OP5-5 転移性肺腫瘍に対する抗癌剤感受性試験

和歌山県立医科大学 第一外科

太田 文典, 尾浦 正二, 平井 一成, 吉増 達也, 玉置 剛司,
中村 理恵, 岡村 吉隆

【はじめに】我々は転移性肺腫瘍の切除手術に際し、摘出組織を利用して組織培養法抗癌剤感受性試験 (HDRA) を行っている。今回、これまでの転移性肺腫瘍における HDRA の結果について検討した。【対象と方法】2005 年 12 月まで、53 例の転移性肺腫瘍切除例に対し、切除検体を用いて HDRA を施行した。疾患は、大腸癌 23 例、肝細胞癌 7 例、頭頸部 5 例、肺癌 4 例、肺肉腫 1 例、腎・副腎 4 例、子宮 3 例、軟部組織 3 例、胃癌 1 例、食道癌 1 例、気管癌 1 例であった。検査薬剤は、CDDP, FU, ADM, MMC, DOC, PAC, VP-16, CPT-11, GEM, CPA の 10 剤から選択した。【結果】検査薬剤数は 6 ± 3 (1-10) 剤で、抑制率は CDDP 38 ± 25%, FU 48 ± 27%, ADM 36 ± 28%, MMC 53 ± 29%, CPA 25 ± 25%, VP-16 38 ± 27%, PAC 55 ± 29%, DOC 45 ± 29%, GEM 34 ± 19%, CPT-11 35 ± 32% であった。疾患別に CDDP, FU, ADM, MMC, VP-16, PAC, DOC, GEM, CPT-11 の陽性率をみると、大腸癌では、それぞれ 20%, 43%, 6%, 32%, 20%, 55%, 43%, 25%, 26%, 肝細胞癌では 71%, 86%, 71%, 71%, 100%, 57%, 86%, 67%, 100% であり、疾患別に感受性の分布の違いが確認された。また、肺転移巣においても原疾患の key drug で陽性率の高い傾向がみられた。【まとめ】転移性肺腫瘍の摘出組織を用いて施行された HDRA 結果は、術後の治療における化学療法薬剤選択の参考になり得ると思われる。

OP6-2 大動物肺移植モデルにおける免疫寛容-寛容導入後ドナー抗原暴露の移植肺への影響

¹ 京都大学呼吸器外科・先端領域融合医学研究機構, ² 京都大学呼吸器外科, ³ Transplantation Biology Research Center, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School

庄司 剛^{1,3}, 佐原 寿史^{2,3}, 和田 洋巳², Sachs DH.³, Madsen JC.³, Allan JS.³

【目的】我々はこれまでにミニプタ MHC クラス I ミスマッチ肺移植モデルにおける術後短期間の Tacrolimus による免疫抑制療法が donor specific hyporesponsiveness を誘導し慢性拒絶を抑制することを報告した。今回、この免疫寛容状態が術後のドナー皮膚移植により阻害されるかどうかを検討した。【方法】MHC-inbred の MGH ミニプタを使用し、MHC クラス I ミスマッチ同所性左肺移植を行った。Group 1 のレシピエントは術当日から 12 日間の Tacrolimus (0.15mg/kg/day) を唯一の免疫抑制剤として投与された (n = 3)。Group 2 はドナー MHC クラス I ペプチドを術 21 日前に皮下注射にて投与され、術後は Group 1 と同様に免疫抑制剤を使用した (n = 3)。ドナー MHC クラス I ペプチドを用いた術前免疫は同一モデルで術後 cyclosporine を投与された実験において肺拒絶病変を促進することが証明されている。術後長期観察後、各群のレシピエントにおいてドナー皮膚移植を行った。【結果】移植肺は両群とも慢性拒絶の発現なく長期間 (> 350 日) 生着し、全例で細胞傷害性反応 (CML) において donor specific hyporesponsiveness を確認、ドナー皮膚移植を施行した。Group 1 の 1 例においてドナー皮膚が長期間生着、2 例においては拒絶した。Group 2 では全例短期間でドナー皮膚を拒絶した。皮膚移植後、ドナーに対する CML は全例で有意に増加したが、それでもなお移植肺は拒絶病変を発現しなかった。【結論】本モデルで確立された肺移植後免疫寛容は新たなドナー抗原への強力な暴露に影響を受けない安定した状態であることが確認された。

OP6-1 液体換気法による心停止ドナー肺保護効果の研究—ビーグル犬を用いた左片肺移植後の評価—

¹ 千葉大学 大学院 医学研究院 胸部外科学, ² 千葉県がんセンター 呼吸器科, ³ 同麻酔科学, ⁴ 同診断病理学

山田 義人¹, 関根 康雄¹, 吉田 成利², 安福 和弘¹,
鈴木 秀海¹, 篠塚 典弘³, 廣島 健三⁴, 藤澤 武彦¹

【目的】液体換気法による心停止後肺の保護効果については、ウサギによる実験モデルを用いてこれまで報告してきた。今回はビーグル犬を用い、心停止後肺移植を施行して、液体換気法の効果を検証した。【方法】ドナービーグル犬を通常換気群 (GV 群, n = 6) と液体換気群 (PLV 群, n = 5) に分けた。全身麻酔の後に各換気方法の下で維持。瀉血により 1 時間の低血圧状態とさせた上で心停止させ、さらに換気を 2 時間継続した。次に通常換気下で左片肺移植を施行した。気道の吻合にはシリコンチューブによるカフ法を用いた。術前後の病理像、気道抵抗・弾性、動脈血中酸素分圧、組織 IL-8 濃度を評価した。病理評価には肺うっ血、肺水腫、肺胞内細胞浸潤、肺胞内皮脱落、胸膜障害の 5 項目について、障害度にあわせて各々 3 点までの点数を定め、合計値によって分析した。【成績】病理評価においては、移植肺は時間の経過とともに障害された。肺障害スコアは GV 群が 8.33 であったのに対して、PLV 群は 6.2 と有意に低い値を示した (p = 0.0137)。気道抵抗・弾性では、移植前よりも移植後に高まる傾向が示された。GV・PLV 群間に有意差は見られなかった。動脈血中酸素分圧は移植直後においては低い値を示したものの、時間の経過とともに分圧は上昇した。こちらも GV・PLV 群間に有意差は見られなかった。組織 IL-8 濃度は移植後肺で上昇したが、こちらも GV・PLV 群間に有意差は見られなかった。【結論】病理的検討では PLV 群の方で肺傷害が抑制されていた可能性が示唆された。また気道抵抗、気道弾性の測定は肺障害の変化の評価に有用である可能性が考えられた。

OP6-3 ラット肺移植モデルにおける経気道的 IL-10 遺伝子導入による急性拒絶反応の抑制とそのメカニズムの検討

東北大学 加齢医学研究所 呼吸器再建研究分野

大石 久, 岡田 克典, 佐渡 哲, 星川 康, 鈴木 聡, 松村 輔二,
近藤 丘

【背景・目的】我々は近交系ラットの WKY → F344 の組み合わせによる肺移植では拒絶反応の自然寛解が起き、その際グラフト内で IL-10 が高発現していることを報告してきた。今回はラット肺移植モデルにて、グラフトへの IL-10 遺伝子の導入により、急性拒絶反応の抑制効果が得られるか、またこれがグラフト内の各種サイトカインの発現に影響を与えるかについて検討した。【方法】BN → Lew の MHC 不適合ラット肺移植モデルにて、コントロール群にはコントロール遺伝子として pCMVβ, IL-10 群にはヒト IL-10 遺伝子を持つ pCMVh-IL10 を、摘出後ドナー肺の気管支より、リボソームを媒介として遺伝子導入した。移植後 6 日目に移植肺を摘出し、急性拒絶反応に伴う炎症所見の病理学的パラメーター (リンパ球浸潤、浮腫、肺胞内出血、壊死) を、各病理所見が切片全体に占める割合に基づき 0 ~ 4 にスコアリングした。さらに移植後 3 日目のグラフト内のサイトカイン (IL-2, IL-4, IL-10, TNF-α, INF-β) の発現をリアルタイム PCR にて測定した。【結果】炎症所見の病理学的パラメーターのスコア (コントロール群 / IL-10 群) は、リンパ球浸潤: 3.2 ± 0.4 / 3.4 ± 0.5, 浮腫: 3.2 ± 0.4 / 2.3 ± 0.8, 肺胞内出血: 2.2 ± 0.8 / 0.3 ± 0.5, 壊死: 1.2 ± 0.4 / 0.3 ± 0.5 であり、浮腫、肺胞出血、壊死が IL-10 群において有意に低下していた。サイトカインの検討では TNF-α の発現が IL-10 群で有意に低下していた。【結論】今回我々は、移植肺への経気道的 IL-10 遺伝子導入により、急性拒絶反応に伴う炎症所見が有意に抑制されることを初めて示した。移植後早期の移植肺内での、TNF-α の発現の有意な低下がこのメカニズムに関与している可能性が示唆された。