

## 肺 癌

—EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2005年版—

日本肺癌学会ガイドライン検討委員会・ワーキンググループ

早川 和重\*<sup>1</sup> 坪井 正博\*<sup>2</sup>[*Jpn J Cancer Chemother* 37(4): 609-612, April, 2010]

Clinical Practice Guideline for Lung Cancer: Kazushige Hayakawa \*<sup>1</sup> and Masahiro Tsuboi \*<sup>2</sup> (\*<sup>1</sup>Dept. of Radiology, Kitasato University School of Medicine, \*<sup>2</sup>Dept. of Thoracic Surgery, Kanagawa Cancer Center)

## Summary

A clinical practice guideline for lung cancer in Japan was published by an expert multidisciplinary Panel in 2003 and revised especially on the role of postoperative chemotherapy and the use of chemotherapeutic agents by the guideline committee of the Japan Lung Cancer Society in 2005. This guideline is divided into two parts as follows: 1) standard procedures for diagnostic techniques and treatment modalities such as surgery, chemotherapy and radiation therapy, the role of induction or adjuvant treatments for surgery and the approaches for central types of early bronchogenic cancer, and 2) standard adaptation of various methods of treatments according to the clinical stage. Now we are going to revise the guideline, renew the decision trees for standard treatment procedures and molecular targeted therapies based on the new TNM classification, and add parts to the treatments for malignant mesothelioma and the management of bone metastases with bisphosphonates.

**Key words:** Clinical practice guideline, Non-small cell lung cancer, Small cell lung cancer, **Corresponding author:** Kazushige Hayakawa, Department of Radiology, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara 228-8555, Japan

**要旨** 肺癌診療ガイドラインは以下のように診療別と組織型・病期別に分けて構成されている。診療（診断・治療法）別: 肺癌の診断, 化学療法, 放射線治療, 外科治療の4領域と術前術後併用療法, 中心型早期肺癌の診断・治療の2項目（計6項目）。組織型・病期別: 非小細胞肺癌Ⅰ期, Ⅱ期, Ⅲ期（切除可能・切除不能）, Ⅳ期の4項目と小細胞肺癌のⅠ期, 限局型, 進展型の3項目（計7項目）〔樹形図に反映〕。第2版（2005年）の改訂ポイント: 推奨グレードの変更のあった項目は, 主として術後補助化学療法の推奨（第5章, 第7章）と化学療法の薬剤選択（第2章, 第10章）である。現在進行中の改訂作業（第3版）では, ①新TNM病期分類に基づく診療樹形図（アルゴリズム）の整備, ②悪性胸膜中皮腫ガイドラインの追加, ③分子標的薬の記載変更, ④骨転移に対するゾレドロン酸による治療, などが改訂・追加の主要項目である。

## I. EBMに基づく肺癌診療ガイドラインの作成の経緯

肺癌診療ガイドラインは, 「厚生科学研究費 21 世紀型医療開拓推進研究事業 EBM 研究分野」の助成による「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（代表者: 藤村重文）によって 2002 年に初版がまとめられ, 2003 年に「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン」<sup>1)</sup>として出版された。

ガイドラインの作成手順としては, まず診療上の疑問点を抽出し, 各疑問点に関して文献検索を行い, エビデ

ンスレベルの高いものについてアブストラクトフォームを作成した。各アブストラクトに対しては指定された複数のレビュワーからコメントを受けた。文献に対するレビュワーからのコメントを参考にして, エビデンスレベルに応じて各疑問点に対する勧告の強さ（推奨レベル）を決定した。ただし, ランダム化比較試験による根拠がほとんどないにもかかわらず, 従来から実地医療として常識的に行われている診療行為（たとえばⅠ期非小細胞肺癌に対する手術療法）については, いわゆる「教科書」における（標準診療としての）記載, 間接的に根

\*<sup>1</sup> 北里大学医学部・放射線科学\*<sup>2</sup> 神奈川県立がんセンター・呼吸器外科

拠があげられる臨床試験のデザインおよびそれらの結果、あるいは他国のガイドラインの記載を参考にして推奨レベルを決定した。

## II. 肺癌診療ガイドラインの構成

本ガイドラインは、診療（診断・治療法）別と組織型・病期別に分けて構成されているのが大きな特徴である。診療別ガイドラインは、肺癌の診断（検診を含む）、化学療法、放射線治療、外科治療の4領域に、術前術後併用療法、中心型早期肺癌の診断・治療の項目を加え、計6項目からなっている。組織型・病期別ガイドラインでは、非小細胞肺癌Ⅰ期～Ⅳ期の4項目、小細胞肺癌のⅠ期、限局型、進展型の3項目の計7項目に分けて整理されている。

## III. 2003年版（初版）から2005年版への改訂のポイント

改訂第2版（2005年）<sup>2)</sup>で推奨グレードの変更のあった項目は、主として術後補助化学療法（第5章、第7章）と進行非小細胞肺癌に対する化学療法の薬剤選択（第2章、第10章）である。特に術後補助化学療法は、以前は否定的であったが、生存への寄与を示す大規模臨床試験の結果が相次いで報告<sup>3-5)</sup>され、肯定する方向に大きく流れが変わり、実地医療で術後化学療法の利益・不利益を十分に説明する義務が生じてきた。

具体的には、非小細胞肺癌の術後補助化学療法について初版では、「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認める結果も認められるが、再現性をもって有効性が示唆されたレジメンはなく、標準治療としては行うよう勧めるだけの根拠が明確でない（グレードC）」とされていた。これが2005年版では、「術後病期ⅠB、Ⅱ、ⅢA期非小細胞肺癌・完全切除症例に対しては術後化学療法を行うよう勧められる（グレードB）」と大きく改訂された。

また、進行非小細胞肺癌に対する薬剤の選択では、「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、ビノレルビン、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. 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）」と小改訂（下線部）が行われた。第3世代の抗がん剤（新薬）についてみると、パクリタキセル/カルボプラチン併用療法は、シスプラチン+新薬と同等の効果を有していることが複数の比較試験で証明されてお

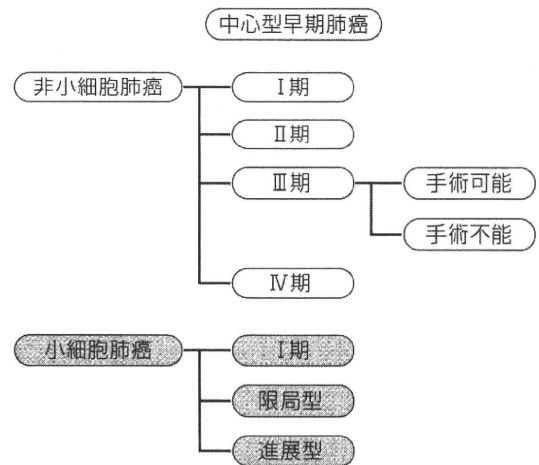


図1 現在のガイドラインで可能なアルゴリズム（樹形図）

り、プラチナ製剤をシスプラチンに限定すべきか否かの議論がある。確かに、シスプラチンとカルボプラチンのどちらを使うべきかについては、シスプラチンと新薬の併用療法がカルボプラチンと新薬の併用療法よりも生存期間をわずかに延長させるとのメタアナリシスの報告<sup>6)</sup>がある。Ⅳ期の非小細胞肺癌の治療目的は基本的に緩和・延命であり、リスク・ベネフィットの観点からとシスプラチンの毒性による performance status (PS) の低下が予想される症例においては、カルボプラチンを基材として使用しても臨床効果に大差はないと考えられているのが現状である。

## IV. 2005年版ガイドラインの検証と問題点、今後の改訂作業

肺癌診療ガイドラインでは、他の主要がん種の診療ガイドラインで整理されている診療樹形図（アルゴリズム）が整備されていないことが問題点であったが、元々「組織型・病期別ガイドライン」としてまとめられていたため、現在は図1のような樹形図をweb上で掲載している。ただし、肺癌のTNM病期分類は2010年から大幅に改訂される（表1）<sup>7)</sup>ため、新分類に合わせた樹形図の作成を進めているところである。これにより2010年度には改訂版をweb上で公開予定である。

また、アスベスト曝露で社会的に問題となった悪性胸膜中皮腫のガイドラインを追加する予定である。

今回の改訂に当たり大きな課題の一つに分子標的薬の記載がある。本邦では、2009年12月末までに肺癌領域でゲフィチニブ、エルロチニブ、ベバチズマブの3剤が健康保険の適応承認を得ている。非小細胞肺癌に対する上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）については、2005年版出版後、特にゲフィチニブについて新たに重要なエビデンスがASCOなどいくつ

表 1 新 TNM 病期分類 (案)<sup>7)</sup>

T/M 現分類 (改訂 6 版)	T/M 新提案	N0	N1	N2	N3
T1 (≤2 cm)	T1a	I A	II A	III A	III B
T1 (>2-3 cm)	T1b	I A	II A	III A	III B
T2 (≤5 cm)	T2a	I B	II A	III A	III B
T2 (>5-7 cm)	T2b	II A	II B	III A	III B
T2 (>7 cm)	T3	II B	III A	III A	III B
T3 invasion		II B	III A	III A	III B
T4 (同一肺葉内の腫瘍結節)	T4	II B	III A	III A	III B
T4 (周囲臓器への直接浸潤)		III A	III A	III B	III B
M1 (同側肺内の腫瘍結節)		III A	III A	III B	III B
T4 (悪性胸水)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (対側肺内の腫瘍結節)		IV	IV	IV	IV
M1 (遠隔転移)	M1b	IV	IV	IV	IV

太字は現分類からの変更病期

表 2 Selected patients に対する gefitinb に関する臨床試験結果  
First-line/second-line 以降

研究者	対象	臨床試験	Primary endpoint	結果
Mok <sup>8)</sup>	アジア人 (first-line)	Phase III	PFS	腺癌・non/light smoker 12 か月 PFS rate: G 24.9%, CP 6.7%, PFS-HR 0.74 (0.65-0.85) EGFR mt (+): PFS-HR 0.48 (0.36-0.65) EGFR mt (-): PFS-HR 2.85 (2.05-3.98)
Morita <sup>9)</sup>	日本人	Combined phase II	—	EGFR mt (+): RR 76.4%, m-PFS 9.7 m, MST 24.3 m

PFS: progression-free survival, HR: hazard ratio, G: gefitinib, CP: carboplatin + paclitaxel, mt: mutation

かの国際学会や主要な学術誌で示された (表 2)<sup>8,9)</sup> ため、それらを追加し、エビデンスの加筆・訂正を行う必要があり、現在 web 上での公開作業を進めている。2005 年版の「EGFR-TKI 阻害剤の投与を勧めるだけの根拠が明確でない (グレード C)」の推奨内容・グレードについても変更を予定している。

EGFR-TKI については、臨床的にアジア人の非喫煙者・女性・腺癌で腫瘍縮小効果が高いことが知られているが、一方ではこういった集団でも EGFR 活性化遺伝子変異 (代表的なものは L858R, in-frame のエクソン 19 欠失) のない患者ではほとんど治療効果を期待できないことが明らかになってきた<sup>8-11)</sup>。活性化遺伝子変異を有する患者を対象とした前向き第 II 相試験では、70%前後の高い腫瘍縮小率が報告されている<sup>10)</sup>。今後、これらの患者を対象とした第 III 相臨床試験の結果<sup>11)</sup>に基づき、EGFR-TKI 阻害剤の位置付けを再評価し、樹形図に反映させる予定である。

他の項目として検討を進めているのは、骨転移に対するゾレドロン酸による治療である。ゾレドロン酸が骨転移を有する肺癌患者の骨合併症を抑制するとの報告<sup>12)</sup>が

みられるようになり、骨転移治療の選択肢の一つとして取り上げる必要があると考えられる。

### おわりに

診療ガイドラインは、あくまでも診断や治療に対する「判断指針」であり、強制力をもつものではない。しかしながら、ガイドラインを「診療の聖書」と勘違いしている人も少なくない。ガイドライン作成の基になったエビデンスはある特定の症例集団を基にした臨床試験の結果であり、日常の診療においてはこれらのデータがそのまま実践に応用できるとも限らないことを十分に認識していただきたい。一方、次々にでてくる臨床試験の結果を踏まえてガイドラインの内容を逐次変更していくことは現実的に難しい。ガイドラインの情報を踏まえた上で、個々のレベルで新しい情報を整理していただくことをお勧めしたい。ただし、ガイドライン作成の立場からいえば、診療の推奨グレードは一つの大規模臨床試験の結果のみに左右されるものではないことを了解しておいていただきたい。

## 文 献

- 1) Evidence-based Medicine (EBM) の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班 (主任: 藤村重文): EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2003.
- 2) 日本肺癌学会・編: EBMの手法による肺癌の診療ガイドライン2005年版. 金原出版, 東京, 2005.
- 3) 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.
- 4) Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, *et al*: Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* **22**: 3860-3867, 2004.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, *et al*: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage grouping in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* **2**: 706-714, 2007.
- 8) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, *et al*: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* **361**: 947-957, 2009.
- 9) Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, *et al*: Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* **15**: 4493-4498, 2009.
- 10) Kim ES, Hirsh V, Mok T, *et al*: Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet* **372**: 1809-1818, 2008.
- 11) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, *et al*: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* **11**(2): 121-128, 2009.
- 12) Langer C and Hirsh V: Skeletal morbidity in lung cancer patients with bone metastases: demonstrating the need for early diagnosis and treatment with bisphosphonates. *Lung Cancer* **67**: 4-11, 2010.



## 新しい放射線治療

早川和重\*

### 要旨

- ・放射線治療の基本は、空間的線量分布を改善し、腫瘍への線量集中性を高め、正常組織への照射線量を極力抑えて、有害事象を生ずることなく局所制御を図ることである。
- ・最近の高精度放射線治療の代表的な照射技術として定位放射線照射(STI)と強度変調放射線治療(IMRT)があり、陽子線や炭素イオン線を用いた重粒子線治療も注目されている。陽子線、炭素イオン線は線量分布に優れ、とくに炭素線は、通常の放射線治療に抵抗性の腫瘍細胞にも高い効果を示す。
- ・これらの治療は、治療中の標的病巣の位置精度の確認に画像を利用するため、画像誘導放射線治療(IGRT)とも呼ばれている。
- ・STIは脳転移や肺内、肝臓などの体幹部小腫瘍が適応となり、IMRTは前立腺癌、頭頸部癌に対して有効な治療法である。
- ・密封小線源治療では、 $^{125}\text{I}$ 線源永久挿入療法が前立腺癌への有効な治療法として行われるようになった。非密封小線源療法は、病巣に特異的に放射性同位元素(RI)を集積させ、RIから放出される $\beta$ 線で照射する方法で、骨転移に対する $^{89}\text{Sr}$ などがある。

### 放射線治療の特徴

放射線治療の特徴として、①形態や臓器機能の温存が可能、②解剖学的に手術のできない部位でも治療可能、③身体的負担が少なく、合併症を有する患者や高齢者にも適応可能、④通院治療が容易、⑤副作用に急性反応と遅発性・晩期反応があること、などがあげられる。また、同じ局所療法である手術療法に代わり放射線治療が行われる理由として、①解剖学的位置関係で手術操作が困難な場合、②進展が速く、放射線感受性が高い腫瘍の場合、③形態・機能の温存を重視した場合、④外科療法でも放射線治療でも治療成績に大差のない場合、⑤病期が進行して手術不可能な場合、⑥患者の一般状態が悪く手術不能な場合、⑦患者が

手術を拒否した場合、などがある。

放射線治療は大きく外部放射線照射と小線源療法とに分類される。放射線治療の基本は、空間的線量分布を改善し、腫瘍への線量集中性を高め、正常組織への照射線量を極力抑えて、有害事象を生ずることなく局所制御を図ることである。

最近の外部放射線照射法の進歩は著しく、コンピュータ技術の進歩と連動した放射線治療装置の開発により、標的病巣に対して高精度に照射することが可能となった。高精度放射線治療の代表的な照射技術として、定位放射線照射(STI)と強度変調放射線治療(IMRT)がある。また、陽子線や炭素イオン線を用いた重粒子線治療も注目されている<sup>1,2)</sup>。

一方、小線源療法では、 $^{125}\text{I}$ 密封小線源永久挿入療法が前立腺癌の有効な治療法として定着してき

HAYAKAWA Kazushige \*北里大学医学部放射線科学〔〒252-0375 相模原市南区北里 1-15-1〕

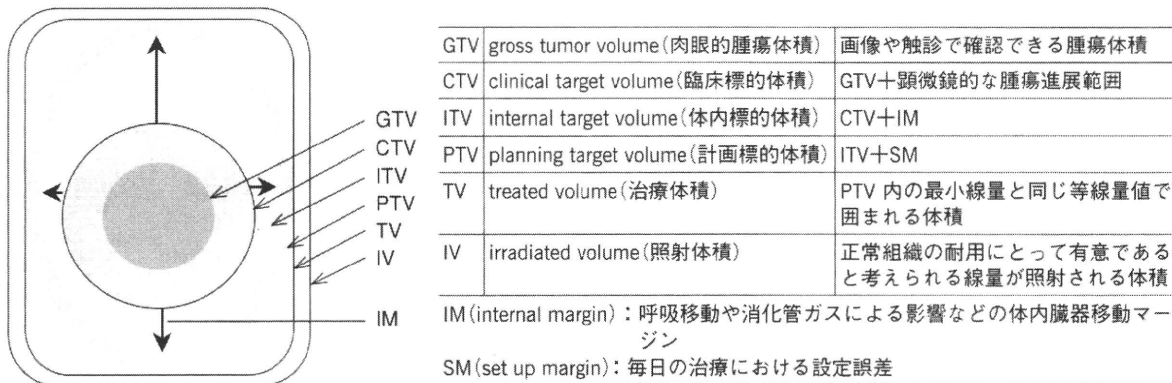


図1 放射線治療計画にかかわるターゲットの概念<sup>1)</sup>

ICRU Report 62<sup>4)</sup>には上記のような標的体積が規定されており、これらを念頭において照射野を設定する。

ている。非密封小線源療法は、病巣に特異的に放射性同位元素(RI)を集積させ、RIから放出されるβ線で照射する方法で、骨転移に対する<sup>89</sup>Srなどがある<sup>2)</sup>。

本稿では、これら最近の治療技術の進歩について概説したい。

### 高精度(3次元・4次元)放射線治療

外部放射線照射法は固定照射法と運動照射法に分けられる。固定照射法とは、放射線ビームを固定させて照射する方法であり、骨盤内臓器では3~4門照射が頻用されている<sup>3)</sup>。運動照射法は、放射線ビームを照射中に体軸に対して回転させるなど移動させる照射である。

さらに、固定多門照射や回転照射で、照射中に照射野の形状を変化させ計画標的体積(PTV)(図1)に合わせた線量分布を得る方法を原体照射と呼ぶ<sup>1,2)</sup>。とくに3次元原体照射とは肉眼的腫瘍体積(GTV)の形状に合わせて多面的に他方向から(3次元的に多軌道で)放射線を集中する照射法の総称である。これに標的の体内での時間的位置変化について、とくに配慮を加えた放射線治療は4次元放射線治療と呼ばれている。とくに、体幹部のように標的の呼吸性移動が問題となる場合には呼吸性移動をよく確認する必要がある。

病巣の呼吸性移動への対処法では、腹式呼吸の抑制、呼吸同期、能動的呼吸停止システムあるいは

は動態追跡などの照射技術が種々試みられている。高精度放射線治療の代表的な照射技術としては、定位放射線照射(stereotactic irradiation; STI)と強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy; IMRT)がある(図2)。これらの治療は、治療中の標的病巣の位置精度の確認に画像を利用するため、画像誘導放射線治療(image-guided radiotherapy; IGRT)とも呼ばれている<sup>1~3)</sup>。

#### 1. 定位放射線照射(STI)

STIとは、定位的手法を用いて1~数回で高線量の放射線を正確に病巣に集中して照射する方法である。STI専用装置としてガンマナイフがあるが、リニアックを用いたX線によるSTIも可能となり、リニアックメスあるいはXナイフとも呼ばれている。リニアックメスには、①比較的大きい病変にも対応可能、②分割照射が可能、③体幹部の病変に対応可能など、ガンマナイフにはない大きな利点がある。

なお、1回照射で行う方法を定位手術的照射(stereotactic radiosurgery; SRS)というのに対して、分割照射で行う方法を定位放射線治療(stereotactic radiotherapy; SRT)として区別する。

ガンマナイフによるSRSは脳転移治療に用いられており、X線によるSRTは、脳転移のみならず、肺内や肝臓などの体幹部小腫瘍にも行われている。

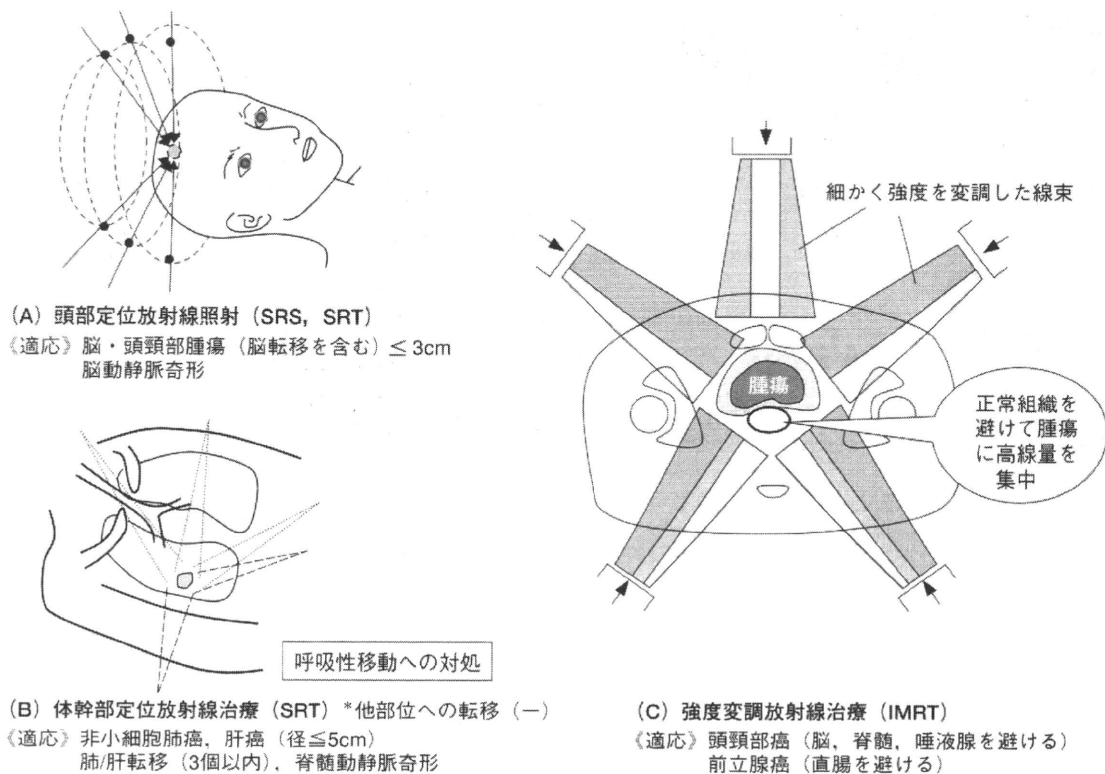


図2 高精度放射線治療<sup>1-3)</sup>

定位放射線照射 (STI) では、1 回で照射する場合を定位手術的照射 (SRS) と呼び、数回の分割照射で行う場合を定位放射線治療 (SRT) という。

## 2. 強度変調放射線治療 (IMRT)

コンピュータ技術の進歩により、従来は試行錯誤で治療計画の最適化を行っていた (forward planning) のに対して、コンピュータが逆解計算アルゴリズムによって数学的に最適な解 (線量分布) を算出する inverse planning が開発された。IMRT は、この inverse planning とそれによって算出された複雑かつ不均一な照射を、コンピュータ制御下で実施可能な高精度治療装置との組み合わせにより実用化された革新的技術である。

IMRT は、照射野内の部位ごとの 1 回照射の線量強度を調節することで、標的線量を低下させることなく周囲正常臓器への線量を従来法より低く抑えることができるため、遅発性有害反応を軽減することが可能である。現在わが国では、主として前立腺癌、頭頸部癌に対して施行されている (図 3)。

## 3. 陽子線・炭素線治療

放射線治療には、物質に作用して直接あるいは間接的に電離を引き起こす電離放射線が用いられ、この電離放射線は電磁波 (光子) と呼ばれる X 線や  $\gamma$  線と、電子線や陽子線などの粒子線とに分けられる。通常の放射線治療に用いられる X 線のエネルギーは 4~15 MV の範囲である。その吸収は、反跳二次電子を生ずるコンプトン散乱によるものがほとんどで、組織の電子密度に影響を受ける。

生体に照射された放射線は深部にいくほど吸収されて減衰するが、高エネルギー X 線ではエネルギーが高いほど皮下直下で生じる二次電子の大部分は前方に散乱するため、皮下直下での吸収線量は少なくなる。すなわち、最大吸収線量を示す点は、体表より深部に存在することになる。この線束の中心線上で最高の吸収線量点に対する任意の

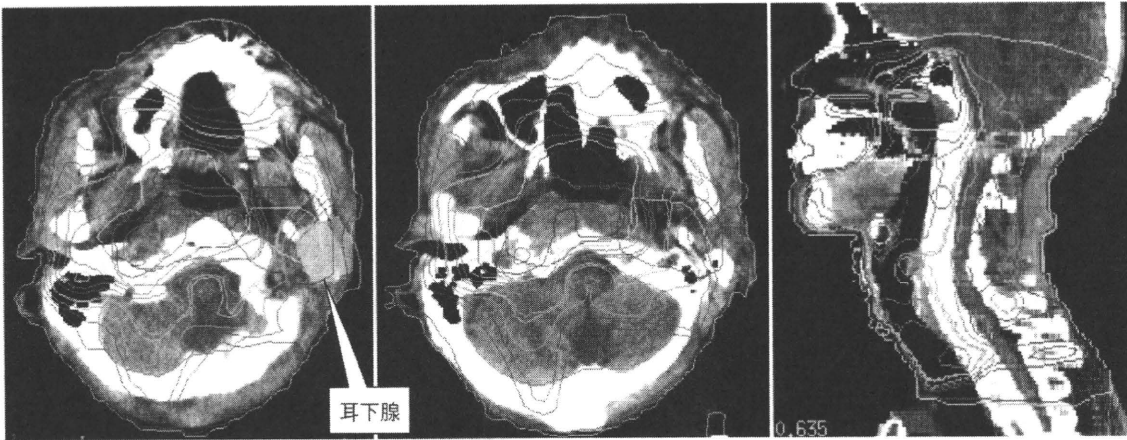


図3 IMRT 治療例の線量分布

上咽頭癌 T4N0M0 で、線量 70 Gy/35 回照射。

IMRT は空間的線量分布と生物学的線量分布とを合わせた治療技術で、脳・脊髄組織や唾液腺への 1 回線量を少なくすることで遅発性有害反応を抑えることが可能である。

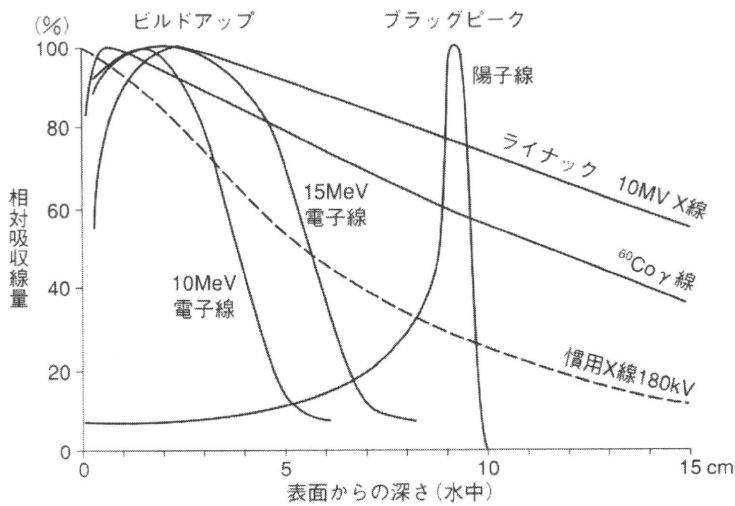


図4 深部線量百分率<sup>1)</sup>

線束の中心線上での吸収線量を、最大吸収線量に対する比で示してある。X線・γ線では、高エネルギーほど最大吸収線量を示す点は深くなり(ビルドアップがあり)、陽子線はブラッグピークを持つ。

深さにおける吸収線量の百分率を深部線量百分率と呼ぶ(図4)。

一方、粒子線はある深さまでしか到達しないという特徴がある<sup>1)~3)</sup>。とくに、陽子線、炭素線は電子に比べはるかに大きいので、電子と衝突しても散乱されることなく粒子数が減少せずに直進し、最大飛程のところで急激に減少する。これをブラッグピークという(図4)。また、原子の質量

が大きい炭素線、中性子線などは重粒子線と呼ばれ、飛跡に沿って単位長さ当たりに与えられるエネルギー量(線エネルギー付与 linear energy transfer; 通常 LET と略)も大きいため、高 LET 放射線とも呼ばれている。

以上の特性から、陽子線・炭素線治療で優れた効果が期待されるのは、深部の実質臓器に存在する限局した腫瘍である。加えて炭素線は、生物学

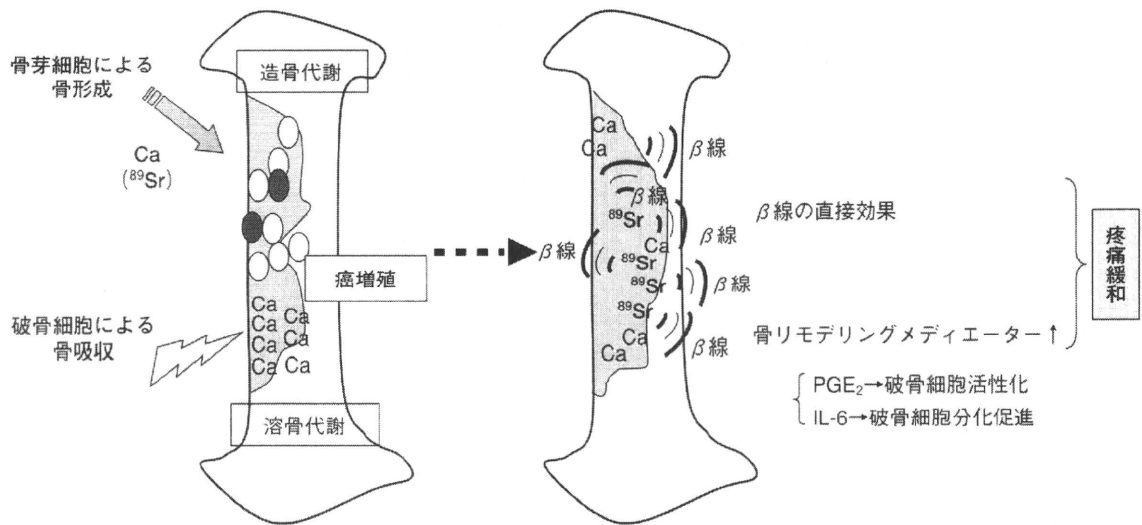


図5 Sr-89による疼痛緩和の機序

的効果比〔relative biological effectiveness (RBE) = ある効果を得るのに必要な基準放射線(200 kVのX線またはCo-60 $\gamma$ 線: RBE=1)の吸収線量/同じ効果を得るのに必要な試験放射線(粒子線)の吸収線量〕が高く、通常の放射線治療では抵抗性の低酸素状態やDNA合成期にある腫瘍細胞にも高い効果を示す。陽子線は通常のX線とほぼ同等なRBE(1.1程度)であるため、従来の放射線治療の知見を適応でき、浸潤性腫瘍に対しても線量分布の特性を生かした少し広い範囲の治療が可能である。

陽子線・炭素線治療の施設整備には莫大な費用が必要で、維持・管理経費も多額なため、臨床的には炭素線治療は悪性黒色腫、骨軟部肉腫などのX線抵抗性の腫瘍に、陽子線治療は周囲正常組織の有害反応が問題となる前立腺癌や重要臓器が近接する局所進行癌に対する化学療法との併用療法などで用いるなど、適切な適応判断が重要である。

### 小線源療法

小線源療法は、密封小線源療法と非密封小線源療法とに分けられる。

#### 1. 密封小線源療法

密封小線源とは、放射性同位元素を粒、針、ワイヤ状に封入したものであり、使用頻度が高いの

はイリジウム線源( $^{192}\text{Ir}$ )である。現在は、術者の被曝をできるだけ少なくし線源を適正に配置するため、先に線源を挿入するための容器(アプリーケータ)を病巣部に刺入あるいは挿入し、遠隔操作で線源をアプリーケータに挿入する遠隔操作式後充填装置(remote afterloading system; RALS)が広く用いられている。

RALSでは単位時間当たりの投与線量が多い高線量率(high-dose rate; HDR)の線源が用いられ、線源の形状が小さいため、病巣内に刺入する(組織内照射)、あるいは管腔内に挿入する(腔内照射)ことができる。密封小線源療法の利点は集中的に高線量投与が可能のため、高い局所効果が期待できることである。一方、欠点は、治療が侵襲的であること、大きな腫瘍には対応できないことである。

密封小線源療法で最近注目されている方法に前立腺癌に対する $^{125}\text{I}$ 線源永久挿入療法がある。 $^{125}\text{I}$ 線源は直径0.8 mm、長さ4.5 mm程度の純タン製カプセルに $^{125}\text{I}$ を封入した細い粒状の線源(シード)で、放出される光子のエネルギーがきわめて低い(27.4~35.5 KeV)ため、前立腺周囲の正常組織への影響が少なく、尿道などの放射線障害が発生する確率も低いことが大きな利点である。また、周囲への放射線被曝の心配もなく、1日で治療が終了するなど利点が多い。

## 2. 非密封小線源療法

非密封小線源療法は、病巣に特異的に放射性同位元素(RI)を集積させ、RIから放出されるβ線で照射する方法で内照射療法とも呼ばれている。最近、骨転移に対する内照射療法として塩化ストロンチウム(<sup>89</sup>Sr)(メタストロン)が使用可能となった。

骨転移巣では、カルシウムを取り込む造骨性代謝と、カルシウムが溶出する溶骨性代謝が行われるが、造骨性代謝が亢進している転移部位では、カルシウムの取り込みがとくに活発となる。<sup>89</sup>Srはカルシウムの同族体であるため、造骨性代謝が盛んな転移巣にはカルシウムと一緒に骨転移巣に取り込まれることになる。こうして骨転移巣に集積した<sup>89</sup>Srは、そこに定着してβ線を出すため、癌細胞が照射されて治療効果が現れることになる(図5)<sup>5)</sup>。

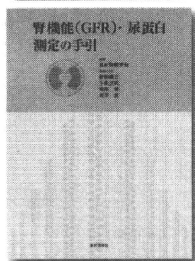
β線の組織内での飛程は平均2.4mmと短いので、ごく近傍の組織が影響を受けるだけで、周囲

の正常組織への影響が少なくすむ。メタストロンが効果を発揮するのは、固形癌の骨転移で、とくに造骨性代謝が活発になるタイプであり、前立腺癌など比較的自然史の長い腫瘍の多発性骨転移はよい適応である。

## 文献

- 1) 早川和重:放射線腫瘍学, 新臨床腫瘍学(改訂第2版), 日本臨床腫瘍学会編, 南江堂, 東京, 2009, pp236-245
- 2) 早川和重:癌治療に用いられる新しい放射線, Urology View 7: 21-26, 2009
- 3) 早川和重:コメディカルのための“がん Basic Science” ⑩:がん医療における放射線治療—基礎から臨床まで—, Oncology Nursing 3(4): 12-15, 2009
- 4) The International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 62, 1999
- 5) Davis J, Pither RJ: Biochemical responses in cultured cells following exposure to <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>: potential relevance to the mechanism of action in pain palliation. Eur J Cancer 37: 2464-2469, 2001

好評発売中



東京医学社

検査の施行法, 適応, 解釈など実地診療に準拠。

## 腎機能(GFR)・尿蛋白測定の手引

編集 日本腎臓学会 編集代表 折田義正/下条文武/堀尾 勝/坂爪 実

本書は、昨今のCKDへの関心の高まりや、日本人に適用される推算GFR(eGFR)式の確立、臨床検査における精度管理の進歩などを踏まえて、2003年に発行した初版を7年振りに刷新した全面改訂版である。腎機能・尿蛋白測定に関して現時点で妥当と思われる検査の施行法、適用、解釈などを記載し、実地診療に役立つよう配慮した。

B5 134頁 2色刷 定価 2,520円(本体 2,400円+税5%) [ISBN978-4-88563-189-4]



# リスクで考える各種治療法の適応と限界 高線量率組織内照射療法

**佐藤威文**

北里大学医学部泌尿器科学講師

**石山博條**

北里大学医学部放射線科学

**北野雅史**

北里大学医学部放射線科学

**早川和重**

北里大学医学部放射線科学教授

**馬場志郎**

北里大学医学部泌尿器科学教授

近年の放射線治療機器の進歩や、コンピュータソフトの開発・導入により、その放射線治療技術が格段に向上し、密封小線源療法 ( $^{125}\text{I}$  low-dose rate brachytherapy ; LDR,  $^{192}\text{Ir}$  high-dose rate brachytherapy ; HDR) や、強度変調放射線療法 (intensity-modulated radiation therapy ; IMRT) などその治療法の選択肢も多様化している。また前立腺癌における放射線治療での局所制御率は、線量依存的に改善することが臨床検討で明らかとなっており、より高線量を照射するトレンドとなっている。

またこのような多岐にわたる一次治療の適応指標として、本号の特集テーマでもある「リスク分類」が臨床の現場で広く用いられおり、D'Amicoの分類<sup>1)</sup>を始めさまざまな分類が提唱・使用されている。しかしながらこのようなリスク分類の欠点として、すべての症例のリスクを正確に反映・予測できていない可能性も明らかとなっている。

当施設を含めた大堀らの多施設共同研究において、前立腺生検で癌陽性と

診断された1,293例の各PSA (prostate specific antigen, 前立腺特異抗原) 値、生検Gleason score, 直腸診によるT stageをもとに、D'Amicoのリスク群分類とKattanらの小線源療法後の再発ノモグラム<sup>2)</sup>との予測値を計算した結果を図1に示す。この結果より、low-risk群はほぼ同一の症例群を分類・予測できているのに対し、intermediate-risk群とhigh-risk群については、きわめて不均一な群であり、個々を必ずしも反映していない可能性を有していることが分かる。したがってこのようなリスク分類は簡便である利点を有するものの、治療適応の指標として用いる際には、十分注意が必要なことをまず念頭に置き議論することが大切である。

## 高線量率組織内照射療法の 優位性

前述のように、前立腺癌における放射線治療での局所制御率は、線量依存的に改善することが臨床検討で明らかとなっており、より高線量を照射するトレンドとなっている。この

前立腺癌に対する高線量率組織内照射療法 (high-dose rate brachytherapy : HDR) の優位性については、以下の5つの点が挙げられる。

- ①前立腺癌の  $\alpha/\beta$  比は一般に低く、高線量・低分割のほうが放射線生物学的に有利とされている。このことから短期的な高線量の照射がより有効であり、現在、1回線量を増やして短期間で照射を終了する小分割照射 (hypofractionated radiotherapy) 法が試みられており、HDRの可能性が再認識されている。
- ②線量分布の最適化が、後からできる点が挙げられる。すなわちアプリケーション針を刺入したのち、CTな

どで確認した同針の位置に基づいて線量計画を立てることが可能であり、このようなinverse planningを使用できるflexibilityも利点である。

③最も大切な優位性として、前立腺局所にきわめて高い線量を照射することが可能である。図2に典型的な線量体積ヒストグラム (dose-volume

図1 リスク群分類における小線源療法後の再発ノモグラム予測値分布

(東京医科大学泌尿器科 大堀 理 先生より)

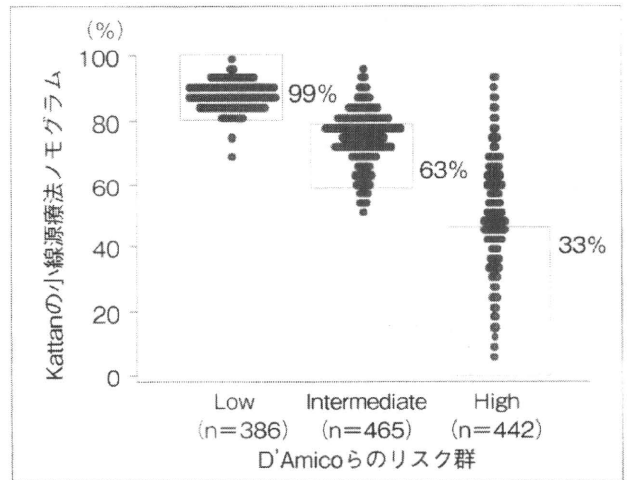
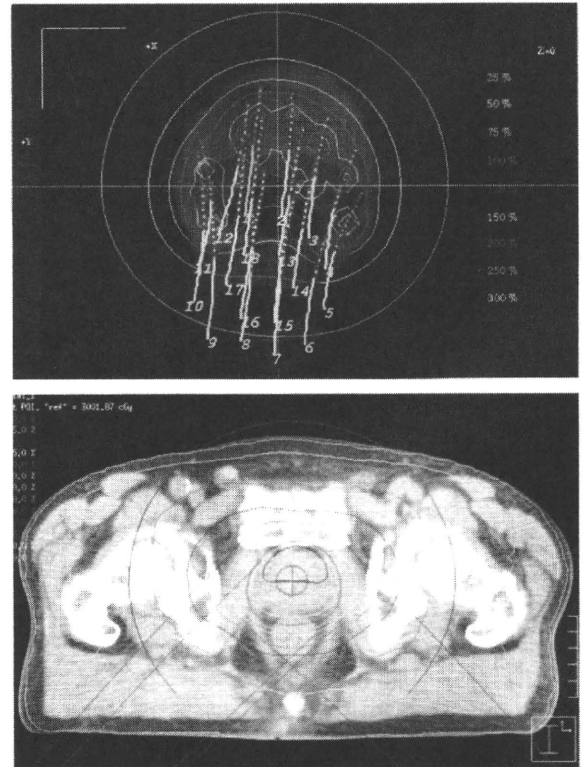
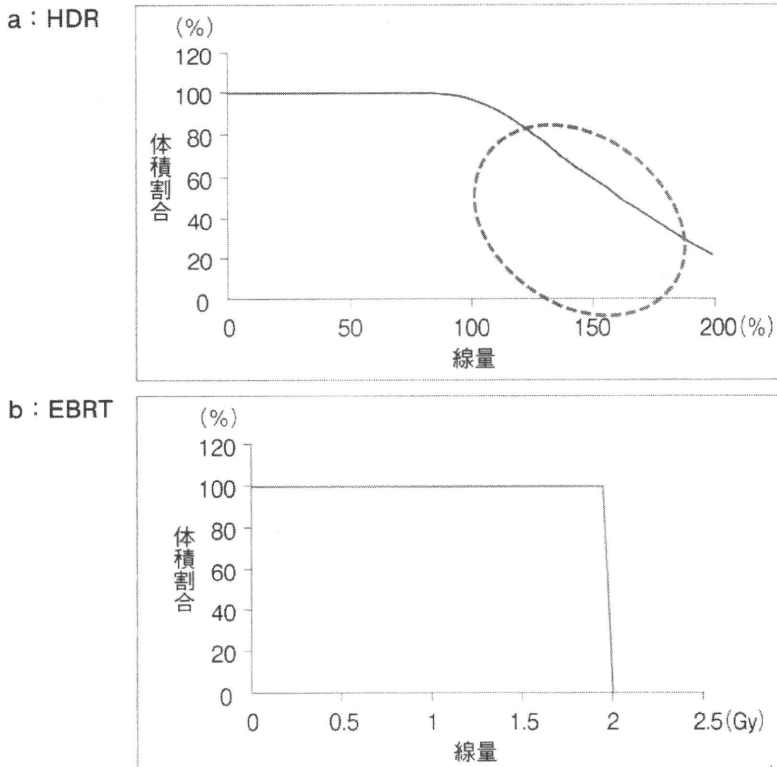


図2 HDRとEBRTにおけるDVHの相違



histogram : DVH) の例を提示する。密封小線源療法の場合、図2の○で囲んだエリアのように、処方線量の200%を超える前立腺組織への照射も可能であり、このような高線量はIMRTを用いたとしても、外照射でのアプローチである限り安全に照射することは困難である。

- ④呼吸による移動の影響を受けにくい点が挙げられる。骨盤内臓器である前立腺においても、呼吸性移動を通常数mm程度認め、外照射においてはimage-guided radiation therapy (IGRT) などの方法を用いることで精度を高めている。特にIMRTなどで照射野を厳密に設定した場合、呼吸性移動の追跡・補正が適格になされなかった場合、cold spotとして前立腺の一部に線量不足を生じる危険があり、この点においても密封小線源療法の利点があるといえる。
- ⑤HDRの場合、放射線物質が体内に残存しないため、退出基準や脱落線源、早期死亡対応の規定・可能性がないため、治療後の放射線取り扱い管理が容易である利点が挙げられる。

### 高線量率組織内照射療法の 適応と限界

HDRの適応については、通常Stage Cまでの局所進行癌とされているが、リスク分類を含めた明確なコンセンサスはいまだ定義されていない。

当施設ではLDRとHDRの双方を有しており、前述のD'Amicoのリスク分類でのlow-risk, intermediate-risk

の一部にLDR brachytherapyを、intermediate-riskの一部とhigh-riskにはHDR brachytherapyをそれぞれ施行している。そのプロトコルであるが、intermediate-riskに対しては6カ月間のネオアジュバント内分泌療法 (combined androgen blockade : CAB) を施行し、high-risk症例に対しては6カ月間のネオアジュバント内分泌療法 (CAB) と36カ月間のアジュバント内分泌療法 (LH-RH [luteinizing hormone-releasing hormone] 単独) を施行している<sup>3,4)</sup>。

処方線量は、まず組織内照射として7.5Gy/回の5回分割照射 (計37.5Gy) を施行し、次にboostとして三次元原体照射法による3Gy/回の10回分割照射 (計30Gy) を併用している。同プロトコルで統一された2003年12月~2005年12月の間に、HDR brachytherapyとEBRT (external beam radiation therapy) の併用療法が施行された限局・局所進行性前立腺癌 (T1-3N0M0) のoutcomesであるが (median follow-up : 48カ月)、全体でのPhoenix consensus definitionを用いた生化学的再発率は、HDR加療後48カ月で94.7%であり、同じく加療後48カ月の時点におけるリスク群別生化学的再発率は、intermediate-risk群、high-risk群においてそれぞれ95.2%、94.5%であった (図3)。

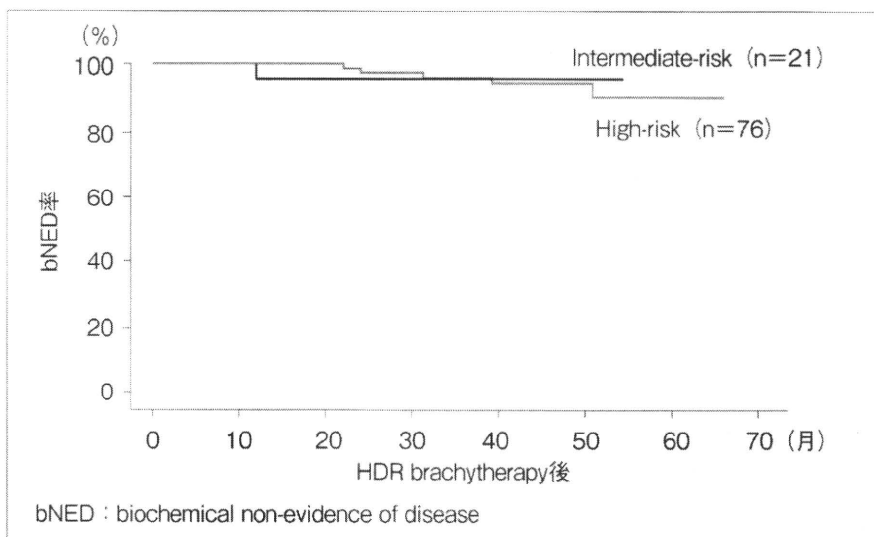
またdose-escalation studyを含む、処方線量が統一される前の1999年6月~2003年4月の間に施行された初期86例においても (median follow-up : 72カ月)、全体での生化学的再発率

は81.4%であり、リスク群別生化学的再発率は、low-risk群、intermediate-risk群、high-risk群においてそれぞれ95.0%、76.7%、77.8%であった。特にhigh-risk群においては、加療前PSA中央値 (平均値) が43.7ng/ml (72.3ng/ml) ときわめて高く、かつT3症例が多くを占める症例群での成績であり、被膜外浸潤を呈する症例においても十分にcancer controlが長期にわたって維持できることを確認しつつある。またHDR後、24カ月の時点における経直腸前立腺生検を施行した48例のうち、2例 (4.2%) にviable cellを認めるのみであり、上記を合わせlocal controlが十分可能であると考えられる。

しかしながらHDRの有害事象として、尿閉を主としたacute GU (genitourinary) toxicity (Grade 3) を6%に認めており<sup>4)</sup>、late GU toxicityとしても尿道狭窄を主としたGrade 3 toxicityを、全体の8%に認めている。また他の報告においても、やはり5~8%前後の尿道狭窄が報告されており、HDRにおいて比較的頻度の高い有害事象として確認されている<sup>5,6)</sup>。同尿道狭窄は、前立腺尖部に限局したflap状の狭窄であり、内尿道切開にて全例改善しているが、尿道近傍まで浸潤する局所進行癌に対するdosimetryの設定と、アプリケーション針の経時的な移動に伴う誤差の修正につき、更なる検討と改善が必要である。

また治療適応の限界であるが、当施設でも原則T1-4N0M0をHDRの適応としているが、N1およびM1b (EOD [extent of disease] 1 : solitary) につ

図3 各リスク群別における生化学的非再発率



いてもpilot studyとして適応を広げてきている。

特に注目すべき報告として、Scandinavian groupから発表されたSPCG-7/SFUO-3 (Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7 and Swedish Association for Urological Oncology 3) の検討が挙げられ<sup>7)</sup>、T3を中心とした局所進行症例において、内分泌療法のみで長期コントロールを行う群は、RT (radiation therapy) を併用しない群と比較して、生化学的再発のみならず癌死を含めた10年での生存期間に有意な劣勢を認めており、今後の検討によっては、転移症例の一部においてもRTを計画的に併用する優位性が証明される可能性があると考えられる。

また各種放射線治療別 (EBRT,

EBRT/Seed, EBRT/HDR) における生化学的再発率、ならびに全生存期間を比較したsystematic reviewにおいても、EBRTやEBRT併用によるseed implantと比較して、EBRT併用によるHDRの生化学的再発率、ならびに全生存期間が最も優れた成績であったこ

とが報告されており<sup>8)</sup>、high-risk群、特にlocal advanced症例に対するHDRの優位性が検証・証明されてくると予想されている。今後、high-risk症例に対する内分泌療法の併用期間や処方線量など、optimal scheduleの検証が必要である。

◎文献

- 1) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; **280**: 969-74.
- 2) Kattan MW, Potters L, Blasko JC, et al: Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology* 2001; **58**: 393-9.
- 3) Satoh T, Kitano M, Fujita T, et al: High-dose rate iridium-192 brachytherapy boost to external beam radiation therapy for prostate cancer in Japanese men. *Jpn J Endourol ESWL* 2005; **18**: 273-7.
- 4) Ishiyama H, Kitano M, Satoh T, et al: Genitourinary toxicity after high-dose rate brachytherapy (HDR) combined with hypofractionated external-beam radiotherapy for localized prostate cancer: An analysis to determine the correlation between dose-volume histogram parameters in HDR brachytherapy and severity of toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; **75**: 23-8.
- 5) Hiratsuka J, Jo Y, Yoshida K, et al: Clinical results of combined treatment conformal high-dose-rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy using staging lymphadenectomy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; **59**: 684-90.
- 6) Sullivan L, Williams SG, Tai KH, et al: Urethral stricture following high dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2009; **91**: 232-6.
- 7) Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al: Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology 3: Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009; **373**: 301-8.
- 8) Pieters BR, de Back DZ, Koning CC, et al: Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009; **93**: 168-73.

# 1. 肺癌診療ガイドライン改訂の概要

早川和重<sup>\*1,\*3</sup> 坪井正博<sup>\*2,\*3</sup>

## Summary

肺癌診療ガイドライン大改訂の概要は、① Web 上での公開・運用、② 集団検診の独立、③ 新 TNM 分類による樹形図に基づく形態、④ 組織型・病期・患者背景因子別の具体的な治療指針を提示、⑤ 化学療法の代表的なレジメン提示、⑥ 分子標的薬の適正使用のための遺伝子変異の有無による個別化対応の形式、⑦ ビスフォスフォネート製剤など新たな治療法の記載を追加、⑧ 横断的内容は従来のガイドライン形式を踏襲、などである。

**Key words** ▶ 肺癌, 診療ガイドライン, EBM, 樹形図, 臨床試験 / lung cancer, clinical practice guideline, evidence-based medicine, decision tree, clinical trial

## EBM に基づく肺癌診療ガイドライン作成の経緯

肺癌診療ガイドラインは、「厚生科学研究費 21 世紀型医療開拓推進研究事業 EBM 研究分野」の助成による「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（代表者：藤村重文）によって 2002 年に初版がまとめられ、2003 年に『EBM の手法による肺癌診療ガイドライン』<sup>1)</sup>として出版された。

ガイドラインの作成手順としては、まず診

療上の疑問点を抽出し、各疑問点に関して文献検索を行い、エビデンスレベルの高いものについてアブストラクトフォームを作成した。各アブストラクトに対しては指定された複数のレビュワーからコメントを受けた。文献に対するレビュワーからのコメントを参考にして、エビデンスレベルに応じて各疑問点に対する勧告の強さ（推奨レベル）を決定した（図 1）。ただし、従来から実地医療として常識的に行われている診療行為（例えば I 期非小細胞肺癌に対する手術療法）については、ランダム化比較試験による根拠はほと

### The Clinical Practice Guideline for Lung Cancer 2010

Kazushige HAYAKAWA<sup>\*1,\*3</sup>, Masahiro TSUBOI<sup>\*2,\*3</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Radiology, Kitasato University School of Medicine, Sagami-hara

<sup>\*2</sup> Department of Thoracic Surgery, Kanagawa Cancer Center, Yokohama

<sup>\*3</sup> The Committee of Clinical Practice Guideline for Lung Cancer, The Japan Lung Cancer Society

<sup>\*1</sup> 北里大学医学部放射線科学（〒228-8555 神奈川県相模原市北里 1-15-1）

<sup>\*2</sup> 神奈川県立がんセンター呼吸器外科

<sup>\*3</sup> 日本肺癌学会ガイドライン検討委員会・ワーキンググループ

〈推奨グレード〉

- 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

〈推奨グレードの決め方〉

- 1 エビデンスレベル
- 2 エビデンスの数の大きさと結論のほらつき
- 3 臨床的有効性の大きさ
- 4 臨床上的適用性
- 5 害やコストに関するエビデンス

〈エビデンスレベル〉

- I メタアナリシス
- II 1つ以上のRCT
- III 非ランダム化比較試験
- IV コホートやcase-control
- V 症例報告
- VI 個人的な意見

図 1 推奨グレードとエビデンスレベルの決定方法

んどなく、一般の教科書に常識的に標準診療と記載されているもの、臨床試験から間接的に根拠が挙げられるもの、あるいは他国のガイドラインの記載を参考にして推奨レベルを決定した。

## 肺癌診療ガイドライン 2003年・2005年版

### 1 構成

本ガイドライン 2005年版は、診療（診断・治療法）別と組織型・病期別に分けて構成されているのが大きな特徴である。診療別ガイドラインは、肺癌の診断（検診を含む）、化学療法、放射線治療、外科治療の4領域に、術前術後併用療法、中心型早期肺癌の診断・治療の項目を加え、計6項目（6章）から成っている。組織型・病期別ガイドラインでは、非小細胞肺癌Ⅰ～Ⅳ期の4項目、小細胞肺癌のⅠ期、限局型、進展型の3項目の計7項目（7章）に分けて整理されている。

### 2 2003年版（初版）から2005年版への改訂のポイント

改訂第2版（2005年）<sup>2)</sup>で推奨グレードの変更のあった項目は、主として術後補助化学療法（第5、7章）と進行非小細胞肺癌に対する化学療法の薬剤選択（第2、10章）である。特に術後補助化学療法は、以前は否定的であったが、生存への寄与を示す大規模臨床試験の結果が相次いで報告<sup>3)~5)</sup>され、肯定する方向に大きく流れが変わり、実地医療で術後化学療法の利益・不利益を十分に説明する義務が生じてきた。

具体的には、非小細胞肺癌の術後補助化学療法について初版では、「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認める結果も認められるが、再現性をもって有効性が示唆されたレジメンはなく、標準治療としては行うよう勧めるだけの根拠が明確でない（グレードC）」とされていた。これが、2005年版では、「術後病期ⅠB、Ⅱ、ⅢA期非小細胞肺癌・完全切除症例に対しては術後化学療法を



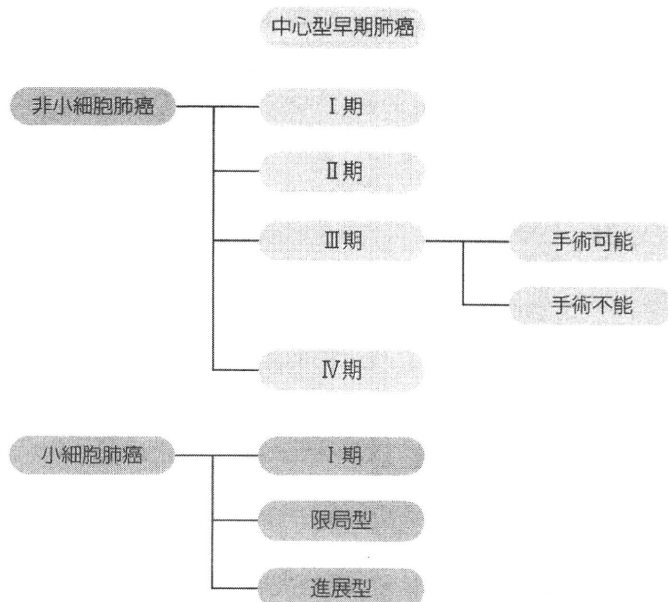


図 2 ガイドライン 2005 年版のアルゴリズム (樹形図)

行うよう勧められる (グレード B)」と大きく改訂された。

また、進行非小細胞肺癌に対する薬剤の選択では、「a. 75 歳未満、全身状態良好 (PS0, 1) の患者にはシスプラチンを含む併用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、ビノレルビン、ゲムシタピン、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. 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)」と小改訂 (下線部) が行われた。第 3 世代の抗癌薬 (新薬) についてみると、パクリタキセル/カルボプラチン併用療法は、シスプラチン+新薬と同等の効果を有していることが複数の比較試験で証明されており、プラチナ製剤をシスプラチンに限定すべきか否かの議論がある。確かに、シスプラチンとカ

ルボプラチンのどちらを使うべきかについては、シスプラチンと新薬の併用療法がカルボプラチンと新薬の併用療法よりも生存期間をわずかに延長させるとのメタアナリシスの報告<sup>6)</sup>があるが、IV 期の非小細胞肺癌の治療目的が緩和・延命であるとの観点から、シスプラチンとカルボプラチンのどちらを使用しても大差はないと考えられているのが現状である。

## 2005 年版ガイドラインの検証と問題点

肺癌診療ガイドライン 2005 年版では、ほかの主要癌腫の診療ガイドラインで整理されている診療樹形図 (アルゴリズム) が整備されていないことが問題点であったが、元々「組織型・病期別ガイドライン」としてまとめられていたため、現在は図 2 のような樹形図を Web 上で掲載している<sup>7)</sup>。ただし、肺癌の

表 1 新 TNM 病期分類（案）

T/M 現分類（改訂 6 版）	T/M 新提案	N0	N1	N2	N3
T1 (≤2 cm)	T1a	I A	II A	III A	III B
T1 (>2~3 cm)	T1b	I A	II A	III A	III B
T2 (≤5 cm)	T2a	I B	II A	III A	III B
T2 (>5~7 cm)	T2b	II A	II B	III A	III B
T2 (>7 cm)	T3	II B	III A	III A	III B
T3 invasion		II B	III A	III A	III B
T4 (同一肺葉内の腫瘍結節)	T4	II B	III A	III A	III B
T4 (周囲臓器への直接浸潤)		III A	III A	III B	III B
M1 (同側肺内の腫瘍結節)	M1a	III A	III A	III B	III B
T4 (悪性胸水)		IV	IV	IV	IV
M1 (対側肺内の腫瘍結節)		IV	IV	IV	IV
M1 (遠隔転移)	M1b	IV	IV	IV	IV

太字は現分類からの変更病期  
 [日本癌治療学会. がん診療ガイドライン (<http://www.jscocpg.jp/item/19/index.html>) より引用]

TNM 病期分類は 2010 年から大幅に改訂された (表 1)<sup>8)9)</sup> ため、新分類に合わせた樹形図を作成中である。

肺癌は罹患率・死亡率ともに高く、それゆえ治療戦略にかかわる臨床試験が数多く実施され、毎年、重要な臨床試験の結果が公表されている。そのためガイドラインの改訂は 2 年ごとに行う方針であったが、改訂作業中にもエビデンスの差し替えが必要となることも少なくない。場合によっては改訂版の公開直前にも推奨グレードの変更や新たな治療が標準治療として推奨せざるを得ない事態も想定される。特に分子標的薬については新薬の開発・保険承認とともに重要なエビデンスが次々と発表されるため、頻繁にガイドラインの改訂作業が必要となる。実際、「第 10 章 非小細胞肺癌 Stage IV 期」の中の「非小細胞肺癌に上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤の投与を勧めるだけの根拠が明確でない (グレード C)」の内容については、2005 年版出版後、特にゲフィチニブについて新たに重要なエビデンスが国際学会 (Ameri-

can Society of Clinical Oncology : ASCO, World Conference on Lung Cancer : WCLC, American Thoracic Society : ATS) など示された<sup>10)~12)</sup> ため、2008 年に改訂を行うべく議論が行われた。結果として 2007 年 10 月までの重要な文献を追加し、上記の推奨の内容、グレードについての変更は行わず、エビデンスの加筆・訂正のみを行った小改訂が日本肺癌学会理事会で承認された。しかし、すぐに内容が古くなったため、公開されず今日に至ったという経緯がある。

また、骨転移に対する治療法でも、ビスフォスフォネート薬であるゾレドロン酸の登場以来、その有効性が論じられるようになり、本剤の使用についての項目を追加する案も提出されたが、これも十分な議論がなされぬまま未公開のままである。

一方、アスベスト曝露で社会的に大きな話題となった悪性胸膜中皮腫についても、平成 17 年度科学技術振興調整費「アスベストによる健康障害に関する緊急調査研究班」によって『悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン』が作

成され、肺癌診療ガイドラインに追加することが決定された。しかし、肺癌 TNM 分類の改訂を間近に控えていたこともあり、新 TNM 分類に基づくガイドライン全体の改訂に合わせて追加する方針となり、公開が大幅に遅れてしまった（最近になり、肺癌診療ガイドラインの大改訂を待たず、単独で Web 上で公開することになった）。

## 大改訂の方針と作業

今回の大改訂のポイントを表 2 に示す。

### 1 Web 上での公開・運用

肺癌診療ガイドラインは、前記のように、刻々と公表される重要なエビデンスへの対応を迅速に行うために、毎年見直す必要がある。そこで、今回の大改訂（第 3 版）は Web 上での公開とし、定期的に小改訂を行うこととした。

### 2 集団検診の項目の独立

診療ガイドラインの判断基準となるエビデンスのレベル（図 1）について、肺癌検診の有効性評価に関する研究を評価すると、ランダム化比較試験結果の報告は、パイロットスタディ・中間解析などの最終結果を示せないものを除き、過去 18 年間 1 つもない。その結果、2005 年版では肺癌検診の推奨グレードが 2003 年版の B から C に変更された<sup>1)2)</sup>。

しかし、検診の有効性評価のような疫学研究では、ランダム化比較試験のほかに、優れたデザインによる症例対照研究やコホート研究などの観察研究の結果も重要なエビデンスと考えられている。また、診療ガイドライン

表 2 肺癌診療ガイドライン（2010 年版）大改訂のポイント

1. 多くのエビデンスへの迅速な対応のため Web 上での公開・運用とする。
2. 集団検診の項目を別項として独立させる。
3. 新 TNM 分類による樹形図に基づくガイドラインの形態をとる。
4. 組織型・病期・患者背景因子（PS・遺伝子変異など）別の具体的な治療指針を提示する。
5. 化学療法は、初回治療、2 次・3 次治療別にできるだけ実地医療に役立つ指針、具体的なレジメンを提示する。
6. 分子標的薬の使用については、遺伝子変異の有無による個別化対応の形式とする。
7. ビスフォスフォネート（ゾレドロン酸）など新たな治療法の記載を追加する。
8. 診断、病理、放射線治療の品質管理など横断的内容は別項としてまとめ、従来のガイドライン形式を踏襲する。

の内容は 60～95% 程度の患者にしか当てはまらないのが一般的であり、「行うよう勧めるだけの根拠が明確でない」ものでも、必要と判断されれば行う場合もある。一方、検診は健康人を対象としていることから、「行うよう勧めるだけの根拠が明確でない」ものは「対策型（住民検診型）検診として行ってはいけない」ため、推奨グレードがもつ社会的意義は、検診と診療のガイドラインではまったく異なる。

このように検診の推奨レベルは診療のレベルとは異なるとの観点から、上記の議論を経て、今回の改訂では、「集団検診」の項目が独立した章として構成されることになった。

### 3 新 TNM 分類に基づく診療樹形図とガイドラインの形態

今回の大改訂版は、2010 年 1 月に改訂された肺癌新 TNM 病期分類<sup>8)9)</sup>に基づき、診療樹形図（アルゴリズム）を作成し、これに連動する EBM の手法による解説形態で記載することとし、一般臨床医向けに記載されている

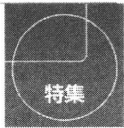


表 3 Selected patients に対する Gefitinb に関する臨床試験結果  
1<sup>st</sup> line/2<sup>nd</sup> line 以降

研究者	対象	臨床試験	Primary endpoint	結果
Mok <sup>11)</sup>	アジア人 (1 <sup>st</sup> line)	Phase III	PFS	腺癌・non/light smoker 12 カ月 PFS rate : G 24.9%, CP 6.7%, PFS-HR 0.74 (0.65~0.85) EGFR mt (+) : PFS-HR 0.48 (0.36~0.65) EGFR mt (-) : PFS-HR 2.85 (2.05~3.98)
Morita <sup>12)</sup>	日本人	Combined Phase II	—	EGFR mt (+) : RR 76.4%, m-PFS 9.7 m, MST 24.3 m

PFS : progression-free survival, HR : hazard ratio, G : gefitinib, CP : carboplatin + paclitaxel, mt : mutation  
(早川和重, 坪井正博: がん治療ガイドラインの検証: 肺癌—EBM の手法による肺癌診療ガイドライン  
2005 年版—, 癌と化学療法 2010 ; 37 : 609-12 より引用)

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) のガイドラインに準じた形式をとることにした (現在, IV 期のガイドラインが公開されている)。また, 新 TNM 分類では, TNM すべての因子が細分化されたため, より個別化した治療法の選択に結びつくガイドラインが必要となってきたと考えられる。

#### 4 組織型・病期・患者背景因子 (PS・遺伝子変異など) 別の治療指針の提示

組織型別 (小細胞癌と非小細胞癌) ならびに病期別の診療指針の考え方は 2005 年版と大きくは変わらないが, 改訂にあたり大きな課題となったのは分子標的治療薬の扱いである。

非小細胞肺癌に対する上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) であるゲフィチニブについては, アジア人の非喫煙者・女性・腺癌で腫瘍縮小効果が高いことが明らかとなり, その理由として, EGFR 活性化遺伝子変異 (代表的なものは L858R, in-frame のエクソン 19 欠失) が関与していることが示されている<sup>10)~13)</sup>。実際, 活性化遺伝子変異を有する患者を対象とした前向き第 II

相試験では, 70%前後の高い腫瘍縮小率が報告されている<sup>12)</sup>。また, 非/軽喫煙者の進行肺腺癌を対象にしたゲフィチニブとカルボプラチン (carboplatin : CBDCA) + パクリタキセル (paclitaxel : PAC) の第 III 相試験 (IPASS 試験)<sup>11)</sup>において, EGFR 遺伝子変異陽性患者のサブセット解析では, ゲフィチニブは CBDCA + PAC に対して全生存率は同等ながら progression-free survival (PFS) の有意な延長 (HR 0.48) と QOL の改善を示した (表 3)<sup>14)</sup>。この結果は, サブセット解析ではあるが, これまでの第 II 相試験と同様の結果であるため, 信頼性は高いと考えられる。そのため, EGFR 遺伝子変異陽性患者群に対して通常推奨される化学療法のレジメンと同様にゲフィチニブも選択肢として推奨することとした。したがって, 今回の樹形図には患者背景因子として EGFR 遺伝子変異の有無が重要な位置を占めている。EGFR-TKI 阻害薬の位置づけは今後も定期的に再評価を行う予定である。