

## 論 文 要 旨

**Combined Fibrinogen and Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker of Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma**

進行食道扁平上皮癌において Fibrinogen と Neutrophil-Lymphocyte Ratio を組み合わせた F-NLR score は予後予測のマーカーとなる

貴島 孝

**【序論及び目的】**

進行食道扁平上皮癌に対する治療として、化学放射線療法や化学療法が行われている。しかし、治療前に血液検査値を用いて治療効果や予後を予測することは難しく、CRP と Albumin により算出される Glasgow Prognostic Score (GPS)以外に有用な血液マーカーは存在しないのが現状である。Fibrinogen はインターロイキン(IL)-6 や IL-1 $\beta$  の誘導により肝臓内で生成される炎症性蛋白の前駆体であり、腫瘍の進行や転移において重要な役割を担っている。また、Neutrophil は腫瘍周囲の微小環境においてサイトカインやケモカインを産生することで腫瘍の形成や進行を促進している。申請者らのグループは Fibrinogen と Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)に着目し、Fibrinogen と NLR を組み合わせた新たなスコアである F-NLR (Fibrinogen and NLR) score を定義し、食道扁平上皮癌の切除症例における臨床的意義を報告してきた。今回申請者らは、進行食道扁平上皮癌の診断で化学放射線療法や化学療法を受けた患者の治療前 Fibrinogen と NLR を解析し、治療効果や予後の予測因子としての F-NLR score の臨床的な有用性を検討した。

**【材料及び方法】**

- ① 進行食道扁平上皮癌の診断にて化学放射線療法や化学療法を受けた 98 例の患者を対象とした。
- ② 臨床学的 stage III と IV を対象とし、各々48例と50例であった。
- ③ 79 例には化学放射線治療が行われ、化学療法として低用量の 5-fluorouracil と cisplatin (FP) が 59 例に、5-fluorouracil, cisplatin と docetaxel (DCF) が 20 例に行われた。放射線治療は術前照射(n=28)には 40Gy、根治治療照射(n=51)には 60Gy が投与された。化学療法単独は 19 例に行われ、DCF 療法が行われた。
- ④ 臨床的効果判定は CT を用い、治療評価は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) に基づき行われた。治療効果は complete response (CR)、partial response (PR)、stable disease (SD)、and progressive disease (PD)の 4 つに分類された。
- ⑤ Fibrinogen と NLR の Cut off 値を設定し、3 群からなる F-NLR score を定義した。
- ⑥ Fibrinogen、NLR、CRP、Albumin と治療効果との関係について検討した。さらに Fibrinogen、NLR と予後との相関について Kaplan-Meier 法にて解析を行った。

- ⑦ F-NLR score および GPS と臨床病理学的因子や治療効果、予後との関係について統計学的に比較検討を行った。

### 【結果】

- ① 化学放射線療法あるいは化学療法の治療効果判定で、Fibrinogen、NLR、CRP は非進行(Non-PD)群よりも進行(PD)群で有意に高値であった。Albumin については Non-PD 群よりも PD 群で有意に低値であった。
- ② 申請者らのこれまでの報告を参考にして、Fibrinogen の Cut off 値を 400mg/dL、NLR の Cut off 値を 3.0 に設定し、Kaplan-Meier 法による全生存期間の検討を行った。Fibrinogen、NLR ともに高値群で有意に予後不良であった(P=0.0242, P=0.0019)。
- ③ F-NLR score は壁深達度と有意な相関を認め(P=0.0046)、治療効果判定では Non-PD 群よりも PD 群で有意に高値であった(P=0.0140)。GPS についても同様に壁深達度と相関傾向を認め(P=0.0565)、治療効果判定では Non-PD 群よりも PD 群で有意に高値であった(P=0.0165)。
- ④ Kaplan-Meier 法における全生存期間の検討では、F-NLR score 低値群の MST は 16.9 ヶ月に対し、高値群では 8.7 か月であり、高値群で有意に予後不良であった(P<0.0001)。多変量解析では F-NLR score は独立した予後不良因子の一つであった(P=0.0081)。GPS についても同様に、全生存期間は高値群において有意に予後不良であり(P<0.0001)、多変量解析においても独立した予後不良因子の一つであった(P=0.0086)。

### 【結論及び考察】

Fibrinogen と NLR は、様々な癌腫で腫瘍の進展や転移の過程で密接な関係が認められており、治療効果予測因子であると報告されている。本検討でも化学放射線療法や化学療法をうけた進行食道扁平上皮癌症例で、Fibrinogen と NLR は治療効果や予後との相関が認められた。さらに F-NLR score 高値群で治療効果や予後ともに不良であった。F-NLR score 高値群は腫瘍の悪性度が高く、化学放射線療法や化学療法に対して治療抵抗性を示していることが推測された。

GPS での検討でも F-NLR score と同様の相関を認めており、F-NLR score は GPS に匹敵する治療効果や予後予測マーカーとなることが示唆された。Fibrinogen と NLR は一般的な血液検査によって測定可能であり、低コストで簡便な評価法であるため臨床にもたらず影響も大きいと考えられる。

今後、進行食道扁平上皮癌患者の治療選択に F-NLR score が有用な血液バイオマーカーとして活用できる可能性が期待される。