

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	機能再建・再生科学 領域 泌尿器移植再生医学 教育研究分野 小西 栄
<p>(論文題目)</p> <p>Utility of total cell-free DNA levels for surgical damage evaluation in patients with urological surgeries (泌尿器科手術における cell-free DNA 総量の手術侵襲評価法としての有用性)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【背景と目的】 社会の高齢化に伴い、高齢患者を手術する機会が増えている。高齢者は身体予備能が乏しいため、手術適応を考える上で手術侵襲の定量化は非常に重要である。手術侵襲の従来の指標として従来から手術時間、出血量、白血球数(WBC)、C-reactive protein (CRP)が提唱されているものの、その有用性は限られている。そのため、簡便に手術侵襲を評価するツールの開発が必要である。最近の研究から、手術に伴う cell-free DNA (cf DNA) 総量の増加が手術侵襲と相関する可能性が示唆されている。cf DNA 総量は死細胞の数を反映しているとされ、手術による直接的な損傷を反映する可能性があり、手術侵襲のバイオマーカーとなる可能性がある。しかし、泌尿器科領域において手術前後の cf DNA 総量を比較した研究は存在せず、その有用性は明らかになっていない。本研究では泌尿器科疾患で手術を受けた患者の術前後の cf DNA 総量を測定し、手術侵襲を定量的に評価可能なバイオマーカーの開発を目的とした。</p> <p>【対象と方法】 2020年9月から2021年7月の間に弘前大学医学部附属病院、むつ総合病院、つがる総合病院で泌尿器科手術を実施した患者196名を評価対象とした。対象患者の術前、術直後に採取した血中の cf DNA 総量、WBC、CRP を測定した。主要評価項目として術前後の cf DNA 総量の変化量、副次評価項目として術式毎の術前後の cf DNA 総量比率(術前/術後)の比較、探索的評価項目として cf DNA 総量比率と手術時間、出血量、WBC 比率および CRP 比率との関連性を検討した。なお、術式において経尿道的膀胱腫瘍切除術(TURBT)と高位精巣摘除術は小手術とし、それ以外は大手術と定義した。</p> <p>【結果】 本研究の年齢中央値は66歳であった。対象となった泌尿器科手術は、TURBT6例、高位精巣摘除術4例、開腹副腎摘除術4例、腹腔鏡下副腎摘除術19例、開腹腎摘除術8例、腹腔鏡下腎摘除術23例、用手補助腹腔鏡下ドナー腎摘除術9例、腎移植術(KT)10例、開腹腎部分切除術3例、ロボット支援下腎部分切除術13例、腹腔鏡下尿管摘除術6例、開腹膀胱全摘除術(RC)4例、ロボット支援下膀胱全摘除術(RARC)13例、ロボット支援下前立腺摘除術(RARP)73例であった。 術前後の cf DNA 総量の変化量に関して、術後 cf DNA 総量の中央値は、術前の2.5倍と有意な増加を認めた($P < 0.001$)。小手術では、術後 cf DNA 総量に有意な増加は認められなかったが($P = 0.560$)、大手術では術後 cf DNA 総量に有意な増加を認めた($P < 0.001$)。</p>	

術式毎の cf DNA 総量比率は小手術が最も小さく、開腹手術で大きくなる傾向であった。cf DNA 総量比率の中央値は小手術 1 倍、腹腔鏡下副腎摘除術 1.8 倍、RARP2 倍、開腹手術では KT4.7 倍、RC4.9 倍、開腹副腎摘除術 17.5 倍であった。

最後に、cf DNA 総量比率と手術時間、出血量、WBC 比率および CRP 比率との関連性に関して、cf DNA 総量比率と各指標との有意な相関は認められなかった。

【考察】

本研究は、泌尿器科手術における手術侵襲の定量的評価に関して、cf DNA 総量の有用性を検討した最初の研究である。本研究では、泌尿器科領域の比較的大きな手術における術後 cf DNA 総量は術前よりも有意に増加することが示された。また、cf DNA 総量比率は小手術で低く、開腹手術で高くなる傾向を認めた。cf DNA は細胞の損傷、壊死、炎症によって放出されると考えられているため、手術侵襲の定量的評価における cf DNA 総量の有用性が示唆された。

整形外科領域では、関節鏡手術を受けた患者 10 例の cf DNA 総量は手術直後に増加したと報告されている。この結果は本研究と同様であり、cf DNA 総量は急性期バイオマーカーとして手術侵襲の評価における有用性を示唆している。しかし、cf DNA は損傷した細胞から放出されると推測されるが、現時点ではその発生源に関する情報は十分ではない。したがって、今後は cf DNA の由来を明らかにする研究が必要である。

また、術前後の cf DNA 総量比率は術式毎に異なり、小手術で最小、腹腔鏡手術やロボット支援手術で中程度、開腹手術で最大であった。このことは、cf DNA 総量が障害を受けた死細胞の数を反映している可能性を支持する結果である。長い皮膚切開創や広範な剥離操作は、より高度な組織や細胞レベルでの障害をきたすと考えられており、開腹手術における cfDNA 総量の増加はこの概念とも矛盾しない。

cf DNA 総量比率が手術侵襲の指標として有用なのであれば、cfDNA と従来の手術侵襲マーカーとされる WBC、CRP、手術時間との相関も期待される。しかし、大手術における cf DNA 総量比率と従来の侵襲マーカーとの相関関係は認めなかった。この結果から、cf DNA 総量は従来の侵襲指標とは異なる独立した手術侵襲の新規バイオマーカーであると考えられる。

cf DNA 総量は術直後にピークを形成することが確認されており、術後急性期に上昇するコルチゾールやサイトカイン等と関連している可能性もある。cf DNA 総量とコルチゾール、サイトカイン等との関連については今後の研究課題としたい。

本研究の limitation として検討した手術の種類が多く、手術ごとの症例数が少ないことが挙げられる。これは、近年の低侵襲手術の台頭に伴って開腹手術の症例数が減少していることが一因である。今後多数症例で cf DNA 総量と手術侵襲の関係を検証し、新規手術侵襲マーカーとしての意義を確立する必要がある。

【結論】

cf DNA 総量は、従来の手術侵襲の指標とは異なる独立した新規手術侵襲マーカーである可能性が示唆された。

(以上 2162 字)