

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Prognostic significance of preoperative low serum creatine kinase levels in gastric cancer
別タイトル	胃癌における術前血清クレアチンキナーゼ低値の予後的意義
作成者（著者）	山崎, 信人
公開者	東邦大学
発行日	2024.03.13
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：松田尚久 / タイトル：Prognostic significance of preoperative low serum creatine kinase levels in gastric cancer / 著者：Nobuto Yamazaki, Yoko Oshima, Fumiaki Shiratori, Tatsuki Nanami, Takashi Suzuki, Satoshi Yajima, Kimihiko Funahashi, Hideaki Shimada / 掲載誌：Surgery Today / 巻号・発行年等：52(11): 1551-1559, 2022
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1101号
学位記番号	甲第762号
学位授与年月日	2024.03.13
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD31431673

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

山崎信人より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第762号

学位申請者 : やま ざき のぶ と
 山 崎 信 人

学位論文 : Prognostic significance of preoperative low serum creatine kinase levels in gastric cancer

(胃癌における術前血清クレアチンキナーゼ低値の予後的意義)

著者 : Nobuto Yamazaki, Yoko Oshima, Fumiaki Shiratori, Tatsuki Nanami, Takashi Suzuki, Satoshi Yajima, Kimihiko Funahashi, Hideaki Shimada

公表誌 : Surgery Today 52(11): 1551-1559, 2022
DOI: 10.1007/s00595-022-02505-8

論文内容の要旨 :

背景・目的: これまでCK (Creatine Kinase) 値と癌の長期予後に関する報告は肺癌、食道癌症例のみであり、胃癌に関する報告はない。血清CK低値の症例は食道癌や肺癌、乳癌の進行度と相関するとの報告や、胃癌術後の合併症と相関するとの報告は存在するが、胃癌の予後や再発との関連性を解析した報告はない。また、血清CK値は筋肉量に比例するため性別により正常値が異なるが、癌の予後と血清CK値の関係について性別ごとに分けて解析した報告は少ない。そこで、我々は胃癌手術症例において、術前血清CK値の臨床病理学的、予後学的意義を解析することを目的とした。

対象・方法: 対象は2001年1月から2020年12月までに東邦大学医療センター大森病院で治癒切除を行った合計942例の胃癌症例で、男性643例、女性299例であった。術前化学療法施行、腺癌以外の組織型、遠隔転移、同時性重複癌、内視鏡的切除、腫瘍遺残は除外した。予後を従属変数としたROC解析によって血清CK値のcut off値を男女別に設定した(男性69U/L、女性57U/L)。男女別にCK低値群と高値群に分類し、臨床病理学的因子を比較し、予後との関連性を後方視的に解析した。臨床病理学的諸因子は性別、年齢、腫瘍遺残、浸潤度、リンパ節転移、遠隔転移、洗浄細胞診、腹膜播種、組織型、ステージとして以下のように分類した。年齢は65歳以上と65歳未満とに分類した。腫瘍深達度はT1-2 (M, SM) 群とT3-4 (MP, SS, SE, SI) 群に分類した。リンパ節転移、遠隔転移、洗浄細胞診、腹膜播種は陰性、陽性に分類した。組織型はPoorly type、Differentiated

type に分類した。

結果：胃癌進行度 ($P < 0.001$) は血清 CK 値と有意に相関し、生存に関する単変量解析で血清 CK 低値は血清 CK 高値よりも有意に予後不良であった ($P < 0.001$)。サブグループごとでは、男女ともに全生存に関する単変量解析 (男性: $P < 0.001$ 、女性: $P = 0.06$) から血清 CK 低値の方が血清 CK 高値よりも有意に予後不良であったが、全生存に関する多変量解析から、男性では血清 CK 低値 ($P = 0.009$) と有意に予後と関与したが、女性では血清 CK 低値 ($P = 0.33$) と関与はなかった。再発に関する単変量解析から、男性では血清 CK 低値 ($P < 0.001$) は優位に予後不良であったが、女性では予後に有意差を認めなかった ($P = 0.07$)。再発に関する多変量解析から、男性では血清 CK 低値 ($P = 0.03$) は再発と有意に関与したが、女性では血清 CK 低値 ($P = 0.42$) は再発と関与しなかった。

考察：この研究から血清 CK 低値が腫瘍の進行と相関していることが明らかになった。これまでに血清 CK 低値は肺癌と乳癌および食道癌の進行度と関連していることも報告されている。腫瘍の増殖に必要なエネルギーを得る過程で CK が消費されたため、腫瘍が進行するにつれて CK が減少することを報告されている。全生存に関する多変量解析から、血清 CK 低値は男性の独立した予後不良因子であったが、女性では独立した予後不良因子ではなかった。こうした性別による差は、食道癌での報告と類似した傾向があり、女性ホルモンのエストロゲンが原因と推測された。女性では筋肉量が少ないことに加え、エストロゲンが CK の流出を制限し、腫瘍の進行によって引き起こされる血清 CK レベルの低下が覆い隠されたと仮定した。この仮説は、女性の CK 低値群は CK 高値群よりも有意差まではなかったが、予後不良の傾向があることから推測された。全生存に関する単変量解析からは、男女間に有意差は認めなかった。同様に、無再発生存に関する多変量解析においても、血清 CK 低値が男性において独立した予後不良因子であったが、女性では独立した予後不良因子ではなかった。本研究の制限としては血清 CK に影響を与える疾患を除外しなかったこと、術後合併症について考察しなかったことが挙げられた。

結論：術前の血清 CK 低値は胃癌の進行度と相関し、男性において独立した予後不良因子であったが、女性においては独立した予後不良因子ではなかった。血清 CK 値を術前に評価することで男性胃癌患者の予後を予想することができると考えられた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 762 号	氏 名	山 崎 信 人
学位審査担当者	主 査	松 田 尚 久
	副 査	三 上 哲 夫
	副 査	伊 豫 田 明
	副 査	狩 野 修
	副 査	大 塚 由 一 郎

学位論文の審査結果の要旨 :

血清 CK (Creatine Kinase) 低値は、食道癌や肺癌、乳癌の進行度と相関するとの報告や、胃癌術後の合併症と相関するとの報告は過去にあるものの、胃癌の予後や再発との関連性についての報告はない。また、血清 CK 値は筋肉量に比例するため性別により正常値が異なるが、癌の予後と血清 CK 値の関係について性別毎に解析した報告は少ない。申請者は、東邦大学医療センター大森病院で外科的治療切除を行った計 942 例の胃癌症例 (男性 643 例、女性 299 例) を対象に、術前血清 CK 値の臨床病理学および予後的意義を明らかにすることを目的に本研究を行った。まず、ROC 解析により血清 CK 値の cut off 値を男女別に設定し、各々 CK 低値群と高値群に分類した上で、臨床病理学的因子を比較し予後との関連性を後方視的に解析した。その結果、胃癌進行度は血清 CK 値と有意に相関し、生存に関する単変量解析で血清 CK 低値は血清 CK 高値よりも有意に予後不良であったが、全生存に関する多変量解析では、男性では血清 CK 低値は有意に予後に関与したが、女性では血清 CK 低値と予後の関与は認めなかった。さらに再発に関する多変量解析にて、男性では血清 CK 低値は再発に関与したものの、女性では血清 CK 低値と再発との関与は認めなかった。以上より、術前の血清 CK 低値は胃癌の進行度と相関し、男性において独立した予後不良因子であるが、女性においては独立した予後不良因子ではなかったと報告し、術前の血清 CK 値を評価することで、男性胃癌患者の予後を予想することができると結論づけた。

学位審査会は 2024 年 1 月 22 日に 1 名の書面審査と 4 名の審査委員出席のもと行われた。申請者による明快なプレゼンテーションの後、審査委員より、女性患者における CK とエストロゲンとの関係について、また、Stage IV の患者を除外した理由および同患者群を加味した場合の解析結果、バイオマーカーとしての血清 CK 値の位置づけについて、さらには、ROC 解析の手順、術前・術後での血清 CK 値の相違などについて活発な質問があり、申請者は、個々の質問に対して自身のデータに基づき文献的考察を交えて的確に回答した。以上より、本研究は胃癌に対する外科手術症例とくに男性患者における予後予測因子としての血清 CK 値の意義に関する重要な知見をもたらすものであり、審査委員全員一致のもと、学位に値する論文であると結論した。