

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 9 月 9 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08915

研究課題名(和文)高齢者肺癌における癌化学療法の身体的影響に関する予防対策確立のための包括的研究

研究課題名(英文)Comprehensive study to establish preventive measures for the physical effects in elderly lung cancer patients

研究代表者

木村 達郎(Kimura, Tatsuo)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：50382049

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：大阪市立大学医学部附属病院呼吸器内科において、症例登録システムの構築、及び、検体採取システムの構築を行いました。IPADを用い病棟・検査室から入力を行うとサーバにデータが蓄積されます。検査科と連携し血漿、Buffy coatを-80度保存できるように整備致しました。MedCity21健診における同意症例の血漿保存を行っています。これらは(人間ドック)に報告、継続データを2019年米国臨床腫瘍学会に投稿しました。COPDについても本システムを利用し(LUNG)に、本システムを一部もちいた多施設共同臨床試験も(Jpn J Clin Oncol)に発表しています。

研究成果の学術的意義や社会的意義

病院における症例登録システムの構築、及び、検体採取システムの構築は、全ての研究の土台となり大変意義があります。臨床研究を行う場合、個々の症例を個人がデータを集めるのには大変な労力と時間がかかります。それらを一元管理できることにより大幅に研究環境が改善します。病院における疾患症例、及び未病状態から疾患初期の健診症例を比較検討できるようになりました。今回の研究成果としてはこれらの構築なくしてはあり得ません。今後もこのシステムを用いた研究を行っていく予定です。

研究成果の概要(英文)：A case registration system and a sample collection system were constructed at the Department of Respiratory Medicine, Osaka City University Hospital. When data is input from the ward / laboratory using IPAD, data is stored on the server. In cooperation with the division of laboratory, we have prepared plasma and Buffy coat and stored at -80 degrees. We also perform plasma preservation of consent cases in MedCity21 medical examination. These were submitted to the 2019 American Society of Clinical Oncology and reported to the Journal of "Ningen Dock". This system is also used for COPD patients published at the journal of "Lung", and a multicenter clinical trial using this system is also published "Jpn J Clin Oncol".

研究分野：呼吸器内科

キーワード：肺癌 スクリーニング システム 健診

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

人口の高齢化が進み高齢者肺癌が増加しています。2035年には国民3人に1人は65歳以上となると予想されています。高齢者は検診を受ける機会も少なく発見時には進行癌であることが多くなっています。現在では老化寿命制御のメカニズムの解明がすすみ、テロメア、ゲノムの不安定性、ミトコンドリアの不活化、細胞老化、エピジェネティックな変化、蛋白分解システムの破綻、栄養関連システムの破綻、Stem細胞の疲労や細胞間伝達の変化等様々な老化因子が検討されています。(López-Otín C, Cell 2013) 以前、我々は血漿Na濃度、血漿Albumin濃度などで高齢者の特徴を把握しました。(Kimura T, et al. Anticancer Res 2001) 一般に臨床試験では高齢者を70歳以上、あるいは、75歳以上と定義しています。高齢者は種々の合併症を持つことが多く全身状態の悪い患者も少なくありません。肺癌診療の現場において高齢者をいかに治療シケアするかは大きな課題となっています。抗がん剤治療を安全に行うためには副作用を正確に把握する必要があります。化学療法を選択する場合には歴年齢だけでなく performance status (PS)、各臓器機能、既往歴、併存疾患等の情報を用い各個人の機能的年齢の判断を行う必要があります。

2. 研究の目的

病院における症例登録システムの構築、及び、検体採取システムを構築します。その内容としては、臓器機能、栄養量、運動能力、神経精神活動度を測定、さらに、サイトカインの測定、全身状態との比較、また、治療効果、毒性評価、QOL等を含みます。それらを一元管理し、研究環境の改善をはかります。それにより病院における疾患症例、及び、健診症例における未病状態から疾患初期の健診症例を比較検討することを目指します。

3. 研究の方法

まず、院内のデータベース構築が必要であり、大阪市立大学医学部附属病院呼吸器内科において症例登録システムの構築、及び、検体採取システムの構築を行いました。具体的には、症例登録においてIPADを用い病棟、および、検査室から入力を行うと新たに設置したサーバにデータが蓄積されます。ファイルメーカーにて入力画面を構築しています。検体採取システムとして大阪市立大学医学部附属病院検査科と連携し、血液検体、血漿、血清、Buffy coatを普段の採血時に追加で採取し、遠心分離、分注、マイナス80度保存を行う一連の動作です。この連携が可能となり同意症例の検体保存が行われています。「MedCity21における検体管理・匿名化システムを含めたバイオバンク事業整備」と連携し、大阪市立大学医学部附属病院附属クリニックMedCity21での健診症例における肺がん症例の血漿保存を行っています。

4. 研究成果

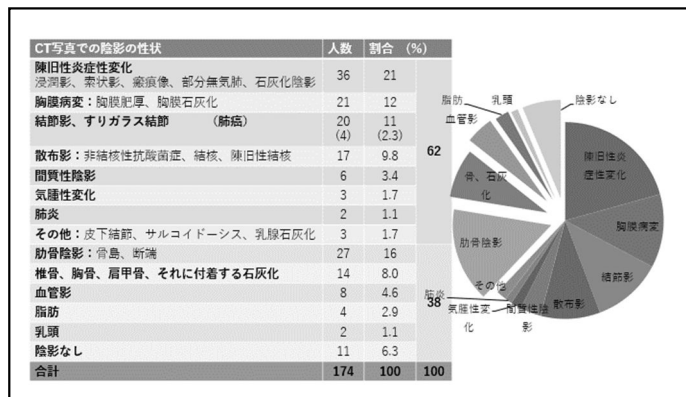
「MedCity21における検体管理・匿名化システムを含めたバイオバンク事業整備」と連携し、本システムをもちいた胸部要精密検査判定を(人間ドック31: 661-667, 2017)に報告しました。肺癌以外の呼吸器疾患としてCOPDについてもMedCity21バイオバンク事業整備から検体、画像データを抽出することができ、Nrf2の遺伝子多型を測定、国際学会、及び、英文誌(LUNG, 559-564, 2019)に発表できました。また、本システムを一部もちいた多施設共同臨床試験についても学会発表、英文誌(Jpn J Clin Oncol, 947-955, 2019)に発表しています。

(1)胸部要精密検査判定の現況と呼び出しシステムの活用 (人間ドック31: 661-667, 2017)

目的: 胸部単純X線検査は肺疾患、特に肺癌のスクリーニング検査として検診や健診において重要です。その一方で、胸部単純X線検査には診断の限界があり陳旧性肺結核などの病変がある場合、肺癌の指摘が困難な場合もあります。当院では有所見者に対する積極的受診勧告を行っており今回はその有効性について検討しました。

方法: 2015年1月1日から1年間に胸部単純X線検査を施行した5603例の胸部D2判定者(要精密検査)の画像所見の内訳、最終診断病名、発見率を検討しました。

結果: D2判定者は230例(4.1%)、呼び出しシステムにより197例(85.6%)に電話にて受診勧告を行いました。また、32例(13.9%)に対して健診当日に胸部X線検査に異常ありと説明しました。174例(75.7%)が当施設にてCT検査を施行されました。肺野異常陰影は156例(89.7%)、そのうち、結節影106例、スリガラス陰影17例でした。経過観察必要な陰影は20例、また、4例が肺癌と診断されました。肺癌発見率は0.07%でした。集積症例の肺癌存在期待値は3.93人であり、最新のデータ(がん情報サービス: がん登録・統計 http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html



http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html

2017.8.2) を用い、計算した標準化発見比は 1.02 でした。

結論：当施設における胸部単純 X 線検査にて D2 判定となった症例の実態と呼び出しシステムの有効性を明らかにしました。当施設のような最終診断、治療まで可能な施設では再受診率が高い傾向にあり、二次予防として肺癌の早期発見、早期治療に有効であると考えられました。

(2) Nrf2 遺伝子多型と喫煙による気腫性病変の検討 (LUNG, 559-564, 2019)

背景と目的：酸化ストレス応答転写因子 Nrf2 (NF-E2-related factor2) 遺伝子多型は、健常喫煙者 1 秒量経年変化の寄与因子と報告されています。今回、我々は健常者における Nrf2 遺伝子多型 (rs6726395) と気腫性病変の関連性を検討しました。

対象と方法：2017 年 5 月から 12 月までに受診した健診患者 245 例 (喫煙者 92 例、非喫煙者 153 例) の胸部 CT 画像を用いて、

上・中・下・全肺野に分けて % Low attenuation area (% LAA) を測定し、Nrf2 遺伝子多型と統計学的に検討した。

結果：健常喫煙者において genotype GG 群では上肺野の %LAA は高齢者で有意に高値を示したが、genotype AA or AG 群では有意な増加を認めませんでした。一方、健常

非喫煙者においては、両群とも有意な増加を認めませんでした。

結論：Nrf2 遺伝子多型 (rs6726395) のアレル A は、喫煙による上肺野気腫性病変に対して保護的に作用し、Nrf2 は気腫性病変予防の治療標的となる可能性が示唆されました。

Genotype	Variable	Correlation coefficient	p Value	Corrected p value
GG	Age	0.333	0.022	<0.05 (0.0497)
	BMI	-0.298	0.042	n.s
AA/AG	Age	0.099	n.s	n.s
	BMI	-0.293	n.s	n.s

(3) 既治療 3B/4 期非小細胞肺癌に対するエルロチニブ/ドセタキセル併用療法の第 1/2 相臨床試験：WJOG4708L (Jpn J Clin Oncol, 947-955, 2019)

目的：再発非小細胞肺癌の 2 次療法としてドセタキセル(DOC)に併用するエルロチニブ(ERL)の推奨投与量 (RD) の設定、DLT を明らかにし、RD における安全性と抗腫瘍効果を検討しました。また、エルロチニブの代謝に影響を与える薬剤、喫煙について詳細な検討を行いました。

方法：第 1 相試験：3+3 方式。DOC60mg/m 2day1+ERL100mg (レベル 1)、150mg (レベル 2) Day2-16。第 2 相試験：目標症例数 45 例。

結果：第 1 相試験 12 例。RD レベル 2。第 2 相試験 46 例。RR17.1% (95%CI, 7.2-32.1)、PFS3.5 ヶ月 (95%CI, 3.06-4.50)、MST11.3 ヶ月 (95%CI, 8.61-16.56)。主な非血液毒性 (G3) 発熱性好中球減少 19.6%、食欲低下 15.2%、血液毒性 (G4) 好中球減少 67.4%。治療関連死 2 例 (間質性肺炎、胸膜感染)。erlotinib の代謝に影響を及ぼすと考えられる因子として、性別、喫煙、併用薬について検討しましたが、治療効果 (RR)、病勢コントロール (DCR) において統計学的に有意な影響は認めませんでした。

Phase II: Response rate	n=41	Patient Characteristics	Univariate analysis of DCR		
			Odd ratio	95% Confidence interval	p
CR	0 (0.0%)	Age: <65 / ≥65	1.038	0.963-1.118	0.329
PR	7 (17.1%)	Gender: Male / Female	0.638	0.131-3.113	0.577
SD	15 (36.6%)	Stage: III B / IV	2.666	0.430-16.533	0.292
PD	14 (34.1%)	Smoking: Non / Current	0.352	0.033-3.701	0.384
NE	5 (12.2%)	Comorbidities: Non / Current	1.011	0.270-3.782	0.986
ORR (95%CI)	17.1% (7.2 - 32.1)	Concomitant drugs: Non / Current	1.053	0.204-5.442	0.951
p-value	p=0.220	No history of surgery	1.185	0.230-6.119	0.839
		No history of radiation	0.786	0.223-2.766	0.707

結論：本試験での RR は 17.1% であり他の試験と比し、治療効果に遜色はありませんでした。毒性は発熱性好中球減少が 19.5% と高頻度に認められました。その理由としては、docetaxel による好中球減少と erlotinib による粘膜障害の時期が重なるからではないかと考えられました。本試験は耐用可能であるが有意な奏効割合の上昇は認めませんでした。

以上のように、病院における症例登録システムの構築、及び、検体採取システムの構築は、全ての研究の土台となり大変意義があります。臨床研究を行う場合、個々の症例を個人がデータを集めるのには大変な労力と時間がかかります。それらを一元管理できることにより大幅に研究環境が改善します。病院における疾患症例、及び未病状態から疾患初期の健診症例を比較検討できるようになりました。今回の研究成果としてはこれらの構築なくしてはあり得ません。今後もこのシステムを用いた研究を行っていく予定です。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kimura T, Kawaguchi T, Chiba Y, Yoshioka H, Watanabe K, Kijima T, Kogure Y, Oguri T, Yoshimura N, Niwa T, Kasai T, Hayashi H, Ono A, Asai K, Tanaka H, Yano S, Yamamoto N, Nakanishi Y, Nakagawa K	4. 巻 49
2. 論文標題 Phase I/II study of intermittent erlotinib in combination with docetaxel in patients with recurrent non-small cell lung cancer (WJOG4708L).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 947-955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyz088	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sugitani A, Asai K, Watanabe T, Suzumura T, Kojima K, Kubo H, Sato K, Ijiri N, Yamada K, Kimura T, Fukumoto S, Hirata K, Kawaguchi T	4. 巻 197
2. 論文標題 A Polymorphism rs6726395 in Nrf2 Contributes to the Development of Emphysema-Associated Age in Smokers Without COPD.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lung	6. 最初と最後の頁 559-564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00408-019-00251-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 木村達郎, 福本真也, 森川浩安, 中野朱美, 田中史生, 森崎珠実, 河田則文, 平田一人	4. 巻 31
2. 論文標題 胸部要精密検査判定の現況と呼び出しシステムの活用	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 人間ドック	6. 最初と最後の頁 661-667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.11320/ningendock.31.661	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 木村達郎, 福本真也, 森川浩安, 中野朱美, 大谷恒史, 田内幸枝, 上村理沙, 河田則文
2. 発表標題 胸部要精密検査判定と呼び出しシステムの活用 リピーター解析
3. 学会等名 第60回日本人間ドック学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sugitani A, Asai K, Miyamoto A, Kojima K, Kubo H, Kyoumoto Y, Kawamoto T, Yoshida S, Okamoto A, Satou K, Yamada K, Ijiri N, Watanabe T, Tochino Y, Kanazawa H, Kimura T, Fukumoto S, Hirata K, Kawaguchi T
2. 発表標題 Nrf2 Polymorphisms Contributes to Emphysema in Healthy Smokers
3. 学会等名 American Thoracic Society 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kimura T, Fukumoto S, Morikawa H, Nakano A, Otani K, Tauchi Y, Uemura R, Suzumura T, Ogawa K, Kawaguchi T, Kawada N
2. 発表標題 Annual lung cancer screening by chest x-ray results in higher profits for the exclusion of lung cancer.
3. 学会等名 2019 ASCO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉谷新,久保寛明,小島和也,川本珠貴,浅井一久,京本陽行,岡本敦子,佐藤佳奈子,山田一宏,井尻尚樹,渡辺徹也,金澤 博,平田一人,木村達郎,福本真也,川口知哉
2. 発表標題 Nrf2遺伝子多型と喫煙による気腫性病変の検討
3. 学会等名 第60回 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村達郎,川口 知哉,工藤 新三,千葉 康敬,丹羽 崇,渡部 克也,木島 貴志,小暮 啓人,小栗 鉄也,笠井 尚,林 秀敏,小野 哲,田中 洋史,吉岡 弘鎮,矢野 聖二,山本 信之,中西 洋一,中川 和彦
2. 発表標題 既治療3B/4期非小細胞肺癌に対するエルロチニブ/ドセタキセル併用療法の第1/2相臨床試験 WJOG4708L
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村達郎, 福本真也, 森川浩安, 中野朱美, 大谷恒史, 森崎珠実, 岩倉成華, 田中史生, 河田則文, 平田一人
2. 発表標題 胸部要精密検査判定と呼び出しシステムの活用: 3年目の解析
3. 学会等名 第59回 日本人間ドック学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kimura T, Kawaguchi T, Kudoh S, Chiba Y, Yoshioka H, Watanabe K, Kijima T, Kogure Y, Oguri T, Yoshimura N, Niwa T, Kasai T, Hayashi H, Ono A, Tanaka H, Yano S, Nakamura S, Yamamoto N, Nakanishi Y, Nakagawa K
2. 発表標題 Phase I/II study of intermitted erlotinib in combination with docetaxel in patients with recurrent NSCLC with wild type EGFR : WJOG 4708L
3. 学会等名 WCLC 2017 - IASLC 18th World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村達郎, 福本真也, 森川浩安, 中野朱美, 田中史生, 森崎珠実, 河田 則文, 平田 一人
2. 発表標題 大学病院附属人間ドック施設における肺癌診断率の検討
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木村達郎, 福本真也, 森川浩安, 中野朱美, 田中史生, 森崎珠実, 河田 則文, 平田 一人
2. 発表標題 胸部要精密検査判定の現況と呼び出しシステム の活用
3. 学会等名 第15 回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木村達郎, 福本真也, 森川浩安, 中野朱美, 田中史生, 森崎珠実, 河田則文, 平田一人
2. 発表標題 胸部要精密検査判定と呼び出しシステムの活用: 2年目の解析
3. 学会等名 第58回日本人間ドック学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木村達郎, 福本真也, 森川浩安, 中野朱美, 田中史生, 森崎珠実, 河田則文, 平田一人
2. 発表標題 大学病院附属人間ドック施設における胸部D2判定の現況と課題
3. 学会等名 第57回日本人間ドック学会学術大会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----