【23】

氏　　名	荒木　修（あらき　おさむ）
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第774号
学位授与の日付	平成30年２月22日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項
学位論文題目	**Association of perioperative redox balance on long-term outcome in patients undergoing lung resection** **（肺切除周術期における酸化還元バランスの長期予後との関係）**
論文審査委員	（主査）教授　福田宏嗣 （副査）教授　加藤広行 教授　小橋　元

論文内容の要旨

【背　　景】

手術侵襲はサイトカインストーム、全身性炎症症候群を引き起こすとともに、周術期の体内の酸化還元バランスに影響をもたらすことが知られている。酸化ストレスは、活性酸素と抗酸化物質の不均衡によりもたらされ、活性酸素の過剰状態は種々の病態に影響をもたらす。しかし、周術期の酸化還元バランスと、遠隔期の手術成績の関係はいまだ明らかでない。

【目　　的】

肺癌切除周術期の酸化還元バランスの変化と、遠隔期成績の関係を明らかにすること。

【対象と方法】

2013年１月から７月に獨協医科大学病院にて肺癌に対し解剖学的肺切除を施行した症例で、本研究に参加承諾をした21症例を対象とした。本研究は獨協医科大学生命倫理委員会の承諾を得て施行した（#24043）。

血清を手術時、第３病日、第７病日に採取し、活性酸素代謝物（derivatives of reactive oxygen metabolites：d-ROM）ならびに生物学的抗酸化力（biological antioxidant potential：BAP）を、フリーラジカル選択測定装置（FREE® Carpe Diem, ウィスマール社）にて測定した。CRP、アルブミン、血算などの測定は手術前に施行した。

２群間の統計計算はｔ検定を行い、ROCカーブ解析にてカットオフ値を決定し、area under curve（AUC）を算出した。カプランマイヤー法にて生存分析を行い、ログランク検定にて２群間の有意差

を検討した。0.05未満をもって有意とした。

【結　　果】

d-ROM値は術中299±89（U.Carr）と比較し、第３、７病日では 431±70、470±60と有意に増加した（p<0.01）。一方、BAP 値は、経過中有意な変化を示さなかった（術中：2441±586 μmol/l、第３病日：2600±545、第７病日：2681±515）。d-ROM/BAP比は、術中0.128±0.041に比較し、第３、７病日は0.172±0.038、0.183±0.045と有意に上昇していた（p<0.01）。

観察期間中、７例に肺癌再発を認め、６例が死亡した。死因は癌死３例、肺炎２例、心筋梗塞１例であった。３年全生存率は71.4%であった。

ROCカーブ解析により、全死に対する術中d-ROM値のカットオフ値は327（AUC 0.811）であった。術中 d-ROM 値 <327の症例は統計学的に有意に３年生存率が良好であった（87.5% vs. 20.0%, p<0.001）。術中d-ROM/BAP比のカットオフ値は0.122（AUC 0.711）であり、術中d-ROM/BAP比≥0.122 の症例は３年生存率が不良な傾向を示した（90.0% vs. 54.5%, p=0.070）。

d-ROM値の第３病日／術中比（d-ROM POD3/POD0比）のカットオフ値は1.78（AUC 0.522）であり、d-ROM POD3/POD0比≥1.78 の症例の３年生存率は40%、d-ROM POD3/POD0比<1.78 は80%であったが有意差はなかった（p=0.102）。一方､d-ROM値の第７病日／術中比（d-ROM POD7/POD0比）の検討では、カットオフ値1.92（AUC 0.511）で、d-ROM POD7/POD0比≥1.92 の症例の３年生存率は25% でありd-ROM POD7/POD比<1.92の83%と比較し有意差に生存率が低かった（p=0.029）。

栄養、炎症指標として、アルブミン､CRP、赤血球容積粒度分布幅、好中球リンパ球比（neutrophil to lymphocyte ratio：NLR）を測定した。生存に最も影響していた術中d-ROM 値 327 にて症例を２群（327未満16例、327以上５例）に分け、上記の項目で検討を行うと術中d-ROM 値≥327 の群で統計学的に有意にCRP（0.188±0.172 vs. 1.69±2.74）、NLR（1.96±0.75 vs. 4.15±2.11）が高かった（いずれもp<0.01）。

【考　　察】

手術侵襲は酸化ストレスの指標であるd-ROM値を増加させ、d-ROM/BAP比で表される酸化還元バランスを悪化させていた。また、術中d-ROM値が長期予後に最も関連していた。術中d-ROM値が低いものは、CRPやNLRなど既に知られている長期予後に影響する因子の値も低かった。

d-ROM値が手術により増加することは既に報告されているが､BAP値の変化は報告により異なる。今回の検討では手術侵襲によりd-ROM値は有意に増加したがBAP値は有意な変化を示さなかった。その結果、d-ROM/BAP比は有意に増加した。

今回の検討では、BAP値が変化しなかったことにより、長期予後と関係する項目として、術中d-ROM値、d-ROM/BAP比、第３、７病日のd-ROM値、d-ROM POD3/POD0 比、d-ROM POD7/POD0 比をもちい、３年生存率との関係を検討したところ、術中d-ROM 値、d-ROM POD7/POD0 比が有意に長期予後と関係した。

なぜ周術期のd-ROM値が長期予後に影響するかの疑問を解明するため、今回の研究では、既に長期予後に影響することが知られている栄養、炎症指標に着目し、検討を追加した。術中d-ROM値が

高い症例ではCRP、NLRが高かった。種々の合併症は、酸化還元バランスに影響すると報告されている。また、周術期のd-ROM値はリンパ節転移の有無と相関することも報告されている。以上のことより、周術期のd-ROM値は肺癌切除後の長期予後の指標となる可能性がある。

本研究は単施設の少数症例による検討という限界がある。さらなる症例集積による検討が必要である。

【結　　論】

肺癌切除症例において、手術侵襲は周術期のd-ROM値を増加させた。さらに、術中d-ROM値は長期予後と関連した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

申請論文は、肺癌に対し解剖学的肺切除を施行した患者を対象とし、周術期の採血でderivatives of reactive oxygen metabolites（d-ROM）値とbiological antioxidant potential（BAP）値を測定することで酸化還元バランスの推移と長期予後を検討したものである。手術侵襲は周術期の体内の酸化還元バランスに影響をもたらすことが知られているが、本研究においても周術期にd-ROM値、d-ROM/BAP比は有意に上昇した一方、BAP値は変動しなかった。また、これまで酸化還元バランスの変化と予後の関係を検討した報告はなかった。本研究ではこの点に着目し、d-ROM値、d-ROM変化率、d-ROM/BAP比と３年生存率の検討を行っている。手術時d-ROM値327（U.CARR）未満、第７病日と手術時のd-ROM変化率1.92未満にて有意に３年生存率が良かった。さらに、手術時のd-ROM値が長期予後に影響する機序を解明するため、既に長期予後に影響することが知られている栄養・炎症指標に着目し検討を追加している。d-ROM値が高い群ではCRPやneutrophil to lymphocyte ratio（NLR）が高くなっていた。種々の併発症は、酸化還元バランスに影響すること、周術期のd-ROM値はリンパ節転移の有無と相関することも報告されているとしている。以上より本研究では、周術期のd-ROM値は、肺癌切除後の長期予後の指標となる可能性があると考えられると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文は、2013年１月から７月に獨協医科大学病院にて肺癌に対し解剖学的肺切除を施行した43症例のうち、本研究に参加承諾した21症例を対象とした観察研究である。手術時、第３病日、第７病日に動脈または静脈血の採血を行い、遠心分離にて血清を抽出した。その血清を用いて、フリーラジカル解析装置（FREE carpe diem）にてd-ROM値とBAP値を測定している。周術期の酸化還元バランスの変化として（1）d-ROM値（2）BAP値（3）d-ROM/BAP比をそれぞれ測定している。また、周術期の酸化還元バランスの変化と遠隔期成績の関係として（1）d-ROM値と３年生存率（2）d-ROM変化率と３年生存率（3）d-ROM/BAP比と３年生存率をそれぞれ検討している。統計解析に関し、２群間で対応のないものはStudent-t検定を行ない、対応のあるものはDunnett法にて多重比較検定している。Receiver operating characteristic（ROC）曲線解析にてカットオフ値を決定し、カプランマイヤー法にて生存分析を行い、ログランク検定にて２群間の有意差を検討している。いずれ

も0.05未満をもって有意としている。併存疾患や病期などの背景因子の相違はあるものの、症例集積や統計解析は適切であり、研究方法としては、当該分野の過去の知見から考えても、妥当であると考えられる。

【研究結果の新奇性・独創性】

酸化還元バランスの指標としてd-ROM値、BAP値の測定は外科領域ばかりでなく、スポーツ医学領域や精神科領域など様々な領域で研究されてきた。しかし、d-ROM値と遠隔期成績を直接検討した報告はなかった。本研究では、手術症例を対象とした観察研究で死亡をイベントとし、ROC曲線解析にて導き出したカットオフ値を用い、手術時d-ROM値、第７病日と手術時のd-ROM変化率が予後を反映することを導き出した。これらは、新奇性、独創性が高いものと評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、肺癌周術期のd-ROM値は、肺癌切除後の長期予後の指標となる可能性があると結論づけている。これまでの当該領域の知見では、種々の併発症が、酸化還元バランスに影響することや周術期のd-ROM値がリンパ節転移の有無と相関することが知られていること、かつ、長期予後に影響することが知られている栄養・炎症指標であるCRP、NLRとd-ROMは関連性があることから、本論文における結論は妥当であると考えられる。

【当該分野における位置付け】

申請論文は、d-ROM値の測定により肺癌術後の予後予測に関し、重要な知見を得ている。これは肺癌治療、治療後の経過観察において大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、外科専門医、呼吸器外科専門医、呼吸器内視鏡指導医の資格を有しており、呼吸器・呼吸器外科の実践を学び、本研究を立案・遂行し重要な知見を得ている。その成果は、インパクトファクターを有するAnnals of Thoracic and Cardiovascular Surgeryに掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は、独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野に対する貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery

24：13-18, 2018