



Bronchial hyperresponsiveness in patients with squamous cell

井上, 竜治

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2003-12-10

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2721

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002721>

※ 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。



【 1 6 5 】

氏 名・(本 籍) 井上 竜治 (兵庫県)
博士の専攻分野の名称 博士(医学)
学 位 記 番 号 博ろ第1896号
学位授与の 要 件 学位規則第4条第2項該当
学位授与の 日 付 平成15年12月10日

【 学位論文題目 】

Bronchial hyperresponsiveness in patients with squamous
cell lung cancer
(肺扁平上皮癌患者における起動過敏性)

審 査 委 員

主 査 教 授 横山 光宏
教 授 杉村 和朗
教 授 尾原 秀史

[序文]

肺癌の発生については、肺癌の亜型ごとに異なったメカニズムがあると考えられる。環境因子の中では、喫煙が重要な因子の一つである。小細胞肺癌と肺扁平上皮癌が肺腺癌よりも喫煙との関連の深い肺癌亜型とされる。肺扁平上皮癌は気管支の化生扁平上皮から異形成上皮を経て発生するという説もある。一方、喫煙は気道過敏性を高める因子の一つであり、また気管支の異形成上皮を引き起こす因子でもある。そのため肺癌発生の差が、気道過敏性に影響を与えているのではないかとこの仮説を立てた。喫煙と関連の深い肺扁平上皮癌と関連の薄い肺腺癌の気道過敏性について *in vivo* と *in vitro* について検討した。

[対象および方法]

1992年5月から1993年3月までに兵庫県立成人病センターに入院した肺癌患者（肺扁平上皮癌と肺腺癌）を対象とした。気管支喘息および慢性副鼻腔炎の既往や治療中の症例や肺炎の治療や気管支拡張剤を投与中の症例は除外した。連続33例の肺扁平上皮癌（平均年齢67歳）と44例の肺腺癌（平均年齢63.7歳）を対象に、喫煙係数（pack years）、末梢血中好酸球数、血清IgE値、FEV1%pred、FEV1/FVC%、アストグラフによるメサコリン吸入テスト、肺癌の発生部位（4次分岐以上の末梢を末梢型とし、それ以外を中枢型とした）について検討した。

手術対象（肺切除または葉切除）となった症例で、断端近傍に腫瘍が存在しない切除肺で *in vitro* の気管支収縮試験を行った。切除標本から3×5mmの気管支切片を作成し、95%O₂、5%CO₂で飽和した Krebs-Henseleit 溶液を20ml満たした organ bath にセットし、isometric transducer にて張力を測定した。初期張力を1gとし、20分毎に Krebs-Henseleit 溶液を交換し、1時間後より実験を開始した。アセチルコリン（Ach）を3分毎に最終濃度が10⁻⁹より10⁻⁸Mになるように organ bath に加えたときの収縮より用量反応曲線を作成し最大収縮の50%の濃度を同曲線より求め EC50 とした。Ach を加えた organ bath を3回洗浄後70mmol/LのKClを加えて実験を終了した。

各測定値は95%信頼区間で示し、students paired t-test、および多変量解析にて検定し、p<0.05を有意とした。

[結果]

患者背景と肺機能検査

性別、喫煙係数、FEV1%predicted、FEV1/FVCで肺腺癌群と肺扁平上皮癌群間に有意差が認められた。（Table 1）

メサコリン吸入試験（アストグラフ）

肺扁平上皮癌群では33例中17例（52%）、肺腺癌群では44例中3例（7%）に気道過敏性を認め、両群間に有意差が認められた。気道過敏性の指標となる logDmin に対し肺癌亜型、性別、FEV1predicted、FEV1/FVC、喫煙係数、腫瘍存在部位について多変量解析を行ったところ、肺癌亜型（肺扁平上皮癌）と FEV1% predicted が有意に logDmin に影響を与えていた。オッズ比は肺癌亜型（肺扁平上皮癌）が12.9（p=0.0038<0.05）であった。

アセチルコリンに対する気管支平滑筋の収縮性（*in vitro*）

肺扁平上皮癌6例と肺腺癌6例について気管支平滑筋の収縮性を検討したが EC50 に関して両群間に有意差は認められなかった。

[考察]

今回の検討で肺癌亜型（肺扁平上皮癌）が気道過敏性に有意に影響を与える因子であることが判明した。*In vitro* の気管支平滑筋収縮実験では、肺扁平上皮癌と肺腺癌の間には有意差は認められなかった。肺扁平上皮癌が肺腺癌よりも有意にメサコリン吸入試験による気道過敏性の亢進を認めるという報告は検索した範囲では我々の報告が最初である。

気道過敏性のメカニズムを考えるとときに気道過敏性が肺扁平上皮癌患者においてどの時期に発症したかを考えることは重要である。気道過敏性が扁平上皮癌発症後に発現したとすれば、気道内腔径、腫瘍の気道への侵潤度やケミカルメディエーターが気道過敏性に関与した可能性がある。気道内腔径に関連した FEV1%predicted は logDmin と多変量解析において有意な関連を認め、気道内腔径の狭小化は気道過敏性に何らかの影響を与えている可能性がある。

気道過敏性が肺扁平上皮癌の発症前に現れたものであれば、気道過敏性に関連があると考えられる因子は、喫煙、気道壁の透過性、気道壁厚、神経因子、chemical mediator、気道平滑筋の収縮性、肺うっ血、気道過敏性の抑制機構の欠

如、末梢血好酸球数などがある。In vitro の気管支平滑筋の収縮実験では、肺扁平上皮癌症例と肺腺癌症例には有意差は認められなかった。また、肺扁平上皮癌症例と肺腺癌症例では末梢血好酸球数に有意差は認めず、気管支平滑筋収縮性と末梢血好酸球数は、肺扁平上皮癌の気道過敏性には関与していないと推察される。

喫煙は chemical mediator、神経性炎症、気道透過性に関与している。喫煙は気道過敏性を発症させ、気管支肺胞洗浄液中の血漿成分の増加と好中球の増加を起こす。さらに喫煙はヒトの気管支上皮細胞から interleukin-8 を放出させる働きがある。このことより、喫煙は肺扁平上皮癌の発生に関与するだけでなく interleukin-8 などのサイトカインを介して気道過敏性に関与していることが示唆される。重喫煙者で気道過敏性を伴う症例が肺扁平上皮癌を発症し得るという仮説は、今回の検討の結果を説明する可能性がある。梅木らは9年間に 249 例の喘息患者症例を検討し、喘息患者のなかでは肺扁平上皮癌が肺癌の中では最も多いとしたが、喫煙との因果関係は認めなかったと報告している。

今回の検討の問題点は、一番目に組織学的な検討がなく気管支の炎症の程度を評価できていないことである。Finkelstein らは肺気腫症例の中でメサコリン吸入試験ではっきりと反応が異なる群があることを報告している。この群では反応性は単に喫煙によるものではなく、喫煙に関連した小葉中心性肺気腫の進行に伴うものである。我々は組織学的検討をしていないので肺扁平上皮癌症例の中に肺腺癌症例よりも小葉中心性肺気腫症例が多く含まれていた可能性を否定することは出来ない。二番目の問題は、サイトカインや chemical mediator の測定を血液、気管支肺胞洗浄液および誘発喀痰で行っていないことである。これらのデータがあればメカニズムの説明になった可能性がある。三番目としては、in vitro の実験で各群 6 例ずつしか平滑筋の反応性について検討されていないことである。

今回の検討では肺扁平上皮癌患者における気道過敏性の亢進は in vitro の実験で気管支平滑筋の反応性に規定されるとは必ずしも限らないということが示唆された。今後、気道過敏性を有する喫煙者は、肺扁平上皮癌に罹患し易くかつ interleukin-8 が高濃度であることを証明する前向きの研究が必要であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

受付番号	乙 第 1898 号	氏 名	井上 竜治
論文題目	Bronchial hyperresponsiveness in patients with squamous cell lung cancer 肺扁平上皮癌患者における気道過敏性		
審査委員	主 査	坂山 光彦	
	副 査	杉村 和朗	
	副 査	尾原 秀史	
審査修了日	平成 15 年 10 月 27 日		

(要旨は 1,000 字～2,000 字程度)

肺癌の発生については、肺癌の亜型ごとに異なったメカニズムがあると考えられる。小細胞肺癌と肺扁平上皮癌が肺腺癌よりも喫煙との関連の深い肺癌亜型とされる。肺扁平上皮癌は気管支の化生扁平上皮から異形成上皮を経て発生するという説もある。一方、喫煙は気道過敏性を高める因子の一つであり、また気管支の異形成上皮を引き起こす因子でもある。そのため肺癌発生への差が、気道過敏性に影響を与えているのではないかと仮説を立てた。喫煙と関連の深い肺扁平上皮癌と関連の乏しい肺腺癌の気道過敏性について *in vivo* と *in vitro* で検討した。

兵庫県立成人病センターに入院した肺癌患者を対象とした。連続 33 例の肺扁平上皮癌（平均年齢 67 歳）と 44 例の肺腺癌（平均年齢 63.7 歳）を対象に、喫煙係数 (pack years)、末梢血中好酸球数、血清 IgE 値、FEV1%pred、FEV1/FVC%、アストグラフによるメサコリン吸入テスト、肺癌の発生部位（末梢型と中枢型）について検討した。

手術対象（肺切除または葉切除）となった症例で、断端近傍に腫瘍が存在しない切除肺で *in vitro* の気管支収縮試験を行った。切除標本から 3×5 mm の気管支切片を作成、isometric tension transducer にて張力を測定した。種々の濃度のアセチルコリン (ACh) による収縮より用量反応曲線を作成し、最大収縮の 50% の濃度を EC50 とした。

各測定値は 95% 信頼区間で示し、students paired t-test、および多変量解析にて検定し、 $p < 0.05$ を有意とした。以下の結果を得た。

- (1) 患者背景と肺機能検査では、性別、喫煙係数、FEV1%predicted、FEV1/FVC で肺腺癌群と肺扁平上皮癌群間に有意差が認められた。
- (2) メサコリン吸入試験（アストグラフ）では、肺扁平上皮癌群では 33 例中 17 例 (52%)、肺腺癌群では 44 例中 3 例 (7%) に気道過敏性を認め、両群間に有意差が認められた。気道過敏性の指標となる logDmin に対し肺癌亜型、性別、FEV1predicted、FEV1/FVC、喫煙係数、腫瘍存在部位について多変量解析を行ったところ、肺癌亜型（肺扁平上皮癌）と FEV1%predicted が有意に logDmin に影響を与えていた。オッズ比は肺癌亜型（肺扁平上皮癌）が 12.9 ($p=0.0038$) であった。
- (3) 肺扁平上皮癌 6 例と肺腺癌 6 例について気管支平滑筋のアセチルコリン

収縮性を検討したが、EC50 に関して両群間に有意差は認められなかった。

気道過敏性のメカニズムを考えると気道過敏性が肺扁平上皮癌患者においてどの時期に発症したかを考えることは重要である。気道過敏性が扁平上皮癌発症後に発現したとすれば、気道内腔径、腫瘍の気道への侵潤度やケミカルメディエーターが気道過敏性に関与した可能性がある。気道内腔径に関連した FEV1%predicted は logDmin と多変量解析において有意な関連を認め、気道内腔径の狭小化は気道過敏性に何らかの影響を与えている可能性がある。

気道過敏性が肺扁平上皮癌の発症前に現れたものであれば、気道過敏性に関連があると考えられる因子は、喫煙、気道壁の透過性、気道壁厚、神経因子、chemical mediator、気道平滑筋の収縮性、肺うっ血、気道過敏性の抑制機構の欠如、末梢血好酸球数などがある。In vitro の気管支平滑筋の収縮実験では、肺扁平上皮癌症例と肺腺癌症例には有意差は認められなかった。また、肺扁平上皮癌症例と肺腺癌症例では末梢血好酸球数に有意差は認めず、気管支平滑筋収縮性と末梢血好酸球数は、肺扁平上皮癌の気道過敏性には関与していないと推察される。

喫煙は chemical mediator、神経性炎症、気道透過性に関与している。喫煙は気道過敏性を発症させ、気管支肺胞洗浄液中の血漿成分の増加と好中球の増加を起こす。さらに喫煙はヒトの気管支上皮細胞から interleukin-8 を放出させる働きがある。このことより、喫煙は肺扁平上皮癌の発生に関与するだけでなく interleukin-8 などのサイトカインを介して気道過敏性に関与していることが示唆される。

今回の検討では肺扁平上皮癌患者における気道過敏性の亢進は *in vitro* の実験で気管支平滑筋の反応性に規定されるとは必ずしも限らないということが示唆された。今後、気道過敏性を有する喫煙者は、肺扁平上皮癌に罹患し易くかつ interleukin-8 が高濃度であることを証明する前向きの研究が必要であると考えられる。本研究は肺扁平上皮癌と肺腺癌患者を対象に気道過敏性について *in vivo* と *in vitro* で検討したものであるが、従来殆ど行なわれなかったアストグラフを用いたメサコリン吸入試験にて肺扁平上皮癌群は肺腺癌群に比べて気道過敏性を認めるという重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。