

## 論文の内容の要旨

### 1 申請者

防衛医科大学校 青山 真

### 2 論文題目

子宮体癌におけるリンパ節転移予測指標の研究

### 3 背景と目的

子宮体癌は婦人科腫瘍の中では比較的予後良好な疾患であり、その多くが早期で発見・治療される。治療の主となるのは手術療法であり、子宮と両側付属器の切除の他、リンパ節の郭清や大網切除が病期によって追加される。

子宮体癌におけるリンパ節郭清についてはその治療的意義が不明であることなどから一定のコンセンサスは得られていない。リンパ浮腫は主にリンパ節郭清後の合併症であり、患者の quality of life の長期低下を引き起こす。原因となるリンパ節郭清を省略できる症例を適切に見出すことが求められている。過去の報告では筋層浸潤の程度や、脈管侵襲の有無、腫瘍の組織型などが後腹膜リンパ節転移のリスクとされ、これらの因子は予後とも相関することから再発リスク因子としても評価される。

術前の病期診断で最も一般的な検査は骨盤 MRI であるが、筋層浸潤や頸部間質浸潤の診断に比べ、リンパ節転移の診断は難しいとされる。リンパ節転移を予測する方法として腫瘍径や、術前腫瘍マーカー、筋層浸潤の程度など様々な要因が指摘されているが依然としてリンパ節転移を診断できる方法は不明瞭な状態である。

そこで血液検査や免疫組織化学的な評価から、リンパ節転移の予測因子となりえるバイオマーカーを発見するため本研究を行った。適切な予測因子が発見されれば、今後のリンパ節転移の術前診断精度の向上に寄与できると考える。

### 4 対象と方法

- (1) 当院で初回治療として手術療法を受けた子宮体癌症例 197 例を対象とした。患者末梢血より全身性の炎症性マーカーとして用いられる、好中球/リンパ球比 (neutrophil to lymphocyte ratio : NLR) および血小板/リンパ球比 (platelet to lymphocyte ratio : PLR) を測定し、リンパ節転移や予後との相関について評価した。NLR、PLR 共にリンパ節転移をアウトカムとした receiver operating characteristic (ROC) カーブからカットオフ値を求めたうえで、臨床病理学的所見、リンパ節転移および患者予後との関連について単変量および多変量解析を行い、リンパ節転移の予測因子や予後因子となり得るか否かを検討した。
- (2) 当院で初回治療として手術療法を受けた子宮体部類内膜癌症例 274 例を対象とした。手術検体を用いて、チロシン残基およびセリン残基のリン酸化 signal transducers -and activator of transcription 3 (STAT3) について免疫組織化学的な検討を行い、臨床病

理的所見、リンパ節転移および患者予後との関連について単変量および多変量解析を行い、リンパ節転移の予測因子や予後因子となり得るか否かを検討した。

- (3) 当院で初回治療として手術療法を受けた子宮体癌症例 275 例を対象とした。手術検体を用いて、vascular endothelial growth factor (VEGF) A、VEGFB、VEGF Receptor 1 (VEGFR1) について免疫組織化学的な検討を行い、臨床病理学的所見、リンパ節転移および患者予後との関連について単変量および多変量解析を行い、リンパ節転移の予測因子や予後因子となり得るか否かを検討した。

尚(1)～(3)の対象に対して本研究は防衛医科大学校倫理委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言及び文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年 12 月 22 日、平成 29 年 2 月 28 日一部改正)に従って研究を実施した。

## 5 結果

- (1) リンパ節転移陰性群に比べて陽性群において好中球数及び血小板数がより高値であったが、リンパ球数については両群間に差を認めなかった。リンパ節転移をアウトカムとした ROC 曲線を用いて NLR および PLR のカットオフ値を算出したところ、最適カットオフ値は各々 2.18、206 であった。これらの値を用いたロジスティック回帰モデルにて NLR 高値はリンパ節転移の有無と有意な相関を認め、多変量解析においても LVSI と同様、独立したリンパ節転移のリスク因子であった ( $p = 0.038$ )。一方で PLR の上昇は Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析にて独立した増悪リスク因子であった ( $p = 0.016$ )。
- (2) チロシン残基およびセリン残基リン酸化 STAT3 発現はいずれも臨床病理学的因子や予後と負の関連を示した。セリン残基リン酸化 STAT3 発現はリンパ節転移と有意な負の関連を示したものの、多変量解析においてその有意差は消失した。
- (3) VEGFB の発現はリンパ節転移と有意な関連を認め、多変量解析においても独立したリンパ節転移リスク因子であることが示された ( $p = 0.048$ )。VEGFA および VEGFR1 はリンパ節転移や予後との相関を認めなかった。また予後については VEGFA、VEGFB、VEGFR1 とも有意な関連を認めなかった。

## 6 考察

- (1) 今回、子宮体癌において NLR 高値がリンパ節転移のリスク因子であることが示された。NLR の上昇は様々な固形癌で予後や転移と相関するとされている。癌転移巣では様々なケモカインレセプターの分泌が亢進していることが示されており、NLR の上昇はリンパ節転移巣などの不均衡な炎症状態に伴う好中球の動員を反映している可能性がある。多くの報告で LVSI がリンパ節転移のリスク因子であることが示されているが、術前の評価が困難であることが問題点である。NLR については血算から算出され臨床的に簡便かつ安価であり、術前評価がしやすいことが利点である。今回の検討ではリンパ節転移をアウトカムとした NLR のカットオフ値は 2.18 であり、従来の報告と大きく離れるものではなかった。今後さらに症例数を増やし、より適切なカットオフ値を設定できるものとする。

- (2) 子宮体癌においては正常子宮内膜と比較しリン酸化 STAT3 の発現が亢進しているとされ、発癌の要因の1つであるとされている。今回、リン酸化の中で705番目のチロシン残基と727番目のセリン残基のリン酸化に分けて検討した。しかしながらいずれのリン酸化 STAT3 においても陰性例が子宮体癌の進行期や不良な予後と関連を示す結果となった。他癌腫では pSTAT3 の発現が予後不良因子であることが言われており、逆の結果となった。この結果の解釈として正常子宮内膜においてリン酸化 STAT3 は受精卵の着床に必要とされており、月経を繰り返す子宮内膜から発症する子宮体癌においては、その過剰発現が発癌初期に関与するものの、より後期の浸潤や転移、脱分化においてはリン酸化 STAT3 は関わりが乏しく、別の分子変化にとってかわられる可能性が考えられた。
- (3) VEGFB が単変量、多変量のロジスティック回帰モデルにてリンパ節転移のリスク因子であることが示された。VEGFB については心血管系や糖尿病に関する報告は多いものの、癌との関連についての報告は少ない。VEGFB は腫瘍の進行期や転移との相関についてはいまだ不明な点が多い。様々な癌腫の細胞株やマウス実験の *in vitro* において VEGFB は VEGFA とは独立した腫瘍転移機構をもつことが示され、VEGFB は腫瘍増殖ではなく腫瘍転移への影響をもつとされる。今回の結果は VEGFB が転移を促進することを支持するものであり、矛盾しない結果であった。

## 7 結 論

子宮体癌のリンパ節転移に関わる因子の検討を行った。炎症の指標である NLR がリンパ節転移の予測因子である可能性が示唆された。炎症性サイトカインの下流に位置するリン酸化 STAT3 の発現はリンパ節転移とはむしろ負の関連を認める結果であった。また VEGFB がリンパ節転移と相関することが示唆された。NLR と VEGFB は子宮体癌のリンパ節転移予測因子として有用である可能性があり、今後さらなる検討が望まれる。