

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 431 号	学位申請者	貴島 孝
審査委員	主査	橋口 照人	学位 博士 (医学)
	副査	家入 里志	副査 井本 浩
	副査	上野 真一	副査 垣花 泰之
<p>主査および副査の5名は、平成29年6月30日、学位申請者 貴島 孝 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) このマーカーの臨床的意義は何か。  (回答) F-NLR score が 0-1 と低値である群では治療効果を見込めることから、通常通りの治療を行う。F-NLR score が 2 と高値群では、早期から十分な栄養サポートや慎重な副作用対策のもとに治療することが重要と考えられる。また近年、非小細胞肺癌において免疫チェックポイント阻害薬である PD-L1 の効果予測に NLR が有用との報告がある。今後、食道癌で免疫チェックポイント阻害薬が保険適応になった時、治療効果予測に NLR や F-NLR score も治療効果予測に有用と考えられる。</p> <p>質問2) F-NLR score と Glasgow Prognostic Score (GPS)の結果はどのように解釈するか。  (回答) F-NLR score と GPS の相関係数を調べたところ、0.56 と相関関係を認めていた。Fibrinogen と CRP はお互いインターロイキン 6 をメディエーターとして増加することが報告されている。実際 Fibrinogen と CRP は相関係数 0.53 と相関関係が認められた。このことから F-NLR score と GPS は一部では共通の因子をみていると考えられる。しかし、NLR と Albumin は免疫と栄養のマーカーであり、今回の検討では相関関係は認めなかった。また、症例によっては F-NLR score: 2 かつ GPS: 0 という群があったことから、F-NLR score が有効である症例と GPS が有効である症例があると考えられる。</p> <p>質問3) 炎症、免疫、栄養を表すのであれば、F-NLR score と GPS を組み合わせるのはどうか。  (回答) F-NLR score と GPS をそれぞれ統合させたものを3群に分けて検討したが、結果としては GPS とほぼ同等の結果であった。理由については、GPS と F-NLR score はお互い相関関係を有していること、また GPS 単独でも予後不良群を検出できているためと考えている。</p> <p>質問4) Cut-off 値はどのようにして決めたか。  (回答) Cut-off 値の決め方には正常上限値に設定する、ROC curve を用いる、既存の報告での数値を用いるなど、主に3つの方法がある。臨床に用いる際に重要な点は汎用性であると考えている。GPS が広く活用されている理由の一つに、Cut off 値が CRP: 1.0、Albumin: 3.5 と明確な数値を用いていることである。今回検討した Fibrinogen、NLR は最も多く用いられ、分かり易い数値である Fibrinogen: 400 mg/dl、NLR: 3.0 の Cut off 値を用いた。</p> <p>質問5) 食道癌の現在の治療法は何か。  (回答) 早期食道癌で内視鏡治療適応症例に対しては ESD (内視鏡的粘膜下層剥離術)を行っている。切除可能進行食道癌でリンパ節転移を伴う症例については、術前に化学放射線療法や化学療法を行っている。</p> <p>質問6) 炎症性変化が強い癌腫や他の癌腫での F-NLR score の有用性は報告されているか。  (回答) Fibrinogen、NLR の Review 論文には、消化管癌以外でも多くの癌腫における有用性が報告されて</p>			

いる。特に Fibrinogen については腎細胞癌、肺癌で Hazard ratio が高く、有用性が高いと報告されている。  
質問 7) 術前測定値と比べ、化学放射線療法後または化学療法後、あるいは手術後に F-NLR が改善した症例はあるか。

(回答) 治療後に F-NLR score を再度測定したところ、F-NLR score: 2 の群では Median Survival Time (MST): 約 8 か月、F-NLR score: 0-1 の群では MST: 約 17 か月と差がみられたが、統計学的には有意ではなかった。この理由の一つに、治療後に Fibrinogen を測定していた対象が 40 例と少なかったことが考えられる。Fibrinogen または NLR を単独で検討すると、両マーカーともに治療前より治療後に改善した群、または低値群で予後の改善につながったという報告がある。F-NLR score も同様に有用である可能性が高く今後の検討課題としたい。

質問 8) 生検組織での好中球や炎症性サイトカインの発現を検討したか。

(回答) 今回は検討していない。有用である可能性があり、今後の検討課題としたい。

質問 9) 悪液質の分類でも Albumin や CRP を用いており、GPS: 2 の群は悪液質の状態と考えてよいか。

(回答) ご指摘の通り、GPS 2 の群は悪液質の状態であると考えている。

質問 10) GPS の数値に応じて栄養管理を行っているか。

(回答) GPS に応じてではなく、症例に応じて経口摂取の状況などより適宜栄養管理を行っている。

質問 11) F-NLR score は腫瘍面を反映しているのか。

(回答) 今回の検討では F-NLR score は腫瘍の壁深達度と相関を認めた。食道癌切除症例での検討でも腫瘍の壁深達度、腫瘍径と相関を認めたことから、癌の腫瘍量を反映していると考えている。

質問 12) 実臨床でも F-NLR score と GPS を両方測定しているか。

(回答) 現在治療前に全症例 F-NLR score と GPS を測定している。

質問 13) Fibrinogen が高値となる疾患は何か。

(回答) 心筋梗塞、脳梗塞などの血栓症、感染症やネフローゼ腎症などで上昇すると報告されている。

質問 14) Fibrinogen が上昇する機序として腫瘍が自らの生存戦略として Fibrinogen を上げる因子を出している可能性はないか。

(回答) ご指摘の通り、そのような Fibrinogen を上昇する因子による影響が十分に考えられる。

質問 15) 膠原病によりステロイドを長期使用している患者では、好中球・リンパ球比が上昇している。癌患者においても同様に生体内では免疫抑制状態であると考えられるか。

(回答) ご指摘の通り、免疫抑制状態と考えられる。

質問 16) 肝機能評価を行っているか。

(回答) 今回の検討では行っていない。肝機能不良例では Fibrinogen が生産されにくいことが予想されるので、今後の検討課題としたい。

質問 17) 好中球とリンパ球の絶対数に関しては考慮しなくて良いか。

(回答) 好中球と血小板の比あるいは絶対数で評価した報告があり、絶対数も癌の進展に対し影響を及ぼしていると考えられる。しかし腫瘍環境を考えた際に、構成要素の比がより腫瘍の悪性度、予後に影響を与えると考えられる。

質問 18) GPS と F-NLR score の違いは何か。

(回答) 治療効果に関して、GPS は Progressive Disease (PD) 群の検出、F-NLR score は Non-PD 群の検出に優れている点が異なる。GPS 高値は悪液質の状態と考えられ、悪性度の高い群をよりの確に検出するのに優れている。今回、進行食道癌 (stage III-IV) を対象に予後について単変量、多変量解析を行ったところ、Hazard ratio は GPS: 2.60、F-NLR score: 2.10 と GPS のほうが高く、有用性があると考えられた。しかし食道癌切除症例 (stage I-III) で検討すると、modified GPS (mGPS) より F-NLR score のほうが Hazard ratio は高値 (mGPS: 1.08、F-NLR score: 1.94) であり、切除例については F-NLR score が有用と考えられた。

質問 19) なぜ Fibrinogen を選んだのか。

(回答) 炎症性マーカーである Fibrinogen と癌の悪性度を示す論文が近年多く報告されている。食道癌でも Fibrinogen の有用性の報告がみられ、我々も Fibrinogen に着目した。CRP と NLR との解析は検討していないが、他癌腫で CRP と NLR を含めた解析で有用性が報告されている

質問 2 0) 食道扁平上皮癌以外の癌に対する F-NLR score の有用性については報告があるか。

(回答) 我々は、胃癌の切除例で予後予測としての有用性、また進行胃癌で化学療法や化学放射線療法の治療効果や予後予測の有用性を報告してきた。Fibrinogen、NLR ともに他の癌腫にも有用と考えられる。

質問 2 1) F-NLR Score を今後どのように利用していくか。

(回答) F-NLR Score: 0-1 と低値の症例では治療効果が期待できるため通常通りの治療を行う。F-NLR score: 2 と高値の症例では早期の積極的な栄養サポートの導入や化学療法などの副作用対策などを行う。近年、非小細胞肺癌で、免疫チェックポイント阻害薬であるアベルマブ投与群で NLR が予後予測に有用であったという報告がある。食道癌で使用可能になった時には F-NLR score が治療効果や予後予測に有用と考えられる。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。