

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Does preoperative low HbA1c predict esophageal cancer outcomes?
別タイトル	術前低HbA1c は食道癌予後を予測するか?
作成者(著者)	高地, 良介
公開者	東邦大学
発行日	2020.03.26
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: 伊豫田明 / タイトル: Does preoperative low HbA1c predict esophageal cancer outcomes? / 著者: Ryosuke Kochi, Takashi Suzuki, Satoshi Yajima, Yoko Oshima, Masaaki Ito, Kimihiko Funahashi, Hideaki Shimada / 掲載誌: Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery / 巻号・発行年等: 26:184-189, 2020
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2918号
学位記番号	乙第2763号
学位授与年月日	2020.03.26
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD50890304">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD50890304</a>

# 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

高地良介より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2763 号

学位申請者 : 高 地 良 介

学位論文 : Does preoperative low HbA1c predict esophageal cancer outcomes?

(術前低 HbA1c は食道癌予後を予測するか?)

著 者 : Ryosuke Kochi, Takashi Suzuki, Satoshi Yajima, Yoko Oshima, Masaaki Ito, Kimihiko Funahashi, Hideaki Shimada

公 表 誌 : Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery  
DOI: 10.5761/atcs. oa.19-00238

論文内容の要旨 :

【背景と目的】糖尿病が様々な癌種における発癌リスクや術後早期合併症のリスクとなる報告がある。食道癌においては、糖尿病が術後合併症の危険因子であるとの報告はあるが、HbA1c 値と予後との関連性を解析した報告はない。そこで本研究では食道癌患者における HbA1c 値の予後因子としての意義を検討した。

【対象と方法】2009 年 10 月から 2017 年 2 月までに、東邦大学医療センター大森病院で手術を施行した食道悪性腫瘍患者 155 例のうち、非治癒的切除症例 (n = 14) および非上皮性腫瘍 (n = 4、GIST、血管肉腫、および神経内分泌腫瘍) は除外した合計 137 例 (男性 107 例、女性 30 例) を後方視的に解析した。術後、すべての患者は 2017 年 6 月末または死亡まで、定期的な採血検査と画像検査で追跡した。年齢・性別・腫瘍特性などの患者の臨床病理学的因子について、高 HbA1c 群と低 HbA1c 群で比較した。治療前の HbA1c、血球数、CRP、アルブミン、BMI を含む因子について評価した。単変量および多変量解析により予後への影響を解析した。統計分析は EZR 統計ソフトウェアで解析し、2 群間の比較は Fisher の正確検定を、生存曲線は Kaplan-Meier 曲線を、2 群間の生存解析は Log-rank 検定によって分析した。また、単変量解析で特定された有意な予測因子は Cox 比例 hazards モデルを使用した多変量解析で評価し、両側 p 値 < 0.05 を統計的有意と評価した。

【結果】137 例中 40 例 (29%) が 3 年以上生存し、生存者の平均追跡期間は 44.5 か月であった。HbA1c 値で 4 等分し (図 1、Q1、Q2、Q3、および Q4)、全生存と無再発生存を単変量解析で比較した (図 2)。4 群の中で、Q1 は最も予後不良であった (図

2A および B)。次に、4 群を Q1 対 Q2、Q3、Q4 の 2 群に分けた。Q1 のカットオフ値 (HbA1c = 5.5%) を使用して、高 HbA1c 群 (n = 107) および低 HbA1c 群 (n = 30) の臨床病理学的変数を比較した。低 HbA1c 群は、全生存 (p = 0.04) および無再発生存 (p = 0.02) の両方で、高 HbA1c 群よりも有意に予後不良であった (図 3A および B)。高 HbA1c 群と低 HbA1c 群で臨床病理学的因子を比較すると (表 1)、低 HbA1c 群は、高 HbA1c 群よりも年齢が若い傾向があった (p = 0.06)。高 HbA1c 群では、全例で Hb 値は正常範囲だったが、低 HbA1c 群の 59% は低 Hb 値であった (p < 0.01)。他の臨床病理学的因子は、HbA1c 値と関連していなかった。単変量解析では、T3T4 腫瘍 (p < 0.01)、リンパ節転移 (p < 0.01)、遠隔転移 (p < 0.01)、および高い CRP (p = 0.03) は、全生存低下の有意な予後因子であった (表 2)。多変量解析では、リンパ節転移のみが独立した予後因子であった (p < 0.001)。低 HbA1c (p = 0.17) を含む他の因子は、独立した予後因子ではなかった (表 2)。再発は 137 例中合計 51 例 (37%) に認められ、低 HbA1c 群では 30 例中 16 例 (53%) であり、高 HbA1c 群では 107 例中 35 例 (33%) よりも再発率が高い傾向を認めた (P = 0.054)。再発形式は、2 群間に有意差はなかった。

**【考察】** 食道癌患者において治療前 HbA1c レベルを臨床病理学的因子および予後について評価すると、単変量解析では低 HbA1c 値は腫瘍深度と予後に有意に関連したが、多変量解析では独立した予後因子ではなかった。低 HbA1c 値と腫瘍進行度との交絡がこの矛盾の原因であると思われた。腫瘍の進展に伴う通過障害により、慢性的に食事が減少することが、慢性的な血糖値低下の原因である可能性があり、食道癌患者の初診時 HbA1c 値は慢性低血糖および腫瘍の進行度を予測するために簡便かつ有用なバイオマーカーである可能性がある。興味深いことに、若年者群では、高齢者群に比較して、有意差ではないが低い HbA1c 値を示す頻度が高く (p = 0.06)、若年者群は慢性低血糖に対してある程度の耐性があるのかもしれない。またこの違いは、高齢患者は耐糖能異常を有する確率が高いことが関連している可能性もある。本研究では、耐糖能自体の影響を評価していないが、低 HbA1c 値は腫瘍の進行と有意に関連し、耐糖能障害自体がこの関連性に影響を与えている可能性がある。また、鉄剤投与による HbA1c 値の偽性低値や加齢や鉄欠乏性貧血による偽性高値などが、本研究に影響を与える可能性もある。

**【結語】** 本研究にて、治療前低 HbA1c 値は食道癌患者の腫瘍の進行度や術後の予後に関連している可能性があり、経口摂取不良に由来する慢性低血糖などの栄養障害や腫瘍進行度を予測する簡便なマーカーとなる可能性が示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2763 号	氏 名	高 地 良 介
学位審査担当者	主 査	伊 豫 田 明
	副 査	高 橋 寛
	副 査	周 郷 延 雄
	副 査	弘 世 貴 久
	副 査	西 脇 祐 司
<p>学位論文の審査結果の要旨：</p> <p>糖尿病が様々な癌における発癌リスクや術後早期合併症のリスクとなる報告がある。食道癌においては、糖尿病が術後合併症の危険因子であるとの報告はあるが、HbA1c 値と予後との関連性を解析した報告はない。本研究は食道癌患者における HbA1c 値の予後因子としての意義を検討したものである。</p> <p>2009 年 10 月から 2017 年 2 月までに、東邦大学医療センター大森病院で手術を施行した食道悪性腫瘍患者 137 例（男性 107 例、女性 30 例）について、年齢・性別・腫瘍特性などの患者の臨床病理学的因子について、高 HbA1c 群と低 HbA1c 群で比較し、単変量および多変量解析により予後への影響を解析した。まず、HbA1c 値で 4 群に分け（Fig1、Q1、Q2、Q3、および Q4）、全生存と無再発生存を単変量解析で比較し、Q1 は最も予後不良であった（Fig2A および B）。4 群を Q1 対 Q2、Q3、Q4 の 2 群に分け、高 HbA1c 群（n = 107）および低 HbA1c 群（n = 30）の臨床病理学的因子および予後を比較したところ、低 HbA1c 群では低ヘモグロビン値が有意に多く（table1）、低 HbA1c 群は、全生存（p = 0.04）および無再発生存（p = 0.02）の両方で、高 HbA1c 群よりも有意に予後不良であった（Fig3A および B）。単変量解析では、T3T4 腫瘍（p &lt; 0.01）、リンパ節転移（p &lt; 0.01）、遠隔転移（p &lt; 0.01）、および高 CRP（p = 0.03）が有意な予後因子であり、多変量解析では、リンパ節転移のみが独立した予後因子であった（table2, p &lt; 0.01）。再発は 137 例中合計 51 例（37%）に認められ、低 HbA1c 群では 30 例中 16 例（53%）、高 HbA1c 群では 107 例中 35 例（33%）で、再発形式は 2 群間に有意差はなかった。本研究から、治療前低 HbA1c 値は食道癌患者の腫瘍の進行度や予後に関連している可能性があり、経口摂取不良に由来する慢性低血糖などの栄養障害や腫瘍進行度を予測する簡便なマーカーとなる可能性を示した。</p> <p>学位審査会は 2020 年 1 月 27 日、20:00-21:00 に医学部 3 号館 2 階ミーティングルームにて、5 名の審査委員全員出席の下で開催された。研究要旨発表の後、質疑応答がなされた。主に、研究同意書の取得、HbA1c の測定時期、HbA1c での群分類方法、BMI・Albumin・ヘモグロビン値と HbA1c の関連、先行研究の有無、多変量解析に関してなど多数の質問が主査、副査からなされ、それらすべての質問に対して申請者は適切に返答した。以上より、本論文は食道癌において治療前 HbA1c 値が予後因子である可能性を明らかにした初めての研究であり臨床的に有用なことから、審査委員全員一致で学位授与に相当すると判断し、学位審査会を終了した。</p>		