

201221071A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

がん登録からみたがん診療ガイドラインの
普及効果に関する研究
—診療動向と治療成績の変化—

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 平田公一

平成25年(2013年)3月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

がん登録からみたがん診療ガイドラインの
普及効果に関する研究
— 診療動向と治療成績の変化 —

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 平田公一

平成25年(2013年)3月

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
がん登録からみたがん診療ガイドラインの普及効果に関する研究
－診療動向と治療成績の変化－

研究代表者

平田 公一 札幌医科大学外科学第一講座 教授

研究分担者（50音順）

石岡千加史 東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野 教授
今村 正之 関西電力病院 学術顧問
岩月 啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
岡本 高宏 東京女子医科大学医学部内分科 教授
沖田 憲司 札幌医科大学第一外科 助教
加賀美芳和 昭和大学医学部放射線医学 教授
片渕 秀隆 熊本大学大学院生命科学研究部 産婦人科分野 教授
北川 雄光 慶應義塾大学大学院医学研究科外科系専攻外科学 教授
桑野 博行 群馬大学大学院医学系研究科病態腫瘍制御学講座 教授
國土 典宏 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科分野 教授
後藤 満一 福島県立医科大学医学部臓器再生外科学講座 教授
佐伯 俊昭 埼玉医科大学国際医療センター 教授
杉原 健一 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腫瘍外科学 教授
中村 清吾 昭和大学医学部乳腺外科 教授
原 勲 和歌山県立医科大学泌尿器科 教授
福井 次矢 聖路加国際病院 院長
古畑 智久 札幌医科大学第一外科 准教授
三木 恒治 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器科学 教授
宮崎 勝 千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学 教授
山口 幸二 産業医科大学第一外科肝胆膵外科 教授
山口 俊晴 公益財団法人がん研究会有明病院 消化器外科 副院長
横井 香平 名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器外科学 准教授
渡邊 聡明 東京大学大学院医学系研究科腫瘍外科学 教授

研究協力者 (50 音順)

ご氏名	ご所属	役職
相羽 恵介	東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科	教授
青木 大輔	慶應義塾大学医学部産婦人科学	教授
青木 陽一	琉球大学医学部産婦人科	教授
青儀 健二郎	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 乳腺外科	臨床研究推進部長
明智 龍男	名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学	教授
足利 幸乃	社団法人日本看護協会神戸研修センター	教育研究部長
飯野 京子	国立看護大学校 成人看護学	教授
五十嵐 久人	九州大学 病態制御内科	講師
伊佐山 浩通	東京大学医学部消化器内科	助教
石黒 めぐみ	東京医科歯科大学大学院応用腫瘍学講座	助教
伊藤 鉄英	九州大学 病態制御内科	准教授
今村 知世	慶應義塾大学医学部 臨床薬剤学	専任講師
上坂 克彦	静岡がんセンター肝胆膵外科	副院長
宇田川 康博	藤田保健衛生大学産婦人科学	教授
海野 倫明	東北大学医学研究科外科病態学消化器外科分野	教授
江口 研二	帝京大学医学部内科学講座 腫瘍内科	教授
遠藤 格	横浜市立大学医学研究科消化器・腫瘍外科学	教授
大栗 隆行	産業医科大学 医学部	学内講師
太田 岳洋	東京都保健医療公社荏原病院外科	部長
大塚 隆生	九州大学 第一外科	助教
大塚 将之	千葉大学医学研究院臓器制御外科学	講師
沖田 憲司	札幌医科大学第一外科	助教
奥坂 拓志	国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科	科長
長村 義之	国際医療福祉大学 病理診断センター	センター長
甲斐 真弘	宮崎大学医学部附属病院第一外科	講師
加賀美 芳和	昭和大学医学部 放射線医学教室	教授
角道 祐一	東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野	助教
笠島 敦子	東北大学 病理学	助教
鴨井 和実	京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学	講師
鬼島 宏	弘前大学医学部病理学第二講座	教授
木下 壽文	久留米大学医学部消化器外科・肝胆膵外科グループ	教授
木原 康之	北九州総合病院 内科	主任部長
金 容老	聖隷浜松病院 化学療法科	部長
木村 理	山形大学 消化器・一般外科	教授
木村 康利	札幌医科大学 第一外科	講師

河本 泉	関西電力病院 外科	部長
齋藤 豪	札幌医科大学医学部産婦人科学	教授
齊藤 光江	順天堂大学医学部 乳腺科	教授
櫻井 晃洋	信州大学 遺伝医学・予防医学	准教授
佐々木 隆	東京大学医学部消化器内科	助教
佐々木 秀法	独立行政法人国立病院機構関門医療センター 腫瘍内科	医長
佐々木 政興	国立がん研究センター東病院化学療法科	
笹野 公伸	東北大学 病理学	教授
佐藤 典宏	産業医科大学 医学部	助教
澤端 章好	大阪大学大学院医学系研究科呼吸器外科	准教授
柴田 近	東北大学 生体調節外科	准教授
渋谷 景子	山口大学 放射線治療学	教授
島田 和明	国立がん研究センター中央病院肝胆膵外科	科長
嶋田 元	聖路加国際病院消化器一般外科	副医長
志真 泰夫	筑波メディカルセンター病院 緩和医療科	副院長
清水 宏明	千葉大学医学研究院臓器制御外科学	准教授
高田 忠敬	帝京大学医学部外科	名誉教授
高野 幸路	東京大学 腎臓・内分泌内科	講師
高屋敷 吏	千葉大学医学研究院臓器制御外科学	助教
武田 真幸	市立岸和田市民病院 腫瘍内科	部長
田中 雅夫	九州大学 臨床・腫瘍外科	教授
田中 竜平	埼玉医科大学国際医療センター 小児腫瘍科	准教授
谷川原 祐介	慶應義塾大学医学部 臨床薬理学	教授
田端 正己	三重大学医学部肝胆膵・移植外科学	准教授
田村 和夫	福岡大学医学部医学科 血液内科学	教授
千々岩 一男	宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科学	教授
塚本 泰司	札幌医科大学泌尿器科	教授
露口 利夫	千葉大学医学研究院腫瘍内科学	講師
手塚 康二	山形大学 消化器・一般外科	助教
土井 隆一郎	大津赤十字病院 外科	副院長
中川 和彦	近畿大学医学部 内科学腫瘍内科部門	教授
永崎 栄次郎	東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科	助教
永瀬 智	東北大学大学院医学系研究科婦人科学	准教授
中沼 安二	金沢大学医薬保健研究域医学系形態機能病理学	教授
中村 和彦	九州大学 病態制御内科	准教授
榑野 正人	名古屋大学医学研究科病態外科学講座腫瘍外科学	教授
新倉 直樹	東海大学医学部外科学系乳腺内分泌外科	助教

西館 敏彦	札幌医科大学第一外科	助教
長谷川 潔	東京大学肝胆膵外科	准教授
花田 敬士	JA 尾道総合病院内視鏡センター	センター長
平田 公一	札幌医科大学 第一外科	教授
平野 聡	北海道大学医学研究科消化器外科学分野 II	教授
藤井 博文	自治医科大学 臨床腫瘍科	教授
藤田 直孝	仙台市医療センター仙台オープン病院消化器内科	副院長
藤元 博行	国立がんセンター中央病院泌尿器科	科長
古川 俊治	慶應義塾大学医学部 慶應義塾大学法科大学院 参議院	教授 (兼担) 教授 参議院議員
古瀬 純司	杏林大学医学部腫瘍内科	教授
朴 成和	聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学	教授
穂積 康夫	自治医科大学乳腺・総合外科	准教授
本間 之夫	東京大学医学部泌尿器科	教授
松浦 一生	埼玉医科大学病院 乳腺腫瘍科	講師
三上 幹男	東海大学医学部産婦人科学	教授
宮川 秀一	豊田地域医療センター	院長
宮崎 達也	群馬大学医学部附属病院 第一外科	助教
宮田 裕章	東京大学大学院医学系研究科医療品質評価学講座	准教授
向井 博文	国立がん研究センター東病院 化学療法科	医長
村上 康二	慶應義塾大学医学部放射線診断科	教授
森実 千種	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵腫瘍内科	医員
八重樫 伸生	東北大学大学院医学系研究科婦人科学	教授
安永 昌史	久留米大学医学部消化器外科・肝胆膵外科グループ	講師
山雄 健次	愛知県がんセンター中央病院消化器内科	部長
山崎 秀哉	京都府立医科大学放射線診断治療学講座	准教授
吉田 雅博	国際医療福祉大学人工透析・一般外科 化学療法研究所附属病院人工透析センター・一般外科	教授 部長
吉富 秀幸	千葉大学医学研究院臓器制御外科学	助教
若井 俊文	新潟大学医歯学総合病院消化器一般外科	講師
和田 慶太	帝京大学医学部外科	講師
和田 則仁	慶應義塾大学医学部外科学	専任講師
和田 信	大阪府立成人病センター 心療・緩和科	部長

目 次

I. 総括研究報告	
がん登録からみたがん診療ガイドラインの普及効果に関する研究 －診療動向と治療成績の変化－	7
平田公一	
II. 分担研究報告	
1. 甲状腺癌診療の登録体制とガイドライン評価体制	24
岡本高宏	
2. 肺癌の登録体制とガイドライン評価体制	25
横井香平	
3. 乳癌の登録体制とガイドライン評価体制	46
中村清吾	
4. 食道癌診療の登録体制とガイドライン評価体制	56
桑野博行	
5. 胃癌診療の登録体制とガイドライン評価体制	76
山口俊晴	
6. 肝癌診療の登録体制とガイドライン評価体制	79
國土典宏	
7. 胆道癌診療の登録体制とガイドライン評価体制	100
宮崎 勝	
8. 膵癌診療の登録体制とガイドライン評価体制	137
山口幸二	
9. 腎癌の登録体制とガイドライン評価体制	143
原 勲	
10. 神経内分泌腫瘍の登録体制とガイドライン評価体制	145
今村正之	
11. 大腸癌診療の登録体制とガイドライン評価体制	178
渡邊聡明	
12. 婦人科腫瘍診療の登録体制とガイドライン評価体制	209
片渕秀隆	
13. 前立腺癌診療の登録体制とガイドライン評価体制	212
三木恒治	

14.	皮膚悪性腫瘍の登録体制とガイドライン評価体制	251
	岩月啓氏	
15.	日本癌治療学会としての登録推進体制とガイドライン評価体制	270
	石岡千加史	
16.	放射線領域のがん登録とがん治療ガイドライン評価の考え方	271
	加賀美芳和	
17.	制吐薬の診療効果の実態とガイドライン評価体制	272
	佐伯俊昭	
18.	がん診療ガイドラインとQ Iについて	279
	杉原健一	
19.	NCD とがん登録体制について	285
	後藤満一	
20.	欧米のがん登録状況とその評価	307
	古畑智久	
21.	がん登録にかかわる法律制度の現状と課題	313
	北川雄光	
22.	本邦のガイドライン公開体制の在り方	355
	沖田憲司	

厚生労働科学研究費補助金
総括研究報告書

がん登録からみたがん診療ガイドラインの普及効果に関する研究
－診療動向と治療成績の変化－

研究代表者 平田 公一・札幌医科大学外科学第一講座・教授

研究要旨

本研究は、がん診療ガイドライン普及の観点からがん診療の基本的データベースとなる臓器・組織がん登録の推進とそのデータの質の向上の為の方法論を検討し、がん登録データベースの質の向上、がん診療ガイドラインの普及、診療動向と治療成績の変化に関する研究を行い、本邦におけるがん診療の質の向上に寄与する体制を提案・施行することを目的とする。

[対象]

本研究は、支持療法も含めたがん診療ガイドラインを公開している学術団体を対象に、その専門領域としての、がん種に関する上記目的の実現を図るものである。

[がん診療ガイドライン普及の検証]

専門系学術団体（以下、学術団体）が主となって発刊したガイドラインの普及状況を団体独自のシステムを利用し普及の程度を把握し、普及内容の不十分な点の抽出とその解決策を明らかにし示し、その上での実践と効果を検討する。

[臓器・組織がん登録状況の課題とその解決策および登録推進]

現状のがん登録の状況について、がん腫別に把握するとともに、現在の不十分な登録状況を打破し、今後の高登録率化を図る上で何が制限的要因となっているのかを明確にし、その上でそれぞれの特性のもとで推進策を提示し実践する。

[臓器・組織がん診療動向の変化]

発刊されている診療ガイドラインの推奨内容と臨床現場での実際に実施されている臨床内容の一致・不一致を確認する。併せてがん登録上の課題を抽出し、診療動向変化の調査に反映させるべき項目について検討し調査方法等を提示し実践する。

[臓器・組織がん診療ガイドライン推奨内容の遵守行為と不遵守行為後のアウトカム向上に関する研究]

ガイドライン推奨医行為とアウトカムに関する現状の知見を把握し、各学術団体としてのアウトカムの質と量的分析について研究をする。また、診療ガイドラインが推奨する医療行為の評価としてのアウトカムを分析し、次代検証へ向けての提言を行う。

[期待される成果]

信頼性の高いがん診療のデータベースが構築されることで、国家レベルでの診療内容の質と量の解析が可能となり、医療者と受療者の間で適正な共通の認識を抱くことがより可能になると考えられ、本邦のがん診療の望ましい未来展開を国際的展開に大切な糸口となりうることが期待される。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

A. 研究目的

現在、学術団体が作成した約30種のがん診療に関わるガイドラインが本邦では公開され、がん対策基本法制定の目的のひとつである国民へ最新かつ信頼性の高い情報提供や、がん医療の均てん化に中心的な役割を果たしている。これらは厚生労働省の政策的支援と日本癌治療学会の強力な指導のもと、がん診療の在り方を研究する学術団体の自律的努力が加わった成果で、今日ではがん医療に携わる臨床医には診療ガイドラインの存在をほぼ周知でき、国民にもその存在が広く知られるに到っている。がん診療ガイドライン作成の目的は、推奨医療行為として提示した診療プロセスの普及により、診療動向に影響を与え、治療成績の向上を得ることにある。すなわち、がん診療の質向上に寄与することでその存在意義がある。しかし、これまで本邦では実際の診療動向や治療成績の変化として、ガイドラインの与えた影響を検証した研究はない。

米国では、プロセス指標として、公的機関や学術団体が作成したQuality Indicator (QI) によるリアルタイムな診療内容のアセスメントと診療動向調査が普及している。NCIのSEER programに代表される比較的大規模ながん登録のレジストリが存在し、得られた良質なデータは、大規模RCTの結果と共にガイドラインの推奨における重要な科学的根拠として用いられており、ガイドライン・診療動向調査・アウトカム調査が密接にリンクしている。

本邦におけるがん診療のプロセス指標としては、厚生労働省科学研究補助金（がん臨床事業）研究の支援により作成された5大癌腫および緩和ケアのQIや臓器・組織がん登録の一次登録などがその候補となり、アウトカム指標としては、臓器・組織がん登録の予後調査がデータベースとして最も有用となりうるが、臓器・組織がん登録においては、その全罹患に対する登録率の低さや、登録データの偏りなど、データの質が指摘され、ガイドラインとの連携の在り方も確立されていない。

本研究は、日本国民へ信頼性の高い診療情報を提供するために、がん診療の基本的データベースとなる臓器・組織がん登録のデータの質の向上の為の方法論を考案し、がん登録データベース、がん診療ガイドライン、診療動向と治療成績の変化に関する研究を行い、本邦におけるがん診療の質の向上に寄与する体制を提案することを目的とする。

B. 研究方法

本研究の具体的な研究課題項目については、(A) がん診療ガイドライン普及の検証、(B) 臓器・組織がん登録状況の課題とその解決策および登録推進、(C) 臓器・組織がん診療動向の変化、(D) 臓器・組織がん診療ガイドライン推奨内容の遵守行為と不遵守行為のアウトカム向上に関する研究、の4点とし、平成24年度における項目毎の研究方法は以下の通りである。

[A]がん診療ガイドライン普及の検証

①検証項目を研究班として決定し、共通項目と専門別項目に分け、後者については臓器・組織癌別に決定する。

②学術団体が主となって発刊したガイドラインの普及状況を団体独自のシステムを利用し普及の程度を把握する。普及内容については、共通項目については少なくとも施設条件別・医師専門性程度別・調査対象施設に勤務するメディカルスタッフ別（医師、薬剤師、看護師、栄養士等）に検証する。

[B]臓器・組織がん登録状況の課題とその解決策および登録推進

検証対象となるデータは、登録されたデータである。このデータをより正確により多くの症例が登録されなくてはならない。そのための課題を明確に抽出することによって解決策を見出した上で、その点での対応により、現状で成しうるがん登録の向上を図ることとする。

①現状のがん登録の状況について、がん腫別に把握するとともに、今後の登録高率化を図る上で何が制限的要因となっているのかを明確にする。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

②がん登録が高率に成されている領域の背景要因を知り、がん登録促進因子として抽出する。

③各学術団体別に、がん登録率向上をどのように発展させるべきかを提示し、それぞれの特性のもとで推進策を提示する。

[C]臓器・組織がん診療動向の変化

ガイドラインの推奨項目に対し動向の変化を把握することを目的とする。

①発刊されている診療ガイドラインの推奨内容と臨床現場での実際に実施されている臨床内容の一致・不一致を確認する（内容については学術団体別にお考えいただく）。年度内に調査を終える。

②診療動向の変化の有無を確認する対象条件を一定程度定め、分担研究者間で合意形成をとる。

[D]臓器・組織がん診療ガイドライン推奨内容の遵守行為と変差行為後のアウトカム向上に関する研究

がん診療ガイドラインは、基本的にエビデンスに基づいた知見から診療行為の推奨内容を紹介しており、あくまでも標準診療・基本診療を示したものとされている。一方、ガイドラインの普及・浸透の結果としてその遵守医療行為あるいは変差医療行為のアウトカムについては検証されていないのが現状である。

①ガイドライン推奨医療行為とアウトカムに関する現状を把握する。

②不遵守医療行為となる事由とその際の診療行為決定に関する背景因子について解析

③医療行為後のアウトカム把握についての現状での課題点を明確にするとともにその解決策を検討する。

④アウトカム把握に関する全体システムの在り方の検討

(倫理面への配慮)

ガイドラインの作成によってがん診療の標準化と、より安全で効率的な治療に期待が寄せられるが、個々の患者の意向が無視されることないうち配慮することが重要である。

また、保険診療などの社会的側面も十分考慮し、ガイドラインによって患者、家族、医療従事者に不利益が発生しないように配慮している。また利益相反ポリシーの遵守を必要とするため、その確実な体制造りを要望している。個人情報の保護に関しては、「疫学研究に関する倫理指針」および別添3の「『疫学研究に関する倫理指針』とがん登録事業の取り扱いについて」を遵守し、「院内がん登録における個人情報保護ガイドライン」、「地域がん登録における機密保持に関するガイドライン」などの、がん登録と個人情報に関するガイドラインの内容に従い、最大限の配慮を行う。

C. 研究結果

本研究は、日本国民への信頼性の高い診療情報提供のために、がん診療の基本的データベースとなる、臓器・組織がん登録のデータの質の向上の方法論を考案し、そのデータベースを用い、がん診療ガイドラインの普及促進による診療動向と治療成績の変化に関する研究を行うことにより、本邦におけるがん診療の質の向上に寄与することを目的としている。本年度は初年度であるため、各領域における臓器がん登録の現状および診療ガイドラインへのフィードバックの在り方に関する研究を行った。臓器がん登録は各領域ごとに行われており、一部領域においては非常に精度の高いものとなっており国際的にも評価を得ているが、全体としては、登録率の低さ、個人情報の扱い、地域がん登録や院内がん登録やNCDなどの他の登録事業との重複などの問題点が指摘され、これらの問題を解決するためには、法的整備が必要であるとの意見が多くみられた。また、診療ガイドラインへのフィードバックに関しては、前述したような問題から、現状ではアウトカム指標として臓器がん登録を活用することは困難であるが、プロセス指標としてQuality indicatorを用いた診療動向調査が一部領域で行われ、その有用性が報告され、他の領域でも同様の研究が開始されようとしており、結果が期待される。本年度の研究の成果を項目別に紹介する。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

<p>1) 日本癌治療学会としての登録推進体制とガイドライン評価体制</p> <p>がん診療ガイドライン公開の在り方については、特に旧版のガイドラインを広報しない様に委員会に提案して解決した。評価の在り方については、ガイドラインの形式だけでなく、内容についての評価を行う必要がないか委員からの提案があり、今後の検討課題となった。</p> <p>2) 神経内分泌腫瘍の登録体制とガイドライン評価体制</p> <p>膵・消化管NET診療ガイドライン案を作成し、既に、日本消化器外科学会、日本膵臓学会、日本内分泌外科学会において、公聴会を開催し、最終案がまとめられた。</p> <p>3) 皮膚悪性腫瘍の登録体制とガイドライン評価体制</p> <p>皮膚リンパ腫診療ガイドライン2011年改訂版を作成し、その英語版を学術雑誌へ掲載した。悪性黒色腫と皮膚リンパ腫の疫学調査と登録体制を強化し、他の皮膚癌の登録も順次進める予定である。</p> <p>4) 甲状腺癌診療の登録体制とガイドライン評価体制</p> <p>2010年度版の評価としてアンケート調査を行った。フローチャート方式の導入やオンラインでの公開、頻回な最新情報への更新などの要望が多かった。がん登録については、NCDとの連携を強化し、甲状腺腫瘍包括的診療指針に反映していく必要性が示唆された。</p> <p>5) 本邦のガイドライン公開体制の在り方</p> <p>ガイドラインのweb上での公開に関して、ガイドラインの旧版が掲載されているサイトは、昨年は29.1%であったのに対し本年は0%となっており、情報の正確性に関しては明らかな改善を認めた。最新版のweb化状況に関しては63.6%であり、昨年と変化なく、迅速なweb化のための体制作りが急がれる。</p> <p>6) 放射線領域のがん登録とがん治療ガイドライン評価の考え方</p> <p>現在わが国では日本放射線腫瘍学会(JASTRO)が主導してのがん登録は行われていない。</p>	<p>ASTROではNational Radiation Oncology Registry (NROR) が前立腺癌を手始めに開始されようとしている。</p> <p>7) 婦人科腫瘍診療の登録体制とガイドライン評価体制</p> <p>最新の治療ガイドラインの評価として、第54回日本婦人科腫瘍学会において、参加者（約千名）に対して、利用状況、使用目的、有用性を中心にアンケート調査を行う。</p> <p>8) がん登録にかかわる法律制度の現状と課題</p> <p>健康増進法、がん対策基本法、および個人情報保護に関する法令について精査し、各法令の相互の関係を整理した。また地域がん登録の死亡小票情報の記録・保管について検討し、現状においてその目的外利用が制限されていることが課題として考えられた。さらに社会保障・税番号大綱の観点から検討を加え、将来の番号制度との関係に留意する必要があると考えられた。</p> <p>9) 食道癌診療の登録体制とガイドライン評価体制</p> <p>日本食道学会の2011年の登録(2003年の症例)では4500例/年が登録され詳細な検討がなされている。一方、日本胸部外科学会の登録では2009年の登録では約1万例の登録がなされており両者ともに登録数は増加傾向にある。</p> <p>10) 肝癌診療の登録体制とガイドライン評価体制</p> <p>肝癌領域の現状としては、臓器がん登録は日本肝癌研究会の体制が確立されており、診療ガイドラインや取扱い規約への活用とvalidationが日常的に行われている。Quality indicatorも策定されているが十分普及しているとは言えない。今後はQuality indicatorの実測を多施設でさらに進めるか、追跡調査項目の工夫・修正するか、現在改訂中の診療ガイドラインにどう反映させるかなどの課題が抽出された。</p>
--	---

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

1 1) NCDとがん登録体制について

National Clinical Database (NCD)は2011年より症例登録を開始し、2011年度は消化器外科領域では約61万例の手術症例が登録され、そのうち悪性腫瘍を対象としたものは22万例に及ぶ。すでにこの領域のがんでは、TNM第7版の入力項目を実装することから、臓器別がん登録の詳細項目を含むがん登録とともに、地域・院内がん登録との連携が課題となる。

1 2) 制吐薬の診療効果の実態とガイドライン評価体制

平成24年12月から制吐薬適正使用ガイドラインの評価を行うためにQuality Indicator(QI)を作成し、guideline-practice gapを測定する。本ガイドラインの普及を調査するためにアンケートを行い、1500件の回答を得た。現在、内容を解析中である。

1 3) がん診療ガイドラインとQIについて

大腸癌研究会会員96施設の約4万6000例において、10年間の診療実態の変化を観察した。調査項目を少数、かつ準備しやすいものにしたことで、短期間の間に多くの施設からデータの提供を得ることができた。このように、調査の主旨そのものには臨床現場の賛同は得られており、負担が軽い手法であれば、ひろく協力が得られると考える。

1 4) 乳癌の登録体制とガイドライン評価体制

2012年度からは、診療ガイドライン委員会内に、QI(Quality Indicator)小委員会を設け、医療の質評価及び、それに基づく医療の質の評価及び向上を目指すこととした。

1 5) 腎癌の登録体制とガイドライン評価体制

日本泌尿器科学会では学術委員会の下部組織としてガイドライン評価委員会を立ち上げた。作成されたガイドラインの評価や治療成績の変化等に関しては今後の課題であり、本研究の他領域における取り組み等を参考にした上で推進していく。

1 6) 欧米のがん登録状況とその評価

欧米諸国で導入されている共通番号制は番号の割り付け方式によってフラット方式、セクトラル方式などに分類され、運用範囲については、税や社会保障のみに限られている場合からあらゆる行政分野にまで広がっている場合まである。本邦においては、税と社会保障制度に限って導入予定であるが、医療制度への適応拡大が期待される。

1 7) 前立腺癌診療の登録体制とガイドライン評価体制

個人情報問題により、予後調査のみは行えなくなるため、初診症例登録時に予後も入力できるようにプログラムを作成し、確定診断の5年後を目処に登録を依頼することとした。

1 8) 胆道癌診療の登録体制とガイドライン評価体制

今年度は、胆道癌ガイドライン改訂版作成作業を進めた。利用者へよりはっきりとした推奨を示す目的で、推奨度の決定をエビデンスレベルにのみとらわれないGRADEシステムを用いた。発刊後への影響を見る目的で、胆道癌登録とリンクできるよう準備を開始した。

1 9) 膵癌診療の登録体制とガイドライン評価体制

現在、2009年度改訂版およびWeb化が完成し、出版数およびホームページへのアクセス数などについても調査中である。また、2013年の改訂版発行に向けて改訂委員会および公聴会を重ねており、同時にガイドライン普及効果についての議論も行っているところである。

2 0) 前立腺癌診療ガイドラインとエビデンス

前立腺がんの診療に対するガイドライン解説書を作成した。日本泌尿器科学会を中心としたがん登録事業とがん診療のガイドライン作成に基づく診療動向および予後調査の結果、前立腺癌におけるStage Migrationが認められた。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

2 1) 胃癌診療の登録体制とガイドライン評価体制

2001年度の集積例11261例について、遠隔成績などを解析し、2008年にGastric Cancer誌に掲載した。この研究の成果を基礎データとして、ガイドライン初版出版後の後成績と比較するために、登録事業を継続中である。

2 2) 肺癌の登録体制とガイドライン評価体制

肺癌登録合同委員会事業は、これまで5回の登録症例数を行っており、登録数は計50,769例に上っている。その成果は海外学術雑誌に報告され、これまで12編が公表されている。第2次から第5次事業までの47,306例のデータが次期TNM分類改訂用の資料として提供され、国際的に当事業は高く評価されている。

2 3) 大腸癌診療の登録体制とガイドライン評価体制

大腸癌治療ガイドライン2010年版の英語版を作成し、平成24年2月にInternational Journal of Clinical Oncology誌に掲載された。遺伝性大腸癌診療の均てん化を目指して遺伝性大腸癌診療ガイドラインを発刊した。ガイドラインの発刊前後で、実際の臨床現場での大腸癌診療内容に変化が起きたか否かを明らかにするため、診療動向調査を行った。

D. 考察

がん登録とがん診療ガイドラインの関連に関して、米国では、プロセス指標として、公的機関や学術団体が作成したQuality Indicator (QI) によるリアルタイムな診療内容アセスメントと診療動向調査が普及しており、アウトカム指標として、NCIのSEER programに代表される比較的大規模ながん登録のレジストリが存在し、得られた良質なデータは、大規模RCTの結果と共にガイドラインの推奨における重要な根拠となっており、ガイドラインと診療動向調査とアウトカム調査が密接にリンクしている。英国においても、Quality Outcome and Framework (QOF) 制度により、診療プロセス指標と診療報酬を連動させるなど、欧米においては、診療動向やアウトカムのフィードバック体制が確立されつつあることが考察された。

E. 結論

本邦においては、QIやQOFの基礎をなす「標準治療」を定義する診療ガイドラインを各学術団体が作成しており、詳細なアウトカム調査である臓器がん登録も各学術団体で行っているため、欧米と同様のシステムを構築するのは困難と思われる。本年度の研究では、各学術団体でそれぞれ行っていたがん登録およびフィードバックの方法論の問題点が抽出された。来年度は問題点の解決に向け研究を推進し、本邦の現状に即したシステム構築を目標とする。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 平田公一、木村康利、今村将史、他：
脾胃癌. 消化器外科35:987-996, 2012

2. 学会発表

無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

膵 癌

平田 公一 木村 康利 今村 将史 川本 雅樹 中村 幸雄
及能 大輔 久木田和晴 太田 盛道 水口 徹

消化器外科 2012年 5月 第35巻第6号 通巻第436号

へるす出版

膵 癌

Pancreatic cancer

平田 公一* Koichi Hirata	木村 康利** Yasutoshi Kimura	今村 将史*** Masafumi Imamura	川本 雅樹*** Masaki Kawamoto	中村 幸雄*** Yukio Nakamura
及能 大輔*** Daisuke Kiyuuno	久木田和晴*** Kazuharu Kukita	太田 盛道*** Shigenori Ohta	水口 徹** Toru Mizuguchi	

●要旨●膵癌の化学療法において、切除不能・再発進行膵癌に対しての第一選択として gemcitabine (GEM) が唯一の薬剤であった。近年、S-1のGEMに対する非劣性効果が証明され、膵癌治療としてのkey drugが増えた。S-1は有害事象が相対的に軽症で、経口薬のため通院治療可能となるゆえの医療費低減化が長所と考えられている。しかし、治療領域に十分な光明を与えたとはいえない。これらは、十分な意義を示したとはいえず、患者の心理を考えると医療側としては必ずしも胸を張ることはできない。本稿では、①切除不能・再発進行膵癌に対する化学療法、②術後補助化学療法、③術前補助化学(放射線)療法、について今日までの適正に組まれた臨床研究を紹介し、現況と課題を認知するとともに、有意な延命効果と有害事象に関する知見(エビデンス)を鑑み、膵癌治療の研究の方向性を探る。

●key words: 進行膵癌, 化学療法, gemcitabine, S-1, 臨床研究

はじめに

膵癌症例数の漸増傾向は今後も続くことは明らかである。併せて診断技能や機器の精度向上により、小さなサイズの膵癌が診断される機会が増えている。しかし、膵周囲には肝動脈・門脈などの重要脈管が隣接し、たとえ小さなサイズの癌であっても周囲組織への進展形式によっては拡大手術の適応を要し、ときに切除不能とされることもある。膵癌の治療を得るには、根治的外科切除以外にはないのが現状で、さらなる有用な化学療法の出現が望まれている。しかし、大規模臨床研究を実施するには課題の大きい領域のため、小規模研究の報告となってきているのがこれまでの実情である。その点で化学療法の有用性を確認するには限界があるのは事実である。大規模研究によって乳癌や大腸癌のようにエビデンスを次々に積み重ねることは困難で、著効が得られぬ限り有意差を得られなかったとの結論に至っている研究が少なくない。

本稿では、膵癌に対する化学療法について、まず切

除不能進行膵癌に対して有用とされる薬剤を紹介し、そのうえで術前・術後の化学療法に関する報告内容を確認し、今後の新たな展開を探りたい。

切除不能・再発進行膵癌に対する化学療法

膵癌症例の約80%が初診時に切除不能状態として診断され、たとえ切除されたとしてもその組織学的治療切除率は50~70%である。1年、3年無再発生存率はそれぞれ約50%、約10%とされている。すなわち全膵癌症例において、診断後3年目までに98%の症例が、死亡しているか、切除不能・再発状態になるというのが現況である。

このような膵癌診療の実情に対して、治療成績向上を目的として、多くの化学療法が試みられてきた。1974年 Kobachら¹⁾が、best supportive care に対し5-FUをbaseとした化学療法が生存期間延長効果のあることを報告して以来、多くの臨床研究によりその事実を再確認した。したがって日常臨床においては、5-FUをbaseとした化学療法が推奨されていた。

ところが1997年に、Burrissら²⁾が5-FUとgemcitabine(以下、GEM)の比較試験でGEMによる延

* 札幌医科大学第一外科教授 ** 同講師

*** 同講座 *¹⁾ 同准教授

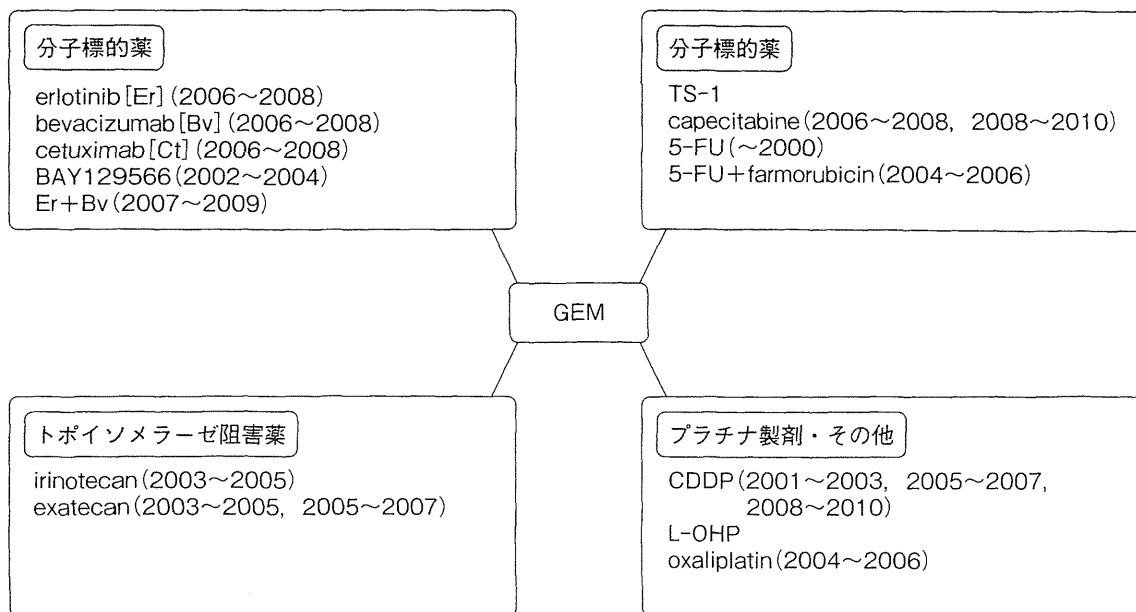


図1 GEM との併用療法試験

命効果と QOL 向上が報告されて以来、GEM が胃癌の化学療法の key drug として 5-FU におきかわった。第一選択薬として認知され今日に至っている。その後、GEM を key drug に各種化学療法の組み合わせによる相乗・相加効果を意図した臨床研究が多くなされた(図1)が、著明な有用性が確認されたものはなかったと言っても過言ではない。

その後、本邦では tegafur に 5-FU 機能のモジュレータを配合させた TS-1 の臨床的有用性が確認され(表1)、本邦では保険収載となっている。昨今、フランスのグループから 5-FU, leucovorin, irinotecan, oxaliplatin の 4 剤を用いた FOLFIRINOX と名付けられた治療法の有用性が示唆された³⁾(表2)。なお、当該第Ⅱ相試験では、有害事象などの課題も残されており、GEM におきかわる標準治療となるか否かは必ずしも断定し得ないのが現状である。

1. 単剤使用による治療

1) GEM 単独療法

GEM はピリミジン系代謝拮抗薬に分類され、ヌクレオシド誘導体で DNA 合成を不可逆的に阻害し、抗腫瘍効果を発揮する。1996年に米国で胃癌に承認され、日本では2001年から使用されている。1,000mg/m²を30分間で静注し、週1回×3週連続投与の後に1週休薬という形を1つのサイクルとし、それを繰り返す投与方法がなされている。その効果として奏効率5~20%、平均生存期間(MST)5~8カ月、1年生存率20%前後であった(表1)。なお、GEMの有効

投与条件を探索した研究も試みられ、大量投与や定速静注(fixed dose rate infusion; FDR)などの意義を検討したが、end pointに生存期間を設定してみたところ、優越性は認められなかった。

2) TS-1 単独療法

5-FUのプロドラッグである tegafur に gimeracil と oteracil をモジュレータとして配合したのが TS-1 である。胃癌に対しての前期・後期の第Ⅱ相試験が行われ⁴⁾⁵⁾、奏効率21.1~37.5%、無増悪期間中央値2.6~3.7カ月、生存期間中央値5.6~9.2カ月という成績に基づいて、2006年に胃癌に対して使用承認が得られている。GEM との非劣性を確認する意味を含めた第Ⅲ相試験である GEST 試験で、そのことが確認されている⁶⁾(表1)。

2. GEM と他剤の併用法

GEM が臨床の場に登場して以来10年間以上にわたって、他剤との併用に関する臨床研究が数多くなされてきた。有意な延命効果を認めたとされるのは erlotinib のみであった⁷⁾(表1)。しかし、その結果はきわめてわずかな延長期間にとどまっていることから、その後国際的に頻用されているとはいえない。以下に主な trial を紹介する。

1) フッ化ピリミジン誘導体との併用療法の実情

5-FU (bolus あるいは continuous infusion), capecitabine のいずれも明らかな有用性を示したとする報告はない。

ただし、1.の2)(TS-1 単独療法)で紹介した TS-1

表 1 切除不能進行膵癌に対する化学療法：有効とする新知見の報告

報告者 (報告年)	薬剤	投与量 (mg/m ²)	症例数	UICC・ StageIV (%)	MST (月)	p 値	有害事象 (Grade3/4) 発生率 (%)		
							好中球 減少	血小板 減少	悪心嘔吐
Burris ²⁾ (1997)	GEM	1,000	63	72	5.7	0.0025	25.9	9.7	12.7
	5-FU	600	63	76	4.4		4.9	1.6	4.8
Moore (2003)	GEM	1,000	65	65	6.6	0.001	41.2	9.2	8.6
	BAY12-9566	800 (bid)	62	62	3.7		3.1	0	10.8
Moore ⁷⁾ (2007)	GEM	1,000	284	75	5.9	0.038	27	11	n.a
	GEM+ erlotinib	1,000 +100	285	77	6.2		24	10	n.a
GEST Study (2011)	GEM	1,000	277		8.8	0.15	41	11	3
	TS-1	80 100 120	280		9.7		9	2	4
	GEM+TS-1	1,000+60 80 100	275		10.1		62	17	5
GEMSAP ⁸⁾ FOLFIRINOX (2011)	GEM	1,000	171		6.8	0.001>	21.0	3.6	8.3 (嘔吐)
	leucovorin	400	171		11.1		45.7	9.1	14.5 (嘔吐)
	irinotecan	180							
	oxaliplatin	85							
	5-FU	400→2,400							

表 2 切除不能進行膵癌に対する非 GEM 薬を用いた臨床研究

	LV5FU2-P ²⁴⁾ (two)	FOLFOX ²⁵⁾ (one arm)	FOLFIRI ²⁶⁾ (one arm)	FOLFIRINOX (one arm)	FOLFIRINOX ³⁾ (two)
leucovorin oxaliplatin irinotecan	day 1 : 200mg/m ²	day 1 : 400mg/m ² day 1 : 100mg/m ²	day 1 : 400mg/m ² day 1 and day 3 : 90mg/m ²	day 1 : 400mg/m ² day 1 : 80mg/m ² day 1 : 180mg/m ²	—
cisplatin	day 2 : 50mg/m ²	—	—	—	—
	↓	↓	↓	↓	↓
5-FU	day 1 : 400mg/m ² (bolus) ↓ 2,400mg/m ² (46時間持続静注)	day 1 : 400mg/m ² (bolus) ↓ 3,000mg/m ² (46時間持続静注)	2,000mg/m ² (46時間持続静注)	day 1 : 400mg/m ² (bolus) ↓ 2,400mg/m ² (46時間持続静注)	day 1 : 400mg/m ² (bolus) ↓ 2,400mg/m ² (46時間持続静注)
奏効率		27.6%	37.5%	26%	31%
生存期間中央値	8.0カ月	7.5カ月	12.1カ月	10.2カ月	11.1カ月
(対照 GEM 単独群)	(6.6カ月)	—	—	—	(6.4カ月)
p 値	0.85	—	—	—	—
症例数 (非 GEM vs. GEM)	102 : 100	—	—	46	171 : 171
血液毒性発生率 (Grade 3/4)	39% : 59%	27%	好中球減少36% 血小板減少 3%	53%	22%
発熱性好中球 減少	記載なし	7%	5%	2%	7.2%
その他	とくになし	とくになし	下痢, 嘔気が多発	消化器症状, 無力症状が多発	非血液毒性の重篤 有害事象多発

との併用では有用性が示唆されている。いずれも本邦を中心とした臨床研究である。その1つは、「GEMSAP study」である⁸⁾。GEM単剤とGEM+TS-1(GS群)の多施設第Ⅲ相試験である。4週間1コースとする中でGEMをday 1, day 15に30分間投与、TS-1をday 1~14に内服とするものである。無増悪生存期間中央値はそれぞれ3.6カ月と5.4カ月で、GS群で良好であった($p=0.036$)。他の1つは「gemcitabine and TS-1 trial: GEST study」として学会報告されている。TS-1単独群については、3週間1コースとし、TS-1をday 1~14に内服し1週間休薬、GS群ではTS-1服用を同じ条件とし、GEMをday 1, day 8に投与したものである。本邦と台湾で834症例の登録がなされた。GEMに対するTS-1の非劣性(生存期間中央値が8.8カ月と9.7カ月)が確認された。なお、GS療法については同値が10.1カ月と統計上は有意差はなく、GEMあるいはTS-1単独投与群に比し優越性を証明されなかった。

2) 分子標的治療薬との併用療法の実情

これまでに併用された分子標的薬は、erlotinib⁷⁾、bevacizumab⁹⁾、cetuximab¹⁰⁾、BAY129566¹¹⁾などがある。その中で、有用性の点で統計学的有意差を認めることができたのは、erlotinibのみである。生存期間中央値については、GEM+プラセボ群での5.91カ月に對し、GEM+erlotinib群では6.37カ月であった($p=0.025$, HR=0.81, 95% CI: 0.67~0.97)。この有意とされる結果の内容については、わずか2週間ほどの延長効果を認めたとのことは、その意義については課題が大きいと指摘されている。またerlotinibに起因する間質性肺炎の重症発生例の報告がなされているなど、本邦ではその実施を躊躇する向きがある。

3) 白金製剤との併用療法の実情

Cisplatin^{12)~14)}やoxaliplatin¹⁵⁾という白金製剤を併用した報告がある。いずれも延命効果を認めなかったが、生存期間は一般に長くなる傾向があった。これらの報告を多変量解析すると、生存期間延長効果が示されたとする報告がある。Negative dataとなった理由については、小規模臨床研究の微妙な一定の傾向を拾いあげた結果ゆえに当然な結果といえるのかもしれない。Oxaliplatinに他剤を併用する臨床研究がいくつか実施されているようであるが、今後の成果が待たれるところである。

4) 他の化学療法薬との併用療法の実情

葉酸拮抗薬であるpemetrexed¹⁶⁾、トポイソメラー

ゼI阻害薬であるexatecan¹⁷⁾¹⁸⁾、irinotecan¹⁹⁾²⁰⁾、アントラサイクリン系であるepirubicinなどについての併用療法研究がなされたが、いずれもnegativeデータとして報告されている。個々の詳細を覗いてみても期待し得る可能性を示唆するものはほとんどみられないがpaclitaxelなどは、奏効率の視点で有用性を伺わせるものもある。胃癌などではDPC療法、すなわちdocetaxel, 5-FU, CDDPの3剤投与の研究で、高奏効率や延命効果が得られているなどのことから、膀胱癌においても同様の研究が今後多くなるものと考えている。GEM, cisplatin, epirubicinおよび5-FUの4剤(PEFG)投与を試みた研究²¹⁾では、その有用性が示唆されたが、サンプルサイズの限界から科学的根拠に至る統計学的結果には至っていない。

また、先にも触れたFOLFIRINOXも生命予後延長効果が示されたが³⁾、有害事象の発生からQOLの低下、PSの悪化などの頻度が高率に発生するとの指摘がある。本邦では、その中の薬剤であるirinotecanが膀胱癌に適用されておらず、保険診療上実施困難な実情にある。

5) GEM, TS-1を用いない化学療法の実情

(1) 単剤

これまでにGEMとの比較でmatrix metalloproteinase inhibitorのmarimastat²²⁾については劣性、葉酸代謝拮抗薬のZD9331²³⁾、topoisomerase I inhibitorのexatecan¹⁷⁾¹⁸⁾も試験中止あるいはnegative studyとなっており、有効薬の出現はない。

(2) 多剤併用療法

フッ化ピリミジン誘導体と白金製剤の併用が幾種か存在する。5-FUとleucovorin・cisplatin(LV5FU2-P)²⁴⁾、5-FU・leucovorin・oxaliplatin(FOLF-OX)²⁵⁾、5-FU・leucovorin・irinotecan(FOLFIRI)²⁶⁾、5-FU・leucovorin・irinotecan・oxaliplatin(FOLFIRINOX)³⁾などがあげられる(表2)。

これらの臨床研究で2種のアームを設定したものとしては、LV5FU2-P²⁴⁾とFOLFIRINOX後期試験の2種がある。FOLFOX²⁵⁾、FOLFIRI²⁶⁾の生存期間中央値は他の組み合わせとの相対的比較においては一見良好に見えるが、患者群の背景因子の良さが関与している可能性も否定できない。FOLFIRINOX後期試験³⁾成績での無増悪生存期間の延長の程度はこれまでにない結果といえる。一方で、治験対象症例については、膀胱癌の症例数が少なく、総ビリルビンが若干でも高値となった症例を除外している、など症例を限定し

表3 RCTによる主な術後補助化学（放射線）療法の臨床研究

有効性 想定薬剤	臨床試験名	報告者	報告年	Ral%	治療法	患者数	MST (月)	p 値
5-FU	GITSG9173	Kaiser ²⁸⁾	1985	100%	5-FU+RT →5-FU	21	20	0.035
					surgery alone	22	11	
	ECRTC	Klinkenbijn ³²⁾	1999	81%	5-FU+RT	30	23	0.02
					surgery alone	31	11	
	ESPA-1	Neoptolemos ²⁷⁾	2004	81%	5-FU+RT → leucovorin	147	20.5	0.009
					5-FU+leucovorin	142	15.5	
5-FU+placebo					145	15.9	0.053	
5-FU					144	17.9		
JSAP-01	Kosuge ³⁰⁾	2006	100%	5-FU+CDDP	45	12.5	n.s	
				surgery alone	44	15.8		
GEM	CONKO-001	Oettle ²⁹⁾	2007	81%	GEM	179	22.8	0.005
					surgery alone	175	20.2	
	RTOG9704	Regine ³³⁾	2008	53%	GEM →5-FU+RT → GEM	221	18.8	n.s
				58%	5-FU →5-FU+RT →5-FU	221	16.9	
	JSAP-02	Ueno ³⁴⁾	2009		GEM	59	22.3	n.s
					surgery alone	60	18.4	
EAPAC-3	Neoptolemos ³⁵⁾	2010	65%	GEM	537	23.6	n.s	
				5-FU+leucovorin	551	23.0		

GITSG : Gastrointestinal Tumor Study Group, EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ESPAC : European Study Group for Pancreatic Cancer, CONKO : Churite Onkologie, RTOG : Radiation Therapy Oncology Group, JSAP : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer

た比較的好条件下のデータと解釈する向きもある。さらに、重篤な有害事象の発生頻度が高いことは大きな課題とされている。

術後補助化学療法

1. これまでの臨床試験

膵癌の術後補助療法としての化学療法の意義を強く印象付けることとなったのは、何と云っても ESPAC-1²⁷⁾の成績である。1994～2000年に登録した症例について、術後補助療法としての化学療法と放射線化学療法の有効性を検討した臨床研究である。4種の群、すなわち手術単独群、5-FUを用いた放射線化学療法の4群、化学療法群(5-FU+leucovorin)、放射線化学療法+化学療法の群を設定した。その結果、放射線化学療法に意義を見出せず、化学療法群で有意に良好であった(表3)。それ以前に報告された膵癌補助療法の臨床試験としては初めて実施されたRCTとして高名な GITSG9173試験²⁸⁾の結果とは明らかに対

峙した結果を示し、インパクトは大きかった。この成績以来、欧州では術後補助療法として化学療法が重視されることとなった。その後、欧州 CONKO-001²⁹⁾においてGEMを用いた研究として、1998～2004年の登録がなされ、GEMの有用性が示された。以来GEMが術後補助療法のkey drugとして位置付けられ、今日に至っている。本邦でも CONKO-001とほぼ同様の臨床研究として JSAP-02³⁰⁾がなされ、2002～2005年に登録された。CONKO-001では6サイクルであったのに対し、JSAP-02は3サイクルと短期投与期間でかつ、登録症例数も少なかった。そのためか無病生存期間は化学療法群で有意に良好であったものの、全生存期間で差がなかった。

紹介した臨床研究以外の臨床研究も認めるが、国際的に注目されているのは表3に示した内容に限られる。

その現況として要約できることは、①術後補助療法の実施により生存期間の延長が図られる、②GEMまたは5-FUの有効性は伺われるが、放射線照射の意義については強く支持できる事実は少ない。しかし、