

表1-1 国立病院・療養所呼吸器ネットワーク

施設名	代表者名	肺癌代表	(外科用)	(内科用)
国立療養所道北病院	清水 哲雄	藤田 結花	○	○
国立療養所西札幌病院	宇根 良衛	石田 栄	○	×
国立療養所小樽病院				
国立療養所札幌南病院	飛世 克之	大坂 喜彦	○	○
国立療養所帯広病院	草島 勝之	八柳 英治	○	×
国立十勝療養所	松原 繁廣	—	×	×
国立函館病院	中林 武仁	中林 武仁	×	○
国立療養所北海道第一病院				
国立療養所岩木病院				
国立療養所青森病院				
国立療養所盛岡病院				
国立療養所宮城病院				
国立療養所道川病院				
国立療養所山形病院	木村 格	—	×	×
国立療養所福島病院				
国立療養所郡山病院				
国立療養所晴嵐荘病院				
国立療養所東宇都宮病院	上野 博嗣	中島 秀嗣	○	×
国立療養所西群馬病院	遠藤 敬一	土屋 智	?	?
国立療養所東埼玉病院	川城 丈夫	—	×	×
国立療養所千葉東病院				
国立佐倉病院				
国立国際医療センター	小堀 鷗一郎	竹田 雄一郎	○	○
国立療養所東京病院	毛利 昌史	田村 厚久	○	○
国立療養所南横浜病院	石井 公道	河田 兼光	×	○
国立療養所神奈川病院	藤野 忠彦	橋詰 寿律	○	△(×)
国立小児病院二宮分院				
国立療養所西新潟中央病院				
国立療養所中信松本病院	塚田 昌滋	小山 関哉	?	○
国立甲府病院				
国立療養所西甲府病院	野見山 延	—	×	×
国立療養所富山病院	京谷 征三	大場 泰良	×	×
国立療養所七尾病院				
国立療養所岐阜病院				
国立療養所長良病院	二村 敦朗	—	×	×
国立療養所高山病院	(副)西野 聡	—	×	×
国立療養所天竜病院	村上 勝	早川 啓史	×	×
国立療養所富士病院	並河 尚二	石原 重樹	○	○
国立療養所中部病院	柳澤 信夫	平松 義規	○	×
国立療養所東名古屋病院	加古 健	新美 誠次郎	○	×
国立三重中央病院	三崎 盛治	坂井 隆(外科)・金田正徳(内科)・大本恭輔	○	○
国立療養所敦賀病院	吉光 外宏	東 博司	○	○
国立療養所福井病院	河崎 則之	—	×	×

表1-2 国立病院・療養所呼吸器ネットワーク

施設名	代表者名	肺癌代表	(外科用)	(内科用)
国立八日市病院	日野 良俊	上田 幹雄	×	○
国立療養所比良病院				
国立療養所南京都病院				
国立療養所刀根山病院	小倉 剛	前田 元	○	○
国立療養所近畿中央病院				
国立療養所兵庫中央病院				
国立療養所西奈良病院	宮崎 隆治	—	○	○
国立奈良病院	上田 泰章	中田 雅支	○	○
国立療養所和歌山病院	西村 治	外科:平井 一成, 内科:駿田 直俊	○	○
国立療養所西鳥取病院				
国立療養所鳥取病院				
国立療養所松江病院	中井 勲	徳島 武	○	×
国立療養所南岡山病院	高橋 清	多田 敦彦	○	○
国立療養所広島病院	児玉 安紀	横崎 恭之	○	○
国立療養所畑賀病院	重藤 紀和	(呼吸器内科)小泊 好幸	×	×
国立療養所山陽病院	中田 太志	杉 和郎	○	○
国立療養所高松病院				
国立高知病院	三木 久嗣	大串 文隆	10/1合併に伴い準備が出来次第参加希望	
国立療養所東高知病院				
国立療養所愛媛病院	阿久津 弘	内科:阿部 聖裕, (外科:中元 賢武)	○	○
国立療養所東徳島病院				
国立療養所福岡東病院	中野 昌弘	犬束 浩二, 河野 淳二	○	○
国立療養所南福岡病院	西間 三馨	本廣 昭	○	○
国立療養所大牟田病院	高本 正祇	堀内 雅彦	○	×
国立療養所筑後病院				
国立療養所東佐賀病院				
国立療養所川棚病院	渋谷 統壽	川上 健司	○	×
国立療養所再春荘病院	直江 弘昭	今村 文哉	○	○
国立療養所熊本南病院	安尾 博之	福島 敬和	○	○
国立療養所三角病院				
国立療養所西別府病院				
国立療養所宮崎東病院				
国立療養所宮崎病院	難波 煌治	外科:臼間 康博, 内科:森 孝志	○	○
国立療養所日南病院	楠元 志都生	谷岩 公博	統合後、可能なら参加希望	
国立療養所南九州病院	福永 秀敏	岩見 文行	×	×
国立療養所霧島病院				
国立療養所沖縄病院	源河 圭一郎	久場 睦夫	○	○
計80施設	48施設		参加 30施設	参加 25施設
	(86施設に郵送)		不参加 14施設	不参加 19施設
			その他 4施設	その他 4施設

# 厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

## （分担）研究報告書

### ヒト肺癌拒絶抗原（RCAS1 も含む）サイトカイン遺伝子と 肺癌発症マウスを用いたヒト肺癌発症予防及び治療モデルの開発

分担研究者 岡田全司 国立療養所近畿中央病院 臨床研究部 部長

#### 研究要旨

- （１）抗 RCAS-1 抗体を用い、ヒト肺癌の悪性度・進行度と肺癌細胞上の RCAS-1 発現と相関があり、予後診断法となることを明らかにした。
- （２）肺癌発症マウス（c-Ha-ras 遺伝子導入マウス）に IL-6 関連遺伝子治療（IL-6 gene + IL-6 レセプター gene + gp130 gene）を行い、肺がんの治療効果・予防効果を解析した。その結果肺がん発症の予防効果を示す画期的な発見をした。

#### A. 研究目的

肺癌は癌の中でも死因のトップである。当病院は呼吸器疾患の準ナショナルセンター（高度専門医療施設）に厚生省より指定され、最新の化学療法を日本の先端をきって施行するも、大多数は根治し得ず、大きな問題となっている。したがって、全く別の視点からの新しい治療法の実現が必要で、これらの研究は緊急を要し、社会的意義が高く、国民・患者から極めて要請の強い最重要研究課題の一つである。

したがって、①新しい分子標的治療薬の開発 ②肺がん細胞に対する生体防御機構、特に肺がん拒絶抗原に特異的なキラー T 細胞による生体防御機構を解明する。③逆に肺がん細胞が免疫担当細胞を殺傷（RCAS1 抗原）し、免疫監視機構からエスケープする機構の解明を行う。④これらの解明に伴う新しい肺癌ワクチン療法及び遺伝子治療の開発 ⑤最も強力な集学的治療法（新しい化学療法剤・外科療法・放射線治療のみでなく、最新の肺がんワクチン

治療を含めた）を確立する。⑥国立病院・療養所の呼吸器ネットワーク（全国 54 施設）を利用し、国立がんセンター研究所及び大学との共同研究により新しい治療の開発を行うことを目的とする。

#### B. 研究の方法

（１）RCAS-1 抗原の発現と肺癌悪性度・進行度と T リンパ球アポトーシス誘導による免疫監視機構からのエスケープ：九州大学生体防御医学研究所渡邊武教授と中島学博士らが発見した抗 RCAS-1 抗体（22-1-1）（Nature Medicine 1999）を用いて、肺癌患者手術症例 66 例の組織標本（33 例 adenocarcinoma, 24 例 squamous cell ca., 3 例 large cell ca., 4 例 adenosquamous ca., 2 例 small cell ca.）の免疫組織染色を行った。（岡田全司・井内敬二・森隆）（Int.J.Cancer 2000 Nov. 20 : 89 (6), p.488-493）さらに、喫煙と肺癌における RCAS-1 発現の関係について解析した。

喫煙に関しては、Brinkman index [B I, 1日のタバコの本数×喫煙年数]は平均 695 (0 ~ 5,400 の幅)であり患者を二群に分けた。低B I群 (700 (平均±SD=218 ± 258))と高B I群 $\geq$  700 (1,355 ± 849)である。(岡田全司・井内敬二・森隆)

(2) キラーTのTRAIL pathwayは肺腺癌を殺すが、扁平上皮肺癌や小細胞肺癌を殺さないこと、一方FasL pathwayは扁平上皮癌も殺した。小細胞肺癌に対するキラーT活性はTRAIL pathwayもFasL pathwayも有効ではなかった。東北大(加齢研)工藤助教授と20種のヒト肺がん cell lineと我々が肺癌患者から確立した肺癌 cell lineを用いて解析した。FasL又はTRAIL遺伝子をマウス2PK3B細胞クローンに導入したクローンをFasL発現ヒトキラーTクローン、及びTRAIL発現キラーTクローンとして用いた。(岡田全司・河原正明・井内敬二・森隆)

(3) 肺癌発症マウス(C-Ha-ras遺伝子導入マウス)にIL-6関連遺伝子(IL-6遺伝子+IL-6レセプター遺伝子+gp130遺伝子)治療を行い、肺がん発症の予防効果を示す、画期的な系を確立した。実中研野村達次所長、大西博士、東京大医科研斎藤泉博士らとの共同研究で行った。タバコ煙に含まれる肺発癌物質であるウレタン投与により100%の確立で短期間8週間以内に肺腺癌が発症する、世界に先駆けて確立されたc-Ha-ras transgenicマウスを用いた(ウレタンの標的細胞は肺胞上皮である)。アデノウィルスベクターに導入したIL-6関連遺伝子を生体内投与(i.p)し、その2日後にウレタンを投与した群は、コントロールのアデノウィルスベクター投与群(Adex・sw)に比し、肺癌発症マウスの確立と肺癌の大きさの減少を認め、予防効果を示した。(岡田全司・井内敬二・森隆)

(倫理面への配慮)

- 1) 新しい抗癌剤、分子標的治療薬、癌ワクチン、遺伝子治療にかんする研究等に対し、倫理委員会の承認を得、末梢血リンパ球、組織等、研究対象者に対する人権擁護上の配慮と理解(インフォームドコンセント)を行う文書を作製している。
- 2) 実験動物に対しても動物愛護上の配慮が十分なされている。

### C. 研究結果

(1) RCAS-1抗原の発現と肺癌悪性度・進行度とTリンパ球アポトーシス誘導による免疫監視機構からのエスケープ:

九州大学生体防御医学研究所渡邊武教授と中島学博士らが発見した抗RCAS-1抗体(22-1-1)(Nature Medicine 1999)を用いて、肺癌患者手術症例66例の組織標本(33例adenocarcinoma, 24例squamous cell ca., 3例large cell ca., 4例

adonosquamous ca., 2例small cell ca.)の免疫組織染色を行った。その結果、RCAS-1は肺癌の74.2%に発現した。その発現は、非小細胞肺癌において、T-factor, pathological stageの進行度に比例し発現が増強し、poorly differentiated adeno ca.では強く発現した。さらにRCAS-1発現はTIL(tumor infiltrating lymphocytes)のT細胞のapoptosisと相関した。最も興味深いことにRCAS-1が強く発現している肺癌患者は予後が悪いことが明らかとなった。(岡田全司・井内敬二・森隆)(Int.J.Cancer 2000Nov. 20: 89(6), p.488-493)

RCAS-1ペプチドによる肺癌ワクチンやRCAS1抗体をヒト型化して肺癌患者に投与する治療法を考えている。

さらに、喫煙と肺癌におけるRCAS-1発現の関係について解析した。

喫煙に関しては、Brinkman index [B I, 1日のタバコの本数×喫煙年数]は平均 695

(0 ~ 5,400 の幅)であり患者を二群に分けた。低B I群(700(平均±SD=218 ± 258))と高B I群≥ 700(1,355 ± 849)である。

高B I群では、低B I群に比し、RCAS-1発現が有意に増強した。(p=0.0138)。

この差は、高度喫煙者には扁平上皮癌が多く(扁平上皮癌:肺腺癌=19:10)、一方低喫煙者(低B I群)では扁平上皮癌が少ない(扁平上皮癌:肺腺癌=5:23)ことによるかもしれない。というのは、扁平上皮肺癌では、I期よりRCAS-1発現がみられることが多い。いずれにせよ、高度喫煙者の肺癌はRCAS-1発現が高い。(岡田全司・井内敬二・森隆)

(2)キラーTのTRAIL pathwayは肺腺癌を殺すが、扁平上皮肺癌や小細胞肺癌を殺さないこと、一方FasL pathwayは扁平上皮癌も殺した。小細胞肺癌に対するキラーT活性はTRAIL pathwayもFasL pathwayも有効ではなかった。東北大(加齢研)王藤助教授と20種のヒト肺がんcell lineと我々が肺癌患者から確立した肺癌cell lineを用いて解析した。FasL又はTRAIL遺伝子をマウス2PK3B細胞クローンに導入したクローンをFasL発現ヒトキラーTクローン、及びTRAIL発現キラーTクローンとして用いた。その結果前記の如く、肺癌組織型とキラーT活性発現pathwayの画期的な相関を発見した。(岡田全司・河原正明・井内敬二・森隆)

(3)肺癌発症マウス(C-Ha-ras遺伝子導入マウス)にIL-6関連遺伝子(IL-6遺伝子+IL-6レセプター遺伝子+gp130遺伝子)治療を行い、肺がん発症の予防効果を示す、画期的な系を確立した。実中研野村達次所長、大西博士、東京大医科研斎藤泉博士らとの共同研究で行った。タバコ煙に含まれる肺発癌物質であるウレタン投与により100%の確立で短期間8週間以内に肺腺癌が発症する、世界に先駆けて確立された

c-Ha-ras transgenic マウスを用いた(ウレタンの標的細胞は肺胞上皮である)。アデノウイルスベクターに導入したIL-6関連遺伝子を生体内投与(i.p)し、その2日後にウレタンを投与した群は、コントロールのアデノウイルスベクター投与群(Adex・sw)に比し、肺癌発症マウスの確立と肺癌の大きさの減少を認め、予防効果を示した。肺癌発症モデル動物を用いた世界に先駆けての予防効果を明らかにし、肺癌発症マウスを用いた新しい画期的な予防・治療開発モデルを開発した。

このIL-6関連遺伝子予防投与c-Ha-ras transgenic マウスの脾臓T細胞ではキラーT細胞の分化に重要なIL-2の産生やγ-IFNの産生が増強した。(岡田全司・井内敬二・森隆)

#### D. 考察

(1)RCAS-1抗原の発現と肺癌悪性度・進行度とTリンパ球アポトーシス誘導による免疫監視機構からのエスケープ:

その発現は、非小細胞肺癌において、T-factor, pathological stageの進行度に比例し発現が増強し、poorly differentiated adeno ca.では強く発現した。さらにRCAS-1発現はTIL(tumor infiltrating lymphocytes)のT細胞のapoptosisと相関した。最も興味深いことにRCAS-1が強く発現している肺癌患者は予後が悪いことが明らかとなった。

(岡田全司・井内敬二・森隆)  
(Int.J.Cancer2000 Nov.20:89(6), p.488-493)

RCAS-1ペプチドによる肺癌ワクチンやRCAS1抗体をヒト型化して肺癌患者に投与する治療法を考えている。すなわち、RCAS1の発現は悪性度の高い肺癌に強いことより、抗RCAS-1抗体を用いた肺癌治療が有効である可能性が強く、これを目指す。

(2) 肺癌発症マウス (C-Ha-ras 遺伝子導入マウス) に IL-6 関連遺伝子 (IL-6 遺伝子 +IL-6 レセプター遺伝子+gp130 遺伝子) 治療を行い、肺がん発症の予防効果を示す、画期的な系を確立した。実中研野村達次所長、大西博士、京大医科研斎藤泉博士らとの共同研究で行った。タバコ煙に含まれる肺発癌物質であるウレタン投与により 100%の確立で短期間 8 週間以内に肺腺癌が発症する、世界に先駆けて確立された c-Ha-ras transgenic マウスを用いた (ウレタンの標的細胞は肺胞上皮である)。アデノウィルスベクターに導入した IL-6 関連遺伝子を生体内投与 (i・p) し、その 2 日後にウレタンを投与した群は、コントロールのアデノウィルスベクター投与群 (Adex・sw) に比し、肺癌発症マウスの確立と肺癌の大きさの減少を認め、予防効果を示した。肺癌発症モデル動物を用いた世界に先駆けての予防効果を明らかにし、肺癌発症マウスを用いた新しい画期的な予防・治療開発モデルを開発した。

肺癌に対する遺伝子治療などの新しい治療法の確立のためには、動物実験による前臨床研究が不可欠である。従来、このような実験的動物モデルとしては、ルイス肺癌などのマウス腫瘍移植系やヒト腫瘍細胞の免疫不全動物への気管内移植・肺内移植系が多く用いられてきた。しかし、これらはあくまでも移植操作を介する癌モデルであり、in situ の癌での実験モデルの確立が望まれていた。

いっぽう我々は、ヒトの非活性型 H-ras 遺伝子を導入したトランスジェニックマウス (rasH2 マウス) に特定の化合物を投与すると、極めて短期に 100%肺癌が発症することを明らかにしてきた。そこで、本マウスを用いれば、短期間で実験可能で生物統計学的な評価が簡便な in situ の動物実験システムの構築が可能であると考えた。

この c-Ha-transgenic マウスは、このような目的を満たすことより、新しいヒト肺癌治療ならびに新しいヒト肺癌予防法の確立に重要な武器を提供するものである。c-Ha-ras 肺癌発症マウスで予防効果を得たことは、ヒト肺癌発症の予防・治療応用の突破口となる。さらに、強力なサイトカイン治療法を開発する。

#### E. 結論

(1) 抗 RCAS-1 抗体を用い、ヒト肺癌の悪性度・進行度と肺癌細胞上の RCAS-1 発現と相関があり、予後診断法となることを明らかにした。

(2) 肺癌発症マウス (c-Ha-ras 遺伝子導入マウス) に IL-6 関連遺伝子治療 (IL-6 gene + IL-6 レセプター gene + gp130 gene) を行い、肺がんの治療効果・予防効果を解析した。

その結果肺がん発症の予防効果を示す画期的な発見をした。

#### F. 研究発表

##### I. 論文発表

1. R.Ryll, M.Hirai, M.Okada, N.Fujiwara, I.Tomiyasu, Y.Kumazawa and I.Yano: Inhibition of TDM-induced TNF- $\alpha$  release by sulfolipid : a potential new virulence mechanism of Mycobacterium tuberculosis. Microbiol. Pathogenesis (in press)
2. K.Watanabe, R.Ryll, N.Fujiwara, R.Hasunuma, Y.Kumazawa, M.Okada and I.Yano: Mycobacterial cord factor, but not sulfo lipid, causes depletion of NKT cells and upregulation of CD1d1 on murine macrophages. Microbiol. Pathogenesis (in press)
3. T.Iwasaki, Nakashima M., Watanabe T., Yamamoto S., Inoue Y., Yamanaka H.,

- Matsumura A., Iuchi K., Mori T. and Okada M. : Expression and prognostic significance in lung cancer of human tumor-associated antigen RCAS1. *Int. J.Cancer* 89 : 488-493, 2000
4. Ryll R, Watanabe K., Fujiwara N., Hasunuma R., Kumazawa Y., Okada M. and Yano I.: Mycobacterial cord factor, but not sulfolipid causes depletion of NKT cells and upregulation of CD1d1 on murine macrophages. "M.bovis" 2000 , 2000
  5. M.Okada, Y.Katayama, Y.Inoue, M.Yotsumoto, K.Yasumitsu, S.Hosoe, S.Yoshida, N.Ohara, T.Yamada, M.Sakatani and T.Mori : Analysis of CTL activity in the patients with multi-drug resistant tuberculosis and development of new vaccination by the induction of CTL using murine model. *Faseb Journal A* 1061, 2000
  6. M.Okada, Tanaka T., Inoue Y., Katayama Y., Yoshida S., Ohara N., Yamada T., Kayagaki N., Yagita H., Okumura K., Sakatani M. and Mori T. : DNA and recombinant BCG vaccination against tuberculosis and cytotoxic activity in the patients with multi-drug resistant tuberculosis. Thirty-Fifth research conference on tuberculosis and leprosy p.197-201, 2000
  7. M. Okada, H. Yamanaka, Y. Katayama, A. Matsumura, K. Okura, T. Sunami, H. Iuchi, M. Sakatani, T. Takesako, T. Mori, In vivo induction of cytotoxic T lymphocytes specific for lung cancer in the SCID-PBL/hu mice by the IL-6 related gene therapy. *The FASEB Journal A*1009, 2000.
  8. 岡田全司, 田中高生 : 結核ワクチンの新しいストラテジー 免疫・Immunology *Frontier* 10 : 2000-2008, 2000
  9. 岡田全司 : 抗結核キラー T リンパ球とリコンビナント BCG-・DNA-ワクチンの開発による新しい予防・診断・治療法 (H-11-新興-2) 厚生科学研究費補助金実績報告書・研究報告書 P1-P81, 2000
  10. 岡田全司 : 結核治療ワクチンと分子医学 現代医療 32 : 83-88, 2000
  11. 岡田全司 : 抗結核キラー T リンパ球とリコンビナント BCG-・DNA-ワクチンの開発による新しい予防・診断・治療法 “実験結核研究会” P119-P128, 2000
- II. 学会発表
1. 井上義一, 山本暁, 岡田全司, 岸潤, 安光恵一, 米田勉, 針生寛之, 吉田亮, 延山誠一, 石川秀雄, 片山友子, 細江重人, 原英記, 河原正明, 坂谷光則 : 特発性間質性肺炎、肺癌合併例におけるマスト細胞由来 Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) の役割について 第 40 回 日本呼吸器学会総会 広島 2000 年 03 月 22 日-24 日
  2. 岡田全司, 片山友子, 井上義一, 四元正一, 細江重人, 安光恵一, 坂谷光則, 山中秀樹, 松村晃秀, 井内敬二, 森隆, 榎垣伸彦, 八木田秀雄, 奥村康 : 多剤耐性結核・難治性結核患者におけるキラー T 細胞機能の解析 第 40 回日本呼吸器学会総会 広島 2000 年 03 月 22 日-24 日
  3. 井上義一, 片山友子, 細江重人, 四元正一, 安光恵一, 坂谷光則, 森隆, 岡田全司 :  $\gamma$ -IFN 産生能及びキラー T 細胞リンパ球機能による新しい結核診断法 第 75 回日本結核病学会総会 大阪 2000 年 04 月 18 日 19 日
  4. 片山友子, 井上義一, 細江重人, 坂谷光則, 森隆, 岡田全司 : 結核に対する新しい DNA ワクチン、リコンビナント BCG ワクチン開発の試み 第 75 回日本

- 結核病学会総会 大阪 2000年04月18日19日
5. 岡田全司, 片山友子, 井上義一, 細江重人, 四元正一, 安光恵一, 坂谷光則, 森隆: 多剤耐性結核、難治性結核のキラーT細胞免疫能、ヘルパーT細胞免疫能の解析 第75回日本結核病学会総会 大阪 2000年04月18日19日
  6. 岡田全司, 山中秀樹, 大倉英司, 松村晃秀: IL-6 関連遺伝子導入と癌拒絶抗原ペプチド・癌拒絶抗原遺伝子導入によるヒト肺癌治療モデルの研究 第4回がん分子標的治療 研究会総会 第13回日本臨床腫瘍研究会 名古屋 2000年06月15日-17日
  7. 武本優次, 安教哲, 河原正明, 小河原光正, 岡田全司, 坂谷光則, 細江重人, 山本暁, 森隆, 岡田達也: 若年発生のAFP産生肺癌の1例 第161回日本内科学会近畿地方会 和歌山 2000年06月10日
  8. 坂谷光則, 鈴木克洋, 岡田全司: 「多剤耐性菌結核治療に関する一考察(アンケート結果の分析)」第27回 近畿地区国療胸部疾患研究会 大阪 2000年06月24日
  9. 沖塩協一, 岡田全司, 坂谷光則, 森隆: HOSPnet上に構築したクライアント・サーバー型CVS(Concurrent Version System) - 政策医療呼吸器ネットワーク標準説明文書プロジェクト 国立病院療養所総合医学会 東京 2000年11月09日10日
  10. 井上義一, 清水哲雄, 松本博之, 佐藤正男, 齋藤泰晴, 赤川志のぶ, 田野正男, 伊藤正巳, 岡田全司, 坂谷光則, 森隆, 竹山博泰, 谷口清英, 西村一孝, 宮崎正之, 島津和康: 肺リンパ管平滑筋腫症をめぐる国立病院、療養所共同臨床研究(アンケート中間報告; ネットワーク利用の問題点も含めて) 国立病院療養所総合医学会 東京 2000年11月09日10日
  11. 岡田全司, 田中高生, 濱口由香子, 喜多洋子, 大城洋子, 白谷純子, 坂佳志子, 井上義一, 坂谷光則, 森隆: 結核患者におけるキラーTリンパ球機能の研究と新しい結核ワクチンの開発の試み 国立病院療養所総合医学会 東京 2000年11月09日10日
  12. 坂谷光則, 岡田全司, 岡本時重, 竹田宗孝, 森隆: 呼吸器ネットワークの現状と将来 - 高度専門医療施設として - 第55回国立病院療養所総合医学会 東京 2000.1.9-10
  13. 田中高生, 井上義一, 細江重人, 坂谷光則, 森隆, 大原直也, 山田毅, 柏村信一郎, 吉田栄人, 岡田全司: 結核に対する新しいDNAワクチン、リコンビナントBCGワクチン開発の試み 第30回日本免疫学会総会・学術集会 仙台 2000年11月14日-16日
  14. 岡田全司, 片山友子, 井上義一, 細江重人, 四元正一, 安光恵一, 濱口由香子, 坂佳志子, 坂谷光則, 森隆, 奥村康, 八木田秀雄, 榎垣伸彦, 山田毅, 大原直也, 吉田栄人: 結核患者におけるキラーTリンパ球機能の研究と新しい結核ワクチン開発の試み 第70回実験結核研究会 大阪 2000年04月17日
  15. Y. Inoue, S. Yamamoto, M.Okada, T.Iwasaki, K.Iuchi, M.Kawahara, M.Sakatani, T.Mori, E.Ueda. : Role of basic fibroblast growth factor bearing mast cells in pulmonary fibrosis and lung cancer. World Congress on Lung Health and 10th ERS Annual Congress Florence, 2000 Italy Internal Medicine 39 (7): 579-582
  16. Y. Inoue, S. Yamamoto, K. Nakata, Y. Taguchi, K. Taneda, S. Kawabata, S.



- Kitada, Y. Katayama, H. Hara, M. Okada, M. Sakatani : COMPARISON OF KL-6 AND SURFACTANT PROTEIN-D IN PLASMA FROM PATIENTS WITH PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS 2000 International Conference (AST) Tronto,Canada 2000 Respiratory and Critical Care Medicine 161 (3) : A825
- 17.M.Okada, T.Sunami, T.Tanaka, H.Yamanaka, M.Kawahara, S.Minamoto, E.Okura,A.Matsumura, K.Iuchi, M.Sakatani, T.Mori, I.Saito.: Synergistic Anti-Tumor Effect of The IL-6 Gene, IL-6 Receptor Gene and GP130 Gene Therapy on Murine and Human Cancer. AACR 2001
- 18.Masaji Okada, Hideki Yamanaka, Toshihiko Sunami, Takao Tanaka, Seijiro Minamoto, Eiji Okuda, Akihide Matsumura, Keiji Iuchi, Yuko Kita, Mitsunori Sakatani, Takashi Mori, Izumu Saito, Tadimitsu Kishimoto, Ikuei Nukaya, Kazuto Takesako : Anti-human tumor effect of IL-6-related gene (s) and tumor rejection antigen gene. The 6th Annual Meeting of the Japan Society of Gene therapy, Tokyo, 2000.
- 19.T.Sunami, T.Tanaka, H. Yamanaka, M. Kawahara, Y. Inoue, A. Matsumura, K. Iuchi, M. Sakatani, T. Mori, M. Okada: The anti-human tumor effect in SCID mice given human peripheral blood lymphocytes and lung cancer cells by the IL-6 related genes using adenovirus vector AACR2001.

## 厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

### （分担）研究報告書

#### 新しい治療法の開発に関する研究（国立病院・療養所呼吸器 ネットワークを利用した、肺癌に対する新しい治療法 （癌ワクチンを加えた）の開発）

分担研究者 清水哲雄 国立療養所道北病院 病院長

#### 研究要旨

非小細胞肺癌切除標本を用いて、p27Kip1 蛋白の発現と予後の関連、p27Kip1 蛋白の発現と Jab1 蛋白の発現について検討した。p27Kip1 蛋白発現の低下が予後因子として有用であることが示唆された。また、p27Kip1 蛋白と Jab1 蛋白の発現には有意な関連性が認められ、非小細胞肺癌においても Jab1 蛋白が p27Kip1 蛋白の分解機構に関与することが示唆された。

#### A. 研究目的

- 1) 非小細胞肺癌における p27Kip1 蛋白の発現の予後因子としての意義を明らかにする。
- 2) p27Kip1 蛋白の発現と、p27Kip1 蛋白の分解機構に関与するとされる Jab1 蛋白との関連性について明らかにする。
- 3) 以上の検討から、これらをターゲットとした新しい治療法を検討する。
- 4) 他施設の標本においても同様の結果が得られるかを検討する。
- 5) ネットワークを用いて標本を集積し、規模の大きく、信頼性のある検討を行う。

laboratories) を用い、Envision+で染色した。cut off 値を 50%とし、高発現群と低発現群に分けた。

- 2) 当院における非小細胞肺癌切除標本において Jab1 蛋白の発現について免疫組織学的に検討し、p27Kip1 蛋白の発現との関連性について検討を加えた。その後、北海道ブロックの 5 施設より切除標本のブロックを集積し、さらに検討を加えた。

（倫理面への配慮）

個々の標本については氏名等の情報が漏れることのないように、病理番号のみで表示し、倫理面で配慮している。

#### B. 研究方法

- 1) 当院における非小細胞肺癌切除標本を使用し、p27Kip1 蛋白の発現と予後との関連性について免疫組織学的に検討する。抗 p27Kip1 蛋白（Transduction

#### C. 研究結果

- 1) p27Kip1 蛋白の染色率は 0?93.2%であり、平均 48.6%であった。103 例が p27Kip1 蛋白高発現群、90 例が低発現群であった。p27Kip1 蛋白高発現群の 5

年生存率は 57.9%，低発現群では 43.2% であり，両者には有意差が認められた ( $p=0.035$ )。78 例の病理病期 I 期症例の 5 年生存率は，p27Kip1 蛋白高発現群では 74.7%，低発現群では 51.3 % であり，有意差が認められた ( $p=0.003$ )。以上より，p27Kip1 蛋白発現の低下が予後因子として有用であることが示唆された。

- 2) Jab1 蛋白は p27Kip1 蛋白高発現群で発現が少なく，低発現群で多く，両者の間には有意な関連性が認められた。この結果を踏まえ，国立病院・療養所呼吸器ネットワークに参加する北海道ブロックの 5 施設から病理ブロックを集積し，検討を加えることとした。現在までのところ，他施設の 14 例と当院の 30 例について検討している。p27Kip1 蛋白高発現かつ Jab1 蛋白高発現群は 8 例，p27Kip1 蛋白高発現かつ Jab1 蛋白低発現は 9 例，p27Kip1 蛋白低発現かつ Jab1 蛋白高発現群は 23 例，p27Kip1 蛋白低発現かつ Jab1 蛋白低発現は 4 例であり，p27Kip1 蛋白の発現と Jab1 蛋白の発現には有意な関連性が認められた ( $p=0.007$ )。

#### D. 考察

今回の検討から，非小細胞肺癌において p27Kip1 蛋白発現の低下が予後因子として有用であることが示唆された。また，p27Kip1 蛋白発現と Jab1 蛋白の発現には関連性が認められた。

これらの結果は，ネットワークを利用して集積した他施設の標本においても同様に得られており，今後，症例を集積し，大規模に検討することによって，より，信頼度の高い結果が得られると期待される。

#### E. 結論

- 1) p27Kip1 蛋白発現の低下が予後因子として有用であることが示唆された。
- 2) p27Kip1 蛋白の発現と Jab1 蛋白の発現には有意な関連性が認められ，非小細胞肺癌においても Jab1 蛋白が p27Kip1 蛋白の分解機構に関与することが示唆された。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Bronchial Brushing Cytology Features of Primary Malignant Fibrous Histiocytoma of the Lung. Yuka Fujita, Tetsuo Shimizu, Kouko Yamazaki, Toru Hirose, Masafumi Murayama, Yasuhiro Yamazaki, Hiroyuki Matsumoto, and Katsuyuki Tobise. Acta Cytologica, 44: 227-231, 2000.
- 2) Epidermal growth factor receptor expression correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer patients with p53 overexpression. Yoshinobu Ohsaki, Sachie Tanno, Yuka Fujita, Eri Toyoshima, Satoru Fujiuchi, Yutaka Nishigaki, Sakae Ishida, Atsushi Nagase, Naoyuki Miyokawa, Satoshi Hirata, and Kenjiro Kikuchi. Oncology Reports 7: 603-607, 2000.
- 3) 健常成人女性に発症した Mycobacterium gordonae による肺感染症の 1 例. 藤田結花, 松本博之, 藤兼俊明, 中尾祥子, 佐々木伸彦, 高橋政明, 佐藤和恵, 武田昭範, 山崎泰宏, 飛世克之. 結核 75:369-370, 2000.
- 4) 多発性の骨・関節結核を合併した若年性肺結核の 1 例. 中尾祥子, 武田昭範, 松本博之, 佐々木伸彦, 佐藤和恵, 藤田結花, 山崎泰宏, 飛世克之. 結核 75:

429-434, 2000.

- 5) 同一職場で発生した *Mycobacterium avium* の 3 症例. 佐藤和恵, 松本博之, 小笠壽之, 高橋政明, 武田昭範, 山崎泰宏, 藤田結花, 飛世克之. 日本呼吸器学会雑誌 38: 697-701,2000.
- 6) 腫瘤形成を欠いた膿胸関連リンパ腫の 1 例. 高橋政明, 松本博之, 藤田結花, 佐藤和恵, 武田昭範, 山崎泰宏, 飛世克之. 日本呼吸器学会雑誌 38:792-796,2000.
- 7) 肺 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症の手術症例の検討. 中尾祥子, 松本博之, 佐々木伸彦, 高橋政明, 佐藤和恵, 武田昭範, 藤田結花, 山崎泰宏, 飛世克之, 永瀬 厚, 辻 忠克. 日本呼吸器学会雑誌 38: 756-761, 2000.

## 2. 学会発表

- 1) Reduced Expression of Cell Cycle Regulator p27Kip1 Is Correlated with Poor Prognosis of Patients with Stage I Non-Small Cell Lung Cancer Independent of p53 Protein Expression. AACR 2000 in San Francisco. Eri Toyoshima, Yuka Fujita et al.

# 厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

## （分担）研究報告書

### 国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した 東北ブロックの研究（肺癌治療に対する）統括

分担研究者 力丸 暲 国立療養所盛岡病院 病院長

#### 研究要旨

肺癌に対する新しい戦略を検討するために、その対象となる肺癌症例数を把握する目的でこの研究調査を行った。肺癌の患者は国立療養所には少なく、総合病院で放射線科や胸部外科のある国立病院に集中している。県毎の患者登録はまちまちで、死亡者数しか把握できていない県もある。宮城県や岩手県のように以前から医療機関からの登録制度が確立している県のデータを参照すると、明確に手術による外科治療を受けているものは 15 ないし 25 %となっている。外科的治療が適応とならない患者が多くあると推定され、放射線療法、化学療法のほかにもより効果的な治療戦略の必要性は高く、ワクチンによる治療もその一つの候補として今後検討の必要がある。

#### A. 研究目的

1997 年の統計（国民衛生の動向 1999 年 46 巻 9 号）によると死亡原因のうち全悪性腫瘍が人口 10 万対で 220.4 と首位の座を占めている。この中で気管、気管支および肺の新生物は 39.2 となっており、日本人の死亡原因の 5.4%となっている。進行している例では外科的治療の対象ともならず、現在のところ有効な治療手段はない。今回国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用してワクチン療法の有効性が検討されつつある。そこでこれらのネットワークのうち東北地区ではどの程度の肺癌症例が扱われているか、あわせて宮城県、岩手県を代表として、一つの県としてみた場合にはどのような状況になっているか明確にする目的でこの調査研究を行った。

#### B. 研究方法

国立病院・国立療養所呼吸器ネットワークのうち東北 6 県の国立療養所、国立療養所青森病院、国立療養所盛岡病院、国立療養所道川病院、国立療養所山形病院、国立療養所宮城病院、国立療養所福島病院およびサブネットとして国立仙台病院を加え、これら 7 施設について聞き取り調査、アンケート調査を行った。

また従来から新生物の患者登録が行われてきた岩手県、宮城県を対象に肺癌患者の状況をそれぞれの県から出されている新生物レジストレーション事業報告書を参考に調査した。

#### C. 研究結果

##### 1. 国立病院・国立療養所呼吸器ネットワークにおける肺癌治療

東北地区の呼吸器ネットワークに属する呼吸器専門医療施設は現在 6 つある。これ

らネットワークにおける肺癌治療症例は決して多くない。そこで肺癌などの呼吸器疾患を多く扱っている国立仙台病院をサブネットとして加えた。

このようにして構築した東北地区のネットワーク全体では平成 11 年度に 191 症例の肺癌患者が治療されている。このうち手術をうけたのは 99 症例 (51%) となっている。

病院名	内科症例数	外科症例数	合計
青森病院	1	0	1
盛岡病院	4	5 (1)	9
道川病院	0	0	0
山形病院	1	0	1
宮城病院	11	0	11
福島病院	11	8 (3)	19
仙台病院	55	95 (95)	150
合計	83	108 (99)	191

外科症例の ( ) 内は手術症例数

全症例 191 例のうち国立仙台病院の 150 症例が最も多く、78.5%になっている。残りの 6 つの国立療養所の症例は 41 例で 21.5%に過ぎない。また手術症例も国立仙台病院が圧倒的に多く、外科入院の 95 症例全例が手術の対象となっている。全手術症例の 96%に当たっている。

## 2. 岩手県および宮城県での肺癌患者登録

東北 6 県の悪性新生物登録はまちまちで、今回は歴史的にも日本では先駆けとなっている宮城県と、比較的良く登録がなされている岩手県を対象に調査した。

登録には医療機関からの届け出と死亡届からの拾い上げの合計が集計されている。宮城県では医療機関からの届け出による登録が行き届いており、死亡届によるものは 11.5%である。岩手県では 644 件のうち 351 件と 51.8%が死亡届によっている。

平成 9 年度の統計によると、岩手県では総数 684 症例の肺癌患者の登録があった。

このうち男性は 516 (75.4%)、女性は 158 (24.6%) となっている。宮城県では 1,072 の登録があり、内訳は男性 767 (71.5%)、女性 305 (28.5%) となっており、両県ともに男性が女性の約 3 倍となっている。

県名	肺癌登録患者数		
	男	女	全
岩手県	516 (75.4%)	168 (24.6%)	684
宮城県	767 (71.5%)	305 (28.5%)	1,072
合計	1,283 (73.1%)	473 (26.9%)	1,756

平成 9 年度報告書による

これらの登録数をもとにした年齢調整罹患率 (人口 10 万対) は、岩手県男性 51.4、女性 12.4 で、宮城県では男性 37.8、女性 11.9 となっており、岩手県の男性が最も罹患率が高いことになる。

## 3. 岩手県および宮城県における登録状況から見た治療

県名	手術 (+)	終日 (-)	不明	全
岩手県	108 (15.8%)	225 (32.9%)	351 (51.3%)	684
宮城県	268 (25.0%)	449 (41.9%)	355 (33.1%)	1,072
合計	376 (21.4%)	673 (38.4%)	706 (40.2%)	1,756

平成 9 年度報告書による

岩手県および宮城県における手術を中心とした肺癌の治療状況は上の表のごとくであり、手術の不明な群が岩手県では 51.3%、宮城県では 33.1%になっており、明確な手術症例はそれぞれ 15.5%、25.0%であった。肺癌がすべて手術によって解決するものではなく、さらに強力な治療戦略の開発が期待されている所以である。

#### D. 考察

日本における死亡原因の第一位は悪性腫瘍であり（人口 10 万対 220.4）、その中で気管、気管支及び肺の新生物が人口 10 万対 39.2 と全体の 5.4%を占めている。癌病巣をすべて取り除く事が出来れば良いが、転移あるいは悪い全身状態などのためにすべての症例がこのような手術の適応となるわけではない。今回の調査では、国立仙台病院においては、治療した患者 150 症例のうち 95 症例 (63.3) が手術を受けていた。他の 6 つの国立療養所では 41 症例のうちわずか 4 例 (9.8%) のみが手術を受けていた。呼吸器ネットワークの国立療養所では呼吸器外科医がいない事もあり、また手術適応とならないような進行した症例を多く扱っている可能性も考えられる。

このような症例に対して放射線療法、化学療法などだけでなく対応できる治療法の出現が待たれる。ワクチンによる治療もその可能性を持つ戦略の一つで、今後呼吸器ネットワークを生かしてその有効性の検討が推進される事が望まれている。

#### E. 結論

国立病院・療養所呼吸器ネットワークに位置付けされている東北地区 6 つの国立療養所が肺癌治療に関しては大きな役割を果たしているとは言えない。むしろ今回サブネットとして参加してもらった総合医療施設である国立仙台病院などに患者が集中している傾向がある。そしてそこでは多くの手術療法がなされている。しかし、手術の適応がすべての患者にあるわけではなく、現在ある以外に、さらに強力な治療法が開発される事が望まれ、ワクチンによる治療もその候補の一つであると考えられており、今後ネットワークを通じた協力で有効性の検証をする予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ohtsu S., Yagi H., Nakamura M., Ishii T., Kayaba S., Soga H., Gotoh T., Rikimaru A., Kokubun S. and Itoh T.: Enhanced Neutrophilic Granulopoiesis in Rheumatoid Arthritis, Involvement of Neutrophils in Disease Progression. J. Rheumatol. 27 (6), 1341-1351, 2000.

2. 力丸 暁 (分担研究者) : 盛岡地区におけるリウマチ医療の分析. 平成 11 年度厚生科学研究費補助金「感覚器障害および免疫・アレルギー等研究事業」免疫・アレルギー部門研究報告書 392-394, 2000.

# 厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

## （分担）研究報告書

### 非小細胞肺癌の治療と予後に関する研究

分担研究者 毛利昌史 国立療養所東京病院 病院長

#### 研究要旨

今年度は当院の症例を用い、1) 抗癌剤放射線同時併用療法の検討と2) I期非小細胞肺癌切除例における予後因子の検討をまとめた。1) については対象19例において少量抗癌剤放射線同時併用療法の評価すべき一次効果と安全性が確認された。2) については扁平上皮癌完全切除36例においてTMと血管浸潤の両者が各々独立した予後因子として有意義であることが判明した。これらの結果は肺癌の新しい治療法の確立へ寄与するものである。

#### A. 研究目的

肺癌治療への新たな寄与を目的に、当院の切除不能進行癌症例（内科症例）を対象とした1) 抗癌剤放射線同時併用療法の検討と、当院の切除例（外科症例）を対象とした2) I期非小細胞肺癌切除例における予後因子の検討を行った。

#### B. 研究方法

1) の抗癌剤放射線同時併用療法については切除困難な非小細胞肺癌(NSCLC)例において、放射線増感作用を有する cisplatin や docetaxel を少量ずつ単回あるいは多分割の放射線照射に併用し、その安全性と一次効果を評価することにした。なおこの計画は1995年に当院で計画、以後進行されたもので、今回はその総括である。2) のI期非小細胞肺癌切除例における予後因子についてはI期NSCLC完全切除例の切除材料において、thrombomodulin(TM)発現と血管浸潤の有無が予後に与える影響について評価した。なおこの研究はこれまで当院

で行われてきたTM研究の流れの中で1987~1993年の切除例を対象に、予後観察も含めて解析したものである。1) については十分な情報を説明した上での文書による informed consent が得られた症例を対象としており、2) については手術前の説明において得られた切除材料を研究目的に使用する場合があることを説明、同意済みであり、また内容からも研究による患者さんへの侵害性や倫理面の問題はないものと考えられる。

#### C. 研究結果

1) の抗癌剤放射線同時併用療法については対象19例において少量抗癌剤放射線同時併用療法の評価すべき一次効果(PR56%)と安全性が確認され、特に多分割照射例では奏功率は75%に達していることが示され、5生例もみられた。また本療法後切除可能になった3例の切除材料の検索でも局所制御の確かさが示された。なお治療中の有害事象は軽微であり、晩期肺傷害



では一次的に酸素使用例も3例あったが、いずれも一過性で酸素離脱できていた。2) については対象90例において血管浸潤は予後因子として有意義であったがTMは予後に影響を与えていなかった。しかし、TMの発現は腺癌64例より扁平上皮癌36例に高率にみられた( $p < 0.0001$ )ため、扁平上皮癌に限って多変量解析したところTM(TM発現は予後良好、 $p = 0.0282$ )と血管浸潤(血管浸潤は予後不良、 $p = 0.0153$ )の両者が各々独立した予後因子として有意義であることが判明した。

#### D. 考察

1) の抗癌剤放射線同時併用療法については cisplatin や docetaxel が実際に放射線増感作用を有していることが示唆され、本療法の安全性と一次効果も確認された。また今後の regimen として weekly docetaxel と多分割照射の併用の有望性が窺われた。2) の予後因子については癌の転移に促進的に働く血管浸潤と抑制的に働く TM 発現を組み合わせて評価することは今後の肺扁平上皮癌術後治療の選択に貢献する可能性があることが示された。

#### E. 結論

今回の当院での肺癌に対する内科的／外科的研究の両者は肺癌への新しい治療法の発展へ寄与するものと考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

田村厚久他。局所進行非小細胞肺癌に対する少量抗癌剤放射線同時併用療法の経験。癌と化学療法 27 : 1755-1758,2000.

##### 2. 学会発表

田村厚久、毛利昌史他。I 期非小細胞肺癌における thrombomodulin と血管浸潤。肺癌 40 : 505, 2000.

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

（分担）研究報告書

国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した  
中部ブロックの研究（肺癌治療に対する）

分担研究者 加古 健 国立東名古屋病院 病院長

#### 研究要旨

当院において、上記研究に対し症例を検討いたしましたが、適切な症例が集まらず御報告できませんでした。今後は症例を集めることを努力し、ネットワークに参加させていただきたいと思います。

#### A. 研究目的・研究方法・研究結果・考察 ・結論

当院において、上記研究に対し症例を検討いたしましたが、適切な症例が集まらず御報告できませんでした。今後は症例を集めることを努力し、ネットワークに参加させていただきたいと思います。

# 厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

## （分担）研究報告書

### 中国ブロック国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した －肺癌外科治療の多施設研究肺癌における色素を使った Sentinel Node Navigation Surgery－

分担研究者 杉 和郎 国立療養所山陽病院 臨床研究部長

#### 研究要旨

Sentinel Node Concept とは「癌からのリンパ流を始める受けるリンパ節をセンチネルリンパ節（以下 SN という）とし、これに転移がない場合には他のリンパ節には転移がないとするもの」で、もしこの概念が肺癌においても正しければ、術中に症例毎のリンパ節転移マッピングが可能となり、縮小手術の適応拡大が期待できる。中国ブロック（国療山陽病院、国療松山病院、国療南岡山、国療広島病院、国立米子病院、国立呉病院、国立下関病院）の多施設研究により、肺癌における本法の妥当性を検証することを目的とした。臨床病期 T1N0M0 と判断される非小細胞肺癌患者を対象に、開胸後に腫瘍周囲に 3mL のリンファゾリン（1% isosulfan blue、オートスチャー）を 3～4 個所にわけ注入した。術中に最初に染色されるリンパ節を SN とする。山陽病院での先行研究では 25 例中 11 例（44%）で SN が同定できた。SN に転移がないと診断された 9 例は、系統的リンパ節郭清後の病理診断で N0 であり、SN の概念が肺癌でも成り立つ可能性を示唆するものであった。今後グループ全体の症例の蓄積とともに、SN 検出の方法論などの検討がなされなければならない。

#### A. 研究目的

急激な高齢社会化および CT 検診の普及により「高齢者肺癌」「末梢早期肺癌」が臨床の場で増加している。このような患者に従来通りの標準手術（肺葉切除+リンパ節郭清）を画一的に行うことには議論の余地があり、手術侵襲を少なく QOL を保つことが考えはじめられている。その方針をさらに推進するため「新しい手術概念」を導入し、これからの肺癌外科治療の一翼を担うべく、以下の検討を行っている。

Sentinel Node Concept とは「癌からのリンパ流を始める受けるリンパ節をセンチネ

ルリンパ節（以下 SN という）とし、これに転移がない場合には他のリンパ節には転移がないとするもの」で、この概念を応用した手術を Sentinel Node Navigation Surgery という。皮膚黒色腫、乳癌などで、この概念が成立することが示され、それに従った縮小手術が行われるようになった。肺癌においてこの概念が成立するか否かは、未だ不明であるが、もし肺癌においても正しければ、術中に症例毎のリンパ節転移マッピングが可能となり、縮小手術の適応拡大が期待できる。中国ブロックの多施設研究により、肺癌における本法の妥当性を検証す

ることを本研究の目的としている。

## B. 研究方法

国療山陽病院を主管として、国療松山病院、国療南岡山、国療広島病院、国立米子病院、国立呉病院、国立下関病院の各国立病院・療養所が本研究に参加している。

各施設において臨床病期 T1N0M0 と判断される非小細胞肺癌患者に、インフォームドコンセントを得た後、以下の操作を行った。全身麻酔、開胸後に腫瘍周囲に 3mL のリンファゾリン (1% isosulfan blue、オートスチャー、東京) を 3～4 個所にわけ注入した。術中に最初に青色に染色されるリンパ節があれば、それを SN とする。その後肺癌取扱い規約に従った ND2 の郭清を行った。術後にリンパ節病理診断を参考に、センチネルリンパ節概念の妥当性を検証した。

### (倫理面への配慮)

最終的には「標準郭清」と同等の郭清を全ての患者で行うため、癌の根治性を損なうことはなく患者の不利益はない。使用する色素は皮膚黒色腫や乳癌において多数例の使用実績があり、その安全性は確立している。

## C. 研究結果

グループでのまとまった成績はまだ集計されていないが、山陽病院での先行研究の成績を述べる。cT1N0M0 の非小細胞肺癌患者 25 例を対象とした。25 例中 11 例 (44%) で SN が同定できた。うち 9 例は SN にも、他のリンパ節にも転移を認めなかった。他の 2 例の SN には転移を認め、N1、N2 が各 1 例であった。他の 14 例では SN が同定できなかった。SN に転移がないと診断された 9 例は、系統的リンパ節郭清後の病理診断で N0 であったことは、SN の概

念が肺癌でも成り立つ可能性を示唆するものであった。

## D. 考察

グループ全体での成績が出た後でない、最終的な考察は出来ないが、先行研究の問題点などを考察する。第一の問題点は SN 同定率の低さである。現状では症例の半数以下にしか SN を同定しえなかった。所属リンパ節の多くが炭粉沈着により黒いため、色素 (青色) の変化が不明瞭であったこと、および色素の多くが肺泡-気管支に流れこみ、間質からリンパ管に流れる色素が少ないだろうことがその原因と思われる。しかしながら、同定し得た SN に関しては、SN に転移がない場合、系統的リンパ節郭清後でも N0 であり、SN の概念が肺癌でも成り立つ可能性を示唆し、その意義は大きいと考えた。

今後、症例の蓄積を行うとともに、使用する色素の種類や量、注入方法の工夫、あるいはラジオアイソトープを使用した方が色素よりも SN を同定しやすいのかなどの検討が必要である。

## E. 結論

中国ブロック国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用して肺癌外科治療の多施設研究-肺癌における色素を使った Sentinel Node Navigation Surgery-を行っている。先行研究の段階ではあるが、SN に転移がない場合、系統的リンパ節郭清後でも N0 であり、SN の概念が肺癌でも成り立つ可能性を示唆され、その意義は大きいと考えた。今後グループ全体の症例の蓄積とともに、SN 検出の方法論の検討がなされなければならない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表