

氏名(本籍)	石川博一(新潟県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博乙第1,412号		
学位授与年月日	平成10年3月23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	癌性胸膜炎における urokinase-type plasminogen activator (u-PA) に関する検討		
主査	筑波大学教授	医学博士	三輪正直
副査	筑波大学教授	医学博士	赤座英之
副査	筑波大学教授	医学博士	草刈潤
副査	筑波大学教授	医学博士	中井利昭
副査	筑波大学助教授	医学博士	三井清文

論文の内容の要旨

(目的)

近年の癌治療法の進歩にもかかわらず原発性肺癌の治療成績は依然として不良である。特に非小細胞肺癌で癌性胸膜炎を伴う例では、治療に難渋する例が少なくない。癌性胸膜炎に対する局所療法として胸膜癒着術が施行されるが、癒着が奏功しない治療抵抗例もしばしば経験され、臨床上問題となっている。胸膜癒着術の成否には凝固線溶系が関与すると考えられるが、十分な検討がなされていない。

本研究では、肺癌予後因子としての癌性胸膜炎の意義と癌性胸膜炎での線溶系、特に urokinase-type plasminogen activator (u-PA) の関与について検討した。

(対象と方法)

筑波大学呼吸器内科で診断・治療した非小細胞肺癌症例708例を対象とし、単変量解析、Coxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析で予後因子を検討した。

筑波大学呼吸器内科およびその関連施設で診断・治療した癌性胸膜炎、炎症性胸膜炎(結核性胸膜炎、肺炎随伴性胸膜炎)、うっ血性心不全症例を対象とし、胸水中u-PAをenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法を用い比較検討した。

癌性胸膜炎症例でOK-432を用いて胸膜癒着を施行した症例を、胸膜癒着奏功例、不応例の2群に分け、それぞれの胸水中u-PAを測定し、胸膜癒着術の成否と胸水中u-PAとの関連を検討した。

胸膜腔中のu-PAの産生機序について以下の検討を行った。1) 各種胸膜炎での胸水中u-PA/胸水中総蛋白質比を測定し、算出し、漏出性胸水との比較により、u-PAが血液由来であるか、胸膜腔内での局所産生であるか検討した。2) 炎症性胸膜炎および肺腺癌癌性胸膜炎症例の胸水中細胞ならびに胸水について、抗u-PAモノクローナル抗体を用いた免疫染色によりu-PA産生細胞を調べ、またウエスタンブロッティングにより胸水中u-PAの分子量を確認した。3) 癌性胸膜炎症例の胸水より樹立した肺腺癌培養細胞の免疫染色および細胞破砕物と培養上清のウエスタンブロッティングを行い、培養細胞でのu-PA産生について検討した。さらに、培養細胞の増殖に伴う上清中u-PAの産生の変化をSN-38(CPT-11の体内活性体)処理時についてもあわせて検討した。

(結果および考察)

筑波大学呼吸器内科での非小細胞肺癌症例については、臨床病期、転移数と同様に癌性胸膜炎が有意な予後不良因子であることを確認した。

癌性胸膜炎胸水中 u-PA は、うっ血性心不全に伴う漏出性胸水中 u-PA と比較し有意に高値を示し、また炎症性胸膜炎症例の胸水中の u-PA と比較しても高い傾向にあった。

胸膜癒着奏功例、不応例の 2 群間においては、癒着不応例の胸水中 u-PA が癒着奏功例と比較し有意に高値であり、胸水中 u-PA が胸膜癒着の成否の指標となると考えられた。

胸膜腔中の u-PA の産生機序については、胸膜腔中での癌細胞による u-PA 産生が確認された。すなわち、1) 癌性胸膜炎群では、胸水中 u-PA/蛋白質比が、漏出性胸水中の u-PA/蛋白質比よりも有意に高く、検出された癌性胸膜炎胸腔内の u-PA は、単に胸膜腔内への血液から移行によるもののみでなく、胸膜腔内では局所産生があると考えられた。2) 炎症性胸膜炎では中皮細胞が u-PA を産生しており、癌性胸膜炎胸水では肺癌細胞質中に免疫染色により u-PA を認め、胸水を用いたウエスタンブロッティングで u-PA のバンドが確認されたことにより、中皮細胞と同様に癌細胞も胸膜腔中の u-PA の産生源であることが示唆された。3) 肺腺癌培養細胞にも免疫染色により u-PA が検出され、細胞破砕物・培養上清それぞれのウエスタンブロッティングでも u-PA のバンドが確認されたこと、また培養細胞の増殖と上清中 u-PA の産生と併行して変動することから培養細胞が u-PA の産生源であることが強く示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は肺癌予後因子としての癌性胸膜炎の意義と癌性胸膜炎の胸水中の線溶系、特に urokinase-type plasminogen activator (u-PA) の胸膜癒着術での難治化への関与と胸膜腔での u-PA の産生機序に関する研究である。まず筑波大学の症例を対象に癌性胸膜炎が肺癌の有意な予後不良因子であることを確認している。また癌性胸膜炎の難治化の要因として胸水中での線溶系の亢進が関与していることを示し、u-PA が胸膜癒着術の成否の指標になることを明らかにした。さらに胸水中 u-PA が局所産生されること、u-PA 産生源は、胸腔内の中皮細胞や癌細胞であることを示唆する知見を得ている。胸水中でのウエスタンブロットによる u-PA 量と実際の酵素活性との比較検討、Plasminogen activator inhibitor 等の線溶阻害系との関連など、今後の研究に待たねばならない点もあるが、本研究は肺癌予後因子としての癌性胸膜炎の重要性ならびに胸水中 u-PA が主に局所で産生され癌性胸膜炎での胸膜癒着の成否の指標になるなど、癌性胸膜炎の胸膜癒着の難治化の機序を説明するための新しい成果を得た点で評価できる。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。