

厚生労働科学研究研究費補助金  
がん臨床研究事業

局所限局非小細胞肺がんの集学的治療に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 加藤 治文

平成17年（2005）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集学的治療に関する研究」		
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	-----	5
2. 岡田 守人	-----	7
3. 小池 輝明	-----	8
4. 近藤 丘	-----	9
5. 鈴木 健司	-----	11
6. 多田 弘人	-----	13
7. 中川 勝裕	-----	18
8. 光富 徹哉	-----	21
9. 吉田 純司	-----	23
10. 國頭 英夫	-----	26
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	27 - 32
IV. 研究成果の刊行物・別刷		

# 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

## 総括研究報告書

### 局所限局非小細胞肺がんの集学的治療に関する研究

主任研究者 加藤治文 東京医科大学病院外科学第一講座教授

研究要旨：当該年度は、2002年10月から実施した臨床病期 IB-II 非小細胞肺癌症例に対して Cisplatin+Docetaxel 併用(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切な術前化学療法のレジメンを選択するというランダム化臨床第Ⅱ相試験の評価を行った。術後合併症は併用療法(DC)群に多かったが、Primary endpointである1年無再発生存割合は、DC群の77.3%に対し単剤群(D群)のそれは59.0%であり、併用群が単剤群を上回っていた。また、治療完遂率、治療奏効割合、完全切除割合のいずれの項目においてもDC群が良好な成績であった。治療関連死はDC群の2例に認められた。これらの結果から、当該病期における次期術前化学療法を含む臨床試験においてはシスプラチン併用療法(DC療法)を治療レジメンとして選択すると結論した。次いで、本邦における術後補助化学療法の当該病期における妥当なレジメンを決定する大規模臨床試験(本研究A)のコンセプトシートを作成した。試験のデザインは、術後病理学的に病期 IB-III A期と診断された非小細胞肺癌完全切除例を対象に本邦で有用性が証明されたテガフル・ウラシル配合剤と欧米で評価されたプラチナ化合物を含む2剤併用化学療法との無作為化比較試験(第Ⅲ相試験)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部長)、岡田守人(兵庫県立成人病センター呼吸器外科医長)、小池輝明(新潟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)、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)、光富徹哉(愛知県立がんセンター腫瘍外科部長)、吉田純司(国立がんセンター東病院呼吸器外科医長)、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)に対する術後化学療法の安全性および有用性を検証し、本邦における術後化学療法レジメンの妥当性を検討する。
- 3) 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。

#### 1. 本研究の必要性：

当該疾患の標準的治療は外科的切除もしくは外科切除+術後補助療法であるが、治療成績は不満足であり、より安全な全身治療の強化による治療成績の向上が期待される。最近、プラチナを用いた術後化学療法の有用性が当該病期において明らかになり、世界的に術後補助化学療法が「標準的治療」の一角を担いつつある。本邦では当該病期の一部(ⅠB)の術後補助療法としてテガフル・ウラシル(UFT)の有効性が明らかになったが、欧米では当該病期に対してプラチナ製剤を含む2剤併用療法を標準的レジメンとしている。後者は本邦における安全性は確立しておらず、まずは標準的治療群に組み込まれるべき治療レジメンを決定する大規模比較試験が必要である。一方、術後化学療法の治療完遂率は50~85%であり、術前では90%以上のそれが期待できる。プラチナを用いた化学療法の有効性、安全性を考えれば、依然術前化学療法は有望であり、その治療意義を検証する必要がある。

#### 2. 本研究の特色：

- 1) 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。

- 2) UFTに関する臨床試験は海外になく、欧米では同様の試験デザインで臨床試験が進む予定はない。

## B. 研究方法

前研究では、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、治療完遂率、治癒切除率、治療関連合併症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。登録症例数は80例。今年度、集積後1年の評価を行い、当該病期の術前化学療法における至適治療レジメンを決定する。次いで、本研究では、まず術後の標準的化学療法レジメンを決定する比較試験(研究A)を行った後、先に決定された術前化学療法+手術群を手術+術後補助療法群を対照とした比較試験(研究B)で検証する。エンドポイントは生存率もしくは無再発生存割合。研究Aの予定登録は1群300例、合計600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。引き続き、研究Bを行う。ここでも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(当該年度):前研究の結果解析。次期臨床研究Aのプロトコル作成
  - 第2年度:研究Aの症例集積開始、治療
  - 第3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例を集積した。この研究の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、平成16年12月に解析を行った。症例登録例80例の背景は、男性62例、女性18例で、年齢中央値は65歳(30-74歳)、臨床病期はIB期45例、II期35例であった。組織型は腺癌54例(67.5%)、扁平上皮癌21例(26.3%)、その他5例(6.2%)で、原発巣は右上葉が最も多く28例(35%)、次いで右下葉(21%)、左上葉、左下葉の順であった。術前化学療法の画像上の効果は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11例、有害事象の出現が3例、その他の中止が1例あり、治療完遂率は60%であった。一方、併用群の治療完遂率は95%(38/40)であった。術後合併症は併用療法(DC)群に多かったが、Primary endpointである1年無再発生存割合は、DC群の77.3%に対し単剤群(D群)のそれは59.0%であり、治療完遂率(95.0% vs 53.9%)、治療奏効割合(45.0% vs 15.4%)、完全切除割合(95.0% vs 84.6%)のいずれの項目においてもDC群が良好な成績であった。治療関連死はDC群の

2例に認められた。1例は術後肺癰、膿胸を契機にした多臓器不全で術後59日に死亡された。もう1例は術中に大動脈損傷による出血を来し循環不全となり術後2日に死亡された。いずれもプロトコル治療との関係は効果・安全性評価委員会で「definite」と判断された。

次いで、本邦における術後補助化学療法の当該病期における妥当なレジメンを決定する大規模臨床試験（本研究A）のコンセプトシートを作成した。試験のデザインは、術後病理学的に病期IB-III A期と診断された非小細胞肺癌完全切除例を対象に本邦で有用性が証明されたテガフル・ウラシル配合剤と欧米で評価されたプラチナ化合物を含む2剤併用化学療法との無作為化比較試験（第Ⅲ相試験）である。エンドポイントは全生存割合もしくは無再発生存割合におく。

#### 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。

#### E. 結論

前研究の結果から、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た。当該病期の次期術前化学療法を含む臨床試験においてはシスプラチン併用療法（DC療法）を治療レジメンとして選択をすることとした。

本研究（研究A）は、2005年3月末現在試験実施計画書作成中であり、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（先述）。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) Kato, H., Ichinose, Y., Ohta, M., Hata, E., Tsubota, N., Tada, H., Watanabe, Y., Wada, H., Tsuboi, M., Hamajima, N., Ohta, M. for the Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy, A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy with Uracil-Tegafur for Adenocarcinoma of the Lung. *New England J. of Medicine* 2004, 350(17):1713-1721
- 2) Kato, H., Nakamura, H., Tsuboi, M., Ikeda, N., Tsuchida, T., Kato, Y., Hirano, T., Treatment of Peripheral Early Stage Lung Cancer. *Ann. of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2004, 10(1):1-3
- 3) Nakamura, H., Idiris, A., Kato, Y., Kato, H., An increase in the percentage of HLA-DR-positive peripheral leukocytes predicts a poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the lung, *Oncology Reports* 11, 0-00, 2004
- 4) Tada, H., Tsuchiya, R., Ichinose, Y., Koike, T., Nishizawa, N., Nagai, K., Kato, H., Japan Clinical Oncology Group, A randomized trial comparing adjuvant chemotherapy versus surgery alone for completely resected pN2 non-small cell lung cancer (JCOG9304). *Lung Cancer* 2004, 43(2):167-173
- 5) Nakamura, H., Saji, H., Ogata, A., Saijo, T., Okada, S., Kato, H., Lung cancer patients showing pure ground-glass opacity on computed tomography are good candidates for wedge resection. *Lung Cancer* 2004, 44(1):61-68
- 6) Ikeda, N., Maeda, J., Yashima, K., Tsuboi, M., Kato, H., Akada, S., Okada, S., A

clinicopathological study of resected adenocarcinoma 2 cm or less in diameter. Ann Thorac Surg 2004, 78(3):1011-1016

- 7) Nakamura, H., Kato, Y., Kato, H., Outcome of surgery for small lung cancer-response to induction chemotherapy predicts survival. Thorac Cardiovasc Surg 2004;9(5):378-82

## 2. 学会発表

- 1) Kato, H., New strategies for early detection of lung cancer, invited lecture, XV International Congress of Cytology, Santiago Chile (2004.4.15)
- 2) Kato, H., Treatment alternatives for early lung cancer, XIII world Congress for Bronchology and XIII world Congress for Bronchoesophagology, Barcelona (2004.6.21)
- 3) Kato, H., Adjuvant chemotherapy with UFT for resected NSCLC, IASLC Workshop, Yokohama (2004.10.26)
- 4) Kato, H., The postoperative adjuvant trials with UFT for p-stage 1 non-small cell lung cancer, ASCO-JSCO Joint Symposium, Kyoto (2004.10.29)
- 5) I-ELCAP Workshop, Intervention research, The 10th International Conference on Screening for Lung Cancer, New York (2004.4.24)
- 6) Tsuboi, M., Kato, H., Japanese Clinical Trial; ongoing & closed, 17th annual meeting of General Thoracic Surgical Club, Arizona, USA (2004.3.11)
- 7) Tsuboi, M., Kato, H., Japanese UFT Trials on Post-operative Adjuvant Therapy in Early Stage NSCLC, The 1st WJTOG International Symposium on Lung Cancer Clinical Trial, Nara, Japan (2004.4.30)
- 8) Tsuboi, M., Kato, H., Clinical issues from Japanese experiences with Gefinitib (Iressa), 2nd IASLC/ASCO/ESMO International Meeting: Molecular Targeted Therapies in Lung Cancer, Algarve, Portugal (2004.9.2)
- 9) Tsuboi, M., Kato, H., Japanese experiences :the postoperative adjuvant trials with UFT for p-stage I non-small cell lung, 9th Central European Lung Cancer Conference, Gdansk,

Poland (2004.9.25)

- 10) Tsuboi, M., Kato, H., Adjuvant chemotherapy with UFT for BAC, Introduction of JCOG 0201 protocol, 1st ASCO/IASLC consensus meeting for BAC in NY, USA (2004.11.5)

## 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癌の集学的治療に関する研究

分担研究者 一瀬 幸人 九州がんセンター呼吸器科部長

研究要旨：臨床IV期非小細胞肺癌症例を retrospective に解析し、手術療法の有用性を検討した。1990 から 10 年間に治療された 222 例中、手術例は 19 例であった。その 2 生率は 42%、MST は 13 カ月であった。222 例を長期生存（2 年以上）か否かを独立変数としてロジスティック回帰にて解析したところ、cN 因子と初回治療の手術の有無が長期生存に関する因子であった。臨床IV期非小細胞肺癌症例の中には、手術を含めた集学的治療を考慮すべき症例が存在すると思われた。

A. 研究目的

臨床IV期非小細胞肺癌は標準的治療として化学療法が行われるが、予後不良である。また、稀にはあるが厳選された症例において手術療法が施行されることもあるが、その有用性についての報告は少ない。以上より臨床IV期非小細胞肺癌手術例に関してretrospectiveにその有用性を検討した。

B. 研究方法

1990年から1999年までに九州がんセンターにて治療が行われた臨床IV期非小細胞肺癌222症例を対象とした。治療は化学療法単独135例（61%）、化学療法+放射線療法52例（23%）、放射線療法単独16例（7%）で、手術も19例（9%）に施行されていた。

その手術例の平均年齢は58歳（46-75歳）で79%（15例）が男性であった。組織型は腺癌が13例（68%）と最も多く、扁平上皮癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌が各々2例であった。転移個数は1個が17例、2個が2例で、転移臓器は脳5例、骨5例、肺4例、副腎3例の順であった（表1）。原発巣に対する手術術式は全摘5例、葉切13例、部分切除1例であった。転移巣に対しては11例に手術（原発と同時性：5例、異時性：6例）が施行され、放射線治療が8例に施行されていた。

（倫理面への配慮）

Retrospective に症例を解析したものであるため、データ解析の同意は得ていないが、患者の個人情報特定できるデータは公表されない。

表 1. 手術施行例 (n=1) の臨床背景

臨床背景	n
平均年齢	57.6 (46-75)
性	男/女 15/4
組織型	腺癌 13
	扁平上皮癌 2
	大細胞癌 2
	腺扁平上皮癌 2
cN	N0/N1/N2/N3 8/5/1/3
pN	N0/N1/N2/N3 6/4/7/2
PS	0/1 12/7
転移臓器数	1/2 17/2
転移臓器	脳 5
	肺 4
	骨 5
	副腎 3
	その他 4

C. 研究結果

手術例19例の生存率は2年生存率42%、5年生存率29%、MSTは13カ月と良好であった（図1）。全症例（222例）を長期生存例（2年以上生存）と非長期生存例とに分け背景因子別に比較したところ、cN因子、PS、転移臓器数、初回治療の手術の有無に有意差が得られた（表2）。それら4つの因子とcT因子を加えた5つの因子を従属変数、長期生存を独立変数としてロジスティック回帰にて解析したところ初回治療の手術の有無とcN因子が長期生存に関する因子であった（表3）。

図 1. 臨床IV期手術例の生存

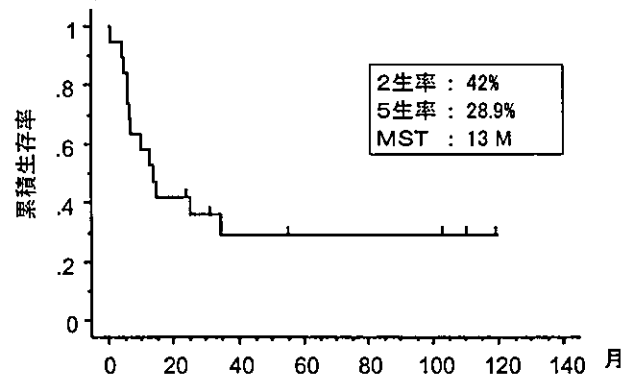


表 2. 長期生存例と非長期生存例との臨床背景の比較（全症例）

臨床背景	非長期生存(n=205)	長期生存(n=17)	p value
年齢 <65/≥65	84/121	10/7	>0.999
性	男/女	152/53	12/5
組織型	腺癌	156	16
	扁平上皮癌	35	1
	大細胞癌	10	0
	腺扁平上皮癌	4	0
cT	T1/T2/T3/T4/Tx	20/82/21/79/3	1/12/1/3/0
0.108			
cN	N0/N1/N2/N3/Nx	26/20/74/82/3	10/2/2/3/0
0.0003			
PS	0/1/2/3/4	56/91/36/15/7	9/7/1/0/0
転移臓器数	1/≥2	120/85	15/2
転移臓器			
	脳 あり/なし	61/144	4/13 0.791
	肺 あり/なし	82/123	7/10 >0.999
	骨 あり/なし	96/109	4/13 0.109
	副腎 あり/なし	28/176	2/15
初回治療	手術あり/手術なし	11/194	8/9

表3. 長期生存に関係する因子 (全症例: ロジスティック回帰分析)

因子		n	odds ratio	95%C.I.	p-value
cT	T1,2/T3,4	115/104	1.49	0.38-5.43	0.560
cN	N0,1/N2,3	58/161	4.31	1.25-14.9	0.021
PS	0,1/2,3	162/60	3.75	0.39-30.30	0.266
転移臓器数	1/≥2	135/87	3.21	0.63-16.13	0.159
初回治療	手術あり/なし	19/203	6.54	1.71-25.0	0.006

#### D. 考察

現在までの報告では、単発脳転移に対する手術療法は勧められるとされており、また一側副腎単独転移に対する手術例も長期生存例の報告が複数なされている。今回我々の222例の検討では、転移臓器数が1つの症例、PSが良好な症例が長期生存例に多いこと、cN因子と初回治療における手術が長期生存に関係する因子となることが示され、これらのデータから、臨床IV期の患者でもN1以下の症例は積極的手術療法の候補になることが示唆された。

#### E. 結論

臨床IV期非小細胞肺癌症例の中には、手術を含めた集学的治療を考慮すべき症例が存在すると思われた。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ichinose, Y., et al., S-1 plus cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. A multiinstitutional phase II trial. *Clin. Cancer Res.*, 10: 7860-7864, 2004.
2. Ichinose, Y., et al., UFT plus cisplatin with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): A multiinstitutional phase II trial. *Clin. Cancer Res.*, 10:4369-4373, 2004.
3. Tada, H., Ichinose, Y., et al., A randomized trial comparing adjuvant chemotherapy versus surgery alone for completely resected pN2 non-small cell lung cancer (JCOG9304). *Lung Cancer*, 43:167-173, 2004.
4. Kubota K., Ichinose, Y., et al., Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 22:254-261, 2004.
5. Kato, H., Ichinose, Y., et al., A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with UFT for completely resected pathological stage I adenocarcinoma of the lung. *N. Engl. J. Med.*, 350:1713-21, 2004.

6. Maruyama, R., Ichinose, Y., et al., Prognostic value of visceral pleural invasion in resected non-small cell lung cancer diagnosed by using a jet stream of saline solution. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 127:1587-92, 2004.

7. Yoshino, I., Ichinose, Y., et al., Multimodal treatment for resectable epithelial type malignant pleural mesothelioma. *World J. Surg. Oncol.*, 2:11-15, 2004.

8. Okamoto, T., Ichinose, Y., et al., Clinical patterns and treatment outcome of elderly patients in clinical stage IB/II non-small cell lung cancer. *J. Surg. Oncol.*, 87: 134-138, 2004.

9. Yohena, T., Ichinose, Y., et al., Necessity of preoperative screening for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients without lymph node metastasis. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 10:347-349, 2004.

##### 2. 学会発表

1. 一瀬幸人: シンポジウム「進行肺癌に対する治療戦略」臨床病期 IIIB 期非小細胞肺癌に対する集学的治療: Bimodality treatment と手術を含む trimodality treatment の第 II 相試験. 第 104 回日本外科学会, 2004 年 4 月 7-9 日, 大阪
2. Ichinose, Y., et al., Triplet combination chemotherapy of cisplatin, gemcitabine and vinorelbine with lower doses maintains a sufficient effect while avoiding toxicity in non-small cell lung cancer patients, 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, June 5-8, 2004, New Orleans, USA
3. 一瀬幸人: 教育講演 5 「非小細胞肺癌の集学的治療」: UFT を用いた術後補助化学療法. 第 45 回日本肺癌学会総会, 2004 年 10 月 25-26 日, 横浜
4. Ichinose Y: Special Lecture; A step forward to the treatment of lung cancer, The 36th Annual Congress of the Korean Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery, November 5, Seoul, Korea
5. Ichinose Y: New antitumor agents under development in the US, Europe and Japan; Chemotherapy trials using DPD-inhibitory fluoropyrimidine (S-1) for advanced non-small cell lung cancer patients in Japan, The 9th International Symposium on Cancer Chemotherapy, December 3, Tokyo, Japan
6. Ichinose Y: Special Lecture; Current status and perspective of postoperative adjuvant chemotherapy in completely resected non-small cell lung cancer patients, The 2004 Annual Meeting of Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine, December 5, 2004, Tainan, Taiwan

#### 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(がん臨床研究事業)  
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 岡田 守人 兵庫県立成人病センター呼吸器外科長

研究要旨

1) 小型肺腺癌における切除標本のBAC率は腫瘍の悪性度を示す。2) TDRはGGO率とともにBAC率の予測に適していた。ただ、TDRはより客観的に測定することができ、BAC率との相関度からみてもやや優れていた。3) TDRは独立した予後因子であり、腫瘍の生物学的特性や病期進行と関連し患者の生存も左右した。術前CT画像におけるTDR測定は縮小手術の適応症例選別に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

本研究は葉切除耐術患者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。

我々は1992年から多施設共同で、肺葉切除可能な肺野末梢2cm以下の小型肺癌に対する『拡大区域切除(extended segmentectomy)』の成績を検討した結果、5年生存率91%(他病死を除く)と良好であった(*Ann Thorac Surg* 1998, *Ann Thorac Surg* 2002)。また、Kodamaらも肺野末梢に存在するcT1N0M0;IA期2cm以下の症例に対して積極的に区域切除を施行し、5年生存率93%、局所再発率は8.7%と報告し、IA期肺癌に対する区域切除は肺葉切除と同等であると結論した(*J Thorac Cardiovasc Surg* 1997)。さらにKiokeらもcT1N0M0肺野末梢2cm以下の腫瘍に対して積極的に縮小手術を施行し、その有用性を強調している(*J Thorac Cardiovasc Surg* 2003)。これらの報告は術中リンパ節迅速病理診断を駆使することと、腫瘍の位置によっては隣接区域に切り込むことで、本術式が肺葉切除に代わり得ることを示すものである。

一方、縮小手術の適応症例の選別において術前の画像診断により原発巣の質的診断を行う方法がある。小型肺癌の中で非浸潤性早期肺癌、すなわちリンパ節転移・脈管侵襲がない癌を術前に予測することができれば、これらの症例においては縮小手術が標準化する可能性がある。近年、thin-sectionの高分解能CT(HRCT)の導入により肺癌の質的診断も飛躍的に向上したが、HRCTで見られるスリガラス状陰影(ground-glass opacity: GGO)の多寡が小型肺腺癌における腫瘍浸潤性を反映するとの報告がなされた(*Am J Roentgenol* 1999, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002)。今回、我々は末梢小型肺腺癌において非浸潤性の細気管支肺胞上皮癌(bronchioloalveolar carcinoma: BAC)成分の占める割合が、リンパ節転移など腫瘍の生物学的悪性度と相関するか、HRCTでのGGO率とTDR(tumor disappearance rate: 肺野条件での腫瘍陰影が縦隔条件において消失する率)とともに組織学的BAC率に対応するか、またそれらの術前因子が腫瘍の生物学的悪性度と予後の予測に有用であるかを検討した。

B. 研究方法(倫理面への配慮)

対象; 3cm以下末梢肺腺癌114例。切除標本において腫瘍最大断面に占めるBAC率を調べ、患者の背景因子・腫瘍の生物学的特性との関連を分析した。さらに、このBAC率と術前HRCT画像のGGO率及びTDRとの相関を分析した。II. 対象; 3cm以下末梢肺腺癌完全切除167例。TDRなど予後関連因子を単・多変量解析にて検討した。これはretrospective chart reviewである。当然、手術前に患者さんに術式についてのinformed consentは文章で得ている。

C. 研究結果

切除標本のBAC率減少に伴って、男性( $p=0.0001$ )、進行病期( $p=0.0011$ )、腫瘍増大( $p=0.0035$ )、リンパ節転移( $p=0.0377$ )、胸膜浸潤( $p=0.0003$ )、リンパ管浸潤( $p=0.0015$ )、血浸潤( $p=0.0002$ )の頻度が増えた。TDR( $R^2=0.727$ )はGGO率( $R^2=0.488$ )よりも切除標本でのBAC率と強い相関を示し、さらに病理学的リンパ節転移を予測する術前因子としてもTDR( $p=0.0145$ )はGGO率( $p=0.0857$ )よりも優れていた。また予後の検討から、TDRが少ないほど術後生存率が増悪した。さらに多変量解析での検討ではTDR( $p=0.0340$ )はCEA( $p=0.0047$ )と共に術前に判断し得る有意な予後規定因子であった。即ちTDRが高値である程、リンパ管浸潤、血管浸潤、リンパ節転移の頻度が低下し、生存率も有意に良好であった。

D. 考察

1) 小型肺腺癌における切除標本のBAC率は腫瘍の悪性度を示す。  
2) TDRはGGO率とともにBAC率の予測に適していた。ただ、TDRはより客観的に測定することができ、BAC率との相関度からみてもやや優れていた。  
3) TDRは独立した予後因子であり、腫瘍の生物学的特性や病期進行と関連し患者の生存も左右した。

E. 結論

術前CT画像におけるTDR測定は縮小手術の適応症例選別に有用であることが示唆された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

*J Thorac Cardiovasc Surg* 127: 857-861, 2004.  
*J Thorac Cardiovasc Surg* 128: 420-424, 2004.  
*Ann Thorac Surg* 77: 1926-1930, 2004.  
*Ann Thorac Surg* 78: 216-221, 2004.  
*Ann Thorac Surg* 78: 1004-1009, 2004.

2. 学会発表

第104回日本外科学会総会  
第21回日本呼吸器外科学会総会  
第57回日本胸部外科学会総会

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（がん臨床研究事業）  
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

**研究要旨** 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、安全性、治療効果を検討した。80例が登録され、プラチナを含む2剤投与が切除率、無再発生存率で共に単剤投与に優っていたことから、手術単独群を対照とした比較試験の適切な術前化学療法と考えられた。

**A. 研究目的**

病期の進行していない非小細胞癌においては、適切な術前化学的研究が少ないことから、臨床病期（c-Stage）I B-II 非小細胞癌を対象に術前化学療法の有効性と安全性を検討し、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 の選択を目的とする。

**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 DP 群（CDDP 80mg/m<sup>2</sup> + DOC 60mg/m<sup>2</sup> day1 ×2 コース）または D 群（DOC 70mg/m<sup>2</sup> day 1 ×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手術を施行する。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、計 80 例が登録された。平均 65 歳、c-IB 期 45 例、c-II 期 35 例、組織型は腺癌 54 例、扁平上皮癌 21 例、その他 5 例であった。奏効率（生存率）は DP 群（CDDP+DOC）45%、D

群（DOC）15%、切除率は DP 群 98%、D 群 87%、1 年無再発生存率は DP 群 77%、D 群 59%で、DP 群で術中出血と臍胸による 2 例の死亡を認めた。当施設では 2002 年に 3 例、2003 年は 3 例の計 6 例を登録した。DP 群 4 例、D 群 2 例で DP 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 1 年 7 ヶ月から 2 年 5 ヶ月経過し、再発なく健在である。

**D. 考察**

今回の臨床試験でみると、DP 群（CDDP + DOC）群は、切除率、1 年無再発生存率で共に D 群（DOC）より優っていた。

**E. 結論**

将来、手術単独群を対照とした第Ⅲ相比較試験における study arm として、プラチナを含む 2 剤投与が術前化学療法として適当と考えられた。

**F. 健康危険情報**

総括研究報告書参照

**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**

特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

局所限局非小細胞肺癌の集学的治療に関する研究

分担研究者 近藤 丘 東北大学病院呼吸器外科教授

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 1.3m<sup>2</sup> 未満、1日3回に分けて服薬）または 400mg/day（体表面積 1.3m<sup>2</sup> 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 1.3m<sup>2</sup> 未満、1日3回に分けて服薬）または 400mg/day（体表面積 1.3m<sup>2</sup> 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、などプロトコルの大筋を決定した。その後、プロトコルの詳細の決定、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208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

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamanaka S., Kondo T., et al., A rare case of hemangioma arising from the azygos vein: Informative procedure with endobronchial ultrasonography. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 127: 294-295, 2004.

2. Nakamura Y., Kondo T., et al., A New Technique for Endobronchial Ultrasonography and Comparison of Two Ultrasonic Probes. Chest, 126: 192-197, 2004.

3. 桜田 晃、近藤 丘、他、ガイドラインからみた肺癌外科の構築—中心型早期肺癌のガイドライン。日本外科学会雑誌 105(7): 388-391, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

局所限局非小細胞肺癌の集学的治療に関する研究

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 集学的治療における外科切除の役割を肺全摘症例に着目して検討し、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

肺癌の予後は依然として不良であり、局所進行肺癌に対する治療方針は今後ますます集学的治療の方向に向かうことが予想される。外科切除を集学的治療の一部として適応する場合、安全性に関する情報はきわめて重要な要素である。肺全摘を集学的治療に適応することの是非はこれまでも報告されてきたのであるが、今後も集学的治療が多様化する中でさらなる検討が待たれている。

B. 研究方法

集学的治療における肺癌切除例のうち肺全摘症例を抽出し、外科切除後の安全性を検討した。また、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

当院における肺全摘症例全体の術後 30 日以内死亡率は 3.1%であった。これまでに集学的治療として適応された肺全摘症例は 43 例である。男性 39 例、女性 4 例。右肺全摘は 22 例。在院死は 9%であり、重症合併症としての気管支断端瘻は 5%であった。右肺全摘症例では 10%に気管支断端瘻を認めた。これまでの諸家の報告と一致して、右肺全摘は集学的治療に

おいて合併症の発生頻度は高かった。

D. 考察

局所限局非小細胞肺癌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

集学的治療における肺全摘の安全性を検討した。右肺全摘は特に合併症の発生率が高い。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Asamura H., Suzuki K., et al. Prognostic spectrum of pulmonary neuroendocrine carcinoma. J Clin Oncol (in press)
2. Watanabe S., Suzuki K., et al. Recent results of postoperative morality for surgical resections in lung cancer. Ann Thorac Surg, 78; 999-1002, 2004
3. Tsuchiya R., Suzuki K., et al. Patients with Completely Resected Stage I - III a Small Cell

Lung Cancer: The Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). J Thorac Cardiovasc Surg (in press)

3. Suzuki K., et al. Combined resection of carcinoma: prognostic significance of patterns of superior vena cava invasion. Ann Thorac Surg, 78; 1184-1189, 2004

4. Sakurai H., Suzuki K., et al. Management of primary malignant germ cell tumor of the mediastinum. Jpn J Clin Oncol, 34; 386-392, 2004

Sakurai H., et al. Inflammatory myofiblastic tumor of the lung. Eur J Cardiothorac Surg, 25; 155-159, 2004

5. Sakurai H., Suzuki K., et al. Grade of stromal invasion in small adenocarcinoma of the lung: histopathological minimal invasion and prognosis. Am J Surg Pathol, 28; 198-206, 2004

6. Sakurai H., Suzuki K., et al. Clinicopathologic features of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. Ann Thorac Surg, 78; 222-227, 2004

## 2. 学会発表

1. Suzuki K, et al. Right side pneumonectomy in combined modal treatment. 9<sup>th</sup> Central European Lung Cancer Conference 2004.

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

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を投与し手術を行い、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とradiation therapyを42-45Gy同時併用するというプロトコルであり、その奏効率はきわめて良好であった。

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と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

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とどちらがよいかをretrospectiveに比較した。

（倫理面への配慮）

二つの導入化学療法の2相試験を行った。対象症例はいずれも明らかに手術単独治療の適応外症例を選択した。前者については現在進行肺癌で標準的治療とされているCPT-11+CDDPの併用療法を使用した導入化学療法である。使用薬剤の選択・使用方法は標準治療のものをそのまま流用したものである。後期の試験では、放射線化学療法

の標準治療とされているCDDP+VP-16と、他施設で放射線との併用療法についての認容性試験が行われたCBDCA+Docetaxelを選択した。両試験とも治療開始に当たって、臨床試験であることをはじめとする倫理的配慮を行った説明文書を用いて、本人および家族に説明したのち、文書による同意を得た。

### 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、CPT-11 60mgをday1.8.15およびCDDP 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

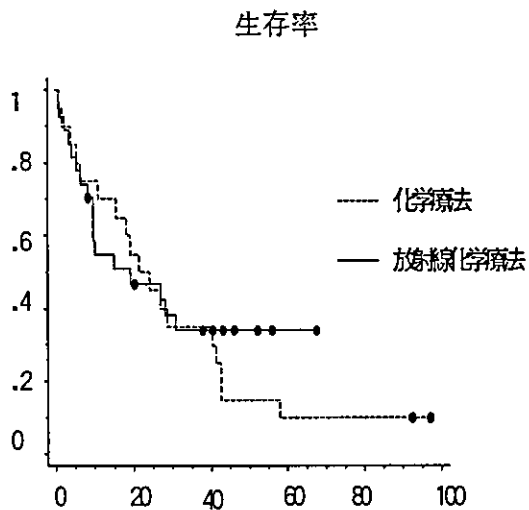
50%にgrade3-4の白血球減少がみられた。しかしいずれも骨髄抑制の頻度は比較的軽微であった。その他の有害事象としてはgrade3の嘔気、嘔吐が各群31%と10%見られた。更に、NeoC群で4%にgrade3の下痢が経験された。NeoC群では2例が直後に病期3Bと診断され非適格として奏効率の検定からは除外したが、評価可能例ではNeoC群で50%以上の縮小を見たものは11例(42%)であった。NeoC群では20例に外科的切除が行われ、15例でcomplete resectionが行われた。NeoCR群では64%にPRが得られ、17例が外科的切除が行われた。重篤な手術合併症はNeoCで3例に見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



#### 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 endpoint は生存で、現在 56 例が集積されている。年内に中間解析を行ない、継続の可否等について検討する予定である。

#### 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。

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.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

●Tada H, Tsuchiya R, Ichinose Y, Koike T, Nishizawa N, Nagai K, Kato H. A randomized trial comparing adjuvant chemotherapy versus surgery alone for completely resected pN2 non-small cell lung cancer (JCOG9304). *Lung Cancer*. 43(2):167-173, 2004

●Kato H, Ichinose Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Tada H, Watanabe Y, Wada H, Tsuboi M, Hamajima N, Ohta M, for the Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy. A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy with Uracil-Tegafur for Adenocarcinoma of the Lung. *The New England Journal of Medicine*. 350(17):1713-1721, 2004

●多田弘人. 気道狭窄に対する治療. *気管支学*. 26(7):667-670, 2004

### 2. 学会発表

●中山典子、長谷川 喜一、片山博文、尾崎智博、瓜生直子、武田晃司、瀧藤伸英、根来俊一、寺川和彦、出口 寛、中嶋 隆、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79回 日本肺癌学会関西支部会.

2004.2.14. 大阪市中央区

●中嶋 隆、東条 尚、山本良二、出口 寛、多田弘人. IIIA期非小細胞肺癌に対する術前化学療法と縦隔照射による multimodality treatment の検討. 第79回 日本肺癌学会関西支部会. 2004.2.14. 大阪市中央区

●出口 寛、中嶋 隆、東条 尚、山本良二、多田弘人、長谷川 喜一、片山博文、尾崎智博、武田晃司、根来俊一. 胸壁浸潤部に inflammatory pseudotumor を認めた肺腺癌の1切除例. 第79回 日本肺癌学会関西支部会. 2004.2.14. 大阪市中央区

●多田弘人、出口 寛、中嶋 隆、東条 尚、山本良二. 局所進行肺癌の治療戦略. 第21回日本呼吸器学会総会. 2004.5.27-29. 神奈川県横浜市

●出口 寛、東条 尚、中嶋 隆、山本良二、多田弘人、島津和久、林下浩士. 外傷性肺挫傷に対する手術症例の検討. 第21回日本呼吸器外科学会総会. 2004.5.27-29. 神奈川県横浜市

●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、中嶋 隆、東条 尚、山本良二、多田弘人. 肺リンパ脈管筋腫症(LAM)における経気管支肺生検(TBLB)、気管支肺胞洗浄(BAL)の診断的有用性. 第27回日本呼吸器内視鏡学会総会. 2004.6.2-3. 大阪市北区

●多田弘人. 気道狭窄に対する治療. 日本呼吸器内視鏡学会 第16回気管支鏡セミナー. 2004.6.1. 大阪市北区

●坪井正博、池田徳彦、林 和、大平達夫、梶原直央、河野貴文、原田匡彦、内

田 修、平野 隆、中村治彦、加藤治文、  
國頭英夫、多田弘人、永井完治、一瀬幸  
人、土屋了介. 局所進行非小細胞肺癌に  
対する術前後補助療法:当院における臨  
床経験と多施設共同試験の結果から.  
第 104 回日本外科学会定期学術集会.  
2004.4.7-9. 大阪市北区

●塩野裕之、奥村 明之進、井内敬二、  
松村晃秀、多田弘人、前田 元、中川勝  
裕、尹 亨彦、太田三徳、松田 暉. WHO  
分類を加味した胸腺上皮性腫瘍の治療  
指針. 第 104 回日本外科学会定期学術  
集会. 2004.4.7-9. 大阪市北区

● Tada H. Post-operative Adjuvant  
Chemotherapy Comparing Gemcitabine  
to UFT(WJTOG0101). The 1st WJTOG  
International Symposium on Lung  
Cancer Clinical Trial. 2004.4.30-5.1.  
Nara

●多田弘人. 肺癌外科における EBM. 第  
45 回日本肺癌学会総会. 2004.10.25-26.  
神奈川県横浜市

● Yamamoto R, Tojo T, Nakajima R,  
Ideguchi K, Tada H. Prognosis of stage  
I non-small cell lung cancer patients  
with positive pleural lavage cytology.  
CHEST. 2004.10.23-28.  
Seattle, Washington, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定も含む)  
特になし

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

局所限局非小細胞肺癌の集学的治療に関する研究

分担研究者 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

研究要旨 非小細胞肺癌、完全切除、I期症例においてUFTの投与は予後の改善に寄与する可能性がある。

- A. 研究目的 完全切除非小細胞肺癌切除例における術後化学療法の有効性の検討
- B. 研究方法 多施設共同にて、完全切除、病理病期 I、II、IIIA 期の扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌肺癌症例に対して DNA ploidy pattern で前層別し、無作為に無両群治療群と化学療法群に分け、術後化学療法の有効性を検討する。I 期症例の化学療法は UFT400mg/日(1年間)、II、IIIA 期症例に対しては 28 日毎、2 コースの CDDP 80 mg/m<sup>2</sup> (day1) vindesine 3mg/m<sup>2</sup> (day1、day8)、その後 UFT400mg/日(1年間)とした。  
(倫理面への配慮) 対象症例には①研究の目的および方法、②予期される効果および副作用、③当該疾患に対する他の治療法の有無およびその内容、④患者が本研究への参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと、⑤患者が本研究への参加に同意した場合であっても随時これを撤回できること、⑥その他、患者の人権の保護に関して必要な事項の各項目について十分な説明を行い、患者本人または家族の同意を文章で得た。
- C. 研究結果 1992 年 4 月から 1994 年 3 月までに 287 例が登録され、20 例が不適格となり、267 例が解析対象となった。I 期症例 172 例中 87 例が無治療群、85 例が化学療法群、背景因子には両群間に差はなかった。8 年生存率は化学療法群 74.6%、無治療群 57.7%で、両群の生存曲線に p=0.040 の有意差を認めた。DNA-pattern では Diploidy 例は 8 年生存率が無治療群 53.5%、治療群 86.7%で症例数が少ないものの治療群が良好な傾向を認めた (p=0.078)。Aneuploidy 例では無治療群 59.0%、治療群 71.5%で有意差 (p=0.148) は認めなかった。多変量解析では UFT の有無、性別、年齢が有意因子であった (ハザード比、UFT/無治療:0.57、男/女:1.95、60 歳以上/60 歳未満:2.24) II、IIIA 期では 58 例が無治療群、47 例が化学療法群で、8 年生存率は 36.8%と 38.3%で有意差 (p=0.537) は認めなかった。DNA-pattern では治療の有無別生存率に有意差を認めなかった。