

d) 小細胞肺癌

i) 推奨：臨床病期I期小細胞肺癌に対する治療法として、少なくとも外科切除を含む治療法を行うようすすめられる(グレードB)。

ii) 概説：限局型小細胞肺癌で化学療法に反応した症例において、病期に関係なく手術および放射線療法を行った群と放射線療法単独群に分けたランダム化比較試験にて、両者とも2年生存率20%前後と予後の差を認めておらず、限局型小細胞肺癌に対する外科治療の有効性を認めていない(II)。外科治療および術前あるいは術後化学療法を行った小細胞肺癌症例で、未治療時の臨床病期(I, II, III期)別の予後をみると、5年生存率40%前後と差を認めなかった。しかし、病理病期別ではI期の5年生存率70%でII期およびIII期の30%前後に比較して有意に予後良好であった(V)。JCOGでは、小細胞肺癌に対して術後化学療法を施行し、全体の3年生存率が61%で、臨床病期I期は68%、II期は56%、IIIA期は13%と、化学療法併用の外科治療で臨床病期I, II期で良好な成績を報告している⁴⁾(IV)。化学療法を術前に行うか術後に行うかでは有意差を認めなかった。以上より、小細胞肺癌臨床病期I期は化学療法との併用で手術適応と考えられ、推奨のコンセンサスが得られた。

III. 肺癌外科治療の術式

1. 肺切除術式の選択

i) 推奨

a. 切除可能な肺癌に対する標準外科治療として、肺葉切除以上の術式を行うよう強くすすめられる(グレードA)。

b. 肺葉切除に耐術不能な症例には縮小手術もしくは放射線治療を行うようすすめられる(グレードB)。

ii) 概説

a. Lung Cancer Study Group(LCSG)によるcT1N0非小細胞肺癌に対する肺葉切除術と縮小手術のランダム化比較試験の結果として、末梢発生のcT1N0非小細胞肺癌に対しても肺葉切除を選択すべきであると結論されている(II)。この試験で

は、肺葉切除群の5年生存率約63%に対して縮小切除群のそれは約42%であり($p=0.088$)、縮小切除の成績は劣る可能性が示された。局所再発率は縮小切除群で肺葉切除群の約3倍であった($p=0.008$)。加えてこの試験の結果で重要なことは、2cm以下の肺癌に限って検討してもほぼ同様の結果であった。一方で、縮小手術の妥当性を検討した報告もみられるが、標準的外科治療としての明確なエビデンスは示されていない(IV)。したがって、現時点では肺癌に対する標準的外科治療は肺葉切除以上の術式であると認識される。

b. 肺葉切除耐術不能例に対する局所治療として、外科的な縮小手術と放射線治療がある。縮小手術の術後30日以内の死亡率0~3%、術後3年生存率55~78%、5年生存率は25~68%、局所再発率は12.5~22.6%と報告されている(V)。一方、T1N0に対する放射線治療の成績は5年生存率39%、局所再発率27%と報告されている(V)。

2. 肺癌手術の死亡率と合併症発生率

i) 推奨：肺癌手術の術後30日以内の死亡率は2%台にとどめるべきである(グレードB)。

ii) 概説：肺癌手術の術後30日以内の死亡率は1980年代後半では3.8%、1980年代後半から1990年代では2.9%、1994年1年間の日本国内集計では1.3%(V)、1990年代後半から2002年では0.5%と報告されている。肺癌手術の死亡率は近年では0.5~2.9%程度と考えられる。術式別の死亡率に関しては、前述の日本国内集計では、肺全摘術、肺葉切除術、および葉切未満の肺切除術において、それぞれ3.2%、1.2%、0.8%であること、肺全摘術と肺葉切除において術後死亡率に有意差($p<0.01$)を認めることを報告している(V)。LCSGの報告でも肺全摘術、肺葉切除術、および葉切未満の肺切除術の死亡率は、それぞれ6.2%、2.9%、1.4%であり、肺全摘術と肺葉切除において有意差($p<0.001$)を認める。したがって、肺全摘術と肺葉切除においては死亡率に差があるが、肺葉切除、区域切除および肺部分切除においては死亡率に明らかな差はないといえる。

3. 気管支形成術

i) 推奨：気管支形成術は完全切除可能な臨床

病期I, II期症例に行うようすすめられる(グレードB).

ii) 概説: 気管支形成術の病理病期別5年生存率はI期66%, II期50%, III期19%である(V). また, pN因子別5年生存率でpN2は0~9%であり, 多変量解析から気管支断端癌陽性とならんでN2が予後不良因子であると報告されている(V). したがって, 本術式は臨床病期I, II期症例に推奨される. 術後の局所再発率は20~22%程度とされ, pN0, N1症例に限れば12%程度である(V). 気管支形成術の術後死亡率は1.6~3.8%である(V). 重篤な術後合併症の発生頻度は10.8~12.4%程度である(V).

4. 隣接臓器合併切除

a) 気管分岐部切除術

i) 推奨: 気管分岐部切除術は行うようすすめるだけの根拠は明確でない(グレードC).

ii) 概説: 気管分岐部切除術式には大別してsleeve pneumonectomy, 肺切除を伴う気管分岐部切除再建, 肺切除を伴わない気管分岐部切除再建がある. 再建法として, おもにone stoma, 二連銃式, montage型がある. 術後死亡率は4~29%と報告されており, 通常肺全摘術(3.2%)と比較して高い(V). 早期の合併症として非心原性肺水腫および成人呼吸窮迫症候群(ARDS)が多く, 頻度は22%で致死的である(V). 晩期合併症としては吻合部合併症が多く, 頻度は5~10%である(V). 最近の成績(1993~2000年)から術後5年生存率25~43%と良好である(V)が, リンパ節転移を認めない症例(pN0)では5年生存率は50~51%に対して, pN1症例, pN2症例のそれはそれぞれ12~32%, 0~12%である(V). したがって, 通常肺全摘術と比較して, 術後死亡率や術後合併症が多いため, cN0~1症例で病変が気管分岐部周囲に限局し, 心肺機能が手術に耐えられる症例に推奨される可能性がある.

b) 胸壁合併切除術(肺尖部胸壁浸潤癌以外)

i) 推奨: 胸壁浸潤肺癌において, 臨床病期T3N0M0症例は胸壁合併切除術を行うようすすめられる(グレードB).

ii) 概説: 胸壁合併切除術には, 胸膜外切除と

骨性胸壁切除がある. 胸壁合併切除術の術後死亡率は0~7%で, 合併症の発生率は19~44%である(V). 合併症として, 呼吸不全, 心房細動, 肺炎, 肺癰などがある(V). 胸壁合併切除術を施行した肺癌の予後因子として, 完全切除, リンパ節転移, 胸壁浸潤の程度がある. リンパ節転移に関しては, pN0症例の5年生存率は41~67%であるのに対し, pN2症例では0~18%と報告されている(V). 胸壁浸潤の程度に関しては, 壁側胸膜のみへの浸潤例が胸壁軟部組織や骨性胸壁浸潤例より予後が良好であるという報告があり, とくにpN0症例ではその予後の差が顕著であると報告されている(V).

c) 肺尖部胸壁浸潤癌(SST)に対する胸壁合併切除術

i) 推奨: 肺尖部胸壁浸潤癌において, 臨床病期T3N0M0症例は外科治療を行うようすすめられる(グレードB).

ii) 概説: SSTの術後30日以内の死亡率は4~8.9%である(V). 術後合併症の発生率は19.4%(V)程度であるが, 椎体浸潤例での合併症発生率は42~53%と報告されている(V). Overallの5年生存率は23~36.2%(V)で, 臨床病期別5年生存率はIIB期46~56%, IIIA期0~14%, IIIB期13~25%と報告されており(V), 臨床病期N2症例における外科切除の意義は否定的である. また椎体浸潤例の2年生存率は53~54%と報告されている(V). 現時点では術前・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intergroup trialでは術前放射線化学療法併用でT3~4N0~1M0症例において, overallの2年生存率が55%, 完全切除例においては2年生存率が70%と良好な予後が報告されている(IV).

d) 横隔膜合併切除

i) 推奨: 横隔膜に浸潤した臨床病期T3N0M0症例には外科治療を行うようすすめるだけの根拠は明確でない(グレードC).

ii) 概説: 横隔膜合併切除例の5年生存率は20%台にとどまり, 術後死亡率は1.6~4.4%, 合併症の発生率は14.7%と報告されている(V). 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(V):

e) 左心房, 大血管合併切除

i) 推奨: 左心房および上大静脈, 大動脈などの大血管に浸潤した肺癌症例に外科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).

ii) 概説: 大血管に浸潤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(V). 合併切除部位別には、左房切除例の5年生存率は10~22%, 術後30日以内の死亡率が0~9%と報告されている(V). 上大静脈合併切除例の5年生存率は21%(1990年以降で28%), 術後死亡率が12%(1990年以降で6.3%), 合併症発生率が30%と報告されている(V). 上大静脈合併切除例において、腫瘍の直接浸潤によるものとリンパ節を介して浸潤したものでは有意に前者の予後がよいことが報告されている(V).

IV. リンパ節郭清

i) 推奨: リンパ節の系統的郭清は正確な病期診断の観点から行うようすすめられる(グレードB).

ii) 概説: 系統的リンパ節郭清はサンプリングと比較してmultiple N2の発見率が高い(30% vs 12%)こと(III), 術後合併症の発生率や死亡率に有意差がないことから(II, III), 正確な病期診断の観点から行うようすすめられる.

リンパ節のサンプリングと系統的郭清のランダム化比較試験では、両群間に有意な生存率の違いを認めていないとする報告もあれば、系統的郭清群のほうがサンプリングより有意に生存率が長く(5年生存率: 48% vs 37%), 局所再発も少ない(2.9% vs 4.8%)とする報告もある(II). いずれの検討もサンプルサイズが小さいことやstaging migrationの問題を含んでおり、系統的リンパ節郭清が予後を改善し、局所再発を少なくするかどうかは不明である⁹⁾.

V. 胸腔鏡手術

i) 推奨: 臨床病期I期の肺癌に対するVATS肺癌手術が、標準手術に比較して予後・侵襲性・安全性などの点で同等ないし優れているかどうかに関しては、肯定的な研究は多いものの確定的な結論は出ておらず、行うようすすめるだけの根拠が明確でない(グレードC).

ii) 概説: 臨床病期I期の肺癌の予後に関するVATS肺癌手術と標準手術を比較した十分な症例数を有したランダム化比較試験は存在しない. VATSの有用性に関して、多くの記述研究からはその有用性がうかがわれるが、現時点では統計学的に明らかな優位性が立証されているわけではない. VATS肺癌手術の術後合併症は5~32%で(V), 手術死亡率は0~6.8%と報告されている(IV). なお、臨床病期II期以上の肺癌に対するVATS肺癌手術の研究はほとんどなされていないので、有用なエビデンスはない.

VI. 非小細胞肺癌の術前後併用治療

1. 非小細胞肺癌の術後放射線治療

i) 推奨

a. 縦隔リンパ節転移のないI, II期の非小細胞肺癌に対する術後放射線治療は、標準治療として行わないようすすめられる(グレードD).

b. 縦隔リンパ節転移を有するIIIA期の非小細胞肺癌に対しては、術後放射線治療の効果は明確ではなく、標準治療として行うようすすめるだけの根拠が明確でない(グレードC).

ii) 概説: UK Medical Research Councilによる九つのランダム化比較試験に基づいた2,128例のメタアナリシス解析から、術後放射線治療によってむしろ予後は悪化することが示されている(I). さらに、術後放射線治療による予後の悪化は、I期・II期, N0~1においてより明確であり、III期N2においては予後増悪効果は明確ではなかったという. 一方、比較的最近公表されたI期を対象とする第III相試験(II)においては、I期における放射線治療の生存に与える影響はmargin-alではあるが有効であることが示されている.

2. 非小細胞肺癌の術後化学療法

i) 推奨：術後病期IB, II, IIIA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すすめられる(グレードB)。

ii) 概説：1995年のNon-small Cell Lung Cancer Collaborative Groupのメタアナリシスでは、cisplatinを含んだ術後化学療法を行った場合、手術単独治療と比較して5年生存率で5%の予後改善効果があったものの、生存期間の有意な延長は認められなかった(I)。また、このメタアナリシスではcisplatinを含まない化学療法の有用性は否定的で、cisplatinを含む化学療法による臨床試験の追加を推奨していた。しかし、2003年に、フランスを中心としたInternational Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group(IALT)で行われた術後病期I～IIIAを対象としたcisplatinとetoposideあるいはcisplatinとビンカロイド系抗癌薬の併用化学療法と手術単独の比較試験では、術後補助化学療法により5年生存率で4.1%の上乗せ効果があり、癌死するリスクが14%低下させられることが報告された(II)。この報告は1995年のメタアナリシスのデータを確認する結果であった。2004年には米国のCancer and Leukemia Group B(CALGB)から術後病期IBに対する第III相試験とカナダ・北米のグループで行われた術後病期IB, II期に対する臨床第III相試験(JBR10)⁶⁾の結果が公表され、いずれにおいても術後化学療法の有用性が示された(II)⁷⁾。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：tegafur/uracil配合薬(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た(II)。とくに、IB期症例では術後補助療法が癌死のリスクを52%減じることが明らかになった。また、UFTによる術後補助化学療法と経過観察を比較した六つの無作為試験(症例数：2,003例)のメタアナリシスでもその有用性が証明された⁸⁾(I)。以上のように、IBもしくはII期に対する術後補助化学療法は5年生存率で10～15%の予後改善をもたらすことが複数の大規模臨床試験で明らかになった⁹⁻¹¹⁾。化学

療法のレジメンについては、IB期についてはUFTもしくはプラチナベース併用化学療法、II期についてはプラチナベース併用化学療法が推奨される。ただし、プラチナベース併用療法については、欧米の大規模試験でgrade 3/4の毒性が23～38%と報告されており、プラチナ製剤と1990年代に登場したいわゆる第三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が明らかでないわが国では、実地臨床では注意を要す。

III期に対するプラチナベース術後補助化学療法については、先述のようにIALTの報告のみが肯定的な結果であった。しかし、一方では否定的な報告があり、メタアナリシスの結果が待たれる。

3. 非小細胞肺癌の術前導入(化学・化学放射線)療法

i) 推奨

a. 比較的早期(I期とII期)の非小細胞肺癌に対する術前化学療法は、標準治療として行うようすすめるだけの根拠が明確でない(グレードC)。

b. III期局所進行肺癌の術前導入化学療法は、標準治療として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. IIIA期, IIIB期の切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する術前導入化学放射線治療は、標準治療として行うようすすめるだけの根拠が明確でない(グレードC)。

d. IIIA期, IIIB期の切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する術前導入化学放射線治療は、標準治療として行うようすすめるだけの根拠が明確でない(グレードC)。

e. T4ならびに肺尖部胸壁浸潤癌(SST)に対する術前導入療法後の外科切除は、標準治療として行うようすすめるだけの根拠が明確でない(グレードC)。

ii) 概説

a. 術前導入放射線治療は、比較的古くに施行された治療方針であり、第III相試験が行われている。Shieldsらによれば、術前放射線治療群は手術単独群と比較してむしろ予後は不良であったという(II)。

b. IB～II期といった比較的早期例に対する術前化学療法は、いまだ第III相試験が完遂しておらず、その予後に与える意義はまったく不明である。フランスのグループの報告(II)は、IIIA期をも含み比較的早期例のみを対象とした研究ではないが、この研究のN0～1症例とN2症例とを分けたサブグループ解析では、N0～1症例における術前化学療法群の外科切除単独群に対する相対危険度は0.68であり、術前化学療法によって無病生存期間が有意に延長したと報告している。

c. 現時点では、MD Anderson(II)、スペインのBarcelona(II)、French Thoracic Oncology Group(FTOG)(II)およびわが国のJapan Clinical Oncology Group(JCOG)(III)で行われた四つの第III相試験が報告されている。前二者の報告はいずれも有意に術前化学療法群の予後が良好であったことを報告している。フランスグループの検討は、IIIA期は355例中167例のみであるが、全体としては有意差を認めていない。N2-IIIA期を対象にしたJCOGの検討は予定登録症例数にいたらず中止された研究であったが、術前化学療法群と手術単独群の生存曲線は一致していた(III)。術前導入化学療法として用いられるべき標準的な抗癌薬については、現時点では未確定である。

d. 術前導入化学放射線治療については、現時点で第III相試験が二つ報告されている。米国のINT0139試験では、無再発生存期間では手術群が優れているものの、化学放射線療法群と手術群間の生存期間に差がないとの結果が示されている(II)。ドイツのグループの比較試験では導入化学放射線治療群と導入療法未治療群の生存期間に差がなく、加速過分割照射を用いた導入化学放射線治療の有用性は認められなかったとしている(II)。術前導入化学放射線療法に関する第II相試験(III)を総括すると、奏効率は39～88%の範囲にあって、その多くが60%前後と報告されている。術死率は0～22.6%で、5%前後の報告が多い。また、合併症率は0～67%で、10～30%とする報告が多い。したがって、この治療方針には、応分のリスクを伴うものと認識される。

e. T4ならびに肺尖部胸壁浸潤癌(superior sul-

cus tumor : SST)は、局所進行肺癌の中でも特殊な位置づけがされる。現時点ではT4ならびにSSTに対する術前導入療法後の外科切除は、治療法の安全性自体がいまだ確定していないばかりでなく、導入療法が切除率を向上させるか否か、導入療法によって予後の向上が可能であるか否かについての検討も第II相試験の範囲にとどまり、その意義は科学的には証明されていない(III)。

おわりに

改訂された肺癌診療ガイドラインの外科治療に関する項目を抜粋して要約した。エビデンスに基づいた医療の実践が要求される世の中であり、外科、内科にかか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はもちろん、多くの症例で臨床試験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置いておく必要がある。外科手術の成績に欧米と日本に差がみられるように、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、いかなる治療法においても安全性や有効性の評価には慎重であるべきであろう。得られたエビデンス多くはある特定の症例集団をもと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」であり、強制力をもつものではない。診療にさいし一つひとつ自らの知識の集積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・コンセントを行い、よりよい治療選択を実践していくことが肝要である。

◆ ◆ ◆ 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, 金原出版, 東京, 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, 金原出版, 東京, 2005
- 3) Goya T, Asamura H, Yoshimura H et al: Prognosis of 6,644 resected non-small cell lung

cancers in Japan ; a Japanese lung cancer registry study. Lung Cancer 50 : 227-234, 2005

- 4) Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y et al : Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer ; the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial(JCOG9101). J Thorac Cardiovasc Surg 129 : 977-983, 2005
- 5) Allen MS : Mediastinal lymph node dissection for non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 130 : 241-242, 2005
- 6) Winton T, Livingston R, Johnson D et al : Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 352 : 2589-2597, 2005
- 7) Pisters KM : Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer ; the smoke clears. N Engl J Med 352 : 2640-2642, 2005
- 8) Hamada C, Tanaka F, Ohta M et al : Meta-analysis of postoperative adjuvant chemother-

apy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 23 : 4999-5006, 2005

- 9) Berghmans T, Paesmans M, Meert AP et al : Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy ; results of a meta-analysis of the literature. Lung Cancer 49 : 13-23, 2005
- 10) Imaizumi M, Study Group of Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer(Chubu, Japan) : Postoperative adjuvant cisplatin, vindesine, plus uracil-tegafur chemotherapy increased survival of patients with completely resected p-stage I non-small cell lung cancer. Lung Cancer 49 : 85-94, 2005
- 11) Nakagawa M, Tanaka F, Tsubota N et al : A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with UFT for completely resected pathological stage I non-small-cell lung cancer ; the West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery(WJSG) ; the 4th study. Ann Oncol 16 : 75-80, 2005

*

*

*



■A5判・214頁 2004.6.
定価3,990円(本体3,800円+税5%)
ISBN4-524-23556-6

リスク別がん化学療法レジメン

- 監修 武藤徹一郎 (癌研有明病院院長)
- 編集 島 清彦 (癌研有明病院部長) 森川明信 (癌研有明病院部長)

癌研究会附属病院で使用しているがん化学療法レジメンをリスク別に表示したレジメン集。危険度をランク別にA～Cに分け、薬剤部でのチェックをより明確にして間違いのないよう徹底させることを目的とする。専門病院として独自に組織的検討委員会を設置、全国でも代表的なレジメンを採用して紹介。全国の病院で役立つ抗がん剤情報となっている。

nkd 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42-6
(営業) TEL 03-3811-7239 FAX 03-3811-7230
《<http://www.nankodo.co.jp>》

0505t

経口抗癌剤治療の現状

5 肺癌治療における 経口フッ化ピリミジンの役割

—現状と今後の展望—

坪井正博 (東京医科大学病院呼吸器外科講師)

加藤治文 (東京医科大学病院呼吸器外科教授)

P o i n t

- JLCRGは、完全切除された病理病期 I 期の肺腺癌症例を対象に、UFTの2年服用 (250mg /m²/day) 群と手術単独群を比較する大規模臨床第Ⅲ相試験を行った。I 期症例全体で5年生存率で見ると、手術単独群が85.4%、UFT投与群は87.9%で、その差は2.5%ながらUFTは生存期間を統計学的に有意に延長していることが明らかになった。
- 術後補助化学療法のレジメンは、I B期ではUFTもしくはプラチナベース併用化学療法、II、ⅢA期ではプラチナベース併用化学療法が推奨されている。経口UFTについては、II、Ⅲ期の症例に対する評価がなされておらず、基本的にはI期腺癌に対する有用性が報告されている状況である。
- S-1は、胃癌、頭頸部癌、結腸・直腸癌に続いて2004年12月に非小細胞肺癌に対する効能・効果が追加承認された。
- 現時点では、S-1単剤にしてもプラチナとの併用療法にしる、まずは進行非小細胞癌に対する大規模臨床試験で生存に関する有用性を評価されるべきである。後者については西日本胸部臨床腫瘍試験機構 (WJOTG) が医師主導の市販後臨床試験を準備中であり、その成果が期待される。
- 肺癌症例では、例え進行期であってもその多くは経口摂取が可能である。今後経口投与は重用される可能性が高い。特に、進行癌で治療成果をあげたS-1が肺癌治療の中に大きく入り込む余地はある。

テガフル・ウラシル配合剤 (UFT) が肺癌に保険承認されたのは1983年のことである。当時報告された切除不能進行非小細胞肺癌に対するUFT単剤の臨床第Ⅱ相試験の結果は、奏効率が

8.7%であった。その後標準的治療の確立を目指した大規模臨床試験が長らく行われず、UFTはその臨床効果に疑問を投げかけられつつも一般に広まっていった。しかし、90年代に入って300

例規模の臨床試験をもとに大規模臨床試験が計画され、承認から20年の歳月を経て、I期非小細胞肺癌に対する術後補助療法に有効な薬剤として認知されるに至った。本稿では、UFTの肺癌に対する術後補助療法の治療成績を中心に、2004年12月に非小細胞肺癌に対して保険承認されたS-1も含め、肺癌領域における経口フッ化ピリミジン系薬剤の現況を展望する。

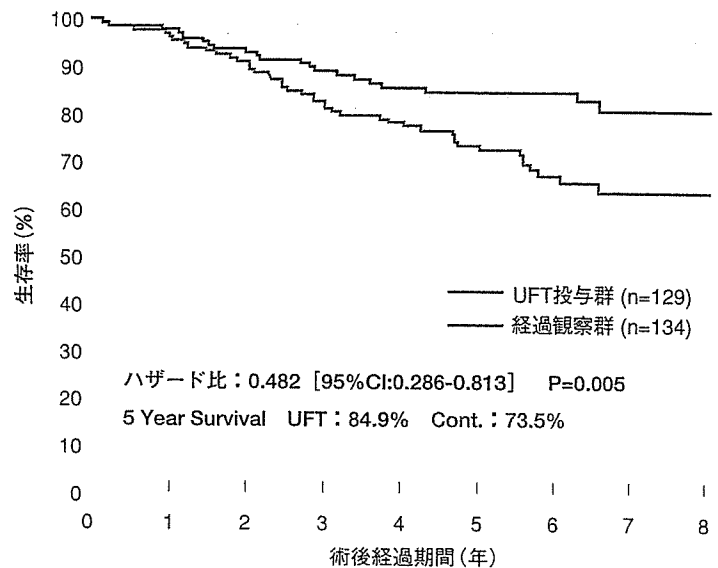
経口フッ化ピリミジン系薬剤の肺癌治療における位置付け

90年代に入ってシスプラチンとUFTの併用療法に関する臨床第II相試験が行われた。Japan UFT Lung Cancer Study Groupは、切除不能III B、IV期非小細胞肺癌108例を対象にUFT400mg/m²/dayを14日間(day1~14)経口投与、シスプラチン80mg/m²(day8)の静注を3~4週毎に繰り返す投与方法で試験を行い、奏効率29.1%(95%CI; 20.4~37.9%)、中間生存期間(MST)40週、1年生存率39%(95%CI; 30~49%)と報告した¹⁾。また、Saitoら東北大学のグループは、同様の切除不能進行非小細胞肺癌51例を対象にして、UFT400mg/m²/dayを21日間(day1~21)経口投与、シスプラチン20mg/m²を5日間(day8~12)静注するスケジュールを4週間毎に繰り返す治療を行った。その結果は、奏効率38.3%(95%CI; 24.2~52.2%)、MST: 12.8ヵ月、1年生存率: 54%であった²⁾。これらの結果は従来報告されているシスプラチン併用療法の効果に明らかに劣る成績ではないように思われる。しかし、UFT単剤の進行肺癌に対する効果が低いことから、大規模臨床第III相試験で生存に関する有用性を明らかにすることなく経過し、一般臨床で汎用されるレジメンにはなり得ていない。

一方、UFTは単剤投与では、進行肺癌に対する抗腫瘍縮小効果は十分とは言えないものの、

骨髄抑制など副作用が軽微で長期投与が可能である。長期間にわたって薬剤の血中濃度を維持することで、術後の微小転移を抑制することが期待され、進行癌での成績にかかわらず、術後補助療法の臨床試験が検討された。いくつか行われた試験のうち2つの臨床第III相試験でpositive dataが報告されている。1つは、和田ら(西日本肺癌手術の補助化学療法研究会)が病理病期I~III期(74%がI期)非小細胞肺癌を対象としてCDDP+VDS+UFT、UFT、手術単独の3群比較を行った試験である^{3,4)}。5年生存率でUFT群は64.1%であったのに対し、手術単独群は49.0%で、UFT群が手術単独群と比べて有意に生存期間の延長を認めた(p=0.022)。特にこの試験で特筆すべきは、I、II期で層別した検討では、UFT投与群の5年生存率が72.5%であったのに対し、手術単独群のそれは54.6%で、N0-N1の比較的早期の集団でUFT投与の有効性が示唆された。この試験結果をconfirmする形で、日本肺癌術後補助化学療法研究会; Japan Lung Cancer Research Group: JLCRGは、完全切除された病理病期I期(IA+IB)の肺腺癌症例のみを対象に、UFTの2年服用(250mg/m²/day)群と手術単独群を比較する大規模臨床第III相試験を行った⁵⁾。その結果、5年生存率でみると、手術単独群が85.4%であるのに対しUFT投与群は87.9%で、その差は2.5%ながらI期症例全体でUFTは生存期間を統計学的に有意に延長していることが明らかになった(p=0.035)。特に、UFTによる効果は、T2症例(IB期)に顕著で、5年生存率で差は11.4%であった(UFT群: 84.9%、手術単独群: 73.5%) (図1)。さらに、これら2つの試験とUFT投与群と手術単独群を比較した4つのランダム化比較試験の計2,003例を集めてmeta-analysisが行われた⁶⁾。その結果、5年生存率ではUFT投与群が81.8%、手術単独群が77.2%、7年生存率ではそれぞれ76.5%、69.5%で、UFTが生存期間の延

図1 ●JLCRCサブ解析
 一病期 I B期に対する
 UFT術後化学療法—
 (文献5より引用)



長に寄与することが統計学的に示された ($p = 0,011$, $p = 0.001$) (図2)。また、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⁷⁾。これらのデータはわが国のみのもので、欧米での追試が望まれることは誰もが認めるところであるが、少なくともわが国においては、UFTが I B期非小細胞肺癌完全切除例に対する術後補助化学療法の標準的レジメンの一つとして認知されるに至った。

術後治療における静注剤と経口UFTの効果の差

病理病期 I B～ⅢA期非小細胞肺癌完全切除例に対する術後補助化学療法は、5年生存率で8～15%の予後改善をもたらすことが複数の大規模臨床試験で明らかになり (表1)^{8,11)}、わが国も含

め多くの国々、治療グループではこれらの病期で術後化学療法が標準治療戦略に組み込まれてきている。化学療法のレジメンについては、I B期ではUFTもしくはプラチナベース併用化学療法、Ⅱ、ⅢA期ではプラチナベース併用化学療法、すなわち90年代に登場した第3世代の抗癌剤とプラチナ製剤との2剤併用療法が推奨されている。しかし、わが国ではプラチナベース併用化学療法の補助療法としての投与量、投与スケジュール、治療開始時期など安全性が十分に証明されているとは言い難いので、欧米で有用性の証明されたプラチナベース併用療法すなわち静注剤については、その効果も含めinvestigationalな状況と認識され、実地医療では注意を払う必要がある。また、経口UFTについては、Ⅱ、Ⅲ期の症例に対する評価がなされておらず、基本的にはI期腺癌に対する有用性が報告されている状況である。したがって、静注剤と経口UFTの効

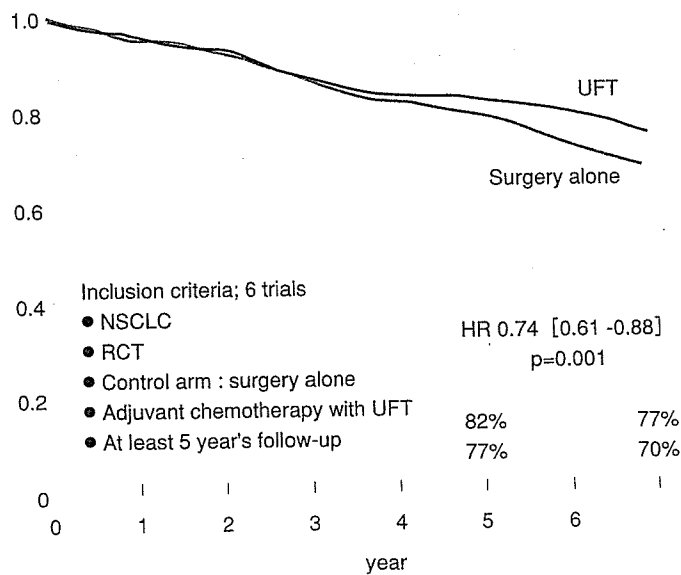


図2●UFTメタアナリシス
生存曲線、n=2,003
(文献6より引用)

	IALT	JBR 10	CALGB	JLCRG	ANITA
Adj.Chemo.	CDDP-based	VNR/CDDP	Paclitaxel/CBDCA	UFT	VNR/CDDP
Case No.	1,897	459	344	999	831
結果	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive
p-value	0.03	0.011	0.028	0.035	0.013
HR	0.86	0.69	0.62	0.709	0.79
Absolute Benefit	4.1%	15%	12% (4年)	3%	8.6%

表1●早期非小細胞肺癌に対する術後化学療法(2003~2005)

果を比較できるのはI B期のみがその対象になる。前者はJBR10、ANITA trialのsubset analysisとCALGB9633の中間解析の結果を、後者はJLCRGの結果を表2にまとめた。毒性や治療関連死については試験全体のデータを引用した(表3)。これらの比較から、I B期という比較的早期においては、少なくともfull doseのシスプラチンベース併用療法を用いた静注剤は有効とは言いがた

く、むしろ血液毒性を中心とした副作用のリスクが高まる傾向にあった。また、CALGB9633の現時点で公表されているデータは、中間観察期間34ヵ月のものであり、その効果を同等に評価することは難しい。今年(2006年)の米国臨床腫瘍学会(ASCO)での最終報告が待たれる。したがって、わが国では現時点でその効果に信頼がおけるのは、経口UFT剤であろう。ただし、

	IALT	JBR-10	CALGB	JLCRG	ANITA
Adj.Chemo.	CDDP-based	VNR/CDDP	Paclitaxel/CBDCA	UFT	VNR /CDDP
Case No.	1,897	459	344	999	831
p-stage I (IB)	Non	Non	Positive	Positive (T2)	Non
p-stage II	Non	Positive			Positive
p-stage IIIA	Positive				Positive

表2●病期別にみた術後化学療法の有効性(2003~2005)

ハザード比10%の改善をPositiveとした。

表3●術後化学療法の毒性

Study	Chemo.	G. 3/4 (%)	Death (%)
IALT	CDDP x 3~4	23*	0.8
JBR10	VNR-P x 4	73†	0.01
CALGB	PacCb x 4	36†	0
UFT (JLCRG)	UFT, 2years	3	0
ANITA	VNR-P	68†	1.7

* : patient's base, † : Chemo. cycle base

UFTについても、いくつかの臨床的疑問点は解決されていない。例えば、投与期間として1年が良いのか2年が良いのか、組織型による有効性の違いをどう考えるかなどについては不明な点がある。後者についてはUFT関連の6つの臨床試験をベースにしたメタアナリシスの結果(図3)をみる限り⁶⁾、組織型別にその効果には統計学的な差はないものの、一部の扁平上皮癌症例には必ずしも有効とは言えない結果が示されており、実地臨床では注意を要す。

進行非小細胞肺癌に対するS-1の効果

S-1は、胃癌、頭頸部癌、結腸・直腸癌に続いて2004年12月に非小細胞肺癌に対する効能・効果が追加承認された。この承認のベースとなったのは、未治療非小細胞肺癌例を対象としたS-1単剤の臨床第Ⅱ相試験¹²⁾とシスプラチンとの併用臨床第Ⅱ相試験¹³⁾であった。単剤の試験は、切除

不能非小細胞肺癌59例を対象に、対表面積により約80mg/m²/dayに相当する3用量が設定され、28日間連続経口投与後2週間休薬(いわゆる4投2休)を1コースとして少なくとも4コース繰り返して投与された¹²⁾。その結果、奏効率は22.0%、MST:10.2ヵ月、1年生存率41.1%であった。Grade 3以上の血液毒性は、好中球減少:6.8%、ヘモグロビン減少:1.7%、血小板減少:1.7%であった。非血液毒性は食欲不振:10.2%、下痢:8.5%、口内炎:25.5%、全身倦怠感:6.8%が認められた。併用療法の試験は、切除不能非小細胞肺癌55例を対象にS-1 21日間連日経口投与にシスプラチン60mg/m²を第8日目に投与するスケジュールで行われ、奏効率43.1%(22/55例)であった¹³⁾。副作用は55例全例に認められ、grade 3以上のものが61.8%にみられた。Grade 3以上の血液毒性は、白血球減少:5.5%、好中球減少:29.1%、ヘモグロビン減少:21.8%、血小板減少:1.8%であった。非血液毒性は食欲不振:

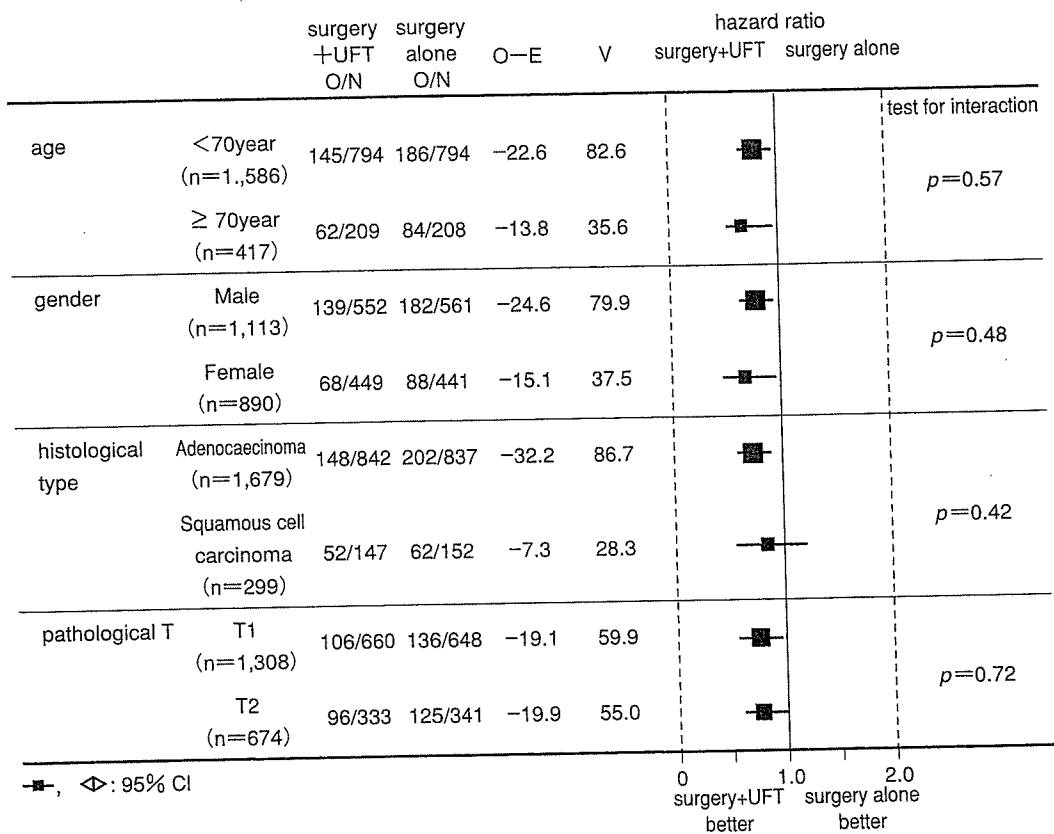


図3●UFTを用いた6つの術後化学療法の臨床試験のメタアナリシス (文献6より引用)

78.2%、悪心：65.5%、下痢：34.5%、口内炎：25.5%、色素沈着：23.6%、発疹：9.1%が認められた。これらの副作用のプロファイルはUFTに代表される従来の経口フルオロウラシル系薬剤とは明らかに異なったものであり、経口抗癌剤だからと言って安易な投与は危険である。特にS-1は、他の経口フルオロウラシル系薬剤で多発する消化器系の副作用が比較的軽度であるが、骨髄抑制が高頻度に発生するので、注意を要する。

現時点では、S-1単剤にしてもプラチナとの併用療法にしる、まずは進行非小細胞癌に対する

大規模臨床試験で生存に関する有用性を評価されるべきである。後者については西日本胸部臨床腫瘍試験機構(WJOTG)が医師主導の術後臨床試験を準備中であり、その成果が期待される。また、肺癌領域でシスプラチン以外の抗癌剤とS-1との併用に関する効果、安全性のデータは少なく、今後の検討結果が待たれる。

今後の肺癌治療における フッ化ピリミジンの位置付け

肺癌症例では、例え進行期であっても経口摂

取が可能である。したがって、抗癌剤も経口投与が比較的容易で、入院費用などを考慮すると医療経済的にも優れている。肺癌治療においても、今後経口投与は重用される可能性が高い。特に、進行癌で治療成果をあげたS-1が肺癌治療の中に大きく入り込む余地はある。切除不能進行非小細胞肺癌を対象とした臨床第Ⅱ相試験によって示された奏効率、中間生存期間は、従来報告されているいわゆる第3世代の抗癌剤の単剤や併用療法のそれらと比較して遜色ない結果である。先述したように、今後は大規模臨床試験によってその真の有効性を評価しなければならない。この結果次第ではS-1が肺癌治療の主役を担うかもしれない。また、先述した単剤での成績をみると、UFTよりもより進行癌においては相応の効果を示した。これらの結果からUFTで有用性が示されたⅠ期より進行した病期すなわちⅡ、Ⅲ期の術後補助療法としての効果も期待され、近い将来大規模臨床試験が行われる予定である。さらに、肺癌は高齢になればなるほど罹患率が高くなることが知られており、高齢者に対する治療開発も肝要である。S-1に関して報告されている効果と毒性のプロファイルを考えると、高齢者に対する治療の一役を担う可能性は十分にある。

一方、経口フッ化ピリミジン製剤にも軽微とはいえ副作用が付きものである。今後はTS、DPDなどに着目して^{14,15)}、いかなる症例にUFTあるいはS-1が有効か、個別化医療に向けた研究が期待される。

おわりに

進行肺癌では十分に効果が期待できないとされたUFTが肺癌切除例に対する補助療法で生存期間の延長に寄与することが示された時、多くの医療従事者はその結果に疑問を投げかけた。これはそれまでに行われた小規模臨床試験の曖昧さやUFTの作用メカニズムが十分に説明されていなかったことなどに起因している。しかしながら、大規模臨床試験の結果が示され、さらに他癌種でも同様に補助療法としての効果が示されるに至り、承認から20年の歳月を経てUFTは肺癌の補助療法として少なくともわが国での“市民権”を得た。この経験は、システムティックな薬剤の開発、臨床導入がなければ効率的に“優秀な薬”に光を当てることができないことを教えてくれたように思われる。今後は市場優先主義に屈することなく、明確な仮説のもとに十分に整備された大規模臨床試験を早期に完遂することによって、新しく出てきた抗癌剤の真の評価を下すことが重要である。時代は“分子標的薬”全盛になりつつあるが、いまだ決定打のない肺癌化学療法において、S-1に代表される経口フッ化ピリミジン製剤は、まだまだ期待の選択肢であり、今後の臨床試験の結果が待たれる。実地医療では、経口剤ゆえの簡便さにおぼれることなく、その適応あるいはリスク・ベネフィットを十分に吟味、理解して投与することが望まれる。

文献

- 1) Ichinose Y, Yoshimori K, Yoneda S, et al. UFT plus Cisplatin combination chemotherapy in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer; a multiinstitutional phase II trial. *Cancer* 2000; 88: 318-23.
- 2) Saito J, Nakai Y, Saijo Y, et al. A phase II trial of oral UFT plus cisplatin (CDDP) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2001; 31: 285-293
- 3) Wada H, Hitomi S, Teramatsu T, et al. Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1048-52.
- 4) Okimoto N, Soejima R, Teramatsu T. A randomized controlled postoperative adjuvant chemotherapy trial of CDDP+VDS+UFT and UFT alone in comparison with operation only for non-small cell lung carcinomas (Second study). *Jpn J Lung Cancer* 1996; 36: 863-7.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-62.
- 9) Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-97.
- 10) 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: 621.
- 11) 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.
- 12) Kawahara M, Furuse K, Segawa Y, et al. Phase II study of S-1, a novel oral fluorouracil, in advanced non-small-cell lung cancer. *British J Can* 2001; 85: 939-43.
- 13) Ichinose Y, Yoshimori K, Sakai H, et al. S-1 plus Cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial. *Clin Can Research* 2004; 10: 7860-4.
- 14) Takechi T, Okabe H, Ikeda K, et al. Correlations between antitumor activities of fluoropyrimidines and DPD activity in lung tumor xenografts. *Oncology reports* 2005; 14: 33-9.
- 15) Inoue K, Takao M, Watanabe F, et al. Role of dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidine against non-small cell lung cancer-in correlation with the tumoral expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase. *Lung Cancer* 2005; 49: 47-54.

The MEDICAL Oncologists

Vol.2 No.2 第6号

メディカル オンコロジスト

がん薬物療法を目指すすべての人のために

鼎談 「肺がんの化学放射線療法の現状と未来」

— 日本と欧米の違いはあるのか —

坪井 正博

東京医科大学病院
呼吸器・甲状腺外科

山本 信之

静岡県立静岡がんセンター
呼吸器内科

司会：木浦 勝行

岡山大学病院
血液・腫瘍・呼吸器内科

特集

「肺がん化学放射線療法の歩みと将来」

倉田 宝保

Lecture Note

「化学療法剤」各論4 アルキル化剤
清水 俊雄・福岡 正博

Clinical Study

「国際共同臨床試験における
経験ベイズ法の応用」
宇野 一

Journal Alumni [私が臨床腫瘍医になった理由]

有吉 寛

The Best Manuscript

斉藤 聡

The Voice on the Scene

「大腸がんの標準レジメンと投与の実際
—電子カルテ—」

草場 仁志・中野 修治

Exercise

臨床腫瘍医のための試験練習問題

Invitation to Laboratories

札幌医科大学 第四内科

肺がんの化学放射線療法の現状と未来—日本と欧米の違いはあるのか—

●司会

木浦 勝行 先生

岡山大学病院
血液・腫瘍・呼吸器内科



坪井 正博 先生

東京医科大学病院
呼吸器・甲状腺外科



山本 信之 先生

静岡県立静岡がんセンター
呼吸器内科



木浦 本日は東京医科大学の坪井先生と静岡県立静岡がんセンターの山本先生にご出席いただき、局所進行肺がん、非小細胞肺がん (NSCLC) の治療に対する日本と米国の状況について、世界的視野からのお話を伺いたと思います。

はじめに、山本先生から局所進行 (切除不能) NSCLC に対する基本的な治療戦略についてお話を伺いたと思います。

山本 局所進行肺がんの1990年以前の標準的治療は、根治的胸部照射でした。それは、米国で、胸部放射線と単剤の抗がん剤治療の比較試験が行われ、両者に生存に差はありませんでしたが、胸部放射線の方が局所制御率が高く、症状改善効果を上回ることが示唆されたからです。

その後、Full Dose の第2世代抗がん剤レジメン (進行非小細胞肺がんに対する現在の標準的レジメンより一世代前のレジメン) と胸部放射線を組み合わせることで治療成績が向上することが証明され、併用方法も、抗がん剤と胸部放射線を別々に行うよりも同時に併用することで、治癒率が上がってくるのがわかっています。

問題は胸部放射線治療と同時併用できる抗がん剤の種類が限られていることです。1990年代後半に入ってくると、進行非小細胞肺がんの抗がん剤レジメンは第3世代レジメンに移りましたが、これらの薬剤の中で、たとえばゲムシタピン (GEM) は胸部放射線治療と同時併用が禁忌だと言われていますし、その他の薬剤も、Full Dose での同時併用は非常に難しいと考えられています。

■非小細胞肺癌に対する抗がん剤（単剤での奏効率）

	プラチナ製剤			その他の抗がん剤			世代	
	薬剤名	一般名	奏効率(%) [症例数]	薬剤名	一般名	奏効率(%) [症例数]		
1970年代	CDDP	Cisplatin	20 [140]				第2世代	
	CBDCA	Carboplatin	10 [278]	MMC	Mitomycin C	18 [115]		
1980年代				VDS	Vindesine	17 [288]		
				VLB	Vinblastine	27 [22]		
				IFM	Ifosfamide	26 [237]		
				ETP	Etoposide	10 [491]		
				UFT	Tegafur-Uracil	9 [35]		
1990年代	254-S	Nedaplatin	17 [103]	TXL	Paclitaxel	26 [217]		第3世代
				TXT	Docetaxel	26 [300]		
				GEM	Gemcitabine	21 [572]		
				VNR	Vinorelbine	20 [621]		
				GTP-11	Irinotecan	34 [141]		

山本信之, 非小細胞肺癌(内科), 臨床腫瘍学(日本臨床腫瘍学会編), 第3版, 癌と化学療法社, 東京, 535-560, 2003より改変

したがって第3世代レジメン導入後に欧米でさかんに検討されたのは、Low Dose の第3世代抗がん剤（別添図参照）による化学療法と胸部放射線治療を同時併用することによってどれだけ治療成績が上げられるか、ということでした。

ただ、大きな問題は、それ以前の標準的治療である、第二世代レジメンを用いた Full Dose 同時併用放射線治療との比較が欧米では全くなされていないことです。現在唯一行われている比較試験は日本の二つのグループだけであると思います。一つは WJTOG (West Japan Thoracic Oncology Group) で、従来の治療方法である MVP (MMC + VDS + CDDP) + 胸部放射線の同時併用療法と*1、欧米で行われている Low Dose 化学療法と胸部放射線との同時併用療法の比較試験が行われています。もう一つは木浦先生の岡山大学のグループであり、MVP 同時併用放射線治療とシスプラチン (CDDP) + ドセタキセル (DXT) 同時併用放射線治療の比較試験*2が行われています。

以上のように欧米では、基本的な比較試験がな

いままに新しい化学療法と放射線治療の組み合わせを行っている現状です。

坪井 海外では元来の標準治療との比較が十分なされていなかったの、われわれ外科医の立場からみても、日本からの二つの試験の結果は非常に興味深いものと考えています。

木浦 当時、MVP 療法は間質性肺炎が副作用として問題とされており、放射線治療と併用するのは危険と考えられていました。そのような状況下で、古瀬先生らは Full Dose の MVP 療法と放射線療法を用いて無作為化比較試験を実施されました。その結果により、少なくとも日本では PS (パフォーマンス・ステータス) が良好で、適切な照射野の症例に対しては Full Dose の MVP 療法に胸部放射線を同時照射することがスタンダードだと考えられます。

WJTOG も岡山大学を中心とした岡山肺癌治療研究会 (OLCSG) の比較試験も MVP 療法 + 胸部放射線同時照射を対照群にしています。

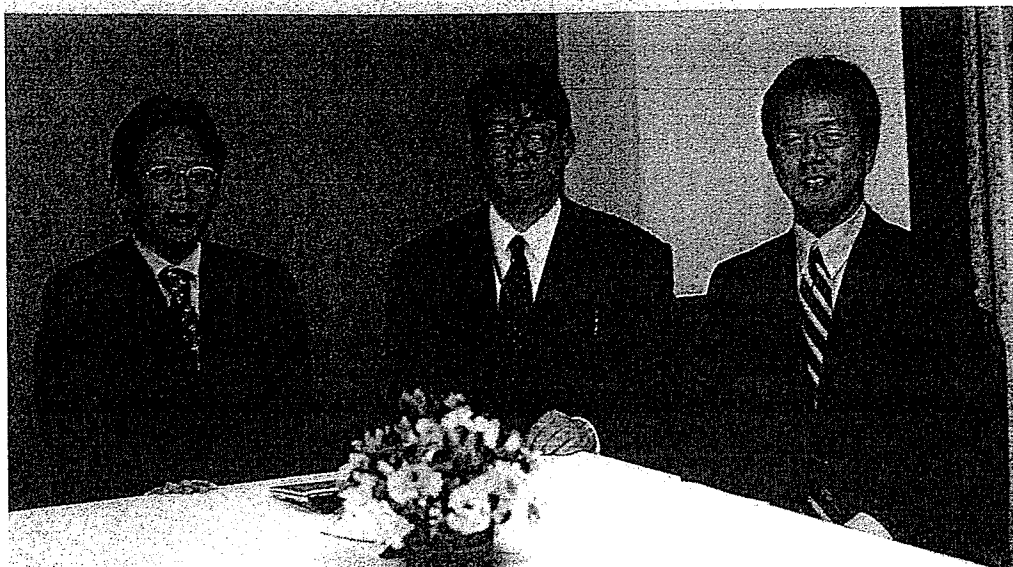
山本 スタンダードという意味が、エビデンス上

*1Furuse K. et. al., J Clin Oncol. 1999 Sep ; 17 (9) : 2692-9.

Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer.

*2Kiura K. et. al., Br J Cancer. 2003 Sep 1 ; 89 (5) : 795-802.

Phase I / II study of docetaxel and cisplatin with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer.



拠論文として、古瀬先生の論文を引用したのですが、レフリーの先生からスタンダードではないというコメントを頂きました。放射線が分割され、また 56 Gy しか入っていないことが放射線治療医としては非常に不満だという意見をいただきました。したがって、その後のわれわれの第Ⅲ相比較試験では放射線は分割せず、連日で 60 Gy まで照射し、MVP 療法を同時併用する方法で行いました。

山本 スタンダードが何かとい

うことがはっきり言えない状況ですので、岡山大学グループの試験や自分のグループの試験 (WJTOG0105) の結果が早く出ることが重要ではないかと思えます。

木浦 私の印象ですが、シスプラチン+ナベルピン併用同時放射線療法 (国立がんセンター中央病院) の優れた成績を見ると、放射線科医とメディカルオンコロジストがいて、対象症例も PS やフィールドを適切に選択し、シスプラチンベースの第 3 世代の抗がん剤を Full Dose で投与できれば、大体同じ成績となるのではないかと思います。

坪井 副作用の面からみると、MVP も M が入ることによって肺毒性が非常に心配であり、標準的に臨床で行われていたのは VP であったと思います。エビデンスづくりのための臨床試験と一般臨床での治療の違いかもしれません。

木浦 あの当時、進行 NSCLC に対して response rate の最も高いレジメンは MVP 療法であったと思います。最も抗腫瘍効果の高いレジメンを Full Dose で投与する中で、胸部放射線を同じように同時照射されたものと思います。

山本 それと化学放射線療法については、症例の差、施設の差による治療成績の差が大きく、臨床第Ⅱ相試験でいいデータが出たとしても、第Ⅲ相試験で必ずそれを確認しなければなりません。例

でのスタンダードなのか、一般臨床の中でのスタンダードとして認知されていることなのか、により解釈が異なると思います。

なぜかという、エビデンスとしてのスタンダードは世界で古瀬先生のデータしかないので。RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) の比較試験も ASCO で発表されただけで、論文化されていません。そのため、古瀬先生の報告は、大規模な第Ⅲ相試験で同時併用の有用性を示したという点では、日本で唯一というより世界で唯一ですので、エビデンスのレベルでは世界的なスタンダードです。

それが一般臨床で多く行われているかということ、日本では古瀬先生の論文の方式で、治療を行っている病院は多いと言えないと思います。逆に、アメリカの一般臨床では Low Dose のカルボプラチン (CBDCA)+パクリタキセル (PTX)+同時併用放射線治療をエビデンスに裏付けられることなく、ずっと行ってきて、それがコミュニティ・スタンダードのようになってきています。

つまり、NSCLC における放射線化学治療は標準的なスタンダードが非常にあいまいです。

木浦 ヨーロッパではわれわれが CDDP+DXT 併用胸部放射線同時照射の第Ⅰ/Ⅱ相試験の成績を投稿したときに、放射線同時照射の有用性の根

例えばシスプラチン+ビンOREルピンと胸部放射線療法の同時併用と逐次併用の比較試験の結果が海外から報告されており、その時の同時併用のMSTは16カ月ですが、それと同じような治療の第II相試験を本邦の国立がんセンターで行うと30カ月になります。そのため、特に単施設で行った第II相試験の結果は、症例の選択のバイアスなどの影響により、治療成績が左右されますので、結果の解釈の際には注意が必要です。

坪井 比較試験または第II相試験も多施設で行う必要があるのかもしれませんが。われわれ外科医の手術のテクニックと同じで、放射線照射も技術的な問題が加わってくるので、どのようなフィールドに当てるかは担当医によって違う可能性があります。長らく照射器具の問題もあって十分にコンセンサスが得られていない状況だったと聞いています。最近になって放射線腫瘍医は共通の認識をもってquality controlに取り組んでいるところですから、これからはもっと質の高い放射線照射が確立されてくるのではないかと考えています。

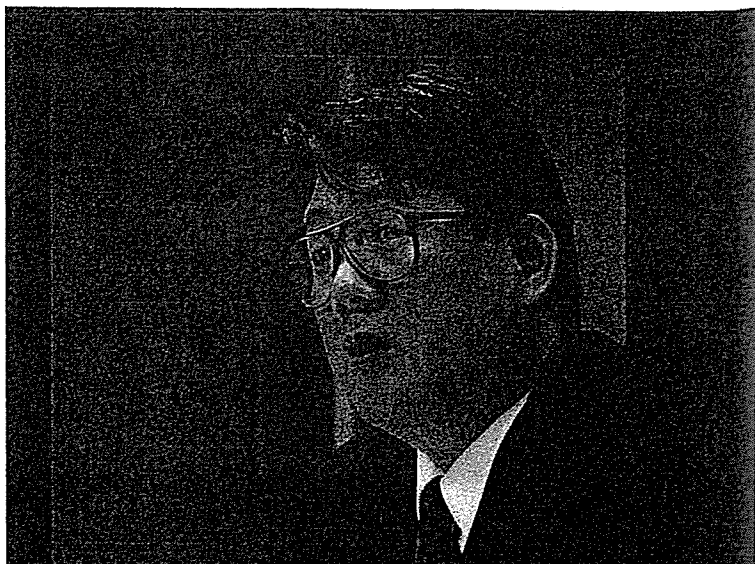
日本における放射線化学治療の対象は？

木浦 Stage IIIA は IIIA でも、T3N1 M0 はまず手術でしょうか？

坪井 まず手術を行うかということ、外科医の感覚ではほとんどの場合「できます」、「やります」と答える状況かと思います。しかし、腫瘍学的に手術先行が生存にインパクトを与えるかどうかはわかりません。自分の印象では化学療法と化学放射線療法の導入治療後の手術の方が期待が持てるような気がしています。

木浦 T3N0 M0 (Stage II B) のようにネオアジュバントの形が良いのでしょうか？

坪井 はい。T3 というのは大体が胸壁や隣接臓器に浸潤していますから、その局所、特にリンパ管に入っているものは完全に取りきれたと思って微妙に残る可能性があるのでは？という印象を



木浦 勝行 (きうら かつゆき)

(岡山大学病院 血液・腫瘍・呼吸器内科)

- 1983年 岡山大学医学部卒業
- 1983年～ 岡山大学医学部附属病院第2内科医員(研修医)
- 1984年～ 国立岡山病院内科研修医
- 1985年～ 国立病院四国がんセンター呼吸器内科レジデント
- 1987年～ 岡山大学医学部附属病院第2内科医員・研究生
- 1992年～ 岡山大学医学部附属分子細胞医学研究施設助手
岡山大学医学部附属病院第2内科助手
- 1993年～ 米国ニューヨーク州立大学バッファロー校 病理学教室 分子免疫生物学部門(2年)
- 2000年～ 岡山大学医学部附属病院第2内科講師
- 2003年～ 岡山大学医学部・歯学部附属病院 呼吸器内科講師(職名変更)
- 2005年～ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻(血液・腫瘍・呼吸器内科学) 助教授 岡山大学病院 血液・腫瘍・呼吸器内科副科長(併任)
現在に至る

持っています。最初からT3N1 M0とわかっている症例は必ずしも手術が優先的な治療だとは確信していません。ただ、導入療法についての評価が十分になされていない状況を考えると、実地医療の初期治療は「手術」が良いと思います。

木浦 静岡県立静岡がんセンターではT3N1 M0は放射線化学治療の対象からはずされていますか。



山本 信之 (やまもと のぶゆき)
 (静岡県立静岡がんセンター 呼吸器内科)

- 1989年 和歌山県立医科大学卒業
- 1989年～ 和歌山県立医科大学附属病院臨床研修医
- 1991年～ 那智勝浦町立温泉病院 内科
- 1992年～ 国立がんセンター中央病院内科レジデント
- 1995年～ 国立がんセンター中央病院がん専門修練医
- 1997年～ 近畿大学医学部第四内科学(現腫瘍内科) 助手
- 1999年～ 近畿大学医学部第四内科学(現腫瘍内科) 病院講師
- 2002年～ 静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科部長

山本 はずしています。私は内科医ですが、T3N1 M0は手術を先行して行ってもらいます。

木浦 私の病院も T3N1 M0は一応はずしています。しかし、ネオアジュバントの形にしている症例もありますし、先に外科の先生が手術をされている症例もあります。となると、放射線化学療法の対象がTの1-3でN2のⅢA期と、ⅢBは胸水貯留例を除いたT4とN2-3の集団ということではないでしょうか。PS2はどうですか。

山本 同時照射の場合には、特に臨床試験の場合には対象外にしています。

木浦 私ども臨床試験でもPS2ははずしていません。西條先生が“臨床試験ではオリンピック選手を集めて、彼らを対象に化学療法を行っているよ

うなものだ”と新聞か何かに書かれていました。それぐらい選ばれた人が臨床試験には登録されていますから、臨床試験では良い成績が出てくるのだと思います。

坪井 しかし、臨床上の安全性を考えたら、多分状態の良い人だということを明記して、データを示すことが大事なのではないでしょうか。

木浦 そう思います。

それから照射野は山本先生の病院ではどなたが決められているのですか。

山本 放射線治療医に決めていただいております。

木浦 JCOGのスタディなども非常に厳しい放射線の使用規定が設けられています。私どもの病院でもJCOGの試験に参加させて頂いて、それに準じた厳しい形をとりつつあります。もしフィールドが広がった場合はどうされますか。危険だと判断された場合は逐次的に放射線を照射されますか？

山本 一般に逐次的に行います。化学療法を行ってから放射線治療を追加します。

木浦 たとえばLow Dose 化学療法併用放射線同時照射ではなく、Full Doseの化学療法を行って、逐次的に放射線治療を行うわけですね。

坪井 私の病院も放射線治療部の先生が「フィールドが広すぎる」等と連絡をくれます。そのときは放射線治療医と話し合っ、確認して決めています。

木浦 そうですね。だからひとくちにStageⅢA、Bに同時放射線照射と言っても、それは非常に状態のいい人を対象にしている場合で、一般の実地臨床では、肺線維症などの合併症があったり、高齢だったり、PSが悪かったり、半分以上は放射線同時照射の対象にはならないことが多いですね。

山本 臨床では年齢の条件などに上限を設けられていますか。

木浦 以前は75歳を上限としていました。先日のOLCSG総会で高齢者の定義を70歳を越えるとしています。高齢者で臓器機能の低下や合併症