

PETs but only in 6.1% of NF-PETs. NF-PETs were detected incidentally by physical examination in 24% patients. In 2005, an estimated 4,406 patients received treatment for GI-NETs. Prevalence was estimated as 3.45/100,000, with an annual onset incidence of 2.10/100,000. The locations of GI-NETs varied: foregut, 30.4%; midgut, 9.6%; and hindgut, 60.0%. Distant metastases were observed in 6%. Lymph node metastases occurred more frequently as tumor size increased (>1 cm). The frequency of MEN-1 complications was 1%. Physical examination revealed GI-NETs in 44% patients. The frequency of symptomatic GI-NETs was 3.4%. Interestingly, 77.1% of patients with foregut GI-NETs had type A gastritis.

Conclusion Our results show there are large differences in GEP-NETs between Japan and Western nations, primarily due to differences in the presence of MEN-1 in NF-PETs and the location, symptomatic status, and prevalence of malignancy in GI-NETs.

Keywords Neuroendocrine tumor · Endocrine pancreatic tumor · Gastrointestinal neuroendocrine tumors · Nationwide survey · Epidemiology

Introduction

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs), which derive from the neuroendocrine cell system and have widely divergent clinical presentations, are relatively infrequent, constituting approximately 2% of all neoplasms; they are typically indolent, slow-growing tumors [1, 2]. In Western nations, pancreatic endocrine tumors (PETs) occur in approximately 1 per 100,000 population and represent 1–2% of all pancreatic neoplasms [3–5]. Gastrointestinal neuroendocrine tumors (GI-NETs) occur in approximately 1.95–2.5 per 100,000 population, with carcinoid syndrome most frequently associated with midgut GI-NETs tumors [6–10]. However, the US

Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) program recently suggested that the incidence and prevalence of NETs has increased substantially over the past three decades, which may partly reflect the increased number of diagnoses of benign and incidentally identified lesions due to the increased availability of advanced endoscopic and radiological imaging [11]. On the other hand, there have been few epidemiological studies on NETs in Japan [12, 13], and thus, no comprehensive research exists on which Japanese investigators can base their discussions on the diagnosis and treatment of this disease among Japanese patients. Furthermore, a substantial amount of information, including the difference in incidence compared to that in Western nations, remains unknown. Therefore, the Neuroendocrine Tumor Workshop Japan (NET Work Japan) conducted a preliminary investigation to understand the status quo of NETs in Japan which focused on the incidence of PETs and GI-NETs over a 3-year period from 2002 to 2004 [14]. On the basis of the results of this preliminary survey, we conducted a nationwide survey to examine the epidemiology of GEP-NETs in Japan using a stratified random sampling method to select departments of medical facilities in which patients with GEP-NETs were treated in 2005. This paper is the latest report on the status of GEP-NETs in Japan.

Methods

We conducted a nationwide survey to examine the epidemiology of GEP-NETs in Japan. The subjects were patients with GEP-NETs (including PETs and GI-NETs) who received treatment from January 1 to December 31, 2005. We obtained the list of all hospitals, including the name and address of and the number of beds and the departments in each hospital, from the Ministry of Health, Labor, and Welfare in Japan. The departments of gastroenterology, gastroenterological surgery, endocrinology, and the metabolic medicine departments in each hospital were listed, and the method of stratified random sampling was used to select departments for the survey [15]. The sampling rates were 5, 10, 20, 40, 80, 100 and 100% for the strata of general hospitals with less than 100 beds, 100–199 beds, 200–299 beds, 300–399 beds, 400–499 beds, 500 or more beds and university hospitals, respectively. To increase the efficiency of this survey, we added some relevant departments where many patients with GEP-NETs were expected to be treated. They were considered a special stratum, and were all selected. The study consisted of two surveys, each using a different questionnaire. In the first survey, a simple questionnaire was used to inquire about the number of patients with GEP-NETs who visited those departments and were treated in 2005. This questionnaire was directly mailed to the heads of 5,773 randomly selected departments with the

Y. Hirata
Department of Clinical and Molecular Endocrinology,
Tokyo Medical and Dental University Graduate School,
Tokyo, Japan

R. T. Jensen
Digestive Diseases Branch, National Institutes of Diabetes,
Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health,
Bethesda, MD, USA

B. Wiedenmann
Department of Hepatology and Gastroenterology,
University Medicine Berlin, Charité,
Campus Virchow Klinikum, Berlin, Germany

abovementioned sampling rate. Returned questionnaires providing information on 951 patients (368 patients with PETs and 583 with GI-NETs) were received from 621 departments. Next, the second questionnaire was forwarded to these 951 patients, and it was completed and returned by 344 patients (152 with PETs, 192 with GI-NETs), a response rate of 36.2%. It requested detailed clinical information on the individual patients treated, including etiology, symptoms and procedures for diagnosing GEP-NETs, as well as complications, treatments and prognosis. Patients with PETs were classified according to clinical symptoms and analyzed from the viewpoint of the number of patients in each disease category, frequency of malignancy, association with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1), and prevalence of resection. GI-NETs were classified according to the anatomical location in the gut and analyzed with regard to the number and frequency of symptomatic patients, metastases, and resection. The diagnosis of GEP-NETs was left to the judgment of each institution. With regard to PETs, patients with clinical symptoms and elevated plasma hormone levels were diagnosed as having a functioning PET. On the other hand, patients without clinical symptoms and with no elevation of plasma hormone levels were diagnosed as having a non-functioning tumor (NF-PET), regardless of whether the hormone production was evaluated by immunohistochemical or mRNA detection in the tumor cells.

The estimation was based on the assumption that the mean number of patients among the departments that responded to the survey was equal to that among the departments that did not respond. The total number of patients was then corrected using the proportions of duplicate cases and inappropriate cases. The population of Japan in 2005 reported by the Japanese government was used to estimate the prevalence rate of GEP-NETs. The guidelines of the Nationwide Epidemiological Survey Manual [15], issued by the Research Committee on the Epidemiological of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, was used to estimate the crude incidence rate, and the prevalence rate was multiplied by the proportion of patients who were newly diagnosed with GEP-NETs in 2005.

Results

Epidemiology of PETs in Japan in 2005

On the basis of data derived from the first survey, the total number of patients treated for PETs in the year 2005 was estimated as 2,845 [95% confidence interval (CI) 2,455–3,507], and the overall prevalence was 2.23 per 100,000 population (95% CI 1.93–2.76). The total number of patients treated for functioning tumors was estimated as

Table 1 Epidemiology of pancreatic endocrine tumors (PET) in Japan in 2005

Total number of patients treated for PETs	
Functioning tumors	1,627
Non-functioning tumors	1,218
Total number of PETs	2,845
Overall prevalence of PETs (per 100,000 population)	
Functioning tumors	1.27
Non-functioning tumors	0.95
Total number of PETs	2.23
Incidence rate of PETs (per 100,000 population)	
Functioning tumors	0.50
Non-functioning tumors	0.51
Total number of PETs	1.01

1,627 (95% CI 1,404–2,005.6), and the overall prevalence was 1.27 per 100,000 population (95% CI 1.10–1.57). The total number of patients treated for insulinoma was estimated as 1,067 (95% CI 921–1,315), and the overall prevalence was 0.84 (95% CI 0.73–1.04). The total number of gastrinoma patients was estimated as 280 (95% CI 242–345), and the overall prevalence was 0.22 (95% CI 0.19–0.27). On the other hand, the total number of NF-PET patients was estimated as 1,218 (95% CI 1,053–1,453), and the overall prevalence was 0.95 (95% CI 0.82–1.17) (Table 1).

Furthermore, on the basis of the data obtained in the second survey, the incidence rate of PETs in 2005 was estimated as 1.01 per 100,000 population (95% CI 0.88–1.25). The incidence rate of functioning tumor was 0.50 (95% CI 0.44–0.62) and that of NF-PET was 0.51 (95% CI 0.43–0.64).

Distribution of PETs in Japan in 2005

The distribution of PETs in Japan in 2005 is shown in Table 2. Functioning tumors comprised 49.3% of PETs (95% CI 41.4–57.3). On the other hand, NF-PET showed the highest frequency, constituting 47.4% (95% CI 39.4–55.3). The next most frequent PETs were insulinoma (38.2%) and gastrinoma (7.9%). Glucagonoma, somatostatinoma, and VIPoma revealed low frequencies of 2.6, 0.7, and 0%, respectively.

Clinical features and diagnosis of PETs in Japan in 2005

Age and gender

With regard to the age of onset, 45.4% patients developed PETs in their 50s–70s (Fig. 1), while the peak age of onset

Table 2 Distribution of pancreatic endocrine tumors (2005)

Functioning tumors (%)	
Insulinoma	38.2
Gastrinoma	7.9
Glucagonoma	2.6
Somatostatinoma	0.7
VIPoma	0
Non-functioning tumors	
No reply	47.4
Total	100

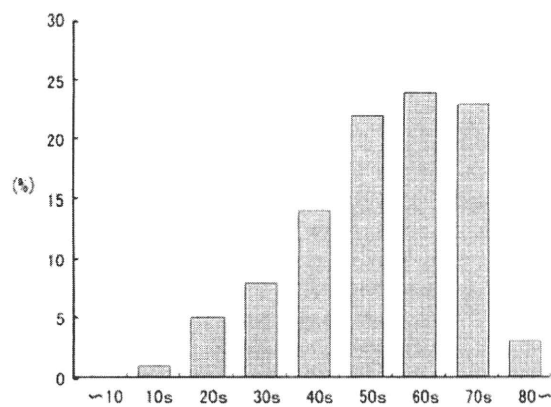


Fig. 1 The age distribution of onset of pancreatic endocrine tumors

was in the 60s (24.3%). The mean age at onset was 57.6 years (men 56.4; female 57.7). Males and females constituted 36.8 and 62%, respectively, of all patients. In 4.6% of responses, the sex was not specified. These results indicated that more females have PET than males in Japan (male:female 1:1.6) (Table 3).

Tumor location, size, number, and metastasis

With regard to tumor location, 38.2% of all PET patients had the lesion in the pancreatic head (95% CI 30.4–45.9), 31.6% in the pancreatic body (95% CI 24.2–39.0), and 32.9% in the pancreatic tail (95% CI 25.4–40.4). No significant difference in frequency was found between different tumor locations. The location was unknown in 3.9% patients, and no response regarding tumor location was given in 4.6% of cases. No significant correlation was detected between disease and tumor location.

The mean tumor size was 3.03 cm (Fig. 2). Tumors that were 1 cm or larger but smaller than 2 cm were found in the highest number of patients (38%), followed by tumors that were 2 cm or larger but smaller than 3 cm (15%). Tumors that were 3 cm or larger were found in 33% of patients. Interestingly, tabulation by disease showed that

Table 3 Clinical features of patients with pancreatic endocrine tumors (2005)

Mean age at onset	57.6 years (M 56.4, F 57.7)
M:F	1:1.6
Frequency of malignancy	21%
Mean tumor size	3.03 cm
Mean number of tumors	1.4
Diagnostic opportunity	
Symptomatic	60%
Health examination	24%
Mean duration of symptoms	21.7 months
Association with smoking status	None
Association with alcohol use	None
Presence of MEN-1	10%
Frequency of surgery	84%
Case-fatality rate	9.0%

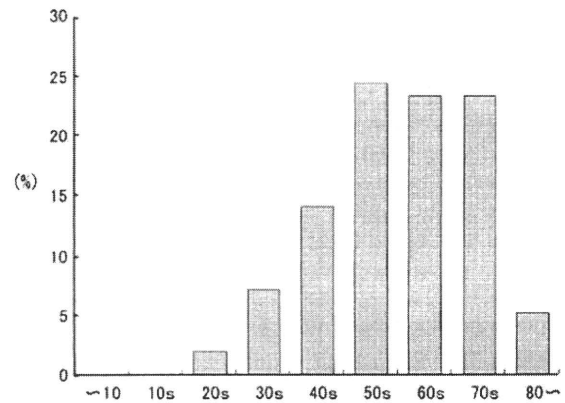


Fig. 2 The age distribution of onset of gastrointestinal neuroendocrine tumors

the tumors were 2 cm or larger in approximately 70% of NF-PET patients. Meanwhile, the tumors were smaller than 2 cm in approximately 70% of insulinoma patients. Tumors in insulinoma patients were small at the time of diagnosis. The disease could be diagnosed even when the tumors were small, probably because insulinoma is a symptomatic disorder.

The mean number of tumors per patient was 1.37. A single tumor was found in 82% of patients. A single tumor was observed in 76, 75, and 89% of patients with insulinomas, gastrinomas, and NF-PETs, respectively.

Distant metastasis was observed in 21% of all PET patients (95% CI 4.6–27.5), in 32.3% of NF-PET and 25% of gastrinoma patients, but only in 5.4% of insulinoma patients.

Multivariate analysis was performed with disease as the variable in order to ascertain whether there were any

correlations between location, size, number of tumors, and distant metastasis. A significant correlation was observed only in NF-PET between tumor size (2 cm or larger) and distant metastasis ($p = 0.01$).

Symptoms, diagnostic opportunity, smoking, and drinking

Symptomatic PET was found in 43% (95% CI 35.5–51.3). Sixty percent of patients with symptoms were diagnosed at their hospital visit (95% CI 52.1–67.7). Meanwhile, the disease was accidentally diagnosed in 24% (95% CI 17.5–31.2) of patients with no symptoms when they visited the hospital for a health checkup. The most frequent initial symptoms were hypoglycemia-derived signs (48.5%), followed by upper abdominal pain and back pain (17.8% each), diarrhea (6.9%), gastric/duodenal ulcer (6.0%), jaundice (3.0%), and rash (2.0%) (Table 4). The mean duration from the initial onset of symptoms until the diagnosis of disease was 21.7 months in the patients with symptoms. The most frequent duration range was 3 to <6 months (14%). Meanwhile, five or more years elapsed before diagnosis in 8% of patients.

Next, we reviewed the possible relationship between the onset of the PET and smoking/drinking and examined the correlations. Twenty-two percent (95% CI 15.7–29.0) were smokers, consuming 23.8 cigarettes a day for 25.4 years on average. A total of 42% (95% CI 33.6–49.3) drank alcohol. Five percent were heavy drinkers and 37% were occasional drinkers. However, no significant correlation was observed between development of PETs and smoking ($p = 0.31$) or drinking ($p = 0.26$).

Presence of multiple endocrine neoplasia type-1

Ten percent (95% CI 5.1–14.6) of PET patients concurrently had MEN-1. The highest percentage of concurrent MEN-1 was found in patients with gastrinoma (25%), followed by patients with insulinoma (14%). The percentage of NF-PET patients with MEN-1 was 6.1%. In the present study, concurrent MEN-1 was not found in any

Table 4 Symptoms of patients with pancreatic endocrine tumors (2005)

Hypoglycemia-derived signs (%)	48.5
Upper abdominal pain/back pain (%)	17.8
Diarrhea (%)	6.9
Gastric/duodenal ulcer (%)	6.0
Jaundice (%)	3.0
Rash (%)	2.0
Others (%)	15.8

neuroendocrine tumor disease other than PET. Multivariate analysis showed no significant correlations between concurrent MEN-1 and age, sex, or tumor size.

Frequency of surgery and case fatality rate

Surgery was performed in 84% of PET patients, 90% in insulinoma, 83% in NF-PET, and 67% in gastrinoma. The resection rate was low in gastrinoma patients with a high malignancy rate. Mortality of PET patients was 9% (95% CI 4.6–13.8) in 2005, while the mortality of NF-PET patients was higher (14%).

Epidemiology of GI-NETs in Japan in 2005

On the basis of the first survey, the total number of patients treated for GI-NETs in the year 2005 was estimated as 4,406 (95% CI 3,321–5,420). The total numbers of patients treated for foregut, midgut, and hindgut tumors in this group were 1,338 (95% CI 1,009–1,646), 423 (95% CI 319–520), and 2,645 (95% CI 1,994–3,254), respectively. The overall prevalence of GI-NETs was 3.45 per 100,000 population (95% CI 1.93–4.24). The overall prevalences of foregut, midgut, and hindgut tumors were 1.05 (95% CI 0.59–1.29), 0.33 (95% CI 0.18–0.41), and 2.07 (95% CI 1.56–2.55), respectively (Table 5).

On the basis of the second survey, the incidence rate of PETs in 2005 was estimated as 2.10 per 100,000 population (95% CI 1.56–2.54). The incidence rates of foregut, midgut, and hindgut tumors in this group were 0.64 (95% CI 0.48–0.77), 0.20 (95% CI 0.15–0.24), and 1.26 (95% CI 0.94–1.52), respectively.

Table 5 Epidemiology of gastrointestinal neuroendocrine tumor (GI-NET) in Japan in 2005

Total number of patients treated for GIC	
Foregut	1,338
Midgut	423
Hindgut	2,645
Total number of GI-NETs	4,406
Overall prevalence of GICs (per 100,000 population)	
Foregut	1.05
Midgut	0.33
Hindgut	2.07
Total number of GI-NETs	3.45
Incidence rate of GICs (per 100,000 population)	
Foregut	0.64
Midgut	0.20
Hindgut	1.26
Total number of GI-NETs	2.10

Distribution of GI-NETs in Japan in 2005

The distribution of GI-NETs in Japan in 2005 is shown in Table 6. In this group, 30.4% (95% CI 25.2–38.4) of the patients' tumors were located in the foregut. The frequency of a midgut location was only 9.6% (95% CI 5.3–13.5). Most GI-NETs were located in the hindgut, at a rate of 60.0% (95% CI 50.8–64.8). In terms of the anatomical site, the rectum had the highest occurrence rate (55.7%) (95% CI 48.7–62.8), followed by the duodenum (16.7%) (95% CI 11.4–21.9), and the stomach (15.1%) (95% CI 10.0–20.2). Meanwhile, the occurrence of GI-NETs was very low in the colon (2.1%) (95% CI 0.1–4.1), jejunum (1.6%) (95% CI –0.2 to 3.3), and ileum (0.6%) (95% CI –0.2 to 3.3).

Clinical features and diagnosis of GI-NETs in Japan in 2005

Age and gender

With regard to the age of onset, 70.9% of patients developed GI-NETs in their 50s–70s; the peak age was in the 50s (23.9%) (Fig. 3). Mean age at onset was 59.8 years (men 61.3; female 57.3). In this group, 64.0 and 32.3% of patients were males and females, respectively. No responses regarding sex were given in 3.6% of cases. In Japan, NETs occurred more frequently in males than in females (2.1) (Table 7).

Table 6 Distribution of gastrointestinal neuroendocrine tumors (2005)

Foregut (esophagus/stomach/duodenum) (%)	30.4
Midgut (jejunum/ileum/vermiform appendix) (%)	9.6
Hindgut (large intestine/colon) (%)	60.0
Total (%)	100

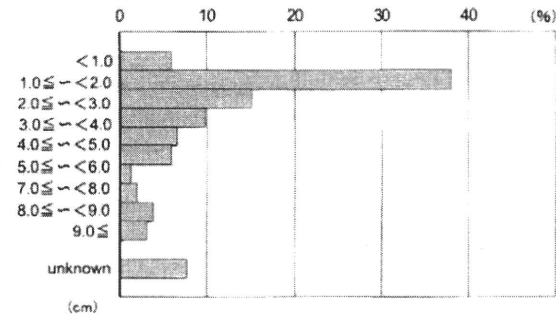


Fig. 3 The size distribution of pancreatic endocrine tumors

Tumor size, number, and metastasis

The mean tumor size was 1.34 cm. Tumors that were 0.5 cm or larger but below 1 cm were the most frequent (34%), followed by tumors that were 1 cm or greater but below 1.5 cm (27%) (Fig. 4). Tumors that were 2 cm or larger were found in 14% of cases.

The average number of tumors per patient was 2.12. A single tumor was found in 87% patients. With regard to the depth of invasion into the wall of the digestive tract, the submucosal layer (sm) accounted for the greatest proportion (51%) (95% CI 44.0–58.1), followed by the mucosal layer (m) (12%) (95% CI 7.4–16.6), the proper muscle (pm) (6%) (95% CI 2.8–9.7), and the serous membrane(s) (7%) (95% CI 3.6–11.0). Lymph node metastasis was observed in 9% (95% CI 5.3–13.5) of GI-NET patients. The incidence of distant metastasis by site was high in the ileum (66.7%) and jejunum (33%), but low in the rectum

Table 7 Clinical features of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors (2005)

Mean age at onset	59.8 years (M 61.3, F 57.3)
M/F	2:1
LN metastasis	4%
Metastasis to other organs	6%
Mean tumor size	1.34 cm
Mean number of tumors	2.1
Diagnostic opportunity	
Symptomatic	31%
Health examination	44%
Mean duration of symptoms	4.7 months
Association with smoking status	None
Association with alcohol use	None
Presence of carcinoid syndrome	3.4%
Presence of MEN-1	1.0%
Presence of type A gastritis	4.0%
Frequency of surgery	89%
Case-fatality rate	4.0%

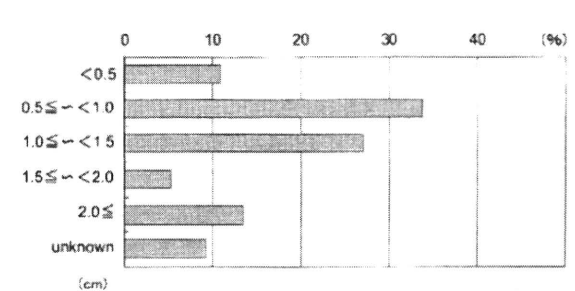


Fig. 4 The size distribution of gastrointestinal neuroendocrine tumors

(6%) and colon (0%). Multivariate analysis was performed to identify correlations between the site of lesion, tumor size, number of tumors, lymph node metastasis, and distant metastasis. A significant correlation ($p = 0.01$) was found only between the tumor size (≥ 1 cm) and lymph node metastasis ($p = 0.01$).

*Symptoms, diagnostic opportunity,
presence of MEN-1, smoking, and drinking*

Symptomatic GI-NETs were observed in 3.4% of patients (95% CI 1.4–5.3). GI-NETs were diagnosed at the time of hospital visit in patients presenting with symptoms (31%) (95% CI 24.2–37.3). In as many as 44% (95% CI 37.2–51.3), GI-NETs were accidentally found at health examinations when patients visited the hospital without symptoms. The most frequent initial symptom was abdominal pain (27.1%), followed by fecal occult blood/bloody stool (24.3%), and constipation (10.0%) (Table 8). Diarrhea (4.3%) and flushing (1.4%) were low in frequency. In symptomatic cases, an average of 4.7 months elapsed from the development of initial symptoms until detection. The frequency of concurrent MEN-1 was low (1.0% of GI-NET patients) (95% CI 0.5–1.4). Next, we examined the relationship between the onset of GI-NETs and smoking/drinking. Twenty-six percent (95% CI 19.4–31.7) were smokers, consuming 20.8 cigarettes a day for 29.0 years, on average. A total of 39% (95% CI 33.6–49.3) were drinkers (8% were heavy drinkers and 31% were occasional drinkers). However, significant correlations were not observed between the onset of GI-NETs and smoking ($p = 0.31$) or drinking ($p = 0.34$).

Presence of type A gastritis

Because type A gastritis is thought to be involved in the development of gastric GI-NETs, we examined the coexistence of type A gastritis in this study. Type A gastritis coexisted in 4.2% (95% CI 1.3–7.0) of GI-NET patients,

and the foregut was the site of the lesion in all cases. Type A gastritis coexisted in 77.1% of patients with foregut lesions. The frequency of concurrent type A gastritis was particularly high in patients with gastric GI-NETs (87.1%). Analysis of the correlation between the existence of type A gastritis and foregut lesions showed a significant correlation ($p < 0.001$).

Frequency of resection and case fatality rate

Among all of the GI-NETs, 89.1% were resected by surgery or endoscopic resection. Mortality of GI-NET patients was 4.2% (95% CI 1.3–7.0) in 2005. Mortalities according to the site of lesion were 4.9, 0, and 3.6% in the foregut, midgut, and hindgut, respectively.

Discussion

NETs are thought to be rare tumors characterized by their capacity for hormone production; they often follow an indolent course [16]. Recent data have shown a significant increase in the diagnosed incidence of NETs over the past decades [17, 18]. However, the epidemiological data regarding NETs in Japan remain unclear. Therefore, only limited research exists to serve as a basis for discussion among Japanese investigators with regard to the diagnosis and treatment of this disease. We believe that a detailed, nationwide survey of the epidemiology, diagnosis, and treatment of NETs in Japan should provide information that can be used to begin to establish the importance of GEP-NETs in Japan and to enable better planning for future directions in research into and management of GEP-NETs. In the present study, we elucidate for the first time the epidemiology of GEP-NETs in Japan by analyzing the replies to questionnaires sent to medical institutions all over Japan.

In this study, the total number of patients treated for PETs in the year 2005 was estimated as 2,845, the overall prevalence of PETs was 2.23 per 100,000 population, and the incidence rate of PETs in 2005 was estimated as 1.01 per 100,000 population. Recently, Yao et al. [17] reported that the incidence rate of PETs in the United States between 2002 and 2004 was estimated to be 0.32 per 100,000 population per year using the SEER 9 registry data. An ethnic survey showed that the incidence rate of PET per 100,000 population was 0.32 in Caucasian Americans, 0.36 in African Americans, 0.25 in Asian Americans, and 0.20 in Indian/Alaskan/Pacific Island natives [17]. Since the incidence rate of PET in Asian Americans in the study by Yao et al. was only approximately 70% of the levels in White or African Americans, this result indicated that the incidence rate in Asian

Table 8 Symptoms of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors (2005)

Abdominal pain/back pain (%)	27.1
Fecal occult blood/bloody stool (%)	24.3
Constipation (%)	10.0
Nausea (%)	8.6
Diarrhea (%)	4.3
Appetite loss (%)	4.3
Heus (%)	2.9
Anemia (%)	2.9
Flushing (%)	1.4
Others (%)	18.4

Americans might be lower. However, the data on Asian Americans cannot simply be applied to the Japanese people too because of differences in climate, environment, and diet. Our study data suggest that the incidence of new-onset PET in 2005 was approximately 1.01 per 100,000 population in Japan, which was approximately three times the annual incidence of new-onset PET in the United States (0.32 per unit population) [17] and approximately four times that of Asian Americans. The possible reasons for the higher number of pre-existing and new PET patients in Japan may be the improvement in diagnostic tools used during health examinations, including routine abdominal ultrasonography and easy access to advanced imaging technology (CT, MR, etc.) [14]. Such speculation is supported by the fact that as many as 24% of our study subjects were found to have PET accidentally during routine health examinations, although they did not have any symptoms. Furthermore, according to Yao et al. [17], more males than females had PETs (1.4:1); however, our survey results in Japan were different: females were found to be more frequently affected than males (1:1.6).

On the other hand, the total number of patients treated for GI-NETs in the year 2005 in Japan was estimated as 4,406, the overall prevalence of GI-NETs was 3.45 per 100,000 population, and the incidence rate of GI-NETs in 2005 was estimated as 2.10 per 100,000 population. The annual incidence of new-onset GI-NETs (2002–2004) in the United States was 2.53 per 100,000 population [17], which was similar to the incidence rate of 2.10 in Japan. However, there were marked differences in the distribution of GI-NETs in our present study and previous reports in Western countries. The distribution of GI-NET lesions in new patients in the United States is reported to be 19.4% in the foregut, 38.7% in the midgut, and 41.9% in the hindgut. Similarly, 30–60% of GI-NETs were reported to be midgut GI-NETs in European countries [6, 19, 20]. In contrast, in our study of the Japanese population, 30.4% were in the foregut, 9.6% in the midgut, and 60.0% in the hindgut. Interestingly, the data for Asian Americans alone (21.2% in the foregut, 8.2% in the midgut and 70.6% in the hindgut) [17] were similar to the present Japanese data, where the incidence in the midgut was small and the incidence in the hindgut was high. We theorize that the difference in GI-NET incidence location between Japanese and those in Western nations may be due to racial or ethnic differences, although there is no scientific evidence to confirm this hypothesis. In addition, one of the reasons for the elevation of hindgut GI-NET frequency in Japan may be that periodical health examinations that include colonoscopy are common in Japan, so small GI-NET tumors are easily detected [14]. More males had GI-NETs than females in the United States (1.2:1) [17], and the present study also showed that the

number of male GI-NET patients was larger than the number of females in Japan (2:1).

Patients with NETs belonging to the MEN-1 syndrome present deletions on chromosome 11q13 [2]. The rates of association with MEN-1 in functional PETs were not different between Japan and Western nations [2, 6]. However, the association of MEN-1 in NF-PETs was observed in only 6.1% of cases in Japan. Furthermore, the presence of MEN-1 in GI-NETs in this study was only 1.0%, whereas approximately 30% of NF-PETs were reported to be associated with MEN-1 in Western nations [2]. The difference in the frequency of MEN-1 in NF-PETs and GI-NETs between Japan and Western nations may be due to racial differences.

Insulinoma is reported to be malignant in 5–15% of cases, whereas the other PETs are malignant in 50–90% of cases, with metastases usually developing in the regional lymph nodes initially, in the liver later, and subsequently at distant sites [21]. Furthermore, a recent analysis of prognostic factors in NF-PET revealed that poor differentiation, nodal metastases, liver metastases, Ki-67 >5% and weight loss were significantly associated with mortality [22]. Our study in Japan also showed that only 5.4% of insulinoma patients had distant metastases, whereas as many as 32.3% of NF-PET and 25% of gastrinoma patients had distant metastases. These results were not considerably different from the overseas results. In contrast, symptomatic GI-NETs and distant metastases were observed in only 3.4 and 6%, respectively, of GI-NET cases. Furthermore, distant metastasis of colon GI-NETs was not observed. In Western nations, it has been reported that approximately 10–60% of GI-NET cases are symptomatic and malignant GI-NETs [6, 23, 24]. Thus, comparatively large differences between Japan and Western nations can be noted. An interesting report on 2,459 cases of colon GI-NET in the United States has recently been published [25]. In this report, lymph node metastases were observed in 48% and distant metastases were present in 24%. Furthermore, a multivariate analysis revealed that differences in age, size, depth of invasion, lymph node involvement, distant metastasis, and location were significant. The ratio of hazard to overall survival significantly increased, particularly in patients with the following characteristics: 65 years or older, Caucasian, tumor size ≥ 1 cm, and depth of invasion into or beyond the muscularis propria. In our study, we observed a significant relationship only between size (>1 cm) and lymph node metastases in all GI-NET cases based on multivariate analysis. Furthermore, we observed a significant relationship only between size (>2 cm) and distant metastasis in all NF-NET cases based on multivariate analysis. This finding suggests that, even in NF-PET patients, distant metastasis may occur more frequently when the tumor is 2 cm or larger. Although the

relationship between MEN-1 and distant metastasis could not be examined in NF-PET patients in our study, this relationship was examined in a recent European paper [26]: MEN-1 patients with NF-PETs of 2 cm or less did not have shorter life expectancies than those who did not have any pancreaticoduodenal tumors. This report suggests that surgery may not be beneficial for MEN-1 patients with NF-PETs of 2 cm or less.

In the present study, we examined the effect of smoking and alcohol consumption on NETs; however, no significant correlation with NETs was detected. Recently, the independent effects of multiple risk factors associated with NETs were reported [27]. In that report, similar to our results, smoking and alcohol consumption were not associated with NETs. Interestingly, the report noted that a family history of cancer was a significant risk factor for all GEP-NETs, and that a long-term history of diabetes mellitus was a significant risk factor for gastric NETs, particularly in women. Therefore, in future research it will be important to focus on diabetes as a risk factor for the development of gastric NETs, especially among women with a positive family history of cancer.

Chronic hypergastrinemia is associated with enterochromaffin-like (ECL) cell hyperplasia, which may progress to gastric GI-NET. In type A gastritis, which is characterized by hypergastrinemia caused by negative feedback due to reduced gastric acid secretion, atrophic gastritis may be intensively observed in the gastric body, and GI-NETs have been shown to frequently develop in this condition [28]. Rindi et al. [29] classified gastric GI-NETs into three types: type 1 is associated with type A gastritis and hypergastrinemia; type 2 is associated with MEN-1 with Zollinger–Ellison syndrome and hypergastrinemia, and type 3 is a gastric GI-NET with no specific association. In our present study, type A gastritis coexisted in 4.2% of GI-NET patients, and the site of the lesion was the foregut in all of these patients with type A gastritis. Gastric GI-NET coexisted in 77.1% of patients with foregut lesions. Interestingly, concurrent type A gastritis was especially frequent among gastric GI-NET patients (87.1%).

Recently, prognostic factors of NETs were examined and have come to be well understood [10, 20, 30, 31]. Panzuto et al. [30] showed that the overall 5-year survival rate of NETs was 77.5%, and that pancreatic site, poor degree of tumor cell differentiation, and distant extrahepatic metastases are the major negative prognostic factors. Furthermore, a recent study by Pape et al. [20] showed that overall, the 5- and 10-year survival rates were 78 and 63%, respectively, and that time to progression after initial diagnosis was significantly shorter in pancreatic as compared with ileal NET. Furthermore, in this report, survival analysis revealed a significantly better clinical outcome for primary tumors smaller than 25 mm, absence of metastasis,

absence of any clinical symptoms, positive immunohistochemical staining for chromogranin A and a lower Ki-67 index [20]. In the present study, we could not examine the long-term outcome in Japan. Therefore, we should consider risk stratification in the future management of NETs.

The biochemical diagnosis of NETs is based on hormone and amine release. Chromogranin A, which is used as a primary marker in Western nations, has been reported to increase in the plasma in 50–80% of patients with NETs, and has been shown to correlate with tumor size [19, 32]. However, chromogranin A is not generally used in Japan. Similarly, somatostatin receptor scintigraphy, which is used for the diagnostic imaging of PET location in Western nations [32–35], is not commonly used in Japan because it is not covered by health insurance. Since the introduction of chromogranin A as a diagnostic marker is desirable in Japan, NET Work Japan is currently collecting chromogranin A data in Japanese GEP-NET patients in order to obtain coverage by government health insurance.

These latest findings on GEP-NET were obtained through a nationwide field and epidemiological survey in Japan. Future studies should include more precise analysis such as central review of histopathological slides to confirm the diagnosis, but notable differences between Japan and Western nations were observed in the frequency of GI-NETs by site, frequency of symptomatic GEP-NETs, rate of distant metastasis, and coexistence of MEN-1 in NF-PET patients. Although no evidence was available concerning the basis of these differences, ethnicity is likely to be a factor.

Acknowledgments The authors are most grateful to the doctors who responded to the questionnaires.

References

1. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1976;84:322–30.
2. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:753–81.
3. Eriksson B, Oberg K. Neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg*. 2000;87:129–31.
4. Lam KY, Lo CY. Pancreatic endocrine tumour. A 22-year clinico-pathological experience with morphological, immunohistochemical observation and a review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 1997;23:36–42.
5. Moldow RE, Connelly RR. Epidemiology of pancreatic cancer in Connecticut. *Gastroenterology*. 1968;55:677–86.
6. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology*. 2004;80:394–424.
7. Oberg K, Astrup L, Eriksson B, Falkmer SE, Falkmer UG, Gustafsen J, et al. Guidelines for the management of

- gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part I: general overview. *Acta Oncol.* 2004;43:617–25.
8. Oberg K, Astrup L, Eriksson B, Falkmer SE, Falkmer UG, Gustafsen J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part II: specific NE tumour types. *Acta Oncol.* 2004;43:626–36.
 9. Quaedyvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijnen ML, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol.* 2001;12:1295–300.
 10. Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, Casadei R, Nori F, Brocchi E, et al. Endocrine tumors of the ileum: factors correlated with survival. *Neuroendocrinology.* 2006;83:380–6.
 11. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9:61–72.
 12. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res.* 1999;18:133–41.
 13. Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer.* 2005;103:1587–95.
 14. Ito T, Tanaka M, Sasano H, Osamura YR, Sasaki I, Kimura W, et al. Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. *J Gastroenterol.* 2007;42:497–500.
 15. Ohno Y. The nationwide epidemiological survey manual for investigating the number of patients and clinico-epidemiological features of intractable diseases. Tokyo: Japanese Ministry of Health and Welfare; 1998 (in Japanese).
 16. Phan AT, Yao JC. Neuroendocrine tumors: novel approaches in the age of targeted therapy. *Oncology (Williston Park).* 2008;22:1617–23.
 17. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063–72.
 18. Levi F, Te VC, Randimbison L, Rindi G, La Vecchia C. Epidemiology of carcinoid neoplasms in Vaud, Switzerland, 1974–97. *Br J Cancer.* 2000;83:952–5.
 19. Oberg K. Diagnosis and treatment of carcinoid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2003;3:863–77.
 20. Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, Böhmig M, Roll S, Koch M, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15:1083–97.
 21. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology.* 2008;135:1469–92.
 22. Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, Capelli P, Bassi C, Pederzoli P, et al. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol.* 2008;19:903–8.
 23. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med.* 1999;340:858–68.
 24. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;9:934–59.
 25. Landry CS, Brock G, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC 2nd. Proposed staging system for colon carcinoid tumors based on an analysis of 2,459 patients. *J Am Coll Surg.* 2008;207:874–81.
 26. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, Cougard P, Bauters C, Murat A, et al. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (< or =2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg.* 2006;30:654–62.
 27. Hassan MM, Phan A, Li D, Dagohoy CG, Leary C, Yao JC. Risk factors associated with neuroendocrine tumors. A U.S.-based case-control study. *Int J Cancer.* 2008;123:867–73.
 28. Korman MG, Hansky J, Strickland RG. Progressive increase in the functional G cell mass with age in atrophic gastritis. *Gut.* 1973;14:549–51.
 29. Rindi G, Bordi C, Rappal S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg.* 1996;20:168–72.
 30. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Casetta S, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:1083–92.
 31. Pape UF, Jann H, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer.* 2008;113:256–65.
 32. Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, Kidd M, Fick G, Chan AK. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:572–82.
 33. Kvols LK, Brown ML, O'Connor MK, Hung JC, Hayostek RJ, Reubi JC, et al. Evaluation of a radiolabeled somatostatin analog (I-123 octreotide) in the detection and localization of carcinoid and islet cell tumors. *Radiology.* 1993;187:129–33.
 34. Gibril F, Jensen RT. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Dig Liver Dis.* 2004;36:S106–20.
 35. Terzamani B, Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Stewart CA, et al. Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. *Gastroenterology.* 1997;112:335–47.

厚生労働科学研究費補助金
(総括・分担) 研究報告書

がん診療ガイドラインの作成（新規・更新）と公開の維持および
その在り方に関する研究

(主任又は分担) 研究者 渡邊聡明・帝京大学医学部外科学・教授

研究要旨

平成17年7月の大腸癌治療ガイドライン2005年度版（初版）発刊後、大腸癌研究会ガイドライン委員会では、改訂版の作成を平成19年7月から開始し、平成21年7月に2009年度版を発刊した。主な変更点として、初版ではCQが導入されていなかったが、改訂版では、重要事項に関してCQを新たに作成した。また、2005年度版では、推奨度が記載されていなかったが、2009年度版では、推奨度を提示した。しかし、その後、化学療法における薬剤の保険適応の変更などがあったため、平成20年7月に2010年度版を発刊し、大腸癌研究会のホームページ上に公開した。

A. 研究目的

大腸癌治療ガイドラインは2009年に改訂版が発刊されたが、その後、化学療法における薬剤の保険適応の変更などがあったため、改訂版として大腸癌治療ガイドライン2010年度版を平成22年度に発刊することを目的とした。

B. 研究方法

大腸癌研究会のガイドライン委員会で改訂案について検討を行い、改訂版の作成を行った。

(倫理面への配慮)

該当無し。

C. 研究結果

1. 平成19年7月に大腸癌治療ガイドライン2009年版を発刊した後、平成19年7月より大腸癌研究会ガイドライン委員会で、改訂に向けた作業が開始された。改訂の方針として、化学療法における薬剤の保険適応の変更点を盛り込んだ新たな治療指針を提示することとした。これに伴い、textbook形式の記載内容の変更、新たなクリニカルクエスチョン（CQ）の作成、並びにCQの改訂も行う方針とした。

2. 平成22年1月第72回大腸癌研究会にて改訂版（案）に対する意見交換を行い、その後、小委員会を開催し、検討内容をメールにて全委員に提示して内容の最終検討を行った。さらに、発刊前には、ガイドライン評価委員会での、検討を行った。評価委員会による指摘事項に対して、回答し、これに伴う内容の変更を行った。最終的に合意が得られた内容に基づき、平成22年7月に大腸癌治療ガイドライン2010年版（第3版）を発刊した。

3. 大腸癌治療ガイドライン2010年版（第3版）を大腸癌研究会ホームページ上に公開している。

D. 考察

大腸癌の化学療法では、近年分子標的薬などを含めた、様々な新規薬剤が導入されてきたが、これらの薬剤には、欧米では使用できても、本邦では保険適応となっておらず、臨床現場で使用できないものも存在した。しかし、平成22年には本邦の保険適応に変更があり、欧米をほぼ同じ薬剤の使用が可能となった。このため、最新の情報を提供するため、大腸癌治療ガイドライン2009年度版が発刊されて1年しか経過していなかったが、平成22年7月には、大腸癌治療ガイドライン2010年度版を発刊した。今後は、ガイドラインの実臨床現場における利用状況、あるいは記載内容などに関する意見などについてアンケート調査を行い、次回の改訂版作成のためにフィードバックを行うよう検討中である。

また、現在の問題点をしては、ガイドラインは作成委員のvolunteerによって作成されている背景があり、今後、人的労力と新規情報の提供とのバランスを如何にとっていくかが重要な課題である。このためには、人的労力の支持体制の整備が重要であると考えられる。

E. 結論

最新データを基に、大腸癌診療ガイドライン2010年度版を平成22年7月に発刊した。

F. 健康危険情報

特記事項無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 大腸癌治療ガイドライン医師用 2010年版. 大腸癌研究会編. 金原出版株式会社, 東京, 2009.

2. 学会発表

該当無し。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし。

がん診療ガイドラインの作成(新規・更新)と公開の維持および
その在り方に関する研究

分担研究者 八重樫伸生・東北大学病院・産婦人科教授

研究要旨 日本婦人科腫瘍学会の全会員を対象に実施されたアンケート調査では、会員の93%がガイドラインを診療に利用しており、卵巣がん治療の均てん化に重要な役割を果たしていることがわかる。卵巣癌に対する初回治療についての国際的なコンセンサスがあるものの、再発がんや稀な腫瘍である性索間質腫瘍の治療法は必ずしも標準化されていない現状にある。また、境界悪性腫瘍に関しては一定の見解が得られていなかった。卵巣腫瘍取り扱い規約の改訂版が発刊予定であり、病理学的所見の整合性も必要と考えられる。今回の改訂では、これらの事項に関して新たな章が設けられ、より実臨床に即すものと期待される。今後も、検証と改訂により本治療ガイドラインが成熟していくことが望まれる。

A. 研究目的

卵巣がん治療ガイドラインは日本婦人科腫瘍学会が作成し、2004年に初版が発刊され、2007年には改訂版が出版された。最近の医学・医療の進歩はめざましく、新たな知見が次々と報告されている。婦人科腫瘍学会のガイドライン委員会では、新たなエビデンスを取り入れるために、3年ごとに治療ガイドラインの改訂を行なっている。2010年版卵巣がん治療ガイドラインの発刊を前に、2007年版からの変更点を主体にガイドラインを検証した。

B. 研究方法

ガイドラインの検証作業として、日本婦人科腫瘍学会の全会員(約2000名)に対し、アンケート調査を行った。(倫理面への配慮)
患者の情報を集めることはないので、特に倫理面への配慮は不要であった。

C. 研究結果

学会員の98%が個人的または施設で本ガイドラインを保有しており、95%が概ね内容を把握していた。会員の93%がガイドラインを診療に利用しており、99%が本ガイドラインは指針として適切あるいはほぼ適切と解答した。このように、本ガイドラインは卵巣がん治療の均てん化に重要な役割を果たしていることがわかった。卵巣がん治療ガイドラインを検証すると、卵巣がんは子宮体癌や子宮頸癌に比べてレベルの高いエビデンスが比較的多く、国内外における治療法の差異も比較的少なかった。子宮体癌や子宮頸癌の治療ガイドラインでは、クリニカルクエスチョン(CQ)形式となっているのに対して、卵巣がんは総説形式が採用されていた。

一方、上皮性卵巣癌や胚細胞性腫瘍に対する初回治療についての国際的なコンセンサスがあるものの、再発がんや稀な腫瘍である性索間質腫瘍の治療法は必ずしも標準化されていない現状にあるといえた。しかしながら、臨床の場では、しばしば遭遇する問題でもある。また、境界悪性腫瘍に関しては一定の見解が得られていなかった。2010年には、卵巣腫瘍取り扱い規約の改訂版が発刊されたため、病理学的所見の整合性も必要と考えられる。

D. 考察

卵巣がん治療ガイドラインでは、標準治療ばかりでなくオプションの治療についても記載されており、インフォームドコンセントに際して、選択肢の説明にも有用であると考えられた。また今回の改訂では、上記の事項に関して新たな章が設けられ、より実臨床に即すものと期待される。

E. 結論

2010年版の卵巣がん治療ガイドラインは三回目の改訂であり、また、卵巣腫瘍取り扱い規約の改訂とも時期が重なったことから、かなり新たな試みがなされている。さらなる知見の集積が必要な分野も多々あり、今後も、検証と改訂により本治療ガイドラインが成熟していくことが望まれる。

F. 健康危険情報

分担研究報告書には記入せず

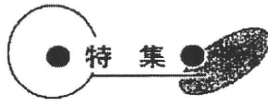
G. 研究発表

1. 論文発表

紀川純三、片渕秀隆、八重樫伸生、癌と化学療法2010; 37: 617-619

2. 学会発表

なし



がん治療ガイドラインの検証

卵巣がん治療ガイドラインの検証と改訂 (2010年版)

日本婦人科腫瘍学会ガイドライン作成委員会

紀川 純三*¹ 片瀧 秀隆*² 八重樫伸生*³[*Jpn J Cancer Chemother* 37(4): 617-619, April, 2010]

Review and Revision of Guidelines for Ovarian Cancer Treatment in Japan: Junzo Kigawa *¹, Hidetaka Katabuchi *² and Nobuo Yaegashi *³ (*¹Dept. of Gynecologic Oncology, Tottori University, *²Dept. of Obstetrics and Gynecology, Kumamoto University, *³Dept. of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University)

Summary

A survey of members of the Japan Society of Gynecologic Oncology revealed that 93% of the members use the present Guideline for Ovarian Cancer Treatment in practice. There is an international consensus about first-line treatment for ovarian cancer. In contrast, the treatment for sex-cord stromal tumor, which is rare, and recurrent cancer are not standardized. In addition, management for borderline malignant tumor has been controversial. The new revision incorporates a new chapter regarding these matters. The revised Guideline may be more useful. We hope that re-examination and future revisions will be made to continually update the Guideline. Key words: Ovarian cancer, Treatment, Guideline, Corresponding author: Junzo Kigawa, Department of Gynecologic Oncology, Tottori University School of Medicine, 36-1 Nishimachi, Yonago 683-8504, Japan

要旨 日本婦人科腫瘍学会の全会員を対象に実施されたアンケート調査では、会員の93%がガイドラインを診療に利用しており、卵巣がん治療の均てん化に重要な役割を果たしていることがわかる。

卵巣がんに対する初回治療についての国際的なコンセンサスがあるものの、再発がんやまれな腫瘍である性索間質腫瘍の治療法は必ずしも標準化されていない現状にある。また、境界悪性腫瘍に関しては一定の見解が得られていなかった。卵巣腫瘍取扱の規約の改訂版が発行予定であり、病理学的所見の整合性も必要と考えられる。今回の改訂では、これらの事項に関して新たな章が設けられ、より実臨床に即すものと期待される。今後も、検証と改訂により本治療ガイドラインが成熟していくことが望まれる。

はじめに

卵巣がんの罹患率は明らかに増加傾向にある。1970年からの30年間で罹患数は1,500人から7,500人へと5倍に、罹患率では10万人当たり3.4人から12.4人へと4倍に増加し、2015年には罹患数12,000人、罹患率も17人とさらなる増加が予想されている¹⁾。一方、卵巣がんの治療成績は施設間で大きな格差があることが知られており、卵巣がん治療の均てん化が求められていた²⁾。治療ガイドラインの最大の目的は、施設間格差の是正により治療の均てん化を図ることである。

卵巣がん治療ガイドラインは日本婦人科腫瘍学会が作成し、2004年に初版が発刊され、2007年には改訂版が出版された。その間、ガイドラインの検証作業として2007年に、日本婦人科腫瘍学会の全会員にアンケート調査が実施された。その結果では、98%が個人的または施設で本ガイドラインを保有しており、95%がおおむね内容を把握していた。会員の93%がガイドラインを診療に利用しており、99%が本ガイドラインは指針として適切あるいはほぼ適切と回答した³⁾。このように、本ガイドラインは卵巣がん治療の均てん化に重要な役割を果たしていることがわかる。

*¹ 鳥取大学医学部・婦人科腫瘍科*² 熊本大学医学部・産科婦人科*³ 東北大学医学部・産科婦人科

最近の医学・医療の進歩はめざましく、新たな知見が次々と報告されている。日本婦人科腫瘍学会のガイドライン委員会では、新たなエビデンスを取り入れるために、3年ごとに治療ガイドラインの改訂を行っている。2010年版卵巣がん治療ガイドラインの発刊準備が進みつつあることから、2007年版からの変更点を主体にガイドラインを検証してみたい。

I. 卵巣がん治療ガイドラインの意義と検証

2007年4月より施行されたがん対策基本法におけるがん対策推進基本計画は、がんの予防及び早期発見の推進(第十二条・第十三条)、がん医療の均てん化の促進(第十四条―第十七条)、がん研究の推進(第十八条)からなる。なかでも、がん医療の均てん化は最重要課題である。がん医療の均てん化のためには治療ガイドラインは必須であり、施設間格差の是正により治療の均てん化を図ることが治療ガイドラインの最大の目的である。同時に、医療側・患者側で共通の認識が得られる、インフォームド・コンセントがとりやすくなる、チーム医療に役立つ、知識の整理が容易になり教育に役立つ、などの意義もある。

卵巣がん治療ガイドラインを検証すると、卵巣がんは子宮体がんや子宮頸がんに比べてレベルの高いエビデンスが比較的多く、国内外における治療法の差異も比較的少ない。子宮体がんや子宮頸がんの治療ガイドラインでは、クリニカルクエスション(CQ)形式となっているのに対して、卵巣がんは総説形式が採用されている。また、卵巣がん治療ガイドラインでは、標準治療ばかりでなくオプションの治療についても記載されており、インフォームド・コンセントに際して選択肢の説明にも有用である。

一方、上皮性卵巣がんや胚細胞性腫瘍に対する初回治療についての国際的なコンセンサスがあるものの、再発がんやまれな腫瘍である性索間質腫瘍の治療法は必ずしも標準化されていない現状にある。しかしながら、臨床の場ではしばしば遭遇する問題でもある。また、境界悪性腫瘍に関しては一定の見解が得られていなかった。2010年には卵巣腫瘍取扱い規約の改訂版が発刊予定であり、病理学的所見の整合性も必要と考えられる。今回の改訂では、これらの事項に関して新たな章が設けられ、より実臨床に即すものと期待される。

II. 2010年(改訂版)の主な改訂ポイント

1. 推奨の基準の変更

今までの推奨基準は、日本がん治療学会・抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会の基準に準じたもので

あった。他のガイドラインでは、Minds 診療ガイドラインが多く用いられるようになった⁴⁾。2010年改訂版では、Minds 診療ガイドラインの手引きに従い、グレードA: 行うよう強く奨められる、グレードB: 行うよう奨められる、グレードC1: 行うことを考慮してもよいが、未だ科学的根拠が十分ではない、グレードC2: 十分な根拠がなく日常診療での実践は推奨されない、グレードD: 行うよう奨められない、の5段階に分類した。推奨レベルがより明確になるとともに、他のガイドラインとの共通認識が向上すると思われる。

2. 特殊組織型に対する化学療法のオプションの掲載

上皮性卵巣がんには、漿液性腺がん、粘液性腺がん、頰内膜腺がん、明細胞腺がんなどが含まれ、Müller 管由来の組織を模倣する。しかしながら、組織型により生物学的特性は異なる。従来は上皮性卵巣がんに対する標準的化学療法として、carboplatin と paclitaxel との併用化学療法が用いられてきた。近年、明細胞腺がんや粘液性腺がんの化学療法抵抗性が報告され、組織型に基づく化学療法レジメンの必要性が指摘されている^{5,6)}。

今回の改訂では、特殊組織型に対する化学療法のオプションを記載した。現状では臨床試験の段階にあり、エビデンスはまだ得られていないが、インフォームド・コンセントなどに役立つと思われる。

3. 初回治療後のフォローアップの変更

卵巣がん初回治療後の適切なフォローアップの間隔については定説がない。今までのガイドラインでは、治療後1年ごとの5段階に分けていた。NCCNのガイドラインでは最初の2年間を2~4か月ごと、次の3年を3~6か月ごと、そして5年以降は1年ごととしており⁷⁾、その他のガイドラインでも、最初の2年は3か月ごと、それ以降はそれより長い間隔でよいとの緩やかな記載である。世界の状況も勘案して、最初の2年間を1~3か月ごと、次の3年を3~6か月ごと、そして5年以降は1年ごととする3段階に分けた。

CA125は最も信頼できる上皮性卵巣がんの腫瘍マーカーであり、日常診療で広く用いられている。2009年のASCOで、CA125に関する極めて重要な報告を英国 Medical Research Council (MRC) と European Organization for Research and Treatment on Cancer (EORTC) が行った。すなわち、CA125上昇後直ちに治療を開始すべきか否かについてのランダム化第Ⅲ相比較試験(MRC OV5/EORTC 55955)の中間報告である⁸⁾。この試験は、1996~2005年の間に登録されたCA125が陰性化した卵巣がん治療後患者1,442名のうち、CA125が正常上限の2倍を超過した529例を対象とした。CA125上昇のみで治療を開始する早期治療群と症状・病変出現後に治療を

開始する待機治療群とに無作為に割り付けした。その結果、早期治療群は待機治療群より二次化学療法が中央値で4.8か月、三次化学療法が4.6か月早く開始されたものの、全生存で差を認めず、早期治療群で有意にQOLが低下したことから、CA125上昇のみで治療を開始することには否定的な見解が示された。

この成績は現在の再発がん治療の限界を示すものであり、経過観察におけるCA125の測定を否定するものではない。同時に、再発がんの経過観察や管理に大きな影響を与えることが予想される。改訂ではこの報告を記載した。

4. 再発上皮性悪性腫瘍に関する章の追加

再発がんに対する治療法として、種々の抗がん剤の有効性の検証が急速に進んでいることから、再発がんの項を新たに一つの章として独立させた。

MRC OV5/EORTC 5595の成績から、CA125上昇のみで治療を開始することは否定的となった。今後は、disease free interval (DFI) と treatment free interval (TFI) との間隔が開くものと考えられる。また、従来のガイドラインでは、再発がんと初回化学療法耐性 (refractory) との区別が不十分であった。この章では、初回治療により完全完解となった後、画像診断などで再発腫瘍が確認された場合とし、単にCA125の上昇のみの症例 (いわゆるマーカー再発) は含めないものとした。

プラチナ製剤を主体とした化学療法に対して、再発例では70%以上が耐性を示す。推奨されている薬剤の奏効率は14~35%であり、薬剤有効性に差はなく、奏効期間も8か月未満と必ずしも満足できるものではない⁷⁾。さらに、プラチナ耐性がんに対する二次化学療法に際しては、奏効率が必ずしも生命予後に結び付かないことや薬物有害反応によるQOLの低下を考慮することが必要である。再発がんに対する手術、放射線療法とともに緩和療法を追加した。

新たな治療法開発のために、臨床試験への取り組みが重要である。臨床試験を行うためには、倫理的、科学的な配慮が求められることを記載した。

5. 境界悪性腫瘍に関する章の追加

臨床医にとって、境界悪性腫瘍の概念についての理解は容易ではない。「2010年版 卵巣腫瘍取扱い規約第1部」との整合性をとる必要があった。これらのことから、境界悪性腫瘍の詳細な説明を加えた。

漿液性の境界悪性腫瘍では浸潤性腹膜播種が予後因子の一つとされている。浸潤性腹膜播種は腹膜下組織への不規則な破壊性浸潤を示すものをいい、非浸潤性腹膜播

種は腹膜表面や腹膜下組織に増生・陥入するものをいう。NCCNのガイドラインによると、破壊性浸潤の場合には原発病巣が境界悪性腫瘍であっても上皮性卵巣がんに準じた治療が推奨されている。本邦における浸潤性腹膜播種の取扱いに関しては、見解の一致をみていないのが現状である。改訂では、浸潤性腹膜播種に関して化学療法と経過観察の両方の選択肢を残した。今後の課題とした。

6. 性索間質腫瘍の章の新設

NCCNでは性索間質性腫瘍の治療に関するガイドラインがすでに作成されている。しかしながら、まれな腫瘍である性索間質腫瘍の治療法は必ずしも標準化されていない現状にある。今後の知見の集積を待ちながら、コンセンサスを作り上げる必要がある。

おわりに

2010年版の卵巣がん治療ガイドラインは3回目の改訂であり、また卵巣腫瘍取扱い規約の改訂とも時期が重なったことから、かなり新たな試みがなされている。作成委員会のメンバーの労力に敬服する。一方、さらなる知見の集積が必要な分野も多々あり、今後も検証と改訂により本治療ガイドラインが成熟していくことが望まれる。

文 献

- 1) 田島和雄, 黒石哲夫, 大島 明・他編: がん統計白書. 篠原出版社, 東京, 2004.
- 2) 井岡亜希子, 大島 明, 津熊秀明・他: 効果的かつ合理的ながん対策を実現するための支援方法に関する研究 治療医療機関規模別の5年生存率予測及び公表方法に関する検討. 大和証券ヘルス財団研究業績集 30: 116-121, 2007.
- 3) 宇田川康博, 八重樫伸生: 「卵巣がん治療ガイドライン2004年版」の検証 アンケート調査の集計結果から. 日婦腫瘍会誌 26(2): 109-115, 2008.
- 4) 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人・他編: Mind 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院, 東京, 2007.
- 5) Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, et al: Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 88: 2584-2589, 2000.
- 6) Shimada M, Kigawa J, Ohishi Y, et al: Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 113: 331-334, 2009.
- 7) Epithelial ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer. In NCCN practice guidelines oncology-Ver. 2. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf.
- 8) Rustin GJ and van der Burge ME: A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). In: ASCO Annual Meeting 2009.

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

『がん診療ガイドラインの作成(新規・更新)と公開の維持およびその在り方に関する研究』
(平田班)

前立腺がん診療ガイドラインに関する研究 報告書

平尾佳彦 奈良県立医科大学泌尿器科学教室

本研究小班においては、平成 22 年度の事業として、①前立腺がん診療ガイドライン 2006 年度版の改訂、②前立腺癌 GL2006 の評価、③2009 年から着手している患者・家族向けの診療ガイドライン解説書の作成の継続、④NCCN 前立腺癌ガイドラインの日本語訳作成と WEB 公開を行った。

①前立腺がん診療ガイドライン 2006 年度版の改訂

前立腺がん診療ガイドライン 2006 年度版の改訂作業として、2010 年 8 月 21 日に JAL シーホークホテル、10 月 28 日に京都国際会議場、12 月 12 日に東京カンファレンスで診療ガイドラインの改訂作業を行った。

診療ガイドライン改訂は、診療ガイドラインの様式は 2006 年度版を基本として、1) クリニカルクエスチョン (CQ) とクリニカルアンサー (CA) からなる CQ 型式を踏襲し、領域毎に CQ 型式に加えて総論を作成する。2) 構造化抄録は診療ガイドライン本文で引用した論文を対象に作成する。前回出版した成書に添付した CD 版は作成しないが WEB でリンクする型式で残す、3) 項目は予防、検診の項目を追加し、待機療法は PSA 監視療法に変更し、薬物療法はホルモン療法と化学療法・その他に分割すること、4) CQ の重複を避け整合性と保ちつつ、前回の 114CQ を 68CQ に大きく整理することを骨子する合意が得られた。疫学領域 (13→4CQ)、予防領域 (0→3CQ)、検診 (0→7CQ)、診断 (17→14CQ)、治療総論 (CQ はなく総論のみ)、PSA 監視療法 (6→4CQ)、外科療法 (18→9CQ)、放射線療法 (45→9 項目)、ホルモン療法 (11→10CQ)、薬物療法 (化学療法、その他) (0→4CQ)、緩和医療 (4→4CQ) の構成とした。また、診療の時系列に従い、それぞれの担当を明確にした。すなわち、検診は検診を受ける前の時点から精密検査を受けるまで、診断は受診から前立腺がん確定診断 (TNM 診断) まで、治療総論では確定診断から初期治療までのリスク分類・ノモグラムを含めて各治療のメリット・デメリット、術前・術後補助療法、併用療法、救済療法、PSA 再発の定義とその意義等、前回各論で個々に記述されてきた事項を横断的に治療概説として記述することにした。治療各論は PSA 監視療法、外科治療、緩和医療は 2006 年度に準じ、放射線療法は前回記述された照射法別の CQ は総論で記載し、放射線全般に関わる CQ を中心に記述する。薬物療法 (ホルモン療法) は初期治療を中心に 2 次ホルモン療法まで、薬物療法 (化学療法、その他) は去勢抵抗性前立腺がんの治療を中心に記述する方針を定めた。今後、文献探索、CQ と CA の素案作成などを行い、2011 年 8 月末までにドラフト初版を作成し、外部評価の上 10 月刊行を目標に作

業を行っている。

②前立腺癌 GL2006 の評価

胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会が会員を対象としたアンケート調査を参考に2006年度版のアンケート調査を日本泌尿器科学会ならびに放射線腫瘍医学会の基幹施設を対象に実施を企画した。日本泌尿器科学会が2010年の教育ワークショップにおいて会員を対象に泌尿器科領域疾患の全診療ガイドラインに対するアンケート調査を実施した経緯があり、日本泌尿器科学会学術委員会と検討した上で1年延期し2011年春に調査を行う予定である。

③患者・家族向けの診療ガイドライン解説書

前立腺がん診療ガイドラインは、前立腺がんの診療に従事する医療者を対象にしており、患者・家族には些か難解なことが指摘されており、前立腺がん診療ガイドライン作成に従事した班員から、日常診療の場で患者・家族から多く質問された事項をCQとしてその解説書を作成した。現在、出版社においてドラフト作成が行われており、近日中に刊行される予定である。

④NCCN 診療ガイドラインの日本語版作成

NCCN 診療ガイドラインの日本語版については（財）先端医療振興財団臨床研究情報センターから日本泌尿器科学会に監訳・監修および日本の治療との相違点等に関するコメント作成の要請があり、前立腺がんについては平尾佳彦が担当し日本語版を作成し、<http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/urological/japanese/prostate.pdf> に2010年10月25日にWEB公開されている。

厚生労働科学研究費補助金
(総括・分担) 研究報告書

がん診療ガイドラインの作成(新規・更新)と公開の維持および
その在り方に関する研究

—放射線治療と腫瘍ガイドライン、米国のガイドラインシステム—

分担研究者 加賀美芳和 国立がんセンター中央病院放射線治療科医長

研究要旨

米国での代表的ながん診療ガイドラインであるNCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines)がどのような組織構成で作成されているかをNCCN annual report2009およびNCCNホームページ<http://www.nccn.org>で調査した。NCCN guidelines作成にあたってのInfrastructureとしてはNCCN Guidelines Steering Committee、NCCN Guidelines Panels、NCCN Guidelines Staffがある。新たなevidenceに合わせてNCCN guidelinesは年に数回の改訂版を発行しているが、それを可能としている体制である。我が国のガイドライン作成の基盤を作っていくモデルになると思う。

A. 研究目的

NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines)がどのような組織で作成されているのかを調査することにより我が国でのガイドライン作成の参考にする。

B. 研究方法

NCCN annual report2009およびNCCNホームページ<http://www.nccn.org>よりNCCN Guidelines 作成にあたってのNCCNのInfrastructureがどのようなものなのかを調査した。
(倫理面への配慮) 本研究では患者あるいは一般市民へ倫理面を考慮する状況は想定していない。

C. 研究結果

NCCN guidelines作成にあたってのInfrastructureとしてはNCCN Guidelines Steering Committee、NCCN Guidelines Panels、NCCN Guidelines Staffがある。
1) NCCN Guidelines Steering Committee : NCCN構成21施設から各施設1名でなっている。NCCN Guidelinesのテーマ設定、NCCN施設とNCCN Guidelines作成活動のコーディネートを行う。
2) NCCN Guidelines Panels : 44panelsがあり、NCCN guidelines作成にあたる。panel chair、chair of the NCCN Guidelines Steering Committeeが各施設候補者リストから選出しているがNCCN施設以外から選出されることもある。

Surgical oncology, radiation oncology, medical oncology, important specialtiesが含まれている。symptom management、support servicesではnurse oncologists, social workers、他の医療専門職が含まれていることが必須となっている。患者が参加しているpanelもある。The NCCN Guidelines Panel Chairsは全ての治療方法の専門家が含まれるようにする責任がある。NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by SiteのPanelは27あり20-35名(中央値25名)で構成されている。Chairの専門はmedical oncology17, surgical oncology 4, radiation oncology 2, urology 2, その他3であった。Panel member 649名の専門はmedical oncology281, surgical oncology 135, radiation oncology 68, 患者7などであった。

3) NCCN Guidelines Staff
Panel meetingの日程を決め、meetingに出席の上議事録作成にもあたる。Panelのconsensusに基づきalgorithmを作成する。その他NCCN guidelines作成にあたり事務的サポートを行っている。

D. 考察・結論

新たなevidenceに対応してガイドラインを改訂することは非常に重要ではあるが実際は非常に困難である。NCCN guidelinesは年に数回の改訂版を発行しているが、それを可能にしているinfrastructureが整備されていることが明瞭になった。我が国で直ぐにそれを見習うことは難しいが我が国の体制を整備していく方向性を示していると思う。

がん診療ガイドラインの作成(新規・更新)と公開の維持および
その在り方に関する研究

分担研究者 佐伯 俊昭・埼玉医科大学国際医療センター・教授

研究要旨

癌化学療法を安全に効率的に実践するためには支持療法が重要である。特に癌患者には抗がん剤による悪心・嘔吐は最も悩ましい有害事象である。本邦においては、新規制吐薬が承認され、エビデンスに基づいた制吐剤適正使用ガイドラインの作成が必要である。本研究は、日本癌治療学会と協力し、本邦で初めての制吐薬適正使用ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

本邦の医療事情に適合した制吐薬適正使用ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

制吐療法に関する臨床試験結果を文献にて検索する。また、ASCO, ESMOなどのガイドラインを参照し、整合性をとる。Clinical questionを作成後に、関連したエビデンスを解析し、エビデンスレベルを決定する。また、推奨治療についてもグレードを表記する。

(倫理面への配慮)

特に該当しない

C. 研究結果

平成22年5月に制吐薬適正使用ガイドラインを作成し出版した。

D. 考察

本邦の癌化学療法は国際標準化され、海外のエビデンスに基づいた抗がん剤の使用がなされている。一方、支持療法についても標準化がなされるべきであり、本邦の医療制度、医療事情に合わせた制吐薬の適正な使用のための指針が作成された意義は大きい。

E. 結論

本邦で初めての制吐薬適正使用ガイドラインを作成した。本研究班と日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本緩和医療学会に所属するエキスパートの意見により作成されたガイドラインである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

①竹内英樹, 佐伯俊昭: 日本における制吐薬の適正使用—制吐薬適正使用ガイドライン—. 癌と化学療法, 37(6): 976-979, 2010

②日本癌治療学会(編): 制吐薬 適正使用ガイドライン 2010年5月[第1版]. 金原出版, 2010

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

別刷

癌と化学療法

VOL.37(2010)

日本における制吐薬の適正使用
—制吐薬適正使用ガイドライン—

竹内 英樹 佐伯 俊昭*

* 埼玉医科大学国際医療センター・乳腺腫瘍科

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

日本における制吐薬の適正使用

—制吐薬適正使用ガイドライン—

竹内 英樹 佐伯 俊昭*

[*Jpn J Cancer Chemother* 37(6):976-979, June, 2010]

An Antiemetic Guideline for Patients with Malignancies in Japan: Hideki Takeuchi and Toshiaki Saeki (Dept. of Breast Oncology, International Medical Center, Saitama Medical University)

Summary

Recent developments in chemotherapeutic regimens have improved overall and progression-free survival in patients with various malignancies. Supportive care accompanied by antiemetic treatment is crucial for successful chemotherapy. Hence, high-level evidence with regard to antiemetic therapy is essential to create awareness among oncologists. This study reviewed evidence from clinical trials involving antiemetic therapy in Japanese patients with malignancies, and established an antiemetic guideline for oncologists in Japan. Here, we introduce the outline of this antiemetic guideline. Key words: Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), Management of nausea and vomiting, Antiemetic treatment/therapy, Corresponding author: Toshiaki Saeki, Department of Breast Oncology, International Medical Center, Saitama Medical University, 1397-1 Yamane, Hidaka-city, Saitama 350-1298, Japan

要旨 近年、様々な悪性腫瘍領域において、がん化学療法の進歩は着実に成果を上げている。特に治療を安全かつ確実に進めるため、制吐療法を含めた支持療法が重要である。われわれ臨床家は制吐療法についての高いレベルのエビデンスを知り、化学療法に応じた的確な制吐予防と治療を行う必要がある。今回、日本癌治療学会が厚生労働省の研究の支援を受けながら、制吐療法に関するエビデンスを検討し、新たにわが国独自のガイドラインを作成した。ワーキンググループ委員として参加し分担した項目について、私見を交えてその概要を述べる。

はじめに

化学療法に伴う悪心・嘔吐 (chemotherapy induced nausea and vomiting: CINV) のマネジメントは、化学療法の治療コンプライアンスを良好に保つためにも重要な課題である。CINVの発症機序も徐々に解明されつつあり、異なる作用点をターゲットとした薬剤の開発、さらには症状の程度に合わせた多剤併用による複合的制吐療法が開発されている。

さて、制吐療法に関する国際的ガイドラインとしては、Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)、American Society of Clinical Oncology (ASCO) などがあり、本邦においても日常診療において使用されている。しかしながら、欧米から発信されたガ

イドラインは、内容によっては日本の医療事情に適合しない。したがって、わが国の医療事情に合った制吐薬適正使用ガイドラインを作成する必要がある。今回、日本癌治療学会が厚生労働省の研究の支援を受けながら、わが国独自の制吐薬適正使用ガイドラインを作成した。なお、本書では個人的な考え方が多少含まれているので推奨治療などについては日本癌治療学会ガイドラインを参照していただきたい。

I. 各種薬剤についての controversy

1. コルチコステロイド

コルチコステロイドの明確な作用機序は不明であるものの、1980年代以降、多くの大規模臨床試験によって制吐効果が示され使用されてきた薬剤である¹⁾。主にデキサメタゾンが用いられ、注射薬と経口薬が市販され、本

* 埼玉医科大学国際医療センター・乳腺腫瘍科