日本臨床外科学会・日本外科学会共催（第 76 回日本臨床外科学会総会時開催）
第 13 回臨床研究セミナー 第 2 部 外科臨床研究の実践

呼吸器外科領域の臨床研究

（2014 年 11 月 22 日受付）

千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学

吉野 一郎

キーワード 呼吸器外科，臨床研究，縮小手術，肺癌，肺線維症

I. はじめに

呼吸器外科領域における主要な対象疾患は 20 世紀後半から肺結核から肺癌へと変遷し，その罹患数・死亡数の急激な増加から臨床研究の重要性が増している。肺癌外科治療に関連する臨床研究を大別すると，大規模レジストリーによる研究と臨床試験に分けられるが，呼吸器外科領域では両者がバランス良く行われている。本セミナーではわが国の肺癌外科の研究の取り組みについて紹介する。

II. 日本の肺癌手術の水準評価

肺癌登録合同委員会では，現在まで 7 事業が行われている。そのうち第 1，2，4，7 事業はそれぞれ 1989 年から 5 年ごとの外科切除例が集積されて解析するもので，4 次事業まで完了している^{1)~3)}。第 4 次事業では 2004 年の外科治療例が 11,663 例が 253 施設より集積され，5 年生存率が 69.7%，在院死が 0.4% と良好な成績が示されており，IA 期や腺癌の増加が示されており，末梢小型肺癌が多いわが国の肺癌の特徴も明らかとなった³⁾。これらの事業からは全体の水準を示す主研究に加えて，公募により選ばれた多くの副研究が行われ論文発表が精力的に行われている⁴⁾。またこの事業により集積された臨床データは国際的な病期分類の改定にも用いられてきた。2016 年改定にむけた TNM 分類第 8 版にむけた国際集積データの約 40% が日本のこの事業から拠出されたものである⁵⁾。

III. 末梢小型肺癌に対する縮小手術

毎年，専門医修練施設を対象に行われている日本胸部外科学会の学術調査では，肺癌手術数の増加が顕著であり，2012 年には 3 万 5 千件以上行われている⁶⁾。そのうち区域・部分切除などの縮小手術数も増加傾向である。積極的適応で施行された縮小手術の良好な長期成績（5 年無再発生存率 91%）が第 30 回日本呼吸器外科学会で行われた調査研究で示された⁷⁾。しかしながら適応については臨床試験を通してしか結論は得られない。現在日本で行われている末梢小型肺癌に対する縮小手術の 3 つの臨床試験（JCOG0802，0804，1211）（図）は，前向き画像登録による観察研究 JCOG 0201 の結果をもとにして全腫瘍径と充実部分の径との比をもとに仮説が設定され⁸⁾⁹⁾，良好な集積状況で進行している。

IV. 術後補助化学療法

2000 年代に欧米で行われた複数の比較試験で完全切除された II 期・III 期非小細胞肺癌に対するプラチナ併用化学療法が標準とされるに至ったが，わが国における臨床試験で有効性が証明されたのは I 期腺癌を対象とした経口フッ化ブリミジン製剤の UFT だけである¹⁰⁾（表）。WJOG4507 では II 期・III 期非小細胞肺癌に対する CDDP/S1 と S1 単独を比べて無作為化 II 相試験であるが，両者の 2 年無再発生存は同等であり，同時に行われた切除検体を用いたバイオマーカー

CLINICAL RESEARCH FOR GENERAL THORACIC SURGERY IN JAPAN

Ichiro Yoshino

Department of General Thoracic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

図 末梢小型肺癌に対する縮小手術の臨床試験

表 わが国の主な術後補助化学療法の比較試験

試験	対象病期	レジメン	結論・進捗
JCOG9304 P-III	pN2	Cisplatin + vindesine vs. Observation	Negative
JLCRG P-III	pIA/B Adeno.	UFT vs. Observation	Positive
WJOG0201 P-III	pIB-III A	UFT vs. GEM	Negative
WJOG4107 RP-II	pII-III A	TS-1 vs. TS-1 + Cisplatin	Almost even
JCOG 0707 P-III	pIB	UFT vs. TS-1	集積終了
JIPANG Intergroup P-III	pII-III A Non-squ.	Cisplatin + VNR vs. Cisplatin + PEM	集積中
IMPACT WJOG 6410L P-III	pII-III A EGFR-mut. (+)	Cisplatin + Docetaxel vs. Gefitinib	集積中
JCOG1205/1206 P-III	cI-III Neuroendocrine (Small/LCNEC)	Cisplatin + Etp vs. Cisplatin + CPT11	集積中

の検討では UMPS 高発現でより S1 が有用な可能性を示している点で興味深い¹¹⁾。日本人で特に多いヒト上皮成長因子受容体遺伝子の変異症例を対象にした gefitinib とプラチナ併用化学療法の比較試験 (WJOG 6410L) は、症例集積がやや遅れているが世界が注目している。

V. 間質性肺炎合併肺癌の外科治療

術後に急性増悪をきたすと高率に死亡することが知られていたが、その正確なリスク、治療法などは不明であった。日本呼吸器外科学会学術委員会は厚生労働省びまん性肺疾患研究班と共同で調査研究を行い、

40,048 肺癌切除例を集積した¹²⁾。そのうち 1,898 例 (4.7%) が間質性肺炎を合併しており, 178 例 (9.4%) が急性増悪をきたし, 82 例 (46%) が死亡しているとした。また WJOG6711L では抗線維化薬 pirfenidone を周術期に投与して無増悪率と安全性を検討する第 II 相試験を行い, プロトコル治療完遂例では 97.2% の無増悪率で, 重篤な薬剤関連・手術関連の有害事象は認められなかったと報告している¹³⁾。今後, III 相試験やリスクスコアをエンドポイントとした検証の第 II 相試験などが検討されている。

VI. おわりに

レジストリー研究には患者スペクトラムが広いという長所と臨床判断への反映が困難という短所があり, 臨床試験にはバイアスが小さいという長所と時間がかかる, 一般化が難しい場合があるなどの短所がある¹⁴⁾。呼吸器外科領域では課題毎に双方を補完するようにバランス良く研究が遂行されてきた。今後も本セミナーで紹介したような研究組織を軸に研究が展開されていき, 国際的な基準作りに貢献するとともに, 世界が注目する情報を発信していくことが期待されている。

文 献

- Goya T, et al. Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry: Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: a Japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer*, 50:227-234, 2005.
- Asamura H, et al. Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry: A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol*, 3: 46-52, 2008.
- Sawabata N, et al. Japanese Joint Committee for Lung Cancer Registry: Japanese Lung Cancer Registry Study: first prospective enrollment of a large number of surgical and nonsurgical cases in 2002. *J Thorac Oncol*, 5: 1369-1375, 2010.
- Yoshino I, et al. Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registration: Surgical outcome of stage IIIA-cN2/pN2 non-small-cell lung cancer patients in Japanese lung cancer registry study in 2004. *J Thorac Oncol*, 7: 850-855, 2012.
- Rami-Porta R, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members and Participating Institutions: The IASLC Lung Cancer Staging Project: The New Database to Inform the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 9: 1618-1624, 2014.
- Masuda M, et al.: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2012: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 62: 734-764, 2014.
- Yano M, et al. on behalf of the Japanese Association for Chest Surgery: Survival of 1737 lobectomy-tolerable patients who underwent limited resection for cStage IA non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. In press.
- Suzuki K, et al. Japan Lung Cancer Surgical Study Group (JCOG LCSSG): A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201). *J Thorac Oncol*, 6: 751-756, 2011.
- Asamura H, et al. Japan Clinical Oncology Group Lung Cancer Surgical Study Group: Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 146: 24-30, 2013.
- Kato H, et al. Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy: A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*, 350: 1713-1721, 2004.
- Mitsudomi T, et al.: Serum 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*, 5s: 32, 2014 (suppl; abstr 7550).
- Sato T, et al. Japanese Association for Chest Surgery: Long-term results and predictors of survival after surgical resection of patients with lung cancer and interstitial lung diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 149: 64-70, 2015.
- 岩田剛和, 吉野一郎, 吉田成利, 他: 特発性肺線維症 (IPF) 合併非小細胞肺癌に対する周術期 pirfenidone 療法の効果と安全性に関する第 II 相試験。第 55 回日本肺癌学会学術集会, 京都, 2014 年 11 月 14 日。
- Brown ML, Gersh BJ, Holmes DR, et al.: From randomized trials to registry studies: translating data into clinical information. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 5: 613-620, 2008.

利益相反

研究費: 大鵬薬品工業株式会社