

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 5 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592075

研究課題名(和文) COPDからの肺がん早期発見の試みと発症メカニズムの解析

研究課題名(英文) Challenge for early detection of lung cancer and investigation of carcinogenesis in patients with COPD

研究代表者

関根 康雄 (SEKINE, YASUO)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：70312957

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：COPDから肺癌が発症する機序は、慢性炎症により気管支上皮・肺胞破壊が生じる。その傷害を修復するために気管支肺胞幹細胞が活性化されNF- κ BやSTAT3の活性化などが関与し、癌化が生じる。肺癌手術症例において術前のCOPDの重症度に基づく肺癌の特徴と予後との関連を調べ、術前COPDが重症なほど術後の長期予後が低下することが判明した。COPD合併肺癌は扁平上皮癌の比率が高く、非COPD合併例と比較して予後不良であった。COPDおよび肺癌発見のために、千葉市肺がん検診を利用したCOPDスクリーニングを施行した。受診者の約4%がCOPD疑いとなり、そのうちの約25%がCOPDの診断となった。

研究成果の概要(英文)：We reviewed the mechanism of lung cancer from COPD. In the inflammatory micro-environment, bronchial epithelium and alveoli are destroyed. During the repair of these injured cells, broncho-alveolar stem cells (BASC) are activated and genetic mutation was introduced to lead carcinogenesis. In this phenomenon, activation of signal transducers, such as NF- κ B and STAT3, are induced and contributed to carcinogenesis. We collected clinical data of approximately 1400 lung cancer patients who received surgical resection, and classified into four groups of COPD severity according to preoperative spirometry. Non-COPD and mild COPD patients had more adenocarcinomas, whereas moderate to severe COPD patients had more squamous cell carcinomas.

We conducted COPD screening by using community-based lung cancer screening program. Approximately 4% of attendance were suspected COPD and 25% of these were diagnosed COPD by spirometry.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：肺癌 慢性閉塞性肺疾患 スクリーニング 外科治療

1. 研究開始当初の背景

(1) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における肺癌発症率の高さと早期発見の難しさ

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) および肺癌の患者数は近年急増しており、今後も更に増え続けると予測される。日本呼吸器学会の報告では、潜在的患者を含めるとその数は530万人に上ると予測されている。一方、肺癌は2000年の段階で、罹患数67,890人、死亡数59,922人と推定されており、1993年以来男性がん死亡原因の1位に位置している。そしてCOPDは肺癌の重要な危険因子であることはよく知られている。

健診における胸部X線写真による肺癌検診受診率は20~40%と、他の検診と比較して高い。しかし肺癌の発見率は0.05%と低く、胃癌・大腸癌・乳癌と比べ1/5~1/3にすぎない。spiral CTを用いた肺癌スクリーニングトライアル (DANTE trial) が行われ、肺癌発見率が通常診療からのそれと比較して2倍弱と高率であることが分かった。しかし、生存率の向上には寄与しなかった。この試験の対象者は、60歳以上75歳未満の喫煙歴を有する男性であった。すなわち喫煙歴を基にした肺がん早期発見の試みでは有意な結果を導き出すことができなかった。

(2) COPDと肺癌との関連 - 周術期管理、長期予後、病理学・遺伝子解析 -

我々はこれまでに COPD 合併肺癌に対する周術期管理・リハビリテーションの効果、長期予後、術後感染症に関する分析、画像解析、呼吸機能の変化、気管支拡張剤による呼吸機能・QOL 改善効果など様々な臨床研究を行ってきた。これらの研究で明らかになったことは、中等~重症 COPD 患者であっても、肺癌を早期発見することで、症例によっては縮小手術が可能となり、周術期管理の進歩により高い QOL・肺機能を維持し、長期生存が可能となることである。しかし同じ進行期における非 COPD 肺癌患者と比較して COPD 肺癌患者の長期予後は劣っていた。その理由として COPD 肺癌が持つ病理学的・分子生物学的特異性にあるのではないかと推測された。

2. 研究の目的

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は肺癌発症の極めて高い危険因子である。そこで本研究の目的は以下の3点である。

(1) COPD からの発癌機序を文献的に明らかにし、COPD 発見から肺癌の早期発見に結びつける方法論を研究する。

(2) COPD 合併肺癌患者の臨床的特徴を明らかにし、肺癌手術患者におけるリスク因子および長期予後を検討する。

(3) COPD 患者からの早期肺癌発見の試みとして、定期的に HRCT を撮影し、肺癌発症率および発見された肺癌の進行度評価を行う。これにより COPD 肺癌患者に対する定

期的 CT 撮影の有用性を検証する。更に CT のみならず肺機能・QOL アンケート、COPD の増悪や治療内容も調査し、COPD 患者の経時的変化の特徴を精査する。

3. 研究の方法

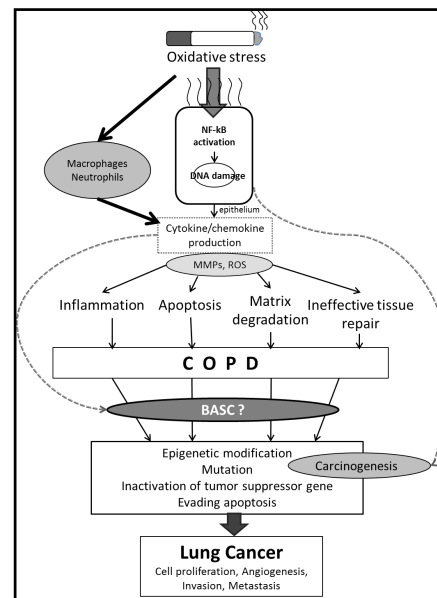
(1) PubMed より COPD からの発現課程に関する文献的考察を加えて、総論としてまとめた。

(2) 肺癌手術症例約1400例を対象として、術前の COPD の重症度に基づく肺癌の特徴と予後との関連を調べ、術前 COPD が重症なほど術後の長期予後を検討した。

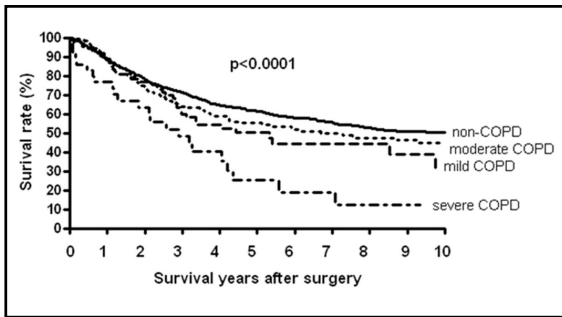
(3) 千葉市肺がん検診を利用して、以下の3項目を満たす受診者を COPD リスク患者としてピックアップし、2次精検にて呼吸機能検査及び CT 検査を施行し、COPD 発見率を検討した。COPD リスク条件：60歳以上、有喫煙歴、何らかの慢性的呼吸器症状を有する。

4. 研究成果

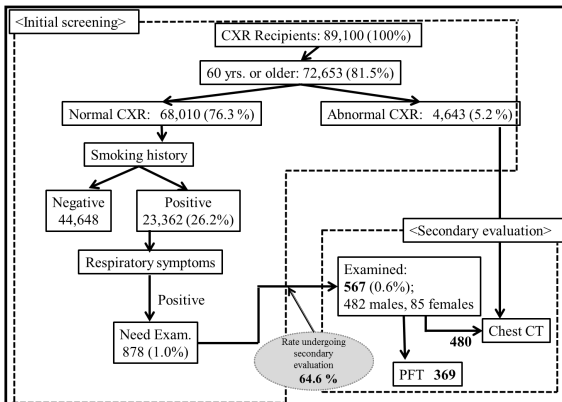
(1) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) から肺癌が発症する機序に関して文献的考察を加えた。慢性炎症により気管支上皮・肺胞破壊が生じる。その傷害を修復するために気管支肺胞幹細胞が活性化されるが、そこで癌化が生じる。その機序に NF- κ B や STAT3 の活性化などが関与していた。



(2) 肺癌手術症例約1400例を対象として、術前の COPD の重症度に基づく肺癌の特徴と予後との関連を調べ、術前 COPD が重症なほど術後の長期予後が低下することが判明した。COPD 合併肺癌は扁平上皮癌の比率が高く、非 COPD 合併例と比較して予後不良であった。また、COPD に肺線維症を合併した場合、長期予後が更に低下していた。



(3) 肺癌の治療成績を上げるためには、COPDを早期に発見し、定期的スクリーニングにより肺癌の早期発見につなげることである。そこで、千葉市肺がん検診を利用したCOPDスクリーニングを施行した。受診者の約4%がCOPD疑いとなり、そのうちの約25%がCOPDの診断となった。このことは検診発見確率の面から適正な発見率と考えられた。



5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計12件)

Sekine Y, Suzuki H, Saito K, Nakajima T, Sakairi Y, Yoshida S, Yoshino I. Innovative technique of transbronchial radiofrequency ablation for intrapulmonary tumors A preliminary study in a rabbit model. J Bronchol Intervent Pulmonol 2011;18:211-217.

Sekine Y, Koh E, Oishi H, Miwa M.A Simple and effective technique for identification of intersegmental planes by infrared thoracoscopy after transbronchial injection of indocyanine green. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;143(6):1330-5

Sekine Y, Katsura H, Koh E, Hiroshima K, Fujisawa T. Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. Eur Resp J. 2012;39:1230-40.

Sekine Y, Suzuki H, Yamada Y, Koh E, Yoshino I. Severity of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship to lung cancer prognosis after surgical resection. Thorac Cardiovasc Surg 2013;61(2):124-30

Sekine Y, Fujisawa T, Suzuki K, Tsutatani S, Kubota K, Ikegami H, Isobe Y, Nakamura M, Takiguchi, Y, Tatsumi K. Detection of chronic obstructive pulmonary disease in community-based annual lung cancer screening: Chiba COPD lung cancer screening study group. Respirology 2014;19: 98-104

Sekine Y, Sakairi Y, Yoshino M, Koh E, Hata A, Suzuki H, Yoshino I. The impact of combined pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease on long-term survival after lung cancer surgery Thorac Cardiovasc Surg 2014 (in press). doi: 10.1055/s-0033-1363478

Sekine Y, Yanagihori R, Suzuki K, Sugiyama S, Yamaji H, Ishibashi M, Fujisawa T. Surveillance of chronic obstructive pulmonary disease in high-risk individuals by using regional lung-cancer mass screening Int J COPD 2014 (in press)

関根康雄, 坂入祐一, 鈴木秀海, 芳野充, 黄英哲, 吉野一郎. 肺線維症と慢性閉塞性肺疾患の合併が肺癌手術成績に及ぼす影響 肺癌 2013;53: 7-11

関根康雄 呼吸ケアの最近の進歩 低肺機能患者の周術期管理と呼吸ケア 呼吸器内科 2012;22:399-405

関根康雄, 黄英哲, 有村健, 長谷川瑞江, 桂秀樹. 低肺機能肺がん患者に対する外科治療の進歩 -術式の工夫、周術期管理と呼吸ケア- 日本呼吸ケアリハビリテーション学会誌 2012;22:309-312.

関根康雄, 藤澤武彦, 鈴木公典. 肺がん検診を生かしたCOPDの早期発見 日本医事新報 2013;4643:24-29

関根康雄 CT 検診と今後の展望 呼吸器内科 2014; (in press)

[学会発表](計5件)

Sekine Y, Katsura H, Koh E. The impact of COPD on perioperative condition and long-term outcomes for patients with lung cancer. Aspen Lung Conference,

Aspen-Colorado, 2011

Sekine Y, Koh E, Oishi H, Miwa M. A simple and effective technique for identification of intersegmental planes by infrared thoracoscopy after transbronchial injection of indocyanine green. 20th European Conference on General Thoracic Surgery. Essen, Germany, 2012

Sekine Y, Suzuki K, Kubota K, Ikegami H, Isobe Y, Nakamura M, Takiguchi Y, Tatsumi K, Fujisawa T. The efficacy of COPD detection by utilizing a community-based annual screening program for lung cancer. European Respiratory Society Annual Congress Vienna, Eeu Resp J. 2012

Sekine Y, Sakairi Y, Suzuki H, Yoshino M, Koh E, Yoshino I. The impact of combined pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease on long-term survival after lung cancer surgery International Association for Study of Lung Cancer Sydney, Australia, 2013

関根康雄 COPDからの発癌機序とCOPD/肺癌早期発見の意義 日本癌学会 (2013/10/5, 横浜)

〔図書〕(計1件)

関根康雄 肺がん早期発見のための COPD 早期発見 Annual Review 2014 165-170 中外医学社

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関根 康雄 (Sekine Yasuo)
東京女子医科大学・医学部・教授
研究者番号：70312957

(2) 研究分担者

廣島 健三 (HIROSHIMA Kenzo)
東京女子医科大学・医学部・教授
研究者番号：80218833

桂 秀樹 (KATSURA Hideki)
東京女子医科大学・医学部・教授
研究者番号：20277213

(3) 連携研究者

()
研究者番号：