

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### The utility of serum osteopontin levels for predicting postoperative complications after colorectal cancer surgery

大腸癌手術周術期合併症における血清 Osteopontin 測定の有用性

日本医科大学大学院医学研究科 消化器外科学分野  
研究生 関口 久美子

International Journal of Clinical Oncology (2022年) 掲載

DOI: 10.1007/s10147-022-02225-6

近年の低侵襲手術や周術期管理の進歩にも関わらず、大腸癌手術における術後合併症は約 30%、死亡率は 3~4%と他の消化器手術に比べ高い。術後合併症が QOL、医療資源、および長期的な腫瘍学的転帰に及ぼす悪影響を多くの研究が示している。術後合併症を早期に予測し診断することで、治療介入と治療成績の改善に役立つ可能性がある。Osteopontin は分泌性の糖蛋白質であり、1979 年に骨代謝関連蛋白として発見された。その後、骨芽細胞だけでなくマクロファージ・活性型 T 細胞などに発現し、好中球・T 細胞の炎症局所への集簇など、多岐にわたる免疫機能を有していることが報告されている。しかし、消化器手術後の臨床経過に対する Osteopontin の影響は研究されていない。本研究では、血清 Osteopontin 値と術後合併症・手術侵襲度との関連について検討した。

2014 年 1 月から 2018 年 3 月の間に待機的消化器手術を受けた患者を対象とした。検討 1 では、大腸癌手術患者(78 例)を術後合併症の有無で 2 群に分け(合併症無: 54 例, 有: 24 例), 術前および術直後, 術後(POD)1, 3, 5, 7 日目の血清 Osteopontin 値を ELISA 法にて測定した。検討 2 では、消化器外科手術 69 例を、低侵襲群: 胆嚢摘出術 7 例 (男性 5 例・女性 2 例, 平均 56.6 歳), 中等度侵襲群: 大腸癌手術 54 例 (男性 30 例・女性 24 例, 平均 65.4 歳), 高度侵襲群: 食道・肝胆膵癌手術 8 例 (男性 7 例・女性 1 例, 平均 67.5 歳) と侵襲度によって 3 群に分け、同様に血清 Osteopontin 値を測定した。

【検討 1: Osteopontin と術後合併症】78 例のうち、24 例(30.8%)が Clavien-Dindo $\geq$ I の術後合併症を発症し、発症日の中央値は POD5 だった。背景因子で両群間に有意差を認めたのは年齢のみであった。血清 Osteopontin 値は、両群とも POD3 にピークに達し、その後減少した。合併症有群では、術後全期間を通じて、合併症無群よりも有意に高い Osteopontin 値を示した。ROC 解析を行うと、術直後でカットオフ値を 20.75 ng/ml として AUC 0.71 と最も良好な術後合併症予測能を示した。また、Clavien-Dindo $\geq$ III の合併症患者における術前から POD1 までの最大値は、合併症無群および Clavien-DindoI-II の患者と比較して有意に

高かった。

【検討 2：外科的侵襲と Osteopontin】血清 Osteopontin 値は、低侵襲群では術後に有意な増加を示さなかったが、中および高侵襲群では術後に有意に増加し、POD3 でピークに達した。POD3 のピーク値の平均は、低侵襲群で 16.2 ng/ml、中侵襲群で 43.7 ng/ml、高侵襲群で 56.4 ng/ml であり、侵襲度に有意に相関していた。

Osteopontin は、細胞性免疫、炎症、腫瘍の進行、細胞の生存など、生理学的・病理学的現象において重要な役割を果たしているが、急性炎症と慢性炎症の両方に関連していることが明らかになってきた。検討 2 では、血清 Osteopontin 値が手術侵襲度と正の相関関係があることが示された。検討 1 では、血清 Osteopontin 値が大腸癌の術後合併症の早期予測に有用であることを示した。また、Osteopontin と CRP との間に正の相関関係を認め、手術後の炎症性生体反応を反映している可能性がある。CRP は、古くから外科患者の全身状態・術後合併症の予測として使用されてきた。しかし、POD5 の術後合併症発症に対し、POD3 の CRP 上昇から検査・治療介入を行う場合には、治療成績の改善には手遅れとなる可能性がある。手術直後までの血清 Osteopontin 値の早期かつ優れた合併症予測能は、術後合併症が危惧される症例に対する早期の画像診断や介入を可能とし、より良好な臨床経過、すなわち術後合併症の軽症化と死亡率の低下に有用である可能性を秘めている。一方、血清 Osteopontin 値がカットオフ値を下回る場合には、術後合併症発生の可能性が低いと考えられ、不要な検査の省略から医療費の削減ならびに早期退院が可能となる。また、大腸癌を含む多くの癌種における術後合併症の発生は、腫瘍学的長期予後を悪化させることが示されていることから、Osteopontin モニタリングによる周術期管理は、大腸癌手術患者に有益な可能性を秘めている。

二次審査では、手術侵襲に対する Osteopontin 上昇のメカニズムや、Osteopontin を用いた早期治療介入の具体例、今後の Osteopontin に基づく周術期管理に関する展望についてなどの質問があったが、何れに対しても、的確に回答した。現在 Osteopontin の測定は ELISA 法で行うため迅速性が未だ乏しく、早期の検査・治療介入のために、迅速な測定システムの構築が望まれるとのことであった。

本研究は、血清 Osteopontin 値は手術侵襲度を反映し、手術直後までの高い Osteopontin 値が、周術期の術後合併症発症の早期予測に有用なバイオマーカーであることを示し、Osteopontin を用いた消化器外科周術期管理が手術成績・長期予後の改善につながる可能性を示した重要な研究である。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。