

論文内容要旨

論文題目

膵癌の周術期腫瘍マーカーの変動と治療効果・再発/予後予測

責任講座： 外科学第一 講座
氏 名： 中野 亮

【内容要旨】(1,200字以内)

切除可能膵癌に対する術前化学療法が標準化し、また初診時切除不能・困難と判断されても、化学療法や放射線療法が一定期間奏功した症例に対する **conversion** 手術が実施できれば長期生存が期待できる報告もされ、集学的治療の中で外科手術を位置付ける時代となってきた。

CA19-9, DUPAN-II などの血清腫瘍マーカー値は、膵癌のスクリーニングや早期診断には寄与しないものの治療反応や予後予測には有用である。術前治療後に腫瘍マーカーが正常化した後切除された症例では、予後が良好であることが報告されている。また根治切除後に腫瘍マーカーが正常化せず遷延して上昇している症例では、無再発・全生存期間が短く、その程度に応じて特に肝転移再発に関連していることが報告されており、膵癌切除後の腫瘍マーカー非正常化は重要な予後因子である。

膵癌周術期の腫瘍マーカー値の推移を分析することにより、術前治療・術後治療の効果や再発診断・予後予測に寄与する新たな知見を得ることを目的とした。

2013年1月から2023年12月までの10年間に当科で膵臓腫瘍として外科的切除を行い、集学的治療が行われた162例を収集した。R2手術症例、術後の病理結果で浸潤性膵管癌以外の組織型と診断された症例、周術期死亡症例、データ不足症例の32例を除き、130例を対象として解析を行なった。

結果として診断時に腫瘍マーカーが上昇している群は非上昇群と比べると無再発・全生存期間が有意に短いことが示された。また診断時の腫瘍マーカー上昇群の中で術前治療群と手術先行群を比較したところ、術後の腫瘍マーカーの正常化は術前治療群で有意に多かった。診断時に腫瘍マーカーが上昇している症例のうち、術後も腫瘍マーカーが遷延して上昇している群では、正常化した群に比べて、無再発・全生存期間が有意に短かった。術後に腫瘍マーカーが遷延して上昇している群のうち、補助療法施行後も遷延して上昇している群では正常化した症例と比べて、無再発・全生存期間が有意に短かった。腫瘍マーカーが正常化した時点(診断時上昇していない症例では診断時点)から、再上昇を来した時点まで(上昇していない場合には最終転帰まで)の期間は、有意差をもって無再発生存・全生存期間との間に正の相関があることが示された。再発時に腫瘍マーカーが上昇した群の中で、再発後治療が行われて腫瘍マーカーが低下した群は非低下群と比較して、有意に全生存期間が長いことが示された。

これらの結果から各段階の治療において腫瘍マーカーの正常化が得られた場合、一定の治療効果が得られたと推測され治療効果判定に有効であると考えられた。また腫瘍マーカーの上昇が再発を予測する因子として有効であると考えられ、腫瘍マーカー上昇のタイミングで再発の時期や予後の予測が可能であると考えられた。

2024 年 12 月 27 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：中野 亮

論文題目：膵癌の周術期腫瘍マーカーの変動と治療効果・再発/予後予測

審査委員：主審査委員

内田 敏郎 

副審査委員

横山 有行 

副審査委員

後藤 薫 

審査終了日： 2024 年 12 月 27 日

【 論文審査結果要旨 】

膵癌に対する手術単体での5年生存率は10-23%であり、予後不良な癌腫の一つである。現在、術前化学療法の有効性が示され、初診時に切除不能と判断されても、化学療法や放射線療法が奏功した症例に対する conversion 手術後では長期生存も期待され、術後補助療法を加えた集学的な膵癌治療が標準となっている。通常、化学療法や放射線療法の治療効果は画像上の腫瘍縮小効果から判定されるが、膵癌は線維化が強いいため、画像上での病勢評価は困難である。

CA19-9 や DUPAN-II などの腫瘍マーカーは、膵癌のスクリーニングや早期診断には寄与しないが、診断時高値や術後も低下を認めない症例では全生存期間が短いとされ、膵癌の予後予測における腫瘍マーカーの有用性が報告されている。一方、術後補助療法後の予後予測や再発の診断における腫瘍マーカー値の推移の意義は明らかでない。

本研究では、膵癌の周術期の腫瘍マーカー値の推移を分析し、術前のみならず、術後補助療法の効果判定、再発の診断および予後予測における有効性を評価した。膵癌に対する外科的切除を含む集学的治療を行った130例の周術期の腫瘍マーカー値の推移を検討した。

結果として、診断時の腫瘍マーカー上昇群は非上昇群に比較して無再発・全生存期間が短く、上昇群のうち、術前治療群では手術先行群よりも術後の腫瘍マーカー正常化例が有意に多かった。診断時の腫瘍マーカー上昇群のうち、術後高値遷延群は正常化群よりも無再発・全生存期間が短かった。術後高値遷延群のうち、補助療法後も高値が遷延している群は正常化群よりも無再発・全生存期間が短かった。診断時非上昇群と術前治療、手術および術後補助療法後の各タイミングに正常化した群で、それぞれ再発群と非再発群を比較すると、再発に先行して腫瘍マーカーの再上昇が認められた。治療経過中、腫瘍マーカーが正常値を維持した期間と無再発・全生存期間との間に正の相関関係を認めた。

本研究は、既報と同様に診断時や手術後の病勢評価における腫瘍マーカー値の有用性を再確認した。新たな知見として、術後補助療法後や再発後治療の段階でも、腫瘍マーカー非低下群で有意に無再発・全生存期間が短く、再発や予後予測における有用性を示した。審査会では、既知の事実と今回の研究で明らかになった点を明確にすること、組織型、術式および進行度などの因子を考慮した検討が今後の課題であること、再考すべき点に関する指摘および今後の研究方針に対する助言があった。本研究論文は、重要かつ十分な学術的意義があり、審査会での指摘事項を修正することで、学位論文に値するものと判断する。 (1, 200字以内)