

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

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

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 加藤 治文

平成16年（2004）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学的治療の研究」		
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集学的治療の研究」		
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	-----	16
7. 西尾 渉	-----	19
8. 光富 徹哉	-----	22
9. 中川 勝裕	-----	24
10. 國頭 英夫	-----	26
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	27 - 29
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：本年度の研究（研究 A）は、外科的切除の対象である c-Stage IB-II 非小細胞肺癌症例に対して、臨床第Ⅲ相試験に適切な化学療法レジメンを選択することを目的として CDDP+Docetaxel (DC) と Docetaxel (D) 単剤という二種類の化学療法を用いて術前化学療法のランダム化第Ⅱ相試験を行った。平成 14 年 10 月から登録を開始し平成 15 年 11 月末に目標症例数 80 例を集積して、現在追跡期間中である。本研究 A の症例集積は計画通りのペースを維持でき、登録参加を表明したほとんどの施設から登録があった。重篤な有害事象は許容範囲内と考えられた。プライマリーエンドポイントは 1 年無再発生存期間割合であり、現時点では本研究の結論は得られていない。本研究に基づいて臨床第Ⅲ相試験（研究 B）を計画中である。

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）、中川勝裕（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター、呼吸器外科部長）、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：

1) 奏効率・毒性の異なる二種類の化学療法レジメンから術前化学療法への適性を検討し、臨床第Ⅲ試験の試験治療を決定する。

2) 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。

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、一年無再発生存割合をエンドポイントとして大規模試験に適切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、プロトコール作成時の標準的治療（手術単独もしくは手術＋術後補助療法）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。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。

（年度別研究計画）：

第 1 年度：研究 A のプロトコール作成

第 2 年度：研究 A の症例集積開始、治療

第 3 年度（当該年度）：研究 A の症例集積、治療、追跡；研究 B 試験デザインの設定

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、これを遵守する。研究の監視：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。

臨床試験登録の際には、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メリット・リスク・不利益などを十分に説明がなされ、患者本人からの文書による同意を必須とする。また、試験の開始にあたり、グループ臨床試験審査委員会、参加各施設倫理委員会（IRB）の承認を得る。

C. 研究結果

本年度の研究（研究 A）は、外科的切除の対象である c-Stage IB-II 非小細胞肺癌症例に対して、臨床第Ⅲ相試験に適切な化学療法レジメンを選択することを目的として CDDP+Docetaxel（DC）と Docetaxel（D）単剤という二種類の化学療法を用いて術前化学療法のランダム化第Ⅱ相試験を行った。本研究は平成 14 年 10 月から登録を開始し平成 15 年 11 月末に目標症例数 80 例を集積して、現在追跡期間中である。当該臨床研究実施チームからは計 4 例症例登録した。いずれの症例もプロトコル治療を完遂し、経過良好である。本研究 A の症例集積は計画通りのペースを維持でき、登録参加を表明したほとんどの施設から登録があった。プライマリーエンドポイントは 1 年無再発生存期間割合であるので最終評価は集積後 1 年で行う予定であり、現時点では本研究の結論は得られていない。平成 15 年 8 月 1 日時点の症例登録例 68 例についてみると、男性 52 例、女性 16 例で、年齢中央値は 65 歳（36-74 歳）、臨床病期は IB 期 38 例、II 期 30 例であった。治療前報告のあった 52 例では、組織型は腺癌 36 例（69.2%）扁平上皮癌 13 例（25%）、その他 3 例（5.8%）で、原発巣は右上葉が最も多く 19 例（36.5%）、次いで右下葉（25%）、左上葉、左下葉の順であった。

術前化学療法終了あるいは中止が明らかになっている 36 例にていてみると、単剤治療群では治療無効すなわち新病変の出現あるいは 10%以上の増大を認めたものが 4 例、有害事象の出現が 1 例、その他の中止が 2 例あり、治療完遂率は 56.3%であった。一方、併用群の治療完遂率は 100%（20/20）であった。これまでのモニタリングでは、両治療群で治癒切除率、治療関連合併症に明らかな差を認めないものの、治療完遂率は明らかに併用群が優位であり、また治療効果も併用群が良い傾向にあることが示されている。

D. 考察

従来手術単独が標準的治療であった病期に対して術前治療のプロトコルには患者サイド・医療（外科医）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予定ペースを保って集積された。これは研究ならびにこれに続く臨床第Ⅲ相試験への研究者の関心の高さを示すものであり、本邦でもこのような臨床試験が施行可能であると考えられる。また、多施設共同試験においても、2つの modality を用いた集学的治療は比較的安全に行えると考えられた。

研究 A の結果次第ではあるが、現時点では次の第Ⅲ相試験（研究 B）の術前化学療法レジメンにはシスプラチン併用療法を選択する方向にあり、現在プロトコル作成を開始している。

E. 結論

本研究（研究 A）は、2004 年 3 月末現在症例追跡中であり、本研究の結論は得られていない。中間モニタリングの結果から、比較的早期の局所限局肺癌でも進行病期に汎用される Platinum-based 併用化学療法レジメンの治療インパクトは大きく、術前治療においてその認容性が高いことが示唆されている。本研究に基づいて臨床第Ⅲ相試験（研究 B）を計画中である。

F. 健康危険情報

本研究における重篤な有害事象（AE）として治療関連死が 2 例報告され、いずれも治療との因果関係は「definite: 明らか」（効果・安全性評価委員会）と判定された。1 例は術後に肺炎、肺癰、膿胸を発症し、プロトコル治療終了後 59 日に死亡された例であり、別の 1 例は術中の大動脈損

傷による出血、心停止を発症し、術後2日目に死亡されている。その後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

1. Nagai K., Kato H., et al., The lung Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group, A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209), J. of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 125 (2):254-260, 2003
2. Ichinose Y., Kato H., et al., For the NK421 Lung Cancer Surgery Group, Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Bestatin in Patients With Resected Stage I Squamous-Cell Lung Carcinoma, J. of the National Cancer Institute, 95 (8):605-610, 2003

2. 学会発表

1. Tsuboi, M., Kato, H. Japanese experience with EGFR-inhibitors. First IASLC/ASCO International Conference on "Molecular Targeted Therapies in Lung Cancer" (2003. 1)
2. Tsuboi, M., Kato, H. Treatment Advances in NSCLC (Japan). Drug-induced Lung Injury for Lung Cancer: Opinion Leaders Summit (2003. 5)
3. Hirano, T., Kato, H. Detection of TAO2 (napsin A) in tissues and sera with primary lung adenocarcinoma. 10th World Congress on Lung Cancer, (2003, 8)
4. Tsuboi, M., Kato, H. IRESSA™: experience in the clinic; relationship between symptom control and outcome. Iressa Asian Opinion Leaders Summit (2003. 10)
5. Tsuboi, M., Kato, H. Iressa: Japanese experiences in the clinic. 17th Asia Pacific Cancer Conference (2003. 10)
6. 西條 天基、加藤 治文 IRESSA の実地医療

における使用経験. 第41回日本癌治療学会総会 (2003. 10)

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：臓側胸膜に浸潤(visceral pleural invasion: VPI)した非小細胞肺癌切除例の予後は不良であることが知られている。当科においては、切除した新鮮標本のVPIが疑われる面を jet stream of saline solution (JSS)で洗い、その液中の脱落細胞に癌があるか否かによって VPI を診断する方法を開発し有用であることを報告している。本研究では病理検査および JSS 法で診断した VPI 症例の予後について検討した。末梢肺発生で VPI が疑われた連続した 143 症例中、いずれかの方法で VPI 有りと診断された症例は 49 例 (34%) であった。これら 49 例中 43 例は JSS 法で、18 例は病理診断によるものであった。全生存および無再発生存に関し、VPI を有する症例は、無い症例に比し有意にその成績は劣っていた。また無再発生存に関する多変量解析においても VPI の有無は予後因子の 1 つであった。したがって JSS 法は施行する価値がある診断法と思われる。

A. 研究目的

臓側胸膜浸潤のない腫瘍径3cm以下の病理病期IA期以外の非小細胞肺癌切除例の予後は未だ満足すべきものではなく臨床研究を積極的に行うべき対象と考えられている。このような切除例の内、重要な予後因子の 1 つとして上記の臓側胸膜浸潤(visceral pleural invasion; VPI)がある(Ichinose Y, et al, J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 601-5)。しかしながら病理組織検査によるVPIの診断の多くは組織断面の 1 スライスのみを用いて行われており、二次元に広がるVPIを十分捉えているとは言い難い。そこで、切除した新鮮標本のVPIが疑われる面をJet stream of saline solution (JSS)で洗い、その液中の脱落細胞に癌があるのか否かによってVPIを診断する方法を開発し有用であることを報告している(Ichinose Y, et al, Ann Thorac Surg 1997; 64: 1629-9)。JSSおよび病理検査でのVPIの検出感度を比較するとともにVPIが予後とどのように関連しているかを明らかにする。

B. 研究方法

1992年1月から1998年12月までの期間、末梢発生で臓側胸膜に癌が達していることが疑われた連続した143症例について、切除後JSS法を施行した。JSS法とは切除された新鮮標本のVPIが疑われる臓側胸膜表面を20mlの注射器(針は21G)に入れた生理食塩水のJet streamで洗い、その洗浄液を遠沈し、脱落細胞中の癌細胞の有無を細胞診で判断する方法である。またこれら143症例中138例に開胸直後に胸腔内洗浄細胞診を行い、不顕性の癌性胸水があるか否かを検討している。

(倫理面への配慮)

切除標本における肺癌の臓側胸膜浸潤診断法の改善を目指した研究であり、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

対象となった 143 症例は男/女: 81/62、年齢 64 歳 (24-90 歳)で、すべて完全切除を受けており、切除法は肺葉切除 (132 例)、全肺摘除(3 例)、その他(8 例)であった。病理病期別では IA 期 49 例、IB 期 46 例、IIA 期 3 例、IIB 期 14 例、IIIA 期 28 例 IIIB 期 3 例であった。

VPI が疑われた 143 症例中、49 例(34%)の VPI が、病理検査(pathological examination; PE)あるいは JSS 法で診断された。49 例中 43 例は JSS 法で、18 例は PE で VPI と診断されている。したがって、疑陰性は JSS 法で 6 例、PE で 31 例であった。VPI 診断に関する sensitivity、accuracy は JSS 法で各々88%と 96%、PE で 37%と 78%であり、JSS 法が PE に比し優れていた。VPI は N0 症例の 34%、N1 症例の 24%、N2-3 症例の 42%に見られ (表 1)、かつ、胸腔内洗浄細胞診陽性 13 例すべてに VPI が認められた (表 2)。

表 1. Rate of positive findings of VPI classified by JSS, PE, or either method, according to N status

N status	Number of positive findings (%)		
	JSS	PE	Total
n0 (n=95)	28 (30%)	9 (10%)	32 (34%)
n1 (n=17)	3 (18%)	3 (18%)	4 (24%)
n2 or more (n=31)	12 (39%)	6 (19%)	13 (42%)

表 2. Relationship between pleural lavage cytology findings and VPI diagnosed by either diagnostic method

Cytologic findings on intrapleural lavage	VPI	
	Present	Absent
Positive (n=13)	13	0
Negative (n=125)	33	92

対象の観察期間は5年以上経ているが16症例に局所再発（内、癌性胸膜炎再発7例）、34症例に遠隔再発を認めた。表3に示すようにVPIを有する症例はVPIがない症例に比し、有意差を持ち局所再発、とりわけ癌性胸膜炎再発が多くみられた。全生存および無再発生存に関し、VPIを有する症例は、無い症例に比し有意にその成績は劣っていた。また、無再発生存に関する多変量解析においても、VPIの有無は予後因子の1つであった(表4)。

表 3. Incidence of recurrent disease in the patients with or without VPI diagnosed by JSS, PE, or either method.

Recurrent site	JSS		PE		Either method	
	VPI		VPI		VPI	
	Present (n=43)	Absent (n=100)	Present (n=18)	Absent (n=125)	Present (n=49)	Absent (n=94)
Local recurrence	12(28%) ^a	4(4%)	4(22%)	12(10%)	12(24%) ^d	4(4%)
Carcinomatous pleuritis	7(16%) ^a	0	3(17%) ^e	4(3%)	7(14%) ^f	0
Other sites	5(12%)	4(4%)	1(6%)	8(6%)	5(10%)	4(4%)
Distant metastases	8(19%)	26(26%)	7(39%)	27(22%)	12(24%)	22(23%)

^a p=0.0001, ^b p=0.0002, ^c p=0.04, ^d p=0.0003, ^e p=0.0004

表 4. Multivariate statistics of recurrence-free survival

Variable	Hazard ratio	95% CI	p-value
Gender			
Female/Male	1.96	1.08-3.57	0.03
Age			
Elderly (>64)/Younger(<64)	2.76	1.45-5.24	0.002
Histologic type			
Non-squamous/Squamous	1.44	0.49-4.21	0.51
Pathologic stage			
IB/IA	3.69	1.19-11.5	0.02
II/IA	7.65	2.26-25.9	0.001
III/IA	22.00	7.36-65.7	< 0.0001
VPI	2.15	1.06-4.33	0.03
Positive cytologic finding on intrapleural lavage	1.95	0.79-4.83	0.15

D. 考察

VPIを正しく診断するには現行の病理組織検査のみでは不十分である。これは癌性胸膜炎再発例の中に病理検査でVPI無しとした症例が含まれることでも類推できる。一方JSS法でVPI無しとした症例にはこの癌性胸膜炎再発例は見られていない。またJSS法および病理検査で診断したVPI因子は予後因子の1つであることが明らかとなったため、JSS法は施行する価値があるものと思われる。ただJSS法は細胞診断であるため、検者による相違がでる可能性がある。今後は分子生物学的手法（CEAに対するRT-PCR法など）を用い、より客観性を高めた検討も必要である。

E. 結論

一般のPEにJSS法を追加することにより予後因子であるVPIを正確に診断できる。

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., Randomized double-blind placebo-controlled trial of bestatin in patients with resected, stage I squamous-cell lung carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 95:605-610, 2003.
2. Nagai, K., Ichinose, Y., et al., A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone in stage IIIA N2 non-small cell lung cancer patients (JCOG9209). *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 125:254-260, 2003.
3. Ichinose, Y., et al., Induction chemoradiotherapy and surgical resection for selected stage IIIB non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 76:1810-1814, 2003.

2. 学会発表

1. 一瀬幸人：ランチョンセミナー「非小細胞肺癌に対する術前・術後補助療法」, 第1回日本臨床腫瘍学会(平成15年2月28日-3月1日, 福岡)
2. Ichinose Y, et al., Intrapleural hypotonic cisplatin treatment (HPT) for malignant pleural effusion in 80 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (平成15年5月31-6月3日, Chicago)
3. 一瀬幸人, 伊藤和信, 荒木潤, 松本充博, 三浦隆, 井上祐一, 今村文哉, 千場博, 山本英彦, 吉野一郎, 牛島千衣: Vinorelbine, Gemcitabine, cisplatinを用いた3剤併用療法の第II相試験第18回日本肺癌学会ワークショップ(平成15年7月12日, 東京)
4. Ichinose Y, et al., Phase II trial of irinotecan plus cisplatin after cisplatin plus etoposide and concurrent thoracic radiotherapy in small cell lung cancer patients with limited disease: West Japan Thoracic Oncology Group 9902, 10th World Conference on Lung Cancer (平成15年8月10-14日, Vancouver)
5. Ichinose Y, et al., Induction Chemoradiotherapy and Surgical Resection for Selected Stage IIIB Non-Small Cell Lung Cancer (10th World Conference on Lung Cancer, 平成15年8月10-14日, Vancouver)
6. Ichinose Y, et al., A phase II trial of chemoradiotherapy followed by surgery in Pancoast tumors: initial report of the Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9806) (12th European Cancer Conference, 平成15年9月21-25日, Copenhagen)

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 小池輝明 新潟県立がんセンター新潟病院 臨床部長

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られた後に外科的に切除して化学療法の有効性及び安全性を検討し、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

されたが、当施設では2002年に3例、2003年は3例の計6例を登録した。A群(CDDP + TXT) 4例、B群(TXT) 2例でA群の1例がPRで他の5例はNCであった。全例、術前化学療法後に外科的切除術を施行し、術後4ヶ月から1年3ヶ月経過し健在である。

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。予定症例数80例、登録期間1年。

(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、2003年11月7日登録は終了した。計80例が登録

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。フランスからの報告では Stage I B- III症例に関しても術前化学療法施行例で生存率が良好とされており、今回の臨床試験で術前化学療法のレジメを決定し、手術単独群との第Ⅲ相比較試験を施行する予定である。

E. 結論：未

F. 健康危険情報：(-)

G. 研究発表

1. 論文発表：(-)
2. 学会発表：(-)

H. 知的財産権の出願・登録状況：未

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 東北大学呼吸器外科教授

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 of 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, C R F 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 1 2 年 1 2 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 1 5 施設の参加を得た. 平成 1 3 年 5 月より登録を開始し、現在まで 1 6 5 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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Nakamura Y, Kondo T, et al., Endobronchial carcinoid tumor combined with pulmonary non-tuberculous mycobacterial infection report of two cases. Lung Cancer, 39: 227-229, 2003.
2. Endo C, Kondo T, et al., A randomized trial of postoperative UFT therapy in p stage I, II non-small cell lung cancer: North-east Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. Lung Cancer, 40: 181-186, 2003.
3. Wu S, Kondo T, et al., hnRNP B1 protein may be a possible prognostic factor in squamous cell carcinoma of the lung. Lung Cancer, 41: 179-186, 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生科学研究費補助金（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 上大静脈浸潤を呈する肺がんの予後解析を行い、今後の集学的治療を行う上で考慮すべき重要な知見を得た。

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。今後は集学的治療が不可欠となるが、外科切除単独の成績を知ることは今後の研究計画を立てる上で重要である。上大静脈浸潤を呈する肺がんは IIIB 期に属し、その切除成績は不良である。今後は集学的治療を考慮し、計画すべきであるが、準備として外科切除単独の治療成績、および合併症発生率を知る必要がある。

B. 研究方法

肺がん切除例を対象に上大静脈切除の適応と安全性を検討した。予後の観点から今後の集学的治療を計画する上で重要な予後因子の抽出を試みた。

C. 研究結果

検討の結果、腫瘍による上大静脈への直接浸潤はリンパ節などを介する間接的な浸潤に比べて切除後の予後は良好であった。これは縦隔リンパ節への転移の有無と独立した予後因子であった。

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、必要とする外科切除術の安全性と限界を知る必要がある。その観点から本研究は今後の集学的治療を計画する上で重要な知見を得たものとする。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

上大静脈浸潤肺がんにおける予後因子を同定した。腫瘍の直接浸潤の場合は積極的な切除で予後の改善を得られる可能性がある。

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. Combined resection of the SVC for lung cancer. Ann Thorac Surg 2004 (in press).

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべき事なし。

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癌の集学的治療

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 局所進行非小細胞肺癌に対しては、放射線化学療法化学療法が中心となっているが、切除可能症例については未だ標準的治療法は確立されていない。術前治療が有望視されてはいるが、前治療として化学療法単独がよいのか、放射線化学療法化学療法が優れているのかは何の知見もない。当院で行った、術前化学療法と術前放射線化学療法化学療法の比較を行った。これに引き続き、多施設による両者の比較試験を行っている。

A. 研究目的

肺癌の死亡率は年々増加し、最近では年間の肺癌罹患は約4.2万人となっている。特に、縦隔リンパ節転移を持つ肺癌は5年生存率が9-17%と報告され、肺癌の治療成績を向上させるためにはこのグループの成績を向上させることが大切であると考えられる。このため、手術の後に、化学療法を行う試みが数々なされたが、現在までの所効果が認められたものは少ない。[1] [2] [3]

一方、多くの固形癌の治療において術前治療が主流となってきており肺癌においてもこの考え方が浸透しつつある。1988年にMartiniらによって、明らかな縦隔リンパ節腫大のある症例に、MVPを投与し手術を行うことが報告され、一躍脚光を浴びた。その結果は、NED19/136例、down stage35%そして3年生存率が28%であった。[4]最近の報告では、放射線と化学療法を併用することで高い奏効率が得られ、それに伴ってよりよい予後が期待できると、MGHのChoi[5]や

Eberhardt[6]により報告された。いずれもCDDP+VP-16をaccelerated hyperfractionationによるradiation therapyを42-45Gy同時併用するというプロトコルであり、その安全性はきわめて良好であったと報告している。

これらを含め多くの術前治療に対する臨床試験が行われてきたが、術前に化学療法を行うか化学療法と放射線を併用するのどちらがよいかについての結論は得られていない。

B. 研究方法

肺癌の死亡率は年々増加し、最近では年間の肺癌罹患は約4.2万人となっている。特に、縦隔リンパ節転移を持つ肺癌は5年生存率が9-17%と報告され、肺癌の治療成績を向上させるためにはこのグループの成績を向上させることが大切であると考えられる。このため、手術の後に、化学療法を行う試みが数々なされたが、現在までの所効果が認められたものは少ない。[1] [2] [3]

一方、多くの固形癌の治療において術前治療が主流となってきており肺癌においてもこの考え方が浸透しつつある。1988年にMartiniらによって、明らかな縦隔リンパ節腫大のある症例に、MVPを投与し手術を行うことが報告され、一躍脚光を浴びた。その結果は、NED19/136例、down stage35%そして3年生存率が28%であった。[4]最近の報告では、放射線と化学療法を併用することで高い奏効率が得られ、それに伴ってよりよい予後が期待できると、MGHのChoi[5]やEberhardt[6]により報告された。いずれもCDDP+VP-16をaccelerated hyperfractionationによるradiation therapyを42-45Gy同時併用するというプロトコルであり、その安全性はきわめて良好であったと報告している。

これらを含め多くの術前治療に対する臨床試験が行われてきたが、術前に化学療法を行うか化学療法と放射線を併用するのどちらがよいかについての結論は得られていない。

(倫理面への配慮)

各施設で院内の倫理委員会の承認を得た上で緊急の有害事象の発現の際には急送報告を義務づけている。又、効果安全性委員会による監査を受けている。

C. 研究結果

われわれの施設でCT上明らかな縦隔リンパ節腫大症例に対して行ってきた2つの2層試験を比較し、その有効性について検討した。初期は、イリノテカン60mgをday1. 8. 15およびシスプラチン80mgをday1に投与することを2コース行うことによる術前化学療法である。対象は、臨床病理学的に3期非小細胞

癌と診断された症例で、特にCT上縦隔リンパ節が短径で2cm以上あるものを対象とした。年齢は70歳以下とし、PS0-1ものとした。その後、切除可能と考えられた症例について手術を行った。1995年から1997年の年間に28例が登録された。

以下これをNeoCと表す。

後期の試験は、CDDP+VP-16にaccelerated hyper fractionated radiation therapyを45Gy照射したものと、CBDCAとDocetaxelに放射線40Gyを同時併用したものである。対象はCT上1.5cmが複数個あるか2cm以上の腫大がある症例とし、一部には縦隔鏡が行われた。年齢、PSは上記のものと同様の症例を選択した。1997年から開始し、約3年間で18例が登録された。以下これをNeoCRと表す。

年齢はいずれも中央値64歳で、性別は18/13と6/5であった。

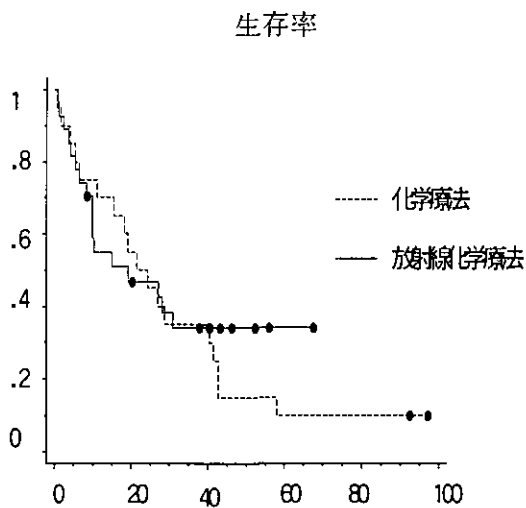
化学療法の毒性としてNeoCで15%にNeoCRで50%にgrade3-4の白血球減少がみられた。しかしいずれも骨髄抑制の頻度は比較的軽微であった。その他の有害事象としてはgrade3の嘔気、嘔吐が各群31%と10%見られた。更に、NeoC群で4%にgrade3の下痢が経験された。NeoC群では2例が直後に病期3Bと診断され非適格として奏効率の検定からは除外したが、評価可能例ではNeoC群で50%以上の縮小を見たものは11例(42%)であった。NeoC群では20例に外科的切除が行われ、15例でcomplete resectionが行われた。NeoCR群では64%にPRが得られ、17例が外科的切除が行われた。重篤な手術合併症はNeoCで3例に見られ2例はARDS, 1例は気管支肺動脈瘻で失った。NeoCRではARDSが1例みられた。病理学的には、NeoCでは4例が病

期3Bと判断され、その他はすべて3Aのままでありdown stageとなった症例はなかった。一方、NeoCRでは3例がdown stage、2例がup stageとなった。特にそのうちの一例では切除組織内に残存病変を認めなかった。

(down stageされた症例はいずれも術前縦隔リンパ節転移を縦隔鏡で確認した症例である。) 予後は、観察期間が短いもののNeoCR群の方が良好な傾向にあった。(図1)

再発形式を比較すると、NeoCR群では照射野内の再発は1例しかないが、NeoC群では胸腔内再発が6例観察された

図1 術前化学療法と術前放射線化学療法の比較



1. Holmes, E.C., Surgical adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 1988. 15(3): p. 255-60.
2. Feld, R., L. Rubinstein, and P.A. Thomas, Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely

resected stage I non-small-cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85(4): p. 299-306.

3. Niiranen, A., et al., Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol*, 1992. 10(12): p. 1927-32.
4. Martini, N., et al., The effects of preoperative chemotherapy on the resectability of non-small cell lung carcinoma with mediastinal lymph node metastases (N2 M0). *Ann Thorac Surg*, 1988. 45(4): p. 370-9.
5. Choi, N.C., et al., Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1997. 15(2): p. 712-22.
6. Eberhardt, W., et al., Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol*, 1998. 16(2): p. 622-34.

D. 考察

この結果を受け現在、西日本胸部臨床試験機構で CBDCA+Docetaxel に放射線治療 40Gy の併用ありなしという 3 層比較試験を立案し、本年より西日本地区約 40 施設での

多施設共同試験を開始した。縦隔鏡、胸腔鏡もしくは TBAC による縦隔リンパ節転移の証明のある stage IIIa であり、年齢 70 歳以下、化学療法・放射線療法に耐えうる症例を対象とした。同時に術前術後の腫瘍組織を採取し遺伝子解析を行う。主たる end point は生存で、現在 45 例が集積されている。今後症例の集積をみて、中間解析を行う予定である。

E. 結論

術前治療の標準的なものがないとされる現在、この比較試験の意義は重要であり、米国でも昨年より同様の試験が進行しつつあると言われており、症例の集積に力を入れる必要があると考える。

F. 健康危険情報

この試験では、急送報告を義務づけ効果安全性委員会を設置しているが、現在までのところ重篤な有害事象は報告されていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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.
- Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, Tada H, Ichinose Y, Koike T, Kato H. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage III A N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*.

125(2):254-260, 2003.

- 多田弘人. 特集 肺癌：診断・治療の最前線 VII 手術療法 術前放射線/化学療法の評価. *癌の臨床*. 49(10):1241-1246, 2003.
- 加藤治文、西條長宏、工藤翔二、福岡正博、根来俊一、坪井正博、多田弘人、浅村尚生、早川和重. 「ゲフィチニブ」に関する声明. *肺癌*. 43(6):780-784, 2003
- 多田弘人、宮澤輝臣、細川芳文、滝口裕一、坪井正博、鈴木道明、古川欣也、桑原正喜、荒木 潤. 悪性気道狭窄に対するスパイラル Z ステントの有用性-多施設共同試験-. *気管支学*. 25(8):632-636, 2003

2. 学会発表

- 尾崎智博、瀧藤伸英、片山博文、杵浦孝宗、武田晃司、根来俊一、寺川和彦、貴志彰宏、多田弘人、井上健. 確定診断に難渋した空洞形成を伴った原発性肺癌の 1 例. 第 77 回日本肺癌学会関西支部会. 2003.2.8 吹田市
- 池田直樹、山本良二、東条尚、林明男、多田弘人、片山博文、尾崎智博、杵浦孝宗、武田晃司、瀧藤伸英、寺川和彦、根来俊一. IV 期肺癌切除後の長期生存例. 第 77 回日本肺癌学会関西支部会 2003.2.8. 吹田市
- 杵浦孝宗、瀧藤伸英、片山博文、尾崎智博、武田晃司、根来俊一、寺川和彦、林明男、池田直樹、東条尚、山本良二、多田弘人. ゲフィチニブ市販後投薬例の臨床的検討. 第 77 回日本肺癌学会関西支部会. 2003.2.8. 吹田市
- 多田弘人、山本良二、東条尚、池田直樹、林明男肺癌の切除成績の向上

- は bias によるものである。第 20 回日本呼吸器外科学会総会。2003.5.8-10 文京区。日本呼吸器外科学会雑誌。17(3):108 2003.
- 東条 尚、多田弘人、山本良二、池田直樹、林 明男。前縦隔腫瘍に対する剣状突起下アプローチによる胸腔鏡下手術症例の検討第 20 回日本呼吸器外科学会総会。2003.5.8-10。文京区。日本呼吸器外科学会雑誌。17(3):144 2003.
 - 山本良二、多田弘人、東条 尚、池田直樹、林 明男。異時性多発肺癌切除 12 例の検討。第 20 回日本呼吸器外科学会総会。2003.5.8-10 文京区。日本呼吸器外科学会雑誌。17(3):249 2003.
 - 林 明男、多田弘人、山本良二、東条尚、池田直樹、平井 学。顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)産生肺癌の 1 切除例。第 20 回日本呼吸器外科学会総会 2003.5.8-10 文京区。日本呼吸器外科学会雑誌。17(3):232 2003.
 - 細川芳文、宮沢輝臣、多田弘人、滝口裕一、栗山喬之、坪井正博、加藤治文、古川欣也、松岡緑郎、荒木 潤、桑原正喜。Spiral Z-stent 留置の多施設臨床評価。第 26 回日本気管支学会総会 2003.5.29-30 港区。日本気管支学会雑誌。25(3):152(10) 2003.
 - 池田直樹、本家孝一、多田弘人、太田三徳、谷口直之、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 103 回日本外科学会定期学術集会。2003.6.4-6。札幌市。日本外科学会雑誌 臨時増刊号。104:517-518 2003.
 - 長谷川 喜一、片山博文、尾崎智博、武田晃司、瀧藤伸英、寺川和彦、根来俊一、出口 寛、池田直樹、東条 尚、山本良二、多田弘人。非常に稀な気管支原発 MALT リンパ腫の一例。第 73 回日本呼吸器内視鏡学会近畿支部会。2003.7.5 大阪市。日本呼吸器内視鏡学会雑誌。25(6):485 2003.
 - 東条 尚、山本良二、池田直樹、林 明男、多田弘人。気管支軟骨構造の脆弱化からくる気道閉塞に対して Spiral Z stent を挿入し救命しえた再発性多発性軟骨炎の一例。第 73 回日本呼吸器内視鏡学会近畿支部会。2003.7.5 大阪市。日本呼吸器内視鏡学会雑誌。25(6):486 2003
 - 長谷川 喜一、瀧藤伸英、片山博文、尾崎智博、瓜生直子、中山典子、武田晃司、寺川和彦、根来俊一、林 明男、池田直樹、東条 尚、山本良二、多田弘人。ゲフィチニブ市販後投与例の臨床的検討。第 78 回 日本肺癌学会関西支部会 2003.7.26。大阪市
 - Tada H, Yasumitsu T, Iuchi K, Taki T, Kodama K, Matsumura A. Randomized control study of adjuvant chemotherapy with UFT alone or plus cisplatin and vindesine in patients with completely resected Non-small cell lung cancer. 10th World Conference on Lung Cancer. 2003.8.10-14. Vancouver. Lung Cancer. 41(S2):54 2003
 - Tsuboi M, Furukawa K, Hayashi A, Miyazawa T, Tada H, Hosokawa Y, Takiguchi Y, Matsuoka R, Kuwahara M, Araki J. The feasibility study for the

implantation of spiral Z stents in malignant tracheobronchial stenoses; a prospective multicenter trial. 10th World Conference on Lung Cancer. 2003. 8. 10-14. Vancouver. Lung Cancer. 41(S2):58 2003

●小田 誠、渡辺洋宇、加藤治文、大田守雄、羽田圓城、坪田紀明、多田弘人、濱嶋信之、斎藤泰紀、和田洋巳、末舛恵一、大田満夫. I期非小細胞肺癌治療切除例に対するUFT補助化学療法の有効性第41回日本癌治療学会総会. 2003. 10. 22-24. 札幌市. 日本癌治療学会誌. 38(2):316 2003

●小田 誠、渡辺洋宇、加藤治文、大田守雄、羽田圓城、坪田紀明、多田弘人、濱嶋信之、斎藤泰紀、和田洋巳、末舛恵一、大田満夫日本人非小細胞肺癌の完全切除例に対するゲフィチニブ(イレッサ錠 250 ZD1839)術後補助療法:初期登録された38例の安全性報告. 第41回日本癌治療学会総会. 2003. 10. 22-24 札幌市. 日本癌治療学会誌. 38(2):468 2003

●出口 寛、東条 尚、中嶋 隆、山本良二、多田弘人. 部分切除後の難治性肺癭に対するWatanabe spigotの使用経験. 第74回日本呼吸器内視鏡学会近畿支部会. 2003. 11. 1 大阪市

●長谷川 喜一、瀧藤伸英、片山博文、尾崎智博、武田晃司、寺川和彦、根来俊一、出口 寛、池田直樹、東条 尚、山本良二、多田弘人. ゲフィチニブ市販後投与例の臨床的検討. 第44回日本肺癌学会総会. 2003. 11. 6-7. 新宿区肺癌. 43(5):584 2003.

●鈴木道明、松岡緑郎、宮澤輝臣、細川芳文、多田弘人、滝口裕一、栗山喬之、坪井正博、加藤治文、古川欣也、荒木潤、桑原正喜. 癌性気道狭窄に対するSpiral Z stentの多施設臨床評価. 第44回日本肺癌学会総会. 2003. 11. 6-7. 新宿区. 肺癌. 43(5):541 2003.

●Tada H. Combined modality for resectable N2 IIIA NSCLC. 第44回日本肺癌学会総会. 2003. 11. 6-7. 新宿区. 肺癌. 43(5):448 2003

●多田弘人、加藤治文、太田守雄、羽田圓城、坪田紀明、小田 誠、斎藤泰紀、和田洋巳、末舛恵一、太田満夫. 非小細胞肺癌切除例に対するUFT補助化学療法の大規模比較試験(JLCRG)第44回日本肺癌学会総会. 2003. 11. 6-7 新宿区. 肺癌. 43(5):457 2003

●東条 尚、山本良二、池田直樹、出口寛、多田弘人. Large cell neuroendocrine carcinomaに対する抗癌剤治療症例の検討. 第44回日本肺癌学会総会. 2003. 11. 6-7 新宿区. 肺癌. 43(5):656 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

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予後改善を目指した外科切除を含む集学的治療の研究
局所限局非小細胞肺がんの集学的治療

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2cm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ル研究を行った。55例を集積し、45例が腺癌であり、そのうち29例が縮小手術対象例で、現在まで全集積例が無再発生存中である。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ルを作成し、2003年11月から症例の集積を開始した。

A. 研究目的

肺野末梢小型腺癌に対する縮小手術の妥当性について検討する。

B. 研究方法

胸部高分解能CT上、長径2cm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：プロトコルについて患者さんに十分に説明し、文書で同意を得ている。プライバシーの保護、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月よりプロトコルを開始し、2002年3月までに55例を集積した。切除標本での病変の大きさは0.2~2.1cm（平均1.2cm）であった。病理診断は野口A型2例、B型26例、C型17例、AAH5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12から66ヶ月（中央値48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、患者は追加治療を受けないと決断した。

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呈する肺がんが発見されるようになってきた。特に、高分解能CTではほぼ全体が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）を行わなくとも、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ル研究を開始した。このような肺腺癌の進行は極めて緩徐であることが多く、この縮小手術の妥当性の検証には更なる経過観察期間を要する。しかし、現時点ではわれわれの方針は妥当なものと思われ、症例数も目標を達した。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ルを作成し、2003年11月から症例の集積を開始した。

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。CT所見のみに基づいて縮小手術の対象症例を選択する新たなプロトコル研究を開始した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Funai K, Yokose T, Ishii G, Araki K, Yoshida J, Nishimura M, Nagai K, Nishiwaki Y, Ochiai A: Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. Am J Surg Pathol. 2003 Jul;27(7):978-84.

2. Ohde Y, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Suzuki K, Takamochi K, Yokose T, Nishiwaki Y: The proportion of consolidation to ground-glass opacity on high resolution CT is a good predictor for distinguishing the population of non-invasive peripheral adenocarcinoma. Lung Cancer. 2003 Dec;42(3):303-10.

2. 学会発表

1. Junji Yoshida: Limited resection trial for pulmonary sub-solid nodules: 50 case experience. 8th International Conference on Screening for Lung Cancer, Apr. 25-27, 2003, Pamplona, Spain.

2. 船井和仁、吉田純司、塩野知志、高持一矢、西村光世、永井完治：呼吸器外科手

術後の予後的抗菌薬投与について 2003年5月8日-10日 第20回日本呼吸器外科学会総会.

3. 吉田純司、永井完治、西村光世、高持一矢、船井和仁：肺野末梢小型肺腺癌に対する縮小手術プロトコル研究 2003年5月8日-10日 第20回日本呼吸器外科学会総会.

4. 塩野知志、永井完治、高持一矢、船井和仁、萩原 優、似鳥純一、吉田純司、西村光世：両側多発肺癌手術例の検討 2003年5月8日-10日 第20回日本呼吸器外科学会総会.

5. 西村光世、船井和仁、塩野知志、仁保誠治、吉田純司、永井完治、西脇 裕：縦隔鏡リンパ節 PET 陽性肺癌症例のビデオ縦隔鏡 2003年5月28日-30日 第26回日本気管支鏡学会総会.

6. 高持一矢、小倉 勤、横瀬智之、西村光世、吉田純司、永井完治：肺腺癌切除例の臨床病理学的・分子生物学的予後因子に関する検討 2003年6月4日-6日 第103回日本外科学会総会.

7. 船井和仁、吉田純司、似鳥純一、塩野知志、高持一矢、西村光世、永井完治：末梢発生と中枢発生肺扁平上皮癌の臨床病理学的検討 2003年6月4日-6日 第103回日本外科学会総会.

8. 似鳥純一、永井完治、石井源一郎、蔦 幸治、吉田純司、西村光世、落合淳志、西脇 裕：肺大細胞神経内分泌癌手術症例の臨床病理学的検討 2003年11月5-6日 第44回日本肺癌学会総会.

9. 金 永学、後藤功一、仁保誠治、大松広伸、久保田馨、吉田純司、西村光世、永井完治、蔦 幸治、石井源一郎、児玉哲郎、落合淳志、西脇 裕：Gefitinibは多発肺転移症例に友好である-当院における gefitinib 投与例の臨床病理学的検討 2003年11月5-6日 第44回日本肺癌学会総会.

10. 菱田智之、永井完治、西條天基、似鳥純一、萩原 優、塩野知志、吉田純司、西村光世、西脇 裕：肺癌再発後長期生存症例の検討 2003年11月5-6日 第44回日本肺癌学会総会。

11. 塩野知志、永井完治、西村光世、吉田純司、萩原 優、菱田 智之、似鳥純一、檜田直也、西條天基、石井源一郎、西脇 裕：大腸癌肺転移に対する縮小手術後の問題点-断端再発例の検討- 2003年11月5-6日 第44回日本肺癌学会総会。

12. 似鳥純一、永井完治、吉田純司、西村光世、船井和仁、塩野知志、高持一矢、石井源一郎、西脇 裕：肺大細胞神経内分泌癌の術後再発例に対する治療 2003年11月

19-21日 第56回日本胸部外科学会総会。

13. 塩野知志、永井完治、吉田純司、石井源一郎、高持一矢、船井和仁：悪性腫瘍に対する肺部分切除の問題点-断端再発例の検討- 2003年11月19-21日 第56回日本胸部外科学会総会。

14. 西村光世、塩野知志、吉田純司、永井完治：ハーモニックスカルペルによる肺部分切除 2003年12月4-5日 第16回日本内視鏡外科学会総会。

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