

厚生労働科学研究研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

局所限局非小細胞肺がんの予後改善を目指した外科切除を含む

集団学的治療の研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 加藤 治文

平成15年（2003）年4月

目 次

I. 総括研究報告書		
「局所限局非小細胞肺がんの予後改善を目指した外科切除を含む集団的治療の研究」		
加藤 治文	-----	1
II. 分担研究者報告書		
共通研究テーマ：「局所限局非小細胞肺がんの予後改善を目指した外科切除を含む集団的治療の研究」		
1. 一瀬 幸人	-----	4
2. 小池 輝明	-----	6
3. 近藤 丘	-----	7
4. 鈴木 健司	-----	9
5. 多田 弘人	-----	10
6. 吉田 純司	-----	13
7. 西尾 渉	-----	16
8. 光富 徹哉	-----	20
9. 安光 勉	-----	22
10. 國頭 英夫	-----	23
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	24 - 27
IV. 研究成果の刊行物・別刷		

総括研究報告書

局所限局非小細胞肺がんの予後改善を目指した外科切除を含む集団学的治療の研究

主任研究者 加藤治文 東京医科大学病院外科第一講座教授

研究要旨:本研究の目的は、臨床病期IB-II 非小細胞肺癌(NSCLC) に対する術前化学療法の有用性を検討することであり、本研究により当該病期の5年生存率を現状の40%より55%へ向上させることを目指している。本年度は、研究の第一段階として、Cisplatin+Docetaxel (DC) (プラチナ化合物と90年代新規抗がん剤の併用化学療)とDocetaxel (D)単剤(90年代新規抗がん剤単剤)という二種類の化学療法のいずれかを行い、大規模試験に適当な術前化学療法を選択するランダム化臨床第II相試験を2002年10月より症例登録を開始した。予定登録症例数は80例。2003年3月までに43例の集積があった。4ヵ月後には中間解析を行い、結果次第では臨床第III相試験の試験治療となる化学療法のレジメンを決定する。

分担研究者;

一瀬幸人(国立病院九州がんセンター腫瘍外科医長)、小池輝明(県立がんセンター新潟病院腫瘍外科部長)、近藤丘(東北大学加齢医学研究所呼吸器外科教授)、鈴木健司(国立がんセンター中央病院呼吸器外科医員)、多田弘人(大阪市立総合医療センター呼吸器外科部長)、吉田純司(国立がんセンター東病院呼吸器外科医長)、西尾渉(兵庫県立成人病センター呼吸器外科医師)、光富徹哉(愛知県立がんセンター腫瘍外科部長)、安光勉(大阪府立羽曳野病院呼吸器外科副院長)、國頭英夫(国立がんセンター中央病院呼吸器内科医長)

A. 研究目的:

臨床病期(c-Stage)IB-II 非小細胞肺癌(NSCLC)

に対する術前化学療法の有用性を検討する。

本研究の目標(期待される成果):当該病期の5年生存率を現状の40%より55%へ向上させることにある。

本研究の必要性:当該疾患の標準治療は外科的切除であるが、治療成績は不満足なものであり、局所治療の改善によってこれを向上させることは難しい。術後化学療法は成果を上げていないが、術前化学療法は有望である。

本研究の特色:欧米では進行病期に汎用される化

学療法を用いて同様の症例を対象に術前化学療法と切除単独の比較試験を開始しているが、その化学療法の妥当性については検討されていない。本研究では研究者(内科医)が現在まで行ってきた化学療法から奏効率・毒性の異なる二種類のものを選び、これらの術前化学療法への適性を検討した上で大規模比較試験を行う。また研究者(外科医)は術前化学療法後の切除も含め肺癌外科の専門医であり、手術の信頼性は高い。

B. 研究方法

第一段階(研究A)では臨床病期 IB-II 非小細胞肺癌症例に対してCisplatin+Docetaxel (DC)とDocetaxel (D)単剤という二種類の化学療法のいずれかを行い、一年無再発生存率をエンドポイントとして大規模試験に適当な術前化学療法を選択する。予定登録は80例;集積6ヶ月、集積後1年で評価を行う。第二段階(研究B)では、これで決定された術前化学療法の有用性について手術単独を対照とした比較試験で検証する。エンドポイントは生存率。予定登録は1群150例、合計300例;2年間で症例集積を行い、集積終了時点で中間解析を行う。

年度別研究計画:

第一年度:研究Aのプロトコール作成

第二年度(当該年度):研究Aの症例集積

開始、治療;研究 B 試験デザインの設定
第三年度:研究 B の症例集積、治療
3 年計画終了時に研究継続が認められた
場合、5 年生存率を算定できるまで症例
集積治療及び追跡を行って最終解析を
行う。

(倫理面への配慮)

参加患者の安全性確保については、毒性中
止・無効中止基準等の配慮がなされており、
試験参加による不利益は最小化される。

また、ヘルシンキ宣言や米国ベルモントレポ
ート等の国際的倫理原則に従い以下を遵守す
る。

- 1) 研究実施計画書(プロトコール)のIRB承
認が得られた施設からしか患者登録を行
わない。
- 2) すべての患者について登録前に十分な
説明と理解に基づく自発的同意を本人よ
り文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個
人が識別できる情報を用いず、かつデー
タベースのセキュリティを確保し、個人情
報(プライバシー)保護を厳守する。

研究の第三者的監視:本研究班により、もしくは賛
同の得られた他の主任研究者と協力して、臨床試験
審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会
を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者
的監視を行う。

本研究の実施にあたっては共同研究グループの
臨床試験審査委員会および当該施設の倫理委員会
の承認を得た。ヘルシンキ宣言及び国際的な倫理三
原則を遵守し、本人から書面で同意をとっている。

C. 研究結果

当該年度は、研究A、すなわち臨床病期IB-II 非
小細胞肺癌症例に対してCisplatin+Docetaxel (DC)
とDocetaxel (D)単剤という二種類の化学療法のい
ずれかを行い大規模試験に適当な術前化学療法を
選択するというランダム化臨床第II相試験の試験実
施計画書を2002年7月に完成させ、共同研究グルー
プの臨床試験審査委員会ならびに当該施設内の倫
理委員会より研究開始の承認を得た。2002年10月1
日より症例登録を開始し、2003年3月末現在43例の
登録があった。従って、本研究は現在登録中であり、

その成果は未だ得られていない。

D. 考察

現時点で予定集積症例の半数を超えており、4 ヶ
月の追跡期間(2003年7月)において「中間解析」を
実施する。症例集積は順調に進んでおり、9月末に
は登録終了する予定である。これ似寄り、「研究結
果」が出るようであれば今年度中(2004年3月末ま
で)に研究 B、すなわち手術単独を対照とするランダ
ム化臨床第III相試験を計画、完成させて第二段階
(研究 B)を開始する予定である。本試験はランダム
化臨床第II相試験のデザインをとっている。「ランダ
ム化」に関する患者同意取得を危惧したが、症例集
積ペースに問題ない状況から、本グループでランダ
ム化デザインの試験を行うことが可能であると考え
る。

E. 結論

2003年3月末現在症例集積中であり、本研究の結
論は得られていない。

F. 健康危険情報

本研究では、現時点で生命を脅かすような有害事
象、ならびに術後合併症の報告はなく、健康危険情
報として該当する事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nagai K, Kato H, et al A randomized trial comparing
induction chemotherapy followed by surgery with
surgery alone for patients with stage III A N2
non-small cell lung cancer (JCOG9209) J Thorac
Cardiovasc Surg 125: 254-260, 2003

Ichinose Y, Tada H, Mitsudomi T, Kato H, et al A
prematurely terminated phase III trial of
intraoperative intrapleural hypotonic cisplatin
treatment in patients with resected non-small cell
lung cancer with positive pleural lavage cytology: The
incidence of carcinomatous pleuritis after surgical
intervention J Thorac Cardiovasc Surg 123: 654-699,
2002

2. 学会発表

Kato H, et al Photodynamic Therapy-Research and
Clinical Applications-Present Status of PDT 6th

International Protoporphyrin-Heme Symposium (2002.6)
Kato H Early Diagnosis of Lung Cancer 18th UICC International Conference on Lung Cancer (2002.6)
Kato H, et al The New Trial of PDT and PDD in the Peripheral Lung Tumors 30th Annual Meeting of the American Society for Photobiology (2002.7)
Kato H 肺外科 治療の現状と PDT Development Forum on Surgery and International Cooperation in Western
Kato H Study of VATS partial resection of sub-nodules 7th International Conference on Screening for Lung Cancer (2002.10)
Kato H Detection and Treatment of Early Stage Lung Cancer 1st International Lung Cancer Conference (2002.10)
Tsuboi M, Kato H, The Japan Clinical Oncology Group (JCOG-LCSSG) et al Trials of the JCOG-Surgical Group-Overview of close and ongoing research Cancer Conference; European-Japanese cooperative symposium (2002.9)
Nagata S, Kato H, et al Minimally Invasive Video-Assisted Theracoscopic Surgery for Metastatic Lung tumors Congress of Endoscopic and Laparoscopic Surgeons of Asia (2002.9)
Hirano T, Kato H, et al The Usefulness of TA02 (Napsin A) Molecule for the Diagnosis of Primary Lung Adenocarcinoma 8th Central European Congress Lung Cancer Conference (2002.9)
Okunaka T, Kato H Induction photodynamic therapy for advanced bronchogenic carcinoma 12th World Congress of Broncology (2002.6)
Okunaka T, Kato H, et al Novel sentinel node navigation using a fluorescence Imaging system with photosensitizer The 2nd International Sentinel Node Congress (2002.10)
Nomura M, Kato H, et al The investigation of computer using diagnostic cytopathology of the peripheral lung cancer under 2cm 8th Central European Lung Cancer Conference (2002.9)
Saji H, Kato H, et al Local Regulation of Cytokines, Chemokines, and Angiogenic Factors in the Lung Tissues and the Correlation between Those Soluble Mediators and Clinicopathological Factors CHEST (2002.11)
加藤治文 映像による私の手術手技 術前化学療法

による肺葉切除 第 102 回日本外科学会定期学術集会 (2002.4)
加藤治文 高齢者悪性疾患-どこまで治療できるか
1) 肺がん 第 44 回日本老年病学会学術集会イブニングシンポジウム (2002.6)
中村治彦 加藤治文, 他 遺伝子発現から見た小型肺癌とその治療(シンポジウム) 第 64 回日本臨床外科学総会 (2002.11)
坪井正博、加藤治文 高齢者への非侵襲的手術; Evidenceに基づいた胸腔鏡下手術 第 42 回日本呼吸器学会総会 (2002.4)
坪井正博、加藤治文, 他 胸椎侵潤を伴う Superior sulcus tumor に対する en bloc 切除術; 2 椎体全置換術を伴う肺癌根治術 第 101 回日本外科学会総会 (2002.4)
坪井正博、加藤治文 cN2-III 期非小細胞肺癌の標準的治療は「術前化学療法+手術」である。-Yes!! 第 43 回日本肺癌学会 肺癌ワークショップ (2002.11)
坪井正博、加藤治文, 他 多施設共同試験からみた II/III 期非小細胞肺癌に対する治療戦略: 外科切除を中心に 第 40 回日本癌治療学会総会 (2002.10)
坪井正博、加藤治文, JCOG 肺がん外科グループ、他 切除可能非小細胞肺癌に対する癌化学療法の現状と展望 第 63 回日本臨床外科学会総会 (2002.11)
坪井正博、加藤治文, 他 振興非小細胞肺癌に対する集学的治療: 術前化学療法+手術 第 43 回日本肺癌学会総会 (2002.11)
坪井正博、加藤治文 Postoperative adjuvant therapy for resected stage III NSCLC 2nd IASLC workshop in Fukuoka (2002.11)
池田徳彦、加藤治文, 他 当院における非小細胞肺癌の病期別治療方針の検討(パネル) 第 19 回日本呼吸器外科学会総会 (2002.5)
池田徳彦、加藤治文, 他 末梢小型腺癌に対する診断、治療の現状(シンポジウム) 第 43 回日本肺癌学会総会 (2002.11)

- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得:特記すべき事項なし。
 2. 実用新案登録:特記すべき事項なし。
 3. その他:特記すべき事項なし。

局所限局非小細胞肺がんの集学的治療に関する研究

分担研究者 一瀬 幸人 国立病院九州がんセンター医長

研究要旨：当院における臨床病期 IIIB 期非小細胞肺癌症例 27 例を対象として術前化学放射線療法の有用性と安全性の検討を行った。術前治療として UFT+cisplatin と胸部放射線治療 40Gy の化学放射線同時併用療法を行い、その後 3-6 週後に外科切除を行った。術前治療により 27 例中 25 例(93%)に partial response が認められた。最も多くみられた有害事象は白血球減少であるが grade 3 が 26%と低率であった。25 例(93%)が開胸術を受け、その内 22 例の腫瘍切除が可能であった。全ての症例において何らかの合併切除が必要で、また手術を受けた 25 例中 9 例(36%)に術後合併症が生じた。27 例の 1 年生存率は 76%、3 年生存率は 58%であった。臨床病期 IIIB 非小細胞肺癌症例中、厳選された症例における術前化学放射線同時併用療法および外科切除は可能であるが複雑な手術手技を要した。

A. 研究目的

臨床病期 IIIB 期非小細胞肺癌症例に対する術前化学放射線療法の有用性と安全性の検討

B. 研究方法

臨床病期 IIIB 非小細胞肺癌症例で切除可能病変を有する 70 歳未満、performance status (PS) 0 あるいは 1、良好な臓器機能を保持する患者を対象とし、Informed consent を得た後、以下の術前治療を行う。術前治療は UFT (40 mg/m²) day 1-14, 22-35; cisplatin (80 mg/m²) day 8, 29; 胸部放射線治療 2 Gy/f x 20 (計 40 Gy) day 1-26 である。術前治療終了 3-6 週後に外科切除を行う。なお T4 診断は CT、MRI を用いた画像診断、N3 は鎖骨上窩リンパ節生検陽性例もしくは同側かつ対側縦隔リンパ節腫大例 (CT にて短径 1cm 以上のリンパ節腫大) とした。また切除可能病変とは上大静脈置換、気管分岐部切除、食道、椎体の部分切除あるいは両側縦隔リンパ節郭清や頸部郭清などを行うことにより病変の完全切除が行い得る可能性があるものを意味する。

(倫理面への配慮)

プロトコールは施設の IRB でその実施が許可され、IC が得られた患者のみ登録された。

C. 研究結果

1995 年 12 月から 2002 年 7 月までの期間に 27 例の患者が登録された。男/女は 18/9、平均 56 歳で 25 名は PS 0 であった。多くの症例は T4N2 および腺癌であった (表 1)。T4 因子の内では上大静脈、胸椎、下部気管への浸潤が各々 7 名と多くを占めた。N3 は 7 名で 4 名が鎖骨上窩リンパ節、3 名が対側縦隔リンパ節転移であった。術前化学放射線同時併用療法により 27 例中 25 例(93%)に partial response が認められた。最も多くみられた有害事象は白血球減少であるが、grade 3 が 26% (grade 4 はなし)と低率であった。1 名は手術を拒否、1 名は有害事象のため脱落

し、25 例(93%)が開胸術を受けた。その内 1 例の不完全切除を含め 22 例の腫瘍切除が可能であった。これら 22 例のすべての症例において何らかの合併切除が必要であった。最も多く合併切除されたのは上大静脈、そして胸椎を含めた胸壁あるいは気管下部・分岐部であった (表 2)。

表 1. Characteristics of 27 Patients in Stage IIIB

Age		
Median		56
Range		36 - 69
Sex		
Male		18
Female		9
ECOG performance status		
0		25
1		2
Histology		
Adenocarcinoma		16
Squamous cell carcinoma		9
Large cell carcinoma		2
TN status		
T1N3		1
T2N3		4
T4N0		3
T4N1		1
T4N2		16
T4N3		2

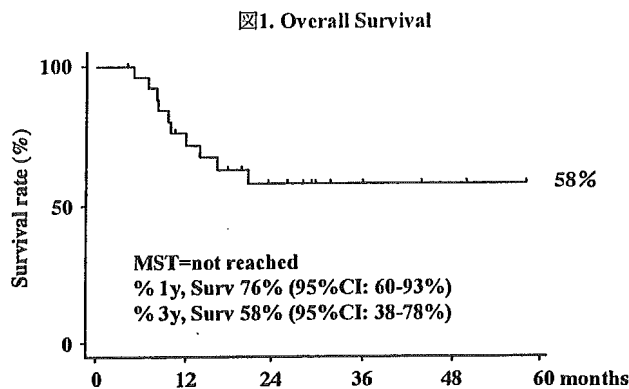
表 2. Site of Tumor Involvement

Type	Site of Involvement	No. of patients
T4 tumor	Superior vena cava	7
	Splne	7
	Trachea or carina	6
	Main pulmonary artery	6
	Aortic arch	1
	N3 disease	
	Supraclavicular	4
	Contralateral mediastinal	3

Four patients had a T4 tumor with couple sites of involvement

切除標本において腫瘍の消失が確認されたのは 5 例、ほとんどの腫瘍成分が壊死や線維化巣となったものは 13 例と、切除 22 例中 18 例(82%)に大きな変

化が認められた。手術を受けた 25 例中 9 例(36%)に術後合併症が生じ、その内 1 例(4%)が死亡した。全 27 例の中間観察期間 30 カ月の時点における 1 年生存率は 76%、3 年生存率は 58%である(図 1)。



D. 考察

局所進行肺癌症例に対する術前化学放射線療法の奏効率は 59-73%と報告されているものが多い。本研究に用いた CDDP+UFT 化学療法と放射線療法の同時併用療法は 93%と高い奏効率を示し、かつ有害事象も少なく、術前治療として有用性が高い regimen の 1 つと考えられる。また、その後の手術療法は 27 例中 25 例(93%)に施行され、21 例 (78%) が完全切除可能であり、24%-68%という他の臨床研究の切除率より高率であった。また術後合併症発生率(36%)、死亡率(4%)も他の報告例に比し低率であった。しかしながら切除を行った全ての症例において何らかの合併切除が必要であったことは、今後この研究を多施設に広めていく上の問題点になるものと思われる。

E. 結論

臨床病期 IIIB 非小細胞肺癌症例における CDDP + UFT + 胸部放射線療法の術前化学放射線同時併用療法は有害事象も少なく高い奏効率を示した。また、その後の外科療法も完全切除率および合併症発生率からみて実行可能と思われるが、その切除には複雑な手術手技を要した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ichinose, Y., et al., A Prematurely Terminated Phase III Trial of Intraoperative Intrapleural Hypotonic Cisplatin Treatment in Resected Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Positive Pleural Lavage Cytology: The Incidence of Carcinomatous Pleuritis after Operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 123: 695-699, 2002.

2. Seto, T., Ichinose, Y., et al., A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral UFT for advanced non-small cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 86: 1701-1704, 2002.
3. Kanematsu, T., Ichinose, Y., et al., Treatment outcome of resected and nonresected primary adenoid cystic carcinoma of the lung. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 8: 74-77, 2002.

2. 学会発表

1. 一瀬幸人. ワークショップ：研究者主導の臨床試験と State of the Art. 第 15 回臨床腫瘍研究会（平成 14 年 3 月 1-2 日、徳島）
2. 一瀬幸人. ランチョンセミナー：非小細胞肺癌に対する Combined Modality Treatment. 第 42 回日本呼吸器学会（平成 14 年 4 月 4-6 日、仙台）
3. 一瀬幸人、他. ワークショップ「外科における randomized controlled trial」:Japan Clinical Oncology Group (JCOG)肺がん外科グループにおける randomized controlled trial. 第 102 回日本外科学会総会（平成 14 年 4 月 11-13 日、京都）
4. Ichinose Y, et al., UP-RT Study Group, Japan. UFT plus cisplatin with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) : a multiinstitutional phase II trial. 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology(May 18-21, 2002, Orlando, Florida)
5. 一瀬幸人. 肺癌の治療-過去・現在・未来-. 第 12 回がん臨床研究フォーラム（平成 14 年 6 月 7 日、東京）
6. 一瀬幸人. 非小細胞肺癌に対する治療戦略. 第 3 回臨床腫瘍夏季セミナー（平成 14 年 7 月 26 日、東京）
7. Ichinose Y, et al. A multicenter randomized phase III trial of docetaxel + cisplatin (DP) vs. vindesine + cisplatin (VP) in patients with untreated stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC). 27th Congress of European Society of Medical Oncology (ESMO). October 18-22, 2002, Nice, France)
8. Ichinose Y. Phase II study of S-1 plus cisplatin in patients with non-small cell lung cancer. 第 9 回日仏癌会議, October 23, Paris, France)
9. 一瀬幸人. ランチョンセミナー「非小細胞肺癌に対する Combined Modality Treatment の現況と将来」. 第 43 回日本肺癌学会総会（平成 14 年 11 月 21-23 日、福岡）
10. 一瀬幸人. 肺がんに対する集学的治療の Update. 肺がん治療戦略の"evidence を求めて-非小細胞肺癌に対する術後補助療法の展望-". 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業肺がん研修会. 平成 14 年 12 月 12 日、東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究）
分担研究報告書

「局所限局非小細胞肺がんの集学的治療」に関する研究
分担研究者 小池 輝明 新潟県立がんセンター新潟病院 呼吸器外科部長

臨床病期 I B- II 非小細胞癌を対象として、2種類の術前化学療法群に割り付けした後に外科的に切除して化学療法の有効性及びに安全性を検討し、同時に、将来の手術単独群との比較試験における治療法を選択する。

A. 研究目的

臨床病期(c-Stage) I B- II 非小細胞癌に対する術前化学療法有効性の検討、及び手術単独群を対照とした将来の第Ⅲ相比較試験における study arm の選択

0001)、11月26日に第2例(症例登録番号0012)、12月5日に第3例(症例登録番号0018)と3例登録し、いずれも予定通りの術前化学療法後に肺切除術を施行し、現在、外来にて経過観察中である。

B. 研究方法

適格基準を満たした臨床病期 I B- II 非小細胞癌を A 群 (CDDP+TXT ×2 コース) または B 群 (TXT 単独 ×3 コース) にランダム化割付し、術前化学療法を行った後に切除を施行する。プライマリエンドポイントは1年無再発生存率、セカンダリエンドポイントは生存率、治療完遂率、術前治療奏効率などとして両群間の成績を比較する。

(倫理面への配慮)

試験はヘルシンキ宣言を遵守して行う。登録に先立ち患者への説明、同意を文書にて得た後にプライバシーの保護に留意して施行する。

C. 研究結果

本試験は2002年10月登録を開始した。当施設では10月3日に第1例(症例登録番号

D. 考察

術前化学療法については、N2-ⅢA 症例に関して有効性が報告されている。Stage I B-Ⅲ症例に関して術前化学療法施行例で生存率が良好との報告もあることから、今回の臨床試験で術前化学療法のレジメを決定し、手術単独群を対照とした第Ⅲ相比較試験を早期に施行する必要がある。

E. 結論：未

F. 健康危険情報：(一)

G. 研究発表：

1. 論文発表：(一)
2. 学会発表：(一)

H. 知的財産権の出願・登録状況：未

局所限局非小細胞肺癌の予後改善を目指した外科切除を含む集団学的治療の研究

分担研究者 近藤丘 東北大学教授

研究要旨

本研究は、完全切除された非小細胞肺癌に対して、術後にマレイン酸イルソグラジンを追加投与することが、術後病期 IA 期に対する無治療例および IB, II, IIIA 期に対する UFT 投与例に比較して予後を改善させるか否かを検討する無作為化比較試験である。

A. 研究目的

原発性肺癌完全切除後にマレイン酸イルソグラジンを追加投与することが予後を改善させるか否かを、無作為化比較試験により検討することが目的である。

B. 研究方法

対象は、原発性非小細胞肺癌完全切除術後症例のうち、75才未満で、術後病期 IA~IIIA であり、十分な臓器機能を有するもので、書面による informed consent がとれているものとする。

原発性肺癌の切除術後、原則として4週以内に、切除肺の病理所見をもとに、非小細胞肺癌の完全切除例で術後病理病期 IA 期から IIIA 期であることを確認し、患者に対して試験の説明を行い、実施に同意したものに対して無作為化割り付けを行う。治療内容は、術後病期 IA 期では、A群にはマレイン酸イルソグラジン 4mg（1日1回）を投与し、それを2年間継続する。B群には何も投与しない。術後病期 IB期から IIIA 期では、A群には UFT または UFT-E 顆粒を 300mg/day（体表面積 1.3m² 未満、1日3回に分けて服薬）または 400mg/day（体表面積 1.3m² 以上、1日2回に分けて服薬）、およびマレイン酸イルソグラジン 4mg（1日1回）を投与し、それを2年間継続する。B群には UFT または UFT-E 顆粒を 300mg/day（体表面積 1.3m² 未満、1日3回に分けて服薬）または 400mg/day（体表面積 1.3m² 以上、1日2回に分けて服薬）投与し、それを2年間継続する。受診間隔は、術

後病期 IA 期では、割り付け後2年間は3ヶ月に1回以上とし、術後病期 IB 期から IIIA 期では1ヶ月に1回とする。その後は全病期とも割り付け後5年経過までは3ヶ月に1回以上とする。Primary endpoint は survival であり、手術日から死亡日までの期間とする。

倫理面に関しては、無作為化比較試験であること、薬剤の適応外使用にあたること、および従来の基準での抗腫瘍効果に関しては科学的な裏付けが充分とは言えないこと、等を各施設 IRB および被験者に十分に説明し、文書にて承諾を取り、また、随時説明を行うこととした。

C. 研究結果

平成12年3月に、多施設共同研究に参加予定の基幹施設の担当者の打ち合わせ会を開催し、アーム数、各アームの治療法、割り付けの方法、サンプルサイズの算定、症例選択基準、除外基準、薬剤の服用期間、フォローの方法、などプロトコールの大筋を決定した。その後、プロトコールの詳細の決定、CRFの作成、同意文書の作成を行い、プロトコールを完成させた。そのプロトコールは、平成12年12月に東北大学の IRB の承認が得られ、東北地方を中心とした呼吸器外科の主要施設15施設の参加を得た。平成13年5月より登録を開始し、現在まで123例の登録例を得た。

D. 考察

順調に症例集積中であり、予定期間にて集積終了予定である。

E. 結論

症例集積中である。

特になし

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Sagawa M, Kondo T, et al. Prospective Trial of Systematic Nodal Dissection for Lung Cancer by Video-Assisted Thoracic Surgery: Can It Be Perfect? The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 73: 900-904, 2002.
2. Don Boming, Kondo T, et al. Computed tomographic image comparison between mediastinal and lung provides possible prognostic information in patients with small peripheral lung adenocarcinoma. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 124: 1014-1019, 2002.
3. Sato M, Kondo T, et al. The Efficacy of Cell Collection Devices with a Cytologic Brush Depends on the Diameter of the Bristles, Not on the Diameter of the Brush. Journal of Bronchology, 9: 177-181, 2002.
4. Sugawara T, Kondo T, et al. Successful Localization and treatment for ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion in a rare case of possible T_x N₂ M₀ carcinoid tumor with Cushing syndrome. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 124: 1237-1238, 2002.
5. Sakurada A, Kondo T, et al. Roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma involving mediastinal lymph nodes after removal of initial lesion by the diagnostic examination. Lung Cancer, 38: 39-42, 2002.

H. 知的財産権の出願・登録状況

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

局所限局非小細胞肺がんの予後改善を目指した外科切除を含む
集学的治療の研究

分担研究者 鈴木健司 国立がんセンター中央病院 呼吸器外科

研究要旨 臨床病期 I 期の肺がん切除例で外科切除のみで治癒しうる肺癌症例を鑑別する試みを検討し、一定の知見を得た。

A. 研究目的

肺がんの予後は不良で I 期の非小細胞癌の完全切除例でも 5 年生存率は 70% 程度に過ぎない。従って肺がんに対する手術単独療法にかわる有効な治療を開発する必要がある。その選択肢の一つが手術を含めた集学的治療となるが、一方で外科切除単独で治癒をもたらしうる肺がんの存在も無視できない。将来における術後補助化学療法などの集学的治療の研究を行う際にこのような集団は当然除外して研究すべきである。そのためにも予後の良好な肺がんを抽出する方法論は重要であるといえる。

B. 研究方法

肺がん切除例を対象に術前の薄切胸部 CT 画像と病理学的因子との関連を検討し、外科切除単独で治癒が期待できる早期肺がんの定義を試みた。

C. 研究結果

検討の結果、薄切胸部 CT 上のすりガラス濃度の範囲が予後因子となることが示された。広範囲であるほど切除後の予後は良好で術後の補助療法は必要としない症例を選択できる可能性がある。

D. 考察

局所限局非小細胞肺がんに対する集学的治療を行うにあたっては、外科切除のみで治癒を得られる肺がんをできるだけ除外して臨床試験を行うことが望ましい。集学的治療を施行しても治療の効果を比較する場合に効果が薄まってしまう可能性があるからである。本研究で明らかとなった術前の予後因子を用いて層別化を行うことが必要であろう。

E. 結論

術前の因子で切除後の予後を予測しえた。

F. 健康危険情報

特記すべき事なし。

G. 研究発表

1. Suzuki K, et al. "Early" Peripheral Lung Cancer: Prognostic Significance of Ground Glass Opacity on Thin-section Computed Tomographic Scan. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1635-9.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべき事なし。

局所限局非小細胞肺がんの集学的治療

分担研究者 多田弘人 大阪市立総合医療センター 呼吸器外科部長

研究要旨 化学療法は DNA ploidy pattern によって感受性が左右されると仮定し、これを術後化学療法の層別化因子として取り上げて、化学療法の有効性を調べた。残念ながら、層別化因子として取り上げた核 DNA 量は、化学療法の感受性に指標とはなり得なかった。

A. 研究目的

限局非小細胞肺がんの治療は、切除単独が標準的であるとされている。しかし、その成績は芳しいものではなく何らかの改善策が望まれている。そもそも、どういった肺がん症例に術後化学療法が有効であるかについてのデータがない。それが判明すれば術後化学療法の意義を明確にすることができるかもしれない。核 DNA 量が一つの予後因子であるとの報告に基づき、これが術後補助療法に影響を与えるかもしれないと考えた。そのため、切除標本の核 DNA 量をあらかじめ検索し、これで前層別したうえで、化学療法のありなしの無作為比較試験を行った。

B. 研究方法

大阪術後補助療法研究会で治癒切除後の非小細胞肺がんを対象に核 DNA 量で前層別し切除単独と UFT with or without CDDP+VDS を投与する群に無作為に割り付けし、予後の比較を行った。対象は治癒切除が行われた stage Ib-IIIa 間での症例とした。

C. 研究結果

全部で 172 例が登録された。残念ながら aneuploidy 群と diploidy 群の間には生存の差はみられなかった。さらに、aneuploidy 群中で、化学療法の有無による差はみられず、diploidy 群で化学療法群がわずかに予後良好であったが有意差には到らなかった。(p=0.078) ただし、病期 I 全体でみると化学療法群の 8 年生存は 74% であったが、切除単独群は 58% で、わずかに予後が良好であった。(p=0.048)

D. 考察

DNA ploidy pattern が切除後の予後因子であるとされている。しかし今回の検討では、diploidy pattern を示す症例の割合が低く、殆どが DNA aneuploidy 群であったため、これによる前層別が化学療法のパワーを検出するところには到らなかった。ただし、stage I 症例において、化学療法群の予後がわずかながらとはいえ改善したことは、Wada らの報告と矛盾していない。

E. 結論

核 DNA 量の多寡による化学療法感受性についての効果は得られなかったが、stage I における術後化学療法は生存率の向上に寄与する可能性が示された。

F. 健康危険情報

化学療法群における有害事象としては grade3 以上のものは、一例の grade3 悪心のみであり、他は軽微なものでしかなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ichinose Y, Tsuchiya R, Koike T, Yasumitsu T, Nakamura K, Tada H, Yoshimura H, Mitsudomi T, Nakagawa K, Yokoi K, Kato H A prematurely terminated phase III trial of intraoperative intrapleural hypotonic cisplatin treatment in patients with resected non-small cell lung cancer with positive pleural lavage cytology: The incidence of carcinomatous pleuritis after surgical intervention *The Journal of Thorac and Cardiovasc Surgery* 123(4): 695-9, 2002
- 多田弘人肺癌の再発診療に関する最新のデータ *臨床外科* 増刊号 57 (11): 69-72, 2002
- 多田弘人肺癌の手術療法 (胸腔鏡を含む) *コンセンサス癌治療* 1 (3): 132-135, 2002
- Hazama K, Miyoshi S, Akashi A, Yasumitsu T, Maeda H, Nakamura K, Tada

H, Matsuda H Clinicopathological investigation of 20 cases of primary tracheal cancer *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 23:1-5, 2003

2. 学会発表

- 一瀬幸人、加藤治文、小池輝明、多田弘人、土屋了介、永井完治、松岡英仁、光富徹哉、小中千守、坪井正博 *Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 肺がん外科グループにおける randomized controlled trial* 第 102 回日本外科学会定期学術集会 2002. 4. 11-13 京都市 *日本外科学会雑誌臨時増刊号* 103:110, 2002
- 光富徹哉、谷田部恭、中山裕介、花井泰三、多田弘人、一瀬幸人、小池輝明、坪井正博、土屋了介、陶山元一、波戸岡俊三、篠田雅幸、小林 猛、加藤治文、高橋 隆肺癌の予後や化学療法感受性の予測因子としての分子マーカーの臨床応用のために第 102 回日本外科学会定期学術集会 2002. 4. 11-13 京都市 *日本外科学会雑誌臨時増刊号* 103:81, 2002
- 山本良二、多田弘人、貴志彰宏、東条尚、林 明男 %FEV1. 050%未満の高度 COPD 合併肺癌切除 55 例の検討 第 19 回日本呼吸器外科学会総会 2002. 5. 23-24 長崎市 第 19 回日本呼吸器外科学会総会号 181(369), 2002
- Tada H, Yasumitsu T, Iuchi K, Taki T, Kodama K, Mori T *Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer : lack of prognostic*

- significance in DNA ploidy pattern at adjuvant setting. American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting 2002. 5. 18-21 Orlando, FL American Society of Clinical Oncology 21 (Part 1 of 2):313a, 2002
- 池田直樹、多田弘人、松田暉、谷口直之、本家孝一 硫酸転移酵素 GP3ST 遺伝子導入によるスルホルイス抗原とシアリルルイス抗原の変動 第 61 回 日本癌学会総会 2002. 10. 1-3 東京都 Japanese Journal of Cancer Research 93(Suppl):308, 2002
 - 多田弘人、山本良二、東条尚、池田直樹、林明男 cN2 非小細胞肺癌に対する術前化学療法と放射線併用療法の違いについて第 55 回 日本胸部外科学会総会 2002. 10. 9-11 福岡市 The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 50(Suppl):274, 2002
 - Tojo T, Tada H, Yamamoto R, Ikeda N, Hayashi A CT findings of Large Cell Neuroendocrine Carcinoma CHEST 2002. 11. 2-7 San Diego Chest 122(4) suppl:196S
 - 太田三徳、大倉英司、船越康信、平林弘久、奥村明之進、南正人、松村晃秀、前田元、中川勝裕、多田弘人、松田暉 T4 肺癌の治療—特に大血管浸潤肺癌について第 43 回日本肺癌学会総会 2002. 11. 21-22 福岡市 肺癌 42(5):343, 2002
 - 杉浦孝宗、武田晃司、尾崎智博、片山博文、瀧藤伸英、寺川和彦、林明男、池田直樹、東条尚、山本良二、多田弘人、井上健、小林庸次、根来俊一 CT 画像上 Ground Glass Attenuation(GGA)を呈する末梢型早期肺癌の検討 第 43 回日本肺癌学会総会 2002. 11. 21-22 福岡市 肺癌 42(5):396, 2002
 - 池田直樹、本家孝一、多田弘人、平林弘久、太田三徳、松田暉 硫酸転移酵素 GP3ST 遺伝子導入によるスルホルイス抗原とシアリルルイス抗原の変動 第 43 回日本肺癌学会総会 2002. 11. 21-22 福岡市 肺癌 42(5):511, 2002
 - 池田直樹、多田弘人、巽光朗、平林弘久、奥村明之進、太田三徳、西村恒彦、松田暉 縦隔腫瘍診断における FDG-PET の有用性 第 43 回日本肺癌学会総会 2002. 11. 21-22 福岡市 肺癌 42(5):520, 2002

分担研究報告書

局所限局非小細胞肺がんの集学的治療に関する研究

分担研究者 吉田 純司 国立がんセンター東病院 外来部医長

研究要旨 高分解能CTですりガラス状陰影を呈する長径2 cm以下の肺野末梢小型腺癌に対し、術中迅速病理検査で野口のAまたはB型と診断される場合に縮小手術に留めるプロトコール研究を行っている。53例集積し、43例が腺癌で27例が縮小手術対象例であった。現在まで全例無再発生存中である。

A. 研究目的

肺野末梢小型腺癌に対して、術中迅速病理検査で野口分類を診断し、AまたはB型と診断される場合に縮小手術に留める方針の妥当性、術中診断の信頼性について検討する。

B. 研究方法

胸部高分解能CT上、長径2 cm以下のすりガラス状陰影で、強い胸膜陥入、血管収束像を認めない症例を対象とし、縮小手術を行う。術中迅速病理検査で野口のAまたはB型と診断される場合には縮小手術に留め、それ以外の原発性肺癌では標準的な肺葉切除、郭清を行う。

倫理面への配慮：プロトコールについて患者さんに十分に説明を行い、文書にて同意を得ている。プライバシーへの配慮、自由意思による参加と拒否した場合に不利益を被らないこと、院内倫理審査委員会の承認を得ていることなどを説明している。

C. 研究結果

98年8月よりプロトコールを開始し、2002年3月までに53例が登録された。切除標本での病変の大きさは0.2~2.1cm（平均1.1cm）であった。病理診断は野口A型2例、B型25例、C型16例、AAH 5例、線維化巣4例、肉芽腫1例であった。AまたはB型には全例、楔状切除または区域切除の縮小手術を行った。現在までのところ、経過

観察期間5から55ヶ月（中央値37ヶ月）で、全例無再発生存中である。術中迅速検査でB型と診断された1症例のみが、術後検査でC型と訂正された。状況は当該患者に詳細に説明し、患者は追加治療は行わないと決断した。

D. 考察

CT検診の普及により、胸部単純写真では認められないような小さな淡い陰影を示す肺がんが発見されるようになってきた。特に、高分解能CTですりガラス状を示す陰影は野口分類のAまたはB型に相当する極めて早い段階の、浸潤を示していない肺腺癌であることが示されつつある。このような肺がんは現在の標準手術（肺葉切除+リンパ節郭清）を行わなくても、部分楔状切除、区域切除と言った縮小手術により十分に根治が可能と予想される。このことを証明するために、すりガラス状陰影を示す肺野末梢小型肺腺癌に対して縮小手術のプロトコール研究を開始した。この縮小手術の妥当性の検証にはいまだ経過観察期間を要するが、今のところは妥当なものと思われ、症例数も目標をほぼ達したことから、次の段階として、CT所見のみに基づいて縮小手術の対象症例を選択するプロトコールを作成しつつある。

E. 結論

方針の妥当性の検証にはなお時間を要するが、現在までのところ再発症例はなく、妥当と思われる。術中病理検査の信頼性は高かった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohde Y, Yokose T, Yoshida J, Matsumoto T, Nagai K: Encapsulated Thymoma Metastasizing to a Pectoralis Major Muscle. *J J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;50(6):260-262.
2. Kawasaki H, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Nishiwaki Y: Postoperative Morbidity, Mortality, and Survival in Lung Cancer Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Surg Oncol* 2002;81: 33-37.
3. Shimizu K, Yoshida J, Nishimura M, Takamochi K, Nakahara R, Nagai K: Treatment Strategy for Chylothorax after Pulmonary Resection and Lymph Node Dissection for Lung Cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124: 499-502.
4. Shimizu K, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Hayashi R, Yokose T: Successful Management of Solitary Malar Metastasis from Lung Cancer. *Lung Cancer* 2002;36:337-339.
5. Harada M, Yokose T, Yoshida J, Nishiwaki Y, Nagai K: Immunohistochemical Neuroendocrine Differentiation Is an Independent Prognostic Factor in Surgically Resected Large Cell Carcinoma of the

Lung. Lung Cancer 2002;38:177-184.

6. Takamochi K, Yokose T, Yoshida J, Ohmatsu H, Nagai K, Nishiwaki Y, Ochiai A: Calcification in Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *J J Clin Oncol* 2003;33:10-13.

7. 吉田 純司:ヘリカルCTによる肺がんスクリーニング、*Annual Review 呼吸器* 2003 中外医学社 2003;197-203.

2. 学会発表

1. Junji Yoshida: Preliminary results of limited resection of subsolid nodules. 6th International Conference on Screening for Lung Cancer, Apr. 5-6, 2002, Paris, France.
2. 清水公裕:肺野末梢小型肺がんに対する縮小手術における術中迅速診断. 2002年04月11-13日第103回日本外科学会総会.
3. 江夏総太郎:肺癌切除例に対する開胸時および閉胸前洗浄細胞診の意義. 2002年04月11-13日第103回日本外科学会総会ワークショップ.
4. 江夏総太郎、永井完治、萩原 優、船井和仁、吉川武志、高持一矢、清水公裕、中原理恵、吉田純司、西村光世:肺癌術後気管支断端瘻の治療. 2002年05月09-10日第25回日本気管支学会総会.
5. 吉田純司:肺野末梢小型肺癌に対する縮小手術プロトコール研究. 2002年05月23-24日第19回日本呼吸器外科学会総会ワークショップ.
6. 高持一矢:肺癌の術前 N-Staging における FDG-PET の有用性とその限界. 2002年05月23-24日第19回日本呼吸器外科学会総会.

7. 吉川武志: Clinical stage T1, 2 N0 非小細胞肺癌に術前遠隔転移の検索は必要か? 2002年05月23-24日第19回日本呼吸器外科学会総会.
8. 西村光世、吉田純司、永井完治: ウルトラリトラクターによるビデオ縦隔鏡下リンパ節生検とその改良. 2002年09月19-21日第15回日本内視鏡外科学会総会.
9. 柿沼龍太郎、児玉 憲、横山 晶、森清志、山田耕三、足立秀治、福山康朗、栗山啓子、小田純一、永井完治、西脇裕: Thin-section CT 画像による末梢型早期肺がんの定義確立に向けた多施設共同研究. 2002年11月21-22日第43回日本肺癌学会総会.
10. 塩野知志、永井完治、西村光世、吉田純司、高持一矢、船井和仁、萩原優、似鳥純一、西脇 裕: 肺癌切除予定症例の胸膜播種を術前検査に予測することは可能か. 2002年11月21-22日第43回日本肺癌学会総会.
11. 吉川武志、青柳康之、横瀬智之、石井源一郎、高持一矢、吉田純司、西村光世、永井完治、落合淳志: 小型肺癌における原発巣内及びリンパ節転移部でのアレル欠失の検討. 2002年11月21-22日第43回日本肺癌学会総会.
12. 清水公裕、永井完治、吉田純司、西村光世、高持一矢、船井和仁、石井源一郎、横瀬智之、西脇 裕: 原発性肺癌 pT1 (p1) は pT1 か pT2 か. 2002年11月21-22日第43回日本肺癌学会総会.
13. 中原理恵、後藤功一、吉田純司、西村光世、永井完治、西脇 裕: 女性の肺腺癌症例における喫煙および受動喫煙と予後. 2002年11月21-22日第43回日本肺癌学会総会.
14. 船井和仁、横瀬智之、永井完治、荒木和浩、高持一矢、吉田純司、西村光世、西脇 裕: 末梢型早期(非浸潤)扁平上皮癌. 2002年11月21-22日第43回日本肺癌学会総会.
15. 高持一矢、永井完治、西村光世、吉田純司、西脇 裕、江角浩安: 肺腺癌発生における結節性硬化症遺伝子 (TSC1) の関与に関する検討. 2002年11月21-22日第43回日本肺癌学会総会.
16. Junji Yoshida: What is a GGO? Pathology of early detected lung cancers: Japanese findings. 2nd Annual City of Hope Lung Cancer Symposium, Feb 21-22, 2003, Long Beach, CA, USA.
17. Junji Yoshida: Surgical resection of early lung cancers: Experience from a Japanese Cancer Center. 2nd Annual City of Hope Lung Cancer Symposium, Feb 21-22, 2003, Long Beach, CA, USA.
- 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 : なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

局所限局非小細胞肺がんの予後改善を目指した外科切除を含む集学的治療の研究

分担研究項目：局所限局非小細胞肺がんの集学的治療

分担研究者 西尾 渉 兵庫県立成人病センター 呼吸器外科医長

研究要旨 葉切除耐術の末梢小型肺癌症例（径 2cm 以下）を対象に、R2 郭清を伴う拡大区域切除（積極的縮小手術）が標準術式の 1 つとなり得るか否かを検討した。平成 14 年度は 16 例に本術式を施行し、平成 13 年以前の 99 例を加えた総数は 115 例に達した。施行例中に重大な術後合併症や在院死亡例は認められなかった。平成 14 年 12 月の時点で、本術式施行例の 5 年生存率は 94.4%（平均追跡期間；41.1 カ月）となり、これは病理病期 IA、肺葉切除症例の予後と比較して良好であった（94.4% vs. 67.8%, $p = 0.001$ ）。運動負荷試験は拡大区域切除 46 例と葉切除 156 例について施行され、区域切除群の術後 2 ヶ月目の体重あたり最大酸素摂取量 ($VO_2\max / BW$) は、術前比で $87.2 \pm 0.2\%$ を維持したのに対し、肺葉切除群では $78.8 \pm 0.1\%$ と有意に低下した ($p < 0.0001$)。拡大区域切除術は標準手術（葉切除）に比して予後を損なわず、術後の耐運動能に与える影響も軽微な術式であることが明らかになった。

A. 研究目的

現在、原発性肺癌に対する標準術式は肺葉切除術であるが、肺切除量のより少ない積極的縮小手術が標準術式として確立されれば、高齢化社会の到来に向けて、QOL の維持は勿論のこと、第 2、第 3 の異時性肺癌発生に備えた有効な治療法となる。本研究は葉切除耐術の肺癌症例を対象に、R2 郭清を伴う拡大区域切除（積極的縮小手術）が標準術式の 1 つとなり得るか否かを検討する。

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

積極的縮小手術は従来の消極的手術と異なり葉切除耐術患者に対して施行される。胸部単純写真で腫瘍径が 20mm 以下の c-N0 症例に本術式を企図する。開胸時には、まず P3 と判定された症例や、洗浄胸水細胞診で陽性と診断された症例を除外する。次いで肺門部及び縦隔の所属リンパ節を郭清し、術中迅速病理診断で転移陰性であった症例に対し、腫瘍から切断線までの距離を十分に保つために隣接区域を含んだ区域

切除術（拡大区域切除術）を行なう。

1992年から2001年までの10年間に手術された原発性肺癌切除術総数は1187例で、このうち上記方針に基づき、すでに99例に拡大区域切除術が施行された。これら症例のデータを更新するとともに、今年度も引き続き症例の蓄積をはかった。研究のPrimary endpointは長期生存率の評価であるが、ランダム化試験ではないため比較対照は当科における以前の肺葉切除群の成績を参考とした。Secondary endpointは術後肺機能の温存効果とした。2000年より安静時の肺気量を指標とするのみでなく、術前、術後2か月、術後6か月目にBruce法に順じたトレッドミル運動負荷試験を施行して最大酸素摂取量 (V_{O2max}/BW) の変化を測定し、運動予備力の面からも肺実質切除量との関連性を検討している。

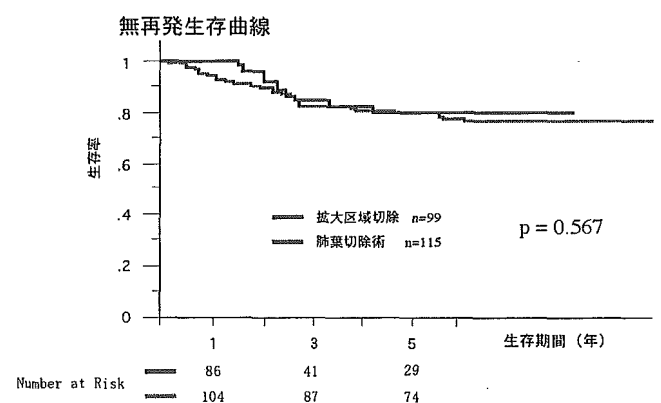
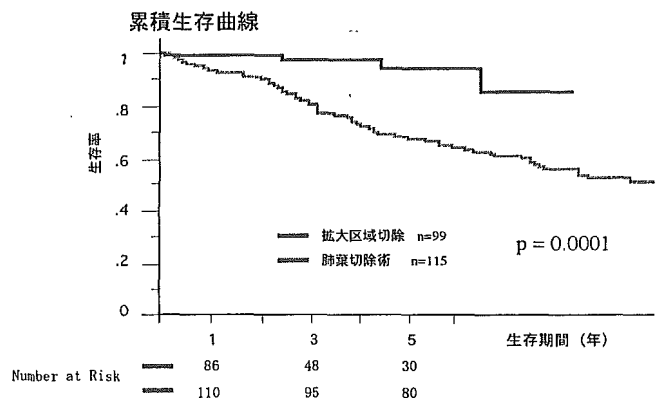
適格患者に対してはすべて規定の書式による十分な説明のうえでインフォームドコンセントを得た。さらにこの研究に同意しないことが診療上、不利にならないよう配慮し研究を進めた。

C. 研究結果

2002年1月から12月の間に16例の拡大区域切除術が施行され、2001年以前の99例を加えた総数は115例に達した。性別は男56例、女59例で、平均年齢は62.7歳(39~79歳)である。組織別分類は腺癌が98例、扁平上皮癌が14例、その他が3例で、病理病期はI期109例、II期3

例、III期3例となった。縮小対象葉は右上葉が33例、右下葉25例、左上葉46例、左下葉11例であった。

2002年12月の時点で2001年以前に手術を施行した99例の5年生存率は94.4%(平均追跡期間;41.1カ月)となり、これは1986年から1991年までの病理病期IA、肺葉切除症例115例の予後と比較して良好であった(94.4% vs. 67.8%, $p = 0.001$)。また5年無再発率は79.8%で、無再発生存曲線には両群間で有意な差を認めなかった。



運動負荷試験は拡大区域切除46例と葉切除156例について施行された。区域切除群全体での術後2ヶ月目の体重あたり最大酸素摂取量 (V_{O2max} / BW) は術前比で $87.2 \pm 0.2\%$ を維持したのに対し、肺葉切

除群では 78.8 ± 0.1 %と有意に低下した ($p < 0.0001$)。なお拡大区域切除術群における切除区域数は 1.96 ± 0.85 区域、葉切除群の切除区域数は 4.14 ± 0.90 区域であった。切除葉別にみても、右上葉、右下葉、左上葉、左下葉のいずれにおいても区域切除群は肺葉切除群と比較して良好な術後の $VO_2 \text{ max} / \text{BW}$ を示した。

D. 考察

腫瘍径 20 mm 以下の末梢小型肺癌の手術機会が増えた今日、これらの症例に対し一律に葉切除が必要であろうかという疑問が起っている。しかし小型肺癌の中にも進行例の存在することはよく知られており、たとえ縮小手術の適応基準を径 15 mm 以下、あるいは 10 mm 以下としても進行例を避けることは難しく、腫瘍径による適応の設定のみで問題は解決しないと考えられる。今年度の検討で、拡大区域切除が施行された症例の無再発率は肺葉切除群と同等であったが、5年生存率は 94.4%と良好な成績を維持した。区域切除群には病理病期 II 期以上の症例 (6例 5.2%) を含んでいることも考慮すると、本法が小型肺癌の中から適切に予後良好群を選択した上、これに対して質を落とさない手術として施行されたと考えられる。

最近、末梢小型肺癌に対して術前 CT 画像と切除された腫瘍の病理組織との関係を解析し、予後良好群、即ち縮小手術適応症例の抽出をはかる試みが始められているが、

我々はリンパ節転移に関する術中迅速診断を中心とした様々な検索を行なって、これを判別してきたことになる。

術後肺機能の検討として、以前に我々はスパイロメトリーを施行し、拡大区域切除は葉切除より肺機能を良好に維持することを発表した。この結果が耐運動能にも反映されるか否かを検討するために運動付加試験を実施した。過去に耐運動能を用いて葉切除と肺摘除の術後呼吸機能を比較した報告は認められるが、葉切除と縮小手術との比較を行った報告はない。今回の検討により拡大区域切除術は術後 2 ヶ月において葉切除術よりも良好な耐運動能を保持する優れた術式であることが判明した。現在、術後 6 ヶ月の時点での運動負荷試験の結果についても解析をすすめており、拡大区域切除の優位性がさらに明らかになるものと考えられる。

E. 結論

術後長期予後、呼吸機能の検討から、拡大区域切除が原発性肺癌に対する標準術式のひとつになりうる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

施行例中に重大な術後合併症や在院死亡例は認められなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

阪本俊彦、西尾 涉 他. 電気メスのみで