

個別化治療推進事業

研究分担者 石田 卓 福島県立医科大学臨床腫瘍センター・呼吸器内科 准教授

研究要旨

個別化治療は各がん腫で導入に開きがあり、同じがん腫でも組織型によって個別治療が導入されているものとそうでないものがある。今回、個別治療の導入が遅れている小細胞肺癌(SCLC)について福島県の治療の現状と、エビデンスの明確でない早期のSCLCの治療が何らかの臨床病理学的因子によって個別化可能か検討した。SCLCは症例数が少ないため、がんネットワークを利用して拠点病院より臨床情報と病理サンプルを収集した。その結果、肺野原発の小細胞肺癌の予後が年齢や治療法にかかわらず良好であることが判明した。現在予後良好群を規定するバイオマーカーを検索中で、バイオマーカーが探索されれば個別化治療に結びつくものと考えられた。

個別化治療推進事業

A. 研究目的

個別化治療はがんの治療上非常に重要であるものの、各がん腫でその導入に開きがあり、同じがん腫でも組織型によって個別治療が導入されているものとそうでないものがある。小細胞肺癌(SCLC)は予後が非常に不良で個別治療の導入のエビデンスが明確でない。また肺癌の中で症例数が少ないため研究が進んでいない。しかし一部の症例では長期生存が得られている。今回の検討では予後良好な症例の臨床病理学的因子を検索し、それにより判別される症例への個別化治療の導入の可能性を検討した。

B. 研究方法

福島県内で東北がんネットワークに参加している施設並びに調査協力の賛同の得られた主要施設(計10施設)に依頼をしてSCLCの治療の現状(診断時stage、治療法、予後など)について調査を行った。その結果により予後が良好な群を探し、個別化治療のメルクマールになる因子がないかを検討した。同時に各施設から可能な病理サンプルを収集して、予後良好群と不良群における病理学的差異をチロシンキナーゼ受容体を初めとした癌関連分子のタンパク発現を免疫組織染色により検索し、また次世代シーケンサー(MiSeq,

Illumina Inc.)で遺伝子異常の解析を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は個人情報などを取り扱わず、データは匿名で運用される。また当院倫理委員会の審議承認を得た。必要に応じて遺伝子カウンセリングのできる準備を行った。

C. 研究結果

1. 従来の報告の通り、SCLCは非常に予後が著しく不良であり、5年生存率は20%しかなかった。またstageは従来の報告同様、有意な予後因子であった。

2. サブグループ解析(n=48)では腫瘍径が5cm未満のもの(p<0.047)、肺野原発のもの(p<0.001)、の予後が有意に良好であった。さらに予後良好群内で実施された治療法(化学療法のレジメン、手術の有無や補助化学療法の方法など)や診断時年齢、腫瘍マーカー値に有意差はなかった。

3. 病理サンプルの収集と解析は現在進行中である。

D. 考察

予後がstageで規定されるのは予想された結果であるが、肺野原発のSCLCは治療方法によらず予後が良好であり、それらはSCLCの中では生

物学的に異なるグループであると考えられた、今後はなぜそのような性質を有するのかさらに検討を加える必要がある。今回のように症例数が少ないがん腫では病院ネットワークによる協力がないと症例収集が困難である。

E. 結論

肺癌全体では SCLC の予後が著しく不良であるのにもかかわらず、末梢肺原発 SCLC 患者は予後がよいことが確認された。SCLC においても個別化治療は可能になると推測する。頻度の低い腫瘍の研究においてがん診療のネットワークは重要である。

< 研究発表 >

論文発表

1. Tachihara M, Nikaido T, Wang X, Sato Y, Ishii T, Saito K, Sekine S, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Four cases of Trousseau's syndrome associated with lung adenocarcinoma. Intern Med. 51(9):1099-102, 2012.
2. Oshima K, Tanino Y, Sato S, Inokoshi Y, Saito J, Ishida T, Fukuda T, Watanabe K, Munakata M. Primary pulmonary extranodal natural killer/T-cell lymphoma: nasal type with multiple nodules Eur Respir J 40:795-798, 2012.
3. Yuki M, Sekine S, Takase K, Ishida T, Sessink PJM. Exposure of family members to antineoplastic drugs via excreta of treated cancer patients. J Oncol Pharmacy Pract, 2012 Oct 14 [Epub ahead of print]
4. 石田 卓, 抗がん剤の副作用と支持療法-肺毒性. 石岡千加史、井上忠夫編. エビデンスに基づいたがん薬物療法エキスパートマニュアル. 総合医学社, 東京, p311-314, 2012.
5. 石田 卓, 検体採取: 細胞診用検体の採取と評価. 浅野文祐、宮澤輝臣編. 気管支鏡ベストテクニック, 中外医学社, 東京, p59-61, 2012.
6. 石田 卓. 【副作用のマネジメント】神経毒性 (主に末梢神経障害). がん治療レクチャー. 3(1):162-166, 2012.

7. 立原素子、神尾淳子、佐藤丈晴、室井祥江、柴田眞一、森村 豊、石田 卓、棟方 充. 集検喀痰細胞診で発見された喉頭癌と早期中心型肺癌の細胞像の比較. 日臨細誌. 51:7-12, 2012.

学会発表

1. Hirai K, Yokouchi H, Minemura H, Sekine S, Oshima K, Kanazawa K, Tanino Y, Ishida T, Munakata M: Clinical features of 322 elderly patients with non-small cell lung cancer - Implication of the clinical benefit of erlotinib for those with mutation-negative EGFR, 17th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology, Hong Kong, 2012.
2. Fujita Y, Kanazawa K, Ishida T, Fujiuchi S, Harada T, Harada M, Takamura K, Kinoshita I, Katsuura Y, Honjo O, Kojima T, Oizumi S, Isobe H, Akita H, Munakata M, Nishimura M, Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group: Phase II trial of carboplatin and pemetrexed as first-line chemotherapy for non-squamous non-small cell lung cancer and correlation between the efficacy/toxicity and single nucleotide polymorphisms associated with pemetrexed metabolism: HOT0902, 17th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology, Hong Kong, 2012.
3. Ishida T, Yokouchi H, Minemura H, Oshima K, Hirai K, Kanazawa K, Munakata M, Sekine S, Tanino Y: Real-time microscopic imaging of squamous cell carcinoma lesions using an integrated-type endocytoscopy system, 17th World Congress for Bronchology and Interventional Pulmonology and 17th World Congress for Bronchoesophagology, Cleveland, 2012.
4. Kanazawa K, Yokouchi H, Ishida T, Minemura H, Sekine S, Oshima K, Sato S, Tachihara M, Tanino Y, and Munakata M: EBUS-TBNA for mediastinal/hilar lymphadenopathies and/or masses: case series in our department, The 4th Asian-Pacific Congress on Bronchology & Interventional Pulmonology, Jaipur, 2012.
5. 加藤俊介、石田 卓、伊藤薫樹、蒲生真紀夫、西條康夫、佐藤淳也、柴田浩行、吉岡孝志、

- 石岡千加史．東北地方のがん診療連携拠点病院と地方中核病院を対象とした化学療法に関する現状調査、第 50 回日本癌治療学会、横浜 2012.
6. 西尾誠人、工藤翔二、弦間昭彦、酒井洋、久保田馨、杉田裕、後藤元、小泉知展、石田 卓、鍋木孝之．NSCLC に対する S-1+CDDP と Docetaxel+CDDP の無作為化第 Ⅲ 相比較試験 (TCOG07) 第 50 回日本癌治療学会、横浜 2012.
 7. 峯村浩之、横内 浩、石田 卓、樋口光徳、鈴木弘行、大石明雄、松浦圭文、松村輔二、宮元秀昭、棟方 充．小細胞肺癌 4 8 切除例の臨床的検討、第 53 回日本肺癌学会、岡山 2012.
 8. 関根聡子、石田 卓、神尾淳子、平井健一郎、峯村浩之、大島謙吾、横内浩、金沢賢也、谷野功典、鈴木弘行、棟方充．小型肺腺癌における EGFR 遺伝子変異の有無による細像の検討、第 53 回日本肺癌学会、岡山 2012.
 9. 斎藤良太、井上 彰、前門戸任、菅原俊一、大泉聡史、石田 卓、原田敏之、臼井一裕、弦間昭彦、一ノ瀬正和．高齢者非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+分割パクリタキセル併用療法の統合解析、第 53 回日本肺癌学会、岡山 2012.
 10. 大島謙吾、横内 浩、平井健一郎、峯村浩之、関根聡子、金沢賢也、谷野功典、石田 卓、棟方 充．無症候性脳転移を有する進行非扁平上皮非小細胞肺癌患者に対する Pemetrexed の有効性の検討、第 53 回日本肺癌学会、岡山、2012.
 11. 中野浩輔、金沢賢也、石田 卓、藤田結花、藤内 智、原田敏之、福元伸一、原田眞雄、高村 圭、大泉聡史、木下一郎、勝浦 豊、本庄 統、小島哲弥・磯部 宏・秋田弘俊、棟方 充、西村正治．未治療進行非小細胞肺癌に対する Carboplatin/Pemetrexed 併用療法と葉酸代謝酵素の遺伝子多型との関連性、第 53 回日本肺癌学会、岡山、2012.
 12. 神尾淳子、佐藤丈晴、室井祥江、柴田眞一、石田 卓：集検喀痰細胞診の受診者背景と検診のあり方について、第 51 回日本臨床細胞学会秋期大会、新潟、2012.
 13. 佐藤丈晴、室井祥江、神尾淳子、柴田眞一、石田 卓、森村 豊．YM式蓄痰法を用いた肺腺癌症例の細胞像についての検討、第 51 回日本臨床細胞学会秋期大会、新潟、2012.
 14. 鈴木剛弘、松浦範子、菅野信子、大竹 徹、石田 卓：院内がん登録データ分析による当院の肺がん診療における他施設との診療連携の評価、日本医療マネジメント学会学術総会、佐世保、2012.
 15. 本田 和也、斎藤 伴樹、天海 一明、猪股 洋平、石田 卓、大谷 晃司：画像読影ツールとして iPad を利用した学生主催の胸部 X 線セミナーの試み、第 44 回日本医学教育学会大会、横浜、2012.
 16. 栗田和香子、添田喜憲、鈴木御幸、神尾淳子、柴田眞一、関根聡子、猪腰弥生、石井妙子、勝浦 豊、石田 卓：気管支鏡検査におけるガイドシース吸引細胞診標本(sucking 標本)の検討、第 53 回日本臨床細胞学会総会春期大会、千葉、2012.
 17. 神尾淳子、佐藤丈晴、室井祥江、柴田眞一、石田 卓：検診機関における痰細胞診の現状と課題、第 53 回日本臨床細胞学会総会春期大会、千葉、2012.
 18. 関根聡子、石田 卓、峯村浩之、大島 謙吾、横内 浩、金沢賢也、谷野功典、棟方 充：原発性肺癌の気管支鏡検査におけるカイドシース吸引検体採取法 (sucking) の検討、日本呼吸器内視鏡学会学術集会、東京、2012.
 19. 金沢賢也、石田 卓、藤田結花、藤内智、原田敏之、原田眞雄、高村圭、木下一郎、勝浦豊、本庄統、小島哲弥、大泉聡史、磯部宏、棟方充、西村正治：未治療進行非小細胞肺癌 (非扁平上皮癌) に対する Pemetrexed / Carboplatin の第 Ⅲ 相臨床試験、第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会、大阪、2012.
 20. 加藤俊介、石田 卓、伊藤薫樹、蒲生真紀夫、西條康夫、佐藤淳也、柴田浩行、吉岡孝志、石岡千加史：東北地方中核病院を対象とした化学療法に関する現状調査、第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会、大阪、2012.
- < 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

なし