

## 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( $^{89}\text{Sr}$ ) (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、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。 $^{89}\text{Sr}$ 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 $^{89}\text{Sr}$ 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  $^{89}\text{SrCl}_2$ ：potential relevance to the mechanism of action in pain palliation. Eur J Cancer 37：2464-2469, 2001

# 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きたおり、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きたり。

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1,298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の密封小線源療法後の再発ノモグラムとの予後値を計算した結果を図1に示す。この結果より、low-risk群はほぼ全ての症例群を分類・予測できていたのに対し、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こない可能性を有していることが分かった。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きたおり、より高線量を照射するトレンドとなっている。この

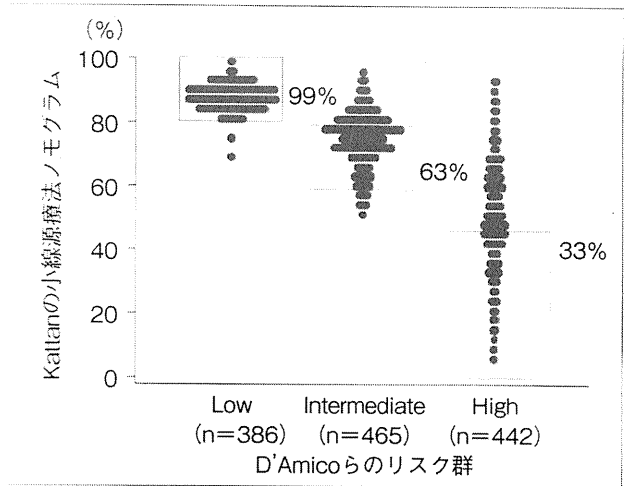
前立腺癌に対する高線量率組織内照射療法 (high-dose rate brachytherapy; HDR) の優位性については、以下の5つの点が挙げられる。

- 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みで、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

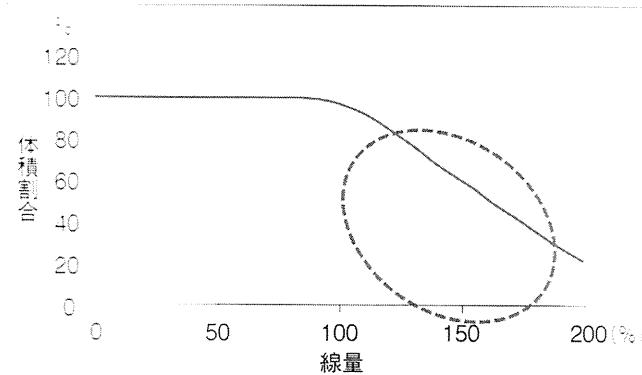
図1 リスク群分類における小線源療法後の再発ノモグラム予測値分布



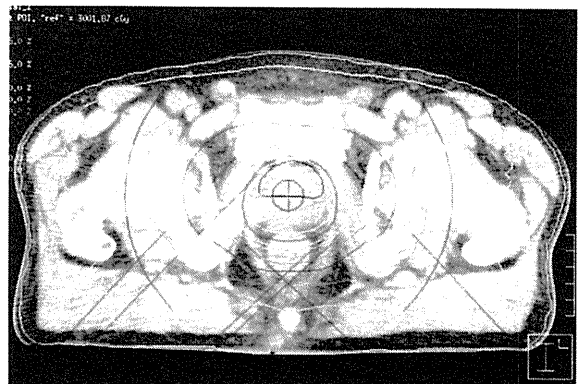
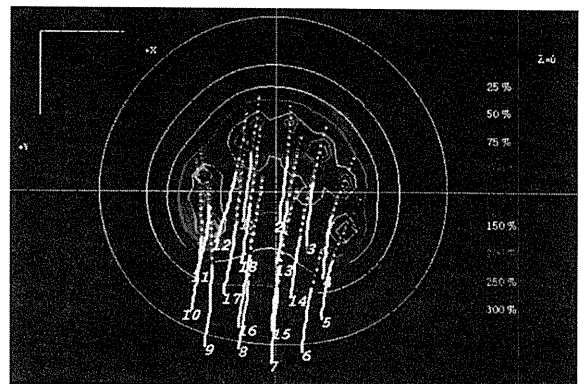
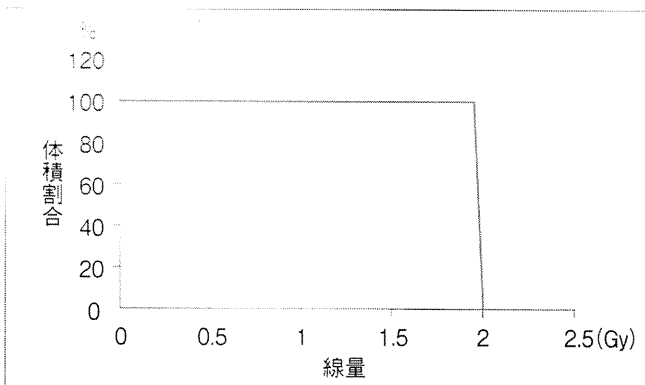
(東京医科大学泌尿器科 大塚 理 先生より)

図2 HDRとEBRTにおけるDVHの相違

a: HDR



b: EBRT



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・補正が適切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の併用療法 (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を用いた生化学的非再発率は、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非再発率は、intermediate-risk群、high-risk群においてそれぞれ95.2%、94.5%であった (図3)。

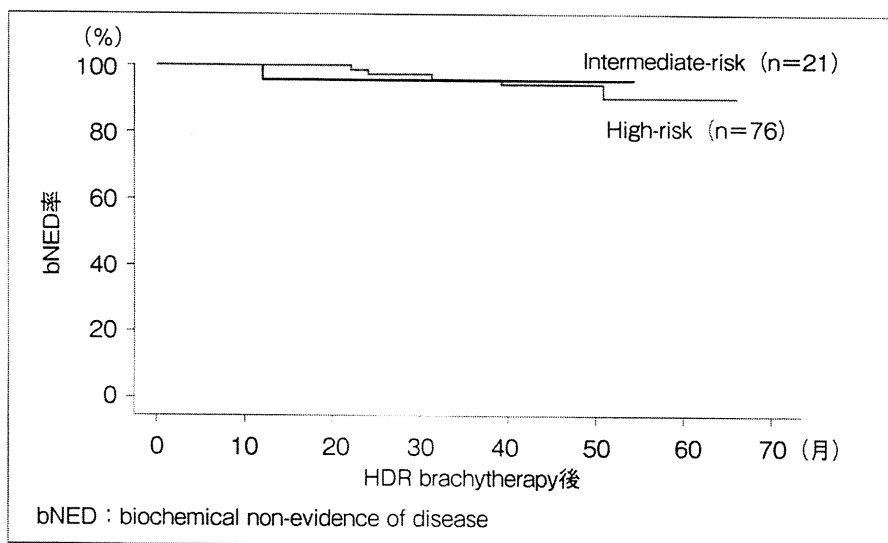
またdose-escalation studyを含む、処方線量が統一される前の1999年6月~2003年4月の間に施行された初期86例においても (median follow-up : 72カ月)、全体での生化学的非再発率

は81.4%であり、リスク群別生化学的非再発率は、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、尿道近傍まで浸潤しう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.

Current Organ Topics:	Thorax/Lung and Mediastinum, Pleura Cancer 肺癌
	I. 日本肺癌学会編: 肺癌診療ガイドラインについて 早川 和重 (北里大学病院 放射線治療科/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)

[*Jpn J Cancer Chemother* 38(8): 1273-1276, August, 2011]

## 1. EBMの手法による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 2001 年～2002 年度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。翌年に著作権が研究班から日本肺癌学会に移譲され、その後の改訂は日本肺癌学会で行われることになった。

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ーワーからコメントを受けた。文献に対するレビュー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推奨レベルを決定した。ただし、従来から実地医療として常識的に行われている手術療法などの診療行為については、ランダム化比較試験による根拠はほとんどなく、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。

## 2. 肺癌診療ガイドライン 2005 年版から 2010 年改訂版へ

### 1) 日本肺癌学会による 2005 年改訂版の発刊

日本肺癌学会では、2003 年からガイドライン検討委員会を組織し、当初は 2 年毎に改訂版を発行する予定とした。そこで、初版から 2 年後の 2005 年に改訂第 2 版を発行した。改訂第 2 版<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と進行非小細胞肺癌に対する化学療法の薬剤選択である。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、実地医療で術後補助化学療法

の利益・不利益を十分に説明する義務が生じてきた。そのため 2005 年版では、「術後病期 I B, II, III A 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、「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)」と小改訂が行われた。第 3 世代の抗がん剤についてみると、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。

### 2) 2005 年版ガイドラインの検証と問題点

2005 年版は、診療 (診断・治療) 別と組織型・病期別に分けて構成されていたのが大きな特徴であった。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) から成っていた。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 (7 章) に分けて整理されていた。しかし、2005 年版の問題点として、他の主要がん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挙げられていた。元々「組織型・病期別ガイドライン」として纏められていたため、これに基づく簡単な樹形図を整備して WEB 上で対応した<sup>7)</sup>。もう一つの問題点として、診療別と組織型・病期別のガイドラインの記載の一

表 1 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 次治療別に出来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

部に整合性がとられていなかったことが挙げられる。そこで、診療別の横断的な共通項目は別に纏め、治療方針に関わるガイドラインは樹形図に基づく組織型・病期別ガイドラインに統一する方針となった。

### 3) 大改訂の方針と作業

今回の大改訂のポイントを表 1 に示す<sup>7)</sup>。

#### 3)-1 WEB 上での公開・運用

肺癌診療ガイドラインは、当初 2 年毎の改訂予定であったが、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、今回の大改訂版 (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。

#### 3)-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 年間一つもない。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他に、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、推奨グレードが持つ社会的意義は、検診と診療のガイドラインでは全く異なる。

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<sup>7)</sup>。

#### 3)-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 NCCN のガイドラインに準じた形式をとることとした。また、新 TNM 分類では、TNM 全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

#### 3)-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剤 (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/軽喫煙者の進行肺線癌を対象にしたゲフィチニブと CBDCA+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 2)<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

表 2 Selected patients に対する Gefitinib に関する臨床試験結果<sup>14)</sup>

1st line/2nd line 以降				
研究者	対象	臨床試験	Primary endpoint	結果
Mok <sup>11)</sup>	アジア人 (1st 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>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

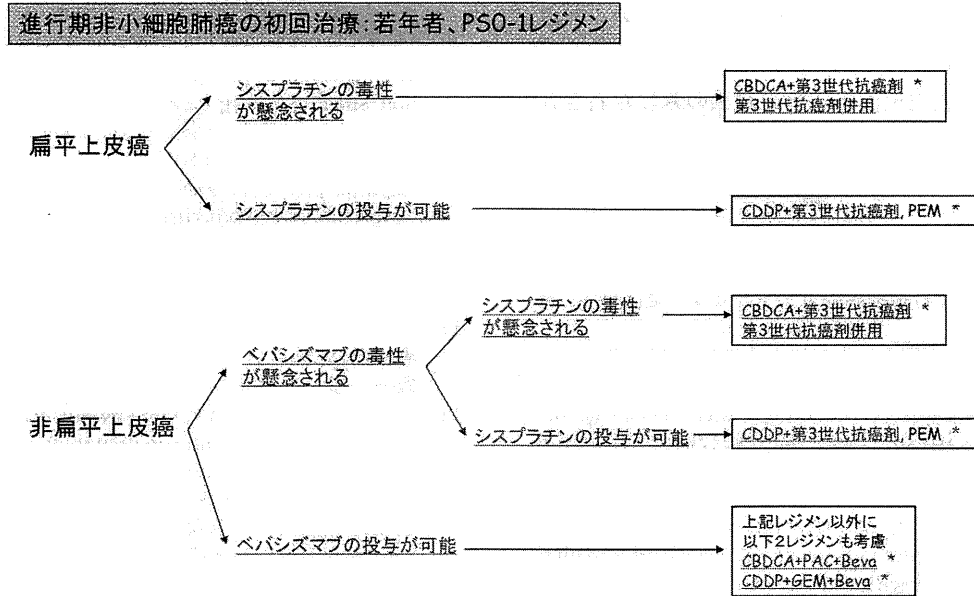


図 1 進行期非小細胞肺癌の初回治療の樹形図 (例)

\*CBDCA: カルボプラチン, CDDP: シスプラチン, PEM: ペメトレキセド, PAC: パクリタキセル, GEM: ジェムシタビン, Beva: ペバシズマブ

学療法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<sup>7)</sup>。EGFR-TKI阻害剤の位置づけは今後とも定期的に再評価を行う予定である。

3)-5 実地医療に役立つ治療指針と化学療法の具体的なレジメンの提示

進行非小細胞肺癌に対する新規抗がん剤であるペメトレキセドや分子標的薬のペバシズマブは非扁平上皮癌に有効な薬剤として承認されている<sup>15,16)</sup>。そのため、非小細胞肺癌を扁平上皮癌と非扁平上皮癌とに分けて治療法を論ずる必要性が生じてきた。また、抗がん剤の副作用の分散など薬剤の組み合わせも重要なため、組織型別に具体的な化学療法レジメン提示を行うこととした(図1)。

3)-6 遺伝子変異の有無による分子標的薬の使用に関する個別化対応

前項3)-4で述べたようにEGFR遺伝子変異の有無は

薬剤選択に大きく関わることから、EGFR遺伝子変異の有無を樹形図の最初に位置づけた。また、2次治療以降の薬剤選択の指針も同様に提示した。

3)-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追記

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>17)</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生じてきた。この点も診療情報として追加することとした。

3)-8 診断、病理、放射線治療の品質管理などの横断的内容

これらは別項としてまとめ、従来のガイドラインの形式を踏襲することとした<sup>7)</sup>。とくに放射線治療では、高精度治療技術の進歩とともに治療装置、治療計画、品質管理が重要となってきており、一定レベルの質を確保するための指針が重要と考えられる。

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頂きたい。

一方、次々に出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頂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言えば、診療の推奨グレードはひと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頂きたい<sup>7,14)</sup>。

### 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(4): 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(19): 3860-3867, 2004.
- 5) Hamada C, Tanaka F, Ohta M, *et al*: Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 23(22): 4999-5006, 2005.
- 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(19): 3852-3859, 2004.
- 7) 早川和重, 坪井正博: 肺癌診療ガイドライン改訂の概要. *日本胸部臨床* 70(2): 109-117, 2011.
- 8) 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(8): 706-714, 2007.
- 9) 浅村尚生: 肺癌新 TNM 病期分類 (UICC-7) を使用するにあたって. *日本胸部臨床* 69(6): 479-486, 2010.
- 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(9652): 1809-1818, 2008.
- 11) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, *et al*: Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361(10): 947-957, 2009.
- 12) 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(13): 4493-4498, 2009.
- 13) 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, 2010.
- 14) 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* 37(4): 609-612, 2010.
- 15) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, *et al*: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26(21): 3543-3551, 2008.
- 16) Sandler AB, Schiller JH, Gray R, *et al*: Retrospective evaluation of the clinical and radiographic risk factors associated with severe pulmonary hemorrhage in first-line advanced, unresectable non-small-cell lung cancer treated with Carboplatin and Paclitaxel plus bevacizumab. *J Clin Oncol* 27(9): 1405-1412, 2009.
- 17) 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(1): 4-11, 2010.



かかりつけ医から  
専門医への質問

## 放射線治療の種類と意義を教えてください

放射線治療には、外部から病巣に放射線を照射する外部放射線照射(外照射)と放射性同位元素を密封して近接照射を行う密封小線源治療に大別されます。外照射に用いられる放射線には、電磁波であるX線、γ線と粒子線である電子線、陽子線、重粒子線(炭素イオン線)があります。密封小線源治療には通常<sup>192</sup>Ir線源が用いられます。大腸がん治療の第一選択は手術療法であり、放射線治療は主に直腸がんに対する術前あるいは術後の補助療法(表1)、緩和治療として広く用いられています。直腸がんに対する放射線治療の意義は、切除可能例の縮小手術(肛門温存率の向上)を可能にすること、術後再発率の低減、切除不能例の切除率の向上、除痛緩和や延命などがあげられます。術後の局所再発には、密封小線源治療あるいは炭素イオン線治療が有効です。

早川和重

北里大学医学部放射線科学(放射線腫瘍学) 教授

### 【解説】

直腸がんでは、術前あるいは術後照射により局所制御率が向上することは多数例の臨床試験の解析で確認されている<sup>1)</sup>。術前照射に化学療法を併用することの有用性については、生存率や肛門括約筋温存率には差がみられないが、化学療法の併用で、局所制御率、腫瘍の病理学的消失割合が有意に高いことが報告されている<sup>1)</sup>。一方、術後照射も局所再発率を低下させ、化学療法を併用す

ることで生存率も改善することが多くの臨床試験で示されている<sup>1)</sup>。したがって、直腸がんでは、手術の補助療法として化学放射線療法が標準治療とされている。さらに、術前と術後の化学放射線療法を比較検討した無作為比較試験の結果では、生存率には両群間で差はないが、術前照射群で局所再発率が有意に低く、急性期および晩期の高度有害事象の頻度も有意に低かったと報告されてい

表1 手術療法と放射線治療との併用

手術時期との関係	意義
① 術前照射	1) 術中の腫瘍細胞の散布・転移の防止 2) 切除率の向上 3) 腫瘍細胞の抗原性の強化による宿主の抵抗性の増強 4) 治療法選択のための放射線治療優先(治療検討の時間確保)の効果が期待されるが、通常は1)2)を目的として行われる。
② 術中照射(開創照射) [手術的に病巣部を露出して腫瘍部だけに放射線照射を行う方法、原則1回大線量照射]	1) 放射線感受性が低く大線量の照射が必要な場合 2) 腫瘍周囲に感受性の高い組織が存在する場合(進行膵がん、胃がん) 3) 機能保持のため手術的除去が好ましくない場合に用いられる
③ 術後照射 [顕微鏡的残存腫瘍に対する照射] *肉眼的残存腫瘍に対する照射は放射線単独療法に準ずる	1) 手術部位と照射部位が異なる場合 原発巣：手術で切除 所属リンパ節：放射線による予防照射 2) 照射部位に手術部位が含まれる場合 術後の微視的腫瘍残存に対する照射(多くの術後照射の目的は2)である)

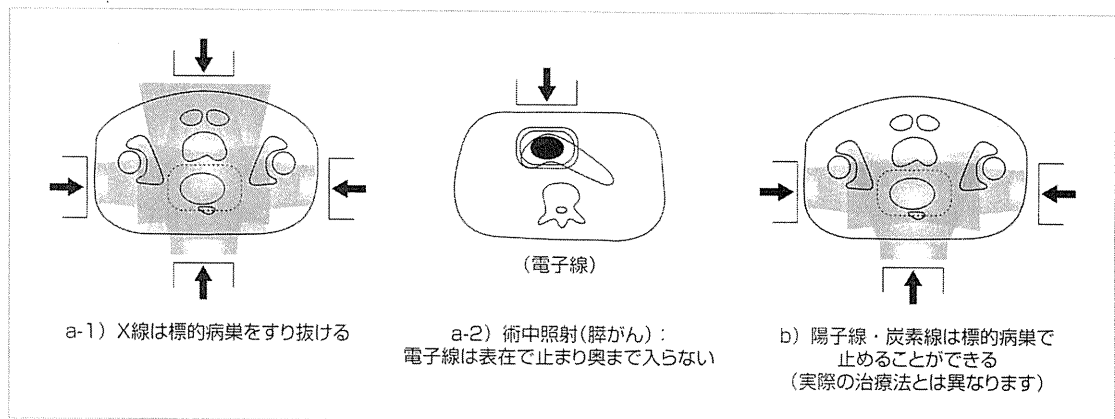


図1 線質による違い：電磁波(X線・γ線)と粒子線(電子線・陽子線・炭素線)

電子線は通常のX線治療装置で使用可能である。表在で停止するため、表在病巣の治療や術中照射に適している。

陽子線・炭素線治療では粒子を加速するための大型加速器が必要で、設備・装置に高額な費用がかかるため治療施設は限られる。

る<sup>1)</sup>。さらに、腹会陰式直腸切断術が必要と判断された症例のうち、括約筋が温存できた症例の割合は術前照射群で有意に高く<sup>1)</sup>。最近では、術前化学放射線療法が標準治療となりつつある。ただし、日本では海外に比べ、側方リンパ節郭清を積極的に行うため、局所再発率が低く、術前照射を行う施設はあまり多くはない。しかし、側方リンパ節郭清例では排尿障害や性機能低下など自律神経障害のリスクもあり、自律神経温存の観点から術前照射の有用性を指摘する報告もある<sup>1)</sup>。

### 放射線療法の原理<sup>2)</sup>

放射線治療は、正常組織、腫瘍組織の放射線に対する感受性・反応性の差を利用して行う治療である。放射線が細胞死を引き起こす標的は核内染色体のDNAであり、分裂能と関係が深い。細胞の特徴と放射線感受性との関係を理解するものとしてBergonie-Tri-bondeauの法則(①細胞分裂の頻度の高いものほど感受性が高い、②将来行う細胞分裂の数の多いものほど感受性が高い、③形態および機能において未分化なものほど感受性が高い)がある。この法則は現在でもおおむね当てはまる。すなわち、腫瘍細胞では増殖旺盛な分化度の低い細胞のほうが放射線感受性が高いことにな

る。しばしば腺がんが扁平上皮がんより感受性が低いと誤解されている方がいるが、むしろ分化度のほうが感受性と相関することを理解されたい。

### 放射線治療の実際

放射線治療には、治療可能比(therapeutic ratio : TR) = 正常組織耐容線量/腫瘍組織制御線量という概念がある。がんの治療率を向上させるためには、TRをできるだけ1よりも大きくする工夫が必要で、局所効果を高める工夫には、時間的線量配分の最適化、空間的線量分布の改善、抗がん剤・放射線増感剤、放射線防護剤などによる効果の修飾、重粒子線治療、温熱療法の併用などがある<sup>2)</sup>。

時間的線量配分では、一般に総線量が大きく、総治療期間が短いほど放射線の生物学的効果は高まる。しかし、短期間の大線量照射を行うと正常組織への影響が大となる。正常組織の遅発性・晩期反応は、1回線量が少なければ影響が少なくなるため、通常は、1回線量1.8~2Gyで週5回照射する分割照射が広く用いられている。

### 放射線の種類と線量分布(図1)<sup>2)</sup>

治療で用いられる放射線には、電磁波であるX線(4, 6, 10MV)、γ線と、粒子線である電子線、

陽子線、重粒子線(炭素線、中性子線)がある。電磁波は粒子線に比べ生体内の透過力に優れているが、逆に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。とくに陽子線や炭素線は、一定の深さ以上には進まないということと、停止直前に吸収線量が最大になる特徴を有しており、X線に比べてがん病巣周囲の組織に強い副作用を起こすことなく、標的病巣に十分な線量を照射することが可能である。重粒子線は、軌跡上の単位長さ当たりの線エネルギー付与(LET=keV/ $\mu$ m)が高く、高LET放射線と呼ばれており、生物学的効果も高い。

X線を用いた最近の外部放射線照射では、多門照射による三次元原体照射が広く行われている。放射線治療計画では、肉眼的腫瘍体積GTV、臨床標的体積(顕微鏡的に予想される腫瘍の進展範囲)、体内標的体積(呼吸、蠕動など生理的体内移動を含む)に基づく計画標的体積(照射野)の設定が重要である。GTVの決定では画像診断(形態画像と機能画像)の役割が大きい。一方、密封小線源治療では、高線量率 $^{192}\text{Ir}$ と低線量率 $^{125}\text{I}$ 線源が広く用いられている( $^{125}\text{I}$ が前立腺がんにも用いられる)。



#### 参考文献

- 1) 伊藤芳紀, 唐澤克之: 大腸癌. 放射線治療計画ガイドライン2008. 日本放射線科専門医会・医会・日本放射線腫瘍学会・日本医学放射線学会(編), メディカル教育研究社, 東松山, 164-168, 2008.
- 2) 早川和重: 放射線腫瘍学総論. 新臨床腫瘍学. 日本臨床腫瘍学会(編), 南江堂, 東京, 211-218, 2006.

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

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  
平成21年度～平成23年度  
（主任又は分担）研究者 桑野博行 ・群馬大学大学院・病態総合外科・教授

研究要旨

2007年4月版の食道癌診断・治療ガイドラインはガイドライン評価委員会によりアンケートの手法を用いて評価がなされた。この評価を受けて2011年に改訂版（案）が公表された。現在、2012年の発刊に向けて委員会として改訂中である。

①研究課題：食道癌診療ガイドラインとエビデンス

②食道癌診断・治療ガイドラインに対する評価

A) 普及の評価

2007年4月版の出版後のアンケート調査では回答者は理事・評議員が65名(16.5%)、一般会員が16名(8.9%)であった。ガイドラインの使用状況は96.3%がよく、あるいは時々使用しており、普及はされていると評価できた。

B) ガイドラインの内容の評価

勧告の強さの分類(A, B, C, D)については98.8%が妥当であると回答している。Q and Aの勧告の強さの評価として一部妥当でないとの回答が14.8%に認められた。

C) ガイドライン公表の効果

ガイドラインの出版によって診療内容が大きく変化したのは2.5%のみで幾分変わったのは80.2%であった。診療の標準化については98.8%が標準化に大いにあるいは幾分役立っていると解答した。

D) 現在の状況

上記のアンケート調査の結果およびあらたなエビデンスを受けて改訂作業を行い2012年版の第3版食道癌診断・治療ガイドラインの案を作成し2011年7月に食道学会ホームページにアップされた。さらに、2011年9月26日の第65回日本食道学会学術集会（仙台）におけるシンポジウム3「食道癌診断・治療ガイドライン」において広く会員に討議された。その結果を受けて食道学会のガイドライン評価委員会との合同検討会を2011年10月29日に行った。今後のあり方について新ガイドライン委員長の北川雄光先生を中心に2011年12月22日に新食道癌診断・治療ガイドラインのあり方検討会を開催した。

また、2011年12月24日に日本食道学会 全国登録委員会NCD部会・部長藤也寸志先生を中心に、現在のNCD(national clinical database)をガイドライン評価に活用する目的で食道癌診断・治療ガイドライン・NCD将来構想検討会を開催した。2012年に1月8日にガイドライン検討委員会を開催し最終調整と今後の展望について検討した。現在2012年4月に発刊予定しているガイドラインの最終改訂中である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

アンケート調査の結果は2009年6月、第63回日本食道学会学術集会の場において報告され、2009年7月に日本食道学会のホームページ上([http://www.esophagus.jp/download/questionnaire\\_guideline\\_result.html](http://www.esophagus.jp/download/questionnaire_guideline_result.html))に掲載された。

第3版食道癌診断治療ガイドライン（案）は2011年7月に日本食道学会のホームページ上(<http://esophagus.jp/download/guideline.html?rand=7975>)に掲載された。  
宮崎達也、他：食道癌診断・治療ガイドラインの評価と問題点および活用法  
JDDW2010 消化器外科プラクティスアワー  
2010/10/16

桑野博行、他：食道癌診断・治療ガイドライン

第65回日本食道学会学術集会 シンポジウム3 2011/9/26

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

特になし

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

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  
平成21年度～平成23年度  
（研究分担者 山口俊晴・公益財団法人がん研究会有明病院・副院長）

研究要旨：胃癌治療ガイドラインは2001年に日本胃癌学会によって初版が、2004年には第2版が作成された。その後、胃癌のTNM分類の改定に合わせて胃癌取扱い規約が2010年に改定された。新しい規約分類に従いその後の胃癌研究の成果を取り入れて2010年10月にガイドライン第3版が発行された。なお、第3版には胃悪性リンパ腫の診療の手引きも掲載され、胃癌のみならず胃悪性リンパ腫の診療の均てん化にも役立つものと期待される。国際的な視点からも日本の胃癌ガイドラインに対する注目度は高く、胃癌取扱い規約の国際化に合わせた、第3版の発刊の意義は大きい。

A. 研究目的

胃癌治療ガイドラインも版を重ね、臨床で広く使用されている。次の目標は、新しい成果を迅速に取り込むことと、我が国がリードしている胃癌診療のガイドラインを国際的にも普及させることである。

B. 研究方法

胃癌治療における研究成果をサーベイし積極的にガイドラインに取り込む。また、国際的な評価に耐えるように、ステージなどTNM分類に沿った形に統一する。具体的には胃癌取扱い規約をTNM分類に沿った形に改定する。  
（倫理面への配慮）特になし

C. 研究結果

胃癌取扱い規約をTNM分類に沿った形に変更することには、大きな抵抗があったが、その必要性を十分に討論し、胃癌取扱い規約14版が完成した。それに沿って胃癌治療ガイドラインも改定され、国際的にも評価可能なものとなった。

D. 考察

2001年に胃癌治療ガイドラインの初版が刊行されて以来、2つの課題があった。ひとつは、エビデンスレベルの高い研究が少なく、多くの部分がコンセンサスをベースに作らざるを得なかったことであり、いま一つは国際社会におけるガイドラインの位置づけであった。その後、特に化学療法に関わる部分は次々に質の高い臨床試験が行われ、第3版はいわばエビデンスに基づく部分が多くなった。また、国際化という視点からはTNM分類の改定を機に、日本の胃癌取扱い規約もこれ合わせて改定

され、その分類がガイドラインにも利用された。今後は我が国の高いレベルの胃癌診療が世界に普及するためにも、ガイドラインが活用されることが期待できる

E. 結論

胃癌治療ガイドラインの作成と改定を通して、日本におけるエビデンスレベルの高い研究が促進された。また、取扱い規約の国際化にあわせて、ガイドラインも国際的に利用されるような形式が整った。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

胃癌治療ガイドライン-付胃悪性リンパ腫診療の手引き-、日本胃癌学会編、金原出版、東京、2010年10月

山口俊晴、佐野武、胃癌取り扱い規約と胃癌治療ガイドラインの改定に向けての動向、別冊医学のあゆみ、消化管癌Update-研究診断治療予防の進歩、菅野健太郎編医歯薬出版株式会社、東京、131-134、2010

山口俊晴、胃癌治療ガイドライン、最新医学別冊 新しい診断と治療のABC14 胃癌、245-253、2010

2. 学会発表

山口ほか、TS-1胃癌術後補助化学療法比較試験（ACTS-GC）の5年追跡調査結果、第48回日本癌治療学会、京都、2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

# 胃癌取扱い規約と胃癌治療ガイドラインの改定に向けての動向

Revision of general rules and treatment guideline for gastric cancer in Japan



山口俊晴(写真) 佐野 武  
Toshiharu YAMAGUCHI and Takeshi SANO  
癌研有明病院消化器外科

◎TNM 分類の改定に合わせて胃癌取扱い規約の改定作業が進められている。基本的には、N 因子を解剖学的な局在から転移個数により決定することや深達度をより細かくするなど、基本的には TNM 分類に歩み寄る方向で検討が進められている。また、ガイドライン的な部分を規約から胃癌治療ガイドラインに移行することが決定され、ガイドライン 3 版の改定作業も同時に進められている。今後、規約は 10 年に 1 回程度の見直しで十分であるが、ガイドラインについては出版物に限らず、Web 上で最新の知見をもとにした改定が行われるようになると考えられる。

**Key word** : 胃癌取扱い規約, 胃癌治療ガイドライン, TNM分類

胃癌取扱い規約と胃癌治療ガイドライン<sup>1,2)</sup>は、胃癌登録事業、『Gastric Cancer』誌の発行、総会の開催と並んで、日本胃癌学会の活動の主幹を成すといっても言い過ぎではなからう。胃癌研究会によって作成された胃癌取扱い規約は、現在発行されている多数の癌取扱い規約のなかでも嚆矢といえるものである。また、胃癌治療ガイドラインは日本胃癌学会が設立されてあらたにはじまった事業であるが、系統的な癌治療ガイドラインとしてはわが国初の試みであった。また、患者用の胃癌治療ガイドラインの解説も、学会が公開する癌の一般用ガイドラインとしてははじめてのものであった<sup>3)</sup>。胃癌治療ガイドラインは第 3 版の作成に向けて準備を進めてきたが、最近取扱い規約との役割分担の見直しや、TNM 分類の改定に対応した取扱い規約の改定の必要性が生じてきた。

本稿では改定に向けたこれらの状況を概説する。また、新しい規約に基づいたガイドラインの案についても簡単に紹介する。

## 取扱い規約とガイドラインの役割分担

胃癌取扱い規約は、いかなる施設における治療成績も公正に評価できるように、胃癌の進行度などについて共通のルールを定めたものである。したがって、取扱い規約を頻繁に変えることは必要ないし、むしろ頻回の改定は現場に混乱をもたらすものである。もちろん、取扱い規約がはじめてつくられたころは不十分な点もあり、見直しつまり改定もやむをえなかった事情がある。しかし、その後もたびたび改定が行われたのは、取扱い規約のなかにガイドライン的な要素が含まれていたからであった。つまり、D2 郭清をゴールドスタンダードとして治療成績を解析し、それに従って D2 の範囲、つまり 2 群リンパ節を規定するという、ガイドライン的な作業が行われてきたことにも一因がある。

このような事情もあり、胃癌取扱い規約委員会から胃癌治療ガイドライン作成委員会との役割分担について提案があり、合同委員会で基本的な合意が成立した。そしてガイドラインの改定を規約改定に合わせて行うことが決定した。また、UICC

表 1 胃癌取扱い規約と治療ガイドラインの役割分担

1. 手術を含む治療に関する記述を、ほぼ全面的に規約からガイドラインに移行する
2. 原発病変の占居部位別のリンパ節群分類と郭清範囲分類を廃止し、ガイドラインで術式別に郭清範囲を規定する
3. N 分類は、TNM 分類第 6 版の転移個数を採用する
4. 術前化学療法の普及を考慮して、リンパ節分類(“L-level”), 進行度分類をあらたに規定する

の TNM 分類の改定が 2009 年に行われることから、これに対応した規約改定を行い、この新しい規約に対応したガイドラインが作成されることになった。基本方針として、規約は腫瘍の状態(原発病変、転移、進行度)と治療の評価(根治性、薬物の効果)を記録するための基本ルールを示し、その改定は 10 年に一度程度を目安とする。一方、ガイドラインは、手術法を含む各種治療法とその適応など、臨床における具体的な指針を示すとともに、新しいエビデンスに基づいて随時更新し、インターネットで公開することとした。表 1 にいくつか合意された点を列挙したが、手術など治療に関する記述の多くがガイドラインの委員会の役割となった。また、リンパ節分類を個数による TNM 分類を採用することなど、重要な変更も提案された。

### TNM 分類の改定と取扱い規約

表 2 は現行の日本胃癌学会のステージ分類である。表 3 は第 7 版の TNM 分類であるが、深達度に ss が加わって、より細かい分類となっている。分類は細かくなったが、かつては日本の分類が細かすぎると、欧米から簡便化が主張された時代のあったことを思うと、むしろ従来からの日本の主張が受け入れられるようになったと解釈することもできよう。また、リンパ節に関しては転移個数によって分類している点が、わが国の分類と大きく異なっている点である。周知のようにわが国のリンパ節群分類は解剖学的なリンパ節の位置によって決められてきていたが、一方でわが国のデータをもとに転移個数でステージを分類しても遠隔成績との相関が高いこともよく知られていた。2009 年 3 月の日本胃癌学会総会では、胃癌取扱い規約およびガイドラインについて合同コンセ

表 2 胃癌取扱い規約による病期分類

	N0	N1	N2	N3
T1(M)	IA	IB	II	IV
T1(SM)	IA	IB	II	IV
T2(MP)	IB	II	III A	IV
T3(SE)	II	III A	III B	IV
T4(SI)	III A	III B	IV	IV
H1, P1, CY1, M1	IV	IV	IV	IV

ンサスミーティングが 4 時間にわたって行われたが、結論としてはおおむね TNM 分類に沿った病期分類が受け入れられた。今後の改定作業はこのコンセンサスミーティングの結果を尊重した形で進められる予定である。

ももとの TNM 分類改定案は UICC と AJCC (American Joint Committee on Cancer) によって合同でつくられたものであったが、基本的なデータがないために、日本や韓国など胃癌研究の進んだ国にとって受け入れがたいものであった。国際胃癌学会ではこのような状況を憂慮し、日本および韓国のデータを TNM の委員会で提示し強く改正を迫り、それがほぼ受け入れられた形で第 7 版が作成された経緯がある。日本の緻密な検討からはまだ不十分な点があることは否めないが、世界中で日本など胃癌先進国と同様の緻密な分類がそのまま通用するとは考えがたい。今回日本胃癌学会のステージ分類をいったん TNM に添った形にしたうえで、今後の改定の際に科学的なデータの下によりよい分類に替えていくことが混乱を避ける建設的な方法と考えられる。2009 年 6 月にポーランドのクラクフで開催された国際胃癌会議でもこの問題が討議され、今後適切な TNM 分類改定に向けて国際胃癌学会として登録事業などの作業を進めることが承認された。UICC と胃癌のデータのほとんどないアメリカの AJCC が主体となってきた TNM 分類の改定に、国際胃癌学会が積極的に関与することで、今後よりよいものになることが期待される。

### 新しい規約分類に沿った治療ガイドライン案

新しい規約分類に沿った治療ガイドライン案を表 4 に提示したが、今後、委員会の検討で細部に



表 3 胃癌病期分類(TNM分類, 7版)

	NO	N1(1~2)*	N2(2~6)*	N3(7~)*	Any N, M1
T1a-M	I A	I B	II A	II B	IV
T1b-SM	I A				
T2-MP	I B	II A	II B	III A	
T3-SS	II A	II B	III A	III B	
T4a-SE	II B	III A	III B	III C	
T4b-SI	III B	III B	III C	III C	
Any T, M1	IV				

(\*)\*: 転移リンパ節個数.

表 4 新しいTNM分類に対応した胃癌治療ガイドライン(案)

	N0	N1(1~2)	N2(3~6)	N3(7~)	Any N, M1
T1a-M	I A ESD(well, m<2 cm)	I B D1+No. 8a, 9(<2.0 cm) D2(>2.1 cm)	II A D2	II B D2	IV
T1b-SM	I A D1(well, m<1.5 cm) D1+No. 8a, 9				
T2-MP	I B D2	II A D2+adjuvant chemotherapy	II B D2+adjuvant chemotherapy	III A D2+adjuvant chemotherapy	
T3-SS	II A D2+adjuvant chemotherapy	II B D2+adjuvant chemotherapy	III A D2+adjuvant chemotherapy	III B D2+adjuvant chemotherapy	
T4a-SE	II B D2+adjuvant chemotherapy	III A D2+adjuvant chemotherapy	III B D2+adjuvant chemotherapy	III C D2+adjuvant chemotherapy	
T4b-SI	III B D2+adjuvant chemotherapy (combined resection)	III B D2+adjuvant chemotherapy (combined resection)	III C D2+adjuvant chemotherapy (combined resection)	III C D2+adjuvant chemotherapy (combined resection)	
Any T, M1	IV Chemotherapy, Palliative care, Surgery, Radiation etc.				

については変更があるかもしれないので留意されたい。第2版が公開された2004年以降、化学療法やリンパ節郭清について臨床試験の結果が明らかになり、ガイドラインの速報版で、臨床研究として示されていたものうちいくつかは日常診療として推奨されるようになった。胃癌治癒切除後の術後補助化学療法は第2版でも日常診療ではなく、手術単独が日常診療とされていた。その後、胃癌治癒切除術後のTS-1投与に関する第Ⅲ相臨床試験が行われ、TS-1投与群の3年生存率が手術単独群に比較して有意に優れていた結果<sup>4)</sup>を受けて、すでにガイドラインの速報版でStageⅡ,ⅢA,ⅢBに対するTS-1による補助化学療法が日常

診療として推奨されている。また、臨床研究として行われてきたリンパ節の拡大郭清(3群、大動脈周囲リンパ節郭清)は、予防的にこれを行っても予後を改善しないことが明らかになったため、行うべきでないと言われた。

StageⅣに対する化学療法はガイドラインでも日常診療として記載されているが、現実にはどのようなレジメを使うべきかはガイドラインでは示されていない。StageⅣに対して化学療法がbest supportive careより優れていることを示すエビデンスはいくつかあったものの、いずれも少数例の検討であり、それぞれのレジメも異なっていたため、その時点では特定のレジメを推奨できな

かったのである。

その後、JCOG9912 試験で、切除不能進行・再発胃癌に対して、TS-1 が 5-FU に対して非劣勢であることが示された。そして、SPIRITS 試験では切除不能または再発胃癌に対して CDDP+TS-1 が、TS-1 より有意に生存期間を延長することが示された結果<sup>5)</sup>、現時点では標準的な治療レジメとされている。したがって、これらのレジメは 3 版で日常診療として記載されることになろう。

なお、第 2 版発行以降の進歩については日本胃癌学会が速報版を作成して Web 上で公開しており、日本胃癌学会ホームページを参照していただきたい(<http://www.jgca.jp/guideline/index.html>)。速報版は、最新の知見をガイドライン委員会でガイドライン同様に評価して、評価委員会と理事会で検討のうえつくられている。また、研究成果は、A: ガイドラインの内容を変更させる重要な成果、B: ガイドラインを変更させるには至らないが、参考にすべき重要な成果、C: ガイドラインに影響を与えない成果、に分けて評価されている。

## おわりに

胃癌取扱い規約が純粋に胃癌のステージ決定のための取り決めであることに徹することが合意された結果、そのぶんガイドラインの役割が明確になってきた。これからは胃癌に限らず他の癌についても同様の動きが起こることが予想される。ガイドラインはいまや、各学会の年次総会で徹底的に検討されるべき対象になりつつある。医療の進歩はそれだけ早く、しかも最新の医療の実践が要求されているからである。

ただし、ガイドラインが最善で絶対的に正しい治療方法を示したものであり、あたかもガイドラインを外れた治療が不当で不正なことでもあるかのような受け止め方は間違っている。ガイドラインはあくまでも現時点で、標準的な体力をもった

患者にとってもっとも妥当と思われる治療法を提示したものであり、かならずしもそのとおりにしなければならないものではない。もちろん、ガイドラインをまったく無視した医療がまかり通るのは避けるべきであるが、ガイドラインのとおりに行うのが正義という主張も同様に危険であることを認識すべきである。患者全例にガイドラインに沿った医療を提供しているとしたら、その施設は患者個々の病状や事情を無視して治療を行っているに等しい。患者のリスクや社会的背景、病期の微妙な差に注意を払い、ガイドラインを十分に参照しつつ、患者個々に応じた治療法選択し提供できることこそ重要である。ガイドラインと個人個人に対応したいいわゆる個別医療とはけっして相対するものではなく、適切な個別医療の実現のためにもガイドラインのような標準的治療の指針が必要なのである。DPC(包括医療)のなかで、ガイドラインを守れば守るほど医療費を上げようなどという暴論が出てくることは、ガイドラインの本質をまったく理解しないものがまだいる証拠である。各学会はガイドラインに対するこのような誤解を無くすように、努力すべきである。

## 文献

- 1) 日本胃癌学会(編): 胃癌治療ガイドライン, 医師用, 2004 年 4 月改訂(第 2 版). 金原出版, 2004.
- 2) 日本胃癌学会(編): 胃癌治療ガイドラインの解説—胃癌の治療を理解しようとするすべての方のために, 第 2 版. 金原出版, 2004.
- 3) 日本胃癌学会(編): 胃癌取扱い規約, 第 13 版, 金原出版, 1999.
- 4) Sakuramoto, S. et al. for the ACTS-GC Group: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N. Engl. J. Med.*, **357**: 1810-1820, 2007.
- 5) Koizumi, W. et al.: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for the first-line treatment of advanced gastric cancer(SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol.*, **9**: 215-221, 2008.

\* \* \*

**第5章** ガイドライン**胃癌治療ガイドライン****要旨**

『胃癌治療ガイドライン』は2001年に初版が公開され、現在第3版の作成が進められている。ガイドラインと『胃癌取扱い規約』との役割分担が今回の改訂を機に進んでいる。取扱い規約は次の第14版では、大幅にTNM分類を取り入れた形で改訂作業が進められている。ガイドラインの改訂作業では、化学療法の進歩が取り入れられることになるが、内視鏡治療や腹腔鏡下胃切除などの取扱いに大きな変化はない。

**はじめに**

胃癌はその臨床と研究のいずれにおいても、我が国が世界をリードしている疾患の1つである。日本に胃癌症例の多いことも、その成功の理由の1つである。しかし、1960年代より胃癌研究会を中心として、外科、病理、内科、放射線科が一堂に集まり、今で言うところのトランスレーショナルリサーチの体制が組織されたことが、研究発展の最大の理由である。現在では常識であるが、『胃癌取扱い規約』を作ることによりがんの進行度を規定し、共通の尺度で治療成績を比較検討することは、当時画期的なことであった。胃癌研究会をお手本に、大腸癌、乳癌などについても続々と研究会が組織され、同様の癌取り扱い規約が定められることにより、日本のがん診療、研究は発展してきたと言っても過言ではない。

**●キーワード**

胃癌  
ガイドライン  
胃癌治療ガイドライン  
胃癌取扱い規約  
TNM分類

胃癌研究会の業績は日本胃癌学会へと引き継がれ、『胃癌取扱い規約』という緻密な共通言語のもと得られた成果は、『胃癌治療ガイドライン』として公開された。このガイドラインは我が国初のがんの系統的治療ガイドラインであると同時に、学会がリードして作った最初のがん治療ガイドラインでもある<sup>1)2)</sup>。

胃癌研究会が解散し日本胃癌学会が結成されたのは、単なる組織替

えを行うためではなく、新しいパラダイムのもとにさらに胃癌研究を進展させるためでもあった。それは具体的には、国際化、科学的根拠に基づく医療（EBM）、胃癌診療の多様性などのキーワードに集約される。つまり、それまで胃癌治療の主流を成してきた外科治療のほかに、内視鏡治療や化学療法が急速に発展した結果、年2回のテーマを限定した研究会では対応が難しくなってきた。また、研究会の成果が国際的に評価されるためには、英文として公表される必要があった。そして、EBM という新しい潮流の中で、胃癌研究会の成果をもとに研究会のコンセンサスを科学的に検証する必要性に迫られていた。このコンセンサスの検証が、ガイドライン作成という形で行われたと言えよう。

本稿では、『胃癌治療ガイドライン』が第3版の改訂を進めるにあたり浮上してきた、『胃癌取扱い規約』との役割分担のあり方について述べる。また、最近明らかになってきた、TNM 分類との整合性など直面している国際的な問題点についても言及する。そして、ガイドラインの意義やその本質を正しく理解し、誤用されることのないようにすべきことを強調したい。

### ガイドラインと取扱い規約、TNM 分類をめぐる動き

『胃癌取扱い規約』は、胃癌の進行度を客観的に評価するために、病巣の位置、広がり、転移の範囲などに関する情報の記載法を、詳細に決めたものである。この評価に従って、がんの進行度が決定される。『胃癌取扱い規約』は胃癌研究会が創設されてまもなく作成されたが、改訂を重ねていくうちに病期分類を提示するばかりでなく、それぞれの病期における治療の適応まで規定するようになった。その結果、現場にいささかの混乱をもたらしたことも事実である。ガイドラインは病期に応じた治療の適応を示したものであり、当初より『胃癌取扱い規約』とは役割の重なる部分があった。『胃癌取扱い規約』は第13版が改訂されるのを機に検討を重ねていたが、その議論の中で規約を治療ガイドラインと明確に分けて改訂することが決定した。つまり、『胃癌取扱い規約』は胃癌の状態や病期などを示すにとどまり、治療法やその適応に関しては『胃癌治療ガイドライン』で担当することになった。