

転移性肺腫瘍研究会
The Japanese Association for Metastatic Lung Tumor

転移性肺腫瘍に対する部分切除例の再発様式に関する多施設共同研究

研究組織

研究実施責任者:研究登録各施設の呼吸器外科科長
研究提案者:山形県立中央病院呼吸器外科 塩野知志
研究代表者:帝京大学医学部外科 川村雅文
転移性肺腫瘍研究会事務局:帝京大学医学部外科 松谷哲行
TEL:03-3964-1231
FAX:03-3964-6888

研究事務局:山形県立中央病院呼吸器外科 塩野知志

登録事務局:帝京大学医学部外科 松谷哲行
東京都板橋区加賀二丁目11番地1号
TEL:03-3964-1231
FAX:03-3964-6888

問い合わせ先:

山形県立中央病院呼吸器外科 塩野知志
〒990-2292 山形市大字青柳 1800
TEL: 023-685-2626
FAX: 023-685-2608
E-mail:sshiono@ypch.gr.jp

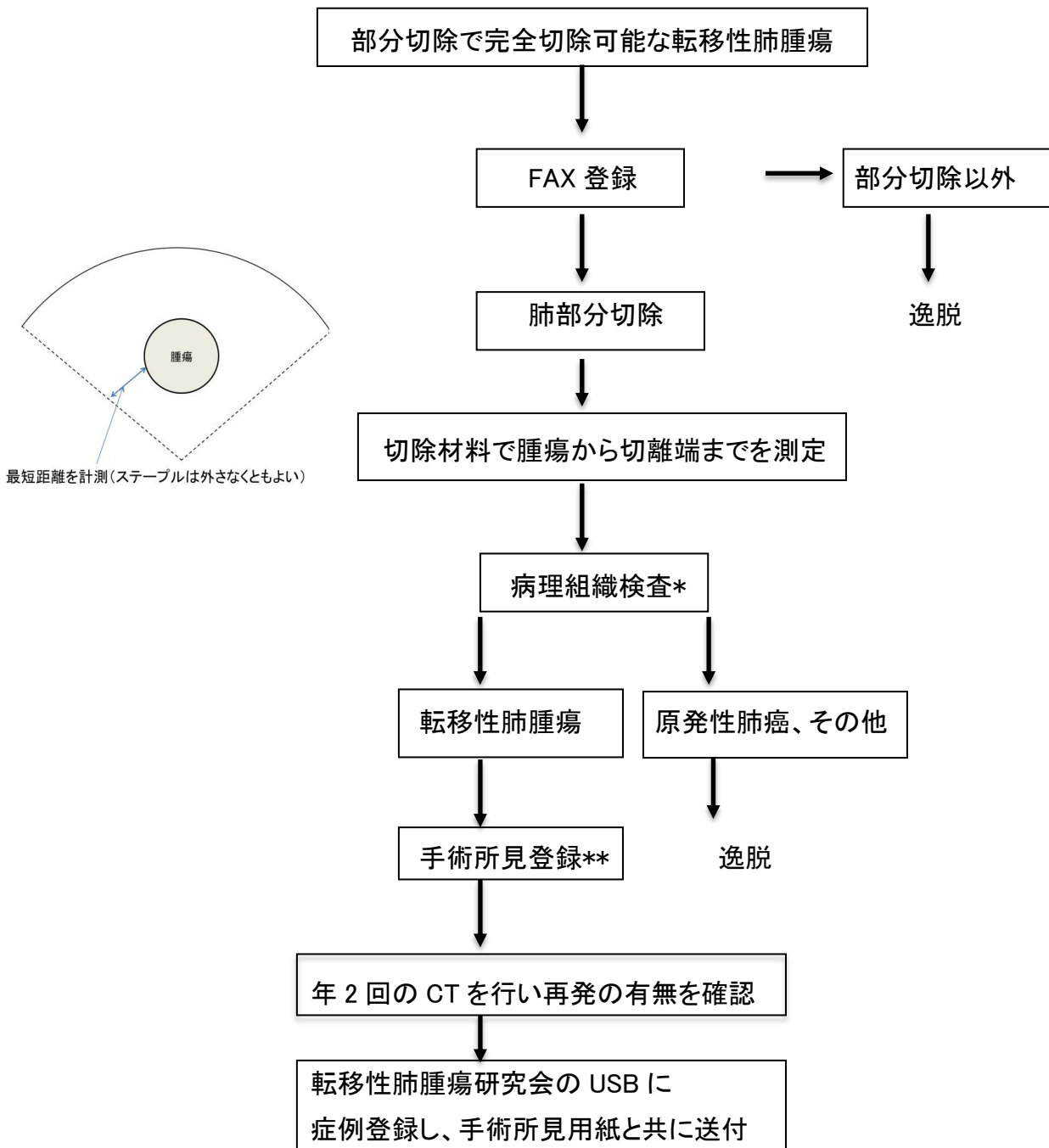
2011 年 9 月 24 日 計画書案第 1 版作成
2012 年 4 月 12 日 計画書案第 2 版作成
2013 年 3 月 14 日 計画書案第 3 版作成
2013 年 4 月 11 日 計画書案第 4 版作成

目次

1	研究実施計画書の概要.....	3
2	研究実施体制.....	5
3	背景.....	6
4	研究の倫理的実施.....	7
5	研究の目的.....	7
6	研究のデザイン.....	8
7	被研究者の選択, 除外基準.....	8
8	インフォームドコンセント.....	8
9	症例の登録.....	9
10	観察、検査項目及び実施時期.....	10
11	試験終了(中止基準).....	12
12	有効性、安全性の評価.....	12
13	統計的事項.....	12
14	目標症例数及び試験期間.....	14
15	症例報告書.....	14
16	研究実施に関する変更.....	15
17	データの取り扱い及び記録の保存.....	15
18	被験者の健康被害に対する責任.....	15
19	金銭の支払い.....	15
20	研究参加施設.....	16
21	研究成果の発表.....	17

1 研究実施計画書の概要

1.1. 本研究のシエーマ



* 迅速病理診断の有無は問わない

** 年2回事務局から連絡する

1.2. 研究の種類

前向きコホート研究、中央登録方式を用いた多施設共同研究

1.3. 研究の目的

転移性肺腫瘍に対する部分切除症例における断端再発例を確認するとともに、断端再発に関与する因子を検討する。

Primary endpoint : 3 年断端再発発生率

Secondary endpoint : 3 年無再発生存率、再発様式

1.4. 患者適格、除外基準

1.4.1 適格条件

- 1) 転移性肺腫瘍初回手術例
- 2) 転移性肺腫瘍完全切除可能症例
- 3) 多発であっても全て部分切除された症例（他臓器転移の有無は問わない）
- 4) 本研究の参加について患者本人の同意が文書でえられている症例

1.4.2 除外条件

- 1) 病理組織検査で転移性肺腫瘍以外の結果であったもの
- 2) 術中所見で区域切除、肺葉切除が行われた症例
- 3) 肺生検目的の症例
- 4) 主治医が本研究を実施するのに不相当と判断した症例

1.5. 症例登録

対象患者が適格基準を全て満たし除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、転移性肺腫瘍研究会の患者登録表に記入後、手術所見と年2回の経過を事務局へ登録する。

1.6. 手術方法

1.6.1. 手術術式

各施設で日常通常診療上行われる方法で手術を行う。断端完全切除の確認

は術者の術中判断により行い、術中迅速組織診あるいは洗浄細胞診等を併用しても良い。

1.6.2. 計測

切除材料において、術中ないし術直後に腫瘍から切除断端までの最短距離を mm で記載し手術所見用紙に記入する。

1.7. 本試験で用いる規準・定義

部分切除

肺門の血管、気管支を処理せずに肺末梢で病変を切除したもの

断端再発

胸部 CT で腫瘍の再発が肺切除断端に画像で確認された場合。ただし生検での確認は必須ではない。

2 研究実施体制

2.1 研究代表者 川村雅文 帝京大学医学部外科

2.2 研究責任者

塩野知志 山形県立中央病院呼吸器外科

2.3 研究事務局

山形県立中央病院呼吸器外科 塩野知志

〒990-2292 山形市大字青柳 1800

TEL: 023-685-2626

FAX: 023-685-2608

2.4 登録事務局: 転移性肺腫瘍研究会事務局

帝京大学医学部外科 松谷哲行

東京都板橋区加賀二丁目11番地1号

TEL: 03-3964-1231

FAX: 03-3964-6888

2.5 プロトコール作成責任者

塩野知志 山形県立中央病院呼吸器外科

2.6 研究実施医療機関

転移性肺腫瘍研究会参加施設(後述)

2.7 効果安全性評価委員会

症例登録研究であり実際臨床でおこなわれている以上の介入をしないので特

に設けない

2.8 本研究に関する問い合わせ先

塩野知志 山形県立中央病院呼吸器外科

研究事務局：山形県立中央病院呼吸器外科 塩野知志

〒990-2292 山形市大字青柳 1800

TEL: 023-685-2626

FAX: 023-685-2608

3 背景

転移性肺腫瘍に対する手術術式は、転移性肺腫瘍は同時多発することが多いことや、転移巣切除後も再度肺転移をきたす症例が多いこと¹、リンパ節郭清の意義は診断的な意味合いであることから²、部分切除、区域切除などの術式が選択されることが多い。

大腸癌肺転移症例 75 例、107 病変(肺部分切除 83 例、区域切除 24 例)に対する国立がんセンター東病院の検討によれば³、75 例の再発様式は肺転移 16 例(21%)、肺切除断端 16 例(21%)、遠隔転移 11 例(15%)、縦隔リンパ節転移 5 例(7%)、大腸局所再発 2 例(3%)、胸膜播種 1 例(1%)であり、24 例(32%)では再発を認めず、肺切除断端再発例が肺転移と並んで最も多かった。また大腸癌肺転移 107 病変のうち 18 病変(17%)で肺切除断端再発を認めた。手術術式では部分切除を行った 83 病変のうち 17 病変(21%)、区域切除を行った 24 病変のうち 1 例(4%)に断端再発を認めた。この検討で特徴的であったことは、断端再発例 18 例中 14 例(78%)が病理学的に断端陰性であったにもかかわらず断端再発が発生したことである²。また大腸癌肺転移手術後の断端再発の発生率は、国立がんセンター中央病院のデータでも 30%と比較的高率である²。

転移性肺腫瘍における部分切除は比較的低侵襲に手術を行うことが可能で、胸腔鏡下手術でも開胸と劣らない成績が示されているものの⁴、完全切除例での局所再発は再度治療が必要になることもあり、肺切除断端の局所再発は重要な問題である。

従来から断端再発を予防するためには、腫瘍からの距離を十分とる必要があるとされている。このため断端の術中迅速組織診が行われることもあるが、術中迅速組織診で陰性であっても断端再発する場合もあり、全ての切除端を確認すべきとの主張もある⁵。しかし実際はこれら断端再発の発生頻度については詳細なデータ

は不足しており、大腸癌肺転移における腫瘍辺縁の浮遊腫瘍塊が断端再発に関係している可能性も示唆され³、類似の報告は骨肉腫の肺転移でも報告されている⁶が全ての癌種の肺転移にあてはまるかどうかは不明であり、さらに至適な外科的切除距離も不明である。

このように転移性肺腫瘍における肺部分切除の問題点の一つは断端再発であるものの、詳細なデータが不足している。断端再発を予防するための方策を確立するためにも、転移性肺腫瘍に対する部分切除の成績を、多施設で検証する必要がある。

以上の背景から転移性肺腫瘍に対する肺部分切除の中央登録による前向きコホート研究を計画した。

4 研究の倫理的实施

実施に際しては、本研究はヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省告示第415号（平成21年4月1日施行））を遵守し、被験者の人権、福祉および安全を最大限に確保する。

4.1. 被研究者のプライバシーの保護

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行されるIDを用いて行われ、患者名など、第三者が患者を識別できる情報がデータベースに登録されることはない。

4.2. 施設 IRB の承認

本研究の参加に際しては、本試研究計画書及び患者への説明文書が各施設のIRBで承認されなければならない。

5 研究の目的

転移性肺腫瘍に対する部分切除症例における断端再発例を確認するとともに、断端再発に関与する因子を検討する。

Primary endpoint : 3年断端再発発生率

Secondary endpoint : 3年無再発生存率、再発様式

6 研究のデザイン

前向きコホート研究、中央登録方式を用いた多施設共同研究

7 被研究者の選択, 除外基準

7.1 選択基準

以下のすべての条件を満たすものとする

- 1) 転移性肺腫瘍初回手術例
- 2) 転移性肺腫瘍完全切除可能症例
- 3) 多発であっても全て部分切除された症例(他臓器転移の有無は問わない)
- 4) 本研究の参加について患者本人の同意が文書でえられている症例

7.2 除外基準

以下の項目いずれかに該当する症例は除外する。

- 1) 病理組織検査で転移性肺腫瘍以外の結果であったもの
- 2) 術中所見で区域切除、肺葉切除が行われた症例
- 3) 肺生検目的の症例
- 4) 主治医が本研究を実施するのに不相当と判断した症例

8 インフォームドコンセント

8.1. 同意の取得

担当医は、被験者(患者)の登録の前に、施設の IRB の承認を得た同意・説明文書を用いて下記 8.2. 1)～12)の項目の十分な説明を行う。また、被験者に対して質問する機会と試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。

被験者が本試験の内容を十分理解したことを確認した後、被験者本人の自由意志による試験参加の同意を文書により取得する。担当医は、記名捺印または署名された同意・説明文書の写しを被験者に速やかに手渡す。同意文書の原本はカルテに保管する。

8.2. 同意説明文書による被験者への説明事項

- 1) 病名と病状
- 2) 本研究が臨床研究であること
- 3) 本研究の根拠, 目的
- 4) 研究の方法・治療の内容

手術法，試験全体の期間など

5) 費用負担と補償

治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること，健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど，一般診療と同様であることの説明

6) 代替治療法の有無およびその内容

7) 研究に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益

8) 病歴の直接閲覧について

「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧すること」など施設調査の受け入れに関する説明

9) 同意拒否と同意撤回

研究参加に先立っての同意拒否が自由であることや，試験参加に同意しない場合でも不利益を受けないこと，参加後同意撤回は自由であること

10) 氏名や個人情報を守秘されること

11) データの二次利用

転移性肺腫瘍研究会が承認した場合に限り，個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること

12) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく，研究の研究責任者(もしくは研究事務局)，研究責任医師の連絡先を文書で知らせ，研究や治療内容について自由に質問できることを説明する

8.3. 同意説明文書の作成と改訂

各参加施設の研究責任医師は，本研究会の同意説明文書を参考に，施設版の同意説明文書および同意書を作成する。また，改訂の必要が生じた場合，研究責任医師は，改訂版を作成，施設 IRB の承認を得る。

9 症例の登録

9.1 登録の手順

対象患者が適格基準をすべて満たし，除外基準のいずれにも該当しないことを確認した上で登録事務局に登録症例を「登録用紙(別紙1)」に必要事項を記載し FAX する。登録事務局は適格性が確認されたのち、登録番号を記載した「登録確認用紙(別紙2)」を各施設に FAX する。この連絡を持って登録とする。

登録事務局は「手術所見用紙(別紙3)」を、転移性肺腫瘍症例登録 USB と共に担当医宛に送付する。担当医は手術所見用紙を転移性肺腫瘍症例登録 USB と共に事務局に送付する。

なお予後調査については通常の転移性肺腫瘍の登録と同様に行う(別紙4)。すなわち予後登録は年2回(3月と9月)、転移性肺腫瘍研究会から郵送された USB メモリに患者個人情報が完全に保護された形で、患者背景、手術日、術式などを入力して行う。USB メモリーが使用できない場合は各施設で承認が得られた方法でデータの送付を行う。

【症例登録の郵送先】

転移性肺腫瘍研究会事務局

帝京大学医学部外科 松谷哲行

東京都板橋区加賀二丁目11番地1号

TEL:03-3964-1231

FAX:03-3964-6888

9.2 登録に関する注意事項

- 1) 登録表の記載が不十分な場合は全てが満たされるまで登録は受け付けられない
- 2) 一度登録された患者は登録取り消しされない。重複登録の場合にはいかなる場合も、登録番号を含め、初回の登録情報を採用する。
- 3) 誤登録、重複登録が判明した際には速やかにデーターセンターに連絡すること。

10 観察、検査項目及び実施時期

10.1. 患者背景調査項目(別表参照)

1. 患者背景

以下について調査する。

- 1) 性別
- 2) 同意取得時年齢
- 3) 確定診断名
- 4) 原発巣の手術日、進行度、治療内容、再発確認日

2. 治療開始前の画像所見、腫瘍マーカー

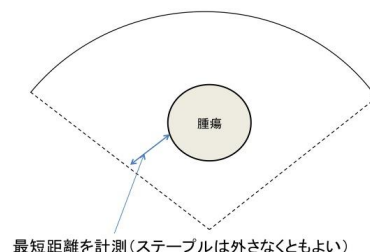
画像診断、腫瘍マーカーの測定は原則として手術施行日 28 日以内(手術日の 4 週間前の同一曜日は可)に実施する。必要な項目は以下の通りである。

- 1) 胸部 X 線
- 2) 胸部 CT (原則造影とする): 最大腫瘍径、リンパ節転移の有無、転移個数、患側(両側、片側)
- 3) 腹部 CT (原則造影とする)または腹部超音波
- 4) 腫瘍マーカー: 原発巣特異的な腫瘍マーカーを測定

10.2. 治療調査項目

10.2.1. 術中・術後に観察する項目

- 1) 切除断端から腫瘍までの最短距離
 - ・ 固定前に測定する。なお staple を用いた場合は staple を外す前に測定する。表面からの測定のみでよい。
 - ・ 数個ある場合も各々の病変の最短距離を記載する
- 2) 最大腫瘍径
- 3) 切除転移個数(両側、片側)
- 4) 術後合併症



10.2.2. 追跡期間中の観察、検査、評価項目

胸部 CT で肺切除断端に一致した部位に新たな陰影が確認された場合を断端再発と定義する。ただし生検での確認は必須ではない。追跡期間とは術後の期間をさし、各症例登録日から 3 年までとする。症例死亡の場合、その時点で追跡終了とする。再発後の治療法については問わない。

- 1) 画像検査
 - 原則として全身 CT を 2 回/1 年以上実施する。特に胸部 CT で切除断端の確認を行うが、各施設の治療方針に従うことは構わない。
- 2) 再発確認のための検査
 - 必須ではないが、可能であれば行う。
- 3) 自他覚症状、臨床検査
 - 通常の実地臨床、各施設の方針に従って行う

全症例に関して、後治療の有無(治療法、治療開始日)、死亡日または最終生

存確認日、死亡例では死因を調査する。転帰は患者が転院した場合でも可能な限り追跡調査を行うこと。

10.4. 定期的追跡調査

定期的追跡調査は毎年 3 月、9 月の年 2 回実施する。

11 試験終了(中止基準)

通常臨床で行われる手術症例の登録であり特に設けない。

12 有効性、安全性の評価

12.1. 有効性の評価

1) 局所再発発生率

手術日を起算日とし、観察期間中に局所(本研究においては肺切除断端)再発の発生した割合

2) 無再発生存率

手術日を起算日とし、再発と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間を無再発生存期間とする。いずれのイベントも観察されていない場合には最新の観察日をもって打ち切りとする。

12.2. 安全性の評価

本研究は一般臨床の範囲内で実施され登録される研究である。このため安全性については各施設の治療担当者が評価する。

13 統計的事項

13.1. 予定登録数と研究期間

予定登録数は 300 例、登録期間は 3 年、登録期間は最初の登録症例から 3 年、追跡期間は最終登録から 3 年とする。従って総研究機関は 6 年である。

13.2. 症例数の設定根拠

転移性肺腫瘍研究会のデータでは肺部分切除のみが行われた症例数は 2006 年は 218 例中 137 例、2007 年は 237 例中 136 例、2008 年は 196 例中 119 例であっ

た。同録がとれ登録可能な症例数を考慮すると 300 例は集積可能である。

13.3. 解析対象となる被験者の選択

解析対象集団について以下のように定義する。

有効性の解析対象集団

登録表の記入内容が完全である場合を登録症例の集団とする。ただし、登録後に不適格であると判明した症例は除く。これを「最大の解析対象集団(Full Analysis Set; FAS)」と定義する。「不適格例」の決定に際しては、中間解析時には研究事務局による判定を採用することができるものとする。

13.4. 最終解析時

endpoint に関しては、最終症例の登録から 3 年後に一斉の再発・転帰調査を行い、断端再発率、無再発生存曲線を計算する。この結果は研究事務局、研究代表者に報告される。これらの結果は、データセンターにより最終解析レポートとしてまとめられ、研究事務局、研究代表者に提出される。

13.5. 解析項目と方法

13.5.1 解析対象集団の構成

登録症例数、登録後不適格判明症例数、FAS 集団での症例数を算出する。登録後不適格が判明した症例については理由別に集計する。

13.5.2. 患者背景情報

患者背景情報について記述統計量を算出する。

13.5.3. Primary endpoint (3 年断端再発発生率)

追跡期間終了後の最終解析時において解析を行う。再発発生率は症例を対象として Kaplan-Meier 法により推定される。本研究の目的は部分切除における断端再発を調べることである。また断端再発は 3 年以内に発生することがほとんどであるため、3 年断端再発発生率を primary endpoint に定めた。

13.5.4. Secondary endpoint (3 年無再発生存率、再発様式)

術後 3 年目までの無再発生存率は FAS 症例を対象として Kaplan-Meier 法により推定される。再発様式については登録表から検討を行う。転移性肺腫瘍は悪性腫瘍の再発例であり 3 年無再発生存率を secondary endpoint に定めた。

14 目標症例数及び試験期間

予定登録数は 300 例、登録期間は 3 年、登録期間は最初の登録症例から 3 年とする。試験期間は 2013 年 9 月から 2019 年 9 月（登録期間;3 年、追跡期間 3 年）とする。

15 症例報告書

15.1 症例登録番号（被験者識別コード）

被験者の識別には登録時に付記された症例登録番号を用いる。

15.2 症例報告書の作成

研究責任医師又は試験分担医師及び試験協力者は、症例毎の観察、検査が終了後、速やかに症例に関する記録を別に定める症例報告書に記載する。

15.3 症例報告書の種類

本研究の登録表（別紙1）

手術所見用紙（別紙2）

転移性肺腫瘍研究会の登録および予後調査票（別紙3）

15.4 症例報告書の回収方法

症例報告書の回収にあたっては、転移性肺腫瘍研究会から送付された USB メモリーに完全に匿名化された内容を入力し、郵送で行う。USB メモリーが使用できない場合は各施設で承認が得られた方法でデータの送付を行う。

15.5 症例報告書の提出期限、回収時期

原則として年 2 回行われる転移性肺腫瘍研究会の追跡調査時に定期的に行われる。

16 研究実施に関する変更

研究実施計画書の改訂

転移性肺腫瘍研究会は試験の事務的事項(例:電話番号の変更等)以外の研究実施計画書の改訂の必要性を認めた場合、変更の妥当性および研究の評価への影響について、必要に応じて改訂を行う。転移性肺腫瘍研究会は、協議の内容、改訂の有無およびその理由などを文書にて記録し、保管する。転移性肺腫瘍研究会は、研究実施計画書の改訂した内容を速やかに各研究実施医療機関責任医師に連絡し、実施医療機関で定められた手続きを行う。なお研究実施体制、付録に関する変更は、研究実施計画書の改訂には該当しないこととする。

17 データの取り扱い及び記録の保存

症例報告書および症例データの取り扱い

研究実施医療機関および転移性肺腫瘍研究会は、症例報告書または症例データ、あるいはその写しの取り扱いに関して、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。

18 被験者の健康被害に対する責任

研究責任医師あるいは試験担当医師及び実施医療機関は、本試験の実施に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合は、治療その他必要な措置を行うこととする。

19 金銭の支払い

本研究は、通常健康保険の範囲内で行われ、研究期間中の観察、検査、使用薬剤等は被験者の健康保険が適用される。

20 研究参加施設

NO	施設名	科名	連絡者	代表者
1	癌研有明病院	呼吸器外科	奥村 栄	中川 健
2	慶應義塾大学医学部	呼吸器外科	河野光智	河野光智
3	都立駒込病院	外科	堀尾裕俊	堀尾裕俊
4	埼玉医科大学総合医療センター	外科	儀賀理暁	中山光男
5	千葉県がんセンター	呼吸器科	守屋康充	守屋康充
6	千葉大学大学院医学研究院	胸部外科	吉田成利	吉野一郎
7	東京医科大学	呼吸器外科	嶋田善久	池田徳彦
8	東京大学医学部	呼吸器外科	中島 淳	中島 淳
9	栃木県立がんセンター	呼吸器外科	松隈治久	松隈治久
10	獨協医科大学	胸部外科	荒木 修	千田雅之
11	国立国際医療研究センター	呼吸器外科	桑田裕美	伊藤秀幸
12	日本大学医学部	呼吸器外科	四万村三恵	大森一光
13	浜松医科大学	第一外科	船井和仁	船井和仁
14	結核予防会 複十字病院	呼吸器外科	白石裕治	白石裕治
15	防衛医科大学校	外科学第2	尾関雄一	尾関雄一
17	杏林大学医学部	第二外科	武井秀史	呉屋朝幸
18	東邦大学医学部	呼吸器外科	秦 美暢	高木啓吾
20	独立行政法人国立病院機構 東京医療センター	呼吸器科	加藤良一	加藤良一
22	埼玉県立がんセンター	胸部外科	木下裕康	秋山博彦
23	三思会 東名厚木病院	呼吸器外科	杉山茂樹	稲垣敬三
24	新潟県厚生農業協同組合連合会 長岡中央総合病院	呼吸器外科	須田一晴	藤田敦
25	山形県立中央病院	呼吸器外科	塩野知志	塩野知志
26	君津中央病院	呼吸器外科	飯田智彦	飯田智彦
28	日本海総合病院	呼吸器外科	金内直樹	金内直樹
29	帝京大学医学部	外科	松谷哲行	川村雅文
30	大阪大学大学院医学系研究科	呼吸器外科	神崎 隆	澤端章好
31	愛知県がんセンター中央病院	呼吸器外科	黒田浩章	坂尾幸則

21 研究成果の発表

研究成果の発表は転移性肺腫瘍研究会において検討し決定する。

参考文献

1. Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, et al. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: Experiences with 159 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:867-874.
2. Kondo H, Okumura T, Ohde Y, et al. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. Int J Clin Oncol 2005;10:81-85.
3. Shiono S, Ishii G, Nagai K, et al. Predictive factors for local recurrence of resected colorectal lung metastasis. Ann Thorac Surg 2005;80:1040-5.
4. Landreneau RJ, De Giacomo T, Mack MJ, et al. Therapeutic video-assisted thoracoscopic surgical resection of colorectal pulmonary metastases. Eur J Cardiothorac Surg 2000;18:671-676.
5. Sawabata N, Mori T, Iuchi K, et al. Cytologic examination of surgical margin of excised malignant pulmonary tumor: methods and early results. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;117: 618-619.
6. Gundry SR, Coran AG, Lemmer J, et al. The influence of tumor microfoci on recurrence and survival following pulmonary resection of metastatic osteogenic sarcoma. Ann Thorac Surg 1984;38:473-478.