

# 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

鈴木研裕より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 564 号

学位申請者 : すすず 鈴 き 木 あき 研 ひろ 裕

学位審査論文 : High postoperative neutrophil-lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in patients with locally advanced gastric cancer who underwent curative resection

(局所進行胃がん患者における好中球リンパ球数比と予後との関連)

著 者 : Akihiro Suzuki, Hideaki Shimada, Keisuke Kubota, Osamu Takahashi, Akihiro Kishida, Hironori Kaneko

公 表 誌 : Toho Journal of Medicine

論文内容の要旨 :

[背景と目的]

根治術後の炎症とがんの生命予後との関係は以前より知られている。これまで、炎症の指標として知られる好中球リンパ球数比 (Neutrophil-Lymphocyte ratio; NLR) の術前の値が高いと、生命予後が悪いことが報告されている。しかし、術後の NLR と予後との相関を解析した報告は少ない。そこで、根治切除可能な進行胃がん患者を対象に、胃切除術後の NLR と予後との相関を検討した。

[対象と方法]

2000 年から 2012 年の間に、聖路加国際病院にて根治的胃切除術を施行された胃癌患者のうち、Stage II または III の患者を診療情報から抽出し、術後 4 週から 12 週の間に測定した術後 NLR と、臨床病理学的諸因子および予後との相関について、単変量ならびに多変量解析(Cox hazard model) により検討した。

[結果]

193 例の症例が診療情報から抽出された。観察期間中央値は 78.4 ヶ月であった。193 例の平均年齢は 67.7 +/- 24.2 歳であり、男性が 124 例(64.2%)であった。Stage II が 98 例(50.8%)、Stage III が 95 例(49.2%) とほぼ同数であった。術後補助化学療法

が施行されたのは92例(47.7%)であった。単変量解析では、年齢、Stage、術前NLR、術前CA19-9、術後白血球数、術後ヘモグロビン値、術後NLR、術後CEA、術後補助化学療法の各項目と予後に相関を認めた。多変量解析では、年齢( $p=0.007$ )、Stage( $p<0.001$ )、術後NLR( $p=0.001$ )と予後に相関を認めた。術後NLRにおいて、cut off point を3.0に設定し、high NLR群およびlow NLR群の間での予後を検討したところ、low NLR群の予後が有意に良好(OS:  $p<0.001$ , RFS:  $p=0.001$ )であった。High NLR群とlow NLR群との間でpost-NLRを評価した術後日数についての影響がないか評価したが、統計学的有意差は認められなかった( $p=0.76$ )。また、術後4週から8週でpost-NLRを評価した患者群と、術後9週から12週で評価した患者群とのpost-NLRを比較したが、明らかな有意差を認めなかった( $p=0.79$ )。

#### [考察]

術後の炎症があると、がん治療に対する予後は悪いことが知られている。術後NLRは術後炎症状態を示す指標として、胃がん術後の予後と相関していると考えられる。また、別の機序として、好中球の増加およびリンパ球数の減少が、細胞傷害性リンパ球の活性を抑制することにより、がん細胞の転移・再発が起こる可能性も指摘されている。

本研究では術後4週から12週のNLRを用いて解析を行った。手術侵襲による影響を可及的に排除するため、NLR測定までに術後2ヶ月から3ヶ月程度の期間が必要と考えられた。一方で、局所進行胃がん患者には、術後6週以内に術後補助化学療法を導入することが推奨されている。化学療法による免疫系およびNLRへの影響を考慮し、術後補助化学療法施行前のNLRを用いて解析を行った。そのため、術後4週から12週の間と比較的長い期間を対象として解析を行った。結果的に、評価した時期と術後NLRとの間に相関は認めず、影響はないものと考えられた。

#### [結論]

Stage II/IIIの胃癌患者において、胃切除後2ヶ月ほど経過した時点でのNLRが予後と相関することが示唆された。手術侵襲の影響は少ないと思われ、胃がん細胞の残存による炎症の影響が考えられる。簡便で安価な検査であり、術後補助化学療法を導入するかの指標として有用であることが示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 564 号	氏 名	鈴 木 研 裕
学位審査担当者	主 査	住 野 泰 清
	副 査	瓜 田 純 久
	副 査	三 上 哲 夫
	副 査	斉 田 芳 久
	副 査	澁 谷 和 俊

学位審査論文の審査結果の要旨 :

がん細胞に対する炎症反応は腫瘍の進展に関連し、術後合併症により惹起された炎症は癌患者の予後不良につながるとされている。それらを踏まえ、炎症はがん細胞の増殖を促す可能性が高いとする報告もなされている。そのため炎症を反映するさまざまなマーカーが検討されているが、そのうち申請者らは「好中球・リンパ球比: neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)」に着目し、術後の NLR (post-NLR) が胃癌の予後を表す指標となるか否かについて検討した。対象は根治手術を施行した局所進行胃癌 (stage II, III) 193 例である。これらの症例において各種血液生化学的データ、腫瘍マーカー、post-NLR 等をレトロスペクティブに生命予後と比較検討した。その結果、多変量解析では post-NLR、年齢、stage と予後が相関した。また post-NLR を 3.0 で 2 群に分け比較検討したところ、high-NLR 群が有意に予後不良であった。さらに術後日数の影響についても検討したが、4-12 週の中では有意な変化は見られなかった。以上の結果から、術後 4-12 週の post-NLR は、根治手術を施行した局所進行胃癌 (stage II, III) の予後の指標となり得ること、術後補助化学療法導入の目安として有用であることが示唆された。

本研究は単一施設による後ろ向き研究であるなど幾つかのリミテーションはあるものの、post-NLR が胃癌術後の予後に関連することをはじめ明らかとした価値ある研究である。

平成 29 年 1 月 25 日に行われた学位審査会では、術前よりも術後の NLR が予後と良い相関を示したのはなぜか、リンパ球の分画による差はないのか、腫瘍へのリンパ球浸潤との関係はないか、好中球上昇とリンパ球低下のどちらが強く関与しているのか、栄養との関連はどうか、NLR がなぜ予後と相関するのか、細菌感染の危険性が高い大腸癌の術後については同様のことが考えられるのか、など多岐にわたる多くの質問が審査員から寄せられたが、申請者はすべてに的確かつ即座に答えることができ、論文内容と合わせ、学位に値すると判定した。