

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

山岸 亨より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2726 号

学位申請者 : やま ぎし とおる  
山 岸 亨

学位審査論文 : Analysis of predictive parameters for the development of radiation-induced pneumonitis

(放射線肺炎発症の予測因子の解析)

著 者 : Toru Yamagishi, Norio Kodaka, Yoshiyuki Kurose, Kayo Watanabe, Chihiro Nakano, Kumiko Kishimoto, Takeshi Oshio, Kumiko Niitsuma, Hiroto Matsuse

公 表 誌 : Annals of Thoracic Medicine DOI:10.4103/atm.ATM\_355\_16

論文内容の要旨 :

肺癌の罹患率の上昇と共に、胸部への放射線治療の機会も増加している。放射線肺炎は照射線量が 40Gy を超えると発症しやすくなり、60Gy を超えると重篤化する可能性が高くなる。放射線肺炎の発症予測や発症早期での診断、活動性の評価に有用な検査項目があれば、迅速な対応が可能になり、肺癌の予後向上に貢献すると思われる。

本試験では肺癌患者ステージⅢb およびⅣの患者を対象とし、総線量 60Gy の放射線治療を行う前、治療終了直後、治療終了 1 か月後に気管支肺胞洗浄液中の細胞数、細胞分画、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、MMP-9、VEGF、KL-6、SP-D、血清中の KL-6、SP-D および肺機能検査を測定し、放射線治療終了後から 3 か月以内に放射線肺炎を呈した群と、呈さなかった群とを比較検討した。本試験の基準を満たした患者 34 名のうち、22 名が解析対象となった。放射線治療終了後から 3 か月以内に放射線肺炎を発症した患者は 11 名、発症しなかった患者は 11 名であった。放射線肺炎発症群の放射線治療開始から肺炎発症までの平均期間は 59 $\pm$ 19.9 日であった。

肺胞洗浄液中の細胞数、細胞分画は、発症しなかった群では治療前から治療終了 1 か月後間の細胞数、リンパ球が有意に上昇を認めた。発症した群では、治療前から治療終了 1 か月後間のリンパ球のみが有意に上昇を認めた。発症しなかった群と発症した群との比較では、治療終了 1 か月後のマクロファージが発症しなかった群で有意に高かった。治療終了 1 か月後のリンパ球は、両群で差を認めなかった。

肺胞洗浄液中のマーカーは、発症しなかった群では全て上昇を認めなかった。発症した群では、治療前から治療終了 1 か月後

間のMMP-9が有意に上昇を認め、VEGFが有意に低下を認めた。SP-Dは、発症した群で治療前から治療終了直後間で有意に上昇を認めた。治療終了1か月後のMMP-9およびVEGFは、発症した群は発症しなかった群と比較して有意に差を認めた。血清中のマーカーは、発症しなかった群では治療前から治療終了直後間および治療前から治療終了1か月後間のSP-Dで有意に上昇を認めた。発症した群では、治療前から治療終了1か月後間および治療終了直後から治療終了1か月後間でSP-Dの有意な上昇を認めた。肺拡散能は、両群ともに治療前から治療終了1か月後間で有意に低下を認めた。両群間での差は認めなかった。

本研究では、放射線肺炎を発症しなかった群では肺胞洗浄液中のSP-D上昇は認めず、血清中のSP-Dのみが治療直後および治療終了1か月後で上昇を認めたのに対し、発症した群では治療直後は肺胞洗浄液中のSP-Dのみが上昇し、血清中のSP-Dは治療1か月後にて初めて有意に上昇が出現した。放射線肺炎を早期に診断する指標として、SP-Dは血清よりも肺胞洗浄液の方が適していることが示唆された。SP-Dは親水性が高く、肺胞から血中への移行が容易であり、血清中と肺胞洗浄液中との濃度は相関すると報告されているが、本研究では上昇時期に乖離がみられた。SP-Dは肺局所の感染防御や免疫制御に関わるマーカーであり、肺組織内のMMP活性を制御することで肺の組織恒常性を維持するように働き、線維化を抑制している可能性が報告されている。本研究でも肺炎発症群において有意にMMP-9の上昇が認められており、その活性を抑制するためにSP-Dが肺内に留まり、血中への移行に時間差が生じたのではないかと考えた。

MMP-9は特発性肺線維症の肺胞洗浄液中で上昇していることが報告されているが、本研究でも放射線肺炎を発症した群で肺胞洗浄液中のMMP-9の有意な上昇を認めた。発症しなかった群では、ほとんど検出されなかった。肺胞洗浄液中のMMP-9は、放射線肺炎の発症に関与していると思われた。MMP-9は肺には定常状態ではほとんど発現が見られないが、炎症によって発現が誘導されると細胞表面のTGF- $\beta$ を活性化し、間接的に線維化を促進することが示唆されていると報告されている。

肺拡散能は、放射線肺炎の重症度と相関を認めた報告や放射線肺炎の早期診断に有用であるとする報告がある一方、胸部画像の変化の方が肺拡散能低下よりも先行したなどの報告もある。本研究では放射線肺炎を発症した群で治療前から治療終了1か月後間の肺拡散能力で有意差を認めたが、発症しなかった群でも治療前から治療終了1か月後間の肺拡散能力で有意差を認めた。画像で肉眼的に肺炎を確認できなくても放射線照射によって微小な肺障害を来し肺拡散能が低下していると思われ、肺拡散能は放射線肺炎の早期診断の指標にならない可能性があると思われた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2726 号	氏 名	山 岸 亨
学位審査担当者	主 査	本 間 栄
	副 査	草 地 信 也
	副 査	五 味 達 哉
	副 査	武 城 英 明
	副 査	伊 豫 田 明

学位審査論文の審査結果の要旨 :

目的：放射線肺炎の発症予測や発症早期での診断、活動性の評価に有用な検査、バイオマーカーを検討する。

対象と方法：肺癌患者ステージⅢb およびⅣの患者を対象とし、総線量 60Gy の放射線治療を行う前、治療終了直後、治療終了 1 か月後に気管支肺泡洗浄液中の細胞数、細胞分画、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、MMP-9、VEGF、KL-6、SP-D、血清中の KL-6、SP-D および肺機能検査を測定し、放射線治療終了後から 3 か月以内(平均 2 か月)に放射線肺炎を呈した A 群(11 例:Grade1/2:7/4) と、呈さなかった B 群(11 例)とを比較検討した(表 1)。

結果：(1) 肺泡洗浄液中の細胞数およびマクロファージは B 群で有意な上昇を認め、肺泡洗浄液中のリンパ球は A、B 群ともに上昇を認めた(図 1)。(2) A 群では、MMP-9 が有意に上昇し、VEGF が有意に低下した(図 2)。(3) B 群では血清中の SP-D は有意に上昇するも肺泡洗浄液中の SP-D は有意な上昇を認めなかったのに対し、A 群では肺泡洗浄液中の SP-D が有意に上昇し、遅れて血清中の SP-D が有意に上昇した(図 2、3)。(4) 肺拡散能は、A、B 群ともに低下を認め、両群間に有意差を認めなかった(図 4)。

結論：放射線肺炎を早期に診断する指標として、SP-D は血清よりも肺泡洗浄液の方が適していることが示唆された。肺泡洗浄液中の MMP-9 は、放射線肺炎の発症に関与していると思われる。従来早期から放射線肺炎の発症を検出できると報告されている肺拡散能は、早期診断の指標にはならない可能性がある結果であった。以上、肺泡洗浄液中のバイオマーカー測定は放射線肺炎の発症早期での診断、予後改善に寄与する可能性が明らかになった。

平成 29 年 10 月 24 日の学位審査会では審査委員全員から多くの質疑があり、主な質問を記す。放射線肺炎を起こした群で VEGF が低下した原因として、血管新生の観点から考察をアプローチしてみてもどうか？気管支肺泡洗浄液中の SP-D に明確な正常値はあるのか？放射線治療後に生じる器質化肺炎は本試験に含まれているのか？放射線治療後には全例放射線肺炎が生じるのではないのか？使用している抗がん剤による影響はないのか？気管支鏡検査の施行間隔を 1 か月毎に設定した根拠はあるのか？気管支鏡検査による画像や検査データへの影響はないのか？気管支鏡は侵襲的な検査にて臨床への応用が難しいと考えるが、喀痰での SP-D 測定であれば簡便で臨床に応用できるのではないのか？放射線治療の方法、照射部位による違いは影響なかったか？検査施行期間内に肺炎を発症した症例はなかったのか？放射線肺炎の重症度は何を以てしたのか？肺炎寛解後、線維化が残った症例はなかったのか？Grade1 と Grade2 の症例間で有意差はなかったか？肺癌による内腔閉塞などで、放射線肺炎に一致した部位で気管支肺泡洗浄液が回収できない症例もあるのではないのか？患者背景で肺野に気腫性変化や線維化があった症例はなかったのか？申請者はこれらのすべてに対し明確かつ確に回答した。この後、審査委員による討議が行われ、本研究は放射線肺炎の発症予測や発症早期での診断、活動性の評価に肺泡洗浄液中の経時的バイオマーカー測定が有用であることに関して、その根拠となる知見を臨床生理学的に示した極めて価値ある研究であり、審査委員全員が学位に値すると判定した。