

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

悪性胸膜中皮腫の把握と診断法、
治療法の確立に関する研究
(H18-がん臨床-一般-005)

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 金子 昌弘
(国立がんセンター中央病院)

平成20(2008)年3月

目 次

I. 総括研究報告	
悪性胸膜中皮腫の把握と診断法、治療法の確立に関する研究	1
金子昌弘	
II. 分担研究報告	
1. 中皮腫の画像診断と検診に関する研究	7
江口研二	
2. 前向き症例登録システムの構築、外科治療に関する研究	9
浅村尚生	
3. 新たな診断のマーカーの開発に関する研究	13
松野吉宏	
4. 集学的治療の開発、診療ガイドラインの設定に関する研究	15
軒原 浩	
5. 中皮腫の画像診断と検診、機能放射線調査に関する研究	16
楠本昌彦	
6. 悪性胸膜中皮腫の診断に関する研究	23
岸本卓巳	
7. 病理診断基準と早期診断マーカーの開発に関する研究	27
井内康輝	
8. 前向き症例システムの構築に関する研究	31
西本 寛	
(資料1)全国悪性中皮腫患者登録	35
(資料2-1)全国悪性中皮腫登録 仮登録表	44
(資料2-2)全国悪性中皮腫登録 登録票B	48
(資料2-3)全国悪性中皮腫登録 検体登録票	62
9. 低線量CTによる肺がん検診における胸膜変化に関する研究	65
柿沼 龍太郎	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	67
IV. 研究成果の刊行物・別刷	73

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

悪性胸膜中皮腫の病態の把握と診断法、治療法の確立に関する研究

主任研究者 金子 昌弘 国立がんセンター中央病院内視鏡部長

研究要旨

研究要旨：悪性胸膜中皮腫（Malignant pleural mesothelioma：MPM）の発生はアスベストの吸入と密接な関連があることが知られており、職業曝露のみならず環境からの曝露も無視できないことも明らかになり社会問題化している。しかし本疾患に対しては、病理学的な診断基準、血清学的な診断方法、画像診断所見、確定診断に至る方法、進展度に応じた標準的な治療方法についても充分には確立していない。本研究班では、第一に、MPMの症例を前向きに集積し、病理所見、診断方法、治療法について検討し標準的な診断、治療法を確立し、第二には、一般住民に対し低線量CTによる検診を行い、MPMのみならず、アスベストに関連する各種疾患の発生頻度や分布についても分析を行う。これら二つの研究を統合することにより、MPMの自然史が解明でき、治療成績の向上が期待され、環境へのアスベスト曝露の実態も明らかになり、効率の良い早期発見方法とその対象者も明らかになり、一般住民の不安解消にも貢献すると考えている。

本年度は、前向き登録に関してはMPMの治療実績のある施設に、昨年度に確立した全国MPM登録システムの登録用紙を発送し症例の登録を開始し、低線量CT検診に関してはJapan general screening for asbestos-related diseases：JG SARDとして参加施設を公募し、全国26施設が参加して実際の検診が行われ、中央のデータセンターに画像の集積が開始され、定期的なセントラルレビューも始められている。また研究班に参加の個々の施設においても、独自に新たな腫瘍マーカーの開発、遺伝子異常の発現の分析、診断のための標本採取の方法に対する研究や文献的検討も行われ成果を上げている。

分担研究者

江口研二（帝京大学医学部内科学講座教授）
浅村尚生（国立がんセンター中央病院呼吸器外科医長）
松野吉宏（北海道大学病院 病理部長）
軒原 浩（国立がんセンター中央病院第一領域外来部肺科医師）
楠本昌彦（国立がんセンター中央病院放射線診断部医長）
岸本卓巳（岡山労災病院 副院長）
井内康輝（広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授）
西本 寛（国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部室長）
柿沼龍太郎（国立がんセンターがん予防・検診研究センター室長）

始後40年前後を経て発症するとされ、戦後のアスベストの輸入量の増加に比例して、後の急増が危惧されている。しかし、その初期像も明らかにはなっておらず、有効な治療法も確立していないために、極めて難治性の腫瘍の一つとされている。MPMの発症前の状態から死亡に至るまでの経過を画像や臨床検査からとらえ、その自然史を把握することにより、進行度に応じた治療法を確立するとともに、低線量CTでの検診により、MPMのみならず、アスベストの吸入に関連する異常所見の分布状況を把握し、またその経過を観察することにより、MPMの初期像をあるいは前癌状態を把握するとともに、検診の対象となる地域や職業を明確にする。これらの研究を統合することにより、MPMをより早期に発見し、確実に治療することにより、本疾患による死亡の増加に歯止めを掛け、また一般住民の不安を解消することを目的として研究を行う。

A. 研究目的

MPMは、その発症に関してはアスベストの吸入歴と密接な関連のあることは既に内外の論文で疫学的にも証明されており、吸入開

B. 研究方法

(1) 実施経過

1) 診療ガイドラインの策定

既に前年度に報告が行われているが、継続してMPMに関する内外の信頼できる文献の検索により、現状での一般的なMPMの疫学、病態、診断、治療に関する知見を整理し分析を続けている。(浅村、楠本、軒原 分担研究者)

2) 前向き症例登録システムの構築と運営

MPM発生の現状と治療方法および予後の現状を把握するために、日本肺癌学会や他の関連学会および団体と連携し、国立がんセンター がん対策情報センター内に設置した「全国悪性中皮腫患者登録 事務局」に前向きに症例を登録し、病理標本、細胞診、血液などの各種検体、居住地域及び職業に関する詳細な問診データ、画像経過、治療内容、予後調査の集積を行う。病理組織についてはバーチャルスライドを作成し専門の病理医で構成する委員会で分析し、画像所見、治療方法についてもそれぞれの専門医が分析し、問診データや予後との関連から評価を行う。また集められた検体については、登録された研究機関において、それぞれの倫理審査委員会での承認を受けた上で、遺伝子等の分析の研究も行うことが可能になっている。(西本、井内、松野、岸本、浅村、楠本、軒原 分担研究者、金子主任研究者)

3) 低線量CTでのアスベスト関連疾患検診システム (Japan general screening for asbestos-related diseases: JG SARD) の構築と運用

環境からのアスベスト曝露による石綿関連疾患の罹患を心配している一般住民に対し、胸部X線写真と低線量CTによる検診を、全国の登録した施設で行い、合わせて詳細な問診を行い、その所見と対比検討を行う。また登録された症例については、継続的に健康状態を調査するとともに、2年後には再度検診を行い、画像上の変化についても分析を行う。(江口、楠本、柿沼、西本 分担研究者、金子主任研究者)

4) 分子病理学的検討とマーカーの開発

前向きの症例登録および一般住民に対する検診で発見されたMPM症例、およびそれぞれの施設において過去にMPMと診断された症例の各種検体を分析し、より確実に診断するための血液や胸水等のマーカーや、遺伝子の異常についての分析を行う。(松野、井内、岸本 分担研究者)

5) 診断技術の開発

高分解能CTおよびFDG-PET所見を含めた精密検査画像所見の解析と、指摘された異常部位からの適確な標本の採取技術の標準化についての検討と技術開発を行う。(岸本、楠本、柿沼 分担研究者)

(倫理面への配慮)

個々の研究報告にも記載されているが、MPMの前向き症例登録に関しては、各施設において個々の患者さんに説明を行ない、承諾の得られた症例のみを集積し、集積されたデータに関しては匿名化が行なわれ、個人の同定は不可能になっている。JG SARDにおいても、自発的に検診を希望して来られ、研究の主旨に賛同した一般市民を対象に検診を行ない、中央にデータを送る際には匿名化が行なわれているので、読影者は個人の同定は不可能で、施設名以外は不明な状態で判定を行なっている。

C. 研究結果

前述のそれぞれの分担分野での研究成果の詳細については、各分担報告に譲るが、それぞれの結論を要約する。

診療ガイドラインについては、新たな信頼できる大規模な研究成果は未だ発表されていない。

MPM症例の全国的な前向き登録に関しては、国立がんセンター中央病院での倫理審査委員会の承認を受け、全国のMPMを扱っている施設においても、それぞれの施設での倫理審査委員会による承認の下でデータの集積が始められている。

一般住民に関する低線量CT検診については26施設での検診と問診データの集積が開始され、毎月の進捗状況も関係者に定期的に送付されている。

腫瘍マーカーに関しては、乳がんの胸膜転移とMPMの鑑別にmammaglobinとGCDPF15が有効であることが示され、遺伝子に関してはWIF-1のプロモーター領域のメチル化がMPMに認められることが明らかになった。

診断技術の研究としては、肥厚型の診断には全身麻酔での胸腔鏡による深層までの生検が必要であり、また一般住民での予備的な調査で、0.3%に胸膜肥厚斑が認められることも明らかになった。

D. 考察

アスベスト曝露との関連からMPMの増加が社会問題化している。MPMの発症は吸入後40年前後を経て発症することが多いので、既に吸入してしまった症例に対し、その発症を予防することはできないので、一般の人々の不安を解消するためには、早期発見方法と、その病態に応じた確実な治療方法を早急に確立する必要がある。

全国のMPMの診断、治療を行なっている主要な施設での症例を前向きに登録し、病理所見や画像所見と治療内容と予後と

比較することにより、病態に応じた適切な治療方法が確立できると考えられる。

今後は、全国で発生しているMPM症例のどの程度を、本登録システムが把握しているのかを調査する必要もあり、そのためには各都道府県でのがん登録や、死亡個票の閲覧も必要と考えている。

一方アスベスト関連疾患に関する検診では、一般的には胸部X線検査が行なわれているが、肺がん検診においても、発見率に関しては胸部X線写真に比べ、低線量CTの優位性は明らかであり、胸膜疾患に関してもこれを証明することは、今後の検診方法を定めるためにも非常に有用なデータになると思われる。

また、居住地域や職業歴とアスベスト関連の異常の出現の頻度の比較などから、新たなアスベストによる環境汚染地域の発見も可能になり、重点的に検診を行なうべき地域あるいはその地区に居住歴の有る住民に対する検診の実施も可能になり、一般住民の不安解消にも貢献すると考えられる。

また、画像診断には客観性に問題も有るので、血液や胸水からの腫瘍マーカーの開発も重要で、この開発により、全国で一律に同一の基準で検査を行なうことが可能になると思われる。

一方、画像診断に関しても、CTやMRI、PETにおいても、専門医の肉眼的な判定だけではなく、測定した濃度や体積などの具体的な数値的な分析や、所見に応じたコンピュータによる診断支援システムの開発も重要になると思われる。

さらに異常を指摘した部位からの適切な標本採取に関しても、それぞれの所見に応じた、より安全で確実な検体採取方法とその検体の取り扱い方法の確立が今後は必要と思われる。

E. 結論

MPMに関しては、今後爆発的な症例の増加が危惧されているが早期発見法および適切な治療方法は確立していない。蓄積された症例の、前向きな検討と、一般市民の検診所見とを統合することで、本疾患の分布状況と自然史が明らかになり、早期発見、診断と治療法が確立し、MPMによる死亡数増加に対して歯止めを掛けることが可能になると思われる。

F. 健康危険情報

登録されたMPM症例の治療に関しては、個々の施設における標準的な治療がその進展度に応じて行なわれているが、必要に応じて登録事務局を通じて専門家のアドバイスを

を受けることも可能になっており、登録に参加することで、より適切な治療を受けることが可能になり、登録されたことによる健康に対する危険性は無いと考える。

また一般市民を対象とする検診に関しては、単純X線及び低線量CTでの放射線被曝の影響は危惧されるが、CTによる肺がん検診に関しては、40歳以上であれば、被曝による発がんのリスクよりも肺がん早期発見の利益が上回ることが証明されており、この検診で発見された肺がんに関しても、通常の高線量CT肺がん検診と同様に対処されているので、基準を遵守して検診が行なわれれば、被曝によるリスクが検診の利益を上回ることは無いと考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

金子昌弘

1. 金子昌弘 : 気管支鏡の歴史、呼吸と循環 55 (2)、137-144、2007
2. 金子昌弘 : 肺がん低線量CT検診、*Medical Practice*、25 (1)、49-51、2008

江口研二

1. 藤田佳嗣、関順彦、江口研二 肺門部肺癌 肺疾患をCTで診る *Medicina* 44;2:250-254、2007
2. R. Ishigaki, K. Hanai, M. Suzuki, N. Niki, K. Eguchi, R. Kakinuma, N. Moriyama
An operating support system for CT screening for lung cancer, *Proc. International Symposium on Biomedical and Physiological Engineering*, 65-68, 2008
3. M. Sinsuat, I. Shimamura, S. Saita, M. Kudo, Y. Kawata, N. Niki, H. Ohmatsu, R. Kakinuma, K. Eguchi, M. Kaneko, K. Tomonaga, N. Moriyama
Comparative evaluation of Physicians' pulmonary nodule diagnosis with thin and thick section multislice CT images at lung cancer screening *Proc. International Symposium on Biomedical and Physiological Engineering*, 58-61, 2008

浅村尚生

1. Asamura H, et al., A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008;1:46-52.
2. Kato Y, Asamura H, Matsuno Y, et al.,
Immunohistochemical detection of

GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. *Mod Pathol* 2007;20:215-20

松野吉宏

1. Tatsuhiro Shibata, Satoko Hanada, Akiko Kokubu, Yoshihiro Matsuno, Hisao Asamura, Tsutomu Ohta, Michiie Sakamoto, Setsuo Hirohashi. Gene expression profiling of epidermal growth factor receptor/KRAS pathway activation in lung adenocarcinoma. *Cancer Sci.*, 98:985-991, 2007.
2. Tomoya Fukui, Koji Tsuta, Koh Furuta, Shun-ichi Watanabe, Hisao Asamura, Yuichiro Ohe, Akiko Miyagi Maeshima, Tatsuhiro Shibata, Noriyuki Masuda, Yoshihiro Matsuno. Epidermal growth factor receptor mutation status and clinicopathological features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung. *Cancer Sci.*, 98:1714-1719, 2007.
3. Kan Yonemori, Ukihide Tateishi, Hajime Uno, Yoko Yonemori, Koji Tsuta, Masahiro Takeuchi, Yoshihiro Matsuno, Yasuhiro Fujiwara, Hisao Asamura, Masahiko Kusumoto. Development and validation of diagnostic prediction model for solitary pulmonary nodules. *Respirology*, 12:856-862, 2007.
4. Akiko Miyagi Maeshima, Mutsuko Omatsu, Koji Tsuta, Hisao Asamura, Yoshihiro Matsuno. Immunohistochemical expression of TTF-1 in various cytological subtypes of primary lung adenocarcinoma, with special reference to intratumoral heterogeneity. *Pathol.Int.*, 58:31-37, 2008.
5. Yuji Takeda, Koji Tsuta, Yasuo Shibuki Yoshihiro Matsuno. Analysis of expression patterns of breast cancer-specific markers (Mammaglobin and Gross cystic disease fluid protein-15) in lung and pleural tumors. *Arch.Pathol.Lab. Med.*, 132:239-243, 2008.
6. Taichiro Ishizumi, Ukihide Tateishi, Shun-ichi Watanabe, Yoshihiro Matsuno. Mucoepidermoid carcinoma of the lung: High-resolution CT and histopathologic findings in five cases. *Lung Cancer*, in press.

軒原 浩

1. Sekine I, Nokihara H, Takeda K, Nishiwaki Y, Nakagawa K, Isobe H, Mori K, Matsui K, Saijo N, Tamura T. Randomised phase II trial of irinotecan plus cisplatin vs irinotecan, cisplatin plus etoposid repeated every 3 weeks in patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 98(4), 693-6, 2008.
2. Ukaji M, Saito Y, Fukushima-Uesakah, Maekawa K, Katori N, Kaniwa N, Yoshida T, Nokihara H, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Yamamoto N, Tamura T, Saijo N, Sawada J. Genetic variations of VDR/NR1I1 encoding vitamin D receptor in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet* 22(6), 462-7, 2007.
3. Takano T, Ohe Y, Tsuta K, Fukui T, Sakamoto H, Yoshida T, Tateishi U, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Matsuno Y, Furuta K, Tamura T. Epidermal growth factor receptor mutation detection using high-resolution melting analysis predicts outcomes in patients with advanced non small cell lung cancer treated with gefitinib. *Clin Cancer Res* 13(18), 5385-90, 2007.
4. Sekine I, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Saijo N, Tamura T. Problems with registration-directed clinical trials for lung cancer in Japan. *Tohoku J Exp Med* 213(1), 17-23, 2007.
5. Fujiwara Y, Sekine I, Tsuta K, Ohe Y, Kunitoh H, Yamamoto N, Nokihara H, Yamada K, Tamura T. Effect of platinum combined with irinotecan orpaclitaxel against large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol* 37(7), 482-6, 2007.
6. Sekine I, Yamada K, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T. Bodyweight change during the first 5 days of chemotherapy as an indicator of cisplatin renal toxicity. *Cancer Sci* 98(9), 1408-12, 2007.
7. Fujiwara Y, Sekine I, Ohe Y, Kunitoh H, Yamamoto N, Nokihara H, Simmyo Y, Fukui T, Yamada K, Tamura T. Serum total bilirubin as a predictive

factor for severe neutropenia in lung cancer patients treated with cisplatin and irinotecan. *Jpn J Clin Oncol* 37(5), 358-64, 2007.

8. Sekine I, Sumi M, Ito Y, Kato T, Fujisaka Y, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T. Phase I study of cisplatin analogue nedaplatin, paclitaxel, and thoracicradiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 37(3), 175-80, 2007.
9. Shimizu T, Sekine I, Sumi M, Ito Y, Yamada K, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T. Concurrent chemoradiotherapy for limited-disease small cell lung cancer in elderly patients aged 75 years or older. *Jpn J Clin Oncol* 37(3), 181-5, 2007

楠本昌彦

1. 楠本昌彦、渡辺裕一、立石宇貴秀、荒井保明：転移の画像診断：胸部。臨床画像 23(7)：742-752, 2007.

岸本卓巳

1. 岸本卓巳：アスベスト曝露と悪性中皮腫。血液・腫瘍科 54(5)：595-602, 2007
2. 岸本卓巳：胸膜中皮腫の臨床像。呼吸器科 12(4)：304-311, 2007

井内康輝

1. 井内康輝：胸膜中皮腫の免疫組織化学的染色による確定診断, MOOK 肺癌の臨床 2007-2008, 篠原出版新社, 東京, pp. 263-273, 2007
2. Amartya V. J., 井内康輝他：中皮腫の遺伝子異常-マイクロアレイを用いた網羅的解析, MOOK 肺癌の臨床 2007-2008, 篠原出版新社, 東京, pp. 281-291, 2007
3. 井内康輝：中皮腫の病理, アスベストと中皮腫, 篠原出版新社, 東京, pp. 207-212, 2007
4. Kushitani K., Inai K., et al: Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma, *Pathology International*, 57, 190-199, 2007
5. Kushitani K., Inai K., et al: Differential diagnosis of sarcomatoid

mesothelioma from sarcoma and sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry, *Pathology International*, 58, 75-83, 2007

6. 井内康輝他：中皮腫の病理診断のストラテジー-免疫組織化学的染色の有用性、最新医学、62、64-69, 2007
7. 井内康輝他：中皮腫の病理, 画像診断, 27, 18-23, 2007
8. 井内康輝他：中皮腫の病理, 肺癌, 47, 223-232, 2007
9. 井内康輝：中皮腫の病理診断の精度向上-現状と将来, 肺癌, 47, 945-950, 2007

柿沼龍太郎

1. Terauchi T, Kakinuma R, et al. Evaluation of whole body cancer screening using ¹⁸F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography: a preliminary report. *Annals of Nuclear Medicine* (in press), 2008
2. Kakinuma R, et al. Performance evaluation of 4 measuring methods of ground-glass opacities for predicting the 5-year relapse-free survival of patients with peripheral nonsmall cell lung cancer: a multicenter study. *J Comput Assist Tomogr.* (in press), 2008
3. Kakinuma R, et al. Low-dose helical CT screening for lung cancer using multislice CT: NCC Project. 国立がんセンター がん対策情報センター がん診療画像レファレンスデータベース, 2007
<http://cir.ncc.go.jp/jp/jmct.html>
4. 花井構造、柿沼龍太郎、他 肺がん CT 検診認定技師の要件 - 撮影およびスクリーニングにおける minimum requirement -. *CT 検診* 14(2)：122-128, 2007
5. 太田真由子、柿沼龍太郎 低線量 CT による肺がん検診の現状。 *Medical Practice*. 24(7)：1276-1277, 2007
6. 寺内隆司、柿沼龍太郎、他 PET 検診は是か非か。 MOOK 肺癌の臨床 2007-2008、83-89, 2007
7. Yoh K, Kakinuma R, et al. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer patients previously treated with chemotherapy. *Lung Cancer*. 58: 73-79, 2007

2. 学会発表

松野吉宏

1. 松野吉宏、蔦幸治、病理の立場から-細胞診に基づく肺がんの特性診断-教育特別企画細胞診教育セミナー、第 48 回日本肺癌学会総会、2007. 11. 8-11. 9、名古屋市、口演
2. 道免寛充、松野吉宏、伊藤智雄、谷野美智枝、米森敦也、佐々木彩実、ヘルナンデス真子、加賀基知三、樋田泰造、川田将也、新関浩人、近藤哲、肺腺癌における術前 FDG-PET の SUV 値に対応した病理組織学的所見の検討、第 48 回日本肺癌学会総会、2007. 11. 8-11. 9、名古屋市、口演
3. 福井朋也、蔦幸治、浅村尚生、前島亜希子、益田典幸、松野吉宏、腺癌との混合型小細胞肺癌における EGFR 遺伝子変異と臨床病理学的特徴、第 48 回日本肺癌学会総会、2007. 11. 8-11. 9、名古屋市、ポスター

井内康輝

1. Takeshima Y., Inai K., et al: The useful antibodies panel for differential diagnosis between peritoneal mesothelioma and ovarian carcinoma. The 12th World Conference on Lung Cancer, Sep., 2007, Seoul, Korea
2. Inai K., Takeshima Y. et al: The accuracy of pathological diagnosis of mesothelioma cases in Japan. The 12th World Conference on Lung Cancer, Sep., 2007, Seoul, Korea
3. Amatya V. J., 井内康輝他: Gene expression analysis of malignant mesothelioma using FFPE samples. 第 48 回日本肺癌学会総会, 2007 年 11 月, 名古屋市
4. 河野秀和, 井内康輝他: 中皮腫における分泌型 Wnt 阻害蛋白遺伝子のプロモーター領域のメチル化と蛋白発現の検討、第 48 回日本肺癌学会総会, 2007 年 11 月, 名古屋市
5. 榎谷桂, 井内康輝他: 上皮型中皮腫と非腫瘍性中皮細胞の鑑別に有用な免疫組織化学的染色の検討, 第 48 回日本肺癌学会総会, 2007 年 11 月, 名古屋市
6. 井内康輝: 中皮腫の病理 (シンポジウム: 悪性中皮腫を知る), 第 77 回日本衛生学会総会, 2007 年 3 月, 大阪市

西本 寛

1. 西本 寛: 悪性中皮腫登録の現状と課題
日本肺癌学会総会、2007. 11 名古屋市

柿沼龍太郎

1. 柿沼龍太郎 肺がん CT 検診認定制度における e-learning の可能性。日本 CT 検診学会
2008. 2. 16

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

II. 分担研究報告

分担研究報告書

悪性中皮腫の病態の把握と診断法、治療法の確立に関する研究

分担研究者 江口 研二 帝京大学医学部内科学講座教授

研究要旨

石綿曝露歴の有無にかかわらず石綿関連疾患を心配している一般市民に対して、多施設共同研究 (Japan General Screening Study for Asbestos-related Diseases; JG SARD研究) として、研究参加の登録を行った各地の病院・検診団体にて、詳細な問診票および画像診断検査（胸部写真とCT画像）をベースラインおよび3年目の計2回実施する。研究班で統一されたデータ入力ソフトウェアとして石綿関連疾患検診データ管理ソフト（国立がんセンター中皮腫登録Hos-CanR準拠）を作成し、各検診団体・医療機関に配布した。DICOM規格で集積した画像データおよび問診データについて、連結可能匿名化し、オフライン媒体で中央事務局に収集して、大規模なデータ解析を行う。今年度は6200名の検診を行い、751名の中央レビューを行った。次年度で、目標である合計12000名の検診を実施し、石綿曝露歴の明瞭な集団と、性、年齢構成、喫煙歴の各因子について調整した対照の集団を設定し、石綿関連疾患の画像所見について比較分析し、現状での一般市民にたいする石綿関連疾患の影響を明らかにする。

A. 研究目的

一般市民のなかで石綿曝露歴の明らかでない集団も含めた多数の対象に関して、前向き複数回の検診調査研究を行い、現状での一般市民に対する石綿関連疾患の影響を明らかにする。本邦では、現在までに全国規模での同様の調査報告は無く、一般市民に対する石綿曝露の影響は不明である。本調査研究の成果から、1) わが国の一般市民における石綿関連疾患の広がりを類推し、画像検査による石綿関連疾患の検診計画を設定する。2) 我が国の石綿による健康障害発生の実態（様式、頻度など）解明に際しての基本資料として役立てる。3) 石綿曝露リスクの影響要因を明らかにする。

B. 研究方法

日本肺癌学会および日本CT検診学会などに呼びかけて、北海道から九州までJG SARD研究参加希望の医療機関・検診団体を募集し、本計画に対して十分に対応できる26施設が選定された。受診対象者の選択条件として、40才以上の男女で石綿関連疾患検査希望者、本研究のリスクとベネフィットを理解し、文書にて研究参加同意必要。20-39歳の希望者は、特にX線被曝のリスク・ベネフィットを十分説明し同意書を得る。対象除外条件として、すでに石綿関連疾患にて通院中の人、定期検診受診中の人、妊娠中である可能性のある人あるいは妊婦、重度の臓器機能障害の疾患を治療中の人、その他、医師が医学上不適切と認めた人とする。研究方法は、一般市民に広報し、受診希望者を集め、十分な説明の上、文書同意を得た参加者に問診調査票記入実施、詳細なインタビューをおこなった。問診内容は、当該施設

担当者がHosCanR準拠のJG SARDデータ用ソフトウェアで入力し、X線検査（胸部写真）と低線量CT撮影も実施。結果の受診者への報告は、各施設が通常行っている方法で速やかに通知した。X線画像データはDICOM規格で出力し、各施設で保管。すべての受診者情報は各施設にて連結可能匿名化を行い、オフライン媒体で中央事務局にも収集。問診情報をブラインドにした画像データは、読影委員によるモニター画像診断システム（Exavision）を用いた中央レビューを行う。

（倫理面への配慮）

本JG SARD研究は、疫学研究の倫理指針および臨床研究の倫理指針を遵守して行う。本研究については、各参加施設の倫理委員会の審査承認を得る。倫理委員会の設置されていない1部の検診団体は、それに変わる運営執行会議の承認を得る。受診者には、本研究参加に関して十分なインフォームドコンセントを得る。中央事務局に収集する全データは、受診者に関して連結可能匿名化された情報である。検診に携わる関係者に個人情報保護についての責務を自覚させる。本JG SARD研究の解析および報告にあたっては、受診者個人のプライバシーを尊重し、個人の同定できない形で発表・報告をまとめる。

C. 研究成果

各施設からのデータ収集に際し、データ整合性などを中央事務局でチェックしたが、研究の進行に影響するメジャーバイオレーションは見られなかった。H20年2月までで検診実施件数は、26施設計6200件に達した。そのうち中央レビューを行った件数は

751件である。背景因子をブラインドとして実施した検診画像の中央レビュー結果に関するデータは、数施設からのデータによる結果であるが、胸膜肥厚像、胸膜プラークについては、0.5-1%前後の割合で認められ、少数ながら胸水貯留例も認められた。末梢肺野の間質性変化も数%に認められた。ただし、初回検診の結果としては、全体の検診集団の構成を考慮した解析が必要である。今後、各地域の施設からのデータを中央レビューし、問診票データと関連させて、背景因子を考慮した分析を統計担当研究者の解析計画に基づいて進める予定である。なお本研究の具体的な組織・計画などについては、国立がんセンターがん対策情報センターのがん情報サービスホームページ (http://gan.joho.ncc.go.jp/public/pre_scr/chuhishu.html) から閲覧可能である。

D. 考察

本年度には、中央レビューのシステムを読影委員の体制を確立し、各施設からの画像データのレビューを月2回はじめた。今後、検査は、ベースラインおよび3年目の計2回検診を実施し、その後追跡2年間を行う予定とする。全体のサンプルサイズは、約12,000名を想定する。解析にあたっては、市街地、山間部、農村部などの地域特性、年齢、性、喫煙歴、居住歴、職歴、石綿曝露歴などの背景因子を考慮して多変量解析などの検討を加える。研究期間は、ベースライン検診と3年目の再検診との計3年間の症例集積期間を想定し、追跡期間2年間を想定している。本邦では、曝露歴・職業歴などの明瞭なリスク群を対象とした地域・職域での調査報告が多い。本研究は、全国規模で多数の一般市民を対象とした本邦初の大規模な石綿関連疾患調査である。

E. 結論

今年度は、検診受診者のリクルートを促進しその結果、年度目標の予定症例数を達成できた。検診画像データについて、中央レビューを行う診断システムを整備し、問診情報をブラインド化して画像に関する中央レビューを開始した。石綿関連疾患画像所見に関する地域別分析は、次年度の目標症例のレビュー結果も含めて、背景因子を考慮した解析を行う予定である。

F. 健康危険情報

現在まで、本研究の対象者に関し、本検診の実施に際しての直接的な健康被害、健康危険に関する報告は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

藤田佳嗣、関順彦、江口研二：
肺門部肺癌 肺疾患をCTで診る
Medicina 44;2:250-254, 2007
R. Ishigaki, K. Hanai, M. Suzuki, N. Niki, K. Eguchi,
R. Kakinuma, N. Moriyama:
An operating support system for CT screening for lung cancer, Proc. International Symposium on Biomedical and Physiological Engineering, 65-68, 2008
M. Sinsuat, I. Shimamura, S. Saita, M. Kudo, Y. Kawata, N. Niki, H. Ohmatsu, R. Kakinuma, K. Eguchi, M. Kaneko, K. Tomonaga, N. Moriyama
Comparative evaluation of Physicians' pulmonary nodule diagnosis with thin and thick section multislice CT images at lung cancer screening
Proc. International Symposium on Biomedical and Physiological Engineering, 58-61, 2008

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

悪性胸膜中皮腫の病態の把握と診断法、治療法の確立に関する研究

（ H18 - がん臨床 - 一般 - 005 ）

分担研究者 国立がんセンター中央病院 呼吸器外科 浅村尚生

研究要旨

悪性胸膜中皮腫（malignant pleural mesothelioma, MPM）は、予後不良の悪性腫瘍であるが、本邦その臨床病理学的な特性、病態の把握は十分とはいえず、有効な早期発見方法、治療法が確立されていない。アスベスト曝露との関連で社会的関心も大きい。一方、MPMは稀少腫瘍に属し、標準的な診療は確立されていない。近年、科学的根拠に基づいた診療の実行（EBM）が推奨されているが、このためには科学的根拠に基づいた診療指針が必要である。EBMの手法に基づいて、問題点の設定、文献検索とクリーニング、アブストラクトフォームの作成、推奨グレードの設定とエビデンスの提示、というプロセスを経て、診療ガイドラインを作成し、本邦における診療ガイドラインとしての定着を目指す。

分担研究者 浅村尚生

国立がんセンター中央病院

呼吸器外科 医長

A. 研究目的

悪性胸膜中皮腫（malignant pleural mesothelioma, MPM）は、予後不良の悪性腫

瘍であるが、本邦その臨床病理学的な特性、病態の把握は十分とはいえず、有効な早期発見方法、治療法が確立されていない。本邦で、年間発生するMPMは稀少腫瘍であり、胸部悪性腫瘍の診療を専門とする施設においても、十分な診療経験を積むことは実際上不可能である。近年、科学的根拠に基づいた診療

の実行が推奨されているが、MPMでは、一層個人、施設の診療経験を補完する意味でも科学的根拠に基づいた診療指針が必要である。EBMの手法に基づいて、問題点の設定、文献検索とクリーニング、アブストラクトフォームの作成、推奨グレードの設定とエビデンスの提示、というプロセスを経て、診療ガイドラインを作成し、本邦における診療ガイドラインとしての定着を目指すもの診療ガイドラインを作成し、本邦における診療ガイドラインとしての定着を目指すものである。

B. 研究方法

1. MPMにたいする診療ガイドラインの一般化.

今後、MPMの治療指針を定式化し、本邦において広く使用可能なものとするためには、学会を基礎としたピアレビューと、定期的な改訂作業が必要である。日本肺癌学会の、診療ガイドライン検討委員会と共同で、この業務を円滑かつ効率よく行えるよう準備を開始する。

2. MPMに対する多モダリティ治療の中における外科切除の問題点、課題とこれへの対応.

比較的早期のMPMについては、胸膜肺全摘術に全身化学療法と放射線治療によって長期生存が得られることが海外においては報告されている。しかし、胸膜肺全摘術は、手術死亡が高い高リスクの術式で、特に全摘後胸腔に貯留する胸水によって大きな開胸創がし開したり、開胸創に感染を起こしたりするなどの合併症が多い。また、横隔膜の過剰な挙上による弊害も指摘されている。これらの実態を、詳細に検討し、特に、良好な視野を得ると同時に、胸腔内の漿液の滲出に強い有効な開胸創の作り方、工夫を模索する。

倫理面への配慮

本研究が、個別の患者情報を取り扱うことはないために、倫理上配慮すべき格段の問題点はないものとする。しかし、本研究全体について、その内容と方法論について、一般的な倫理面での疎漏のなきよう配慮がなされるべきは当然である。

C. 研究結果

MPM診療のガイドライン作成においては、問題点の設定、文献検索とクリーニング、アブストラクトフォームの作成、推奨グレードの設定とエビデンスの提示、というプロセスはすでに終了した。今後、MPMの治療指針を定式化し、本邦において広く使用可能なものとするためには、学会を基礎としたピアレビューと、定期的な改訂作業が必要である。日本肺癌学会の、診療ガイドライン検討委員会と共同で、この業務を円滑かつ効率よく行えるよう準備を開始しているところである。内科、外科、放射線科、放射線診断科、病理科、からワーキンググループを組織し、医学的問題点の設定、系統的文献検索、エビデンスレベルの決定、アブストラクトフォームの作成、および、これらに基づいた推奨グレードの決定を行った。MPMは、稀少腫瘍であり、EBMの手法においてよりエビデンスレベルが高いとされる、ランダム化比較試験などはほとんどなく、推奨グレードの決定は困難であった。

D. 考察

本研究成果である診療ガイドラインは、日本肺癌学会の診療ガイドライン委員会にその検討を付託された。現在、その妥当性が検討されているところであり、この委員会で訂正加筆されたものが肺癌診療ガイドラインに追加される予定である。

G. 研究発表

1. 発表論文

1. Asamura H, et al., A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. J Thorac Oncol 2008;1:46-52.
2. Kato Y, Asamura H, et al., Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. Mod Pathol 2007;20:215-20

分担研究報告書

新たな診断のマーカーの開発

分担研究者 松野 吉宏 北海道大学病院病理部長

研究要旨

悪性中皮腫の病理診断には、複数の抗体パネルを用いた免疫組織化学の補助を有効に利用することが必要である。乳癌の肺転移病巣においては65%の症例においてmammaglobinまたはGCDFP15のいずれかが陽性を示した。悪性中皮腫13例ではいずれのマーカーでも陽性例は全く見られなかった。女性患者やとくに乳癌の既往を持つ患者に発生した悪性胸水の診断では、これらの免疫組織化学的マーカーが悪性中皮腫（とくに上皮型）と乳癌転移病変との鑑別に極めて有効であることが示された。

A. 研究目的

悪性胸膜中皮腫(Malignant pleural mesothelioma, MPM)の病理組織像は多彩であり、肺癌や他臓器からの転移性腫瘍などとの鑑別診断に優れた単一のマーカーはなく、MPMの病理診断が困難であることの一因ともなっている。本研究は、前年度の研究を継続し、MPMとの鑑別対象となる主な病変との識別の補助となりうる新たな免疫組織化学的マーカーの有用性を検討することを目的とする。今回は乳癌の転移との鑑別マーカーとなりうるmammaglobin, gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFP15)の有用性を検討する。

B. 研究方法

MPMや原発性肺癌と、乳癌の肺・胸膜転移との鑑別に有用と考えられる新たな免疫組織化学的マーカーとして、モノクローナル抗mammaglobin抗体、抗GCDFP15抗体の感度・特異度を検討した。検討には、国立がんセンター中央病院にて外科切除または開胸生検されたMPM13例、原発性肺癌250例、乳癌肺転移20例を用い、フォルマリン固定パラフィン切片での免疫組織化学染色を行った。0.02Mクエン酸バッファー(pH 6.0)による前処理を行ったのち、上記の一次抗体を用いてABC法による免疫染色を行った。染色態度は、同一切片上の腫瘍細胞集数のうち陽性細胞の占める比率で評価した。

(倫理面への配慮)

本研究では、研究参加に関する患者から本研究に特化したインフォームド・コンセントは得ていないが、診療目的で得られた標本のみを用い、また解析、評価、発表において患者個人識別情報は完全にマスクされる。

C. 研究結果

乳癌の肺転移病巣においてはmammaglobinが50%、GCDFP15が45%の陽性率を示した。乳癌肺転移症例の65%の症例においてこれら2つのマーカーのいずれかが陽性を示した。また、陽性例のうち、びまん性陽性を示す例はGCDFP15の44%に比してmammaglobinでは60%と多く観察された。他

方、原発性肺癌での陽性率はそれぞれ

mammaglobin 1.2%、GCDFP15 8.2%であった。MPMではいずれのマーカーも0%で陽性例は全く見られなかった。

D. 考察

悪性中皮腫の病理診断には、複数の抗体パネルを用いた免疫組織化学の補助を有効に利用することが必要であり、とくに鑑別対象となりやすい原発性肺腺癌との識別には、最近ではカルレチニン、D2-40、ポドプラニン、WT1などが用いられてきている。女性患者やとくに乳癌の既往を持つ患者に発生した悪性胸水の診断では、肺癌に加えて、乳癌の転移が組織学的にしばしば上皮型中皮腫と類似することから重要な鑑別対象となりうる。今回の結果から、上記マーカーに加えてmammaglobinやGCDFP15を免疫組織化学的マーカーとして発現検索を行うことにより、悪性中皮腫（とくに上皮型）と乳癌転移の鑑別が容易になりうることが示された。

E. 結論

女性患者やとくに乳癌の既往を持つ患者に発生したMPMの病理診断において、mammaglobinやGCDFP15に対する免疫組織化学的検討が乳癌転移との鑑別に極めて有効である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yasufumi Kato, Koji Tsuta, Kunihiro Seki, Akiko Miyagi Maeshima, Shunichi Watanabe, Kenji Suzuki, Hisao Asamura, Ryosuke Tsuchiya, Yoshihiro Matsuno. Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. Mod. Pathol., 20:215-220, 2007.

Tatsuhiko Shibata, Satoko Hanada, Akiko

Kokubu, Yoshihiro Matsuno, Hisao Asamura, Tsutomu Ohta, Michiie Sakamoto, Setsuo Hirohashi. Gene expression profiling of epidermal growth factor receptor/KRAS pathway activation in lung adenocarcinoma. *Cancer Sci.*, 98:985-991, 2007.

Tomoya Fukui, Koji Tsuta, Koh Furuta, Shun-ichi Watanabe, Hisao Asamura, Yuichiro Ohe, Akiko Miyagi Maeshima, Tatsuhiro Shibata, Noriyuki Masuda, Yoshihiro Matsuno. Epidermal growth factor receptor mutation status and clinicopathological features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung. *Cancer Sci.*, 98:1714-1719, 2007.

Kan Yonemori, Ukihide Tateishi, Hajime Uno, Yoko Yonemori, Koji Tsuta, Masahiro Takeuchi, Yoshihiro Matsuno, Yasuhiro Fujiwara, Hisao Asamura, Masahiko Kusumoto. Development and validation of diagnostic prediction model for solitary pulmonary nodules. *Respirology*, 12:856-862, 2007.

Akiko Miyagi Maeshima, Mutsuko Omatsu, Koji Tsuta, Hisao Asamura, Yoshihiro Matsuno. Immunohistochemical expression of TTF-1 in various cytological subtypes of primary lung adenocarcinoma, with special reference to intratumoral heterogeneity. *Pathol.Int.*, 58:31-37, 2008.

Yuji Takeda, Koji Tsuta, Yasuo Shibuki Yoshihiro Matsuno. Analysis of

expression patterns of breast cancer-specific markers (Mammaglobin and Gross cystic disease fluid protein-15) in lung and pleural tumors. *Arch.Pathol.Lab.Med.*, 132:239-243, 2008.

Taichiro Ishizumi, Ukihide Tateishi, Shun-ichi Watanabe, Yoshihiro Matsuno. Mucoepidermoid carcinoma of the lung: High-resolution CT and histopathologic findings in five cases. *Lung Cancer*, in press.

2. 学会発表

松野吉宏、蔦幸治、病理の立場から- 細胞診に基づく肺がんの特性診断- 教育特別企画 細胞診教育セミナー、第48回日本肺癌学会総会、2007.11.8-11.9、名古屋市、口演

道免寛充、松野吉宏、伊藤智雄、谷野美智枝、米森敦也、佐々木彩実、ヘルナンデス真子、加賀基知三、樋田泰造、川田将也、新関浩人、近藤哲、肺腺癌における術前FDG-PETのSUV値に対応した病理組織学的所見の検討、第48回日本肺癌学会総会、2007.11.8-11.9、名古屋市、口演

福井朋也、蔦幸治、浅村尚生、前島亜希子、益田典幸、松野吉宏、腺癌との混合型小細胞肺癌におけるEGFR遺伝子変異と臨床病理学的特徴、第48回日本肺癌学会総会、2007.11.8-11.9、名古屋市、ポスター

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許取得 | 該当なし |
| 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 3. その他 | 該当なし |

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

「悪性胸膜中皮腫の病態の把握と診断法、治療法の確立に関する研究」

軒原 浩 国立がんセンター中央病院

研究要旨：悪性胸膜中皮腫の診療及び研究の質の向上のため、症例登録のシステム「全国悪性中皮腫患者登録」の構築を行った

A. 研究目的

わが国における悪性中皮腫の発生頻度とその診断及び治療の実態を明らかにすることにより、悪性中皮腫の診療及び研究の質の向上を図り、国民の健康の向上に貢献することを目的とし、全国的な症例登録システムを構築する。

B. 研究方法

症例登録システムを構築するにあたり、どの段階でどういう情報をもとに登録を行うかなどについて検討を重ねた。また、得られたデータを治療研究班に二次利用できるような体制について検討した。

（倫理面への配慮）

症例登録にあたっては、「個人情報保護法」（平成17年4月1日施行）および「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省平成19年8月16日改正）を遵守して遂行される。その実施にあたっては、本研究が研究対象者に対して最小限の危険を超える危険すら含むことのないよう細心の注意を払うとともに、研究対象者の個人の尊厳及び人権を尊重してこれを行なう。また、本研究の目的、意義、方法などについて情報公開を行なうとともに、研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できる

ようにすることによって、人権の保証を行なう。

C. 研究結果

国立がんセンターがん対策情報センター内の登録事務局に、悪性中皮腫と診断された患者を登録し、その臨床病理的情報を収集及び集計するシステム「全国悪性中皮腫患者登録」を構築した。

全国悪性中皮腫患者登録は、患者仮登録と患者本登録との2段階の登録で行われる。全国各施設（病院）で病理学的に悪性中皮腫と診断された患者について、診断後速やかに登録事務局へ患者仮登録（施設名、施設内悪性中皮腫登録番号、年齢、性別、担当医）を行う。全国悪性中皮腫患者登録について説明をし、同意が得られた後、登録事務局へ患者本登録（個人情報、腫瘍情報）を行う。

登録事務局はこれら各施設から収集したデータを集計する。集計にあたっては、内科医、外科医、放射線科医、病理医などが協力し、データを吟味、精査した上で結果をまとめる。集計結果は全国悪性中皮腫登録集計として公表する予定である。

現在、全国の悪性中皮腫診療施設（病院）および各関係学会（日本肺癌学会、日本呼

吸器学会、日本胸部外科学会など)に全国悪性中皮腫患者登録を周知し、情報の収集に努めている。

D. 考察

悪性中皮腫は比較的稀な腫瘍であるうえに、しばしば悪性中皮腫の診断において苦慮することが多い。また、治療開発においても患者数の問題および診断のばらつきなどから困難な場合が多い。

全国悪性中皮腫患者登録によって、単一施設では経験できない多数例に関する臨床情報を全国の施設で共有することが可能になる。患者登録を診断の段階で行なうことにより、悪性中皮腫の診断を困難にしている病態を把握できるようになると期待できる。中央組織において集約的に病理標本のレビューを行うことにより、診断の統一及び診断レベルの向上も期待できる。

また、病理学的な確定診断が得られた症例の情報を集積することにより、悪性胸膜中皮腫に対する有効な治療法を検討することが容易になることが期待される。ただし、これについては個人情報の取り扱いに十分注意を払い、治療開発の研究班との連動が必要である。

一方、患者への情報提供の観点においても事務局より患者を登録した施設に最新の診断法や治療法、本研究で得られた知見などを情報提供することにより、患者に最新の情報提供が可能になると考えられる。

以上より、全国悪性中皮腫患者登録は、本邦における悪性中皮腫の診療レベルを向上させる上で極めて有用と考えられ、国民の健康・福祉の向上に大きく貢献すること

が期待される。

E. 結論

現在、悪性中皮腫の研究推進のための基盤が整いつつある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

①Sekine I, Nokihara H, Takeda K, Nishiwaki Y, Nakagawa K, Isobe H, Mori K, Matsui K, Saijo N, Tamura T. Randomised phase II trial of irinotecan plus cisplatin vs irinotecan, cisplatin plus etoposid repeated every 3 weeks in patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 98(4), 693-6, 2008.

②Ukaji M, Saito Y, Fukushima-Uesaka H, Maekawa K, Katori N, Kaniwa N, Yoshida T, Nokihara H, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Yamamoto N, Tamura T, Saijo N, Sawada J. Genetic variations of VDR/NR1H1 encoding vitamin D receptor in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet* 22(6), 462-7, 2007.

③Takano T, Ohe Y, Tsuta K, Fukui T, Sakamoto H, Yoshida T, Tateishi U, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Matsuno Y, Furuta K, Tamura T. Epidermal growth factor receptor mutation detection using

high-resolution melting analysis predicts outcomes in patients with advanced non small cell lung cancer treated with gefitinib. Clin Cancer Res 13(18), 5385-90, 2007.

④Sekine I, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Saijo N, Tamura T. Problems with registration-directed clinical trials for lung cancer in Japan. Tohoku J Exp Med 213(1), 17-23, 2007.

⑤Fujiwara Y, Sekine I, Tsuta K, Ohe Y, Kunitoh H, Yamamoto N, Nokihara H, Yamada K, Tamura T. Effect of platinum combined with irinotecan or paclitaxel against large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. Jpn J Clin Oncol 37(7), 482-6, 2007.

⑥Sekine I, Yamada K, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T. Bodyweight change during the first 5 days of chemotherapy as an indicator of cisplatin renal toxicity. Cancer Sci 98(9), 1408-12, 2007.

⑦Fujiwara Y, Sekine I, Ohe Y, Kunitoh H, Yamamoto N, Nokihara H, Simmyo Y, Fukui T, Yamada K, Tamura T. Serum total bilirubin as a predictive factor for severe neutropenia in lung cancer patients treated with cisplatin and irinotecan. Jpn J Clin Oncol 37(5), 358-64, 2007.

⑧Sekine I, Sumi M, Ito Y, Kato T, Fujisaka Y, Nokihara H, Yamamoto N,

Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T. Phase I study of cisplatin analogue nedaplatin, paclitaxel, and thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol 37(3), 175-80, 2007.

⑨Shimizu T, Sekine I, Sumi M, Ito Y, Yamada K, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T. Concurrent chemoradiotherapy for limited-disease small cell lung cancer in elderly patients aged 75 years or older. Jpn J Clin Oncol 37(3), 181-5, 2007

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他