

令和 4 年 5 月 12 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09076

研究課題名(和文) 飲酒喫煙が食道癌診療に及ぼすリスクの包括的評価における平均赤血球容積の意義

研究課題名(英文) Comprehensive analyses of the importance of mean corpuscular volume to estimate short-term and long-term outcomes in patients with esophageal squamous cell carcinoma who undergo esophagectomy

研究代表者

吉田 直矢 (Yoshida, Naoya)

熊本大学・病院・特任教授

研究者番号：60467983

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：重度の飲酒と喫煙はこれらに起因する併存症や生活習慣の悪化に伴う栄養不良が原因で、手術後の合併症が起こる原因となる可能性があります。手術後の合併症は癌の予後を悪化させることが報告されているため、重度の飲酒歴、喫煙歴を客観的に調べる方法を確立することが望まれています。私達はこの指標として平均赤血球容積(MCV)に着目しました。

食道扁平上皮癌を対象に1,673例の手術データを集め、MCVと治療成績の関連を調べました。その結果MCVが飲酒者、喫煙者で高値であること、またMCVが高い患者では栄養状態が悪いこと、様々な癌が発生しやすいこと、手術後の合併症が多く予後が悪いことが明らかになりました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究によって、MCVという簡便に測定できるデータが、食道癌診療における術後合併症、予後の予測因子になることが明らかになりました。このことは食道癌診療に携わる医療者、患者にとって利益があると考えています。つまり、治療前にMCVが高い患者に対しては、手術前の栄養管理、禁煙指導、禁酒指導など、より手厚く慎重な周術期管理を行うことで、合併症を減少させることが期待できます。また、手術後の経過観察期間には、食道癌の再発のみならず、他臓器癌の発生にも気を配ったフォローを行うことにより、重複癌による死亡を減らし、予後を改善することが期待できます。

研究成果の概要(英文)：Heavy drinking and smoking can be risks of postoperative morbidities after cancer surgery. Because postoperative morbidity can worsen cancer prognosis, establishing clinical strategy to objectively estimate the degree of past drinking and smoking is necessary. We focused mean corpuscular volume (MCV) which may be high in heavy drinkers and smokers. Via multi-institutional cohort study with 1,673 esophagectomies for esophageal squamous cell carcinoma, we elucidated that high pretreatment MCV was associated with heavy drinking and smoking habits, poor nutritional status, frequent multiple primary cancers, frequent postoperative morbidities, and worse prognosis in patients with esophageal cancer.

研究分野：食道癌の外科治療、集学的治療

キーワード：食道癌 食道扁平上皮癌 平均赤血球容積 手術 術後合併症 予後 重複癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

飲酒と喫煙は食道癌のリスクファクターである。これらは同時に呼吸器や循環器疾患のリスクであり、食道癌患者の多くは様々な併存症を有している。また、手術患者の平均年齢は67歳であり、手術後の合併症の発生率は42%、在院死亡率は3.4%と、他の消化器手術と比較して高い。食道癌の術後合併症は予後にも悪影響を及ぼすことから、治療前にリスクを予測し、適切な周術期管理を行うことは非常に重要である。

飲酒と喫煙はともに術後合併症のリスクであるが、研究開始時点でこのリスクを予測し得る測定可能なmarkerは存在しなかった。私達は飲酒、喫煙のsurrogate markerの候補として、簡便に測定可能な平均赤血球容積(MCV)に注目した。準備として当院における570例の食道癌手術症例で検討を行い有意な結果を得た。MCVの臨床的意義に関して、多施設共同研究における確認が必要と考え本研究を計画した。

2. 研究の目的

MCVが食道癌外科診療における短期、長期成績のsurrogate markerとなるか多施設共同研究を通じて明らかにする。

3. 研究の方法

九州の食道外科専門医認定施設8施設で2005年4月～2020年11月に行われた1,673例の食道扁平上皮癌に対する根治的食道切除術を対象に、治療前MCV値と患者背景、手術後の短期長期成績との関連を後ろ向きに調査した(図1)。

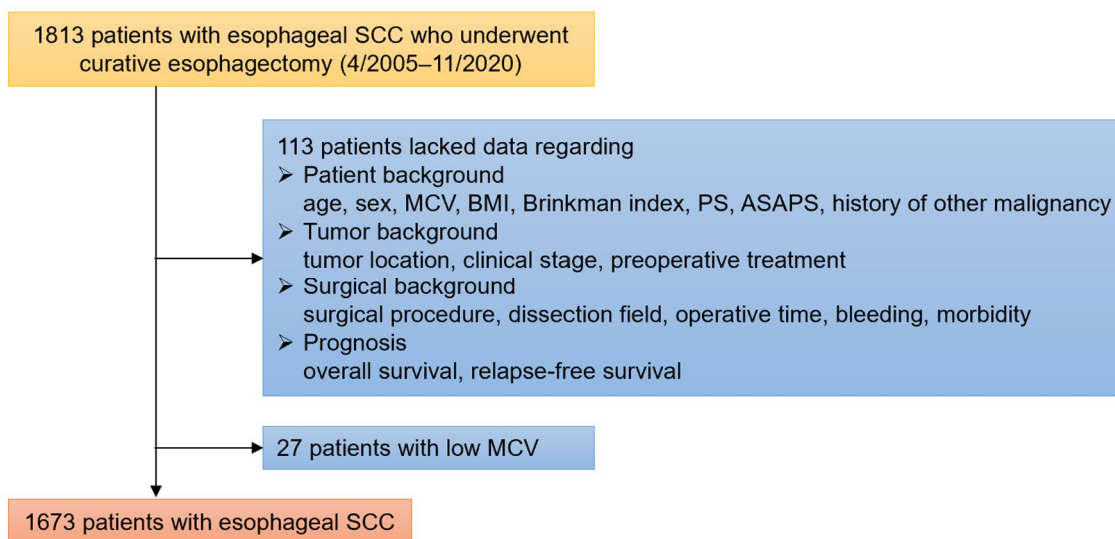


図1 対象患者

4. 研究成果

治療前のMCV高値症例は有意に喫煙歴と飲酒歴が高く、高齢、低栄養で、重複癌の頻度が高かった。また手術後の呼吸器合併症が有意に多く、全生存、無再発生存期間が有意に不良であった(図2)。MCV高値は独立した予後不良因子であった。

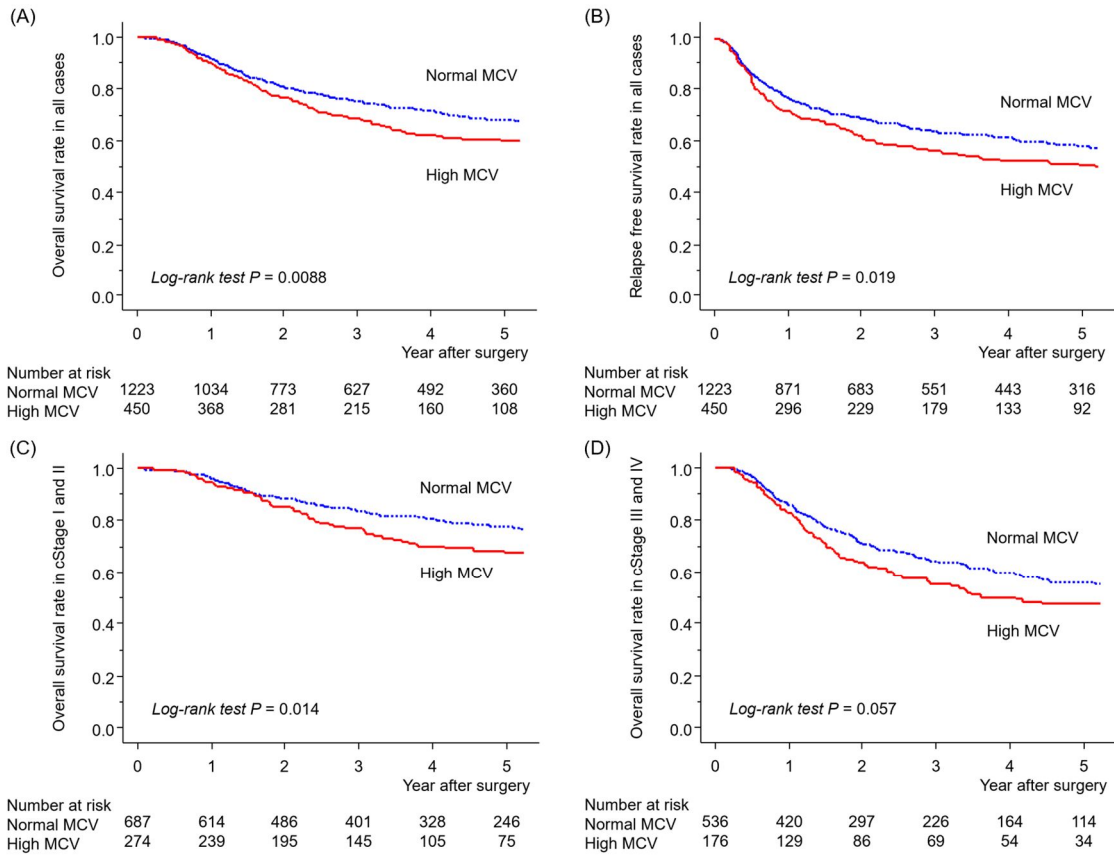


図2 MCVと予後との関係 (A) 全生存、(B) 無増悪生存、(C) clinical stage IとIIにおける全生存、(D) clinical stage IIIとIVにおける全生存

MCV 高値と予後が関連するメカニズムを図3に示す。重度の飲酒、喫煙歴は重複癌のリスクとなり予後を悪化させる。また重複癌に対する過去の手術歴、同時切除に伴う手術難度の上昇は、術後合併症のリスクとなる。飲酒、喫煙に伴う併存症の存在、生活習慣悪化に伴う低栄養も術後合併症のリスクとなる。術後合併症は、遺残する微小癌細胞の増加、補助療法の機会の喪失、PS、ADL 低下による嚥下性肺炎などの他病死の増加を通じて予後を悪化させる可能性がある。

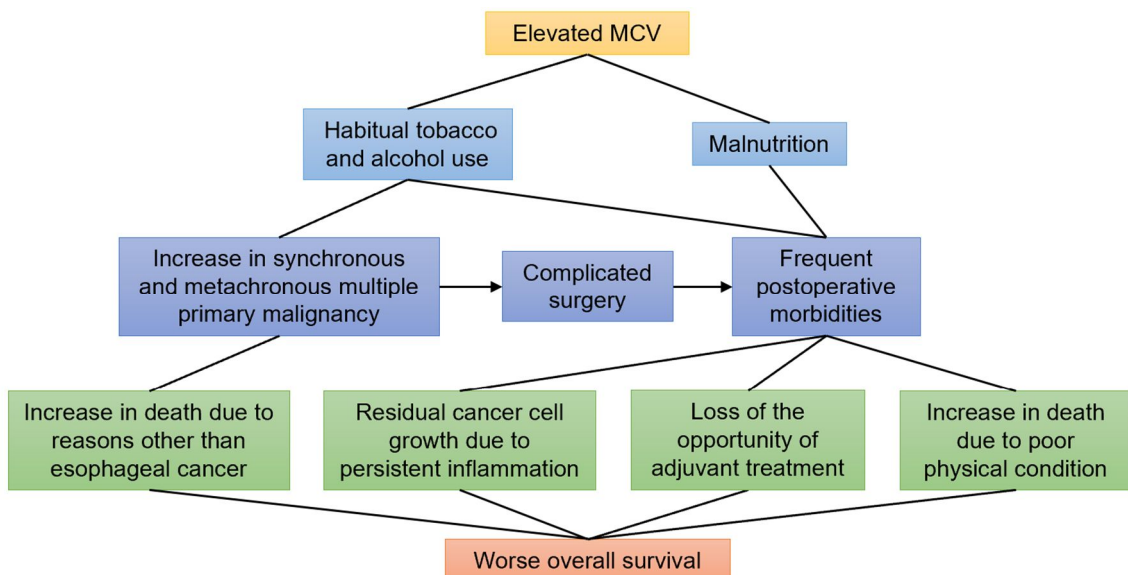


図3 MCV 高値と予後不良の関係

本研究によって、簡便に測定できる MCV の値が、食道癌診療における術後合併症、予後の予測因子となり得ることが明らかになった。このことは食道癌診療に携わる医療者、患者にとってともに利益があると思われる。すなわち、治療前に MCV 高値である患者に対しては、手術前の栄養管理、禁煙指導、禁酒指導など、より手厚く慎重な周術期管理を行うことで、合併症を減少させることが期待できる。また、手術後の経過観察期間には、食道癌の再発のみならず、他臓器癌の発生にも気を配ったフォローを行うことにより、重複癌による死亡を減らし予後を改善することが期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yoshida Naoya, Eto Kojiro, Kurashige Junji, Izumi Daisuke, Sawayama Hiroshi, Horinouchi Tomo, Iwatsuki Masaaki, Baba Yoshifumi, Miyamoto Yuji, Baba Hideo	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Comprehensive Analysis of Multiple Primary Cancers in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma Undergoing Esophagectomy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000004490	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshida Naoya, Kosumi Keisuke, Tokunaga Ryuma, Baba Yoshifumi, Nagai Yohei, Miyamoto Yuji, Iwagami Shiro, Iwatsuki Masaaki, Hiyoshi Yukiharu, Ishimoto Takatsugu, Eto Kojiro, Imamura Yu, Watanabe Masayuki, Baba Hideo	4. 巻 271
2. 論文標題 Clinical Importance of Mean Corpuscular Volume as a Prognostic Marker After Esophagectomy for Esophageal Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 494 ~ 501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000002971	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kosumi Keisuke, Baba Yoshifumi, Okadome Kazuo, Yagi Taisuke, Kiyozumi Yuki, Yoshida Naoya, Watanabe Masayuki, Baba Hideo	4. 巻 272
2. 論文標題 Tumor Long-interspersed Nucleotide Element-1 Methylation Level and Immune Response to Esophageal Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 1025 ~ 1034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kiyozumi Yuki, Baba Yoshifumi, Okadome Kazuo, Yagi Taisuke, Ogata Yoko, Eto Kojiro, Hiyoshi Yukiharu, Ishimoto Takatsugu, Iwatsuki Masaaki, Iwagami Shiro, Miyamoto Yuji, Yoshida Naoya, Watanabe Masayuki, Baba Hideo	4. 巻
2. 論文標題 Indoleamine 2, 3 dioxygenase 1 promoter hypomethylation is associated with poor prognosis in patients with esophageal cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kalikawe Rebecca, Baba Yoshifumi, Nomoto Daichi, Okadome Kazuo, Miyake Keisuke, Eto Kojiro, Hiyoshi Yukiharu, Nagai Youhei, Iwatsuki Masaaki, Ishimoto Takatsugu, Iwagami Shiro, Miyamoto Yuji, Yoshida Naoya, Watanabe Masayuki, Baba Hideo	4. 巻 110
2. 論文標題 Lysyl oxidase impacts disease outcomes and correlates with global DNA hypomethylation in esophageal cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3727 ~ 3737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14214	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kosumi Keisuke, Baba Yoshifumi, Okadome Kazuo, Yagi Taisuke, Kiyozumi Yuki, Yoshida Naoya, Watanabe Masayuki, Baba Hideo	4. 巻
2. 論文標題 Tumor Long-interspersed Nucleotide Element-1 Methylation Level and Immune Response to Esophageal Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 1 ~ 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000003264	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	馬場 祥史 (Baba Yoshifumi) (20599708)	熊本大学・病院・特任准教授 (17401)	
研究分担者	長井 洋平 (Nagai Yohei) (30551254)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・特定研究員 (17401)	
研究分担者	江藤 弘二郎 (Eto Kojiro) (40585717)	熊本大学・病院・特任助教 (17401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	今村 裕 (Imamura Yu) (70583045)	公益財団法人がん研究会・有明病院 消化器外科・医長 (72602)	
研究分担者	渡邊 雅之 (Watanabe Masayuki) (80254639)	公益財団法人がん研究会・有明病院 消化器外科・部長 (72602)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関