

171. 間質性肺炎合併肺癌に対する革新的治療法の構築

前田 亮

*藤田保健衛生大学 医学部 心臓血管外科・呼吸器外科教室

Key words : 肺癌, 間質性肺炎, 微小環境, 線維芽細胞

緒 言

肺癌は我が国のがん死の第一位であり、年間約5万人以上が肺癌で死亡している。肺癌患者の特徴としては、慢性閉塞性肺疾患や間質性肺疾患などの呼吸器疾患を基礎疾患に持つ患者が多いことがあげられ、特に、間質性肺炎は従来の治療では致死的な急性増悪を来しやすいことから、最も治療に苦慮する合併症である¹⁾。間質性肺炎のうち、原因不明であるものは特発性間質性肺炎と呼ばれているが、特発性間質性肺炎のフォローアップ研究では高率に肺癌が発生することが知られており²⁾、また肺癌外科的に切除された患者のうち、実に4~8%の患者に間質性肺炎が合併していると報告されている³⁾。肺癌診療を行う上で高い頻度で遭遇する間質性肺炎合併肺癌の患者が、上述のような理由でがん治療が十分になされていないのが現状であり、治療に難渋する間質性肺炎合併肺癌患者の診療及び治療成績を向上させるための新たな治療戦略を構築することが本研究の究極的な目的である。

間質性肺炎合併肺癌の生物学的特性を明らかにするために、病理病期I期の間質性肺炎合併肺癌切除症例を検討したところ、非合併肺癌と比較して、リンパ管侵襲が有意に多く認められた(未発表)。肺癌において、脈管侵襲は強力な術後再発予測因子であり⁴⁾、これは間質性肺炎合併肺癌の病理学的悪性度が高いことを示唆している。このことから、間質性肺炎の肺の微小環境自体が既存の肺癌の悪性度を高める因子として働いているのではないかと、独自の新しい仮説を立てて研究を開始した。

方法および結果

1. 研究ツールとしてのマウスモデルの確立

1) 間質性肺炎マウスモデルの導入

C57BL/6 マウスにプレオマイシンを経気道的に投与することで、プレオマイシン誘導性間質性肺炎モデルマウスを作製した。プレオマイシン投与後、14日目よりマウス肺に線維化病変が認められ、肺の線維化病変は少なくともプレオマイシン投与後28日目まで認められた(図1)。

H&E and Masson's trichrome (MT) stain

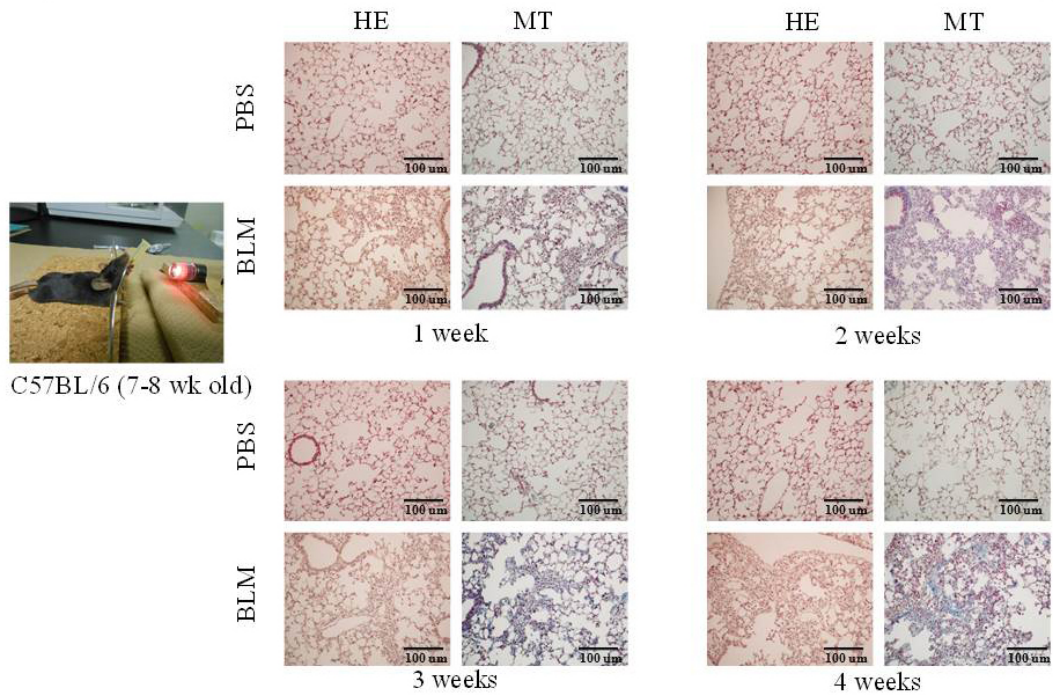


図1. 間質性肺炎マウスモデルの導入

PBS 及び Bleomycin を経気道投与した後の肺の変化 (HE 染色及び Masson's trichrome 染色：強拡大)。

2) 肺がんの同所性肺移植モデルの確立

C57BL/6 マウスの左肺に、同系マウス由来の肺がん細胞株である Lewis lung carcinoma cell (LLC) を同所性移植させる方法を確立した。同所性肺移植後 7 日目には肉眼的に腫瘍を確認することができ、10 日目には縦隔リンパ節転移が認められた (図 2)。

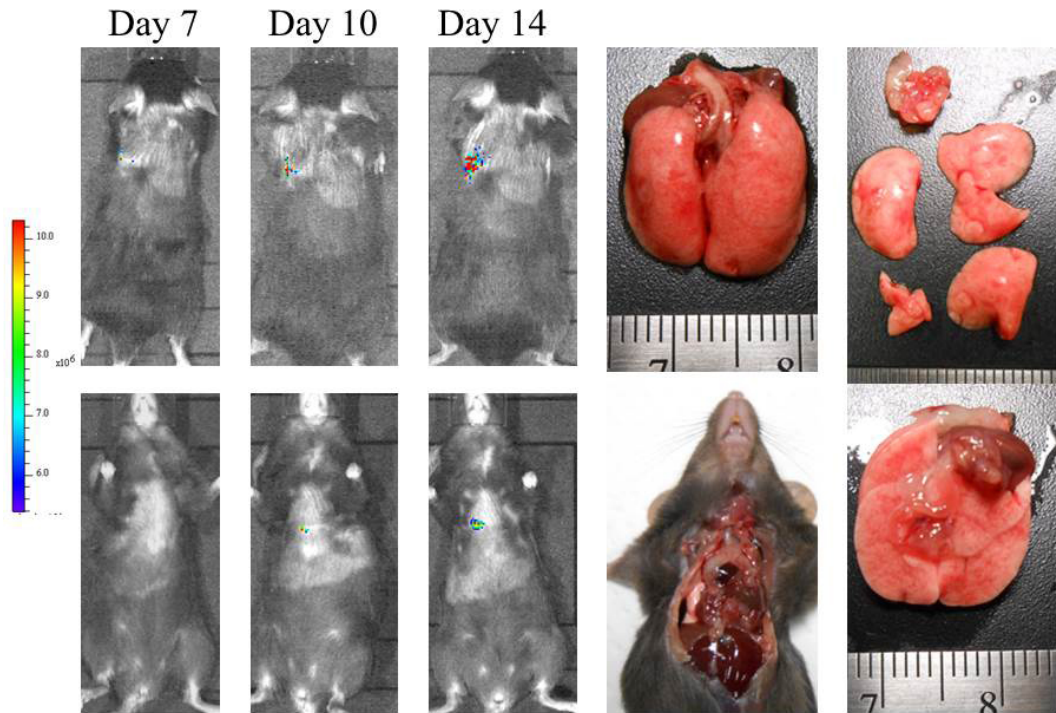


図2. *In vivo* イメージングシステムを用いた肺がんの同所性肺移植モデルの確立

C57BL/6 マウスの左肺に、同系マウス由来の肺がん細胞株である Lewis lung carcinoma cell (LLC) を同所性移植。同所性肺移植後 14 日目に左肺腫瘍及縦隔リンパ節転移が確認される。

生存期間は約 20 日で、対側肺を含む遠隔臓器への転移は認められなかった。

2. *In vivo* イメージングシステムを用いた肺がん実験モデルの確立

LLC にルシフェラーゼ遺伝子を導入し、ルシフェリン投与と IVIS Imaging System により、*in vivo* でリアルタイムに腫瘍の経時的観察を行うモデルを確立した (図2)。

3. 間質性肺炎における肺微小環境は、肺がんのリンパ節転移、対側肺転移を促進させる

プレオマイシン誘導性間質性肺炎マウスモデル (プレオマイシン投与後 14 日目) にマウス肺がん細胞株 LLC を左肺に同所性肺移植し、同所性移植後 14 日目に形成された腫瘍を評価した。プレオマイシン誘導性間質性肺炎マウスモデルに形成された腫瘍と、コントロールとして PBS を経気道的に投与したマウスに形成された腫瘍を比較したところ、腫瘍の大きさに有意差は認められなかったものの、プレオマイシン誘導性間質性肺炎マウスモデルで形成された腫瘍では縦隔リンパ節転移量が有意に増加し、コントロールマウスでは全く認められなかった対側肺転移が認められるようになった (図3)。

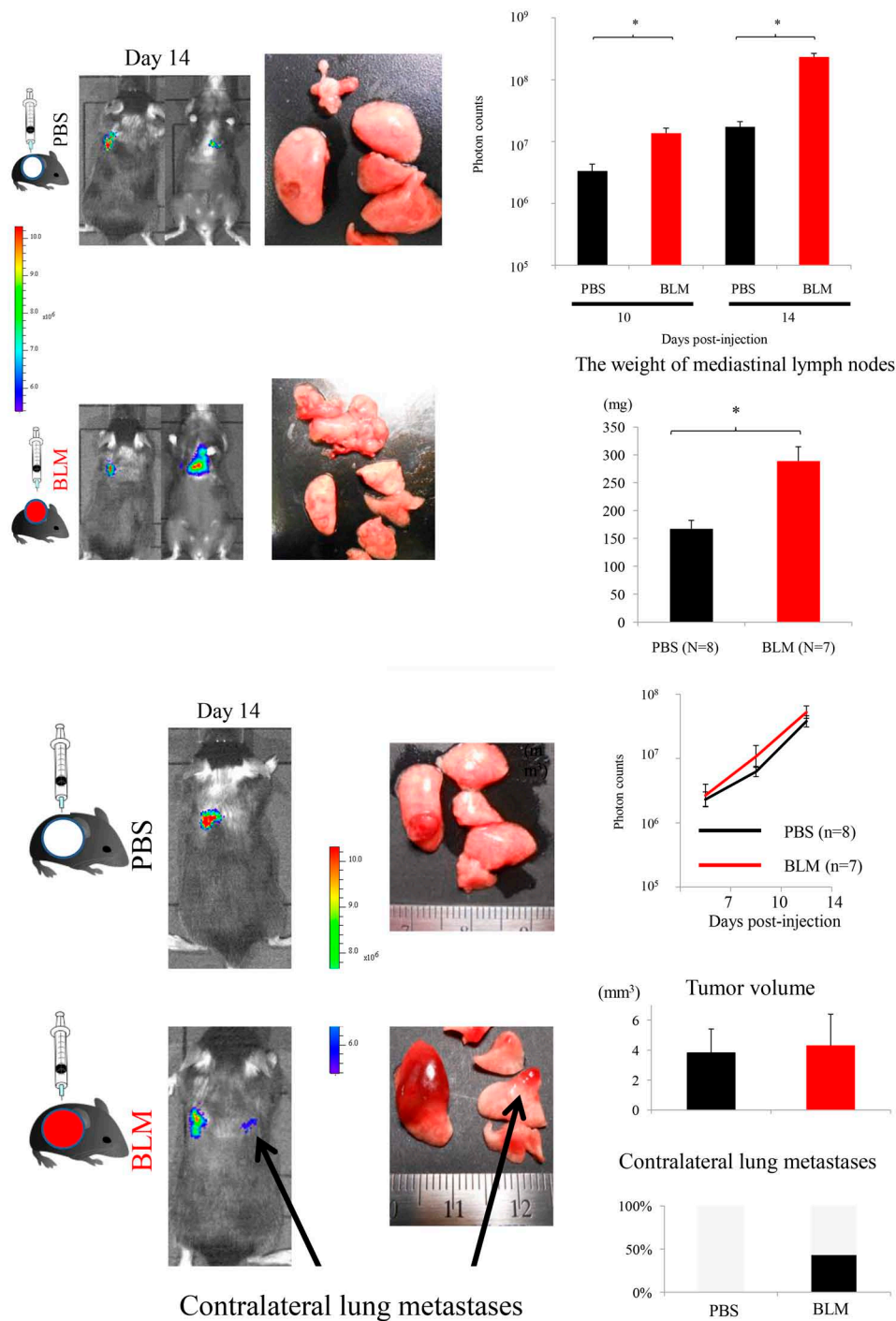


図3. 間質性肺炎における肺微小環境は、肺がんのリンパ節転移、対側肺転移を促進させるブレオマイシン誘導性間質性肺炎マウスモデルで形成された腫瘍では縦隔リンパ節転移量が有意に増加し、コントロールマウスでは全く認められなかった対側肺転移が認められるようになった（※ $p < 0.05$ ； t 検定）。

4. 抗線維化薬を投与し間質性肺炎を制御することで、肺がんの進行は抑制される

抗線維化薬投与により間質性肺炎を制御することで、間質性肺炎合併肺がんにおけるがんの進行を抑制することができるのかを検証した。ピルフェニドンは、2008年10月に特発性肺線維症の治療薬として初めて認可された抗線維化剤で、間質性肺炎の病態に関わる各種サイトカインおよび増殖因子に対する産生調節作用や、線維芽細胞増殖抑制作用を

有することが知られている⁵⁾。肺がんの同所性肺移植モデルにブレオマイシンで間質性肺炎惹起させ、間質性肺炎に対する治療薬であるピルフェニドン投与し、間質性肺炎を制御したところ、肺がんの縦隔リンパ節転移、対側肺転移が有意に抑制された (図4)。

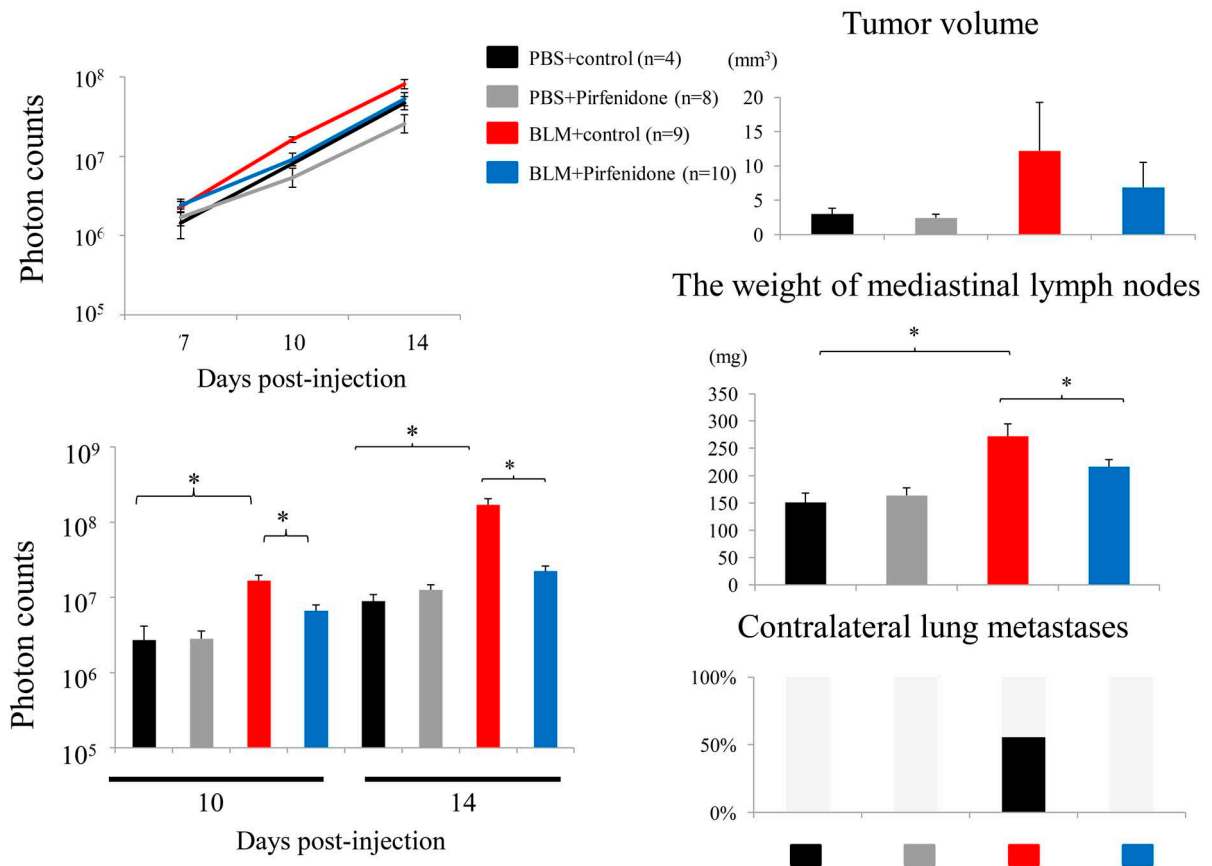


図4. 間質性肺炎を制御することで、肺がんの進行は抑制される
ピルフェニドン投与し、間質性肺炎を制御したところ、肺がんの縦隔リンパ節転移、対側肺転移が有意に抑制された (*p < 0.05; t 検定)。

5. 臨床病期 I 期の非小細胞肺癌完全切除患者の術後病理診断において、間質性肺炎合併肺癌症例ではリンパ節転移、肺内転移症例が多く認められた

東京医科歯科大学呼吸器外科において、2010年4月から2013年3月までの期間で、縦隔リンパ節郭清を伴う肺切除術が施行された臨床病期 I 期の非小細胞肺癌患者を対象に、間質性肺炎合併肺癌群、非合併肺癌群に分け、臨床病理学的特徴についてこれら 2 群を比較した。術後の病理診断において、間質性肺炎合併肺癌症例で有意にリンパ節転移、同一肺葉内転移症例が多く認められた (表1)。

表 1. 間質性肺炎合併肺がんの臨床病理学的特徴

Correlation between interstitial pneumonia and clinicopathological characteristics in clinical stage I non-small cell lung cancer patients

Clinical characteristics	Interstitial pneumonia		P value†	Pathological characteristics	Interstitial pneumonia		P value†
	Absent	Present			Absent	Present	
Total	196	164(84)		Total	196	164(84)	
	Number of patients (%)			Histological differentiation			
Age (years)				Well differentiated	65(40)	2(6)	< 0.001*
< 70	76(46)	15(47)		Moderately differentiated	67(41)	15(47)	
≥ 70	88(54)	17(53)	0.956	Poorly differentiated	32(20)	15(47)	
Gender				Lymphatic permeation			
Men	107(65)	25(78)		Absent	142(87)	17(53)	< 0.001*
Women	57(35)	7(22)	0.216	Present	22(13)	15(47)	
Tumor size on chest CT (cm)				Intratumoral vascular invasion			
≤ 3.0 (T1)	125(76)	24(75)		Absent	110(67)	12(38)	< 0.001*
3.1- 5.0 (T2)	39(24)	8(25)	0.883	Present	54(33)	20(63)	
KL-6				N status			
Value (mean ± SD)	285±195	507±244	<0.001*	N0	151(92)	23(72)	0.003*
Not examined	6	0		N1-3	13(8)	9(28)	
SUVmax				Intrapulmonary metastasis			
Value (mean ± SD)	3.8±4.3	6.9±5.1	0.001*	Absent	160(98)	28(88)	0.026*
Not performed	7	1		Present	4(2)	4(13)	

* indicates significance, numbers in parentheses are percentages, †chi-square test or Student's t-test, SD; standard deviation, SUV; standard uptake value by positron emission tomography

間質性肺炎合併肺がん症例で有意にリンパ節転移、同一肺葉内転移症例が多く認められた

考 察

間質性肺炎の内、原因不明であるものは特発性間質性肺炎と呼ばれているが、特発性間質性肺炎のフォローアップ研究では高率に肺がんが発生することが知られている。肺がん診療を行う上で高い頻度で遭遇する間質性肺炎合併肺がんの患者が、その急性増悪という観点から、がん治療が十分になされていないのが現状であり、この現状を打破するために、治療に難渋する間質性肺炎合併肺がん患者の診療及び治療成績を向上させるための新たな治療戦略を構築することが本研究の究極的な目的であった。

本研究期間内において、間質性肺炎における肺の微小環境が肺がんの悪性度を高める因子として働いているという、臨床研究の成果に基づいた洞察より導いた作業仮説を、マウスモデルを用いて検証し、間質性肺炎における肺微小環境は、肺がんのリンパ節転移、対側肺転移を促進させることを示した。さらに、抗線維化薬投与により間質性肺炎を制御することで、間質性肺炎合併肺がんにおけるがんの進行を抑制することができることを検証し、既に臨床応用されている抗線維化薬ピルフェニドンが効果を示すことが非臨床モデルで立証することができたと考えている。今後、切除不能間質性肺炎合併非小細胞肺がん患者に対するピルフェニドンの単独投与、もしくは他治療との併用療法の安全性と有効性を検証する第2相臨床試験開始の早期実現を目指したいと考えている。現状の間質性肺炎合併肺がん治療に、プレラクスルーをもたらす可能性のある治療戦略を提唱できるのではないかと期待している。

共同研究者

本研究の共同研究者は、愛知県がんセンター研究所分子病態学部の青木正博及び小島康である。

文 献

- 1) Kawasaki H, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Nishiwaki Y. Postoperative morbidity, mortality, and survival in lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Surg Oncol.* 2002 Sep;81(1):33-7. PMID: 12210025 DOI: 10.1002/jso.10145
- 2) Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jan;161(1):5-8. PMID: 10619790 DOI: 10.1164/ajrccm.161.1.9906062
- 3) Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, Ikeda N, Tsuboi M, Asato Y, Katakami N, Sakamoto K, Yamashita Y, Okami J, Mitsudomi T, Yamashita M, Yokouchi H, Okubo K, Okada M, Takenoyama M, Chida M, Tomii K, Matsuura M, Azuma A, Iwasawa T, Kuwano K, Sakai S, Hiroshima K, Fukuoka J, Yoshimura K, Tada H, Nakagawa K, Nakanishi Y; West Japan Oncology Group. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study). *Respir Res.* 2016 Jul 22;17(1):90. PMID: 27450274 DOI: 10.1186/s12931-016-0398-4
- 4) Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Prognostic impact of intratumoral vascular invasion in non-small cell lung cancer patients. *Thorax.* 2010 Dec;65(12):1092-8. PMID: 20971984 DOI: 10.1136/thx.2010.141861
- 5) Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Aug 26;10(8):e0136160. PMID: 26308723 PMCID: PMC4550327 DOI: 10.1371/journal.pone.0136160