

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

平成 29年 2月 2日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 辻 井 昭 雄 様

所属部局・研究科 京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科学

職 名・学 年 研 究 員

氏 名 喜 寿 村 次 郎

助 成 の 種 類	平成27年度 ・ 在外研究長期助成		
研 究 課 題 名	I期肺腺癌手術症例の予後に及ぼすEGFR遺伝子変異の影響		
受 入 機 関	マサチューセッツ総合病院 胸部外科		
助 成 対 象 渡 航 期 間	平成28年2月2日 ～ 平成29年2月1日		
成 果 の 概 要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()		
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	3,000,000 円	
	使用した助成金額	3,000,000 円	
	返納すべき助成金額	0 円	
	助 成 金 の 使 途 内 訳	渡航費	380,000円
		滞在費	2,587,100円
予防注射料		32,900円	
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 留学には多額の費用と時間を要しますが、貴財団の迅速で柔軟なご支援により安心して留学準備・生活を行うことができました。いつも留学する研究者を第一に考えてくださり、深く感謝しております。研究活動のグローバル化が叫ばれる一方で、昨今の経済・社会情勢から、海外留学がより困難な時代へと移行していく可能性があり、助成金の獲得は、まさに死活問題となります。留学を志されるより多くの方が、無事にその目標を達成されますように、今後も貴財団の手厚支援を継続していただけることを心より願います。		

I期肺腺癌手術症例の予後に及ぼす EGFR 遺伝子変異の影響

研究背景 上皮成長因子受容体 epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異を標的とした、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR TKI) による治療をはじめとした、分子標的治療が導入されて以来、肺癌治療、特に進行期肺腺癌の治療は大きな進歩を遂げた。最近の研究では、EGFR 遺伝子変異を有する進行期肺腺癌が EGFR TKI による治療に良好な反応を示すだけでなく、行われた治療に関わらず、EGFR 遺伝子変異そのものが、良好な生命予後に寄与する可能性が示唆されている。しかし、これについては議論の余地も多い。なぜなら、それらの研究のほとんどが、後方視的研究であり、抗癌剤治療などの影響を受けるからである。さらに早期肺腺癌における、EGFR 遺伝子変異の生命予後に対する役割に関する報告はほとんどなされていない。本研究では、I期肺腺癌の外科手術症例における EGFR 遺伝子変異の生命予後への影響を検討した。

方法 マサチューセッツ総合病院胸部外科において、2008年1月から2015年12月の期間に肺癌根治術を行った病理病期I期肺腺癌を対象に、後方視的に研究を行った。術前導入化学療法、術後補助化学療法、および診断時から術後再発までの間に他の悪性腫瘍に対する化学療法が行われた症例は除外した。遺伝子変異の解析は、Anchored Multiplex PCR法を用いて行った。

結果 観察期間中央値は32.9カ月(0.1-101.4カ月)であった。全症例703例のうち、EGFR 遺伝子変異は151例(21.5%)に見られた。EGFR 遺伝子変異群では、EGFR 遺伝子野生型患者群と比較して、女性(78.8% vs 64.5%, $p=0.0009$)、非喫煙者(45.0% vs 11.2%, $p<0.0001$)、アジア人(14.6% vs 1.7%, $p<0.0001$)の割合が有意に多かった。EGFR 遺伝子変異群およびEGFR 野生型群の5年全生存率はそれぞれ94.5%、79.9%とEGFR 遺伝子変異群が有意に良好な結果を示した($p=0.0025$)。5年無再発生存率においても同様で、それぞれ86.1%、69.7%と、EGFR 遺伝子変異群が有意に良好であった($p=0.0005$)。全生存期間における単変量解析では、年齢、性別、喫煙(非喫煙者/喫煙者)、performance status(0/1以上)、術式(肺葉切除/区域切除以下)、冠動脈疾患の有無、慢性閉塞性肺疾患の有無、EGFR 遺伝子変異の有無の各因子において有意差が認められた。これらの因子によるcox比例ハザードモデルを用いた多変量解析では、年齢、性別、術式、およびEGFR 遺伝子変異の有無が有意な予後予測因子であった。EGFR 遺伝子変異のハザード比(EGFR 遺伝子変異群/野生型群)は0.36(95%信頼区間0.10-0.94, $p=0.0356$)であった。無再発生存期間における単変量解析では、年齢、性別、喫煙(非喫煙者/喫煙者)、術式(肺葉切除/区域切除以下)、病理病期(stage Ia/ stage Ib)、慢性閉塞性肺疾患の有無、EGFR 遺伝子変異の有無の各因子において有意差が認められた。これらの因子による多変量解析では、性別、術式、病理病期、およびEGFR 遺伝子変異の有無が有意な予後予測因子であった。EGFR 遺伝子変異のハザード比(EGFR 遺伝子変異群/野生型群)は0.46(95%信頼区間0.23-0.84, $p=0.0105$)であった。

考察・結論 EGFR 遺伝子変異は、未治療I期肺腺癌手術症例において、有意に良好な予後予測因子であった。本研究の結果は、EGFR 遺伝子変異を有するI期肺癌は、EGFR 遺伝子野生型のI期肺癌と比較して、異なる生物学的特徴を有している可能性を示唆し、早期肺癌患者の治療の一つの指針となる可能性がある。これまでの研究では、腫瘍径4cm以下のI期肺癌における術後補助化学療法の有用性は示されていないが、EGFR 遺伝子変異群の非常に良好な予後を示した本研究の結果から、野生型EGFR 遺伝子を有するI期肺腺癌において、術後補助化学療法の無作為化比較試験を行うことが望まれる。

なお、この研究の要旨は、第17回世界肺癌学会(2016年12月4-7日、ウィーン)で発表した。