

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域消化器内科学分野4年 氏名：新井 徹
<p>(論文題目)</p> <p>Influence of gastric endoscopic submucosal dissection on serum opsonic activity measured by chemiluminescence</p> <p>(胃粘膜下層剥離術がケミルミネッセンス法による血清オプソニン化活性測定に与える影響について)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【緒言】</p> <p>早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic Submucosal Dissection : ESD)は安全性・有用性の高い手技として確立されている。以前我々が行なった、間接熱量計を用いて行なった検討では、術後翌日で代謝が亢進し、身体的侵襲は有意に増加するが、その程度は外科手術にくらべて軽度であった。</p> <p>ESD周術期の身体的ストレスについての研究はいくつかあるが、血液検査によるESDの身体的ストレスを評価した報告はほとんどない。外科手術では様々な因子で検討が行われてきたが、研究によって結果が一致しておらず、確立された方法とはなっていない。</p> <p>好中球が産生する活性酸素種(Reactive Oxygen Species; ROS)は、身体的ストレスと関連していることが知られている。ケミルミネッセンス法(Chemiluminescence; CL)は、対象者の血清中のオプソニン物質を用いてオプソニン化ザイモザン(Opsinized zymosan; OZ)を作成し、健常者の好中球と反応させることで、好中球から産生されるROSの種類と量の違いにより血清オプソニン化活性(Serum Opsonic Activity; SOA)を評価する方法である。スポーツ医学の分野では、CLを用いたSOAの変動により選手の試合やトレーニング前後でストレスの評価がなされている。</p> <p>そこで本研究ではCLを用いて、早期胃癌に対するESD周術期におけるSOAを評価することで、身体に対するストレスについて検討した。また、免疫グロブリン、補体の変動についても検討した。</p> <p>【対象】</p> <p>2016年1月～2017年2月に当科で早期胃癌に対してESDを施行した87名(73.5±7.6歳、男性59名)を対象とした。肝硬変、透析加療中、他の悪性腫瘍加療中、免疫調節薬内服中の者はSOAに影響を及ぼす可能性があるため検討から除外した。</p> <p>【方法】</p> <p>① SOA測定</p> <p>ESD当日、翌日、4日後の早朝安静時に患者から採血した血清を用いてOZを作成した。同時に、健常成人より採取した血清を用いて対照となるOZを作成した。OZと健常成人の好中球を反応させて生じるROSを、ルシゲニン(Lg)とルミノール(Lm)を用いたCLで測定し、最大発光量(PH)、発光曲線下面積(AUC)で比較した。</p> <p>② 血液データの測定</p> <p>白血球数及びその分画、血清CRP濃度を測定した。</p> <p>③ 生化学データの測定</p> <p>免疫機能の指標としてオプソニン物質である免疫グロブリン(IgG、IgM、IgA)、および補体(C3、C4、CH50)を測定した。</p> <p>血液・生化学検査には対応のあるt検定、PTおよびAUCに対してはWilcoxonの符号付順位和検定を行った。</p>	

【結果】

①標準血清に対して、Lg 依存性 CL(LgCL)は、当日：PH $106.1 \pm 22.7\%$ 、AUC $102.0 \pm 24.7\%$ 、翌日：PH $113.6 \pm 29.4\%$ 、AUC $111.0 \pm 29.1\%$ 、4 日後：PH $112.4 \pm 27.0\%$ 、AUC $110.0 \pm 28.1\%$ であり、翌日、4 日後の PH、AUC で有意に上昇した($p < 0.01$)。一方、Lm 依存性 CL(LmCL)は、当日：PH $98.9 \pm 20.6\%$ 、AUC $100.7 \pm 17.8\%$ 、翌日：PH $103.8 \pm 19.3\%$ 、AUC $102.3 \pm 22.5\%$ 、4 日後：PH $102.3 \pm 22.3\%$ 、AUC $103.7 \pm 19.1\%$ で有意差を認めなかった。AUC に関して切除時間、切除面積、病理組織で変化があるか検討したが、いずれでも差を認めなかった。

②ESD 翌日の白血球数および好中球数は当日に比べて有意に増加していた($p < 0.001$)。また 4 日後も翌日に比して減少していたが、当日と比べて有意な増加が遷延していた($p < 0.001$)。CRP は ESD 当日に比べて、翌日で有意に上昇していた($p < 0.001$)。4 日後ではさらに上昇($p < 0.001$)していた。

③IgG は当日に比べ、翌日、4 日後で有意な減少を示した($p < 0.001$)。IgA は有意な変化を認めなかった。IgM は翌日には有意な減少を認めたが($p < 0.01$)、4 日後には術前まで回復していた。C3、C4 に関しては当日に比して翌日、4 日後ともに有意な増加を示していた(C：翌日 $p < 0.05$ 、4 日後 $p < 0.001$ 、C4：翌日・4 日後 $p < 0.001$)。CH50 は翌日には有意な変化を認めなかったが、4 日後には有意な増加を示していた($p < 0.001$)。

【考察】

今回の研究では、早期胃癌に対する ESD 周術期において、翌日には患者血清の SOA は LgCL で測定した場合に増加を示し、4 日後には低下していたが有意な増加を示していた。一方、LmCL では ESD 施行前後の血清による違いはなかった。

Lg は、好中球が異物を貪食した際に生じる ROS の代謝初期に産生される、 $O_2^{\cdot-}$ という毒性が比較的少ない ROS の産生量を反映する。本研究でも ESD 後には LgCL による SOA の上昇が認められた。Lm はサイトカインの刺激によって活性化するミエロペルオキシダーゼを介して生じた HOCl 等の毒性の強い活性酸素種を含む ROS 産生量を反映する。本研究では LmCL による SOA の上昇は認められず、ESD 周術期では毒性の低い ROS の産生が亢進すると考えられた。

好中球数の変動について、ESD 周術期では外科手術より少ない増加にとどまっており、手術侵襲によって惹起される炎症性サイトカインの増加は外科手術に比べ低いものと考えられた。

抗体(IgG、IgM、IgA)および補体(C3、C4)は抗原をオプソニン化するオプソニン物質として働く。SOA が上昇することでオプソニン化が亢進し、異物処理が促進されると考えられる。本研究では ESD 周術期において IgG、IgA、IgM については正常範囲内の変動であったが減少傾向を示し、補体は増加傾向を示していた。抗体の減少は炎症反応による消費されたものと考えられ、補体の増加は非特異的な免疫反応によるものと考えられた。

【結論】

LgCL による SOA の評価では ESD 当日に比べ翌日及び 4 日後で有意な上昇を示した。SOA が上昇を示していたため、胃 ESD 後には身体的ストレスが増加するがその程度は低いものである可能性が示唆された。

※1 乙の場合、〇〇領域〇〇教育研究分野にかえて、所属の〇〇講座を記入すること。

※2 論文題目が英文の場合は () 内に和訳を付記すること。