

学位授与番号：甲 938 号

氏 名：目澤秀俊

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 25 年 4 月 10 日

学位論文名：

手術時血清 25OHD 濃度と大腸直腸がんの患者生存の post-hoc analysis

主論文名：

Serum vitamin D levels and survival of patients with colorectal cancer:Post-hoc analysis of a prospective cohort study.

（手術時血清 25OHD 濃度と大腸直腸がんの患者生存の post-hoc analysis）

学位審査委員長：景山 茂教授

学位審査委員：柳澤裕之教授、田尻久雄教授

論文要旨

論文提出者名	目澤 秀俊	指導教授名	井田 博幸
主論文題名			
Serum vitamin D levels and survival of patients with colorectal cancer: Post-hoc analysis of a prospective cohort study (手術時血清25OHD濃度と大腸直腸がんの患者生存のpost-hoc analysis) BMC Cancer 2010, 10:347			
1. 緒言			
近年、血清 25OHD 濃度が大腸がん患者の生存と関連があるという報告がなされた。しかし、それらは診断前の 25OHD 濃度、もしくは予測 25OHD 濃度に基づいていた。今回、我々は手術時の 25OHD 濃度を計測し、大腸がん診断後の検体を用いて、大腸がん患者の全生存との関連を検討する。			
2. 方法			
2003 年 5 月から 2008 年 1 月に大腸がん患者の周術期検体と臨床情報を収集し、「大腸がん患者血清予後マーカーの探索のための前向きコホート研究」の Post-hoc 研究と計画した。血清 25OHD 濃度は radioimmunoassay で測定し、全生存と血清 25OHD 濃度の関係を Cox proportional hazard model で検討した。血清採取月、手術時年齢、性別、癌ステージ、残存腫瘍、手術時期、腫瘍部位、術後化学療法の有無、転移リンパ節数にて調整を行った。非調整、調整ハザード比を 95%信頼区間とともに決定した。			
3. 結果			
血清 25OHD 濃度を 257 人の参加者で測定した。86%の参加者が 20ng/ml 未満と欠乏状態、3%の患者で 30ng/ml 以上と十分量の血清 25OHD 濃度が測定された。25OHD の年間変動が観察され、春に低値を認め、晩夏に高値を認めた。多変量解析後、全生存は 25OHD 濃度が高い方が良好であった (HR 0.91: 95%CI, 0.84 to 0.99, P=0.027)			
4. 結論			
本研究は手術時の 25OHD 濃度と大腸がん患者の生存に正の相関がある可能性を示唆した。			

論文審査結果の要旨

目澤秀俊氏の学位申請論文は「Serum vitamin D levels and survival of patients with colorectal cancer: Post-hoc analysis of a prospective cohort study. (手術時血清 25OHD 濃度と大腸がんの患者生存の post-hoc analysis)」と題するもので IF 3 の、BMC Cancer 誌、2010 年、10 巻に掲載された論文で、井田博之教授及び浦島充佳准教授の指導によるものである。

血清 25OHD 濃度が大腸がん患者の生存と関連があることが報告されているが、これらの報告では大腸癌診断前の血清 25OHD 濃度が測定されている。そこで、今回、手術時の 25OHD 濃度を測定し、これと大腸がん患者の全生存との関連を検討した。

「大腸がん患者血清予後マーカーの探索のための前向きコホート研究」の post-hoc analysis として 257 人について解析した。全生存と血清 25OHD 濃度の関係を血清採取月、手術時年齢、性別、癌のステージ、残存腫瘍、手術時期、腫瘍部位、術後化学療法の有無、転移リンパ節数により調整した Cox proportional hazard model で解析した。

本研究成績は手術時の 25OHD 濃度と大腸がん患者の生存に正の相関がある可能性を示唆した。

学位審査委員会は平成 25 年 4 月 2 日、田尻久雄・柳澤裕之両審査委員、及び井田博幸教授出席のもとに公開で行われた。席上以下の質問があった。

1. コレステロール摂取量、脂質異常症との関連はないか。
2. カルシウムとビタミン D 併用により発がんの減少が認められるというが、逆にビタミン D 欠乏で発がんは増えるか。
3. 経過中、年と共に血清中ビタミン D 濃度は低下しているが、測定系に変更はないか。
4. 本研究のサンプルサイズは 257 例であるが、健常者の比較対照が必要ではないか。
5. アスピリンにより腺腫の癌化は予防されるが、ビタミン D を長期に服用した場合の腺腫の癌化の予防は示されているか。
6. 観察研究は交絡との戦いであるが、大腸癌診断の季節と進行度との間に関連はないか。
7. 血清ビタミン D 濃度と生存との間に相関が認められているが、因果の逆転はないか。
8. 血清ビタミン D 濃度のピークは 9 月で、最も日照時間の長い 6 月とはずれているが、この理由は何か。

これらの質問に目澤氏は的確に回答した。

田尻久雄・柳澤裕之両審査委員と慎重審議の結果、本論文は学位申請論文として十分価値あるものと認めた次第である。