

同様に化学療法群で生存期間の延長傾向を認めた<sup>11)</sup>。スカンジナビアの試験は、SWOG9900 とほぼ同様の薬剤、デザインで行われ、6年間で90例（目標症例数：280例）を集積し中止された。結果は、MSTが化学療法群で34.4カ月、手術単独群では22.5カ月で、両群間の生存期間に統計学的な有意差は認められなかった<sup>12)</sup>。これらの試験は症例集積が不良なために中止となり統計学的な正しい結論を導き出すことはできない。今後は中止された臨床試験を集めて術前治療に関するメタアナリシスが計画されており、このサブ解析から一定のコンセンサスが得られるものと期待されている。

IB期NSCLCに対する術前治療は依然「実験的治療」であるという認識のもとに、今後臨床試験ベースでの検討を進めていくべきである。

## 2) 術後放射線療法

UK Medical Research Council による9つのランダム化比較試験2128例のメタアナリシスから、術後放射線治療によってむしろ予後は悪化する（ハザード比：1.21）、特にその悪化は、I期・II期、N0-1においてより明確であることが示されている<sup>13)</sup>。したがって、現時点では、縦隔リンパ節転移のないI期NSCLCに対する術後放射線治療は、標準治療としての実施を推奨されていない。

## 3) 術後補助化学療法（表6-2）

IB期NSCLC完全切除例では術後化学療法が標準的推奨治療である。

わが国で行われた術後病期I期肺腺癌を対象とした経口フッ化ピリミジン製剤：テガフル・ウラシル配合剤（UFT）による術後補助療法群と手術単独群の比較試験では、I期全体で補助療法群の5年生存率87.9%に対して手術単独群のそれは84.9%で、術後補助化学療法群の生存が有意に優れていた。特に、IB期症例では術後補助療法が5年生存率で11.4%の上乗せ効果があり、癌死のリスクを52%減じることが明らかになった<sup>14)</sup>。また、このことはUFTによる術後補助化学療法と経過観察を比較した6つのランダム化試験（症例数：2003例）のメタアナリシス<sup>15)</sup>、そして2000年以降発表された5つの臨床第III相試験の抄録ベースのメタアナリシスでもその有用性が証明された<sup>16)</sup>。

IA期における補助化学療法の有用性に関しては、手術単独の術後成績がよいために評価することが困難である。しかし、UFTについてのみ、先述のメタアナリシスの層別解析から2cm以上の完全切除例に有効であることが示された<sup>15)</sup>。

一方、欧米からは、IB期非小細胞肺癌完全切除例を対象としたCALGB9633試験が実施され、現在までに2回の中間解析結果が報告されている<sup>17,18)</sup>。2004年の時点、すなわち中間観察期間34カ月での中間解析では、パクリタキセル＋カルボプラチンの術後補助化学療法がIB期NSCLCに対し

表6-2 早期NSCLCに対する術後化学療法：病期別にみた治療適応  
(2003～2006)

	ALPI	IALT	JBR10	CALGB	JLCRG	ANITA
Case No.	1088	1897	459	344	999	831
p-stage I	non	non	non	non? marginal	positive (T2)	non
p-stage II	positive	non	positive			positive
p-stage IIIA	non	positive				positive

ハザード比10%（任意境界）の改善を“positive”とした。

て無再発生存 disease free survival (DFS) と全生存 overall survival (OS) で統計学的有意差をもって改善したことが示されていた。しかし、2006 年の中間観察期間 57 カ月の中間解析では、DFS の比較では統計学的有意差が認められたものの (化学療法群: 89 カ月 vs 手術単独群: 52 カ月), OS では統計学的有意差は認められなかった (化学療法群: 95 カ月 vs 手術単独群: 78 カ月)。この試験は中間解析で試験中止した段階で終了しているため、観察期間を延長して統計学的に考察すること自体に無理があるとの意見もあるが、主催した CALGB のグループはこの試験結果を「術後化学療法の有用性を証明できなかった (=negative study だった)」と報告した。ただし、術後補助化学療法の効果は、IB 期でも特に、腫瘍が 4 cm よりも大きな患者の場合に有効であることを後解析により示している。また、JBR10<sup>19)</sup>や ANITA<sup>20)</sup>などのシスプラチンを使った他の臨床試験個々のサブセット解析では、IB 期で術後化学療法が生存の延長に寄与することが示されなかった。加えて、ヨーロッパを中心としたグループによる Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE)<sup>21)</sup>から、シスプラチンを使った術後補助化学療法の効果についての複数の試験結果 (ALPI, IALT, BLT, JBR10, ANITA) のメタアナリシス (4584 例) では、中間観察期間が 5.1 年で 5 年生存率にみる術後化学療法の上乗せ効果は 5.3%、全体のハザード比が 0.89 であり、統計学的にその有用性が示された (図 6-2)。こ

図 6-2 LACE meta-analysis—overall survival—

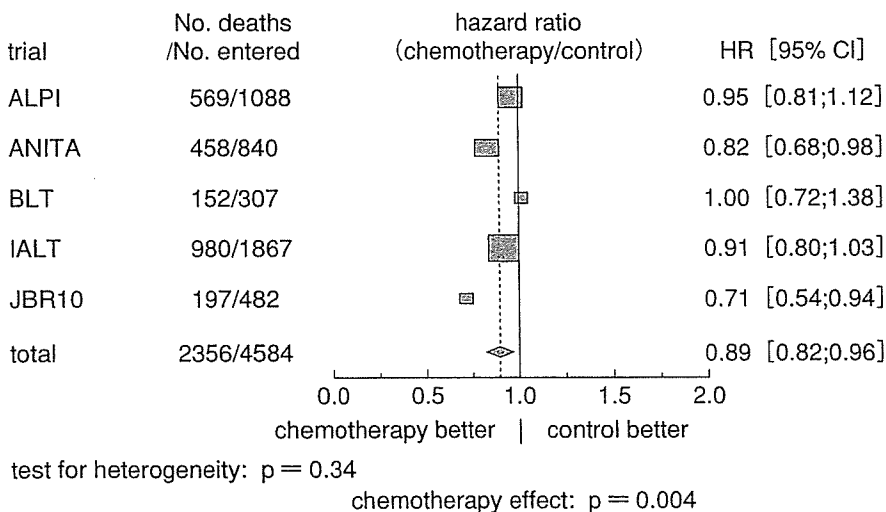
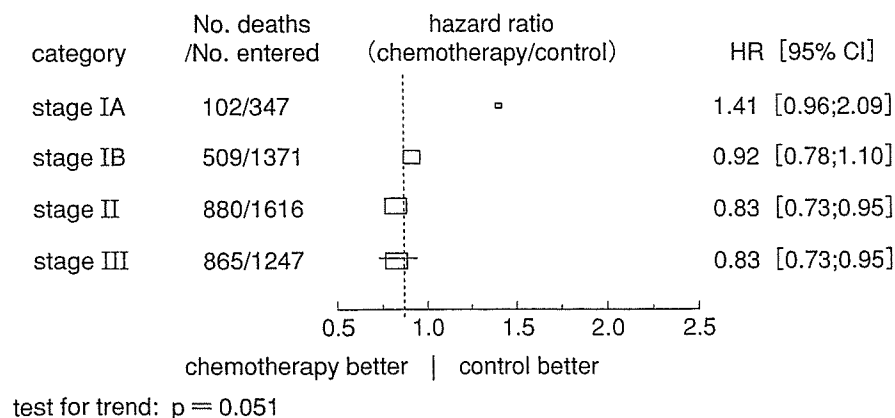


図 6-3 LACE meta-analysis—術後化学療法の病期別効果—



の検討では、IA期についてはハザード比が1.41であり明らかに効果がないことが示され(図6-3)、IB期についてはその効果はボーダーラインともいうべきもので、標準治療として推奨するにはインパクトが弱いとまとめられた。

これらの結果から、本邦においては術後病期IB期NSCLC・完全切除例に対してUFTによる術後化学療法を行うことは標準的治療と位置づけられる。腫瘍径2cm以上のIA期に対するUFT、腫瘍径4cm以上のIB期に対するカルボプラチン、パクリタキセル併用療法(プラチナ製剤を含む併用療法)については、個々の症例でその適応を検討される余地があるかもしれない。

## 2. II期非小細胞肺癌に対する治療

### A. 自然史

I期と同様(1-A項参照)に何らかの治療介入があるために、純粋な自然史を示したデータは極めて少ない。無治療のcT2N1M0症例31例の報告では、生存期間中央値は11カ月、3年生存率は0%であった<sup>22)</sup>。

### B. 治療成績と標準的戦略

II期NSCLCは、I期に比しheterogeneityの強い集団である。すなわち、臨床病期II期NSCLCにはIIA期(T1N1M0)とIIB期(T2N1M0, T3N0M0)が含まれる。具体的には、1-1)同側の肺内および肺門リンパ節に転移を認める腫瘍、1-2)リンパ節転移のない以下の3つのカテゴリーを含む腫瘍、1-2-1)隣接臓器に直接浸潤する腫瘍、1-2-2)主気管支への進展が気管分岐部より2cm以内に及ぶが気管分岐部に浸潤のないもの、または1-2-3)無気肺あるいは閉塞性肺炎が一側肺全体に及ぶもの、が含まれる<sup>1)</sup>。

II期非小細胞肺癌の術後5年生存率は臨床病期IIA期(cT1N1M0)では48%、IIB期(cT2N1M0, cT3N0M0)では40%、病理病期IIA期(pT1N1M0)では59%、IIB期(pT2N1M0, pT3N0M0)では42%であり<sup>5)</sup>、手術以外の治療法との直接の比較試験は存在しないが他の治療法との差異は明らかであり、機能的に耐術可能な場合、I期同様に、II期非小細胞肺癌には外科治療が標準的治療戦略である。一方、医学的あるいは社会的・個人的な理由で手術のできないII期NSCLCには、I期同様根治的放射線単独治療の適応があり標準的に推奨される。

### C. 手術術式

機能的に耐術可能な場合、I期同様、II期NSCLCに対する標準的術式は原発巣を含む肺葉以上の切除と系統的リンパ節郭清である。リンパ節郭清については、I期同様、正確な病期診断のために必要不可欠とされている。

### D. 隣接臓器合併切除の適応と治療成績

隣接臓器を合併切除する術式すなわち拡大手術の適応が検討される症例のほとんどは、II期NSCLCと言えども遠隔転移のない局所進行肺癌である。外科手術の根本として外科治療の術後死亡率および合併症の発生頻度と予想される予後とを考え合わせて外科治療の適応および術式の検討

を行うことは拡大手術でも同様である。加えて、拡大手術の適応の決定においては、完全切除が真に可能なかどうか、拡大手術により完全切除できたとして術後周術期を乗り切れるかどうかを評価検討し、対象患者および家族と十分に IC (informed consent) を取り交わして治療方針を決定する必要がある。

cT3N0M0 胸壁浸潤癌は、肺葉切除以上の根治術に en-block の胸壁切除を付加することによって治癒が期待できることは広く認識される所であり、「肺癌診療のガイドライン」でも手術を推奨している<sup>2)</sup>。ただし、その予後が手術の根治度や切除時の nodal status に影響されることは明らかで、術前評価は慎重に行うべきである。術式としては肋骨浸潤を伴うものでは肋骨と肋間筋を含む切除が必要となることは論を待たない。しかし、壁側胸膜のみの浸潤や肋間筋にわずかに浸潤する程度のものについての至適術式は明らかでない。いずれにしても、日常臨床として胸壁浸潤例に対する胸壁合併切除は、それによって完全切除ができるならば的確な治療手段となりうると期待される。

肺尖部において胸壁に浸潤する肺癌は superior sulcus tumor と称し、以前から放射線治療後に切除を行うというアプローチが行われてきた。予後改善を期待することはもちろん、腫瘍の容積を縮小させることで肺尖部での切除を技術的に容易にさせるという意味も大きかった。この腫瘍に対する集学的治療の比較試験は存在せず、「EBM の手法」に依拠する限りそのエビデンスレベルは低い。このタイプの IIB 期の術後 5 年生存率は 46~56% と報告されており、IIIA, IIIB 期の 0~25% に比して良好な成績である。現時点で術前・術後のどの時期に放射線照射を行うかの明確なエビデンスはないが、最近の米国の Intergroup Trial<sup>23)</sup> や JCOG 試験<sup>24)</sup> の結果から、導入化学放射線治療後に外科切除を行う治療の流れが本病態に対する標準の主軸になるように思われる。

横隔膜に直接浸潤する肺癌は T3 とされ、胸壁浸潤癌と同様にリンパ節転移が切除の可否に大きく影響し、N0 症例については外科切除適応の可能性がある。横隔膜切除術を施行した肺癌の予後に影響する因子として、完全切除、リンパ節転移の有無がある。完全切除例 5 年生存率は 22.6% であったのに対し、非完全切除例では 0% と報告されている<sup>25,26)</sup>。またリンパ節転移に関しては、pN0 の 5 年生存率は 27~28% であるのに対して、pN2 では 0% と報告されている。横隔膜の切除は手技上比較的容易であるが、明らかな横隔膜浸潤例での長期成績は不良であり、切除に際しては充分認識しておく必要がある。

主気管支への進展が気管分岐部より 2 cm 以内に及ぶ症例では、肺全摘術の占める割合が 85~94% と高いが、管状肺葉切除適応となる症例も存在する<sup>27)</sup>。当該症例の 5 年生存率は 45% 程度との報告があり<sup>28)</sup>、合併症リスク等と考慮して手術適応を決定すべきである。

## E. 術前・術後補助療法

### 1) 術前補助療法

II 期における術前補助療法は、先述の IB 期と同様に、現時点では依然探索的治療と位置づけられる。

今後計画されている術前治療に関するメタアナリシスのサブセット解析から II 期 NSCLC に関する一定のコンセンサスが得られるものと期待される。

### 2) 術後化学療法 (表 6-2)

II 期 NSCLC 完全切除例では術後化学療法が標準的推奨治療である。

II 期 NSCLC に対する術後化学療法は、単独で当該病期のみを対象とした試験はないが最近公表された大規模臨床試験の中で評価された。NCI-Canada が中心となった JBR10 の臨床試験では術後病期 IB, II 期に対するシスプラチンとビノレルビンを用いた補助療法と手術単独が比較検討された<sup>19)</sup>。この試験で補助化学療法群の 5 年生存率は 69% に対して手術単独群のそれは 54% であり、補助療法群が II 期において 5 年生存率の絶対値として 15% 予後良好であったと報告された。また、この結果から当該病期に対する上記のレジメンを用いた術後化学療法により癌死するリスクを 30% 予防できることが示された。また、先述した LACE のメタアナリシスでは病期別評価が検討され、II 期 NSCLC についてはハザード比が 0.83 で、約 15% の患者に対してシスプラチン製剤を含む 2 剤併用補助化学療法が死亡のリスクを減少できることが示された (図 6-3)<sup>21)</sup>。ただし、シスプラチン併用レジメンにおいては、good risk population と考えられる対象集団でさえ、0.1~1.7% の治療関連死を併発し、Grade 3/4 の毒性もその 25% 程度に認められた事実から、実地臨床においては慎重に対象集団を選び、かつ厳重な経過観察を行うことが肝要である。現時点ではシスプラチン+ビノレルビンが II 期 NSCLC の術後補助療法として最もエビデンスレベルの高い治療である。ただし、PS の低い症例やシスプラチンの毒性が耐えられない患者にはカルボプラチンあるいは他の抗癌剤を使うことも考えられる。

### 3. 切除可能 IIIA 期非小細胞肺癌に対する治療

#### A. 治療成績と標準的戦略

cN2 全体の術後 5 年生存率は 5% 以下、縦隔鏡陽性 N2 の 5 年生存率は 9% と不良である。1994 年に本邦で切除された肺癌外科症例 7408 例のうち IIIA, IIIB 期の 5 年生存率はそれぞれ c stage IIIA (n=1385) 34.6%, c stage IIIB (n=395) 27.6%, p stage IIIA (n=1337) 28.4%, p stage IIIB (n=759) 20.0% であった<sup>5)</sup>。縦隔リンパ節郭清により治癒切除と考えられた pN2 症例の 5 年生存率は概ね 26% 程度と報告されている。さらに、pN2 症例の中でも縦隔の単一領域リンパ節のみに転移を認める症例の 5 年生存率は 40~50% であるものの複数領域のリンパ節に転移を認める症例では 17% と有意に低い値であった<sup>29)</sup>。手術単独治療は症例の縦隔リンパ節転移の程度により予後が一様でないことや、明らかなリンパ節転移がある症例に対しては良好な予後を期待し得る可能性が低いことなどより IIIA 期症例の標準治療として推奨できない。ただし、T3N1 症例の切除成績は比較的良好であり、初期治療として手術を行うことが推奨されている。

#### B. 手術術式

機能的に耐術可能な場合、I, II 期同様、III 期 NSCLC に対する標準的術式も原発巣を含む肺葉以上の切除と系統的リンパ節郭清である。リンパ節郭清についても、I, II 期同様、正確な病期診断のために必要不可欠とされている。本来であればこの病期でリンパ節郭清による予後改善が期待されるが、現時点ではその効果は不明である。

## C. 術前・術後補助療法

### 1) 術前化学療法

IIIA 期を対象にした術前導入療法に関するランダム化比較試験の報告は NCI<sup>30)</sup>, MD Anderson<sup>31)</sup>, Barcelona<sup>32)</sup>, French Thoracic Oncology Group<sup>10)</sup> および Japan Clinical Oncology Group<sup>33)</sup> から報告がある。前三者の第III相試験ではいずれも術前化学療法群の予後が有意に良好であったことを報告している。前三者ではその対象規模は小さく (1 群 13~32 例), 対照となる手術単独群の成績が悪いなど (生存期間中央値: 8~16 カ月) の理由でこれらの報告をもって直ちに術前導入化学療法の有効性が証明されたと結論することはできない。French グループの報告は I 期から IIIA 期 NSCLC 355 例を対象としているが, III 期症例に対する有意な予後向上は得られなかった<sup>10)</sup>。また, 対象症例数は少ないが, JCOG の報告でも N2-III A 期症例に対して否定的な結果であった<sup>33)</sup>。したがって術前導入療法は現時点で標準治療というより探索的治療として行うべきである。ただし, 最近開始された欧米の臨床試験をみると, 先に紹介した MD Anderson や Barcelona やスイスのグループ<sup>34)</sup> の臨床試験を基に, 「切除可能 N2-III A 期 NSCLC」に対しては術前化学療法に外科切除を追加することを「標準的」と考えているようである。

### 2) 術前化学放射線療法

米国で行われた INT0139 試験では N2-III A 非小細胞癌症例に対して導入化学放射線療法後に手術を加える群と化学放射線療法群が比較されたが, 中間解析では無再発生存期間では手術群が優れているものの生存期間は両群間に差がないという結果であった<sup>35)</sup>。術式別のサブ解析では, 肺全摘をした集団では両群間に有意差を認めなかったものの, 肺葉切除を行った集団では導入化学放射線療法後に手術を加えた方が有意に予後良好であった。一方, German Lung Cancer Cooperative Group の試験では III 期症例を対象に術前導入化学療法と術前導入化学療法が比較されたが, 生存期間は両群間に差を認めなかった<sup>36)</sup>。この試験は両群に手術と術後放射線治療が組み込まれており, 術前導入療法として真に治療方法を比較するデザインであったとは言い難い。したがって, 現時点では N2-III A 期症例における手術の意義は依然不明であり, 実地医療としては探索的治療として行うべきである。ただし, 0139 試験のサブ解析から, 対象集団を絞れば術前導入化学放射線療法に外科切除を追加する意義が証明される可能性は高い。II A 期に対する術前導入化学放射線療法の第 II~III 相試験を総括すると, 奏効率は 50~70% で, mortality, morbidity は報告によるばらつきが大きく, mortality は 5~10% 程度, morbidity は 10~30% であった。したがって, この治療方針は相応のリスクを伴うものとの認識が必要である。

### 3) 術後放射線療法

UK Medical Research Council による 2128 例のメタアナリシスでは, 術後放射線治療による予後延長や局所再発の制御の効果は III 期 N2 において認められなかった<sup>13)</sup>。一方, 従来の報告から, II 期, III 期症例においては放射線療法群に局所再発が減少したという報告は少なからずあった。従って, 局所再発のリスクが非常に高いと思われる集団すなわち縦隔リンパ節転移が複数レベルにわたるような症例に対しては, 放射線治療を加えることによって術後成績を改善する可能性がある。ANITA trial のサブ解析でも同様の傾向が認められた。このような背景から, 欧米の実地医療では, N2 症例あるいは外科医が術中に縦隔への遺残が疑われると判断された症例に術後放射線治療が行われている。

#### 4) 術後化学療法 (表 6-2)

完全切除された III 期 NSCLC に対する術後補助化学療法は、標準治療である。

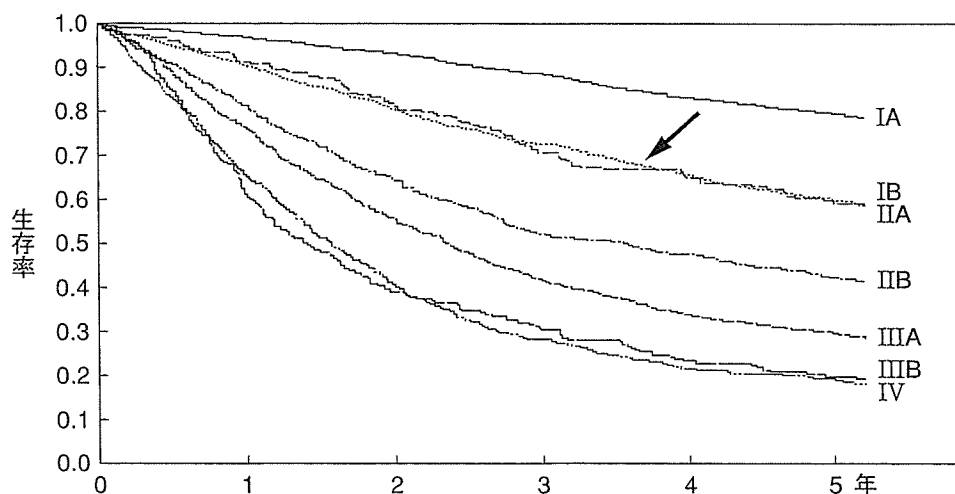
2003 年の米国臨床腫瘍学会 American Society of Clinical Oncology (ASCO) における International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) の報告を境に術後補助療法に対する概念は大きく変貌した。この試験は術後病期 I～IIIA 期までの完全切除例を対象にシスプラチン+エトポシドあるいはシスプラチン+ビンカアルカロイド (ビノレルビン, ビンデシン, ビンクリスチン) による術後化学療法群と手術単独群を比較するデザインで行われた<sup>37)</sup>。登録例 1867 例の解析結果は、術後補助療法群に 5 年生存率で 4.1%, 5 年無再発生存率で 5% の予後改善効果があったことが統計学的有意差をもって明らかになった<sup>37)</sup>。欧米ではこの試験が 1995 年に公表されたメタアナリシスの結果を確認するためのものであったことから、この発表を境にプラチナベースの術後補助療法が標準的治療指針に組み入れられた (NCCN ガイドライン 2004)。その後 2005 年の ASCO では、Adjuvant Navelbine International Trial Association (ANITA) から術後病期 IB～IIIA 期非小細胞肺癌完全切除例に対するビノレルビンとシスプラチンを用いた術後補助療法の有用性に関する第 III 相試験の結果が報告された<sup>20)</sup>。その結果、術後化学療法群の 2 年生存率、5 年生存率は 67.9%, 51.2% に対し、手術単独群のそれは 62.8%, 42.6% であり、それぞれ +5.1%, +8.6%, 術後化学療法群が有意に上回っていた ( $p=0.013$ )。そして、術後化学療法により癌死するリスクを 21% 予防できることが示された。この試験での病期別、リンパ節転移別のサブセット解析では、II 期、IIIA 期あるいは N1, N2 では術後補助療法群の生存が手術単独群を上回っていることが示された。そして、先述したように LACE のメタアナリシスでは 5 年生存率で 5.3% の上乗せ効果が明らかになった<sup>21)</sup>。加えて、病期別評価が検討され、III 期 NSCLC については II 期と全く同様にハザード比が 0.83 で、約 15% の患者に対してシスプラチン製剤を含む 2 剤併用補助化学療法が死亡のリスクの減少を期待できることが示された (図 6-3)。現時点ではシスプラチン+ビノレルビンが III 期 NSCLC の術後補助療法として最もエビデンスレベルの高い治療である。ただし、personal communication ではあるが、欧米の実地医療で汎用されているのはシスプラチン+ゲムシタピンあるいはシスプラチン+ドセタキセルの併用レジメンである。これらのレジメンは、ECOG1594<sup>38)</sup>あるいは TAX326<sup>39)</sup>といった進行肺癌を対象としたレジメン比較の試験でシスプラチン+ビノレルビンの治療成績を上回っていたと考えられており、その流れが実地医療に反映されたものと思われる。しかしながら、先述したようにシスプラチン併用レジメンにおいては、治療関連死、Grade 3/4 の毒性が相応の頻度で報告されていることから、「標準的治療」に位置づけられたと言っても実地臨床においては慎重に対象集団を選びかつ厳重な経過観察を行うことが肝要である。したがって、PS の低い症例やシスプラチンの毒性が耐えられない患者にはカルボプラチンあるいは他の抗癌剤を使うことも考えられる。実際に米国でも手術の後の患者は必ずしも PS 良好とは言えず、一般診療ではカルボプラチンベースの治療に流れることが多いという。

#### 4. 非小細胞肺癌の切除成績の概要<sup>5)</sup>

日本肺癌学会と日本呼吸器外科学会との肺癌合同登録委員会で調査された 1994 年の外科切除 6644 例 (評価不能 15 例, 低悪性度腫瘍, 小細胞肺癌 749 例を除く) の病期別 5 年生存率を表 6-3

表 6-3 非小細胞肺癌の病期分類と術後生存率

		術後 5 年生存率 (%)	
病期	TNM 分類	臨床病期	病理病期
IA	T1N0M0	72.1	79.5
IB	T2N0M0	49.9	60.1
IIA	T1N1M0	48.7	59.9
IIB	T2N1M0	40.6	42.2
	T3N0M0		
IIIA	T3N1M0	35.8	29.8
	TanyN2M0		
IIIB	TanyN3M0	28.0	19.3
	T4NanyM0		
IV	TanyNanyM1	20.8	20.0

図 6-4 病理病期別生存曲線 (1994 年, 6644 例)<sup>3)</sup>

に、病理病期に基づく生存曲線を図 6-4 に示した。生存曲線からみると、IB 期と IIA 期のそれらはほぼ重なっていることがわかる。この傾向は臨床病期でも同様である。本邦のデータから、少なくとも現行の IB 期と IIA 期についてはひとつのカテゴリー (new IIA 期) に定義すべきと判断される。また、腫瘍径についての解析から現行の IA 期を腫瘍径 2 cm 以下と 2~3 cm とに分けると、それぞれの生存曲線は統計学的に有意差をもって分離される。臨床病期と病理病期により治療成績に差が認められるのは、画像診断の限界、interobserver bias 等に起因する stage migration によるものである。先に示した 1994 年切除例の解析では、臨床病期と病理病期の一致率 (正診率) は 54.7%, underestimate されたものが 29.2%, overestimate されたものが 16.1% であり、病期が若いほど underestimate される傾向にあった。また、年齢、性別、組織型も有意な予後因子であることが明らかになった。特に組織型では、腺癌と非腺癌で統計学的に有意差が出ており (図 6-2)、昨今増加傾向にある比較的増殖速度の遅い「腺癌」の影響を受けているものと思われる。関連学会横断的に組織さ



れている肺癌合同登録委員会では1999年の切除例についても全国の協力施設からの症例集積を完了しており、この解析結果ならびに1994年データとの比較検討が待たれる。

## 5. まとめ

NSCLCは、多彩な病態を示しheterogeneityに富んだ固形腫瘍である。本稿で概説したI期からIIIA期の一部までのNSCLCに対しては、外科切除が治癒可能な治療法として第一に選択される。しかしながら、完全切除できたことがかならずしも「治癒」に直結しないのが肺癌治療の複雑さであり、全身病としての視野から化学療法を含む集学的治療(multidisciplinary approach)のスタンスが肝要である。また、昨今EBMの手法に準拠してガイドラインが策定されているが、外科手術の分野、特に手術手技が関与する部分では簡単に比較試験で治療法の優劣を論じることができない状況が存在する。今後はむしろ前向き研究として集積され解析されたシリーズの蓄積、評価が重要なエビデンスのもとになり、外科切除の適応、有効性あるいは集学的治療における外科治療の位置づけが科学的に評価、検討されることを期待する。一方、周術期補助療法、特に術後補助化学療法については「標準的推奨治療」に位置づけられているが、実地医療において術後化学療法のリスク(副作用)とベネフィット(期待される効果)を正確に伝えなければならない時代である。これは、合併症を完全に否定できない手術の適応決定でも同様のことが言えるが、うまく情報を伝えられなければ、患者や家族が誤った判断を下してしまう恐れがある。患者が理解し求めた治療を行うのが「実地医療」であろう。本稿では臨床試験に基づいた戦略を紹介したが、これらはあくまでもgood risk patientを対象にした「指針」であり、強制力はない。臨床現場では、個々の症例でPS、年齢、組織型、悪性度などを評価し、十分なICを行って治療を選択、実践していかなければならない。

### ■文献

- 1) 日本肺癌学会, 編. 臨床・病理 肺癌取扱い規約. 改訂第6版. 東京: 金原出版; 2003. p.41-6.
- 2) 日本肺癌学会, 編. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 改訂版. 東京: 金原出版; 2005.
- 3) Sobue T, Suzuki T, Matsuda M, et al. Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated. Comparison between screen-detected and symptom-detected cases. *Cancer*. 1992; 69: 685-92.
- 4) McGarry RC, Song G, des Rosiers P, et al. Observation—only management of early stage, medically inoperable lung cancer. *Chest*. 2002; 121: 1155-8.
- 5) Goya T, Asamura H, Yoshimura H, et al. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: a Japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer*. 2005; 50: 227-34.
- 6) Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60: 615-22.
- 7) Konaka C, Ikeda N, Hiyoshi T, et al. Peripheral non-small cell lung cancers 2.0 cm or less in diameter: Proposed criteria for limited pulmonary resection based upon clinicopathological presentation. *Lung Cancer*. 1998; 21: 185-91.
- 8) Kodama K, Doi O, Higashiyama M, et al. Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer: a single-institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997; 114: 347-53.
- 9) Yoshikawa K, Tsubota N, Kodama K, et al. Prospective study of extended segmentectomy for small lung tumors: The final report. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73: 1055-9.
- 10) Depierre A, Milleron B, Moro D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 247-53.
- 11) Pisters K, Vallieres E, Bunn P, et al. SWOG9900; Phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative paclitaxel/carboplatin chemotherapy in early stage NSCLC: preliminary results. *J Clin Oncol*. 2005; 23: #7012.

- 12) Sorensen J, Riska H, Ravn J, et al. Scandinavian phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC stages IB-IIIa/T3. *J Clin Oncol.* 2005; 23: #7146.
- 13) PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet.* 1998; 352: 257-63.
- 14) Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1713-21.
- 15) Hamada C, Ohta M, Wada H, et al. Survival benefit of oral UFT for adjuvant chemotherapy after complete resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 617.
- 16) Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3860-7.
- 17) Strauss GM, Hernden J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage Ib non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of cancer and leukemia group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 621s.
- 18) Strauss GM, Hernden J, Maddaus MA, et al. Adjuvant chemotherapy in Stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): update on Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (18 Suppl): 365s.
- 19) Winton TL, Livingstan R, Johnson D, et al. A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VNR) and cisplatin (CIS) in completely resected stage Ib and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR 10. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2589-97.
- 20) Douillard J, Rosell R, Delena M, et al. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol.* 2005; 23: #7013.
- 21) Pignon JP, Triboder GV, Scagliotti G, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. *J Clin Oncol* 2006; 24(18 Suppl): 366s.
- 22) Vrdoljak E, Mise K, Sapunar D, et al. Survival analysis of untreated patients with non-small-cell lung cancer. *Chest.* 1994; 106: 1797-800.
- 23) Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121: 472-83.
- 24) Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al. A phase II trial of pre-operative chemoradiotherapy followed by surgical resection in Pancoast tumors: initial report of Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9806). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003; 22: 634.
- 25) Yokoi K, Tsuchiya R, Mori T, et al. Results of surgical treatment of lung cancer involving the diaphragm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 120: 799-805.
- 26) Riquet M, Porte H, Chapelier A, et al. Resection of lung cancer invading the diaphragm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 120: 417-8.
- 27) Riquet M, Lang-Lazdunski L, Le PB, et al. Characteristics and prognosis of resected T3 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73: 253-8.
- 28) Suen HC, Meyers BF, Guthrie T, et al. Favorable results after sleeve lobectomy or bronchoplasty for bronchial malignancies. *Ann Thorac Surg.* 1997; 67: 1557-62.
- 29) Ichinose Y, Kato H, Koike T, et al. Overall survival and local recurrence of 406 completely resected stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer patients: questionnaire survey of the Japan Clinical Oncology Group to plan for clinical trials. *Lung Cancer.* 2001; 34: 29-36.
- 30) Pass HI, Pogrebnik H, Steinberg SM, et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg.* 1992; 53: 992-8.
- 31) Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIa non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 673-80.
- 32) Rosell R, Gomez-Codina, Camps C, et al. A randomized trial comparing pre-operative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1994; 330: 153-8.
- 33) Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, et al. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIa N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg.*

2003; 125: 254-60.

- 34) Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1752-9.
- 35) Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *J Clin Oncol.* 2005; 23: #7014.
- 36) Van Meerbeeck JP, Kramer GP, Van Schil PE, et al. A randomized trial of radical surgery (S) versus thoracic radiotherapy (TRT) in patients (pts) with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) after response to induction chemotherapy (ICT) (EORTC 08941). *J Clin Oncol.* 2005; 23: #7015.
- 37) The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350: 351-60.
- 38) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002; 346: 92-8.
- 39) Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 3016-24.

(坪井正博, 加藤治文)

## 32. 診療ガイドラインをめぐって

坪 井 正 博\* 加 藤 治 文\*

### 要 旨

肺癌診療ガイドラインの中から 2003 年度版からの主な改訂点と議論されたトピック、ガイドラインの利用等について述べる。推奨グレードに変更のあった項目は、主に術後補助化学療法、化学療法の薬剤選択、小細胞肺癌における予防的全脳照射である。特に術後補助化学療法については、従来は否定的であったが肯定する方向に大きくパラダイムシフトし、日常臨床においてはその治療による利益・不利益を十分に説明する必要が出てきた。

今回の改訂作業を通じて明らかになった点は、抄録ベースの情報あるいは単一の大規模臨床試験のみではその対象に対する評価が変わる可能性があり、推奨グレード決定には十分なエビデンスの集積と統一されたコンセンサスが必要である。

**Key words** : 肺癌, 診療ガイドライン, 標準治療, 術後化学療法, 分子標的薬/lung cancer, the guideline for the treatment, standard treatment, postoperative adjuvant chemotherapy, molecular target-based drug

### 1. はじめに

厚生労働省医療技術評価総合研究事業「EBMの手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究」研究班（藤村重文班長）によって作成された「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン」

が 2003 年に発刊<sup>1)</sup>されて早 2 年の歳月を経過した。この間にエビデンスの礎となるいくつかの大規模臨床試験の結果が報告されて、小改訂作業が行われ 2005 年版<sup>2)</sup>が発刊された。推奨グレードに変更のあった項目は、主に術後補助化学療法、化学療法の薬剤選択、小細胞肺癌における予防的全脳照射である（表 1）。特に術後補助化学療法については、従来は否定的であったが肯定する方向に大きくパラダイムシフトし、日常臨床においてはその治療による利益・不利益を十分に説明する必要が出てきた。2005 年版では、2003 年版に加えて 2002 年 1 月以降 2004 年 11 月末までに論文発表された報告をデータベースとして「PubMed」を用いて検索が行われた。症例報告およびテーマの異なる論文を除外して選択された文献を対象に、批判的吟味を行ってエビデンス・レベルを分類した（表 2）後、エビデンスのレベル、その数と結論のバラツキ、臨床的有効性の大きさ、臨床上の適用性等を考慮して推奨（勧告）の強さ（表 3）が決定されている。本項では、診療ガイドラインのなかから 2003 年度版からの主な改訂点と議論されたトピック、ガイドラインの利用等について述べる。

### 2. 主な改訂点

#### 1) 非小細胞肺癌の術後化学療法

（旧）非小細胞肺癌に対して、術後化学療法を行うことによって予後が改善するという根拠は乏し

Critical Issues of the Japanese Guideline for Treatments of Lung Cancer

Masahiro Tsuboi\*, Harubumi Kato\*

\* Department of Surgery, Tokyo Medical University, Tokyo

\* 東京医科大学外科第 1 講座（〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1）

表 1 改訂点 (2003 年版該当箇所)

第 1 章	2. 集団検診。推奨 a (B→C)
第 2 章	1-1-3. 薬剤の選択。推奨 c (A→A)
第 2 章	1-1-4. 治療期間。推奨 (B→B)
第 2 章	1-1-6. 分子標的薬剤。推奨 (C→C)
第 3 章	3-2. 限局型小細胞肺癌。推奨 f (B→BB)
第 4 章	1-1-1. 呼吸機能。推奨 a, b (AA→A)
第 4 章	2-1. 肺切除術式の選択。推奨 b (B→B)
第 4 章	2-2. 肺癌手術の死亡率と合併症発生率。推奨 (B→B)
第 4 章	2-3. 気管支形成術。推奨 (B→B)
第 4 章	2-4-2. 胸壁合併切除術。推奨 b (B→削除)
第 4 章	3. リンパ節郭清。推奨 (B→BC)
第 5 章	1-2. 非小細胞肺癌の術後化学療法 推奨 (C→B)
第 8 章	2-2-3. 術後化学療法 推奨 (C→B)
第 10 章	1-1. IIIA 期非小細胞肺癌の手術療法 推奨 a, b (→d, e, g, h 追加)
第 11 章	1-1-3. 薬剤の選択 推奨 c, d (AB→A)
第 11 章	1-1-4. 治療期間 推奨 (B→B)
第 11 章	1-1-6. 分子標的薬剤 推奨 (C→C)

表 2 エビデンスのレベル分類

I : システマティックレビュー・メタアナリシス
II : 1 つ以上のランダム化比較試験による
III : 非ランダム化比較試験
IV : 分析疫学的研究 (コホート研究や症例対照研究) による
V : 記述研究 (症例報告やケースシリーズ) による
VI : 患者のデータにもとづかない, 専門委員会や専門家個人の意見

表 3 推奨グレードの分類

A : 行うよう強く勧められる。
B : 行うよう勧められる。
C : 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない。
D : 行わないよう勧められる。

い。少数の臨床研究においては予後改善効果を認める結果も認められるが、再現性をもって有効性が示唆されたレジメンはなく、標準治療として行うよう勧められるだけの根拠が明確でない (グレード C)。

(新) 術後病期 I B, II, III 期非小細胞肺癌・完全切除症例に対しては術後化学療法を行うよう勧められる (グレード B)。

【概説と最近の話題】

1995 年の Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group のメタアナリシスでは、非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer : NSCLC) 切除例に対するシスプラチンを含んだ術後補助化学療法に 5 年生存率で 5% の予後改善効果があるものの、生存期間の有意な延長は示されなかった<sup>3)</sup>。この結果も含め 2002 年まで、すなわち肺癌診療ガイドライン初版発刊までに再現性をもって術後

化学療法の有用性を示す臨床試験は報告されていなかった<sup>4)</sup>ことから、ガイドライン初版では「推奨されるだけの根拠がない (グレード C)」と記載された。しかし、2003 年の International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group (IALT)<sup>5)</sup>の報告以来、CALGB9633<sup>6)</sup>、JBR10<sup>7)</sup>、ANITA<sup>8)</sup>のいずれにおいても術後化学療法の有用性が示された<sup>9)10)</sup>。わが国からも術後病期 I 期肺腺癌を対象とした経口フッ化ピリミジン製剤：テガフル・ウラシル配合剤 (UFT) による術後補助療法群と手術単独群の比較試験で、術後補助化学療法群の生存が有意に優れていることが報告され<sup>11)</sup>、さらにメタアナリシスでもその有用性が証明された<sup>12)</sup>。この結果を受けて、米国の NCCN ガイドラインでは術後化学療法の推奨グレードを「Category 1: There is uniform NCCN consensus, based on high-level evidence, that the recommendation is appropriate.」とし、本邦のガイドラインでは推奨グレード「B」にアップグレードした。改訂時の議論では、I B 期に対しては推奨グレードを「A」にすべきとの声もあったが、本邦ではプラチナ製剤と '90 年代に登場したいわゆる第 3 世代の抗癌薬の併用療法の術後補助療法における安全性に関する確固たるエビデンスとなる報告がなされていない現実を見据えて、今回のガイドライン改訂で推奨グレードを「B」にとどめられた。昨今本邦では治療完遂率を主評価項目としたプラチナ製剤 (多くはカルボプラチン) ベースの併用化学療法による臨床試験 (第 II 相試験) が行われ、その有効性はともかく安全性の評価は達成されつつある。一方、それぞれのサブ解析の結果から病期別に術後化学療法の有効性を考えてみると、病期によってはその評価が分かれることが明らかになった。特に I B 期については、JBR10、ANITA のサブ解析のいずれにおいてもその有用性は示されていない。加えて、この I B 期のみを対象とした CALGB9633 の報告が、2004 年には中間解析で試験中止されて「positive」と公表されていたにも関わらず、2006 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の中間解析報告 (観察期間中央値 57 カ月) では「negative」に転じている<sup>13)</sup>。統計学的評価と臨床的判断との狭間でその解釈は慎重であるべきであ

るが、現時点では I B 期 NSCLC に対する術後化学療法の有用性、あるいはカルボプラチン・ベース併用化学療法の有用性に疑問を残す事態になっている。さらに、今年 (2006 年) の ASCO で報告されたシスプラチン・ベース補助化学療法に関する 5 つの大規模試験 (4,584 例) のメタアナリシス (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: LACE) では、シスプラチン・ベース補助化学療法が病理病期 II・III 期 NSCLC 完全切除例の予後改善に寄与することが示されたが、I B 期についてはマージナルな評価にとどまる結果であった<sup>14)</sup>。本邦では I B 期における UFT の効果が証明されており、ガイドラインにおける推奨グレードそのものを変更する必要はないが、プラチナベース補助化学療法については本邦における本治療の安全性を確立するとともに、病期別の補助療法の効能に検討の余地があり、次のガイドライン改訂の重要な検討課題である。

## 2) 肺癌の化学療法

### 薬剤の選択

(旧) パクリタキセルの場合はシスプラチンのかわりにカルボプラチンを用いても良い (グレード A)。

(新) 1-1-3a. ; 75 歳未満, 全身状態良好 (PS: 0, 1) の患者にはプラチナ製剤を含む併用療法を行うよう強く勧める (グレード A)。

1-1-3b; プラチナ製剤との併用薬は、塩酸イリノテカン, ビノレルビン, パクリタキセル, ゲムシタビン, ドセタキセルが勧められる (グレード B)。

### 【概説と最近の話題】

1990 年代に開発された第 3 世代の抗癌薬 (塩酸イリノテカン, ゲムシタビン, パクリタキセル, ドセタキセル) とシスプラチンの 2 剤併用療法とシスプラチン単剤とのランダム化比較試験では、併用療法でシスプラチン単剤に比べて有意に生存期間が延長することが報告されているか、生存期間の差は認めないまでも、無増悪期間の有意な延長がみられている。一方、第 3 世代抗癌薬併用群が生存において有意に優れるとの結果、有意差を示さないものもあるが、最近のメタアナリシスでは、従来の併用療法より第 3 世代抗癌薬を併用し

た方が、わずかながら勝っていることが示されている。これらの新薬併用療法同士のランダム化比較試験では、有意差を認めたとする報告もあるが、多くの試験では明らかな差を認めていない。現時点では、75 歳未満の全身状態良好な進行 NSCLC 症例においてはシスプラチンと第 3 世代抗癌薬の 2 剤併用療法が一般的治療として推奨される。

カルボプラチンとシスプラチンとの比較では、ややシスプラチンの効果が高いことが考えられる<sup>15)</sup>が、その差は大きなものではなく、特にシスプラチンの毒性が懸念される症例では、カルボプラチンを含む併用療法も選択肢となりうる。ゲムシタビン、ビノレルビン、塩酸イリノテカン、単剤でも 1 世代前の一般的な化学療法レジメンであるシスプラチン/エトポシド、シスプラチン/ビンデシンなどとほぼ同等の延命効果が得られたことが報告されている。第 3 世代抗癌薬単剤とプラチナ製剤を用いた 2 剤併用療法とのランダム化試験では、差がないとする報告もあるが、いくつかは併用群での生存期間の延長が示されている。また、第 3 世代同士の 2 剤併用療法とプラチナ製剤を含む 2 剤併用療法とのランダム化試験では、同等であったとする報告や、プラチナを含む併用療法の生存期間が良好な傾向にあったとする報告がある。これらの結果から、プラチナ製剤を含まない新薬同士の 2 剤併用療法はプラチナ製剤を含む併用療法に比較してほぼ同等の効果があるか、劣るとしてもわずかであると考えられる。したがって、特にプラチナ製剤の毒性が懸念される患者に対しては、プラチナ製剤を含まない 2 剤併用療法も選択肢となりうる。2005 年の ASCO では、プラチナ製剤を含まない 2 剤併用療法あるいは分子標的薬を含む 2 剤併用療法も今後治療オプションになりうることが紹介されており、今後の臨床試験の結果あるいはメタアナリシスが注目される。

### 3. 改訂時議論になったが、 変更されなかった項目

#### 分子標的薬剤

分子標的薬剤は非小細胞肺癌の生存を改善する可能性があるが、現時点では行うよう勧めるだけ

の根拠が明確でない（グレード C）。

上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）のチロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブについて、既治療例を対象に 1 日 250 mg 連日服用する群と 500 mg の群とのランダム化第 II 相試験の結果が報告された。奏効率、MST は 250 mg 群と 500 mg 群とでそれぞれ 18.4%、7.6 カ月 vs 19.0%、8.1 カ月と有意な差を認めなかったが、これらの成績は既治療例に対するものとしては有望なものであった。これらの結果を受けて、本邦では 2002 年 7 月に保険承認されたことは周知の通りである。ただし、この時点では臨床第 III 相試験の結果が明らかにされていなかった。

ゲフィチニブと同様の作用機序を有するエルロチニブとプラセボとのランダム化比較試験が、1~2 レジメンの化学療法が施行された進行非小細胞肺癌患者を対象として行われた。生存期間中央値はプラセボ群 4.7 カ月、エルロチニブ群 6.7 カ月（ $p=0.001$ ）と有意にエルロチニブ群が予後良好であった。この結果を受けて、既治療例に対する上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害薬投与の推奨グレードを「B」にアップグレードすることが提唱された。しかしながら、その後報告されたゲフィチニブを用いた同様のランダム化比較試験（IRESSA survival evaluation in lung cancer：ISEL）の中間解析では、プラセボとの間に有意な差を認めなかったことが明らかになった。東洋人だけのサブセット解析ではゲフィチニブ群が予後良好であったが、現時点では推奨グレードをアップするだけの根拠に乏しいとして、本項目は据え置きになった。ゲフィチニブの奏効には、東洋人、喫煙歴、腺癌、女性等の臨床的因子、あるいは EGFR 遺伝子変異の有無、遺伝子コピー数の異常、EGFR の免疫組織化学的染色の有無等の分子生物学的因子が影響することが報告される一方で、わが国ではゲフィチニブによる間質性肺炎が問題になっている。また、現在間質性肺炎のリスク因子同定を目指したケース・コントロールスタディや既治療 NSCLC 例に対するゲフィチニブとドセタキセルの比較試験が行われており、これらの結果にもとづいて本治療の推奨グ

レードは見直される予定である。

#### 4. ガイドラインの利用

Evidence based medicine (EBM) にもとづいた医療の実践が要求される世の中であり、外科、内科に関わらず肺癌診療医は、誰もが納得する治療を行おうとする誠心をもってエビデンスを構築した情報の取得に努力する必要がある。ただし、日常の診療においては欧米のデータがそのまま実践に応用できるとも限らないことは念頭においておく必要がある。外科手術の成績はもちろん、特に抗癌薬の至適投与量や治療に伴う支持療法はわが国のそれとは異なることがあるので、安全性や有効性の評価には慎重であるべきであろうと思われる。一方、得られたエビデンスの多くはある特定の症例集団を基にした臨床試験の結果である。診療ガイドラインは、あくまでも診断や治療に対する「判断指針」あるいは「支援グッズ」であり、強制力をもつものではない。特に抗癌薬の投与開始の意思決定にあたっては、リスク/ベネフィットを勘案することが特に重要である。医療における意思決定は常に統合的に行われるべきものであり、診療に際し一つ一つ自らの知識、経験、技術の集積と最新の医学的知見から個々の症例の身体状況や価値観、感性に応じて、十分なインフォームド・コンセントを行ってより良い治療選択を実践していくことが肝要である。したがって、診療ガイドラインに記載されている医学的知見にもとづく推奨は、医療における意思決定を束縛するものではなく、意思決定を支援するものとして正しい位置づけを医師と患者の双方が十分に理解する必要がある。冒頭に紹介した術後補助化学療法は確かにエビデンスの高い推奨される治療戦略であるが、必ずしもその治療を受けた患者全員がその恩恵を被るわけではない。年齢や全身状態 (PS) 組織型、悪性度などの情報をもとに、目の前の手術した患者さんにこのエビデンスをどう応用できるのかできないのか、特に安全性と期待される効果のバランスを冷静に判断し実践しなくては行けない。一方、「診療ガイドラインに書かれていることは主治医の判断に勝るものではない」ということは世界的な合意となっているので、医師は患者

さんとの相互理解を目指してひるむことなく健全な医師患者の関係の発展に努力すべきであろう。

#### 5. ガイドラインの改訂

ガイドラインの改訂については、今後も引き続き日本肺癌学会を中心にその作業を進めていく予定である。高いエビデンスのある臨床試験の結果あるいは解析結果をタイムリーに情報収集し、スピーディーに実地臨床に還元するかが重要である。しかしながら、情報収集の方法、エビデンスの改訂作業の具体的な方法等に関して、恒常的なシステムを確立することが急務である。一方、2005年の改訂作業を通じて明らかになった点は、抄録ベースの情報あるいは単一の大規模臨床試験のみではその対象に対する評価が変わる可能性があり、推奨グレード決定には十分なエビデンスの集積と統一されたコンセンサスが必要であるということである。先述した「IB期非小細胞肺癌に対する術後化学療法」の評価が良い例である。JBR10のサブ解析で発表当初IB期についてはII期同様に術後化学療法の効果が期待できるという結果が紹介されていたが、論文化の時点では「その効果は期待できない」と結論された。同じ年の2004年に発表されたCALGB9633は、その問題となる「IB期」のみを対象とした試験であるが、先述したように2006年の発表ではその評価は「positive」から「negative」に180度変化してしまった。これらの経験から、臨床腫瘍学の分野で最も権威のある学会として知られる米国臨床腫瘍学会 (ASCO) での発表でさえ発表時のデータは未完成であり、論文化された「試験結果」が最も信頼におけるデータと考えるべきであることを学んだように思う。すなわち論文化されたデータをエビデンスのいしづえとして推奨グレードを決定することが、EBMにもとづいたガイドラインの鉄則であり、王道である。結論を性急に出そうとするあまり誤った判断をしてしまうことはEBMの観点からは本末転倒であり、得られた情報は多岐にわたって評価、検討しガイドライン改訂に結実させるべきであろう。



## 文 献

- 1) Evidence-based Medicine (EBM) の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班, 編. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン. 東京 : 金原出版株式会社, 2003.
- 2) 日本肺癌学会, 編. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン. 東京 : 金原出版株式会社, 2005.
- 3) 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 randomised clinical trials. *BMJ* 1995 ; 311 : 899-909.
- 4) Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 1453-61.
- 5) Arriagada R, Bergman B, The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 351-60.
- 6) Strauss GM, Hernden J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage I b non-small cell lung cancer (NSCLC) : Report of cancer and leukemia group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 621s (abstract # 7019).
- 7) Winton TL, Livingstan R, Johnson D, et al. A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VNR) and cisplatin (CIS) in completely resected stage I b and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR 10. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2589-97.
- 8) Douillard J, Rosell R, Delena M, et al. ANITA : Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I -III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) : Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 (18 suppl) : 624s (abstract # 7013).
- 9) Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer : Reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3860-7.
- 10) Sedrakyan A, van Der Meulen J, O'Byrne K, et al. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer : A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004 ; 128 : 414-9.
- 11) Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1713-21.
- 12) Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4999-5006.
- 13) Strauss GM, Hernden J, Maddaus MA, et al. Adjuvant chemotherapy in stage I B non-small cell lung cancer (NSCLC) : Update on Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 (18 suppl) : 365s (abstract # 7007).
- 14) Pignon JP, Triboder GV, Scagliotti G, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation (LACE) : A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 (18 suppl) : 366s (abstract # 7008).
- 15) Ardizzoni A, Tiseo M, Boni L, et al. CISCA (cisplatin vs. carboplatin) meta-analysis : An individual patient data meta-analysis comparing cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2006 ; 24 (18 suppl) : 366s (abstract # 7011).

## 6. 肺癌診療ガイドライン(2005年度版)\*

坪井正博 加藤治文\*\*

〔要旨〕肺癌診療ガイドラインは、「EBMの手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究」研究班(藤村重文班長)によって作成された「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン(2003年版)」をもとに、日本肺癌学会により小改訂作業が行われて2005年11月に新版が発刊された。遠隔転移をもたない非小細胞肺癌の治療は外科治療の可否が臨床的に重要な点であり、手術は依然局所療法としてもっとも的確な治療効果を期待されている。今回の改訂では、外科手術の適応あるいは手技に関する記載に変更はなかったが、完全切除例に対する術後補助化学療法の推奨グレードが「C」から「B」に変更された。比較的早期の病期においても手術後に補助化学療法の利益・不利益を説明する必要が出てきた。

## はじめに

厚生労働省医療技術評価総合研究事業「EBMの手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究」研究班(藤村重文班長)によって作成された『EBMの手法による肺癌診療ガイドライン』が2003年に発刊<sup>1)</sup>されて、2年の歳月を経過した。この間にエビデンスの礎となるいくつかの大規模臨床試験の結果が報告されて、小改訂作業が行われ、昨年11月2005年版<sup>2)</sup>が発刊された。推奨グ

レードに変更のあった項目は、おもに術後補助化学療法、化学療法の薬剤選択、小細胞肺癌における予防的全脳照射である(表1)。とくに術後補助化学療法については、従来は否定的であったが肯定する方向に大きくパラダイムシフトし、日常臨床においては本治療法による利益・不利益を十分に説明する必要が出てきた。2005年版では、2003年版に加えて2002年1月～2004年11月末に論文発表された報告をデータベースとして「PubMed」を用いて検索が行われた。前版と同様に、症例報告およびテーマの異なる論文を除外して選択された文献を対象として、批判的吟味を行ってエビデンス・レベルを分類した(表2)後、エビデンスのレベル、その数と結論のばらつき、臨床的有効性の大きさ、臨床上の適用性などを考慮して推奨(勧告)の強さ(表3)が決定されてい

キーワード：肺癌，診療ガイドライン，手術適応，術後補助化学療法

\* Brief summary of the guideline on the surgical treatment for lung cancer

\*\* M. Tsuboi(講師), H. Kato(教授)：東京医科大学呼吸器外科・甲状腺外科。

表1. 改訂点(2003年版該当箇所)

第1章	2. 集団検診. 推奨	a(B→C)
第2章	1-1-3. 薬剤の選択. 推奨	c(A→A)
第2章	1-1-4. 治療期間. 推奨	(B→B)
第2章	1-1-6. 分子標的薬剤. 推奨	(C→C)
第3章	3-2. 限局型小細胞肺癌. 推奨	f(B→BB)
第4章	1-1-1. 呼吸機能. 推奨	a, b(AA→A)
第4章	2-1. 肺切除術式の選択. 推奨	b(B→B)
第4章	2-2. 肺癌手術の死亡率と合併症発生率. 推奨	(B→B)
第4章	2-3. 気管支形成術. 推奨	(B→B)
第4章	2-4-2. 胸壁合併切除術. 推奨	b(B→削除)
第4章	3. リンパ節郭清. 推奨	(B→BC)
第5章	1-2. 非小細胞肺癌の術後化学療法	推奨(C→B)
第8章	2-2-3. 術後化学療法	推奨(C→B)
第10章	1-1. IIIA期非小細胞肺癌の手術療法	推奨 a, b(→d, e, g, h追加)
第11章	1-1-3. 薬剤の選択	推奨 c, d(AB→A)
第11章	1-1-4. 治療期間	推奨(B→B)
第11章	1-1-6. 分子標的薬剤	推奨(C→C)

表2. エビデンスのレベル分類

I	: システマティックレビュー・メタアナリシス
II	: 一つ以上のランダム化比較試験による
III	: 非ランダム化比較試験
IV	: 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究)による
V	: 記述研究(症例報告やケースシリーズ)による
VI	: 患者のデータに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

表3. 推奨グレードの分類

A	: 行うよう強くすすめられる
B	: 行うようすすめられる
C	: 行うようすすめるだけの根拠が明確でない
D	: 行わないようすすめられる

る。また改訂版では、前版で独立していた「胸腔鏡手術」が「外科治療」の項に組み込まれた。

本稿では、診療ガイドラインの中から「外科治療」に関連する部分を要約、概説するとともに2003年度版からのおもな改訂点について紹介する。なお、文献は2005年に出版されたものを中心にまとめた。詳細についてはガイドラインを参照されたい。

## 1. 概要

遠隔転移をもたない非小細胞肺癌の治療のkeyは外科治療が可能かどうかであり、手術が局所療法としてもっとも的確な治療効果を期待されている。肺癌患者に対する手術の適応として、①患者が肺切除に耐えうるかどうか(生理学的手術適応)、②外科切除後の患者の期待される予後はどうか(腫瘍学的手術適応)の両面から検討する必要がある。生理学的手術適応として、呼吸機能、年齢が、腫瘍学的手術適応として、組織型(非小細胞肺癌、小細胞肺癌)、臨床病期(TNM)が判断因子となる。外科治療の基本術式は、原発巣を含む肺葉切除とそれに伴う領域リンパ節の郭清である。外科治療の術後死亡率および合併症の発生頻

度と予想される予後とを考え合せて、外科治療の適応および術式の検討を行うべきである。

## II. 肺癌外科治療の適応

### [生理学的適応]

#### a) 呼吸機能

i) 推奨：術前には呼吸機能検査 (spirometry) を行うよう強くすすめられる (グレード A)。

ii) 概説：手術適応決定に関しての呼吸機能検査値に絶対的な指標はなく、あくまでも一つの目安と考えるべきであると思われる。現在までに FEV<sub>1.0</sub>, FVC, DLCO, %FEV<sub>1.0</sub>pppo, %DLCOppo や運動負荷試験などの各種パラメータが、術後 mortality, morbidity を予測する指標として検討されている (IV)。2003年版では FEV<sub>1.0</sub>, FVC あるいは予測 FEV<sub>1.0</sub> などに関する記載が「推奨」に含まれていたが、「絶対的な指標がない」というコンセンサスからあえて「推奨」の記載から削除された。

#### b) 年齢

i) 推奨：肺癌外科切除術の適応を年齢のみで決定しないようすすめられる (グレード B)。

ii) 概説：基本的に高齢であるほど手術による死亡率は高いといえる。一方で、最近の報告では年齢層間で死亡率に差がないとする報告もみられる (V)。また 80 歳以上の手術報告例では、適切な症例の選択で死亡率 1.6%, 合併症率 38%, 病理病期 IA 期の 5 年生存率が 82% と報告されている (V)。

#### c) 非小細胞肺癌

##### i) 推奨

a. 非小細胞肺癌において、臨床病期 I, II 期には外科治療を行うよう強くすすめられる (グレード A)。

b. 臨床病期 IIIA 期のうち、術前に組織学的 N2 と診断された症例では手術単独治療を行うようすすめるだけの根拠が明確でない (グレード C)。

c. 臨床病期 IIIB 期に外科治療は行わないようすすめられる (グレード D)。この中で T4N0~1 症例には手術を適応できる可能性はあるが、行う

ようすすめるだけの根拠は明確でない (グレード C)。

d. 臨床病期 IV 期に外科治療は行わないようすすめられる (グレード D)。

##### ii) 概説

a. わが国の 1994 年の全国集計<sup>3)</sup>から臨床病期 I 期では cIA (T1N0M0) 期で 72%, cIB (T2N0M0) 期で 50%, pIA 期で 79%, pIB 期で 60% であった<sup>3)</sup> (IV)。臨床病期 I 期は外科治療の対象である。臨床病期 II 期では cIIA (T1N1M0) 期で 48%, cIIB (T2N1M0) 期で 40%, pIIA 期で 59%, pIIB 期で 42% であった (IV)。臨床病期 II 期は外科治療の対象である。

b. 臨床病期 IIIA 期では cIIIA (T3N1M0, T1~3N2M0) 期は 35%, pIIIA 期で 28% であった<sup>3)</sup> (IV)。IIIA 期のほとんどを占める N2 症例の予後は、cN2 全例での術後 5 年生存率は 5% 以下と報告され、また縦隔鏡陽性 N2 症例の予後もその術後 5 年生存率は 9% と不良である (V)。一方、Japan Clinical Oncology Group は縦隔リンパ節郭清を施行した cN2 症例 ( $n=164$ ) の 5 年生存率が 27% と、cN2 症例の比較的良好な予後を報告している (V)。縦隔リンパ節郭清により相対的治癒切除と考えられた pN2 症例では 5 年生存率が 26%<sup>6)</sup> と報告され、とくに pN2 の中でも single station metastasis や single node metastasis は 5 年生存率 50% 前後の報告例もある (V)。現状では cN2 症例に対して外科治療の適応があるかどうかの明確な根拠はない。

c, d. 臨床病期 IIIB, IV 期の非手術例は、cT4N0~2M0 (IIIB 期) で 7%, canyTN3M0 (IIIB 期) で 3%, canyTanyNM1 (IV 期) で 1% の 5 年生存率が報告され、手術を行った pT4 の術後 5 年生存率 8% と不良であることより、臨床病期 IIIB, IV 期は外科治療の適応外である (V)。ただし、pT4N0~1 症例のうち、気管分岐部浸潤、左房・大血管浸潤、同一肺葉内転移の 5 年生存率は、32~51% であり、これらの局所浸潤癌で完全切除可能であれば外科治療の対象となる可能性がある (V)。