論　文　の　内　容　の　要　旨

１　目　　的

食道癌術前治療が周術期生体反応に及ぼす影響，特に呼吸器合併症への関与について臨床検討を行うともに，放射線胸部照射が急性期肺障害に与える影響について，動物モデルを用いて実験的検討を行う。また，急性肺障害に関与するメディエーターとして High Mobility Group Box Protein-1(HMGB-1)に着目して，食道癌周術期において果たす役割を解明するとともに，治療標的としての有用性を検討する。

２　対象並びに方法

（１）2006 年～2011 年までの間，防衛医科大学校外科（当科）において食道癌に対する根治手術を施行した症例のうち，開胸にて胸部操作を行った 99 例を対象に，術前化学放射線療法施行群（NACRT 群），術前化学療法施行群（NAC 群），術前治療なし群（SA 群）の 3 群間で，SIRS 診断基準項目の推移，SIRS 期間，術後合併症発生率に着目し検討した。

（２）2002 年～2005 年までの間，当科にて消化器癌に対する根治手術を施行した 28 例，及び 2009 年～2011 年までの間，食道癌に対する根治手術を施行した 60 例を対象に周術期血清 HMGB-1 濃度の推移と，術後臓器障害との関連につき検討した。

（３）C57BL/6・8 週齢，雄性マウスを用いて，8Gy の全胸郭照射を施行。放射線照射後の肺組織における変化，Lipopolysaccharide（LPS）投与による，Second Attack モデルでの検討において，特に HMGB-1 に着目し急性肺障害の病態形成における炎症細胞の役割について検討を行った。

（４）2011 年～2012 年までの間，当科にて食道癌に対して根治的化学放射線療法を施行した 10 例を対象に治療前後の血清中 HMGB-1 濃度の推移及び食道癌組織中 HMGB-1 発現の推移につき検討を行った。

３　成　　績

(1) NACRT 群は周術期肺酸素化能の低下，SIRS 合併期間に影響を与え術後人工呼吸器管理を要する重症呼吸器合併症率が有意に高かった。

(2) 消化器外科手術周術期，食道癌根治手術周術期において血清 HMGB-1 は術後肺酸素化能の低下や呼吸器合併症の重症化と相関しており，周術期における肺障害の重要なメディエーターの一つであると示唆された。また食道癌術前血清中 HMGB-1 値は術前治療に対する治療効果に大きく関与することが示唆された。

(3) 照射後急性肺障害の病態には，肺胞マクロファージの表面抗原の変化によるサイトカイン・ケモカインの産生亢進，肺血管内皮障害による血管透過性亢進が関与している

と推察された。また，照射後 LPS 投与により血中サイトカイン・ケモカインの産生亢進を認め，LPS に対する反応性の増大が生じていた。肺局所においては，照射により肺胞間質に浸潤する炎症細胞での HMGB-1 発現亢進を認め，HMGB-1 中和抗体投与により血管透過性の亢進が改善された。以上のことより HMGB-1 は照射後急性肺障害の病態において重要な働きを担っており，治療標的としての有用性が示唆された。

(4) 食道癌腫瘍組織中及び血清中 HMGB-1 の発現の推移と化学放射線療法の治療効果に関連を認めた。

4　考　　察

食道癌治療において放射線照射は重要な役割を担うが，一方で術後の呼吸器合併症が高率である。放射線照射による急性肺障害の発生機序に関してはいまだ不明な点が多いが，肺胞隔壁及び肺胞内へのマクロファージ，リンパ球，好中球などの炎症細胞浸潤の関与が指摘されている。本研究では，従来から指摘されている炎症細胞の働きに加え，急性肺障害に関与するメディエーターの一つとして HMGB-1 の関与が窺われた。

5　結　　論

HMGB-1 は，重症呼吸器合併症の発症に深く関与しているメディエーターであるとともに術前治療効果を反映する重要な因子であることが示された。

重症呼吸器合併症の High risk 症例は，術前血清中 HMGB-1 高値，あるいは組織中 HMGB-1 高発現症例であり，術前化学放射線療法を施行された症例においては，抗 HMGB-1 療法が重症呼吸器合併症に対する治療戦略となり得る可能性が示唆された。