

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K17052

研究課題名(和文) 間質性肺炎急性増悪の治療標的分子同定および体外式膜型人工肺を用いた新規治療法開発

研究課題名(英文) Identification of therapeutic target molecules for acute exacerbation of interstitial pneumonia and development of novel therapeutic method using VV ECMO

研究代表者

木田 佳子(Kida, Yoshiko)

広島大学・医系科学研究科(医)・助教

研究者番号：00526220

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：VV ECMOを用い管理した間質性肺炎急性増悪患者の肺組織を、人工呼吸器のみで管理した患者と比較した。VV ECMOを用いて管理した群では、様々な炎症・血管内皮マーカーの発現が低下しており、VV ECMOを用いて管理を行うことで肺障害を抑制でき有用である可能性が示唆された。続いて実際に治療を行った患者の血清を用いて各種マーカーの変化を検討した。少数の症例数での検討ではRAGEが最も治療経過を反映していた。症例数を増やしRAGEがVV ECMOでの治療経過を反映していたメカニズムを解析することで間質性肺炎急性増悪への有効な治療への足がかりとなる可能性が示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RAGEが間質性肺炎の重症度や治療経過に何らかの関与している可能性が示唆された。VV ECMOを施行することで効果なのか、その他の治療の効果などは現時点では不明である。さらなる症例集積を行い、メカニズムを解析することでRAGEのバイオマーカーとしての役割、ひいては重症間質性肺炎の治療へとつながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We compared the lung tissue of patients with acute exacerbations of interstitial pneumonia managed with VV ECMO with that of patients managed with ventilator alone, and found that the expression of various inflammatory and vascular endothelial markers was reduced in the group managed with VV ECMO, suggesting that management with VV ECMO may be useful in reducing lung damage. It was suggested that management with VV ECMO may be useful in controlling lung injury. Next, we examined changes in various markers using serum from patients who had actually been treated. In a study with a small number of patients, RAGE reflected the course of treatment the most. The analysis of the mechanism by which RAGE reflected the course of treatment in VV ECMO may provide a stepping stone to effective treatment of acute exacerbations of interstitial pneumonia.

研究分野：救急医学，集中治療医学

キーワード：間質性肺炎急性増悪 VV ECMO 肺保護換気 RAGE

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

本研究の学術的背景を図1に示す。

間質性肺炎急性増悪は、他の人種に比べ日本人に多く発症することが知られている致死性の疾患であり、有効性が確立された治療法は存在しない。本邦では欧米諸国に比較し肺移植症例が極めて少ないため、新規治療法を開発することは、極めて優先度の高い研究課題である。

体外式膜型人工肺(V-V ECMO)は、重症呼吸不全において有効性が報告されている治療法であるが、間質性肺炎に対してはその適応や有効性については不明確である。V-V ECMO がどのような機序で間質性肺炎急性増悪の生存率改善に寄与し、この作用メカニズムを分子レベルで解明することにより、より特異的に治療効果を向上させることが期待でき、新規治療法開発の基礎的検討を行う。

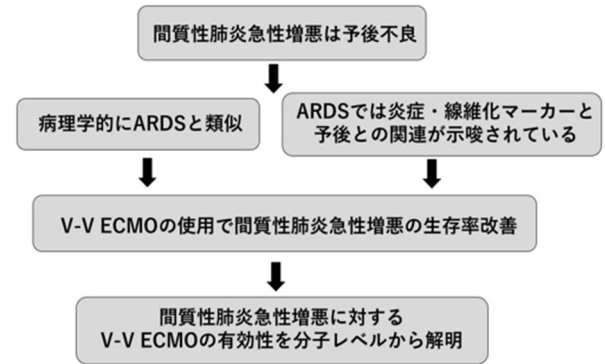


図1：研究の学術的背景

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、間質性肺炎急性増悪における V-V ECMO の有効性を分子レベルから解明すること、間質性肺炎動物モデルにおいて、siRNA を用いて V-V ECMO の相乗効果を検証することである。

## 3. 研究の方法

### 1) 間質性肺炎急性増悪肺組織の肺病理組織標本を作成と免疫組織学的染色

本研究では間質性肺炎に対して V-V ECMO を施行した症例と人工呼吸管理のみを行った症例の剖検例(各 5 例)の肺組織を用い、ホルマリン固定後パラフィンブロックから薄切・hematoxylin-eosin 染色(HE 染色)標本を作製する。また特殊染色として、膠原線維を特異的に染める Masson's Trichrome Stain 染色(MT 染色)、Verhoeff-van Gieson Stain 染色を行う。さらに免疫染色ではびまん性肺胞出血で予後因子として報告がある KL-6、加えて ARDS の報告から SP-D、RAGE、IL-6、IL-8、vWF、Ang-2 の染色を行う。それらの発現率を V-V ECMO 使用群と非使用群(人工呼吸器のみで管理した症例)とを比較し、発現率の違いを検討する。

### 2) V-V ECMO 施行症例、人工呼吸器管理症例を用いて各種タンパク濃度の測定

肺局所の病理学的所見と末梢血タンパク濃度との関連性についての報告も過去には存在しない。病理学的所見とその他の血清学的検査や臨床情報との相関も不明である。1)から剖検例の病理学的診断と発現率の違いから推測し得た肺線維化、炎症発現の抑制効果に関連したタンパクを抽出し、V-V ECMO 群と非使用群(人工呼吸器のみで管理した症例)における血清中タンパク(KL-6、SP-D、RAGE、IL-6、IL-8、vWF、Ang-2)を ELISA 法を用いて測定する(各 5 例)。ICU 入室時、V-V ECMO 導入前後、その後は 24 時間毎、V-V ECMO 離脱時に測定し、経時的推移を含め群間比較する。

#### 4. 研究成果

我々は、間質性肺炎急性増悪患者の死亡症例の剖検肺を用いて、人工呼吸器のみを使用した患者とVV ECMOを併用して管理した群とで、肺胞上皮障害、繊維化、また免疫組織学染色を行い肺局所における炎症性タンパク質・サイトカイン等の発現強度について検討した。検討項目は間質性肺炎での血清学的に病勢を反映すると言われているKL-6、SP-D、またARDSでの変化が報告されているIL-6、IL-8、RAGE、Ang-2とした。結果VV

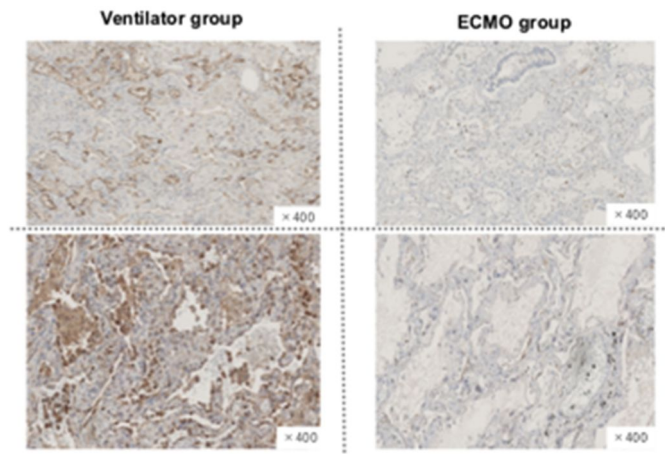


図1: ECMO群とVenti群でのRAGE発現の相違

ECMOを併用して管理した群ではKL-6、SP-D、RAGE、IL-6、IL-8、Ang-2の全ての項目において発現が低下していた(図1)(Yoshiko Kida, et al. *J Thorac Dis.* 2019 in press).

続いて実際の患者血清での検討を行った。項目は剖検肺で発現率に差が出た項目全てで検討したが、唯一RAGEがECMO管理の治療経過を反映する指標となる可能性を少数例の検討で示した(図2)。

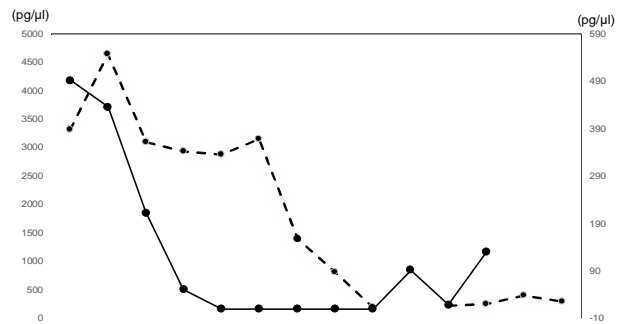


図2: ECMO群2症例の血清RAGE値の変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Khemani Robinder G, Smith Lincoln, Lopez-Fernandez Yolanda M, et al. collaborator: Yoshiko Kida, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Lancet Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 115 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2213-2600(18)30344-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kyo Michihito, Nishioka Keisuke, Nakaya Takaaki, Kida Yoshiko, Tanabe Yuko, Ohshimo Shinichiro, Shime Nobuaki	4. 巻 20
2. 論文標題 Unique patterns of lower respiratory tract microbiota are associated with inflammation and hospital mortality in acute respiratory distress syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-019-1203-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kida Yoshiko, Ohshimo Shinichiro, Kyo Michihito, Hosokawa Koji, Amatya Vishwa Jeet, Takeshima Yukio, Shime Nobuaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Retrospective immunohistological study of autopsied lungs in patients with acute exacerbation of interstitial pneumonia managed with extracorporeal membrane oxygenation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Disease	6. 最初と最後の頁 4436 ~ 4443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd.2019.11.09	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kyo Michihito, Hosokawa Koji, Ohshimo Shinichiro, Kida Yoshiko, Tanabe Yuko, Ota Kohei, Shime Nobuaki	4. 巻 47
2. 論文標題 High serum potassium level is associated with successful electrical cardioversion for new-onset atrial fibrillation in the intensive care unit: A retrospective observational study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anaesthesia and Intensive Care	6. 最初と最後の頁 52 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0310057X18811815	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kida Yoshiko, Ohshimo Shinichiro, Kyo Michihito, Tanabe Yuko, Suzuki Kei, Hosokawa Koji, Shime Nobuaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Rapid-onset plasma leakage of extracorporeal oxygenation membranes possibly due to hyperbilirubinemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 475 ~ 478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10047-018-1051-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡崎裕介, 木田佳子, 田邊優子, 大下慎一郎, 志馬伸朗	4. 巻 29
2. 論文標題 潜在的脾機能低下が疑われたCapnocytophaga感染症の1例.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本救急医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 90-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三好博実, 大下慎一郎, 木田佳子, 山賀聡之, 太田浩平, 津村龍, 志馬伸朗	4. 巻 29
2. 論文標題 ペバシズマブを含む化学療法中の直腸癌患者に発症したA群 溶連菌による壊死性筋膜炎の一例.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本救急医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 36-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 木田佳子, 京道人, 大下慎一郎, 細川康二, 志馬伸朗
2. 発表標題 間質性肺炎急性増悪に対してVV ECMO導入した2症例の血清マーカーの経時的変化
3. 学会等名 第46回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木田佳子, 大下慎一郎, 京道人, 志馬伸朗
2. 発表標題 当院におけるECMOの現状と今後の課題
3. 学会等名 第45回 日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木田佳子, 京道人, 鈴木慶, 大下慎一郎, 志馬伸朗
2. 発表標題 VV ECMO中の水分出納と生命予後との関連 当院での後方視的観察研究
3. 学会等名 第40回 日本呼吸療法医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木田佳子, 大下慎一郎, 京道人, 志馬伸朗
2. 発表標題 急性呼吸不全における気管支肺胞洗浄の有用性の検討
3. 学会等名 第39回日本呼吸療法医学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------