

肺癌切除例における非癌部肺組織の Thymidine Phosphorylase 活性の臨床的意義

Clinical Significance of Thymidine Phosphorylase Activity of Normal Lung Tissues in Resected Non-small Cell Lung Cancer

矢野篤次郎¹・竹尾貞徳²

要旨:【目的】非小細胞性肺癌切除例における非癌部肺組織の thymidine phosphorylase (TP) 活性と臨床的背景との関連を調べ、その生理的・病的意義について検討した。【対象・方法】対象は非小細胞性肺癌切除例 39 例。切除標本の癌部および非癌部より組織片を採取し、ELISA 法にて TP 活性を測定した (単位は Unit/mg protein) 【結果】癌組織の TP 値は平均 226 で、非癌部組織の TP 値は平均 46 と癌組織において有意に高値であった。非癌部肺組織の TP 活性は 39 例中 26 例で 50 以下であったが、最低症例 10 から最高症例 136 までのバラツキが認められた。非癌部肺組織の TP 活性は年齢や肺機能 (%VC, FEV1.0%) との関連は認められず、男性、高喫煙群 (BI > 600), CT 上間質影の存在群において有意に高値であった。実際に、病理学的に非癌部肺組織に間質性の変化 (炎症) が認められた 9 例の平均値は 79 で、8 例が 50 以上であった。【考察】非癌部肺組織の TP 活性の高値は炎症、特に間質性病変の存在を反映している可能性があり、呼吸器外科においてまれならず問題となる術後間質性肺炎の発症・急性増悪の予知因子としての有用性を今後検討する必要がある。

(肺癌 41(6) 649~651, 2001, JJLC 41: 649~651, 2001)

Key words: Non-small cell lung cancer, Thymidine phosphorylase activity, ELISA assay, Brinkmann index, Postoperative interstitial pneumonia

はじめに

Thymidine phosphorylase (以下, TP) は thymidine と thymine の変換を触媒する salvage 系の核酸代謝酵素で、血管新生作用の強い platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF) と同一物質である¹⁾。近年、大腸癌や乳癌において癌組織の TP 活性が正常組織より高いとの報告があり、腫瘍血管新生および予後との関連について注目されている²⁾。一方、TP は腫瘍細胞のみならず、正常組織の細胞、特にマクロファージや線維芽細胞などにも強く発現されており、炎症の活動性の評価に使える可能性がある。そこで、本研究では、非小細胞性肺癌切除例における非癌部肺組織の thymidine phosphorylase (TP) 活性と臨床的背景との関連を調べ、その生理的・病的意義について検討し、特に術後の間質性肺炎発症・増悪の指標としての有用性を考察した。

対象および方法

1999 年 7 月より 2000 年 5 月までの非小細胞性肺癌切除例 39 例を対象とした。内訳は、平均年齢 67 歳 (44~79 歳)、男/女 = 24/15、腺癌/扁平上皮癌/腺扁平上皮癌 = 24/11/4、pT1/T2/T3 = 10/20/9、pN0/N1/N2 = 21/9/9、病理病期 I 期/II 期/III 期/IV 期 = 19/5/12/3 であった。CT 上、非癌部肺野に間質性陰影の増強が認められた症例が 14 例あった。切除標本の癌発育先進部および癌部より出来るだけ離れた非癌部のそれぞれ一カ所より、約 3 mm 角の組織片を採取し、ホモジネートの高速遠心上清中の TP 活性を日本ロシュ研究所にて開発されたサンドイッチ ELISA 法を用いて測定した³⁾。測定単位は unit/mg protein (U) とした。ここで、1 unit は 1 時間当たり 5 μdFUR から 1 μg の 5FU を変換する活性に相当する。

結果は平均 ± 標準偏差で示し、統計学的有意差検定は 2 群間は t 検定、3 群間以上は ANOVA 検定にて行い、p 値 0.05 未満を有意差ありとした。

結 果

癌組織中の TP 値は平均 226 ± 141 U で、非癌部組織中の TP 値は平均 46 ± 27 U と癌組織において有意に高値

1. 中津市民病院呼吸器外科

2. 国立病院九州医療センター呼吸器外科

別刷請求先: 矢野篤次郎 中津市立中津市民病院呼吸器外科

〒871-8511 大分県中津市大字下池永 173 番地

TEL: 0979-22-2480

FAX: 0979-24-3839

Fig. 1. Distribution of TP activity in normal lung tissues

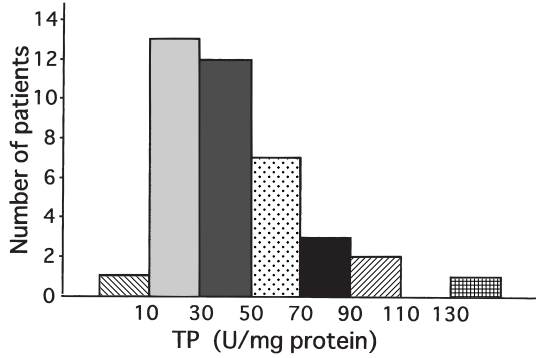
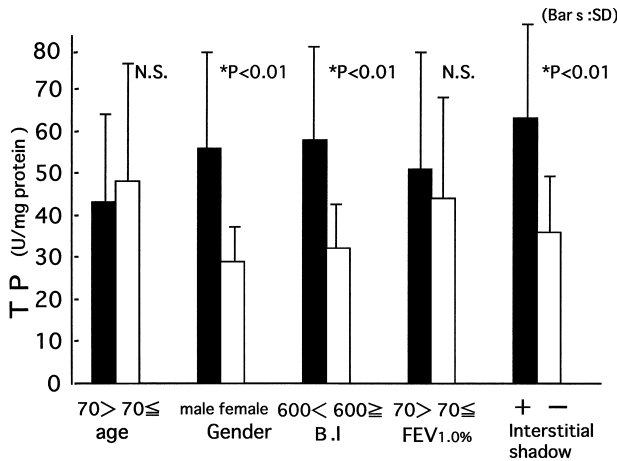


Fig. 2. TP activity in normal lung tissues

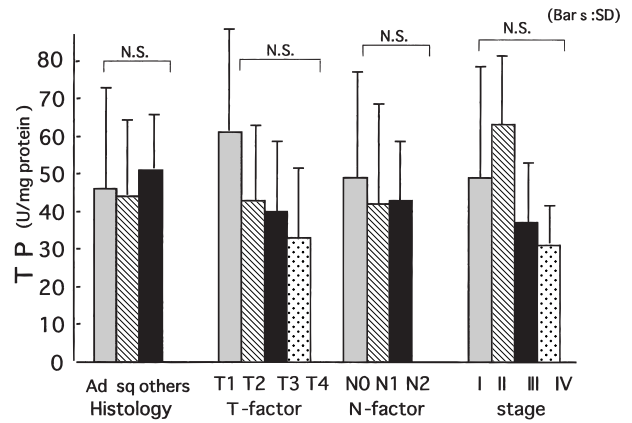


であった ($p < 0.0001$)。非癌部肺組織中の TP 活性は多くは (39 例中 26 例) 50 U 以下であったが、最低値症例 10 U から最高値症例 136 U までのバラツキが認められた (Fig. 1)。非癌部肺組織中の TP 活性と臨床的背景との関連を検索したところ、年齢、肺機能 (%VC, FEV1.0%) や肺癌組織型との関連は認められなかったが (Fig. 2, 3) 性、喫煙、CT 上間質影の有無との関連が認められた (Fig. 2)。すなわち、男性 ($p = 0.001$)、高喫煙群 (Brinkmann Index 600 以上, $p = 0.001$)、間質影の存在群 ($p = 0.002$) において有意に高値であった。実際に、病理学的に非癌部肺組織に間質性の変化 (単核球の浸潤、浮腫) が認められた 9 例 (いずれも男性で高喫煙症例で、IIP 症例 2 例を含む) においては平均 78.6 U で、8 例が 50 U 以上であった。このうち、1 例 (TP = 96 U) は術後間質性肺炎を合併し、死亡した。

考 察

本研究に先立って、非小細胞性肺癌における TP 活性と癌の進行・予後との関連を検索する目的で腫瘍組織と併せて正常肺組織の TP 活性を測定したところ、症例に

Fig. 3. Influence of tumor status on TP activity in normal lung tissues



よりバラツキがあることがわかった。そこで、本研究では臨床的背景との関連を調べてみた。非癌部肺組織の TP 活性は男性、高喫煙群 (BI > 600)、CT 上間質影の存在群において有意に高値であった。

我々は、従来より CT 上、非癌部肺野に間質性陰影の増強が目立つ高喫煙男性症例で術後に急性の間質性肺炎を発症した症例を経験してきた。福島ら⁴⁾はびまん性とは言い難い広がり、組織学的には UIP 像を呈する病変 (限局性 UIP 病変) を伴う肺癌切除症例の中に、術後に IIP の急性増悪と似た急性の間質性肺炎を発症する症例があることを報告している。また、その後の切除肺を用いた検討で、そのような限局性 UIP 病変が肺癌切除症例の約 16.5% に認められ、そのほとんど (97.7%) が男性で、平均喫煙指数が 1050 と高値であったことを報告している⁵⁾。さらに、その頻度は近年増加傾向にあり、1990 年代では 25.1% とも述べている。このことは、TP 活性に関する本研究の結果と非常によく合致した事象であり、非癌部肺組織の TP 活性が高い症例の中に間質性の炎症が存在する例が潜在している可能性が高いと推測される。実際に、病理学的に非癌部肺組織に間質性の変化 (炎症) が認められた 9 例 (全症例の 23%) の平均値は 79 U で、8 例が 50 U 以上の高値を示した。

特発性間質性肺炎 (IIP) の術後急性増悪や術前に IIP とは診断されていない症例における術後間質性肺炎の発症は、いずれの場合も高率に全肺に拡がり、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) 状態となり、最近の肺癌手術関連死亡の重要な原因の一つとなっている⁶⁾⁻⁸⁾。このような状況において、術後間質性肺炎の予知因子に関する研究は呼吸器外科学において非常に重要である。術後間質性肺炎発症の高危険群と考えられるケース (CT 上間質性陰影の増強が目立つ高喫煙男性症例) で、非癌部肺組織中の TP 活性が高値を示すことが、本研究において明らかとなり、今後有用な指標の一つとなる可能性が示唆された。しか

しながら , 本測定は気管支鏡下生検材料には応用は難しく , 現時点では従前評価は不可能である . ひとつの応用方法として , 今後は IIP の血清マーカーとして使用されている KL-6 との関連を検討し , 限局性 UIP を含めた潜在性 IIP 症例スクリーニングのための KL-6 の新たなカットオフ値の設定を試みる予定である .

謝辞 : TP 活性測定に協力頂いた日本ロシユ研究所に感謝致します .

なお , 本稿の要旨は第 53 回日本胸部外科学会総会 (2000 年 10 月 , 大分) において発表した .

文 献

- 1) Ishikawa F, Miyazono K, Hellman U, et al: Identification of angiogenic activity and the cloning and expression of platelet-derived endothelial cell growth factor. *Nature* 338: 557-562, 1989.
- 2) Toi M, Hoshina S, Taniguchi T, et al: Vascular endothelial growth factor and Platelet derived endothelial cell growth factor are frequently coexpressed in highly vascularized human breast cancer. *Clin Cancer Res* 1: 961-964, 1995.
- 3) Nishida M, Hino A, Mori K, et al: Preparation of anti-human thymidine phosphorylase monoclonal antibodies useful for detecting the enzyme levels in tumor tissues. *Biol Pharm Bull* 19: 1407-1411, 1996.
- 4) 福島一雄, 河端美則, 内山隆司, 他 : 手術肺で認めた限局性の慢性間質性肺炎 (UIP) 悪化症例の検討 . 日胸疾会誌 33 (suppl) 231, 1995.
- 5) 福島一雄, 河端美則, 内山隆司, 他 : 肺癌切除肺にみられた限局性慢性間質性肺炎 (限局性 UIP) 検討 . 肺癌 36: 237-244, 1996.
- 6) 中川勝裕, 安光勉, 古武 宏, 他 : 特発性間質性肺炎を伴った肺癌手術症例の検討 . 日胸外会誌 42: 1933-1939, 1994.
- 7) 宮本良文, 坪田紀明, 吉村雅裕, 他 : 原発性肺癌の手術後急性期に発生した間質性肺炎 その原因と対策 . 日胸外会誌 43: 452-457, 1995.
- 8) Kutlu CA, Williams EA, Evans TW, et al: Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 69: 376-380, 2000.

(原稿受付 2000 年 11 月 20 日 / 採択 2001 年 8 月 28 日)

Clinical Significance of Thymidine Phosphorylase Activity of Normal Lung Tissues in Resected Non-small Cell Lung Cancer

Tokujiro Yano¹ and Sadanori Takeo²

¹Department of Thoracic Surgery, Nakatsu Municipal Hospital

²Department of Thoracic Surgery, National Kyushu Medical Center

Objective: We quantitatively measured thymidine phosphorylase (TP) activity of normal (non-tumor-bearing) lung tissues in non-small lung cancer, and investigated the relationships with various clinical backgrounds.

Methods: Both normal lung tissues and tumor tissues were obtained from 39 patients with primary lung cancer undergoing a pulmonary lobectomy. The tissue TP activity was quantitatively measured with a sandwich enzyme immunoassay.

Results: The mean value of TP activity in tumor tissues was significantly higher than that in normal lung tissues (226 U/mg protein vs. 46 U/mg protein, $p < 0.0001$). TP activity of normal lung tissues varied from 10 U/mg protein to 136 U/mg protein, and was high in male patients (male; 56.1 U/mg protein vs. female; 29.3 U/mg protein, $p = 0.001$), heavy smokers (Brinkmann Index (BI) = 600 or > 600; 57.9 U/mg protein vs. BI < 600; 31.7 U/mg protein, $p = 0.001$) or presence of interstitial changes on chest CT (positive; 63.0 U/mg protein vs. negative; 36.2, $p = 0.002$). In 8 of 9 patients, in whom interstitial inflammation (infiltration of chronic inflammatory cells) was histologically identified, the TP level of normal lung tissues was higher than 50 U/mg protein. The high level of TP activity might be attributed to some active inflammatory cells in the interstitium and reflect the presence of interstitial inflammation. We are now investigating the usefulness of TP activity of lung tissues as a marker of activity of interstitial pneumonia.

[JJLC 41: 649 ~ 651, 2001]