

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

高齢者肺がんにおける術後補助療法に関する研究

研究分担者 坪井 正博

研究要旨 近年高齢化社会の到来により、70歳以上の高齢者、特に80歳以上の肺癌に対する手術例が急増しており、肺癌切除例の約半数を占めるに至っている。一方で、この集団に対する術後補助化学療法の報告は少ない。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高齢者におけるI期術後補助療法の現状を調べるとともに、従来の臨床試験の成績と合わせて検討した。2005年から2007年の間に行われた肺癌完全切除例981例のうち、70歳以上のT1bN0, T2aN0、I期の高齢者は153例あり、テガフル・ウラシル配合剤(UFT)による術後化学療法実施率は26例(17%)であった。化学療法施行例のうち、1年以上の内服期間が得られた症例は、12例(治療例の46%)であり、食欲不振、体重減少を機に中止されていた。過去に報告されたUFTのI期肺腺癌に対する術後化学療法の臨床試験でも70歳以上の高齢者のコンプライアンスは有意に悪かった。70歳以上の高齢者の術後補助療法は、当該病期の予後を考慮すれば、毒性の面からUFTよりも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

近年高齢化社会の到来により、70歳以上の高齢者、特に80歳以上の肺癌に対する手術例が急増している。日本胸部外科学会による2010年の集計では、肺癌手術例32801例のうち70歳以上の切除例が半数を占め、80歳以上の症例は全切除例の11.1%(3646例)と報告されている。しかし、高齢者の手術が増えている一方で、この集団に対する術後補助療法の報告は少ない。本研究では、70歳以上の高齢者I期非小細胞肺癌における術後補助化学療法の状況をretrospectiveに解析、検討する。

B. 研究方法

対象：2005年から2007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8施

設で行った原発性肺癌切除例981例中、肺葉切除以上の根治切除を施行し病理学的に完全切除が確認されたT1bN0, T2aN0のI期非小細胞肺癌の153例。

方法：術後化学療法施行群と非施行群を比較して、その予後、治療状況について検討を行った。

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

平均年齢 75.6 歳 . 観察期間中央値は 68 ヶ月 . 組織型は腺癌 86 例 , 扁平上皮癌 49 例 , 大細胞癌 7 例 , その他 11 例 . T1b 58 例、T2a 92 例、不明 3 例であった。術後 5 年全生存割合 (OS) は、術後補助化学療法なし群の 66.8% に対し、化学療法あり群は 61.0% で、統計学的に有意差は認めなかった ( $p=0.619$ )。術後 5 年無再発生存割合 (DFS) は、化学療法なし群 55.8% に対し、化学療法あり群は 52.4% で、統計学的に有意差は認めなかった ( $p=0.696$ )。

#### D. 考察

ガイドラインでは、本研究の対象である T1bN0, T2aN0 の I 期非小細胞肺癌完全切除例に対して、UFT を推奨するあるいはやることを否定しない形で表記があるが、術後補助化学療法の実施率は、17% と低かった。病期本来の予後と毒性のバランスから、UFT による術後補助療法が実臨床において

は必ずしも積極的に受け入れられていない現状を反映していると思われた。予後に関する解析結果については、本研究は症例数が少なく、補助療法の適応が必ずしも一定でないことから、議論するに値しない。そこで、I 期肺腺がん完全切除例に対する UFT の術後補助化学療法の臨床試験 (JLCRG study) の 70 歳未満と 70 歳以上の年齢別サブ解析に注目した。この研究では、UFT 治療群の全生存割合のハザード比は 70 歳未満で 0.77 (95% 信頼区間: 0.52-1.13) であるのに対し、70 歳以上の高齢者では 0.63 (95% 信頼区間: 0.35-1.10) とやや良好な結果であるものの統計学的有意差はなかったと報告されていた。本研究と同様、統計学的に有意差がないことから、70 歳以上の高齢者における UFT の術後化学療法の有用性は controversy と考えられる。一方、UFT 治療群の治療コンプライアンスについては、治療開始後 1 年、2 年のそれは、70 歳未満で 77.1%、64.1% であるのに対し、70 歳以上では 61.1%、49.4% であり、高齢者で有意に低かったことが報告され、本研究の解析同様、食欲不振などの毒性が治療継続に影響する可能性が示唆された。

#### E. 結論

I 期 (T1bN0, T2aN0) 非小細胞肺癌完全切除例に対しては、UFT に

よる術後化学療法が推奨されているが、70歳以上の高齢者においては、その有用性については十分に証明されたとは言い難い。一方、高齢者においては若年層に比べると毒性などから治療コンプライアンスが良好ではないことから、毒性を改善する方策もしくは毒性の少ない治療の開発が望まれる。毒性の面から UFT よりもペプチドワクチンなどによる免疫療法の介入は治療選択肢のひとつとして期待される。

#### 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

本研究の成果は、発表準備中である。

#### 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。