

平成23年2月

高橋俊作 学位論文審査要旨

主査 池口正英
副主査 稲垣喜三
同 長谷川純一

主論文

Prognostic impact of clinical course-specific mRNA expression profiles in the serum of perioperative patients with esophageal cancer in the ICU: a case control study
(食道癌術後周術期におけるICU管理患者の血清中各種遺伝子mRNA発現と患者予後予測、
ケースコントロールスタディー)

(著者：高橋俊作、三浦典正、原田知実、王中志、王心慧、坪倉秀幸、大島嘉明、
長谷川純一、稲垣喜三、汐田剛史)

平成22年 Journal of Translational Medicine 8巻 103

学 位 論 文 要 旨

Prognostic impact of clinical course-specific mRNA expression profiles in the serum of perioperative patients with esophageal cancer in the ICU: a case control study
(食道癌術後周術期におけるICU管理患者の血清中各種遺伝子mRNA発現と患者予後予測、
ケースコントロールスタディー)

これまで癌患者や劇症肝炎患者の末梢血中より得られた血清を利用して、one-step real-time RT-PCR法によるmRNA発現の定量が癌の診断及び予後判定に関して臨床上有益であることを報告してきた。本研究は、食道癌術後のICU管理中の患者血清中からサイトカインをはじめとする種々の炎症系メディエーターのmRNAの発現量を測定し、術後経過において有害な事象発症の予測因子となるバイオマーカー検索の検討を行った。

方 法

2006年1月から2008年12月までの間に、鳥取大学医学部附属病院、鳥取赤十字病院、島根県立中央病院で食道癌に対して食道癌全摘術または食道癌亜全摘術を受けた患者のうち、研究に対する同意を得た27名を対象とした。全ての患者は、術後にICUに入室し、気管内挿管下の人工呼吸管理や循環管理、栄養管理などの集中治療を受けた。これらの患者に対して採血を計5回（術中、術後1日目、術後3日目、術後5日目、術後14日目）行い、1回の採血につき3~5 mlを採取した。得られた血清よりRNA抽出を行い、real-time RT-PCRにより11種の炎症系メディエーター（matrix metalloproteinase 9; MMP9、C reactive protein; CRP、early growth response 1; ERG1、high-mobility group box 1; HMGB1、mucin 1; MUC1、nicotinamide phosphoribosyltransferase; NAMPT、platelet-derived growth factor alpha polypeptide; PDGFA、transforming growth factor beta 1; TGF- β 1、tumor necrosis factor-alpha; TNF- α 、von Willebrand factor; VWF、interleukin-6; IL-6)のmRNA発現量を調べた。

また、術後の臨床症状として術後呼吸器管理日数やICU滞在日数、術後1日目のSOFA (sequential organ failure assessment) スコア及びPaO₂/FiO₂ (P/F ratio) 値、SIRS (systemic inflammatory response syndrome) 状態を呈した日数、死亡率 (30日、6ヶ月、1年) を算出し、各種メディエーターのmRNA発現量と比較した。

結 果

11種のメディエーターのmRNAは、経過において一過性の発現量の上昇を認めた。発現量のピーク値を示した時期は、それぞれHMGB1で術中、CRPが術後1日目、IL-6が術後3日目、PDGFA、MUC1、TNF α が術後5日目、NAMP、TGF β 1、MMP9、EGR1、VWFが術後14日目であった。術中におけるIL-6のmRNAの高発現は、術後の人工呼吸管理期間及びICU滞在日数と術後SIRS状態を呈した日数の増加と有意な相関関係を示した。また、術後3日目のIL-6のmRNA発現量増加と術後肺炎発生との間にも、相関関係が認められた。これらのことより、IL-6のmRNA発現量は、手術の侵襲と周術期の臨床経過を反映することが示唆された。

考 察

食道癌術後の周術期の炎症系メディエーターのmRNA発現において、IL-6が手術の侵襲及び臨床経過をよく反映することが示された。IL-6の他に術中のmRNA発現で臨床経過を反映するものとして、TGF β 1とVWFが見出された。TGF β 1は線維化の指標となり、VWFは血管内皮障害の指標となる。したがって、術前・術中でこれらのmRNAが高発現する患者では、術後の炎症性疾患の発症が予測されるので、注意深い観察が必要である。

周術期の生命的予後の重要な決定因子は、吻合部の縫合不全と術後肺炎の発症であるので、血液を試料としてこれらの遺伝子群のmRNAの定量測定は、早期に患者の病態を把握して治療を開始する時期を知る有用な臨床検査となりうる。

結 論

食道癌手術患者の周術における11種の炎症系メディエーターのmRNA発現量の変化を経時的に調べた。IL-6mRNA発現が手術の侵襲と周術期の予後をよく反映することが示された。