

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

早期肺癌の予後不良因子に関する研究

研究分担者 坪井 正博

横浜市立大学附属市民総合医療センター 呼吸器病センター外科 准教授

研究要旨 TNM/UICC 分類第 6 版では胸膜浸潤 p1 は病期診断に影響を与えなかったが、同第 7 版への改訂に伴い胸膜浸潤 PL1・PL2 が『臓側胸膜浸潤 (VPI)』と定義され、up-stage に寄与するよう改訂された。しかし、胸膜浸潤因子が病期の up-stage に関与するかは依然 controversy であり、TNM/UICC でも上記定義は“testing proposal”である。横浜市大外科治療学・呼吸器外科グループ関連施設内で集積したデータを用いて p10, p11, p12 の臓側胸膜浸潤（以下 VPI）の程度と肺癌術後再発との関係を retrospective に検討した。VPI の程度ではなく、VPI の存在そのものが非小細胞肺癌術後の予後不良因子であった。3cm 以下の N0, N1 症例では VPI の有無によって病期の up-stage を検討する必要がある。リンパ節転移のない 3cm 以下の腫瘍は VPI(+)で p-stage I A→I B と up-stage され妥当であると考えられる。この結果から、IA 期 NSCLC 胸膜浸潤陽性例は術後補助療法の対象候補となり得ると考えられた。特に、当該病期の予後を考慮すれば、毒性の面から通常の抗がん剤よりもむしろペプチドワクチンなどによる免疫療法の介入、確立が期待される。

A. 研究目的

TNM/UICC 分類第 6 版では胸膜浸潤 p1 は病期診断に影響を与えなかったが、同第 7 版への改訂に伴い胸膜浸潤 PL1・PL2 が『臓側胸膜浸潤 (VPI)』と定義され、up-stage に寄与するよう改訂された。しかし、胸膜浸潤因子が病期の up-stage に関与するかは依然 controversy であり、TNM/UICC でも上記定義は“testing proposal”である。VPI の程度と術後無再発生存期間との関連を retrospective に検討し VPI が術後再発、生存に及ぼす影響を解析する。

B. 研究方法

対象：2005 年から 2006 年までの 2 年間で横浜市大外科治療学・呼吸器外科グループ関連施設内 9 施設で行った原発性肺癌切除例 601 例中、肺葉切除以上の根治切除を施行し病理学的に胸膜浸潤：p10～p12 と診断された非小細胞肺癌 425 例。

方法：新 TNM 分類で 3cm 以下の肺癌において T 因子を T1 から T2a へと上げる因子となった胸膜浸潤 (p1) と静脈浸潤 (v)、リンパ管浸潤 (ly) を比較検討した。年齢、性別、p1、v、ly に対し無再発生存期間の単変量解析および多

変量解析を行った。

観察期間、統計分析：

すべての検討において、観察期間は再発症例では手術日から再発日までとし、無再発症例では最終無再発確認日までとした。再発日は画像上再発が確認された時点とした。統計学的検討は SPSS を使用した。生存率は Kaplan-Meier 法にて検討し、log-rank 検定を使用した。さらに多変量解析では Cox proportional-hazards モデルを使用した。P 値は 0.05 未満をもって有意差ありとした。

(倫理面への配慮)

本研究のプロトコールは施設の IRB 及び医療機関の長の承認を得た上で、実施した。

なお、本試験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針に従って本試験を実施する。

C. 研究結果

男性 269 例，女性 156 例．平均年齢 67.0 歳．観察期間中央値は 68 ヶ月．組織型は腺癌 273 例，扁平上皮癌 99 例，大細胞癌 24 例，その他 29 例．術後 5 年全生存率(OS) は p10 の 79.0% に対し p11 は 65.8%，p12 48.1% と p10 に対し p11, p12 が有意に予後不良であったが (各々 $p=0.001$, $p=0.021$)，p11 と p12 の間には有意差はなかった ($p=0.844$)．これをリンパ節転移の程度別に検討すると N0, N1

例においては p11, p12 は p10 と比較し予後不良であったが p11 と p12 間にはいずれの層でも有意な差は見られず，N2 例では p0, p1, p2 間のいずれにも有意な差は認めなかった．以上から p11 と p12 をひとまとめに VPI(+) とし，p10 を VPI(-) とし N0, N1 例において腫瘍径別に検討すると腫瘍径 3cm 以下では VPI(+) は VPI(-) と比較し有意に予後不良であるが，腫瘍径 3cm を超える群では有意な差は認めなかった．

D. 考察

n2 群では VPI(-) と VPI(+) で有意な差はなかったことから、VPI の有無にかかわらず N2 は IIIA 期に分類することは reasonable である。一方、n0-1 で腫瘍径 3cm 以下の症例では VPI(+) は予後不良因子であり、N0 では stage IA→IB と up-stage されることに同意する。3cm 以上，特に 3.1-5cm では VPI との関連を再考する余地がある。本研究の limitation としては、他の retrospective study と比較して症例数が少ないこと、全症例で VPI の評価に Elastica van Gieson 染色を用いたかが定かではないこと、術後フォローアップ計画が施設間で統一されていないことがあげられる。

E. 結論

VPI の程度ではなく、VPI の存在

そのものが腫瘍径 3cm 以下かつ n0-1 NSCLC 症例の術後再発における予後不良因子である。これらの症例群では、VPI を認めた場合は肺癌取扱い規約第 7 版と同様に、次の p-stage への up-stage を考慮すべきである。

胸膜浸潤は、病理病期 IA 期でも高再発予後因子であり、また胸膜浸潤陽性 IA 期 NSCLC は、IB 期と同等に再発しやすい。今後、3cm 以下の腫瘍径であっても胸膜浸潤陽性 I 期の非小細胞肺癌には術後補助療法の検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

本研究に関する論文は、現在作成中である。

2. 学会発表

本研究は、2013 年 4 月の ASCVTS2013: Annual meeting of Asian Society of Cardio-Vascular Thoracic Surgery、ならびに日本呼吸器外科学会総会（名古屋）で発表した。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

1. 特許取得；なし

2. 実用新案登録；なし

3. その他

特記すべき事項なし。

肺癌術後補助療法における選別因子に関する研究

研究分担者 池田 徳彦 東京医科大学 外科学第一講座 主任教授

研究要旨

I期非小細胞肺癌は臨床的・生物学的悪性度において heterogeneity が高い集団である。腫瘍径 2cm を超える場合は再発制御を目的として経口術後補助化学療法が行われるが、個別化治療のためには再発予測因子、治療効果予測因子の探索が重要である。我々は、当院で完全切除された病理病期 IA 非小細胞肺癌を対象として病理組織学的検討を行い、再発予測因子を抽出した。多変量解析では脈管浸潤陽性、低分化癌が独立した再発予測因子であることがわかり、これらの因子を有する症例は有意に遠隔再発が多かった。早期肺癌において脈管浸潤と分化度は、腫瘍径を超える予後への影響があるため、これらの因子を有する症例に対する効果的な術後補助化学療法の導入は早期肺癌の予後改善に重要であると考えられた。

A. 研究目的

近年の検診の普及、画像機器の進歩によって末梢型小型肺癌の発見は増加している。I期肺癌であっても、腫瘍径 2cm を超える場合は再発制御を目的として UFT などの DIF (DPD Inhibitory Fluoropyrimidines) 経口製剤による術後補助化学療法が行われる。しかしこれまでの報告によると、I期肺癌は予後、生物学的悪性度の点で非常に heterogeneity が高く、現状の腫瘍径のみの分類では、真に術後補助化学療法の恩恵にあずかる集団を抽出することは困難である。個別化治療を推進するために再発予測因子、治療効果を予測しうるバイオマーカーの臨床応用が必須となる。そこで我々は、I期肺癌完全切除例を対象として術後補助化学療法を最も必要とする集団、すなわち臨床病理学的再発予測因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1990～2007年の期間において、当院で完全

切除された病理病期 IA 非小細胞肺癌 532 例を対象とした。術前術後補助療法施行例、低悪性度腫瘍は除外した。年齢、性別、喫煙歴の有無、術前血清 CEA 値、腫瘍径、分化度、血管浸潤の有無、リンパ管侵襲の有無、組織型、術側、術式について、再発を event として単変量・多変量解析を行い、再発予測因子を抽出した。さらに再発予測因子と他の解析項目、再発形式との相関性について検討した。

(倫理面への配慮)

C. 研究結果

全症例の 5 年無再発割合は 84.6%、T 因子別で T1a 88.6%、T1b 77.2%であった(p = 0.056)。単変量解析では再発予測因子として男性、低分化癌、血管浸潤(+)、リンパ管侵襲(+)、非腺癌の 5 項目が有意であり、多変量解析では低分化癌 (HR = 1.925、p = 0.006)、血管浸潤(+)(HR = 1.712、p = 0.020)、リンパ管侵襲(+)(HR = 1.751、p = 0.017) の 3 項目が独立再発予測因子であっ

た。血管浸潤、リンパ管侵襲を脈管浸潤 (VI) として、分化度 (低分化 vs. 高中分化)、VI の有無によって層別化すると、再発予測因子の数別に 5 年無再発割合はそれぞれ、0 個 91.3%、1 個 79.5%、2 個 62.9%であった (0 個 vs. 1 個: $p < 0.001$ 、1 個 vs. 2 個: $p = 0.068$)。低分化癌と、男性、喫煙者、VI 有、非腺癌に有意な相関を認め、VI 有と、男性、喫煙者、T1b、低分化癌に有意な相関を認めた。再発形式では低分化癌は高中分化癌 ($p = 0.048$) と、また VI 有は無 ($p = 0.024$) と比較して有意に遠隔転移が多かった。

D. 考察

早期肺癌において脈管浸潤と分化度は、腫瘍径を超える予後への影響があり、これらの因子を有する症例の再発制御は極めて重要となる。現在、このような症例を対象として、数種類の癌幹細胞マーカーの発現、DIF 製剤の標的酵素の測定などを行い、新たな治療効果予測因子について解析中である

E. 結論

病理病期 IA 非小細胞肺癌完全切除例の独立再発予測因子は低分化癌、VI 有であった。これらの再発予測因子、特に両因子を有する場合、遠隔再発の可能性が高く、効果的な術後補助化学療法が極めて重要な集団であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kajiwara N, Kakihana M, Usuda J, Ohira T, Kawate N, Ikeda N.

Extended indications of robotic surgery for posterior mediastinal tumors. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 20(3): 308-313, 2012

2) Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Do tumors located in the left lower lobe have worse. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 42(3): 414-419, 2012

3) Yamaguchi G, Takanashi M, Tanaka M, Fujita K, Ohira T, Kuroda M, Ikeda N. Isolation of miRNAs that target EGFR mRNA in human lung cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 420(2): 411-416, 2012

4) Shimada Y, Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Pathological Vascular Invasion and Tumor Differentiation Predict Cancer Recurrence in Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer After Complete Surgical Resection. *J Thorac Oncol*, 7(8): 1263-1270, 2012

5) Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Impact of visceral pleural invasion on the survival of patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 78(2): 153-160, 2012

6) Nishimura T, Kato H, Ikeda N, Kihara M, Nomura M, Kato Y, Marko-Varga G. Cancer Phenotype Diagnosis and Drug Efficacy within Japanese Health Care.

Int J Proteomics, 2012: 921901, 2012

7) Shimada Y, Saji H, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Retrospective Analysis of Nodal Spread Patterns According to Tumor Location in Pathological N2 Non-small Cell Lung Cancer. World J Surg, 36(12): 2865-2871, 2012

8) Shimada Y, Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Prognostic factors and the significance of treatment after recurrence in completely resected stage I non-small cell lung cancer. CHEST, 2013:10. 1378, 2012

2. 学会発表

1) 局所進行肺癌に対する集学的治療と外科の役割、第 112 回日本外科学会定期学術集会 (2012.4.13) 千葉

2) II・IIIA 期肺癌切除例に対する術後補助療法 (CDDP+Doc+TS-1 維持療法) の忍容制試験、第 50 回日本癌治療学会学術集会 (2012.10.26) 横浜

3) 肺癌の克服に向けて：肺癌外科の現状解析と課題、第 53 回日本肺癌学会総会 (2012.11.8) 岡山

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌における EML4-ALK 融合遺伝子検査の合理的診断アルゴリズムの確立に関する研究

研究分担者 鈴木 健司 順天堂大学医学部呼吸器外科学講座 教授

研究要旨

EML4-ALK 融合遺伝子は非小細胞肺癌の 2-5%、肺腺癌の 4-5%に認められる遺伝子異常で、非喫煙者、若年者、女性に多い傾向がある。ALK 遺伝子異常のある肺癌に対し、ALK 阻害剤であるクリゾチニブが本邦でも今春認可され、日常臨床で使用可能となった。稀な異常である EML4-ALK 融合遺伝子を効率よく検出する診断アルゴリズムの確立は急務である。

A. 研究目的

EML4-ALK 肺癌の臨床病理学的特徴と各遺伝子検査法の組み合わせで、EML4-ALK 融合遺伝子検査の合理的診断アルゴリズムを確立する。

B. 研究方法

EML4-ALK 融合遺伝子は、ホルマリン固定標本を用いた IHC(iAEP 法)および FISH(break-apart assay)と RNA later で処理した生検体を用いた RT-PCR にて解析した。EGFR/KRAS 変異は切除標本の凍結切片から抽出した DNA を用いて解析した。
(倫理面への配慮)

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。

C. 研究結果

1) EML4-ALK 融合遺伝子は 2 例（全症例の 0.9%、腺癌の 1.2%）において、IHC/FISH/RT-PCR すべての検査で陽性。

いずれも女性の腺癌で、年齢は 64/49 歳、喫煙指数は 0/200、病理病期は IA/IV であった。

2) IHC で部分的に陽性となった症例が 3 例認められたが、FISH/RT-PCR ではいずれも陰性であったため、最終的に IHC 偽陽性と診断した。3 例とも男性で組織型は腺癌/扁平上皮癌/小細胞癌、年齢は 69/60/62 歳、喫煙指数は 2000/600/2800、病理病期は IIA/IB/IIIA であった。

3) EGFR /KRAS 変異は 74 例（33%）/29 例（13%）で陽性であった。EML4-ALK 融合遺伝子が IHC/FISH/RT-PCR 陽性の 2 例、IHC 偽陽性の 3 例すべてで、EGFR/KRAS 変異は陰性で互いに排他的関係にあった。

4) EML4-ALK 融合遺伝子は EGFR 変異陰性/KRAS 変異陰性/腺癌を満たす 69 例のうち 2 例(2.9%)に認められた。

D. 考察

EML4-ALK 融合遺伝子は EGFR 変異陰性/KRAS 変異陰性/腺癌の組み合わせで検出率が上がる。IHC でスクリーニング後、FISH か RT-PCR で確認する方法が簡便であると考えられた。

E. 結論

今回の研究結果から、EML4-ALK 融合遺伝子を効率よく検出する診断アルゴリズムの確立にむけ、現在、新たに EGFR 変異陰性/KRAS 変異陰性/腺癌を満たす 200 例を用いて、この診断アルゴリズムの Validation を行っている

G. 研究発表

1. 論文発表

本研究についての論文は現在準備中。

2. 学会発表

A rational diagnostic algorithm for EML4-ALK rearrangement in lung cancer 高持一矢、王 志明、宮坂善和、松永健志、北村嘉隆、福井麻里子、鈴木健司、2012 年 第 65 回日本胸部外科学会(福岡)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

FDG-PET/CT を含む画像診断検査による
肺癌の悪性度評価に関する観察研究

研究分担者 中山 治彦 神奈川県立がんセンター呼吸器外科 部長

研究要旨

臨床病期 IA 期の腺癌では高分解能 CT 所見や FDG-PET/CT 所見はともにリンパ節転移の予測に関する独立した有意な因子である。さらに別の研究で病理病期 I 期の肺腺癌では原発巣の SUVmax が有意な術後予後因子であることも判明した。術前の画像所見の解析が、系統的リンパ節郭清の必要性の判断や、早期腺癌でも術後化学療法が必要な予後不良な症例選択に役立つ可能性が示唆された。

A. 研究目的

臨床病期 IA 期肺腺癌において病理学的なリンパ節転移の有無を予測する因子があるか否かを検証する。

B. 研究方法

完全切除された臨床病期 IA 期肺腺癌 502 例を対象に、術前の高分解能 CT 所見（肺野条件での充実部分の最大径）と FDG-PET/CT 所見（原発巣の SUVmax）とリンパ節転移との関連を調べた。

（倫理面への配慮）

本研究は観察研究（ケースコントロール研究）であり、神奈川県立がんセンターの IRB の審査で承認を受けている。本研究は、個人の身元及びすべての医療情報を含む被験者のプライバシーを表現するものではないが、それらが常に保持されるよう留意し、人権上の配慮に努めている。

C. 研究結果

高分解能 CT 上の充実部分の最大径も ($p=0.001$) FDG-PET/CT による原発巣の SUVmax も ($p=0.049$) とともに臨床病期 IA 期肺腺癌における独立した有意なリンパ節転移の予測因子であった。リンパ節転移を指標にした ROC 曲線を用いた解析ではカットオフ値は充実部分の最大径は 0.8 cm、原発巣の SUVmax は 1.5 であった。充実部

分の最大径および原発巣の SUVmax のいずれかがこのカットオフ値より小さければ、大きいものと比較して明らかに組織学的浸潤所見（脈管侵襲・胸膜浸潤）の出現は少なく、無再発生存期間も長くなった。

D. 考察

臨床病期 IA 期の腺癌でもリンパ節転移や組織学的に浸潤所見を呈する症例、すなわち悪性度の高い症例が存在する。本研究ではこのような症例が術前の高分解能 CT や FDG-PET/CT の解析で推測できることが示唆された。すなわち充実部分の腫瘍径が 0.8 cm 未満または原発巣の SUVmax が 1.5 未満であれば系統的なリンパ節郭清は必要ないであろうということが明らかになった。別の我々の研究では（下記論文参照）、病理病期 I 期の肺腺癌（臨床病期ではない、手術によりリンパ節転移がないと診断された症例）でも原発巣の SUVmax が有意な術後予後因子であることが判明している。このことは早期腺癌であっても術後化学療法が必要とされる予後不良な症例の選択に原発巣の SUVmax が有用である可能性を示している。今後より多数の症例を対象にした検証が必要であろう。

E. 結論

肺野条件 CT での充実部分の最大径と原発巣の SUVmax はともに臨床病期 I 期腺癌のリンパ節転移を予測する有意な予測因子であった。充実部分の最大径が 0.8 cm 未満また

は原発巣の SUVmax が 1.5 未満であれば系統的なリンパ節郭清は不要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tsutani Y, Nakayama H, et al. Prognostic significance of using solid versus whole tumor size on high-resolution computed tomography for predicting pathologic malignant grade of tumors in clinical stage IA lung adenocarcinoma: A multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143:607-12, 2012

Murakami S, Nakayama H, et al. Prognostic value of preoperative FDG-PET in stage IA lung adenocarcinoma. *European Journal of Radiology* 81:1891-1895, 2012

2. 学会発表

剣持喜之、中山治彦、他. 径 20mm 以下小型肺癌 773 切除例における画像および臨床病理学的検討. 第 53 回日本肺癌学会総会、岡山、2012 年 11 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発研究

研究分担者 大阪市立総合医療センター 多田弘人

研究要旨

第 3 世代抗がん剤のうち、比較的副作用が少なく薬剤の投与が比較的簡単である Gemcitabine を試験薬とし、UFT を対象とした術後補助化学療法を行い、その予後について検討した。対象症例は 2001 年 7 月から 2005 年 12 月までに 609 例が登録された。

登録終了後 5 年間経過観察され、2011 年に解析された。再発および予後において両群間に統計学的有意差を認めることはできなかった。

A. 研究目的

非小細胞肺癌の完全切除後の予後は良好ではない。再発形式の殆どが遠隔転移であるため、再発を予防するには術後補助化学療法を行うことが進められる。しかし、どういった化学療法を行うかについては、現在のところ術後病期 1 期において UFT、術後病期 2-3 期においてシスプラチンとビノレルビンの併用の二つのみが証明されているにすぎない。UFT は本邦でしかデータがなく、シスプラチン+ナベルピンでは海外でしかデータがない。本邦では高齢者の占める割合が多いことや化学療法の認容性が欧米人より劣る傾向があることを鑑み、第 3 世代抗がん剤単剤と UFT の比較試験をすることを計画した。

B. 研究方法

完全切除された非小細胞肺癌、病理病期!B-III A（ただし、n2 症例については 1 ステーションまでに留まるものに限ることとした）で年齢 75 歳未満、5 年以内の活動性の重複がんを除くものを対象とした。登録症例を、Gemcitabine 1000mg/m² day1,8 に投与することを 3 周毎に 6 コース行う群と UFT250mg/m²/day を 1 年間投与する群に無作為に割り付けて補助化学療法を行った。主たる解析は全生存率とし、副次的解析は無再発生存と薬剤の服薬状況とした。

倫理面への配慮

プロトコールは各施設の IRB で承認された。同意は文書による同意とした。重篤な有害事象については JCOG の遊技自称取り扱いに準じて行い、効果安全性委員会の判断の下に行われた。

C. 研究結果

2001 年 7 月から 2005 年 12 月までの間に 609 例が登録された。最終患者が登録されてから 5 年間を経過観察し、結果を解析した。Gemcitabine に割り付けられた 305 例は 3 例が手術の合併症のため薬剤が投与されず、9 例が同意撤回で試験薬の投与が行われなかった。

UFT 群には 304 例が登録され、手術の合併症のため 3 例が、同意撤回によって 2 例が、非適格と判断されたため 2 例が試験薬の投与を受けなかった。その結果、Gemicitabine 群では 305 例が生存解析に、293 例が薬剤の服薬状況と毒性情報の検討が行われた。UFT 群では 303 例が（1 例の非適格例が誤解のために、一切の経過観察が行われなかった。）生存解析に、296 例が薬剤の服薬状況と毒性情報の検討が行われた。

両群間に、年齢、性別、PS、病理病期、組織方リンパ節郭清の程度についての偏りはみられなかったが、術式で Gemicitabine 群では胃全摘が 2.6%、UFT 群で 8.6%と有意に UFT 群の方に頻度が高かった。薬剤のコンプライアンスは、Gemicitabine の 6 コース投与された割合は 58.4%であった。UFT 群では投与期間の中央値は 343 日であった。両群とも補助化学療法有害事象として、grade3,4 に当たるものは最頻のもので neutropenia が gemcitabine 群で 5.5%であったが、それ以外は 2-3%にしかすぎず軽微であった。

5 年生存率は Gemicitabine 群で 70%、UFT 群で 68%であり log-rank test で H.R. 0.948 で両群に差は全くみられなかった。5 年無再発生存率は、Gemicitabine 群で 55%、UFT 群で 50%であり、H.R.は 0.916 で両群間に差は認めなかった。

患者背景の中で予後に関係すると思われる性別、年齢(65 歳以下/以上)、PS0/1、病期 IB/II-III、組織型 (ad vs. sq) について subset 解析を行ったがいずれも有意差は認められなかった。

D. 考察

本邦で病期 IB に対して標準とされている UFT を、全病期を対象に標準治療に選定した。試験治療として Gemicitabine を採用して投与したが、両群間に有意差は認められなかった。切除後の成績は非常に良好であったため、差がつかなかったものと思われた。

E. 結論

本試験から、Gemicitabine 単剤による術後補助療法の有効性を証明することはできなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

JTO 投稿中である。

2. 学会発表 2012 年度

・ Tada H : Role of gefitinib/erlotinib as surgical adjuvant therapy. International Symposium on Clinical Trials(WJOG). 2012.4.6 Fukuoka

・ 高濱 誠、山本 良二、中嶋 隆、森田 隆平、岡田 諭志、多田 弘人：切除可能局所進行非小細胞肺癌の術後導入療法後の FDG-PET による術前評価、第 112 回日本外科学会定期学術集会、2012.4.12-14 千葉

・ 澤 祥幸、片上 信之、多田 弘人、光富 徹哉、一瀬 幸人、根来 俊一、中西 洋一：非小細胞癌がん(NSCLC) I B-III A 期に対する gemcitabine(G)又は uracil-tegafur(U)

- による術後補助療法の第Ⅲ相試験(WJTOG0101). 第 52 回日本呼吸器学術講演会. 2012.4.20-22
- ・岡田 諭志、高濱 誠、山本 良二、中嶋 隆、森田 隆平、多田 弘人：再手術を要した Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor の 1 例. 第 29 回日本呼吸器外科学会総会. 2012.5.17-18 秋田
 - ・高濱 誠、山本 良二、中嶋 隆、森田 隆平、岡田 諭志、多田 弘人：気管癌術後吻合部狭窄に対するステント留置術後に生じた肉芽形成に対する再ステント留置術. 第 35 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会、2012.5.30 東京
 - ・高濱 誠、山本 良二、中嶋 隆、森田 隆平、岡田 諭志、多田 弘人：筋弛緩を用いた中枢気道の臨床性病変に対する硬性気管支鏡下 core out. 第 35 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会、2012.5.31 東京
 - ・高濱 誠、山本 良二、中嶋 隆、森田 隆平、岡田 諭志、多田 弘人：血液透析施行中の慢性腎不全合併症に対する肺癌切除術例の検討. 第 55 回関西胸部外科学会学術集会、2012.6.22 大阪
 - ・森田 隆平、山本 良二、高濱 誠、中嶋 隆、岡田 諭志、多田 弘人：肋間動脈を異常動脈とする肺葉内肺分画症の 1 手術例. 第 55 回関西胸部外科学会学術集会、2012.6.22 大阪
 - ・岡田 諭志、高濱 誠、山本 良二、中嶋 隆、森田 隆平、多田 弘人：子宮平滑筋肉腫からの肺転移と鑑別を要した Plumonary adenofibran の一例. 第 55 回関西胸部外科学会学術集会、2012.6.22 大阪
 - ・岡田 諭志、高濱 誠、山本 良二、中嶋 隆、月岡 卓馬、丁 奎光、多田 弘人：血痰を契機に診断された気管原発顆粒細胞腫の 1 例. 第 91 回日本呼吸器内視鏡学会近畿支部会、2012.7.21 大阪
 - ・月岡 卓馬、山本 良二、高濱 誠、中嶋 隆、丁 奎光、岡田 諭志、多田 弘人：右肺癌術後 4 年目にみとめられ、切除により診断に至った左上葉原発性肺癌および縦隔リンパ節結核の一例. 第 96 回日本肺癌学会関西支部会、2012.7.14 大阪
 - ・Tada H. Takeda K. Nakagawa K. Okamoto I. Mitsudori T. Ichinose Y. Sugio K. Tsuboi M. Nakanishi Y: Vinorelbine plus cisplatin vs. gefitinib in resected non-small-cell lung cancer harboring activating EGFR mutation(WJOG6410L). 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会、2012.7.26-28 大阪
 - ・高濱 誠、山本 良二、中嶋 隆、月岡 卓馬、岡田 諭志、多田 弘人：人工呼吸管理下に搬送された気道狭窄に対する気道内ステント留置術. 第 53 回日本肺癌学会総会、2012.11.8-9 岡山
 - ・澤端 章好、奥村 明之進、浅村 尚生、中西 洋一、江口 研二、森 雅樹、吉野 一郎、藤井 義敬、小林 英二、多田 弘人、宮岡 悦良、横井 香平：肺癌登録合同委員会による肺癌登録. 第 53 回日本肺癌学会総会、2012.11.8-9 岡山

・ Tada Hirohito : Vinorelbine plus cisplatin versus gefitinib in resected non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutation (WJOG6410L)、2012.6.1-5 2012ASCO Annual Meeting Chicago

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

間質性肺炎を合併する原発性肺癌手術例の術後急性増悪の予防および治療法確立のための
多施設調査研究

研究分担者 松村 晃秀 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 副院長

研究要旨 国立病院機構肺癌研究会のデータベースを用いて、肺線維症合併肺癌の術後急性増悪の頻度、術後早期死亡、予防策の有用性について検討した。肺線維症合併肺癌症例は術後早期死亡の割合が高く、急性増悪の発症頻度は17%で、急性増悪を発症した症例の38%は死亡した。急性増悪発症予防策で有用性の認められたものはなかった。

A. 研究目的

間質性肺炎、肺線維症を合併する肺癌術後の急性増悪例の発症頻度、治療成績、予後因子などを、retrospectiveに検討し、治療方法の確立のための介入試験の基礎データを得る。

B. 研究方法

国立病院機構肺癌研究会に所属する11施設で1997年から2006年に登録された原発性肺癌手術症例において、肺線維症合併例の急性増悪、術後30日以内の早期死亡の頻度、臨床病理学的因子についての後ろ向き研究を行った。

（倫理面への配慮）本研究は介入を伴わない疫学調査であり、厚生労働省の「疫学研究に関する指針」を遵守して行われており、データは各施設で匿名化後にデータセンターに集積されている。

C. 研究結果

13,204例の全肺癌症例中、手術施行症例は6,122例(46%)でそのうち117例(1.9%)に肺線維症を合併していた。肺線維症合併117例(I群)と、非合併例6,005例(C群)を比較すると30日以内の死亡(術死)はI群で8例(6.8%)、C群36例(0.6%)と有意に手術死亡が多かった。早期死亡は術式では葉切除9/69例(11.5%)に対し、区部切0/22例(0%)と縮小手術群で有意に(p=0.024)死亡が少なかった。I群に対して行われた追加調査で回答の得られた93

症例について検討した。急性増悪は16/93例(17%)に認められ、うち6例(38%)が死亡していた。急性増悪予防としてウリナスタチン、マクロライド系抗生剤、シベレスタット、副腎皮質ステロイドなどが使用されていたが、予防投与なしの症例で急性増悪の頻度は2%であったのに対してありでは14%と予防投薬ありの症例で急性増悪の頻度が高かった。

D. 考察

肺線維症合併肺癌における早期死亡(手術死)には急性増悪が大きく関与している。予防策については個々の治療法で有用性が示されたものはなかった。

E. 結論

肺線維症合併肺癌の急性増悪の発症頻度は高く、一旦発症すると治療抵抗性である。有効性を証明された予防策は現在のところ認められていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第29回日本呼吸器外科学会総会(2012年5月、秋田)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌外科治療とその病態に関する研究

研究分担者 国立病院機構刀根山病院 前田 元

研究要旨

肺癌の中で、特に悪性度が高いと考えられる多形癌と神経内分泌腫瘍について、免疫組織学的に検索を行い、その生物学的特徴の一部を明らかにした。術後病期Ⅲ期 N2 症例の予後因子について解析し、特に組織型による相違点について分析した。術後合併症の軽減のために、ハンブおよびチオトロピウムを用いた積極的な治療介入についての研究を行った。

A. 研究目的

肺癌は癌による死因の第1位を占めており、その治療成績の向上が望まれる。外科治療は最も有効な治療法であるが、各組織型の特徴を踏まえた上で集学的な治療戦略を立てる必要がある。また、手術成績を向上し、術後の合併症を軽減するために有効な手段を確立する必要がある。これらを明らかにする目的で研究を行った。

B. 研究方法

①肺多形癌の接着分子、マトリックスメタプロテアーゼ、幹細胞、上皮間葉転換について検討するために、肺多形癌(PC) 9例について切除標本を用いて各種免疫染色を行うとともに、他の非小細胞肺癌(NCSCCL)との比較を行った。

②神経内分泌腫瘍の E-cadherin、 β -catenin、Ki-67LI について検討するために、大細胞神経内分泌癌(LCNEC) 10例と小細胞肺癌(SCLC) 11例の切除標本を用いて

各種免疫染色を行った。

③術後病期Ⅲ期 N2 症例の肺癌における予後不良因子について、特に組織型による相違点について検討した。

④肺癌術後合併症の発生軽減の為に介入研究として、高齢者および COPD 合併肺癌患者を対象に hANP の効果を検討した。

(倫理面への配慮) ヘルシンキ宣言に基づき、介入研究においては患者の同意を得た。施設内倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

①接着分子に関して E-cadherin は NSCC は全例で発現がみられたが、PC は 6例で発現が低下しており、肉腫様腫瘍成分で発現がみられなかった。 β -catenin は E-cadherin と同様の染色結果であった。MMP は全例で両成分に癌成分に MMP-1 の発現がみられたが、MMP-2 は全例で発現がみ

られなかった。MMP-7は5例、MMP-9は2例で癌成分に発現がみられた。NSCCと比較してALDH-1陽性細胞がPCに多く認められた。EMTに関しては癌成分でvimentinの発現が全例にみられ、TGF- β の発現が癌成分では7例、肉腫様成分は全例にみられた。

②LCNEC と SCLC の

E-cadherin LIは 65.2 ± 20.2 and 67.0 ± 29.0 で、腺癌および扁平上皮癌と比較して有意に低値であった。LCNEC と SCLC の

β -catenin LIは 74.3 ± 18.7 、 72.7 ± 24.9 で、LCNEC と SCLCは腺癌と比較して有意に低値であったが、扁平上皮癌との間に有意差はみられなかった。

E-cadherinの染色パターンではLCNECは全例(100%)で、SCLCでは11例中9例(81.8%)でimpairedパターンを呈した。

β -cateninではLCNEC全例(100%)で、SCLCでは11例中10例(90.9%)でimpairedパターンを呈した。またLCNECの3例およびSCLCの1例で β -cateninの核陽性がみられた。LCNEC と SCLCの染色パターンは腺癌と扁平上皮癌のものと反対の染色パターンであった。

LCNEC および SCLCのKi-67 LIは 81.9 ± 13.7 、 58.7 ± 12.9 で腺癌および扁平上皮癌と比較して低値であった。

③腺癌 103例と扁平上皮癌 38例

について分析した結果、多変量解析で予後に影響する因子として、腺癌では臨床的N因子、非完全切除、multi-station N2が予後不良因子であった。扁平上皮癌では非完全切除のみが予後不良因子であった。

④高齢者(75歳以上)の肺癌手術症例44例を対象に、hANP投与群と非投与群に分けて術後合併症の発生頻度を調べた。投与群では26%であったのに対し、非投与群では86%と高頻度であった。また、COPD患者の肺癌手術例202例を対象に、hANP投与群と非投与群に分けて術後合併症の発生頻度を調べた。投与群では14%であったのに対し、非投与群では36%と高頻度であった。

D. 考察

肺癌の中で、特に悪性度が高いと考えられる多形癌と神経内分泌腫瘍について、免疫組織学的に検索を行い、その生物学的特徴の一部を明らかにした。予後不良である理由として、接着分子の消失、種々のMMPの発現、CSCの存在、EMTが関連していることが示唆された。

術後病期Ⅲ期N2症例の予後因子について解析し、特に組織型による相違点について分析した。腺癌においては臨床的N因子と転移リンパ節のステーション数が共に関連していた。臨床的N2でかつ

multi-station N2 群の予後は最も不良であり、術後補助化学療法の必要性が示唆された。

術後の心肺合併症の予防に hANP が有効であることが示された、hANP は心臓の保護作用のみならず、抗炎症作用も有していることが推測された。

E. 結論

肺癌手術後の予後改善のためには、組織型によって治療戦略を考える必要がある。また、腫瘍の生物学的特徴を調べることによって、悪性度や抗癌剤の感受性を推測することができる。

術後合併症の軽減のためには、高リスク群を術前に判別し、積極的な治療介入を行うことが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

① Funakaoshi Y. Takeuchi Y. Kusumoto H. Kimura T. Maeda H. Which subgroup of patients with pathological N2 non-small cell lung cancer benefit from surgery? J Cancer Res Clin Oncol 2012; 138:1027-33.

② Nojiri T. Inoue M. Yamamoto K. Maeda H. Takeuchi Y. Funakoshi Y. Okumura M. Effects of low-dose human atrial natriuretic peptide for preventing post-operative cardio-pulmonary complications in elderly patients undergoing pulmonary

resection for lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2012; 41:1330-4.

③ Nojiri T. Inoue M. Maeda H. Takeuchi Y. Sawabata N. Shintani Y. Yamamoto K. Okumura M. Low-dose human atrial natriuretic peptide for the prevention of postoperative cardio-pulmonary complications in chronic obstructive pulmonary disease patients undergoing lung cancer surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2012; doi: 10: 1093 /ejcts/ezs646.

④ Kimura T. Maeda H. Takeuchi Y. Funakoshi Y. Ose N. Kusumoto H. Yellow nail syndrome with thoracic empyema: report of a case. Surg Today 2012; 42:292-4.

⑤ 楠本 英則、竹内幸康、大瀬尚子、桃實徹、前田元. 胸腔鏡補助下に摘出した肋骨発生線維性骨異形成の1例. 日呼外会誌 2012; 26:110-12.

⑥ 桃實 徹、楠本英則、大瀬尚子、林明男、竹内幸康、前田元. 若年男性に発生した肺原発高分化胎児型腺癌の1切除例. 日呼外会誌 2012; 26:746-52.

2. 学会発表

① 竹内幸康、桃實徹、楠本英則、大瀬尚子、野尻崇、前田元. 癒痕性声門下狭窄に対する経皮的心肺補助装置下に気管形成術を行った1例. 日本呼吸器外科学会総会(29)

② 竹内幸康、林明男、大瀬尚子、楠本英則、桃實徹、前田元. 完全胸腔鏡下肺癌手術および縦隔リンパ節廓清の工夫. 関西胸部外科学会学術

集会(55)

③竹内幸康、桃實徹. 完全胸腔鏡下縦隔リンパ節郭清を容易にするための工夫. 日本臨床外科学会(74)

④竹内幸康、桃實徹. 急性膿胸に対する胸腔鏡下手術の検討. 日本内視鏡外科学会(25)

⑤船越康信、尹亨彦、阪口全宏、内海朝喜、伊藤則正、坂本鉄基、松村晃秀、竹内幸康、野尻崇、前田元. 肺多形癌切除 21 症例の臨床的検討. 関西胸部外科学会学術集会(55)

⑥林明男、明石章則、福原謙二郎、中根茂、張宇浩. 多様な契機で発見された肺癌小腸転移の 4 例. 日本呼吸器外科学会総会(29)

⑦野尻崇、井上匡美、新谷康、木村亨、南正人、澤端章好、中桐伴行、舟木壮一郎、竹内幸康、前田元、奥村明之進. 肺癌周術期 hANP 投与による術後早期再発抑制効果—機序解明の為の Translational Research—. 日本胸部外科学会定期学術集会(65)

⑧楠本英則、竹内幸康、大瀬尚子、桃實徹、前田元. 術後肋骨肋軟骨炎に対し腹直筋皮弁により胸壁再建術を施行した 1 例. 日本呼吸器外科学会総会(29)

⑨桃實徹、楠本英則、大瀬尚子、竹内幸康、前田元、上田佳代. 若年者に発生した胎児型肺腺癌の 1 手術例. 日本肺癌学会関西支部会(95)

⑩桃實徹、竹内幸康. 完全胸腔鏡下に右肺全摘術を施行した転移性肺腫瘍の 1 例. 日本臨床外科学会(74)

⑪桃實徹、竹内幸康. 胸腔鏡下左肺

腫瘍核出術の 1 例. 日本内視鏡外科学会(25)

⑫小林良司、平野博嗣、大瀬尚子、林明男、竹内幸康、前田元. 当院で手術を施行された肺大細胞神経内分泌癌 15 例の臨床病理学的検討. 日本肺癌学会総会(53)

⑬北原季代子、桃實徹、楠本英則、大瀬尚子、竹内幸康、前田元、上田佳代. 胸腺嚢胞と鑑別が困難であった気管支嚢胞の 2 手術例. 日本肺癌学会関西支部会(95)

⑭伊藤則正、川島修、橋詰寿律、田村厚久、久保田伊知郎、荒木邦夫、青木裕之、前田元、渡辺健寛、大串文隆、永松佳憲、松村晃秀. 間質性肺炎を合併する原発性肺癌手術例の術後急性増悪の予防および治療法確立のための多施設調査研究. 日本呼吸器外科学会総会(29)

⑮米田勉、森雅秀、玄山宗到、香川浩之、灘波良信、矢野幸洋、木村裕美、新中学、岡田達也、山口俊彦、横田総一郎、竹内幸康、前田元、楠本英則. 内視鏡下レーザー焼灼後に外科手術にて切除した腺様嚢胞癌の 1 例. 日本呼吸器内視鏡学会近畿支部会(92)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

肺癌に対する集学的治療に関する研究

研究分担者 吉村雅裕 兵庫県立がんセンター 部長

研究要旨

非小細胞肺癌・完全切除例といえども、今なお満足のいく治療成績は得られていない。本研究においては、治療成績向上を目的として、抗癌剤療法や免疫療法などを併用した集学的治療の研究を行う。

A. 研究目的

原発性肺癌術後の予後因子となるバイオマーカーを検討し、術後に免疫療法や抗癌剤療法を施行すべき症例の選択を行い、集学的治療により予後の改善を目指す。

B. 研究方法

原発性肺腺癌切除標本を用いた免疫組織学的染色により、Psf3 の発現を検討し、バイオマーカーとしての可能性を評価した。

（倫理面への配慮）

倫理委員会で承認され、患者本人からの文書による参加同意を必要とする。

C. 研究結果

肺腺癌切除標本よりパラフィン包埋された腫瘍組織 125 検体を対象とした。27 例 (21%) で同蛋白が腫瘍細胞核内で高発現し、98 例 (79%) が低発現であった。臨床病理学的所見との関連では、T factor ($P = 0.0077$)、TNM stage ($P = 0.0004$)、P factor ($P = 0.0003$)、リンパ

節転移 ($P = 0.02$)、肺静脈浸潤 ($P = 0.008$)、リンパ管浸潤 ($P = 0.02$) で有意な相関が示された。予後の検討では、Psf3 高発現群では低発現群と比較して有意に予後不良であった ($p < 0.0001$)。I 期症例群においても Psf3 高発現群は低発現群と比較して有意に予後不良であった ($P = 0.0008$)。

D. 考察

Psf3 は Ki67 の染色パターンと異なり、集簇して染まっていることから、Ki67 のような細胞周期に同期した一過性の高発現と異なり、何らかの病的な原因による恒常的な高発現、蓄積を表していると考えられた。また、Psf3 がほとんど染まらない部位においても、Ki67 が核内に高発現している癌細胞がみられる部位が認められた。これは Psf3 が高発現している部位以外でも高分裂能を示す癌細胞集塊があることを示しており、Psf3 高発現は分裂能の高い細胞で普遍的にみられる現象ではなく、なんらかの異常に伴う特異的な変化であると考えられた。