

4308: 43-5, 2006

- 13) 高張大亮, 島田安博. 大腸癌の化学療法. 外科治療. 95: 602-11, 2006
- 14) 松原淳一, 島田安博. FOLFOX の実際と副作用対策. コンセンサス癌治療. 5: 216-8, 2006

H. 知的財産権の出願登録情報 (予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

大腸がん診療における管理評価指標群の策定と計測システムの検討

分担研究者 杉原健一 東京医科歯科大学大学院腫瘍外科 教授

研究要旨 大腸癌治療ガイドライン作成

近年、急増している大腸癌の多くは一般病院で治療がなされている。大腸癌の診療に携わる医師を対象として、大腸癌の標準的な治療方針を示す、大腸癌治療の施設間格差をなくす、過剰診療・過少診療をなくす、医療者と患者の相互理解を深める、ことを目的として医療者向けの大腸癌治療ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

近年、本邦では大腸癌は急速に増加し、その頻度は米国と同程度になった。大腸癌研究会の集計では、年間登録数がこの25年間に4.5倍になった。厚生省の死亡統計では、大腸癌の死亡率は徐々に増加し、この30年間に男性では約2倍になり死因の第4位、女性では1.3倍になり死因の第2位になった、と報告している。この間、本邦では大腸癌の早期発見と治療成績の向上を目指し多くの医療技術が開発されてきた。その結果、大腸癌に対する本邦の専門病院における内視鏡治療や外科治療は世界のトップレベルを維持している。しかし、大腸癌に罹患するすべての人々がその恩恵を享受しているとはいえない。一方、大腸癌治療に関し、専門医師・病院ではその治療方針にある程度のコンセンサスが得られてはいるが、一般病院にそれが反映されていない。大腸癌研究会では、大腸癌の診療に携わる医師を対象として、大腸癌の標準的な治療方針を示すことにより、大腸癌治療の施設間格差をなくす、過剰診療・過少診療をなくす、医療者と患者の相互理解を深める、ことを目的として大腸癌治療ガイドラインの作成を試みた。

B. 研究方法

ガイドライン作成委員会を設置し、以下の検討を行った。

1) ガイドライン作成手順（福井次矢）を

検討する。

- 2) 各国の大腸癌治療ガイドラインを参照する。
- 3) エビデンスの集積を行う。
- 4) ガイドラインを作成する

C. 研究結果

- 1) ガイドライン作成手順は参考にするが、エビデンスレベルの設定や推奨の程度の記載は行わないことに決めた。その理由は、内視鏡治療や手術治療に関するランダム化比較試験は非常に少なく、その少ない欧米で行われた試験の技術レベルは低く、参考にできないことによる。したがって、エビデンスレベルの設定ができないため、推奨程度の根拠を十分に提示できない。
- 2) 米国では幾つかの大腸癌治療ガイドラインが提示されているが、手術技術や治療に関する考え方の違いから、参考にできなかった。
- 3) 内視鏡治療や手術治療では参考にすべきランダム化比較試験がないため、1974年から集積されている大腸癌研究会での全国登録およびプロジェクト研究の結果を用いることとした。また、本邦の専門家によるコンセンサスを参考にした。一方、大腸癌化学療法に関しては欧米のランダム化比較試験の結果を参考にした。
- 4) ガイドラインは、①医療者向けのガイドラインと一般向けのガイドラインを作成する、②それらを冊子として出版し、また、大腸癌研究

会のホームページに公表する、ことを決めた。また、作成に当たっては、フローチャートや図・表を多用し、簡潔な箇条書きにすることとした。クリニカルクエスチョン方式は採用しなかった。

5) 8名の委員(外科医5名、消化器内科医1名、腫瘍内科医1名、腫瘍放射線医1名)により、2003年7月から大腸癌治療ガイドライン案の作成が開始された。2004年10月に第8版が完成した。それを評価委員11名の評価を受け、改訂が行われた。2005年7月に「大腸癌治療ガイドライン 医師用 2005年版」として出版された。

6) 一般向けのガイドラインの解説は、ガイドラインを理解するための基礎知識、大腸癌治療のガイドライン、Q & A、の構成とした。2006年1月に出版された。

7) 「大腸癌治療ガイドライン 医師用 2005年版」は、大腸癌研究会、日本癌治療学会のホームページに公開された。また、日本癌治療学会のホームページには構造化抄録が追加された。

D. 考察

出版後、2007年1月現在、ガイドライン医師用2005年版は21,000冊販売され、一般向け解説は19,000冊販売された。このことは、このガイドラインが多くの医師の大腸癌診療の参考になっていること、また、一般の人たちの大腸癌治療の理解の手助けになっていると考える。今後、改訂に向けて、ガイドラインのアンケート調査を行う。

E. 結論

大腸癌治療ガイドラインは大腸癌の診療に従事している多くの医師に受け入れられている。

F. 健康危険情報

特記すべき情報はなかった。

G. 研究結果発表

1. 著書

- 1) 固武健二郎, 杉原健一. 大腸癌治療ガイドライン—作成委員の立場から—. 最新医学 別冊. PP227-34, 最新医学社, 東京, 2006

- 2) 榎本雅之, 杉原健一. ガイドラインに基づいた大腸癌の標準治療. 医学のあゆみ 別冊. 消化器疾患. PP642-5, 医歯薬出版, 東京, 2006

2. 論文発表

- 1) 榎本雅之, 杉原健一. 大腸癌治療ガイドライン(2005年版). 外科. 68: 159-69, 2006
- 2) 杉原健一. 大腸癌治療のコンセンサス. コンセンサス癌治療. 5:70-74, 2006

3. 学会発表

- 1) 杉原健一. 特別企画: 癌治療ガイドラインの功罪, 第61回日本消化器外科学会定期学術集会. 東京(2006.7.14)
- 2) 杉原健一. 特別講演: 大腸癌治療ガイドライン. 第61回日本大腸肛門病学会. 弘前(2006.9.30)
- 3) 杉原健一. ワークショップ4: 固形癌診療ガイドライン作成後の問題点と意義. 第44回日本癌治療学会. 東京(2006.10.18)

4. 講演

- 10) 杉原健一. 大腸癌治療ガイドラインの解説. 第11回愛媛消化管がん懇話会. 松山(2006.2.18)
- 11) 杉原健一. 大腸癌治療ガイドラインの概説. 第3回鬼怒川フォーラム. 鬼怒川温泉(2006.3.4)
- 12) 杉原健一. 大腸癌. バイオミックス情報学人材養成プログラム. 東京(2006.5.26)
- 13) 杉原健一. 大腸癌治療ガイドラインの概説. 臨床外科共同研究会第19回大腸疾患分科会. 大阪(2006.6.9)
- 14) 杉原健一. 大腸癌治療ガイドラインおよび化学療法の概説. 第14回北海道外科癌治療学会. 札幌(2006.6.19)
- 15) 杉原健一. 大腸癌治療ガイドライン. 第6回中頭がん診療セミナー. 沖縄市(2006.10.21)
- 16) 杉原健一. 大腸癌の標準治療と最新治療. 都築医師会講演会. 横浜(2006.11.6)

- 17) 杉原健一. 大腸癌の標準治療と最新治療. 国立印刷局病院講演会. 東京 (2006. 11. 30)
- 18) 杉原健一. 大腸癌の標準治療と最新治療. 第2回臨床外科フォーラム. 山形 (2006. 12. 18)

特になし

3. その他

特になし

H. 知的財産権の出願登録情報 (予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

I. 参考資料

- 1) 大腸癌研究会: 「大腸癌治療ガイドライン—医師用 (2005年版)」, 2005, 金原出版, 東京。
- 2) 大腸癌研究会: 「大腸癌治療ガイドラインの解説」2006, 金原出版, 東京。

厚生科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

肺がん診療における管理評価指標群の策定と計測システムの検討

分担研究者 浅村尚生 国立がんセンター中央病院 呼吸器外科 医長

研究要旨 肺がん診療ガイドライン作成手順

本邦の肺がん診療全体の質的な向上には、現在の肺がん患者の実態を正しく把握すること（質の高いがん登録とデータベースの構築）と、科学的根拠に基づいた質の高い診療ガイドラインの整備、は最も重要な要素である。ここでは、肺がん診療ガイドラインの作成手順を総括し、科学的合理性に立脚したものといえるのか、等について検証した。

A. 研究目的

臨床ガイドラインは、医療の適正化・標準化を目的として作成されている。近年、医療の質を計測するための評価指標の作成においても、臨床ガイドラインは科学的根拠を提示する重要な役割を果たしている。しかし、このように医療の質の評価の“ものさし”となるべき診療ガイドラインそのものは、その作成過程や方法という点において、本邦の中でもバラツキが存在する。各診療ガイドラインの評価は必要と考えられる。ここでは、肺がんの診療ガイドラインを取り上げ、それが作成された背景や方法について検討し、その客観性、妥当性について一定の評価を得ることを目的として検討を行った。

B. 研究方法

肺がんの診療ガイドラインは、現在、2005年度版が日本肺癌学会から発刊されている。これはもともと、厚生労働省医療技術評価総合研究事業によって作成された診療ガイドラインをもとに、日本肺癌学会が修正と改訂を行っているものである。この肺がん診療ガイドラインの成立、維持、作成手順について検討を行い、その診療ガイドラインとしての妥当性を評価した。

C. 研究結果

1. ガイドライン作成の背景、経緯

2001年政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（藤村班）が発足した（班長、藤村東北大学教授）。同研究班は肺癌専門家によって構成され、2年間わたり検討を重ね、2003年3月「肺癌診療ガイドライン」としてまとめられて初版が刊行された。研究班を組織する際に、もっとも重要視されたことのひとつは、研究班と厚生労働省並びに関係学会が密接に関連して作業を進めることであった。その後、このガイドラインの改訂と維持は、日本肺癌学会に移管され、日本肺癌学会の中に肺癌診療ガイドライン検討委員会が組織された。以降、このガイドラインは日本肺癌学会のガイドラインとなり、この新しい委員会のもとで改訂が行われ、その成果は2005年に第2版として刊行された。この際、特に肺癌術後の化学療法（併用化学療法）、新しい抗癌剤の効果と適応、新たなPETなど診断方法に関する記載が追加された。

2. ガイドライン作成委員会の構成

現在“肺癌診療ガイドライン”は、日本肺癌学会のガイドライン検討委員会によって、管理、維持されている。ガイドライン検討委員会は、8名の委員長ならびに委員（学会の評議員）によって構成されるが、この下部機関として“ワーキンググループ”があり、各科（放射線診断、病理、内科、外科、放射線科）を代表する14名の学会員によって構成される。ガイドラインの執筆、加筆訂正、調査、評価などの実務は、まずこのワーキンググループで行われ、これをガイドライン検討委員会でさらに討議することになっている。

3. リサーチクエスチョンの設定方法

“藤村班”におけるガイドライン作成の過程では、各モダリティごとに、執筆責任者1人と

レビューワー4人を決めて検討小班とし、その中で modality-oriented, stage and histology-oriented の2つの側面からリサーチクエスチョンを挙げたうえで、文献検索を行うという手続きがとられた。この際、リサーチクエスチョンの項目は、実地肺癌診療の遂行上基本となるもので、少なくとも実地臨床においては担当医が当然知っておくことが標準と考えられるものを必ず含むように、という観点から決定された。

4. 文献検索

文献検索の方法は、各項目毎に冒頭に記載がなされている。重要なキーワードに基づいて PubMed 等のデータベースから系統的に文献検索を行い、特にメタアナリシスやランダム化比較試験を優先して採択した。この際、ASCO の抄録を例外として、学会抄録はこれに含めないようにした。検索で採択された文献については、その内容をすべてアブストラクトフォームとして蓄積し、中央管理とした。文献検索の過程は全て、ガイドラインの各項目の冒頭に記載した。

5. 文献の評価と証拠レベル

文献の評価基準は、EBM の手法によった。すなわち、エビデンスレベルを I - VI に分類し、エビデンスレベル、エビデンス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、害やコストに関するエビデンスを勘案して、総合的に判断して推奨グレードを4段階に設定した。

6. 文献の評価と証拠レベル

文献の評価基準は、EBM の手法によった。すなわち、エビデンスレベルを I - VI に分類し、エビデンスレベル、エビデンス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、害やコストに関するエビデンスを勘案して、総合的に判断して推奨グレードを4段階に設定した。

7. 外部評価

本ガイドラインは、内部においては、ピアレビューを行って、記載内容の妥当性について検討は行われたが、学会の事業として学会外からの外部評価を受けるシステムは採用されていない。

8. 公開方法

医療評価機構 MINDS を通して一般に公開されているが、日本肺癌学会としてもホームページ上でインターネット公開を

行う予定である。刊行図書として、金原出版より“EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2005 年版、日本肺癌学会・編”が出版されている。

9. 更新の予定

日本肺癌学会は、ガイドライン検討委員会のもとで、3年毎の改訂を行うことになっており、今回は2008年版が出される予定である。現在、肺癌に加えて近年社会的な関心が高まっている悪性胸膜中皮腫についてもガイドラインを作成してこれに含める予定である。

D. 考察

肺がんの診療ガイドライン作成の手順は、いわゆる EBM の手法によっており、文献アブストラクトフォームの作成を含む比較的伝統的な方法がとられている。また、当初、厚生労働省の班研究として開始されたが、当該学会である日本肺癌学会が、診療ガイドライン委員会を設置して、ガイドラインの検証と改訂を行っており、客観性と内容の更新についてはある程度の水準が維持されていると考えられる。

診療ガイドライン作成にあたって問題となる部分は、多くが外科治療などの分野に見られる。“日常臨床として定着し、かつ一定水準の効果が既に確認され、有害事象の発生も許容範囲内にある”治療の評価である。もともと、EBM の手法そのものが、治療に関しては異なるモダリティ間での比較試験に基づくものを、よりエビデンスレベルの高いものとするということであるから、日常臨床として定着しているものでも、その根拠となるエビデンスレベルが高く設定できないという点がある。すなわち、現在の診療行為すべてを、EBM の手法のみによって評価すること自体が、果たして妥当であるのかが、問われているとも言えよう。

肺がんの診療ガイドラインに欠落している部分は、外部評価であろう。現在このガイドラインが“肺癌学会総ぐるみ”の体制で維持管理されており、外部にその評価を委託する状況にはない。しかし、内容の妥当性については、専門家によるピアレビュー以外に方法はないことから、果たして外部に、それを委託できる研究機関が果たして存在するのか、きわめて疑問である。結局現状では、肺癌学会内部での、査読が十分なされ、その妥当性についての細かい検証が求められることになるだろう。

E. 結論

適正な肺がん診療の根拠として、肺がん診療ガイドラインは、重要な役割を果たしている。今後、がん検診ガイドラインの作成手順を、諸外国のガイドラインを参照しながら、より作成方法の精緻化を検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究結果発表

- 1) Goya T, Asamura H, et al. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: A Japanese lung cancer registry study. Lung

Cancer. 50:227-34, 2005

- 2) Asamura H, et al. How should the TNM staging system for lung cancer be revised? A simulation based on the Japanese Lung Cancer Registry populations. J Thorac Cardiovasc Surg. 132;316-9, 2006

H. 知的財産権の出願登録情報（予定を含む）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

厚生科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

乳がん診療における管理評価指標群の策定と計測システムの検討

分担研究者 向井博文 国立がんセンター東病院 化学療法科 医員

研究要旨 乳癌診療ガイドライン作成手順

乳癌診療に関する科学的根拠に基づいたガイドラインを作成し、これを乳癌診療に携わる医師、コメディカルに広めることで、標準的診療実施の普及を目指すことが長年強く求められてきた。日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインは乳癌診療の「薬物療法」「外科療法」「放射線療法」「診断」「検診」「疫学・予防・QOL」の6つの領域を対象に、日常診療においてよく遭遇する悩ましい問題を「リサーチクエスト」¹⁾として設定し、そのおのおのについてEBMの手法を用いて「推奨」を導き出したものであり、乳癌領域では本邦で初めての包括的ガイドラインである。

A. 研究目的

本研究班では、各ガイドラインの作成状況について理解を深め、適切な医療の質の評価指標を設定することが望まれている。そこで、乳癌診療ガイドラインの作成過程とその特徴について概説する。

B. 研究方法

諸外国のガイドラインを参照し、乳癌診療におけるガイドラインを定式化した。

C. 研究結果

1) ガイドライン作成手順

2002年-2003年度の厚生科学研究「科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン作成に関する薬物療法研究班」はEvidence-Based Medicine (EBM)の手法を用いて次の工程でガイドラインを作成した。(1) 日常診療のなかで臨床医が出会う頻度の高い65の疑問点をリサーチクエスト(RQ)として挙げた。(2) 個々のRQについてMEDLINEならびにUpToDate[®], Cochrane Library, Clinical Evidence[®], Ontario Guidelines (Canada)などの二次資料を参考にして28のRQに集約した。(3) RQを研究協力者に分担し各RQに関連する主要文献の批判的吟味を行い、要旨をまとめたアブストラクトテーブルを元に、RQ、勧告、解説、参考文献からなるガイドライン案を作成した。(4) Oxford CenterのEvidence Level表を参考に、

AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research)の基準を用いて勧告の強さを付記した。(5) ガイドライン案は、作成者間で相互にレビュー(peer review)を行い、内容の質的向上に努めるとともに、ユーザーが使いやすいガイドラインを目指して構成、表現、用語の統一に留意した。

次に、厚生科学研究班のメンバーを一部入れ替え、新たなガイドライン作成委員会が日本乳癌学会管轄下に設置され、日本乳癌学会の作業として、厚生科学研究のガイドラインを基に内容のupdateが行われた。また、新たなリサーチクエストの追加および内容作成が厚生科学研究と同様の作業工程で行われた。その結果、evidenceは少ないが日常診療で頻繁に遭遇するnecessity-driven questionsがupdate前に比べ大幅に増加し(28%→47%)、より実際的なガイドラインとなった。しかし、ガイドライン作成の元となる一次資料(原著論文)のうち本邦からのものは5.6%であり、本邦発の高いエビデンスがまだまだ少ない現状が浮かび上がった。

2) 乳癌診療ガイドラインの体裁

ユーザーの立場からすると、ガイドライン毎に体裁が異なり使用されている推奨の規準が違っていると読みにくく誤読や混乱の元になりかねない。作成班では作成手順が具体的に検討され、乳癌診療ガイドライン全体のフォーマットが決定された。これを基に薬物療法班で作成した

具体例を図1に示す。

まず、見やすいようにリサーチクエスションとそれについての勧告の強さを一番上に載せた。これは診療の合間にガイドラインを眺めることになるであろう多忙な臨床医を想定し、一目で結果がわかるようにとの意図からである。次にリサーチクエスションの背景と、勧告の強さを判断した根拠がわかるような解説が比較的簡潔（1200字程度）に書かれており、最後に参考文献が添えられている。各参考文献は構造化抄録が作成された（図2）。エビデンスに基づいて作成されているガイドラインなので、海外で使用されているが日本では未承認の薬剤についての記載も当然出てくる。その場合は、未承認であることを必ず明示してユーザーが混乱しないよう配慮してある。

このように、ガイドラインの体裁についてはユーザーの使いやすさを第1義において種々の工夫がなされている。

3) 患者用乳癌診療ガイドライン

患者およびその家族が使用できる「科学的根拠に基づく患者用乳癌診療ガイドライン」の作成も求められている。患者用ガイドラインにより患者が自らの医療を積極的に選択するためことで、医師-患者・家族間の情報の非対称性を改善すること、および患者側からエビデンスに基づいた医療情報提供を要求することで逆に医療提供者側にEBMの普及、推進をもたらすことが期待される。これは昨今の医療機関に対する社会からの情報公開の要求に応えるものであり、乳癌治療に関して社会に対する医療提供者側の説明責任の一端を担うことにもなり大変重要である。

但し、医療者向けのガイドラインとは異なる視点が求められるため作業工程に工夫が必要である。患者用ガイドラインである「乳がん診療ガイドラインの解説」の作成に当たっては次のような工程をとった。

まず患者（患者団体）から実際に寄せられた、「よくある疑問」約400を精査、分類し、そのうち代表的なもの計46をRQとして選定した。そのうち薬物療法に関するRQは13と最も多く、患者の薬に対する関心が高いことが示唆された。選定されたRQに対して各分野の専門医がデータに基づきわかりやすい言葉で解説するという形式で原案を作成した。次にこの原案を看護師、薬剤師、患者が吟味し、主に表現、用

語の点を中心に、よりわかりやすく実際的なものに修正した。その際、イラストや図を多用したり、色使いを工夫したりして患者の理解をサポートするように心がけた。最後に、作成委員全員で内容を再度吟味し、もっとわかりやすくできないか、逆にわかりやすくしようとするあまりに「科学的正しさ」から逸脱していないか、などを検討した。

このように患者用ガイドラインは医療者用ガイドラインを基にして単にその表現を平易にしたものではなく、患者が普段疑問に思うことから出発して、医療者と患者が一緒になって一から作成したものである。医療者向けガイドラインとはっきり違う点は、すべての面で患者の視点をふんだんに取り入れたこと、勧告の強さの程度として付けていた“グレード”は患者が不必要な心配や混乱を招く可能性を憂慮して付けなかったこと、参考文献や、アブストラクトフォームも実用面から考えて不要であると判断したこと、などである。2006年7月に書籍化され、現在第3刷まで増刷を重ねている。

4) 外部評価

ガイドライン・ドラフトを乳癌治療に従事するメンバーからなる乳癌学会評価委員会により Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation in Europe instrument (AGREE) を用いて評価を受けた。

評価委員会での議論をもとに、ドラフトの修正を行った。

5) 公開方法

金原出版より書籍化され販売されている。

6) 更新の予定

いずれも3年以内に行う予定である。

D. 考察

学会管轄下のガイドラインとすることで、継続的な作成資金を確保できること、信用度が高まること、責任の所在が明確になること、などの利点の反面、作成過程の透明性と公正性が強く要求される。

ガイドライン作成作業にはある程度のノウハウの蓄積と作成方針の継続性が必要であり、基本的には同じメンバーで作成することが望ましい反面、全く同一のメンバーであると独善的になる可能性があり、作成メンバーの定期的な一部入れ替えは重要である。

E. 結論

ガイドラインはたとえ EBM の手順を厳密に踏んで作成したものであってもその適応においては個々の患者に合わせた医師の柔軟な判断が必要である。ただ、医師の裁量と名を借りた「ただの身勝手医療」はガイドラインによってむしろ制限されるべきであり、意味のない医療のばらつきを均一にするのはガイドライン裁定の大きな目標である。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究結果発表

1. 著書
特になし
2. 論文発表
特になし

3. 学会発表
特になし

H. 知的財産権の出願登録情報（予定を含む）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

図 1

転移性乳癌における二次化学療法としてはどのような治療が推奨されるか

推奨 タキサン系抗癌剤(パクリタキセル、ドセタキセル)はアンスラサイクリン耐性の転移性乳癌における二次化学療法として推奨される。(グレードB*)

【背景・目的】

一次化学療法に耐性となった転移性乳癌患者のその後の治療(二次化学療法)における奏効率は約20-30%とされており、無増悪期間の中央値は3-6カ月である。乳癌は固形癌の中で化学療法高感受性疾患に位置づけられ、二次治療以降の化学療法でも十分な効果が期待できる症例があるのでエビデンスに基づく薬剤選択が重要である。

【解説】

一次化学療法に耐性となった転移性乳癌患者を対象とした無治療との比較試験は存在しないものの、過去の多数の臨床第Ⅱ相試験から二次化学療法で十分な効果が期待できる症例は多く、一般的に二次化学療法施行は強く薦められる⁹。

現在推奨される薬剤としてタキサン系抗癌剤(パクリタキセル、ドセタキセル)が挙げられる¹⁰。転移性乳癌における一次化学療法としてアンスラサイクリン系薬剤は確立した治療薬であるが、これに耐性となった患者を対象としたタキサン系抗癌剤と他の薬剤とのランダム化比較試験のデータがあり、いずれもタキサン系抗癌剤の優位性を証明するものであった^{11,12}。一次化学療法としてアンスラサイクリン系薬剤以外の薬剤を用いて耐性となった後のタキサン系抗癌剤とアンスラサイクリン系薬剤との比較では、結果にさまざまなものがありどちらが優位か現時点では確定的なことは言えない^{13,14}。タキサン系薬剤の用法としては3-4週ごとに6コースを目処に投与することが多い。

タキサン系抗癌剤以外の薬剤としてはVinorelbine(未承認薬)が検討されている¹⁵。アンスラサイクリン系薬剤耐性患者に対してメルファランとのランダム化比較試験があり生存期間で勝っていた¹⁶。また、Capecitabine(未承認薬)はドセタキセルとの併用でドセタキセル単剤を生存期間において上回るデータが報告されている¹⁷。但し、これらの薬剤を二次化学療法の標準的レジメンと位置づけるには未だエビデンス不足であり今後の検証が待たれる。

以上より、タキサン系抗癌剤(パクリタキセル、ドセタキセル)がアンスラサイクリン耐性の転移性乳癌における二次化学療法として推奨される。

なお、ハーセプチンの使用に関してはタキサン系抗癌剤との併用でタキサン単剤よりも有効であるとのデータはあるが使用の位置づけについては未だ定まった見解がない¹⁸。

*グレード：推奨の強さを表す指標であり、

- 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
- と分類されている。

図2 構造化抄録の1例

文献タイトル	Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Mitomycin Plus Vinblastine in Patients With Metastatic Breast Cancer Progressing Despite Previous Anthracycline-Containing Chemotherapy
Evidence level	1 b
著者名	Nabholtz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschenes L, Douma J, Vandenberg TA, Rapoport B, Rosso R, Trillet-Lenoir V, Drbal J, Molino A, Nortier JW, Richel DJ, Nagykalnai T, Siedlecki P, Wilking N, Genot JY, Hupperets PS, Pannuti F, Skarlos D, Tomiak EM, Murawsky M, Alakl M, Aapro M.
雑誌名・頁・出版年	<i>J Clin Oncol</i> 1999;17:1434- 1424.
目的	アンスラサイクリンに耐性の転移性乳癌患者に対してドセタキセルとマイトマイシン+ビンブラスチンを較べた第Ⅲ相試験
研究施設、組織	ヨーロッパ各国の多施設
研究期間	7/25/1994-2/25/1997
対象患者	アンスラサイクリンの入ったレジメンに耐性の転移性乳癌患者 392 名
介入	Docetaxel100mg/m ² q3weeks (n=207) vs. Mitomycin12mg/m ² q6weeks + vinblastine6mg/m ² q3weeks (n=189)
主要評価項目	Time to progression, Overall survival
結果	ドセタキセルが TTP, OS ともにマイトマイシン+ビンブラスチンに勝った (19 vs 11 weeks: p=0.001), (11.4 vs 8.7 months: p=0.0097)
結論	アンスラサイクリン耐性の転移性乳癌患者に対しての 2nd line chemotherapy としてはドセタキセルが推奨される
作成者	向井博文
コメント	ドセタキセルの 2nd line chemotherapy としての位置づけが確立した Key Paper である。

厚生科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

肝がん診療における管理評価指標群の策定と計測システムの検討

分担研究者 國土典宏 東京大学医学部 肝胆膵外科 助教授

研究要旨 肝癌診療ガイドライン作成手順

平成 14-15 年度の厚生労働省診療ガイドライン支援事業により「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン研究班（班長 幕内雅敏）」が組織され、ガイドラインが作成された。予防、画像診断、腫瘍マーカー、手術療法、経皮的局所療法（Ablation）、塞栓療法（TAE）、化学療法の各分野を網羅するために、日本肝癌研究会の常任幹事を中心として研究班を組織した。各分担研究者は、それぞれの専門領域を担当し、Evidence 集作成のための文献検索、論文の評価を行った。基礎となる文献は主として MEDLINE から約 7,000 編を検索し研究対象とした。各分野それぞれ約 100 編程度までの絞り込み（二次選択）を行い、肝癌診療に必要なリサーチクエスチョンを設定し、それに対応するエビデンスを scientific statement としてまとめ、どのような治療を行うべきかという「推奨」を作成した。EBM（evidenced based medicine）の手法に基づいたわが国初の肝癌診療ガイドラインが完成し、2005年2月に刊行された。2006年11月より改訂作業が始まっている。

A. 研究目的

肝癌の治療は確立された手術療法に加えて非手術的治療法の進歩もめざましく、選択肢が広がり患者にとって大きな恩恵をもたらしている。’70年代には肝切除以外に選択肢はほとんどなかったが、’80年代に入り肝動脈塞栓術（TAE）が、’80年代末にエタノール注入療法が開発され、主に切除不能症例や再発例に対する治療法として発達した。局所療法はその後今世紀に入り、ラジオ波焼灼術に中心を移し、ablation と総称されて広く行われている。’90年代後半からは肝癌に対する脳死肝移植の有用性が最認識され、わが国では生体肝移植が症例を慎重に選択しながら行われている。ある患者に対する治療の選択肢が複数考えられる場合、それぞれの治療法の優劣に関する医学的なデータ（エビデンス）と、各施設での治療法の availability、患者の希望（preferance）などの社会的要因を考慮して治療方針が決定される。複数の治療法が選択できることは患者にとって好ましい事に違いないが、選択のための判断材料となるべきエビデンス

スや指針（ガイドライン）がまだ充分示されていないのが現状であった。厚生労働省の支援のもとで平成 14 年から作業が進められた「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」作成事業とその改訂予定について報告する。

B. 研究方法

Evidence 集を作成するために、肝細胞癌について MEDLINE を利用した系統的な文献検索を実施した。得られた約 7 千編の一次選択論文を、予防、画像診断、腫瘍マーカー、手術療法、塞栓療法（TAE）、経皮的局所療法（Ablation）、化学療法の 6 分野に分け、各分担研究者が責任者となって論文を評価した。論文の二次選択にあたっては、各論文のエビデンスレベルを評価し、症例数、追跡期間、脱落率などを参考にしながら、抄録および full paper を吟味した。各分野約 100 の論文を二次抽出し、アブストラクトフォームを作成した。肝癌の診療それぞれの領域における問題点、リサーチクエスチョンを念頭におきながら scientific statement を作成した。そこから導かれる推奨を作成しガイ

ドラインの骨格を完成させた。さらに解説、フローチャートなどを追加し、臨床の現場で使いやすいガイドライン作成をめざした。

(倫理面への配慮)

個別の患者に関わる情報は一切入っていない。

C. 研究結果

1) ガイドライン作成委員会の構成

平成 14 年当時日本肝癌研究会会長であった幕内雅敏が主任研究者となり、予防、画像診断、腫瘍マーカー、手術療法、経皮的局所療法 (Ablation)、塞栓療法 (TAE)、化学療法の各分野を網羅するために、日本肝癌研究会の常任幹事を中心として研究班を組織した (表 1)。

2) 文献検索とエビデンスレベル

エビデンス集を作成するために、肝細胞癌について MEDLINE (1966—2002) を利用した系統的な文献検索を実施した。得られた約 7,000 の一次選択論文を、予防 (小俣)、画像診断 (齋田、金子)、腫瘍マーカー (小俣)、手術療法 (高山、山岡、有井、二川)、Ablation 療法 (沖田)、化学療法 (金子) の 6 分野に分担し、論文のエビデンスレベルを評価した。各分野約 100 の論文を二次抽出し、アブストラクトフォームを作成した。

機械的に選択された 7,118 編の論文から一次選択を行うにあたっては、エビデンスレベルの評価法が最も重要である。EBM の基本であるエビデンスレベルの評価法を、肝細胞癌領域において確立し、作業を進める研究者が共通の理解のもとに一定の基準で行う必要があることが、作業を進める中で再認識された。そのために、臨床疫学の専門家である京都大学 (現東京大学) 松山裕助教授をアドバイザーとして招き、氏の指導のもとに、肝癌ガイドライン研究班独自のエビデンスレベルの評価法 (基準) を確立した (表 2)。この基準では診断・検査に関する論文の評価が困難なため、さらに別の基準を作成した (表 3)。

次に、このエビデンススケールを用いて各論文のエビデンスレベルを評価しながら各分野それぞれ約 100 編程度までの絞り込み (二次選択) を行った。この作業にあたっては論文の評価法についての疑問点を各分担研究者が出し合いながら、できるだけ一定の方法で論文選択ができるよう配慮した。肝細胞癌の領域ではエビデンスレベル 1a または 1b に相当するラン

ダム化比較試験は少なく、エビデンスレベル 2 に相当する「ランダム割付を伴わない同時または過去のコントロールを伴うコホート研究」や、エビデンスレベル 4 に相当する「処置前後の比較などの前後比較、対照群を伴わない研究」が圧倒的に多い。これらのレベルの中でさらに論文の優劣をつけて取捨選択をする必要が生じた。このため、各論文の対象症例数、追跡期間、脱落率を調べてそれによるランク付け (エビデンスレベルの亜分類) を行い、二次選択の採択基準とした。この作業のためには論文の抄録だけではなく、本文を詳細に調査する必要があり、膨大な仕事量となった。

3) リサーチクエスチョンの設定

論文の二次選択の段階では、診療における疑問点 (research question; リサーチクエスチョン) を念頭におく必要がある。各分担研究者の専門知識を動員して、いわば肝細胞癌診療についての総説を作成するつもりでリサーチクエスチョンを設定し論文の二次選択を行った。最終的には各分野それぞれ約 100 編程度までの論文が絞り込まれ、エビデンス集 (アブストラクトフォーム) が作成された。

4) 推奨の設定

さらに、各リサーチクエスチョンに対応するエビデンスを scientific statement (サイエンティフィックステートメント) としてまとめ、どのような診断・治療を行うべきかという「推奨」を作成した。推奨についても肝細胞癌独自のグレードを作成した。また、サイエンティフィックステートメントから導かれる結論が「推奨」という言葉になじまない「科学的事実」である場合には、その「根拠の強さ」のグレードを作成し対応させることにした。各分担研究者が設定したリサーチクエスチョン、サイエンティフィックステートメントのリストを出し合い、その内容についてお互いに評価・批判し合いながら「推奨」をまとめていく作業を行った。

5) 外部評価

2004 年秋にガイドラインの外部評価を行った。評価委員会は本ガイドラインの作成に直接関わっていない肝癌専門医 2 名 (内科系、外科系各 1 名)、肝癌を専門としないが臨床ガイドラインに精通している医師 2 名 (非肝癌専門医)、生物統計専門家 1 名、患者代表 1 名の計 6 名によって構成され、独立した評価が行われた。評価は、診療ガイドラインを評価するツ

ルとして世界的に用いられている AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) Project による評価方法、Shaneyfelt らによる評価方法、COGS (Conference on Guideline Standardization) による評価方法を用いて行われた。

AGREE の領域毎の平均点 (最低 1 点—最高 4 点) 及び標準化スコア (最高評点に対するパーセンテージとして標準化したスコア、最低 0%—最高 100%) は、「対象と目的」についてはそれぞれ 3.56 点、85%、「利害関係者の参加」2.35 点、42%、「作成の厳格さ」3.43 点、81%、「明確さと提示の方法」3.50 点、83%、「適用可能性」2.47 点、44%、「編集の独立性」2.33 点、44%であり、「対象と目的」、「作成の厳格さ」及び「明確さと提示の方法」については非常に優れているものの、「利害関係者の参加」、「適用可能性」及び「編集の独立性」については改善の余地があることが示唆された。また、「利害関係者の参加」については、専門医の評価が他と比してやや高かったものの、全体としては三者ではほぼ一貫した結果が得られた。全体評価については、「本ガイドラインを診療に用いることを推奨するか？」という質問に対し、半数が「極めて有用である」と回答し、残りの評価者も「有用である」と回答していた。

6) 公開方法

肝癌診療ガイドラインは 2004 年 3 月に完成し、同年 6 月につくば市で開催された第 40 回日本肝癌研究会で公開された。2005 年 2 月に金原出版から発刊され、2006 年 3 月より (財) 日本医療機能評価機構の医療技術総合研究医療情報サービス事業ホームページ (Minds: <http://minds.jcqh.or.jp/to/index.aspx>) に内容全文が公開された。2006 年 10 月からは日本肝臓学会ホームページ (<http://www.jsh.or.jp/medical/liver/index.htm>) に内容全文と英訳の全文が掲載されている。

7) 更新の予定

2006 年 11 月より、日本肝臓学会内に改訂委員会が設置され、ガイドライン改訂作業が開始されたばかりである。

D. 考察

MEDLINE を利用することにより機械的に選択された約 7,000 の論文から一次選択を行うにあたって、エビデンスレベルの評価法が最も重要であることが明らかになった。EBM の基本であるエビデンスレベルの評価法を、肝癌領域

において確立し、作業を進める研究者が共通の理解のもとに一定の基準で行う必要があることが、作業を進めるなかで再認識された。そのために、臨床疫学の専門家である京都大学松山裕助教授をアドバイザーとして招き、その指導のもとに、肝癌ガイドライン研究班独自のエビデンスレベルの評価法 (基準) を確立した。また、さらに二次選択を行うにあたって論文の評価法についての疑問点を各分担研究者が出し合いながら、できるだけ一定の方法で論文選択ができるよう配慮した。

論文の二次選択の段階では、次のリサーチクエスチョンを念頭におく必要がある。各分担研究者の専門知識を動員して、いわば肝癌診療についての総説を作成するつもりでリサーチクエスチョンを設定し論文の二次選択を行った。

平成 14 年度に evidence 集はほぼ完成されたが、15 年度に行った確認作業にも労力を費やした。異なる分野で重複した論文をチェックし、エビデンスレベルの矛盾のないように統一した。問題のある論文については松山班員に判定を依頼した。

平成 15 年度にはガイドラインの必須項目である、推奨レベルについても他のガイドラインを参考にして班独自のものを作成した。特に「～が推奨される」という記述になじまない、エビデンスそのものの記述になる (例えば手術後の有意な予後因子は何か? といったリサーチクエスチョン) ような「推奨」では「～と言いつける根拠がある」という形になるので、それに合うレベル表を作成した。

平成 15 年度の作業の途中で、肝癌の診療を概観し、使いやすいガイドラインとするためには診断と治療のフローチャートが必要である、ということで合意が進み、診断と治療についてフローチャートを作成することになった。フローチャート作成の原則として、明快で使いやすいものをめざすためにできるだけシンプルなフローチャートをめざした。たとえば、ある条件で推奨される治療法はできるだけ一つとし、他の選択肢については解説で述べることにした。フローチャートに関する全体討論にはかなり時間を費やした。

画像診断と腫瘍マーカーの分野で、画像診断と腫瘍マーカーを統合した形の肝癌のサーベイランスについてのリサーチクエスチョンの

必要性が指摘され、画像診断担当の齋田班員、金子班員と腫瘍マーカー担当の小俣班員が小グループで別に検討を行った。

また、ガイドラインで用いる用語についても統一を図るために用語表を作成し、分野ごとに手分けしてチェック作業を行った。

E. 結論

2年計画のガイドライン作成作業が終了し、これを発刊しWeb上での公開作業を終えた。発刊直前に外部評価委員会による評価を終了し、刊行1年目を目処に日本肝癌研究会会員全体を対象としたアンケート調査を行い、普及度を評価している。この調査結果を今後の改訂作業に役立てていく予定である。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究結果発表

1. 著書

- 1) Norihiro Kokudo, Masatoshi Makuuchi. Case 42. Hepatoma with cirrhosis. Clinical scenarios in surgical oncology. Vijay P. Khatri Ed. p.178-182, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006
2. 論文発表
 - 1) 國土典宏, 幕内雅敏. 肝癌診療ガイドライン(2005年度版). 外科. 68(2):168-173, 2006
 - 2) 國土典宏, 幕内雅敏. 肝癌診療ガイドライン. コンセンサス癌治療. 5(2):76-79. 2006
 - 3) 國土典宏, 幕内雅敏. 特集・肝がん治療のすべて:アルゴリズム(治療選択). 肝胆膵. 53(5):645-665, 2006
 - 4) 國土典宏, 幕内雅敏. 肝癌治療法選択のアルゴリズム. 臨床消化器内科. 21(7):1051-1057, 2006
 - 5) Makuuchi M, Kokudo, N. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the first evidence based guidelines from Japan. World J Gastroentero. 12(5):828-9, 2006
 - 6) Kokudo N, Sasaki Y, Nakayama T, Makuuchi

M. Dissemination of evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma among Japanese hepatologists, liver surgeons, and primary care physicians. Gut (in press)

3. 学会発表

- 1) 國土典宏, 幕内雅敏. 「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」に関する日本肝癌研究会会員を対象としたアンケート調査報告. 第42回日本肝癌研究会:肝癌診療ガイドラインのアンケート調査報告. (2006.7)
- 2) 國土典宏, 長谷川 潔, 今村宏, 幕内雅敏. EBMに基づく肝癌診療ガイドラインの公開と評価事業について. 第106回日本外科学会定期学術集会、シンポ3-3(日本外科学会雑誌 107Suppl. 2:p.114) (2006.3)
- 3) 國土典宏. 癌治療ガイドラインの功罪:コメンテーター第61回日本消化器外科学会定期学術総会特別企画4. 癌治療ガイドラインの功罪. (2006.07)
- 4) 國土典宏. エビデンスに基づいた肝癌外科治療の展望. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会ランチョンセミナー (2006.7)
- 5) 國土典宏. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドラインの展開—BCAAの肝癌予防の可能性—. 第18回日本肝胆膵外科学会ランチョンセミナー7 (2006.5)
- 6) 國土典宏. 肝癌治療の進歩とガイドライン. 第5回東総がんフォーラム、特別講演、千葉・旭中央病院(2006.12)

H. 知的財産権の出願登録情報(予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

表1. 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成班（幕内班）組織図

所属	担当委員	研究協力者	担当領域
東京大学医学部肝胆臓外科・人工臓器移植外科	幕内雅敏（班長）	國土典宏、今村 宏、菅原寧彦、赤松延久、皆川正巳、大久保貴生	総括、手術療法（移植）
筑波大学臨床医学系放射線医学	板井悠二、齊田幸久	江口信子、女屋博昭、真田貴弘、高橋信幸、高橋正秀、森健作、山口雅之	画像診断
山口大学医学部第一内科	沖田 極	黒川典枝	経皮局所療法
東京大学医学部消化器内科	小俣政男	建石良介、峯 憲夫、藤島知則	予防、腫瘍マーカ一
金沢大学医学部がん制御学	小林健一、金子周一	荒井邦明、山下竜也	超音波、化学療法
順天堂大学第二外科	二川俊二、川崎誠治	須郷広之	手術療法
京都大学医学部消化器外科	山岡義生*	猪飼伊和夫	手術療法
日本大学第三外科	高山忠利	加藤高明	手術療法
東京医科歯科大学分子外科治療学、肝胆臓外科	有井滋樹	寺本研一、佐藤栄吾	手術療法
福岡大学医学部放射線医学	岡崎正敏		塞栓療法 (TAE)
東京大学大学院医学系研究科健康解析学	松山 裕		臨床疫学者
		(敬称略)	
*現：（財）田附興風会北野病院			
江口信子	筑波メデイカルセンター放射線科		
女屋博昭	国立がんセンター中央病院放射線診断部		
高橋信幸	筑波大学人間総合科学研究科		
高橋正秀	筑波学園病院放射線科		
森 健作	筑波大学臨床医学系放射線医学		
山口雅之	筑波大学人間総合科学研究科		

表2. 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドラインで用いられたエビデンス分類

Level	内容
1a	ランダム化比較試験のメタアナリシス
1b	少なくとも一つのランダム化比較試験
2a	ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究 (前向き研究, prospective study, concurrent cohort studyなど)
2b	ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究 (historical cohort study, retrospective cohort studyなど)
3	ケース・コントロール研究 (後ろ向き研究)
4	処置前後の比較などの前後比較, 対照群を伴わない研究
5	症例報告, ケースシリーズ
6	専門家個人の意見 (専門家委員会報告を含む)

表3. 診断検査を扱った論文のエビデンス分類

Level	内容
1	新しい診断検査とgold standardとされる検査とを同時に行い, ブラインド (他方の検査結果を知らせない) で検査の特性 (感度と特異度, ROC曲線) を評価
2a	新しい検査法とgold standardの両方を同時に行うのではなく, 2つの異なるグループにそれぞれの方法を施行して比較
2b	新しい検査法とgold standardの両方を同時に行うのではなく, 全員に新しい検査法を施行し, 過去のデータと比較
3	新しい検査法のみを全員に施行し, 比較はなし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
濱島ちさと(分担).	II . Principles of Oncology.	日本臨床腫瘍学会編集	新臨床腫瘍学-がん薬物療法専門医のために-	南江堂	東京	2006	141-162
島田安博.	化学療法.	監修:武藤徹一郎編集:杉原健一, 多田正大, 藤盛孝博, 五十嵐正広	大腸疾患 NOW2007	日本メディカルセンター	東京	2007	37-42
島田安博.	切除不能・転移性進行大腸がんに対する標準的化学療法のエビデンス.	島田安博 編	大腸がん標準化学療法の実際 FOLFOX/FOLFIRI 療法の臨床導入	金原出版	東京	2006	11-20
松原淳一, 安井久晃, 島田安博.	FOLFOX, FOLFIRI の有害事象と投与継続のコツ.	島田安博 編	大腸がん標準化学療法の実際 FOLFOX/FOLFIRI 療法の臨床導入	金原出版	東京	2006	75-8
島田安博.	FOLFOX, FOLFIRI の保険請求の実際.	島田安博 編	大腸がん標準化学療法の実際 FOLFOX/FOLFIRI 療法の臨床導入	金原出版	東京	2006	87
島田安博.	わが国における大腸癌の補助療法.	監修:武藤徹一郎編集:渡辺英伸, 杉原健一, 多田正大	大腸疾患 NOW2006	日本メディカルセンター	東京	2006	170-7
後藤 歩, 島田安博.	術後補助化学療法.	小平 進 編集	インフォームドコンセントのための図説シリーズ 大腸がん 改訂版	医薬ジャーナル社	東京	2006	170-7
島田安博.	化学療法.	監修:武藤徹一郎編集:杉原健一, 多田正大, 藤盛孝博, 五十嵐正広	大腸疾患 NOW2007	日本メディカルセンター	東京	2007	37-42
固武健二郎, 杉原健一	大腸癌治療ガイドライン作成委員の立場から		最新医学	最新医学社	東京	2006	別冊 227-234
榎本雅之, 杉原健一	ガイドラインに基づいた大腸癌の標準治療	医学のあゆみ	消化器疾患	医歯薬出版	東京	2006	別冊 642-645
Norihiro Kokudo, Masatoshi Makuuchi.	Case 42. Hepatoma with cirrhosis.	Clinical scenarios in surgical oncology.	Vijay P. Khatri Ed.	Lippincott Williams & Wilkins	Philadelphia	2006	178-182