



Title	Association between fibrosis around the tumor and postoperative infectious complication in patients with esophageal cancer who underwent preoperative therapy
Author(s)	額原, 敦
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101449
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	額原 敦
論文題名 Title	Association between fibrosis around the tumor and postoperative infectious complication in patients with esophageal cancer who underwent preoperative therapy (術前治療を受けた食道癌患者における腫瘍周囲の線維化と術後感染性合併症の関連性)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>欧米では食道癌に対する術前化学放射線療法 (CRT) は局所制御のための標準治療となっている。さらに日本で行われたランダム化比較試験 (JCOG 1109) では、食道癌に対する術前CRTの有効性が評価されている。しかし、CRT後の食道切除術、特にサルベージ食道切除術は、術後合併症の発生率が高く、死亡率も高いことが報告されている。また、術前CRTは術後の全身性炎症反応症候群 (SIRS) に影響を及ぼす可能性があると報告されている。CRTによる線維化や浮腫は手術難易度を高め、その結果、合併症発生率が上昇している可能性がある。われわれは、術前治療による腫瘍組織周囲の線維化が合併症率の上昇と相關しているという仮説を立てた。しかし、CRTが腫瘍周囲の線維化をどの程度引き起こすのか、また線維化が術後の炎症および合併症に及ぼす影響は依然として不明である。本研究の目的は、食道癌の術前治療が腫瘍周囲の線維化組織に及ぼす影響を評価し、線維化領域と術後の炎症や合併症との関係を明らかにすることである。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
① 術前治療別の患者背景	
<p>2006年から2021年の間に胸部食道癌に対して食道切除術を受けた164名の患者から手術検体を得た。手術単独 (SA) 群は49例、化学療法 (CT) 群は77例、CRT群は38例であった。CRT群ではcT因子が他群より有意に高く認められた。術中・術後因子のうち、開胸手術を受けた患者はCRT群が他群より有意に多く、術後感染性合併症の発生率はCRT群65.8%、CT群46.8%、SA群26.5%であり、SA群 ($p < 0.001$)、CT群 ($p = 0.047$) に比べCRT群で有意に高かった。特に術後肺炎はCRT群 (44.7%) がCT群 (27.3%)、SA群 (12.2%) より高かった。</p>	
② 術前治療別の腫瘍周囲の線維化の評価	
<p>線維化の評価には、アザン染色を用い切除標本の粘膜下層の膠原線維面積を評価した。ImageJを用いて測定した。3視野の平均値を症例の線維化領域として評価した。手術に対する線維化の影響を評価するため、本研究では腫瘍から10~20mmの近位または遠位の線維化領域を評価した。術前治療別に線維化面積を比較すると、CRT群、CT群、SA群の平均線維化領域はそれぞれ292, 175±185, 698μm^2、170, 045±88, 624μm^2、167, 933±88, 624μm^2であった。線維化面積はCRT群でSA群 ($p < 0.001$)、CT群 ($p < 0.001$) より有意に大きかった。線維化領域の大きさはCT群とSA群で同程度であった ($p = 0.921$)。線維化領域の大きさを中央値で2群に分けて比較すると、cT因子は線維化領域の大きさとは関連しなかった ($p = 0.863$)。線維化領域大群では、術後の感染性合併症の発生率が高かった (53.7% vs 36.6%, $p=0.028$)。特に、肺炎の発生率は、統計学的に有意ではないが、線維化領域大群の方が線維化領域小群より高い傾向を認めた (31.7% vs 22.0%, $p=0.159$)。</p>	
③ 感染性合併症と相關する因子	
<p>感染性合併症のリスク因子について単変量および多変量解析を行った。単変量解析では、線維化領域の大きさ ($p = 0.029$)、cT因子 ($p = 0.007$)、およびCRT ($p = 0.004$) が、術後の感染性合併症と有意に関連していた。しかし、多変量解析では、CRT (オッズ比[OR]、2.27; 95%信頼区間[CI]、0.99~5.22; $p = 0.053$) および線維化領域の大きさ (OR、1.77; 95%CI、0.92~3.40; $p = 0.089$) は、いずれも感染性合併症と有意な関連を示さなかった。</p>	
④ 術前治療と術後炎症の関係	
<p>術前治療による排液中のIL-6濃度を比較した結果、CRT群、CT群、SA群の平均IL-6濃度はそれぞれ97, 481±76, 672、63, 373±46, 100、35, 266±13, 677pg/mLであった。胸水中のIL-6濃度はCRT群でSA群より有意に高かったが ($p = 0.013$)、CRT群とCT群の間 ($p = 0.105$)、化学療法群とSA群の間 ($p = 0.218$) では有意差はなかった。CRT群では線維化領域大群は線維化領域小群よりも胸水中のIL-6濃度が高かったが、その差は有意ではなかった (113, 160±88, 332 pg/mL vs 66, 123±37, 185 pg/mL, $p=0.160$)。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>CRTを受けた食道癌患者では、腫瘍周囲組織に大きな線維化領域が認められた。線維化は術後の炎症や感染性合併症に関連する因子である可能性がある。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 額原 敦		
論文審査担当者	(職)	氏名
主 査	大阪大学教授	土岐祐一郎
副 査	大阪大学教授	小川和喜
副 査	大阪大学教授	山本淳子

論文審査の結果の要旨

食道癌に対する術前化学放射線療法 (CRT) は局所制御の有効性が評価されている。しかし、CRT後の食道切除術は術後合併症の発生率が高いことが報告されている。CRTによる線維化は手術難易度を高め、その結果、術後炎症や合併症率が上昇している可能性がある。本研究の目的は、食道癌の術前治療が腫瘍周囲の線維化組織に及ぼす影響を評価し、線維化と術後炎症や合併症との関係を明らかにすることである。術前治療別で腫瘍周囲の線維化を評価すると、CRT群で化学療法群や手術単独群と比べ、有意に線維化領域が大きく認められた。線維化別で評価すると、高線維化群で術後感染性合併症率が高く認められた。CRT症例の高線維化群では術後胸水中のIL-6が高い傾向がみられた。本研究は初めて食道癌の術前治療後の線維化が術後炎症や感染性合併症に関連する因子である可能性を示した新規性に富んだ報告であり、博士（医学）の学位授与に値する。