

ある臨床試験の背景 —肺癌術後補助療法の研究

京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科学

和田 洋巳



私の恩師・故 寺松孝先生は感受性の豊かな人でもあり、感覚の鋭い人でもあった。肺癌手術成績は1980年代初め頃はきわめて不良であったがそれでも何らかの補助療法を行って少しでも成績を良くしようと努力をされていた。その当時『テガフル』が消化器外科分野で補助療法として良く使用されていたので肺癌の分野でも使用しておられた。術後療法は患者さんに優しい治療である必要があるといつも言っておられたのを覚えている。1984年に『テガフル』の改良として『ユーエフティ』が発売されこの2剤の比較試験を無作為割付で西日本の多くの施設と共同で行われたのが『西日本肺癌補助化学療法研究会』の第1次試験であった。その結果肺癌手術補助療法として『ユーエフティ』投与群が『テガフル』投与群に比べpN2群で有意に良好な成績を示した。この結果を踏まえ80年代終わりから90年代初めにかけて手術単独群を対照群として試験群は1群は術後に『ユーエフティ』を1年間投与する群を、後1群は術後に『CDDP』+『Vindesine』+『MMC』を2-3回静脈投与後『ユーエフティ』を1年間投与する群を設定した第2次試験無作為割付臨床試験を行った。このときの臨床試験の指導者は私のもう一人の恩師・人見滋樹京大名誉教授（現高槻日赤院長）であった。人見先生も先代以来の仕事を継続することにご熱心で西日本肺癌補助化学療法第2次試験を継続することができた。結果的には第5次研究まで継続でき多くの貴重な臨床成績が集積された。

この第2次研究の症例数は各群100例以上で総

計300例以上を集積できた。この結果は強い術後化学療法が有効であろうという大方の予想と異なって術後に『ユーエフティ』を1年間投与する群が最も良い5年生存率を示した。この頃の我々以外の肺癌治療に熱心だった施設の人たちはこの結果はたまたま出たもので普遍化するにはあまりにも従来の常識（と思っていたもの）とはかけ離れているという意見が国内では圧倒的であった。しかしこの結果は1990年代初めにアメリカがん治療学会（ASCO）でオーラルセッションで発表し、その後 Journal of Clinical Oncology (JCO) に投稿して1996年に掲載された。編集者や査読者との討論のやり取りから有益な意見をいくつもいただいたのが懐かしく思い出される。この経験はその後の臨床成績解析にこのデータをアメリカで数回発表する機会を与えられたが服薬コンプライアンスなどいくつかの貴重な示唆を得ることができた。

日本国内の呼吸器外科医がそれまでの肺癌術後補助化学療法の有効性を全国的に証明するのが日本が世界に発信することのできる貴重な情報になると考え私がプロトコル委員長として1992年から『全日本肺癌術後補助化学療法研究会・JLCRG』の作業が開始された。コンセプトは『補助化学療法の有効性を生存率で確認する』とし、先の西日本第2次研究の後層別解析などから1期腺癌に症例を絞り込むこととした。ひとつは手術単独群と比較は術後に『ユーエフティ』を2年間投与することにした。1年でなく2年にしたのはp53で後層別的に見た『ユーエフティ』の有効

性が免疫染色で見た場合強発現群で術後3年ぐら
いから次第に治療群と対象群で生存曲線が次第に
接近してくるというデータがあったので非強発現
群では1年投与でも十分な可能性があったが、強
発現群をも含むのでより長く投与するのがよいと
考えたからである。またこの試験では服薬コンプ
ライアンスを確認するためにランダムに抽出した
『ユーエフティ』群の30例の尿中『テガフル』
の濃度測定した(結果的には全員服薬が確認で
きている)。このような作業を入れたのはアメリ
カでの講演会で、1997年か98年頃と思うが、当時
Sloan Kettering Cancer Center の Ginsberg 博士(故
人)が『服薬コンプライアンス』はどうなってい
ると質問されたことが記憶にあったからである。

前層別因子として先の2次研究である程度予測
できていたT因子(腫瘍のサイズでT1とT2)、
65歳以上とそれ以下という年齢、性別の3因子を
設定しこれらで前層別に分けてブロックランダム
サイズ法、電話登録制で無作為割付試験を行うこと
とした。当初は手術成績報告から見て集積症例数
を片群300例で、総数600例を予定した。しかし当
時の日本の肺癌手術成績は世界的報告よりかな

り良好で有意差を得るためには症例数を片群500
例、総数1000例が必要となることが判った。当時
術後補助療法の有効性は一部の外科医を中心とし
た臨床医師にしか認められていなかったが結果的
にはI期症例には術後投薬は必要ないと思う人も
多くこのコホートに絞り込んだことがこの臨床試
験成功の鍵であったと考えられる。しかしこのよ
うなプロトコルでも委員会を立ち上げ『コンセ
プト』・『プロトコル』作成にいたるまでには
2年近い日時が必要であった。その理由は委員の
中にどちらかと言うと術後補充療法に批判的な東
京のがん治療専門病院の先生を入れていたので、
その委員の意見を集約するのにこれぐらいの時間
が必要であったとも言える。

最終集積症例数は999例となりそれから12年し
て手術単独群(対照群)に比べ『ユーエフティ』
群で有意に生存率を向上させたことが証明され、
代表者が2003年アメリカ癌治療学会に発表し2004
年に New England Journal of Medicine に掲載さ
れた。先達の呼吸器外科医達の顔が走馬灯のよう
に脳裏を駆け巡ったことが昨日のように思い出さ
れる。