

論文内容の要旨

**The Utility of Serum Osteopontin Levels for Predicting
Postoperative Complications after Colorectal Cancer Surgery**

(訳) 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 消化器外科分野

研究生 関口 久美子

International Journal of Clinical Oncology 2022 掲載

【背景】

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。今回われわれは、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。

【方法】

2014年1月から2018年3月の間に当院で待機的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。

【結果】

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の合併症の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のピーク値は、低侵襲群で平均16.2 ng/ml,中侵襲群で平均43.7 ng/ml,高侵襲群で平均56.4 ng/mlであり、侵襲度に有意に関連していた。

【考察】

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、手術後の炎症誘発性宿主反応を反映している可能性がある。CRP は、外科患者の全身状態・術後合併症の予測として長い間使用されてきた。しかし、術後合併症発症の中央値が POD 5 であったことを考えると、POD 3~4 での CRP 上昇による術後合併症の発症予測では遅い。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力は、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を実現できる。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。

【結論】

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た。