

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

病理病期 I 期非小細胞肺癌における組織学的血管浸潤による悪性度評価に関する研究

研究分担者 池田 徳彦 東京医科大学 主任教授

研究要旨

手術により根治しうる I 期非小細胞肺癌においても、予後不良な症例が存在する。これらの予後不良因子は複数報告されており、組織学的な血管浸潤も予後因子の一つであるが、TNM 分類へは未だ反映されていない。我々は、当院で完全切除された病理病期 I 期非小細胞肺癌を対象として、血管浸潤を含めた臨床病理学的因子と予後の検討を行った。その結果、血管浸潤は予後不良因子であり、さらに T 因子別においても血管浸潤陽性例は有意に予後不良であった。弾性線維染色は客観的な血管浸潤の評価を可能にし、正確な予後を推測しうる。血管浸潤が陽性の症例は早期であっても術後補助療法の必要性を検討するとともに、現行の TNM 分類に血管浸潤を組み込むことは重要であると考えられた。

A. 研究目的

I 期非小細胞肺癌は手術が第一の根治治療とされているが、中には早期に再発、転移を来し予後不良な経過を辿るものも存在する。肺癌の予後因子は、病理病期以外にも、年齢、性別、喫煙歴、CEA 値、腫瘍分化度、腫瘍径、バイオマーカーなど多くの報告がある。血管浸潤 (BVI) も予後不良因子であるという報告も多数みられているものの、現行の TNM 分類には反映されていない。そこで我々は、I 期非小細胞肺癌完全切除例を対象として BVI が予後にどのように影響するのかを客観的に評価するとともに、追加治療の必要性の検討を行うことを研究目的とした。

B. 研究方法

1999～2007 年に、当院で完全切除された病理病期 I 期 非小細胞肺癌 694 例を対象とした。さらにリンパ節転移陰性の病理病期 IIA 期の症例と予後の比較を行った。本研究では術前補助療法施行例、低悪性度腫瘍は除外した。腫瘍における血管浸潤の評価に関しては、Elastica van Gieson (EvG) 染色を用いて行った。BVI に加え、その他各臨床病理学的因子 (年齢、性別、喫煙歴

の有無、腫瘍径リンパ管侵襲の有無、組織型、術側、術式など) について、生存、再発を event として統計学的に解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は後ろ向きの研究であり、研究対象に何ら侵襲や負担をかけるものではない。包括同意の範疇にあると考える。

C. 研究結果

病理病期 I 期非小細胞肺癌における BVI 陽性例は 29.0%であった。全症例の 5 年生存率 (5 生率) は BVI 陽性、陰性はそれぞれ 90.5%、66.0%であった ($p < 0.010$)。病理病期別に予後因子の検討を行ったところ、多変量解析の結果から、IA 期においては高齢、腫瘍径 2cm 超、非腺癌とともに BVI 陽性 ($HR = 2.59$, $p = < 0.001$) が有意に予後不良であった。同様に解析を行うと、IB 期においては男性、リンパ管侵襲、BVI 陽性 ($HR = 2.35$, $p < 0.010$) が有意に予後不良であった。さらに T 因子と BVI の有無で予後解析を行うと、BVI 陽性の T1a、T1b、T2a 症例 (5 生率: 94.5%, 82.7%, 90.9%) はそれぞれ BVI 陰性例 (5 生率: 87.5%、65.9%、61.8%) より有意に予後不良

($p < 0.001$) であった。さらに BVI 陽性の T1a、T1b、T2a 症例は、それぞれ現行の TNM 分類第 7 版の IB 期、IIA 期、IIA 期と同等の予後であった。

D. 考察

病理病期 I 期の非小細胞肺癌において、BVI は現行の TNM 分類には反映されていないが、予後への強力な影響を有する因子の一つである。弾性線維染色である EvG 染色により BVI の評価は客観的に可能であり、正確な予後の反映には重要であると考えられる。BVI は臨床病期へ組み込むことは困難であるが、切除肺の病理検索には導入し、術後補助療法等を考慮するなど、治療戦略決定の情報とすべきである。病理病期として、TNM 分類に組み込むことを検討する必要があることが示唆された。

E. 結論

病理病期 I 期非小細胞肺癌完全切除例において、BVI 陽性は予後不良因子であった。各 T 因子における BVI 陽性例は、陰性例に比し予後不良な集団であり、BVI を考慮した病期分類を作成することがより予後を正確に反映しうると考えられた。さらにこのように BVI を有する予後不良な集団に対しては、術後補助療法も考慮すべきであると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikeda N, Yoshimura A, Hagiwara M, Akata S, Saji H. “Three Dimensional Computed Tomography Lung Modeling is Useful in Simulation and Navigation of Lung Cancer Surgery” *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, **19(1)**: 1-5, 2013
- 2) 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, **143(6)**:1626-1634, 2013

- 3) Shimada Y, Saji H, Nomura M, Matsubayashi J, Yoshida K, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. “Cancer stem cell-related marker expression in lung adenocarcinoma and relevance of histologic subtypes based on IASLC/ATS/ERS classification” *Onco Targets and Therapy*, **46**:1597-1604, 2013
- 4) Saji H, Inoue T, Kato Y, Shimada Y, Hagiwara M, Kudo Y, Akata S, Ikeda N. “Virtual segmentectomy based on high-quality three-dimensional lung modelling from computed tomography images” *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, **17(2)**:227-232, 2013
- 5) Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. “Proposal on incorporating blood vessel invasion into the T classification parts as a practical staging system for stage I non-small cell lung cancer” *Lung Cancer*, **81(2)**:187-193, 2013
- 6) Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Yoshida K, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. “A proposal for Combination of Total Number and Anatomical Location of

- Involved Lymph Nodes for Nodal Classification in Non-small Cell Lung Cancer”
CHEST,143(6):1618-1625,2013
- 7) 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,143(6):1626-1634,2013
- 8) Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Hamanaka W, Kudo Y, Yoshida K, Matsubayashi J, Usuda J, Ohira T, Ikeda N. “Gene expression profiling and molecular pathway analysis for the identification of early-stage lung adenocarcinoma patients at risk for early recurrence” *Oncol Rep*,29(5): 1902-1906,2013
- 9) Kurata A,Saji H, Ikeda N, Kuroda M. “Intracaval and intracardiac extension of invasive thymoma complicated by superior and inferior vena cava syndrome” *Pathology International*, 63(1):56-62,2013
- 10) Ikeda N,Saji H, Hagiwara M, Ohira T, Usuda J, Kajiwara N. “Recent advances in video-assisted thoracoscopic surgery for lung cancer” *Asian J Endosc Surg*, 6(1): 9-13, 2013
2. 学会発表
- 1) Shimada Y, Kakihana M, Yoshida K, Kato Y, Hagiwara M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N “The role of aggressive local therapy and prognostic factors in postoperative recurrent non-small cell lung cancer: is oligorecurrence state potential curable disease?” 15th World Conference on Lung Cancer (2013.10.28) Sydney, Australia
- 2) Ikeda N, Kajiwara N, Ohira T, Kakihana M, Usuda J, Honda H, Maehara S, Shimada Y “Comprehensive management of central type early lung cancer”15th World Conference on Lung Cancer (2013.10.30) Sydney, Australia
- 3) Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Matsubayashi J, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N “Proposal on incorporating blood vessel invasion into the T classification parts as a practical staging system for stage I non-small cell lung cancer” 15th World Conference on Lung Cancer (2013.10.30) Sydney, Australia
- 4) Nawa K, Nagase S, Yoshida K, Kato Y, Hagiwara M, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N “Examination of recurrence predictors in cases receiving UFT as postoperative adjuvant chemotherapy for lung cancer”15th World Conference on Lung Cancer (2013.10.28) Sydney, Australia
- 5) Sakata Y, Kakihana M, Nagase S, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N “Prognostic factors in stage III

non-small cell lung cancer patients
with postoperative brain metastases”
15th World Conference on Lung
Cancer (2013.10.30) Sydney,
Australia

- 6) Saji H, Matsubayashi J, Akata S,
Shimada Y, Kato Y, Kudo Y,
Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T,
Ikeda N

“Correlation between whole tumor
size and solid component size on
high-resolution computed
tomography in the prediction of the
degree of pathologic malignancy and
the prognostic outcome in primary
lung adenocarcinoma”

15th World Conference on Lung
Cancer (2013.10.30) Sydney,
Australia

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

胸部薄切 CT 上スリガラス陰影を混じる腫瘍に対する縮小手術の妥当性に関する研究

研究分担者 鈴木 健司 順天堂大学大学 教授

研究要旨

我々は、胸部薄切 CT 上、solid 径の方が腫瘍最大径よりもリンパ節転移予測因子として有用であると報告している。さらに、solid 径だけでなく、GGO 成分の有無(part-solid か pure-solid か)もリンパ節転移予測因子として有用であり、solid 径が同一であっても、pure-solid 腫瘍は part-solid 腫瘍よりもリンパ節転移の頻度が高いことが示唆された。

A. 研究目的

2cm 以上の肺癌に縮小切除は適応になり得るか - GGO component による適応設定の可能性を検証する。

B. 研究方法

2008 年 2 月から 2012 年 10 月までに順天堂大学で完全切除された solid 径が 30mm 以下、cN0 の part-solid 腫瘍 260 例を対象に術前臨床画像所見と病理学的リンパ節転移陽性の関連を retrospective に検討した。

(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】を順守して行われており、データは匿名化で集計を行っている。

C. 研究結果

Solid 径 30mm 以下の腫瘍最大径は、7-46mm(中央値 20mm)で、c-T1a132 例、c-T1b100 例、c-T2a28 例であった。

全 260 例中 10 例(3.8%)に病理学的リンパ節転移を認め、うち c-T1a3 例(2.3%)、c-T1b3 例(3.0%)、c-T2a4 例(14.2%)であった。

単及び多変量解析では、solid 径、consolidation tumor ratio(CTR)が有意なリンパ節転移予測因子であった。ROC 曲線で得られた solid 径 17mm、CTR0.7 をカットオフ値に用いると、solid 径 17mm 以下かつ CTR0.7 以下の 161 例中 1 例(0.6%)にリンパ節転移を認め、うち c-T1b56 例、

c-T2a4 例ではいずれもリンパ節転移陰性であった。

D. 考察

現在、腫瘍最大径が 20mm 以下の症例に対する積極的縮小手術(肺葉切除 vs 区域切除)の臨床試験(JCOG0802)が進行中であるが、c-T1b、c-T2a 腫瘍でも solid 径が 17mm 以下かつ CTR0.7 以下の part-solid 腫瘍は、リンパ節転移の頻度が低く、腫瘍の局在によっては、十分な切除マージンが担保できれば区域切除の適応になる可能性がある。今後さらなる症例の蓄積、検証の必要がある。

E. 結論

solid 径が小さい腫瘍に対しては縮小手術が適応になる可能性があることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Matsunaga T, Suzuki K, Hattori A, Fukui M, Kitamura Y, Miyasaka Y, Takamochi K, Oh S. Lung cancer with scattered consolidation: detection of new independent radiological category of peripheral lung cancer on thin-section computed tomography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013 Apr;16(4):445-9.
- ② Maeyashiki T, Suzuki K, Hattori A, Matsunaga T, Takamochi K, Oh S. The size of consolidation on thin-section computed tomography is a better predictor of survival than the maximum tumour dimension in resectable lung cancer. *Eur J*

Cardiothorac Surg. 2013
May;43(5):915-8.

- ③ Hattori A, Suzuki K, Maeyashiki T, Fukui M, Kitamura Y, Matsunaga T, Miyasaka Y, Takamochi K, Oh S. The presence of air bronchogram is a novel predictor of negative nodal involvement in radiologically pure-solid lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Oct 17. [Epub ahead of print]
- ④ Matsunaga T, Suzuki K, Takamochi K, Oh S. Time to refine N2 staging? cN2a and cN2b based on local regional involvement provide a more accurate prognosis in surgically treated IIIA non-small-cell lung cancer than N2 alone or the number of node stations involved. Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Dec 8. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- ① Solid Part Dimension is not equal to Maximum Tumor Dimension as a Prognostic Impact for Lung Cancer - Underestimation of the Size of Solid Component on Thin Section CT scan. Maeyashiki T, Suzuki K, Takamochi K, Oh S 21st European Conference on General Thoracic Surgery, Birmingham, 28th May, 2013
- ② 2cm以上の肺癌に縮小切除は適応になり得るか-GGO componentによる適応設定の可能性 前屋舗 龍男, 高持 一矢, 松永健志, 王 志明, 鈴木 健司
第54回日本肺癌学会総会, 東京, 11月22日, 2013

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副院長

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 所見はともに肺腺癌の悪性度（病理組織学的所見や再発の有無）を予測する独立した有意な因子であることを報告した。今回より多くの症例を集積しかつ十分な観察期間を取り再検討した。特にこの両者を適宜組み合わせることで、より正確に腫瘍の悪性度を把握することが可能で、治療戦略を立てるうえで有用であることを再確認した。

A. 研究目的

臨床病期 IA 期肺腺癌において悪性度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 610 例を対象に、術前の高分解能 CT 所見 (GGO 率 = 肺野条件での GGO の最大径/腫瘍の最大径 x100) と FDG-PET/CT 所見 (原発巣の SUVmax) と腫瘍の悪性度 (血管浸潤・リンパ管浸潤・胸膜浸潤・リンパ節転移などの病理学的所見と再発) 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

再発を予測する cut-off 値を ROC 曲線から求めると、GGO 率は 25% (AUC=0.803)、SUVmax は 2.9 (AUC=0.816) であった。これら GGO 率、SUVmax の cut-off 値は性別、CEA 値、腫瘍径、血管浸潤、リンパ管浸潤、胸膜浸潤と密接に関係していた。無

再発生存にかかわる因子について単変量解析を行うと、GGO 率と SUVmax は有意な因子であり、腫瘍径と CEA 値は marginal な因子であった。さらに多変量解析では、GGO 率・SUVmax のみが無再発生存にかかわる独立した有意な因子であった。GGO $\geq 25\%$ and SUVmax ≤ 2.9 であると、リンパ管浸潤・血管浸潤・胸膜浸潤の頻度は 2%、リンパ節転移・再発の頻度は 1%であった。一方、GGO < 25% and SUVmax > 2.9 では、リンパ管浸潤は 39%、血管浸潤は 53%、胸膜浸潤は 32%、リンパ節転移は 19%に見られ、28%の症例に再発した。さらに無再発生存を指標に ROC 曲線から SUVmax の cut-off 値を腫瘍径別に求めると、腫瘍径が 1.5cm 以下では 1.5、1.5cm 超 2.0cm 以下では 2.4、2cm 超 2.5cm 以下では 2.9、2.5cm 超 3cm 以下では 4.6 であり、それぞれの cut-off 値で無再発生存曲線に有意な差を認めた。

D. 考察

臨床病期 IA 期の腺癌でも再発をきたすような悪性度の高いものから全く組織学的にも浸潤所見のない低悪性度のものまでさまざまである。術前にこれらを予測できれば術式 (標準手術か縮小手術か)、あるいは術後の化学療法の必要性の有無などの治療戦略におおいに役立つと思われる。また予後が良いとされる 1.5cm 以下の超小型の肺腺癌においても SUVmax は再発を予測する

因子とになりうるものが今回の研究であらたに判明した。HRCTにおけるGGO率は浸潤性のない癌細胞の肺胞上皮置換性増殖を反映し、またSUVmaxは肺胞上皮置換性増殖以外の部分を反映することが以前の検討で明らかになっており、この両者を適宜組み合わせることでより正確に臨床病期IA期肺腺癌の悪性度を予測することが可能であることがわかった。

E. 結論

肺野条件CTでのGGO率と原発巣のSUVmaxはともに臨床病期I期腺癌の悪性度を予測する有意な因子であった。この両者を組み合わせることで、臨床病期IA期腺癌の治療戦略に役立つ可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

Uehara H, Nakayama H, et al.
Prognostic Role of Positron Emission Tomography and High-Resolution Computed Tomography in Clinical Stage IA Lung Adenocarcinoma. Ann Thorac Surg 96:1958-65,2013

Tsutani Y, Nakayama H, et al.
Solid tumor size on high-resolution computed tomography and maximum standardized uptake on positron emission tomography for new clinical T descriptors with T1 lung adenocarcinoma. Ann Oncol 24:2376-2381,2013

2. 学会発表

Murakami S, Nakayama H, et al.
Multicenter analysis for prognostic role of high-resolution computed tomography and positron emission tomography/computed tomography in clinical stage IA lung adenocarcinoma. ESMO 2013, Amsterdam, October 2013.

Miyata Y, Nakayama H, et al.
Revision of integrated positron emission tomography value by tumor size is not necessary to evaluate malignancy grade of clinical stage IA lung adenocarcinoma. ESMO 2013, Amsterdam, October 2013.

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

非小細胞肺癌術後補助療法に関する研究

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

完全切除された非小細胞肺癌 stage2-3 期を対象に、新規抗がん剤である TS-1 と CDDP+TS-1 の併用療法を術後に行う無作為化第 2 層試験をおこなった。目的は、これらの症例を登録観察することを通じてバイオマーカーによる解析を行うことである。各群 100 例が登録され、切除切片のパラフィン標本から多くの遺伝子を解析した。

UMPS 発現が、TS-1 長期投与の有効性と関連があることが判明した。

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、こういった症例を対象にどういった化学療法を行うかについては検討されているものはわずかである。今回、バイオマーカー解析を主体として TS-1 と CDDP+TS-1 の比較を通じて肺癌の遺伝子と化学療法剤の効果についての相関を検討した。

B. 研究方法

完全切除された非小細胞肺癌、病理病期 II-III A 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、TS-1 80 mg/m²/day for consecutive 2 weeks q3w for 1 year と cisplatin (CDDP) (60 mg/m² day1) plus oral S-1, (80 mg/m²/day for 2 weeks) q3w for 4 cycle 群に無作為に割り付けて補助化学療法を行った。cDNA はマクロ dissection で抽出し 3 の遺伝子について MassArray で解析した。それぞれの表現は中央値の上下で 2 分して相関を分析した。

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

200 例が登録された。最終患者が登録されてから 2 年間を経過観察し、結果を解析した。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、

2 年無再発生存率は TS-1 群で 66%、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。遺伝子解析では、唯一 UMPS (uridine monophosphate

synthase)のみが、無再発生存率との相関をもっていた。しかし、ERCC1 や GSTpi などの CDDP 関連と考えられる遺伝子との相関は見られなかった。

D. 考察

術後病期 2-3 期完全切除非小細胞肺癌に対する補助化学療法として、TS-1 vs CDDP+TS-1 の比較 2 層試験をおこなった。両群に重篤な合併症はなく、無再発生存でも統計学的有意差は認められなかった。遺伝子解析では UMPS のみが治療法との相関が得られた。

F. 研究発表

1. 論文発表

現在論文作成中である。

2. 学会発表

1. Biomarker analysis of WJOG4107, a randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with S-1 versus CDDP+S-1 for resected stage II-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 7518)

2. Biomarker analysis of WJOG4107; A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with S1 versus CDDP+S1 for resected stage II-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC) P3.09-007 WCLC 2013

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

非小細胞肺癌根治術後リンパ節再発に対する放射線治療に関する研究

研究分担者 東山聖彦 大阪府立成人病センター 診療局長兼呼吸器外科部長

研究要旨

非小細胞肺癌根治術後リンパ節再発に対する放射線治療成績を検討した。1997年から2009年の非小細胞肺癌根治術後の初回単独胸腔内リンパ節再発に対し、根治照射施行(50Gy以上)の50例が対象。その内、49例が解析可能であった。治療効果は、CR:32(65%), PR:12(24%), PD:5(10%)。放射線治療後の5生率:36%, 5年無再燃生存率22%, 5年局所制御率61%。放射線治療に係わる死亡は無かった。生存に係わる因子について多変量解析を行うと、再発時無症状であり、リンパ節再発が単発であることが重要であった。以上から、前記因子である症例では、根治的放射線治療は再発治療として延命が期待され臨床的に意義がある。

A. 研究目的

非小細胞肺癌根治手術後の胸腔内リンパ節再発に対する放射線治療の意義は、未だ確立されていない。今回、胸腔内初発再発症例で、他臓器に転移の無い症例に対する根治的放射線治療の治療成績を検討し、その予後因子を明確にすることとした。

B. 研究方法

対象は1997年から2009年の非小細胞肺癌根治術後の初回単独胸腔内リンパ節再発に対し、根治照射施行(50Gy以上)の症例。これらの症例の照射後の経過を見直し、治療関連死の有無、生存率、予後因子などを後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

後方視的研究のため、倫理的な問題は発生しない。

C. 研究結果

上記期間に146例の胸腔内初発再発例があり、その内、全身検索の結果、同時に他臓器に転移の無い症例は67例で、それらの内、根治的照射(50Gy以上)は50例に行われた。解析可能例は49例で、治療効果は、CR:32(65%), PR:12(24%), PD:5(10%)。放

射線治療後の5生率:36%, 5年無再燃生存率22%, 5年局所制御率61%。放射線治療に係わる死亡は無かった。生存に係わる因子について多変量解析を行うと、再発時無症状であり、リンパ節再発がsingle stationであることが重要であった。

D. 考察

非小細胞肺癌根治手術後の胸腔内リンパ節再発に対する根治的放射線治療の安全性と局所治療の意義は、未だ明らかで無かった。また、どのような症例がこれらの治療により予後改善が見られるのか、不明であった。今回の症例では、同時化学療法例は6例(12%)にしか行われておらず、ほとんどの症例が放射線による局所治療である。今回の検討は後方視的研究とはいえ、肺がん術後の50Gy以上の根治照射は安全に行う事ができること、無症状でsingle stationリンパ節転移再発ならば、治療成績が良好であることをあらためて明らかにした。

E. 結論

非小細胞肺癌根治手術後の胸腔内リンパ節再発に対する放射線治療は安全で、しかも再発時無症状、リンパ節再発がsingle station例では生存率の改善につながり、局所治療としての臨床的意義はみられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Okami J, Higashiyama M et al., JTO
8:1417, 2013.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発

医師主導治験 WT1 抗原発現陽性の脈管侵襲を伴う病理病期 IA 期及び IB/II 期非小細胞肺癌完全切除例に対する WT4869 のペプチド免疫療法の第 I 相試験における症例登録適格例に関する研究

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 WT1 ペプチドワクチン適格症例の概数を把握するため、当院における 2013 年 1 月から 12 月までの肺悪性手術手術例の臨床病理学的背景を検討した。1 年間の手術例 222 例中 15 例の患者から 1 次同意を得た。全例で WT1 発現が認められたが、HLA が適合したのは 15 例中 6 例で、うち 5 例から 2 次同意を得、ワクチン投与を開始した。肺癌切除症例の約 1/3 以上が今回の適格条件に適合するワクチン治療の候補で、1 次同意を得られるたのは切除症例の 1/4 であった。

A. 研究目的

WT1 抗原発現陽性の脈管侵襲を伴う病理病期 IA 期及び IB/II 期非小細胞肺癌完全切除例に対する WT4869 のペプチド免疫療法の第 I 相試験における症例登録適格例の概数を把握することを目的とした。

B. 研究方法

2013 年 1 月から 12 月における当院の肺悪性腫瘍手術例の臨床病理学的背景から、適格例、非適格例の分析を行った。治験のスタートアップミーティング後の症例については、登録状況を分析した。

（倫理面への配慮）

文書により治験の説明、1 次同意を得た後、患者の HLA タイピング、切除肺組織における WT1 発現検索を行い、HLA A24:02、WT1 発現陽性を確認後、改めて 2 次同意を得、ワクチン投与を開始した。

C. 研究結果

2013 年 1 月から 12 月における当院の肺悪性腫瘍手術は 222 例で、うち I、II 期の非小細胞肺癌は 81.0% (175/216) であった。IA 期で脈管侵襲を伴うものは 13 例 (12.5%) と少なかった。間質性肺炎合併で部分切除にとどめた 1 例を除くと手術例

の 1/3 以上 (83/222、37.4%) が腫瘍学的には適格例と考えられた。治験のスタートアップミーティング以後の症例 62 例について、患者選択、登録状況について調査を行った。62 例中不適格例は 36 例 (41.9%) であった。主な原因は、悪性疾患の合併、既往が 10 例、再発の判定に影響を与えると考えられる多発肺癌、すりガラス様陰影の合併、術後の PS 不良などであった。非結核性抗酸菌症、間質性肺炎、血液疾患、自己免疫疾患などであった。

登録適格症例と考えられた 26 例中、IA 期（脈管侵襲あり）2 例、IB 期 17 例、II A 期 5 例、II B 期 2 例で、IB 期が 65% を占めた。このうち 15 例に 1 次同意を得た。1 次同意に至らなかった理由は、IB 期における推奨治療であるテガフル・ウラシル内服を希望 3 例、その他は頻回の通院困難などのスケジュール管理に起因するものであった。WT1 発現は全例に認められたが、HLA が適合したものは 6 例 (40%) であった。うち 5 例にワクチン投与を開始した。

D. 考察

登録適格例の 30% にワクチン治療の 1 次同意を得られたことは、肺癌患者において、従来の抗癌化学療法に比し、ワクチン療法に対する期待を示唆しているのではないかと考えられた。

E. 結論

当院における肺癌完全切除例に対するWT1 ペプチドワクチン療法の症例登録状況を検討したところ、肺癌切除症例の約 1/3 以上が今回の適格条件に適合するワクチン治療の候補で、1 次同意を得られるたのは切除症例の 1/4 であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 17 回 WT1 ペプチドワクチン研究会
2014 年 2 月 1 日

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。) なし

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

肺癌切除標本を用いた肺癌の悪性度に関する免疫組織化学的研究

研究分担者 前田 元 国立病院機構刀根山病院呼吸器外科部長

研究要旨

- ①小細胞肺癌(SCLC)における接着分子の発現状態について検討し、pure SCLC と他の非小細胞癌成分を含む combined SCLC の相違点について検討した。pure SCLC は combined SCLC と比較して接着分子の発現が低く、発現パターンにも異常を多く認めた。
- ②病理病期 IA 期の腺癌を対象に survivin の発現を喫煙者と非喫煙者で比較し、喫煙の影響について検討した。喫煙者では核 survivin の発現が高かった。

A. 研究目的

肺癌は死因の第1位を占める悪性腫瘍であり、その治療においては癌の進行度や悪性度に応じて適切な選択がなされなければならない。E-cadherin を中心とする接着分子は癌の浸潤や転移に関連しており、また survivin はアポトーシスを阻害する物質で、癌の増殖を促すことが知られている。肺癌においてこれらの物質が癌の悪性度にどのように関わっているかを明らかにすることは意義深いと考える。

B. 研究方法

- ①昨年の研究では肺癌の中で、pleomorphic carcinoma と large cell neuroendocrine carcinoma を対象に接着分子の研究を行った。今回は小細胞肺癌 small cell lung cancer (SCLC)の16切除例を対象にして、pure SCLC と他の非小細胞癌成分を含む combined SCLC の相違点について検討した。臨床背景の比較とともに、E-cadherin、 β -catenin を免疫染色し、その発現パターンと labeling index について解析した。
- ②病理病期 IA 期の腺癌 82 切除例を対象に、survivin の発現を喫煙者と非喫煙者で比較し、喫煙の影響について検討した。免疫染色を行い、核と細胞質における survivin の labeling index を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は施設内倫理委員会の承認を受けて実施した。「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守している。

C. 研究結果

- ①pure SCLC が 11 例、combined SCLC が 5 例で、混合成分は腺癌が 3 例、扁平上皮癌が 1 例、LCNEC が 1 例であった。接着分子の発現パターンでは、機能の減弱・消失を示唆する disrupted pattern を呈するものの割合が、E-cadherin では pure で 100%、combined の SCLC 部分で 40%、NSCLC 部分で 20%であった。 β -catenin においても 73%、80%、20%と同様な結果であった。labeling index で見ると、E-cadherin、 β -catenin とも pure では combined よりも陽性率が低値であった。
- ②喫煙者 44 例と非喫煙者 38 例において、核 survivin の labeling index は喫煙者で 5.6 ± 0.5 、非喫煙者で 1.1 ± 0.5 と、喫煙者で有意に高かった。3%以上の発現をみたものは喫煙者では 43.2%に対し、非喫煙者では 2.6%であった。核 survivin の発現量は、現在喫煙者と過去喫煙者との間で差はなかった。また細胞質 survivin の labeling index は喫煙者と非喫煙者の間で有意な差はなかった。また、腫瘍近傍の正常な細気管支上

皮細胞での核 survivin 発現は喫煙者で有意に高かった。

D. 考察

①pure SCLC は combined SCLC と比較して細胞接着分子の発現が低く、発現パターンにも異常を多く認めた。これらの所見から、pure SCLC の方が浸潤・転移を起こしやすく、病理学的に悪性度が高い可能性が示唆された。

②病理病期 IA 期の腺癌において、喫煙者では核 survivin の発現が高いことから、喫煙は早期の腺癌の発生段階において核 survivin の発現を促進し、発癌に関与している可能性が示唆された。今後、他の組織型や進行度の違う症例についても検討し、予後との関係を明らかにする予定である。

E. 結論

①肺小細胞癌(SCLC)において、pure SCLC は combined SCLC と比較して病理学的に悪性度が高い可能性が示唆された。

②病理病期 IA 期の腺癌において、喫煙は早期の腺癌の発生段階において核 survivin の発現を促進し、発癌に関与している可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

① Hirano H. Maeda H. Takeuchi Y. Susaki Y, Kobayashi R. Hayashi A. Ose N. Nakazawa Y. Association of cigarette smoking with the expression of nuclear survivin in pathological stage IA lung adenocarcinomas. *Med Mol Morphol* 2013; DOI 10.1007/s00795-013-0061-9.

② 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 post-operative cardiopulmonary complications in chronic obstructive pulmonary disease patients undergoing lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44:98-103.

③ Funakoshi Y. Takeuchi Y. Maeda H.

Pneumonectomy after response to gefitinib treatment for lung adenocarcinoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2013; 21:482-4.

2. 学会発表

① 林 明男、竹内幸康、大瀬尚子、桃實 徹、小林良司、前田 元、平野博嗣. 非小細胞癌成分を含む肺小細胞癌の検討. 第30回日本呼吸器外科学会総会、2013年5月9-10日、名古屋.

② 平野博嗣、竹内幸康、前田 元、小林良司、林 明男、大瀬尚子、須崎剛行、山口俊彦、森 雅秀、横田総一郎. 肺癌150例の接着分子およびサイバインの免疫組織学的検討. 第45回分子形態学会総会・学術集会、2013年9月13-14日、福岡.

③ 平野博嗣 Influence of cigarette smoking on the expression of nuclear survivin in pathological stage IA lung adenocarcinoma. 第72回日本癌学会2013年10月3-5日、横浜.

④ 平野博嗣、木村 明、山田 寛、横田総一郎、山口俊彦、森 雅秀、大瀬尚子、林明男、小林良司、須崎剛行、竹内幸康、前田 元. 低分化成分を含む p-stage IA 期肺腺癌の臨床病理学的検討. 第67回国立病院総合医学会、2013年11月8日、金沢.

⑤ 大瀬尚子、前田 元、竹内幸康、林 明男、須崎剛行、小林良司、平野博嗣. 原発性肺腺癌の組織亜型に Micropapillary component が存在すると再発率が高くなる. 第66回日本胸部外科学会定期学術集会、2013年10月17-19日、仙台.

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

肺がんの集学的治療に関する研究

研究分担者 吉村雅裕

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、原発性肺癌術後の予後因子となるバイオマーカー等を検討し、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。

A. 研究目的

Necl-5 は、細胞間接着の制御の他、細胞運動や増殖にも関与し、癌細胞で発現が増加することが知られている。我々はこれまで、肺腺癌切除検体において Necl-5 の免疫染色を検討し、癌浸潤領域および術後生存率との相関を報告した (Cancer Sci. 2010)。今回我々は、肺腺癌浸潤における Necl-5 の役割を明らかにするため、実験的検討を行った。

B. 研究方法

A549(肺胞上皮癌細胞)、WI-38(肺線維芽細胞)の cell line を用いた。我々が独自に開発した細胞の浸潤能を視覚化できる Double-layered collagen gel hemisphere (DL-CGH)法を用いてこれらを共培養し、浸潤能を観察した。更に、RNAi 法によって Necl-5 の発現を抑制した際の浸潤能の変化を検討した。

(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

Western blotting により Necl-5 の発現をみたところ、A549 で強発現しており、WI-38 と共培養しても発現に変わりはない。DL-CGH 法においてこれらを共培養したところ、まず外層に向かって WI-38 が伸び、単独培養では外層に向かって浸潤できない A549 が、WI-38 に沿ってアメーバ状に姿を

かえつつ外層に侵入する様子が観察された。RNAi 法によって Necl-5 を抑制した A549 を用いたところ、外層への浸潤能が有意に低下した。更に、Necl-5 を抑制した A549 では、移動能、増殖能も有意に低下することを確認した。

D. 考察

単独では浸潤能を持たない A549 の浸潤には WI38 の足場が必要と考えられた (癌-間質相互作用)。またその際の A549 の形状の変化も注目された (上皮間葉移行)。さらに、この現象には A549 由来の Necl-5 の発現が重要な働きを持つことが示唆された。

E. 結論

本タンパク質は癌浸潤コントロールのための有力な標的になりうると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tane S, Maniwa Y, Hokka D, Tauchi S, Nishio W, Okita Y, Yoshimura M. The role of Necl-5 in the invasive activity of lung adenocarcinoma. Exp Mol Patho, 2013, 94(3);330-35

2. 学会発表

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

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

WT1 がんワクチンの肺がん治療に関する研究

研究分担者 山下 素弘 国立病院機構四国がんセンター 胸部外科

研究要旨

肺がんの治療における診療状況を明らかにし、がんワクチン治療時の対照群としての診療状況を明らかにし、標準化の可能性を検討する。施設内での経過観察状況、再発状況、予後を診療録から後ろ向きに検討し、さらに抗がん剤治療患者の服薬指導で代替治療に関する調査も行った。肺癌術後再発の多くは3年以内の再発であった。経過観察期間に約30%の患者は何らかの補完代替療法を行うなど患者多様性に富むことが明らかになった。

A. 研究目的

肺がん免疫療法に向け、手術対象例を中心にその術後補助治療状況を把握し、がんワクチン治療時の対照（コントロール）群としての診療状況を明らかにする。

B. 研究方法

四国がんセンター胸部外科における術後病期別治療状況、術後補助治療状況を後ろ向きに検討した。診療録の記載から情報を抽出し、集計する。集計にあつては患者さんの氏名や生年月日、住所等の患者を特定できる情報は解析の対象としない。

（倫理面への配慮）

解析用の情報と患者を特定できる情報は区別して保管し、必要な場合は登録時に決定される登録番号を用いて匿名化し、データの照合を行うなど倫理面に配慮した。

C. 研究結果

当施設での治療成績の現状と、術後補助治療状況を明らかにした。術後の補療法は診療ガイドラインに従いながら経過観察をするが、病期及び経時的に変化させているが、検査内容・項目・頻度に統一したものは認めなかった。肺癌術後再発

の多くは3年以内の再発であった。術後補助療法中の薬剤師による患者聞き取り調査では多くの患者でサプリメントをはじめとする補完代替医療に関心を寄せ、約1/3の患者で実際に利用していたが、直接医師に相談する頻度は低いことが明らかになった。

D. 考察

肺がん術後の経過観察における標準的な方法はいまだ明らかではないが、再発例の多くは術後3年以内に診られ、標準的な経過観察の確立が求められる。肺癌がん治療患者の多くは補完代替医療に興味を示し、約30%の患者が何らかの補完代替医療を実践していた。がん免疫療法に対する関心も高く、ワクチンによる免疫療法の臨床試験では補完代替医療に関する情報収集も必要であると考えられた。

E. 結論

肺がん術後の患者において3年以内の再発頻度が高く、術後経過観察方法では標準的な方法の確立が求められる。がんワクチン治療においても、治療後綿密な経過観察とともに補完代替医療に関する患者・医療者間の情報共有が必要であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山下素弘、新海哲 肺血栓塞栓症・気胸
成人病と生活習慣病 特集- オンコロ
ジック・エマージェンシー 日本成人病
学会準機関誌 (東京医学社), 2013,
43:460-465.
- 2) Yuki Tanabe, Yoshifumi Sugawara, Rieko
Nishimura, Kohei Hosokawa, Makoto
Kajihara, Teruhiko Shimizu, Tadaaki
Takahashi, Shinya Sakai, Shigeki
Sawada, Motohiro Yamashita, Haruhiko
Ohtani. Oncocytic carcinoid tumor of
the lung with intense F-18
fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in
positron emission tomography-computed
tomography (PET/CT). *Annals of
Nuclear Medicine.*
2013;10.1007/s12149-013-0738-0
- 3) Shigeki Sawada, Natsumi Yamashita,
Hiroshi Suehisa, Motohiro Yamashita.
Risk factors for recurrence after lung
cancer resection as estimated using
the survival tree method. *Chest* 2013;
144(4): 1238-1244.
- 4) Shungo Yukumi, Motohiro Yamashita
Hiraku Ichiki, Hideaki Suzuki, Kei
Ishimaru, Seiya Ueda, Akira Watanabe,
Chika Sato, Masahiro Abe. A case
report of tuberculous abscess of the
chest wall accompanied with pulmonary
carcinoma. *Respiratory Medicine Case
report* 2013; 10: 31-33.
- 5) 宮部貴識 所明宏、山下素弘 がん補完
代替療法における薬剤管理指導による医
療コミュニケーションに関する検討 日
本補完代替医療学会誌 2013;6:29-33.

2. 学会発表

- 1) 渡部元嗣、河本宏昭、上野剛、澤田茂樹、
末久弘、山下素弘、 胸壁原発悪性線維
性組織球腫の1例。 第30回日本呼吸器
外科学会 (H25/5 名古屋)
- 2) 末久弘、山本将一朗、渡邊元嗣、上野剛、
澤田茂樹、山下素弘、原田大二郎、上月
稔幸、北島寛元、野上尚之、新海哲、高
畑浩之。セルブロック法を用いた気管支
鏡検査が有用であった乳癌孤立性肺転移
の1例第21回日本呼吸器内視鏡学会中
国四国支部会 (徳島) H25.2/16
- 3) 末久弘、北島寛元、岸直人、上野剛、澤
田茂樹、山下素弘、山本将一朗、原田大
二郎、上月稔幸、野上尚之、新海哲、高
畑浩之。 若年者悪性胸膜中皮腫の1例
第53回日本呼吸器科学会 (H25/4 東京)
- 4) 末久弘、渡辺元嗣、上野剛、澤田茂樹、
山下素弘、肺がん術後たこつぼ心筋症を
発症した一例 第30回日本呼吸器外科
学会 (H25/5 名古屋)
- 5) 澤田茂樹、上野剛、末久弘、山下素弘 非
小細胞肺がん完全切除例に対しプラチナ
製剤を含む術後補助化学療法後のUFTメ
インテナンス療法の検討-中間解析-。第
11回日本臨床腫瘍学会 (H25/8 仙台)

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

肺癌切除症例の予後を規定するバイオマーカーに関する研究

研究分担者 国立病院機構九州がんセンター 呼吸器腫瘍科 医長

竹之山 光広

研究要旨

非小細胞肺癌再発例の患者背景は多様であり、標準治療は確立されておらず、外科切除を含めた集学的治療が検討されている場合も少なくない。一方、EGFR-TKIs、ALK 阻害剤の臨床応用により再発後の治療が大きく変貌をとげてきた。肺癌切除再発例の治療成績を driver mutation の観点から検討し、EGFR 遺伝子陽性例に対する EGFR-TKIs 使用例は有意に生存期間を認めたため、再発症例に対する EGFR 遺伝子変異の検索は必須と考えられた。この結果を 2013 年の ESMO で発表した。今後の WT1 がんワクチンの術後補助療法の対象症例では、driver mutation の検索が必要と考えられる。

A 研究目的

当院で治療を行った非小細胞肺癌術後再発症例の治療成績、予後について EGFR 遺伝子変異、EML4-ALK 融合遺伝子の観点から検討を行い、再発後の治療戦略について考察を行う。

B 研究方法

2000 年～2011 年に当院で外科切除を行った非小細胞肺癌 1237 例のうち、再発を認めた 280 例について、driver mutation および臨床病理学的因子と予後との関連を後方視的に検討した。

C 研究結果

再発時の平均年齢は 66 歳、男性/女性:183/97 例、腺癌/扁平上皮癌/その他:189/51/40 例、手術時の病理病期 I 期/II 期/III 期/IV 期 : 96/59/107/18 例、EGFR 遺伝子変異陽性/野生型/検査未施行:83/100/97 例、EML4-ALK 融合遺伝子陽性/野生型/検査未施行:6/92/182 例であった。EML4-ALK 融合遺伝子変異陽性症例は、EGFR 遺伝子変異野生型腺癌症例の 9%(5 例/55 例)に認めた。再発形式は局所再発/遠隔再発/混合再発 : 90/114/76 例で、再発臓器は肺/リンパ節/脳/骨/副腎/肝臓:97/96/50/38/15/17 例であった。

術後再発までの平均期間は 15 ヶ月で、再発病変に対する初回治療は、外科切除を含めた集学的治療 15 例、放射線化学療法 62 例、化学療法単独 152 例、放射線療法単独 32 例、無治療 19 例であった。全症例の再発後の生存期間中央値は 25 ヶ月（1-102