

## 論文内容要旨

Serum S100 calcium-binding protein A4 as a novel predictive marker of acute exacerbation of interstitial pneumonia after surgery for lung cancer

(新規の術後間質性肺炎急性増悪予測マーカーとしての血清 S100 カルシウム結合蛋白 A4)

BMC pulmonary medicine, 21(1): 186, 2021.

主指導教員：岡田 守人 教授

(原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科学)

副指導教員：宮田 義浩 准教授

(原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科学)

副指導教員：服部 登 教授

(医系科学研究科 分子内科学)

鍵本 篤志

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

## 背景・目的

間質性肺炎とは、肺の間質を首座とする炎症や線維化をきたす疾患の総称である。間質性肺炎は肺癌発生のリスク因子であり、肺癌切除検体の 4-6%に間質性肺炎の所見を認める。間質性肺炎は、手術を契機に急性増悪することが知られている。間質性肺炎の急性増悪は、間質性肺炎合併肺癌の約 10%に起こるとされており、その致死率は 40%程度と肺癌に対する手術の術後合併症として最も重篤で致死率が高いものである。よって間質性肺炎に合併する肺癌の予後や術後成績を改善するためには、急性増悪の危険性を予測し、適切な治療方法や手術術式を選択することが重要である。

S100 カルシウム結合蛋白 A4(S100A4)は、組織の線維化のマーカーとして知られている、S100 ファミリー蛋白質の 1 種である。S100A4 は線維芽細胞の増殖と活性化を介して肺の線維化に関与すると言われている。また、S100A4 を欠損させると肺の線維化が弱まり、逆に S100A4 陽性のマクロファージを移植することで肺の線維化が誘発されることも報告されている。これらのことから S100A4 が間質性肺炎の進展に寄与していると推測され、間質性肺炎の患者では健常人と比較して血清中の S100A4 が上昇しているという報告もある。そこで、血清中の S100A4 が術後の間質性肺炎急性増悪の予測に対して有用であるかどうか検討することを目的に今回の研究を行った。

## 方法

対象は 2007 年 4 月から 2019 年 3 月までに、広島大学病院呼吸器外科で手術を行った、術前のコンピュータ断層撮影(computed tomography, CT)で間質性肺炎合併肺癌と診断された 162 例。術前に採取し保存していた血清中の S100A4 の濃度を酵素結合免疫吸着検査法(Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay, ELISA 法)で測定を行った。また、これらの症例の中で間質性肺炎の部分が切除されていた(病理所見で通常型間質性肺炎パターン, usual interstitial pneumonia, UIP pattern を認めた)76 例について免疫組織化学染色を行い、S100A4 の局在を調べた。

## 結果

162 例中、16 例(9.9%)に間質性肺炎の急性増悪を認めた。間質性肺炎の急性増悪を認めた症例では、血清中の S100A4 濃度が急性増悪を認めなかった症例と比較して有意に高かった。間質性肺炎の急性増悪を予測する ROC 曲線(Receiver Operating Characteristic curve, 受信者動作特性曲線)を用いて S100A4 のカットオフ値を 17.13 ng/ml 定め(感度 93.8%, 特異度 75.3%), 症例を S100A4 高値(50 例)と低値(112 例)の 2 群にわけた。2 群間で、年齢や性別、術式や肺癌の組織型に差は認めなかった。S100A4 高値群では有意に術後急性増悪の頻度が高く(P<0.001), 術後 30 日以内の死亡(P=0.002), 90 日以内の死亡(P<0.001)の頻度も有意に高かった。S100A4 高値群であることは、急性増悪の因子として知られている性別、低肺活量、低肺拡散能、術前のステロイド使用、術前 CT での蜂巢肺、血中 KL-6 濃度、手術時間や、急性増悪の頻度が低いと

言われている膠原病の併存を含んだ多変量解析でも有意な術後急性増悪の予測因子となった(オッズ比 21.39,  $P<0.001$ ). 免疫組織化学染色では, 正常肺の部分には正常肺胞上皮細胞にまばらな発現を認めるのみであったが, 間質性肺炎の部分には S100A4 を発現した線維芽細胞, リンパ球, マクロファージを多数認めた.

#### 結論

血清中の S100A4 濃度は, 有意な間質性肺炎の術後急性増悪の予測因子であった. 免疫組織化学染色では, 間質性肺炎の組織にて多数の S100A4 を発現するマクロファージやリンパ球, 線維芽細胞を認めた. 血清中の S100A4 は間質性肺炎合併肺癌の治療方針を決定する上で有用であると考え.