

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Diagnostic and prognostic impact of serum p53 antibody titration in colorectal cancer
別タイトル	大腸癌における血清p53 抗体価の診断、予後的意義
作成者（著者）	鈴木, 孝之
公開者	東邦大学
発行日	2020.05.21
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. 17.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：齊田芳久 / タイトル：Diagnostic and prognostic impact of serum p53 antibody titration in colorectal cancer / 著者：Takayuki Suzuki, Kimihiko Funahashi, Mitsunori Ushigome, Junichi Koike, Tetsuo Nemoto, Hideaki Shimada / 掲載誌：Toho Journal of Medicine / 巻号・発行年等：3(4):107-115, 2017
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2926号
学位記番号	乙第2768号
学位授与年月日	2020.05.21
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD36370268

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

鈴木孝之より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2768 号

学位申請者 : すずき たかゆき
鈴 木 孝 之

学位論文 : Diagnostic and prognostic impact of serum p53 antibody titration in colorectal cancer

(大腸癌における血清 p53 抗体価の診断、予後的意義)

著 者 : Takayuki Suzuki, Kimihiko Funahashi, Mitsunori Ushigome, Junichi Koike, Tetsuo Nemoto, Hideaki Shimada

公表誌 : Toho Journal of Medicine 3(4): 107-115, 2017

論文内容の要旨 :

[背景と目的]

癌患者における血清 p53 抗体価の分布は広範囲におよぶが、抗体価の術前および術後の診断あるいは予後における意義は詳細には評価されていない。本研究では大腸癌患者における血清 p53 抗体価の診断および予後への影響を検討した。

[対象と方法]

東邦大学医療センター大森病院において、2010 年 1 月から 2014 年 12 月の間に手術を受けた 527 人の原発性大腸癌患者 (34~92 歳 (中央値 69 歳)、男性 319 人 (61%)、女性 208 人 (39%)) を対象とした。術前化学療法または化学線療法を受けた患者は除外し、stage 0-III の患者は D2 以上のリンパ節郭清を伴う根治手術が行われた。Stage 別症例数は 0:14 人、I:118 人、II:161 人、III:154 人、IV:80 人であった。

527 人の術前及び術後の血清 p53 抗体価の予後および臨床、病理学所見との関連を評価した。血清 p53 抗体陽性患者の抗体価は 1.31~1020 U/ml であり、抗体価により、以下のように 4 つのグループに分けた。

1. 3-10 U/ml (very low)、10.1-50 U/ml (low)、50.1-200 U/ml (medium high)、>200 U/ml (extremely high)

[結果]

術前血清 p53 抗体陽性率は 29.4%、術後陽性率は 23.9%であった。CEA の術前陽性率は 23.9%、CA19-9 は 13.5%であった。Stage 別の術前血清 p53 陽性率は 0, I:22.0%、II:30.4%、III:35.7%、IV:27.5%であった。血清 p53、CEA、CA19-9 の 3 種組み合わせに

よる陽性率は、CEA、CA19-9の2種組み合わせの陽性率よりも有意に高値であった ($p=0.04$)。

血清 p53 抗体価は、術前陽性患者のうち 86%で術後減少し 14%で増加していた。術後陽性率は 0、I : 16.7%、II : 23.6%、III : 29.2%、IV : 26.3%であった。

術後追跡期間の中央値は 30 か月で、86.7%の患者が生存していた。多変量解析では、腫瘍の深達度および遠隔転移の有無が生存と有意に関連していたが、血清 p53 抗体陽性は有意な予後因子であるとは認められなかった。

術前血清 p53 抗体陽性患者では抗体陰性患者と比較して生存率が低下する傾向があったが有意ではなかった。

血清 p53 抗体価のグループ別では、 $>200\text{U/ml}$ 群は、他のグループの患者よりも比較的良好な生存率を示した。 $50.1\text{--}200\text{U/ml}$ 群がもっとも生存率が低く、 $50.1\text{--}200\text{U/ml}$ 群 16 人中 6 人に再発を認め、 $>200\text{U/ml}$ 群では 13 人の患者のうち 2 人にのみ再発を認めた。 ($P=0.07$)

[考察]

早期大腸癌における血清 p53 抗体の診断における有用性は以前から報告があるが、本研究でも stage 0-I で陽性率は 22%であり、その有用性が示唆された。

また、血清 p53 抗体と CEA、CA19-9 の 3 種を併用することは大腸癌の診断に有用であると考えられた。

大腸癌の終末期の段階で、再発進行とともに CEA、CA19-9 が著増するが、血清 p53 抗体価は逆に低下するという報告が散見される。本研究でも抗体価が 200U/ml を超える群での生存率が $50.1\text{--}200\text{U/ml}$ 群に比して生存率が高かったこともあり、血清 p53 抗体価の高低や変化が、大腸癌患者の予後を予測するうえで、CEA や CA19-9 と異なる重要性が示唆された。

血清 p53 抗体価のモニタリングは再発や予後を予測するために有用である可能性があり、より長期的なフォローアップが必要と考えられる。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2768 号	氏名	鈴木孝之
学位審査担当者	主査	斉田芳久
	副査	三上哲夫
	副査	岡住慎一
	副査	松岡克善
	副査	武城英明
<p>学位論文の審査結果の要旨：</p> <p>本研究は、新規の血清腫瘍マーカーとしての血清 p53 抗体測定の大腸癌における臨床での有用性を 537 例の外科切除治療において検討したものである。そして、stage0-I の早期大腸癌でも血清 p53 抗体陽性率は 22% でありその有用性が示唆された。その抗体価が 200U/ml を超える群での生存率が 50.1-200U/ml 群に比して生存率が高かったこともあり、血清 p53 抗体価の高低や変化が、大腸癌患者の予後を予測するうえで、CEA や CA19-9 と異なる重要性も示唆された。また p53 抗体と、CEA、CA19-9 の組み合わせ評価ががん検出率の精度向上ならびに再発検出にも有用であることも明らかにしたものである。</p> <p>本知見は、大腸癌日常臨床において、再発診断指標への応用において特に高い有用性も認められ予後評価への有用性も示唆され、臨床的に有意義であると結論付けられている。</p> <p>2020 年 3 月 23 日に開催された学位審査会において、申請者が研究要旨をプレゼンテーションした後に、審査委員と申請者にて内容について活発な質疑応答がなされた。質問としては、StageIV における陽性率はなぜ下がるのか、術後の抗体値はどのような曲線で下がるのか、またその臨床的な意義はなにか、CEA/CA19-9 との比較ではどのような差があるのか、免疫染色との違いは何か、生存率曲線における medium high 群よりも extremely high の方が予後良好となった結果を、結論では paradoxical impact としているが、これをどのように解釈し、今後予後評価の指標としての可能性を考える上でどのような検討プランを有しているか、などが主査および副査から申請者に投げかけられた。それらすべての質問事項に対して申請者は適切に返答した。以上により、本研究は、新規性、研究的価値（多数例検討、結論の有意性）、臨床有用性において優れており、学位研究として相応しいと審査委員全員一致で評価した。p53 抗体の大腸癌臨床での有用性を示した本論文の臨床的意義は高い。</p> <p>新規の血清腫瘍マーカーとしての血清 p53 抗体測定が大腸癌の術前のがん検出および術後の再発検出と関連し、臨床的に非常に有用であることを明らかにしたものである。消化器病、消化器外科分野に新しい知見をもたらすものと評価され、学位取得に値する研究内容であると判断された。</p>		