

慈大

2011  
mar. 23-1

## 呼吸器疾患研究会誌

Jikei Journal of Chest Diseases

Correlation with Pulmonary Disease and Gastric Disease: Continuum II	今泉忠芳	1
慢性肝炎経過中に呼吸困難を来した 1 例	吉田昌弘ほか	3
炎症を伴う前縦隔嚢胞性腫瘍に対して胸腔鏡手術を施行した 1 例	浅野久敏ほか	5
急性肺損傷・急性呼吸促迫症候群における高分解能 CT 所見 からみた線維増殖性病変の臨床的意義	一門和哉	6
第 78 回研究会記録		7
-----		
経気管支肺生検にて診断し得た肺放線菌症の 1 例	渡辺 翔ほか	8
肺真菌症との鑑別が問題となった肺空洞影の 1 例	伊藤三郎ほか	10
新規がん遺伝子 EML4-ALK の発見と分子標的療法への展開	間野博行	12
第 79 回研究会記録		15
研究会ホームページ案内		16

共催：慈大呼吸器疾患研究会  
エーザイ株式会社

*Jikei University Chest Diseases' Research Association*

## Correlation with Pulmonary Disease and Gastric Disease: Continuum II

Tadayoshi IMAIZUMI

Home Clinic Nakano, 4-29-11-306, Egota, Nakano-Ku, Tokyo 165-0022

### Abstract

- I Pulmonary disease and gastric disease
- II Gastric disease and pulmonary function
- III Pulmonary disease and gastrin
- IV Pulmonary disease and duodenal ulcer
- V Correlation between lung and stomach
- VI Lung and stomach, with organ relation and application

### IV-1 Incidence of old Pulmonary Tuberculosis Shadow in Chest X-P ~High in Gastric Ulcer, and low in Duodenal Ulcer~

	n	Chest X-P old tbc
GUS	44	21 (47.8%) <sup>a</sup>
DUS	37	5 (13.5%) <sup>b</sup>
Control	121	24 (19.8%) <sup>c</sup>

ac p<0.05

age 60~69 male

tbc pulmonary tuberculosis

### IV-2 Decrease of Pulmonary Tuberculosis past History in Cases with Duodenal Ulcer Scar

X-P	Sex	n	tbc past history
GUS	M	114	7
	F	29	3
DUS	M	99	1 (0.3%) <sup>a</sup>
	F	39	0
Control	M	120	7 (5.8%) <sup>b</sup>
	F	110	2

ab p<0.02

age 50~59

tbc pulmonary tuberculosis

GUS gastric ulcer scar

DUS duodenal ulcer scar

### IV-3 Decreased Incidence of Primary Lung Carcinoma in Cases with Past History of Duodenal Ulcer

	n	Sex	Past History	
			GU	DU
Primary Lung Ca	218	M 186	35 (18.8%) <sup>a</sup>	5 (2.7%) <sup>c</sup>
		F 50	4 (8.0%)	0 (0%) <sup>d</sup>
Control	297	M 168	13 (7.7%) <sup>b</sup>	17 (10.1%) <sup>e</sup>
		F 128	8 (6.3%)	7 (5.5%) <sup>f</sup>

ab p<0.01

age 43~82

Ca carcinoma

GU gastric ulcer

DU duodenal ulcer

ce p<0.01

df p<0.01

### IV-4 Relative High Gastrin Cases with Duodenal Ulcer Scar

	n	Gastrin (pg/ml)
GUS	17	59.2 <sup>a</sup>
DUS	13	104.8 <sup>b</sup>
Control	18	67.2 <sup>c</sup>

ab p<0.001

age 40~60 male

bc p<0.001

### V-1 Gastrin-Releasing Peptide and Gastrin, Staining in Lung

	GRP	Gastrin
Normal Lung	cell near blood vessel	alveolar cell (few)
Fibrosis Lung	mononuclear cell	alveolar cell
Lung carcinoma	—	—

GRP gastrin-releasing peptide

### V-2 Correlation Hypothesis between Stomach and Lung

Presumption of digestive organ, stomach, releasing hormone (Lung Growth Factor, LGF)

Poor function in stomach by GUS was caused poor releasing of LGF. Low LGF was induced lower metabolic condition in lung epithelial cell. Lung was prepared easy to disease.

Activated function in stomach by DUS was caused rich releasing of LGF from stomach. Rich LGF was induced activation of lung epithelial cell. So that, lung was maintained healthy.

### V-3 Presumption of Lung Growth Factor (LGF)

It was thought that two kinds of LGF, LGF1 and LGF2, were secreted from stomach.

Depressed pulmonary function (low %FVC) was observed in cases with GUS, and low FEV1.0% was observed in cases with gastrectomy.

One of LGF would be gastrin, and the other was unknown hormone.

### V-4 Occurrence of Bronchus and Lung Epithelium by Katoh M edited : New Embryology, Nihonijishinpousya, 82-83, 2007.

Bronchus and lung epithelium was formed from forward intestine of endoderm in human embryo. Same origin was observed in intestine and lung.

Embryo at 3 weeks : Laryngotracheal diverticulum forming in foregut.

Embryo at 4 weeks : Lung bud forming.

Embryo at 5 weeks : Bronchus forming.

Embryo at 6 weeks : Lung forming.

### V-5 Gastrin Releasing Peptide (GRP) by Kodama T et al : Medicine and Pharmacy 32, 87-97, 1994.

Neuroendocrine cell of lung was secreted GRP. Small cell carcinoma of lung was often Secreted GRP.

### VI-1 Application of Stomach Medicine to Pulmonary Disease.

Testing of usefulness or no usefulness of stomach medicine to pulmonary disease would be considered.

1. Application of stomach originated drug to pulmonary disease.
2. Extraction of LGF and application to pulmonary disease by LGF.

### VI-2 Extraction and Identification of LGF, and Use for Drug

Acid of gastric juice secretion by gastrin medication was had problem.

### VI-3 Expectation of LGF

1. Rapid healing of pneumonia and pulmonary tuberculosis.
2. Drug for emphysema
3. Protection of lung carcinoma in cases with carcinoma risk
4. Improvement of low pulmonary function by growth of alveolar epithelium
5. Separate from oxygen therapy

## 慢性肝炎経過中に呼吸困難を来した 1 例

吉田昌弘, 數寄泰介, 高坂直樹, 弓野陽子, 藤井さと子, 皆川俊介, 小島 淳, 石川威夫, 原 弘道, 沼田尊功, 河石 真, 荒屋 潤, 中山勝敏, 桑野和善  
(東京慈恵会医科大学附属病院 呼吸器内科)

### 【症例】

76 歳, 女性

LDH 361 U/l, CRP 3.89 mg/dl, KL-6 557 U/ml, SP-D 230 ng/ml, 抗核抗体 (IF) 陰性.

その他明らかな異常所見なし.

### 【主訴】

咳嗽, 労作時呼吸困難

### 【画像所見】

胸部レントゲン: 両側下肺野優位のスリガラス陰影を認める.

胸部 CT: 全肺野にわたりびまん性にスリガラス状陰影および小粒状影の散在を認める.

Air-space consolidation や牽引性気管支拡張の所見は認めない.

### 【現病歴】

慢性肝炎にて当院消化器肝臓内科で加療中の女性.

2009 年 11 月 14 日頃より労作時の呼吸困難を自覚するようになり, 咳嗽を伴いしだいに増悪みられたため, 11 月 24 日当科外来受診. 精査・加療目的で入院となった.

### 【気管支鏡検査】

亜区域枝までの観察で内腔に膿性分泌物や出血を認めず. 右 B5 より施行した BAL はリンパ球優位 (78%) の所見であった.

### 【既往歴】

子宮筋腫, うつ病, 膀胱癌

### 【入院後経過】

約 9 か月前より慢性 C 型肝炎に対して IFN- $\alpha$  の投与が行われていた. まずこれらに伴う薬剤性肺障害の可能性を考え, 入院時より IFN- $\alpha$  の投与を中止したところ, 画像上, 両肺のスリガラス陰影は改善傾向を認め, 早期より血清 LDH 値の低下傾向が認められた.

労作時呼吸困難の自覚症状が残存するため, 第 11 病日より PSL 30 mg の内服を開始したところ自覚症状・画像所見ともに著明な改善が得られ, CT 上スリガラス陰影は消退しわずかに小粒状影が残存するのみとなった. 25 病日より PSL 25 mg に減量し, 28 病日退院とした. 以上臨床経過より, IFN- $\alpha$  による薬剤性肺障害

### 【生活歴】

喫煙歴なし, 粉塵吸入歴なし

### 【入院時現症】

意識清明, 身長 148 cm, 体重 60 kg, 体温 36.8°C, 脈拍 94/分 (整), 呼吸数 20/分, 血圧 146/78 mmHg, SpO<sub>2</sub> 94% (室内気), 眼瞼結膜貧血あり, 眼球結膜黄染なし, 体表リンパ節腫脹なし, 心音: 心雑音なし, 呼吸音: 両肺底部に fine crackles 聴取, 腹部所見なし, 下腿浮腫なし, 神経学的所見なし.

### 【入院時検査所見】

WBC 4300/ $\mu$ l, Hb 8.8 g/dl, Plt  $19.7 \times 10^3$ / $\mu$ l,

の診断とした。

以後、外来にて PSL 2 週間に 5 mg ずつ漸減し、現在 5 mg 内服下に経過観察中であるが、症状の再燃認めず経過良好である。

### 【考察】

IFN による薬剤性肺障害の頻度は約 0.1% と推定されている。診断においては、一般的に DLST が行われるが、IFN での DLST 陽性率は 20% と非常に低く、本例のような陰性例でも診断を否定する根拠にならず臨床経過から診断されることが多い。IFN- $\alpha$  投与開始直後の発症は

少なく、多くは 1~6 カ月後の発症が多いとされる。

予後は本症例のように良好な転帰を辿る症例がほとんどであるが、一部びまん性肺障害 (DAD) の病理所見を呈し、重症化例・死亡例の報告がみられるので注意が必要である。

肺障害の画像・病理パターンを検討することで、ステロイド製剤などの治療への反応性・予後が推定できる。

### Key words

薬剤性肺障害, IFN- $\alpha$

## 炎症を伴う前縦隔嚢胞性腫瘍に対して胸腔鏡手術を施行した 1 例

浅野久敏, 仲田健男, 矢部三男, 神谷紀輝,  
平野 純, 尾高 真, 森川利昭  
(東京慈恵会医科大学 呼吸器外科)

患者は〇〇歳女性。2009年5月頃より左胸痛を自覚し近医を受診した。肋間神経痛と診断された。同年6月頃より発熱を認め、胸部X線写真で左下肺野の異常陰影を指摘された。胸部CTでは左胸腔内に7cm大の境界明瞭な腫瘤を認めた。血液検査ではWBC 16000/ $\mu$ l, CRP 2.63 mg/dlと炎症反応を認め、CA19-9: 10700と異常高値を示した。子宮や卵巣に明らかな婦人科疾患を認めなかった。画像診断から奇形腫を疑い、胸腔鏡手術を施行した。前縦隔から発生し横隔膜

に至る嚢胞性腫瘍を認めた。炎症性癒着を認め、癒着剥離に少々難渋したが腫瘍摘出術を施行した。切除検体は約9cmの嚢胞性病変で内腔に毛髪や皮脂を含んでいた。病理組織学的に皮膚・皮膚付属器・脂肪織・腸上皮・線毛円柱上皮、肝細胞を認め、縦隔成熟型奇形種と診断した。術前高値を示したCA19-9は術後正常値に戻った。今回我々は炎症所見を伴う縦隔成熟型奇形腫に対し胸腔鏡手術にて腫瘍を摘出した1例を経験したので報告した。

## 急性肺損傷・急性呼吸促迫症候群における 高分解能 CT 所見からみた線維増殖性病変の臨床的意義

一門和哉  
(済生会熊本病院 呼吸器科)

急性肺損傷 (ALI) や急性呼吸促迫症候群 (ARDS) において、胸部 X 線所見上の両側性陰影は、AECC の診断基準の 1 つに含まれる。また X 線所見は、日常診療において ALI/ARDS の病態の進行・改善のモニタリングや、合併症 (人工呼吸関連肺炎、気胸など) の検出に有用不可欠である。一方で、AECC の基準における X 線所見は、ALI/ARDS の診断において感度・特異度が低く、生理学的重症度・予後を反映しないなどの問題点も近年指摘されている。

種々のびまん性肺疾患の診断における CT、とくに高分解能 CT (HRCT) の有用性が確立されて久しい。ALI/ARDS では、当初 X 線所

見から予測された両側びまん性の病変分布が、CT による肺野全体の解析によって、領域毎に違いがあることが判明し、各領域での PEEP の反応性の差など病態生理の理解を促した。さらに、HRCT 所見と ALI/ARDS の病理像との対比により、病変の質的診断 (病理学的病期の予測) と、HRCT 所見上の線維増殖性病変の広がり、治療反応性や人工呼吸器関連肺損傷の予測因子となりうることもわかってきた。本講演会では、ALI/ARDS における診断と治療について最近までの知見をレビューするとともに、当科で前向き検討施行中の ARDS 85 症例での検討結果について報告する。

## 第 78 回慈大呼吸器疾患研究会 記録

日 時：2010 年 2 月 22 日（月）18:00～20:00

会 場：東京慈恵会医科大学 1 号館 5 階講堂

製品情報紹介（18:00～18:05）——————エーザイ株式会社

開会の辞（18:05～18:10）——————当番世話人 桑野和善（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

一般演題（18:10～18:30）——————座長 荒屋 潤（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

(1) Correlation with Pulmonary Disease and Gastric Disease: Continuum II

ホームクリニックなかの

○今泉忠芳

(2) 脳転移症状で発症した胸腺原発腺癌の 1 例

東京慈恵会医科大学第三病院 外科<sup>1)</sup>

○菅野 宏<sup>1)</sup>

谷田部沙織<sup>1)</sup>

朝倉 潤<sup>1)</sup>

東京慈恵会医科大学第三病院 脳神経外科<sup>2)</sup>

佐藤修二<sup>1)</sup>

岡本友好<sup>1)</sup>

中島真人<sup>2)</sup>

東京慈恵会医科大学 病理学講座<sup>3)</sup>

原田 徹<sup>3)</sup>

羽野 寛<sup>3)</sup>

症例検討会（18:30～19:20）——————座長 尾高 真（東京慈恵会医科大学 呼吸器外科）

画像 アドバイザー

氏田万寿夫（東京慈恵会医科大学 放射線科）

病理 アドバイザー

羽野 寛（東京慈恵会医科大学 病理学講座）

(1) 慢性肝炎経過中に呼吸困難を来した 1 例

東京慈恵会医科大学附属病院 呼吸器内科

○吉田昌弘

數寄泰介

高坂直樹

弓野陽子

藤井さと子

皆川俊介

小島 淳

石川威夫

原 弘道

沼田尊功

河石 真

荒屋 潤

中山勝敏

桑野和善

座長 中山勝敏（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

(2) 炎症を伴う前縦隔嚢胞性腫瘍に対して胸腔鏡手術を施行した 1 例

東京慈恵会医科大学 呼吸器外科

○浅野久敏

仲田健男

矢部三男

神谷紀輝

平野 純

尾高 真

森川利昭

特別講演（19:20～20:00）——————座長 桑野和善（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

急性肺損傷・急性呼吸促迫症候群における高分解能 CT 所見からみた

線維増殖性病変の臨床的意義

済生会熊本病院 呼吸器科

一門和哉 先生

閉会の辞（20:00）——————児島 章（東京慈恵会医科大学附属青戸病院 呼吸器内科）

共催：慈大呼吸器疾患研究会，エーザイ株式会社

## 経気管支肺生検にて診断し得た肺放線菌症の 1 例

### Pulmonary actinomycosis diagnosed through transbronchial lung biopsy

渡辺 翔<sup>1)</sup>, 石川威夫<sup>2)</sup>, 數寄泰介<sup>2)</sup>, 高坂直樹<sup>2)</sup>,  
弓野陽子<sup>2)</sup>, 小島 淳<sup>2)</sup>, 沼田尊功<sup>2)</sup>, 原 弘道<sup>2)</sup>,  
河石 真<sup>2)</sup>, 荒屋 潤<sup>2)</sup>, 中山勝敏<sup>2)</sup>, 桑野和善<sup>1)</sup>  
(東京慈恵会医科大学附属柏病院 呼吸器内科<sup>1)</sup>,  
東京慈恵会医科大学附属病院 呼吸器内科<sup>2)</sup>)

【症例】 87 歳, 男性

【主訴】 咯血

#### 【現病歴】

2009 年 4 月 15 日, コップ 3 分の 1 杯程度の  
咯血を認めた。同日当院を受診し, 胸部 CT 上  
右下葉に腫瘤影を認め, 精査加療目的で当科に  
入院となった。

#### 【既往歴】

67 歳 洞不全症候群, 71 歳 右尿管癌 (術後),  
72 歳 前立腺肥大症。

#### 【喫煙歴】

20 本 / 日 × 60 年間 2006 年まで。

#### 【入院時身体所見】

身長 164 cm, 体重 54 kg. 体温 36.8 度. 意識  
清明. 血圧 142/78 mmHg. 呼吸数 16/分. 脈拍  
60/分・整. 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染な  
し. 頸部リンパ節触知せず. 右下肺野で coarse  
crackle を聴取する. 心雑音なし. 腹部は平坦で  
軟, 圧痛なし. 腸音亢進・減弱なし. 肝・脾触  
知せず. 下腿浮腫なし. 神経学的異常所見認め  
ず.

#### 【入院時検査所見】

(血算) WBC 6,500/ $\mu$ l (Neut 4,700/ $\mu$ l, Lym 1,200/ $\mu$ l,

Mono 200/ $\mu$ l, Eosino 100/ $\mu$ l), Hb 10.7 g/dl, Plt  
23.5 万/ $\mu$ l (凝固) PT 83%, APTT 35.1 sec, Fbg  
367 mg/dl, D-D 1.3  $\mu$ g/ml (生化学) AST 13 IU/l,  
ALT 8 IU/l, LDH 118 IU/l, ChE 3,198 IU/l,  $\gamma$ -GTP  
21 IU/l, T-Bil 0.6 IU/l, TP 7.7 g/dl, Alb 3.5 g/dl,  
UN 26 IU/l, Cr 1.47 mg/dl, HbA1c 6.0%, FBS 118  
mg/dl (免疫) CRP 1.09 mg/dl, IgG 1,881 mg/dl,  
IgA 275 mg/dl, IgM 97 mg/dl, CEA 7.3 ng/ml, SLX  
28 U/ml, SCC 2.6 mg/ml, CYFRA 1.5 ng/ml, NSE  
7.4 ng/ml, ProGRP 20.0 pg/ml, PSA 3.12 ng/ml,  
 $\beta$ -DG < 4.0 pg/ml, KL-6 246 U/ml, ACE 7.5 U/L,  
C-ANCA < 10 EU, P-ANCA < 10 EU, アスペル  
ギルス抗原 0.4, カンジダ抗原 陰性, クリプト  
コッカス抗原 陰性, マイコプラズマ抗体 陰性.  
(動脈血液ガス / 室内気) pH 7.44, pCO<sub>2</sub> 38 torr,  
pO<sub>2</sub> 88 torr, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25.4 mEq/l, BE 1.7 mmol/l  
(尿検査) 尿中肺炎球菌抗原 陰性, 尿中レジオ  
ネラ抗原 陰性.  
(喀痰検査) 一般培養 *S.marcescens*, *Kl.Oxytoca*.  
抗酸菌塗抹 陰性, 培養 陰性, TB-PCR 陰性,  
NTM (avium)-PCR 陰性, NTM (INT)-PCR 陰  
性, 細胞診 Class II.

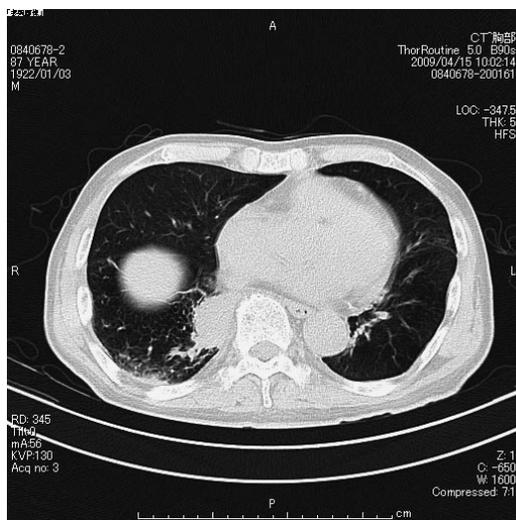
#### 【入院時画像所見】

(胸部単純 X 線) 右下肺野に心陰影に沿って浸  
潤影を認める。

(胸部単純 CT) 右下葉 S7 に 35 mm 大の腫瘤影  
及び末梢側に浸潤影を認める。



入院時胸部 CT (縦隔)



入院時胸部 CT (肺野)



入院時胸部 X 線

### 【入院後経過】

入院後止血剤投与により、血痰は消失した。画像所見より悪性腫瘍を疑い、全身検索を行ったが、明らかな転移巣は認めなかった。確定診断のため4月27日に気管支鏡検査を行い、右B7より経気管支肺生検 (TBLB) 等を施行した。検査後発熱と浸潤影の拡大を認めたため肺炎の合併を疑い、スルバクタム/アンピシリン3gの点滴投与にて軽快し、5月11日にスルタミシリ

ン750mg内服に変更した。5月15日にTBLB検体にてPAS陽性の糸状菌塊を認め、病理学的に肺放線菌症と診断した。16日よりスルバクタム/アンピシリン点滴投与を再開し、画像上陰影の縮小を認めた。5月30日にエリスロマイシン600mg内服に変更し、退院とした。

### 【考察】

肺放線菌症は、多彩な画像所見を呈し、内科的診断が困難な場合が多く、本例のようにTBLBにより診断に至るケースは稀である。肺放線菌症の治療は、ペニシリン系抗生剤の2週間点滴投与後に、ペニシリン系又はマクロライド系等抗生剤の6～12ヶ月内服投与が推奨されている。近年試験的に短期間の抗生剤投与で治癒した報告も散見される。本例では標準的治療により、良好な経過が得られた。

### 【結語】

TBLBで診断し得た肺放線菌症の1例を経験した。気管支鏡の検索は、試みる価値があると思われた。肺放線菌症の至適治療期間に関しては、更なる検討が必要であると思われた。

### Key words

肺放線菌症, 経気管支的肺生検, 治療

## 肺真菌症との鑑別が問題となった肺空洞影の 1 例

伊藤三郎<sup>1)</sup>, 山川英晃<sup>1)</sup>, 鶴重千加子<sup>1)</sup>, 児島 章<sup>1)</sup>,  
山下 誠<sup>2)</sup>, 酒田昭彦<sup>3)</sup>  
(東京慈恵会医科大学附属青戸病院 呼吸器内科<sup>1)</sup>,  
同 外科<sup>2)</sup>, 同 病院病理部<sup>3)</sup>)

### 症例

74 歳, 女性.

### 主訴

胸部異常影精査.

### 現病歴

僧帽弁逆流症, 脂質異常症, 心房性期外収縮で近医通院中であった. 平成 20 年の定期検診で胸部異常影を指摘され経過観察となっていた. 平成 21 年 6 月にフォローアップの胸部 CT 検査を行ったところ病変の増大を認めた. 喀痰検査・血液検査を行うも診断に至らず 7 月 13 日に当院へ紹介となった. 気管支鏡を含めた精査目的で 8 月 19 日に入院となった.

### 既往歴

65 歳から僧帽弁逆流症, 脂質異常症, 心房性期外収縮, 胃炎で近医通院中.

### 生活歴

喫煙: 40 本 / 54 年間 (20 歳から当院初診まで). 飲酒: 機会飲酒のみ.

### 常用薬

ジゴキシン (0.125) 1T1×朝, ランソプラゾール (15) 1T1×眼前, ゴピクロン (10) 1T1×眼前, アスピリン (100) 1T1×朝, 臭化水素酸デキストロメトルフアン (15) 2T1×眼前.

### 入院時現症

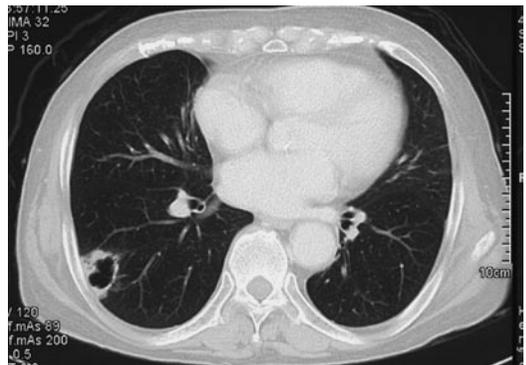
身長 140 cm, 体重 47 kg, 血圧 123/78 mmHg, 脈拍 59/分・整, 呼吸数 14 回/分, 体温 36.5°C, SpO<sub>2</sub> 96% (室内気). 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし, 頸部リンパ節触知せず, 胸部聴診上呼吸音清音, 心音減弱・亢進なし, 異常心雑音なし. 腹部は平坦・軟. 自発痛・圧痛を認めない. 下腿浮腫認めず. ばち状指なし.

### 入院時検査所見

WBC 8300/ $\mu$ l (Ne 55.0%), Hb 11.2 g/dl, Plt 33.5 万/ $\mu$ l, HbA1c 6.0%, CRP 0.6 mg/dl, CEA 4.0 ng/ml, SLX 20.5 U/ml, SCC 0.6 ng/ml, ProGRP 29.6 pg/ml, CYFRA 1.6 ng/ml, アスペルギルス抗原 2.0 (C.O.I) 陽性, アスペルギルス沈降抗体陰性,  $\beta$ -D グルカン 4.0 > pg/ml.

### 入院時画像所見

胸部単純レントゲンでは右中下肺野に径 3.5 cm



入院時胸部 CT 画像



入院時胸部単純レントゲン

ほどの空洞を伴う腫瘤影を認める。胸部 CT 画像では右下葉 S6 の胸膜と接する部位に径 3.5 cm の空洞を伴う腫瘤影を認める。腫瘤影の境界は比較的明瞭で分葉状の様相を呈しており血管の進入を認める。病変に石灰化は認めず、腫瘤の内部が一部周囲に比べやや低濃度になっている。内部には索状の構造物を疑う線状影を認め、周囲には微細な線状影を認める。

### 入院後経過

アスペルギルス抗原陽性であったことから肺真菌症が疑われた。診断のため気管支鏡検査を行った。気管支鏡検査の内腔所見に特記すべき異常は認めなかったが、右 B<sup>6</sup>b の経気管支肺生検から Squamous cell carcinoma が検出された。全身サーベイランスを行ったところ遠隔転移は

認めず、肺扁平上皮癌 cT2aN0M0, stage IB と診断された。外科に転科となり手術を行うこととなった。平成 21 年 10 月 26 日に右下葉切除術を行った。腫瘍は中央部に陥凹を伴うドーナツ状の腫瘤として下葉 S6 付近に触知した。下葉切除、2 群までのリンパ節廓清を行い終了した。術後は大きな問題なく経過し退院となった。

### 病理所見

切除標本では腫瘍は 35×35×30 mm 大であり中心部が陥凹していた。腫瘍の中心部は壊死に陥っており壊死物質で満たされていた。その中に異型細胞の充実性増生巣が認められた。正常肺との境界部を強拡大で観察すると、腫瘍細胞は肺胞上皮を置き換える（置換する）形で拡がっていた。以上の所見から中分化型扁平上皮癌と診断された。また本症例では真菌感染との鑑別が問題となったので PAS 染色で真菌菌体がないかどうかチェックを行った。病変部をくまなく観察したが真菌を疑わせる所見は認めず、周囲肺にも感染を疑うような炎症所見は認められなかった。よって真菌の感染はないと考えられた。

### 考察

当初は肺真菌症を念頭に置き検査を行ったが、肺扁平上皮癌と診断され手術を行った症例を経験した。空洞を伴う結節影・腫瘤影では副次的所見にも注意し、常に肺癌を鑑別に入れた検査・治療計画を進めていくべきであると考えられた。また、呼吸器領域における真菌症の血清学的診断では、結果の判定・解釈に際しては注意が必要であるということが改めて認識された。

## 新規がん遺伝子 EML4-ALK の発見と分子標的療法への展開

### Discovery of a novel oncogene *EML4-ALK* and its clinical application

間野博行

(自治医科大学 ゲノム機能研究部

東京大学大学院医学系研究科 ゲノム医学講座)

#### はじめに

近年、肺がんの一部の症例に上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 遺伝子の活性型変異が生じていることが報告され、しかも EGFR 異常を有する症例の一部に対して同酵素の活性を阻害する gefitinib/erlotinib が有効なことが明らかになった。このことは、適切な発がん原因さえ同定できればその活性阻害剤が肺がんにおいても有効な分子標的療法となる事を明示している。我々は活性型 EGFR に次ぐ新たな肺がんの原因遺伝子を探索するために、まず、がん遺伝子を効率よく同定可能な機能スクリーニング法を開発することを試みた。

#### EML4-ALK の発見

患者検体で発現している遺伝子の機能をアッセイするためには、微量の細胞から cDNA を作成し、これを他の細胞に遺伝子導入するシステムが有効であろう。我々はこの目的のために、レトロウィルスを遺伝子導入ベクターに選んだ。さらに微量の患者検体の mRNA レパートリーを出来るだけ完全な形で発現させるため、完全長 cDNA を少量の RNA から選択的に増幅・作成するシステムを構築し、これを用いて cDNA 発現用組換えレトロウィルスライブラリー作成法を樹立した。

これを用いて 62 歳の喫煙者に生じた肺腺がん検体から cDNA 発現ライブラリーを構築し 3T3 繊維芽細胞に導入したところ、2～3 週間でモコモコと盛り上がった異常クローン (形質転換フォーカス) が数十種類生じた。そこでそれら

3T3 クローンのゲノム DNA から PCR 法で cDNA を増幅回収したところ、驚くべき事に、ある cDNA の 5' 側は微小管会合タンパクの一種である EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) のアミノ末端側約半分をコードし、3' 側は受容体型チロシンキナーゼ ALK (anaplastic lymphoma kinase) の細胞内チロシンキナーゼドメインをコードしていた。両遺伝子はどちらもヒト 2 番染色体短腕内に存在するが、同領域内に微小な逆位が生じた結果 EML4 と ALK 遺伝子の融合が生じているのである (*Nature* 448 : 561-566, 2007)。ALK は受容体型チロシンキナーゼをコードするが、染色体転座の結果 ALK の酵素活性領域が EML4 のアミノ末端側約半分と融合した異常キナーゼが産生される。ALK は EML4 と融合することで恒常的に二量体化され活性化されるのだ。

ちょうど慢性骨髄性白血病において t (9 ; 22) 染色体転座の結果 ABL チロシンキナーゼが BCR と融合してがん化キナーゼになるように、肺がんにおいても同様な融合型チロシンキナーゼが存在していたのである。BCR-ABL 陽性慢性骨髄性白血病に対して ABL の酵素活性阻害剤 (商品名 : グリベック) が特効薬と言えるほどの治療効果を有していることを考えると、ALK キナーゼの酵素活性阻害剤を作れば、肺がんにおける「第 2 のグリベック」となるのではないかと予想された。実際、EML4-ALK を肺胞上皮特異的に産生させるトランスジェニックマウスを作成すると何百もの肺腺がんを多発発症し、しかもこれらマウスに ALK 酵素活性阻害剤を投与

すると肺がんは速やかに消失したのである(*PNAS* 105:19893-19897, 2008). すなわち EML4-ALKこそが同遺伝子陽性肺がんの主たる発がん原因であり、だからこそその活性を阻害する薬剤は有効な分子標的療法となることが生体において証明されたのだ。

### EML4-ALK の臨床応用—新しい分子診断

EML4, ALK 両遺伝子は共に正常細胞内に存在しているが、両者が融合した EML4-ALK 遺伝子は肺がん細胞内ではしか存在しない。しかも両遺伝子は本来染色体内で反対向きに存在しているため、EML4-ALK の融合点を挟む様に設置したプライマーによる RT-PCR 法は、同融合遺伝子が存在しない限り決して PCR 産物を生じない。したがって正常肺細胞あるいは 2p 逆位がない肺がん細胞においては決して PCR 反応は陽性とならないのである。したがって、臨床試料を用いた RT-PCR 法により EML4-ALK mRNA を検出するシステムは、極めて鋭敏かつ精度の高い肺がんの分子診断法になると期待される。

実際我々が EML4-ALK 陽性細胞を喀痰 1 mL 中に 0 ~ 10,000 個と様々な濃度で混和し RT-PCR にて EML4-ALK cDNA の検出を試みたところ、わずか 10 個 /mL の細胞を含む喀痰からも明瞭なバンドが検出された。以上より喀痰を用いた EML4-ALK 陽性肺がんの分子診断は実現可能であり、PCR の増幅率を考えると喀痰内にごく僅かしか肺がん細胞が無くても診断可能なことが期待される。すなわち肺がんの早期発見が現実性を持つてくると言えよう。また解析対象としては喀痰だけでなく、胸水、肺胞洗浄液、肺生検試料ももちろん適切であり、末梢血を用いる早期発見さえ可能性は存在する。

### 国際第一相・第二相臨床試験の開始

我々の発見を受けて、世界中の多くの製薬会社が現在 ALK 阻害剤を鋭意開発中だが、中でも 1 社は既に独自の ALK 阻害剤 (crizotinib) による肺がんの臨床試験を 2008 年に開始していた。その治験に参加した EML4-ALK 陽性肺がん患者が劇的な治療効果を得たことを自らのブログ

で公開してる。 <http://www.inspire.com/groups/lung-cancer-survivors/discussion/eml4-alk-mutation/>.

このブログを私がある学会で紹介したところ、国内の呼吸器内科医の方から「自分の診ている肺がん患者がブログの患者さんと良く似た特徴を有している。については自分の症例の肺がんには EML4-ALK があるかどうかを調べてもらえないか」との御連絡を頂き、実際に我々がその患者さんの喀痰を調べたところ EML4-ALK が検出された。そこで上記ブログの患者さんの治療施設である Harvard Medical School へ日本人患者の治験参加の可能性について問い合わせたところ、驚いたことに crizotinib による治験はソウルでも行われていることを教えられた。実際はボストン、ソウル、メルボルンの 3 都市で行われた国際第一相臨床試験だったのだ。そこで上記日本人症例はソウル大学附属病院での臨床試験に参加することになり、New York Times 誌に書かれているように、私がお見舞いに行った際に劇的な治療効果を目の当たりにすることができたのである。

### ALCAS ネットワーク

我が国において発見されたがん遺伝子にもかかわらず、その阻害剤による治療を受けるために日本人は海外に渡らないと行けない事実はショックであり、特にこれだけの素晴らしい治療効果を目の当たりにすると、何とか日本の陽性患者さんを救いたいと考えて帰国した。そしてボランティアで ALK 肺がんを診断する all Japan の診断ネットワーク (ALK 肺がん研究会: ALCAS) を 2009 年 3 月に立ち上げ、陽性患者さんの検出事業を開始した。もし陽性であることが確認されて、かつ患者さんが希望すれば海外の臨床試験に参加するお手伝いを始めたのである。少なくとも日本で試験が行われるまでは海外における試験への橋渡しをしようと考えたのだ。またこの ALCAS は科学技術振興機構がサポートして下さったので、企業からの援助を全く受けることなく進めることができたのは幸いであった。昨年 3 月から現在まで 500 例を超えるスクリーニングを行い、すでに 13 名ほどの陽性患

者さんがソウル大学に渡り crizotinib 治験に入った。これら参加患者さんは、少なくとも初回治療においては全員劇的に効いたのである。またこの日本人の治験参加に際しては、ソウル国立大学附属病院の Yung Je Bang 教授が手厚くサポートをして下さった。

幸いにも 2010 年 3 月からいよいよ日本でも crizotinib 臨床試験が開始され、また同年 9 月からは別の製薬会社による独自の ALK 阻害剤の臨床試験も我が国において開始されている。さらに 2010 年 4 月からは日本における EML4-ALK 診断の臨床サービスも企業によって開始されており、我々の ALCAS 活動もその社会的使命を終えようとしている。

### **ALK 阻害剤のこれから**

な お ソウル、ボストン、メルボルンで行われ

た crizotinib 第一相試験の結果が今年の 6 月 6 日に米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 総会のプレナリー発表として行われ、完全寛解症例を含む腫瘍コントロール率 90% と言う目覚ましい治療成果が発表された。その成果は New York Times 誌や Wall Street Journal 誌など海外のメディアで広く取り上げられたところである。こうして臨床試験が大成功を収めた ALK 阻害剤は、ヒト固形腫瘍の治療剤として現在我々が入手できるものの中で最も有効性が高い薬剤の一つではないかと思われる。今回の遺伝子の発見とその速やかな臨床応用の結果、今後世界中で何万人・何十万人の人命が救われると期待される。

### **Key words**

EML4-ALK, がん遺伝子, チロシンキナーゼ

## 第 79 回慈大呼吸器疾患研究会 記録

日 時：2010 年 9 月 27 日（月）18:00～20:10

会 場：東京慈恵会医科大学 南講堂

製品情報紹介（18:00～18:05）———————エーザイ株式会社

開会の辞（18:05～18:10）

当番世話人 児島 章（東京慈恵会医科大学附属青戸病院 呼吸器内科）

症例検討会（18:10～19:10）———————座長 尾高 真（東京慈恵会医科大学 呼吸器外科）

画像 アドバイザー 氏田万寿夫（国立病院機構 西群馬病院 放射線科）

病理 アドバイザー 原田 徹（東京慈恵会医科大学 病院病理部）

(1) 経気管支肺生検にて診断し得た肺放線菌症の 1 例

東京慈恵会医科大学附属柏病院 呼吸器内科<sup>1)</sup> ○渡辺 翔<sup>1)</sup> 石川威夫<sup>2)</sup> 數寄泰介<sup>2)</sup>

東京慈恵会医科大学附属病院 呼吸器内科<sup>2)</sup> 高坂直樹<sup>2)</sup> 弓野陽子<sup>2)</sup> 小島 淳<sup>2)</sup>

沼田尊功<sup>2)</sup> 原 弘道<sup>2)</sup> 河石 真<sup>2)</sup>

荒屋 潤<sup>2)</sup> 中山勝敏<sup>2)</sup> 桑野和善<sup>2)</sup>

座長 石川威夫（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

(2) 肺真菌症との鑑別が問題となった肺空洞影の 1 例

東京慈恵会医科大学附属青戸病院 呼吸器内科<sup>1)</sup> ○伊藤三郎<sup>1)</sup> 山川英晃<sup>1)</sup> 鶴重千加子<sup>1)</sup>

東京慈恵会医科大学附属青戸病院 外科<sup>2)</sup> 児島 章<sup>1)</sup> 山下 誠<sup>2)</sup> 酒田昭彦<sup>3)</sup>

東京慈恵会医科大学附属青戸病院 病院病理部<sup>3)</sup>

特別講演（19:10～20:10）——座長 児島 章（東京慈恵会医科大学附属青戸病院 呼吸器内科）

新規がん遺伝子 EML4-ALK の発見と分子標的療法への展開

自治医科大学 ゲノム機能研究部

東京大学大学院医学系研究科 ゲノム医学講座 教授

間野博行 先生

閉会の辞（20:10）———————羽野 寛（東京慈恵会医科大学 病理学講座）

共催：慈大呼吸器疾患研究会，エーザイ株式会社



慈大呼吸器疾患研究会 (○印：編集委員)

- 顧問 谷本 普一 (谷本内科クリニック)  
櫻井 健司 (聖路加国際病院)  
貴島 政邑 (明治生命健康管理センター)  
岡野 弘 (総合健保多摩健康管理センター)  
米本 恭三 (東京都立保健科学大学)  
牛込新一郎 (京浜予防研究所)
- 会長 桑野 和善 (慈大 呼吸器内科)  
世話人 徳田 忠昭 (厚木市立病院 臨床検査担当)
- 羽野 寛 (慈大 病理学講座)  
福田 国彦 (慈大 放射線科)  
高木 正道 (慈大 柏病院 呼吸器内科)  
吉村 邦彦 (大森赤十字病院 呼吸器科)  
中森 祥隆 (国家公務員共済組合連合会三宿病院 呼吸器科)
- 秋葉 直志 (慈大 柏病院 外科)  
児島 章 (慈大 青戸病院 呼吸器内科)  
増渕 正隆 (厚木市立病院 外科)  
勝沼 俊雄 (慈大 小児科)  
千葉伸太郎 (愛仁会太田総合病院 耳鼻科)  
平野 純 (慈大 呼吸器外科)  
森川 利昭 (慈大 呼吸器外科)  
安保 雅博 (慈大 リハビリテーション科)  
岸 一馬 (虎の門病院 呼吸器科)  
中山 勝敏 (慈大 呼吸器内科)  
原田 徹 (慈大 病院病理部)  
蝶名林直彦 (聖路加国際病院 呼吸器内科)

---

〈事務局〉 〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8  
東京慈恵会医科大学呼吸器内科 桑野和善気付  
慈大呼吸器疾患研究会  
e-mail : [article@jcdra.org](mailto:article@jcdra.org)