

氏 名	村 井 美 代
学 位 の 種 類	博士(医学)
学 位 記 番 号	乙 第 553 号
学位授与の日付	2020年9月28日
学 位 論 文 題 名	Interleukin-8 and clinical symptoms can be prognostic indicators for advanced cancer patients with cachexia 「インターロイキン-8と臨床症状は悪液質を伴う進行がん患者の予後予測因子となり得る」 Fujita Medical Journal. in press
指 導 教 授	東 口 高 志
論 文 審 査 委 員	主査 教授 杉 岡 篤 副査 教授 今 泉 和 良 教授 塚 本 徹 哉

論文内容の要旨

【緒言】

2011年、がんは心疾患を抜いて世界の死因の第1位となった。進行がん患者の適切な予後予測は、患者にとっての最適な治療方法の選択や、患者・家族が人生の終焉に向けてこれまでの人生と、残された時間とをあらためて見つめ直すための大きな一助となる。

【目的】

進行がん患者の病態や悪液質の代謝動態に基づいた予後予測因子を明らかにする。

【対象と方法】

対象：2004年1月から2007年6月までに藤田医科大学第3教育病院にて緩和治療目的で入院し、死亡退院した進行がん患者153例。方法：患者の入院時に血液検査と臨床症状の評価を実施し予後との関連を検索。血液検査の測定項目は、サイトカイン：IL-6、IL-8、IL-10、腫瘍壊死因子(TNF)- α のほか、血清アルブミン(Alb)、C-reactive protein(CRP)、総リンパ球数(TLC)、トランスサイレチン(TTR)、レチノール結合タンパク(RBP)、およびトランスフェリン(Tf)などの代謝栄養学的指標とした。臨床症状の評価は、疼痛、全身倦怠感、食欲不振、呼吸困難、気分の落ち込み、吐気、不眠、便秘、口渇の9項目を、0～10の11段階で評価するNumerical Rating Scale(NRS)を用いて行った。さらに包括的な指標として、これら9項目のスコアを加算し臨床症状加算式総合評価スコアを算出した。予後の危険因子を分析するために、患者を生存期間の中央値で2グループに分け、ロジスティック回帰分析を用いて危険因子を評価した。代謝栄養学的指標のうち、単変量解析で有意差を認めた因子を調整因子とし多変量解析を行った。

【結果】

多変量解析により、独立した予後予測因子：IL-8(OR=4.17、95％CI=1.52-11.41、 p =0.002)、全身倦怠感(OR=1.22、95％CI=1.03-1.45、 p =0.019)、食欲不振(OR=1.19、95％CI=1.04-1.37、 p =0.008)、呼吸困難(OR=1.19、95％CI=1.02-1.38、 p =0.024)、気分の落ち込み(OR=1.28、95％CI=1.11-1.47、 p <0.001)、吐気(OR =1.25、95％CI=1.05-1.48、 p =0.007)、口渇(OR=1.19、95％CI=1.01-1.40、 p =0.032)、および臨床症状加算式総合評価スコア(OR=1.05、95％CI=1.02-1.09、 p <0.001)が明らかとなった。log IL-8と予後との関係をみると、log IL-8が中央値 1.347pg/mlより低値の群では生存期間の中央値は73日と、1.347pg/mlより高値群の32.5日に比べて有意に予後は良好であった(p <0.0001)。また、臨床症状の総合スコアでは、中央値26点より低値の群では生存期間の中央値は67.5日と、26点より高値群の32.5日に比べ有意に予後良好であった(p =0.0001)。

【考察】

本研究は、進行がん患者における悪液質の病態や代謝動態に着目し、代謝栄養学的指標を調整因子として多変量解析を実施した初の研究である。本研究より、IL-8と臨床症状は進行がん患者にとって有用な予後予測因子となり得ることが示唆された。病態発現の根底に炎症性サイトカイン IL-8の存在が強く関与し、その結果全身性の炎症状態が発現して種々の臨床症状が発症することが考えられた。今後の研究課題としては、①IL-8と各臨床症状とのさらに詳細な関係、②IL-8と臨床症状加算式総合評価スコアの双方を用いた予後の解析、③予後予測に応じた緩和治療前後での臨床症状スコアの変化を検討し、本予後予測法の有用性の追求などを考えている。

【結語】

進行がん患者の病態や悪液質の代謝動態に基づいた予後予測因子を検討した。IL-8と臨床症状は悪液質を伴った進行がん患者の予後予測因子となり得ると考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は、がん悪液質患者における血清サイトカインと臨床症状の予後予測因子としての有用性を明らかにすることを目的として行われた。研究のデザインは、緩和治療目的で入院し死亡退院した進行がん患者153例を対象として、入院時に血液検査(血清サイトカインと代謝栄養学的指標)と臨床症状の評価を実施し、予後との関連を検索している。患者を生存期間の中央値で2群に分け、ロジスティック回帰分析を用いて予後の危険因子を解析した。代謝栄養学的指標のうち、単変量解析で有意差を認めた因子を抽出し、それらを調整因子として多変量解析を行っており、進行がん患者に発現する悪液質の病態と臨床像および代謝栄養学的動態に着目したこれまでに類をみない研究である。結果として、IL-8と臨床症状は進行がん患者にとって有用な予後予測因子となり得ることが示された。中でもIL-8はオッズ比4.17と予後と強い相関を認めた。悪液質発現の根底に炎症性サイトカイン IL-8が強く関与しており、IL-8により惹起される全身性炎症が、栄養障害とともに種々の臨床症状を発現し、最終的に死に至らしめることが示唆された。審査委員会での質疑応答も的確になされ、学位論文として十分に値すると判断した。