

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18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 加藤 治文

平成19（2007）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会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会的治療研究」	
1. 坪井 正博-----	6
2. 一瀬 幸人-----	11
3. 岡田 守人-----	13
4. 小池 輝明-----	14
5. 近藤 丘-----	16
6. 鈴木 健司-----	17
7. 多田 弘人-----	19
8. 中川 勝裕-----	22
9. 光富 徹哉-----	25
10. 吉田 純司-----	27
11. 山本 信之-----	32
12. 國頭 英夫-----	36
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	38 - 50
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: 本年度の研究では、プラチナ製剤を含む 2 剤併用療法のレジメンとして、本邦で最も汎用されているという理由からカルボプラチンとパクリタキセル(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う一方で、臨床第 III 相試験のデザインと実施計画書の作成を検討した。当初計画した本臨床第 III 相試験の対象は、完全切除された病理病期 I B-III A 期非小細胞肺癌例としていた。しかし、2006 年 6 月の米国臨床腫瘍学会(ASCO)において、シスプラチンを含む 2 剤併用療法による術後化学療法のメタアナリシス:Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE)の結果と対象を臨床病期 IB 期に特化した CALGB9633 の追加報告がなされ、病期によっては化学療法のリスクがベネフィットを上回る可能性が示唆され、術後化学療法によって IA 期ではむしろ死亡リスクが高くなり、I B 期では生存の延長に寄与することに疑問を残す結果であった。以上の経緯を踏まえグループ内で議論した結果、対象集団をプラチナ製剤の有効性が示された II、III 期と本邦においてのみ有効性が示された IB 期に分けて、新たに大規模臨床試験を計画する方針とした。IB 期においては UFT 投与群を対照として経口抗がん剤であるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(S-1)の有用性を評価する試験を、II-III A 期に対しては、プラチナ製剤を含む 2 剤併用療法投与群を対照として経口剤もしくは分子標的薬剤の維持療法としての上乗せ効果を検証する試験をそれぞれ検討中である。

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部長)、岡田守人(兵庫県立成人病センター呼吸器外科科長)、國頭英夫(国立がんセンター中央 総合病棟部)、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)、坪井正博(東京医科大学病院外科学第一講座講師)、太田三徳(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)、山本信之(静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科部長)

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chemotherapy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:研究Aの試験実施計画書の作成

第3年度(当該年度):研究Aの試験実施計画書の作成、症例集積、治療。

3年計画終了時に研究継続が認められた場合、5年生存率を算定できるまで症例集積治療及び追跡を行って最終解析を行う。

(倫理面への配慮)

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

また、ヘルシンキ宣言や米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則に従い、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chemotherapy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 IB-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/m²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chemotherapy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。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。いずれもprimary endpointは治療完遂率である。前者(WJTOG3105)は、完全切除されたIB期~IIIA期非小細胞肺癌を対象に、step1の試験用量・用法をカルボプラチン:

AUC=6、パクリタキセル 200mg/m² を 3 週間毎に 1 回投与と規定した。集積症例数は 20 例、7 例登録時点で認容性の中間解析を行い、7 例中 5 例の認容性が確認された場合にはそのままの投与量で試験を継続し、認容性が確認されなければパクリタキセルを 175mg/m² に減量 (step2) して認容性を再評価するデザインで行った。本試験では「治療完遂率が 70% 以上、G3 以上の末梢神経障害の発現が 30% 以下」であれば「認容性あり」と判断すると規定した。本試験の結果は、①治療完遂例は 13/20 例(65%)、②減量をとまわらない完遂例は 10 例(50%)、③18 例(90%)で 3cycle 以上施行可能、④中止例 6 例のうち 3 例が骨髄抑制に起因。⑤5 例で投与スケジュールの変更が必要、⑥Grade 3 の末梢神経障害の発現は 1 例(5%)であり、当初規定した full-dose の CP 療法の認容性は証明されなかった。他方、肺葉切除以上の手術が施行された IB~III 期非小細胞肺癌を対象にカルボプラチン:AUC=5、パクリタキセル 175mg/m² を 4 サイクル施行する認容性試験を行った (LOGIK0501)。閾値完遂率:50%、期待完遂率:80%、 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.1$ と仮定し、目標症例数を 30 例とした。本試験の結果は①完遂率は 79.4%、②脱落例は 20.6%で、高い認容性が示された。また、本試験のサブ解析から、65 歳以上の高年齢層でも同等の認容性が証明された。以上の結果から、次期多施設共同臨床試験で CP 療法を採用するならば、その投与量は full-dose よりも 15%程度減量したものを採択すべきであることが示唆された。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 I B 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%とさ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。当初、本研究では、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。しかしながら、2006 年 6 月の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) において、

シスプラチンを含む 2 剤併用療法による術後化学療法 のメタアナリシス: Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE) の結果と対象を臨床病期 IB 期に特化した CALGB9633 の追加報告がなされ、病期によっては化学療法のリスクがベネフィットを上回る可能性が示唆され、術後化学療法によって IA 期ではむしろ死亡リスクが高くなり、I B 期では生存の延長に寄与することに疑問を残す結果であった。以上の経緯を踏まえグループ内で議論した結果、対象集団をプラチナ製剤の有効性が示された II、III 期と本邦においてのみ有効性が示された IB 期に分けて、新たに大規模臨床試験を計画する方針とした。IB 期においては UFT 投与群を対照として経口抗がん剤であるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (S-1) の有用性を評価する試験を、II-III 期に対しては、プラチナ製剤を含む 2 剤併用療法投与群を対照として経口剤もしくは分子標的薬剤の維持療法としての上乗せ効果を検証する試験をそれぞれ検討中である。

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、2007 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なかった。

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) Saji, H., Song, W.*, Furumoto, K.*, Kato, H., Engleman, E. G.* Systemic antitumor effect of intratumoral injection of dendritic cells in combination with local photodynamic therapy., Clin Cancer Res 12:2568-2574 2006

- 2) Nitadori, J., Ishii, G., Tsuta, K., Yokose, T., Murata, Y., Kodama, T., Nagai, K., Kato, H., Ochiai, A., Immunohistochemical Differential Diagnosis Between Large Cell Neuroendocrine Carcinoma and Small Cell Carcinoma by Tissue Microarray Analysis With a Large Antibody Panel, *American Journal of Clinical Pathology* 125(5):682-92 2006
- 3) Saijo, T., Ishii, G., Nagai, K., Funai, K., Nitadori, J., Tsuta, K., Nara, M., Hishida, T., Ochiai, A., Differences in clinicopathological and biological features between central-type and peripheral-type squamous cell carcinoma of the lung, *Lung Cancer* 52(1):37-45 2006
- 4) Hirano, T., Kato, H. Present status of clinical proteomic analysis for the early detection and determination of therapeutic strategy in lung cancer, *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 12: 4-9, 2006
- 5) Rusch, VW., Tsuchiya, R., Tsuboi, M., Pass, H., Grunenwald, D., Goldstraw, P., Surgery for bronchioloalveolar carcinoma and "very early" adenocarcinoma: an evolving standard of care?, *J Thorac Oncol.* 1: S27-S31, 2006
- 6) Ohira, T., Suga, Y., Nagatsuka, Y., Usuda, J., Tsuboi, M., Hirano, T., Ikeda, N., Kato, H. Early-stage lung cancer: diagnosis and treatment. *Int J Clin Oncol.* Feb;11(1):9-12. 2006
- 7) Tsuboi, M., Kato, H., Ichinose, Y., Ohta, M., Hata, E., Tsubota, N., Wada, H., Hamada, C., Hamajima, N., Ohta, M., On behalf of the Japan Lung Cancer Research Group (JLCRG) on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy, The influence of tumor size, histological differentiation and smoking history in patients with completely resected stage I adenocarcinoma of the lung; Subset analyses of the Japan Lung Cancer Research Group (JLCRG) trial, *J Clin Oncol.* 24: 413S, 2006
- 8) 加藤 治文, (監訳:加藤 治文, 池田 徳彦, 坪井 正博, 編: Fossella, F.V., Komaki, R., Putnam, J.B. Jr.) MD アンダーソン癌センターに学ぶ癌治療 肺癌, シュプリンガー・ジャパン株式会社, 2006
2. 学会発表
 - 1) Kato, H., The role of molecular markers, The 15th International conference on Screening for Lung Cancer (2006.10.20) New York, USA
 - 2) Tsuboi, M., Kato, H., Adjuvant chemotherapy for stage I NSCLC in Japan, IASLC Workshop on Stereotactic Radiation Therapy and Surgery for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer (2006.2.18) Hawaii, USA
 - 3) Tsuboi, M., Asamura, H., Kato, H., Japanese clinical trials; ongoing & closed studies, 19th annual meeting of General Thoracic Surgical Club (2006.3.9) Arizona, USA
 - 4) Tsuboi, M., Kato, H., Adjuvant chemotherapy in early stage NSCLC, 2nd international lung cancer symposium (2006.7.8) Nara
 - 5) Tsuboi, M., Kato, H., A case for change: Data from the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry of 6,644 resected cancers, CHEST 2006 (2006. 10.26) Salt Lake City, USA
 - 6) Tsuboi, M., Kato, H., Japanese experiences with EGFR-TKIs, 3rd IASLC/ASCO/ESMO International Conference on Targeted Therapies in Lung Cancer (2006.11.9) Sicily, Italy
 - 7) Tsuboi, M., Kato, H., The adjuvant chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer; Taxol adjuvant therapy in 2006, KASLC autumn meeting 2006 (2006.11. 18) Seoul, Korea
 - 8) Tsuboi, M., Kato, H., Ichinose, Y., Ohta, M., Hata, E., Tsubota, N., Wada, H., Hamada, C., Hamajima, N., Ohta, M., On behalf of the Japan Lung Cancer Research Group (JLCRG) on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy, The influence of tumor size, histological differentiation and smoking history in patients with completely resected stage I adenocarcinoma of the lung; Subset analyses of the Japan Lung Cancer Research Group (JLCRG) trial, 42nd Annual meeting, American Society of Clinical Oncology (ASCO) (2006.6.2-6) Atlanta, USA
 - 9) Ohira, T., Usuda, J., Suga, Y., Miyajima, K., Nakajima, N., Oikawa, T., Kataba, H., Kojika, M., Saji, H., Tsuboi, M., Hirano, T., Kato, H., Molecular characterizations in clinical non-small-cell lung cancer (NSCLC) samples

obtained during surgery, 97th American Association for Cancer Research (2006.4.4) Washington DC

- 10) Miyajima, K., Ohira, T., Usuda, J., Saji, H., Tsuboi, M., Hirano, T., Kato, H., Suzuki, M., Toyooka, S., A .F. Gazdar*, The relationship between RASSF1A aberrant methylation and survival in small sized lung adenocarcinoma, 42nd American Society of Clinical Oncology (2006.6.2-6) Atlanta, Georgia,U.S.A.
- 11) Miyajima, K., Ohira, T., Suga, Y., Takahashi, M., Usuda, J., Nagatsuka, Y., Kajiwara, N., Uchida, O., Tsuboi, M., Hirano, T., Kato, H., A. F Gazdar*, The Relationship Between RASSF1A Aberrant Methylation And Survival In Small Sized Lung Adenocarcinoma., 86th American Association for Thoracic Surgery (2006.4.29-5.3) Philadelphia,PA, U.S.A.
- 12) Tsuboi, M., Kato, H., JCOG LCSSG ongoing & planning trials, Korean Lung Cancer Surgical Study meeting (2006.8.24) Seoul, Korea
- 13) 加藤 治文, 肺癌の診断と治療, 第47回日本臨床細胞学会総会学術集会 (2006.6.9) 横浜
- 14) 加藤 治文, 肺癌治療の現状と外科治療, 第7回肺癌撲滅デー市民公開講座「専門医が勧める肺癌治療」(2006.11.25) 東京
- 15) 加藤 治文, 局所限局非小細胞肺癌の集学的治療に関する研究, がん臨床研究・研究成果発表会(厚生労働省科学研究費研究成果等普及啓発事業) (2006.1.16) 東京

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。

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：
非小細胞肺癌完全切除症例に対する GEM/CBDCA 併用療法による
術後補助化学療法の投与方法別無作為化第Ⅱ相比較試験

分担研究者 坪井正博 東京医科大学病院外科学第一講座講師

A.研究目的

非小細胞肺癌治療切除例 IA[>2cm]-ⅢA 期を対象として、ゲムシタビン（GEM）、カルボプラチン（CBDCA）併用術後補助化学療法としての有用性及び試験実施可能性を検討する。その評価については、治療完遂率、有害事象、外来移行率、無再発生存期間（DFS）、全生存期間（OS）、再発形式を指標とする。

B.研究方法

対象：（1）非小細胞肺癌であることが証明されている患者、（2）Stage IA[>2cm]-ⅢA で完全切除を行った患者、（3）一般状態（PS）が 0～1 の患者（ECOG）、（4）登録時の年齢が 20 歳以上の患者、（5）前治療として化学療法、放射線療法、免疫療法（BRM）が行われていない患者、（6）手術施行後 8 週間以内に化学療法の施行が可能な患者、（7）主要臓器（骨髄、肝、腎等）の機能が十分に保持された患者、（8）本試験の参加については文書による同意が得られている患者。方法：投与量及びスケジュールを 2 種類設定し無作為割付を実施し各 arm での試験実施可能性を探索する。[arm A] Gemcitabine 800mg/m² を 1 週間毎（day 1, 8,）に CBDCA AUC=5 を day8 に投与し 3 週間を 1 コースとして 4 コース点滴静注する。[arm B] Gemcitabine 1000mg/m² を 1 週間毎（day 1, 8,）に CBDCA AUC=4 を day8 に投与し 3 週間を 1 コースとして 4 コース点滴静注する。予定登録数：閾値完遂率 50%、期待完遂率 80%、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ とすると片群 20 例、計 40 例。登録期間：1 年、追跡期間：5 年。

（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

治療完遂率は、ArmA は 17/22(77%)、ArmB は 14/19(74%)。総投与サイクルは 138 サイクル。投与減量は 5 症例（7 サイクル）。G3 以上の血小板減少が ArmB にのみ 2 例（11%）に認められた。予後に関する結果は、追跡期間が短く現時点では評価不能であった。

D. 考察

両群間ともほぼ同様な認容性であった。Zhong Zheng らの報告でも GEM に感受性が高い RRM1 が低い予後不良のポピュレーションを GEM で救済できる可能性もあり、承認用法用量の最大投与量である GEM 1000mg/m², d1, 8, CBDCA AUC=4, d8, q3wks を次の試験に用いることとした。

E. 結論

非小細胞肺癌治療切除例 IA[>2cm]-ⅢA 期を対象として、ゲムシタピン（GEM）、カルボプラチン（CBDCA）併用術後補助化学療法として投与量及びスケジュールを 2 つの治療群を設定し無作為割付を実施した。いずれの治療群でも相応の治療完遂率が得られた。総合的に判断し、GEM 1000mg/m², d1, 8, CBDCA AUC=4, d8, q3wks を次の第Ⅲ相試験の試験 arm として検討する。

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. Ohira T, Suga Y, Nagatsuka Y, Usuda J, Tsuboi M, Hirano T, Ikeda N, Kato H : Early-stage lung cancer: diagnosis and treatment. Int J Clin Oncol. 2006 Feb;11(1):9-12.
2. Tsuboi M, Le, Chevalie, T.: Interstitial lung disease in patients with non-small-cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor inhibitors. Med Oncol 23: 161-170, 2006
3. Kosaka, T., Yatabe, Y., Endoh, H., Yoshida, K., Hida, T., Tsuboi M, Tada, H., Kuwano, H., Mitsudomi, T. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. Clin Cancer Res 12: 5764-5769, 2006
4. Rusch, VW. Tsuchiya, R., Tsuboi, M., Pass, HI., Grunenwald, D., Goldstraw, P. Surgery for bronchioloalveolar carcinoma and "very early" adenocarcinoma: an evolving standard of care? J Thorac Oncol. 1: S27-S31, 2006

国内論文

- 1.坪井 正博 加藤 治文 A. 非小細胞癌-1. 外科的治療 中外医学社. 肺癌診療マニュアル, 198-211, 2006
- 2.坪井 正博 肺癌 Up-to-date : 診療ガイドラインをめぐって 日本胸部臨床 (増刊) S297-S302, 2006
- 3.坪井 正博 加藤 治文 臓器別癌治療ガイドライン要約集「6. 肺癌診療ガイドライン (2005年度版) 南江堂・外科. 68: 181-189, 2006
- 4.坪井 正博 加藤 治文 経口抗癌剤治療の現状:肺癌治療における経口フッ化ピリミジンの役割-現状と今後の展望- メジカルビュー社・Mebio Oncology. 3(2): 38-45, 2006
- 5.坪井 正博 木浦 勝行, 山本 信之 肺がんの化学放射線療法の現状と未来 ターギス・The Medical Oncologists. 2: 2-15, 2006
- 6.坪井 正博 加藤 治文 Adjuvant and Neoadjuvant chemotherapy : 肺癌 メジカルビュー社・Mebio Oncology. 3(4): 13-19, 2006
- 7.坪井 正博 加藤 治文 Neo-Adjuvant chemotherapy 先端医学社・Key trial 「がん」; 非小細胞肺癌- Early stage-, P11-17, 2006

学会発表

1. Tsuboi, M., Kato, H. Adjuvant chemotherapy for stage I NSCLC in Japan. IASLC Workshop on Stereotactic Radiation Therapy and Surgery for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer (2006.2.18) Hawaii, USA
2. Tsuboi, M. Asamura, H., Kato, H. Japanese clinical trials; ongoing & closed studies. 19th annual meeting of General Thoracic Surgical Club (2006.3.9) Arizona, USA
3. Tsuboi, M., Kato, H. Adjuvant chemotherapy in early stage NSCLC 2nd international lung cancer symposium (2006.7.8) Nara
4. Tsuboi, M., Kato, H. A case for change: Data from the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry of 6,644 resected cancers. CHEST 2006 (2006. 10.26) Salt Lake City, USA
5. Tsuboi, M., Kato, H. Japanese experiences with EGFR-TKIs. 3rd IASLC/ASCO/ESMO International Conference on Targeted Therapies in Lung Cancer (2006.11.9) Sicily, Italy
6. Tsuboi, M., Kato, H. The adjuvant chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer; Taxol adjuvant therapy in 2006. KASLC autumn meeting 2006 (2006.11. 18) Seoul, Korea
7. Tsuboi, M., Kato, H., Ichinose, Y., Ohta, M., Hata, E., Tsubota, N., Wada, H., Hamada, C., Hamajima, N., Ohta, M., On behalf of the Japan Lung Cancer Research Group (JLCRG) on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy. The influence of tumor size, histological differentiation and smoking history in patients with completely resected

stage I adenocarcinoma of the lung; Subset analyses of the Japan Lung Cancer Research Group (JLCRG) trial. 42nd Annual meeting, American Society of Clinical Oncology (ASCO) (2006.6.2-6) Atlanta, USA

国内学会発表

- 1.坪井 正博 加藤 治文 早期非小細胞肺癌に対する外科手術前後の化学療法 第4回日本臨床腫瘍学会総会 (2006.3.17-18) 大阪
- 2.坪井 正博 加藤 治文 非小細胞肺癌切除例に対する術後補助療法：当院における pilot study からの考察 第23回日本呼吸器外科学会総会 (2006.5.25-27) 東京
- 3.坪井 正博 加藤 治文 III期非小細胞肺癌に対する手術療法の役割 第46回日本呼吸器学会学術集会 (2006.6.1-3) 東京
- 4.坪井 正博 加藤 治文 早期非小細胞肺癌における術後補助化学療法のエビデンスの解釈と実践 (ランチョンセミナー) 第46回日本呼吸器学会学術集会 (2006.6.1-3) 東京
- 5.坪井 正博 加藤 治文 2006 Best of ASCO in Japan; Lung cancer 日本臨床腫瘍学会・米国臨床腫瘍学会ジョイント教育コース；Best of ASCO in Japan (2006.7.1) Tokyo
- 6.坪井 正博 加藤 治文 進行非小細胞肺癌に術前化学療法は有用である 第59回日本胸部外科学会定期学術集会 (2006.10.1-4) 東京
- 7.坪井 正博 加藤 治文 「各領域からみたがん治療のあり方」：III期非小細胞肺癌に対する集学的治療－外科切除の意義を中心に－ 第44回日本癌治療学会総会 (2006.10.18-20) 東京
- 8.坪井 正博 加藤 治文 Stage I, II, 切除可能IIIA期非小細胞肺癌に関する話題－術後化学療法 第47回日本肺癌学会総会 (2006.12.14-15) 京都
- 9.坪井 正博 加藤 治文 術前・術後の化学療法・放射線化学療法 平成17年度厚生労働省がん研究助成金によるシンポジウム「肺がん<予防から診断・治療まで>」 (2006.1.14) 東京
- 10.坪井 正博 加藤 治文 NSCLC術後補助化学療法を考える 第2回東京肺癌化学療法講演会 (2006.1.27) 東京
- 11.坪井 正博 加藤 治文 肺癌術後補助化学療法の展望 山形県肺癌治療セミナー (2006.2.3) 山形
- 12.坪井 正博 加藤 治文 癌治療におけるJCOGの役割と問題点について 第14回外科治療を考える会 (2006.2.25) 東京
- 13.坪井 正博 加藤 治文 非小細胞肺癌に対する術前・術後化学療法の現況と展望 香川県内科医会呼吸器疾患談話会 (2006.4.27) 高松 (香川)
- 14.坪井 正博 加藤 治文 非小細胞肺癌の術後化学療法について 青森県南地区肺癌化学療法セミナー (2006.5.19) 八戸 (青森)
- 15.坪井 正博 加藤 治文 局所限局 (IB-IIIA期) 非小細胞肺癌の治療 岩手早期肺癌治療

セミナー (2006.5.20) 盛岡 (岩手)

16.坪井 正博 加藤 治文 肺癌術後化学療法の最新知見 第 3 回城南肺癌治療カンファレンス (JLCC) (2006.6.14) 東京

17.坪井 正博 加藤 治文 早期非小細胞肺癌:術後補助化学療法の展望 筑後肺癌セミナー (2006.6.16) 久留米 (福岡)

18.坪井 正博 加藤 治文 非小細胞肺癌完全切除例における術後補助化学療法のエビデンスの解釈と実践 湯島肺癌セミナー (2006.6.21) 東京

19.坪井 正博 加藤 治文 非小細胞肺癌術後化学療法の最新情報 非小細胞肺癌術後化学療法検討会 (2006.9.1) 東京

20.坪井 正博 加藤 治文 肺癌化学療法の Update 平成 18 年度第 3 回癌領域薬剤師会研究会 (2006.9.9) 東京

21.坪井 正博 加藤 治文, 一瀬 幸人, 大田 守雄, 羽田 圓城, 坪田 紀明, 和田 洋巳 腫瘍径は I 期肺腺癌の予後因子であり、UFT の効果予測因子でもある:腫瘍径こそ有用なバイオマーカー 第 47 回日本肺癌学会総会 (2006.12.14-15) 京都

22.垣花 昌俊 宮島 邦治, 梶原 直央, 内田 修, 坪井 正博, 平野 隆, 加藤 治文 小型肺腺癌 pN1 および N2 切除症例の検討 第 47 回日本肺癌学会総会 (2006.12.14-15) 京都

23.前田 純一, 平野 隆, 稲田 秀洋, 秋元 信吾, 小鹿 雅和, 菅 泰博, 垣花 昌俊, 野村 将春, 大平 達也, 坪井 正博, 荻原 淳, 川上 隆雄, 西村 俊秀, 加藤 治文 I 期肺腺癌切除症例での UFT 術後補助化学療法と再発に関するプロテオーム解析 第 47 回日本肺癌学会総会 (2006.12.14-15) 京都

24.大平 達夫 坪井 正博, 長束 美貴, 菅 泰博, 及川 武史, 垣花 昌俊, 小鹿 雅和, 片場 寛明, 加藤 治文 肺癌における合理的な術後分子標的治療 第 23 回日本呼吸器外科学会総会 (2006.5.25-27) 東京

H.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
- 3.その他

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
 分担研究課題 局所限局非小細胞肺癌の集学的治療に関する研究
 国立病院機構 九州がんセンター 呼吸器部 一瀬 幸人

研究要旨：組織型が予後に関し重要な予後因子となりうるかを検討するために九州がんセンターにて完全切除された1119例を対象として病期別、組織型別に生存解析を行った。その結果、I期では腺癌が、II期では扁平上皮癌が他組織型に比し有意に生存の延長を認めた。多変量解析においてはIA期では年齢、組織型（腺癌）が有意な予後因子であり、II期では組織型（扁平上皮癌）が有意な予後因子であった。

A. 研究目的

非小細胞肺癌は腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌などよりなり、それらは一般的に同じ方法によって治療される。しかし、細胞生物学的に相違し、分子標的剤への反応も異なる。一般に完全切除された症例の生存は病理学的病期分類と密接に関係していることは周知のところであるが、組織型の予後に関する意義は未だ異論の多いところである。本報告では組織型が完全切除非小細胞肺癌症例において各病期で重要な予後因子となるか否かについて研究した。

B. 研究方法

1972から1999年までの期間に九州がんセンターにおいて、1235例に初期治療として外科切除が施行された。それらのうち病理学的に完全切除と診断された1119例の臨床経過をレトロスペクティブに検討した¹²⁾。全観察期間は1.6から120ヶ月で平均84.7ヶ月であった。生存曲線はKaplan-Meier法にて計算され、log-rank検定を行った。単変量生存解析はCox 比例ハザードモデルを用い、多変量解析においては年齢、性別、術式を含む変量をstepwise法を用いて解析した。

（倫理面への配慮）

本研究はレトロスペクティブに症例の解析を行ったものであるため、解析を行う上での患者の同意は得ていないが、カルテ番号、氏名を削除し、個人が特定できる情報は含まれないよう配慮している。

C. 研究結果

表1に臨床病理学的背景を示す。腺癌616例、扁平上皮癌385例が全体の89.5%を占め、男性782例（69.9%）、女性337例、平均年齢62.9（24-90）歳であった。最も多い術式は一葉切除で881例（78.7%）であった。腺癌の44%は女性であったが、扁平上皮癌における女性の割合は9.4%であった。IA期は腺癌で最も多い病期であった。全例の5年生存率は52.2%であり、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌症例の5年生存率はそれぞれ54.2%、51.6%、40.9%、35.1%であった。組織型を含む病期別予後因子解析（表2）では、I期では腺癌は非腺癌に比し有意に生存の延長を認め（ $p=0.0004$ ）、II期では扁平上皮癌が非扁平上皮癌に比し有意に生存率が上回っていた（ $p=0.018$ ）。III期では各組織型間で有意差は認められなかった。上記結果が組織型の中で主に占める腺癌、扁平上皮癌の2つの組織型の違いによるもの

であるのか検討した。特にI期症例はIA期とIB期に分けた結果を図1に示している。IB期においては両組織型ともほとんど同じ曲線であったが、IA期における多変量解析において腺癌症例は扁平上皮癌症例に比し生存に有意差があった（ $P=0.04$ ）。一方、II期においてはそれとは反対の結果であった（ $P=0.03$ ）（表3）

表 1. 非小細胞肺癌完全切除例の臨床病理学的背景（1119例）

		組織型				その他
		腺癌	扁平上皮癌	大細胞癌	腺扁平上皮癌	
年齢	平均±SD	62.0±10.6	64.6±8.8	61.7±9.8	64.7±8.1	64.7±14.1
性別	男性	343 (55.7%)	349 (90.6%)	45 (81.8%)	29 (78.4%)	16 (61.3%)
	女性	273 (44.3%)	36 (9.4%)	10 (18.2%)	8 (21.6%)	10 (38.3%)
病理病期	IA	198 (32.1%)	57 (14.8%)	6 (10.9%)	3 (8.1%)	12 (46.2%)
	IB	173 (28.1%)	111 (28.8%)	19 (34.9%)	14 (37.8%)	4 (15.4%)
	IIA	25 (4.1%)	12 (3.1%)	1 (1.8%)	0 (0%)	1 (3.8%)
	IIB	60 (9.7%)	84 (21.8%)	11 (20.2%)	6 (16.2%)	4 (15.4%)
術式	一葉切除	537 (87.2%)	253 (65.7%)	45 (81.8%)	26 (70.3%)	20 (76.9%)
	二葉切除	32 (5.2%)	36 (9.4%)	3 (5.5%)	4 (10.8%)	0 (0%)
	全摘	34 (5.5%)	91 (23.6%)	7 (12.7%)	6 (16.2%)	6 (23.1%)

表 2. 完全切除腺癌および扁平上皮癌における病期別単変量解析

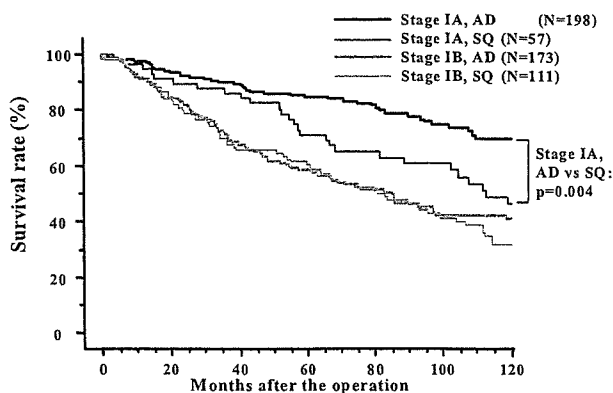
Category	Favorable	Unfavorable	Relative risk	95% CI	P
I期					
年齢	<65	≥65	2.39	1.84-3.12	<0.0001
性別	女性	男性	1.96	1.46-2.62	<0.0001
術式	LO or SE	PN	1.51	0.91-2.50	0.11
組織型	AD	Non-AD	1.57	1.22-2.02	0.0004
II期					
年齢	<65	≥65	1.41	0.99-2.02	0.056
性別	女性	男性	1.21	0.76-1.94	0.43
術式	LO or SE	PN	1.02	0.65-1.60	0.93
組織型	SQ	Non-SQ	1.54	1.08-2.21	0.018
III期					
年齢	<65	≥65	1.32	1.03-1.69	0.028
性別	女性	男性	1.04	0.79-1.37	0.78
術式	LO or SE	PN	1.07	0.80-1.43	0.66
組織型	SQ	Non-SQ	1.19	0.92-1.55	0.18

AD, 腺癌; SQ, 扁平上皮癌; LO, 葉切除; SE, 区域切除; PN, 全摘

表 3. 完全切除腺癌および扁平上皮癌における病期別多変量解析

Category	Favorable	Unfavorable	Relative risk	P
IA期				
年齢	<65	≥65	3.83	<0.0001
組織型	腺癌	扁平上皮癌	1.65	0.04
II期				
組織型	扁平上皮癌	腺癌	1.52	0.03

図 1. 病理病期 I 期の生存曲線



D. 考察

非小細胞肺癌切除例に対する第 III 相試験において病期は重要な予後因子として層別化因子に含まれるが、組織型はあまり考慮されていない。本研究において IA、II 期においては組織型が予後因子として重要である可能性が示唆された。多数例を集めた再検討が必要である。

E. 結論

非小細胞肺癌切除、IA および II 期症例においては組織型（腺癌 vs 扁平上皮癌）が予後因子となる可能性が示唆された。

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

1. Ichinose, Y. A randomized phase III trial of adjuvant treatment for resected non-small cell lung cancer in Japan. *Cancer Chemother Pharmacol* 58 Suppl 7:43-8, 2006.
2. Maruyama, R., Ichinose, Y., et al. Persistent and Aggressive Treatment for Thymic Carcinoma. Results of a Single-Institute Experience with 25 Patients. *Oncology* 70:325-9, 2006.
3. Maruyama, R., Ichinose, Y., et al. Establishment of a clinical pathway as an effective tool to reduce hospitalization and charges after video-assisted thoracoscopic pulmonary resection. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 54:387-90, 2006.
4. Saito, H., Ichinose, Y., et al. Phase II study of etoposide and cisplatin with concurrent twice-daily thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin in patients with limited-disease small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group 9902. *J Clin Oncol* 24:5247-52, 2006.
5. Okamoto, J., Ichinose, Y., et al. The use of a water seal to manage air leaks after a pulmonary lobectomy: a retrospective study. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 12:242-4, 2006.
6. Seto, T., Ichinose, Y., et al. Intrapleural hypotonic cisplatin treatment for malignant pleural effusion in 80 patients with non-small-cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial. *Br J Cancer* 95:717-21, 2006.

7. Yamanaka, T., Ichinose, Y., et al. Methodological aspects of current problems in target-based anticancer drug development. *Int J Clin Oncol* 11:167-75, 2006.
8. Maruyama, R., Ichinose, Y., et al. Initial experience with video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary metastasis in the prone position. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 16:117-8, 2006.
9. Seto, T., Ichinose, Y., et al. Prognostic value of expression of vascular endothelial growth factor and its fit-1 and KDR receptors in stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 53:91-6, 2006.
10. Maruyama, R., Ichinose, Y., et al. Triplet chemotherapy for malignant pericardial mesothelioma: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 36:245-8, 2006.
11. Yoshino, I., Ichinose, Y., et al. Wide sleeve resection of lower trachea through anterior approach with omentopexy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 14:66-8, 2006.
12. Okamoto, T., Ichinose, Y., et al. Prognostic value of the histological subtype in completely resected non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 5:362-6, 2006.
13. Uehara, T., Ichinose, Y., et al. A prospective trial of oral betamethason and oral lorazepam in the management of delayed nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy. *Ryukyu Med J* 25:17-22, 2006.
14. Okamoto, T., Ichinose, Y., et al. Multiple pulmonary metastases of lung adenocarcinoma to a different ipsilateral lobe after pulmonary lobectomy. *Lung Cancer*, 2007 (in press), doi:10.1016/j.lungcan.2007.01.006

2. 学会発表

1. Yoshino I., Ichinose Y., et al. Clinical characterization of node-negative non-small cell lung cancer: Results of a prospective investigation. 42nd ASCO Annual Meeting, June 2-6, 2006, Atlanta
2. Okamoto I., Ichinose Y., et al. EGFR mutation-based phase II multicenter trial of gefitinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Results of West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403). 42nd ASCO Annual Meeting, June 2-6, 2006, Atlanta
3. Goto k, Ichinose Y., et al. The Four-Arm Cooperative Study (FACS) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A subgroup analysis in elderly patients (pts). 42nd ASCO Annual Meeting, June 2-6, 2006, Atlanta
4. Tsuboi M, Ichinose Y., et al. The influence of tumor size, histological differentiation and smoking history in patients with completely resected stage I adenocarcinoma of the lung. 42nd ASCO Annual Meeting, June 2-6, 2006, Atlanta
5. Ichinose Y., et al. S-1 Cooperative Study Group. Cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). The Joint Meeting of the 3rd ISC International Conference on Cancer Therapeutics and the 11th International Symposium on Cancer Chemotherapy, December 6-8, 2006, Tokyo

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

局所限局非小細胞肺がんの集学的治療において臨床病期の正確な診断は必須であり、その成否が治療成績を左右するといつて過言ではない。非小細胞肺癌の診断とリンパ節転移診断におけるPET-CTの有用性を評価した。肺癌診断においてadenocarcinoma, 特にBACではPET/CT診断に注意を要する。第1群リンパ節転移症例の56%, 第2群リンパ節転移症例の50%でPET/CTがnegativeであり、リンパ節の評価に関してはCTと同様にPET/CTのsensitivityの低さに問題がある。

A. 研究目的

局所限局非小細胞肺がんの集学的治療において臨床病期の正確な診断は必要である。画像診断の進歩にしたがって、最近では腫瘍とリンパ節の画像による質的診断が試みられている。これまでのCTに比べてPETの有用性を示す報告が多い。そこで我々は、非小細胞肺癌の腫瘍悪性度及びリンパ節転移の診断において、最新型Integrated PET/CTの有用性を検討した。

B. 研究方法(倫理面への配慮)

2005年10月から2006年3月までに肺悪性腫瘍(疑いも含む)症例に対してintegrated PET/CT (Discovery ST8, GE)の施行後、外科的切除にて原発性非小細胞肺癌が確定した90例を検討対象とした(術前induction therapy 3例は除外)。standardized uptake value (SUV)が2.5以上を陽性とした。平均年齢67.2歳、男性59人、女性31人。術前において未確定診断は12例であった。この検討はretrospectiveであり、日常診療の結果を分析したものである。全ての患者さんに術前PET-CTの必要性および手術についてのinformed consentを文章で得た。

C. 研究結果

1) 腫瘍。PET/CT陰性24例の内訳は1例のadenosquamous carcinomaを除きすべてadenocarcinoma (pure BAC; 7, BACを含む混合型; 11, 全くBACを含まない; 5)であった。24症例中、1A期 21例、1B期 2例、残1例は第1群リンパ節転移(PET/CT陰性)を認め、2A期であった。2) 第1群リンパ節。PET/CT陽性24例であり、true positive; 11, false positive; 13, false negative; 14, true negative; 52であった。実際に第1群リンパ節に転移のあった25例のうち、PET/CT・CT共に陽性は6例、PET/CT陽性・CT陰性は5例、PET/CT陰性・CT陽性は0例、PET/CT・CT共に陰性は14例であった。第1群リンパ節におけるPET/CTとCTのsensitivity, specificity, accuracyはそれぞれ44.0% vs 24.0%, 80.0% vs 87.7%, 70.0% vs 70.0%であった。3) 第2群リンパ節。PET/CT陽性16例であり、true positive; 5, false positive; 11, false negative; 5, true negative; 69であった。実際に第2群リンパ節に転移のあった10例のうち、PET/CT・CT共に陽性は3例、PET/CT陽性・CT陰性は2例、PET/CT陰性・CT陽性は0例、PET/CT・CTで共に陰性は5例であった。第2群リンパ節におけるPET/CTとCTのsensitivity, specificity, accuracyはそれぞれ50.0% vs 30.0%, 86.3% vs 98.8%, 82.2% vs 91.1%であった。

D. 考察

症例数は少ないものの、非小細胞肺癌において第1群・第2群リンパ節評価に対するPET-CTの有用性が評価できた。進行癌であるか否かを決定するリンパ節診断においてPET-CTはCTと同様にそのsensitivityの低さが問題であった。

E. 結論

肺癌の腫瘍診断においてadenocarcinoma, 特にBACではPET/CT診断に注意を要する。リンパ節においては、第1群リンパ節転移症例の56% (14/25), 第2群リンパ節転移症例の50%(5/10)でPET/CTがnegativeであり、リンパ節の評価に関してはCTと同様にPET/CTの有効性に疑問が残る。

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 132: 769-775, 2006.
J Thorac Cardiovasc Surg 133: 753-8, 2007.
Ann Thorac Surg 81: 1028-32, 2006.
Cancer 109: 933-938, 2007.

2. 学会発表

第106回日本外科学会総会パネルディスカッション
第23回日本呼吸器外科学会総会ワークショップ
第46回日本呼吸器学会学術講演会
第29回日本呼吸器内視鏡学会学術集会
第59回日本胸部外科学会総会パネルディスカッション
第47回日本肺癌学会総会ビデオワークショップ

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

厚生労働化学研究補助金（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 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：肺癌診療ガイドライン（2005年版）にて病期ⅠB・Ⅱ・Ⅲ期の非小細胞肺がん完全切除例では術後化学療法を行うよう勧められると改定され、病期Ⅰ期の肺腺がんではUFTの投与が有効とのエビデンスが日本から報告されている。UFT投与に関して、腫瘍組織中における5-FU分解の律速因子であるDPD（Dihydropyrimidine dehydrogenase）値が術後生存率の効果予測因子となるか否かの解析を目的として、病理病期Ⅰ期腺がん対象に切除標本のDPD値を測定し、術後UFTを2年間投与し5年間の追跡調査を行う。

A. 研究目的

病期Ⅰ期肺腺がん術後ではUFT投与にて生存率が改善すると報告され、現在、多くの施設で術後補助療法としてUFTが投与される。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。病理病期Ⅰ期腺がん（切除腫瘍径2.1cm以上）を対象として、DPD値が術後補助化学療法（UFT投与）の効果予測因子となるか否かの解析を目的とする。

B. 研究方法

完全切除が行われた病理病期Ⅰ期腺がん（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DPDmRNA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（6.9 log copies/μgRNA以上）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58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。現在まで、登録症例83例で、術後病期で適格49例、不適格28例、病理未確認6例であった。不適格の理由は、組織型、病理病期、切除腫瘍径（2cm以下）の変化によるもので、UFT投与36例、患者の希望などによる非投与13例、未確認6例となっている。予定の登録期間は経過したが、予定症例数に達しないことから登録期間を延長して研究を継続している。

D. 考察

肺腺がん術後にUFTを投与することで生存率が改善することが報告され、2005年版肺癌診療ガイドラインでは病理病期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。新潟呼吸器外科研究グループで以前に正常肺、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。以上より、DPD 中央値 6.9 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している。

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：(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

分担研究課題 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 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を retrospective に研究した結果、単発あるいは少数個の転移巣に対する外科治療の有効性が、リンパ節転移を認めない原発肺癌症例に認められた。

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。特にリンパ節転移を認めない原発肺癌症例においては、その予後の向上に寄与する可能性が示唆された。

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。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

無し

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 肺野末梢の肺癌における予後因子を解析し、
今後の集学的治療における症例選択の一助とすること

A. 研究目的

肺野末梢の肺癌が増加している。肺癌検診の意義が議論されて久しいが、従来の胸部単純写真による肺癌検診から胸部 CT を用いた検診の意義を問う必要が生じている。欧米では実際に胸部 CT による肺癌検診を評価するために臨床試験が推進されている。その際、発見された肺腫瘍をどのように扱うべきかという点において統一した見解は得られていない。胸部 CT で発見されて肺癌をどのように処すべきかを決定するためにはその予後因子を知ることが重要なステップとなる。

B. 研究方法

胸部 CT で発見される肺癌のほとんどは肺野末梢に発生する肺腺癌であるので本研究の対象は、肺野末梢肺腺癌とした。2000-2005 年までの間に当院で切除された肺癌症例は 2175 症例であった。そのうち臨床病期 IA であり、完全切除がなされた肺腺癌 444 例を対象とした。術前に撮影された胸部 CT を再評価し、次の項目を検討した：肺野条件での腫瘍最大径、充実濃度の最大径、胸膜陥入、air-bronchogram、すりガラス濃度の有無。術前に判明する予後因子として、術前血中 CEA 値も測定した。術後の病理所見上浸潤傾向が軽微であれば、集学的治療は

不要でむしろ外科治療自体を縮小することが可能であるので、病理学的な浸潤性と評価した術前因子との相関を多変量解析に基づいて検討した。

C. 研究結果

術後の病理学的浸潤性を有意に予測し得たのは次の 4 因子であった：術前 CEA 値、すりガラス濃度の有無、充実濃度の大きさ、air-bronchogram の有無。これらの術前因子と術後の病理学的浸潤度との間に有意な関連があるので、これらの因子を用いて縮小切除に適する症例を術前に選択することができる可能性が示唆された。また別の検討では肺野末梢肺癌を画像診断で 6 分類に分けることができ、そのうち二つのカテゴリーは病理学的に非浸潤性肺癌と診断できることがわかった。これらの知見に基づき今後は肺野末梢肺癌に対する外科治療の縮小、およびそのほかの modality の適応について議論が進むであろう。

D. 考察

本研究に基づき肺野末梢肺癌を術前の因子で層別化することが可能となる。その結果、集学的治療から除外できる症例を治療前に選択することが可能となり、今後より適切な症例に集学的治療を適応できることになろう。

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。術前の予後因子を確定できたことで外科治療の縮小またはほかの modality への転換が進むであろう。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

Suzuki K, Kusumoto M, Watanabe S, Tsuchiya R, Asamura H. Radiologic classification of small adenocarcinoma of the lung: radiologic-pathologic correlation and its prognostic impact. *Ann Thorac Surg* 2006;81(2):413-9.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。