

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	鍵本 篤志
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項・2 項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主査	教授 武島 幸男	印	
審査委員	教授 今泉 和則		
審査委員	准教授 大下 慎一郎		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>間質性肺炎は、肺癌の発生リスクであり、肺癌切除検体の 4~6%に間質性肺炎の所見を認めると報告されている。間質性肺炎は、手術を契機に約 9.3%の頻度で急性増悪と言われている。近年、肺癌切除後の合併症による死亡率は低下しているが、間質性肺炎急性増悪の死亡率は 44%と高く、周術期死亡の原因として最多である。術前の肺機能や術式など、間質性肺炎急性増悪を術前に予測する因子が報告されているが、その予測能は十分とは言えず、さらなる予測因子の解明が求められている。</p> <p>血清 S100 カルシウム結合蛋白 A4(S100 calcium-binding protein A4, S100A4)は線維化のマーカーとして知られている蛋白である。肺胞マクロファージから分泌され、RAGE を介したサイトカイン放出や S1P を介して線維化を進行させるとされており、間質性肺炎の進行に関与していると考えられる。S100A4 の血清中の濃度と間質性肺炎の病勢については、長期予後との関連を示す文献が 2019 年に 1 編あるのみで、他の研究や報告はこれまで無かった。そこで申請者らは、血清中の S100A4 濃度が急性増悪の予測因子として有用であるかを検討し、免疫染色にてその肺組織における局在を検討するために今回の研究を行った。</p> <p>2010 年 1 月から 2019 年 3 月までに原発性肺癌に対して当科で手術を施行し、術前の CT 画像で間質性肺炎を認めていた 162 例を対象とした。術前に採取していた血清中の S100A4 濃度を ELISA 法(CircuLex S100A4 ELISA Kit Ver.2; MBL Co., Ltd., Nagoya, Japan)で測定した。また、切除肺で通常型間質性肺炎パターン(UIP pattern)を認めた 76 例について、免疫染色を施行した(Anti-S100A4 antibody; Abcam, Cambridge, UK)。</p> <p>その結果、術後に間質性肺炎の急性増悪をきたした症例では、有意に S100A4 の血清中の濃度が高かった(P < 0.001)。急性増悪を予測する ROC 曲線を作成したところ、血清 S100A4 濃度は有意な急性増悪の予測因子であった(AUC = 0.871、P < 0.001)。血清中の濃度 17.13 ng/ml を閾値とし(感度 93.8%、特異度 75.3%)、対象の患者を S100A4 高値群(50 例)と低値群(112 例)に分けた。S100A4 高値群と低値群で、年齢や呼吸機能、KL-6 値、間質性肺炎の CT 画像パターン、肺癌のステージや組織型、術式に有意差は認めなかった。S100A4 高値群では有意に術後急性増悪の頻度、術後重症急性増悪の頻度、術後 30 日以内の死亡率、術後 90 日以内の死亡率が高かった(P < 0.001)。急性増悪の予測因子としてこれまで過去に報告されている因子含んで行った多変量解析でも、S100A4 高値群であることは有意な急性増悪の予測因子であった(P < 0.001)。免疫染色では、正常肺では S100A4 陽性のマクロファージが散在し、肺胞上皮が薄く染まっているのみであったのに対し、間質性肺炎の領域ではマクロファージ、線維芽細胞、リンパ球など、S100A4 陽性の細胞を多数認めた。また、腫瘍の領域においては、腫瘍細胞自身には S100A4 は認めず、腫瘍間質や線維化をきたした部分に存在する線維芽細胞やリンパ球に S100A4 を認めた。</p>			

以上の結果から、間質性肺炎の部分を中心とした線維化病巣が起源であると推測できる血清中の S100A4 の濃度が、術後急性増悪の予測因子として有用であることを示した。この予測因子の血清中濃度測定は間質性肺炎合併肺癌の治療方針決定に有効なツールとなり、周術期成績の改善に寄与することが期待できる。よって審査委員会委員全員は、本論文が鍵本篤志に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。