

氏名	大貫 雄一郎
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	医工農博4甲 第89号
学位授与年月日	令和6年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
専攻名	医学専攻
学位論文題名	Prognostic evaluation of preoperative serum tumor marker-negative cases in non-small cell lung cancer: A retrospective study (術前腫瘍マーカー陰性例における非小細胞肺癌の予後に関する研究)
論文審査委員	委員長 教授 市川 大輔 委員 講師 小宮山 貴史 委員 講師 石井 裕貴

## 学位論文内容の要旨

### 【研究の目的】

非小細胞肺癌（NSCLC）における血清腫瘍マーカー（TM）測定の意義については、依然として議論の余地がある。しかし、これまでの研究の蓄積により、いくつかの術前TMレベルと予後には相関があることが明らかとなっており、特にCEAとCYFRA21-1の術前値は、再発や死亡などの予後側因子であるとされる。それらに年齢や性別などの背景因子を組み合わせることで、さらに正確なリスク評価が可能との報告があるも一貫性のある見解は得られていない。

我々の日常臨床では、CEA、CYFRA21-1に加え、肺腺癌で陽性となり得るCA19-9、扁平上皮癌で陽性率が高く予後指標としても評価されているSCC Agの計4種を術前に測定している。早期肺癌の増加に伴い、これら4種のTMが全て陰性の症例も増加していると考えられるが予後は不明である。

### 【方法】

2004年1月から2019年12月までの期間にNSCLCに対し手術を受けた患者を対象とした。カルテ記載に基づき年齢、性別、喫煙歴、COPDや間質性肺炎など併存疾患、術式、腫瘍の病理学的特徴（腫瘍径、組織学的分類、リンパ脈管浸潤、胸膜浸潤、EGFR遺伝子変異）、補助化学療法の実施の有無、術前TM値（CEA、CYFRA21-1、CA19-9、SCC Ag）などのデータを収集した。

完全切除されたI期NSCLC患者の術前TM値を予め設定したカットオフ値によって陽性/陰性の判定を行い、4種の術前TMが全て陰性であったグループを“TM-negative group”、少なくとも1つのTMが陽性であったグループを“TM-positive group”に分類して予後の比較検討を行った。

### 【結果】

- ① 5年無再発生存率（RFS）はTM-negative group 92.6%に対し、TM-positive group 79.1% ( $P < 0.001$ )、同様に5年全生存率（OS）は (86.3% vs. 68.6%;  $P < 0.001$ ) と、統計学的有意差をもってTM-negative groupが予後良好であった。
- ② 患者背景や臨床病理学的因子を含むロジスティック回帰モデルに基づく 1:1 傾向スコアマッチンによる調整後においても、RFS (92.1% vs. 81.4%;  $P = 0.011$ ) および OS (87.6% vs. 72.6%;  $P < 0.003$ ) と TM-negative group は依然として予後良好群であることが示された。

## 【考察】

原発性肺癌は多くのバイオマーカーが特定されているが、血清TMは侵襲性が低く、比較的安価であるなどの理由から臨床現場では広く普及し利用されている。しかし、血清TMの早期診断における意義は低いと考えられており、現状では治療効果のモニタリングや再発予測が主な役割である。

一般に肺癌の進行に伴い各血清TM値は上昇傾向を示す。例えば本研究ではI期NSCLCにおけるCEA陽性率が20.4%であったのに対し、完全切除されたI～III期NSCLCとTMの関係を解析した過去の報告では33～38%の陽性率であった。特に日本では早期肺癌手術頻度の増加が顕著であり、2017年の日本胸部外科学会による報告では、全肺癌手術におけるI期肺癌の割合は70.9%であった。したがって、術前の血清TM陰性患者も増加しているものと推察される。

術前に血清TMが陽性であった患者は、術後TM値の再上昇が再発を疑う手がかりとなるが、TM陰性患者は再発自体が少なく、再発時もTM値が上昇しないことが多い。そのため、TM陰性患者と陽性患者の術後フォローアップ方法は同様でよいのか疑問が生じる。肺癌術後のフォローアップ方法について、欧州臨床腫瘍学会のガイドラインでは、エビデンスレベルの高い前向き研究はみられないとしながらも、比較的再発率の高い術後2年間は6カ月ごとの定期受診（以降は年1回）、さらに術後少なくとも12カ月および24カ月の時点で造影CTの実施を推奨している。また、米国臨床腫瘍学会は、術後2年間、6カ月ごとのCTを含む検査によるサーベイランスを推奨しているが、定期的なTM測定は推奨していない。肺癌の予後予測因子として知られている病理学的腫瘍径、胸膜浸潤、リンパ脈管浸潤は、我々の研究においてTM陽性群で有意に大きかった。これらの因子を組み合わせることで予後を予測することは煩雑であるが、I期のNSCLC患者をTM陰性と陽性グループに分類することで、術後のフォローアップを簡素化できる可能性がある。

本研究は、対象のTMをあくまで我々が日常臨床で測定している4種に限定したことが主なlimitationである。今後は他のTM陰性例においても検討が必要であると考えている。

## 【結論】

術前血清TM（CEA、CYFRA21-1、CA19-9、SCC Ag）が全て陰性のNSCLC患者は、予後良好なサブグループである。

## 論文審査結果の要旨

### 1. 学位論文研究テーマの学術的意義

肺癌患者において各種血清腫瘍マーカーが上昇することが知られており、一般診療において術前検査の一つとして同測定が行われることが多い。これら血清腫瘍マーカーについては、予後と相関性を示す報告が多く、様々な他の臨床病理学的因子との組み合わせによって更に正確な術後再発のリスク評価が可能であるとの報告もあるが、一定の見解は得られていない。一方で、近年、検診の普及や画像診断の向上によって早期に発見される肺癌が増加しており、肺癌手術症例の7割以上がStage Iであるとの報告もあり、それらの症例では血清腫瘍マーカーが陰性であることも多い。今回、申請者らは、当院で手術を施行されたStage I肺癌患者の術前血清腫瘍マーカーについて後方視的に調査し、その予後との関連性について検討した。その結果、日常診療で汎用されるCEA、CYFRA21-1、CA19-9、SCC-Agの4種の血清腫瘍マーカーが全て陰性である患者の術後予後が、少なくとも一つ以上陽性であった患者の予後に比較して有意に良好であることを見出した。

本論文は、早期に発見される肺癌患者の中で、更に予後が良好であるサブグループを実臨床で汎用される血清腫瘍マーカーを用いて層別化できることを示した点で、臨床的に有意な研究成果である。

## 2. 学位論文及び研究の争点、問題点、疑問点、新しい視点等

血清腫瘍マーカーの測定は、その利便性や低コストから実臨床では頻繁に行われ、手術後のフォローアップや治療効果のモニタリング等での有用性が報告されている。一方で、早期に発見された肺癌の場合は、その陽性率は低く、その臨床意義について不明であった。本研究では、多数例の Stage I 肺癌患者における血清腫瘍マーカーを解析し、その臨床意義を示した点で極めて重要な報告である。

一方で、各腫瘍マーカーの個別の解析や組み合わせによる検討は施行されておらず、今後の更なる解析を期待したい。また、これら血清腫瘍マーカー陰性群が、どのような腫瘍の性質を持つのか等、更なる考察も行っていただきたい。

## 3. 実験及びデータの信頼性

血清腫瘍マーカー解析については、通常の日常臨床で利用可能な既に測定方法が確立したものである。また、400 例以上の多数例での解析結果であり、単施設での手術施行症例であることから外科治療による予後の差異等は無いものと考えられる。

また、血清腫瘍マーカー陰性群と陽性群の間には、幾つかの臨床病理学的因子の差を認めているが、傾向スコアマッチングによってバイアスを軽減して解析も行われている。その他の解析についても詳細かつ適切に行われており、結果内容の信頼性は高いと思われる。

## 4. 学位論文の改善点

本論文は、これまでの実臨床で測定されてきた腫瘍マーカー値や詳細な臨床データが正確に収集されており、論文の構成上の明らかな改善点は認めない。本論文の成果は、今後の Stage I 肺癌患者の手術後のフォローアップや補助化学療法の適応の決定に新たな視点を加える可能性があり非常に興味深い。上記の理由から学位論文に相応しいと論文審査委員全員一致で認めた。