

・ 総括研究報告

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

切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療法の確立に関する研究

研究代表者 中野 孝司

兵庫医科大学呼吸器内科 主任教授

研究要旨

【目的】極めて予後不良の悪性胸膜中皮腫に対する併用化学療法・肉眼的完全切除術・放射線治療を組み合わせた集学的治療法は、完全切除可能な悪性胸膜中皮腫の予後を向上させ、早期例に治癒の可能性を与える唯一の方法である。肉眼的完全切除(Macroscopic complete resection: MCR)を得る方法には、胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除する胸膜肺全摘術(extrapleural pneumonectomy: EPP)と患側肺を温存させる胸膜切除・肺剥皮術(pleurectomy /decortication: P/D)がある。拡大術式のEPPは、MCR率が高く、術後に放射線治療(RT)を実施しやすい利点がある反面、極めて侵襲的であり、術後合併症も多い。一方、縮小術式のP/Dは、術後合併症、治療関連死が少ない反面、MCR率はEPPに劣り、術後RTの実施は不可能である。本研究では、切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療法の確立を目指し、EPPを含む集学的治療法を対照としたP/Dを含む治療法を試験アームとするランダム化比較第 Ⅲ 相試験を実施することである。このランダム化第 Ⅲ 相試験には、その前段階として、両術式を含む治療法の遂行可能性確認試験が必須であり、第一に両治療法の遂行可能性を確認し、続いてランダム化試験に着手することを目的とした。

【方法】悪性胸膜中皮腫に対する患側肺を温存させるP/D術式は、欧米では比較的良好に実施されてきたが、我が国は欧米に比べて中皮腫の急増時期が遅かったことが影響し、呼吸器外科医のP/D経験が極めて少ない状況にある。従って、P/Dを含む治療法の遂行可能性確認試験に際しては、第一に我が国でのP/D術式の標準化が必須である。そこで、遂行可能性確認試験の開始と共に、研修会や学会などにおいてP/D術式の標準化を推進することにした。術前化学療法に引き続きP/Dを行う治療法（以下P/D試験）の対象症例は、未治療切除可能悪性胸膜中皮腫（組織亜型は問わない）、臨床病期I-III期(T₁₋₃, N₀₋₂, M₀)、75歳未満で、PS(ECOG)0-1である。プロトコール治療の方法は、シスプラチン(CDDP 75mg/m²) + ペメトレキセド(PEM、500mg/m²)による導入化学療法を3コース施行後、病勢の増悪のない症例に対してP/Dを企図してMCRを行うものである。主要エンドポイントをMCR達成率とし、

副次エンドポイントをP/D実施率、P/DによるMCR達成率、全生存率、術後3ヶ月の肺機能、有害事象発生率、治療関連死亡率、奏効率とし、予定登録症例数は24例とした。「P/Dを企図してMCRを行う」としたのは、P/Dでは不可能であっても、術中に術式をEPPに変更することによりMCRを達成することが可能だからである。

一方、EPPを含む集学的治療法（以下、EPP試験）は、本研究開始前から着手していた多施設遂行可能性確認試験であり、主要エンドポイントは、EPPによるMCR率（50%以上）と治療関連死亡率（10%以下）である。適格基準はP/D試験と同じであるが、術前化学療法は、PEM投与量は500mg/m²と同量であるが、CDDPの投与量は60mg/m²であり、P/D試験よりも少ない設定である。また、術後の片側全胸郭放射線照射は、54Gy（30 fractions of 1.8Gy/day）である。

P/D試験、EPP試験の遂行可能性が確認された後に、EPP試験の集学的治療法を対照としたP/D試験の治療法を試験アームとするランダム化比較第Ⅱ相試験に着手することとした。

【結果および考察】P/D試験は全国21施設の倫理委員会で承認され、平成24年9月から登録が開始されている。平成25年度は引き続き登録を推進し、平成25年10月に目標登録数（24例）に達している。平成26年3月末の時点での治療関連死はなく、MCR率は79.2%であった。本療法ではMCR達成のために、3例が術中にEPPへの術式変更が行われ、P/D実施率は67%であった。一方、EPP試験には42例が登録され、平成23年度に完遂しているが、本治療法のMCR率は71.4%、治療関連死亡率は9.5%であり、プロトコール治療完遂率は40.5%であった。

MCR率に関しては、拡大術式のEPPでは71.4%、縮小術式であるP/Dは79.2%であり、両術式から得られるMCRは同等と考えられる。一方、EPPを含む治療法の治療関連死亡率9.5%は、遂行可能と判断されてはいるが、一般臨床において無条件に実施するような治療法ではないと考えられる。一方、縮小術式のP/Dを含む治療法は、治療関連死は0%であった。本研究で、“P/Dを含む治療法（P/D試験）”と“EPPを含む治療法（EPP試験）”の遂行可能性が確認され、両治療法のランダム化比較第Ⅱ相試験を実施する環境が整備され、着手することが可能になった。

【結論】

本年度で、患側肺を温存するP/Dを含む治療法のP/D試験が予定症例数に達し、根治性を高めた拡大術式のEPPを含む治療法とともに遂行可能性が確認された。両術式のMCR率には差がなく、何れの治療法が切除可能例に対して有効であるかを明らかにするランダム化比較第Ⅱ相試験の環境が整ったと考えられる。

【研究分担者】

長谷川 誠紀	兵庫医科大学 呼吸器外科 教授
横井 香平	名古屋大学大学院医学系研究科病態外科学呼吸器外科 教授
岡田 守人	広島大学原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科 教授
田中 文啓	産業医科大学 第二外科 教授
上紺屋 憲彦	兵庫医科大学 放射線科 教授
澁谷 景子	山口大学大学院医学系研究科 放射線治療学分野・放射線治療 教授
福岡 順也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態病理学 教授
副島 俊典	兵庫県立がんセンター放射線治療科・放射線治療 部長
下川 元継	国立病院機構 九州がんセンター 臨床研究部・腫瘍統計学研究室 室長
山中 竹春	国立がん研究センター東病院 早期探索臨床研究センター・臨床統計 室長
竹之山 光宏	国立病院機構九州がんセンター呼吸器腫瘍科・呼吸器外科
福岡 和也	兵庫医科大学 呼吸器内科・がんセンター 准教授
田端 千春	兵庫医科大学 呼吸器内科 准教授
山田 秀哉	兵庫医科大学 呼吸器内科 助教
寺田 貴普	兵庫医科大学 呼吸器内科 助教

A. 研究の背景

中皮腫は中皮細胞に発生する予後不良の悪性腫瘍であり、胸膜、腹膜、心膜、および極めて稀に腹膜鞘状突起の遺残である精巣鞘膜に発生する。胸膜発生が最も多く悪性胸膜中皮腫と呼ばれる。中皮腫は、かつて稀な腫瘍であったが、我が国では ICD-10 が導入された平成 7 年(500 人)から 2.8 倍に増加し、平成 24 年の中皮腫死亡数は 1400 人(男/女=1128 人/272 人)である。男子での増加が際立っているが、これは石綿(アスベスト)曝露を受ける機会が男子に多かったことが原因である。中皮腫の発生とアスベスト曝露との関係は明らかであり、殆どの先進諸国では、かつての大量のアスベスト消費の影響で中皮腫が急増する傾向がみられる。一方、アスベスト消費を急速に減少させてから 50 年近く経過した米国やスウェーデンでは、中皮腫の発生はピークを過

ぎ、減少する傾向にある。

悪性胸膜中皮腫の予後は極めて不良であり、臨床試験を受けた中皮腫患者の生存期間中央値(MST)は 8~14 か月である。多くの国民が、我が国の高度経済成長期にアスベスト曝露を受け、40 年の長い潜伏期間を経て、現在、発癌の時期を迎えている。急増の傾向を示す悪性胸膜中皮腫に対する標準的治療法の確立は喫緊の課題である。

B. 研究目的

悪性胸膜中皮腫の初発部位は壁側胸膜であり、胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除する胸膜肺全摘術(extrapleural pneumonectomy : EPP)により肉眼的完全切除(macroscopic complete resection: MCR)が得られても、解剖学的に surgical margin が取れず、極めて高率に局所再発する。根治を目指すには、化学療法と MCR

後の放射線治療(RT)による局所コントロールが必要である。臨床早期の悪性胸膜中皮腫に治癒の機会を与える唯一の治療法は、化学療法 + MCR + 術後 RT による集学的治療と考えられるが、治癒させることが極めて難しい現実がある。

悪性胸膜中皮腫に対するもう 1 つの術式である胸膜切除・肺剥皮術(pleurectomy /decortication : P/D)は、患側肺の温存術式であり、EPP に対する縮小術式に位置づけられている。MCR を得ることは可能であるが、根治性の高い拡大術式の EPP よりも MCR 率は低いと考えられている。

切除可能悪性胸膜中皮腫に対する外科治療法の術式は、EPP か、P/D か、それとも使い分けをするのがよいのかに関して多くの議論がある。拡大術式の EPP は、術後合併症や治療関連死が遂行可能性確認試験で許容範囲と判断されたとしても、本術式は侵襲的であり、無条件に一般臨床で用いられるような治療法ではない。外科治療成績の良い条件は、比較的若年の女性、上皮型、左側、胸痛がない、臨床早期の中皮腫である。これらの条件が揃えば、外科治療をせずに化学療法のみで治療を行っても、治療成績は良好である。

現在まで悪性胸膜中皮腫に対する侵襲的な外科治療法である EPP の有効性を科学的に証明したものはない。EPP と化学療法単独治療の無作為化比較試験を目指して行われた英国の MARS study (Mesothelioma and Radical Surgery feasibility study)が、唯一、それに答えるものであった。ところが、MARS study は生物統計手法に難があるとの指摘を受けている。MARS study の結果は、EPP の成績が non-surgery よりも

明らかに悪く、EPP には何らメリットがなく、むしろ危険な治療法であるとの結論に導いている。世界的に多くの注目を集めた比較試験であったが、科学的な臨床試験としては問題を多く含んでいたため、EPP は明らかに non-surgery に劣るという MARS の成績は受け入れられていない。

胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除して根治性を高めた EPP は、MCR 率が高く、術後の根治的照射がしやすいという利点がある。しかし、術後合併症が多く、治療関連死は今までの報告では 0~12% であり、平成 23 年の英国の MARS study は実に 15.8% の治療関連死が出ている。一方、患側肺を温存させる P/D は、術後合併症、治療関連死が少ない反面、MCR 率は EPP に劣り、また、術後の RT は難しく、平成 22 年の欧州の悪性胸膜中皮腫の診療ガイドラインでは禁忌になっている。ところが、両術式の後方視的検討では、予想外に縮小手術の P/D の成績が根治度の高い EPP よりも良好である。比較試験はないが、集学的治療法の前方視的試験では、MST、2 年・5 年生存率は EPP より P/D が良好である。

このような背景から、両術式を含む二つの治療法を比較し、切除可能悪性胸膜中皮腫に対する最適な治療法を確立することを目的とした。そのために必須の両術式を含む治療法の遂行可能性確認試験を第一に行い、遂行可能性を確認した後、無作為化比較試験を行うことにした。

C. 研究方法

悪性胸膜中皮腫に対する P/D および EPP を含む治療法を比較する試験デザインは、

「シスプラチン(CDDP)+ペメトレキセド(PEM)による導入化学療法後、EPPによる手術療法を行い、54Gyの術後片側全胸郭放射線照を施行する治療法」(以下、EPP試験)を対照治療群とし、CDDP+PEMによる導入化学療法後にP/Dによる手術療法を行う治療法(以下、P/D試験)を試験治療群とするランダム化第II相試験とした。

試験治療群の術式であるP/Dは、欧米とは異なり、我が国においては殆ど普及しておらず、多くの呼吸器外科医に経験がないため、術式統一の担保が必要であった。そのため、P/D時のビデオ撮影、手術後の壁側胸膜剥離面、臓側胸膜剥離面(各葉、葉間)がわかるビデオ、臓側胸膜に全く肉眼病変がない場合は、少なくとも各葉1カ所ずつ臓側胸膜標本を提出することを義務付けた。また、周辺臓器(横隔膜、心膜、胸壁、肺実質など)の合併切除を施行した場合には、それが必要であった理由を調査用紙に明記することとし、術式確認の質問票(表1)を提出することにした。同時に、学会や研修会(専門分野研究者研修会・がん医療水準均てん化推進事業など等)を通じて、P/D術式の標準化に努めることとした。

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・壁側胸膜全切除を行った(Yes, No) ・臓側胸膜に肉眼的な腫瘍遺残が(ある、ない) ・臓側胸膜切除の程度は全臓側胸膜の(%記載) |
|---|

表1：P/D術式の質問票

EPPとP/Dのそれぞれ含む治療法の遂行可能性確認試験を行い、悪性胸膜中皮腫の治療法に関する比較試験を実施する環境を

整え、遂行可能性が確認された後、ただちにランダム化第II相試験を行うことにした。

P/D試験の対象は、未治療切除可能悪性胸膜中皮腫(組織型は問わない)、臨床病期I-III期(T1-3, N0-2, M0)、年齢75歳未満で、PS(ECOG)0-1であり、治療は、CDDP(75mg/m²)+PEM(500mg/m²)による導入化学療法3コース施行後、病勢の増悪がない症例に対してP/Dを企図してMCRを行うという方法である。主要エンドポイントをMCR達成率とし、副次エンドポイントをP/D実施率、P/DによるMCR達成率、全生存率、術後3ヶ月の肺機能、有害事象発生率、治療関連死亡率、奏効率とした。症例数の設定に関しては、仮説検定に基づく被験者数設計ではなく、精度に基づく被験者数設計を選択した。これまでの海外における悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療の臨床試験結果を参考にすると、本試験におけるMCR達成率は約70%程度と期待される。したがって、期待されるMCR達成率を70%として、このときの正規近似に基づく95%信頼区間の上限・下限が±20%に収まるような被験者数を設定した場合、必要な被験者数は21例となる。登録後不適格例や中止例なども考慮して、予定登録被験者数を24例とした。

試験実施施設の条件としては、悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療に十分な実績があり、手術療法を含む各治療法の治療水準が保たれている施設とした。P/D試験の施設倫理委員会の承認が得られたのは21施設である(兵庫医科大学、獨協医科大学、松阪市民病院、長崎大学、川崎医科大学、三重中央医療センター、藤田保健衛生大学、広島大学、国立がん研究センター東病院、

近畿大学、産業医科大学、三重大学、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター、名古屋大学、九州がんセンター、千葉大学、呉医療センター、都立駒込病院、東北大学加齢医学研究所、金沢大学、静岡県立静岡がんセンター)。

本研究課題における化学療法などの内科治療の立案・計画は呼吸器内科医である**福岡和也・山田秀哉・寺田貴晋・田端千春**：分担研究者が、外科治療の立案・計画については呼吸器外科医である**長谷川誠紀**：分担研究者、**横井香平**：分担研究者、**田中文啓**：分担研究者、**岡田守人**：分担研究者、**竹之山光宏**：分担研究者が担当した。放射線治療、評価の立案・計画は放射線治療医である**上紺屋憲彦**：分担研究者、**副島俊典**：分担研究者、**渋谷景子**：分担研究者が担当した。試験デザインの設定・統計解析は生物統計家である**山中竹春**：分担研究者、**下川元健**：分担研究者が、病理中央診断体制の構築は、病理医の**福岡順也**：分担研究者が担当した。また、試験の統括は**中野孝司**：主任研究者が担当した。

(倫理面への配慮)

臨床試験実施に際しては、ヘルシンキ宣言及び厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」の倫理的原則を遵守する。本臨床試験への参加には、本試験実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会(または IRB)で承認されなければならない。インフォームドコンセントに関して、

担当医は被験者(患者)の登録の前に、施設の倫理審査委員会(または IRB)の承認を得た同意・説明文書を用いて十分な説明を行い、被験者が本試験の内容を十分理解したことを確認した後、被験者本人の自由意思による試験参加の同意を文書により取得する。患者個人のプライバシーおよび人権の保護には最大限に配慮し、適切に対応する。

D. 研究結果

：P/D 試験

P/D 試験のデザインは、多施設共同非盲検単群の遂行可能性確認試験(feasibility study)である。予定登録数は 24 例であり、平成 24 年 9 月に登録が開始され、平成 25 年 10 月には目標登録数に達し、登録が終了している(図 1、表 2)。



図 1：症例登録状況

その結果、P/D 試験に治療関連死はなく、主要エンドポイントである MCR 達成率は 79.2%であった。MCR の達成のために術中に EPP に術式変更されたのは 3 例であり、P/D 実施率は 67%であった。その他の副次

的エンドポイントの解析は未だであるが、切除可能悪性胸膜中皮腫に対する CDDP + PEM による術前化学療法に続く P/D 術式による外科治療法は遂行可能であると判断された。

施設番号	施設名	症例登録数
1	兵庫医科大学	9
2	獨協医科大学病院	1
3	松阪市民病院	0
4	長崎大学病院	1
5	川崎医科大学付属病院	0
6	三重中央医療センター	0
7	藤田保健衛生大学病院	0
8	広島大学病院	1
9	国立がん研究センター東病院	1
10	近畿大学医学部付属病院	1
11	産業医科大学病院	1
12	三重大学医学部付属病院	0
13	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	0
14	名古屋大学医学部付属病院	4
15	国立病院機構九州がんセンター	1
16	千葉大学医学部付属病院	2
17	呉医療センター・中国がんセンター	0
18	がん・感染症センター 都立駒込病院	1
19	東北大学加齢医学研究所	1
20	金沢大学付属病院	0
21	静岡県立静岡がんセンター	0
合計		24

表 2：施設別症例登録状況

：EPP 試験

対照とする拡大術式である EPP を含む治療法は「切除可能悪性胸膜中皮腫に対して CDDP + PEM による導入化学療法後に EPP と術後片側全胸郭放射線照射を行う集学的治療の多施設共同安全性確認試験」（EPP 試験）として実施した。EPP 試験は本研究課題の採択前より実施していたので、症例登録は平成 22 年 11 月に終了している（図 2）。EPP 試験の主要エンドポイントである MCR 率は 71.4%、治療関連死亡率は 9.5%（30-day surgical mortality rate は 3.3%）であり、何れも設定された基準を達成することができ、遂行可能と判断された。しかしながら、副次エンドポイントである治療完遂率は 40.5%であり、必ずしも満足

できるものではなく、治療関連死亡率の 9.5%は、決して低い値ではなかった。

E. 考察

固形がんに対する腫瘍外科治療の基本は、切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残がない R0 切除を行うことである。EORTC が行なった悪性胸膜中皮腫に対する trimodal therapy では、EPP 実施例の 52.6%が R0、17.5%が R1、5.3%が R2 切除であったとの報告があるが、早期例の切除でも悪性胸膜中皮腫の MCR は解剖学的に R1 切除となると考えられる。胸膜を肺・横隔膜・心膜とともに一塊として切除する EPP でも、肺を温存させる P/D であっても、何れの術式も壁側胸膜の剥離は内胸筋膜で実施される。この内胸筋膜は中皮細胞下層の脂肪組織の外側に存在し、切離される側にあるのではなく、胸腔側に遺残する。極めて早期の悪性胸膜中皮腫でも R1 切除となる理由は、第一に内胸筋膜が切除後も胸腔側に残るからであり、また、悪性胸膜中皮腫が初発する壁側胸膜に生理的な胸水ドレナージの主役であるリンパ管開口(stoma)が存在し、中皮下層のリンパ管と交通しているからである。リンパ管開口から胸水中の中皮腫細胞は速やかに中皮下層のリンパ管に流入する。

P/D 術式には、壁側および臓側胸膜腫瘍の可及的な切除から MCR を達成するものまでがあり、debulking P/D、cytoreductive P/D、subtotal parietal pleurectomy、radical decortication などと、いろいろな表

現の術式名が使われてきた。今回の P/D 試験では、MCR を目指して横隔膜切除 ± 心膜切除を併せて行うものは Extended P/D(広範胸膜切除・肺剥皮術、または Radical P/D)、これらの追加切除をしない場合を P/D と呼ぶという IASLC と IMIG の提案にそって術式記載を行うことにしている。

EPP は呼吸器外科治療の中でも侵襲的な術式の 1 つであり、悪性胸膜中皮腫の治療経験を積んだ欧米の施設での前方向視的臨床試験でも、手術関連死亡率は 11.9% (EORTC 080311)、30-day surgical mortality rate は 3.3% である。EPP は術後の心肺機能の大幅な低下、QOL の低下を来すが、本研究の対照治療法である CDDP + PEM による導入化学療法後に EPP と術後片側全胸郭放射線照射を行う治療法では 9.5% の治療関連死亡率があり、遂行可能と判断されているが、一般臨床で行う治療法ではなく、臨床試験の一環として、経験のある施設で実施すべきであると考えられる。

一方、縮小術式の P/D は EPP に比べて根治性が低く、平成 22 年の欧州の悪性胸膜中皮腫の診療ガイドラインでは緩和的な外科治療と見なされてきた。しかしながら、後方視的研究であるが、縮小手術の P/D 術式の生存期間の方が有意に長いとの報告が続いている。本研究の P/D 試験では、MCR 率は 79.2% であり、拡大術式の EPP の MCR 率の 71.4% とほぼ同等の成績が得られている。しかも、P/D 試験の治療関連死は 0% である。後方視的研究でしめされた

P/D 術式の生存期間が良好であった理由としては、1) EPP に比べて P/D では周術期死亡率が低い、2) P/D では心肺機能の温存によって再発後の治療適応となる症例が多い、3) P/D では心肺機能の温存によって、原疾患以外の併存疾患(肺炎、心不全など)に対する耐容性が高い、などが推測される。

切除可能悪性胸膜中皮腫に対する術式として、EPP と P/D の何れが良いかを明らかにすることは非常に重要な点である。本研究により“P/D を含む治療法”対“EPP を含む治療法”のランダム化比較第 II 相試験を実施する環境は整ったと考えられる。また、本研究で構築された悪性胸膜中皮腫を対象とした多施設共同臨床試験の研究体制は、急増する我が国の中皮腫の治療法の臨床開発を速やかに推進させることを可能にしたと考える。

F. 結論

本研究により、我が国では殆ど実施されることのなかった悪性胸膜中皮腫に対する縮小術式である P/D を含む治療法の標準化がなされ、遂行可能性が確認された。本研究により、我が国における両治療法の多施設ランダム化比較第 I 相試験実施の環境が整った。

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1:論文発表(2013年4月~2014年3月)

- 1) Toshikatsu Horiuchi, Sho Ogata, Susumu Tominaga, Sadayuki Hiroi, Kunimitsu Kawahara, Akira Hebisawa, Isao Irei, Ichiro Ito, Toru Kameya, Tohru Tsujimura, Takashi Nakano, Kuniaki Nakanishi, Toshiaki Kawai. Immunohistochemistry of cytokines 7,8, 17, 18, and GKUT-1 aids differentiation of desmoplastic malignant mesothelioma from fibrous pleuritis. *Histol Histopathol.* 28: 663-70, 2013
- 2) Eriko Masachika, Takeshi Kanno, Takashi Nakano, Akinobu Gotoh, Tomoyuki Nishizaki. Naftopidil Induces Apoptosis in Malignant Mesothelioma Cell Lines Independently of $\alpha 1$ -Adrenoceptor Blocking. *Anticancer Res.* 33: 887-894, 2013
- 3) Mototsugu Shimokawa, Seiki Hasegawa, Kazuya Fukuoka, Morihito Okada, Kohei Yokoi, Fumihito Tanaka, Takeharu Yamanaka, Takashi Daimon, Takashi Nakano. A feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by pleurectomy/decortication aimed at macroscopic complete resection for malignant pleural mesothelioma. *Jpn J Clin Oncol.* 43: 575-578, 2013
- 4) Tsutani Y, Takuwa T, Miyata Y, Fukuoka K, Hasegawa S, Nakano T, Okada M. Prognostic significance of metabolic response by positron emission tomography after neoadjuvant chemotherapy for resectable malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 24: 1005-1010, 2013
- 5) Yoneda K, Tanaka F, Kondo N, Hashimoto M, Takuwa T, Matsumoto S, Okumura Y, Tsubota N, Sato A, Tsujimura T, Kuribayashi K, Fukuoka K, Tabata C, Nakano T, Hasegawa S. Circulating Tumor Cells (CTCs) in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). *Ann Surg Oncol.* Epub ahead of print, 2013
- 6) Rusch V, Baldini EH, Bueno R, De Perrot M, Flores R, Hasegawa S, Klepetko W, Krug L, Lang-Lazdunski L, Pass H, Weder W, Sugarbaker DJ; participants in the 2012 International Mesothelioma Interest Group Congress. The role of surgical cytoreduction in the treatment of malignant pleural mesothelioma: Meeting Summary of the International Mesothelioma Interest Group Congress, September 11-14, 2012, Boston, Mass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 145: 909-10, 2013

- 7) Kawase A, Yoshida J, Miyaoka E, Asamura , Fujii Y, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, Sawabata N, Yokoi K. Visceral pleural invasion classification in non–small cell lung cancer in the 7th Edition of the TNM Classification for lung cancer: validation analysis based on a large-scale nationwide database. *J Thorac Oncol.* 8: 606-611, 2013
- 8) Mizuno T, Taniguchi T, Ishikawa Y, Kawaguchi K, Fukui T, Ishiguro F, Nakamura S, Yokoi K. Pulmonary metastasectomy for osteogenic and soft tissue sarcoma: Who really benefits from surgical treatment? *Eur J Cardiothorac Surg.* 43: 795-799, 2013
- 9) Nakamura S, Taniguchi T, Yokoi K. Solitary fibrous tumor of the mediastinal pleura: the origin detected with three-dimensional computed tomography angiography. *Eur J Cardiothorac Surg.* 43: e92, 2013
- 10) Iwano S, Yokoi K, Taniguchi T, Kawaguchi K, Fukui T, Naganawa S. Planning of segmentectomy using three-dimensional computed tomography angiography with a virtual safety margin: technique and initial experience. *Lung Cancer.* 81: 410-415, 2013
- 11) Mimae T, Tsutani Y, Miyata Y, Yoshiya T, Ibuki Y, Kushitani K, Takeshima Y, Nakayama H, Okumura S, Yoshimura M, Okada M. Role of lymphatic invasion in the prognosis of patients with clinical node-negative and pathologic node-positive lung adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Epub ahead of print, 2013
- 12) Sakogawa K, Aoki Y, Misumi K, Hamai Y, Emi M, Hihara J, Shi L, Kono K, Horikoshi Y, Sun J, Ikura T, Okada M, Tashiro S. Involvement of homologous recombination in the synergism between cisplatin and poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Sci.* 104: 1593-1599, 2013
- 13) Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M. Oncologic outcomes of segmentectomy compared with lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma: Propensity score-matched analysis in a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 146: 358-364, 2013
- 14) Kuribayashi K, Miyata S, Fukuoka K, Murakami A, Yamada S, Tamura K, Hirayama N, Terada T, Tabata C, Fujimori Y, Nakano T. Methotrexate and gemcitabine combination chemotherapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Mol Clin Oncol.* 1: 639-642, 2013

- 15) Fukuoka K, Kuribayashi K, Yamada S, Tamura K, Tabata C, Nakano T. Combined serum mesothelin and carcinoembryonic antigen measurements in diagnosing malignant mesothelioma. *Mol Clin Oncol.* 1: 942-948, 2013
- 16) Kawahara M, Atagi S, Komuta K, Yoshioka H, Kawasaki M, Fujita Y, Yonei T, Ogushi F, Kubota K, Nogami N, Tsuchiya M, Shibata K, Tomizawa Y, Minato K, Fukuoka K, Asami K, and Yamanaka T. Carboplatin plus either docetaxel or paclitaxel in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 33: 4631-4638, 2013
- 17) Niba ET, Nagaya H, Kanno T, Tsuchiya A, Gotoh A, Tabata C, Kuribayashi K, Nakano T, Nishizaki T. Crosstalk between PI3 kinase/PDK1/Akt/Rac1 and Ras/Raf/MEK/ERK pathways downstream PDGF receptor. *Cell Physiol Biochem.* 31: 905-13, 2013
- 18) Yoshiko Kaku, Ayako Tsuchiya, Takeshi Nanno, Takashi Nakano, Tomoyuki Nishizaki. Diapalmitoleoyl-phosphatidylethanolamine induces apoptosis of NCI-H28 malignant mesothelioma cells. *Anticancer Research.* 34: 1759-1764, 2014
- 19) Rahman S, Kondo N, Yoneda K, Takuwa T, Hashimoto M, Orui H, Okumura Y, Tanaka F, Kumamoto K, Mostafa MG, Chowdhury GM, Haque A, Hasegawa S. Frequency of epidermal growth factor receptor mutations in Bangladeshi patients with adenocarcinoma of the lung. *Int J Clin Oncol.* 19: 45-49, 2014
- 20) Hasegawa S. Extrapleural pneumonectomy or pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, Epub ahead of print
- 21) Kawaguchi K, Taniguchi T, Usami N, Fukui T, Ishiguro F, Kanamura S, Yokoi K. FDG PET/CT is useful for detecting infiltration to the port sites in patients with malignant pleural mesothelioma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 62: 157-162, 2014
- 22) Mima T, Hagiwara M, Inoue T, Yoneshige A, Kato T, Okada M, Murakami Y, Ito A. Increased ectodomain shedding of lung epithelial cell adhesion molecule 1 as a cause of increased alveolar cell apoptosis in emphysema. *Thorax.* 69: 223-31, 2014
- 23) Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M. Appropriate sublobar resection

choice for ground glass opacity-dominant clinical stage IA lung adenocarcinoma: wedge resection or segmentectomy. Chest. 145: 66-71, 2014

2: 邦文総説・論文発表

- 1) 中野孝司: 悪性胸膜中皮腫の増加と治療戦略. 呼吸器疾患 最新の治療 2013-2015(貫和敏博、杉山幸比古、門田淳一編). 72-76, 日本臨床腫瘍学会. 南江堂. 2013
- 2) 中野孝司: 悪性中皮腫マーカー(可溶性メソテリン関連ペプチド) 臨床検査ガイド 2013-2014(和田攻、大久保明行、矢崎義雄、大内尉義偏). 933-935, 文光堂. 2013
- 3) 中野孝司: 胸膜腫瘍、「疾患・症状別 今日の治療と看護」. 改定第3版(五十嵐隆、他編). 425-426, 南江堂. 2013.
- 4) 中野孝司: 中皮細胞傷害と修復・再生機序、胸膜全書 胸膜疾患のグローバルスタンダード、中野孝司 編). 53-59, 医薬ジャーナル社. 2013
- 5) 中野孝司: 胸膜疾患、内科学書(改定第8版)、編集:小川 聡. 435-441, 中山書店. 2013
- 6) 中野孝司: 珪肺、石綿肺、胸膜中皮腫、スーパービジュアル呼吸器疾. 218-219. 220-222. 289-292, 成美堂出版. 2013
- 7) 中野孝司: 悪性中皮腫. 呼吸器内科. 23:38-45, 2013
- 8) 中野孝司, 栗林康造: じん肺症、特集呼吸器疾患の診断と治療(), 医学と薬学. 69;381-389, 2013
- 9) 中野孝司, 栗林康造: 悪性胸膜中皮腫、別冊・医学のあゆみ 呼吸器疾患 State

- of Arts Ver.6 北村 論、巽浩一郎、石井芳樹編 医歯薬出版. 344-347, 2013
- 10) 中野孝司、田端千春、栗林康造: 中皮腫の診断と治療. 呼吸器内科. 23:527-534, 2013
 - 11) 中野孝司、栗林康造: 悪性胸膜中皮腫に対する trimodal treatment. 呼吸器内科. 24:135-141, 2013
 - 12). 中野孝司 悪性中皮腫. 宝函. 34:20-30, 2013
 - 13) 中野孝司、田端千春: 中皮腫の薬物療法と集学的治療. 最新肺癌学 基礎と臨床の最新研究動向 日本臨床. 71:715-720, 2013
 - 14) 中野孝司、大搦泰一郎: 大気環境と発癌 癌と化学療法 40;1441-1445, 2013
 - 15) 福岡和也. メソテリン. 検査と技術. 41: 229-230, 2013
 - 16) 福岡和也. 局所麻酔下胸腔鏡の合併症と対策. 手引き書 呼吸器内視鏡診療を安全に行うために . Ver. 3.0: 43-48, 2013
 - 17). 田中文啓、悪性胸膜中皮腫に対する外科治療を含む集学的治療. 編集:中野孝司. 胸膜全書. 医薬ジャーナル社. 342-351, 2013
 - 18) 福岡和也、びまん性悪性胸膜中皮腫. 編集:中野孝司. 胸膜全書. 医薬ジャーナル社. 254-261, 2013
 - 19) 田中文啓、経口薬. 編集:相羽恵介. 抗がん剤の臨床薬理. 南山堂. 616-620, 2013
 - 20) 水野鉄也、横井香平、全身麻酔科下胸腔鏡検査、VATS. 編集: 中野孝司. 胸膜全書. 医薬ジャーナル社. 67-71. 2013
 - 21)中野孝司: 転移性肺腫瘍、今日の治療指針 2014 年度版(山口 徹、北原光男監修). 308-309, 医学書院.2014
 - 22) 中野孝司、寺田貴晋: 中皮腫の治療、

縦隔腫瘍・胸膜腫瘍、腫瘍病理鑑別診断ア
トラス（深山正久、野口雅之、松野吉宏編
集）．277-281，文光堂．2014

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし