

論文内容の要旨

Association between granulocyte colonies stimulating factor (G-CSF)
production and leukocytosis in anaplastic thyroid carcinoma
(甲状腺未分化癌における G-CSF 産生と白血球増多の関連性)
(Thyroid Disorders & Therapy Volume 2, issue 2 平成 25 年 6 月掲載)

富澤 勇貴

I. 研究目的

甲状腺未分化癌は、もっとも悪性度の高い癌の一つであり、集学的治療が行われるが非常に予後不良である。甲状腺乳頭癌は 30 年で 6%の死亡率であるのに対して、甲状腺未分化癌の予後は数ヶ月である。甲状腺未分化癌の予後因子の研究では、白血球数、腫瘍径、遠隔転移などが報告されている。当科では、白血球数が最も予後と相関したことを報告した（山本ら、2002 年）。しかしながら、甲状腺未分化癌は甲状腺癌の約 1%しか発生せず、非常に稀な疾患のため、白血球数増多の原因について調査した報告はない。そこで、当科で 9 年間にわたり経験した甲状腺未分化癌の全患者を対象に、白血球増多の原因探索のため、血清サイトカインを測定して検証した。

II. 研究対象ならびに方法

2000 年 6 月から 2009 年 10 月の間に、岩手医科大学附属病院外科を受診した甲状腺未分化癌患者 22 例を対象とした。また、2009 年に甲状腺乳頭癌で手術を行った連続した 15 例を対照群とした。健常対象者のサンプルは、癌の既往のない 10 人のボランティアから提供された。

甲状腺未分化癌患者 22 例と乳頭癌患者 15 例の 2 群間において、血清 G-CSF 値と白血球数の比較を行った。さらに、未分化癌患者の生存率との関係も解析した。

治療前の甲状腺未分化癌患者から採血が可能であった 9 例と、手術前の乳頭癌患者 9 例、健常者 10 例の血液サンプルを、xMAP (Luminex 社) を用い

て、17種類のサイトカイン（IL-1 β ，IL-2，IL-4，IL-5，IL-6，IL-7，IL-8，IL-10，IL-12，IL-13，IL-17，TNF- α ，IFN- γ ，GM-CSF，G-CSF，MIP-1 β ，MCP-1）の測定を行い，白血球数との相関を求めた．

甲状腺未分化癌にて手術を施行した10例の甲状腺切除標本を用いて，免疫染色を行い，癌組織内のG-CSFとG-CSF受容体の発現を調べた．

統計学的解析は，2群間比較には χ^2 乗検定を用い，白血球数と各サイトカインの相関についてはSpearmanの順位相関を行った．生存解析には，Kaplan-Meier法を用いた．また， $p < 0.05$ 以下をもって有意差ありと判定した．

III. 研究結果

1. 甲状腺未分化癌患者の41%（9/22）が，白血球10000/mm³以上であった（乳頭癌では0%）．また，18%（4/22）が，血清G-CSF100pg/ml以上であった（乳頭癌では0%）．
2. 甲状腺未分化癌患者の白血球数と血清G-CSF値は正の相関していた（ $r = 0.78$ ， $p < 0.001$ ）．
3. 甲状腺未分化癌患者の白血球数と血清サイトカインの相関を調べると，G-CSFが最も相関が高かった（ $r = 0.67$ ， $p < 0.001$ ）．
4. 甲状腺未分化癌の癌組織の免疫染色では，G-CSFが50%（5/10）で陽性，G-CSF受容体が70%（7/10）で陽性であり，どちらも過剰発現していた．
5. 生存解析では，白血球10000/mm³以上（ $p < 0.001$ ），血清G-CSF100pg/ml以上（ $p < 0.02$ ）は，有意に予後不良因子であった．

IV. 結語

甲状腺未分化癌患者の白血球増多の原因として，血清G-CSFの上昇が考えられた．また，癌組織内は，G-CSFやG-CSF受容体が共に過剰発現しており，オートクリンまたはパラクリンの腫瘍増大や白血球増多の原因として示唆された．白血球増多や血清G-CSF高値は，甲状腺未分化癌の予後不良因子であった．

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

- 主査 教授 志賀 清人 (耳鼻咽喉科学講座)
副査 教授 若林 剛 (外科学講座)
副査 教授 前沢 千早 (医歯薬総合研究所:腫瘍生物学研究部門)

甲状腺未分化癌の予後不良因子の一つに、白血球数増多がある。今回、癌と炎症という観点より、治療前の患者血清中のサイトカインを網羅的に検証した。白血球数とサイトカインの相関を調べると、G-CSF が最も相関が高かった。また、組織を採取することのできた 10 例の癌組織の免疫染色では、G-CSF と G-CSF 受容体が過剰発現していた。生存解析では、血清 G-CSF100pg/ml 以上は、有意に予後不良因子であった。従って、甲状腺未分化癌の白血球増多の原因として、G-CSF 産生が考えられ、それ自身が予後不良因子となり得る、という結論に至った。

試験・試問の結果の要旨

甲状腺未分化癌の臨床、G-CSF の作用機序、サイトカインの測定方法、検体の収集方法、統計学的検定方法、について試問を行い適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。また、英語試験に合格した。

参考論文

- 1) 腹部鈍的外傷後の遅発性上行結腸狭窄の 1 例 (富澤勇貴, 他 5 名と共著) 臨床外科 60 巻, 10 号 (2005) .
- 2) 経皮経食道胃管挿入術 (PTEG) を施行した頭頸部癌の 6 例 (富澤勇貴, 他 5 名と共著) 日本臨床外科学会雑誌:68 巻, 7 号 (2007) .
- 3) 経皮内視鏡的胃瘻造設後の胃結腸皮膚瘻に対して胃内内視鏡下クリッピング術を行い, 保存的に改善した 1 例 (富澤勇貴, 他 5 名と共著) 臨床外科: 62 巻, 12 号 (2007).
- 4) Mohs chemosurgery for local control of giant recurrent papillary thyroid cancer (富澤勇貴, 他 8 名と共著) Thyroid:Volume19(6) (2009).