

## 審査の結果の要旨

氏名 伊藤哲也

本研究は、腹水濾過濃縮再静注法を施行した患者において横断的に安全性や治療効果、副作用、また症状の変化に及ぼす影響を検討すると同時に、腹水中の免疫環境をサイトカインの発現を通して検索し、治療効果や予後との関連について、腹水濾過濃縮再静注法の生体への影響を理解することを目的としたもので、以下の結果を得ている。

1. がんにとまなう難治性腹水に対して腹水濾過濃縮再静注法を施行した患者の経過から、臨床的効果や副作用について調査を行った。平均 3L 程度の腹水を除去・処理し、1 回あたりで平均 90g 程度のタンパク量を還元していた。施行当日から翌日にかけて尿量が増加した一方で、血圧・脈拍には臨床的な意義のある変化はなく、事前にステロイドを投与していながらも平均 0.3°C の体温上昇が認められた。また、血小板数やフィブリノーゲンにも有意な低下を認めたが、DIC を示唆する変化ではなかった。利尿剤抵抗性の改善を示唆する結果を得ると同時に、臨床的な問題となる副作用は確認できなかった。
2. MDSAI-J(M.D. Anderson Symptom Inventory 日本語版)により、腹水濾過濃縮再静注法が患者症状に及ぼす影響を評価したところ、腹満感の改善とともに施行前後 24 時間の症状を多岐に渡って改善していることが示された。腹水排液で問題となる倦怠感についても改善を認めた。それぞれの項目の改善と腹水排液量・タンパク補充量との間に相関は認めなかった。
3. 腹水濾過濃縮再静注法の初回施行時に腹水中のサイトカイン(IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-12、TNF- $\alpha$ 、IL-10)濃度を計測したところ、IL-6、IL-8、IL-10 を比較的高濃度に検出した。炎症性サイトカインである IL-6、IL-8 と発熱に相関はなかった。また、生命予後との関連を検討したところ、IL-6、IL-8 には相関がなかったものの、IL-10 を検出した群では検出しなかった群に比べてより長期の生命予後が期待できることが示された。また、腹水の貯留が認められた状況で他の悪性腫瘍に比べて比較的予後が長いとされる卵巣癌の症例を除いた場合でより大きな有意差を認めた。サイトカイン濃度と症状の改善に関して、腹水中の IL-6 濃度と一般症状平均、倦怠感の改善に相関を認めた。

一般に癌終末期においてみられる特徴的な病態に体重減少・全身衰弱・倦怠感を呈する癌性悪液質があるが、その機序は未だ解明されていないものの、TNF- $\alpha$  や IFN- $\gamma$ 、IL-6 が筋肉量を減少させる機序が報告されており、これが悪液質の発生に関与していると考えられている。IL-10 は一般に抑制性サイトカインとして知られており、特

にがんに関しては予後不良因子として報告がされている。対して今回の検討では IL-10 が予後良好を示す因子となっている。腹水濾過濃縮再静注法の回路内で再濃縮がかけられているものと想定される IL-10 が、何かしらの形でその成り立ちに炎症の関わる悪液質の発生や進行に対して抑制的に作用している可能性がある。腹水濾過濃縮再静注法の回路により IL-6 が除去されることが想定されることを踏まえると、腹水濾過濃縮再静注法の症状の改善に関する効果についても悪液質の成り立ちに関連があることを示している可能性がある。

4. IL-6、IL-8、IL-10 の産生の方がどこにあるのかを探索するために、血清中と腹水中の濃度を比較したが、相関は認められなかった。また、腹水中細胞の mRNA の発現を解析したところ、*IL-6*、*IL-10* に関しては mRNA の発現を確認出来る症例で腹水中濃度が高い可能性がある。しかし、血清からの移行を否定する根拠はなく、現時点で腹水中のサイトカインの産生を特定することは出来ていない。

以上、本論文は腹水濾過濃縮再静注法が難治性のがん性腹水に対しても安全に施行可能で、尿量が増加する可能性があることを示したと同時に、症状の改善に有効であることを示した。また、IL-6 と症状の改善に関連があり、IL-10 の腹水中濃度と生命予後に相関があることから、腹水濾過濃縮再静注法が免疫学的な観点から生体に何らかの影響を及ぼしている可能性も示している。本研究はこれまでほとんど報告のなかった腹水濾過濃縮再静注法の生体へ及ぼす影響の解明について重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。