

る可能性はないと考えたが、臨床研究部の研究承諾を得、また院内倫理委員会の倫理規定の主旨に則り行った。

C. 研究結果

切除された非小細胞肺癌 142 例について検討した。対象の内訳は男性 93 例、女性 49 例、組織型では腺癌 79 例、扁平上皮癌 57 例、大細胞癌 6 例であった。WISP-1 は主として癌細胞の細胞質に染色された。正常肺組織では、肺胞マクロファージと気管支腺に強く染色された。気管支上皮には時に軽度の染色性が認められたが、肺胞上皮では染色されなかった。リンパ球以外の正常組織には検出されなかった。

WISP-1 陽性癌細胞の割合が 30%以上でかつマクロファージと同等以上の染色性が認められた場合を陽性、それ以外を陰性と分類した。76 例が WISP-1 陽性、66 例が陰性であった。この WISP-1 の発現と性別、組織型、分化度 pT 因子、病理病期、Ki67 の発現との間には有意な関連性が認められた。WISP-1 の発現と年齢、pN 因子との間には有意な関連性は認められなかった。5 年生存率は陽性例では 78.1%、陰性例では 50.3%であり、両群間に有意差を認めた ($p=0.0005$)。病理病期 I 期症例 ($n=90$) においても陽性例の 5 年生存率は 87.5%、陰性例では 66.4%であり、両群間に有意差を認めた ($p=0.018$)。多変量解析では WISP-1 の発現は、pT 因子、病理病期、年齢とともに独立した予後因子であることが示された (それぞれ $p=0.0302$ 、 $p=0.0151$ 、 $p=0.0005$)。

D. 考察

WISP-1 の発現について検討した。陽性例は pT 因子、病理病期の進行症例に有意に多く認められた。また、WISP-1 の発現

と Ki67 の発現の間には有意な関連性が認められた。これらの結果より、WISP-1 の発現と腫瘍の進行・増殖能との間には関連性があることが示唆された。

多変量解析では WISP-1 の発現は、病理病期、pT 因子とともに独立した予後因子であることが示された。

E. 結論

WISP-1 の発現は非小細胞肺癌の独立した予後因子であると考えられる。WISP-1 の発現を検討することは付加的な治療が必要な群の選別に有用である。

平成 15 年度は国立病院・療養所の呼吸器ネットワークを利用した prospective study として 1 か月以内に免疫染色を施行する計画をたて、ネットワークの各施設から多数の症例を集積し、非小細胞肺癌における p53、bcl-2、p27、TTF-1、EGFR、VEGF、WISP-1、hTERT などの発現と予後との関連について明らかにすることとする。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujiuchi S, Matsumoto H, Yamazaki Y, S Nakao, Takahashi M, Satoh K, Takeda A, Okamoto K, Fujita Y, Fujikane T, Shimizu T: Analysis of Chest CT in Patients with Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease. Respiration 70:76-81, 2003
2. Fujiuchi S, Matsumoto H, Yamazaki Y, Nakata H, Takahashi M, Nakao S, Takeda A, Okamoto K, Fujita Y, Fujikane T, Shimizu T:

- Interleukin- β converting enzyme (ICE) activity in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* Nov;7(11):1109-12, 2003
3. Fujita Y, Fujikane T, Fujiuchi S, Nishigaki Y, Yamazaki Y, Nagase A, Shimizu T, Ohsaki Y, and Kikuchi K: Diagnostic and prognostic relevance of human telomerase reverse transcriptase mRNA expression detected in situ in non-small cell lung cancer. *Cancer*, 98(5):1008-1013, 2003
 4. Nishigaki Y, Fujiuchi S, Yamazaki Y, Matsumoto H, Takeda A, Fujita Y, Okamoto K, Fujikane T, Shimizu T, Kikuchi K: Increased vascular endothelial growth factor in acute eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J.* May;21(5):774-8, 2003
 5. Myojo M, Fujiuchi S, Matsumoto H, Yamazaki Y, Takahashi M, Satoh K, Takeda A, Nishigaki Y, Okamoto K, Fujita Y, Fujikane T, Shimizu T: Disseminated *Mycobacterium avium* complex (DMAC) in an immunocompetent adult. *Int J Tuberc Lung Dis.* May;7(5):498-501, 2003
 6. Fujikane T, Fujiuchi S, Yamazaki Y, Matsumoto H, Takahashi M, Fujita Y, Shimizu T, Kikuchi K: Molecular epidemiology of tuberculosis in the north Hokkaido district of Japan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 8(1): 39-44, 2003
 7. Fujiuchi S, Matsumoto H, Yamazaki Y, Yamamoto Y, Takeda A, Nishigaki Y, Fujita Y, Fujikane T, Shimizu T: 123I-Metaiodobenzylguanidine Lung Imaging in patients with Sarcoidosis. *European Journal of Radiology* (in submitting)
 8. 山崎泰宏、藤内 智、松本博之、高橋啓、武田昭範、藤田結花、藤兼俊明、清水哲雄、西垣豊: *Mycobacterium xenopi* 感染症の2例. *日呼吸会誌* 41(8): 556-560 2003
 9. 中尾祥子、松本博之、藤内 智、高橋政明、佐藤和恵、武田昭範、岡本清貴、藤田結花、山崎泰宏、藤兼俊明、箭原修、清水哲雄: 成人結核性髄膜炎の1例. *日呼吸会誌* 41(4): 294-299 2003
 10. 田代直彦、高橋政明、佐藤和恵、山本泰司、武田昭範、西垣 豊、藤内智、岡本清貴、山崎泰宏、藤田結花、藤兼俊明、清水哲雄: Bronchiolitic obliterans organizing pneumonia (BOOP)治療中に多発結節影を呈した肺クリプトコッカス症の1例. *日呼吸会誌* 41(12) 2003
 11. 清水哲雄: 国立療養所道北病院 呼吸器学 100年史 21世紀へのメッセージ. 社団法人日本呼吸器学会 p337-338、2003
 12. 藤内智、山崎泰宏、山本泰司、武田昭範、西垣豊、藤田結花、藤兼俊明、清水哲雄: 既存肺疾患に続発した肺アスペルギルス感染症の検討. *日呼学会誌* (投稿中)
2. 学会発表
 1. Sasaki T, Fujita Y, Fujiuchi F, Yamamoto Y, Takeda A, Nishigaki Y, Yamazaki Y, Nagase Y, Fujikane T, Shimizu T: Expression of Wnt-1-induced secreted protein 1 and its clinical relevance in

- non-small cell lung cancer AACR
2003
2. Sasaki T, Fujita Y, Fujiuchi F, Yamamoto Y, Takeda A, Nishigaki Y, Yamazaki Y, Nagase Y, Fujikane T, Shimizu T: Expression of Wnt-1-induced secreted protein 1 and its clinical relevance in non-small cell lung cancer. 10TH WORLD CONFERENCE ON LUNG CANCER 2003
 3. Yamamoto Y, Yamazaki Y, Fujiuchi S, Sasaki T, Takahashi M, Sato K, Takeda A, Nishigaki Y, Fujita Y, Okamoto K, Fujikane T, Shimizu T, and Kikuchi K, M.D.: Immunohistochemical analysis of inflammatory cytokines expression in surgically resected Mycobacterium Avium complex pulmonary disease. ATS 2003
 4. 佐藤真紀、藤田結花、西垣 豊、中西京子、山本泰司、武田昭範、藤内 智、山崎泰宏、藤兼俊明、清水哲雄、大崎能伸：中枢気道病変のカラー蛍光内視鏡システムによる蛍光診断 第44回日本肺癌学会総会 2003 11 6 東京。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（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診断・治療法と臨床評価法の開発」
－ 80 歳以上高齢者肺癌の治療選択に関する調査研究－

分担研究者 小松彦太郎 国立療養所東京病院 副院長
共同研究者 田村 厚久 国立療養所東京病院 内科医長

研究要旨

呼吸器ネットワークを用いた前向き研究として 80 歳以上高齢者肺癌の治療選択に関する調査研究を準備、立ち上げた。

A. 研究目的

現在本邦においては、

I)肺癌死亡率は増加の一途を辿り、現在、
癌による死亡第 1 位を占めるようになった。

II)急速に高齢化社会を迎えつつある人口
構成から肺癌患者の中に占める 80 歳
以上の高齢者（超高齢者）の割合は著
増しており、近い将来、超高齢肺癌患
者が 20 %を超える可能性が極めて高
い。

III)超高齢肺癌患者においては体系的な臨
床試験が十分行われておらず、従って
標準治療が定まってない。

IV)超高齢肺癌患者の治療選択においては
自立度や家族のサポートなどの社会的
要因も関連してくる。

V)反面、治療を年齢で区切る場合、治療
側の考えで患者側の選択権利を損ねる
可能性がある、などの背景がみられる。

こうした背景のなかで今後の肺癌診療
への寄与のため、80 歳以上の高齢者肺
癌の治療選択の際にどのような因子が
関与しているかを明らかにすることを
目的として本研究を行った。

B. 研究方法

初回入院の 80 歳以上未治療肺癌患者で
治療方針（内容の如何を問わない）が決定
された後で、症例登録を行い、主治医に対
しての調査用紙を配布する。この際、呼吸
器ネットワークを用いて、internet もしく
fax を用いて調査を集計していく。実施場
所は国立療養所東京病院および呼吸器ネッ
トワーク参加施設とする。

（倫理面への配慮）

用いられた患者情報は集計、解析され、
公表されることもあるが、無記名での調査
であり、患者個人名や個人を識別する情報
は使用されない。プライバシーは保護され

る。また本研究のデザインからも、研究が治療に影響を与えることは無いと考えられる。

倫理審査申請書、同意説明文書、調査同意書、症例調査用紙は別紙の通りである。

C. 研究結果

平成 16 年 2 月 20 日の時点で、参加承諾施設は全国にまたがり 13 施設、各施設の肺癌の年間新規症例数を基に登録症例数も平成 17 年 3 月までに約 150 例以上、見込まれている。現在、5 施設で施設 IRB の承認が得られ、3 例登録されたところである。2 例は手術が、また 1 例は放射線（重粒子線）治療が選択された。3 例とも患者本人が治療に積極的で、治療法の選択も本人の意志で決定している。

本年度は立ち上げを開始したところで、まだ成果は得られていないが、次年度にはデータが集まり、結論が得られるものと考えられる。

D. 考察および結論

登録症例が少ないが現在までの症例は高齢者でも治療に積極的であり、治療法の選択も本人の意志で決定している。高齢者の一部はすでに選ばれた集団であり、積極的な治療への関わりが必要であることが伺われる。今後さらに症例を蓄積し解析を行う予定である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 小松彦太郎：細気管支肺胞上皮癌の診断と治療。治療 85:1936-1941, 2003.
2. 小松彦太郎：呼吸器における神経内分

泌腫瘍の鑑別。検査と技術

31:1357-1362, 2003.

3. 多田敦彦、瀬川奈義夫、柴山卓夫、斉藤龍生、本廣 昭、前田 元、深井志摩夫、小松彦太郎、河原正明：肺癌の診断時における脳転移の頻度。肺癌 43:259-264, 2003.

2. 学会発表

1. 肺癌切除例にみられる肺膿瘍の検討（第 43 回日本呼吸器学会）
2. 肺癌患者にみられる肺非定型抗酸菌症（第 78 回日本結核病学会総会）
3. 慢性膿胸患者における肺癌（第 44 回日本肺癌学会総会）
4. 80 歳以上高齢者肺癌の検討（同上）
5. 当院における若年者肺癌症例の検討（同上）
6. 当院の進行非小細胞肺癌患者における gefitinib (Iressa) の使用成績（同上）

倫理審査申請書

1. 審査対象：調査研究
2. 研究名：80 歳以上高齢者の治療選択に関する調査
3. 研究等の代表者：国立療養所東京病院 内科医長 田村厚久
4. 当該研究に対する協力者：()
5. 研究の概要：

我が国の肺癌死亡率は増加の一途を辿り、1998 年には男女合わせた癌による死亡第 1 位を占めるようになり、急速に高齢化社会を迎えつつある人口背景も相まって、今後肺癌診療における高齢者の増加はますます重要な課題となってきた。特に近年、肺癌患者の中に占める 80 歳以上の高齢者の割合の増加は顕著であり、現在の 10 %台から近い将来、20 %を超えることが予測される。こうした高齢者治療における問題点としては加齢に伴う精神、身体的予備能力の低下などのため、これまで体系的な臨床試験が十分行われておらず、従って標準治療が定まってないこと、また治療選択においては自立度や家族のサポートなどの社会的要因も関連してくること、他方では治療を年齢で区切ることについての疑義なども問題点として挙げられる。本研究の目的は今後の肺癌診療への寄与のため、80 歳以上の高齢者肺癌の治療選択の際にどのような因子が関与しているかを明らかにすることであり、研究方法としては 80 歳以上の高齢者原発性肺癌の治療選択に至った種々の要因についての、主治医への調査用紙の配付、回収、集計による研究である。

6. 対象および実施場所：

初回入院の 80 歳以上未治療肺癌患者で治療方針（内容の如何を問わない）が決定された後で、症例登録を行い、主治医に対しての調査用紙を配布する。この際、呼吸器ネットワークを用いて、internet もしくは fax を用いて調査を集計していく。実施場所は国立療養所東京病院および呼吸器ネットワーク参加施設とする。

7. 研究における医学的倫理的配慮について

- ①研究の対象とする個人の人権の擁護：

用いられた患者情報は集計、解析され、公表されることもあるが、無記名での調査であり、患者個人名や個人を識別する情報は使用されない。プライバシーは保護される。また本研究のデザインからも、研究が治療に影響を与えることは無いと考えられる。

- ②被験者の理解を求め同意を得る方法：文書により、説明、同意を得る。

- ③研究によって生じる個人への不利益性と医学上の利益又は貢献度の予測：

本研究は治療内容、結果を問うものではないため、研究によって生じる個人への不利益性はないと考えられる。他方、医学上の利益または貢献度については今後の高齢者肺癌の標準的な治療法の開発の点で寄与するところが大きいと考えられる。

- ④研究期間：平成 16 年 1 月ー平成 17 年 3 月

- ⑤その他参考となる事項：なし

同意説明文書

患者さんへ

80歳以上高齢者肺癌患者治療選択に関する調査の説明

これは調査研究への参加についての説明文書です。この説明文書の内容を十分ご理解されたうえで、参加されるかどうか、患者さんご自身の意志でお決め下さい。またご不明な点などがございましたら遠慮なくご質問下さい。

研究責任医師

国立療養所東京病院 呼吸器内科 田村厚久

1. 研究の目的

最近の肺癌患者さんの中に占める80歳以上の方の割合は増加の一途を辿っています。このような場合、治療の選択におけるいろいろな条件や制約のためか、これまで標準化された治療法はなく、ケースバイケースで治療内容が決まっているのが現状です。この調査研究の目的はあなたが今回の治療を選択された要因について調査を行い、高齢者の肺癌に対する治療においてどのようなことが重要視、問題視されているかを明らかにし、ひいては今後の肺癌の診療に役立てようとするものです。

2. 研究の方法

あなたの肺癌に対する治療方法が決定した後に、主治医により登録をしてもらうことになっています。登録後、調査用紙を主治医に配付し、それを回収、集計する予定です。登録は無記名で行いますので、あなたの名前や個人を識別する情報は守られます。

3. 研究への参加期間

この調査は平成16年1月1日から平成17年3月31日にかけて行いますが、

あなたに調査に参加していただく期間は初回治療（内容の如何を問いません）の方針決定時の一時点のみです。

4. 同意しない場合でも不利益を受けないこと

この調査に参加されるかどうかはあなたの自由です。たとえお断りになっても今後の治療に不利益を受けることはありません。

5. 同意した場合でも随時これを撤回できること

この調査に同意した後でも、いつでも辞退することができますので、その際には申し出て下さい。また辞退することにより不利益を受けることもありません。

6. その他人権保護に関し必要な事項

この調査の結果は今後の高齢者の治療選択における貴重な資料として使用させていただきますが、上述のようにあなたの個人情報も、保護されますのでご安心下さい。

7. 研究責任者

この研究の責任者をお示しいたします。

担当医 ()

研究責任医師 ()

研究代表者 田村厚久

〒 204-8585 東京都清瀬市竹丘 3-1-1

国立療養所東京病院呼吸器内科

tel: 0424-91-2111 fax: 0424-94-2168

8. 研究についての問い合わせ、苦情の窓口、連絡先

〒 204-8585 東京都清瀬市竹丘 3-1-1

国立療養所東京病院呼吸器内科 田村厚久

tel: 0424-91-2111 fax: 0424-94-2168

調査同意書

(80歳以上高齢者肺癌の治療選択に関する研究)
(調査参加者用)

研究責任者 () 殿

私 () (患者) は () (医師) から、この研究に関する同意説明文書を受領し、下記の内容について医師から詳しい説明を受け、十分理解したうえで、本試験に参加することに同意します。

(被験者による同意確認日) 平成 年 月 日

本人 (患者) 署名 () 印

代諾人 署名 () 印 続柄 ()

(医師による同意取得の確認日) 平成 年 月 日

説明者 署名 () 印

症例調査用紙

病院名 [] 主治医名 []

性 [] 年齢 [] PS (0 1 2 3 4)

合併症・基礎疾患 []

痴呆 (あり なし) 長谷川式スケール [] 点…施行時のみ

特記すべき精神活動状況 []

介助度 (自立 要介助 [] 全介助)

他の臓器障害 []

肺癌の病期 (IA IB IIA IIB IIIA IIIB IV)

肺癌の組織型 (Ad Sq Sm large その他 [])

家庭状況 (独居 親族と同居 (配偶者 子 孫 その他 []))

治療に関する決定権 (本人 親族 (配偶者 子 孫 その他 []))

治療内容の説明 (本人 (配偶者 子 孫 その他 []))

患者さんの癌治療に関する考え (近いものを選んで下さい)

- () 癌に対する治療を受けたい。
- () 自分の身体にある程度自信があり、十分な治療を受けてみたい。
- () 自分の身体に自信がないので、負担の少ない治療なら受けたい。
- () 自分の年齢を考えて、負担の少ない治療なら受けたい。
- () その他 []
- () 癌に対する治療を受けたくない。
- () 自分の身体に自信がないので、治療は受けたくない。
- () 自分の年齢を考えて、治療はもう受けたくない。
- () その他 []
- () 治療の是非は自分では決められないから、家族の考えに従う。
- () 治療のため必要なら入院が長引いても構わない。
- () 家に居たいので外来中心の治療をしたい。
- () 家では不安なので、入院をしてほしい (治療希望の有無は問わない)。
- () その他 []

主治医が適当と考えた治療内容：

(切除 化学療法 [] 放射線療法 支持療法のみ その他 [])

実際に選択された治療内容：

(切除 化学療法 [] 放射線療法 支持療法のみ その他 [])

両者が一致しなかった理由： []

備考： []

* () 内には○ (複数○可) で、 [] 内には文字でご回答下さい。ご協力有り難うございました。

厚生労働科学研究費補助金（がん克服戦略事業）

（分担）研究報告書

Multi-Detector Computed Tomography を用いた肺癌原発巣からの リンパ流路描出法に関する研究

—国立病院、療養所呼吸器ネットワークを利用した多施設第Ⅲ相臨床研究—

分担研究者 杉 和郎 国立療養所山陽病院 臨床研究部

研究要旨

肺癌におけるリンパ流路を簡便に描出するために Multi-Detector CT を用いた方法を開発した。単施設の少数例による安全性・妥当性評価によれば、本法による気胸等の合併症は極めて少なく、かつ 90%以上の症例でリンパ流路を観察できた。現在、多施設により本法の検証的第Ⅲ相臨床研究を開始している。

A. 研究目的

近年、Computed Tomography (CT) 検査の普及により、末梢小型肺癌の発見が増えている。これらの多くがリンパ節転移を伴わない早期の肺癌であるが、時に小型であっても思わぬリンパ節転移のある症例を経験する。リンパ節転移状況は肺癌の最も重要な予後因子であり、手術前に CT 検査や Positron Emission Tomography (PET) 検査などの十分な検査が行われる。しかし、CT 検査の精度は必ずしも満足できるものではなく、PET 検査はルーチン検査とは言えない。縦隔鏡のような外科的なリンパ節ステージングは、日本では普及していない。また、縦隔鏡は N2 でないことを確認する手段として有効であるが、N0 を確認できるものではない。このように、いずれの検査も不十分で手術時にリンパ節郭清を行わなければ N0 を確認できない。N0 であることの確認操作を効率的に行うため、我々は以前より肺癌におけるセンチネルリンパ節同定法の開発を試みている。本法に

よりセンチネルリンパ節が同定され、それに転移がなければ、センチネルリンパ節以遠のリンパ節には転移がないことになり、不必要な郭清操作を省略でき、より低侵襲な手術で終わることができる可能性がある。

従来、センチネルリンパ節の同定には色素や RI が用いられてきた。しかし、色素は多くの施設で使用可能である反面、同定率が低く、また RI は高い同定率が得られるものの、施行できる施設や場所が限られ、どの施設でも施行できる検査ではない。そこで、我々は本法の均霑化を目標として、新たに Multi-Detector CT (MDCT) を用いたセンチネルリンパ節同定方法を開発した。

本研究の目的は、臨床的にリンパ節転移がないと診断される末梢小型肺癌患者において、CT 用造影剤を用いた MDCT 撮像による腫瘍からのリンパ流路描出法の妥当性・安全性を多施設で検討することである。ただし、本第Ⅲ相多施設臨床研究は参

加施設の公募を開始したばかりであり、ここでは単施設における第(特)(監)相研究の結果を報告する。

B. 研究方法

臨床的に末梢小型非小細胞肺癌(cT1N0M0)と診断、あるいは疑われた症例で、文書による Informed Consent が得られた 19 症例のうち、手技的に問題があったが当初 6 例を除く 13 例を対象とした。

検査に先立ち、対象患者に「肺腫瘍からのリンパの流れを、CT を用いて検出する方法に関する説明書」に添った説明を行い、同意書による承諾を得た。

腫瘍部および所属気管支、肺門、縦隔を含む撮影範囲を 120mm に設定した。120Kv、200mA、0.75 秒、ヘリカルピッチ 5.0mm、寝台速度 5.0mm/回転、撮影スライス厚 1mm、撮影時間 21sec、再構

成関数 10 の条件で撮像した。局所麻酔下に 22G 針 (22G×150mm、目盛り付き、サイドホール 6、PEIT ニードル、八光商事(株)、東京)あるいはそれに代わる針を、腫瘍自体ではなく腫瘍近傍に刺入し、血管造影剤(イオヘキソール、オムニパーク 300 注)、1ml をゆっくり注入した(図 1)。その際、刺入部の確認は、皮膚においたレントゲン不透過マーカを目安に、あるいは CT 透視下に行った。針刺入時および造影剤注入時の咳嗽は合併症の発生を助長するので、この間患者にはできるだけ浅い呼吸をするよう指導した。造影剤注入後、1 分、2 分、3 分後に造影剤注入前と同様の撮像を行った。3D 作成条件は再構成スライス厚 1mm、再構成間隔 1mm とした。ちなみに、我々の使用している MDCT 機器は TOSHIBA Asteion Multi 4 列である。

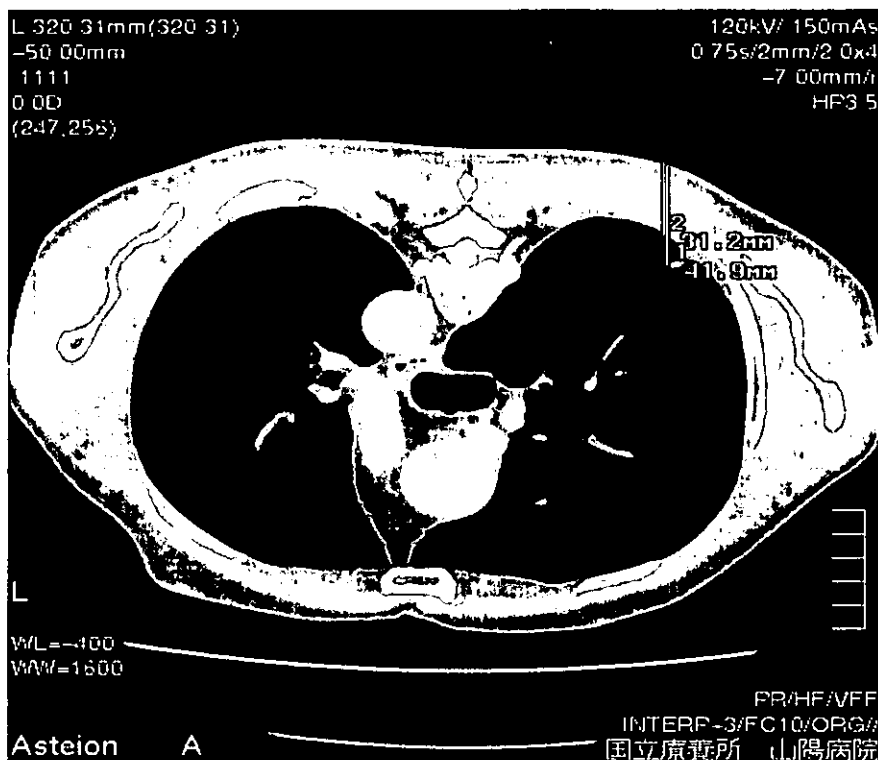


図 1. CT 下に血管造影剤を腫瘍近傍に注入する。皮膚表面にマーカを置き、胸膜まで、および腫瘍までの距離を計測する。造影剤は腫瘍自体ではなく、その近傍に注入する。

C. 研究結果

13例の背景因子は表1の通りであった。全例で本法が施行でき、何らかの理由で施行できなかった症例はなかった。13症例のうち、気胸、肺内出血などの合併症が発生した症例はなかった。また、リンパ流路が描出できた症例数は12例（12/13、92.3%）であり、この12症例のうち、センチネルリンパ節と思われるリンパ節が描出できた症例は10例（10/13、76.9%）であった。

他の2例では葉間に接した肺内リンパ節、および腫瘍から胸膜面に達するリンパ管がそれぞれ描出された。本法により撮像されたリンパ流路を例示する（図2、3）。同定されたセンチネルリンパ節の部位は#14；3例、#13；5例、#12；3例、#6；1例であった。センチネルリンパ節の病理学的転移陽性例は2例（2/13、15.4%）であり、2例ともセンチネルリンパ節のみに転移を認め、他のリンパ節に転移を認めなかった。

表1. 患者のプロフィール

症例数	13	
平均年齢（歳）	62.8±2.8	
性別	男 5	女 8
腫瘍部位	右上葉 5	左上区 5
	右中葉 1	左舌区 0
	右下葉 2	左下葉 0
平均腫瘍径（mm）	18.0±4.3	
組織型	腺癌 11	
	扁平上皮癌 1	
	大細胞癌 1	
施行手術	区域切除 6	
	葉切除 7	



図2. 右肺下葉肺底気管支周囲リンパ節が造影され、センチネルリンパ節と同定される。



図3. 腫瘍から胸膜面に向かうリンパ管が造影されている。本例ではセンチネルリンパ節は同定されなかった。

D. 考察

肺癌からのリンパ流路を描出しようとする試みは、主に RI を用いて行われてきた。経気管支的に原発区域気管支に RI を注入し、 γ カメラで RI の流れを追跡した羽田らの報告、術中に腫瘍近傍に RI を注入し携帯型 γ プローベで放射能の集積を検出しようとした Liptay らの報告、術前に経皮的に RI を腫瘍近傍に注入し、同じく携帯型 γ プローベで放射能の集積を検出しようとした Nomori や我々の方法などである。しかし、これらの方法によるリンパ流の描出は、画像が不鮮明であったり、放射能検出に特殊な機器を要したり、あるいは日本においては手術室や CT 室などでの RI の使用が禁止されているなどの理由で、広く普及するには至らなかった。

今回、我々が開発した方法は、血管造影剤と MDCT 装置を用い、極めて簡便に、かつ多くの施設で施行可能な検査である。本法により得られたセンチネルリンパ節同定率は RI 法による同定率に劣らないことを考慮すれば、肺癌のセンチネルリンパ節同定による新しい肺癌手術の開発と、その均霑化に極めて有用な検査方法であると考えられる。現在、国立病院療養所呼吸器ネットワークを利用した多施設による第Ⅲ相臨床研究を開始したので、本法が多数の施設で同様な結果をもたらすかどうかの評価は、その結果を待たなければならない。

E. 結論

MDCT を用いたリンパ流路描出法は安全で、かつ簡便であり多施設での施行が可能であると考えられる。今後の多施設第Ⅲ相臨床研究の結果が待たれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. K Sugi: Comparison of six biological markers for the diagnosis of tuberculous pleuritis. Chest 125(3)987-9 2004
2. K Sugi, Y Kaneda, M Sudoh, H Sakano, K Hamano. Effect of Radioisotope-Sentinel Node Mapping in Patients with cT1N0M0 Lung Cancer J Thorac Cardiovasc Surg 126:568-573,2003.
3. K Sugi, M Fukuda, H Nakamura, Y Kaneda Comparison of three tracers for detecting sentinel lymph nodes in patients with clinical N0 lung cancer. Lung Cancer 39:37-40.2003
4. H Suzuki, H Oda, K Sakai, K Sugi, T Kitamura, J Kaye, M Busslinger M Shirai: Rac1 mediated actin polymerization and Bcl-2 induction are critical in positive selection of thymocytes. J Immunology (in print) 2003
5. K Sugi: Y Kaneda, M Sudoh, H Sakano, K Hamano. Effect of Radioisotope-Sentinel Node Mapping in Patients with cT1N0M0 Lung Cancer J Thorac Cardiovasc Surg 126:568-573,2003
6. K Sugi, Y Kaneda, K Hirasawa, N Kunitani: Radioisotope Marking Under CT Guidance and Localization Using a Hand-Held Gamma Probe for Small or Indistinct Pulmonary Lesions. Chest2003;124:155-158
7. K Aoe, A Hiraki, T Murakami, K Murakami, K Makihata, K Takao, R Eda, T Maeda, K Sugi, Z

- Darzynkiewicz, H Takeyama: Relative Abundance and Patterns of Correlation among Six Cytokines in Pleural Fluid Measured by Cytometric Bead Array. *Int J Mol Med*. 2003;12:193-8
8. M Sudou, K Sugi, T Murakami: Bronchioloalveolar carcinoma arising from a congenital cystic adenomatoid malformation in an adolescent: The first case report from the Orient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:902-903
9. 杉 和郎、北田浩二、村上知之、松田英祐、平澤克敏、東俊孝、梅森君樹：センチネルリンパ節生検を用いた末梢小型肺癌に対する新しい手術。胸部外科；57：14-17、2004
10. 杉 和郎。「癌転移-基礎と臨床アップデート-」 「センチネルリンパ節同定と navigation surgery」肺癌。日本臨床 2003；61（増刊8）：330-334
11. 杉 和郎、須藤学拓、金田好和、浜野公一：放射性同位元素を用いた肺癌におけるセンチネルリンパ節マッピング。日呼外会誌 2003;17:480-485.
12. 杉 和郎、金田好和、梅森君樹：先端医療シリーズ 26 「呼吸器外科の最先端」加藤治文、小林紘一、近藤丘、清水信義、白日高歩、和田洋巳編 第5章肺癌の外科治療向上の戦略 第5節見張りリンパ節ナビゲーション手術 先端医療技術研究所 印刷中 2003
13. 山崎清二、内田享、本田由香、新名みどり、黒田和彦、青江啓介、平木章夫、Zbigniew Darzykiewicz、杉 和郎、村上知之：Cytometric Bead Array (CBA) を用いた胸水サイトカインのマルチ解析 *Cytometry Research* 13:31-38:2003
14. 杉 和郎、須藤学拓、平澤克敏、松田英祐、金田好和 胸腔鏡補助下肺葉切除術および区域切除術における術中出血とその対策 胸部外科 56；928-931；2003
15. 須藤学拓、杉 和郎：手掌多汗症に対する胸腔鏡下胸部交感神経遮断術-その効果および問題点 日臨外 印刷中
16. 杉 和郎、金田好和、佐藤泰之、村上知之：肺切除におけるバイポーラ血管自動閉鎖装置の有用性、胸部外科 56；551-554：2003
2. 学会発表
1. 杉 和郎、村上知之、北田浩二、松田英祐、平澤克敏、東俊孝、梅森君樹 肺癌における SNNS の臨床応用は可能か？ 第5回 Sentinel Node navigation Surgery 研究会 大阪 2003年11月
2. 金田好和、村上知之、杉 和郎、濱野公一 肺癌のリンパ節転移を FCM で診断するための基礎的検討 第5回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会大阪 2003年11月
3. 杉 和郎、須藤学拓、金田好和、村上知之 肺癌センチネルリンパ節における抗原提示細胞の減少 第44回日本肺癌学会 東京 2003年11月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

（分担）研究報告書

国立病院・診療所呼吸器ネットワークを利用した、肺癌に対する新しい診断・治療法と臨床評価法の開発：進行非小細胞癌における UFT、Gemcitabine(GEM)、Vinorelbine(VNR)併用化学療法の新 I/II 相臨床試験および薬物動態の検討、及び 80 歳以上の超高齢者肺癌症例に対する治療ガイドライン作成にむけた、呼吸器ネットワークを利用したアンケート調査

分担研究者	原 信之	国立療養所福岡東病院	病院長
（共同研究者	二宮 清	国立療養所福岡東病院	診療部長）
（共同研究者	岡林 寛	国立療養所福岡東病院	呼吸器外科部長）

研究要旨

HOSPnet を利用した他施設共同研究として、推奨投与量推定のための第 I 相試験に 1 例登録したものを除き、臨床第 II 相試験に 2 例登録した。1 例は major な副作用無く治療効果 PR が得られており、もう 1 例は投与開始したばかりであり、効果判定までにいたっていない。今後も引き続き症例登録する予定である。

A. 研究目的・計画

国立病院、療養所ネットワークを利用した進行非小細胞肺癌における UFT、Gemcitabine(GEM)、Vinorelbine(VNR)併用化学療法の臨床試験に参画して、推奨用法、用量を決定し、予後不良な進行肺癌治療の一翼を担う事。また切除可能な肺癌治療例には現在案として留まっている、「患者の選択優先型」非小細胞肺癌治癒切除例に対する術後補助化学療法の無作為化臨床試験に参加して、肺癌切除例のさらなる予後改善を図る事を目的とした。

また、①高齢化社会の進行 ②世界一の長寿国日本 ③老人検診を主体に高齢者肺癌の発見が増加 ④多くの肺癌治療プロトコルから除外されている ⑤まともな治

療機会を逸している可能性がある。したがって、80 歳以上のいわゆる超高齢の肺癌患者が現時点でどのような治療方法が選択されているかを知るため、呼吸器内科、呼吸器外科、放射線科、腫瘍科などの多くの専門家の意見を国立病院の呼吸器ネットワークを利用したアンケート形式で調査する。これにより各治療のコンセンサスがどの程度えられているのか把握し、超高齢者肺癌症例に対する治療ガイドラインの方向性がすこしでも明らかになればと考え研究を行った。

C. 研究結果

1) 引き続き国立病院、療養所ネットワークを利用した進行非小細胞肺癌に

における UFT、Gemcitabine(GEM)、Vinorelbine(VNR)併用化学療法 of 臨床第 I / II 相試験に可及的に症例を集めた。

- 2) 九州、沖縄地区呼吸器基幹施設 12 施設に対しアンケート調査を実施。74 名から返事をいただいた。

内訳：	呼吸器内科	46 名
	呼吸器外科	20 名
	放射線科	4 名
	その他	4 名

年齢層：	20 代	7 名
	30 代	23 名
	40 代	24 名
	50 代	20 名

この九州・沖縄地区のアンケート調査結果で、いくつかのアドバイスにより、改訂版のアンケート調査を完成し、国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用して全国へアンケート調査を近々行う予定である。

E. 結論

HOSPnet を利用した他施設共同研究として、推奨投与量推定のための第 I 相試験に 1 例登録したものを除き、臨床第 2 相試験に 2 例登録した。1 例は major な副作用無く治療効果 PR が得られており、もう 1 例は投与開始したばかりであり、効果判定までにいたっていない。今後も引き続き症例登録する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Komori M, Inoue H, Ikegami T, Hamada N, Koto H, Matsumoto K, Sakai S, Hashimoto S, Hara N,

Nakanishi Y.: A case of relapsing polychondritis successfully assessed for airway diameters under application of bilevel positive airway pressure (bilevel PAP). *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2004 ;42(2):185-90.

2. Inoshima I, Kuwano K, Hamada N, Yoshimi M, Maeyama T, Hagimoto N, Nakanishi Y, Hara N.: Induction of CDK inhibitor p21 gene as a new therapeutic strategy against pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004 ;286(4):L727-33.
3. Matsumoto K, Inoue H, Nakano T, Tsuda M, Yoshiura Y, Fukuyama S, Tsushima F, Hoshino T, Aizawa H, Akiba H, Pardoll D, Hara N, Yagita H, Azuma M, Nakanishi Y.: B7-DC regulates asthmatic response by an IFN-gamma-dependent mechanism. *J Immunol*. 2004;172(4):2530-41.
4. Osaki S, Nakanishi Y, Takayama K, Pei X-H, Ueo H, Hara N.: Transfer of Ik-Ba gene Increase the sensitivity of paclitaxel mediated with caspase 3 activation In human lung cancer cell. *J Exp Clin Cancer Res*, 22:69-75, 2003
5. Minami T, Nakanishi Y, Izumi M, Hara N.: Enhancement of antigen presenting capacity and anti-tumor Immunity of dendritic cells pulsed with autorogous tumor derived RNA In mice. *J Immunotherapy*. 26: 420-431, 2003
6. Bai F, Nakanishi Y, Takayama K, Pei X-H, Inoue K, Harada T, Izumi M, Hara N.: Codon 64 of K-ras gene

- mutation pattern In hepatocellular carcinomas Induced by bleomycine and 1-nitroapirrene In A/J mice. *Teratog Carcinog Mutagen*, 23: 161-170, 2003
7. Kibe A, Inoue H, Fukuyama S, Machida K, Matsumoto K, Koto H, Ikegami T, Aizawa H, Hara N.: Differential regulation by glucocorticoid of interleukin-13-induced eosinophilia, hyperresponsiveness, and goblet cell hyperplasia in mouse airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(1):50-6.
 8. Fujita M, Ishibashi T, Hara N, Yoshida M, Yamada H; Fukuoka Respiratory Infection Study Group.: The effect of intravenous ciprofloxacin for community acquired pneumonia in adults. *Jpn J Antibiot*. 2003 ;56(4):289-93.
 9. Aizawa H, Yoshida M, Inoue H, Hara N.: Traditional oriental herbal medicine, Bakumondo-to, suppresses vagal neuro-effector transmission in guinea pig trachea. *J Asthma*. 2003;40(5):497-503.
 10. Ise S, Nishimura J, Hirano K, Hara N, Kanaide H.: Theophylline attenuates Ca²⁺ sensitivity and modulates BK channels in porcine tracheal smooth muscle. *Br J Pharmacol*. 2003;140(5):939-47.
 11. Shingu T, Yamada K, Hara N, Moritake K, Osago H, Terashima M, Uemura T, Yamasaki T, Tsuchiya M.: Synergistic augmentation of antimicrotubule agent-induced cytotoxicity by a phosphoinositide 3-kinase inhibitor in human malignant glioma cells. *Cancer Res*. 2003;63(14):4044-7.
 12. Hara N.: Medical education--present situation and future trend. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2003 ;41(1):1-2.
 13. Yamasaki N, Yoshimi M, Inoue H, Izumi M, Hagimoto N, Kuwano K, Hara N.: Chronic hypersensitivity pneumonitis complicated by recurrent pneumothorax. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 2003; 10;92(2):310-2.
 14. Kuwano K, Nakashima N, Inoshima I, Hagimoto N, Fujita M, Yoshimi M, Maeyama T, Hamada N, Watanabe K, Hara N.: Oxidative stress in lung epithelial cells from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J*. 2003 ;21(2):232-40.
 15. 原信之：呼吸器疾患と遺伝子 leading article. *呼吸* 22:763-764,2003
 16. 原信之、原田大志：内科学、第8版、7-14, 胸膜疾患、7-15, 縦隔疾患、総集編：杉本恒明ほか、朝倉書店、東京、pp886-899, 2003
 17. 原信之、原田大志：外来診療のすべて、改訂第3版、腫瘍性疾患、非小細胞肺癌、総監修：高久史磨、メディカルビュー社、東京、pp536, 2003.
 18. 岩永知秋, 高田昇平, 松村美貴子, 城戸貴志, 原信之：長時間作用性β2刺激薬 *呼吸と循環* 51巻 11号 Page1137-1142 2003
 19. 藤田昌樹, 原信之, 吉田稔, 山田穂積, 石橋凡雄：成人市中肺炎に対する注射用 Ciprofloxacin の臨床効果に関する検討 *The Japanese Journal of Antibiotics*(0368-2781)56巻 4号

- Page289-293 2003
20. 南貴博, 中西洋一, 原信之:【肺癌治療の個別化】 肺癌の分子生物学と個別化治療 肺癌の臨床 5 巻 3 号
Page229-236 2003
 21. 萩本直樹, 桑野和善, 原信之:【ALI/ARDS の治療法の新しい試み】 肺損傷における細胞死の機構とその制御 ICU と CCU27 巻 4 号
Page293-301 2003
 22. 岩永知秋, 原信之:【最新の診断・治療ガイドライン】 呼吸器 COPD 臨床と研究 80 巻 4 号 Page710-713 2003
 23. 山崎尚美, 吉見通洋, 井上博之, 出水みいる, 萩本直樹, 桑野和善, 原信之: NSIP の組織像を呈し反復する気胸を伴った慢性過敏性肺臓炎の 1 例 日本内科学会雑誌 92 巻 2 号
Page310-312 2003
 24. 井上博雅, 古森雅志, 松元幸一郎, 原信之:【気道過敏性再考】 気道過敏性と気道炎症 喘息 16 巻 1 号
Page19-23 2003
 25. 桑野和善, 萩本直樹, 猪島一朗, 原信之:【Lung injury と分子機構】 Lung injury とアポトーシス 分子呼吸器病 7 巻 1 号 Page10-17 2003
 26. 桑野和善, 萩本直樹, 原信之:【臓器線維症 発生機構と治療戦略】 肺線維化の分子機構 細胞 35 巻 2 号
Page52-55 2003
 27. 桑野和善(九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設), 萩本直樹, 猪島一朗, 原信之:【SIRS の病態と治療】 血液凝固障害と ARDS ARDS の病態 Mebio 20 巻 1 号 Page42-47 2003
2. 学会発表
 1. 藤田昌樹, 濱田直樹, 桑野和善, 吉田真一, 原信之: Perforin 欠損マウスは肺炎球菌感染に感受性を示す 感染症学会 2003.10
 2. 高山浩一, 原田大志, 南貴博, 内野順治, 石橋里恵, 池上聡子, 鬼塚じゅん, 川崎雅之, 二宮清, 山崎裕, 竹尾貞徳, 久場睦夫, 林真一郎, 金澤裕信, 原信之, 中西洋一: 局所進行非小細胞肺癌に対するパクリタキセル・カルボプラチン・放射線同時併用療法の第 II 相試験 第 44 回日本肺癌学会総会 東京 2003 年 11 月
 3. 一木昌郎, 川崎雅之, 二宮清, 原信之, 久場睦夫, 岩見文行, 麻生憲史, 宮崎直樹, 金澤裕信, 竹尾貞徳, 中西洋一: 非小細胞肺癌に対するパクリタキセルとカルボプラチンの Biweekly 併用化学療法の Phase II study 第 44 回日本肺癌学会総会 東京 2003 年 11 月
 4. 南貴博, 中西洋一, 山崎裕, 竹尾貞徳, 広瀬宣之, 樋口和行, 渡辺憲太郎, 川崎雅之, 二宮清, 原信之: 進行期非小細胞肺癌に対する塩酸イリノテカン+シスプラチン同時併用化学療法の臨床第 2 相試験 第 44 回日本肺癌学会総会 東京 2003 年 11 月
 5. 岡林寛, 前川信一, 濱武大輔, 山崎宏司, 井上孝治, 二宮清, 岩永知秋, 原信之, 白石武史, 岩崎昭憲, 川原克信, 白日高歩: 原発性肺癌(20mm 未満)に対する胸腔鏡補助下肺区域切除術の検討 第 44 回日本肺癌学会総会 東京 2003 年 11 月
 6. 中西洋一, 川崎雅之, 山崎裕, 二宮清, 竹尾貞徳, 林真一郎, 大島司, 久場睦夫, 原信之: 手術不能 3 期非小細胞肺癌に対する化学放射線同時併用療法(多施設共同臨床第 2 相試験から) 第 41 回日本