

肺癌に対するサルベージ手術の有効性と安全性を 検討する多施設共同後ろ向き臨床研究

【臨床研究代表者】

- ・清水 公裕
- ・群馬大学医学部附属病院 外科診療センター 呼吸器外科
- ・〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22
- ・Tel: 027-220-8245 ・Fax: 027-220-8255
- ・E-mail: kmshimizu@gmail.com

【臨床研究実施責任者】

- ・茂木 晃
- ・群馬大学医学部附属病院 外科診療センター 呼吸器外科
- ・〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22
- ・Tel: 027-220-8246
- ・E-mail: akmogi@gunma-u.ac.jp.

【研究事務局】

- ・清水 公裕
- ・群馬大学医学部附属病院 外科診療センター 呼吸器外科
- ・〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22
- ・Tel: 027-220-8245 ・Fax: 027-220-8255
- ・E-mail: kmshimizu@gmail.com

【データマネジメント責任者】

- ・藤井 孝明
- 群馬大学医学部附属病院 外科診療センター 乳腺内分泌外科
- ・〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22

【データセンター】

- ・永島 宗晃, 大瀧 容一
- ・群馬大学医学部附属病院 外科診療センター 呼吸器外科
- ・〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22
- ・Tel: 027-220-8245 ・Fax: 027-220-8255
- ・E-mail: yohtakiadvanced@gmail.com

プロトコール作成

清水公裕, 大瀧容一, 群馬大学医学部附属病院 外科診療センター 呼吸器外科

2016年06月27日 Version 1.0 作成

2016年07月 7日 Version 1.1 作成

2016年07月15日 Version 1.2 作成

2016年07月31日 Version 1.3 作成
2016年08月 4日 Version 1.4 作成
2016年08月15日 Version 1.5 作成
2016年08月31日 Version 1.6 作成
2016年09月07日 Version 1.7 作成
2016年09月15日 Version 1.8 作成
2016年12月19日 Version 1.9 作成
2017年06月12日 Version 1.10 作成
2017年06月16日 Version 1.11 作成

目次

略語及び用語の定義	5
(1) 研究の背景及び研究実施の意義・必要性	6
(2) 研究の目的	9
(3) 本研究で用いる基準・定義	9
(4) 研究計画・研究デザイン	9
4-1 デザイン名	9
4-2 観察・検査等の概要	9
(5) 患者(被験者)選択基準	9
5-1 適格基準	9
5-2 除外規準	10
(6) 観察・検査項目と方法	10
6-1 観察・検査項目	10
6-2 観察・検査方法	14
(7) 観察・検査スケジュール(観察・検査・調査項目・実施時期)	14
7-1 評価項目・検査	14
7-2 実施スケジュール	14
(8) 被験者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益の要約	14
8-1 予測される利益	14
8-2 予測される危険と不利益及びそれらを最小化する対策	14
(9) 研究の中止基準	14
9-1 患者(被験者)ごとの中止基準	14
9-2 研究全体の中止基準	15
(10) 患者(被験者)の登録方法	15
(11) 研究実施期間	15
(12) 予定症例数	15
(13) 統計学的事項	15
13-1 有効性評価項目・解析方法	15
13-1-1 主要評価項目(プライマリーエンドポイント)	15
13-1-2 副次的評価項目(セカンダリーエンドポイント)	15
13-2 安全性評価項目	16
(14) 病院長(研究機関の長)への報告内容及びその方法	16
(15) 症例報告書(CRF)・症例データの取り扱い	16
15-1 症例報告書・症例データの記録	17
15-2 情報の提供に関する記録	17
(16) 倫理的事項	17
16-1 遵守すべき諸規則	17
16-2 インフォームド・コンセントの手順	17
16-3 同意説明文書の内容	17
16-4 研究内容の公開	18
16-5 患者(被験者)の個人情報及びプライバシーの保護	18
(17) 健康被害に対する補償・賠償	19
(18) 患者(被験者)に対する金銭の支払, 医療費の補助	19
(19) 研究資金の拠出元	19
(20) 利益相反	19
(21) 研究実施計画書の改訂	19
(22) 研究に係る試料及び情報等の保管	20

22-1 研究に係る試料及び情報等の保管	20
22-2 被験者から取得された試料・情報の二次利用について	20
22-3 被験者の健康, 子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られた場合の被 験者に係る研究結果(偶発的所見を含む.)の開示について	20
(23) 特記事項	20
(24) 研究に関する登録	20
(25) 研究成果の帰属と結果の公表	20
(26) 研究組織及び連絡先	20
研究組織 日本呼吸器外科学会 学術委員会	20
26-1 臨床研究代表者	20
26-2 臨床研究実施責任者	21
26-3 研究事務局	21
26-4 統計解析責任者	21
26-5 データマネージメント	21
責任者	21
データセンター	21
(27) 被験者等及びその関係者からの相談等への対応	21
(28) 研究実施後における被験者への医療の提供に関する対応	22
(29) 参考資料, 文献リスト	23

別紙: 参加施設一覧

略語及び用語の定義

本研究実施計画書に使用する略語及び用語を下記に示す。

略語・専門用語	用語の説明
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase;未分化リンパ腫キナーゼ
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome;急性呼吸窮迫(促迫)症候群
CEA	Carcinoembryonic Antigen;癌胎児性抗原
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease;慢性閉塞性肺疾患
CPFE	Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema;気腫合併肺線維症
CR	Complete Response;完全奏効
CRT	Chemoradiotherapy; 化学放射線治療
CTCAE v4.0	Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0
CT	computed tomography; コンピュータ断層撮影
CYFRA	Cytokeratin 19 Fragment; サイトケラチン 19 フラグメント
D	Dissemination; 播種
DLCO	Diffusing capacity of the Lung Carbon monoxide; 一酸化炭素肺拡散能
E	Effusion;胸水
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor;上皮成長因子受容体
FDG-PET	¹⁸ F-fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography; フッ素 18-フルオロデオキシグルコース-ポジトロン断層法
FEV1.0	Forced Expiratory Volume1.0;1 秒量
FVC	Forced Vital Capacity;努力性肺活量
Gy	Gray;グレイ
ICU	Intensive Care Unit;集中治療室
IP	Interstitial Pneumonia;間質性肺炎
ly	Lymphatic permeation;リンパ管侵襲
MST	Median Survival Time;生存期間中央値
OS	Overall Survival;全生存
PD	Progressive Disease;進行
PL	Pleural invasion;胸膜浸潤
PM	Pulmonary Metastasis;肺内転移
PR	Partial Response; 部分奏効
Pro-GRP	Pro-gastrin-releasing peptide; ガストリン放出ペプチド前駆体
RT	Radiotherapy;放射線療法
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy;体幹部定位放射線治療
SCC	Squamous Cell Carcinoma;扁平上皮癌
SD	Stable Disease;安定
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor;チロシンキナーゼ阻害剤
v	vascular invasion;血管浸潤

(1) 研究の背景及び研究実施の意義・必要性

【疾患の疫学、病期別予後】

本邦における肺癌の死亡数は 2014 年では男女とも全癌腫の中で第 1 位であり、男性では 52,505 人、女性では 20,891 人が肺癌により死亡しており、今後も増加が予想される[1]。なかでも腺癌は特に増加傾向が顕著であり、非喫煙者における肺癌の 60%を占める。

2013 年のがん診療連携拠点病院における臨床病期の分布によると I 期、II 期、III 期、IV 期の肺癌症例の全体における割合はそれぞれ 40.0%、8.0%、15.6%、32.4%となっており、TNM 第 7 版の改訂も関与して、I 期の症例の割合が増えている一方で IV 期の症例の割合も 2009 年以降上昇している[2]。しかし、非小細胞肺癌の予後は他の癌腫と比較すると決して高くはなく、本邦における調査結果によると、病期毎の 5 年生存割合は、臨床病期 IA: 77.3%、IB: 59.8%、IIA: 54.1%、IIB: 43.9%、IIIA: 38.3%、IIIB: 32.6%、IV: 26.5%と報告されている [3]。

【原発性肺癌の各病期における標準治療】

臨床病期 I、II 期非小細胞肺癌に対する標準治療は外科切除であり(肺癌診療ガイドライングレード A)、2013 年のがん診療連携拠点病院におけるがん登録では I 期に対しては 80%以上、II 期では約 70%が手術単独もしくは手術に放射線や薬物を加えた治療が行われていた。一方、切除不能の I、II 期非小細胞肺癌に対しては根治的放射線治療の適応があり(肺癌診療ガイドライングレード B)、2013 年の同統計では、I、II 期の肺癌に対しそれぞれ 8.6%、9.2%で放射線単独治療が行われていた。

臨床病期 IIIA 期はヘテロな集団であり、治療は手術、放射線、化学療法を含めた集学的治療が必要とされる。その中でも切除不能、局所進行非小細胞肺癌は手術不適応であり、プラチナを含む化学放射線療法(以下 CRT)を行うことが勧められている(肺癌診療ガイドライン グレード A)。切除不能 III 期非小細胞肺癌において、化学放射線治療の適応とならない場合でも根治的放射線単独療法の適応とされ(グレード B)、60Gy の線量が推奨されている。一方、IIIA 期の中でも切除可能である場合は手術適応となるが、特に stage IIIA N2 に対しては外科切除単独療法を行うよう勧められる根拠がなく(グレード C2)、集学的治療が必要とされる。IIIB 期非小細胞肺癌については根治照射が可能である場合には IIIA 期と同様に化学放射線併用療法を、化学療法併用ができない場合には放射線単独治療の適応となる。根治照射不能症例においては後述する IV 期と同様の治療になる。2013 年のがん診療連携拠点病院におけるがん登録では、III 期の肺癌に対しては化学療法単独 25.0%、化学放射線治療 30.6%、手術療法±化学療法・放射線治療 20.8%と各症例に応じて選択されていた。

臨床病期 IV 期非小細胞肺癌については組織型(扁平上皮癌/非扁平上皮癌)、EGFR 遺伝子変異の有無、ALK 遺伝子転座の有無と、PS、年齢(75 歳未満または 75 歳以上)に応じて化学療法の薬剤を選択することとなるが、1 次治療として EGFR 遺伝子変異陽性例については EGFR-TKI(グレード A: PS3-4 を除く)を、ALK 遺伝子転座陽性症例については ALK 阻害剤であるクリゾチニブ(グレード A: PS3-4 を除く)を使用することが推奨されている。EGFR 遺伝子変異および ALK 遺伝子転座陰性もしくは不明例では PS0-1、75 歳未満ではプラチナ製剤と第 3 世代抗がん剤併用療法±ペバシズマブが第一選択とされ(グレード A)、75 歳以上では毒性の面から第 3 世代抗がん剤単剤治療が推奨されている(グレード A)。

【原発性肺癌に対する根治的放射線治療後のサルベージ手術】

化学療法・放射線治療の進歩により、切除不能症例(耐術不可能、手術拒否を含む)、局所進行肺癌症例に対する放射線及び化学放射線療法の根治的治療成績は向上している。しかし、根治にいたる症例もある一方で、遠隔転移を来して再発する症例もあり、また治療後も局所病変のみが残存・再燃する症例も少なくない。このような根治治療後に局所病変が残存・再燃する症例に対して行う切除はいわゆる「サルベージ手術(救済手術)」と呼ばれている。

食道癌においては、サルベージ手術とは根治的(化学)放射線療法後の癌遺残または再発に対する手術と定義されており、手術の内容には、食道切除、リンパ節摘出(郭清)、内視鏡的切除などが含まれている[4]。根治的 CRT における放射線量は、欧米では INT0123 試験の結果に基づいて 50.4Gy が標準となっている [5]。一方、わが国では多くの施設が 60 Gy 以上を根治線量としており、一般に 50 Gy 以上照射し

た後の手術をサルベージ手術と定義している[4]. 腫瘍側因子としては根治切除が可能で長期予後が見込めること, 患者側因子としては耐術可能であり, 心・肺など重要臓器に機能障害を認めないことなどが挙げられている. 合併症率は手術単独症例や手術を意図した術前 CRT 症例(放射線量 50 Gy 未満)と比べて高く, 肺炎などの呼吸器合併症は 9~62%, 縫合不全が 14~39%と報告されている[6-17]. 特に, 通常手術に比べて気管壊死・穿孔や再建胃管壊死などの組織虚血による重篤な合併症の頻度が高く, サルベージ手術は在院死亡率が 7~22%と通常手術に比べてリスクが高い手術であるといえる. したがって, 手術適応においては合併症率, 在院死亡率が高いことを考慮する必要がある. しかし, 遺残・再発腫瘍に対するサルベージ手術は根治の望めるほとんど唯一の治療であり, 術後生存割合は 5 年生存割合で 25~35%と報告されているため, 適応を十分に評価した上でのサルベージ手術により救済される症例もあると考えられている. 食道癌の治療ガイドライン上も切除可能な化学放射線療法後の遺残・再発腫瘍に対してサルベージ手術を考慮する[グレード C1]とされている[18].

一方, 原発性肺癌に対する根治的 CRT 後のサルベージの報告は現在までに, 非常に限られており, 大規模な検討がなされていない. また, サルベージ手術の定義自体が不明確であるのが現状である. 2000 年以降でサルベージ手術についての初めての報告は 2008 年に Bauman らが 24 例の high dose (>59Gy) の根治的放射線治療(うち 22 例が CRT)後のサルベージ手術について報告したものである[19]. そこで, サルベージ手術の定義として①非小細胞肺癌の組織学的・細胞学的診断, ②>59Gy の放射線治療(+化学療法)による根治的な前治療, ③手術を含めた治療前計画がないこと(= induction としての治療でないこと)(no a prior plan for trimodality treatment incorporating surgical resection), ④その後に行う切除(subsequent salvage wedge, lobectomy, pneumonectomy), と述べている. また, 手術の indication として, Group A: CT による明らかな局所再発, Group B: FDG-PET で指摘された残存腫瘍, Group C: empiric conversion to trimodal therapy (3 種併用療法への経験的な切り替え), Group D: 気管支断端瘻のような致命的合併症のために必要となった手術, の 4 つがあると報告されている. 最終放射線治療から手術までの期間の中央値は 20.6 週 (5.4-93.7 週)で肺葉切除 14 例, 肺全摘 10 例に施行された. 生存期間中央値(MST)は 30 カ月で Group B (MST: 43 カ月)が Group A (MST: 12 カ月)に比較し有意に予後が良好であった. 周術期死亡は ARDS の 1 例 (4%) のみだったと報告されている. その後, 2013 年に Kuzmik らが Yale 大学での 14 例の根治的 CRT 後のサルベージ手術について報告している[20]. 術式は葉切除 8 例, 肺全摘 2 例, スリーブ切除 1 例, 区域切除 2 例, 部分切除 1 例で, 43%の症例で術後合併症を生じたが, 90 日以内の死亡は 0%であった. 術後の follow up は短かったものの, 術後生存期間の中央値は 9 カ月で, 術後 2 年生存割合は 49%と短期的な feasibility があるものと報告された. また, 2015 年に Yang らが 31 例のサルベージ手術の報告をしている[21] (内訳は根治的放射線治療 2 例, 同時 CRT 28 例, 逐次 CRT 1 例). 術式は 30 例に葉切除, 1 例に二葉切除が行われ, 死亡率は 0%だった. 本検討での inclusion criteria, 即ちサルベージ手術の定義は Bauman らの検討を modify して, ①NSCLC, ②根治的放射線または CRT の前治療, ③手術を含めた治療計画がないこと, ④その後に行われた葉切除 (subsequent salvage lobectomy), であった. またサルベージ手術の indication も同様に modify したものととして 3 群を呈示し, Group A: CT による明らかな局所再発, Group B: 当初は耐術なしと判断され他の治療施行後にリハビリなどにより耐術可能と判断されて, 残存腫瘍に対し手術を施行したもの (Empiric conversion to trimodal therapy), Group C: FDG-PET で指摘された残存腫瘍, に分類した. 合併症は 48%だったが, 周術期死亡はなかった. 全体の 1,3,5 年生存割合は 77%, 53%, 31%で, 特に前治療により病理学的な残存腫瘍がない症例では有意に予後が良好であった (MST:60 カ月). 2016 年の Dickhoff らの 15 例の根治的 CRT(≥60Gy)後のサルベージ手術の報告では, 8 例に肺全摘が行われ, 合併症発症割合は 40%, 90 日以内死亡割合は 6.7%(1 例)に認めたと報告されている. この報告では, 全例で病理学的に viable な腫瘍の存在が確認されたが, MST が 46 カ月であった.

また, Sonett らは, サルベージ手術ではなく導入治療として, 高容量(>59Gy)の放射線治療+同時化学療法を施行した後の切除症例 40 例の報告を 2004 年に行っている[22]. こちらは, 所謂 induction setting で行ったものである. うち 11 例に肺全摘が施行されているが, 周術期死亡はなく, 5 年全生存割合が 46.2%と報告された.

これらの現在までの報告をまとめると, 根治的放射線療法後の手術の合併症発症率は 16-58%, 周術期死亡率は 0-6.7%と通常の手術より高いものの, 生存に関しては 2 年 OS 49%~5 年 OS 31%, MST は

30～46 か月と、比較的良好な成績を得られる可能性がある。しかし、報告によって差が大きく、安全性・予後の両方の面で、本邦での大規模データの集積が必要であると考えられる。

【原発性肺癌に対する根治的放射線治療後のサルベージ手術】

上述の通り、Stage I, II については耐術不能または手術拒否症例に対して、Stage III については化学放射線療法の不適症例に対して、放射線単独治療の適応があり、これらの症例についても、根治的照射を施行後に再発を来し、切除を行った症例の報告がある。特に Stage I のような局所病変に対しては定位照射 (Stereotactic Body Radiotherapy: SBRT) が良い適応となる。cStage I の非小細胞肺癌に対する (手術拒否症例に対する) SBRT 後の局所再発に対しての切除については、本邦から Chen ら [23]、Neri ら [24] が 2010 年にそれぞれ 5 例、2 例 (全体は転移性肺腫瘍を含めた 7 例) の報告をしている。術中所見として大きな癒着もなく術後合併症もなく (肺瘻 1 例)、全例で術後 2-32 カ月の無再発生存を認めていると報告された。その後、Allibhai らが、初回耐術能なしと判断し、SBRT を施行した後に、耐術が改善したため、局所再発に対して切除を行った 4 例を報告している [25]。4 例とも、術後再発なく 14-35 カ月の生存を認めた。また、これまでに SBRT 後の局所再発に対するサルベージに関してもっとも症例数が多いのは Hamaji らが行った 12 例の報告である [26]。同施設で行った 308 例の SBRT を施行した Stage I のうち 49 例が局所再発を来し、そのうちの 12 例が手術、8 例が化学療法、29 例が BSC を選択した。SBRT、局所再発からの 5 年生存割合は 47.9%、25.7% だったが、サルベージ手術を施行した患者の 5 年生存割合は 79.5% で有意に予後を改善していたと報告された。

また、重粒子線治療 (炭素イオン) 後のサルベージ手術については 2015 年に本邦から Mizobuchi らによって報告がなされている [27]。放射線医学研究所で肺癌に対し重粒子線治療を施行した 599 例のうち 16% の 95 例が再発し、そのうちの 12 例について報告された。全例で重篤な合併症はなく、術後の 3 年生存割合は 82% と良好であった。

これらの報告から、根治的放射線治療後のサルベージ手術は、根治的化学放射線治療に比較し、特に SBRT や重粒子線治療などは照射が局所に限局しており、殺細胞性抗がん剤による組織への影響もないことから、合併症の発症率も低いことは予測されるが、いずれも腫瘍の局在や進展、大きさによって、その照射範囲なども変わることから、一概に安全性や効果の評価をすることはできない。このため、根治的放射線治療後のサルベージ手術についても広く症例を集積して、データを解析する必要がある。

【原発性肺癌に対する分子標的治療薬後のサルベージ手術】

根治的化学放射線治療や放射線治療後のサルベージ手術とは異なるが、昨今の分子標的治療薬の劇的な効果を認めた症例の中で、局所の残存・再発病変に対して切除を施行した症例の報告もある。具体的には切除不能非小細胞癌で EGFR 遺伝子変異に対して、EGFR-チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) を使用した局所の残存病変に対する治療として手術を選択されている症例の報告がなされている。Takamochi らは 2007 年に gefitinib 治療後に bulky な縦隔リンパ節腫大が消失した 2 症例の残存病変に対する切除例を報告した [28]。また、Liu らは 2011 年に同様に gefitinib 治療後残存病変に対する切除例の報告をしている [29]。Liu の報告では切除後に gefitinib の投与継続を行い 21 カ月の無再発生存を認めたと報告されている。これらの報告は gefitinib 投与後短期間に切除可能と判断されたため、その時点で切除を行ったものである。一方で Hishida らは 2010 年に gefitinib 投与後に腫瘍の切除を施行した 9 例の報告を行っている。この報告は局所の腫瘍残存・再発および再増大に対し切除を行ったもので (gefitinib の投与期間の中央値 17 カ月 (2-36 カ月))、所謂、分子標的薬治療後のサルベージ手術に関する最初の報告である (Baumann らの salvage 手術の基準において根治的 CRT を gefitinib 投与に置き換えたものと定義される)。切除後全生存期間中央値は 32 カ月で、無再発期間中央値は 6 カ月であったと報告されている [30]。この報告では対象症例のほとんどが再発を来したと報告された。一方 Hishida らによる長期予後を観察した 4 例の報告では 3 例で再発を認めたが、その全例で術後 5 年以上生存し、残りの 1 例は TKI の投与継続を行い術後 4 年の無再発生存を認めたと報告している [31]。これらの報告から、大規模なデータはないもの、分子標的治療薬投与中・投与後のサルベージ手術は局所制御の効果を期待できる可能性が十分に考えられる。しかし、初診時に遠隔転移を来した症例もある中で、TKI 投与により局所病変のみの残存となった症例が対象となるため、根治的 CRT や RT 後のサルベージ手術とは indication が異なるものと考えられる。また、EGFR-TKI の場合には、exon20 の

T790M変異やMet amplification, 小細胞肺癌への形質転換などその耐性化機構により治療方針が異なっている。EGFR-TKIとしてもgefitinib, erlotinibに加えafatinibや, T790M変異に対するosimertinibなど新たな治療選択肢も多く開発されてきており, 現状での分子標的治療における, 特に局所制御としてのサルベージ手術の意義を確立する必要がある。

また, これまでにEGFR変異に対するTKIの投与のみの報告であるが, ALK遺伝子の転座を有する症例に対するALK阻害剤についても同様の経過をたどる症例が予測されるため, EGFR遺伝子およびALK遺伝子に対する阻害剤投与後のサルベージ手術についての集積が必要と考えられる。

【本研究の意義】

近年の原発性肺癌に対する診断および治療法は目覚ましい進歩を遂げており, 上記のように従来は切除の対象とされなかった症例に対しても, 局所のみでの再発であれば切除により予後を改善できる可能性が示されている。一方で, 化学療法や放射線療法が, 特に根治を目的として, 行われている場合には, 手術時に組織の癒着や, 出血リスクなどへ影響を及ぼすと考えられるため, 手術のリスクが高いとも考えられている。しかし, それらに関して明らかにした大規模な検討は十分になされていない。本研究においては, 本邦において近年施行されているサルベージ手術の状況と成績を多施設で大規模に検討・解析することで, その有効性と安全性を明らかにし, サルベージ手術の意義・定義を明らかにすることを目的とする。また, 今後のサルベージ手術に対する治療方針の根拠となるデータが得られ, 前向き研究を計画する際の元データにもなると考えられる。

(2) 研究の目的

原発性肺癌に対して, 根治的放射線・化学放射線療法, 定位または粒子線治療, または分子標的治療後に局所(肺または所属リンパ節)に遺残または再燃した場合に根治手術(サルベージ手術)を行った症例を, 多施設共同で後ろ向きに集積・解析することで, その切除の有効性・安全性を検討し明らかにする。また本後ろ向き研究により, 現在定義が定まっていない原発性肺癌に対するサルベージ手術における前治療・治療方法など定義, 適応を定めることを目的とし, 今後の前向き症例集積に利用する。

(3) 本研究で用いる基準・定義

肺癌診療ガイドライン 2015 年 [32] (https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3)
臨床・病理 肺癌取扱い規約 改訂第 7 版 [33] (www.haigan.gr.jp/uploads/photos/178.pdf)

(4) 研究計画・研究デザイン

4-1 デザイン名

中央登録方式を用いた多施設共同後ろ向き観察研究

4-2 観察・検査等の概要



(5) 患者(被験者)選択基準

下記のAまたはBの項目について, 適格基準をすべて満たし, かつ除外基準のいずれにも該当しない患者(被験者)を対象とする。

5-1 適格基準

A) 根治的放射線・化学放射線療法, 定位または粒子線治療後に局所に遺残または

再燃した場合に根治手術(サルベージ手術)を行った症例

以下の各項目すべてに該当する患者を対象とする。

- 1) 2010年1月1日から2015年12月31日の6年間に以下のいずれかの場合に根治手術(サルベージ手術)を行った症例
 - ・ 根治的化学放射線療法後に局所(原発巣またはは所属リンパ節)に遺残または再燃した場合に根治的切除を施行された症例。
 - ・ 根治的放射線後に局所(原発巣またはは所属リンパ節)に遺残または再燃した場合に根治的切除を施行された症例。
 - ・ 定位または粒子線治療後に局所(原発巣またはは所属リンパ節)に遺残または再燃した場合に根治的切除を施行された症例。
- 2) 初診時, 治療前, 治療後のいずれかの時点で原発性肺癌の病理学的診断を得たもの(小細胞肺癌も含む)
- 3) 根治を意図して行った治療であれば, 治療中に副作用や合併症で治療継続困難となり治療を完遂できなかった症例も適格とする。
- 4) サルベージ手術後3年を経過した症例。

B) 分子標的治療後に局所に遺残または再燃した場合に根治手術(サルベージ手術)を行った症例

以下の各項目すべてに該当する患者を対象とする。

- 1) 2010年1月1日から2015年12月31日の6年間に原発性肺癌に対して分子標的治療後に局所(基本的には原発・所属リンパ節とするが, 原発でなくても肺内に限局していればよいものとする)に遺残または再燃した場合に根治的切除を施行された症例。(分子標的治療中に副作用や合併症で治療継続困難となり, 根治を企図して手術を行った症例も含む。)
- 2) 初診時, 治療前, 治療後のいずれかの時点で非小細胞肺癌の病理学的診断を得たもの(EGFR-TKI投与後に形質転換し小細胞肺癌となった症例も含む)。
- 3) 分子標的治療薬としてEGFR-TKIまたはALK阻害剤を投与した症例。
- 4) サルベージ手術後3年を経過した症例。
- 5) EGFR遺伝子変異やALK遺伝子転座の有無については問わない。

5-2 除外規準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する。

- 1) 治療前から手術を意図して行った術前放射線・化学放射線療法(Induction therapy)症例
- 2) 局所(肺または所属リンパ節)以外の病変に対する切除を行った症例
- 3) 分子標的治療として, EGFR-TKI または ALK 阻害剤以外(ベマシズマブやその他の分子標的薬)の投与を行った症例。
- 4) 同意の撤回があった場合。
- 5) その他, 担当医師が本試験の参加に不相当と考える症例。

(6) 観察・検査項目と方法

6-1 観察・検査項目

6.1.0. 医療機関情報

医療機関名, 診療科, 担当医師名, 登録日

6.1.1. 患者基本情報(初回治療時)

識別番号(カルテIDなど), 性別, 初回治療開始時年齢, PS, 既往歴(悪性)の有無と時期(年齢), 併存

疾患(脳血管障害, 心臓病, 高血圧症, 糖尿病, 腎臓病, 肝臓病, その他), 呼吸器併存疾患の有無と詳細 (IP, COPD, CPFE), 治療前肺機能 (FEV1.0/% , FVC/% , DLCO), 喫煙歴 (本数 × 年数), 腫瘍マーカー (CEA, SCC, CYFRA, Pro-GRP)

6.1.2. 初回治療前腫瘍情報

組織型, 原発部位 (中枢・末梢 / 原発の肺葉)cTNM (術前にリンパ節や遠隔での組織診断がついたものについてはpN,pMの記載), cStage, 腫瘍最大径

6.1.3. 遺伝子情報

EGFR遺伝子変異, ALK遺伝子転座, その他driver mutationの有無

6.1.4. 初回治療情報

治療方法(化学療法, 放射線療法, 化学放射線療法, 分子標的薬), 初回治療の手術非選択理由 (根治切除不能, 手術拒否, 耐術不可能), 耐術不可能の理由, 再発に対する追加治療の有無

・放射線治療の有無および詳細 (modality, 1回線量, 回数, total線量, 放射線治療の範囲:肺門照射の有無)

・化学療法の有無および詳細 (1st, 2nd, 3rd line)

初回治療効果 (CR/PR/SD/PD/others(判定不能:合併症のため治療継続困難など))

・分子標的治療薬の有無および詳細

ステージ, 分子標的薬選択時期, 治療薬, 化学療法との組み合わせなど, 投与期間

サルベージ治療を選択した根拠

- ① 画像上の明らかな再発・再燃:CT±PETで縮小・消失した病変の再増大を認めた.
- ② 画像上の残存病変:CTで残存疑いの病変または, PETで主腫瘍やリンパ節のFDG異常集積の残存を認めた. (初回治療前から耐術能があり, 切除可能であったが他の治療を選択したもの)
- ③ 根治療法施行後の切り替え-1: 初回治療時に腫瘍の進展により切除不能と考えられていた病変が(根治)治療後の腫瘍残存に対してrestagingを行い, 切除可能と判断されたもの
- ④ 根治療法施行後の切り替え-2: 初回治療時に耐術能なしと考えられていたものが(根治)治療後に残存した病変に対する切除前の耐術再評価を行い, 耐術可能と判断されたもの
- ⑤ 致命的合併症(気管支断端瘻)などでの前治療の継続が困難になった場合

6.1.5. 手術情報

サルベージ前初回治療のカテゴリー (下記)

- ・ カテゴリー1: 根治的放射線治療後に局所に遺残または再燃した場合に行う根治的手術 (A:肺門照射あり(N1,N2症例など), B:肺門照射なし(SST症例など))
- ・ カテゴリー2: 根治的放射線治療後に局所に遺残または再燃した場合に行う根治的手術(A:肺門照射あり(N1,N2症例など), B:肺門照射なし(局所など))
- ・ カテゴリー3: 定位または粒子線治療後に局所に遺残または再燃した場合に行う根治的手術(A:定位照射, B:粒子線治療)
- ・ カテゴリー4: 分子標的治療後に局所に遺残または再燃した場合に行う根治的手術

手術時年齢, 術前腫瘍マーカー, 術前PS, 術前肺機能 (FEV1.0/% , FVC/% , DLCO), 初回治療から手術までの期間, 再発部位, アプローチ方法 (開胸, 胸腔鏡補助, 完全鏡視下), 切除範囲, リンパ節郭清の有無, 血管形成の有無, 気管支形成の有無, 気管支断端被覆の有無, 拡大切除の有無と詳細 (胸壁, 縦隔胸膜, 隣接肺葉, 壁側胸膜, 横隔膜, その他), 手術時間, 出血量, 合併症の有無と詳細 (肺炎, 肺瘻遷延(肺瘻遷延が1週間以上持続したものまたは癒着療法を要したもの(ドレーン抜去時期は問わない)), 創感染, 気管支断端瘻, IP増悪/ARDS, 術後出血, 脳血管障害, 急性心筋梗塞・狭心症, 不整脈, 肺塞栓, 腎機能障害, 肝機能障害, 乳び胸, 膿胸, 嘔声・反回神経麻痺, その他), 術後ドレーン抜去日, 術後在院日数

合併症についてはJCOG術後合併症基準(Clavien-Dindo分類)v2.0により以下のように定義する.

Gradel: 正常な術後経過からの逸脱で, 薬物療法, または外科的治療, 内視鏡的治療, IVRIによる治療を

要さないもの。ただし、制吐薬、解熱薬、鎮痛薬、利尿薬による治療、電解質補充、理学療法は必要とする治療には含めない(これらが必要と判断されたり行われたりしていてもGrade Iとする)。また、ベッドサイドでの創感染の開放はGrade Iとする。

GradeII: 制吐薬、解熱薬、鎮痛薬、利尿薬以外の薬物療法を要する。輸血および中心静脈栄養を要する場合を含む。

GradeIIIa: 外科的治療、内視鏡的治療、IVRによる治療を要する(全身麻酔を要さない治療)。

GradeIIIb: 外科的治療、内視鏡的治療、IVRによる治療を要する(全身麻酔下での治療)。

GradeIVa: 準集中治療室/ICU管理を要する、生命を脅かす合併症(中枢神経系の合併症を含む)、かつ、単一の臓器不全(透析を含む)。

GradeIVb: 準集中治療室/ICU管理を要する、生命を脅かす合併症(中枢神経系の合併症を含む)、かつ、多臓器不全。

GradeV: 患者の死亡

AE	Grading						
	I	II	IIIa	IIIb	IVa	IVb	V
肺炎	臨床所見または検査所見のみで、ネブライザーや去痰薬や理学療法(例:体位ドレナージなど)以外の治療を要さない	抗菌薬などの内科的治療を要する	気管支鏡による吸痰や気管穿孔	全身麻酔・鎮静下での気管切開または人工呼吸管理	人工呼吸管理を要する	敗血症;複数の臓器不全	死亡
肺瘻	臨床所見または検査所見のみで治療を要さない(既存のドレーンによるドレナージのみ)	—	局所麻酔下での治療を要する(胸腔ドレナージ, 癒着薬の胸腔内投与など);既存のドレーン入れ替えも含む	全身麻酔下での治療を要する(肺瘻閉鎖術, 癒着術)	人工呼吸管理を要する	敗血症;複数の臓器不全	死亡
創感染	臨床所見または検査所見のみで、ベッドサイドでの創開放や創洗浄以外の治療を要さない	抗菌薬などの内科的治療を要する	局所麻酔下での治療を要する(ドレナージなど)	全身麻酔下での治療を要する(ドレナージ, 再縫合など)	人工呼吸管理を要する 肺障害; CHDFを要する 腎障害など1つの臓器不全	敗血症;複数の臓器不全	死亡
気管支断端瘻	臨床所見または検査所見のみで治療を要さない	—	局所麻酔下での治療を要する	全身麻酔下での治療を要する	人工呼吸管理を要する	敗血症;複数の臓器不全	死亡
ARDS (IP増悪)				画像所見があるが、挿管を要さない	生命を脅かす呼吸障害/循環動態の悪化;挿管/緊急処置を要する		死亡
術後出血	圧迫のみでコントロール可能	輸血または内科的治療を要する	局所麻酔下での外科的止血術または内視鏡やIVRによる止血術を要する	全身麻酔下での治療を要する(止血術)	準集中治療室/ICU管理を要する単一の臓器不全	準集中治療室/ICU管理を要する多臓器不全	死亡
脳血管障害	臨床所見のみで治療を要さない	抗凝固薬などの内科的治療を要する	全身麻酔を要さないIVRによる治療を要する(脳血管内治療など)	全身麻酔下での治療を要する(ドレナージ, クリッピング, 脳血管バイパス術, 頸動脈内膜剥離術など)	準集中治療室/ICU管理を要する	準集中治療室/ICU管理を要し,呼吸不全を伴う	死亡
AMI・狭心症	臨床所見または検査所見のみで治療を要さない	抗凝固薬などの内科的治療を要する	心臓カテーテル治療を要する	全身麻酔下での治療を要する(冠動脈バイパス手術)	低心拍症候群を伴う心不全があり,準集中治療室	低心拍症候群を伴う心不全と腎不全があり,準集中治	死亡

					/ICU管理を要する	療室/ICU管理を要する	
不整脈(上室性および心室性)	臨床所見または検査所見のみで治療を要さない	抗凝固薬などの内科的治療を要する	局所麻酔下での治療を要する(カテーテルアブレーション, 同期カルディオバージョンなど)	—	低心拍症候群を伴う心不全があり, 準集中治療室/ICU管理を要する	低心拍症候群を伴う心不全と腎不全があり, 準集中治療室/ICU管理を要する	死亡
肺塞栓(血栓塞栓症)	静脈血栓症(例: 表在性血栓症)	静脈血栓症(例: 合併症のない深部静脈血栓症); 内科的治療を要する	血栓症(例: 合併症のない肺塞栓症(静脈), 心内塞栓(動脈)のない血栓症); 内科的治療を要する		生命を脅かす(例: 肺塞栓症, 脳血管イベント, 動脈系循環不全); 循環動態が不安定または神経学的に不安定; 緊急処置を要する		死亡
腎機能障害	クレアチニンが>0.3 mg/dL増加; ベースラインの1.5-2倍に増加	クレアチニンがベースラインの>2-3倍に増加	クレアチニンがベースラインよりも>3倍または>4.0 mg/dL増加; 入院を要する		生命を脅かす; 人工透析を要する		死亡
肝機能障害	症状がない, または軽度の症状がある; 臨床所見または診断所見のみ; 治療を要さない	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが, ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限		生命を脅かす; 緊急処置を要する		死亡
乳び胸	ドレーン排液や胸水穿刺液の乳び所見のみで治療を要さない(既存のドレーンによるドレナージのみ)	脂肪制限食または経静脈的栄養管理を要する	画像ガイド下でのドレーン留置・穿刺を要する; 既存のドレーン入れ替えも含む	全身麻酔下での治療を要する(胸管結紮術など)	—	—	死亡
膿胸	臨床所見または検査所見のみで治療を要さない(既存のドレーンによるドレナージのみ)	抗菌薬などの内科的治療を要する	画像ガイド下でのドレーン留置・穿刺を要する; 既存のドレーン入れ替えも含む	全身麻酔下での治療を要する(ドレナージ)	人工呼吸管理を要する肺障害; CHDFを要する腎障害など1つの臓器不全	敗血症; 複数の臓器不全	死亡
反回神経麻痺(嘔声)	臨床所見または検査のみで治療を要さない	誤嚥により抗菌薬などの内科的治療を要する	摂食が不可能なほどの誤嚥があり, 局所麻酔下での治療を要する(声帯注射, 気管穿刺など)	全身麻酔下での治療を要する(鎮静下での気管切開を含む)	人工呼吸管理を要する	敗血症; 複数の臓器不全	死亡

その他記載されていないものはJCOG術後合併症基準(Clavien-Dindo分類)v2.0 (http://www.jcog.jp/doctor/tool/JCOG_Clavien-Dindo_ver2.0.pdf)
またはCTCAEver4.0(http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20160310.pdf)
に従う。

6.1.6. 病理情報

患側, 腫瘍最大径, 完全切除の有無, 術前治療効果(根治治療後に残存が疑われ手術をおこなった症例: わかればEf), 組織型, pTNM分類(7th), pStage(7th), リンパ節転移の局在, 郭清個数, 転移個数, PL, D, E, PM, v, ly

6.1.7. 追加治療の有無

術後補助治療の有無(化学療法の有無, 放射線治療の有無, 分子標的薬の有無)

6.1.8. 予後情報, 再発後治療

周術期死亡の有無 (術死(≤30days), 在院死(>30days)), 90日以内死亡の有無, 転帰(無再発生存, 担癌生存, 他病死, 原病死), 再発の有無(再発・最終無再発確認までの期間), 再発の有無と再発臓器, 再発に対する治療の有無

6-2 観察・検査方法

上記の観察・検査項目についてのデータの収集を行う。尚, 6.1.8.予後情報についてはサルベージ手術後3年経過した時点(または3年以内に死亡した時点)でのものとする。

(7) 観察・検査スケジュール(観察・検査・調査項目・実施時期)

7-1 評価項目・検査

観察・検査項目(6-1)について, 全情報をまとめて集積する。

7-2 実施スケジュール

項目	サルベージ手術後3年以上経過時点
医療機関情報	●
患者基本情報	●
初回治療前情報	●
遺伝子情報	●
初回治療情報	●
手術情報	●
病理情報	●
追加治療の有無	●
予後情報・再発の有無	●

●;データ収集

(8) 被験者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益の要約

8-1 予測される利益

本研究で用いる薬剤はいずれも本研究の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり, いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また, 患者の研究期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険及び患者自己負担により支払われるため, 患者が研究に参加することで得られる, 特別な診療上, 経済上の利益はない。

8-2 予測される危険と不利益及びそれらを最小化する対策

手術, 化学療法, 放射線による治療は, 本研究では日常診療の一環として行われるものである。治療にあたり, 有害事象/副作用発現のリスクは生じるが, 本研究は後ろ向き研究であり, 本研究に参加することにより, 日常診療に比べてこれらのリスクが上昇することはない。

(9) 研究の中止基準

9-1 患者(被験者)ごとの中止基準

* 以下のような場合には研究を中止する。研究を中止した場合は, その理由を明らかにして, 症例報告書に記入する。

1) 被験者より同意の撤回があった場合

- 2) 被験者が追跡不能となった場合
- 3) その他主治医が研究続行困難と判断した場合

9-2 研究全体の中止基準

下記に該当した場合は研究全体を中止する。臨床研究責任医師は、研究を中止した場合には、被験者に中止したことを速やかに通知し、適切な医療の提供やその他の必要な措置を講ずる。臨床研究責任医師は、研究を中止したときには、中止及びその理由、結果概要を文書により遅滞なく病院長に報告する。

- 1) 臨床研究実施医療機関の IRB が研究を継続すべきでないと判断した場合
- 2) 研究の安全性に疑義が生じた場合
- 3) 研究の倫理的妥当性や科学的妥当性を損なう事実や情報が得られた場合
- 4) 研究の実施の適正性や結果の信頼を損なう情報や事実が得られた場合

(10) 患者(被験者)の登録方法

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症例について以下の方法で登録を行う。

症例の登録の際の電子データのやり取りは、EDC(Electronic Data Capture)システムによって行う。EDCシステム上で必要事項を入力し患者登録を実施すると研究登録 ID が自動的に生成される。匿名化を行うための対応表(施設内カルテ ID と登録 ID との紐付け)の管理方法は各施設内にて、パスワードで鍵をかけた USB メモリにて保持する。各施設においては「調査項目」の項に規定した診療データを収集し、登録時に調査票を EDC 上で入力する。データセンターにおいて、全参加施設のデータを統合して統計解析用のデータセットを作成する。

事務局による症例の管理及び解析は、外部と接続されていないパーソナルコンピュータによって行う。

(11) 研究実施期間

2016 年(平成 28 年) 10 月 1 日から 2019 年(平成 31 年) 8 月 31 日

(12) 予定症例数

呼吸器外科学会学術集会で事前に全国の98施設より施行したアンケートでの統計では2013年～2015年の3年間でのサルベージ症例は、根治的放射線治療後89例、根治的放射線化学療法後105例、分子標的薬治療後36例(計230例)であり、今回6年間の集計を行うことから、計約400例が見込まれる。上記適格基準に当てはまる患者における3年全生存割合を40%[19, 21, 22]と仮定したとき、誤差5%、信頼度95%でサンプルサイズを計算すると、必要な症例数は385例となる。よって、症例数は400例と設定した。

(13) 統計学的事項

13-1 有効性評価項目・解析方法

13-1-1 主要評価項目(プライマリーエンドポイント)

- 3年全生存割合(3-year overall survival rate: 3y-OS rate)

主要評価項目である3年全生存割合についてはKaplan-Meier法によって算出した値で推定する。手術日を起算日とした3年の時点での累積生存割合を求める。死亡例の死因は問わない。経過観察中に追跡不能になった症例では追跡不能となる前の最も新しい外来受診日または入院中の診療日で打ち切りとする。

13-1-2 副次的評価項目(セカンダリーエンドポイント)

- 有害事象・合併症発生割合

全治療例を分母とし、手術によって生じた有害事象については、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版、および合併症については JCOG 術後合併症基準(Clavien-Dindo 分類)による最悪の Grade の頻度を求める。

- 周術期死亡率

手術によって生じた術死(30日以内死亡)・90日以内死亡・在院死の頻度を求める。

- 3年無再発生存割合(3-year recurrence free survival rate: 3y-RFS rate)
手術日を起算日とし、再発判定日またはあらゆる原因による死亡日のうち、最も早い日までの期間を無再発生存期間とする。手術日を起算日とした3年の時点での累積無再発生存割合を求める。
再発が判定されていない症例は、再発が無いことが確認された最終日(最終無再発確認日)をもって打ち切りとし、手術日から打ち切り日までの期間を無再発生存期間とする。なお、二次がんの発生については、イベントとも打ち切りともしない。
再発の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に再発と判断した場合は、再発と判断した日をもってイベントとする。
- 生存期間中央値(Median Survival Time: MST)
手術日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間を生存期間とし、累積生存割合が50%になるまでの期間を求める。
生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。打ち切り例については、登録日から打ち切り日までの期間を全生存期間とする。

13-2 安全性評価項目

有害事象・合併症発生割合、周術期死亡率は副次的評価項目として評価を行う。

(14) 病院長(研究機関の長)への報告内容及びその方法

臨床研究責任医師は、以下の項目に該当する場合には、文書により病院長に報告する。

- ① 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
- ② 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- ④ プロトコールの変更を行う場合
- ⑤ 終了若しくは中止する場合
- ⑥ 臨床研究責任医師、臨床研究分担医師の変更を行う場合
- ⑦ 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を年1回病院長に報告する。
- ⑧ その他

(15) 症例報告書(CRF)・症例データの取り扱い 15-1 症例報告書・症例データの記録

症例報告書の修正履歴(日付、氏名含む。)は、EDC上で正確に記録し保存する。

症例報告書と収集されたデータは、研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、EDC上で適切に保管する。

臨床研究責任医師または臨床研究分担医師は、症例報告書に速やかに記録する。臨床研究責任医師は、個々の被験者の症例報告書が正しく記録されていることを確認し、記入者氏名を記載することでそれを保障する。

15-2 情報の提供に関する記録

情報の提供を行う場合と提供を受ける場合の記録に関して、以下に定める。

なお、情報の提供に関する記録の保管期間は、提供元では提供後3年、提供先では研究の終了後5年とするが、各施設の規定が前述の保管期間よりも長い場合はそれに準じる。

(1) 情報の提供を行う場合における記録

提供先の共同研究機関の名称・研究代表者の氏名・提供される情報の項目については、提供先であるデータセンターが本実施計画書を保管することで代用する。個別の情報提供の記録に関しては、本研究ではEDCを用いて情報の提供が行われるため、当該システムを用いて記録する。

(2)情報の提供を受ける場合における記録

共同研究機関の名称等の記録については、本実施計画書の実施予定施設一覧を用いる。当該一覧は、共同研究機関の施設名、責任医師名を必須項目として記録し、変更があった場合には適宜修正・追加を行う。提供元の機関における取得の経緯と情報の項目については、本実施計画書を保管することで代用する。患者の氏名等と同意を受けている旨については、匿名化された情報の提供を受ける為、研究登録IDのみ記録する。

(16)倫理的事項

16-1 遵守すべき諸規則

本研究は、ヘルシンキ宣言及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、本研究の科学的な質及び成績の信頼性を確保する。

16-2 インフォームド・コンセントの手順

本研究は後ろ向き研究である。研究計画書が研究施設の倫理審査委員会に承認をもって各患者への臨床情報使用に関する同意取得は行わない。ただし厚生労働省の人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき本研究に関して研究内容、同意説明文書、同意書を研究機関ホームページ等で情報公開を行うものとする。

16-3 同意説明文書の内容

- ① 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- ② 研究機関の名称及び研究責任者の氏名（他の研究機関と共同して研究を実施する場合には、共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む。）
- ③ 研究の目的及び意義
- ④ 研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む。）及び期間
- ⑤ 研究対象者として選定された理由
- ⑥ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ⑦ 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由）
- ⑧ 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- ⑨ 研究に関する情報公開の方法
- ⑩ 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- ⑪ 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む。）
- ⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑮ 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- ⑯ 他の治療方法等に関する事項
- ⑰ 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
- ⑱ 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い

- ⑱ 当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
- ⑳ 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- ㉑ 研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨

16-4 研究内容の公開

- ・研究の概要
- ・研究機関の名称及び研究責任者の氏名
- ・実施計画書及び試験の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨(他の被験者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。)並びにその入手・閲覧の方法
- ・被験者等の個人情報の開示に係る手続(手数料の額を定めたときは、その手数料の額を含む。)
- ・被験者等の個人情報について、その利用目的の通知を求められた場合には、被験者等に対し、遅滞なく通知されること
- ・被験者等の個人情報について、開示(保有する個人情報にその被験者が識別されるものが存在しない場合に、その旨を通知することを含む。)を求められた場合には、被験者等に対し、遅滞なく、該当する個人情報が開示されること
- ・被験者等の個人情報の開示、訂正等、利用停止等について、求められる措置の全部又は一部について、当該措置をとらない旨を通知する場合には、その理由を説明すること
- ・被験者等及びその関係者からの相談等への対応に関する情報

16-5 患者(被験者)の個人情報及びプライバシーの保護

個人情報の適正な取得、適正な取扱い及び安全管理のための体制整備、監督等について次の通りとする。

- 1) 臨床研究責任医師、臨床研究分担医師及び病院長(研究機関の長)は、研究の実施に当たって、偽りその他不正の手段により個人情報等を取得してはならない。また、原則としてあらかじめ研究対象者等から同意を受けている範囲を超えて、研究の実施に伴って取得された個人情報等を取り扱ってはならない。
- 2) 臨床研究責任医師、臨床研究分担医師及び病院長(研究機関の長)は、研究の実施に伴って取得された個人情報等であって当該研究者等の所属する研究機関が保有しているもの(委託して保管する場合を含む。以下「保有する個人情報等」という。)について、漏えい、滅失又はき損の防止その他の安全管理のため、適切に取り扱う。
- 3) 臨床研究責任医師は、研究の実施に際して、保有する個人情報等が適切に取り扱われるよう、研究機関の長と協力しつつ、当該情報を取り扱う他の研究者等に対して、必要な指導・管理を行う。
- 4) 研究機関の長は、当該研究機関において研究の実施に携わる研究者等に保有する個人情報等を取り扱わせようとする場合には、その安全管理に必要な体制及び規程を整備するとともに、研究者等に対して、保有する個人情報等の安全管理が図られるよう必要かつ適切な監督を行う。
- 5) 研究協力施設とデータセンターである、群馬大学医学部附属病院外科診療センター呼吸器外科は症例報告書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、紛失等がないように研究を行う。被験者のプライバシー保護のため、個々の被験者の識別には被験者識別コードを用い、被験者の個人情報を保護する。研究結果を公表する場合であっても、被験者の身元を特定できる情報は保護する。
- 6) 収集したデータは、個人情報管理者により匿名化された後、研究者に渡され管理・保管される。また他院より収集したデータは、各施設で匿名化されたものが研究者に渡され管理・保管される。本学のホームページ上に研究内容の詳細を記載し、研究への組み入れに同意しない患者から連絡が来た場合、すみやかに研究対象から除外する。作成された連結対応表は施錠可能な場所に保管したパスワードをかけたPCで厳重に管理する。

個人情報の保護に関する法律、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン(厚生労働省 平成 16 年 12 月 24 日制定)を遵守して個人情報とプライバシーの保護を行う。

被験者の人権及びプライバシーを保護するため、本研究では以下を遵守する。

- ①本研究に關与する者はすべて、同意文書、症例報告書、原資料等の取扱い及び研究結果の公表に際し、被験者の人権及びプライバシーの保護について十分配慮する。
- ②個々の被験者の識別・特定は被験者識別コードを用いる。
- ③被験者の身元を明らかにする可能性のある記録の取扱いについては、被験者の秘密保全に配慮する。

臨床研究責任医師、臨床研究分担医師及び研究機関の長は、死者の尊厳及び遺族等の感情に鑑み、死者について特定の個人を識別することができる情報に関しても、生存する個人に関するものと同様に適切に取り扱い、必要かつ適切な措置を講じる。

収集した情報を検証するために、この研究の関係者(当院の職員、臨床試験審査委員会委員、厚生労働省の関係者、研究事務局担当者など)が、診療録等を調査する場合があること、また、調査の際に得られるすべての個人情報は厳重に保護し、個人情報に関する法規に従って取り扱われることについて、被験者に同意説明文書により説明する。

(17) 健康被害に対する補償・賠償

本研究は後ろ向き研究であり、患者への侵襲を伴わない。本研究の参加または終了後に本研究に参加したことが原因となって、重篤な副作用などの健康被害を受けた場合には、通常の診療と同様に適切に治療を行う。その際の医療費は通常の保険診療にて賄い、金銭での補償金の支払いはない。

(18) 患者(被験者)に対する金銭の支払、医療費の補助

被験者・対象患者への謝金の支払いはない。

(19) 研究資金の拠出元

本研究は日本呼吸器外科学会学術委員会より資金の援助を受ける。

(20) 利益相反

本研究代表者の利害関係については、群馬大学利益相反マネジメント委員会の承認を得る。また、この研究過程を定期的に群馬大学利益相反マネジメント委員会へ報告などを行うことにより、この研究の利害関係について公正性を保つ。

(21) 研究実施計画書の改訂

研究実施計画書の改訂にあたっては、研究グループ代表者の承認を得ることとする。

研究代表者は、本研究開始後に研究実施計画書の改訂が必要になった場合、本研究の研究代表者・研究責任者の承認を得てから、プロトコル改訂を行う。改訂の場合には、研究倫理審査委員会で改訂内容とその理由等について、再度審査を受け、承認を得る。

以下に研究グループの承認が必要な重大と判断されるプロトコルの改訂内容を示す。改訂後、研究代表者は改訂内容を研究責任医師、データセンター、統計解析責任者に送付する。

- 1) 研究デザイン
- 2) 研究対象(適格基準)
- 3) プロトコル治療計画
- 4) エンドポイント
- 5) 目標症例数

(22) 研究に係る試料及び情報等の保管

22-1 研究に係る試料及び情報等の保管

研究実施医療機関は匿名化を行うための対応表(施設内カルテ ID と登録 ID との紐付け)を、研究事務局は症例データの取り扱いに関して、個人情報保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な転写などがないように行う。各施設から登録されたデータ・資料は、EDC ファイルで登録・保存される。登録終了後 CVS ファイルに転換し、登録事務局において外部と接続されていないパーソナルコンピュータにデータを入力しパスワードで鍵を掛け保管する。この作業終了と同時にサーバー内のデータは末梢する。データ解析では外部と接続されていないパーソナルコンピュータにデータを入力し保管する。

研究責任医師は本研究に係る試料及び情報等について、少なくとも本研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は本研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管する。匿名化された対応表を当院で保管する場合も同様とする。

22-2 被験者から取得された試料・情報の二次利用について

本試験で得られたデータを二次利用することが有益であると判断される場合は、研究実施責任者、研究事務局、ならびに研究参加施設研究責任者が協議の上、個人情報の保護に細心の注意を払い、倫理委員会の審査後に、データの二次利用をできる。

22-3 被験者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られた場合の被験者に係る研究結果(偶発的所見を含む。)の開示について

当初は想定していなかった、患者及び患者の家族の生命に重大な影響を与える偶発的所見が発見された場合には、研究代表者、研究事務局、研究責任医師等で開示すべきかどうかを協議して決定する。

偶発的所見を開示することとなった場合には、開示を希望した患者に対してのみ知らせることとする。研究責任医師及び研究分担医師は、情報開示にあたって遺伝相談外来を紹介するなど適切に対応する。

(23) 特記事項

なし

(24) 研究に関する登録

本研究は介入研究ではないため、国立大学附属病院長会議、一般財団法人日本医薬情報センター又は公益社団法人日本医師会が設置している公開データベースへの登録は行わない。

(25) 研究成果の帰属と結果の公表

研究成果は研究事務局によりしかるべき英文誌に発表する。研究成果の学会発表は研究実施責任者、研究事務局と研究に参加した施設研究責任者で、発表者および発表先などを協議する。参加医療機関名とその代表者名はlist of authors or participantsとして記載する。すべての共著者は投稿前に論文内容をreviewし、発表内容に合意した者のみとする。

本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表者及び国立大学法人群馬大学に帰属する。

(26) 研究組織及び連絡先

研究組織 日本呼吸器外科学会 学術委員会

本研究は国内の参加可能施設で行う大規模多施設共同後ろ向き臨床研究である。

26-1 臨床研究代表者

- ・清水 公裕
- ・群馬大学医学部附属病院 外科診療センター 呼吸器外科 講師
- ・〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22
- ・Tel: 027-220-8245 ・Fax: 027-220-8255

・E-mail: kmshimizu@gmail.com

26-2 臨床研究実施責任者

- ・茂木 晃
- ・群馬大学医学部附属病院 外科診療センター 呼吸器外科 准教授
- ・〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22
- ・Tel: 027-220-8246

26-3 研究事務局

- ・清水 公裕
- ・群馬大学医学部附属病院 外科診療センター 呼吸器外科
- ・〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22
- ・Tel: 027-220-8245 ・Fax: 027-220-8255
- ・E-mail: kmshimizu@gmail.com

26-4 統計解析責任者

- ・吉村 健一
- ・金沢大学医学部附属病院先端医療開発センター 特任教授/生物統計部門長
- ・〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1
- ・Tel: 076-265-2049

- ・大山善昭
- ・群馬大学医学部附属病院臨床試験部 助教
- ・〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22
- ・Tel: 027-220-8740

26-5 データマネージメント

責任者

- ・藤井 孝明
- ・群馬大学医学部附属病院 外科診療センター 乳腺内分泌外科科長 准教授
- ・〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22
- ・Tel: 027-220-8245

データセンター

- ・大瀧 容一
- ・群馬大学医学部附属病院 外科診療センター 呼吸器外科
- ・〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22
- ・Tel: 027-220-8245 ・Fax: 027-220-8255
- ・E-mail: yohtakiadvanced@gmail.com

実施医療機関は別紙の通り。

(27) 被験者等及びその関係者からの相談等への対応

この研究に関する相談窓口を以下のとおり設ける。

【相談窓口】

臨床研究責任医師： 清水公裕（群馬大学医学部附属病院 呼吸器外科 講師）

連絡先

群馬大学医学部附属病院 呼吸器外科

住所:群馬県前橋市昭和町 3-39-15

電話番号:平日(外来) 027-220-8248

夜間・休日(北 2 階病棟) 027-220-8246

(28) 研究実施後における被験者への医療の提供に関する対応
研究終了後は、通常の保険診療での治療を継続する。

(29) 参考資料, 文献リスト

1. 厚生労働省大臣官房統計情報部. 人口動向統計. 2014.
2. がん診療連携拠点病院院内がん登録全国集計2013年全国集計報告書. In.
3. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K, Mori M, Nakanishi Y, Tsuchiya R, Shimokata K, Inoue H, Nukiwa T, Miyaoka E. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 46-52.
4. 日本食道学会. 臨床・病理食道癌取扱い規約 第10版. ed.: 金原出版; 2008.
5. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1167-1174.
6. Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, Mosheim MB, Correa AM, Komaki RR, Ajani JA, Smythe WR, Vaporciyan AA, Roth JA, Walsh GL. Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 175-183.
7. Nakamura T, Hayashi K, Ota M, Eguchi R, Ide H, Takasaki K, Mitsuhashi N. Salvage esophagectomy after definitive chemotherapy and radiotherapy for advanced esophageal cancer. *Am J Surg* 2004; 188: 261-266.
8. Tomimaru Y, Yano M, Takachi K, Miyashiro I, Ishihara R, Nishiyama K, Sasaki Y, Ishikawa O, Doki Y, Imaoka S. Factors affecting the prognosis of patients with esophageal cancer undergoing salvage surgery after definitive chemoradiotherapy. *J Surg Oncol* 2006; 93: 422-428.
9. Oki E, Morita M, Kakeji Y, Ikebe M, Sadanaga N, Egasira A, Nishida K, Koga T, Ohata M, Honboh T, Yamamoto M, Baba H, Maehara Y. Salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2007; 20: 301-304.
10. Smithers BM, Cullinan M, Thomas JM, Martin I, Barbour AP, Burmeister BH, Harvey JA, Thomson DB, Walpole ET, Gotley DC. Outcomes from salvage esophagectomy post definitive chemoradiotherapy compared with resection following preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Esophagus* 2007; 20: 471-477.
11. Nishimura M, Daiko H, Yoshida J, Nagai K. Salvage esophagectomy following definitive chemoradiotherapy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55: 461-464; discussion 464-465.
12. D'Journo XB, Michelet P, Dahan L, Doddoli C, Seitz JF, Giudicelli R, Fuentes PA, Thomas PA. Indications and outcome of salvage surgery for oesophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 1117-1123.
13. Chao YK, Chan SC, Chang HK, Liu YH, Wu YC, Hsieh MJ, Tseng CK, Liu HP. Salvage surgery after failed chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 289-294.
14. Pinto CE, Fernandes Dde S, Sa EA, Mello EL. Salvage esophagectomy after exclusive chemoradiotherapy: results at the Brazilian National Cancer Institute (INCA). *Dis Esophagus* 2009; 22: 682-686.
15. Akutsu Y, Kono T, Uesato M, Hoshino I, Murakami K, Aoyagi T, Ota T, Toyozumi

- T, Suito H, Kobayashi H, Harada R, Uno T, Matsubara H. Is the outcome of a salvage surgery for T4 thoracic esophageal squamous cell carcinoma really poor? *World J Surg* 2014; 38: 2891-2897.
16. Miyata H, Yamasaki M, Takiguchi S, Nakajima K, Fujiwara Y, Nishida T, Mori M, Doki Y. Salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2009; 100: 442-446.
 17. Tachimori Y, Kanamori N, Uemura N, Hokamura N, Igaki H, Kato H. Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 49-54.
 18. 食道癌診療ガイドライン. In.
 19. Bauman JE, Mulligan MS, Martins RG, Kurland BF, Eaton KD, Wood DE. Salvage lung resection after definitive radiation (>59 Gy) for non-small cell lung cancer: surgical and oncologic outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1632-1638; discussion 1638-1639.
 20. Kuzmik GA, Detterbeck FC, Decker RH, Boffa DJ, Wang Z, Oliva IB, Kim AW. Pulmonary resections following prior definitive chemoradiation therapy are associated with acceptable survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44: e66-70.
 21. Yang CF, Meyerhoff RR, Stephens SJ, Singhapricha T, Toomey CB, Anderson KL, Kelsey C, Harpole D, D'Amico TA, Berry MF. Long-Term Outcomes of Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer After Definitive Radiation Treatment. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 1914-1920.
 22. Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, Patel AB, Gamliel Z, Doyle A, Hausner P, Krasna M. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1200-1205; discussion 1206.
 23. Chen F, Matsuo Y, Yoshizawa A, Sato T, Sakai H, Bando T, Okubo K, Shibuya K, Date H. Salvage lung resection for non-small cell lung cancer after stereotactic body radiotherapy in initially operable patients. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1999-2002.
 24. Neri S, Takahashi Y, Terashi T, Hamakawa H, Tomii K, Katakami N, Kokubo M. Surgical treatment of local recurrence after stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 2003-2007.
 25. Allibhai Z, Cho BC, Taremi M, Atallah S, Hope A, Hwang D, Keshavjee S, Tsao M, Yasufuku K, Kim SW, Bezjak A. Surgical salvage following stereotactic body radiotherapy for early-stage NSCLC. *Eur Respir J* 2012; 39: 1039-1042.
 26. Hamaji M, Chen F, Matsuo Y, Ueki N, Hiraoka M, Date H. Treatment and Prognosis of Isolated Local Relapse after Stereotactic Body Radiotherapy for Clinical Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: Importance of Salvage Surgery. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1616-1624.
 27. Mizobuchi T, Yamamoto N, Nakajima M, Baba M, Miyoshi K, Nakayama H, Watanabe S, Katoh R, Kohno T, Kamiyoshihara M, Nishio W, Kamada T, Fujisawa T, Yoshino I. Salvage surgery for local recurrence after carbon ion radiotherapy for patients with lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 1503-1509.
 28. Takamochi K, Suzuki K, Sugimura H, Funai K, Mori H, Bashar AH, Kazui T. Surgical

resection after gefitinib treatment in patients with lung adenocarcinoma harboring epidermal growth factor receptor gene mutation. *Lung Cancer* 2007; 58: 149-155.

29. Liu M, Jiang G, He W, Zhang P, Song N. Surgical resection of locally advanced pulmonary adenocarcinoma after gefitinib therapy. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: e11-12.
30. Hishida T, Nagai K, Mitsudomi T, Yokoi K, Kondo H, Horinouchi H, Akiyama H, Nagayasu T, Tsuboi M. Salvage surgery for advanced non-small cell lung cancer after response to gefitinib. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: e69-71.
31. Hishida T, Yoshida J, Aokage K, Nagai K, Tsuboi M. Long-term outcome of surgical resection for residual or regrown advanced non-small cell lung carcinomas following EGFR-TKI treatment: report of four cases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014.
32. 日本肺癌学会. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. ed.: 金原出版; 2014.
33. 日本肺癌学会. 臨床・病理 肺癌取扱い規約 第7版. ed.: 金原出版; 2010.

実施予定施設一覧 2017年@月@日現在

医療機関名	施設責任医師	所属	職名	所在地・電話番号	役割・責任
群馬大学	清水公裕	外科診療センター 呼吸器外科	講師	群馬県前橋市昭和町3-39-15	症例の登録 解析
産業医科大学病院	田中 文啓	呼吸器・胸部外科	常勤	北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1	症例の登録
聖マリアンナ医科大学病院	中村 治彦	呼吸器外科	常勤	川崎市宮前区菅生2-16-1	症例の登録
帝京大学医学部附属病院	川村 雅文	外科	常勤	板橋区加賀2-11-1	症例の登録
東京大学医学部附属病院	中島 淳	呼吸器外科	常勤	文京区本郷7-3-1	症例の登録
旭川医科大学	北田 正博	呼吸器センター	常勤	旭川市緑ヶ丘東2-1-1-1	症例の登録
金沢医科大学病院	浦本 秀隆	呼吸器外科	常勤	河北郡内灘町大学1-1	症例の登録
国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター	山下 芳典	呼吸器外科	常勤	呉市青山町3-1	症例の登録
独立行政法人 国立病院機構 福岡病院	上田 仁	外科	常勤	福岡市南区屋形原4丁目39-1	症例の登録
福岡大学病院	岩崎 昭憲	呼吸器・乳腺 内分泌・小児外科	常勤	福岡市城南区七隈7丁目45-1	症例の登録
山形大学医学部附属病院	大泉 弘幸	第二外科	常勤	山形市飯田西2-2-2	症例の登録
独立行政法人 国立病院機構 九州医療センター	竹尾 貞徳	呼吸器外科	常勤	福岡市中央区地行浜1丁目8番1号	症例の登録
地方独立行政法人 広島市立病院機構 広島市立広島市民病院	松浦 求樹	呼吸器外科	常勤	広島市中区基町7-33	症例の登録
順天堂大学医学部附属順天堂医院	鈴木 健司	呼吸器外科	常勤	文京区本郷3-1-3	症例の登録

鳥取大学医学 部附属病院	中村 廣繁	胸部外科	常勤	米子市西町 36-1	症例の登録
札幌医科大学 附属病院	渡辺 敦	呼吸器外科	常勤	札幌市中央区 南1条西16丁 目	症例の登録
宗教法人在日 本南プレスビ テリアンミッシ ョン淀川キリ スト教病院	加地 政秀	外科・呼吸器 外科	常勤	大阪市東淀川 区柴島1-7-50	症例の登録
愛知県がんセ ンター中央病 院	坂尾 幸則	呼吸器外科	常勤	名古屋市千種 区鹿子殿1-1	症例の登録
岩手県立中央 病院	大浦 裕之	呼吸器外科	常勤	盛岡市上田 1-4-1	症例の登録
大阪大学医学 部附属病院	奥村 明之進	乳腺内分泌外 科	常勤	吹田市山田丘 2番15号	症例の登録
地方独立行政 法人 大阪府 立病院機構 大阪国際がん センター	東山 聖彦	呼吸器外科	常勤	大阪市中央区 大手前三丁目 1番69号	症例の登録
岡山大学病院	豊岡 伸一	呼吸器外科	常勤	岡山市北区鹿 田町2-5-1	症例の登録
香川大学医学 部附属病院	横見瀬 裕保	呼吸器・乳腺 内分泌外科	常勤	木田郡三木町 池戸1750-1	症例の登録
金沢大学附属 病院	松本 勲	呼吸器外科	常勤	金沢市宝町 13-1	症例の登録
関西医科大学 附属病院	村川 知弘	呼吸器外科	常勤	枚方市新町2 丁目3番1号	症例の登録
公益財団法人 がん研究会 有明病院	奥村 栄	呼吸器外科	常勤	江東区有明 3-8-31	症例の登録
独立行政法人 国立病院機構 九州がんセン ター	竹之山 光広	呼吸器腫瘍科	常勤	福岡市南区野 多目3-1-1	症例の登録
社会福祉法人 京都社会事業 財団京都桂病 院	寺田 泰二	呼吸器外科	常勤	京都市西京区 山田平尾町17 番地	症例の登録
京都大学医学 部附属病院	伊達 洋至	呼吸器外科	常勤	京都市左京区 聖護院川原町	症例の登録

				54	
独立行政法人 国立病院機構 近畿中央胸部 疾患センター	松村 晃秀	外科	常勤	堺市北区長曾 根町1180番地	症例の登録
慶應義塾大学 病院	浅村 尚生	外科学(呼吸 器)	常勤	新宿区信濃町 35	症例の登録
独立行政法人 国立がん研究 センター中央 病院	渡辺 俊一	肺外科	常勤	中央区築地 5-1-1	症例の登録
滋賀医科大学 医学部附属病 院	花岡 淳	呼吸器外科	常勤	大津市瀬田月 輪町	症例の登録
聖隷三方原病 院	丹羽 宏	呼吸器センタ ー外科	常勤	浜松市北区三 方原町3453	症例の登録
一般財団法人 厚生会 仙台 厚生病院	角岡 信男	呼吸器外科	常勤	仙台市青葉区 広瀬町4番15 号	症例の登録
千葉県がんセ ンター	飯笹 俊彦	呼吸器外科	常勤	千葉市中央区 仁戸名町 666-2	症例の登録
筑波大学附属 病院	佐藤 幸夫	呼吸器外科	常勤	つくば市天久 保2-1-1	症例の登録
天理よろづ相 談所病院	中川 達雄	呼吸器外科	常勤	天理市三島町 200番地	症例の登録
東海大学医学 部付属病院	岩崎 正之	呼吸器外科学	常勤	伊勢原市下糟 屋143	症例の登録
東京医科大学 病院	池田 徳彦	呼吸器外科・ 甲状腺外科	常勤	新宿区西新宿 6-7-1	症例の登録
がん・感染症 センター 都 立駒込病院	堀尾 裕俊	呼吸器外科	常勤	文京区本駒込 3-18-22	症例の登録
独立行政法人 国立病院機構 東京病院	深見 武史	呼吸器外科	常勤	清瀬市竹丘 3-1-1	症例の登録
東邦大学医療 センター大森 病院	伊豫田 明	呼吸器外科	常勤	大田区大森西 6-11-1	症例の登録
東北大学病院	岡田 克典	呼吸器外科	常勤	仙台市青葉区 星陵町1-1	症例の登録
徳島大学病院	滝沢 宏光	呼吸器外科	常勤	徳島市蔵本町 2丁目50-1	症例の登録

栃木県立がんセンター	松隈 治久	呼吸器外科	常勤	宇都宮市陽南4-9-13	症例の登録
獨協医科大学病院	千田 雅之	呼吸器外科	常勤	下都賀郡壬生町北小林880	症例の登録
国家公務員共済組合連合会虎の門病院	河野 匡	呼吸器センター 一外科	常勤	港区虎ノ門2-2-2	症例の登録
長崎大学病院	永安 武	腫瘍外科	常勤	長崎市坂本1丁目7番1号	症例の登録
独立行政法人国立病院機構刀根山病院	竹内 幸康	呼吸器外科	常勤	豊中市刀根山5-1-1	症例の登録
名古屋市立大学病院	中西 良一	呼吸器外科	常勤	名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1	症例の登録
名古屋大学医学部附属病院	横井 香平	呼吸器外科	常勤	名古屋市昭和区鶴舞町65	症例の登録
奈良県立医科大学附属病院	東条 尚	胸部・心臓血管外科	常勤	橿原市四条町840	症例の登録
新潟大学医歯学総合病院	土田 正則	呼吸器外科	常勤	新潟市中央区旭町通1番町754	症例の登録
日本大学医学部附属板橋病院	櫻井 裕幸	呼吸器外科	常勤	板橋区大谷口上町30-1	症例の登録
兵庫県立がんセンター	西尾 渉	呼吸器外科	常勤	明石市北王子町13-70	症例の登録
防衛医科大学校病院	尾関 雄一	呼吸器外科	常勤	所沢市並木3-2	症例の登録
独立行政法人国立がん研究センター東病院	坪井 正博	内視鏡科	常勤	柏市柏の葉6-5-1	症例の登録
三重大学医学部附属病院	高尾 仁二	中央手術部	常勤	津市江戸橋2丁目174番地	症例の登録
宮崎大学医学部附属病院	富田 雅樹	呼吸器・乳腺外科	常勤	宮崎市清武町木原5200	症例の登録
独立行政法人国立病院機構沖縄病院	川畑 勉	呼吸器外科	常勤	宜野湾市我如古3丁目20番地14号	症例の登録
神奈川県立循環器呼吸器病センター	田尻 道彦	呼吸器外科	常勤	横浜市金沢区富岡東6-16-1	症例の登録

岐阜大学医学部附属病院	岩田 尚	第一外科	常勤	岐阜市柳戸1-1	症例の登録
独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院	内山 明彦	外科	常勤	北九州市八幡西区岸の浦1-8-1	症例の登録
地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院	宮原 亮	呼吸器外科	常勤	京都市中京区壬生東高田町1-2	症例の登録
近畿大学医学部附属病院	光富 徹哉	外科学教室呼吸器外科部門	常勤	大阪狭山市大野東377-2	症例の登録
公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院	奥村 典仁	呼吸器外科	常勤	倉敷市美和1-1-1	症例の登録
独立行政法人国立病院機構姫路医療センター	松岡 勝成	呼吸器外科	常勤	姫路市本町68番地	症例の登録
社会福祉法人恩賜財団済生会横浜市東部病院	青木 輝浩	呼吸器外科	常勤	横浜市鶴見区下末吉3-6-1	症例の登録
埼玉県立がんセンター	平田 知己	胸部外科	常勤	北足立郡伊奈町小室780	症例の登録
地方独立行政法人静岡市立静岡病院	千原 幸司	呼吸器外科	常勤	静岡市葵区追手町10-93	症例の登録
富山市立富山市民病院	瀬川 正孝	呼吸器血管外科	常勤	富山市今泉北部町2番地1	症例の登録
株式会社日立製作所日立総合病院	市村 秀夫	呼吸器外科	常勤	日立市城南町2-1-1	症例の登録
神戸大学医学部附属病院	真庭 謙昌	呼吸器外科	常勤	神戸市中央区楠町7丁目5-2	症例の登録
自治医科大学附属病院	遠藤 俊輔	呼吸器外科	常勤	下野市薬師寺3311-1	症例の登録
北海道大学病院	加賀 基知三	循環器・呼吸器外科	常勤	札幌市北区北14条西5丁目	症例の登録
大分大学医学部附属病院	杉尾 賢二	呼吸器・乳腺外科	常勤	由布市挾間町医大ヶ丘1-1	症例の登録

独立行政法人 国立病院機構 山口宇部医療 センター	岡部 和倫	放射線科	常勤	宇部市東岐波 685	症例の登録
昭和大学病院	門倉 光隆	呼吸器外科	常勤	品川区旗の台 1-5-8	症例の登録
一般財団法人 住友病院	良河 光一	呼吸器外科	常勤	大阪市北区中 之島5-3-20	症例の登録
新潟県立がん センター新潟 病院	吉谷 克雄	呼吸器外科	常勤	新潟市中央区 川岸町2-15-3	症例の登録
独立行政法人 国立病院機構 西新潟中央病 院	渡辺 健寛	呼吸器外科	常勤	新潟市西区真 砂1-14-1	症例の登録
久留米大学病 院	光岡 正浩	外科	常勤	久留米市旭町 67番地	症例の登録
北里大学病院	佐藤 之俊	呼吸器外科	常勤	相模原市南区 北里1-15-1	症例の登録
日本医科大学 付属病院	臼田 実男	呼吸器外科	常勤	文京区千駄木 1丁目1番5号	症例の登録
群馬県立がん センター	藤田 敦	呼吸器外科	常勤	太田市高林西 町617-1	症例の登録
大津赤十字病 院	片倉 浩理	呼吸器外科	常勤	大津市長等 1-1-35	症例の登録
九州大学病院	田川 哲三	呼吸器外科2	常勤	福岡市東区馬 出3-1-1	症例の登録
東京女子医科 大学病院	神崎 正人	呼吸器外科	常勤	新宿区河田町 8-1	症例の登録
兵庫医科大学 病院	長谷川 誠紀	呼吸器外科	常勤	西宮市武庫川 町1-1	症例の登録
広島大学病院	岡田 守人	呼吸器外科	常勤	広島市南区霞 1-2-3	症例の登録
埼玉県立循環 器・呼吸器病 センター	星 永進	呼吸器外科	常勤	熊谷市板井 1696	症例の登録
医療法人豊田 会 刈谷豊田 総合病院	山田 健	呼吸器外科	常勤	刈谷市住吉町 5-15	症例の登録
京都府立医科 大学附属病院	井上 匡美	呼吸器外科	常勤	京都市上京区 河原町通広小 路上ル梶井町 465	症例の登録

独立行政法人 国立病院機構 四国がんセン ター	山下 素弘	呼吸器外科	常勤	松山市南梅本 町甲160	症例の登録
東京医科大学 茨城医療セン ター	古川 欣也	呼吸器外科	常勤	稲敷郡阿見町 中央3-20-1	症例の登録
三重中央医療 センター	安達 勝利	呼吸器外科	常勤	津市久居明神 町2158-5	症例の登録
浜松医科大学 医学部附属病 院	船井 和仁	呼吸器外科	常勤	浜松市東区半 田山1-20-1	症例の登録
福島県立医科 大学附属病院	鈴木 弘行	呼吸器外科	常勤	福島市光が丘 1番地	症例の登録
医療法人鉄蕉 会亀田総合病 院	野守 裕明	呼吸器外科	常勤	鴨川市東町 929	症例の登録
福井大学医学 部附属病院	佐々木 正人	呼吸器外科	常勤	吉田郡永平寺 町松岡下合月 23-3	症例の登録
藤枝市立総合 病院	閨谷 洋	呼吸器外科	常勤	藤枝市駿河台 4-1-11	症例の登録
大阪市立総合 医療センター	高濱 誠	呼吸器外科	常勤	大阪市都島区 都島本通 2-13-22	症例の登録
杏林大学医学 部付属病院	近藤 晴彦	呼吸器・甲状 腺外科	常勤	三鷹市新川 6-20-2	症例の登録
信州大学医学 部附属病院	濱中 一敏	外科学第2 乳腺内分泌・ 呼吸器外科部 門	常勤	松本市旭 3-1-1	症例の登録
独立行政法人 国立病院機構 東京医療セン ター	加藤 良一	呼吸器外科	常勤	目黒区東が丘 2-5-1	症例の登録
東京慈恵会医 科大学附属病 院	森川 利昭	呼吸器外科	常勤	港区西新橋 3-19-18	症例の登録
大阪医科大学 附属病院	花岡 伸治	呼吸器外科	常勤	高槻市大学町 2番7号	症例の登録
東京慈恵会医 科大学附属柏 病院	秋葉 直志	外科	常勤	柏市柏下163- 1	症例の登録

日本医科大学 武蔵小杉病院	窪倉 浩俊	呼吸器外科	常勤	川崎市中原区 小杉町1-396	症例の登録
山形県立中央 病院	塩野 知志	呼吸器外科	常勤	山形市大字青 柳1800番地	症例の登録
三重県立総合 医療センター	鈴木 仁之	呼吸器外科	常勤	四日市市大字 日永5450番の 132	症例の登録
秋田大学医学 部附属病院	南谷 佳弘	呼吸器・乳腺 内分泌外科学 講座	常勤	秋田市本道 1-1-1	症例の登録
山口大学医学 部附属病院	上田 和弘	第一外科	常勤	宇部市南小串 1-1-1	症例の登録
東京医科歯科 大学医学部附 属病院	大久保 憲一	呼吸器外科	常勤	文京区湯島 1-5-45	症例の登録
鹿児島大学病 院	佐藤 雅美	呼吸器外科	常勤	鹿児島市桜ヶ 丘8丁目35-1	症例の登録
独立行政法人 国立病院機構 まつもと医療 センター中信 松本病院	近藤 竜一	呼吸器外科	常勤	松本市大字寿 豊丘811	症例の登録
神奈川県立がん センター	伊藤 宏之	呼吸器外科	常勤	横浜市旭区中 尾2-3-2	症例の登録
社会福祉法人 聖隷福祉事業 団聖隷浜松病 院	中村 徹	呼吸器外科	常勤	浜松市中区住 吉2-12-12	症例の登録
日本医科大学 多摩永山病院	吉野 直之	呼吸器外科	常勤	多摩市永山 1-7-1	症例の登録
国立病院機構 渋川医療セン ター	川島 修	呼吸器外科	常勤	群馬県渋川市 白井383番地	症例の登録
山梨大学医学 部附属病院	松原 寛知	心臓血管 呼 吸器 小児外 科	常勤	中央市下河東 1110	症例の登録
熊本大学医学 部附属病院	鈴木 実	呼吸器外科	常勤	熊本市中央区 本荘1-1-1	症例の登録
愛媛大学医学 部附属病院	佐野 由文	心臓血管・呼 吸器外科学	常勤	東温市志津川	症例の登録
大阪警察病院	坂巻 靖	呼吸器外科	常勤	大阪市天王寺 区北山町 10-31	症例の登録

愛知医科大学 病院	羽生田 正行	呼吸器外科	常勤	長久手市岩作 雁又1番地1	症例の登録
川崎市立川崎 病院	澤藤 誠	呼吸器外科	常勤	川崎市川崎区 新川通12-1	症例の登録
三重県厚生農 業協同組合連 合会鈴鹿中央 総合病院	深井 一郎	呼吸器センタ ー 外科	常勤	鈴鹿市安塚町 山之花 1275-53	症例の登録
尾道市立市民 病院	川真田 修	呼吸器外科	常勤	尾道市新高山 3 丁 目 1170-177	症例の登録
東京女子医科 大学東医療セ ンター	前 昌宏	呼吸器外科	常勤	荒川区西尾久 2-1-10	症例の登録
JA 尾道 総合 病院	則行 敏生	呼吸器外科	常勤	尾道市平原一 丁目10番23号	症例の登録
独立行政法人 国立病院機構 東広島医療セ ンター	柴田 諭	呼吸器外科	常勤	東広島市西条 町寺家513	症例の登録
弘前大学医学 部附属病院	対馬 敬夫	呼吸器外科・ 心臓血管外科	常勤	弘前市本町53	症例の登録
川崎医科大学 附属病院	中田 昌男	呼吸器外科	常勤	倉敷市松島 577	症例の登録
静岡県立静岡 がんセンター	大出 泰久	呼吸器外科	常勤	駿東郡長泉町 下長窪1007番 地	症例の登録
社会福祉法人 恩賜財団済生 会熊本病院	吉岡 正一	呼吸器科	常勤	熊本市南区近 見5丁目3番1 号	症例の登録
島根大学医学 部附属病院	岸本 晃司	呼吸器外科	常勤	出雲市塩冶町 89-1	症例の登録
独立行政法人 国立病院機構 岩国医療セン ター	片岡 和彦	胸部外科	常勤	岩国市黒磯町 2-5-1	症例の登録
石川県立中央 病院	常塚 宣男	呼吸器外科	常勤	金沢市鞍月東 2-1	症例の登録
岩手医科大学 附属病院	谷田 達男	呼吸器外科	常勤	盛岡市内丸 19-1	症例の登録
神戸市立医療 センター中央 市民病院	高橋 豊	呼吸器外科	常勤	神戸市中央区 港島南町 2-1-1	症例の登録

独立行政法人 国立病院機構 東近江総合医療センター	井上 修平	呼吸器外科	常勤	東近江市五智町255番地	症例の登録
秋田赤十字病院	河合 秀樹	呼吸器外科	常勤	秋田市上北手猿田字苗代沢222番地1	症例の登録
諏訪赤十字病院	吉田 和夫	呼吸器外科	常勤	諏訪市湖岸通り5丁目11-50	症例の登録
愛知県厚生農業組合連合会 豊田厚生病院	平松 義規	呼吸器外科	常勤	豊田市浄水町伊保原500-1	症例の登録
医療法人藤井会石切生喜病院	西田 達	呼吸器外科	常勤	東大阪市弥生町18-28	症例の登録
高知大学医学部附属病院	穴山 貴嗣	外科(二)	常勤	南国市岡豊町小蓮185-1	症例の登録
大阪市立大学医学部附属病院	西山 典利	呼吸器外科	常勤	大阪市阿倍野区旭町1-4-3	症例の登録
国立病院機構 高崎総合医療センター	菅野 雅之	呼吸器外科	常勤	高崎市高松町36番地	症例の登録
石巻赤十字病院	鈴木 聡	呼吸器外科	常勤	石巻市蛇田字西道下71番地	症例の登録
東京女子医科大学八千代医療センター	関根 康雄	呼吸器外科	常勤	八千代市大和田新田477-96	症例の登録
松阪市民病院	渡邊 文亮	呼吸器外科	常勤	松阪市殿町1550番地	症例の登録
聖路加国際病院	板東 徹	呼吸器外科	常勤	中央区明石町9-1	症例の登録
医療法人 沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院	深井 隆太	呼吸器外科	常勤	鎌倉市岡本1370-1	症例の登録
埼玉医科大学国際医療センター	石田 博徳	呼吸器外科	常勤	日高市大字山根1397-1	症例の登録
さいたま市立病院	堀之内 宏久	呼吸器外科	常勤	さいたま市緑区三室2460番地	症例の登録

自治医科大学 さいたま医療 センター	坪地 宏嘉	呼吸器外科	常勤	さいたま市大 宮区天沼町1 丁目847	症例の登録
千葉大学医学 部附属病院	吉野 一郎	呼吸器外科	常勤	千葉市中央区 亥鼻1-8-1	症例の登録