様式４

学　位　論　文　要　約

研究題目

Baseline interleukin-6 is a prognostic factor for patients with metastatic breast cancer treated with eribulin

（転移性乳癌に対するエリブリン治療における IL-6 の予後予測因子としての意義について）

兵庫医科大学大学院医学研究科
医科学専攻　　器官・代謝制御系
乳腺内分泌外科学（指導教授　三好　康雄　）
氏　名　　文　亜也子

【背景】転移性乳癌（MBC）の治療において化学療法は主要な治療の一つであり、微小管阻害剤であるエリブリンは全生存期間（OS）を改善し、有害事象の発現も比較的少ないことから、広く臨床で使用されている。第Ⅲ相 EMBRACE 試験の解析結果からエリブリン初回投与前（ベースライン）の絶対リンパ球数（ALC）とリンパ球好中球比（NLR）が OS と有意に相関することが示された。末梢血中の ALC や NLR は腫瘍局所の微小環境や免疫応答を反映していると推測され、腫瘍の微小環境がエリブリンの効果に影響している可能性が考えられた。そこで末梢血において免疫応答や腫瘍の微小環境に寄与するサイトカインを含めた因子を測定し、OS との相関を解析することによって、エリブリン治療における OS 延長のバイオマーカーについて検討した。

【目的】本研究の目的は、エリブリンで治療された MBC 患者における免疫関連サイトカインおよび炎症性サイトカインとエリブリンの治療効果との関連を明らかにすることである。さらに、骨髄由来免疫抑制細胞（MDSC）と細胞傷害性 T 細胞および制御性 T 細胞に着目し、これらの細胞が免疫微小環境にどのような影響を与えるかを明らかにすることである。

【対象・方法】当院にて 2014 年 12 月から 2023 年 3 月までにエリブリンで治療された MBC 患者 68 人を対象とした。ベースラインの末梢血において NLR、ALC に加えインターロイキン（IL）-6、可溶性 IL-2 受容体（sIL-2R）、Tumor necrosis factor（TNF）αを測定した。生存に関するそれぞれのサイトカインのカットオフ値は ROC 曲線によって定めた。PFS、OS についてカプランマイヤー法を用いて解析し、OS と相関する因子は COX 比例ハザードモデルを用いて解析した。また、血中の CD4+および CD8+リンパ球、MDSC、および制御性 T 細胞の割合をフローサイトメトリーによって測定した。

【結果】

各々のサイトカインについて ROC 曲線からカットオフ値を算出し、IL-6 のカットオフ値を 3.4pg/mL、sIL-2R を 403U/mL、TNF-αを 0.73pg/mL に設定した。それぞれのカットオフ値で低値、高値に分類し、PFS、OS についてカプランマイヤー法で解析した。エリブリン治療開始前のベースラインで IL-6 が高い患者は、低い患者と比較して、PFS、OS 共に不良であった（p=0.0017 および p=0.0012）。また、ベースラインの sIL-2R が高い患者においても、低い患者と比較して PFS、OS 共に不良であったが（p=0.0394 および p=0.0219）、TNF-αの低い患者と高い患者の間には PFS、OS 共に有意差を認めなかった（p=0.5405 および p=0.2886）。単変量解析および多変量解析より、ベース

ライン IL-6 が OS の独立した予後因子であることが明らかとなった（p=0.0058）。また、IL-6 と相関する臨床病理学的因子として、単変量解析および多変量解析により CRP（p=0.0016）、Prognostic Nutritional Index（p=0.0107）が相関を示した。更に IL-6 が高い患者では、低い患者と比較して、CD8+リンパ球が有意に低く、MDSC が有意に高かった。また、エリブリン治療 1 サイクル後の IL-6 についても検討したが、IL-6 が高い患者で PFS が不良であったが（p=0.0374）、OS には IL-6 の高低で有意差を認めなかった（p=0.0822）。次に、治療前後の IL-6 の変化の影響を評価するために、奏効者（PFS≥12 か月）と非奏効者（PFS<12 か月）のベースラインおよび初回治療サイクル後の IL-6 値を比較した。治療奏効者のほとんどは、ベースライン時と治療後の両方で低い IL-6 値を示した。対照的に、治療前後で IL-6 値が高かった患者のほとんどは、治療効果が乏しかった。

【結語】ベースライン IL-6 は、エリブリンで治療された MBC 患者における重要な予後因子であることが明らかとなった。また、我々の結果は、MBC 患者において高い IL-6 では、抗腫瘍免疫を担う CD8+リンパ球が低下し、抗腫瘍免疫を抑制する MDSC が高いことと関連しており、IL-6 が免疫微小環境の調整に関わっていることが示唆される。ベースラインにおける IL-6 が低いことがエリブリンの有効性にとって好ましい免疫微小環境に重要である可能性が考えられた。