



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1556号
学位記番号	第1111号
氏名	志賀 一慶
授与年月日	平成 29年 3月 24日
学位論文の題名	<p>Preoperative Serum Interleukin-6 Is a Potential Prognostic Factor for Colorectal Cancer, including Stage II patients (術前血清インターロイキン6値はステージII患者を含む結腸直腸癌における予後予測因子である)</p> <p>Gastroenterol Res Pract 2016, 2016, 9701574</p>
論文審査担当者	主査： 城 卓志 副査： 山崎 小百合, 竹山 廣光

論文内容の要旨

【目的】

結腸直腸癌は世界における死因の第3位である。その治癒率は手術技術、化学療法の進歩により日々上昇しているが一旦再発を来してしまうと低下してしまう。さらなる治癒率の向上を目指すうえで再発危険因子を同定することは非常に有用である。近年様々なバイオマーカーが報告されているが80年以上前に報告されたDukes分類が未だ最も有効な予測因子である。

一方、炎症と癌との関連についても以前より報告されている。特にインターロイキン6は炎症性サイトカインの中でも主要なサイトカインの一つであり癌だけでなく様々な疾患との関連が報告されている。術前の血清IL-6値と様々な臨床病理学的パラメーターとの関連を調べ特にリンパ節転移のないStage II結腸直腸癌患者における再発予測危険因子となり得るか検討した。

【方法・患者背景】

2010年4月から2013年12月までに手術を施行された233人の結腸直腸癌患者の術前血清IL-6値を測定した。比較対象として13人の健常者の値も測定した。IL-6値の閾値はROC曲線を用いて決定した。術前血清IL-6値と様々な臨床病理学的因子との関連性を単変量解析、多変量解析を行い検討した。全生存期間(OS)、無病生存期間(DFS)はカプランマイヤー曲線にて評価した。

【結果】

結腸直腸癌患者の術前血清IL-6値の平均値は6.6 pg/mlであった。閾値はROC曲線にて6.3 pg/mlと設定され、57人が高値、176人が低値とされた。また術前血清IL-6値はTNM stage間で相違を認め、Stage IVにおいて最高値を示したもののStage IIの患者の平均値はstage IIIのそれと比して有意ではないが高値であった(stage II : III = 7.5 pg/ml : 5.4 pg/ml)。

術前血清IL-6高値群は単変量解析では低アルブミン、高CRP、高CEA、高CA19-9、病理学的因子としては静脈侵襲(v因子)、病理学的深達度(T因子)、遠隔転移(M因子)、結腸閉塞と有意な関連を示した。さらに多変量解析では術前CRP(P<0.01)、術前CEA(P=0.04)、結腸閉塞(P<0.01)、病理学的深達度pT4(P=0.04)と有意な関連を認めた。

術前血清IL-6高値群は結腸直腸癌患者全体でOSが低値群と比して有意に短かった(P<0.01)。しかしながらstage IV患者を除いたstage I、II、III患者ではP=0.2と有意差を認めなかった。一方DFSでは全結腸直腸癌患者において術前血清IL-6高値群は有意に低値群に比べDFSが短かった(P=0.01)。Stage IV患者を除いたstage I II III患者でも有意差を認めた(P<0.01)。次にStage II患者において検討してみた結果P=0.03と有意に術前IL-6高値群は低値群に比べDFSが短かった。この結果をもとにstage II患者の再発危険予測因子をcox比例ハザード解析にて検討した結果、術前血清IL-6値(P=0.01)、CRP(P=0.04)、pT4(P=0.02)が独立した再発危険因子であるとの結果を得た。

【結論】

術前血清IL-6高値は結腸直腸癌患者の再発に関連している。この結果はstage II患者においても当てはまり根治術後の補助化学療法施行の判断材料の一つとなり得ると考えられた。

論文審査の結果の要旨

結腸直腸癌の治癒率は手術技術、化学療法の進歩により日々上昇しているが一旦再発を来してしまうと低下してしまう。治癒率の向上を目指すうえで再発危険因子を同定することは非常に有用である。近年様々なバイオマーカーが報告されているが Dukes 分類が未だ最も有効な予測因子である。一方、炎症と癌との関連についても以前より報告されている。特に IL-6 は炎症性サイトカインの中でも主要なサイトカインの一つであり癌だけでなく様々な疾患との関連が報告されている。術前の血清 IL-6 値と様々な臨床病理学的パラメーターとの関連を調べ特に Stage II 結腸直腸癌患者における再発予測危険因子となり得るか検討した。

そこで 2010 年 4 月から 2013 年 12 月までに手術を施行された 233 人の結腸直腸癌患者の術前血清 IL-6 値を測定した。IL-6 値の閾値は ROC 曲線を用いて決定した。IL-6 値と様々な臨床病理学的因子との関連性を単変量、多変量解析にて検討した。全生存期間 (OS)、無病生存期間 (DFS) は Kaplan-Meier 曲線にて評価した。

その結果術前血清 IL-6 値の平均値は 6.6 pg/ml であった。閾値は ROC 曲線にて 6.3 pg/ml と設定され、57 人が高値、176 人が低値とされた。また術前血清 IL-6 値は TNM stage 間で相違を認め、Stage IV において最高値を示したものの Stage II の患者の平均値は stage III のそれと比して高値であった (stage II : III = 7.5 : 5.4)。IL-6 高値群は単変量解析では低アルブミン、高 CRP、高 CEA、高 CA19-9、病理学的因子としては静脈侵襲、病理学的深達度、遠隔転移、結腸閉塞と有意な関連を示した。さらに多変量解析では術前 CRP ($P < 0.01$)、術前 CEA ($P = 0.04$)、結腸閉塞 ($P < 0.01$)、病理学的深達度 pT4 ($P = 0.04$) と有意な関連を認めた。IL-6 高値群は結腸直腸癌患者全体で OS が低値群と比して有意に短かった ($P < 0.01$)。しかしながら stage IV 患者を除いた stage I II III 患者では $P = 0.2$ と有意差を認めなかった。一方 DFS では全結腸直腸癌患者において IL-6 高値群は有意に低値群に比べ DFS が短かった ($P = 0.01$)。Stage IV 患者を除いた stage I、II,III 患者でも有意差を認めた ($P < 0.01$)。次に Stage II 患者において検討してみた結果 $P = 0.03$ と有意に IL-6 高値群は低値群に比べ DFS が短かった。この結果をもとに stage II 患者の再発危険予測因子を cox 比例ハザード解析にて検討した結果、IL-6 値 ($P = 0.01$)、CRP ($P = 0.04$)、pT4 ($P = 0.02$) が独立した再発危険因子であるとの結果を得た。

主査の城教授からは、IL-6 の癌細胞への作用機序は、IL-6 を下げる治療は有効かなど基礎から臨床におよぶ 10 項目の質問があった。第一副査の山崎教授からは、IL-6 が高いのは原因か結果か。IL-6 産生細胞は何かなど主に基礎的な論点から 7 項目の質問があった。第二副査の竹山教授からは、免疫チェックポイント阻害剤は大腸がん治療に期待できるか。転移性肝がんの外科治療について述べよ。2 つの専門領域の質問があった。いずれの質問にも、満足すべき回答が得られ、学位論文の主旨を十分理解していると判断した。本論文は、術前血清 IL-6 高値は結腸直腸癌患者の再発に関連し、さらに stage II 患者においても根治術後の補助化学療法施行するか否かの判断材料の一つとなり得ることを示唆した。よって本論文の著者には博士 (医学) の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 城 卓志

副査 山崎小百合 竹山廣光