

厚生労働科学研究費補助金  
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17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 加藤 治文

平成18年（2006）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	-----	9
4. 近 藤 丘	-----	11
5. 鈴木 健司	-----	13
6. 多田 弘人	-----	15
7. 中川 勝裕	-----	19
8. 光富 徹哉	-----	23
9. 吉田 純司	-----	25
10. 國頭 英夫	-----	29
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	31-35
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:本年度は、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)の実施計画書を作成した。本臨床第Ⅲ相試験の対象は、まず標準的外科切除を行った後に、病理病期 I B-ⅢA 期非小細胞肺癌と診断された症例とする。本試験は、術後 4 週から 8 週までの間に症例登録を行って、UFT 250mg/m<sup>2</sup> の内服治療を開始し、2 年間継続する治療法(標準的治療群)、もしくは欧米で評価されたプラチナ化合物を含む 2 剤併用化学療法の一つであるカルボプラチンとパクリタキセル(CP 療法)を 4 コース行う治療法(試験治療群)のどちらかに無作為に割り付けて、それらの有効性を比較、検証する。エンドポイントは3年生存率もしくは無再発生存割合とし、予定登録は 1 群400 例、合計800 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デザインとした。また、これと並行して、CP 療法の認容性、安全性に関わる臨床第Ⅱ相試験を個別研究として行った。試験は、進行肺癌で用いられる full dose の CP 療法が術後補助療法として可能か否かというデザインと卵巣癌等で用いられている投与量(full dose から約 10%、投与量を削減したもの)における安全性の検証を行うデザインの 2 種に分かれて実施した。現時点では最終結果は得られていないが、これらの情報から第Ⅲ相試験ではより完遂率が高く安全と思われる投与量を決定する。

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部長)、岡田守人(兵庫県立成人病センター呼吸器外科科長)、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・術後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無く、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:前研究の結果解析。次期臨床研究Aのプロトコール作成

第2年度(当該年度):研究Aの試験実施計画書の作成

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

本年度の研究では、標準的治療群に組み込まれるべき術後補助化学療法のレジメンを決定する臨床第III相試験のデザインと実施計画書の作成を行った。本臨床第III相試験の対象は、標準的外科切除を行った後に、病理病期 I B-III A 期非小細胞肺癌と診断された症例とする。本試験は、術後4週から8週までの間に症例登録を行って、UFT 250mg/m<sup>2</sup>の内服治療を開始し、2年間継続する治療法(標準的治療群)、もしくは欧米で評価されたプラチナ化合物を含む2剤併用化学療法の一つであるカルボプラチンとパクリタキセル(CP療法)を4コース行う治療法(試験治療群)のどちらかに無作為に割り付けて、それらの有効性を比較、検証する。エンドポイントは3年生存率もしくは無再発生存割合とし、予定登録は1群400例、合計800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デザインとした。一方、CP療法について、術後補助療法としての投与量も含め安全性情報が不足していることから、グループ関連の施設で個別に臨床第II相試験を実施したが、現時点では最終結果は得られていない。これらの情報から第III相試験ではより完遂率が高く安全と思われる投与量を決定する。

## D. 考察

本邦からI期非小細胞肺癌(腺癌)に対するUFTの術後化学療法の大規模臨床試験(N Eng J Med 2004; 350: 1713)とmeta-analysis(J Clin Oncol 2005; 23: 4999)の結果が公表され、本邦においてはUFTを用いた術後補助療法が少なくともIB期の標準的治療戦略となりうる可能性が高いことが示された。また本剤が大腸癌や胃癌などの他癌種でも同様に補助療法として有効性が示された。従来進

行肺癌での単剤としての有効性は 6~8%と言われていた薬剤が術後補助療法として有効性が示されたことは画期的である。本研究は、これを標準治療として、進行肺癌で汎用され有効性が示されている CP 療法の有効性を検討するデザインとした。これは術後補助療法として比較的毒性の少ない抗がん剤を長期投与することが良いのか、あるいは相応の毒性のある抗がん剤を進行癌と同様に短期的に投与するのが良いのかという術後補助治療コンセプトあるいは効果のメカニズムに関わる重要な情報を提供する可能性があり、研究の意義は大きい。また、この試験の結果は手術対象病期の非小細胞肺癌の標準的治療を確立するものであり、一般診療に情報還元するとともに、今後の臨床試験のデザインの礎となると予想される。

#### E. 結論

本研究(研究 A)は、2006 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

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) Furukawa K., Miura T., Kato Y., Okada S., Tsutusi H., Shimatani H., Kajiwara N., Taira M., Satoto M., Kato H.: Microwave coagulation Therapy in Canine Peripheral Lung Tissue, *J. of Surgical Research* 123: 245-250, 2005
- 2) Kato Y., Hirano T., Yoshida K., Yashima K., Akimoto S., Tsuji K., Ohira T., Tsuboi M., Ikeda N., Ebihara Y., Kato H.: Frequent loss of E-cadherin and/or catenins in intrabronchial lesions during carcinogenesis of the bronchial epithelium, *Lung Cancer* 48(3): 323-330, 2005
- 3) Tsuchiya R., Suzuki K., Ichinose Y., Watanabe Y., Yasumitsu T., Ishizuka N., Kato H.: Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: The Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101), *J of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 129(5): 977-983, 2005
- 4) Fujii K., Nakano T., Kanazawa M., Akimoto S., Hirano T., Kato H., Nishimura T.: Clinical-scale high-throughput human plasma proteome analysis: Lung adenocarcinoma, *Proteomics* 5: 1150-1159, 2005
- 5) Kato H., Tsuboi M., Kato Y., Ikeda N., Okunaka T., Hamada C.: Postoperative adjuvant therapy for completely resected early-stage non-small cell lung cancer, *Int. J Clinical Oncology*10: 157-164, 2005
- 6) I Nakamura H., Fujita K., Nakagawa H., Kishi F., Takeuchi A., Aute I., Kato H.: Expression pattern of the scaffold protein IQGAP1 in lung cancer, *Oncology Report*13(3): 427-431, 2005
- 7) Tsuboi M, Kato H., Jiang H, et al: Gefitinib in the adjuvant setting: safety results from a phase III study in patients with completely resected non-small cell lung cancer, *Anticancer Drugs*. 16(10): 1123-1128, 2005
- 8) Furukawa K, Kato H., Konaka C, Okunaka T, Usuda J, Ebihara Y : Locally recurrent central-type early stage lung cancer <1.0 cm in diameter after complete remission by photodynamic therapy *Chest* 128(5): 3269-3275 2005
- 9) Nakamura H, Aute I, Kawasaki N, Taguchi, Ohira T, Kato H : Quantitative detection of lung cancer cells by fluorescence in situ hybridization: comparison with conventional cytology *Chest* 128(2): 906-911 2005

##### 2. 学会発表

- 1) Kato, H., History of PDT, 16th World Congress of the International Society for Laser Surgery and Medicine, September 10th, 2005, Tokyo
- 2) Kato, H., Tsuboi, M., The new technologies for the diagnosis and therapy of lung cancer, 14th Panhellenic Congress on Thoracic Diseases · December 3rd, 2005, Thessaloniki, Greece
- 3) Kato, H., Tsuboi, M., Recent advances in endoscopic techniques; AF, OCT and EBUS, CALC International Lung cancer Forum of 2005 (6th)·November 11th, 2005, Shanghai, China
- 4) Kato, H., Tusboi, M., Asamura, H., Japanese Clinical Trials; ongoing & closed, 18th annual

meeting of General Thoracic Surgical Club,  
March 11th, 2005., Florida, USA

- 5) Kato, H., Tsuboi, M., EGFR mutations and EGFR-TK inhibitors in lung cancer, Lilly Asian Advisory Board meeting, June 25th, 2005., Shanghai, China
- 6) Kato, H., Tsuboi, M., Adjuvant chemotherapy for completely resected Non-small Cell Lung Cancer, Lilly Asian Advisory Board meeting, June 25th, 2005., Shanghai, China
- 7) Kato, H., Tsuboi, M., Postoperative adjuvant chemotherapy for early-staged NSCLC, Lung cancer conference in Seoul National University, February 21st, 2005, Seoul, Korea
- 8) Kato, H., Tsuboi, M., Mediastinal lymph node dissection; surgical techniques and survival impact, Korean Thoracic Surgical meeting, February 22nd, 2005, Seoul, Korea

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 九州がんセンター呼吸器科部長

研究要旨：放射線治療の適応がない臨床病期IIIB期およびIV期非小細胞肺癌を対象として、UFT (200mg/m<sup>2</sup>, bid, day1-14)とゲムシタピン(900mg/m<sup>2</sup>, day8, 15)を4週を1コースとし、2コース以上を投与する試験を行った。2000年7月より44例(75歳以上; 48%)が登録された。血液毒性はgrade 3/4の好中球減少が57%に見られた。18例(41%)に奏効が認められた。全44例の中間生存期間は13.2カ月で1年および2年生存率は各々59%と34%であった。

A. 研究目的

本研究の目的は、肺癌術後補助化学療法や高齢者進行肺癌患者にも用いることが可能な安全でかつある一定の治療効果を有する2剤併用化学療法の開発である。UFTは経口抗癌剤でかつ安全域が広く、ゲムシタピンは静脈投与であるが前処置等も不要な、また比較的安全性が高い抗癌剤である。相方とも本邦で肺癌治療に認可されたDNA合成阻害剤であるが合成阻害機序が違い、相乗効果も期待される。進行肺癌症例を対象としたUFT、ゲムシタピン併用化学療法の第I相試験においても既に45%の奏効率が得られている。第I相試験での推奨用量であるUFT(200mg/m<sup>2</sup>, bid, day1-14)とゲムシタピン(900mg/m<sup>2</sup>, day8, 15)を用いた多施設共同第II相試験の結果を本年度研究としてまとめる。

B. 研究方法

放射線治療の適応がない臨床病期IIIB期およびIV期非小細胞肺癌を対象として、化学療法初回治療例、70歳以上、ECOG PS0-1症例、測定可能病変のある症例など適格条件を満たした症例に対してUFT(200mg/m<sup>2</sup>, bid, day 1-14)とゲムシタピン(900mg/m<sup>2</sup>, day8, 15)を4週を1コースとし、2コース以上を投与する。奏効例や腫瘍縮小効果が見られる症例は治療効果がある間は可能な限り治療を継続する。

(倫理面への配慮)

試験参加については患者本人に説明文書を渡し、内容を口頭で詳しく説明した後、研究の内容をよく理解したことを確認した上で、同意書を取得する。

C. 研究結果

2000年7月より2002年9月までの期間に44例が登録された(表1)。臨床背景で特徴的なことは75歳以上の高齢者が21例(48%)と多いことである。治療投与サイクルは年齢別の差がなく75歳以上でも48%が5サイクル以上の化学療法を受けていた(表2)。血液毒性が主でgrade 3、4の好中球減少は57%(grade4は20%)に見られるがgrade4の貧血や血小板減少は見られなかった。非血液毒性は少なく、grade3、4は5%以下であった(表3)。44名中、18例(41%)に奏効が認められた。生存に関しては、全44例の中間生存期間は13.2カ月で1年および2年生存率は各々59%と34%であった(図1)。また75歳以上の高齢者群の予後も75歳以下の群とほぼ同じであった。

表 1 Patient Characteristics

	75 yrs (n=23)	> 75 yrs (n=21)	Total (n=44)
Age			
Median (range)	70 (58-74)	78 (75-89)	74 (58-89)
Gender			
Male/Female	7/16	11/10	18/26
PS (ECOG)			
0/1/2	8/13/2	8/13/0	16/26/2
Stage			
III/IV	5/18	7/14	12/32
Histology			
Adenoca/Others	17/6	15/6	32/12
Previous Treatment			
None	11	11	22
HPT*	6	8	14
Operation	5	2	7
Radiotherapy	1	0	1

\*Hypotonic cisplatin treatment

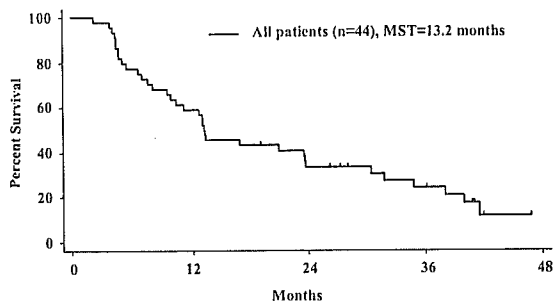
表 2. Treatment Delivery

Cycle of treatment	< 75 yrs (n=23)	> 75 yrs (n=21)	Total (n=44)
1	23 (100%)	21 (100%)	44 (100%)
2	21 (91%)	18 (86%)	39 (89%)
3	12 (52%)	14 (67%)	26 (59%)
4	9 (39%)	11 (52%)	20 (45%)
> 5	6 (26%)	10 (48%)	16 (36%)
No. of cycles			
Median	3	4	3
Range	1-18	1-16	1-18

表 3. Haematologic and Non-haematologic Toxicities (n=44)

Toxicity	Grade				Frequency of 3 or 4 (%)
	1	2	3	4	
Leukopenia	4	19	13	1	32%
Neutropenia	5	8	16	9	57%
Anemia	22	13	4	0	9%
Thrombocytopenia	15	9	8	0	18%
GOT	8	1	0	0	
GPT	10	1	0	0	
Creatinine	1	0	0	0	
Anorexia	4	1	2	0	5%
Vomiting	2	2	0	0	
Diarrhea	0	1	2	0	5%
AIP	0	0	1	0	2%
Febrile neutropenia	0	0	1	0	2%

図 1 Overall survival



#### D. 考察

PSの良い進行非小細胞肺癌に対してはプラチナーズの併用化学療法が推奨されるが、PSが良い症例であっても高齢者は若年者に比し重篤な有害事象を引き起こす。日本の臨床試験では、75歳以上の症例を対象としたものがないこと、UFTとゲムシタビンは比較的安全に施行可能なこと、また前投薬やハイドレーションが必要なく外来にても施行可能なことから、今回の試験を企画した。

最近70歳以上の症例が37%含まれた無作為化比較試験においてカルボプラチンとゲムシタビンの併用療法がゲムシタビン単剤に比し奏効率、生存ともに有意に優っていたとの報告があり、このカルボプラチンとゲムシタビンの併用療法が高齢者の推奨療法と言えるかもしれない。その奏効率は30%、中間生存期間は10カ月、またグレード3-4の非血液毒性は26%、グレード3-4の血小板減少は24%に見られた。一方、75歳以上の症例が48% (21例/44例) 含まれている本試験においては奏効率が41%、中間生存期間が13.4カ月と良好な成績であったことなどから更なる研究を推進する価値があると思われる。

#### E. 結論

本治療は肺癌術後補助化学療法や高齢者進行肺癌の治療の臨床試験において検討する価値はあると思われる。

#### 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. Ichinose, Y., et al. UFT plus gemcitabine combination chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial. *Br J Cancer* 93:770-3, 2005.
2. Maruyama, R., Ichinose, Y., et al. Intrathoracic omental herniation through the esophageal hiatus in a young patient. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 53:452-4, 2005.
3. Maruyama, R., Ichinose, Y., et al. Triplet chemotherapy with cisplatin, gemcitabine and vinorelbine for malignant pleural mesothelioma. *Jpn J Clin Oncol* 35:433-8, 2005.

4. Okamoto, T., Ichinose, Y., et al. Long-term survivors in stage IV non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 47:85-91, 2005.
5. Okamoto, T., Ichinose, Y., et al. Serum carcinoembryonic antigen as a predictive marker for sensitivity to gefitinib in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 41:1286-90, 2005.
6. Rosell, R., Ichinose, Y., et al. Mutations in the tyrosine kinase domain of the EGFR gene associated with gefitinib response in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 50:25-33, 2005.
7. Shoji, F., Ichinose, Y., et al. Long-term survival after an aggressive surgical resection and chemotherapy for stage IV pulmonary giant cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 3:32-35, 2005.
8. Shoji, F., Ichinose, Y., et al. Malignant schwannoma of the upper mediastinum originating from the vagus nerve. *World J Surg Oncol* 3:65, 2005.
9. Taron, M., Ichinose, Y., et al. Activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor are associated with improved survival in gefitinib-treated chemorefractory lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 11:5878-85, 2005.
10. Tsuboi, M., Ichinose, Y., et al. Gefitinib in the adjuvant setting: safety results from a phase III study in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 16:1123-1128, 2005.
11. Tsuchiya, R., Ichinose, Y., et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 129:977-83, 2005.
12. Ikeda, J., Ichinose, Y., et al. Phase I Study of Amrubicin Hydrochloride and Cisplatin in Patients Previously Treated for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 36:12-6, 2006.
13. Nagano, J., Ichinose, Y., et al. A Prospective Japanese Study of the Association between Personality and the Progression of Lung Cancer. *Intern Med* 45:57-63, 2006.

##### 2. 学会発表

1. Ichinose, Y., Fellow's Day: Surgery and adjuvant chemotherapy: The Japanese experience. 11th World Conference on Lung Cancer. July 2, Barcelona, Spain
2. Ichinose, Y., A randomized phase III trial of adjuvant treatment for resected non-small cell lung cancer in Japan. The 21st Program Kurume University Graduate School of Medicine, Research Center for Innovative Cancer Therapy. Kurume University. November 11, Fukuoka, Japan

#### 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

末梢2cm以下の非小細胞肺癌に対し術後安静時の肺機能と運動負荷時の心肺機能を区域切除と肺葉切除で比較検討した。安静時スパイロメトリーとトレッドミル運動負荷試験を術前、術後2ヵ月及び6ヶ月に施行したところ、癌手術後の呼吸機能低下は6ヵ月後においても切除した肺実質の量に依存しており、区域切除は葉切除と比較して機能温存に貢献している。この結果は術後予後において縮小手術の非劣性が示されれば、その術式の意義を証明することとなり得る。

A. 研究目的

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。

ところが、理論的には当然であっても実際には区域切除術が肺葉切除術に比べて術後機能の点で優れているという報告は殆ど皆無である。術後Quality of Lifeの維持、すなわち術後残存機能の優位性が証明されてこそ、縮小手術の意義がある。今回、我々は術後安静時の肺機能と運動負荷時の心肺機能を区域切除と肺葉切除で比較検討した。

B. 研究方法(倫理面への配慮)

末梢2cm以下の非小細胞肺癌に対し肺葉切除が可能な区域切除例(38例)を肺葉切除例(45例)と比較解析した。安静時スパイロメトリーとトレッドミル運動負荷試験を術前、術後2ヵ月及び6ヶ月に施行した。この試験前には全ての患者さんに術式並びに機能検査についてのinformed consentを文章で得た。

C. 研究結果

術前では区域切除群と葉切除群の間に有意差を認めなかった。切除区域数と術後努力性肺活量(FVC)低下( $R=0.518$ ,  $p<0.0001$  at 2 months,  $R=0.604$ ,  $p<0.0001$  at 6months)、及び切除区域数と術後一秒量(FEV1.0)低下( $R=0.492$ ,  $p<0.0001$  at 2 months,  $R=0.512$ ,  $p<0.0001$  at 6months)との間に有意な相関を認めた。すなわち、肺実質の切除量が大い程、術後肺機能の損失も大きくなることが判明した。さらに肺葉切除群に比べて区域切除群がFVC( $p=0.0006$ )とFEV1.0( $p=0.0007$ )の点で損失が有意に少なかった。トレッドミル運動負荷試験では嫌氣的代謝閾値(anaerobic threshold, AT,  $p=0.0616$ )で良好な傾向がみられた。

D. 考察

症例数は少ないものの、術後肺機能・心肺機能において肺葉切除に比し区域切除の優位性が証明された。これは今後開始されるであろう第III相ランダム比較試験の土台となると考えられる。すなわち、予後が同等であれば、縮小手術を施行する意義を示すデータである。

E. 結論

癌手術後の呼吸機能低下は6ヵ月後においても切除した肺実質の量に依存しており、区域切除は葉切除と比較して機能温存に貢献している。

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

*J Thorac Cardiovasc Surg* 129: 87-93, 2005.  
*J Thorac Cardiovasc Surg* 129: 825-830, 2005.  
*CHEST* 128: 2696-2701, 2005.  
*Ann Thorac Surg* 80: 22041-2045, 2005.  
*Eur J Cardiothorac Surg* 28: 380-383, 2005.

2. 学会発表

第105回日本外科学会総会シンポジウム  
第22回日本呼吸器外科学会総会  
第58回日本胸部外科学会総会シンポジウム  
第46回日本肺癌学会総会

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

平成 17 年度 厚生労働省「がん臨床研究事業」加藤班 研究報告書  
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：I 期の肺腺がんでは術後補助化学療法として UFT の投与が有効と報告されている。病理病期 I 期非小細胞癌（腺癌で切除標本での最大腫瘍径 2.1cm 以上）を対象として、腫瘍組織中における 5-FU 分解の律速因子である DPD（Dihydropyrimidine dehydrogenase）値を測定する。DPD 高値群と低値群に分類し、両群に UFT を投与する。術後経過を観察し、DPD 値が術後生存率の効果予測因子となるか否かの解析を行う。

- A. 研究目的：肺腺癌術後に UFT を投与することで生存率が改善することが示され、病理病期 IB 期では標準治療になる可能性が考えられる。5-FU 系抗癌剤は DNA 合成を阻害することで抗腫瘍効果を示すが、その分解酵素である DPD は 5-FU の効果予測因子と考えられ、DPD 低発現の腫瘍では効果が期待できる。I 期の肺腺がんでは、術後補助化学療法として UFT の投与が有効と報告されているが、病理病期 I 期腺癌を対象として、5-FU 分解の律速因子である DPD（Dihydropyrimidine dehydrogenase）値が効果予測因子となるか否かの解析を行う。
- B. 研究方法：完全切除が行われた病理病期 I 期非小細胞癌（腺癌で切除標本での最大腫瘍径 2.1cm 以上）を対象とし、腫瘍組織中の一部を採取し DPD mRNA を測定する。このうち、主要臓器の機能が保持されている症例を対象に、患者の同意を得て、UFT を術後 2 年間投与する。外来にて経過観察し、DPD 高値群と DPD 低値群の術後生存率を比較検討する。予定症例数は DPD 高値群 58 例、低値群 53 例の計 116 例、登録期間 1 年 6 ヶ月、観察期間 5 年で、症例数の関係より新潟呼吸器外科研究グループの多施設共同研究として計画した。（倫理面への配慮）  
試験はヘルシンキ宣言を遵守して行う。登録に先立ち患者に説明し、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 2005 年 2 月施設 IRB の承認を得て、2005 年 4 月より登録を開始した。2006 年 3 月までに当施設で 30 例登録し、13 例で UFT の投与を開始している。
- D. 考察：肺腺癌術後に UFT を投与することで生存率が改善することが報告され、肺癌の診療ガイドラインでも病理病期 IB-ⅢA 期非小細胞肺癌では術後化学療法を行うように勧めると改訂された。5-FU 系抗癌剤は DNA 合成を阻害することで抗腫瘍効果を示すが、その分解酵素である DPD は 5-FU の効果予測因子と考えられ、DPD 低発現の腫瘍では効果が期待できる。我々が以前に正常肺、肺癌の凍結標本を用いて測定した結果では、DPD の mRNA 発現は正常肺と比較して腫瘍では有意に低値で、また、組織型では扁平上皮癌が腺癌に比べて、病理病期では IB が IA に比べて有意に低値であった。以上の結果をふまえて、DPD 中央値 6.75 で高値群と低値群の 2 群に層別し、術後補助化学療法の生存率に及ぼす効果を検討する。
- E. 結論：症例登録中にて未決
- 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：（-）  
② 学会発表：（-）
- 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 加齢医学研究所 教授

研究要旨:原発性非小細胞肺癌転移巣に対する外科治療成績の検討

A. 研究目的

原発性非小細胞肺癌の原発巣完全切除が行われ、かつ遠隔転移巣への外科治療を施行した症例の治療成績を検討する。

B. 研究方法

過去5年間に原発性非小細胞肺癌に対する完全切除ならびにその遠隔転移巣に対して外科切除を施行した症例の症例集積研究である。主解析は全生存期間とし、副解析は遠隔転移巣に対する外科治療後の生存期間および無再発生存期間、全生存期間、術後 PS、術後 morbidity & mortality とした。

(倫理面への配慮)

本研究実施計画書ならびに患者説明文は施設倫理委員会にて承認されたものである。また、本研究に関するすべての研究者は試験実施に際し、ヘルシンキ宣言に従う。

C. 研究結果

多施設共同研究の結果、35 例が症例登録されレトロスペクティブに解析された。転移部位は肺 10、脳 17、副腎 6、胸壁 2であった。転移巣手術からの2生率 68%、部位別では肺/脳/副腎が 78.7/67.2/55.6%であった。

D. 考察

単発あるいは少数個の遠隔転移巣に対する外科治療が予後の向上に寄与する可能性が示唆された。特に原発巣早期症例や肺転移症例においてはその傾向が強かった。

E. 結論

原発性非小細胞肺癌完全切除例の遠隔転移巣に対する外科治療成績の検討を多施設共同研究として行った。今回の検討結果を踏まえ、今後、prospective study を実施して行く予定である。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表

桜田 晃、近藤 丘、「EBM の手法による肺癌診療ガイドライン」について、内科、95(5): 6-10、2005

岡田克典、近藤 丘、高齢者における胸腔鏡下手術、胸部外科、58(9): 751-755、2005

Oishi H, Kondo T, et al. Successful closure of an empyema space associated with persistent bronchopleural fistula: Muscle transposition combined with endobronchial plug. J Thorac

Cardiovasc Surg, 129(3): 692-693,  
2005

石橋洋則、近藤 丘、他、びまん性  
肺疾患に対する胸腔鏡下肺生検  
にて偶然発見された肺腺癌、胸部  
外科、58(8): 751-755、2005

大石 久、近藤 丘、他、リアルタイム  
超音波ガイド下経気管支針吸引  
による原発性肺癌の縦隔リンパ節  
転移の診断—導入初期の経験か  
ら—、気管支学、27(5): 361-366、  
2005

星川 康、近藤 丘、他、「肺癌診  
療ガイドライン」の使用状況に関す  
るアンケート集計結果、肺癌、  
45(5): 319-328、2005

田畑俊治、近藤 丘、M1 肺癌切除、  
胸部外科、59(1): 11-14、2006

## 2. 学会発表

第 46 回日本肺癌学会総会(肺癌  
第 45 巻、5 号、519 頁)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し

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 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 集学的治療の適応を考察するために  
臨床病期 I A 期肺癌の予後因子解析を画像因子に基づいて行った

A. 研究目的

肺癌に対する有効な治療法の確立をめざし、様々な試みがなされている。最近では手術で完全切除後の肺癌に対してその遠隔転移巣をコントロールすべく、化学療法を付加する方法が脚光を浴びている。

B. 研究方法

肺癌完全切除症例における術後補助化学療法の適応を決めるために、補助化学療法不要と考えられる予後良好の肺癌症例を画像の予後因子を用いて選定することを試みた。胸部薄切CTの所見により、6分類とし、それぞれの群における臨床病理学的な因子を検討した。

C. 研究結果

当院における肺癌切除例のうち、2cm以下の肺癌377例がtype 1-6に分類された。Type 1はpure GGO、type 2はsemiconsolidaiton、type 3はhalo pattern、type 4はmixed pattern、type 5はGGOを伴うsolid、type 6はpure solidとした。これらの分類でリンパ節転移の頻度を評価したところtype 1-4の123症例にはリンパ節転移が1例のみであり、一方type 5は5%、type 6には27%の頻度でリンパ節転移が認められた。

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考えられる。術後の補助化学療法を考慮した場合、本研究で明らかとなったtype 6の症例を中心に適応とするのが理想的である。

E. 結論

IA肺癌の予後因子を解析することで補助化学療法の適応を検討した。本文類のtype 6を中心に術後化学療法は適応とするのが理想である。

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

鈴木健司、CT発見微小肺癌に対するSurgical intervention、MOOK 肺癌の臨床 2004-2005、177-187、2005

鈴木健司、非小細胞肺癌に対する縮小手術、呼吸器科、7(2):100-106、2005

Hiroyuki, Sakurai., Kenji, Suzuki. et al., Left Pneumonectomy for Lung Cancer After

Correction of Contralateral Partial Anomalous Pulmonary Venous Return, Ann Thorac Surg, 79 : 1778-1780, 2005

Shun-ichi, Watanabe., Kenji, Suzuki. et al., Problems in Diagnosis and Surgical Management of Clinical N1 Non-small Cell Lung Cancer, Ann Thorac Surg, 79, 1682-1685, 2005

Shun-ichi, Watanabe., Kenji, Suzuki. et al., The new strategy of selective nodal dissection for lung cancer based on segment-specific patterns of nodal spread, Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, 4 : 106-109, 2005

Tsuchiya R, Suzuki K, et al., Phase II Trial of Postoperative Adjuvant Cisplatin and Etoposide in Patients with Completely Resected Stage I - IIIa Small Cell Lung Cancer: The Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101)., Thorac Cardiovasc Surg, 129 : 977-983, 2005

Kenji, Suzuki. et al., Radiologic classification of small adenocarcinoma of the lung: radiologic-pathologic correlation and its prognostic impact, Ann Thorac Surg, 81: 413-419, 2005

## 2. 学会発表

鈴木健司,渡辺俊一,楠本昌彦,薦幸司,松野吉宏,土屋了介,浅村尚生,国立がんセンター中央病院. 肺野抹消の肺癌における薄切胸部 CT における画像所見と病理学的浸潤所見との関連性に関する検討—GGO 所見と Noguchi および Sakurai 分類との対比

## 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がんの集学的治療に関する研究

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見解もない。多施設による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。

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ールであり、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。

当院で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に比較した結果、放射線化学療法後に切除した方が良いという傾向が見られたため、多施設共同試験を企画した。

1.Holmes, E.C., Surgical adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. Semin Oncol, 1988. 15(3): p.255-260.

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. 1927-1932.

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. 370-379.

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. 712-722.

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. 622-634.

## B. 研究方法

(倫理面への配慮)

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やヘルシンキ宣言に基づいたプロトコルを西日本胸部臨床機構で作成し、参加各施設の倫理委員会の承諾を得た施設が参加して、本人および家族に説明したのち、文書による同意を得た。登録時には、データセンターにおいて適格性が満たされているかどうかのチェックも行っている。

## 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であり、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・放射線療法に耐える症例を対象とした。それらを対象に、CBDCA+Docetaxel に放射線治療 40Gy の併用ありなしという 3 層比較試験が西日本地区約 40 施設での多施設共同試験を行った。

登録開始後、5 年以上経過し、登録症例が 60 例であるため、効果安全性委員会を開催し、また、各施設の登録可能症例の算定等を行った結果、これ以上登録を続行しても予定登録数に達することが困難であると判断した。2005 年 12 月に登録を中止し、今後中間解析を行う予定にしている。

## D. 考察

今回のプロトコル作成に当たって、臨床病期 3a の症例数が、発案当時と比べて減少傾向にある。これが、このプロトコルの挫折に至った最大の問題点であると考ええる。また、試験開始後に米国での臨床試験の結果が報告され、手術を追加することの意義が薄れたことが挙げられる。

しかし、米国のインターグループ 0139 の結果の評価については意見の分かれる部分も多少残っており、今後意見の集約を計ってゆく必要があるものと考ええる。

## 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、とりあえずこの結果を中間解析して公表することが必要であり、イベント数が集積されるのを待っているところである。

## 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

多田弘人、6.Ⅲ期非小細胞肺癌の治療 (2)外科の立場から、コンセンサス癌治療、4(4): 200-203、2005

多田弘人、特集臨床腫瘍学の現状と展望 V. がん薬物療法の実際 1.肺癌 3)術後のアジュバント療法、Progress in Medicine、25(8): 61-65(2043-2047)、2005

Tsuboi M, Kato H, Nagai K, Tsuchiya R, Wada H, Tada H, Itinose Y, Fukuoka M, Jiang H, Gefitinib in the adjuvant setting: safety results from a phase III study in patients with completely resected non-small cell lung cancer. Anticancer Drugs, 16(10): 1123, 2005  
Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, Yokose T, Jiang SX, Inoue T, Nakagawa K, Tajima K, Nagai K. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. J Clin Oncol, 24(1): 70-76, 2005

### 2. 学会発表

多田弘人 肺癌におけるリンパ筋郭清の意義 第45回日本呼吸器学会学術講演会 2005/4/14 千葉市

福岡正博、國頭英夫、多田弘人 非小細胞肺癌完全切除後アジュバント化学療法は標準か? 第45回日本呼吸器学会学術講演会 2005/4/14 千葉市

福原謙二郎、多田弘人、山本良二、中嶋隆、小田知文 c-N1 非小細胞肺癌切除例の検討 第22回日本呼吸器外科学会総会 2005/6/2

京都市

中嶋隆、多田弘人、小田知文、福原謙二郎、山本良二、加藤治文 原発性肺癌術後再発治療:方針の変化と予後 第22回日本呼吸器外科学会総会 2005/6/2 京都市

Tada H, Katoh H, Kunitoh H, Tsuboi M, Asamura H, Nafai K, Mitsudomi T, Koike T, Ishizuka N, Saijoh N, A randomized phase II trial of pre-operative docetaxel and cisplatin (DP) or docetaxel alone (D) in clinical (c-) stage IB/II nonsmall cell lung cancer (NSCLC): Initial report of Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0204) 11th World Conference on Lung Cancer, 2005/7/3, Barcelona, Spain

Kawano Y, Kashii T, Katayama H, Hasegawa Y, Tokunaga S, Sumitani M, Takeda K, Takifuji N, Nakajima R, Tada H, Clinicopathological features and efficacy of gefitinib in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) \_Comparison between adenocarcinoma and non-adenocarcinoma 11th World Conference on Lung Cancer, 2005/7/3 Barcelona, Spain

Tojo T, Takahama M, Kimura M, Kawaguchi T, Taniguchi S, Yamamoto R, Tada H, Prognosis of stage I non-small cell lung cancer patients with positive pleural lavage cytology, 11th World Conference on Lung Cancer, 2005/7/3 Barcelona, Spain

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定も含む)  
特になし

研究報告書

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がんの集学的治療に関する研究

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、完全切除の I 期症例において術後 UFT 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 92年4月から94年3月までに287例が登録され、267例が解析対象となった。I期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なし。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。

D. 考察 肺癌術後化学療法が有効性に関して、Wadaら(西日本肺癌術後補助療法研究会)は、CDDP, VDSにUFTを加えた群が無治療群に比し良好な成績であり、UFT単独群が特にI期腺癌症例において有効であると報告した。Katoら(N Engl J Med 2004;350:1713-21)もI期腺癌完全切除例UFT投与群の予後が良好と報告した。本研究でもI期症例においてUFTが予後の改善に寄与するという結果であった。

E. 結論 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。

#### 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

Iwasaki, T., Nakagawa, K., et al., Hepatoma-derived growth factor as a prognostic marker in completely resected non-small cell lung cancer, *Oncology reports*, 13 : 1075-1080, 2005

Iwasaki, T., Nakagawa, K., et al., Ectopic cervico-mediastinal thymoma confirmed by flow cytometric analysis of tumor-derived lymphocytes, *The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 54 : 35-39, 2005  
安川元章、中川勝裕、他 病理学的に肺気腫を合併していた肺癌切除例における術後予測肺機能の検討。肺容量減少術(LVRS)効果について、*肺癌*, 45 : 705-710, 2005

Kawahara, K., Nakagawa, K., et al., Multiple calcifying fibrous tumor of the pleura, *Virchows Arch*, 447 : 1007-1008, 2005

Iwasaki, T., Nakagawa, K., et al., Surgically

removed thoracolithiasis -Reports of two cases, *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2005.12 accepted

##### 2. 学会発表

中川勝裕、桂 浩、岩崎輝夫、安川元章、大瀬尚子、河原邦光、永野輝明、福田晴行 C-T1,2N0M0 NSCLCにおける術前CEA測定値の検討(第22回日本呼吸器外科学会総会)。岩崎輝夫、中川勝裕、桂 浩、安川元章、佐々木尚子、塩野裕之、船越康信、切迫上大静脈症候群を呈した頸部胸腺腫の一切除例(第22回日本呼吸器外科学会総会)。桂 浩、中川勝裕、桂 浩、岩崎輝夫、安川元章、大瀬尚子 当院における縦隔forgut cyst,特に食道嚢腫の検討(第22回日本呼吸器外科学会総会)。安川元章、中川勝裕、桂 浩、岩崎輝夫、大瀬尚子 肺全摘症例における縦隔偏位の肺機能に対する影響の検討(第22回日本呼吸器外科学会総会)。佐々木尚子、中川勝裕、桂 浩、岩崎輝夫、安川元章 肉腫病変を認めた巨大肺腫瘍3例についての検討(第22回日本呼吸器外科学会総会)。佐々木尚子、中川勝裕、桂 浩、岩崎輝夫、安川元章、河原邦光、永野輝明 空洞性病変を有し咯血を呈した肺原発腺様嚢胞癌の1例(第48回関西胸部外科学会学術集会)。中川勝裕、桂 浩、岩崎輝夫、安川元章、佐々木尚子、安光 勉 肺癌に対する縦隔鏡下リンパ節生検(第28回日本呼吸器内視鏡学会総会)。中川勝裕、桂 浩、岩崎輝夫、安川元章、佐々木尚子、安光 勉 肺がんのステージングと縦隔鏡(第36回関西放射線治療研究会)。澤端章好、前田 元、松村晃秀、中川勝裕、井上匡美、塩野裕之、南 正人、奥村明之進 Malignant status at surgical margin of

wedge resected NSCLC: Clinical significance in limited resection cases and complete lobectomy cases(第58回日本胸部外科学会総会)。安川元章、中川勝裕、桂 浩、岩崎輝夫、中根 茂、大瀬尚子 壁側胸膜浸潤肺癌に対する胸壁温存の妥当性の検討(第58回日本胸部外科学会総会)。河原邦光、永野輝明、笹田真滋、岩崎輝夫、小林政司、平島智徳、中川勝裕、松井 薫、森野英男、菊井正紀 胸膜びまん型悪性中皮腫 34 例の免疫組織学的検討(第46回日本肺癌学会総会)。太田三徳、松村晃秀、多田弘人、中川勝裕、前田 元、奥村明之進、尹 亨彦、井内敬二 T4 肺癌に対する拡大手術の手術成績と予後関連因子(第46回日本肺癌学会総会)。中根 茂、中川勝裕、桂 浩、岩崎輝夫、田村光信、鈴木秀和、河原邦光、永野輝明 右胸腔巨大血腫を呈した Undifferentiated high grade pleomorphic sarcoma の1例(第46回日本肺癌学会総会)。桂 浩、中川勝裕、岩崎輝夫、田村光信、中

根 茂 当院での中葉原発肺癌手術例の検討(第46回日本肺癌学会総会)。大瀬尚子、中川勝裕、桂 浩、岩崎輝夫、中根 茂、安川元章、河原邦光、永野輝明 硬化性血管腫手術症例についての検討(第46回日本肺癌学会総会)。平島智徳、中川勝裕、岡本紀雄、大野厚子、大谷安司、北井直子、鈴木秀和、笹田真滋、小林政司、中川和彦、福岡正博、河原邦光、川瀬一郎、松井 薫 非小細胞肺癌手術症例における EGFR 遺伝子変異の臨床的意義(第46回日本肺癌学会総会)。永野輝明、岩崎輝夫、桂 浩、田村光信、中根 茂、中川勝裕、河原邦光 著しい腫瘍塞栓形成を示した Ia期肺腺癌の一例(第95回病理学会総会)。河原邦光、永野輝明、川野 潔、大瀬尚子、岩崎輝夫、桂 浩、中川勝裕 限局性発育を示し低分化型成分が優位であった胸膜中皮腫の一例(第95回病理学会総会)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし