区域間切離を完遂しえた末梢小型肺癌に対する右 S3 区域切除術．気管支学，24: 538-541，2002.

2．学会発表

原田洋明、西尾　渉　他．拡大区域切除術における呼吸機能温存効果の検討 -術後 2 ヶ月目におけるトレッドミル運動負荷試験-．日胸外総会，2002.10.

原田洋明、西尾　渉　他．VATS による肺葉切除術ならびに拡大区域切除術の手技と適応．日呼外総会，2002.5.

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　光冨徹哉　愛知県がんセンター胸部外科部長

研究要旨　臨床病期IB-II期の非小細胞肺癌の外科治療成績の改善をめざして、術前化学療法のランダム化 II 相試験(JCOG0204)に参加し 4 例を登録した。これらの症例に関して安全性に吐薫問題はなかった。また、過去に愛知県がんセンター胸部外科において術前治療を行い完全切除し得た肺癌症例を retrospective に検討し、その安全性と有効性を検討した。術前治療をともなう肺癌切除では down stage が得られた症例では比較的良好な予後が期待できた、しかし、このような手術は一般の手術よりもリスクが高く、出血量は多く、手術時間は長く、合併症の頻度が高い。局所進行肺癌の術前治療は、標準治療として確立されるまでは、臨床試験として十分な説明と同意の後に行う必要があると考えられた。

A. 研究目的

現在肺癌は日本でのがん死亡の一位であり、肺癌対策は国家的急務であると考えられる。

JCOG0204 は、臨床病期 IB-II 期非小細胞肺癌(NSCLC)に対する術前化学療法のランダム化第 II 相試験であり、この病期の NSCLC に対する術前化学療法の有効性・安全性の検討を行うことを目的とする。また、お手術単独群(またはその時点での標準治療)を対照とした将来の第 III 試験における試験治療の選択を目的とする。

本年は JCOG に症例登録を行うと共に、過去に愛知県がんセンター胸部外科において術前治療を行い完全切除し得た肺癌症例を retrospective に検討し、その安全性と有効性を検討した。

B. 研究方法

1.JCOG0204

臨床病期 IB-II 期の NSCLC で主要臓器機能が保たれているなどプロトコールの適格性を満たす前治療歴のないものを対象とする。術前に A 群　CDDP　80mg/m2 day 1, DOC 60mg/m2 day 1 を 4 週毎 2 コース、と B 群　DOC 70mg/m2 day1 を 3 週毎 3 コースを無作為割り付けし、化学療法終了後外科的切除を行う。

2.当院における術前治療を行った肺癌症例の検討

1991 年から 2001 年までの 11 年間に術前治療を行い完全切除し得た肺癌症例 40 例を retrospective に臨床的に検討し、その安全性と有効性を検討する。

(倫理面への配慮)

なお、　なお、いずれの JCOG study や発現解析においても用意された説明文書を用いて被験者本人から書面による同意を得た。

C. 研究成果

1.JCOG0204

当施設から 2003 年 2 月までに 4 例を登録したが、うち 1 例は登録後病理の再検討で肺動脈肉腫であることが判明し不適格となった。A 群の 2 例は PR、B 群の 1 例は PD であったが、いずれも完全切除可能であり重篤な有害事象をみとめなかった。ただ一例は術後の病理において small cell lung cancer combined with adenocarcinomaであることが判明し、プロトコール off として術後化学療法を施行中である。

2.術前治療をおこなった肺癌手術例の検討

40 例の内訳は男性 36 例、女性 4 例、年齢は 39-72 才(中央値 56 才)、組織型は腺癌 18 例、扁平上皮癌 13 例、大細胞癌 5 例、腺扁平上皮癌 1 例、小細胞癌 3 例であった。病期は IB 3 例、IIB 11 例、IIIA　21 例、IIIB　5 例であった、

術前治療の理由としては cT-4 が 17 例(パンコースト肺癌 10 例を含む)、cN2 が 18 例、小細胞癌が 3 例などであった。術前治療は化学療法単独が 14 例、放射線単独が 7 例、放射線化学療法が 19 例であった。化学療法のレジメンは MVP 17 例、PV　6 例、CBDCA+taxane 6 例、PE3 例であった。放射線治療は 30-70Gy にわたっていた。40 例のうち 7 例は臨床試験として治療されていた(JCOG9805 (N2 肺癌術前放射線化学療法の

第II相試験) 3例、JCOG9806(パンコースト肺癌術前放射線化学療法の第 II 相試験) 2例、WJTOG9903(N2 肺癌術前放射線化学療法と化学療法の第 III 相試験) 2例)。

術式は葉切除 30 例、二葉切除 4 例、部分切除 1 例、区域切除 1 例、肺全摘 4 例であった。合併切除は、胸壁 15 例、心膜 2 例、腕神経叢 1 例、椎体 2 例、大血管 1 例などであった。また、気管支断端の被覆を 10 例におこなった。手術時間の中央値は 285 分、出血量の中央値は 580g であり、同時代の術前治療を行わない肺癌手術 489 例の手術時間中央値 205 分、出血量中央値 170g に比して手術侵襲は有意に大であった(ともに P<0.0001)。

術後合併症は 11 例(28%)にみとめ、術前治療を伴わない手術では 6%であった(P=0.022)。うち 3 例は気管支断端瘻であった。また手術死亡は 1 例であった。

術前治療によって 20 例に down stage を 6 例に pCR を認めた。術前治療による down stage が認められた症例の 5 年生存率は 73.1%
認めらなかった症例の 5 年生存率は 7.1%であり、down stage 症例の予後が有意に良好であった(P=0.0252)。また cN2 症例に限っても、down stage 症例の 5 年生存率は 61%であったのに対して、そうでなかった症例の 5 年生存例はなかった(P=0.0795)。Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析でも down stage の有無は有意な独立した予後因子であった(HR=0.216, P=0.0364).

D.考察

当院の術前治療の検討から術前治療をともなう肺癌切除では down stage が得られた症例では比較的良好な予後が期待できた、しかし、このような手術は一般の手術よりもリスクが高く、出血量は多く、手術時間は長く、合併症の頻度が高い。局所進行肺癌の術前治療は、標準治療として確立されるまでは、臨床試験として十分な説明と同意の後に行う必要があると考えられた。

E.結論

術前治療は手術のリスクを上げる可能性はあるが、通常治癒困難な病期の患者によりよい治療の可能性を提供できることは期待でき、今後も積極的に臨床試験をおこなって行くことが重要であると考えられる。

F.健康危険情報

特になし。

G.研究発表

1.論文発表

1. Takezaki, T. , Mitsudomi, T. *et al.* Dietary factors and lung cancer risk in Japanese: with special reference to fish consumption and adenocarcinomas. *Br J Cancer* 84, 1199-1206, 2001.

2. Osaki, T. , Mitsudomi, T. *et al.* Molecular biological markers and micrometastasis in resected non-small-cell lung cancer. Prognostic implications. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 49, 545-551, 2001.

3. Ichinose, Y. , Mitsudomi, T. *et al.* Overall survival and local recurrence of 406 completely resected stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer patients: questionnaire survey of the Japan Clinical Oncology Group to plan for clinical trials. *Lung Cancer* 34, 29-36, 2001.

4. Ichinose, Y. , Mitsudomi, T. *et al.* Completely resected stage IIIA non-small cell lung cancer: the significance of primary tumor location and N2 station. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122, 803-808, 2001.

5. Haruki, N. , Mitsudomi, T. *et al.* Persistent Increase in Chromosome Instability in Lung Cancer : Possible Indirect Involvement of p53 Inactivation. *Am J Pathol* 159, 1345-1352, 2001.

2.学会発表

光冨徹哉ら
多施設共同研究における分子マーカーの意義 ワークショップ 1、分子生物学と予後、第 42 回日本肺癌学会総会、平成 13 年 11 月 1-2 日、大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

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　安光　勉　大阪府立羽曳野病院副院長

研究要旨

70歳以下の非小細胞癌で画像診断上切除可能、臨床病期ⅢA期、clinicalN2症例に縦隔鏡検査または胸腔鏡にて組織学的に陽性を確認し、シスプラチンと新抗癌剤ドセタキセルを使用する術前化学療法のプロトコールを設定した。

A．研究目的：前年度において進行肺癌に1)CVM化学療法、2)化学療法＋放射線(CV＋RT)療法の術前治療(Induction Treatment=IT)を施行し報告した。その結果は切除組織上で化学療法効果が高いと判定された症例に予後が良い傾向が認められた。しかしhistorical controlと比較した予後には有意差は認めなかった。そこで新抗癌剤に期待するIT療法の新プロトコールを設定する。

B．研究方法

70歳以下の非小細胞癌で画像診断上切除可能な症例でPS0,1，前治療のないもの，重篤な合併症のないもの，活動性の重複癌のないもので，clinicalN2の症例を対象とする。

なおInformed Consentを十分に行い、文書で同意を得る。

C．研究成果

臨床病期ⅢA期の症例で、胸部CT検査で短径1cm以上の縦隔リンパ節腫大を認めるもの。全例縦隔鏡検査または胸腔鏡にて組織学的に陽性を確認する。

治療はシスプラチン(CDDP)とドセタキセル(TXT)を使用する化学療法とする。

TXTはday1に60mg/m²を5%ブドウ糖液500mlに希釈し、60分かけて点滴静脈内投与する。その後維持輸液を行い、2~3時間後にCDDP80mg/m²の投与を行う。これを4週毎に2コース投与する。治療後再評価しresectableと判定されたものは全例2コース目の治療開始から6週以内に手術を行う。

D．考察

IT療法プロトコール設定は効果のあると考えられる薬剤の的確な選定、治療が十分施行可能であることなどが基本として要求される。今回の新抗癌剤TXTを使用したIT療法はfeasibleと考え実施していきたい。

E．結論

進行肺癌と考えられるclinicalN2症例に縦隔鏡検査または胸腔鏡にて組織学的に陽性を確認した後IT療法を実施するプロトコールを設定できた。

F．健康危険情報

施行にあたって十分注意して施行して行きたい。

G．研究発表

1. 論文発表　別紙
2. 学会発表

福原謙二郎、安光 勉他．c-N2で縦隔鏡検査陰性であった原発性肺癌手術症例の検討．第55回日本胸部外科学会総会、2002.10

H．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得　特になし
2. 実用新案登録　特になし
3. その他　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事業）
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　　国　頭　英　夫

研究要旨
切除可能（臨床病期 IB-II 期）非小細胞肺癌に対する術前治療のランダム化第 II 相試験を遂行中である。症例登録状況は順調であり、重篤な有害事象の報告もない。

A．研究目的
切除可能（臨床病期 IB-II 期）非小細胞肺癌に対する適切な術前治療を、ランダム化第 II 相試験により選択する。

B．研究方法
臨床病期 IB-II 期非小細胞肺癌で選択基基準を満たす症例をランダムに 2 群に分け Cisplatin-docetaxel による術前化学療法 2 コースまたは Docetaxel 単剤による術前化学療法 3 コースを施行する。各群 40 例を登録し、1 年無再発生存割合を primary end-endpoint として将来の第 III 相比較試験（現時点では手術単独を対照と考えている）に適切な治療法を選択する。

（倫理面への配慮）
各症例に対しては、この治療法が臨床試験であること、標準治療は手術単独であること、また術前治療を行うことに伴うリスク/不利益などを含めて十分な説明がなされ、自発的な文書での同意が取られている。参加各施設では、施設倫理委員会の承認が得られている。

C．研究結果
平成 14 年 10 月 1 日から試験開始され、平成 15 年 3 月 18 日現在 40 例が登録されている。この症例登録ペースはほぼ予定通りである。最初の 20 例 についてはほぼ治療が完了しているが、化学療法無効にて腫瘍増大し、切除不能となったのは 1 例のみで、ほとんどの症例で予定通りの術前治療と、外科手術が行われている。特に重篤な合併症の報告はない。研究事務局はほぼリアルタイムで各症例の治療の進捗状況を把握している。

D.　考察
従来切除単独があった時期に対し、術前治療のプロトコールには患者サイド、外科サイドともに抵抗があると言われてきたが、本研究の進行状況は順調であり本邦においてもこのような臨床試験が施行可能であることを示すものと考えられる。

E.　結語
今後とも安全かつ円滑に試験を遂行するため、研究事務局の責務を果たしていきたい。

F.-H. は特にありません。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
吉田純司	ヘリカルCTによる肺がんスクリーニング	工藤翔二 土屋了介 金沢　実 大田　健	Annual Review 呼吸器2003	中外医学社	東京	2003	197－203

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nagai K, Kato H, et al	A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage ⅢA 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	695-699	2002
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
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
Sagawa M, Kondo T, et al	A Prospective Trial of Systematic Nodal Dissection for Lung Cancer by Video-Assisted Thoracic Surgery: Can It Be Perfect?	J Thorac Cardiovasc Surg	73	900-904	2002
Dong B, Kondo T, et al	Computed tomographic image comparison between mediastinal and lung windows provides possible prognostic information in patients with small peripheral lung adenocarcinoma	J Thorac Cardiovasc Surg	124	1014-1019	2002
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

Sugawara T, Kondo T, et al	Successful localization and treatment for ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion in a rare case of possible Tx N2 M0 carcinoid tumor with Cushing syndrome	J Thorac Cardiovasc Surg	124	1237-1238	2002
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
Suzuki K, et al	"Early" Peripheral Lung Cancer: Prognostic Significance of Ground Glass Opacity on Thin-Section Computed Tomographic Scan	Ann Thorac Surg	74	1635-1639	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	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	132-135	2002
Hazama K, Tada H, et al	Clinicopathological investigation of 20 cases of primary tracheal cancer	European Journal of Cardio-thoracic Surgery	23	1-5	2003
Ohde Y, Yoshida J, et al	Encapsulated Thymoma Metastasizing to a Pectoralis Major Muscle	J J Thorac Cardiovasc Surg	50	260-262	2002
Kawasaki H, Yoshida J, et al	Postoperative Morbidity, Mortality, and Survival in Lung Cancer Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis	J Surg Oncol	81	33-37	2002
Shimizu K, Yoshida J, et al	Treatment Strategy for Chylothorax after Pulmonary Resection and Lymph Node Dissection for Lung Cancer	J J Thorac Cardiovasc Surg	124	499-502	2002
Shimizu K, Yoshida J, et al	Successful Management of Solitary Malar Metastasis from Lung Cancer	Lung Cancer	36	337-339	2002
Harada M, Yoshida J, et al	Immunohistochemical Neuroendocrine Differentiation Is an Independent Prognostic Factor in Surgically Resected Large Cell Carcinoma of the Lung	Lung Cancer	38	177-184	2002
Takamochi K, Yoshida J, et al	Calcification in Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung	JJ Clin Oncol	33	10-13	2002
阪本俊彦、西尾渉、原田洋明、坪田紀明	電気メスのみで区域間切離を完遂しえた末梢小型肺癌に対する右S3区域切除術	日本気管支学会雑誌	24	538-541	2002

Koshikawa K, Mitsudomi T, et al	Significant up-regulation of a novel gene, CLCP1, in a highly metastatic lung cancer subline as well as in lung cancers in vivo	Oncogene	21	2822-2828	2002
Mizuno K, Mitsudomi T, et al	Aberrant hypermethylation of the CHFR prophase checkepoint gene in human lung cancers	Oncogene	21	2328-2333	2002
Yatabe Y, Mitusdomi T, et al	TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas	AM J Surg Pathol	26	767-773	2002
Hamajima N, Mitsudomi T, et al	NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1(NQO1) C609T polymorphism and the risk of eight cancers for Japanese	Int J Clin Oncol	7	103-108	2002
Ito H, Mitsudomi T, et al	A limited association of OGG1 Ser326Cys polymorphism for adenocarcinoma of the lung	J Epidemiol	12	258-265	2002
Yatabe Y, Mitsudomi T, et al	Decreased expression of 14-3-3sigma in neuroendocrine tumors is independent of origin and malignant potential	Oncogene	21	8310-8319	2002
Mitsudomi T	Molecular lesions as targets for diagnosis and therapy of lung cancer	Jpn J Cancer Chemother	29	112-116	2002
Endo H, Mitsudomi T, et al	RASSF1A Gene Inactivation in Non-Small Cell Lung Cancer and Its Clinical Implication	Int J Cancer			2003
光冨徹哉	分子呼吸器病　ARCHIVES　肺がん	分子呼吸器病	6	61-65	2002
遠藤秀紀、光冨徹哉	肺がんの分子マーカー	肺癌の臨床	5	135-140	2002
光冨徹哉	肺癌の予後因子　分子マーカーを中心に	Medical Practice	19	14-20	2002
阿知和宏行、光冨徹哉	抗癌薬感受性の予測	治療学	36	21-24	2002
光冨徹哉、小山倫浩	肺癌の診断　遺伝子診断	日本臨床	60	233-237	2002
光冨徹哉	肺癌の予後因子　分子マーカーを中心に	呼吸器科	2	201-207	2002
中川勝裕、安光勉、他	縦隔鏡による縦隔リンパ節転移、N因子の診断	頭頸部腫瘍	28	568-572	2002

中川勝裕、安光勉	（肺癌の治療　集学的治療）術後化学療法	日本臨床	60	442-445	2002

20020494

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
P24-P27「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください