

非小細胞肺癌に対する術前・術後免疫化学療法群 (OK-432+CV 療法)と術後免疫化学療法群の 無作為比較試験

A randomized trial comparing pre- and postoperative chemoimmunotherapy plus surgery with postoperative chemoimmunotherapy plus surgery in patients with non-small cell lung cancer

慶應肺癌研究会

小林紘一¹・川村雅文¹・石原恒夫^{1,2}・菊池功次^{1,3}・池田高明⁴

要旨：臨床病期 I～III 期で非小細胞肺癌と確定診断された 47 例（適格例 A 群 22 例，B 群 22 例）を無作為に A 群（術前無治療・術後免疫化学療法群）と B 群（術前・術後免疫化学療法群）にわけて治療を行った。A 群（術前無治療・術後免疫化学療法群）は術後に CDDP（80mg/m²・点滴静注）と VDS（3mg/m²・静注）の CV 療法を 1 コースに，維持療法として 5-FU（150～300mg/day 経口）と OK-432（2-5KE 皮内注/1～2w）を行った。5-FU と OK-432 の投与期間は 1 年間以上を目標とした。B 群（術前・術後免疫化学療法群）は A 群と同様の術後免疫化学療法に加え，術前（手術の 3 週間以上前）に CV 療法 1 コースと OK-432 による免疫療法を実施した。3 年および 5 年無再発率は，A 群 36.3%，28.7%，B 群 59.8%，53.0% で，generalized-Wilcoxon 法で両群間に統計学的有意差（p=0.05）を認めた。3 年および 5 年生存率は A 群 37.6%，26.9%，B 群 58.2%，38.2% と術前の免疫化学療法施行群の方が良好な生存率を示したが有意差は認めなかった。

〔肺癌 40（1）：17～22，2000，JJLC 40：17～22，2000〕

Key words： preoperative chemoimmunotherapy, non-small-cell lung cancer, neoadjuvant chemotherapy, OK-432

はじめに

非小細胞肺癌に対する外科療法は，I 期症例では満足すべき結果が得られているが，II 期や III A 期症例では外科療法単独では限界のあることが示されている。手術後に行われる補助化学療法として従来から使われている CDDP+VDS あるいは CDDP+VDS+MMC 等の組み合わせを 2～3 コース行う程度では，手術単独群と比べ累積生存率に有意な改善が得られないことが慶應肺癌研究会を含め複数のグループから報告されている^{1)～4)}。一方池田らは非小細胞肺癌に対する術後免疫化学療法を行った群の累積生存率が術後化学療法のみを行った群より有意に良好であることを報告した⁵⁾。そこで非小細胞肺癌例に対し，術後免疫化学療法に術前免疫化学療法を追加して行うことで術後累積生存率が向上するか否かを検討するため，多施設共同による無作為化比較対照試験を行った。

対象および方法

1. 実施施設および研究期間

本臨床研究は慶應義塾大学呼吸器外科およびその関連施設の計 10 施設の参加による共同研究として 1990 年 4 月から 1993 年 3 月までの 3 年間に実施された。

症例登録後 5 年間の症例追跡をおこなった。試験期間中は年 1 回の中間検討会を開催し，症例登録および追跡状況の確認をおこなった。

2. 対象症例

対象症例は原発性肺癌の初発例で，臨床病期分類（日本肺癌学会編：肺癌取扱規約：改訂第 3 版 昭和 62 年 10 月による）にて Stage I～III と診断され，病理組織学的に非小細胞癌と確定診断された症例とした。また以下の症例を不適格症例とした。

1) Stage I の扁平上皮癌症例。2) 登録時 76 歳以上の症例。3) 重複癌を有する症例（多発癌も含む）。4) 重篤な合併症等を有する症例（心肺機能低下等）。5) PS 3, 4 の症例。6) ペニシリンテスト陽性の症例。7) 試験担当医師が不適と判断した症例。

3. 患者の同意

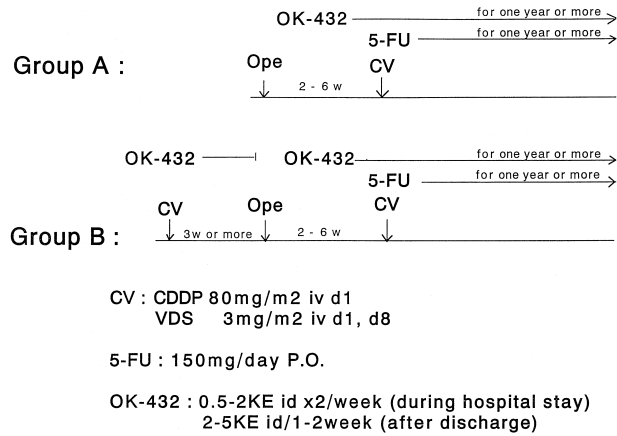
研究開始に先立ち，本人または家族に研究目的と治療

1. 慶應義塾大学医学部外科

2. 現・聖母病院

3. 現・埼玉医科大学総合医療センター外科

4. 都立駒込病院外科，現・都立大久保病院

Fig. 1. Drug and dose regime

法など（期待できる効果，起こりうる副作用，研究参加への中止の自由があること）を十分に説明し，研究への参加について，口頭または文書で同意を得た。ただし，口頭による同意を得た場合は，その同意に関する記録を残すものとした。

4. 研究方法

事務局への電話連絡法により対象条件の適格性を確認し，A群（術前無治療・術後免疫化学療法群）とB群（術前・術後免疫化学療法群）の2群に対象症例を無作為に割り付けた。

5. 治療方法

A群（術前無治療・術後免疫化学療法群）は，術後に化学療法としてCDDP（80mg/m²点滴静注第1日）とVDS（3mg/m²静注第1,8日）のCV療法を1コース行った。維持療法として5-FU（150～300mg/日経口）を術後2～6週の間に開始した。また術後2週目より免疫療法としてOK-432の皮内投与（0.5KEより始め以後増量し2～5KEを維持量として，入院中は週2回以上，外来では1～2週に1回の継続投与）を行った。5-FUとOK-432の投与期間は1年以上を目標とした。B群はA群と同様の術後免疫化学療法に加えて，術前（手術の3週間以上前）にCV療法1コースとOK-432による免疫療法を実施した（Fig. 1）。

6. 検討項目

臨床成績は無再発期間，生存期間，および副作用を群間比較した。

無再発期間の算出にあたっては組織学的に非治癒切除と診断された症例を除く適格例を対象とし，CT等により再発が確認された日を再発日とした。生存期間（生存率）の算出にあたっては適格例全例を対象とし，他病死判定例を含むすべての死亡例を死亡として扱うこととした。

Table 1. Patient characteristics

Group		A	B	
Gender				
male		17	16	$\chi^2 = 0.121$
female		5	6	$p = 0.728$
Age				
31	40	1	0	
41	50	4	1	$U = 0.942$
51	60	3	5	$p = 0.346$
61		14	16	
Histological type				
adenocarcinoma		11	13	
squamous cell carcinoma		9	7	$\chi^2 = 1.750$
adenosquamous cell ca.		0	1	$p = 0.626$
large cell carcinoma		2	1	
p-TNM				
p-T 1		3	3	
p-T 2		8	11	$\chi^2 = 3.351$
p-T 3		7	6	$p = 0.501$
p-T 4		4	1	
p-N 0		7	12	
p-N 1		3	1	$\chi^2 = 5.632$
p-N 2		12	7	$p = 0.131$
p-N 3		0	2	
Pulmonary metastasis				
pm 0		16	17	$\chi^2 = 1.267$
pm 1		3	1	$p = 0.531$
pm 2		2	1	
Pathological stage				
stage I		5	6	
stage II		0	1	$\chi^2 = 3.119$
stage III A		9	7	$p = 0.682$
stage III B		4	5	
stage IV		4	2	
Curability				
absolutely curative		5	8	
relatively curative		9	6	$\chi^2 = 2.359$
relatively noncurative		2	4	$p = 0.501$
absolutely noncurative		6	4	

7. 解析方法

各症例の無再発期間および生存期間は手術日より起算し，無再発率および生存率の算出はKaplan-Meier法を用いた。無再発期間および生存期間の群間比較検定には，generalized-Wilcoxonとlog-rank検定を用い， $p < 0.05$ を有意水準とした。あわせてリスク比とその95%信頼区間を算出した。背景因子の有意差検定には χ^2 検定およびU検定を，薬剤投与量の群間検定にはStudent t検定を用い $p < 0.05$ を有意水準とした。

結果

1. 症例の内訳

症例集積は1990年4月より1993年3月までの3年

間で行い，47 例（A 群 23 例，B 群 24 例）の症例が登録された。

A，B 両群の各 1 例ずつで手術が行われなかった。切除後の病理組織診断から，B 群の 1 例が I 期の扁平上皮癌と診断された。

集積した 47 例中，上記の I 期の扁平上皮癌の 1 例と手術が行われなかった 2 例の計 3 例を不適格症例と判定した。適格症例 44 例の内訳は男性 33 例，女性 11 例，年齢は 34 歳から 73 歳，平均 62 歳。全例が PS 0 で，肺癌に対する前治療歴を有する症例はなかった。組織型別では，腺癌 24 例，扁平上皮癌 16 例，腺扁平上皮癌 1 例，大細胞癌 3 例であった。B 群に登録された 24 例では全例で，術前に CDDP+VDS が 1 コースと OK-432 の投与が行われた。

組織学的診断から絶対的非治癒切除と診断された症例が A 群 6 例，B 群に 4 例あった。内訳は肺内転移 7 例，気管支断端陽性，胸壁断端陽性，胸膜播種が各 1 例あった。A 群 22 例，B 群 22 例の計 44 例（93.6%）を適格例として生存率の解析を行い，絶対的非治癒切除の 6 例と 4 例を抜いた A 群 16 例，B 群 18 例について再発率の解析を行った。適格例のうち，術後 5 年間の追跡調査中に患者の不来院，転医により追跡不能となった症例は，A 群で 3 例（無再発期間：術後 1.9 カ月，5.4 カ月，11.7 カ月），B 群で 3 例（無再発生存期間：術後 23.8 カ月，56.6 カ月，58.8 カ月）であった。また，無再発で非癌死となった症例は B 群の 1 例（無再発生存期間：19.7 カ月）のみであった。

2. 背景因子

適格例 44 例の背景因子については，性別，年齢，TNM 各因子，臨床病期，切除根治度，組織型等に有意な群間差を認めなかった（Table 1）。

3. 治療成績

適格例のうち組織学的に絶対的非治癒切除となった症例を除いた A 群 16 例，B 群 18 例の 3 年および 5 年無再発率は，A 群では 36.3%，28.7%，B 群では 59.8%，53.0% でリスク比は 0.470（95% 信頼区間：0.221～0.999）であった。両群間に generalized-Wilcoxon 法で有意差を認めた（ $p=0.05$ ；generalized-Wilcoxon， $p=0.09$ ；log-rank）（Fig. 2）。

適格例全例の 3 年および 5 年生存率は，A 群では 37.6%，26.9%，B 群では 58.2%，38.2% でリスク比は 0.564（95% 信頼区間：0.271～1.173）であった。両群間に有意差を認めなかった（ $p=0.06$ ；generalized-Wilcoxon， $p=0.12$ ；log-rank）（Fig. 3）。

4. 薬剤投与量

CDDP および VDS の術後平均投与量は術前免疫化学療法施行群と非施行群の間に差はみられなかった。OK-432 および 5-FU の術後平均総投与量は両群の生存期間

Fig. 2. Disease-free curves after thoracotomy

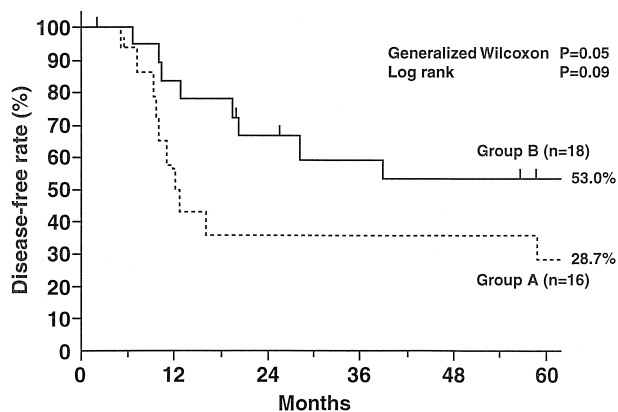
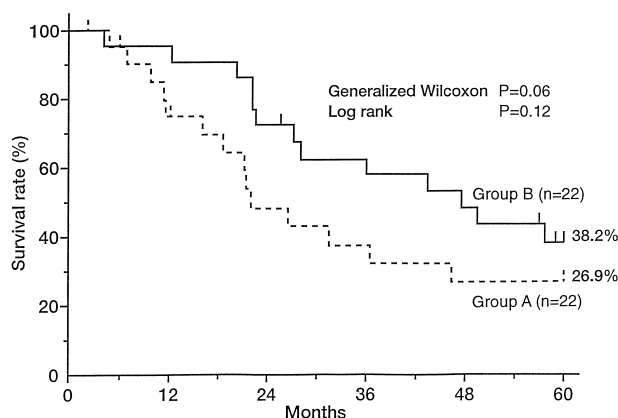


Fig. 3. Survival curves after thoracotomy



に差があるため，OK-432 では術前免疫化学療法施行群の方が有意に（ $p=0.02$ ）投与量が多く，5-FU でも施行群の方が多い傾向がみられた（ $p=0.09$ ）。そこで投与量を生存期間で除した単位期間当りの投与量と比較すると，OK-432，5-FU 共に両群でほぼ同等の量の薬剤が投与されていた（Table 2）

5. 副作用

A，B 両群で全身倦怠感，食欲不振が高率に認められたが治療に影響するものではなかった。また副作用でその発現頻度に A，B 両群間で差を認めるものはなかった。

考 察

本臨床研究が企図された 1990 年当時，CV 療法（CDDP+VDS）は，Gralla ら⁶が非小細胞肺癌に対する奏効率が 43% と報告して以来，その後欧米および本邦においても比較的良好な奏効率が報告され，非小細胞肺癌に対する標準的な化学療法とされていた。

非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法は 1986 年に Holmes ら⁷が II 期，III 期の腺癌，大細胞癌に対し行った CAP 療法（cyclophosphamide，doxorubicin，cisplatin）の

Table 2. Total and weekly dose of OK-432 and 5-FU after thoracotomy

	Group A	Group B	Student t-test
OK-432			
Total dose	105.91 ± 68.36KE	163.68 ± 100.28KE	p = 0.031
Weekly dose	2.30 ± 1.16KE	2.15 ± 1.22KE	p = 0.691
5-FU			
Total dose	47.86 ± 35.93g	69.20 ± 58.60g	p = 0.154
Weekly dose	141.53 ± 38.85mg	128.96 ± 49.00mg	p = 0.351

術後6コース投与群とBCG胸腔内投与群との比較において、無再発期間が化学療法施行群において有意に良好であったと報告したが、その後補助化学療法の有用性を示す報告はほとんど出されていない。本邦においても当時予後調査中であった当研究会を含め各研究グループのCV療法を中心とした術後補助化学療法は、無治療群に比べ有意な生存期間の延長はみられていなかった^{1)~3)}。一方池田らは非小細胞肺癌に対する術後免疫化学療法が、術後化学療法単独群に比べ有意に予後を改善したことを報告した⁵⁾。

そこで、術前、術後に免疫化学療法(CV療法+5-FUの経口投与+OK-432の皮内投与)を加えることが計画された。このうち術前免疫化学療法の意義を検証する目的で本研究は行われた。すなわち、術後免疫化学療法としての1コースのCV療法とOK-432と5-FUによる術後長期の免疫化学療法は全例で行われるが、術前の免疫化学療法が施行群と非施行群に無作為に割り当てられた。

術前の免疫化学療法を行わなかった群の3年および5年無再発率が36.3%、28.7%であるのに対し、施行群ではそれぞれ59.8%、53.0%と良好で両群間に統計学的に有意差が認められた。3年および5年生存率でも非施行群では37.6%、26.9%であるのに対し、施行群では58.2%、38.2%と統計学的な有意差は認められなかったが、無再発率同様に術前に免疫化学療法を行った群の方が良好であった。早期に追跡不能となった症例が3例あったが、いずれも非施行群であることから、本試験においては追跡調査の精度をさらに高めても両群間の差は開くことはあっても、小さくなることは確率的に低いといえる。従って本研究においては術前免疫化学療法が予後を改善したと考えてよいものと思われる。

これまで報告されている術前化学療法の臨床試験では、多くの報告が本研究同様症例数は不十分であるものの、術前化学療法施行群の方が良好な生存率あるいは無再発率を示したとしている^{8)~10)}。本研究は術前と術後にCV療法を1コースずつ行うというデザインであるため、他の試験結果と一概に比較することは困難であるが、術前後に化学療法を行った方が、術後にだけ行う群より統計学的に良好な無再発率が得られたという点で、他の

試験同様に術前化学療法の有用性も示唆している。ただし術前1コースの化学療法で潜在的な遠隔転移巣に対しどの程度の制御力を期待できるのか疑問でもあり、また術前後で合計2コースの化学療法も、手術を挟むため投与間隔が少なくとも6週間以上は開いてしまい、決して理想的な化学療法が行われたとはいえない。従って本研究において無再発率が向上したことの原因を術前化学療法だけによるものとは結論し難い。

OK-432を用いた肺癌に対する術後免疫療法についてはいくつかの報告^{5),11),12)}がみられるが、術前のOK-432による免疫療法について肺癌で検討した報告はこれまでにみられない。消化器癌においては術前のOK-432の投与により手術に伴うPHAリンパ球の幼若化能の低下が防止され、術中のsuppressor T細胞の増殖が抑制されることが報告されている¹³⁾。また動物実験では肺転移能を有する移植腫瘍の肺転移率が手術を契機に増加するものが、術前にOK-432を投与することでこの転移率の上昇を抑えたことが報告されている^{14),15)}。本臨床試験において術前免疫化学療法施行群が良好な予後を示した理由として上記のように1コースの術前化学療法だけでは説明し難いことを考えれば、術前のOK-432の投与が手術に伴う一時的な免疫能の低下を抑制し、あるいは遠隔転移巣の形成を抑制して、術前免疫化学療法群の無再発率の向上に幾分でも寄与した可能性は否定できないものと考えられる。

結 語

非小細胞肺癌症例に術前免疫化学療法を行うことでその術後無再発率が有意に改善した。

慶應肺癌研究会

(1) 慶應義塾大学外科

小林 紘一

石原恒夫(現:聖母病院)

菊池功次(現:埼玉医科大学総合医療センター外科)

加藤良一(現:国立病院東京医療センター呼吸器科)

川村雅文

(2) 国立療養所晴嵐荘病院外科

柳内 登

深井志摩夫

根本悦夫

(3) 国立療養所神奈川病院外科

菊地敬一 (現 : 国立療養所多摩全生園)

橋詰寿律

(4) 済生会神奈川県病院胸部外科

加勢田静

(5) 埼玉社会保険病院外科

酒井章次

(6) 足利赤十字病院呼吸器外科

水渡哲史

(7) 都立駒込病院外科

池田高明 (現 : 都立大久保病院)

西村嘉裕

堀之内宏久 (現 : 慶應義塾大学外科)

(8) 東海大学医学部第一外科

井上宏司

(9) 済生会中央病院外科

野守裕明

(10) 立川共済病院外科

中山光男 (現 : 埼玉医科大学総合医療センター外科)

(11) 東京厚生年金病院 (コントローラー)

渡辺 誠 (現 : 湯布院厚生年金病院)

文 献

- 1) 小林紘一, 石原恒夫 : 非小細胞肺癌根治切除例に対する術後補助化学療法の評価 . 肺癌 . 36 : 899 907, 1996.
- 2) Wada H, Hitomi S, Teramatsu T, et al : Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 14 : 1048 1054, 1996.
- 3) Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, et al : Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 106 : 703 708, 1993.
- 4) Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group : Chemotherapy in non-small cell lung cancer : a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. B M J. 3111 : 899 909, 1995.
- 5) 池田高明, 酒井忠昭, 水渡哲史, 他 : 肺癌術後の免疫化学療法の評価 . 日胸外会誌 35 : 1 4, 1987.
- 6) Gralla RJ, Casper ES, Kelsen DP, et al : Cisplatin and vindesine combination chemotherapy for advanced carcinoma of the lung : A randomized trial investigating two dosage schedule. Ann Internal Med. 95 : 414 420, 1981.
- 7) Holmes EC, Gail M : Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large-cell undifferentiated carcinoma. J Clin Oncol. 4 : 710 715, 1986.
- 8) Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, et al : Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer : The Sloan-Kettering experience with 136 patients. Ann Thorac Surg. 55 : 1365 1374, 1993.
- 9) Pas HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, et al : Randomized-trial of neoadjuvant therapy for lung cancer : Interim analysis. Ann Thorac Surg. 55 : 992 998, 1992.
- 10) Rossel R, Gomez-Codina J, Camps C, et al : A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 330 : 153 158, 1994.
- 11) 池田高明, 酒井忠昭, 水渡哲史, 他 : 非小細胞肺癌術後の免疫化学療法の意義 . 癌と化学療法 13 : 1044 1049, 1985.
- 12) Watanabe Y, Iwa T : Clinical value of immunotherapy with the Streptococcal preparation OK-432 in non-small cell lung cancer. J Biol Response Med. 6 : 169 180, 1987.
- 13) 山岸久一, 内藤和世, 浜頭憲一郎, 他 : 手術侵襲による免疫抑制とその術前予防 . BIOTHERAPY 3 : 381 384, 1989.
- 14) 種村広巳, 竹越知治, 山本悟, 他 : 担癌生体に及ぼす手術侵襲の影響と免疫賦活剤の効果 実験的ならびに臨床的研究 . 日外会誌 . 83 : 1359 1368, 1982.
- 15) 木田 恆, 佐治重豊, 五島秀行, 他 : ラット実験的肺転移モデルを用いた手術侵襲に伴う転移促進について 副腎皮質ホルモンの影響と OK-432 前投与の転移抑制効果について . 日外会誌 . 82 : 1692 1698, 1988.

(原稿受付 1999年8月13日/採択 1999年12月2日)

**A randomized Trial Comparing Pre- and Postoperative Chemoimmunotherapy
Plus Surgery with Postoperative Chemoimmunotherapy Plus Surgery
in Patients with Non-small Cell Lung Cancer**

Koichi Kobayashi, Masafumi Kawamura, Tsuneo Ishihara, Koji Kikuchi, Takaaki Ikeda

Keio Lung Cancer Study Group

Objective : To evaluate the efficacy of preoperative chemoimmunotherapy. Study design : A randomized trial comparing pre- and postoperative chemoimmunotherapy plus surgery with postoperative chemoimmunotherapy plus surgery in 47 patients with clinical stage I-III non-small cell lung cancer. These patients were randomly assigned into two groups (A & B). The patients in group A received surgery plus one course of postoperative chemotherapy (CDDP 80 mg/m² iv, day 1 and VDS 3mg/m² iv, day 1, 8) plus postoperative chemoimmunotherapy (OK-432 2 ~ 5KE intradermally/2 weeks+5-FU 150 ~ 300 mg/body/day for more than one year). The patients in group B received the same therapy as in group A plus one course of preoperative chemoimmunotherapy (CDDP 80 mg/m² iv, day 1, VDS 3mg/m² iv, day 1, 8, and OK-432 2 ~ 5KE intradermally, twice a week). Results : The rates of disease-free survival at 3 and 5 years after thoracotomy were 36.3% and 28.7% ,respectively in group A and 59.8%and 53.0%, respectively in group B (p=0.05). The cumulative survival rates at 3 and 5 years after thoracotomy were 37.6%and 26.9%, respectively in group A and 58.2%and 38.2%, respectively in group B (p=0.06). Conclusion : Preoperative chemoimmunotherapy yielded better prognosis in patients with resectable non-small cell lung cancer.

[JJLC 40 : 17 ~ 22, 2000]
