

# 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 隆より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2708 号

学位申請者 : 鈴木 隆

学位審査論文 : Hyperfibrinogenemia is associated with inflammatory mediators and poor prognosis in patients with gastric cancer

(胃癌患者の高フィブリノゲン血症における種々の炎症性物質と予後との関連)

著者 : Takashi Suzuki, Hideaki Shimada, Tatsuki Nanami, Yoko Oshima, Satoshi Yajima, Masaaki Ito, Naohiro Washizawa, Hironori Kaneko

公表誌 : Surgery Today (DOI 10.1007/s00595-016-1339-z)

論文内容の要旨 :

背景と目的:

高フィブリノゲン血症は、様々な癌の長期予後の危険因子になると報告されている。しかし胃癌における臨床的意義はあまり解析されていない。今回の研究は、胃癌症例の高フィブリノゲン血症における、臨床病理学的意義および長期予後に関する意義を検討した。

対象と方法:

当院で行った胃癌手術症例において、術前血漿フィブリノゲン値を測定された 315 例を対象とした。高フィブリノゲン血症の臨床病理学的意義、およびいくつかの炎症性マーカー（白血球数、CRP、血小板数、PT、およびAPTT）との相関関係を解析した。また、血漿フィブリノゲン値について術前と術後の値を比較した。血漿フィブリノゲン値 300mg/dl、350mg/dl、400mg/dl の cut-off 値を設定し、高フィブリノゲン血症の適正範囲を決定した。各 cut-off 値での Kaplan-Meier 法による生存曲線を作成し、Log-rank test で有意な差がある cut-off 値を設定した。血漿フィブリノゲン値の高低に関して各臨床病理学的因子および炎症性マーカーとの Fisher の正確確率検定および Mann-Whitney の U 検定を行い、有意差 ( $P < 0.05$ ) を算出した。さらにロジ

スティック回帰分析によるオッズ比および95%信頼区間を算出し、高フィブリノゲン血症のリスク因子を探索した。臨床病理学的因子と高フィブリノゲン血症とを共変量としてCox回帰比例ハザード分析による多変量解析を行い、独立した予後危険因子を検索した。

#### 結果：

高フィブリノゲン血症のcut-off値は350mg/dlとすると生存曲線での解離が強く、またReceiver Operating Characteristic曲線でのT1-T2N0症例を峻別しうるcut-off値347mg/dlとも近似していたため、これをcut-off値と決定した。各パラメータと高フィブリノゲン血症との検定では腫瘍径5cm以上、深達度T3以深、リンパ管転移の有無、および白血球数、CRP、血小板数やAPTTの基準値を超えるものにおいて、有意に多い傾向であった。単変量ロジスティック回帰分析では、腫瘍深度およびリンパ管転移を有するもの、CRPと血小板数で統計学的有意差( $P < 0.05$ )があり、高フィブリノゲン血症の関連因子と考えられた。TNM因子と高フィブリノゲン血症を共変量とした多変量解析では、高フィブリノゲン血症は長期予後不良における独立した危険因子であった(危険比率=2.607、95%信頼区間1.18–5.761、 $P = 0.018$ )。術後6から12か月での血漿フィブリノゲン値を測定されていた32例においての術後の血漿フィブリノゲン値の推移をみると、有意差をもって減少していた。そのうち7例において再発転移を認めているが、血漿フィブリノゲン値の再上昇をきたす傾向があった。

#### 考察：

今回の研究において、術前的高フィブリノゲン血症は、胃癌患者での腫瘍進行度、炎症性マーカー、および長期予後不良因子と関連することが明らかとなった。高フィブリノゲン血症が、予後不良因子であることは、高フィブリノゲン血症の患者は、再発転移の可能性が高く術後補助化学療法の必要性が高いと思われた。また術前高フィブリノゲン血症の62%がリンパ管転移をきたしており、このような症例に対してはリンパ管転移陰性であってもD2リンパ管廓清が必須であると考えられる。根治手術後には血漿中の値が減少する傾向であり、また再発転移の際には値が増大する傾向も認めていることから、根治手術後の再発転移のハイリスク患者を識別するために役立つかもしれない。

#### 結語：

高フィブリノゲン血症は腫瘍進行度および患者の生存率と有意に相関することからこれらを予測することのできるバイオマーカーとして有用と思われた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2708 号	氏 名	鈴 木 隆
学位審査担当者	主 査	瓜 田 純 久
	副 査	岡 住 慎 一
	副 査	片 田 夏 也
	副 査	住 野 泰 清
	副 査	三 上 哲 夫

学位審査論文の審査結果の要旨 :

血漿フィブリノゲンは急性相反応物質であり、出血性疾患の診断や治療など、様々な場面で測定されている。悪性疾患においても、がん細胞あるいは炎症担当細胞の産生する様々な物質により、凝固亢進すると考えられているが、悪性腫瘍の進行と血中フィブリノゲン値の関連も報告されている。しかし、胃癌についてこれまで詳細な報告はない。そこで著者らは術前血漿フィブリノゲン値を測定された 315 例を対象として、フィブリノゲン血症の臨床病理学的意義について、多変量解析を用いて検討した。背景による血中フィブリノゲン値の変化(Table1)では、腫瘍が大きく、深達度が深く、リンパ節転移、肝転移、腫瘍の残存がある場合に有意に高値であった。血漿フィブリノゲン値 300mg/dl、350mg/dl、400mg/dl の cut-off 値を設定し、高フィブリノゲン血症の有無による背景の変化を Table2 に示す。T1-T2N0 症例を峻別するための、ROC 曲線を Fig1 に示す。その cut-off 値 347mg/dl であり、これを 350 mg/dl とすると、Table2 の中央列に示すように、腫瘍サイズ 50mm 以上、深達度 T3-4、リンパ節転移あり、stage 進行例で有意差 ( $p < 0.001$ ) があつた。Fig2 の生存曲線において、cut-off 値 350mg/dl が生存曲線での解離がもっとも大きく、cut-off 値として適正であると判断した。cut-off 値 350mg/dl で他のマーカーとの関連を Table 3 に示す。CRP と血小板数、WBC 数、APTT 値が高フィブリノゲン血症と相関が見られた。単変量ロジスティック回帰分析 (Table 4) では、腫瘍深達度およびリンパ節転移を有するもの、CRP と血小板数で統計学的有意差 ( $P < 0.05$ ) が見られ、TNM 因子と高フィブリノゲン血症を共変量とした多変量解析 (Table 5) では、高フィブリノゲン血症は長期予後不良における独立した危険因子であつた ( $P = 0.018$ )。術後 6 から 12 か月での血漿フィブリノゲン値を測定されていた 32 例においての術後の血漿フィブリノゲン値の推移をみても、有意差をもって減少していた。そのうち 7 例において再発転移を認めているが、血漿フィブリノゲン値の再上昇をきたす傾向があつた (Fig 3)。以上から、術前の高フィブリノゲン血症は、胃癌患者での腫瘍進行度、炎症性マーカー、および長期予後不良因子と関連することが示され、高フィブリノゲン血症の患者への術後補助化学療法、D2 リンパ節郭清の必要性が明らかとなつた。日常診療で見過ごしているデータを詳細に検討し、明日からの診療に繋がる貴重な論文であつた。質疑では高フィブリノゲン血症の病態、治療の影響、糖尿病など基礎疾患の影響、測定法の基礎的事項、今後の臨床および研究の展開など、多くの質問に豊富な文献的検索をバックボーンに的確に答え、満場一致で学位授与に値すると結論し、終了となつた。