

氏名（本籍）	寺澤 耕 祐	（岐阜県）
学位の種類	博士（医学）	
学位授与番号	甲第 1235 号	
学位授与日付	令和 5 年 3 月 25 日	
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
学位論文題目	Immune-modified Glasgow prognostic score: A new prognostic marker for head and neck cancer.	
審査委員	（主査）教授	藤崎 和彦
	（副査）教授	任 書晃
		教授 西城 卓也

論文内容の要旨

【緒言】

頭頸部癌は本邦では年間 3 万例，世界で 88 万例の発症があり，全癌で 6 番目に多い癌とされている。頭頸部癌を含む悪性腫瘍における予後因子として，TNM 分類などの腫瘍因子の他，宿主側の因子も注目を集めており，特に C 反応性蛋白（CRP）およびアルブミン（Alb）値からなる modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) は，悪性腫瘍の予後判定に有用なツールと報告されている。一方，免疫チェックポイント阻害薬の有効性は頭頸部癌においても多く報告され，保険適用となっていることから，免疫系は腫瘍の進行や再発，治療効果に影響を及ぼす因子と考えられている。我々は，mGPS に免疫因子を加えることでより有用な予後予測マーカーとなる可能性があるかと仮定し，自験例を用いて後方視的に検討した。

【対象と方法】

岐阜大学医学部附属病院で 2004 年から 2017 年の間に根治治療（手術，放射線，化学療法を含む）を行った頭頸部扁平上皮癌患者 461 人を対象とした。治療前の採血をもとに CRP，Alb，血球分画などを検討した。予後は全生存期間（OS），無増悪生存期間（PFS）とした。

【結果】

患者背景として，461 例中口腔癌 66 例，中咽頭癌 87 例，下咽頭癌 131 例，喉頭癌 177 例の検討であり，全例扁平上皮癌であった。ステージ分類では，I/II/III/IV は，81/102/43/235 例であった。mGPS で分類した OS，PFS においては，各群で有意差を認めたもののスコア 1 と 2 を区別することはできなかった。一方，COX 比例ハザード分析からは，年齢，ステージ分類の他，CRP，Alb，リンパ球数が有意であった。mGPS は CRP，Alb からなるスコアであることから，mGPS にリンパ球数を加えた新スコアを作成し，imGPS として，以後追加検討を行った。imGPS においては，リンパ球数におけるハザード関数に基づきカットオフ値を 1250/ μ L とし，リンパ球数が 1250 未満であった場合に従来の mGPS に 1 点を追加することで算出し，imGPS=0 (CRP \leq 1.0mg/dL，リンパ球数 \geq 1250/ μ L)，imGPS=1 (CRP \leq 1.0mg/dL かつリンパ球数 $<$ 1250/ μ L，CRP $>$ 1.0mg/dL かつ Alb \geq 3.5g/dL かつリンパ球数 \geq 1250/ μ L)，imGPS=2 (CRP $>$ 1.0mg/dL かつ Alb \geq 3.5g/dL かつリンパ球数 $<$ 1250/ μ L，CRP $>$ 1.0mg/dL かつ Alb $<$ 3.5g/dL かつリンパ球数 \geq 1250/ μ L)，imGPS=3 (CRP $>$ 1.0mg/dL かつ Alb $<$ 3.5g/dL かつリンパ球数 $<$ 1250/ μ L) とした。

この imGPS の mGPS に対する予測性能についての優位性は時間依存型 ROC 曲線の AUC を算出し評価した。1 年、3 年、5 年のいずれの時点においても imGPS は clinical model や mGPS よりも AUC が高値であった。また、Net Reclassification Improvement (NRI) と Integrated Discrimination Improvement (IDI) でも有意差を認めた。予後は Kaplan-Meier 曲線を作成し、log-rank 検定を行った。Kaplan-Meier 曲線では、imGPS で 4 つに分類された群間で OS および PFS とともに有意差を認めた。また、imGPS では mGPS に比して予後不良を示す高スコアの患者をより多く分類できた。

【考察】

癌患者におけるリンパ球減少の原因として、リンパ球のアポトーシスの促進、リンパ球の恒常性の変化、栄養不足によるリンパ球の産生低下などが挙げられている。リンパ球減少は、癌に対する宿主免疫に影響を与え癌の増殖を促進する可能性があるといわれ、細胞傷害性 T 細胞と NK 細胞は癌細胞を直接殺すことによって癌の増殖を抑制する上で極めて重要な役割を果たし、ヘルパー T 細胞は抗癌免疫反応の制御に中心的な役割を果たす。リンパ球減少症は治療に対する抵抗性を高め、宿主免疫による直接的な抗腫瘍免疫反応を低下させること、宿主免疫を介した放射線治療と化学療法の相乗的な抗腫瘍効果を弱めることなどから予後不良因子と考えられている。また、術前のリンパ球減少は創傷治癒遅延や創感染、敗血症などの周術期トラブルの危険因子となる。以上より imGPS は mGPS よりも予後予測因子として優れているものとなったと考えられた。今後は Alb, CRP, リンパ球数などに着目した支持療法の導入などにより、治療強度の強化とともに予後を改善させる可能性が考えられた。

【結論】

imGPS は mGPS よりも頭頸部扁平上皮癌患者の臨床予後を正確に予測することができた。炎症、栄養の指標に免疫系を加えることでより鋭敏な予後予測マーカーとなりうることを示した。

論文審査の結果の要旨

申請者 寺澤耕祐は、頭頸部扁平上皮癌患者の臨床予後を正確に予測するのに、従来使われていた mGPS に末梢血中リンパ球数を追加した imGPS を開発し、より鋭敏な予後予測マーカーとなりうることを示した。本研究の成果は耳鼻咽喉科学のみならず腫瘍治療学の進歩にも少なからず寄与するものと認められる。

[主論文公表誌]

Kosuke Terazawa, Toshimitsu Ohashi, Hirofumi Shibata, Takuma Ishihara, Takenori Ogawa :
Immune-modified Glasgow prognostic score: A new prognostic marker for head and neck
cancer.

Head & Neck. 44. 2555-2563. doi:10.1002/hed.27170 (2022)