

- 手術適応とならない Stage IIIA および Stage IIIB のうち根治的胸部放射線照射が可能な症例は、化学放射線療法を施行する。
- 化学療法と胸部放射線の併用のタイミングとしては、同時併用法が推奨される。
- 化学放射線療法では、化学療法のレジメンとして CDDP + VNR や CBDCA + PTX が、放射線の照射法として 60 Gy/30 回/6 週の通常分割法が用いられる。

表4 主な抗癌剤とその特徴

一般名	商品名	作用機序	特徴
シスプラチン	ランタ ブリプラチン	白金製剤	腎障害の予防に十分な補液(3~4l/日)が必要
カルボプラチン	パナプラチン	白金製剤	シスプラチンに比べ、嘔気や腎障害が少なく、補液の量も少なくて良い。血小板減少の頻度が高い
イリゾテカン	カンゾト トボテカン	トポイソメラーゼII 阻害剤	副作用として、重篤な下痢を起こすことがある 間質性肺炎の患者には投与禁忌
ドセタキセル	タキツテール	微小管作用抗癌剤 タキサン系	2nd line や高齢者に対する化学療法に用いられることが多い。アルコール不耐症の場合は、注射液を生理食塩水に変更することが必要
パクリタキセル	タキソール	微小管作用抗癌剤 タキサン系	フェレルキンの予防のため、ステロイド剤および抗プロトンポンプの前投与が必要。アルコール不耐症の人には投与不可
ビンレリピン	ナベルピン	微小管作用抗癌剤 ビンカアルカロイド	放射線照射との併用や高齢者に対する化学療法に用いられることが多い。血管炎の頻度が高い
ゲムシタビン	ジェムサー	代謝拮抗剤	放射線との併用、間質性肺炎の患者への投与は禁忌。血小板減少を起こすことが多い
ゲフィチニブ	イレッサ	EGFR阻害剤	重篤な間質性肺炎を起こすことがある。その他、皮疹、下痢などの副作用がある

放射線治療が可能な局所進行非小細胞肺癌患者には、化学放射線療法を施行する。化学療法と胸部放射線の併用のタイミングとしては、化学療法と胸部放射線との同時併用法のほうが化学療法後に胸部放射線を追加する異時併用法より効果が高いことが報告されているため、全身状態・合併症などより耐用可能と考える場合は、同時併用法が推奨される。

化学療法のレジメンとしては、以前は CDDP + ビンデシン + マイトマイシン (MVP) が使用さ

れていたが、現在は、CDDP + VNR⁵⁾ や CBDCA (カルボプラチン) + PTX (パクリタキセル)⁶⁾ が使用されることが多い。ただし、CDDP + VNR や CBDCA + PTX を使用する場合は、安全性の観点から化学療法単独で使用する量より減量することが必要になる。放射線の照射法としては、1 回 2 Gy で 60 Gy/30 回/6 週で照射する通常分割法が行われる。

悪性胸水貯留や対側肺門リンパ節転移などの根治的放射線照射の適応にならないような症例は、

- 根治的放射線照射の適応外の Stage IIIB および Stage IV の症例は化学療法が治療の中心である。
- 1st line は CDDP および CPT-11, VNR, GEM, PTX, DTX のうち 1 剤または, CBDCA および PTX または GEM である。
- 高齢者の 1st line は VNR, GEM, DTX が薦められるが, PS, 合併症によっては 2 剤併用療法でもよい。

表5 1st lineの代表的な比較試験

報告者	レジメン	奏効率 (%)	MST (月)	1年生存率 (%)
EGOG 1594	CDDP + PTX	21	7.8	31
	CDDP + GEM	22	8.1	36
	CDDP + DTX	17	7.4	31
	CBDCA + PTX	17	8.1	34
FACS	CDDP + CPT-11	31	14.2	59
	CDDP + GEM	30	14.8	60
	CDDP + VNR	33	11.4	48
	CBDCA + PTX	32	12.3	51

MST : median survival time

表6 2nd lineの代表的な比較試験

報告者	レジメン	奏効率 (%)	MST (月)	1年生存率 (%)
Shepherd	DTX 100 mg/m ²	6.3	5.9	19
	DTX 75 mg/m ²	5.5	7.5	37
	BSC	0	4.6	19
Fossella	DTX 100 mg/m ²	10.8	5.5	21
	DTX 75 mg/m ²	6.7	5.7	32
	VNR or IFM	0.8	5.6	19
Hanna	DTX 75 mg/m ²	8.8	7.9	29.7
	ベストプラセボ 500 mg/m ²	9.1	8.3	29.7

BSC : best supportive care, MST : median survival time, IFM : ifosfamide

全身化学療法の適応となり, 下記 Stage IV に準じて治療される。

Stage IV

治療としては, 全身療法としての化学療法が中心で, これに転移病巣に対する局所療法としての放射線療法, 外科療法が加わる。ECOG の PS 0-2 の患者に関しては, 化学療法の適応と考えられ, 1st line は, プラチナ系薬剤 (CDDP, CBDCA) と新規抗癌剤と呼ばれる薬剤の組み合わせで行われる。CDDP との併用薬は, CPT-11 : 塩酸イリノテカン, VNR, GEM : ゲムシタピン, PTX, DTX が, CBDCA との併用薬には, PTX, GEM が使用される。本邦においては, CDDP + CPT-

11 を対象群とし, CDDP + VNR, CDDP + GEM, CBDCA + PTX の非劣性を検討した FACS study により, 後 3 群の非劣性は示されなかったものの, 効果は同等と考えられ, 主に使用されている⁷⁾ (表 5 参照)。一般的に, これらの治療を 3~6 コース行うが, 治療中に増悪を認める症例, 治療終了後, 再発した症例には 2nd line として, DTX 単剤療法を行う^{8,9)} (表 6 参照)。3rd line 以降は, エビデンスが存在しない。

高齢者に関しては, 1st line として, VNR, GEM, DTX 単剤療法が検討されており, その投与が薦められている¹⁰⁻¹²⁾。これらの検討は, 70 歳以上を対象としているが, 年齢だけで投与薬剤を選択するのではなく, PS や合併症なども考慮

- 2nd line としてはDTXが用いられるが、欧米ではペメトレキセドも用いられている。
- ゲフィニチブやペバシズマブなどの分子標的薬を始めとする新たな抗癌剤が開発されている。

して、2剤併用療法か単剤療法かを選択するべきと考えられる。

欧米では、非扁平上皮癌の患者に、CBDCA+PTXにヒト化抗VEGF (vascular endothelial growth factor)モノクローナル抗体であるペバシズマブを加えて投与することにより、無増悪生存期間および生存期間が有意に延長することが示された¹³⁾。また、CDDP+GEMに同様にペバシズマブを加えることの効果を検討したStudyが、2007年のASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meetingで発表され、無増悪生存期間が延長されることが示された。これらの治療法は本邦でも、今後、標準療法となってくる可能性が高い。

2nd lineとして、欧米では、DTXと悪性胸膜中皮腫の治療薬であるペメトレキセド(アリムタ)を比較した試験があり、奏効率、無増悪生存期間、生存期間は有意差がなかったが、好中球減少症、発熱性好中球減少症などの副作用は有意に少なかったとの報告がある¹⁴⁾(表6参照)。

ゲフィニチブ(イレッサ)は、EGFR (epidermal growth factor receptor)のチロシンキナーゼを阻害する小分子化合物で、2002年7月に本邦で発売された。東洋人、腺癌、女性、非喫煙者などの特徴を持つものの中に、奏効例が多い。これらの奏効例には、腫瘍細胞のEGFRチロシンキナーゼに変異を認める例が多く、また、変異例では奏効率が高いことが示されている。詳細は他稿を参

照されたい。

おわりに

以上、非小細胞肺癌の治療指針に関して概説した。肺癌は、肝や副腎のほか、脳や骨への転移、癌性胸膜炎などをきたす。また、悪性腫瘍死の第1位であり、2006年には、62,000人が肺癌で死亡している。これらのことから、転移病巣に対する局所療法、胸水コントロールのための胸膜癒着術、緩和医療なども重要な治療の一つであることを忘れてはならない。

また、ゲフィニチブやペバシズマブなどの分子標的薬を始めとする新たな抗癌剤が開発され、患者の予後が改善されつつある。今後も治療法の進歩が期待される。

文 献

- 1) Hamada, C. et al.: Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23: 4999-5006, 2005
- 2) 岩崎昭憲ほか: 肺癌の拡大手術と縮小手術—その評価と展望, 5. 肺癌縮小手術の成績と評価. *日外会誌* 106: 385-389, 2005
- 3) Winton, T. et al.: Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 352: 2589-2597, 2005
- 4) Douillard, J. et al.: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised

- controlled trial. *Lancet* 7 : 719-727, 2006
- 5) Sekine, I. et al. : Phase I study of cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy for unresected stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 95 : 691-695, 2004
 - 6) Belani, C. P. et al. : Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer : A randomized phase II locally advanced multimodality protocol. *J Clin Oncol* 23 : 5883-5891, 2005
 - 7) Ohe, Y. et al. : Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer : Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Annals of Oncology* 18 : 317-323, 2007
 - 8) Shepherd, F. A. et al. : Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18 : 2095-2103, 2000
 - 9) Fossella, F. V. et al. : Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 18 : 2354-2362, 2000
 - 10) The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study (ELVIS) Group : Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 91 : 66-72, 1999
 - 11) Gridelli, C. et al. : Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer : the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95 : 362-372, 2003
 - 12) Kudoh, S. et al. : Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer : results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 24 : 3657-3663, 2006
 - 13) Sandler, A. et al. : Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355 : 2542-2550, 2006
 - 14) Hanna, N. et al. : Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22 : 1589-1597, 2004

肺癌診療ガイドラインについて

—作成の経緯と化学療法を中心に—

静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科部長 山本 信之

肺癌に関するわが国のガイドライン

肺癌診療に関わるわが国のガイドラインとして作成されたものは、各施設別のもの(国立がんセンターなど)を除けば、厚生労働省が関係学会医薬品等適性使用推進施行的事業の中で日本臨床腫瘍研究会・日本癌治療学会に作成を委託した「抗がん剤適正使用のガイドライン」¹⁾が最初であったと思われる。本ガイドラインの作成・改訂作業は日本癌治療学会で継続中であるが、肺癌の化学療法については(案)の段階以降、公表されていない。

その後、厚生労働省医療技術評価総合研究事業「Evidence-based Medicine(EBM)の手法による肺癌の診療ガイドライン策定の研究」研究班により「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン」が作成された。2003年に第一版が発行され²⁾、その後は、日本肺癌学会で改訂編集作業を行うことになり、2年後の2005年に一部改訂され第二版が出版されている³⁾。

そのため、現時点で、わが国における肺癌診療のガイドラインの代表的なものは、日本肺癌学会の「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン」であると考えられる。その具

体的な内容については、成書を参照していただくことにして、本稿では、ガイドラインの作成経緯、作成方法、構造と問題点、2003年度版から2005年度版への改訂点、第三版の方向性などについて解説する。

肺癌診療ガイドラインの作成経緯

肺癌診療ガイドライン作成は、2001年度に発足した厚生労働省医療技術評価総合研究事業「Evidence-based Medicine(EBM)の手法による肺癌の診療ガイドライン策定の研究」研究班で開始された。本診療ガイドラインの作成経緯については、班長であった藤村重文先生が、2003年度版の序に、『肺癌は……難治癌の1つであり治療の充実をはかることはとくに重要である。一方……疾患は多様化しているものが多く……それらの疾患を現時点において標準的治療とされる方法に基づいて診療することが必要になってくる。診療ガイドラインの作成は現在の医療現場におけるニーズの1つであり、なかでも肺癌診療ガイドラインの策定は特に重要である』と記載されている。

ただ、同時期に同じ厚生労働省の21世紀型医療開拓推進研究事業「肺癌標準的治療

のためのクリティカル・パス作成に関する研究」研究班によって、肺癌治療の効率化を目指したクリティカル・パスの研究が行われていることや、その後のDPCの導入、癌治療の均てん化政策などと考え合わせると、肺癌診療ガイドラインの作成は、現場のニーズというだけではなく、ガイドラインとクリティカル・パスを合わせて利用することによる、国策としての包括化・均てん化医療の実現に向けた1つのツールであるようにも思われる。

肺癌診療ガイドラインの作成方法

最近のガイドラインには“EBMの手法に基づいて”とか“Evidenceに基づいた”などの接頭語がつけられることが多い。しかし、EBMとは、個々の患者に対する臨床的決断のために、現在存在する最も信頼できる科学的根拠に基づいて疑問点の解決を図ることで、より適切な質の高い治療を患者に提供する一連の行動様式である。即ち、実際に目の前にある個々の患者を対象としたものであるため、多数の患者が対象となることを念頭においた診療ガイドラインとは本質的に異なるものである。しかし、EBMを実践するプロセスは、診療ガイドラインを作成する場合にも有用かつ重要な方法論であり、“EBMの手法に基づく”とか“Evidenceに基づく”ガイドラインとは、EBMの実践の手順をガイドライン作成に置き換えたものと認識している。EBMの行動目標には「Step 1：患者問題の定式化」、「Step 2：情報収集」、「Step 3：批判的吟

味」、「Step 4：患者への適応」がある。ガイドラインをEBMになぞらえて作成するとすると、それぞれ、「Step 1：一般的な疑問点の抽出」、「Step 2：文献検索」、「Step 3：文献の信頼性の評価」、「Step 4：結果の応用」と言い換えられる。

Step 1の「一般的な疑問点の抽出」については、ガイドラインの場合、その作成段階で大まかな内容については決定されている。本ガイドラインの非小細胞肺癌の化学療法については、協議の上、化学療法の役割、対象患者、薬剤の選択、治療期間、再発非小細胞肺癌の化学療法、分子標的薬剤、という項目が設定され、それに従ってエビデンスの収集等の作業を行った。

Step 2の「文献検索」で重要なことは、適切なデータベースを選択することと、文献を制限しすぎないことである。通常EBMを実践する場合の文献の検索には、効率性（重要な文献の大部分が短時間で検索できる）が重要視されるが、ガイドラインを作成する場合は、労力を費やしても重要な文献を見逃さないことが大切である。しかし、何万何千もの論文に目を通すことは不可能であるため数百ぐらいに絞ることとなるが、この場合、重要な論文が抜け落ちていないかどうかを見極めなければならない。その判断には、やはりそれなりの知識が必要であり、そういう意味では、全く知識なしにエビデンスの収集をすることは不可能であると思われる。エビデンスの情報源としては、様々なものが知られているが、本ガイドラインの作成にあたっては、PubMedの利用が推奨された。PubMedはアメリカ国

表1 エビデンスレベルの分類

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による
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	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

Society of Clinical Oncology : ASCO clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer, A European state-of-the-art on-line instrument for clinical oncologists : START) や有名な教科書 (Cancer Principles & Practice of Oncology, Lung Cancer

Principles and Practice、臨床腫瘍学(日本臨床腫瘍学会編) を参照した。最後に、最新のデータで特に重要なものの欠落を防ぐために、Program / Proceedings American Society of Clinical Oncologyを参照している。

Step 3の「文献の信頼性の評価」については、ASCO、US Task Force on Prevention Health Care、Canadian Task Force on the Pediatric Health Examination、Agency for Health Care Policy and Research(AHCPR) などいくつかの評価方法が存在するが、エビデンスの質 (Quality of Evidence) と勧告の強さ (Strength of Recommendation) から成り立っているものが多い。今回のガイドラインでは、表1、2のように基準を定めて、エビデンスの質を評価した。

表2A 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はない
D	行わないよう勧められる

表2B 推奨グレードの決め方：以下の要素を勧告して総合的に判断する

1	エビデンスのレベル
2	エビデンスの数と結論のばらつき
3	臨床的有効性の大きさ
4	臨床上の適用性
5	言やコストに関するエビデンス

立医学図書館がインターネットで提供するMEDLINEサービスで、最新のデータが24時間無料で検索可能であるため、世界中の医療関係者が利用している。

「肺癌の化学療法」の章の作成にあたっては、PubMedで網羅的検索として過去10年間の文献をlung cancer drug therapyのキーワードで検索した。ただ、これでも自分の知らない重要文献が抜け落ちている可能性があることや、当然ながら10年以前に発表され現在も必要とされる文献は検索されない。そのため、他のガイドライン (American

肺癌診療ガイドラインの構造

本ガイドラインは、肺癌診療の全領域を網羅すべく、病期別と診療別のガイドラインを併記した構造となっている。診療別ガイドラインは、診断、化学療法、放射線治療、外科療法、術前術後併用療法、中心型早期肺癌の6テーマから構成されている。この

中でも、肺癌の診断についてのガイドラインはわが国ではほとんど見あたらない。高いレベルのエビデンスが少ない中で、診断についてのガイドラインが作成された意義は大きいと考える。

病期別ガイドラインには、非小細胞肺癌Ⅰ期、非小細胞肺癌Ⅱ期、非小細胞肺癌Ⅲ期、非小細胞肺癌Ⅳ期、小細胞肺癌Ⅰ期、限局型小細胞肺癌、進展型小細胞肺癌の7領域を設定し、すべての領域に対応している。

肺癌診療ガイドラインの問題点

肺癌診療ガイドラインの問題点の1つはこの特徴的な構造にある。診療別・病期別の2種類から成り立っているため、1つの対象について重複した記載があり、ガイドラインそのものが冗長になっていることと、場所によって記載内容に若干の齟齬があることが問題となっている。

例えば、非小細胞肺癌の化学療法については、『化学療法』と『非小細胞肺癌Ⅳ期』の2つの項目で記載されており、2003年度版では、具体的な化学療法レジメンの記載に若干の差異があった。ただ、2005年度版ではその欠点を克服している。

肺癌外科治療の術式については、2005年度版でリンパ節郭清の推奨グレードが、a.リンパ節の系統的な郭清は正確な病期診断の観点から行うよう勧められる(グレードB)、b.リンパ節郭清の予後への影響は不明であり、行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(グレードC)と矛盾した内容となっている。作成予定の第三版では、リンパ節郭清

を行う方向で一致させるように改訂する予定となっている。

また、本ガイドラインは専門医向けに記載されたものであるため内容が難解であり、一般医家や患者にとっては利用しづらいことも大きな問題点である。この克服のために、患者向けのガイドラインなどの平易な内容のガイドライン作成について検討されている。

2003年度版から2005年度版

への主な変更点(表3)

1. 術後補助化学療法

一番大きな変更点は術後補助化学療法についての記載である。術後化学療法については、2003年度以前では、欧米とわが国で異なったエビデンスが報告されてきた。即ち、わが国からはUFT⁴⁾、Ubenimex⁵⁾の第Ⅲ相試験で、術後補助化学療法での生存期間の延長が報告されていたが、欧米では、シスプラチンベースの化学療法の第Ⅲ相試験⁶⁾、メタアナリシス⁷⁾などで生存期間の有意な延長が示されなかった。より多数の症例を対象とした第Ⅲ相試験やメタアナリシス(わが国の試験:300~400例、欧米:1,300例前後)で否定されていたこと、UFT、Ubenimexなどが術後補助化学療法に効果がある合理的な説明が困難であったことより、2003年度版では、『術後化学療法の有用性については明らかではない。臨床試験以外では行うべきではない』と記載されるに至った。

しかし、2003年以降、欧米から術後補助化学療法についてのポジティブデータが高

表3 2003年度版から2005年度版への主な変更点

	2003年度版	2005年度版
術後補助化学療法	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い。少数の臨床研究においては予後改善効果を確認す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、標準治療としては行うよう勧められるだけの根拠が明確ではない(グレードC)。	術後病期IB、II、III A期非小細胞肺癌：完全切除例に対しては術後補助化学療法を行うよう勧められる(グレードB)。
進行非小細胞肺癌に対する薬剤の選択	a. 全身状態良好の患者にはシスプラチンを含む2剤併用療法を行うよう強く勧められる(グレードA)。	a. 75歳未満、全身状態良好(PS 0:1)の患者にはシスプラチンを含む併用化学療法を行うよう強く勧められる(グレードA)。
	b. シスプラチンとの併用薬は、塩酸イリノテカン、ビンレルビン、ゲムシタビン、パクリタキセル、ドセタキセルのどれか1つを選択するよう強く勧められる(グレードA)。	b. シスプラチンとの併用薬は、塩酸イリノテカン、ビンレルビン、ゲムシタビン、パクリタキセル、ドセタキセルが強く勧められる(グレードA)。
	c. パクリタキセル、ゲムシタビンの場合はシスプラチンの代わりにカルボプラチンを併用してもよい。このことは、行うよう強く勧められる(グレードA)。	c. シスプラチンの毒性が懸念される患者に対しては、シスプラチンを含まない2剤併用療法も選択肢となりうる(グレードA)。
	d. プラチナ製剤の使用不能な患者では、塩酸イリノテカン、ビンレルビン、ゲムシタビン、パクリタキセル、ドセタキセルの単剤投与を行うことが勧められる(グレードB)。	

ただ、推奨グレードがAではなくBとなったのは、わが国で術後にシスプラチンベースの補助化学療法を行った場合の実行可能性についての十分な報告がないこと、UFTのエビデンスがあるのはIB期の腺癌に限られることなどによる。

2. 進行非小細胞肺癌に対する化学療法

進行非小細胞肺癌に対する化学療法に対しても、若干ではあるが日常診療にインパクトを与える改訂がなされている。2003年度版では、プラチナを含む併用化学療法が標準的であり、シスプラチンの場合とカルボプラチンを使用する場合で、併用薬について具体的な

いエビデンスレベルで相次いで報告された^{8,9,10)}。また、わが国からもUFTについてのさらに大きな比較試験およびメタアナリシスでのポジティブデータが示された^{11,12)}。これらの結果を受けて、2005年版では術後補助化学療法についての記載内容がほぼ180度変更され、術後病期IB、II、III A期非小細胞肺癌完全切除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)こととなった。

記述がされていた。2005年度版では、メタアナリシスでシスプラチンレジメンがカルボプラチンレジメンに生存の点で優位に勝っているとの報告¹³⁾がなされたため、よりシスプラチンレジメンに重きを置いた下記のような記述になっている。

【75歳未満、全身状態良好(PS 0.1)の患者にはシスプラチンを含む併用化学療法を行うよう強く勧められる(グレードA)。

シスプラチンの毒性が懸念される患者に

対しては、シスプラチンを含まない2剤併用療法も選択肢となり得る(グレードA)。」

メタアナリシスはエビデンスを簡略化して理解するには適しているが、そのみを鵜呑みにすると真実を見失う可能性がある。例えば、カルボプラチン+パクリタキセルは、現在、非小細胞肺癌の標準的なシスプラチンレジメンとして世界的に行われているシスプラチン+ゲムシタピンなどとの第Ⅲ相試験が複数行われているが、生存期間で有意に劣っているという報告はない^{14, 15, 16)}。2005年版の中のエビデンス欄にも、「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が、その差は大きなものではなく……」との記載がある。わが国で現在行われている進行非小細胞肺癌に対する化学療法は60%以上がカルボプラチンレジメンであることを考えると、エビデンスの解釈に間違いがないのであれば、個人的にはもう少し日常臨床に配慮した記載にシフトしてもいいのではないかと考えている。

第三版について

本ガイドラインは、3年ごとを目安にして改訂の是非を検討する予定であったが、実際はそれよりも早いペース(約2年ごと)で改訂作業が進んでいる。それは日常診療に大きな影響を与える重要なエビデンスが、我々が想定していた以上に矢継ぎ早に報告されるためである。第三版についても、現在検討作業に入っている。内容についての全容は明らかではないが、①2005年度版の

齟齬を改めること、②重複記載を少なくすること、③悪性胸膜中皮腫についてのガイドラインを追加すること、④支持療法(特にビスフォスフォネート)について記載すること、などが検討課題に挙がっている。

また、近年、学会および論文発表などについてもコンクリフト・オブ・インタレスト(COI:利益相反)を明らかにすることが求められている。ガイドラインについては論文以上にその開示が要求される可能性がある。COIの規定については、学会ごとに定められる傾向があり¹⁷⁾、第三版以降では、肺癌学会ガイドライン検討委員会およびワーキンググループのCOIの開示が必要とされる可能性がある。

最後に

最後にガイドラインの基本的認識について私見を述べる。最近の風潮では、ガイドラインが作成されてしまうと、それがあたかも法律のような取り扱い方をされ、それと異なった行為を実施すれば、そのみで非倫理的であるとの評価が下されてしまう恐れがある。ガイドラインは大多数の患者から得られたデータに基づいて体系的に作成された診療のための支援ツールであり、それが個々の患者にそのまま対応できるほど医学は進歩していない。実際の診療にあたっては、個々の患者の身体的・社会的背景や価値観などの要素も考慮して方針を決定すべきである。以下に本ガイドラインを作成するにあたっての基本認識について、抗がん剤の適正使用ガイドライン作成委員

会の委員長を務められた有吉寛先生が記載している文章を抜粋して掲載する^{18,19)}。

『ガイドラインについて理解すべきことは、医療上の疑問についてEBMによる一般化した回答に基づいているため、必ずしも患者の個人差を考慮するものでもないし、同じ成果を求める他の合理的方法を排除したり、他の医療を規制するものではない。ただし、自分の考えと異なるという理由で、質の高いエビデンスを無視することは問題がある。したがって、実地診療においてガイドラインを利用する場合は、医師はその適応を十分吟味し内容の取捨選択を慎重に分別すべきである。』

参考文献

- 1) 山本信之, 福岡正博: 抗がん剤適正使用のガイドライン(案) 進行肺がん化学療法のガイドライン. 癌と化学療法 29: 985,2002
- 2) 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: EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2003年版. 金原出版株式会社,東京,2003
- 3) 日本肺癌学会: EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2005年版. 金原出版株式会社,東京,2005
- 4) Wada H, Hitomi S, Teramatsu T. West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery: Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 14: 1048-1054,1996
- 5) Ichinose Y, Genka K, Koike T, et al: Randomized double-blind placebo-controlled trial of bestatin in patients with resected stage I squamous-cell lung carcinoma. J Natl Cancer Inst 95: 605-610,2003
- 6) 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 95: 1453-1461,2003
- 7) 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 randomized clinical trials. Br Med J 311: 899-909,1995

- 8) 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 350: 351-360,2004
- 9) Winton TL, 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
- 10) Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. Lancet Oncol 7: 719-727, 2006
- 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 350: 1713-1721,2004
- 12) 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 22: 617,2004
- 13) Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al: Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 22: 3852-3859,2004
- 14) Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 346: 92-98,2002
- 15) Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M et al: Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 20: 4285-4291,2002
- 16) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al: Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. Ann Oncol 2006 (online)
- 17) American Society of Clinical Oncology: Revisions of and clarifications to the ASCO conflict of interest policy. J Clin Oncol 24: 517-518,2006.
- 18) 有吉寛: 「抗がん剤適正使用のガイドライン」作成にあたって; ガイドライン作成の経緯と基本的考え方. 第14回日本臨床腫瘍研究会 program & abstracts: 17,2001
- 19) 有吉寛: EBMに基づく癌診療のガイドライン作成. EBMジャーナル, 9: 22, 2001

肺 癌

小野 哲 山本 信之*

[Jpn J Cancer Chemother 34(3): 367-373, March, 2007]

Lung Cancer: Akira Ono and Nobuyuki Yamamoto (Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center)

Summary

Aging society is coming now, the ratio of elderly patients among all lung cancer patients has currently been increasing. It is necessary for elderly patients who are under-represented in clinical trials to study their suitable regimen. Thus, phase II and III clinical trials have been performed specifically for elderly non-small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC) patients all over the world. As for single agent chemotherapy, there is a strong rationale for docetaxel and vinorelbine in elderly patients with advanced NSCLC. Recently, there are phase I and II clinical trial for CPT-11 monotherapy, and gefitinib and TS-1 are reasonable options for elderly patients. Alimta is tolerable for elderly, and subset analysis is performed for the elderly with recurrent NSCLC. As platinum-based chemotherapy, there are several elderly subset analyses and JCOG 0207, which is a phase III trial now in progress comparing weekly cisplatin+weekly docetaxel and weekly docetaxel. In SCLC, there is no evidence of single agent chemotherapy but combination chemotherapy such as carboplatin+etoposide is recommended. A phase III study of carboplatin+etoposide versus amrubicin under way. These studies should aim to optimize several agents for elderly patients and prolong survival, palliative care. Key words: Elderly, Chemotherapy, Non-small cell lung cancer, Small cell lung cancer, Corresponding author: Akira Ono, Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center, 1007 Shimonagakubo, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka 411-8777, Japan

要旨 高齢社会に突入している現在、肺癌患者における高齢者の割合は増え続けており、通常の臨床試験に適合性のない高齢者肺癌患者に適したレジメンを構築してゆくことが必要である。そこで、高齢者の非小細胞肺癌、小細胞肺癌に対する第II/III相試験が世界中で施行されており、高齢者進行非小細胞肺癌に対しては、単剤の化学療法として docetaxel, vinorelbine が強く推奨される。最近、CPT-11 単剤療法に関しても第I/II相試験が施行され、gefitinib, TS-1 も高齢者にとって有望な薬剤であると考えられる。再発高齢者進行非小細胞肺癌においては pemetrexed 単剤投与が高齢者にとって忍容性があるというサブセット解析がされている。プラチナベースの化学療法ではいくつかの高齢者に対するサブセット解析があり、weekly cisplatin と weekly docetaxel の併用療法と weekly docetaxel との比較第III相試験 (JCOG 0207) が現在進行中である。高齢者小細胞肺癌に関しては単剤による化学療法は現在推奨されず、carboplatin+etoposide のような併用療法が推奨されている。現在 carboplatin+etoposide と amrubicin の第III相試験が進行中である。今後、これらの臨床試験から高齢者肺癌患者のよりよい生存延長に寄与する薬剤が選択されることを期待する。

はじめに

高齢者肺癌に対する薬物療法はこの7~8年で急激に進歩している。以下、文献的考察も取り入れ、高齢者肺癌の薬物療法の review と最近の進歩について述べたい。

I. 高齢者肺癌の化学療法

1. 非小細胞肺癌 (NSCLC)

近年、高齢者の化学療法の方向性は以下の2通りに分

けられる。一つは高齢者を特別な集団ととらえ、それ専用のレジメンを開発する方向性である。この流れはイタリアから始まり日本もこの方向に傾きつつある。高齢者用の化学療法としては主に単剤の化学療法が用いられることが多く、第III相試験の結果も報告されている、もう一方は、暦年齢では化学療法レジメンを変更すべきではないという、米国で主張されている考え方である。この検討は、主にこれまでのプラチナ併用療法の臨床試験を retrospective に解析することで行われている。

連絡先: 〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007 * 静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内科

小野 哲

0385-0684/07/¥500/論文/JCLS

1) 単剤の化学療法

a. Vinorelbine (VNR) と gemcitabine (GEM)

1999年イタリアの Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study (ELVIS) によって高齢者(70歳以上, PS 0~2) 進行 NSCLC における 1990年代に開発された抗癌剤単剤における治療の有効性が示された。161人に対して VNR 単剤(30 mg/m², day 1, 8, 3週毎投与)+BSC と BSC のみとの第Ⅲ相試験を行い, 奏効率 は VNR 群で 19.7%, 生存期間中央値 (median survival time: MST) は VNR 群 28 週, BSC 群 21 週であり VNR 群で有意な生存期間の延長が認められた⁹⁾。また QOL でも VNR 群での改善が認められ, 延命効果とともに高齢者への化学療法の意義を示した最初の試験であった。また VNR (25 mg/m²) においても MST 34 週と効果がみられることが報告されている⁹⁾。

GEM は日本における第Ⅱ相試験で高齢者, 非高齢者に分けて比較検討した結果, 奏効率, 毒性にほとんど差はなく高齢者に対して忍容性が高く有用な治療であることが報告された⁹⁾。その後高齢者に対する VNR と GEM, もしくはその併用を評価するため, イタリアで二つの第Ⅲ相試験が施行された。Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) では VNR 単剤 (30 mg/m²) と VNR (30 mg/m²) + GEM (1,200 mg/m²) 併用療法とを比較する第Ⅲ相試験が行われた。この試験は両群でそれぞれ 120 症例ずつ必要であったが, 中間解析を施行し併用療法では MST 29 週, 1 年生存率 30% であったのに対して, 単剤群は MST 18 週, 1 年生存率 13% であり, 併用療法によって得られた生存期間が早期中止基準に抵触したため, 試験は早期に中止となった⁹⁾。

一方, MILES では VNR 単剤療法 (30 mg/m²), GEM 単剤療法 (1,200 mg/m²), VNR (25 mg/m²) + GEM (1,000 mg/m²) 併用療法の 3 群を比較する大規模第Ⅲ相試験が行われた。707 例中 698 例が解析可能であり VNR 単剤, GEM 単剤, 併用療法群の MST はそれぞれ 36, 28, 30 週, 1 年生存率はそれぞれ 38, 28, 30% であった。また, time to progression をエンドポイントとした時の MST はそれぞれ 18, 17, 19 週, 1 年生存率はそれぞれ 14, 13, 16% であった。生存期間については 3 群間で有意な差は認められなかったが, 毒性に関しては併用群において発現頻度が高かった⁹⁾。上記二つの第Ⅲ相試験は, VNR + GEM の併用療法の治療成績について相反する結果となったが, 現時点ではより大規模な試験である MILES の結果が尊重される傾向にあり, VNR, GEM と VNR + GEM は高齢者に対して効果の点では差がないと見なされている。

VNR は高齢者と非高齢者では, 薬物動態, 毒性発現症

例率に有意差は認められなかった⁹⁾。GEM に関しては主要毒性である好中球減少, 血小板減少での年齢による差は認められず, 肝・腎機能への影響も高齢者, 非高齢者で差は認められていない⁹⁾。

b. Docetaxel (DOC)

West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) では, DOC の高齢者への有効性を確認するために 70 歳以上の進行 NSCLC に対し DOC 単剤 (60 mg/m², 3 週毎投与) と VNR 単剤 (25 mg/m², day 1, 8, 3 週毎) とを比較する第Ⅲ相試験 (WJTOG 9904) を行った。生存期間では両群に有意差は認めなかったが (p=0.138), MST (DOC 群: 14.3 か月, VNR 群: 9.9 か月), 1 年生存率 (DOC 群: 58.6%, VNR 群: 36.7%) とも DOC が優れていた。median progression survival time は DOC で有意差に優れており, DOC 群で 5.4 か月, VNR 群で 3.1 か月であった (p<0.001)。RR は DOC 群で 22.7%, VNR 群で 9.9% であった (p=0.019)。血液毒性に関しては grade 3, 4 の好中球減少が DOC 群で有意に高かった (p=0.031)。非血液毒性では脱毛のみが DOC 群で有意に高かった (p<0.001)。QOL でも DOC 群で有意な改善が認められた⁹⁾。

また, cisplatin (CDDP) weekly 投与 + DOC weekly 投与 (day 1, 8, 15, 4 週毎) の第Ⅰ相試験が高齢者と非高齢者とに分けて行われ, DOC の推奨投与量が年齢で異なることを示した (高齢者: 20 mg/m²/week, 非高齢者: 35 mg/m²/week)。この試験における薬物動態解析の結果, DOC の AUC (area under the concentration-time curve) は年齢 (75 歳以上, 75 歳未満) による影響は受けないが, 同じ AUC でも高齢者のほうが好中球減少率に与える影響が高いことが報告された⁹⁾。75 mg/m², 3 週毎投与で 65 歳を高齢者の境界とした study においても統計学的な差ではないが, 高齢者において grade 4 の好中球減少 (高齢者: 63%, 非高齢者: 30%) と発熱性好中球減少 (高齢者: 16%, 非高齢者: 30%) が多く認められている¹⁰⁾。表 1 に高齢者進行 NSCLC の第Ⅲ相試験の結果を示した。

c. Irinotecan (CPT-11)

70 歳以上の高齢者 (stage IIIB or IV, PS 0 or 1) に対して CPT-11 の phase I/II, pharmacokinetic (PK), pharmacogenomic (PG) study が報告されている。推奨用量は 100 mg/m² (day 1, 8 の 3 週毎投与) と決定され, 推奨用量にて 37 症例に対して治療が行われた。推奨用量での奏効率は 8.1% (95%CI: 1.7~21.9) であったが, MST は 461 日と良好であった。SD (stable disease) と PR (partial response) を加えた腫瘍制御率は 73% (95%CI: 55.9~86.2) であり, 腫瘍増殖阻害が生存期間の延長

表1 高齢者非小細胞肺癌 第III相試験の結果

Trial	Study arm	Age (years)	No. of pts	RR (%)	Median survival (weeks)	1-year survival (%)	Overall survival (weeks)
ELVIS ¹⁾	VNR	>69	76	20	28	32	28
	Best supportive care		78		20	14	21
SICOG ⁴⁾	VNR	>69	60	15	18	13	18
	GEM/VNR		60	22	29	30	29
MILES ⁵⁾	VNR	>69	233	18	36	38	36
	GEM		233	16	30	28	28
	GEM/VNR		232	21	28	30	30
WJTOG 9904 ⁸⁾	VNR	>69	91	10	9.9 month	37	43
	DOC		88	23	14.3 month	59	62

に關与したと考えられた。近年、遺伝子学的に UGT 1 A 1 活性が低い患者において毒性の発現率が高いことが報告されており、UGT 1 A 1 のプロモーター領域には UGT 1 A 1*28, エクソン領域には UGT 1 A 1*6, UGT 1 A 1*27 の遺伝子多型が存在し¹¹⁾、野生型に対しホモ型、ヘテロ型は UGT 1 A 1 活性が低く SN-38 代謝が低下することが予想される。今回施行された study では UGT 1 A 1*6 の遺伝子多型が SN-38 の AUC, AUC ratio (SN-38 と SN-38 グルクロナイドとの比) とそれぞれ $p=0.0037$, $p=0.001$ の相関関係が認められた。また、白血球減少, 好中球減少に対しても UGT 1 A 1*6 の遺伝子多型とそれぞれ $p=0.0018$, $p=0.0199$ で相関関係が認められた¹²⁾。

d. Pemetrexed (Alimta)

新規の葉酸代謝拮抗剤であり、DNA 合成に必要な必須ヌクレオチド、葉酸、プリン合成にかかわる複数の酵素活性を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。DLT は好中球減少であり¹³⁾、海外において再発 NSCLC に対して DOC (75 mg/m², 3 週毎投与) をコントロールアームとした第III相試験が施行された。pemetrexed は (500 mg/m², 3 週毎投与) であり、奏効率 (DOC: 8.8%, pemetrexed: 9.1%), MST (DOC: 7.9 か月, pemetrexed: 8.3 か月) と有意な差は認められなかった。毒性においては grade 3, 4 の好中球減少 (DOC: 40.2%, pemetrexed: 5.3%), 発熱性好中球減少 (DOC: 12.7%, pemetrexed: 1.9%) と有意に血液毒性が軽減され ($p<0.001$), 再発 NSCLC に対する標準治療の一つとなることが示唆されている¹⁴⁾。上記試験に対するサブセット解析 (70 歳以上, 70 歳未満) が施行されており、70 歳以上で median time to progression (DOC: 2.9 か月, pemetrexed: 4.6 か月) MST (DOC: 7.7 か月, pemetrexed: 9.5 か月), 70 歳未満で median time to progression (DOC: 3.9 か月, pemetrexed: 3.0 か月) MST (DOC: 8.0 か月, pemetrexed: 7.8 か月) と有意な

差は認められなかったが、血液毒性において発熱性好中球減少が 70 歳以上 (DOC: 18.9%, pemetrexed: 2.5%, $p=0.025$) 70 歳未満 (DOC: 11.7%, pemetrexed: 1.8%, $p<0.001$) と有意に差を認め、pemetrexed は DOC と比較して毒性に関して高齢者, 非高齢者双方に忍容性があることが示された¹⁵⁾。

e. 分子標的薬

わが国の分子標的薬剤のなかで肺癌に対して承認されている薬剤は gefitinib のみであり、gefitinib に代表されるヒト上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) 阻害剤は細胞質内の ATP 結合部位においてチロシンキナーゼの自己リン酸化を抑制する低分子化合物である。第 I 相試験における最も頻度の高い毒性は脂漏性皮疹であり¹⁶⁾、従来の cytotoxic drugs と比較して血液毒性は少なく、経口の内服剤であることもあり高齢者に対する忍容性は高いと考えられる。しかし、gefitinib 使用患者における interstitial lung disease (ILD) の発症頻度は 5.8% と報告されており¹⁷⁾、PS 低下例に関しては使用に関して特に注意が必要である。ILD 発症に関する危険因子としては男性、喫煙歴あり、IP (interstitial pneumonitis) の併存があげられ、年齢は発生の危険因子とはならないとする報告がされている¹⁸⁾。また有意な予後因子としては女性、喫煙歴なし、腺癌、東洋人であることも報告されている^{19,20)}。注目すべきは、EGFR のキナーゼ部位における後天的癌特異的変異 (mutation) が治療効果予測因子であることが示され、他の予後因子 (女性、喫煙歴なし、腺癌、東洋人) とともに相関が示されている^{21,22)}。gefitinib はこれまでのエビデンスから主に再発症例に使用されているが、未治療例に対しても phase II study が報告されており²³⁾、EGFR mutation ありの未治療症例に対しては RR (response rate) 75%, disease control rate 88%, median progression free survival time 9.7 か月であったと報告されている²⁴⁾。現在、日本を含めた東アジア諸国で、腺癌&

表 2 プラチナ製剤を用いた進行非小細胞肺癌第Ⅲ相試験の高齢者サブセット解析

Trial	Study arm	Age (years)	No. of pts	RR (%)	Median survival (month)	Overall survival (month)	1-year overall survival (%)
FACS ²⁸⁾	CDDP/CPT-11	≥70	27	26	11.3		48.1
		<70	118	32	14.5		61.7
	CBDCA/PTX	≥70	25	20	12		48
		<70	120	35	12.3		51.7
	CDDP/GEM	≥70	28	32	13.5		60.7
		<70	118	30	14.2		59.3
CDDP/VNR	≥70	22	50	11.2		45.5	
	<70	123	30	11.5		48.8	
CALGB 9730 ³²⁾	CBDCA/PTX	≥70	77	36		8	35
		<70	207	30		8.5	36
SWOG 9509, 9308 ²⁹⁾	CBDCA/PTX	≥70	117	NR		6.9	30
	CBDCA/VNR	<70	491	NR		8.6	40
Swedish ³³⁾	CBDCA/GEM	≥70	56	22	11		NR
		total	164	30	10		40
	GEM	≥70	65	19	9.4		NR
		total	170	11	8.6		32
ECOG 1594 ³⁴⁾	CDDP/PTX	≥70	227	25		8.3	33
	CDDP/DOC	<70	912	22		8.2	35
	CDDP/GEM						
	CBDCA/PTX						
TAX 326 ³⁵⁾	CDDP/DOC	≥65	149	NR		12.6	52
		total	408	32		11.3	46
	CDDP/VNR	≥65	134	NR		9.9	41
		total	404	25		10.1	41
	CBDCA/DOC	≥65	118	NR		9	38
		total	406	24		9.4	38

non-smoker or light smoker に対する first-line としての gefitinib vs CBDCA + paclitaxel (PTX) の第Ⅲ相試験が進行中である。

欧米諸国で承認されている EGFR-TKI は erlotinib のみであり、大規模比較試験では化学療法歴のある再発 NSCLC に対して erlotinib の有効性を erlotinib vs placebo の二重盲検試験において比較したところ、奏効率、生存期間において erlotinib が優れていた。また 60 歳以上、60 歳以下に分けた解析では生存率、奏効率に差は認められなかった²⁵⁾。Dana-Farber Cancer Center では初回治療として 70 歳以上の非小細胞肺癌患者 76 例に erlotinib (150 mg/day) を使用し奏効率 12%、MST が 11 か月であると報告している²⁶⁾。

f. 単剤の化学療法のまとめ

以上より 70 歳以上の高齢者進行 NSCLC を一つの患者集団として考えた場合は、1990 年代に開発された抗癌剤単剤による化学療法が勧められ、特にエビデンスとして高いものは、VNR もしくは DOC である。今後、その他の抗癌剤も検討していく必要があり、上述の CPT-11 も高齢者に対して有望な抗癌剤の一つであると考えら

れ、高齢者再発 NSCLC に対しては pemetrexed も選択肢の一つである。また、症例を選択した (非喫煙者・腺癌、epidermal growth factor receptor の遺伝子変異ありなど) gefitinib の投与や、今回は触れなかったが内服薬であり比較的毒性も mild であると考えられている TS-1 単剤療法なども高齢者にとって魅力的であると考えられる。

2) プラチナを含む 2 剤併用療法

現在のところ高齢者進行 NSCLC に対してプラチナを含む 2 剤併用療法の有効性を示した prospective な解析や比較試験は報告されていない。表 2 にプラチナ製剤を使用した高齢者進行非小細胞肺癌に関するいくつかのサブセット解析を紹介する。

わが国で行われた FACS (Four-Arm Cooperative Study: CDDP + CPT-11 (IP 群) を対照群にして CDDP + paclitaxel (PTX), CDDP + GEM, CDDP + VNR (NP 群) の 4 群の第Ⅲ相試験²⁷⁾ で、70 歳以上、70 歳以下でサブセット解析したところ有効性に差を認めず、有害事象に関しては IP 群、NP 群で grade 3 以上の Hb 減少の発現率が高齢者で有意に高かったが、その

他の有害事象は年齢による発現率の差を認めなかった。また各レジメン毎においてMST, 1年生存率, 奏効率はいずれの群でも70歳以下, 70歳以上にて差を認めなかった²⁸⁾。また, CBDCAはCDDPと比較して毒性が少ないため, CBDCAを使用した併用療法における高齢者での有用性についていくつかの検討が行われている。Southwest Oncology Group (SWOG)では, 9509と9308に登録されたうちの併用療法を施行された症例を70歳以上, 70歳未満に分けてサブセット解析を施行した。CBDCA+PTXはCDDP+VNR群と比較して副作用による治療中断率が低く, 年齢による差がみられなかったため高齢者に対するCBDCA+PTXの忍容性が注目されている²⁹⁾。また, CBDCA+PTXにおけるPTXの投与方法の違い(毎週投与 vs 3週1回投与)を比較した第Ⅲ相試験の高齢者(70歳以上)におけるサブセット解析で, 毎週投与群(CBDCA AUC 6 (day 1, 4週毎), PTX 100 mg/m² (day 1, 8, 15, 4週毎))は3週1回投与群(CBDCA AUC 6 (day 1), PTX 225 mg/m² (day 1))と比較して奏効率(25.7%, 19%), MST(37.1週, 31.1週), time to progression (18.4週, 12.7週), grade 2/3 neuropathy (9%/10%, 5%/6%)と有効性が認められたとの報告もある³⁰⁾。Cancer and Leukemia Group B (CALGB)ではCBDCA+PTXとPTX単剤との奏効率, MST, 1年生存率について70歳以上, 70歳未満でサブセット解析した結果, 年齢により差は認められなかった。また, Swedish trialではCBDCA+GEMとGEM単剤での比較で高齢者でのサブセット解析の結果, すべての年齢層で生存期間中央値は8.6か月 vs 10か月, 1年生存率32% vs 40%であり, 70歳以上, 70歳未満ではMSTが9.4か月 vs 11か月で, 統計学的有意差はないが併用療法において良好な結果が得られた³¹⁾。このようなサブセット解析の解釈には十分な注意が必要であり, CDDPもしくはCBDCAが高齢者のkey drugになるかどうかは議論の分かれるところである。

3) プラチナ併用の化学療法のまとめ

高齢者でも臓器機能が十分保たれているsuper高齢者の場合には, 若年者同様にプラチナ併用療法実行可能性が示唆されている。ただ, これらはすべてサブセット解析の結果であるということを十分注意しておかなければならない。特にCDDPは, 高齢者に使用するにしても使用量, 投与間隔の問題を今後検討していかなければならないと考えられる。現在, Japan Clinical Oncology Group (JCOG)においてDOC (25 mg/m², 週1回投与) vs CDDP+DOC (CDDP 25 mg/m², DOC 20 mg/m², 週1回投与)の第Ⅲ相試験(JCOG 0207)が進行中である。

2. 小細胞肺癌 (SCLC)

現在, 限局型小細胞肺癌 (LDSCLC) のMSTは約24か月, 20%は長期生存可能と考えられている。一方, 進展型小細胞肺癌 (EDSCLC) のMSTは9~12か月であり, 5年生存率はほとんど得られていない状態である。1990年代より高齢者SCLCに対して経口etoposide (ETP), CBDCA+ETPなどが数多くの第Ⅱ相試験で報告されているが, RR: 59~81%, MST: 7~15か月とかなりのばらつきがみられている³⁶⁾。

1) 単剤療法かプラチナ併用療法か

経口ETPについては単剤の経口化学療法として高齢者, PS低下例に対する化学療法として注目を集めた。五つの第Ⅱ相試験の報告ではRR: 53~84%, MST: 4.6~16か月であり, 他の多剤併用療法の第Ⅱ相試験と遜色のない結果が示された。経口ETPの効果を評価するために二つの第Ⅲ相試験(経口ETP vs ETP+vincristine (VCR) or [cyclophosphamide (CPA)+doxorubicin (ADM)+VCR] CAV療法, 経口ETP vs CDDP+ETP (PE)/CAV交替療法)が実施され症状緩和効果, 奏効率, 毒性, MSTにおいて第Ⅱ相試験のような結果は得られず, 経口ETPが有意に劣っていることが再現性をもって確認され, 多剤併用療法が見直されるようになった³⁷⁾。

その他にもCBDCA単剤 vs CAV療法の第Ⅱ相無作為比較試験が行われており, 奏効率(25.4% vs 37.9%), MST (3.9か月 vs 4.2か月)と併用療法のほうがそれぞれ優れていた。また, CBDCA単剤ではgrade 3~4の血小板減少がより頻回に認められた³⁸⁾。以上のような解析結果より, 現在のところ高齢者のSCLCに対する単剤療法は第一選択にはなり得ないと考えられる。

大量に補液を必要とするCDDPは心, 腎機能がよくPSも良好な高齢者にしか使用しづらく, 高齢者のSCLCにおいてもやはりkey drugとしてCDDPが使用できるかどうかが問題となってくる。高齢者は不均一な集団であり, そのような集団に対応するプラチナ製剤となるとやはり補液量は少なく非血液毒性も軽度であるCBDCAが選択肢としてあがってくる。高齢者に対するCBDCA+ETP療法の第Ⅱ相試験が施行されRR: 71~81%, MSTがLDSCLC 10~15か月, EDSCLC 8.6~10.4か月とCDDP+ETP療法とほぼ同等の効果が得られた³⁹⁻⁴¹⁾。そこで, JCOG 9702においてPS 0~2の70歳以上の高齢者または70歳未満でPS 3のEDSCLCに対し, CBDCA+ETP併用療法 vs CDDP (3分割)+ETP療法の第Ⅲ相比較試験を実施した。奏効率(CBDCA+ETP: 73%, CDDP+ETP: 73%), MST (CBDCA+ETP: 10.6か月, CDDP+ETP: 9.8か月), 2

年生存率 (CBDCA+ETP: 11%, CDDP+ETP: 12%, $p=0.54$) と有意な差は認められなかった。毒性に関して CBDCA+ETP のほうが grade 3 以上の血小板減少の頻度が有意に高かった⁴²⁾。しかし明らかな症状を呈するような血液毒性は認められず、神経毒性、消化器毒性などの非血液毒性は CBDCA のほうが軽度であり、臓器障害、補液量からみてもやはり高齢者 SCLC には CBDCA+ETP 療法がより忍容性が高いと考えられる。

2) 新規抗癌剤

塩酸アムルビシン (amrubicin: AMR) は日本において開発されたトポイソメラーゼ II 阻害薬であり、doxorubicin と同様に体内で代謝される過程で 5~200 倍薬理活性の高い誘導体アムルビシノール (AMR-OH) に変換される。ヒトにおいては尿中排泄率が低く、主に肝臓にて代謝を受けていると考えられているため、腎機能が悪化している状態でも使用することが可能である。推奨用量は 45 mg/m² であり、G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) の予防投与が認められていない NSCLC や高齢者に対しては減量も必要と考えられる。EDSCLC に対して施行された AMR 単剤療法の第 II 相試験の結果は奏効率 75.8%, MST 11.7 か月、1 年生存率 48.5% であった。このなかで 70 歳以上の高齢者に対してサブセット解析を行ったところ、奏効率 76.9%, MST 10.2 か月、1 年生存率 38.5% であった⁴³⁾。このように AMR 単剤の良好な結果を受け、現在、高齢者 EDSCLC の標準的な治療法としての CBDCA+ETP と AMR 単剤とを比較した第 III 相試験が進行中である。

おわりに

全体的にみると高齢者肺癌の薬物療法は NSCLC を中心に多くのエビデンスが蓄積されてきている。高齢化率も 20% を超えた現在、高齢者肺癌に対する治療法の構築は急務であり、プラチナ製剤、1990 年代に開発された新規抗癌剤、pemetrexed, amrubicin, TS-1 などの cytotoxic drugs, EGFR-TKI に代表される分子標的薬剤などを使用することにより、高齢者の特性とよりよく長い生存の両方を満足させ得る治療法が多くの臨床試験によって創造されてゆくことを期待したい。

文 献

- 1) The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group: Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 91: 66-72, 1999.
- 2) Buccheri G and Ferrigno D: Vinorelbine in elderly patients with inoperable nonsmall cell lung carcinoma: a phase II study. *Cancer* 88(12): 2677-2685, 2000.
- 3) 古瀬清行: Gemcitabine Hydrochloride (Gemcitabine) の高齢者非小細胞肺癌に対する治療成績. *癌と化学療法* 26(7): 890-897, 1999.
- 4) Frasci G, Lorusso V, Panza N, *et al*: Gemcitabine plus vinorelbine yields better survival outcome than vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) phase III trial. *Lung Cancer* 34(Suppl 4) S 65-69, 2001.
- 5) Gridelli C, Perrone F, Gallo C, *et al*: Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 95: 362-372, 2003.
- 6) Sorio R, Robieux I, Gallington E, *et al*: Pharmacokinetics and tolerance of vinorelbine in elderly patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 33(2): 301-303, 1997.
- 7) Shepherd FA, Abratt RP, Anderson H, *et al*: Gemcitabine in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 24(2 Suppl 7): S 7-50-S 7-55, 1997.
- 8) Takeda K, Kudoh S, Nakagawa K, *et al*: Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 24(22): 3657-3663, 2006.
- 9) Minami H, Ohe Y, Niho S, *et al*: Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and cisplatin in elderly and non-elderly patients: Why is toxicity increased in elderly patients? *J Clin Oncol* 22: 2901-2908, 2004.
- 10) ten Tije AJ, Verweij J, Carducci MA, *et al*: Prospective evaluation of the pharmacokinetics and toxicity profile of docetaxel in the elderly. *J Clin Oncol* 23: 1070-1077, 2005.
- 11) Ando Y, Saka H, Ando M, *et al*: Polymorphism of UDP-Glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: Pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 60: 6921-6926, 2000.
- 12) Kunikane H, Yamamoto N, Masuda N, *et al*: Phase I/II, pharmacokinetic (PK), and pharmacogenomic (PG) study of irinotecan (CPT-11) using the weekly schedule for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 17(suppl 9): ix 222, 2006.
- 13) Adjei AA: Pemetrexed (Alimta), a novel multitargeted antifolate agent. *Expert Rev Anticancer Ther* 3(2): 145-156, 2003.
- 14) Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, *et al*: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22: 1589-1597, 2004.
- 15) Weiss GJ, Langer C, Rosell R, *et al*: Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: A subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24: 4405-4411, 2006.
- 16) Nakagawa K, Tamura K, Negoro S, *et al*: Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ("Iressa", ZD 1839) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Ann Oncol* 14: 922-930, 2003.
- 17) Yoshida S: The results of gefitinib prospective investigation. *Med Drug J* 41: 772-789, 2005.
- 18) Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, *et al*: Predictive

- factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 24(16): 2549-2556, 2006.
- 19) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, *et al*: A multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 21(12): 2237-2246, 2003.
 - 20) Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, *et al*: Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer* 45: 93-104, 2004.
 - 21) Paez JG, Janne PA, Lee JC, *et al*: EGFR mutations in lung cancer, correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304: 1497-1500, 2004
 - 22) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al*: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350: 2129-2139, 2004.
 - 23) Niho S, Kubota K, Goto K, *et al*: First-line single agent treatment with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer phase II study. *J Clin Oncol* 24: 64-69, 2006.
 - 24) Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T, *et al*: Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 24: 3340-3346, 2006.
 - 25) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, *et al*: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353: 123-132, 2005.
 - 26) Jackman D, Lucca J, Fidias P, *et al*: Phase II study of the EGFR tyrosine kinase erlotinib in patients ≥ 70 years of age with previously untreated advanced non-small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 23: Meeting abstr 7148, 2005.
 - 27) Kubota K, Nishiwaki Y, Ohashi Y, *et al*: The four-arm cooperative study (FACS) for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23: (suppl) 7006, 2004.
 - 28) 後藤功一, 西脇 裕, 西條長宏・他: 高齢者進行非小細胞肺癌に対する化学療法・FACS 研サブグループ解析, 2005年日本肺癌学会, p 489.
 - 29) Karen Kelly, Sheryl Giarritta, Wallace Akerley, *et al*: Should older patients (Pts) receive combination chemotherapy for advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC)? An analysis of southwest oncology trials 9509 and 9308. *Proc ASCO* 20: (abstr 1313), 2001.
 - 30) Ramalingam S, Pelly MC, Larocca RV, *et al*: Outcome of elderly (70 > years) non-small cell lung cancer (NSCLC) patients on a multicenter, phase III randomized trial comparing weekly vs standard schedules of paclitaxel (P) plus carboplatin (C). *J Clin Oncol* 23: (abstr 7149) 657 s, 2005.
 - 31) Rogério Lilienbaum: Treatment of elderly patient with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ASCO Educational Book, 2006, p 468.
 - 32) Lilienbaum R, Herndon J, List M, *et al*: Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. The cancer and Leukemia Group B (study 9730). *J Clin Oncol* 23: 190-196, 2005.
 - 33) Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, *et al*: Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. The Swedish Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 23: 8380-8388, 2005.
 - 34) Langer CJ, Vangel J, Schiller DP, *et al*: Age-specific subanalysis of ECOG 1594, fit elderly patients (70-80 yrs) with NSCLC do as well as younger patients (< 70). *Proc ASCO* 22: (abstr 2571) 639, 2003.
 - 35) Fossella F and Belani CP: Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for first-line treatment of advanced non-small cell lung carcinoma (TAX 326). *Cancer* 104(12): 2766-2774, 2005.
 - 36) Rossi A, Maione P, Colantuoni G, *et al*: Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *Oncologist* 10: 399-411, 2005.
 - 37) Girling DJ: Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomized trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet* 348(9027): 563-566, 1996.
 - 38) White SC, Lorigan P, Middleton MR, *et al*: Randomized phase II study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine compared with single-agent carboplatin in patients with poor prognosis small cell lung carcinoma. *Cancer* 92(3): 601-608, 2001.
 - 39) Matsui K, Masuda N, Fukuoka M, *et al*: Phase II trial of carboplatin plus oral etoposide for elderly patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 77(11): 1961-1965, 1998.
 - 40) Berzinec P, Arpasova M, Petricek S, *et al*: Carboplatin and etoposide for small cell lung cancer in patients aged 70 years or over: impact of carboplatin dose on treatment results. *Lung Cancer* 25(suppl 1) S 34-35, 1999.
 - 41) Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, *et al*: Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17: 3540-3545, 1999.
 - 42) Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, *et al*: Randomized phase III trial of carboplatin (C) plus etoposide (E) vs. split doses of cisplatin (P) plus etoposide (E) in elderly or poor-risk patients with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): JCOG 9702. 41st Annual meeting of the American society of clinical oncology. *Proc ASCO* 23: (16S, Part I, II) 7010: 1094S (late breaking abstr), 2005.
 - 43) Yana T, Negoro S, Takada Y, *et al*: Phase II study of amrubicin (SM-5887), a 9-amino-anthracycline, in previously untreated patients with extensive stage small-cell lung cancer (ED-SCLC): A west japan lung cancer group trial. *Proc ASCO* 17: 1734, 1998.

特集 今, 求められている腫瘍内科

腫瘍別診療ガイドラインをめぐる諸問題 2) 肺腫瘍*

山本信之**

Key Words : lung cancer, clinical guideline

肺癌に関するわが国のガイドライン

肺癌診療に関わるわが国のガイドラインとして作成されたものは、各施設別のもの(国立がんセンターなど)を除けば、厚生労働省が関係学会医薬品等適性使用推進施行的事業の中で日本臨床腫瘍研究会・日本癌治療学会に委託した「抗がん剤適正使用のガイドライン」¹⁾が最初であったと思われる。本ガイドラインの作成・改訂作業は日本癌治療学会で継続中であるが、肺癌の化学療法については(案)の段階以降、公表されていない。

その後、厚生省労働省医療技術評価総合研究事業「Evidence-based Medicine (EBM)の手法による肺癌の診療ガイドライン策定の研究」研究班により「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン」が作成された。本ガイドラインは、2003年に第1版が発行された²⁾。その後は、日本肺癌学会で改訂編集作業と行うことになり、2年後の2005年に一部改訂され第2版が出版され³⁾、現在第3版の発行に向けて改訂作業が進んでいる。

そのため、現時点で、わが国における肺癌診療のガイドラインの代表的なものは、日本肺癌学会の「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン」であると思われる。具体的な内容については、ガイドラインそのものを参照していただくこととして、本稿では、ガイドラインの構造、問題

点、2005年度版の改訂点、第3版の方向性、などについて解説する。

肺癌診療ガイドラインの構造

本ガイドラインは、肺癌診療の全領域を網羅すべく、病期別だけでなく診療別のガイドラインも併記している構造となっている。診療別ガイドラインは、診断、化学療法、放射線治療、外科療法、術前術後併用療法、中心型早期肺癌の6テーマから構成されている。この中でも、診断についてのガイドラインはわが国ではほとんどなく、高いレベルのエビデンスが少ない中で、診断についてのガイドラインが作成された意義は大きいと考える。病期別ガイドラインには、非小細胞肺癌I期、非小細胞肺癌II期、非小細胞肺癌III期、非小細胞肺癌IV期、小細胞肺癌I期、限局型小細胞肺癌、進展型小細胞肺癌、の7領域を設定し、すべての領域に対応している。

肺癌診療ガイドラインの問題点

肺癌診療ガイドラインの問題点の一つはこの特徴的な構造にある。診療別・病期別の2種類から成り立っているため、一つの対象について重複した記載があり、ガイドラインそのものが冗長になっていることと、場所によって記載内容に若干の齟齬があることが問題となっている。

たとえば、非小細胞肺癌の化学療法については、「化学療法」と「非小細胞肺癌IV期」の2つの項目

* Clinical practice guidelines in patients with lung cancer.

** Nobuyuki YAMAMOTO, M.D.: 静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科〔☎411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007〕; Department of Pulmonology, Shizuoka Cancer Center, Shizuoka-ken 411-8777, JAPAN

で記載されており、2003年度版では、具体的な化学療法レジメンの記載に若干の差異があった。ただ、2005年度版ではその欠点を克服している。

肺癌外科治療の術式については、2005年度版でリンパ節郭清の推奨グレードが、

- a. リンパ節の系統的な郭清は正確な病期診断の観点から行うよう勧められる(グレードB)
- b. リンパ節郭清の予後への影響は不明であり、行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(グレードC)

と矛盾した内容となっている。作成予定の第3版では、リンパ節郭清を行う方向で一致させるように改訂する予定となっている。

また、本ガイドラインは、専門医向けに記載されたものであるため内容が難解であり、一般医家や患者にとっては利用しづらいことも大きな問題点である。この克服のために、患者向けのガイドラインなどの平易な内容のガイドライン作成について検討されている。

2003年度版から2005年度版への 主な変更点(表1)

1. 術後補助化学療法

一番大きな変更点は術後補助化学療法についての記載である。術後化学療法については、2003年度以前では、欧米とわが国で異なったエビデンスが報告されてきた。すなわち、わが国からはUFT⁹⁾、Ubenimex⁹⁾の第III相試験で、術後補助化学療法での生存期間の延長が報告されていたが、欧米では、シスプラチンベースの化学療法の第III相試験⁹⁾、メタアナリシス⁷⁾などで生存期間の優位な延長が示されなかった。より多数の症例を対象とした第III相試験やメタアナリシス(わが国の試験:300~400例、欧米:1,300例前後)で否定されていたこと、UFT、Ubenimexなどが術後補助化学療法に効果がある合理的な説明が困難であったことより、2003年度版では、『術後化学療法の有用性については明らかではない。臨床試験以外では行うべきではない。』と記載されるに至った。

ただ、2003年以降世界の潮流が変化し、欧米から術後補助化学療法についてのポジティブデータが高いエビデンスレベルで相次いで報告され

た⁹⁾⁻¹⁰⁾。また、わが国からもUFTについてのさらに大きな比較試験およびメタアナリシスでのポジティブデータが示された¹¹⁾¹²⁾。これらの結果を受けて、2005年版では術後補助化学療法についての記載内容がほぼ180度変更され、

・術後病期IB, II, IIIA期非小細胞肺癌完全切除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)。

となった。

ただ、推奨グレードがAではなくBとなったのは、わが国で術後にシスプラチンベースの補助化学療法を行った場合の実行可能性についての十分な報告がないこと、UFTのエビデンスがあるのはIB期の腺癌に限られることなどによる。

2. 進行非小細胞肺癌に対する化学療法

進行非小細胞肺癌に対する化学療法に対しても若干ではあるが、日常診療にインパクトを与える改訂がなされている。2003年度版では、プラチナを含む併用化学療法が標準的であり、シスプラチンの場合とカルボプラチンを使用する場合で、併用薬について具体的な記述がされていた。2005年度版では、メタアナリシスでシスプラチンレジメンがカルボプラチンレジメンに生存の点で優位に勝っているとの報告¹³⁾がなされたため、よりシスプラチンレジメンに重きを置いた下記のような記述になっている。

・75歳未満、全身状態良好(PS 0.1)の患者にはシスプラチンを含む併用化学療法を行うよう強く勧められる(グレードA)。

・シスプラチンの毒性が懸念される患者に対しては、シスプラチンを含まない2剤併用療法も選択肢となり得る(グレードA)。

メタアナリシスはエビデンスを簡略化して理解するには適しているが、そのみを鵜呑みにすると真実を見失う可能性がある。たとえばカルボプラチン+パクリタキセルは、現在非小細胞肺癌の標準的なシスプラチンレジメンとして世界的に行われている、シスプラチン+ゲムシタピンなどとの第III相試験が複数行われているが、生存期間で優位に劣っているという報告はない¹⁴⁾⁻¹⁶⁾。2005年版の中のエビデンス欄にも、『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