

Vitamin D binding protein precursor の増加が見られたが、これは、macrophage activating protein precursor として知られており、炎症との関連で興味深い。

E. 結論

LAM 患者血清と健常者血清タンパクの相違解析をプロテオーム解析によって行った。その結果、いくつかのタンパクに相違が見られた。

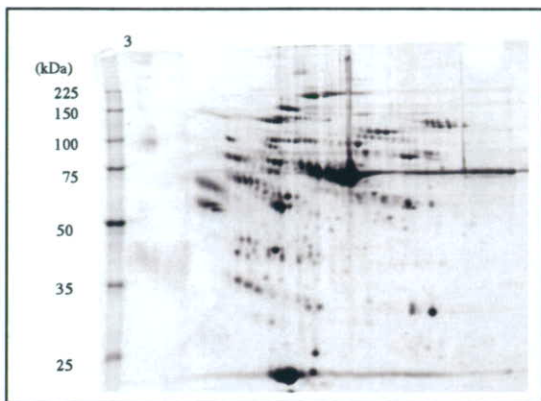


図 1 B 【LAM 患者の二次元電気泳動像】

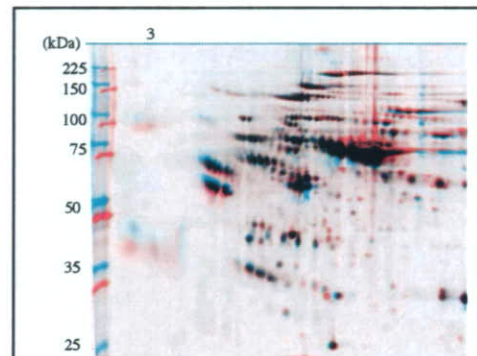


図 2 健常者-LAM 患者の重ね合わせ像

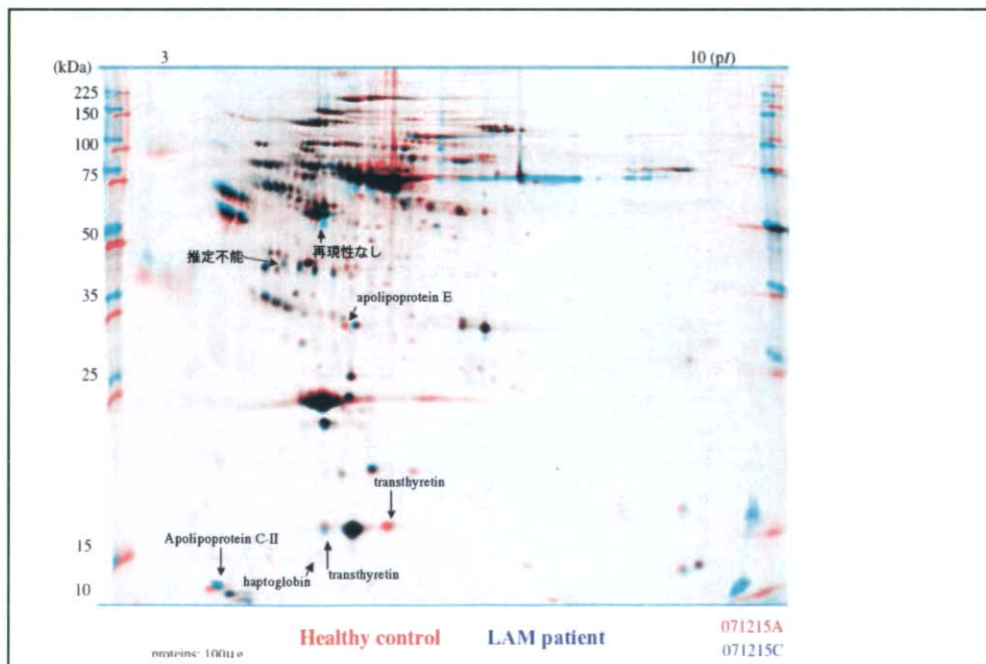
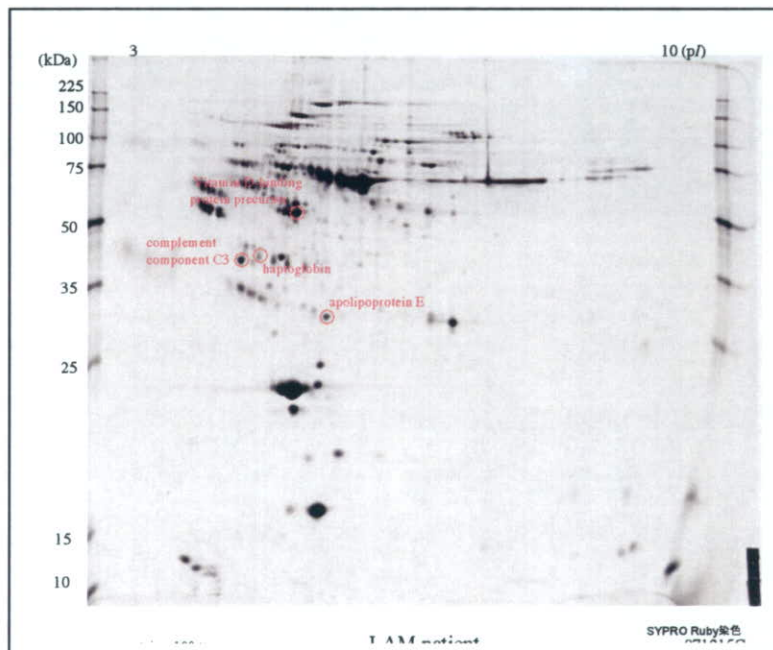
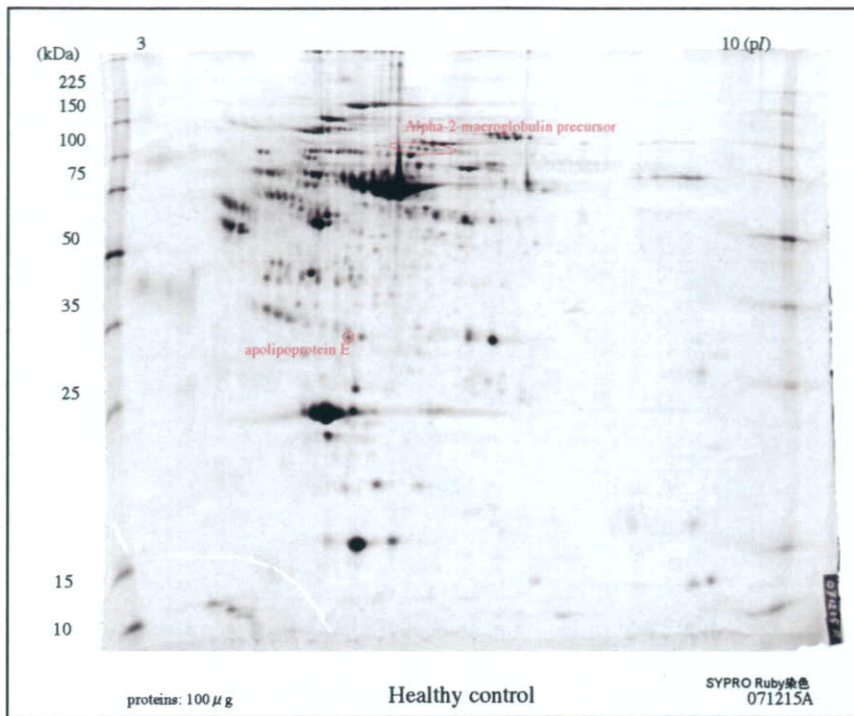


図 3 : 【タンパク質の推定情報】

【タンパク質同定結果】



G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe S, Tanaka J, Ohta T, Gejyo F, Yoshizawa H. Paraneoplastic neurological syndrome and polyglandular autoimmune syndrome type 2 in a case of small cell lung cancer. *Thorax* 2008. In press.
2. Miura S, Kagamu H, Tanaka H, Yoshizawa H, Gejyo F. Appropriate timing of CD40 ligation for RNA-Pulsed DCs to induce antitumor immunity. *Scand J Immunol* 2008;67:385-91.
3. Watanabe M, Uchida K, Nakagaki K, Kanazawa H, Trapnell BC, Hoshino Y, Kagamu H, Yoshizawa H, Keicho N, Goto H, Nakata K. Anti-cytokine autoantibodies are ubiquitous in healthy individuals. *FEBS Lett* 2007;581:2017-21.
4. Shimohata T, Shinoda H, Nakayama H, Ozawa T, Terajima K, Yoshizawa H, Matsuzawa Y, Onodera O, Naruse S, Tanaka K, Takahashi S, Gejyo F, Nishizawa M. Daytime hypoxemia, sleep-disordered breathing, and laryngopharyngeal findings in multiple system atrophy. *Arch Neurol* 2007;64:856-61.
5. Ishida A, Tanaka H, Hiura T, Miura S, Watanabe S, Matsuyama K, Kuriyama H, Tanaka J, Kagamu H, Gejyo F, Yoshizawa H. Generation of Anti-tumour Effector T Cells from Naive T Cells by Stimulation with Dendritic/tumour Fusion Cells. *Scand J Immunol* 2007;66:546-54.

6. Uno T, Takeda K, Kojima Y, Yoshizawa H, Akiba H, Mittler RS, Gejyo F, Okumura K, Yagita H, Smyth MJ. Eradication of established tumors in mice by a combination antibody-based therapy. *Nat Med* 2006;12:693-8.

7. Ishida T, Tsukada H, Hasegawa T, Yoshizawa H, Gejyo F. Matrix Metalloproteinase-1 Activation via Plasmin Generated on Alveolar Epithelial Cell Surfaces. *Lung* 2006;184:15-9.

8. 平原潔、田中純太、伊藤竜、栗山英之、田中洋史、吉澤弘久、下条文武. 非小細胞肺癌に対する Cisplatin と Vinorelbine 併用による術後化学療法 —安全性の検討—. *癌と化学療法* 2008;35:109-11.

9. 吉澤弘久. 肺癌に対する集学的治療. *新潟医学会雑誌* 2007;120:425-9.

10. 荒川義弘、大槻秀武、小俣政男、吉澤弘久、笹原一久、北田光一. 大学臨床試験アライアンスの設立の背景と現状. *月刊薬事* 2006;48:81-7.

11. 渡部聡、吉澤弘久. 頸部・縦隔リンパ節腫脹で発見され化学放射線療法が奏功した原発不明扁平上皮癌(Sq-CUPS)の1例. *癌と化学療法* 2006;10:1493-5.

12. 小林義昭、種田宏司、大平徹郎、中俣正美、中山秀章、吉澤弘久、下条文武. ペースメーカー植え込み後、閉塞性睡眠時無呼吸症候群が改善した1例. *新潟医学会雑誌* 2006;120:49-54.

2. 学会発表

98th Annual Meeting, American Association for Cancer Research, California, USA. "Cyclic

adoptive immunotherapy with cyclophosphamide for murine established skin tumor” 2007
98th Annual Meeting, American Association for Cancer Research, California, USA.
“OVA peptide-responsive CD4 effector T cells can induce antitumor immunity via epitope spreading mediated by dendritic cells” 2007
41st American Society of Clinical Oncology, Florida, USA. “Pharmacokinetic and clinical analysis of combination chemotherapy with cisplatin and irinotecan in lung cancer patients undergoing hemodialysis: A phase I study” 2006
97th Annual meeting, American Association for Cancer Research, Washington DC, USA.
” The balance between effector and regulatory T cells in small cell lung cancer patients determines clinical

stages” 2006

第66回日本癌学会学術総会 於 横浜
CD4+ effector T cells specific for irrelevant peptides can induce antitumor reactivity via epitope spreading. Koyama k, Kagamu K, Yoshizawa H, Nakata K, Gejyo F. 2007.

第66回日本癌学会総会 於 横浜
Intratracheal administration of dendritic cell vaccine for tumor immunotherapy. Ota T, Tanaka H, Gejyo F, Nakata K, Yoshizawa H. 2007

第47回日本呼吸器学会学術講演会 於 東京
特発性肺胞蛋白症における気管支肺法洗淨液及び血清の抗 GM-CSF 中和能の解析
大橋和政、金沢裕子、吉澤弘久、下条文武、中田光.2007

第6回日本臨床腫瘍学会学術集会 於 福岡

高齢者非小細胞肺癌に対する Gemcitabine+Carboplatin 併用化学療法
の第II相試験 小山健一、田中純太、栗山英之、田中洋史、吉澤弘久、下条文武. 2008

厚生労働科学研究費補助金（臨床試験推進研究事業）

（分担）研究報告書

リンパ脈管筋腫症の第Ⅲ相国際共同臨床試験 MILES trial のためのクリティカルパス作成

分担研究者 中山 秀章

新潟大学医歯学総合病院第二内科 助教

研究要旨：MILES trial は、共通プロトコールに基づく国際共同臨床試験であり、臨床試験の登録基準、除外基準を厳密に評価し、定期検査をもれなく実施し、副作用に注意しながら、長期間（2年）の経過フォローが必要である。我が国においては当院および国立病院機構近畿中央胸部疾患センターが実施施設となり、当院では、東日本のLAM患者を対象として実施される予定で、経過フォロー中の外来検査をいかに効率、欠落なく行うかが重要である。そのため、試験担当医師、臨床検査技師、治験コーディネーターの協力がスムーズに運ぶためのMILES trial用のクリティカルパスを作成した。

A. 背景

MILES trial は、日米加3カ国においてシロリムスのLAMに対する有効性を評価し、治療薬として米国FDAの承認を得ることを目的に実施される第Ⅲ相国際共同多施設共同臨床試験である。プラセボとシロリムスが二重盲験法で割付がされ、投与期間12ヶ月、投与後の観察期間12ヶ月と2年にわたる長期の臨床試験である。当院での割り当て目標症例は、10例である。この試験中、薬剤の血中濃度、副作用のチェックのために血液検査に加え、呼吸機能検査、6分間歩行、画像検査、アンケートが定期的（3ヶ月、6ヶ月9ヶ月、12ヶ月、18ヶ月、24ヶ月）に実施される。経過フォローは1日で検査をすることになっており、他の一般患者の診察とも重なるため、計画的かつ効率的な実施が重要である。

また、我が国においては、当院および

国立病院機構近畿中央病院が臨床試験担当施設となっており、地理的な点から東日本一円の患者を対象とすることになり、とりわけ遠方よりの患者には、交通事情等により計画された時間までのスムーズな検査実施が重要である。

B. 米国シンシナティ大学における臨床試験実施状況の視察

当院におけるMILES trial実施にあたり、本試験の本部かつ研究実施先行施設である米国シンシナティ大学における臨床試験実施状況の視察を行った。2007年11月25日より30日まで、我が国における本研究の主任研究者である中田光 新潟大学教授、分担研究者である井上義一 近畿中央胸部疾患センター部長とともに、実施施設である子供病院の研究担当者に試験の流れとともに、注意点を確認し、検査実施のための手技確認を行ってきた

(図1-3)。さらに現場で使用している
チェックリストなどの資料提供を受けた

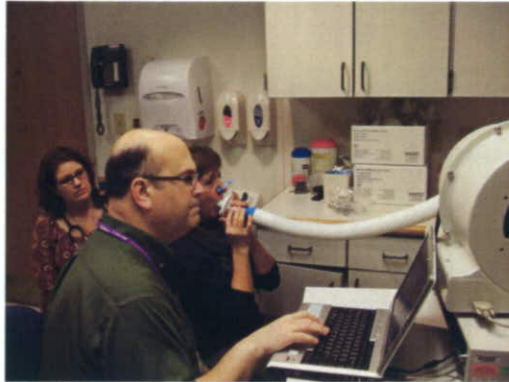


図1 MILES trial 専用スパイロメトリー
による呼吸機能検査の実施



図2 スパイロメトリーの基線の調整



図3 6分間歩行検査における患者と酸
素ポンペを携帯補助する介助者

(図4)。

Test Procedure	Duration
Routine Pulmonary Function Testing	80 mins
Full Pulmonary Function Testing	80 mins
Pre-Operative Testing (P.A.T.)	80 mins
Exercise Challenge	80 mins
Walk Challenge	120 mins
Walk/Exercise Challenge	120 mins

図4 呼吸機能検査・6分間歩行実施指
示書 実施におけるおおよその必要時間
の記載が見られる

C. 当院における MILES trial 用クリティカル パス作成

日本と米国の医療システムの違いも踏
まえ、臨床試験を実施するに当たり、医
師、臨床検査技師、治験コーディネータ
ーの役割および検査が Visit ごとに一見
できるクリニカルパスの作成を行った。
通常は一般患者を診療している分担医師
が複数関わる状況下で、必要な検査およ
び実施状況が分かり、他の担当者の状況
も把握できるものの作成を目指した。基
本的には、日帰りで行うためのクリニカ
ルパスであるが、患者登録における Visit
においては、検査に余裕を持たせ、選択
基準・除外基準を十分吟味・検討できる
よう2泊3日の入院で行う形式とした。

D. クリティカルパスの評価

実際の患者に実施する前に模擬患者による2泊3日の患者登録および外来フォローにおけるパスの検証を行った。このシュミレーションにより全体の流れおよび問題点を発見し、修正・改良を加えた。

実際の患者のエントリーまで、シュミレーションを繰り返し、パスの完成度を高めていく予定である。以下に作成したパスの一部を掲載する。

パスライン①	Day1 ()	Day2 ()	Day3 ()
CRJ	<input type="checkbox"/> 同意の取得確認 <input type="checkbox"/> バイオマーカ試験同意取得の確認 <input type="checkbox"/> 連絡電話番号 <input type="checkbox"/> 患者情報同意確認 <input type="checkbox"/> 医薬品の確認 <input type="checkbox"/> アンケート配布 <input type="checkbox"/> アンケートチェック (完全回答、イニシャル、日付) <input type="checkbox"/> VAS: 登録した、書券 <input type="checkbox"/> EuvGOL <input type="checkbox"/> GWS <input type="checkbox"/> FPI <input type="checkbox"/> SF36 <input type="checkbox"/> SGRO <input type="checkbox"/> 入院予定表 <input type="checkbox"/> 選択基準の登録をその日のうちに取る もし、除外基準に合致した場合、受診1はキャンセルし、患者に連絡を取る <input type="checkbox"/> Bioバイオマーカ試験用採血管の提出	<input type="checkbox"/> 検査結果、呼吸機能検査、胸部X線、CT結果の取集 <input type="checkbox"/> RLDウェブサイトに選択登録 <input type="checkbox"/> RLDウェブサイトでの特化加工、治療計画キット番号の取集 <input type="checkbox"/> 総合医への病歴送付と結果のコピー送付 <input type="checkbox"/> 空席8時間の取集確認	<input type="checkbox"/> 患者への情報提供と教育 <input type="checkbox"/> 登録取集 <input type="checkbox"/> 薬剤情報 <input type="checkbox"/> いつ、どのように内服するか <input type="checkbox"/> 薬日誌の記載の仕方 <input type="checkbox"/> 未使用の薬剤と他の低すべてを持って帰るように指示をする <input type="checkbox"/> 医師教育情報(研修士) <input type="checkbox"/> 口腔癌 <input type="checkbox"/> コーディネーターへの連絡情報 <input type="checkbox"/> 患者日誌フォルダ提供 <input type="checkbox"/> 次回受診予約確認 (日) 予約 <input type="checkbox"/> 検査情報(空席)時間 <input type="checkbox"/> 採血まで次回受診日に治療室を内服しないメモ <input type="checkbox"/> 1週後電話連絡日の説明 (電話連絡予定日 月 日 曜)
検査待機	<input type="checkbox"/> スパイロメトリー <input type="checkbox"/> 肺気量分画(DLCO) (呼吸機能検査室) <input type="checkbox"/> 6分間歩行 (西11F) <input type="checkbox"/> 採血検査 (胸部CT撮影レントゲン前に実施)	<input type="checkbox"/> スパイロメトリー <input type="checkbox"/> 肺気量分画(DLCO) (呼吸機能検査室) <input type="checkbox"/> 6分間歩行 (西11F) <input type="checkbox"/> 血液保存 (同意得られた場合)	
治療分回医師	<input type="checkbox"/> 同意取得(書面) <input type="checkbox"/> 同意(身体測定(ワークシート記入))	<input type="checkbox"/> 選択基準登録完了と署名 <input type="checkbox"/> 手書きの方策取集 (治療室) (遠隔) (処方) <input type="checkbox"/> 結果説明 <input type="checkbox"/> 総合医への病歴送付(CRJへ)	
担当医	<input type="checkbox"/> 胸部CT、胸部X線(正面、側面) <input type="checkbox"/> 採血オーダー入力(MLESセットでオーダー) <input type="checkbox"/> 末梢循環予約(入らない場合は、TEL2469で)		<input type="checkbox"/> 外来予約(予約の終了治療室? 研修?) <input type="checkbox"/> 予約済 <input type="checkbox"/> 次回採血オーダー入力(MLESセットでオーダー)
管理師	<input type="checkbox"/> バイタルサイン(血圧、体温、脈拍、呼吸数) <input type="checkbox"/> 身長 <input type="checkbox"/> 体重 <input type="checkbox"/> 採血(アンケート実施後、検査前採血) <input type="checkbox"/> 口腔内検査(口腔用採血) (採血時間) 採血 <input type="checkbox"/> 採血(採血はCRJが実施、検査室へ送付する) (採血)		
必要事項	<input type="checkbox"/> 事前予約 <input type="checkbox"/> Infor Physical Exam <input type="checkbox"/> Infor Medical History <input type="checkbox"/> 検査室利用確認書 <input type="checkbox"/> 受診1-検査キット <input type="checkbox"/> 検査室予約 <input type="checkbox"/> 採血室の用意	<input type="checkbox"/> 事前予約 <input type="checkbox"/> Drug Accountability Form <input type="checkbox"/> 薬剤申し込み <input type="checkbox"/> 検査室予約	<input type="checkbox"/> 選択基準チェック表 <input type="checkbox"/> 患者の採血指導 <input type="checkbox"/> 治療日誌

投与開始12ヶ月後	
CRJ <input type="checkbox"/> 顔面顔面連絡 <input type="checkbox"/> 顔面顔面 <input type="checkbox"/> RDLI検査進行ページヘルシムス管のバーコードの読み込み <input type="checkbox"/> 検査結果日誌の確認 <input type="checkbox"/> 医薬品の確認 <input type="checkbox"/> 顔の測定と顔面図 <input type="checkbox"/> 最後の採血(服用開始日時の確認) (月 日 曜日) <input type="checkbox"/> 新作用のチェックおよび報告 <input type="checkbox"/> アンケート配布とチェック(完全回答、イニシャル、日付) <input type="checkbox"/> VAS: 登録した、書券 <input type="checkbox"/> EuvGOL <input type="checkbox"/> GWS <input type="checkbox"/> FPI <input type="checkbox"/> SF36 <input type="checkbox"/> SGRO <input type="checkbox"/> 空席8時間の取集確認 <input type="checkbox"/> 血液取集 <input type="checkbox"/> 次回受診予約の確認 <input type="checkbox"/> 新しい検査日誌の提供 <input type="checkbox"/> 6週後電話連絡日の説明(電話連絡予定日 月 日 曜) <input type="checkbox"/> 15分、10分、5分、薬剤師検査室採血時間の確認及び変更の説明	
検査待機	<input type="checkbox"/> バイタルサイン 血圧、体温、脈拍、呼吸数 <input type="checkbox"/> 身長 <input type="checkbox"/> 体重 <input type="checkbox"/> 採血 <input type="checkbox"/> 採血(アンケート実施後、検査前採血) <input type="checkbox"/> 血液保存(同意得られた場合) <input type="checkbox"/> 顔面 <input type="checkbox"/> 顔面顔面 <input type="checkbox"/> 最後の採血(服用開始日時の確認) (月 日 曜日) 顔面 <input type="checkbox"/> スパイロメトリー <input type="checkbox"/> 肺気量分画(DLCO) (呼吸機能検査室) <input type="checkbox"/> 6分間歩行
治療分回医師	<input type="checkbox"/> 同意取得(書面) <input type="checkbox"/> 同意(身体測定(ワークシート記入))
担当医	<input type="checkbox"/> 外来予約 <input type="checkbox"/> 採血検査予約(MLESセットでオーダー) <input type="checkbox"/> 顔面顔面

採血の流れ見込み
 10-11H GOL
 11H 空席採血、採血
 11H-12H 検査
 12-16H 呼吸機能検査、6分間歩行
 12-13H 採血は17H以降 医師の診察、処方

図5 当院におけるクリティカルパス
 上：患者登録時における2泊3日用パス
 左：12ヶ月後のフォローアップ用パス

別紙 5

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大橋和政, 中田 光	肺胞蛋白症	工藤翔二/ 中田統一郎 /貫和敏博	呼吸器疾患最新の治療 2007-2009	南江堂	東京	2007	315- 317
中田 光	肺胞蛋白症の治療	金澤一郎/ 北原光夫/ 山口徹/小 俣政男	内科学I	医学書院	東京	2006	1182- 1184
井上義一	リンパ脈管筋腫症	北村諭/ 工藤翔二/ 石井芳樹	別冊「医学の あゆみ」呼 吸器疾患 state of arts Ver.5	医歯薬出 版株式会 社	東京	2007	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka G, Shojima J, Matsushita I, Nagai H, Kurashima A, Nakata K, Toyota E, Kobayashi N, Kudo K, Keicho N.	Pulmonary Mycobacterium avium complex infection: Association with NRAMP1 polymorphisms.	Eur Respir J.	30	90-96	2007
Iwabuchi H, Kawasaki T, Yamamoto T, Uchiyama M, Nakata K, Naito M.	Expression of PU.1 and terminal differentiation of alveolar macrophages in newborn rats.	Cell Tissue Res.	329(1)	71-79	2007
Hoshino Y, Hoshino S, Gold JA, Raju B, Prabhakar S, Pine R, Rom WN, Nakata K, Weiden M.	Mechanisms of polymorphonuclear neutrophil-mediated induction of HIV-1 replication in macrophages during pulmonary tuberculosis.	J Infect Dis.	195(9)	1303- 1310	2007