



Clinical significance of serum pulmonary surfactant proteins-A and-D for the early detection of radiation pneumonitis

佐々木, 良平

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2001-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲2354

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1002354>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【130】

氏 名・(本 籍) 佐々木 良平 (兵庫県)

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博い第1368号

学位授与の 要 件 学位規則第4条第1項該当

学位授与の 日 付 平成13年3月31日

【学位論文題目】

**CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERUM PULMONARY
SURFACTANT PROTEINS-A AND-D FOR THE EARLY
DETECTION OF RADIATION PNEUMONITS**

血清肺サーファクタント蛋白-A、-Dによる
放射線肺臓炎の早期診断に対する臨床的有用性

審 査 委 員

主査 教授 杉村 和朗

教授 藤原 美定 教授 横山 光宏

【緒言】

胸部悪性疾患に対し放射線療法は重要な役割を担っているが、その合併症である放射線肺臓炎は時に重篤な呼吸困難や致死的な状態を来す。近年、肺癌や食道癌に対して治療成績の向上や臓器温存を目指したより強力な治療法が検討されつつあり、放射線肺臓炎の早期診断や正確な診断法の重要性はさらに増加している。現時点ではその有用な診断法は確立されていないが、肺臓に特異的で早期診断に役立つ診断法が開発されれば放射線肺臓炎の重症化を未然に防止することによってより治療効果の高いプロトコルを適応することも可能であり全世界的に希求されている。

放射線による肺障害の生物学的機序は Rubin 等が動物実験の結果を用いて報告している。放射線照射に対しての肺組織の応答は肺に存在するあらゆる細胞が関与しており複雑な Cytokine network が形成されている。その中で最も重要な標的細胞は肺胞Ⅱ型細胞であり、それらは放射線照射後 2-3 週間にわたりサーファクタント蛋白を肺胞へ放出することが報告されている。Rubin 等は放射線照射によって肺末梢の血管内皮の透過性が上昇し肺胞へ放出されたサーファクタント蛋白が全身の血液循環にも流入する可能性を示唆している。しかしこれらは動物実験から得られた考察であり、様々な因子が関与する臨床の場での有用性を明らかにした報告はない。

肺サーファクタント蛋白には 4 種類の亜型がありそれぞれ SP-A, SP-B, SP-C, SP-D と呼ばれる。SP-A 及び SP-D はともに水溶性であり SP-A は肺胞マクロファージより放出され、感染防御機構の中心的役割を担って cytokine の分泌を促し、SP-D も宿主の免疫機構への関与が報告されている。今回の検討では放射線肺臓炎の診断法における簡便かつ非侵襲的な診断法である血清マーカーの有力な候補として SP-A 及び SP-D を検討した。

【方法・対象】

対象症例

1998.9月から1999.1月にかけて神戸大学医学部付属病院及びその関連病院（国立姫路病院，県立淡路病院，国立加古川病院）において放射線治療を受けた86例（肺癌：42例〔原発性肺癌：39例，転移性肺腫瘍：3例〕，乳癌23例，食道癌：21例）を Prospective に検討した。今回の検討に先立って十分なインフォームドコンセントを行い，承諾が得られた症例を対象としている。照射線量は30-76Gy（中央値，58Gy）であり，血清SP-A及びSP-D値はそれぞれに対する2種類のモノクローナル抗体を用いた sandwich ELISA 法を用いて測定し，治療前，治療中及び治療後の経過観察期間を通じて WBC，LDH，CRP と併せて連続的に測定した。ELISA 法における特異性は Western blotting にて確認し，放射線肺臓炎の重症度は Common Toxicity Criteria を用いて判定した。エンドポイントは放射線肺臓炎発症時とし，ステロイド治療がなされた後のデータは含めず，放射線肺臓炎非発症例では放射線治療終了後1年とした。

放射線治療

肺癌42例では2cmのmarginと領域リンパ節を含む照射野を設定し，35例を通常分割法，7例を多分割照射法にて30Gy-70Gy照射したが，そのうち通常分割法で治療した3例では治療完遂前に放射線肺臓炎を発症したため30Gy，40Gy，56Gyで中断した。照射線量の中央値は60Gyである。23例の乳癌症例は全例術後照射であり，胸壁接線照射にて50Gyを照射した。21例の食道癌症例では頭尾側に5cmのmarginをとり50Gy-70Gy（中央値，60Gy）を照射した。根治性のある10例には12Gy/3Frの高線量率腔内照射を併用した。また肺癌と食道癌には脊椎線量を考慮した照射野の変更を行った。

化学療法

22 例の肺腫瘍, 15 例の食道癌症例に対して (14 例の肺腫瘍と 15 例食道癌症例では同時放射線化学療法を施行), Cisplatin を中心とする多剤併用療法を併用した。

ELISA 及び Western Blotting

血清における SP-A 及び SP-D はそれぞれの 2 種類のモノクローナル抗体 (PC6, PE10 及び 6B2, 7C6) を用いて sandwich ELISA 法にて測定した。正常上限値は SP-A:48ng/dl, SP-D:110ng/dl とした。Western blotting も同様の抗体を用いて検討した。

放射線発症炎の重症度及び発症時期

症状を呈する放射線肺臓炎は 19 例 (22%) に発症した。Common Toxicity Criteria では G1:6 例, G2:9 例, G3:4 例であり G4 の症例は認めなかった。発症時期は放射線治療終了前が 3 例, 終了後 1 ヶ月以内が 8 例, 1-3 ヶ月が 4 例, 3 ヶ月以降が 4 例であり, 放射線肺臓炎の発症時期の中央値は照射終了後 1 ヶ月であった。

【結果】

1. 血清 SP-A, SP-D 値及び LDH 値の相関を統計的に解析したところ SP-A と SP-D, SP-A と LDH に弱い相関が認められた。
2. 血清 SP-A, SP-D 値の経時的変化を追跡した最も重要な結果では放射線肺臓炎発症例の血清 SP-D 値は非発症例の値と比べてどの経過時点においても高値を示した。

3. SP-D の Sensitivity, Positive predictive value は 74%, 68% と他のマーカーと比べ極めて良好であった。
4. 放射線肺臓炎を発症した 19 例の治療前後の SP-D の変化では 15 例 (79%) では発症時には SP-D の有意な上昇を認めているが、正常上限値の 2 倍である 220 ng/dl を大幅に超えている 2 症例では逆に放射線肺臓炎発症時においてその値は低下していた。SP-A の照射前・放射線肺臓炎発症時の値には統計学的な差を認めなかった。
5. Western blotting の結果から放射線肺臓炎の発症機序はサーファクタント蛋白の分解ではなくサーファクタント蛋白の過剰発現であると確認された。

【考察】

肺臓の放射線障害は急性期に認められる放射線肺臓炎と慢性期の放射線肺臓炎に大別される。致死的な状態に移行しうる放射線肺臓炎の診断は極めて重要とされるがその早期診断法は確立されていない。気管支鏡を用いた肺胞洗浄法は有用な情報を提供しうるが患者の侵襲を考慮すると繰り返してできる方法ではない。簡便で肺臓に特異的な高感度の血清マーカーが開発されればその臨床的有用性は極めて高いものと考えられる。

放射線肺障害の動物モデルは Rubin 等によっていくつかの報告がなされているが、臨床応用には至っていない。我々は本研究の中で初めて血清 SP-A 及び SP-D 値が放射線肺臓炎発症例において有意に上昇し、臨床における放射線肺臓炎の有用な血清マーカーになり得ることを確証した。

一方で治療前より血清 SP-D 値が高値を示す症例も認められることを報告し、これらの症例が肺腺癌症例であることから SP-D 産生性の肺癌の可能性を示唆した上でこれらの症例では SP-D 値はむしろ腫瘍マーカーとしての性質を

示していることに留意すべきだと報告した。

放射線肺臓炎の病理を ARDS の一亜型とする報告もあるが、今回の Western blotting の結果からは肺サーファクタント蛋白質の融解は認められず、肺胞Ⅱ型細胞からの SP-A, SP-D の過剰発現が放射線肺臓炎発症の First step であることを報告した。

【結語】

血清 SP-A 及び SP-D 値の測定は簡便かつ有用な放射線肺臓炎の早期診断法であり、治療前値が高値を示す症例を対象に含めなければその診断率は更に向上するものと考えられる。これらの臓器特異的マーカーを用いることによってより強力な治療プロトコールが可能となりうる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲第1364号	氏名	佐々木 良平
論文題目	<p>CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERUM PULMONARY SURFACTANT PROTEINS-A AND -D FOR THE EARLY DETECTION OF RADIATION PNEUMONITIS</p> <p>血清肺サーファクタント蛋白^{A, D}A, Dによる放射線肺臓炎の 早期診断に対する臨床的有用性</p>		
審査委員	<p>主 査 杉村和朗</p> <p>副 査 藤原美是</p> <p>副 査 柳山光彦</p>		
審査終了日	平成 13 年 3 月 5 日		

（要旨は1,000字～2,000字程度）

【緒言】

胸部悪性疾患に対して放射線療法は重要な役割を担っているが、その合併症である放射線肺臓炎は時に重篤な呼吸困難や致死的な状態を来す。放射線による肺障害の生物学的機序は Rubin 等が動物実験の結果を用いて報告しているが最も重要な標的細胞は肺胞Ⅱ型細胞であり照射後 2-3 週間にわたりサーファクタント蛋白を肺胞へ放出し更に肺末梢の血管内皮の透過性を上昇させ全身の血液循環にも流入する可能性を示している。

本研究は放射線肺臓炎の簡便かつ非侵襲的な血清マーカーとして肺サーファクタント A (SP-A) 及び D (SP-D) の有用性を検討した。

【方法・対象】

1998.9 月から 1999.1 月にかけて放射線治療を受けた 86 例（肺癌:42 例, 乳癌 23 例, 食道癌:21 例）を Prospective に検討した。照射線量は 30-76Gy であり、血清 SP-A 及び SP-D 値はモノクローナル抗体を用いた sandwich ELISA 法を用いて測定し、治療前、治療中及び治療後の経過観察期間を通じて WBC, LDH, CRP と併せて連続的に測定した。

肺癌症例は 35 例を通常分割法、7 例を多分割照射法にて 30Gy-70Gy（中央値、60Gy）照射したが、3 例では治療完遂前に中断した。乳癌症例は全例術後照射であり胸壁接線照射にて 50Gy を照射した。食道癌症例では 50Gy-70Gy（中央値、60Gy）を照射した。

【結果】

1. 血清 SP-A と SP-D, SP-A と LDH に弱い相関が認められた。
2. 放射線肺臓炎発症例の血清 SP-D 値は非発症例の値と比べてどの経過時点においても高値を示した。
3. SP-D の Sensitivity, Positive predictive value は 74%, 68%と他のマーカーと比べ極めて良好であった。
4. Western blotting の結果から放射線肺臓炎の機序はサーファクタント蛋白の分解ではなくサーファクタント蛋白の過剰発現であると確認された。

【考察及び結語】

我々は本研究の中で初めて血清 SP-A 及び SP-D 値が放射線肺臓炎発症例において有意に上昇し、臨床における放射線肺臓炎の有用な血清マーカーになり得ることを報告した。治療前値が高値を示す症例を対象に含めなければ更にその診断率は向上するものと考えられる。

本研究は放射線肺臓炎に対する血清 SP-A 及び SP-D を用いた早期診断の可能性を研究したものである。従来は殆ど施行されていなかった血清肺サーファクタント A 及び D の変化を ELISA 法にて測定することにより簡便かつ非侵襲的に放射線肺臓炎を早期に診断することが可能であり、放射線肺臓炎の早期診断法として重要な知見を得た研究と認められる。よって、本研究は博士（医学）の学位を得る資格があると認められる。