

学位授与番号：乙 3211 号

氏 名：今井 那美

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 2 月 14 日

学位論文名：

**Persistent elevated C-reactive protein after treatment is an independent marker of a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma.**

（治療後の CRP 持続上昇は肝細胞癌の独立した予後不良因子である）

学位論文審査委員長：教授 坪田昭人

学位論文審査委員：教授 本間定 教授 岡本友好

# 論 文 要 旨

| 氏 名   | 今井 那美 | 指導教授名 | 猿田 雅之 |
|---|-------|-------|-------|
| 主論文   |       |       |       |
| Persistent elevated C-reactive protein after treatment is an independent marker of a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma.<br>(治療後の CRP 持続上昇は肝細胞癌の独立した予後不良因子である)  |       |       |       |
| Nami Imai, Akiyoshi Kinoshita, Hiroshi Onoda, Akira Iwaku, Mutsumi Oishi, Ken Tanaka, Nao Fushiya, Kazuhiko Koike, Hirokazu Nishino, Hisao Tajiri<br>Clinical and Translational Oncology. 2013 ; 15 : 575-581.  |       |       |       |
| 要旨  |       |       |       |
| <p>肝細胞癌 (HCC) の世界での癌罹患率は第 7 位である。また癌関連死の原因の第 3 位である。食道癌や胃癌、大腸癌で、腫瘍の遠隔転移や増大、リンパ節転移、血管浸潤、腫瘍の再発など予後不良転帰と血清 CRP 上昇が関連することが示されている。そのため、様々な病期や異なった肝機能の HCC 患者において、治療後の CRP の変化と予後との関連に関して、検討した。</p> <p>2005 年 1 月から 2011 年 10 月までの間に、東京慈恵会医科大学第三病院において、新規に HCC と診断された 208 人を対象とした。最終的に除外患者を除く計 150 人の HCC 患者について検討した。治療前後の血清 CRP 値で 3 つのカテゴリーに分けた。グループ 1 (n=120) : 治療前後で血清 CRP&lt;1.0 mg/dl。グループ 2 (n=5) : 治療前血清 CRP <math>\geq</math>1.0 mg/dl かつ、治療後血清 CRP&lt;1.0 mg/dl。グループ 3 (n=25) : 治療前後で血清 CRP <math>\geq</math>1.0 mg/dl。</p> <p>1 年生存率と 3 年生存率はそれぞれ、グループ 1 で 92.3%、82.9%、グループ 2 で 80.0%、53.3%、グループ 3 で 58.8%、4.2%であった。グループ 3 の全生存期間はグループ 1 (<math>P&lt;0.0001</math>)、グループ 2 (<math>P=0.003</math>) よりも有意に短かった。グループ 1 と 2 では生存期間に有意差はなかった (<math>P=0.627</math>)。</p> <p>多変量解析ではアルブミン値 (HR 1.668、95% CI 1.001-2.778、<math>P=0.049</math>)、CRP グループ (HR 1.976、95% CI 1.439-2.714、<math>P&lt;0.0001</math>)、CLIP score (HR 2.191、95% CI 1.739-2.76、<math>P&lt;0.0001</math>) が生存期間に寄与した因子であった。</p> <p>治療後の CRP 値持続上昇は HCC の予後不良因子であり、逆に治療後の CRP 値正常化が良好な転帰と関連することが示された。</p> <p>CRP のような炎症性予後予測マーカーの測定は簡便であり、追加の画像検査や病理検査などが不要である。また、廉価で繰り返し測定できる。CRP は HCC の予後予測因子として、また治療効果を見ていく上で、臨床的に有用である。</p> |       |       |       |

## 学位論文審査結果の要旨

今井那美氏の学位請求論文は主論文 1 編 1 冊よりなり、その表題は「Persistent elevated C-reactive protein after treatment is an independent marker of a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma (治療後の CRP 持続上昇は肝細胞癌の独立した予後不良因子である)」で、*Clinical and Translational Oncology* 誌 (2013 年) に発表されている。指導教授は内科学講座 消化器・肝臓内科分野の猿田雅之教授である。

平成 30 年 2 月 3 日に主査：坪田昭人 (東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター基盤研究施設 教授)、副査：本間 定 (東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター悪性腫瘍治療研究部 教授) および岡本友好 (東京慈恵会医科大学外科学講座 教授 [附属第三病院外科所属]) の審査委員により公開学位審査を開催した。今井氏による研究概要の発表に続いて口頭審査を実施した。

席上、以下の質疑が為された。

- 治療後の CRP 低下は抗腫瘍効果の結果をみているのか？
  - CRP 上昇の機序がいくつか提唱されているが、特に肝臓癌ほどの機序が優位と考えられるのか？
  - 治療後の CRP 測定時点は？ 長期的な推移と予後を検討した文献や知見は？
  - 治療後の CRP 陰性化は治療前値に影響されるのであって、前後値の改善の差 $\Delta$ に質的差異があるのでは？ 例えば、治療前値が 1 mg/dL 台からの陰性化と 10 mg/dL 台からの陰性化、あるいは著明に改善していても前値が高過ぎて陰性化していない場合、質的な意味合いが違うのではないか？
  - 肝切除による肝容積の減少が CRP 値に影響しなのか？
  - 肝切除と RFA 等の局所治療と比較すると CRP 値への影響に差異があるのでは？
  - 治療後の CRP と AFP の推移に相関はないのか？
  - 各変数の cut-off 値の決め方は？
  - 治療の効果が curative なら治療後の CRP が陰性化していると考えてよいか？
  - 治療後の CRP 値の推移により治療をアレンジしていく考えはあるか？
  - 以前に意義を報告した治療前 CRP 値と今回検討した治療後の推移も加味した分類とでは、どちらが予後に強く関連しているのか？
  - 腫瘍マーカーである AFP より CRP が予後予測に優れていると断言してよいか？
- 等々、細部にわたり 20 以上に及ぶ質疑がなされたが、それぞれに対して今井氏より明確かつ的確な回答がなされた。本論文の特筆すべき点は、「原発性肝細胞癌治療後の予後を予測する効果的指標がない現状において、CRP という簡便で廉価、かつ繰り返し測定できる指標を用い、治療後の CRP 陰性化が良好な予後と関連していることを明らかにしたこと」であり、実臨床に直結する極めて実践的な研究内容であった。

学位審査委員会は慎重審議の結果、本論文を学位申請論文として十分価値があるものと認めた次第である。なお、Thesis の数か所に誤字や訂正を要する表現が散見され、後日修正・再提出がなされたことを確認している。