

学位授与番号：乙 3 1 6 1 号

氏 名：満山 喜宣

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 10 月 12 日

学位論文名：

Carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 are prognostic predictors of colorectal cancer with unresectable liver metastasis.

学位論文名（翻訳）：

（大腸癌切除不能肝転移における CEA、CA19-9 と予後に関する検討）

学位審査委員長：教授 相羽恵介教授

学位審査委員：教授 池上雅博教授 教授 岡本愛光教授

論 文 要 旨

論文提出者名

満山 喜宣

指導教授名 矢永 勝彦

Carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 are prognostic predictors of colorectal cancer with unresectable liver metastasis

Mitsuyama Y, Shiba H, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Iida T, Hayashi T, Ogawa M, Ishida Y, Misawa T, Kashiwagi H, Yanaga K

(大腸癌切除不能肝転移における CEA、CA19-9 と予後に関する検討)

ONCOLOGY LETTERS 2012 ; 3 : 767~771

【背景】大腸癌切除不能肝転移に対して化学療法は有効であるが、その予後は依然として不良であり、予後因子について検討が必要である。大腸癌の腫瘍マーカーである CEA、CA19-9 は進行度の判定、治療効果のモニタリングなどにおける有用性が示されているが、予後予測に関して統一の見解はなく、特に切除不能肝転移症例においては報告がない。このため、今回大腸癌切除不能肝転移症例において肝転移診断時の血清 CEA、CA19-9 値が予後の指標となり得るか検討した。

【方法】2000年3月から2010年8月に当科で大腸癌切除不能肝転移と診断された症例 55 例中、MCT、RFA 等局所療法の施行がなく、データの欠落がなく、かつ経過が追跡可能であった 40 例(平均年齢 66.1[41-85]歳、男:女=30:10)を対象とし、年齢、性別、肝転移時期、原発部位、原発巣切除の有無、原発巣 stage、肝外病変の有無、化学療法施行の有無、肝転移診断時血清 CEA、CA19-9 値につき生存期間を end-point として単変量、多変量解析を行った。

【結果】単変量解析では、原発巣切除の有無($p=0.0161$)、化学療法施行の有無($p=0.0119$)、血清 CEA 値 ≥ 100 ng/ml($p=0.0148$)、血清 CA19-9 値 ≥ 100 U/ml($p<0.0001$)が有意な予後不良因子であった。多変量解析では、血清 CEA 値 ≥ 100 ng/ml($p=0.0079$)、血清 CA19-9 値 ≥ 100 U/ml($p=0.0002$)が有意な予後不良因子であった。

【結語】大腸癌切除不能肝転移患者においても、肝転移診断時の血清 CEA、CA19-9 値が予後予測因子となりうることを示唆された。

学位審査の結果の要旨

満山喜宣氏提出の学位申請論文は主論文1編、1冊よりなり、主論文の題名は「Carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 are prognostic predictors of colorectal cancer with unresectable liver metastasis. (大腸癌切除不能肝転移における CEA、CA19-9 と予後に関する検討)」と題するもので、インパクトファクター(2015年): 1.482 の英文誌 *Oncology Letters*. 2012 3:767-771 に発表され、矢永勝彦教授のご指導によるものになる。以下に論文要旨と論文審査委員会の審査結果を報告する。

血清 CEA、CA19-9 は消化器癌などの腫瘍マーカーとされているが、その臨床的有用性は限られたものである。すなわち、術前 CEA 高値は予後不良を示唆するものの、がん検診におけるスクリーニングとしては推奨されておらず、本邦では CA19-9 と並び、わずかに治療効果のマーカーとしての意義が認められているにすぎない。

そこで本研究では、大腸癌肝転移症例の予後を予測するのに血清 CEA 値と血清 CA19-9 値が有用か否かを検討した。附属病院で 2010 年 8 月までの過去約 10 年間で、マイクロ波凝固療法、ラジオ波焼灼療法等の局所療法の付加がなく、追跡可能であった大腸癌切除不能肝転移例 40 症例を対象として検討した。種々の患者背景因子、病理組織所見因子、臨床検査値などを分析した。その結果切除不能大腸癌肝転移例の予後と有意、かつ独立した予後因子として 3 つの因子が同定された。すなわち、全身化学療法を施行していないこと、CEA100 以上、CA19-9 100 以上の 3 つの因子だった。

この研究成果について平成 28 年 9 月 20 日 (火)、池上雅博教授、岡本愛光教授並びに指導教授である矢永勝彦教授ご臨席の下、公開論文審査委員会を開催致しました。席上、多くの質問がなされた。

- 肝転移切除の適応基準は何か？
- CEA、CA19-9 とともにカットオフ値 100 の根拠は何か？
- CEA、CA19-9 とともにカットオフ値の重みは同等か？
- ルイス酵素欠損は本邦で約 5%程度認められる。そうした症例では CA19-9 は上昇しないが、その場合のデータ処理は？
- またその場合、代替指標の DUPAN-2、SLX を考慮したか？
- CEA、CA19-9 の数値と肝転移個数、腫瘍量との関連性はあるのか？
- 悪性疾患の指標となり得る LDH、AST などとの関連性は検討したか？
- 肝転移との関連性を検討するのに ALP は考慮したか？

- 術前化学療法で肝転移が消失することはあるか？
- 2003 年を境として標準化学療法の変化があるが、予後への影響はあるか？
- 術前化学療法で耐性を誘導することはないか？

等々多くの質疑・討議がなされましたが、満山氏からは簡潔にして明瞭な回答がなされた。

その後、池上雅博教授、岡本愛光教授の両教授と慎重審議した結果、本論文は CEA、CA19-9 というプラクティスレベルの検査でありながら、大腸癌肝転移症例の予後を予測し得るという臨床的に極めて有用な成績が得られたことから、学位申請論文として十分価値あるものと判断した。