

学位授与番号：乙 3206 号

氏 名：岩久 章

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 1 月 10 日

学位論文名：

**The Glasgow Prognostic Score accurately predicts survival in patients with biliary tract cancer not indicated for surgical resection.**

（非切除胆道癌患者の予後予測における Glasgow Prognostic Score の有用性）

学位論文審査委員長：教授 矢永勝彦

学位論文審査委員：教授 坪田昭人 教授 炭山和毅

# 論 文 要 旨

論文提出者名	岩久 章	指導教授名	猿田 雅之
--------	------	-------	-------

論文名 : The Glasgow Prognostic Score accurately predicts survival in patients with biliary tract cancer not indicated for surgical resection

(非切除胆道癌患者の予後予測における Glasgow Prognostic Score の有用性)

著者名 : Akira Iwaku, Akiyoshi Kinoshita, Hiroshi Onoda, Nao Fushiya, Hirokazu Nishino, Masato Matsushima, Hisao Tajiri

誌名 : Medical Oncology. 2014; 31: 787-794

胆道癌は全世界的に増加傾向にある悪性腫瘍であり、日本においては癌関連死の中で 6 番目に多いとされている。また、胆道癌は進行した状態で発見される事が多いため死亡率が高く、切除不能例や遠隔転移を有した例では生存期間中央値は 1 年以下である。それゆえ、患者にとって最適な治療を選択するためには、予後を予測するための信頼できるマーカーが必要と考えられる。

種々の臓器の癌患者において、全身性の炎症反応の高値は予後不良と関連があると報告されており、血清 C 反応性蛋白 (CRP) と血清アルブミン値を基にした Glasgow Prognostic Score (GPS) や GPS を改変した modified GPS (mGPS)、好中球数をリンパ球数で除した neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) は、様々な癌患者の予後予測に有用との報告がある。本研究では化学療法や支持療法のみを受けた非切除例の胆道癌患者における、GPS や mGPS、NLR などの炎症に基づいたスコアリングシステムの予後予測能を調査した。

2005 年 1 月から 2013 年 6 月までの間に東京慈恵会医科大学付属第三病院において新規に胆道癌と診断され、化学療法や支持療法など外科的切除以外の治療を受けた 64 名を対象とし、最終的に除外患者を除く 52 名の患者について検討した。

GPS、mGPS、NLR ごとの生存期間を比較したところ、全てのスコアリングシステムにおいて有意差を認めた (全て  $P < 0.001$ )。次に GPS、mGPS、NLR の予後予測能を比較するために ROC 曲線を作成し AUC を算出したところ、mGPS (0.83) や NLR (0.648) と比較して GPS (0.905) が最も AUC が高く、最も優れた予後予測能を有している事が示された。

多変量解析では性別 (HR 0.299,  $P = 0.002$ )、GPS (HR 2.686,  $P < 0.0001$ ) が生存期間に寄与する因子であった。

以上より、非切除胆道癌患者において GPS が予後を規定する独立したマーカーであり、予後予測能において mGPS や NLR より優れていることが示された。

しかしながら、本研究は後ろ向き且つ対象患者が 52 名と小規模であり、今回の結果をより確かなものとして実証するために、大規模な前向き研究が望ましいと考えられる。

## 学位論文審査結果の要旨

岩久 章氏の学位請求論文は主論文 1 編 1 冊よりなり、主論文は“The Glasgow Prognostic Score accurately predicts survival in patients with biliary tract cancer not indicated for surgery (非切除胆道癌患者の予後予測における Glasgow Prognostic Score の有用性) と題するもので、2014 年の Medical Oncology 誌 (Impact Factor 2.634) に掲載されています。ご本人の略歴、ならびに論文要旨はお手元の資料をご覧ください。指導教授は消化器肝臓内科の猿田雅之教授です。

岩久氏は進行胆道癌の予後は不良で、特に切除不能例や遠隔転移を有した症例の生存期間中央値は 1 年以下であることから、そのような患者の正確な予後予測が重要と考え、全身性の炎症反応の簡便な指標である血清 CRP と血清アルブミン値を基にした Glasgow Prognostic Score (GPS) や GPS を改変した modified GPS (mGPS)、好中球数をリンパ球数で除した neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) に着目し、これら炎症に基づいたスコアリングシステムの予後予測能を調査し、非切除胆道癌患者において GPS が予後を規定する独立したマーカーであり、多変量解析によりその予後予測能が mGPS や NLR より優れていることを示しました。

以上の趣旨の研究結果の主論文に対し、猿田教授ご臨席のもと、平成 29 年 12 月 13 日に坪田昭人教授、炭山和毅教授と共に公開審査会を開催いたしました。審査では岩久氏のプレゼンテーションの後、各審査委員より、以下のような質問がなされました。

1. 統計手法、具体的には多変量解析の手法、Log-rank と Cox 単変量との相違、多群間の Log-rank test の解析方法、Cox 多変量での GPS の Hazard Ratio、連続変数は中央値を cutoff 値にしているのか? など
2. 症例の選択方法、あるいはバイアスの有無、化学療法以外に放射線治療を加えた症例の有無
3. Glasgow Prognostic Score と modified Glasgow Prognostic Score の違い
4. 悪液質の予後への影響
5. Neutrocyte-to-Lymphocyte Ratio の cut-off 値の設定
6. 抗がん剤のレジメンの歴史的変遷の影響の有無
7. 栄養介入など、本研究の今後の展開

岩久氏は以上のいずれの質問に対しても、自身の研究成果、あるいは既報から得られた知見などをもとに、適切に回答いたしました。

なお、Thesis の文言に関して若干の修正が必要と判断されましたが、岩久氏は適正に修正を行い、審査委員全員が修正を承認しました。本委員会として学位請求論文として十分な価値があるものと認定いたしました。