

効果判定基準

皮膚悪性腫瘍における固形がん薬物療法効果判定基準 (改訂版)

日本皮膚悪性腫瘍学会編

石原 和之*¹ 齋田 俊明*² 山本 明史*³

Evaluation Criteria for Chemotherapy for Malignant Skin Tumors

Kazuyuki ISHIHARA *¹, Toshiaki SAIDA *², Akifumi YAMAMOTO *³

*¹ *The Institute for the Analyses of Prognostic Factors in Skin Cancer*

*² *Department of Dermatology, Shinshu University*

*³ *Department of Dermatology, National Cancer Center Hospital*

In 1999, new evaluation criteria were proposed by the Committee on Evaluation Criteria for Chemotherapy of Solid Tumors in the International Journal of Clinical Oncology. According to these criteria, the evaluation criteria for malignant tumors of the skin have also been revised. There are various cutaneous malignancies, such as malignant melanoma, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, tumors of the skin appendages (e.g., sweat gland carcinoma and sebaceous gland carcinoma), metastatic tumors, intraepidermal carcinomas, (e.g., Bowen's disease and Paget's disease), and mesenchymal carcinomas including mycosis fungoides (cutaneous T cell lymphoma).

In consideration of various clinical and therapeutic aspects of malignant skin tumors, we have established a new evaluation criteria as follows: We measured three different diameters added to the conventional methods which one or two diameter(s) measured in the lesions, and also evaluation of the clinical response of non measurable tumors to chemotherapy considered. [*Skin Cancer (Japan) 2001 ; 16 : 143-157*]

Key words : Skin malignant tumors, Evaluation criteria, Intratumoral administration, Systemic administration

*¹ 皮膚がん予後統計調査研究所

*² 信州大学皮膚科

*³ 国立がんセンター中央病院皮膚科

はじめに

1990年に日本癌治療学会誌に掲載した「皮膚悪性腫瘍における固形がん薬物療法効果判定基準¹⁾」は小山・斉藤による「日本癌治療学会固形癌化学療法臨床効果判定基準(1896年)」²⁾を基にして皮膚科領域の特徴を生かして作成されたものである。小山・斉藤の効果判定基準は、所謂、基本方針を示したもので、最終的には各科領域の特徴を生かして、それぞれの効果判定基準の指針を示すものである。皮膚科領域では肉眼的な立体構造(3方向)、さらに治療効果と共に変化する臨床症状、例えば紅斑、浸潤、色素沈着などを含む多彩な症状が効果判定に影響するため、「皮膚科領域独特な効果判定基準」が必要となった所以である。さらに皮膚科領域では肉眼的判定以外に病理組織学的所見も、効果判定に重要な役割を占めている。また最近、quality of life (QOL) が問題となり、治験以外にもかかる内容により治験薬剤の評価が問われることになったが、これらの取り扱いについては一部の論文にみられるものの³⁾、未だ治験の効果判定の対象にはなっていない。むしろ治験後の問題と解釈される。

今回は「皮膚悪性腫瘍における固形がん薬物療法効果判定基準」に関して、1987年、Skin Cancerに掲載した「皮膚悪性腫瘍の効果判定基準⁴⁾」と日本癌治療学会に掲載した既述の論文¹⁾を基にして、新しく改訂された内容を加えてまとめた。なお改訂に関して日本癌治療学会治療効果判定基準作成委員会の改訂経緯を以下に引用する。

最近における診断、治療の進歩と個々の症例に必ずしも適用できない問題点が指摘され国際的に共通する新しい効果判定基準の作成が要望され、European Organization for Research and Treatment Cancer (EORTC), National Cancer Institute (NCI) US, NCI Canada などからなる Working group が、1999年6月にWHOの改訂

版である Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST criteria) を発表した。この RECIST criteria を NCIUS や NCI Canada および本邦でも一部の治験のプロトコールに組み込まれて使用し始められている。

以上より本邦でも統一された新しい基準が必要となり、日本癌治療学会効果判定基準作成委員会(委員長・西条長宏)が発足し、既述の小山・斉藤の効果判定基準の改訂を行った(Int. J. Clin. Oncol., Vol. 4, No. 6, Dec. 1999)。

以上であるが、この改訂案が正式に日本癌治療学会で認められたため、皮膚悪性腫瘍の効果判定基準にもこれに従って一部改正する必要が生じた。しかし皮膚悪性腫瘍の初発病巣における効果判定基準の内容には殆ど影響がないが、治験における総論事項と症例の取り扱いに改訂があるため、これらを加えて補足した。日本癌治療学会効果判定基準作成委員会の改訂案の内容は「改訂事項」と「一部改訂」に分かれ、改訂事項についてはそのまま記載し、一部改訂には主に皮膚科領域に関連するものを本文に含め、また解説を加え、以下のように記述する。

I. 改訂事項の内容

II. 皮膚悪性腫瘍における固形がん薬物療法効果判定基準

A. 局所投与による効果判定基準

1. 判定の対象となる症例の選択

2. 対象病変の分類

1) 測定可能病変

2) 測定不能または測定困難であるが評価可能病変(臨床症状により評価可能な病変)

3. 効果判定方法

1) 測定可能病変

2) 評価可能病変

4. 奏効度の表現

1) 著効 2) 有効 3) 不変 4) 進行

5) 測定可能病変と評価可能病変

5. 複数病変の場合の奏効度の表現

6. 奏効率

- 1) 適格例の奏効率
- 2) 解析対象例 (評価可能例) の奏効率
- 6. 附; ①登録例数 ②適格例数
 - ③解析対象症例 ④評価不能例のリストとその例数
- 7. 奏効期間
- 8. 施設外検閲
- 9. 効果判定に関する層別化
- 10. 毒性
- 11. 生存時間データ
 - ①生存期間 (生存期間, 50%生存期間)
 - ②生存率 (全生存率, 〇年生存率, 治療成功生存率, 非増悪生存率, 無イベント生存率, 健存生存率, 無再発生存率)
- 12. 評価病変の一部に投与した場合
- 13. 副作用
- B. 局所投与における病理組織学的効果判定
- C. 全身投与による効果判定基準
 - 附記; 評価可能病変の具体的説明

1. 改訂事項

- 1) 臓器腫瘍の如何によっては、腫瘍マーカーを効果判定のパラメーターに採用することも

- 可能であるという表現を附記する。
- 2) 腫大肝に対しては従来、触診法による計測も行われていたが、肝腫瘍の計測はすべて画像診断法 (CT, MRI, 超短波) で行う。
- 3) 触診による測定可能病変が消失した場合の奏効度を CR とはせず, PR とする。
- 4) 生存時間データを生存期間規約・生存率規約に沿って後述するように改訂する (症例の取り扱いに関する表現上の問題点を含む)。

II. 皮膚悪性腫瘍における固形がん薬物療法効果判定基準

A. 局所投与による臨床効果判定基準

1. 判定の対象となる症例の選択

- 1.1 細胞診あるいは病理組織学的に皮膚悪性腫瘍と診断されたもの。
- 1.2 測定可能または評価可能な病変のあるもの。
- 1.3 活動性の重複癌のないもの。
- 1.4 原則として一般状態 (performance status, PS) grade 0~3のもの (1.4 附表1 参照)。
- 1.5 腎機能, 肝機能, 骨髄機能に高度の障害のないもの。

1.4 附表1. Performance statusのgrade

Grade	Performance status
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の廻りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
3	身の廻りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
4	身の廻りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

この基準は全身状態の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。例えば局所投与において、PS4であってもPR以上の成績が得られれば評価症例とすることがある。

1.6 重篤な合併症のないもの。

1.7 対象が再治療例の場合は、先行治療後4週間以上の期間があり、かつ前治療の影響が全く認められないもの。

1. 附 層別に必要な性、年齢、腫瘍部位 (dominant lesion を含む)、病期 (TNM など)、原発巣の有無、前治療の有無 (有のときはその種類と治療期間) を必ず記載する。

1.1 附 細胞診により組織型が明らかにされている症例を含む。

2. 対象病変の分類

2.1 測定可能病変

2.1.1 3方向測定可能病変

2.1.2 2方向測定可能病変

2.1.3 1方向測定可能病変

2.2 測定不能または測定困難であるが評価可能な病変

2.2.1 臨床症状により評価可能な皮膚病変

2.1.1 附 皮膚腫瘍あるいは立体的に測定が可能なもの。

2.1.2 附 扁平なる皮膚病変、あるいは皮下結節で3方向測定が不可能であるが2方向測定が可能なもの。

(附記；従来の小山・斉藤の効果判定基準における2方向測定可能病変において、一部改訂がみられている。皮膚腫瘍の効果判定に直接関係することはないと思われるが、転移に関連するため、附記として記述する (下線は追加あるいは改訂部分を示す)。

1) 肺腫瘍、転移リンパ節、皮膚、皮下転移結節など

2) 2方向径を直接的あるいは間接的 (内視鏡像および造影剤を用いての腫瘍陰影、CT像、MRI像、超音波エコー像) に計測し得る腫瘍

3) 肝腫瘍は触診法ではなく、画像診断 (CT、MRI、超音波) で計測する。

2.1.3 附 線状の皮膚病変を呈するもの。

2.2.1 附

1) 菌状息肉症の紅斑期および浸潤期のように臨床症状の推移により評価可能となる病変を有する場合。

2) ボーエン病やページェット病あるいは日光角化症などの表皮内癌において臨床症状の変化において効果判定が可能な場合、例えば浸潤や落屑角化がその腫瘍の特徴であり、これらの消失あるいは消褪が評価に結びつく場合、またはしばしば治療過程において色素沈着を残す場合。

3. 効果判定方法

効果判定は、他覚的改善の程度をもって行い、次の方法で測定し、縮小率を算出する。

3.1 3方向測定可能な病変の場合の計測法

3.1.1 同一平面上での腫瘍の長径とそれに直角に交わる最大径と、さらに腫瘍の立体をなす高さを測定して3方向となし、それらの積を算出する。

$$\text{縮小率} = \frac{(\text{治療前の積}) - (\text{治療後の積})}{(\text{治療前の積})} \times 100\%$$

3.1.1 附 原発巣で皮下組織への浸潤や硬結が著明で触診可能の場合、触診の他に造影剤を用いての腫瘍陰影、CT像、MRI像、超音波エコー像などによる効果判定への適用が可能である。

3.1.2 同一皮膚で3方向測定可能病変が2つ以上ある場合は、それぞれの積の総和を求め縮小率を算出する。

3.2 2方向測定可能な病変の場合の計測法

3.2.1 同一平面上での腫瘍の長径とそれに直角に交わる最大径の積を求め、次式により縮小率を算出する。

$$\text{縮小率} = \frac{(\text{治療前の積}) - (\text{治療後の積})}{(\text{治療前の積})} \times 100\%$$

3.2.2 同一皮膚で2方向測定可能病変が2つ以上ある場合は、それぞれの積の総和を求め縮小率を算出する。

3. 附 次の内容は新しく設けられたものである。

臓器腫瘍のいかんによっては、腫瘍マーカー

を効果判定のパラメーターに採用することも可能である。

以上の内容に関して皮膚科領域で採用するかどうかは、確立した腫瘍マーカーとその成績が論文化していなければならない。

3.3 1方向測定可能病変の場合の計測法

3.3.1 腫瘍の長径を計測し、次式により縮小率を算出する。

$$\text{縮小率} = \frac{(\text{治療前の径}) - (\text{治療後の径})}{(\text{治療前の径})} \times 100\%$$

3.3.2 同一皮膚で1方向測定可能病変が2つ以上ある場合は、それぞれの径の総和を求め縮小率を算出する。

3.4 臨床症状による評価可能病変の効果判定法。

3.4.1 紅斑および浸潤の強さの変化により効果を判定する。

3.4.2 同一皮膚に評価可能病変が2つ以上ある時は、それぞれの評価可能病変の数により判定する。

3.5 同一皮膚で3方向測定可能病変、2方向測定可能病変、1方向測定可能病変が共存する場合は3.1, 3.2, 3.3, および3.4に従ってそれぞれの縮小率あるいは効果を表示する。

3.6 後述の奏効度(4.項参照)を判定するために、治療の前後で同一の方法により病変の大きさを測定あるいは病変の変化を観察しなくてはならない。

3.1附 計測には、ノギスまたはルーラーなどを用いる。

3.4附

1) 2.1に記載のある通り3方向、2方向あるいは1方向の測定が可能でも臨床症状の変化の観察を加えなければ効果判定が困難あるいは不可能の場合。

2) 病変の測定が困難で臨床症状の変化により効果の判定が可能な場合。

3.4.1附

1) 紅斑とは病理組織学的に悪性腫瘍であることが証明され、かつ浸潤、腫瘍を伴わないもの。

2) 浸潤とは病理組織学的に悪性腫瘍であることが証明された浸潤病巣であること。

3.4.2附 測定可能病変が複数である場合は、それぞれの総和により縮小率を求めることができるが、臨床症状よりの判定にはそれぞれの病変はCR, PR, NCで判定を行い(4.項参照)、その数により効果を判定する(5.項参照)。例えばすべてCRはCR, PR以上の数 \geq NCの数であればPRで、PR以上の数 $<$ NCの数であればNCとなる。

4. 奏効度の表現

4.1 著効……Complete Response (CR)

測定可能病変、評価可能病変がすべて消失し、新病変の出現がない状態が4週間以上持続したもの。

4.2 有効……Partial Response (PR)

4.2.1 3方向測定可能病変において70%以上の縮小率を示し、かつ新病変の出現しない状態が4週間以上持続した場合。

4.2.2 2方向測定可能病変の縮小率が50%以上、あるいは評価可能病変の臨床的改善が50%以上である場合。かつ新病変の出現しない状態が少なくとも4週間以上持続した場合。

4.2.3 1方向測定可能病変において縮小率が30%以上で、かつ新病変の出現しない状態が少なくとも4週間以上持続した場合。

4.3 不変……No Change (NC)

3方向測定可能病変70%未満の縮小率と40%以内の増大、2方向測定可能病変の縮小率が50%未満、25%以内の増大、1方向測定可能病変の縮小率が30%未満、25%以内の増大の場合。評価可能病変の改善が50%未満、増悪が25%未満の場合。かつ新病変の出現しない状態が少なくとも4週間以上持続した場合。

4.4 進行……Progressive Disease (PD)

測定可能病変の腫瘍増悪率が3方向で40%以上、2方向、1方向で25%以上、評価可能病変の増悪が25%以上であった場合、または他病変の増悪、新病巣の出現がある場合。

4. 附

1) 評価可能病変において、紅斑あるいは浸潤病巣が色素沈着のみとなり、明らかに完全治癒と同等とみなされた時もCRとする。

2) CRおよびPRの条件に満たない症例をMinor Response (MR)として記録する。但し、MRは奏効率の算出に加えてはならない。

3方向測定可能病変で70%以上、2方向で50%以上、1方向で30%以上の縮小率、臨床病変の改善が50%以上認められたが、観察期間が4週間未満のもの、あるいは縮小率が3方向で70%から40%、2方向で50%から25%で4週間持続した場合をMRとする。また、臨床病変の改善が50%から25%のものも同様にMRとして記録する。なお、その間に新病巣の発現があつてはならない。

3) 測定可能病変および評価可能病変の効果判定のまとめを4附図1、図2に掲示した。

5. 病変が各測定可能病変、評価可能病変と多岐にわたる場合の奏効率の表現

評価病変が複数にわたる時には下記の如く総合して奏効率を表現する。

5.1 各評価病変毎の効果を4.の奏効率の規定に従い、別々に判定し記載する。

5.2 著効(CR)……各評価病変が全てCRに該当する効果を示した場合。

5.3 有効(PR)……各病変毎に判定された効果が全てPRか、またはCR, PR, NCが混在するときには、CR+PRの数がNCの数と同じか、または多い場合はPRとする。

5.4 不変(NC)……各病変毎に判定された効果が全てNCか、またはCR, PR, NCが混在するときには、NCの数がCR+PRの数より多い場合NCとする。

5.5 進行(PD)……各病変毎に判定された効果のいずれかにPDがある場合はPDとする。

4. 附 図1. 測定可能病変

測定可能病変	縮小率	持続期間	判定
三方向 二方向 一方向	いずれもすべて消失	4週間以上	CR
		4週間未満	PR
三方向……70%以上 二方向……50%以上 一方向……30%以上		4週間以上	PR
		4週間未満	
三方向……40%以上, 70%未満 二方向……25%以上, 50%未満		4週間以上	MR
三方向……40%未満, -40%以内 二方向……25%未満, -25%以内 一方向……30%未満, -25%以内		4週間以上	NC
三方向……40%以上増大 二方向……25%以上増大 一方向……25%以上増大			PD
他病変の増悪, または新病変の出現			

腫瘍径を測定し、総和または積和から求めた縮小率により次のように判定する。
MRは奏効率の算出に加えない。

4. 附 図2. 評価可能病変

評価項目	評価方法	持続期間	判定
紅 斑	著効：完全消褪または色素沈着のみ	4週間以上	CR
		4週間未満	PR
	有効：50%以上消褪	4週間以上	PR
		4週間未満	MR
	やや有効：紅斑の25%以上，50%未満消褪	4週間以上	
	不変：紅斑の25%未満消褪，25%未満増強	4週間以上	NC
進行：紅斑の25%以上増強または新病変出現		PD	
浸 潤	著効：完全消褪または色素沈着のみ	4週間以上	CR
		4週間未満	PR
	有効：浸潤の50%以上消失，あるいは紅斑のみ残存	4週間以上	PR
		4週間未満	MR
	やや有効：浸潤の25%以上，50%未満消失	4週間以上	
	不変：浸潤の25%未満消失，25%未満増強	4週間以上	NC
進行：浸潤の25%以上増強または新病変出現		PD	

(皮膚悪性リンパ腫などの計測不可能な場合)
臨床病状の改善度により，次のように効果判定を行う。
やや有効 (MR) は奏効率の算出に加えない。

5. 附 癌治学会判定基準²⁾ に2方向と1方向の病変が共存する場合，それぞれの奏効度を求め，その判定は複数臓器にわたる場合の奏効度の表現より判定すると記載されている。

以上より3方向，2方向，1方向，臨床症状よりの効果判定を求め，5. の5.1～5を適用する。なお，測定可能病変の複数病変については，既述の通りそれぞれの投与前後の積の和により判定するが，臨床症状よりの効果判定は，単にCRからPDの名称で行うわけであるので，これらの複数病変でも5. の5.1～5に準じてそれぞれの奏効度を決定すればよい。

6. 奏効率

著効 (CR)，有効 (PR) のみを奏効として奏効率を算出し，次の二つを併記する。

$$6.1 \text{ 適格例の奏効率} = \frac{(\text{CR例数}) + (\text{PR例数})}{\text{適格例数}} \times 100\%$$

$$6.2 \text{ 解析対象例の奏効率} = \frac{(\text{CR例数}) + (\text{PR例数})}{\text{解析対象例数}} \times 100\%$$

なお，詳細に関しては6. 附を参照されたい。

6. 附 登録された症例の治療経過のまとめは下記による。

- 1) 登録例数
- 2) 適格例数

内訳 { プロトコール治療の完了
原病の悪化 (無効) による中止

有害事象・反応による中止（内訳として
治療関連死亡数を明記する）
患者の拒否（有害事象・反応による）
患者の拒否（有害事象以外の理由による）
患者の同意撤回
医療側によるプロトコル治療の逸脱
違反
患者の治療不遵守
患者の追跡不能
事後不適格
その他

- 3) 解析対象例数（評価可能例数）
4) 評価不能例のリストとその理由

注：①完全例，不完全例という用語は用いない。

②中止，逸脱，違反，不遵守，追跡不能，事後不適格などの用語の定義を明確にして取り扱う。脱落は意味の範囲が広いので，他の用語を用いた方がよい。

③新 GCP 原文(ICH-step 4)に規定された「臨床安全性情報取扱いガイドライン」，「臨床試験の一般指針」および「臨床試験のための統計的原則」などを遵守する。また，厚生省による治験の通知（step 5）のうち，「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」（薬審第 227 号），「臨床試験の一般指針」（医薬審第 380 号）および今後通達される「臨床試験のための統計的原則」を参考にして，取り扱う必要がある。

④症例記録表のデータに関する定期モニタリングや監査で指摘された問題点の取り扱いは，当該プロトコルの研究代表者と研究事務局が中心になり，その対応策と処理の仕方をまとめ，それが効果・安全性評価委員会で審査の上，承認されなければならない。

⑤効果・安全性評価委員会の開催日，議事録（審査と判定を含む）および資料等は保管しなければならない。

7. 奏効期間

奏効期間測定のため次の年月日を明記する。

(図 3 参照)

- A: 治療開始年月日
B: 初めて明らかな腫瘍縮小あるいは臨床症状の改善を認めた年月日
C: 3 方向で 70% 以上，2 方向で 50% 以上の縮小に到達したと認めた年月日，あるいは臨床症状の改善が 50% 以上認められた年月日
D: 完全消失と認めた年月日
E: 一度縮小した病変の初めて明らかな増大，または新病変の出現を認めた年月日

8. 施設外検閲 (Extramural review) を行うことが望ましい。

9. 効果判定に関しては腫瘍効果に関連する層別化 (stratification) を記載する。

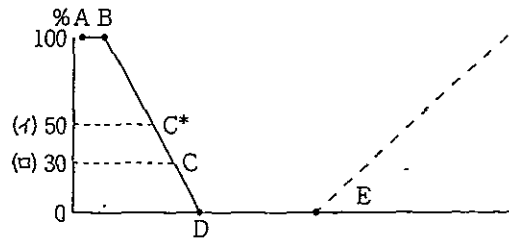
10. 毒性の種類，程度，出現時期，持続期間等につき記載する。(なお，詳細は固形がん化学療法効果判定増強の判定基準の毒性の項参照)

11. 生存時間データ

(以前は 11. 生存期間であったが，今回の改訂では生存時間データとして内容も改訂された。)

生存時間データに関しては，次の代表値を算

奏効期間：
著効 (CR) の期間：D-E
有効 (PR) の期間：C-E
全奏効期間：A-E



* 臨床症状の改善も準ずる。

図 3. (イ) 2 方向測定可能病変の効果判定
(ロ) 3 方向測定可能病変の効果判定

定する。

11.1 生存期間 (survival time)

11.1.1 生存期間とは、一般的に登録日（ランダム割り付け日）または治療開始日から、死亡年月日または最終生存確認日までの期間をいう。

11.1.2 50% 生存期間 (median survival time, MST) とは、生命表法による累積生存率が50%になるまでの期間をいう。

11.2 生存率 (survival rate)

一般的に、生存率とは生命表法による累積生存率のことである（相対生存率が生存率の比較に参考となる場合がある）。生存率には、全生存率 (overall survival rate), ○年生存率 (○ year survival rate), 治療成功生存率 (failure-free survival rate : FFSR), 非増悪生存率 (progression-free survival rate : PFSR), 無イベント（治癒）生存

率 (event-free survival rate : EFSR), 健存率 (disease-free survival rate : DFSR), 無再発生存率 (relapse-free survival rate : RFSR) などがある。プロトコールにはそれぞれの対象症例、生存期間の起点と終点、終点を決めるイベントを明確に定義する。代表的なものを表に示した (11.2 表2)。

12. 評価病変の一部に投与した場合

腫瘍内投与は全身投与と異なり、各病巣に対しそれぞれ治療を行うため、その個体に発生したすべての病巣に対し、治療を行わないことがある（個体の治療としては、そのすべての病巣に対し治療を行うことが望ましい）。かかる場合、その患者の病巣のすべてに投与した場合を「個別別Ⅰ」、その一部に投与した場合を「個別別Ⅱ」として分別し、評価法に若干の訂正を要

11.2 表2. 各種生存率を算出する場合の生存期間の起点、終点を決めるイベントおよび終点

	対象	起点	終点を決めるイベント	終点または最終観察日
①全生存率	全適格例	症例登録時点	すべての死亡	死亡日または生存例の最終観察日
②○年生存率	全適格例	症例登録時点	全生存例が○年以上経過した時点での全死亡	〃
③FFSR PFSR EFSR* ¹	全適格例 〃 〃	症例登録時点 〃 〃	3者のイベントは複雑で、寛解中の再発と死亡のほか、FFSでは治療中の死亡または治療が無効、PFSでは治療中や治療後の病状の進行または死亡、EFSでは治療中の死亡または治療によりCRに導入できないという判定であり、それぞれを明確に定義する。	それぞれで定義する
④健存率* ²	全適格例	症例登録時点	再発と死亡	再発日、無再発例では死亡日または最終観察日
⑤RFSR* ¹	CR例	CR導入時点	再発と死亡	〃

*¹ 高率にCRとなるリンパ腫や白血病の場合、*² 術後補助化学療法の場合

注1：①～⑤の各項目について死亡の場合、原病死と他病死（死因）の取り扱いを規定しておく。

注2：起点は治療開始時点とする場合もある。CR導入時点は明確に定義することが必要である。

注3：終点のうち、死亡以外のイベントその時点は表に記載した一般的原則に従い、明確に定義することが必要である。

する。

全病巣に投与する場合は個体別Ⅰであり、この場合は記述の判定法に従う。病巣の一部に投与した場合は、個体別Ⅱとして非投与部位の増悪 (PD) がある場合は、例えば投与部位が CR, PR であっても PD としなければならない。この場合、非投与部位の病巣とは皮膚、肺、肝、その他のすべての病巣あるいは転移を表示するもので、治療経過におけるこれらの病巣の変化を十分に把握して記載し、効果判定時まで観察を継続しなければならない。

すなわち、病巣の一部に投与した場合は、投与部位の効果を既述の効果判定法に従い評価すると同時に、非投与部位の変化を効果判定時までケースカードに記載し、もし、増悪した場合には最終評価は PD とする。

13. 副作用

副作用に関しては癌治学会判定基準の副作用に従うものとする。

B. 局所投与における病理組織学的効果判定

臨床的效果判定に関する大要は局所投与における効果判定法に記載した。しかし皮膚科領域においては容易に組織切除が可能であることより臨床的效果判定をさらに詳細に検討ができる。しかし病理組織学的判定は小山・斉藤の効

果判定基準にはない。胃癌取り扱い規約の中に組織学的効果判定基準の記載があり⁵⁾、これに従って組織学的判定基準を作成した (表 3)¹⁾。しかしこの組織学的判定と既述の臨床効果判定との最終判定を考慮しなければならない。例えば一見、色素沈着あるいは瘢痕化して臨床的に治癒状態 (CR) にみえても、切除を行った時、腫瘍細胞の残存が認められた場合は一ランク下げて PR とすべきである。また、臨床効果判定で MR であったとしても組織学的に CR のこともある。しかし現実的にはさらに複雑な問題点がある。これを列挙すると次のようである。

- a) 一部を切除した場合
 - b) 全部を切除した場合
 - c) 肉眼的に投与判定後、4 週間の経過を観察して切除した場合
 - d) 4 週間の経過を観察せずに切除した場合
- a) の場合は肉眼的な効果を裏づけるために行ったと考えられるので肉眼的判定が優先する。しかし、肉眼的判定が CR であって組織学的に腫瘍が残存していたとすれば PR に 1 段ランクを下げて効果判定を行わなければならない。b) の場合は全部を切除したのであるため、その病巣のすべての組織的变化を観察しうるので図 3 の肉眼的効果判定との相関性について検討できる。しかし、c) のように判定した状態が (たとえば PR) が 4 週間継続してからの切除

表 3. 組織学的判定基準

組-CR	腫瘍細胞が完全に消失したもの
組-PR	腫瘍細胞がほとんど消失あるいは壊死が著明で、一部のみ腫瘍細胞が認められるもの (残存腫瘍細胞 < 1/3)
組-MR①	腫瘍巣の構築の崩壊が認められ、かつ腫瘍細胞の変性・壊死像も認められるもの (1/3 ≤ 残存腫瘍細胞 < 2/3)
組-MR②	組-MR①の変化は明らかではないが、リンパ球浸潤などの何らかの反応の認められるもの (2/3 ≤ 残存腫瘍細胞 < 1)
組-NC	大部分の腫瘍巣において、腫瘍細胞の変性・壊死がほとんど認められないもの、あるいは、リンパ球浸潤などの何らかの反応も認められないもの

であれば問題がないが、4週間の観察を行わない場合は1つの規定を設ける必要がある。すなわち、切除時には組織学的効果判定を加えた判定を行い、その局所に切除後4週間再発、あるいは他部位に新生がなければ切除時（図4による）の判定を1ランク下げて判定する。もし、再発、新生があればPDとするということである。

以上により組織学的判定は可能であるが、もし、同一個体に2方向、3方向、臨床症状よりの判定、そして組織学的判定が共存した場合はどのように判定するかについては次項の総合判定で記載する。

総合判定

小山・斉藤班の評価法に1方向と2方向の病変が共存する場合、それぞれの奏効度を求め、その判定は複数臓器にわたる場合の奏効度の表現より判定すると記載されている（表4参照）。

以上より1方向、2方向、3方向、臨床症状よりの効果判定、ならびに組織学的効果判定による各奏効度を求め表4の5・1-5を適用する。なお、測定可能病変の複数病巣については既述のとおりそれぞれの投与前後の積の和により判

定するが、臨床症状よりの効果判定あるいは組織学的効果判定は単にCRからPDの名称で行うわけであるので、複数病巣がある場合は表4の5に準じてそれぞれの奏効度を決定すればよいと思われる（図5）。

C. 全身投与による効果判定基準

今回の日本癌治療学会効果判定基準作成委員会による改訂は全身投与を対象としたものである。従って当初における改訂事項の1-3はそのまま全身投与の効果判定に該当すると思われる。しかし最初に記述したように皮膚腫瘍は肉眼的な経過観察が可能であり、測定可能病変が2方向と3方向、さらに臨床症状による効果判定などがあり、かかることより日本癌治療学会効果判定基準を基本として皮膚科独特な効果判定を作成する必要があることは局所投与の場合と同様である。しかし現実的に局所投与の効果判定法がそのまま適用できるが、既述の改訂事項を検討して、加味すべきかどうか検討すべきである。その内容を簡記する。

1) 臓器腫瘍により腫瘍マーカーを効果判定のパラメーターに採用することが可能である。

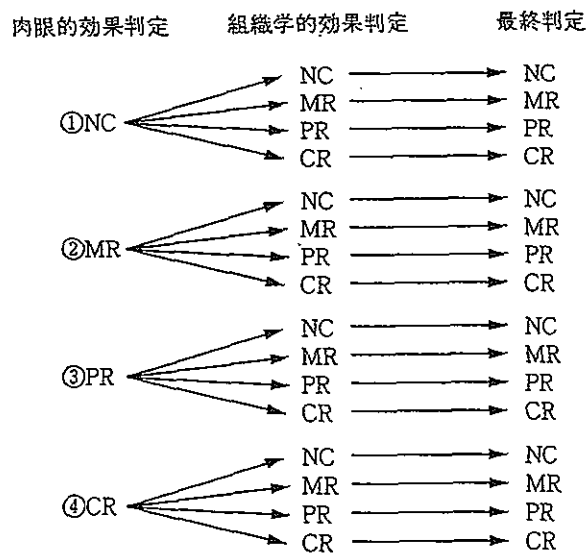


図4. 肉眼的と組織学的判定の相関性