

の医師にとっては、その知見をふまえた診療・説明を行うことが‘医療水準’として要求されるものと考えられるが、更に、患者の自己決定権を尊重するならば、説明義務については必ずしも診療行為と同次元で考える必要はなく、‘医療水準’として確立していない治療法についても説明を行うべき場合が考えられる。

この点について最高裁は、平成13年11月27日、平成3年2月当時、乳腺外科を専門とする開業医が、比較的早期の乳癌患者に対し、新規治療法である乳房温存療法の説明を行うことなく従来の治療法である乳房切断術を行ったという事案において、重要な判断を示した。当該診療当時、欧米では、乳房温存療法の成績は乳房切断術に劣らないとの評価が確立しており、我が国においても、全国129施設で行われ全乳癌手術の12.7%に達していたが、厚生省研究班による公的報告は未発表であり、我が国での実施報告例はいまだ少数で経過観察期間が短く、術式も未確立であり、癌細胞残存率や局所再発について結論は出ておらず、併用する放射線照射の程度、放射線障害についても研究途上という状況にあった。最高裁は、以下のように判断し、担当医師の過失を認めた¹⁹⁾。

医療水準として確立した療法が複数存在する場合には、患者がその選択について熟慮・判断することができるよう、各療法の違い・利害得失をわかりやすく説明することが求められるのは当然である。しかし、乳房切断術と乳房温存療法のように、一方は既に医療水準として確立された療法であるが、他方は医療水準として未確立の療法である場合、医師が後者について常に選択可能な他の療法として説明すべき義務を負うか、また、どこまで説明すべきかは、實際上、極めて難しい問題である。

一般的には、実施予定の治療法は医療水準として確立したものであるが、他の治療法は医療水準として未確立のものである場合、医師は後者について常に説明義務を負うとはいえない。ただし、このような未確立の治療法であっても、医師が説明義務を負うと考えられる場合もあり、少なくとも、当該未確立な治療法が、①少なく

ない医療機関において実施されており、相当数の実施例があって、②実施した医師間で積極的な評価がされているものについては、③患者が当該治療法の適応である可能性があり、かつ、④患者が当該治療法の自己への適応の有無、実施可能性について強い関心を有していることがわかった場合においては、たとえ医師自身が当該治療法について消極的な評価をしており、自ら実施する意思のない場合であっても、患者に対し、知る範囲で、当該治療法の内容、適応可能性やそれを受けた場合の利害得失、当該治療法を実施している他の医療機関の名称や所在などを説明すべき義務がある。

本判決によれば、患者が強い関心を示す場合などの要件を満たす場合には、‘医療水準’として確立していない治療法についても説明義務が要求されることになる。これを上に論じたところと併せて考えると、専門学会のガイドラインから外れている、一部の施設で行われている未確立な治療法についても、基幹病院の医師には情報提供が要求される可能性があることになる。果たして、ここまでの注意義務が問われるのかどうかは、今後の判例の集積をみないと判断できないが、上の判示は、‘少なくとも…’として、上述の4つの要件の満たされるような場合を、医師の未確立な診療方法についての説明義務が認められる一例として挙げたもので、これらの要件の欠ける場合についても同様の説明義務が認められうることを否定する趣旨ではない。上記判例において義務として要求したのは、特に患者が強い関心を示すなどの要件の満たされる限定した場合についての、当該医師が知る範囲に限っての説明であり、患者の自己決定権を尊重する近年の判決の動向から考えて、必ずしも行き過ぎた内容とは思われない。

また上記判決は、本件が特に乳癌の手術であり、乳房が切除されるか否かで患者の精神的・心理的影響の大きい点で、選択可能な他の治療法について説明すべき要請が一般の場合に比して強いことを強調している。近年、患者の生活の質(quality of life: QOL)が重視されてきており、この点からすれば、特に本件と同様に精神

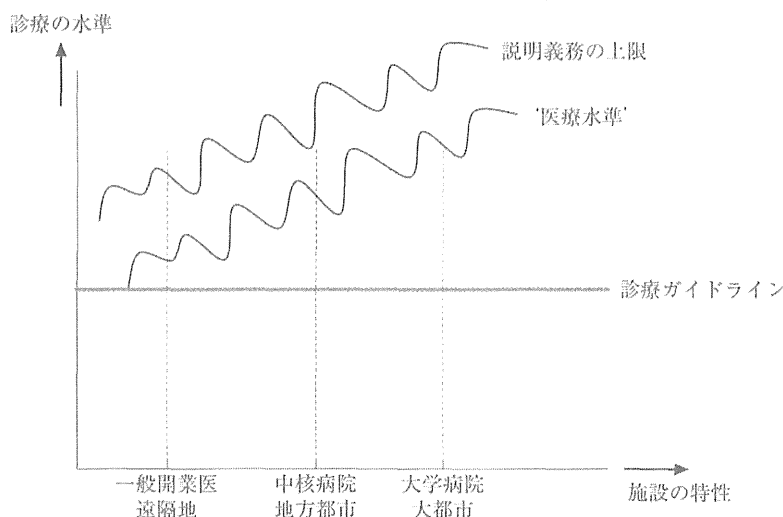


図2 診療ガイドラインと法的‘医療水準’および説明義務の上限の論理的関係

このモデルは、複数の判例を論理的に結びつけた結果敷衍されるものである。判例は原則として対象とした一事案についての判断であり、本モデルの論理的可能性が、別個の具体的事案の法的判断において妥当するとは、必ずしもいえない。

的・心理的影響の大きい療法選択にかかわる場合においては、医師に通常以上の説明における配慮が要請されると考えられる。

以上のように、患者の個別的事情によっては、特にICについては、ガイドラインも常に基準となるわけではないことは銘記すべきであろう。

参考までに、以上の判例から論理的に敷衍した診療ガイドラインと‘医療水準’および説明義務の上限との関係をモデルで示す(図2)。

5. 医薬品の添付文書と診療ガイドライン

医薬品の副作用に関する医師の注意義務について、最高裁は、‘医師が医薬品を使用するに当たって添付文書に記載された使用上の注意事項に従わず、それによって医療事故が発生した場合には、これに従わなかったことにつき特段の合理的理由がない限り、当該医師の過失が推定される’^{注7)}としている。したがって、医薬品の添付文書は、医薬品の副作用については上述

した診療ガイドラインと類似の機能を果たすこととなると考えられる。

更に、最高裁は、医師には、‘医薬品の副作用についての医療上の知見については、その最新の添付文書を確認し、必要に応じて文献を参照するなど、当該医師の置かれた状況の下で可能な限りの最新情報を収集する義務がある’^{注8)}としている。

これらの判例の趣旨を敷衍して考えると、医師の診療上の注意義務は、図3のような概念図にまとめられると考える。すなわち、医薬品の添付文書の使用上の注意事項や各種診療ガイドラインの記載内容は、事実上、医師の注意義務の一応の基準になりうる知見である。診療現場の個別的事情によっては、医師は専門家として裁量に従い、これらと異なる診療を行うこともありうるが、その場合、添付文書や診療指針の記載内容から逸脱した診療を行うべき特別な合理的理由について、医師の側が積極的にその

^{注7)} 最高裁判所平成8年1月23日判決。最高裁判所民事判例集50巻1号、1頁。

^{注8)} 最高裁判所平成14年11月8日判決。判例時報1809号、30頁。

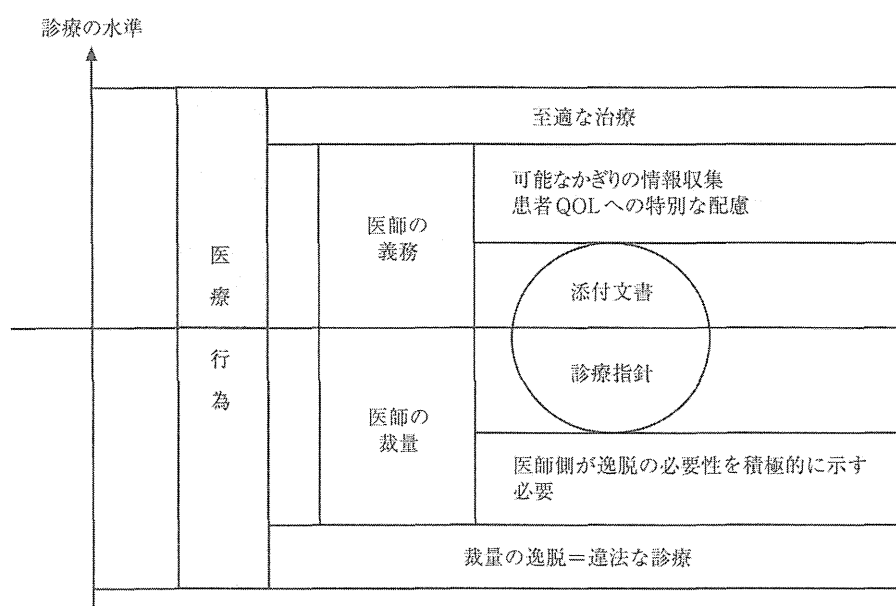


図3 医師の診療上の注意義務に関する概念図

根拠を示さなければならないと考えられる。一般に、この特別な合理的理由には、当該逸脱した診療が有効かつ安全な技術であり、患者が十分な理解に基づいて当該診療を選択したという事実が必要であろう。一方、添付文書や診療ガイドラインの記載内容に従った診療さえ行っていれば、医師は常に注意義務を尽くしているということにはならない。医薬品については、当該医師の置かれた状況の下で可能なかぎりの最新情報を収集する義務が求められ、また、患者に対する説明や診療については、個々の患者のQOLや関心などにも配慮して行わなければならない。

おわりに

治療標準化は、これによる医療の質の向上が期待される反面、各患者の個性に応じた治療の個別化の要請に否定的である。という懸念も

ある。

標準治療は、あくまでも統計学的処理から導かれる蓋然性に基づいたものであって、目の前にいる現実の各患者について、標準治療が奏効することも、代替的治療が奏効しないことも意味しない。治療法の選択においては、いかなる方法を選択する場合においても、ICが治療の不可欠の前提となる。医師は患者とともにガイドラインを参照し、各治療法の位置づけと内容を平明に説明し、患者が選択できるよう理解を得る必要がある。特に、個々の症例においてガイドラインに示した適応とは異なる治療を選択する場合には、医師は患者になぜガイドラインとは異なる治療法を選択する必要があるかを説明し、患者の十分な理解を確認する必要がある。診療ガイドラインの本来の意義は、真に科学的で正確な情報提供による最大限の患者の自己選択権の確保にあると考えるべきである。

総論

わが国の GIST 診療ガイドラインの現状、 問題点と改訂点

Clinical practice guidelines for GIST in Japan : The current validity and update 2010

和田 則仁* Norihito Wada	福田 和正* Kazumasa Fukuda	高橋 常浩* Tsunehiro Takahashi	中村理恵子* Rieko Nakamura
大山 隆史* Takashi Oyama	竹内 裕也** Hiroya Takeuchi	才川 義朗** Yoshiro Saikawa	北川 雄光*** Yuko Kitagawa

●要旨●『GIST 診療ガイドライン』は新たなエビデンスを取り入れた第2版補訂版が2010年11月に出版された。今回改訂された点を中心に、GIST の診断治療について概説する。イマチニブの治療効果判定ではいわゆる Choi criteria が併記された。リスク分類では腫瘍の発生部位を考慮した Miettinen 分類が新たに掲載された。ACOSOG Z9001試験の結果を受け、高・中間リスクまたは clinically malignant の GIST の術後補助化学療法が推奨された（無再発期間はグレードB, 全生存期間はグレードC）。また術前補助化学療法に関する記載が加えられた。

●key words：消化管間質腫瘍，診療ガイドライン，粘膜下腫瘍，治療効果判定，補助化学療法

はじめに

2008年3月に『GIST 診療ガイドライン』初版が公開され、2008年9月には改訂第2版が出された。このたび新たなエビデンスを取り入れた第2版補訂版¹⁾が2010年11月に出版されたところである。GIST の診断・治療では他の固形腫瘍とは異なる考え方が求められ、また最新の分子標的治療薬の原理と臨床的エビデンスを理解する必要がある。本稿では紙面の関係もあり『GIST 診療ガイドライン』の今回改訂された点を中心に、GIST の診断・治療について概説する。

GIST の診療ガイドライン

1. 日本のガイドライン

わが国の『GIST 診療ガイドライン』は、日本癌治療学会がん診療ガイドライン委員会内の GIST 分科会で作成が開始された。GIST 分科会は日本癌治療学会、日本胃癌学会、GIST 研究会の委員で構成され、3団

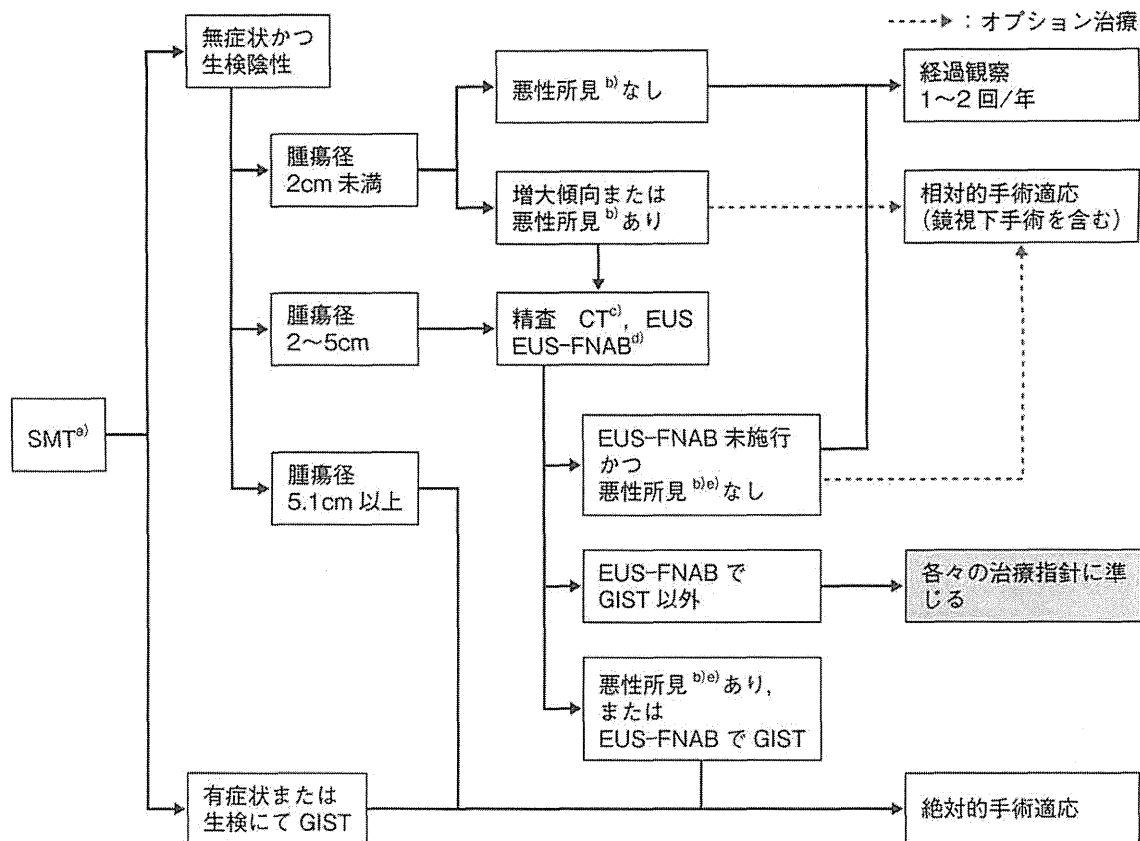
体の承認のもと2008年3月に初版が公開された。8カ月後の2008年11月にはスニチニブ承認を受けて第2版が、術後補助療法の取扱い変更などに伴い2010年11月に第2版補訂版が出版されるに至った。最新版は冊子体¹⁾以外に、日本癌治療学会がん診療ガイドラインのウェブサイト (<http://jsco-cpg.jp/item/03/index.html>)でも公開されている(執筆時)ので、日本癌治療学会のホームページには注目していただきたい。

『GIST 診療ガイドライン』は、診断治療のアルゴリズムと解説、Q&A、文献一覧、構造化抄録で構成される。アルゴリズムは胃粘膜下腫瘍(SMT)の治療方針、GIST 治療マニュアル(1)外科治療、GIST 治療マニュアル(2)内科治療、GIST 治療マニュアル(3)再発治療、イマチニブ耐性GIST 治療、GIST の術前治療(臨床試験)、病理組織診断の7項目からなる。本文は画像診断、病理診断、外科治療、内科治療の4つのパートに分け記述されている。

2. 欧米のガイドライン

欧米のガイドラインでは、米国の NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) と ESMO (European Society for Medical Oncology)

* 慶應義塾大学医学部一般・消化器外科 ** 同講師
*** 同教授



〔日本癌治療学会, 日本胃癌学会, GIST 研究会編: GIST 診療ガイドライン (2010年11月改訂), 第2版補訂版, 金原出版, 東京, 2010より引用〕

- a) 内視鏡下生検の病理組織診断により, 上皮性病変などを除外する。漿膜側からの生検は禁忌
- b) 潰瘍形成, 辺縁不整, 急速増大
- c) 経口・経静脈性造影剤を使用し, 7mm スライス厚以下の連続スライスが望ましい
- d) EUS-FNAB 施行が望まれるが, 必須ではない
- e) CT で壊死・出血, 辺縁不整, 血流豊富, EUS で実質エコー不均一, 辺縁不整, (リンパ節腫大)

図1 胃粘膜下腫瘍 (SMT) の治療方針

のガイドラインが有名である。

NCCN は全米を代表する21の cancer center で結成されたガイドライン策定組織で, ウェブサイト (<http://www.nccn.org/>) でガイドラインが公開されている。会員登録が必要であるが無料で利用できる。基本的に医療者向けのガイドラインで, フローチャート式で方針が提示されている。GIST は「Soft Tissue Sarcoma」の中に収載されている。

ESMO のガイドラインは学会により運営されており, 医師向けの情報が中心である。ガイドラインは Annals of Oncology で電子ジャーナルとして公開されており, GIST のガイドライン最新版 (執筆時) は次の URL よりダウンロードが可能である。 (http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v98.full.pdf)。ガイドライン中に図表はなく, 文章での解説となっている。

欧米のガイドラインや臨床的エビデンスは, 使用できる薬剤や医療体制の違い, 人種差などもふまえ, そのままわが国で適応することには慎重であるべきといえる。そこで本稿ではわが国のガイドラインの解説にとどめることとした。

GIST の診断

1. 診断と治療方針

わが国では GIST は胃の粘膜下腫瘍 (SMT) として発見されることが多いため, SMT の治療方針についてアルゴリズム (図1) が示されている。組織学的に GIST と診断された腫瘍は大きさに関係なく手術適応となる。これは, 治療を要しない良性の GIST と悪性の GIST を区別する手法がないためである。5cm 以下の腫瘍で悪性所見を認めないものや, 2cm 未満

表 1 CT による治療効果判定の修正基準

反応	定義 (標的病変の最大径の総和は RECIST1.0の基準による)
完全奏効 (CR)	すべての病変が消失し, 新出病変がない
部分奏効 (PR)	腫瘍径が10%以上の減少または腫瘍の CT 値が15%以上の低下を示し, 新出病変はなく, 計測困難な病変にも明らかな進行がない
安定 (SD)	CR, PR, PD の基準を満たさず, 腫瘍の進行によると思われる症状の悪化がない
進行 (PD)	<ul style="list-style-type: none"> ・腫瘍径の10%以上の増加があるが, 腫瘍の CT 値の変化が PR の定義を満たさない ・新出病変がある ・新たな壁在結節の出現, またはすでにあった壁在結節の径の増加がみられる

[文献2)より引用・改変]

表 2 GIST のリスク分類 (Miettinen 分類)

Mitotic index	Size	胃	十二指腸	小腸	大腸
5以下/50HPFs	2cm以下	None (0%)	None (0%)	None (0%)	None (0%)
5以下/50HPFs	2cm超5cm以下	Very low (1.9%)	Low (4.3%)	Low (8.3%)	Low (8.5%)
5以下/50HPFs	5cm超10cm以下	Low (3.6%)	Moderate (24%)	Insuff. data	Insuff. data
5以下/50HPFs	10cm<	Moderate (10%)	High (52%)	High (34%)	High (57%)
>5/50HPFs	2cm以下	None	High	None	High (54%)
>5/50HPFs	2cm超5cm以下	Moderate (16%)	High (73%)	High (50%)	High (52%)
>5/50HPFs	5cm超10cm以下	High (56%)	High (85%)	Insuff. data	Insuff. data
>5/50HPFs	10cm<	High (86%)	High (90%)	High (86%)	High (71%)

[文献4)より引用・改変]

で悪性所見を伴うものは, オプションとして腹腔鏡下手術の相対的適応となる。

2. 画像診断

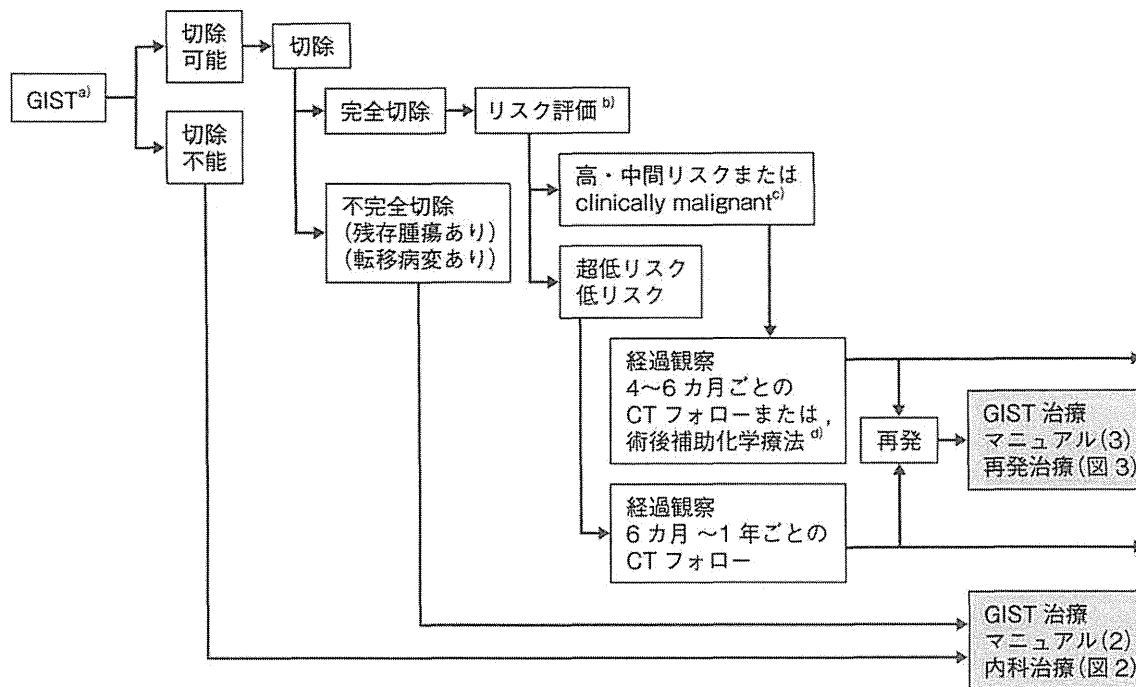
ガイドラインでは, 初回画像診断の方針, 再発・転移の画像モニタリング, イマチニブ投与後の効果判定について記載されている。

今回の補訂版では効果判定の項目が加えられた。一般に固形腫瘍の治療効果判定には RECIST 基準が用いられ, 腫瘍径の変化が評価される。しかし GIST では腫瘍の血流低下や嚢胞化による CT 値の変化が治療効果を反映することが知られている。そこで, CT に

による治療効果判定の修正基準 (いわゆる Choi criteria, 表 1)²⁾がガイドラインに新たに記載された。RECIST では腫瘍径30%以上の減少で PR となるが, Choi criteria では腫瘍径10%以上の減少または CT 値の15%以上の低下をもって PR となる。また PD の診断に壁在結節の出現や増大が取り入れられていることも, GIST の効果判定に特徴的といえる。

3. 病理診断

ガイドラインの病理診断の項は病理診断の基本と GIST のリスク分類からなる。今回の補訂ではリスク分類に新たな分類が追加された。



〔日本癌治療学会，日本胃癌学会，GIST 研究会編：GIST 診療ガイドライン（2010年11月改訂），第2版補訂版，金原出版，東京，2010より引用・改変〕

- a) 病理組織診断がついていること
- b) 病理組織診断による評価
- c) clinically malignant とは転移，偽被膜破損，腹膜播種，他臓器浸潤などを有する場合
- d) Z9001 研究において術後イマチニブ1年間投与の安全性が確認されている。同研究においては primary endpoint の relapse-free survival は延長したが，secondary endpoint である全生存率の延長は確認されていない

図2 GIST 治療マニュアル (1) 外科治療

リスク分類については，腫瘍径と核分裂数で4段階に分類する，いわゆる Fletcher 分類³⁾が広く用いられてきた。しかし，原発腫瘍の局在により予後が異なることが報告されてきており，発生部位を考慮した分類 (Miettinen 分類，表2)⁴⁾が欧米を中心に精度の高い再発リスク評価として普及しつつある。

ガイドラインでは，腫瘍の *c-kit* および *PDGFRA* の遺伝子多型解析が推奨されている (グレードB)。これは，イマチニブに対する治療反応性予測や治療抵抗時の薬剤選択の参考になることや，KIT 陰性 GIST の診断補助として有用であるからである。遺伝子多型解析は，日本国内の消化管間質腫瘍 (GIST) 患者における観察研究 (<http://www.gist.jp/rinshou/01.html>) に参加することで，実施可能である。

GIST の外科治療

1. 手術の原則

組織診断のついた原発性 GIST の外科治療アルゴリ

ズムを図2に示す。外科治療に関してはランダム化比較試験 (RCT) の結果に基づく高いエビデンスが少ないため，専門家のコンセンサス (エビデンスレベル5) を取り入れた evidence-based consensus guideline となっている。

切除可能な限局性の GIST では，外科的切除が唯一の根治的治療となる。しかし腫瘍の不適切な取り扱いにより根治性を損なうこともあるため，ガイドラインの外科治療の原則 (表3) にのっとった治療が求められる。

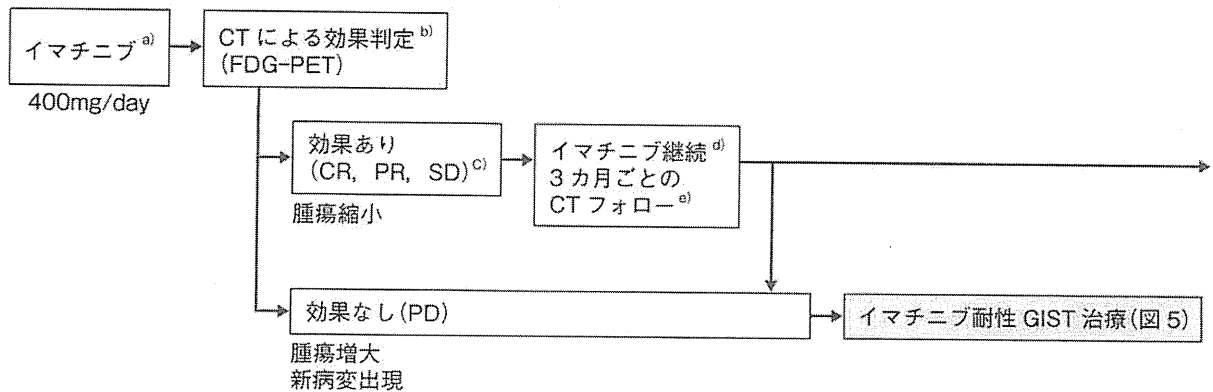
実際の手術では肉眼的断端陰性を目指したうえで，できるだけ臓器機能を温存した手技を行う。偽被膜の損傷は腹膜再発の危険因子となり clinically malignant として取り扱われるので十分に注意する。核出術は避けるべきで，例外的に行う場合には臨床研究として行う。リンパ節の予防的系統的郭清は不要であり，リンパ節転移が疑われる場合は pick-up 郭清で十分とされる。

再発腫瘍に対する治療の原則は，イマチニブ投与で

表3 外科治療の原則

- (1) 切除可能 GIST の治療の第一選択は外科的完全切除
- (2) 偽被膜を損傷することなく外科的に安全なマージンを確保，肉眼的断端陰性とする
- (3) 原則として臓器機能温存を考慮した部分切除が推奨される
- (4) 予防的あるいは系統的リンパ節郭清術は不要である
- (5) 肉眼的断端が陽性の場合，追加切除を考慮すべきである
- (6) イマチニブの術前使用にあたっては，病理組織学的に GIST であること，1カ月前後での早期のイマチニブ有効性の確認が必要である〔図6. GIST の術前治療（臨床試験）〕

〔日本癌治療学会，日本胃癌学会，GIST 研究会編：GIST 診療ガイドライン（2010年11月改訂），第2版補訂版，金原出版，東京，2010より引用・改変〕



〔日本癌治療学会，日本胃癌学会，GIST 研究会編：GIST 診療ガイドライン（2010年11月改訂），第2版補訂版，金原出版，東京，2010より引用・改変〕

- a) ベースライン CT (FDG-PET) を実施
- b) 治療開始後1カ月以降で評価
- c) CT：造影効果消失，嚢胞変性など
FDG-PET：取り込み低下ないし消失
- d) イマチニブ継続投与では可能な限り400mg/dayを維持する
副作用，忍容性などから減量する場合も300mg/day未滿は臨床的な意味はほとんどない。また，CR，PRでもイマチニブを中止すると，進行することが報告されている
- e) 切除可能なら外科コンサルト／耐性出現抑制目的の surgical debulking

図3 GIST 治療マニュアル (2) 内科治療

あるが，不完全切除後の局所再発では例外的に再手術の適応がある。

2. 腹腔鏡下手術

腹腔鏡下手術の腫瘍学的安全性に関しては不明であるが，小数列の retrospective study⁵⁾からは5cm以下の腫瘍で施行可能とされる。熟達した内視鏡外科医が被膜損傷に十分注意して行うべきである。臨床的に悪性度の高いものや被膜が脆弱な腫瘍では開腹手術を行う必要がある。

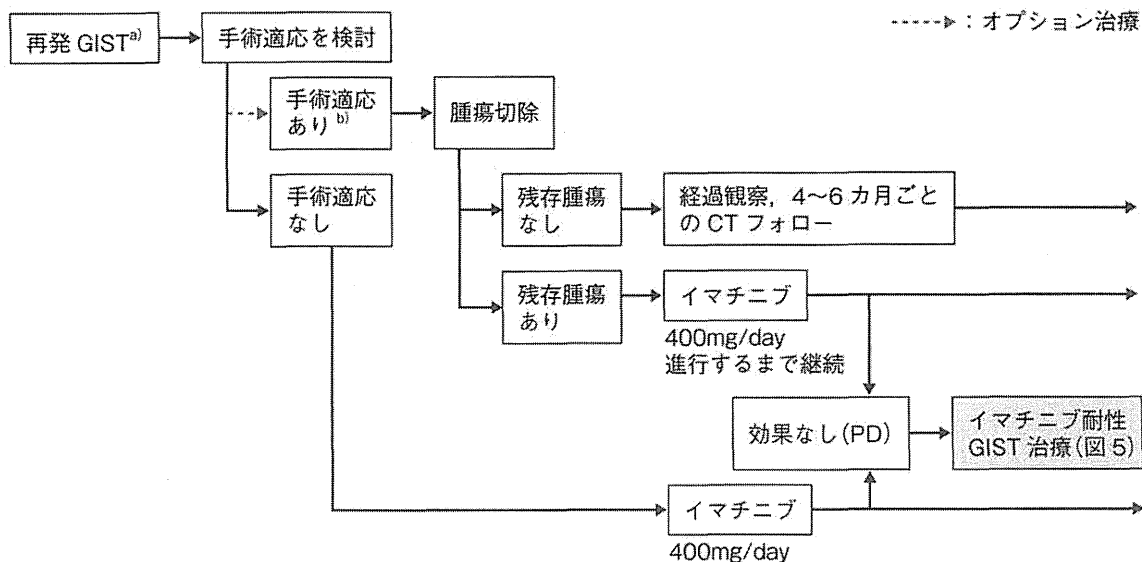
3. 肝転移に対する手術

初回手術から2年以上経過した単発あるいは少数の肝転移に関しては予後が比較的良好で，切除の適応が検

討されているが，臨床研究として行われるべき治療である。切除可能な GIST 肝転移に対する外科切除の妥当性に関して，現在多施設で第II相試験 (TRIGIST0804, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00769782) が行われている。詳細はウェブサイト (<http://www.gist.jp/rinshou/02.html>) で情報を入手可能である。適切な症例があれば臨床研究として行うことで貴重な症例をエビデンス樹立に向けて有効に活用することが期待される。

4. 補助化学療法

ACOSOG Z9001試験⁶⁾の結果を受け，今回の改訂で GIST の術後補助化学療法に関する推奨度の変更された。新しいアルゴリズム (図2) では，完全切除後

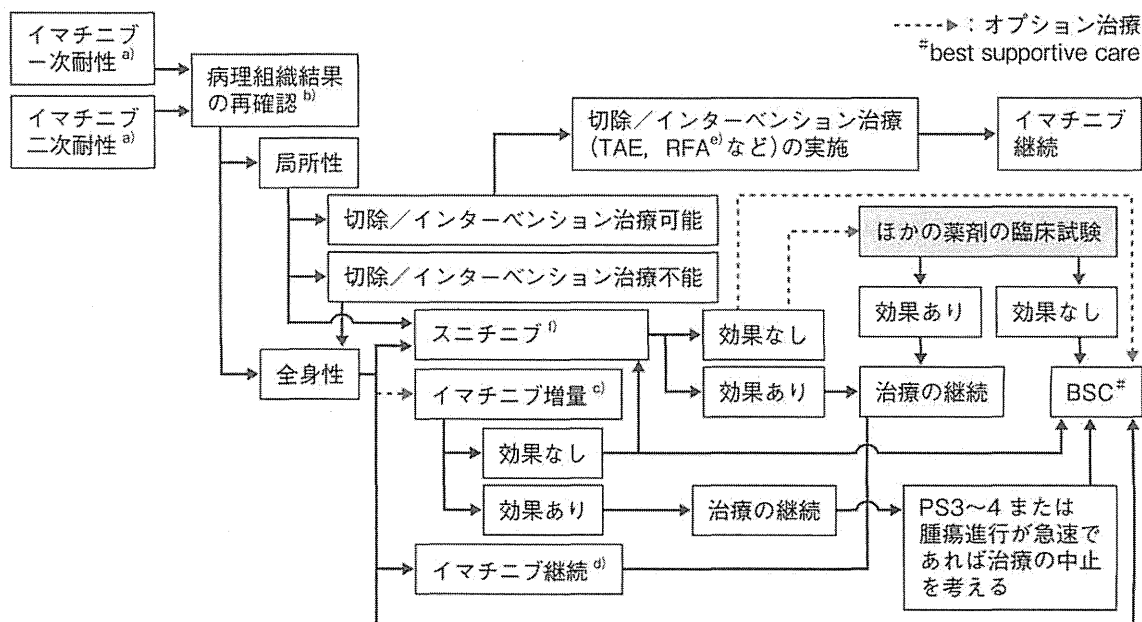


〔日本癌治療学会，日本胃癌学会，GIST 研究会編：GIST 診療ガイドライン（2010年11月改訂），第2版補訂版，金原出版，東京，2010より引用・改変〕

a) 完全切除後の再発（イマチニブは未投与）

b) 単発または数個までの切除可能肝転移，局所再発のみエビデンスレベル3，推奨度 C

図4 GIST 治療マニュアル (3) 再発治療



〔日本癌治療学会，日本胃癌学会，GIST 研究会編：GIST 診療ガイドライン（2010年11月改訂），第2版補訂版，金原出版，東京，2010より引用〕

a) イマチニブ投与開始後180日までの進行を一次耐性といい，181日以降の進行を二次耐性という

b) KIT の発現などにより GIST を確認。他の癌や肉腫の場合は各ガイドラインに応じた治療とフォローアップを行う。c-kit や PDGFR 遺伝子変異の確認を行うことが望ましい (genotyping)

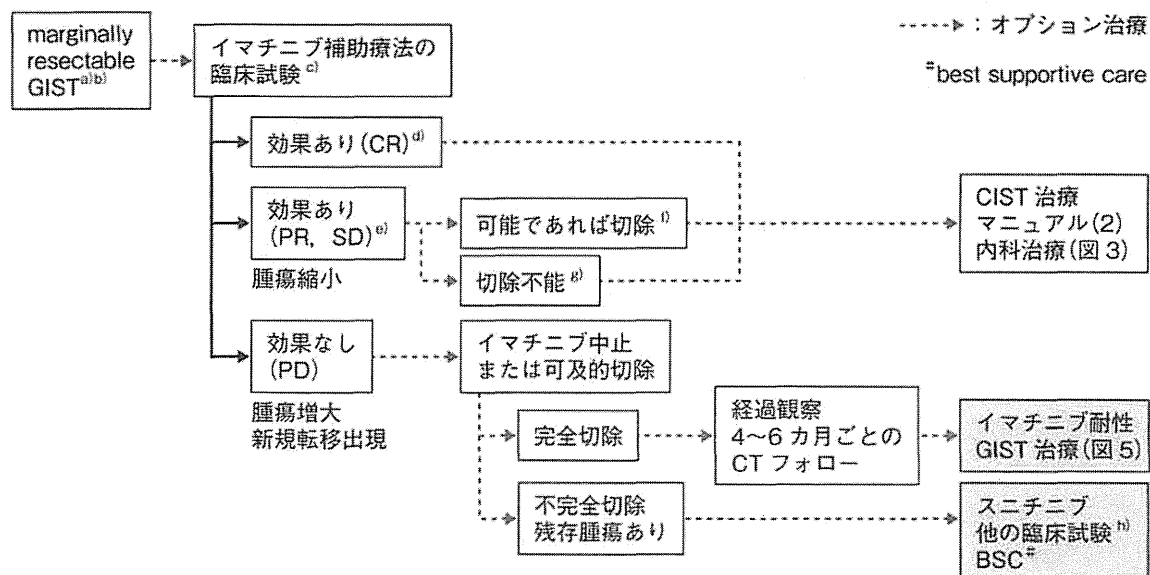
c) イマチニブ増量 (600mg/day, 800mg/day) は現時点で国内未承認のため，自由診療となる。イマチニブ増量で効果がない場合は，スニチニブもしくは BSC を検討する

d) 他の治療に入れない場合でも，PS や認容性が許せばイマチニブ400mg/day 投与を継続する

e) RFA に関しては，効果のエビデンスは未確認であり，また，保険適用外である

f) スニチニブは2008年6月に薬価収載された。原則50mg/body を1日1回4週間投与し，2週間休薬する。用法用量については医薬品医療機器総合機構の添付文書 (http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291018M1029_2_01/) を参照すること

図5 イマチニブ耐性 GIST 治療



〔日本癌治療学会，日本胃癌学会，GIST 研究会編：GIST 診療ガイドライン（2010年11月改訂），第2版補訂版，金原出版，東京，2010より引用・改変〕

- a) 術前合併症をもつ切除可能例または多臓器合併切除を要する症例
- b) ベースライン CT (FDG-PET) を実施
- c) 術前補助療法の効果および安全性は確認していない
- d) CR など腫瘍が切除不要なレベルまで縮小した場合はイマチニブを投与し経過観察
- e) CT：造影効果消失，MRI：腫瘍血流低下ないし消失，FDG-PET：取り込み低下ないし消失
- f) 完全切除可能な原発 GIST の治療選択は外科切除である。切除後，病理組織診断の再確認を行い，他の癌や肉腫の場合は各ガイドラインに応じた治療とフォローを実施
- g) 他の併存症のために手術不能の場合や，インフォームドコンセントが得られない場合など
- h) 他の薬剤の国内臨床試験に参加

図6 GIST の術前治療（臨床試験）

のリスク評価で高・中間リスクまたは clinically malignant の場合，経過観察（4～6 カ月ごとの CT）または術後補助化学療法と記載が変更された。推奨度は無再発期間の延長が B，生存期間の延長が C である。Z9001 のプロトコールでは 400mg/day を 1 年間投与することになっており，その安全性・忍容性は確認されている。しかし，至適な投与期間や再発後の治療法，全生存への寄与など不明な点も多く，標準治療と位置づけることはできず，GIST の補助化学療法に関してさらなるエビデンスの蓄積が求められる。

GIST の内科治療

1. 内科治療の適応と原則

切除不能および再発腫瘍は内科治療（図3）の対象となる。ただし再発 GIST の場合（図4），まず手術適応を検討し，適応がない場合内科治療に移る。

内科治療では，一次治療として組織学的診断のもとイマチニブ 400mg/day の投与を行う。Grade 3 以上

の有害事象で休薬・減量または中止を行う。300mg 未満/day への減量は臨床的に意味をなさないとされる。PD となった場合には以下のイマチニブ耐性 GIST 治療を行う。

2. イマチニブ耐性 GIST

わが国では 2008 年 4 月スニチニブの製造販売が承認され，同年 6 月から使用可能となった。効能・効果はイマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍である。これを受けて，ガイドラインではイマチニブ耐性 GIST に対する治療アルゴリズム（図5）が第2版で変更された。イマチニブ耐性 GIST は，局所性の腫瘍については切除や RFA などのインターベンション（保険適応外）も考慮されるが，内科治療ではスニチニブの投与が第一に推奨される（推奨グレード A）⁷⁾。

イマチニブ増量（800mg/day）は，EORTC 62005 試験および Intergroup S0033 試験により 400mg 抵抗例に対する 800mg への増量効果が期待されるが，わが国では保険適応外であり一般診療としては推奨され

ない。

marginally resectable GIST に対する 術前療法

marginally resectable GIST とは、腫瘍の局所進行あるいは術前併存症に伴いかろうじて切除が可能な GIST である。RTOG 0132/ACRIN 6665 試験の結果から marginally resectable GIST に対して術前治療が一定の治療成績向上に寄与することが期待されるが、現在のところ臨床試験段階の治療である。

ガイドラインでは臨床試験としてアルゴリズムが提示されている (図 6)。イマチニブ投与により CR が得られた場合、イマチニブの投与継続が示されている。PR または SD の場合、可能であれば切除し術後もイマチニブを継続する。

わが国では、腫瘍径10cm 以上の大型の胃 GIST に対して、術前イマチニブ投与の有効性を調べる日韓共同の第Ⅱ相試験 (<http://www.gist.jp/rinshou/03.html>) が行われている。術前治療は日常臨床に位置付けられるものではないため、適切な症例がある場合には、臨床試験へ参加して治療を行うことが望まれる。

おわりに

GIST は症例数も多いとはいえ、高い臨床的エビデンスを樹立することが困難な悪性腫瘍である。しかし治療薬の進歩に伴い治療成績のさらなる進歩が期待できる領域であることも間違いないといえる。

ガイドラインは臨床的エビデンスと専門家のコンセンサスによって作られるものである。したがって優れた画期的治療であっても初期段階ではエビデンスを欠く治療として取り扱われることになり、その普及の妨げになる可能性もある。ガイドラインを外れる治療は、先端的な臨床研究と、標準から遅れた治療とを区別して議論する必要がある⁸⁾。

文 献

- 1) 日本癌治療学会, 日本胃癌学会, GIST 研究会編: GIST 診療ガイドライン (2010年11月改訂), 第2版補訂版, 金原出版, 東京, 2010.
- 2) Choi, H., Charnsangavej, C., Faria, S. C., Macapinlac, H. A., Burgess, M. A., Patel, S. R., Chen, L. L., Podoloff, D. A., Benjamin, R. S.: Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: Proposal of new computed tomography response criteria. *J. Clin. Oncol.*, 25: 1753~1759, 2007.
- 3) Fletcher, C. D., Berman, J. J., Corless, C., Gorstein, F., Lasota, J., Longley, B. J., Miettinen, M., O'Leary, T. J., Remotti, H., Rubin, B. P., Shmookler, B., Sobin, L. H. and Weiss, S. W.: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum. Pathol.*, 33: 459~465, 2002.
- 4) Miettinen, M. and Lasota, J.: Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Semin. Diagn. Pathol.*, 23: 70~83, 2006.
- 5) Otani, Y., Furukawa, T., Yoshida, M., Saikawa, Y., Wada, N., Ueda, M., Kubota, T., Mukai, M., Kameyama, K., Sugino, Y., Kumai, K. and Kitajima, M.: Operative indications for relatively small (2-5cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery*, 139: 484~492, 2006.
- 6) Dematteo, R. P., Ballman, K. V., Antonescu, C. R., Maki, R. G., Pisters, P. W., Demetri, G. D., Blackstein, M. E., Blanke, C. D., von Mehren, M., Brennan, M. F., Patel, S., McCarter, M. D., Polikoff, J. A., Tan, B. R. and Owzar, K.: Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 373: 1097~1104, 2009.
- 7) Demetri, G. D., van Oosterom, A. T., Garrett, C. R., Blackstein, M. E., Shah, M. H., Verweij, J., McArthur, G., Judson, I. R., Heinrich, M. C., Morgan, J. A., Desai, J., Fletcher, C. D., George, S., Bello, C. L., Huang, X., Baum, C. M. and Casali, P. G.: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: A randomised controlled trial. *Lancet*, 368: 1329~1338, 2006.
- 8) 古川俊治, 北川雄光: 診療ガイドラインと法的「医療水準」, *日本臨牀* 68: 1937~1946, 2010.

第 112 回日本外科学会定期学術集会記録
特別企画 診療ガイドラインの問題点と将来

法的観点からみた診療ガイドライン

(2012 年 4 月 14 日受付)

1) 慶應義塾大学法科大学院, 2) 同 医学部外科
古川 俊治¹⁾²⁾, 和田 則仁²⁾, 北川 雄光²⁾

1. はじめに

近年, わが国のがん診療の現場において科学的根拠に基づく診療ガイドラインが数多く作成・発表されてきた。一般に, これらのガイドラインは, 診断・治療の全般にわたる当該疾患の診療に関する包括的な指針となっており, また, 徹底した evidence の検索と評価に基づいて, 詳細な内容の指針となっている。ただし, 現実の臨床の場では, 医師の経験や患者の選好などの実務上の多様な事情から, ガイドラインを逸脱する場合が少なくないと思われる。この点から, 最も懸念されるのが, 患者に思わしくない結果が発生した場合の医事紛争の発生であり, 訴訟に発展した場合の帰趨であろう。本稿では, 診療ガイドラインが, 診療に関する医事紛争の法的解決過程において, どのような影響をもち得るかを検討した。

2. 診療ガイドラインが「医療水準」に及ぼし得る影響

(1) 「医療水準」の考え方

医師・医療機関が, 個々の患者に対して負っている診療上の注意義務を法的に判断する際の基準を「医療水準」という。医師・医療機関には, 「医療水準」に適合した診療を行う義務があり, これを満たさない医療によって患者に健康被害が生じた場合には, それを賠償する責任を負う。「医療水準」の具体的内容は, 各事案毎に異なり, 医療過誤訴訟における各判決の中で示される。

ある新しい医学的知見をふまえて診療に当たることが, 「医療水準」として医療機関の注意義務として要求されるか否かの基準について, 最高裁判平成 7 年 6 月 9 日判決は, すべての医療機関について医療水準を一律に考えるべきではなく, その新しい知見が当該医療機関と同程度の医療機関にある程度普及しており, 当該医療機関がその知見を持つと期待できる場合, その知見は当該医療機関にとっての医療水準であるとし

た¹⁾。この考え方によれば, 公的基盤をもった組織の指針があったとしても, ある医療機関に要求される「医療水準」と直接には一致せず, 「医療水準」の認定は, 当該医療機関の性格や地域の医療環境などを総合勘案して行うことになる。すなわち, 「医療水準」が, 厳しくも緩くも, 公的指針に拘束されないことを明示したものと見える。

ただし, この判決では, 従来の基準よりも一層「医療水準」を医療側に厳しく判断し, 基幹医療機関の医師については, 新知見が公的報告として公表される以前でさえ, 「医療水準」として確立していたと認定した。

(2) 診療ガイドラインと「医療水準」の関係

上記判例からみると, 当該疾患についての専門学会や厚生労働省研究班の作成した診療ガイドラインは, 一律な「医療水準」とはならない。

論理的には, ①「医療水準」は, 医療機関の規模に関わりなく公的診療ガイドラインより厳しく, 一般開業医でさえガイドライン発表前の時点で当該知見を要求される, ②「医療水準」は, 大学病院においてはガイドラインより厳しいが, 一般開業医ではガイドラインより緩く, 大学病院ではガイドライン発表前の時点で当該知見を要求されるが, 一般開業医ではガイドライン発表後一定時間を経るまで当該知見は義務として要求されない, ③「医療水準」は, 医療機関の規模に関わりなく公的ガイドラインより緩く, 大学病院でさえガイドライン発表後一定時間を経るまで当該知見は義務として要求されない, の何れもが成り立ち得ることになる。

公的組織の作成した診療ガイドラインとはいっても, その内容の新規性や evidence のレベル, 知見としての普及の程度等は多様であって, 各個別のガイドライン毎に, 当該医療機関の規模・所在・特性等の諸事情を勘案した上で, その知見を持つと期待できるか否かが吟味されなければならない。

(3) 診療ガイドラインの医療過誤訴訟における機能
診療ガイドラインの医療過誤訴訟における用いられ方としては, 以下の 2 種類が典型的と考えられる。a.

ガイドラインに則った診療を行ったが、結果が悪く訴えられた場合に、被告医師側が、当該診療行為は診療ガイドラインに従ったものであり、「医療水準」を満たした適法なものであると主張する場合、及びb. ガイドライン外の診療を受けたが、結果が悪く訴えた場合に、原告患者側が、当該診療行為は診療ガイドラインに則っておらず、「医療水準」に満たない違法なものであると主張する場合、の2つである。

第1の場合について考えると、診療ガイドラインは、科学的根拠の相当に厳格な検討を経て作成されているため、ガイドラインをふまえていれば、「医療水準」を満たしており、行われた診療行為は違法なものではないと認定される可能性が高いと考えられる。このことは、診療ガイドラインが、一面では、素人である裁判所が医学的に偏った裁判をする危険性を低減し、臨床医の実践に法的安全性をもたらすものと期待される。もちろん、裁判所の判断は、一学会・研究班の作成したガイドラインに何ら拘束されるものではないし、ガイドラインは多数の証拠の中の一つにすぎない。しかし、ガイドラインの知見をふまえた診療行為が違法とされるのは、事実上、特殊な事情のある事案に限られると考えられる。

一方、第2の場合について、公的ガイドラインには考慮すべき問題点も少なくない。上述のごとく、専門学会や厚生労働省研究班の公的ガイドラインは、一律な「医療水準」とはならないのが原則であるが、学術雑誌や学術集会が広く普及した今日の医療状況の下では、特に基幹病院においては、「医療水準」が公的ガイドラインよりも緩く認定される可能性は低いと考えられる。むしろ、ガイドラインは、一般的に普及した知見として、その発表時点で、これをふまえた診療を行うことが、一般的に「医療水準」として要求される(2)①場合となる)可能性が高いと考えられる。

実際に多くの具体的な裁判例において、診療ガイドラインは各々の診療行為の選択に当たって一定の規範性をもつものとして扱われており、診療ガイドラインは、一般的に、その内容を踏まえた上で医療行為を行うことが、医師の法的な注意義務として要求されている²⁾。

したがって、仮に、ガイドラインとは異なる治療が行われて、結果が悪く訴訟となったという事案を想定すると、裁判所は、ガイドラインを重要な証拠として扱う可能性が高い。患者側のガイドラインを適用すべきであったという主張に対して、多くの場合、医療側としては、当該患者においては、ガイドラインの直接の適用が困難な個別の事情があったと反論することになるであろう。本来、ガイドラインは一応の指針にすぎず、患者の個別の事情に応じた担当医師の専門的裁

量が優先する。したがって、個々の患者においてガイドラインを適応しない合理的理由があれば、ガイドライン外の診療は当然認められる。訴訟におけるこの場合の問題点は、如何に合理的に当該患者の特殊性を医療側が説明できるかに関わる。また、ガイドラインを適応すべき患者に、ガイドラインから全く外れた治療等を行っても、必ずしも違法とはいえない。これは、医療機関側に特殊性がある場合、例えば大学病院やセンター施設などの臨床研究で、ガイドライン外の先進治療等を行う場合などが考えられる。ただし、この場合、相応の技術的公正性・適切性をもった方法であることが不可欠で、かつ、ガイドラインから外れていることについての徹底したICに基づいて行なわれる必要がある。

ただし、「診療ガイドライン」とは言っても、対象となる疾患や診療方法によっては、会員数の少ない任意の研究會が作成し公表しているものもあり、また、evidence レベルの低いものだけで構成されているものもある。すなわち、「診療ガイドライン」とはいつでも、その内容の妥当性や知見としての普遍性は必ずしも一様とはいえない状況にある。診療ガイドラインが普遍的とはいえない場合、訴訟における一つの証拠として、他の文献や意見書などと同列に扱われることになる。この場合、医療側が、自らの診療指針に則らない診療行為の適切性を主張していくには、自己の行った、ガイドラインとは異なる診療内容を支持する医学的知見や、ガイドラインの内容とは相反する医学的知見を、ガイドラインの内容を支持する医学的知見を上回る程度まで示すことが必要と考えられる。

近年の裁判例では、診療ガイドラインにおける推奨の強さをも勘案し、推奨度BやC1の場合について、医師の裁量を認めるものが散見される³⁾。確かに、それぞれの診療ガイドラインの対象疾患の違いにより、同じ推奨度ではあっても実際のエビデンスによる裏付けの度合いは異なり、その結果、診療ガイドラインからの逸脱の許容性は異なるであろう。しかし、診療ガイドラインを参照した診療が一般的となった現在、素人である裁判所が同じ推奨度について区々の判断を行うことは、法的予見性を損なう。今後の診療ガイドラインの公開においては、特に推奨度B、C1、C2などの場合について、逸脱の許容性に関するやや詳細な記載を加えるなどの配慮が必要であろう。

(4) 診療指針の保守性

順位の高いevidenceは、大規模な臨床での試験成績であり、その集積には、長期間が必要である。特に、近年の疾患構造の変化において大きな割合を占めるようになった癌患者や慢性疾患患者では、臨床試験の科学的に信頼性の高い結果の評価には最低5年～10年

を要する場合が多い。

この点、如何に優れた画期的治療法でも、初期の普及段階においては、長期的な成績は存在しないわけであるから、有効性や安全性に関する順位の高い evidence は存在し得ない。したがって、新規診療療法は、診療ガイドラインにおいて勧められる診療方法とはなり難い。その意味で、科学的根拠に基づく診療指針とは、その本質上保守的にならざるを得ないものであり、したがって、優れた新規診療法の普及を遅延させてしまう可能性をもっているといえる。この点に関しては、今後、専門家のコンセンサスを、診療ガイドラインにどのように反映させるべきか検討が必要であろう⁴⁾。

3. 患者の自己決定権と「医療水準」

(1) 説明義務の範囲と「医療水準」

一般に医師には、患者の自己決定権保障のため、治療実施に先立ち、当該治療法の危険性や代替治療法の選択等について説明する義務があるが、この説明内容の適切性の基準も「医療水準」と呼ばれてきた。

近年の各種の新規治療法の開発によって、同一病態に対して、多様な治療法が存在するケースが多くなってきた。様々な開発段階の治療法があるため、どの程度普及した方法までを説明すべきか、その範囲を決める必要があるが、この点についても、従来、最高裁は、新規治療法についての説明義務が生じるのは、その方法が「医療水準」として確立しているか否かを基準とするとしてきた。

上述のように、原則としては、「医療水準」はガイドラインと無関係であるが、実際には、専門学会のガイドラインは重要な証拠として用いられる可能性が高い。そのため、ガイドラインが発表されている場合、一般開業医においても、これをふまえた診療が「医療水準」として要求され、ガイドラインに記載された知見について説明義務が認められ、また、基幹病院の医師にとっては、その発表以前から説明義務があったと認められ得ると考えられる。

さらに、患者の自己決定権を尊重するならば、説明義務については必ずしも診療行為と同次元で考える必要はなく、「医療水準」として確立していない治療法についても説明を行うべき場合が考えられる。

この点について、最高裁は、平成13年11月27日⁵⁾は、以下のように判断した。一般的には、実施予定の治療法は医療水準として確立したものであるが、他の治療法は医療水準として未確立のものである場合、医師は後者について常に説明義務を負うとはいえない。ただし、このような未確立の治療法であっても、医師

が説明義務を負うと考えられる場合もあり、少なくとも、当該未確立な治療法が、①少なくない医療機関において実施されており、相当数の実施例があって、②実施した医師間で積極的な評価がされているものについては、③患者が当該治療法の適応である可能性があり、かつ、④患者が当該治療法の自己への適応の有無、実施可能性について強い関心を有していることが分かった場合においては、たとえ医師自身が当該治療法について消極的な評価をしており、自ら実施する意思の無い場合であっても、患者に対し、知る範囲で、当該治療法の内容、適応可能性やそれを受けた場合の利害得失、当該治療法を実施している医療機関の名称や所在などを説明すべき義務がある。

本判決によれば、患者が強い関心を示す場合等の要件を満たす場合には、「医療水準」として確立していない治療法についても説明義務が要求されることになる。これを上に論じたところと併せて考えると、専門学会のガイドラインから外れている、一部の施設で行われている未確立な治療法についても、基幹病院の医師には情報提供が要求される可能性があることになる。果たして、ここまでの注意義務が問われるのかどうかは、今後の判例の集積をみないと判断できないが、患者の個別的事情によっては、特にICについては、ガイドラインも常に基準となるわけではないことは銘記すべきであろう⁶⁾。

4. 註

1) 最高裁判所平成7年6月9日判決。最高裁判所民事判例集49巻6号1499頁。

2) 例えば、大阪地方裁判所平成19年9月19日判決は、「一般に診療ガイドラインは、作成時点で最も妥当と考えられる手順をモデルとして示したものであることが認められ、具体的な医療行為を行うにあたって、ガイドラインに従わなかったとしても、直ちに診療契約上の債務不履行又は不法行為に該当すると評価することができるものではないが、当該ガイドラインの内容を踏まえた上で医療行為を行うことが必要であり、医師はその義務を負っていると解される。」と判示している。

なお、診療ガイドラインによっては、本稿で記しているような、診療ガイドラインが医事紛争に利用される可能性を懸念して、ガイドライン作成主体が何らの法的責任を負わない旨を強調して宣言しているものも見受けられる。しかし、例えば、誤った evidence の取り扱いによりガイドラインの内容が誤ったものとなり、その虚偽の情報を信じた患者が不適切な治療法を自ら希望して受け、その結果患者の健康被害が生じた

ような事例であれば、ガイドライン作成主体が何と宣言しようとも、責任を追及される可能性がある。このような事態は通常は想定し難いが、診療ガイドラインを作成する以上は、むしろ医事紛争に利用される可能性があることを前提として、あくまでも、ガイドラインは一般的な考え方にすぎず、現場の医師の裁量が優先する旨を強調しておくべきであろう。

3) 例えば、診療ガイドラインを交通事故における後遺障害の有無、内容、程度等の認定の証拠の一つとして用いた大阪地方裁判所平成18年9月27日判決は、「一部の脳神経外科医を中心に発足した脳脊髄液減少症研究会での診療ガイドラインは、診断基準となる症状として、…ことを挙げる。もっとも、これらの診断基準が臨床診断基準として医療従事者の間で広く受け入れられていると認めるに足りる証拠はない。」として、ガイドライン作成主体の性格、その普及の程度によっては、診療ガイドラインの証拠力が必ずしも強くないことを示唆した。

また、上記仙台地方裁判所平成22年6月30日判決は、「…肝癌診療ガイドラインにおいてサーベイランスの至適間隔に関する明確なエビデンスはないとされており、推奨の強さはグレードC1（行うことを考慮してもよいが十分な科学的根拠がない）と位置づけられていることからすれば、サーベイランスの間隔については一義的に標準化されているとまでは認めがたいのであるから、上記間隔については医師の裁量が認められる余地は相対的に大きくなるものと解される。」として、推奨度C1の場合の診療ガイドラインの規範性を弱く、医師の裁量を広く判断している。また、大阪地方裁判所平成23年1月31日判決は、「以上で検討した非小細胞肺癌患者に対する治療方法を巡る臨床現場の状況に加え、本件診療ガイドラインはあくまで指針であって強制力を有するものでないことや、本件治療ガイドラインにおいて、非小細胞肺癌について、一定の効果が期待できる第一選択となる標準的な併用療法ないし第二選択の併用療法が存在するがんと

して非小細胞肺癌を挙げていないことを併せて考慮すると、本件診療ガイドラインにおいて非小細胞肺癌の第二次治療でBレベルとされているドセタキセルの投与は、平成18年4月当時、医療水準として確立した治療方法とまで認定するのは困難であるといわざるを得ない。」として、推奨度Bの場合であっても、他の事実との総合考慮によっては、医療水準として確立していたとまではいえないと判断し、医師の裁量を認めている。

4) この点を勘案すれば、診療ガイドラインとは異なる先端治療を行った場合と、診療ガイドラインとは異なる旧来の治療法を行った場合とでは、診療ガイドラインから外れた点は同じであっても、評価は異なるべきではないかと思われる。実際の裁判においても、先端治療の実施例が医療過誤訴訟に進展した場合、被告側の、診療指針とは異なる診療方法を用いたことの合理性に関する立証については、必ずしも高い順位のevidenceは要求されないかもしれない。医療機関の中には、大学病院や専門センター機関のように、医療の進歩に対して社会的責任を負っている施設もあり、そのような医療機関における先進的医療への取り組みについては、社会的合意が存在すると考えられるからである。ただし、この場合、診療ガイドラインとは異なる新規診療方法を実施することについて、特に正確で詳細なインフォームド・コンセントが必要なことは当然の前提である。

5) 最高裁判所平成13年11月27日判決・最高裁判所民事判例集55巻6号1154頁。

6) さらに、最高裁判所平成13年11月27日判決の判示は、「少なくとも…」として、上述の4つの要件の充たされるような場合を、医師の未確立な診療方法についての説明義務が認められる一例として挙げたもので、これらの要件の欠ける場合についても同様の説明義務が認められ得ることを否定する趣旨ではない。

利益相反：なし

