

Table 5 Relationship of equipment, new patients and hospital staff by classified hospitals

	県拠点・ 大学病院	県拠点・ 全がん協, 他	地域拠点・ 大学病院	地域拠点・ 全がん協	地域拠点・ その他
施設数	16	17	29	15	189
加速器数(台)	32	33	50	26	196
1施設当り(名)	2.0	1.94	1.72	1.73	1.03
新患者数	8,158	11,558	12,729	7,789	37,852
1施設当り(名)	509.8	679.9	438.9	519.3	200.3
1加速器当り(名)	254.9	350.2	254.6	299.6	193.1
放射線腫瘍学会認定医数	40	35	52	23	84
1施設当り(名)	2.5	2.05	1.79	1.53	0.44
1腫瘍医当り患者数(名)	203.95	330.2	244.8	338.7	450.6

Table 6 Distribution of co-medical staff by classified hospitals

	県拠点・ 大学病院	県拠点・ 全がん協, 他	地域拠点・ 大学病院	地域拠点・ 全がん協	地域拠点・ その他
専属技師数	47	88	91	55	250.4
1施設当り(名)	2.94	5.18	3.14	3.67	1.32
医学物理士数	5	9	12	4	19
1施設当り(名)	0.31	0.53	0.41	0.27	0.1
看護師数	21	24.7	37.3	19.8	155.15
1施設当り(名)	1.31	1.45	1.29	1.32	0.82

Table 7 Comparison of JASTRO-DB data by classified hospitals

	総数(A)	大学病院 (県拠点・地域拠点・ その他すべて) (Aに対する割合%) (DB資料) ²⁾	県拠点・大学以外 (Aに対する割合%)	地域拠点・大学以外 (Aに対する割合%)	拠点病院以外 (Aに対する割合%)
施設数	712	112(16%)	32(4.5%)	189(26.5%)	379(53%)
加速器数	789	191(24)	59(7.4)	196(25)	343(43)
1施設当り	1.11	1.71	1.84	1.04	0.91
新患者数	156,318	45,882(29)	19,347(12)	37,852(24)	53,237(34)
1施設当り	219.5	409.7	604.6	185.5	140.5
1加速器当り	198.1	240.2	327.9	193.1	155.2
放射線腫瘍医数	1,003	153(15)	85(8.5)	220(22)	545(54)
1施設当り	1.41	1.37	2.66	1.16	1.44
1腫瘍医当り患者数	155.9	299.9	227.6	172.1	97.7

人的・機器的、能力的な余力には極めて乏しいと言わざるを得ない。

隣国・韓国での放射線治療の構造調査結果³⁾が報告された。ここでは施設をその装備に応じて区分し、照射装置のみ：レベル0、小線源治療実施(+非常勤の医学物理士)：レベル1、常勤医学物理士がいる：レベル2、特殊照射(IMRT, IORTなどを挙げている)ができる：レベル3として、全国施設61を調査した。結果はTable 8の通りで、全韓国では常勤医学物理士がいるレベル2の施設が72%と大半を占める。一方で、わが国の拠点病院の実状は、小線源、

医学物理士のいずれもが非常に不足しており、そのような環境のもとで特殊照射を実施している、ということが判明する。

結 語

2006年2月に改めて指針が出され、同年末までに厚生労働省で承認された「拠点病院」286施設および「みなし拠点病院」2施設、計288施設での放射線治療の実態を日本放射線腫瘍学会データベース委員会の2005年構造調査のデータを

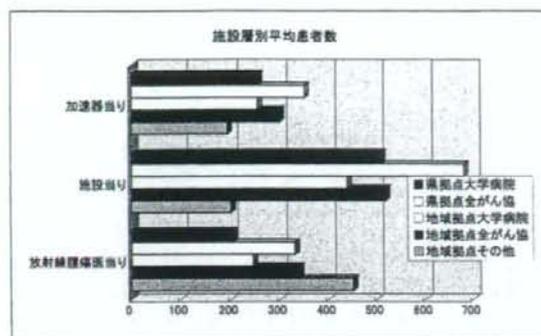


Fig. 7 Average number of new patients by designated hospital classification per accelerator, per hospital and per radiation oncologist.

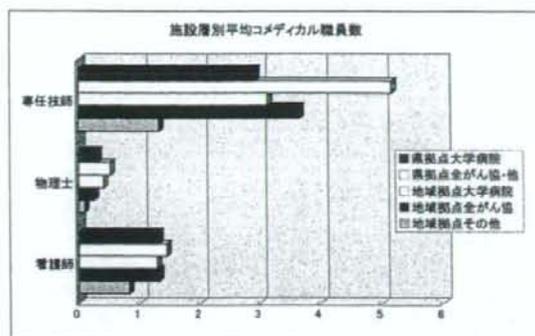


Fig. 8 Average number of co-medical staffs by designated hospital classification.

Table 8 Comparison of designated hospitals in Japan and entire hospitals in Korea by radiotherapy structures

	外照射	小線源	常勤物理士	特殊照射
拠点 266	100%	18.8%	28.6%	45%
全韓国 61	100%	97%	72%	41%

もとに集計し、分析、検討した。内訳は、「県拠点」が16、「地域拠点」が270、「みなし」が2施設である。

拠点病院で放射線治療を実施していない施設が14施設ある。また、外部照射年間新患者数が200名未満の施設は109施設、うち100名未満は25施設である。そのほとんどは地域拠点病院に属する。

全体では266施設(JASTROデータベース総施設数712施設の37%)が78,086名の新患者を治療しており、これは2005年全国放射線治療新患者のちょうど半数に当る。拠点病院全体として、集中的にがん医療に貢献している。一方で、拠点病院に含まれていない大学病院が、拠点病院と同様にがん放射線治療に貢献し、全患者の16%を治療していることもわかる。

放射線治療の面からは、大学病院、全がん協病院をそれぞれ県拠点と地域拠点に分ける必然性はなく、機能や役割からは同等とみなせる。むしろ、大学病院および全がん協病院をそれぞれ県拠点(県単位で2施設の県拠点)にしてもよいかと考える。

謝辞：データ提供に関して、お骨折りいただいたJASTROデータベース委員会、手島昭樹委員長および事務局沼崎穂高氏に謝意を表します。

本研究は厚生労働科学研究費補助金「地域がん診療拠点病院の機能向上に関する研究」(H16-がん臨床一般-023池田班)、同「がん医療の均てん化に資するがん診療連携拠点病院の機能強化に関する研究」(H19-がん臨床一般-003加藤班)、および厚生労働省がん研究助成金「がん専門医療施設を活用したがん診療の標

準化に関する共同研究」(18指-2吉田班)により、JASTROデータベース委員会、その他の許可を得て、実施した。

本論文の査読者コメントに基づく修正の段階で、JASTROデータベース委員会から、2005年全国構造調査の報告が第1報および第2報の形で公表された⁶⁾。第2報では、がん診療連携拠点病院が機能構造として、Table 3でリニアック(dual energy, MLC, およびIMRT装備)およびCTシミュレータに関して全施設と比較され、平均よりもそれぞれ10%程度上回っているとされる。本論文は第2報と基本的には同一データを基にした集計であるので、当然ながら、この部分の結果についても、考察での指摘についても同意見である。

文 献

- 1) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室：がん診療連携拠点病院の整備について、<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/02/tp0201-2.html>
- 2) 日本放射線腫瘍学会データベース委員会：全国放射線治療施設の2005年定期構造調査報告(第1報)。日放腫誌19：181-192, 2007。
- 3) 厚生労働省がん研究助成金計画研究14-6日本PCS作業部会報告「がんの集学治療における放射線腫瘍学—医療実態調査研究に基づく放射線治療の品質確保に必要とされる基準構造—」。日本PCS作業部会2007。
- 4) 池田 恢, 西尾正道, 片岡正明, 他：放射線治療からみたがん診療連携拠点病院(抄録)。日本医放誌2007：S333。
- 5) Seung, JH, on behalf of KOSTRO: Current status of the infrastructure and characteristics of radiation oncology in Korea. Jpn J Clin Oncol 37(8): 623-627, 2007。
- 6) 日本放射線腫瘍学会データベース委員会：全国放射線治療施設の2005年定期構造調査報告(第2報)。日放腫誌19：193-205, 2007。

要旨：2006年2月に改めて指針が出され、同年末までに厚生労働省で承認された「拠点病院」286施設および「みなし拠点病院」2施設、計288施設での放射線治療の実態を、日本放射線腫瘍学会データベース委員会の2005年構造調査のデータを基に集計し、分析、検討した。内訳は、「県拠点」が16、「地域拠点」が270、「みなし」が2施設である。

拠点病院で放射線治療を実施していない施設が14施設ある。また、外部照射年間新患者数で200名未満の施設は109施設、うち100名未満は25施設である。そのほとんどは地域拠点病院に属する。

全体では266施設（JASTROデータベースの総施設数である712施設の37%に当る）が78,086名の新患者を治療しており、これは2005年全放射線治療新患者のちょうど半数に当る。拠点病院全体として、集中的にがん医療に貢献している。一方で、拠点病院に含まれていない大学病院が、拠点病院と同様にがん放射線治療に貢献し、全患者の16%を治療していることもわかる。

がん医療に必須であるはずの放射線治療の装置・人員が、県拠点、地域拠点、いずれもで十分とはいえない状態にある。放射線治療の面からは、大学病院、全がん協病院をそれぞれ県拠点と地域拠点に分ける必然性はなく、機能や役割からは同等とみなせる。むしろ、大学病院および全がん協病院をそれぞれ県拠点（県単位で2施設の県拠点）にしてもよいかと考える。

放射線治療における医学物理士・放射線治療品質管理士に関する アンケート調査結果報告

西尾 禎治¹, 芦野 靖夫², 大西 洋³, 岡崎 篤⁴, 荻野 尚¹, 佐々木 良平⁵,
佐藤 守男⁶, 中野 隆史⁷, 中村 和正⁸, 福田 晴行⁹, 永田 靖¹⁰, 手島 昭樹¹¹
JASTRO将来計画委員会

A QUESTIONNAIRE SURVEY OF MEDICAL PHYSICIST AND QUALITY MANAGER FOR RADIATION THERAPY

Teiji NISHIO¹, Yasuo ASHINO², Hiroshi ONISHI³, Atsushi OKAZAKI⁴, Takashi OGINO¹,
Ryohei SASAKI⁵, Morio SATO⁶, Takashi NAKANO⁷, Katsumasa NAKAMURA⁸,
Haruyuki FUKUDA⁹, Yasushi NAGATA¹⁰, Teruki TESHIMA¹¹
JASTRO Future Planning Committee

(Received 14 September 2007, accepted 26 February 2008)

Abstract: A questionnaire survey of medical physicists and quality managers for radiation therapy was performed by the Japanese Society for Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Future Planning Committee. We mailed the questionnaire to 726 radiotherapy facilities with the answers returned from 353 radiotherapy facilities. The result showed 178 facilities were staffed by radiotherapy workers who were licensed medical physicists or quality managers. A staff of 289 was licensed radiotherapy workers. Most of the staff were radiotherapy technologists. Quality control for radiation therapy was rated satisfactory according to each facility's assessment. Radiation therapy of high quality requires continued education of medical physicists and quality managers, in addition to keeping up with times for quality control.

Key words: Medical physicist, Quality manager (of radiotherapy), Questionnaire survey, Quality control for radiation therapy

はじめに

近年、放射線治療の品質管理と関連した医療事故の報告が後を絶たない。各施設で品質管理の実施項目をきちんと取り決め、それを専門に実施する人材がいれば、これらの医療事故を、ある程度は防ぐことが可能であると考えられる。また、昨今の放射線治療技術の進歩は急速で、それに伴って、高精度放射線治療が実現可能となってきている。その一方で、以前にも増して、装置の複雑化、そして管理業務量の増大化が進んでしまい、臨床現場で放射線治療の品質管理を実施する人材の必要性が叫ばれている。

これまで、わが国においては、それらの業務を臨床放射

線師が、技師業務時間終了後に残って実施してきた経緯がある。現在では、医学物理士¹⁾や放射線治療専門認定技師²⁾、そして放射線治療品質管理士³⁾が、これら業務を実施すべき者として認定されている。おのおのの資格認定取得者は数多いが、実際には、専任でそれら業務を実施する者を、各施設で雇用しているところは数少なく、ほとんどの場合は、これまでと変わらずに診療放射線技師が肩代わりして実施している状況と推測される。

今回、JASTRO将来計画委員会では、医学物理士、放射線治療品質管理士の2つの資格に絞って、臨床現場における実態調査を把握する目的で、各施設へのアンケート調査を実施した。

¹⁾ 国立がんセンター東病院臨床開発センター粒子線医学開発部(〒277-8577千葉県柏市柏の葉6-5-1) (Particle Therapy Division, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East) (6-5-1, Kashwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8577, JAPAN), ²⁾ シー・エム・エス・ジャパン株式会社(CMS Japan, Inc.), ³⁾ 山梨大学医学部放射線医学教室(Department of Radiology, University of Yamanashi), ⁴⁾ 虎の門病院放射線科(Department of Radiology, Toranomon Hospital), ⁵⁾ 神戸大学附属病院放射線科(Department of Radiology, Kobe University Hospital), ⁶⁾ 和歌山県立医科大学病院放射線科(Department of Radiology, Wakayama Medical University Hospital), ⁷⁾ 群馬大学医学部付属病院放射線科(Department of Radiology, Gunma University Hospital), ⁸⁾ 福岡大学病院放射線科(Department of Radiology, Fukuoka University Hospital), ⁹⁾ 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター放射線科(Department of Radiology, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases), ¹⁰⁾ 京都大学大学院医学研究科放射線医学講座放射線腫瘍学・画像応用治療学(Department of Radiation Oncology and Image-applied Therapy, Graduate School of Kyoto University) (JASTRO将来計画委員会副委員長), ¹¹⁾ 大阪大学大学院医学系研究科医用物理学講座(Department of Medical Physics and Engineering, Osaka University Graduate School of Medicine) (JASTRO将来計画委員会委員長)

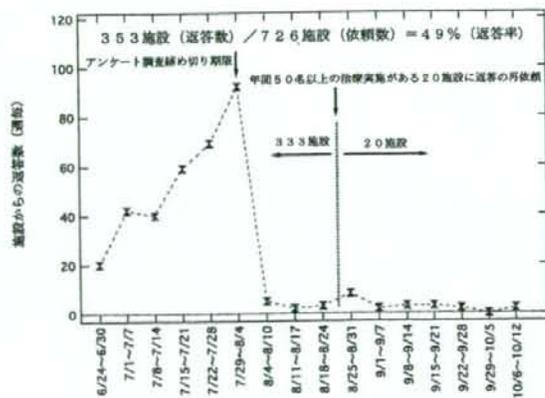


Fig. 1 Weekly collection number of questionnaire surveys.

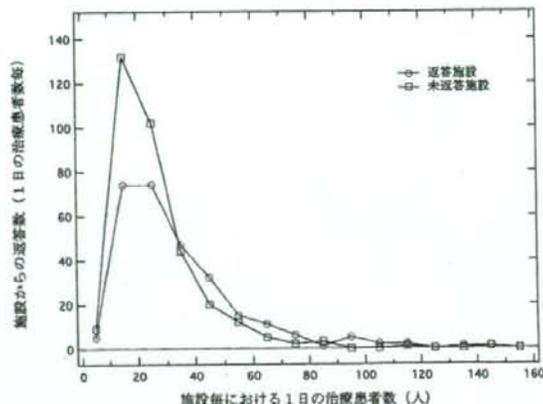


Fig. 2 Frequency of collection number of questionnaires to number of daily treatment patients in each facility.

目 的

臨床現場における医学物理士および放射線治療品質管理士の実態をアンケート調査から把握し、今後、高品質の放射線治療を患者へ提供するには、どのようにしていったら良いかの方針を検討する。

方 法

JASTROの放射線治療実施の情報⁴⁾を基に、国内726施設に対してアンケート調査を実施した。アンケート調査は、アンケート項目が記載されたMicrosoft/Excelシートをフロッピーディスクにて郵送し、回収はe-mailを利用して実施した。2006年6月末に各施設にアンケートシートを郵送し、7月末までの約1カ月間を回収期間と定めた。

アンケート調査項目をTable 1に示す。調査項目は大別して、以下の6点である。①各施設における医学物理士、放射線治療品質管理士の有資格者数、②専任業務制、③管理部門の設置、④品質管理実施レベル、⑤品質管理実施項目、⑥各施設で実施している吸収線量校正法及び検証法となっている。品質管理実施レベルの調査においては、実施レベルを4段階：“十分出来ている”“そこそこ出来ている”“ほとんど出来ていない”“全く出来ていない”として、その中から選択する方法を採用した。品質管理実施項目の調査に関しては、各職種における医学物理士、放射線治療品質管理士の資格所有の有無で、放射線治療品質管理業務に参与する割合を6段階に分けて実施した。また、各施設で実施している吸収線量校正法および検証法に関しては、放射線治療の品質管理が正しい手法によって実施されているかの裏付けを調査するため、調査項目の中に吸収線量測定法、算出法の項目を設けた。水中において、照射野10cm、深部10cmおよび照射野5cm、深部5cmの点での吸収線量の測定法、算出法を回答群の中から選択する方法を取った。

結 果

アンケート調査回収数

726施設に対してアンケート調査を実施し、最終的な回収数は353施設で、回収率は49%だった(Fig. 1)。また、アンケート調査返答の期限日である7月31日までの回収数は322施設であった。年間治療患者数が50名を超えている施設(2003年度：池田班調査結果)で、期限日までに返答がなかった20施設に対しては、個別連絡(電話、e-mail)でアンケート調査の協力を再度依頼し、その結果、19施設から返答を得ることが出来た。尚、アンケート調査結果の返答は、最終的に10月中旬まで続いた。

Fig. 2は、各施設における、1日の治療患者数に対するアンケート調査の返答施設数の傾向を示す。医学物理士および放射線治療品質管理士に対する関心度を探るために、各施設で実施している治療患者数に応じて、施設からの返答数に傾向が見られるかを示したグラフである。1日の治療患者数が40名を超えるような施設では、アンケート調査の回収率が若干だが、高めであるようにも見える。尚、治療患者数が100名近く、更には品質管理室などを設置している施設から、回収期限日(7月31日)までの返答が少ない傾向にあった。これらの施設は上記のように、個別連絡を別途実施したことにより、返答を得ることが出来た。

有資格者の傾向

Fig. 3は、アンケート調査の返答があった353施設中、医学物理士または放射線治療品質管理士の有資格者が施設にいるかどうかの調査結果である。約半数の178施設で、どちらかの資格を有した人が在籍する状況であった。

アンケート調査の結果から、“理工系”“技師系”“医師系”に分類して、各分類別の医学物理士及び放射線治療品質管理士の資格所有傾向をまとめた結果がFig. 4である。両方の資格のいずれかを取得している人は289名である。医学

医学物理士・品質管理士の何れかの有資格者がいる施設数
:353施設中



Fig. 3 The number of facility where medical physicist or quality manager is register.

物理士および放射線治療品質管理士の両方の有資格者は84名おり、理工系が11名、技師系が66名、医師系が7名であり、80%近くが技師系であった。医学物理士のみ有資格者は34名であり、理工系が9名、技師系が21名、医師系が4名であった。放射線治療品質管理士のみ有資格者は171名おり、1名以外(放射線治療品質管理士になるための制度上、この理工系1名は入力ミスだと推測される)は技師系の人であった。

現在、医療現場で働く医学物理士および放射線治療品質管理士の有資格者は、そのほとんどが技師系(実際には、現場で毎日、技師業務を実施している技師)であった。医療現場で働いている資格を有した理工系の人数は、同じく

資格を有した医師系の人数と同程度であった。尚、11名の理工系の有資格者の中で、8名が粒子線治療施設に所属していた。

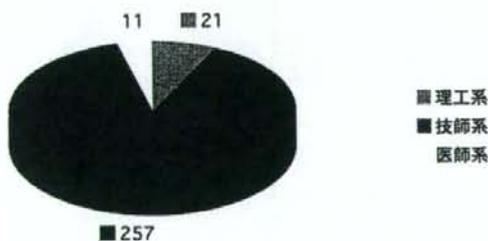
放射線治療品質管理への体制

Fig. 5は各施設において、放射線治療の品質管理業務を専任で実施している人数及び品質管理室などを設置してある施設数の結果である。専任者は17名のみで、有資格者数289名の6%であった。17名の専任者は、それぞれ別の施設に所属した方々であったので、353施設中で17施設に専任者がいることになり、それは全施設の5%に過ぎなかった。更に、品質管理室などを施設内で設けている施設は353施設中で1%程度の5施設のみであった。尚、その5施設中で4施設においては、放射線治療の品質管理を専任とする人が在籍する施設であった。

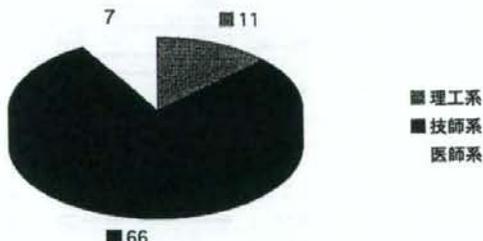
放射線治療品質管理の状況

Fig. 6に各施設における放射線治療の品質管理状況の調査結果を示す。353施設中340施設からの回答があった。施設判断ではあるが、85%程の施設が“十分な管理”または“そこそこの管理”との回答で、多くの施設である程度の管理体制が出来ているとの結果であった。“全く出ていない”と回答した施設は6施設のみで、340施設の2%程であった。

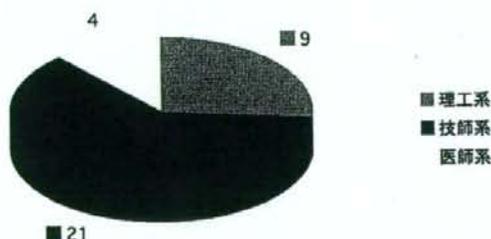
医学物理士・品質管理士の何れかの有資格者数:289名中



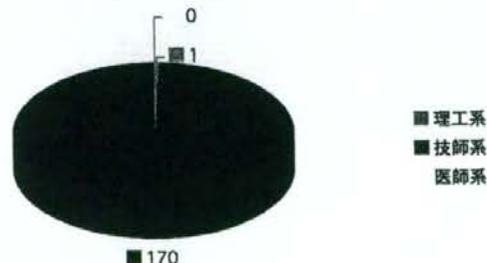
医学物理士・品質管理士の両方の有資格者数:84名中



医学物理士のみ有資格者数:34名中



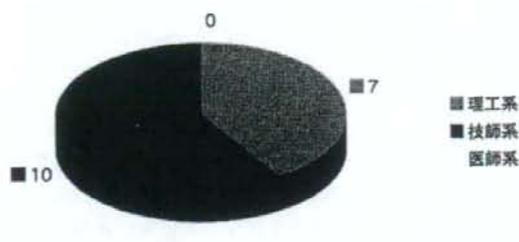
品質管理士のみ有資格者数:171名中



a	b
c	d

Fig. 4 The number of radiotherapy staff who is (a) either licensed medical physicist or quality manager, (b) both medical physicist and quality manager, (c) only medical physicist, and (d) only quality manager.

放射線治療品質管理業務の専任者数:17名中



放射線治療品質管理室などの有設置数:352施設中



Fig. 5 Number of full-time radiotherapy staff (a) and section (b) for quality control of radiation therapy.

施設における放射線治療品質管理状況:340施設中

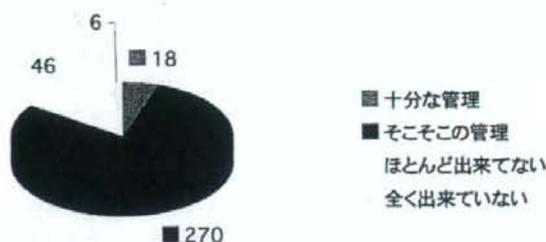


Fig. 6 Condition of quality control of radiation therapy.

照射野10cm, 深部10cmの照射条件においては, 78%の施設で標準測定法01³⁾に準拠した正しい手法で線量検証を実施していると思われた。それに対し, 照射野5cm, 深部5cmの照射条件での線量検証では, 方法にばらつきがあり, アンケート調査での設問6-Bにおいて, 最も多い回答が“2”の方法であり, 46%の施設で実施していた。照射野10cm, 深部10cmの線量検証法と同様, 幾何学中心に線量計を設置し, その読み値と標準測定法01に記載された各種係数を利用する方法である。続いて“7”の方法の回答数が多く, 17%の施設で実施していた。治療計画装置内でも扱われている, 全散乱係数:Scpおよび組織ファントム線量比:TPRを用いる方法である。

Table 2に, 医学物理士または放射線治療品質管理士の有資格者が施設にいるかどうかによる, 吸収線量検証法の回答の傾向を示した。

吸収線量測定法・算出法の調査結果

照射野10cm, 深部10cmおよび照射野5cm, 深部5cmの点での吸収線量測定法に対する回答は, Fig. 7のようになった。照射野10cm, 深部10cmでの線量検証では, 標準測定法01³⁾およびそこに記載された各種係数を利用することが基準となるので, Table 1中に示す, 今回のアンケート調査での設問6-Aにおいては, “1”がその方法となる。照

考 察

今回のアンケート形式による, 医学物理士, 放射線治療

照射野10cm, 深部10cmにおける線量検証法



照射野5cm, 深部5cmにおける線量検証法

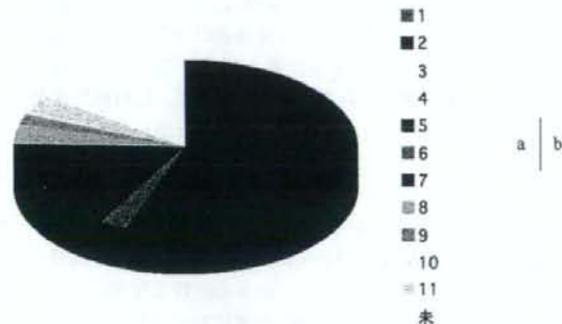


Fig. 7 Frequency of answer for verification method of absolute dose at (a) 10-cm field size and 10-cm depth, (b) 5-cm field size and 5-cm depth in this questionnaire.

Table 2 Summary table of frequency of answer for verification method of absolute dose

	資格者なし	資格者あり
施設数	175	178
照射野10cm, 深部10cm		
幾何学 "1"	127	148
実行 "3"	11	14
その他	37	16
照射野 5cm, 深部 5cm		
幾何学 "2"	79	85
実行 "5"	11	13
TMR式 "7"	26	33
その他	59	47

品質管理士の実態調査によって、多くの施設に資格を持った人がいるが、依然として、診療放射線技師が本来の技師業務との兼任によって対応していることが改めてわかった。業務者個人に負担が掛かる現在のシステムは、早急に改善すべきであり、そのためには、まず、放射線治療の品質管理業務を専任で実施する人と時間の確保を、今後、どのように改善すべきかが鍵となる。

アンケート調査の実施前は、施設での治療患者数が多いほど、アンケート返答率は高いと想像していたが、実際はそうでもなく、逆に、治療患者数の少ない施設からの返答が早く、そして返答数が多い印象を受けた。治療患者数が少ない施設は、医学物理士や放射線治療品質管理士の資格を持った人がいない場合が多く、そのため、日々、不安感のある中で臨床業務を実施し、どこに頼ったら良いかわからないと悩んでいる表れではないかと思われる。治療人数の多い施設からの返答が遅く、返答率が悪かった点については、日々の臨床業務が忙しく、アンケート調査に答える時間を割くことが困難なためであったとも推測出来る。

医学物理士または放射線治療品質管理士の有資格者は、アンケート調査の返答があった353施設の約半分の施設に在籍するとの結果であったことから、放射線治療を実施している全国約700施設の半分の施設に、いずれかの有資格者がいると思われる。また、有資格者がいる場合、1施設当たり2名程度、在籍する計算となる。これらの現状から、医療現場で働いている有資格者の数は、放射線治療を実施している施設数とほぼ同じであることがわかる。これらの数については、まだまだ不足している感が否めないが、1施設当たり、ないし装置1台当たりに必要な人数および専任か、兼任か等の総合的な判断が必要であろう。

放射線治療の品質管理状況については、あくまで施設側担当者の自己判断ではあるが、85%の施設で管理が出来ているとの判断をしており、品質管理に対する重要性を各施設で認識していることがうかがえる。その一方で、各施設で実施している放射線治療に関する管理業務の項目を列挙

し、どの程度の実施をしているかの設問を設けたが、各施設からの回答を見ると、業務ごとにはかなりの管理不足の傾向が懸念された。大半の施設から“十分な管理”または“そこそこの管理”は出来ているとの回答に対して、医療現場における放射線治療の品質管理状況は、実際にはそれほどよくないと予想される。

それは、吸収線量の検証法を各施設で、どのように実施しているかの返答結果を見ても、予想出来る。基準の照射条件、照射野10cm、深部10cmにおける線量検証法を行う際、標準測定法01⁵⁾に従って実施していない施設が多数あった。中には、旧来の標準測定法86⁶⁾に従って実施している施設もあった。約20%が標準測定法01⁵⁾に準じていない実態があると言える。更に、照射野5cm、深部5cmの線量検証法においては、その返答に広い幅があり、各施設で実施方法に相違があることがうかがえた。

標準測定法01⁵⁾、また、更にはそのベースとなっているIAEA/TRS-398⁷⁾においても、照射野10cm、深部10cmの基準照射条件以外に対する線量検証法は記載されていない。標準測定法01⁵⁾に記載されている係数は、基準照射条件以外は使用するべきでないことを意味しているが、約半数の施設で、これらの係数を利用していると言える。ただし、この方法と治療計画装置内で扱われる方法との検証結果の差は小さく、臨床においては問題がない、この差を理解して、線量検証を実施することが大切だが、今の日本の管理体制の現状を考えると、そうではない可能性が高いと推測出来る。

そのためにも、医学物理士、放射線治療品質管理士の有資格者の知識や能力向上のため、有資格者の教育に関しても力を注ぐ必要が多分にある。管理業を実施する専任がおり、更には品質管理室が設けられている施設でも、かなり疑問の残る回答があった点からも、品質管理を実施するための知識や能力の不足がうかがえた。これは、現在の資格制度、試験内容や資格更新内容の問題、また、きちんとした教育制度の不足を裏付けていると思われる。尚、本年度から文科省の「がんプロフェッショナル養成プラン」が走り出し、その中で医学物理士、放射線治療品質管理士の人材育成を挙げている大学は数多い。国と大学がタイアップした、この人材育成プログラムへの期待は非常に大きい。その際には、現場での品質管理業務の実習(On the Job Training: OJT)が不可欠であり、人材育成を実施する大学の教室と病院との強い連携が要求される。その一方で、放射線治療の品質管理業務の内容が明確になっていないことが問題の1つにある。また、人材を育成する側の教官の不足もある。必要とされる品質管理業務を医療現場側から吸い上げ、学会レベル、更には国レベルで、業務内容の確立を目指す必要がある。人材育成を行う環境整備に関しても、短期間、教官を海外から招聘、または海外施設への留学制度を支援するなど、国際的な取り組みを大学および学会ベースで実施する必要があると思われる。

想定される放射線治療の品質管理の業務量から考えて、

国内の各放射線治療施設に専任の医学物理士や放射線治療品質管理士が複数名在籍することが望ましい。そのためには、品質管理業務が診療報酬に反映された形でないと、各施設での人材の雇用は難しいと思われる。診療報酬に反映させるためには、学会等からの国の行政への働きかけが重要である。

以上より、各大学からOJTを主軸とした教育を受けた人材が毎年数名ずつ輩出されるシステムの構築、それら育成された人材を受け入れる施設側の整備体制を確立することが重要である。また、今後、ますます発展し、新しい技術が投入された高精度放射線治療が普及していくことを考えれば、これまでの体幹部定位放射線治療(SBRT)や強度変調放射線治療(IMRT)の実施の施設条件以上に、高精度放射線治療の実施においては、専任の医学物理士または放射線治療品質管理士が在籍することを最低条件とし、その品質管理料を診療報酬に加算させることが必要であろう。

今後、放射線治療の品質管理が十分に実施されている、手本になる施設をきちんと作っていくことは非常に重要であり、そのためには、現状の問題点等々を各施設の現場から生の声で聞く必要がある。現在、放射線治療の品質管理業務として、何を実施して、施設内でどのような貢献をしているか、また、問題点はあるか、どうしたら良いか、などの情報交換が出来る機会を設け、多くの方がそれらの理解を共有することが、放射線治療の品質向上にとって重要な一歩であると考えている。

結 語

今回、726施設に対して実施された、医学物理士および放射線治療品質管理士に関するアンケート調査の回収率は49%であった。いずれかの有資格者は、約半数の施設に平均2名ずつ在籍していた。医療現場での有資格者不足は解決した状況にあると言っても過言ではない。しかしながら、放射線治療の品質管理業務を専任に実施する人がいる

施設は5%、品質管理室などを設置する施設はわずか1%であり、業務体制としてはまだまだ不十分である。また、一部の施設には、有資格者の放射線治療の品質管理に対する理解不足もあった。今後、高品質の放射線治療を患者に提供するには、放射線治療品質管理担当専任者の確保と教育の見直しが必要であろう。

謝辞：本稿の執筆にあたり、国立がんセンター中央病院放射線治療部部長の池田坂先生には、厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)地域がん診療拠点病院の機能向上に関する研究：池田班の実績を基に、多くの情報提供および助言をいただき、また、国立がんセンター東病院臨床開発センター粒子線医学開発部秘書の市川悦子氏には、アンケート調査の施設への郵送業務から、返答結果のデータのまとめに至るまでを作業していただき、深く感謝致します。

文 献

- 1) 医学物理学会ホームページ <http://www.geocities.co.jp/Technopolis/5207/>
- 2) 日本放射線治療専門技師認定機構ホームページ http://www.jart.jp/radiotherapy_org/
- 3) 放射線治療品質管理機構ホームページ <http://www.ics-inc.co.jp/qcrt/>
- 4) 日本放射線腫瘍学会データベース委員会：全国放射線治療施設の2003年定期構造調査報告。日放腫会誌 17：115-121, 2005.
- 5) 日本医学物理学会編：放射線治療における高エネルギーX線及び電子線の吸収線量の標準測定法。通商産業研究社、東京、2002.
- 6) 日本医学物理学会編：放射線治療における高エネルギーX線及び電子線の吸収線量の標準測定法。通商産業研究社、東京、1986.
- 7) IAEA: Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: an international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water. TRS 398, IAEA, Vienna, 2001.

要旨：近年、放射線治療の品質管理と関連した医療事故の報告が後を絶たない。また、昨今の放射線治療技術の進歩により、高精度放射線治療が実現可能となってきたが、そのためには、以前にも増した品質管理の重要性がある。臨床現場で放射線治療の品質管理を実施する者として、医学物理士や放射線治療専門認定技師、そして放射線治療品質管理士が認定され、有資格者が増えてはいるが、実際には、専任でそれら業務を実施する人を、各施設で雇用しているところは、数少ない。そのため、ほとんどの場合は、これまでと変わらずに診療放射線技師が肩代わりして管理業務を実施している状況と推測される。今回、JASTRO将来計画委員会では、医学物理士、放射線治療品質管理士の2つの資格に絞って、臨床現場における実態調査を把握する目的で、726施設へのアンケート調査を実施した。調査を行った施設の約半数である353施設から返答があった。アンケート調査の結果では、返答のあった約半数の178施設で、1人は資格を持った人が在籍している結果となった。有資格者のほとんどは診療放射線技師であった。また、施設判断での放射線治療の品質管理に関する実施度については、大半の施設が、ある程度の管理を実施しているとの回答であった。これからは、放射線治療の管理業務を確実に実行するための人材育成や業務時間の確保が重要であると言える。

1. がん化学療法の歩みと臨床の動向

静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科部長

山本 信之 やまもと のぶゆき

がん化学療法の始まり

がんの治療薬として最初に開発されたのは、アルキル化剤であるナイトロジェンマスタードです。1946年、Gilman¹⁾らが、悪性リンパ腫の患者にナイトロジェンマスタードを投与し腫瘍の著明な縮小が得られたと報告しました。同年のうちに4つの論文が発表され、合わせて160人の患者に劇的な効果があったとされています。以後60年余りにわたり、さまざまながん化学療法が開発されてきました(図1)。1946年こそ、まさにがん化学療法元年と言えます。

ナイトロジェンマスタードは、第二次世界大戦中に軍

事用目的でつくられた毒ガスのイペリットを改良し医学応用されたものです。すなわち抗がん剤は、ももとの成り立ちが、毒(毒ガス)をもって毒(がん)を制するところから始まっています。そのため、がん化学療法は副作用との戦いでもあります。これを有効に使用するためには、効果のみならず副作用の評価を適切に行うことが重要となります。

殺細胞性抗がん剤

1. 殺細胞性抗がん剤とは？

正常細胞と比べて活発に増殖をするというがん細胞の

◎図1 抗がん剤の歴史

	1940～	1950～	1960～	1970～	1990～	2000～
殺細胞性 抗がん剤	ナイトロジェンマスタード	シクロホスファミド 6-MP(メルカプトプリン) 5-FU(フルオロウラシル) メトトレキサート	アドリアマイシン	シスプラチン	イリノテカン パクリタキセル ドセタキセル ゲムシタピン ビノレルビン	オキサリプラチン ベメトレキセド S-1(チタフル・ギメラシル・ オチラシルカリウム)
分子標的 薬剤					トラスツマブ	イマチニブ リツキシマブ ゲフィチニブ エルロチニブ ゾラフェニブ セツキシマブ ベバシマブ

ホルモン剤は除く。

特徴を利用して、細胞の増殖を阻害する薬剤が、従来、抗がん剤として開発されてきました。このような抗がん剤は、がん細胞/正常細胞の区別なく、細胞増殖の盛んな所に働くので殺細胞性抗がん剤と呼ばれ、現在でもがん化学療法の中心的役割を担っています。

◎表1 殺細胞性抗がん剤の分類

分類	作用機序/特徴	代表的な薬剤
トポイソメラーゼ阻害薬	DNAの歪みを解消するトポイソメラーゼIやIIを阻害する	イリノテカン、トポテカン、エトポシド、アムルピシン
白金化合物	構造の中にプラチナを持つ	シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン
代謝拮抗剤	核酸の前駆物質に類似した構造を持つ	5-FU:テガフル、UFT(テガフル・ウラシル)、S-1、カペシタビン シタラビン、ゲムシタビン、6-MP、メトトレキサート、ベメトレキサド
微小管作用薬	細胞分裂に必要な微小管を構成するチューブリンに作用する	ビノレルビン、ピンクリステン、パクリタキセル、ドセタキセル
アルキル化剤	構造の中にアルキル基を持つ	シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、ダカルバジン、ACNU(ニムスチン)
抗がん抗生物質	微生物が産生するもの	ドキソルビシン、エビルピシン

1950年代にはナイトロジェンマスタードの誘導体であるシクロホスファミドや、代謝拮抗剤の6-MP(メルカプトプリン)や5-FU(フルオロウラシル)などが、がん患者に使用されていました。その後60年代にはアドリマイシン、70年代にはシスプラチンなど、今でも臨床の第一線で使われている抗がん剤の使用が開始されました。また90年代以降には、パクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルビン、ゲムシタビン、イリノテカン、S-1(デカフル・ギメラシル・オテラシルカリウム)など、現在、がん化学療法の中心となっている薬剤が開発されています。

これら殺細胞性の抗がん剤は、薬剤の構造式、性質、作用機序からいくつかの種類に分類されますが、一定したものではありません。表1に現在頻用されている分類を示しますが、一般的には薬剤の構造と作用機序が混在したものが使用されることが多いようです。

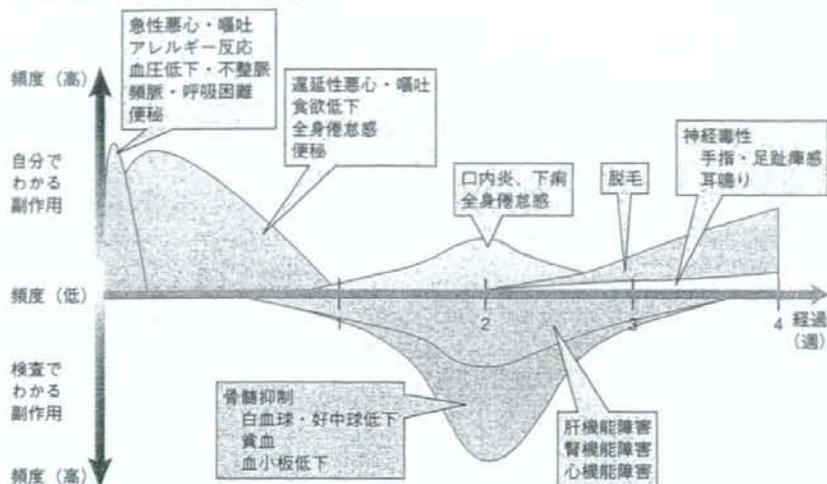
2. 副作用とその対処方法

殺細胞性抗がん剤は増殖が活発な細胞に作用するので、副作用も正常組織のうち細胞分裂が盛んな部分に起こりやすくなります。がん化学療法で脱毛が起こりやすいのはそのためです。また、副作用が起こる時期につい

ても、ほぼ予測することができます。例えば、抗がん剤治療では、骨髄抑制と言われる白血球減少、貧血、血小板減少が起こりますが、発現順序が早い順に、白血球減少、血小板減少、貧血となるのは、それぞれの寿命が白血球6〜7時間、血小板5〜7日間、赤血球60日間と異なるためと考えられています。

図2に、殺細胞性抗がん剤で生じる代表的な副作用とその発現時期を示します。当然、それぞれの抗がん剤で生じる副作用の強弱には差があります。例えば、イリノテカンでは強い下痢に注意する必要がありますし、パクリタキセルは脱毛、白血球減少も起こりますが、他の抗がん剤と比べて末梢神経障害(痺れなど)が強く起こります。また、オキサリプラチンは痺れも起こりますが、薬剤投与中のショック様症状に注意しなければなりません。しかし、おおまかな点では類似しており、図2の副作用に気をつけていれば、だいたいのことに対応できると思います。代表的な副作用の対処方法を表2にまとめておきます。それぞれの副作用の詳しい対処方法については、我が国やアメリカの学会などからガイドライン²³⁾が出ています。内容はやや難しいですが、機会があればできるだけそれらに目を通すことをお勧めします。

◎図2 抗がん剤の主な副作用と発現時期



・これらはいくまで一例であり、その発現頻度、程度、時期については個人差がある。
 ・その他の副作用として間質性肺炎が起こることがある。

分子標的薬剤へ—— 個別化医療への入り口

1. 分子標的薬剤とは？

がん研究の進歩により、がん細胞が増殖・浸潤する原因などが徐々に明らかになってきています。がん細胞自身や、がん細胞周辺の組織における遺伝子などにおける、そのような分子生物学的変化を標的とした薬剤のことを分子標的薬剤と総称します。なかでも、がん細胞のシグナル伝達に作用する薬剤は、いち早く臨床の場で使用されています。

細胞の細胞膜表面に存在するレセプターを通じて刺激が伝わる機構をシグナル伝達と呼びます。細胞内に伝えられたシグナルは、さまざまなタンパク質のカスケードを介して、最終的には核に伝えられ、増殖、分化、アポトーシス（細胞死の一種）といった現象を引き起こします

(図3)。がん細胞では、このようなシグナル伝達に関わる一部のタンパク質が過剰に亢進していることがあり、それが分子標的薬剤の標的となります。

臨床で応用される分子標的薬剤の数は、1990年代後半から飛躍的に増えました。最近では、乳がん、大腸がん、肺がんなどのがんで、従来の殺細胞性抗がん剤と併用することで効果が高くなることが証明され、

すでに標準的がん化学療法レジメンに組み込まれています。また、これまでは抗がん剤の効果がほとんど期待できなかった腎がん、肝細胞がんなどにおいて、分子標的薬剤が有効であることが明らかになってきました。

分子標的薬剤は標的が明らかであるため、その標的、もしくはそれに作用するタンパク質などを測定することによって、より効率的に腫瘍縮小などの効果を得ることが可能です。

例えば、トラスツズマブはHER2(糖タンパク)に作用する抗体で、乳がんの治療薬として不可欠の薬剤であり、HER2が過剰発現している乳がん患者に投与することが推奨されています。また、ゲフィチニブはEGFR(上皮細胞増殖因子受容体)に作用する小分子化合物で非小細胞肺癌に使用され、EGFRの遺伝子変異があるものに非常に高い効果を示すことがわかってきています。

この種の治療が進歩することにより、胃がん、肺がん、乳がんといった分類ではなく、患者ごとの個別情報に基づいた治療、すなわち個別化治療、もしくはテーラーメ

●表2 殺細胞性抗がん剤の主な副作用への対処方法

副作用	対処方法
白血球減少、好中球減少	必要時G-CSFを投与する。 通常の抗がん剤治療での一般的な目安は、 好中球数1000/mm ³ 未満 好中球数500/mm ³ 未満で38℃以上の発熱あり
発熱性好中球減少	好中球数1000/mm ³ 未満で38℃以上の発熱がある 場合を指し、この場合は速やかに抗生剤投与を 行う。
貧血	ヘモグロビン7.0g/dL程度を目安として、濃厚赤 血球の輸血を考慮する。 エリスロポエチン製剤は、我が国ではがん化学 療法の貧血に対しては認可されていない。
血小板減少	血小板数20,000/mm ³ 以下の場合に血小板輸血を 考慮する。
悪心・嘔吐	中等度の場合：5-HT ₃ 阻害剤 高度の場合：5-HT ₃ 阻害剤＋ステロイド
下痢	Loperamideなどの投与

イド治療と言われるものが可能な時代が到来すると思われ
れます。

2. 分子標的薬剤の欠点

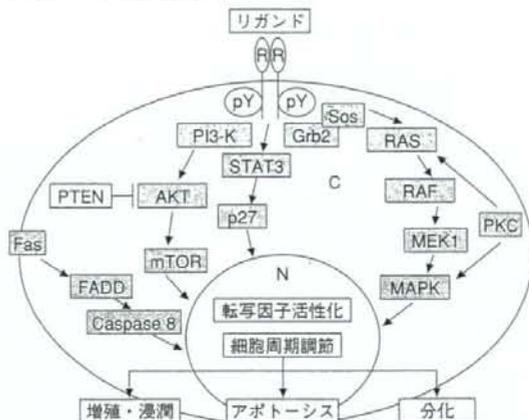
1) 予測困難な副作用

分子標的薬剤は、がん細胞に特異的に発現する部分に
作用するように設計されているため、正常細胞には影響
を及ぼさない、すなわち副作用がほとんどない薬剤とし
て期待されていました。しかしながら、実際に投与して
みると、従来の抗がん剤では見られない副作用が出てく
ることが明らかになってきています。

例えば、EGFRに作用する分子標的薬剤（我が国で保
険承認されているのは、ゲフィチニブ、エルロチニブ、
セツキシマブ）では、皮疹、薬剤性肺炎などが有名です。
またVEGFR（血管内皮細胞増殖因子受容体）に関わる分
子標的薬剤（我が国で市販されているのは、ベバシズマ
ブ、ソラフェニブ）では、高血圧、タンパク尿、出血な
どの副作用が知られています。

これらの副作用は、従来の殺細胞性抗がん剤の経験で

●図3 シグナル伝達経路



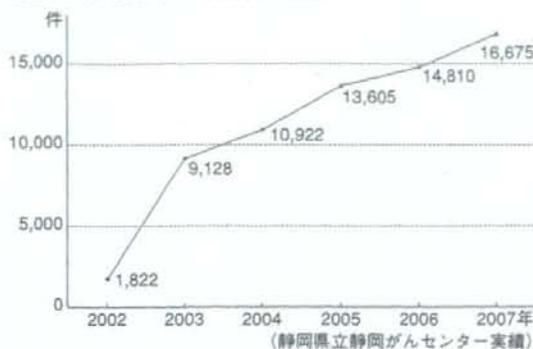
は、全く予想できないものです。前述のように、殺細胞
性抗がん剤の副作用については予想できるものが多く、
その多くは対処方法がある程度確立しています。それに
比べて、分子標的薬剤で生じる副作用については、対処
困難なものが多いということが1つ目の欠点です。

これからさまざまな分子標的薬剤が開発されますが、
その薬剤ごとに異なる副作用が出現する可能性があり、
それぞれに副作用とその対処方法を勉強する必要が生じ
ると予想されます。

2) 費用

2つ目の欠点は費用の問題です。従来の抗がん剤にか
かる費用も決して安いとは言えないものですが、分子
標的薬剤は、平均してその数倍の薬剤費がかかります。
1カ月に数十万円、1年では数百万円以上の薬剤費を請求
されることもまれではありません。我が国ではある程度
以上の高額医療は健康保険でカバーされますが、それ
でも患者個人の医療費はバカになりません。このままのペ
ースで分子標的薬剤を健康保険で負担していった場合、
我が国の保険制度が破綻する原因の1つにもなりかねな
いという危惧があります。

●図4 外来化学療法の年間件数の推移



入院から外来へ—— チーム医療と看護師の役割

我が国では従来、がん化学療法の多くが入院で行われていました。一方、欧米などでは、①入院費用が高額であること、②患者のQOLの向上、③医療効率の向上、などの理由から、がん化学療法のほとんどが外来で行われています。

2002年、我が国でも診療報酬制度に外来化学療法加算が導入されました。また、それと同時期に、医療費の包括化制度(DPC)も開始され、入院でのがん化学療法が、費用上の制約で難しくなってきました。これらの制度を契機にして、我が国でも外来がん化学療法が積極的に実施されるようになってきています。

当院では年々、外来化学療法の件数が増加してきており(図4)、今では当院で実施される全化学療法の60%が外来で行われています。

外来化学療法は、経済面や患者のQOLを保つことにおいて有利な点もありますが、いちばん大きな欠点は、外来の限られた時間内で、適切な抗がん剤レジメンを選

択し実施しなければならないことにあります。

がん化学療法はこれまで述べてきたように、副作用をともなう治療方法です。そのため、その治療効果だけでなく副作用の程度も勘案して、治療の継続の有無や、抗がん剤の投与量の減量の必要性などを決定する必要があります。しかも、その副作用は、検査値などの数字に現れるものばかりではなく、倦怠感や吐き気など患者の訴えをよく聞かないと十分に評価できないものが多数あります。また、分子標的薬剤が使用されるようになると、患者の経済状態なども考慮する必要が出てきます。このようなさまざまな側面からの患者情報を、短時間かつ適切に収集することが、外来がん化学療法の実施には必要不可欠です。

治療効果の判断を行うのは主に医師ですが、がん化学療法のもう1つの柱である副作用の程度をいちばん適切に判断し、患者の経済状態などまで考慮できるのは、医療関係者の中で患者のいちばん近くに寄り添っている看護師です。我が国の外来がん化学療法が、患者にとって大きな利益になるかどうかは、看護師にかかる部分が大きいと考えています。

参考文献

- 1) Gilman A, Philips FS: The Biological Actions and Therapeutic Applications of the B-Chloroethyl Amines and Sulfides, *Science*, 103(2675), p.409-436, 1946.
- 2) American Society of Clinical Oncology, Kris MG, Hesketh PJ, et al.: American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006, *J Clin Oncol*, 24(18), p.2932-2947, 2006. ASCO(アメリカ臨床腫瘍学会)ホームページからも閲覧可能(<http://www.asco.org/ASCO/Quality+Care+%26+Guidelines/Practice+Guidelines/Clinical+Practice+Guidelines/Supportive+Care+and+Quality+of+Life/American+Society+of+Clinical+Oncology+Guideline+for+Antiemetics+in+Oncology+Update+2006>) [2008.09.10確認]
- 3) Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al.: American Society of Clinical Oncology 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline, *J Clin Oncol*, 24(19), p.3187-3205, 2006. ASCOホームページからも閲覧可能(<http://www.asco.org/ASCO/Quality+Care+%26+Guidelines/Practice+Guidelines/Clinical+Practice+Guidelines/Supportive+Care+and+Quality+of+Life/American+Society+of+Clinical+Oncology+2006+Update+of+Recommendations+for+the+Use+of+White+Blood+Cell+Growth+Factors+An+Evidence-Based+Clinical+Practice+Guideline>) [2008.09.10確認]

肺癌薬物療法の進歩

小野 哲 山本 信之*

[*Jpn J Cancer Chemother* 35(9):1475-1481, September, 2008]

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

Summary

Combination therapy with platinum preparations still occupies a central position in chemotherapy for lung cancer. Third-generation regimens that combine an anticancer drug and a platinum preparation that were published in the 1990s remain standard therapy for untreated non-small-cell lung cancer today. Cisplatin or carboplatin is used as the platinum preparation, but combination therapy with cisplatin has been found to have a greater antitumor effect than combination therapy with carboplatin. However, there is very little difference between them, and on balance, when adverse reactions, etc. are taken into consideration, we do not think that it makes much difference which one of them is used. Clinical studies of combinations between platinum preparations and pemetrexed and S-1, which have been developed since 2000, have been conducted recently. Docetaxel has been established as standard therapy for recurrent cases, but based on the results of recent comparative studies, a survival-prolonging effect has been shown for pemetrexed and for EGFR tyrosine kinase inhibitors (gefitinib, erlotinib), which are molecularly targeted drugs, and it has now become possible to select treatment methods by choosing from a number of anticancer drugs. EGFR tyrosine kinase inhibitors have been demonstrated to have a very high cytoreductive effect on lung cancers that have EGFR gene mutations. The frequency of EGFR gene mutations is high in East Asia, including Japan, whereas it is very low in Western countries. Thus, the future course of development of chemotherapy for non-small-cell lung cancer may differ in Western countries and Asia, and the method of using EGFR tyrosine kinase inhibitors is expected to have great implications in Asia. Key words: Lung cancer, Chemotherapy, Corresponding author: Akira Ono, Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center, 1007 Shimonagakubo, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka 411-8777, Japan

要旨 肺癌の薬物療法はプラチナ製剤との併用療法が現在でも中心を占めている。未治療非小細胞肺癌に対しては、1990年代に保険適要・市販された抗癌剤とプラチナ製剤との併用の第三世代レジメンが現在の標準的治療である。プラチナ製剤としては cisplatin もしくは carboplatin が使用され、carboplatin と比較して cisplatin 併用療法のほうが抗腫瘍効果が高いことが知られているが、その差はわずかであり、副作用などとのバランスを考えるとどちらを使用しても大きな差がないと考えている。最近では、2000年以降に開発された、pemetrexed や S-1 などとプラチナ製剤との併用療法の臨床試験が行われている。再発症例に対しては docetaxel が標準的治療として確立されていたが、最近の比較試験の結果により、pemetrexed や分子標的治療薬である EGFR-チロシンキナーゼ阻害剤 (gefitinib, erlotinib) についても延命効果があることが示されており、複数の抗癌剤のなかから治療方法を選択することが可能となった。EGFR-チロシンキナーゼ阻害剤は、EGFR 遺伝子変異を有する肺癌に非常に高い腫瘍縮小効果を示すことが示されている。また、EGFR 遺伝子変異の頻度は日本を含む東アジアでは高頻度であるのに対し欧米では非常に頻度が少ない。そのため、今後の非小細胞肺癌に対する薬物療法の開発方針は、欧米とアジアでは異なってくる可能性があり、アジアにおいては EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の使用方法が大きな意味をもつことになると予想される。

はじめに

肺癌に対する薬物療法は抗悪性腫瘍薬 (抗癌剤) によ

り癌細胞の増殖・進展を抑制することを目的とし、小細胞肺癌、進行非小細胞肺癌、局所進行非小細胞肺癌に対する放射線療法との併用、術後補助化学療法に対して使

* 静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内科

表 1 進行非小細胞肺癌に対する第三世代レジメン間の第Ⅲ相試験

	レジメン	症例数	奏効率 (%)	MST (月)	1年生存率 (%)	p 値
FACS ³⁾	CDDP+CPT-11	145	31	14.2	59	NS
	CDDP+GEM	146	30	14.8	60	
	CDDP+VNR	145	33	11.4	48	
	CBDCA+PTX	145	32	12.3	51	
ECOG 1594 ⁴⁾	CDDP+PTX	303	21	7.8	31	NS
	CDDP+GEM	301	22	8.1	36	
	CDDP+DOC	304	17	7.4	31	
	CBDCA+PTX	299	17	8.1	34	
TAX 326 ⁵⁾	CDDP+DOC	408	32	11.3	46	0.044*
	CDDP+VNR	404	25	10.1	41	
	CBDCA+DOC	406	24	9.4	38	

CDDP: cisplatin, CBDCA: carboplatin, CPT-11: irinotecan, GEM: gemcitabine, VNR: vinorelbine, PTX: paclitaxel, DOC: docetaxel, MST: 生存期間中央値, NS: 有意差なし

*: CDDP+DOC vs CDDP+VNR

用されている。抗悪性腫瘍薬は開発の経緯の違いにより殺細胞性抗悪性腫瘍薬、分子標的治療薬に分けられ、前者は細胞毒による抗腫瘍効果に基づいた開発がなされ、作用機序により分類されている。後者は分子生物学の発展に伴い、癌の増殖・進展に関与する分子標的の同定がなされ、その標的に対して薬剤が開発されている。従来までは、殺細胞性抗悪性腫瘍薬を用いた治療法の検討により肺癌治療の進歩が認められたが、現在ではさらなる進歩を期待して分子標的薬を取り入れた治療法の検討がなされている。

今回は、肺癌薬物療法の進歩の中心を担っている非小細胞肺癌の薬物療法について、これまでのレビューと最近の進歩について述べることにする。

I. 殺細胞性抗悪性腫瘍薬

1. First-line

1995年のmeta-analysisで切除不能進行非小細胞肺癌に対するcisplatin (CDDP)と、1980年代に開発されたvindesineなどの併用療法(第二世代レジメン)がbest supportive care (BSC)と比較して生存率改善につながる事が示された¹⁾。paclitaxel (PTX), docetaxel (DOC), gemcitabine (GEM), irinotecan (CPT-11), vinorelbine (VNR)が1990年代に臨床導入され、これらの抗癌剤とCDDPもしくはCDDPより腎毒性の少ないプラチナ製剤であるcarboplatin (CBDCA)との併用療法は第三世代レジメンと呼ばれ、第二世代レジメンより生存期間が有意に延長することがmeta-analysisにて確認されている²⁾。1990年代後半になり、第三世代レジメン間の比較をする検討が日本・欧米でなされた。わが国で行われたFACS (Four-Arm Cooperative Study: CDDP+CPT-11を対照群にしたCDDP+PTX, CDDP

+GEM, CDDP+VNRの比較第Ⅲ相非劣性試験³⁾ではCDDP+CPT-11に対する非劣性は証明されなかったが、毒性の発現形式は群間で異なっていた。欧米ではECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)にてCDDP+PTXを対照群としてCDDP+GEM, CDDP+DOC, CBDCA+PTXの4群の比較第Ⅲ相試験⁴⁾が施行され、生存期間では各群間に有意な差は認められなかったが、毒性発現率ではCBDCA+PTXが他群と比較して低く、ECOGの標準治療としてはCBDCA+PTXが選ばれた。また、TAX 326 study groupではCDDP+VNRを対照群としてCDDP+DOCおよびCBDCA+DOCを比較する第Ⅲ相試験⁵⁾が施行され、CBDCA+DOCとCDDP+VNRではRR (response rate), 生存期間において有意な差は認めなかったが、CDDP+DOCとCDDP+VNRの比較ではRR (31.6 vs 24.5%, p=0.029), 生存期間 (median survival time (MST) 11.3 vs 10.1か月, p=0.044)と有意な差を認めた(表1)。

CDDP, CBDCA併用療法を直接比較した第Ⅲ相試験もいくつか報告されており、それらの比較試験のindividual dataをまとめたmeta-analysis⁶⁾で、CDDP群とCBDCA群の生存期間には有意な差は認められなかった(CDDP vs CBDCA: MST 9.1 vs 8.4か月, p=0.101)が、第三世代レジメンに絞るとCBDCA併用療法での死亡率が有意に高い(HR: hazard ratio=1.11, 95% CI 1.01-1.21)傾向にあった。毒性は血小板減少がCBDCA併用療法で多く(p<0.001), 嘔気・嘔吐, 腎障害はCDDP併用療法で多かった(p<0.001, p=0.018)。CDDPとCBDCAはサブセット解析により差がでる程度であり、根治をめざすことの困難な進行非小細胞肺癌に対しては毒性が軽く、より利便性の高いCBDCAを用いることは十分に許容されると考える。

2000年以降には pemetrexed, TS-1 (S-1) などが臨床導入された。2007年に CDDP+pemetrexed と CDDP+GEM との第Ⅲ相試験結果が発表され、生存期間、無増悪生存期間はほぼ同等(有意差なし)で、血液毒性(好中球減少, 血小板減少, 貧血), 嘔気, 脱毛は CDDP+pemetrexed 群でより軽微であった。組織型毎のサブセット解析では, CDDP+pemetrexed 群は非扁平上皮癌群で CDDP+GEM と比較して有意に生存期間を延長するものの, 扁平上皮癌では有意に劣るとの結果であった⁷⁾。pemetrexed については他の比較試験でも非扁平上皮癌では優れているが扁平上皮癌で劣るとの結果が報告されており, 今後, 非扁平上皮癌に対する治療薬としての開発が進められると思われる。S-1 は進行非小細胞肺癌 59 例に対する第Ⅱ相試験⁸⁾において RR 22% と GEM, PTX, DOC などの単剤療法と比較しても同等の結果であり, grade 3/4 以上の毒性は好中球減少 6.8%, 血小板減少 1.7%, 下痢 8.5% であり忍容性があった。現在, わが国では, 未治療ⅢB/Ⅳ期 NSCLC に対して 2 種類の第Ⅲ相試験 (CDDP+S-1 vs CDDP+DOC, CBDCA+S-1 vs CBDCA+PTX) が進行中であり, その結果が待たれる。

プラチナ製剤を用いない併用療法(ノンプラチナムレジメン)の検討も多数報告され, プラチナ併用療法との比較試験の meta-analysis では, ノンプラチナムレジメンより第三世代レジメン(プラチナ併用)のほうが1年生存率で優れている傾向にあるものの有意差はなく, 死亡関連死や発熱性好中球減少には両群で差はないが, 血液毒性, 消化器毒性はプラチナ併用療法で有意に高頻度に出現することが報告されている⁹⁾。プラチナ製剤による毒性が許容可能であれば依然としてプラチナ併用療法が標準的治療であるが, 何らかの理由でプラチナ製剤の毒性が許容できないと考えられる場合にはノンプラチナムレジメンの選択が考えられる。

2. Second-line 以降

一次治療としてプラチナ併用療法施行後に無効あるいは増悪した非小細胞肺癌症例に対して DOC 単剤療法 (75 mg/m² 3 週毎, 100 mg/m² 3 週毎) と BSC を比較した第Ⅲ相試験¹⁰⁾が施行され, 75 mg/m² 群と BSC では生存期間に有意な差 (MST: 7.0 vs 4.6 か月, p=0.04) を認められたが, 100 mg/m² 群と BSC では有意な差は認められなかった。また, コントロール群として VNR または ifosfamide (IFM) を選択し, DOC (75 mg/m² 3 週毎), DOC (100 mg/m² 3 週毎) の 3 群を比較する第Ⅲ相試験¹¹⁾も施行され, 生存期間全体では有意な差は認められなかったが, 1年生存率は DOC (75 mg/m² 3 週毎) がコントロール群と比較して有意に優れていた (32 vs 19%,

p=0.025)。この試験においても DOC (100 mg/m² 3 週毎) は DOC (75 mg/m² 3 週毎) と比較して生存期間で劣り毒性も強かった。以上の結果より, 非小細胞肺癌の second-line の標準的化学療法は DOC (75 mg/m² 3 週毎, 日本の承認用量は 60 mg/m²) となった。その後, DOC をリファレンスアームとして種々の比較試験が行われたが, DOC (75 mg/m², 3 週毎投与) を対照群とした pemetrexed (500 mg/m², 3 週毎投与) との第Ⅲ相試験¹²⁾では, RR (DOC: 8.8%, pemetrexed: 9.1%), 生存期間 (MST: DOC 7.9 か月, pemetrexed: 8.3 か月, p=0.226) とも DOC と pemetrexed で有意差は認めなかったが, 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%) とも pemetrexed で有意に軽減され (p<0.001), 欧米では非小細胞肺癌の second-line の選択肢の一つとして認められている (表 2)。pemetrexed についてはわが国では第Ⅱ相試験が終了し, 承認待ちの状況である。

II. 分子標的治療薬

現在, わが国で肺癌に対して承認されている分子標的薬剤は, 細胞内ドメインの上皮成長因子受容体 (EGFR: epidermal growth factor receptor) のチロシンキナーゼに選択的, 可逆的に ATP と競合して結合する小分子化合物 (EGFR-TKI) である gefitinib, erlotinib のみである。

1. Gefitinib

第Ⅰ相試験における最大耐用量 (MTD) は 700 mg/day であり, 用量規定毒性 (DLT) は下痢, 肝機能障害であった¹³⁾。第Ⅱ相試験は既治療進行 NSCLC を対象に 250, 500 mg/day の 2 種類の用量の比較試験が 2 種類実施され (IDEAL 1¹⁴⁾, IDEAL 2¹⁵⁾), 生存期間・奏効率などについては 2 用量間で差はなく, grade 3 以上の毒性の頻度は 250 mg/day より 500 mg/day で高い傾向であることが報告された。そのため gefitinib の推奨投与量は MTD の 1/3 の 250 mg/day とされている。次に再発非小細胞肺癌に対する gefitinib 群とプラセボ群の第Ⅲ相試験が施行されたが, gefitinib 群とプラセボ群で生存期間に有意差は認められなかった (MST: 5.6 vs 5.1 か月, p=0.087)¹⁶⁾。その後, わが国 (V-15-32)¹⁷⁾ および海外 (INTEREST)¹⁸⁾ で行われた再発非小細胞肺癌に対する gefitinib と DOC の第Ⅲ相試験の結果が発表され, わが国の試験では DOC に対する非劣勢が証明されなかったものの, より大規模は臨床試験である INTEREST では生存期間に対する非劣勢が証明された (MST: 7.6 vs 8.0 か月 (HR: 1.020 96% CI 0.905-1.150) (表 2)。

表 2 再発非小細胞肺癌に対する主な第Ⅲ相試験

	レジメン	症例数	MST (月)	p 値
殺細胞性抗癌剤				
Shepherd ¹⁰⁾	DOC (75 mg/m ²)	55	7.5	0.010
	BSC	49	4.6	
Fossella ¹¹⁾	DOC (75 mg/m ²)	125	5.7	0.025
	VNR or IFO	123	5.6	
Hanna ¹²⁾	DOC (75 mg/m ²)	276	7.9	0.226
	Pemetrexed	265	8.3	
分子標的治療薬				
Shepherd ¹³⁾	Erlotinib	488	6.7	<0.001
	BSC	243	4.7	
Niho ¹⁷⁾	Gefitinib	245	11.5	0.330
	DOC (60 mg/m ²)	244	14.0	
Douillard ¹⁸⁾	Gefitinib	723	7.6	*
	DOC (75 mg/m ²)	710	8.0	

DOC: docetaxel, VNR: vinorelbine, IFO: ifosfamide, BSC: best supportive care, MST: 生存期間中央値

*: ハザード比: 1.020 (96% CI 0.905-1.150)

初回治療においては、第Ⅲ世代レジメンと gefitinib とを同時併用することで生存期間の延長が得られるかどうかを検証する第Ⅲ相試験が施行された。第Ⅲ世代レジメンとして CDDP+GEM を用いた INTACT-1¹⁹⁾、CBDCA+PTX を用いた INTACT-2²⁰⁾ が施行されたが、結果は RR, PFS, 生存期間いずれにおいても gefitinib 併用群と gefitinib 非併用群との間で有意な差は認められなかった。

これまで蓄積された gefitinib の臨床試験の解析の結果、gefitinib は非喫煙者・肺癌・東アジア人に一貫して効果が高い(腫瘍縮小率が高い)ことが知られている。2004年のEGFRのチロシンキナーゼドメインにおける後天的癌特異的変異(mutation)の発見を契機にEGFR mutationに関する検討が開始された^{21,22)}。NSCLCにおけるEGFRの過剰発現は40~80%と報告され²³⁻²⁵⁾、日本人のNSCLC患者におけるEGFR mutationの頻度としては30~40%と報告されている^{26,27)}。注目すべきは、他の予後因子(女性、喫煙歴なし、腺癌、日本人)ともよい相関が示されていることである^{21,22,26,27)}。肺癌でのEGFR mutationの頻度としてはexon 19のインフレームの欠失(deletion)が45%、exon 21のコドン858(L858R)の点突然変異(point mutation)が40~45%を占め²⁸⁾、このような遺伝子変異のある細胞ではリガンド非依存的な細胞内ドメインの相同な受容体分子との会合(二量体化)に引き続く下流へのシグナル伝達がより恒常的に活性化していると考えられている²⁹⁾。EGFR mutationのあるNSCLC初回治療例に対して gefitinib を用いたプロスペクティブな第Ⅱ相試験がいくつか報告され、RR: 65~81%と良好な結果となっている³⁰⁻³³⁾。また、

exon 19 deletion と exon 21 L858R point mutation との比較では exon 19 deletion により MST の延長が認められた^{34,35)}。このように EGFR mutation が gefitinib の効果予測因子であることが示唆され、現在、EGFR 遺伝子変異(exon 19 deletion または exon 21 L858R point mutation)をもつⅢ/Ⅳ期非小細胞肺癌に対する gefitinib 単剤療法と標準化学療法: CDDP+DOC の比較第Ⅲ相試験が進行中である(WJOG 3405)。また、EGFR mutation によるセレクションではないが、EGFR mutation rich な患者集団(腺癌 & non-smoker or light smoker)に対する一次治療としての gefitinib vs CBDCA+PTX の第Ⅲ相試験が日本を含めた東アジア地区で実施され、2008年8月ごろにはその結果が明らかとなる予定である。

gefitinib による重篤な有害事象としては interstitial lung disease (ILD) がよく知られているが、その発症頻度は3~4%、死亡率は1~2%であり、他の抗癌剤より数倍高いことが報告されている。ILD 発症に関する危険因子としては、喫煙歴、間質性肺炎の既往ありなどであり、2週間以内に発症する場合には死亡率が高くなる³⁶⁾。これらの因子を有する患者に gefitinib を投与する場合には、最低限2~4週間はILD発症に関する厳密な注意が必要である。

EGFR 阻害剤の耐性機序に関し、EGFR からの下流シグナル(RAS-MAPK経路)のKRAS mutation は一次耐性(primary mutation)であり、負の予後因子であると報告されている^{37,38)}。二次耐性(secondary mutation)としては exon 20 の一塩基対の変異による790番目のスレオニンからメチオニンへのアミノ酸置換(T790M)が

報告され³⁹⁾、メチオニン側鎖により、EGFR-TKIのATP結合部位への結合を立体的に阻害することにより薬剤耐性をもたらす⁴⁰⁾。gefitinib投与にて増悪中止後4か月以内の進行NSCLC 21例に対してerlotinibを投与する第Ⅱ相試験が報告され、少数例ではあるがgefitinibの反応(SD: stable disease or non-SD)によりTTPに有意な差が認められ(SD vs non-SD: 140 vs 37 days, $p=0.005$)、これはgefitinib奏効後の二次耐性の影響であることも考えられる⁴¹⁾。二次耐性獲得克服の可能性として可逆的なEGFR-TKIs (gefitinib, erlotinib)とは異なる、非可逆的なEGFR-TKIであるBIBW 2992 (IC50 [50% inhibitory concentration values]: 0.5 nmol/L)の本邦における第Ⅰ相試験が現在進行中である。

また、別経路の二次耐性としては腫瘍の増殖・浸潤・転移に関与しているc-Metの増幅がEGFR-TKI耐性に関与することが示され⁴²⁾、c-Met阻害剤であるARQ 197も現在本邦における第Ⅰ相試験が進行中である。

2. Erlotinib

第Ⅰ相試験においてMTDは150 mg/dayと決定され、gefitinibとは異なりMTDである150 mg/dayが推奨投与量として以後の臨床試験で使用されている⁴³⁾。本邦では既治療(プラチナ併用療法)NSCLC、術後再発NSCLCに対する二つの第Ⅱ相試験が行われ、それらをまとめた結果が報告された。108例に対してRR 28.3%、MST 13.8か月、1年生存率57%であり、毒性に関しては皮疹98%、下痢72%、gefitinibと同様に間質性肺炎は5例に認められ2例の死亡例を認めた⁴⁴⁾。海外では、既治療NSCLCに対するerlotinibとプラセボの第Ⅲ相試験(BR 21)が施行され、erlotinib群で生存期間の有意な延長が認められた(MST: 6.7 vs 4.7か月、1年生存率31 vs 22%, $p<0.001$)⁴⁵⁾。またこの試験における発疹の発現gradeと治療効果を解析した結果、発疹のgradeとMSTの間に(grade 0: MST 3.3か月, grade 1: MST 7.1か月, grade 2: MST 11.1か月)有意な相関関係を認めている⁴⁶⁾。BR 21のサブセット解析で、奏効率に関しては女性/男性14.4 vs 6.0% ($p=0.006$)、非喫煙者/喫煙者24.7 vs 3.9% ($p<0.001$)、腺癌/非腺癌13.9 vs 4.1% ($p<0.001$)、アジア人/非アジア人18.9 vs 7.5% ($p=0.02$)であり、生存に関しても腺癌、非喫煙者、アジア人において有意な効果が認められ、gefitinibと同様な効果予測因子であった。一方、IHCによるEGFR発現が評価可能で喫煙歴のある311例についてのサブセット解析ではHRが非喫煙者/喫煙者0.42/0.87、EGFR陽性/EGFR陰性0.65/0.83であり、男性・喫煙歴あり・扁平上皮癌症例でもプラセボ群と比較して有意に生存が延長する(HR: 0.66, 95% CI 0.47-0.92, $p=$

0.016)との報告もある⁴⁷⁾。このようにerlotinibは第Ⅲ相試験での有意な結果を得、gefitinibにおいて確認されている予後良好因子とは異なった因子でも生存に寄与することが示されている。これはerlotinib 150 mg/dayがMTDであるのに対して、gefitinib 250 mg/dayはMTDの1/2以下であること、IC₅₀ (50% inhibitory concentration values): gefitinib 5 nmol/L, erlotinib 2 nmol/Lの違いによるEGFRへの親和性の差による抗腫瘍効果に対する影響、また試験間での前治療奏効症例割合の違い、選択基準(早期再発症例組み込み)の違いなどが影響しているとされている^{28, 48)}。

gefitinibと同様に初回治療として第Ⅲ世代レジメンにerlotinibを併用することで生存期間の延長が得られるかどうかを検証する第Ⅲ相試験が施行された。CBDCA+PTXとの併用ありなし(TRIBUTE trial) CDDP+GEMとの併用ありなし(TALENT trial)とも、erlotinib併用により有意な生存期間の延長は認めなかった^{49, 50)}。

erlotinibに関してもEGFR mutationの検討がされ⁵¹⁾、BR 21におけるEGFR遺伝子変異とEGFR遺伝子増幅(FISH: fluorescence *in situ* hybridization)と治療効果との関係が報告されている。exon 19 deletionまたはexon 21 point mutationが確認できたのは34例(17%)、FISHにて遺伝子増幅が認められたのは61例(38%)であった。RRに関してはEGFR mutation/non mutation: 27 vs 7% ($p=0.03$)、FISH増幅/非増幅: 21 vs 5% ($p=0.02$)であり、生存期間に対するHRはEGFR mutation/non mutation: 0.55 ($p=0.12$) vs 0.74 ($p=0.09$)、FISH増幅/非増幅: 0.43 ($p=0.004$) vs 0.80 ($p=0.35$)であり、奏効に関してはEGFR mutationとEGFR遺伝子増幅が、生存に関してはFISHによるEGFR遺伝子増幅が予後因子であった⁵²⁾。

EGFR遺伝子変異(exon 19, exon 21)のある未治療進行NSCLCに対してerlotinib単剤療法とCDDP併用療法との第Ⅲ相試験(GECP 06/01)が欧米で進行中である。

Ⅲ. 今後の方向性

非小細胞肺癌に対しては、上記のEGFR-TKI以外にVEGF抗体(bevacizumab)やEGFR抗体(cetuximab)の第Ⅲ相試験が行われ、それぞれ第Ⅲ世代レジメンに対する追加効果を認めるもののその上積みはわずかであり、他の癌腫(大腸癌・腎癌・肝細胞癌など)のように、分子標的薬剤の登場により劇的に治療成績が改善しているわけではない。今回は述べなかったが、小細胞肺癌については第Ⅱ相試験レベルで有効性を示すような分子標的薬自体が皆無であるのが現状である。