

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08238

研究課題名(和文) 肺RFA後の間質性肺炎急性増悪を引き起こす主要なサイトカインの探索と予防法の確立

研究課題名(英文) Factors related with acute exacerbation of interstitial pneumonia after lung radiofrequency ablation

研究代表者

児玉 大志 (Kodama, Hiroshi)

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号：20422834

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)：健常ラット及びブレオマイシン(BLM)間質性肺炎モデルラットに対して、RFAを施行すると、1日後では差はなかったが、7日後でIL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-17、IFN- γ 、M-CSF、MIP-3、RANTESといったサイトカインがRFA後群で上昇していた。これらのサイトカインが肺RFA後の炎症を担っていると考えられた。しかし、健常ラットRFA群と、BLM間質性肺炎ラットRFA群間では差はなかった。組織学的には凝固壊死領域の拡大以外、差異はなく、間質性肺炎急性増悪の像もなかった。本研究ではRFA後間質性肺炎急性増悪のメカニズムを解明するには至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、肺にラジオ波凝固療法を施行すると、どのような物質が血中で増加するのかが判明した。様々なサイトカインと呼ばれる物質の上昇が見られたが、これは治療1日後時点では目立たず、7日後時点で顕著になることが判明した。これらの物質が肺ラジオ波凝固療法後の炎症に関与している事が示唆されたが、主目的としていた間質性肺炎急性増悪を起こすには至らず、肺ラジオ波凝固療法後の間質性肺炎急性増悪のメカニズムを解明するには至らなかった。

研究成果の概要(英文)：When RFA was performed to control rats and bleomycin (BLM) induced interstitial pneumonia (IP) model rats, there was no significant difference after 1 day, but after 7 days, cytokines such as IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ , M-CSF, MIP-3, and RANTES were significantly elevated in the rats RFA was performed. These cytokines were thought to be responsible for inflammation after pulmonary RFA. However, there was no difference whether the rats were control rats or BLM-induced IP model rats. Histologically, areas of coagulation necrosis were larger in BPM-induced IP model rats, but no other differences, and no images suggestive of acute exacerbation of interstitial pneumonia was seen. This study did not elucidate the mechanism of acute exacerbation of interstitial pneumonia after RFA.

研究分野：呼吸器疾患のインターベンション治療

キーワード：肺 ラジオ波凝固療法 間質性肺炎 急性増悪

1. 研究開始当初の背景

特発性間質性肺炎患者は高率に肺癌を発症し、その頻度は5年発癌率が約15%と報告されている。特発性間質性肺炎患者は、肺癌治療後に間質性肺炎の急性増悪をきたすことが多くある。その頻度は手術で約10%、化学療法や放射線治療で約10~25%、分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬では、さらにそのリスクが高まると考えられている。間質性肺炎の急性増悪を来した場合の予後は極めて不良であり、その死亡率は4割を超える。よって、特発性間質性肺炎合併症例では積極的な肺癌治療が行われない事も多く、間質性肺炎合併肺癌に対する安全かつ効果的な治療方針の開発が喫緊の課題である。

ラジオ波凝固療法(Radiofrequency Ablation, RFA)は、癌に電極針を直接刺入してラジオ波交流電流により熱(60~100℃)を発生させ、凝固壊死させる治療法である。局所麻酔で施行可能かつ侵襲性が低いため、高齢者や各種合併疾患により全身麻酔のリスクが高い患者に対する安全かつ有効な治療法として広く施行されるようになってきている。しかし、間質性肺炎を合併した肺癌患者に対するRFA後も、致命的な間質性肺炎の急性増悪を来した症例が複数報告されている。RFAは肺癌に対する低侵襲治療として位置づけられているが、間質性肺炎合併肺癌に対しては、RFAの安全性は確立されていないのが現状である。

特発性間質性肺炎は、原因不明の慢性炎症と間質の肥厚、線維化を特徴とする。明確なメカニズムは未だ不明であるが、肺胞上皮の損傷を引き金に、慢性的な線維芽細胞の活性化と炎症細胞の浸潤が起こっていると考えられ、これらは互いに増強しあい、更なる肺胞上皮損傷を引き起こすという負のスパイラルに陥っていると考えられている。

肺にRFAを施行すると、IL-6やIL-10といったTh2サイトカインやTGF- β など増殖因子の血中レベルが上昇する事が報告されている。しかし、肺RFA後に間質性肺炎が急性増悪した症例で、どのようなサイトカインが上昇しているかはまだ分かっていない。

2. 研究の目的

本研究は、特発性間質性肺炎患者の肺癌治療において、なぜ急性増悪が起こるのかという臨床経験が研究の出発点にある。特に、線維化組織がRFA後の急性増悪のメカニズムにどのように関与し、どのような因子が炎症細胞を活性化させるかを明らかにすることである。このメカニズム解明を基に、特発性間質性肺炎合併肺癌患者に対する新しい安全な治療戦略の開発を目指した。

3. 研究の方法

肺局所治療に先立ち、間質性肺炎モデルの作成を行った。8週齢のSDラットの気管内に生食300 μ Lに溶解したブレオマイシン(3.5mg/kg)を注入した。以後、2週間、通常飼育を行った。

作成したラット間質性肺炎モデルと、通常ラットの右肺に RFA を行った。開腹後、経横隔膜的に 21GRFA 電極針を右肺に穿刺し、99 になるまで 1-3 分マニュアルアブレーションを行った。その後閉腹し、RFA1 日後及び 7 日後に安楽死させ、気管支肺胞洗浄液、肺組織、末梢血サンプルを採取した。

気管支肺胞洗浄は、RFA を施行した葉気管支を結紮し、RFA による壊死組織を採取しないようにして行った。気管支肺胞洗浄液中の細胞数を cell counter で計測した。肺組織はホルマリン固定を行い、HE 染色及びマッソントリクローム染色を行った。末梢血サンプルは Bio-Plex サイトカインアッセイキットを用いて、各種サイトカインの測定を行った。各データはコントロール群、RFA 単独群、間質性肺炎モデル群、間質性肺炎モデル + RFA 群の 4 群間で比較を行った。

4 . 研究成果

気管支肺胞洗浄液中の細胞数は間質性肺炎モデル群及び間質性肺炎 + RFA 群で有意に高かった。間質性肺炎モデル群と間質性肺炎 + RFA 群間では有意差は認められなかった (図 1)。

RFA 施行 1 日後時点での焼灼範囲は、間質性肺炎 + RFA 群で大きい傾向があったが、有意な差は見られなかった ($p=0.09$) (図 2)

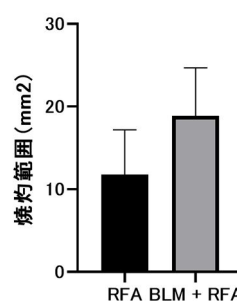


図1: 焼灼範囲の違い

RFA 施行 1 日後時点では、コントロール群に比し、間質性肺炎群、RFA 単独群、間質性肺炎 + RFA 群で各種サイトカインレベルが上昇していた。しかしながら、RFA を追加した事に伴う有意なサイトカインの変化は認められなかった (図 3)。

一方、RFA 施行 7 日後時点では、IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-17、IFN- γ 、M-CSF、MIP-3、RANTES といったサイトカインがコントロール群や間質性肺炎群に比し、有意に上昇していた (図 4)。従って、これらのサイトカインが肺 RFA 後の炎症を担っていると考えられた。

しかしながら、RFA 単独群と、間質性肺炎 + RFA 群との比較では有意な差は認められなかった。RFA 群と間質性肺炎 + RFA 群間で比較した場合、気管支肺胞洗浄液中の細胞数に差はなく、各種サイトカインにも差がなく、病理組織標本での変化も見られず、間質性肺炎急性増悪を示唆する所見も認められなかった。このため、本研究で RFA 後の間質性肺炎急性増悪のメカニズムを明確に解明するには至らなかった。

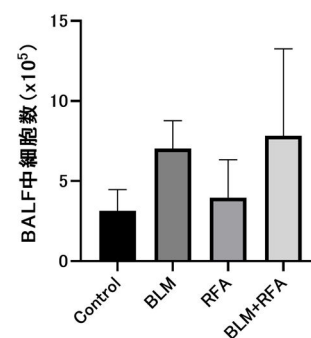


図2: 気管支肺胞洗浄液中の細胞数の違い

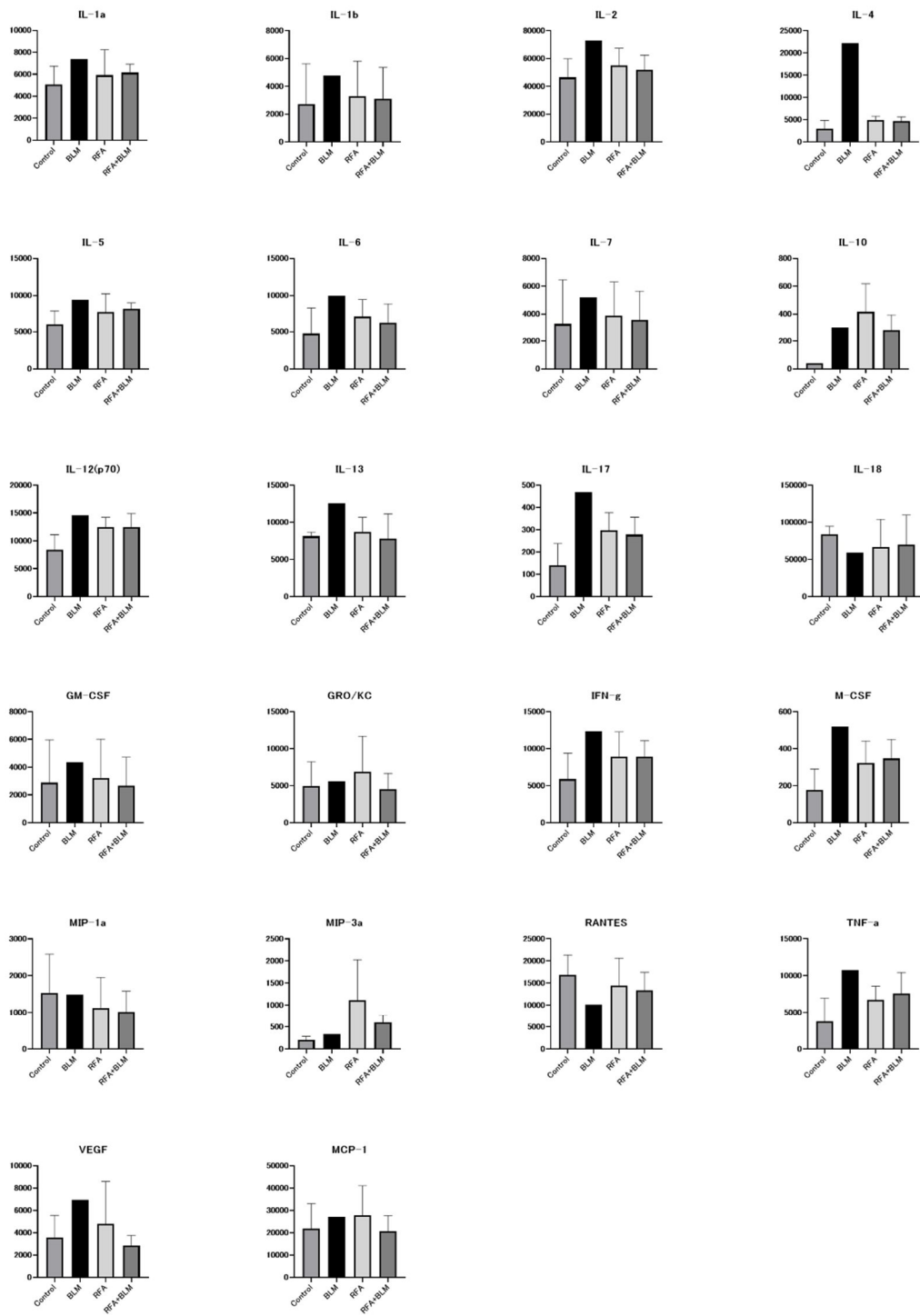


図3: RFA1 日後時点での血中サイトカイン値

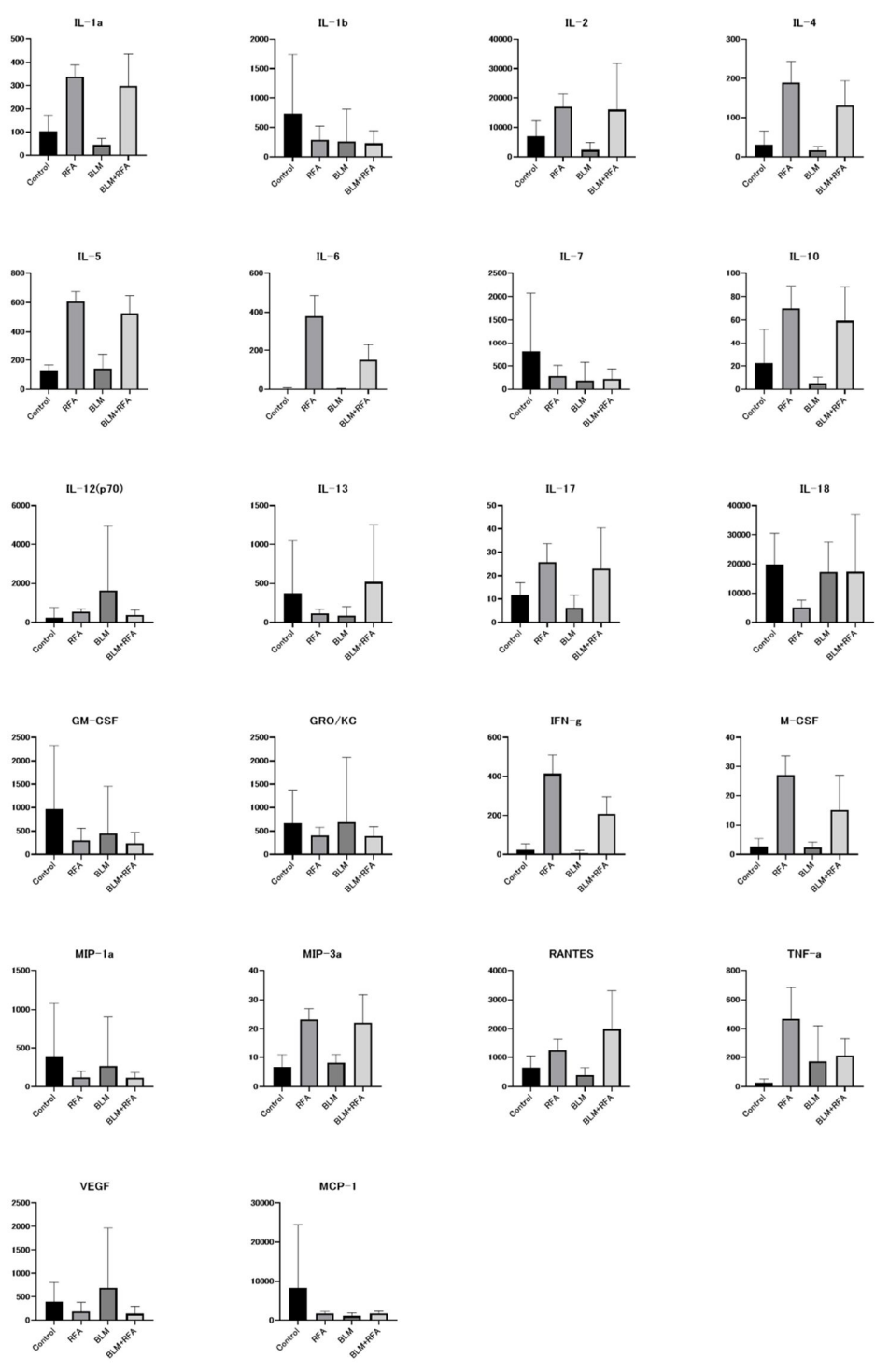


図4: RFA7日後時点での血中サイトカイン値

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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	平田 豊 (Yutaka Hirata) (10441247)	兵庫医科大学・医学部・講師 (34519)	
研究分担者	山門 亨一郎 (Koichiro Yamakado) (20263022)	兵庫医科大学・医学部・教授 (34519)	
研究分担者	高木 治行 (Haruyuki Takaki) (30378377)	兵庫医科大学・医学部・准教授 (34519)	

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