

開胸術後のGranulocyte colonystimulating factor と好中球の胸腔内動態に関する研究

著者	西村 俊彦
号	1219
発行年	1994
URL	http://hdl.handle.net/10097/20930

氏 名（本籍） ^{にし}西 ^{むら}村 ^{とし}俊 ^{ひこ}彦

学位の種類 博 士（医 学）

学位記番号 医 博 第 1 2 1 9 号

学位授与年月日 平 成 6 年 3 月 25 日

学位授与の条件 学位規則第4条第1項該当

研究科専攻 東北大学大学院医学研究科
（博士課程）外科学系専攻

学位論文題目 開胸術後の Granulocyte colonystimulating
factorと好中球の胸腔内動態に関する研究

（主 査）

論文審査委員 教授 藤 村 重 文 教授 吉 成 道 夫

教授 毛 利 平

論文内容要旨

【目 的】

開胸術後、術側胸水中では蛋白濃度の亢進、好中球の増加が認められる。好中球は種々の chemical mediator や活性酸素を介し炎症反応を惹起させ得ることから、術後急性期の肺障害の招来や慢性期の肺癒着等に重要な役割を果たしている可能性があり、好中球増多の機序の解明が重要となる。近年、好中球を産生あるいは遊走させる因子のひとつとして、Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) が知られてきた。しかし開胸術後の胸水中での好中球増多に G-CSF が関与しているか否かは不明である。本研究では、開胸術後の胸水中と末梢血中の好中球増多に対する G-CSF の関与を明らかにする事を目的とし(1)開胸術後の末梢血、胸水中の G-CSF、及び好中球の動態解析と(2)G-CSF 産生組織の解明を試みた。

【方 法】

1. 開胸術を施行した 16 例を対象とした。術式により肺全剝群 (n=5)、肺葉切除群 (n=6)、肺部分切除群 (n=5) の 3 群に分け、末梢血、胸水中の G-CSF 濃度、及び好中球数の変動を測定した。G-CSF 濃度は酵素標識免疫測定法 (EIA) 法にて測定した。2. G-CSF 産生組織の検討として(1)肺癌のため切除した肺葉 (n=5) を用い肺動脈血と気道内液の G-CSF 濃度を測定した。(2)摘出肺葉の非罹患区域の末梢部より切除した肺組織片 (n=5) と術中に切除した壁側胸膜片 (n=5) を 37°C の Humidified chamber 内でインキュベートし、その上清中の G-CSF 濃度を測定した。(3)肺組織片 (n=2) および壁側胸膜片 (n=2) より Total cellular RNA を RNAzol™ B 法で抽出し、ノーザン法にて G-CSF mRNA を検出した。G-CSF の cDNA (1.5Kb) は Random primer labelling 法でラベルした。RNA 標品の positive control はヒト glyceraldehyde 3'-phosphate dehydrogenase (GAPDH) の mRNA (1.2Kb) を用いた。

【結 果】

1. 末梢血中では、好中球数は各群とも術中より上昇し、術後 4 時間で最高値を示したが、各群間では有意差を認めなかった。末梢血の G-CSF 濃度は術前、術中は検出限界値以下で、各群とも術後 4 時間で最高値を示したが、各群間では有意差を認めなかった。好中球数と G-CSF 濃度の間には正の相関を認めた (R=0.88)。胸水中では、好中球数は術後 4 時間で各群とも最高値を示した。術式別では術後 4 時間で、肺部分切除群 $62.3 \pm 14.8 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、肺葉切除群 $33.5 \pm 9.8 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、肺剝除群 $21.0 \pm 5.1 \times 10^3 / \mu\text{L}$ で、各群間に有意差を認めた。胸水中の G-CSF 濃

度は、術後 4 時間で最高値を示した。術式別では術後 4 時間で、肺部分切除群 $21.2 \pm 7.8 \text{ ng/mL}$ 、肺葉切除群 $13.0 \pm 4.2 \text{ ng/mL}$ 、肺剔除群 $7.6 \pm 2.8 \text{ ng/mL}$ で、各群間に有意差を認めた。好中球数と G-CSF 濃度の間には正の相関を認めた ($R=0.72$)。また好中球数、G-CSF 濃度とも末梢血中に比し胸水中で有意に高値であった。2. 肺動脈血、気道内液において、G-CSF 濃度は 4 時間のインキュベートにより有意に増加した。肺組織片及び壁側胸膜片の培養上清における G-CSF 濃度は、4 時間後、8 時間後で有意に増加した。さらに肺組織片の total cellular RNA 中に G-CSF の mRNA (1.5Kb) を認めた。

【結 論】

1. 開胸術後、末梢血中では、好中球数、G-CSF 濃度とも術中より増加し、術後 4 時間で最高値を示し、以後漸減した。好中球数と G-CSF 濃度は正の相関を呈した。胸水中でも、好中球数、G-CSF 濃度とも術後 4 時間で最高値を示し、以後漸減した。術式別には肺部分切除、肺葉切除、肺剔除の順に高値であった。好中球数と G-CSF 濃度は正の相関を呈した。また胸水中の好中球数、G-CSF 濃度は末梢血中に比し有意に高値であった。

2. 切除肺葉では、肺動脈血、気道内液で G-CSF 産生が認められた。また、肺組織片、壁側胸膜の培養上清で G-CSF 産生が認められた。さらに、肺組織片の total cellular RNA 中より G-CSF の mRNA (1.5Kb) が検出された。以上より開胸術後には残存肺組織、及び壁側胸膜で G-CSF が産生され、末梢血と胸水中の好中球増多に深く関与している事が示唆された。

審査結果の要旨

開胸術後、術側胸水中では蛋白濃度の亢進、好中球の増加が認められる。好中球は種々の chemical mediator や活性酸素を介し炎症反応を惹起させることより術後急性期の肺障害の招来や胸水貯留、慢性期の肺癒着において重要な役割を果たしている可能性があり、好中球増多を生ずる機序の解明が重要である。Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) は好中球の遊走因子であり、骨髄での好中球産生を促進させる因子である。

本研究では、開胸術後の胸水中と末梢血中における好中球増多に対する G-CSF の関与を明らかにすることを目的とし(1)開胸術後の胸水中、末梢血の G-CSF および好中球の動態解析と(2)G-CSF に産生組織の解明を試みた。方法は、開胸術を対象とした臨床的研究に始まり、肺組織片と壁側胸膜片を用いた培養、ノーザン法を用いた分子生物学的研究を施行し、以下の結論を得た。

(1) 開胸術後、胸水中では、G-CSF 濃度、好中球数とも術後 4 時間で最高値を示した。術式では肺部分切除、肺葉切除、肺剔除の順に高値であった。末梢血中では、G-CSF 濃度、好中球数とも術後 4 時間で最高値を示したが、術式別に有意差はなかった。胸水中、末梢血中で G-CSF 濃度と好中球数の間には正の相関を認めた。胸水中の G-CSF 濃度、好中球数は末梢血中に比し有意に高値であった。

(2) 切除肺の肺動脈血と気道内液において G-CSF 産生が認められた。また肺組織片、壁側胸膜片の培養上清において G-CSF 産生が認められた。さらに、肺組織片の total cellular RNA 中より GCSF mRNA (1.5Kb) が検出された。

本研究は臨床的研究と基礎的研究の両分野に渡るものであり、開胸術後の胸水中、末梢血中における好中球増多に、残存肺組織、及び壁側胸膜で産生される G-CSF が重要な役割を果たしていることが示された。術後胸水の研究は術後急性期の肺障害や胸水貯留、慢性期の肺癒着等の発生活予防や治療の基礎となるべき重要な研究と考えられる。

よって本論文は、学位授与に値すると認められる。