

伊佐俊一 学位論文審査要旨

主 査 佐 藤 建 三

副主査 岡 田 太

同 林 眞 一

主論文

Serum osteopontin levels are highly prognostic for survival in advanced non-small cell lung cancer: results from JMT0 LC 0004

(血清中オステオポンチン濃度は進行非小細胞肺癌において高度な生存予測因子である：

JMT0 LC 0004の結果より)

(著者：伊佐俊一、川口知哉、手良向聡、湊浩一、大崎能伸、柴田和彦、米井敏郎、林原賢治、福島雅典、河原正明、

古瀬清行、Philip C. Mack)

平成21年 Journal of Thoracic Oncology 4巻 1104頁～1110頁

学 位 論 文 要 旨

Serum osteopontin levels are highly prognostic for survival in advanced non-small cell lung cancer: results from JMT0 LC 0004

(血清中オステオポンチン濃度は進行非小細胞肺癌において高度な生存予測因子である : JMT0 LC 0004の結果より)

肺癌は日本と米国での癌死の第一位の原因であり、組織学的には非小細胞肺癌が80～85%を占めている。進行肺癌において、現在使用可能な化学療法は未だ僅かな生存期間の延長をもたらすだけであるため、予後予測または効果予測のバイオマーカーの同定は重要である。

JMT0 LC 0003試験は日本・多国間臨床試験機構が実施したパクリタキセル+カルボプラチン (PC) の二剤化学療法とビノレルビン+ゲムシタビン+ドセタキセル (VGD) の三剤化学療法を比較した前向き無作為化第三相試験である。本試験は、米国で実施されたSWOG 0003試験とPC群を“共通群”としている。また、SWOG 0003は進行非小細胞肺癌に対してPC療法にチラパラザミンの有り無しの上乗せの効果を比較する第三相試験である。

SWOG 0003の検体を用いて行われた関連研究において、治療法に関わらず血漿中の低オステオポンチン (OPN) 濃度が良好な予後に相関する事が示された。一方、OPNと関連した因子に塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) があるが、bFGFは血管新生促進増殖因子であり、内皮細胞の分裂及び走化性を促進、血管内皮細胞増殖因子と相乗作用する腫瘍の血管新生を促進する因子である。

JMT0 LC 0003の関連研究である本試験JMT0 LC 0004において、本研究では血清中OPN、bFGF濃度が転帰に関連すると仮定し、予後予測因子としての意義を検討した。

方 法

JMT0 LC 0003に登録されたIIIIB、IV期の患者より化学療法開始前に採血し、血清を分離後、測定まで -80°C で保存した。OPN、bFGFの測定はQuantikine ELISA kit (R&D systems inc, MN)を用い製造元の指示に従い測定した。

OPN、bFGF濃度と患者特性との関係は χ^2 検定を用い、奏効率、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) との相関は治療群、年齢、喫煙歴、組織型、臨床病期、身体状態、体重減少、LDHで補正後、多変量ロジスティック回帰分析法で解析した。

結 果

JMTO LC 0003と“共通群”を持つSWOG 0003と協力して肺癌の人種差を検討するために本研究では日本・多国間臨床試験機構の倫理委員会に諮り承認を受け、保存していた検体を用いて新たな解析を行った。

VGD群（三剤化学療群）から39例、PC群（二剤化学療群）から32例の検体が得られた。OPN濃度は67例で測定され、中央値は69.0 ng/mlであった。bFGF濃度は71例で測定され、中央値は14.9 ng/mlであった。OPN、bFGF濃度に相関は見られなかった。OPN、bFGF濃度と患者特性、奏効率には有意な相関は観察されなかった。

臨床転帰の分析法では、低OPN濃度は良好なPFSと相関し (adjusted HR: 2.97, $p < 0.001$)、高bFGF濃度は良好なOSと相関している事が見いだされた (adjusted HR: 0.53 ($p = 0.003$))。

考 察

JMTO LC 0003とSWOG 0003との臨床的比較研究においてGandaraらは、OSに関し米国人に対し日本人が優位に長く、かつ好中球減少等の毒性の発生は日本人に多い事、薬物代謝酵素遺伝子に関して人種差が存在する事を報告した。更に彼らは、SWOG 0003の検体を用いて血漿中OPN濃度が治療法に関係なく予後予測因子である事を示した。

本研究ではOPN濃度と予後の関係が日本の患者においても観察されるか検討を行った。前述のような人種差が存在するにも関わらずOPN濃度は予後予測因子である事を確認した。

米国の結果と同じく中央値で二分した低OPN濃度患者群は良好なOSとPFSを示した。OPNは腫瘍浸潤と転移に関係していると報告されている事から高OPN濃度は腫瘍の浸潤を促し不良な予後を予測する事が示唆されている。

SWOGの研究では治療奏効率に関しOPN濃度は有意な予測因子であったが、本研究の解析では相関がみられなかった。これは限定された症例数によるものと考えられる。

本研究においてはbFGF濃度もまた予後予測因子である事を見出した。

低OPN濃度かつ高bFGF濃度の群は最も良好な予後を示した。これはbFGF濃度とOPN濃度を併せ検討する事がより高い予後予測になる事を示唆している。

結 論

血清中の低OPN濃度は良好な予後と有意に相関していた。OPNは、将来の非小細胞肺癌の多国籍臨床試験で検証されるべき予後予測の有用なバイオマーカーである。