

氏 名	なか がわ まさ つぐ 中 川 正 嗣
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3074 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 分 子 医 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with UFT for completely resected pathological stage I non-small-cell lung cancer: the West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery (WJSG) — the 4th study (完全切除された病理病期 I 期非小細胞肺癌に対する UFT による術後補助化学療法についての無作為化第 III 相試験：西日本肺癌手術の補助化学療法研究会 (WJSG) — 第 4 次研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 真 鍋 俊 明 教 授 三 嶋 理 晃 教 授 佐 藤 俊 哉

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】

原発性肺癌は主要先進諸国での癌死因の第一位となっている。原発性肺癌の75～85%を占める非小細胞肺癌に対して根治が望める治療法は外科的な完全切除であるがその術後成績は満足できるものではなく、リンパ節転移、遠隔転移を認めない病理病期 I 期の症例であっても術後の5年生存率は90%に満たない。これまでの臨床研究で早期肺癌に対する経口抗癌剤 UFT の術後補助化学療法としての有効性が示唆されている。本研究の目的は、病理病期 I 期の非小細胞肺癌に対する UFT の術後補助化学療法としての有効性を検討することである。

【対象と方法】

対象は、75歳以下の完全切除が行われた病理病期 I 期の肺扁平上皮癌、あるいは腺癌の症例で、その他に ECOG Performance Status (PS) が 2 以下、術前に化学療法が施行されていない、過去に癌の既往がない、登録時点で他の癌を合併していない、などの適格規準を満たす患者であった。術後3週間以内に、無作為にコントロール群と UFT 群に割り付けが行われた。コントロール群では、手術以外の治療は行わずに経過を観察した。UFT 群では、UFT400mg/日の経口投与を1年間行いその後は経過を観察した。主要評価項目は手術後からの全生存であり、副次評価項目は UFT の安全性評価であった(毒性の評価には日本癌治療学会の規準を用いた)。生存率は Kaplan-Meier 法を用いて算出しその比較には log-rank 検定を用いた。

【結果】

1. 1991年3月から1994年4月の間に38の施設から367例の登録があった。367例中、35例が不適格であり、適格症例332例について生存率および毒性の評価が行われた。163例が UFT 群に、169例がコントロール群に割り付けられ、主な患者背景に統計学的有意差は認められなかった。

2. 症例全体でみると、UFT 群の5年および8年生存率はそれぞれ82.2%, 73.0%, コントロール群では75.9%, 61.2%であった。これらに統計学的有意差はなく ($p=0.105$)、UFT 投与による生存率の改善は認められなかった。

3. 腺癌症例に限った検討を行うと、UFT 群 ($n=120$) の5年および8年生存率はそれぞれ85.2%, 79.5%であり、コントロール群 ($n=121$) では79.2%, 64.0%であった。これらに統計学的有意差は認められなかったが UFT 群で良好な傾向が見られた ($p=0.081$)。

4. 病理病期が T1 の症例で検討を行ったところ、UFT 群の5年および8年生存率はそれぞれ83.6%, 82.1%であり、コントロール群 (77.9%および57.6%) と比較して、UFT 群において統計学的有意差をもって生存率の改善が認められた ($p=0.036$)。T2 症例でも同様の検討を行ったが、T2 症例では統計学的有意差を認めなかった。さらに T1 の腺癌症例に限

った検討では、UFTによる生存率の改善がさらに顕著であった（ $p=0.011$ ）。

5. 安全性については、UFTの投与をうけた163例中、1例にグレード3の悪心嘔吐がみられたのみでそれ以外にはグレード3以上の毒性はみられなかった。開胸術後の患者に対して安全に投与が可能であった。

【結論】

病理病期Ⅰ期の非小細胞肺癌患者に対する経口抗癌剤UFTを用いた術後補助化学療法について、本研究ではUFTによる生存率の改善は確認されなかった。サブセット解析からは、病理病期T1N0M0・腺癌患者でのUFTの術後補助化学療法としての効果への期待が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、経口抗癌剤UFTの肺癌に対する術後補助化学療法としての有効性を検討した第Ⅲ相ランダム化比較臨床試験である。

完全切除術後の病理病期Ⅰ期、肺扁平上皮癌あるいは腺癌の症例が対象で1991年3月から1994年4月に38施設から367例の登録があり、適格332症例のうち、163例がUFT群、169例が対照群にランダムに割り付けられた。UFT群には手術後1年間、400mg/日の経口投与を行い、対照群では手術後無治療にて経過観察を行った。観察期間の中央値は6.2年であった。

UFT群の5年生存率は82.2%、対照群は75.9%で、UFT群の生存率が良好であったが、統計学的有意差は認められなかった（ $p=0.105$ ）。サブグループ解析の結果、腺癌症例においてUFT群で予後良好の傾向が認められ（5年生存率；UFT群85.2%、対照群79.2%）（ $p=0.081$ ）、pT1症例においてUFT群は統計学的有意差をもって予後良好であった（5年生存率；UFT群83.6%、対照群77.9% $p=0.036$ ）。今回の結果からは、UFTの術後補助化学療法としての有効性は示されなかったが、T1・腺癌症例における生存期間の延長効果が示唆され、次の臨床試験のデザインについて有益な情報が得られた。

以上の研究は肺癌に対する術後補助化学療法の有効性の解明に貢献し呼吸器外科の発展に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものとみとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成19年1月29日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。