

D. 考察

胸部CT画像は組織亜型の判定や組織学的な悪性度とも相関があり、治療方針決定の一助となるものと考え。幹細胞マーカーの発現は腺癌の組織や分化度、およびリンパ節転移の有無とも相関がある。これらは病期分類に組み込まれてはいないが、術後補助療法などの治療戦略決定の情報となりうる可能性がある。またAL1A1は横断的ながん幹細胞マーカーの候補であり、これにより単離された細胞を標的とした治療を目指した新しい治療の確立が期待される。

E. 結論

腺癌におけるCT所見は治療前の悪性度評価、幹細胞マーカーの発現は予後判定に有用であり、これらを考慮した治療戦略や病期分類は肺癌診療に有用であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kajiwara N, Akata S, Hagiwara M, Yoshida K, Kato Y, Kakihana M, Ohira T, Kawate N*, Ikeda N. High-Speed 3-Dimensional Imaging in Robot-Assisted Thoracic Surgical Procedures. *Ann Thorac Surg*, 97(6): 2182-2184, 2014
- 2) Saji H*, Kato Y, Shimada Y, Kudo Y, Hagiwara M, Matsubayashi J, Nagao T, Ikeda N. Three-dimensional multidetector computed tomography may aid preoperative planning of the transmanubrial osteomuscular-sparing approach to completely resect superior sulcus tumor. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, in press, 2014
- 3) Kajiwara N, Barron JP, Kato Y, Kakihana M, Ohira T, Kawate N*,

Ikeda N. Cost-Benefit Performance of Robotic Surgery Compared with Video-Assisted Thoracoscopic Surgery under the Japanese National Health Insurance System. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, in press, 2014

- 4) Hagiwara M, Shimada Y, Kato Y, Nawa K, Makino Y, Furumoto H, Akata S, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Saji H, Ikeda N. High-quality 3-dimensional image simulation for pulmonary lobectomy and segmentectomy: results of preoperative assessment of pulmonary vessels and short-term surgical outcomes in consecutive patients undergoing video-assisted thoracic surgery†. *Eur J Cardiothorac Surg*, 46(6): e120-6, 2014
- 5) Saji H*, Matsubayashi J, Akata S, Shimada Y, Kato Y, Kudo Y, Nagao T, Park J, 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. *Acta Radiol*, in press, 2014
- 6) Oikawa T, Ohira T, Otani K, Hagiwara M, Konaka C*, Ikeda N. Clinical usefulness of gefitinib for

- non-small-cell lung cancer with a double epidermal growth factor receptor mutation. *Molecular and Clinical Oncology*, in press, 2014
- 7) Maehara S, Usuda J*, Ishizumi T*, Ichinose S, Ohtani K, Inoue T*, Imai K, Furumoto H, Kudo Y, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Combination effect of photodynamic therapy using NPe6 with pemetrexed for human malignant pleural mesothelioma cells. *Int J Oncol*, in press; 2014
2. 学会発表
- 1) Kudo Y, Usuda J*, Furumoto H, Maehara S, Ohtani K, Inoue T*, Ishizumi T*, Kato Y, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Expression of klotho enhances the apoptotic response of cancer cells to anticancer agents. *AACR Annual Meeting 2014 (2014.4.7)* San Diego, USA
- 2) Ohira T, Oikawa T, Otani K, Yoshida K, Kato Y, Maeda J, Hagiwara M, Nagase S, Kakihana M, Kajiwara N, Ikeda N. Histological diagnosis of lung cancer using small biopsy samples. *18th WCBIP/ WCBE World Congress (2014.4.14)*, Kyoto
- 3) Ohtani K, Maehara S, Kudo Y, Furumoto H, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Arai T*, Ikeda N. New option of PDT for peripheral lung cancer. *18th WCBIP/ WCBE World Congress (2014.4.15)*, Kyoto
- 4) Shimada Y, Matsubayashi J, Kakihana M, Kudo Y, Maeda J, Yoshida K, Hagiwara M, Nagase S, Kato Y, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Preoperative diagnostic accuracy and survival outcomes in resected high-grade neuroendocrine carcinoma. *18th WCBIP/ WCBE World Congress (2014.4.15)*, Kyoto
- 5) Iizaka T*, Yoshino I*, Okumura S*, Suzuki M*, Satoh Y*, Yoshida K, Ikeda N. Phase II study of induction chemotherapy with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab followed by surgery in patients with stage III nonsquamous non-small cell lung cancer: The Tokyo cooperative Oncology Group trial (TCOG1002). *2014 ASCO Annual Meeting (2014.5.31)* Chicago, USA.
- 6) Shimada Y, Hagiwara M, Kato Y, Maeda J, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. High-quality 3-dimensional image simulation for thoracoscopic anatomical lung resection: results of preoperative assessment of pulmonary vessels and short-term surgical outcomes in 125 consecutive cases. *22nd European Conference on General Thoracic Surgery (2014.6.16)*, Copenhagen, Denmark.
- 7) Shimada Y, Yoshida K, Kato Y, Hagiwara M, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Surgical results of lung cancer with synchronous multiple ground-glass

- opacities and the management of the residual and new lesions. 28th EACTS Annual Meeting (2014.10.13), Milan, Italy.
- 8) Kudo Y, Shimada Y, Kato Y, Yoshida K, Osawa J, Maehara S, Maeda J, Matsuybayashi J, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Impact of EGFR mutation status on survival after recurrence in patients with completely resected lung adenocarcinoma. 2014 IASLC Asia Pacific Lung Cancer Conference (2014.11.6), Kuala Lumpur, Malaysia.
- 9) Nawa K, Shimada Y, Hagiwara M, Kato Y, Yoshida K, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Utility of video-assisted thoracic surgery lobectomy for anomalous pulmonary venous drainage merger case and a highly precise tree-dimensional imaging system. 2014 IASLC Asia Pacific Lung Cancer Conference (2014.11.6), Kuala Lumpur, Malaysia.
- 10) Kawaguchi K, Kudo Y, Shimada Y, Yamaguchi G, Kataba H, Hagiwara M, Kato Y, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Location of lymph node involvement exerts a strong impact on surgical outcomes of pN1 non-small cell lung cancer. 2014 IASLC Asia Pacific Lung Cancer Conference(2014.11.6), Kuala Lumpur, Malaysia
- 11) Kato Y, Nakayama H*, Ito H*, Imai K, Nishii T*, Ikeda N. Utility of positron emission tomography computed tomography (PET/CT) and enhanced high-resolution computed tomography (HRCT) for preoperative evaluation of hilar lymph node metastasis in patients with non-small cell lung carcinoma. 2014 IASLC Asia Pacific Lung Cancer Conference(2014.11.6), Kuala Lumpur, Malaysia.
- 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(がん対策推進総合研究事業)
分担研究報告書

放射線学的小型肺癌と胸膜浸潤に関する研究

研究分担者 鈴木 健司 順天堂大学 教授

研究要旨

胸部 CT で GGO を有する小型肺癌は予後良好であることが JCOG0201 試験の長期経過観察から明らかとなり、それらの5年生存割合は90%前後が期待される。一方、これらの早期肺癌が肺野外套胸膜直下に存在し、胸膜浸潤を病理学的に来した場合、小型早期肺癌であっても病理病期はIB期に Upgradeされる事になる。IB期非小細胞肺癌に対しては術後経口補助化学療法の有用性が確立しているが、術前画像で GGO を有する早期肺癌に対する胸膜浸潤の意義は明らかでない。

A. 研究目的

TNM 分類において胸膜浸潤(以下、PL)は肺癌の予後因子であり、病理学的に PL を認める場合、30 mm以下の小型肺癌であっても病理病期はIA期からIB期に upgrade されることとなる。病理病期 IB 期の非小細胞肺癌に対しては、術後経口抗がん剤投与の有用性が確立されており、この観点からも PL 因子の意義は肺癌術後治療において非常に大きな意義を持つ。一方、胸部 CT で GGO を有する小型肺癌が胸膜浸潤を来した場合における予後への寄与は明らかとなっていない。そこで、今回我々は、病理学的胸膜浸潤が予後に及ぼす影響について、術前画像をもとに検討した。

B. 研究方法

順天堂大学で2004年1月から2012年12月までに手術を施行した腫瘍径 30 mm以下で病理学的リンパ節転移を有さない非小細胞肺癌 563 例の内、非浸潤癌であり病理学的に胸膜浸潤を来さない pure-GGO 97 例を除く 466 例を対象とした。術前画像から Consolidation tumor ratio(CTR)をもとに、GGO を腫瘍内に有する part-solid tumor ($0 < \text{CTR} < 1.0$) と Consolidation のみからなり GGO を有さない

pure-solid tumor ($\text{CTR}=1.0$)の2群に分類した。以下の術前因子と予後との関係を検討した: gender、年齢、pack-year smoking、胸部薄切 CT 上の腫瘍最大径、air bronchogram の存在、術前 carcinoembryonic antigen (CEA)値、PL、Lymphatic and Vascular invasion、組織型、術式。予後解析に Cox proportional hazard model を使用、生存曲線に Kaplan-Meier method を使用し $P < 0.05$ を有意水準とした。

(倫理面への配慮)

特に問題ない。

C. 研究結果

Part-solid tumor: 237 例、Pure-solid tumor: 208 例。この内、Part-solid tumor の 24 例(10%)、Pure-solid tumor の 79 例(38%)に PL を認めた。多変量解析の結果、Part-solid tumor において、CEA($p=0.0295$)、CTR($p=0.0195$)は独立した予後因子であったが、PL は予後因子とらなかった($p=0.5902$)。この群において、5年生存割合は PL(+):85.6%、PL(-):94.9%であり、両群間に有意差を認めなかった($p=0.3798$)。一方、Pure-solid tumor においては、多変量解析の結果、PL、Vessel invasion、腫瘍最大径、

CEA がそれぞれ独立した予後因子であり($p=0.0211, 0.0188, 0.0372, 0.0492$)、5年生存割合は PL(+):70.1%、PL(-):81.3%であり、両群間に有意差を認めた($p=0.0051$)。

D. 考察

胸部 CT 上、GGO を有する Part-solid tumor に病理学的胸膜浸潤を認めた場合においても、5年生存割合は 85.6%と良好であり、胸膜浸潤を認めなかった群との比較でも有意差を示すことはできなかった。一方、Pure-solid tumor においては従来通り PL が独立した予後因子であったことから、Part-solid tumor における病理学的 PL の及ぼす意義は Pure-solid tumor と比較して乏しいと考えられる。これは、Pure-solid tumor と比較した場合、画像上 GGO を有する Part-solid tumor の浸潤能の低さに起因すると考えられ、これら腫瘍における胸膜浸潤の影響は乏しいと考えられる。よって、Part-solid tumor で胸膜浸潤を来した症例が病理病期 IB 期に Upgrade された場合、術後経口補助化学療法の有用性については一考を要すると考えられる。

E. 結論

今回の retrospective study から、病理学的 PL は Part-solid tumor の予後に寄与しない可能性がある。よって、これらの肺癌における TNM 分類上の Upgrading においては十分に考慮する必要があると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hattori A, Suzuki K, Matsunaga T, Takamochi K, Oh S. Visceral pleural invasion is not a significant prognostic factor in patients with a

part-solid lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery*, 98:433-8, 2014

2. 学会発表

1. Aritoshi Hattori, Kenji Suzuki, Takeshi Matsunaga, Kazuya Takamochi, Shiaki Oh. Is Pleural Invasion Significant Prognostic Factor in Lung Cancer Patients with Ground Glass Opacity on Thin-Section CT Scan? Presented at 50th Annual Meeting of The Society of Thoracic Surgeons, Orlando, FL, United States, 25-29 January 2014

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(がん対策推進総合研究事業)
分担研究報告書

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 期の腺癌では一定の頻度でリンパ節転移がある。高分解能 CT で腫瘍の充実径が 0.8cm 未満、または腫瘍の SUVmax が 1.5 未満であればリンパ節転移がないという基準を以前に提唱したが、今回この基準の妥当性をより多数の症例とより長期のフォローで確認した。さらに従来縮小手術の適応とされない T1b 腫瘍においてもこの基準を満たせば縮小手術の対象となりうる事が判明した。

A. 研究目的

リンパ節転移のない画像診断基準 (node-negative criteria)、すなわち高分解能 CT で腫瘍の充実径が 0.8 cm 未満、または FDG-PET/CT で腫瘍の SUVmax が 1.5 未満という基準を満たした臨床病期 IA 期肺腺癌に対する縮小手術の妥当性について検証する。

B. 研究方法

完全切除された臨床病期 IA 期肺腺癌 618 例を対象に、前述の診断基準を満たした症例の切除成績を評価した。

(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

Node-negative criteria を満たした症例にリンパ節

転移は認められなかった。この基準を満たした症例の 5 年無再発生存率(96.6%)・5 年全生存率(95.9%)は基準を満たさなかった症例(5 年無再発生存率 75.5%、5 年全生存率 83.1%)と比べ有意に良好であった。また、この基準を満たした症例では縮小手術でも肺葉切除でも 5 年無再発生存率(縮小手術 97.2%、肺葉切除 96.0%)、全生存率(縮小手術 95.9%、肺葉切除 95.9%)に差を認めなかった。T1b 症例の 40.2% は node-negative criteria を満たしていた。

D. 考察

臨床病期 IA 期の腺癌でも切除後の病理学的検索でリンパ節転移を認めることがある。この研究の初期の段階で術前の画像所見でリンパ節転移のない診断基準、node-negative criteria を提唱したが、今回さらに症例を積み重ね、追跡期間を延長し、この診断基準の妥当性を検討した。リンパ節転移を認めた症例は 45 例で、すべて node-negative criteria を満たしていなかった。この基準を満たした症例で再発は 2 例あり、それぞれ標準手術後の縦隔リンパ節再発と肺部分切除後の多発肺転移再発であった。Node-negative criteria を満たした症例の全生存

率・無再発生存率は術式(切除範囲)の影響を受けないことが判明した。すなわち、この基準を満たせば系統的リンパ節郭清は不要であり、十分な切除断端を確保できれば肺葉切除は不要ということになる。さらに従来縮小切除の適応とはされていなかった腫瘍径の大きいT1b腫瘍でもこの基準を満たせば縮小切除の対象となりうるということが判明した。

E. 結論

NOの画像診断基準、すなわち高分解能CTで充実径 <0.8 cm または SUVmax <1.5 を満たした臨床病期 IA 期の肺腺癌では系統的なリンパ節郭清は不要であり、T1b 症例でもこの基準を満たせば縮小手術の対象となりうる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mima 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 pathological node-positive lung adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014, 147(6): 1820-6.
- 2) Ito H, Nakayama H, Yokose T, Yamada K. Prophylaxis for acute exacerbation of interstitial pneumonia after lung resection. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals*. 2014, 22(8): 948-54.
- 3) Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M. Subobar resection for lung adenocarcinoma meeting node-negative criteria on

preoperative imaging. *Ann Thorac Surg*. 2014, 97: 1701-7.

- 4) Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M. Segmentectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma showing solid dominance on radiology. *Eur J of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014, 46(4): 637-642.
- 5) Isaka T, Yokose T, Ito H, Imamura N, Watanabe M, Imai K, Nishii T, Woo T, Yamada K, Nakayama H, Masuda M. Comparison between CT tumor size and pathological tumor size in frozen section examinations of lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2014, 85: 40-46.
- 6) Okada M, Mima T, Tsutani Y, Nakayama H, Okumura S, Yoshimura M, Miyata Y. Segmentectomy versus lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014, 3(2): 153-159.
- 7) Nishii T, Yokose T, Miyagi Y, Daigo Y, Ito H, Isaka T, Imai K, Murakami S, Kondo T, Saito H, Oshita F, Yamada K, Matsukuma S, Tsuboi M, Nakayama H, Masuda M. Clinicopathological features and EGFR gene mutation status in elderly patients with resected non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2014, 14: 610.
- 8) 伊坂哲哉, 横瀬智之, 齋藤春洋, 村上修司, 近藤哲郎, 尾下文浩, 伊藤宏之, 山田耕三, 中山治彦, 益田宗孝. 自施設で施行した肺癌ALK検査(IHCとFISH)の院外検査との比較検討. *肺癌*. 2014, 54(4): 173-9.
- 9) Ishikawa Y, Nakayama H, Ito H, Yokose T, Tsuboi M, Nishii T, Masuda M. Surgical

treatment for synchronous primary lung adenocarcinomas. *Ann Thorac Surg.* 2014, 98: 1983-88.

- 10) 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.* 2014, 145(1): 66-71.
2. 学会発表
 - 1) Miyata Y, Tsutani Y, Suzuki K, Takamochi K, Tanaka F, Nakayama H, Yamashita Y, Oda M, Tsuboi M, Okada M. A phase II, multicenter study of induction chemotherapy with cisplatin, pemetrexed, and bevacizumab followed by surgery for non-squamous, non-small cell lung cancer. STS 50th Annual Meeting, Orlando, 2014 年 1 月
 - 2) 伊坂哲哉, 横瀬智之, 鷺見公太, 今村奈緒子, 渡部真人, 今井健太郎, 西井鉄平, 伊藤宏之, 山田耕三, 中山治彦, 坪井正博, 益田宗孝. 摘出肺検体の喀痰細胞診と肺癌組織型との関連性の検討. 第 114 回日本外科学会定期学術集会, 京都, 2014 年 4 月
 - 3) 伊藤宏之, 中山治彦, 西井鉄平, 今井健太郎, 今村奈緒子, 渡部真人, 益田宗孝. 高齢者肺癌の長期治療成績—葉切に対する術前評価と認知機能に関する検討—. 第 114 回日本外科学会定期学術集会, 京都, 2014 年 4 月
 - 4) 西井鉄平, 伊藤宏之, 今井健太郎, 今村奈緒子, 渡部真人, 中山治彦, 横瀬智之, 宮城洋平, 益田宗孝. 分子病理学的背景から考える高齢者肺癌の治療戦略. 第 31 回日本呼吸器外科学会総会, 東京, 2014 年 5 月
 - 5) 伊坂哲哉, 伊藤宏之, 横瀬智之, 狩野美美, 村上修司, 近藤哲郎, 斎藤春洋, 尾下文浩, 今村奈緒子, 渡部真人, 今井健太郎, 西井鉄平, 山田耕三, 中山治彦, 益田宗孝. 切除肺検体において触れなかった病変の画像的・病理学的検討. 第 31 回日本呼吸器外科学会総会, 東京, 2014 年 5 月
 - 6) 渡部真人, 伊藤宏之, 今村奈緒子, 今井健太郎, 西井鉄平, 中山治彦, 横瀬智之, 藤野昇三. 原発性肺腺癌における切除断端再発と微小乳頭状病変との関係についての臨床病理学的検討. 第 31 回日本呼吸器外科学会総会, 東京, 2014 年 5 月
 - 7) 西井鉄平, 伊藤宏之, 今井健太郎, 今村奈緒子, 渡部真人, 中山治彦, 横瀬智之, 宮城洋平, 益田宗孝. EGFR 遺伝子変異は予後予測因子となり得るか? ~pStageI 期, 非小細胞肺癌における分子病理学的検討~. 第 31 回日本呼吸器外科学会総会, 東京, 2014 年 5 月
 - 8) Nishii T, Yokose T, Miyagi Y, Ito H, Yamada K, Nakayama H, Masuda M. Can the EGFR gene mutation be a prognostic predictive factor in pathological stage I non-small cell lung cancer?. The 22nd European Conference on General Thoracic Surgery, Copenhagen, 2014 年 6 月
 - 9) Ito H, Nakayama H, Nishii T, Imai K, Murakami S, Okada M, Masuda M. Does the histological subtype of adenocarcinoma influence the extent of resection in patients with clinical stage IA adenocarcinoma?. The 22nd European Conference on General

- Thoracic Surgery, Copenhagen, 2014年6月
- 10) Vansteenkiste J F, Cho B C, Vanakesa T, De Pas T, Zielinski M, Kim M S, Jassem J, Yoshimura M, Dahabreh J, Nakayama H. MAGRIT, a double-blind, randomized, placebo-controlled Phase III study to assess the efficacy of the recMAGE-A3 + AS15 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), ESMO 2014, Madrid, 2014年9月
 - 11) 嶋田善久, 鈴木健司, 岡田守人, 永井完治, 中山治彦, 光富徹哉, 奥村栄, 佐治久, 高持一矢, 坪井正博, 池田徳彦. 肺癌サルベージ手術の安全性と有効性を評価するための後ろ向き多施設共同研究. 第67回日本胸部外科学会定期学術集会, シンポジウム, 福岡, 2014年9月
 - 12) 吉屋智晴, 宮田義浩, 坪川典史, 笹田伸介, 見前隆洋, 村上修司, 伊藤宏之, 中山治彦, 岡田守人. 病理病期 IA 肺腺癌におけるサブタイプと予後の関係. 第67回日本胸部外科学会定期学術集会, 福岡, 2014年9月
 - 13) 宮田義浩, 津谷康夫, 鈴木健司, 高持一矢, 田中文啓, 中山治彦, 山下芳典, 小田誠, 坪井正博, 岡田守人. 局所進行肺癌に対する Bevacizumab 併用導入化学療法 の忍容性. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月
 - 14) 見前隆洋, 宮田義浩, 吉屋智晴, 坪川典史, 中山治彦, 奥村栄, 吉村雅裕, 岡田守人. 低悪性度腺癌症例を予測する術前画像所見—多施設 747 症例での検討—. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月
 - 15) 西井鉄平, 谷口英喜, 中山治彦, 永田仁, 伊坂哲哉, 今井健太郎, 伊藤宏之, 佐々木俊郎, 益田宗孝. ERAS (Enhance Recovery After Surgery) で再考する低侵襲な肺癌手術. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月
 - 16) 狩野英美, 菊地憲孝, 松崎智彦, 間邊早紀, 村上修司, 近藤哲郎, 齋藤春洋, 尾下文浩, 中山治彦, 横瀬智之, 山田耕三. 切除径 20mm 以下の小型肺腺癌 218 例の臨床像、画像所見および病理所見に関する検討. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月
 - 17) 伊藤宏之, 中山治彦, 西井鉄平, 浅村尚生, 渡辺俊一, 櫻井裕幸, 中川加寿夫, 鈴木健司, 王志明, 高持一矢, 大出泰久, 井坂光宏, 馬庭知弘, 梶政洋. NCC コンソーシアムによる肺癌治療成績報告～IASLC データとの比較～. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月
 - 18) 伊坂哲哉, 伊藤宏之, 横瀬智之, 永田仁, 今井健太郎, 西井鉄平, 村上修司, 近藤哲郎, 齋藤春洋, 尾下文浩, 山田耕三, 中山治彦, 益田宗孝. 原発性肺腺癌における EGFR 遺伝子変異状況と病理組織所見との関連性の検討. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月
 - 19) 間邊早紀, 菊地憲孝, 松崎智彦, 狩野英美, 村上修司, 近藤哲郎, 齋藤春洋, 尾下文浩, 西井鉄平, 伊藤宏之, 中山治彦, 横瀬智之, 山田耕三. 切除径 20mm 以下の肺小細胞癌・大細胞神経内分泌癌の画像所見、病理所見および臨床像に関する検討. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014年11月

- 20) 伊坂哲哉, 伊藤宏之, 横瀬智之, 永田仁, 今井健太郎, 西井鉄平, 村上修司, 近藤哲郎, 齋藤春洋, 尾下文浩, 山田耕三, 中山治彦, 益田宗孝. Micropapillary 成分を含む腫瘍径 20mm 以下 c-Stage IA 期肺腺癌の画像所見の検討. 第55回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014 年 11 月

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（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

進行肺癌に対する Central airway obstruction に対する姑息治療としての Interventional Pulmonology の妥当性に関する研究

研究分担者 高濱 誠 大阪市立総合医療センター呼吸器外科 部長

研究要旨

悪性腫瘍による中心性気道狭窄症例に対する姑息治療としての Interventional Pulmonology の治療成績を検討した。術前全身状態が不良の症例に対して合併症の発生率は低く、全身状態の改善に有用であった。今後教育システムの構築が課題である。

A. 研究目的

悪性腫瘍による Central Airway Obstruction (CAO) に対する Interventional Pulmonology (IP) は、純粋に Palliative therapy であり手術適応外の症例にのみ施行される。気道狭窄解除は、呼吸状態を改善させることにより Performance status の改善に寄与するが、安全性に関する報告は少ない。Palliative therapy として施行した IP 症例の治療成績を検討し、その安全性を評価することを目的とし解析を行った。

B. 研究方法

2008年1月から2014年12月までに悪性腫瘍により CAO を来した IP を施行した症例を検討し、術後合併症、術後遠隔期の成績を評価し、その安全性を評価した。

（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

当該期間に 258 例の IP を施行し、悪性腫瘍による CAO 症例は 129 例であった。術

中死亡例は 0% であり、術後早期に 18.1% の合併症を認めた。術後 1 ヶ月以上では死亡率 2.1%、合併症 6.3% であった。呼吸状態は 89.1% で改善した。

D. 考察

気管分岐部を含む病変では合併症発生率が高く認められた。再手術などを防ぐ手技として腫瘍の減量を図ることが重要であると思われた。合併症の発生予防には周術期の管理が重要であった。また気管ステント留置症例では長期にわたる経過観察が必要であると考えられた。

E. 結論

悪性腫瘍に呼吸状態を改善し全身状態の改善に有用であった。現在限局した施設のみで施行されており、教育システムの構築が必要であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 月岡卓馬、山本良二、高濱誠、丁奎光、多田弘人：硬性気管支鏡下に適出した長期介在気道異物の1例.気管支学.2014.11
- 2) Tsukioka T, Takahama M, Nakajima R, Kimura M, Tei K, Yama

moto R : Sequential Stenting for Extensive Malignant Airway Stenosis
Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Sep 30.

2. 学会発表

- 1) 中嶋 隆、丁 奎光、月岡 卓馬、高濱 誠、山本 良二、多田 弘人. 良性気道狭窄に対する治療戦略—Stent留置・気管・気管支形成をどう選択すべきか—. 第37回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 一般演題(口演), 京都, 2014年4月
- 2) 高濱 誠、山本 良二、月岡 卓馬、丁 奎光、多田 弘人. 中枢気道狭窄に対する硬性気管支鏡下治療の合併症とその対策. 第37回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 一般演題(口演), 京都, 2014年4月
- 3) 丁 奎光、山本 良二、高濱 誠、中嶋 隆、月岡 卓馬、多田 弘人. 気管狭窄に対しDumonステント留置後のステント移動例の検討. 第37回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 一般演題(口演), 京都, 2014年4月
- 4) 中嶋 隆、丁 奎光、月岡 卓馬、高濱 誠、山本 良二、多田 弘人. 炎症性気管支狭窄に対する狭窄解除術. 第37回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, ビデオワークショップ, 京都, 2014年4月
- 5) 高濱 誠、山本 良二、月岡 卓馬、丁 奎光、多田 弘人. 治療に難渋した特発性気管軟化症の一例. 第31回日本呼吸器外科学会総会, 一般演題(口演), 京都, 2014年4月
- 6) 高濱 誠、山本 良二、中嶋 隆、丁 奎光、多田 弘人. 当センターにおける硬性気管支鏡技術習得への段階的試み. 第31回日本呼吸器外科学会総会, パネルディスカッション, 東京, 2014年5月
- 7) 高濱 誠、山本 良二、中嶋 隆、月岡 卓馬、丁 奎光、多田 弘人. 呼吸困難を発症した食道浸潤を伴った気管癌に対する二期的手術. 第31回日本呼吸器外科学会総会, 要望ビデオ, 東京, 2014年5月
- 8) 月岡 卓馬、山本 良二、高濱 誠、中嶋 隆、丁 奎光、多田 弘人. 結核性瘢痕狭窄症例に対する気管・気管支形成術. 第31回日本呼吸器外科学会総会, 一般口演, 東京, 2014年5月
- 9) 月岡 卓馬、山本 良二、高濱 誠、中嶋 隆、丁 奎光、多田 弘人. 気管軟化症に対するNissen-Herzog変法. 第31回日本呼吸器外科学会総会, 一般ビデオ, 東京, 2014年5月
- 10) 丁 奎光、高濱 誠、中嶋 隆、木村通孝、月岡 卓馬、山本 良二. 硬性気管支鏡下に摘出しえた気管過誤腫の1例. 第95回日本呼吸器学会近畿支部会, 一般演題, 大阪, 2014年7月
- 11) 高濱 誠. 気管・気管支形成術～当センターでの作法～. 第36回山口県呼吸器外科手術手技勉強会, 特別講演, 山口, 2014年9月
- 12) 高濱 誠、中嶋 隆、木村 通孝、

月岡 卓馬、丁 奎光、山本 良二.
悪性腫瘍に対する硬性気管支鏡下治療の合併症. 第55回日本肺癌学会学術集会, ポスターディスカッション, 京都, 2014年11月

- 13) 中嶋 隆、丁 奎光、月岡 卓馬、木村 通孝、高濱 誠、山本 良二.
アルゴンプラズマ凝固装置 (APC) を用いた気道内金属ステントの部分除去. 第96回日本呼吸器内視鏡学会近畿支部会, 一般演題 (口演), 大阪, 2014年11月

- 14) 丁 奎光、高濱 誠、月岡 卓馬、木村 通孝、山本 良二. 気管軟化症に対して気管気管支膜様部補填術を施行した2例. 第96回日本呼吸器内視鏡学会近畿支部会, 一般演題 (口演), 大阪, 2014年11月

(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（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

肺がん術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法に関する研究

研究分担者 東山聖彦 大阪府立成人病センター 副院長(呼吸器外科主任部長兼任)

研究要旨

脈管侵襲を伴う病理病期 IA 期および IB・II 期の WT1 抗原発現陽性非小細胞肺癌の完全切除症例を対象に WT4869 の術後補助療法を検討するため、まずは推奨用量を決めるための第 1 相試験を多施設で行う。今後は、今回で決められた推奨量を用いて、無再発生存割合を主要評価項目とした有効性と安全性に関して第 II 相多施設ランダム化試験を予定したい。

A. 研究目的

脈管侵襲を伴う病理病期 IA 期および IB・II 期の WT1 抗原発現陽性非小細胞肺癌の完全切除症例を対象に WT4869 の術後補助療法を検討するため、まずは推奨用量を決めることを主目標とした第 1 相試験を多施設で行う。主要評価項目は、用量制限毒性発現(DLT)、最大耐容量(MTD)、有害事象発生割合について明確にする。

B. 研究方法

第 1 相試験として大阪府下代表的 3 施設で外科切除される非小細胞肺癌の内、対象は脈管侵襲を伴う病理病期 IA 期および IB・II 期の WT1 抗原発現陽性非小細胞肺癌の完全切除症例である。HLA スクリーニングおよび肺がん組織 WT1 発現のスクリーニングにて適応症例を抽出し、術後に WT4869 を 3mg 投与 6 例、6mg 投与 6 例を目標に試験を行った。安全性と免疫反応評価を見ながら、推奨用量を決定することとした。

(倫理面への配慮)

患者の健康被害に対する補償措置などに加え、患者負担費用（被験者負担軽減や保険外併用療養費）に関して事前に説明同意を行うなどの配慮を行う。

C. 研究結果

第 1 相を担当した当施設からは、5 例の

前登録が可能であったが、HLA および WT1 のスクリーニングで不適格が 2 名有り、最終的には 3 名（WT4869 を 3mg 投与 2 例、6mg 投与 1 例）のエントリーが行われた。今回のシリーズでは、WT4869 に関連した G3 以上の有害事象は経験されなかった。

D. 考察

参加 3 施設より当初予定の 12 例がエントリーされ、直接的な有害事象 G3 以上の経験はなかったと報告されている。また、注射による局所反応も、以前に比べ軽減されているという。推奨量も 6mg で十分とされているようです。

第 2 相へ進める予定であったが、WT4869 の免疫作用のさらなる強化が予定されており、現在、検討中である。

E. 結論

脈管侵襲を伴う病理病期 IA 期および IB・II 期の WT1 抗原発現陽性非小細胞肺癌の完全切除症例を対象に WT4869 の術後補助療法を検討するため、まずは推奨用量を決めるための第 1 相試験を多施設で行った。当施設から 3 例のエントリーがされ、G3 以上の有害事象も発生することなく、推奨量も決定することができた。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

本研究総括研究者より、幾つかの研究会等で発表された。

(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。)

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（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

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早期再発 2 例の検討

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 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 1 相試験に参加した 5 例のうち、早期に再発した 2 症例を臨床病理学的に検討した。適格条件、再発診断について、問題は認められなかった。

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 1 相試験（以下 WT1 ペプチド治験）に登録し治療中であった 2 症例が術後早期に再発した。この 2 症例を臨床病理学的に検討し、適格条件の検証を行うことを目的とした。

B. 研究方法

WT1 ペプチド治験に参加し、早期に再発した 2 症例の術前 staging、術後 staging、切除肺組織の病理検査結果、画像所見、臨床経過を診療録から検討した。

（倫理面への配慮）

本試験登録患者からは、厚労省「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、文書による同意を取得済みである。

C. 研究結果

2 症例を提示する。【症例 1】40 本/日×43 年の重喫煙歴を有する 59 歳の男性。右下肺の異常陰影精査を主訴に受診、気管支鏡下細胞診で腺癌と診断された。PET 検査では右下葉の原発巣以外に FDG の異常集積を認めず。CEA13.2 と上昇を認めた。既往歴：高血圧、高脂血症、糖尿病。C-T1aN0M0。2013 年 4 月右下葉肺癌に対して、胸腔鏡下右下葉切除術施行。術後病

理検査では扁平上皮癌、腫瘍最大径 32mm、pT2aN0M0、脈管、胸膜への浸潤を認めず、stageIB であった。WT1 ペプチド治験第 1 相 3mg に登録し、2013 年 6 月から治療を開始した。2013 年 12 月 CEA11.9ng/ml と上昇、胸部 CT で右肺門リンパ節の腫大と PET で FDG の異常集積を確認し、術後リンパ節再発と診断した。胸部放射線治療を行い、腫瘍の再増悪を認めていない。

【症例 2】喫煙歴のない女性 63 歳、女性。毎年胸部 X 線検査を受けていたが、2013 年 3 月に右上肺野の結節影を指摘され、精査目的で受診。気管支鏡検査を施行し、非小細胞癌と診断された。既往歴：高血圧症、高脂血症、糖尿病。2013 年 5 月胸腔鏡下右上葉切除術施行。低分化腺癌、pT2aN1M0、腫瘍最大径 36mm、脈管侵襲を認めたが、胸膜への浸潤なし、StageIIA と診断した。2013 年 7 月 WT1 ペプチド治験第 1 相 3mg 群に登録された。2013 年 12 月 CEA12.4ng/ml と上昇あり、胸部 CT で創部皮下に 2cm 大の結節を認め、PET-CT でも同部に転移を疑う FDG の異常集積を認めた。2015 年 1 月皮下結節を局麻下に摘出し、肺腺癌皮膚転移の診断を得た。2014 年 3 月から CDDP+PEM+BEV による化学療法を行っている。

2 症例とも画像診断に加えて腫瘍マーカーの上昇、症例 2 では転移再発部位の病理組織学的検査で同定した。

E. 結論

WT1 ペプチド治験参加症例で早期に再発した 2 症例について、適格条件は遵守されており、再発診断についても問題は認められなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

松村晃秀：肺癌完全切除例に対する医師主導治験第 I 相部の進捗状況. 第 17 回 WT1 ペプチド癌免疫療法学会. 2014/02/01、大阪.

(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（がん対策推進総合研究事業）
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

肺腺癌手術例を対象に、micropapillary pattern (MPP)の合併率が5%以上のものを apparent MPP 群として他の群と比較すると、リンパ管侵襲が多く認められ生存率は不良であった。MPPの部分では E-cadherin の発現が見られるとともに vimentin の発現が他の部分より強く発現していることが明らかとなった。vimentin は間葉系細胞のマーカーであり、この部分では上皮間葉移行が生じていることが示唆された。

A. 研究目的

肺腺癌の中で micropapillary pattern (MPP)を呈するものは、その他の肺腺癌と比較して予後が不良であることが知られている。その理由として MPP を呈するものは脈管系への浸潤傾向が強いことが挙げられる。しかしながらどのようなメカニズムでこのような現象が起こるのかは明らかにされていない。

B. 研究方法

2002年から2010年の間に切除された肺腺癌症例のうち、病理病期 IA 期の 218 例を対象とした。通常の H-E 染色に加えて、免疫組織学的方法を用いて、E-cadherin、vimentin、D2-40 を染色した。

(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

MPP component を認めないもの(no MPP)は 171 例(78.4%)、5%未満のもの(focal MPP)は 29 例(13.3%)、5%以上のもの

の(apparent MPP)は 18 例(8.3%)であった。生存率曲線を求めると、apparent MPP の群は no MPP や focal MPP の群と比較して有意に予後不良であった。apparent MPP の群は男性が多く、組織型では乳頭状腺癌が多く、分化度では中分化が多く、さらにリンパ管侵襲が多く認められた。

E-cadherin と vimentin について、それぞれの群で発現程度を検討したところ、apparent MPP 群では MPP component の部分とそれ以外の部分において E-cadherin の発現に差はなかったが、vimentin は MPP component 部分でより強く発現していた。さらにリンパ管内に入り込んでいる癌細胞には vimentin が強く発現していた。

D. 考察

MPP component を有する肺腺癌においてはリンパ管侵襲の頻度が高く、それが予後不良と関連していると考えられた。MPP component の部分で E-cadherin の発現が強く見られることは従来の報告と同様であるが、今回の検討では vimentin の発現が MPP component の部分で他の部分より強く発現していることが明らかとなった。vimentin は間葉系細胞のマーカーであり、この部分では上皮間葉移行(epithelial-mesenchymal transition)が生じていることが示唆された。

E. 結論

今回検討したMPP componentを有する肺腺癌は組織亜型ではほとんどがpapillary predominantであり、中分化のものが多かった。MPP componentを有するものは上皮間葉移行を生じることによってリンパ管内に入りやすくなり、それが予後不良の因子となっていると考えられた。

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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, Yamaguchi T, Yokota S, Mori M. Lymphatic invasion of micropapillary cancer cells is associated with a poor prognosis of pathological stage IA lung adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2014; 8(3):1107-11.

② Hirano H, Maeda H, Yamaguchi T, Yokota S, Mori M, Okumura A. Factors related to aggressiveness of some lung carcinoma with peculiar histological characteristics. *JSM Clin Oncol Res* 2014; 2(3):1022-4.

③ Hirano H, Maeda H, Takeuchi Y, Susaki Y, Kobayashi R, Hayashi A, Ose N, Nakazawa Y, Yamaguchi T, Yokota S, Mori M. Association of cigarette smoking with expression of nuclear survivin in pathological stage IA lung adenocarcinoma. *Med Mol Morphol* 2014; 47(4):196-200.

④ Hirano H, Maeda H, Takeuchi Y, Susaki Y, Kobayashi R, Hayashi A, Ose N, Niinaka M, Yamaguchi T, Yokota S, Mori M. Immunohistochemical analysis of p-stage I large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: analysis of adhesion molecules and proliferative activity. *J Can Biol Res* 2014; 2(1):1034-40.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
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 兵庫県立がんセンター 副院長

研究要旨

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、原発性非小細胞肺癌例を対象として予後因子等を検討し、集学的治療により予後の改善を目指す。

A. 研究目的

原発性肺癌手術例における洗浄胸水細胞診（PLC）結果は現行 TNM 分類に反映されないが、PLC 陽性は予後不良因子であることはよく知られている。今回我々は、PLC 陽性肺癌に対する術後補助化学療法の有用性について検討した。

B. 研究方法

当センターで開胸時に PLC の施行された原発性肺癌 1,820 手術例のうち（～2009 年）、開胸時 PLC 陽性（D0）と診断された原発性肺癌 64 例を対象とし、手術単独群と術後補助化学療法施行群の治療成績を比較検討した。

（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

PLC 陰性（n=1,756）、陽性（n=53）の 5 年生存率は各々 66%、39%となり両群間に有意差を認めた（ $p<0.001$ ）。また、PLC 陽性例における病理病期別 5 年生存率の検討では p-stage I で PLC 陰性 81%、陽性 42% で有意差が認められたが（ $p<0.001$ ）、p-II・III で有意差はなかった。PLC 陽性例のうち術後化学療法を行った群（n=29）と手術単独群（n=35）の検討では、化学療法群と手

術単独群の 5 年生存率は 49%、32%（ $p=0.032$ ）、また両群の 5 年無再発生存率は各々 34%、20%（ $p=0.021$ ）となり、化学療法群における再発率も有意に低かった。多変量解析で化学療法施行は独立した予後因子となり、同群における遠隔転移再発例は手術単独群に比べ大きく減少した。

D. 考察

PLC 陽性肺癌に対する術後補助化学療法は有効であり、病理病期 I 期の症例に対してもその予後を改善する可能性が高いと考えられた。

E. 結論

PLC の結果は術後の治療方針を考慮するうえで極めて重要な因子である。

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿中

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

なし