平成20年度　厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究推進事業研究報告集

財団法人 がん集学的治療研究財団

2010年

はじめに

がん集学的治療研究財団では、厚生労働科学研究費補助金事業の中で、「第3次対がん総合戦略」での10か年戦略の一環として、効果的かつ効率的ながんの予防、診断、治療等を確立するため、質の高い臨床研究並びに全国的に質の高いがん医療の均てん化に資するための「がん臨床研究」を支援する国の事業の一端をお手伝いしてきた。即ち、①外国人研究者招へい事業、②日本人研究者派遣事業、③若手研究者（リサーチ・レジデント）育成活用事業、及び④研究者支援活用事業の4事業である。この事業を推進することで、我が国の厚生労働科学研究の効率的な活用が担保されるとの考えからである。

本事業は、平成18年4月より当財団でお世話させて頂き5年目を迎え、漸く、その成果が達成できる時期を迎えている。しかし、政権交代に伴う事業仕分けや公益法人の見直しで、この予算が昨年度より一律カットされ、今年度はさらに大幅カットが予測されている。それゆえ、海外からの招へい希望者や国外への派遣希望者には大きな失望感を与えていると推察している。しかし昨今の世論調査では、科学する日本人や留学希望の若者が減少傾向にあると報道されており、複雑な心境を味わっている。

時あたかも、6月14日未明に小惑星探査機「はやぶさ」が「イトカワ」から7年間の宇宙の旅を終えて、地球に無事帰還した。このビッグニュースは、日本人の心を震い立たせ、カプセル内に惑星の岩石の欠片などが見つかれば、有頂天の域に達し、科学研究費を査定した仕分人への不満が爆発するかも知れない。本来、教育や科学には費用対効果の判断は馴染まず、研究開発は無駄の中で生まれる性格が強い。英国の美術館、博物館は入場無料（Donation制度はあるが）が多く、有料でも1年間有効で何度でも入場できる。そこには、多くの職員が働いているので、当然超赤字と思われる。しかし、国民に美的感覚を養い、精神修養に役立つのであれば、極めて安価な投資になる。日本にも、是非、無駄（?）な科学研究に投資する勇気を持った政治家が多く出現し、少なくとも、この報告書にまとめた様な未来に繋がる事業は、査定対象から除外頂きたいと切望している。

本冊子には、平成20年度に実施したがん臨床研究推進事業で、継続分を含め、外国人研究者招へい事業で9（17）名、日本人研究者派遣事業で6（7）名、若手研究者育成事業で10（8）名、研究支援者事業で25（26）名、合計50（60）名であるが、括弧内の昨年度に比べ減少している。しかし、得られた成果を250ページ程度の冊子にまとめ、「がん臨床研究推進事業」で得られた貴重な経験が紹介されているので是非一読頂き、ご批判を賜れば幸いである。また、研究対象者は何れも日本を代表する施設からの推薦者で、今後とも益々の研讃を積まれ、その成果をがん治療に還元して頂き、「安全で安心できる効率的ながん治療」の開発・発展に、今後とも努力されることを切望する。この意味で、本事業をお世話している当財団の存在意義が高まり、がん患者の福音に貢献できるものと信じ、同時に本事業の波及効果にも期待を寄せているところである。

平成22年6月吉日

財団法人　がん集学的治療研究財団

理事長　佐　治　重　豊

Ⅱ　日本人研究者派遣事業

1　再発高危険群の大腸がんの術後補助化学療法に関する研究 ……79
東京医科歯科大学腫瘍外科学　　医員　　本山　一夫
（派遣先）南カリフォルニア大学分子生物学教室

2　悪性骨軟部腫瘍のテーラーメード治療と新規分子標的治療の開発 ……85
国立がんセンター中央病院
第二領域外来部骨軟部組織科　医師　　中谷　文彦
（派遣先）ボローニャ大学、リッツォーリ整形外科癌研究所

3　在宅緩和医療支援システムの構築に関する日本からの情報発信と米国最新情報
（遠隔医療システムを用いた非営利民間団体による在宅サポートチーム）の収集 ……91
帝京大学医学部附属病院　　内科学講座腫瘍内科　講師　　関　順彦
（派遣先）メイヨークリニック大学病院

4　がん医療における医療と介護の連携のあり方に関する研究 ……97
帝京大学ちば総合医療センター　　林　恵美子
（派遣先）マサチューセッツ大学医学部

5　悪性神経膠腫に対するTemozolomideの治療効果を増強した標準治療確立に関する研究
（H20－がん臨床－一般－019）……102
国立がんセンター中央病院　　脳神経外科医師　　宮北　康二
（派遣先）カリフォルニア大学サンフランシスコ校・メディカル・センター
コロンビア大学・プレスビテリアン病院
ピッツバーグ大学・メディカル・センター

6　平成19年度－61　再発高危険度群の大腸がんに対する術後補助療法の確立に関する研究……109
国立がんセンター中央病院総合病棟部　　17B病棟医長　　濱口　哲弥
（派遣先）ノースカロライナ大学チャペルヒル校
デューク大学
メイヨ・クリニック
スローンケタリングがんセンター
コロラド大学デンバー校
MDアンダーソンがんセンター
聖アントワン病院

Ⅲ　若手研究者育成活用事業

1　小児がん治療患者の長期フォローアップとその体制整備に関する研究……115
　国立成育医療センター研究所　羊　利敏
　（受入研究者）　副所長　藤本　純一郎

2　がん領域における薬剤のエビデンスの確立を目的とした臨床研究……119
　東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野　樋浦　仁
　（受入研究者）　教授　八重樫　伸生

3　がん対策の実施基盤及び推進体制に関する国際比較研究……127
　国立保健医療科学院　公衆衛生政策部　地域保健システム室　多田　由紀
　（受入研究者）　室長　武村　真治

4　「子宮体がんにおけるリンパ節転移バイオマーカーの探索」に関する研究……133
　北海道大学大学院医学研究科　生殖内分泌・腫瘍学講座　首藤　聡子
　（受入研究者）　教授　櫻木　範明

5　小児がん治療患者の長期フォローアップとその体制整備に関する研究……135
　国立成育医療センター眼科第二診療部　清水　里美
　（受入研究者）　眼科医長　東　範行

6　進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究……139
　東北大学大学院医学系研究科　松本　光代
　（受入研究者）　教授　八重樫　伸生

7　がん臨床研究に不可欠な症例登録を推進するための患者動態に関する研究
（H18－がん臨床－一般－006）……143
　東京大学医科学研究所先端医療社会コミュニケーションシステム社会連携研究部門
　岸　友紀子
　（受入研究者）　特任准教授　上　昌広

8　成人T細胞白血病（ATL）に対する同種幹細胞移植療法の開発と
そのHTLV－1排除機構の解明に関する研究……148
　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科免疫治療学　清水　由紀子
　（受入研究者）　免疫治療学分野　教授　神奈木　真理

9　成人がん患者と小児がん患者の家族に対する望ましい心理社会的支援のあり方に関する研究
（H20－がん臨床－若手－023）……153
　東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻　緩和ケア看護学分野
　三條　真紀子
　（受入研究者）　講師　宮下　光令

10　成人T細胞白血病（ATL）に対する同種幹細胞移植療法の開発と
そのHTLV－1排除機構の解明に関する研究）……156
京都大学ウイルス研究所ウイルス制御研究領域　　ファン　ジュン
（受入研究者）　　教授　　松岡　雅雄

Ⅳ　研究支援者活用事業

1　難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究……159
浜松医科大学医学部附属病院腫瘍センター　牧野　祐子
（受入研究者）　教授　大西　一功

2　難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究……162
長崎大学医学部原研内科　和田　佳恵
（受入研究者）　講師　宮崎　泰司

3　がん臨床研究に不可欠な症例登録を推進するための患者動態に関する研究……165
東京大学医科学研究所先端医療社会コミュニケーションシステム社会連携研究部門　大石　香奈子
（受入研究者）　特任准教授　上　昌広

4　WEB版がんよろず相談システムの構築と活用に関する研究……170
独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター　久田　富美
（受入研究者）　乳腺科医長　大野　真司

5　子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究……174
東北大学大学院医学系研究科　高野　かつえ
（受入研究者）　教授　八重樫　伸生

6　難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究……178
金沢大学大学院医学系研究科　中村　あゆみ
（受入研究者）　教授　大竹　茂樹

7　がん領域における薬剤のエビデンスの確立を目的とした臨床研究……181
東北大学大学院医学系研究科　庄子　美紀子
（受入研究者）　教授　八重樫　伸生

8　患者のＱＯＬを向上させることを目的とした支持療法等のあり方に関する研究……185
埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター精神腫瘍科　石田　真弓
（受入研究者）　講師　和田　信

9　タイムスタディ等の定量的な検討を踏まえたがん医療における専門スタッフの効果的な配置や支援のあり方に関する研究……188
大阪大学大学院医学系研究科　渋谷　友理
（受入研究者）　教授　大野　ゆう子

10　進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究……192
独立行政法人国立病院機構四国がんセンター婦人科　濱田　由紀子
（受入研究者）　手術部長　日浦　昌道

11　子宮体癌に対する標準的化学療法の確立に関する研究）……196
北海道大学大学院医学研究科生殖内分泌・腫瘍学分野　田川　深雪
（受入研究者）　教授　櫻木　範明

12　子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究……199
慶應義塾大学　医学部　産婦人科　野田　朋美
（受入研究者）　専任講師　進　伸幸

13　切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究……203
独立行政法人国立病院機構四国がんセンター　臨床研究部　武智　祥江
（受入研究者）　部長　井口　東郎

14　がん患者の意向による治療方法等の選択を可能とする支援体制整備を目的とした、
がん体験をめぐる「患者の語り」のデータベース……205
東京学芸大学教育学部　佐藤（佐久間）りか
（受入研究者）　教授　朝倉　隆司

15　がん患者の意向による治療方法等の選択を可能とする支援体制整備を目的とした、
がん体験をめぐる「患者の語り」のデータベース……208
東京学芸大学教育学部　射場　典子
（受入研究者）　教授　朝倉　隆司

16　がん医療における医療と介護の連携のあり方に関する研究……213
筑波記念病院つくば血液病センター　高橋　雅美
（受入研究者）　次長　鞍馬　正江

17　成人T細胞白血病（ATL）に対する同種幹細胞移植療法の開発と
そのHTLV-1排除機構の解明に関する研究……219
独立行政法人国立病院機構　九州がんセンター・臨床研究部
高田　豊
（受入研究者）　臨床研究部　部長　岡村　純

18　成人T細胞白血病（ATL）に対する同種幹細胞移植療法の開発と
そのHTLV－1排除機構の解明の関する研究……222
京都大学ウィルス研究所感染免疫分野　釜本　晃子
（受入研究者）　教授　松岡　雅雄

19　乳癌診療におけるグローバルスタンダードの導入と質的評価検討に関する研究……225
NPO法人日本乳がん情報ネットワーク　南陽　峯淑
（受入研究者）　代表理事　中村　清吾

20　進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究……229
東北大学大学院医学系研究科　柴田　尚子
（受入研究者）　教授　八重樫　伸生

21　神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と
均てん化および新規診断・治療法の開発研究……233
千葉県がんセンター研究局　村杉　るみ子
（受入研究者）　研究局長　中川原　章

22　がん患者のQOLを向上させることを目的とした支持療法のあり方に関する研究
（H19－がん臨床－一般－004）……237
東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻　緩和ケア看護学分野
下重　紘子
（受入研究者）　講師　宮下　光令

23　がん患者のQOLを向上させることを目的とした支持療法のあり方に関する研究
（H19－がん臨床－一般－004）……240
東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻　緩和ケア看護学分野
高下　誌子
（受入研究者）　講師　宮下　光令

24　成人がん患者と小児がん患者の家族に対する望ましい心理社会的支援のあり方に関する研究
（H20－がん臨床－若手－023）……244
大阪大学コミュニケーションデザイン・センター
大阪大学大学院 人間科学研究科人間行動学講座
医学系研究科生体機能補完医学講座　青江　智子
（受入研究者）　助教　平井　啓

25　早期消化管がんに対する内視鏡的治療の安全性と有効性の評価に関する研究―
粘膜下層浸潤臨床病期Ⅰ（T1N0M0）食道がんに対する内視鏡的粘膜切除術（EMR）と
化学放射線療法併用療法の有効性に関する第Ⅱ相試験：JCOG0508……247
京都大学医学研究科消化器内科学講座　中井　由起恵
（受入研究者）　准教授　武藤　学

Ⅰ 外国人研究者招へい事業

がん診療専門家の養成体制の整備に関する研究

１．招へいされた外国人研究者
国名：米国
所属・職名：メイヨー・クリニック　呼吸器内科部長
Mayo Clinc, Professor, Head, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Departmemt of Internal Medicine
氏名：エリック　スコット　エデル
Eric Scott Edell

２．主任研究者
所属・職名：国立がんセンター中央病院　総合病棟部医長
氏名：片井　均

受入研究者
所属・職名：国立がんセンター中央病院　総合病棟部医長
氏名：片井　均

３．招へい期間
平成20年3月27日～平成20年4月3日

４．研究活動の概要
3月27日から4月3日までの間、国立がんセンター中央病院において、院長および教育担当の医師を交えて、臨床教育者の育成に関して意見交換を行った。また、将来のベッドサイド教育実践に備え病棟を中心として病院内を視察した。3月28日には国立がんセンターにおいてスタッフ教育についての講演会を開催した（参会者50名）。

５．共同研究課題の成果
主任研究者の研究課題は「がん医療に携わる専門的な知識および技能を有する医療従事者の育成に関する研究」である。がん医療の均てん化で、薬物、放射線、緩和療法の医療従事者の育成は急務である。これら専門医および医療従事者の育成には、育成プログラムが必須であるが、わが国では、ようやく整備されつつある状態である。さらに、指導医が教育するための指導マニュアルに関する部分は全く確立していない。研究班の目的として、がん専門医を育成す

るために、指導マニュアルを含む育成プログラム構築を行い、このプログラムに基づきがん診療専門施設での研修を行い、プログラムの効果的かつ効率的な実施方法もあわせて研究するということを掲げた。研究目的を、達成するために、メイヨー・クリニックという卒後臨床教育体制が最も整っているといわれている施設と相互派遣プログラムを設立し、臨床教育者の育成を目的とした日本人指導者候補の留学生としてのメイヨー・クリニックでの受け入れと、メーヨー・クリニックの優れた臨床指導医による我が国の医療施設内での臨床教育法の指導を行うことはたいへん有意義である。

申請者（片井）は、がん集学的治療研究財団「外国への日本人研究者派遣事業」の援助で2007年9月にメイヨー・クリニックを視察し、メイヨー・クリニックの優れた臨床指導医による我が国の医療施設内での臨床教育法の指導を行う相互派遣プログラムを設立した。その一環として、この相互訪問が行われた。

エリック・エデル氏は、メーヨー・クリニックの呼吸器内科部長であるとともに医学部の内科学の教授も兼務している。クリニック内のインターネット・サービスシステムの責任者も務め、遠隔医療を提供する医療の研究を行っている。メイヨー財団理事長のコテーズ氏から教育指導担当として指名されており、我が国の卒後教育体制の改善に対する助言者として最適任者の一人と考えられる。 エリック・エデル氏に、国立がんセンター中央病院でベッドサイド教育の実践を依頼し、臨床教育者の育成を目的とした指導者の長期的派遣プログラムの構築を要請する。日本人指導者候補の育成が行われれば、我が国におけるがん診療専門家の養成体制の整備が急速に進み、また、大きな規模で行えることが期待できる。

国立がんセンター中央病院において、院長および教育担当の医師を交えて、臨床教育者の育成に関して意見交換を行った。また、将来のベッドサイド教育実践に備え病棟を中心として病院内を視察した。さらに国立がんセンターにおいてスタッフ教育についての講演会を開催した。

エリック・エデル氏は、メーヨー・クリニックで開かれている、医師・患者のコミュニケーションについての講義をし、講義資料を提供し教育法の指導も行った。また、教育の基本は、direct mentoringであるが、simulatorなどを積極的に利用したsimulationが必須であることを指摘した。病院視察、講演会のみならず来日中、メーヨー・クリニックからの教師派遣についての打ち合わせも行われた。

平成20年度は、研究班として、腫瘍内科部門では、（1）腫瘍内科医育成のため腫瘍内科研修プログラム（案）作成、（2）専門外のがん種の治療経験が不足している腫瘍内科医向け、日本臨床腫瘍学会「がん薬物療法専門医」取得のための教育プログラム（案）を作成した。また、緩和医療医として最低限の知

識、経験を習得するための教育プログラム「がん診療に携わる若手医師用育成プログラム」を作成し「がん診療に携わる若手医師用育成プログラム」による小規模講習会を実施した。
メーヨー・クリニックからの派遣プログラムの創設により、日本人指導者候補の育成プログラムが充実したものとなることが現実性を増した。

６．成果の評価

メーヨー・クリニックとの相互派遣プログラムの創設により、日本人指導者候補の育成が行われれば、我が国におけるがん診療専門家の養成体制の整備が急速に進み、また、大きな規模で行えることが期待できる。

がん専門医を育成するための育成プログラム構築を行い、このプログラムに基づくがん診療専門施設での研修の効果的かつ効率的な実施方法の研究に大いに寄与するものである。

７．外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

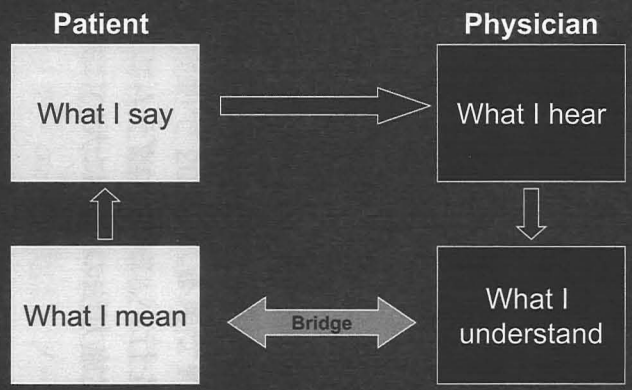
MAYO CLINIC

DOM Physician Patient Communication Workshop

The Evidence that Physician Patient Communication Leads to Improved Healthcare Outcomes

MAYO CLINIC

Information flow



MAYO CLINIC

Physician-Patient Communication: Reasons for Concern

- Patients want competent care
- Patients also want compassion, respect, attention and advocacy
- However, patients say we can be indifferent, aloof, rushed, etc.
- External factors (e.g., our healthcare system) can undermine trust

Source: AACH

MAYO CLINIC

Physician-Patient Communication: Reasons for Concern

- 18 seconds: average time to interrupt
- One-half of patient problems and concerns are not elicited
- Patients and physicians often (50%) disagree on the main problem
- Patients are often dissatisfied with information given to them

Can Med Assoc J 1995;152:1423-1433

MAYO CLINIC

Physician-Patient Communication: A Central Clinical Function

"...effective communication between doctor and patient is a central clinical function that cannot be delegated."

Toronto Consensus Statement

BMJ 1991;303:1385-1387

MAYO CLINIC

Kalamazoo Consensus Statement

Seven essential sets of communication tasks

Acad Med 2001;76:390-393

1. Build physician-patient relationship
2. Open the discussion
3. Gather information
4. Understand the patient's perspective
5. Share information
6. Agree on problems and plans
7. Provide closure

MAYO CLINIC

The Patient-Centered Medical Interview

- The ***most common*** medical procedure
  - >100,000 in a career
- The ***foundation*** of all clinical work
  - all types of care (e.g., curative and palliative) and stages of life
  - assessing, diagnosing, curing, prevention, caring, etc.
  - attends to body, mind, and spirit

Source: American Academy on Communication in Healthcare

MAYO CLINIC

The Patient-Centered Medical Interview: Good News

- Interviewing skills can be ***taught*** and ***learned***
- How the medical interview is conducted ***affects outcomes***:
  - greater patient satisfaction, adherence and recall, and fewer malpractice suits
  - better medical outcomes
  - improved productivity (e.g., utilization)

MAYO CLINIC

Physician-Patient Communication and Satisfaction, Compliance, and Recall

- Meta-analysis of 80 studies published between 1962 and 1986
- Examined the effects of 6 physician communication variables on patient satisfaction, compliance and recall

Roter D. In *Communicating with Medical Patients* (Sage Publications, 1989).

MAYO CLINIC

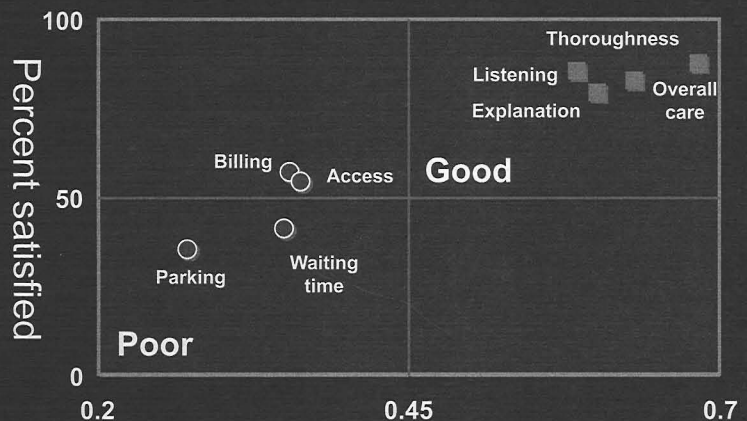
Physician Communication Variables and Outcomes

Physician communication	Satisfaction	Compliance	Recall
Information giving	Significant	Significant	Significant
Question asking	NS	Significant	Significant
Partnering	Significant	NS	Significant
Positive talk	Significant	NS	NS
Negative talk	NS	Significant	No data
Social talk	Significant	No data	No data

Roter D. In *Communicating with Medical Patients* (Sage Publications, 1989).

MAYO CLINIC

Patients at Mayo Clinic Rochester



MAYO CLINIC

Physician-Patient Communication and Medical Outcomes

- Systematic review of 21 studies (11 RCT) of physician-patient communication and patient outcomes (1983-1993)
- Studies focused on effective history-taking and discussions of management plans

Can Med Assoc J 1995;152:1423-1433

MAYO CLINIC

Physician-Patient Communication and Medical Outcomes

Elements of effective history-taking

Element	Patient outcomes affected
Physician asks many questions about patient understanding of the problem, concerns, expectations and perception of how the problem will affect function	• Patient anxiety • Symptom resolution
Physician asks the patient about his or her feelings	• Psychological distress
Physician shows support and empathy	• Psychological distress • Symptom resolution
Patient expresses himself or herself fully, especially regarding feelings, opinions and information	• Role and physical limitations • Health status • Functional status • Blood pressure
Patient perceives a full discussion of problem has taken place	• Symptom resolution

Can Med Assoc J 1995;152:1423-1433

MAYO CLINIC

Physician-Patient Communication and Medical Outcomes

Elements of effective discussions of management plans

Element	Patient outcomes affected
Patient is encouraged to ask questions	• Anxiety • Role and physical limitation
Patient is successful in obtaining information	• Functional and physiologic status
Patient is provided with information programs and packages	• Pain • Function • Mood and anxiety
Physician gives clear information along with emotional support	• Psychological distress • Symptom resolution • Blood pressure
Physician is willing to share decision-making	• Anxiety
Physician and patient agree about the nature of the problem and the need for follow-up	• Problem resolution • Symptom resolution

Can Med Assoc J 1995;152:1423-1433

MAYO CLINIC

Effects of Physician-Patient Communication Training

- Skills can be taught and learned[1-5]
- Training improves information gathering[4]
- Training reduces patients' emotional distress[5]

1. *Psychosom Med* 1998;60:268-276
2. *Ann Intern Med* 1998;128:118-126
3. *JAMA* 2003;290:1157-1165
4. *J Gen Intern Med* 1996;11:147-155
5. *Arch Intern Med* 1995;155:1877-1884

MAYO CLINIC

Physician-Patient Communication and Malpractice

Audio tape studies:

- Physicians without previous claims: used more time, humor, orientation, facilitation and encouragement (*JAMA* 1997;277:553-559)
- Surgeons with previous claims: had higher dominance and lower concern in tone of voice (*Surgery* 2002;132:5-9)

MAYO CLINIC

Conclusions

- Effective physician-patient communication is associated with:
  - improved patient satisfaction, adherence and recall
  - better medical outcomes
  - fewer malpractice suits
- Communication skills can be taught and learned

MAYO CLINIC

DOM Physician Patient Communication Workshop

Reflective Listening

MAYO CLINIC

"What did you leave behind to be here today?"

"How do you feel about being here today?"

MAYO CLINIC

DOM Physician Patient Communication Workshop

Three Function Model of the Medical Interview

MAYO CLINIC

The Three Function Model

1. Information gathering and agenda setting (What else?)
2. Relationship building (PEARLS)
   - Establishing rapport
3. Patient education
   - Giving a meaningful diagnosis (Ask-Tell-Ask)
   - Giving bad, sad or unexpected news

MAYO CLINIC

DOM Physician Patient Communication Workshop

Information Gathering and Agenda Setting

MAYO CLINIC

The Three Function Model

1. Information gathering and agenda setting (What else?)
2. Relationship building (PEARLS)
   - Establishing rapport
3. Patient education
   - Giving a meaningful diagnosis (Ask-Tell-Ask)
   - Giving bad, sad or unexpected news

MAYO CLINIC

Information Gathering Agenda Setting

- Chief Complaint
- HPI
- ROS
- Past Medical History
- Past Surgical History
- Family history
- Social history

MAYO CLINIC

Information Gathering Agenda Setting

- Let patient tell their story uninterrupted
- Ask, "What else?"
  - "What other concerns do you have?"
  - "What questions do you have?"
  - ask, "
  - Ask "what else" until pt finishes
- State your ideas for visit
- *Together*, prioritize and set visit agenda

MAYO CLINIC

Information Gathering Agenda Setting

- Facilitate the story
  - Start with open-ended questions
  - "Cone down" to specific questions
  - Check back
  - Summarize
- Data suggest expertise in information gathering improves efficiency

MAYO CLINIC

DOM Physician Patient Communication Workshop

Research vignette on the use of PEARLS

"40 Seconds of Compassion"

MAYO CLINIC

Can 40 Seconds of Compassion Reduce Patient Anxiety?

J Clin Onc 1999;17:371-379

- Purpose: To assess the effect of physician compassion on viewers' anxiety and assessment of physician characteristics
- 210 women (123 healthy breast cancer survivors, 87 without cancer)
- Randomized to observe 2 different videos (standard video = 18 min and "enhanced compassion" video [40 seconds added])

MAYO CLINIC

Can 40 Seconds of Compassion Reduce Patient Anxiety?

J Clin Onc 1999;17:371-379

Segment 1: I know this is a tough experience to go through and I want you to know that I am here with you. Some of the things that I say to you today may be difficult to understand, so I want you to feel comfortable in stopping me if something I say is confusing or doesn't make sense. We are here together, and we will go through this together.

Segment 2: I know this is a tough time for you and I want to emphasize again that we are in this together. I will be with you each step along the way.

MAYO CLINIC

Can 40 Seconds of Compassion Reduce Patient Anxiety?

J Clin Onc 1999;17:371-379

"Enhanced compassion" video group:

- Rated the physician as warmer, more caring, sensitive and compassionate
- Less anxious after watching the video
- Rated physician higher on wanting what was best for the patient and encouraging patient involvement

MAYO CLINIC

DOM Physician Patient Communication Workshop

Relationship Building

MAYO CLINIC

The Three Function Model

1. Information gathering and agenda setting (What else?)
2. Relationship building (PEARLS)
   - Establishing rapport
3. Patient education
   - Giving a meaningful diagnosis (Ask-Tell-Ask)
   - Giving bad, sad or unexpected news

MAYO CLINIC

Relationship Building PEARLS

Partnership

Empathy

Apology

Respect

Legitimization

Support

MAYO CLINIC

Partnership

- **Joint problem solving**
- **Joint decision making**
- **Working toward a common goal**
- **Use the terms "we", "us", "together"**
  - *"Lets look at this together."*
  - *"We're work on this together"*

MAYO CLINIC

Empathy

- **Put feelings into words**
- **Show understanding to the patient through reflective listening**
  - *"It sounds like this has been a difficult for you"*
  - *"I imagine you must be sad (angry, frustrated, etc.) about this."*
  - *"You seem to be in pain…"*

MAYO CLINIC

Apology

- **Sincere expression of regret**
- **Be authentic and honest**
  - *"I'm sorry that I kept you waiting."*
  - *"I'm sorry that you were given the wrong dose of the medication."*
  - *"I wish we had more effective treatments. vs I'm sorry the treatments are not more effective."*

MAYO CLINIC

Respect

- **Be mindful of your own biases**
- **Value the patients unique choices**
- **Acknowledge patient's decisions**
  - *"You have really read a lot about this"*
  - *"I appreciate the importance of consulting with your community elders"*
  - *"I respect your interest in considering natural remedies"*
  - *"I admire your courage (perseverance)."*

MAYO CLINIC

Legitimization

- **Normalize and/or validate patient concerns, feelings, experiences and choices**
  - *"Many people with this have similar concerns"*
  - *"It's quite common to be tired from this medication"*
  - *"Anyone might be confused by needing to choose between two treatments."*

MAYO CLINIC

Support

- **Discuss what support is needed?**
  - *"How can I be of support?"*
  - *"Who can you rely on for support?"*
- **Unconditional commitment that you will not abandon the patient**
  - *"I will be here for you each step of the way."*
  - *"If you need to contact me, here is the best way to reach me."*

MAYO CLINIC

DOM Physician Patient Communication Workshop

Small Group Skills Practice

MAYO CLINIC

Small Group Skills Practice

Group 1:

Group 2:

Group 3:

Group 4:

MAYO CLINIC

Review

- Reflective listening
- Information gathering and agenda setting "What Else"
- Relationship building "PEARLS"
- Grand Rounds: Dr. Tony Back
  - *"Teaching Doctors How to Say What No One Wants to Hear"*

MAYO CLINIC

DOM Physician Patient Communication Workshop

Patient Education: Giving a diagnosis meaningfully

MAYO CLINIC

The Three Function Model

1. Information gathering and agenda setting (What else?)
2. Relationship building (PEARLS)
   - Establishing rapport
3. Patient education
   - Giving a meaningful diagnosis (Ask-Tell-Ask)
   - Giving bad, sad or unexpected news

MAYO CLINIC

Giving a Meaningful Diagnosis

- Ask-Tell-Ask
- *Ask* - the patient his/her understanding
- *Tell* – reflect what you heard, share necessary knowledge/information
- *Ask* - about his/her understanding, reactions, feelings, and expectations

MAYO CLINIC

Giving a Meaningful Diagnosis

- Ask-Tell-Ask
- *Ask* - the patient his/her understanding
- *Tell* – reflect what you heard, share necessary knowledge/information
- *Ask* - about his/her understanding, reactions, feelings, and expectations

MAYO CLINIC

The Asking Skills Dialog

Asking Skills	*Description*	*Examples*
Knowledge	***Ask*** **about the patient's understanding.** ***Then*** **adjust the quantity and type of information.**	**"What do you already know? What questions do you have? What do you want to know more about?"**
Reactions, Feelings, Emotions	***Ask*** **about the patient's reaction to the news.** ***Then*** **reflect upon what you see or hear (PEARLS).**	**"What is your reaction to this? How are you feeling now? It looks like... It sounds as if..."**
Beliefs, Myths, Meaning	***Ask*** **about the patient's belief's, or what it means to him/her.** ***Then*** **educate and clarify as needed.**	**"Why do you think you have... What do you think of when I say...Do you have any questiions about..."**
Expectations	***Ask*** **about expectations of future outcomes.** ***Then*** **discuss treatment options.**	**"How will you cope with... What do you see happening ...your goals...with therapy?"**

MAYO CLINIC

Giving a Meaningful Diagnosis

- Avoid the temptation to "tell, tell, tell" more facts
  - Excessive information can easily overwhelm
  - Skill is to individualize information to make the information meaningful to the patient

MAYO CLINIC

Giving a Meaningful Diagnosis

- Practice asking….
  - "What questions do you have today?"
  - "What is most concerning about this for you?"
  - "What are your thoughts on this?

MAYO CLINIC

DOM Physician Patient Communication Workshop

Patient Education: Giving bad, sad or unexpected news

MAYO CLINIC

The Three Function Model

1. Information gathering and agenda setting (What else?)
2. Relationship building (PEARLS)
   - Establishing rapport
3. Patient education
   - Giving a meaningful diagnosis (Ask-Tell-Ask)
   - Giving bad, sad or unexpected news

MAYO CLINIC

Bad, Sad or Unexpected News

- Bad news is *any information that changes ones' view of the future in a negative way*
- Bad news is <u>not</u> always related to terminal illness

Examples:

- Trauma
- Miscarriage
- Chronic illness
- Disability - Loss of function

MAYO CLINIC

Barriers to effective communication of bad, sad or unexpected news

- Providers fears and anxiety
- Lack of formal training
- Perceived lack of time
- Patients often have multiple providers

MAYO CLINIC

Goals of Breaking Bad News

WJM 1999;171:260-263

- Allow emotional ventilation
- Achieve a shared perception of the problem
- Satisfy information needs
- Address medical needs
- Develop a strategy and follow-up plan
- Anticipate problems

MAYO CLINIC

An Approach to Giving Bad News: SPIKES

Set up

Perception

Invitation

Knowledge

Emotions

Strategy and summary

Oncologist 2000;5:302-311

MAYO CLINIC

S: Set Up
Get the setting right.

- Ensure privacy
- Invite significant others
- Remember ***nonverbal communication***: eye contact, shake hands, appropriate touch
- Sit down and slow down
- Manage time and interruptions

MAYO CLINIC

P: Assess Patient Perception
Find out what the patient knows.

- Ask before you tell
  - *"What have you been told about your condition?"*
  - *"What is your understanding of the reasons we did this test?"*
- Allows correction of misinformation
- Allows tailoring news to comprehension

MAYO CLINIC

I: Invitation
Get permission to share information.

- *"I'd like to discuss with you the results of your tests. Is that OK?"*
- Note: consider informing patients what tests might show before ordering them

MAYO CLINIC

K: Give Knowledge
Inform the patient.

- Align with the patient's level of comprehension
- Avoid jargon, and unrealistic optimism
- Small amounts of information
- "I wish I had better news."
- "What questions do you have?"
- "What can I clarify?"

MAYO CLINIC

E: Address Emotions
Respond to the patient's reactions.

- Anticipate reactions (tears, silence, anger)
- Invite expression of emotion
  - "Tell me how you are feeling about all this?"
- Name the emotion
  - *"I can see that you are upset, angry."*

MAYO CLINIC

S: Strategy and Summary
Close the session with a clear plan.

- Summarize major areas discussed
- Re-assess comprehension of news
- Close with a plan together (including follow-up)
- Consider take-home materials, written information

MAYO CLINIC

Pitfalls to Avoid

- Failing to prepare
- Failing to be mindful of your own feelings
- Failing to respond to the patient's emotions
- Rushing through the encounter
- Not recognizing how little the patient may remember after receiving bad sad or unexpected news.

MAYO CLINIC

Generally Unhelpful Phrases

- "It could be worse."
- "We all die."
- "It's God's will."
- "Don't worry, you'll be fine"
- "I understand how you feel."
- "Nothing more can be done."

米国における小児がんを対象とした臨床研究

（臨床試験）：NWTS の実際について

1．招へいされた外国人研究者

国　　名： USA

所属・職名：

Hospital of University of Pennsylvania, Department of Radiation Oncology, Professor (Emeritus)

ペンシルバニア大学病院、放射線腫瘍科、教授（名誉教授）

氏　　名：

Giulio John D' Angio

ギウリオ　ジョン　ダンジオ

2．主任研究者

所属・職名：獨協医科大学越谷病院小児外科、教授

氏　　名：池田　均

受入研究者

所属・職名：獨協医科大学越谷病院小児外科、教授

氏　　名：池田　均

3．招へい期間

平成 20 年 5 月 19 日～平成 20 年 5 月 31 日（13 日間）

4．研究活動の概要

5 月 19 日に来日し、翌 5 月 20 日に来日中の活動に関する打ち合わせを行った。5 月 21 日から 5 月 24 日までは幕張メッセ国際会議場で開催された国際神経芽腫学会（Advances in Neuroblastoma Research 2008）に参加するとともに池田の他、千葉県がんセンター研究所・中川原章およびその他の日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）のメンバーとともに神経芽腫を中心とする小児がんのグループ研究・臨床試験に関して意見交換を行った。また同学会最終日の International Open Symposium on Childhood Cancer Survivorship（小児がん経験者に関する公開国際シンポジウム）に参加し、小児がん経験者やその家族、ボランティア、医師、看護師および一般市民と意見交換を行った。

5 月 26 日は群馬県立小児医療センター・第 92 回小児医療センター講和会において”Progress in pediatric oncology: Surgeons have led the way”の演題で特別講演を行った（参会者約 50 名）。5 月 28 日には埼玉県さいた

ま市、大宮ソニックシティビルにおける小児がん特別講演会において、“Is childhood cancer a chronic disease?”の演題で講演を行い、小児がん医療に携わる小児科医、小児外科医らとともに小児がん医療、特に小児がんの長期フォローアップに関し意見交換を行った（参加者約 20 名）。また 5 月 29 日には東京都の聖路加国際病院において”Long term survivors of childhood cancer : Cure and care. The Elice Statement”の演題で講演を行った（参加者約 30 名）。

5．共同研究課題の成果

【研究課題の背景】

わが国では 1980 年代中頃に進行神経芽腫を対象としたグループ研究が開始され、その後、乳児例も含め全神経芽腫を対象に基礎および臨床研究が実施されてきた。特に進行神経芽腫においてはグループ研究が治療成績の改善に果たした役割は大きく、生存率は欧米の治療成績と比肩し得るほどに向上した。しかし神経芽腫を対象とする本格的な臨床試験は 2006 年に日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）が組織されて初めて緒についたと言っても過言ではなく、わが国におけるその歴史は浅い。一方、Prof. D’Angio は米国における腎芽腫（Wilms 腫瘍）を対象としたグループ研究（National Wilms Tumor Study, NWTS）の創始者であるとともに、40 年以上にわたりその指導的立場にあり、腎芽腫の治療成績の向上に多大な貢献をしてきた。

JNBSG では腫瘍の疫学的特徴や生物学的性状を明らかにし、神経芽腫に対する標準的治療を確立することにより一層の治療成績の改善を図ることを目的としている。しかし、そのためには効率的なグループ研究やランダム化比較試験（RCT）等による臨床試験の実施が不可欠であり、長年の歴史と実績を誇る NWTS から JNBSG が学ぶべきことは多い。

以上より本研究課題は Prof. D’Angio を招へいし米国における NWTS の実際について学び、また日米における小児がんのグループ研究について意見交換を行うことにより JNBSG における神経芽腫の標準的治療の確立やそのための臨床試験の実施に役立てることを目的とした。

【研究方法】

招へい研究者による講演・セミナー、また招へい研究者とわが国における小児がん研究者との討論を通じて NWTS の歴史と発展、組織体制、臨床試験運用の実際等を学び、わが国における小児がんのグループ研究（特に JNBSG）の範となり得る NWTS の実践的手法を明らかにする。また、わが国における小児がんグループ研究の将来的発展（アジア地域または欧米のグループ研究との連携など）の可能性も視野に入れ、検討を行う。

【結果】

1）米国における腎芽腫の臨床研究：NWTS の歴史

小児の腎悪性腫瘍である腎芽腫は 1899 年、ドイツ人外科医 Max Wilms の詳細な記述によりその後、Wilms 腫瘍と呼ばれるようになった。20 世紀に入

り、小児外科医や麻酔医の努力により経腹的アプローチによる腫瘍摘出術が行われるようになり、さらに術後放射線療法、actinomycin D の導入などにより治療成績が改善されたが、本格的な治療成績の向上は NWTS が組織されたことによる。

NWTS は腎芽腫を含む小児腎腫瘍の治療成績を改善し、治療による晩期障害を明らかにすること、また腎芽腫の疫学的、生物学的特徴を明らかにし、腎芽腫の効果的な治療戦略に関する情報発信をすること等を目的に、1969 年、Children' Cancer Group や Southwest Oncology Group の小児部門、Cancer and Leukemia Group B の小児部門の共同組織として設立された。NWTS は最初の大規模な小児がんの臨床研究組織であり、小児腫瘍医の他、外科医、病理医、放射線治療医、疫学者、統計専門家などからなる集学的研究組織であった。その後、米国やカナダを中心に 250 以上の小児がん治療施設が NWTS に参加し、米国における発生症例の約 80%を含む年間 440 症例が登録される研究グループに発展した。NWTS では 2002 年に新たな臨床試験への患者登録を中止するまでに NWTS-1 から NWTS-5 の臨床試験を実施した。これらの臨床試験により病理組織像や病期によるリスク分類に従った治療の確立、放射線治療の軽減、化学療法の強化などの治療の適正化を実施し、腎芽腫の治療成績を死亡率で半減、生存率で 90%を越えるまでに改善した。

現在、NWTS では臨床試験に参加しその後に生存している患者とその子孫を対象に長期フォローアップ研究を行っている。その目的は一つに一般対照との生存率の違いを調査することであり、もう一つは患者の遺伝的素因や治療に起因する二次がんの発生、心不全、肺障害、腎機能障害、生殖機能障害などの晩期障害の発生を調査することである。これは今後の晩期障害を回避する治療法の開発や、晩期障害のリスクの高い患者の同定を可能にする極めて重要な研究である。

2）わが国の小児がん研究体制（神経芽腫を例に）

わが国における小児がんの臨床研究は 1980 年代以降、各腫瘍別の研究グループによる多施設共同研究により進められてきた。神経芽腫では 1985 年以降、厚生省研究班を中心に多剤併用化学療法と外科療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療により特に予後の悪い 1 歳以上の進行神経芽腫で治療成績の改善が図られた。また乳児期の神経芽腫では一部の症例を除き極めて予後のよいことが明らかとなり、治療による副作用や晩期障害を回避すべく治療の軽減が進められてきた。一方、進行神経芽腫の早期発見を目的に乳児を対象に全国的に実施された神経芽腫マススクリーニングは、予後のよい乳児神経芽腫を多数発見するものの 1 歳以降の進行例の早期発見には効果がないとの結論に至り、2004 年、行政によるマススクリーニングは中止となった。

以上のごとく、これまで厚生省および厚労省研究班を中心に進められてきた多施設共同研究が治療成績の向上に大きく寄与したことはまぎれもない事実である。しかし、効果的でしかも副作用の少ない治療法を開発するため

には厳密な臨床試験の実施が不可欠であるとの認識から、JNBSGでは症例登録、中央病理診断・分子生物学的特性の診断、治療の質の管理、患者検体の保存、臨床試験の実施・効果安全性の評価、疾患・治療情報の公開等を分担する各委員会を設置し、同時に緊急性の高い高リスク症例を対象とした臨床試験を開始した。現在、JNBSGには全国114施設が参加している。

3）わが国の小児がん研究体制の問題点

神経芽腫やその他の固形腫瘍、また小児白血病・リンパ腫などは成人の腫瘍に比べて発生頻度が少ない希少疾患である。しかしながらその治療には小児血液腫瘍医、小児外科医、小児放射線治療医、病理医などの協力が不可欠で、また大量化学療法や造血幹細胞移植などの高度な治療技術を要する。したがって全国津々浦々にこのような高度医療を実施し得る医療施設を整えることは非現実的であり、小児がんの治療専門施設は集約化した上で全国的な配置を検討すべきである。加えて施設の高度専門化と専門施設間における均てん化も検討されるべきである。このような専門施設の整備により小児がんの全国的な把握が可能となり、わが国では不十分なデータしか得られていない小児がんの発生数や死亡率に関する登録事業が実施され、これを基にした疫学研究が発展し得ると考えられる。

一方、希少疾患を対象としたグループ研究や臨床試験の方法論に関しては、より効率的な試験デザインやデータマネジメントの検討が行われるべきであると同時に、症例数を増やすべく他地域におけるグループ研究との連携も検討されるべきである。また小児がんの生存の質(QOL)評価法に関する検討も極めて不十分な状態であり、QOL評価法を開発し臨床試験の評価項目に加えることも検討されなくてはならない。

4）わが国の小児がん医療の今後：NWTSから学ぶこと

NWTSでは臨床試験においてなるべく短期間に有意義な結果を出すべく、複数の治療研究グループが協力して登録症例を増やしてきた。最終的には米国における年間発生数500例の約80%を試験に組み込んでおり、わが国でも同様の努力をする必要がある。神経芽腫の場合、わが国における年間発生数は約200例と推定されており、各リスク別頻度はさらに少なくなることから、仮に全症例が臨床試験に参加したとしても一定の結論を得るには長い年月を必要とする。上記のような小児がん専門施設への集約や臨床試験に参加することにより質の高い治療を受けられることを保証するような仕組みを構築し、多くの患者に臨床研究（試験）への参加を選択肢として提示できるようにすべきである。またアジアや欧米におけるグループ研究との連携も今後、視野に入れ検討を行う必要がある。

現在、NWTSでは治療終了後の生存者やその次世代を対象にフォローアップ研究を実施している。特に腎芽腫の症例では腫瘍発生や先天異常に関連する遺伝子異常を高率にともなうことや、治療終了後に治療を原因とする臓器障害の発生が懸念されることから、”Cure is not enough”として研究を継続している。Prof. D’ Angioは例えば腎芽腫の治療後に問題となる腎機能障

害に関しては、NWTS の検討ではその発生は少なく、現時点では腎部分切除等による腎温存手術を積極的に検討すべき必要性は感じていないとの見解を述べた。いずれにせよ、わが国おいても同様の観点から長期にわたりフォローアップが可能な医療体制を構築し、きめ細かいフォローアップとその結果のデータベースへの集積等が実施し得るよう、検討されるべきである。特に患者の治療後の成長や発育、就学、就労、結婚等の社会参加についても慎重な調査研究を実施すべきである。

【参考文献】

1. D'Angio GJ, et al. The treatment of Wilm's tumor: results of the National Wilms' Tumor Study. Cancer 38:633-646, 1976
2. D'Angio GJ, et al. The treatment of Wilm's tumor: results of the second National Wilms' Tumor Study. Cancer 47:2302-2311, 1981
3. D'Angio GJ, et al. Treatment of Wilm's tumor: results of the third National Wilms' Tumor Study. Cancer 64:349-360, 1989
4. D'Angio GJ. The National Wilms Tumor Study: A 40 year perspective. Lifetime Data Anal 13:463-470, 2007

6．成果の評価

希少小児がんを対象とした臨床研究（試験）を効果的に成立させるためには、NWTS の歴史にみるごとく可及的に多数例を研究へ組み入れるべき努力を払うべきことの重要性を再認識した。すなわち、小児がん治療専門施設の集約化と高度専門化、専門施設間における均てん化等により質の高い医療を保証し、多数の症例に臨床研究（試験）への参加の選択肢を提示できるような仕組みを構築したい。またアジアや欧米におけるグループ研究との連携も視野に入れ検討を行うべきと痛感した。加えて、小児がん登録や疫学研究の体制整備や重要性も再認識した。

また NWTS のフォローアップ研究にみるように、治療後のフォローアップや晩期障害の治療と研究体制の整備も極めて重要であり、症例のデータベースへの集積や長期フォローアップ体制の構築などとともに、治療中あるいは治療後における患者の生存の質(QOL)の評価についても積極的に検討を進めたい。

最後に Dr. D' Angio に今後も引き続き臨床研究（試験）に関し必要な相談に乗っていただけるとのコメントをいただくことができたことを付記する。

7．外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

主任研究者
獨協医科大学越谷病院小児外科
池田　均

Report for Japanese Sponsors

My visit to Japan from May 19 to May 31, 2008 as a Fellow under the Sponsorship of The Foundation for Promotion of Cancer Research can be divided into 3 components.

1.) I attended the Advances in Neuroblastoma Research meeting in Makuhari. This was an international congress attended by hundreds of investigators from many countries. Most of the papers and posters dealt with the molecular genetics of neuroblastoma. I was able to participate more actively in the clinical sessions, and discuss the new therapeutic and diagnostic strategies under consideration in mutually rewarding interchanges.

2.) I participated in the International Symposium on Childhood Cancer Survivors, also in Makuhari. Study of the late effects of successful cancer therapy has not been much explored in Japan, but is a long-standing research interest of mine. It was therefore useful for me to be able to contribute to the discussion and to interact with the cured cancer patients who attended.

3.) This aspect of pediatric oncology carried over into the lectures and consultations I was invited to present. Two of my talks dealt with the question, "Is childhood cancer a chronic disease?" It was thus an opportunity to discuss the multi-faceted late effects issue. "When can I be said to be cured?" is a major concern among survivors. My presentations therefore included a concept of cure that is part of the so-called Erice Statement, of which I am a co-author. That concept addresses the elapsed time needed for the decreasing likelihood of relapse to reach zero. A third lecture was directed to the fact that the number of pediatric surgical trainees in Japan has decreased over the years. Perhaps for that reason I was asked to speak on the role pediatric surgeons have played in the notable progress that has been made in pediatric oncology. It is to be hoped such a review might stimulate more trainees to enter this important specialty. The consultations had to do with two patients with neuroblastoma at St. Luke's Hospital in Tokyo. Their physicians face difficult management decisions in these children; they said the advice and opinions offered were helpful.

I feel my visit has been of benefit both to me and my Japanese colleagues as we together battle childhood cancer and its many repercussions.

Giulio J. D'Angio, M.D.
Professor of Radiation Oncology, Pediatrics, and Radiology (Emeritus)
University of Pennsylvania School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania 19104

神経芽腫における集学的治療による
晩期障害研究についての共同研究打ち合わせ

1．招へいされた外国人研究者
国　　名：米国
所属・職名：フィラデルフィア小児病院　小児科教授
The Children's Hospital of Philadelphia,
Professor of Pediatrics
氏　　名：アンナ　メドウズ
Anna T. Meadows 博士

2．主任研究者
所属・職名：獨協医科大学越谷病院小児外科、教授
氏　　名：池田　均

受入研究者
所属・職名：千葉県がんセンター研究局、研究局長
氏　　名：中川原　章

3．招へい期間
平成20年5月19日～平成20年5月27日（9日間）

4．研究活動の概要
5月19日に来日、翌5月20日は国立がんセンター（東京・築地）において小児がんセミナーに参加し、受け入れ研究者および共同研究者と滞在中の具体的な活動内容に関する打ち合わせを行った。5月21日から5月24日までの間は、幕張メッセ国際会議場（千葉市・幕張）にて開催された国際神経芽腫学会(Advances in Neuroblastoma Research 2008；ANR2008)に出席し、神経芽腫症例の長期フォローアップの現状と問題点を主任研究者（池田)、受け入れ研究者（中川原)、日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）のメンバーならびに ANR2008 に出席していた各国の研究者を交えて総合的に討議した。また、5月24日は、ANR2008と併催された小児がん公開国際シンポジウム2008（International Open Symposium on Childhood Cancer Survivorship 2008)「Care and Cure for Childhood Cancer－Patients and Survivors Around the World -Bridge to Our Future: Treatment Situations in Developed and Developing Countries and Voices of Survivors」にて「Survivors of Childhood Cancer: Critical Question and Directions」というタイトルで小児がんの晩期障害について講演を行い、米国での博士の取り組みについて

参加者に紹介した。小児がん経験者とその家族、医師、看護師、ボランティアの様々な視点からの問題提起や活動内容についての講演を聞き、意見交換を行った。5月26日は国立成育医療センター(東京・世田谷)にて「Childhood and Adolescent Cancer and Beyond」のタイトルにて講演し、晩期障害研究担当である同センター藤本純一郎博士と、小児がん特に神経芽腫症例の予後調査と長期フォローアップの現状と問題点をディスカッションした。また同日、千葉県こども病院(千葉市・緑区)にても「Childhood and Adolescent Cancer and Beyond」の題で講演を行い、多くの小児がんに携わる医療従事者と小児がんの晩期障害などについて活発な意見交換を行った。

5．共同研究課題の成果

【目的と背景】

研究課題名:神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および新規診断・治療法の開発研究

わが国では1980年代中頃に進行神経芽腫を対象としたグループ研究が開始され、その後、乳児例も含め全神経芽腫を対象に基礎および臨床研究が実施されてきた。特に進行神経芽腫においてはグループ研究が治療成績の改善に果たした役割は大きく、生存率は欧米の治療成績に引けを取らないレベルに向上した。しかしながら、このような集学的治療(化学療法・放射線療法・外科療法)の進歩によって長期生存が可能な症例が得られるにつれ、治療に伴う副作用、とくに晩期障害が大きな問題になってきた。晩期障害の具体的な例として、1．抗がん剤投与・放射線照射による脱毛などの美容的な障害、低身長・性腺機能低下などの内分泌的な障害、難聴などの神経障害；2．輸血・血液製剤による感染症(C型肝炎など)；3．精神・心理的な障害などが挙げられる。本研究課題においても、難治例に対する抗がん剤超大量療法、放射線照射法の改良、新規の遺伝子治療法などが本研究班の研究に基づいて現在開発中であることから、新規に開発された治療法による上記のような晩期障害の発生を十分考慮に入れて対応を図ることが必要と思われる。

本プログラムにて招聘したアンナ・メドウズ博士は、米国の小児がん治療の先端的存在であるフィラデルフィア小児病院の小児科教授の任にあり、多数の小児がん長期生存者の晩期障害に対するケアの第一線の研究者として、長年の実績と業績をもつ。そこで、本研究課題を円滑かつ効率よく実施することを目的に、国内の多数の共同研究者を交え、小児がんの集学的治療による晩期障害についての講演を複数回行っていただき、意見交換を行うこととした。また、今回の招聘のもう一つの重要な目的として、小児がん公開国際シンポジウムにおいては、日本の神経芽腫長期生存者が現在抱えている問題について、患者自身やその家族および医療従事者から意見を直接聴取する場を設けた。

【得られた成果】
メドウズ博士は、ペンシルバニア大学小児科・内科学教授ならびにフィラデルフィア小児病院「小児がん経験者プログラム」およびペンシルバニア大学のアブラハムソンがんセンター「がん経験者のよりよい生活プログラム」研究所所長を兼務しており、小児がんの疫学研究と遺伝学的研究、小児がんがもたらす影響、特に二次がんの研究などを専門としている。これまでに米国の小児がん研究グループ（COG）で悪性リンパ腫の治療プロトコール作成等に関わったほか、COGで網膜芽細胞腫の研究委員長として、またNIH研究費による小児がん経験者研究の顧問としても精力的な活動を行っており、小児・思春期のがん経験者に向き合い晩期障害研究に貢献してきた。アジアでの初めての開催である国際神経芽腫学会(ANR)と小児がん公開国際シンポジウムに合わせて博士を招聘し、国内外の神経芽腫研究に携わる共同研究者とともに、本研究の今後の展開を討議できたことは、博士のこれまでの豊富な経験と実績に基づいた国際的な広い視野に基づく助言も得られ非常に有意義であった。

ANR2008では神経芽腫に関する基礎から臨床までの最新の国内外の研究成果が発表された。これらの発表、ディスカッションを通じて、現在の研究の最新情報の交換と議論が促進され、さらに、今後の国際的な共同研究への基盤が形成された。例えば、国際神経芽腫組織バンクワーキンググループの提言と立ち上げが行われ,本研究グループを中心としたアジアの代表および欧米各国の代表の間で、症例数の少ない神経芽腫などの小児がんの研究用組織バンクの構想がメドウズ博士を交えて話し合われた。また、国際神経芽腫リスク分類スタディグループでは、臨床因子および分子生物学的情報に基づく腫瘍の新しい分類システムについて議論を重ねた。このように、ANR2008において得られた新しい知識、概念の展開および研究方法の進歩などは極めて高レベルであり、これらの質の高い基礎的研究は、多くの小児血液腫瘍医・小児外科医・放射線科医に対して最新の知見を提供し、その成果を臨床へ応用するいわゆるトランスレーショナルリサーチの展開にとって最良のリソースとなると期待された。また、アジアで開催された最初のANRであることから、アジアから多数研究者が参加し、アジアにおける神経芽腫の研究振興・医療協力につながるシーズが形成された。臨床スタディのセッションでは、日米のプロトコール間での共同研究の可能性および実現について協議を行った。

小児がん公開国際シンポジウムでは世界各国の神経芽腫のサバイバーの参加があり、各国の小児がん経験者の交流促進と、発展途上国の神経芽腫医療の現状を把握し、先進国からの神経芽腫医療支援のあり方を再考する機会としても重要な契機であった。現在の小児がんの治癒率は、化学療法や放射線療法、外科的手術からなる集学的治療法の進展により、この数十年のうちに約70%となり、目覚ましい改善を遂げた。この30年間で多くの小児がんを治

せるとわかってきたことから、効果が損なわれない程度に少しずつその治療を減らしたり、二次白血病の原因となる治療薬を別の薬に換えたりと、副作用を減らせることがわかってきた。米国では臨床試験が全国レベルで行なわれており、大多数の子どもは同一のプロトコールによって治療を受け、その結果は5年先に明らかになるというシステムがとられている。小児がん経験者は二次がんに罹る可能性が高く、長期のフォローアップが必須である。また、二次がんや後遺症などに対する不安の精神的なケアも含めた様々な課題を抱えている。治療後その後遺症をよく理解している医師を定期的に受診することも必要である。また、患者に病気の予後や自然史についてと治療の詳細について、よく説明することが肝要である。メドウズ博士をはじめとして米国では早くからトータルケアの取り組みが始まっているが、まだサポート体制は十分ではなく、本邦ではさらにこのような取り組みが遅れており迅速な対応が必要である。今回公開国際シンポジウムにて、メドウズ博士の講演では幼年期や思春期のがんを乗り切った若者の変遷に焦点が当てられた。米国では現在小児がんの４分の３が治癒するが、1980年代までに、小児がん治療の晩期障害が認識され、その後の研究により、治癒に伴う長期合併症の多くを抑えることが可能になったこと、予後因子に基づいた最適な治療法の選択も可能となり、放射線照射量と化学療法の投与量効果の緻密な評価により、治療の一層の減少をもたらしたこと、この10年で監視、カウンセリング、介入のためのプログラムが開発され、生存の質の向上に向けての取り組みが進んでいることなどが話された。ANR2008開催中を通して、小児がん長期生存者の晩期障害およびその対策について、関係者とディスカッションを行い、小児がん経験者の状況や意識について情報が得られたことは、本研究の晩期障害に対する取り組みの今後の展開に有効な知見を加えることとなった。メドウズ博士らの欧米の取り組みから得るところは多く、本研究の対象である日本の神経芽腫長期生存者の晩期障害対策に、一層効果的な対応を取ることが可能になると期待される。また、晩期障害研究担当班員である国立成育医療センター藤本博士と共に小児がん特に神経芽腫症例の予後調査と長期フォローアップの現状と問題点をディスカッションし、日米のプロトコール間での共同研究の可能性および実現について協議した。米国で進行中の晩期障害の研究プロジェクトとの共同研究の可能性を検討し、本研究の円滑な進行および将来的に発生する副作用による晩期障害に対して十分な対応をはかるための体制作りにつながると期待される。計画する新規治療法に伴って発生すると考えられる晩期障害の種類・程度などについてのディスカッションは、特に有用であった。メドウズ博士からは、今後検討すべき課題として、1)治療終了後のサバイバーに対してどのような総合的医療が必要か、2) 最適なフォローアップケアの提供はどのような形で行っていくか、3)サバイバーの病後の変化をどうモニターするか、5)フォローアップ治療が晩期障害を減少させるかどうかの系統的な評価を行うこと、などが挙げられた。今後も密に情報を交換し、これらの点について共同で検討を行っていくこととなる。

（参考文献）

Meadows AT, Gordon J, Massari DJ, Littman P, Fergusson J, Moss K: Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphocytic leukaemia treated with cranial irradiation. Lancet 2: 1015-1018, 1981

Meadows AT, Baum E, Fossati-Bellani F, Green D, Jenkin RDT, Marsden B, Nesbit ME, Newton W, Oberlin O, Sallan SG: Second malignant neoplasms in children: An update from the Late Effects Study Group. J Clin Oncol 3: 532-538, 1985.

Meadows AT, Robison LL, Neglia JP, Sather H, Hammond D: Potential long term toxic effects in children treated for acute lymphoblastic leukemia. (Letter) N Engl J Med 321: 1830, 1989

Silber JH, Radcliffe J, Peckham V, Perilongo G, Kishnani P, Fridman M, Goldwein JW, Meadows AT: Whole-brain irradiation and decline in intelligence: The influence of dose and age on IQ score. J Clin Oncol 10: 1390-1396, 1992.

Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, Meadows AT: Breast cancer and other second neoplasms following childhood Hodgkin's disease: a report from the Late Effects Study Group. N Engl J Med 334: 745-751, 1996.
Meadows AT. Pediatric cancer survivorship: research and clinical care. J Clin Oncol 24: 5160-5165, 2006.

Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, Friedman DL, Marina N, Hobbie W., Kadan-Lottick NS, Schwartz CL, Leisenring W, Robison LL. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med 355: 1572-82, 2006.

Kazak AE, Rourke MT, Alderfer MA, Pai A, Reilly AF, Meadows AT. Evidence-based assessment, intervention and psychosocial care in pediatric oncology: a blueprint for comprehensive services across treatment. J Ped Psych 32(9): 1099-1110, 2007.

6．成果の評価

本研究課題では、高リスク群神経芽腫症例に対する新規治療プロトコール（１．進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量神経芽腫に遅延させて行う治療計画の早期第 II 相臨床試験；２．高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第 II 相臨床試験）を現在施行中であり、す

でに数十名の登録症例を得ている。これらの症例については、必然的にこれまでの治療による晩期障害の研究結果を基にして、新規にまたこれまでの治療と異なってしかも重度に発症する障害に対する対策を講じねばならない。この点については、メドウズ博士とのディスカッションを通して、米国のグループスタディから得られた重要な情報、ならびに現在米国で進行中の最新の研究の進行状況についての情報が提供され、本研究の安全で円滑な施行に効果をもたらすと期待される。また今回は、メドウズ博士からの米国の経験および状況についての情報のみならず、日本の小児がん、特に神経芽腫長期生存者支援団体が主催するシンポジウム「小児がん公開国際シンポジウム 2008」において、アジアや欧州における小児がんの治療の歴史、生存者のフォローアップなどの現状（ドイツ、インド、ベトナム）や小児がんを経験した長期生存者の状況（フィンランド、カナダ、フィリピンなど）や、日本の神経芽腫長期生存者が現在抱えている問題について患者自身から訴えを直接聴取する機会を得たことは、本研究班の対象である日本の神経芽腫長期生存者の晩期障害対策に、より一層効果的な対応を取ることが可能になると期待される。

主任研究者　池田　均

7．外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

The JMFC Fellowship Program Research Report

Sponsorship of an JMFC Fellowship permitted me to attend the Advances in Neuroblastoma Research (ANR) meeting from May 21 to 23 at the international convention complex in Makuhari, Chiba, Japan, the 2008 International Open Symposium on Childhood Cancer Survivorship: Bridge to Our Future on May 24, 2008, to visit both the National Center for Child Health and Development in Tokyo and the Chiba Children's Hospital on May 26, 2008.

At the International Open Symposium on Childhood Cancer Survivorship: Bridge to Our Future, I also heard presentations on Treatment Situations in Developed and Developing Countries and Voices of Survivors. At the Open Symposium, I presented a talk entitled: " Survivors of Childhood Cancer: Critical Question and Directions" that emphasized transition of young adults who have survived childhood or adolescent cancer. I noted that in the United States, three of every four children with cancer are now able to be cured, and that research has enabled treatment to reduce many of the long term complications that accompany cure. An overview of the last 30 years of pediatric cancer therapy demonstrated that once cure was thought possible, randomized clinical trials began to define the most effective and least toxic treatment. By the 1980s late effects of treatment were recognized and it was possible to determine the most appropriate therapy for each child based on known prognostic factors. Refinement of these principles and recognition of the dose effects of radiation and chemotherapy led to further reduction in treatment. During this decade, programs for surveillance, counseling and intervention have been developed and greater interest has developed in the quality of survival.

Questions that remain for the future include the following:

- How best to provide comprehensive care throughout the life span of survivors
- What is the best venue for follow-up care
- Will insurance cover necessary care
- How to monitor changes in survivors as they age
- Does systematic evaluation and follow-up care reduce late effects

The other speakers at the Open Symposium spoke on treatment history of childhood cancer, follow-up of survivors, and the situation in Germany, India, Vietnam and Japan. During the second session survivors from Finland, Canada, the Philippines and Japan spoke. This was very illuminating for the attendees and revealed much of survivors' feelings and hopes. This session was excellent.

The ANR meeting was also interesting. The study by the investigators from Genoa about the treatment of spinal compression by neuroblastoma and the late effects of chemotherapy and/or radiotherapy was the only clinical presentation during the meeting and I commented on this. While their study was small, and some might object to the lack of randomization or controls, I believe they clearly demonstrated that chemotherapy for neuroblastoma as the first treatment of choice with surgery and/or radiation therapy reserved for patients who do not respond well, guarantees the fewest late effects. If there is an incomplete response, limited resection rather than complete laminectomy provides the best change of good quality of life in the future.

At the National Center for Child Health and Development, I was accompanied by Dr. Yukiko Tsunematsu who showed me the clinical in- and out-patient oncology

areas, the radiation oncology suite and the intensive care units. I met with the president of the hospital and the research institute and learned much about the national efforts. I was extremely impressed with their work and the plans to foster optimal health care throughout the life span. My talk on "Childhood and Adolescent Cancer and Beyond" was attended by hospital physicians, trainees and Institute scientists.

On May 26, 2008 I also spoke on "Childhood and Adolescent Cancer and Beyond" at the Chiba Children's Hospital and was hosted by Dr. Yuri Okimoto and Mrs. Fumiko Inoue. This was also attended by pediatricians and scientists who asked very thought provoking questions regarding the future health of children treated for cancer.

The most important thing I learned during this visit is that Japanese physicians are now speaking openly to patients and their families about cancer. They have begun to speak about the strong possibility of cure since they are able to achieve the same excellent survival figures as other developed nations, but they also are considering the late effects of their therapy and are working to reduce them. My new area of research concerns the most efficient and practical means of providing life long care to adult survivors of childhood cancer, and I believe that Japanese researchers will also wish to contribute to our knowledge in this field in the future.

Anna T. Meadows, MD
Professor of Pediatrics; Director, Pediatric Cancer Survivorship Program
The Children's Hospital of Philadelphia
June 11, 2008

がん診療専門家の養成体制の整備に関する研究

１．招へいされた外国人研究者
国名：ブラジル
所属・職名：エドマンド・ヴァスコンセロス病院　呼吸器病センター長
Edmundo Vasconcelos Hospital, Head, Center for Thoracic Disease
氏名：ルイス　カリオス　ロッソ
Luis Carios Losso

２．主任研究者
所属・職名：国立がんセンター中央病院　総合病棟部医長
氏名：片井　均

受入研究者
所属・職名：国立がんセンター中央病院　総合病棟部医長
氏名：片井　均

３．招へい期間
平成20年9月1日～平成20年9月8日

４．研究活動の概要
9月2日から9月5日までの間、国立がんセンター中央病院において、院長および教育担当の医師を交えて、臨床教育者の育成に関して意見交換を行った。また、将来のベッドサイド教育実践に備え病棟を中心として病院内を視察した。9月2日には国立がんセンターにおいてスタッフ教育についての講演会を開催した（参会者50名）。

５．共同研究課題の成果
主任研究者の研究課題は「がん医療に携わる専門的な知識および技能を有する医療従事者の育成に関する研究」である。がん医療の均てん化で、薬物、放射線、緩和療法の医療従事者の育成は急務である。これら専門医および医療従事者の育成には、育成プログラムが必須であるが、わが国では、ようやく整備されつつある状態である。さらに、指導医が教育するための指導マニュアルに関する部分は全く確立していない。研究班の目的として、がん専門医を育成す

るために、指導マニュアルを含む育成プログラム構築を行い、このプログラムに基づきがん診療専門施設での研修を行い、プログラムの効果的かつ効率的な実施方法もあわせて研究するということを掲げた。研究目的を、達成するために、がん診療専門家の養成システムが整っているといわれている施設から優れた臨床指導医を招聘し、長期間にわたり我が国の医療施設内での臨床教育法の指導を行うことはたいへん有意義である。

申請者（片井）は、がん集学的治療研究財団「外国への日本人研究者派遣事業」の援助で2007年9月にメイヨー・クリニックを視察し、メイヨー・クリニックの優れた臨床指導医による我が国の医療施設内での臨床教育法の指導を行う相互派遣プログラムを設立した。すでに、相互訪問が行われている。メイヨー・クリニックのみならず、他の卒後臨床教育体制が整っているといわれている施設との交流研修の確立も必要である。

今回、招へいしたロッソ医師は、サンパウロのABC基金医学部の教授として、長年にわたり教育指導担当としてがん専門医の指導にあたってきた。ロッソ医師に、国立がんセンター中央病院でベッドサイド教育の実践を依頼し、臨床教育者の育成を目的としたブラジル指導者の長期的派遣プログラムの構築を要請する。日本人指導者候補の育成が行われれば、我が国におけるがん診療専門家の養成体制の整備が急速に進み、また、大きな規模で行えることが期待できる。

国立がんセンター中央病院において、院長および教育担当の医師を交えて、臨床教育者の育成に関して意見交換を行った。また、将来のベッドサイド教育実践に備え病棟を中心として病院内を視察した。さらに国立がんセンターにおいてスタッフ教育についての講演会を開催した。

ロッソ医師は、近年、次のような新しい現象が起こり、教育に影響を与えていることを強調した。Diminishing attractiveness in medical school、Diminishing attractiveness in thoracic surgery as a career、Increasing number of percutaneous and endoscopic interventions、Unknown impact of less invasive or robotically assisted new procedures、Lifestyle and stress-related concerns of surgical practice、Change in societal expectation、Job reimbursement、Malpractice issues。また、教育の基本は未だに、direct mentoringであるが、simulatorなどを積極的に利用したsimulationが必須であることを同時に述べられた。派遣教師による指導は、どちらの方法にも有効な手段である。医師ひとりひとりの能力が大幅に異なる可能性もあるので、個人教授が可能なスタッフの教育を行っていく準備をしておく必要があるとの助言も受けた。

病院視察、講演会のみならず来日中、ABC基金医学部からの教師派遣についての打ち合わせも行われた。

平成 20 年度は、研究班として、腫瘍内科部門では、(1)腫瘍内科医育成のため腫瘍内科研修プログラム(案)作成、(2)専門外のがん種の治療経験が不足している腫瘍内科医向け、日本臨床腫瘍学会「がん薬物療法専門医」取得のための教育プログラム(案)を作成した。また、緩和医療医として最低限の知識、経験を習得するための教育プログラム「がん診療に携わる若手医師用育成プログラム」を作成し「がん診療に携わる若手医師用育成プログラム」による小規模講習会を実施した。

ABC 基金医学部からの派遣プログラムの創設により、日本人指導者候補の育成プログラムが充実したものとなることが現実性を増した。

6．成果の評価

ABC 基金医学部からの派遣プログラムの創設により、日本人指導者候補の育成が行われれば、我が国におけるがん診療専門家の養成体制の整備が急速に進み、また、大きな規模で行えることが期待できる。

がん専門医を育成するための育成プログラム構築を行い、このプログラムに基づくがん診療専門施設での研修の効果的かつ効率的な実施方法の研究に大いに寄与するものである。

7. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

Education of Young Staff

Luis Carlos Losso, MD, PhD
ABC Foundation School of Medicine
Edmundo Vasconcelos Hospital
Center for Thoracic Diseases
Sao Paulo – Brazil

Gratitude

First of all, I would like to thank Dr. Tsuchiya for the kind invitation for visiting the National Cancer Center Hospital; it is a real honor and a pleasure to be here again with him, Dr. Asamura and colleagues I already had the opportunity to meet during my first visit to Japan in 1995 and also three years latter during the VATS2008, as a guest of Dr. Naruke, our much-missed and dear friend.

The lecture I was invited for, "Education of Young Staff" is a fascinating one and I hope we can share some reflections on it.

Open Thoracic Surgery

In America, the organized thoracic surgery education and training began with the establishment of the first thoracic surgery resident program at University of Michigan in 1930. Since that time, thoracic surgery matured rapidly, mainly during Word War II and has strikingly advanced, propelled by a great scientific and technological development. The surgeon has reached the domain of the surgery, having acquired well-established standards throughout the years, in the whole world.

Japanese Thoracic Surgery

Contributing to that fantastic development of surgery, Japanese physicians as Ikeda (bronchoscopy), Ishikawa (pioneer on thoracic surgery), Naruke (lymph node mediastinal map and sentinel lymph node), Suemasu, Asamura, Tsuchiya, Watanabe, Kameyama (extended thoracotomy), Takeno, Hata (radical), Harubumi (bronchoscopy) and Nakayama among others, have built during about 50 years, the new fundamentals of the modern thoracic surgery; not only those men, but also a wide range of people working with and for them, as doctors, nurses, technicians, engineers, designers, physicists, secretaries, translators and photographers.

Video Assisted Thoracoscopic Surgery

Suddenly, in the early nineties of twentieth century, those surgeons received the impact of a new alternative for operative approach, less invasive and which has presented to them, new and outstanding technical characteristics: the surgeries could be performed through small incisions, the operative field was seen on video monitors, the vision was bi-dimensional, the images of the structures were 20 folds enlarged, and more, the operations were carried out with the usage of new small diameter

specific instruments. Once more, during the last eighteen years, pioneer surgeons around the world have been facing the new challenge and winning it. They have been developing and establishing more and more complex and major video-assisted thoracic operative procedures.

First Video Assisted Thoracoscopic Surgery Meetings

In 1992 the NCCH organized the First Annual Meeting on VATS in Japan; in 1993, the First International Meeting on Thoracoscopy and Video Assisted Thoracic Surgery took place in USA and during the same year, the first Brazilian Training Center on VATS was founded at the Edmundo Vasconcelos Hospital in Sao Paulo, Brazil. International renowned thoracic surgeons attended all those meetings to exchange experiences and stimulated young surgeons all over the world to start training, opened doors for relationships with the devices companies on the development of VATS instruments and were the first step for the development of pulmonary major resections in many countries. In Japan the result was that during 2006, about 75% of all lobectomies were performed by VATS. In Brazil, this percentage is not too high, around 10%.

And due to those efforts, when we are entering in the 21st century, thoracic surgeons can look back with pride and gratitude to their predecessors who placed a high premium in medical education and surgical practice.

Robotic Endoscopic Surgery

But, in this information age, we have been heard about brand-new high-tech surgeries and a tremendous technological development has brought to surgeons a new challenge: the robotic endoscopic surgery. Major operative technical advances aided by surgical robots have been fundamental for its development and applicability such as the remote surgery, the minimally invasive approach and an unmanned kind of surgery. Other major advantages of robotic surgery are precision, miniaturization, smaller incisions, decreased blood loss, less pain and quicker healing time. Further advantages are articulation beyond normal manipulation and three-dimensional magnification. And for us an old challenge appeared once more: the need for acquires new skills.

New Phenomena

However, during the last decades, as the students, residents and doctors´ personal and professional lives evolve and develop, a variety of new phenomena have emerged and have been interfering in the picture of surgical education and training.

Those phenomena are the diminishing attractiveness in medical school, in surgery and specifically in thoracic surgery as a career, the increasing number of patients managed by percutaneous, endoscopic or bronchoscopic interventions; the unknown impact of less invasive or robotically assisted new procedures; the changing demographics of medical students and residents; the lifestyle and stress-related concerns of surgical residents and practicing surgeons; the change in societal

expectation (changing patient expectations about the role of residents in their care); the job reimbursement and malpractice issues; the need for better tools to assess the outcomes of surgical education and the continued competency of practicing surgeons and mentors; extensive service requirements in the hospital environment, increasing specialization, among many others.

As teachers involved with education and training thoracic surgery, we are responsible for managing those phenomena, working on those men and, mainly, enable them to follow the highest ideals of Medicine and to acquire surgical and spiritual skills.

Apprenticeship Model

So much information and technology disposable and too many teachers and time to surgeons learn.

In Brazil, many schools of medicine introduce video endoscopic surgery into their curriculum-based educational programs, enabling specific training for interns PG1 and PG2 surgery residents. In thoracic surgery residency program, the apprenticeship model for education and training has been used since 1930 in almost all countries in whole world, as well as at Edmundo Vasconcelos Hospital; the residents work exclusively with one or two faculty members during a designated period of time. Apprentices work side by side with their faculty mentor, see their patients in clinic before their operation, be involved in their operation, see their patients afterward in follow up in the clinic and in the office, and are involved in the care of their mentor's patients. Apprenticeships do require dedication and availability of the faculty assigned to lead apprentice rotation.

However, a niche of highly skilled surgeons, with valuable conventional thoracic surgical experience, lacked obviously, the academic learning and did not have the same opportunity and more, needed the incorporation of minimally invasive procedures into their surgical practice, for fundamental and meant professional updating and prestige.

Training

There are no more doubts about the incorporation of VATS into conventional thoracic surgery; so, the need and value of training programs is clear: to acquaint thoracic surgeons with new equipments and allow them for learning and training of both basic and advanced procedures, as well as, to develop specific skills and to research in thoracic surgery, according to well established models.

The training program for young surgeons runs with the same philosophy of the apprenticeship model and should be understood as a complement of the fundamental thoracic surgery education; it always starts with the indispensable and previous domain of all essential content areas of surgery, with the knowledge of the wide variety and utility of each endoscopic and robotic equipment and instrument. The initial training steps are performed in animal organs inside endotrainers of the thoracic cavity, in which the trainee should pay attention to the precise familiarization

with the open and endoscopic 2D or robotic 3D anatomy of the thoracic cavity; with the understanding of the strategy of the intercostals' approach; with the development of surgical skills in laboratorial manipulation specifically on how to handle instruments, as well as, how to develop bi-manual and visual coordination of movements.

As trainee's deftness improves, training is moved from endotrainers to live animals, pigs usually, and from basic to more complex tasks like dissection, suturing and procedures. Acquiring the ability for the prevention and the control of intraoperative accidents, the trainee completes his basic or advanced training program. Each trainee during his training program is assisted by two more young colleagues, one instructor and by one or two surgical interns, selected based on their curriculum at the university. Training time at this stage depends on surgeon's higher or lower capability.

During the last 16 years we have been organized and participated of all training courses scientific supported by the Brazilian Society of Thoracic Surgery.

Simulators

In many areas of human activity, the use of simulators has had a tremendously positive impact on education, training and certification. The rapidly changing landscape of thoracic surgery, requiring the development of new skills in areas such as minimally invasive or robotic procedures, percutaneous technology and interventional bronchoscopy, could also use the benefits of simulation in training and certification; new simulation technology could enhance the general thoracic surgeons' efforts to retool or retrain themselves in other thoracic subspecialties. Over time, simulation shall surely become a required method for demonstrating proficiency, achieving and maintaining certification, and the adoption of new technologies after certification. Simulation will also become a core element for post-graduate education, helping to bridge the rapidly widening gap between what practitioners learn in their initial training and new practice methods that must be mastered after practitioners complete their training and enter practice. And finally, could also be useful for team training experiences to improve communication, judgment and safety.

Thoracic Simulator

The Center for Thoracic Diseases of the Edmundo Vasconcelos Hospital is start developing a new model of simulator based on a previous experience of the Center for Rhinology; the thorax and its contents are made with a new kind of tissue named "Surgical Neoderm"; this tissue, when reacting to the addition of different types of polymers, make possible the creation of about 36 kinds of new tissues with different colors, consistencies and elasticities, which allows the creation of anatomic thoracic organs such as lungs, heart, arteries, veins and ribs, which allow for quite real operations. Cutting and suturing and reusing this non-toxic tissue are possible duo to its partial healing capacity.

Animal Laboratory

Meanwhile, with the knowledge of the fundamentals of thoracic surgery, minimally invasive procedures and endoscopic robotics surgery and enough training acquired with endotrainers and simulators, the surgeon start exercising in corps and live animals under general anesthetics. The aim of this stage is to reproduce the surgeries that will be performed in the real operating room. The positioning of each element of the surgical team and his training performance, not only as surgeon, but also as assistant and cameraman, is fundamental to the process. It is necessary all be trained, for every unpredictable operative occurrence.

Procedures

Each and every step of a real operation must also be followed during a laboratorial thoracic procedure. As the group's deftness and skills improve, more and more complex procedures are introduced to the surgical team and trained such advanced procedures as thymectomy, lobectomy, segmentectomy, bronchoplasty and lymph node radical dissection. Difficulties and accidents, which may occur at all steps, must be prevented through careful handling of intrathoracic structures. The repetition of procedures will lead the surgeon to perform at ease and with confidence. Each new operative technique must be trained until its total assimilation. Training leads to deftness, self-assuredness and capability, which lower the number of accidents and complications.

Laboratory of Surgery

Fifteen years ago, José C. Andrade a brilliant Brazilian cardiothoracic surgeon, proposed a new model for teaching and training thoracic surgery called Laboratory of Surgery, a hybrid simulator for teaching most of the basic skills of open and thoracoscopic surgery. I presented the model at the 4th International Congress on New Technology in Surgery in December 1998 in Munich, Germany. At the laboratory a real operating room is reproduced and a mannequin is used such as a patient. The thoracic cavity of the mannequin is prepared to receive a fresh fixed human anatomic piece obtained from cadavers or a live animal under general anesthetic. Professors of surgery carry on thoracic procedures and usually simple and complex thoracic operations such as lung biopsy, lobectomy, lung transplantation, minimally invasive thoracoscopic lobectomy and lung volume reduction surgery can be performed. The possibility of interrupting a no risk operation encourages interacting with the professor and there is enough time for the trainees with supervision. The method was proved to be efficient teaching technique due to several facts. First of all, due to the perfect reproducibility of the surgical conditions; second, the improvement in the way surgery is learned and taught; third, due to the fact that the surgical field is clear-cut, and the surgical team is relaxed; fourth, the possibility of the interruption of the surgical act without the complications that could develop during a real surgery and, finally, the opportunity of obtaining a video library with high quality definition images of different procedures performed by renowned professors. This is the condition desired by surgeons to perform operations at the laboratory, and which would confer success to the proceedings.

Investigational Techniques

Just at the training center, investigational and new operative technical procedures should also be created, developed or trained. It is no longer appropriate or acceptable to have a surgeon dithering in theatre. At our training center we have been performed chest tube pleurodesis with iodopovidona for malignant pleura effusions, thoracoscopic sympathectomy under a single lumen endotracheal tube anesthetics and through one-centimeter armpit incision, videothoracoscopic first rib resection, videothoracoscopic hyperthermic intrapleural chemotherapy and also simultaneous staple of the hilum structures in VATS lobectomy for benign disease.

Visiting Professors

The opportunity to receive visiting professors at a training center offers the trainees the chance to be exposed to vast experiences in the field of open, minimally invasive surgery and robotics. They are highly stimulating and meaningful. The observation of surgeries performed by renowned and more experienced surgeons is valuable to extract precious operative tricks. The video recording of the surgeries allows for later viewing and reviewing of several procedures, for exercising critic and correcting technical imperfections.

Tutored Operations

It is important, however to emphasize that learning on simulators or in a simulated environment should always be considered an adjunct to, not a replacement for, learning in the actual operating room. The trainee must know the basic skills and be able to undertake complex maneuvers by the time he comes to the operating theatre. Graded exposure along with appropriate support when necessary is most effective in transferring skills from tutor to student. This should also not be limited to the operating theatre, but augmented by discussions and feedback before and after each case. In addition, the postoperative dialogue of each procedure can be supported by video footage of the operation. The apprenticeships model is still recognizable as graded exposure in the operating suite, but amplified by a number of other factors. So, tutored surgeries in human beings are part of the training program. It is fundamental that they occur, always after the basic and the advanced training procedures taken place at the laboratory. Assisting more experienced surgeons initially, and then being assisted by them, allows a deep and solid operating enhancement. The initial tutorial tranquilizes the beginner thoracoscopic and robotic surgeon and guarantees the success of the surgery. No one is authorized to perform surgeries without having passed through all educational and training steps. The surgeons should start with operations already well established by time.

Certification

General surgery board certification after a two-years general surgery residency is a prerequisite for subspecialty board certification in Brazil. Thoracic surgery residency program starts only at the third postgraduate year; six years after graduation are needed, beyond exceed a minimum requirements of operative experience, to the

young surgeons be able to submit themselves to a certifying examination for obtaining their official recognition by the Brazilian Society of Thoracic Surgery for performing open thoracic operations as well as minimally invasive procedures. Only with that recognition, thoracic surgeons are support by the Brazilian Society of Thoracic Surgery in case of medical legal concerns.

Personal Training

I have been fortunate to have my thoracic surgery education and training as well as the chance to coexist and observe great Brazilian names in thoracic surgery such as L. Losso, B. Guida Fo. O. O. Santos, V. Forte, A. Ribeiro Neto, many of them pupils of the renowned E. J. Zerbini and J.Teixeira. My training program was essentially an apprenticeship model and I have had a maintained large case volume and a large variety of procedures to perform. I believe this is still true for most of the thoracic surgery programs in my country and also in most countries of the world.

The last training and lifetime step is the opportunity for visiting renowned thoracic surgery foreign institutions headed by internationally prestigious thoracic surgeons. Almost all medical institutions around the world receive surgeons for training. Here, in the National Cancer Center Hospital, you have been receiving surgeons from the whole world, as well as many centers in North America, Europe, Asia and South America, for short or long training including activities as daily rounds, operating room, clinical sessions, conferences, pathology sessions and others. Many schools of medicine in Brazil have scientific exchange programs which allow interns and residents in surgery for training periods in renowned surgical centers around the world; Mogi das Cruz University, for example, has a very good relationship with the Tokyo NCCH, the Chiba NCCH and also with Japan School of Medicine.

Developing and improving international exchange of knowledge experience and techniques concerning thoracic surgery is an up to date attitude in the whole world.

During my professional life, I have been also fortunate to know, to visit and learn with great surgeons around the world such as T. Naruke, M. J. Mack, G. Roviaro, R. J. McKenna Jr, A. Lerut, and A. Yim. R. Lewis, R. Ginsberg, M. Krasna, R. Rami Porta and others. Just now, after this stay in Japan, before backing home, I am going to Padua, Italy, for a two-days visit to Prof. Federico Rea who is currently involved with thoracic endoscopic robotics surgery.

The Future

A revolution is occurring in surgical education, driven by the introduction of surgical simulators for the training and assessment (and eventually the certification) of surgical technical skills. The revolution is a combination of devices (simulators), processes (curriculum-based training), validation (objective assessment), and policy (criterion-based benchmarks) to usher in proficiency based training. This result in a fundamental shift in the way surgeons will be educated and trained in the future.

The training centers have been playing essential role, leading to an enormous development of this operatory access in its short lifetime. They also provide surgeons with personalized private training in well-established minimally invasive thoracic techniques and in the development of new specific procedures; and second, to be the site of excellence into minimally invasive thoracic surgery research production, because they gather, highly specialized endoscopic surgeons and state-of-the-art technological structure. Short-term training programs for young surgeons to "global learning" should be stimulated and enabled. Teaching and training should be, in the near future, private and personal. Finally education and research are to be the main reasons for the existence of training centers with new models of teaching.

May all of us who are entrusted with the responsibility and privilege to educate young surgeons be inspired to follow those principles.

Brazil-Japan

Finalizing this lecture, I have to express in few words the friendship between Japanese and Brazilian thoracic surgeons; I knew Dr. Naruke in 1990 in Brazil during his first visit, as guest of the 1st International Workshop Brazil-Japan on Thoracic Oncology, supported by Mogi das Cruzes University (Head Prof. Olavo Ribeiro Rodrigues) and Edmundo Vasconcelos Hospital (Head Luis Carlos Losso) and since that year, Dr. Naruke visited Brazil seven times and Dr. Tsuchyia one. The next meeting will be held in 2009 and Dr. Asamura will be there with us. In 1997, Dr. Naruke was my guest as the Asian Vice-President of the VATS1997 in Sao Paulo, Brazil, and in the next year, I was invited by him to be the South-American Vice-President of the VATS1998 in Tokyo, Japan.

Atlas

In 2002, I was invited to be the editor of an Atlas of Operative Techniques in General Thoracic Surgery. Tsuguo Naruke, Antoon E. M. R. Lerut, Michael J. Mack, Rui Haddad and Mario C. Ghefter are Associated Editors. The atlas will deal exclusively with operative techniques in a "How to do it" basis. This means a consultative book that should and could be read every time by students, residents, fellows and even by skilled general thoracic surgeons that will have interest in learning or need to rewind, step-by-step, a specific standard or advanced thoracic procedure including all fields of general thoracic surgery as well as minimally invasive procedures and also training them. Renowned thoracic surgeons from all over the world shared this idea with us. Naruke was tremendously involved with the atlas inviting many Asian thoracic surgeons as contributors. I have had the opportunity to meet many of them during these days in Japan. Unfortunately Naruke is not physically among us just when we are in progress of the publishing work of the atlas, but we feel he knows the proud and great honor for been his friend.

Gratitude

I would like to thank once more Dr. Tsuchiya and you all for your kind invitation. I believe that today I accomplished all I have wished for: the opportunity to improve the friendship with you all and also, pay tribute to Dr. Naruke.

Domo arigato gozaimashita

進行大腸がんに対する低侵襲治療法の確立に関する研究

1. 招へいされた外国人研究者

国　　名：英国

所属・職名：Derby Hospital NHS Foundation Trust
Consultant General/Colorectal Surgeon

氏　　名：William James Speake

2. 主任研究者

所属・職名：大分大学医学部外科教授

氏　　名：北野正剛

受入研究者

所属・職名：自治医科大学付属さいたま医療センター　外科教授

氏　　名：小西文雄

3. 招へい期間

平成20年10月12日～平成20年10月25日(14日間)

4. 研究活動の概要

10月14日から10月15日、10月20日から10月22日および10月24日は、自治医科大学さいたま医療センターにおいて、腹腔鏡下大腸癌手術、大腸癌の内視鏡診断と内視鏡治療についての実際を見学し、同センター外科のスタッフおよび消化器内科のスタッフを交えて大腸癌の内視鏡診断と内視鏡治療、さらに、進行大腸癌の腹腔鏡手術の適応と手技に関し意見交換を行った。また、この期間に、同センターにて既に施行された腹腔鏡大腸切除のビデオをレビューして同手術の手技につき日本と英国における相違点についての研究を行った。10月22日には、自治医科大学さいたま医療センター外科において進行直腸癌の手術術式についての講演会を開催した。(参会者30名)。10月17日から10月18日までの2日間は第63回日本大腸肛門病学会学術集会に出席し、腹腔鏡大腸切除のワークショップに参加し、特別発言を行いデイスカッションに加わった。さらに、10月16日と10月23日には、国立がんセンター中央病院大腸外科を見学し、同外科における進行大腸癌の開腹手術と腹腔鏡手術を見学して意見交換をおこなった。

5. 共同研究課題の成果

(1) 日本と英国における進行大腸癌に対する手術方針の検討

結腸進行癌：両国においてリンパ節郭清の範囲についての一つの相違点は、結腸癌が存在する領域を支配する血管の根部のリンパ節郭清の程度である。すなわち、右側大腸癌においては、日本では、いわゆる Surgical Trunk (回結腸静脈、右結腸静脈、中結腸静脈が流入する上腸間膜静脈)を露出してリンパ節郭清を施行することが多い。

一方、英国では、各血管の根部付近で血管を結紮切離しており、日本の大腸癌取り扱い規約における D2 郭清に相当するリンパ節郭清が施行されている。遠隔成績についての正確な比較は困難であるため、両術式のいずれが良好は遠隔成績を得られるか否かについての結論をくだすことはできないが、大腸癌研究会の全国登録のデータを分析すれば、D2 と D3 において遠隔成績に相違があるか否かの分析が可能であろうと思われた。さらに、Stage II, III について、英国症例と本邦の D3 郭清症例の case control study にて遠隔成績を比較することも可能であろうと考えられた。

直腸癌：日本では、T2, T3 の下部直腸進行癌に対しては側方リンパ節郭清しばしば施行され、良好な遠隔成績が報告されてきた。一方、英国では、直腸固有筋膜を破らずに直腸間膜の全切除を施行すること(Total Mesorectal Excision)が、遠隔成績の向上に寄与していると報告され、また、直腸癌に対しての術前放射線（化学）治療が局所的再発を軽減する上に有用であると繰り返し報告されてきた。このような、2国間における異なった直腸癌手術の流れが存在している。下部直腸癌に対しての側方リンパ節郭清の手技と効果については英国では経験がなく、従って本邦の臨床成績は十分に理解されていない。今回の Speake 氏が直腸癌側方リンパ節郭清手術を見学したことにより、英国大腸外科医として直腸癌に対する側方リンパ節郭清の手技を理解することができ、また、「侵襲性」という観点からは、TME,と比較してより侵襲度が高いと理解したようである。今まで本邦では、直腸癌側方リンパ節郭清の遠隔成績に関しては retrospective study のみであったが、4年前から Japanese Clinical Oncology Group (JCOG)が、側方郭清を施行した症例とTMEのみの症例の遠隔成績を比較検討するランダム化試験を実施している。Speake 氏は、実際の手技を見た上でこのランダム化試験の目的と内容を理解し、今後本試験の結果が重要な意味をもつことを理解した。さらに、このランダム化試験の結果によっては、側方リンパ節郭清の重要性が世界的に認識され得ることを Speake 氏自身理解した。

Speake 氏は自治医科大学さいたま医療センター外科における講演の中で、直腸切断術の新たな術式として、”cylindrical excision”の手術手技と自験例の成績を説明し、我々との間で論議がなされた。”cylindrical excision”とは、英国で最近提唱されている下部直腸癌に対する直腸切断術術後の局所切除率を低下させるために、骨盤底筋と会陰組織をより広く切除する方法でいある。侵襲度は従来の方法と比較してやや高度である。日本では、側方リンパ節郭清と共に古くはこのような広範囲切除がなされていた。その後、現在の通常の切除範囲であっても剥離面に癌が露出することは少ないことが明らかとなっており、広範囲切除（”cylindrical resection に相当すると思われる）は行われていない。Speake 氏と自治医科大学さいたま医療センター外科スタッフとの間で、自験例や過去の手術方法についての討論がなされた。その結果、”cylindrical resection”は、骨盤底筋群に浸潤が及んでいる進行した癌に対して施行されるべき術式であり、T2,T3 症例にルチーンに施行されるべき術式ではないであろうとの結論に達した。直腸切断術において、このような広範囲切除が施行された場合、特に術前放射線化学療法が施行された症例においては、侵襲が高度となると共に、局所の早朝治癒が不良となることが問題となることが指摘された。局所創傷治癒を良好にするために、英国においては骨盤腔内に大殿筋あるいは腹直筋を充填する術式が撮られており、

自治医科大学さいたま医療センター外科では、後大腿皮弁(posterior thigh flap)あるいは大網充填が行われており、両者の利点欠点について討議された。結果的には、それぞれの充填術式は充填されるべき腔の大きさと術式の慣れによって選択されることが適切であろうとの結論に達した。

進行大腸癌に対する腹腔鏡手術:

腹腔鏡下大腸癌手術は、日本と英国で1993年ころに導入されたが、本術式は両国において異なった発展の過程をとっている。日本においては、日本内視鏡外科学会の下部組織である腹腔鏡下大腸切除研究会によって、1997-2000年にかけて進行大腸癌に対する術式の標準化がなされた。本邦では、手術成績の分析は施設ごとに行われたものが多く、retrospective studyあるいは腹腔鏡のみのone arm studyであった。この術式が保険適応となったのは、早期癌に対しては1995年、進行癌に対しては1998年であり、特に最近3－4年においては、日本全国で施行される腹腔鏡下大腸癌手術の諸例数が著明に上昇している。日本内視鏡外科学会の調査では、2007年には腹腔鏡下大腸癌手術症例数は9000例を越えていた。腹腔鏡手術と開腹手術との比較検討は本来ランダム化試験によってなされるべきであるが、日本においてランダム化試験が開始されたのは2004年であり、現在進行中である。このように、日本においてはランダムか試験開始され結果が出る以前から本術式が急速に普及してきたという現実がある。一方、英国においては、腹腔鏡下大腸癌手術は今まで限られた施設でのみ施行されてきており、その普及度は日本と比較して緩徐である。しかし、英国においては、短期成績に関しては早くからランダム化試験が行われ、その結果腹腔鏡手術が開腹手術と比較して低侵襲性であることが報告された。さらに、既に本邦より8年早く、1996年に腹腔鏡大腸癌手術と開腹大腸癌手術の遠隔成績を比較するランダム化試験が開始されており、2007年にはその遠隔成績が発表された(CLASSIC study)。その結果、両術式の遠隔成績に差がないことが報告された。英国のみならず欧米では、このようなランダム化試験の結果が報告されて腹腔鏡手術が開腹手術において遠隔成績に差がないことが明らかになってから、一般的に普及するという傾向がある。英国においても、ランダム化試験の結果がでるまでは、ランダム化試験以外で本術式が施行されることは認められていなかった。ランダム化試験(CLASSIC study)の結果が報告された後も、経済的な理由でNational health serviceによる本術式費用の費用の支払いには一定の規制がしかれているようである。このような状況にあって、今後英国において本術式を普及されるためには、ランダム化試験の結果をふまえ、本術式の低侵襲性を広く認識させる必要がある。これど同時に、動物を用いたﾄﾚｰﾆﾝｸﾞや実地修練などの技術的な修練プログラムを計画し、また積極的に本術式に対しての医療費の支払いがなされるようにNational Health Serviceに働きかけるべきであろうと考えられた。一方、本邦においては、既に技術的なレベルは一定の高いレベルに達しているが、今後volumeの多い施設を中心に本術式を普及させると同時に現在進行中のランダム試験の円滑な遂行につとめ、数年後にその結果の分析と評価を行ってその結果を本邦のみならず世界に問うことが必要であろうと考えられた。両国におけるこのような差違を考慮すると、それぞれの実績をを持ってお互いに情報交換あるいは技術協力することが、両国における本術式のさらなる発展につながることになると思われた。

このうち外国人研究者を招へいしたことによって得られた成果は、以下の通りである。
(1)直腸癌の側方リンパ節郭清の効果は英国の大腸外科も興味を持っている点であり、現在進行中の日本におけるランダム化試験の結果は、英国においても重要な知見となるであろう。
(2)下部直腸癌の直腸切断術における広範囲切除("cylindrical resection")の適応は、直腸壁外浸潤が高度な症例に限定して施行されるべきであろう。
(3)腹腔鏡下大腸癌手術の普及には、開腹手術と比較するランダムか試験の結果をふまえることと、技術的な修練プログラムを充実させること、および、公的医療による経済的な裏付けを得ることが要であると考えられた。

6. 成果の評価

主任研究者の選択課題は、「進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に関するランダム化比較試験」である (JCOG0404)。腹腔鏡下大腸癌手術は、日本と英国において異なった発展の過程をたどった。日本においては、術式の標準化と技術習熟が英国より優れている一方、開腹手術とのランダム化比較試験が 1994 年になってから開始された。一方、英国では、2004 年にランダム化比較試験が開始されて既に遠隔成績に関して両者に差がないという結果が報告されている(CLASSIC)。今回のSpeake 氏との共同研究により、JCOG0404 の結果分析にあたっては、中間解析をすべきか否か等につき、CLASSIC における分析過程と結果を参考にすべきであろうと考えたれた。また、JCOG0404 の方が技術修練を十分積んだあと開始されており、CLASSIとはことなった back ground で行われた study であることを認識し、報告に際してはその点を強調すべきであろうと考えられた。腹腔鏡下大腸癌手術の普及には、ランダムか試験の結果をふまえることと、技術的な修練プログラムを充実させること、および、公的医療による経済的な裏付けを得ることが要であると考えられた。

主任研究者　北野正剛

7. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

Report on a Laparoscopic Fellowship to Jichi Medical School, Saitama and to the National Cancer Centre, Tokyo care of the Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer

William James Speake
Consultant Colorectal Surgeon MBChB DM FRCS
Derby Colorectal Unit, Derby, UK

Introduction

This fellowship was for two weeks in mid October 2008, incorporating the Japan Society of Coloproctology meeting, 17/18 October. It was predominantly a laparoscopic fellowship but it provided an extremely valuable insight across all aspects of colorectal surgery.

Laparoscopic Training

Several laparoscopic procedures were observed including straight forward colonoscopic resesctions for cancer up to to complex total colectomy with mucosectomy for dysplasia in ulcerative colitis. Tips and advice too numerous to mention were gained from the Professor Konishi at Jichi and Dr Yamamoto at NCC, but particular items of note was the importance of having a well trained team; the operating room set-up; port site positioning and use of *experienced* assistance. Other very useful pointers included methods of keeping the small bowel decompressed, controlling bleeding and the retroperitoneal dissection technique. Some of this advice is not widely recognized in the UK and will be of paramount importance.

Open Surgery

I am far more experienced at open surgery as compared to laparoscopic surgery, however an exchange of ideas has occurred and I hope it has been of benefit to both parties. It certainly has been beneficial to me and seeing procedures such as mucosectomy with a muscle cuff, of which I have only limited experience and lateral lymph node dissection, of which I have no experience has been priceless.
Other tips such as the use of omental pedicles after abdomino-perineal excision and the use of separafilm after APER and for ileostomy construction will be adopted when I return to my hospital.

Endoscopic Practice

Kudo pit patterns and Kichuchi/SM invasion I have heard of but their practical use has been made clear. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for early colorectal cancer is very much in its infancy in the UK but this is something that will develop rapidly I'm sure. Electronic storage of numerous pictures allows endoscopic examinations to be reviewed and this has been

demonstrated to me as being very useful, again this is something that I will try to develop at home. The concept of right sided hyperplastic polyp-carcinoma sequence is something that has been expanded on dramatically after visiting Professor Konishi's department and also at the JSCS meeting (see below).

Oncological Practice

Japanese concepts of cancer are more developed than in the UK particularly with repect to early cancer and lymph node metastasis. The concept of early and advanced colorectal cancer, its recognition and its corresponding management (ESD, D2/D3 dissections) has been an education to me. The techniques of initial specimen dissection and lymph node harvest have been demonstrated and their advantages made clear.

The Japan Society of Coloproctology Meeting, Tokyo October 17th/18th 2008

This was held over 2 days at the Hotel Nikko, Odaiba, Tokyo and was an extremely educational meeting. The venue, catering and conference organization were first class.
Keynote lectures by international experts gave state of the art opinion on several subjects; Lars Pahlman a renowned Swedish Surgeon spoke in detail on the use of radiotherapy for rectal cancer, including its indications, advantages and drawbacks. He also introduced the new concept of cylindrical/levator wrap surgery for abdomino-perineal excision of the rectum. Tracey Lynn Hull, a surgeon form the Cleveland clinic, Ohio has a wealth of experience in managing inflammatory bowel disease (IBD), including open and laparoscopic surgery. She gave a cutting edge talk on IBD, covering various areas such as pouch surgery, one port surgery and balloon dilatation of Crohns strictures amongst other items. There were further key note talks on the use of bowel preparation both in the elective and emergency settings from Dr Hsu, Taiwan, Former president of the Asian Federation of Coloproctology. Richard Cohen a surgeon at University College London, but previously St Marks, gave a lecture around contentious current colorectal issues.
I gave a summary talk on the practice of laparoscopic surgery for IBD in the UK in a session on the same. This was an extremely informative session and I think this will be my next laparoscopic challenge on return to the UK.
There were other talks give in Japanese but despite my atrocious understanding of the Japanese language the talks and especially videos were very educational. This was aided by Professor Konishi and his team whispering key points in translation!

Whilst at the meeting I attended a research group meeting on the interesting concept of hyperplastic polyp- carcinoma sequence. This is not a widely recognized concept in the UK but may well become of great relevance.
The exchange of ideas on an international scale that occurs at events like these is irreplaceable. This was aided informally by the dinner on the Friday evening at an extremely nice Tofu restaurant, where new friends were made and ideas exchanged.

Summary

This has been an extremely educational fellowship and coming at this stage in my career, shortly after starting independent consultant practice and after 45 laparoscopic colorectal resections has been perfectly timed. Professor Konishi has been extremely dedicated in making this fellowship as good as it has been and the coincident timing with the JSCS meeting worked perfectly.

Acknowledgements

I owe a huge debt of gratitude to Professor Konishi and his team, and also to Professor Moriya at the NCC. Both have gone beyond that expected to make this fellowship work so well. Professor Konishi's running commentary, numerous tips and patient translation require special thanks.
I am grateful to Professor Mochizuki, President of the Japan Society of Coloproctology, for asking me to deliver a talk and inviting me to the annual meeting and dinner. I am also grateful to Professor Maeda, Chairman of the International Committee of the Japan Society of Coloproctology for setting up the fellowship along with Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer.

乳がん診療におけるグローバルスタンダードの導入と質的評価検討に関する研究

1．招へいされた外国人研究者

国　　名：米国

所属・職名：テキサス大学M.D.アンダーソンがんセンター
乳腺腫瘍内科教授
Professor of Medicine, Department of Breast Medical Oncology at The University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center

氏　　名：リチャード　L. セリオール
Richard L. Theriault, DO, MBA, DSc

2．主任研究者

所属・職名：NPO法人　日本乳がん情報ネットワーク代表理事

氏　　名：中村　清吾

受入研究者

所属・職名：NPO法人　日本乳がん情報ネットワーク代表理事

氏　　名：中村　清吾

3．招へい期間

平成20年10月30日～平成20年11月2日（4日間）

4．研究活動の概要

（ⅰ）NCCN/JCCNB Seminar in Japan～乳がん診療ガイドライン総括～
2008年11月1日、2日　東京国際フォーラムにおいて行われた

（ⅱ）NCCNガイドラインの紹介

（ⅲ）乳癌診療ガイドラインに関するアンケート調査

5．共同研究課題の成果

目的：

近年、乳癌の治療薬の進歩はめざましく、欧米では、死亡率の低下や、再発後の5年生存率の向上など、治療成績の向上に関する報告が相次いでいる。しかしながら、我が国の乳癌患者の罹患率、死亡率は、ともに未だ右肩上がりであり、その要因として、マンモグラフィ検診受診率が低迷していること、海外の大規模臨床試験で明らかな有効性が認められ、標準治療に組み入れられた治療薬の保険承認が大幅に遅れている（いわゆるドラッグラグ）ことが指摘されている。H.18-20に行われた「乳癌治療におけるグローバルスタンダードの導入

と質的評価検討に関する研究」では、米国 NCCN (National Comprehensive Cancer Network)と連携し、標準治療を実践する上で根幹をなす乳癌診療ガイドラインの策定方法、内容、アウトカムの分析手法を日米欧間で比較検討し、世界の標準治療を遅滞なく日本に導入するための一助となるシステムを構築することを目的とした。Richard Theriault 氏は、全米 1、2 との評価のある M.D.アンダーソン癌センターに所属する腫瘍内科医であり、NCCN 乳癌診療ガイドラインの策定メンバーの一人である。氏の専門領域のひとつに、ホルモン療法に起因する骨粗鬆症対策、特に Bisphosphonate 製剤の有用性に関する研究があり、今回は同テーマを取り上げて日米双方の専門家による公開討論をおこなった。

研究の方法と氏の役割：

まず、本研究では、米国臨床腫瘍学会（ASCO)およびサンアントニオ乳癌シンポジウムなどでの最新のエビデンスに基づきタイムリーにガイドラインを作成することで定評のある NCCN (National Comprehensive Cancer Network)と連携し、同団体が策定したガイドラインを、1、2 カ月以内に日本語に翻訳して、遅滞なく配信するシステムを WEB 上に構築した。(初年度）その際、日本の実情に照らし合わせて、すぐに臨床応用できない部分や日米の診療ガイドラインとの相違点を抽出した。そのうえで、インターネットもしくは公開討論会にて意見交換を行った。(初年度、2 年度）また、各種ガイドラインの相違点が容易にわかるような比較表を作成して配信した。(2 年度）その際、病期を決定するうえで重要な病理診断基準の比較も一部行った。(2 年度）以上を①診断（2-3 年度）②手術（初年度）　③薬物療法（2-3 年度）　④放射線治療（初年度）　⑤緩和ケア（2-3 年度）に分けて検討してきた。

過去 3 年間に、NCCN がん診療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝのうち、①乳癌診療 ②悪心・嘔吐対策 ③癌診療における骨髄増殖因子 ④成人がん性疼痛 ⑤乳癌の検診・診断 乳癌ﾘｽｸ軽減 ⑥遺伝性乳癌・卵巣がん症候群 ⑦高齢者がん ⑧成人の癌性疼痛 ⑨癌および治療に伴う貧血 ⑩発熱および好中球減少 ⑪静脈血栓症 を翻訳し、また、日米ガイドラインの策定に関与した医師による比較表及び討議内容を、WEB 上で公開してきた。これらは、日本語、英語のバイリンガルとなっており、双方向で理解できるようになっている。また、最終年度である今年度は、日本の乳癌診療に携わる医師（乳腺専門医、一般外科医、腫瘍内科医、放射線治療医、病理医等）に対して、診療ガイドラインの利用状況に対するアンケート調査を行い、ディスカッションの参考とした。今回は、Richard Theriault 氏により、まずホルモン療法に起因する骨粗鬆症対策に関する主要エビデンス、それに基づくガイドライン及び今後の展望に関する基調講演があり、日米ガイドラインの策定に携わった医師による公開討論を行った。

結果：

WEB 開設後約 3 年経過した 2008 年 3 月現在、約 85000 人の閲覧があった。NCCN 治療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝの翻訳（改定後 2 カ月以内）と WEB サイトに登録したことにより世界の標準治療の動向が遅滞なく我が国にも伝えられるようになった。なお、本

サイトは、米国NCCNにも公式に認められ、NCCNのWEBサイトからも閲覧できるようになった。なお、同ガイドラインは、スペイン語、中国語、アラビア語に翻訳され、多くの国で活用されている。

近年、閉経後ホルモン受容体陽性の乳癌に対する術後再発予防薬として、それまでの抗エストロゲン剤に対して、エストロゲンの産生を完全にブロックするアロマターゼ阻害剤が第一選択となっている。抗エストロゲン剤の代表格であるタモキシフェンは、乳腺においては抗エストロゲン作用を発揮するが、子宮や骨においては、エストロゲン作用を有し、むしろ骨塩量は保たれる方向に働く。一方、アロマターゼ阻害剤は、エストロゲンの産生そのものを抑えるため、骨塩量が低下し、骨粗鬆症を発症することが問題視されてきた。図にASCOのガイドラインを示す。さらに、最近大規模臨床試験の結果として、これまで骨転移に対する高カルシウム血症の治療、疼痛緩和、病的骨折の予防などに用いられてきたBisphosphonate(特にzoledronic acid)を骨粗鬆症の予防に用いる大規模臨床試験が実施されている。同氏は、いくつかの大規模臨床試験の結果と、そのエビデンスに基づく新たなガイドラインの内容を紹介した。また、同治療法で稀に発現する副作用として、顎骨壊死とその対策に関しても言及した。米国の臨床試験では、Bisphosphonate製剤を6か月毎に投与する（骨転移では1か月毎）のみで有用性が示されており、経済効率のよい方法である。一方、わが国では、経口薬のみ保険適応となっており、連日もしくは、週1回の服用を余儀なくされ、患者の利便性も劣っている。このような薬剤も国際共同の臨床試験に参加できれば、保険承認への道のりも大幅に短縮できた可能性がある。ちなみに、現在医師主導型で同様の臨床試験が行われているが、骨転移にのみ承認されている薬剤のため、適応拡大のプロセスも含め、2、3年のタイムラグが生じてしまう懸念が指摘された。また、抗がん剤でも話題となったが、米国にはオフラベルユースという制度があり、他の疾患や適応でFDAの承認が得られている薬剤に新たな用途でのエビデンスが学会発表された場合は、遅滞なく使用することが可能で、患者さんが使用の遅延による不利益を被らないような仕組みが存在している。この先、分子標的薬を始め、数々の薬剤の大規模臨床試験の結果が報告される中で、軒並み2，3年の遅れが生じている現在、常に海外ガイドラインとの相違を示すことで、遅延の実態を明らかにし、抜本的な改善を図ることにつなげていくことが重要であることを再認識した。

ちなみに、公開討論会には、韓国ソウル大学のＬｅｅ教授他も参加していたが、韓国の診療ガイドラインはＮＣＣＮガイドラインに準拠しており、海外の大規模臨床試験の結果に基づくエビデンスを読み替えて、自国の保険適応に積極的に活用しているとの意見もあった。

６．成果の評価

過去３年間の研究成果として、日本の乳癌診療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝにおける問題点(①改訂の間隔 ②ｺﾝｾﾝｻｽの取り方 ③未承認薬、医療機器等④保険制度の違い)が明らかとなったが、ホルモン療法に起因する骨粗鬆症予防としての Bisphosphnate

の適応においても、同様の問題点が指摘される結果となった。高齢者における乳癌罹患者が増加し、ホルモン剤が術後5年投与から10年に延長することの有用性が示されつつある中で、その副作用といえる骨粗鬆症対策は極めて重要な課題であり、本薬剤の早期適応拡大に向けた活動が急務であることを再認識した。

主任研究者　中村清吾

7．外国人研究者のレポートは別添のとおりです。

Name: Richard L. Theriault

Current Employment and Status: Professor of Medicine, Department of Breast Medical Oncology at the University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center

Research Achievements: Role of bisphosphonate in the treatment of breast cancer

A bisphosphonate preparation is an analogue of pyrophoric acid, and it exerts a potent inhibitory effect on proliferation and maturing of osteoclasts. The action mechanisms are inhibition of hydroxyapatite decomposition through binding to hydroxyapatite, uncoupling in bone remodeling and promotion of osteoclast apoptosis. In the clinical studies conducted so far in metastatic breast cancer, bone fracture rate, necessity of radiotherapy, necessity of surgical therapy and pain improvement have been adopted as endpoints. In the conventional clinical studies, the palliative care effect of a bisphosphonate preparation was recognized but no survival benefit was demonstrated. After the non-inferiority of zoledronic acid to pamidronate was verified, the NCCN Guideline recommends coadministration of pamidronate or zoledronic acid with calcium and vitamin D as the recommendation of Category 1.

A decrease of bone mineral content is known to occur with breast cancer therapy such as chemotherapy and endocrine therapy. It is investigated to use a bisphosphonate preparation as a countermeasure, and especially zoledronic acid and pamidronate are studied frequently. It can be said that a bisphosphonate preparation can maintain bone mineral density (BMD). Although the NCCN Guideline proposes to use a bisphosphonate preparation against the decrease of bone mineral content caused by cancer therapy, but the FDA has not approved such use as yet. The approval in next year is anticipated.

In adjuvant therapy, a bisphosphonate preparation is expected not only to maintain bone mineral content but also to suppress bone metastasis or recurrence and decrease breast cancer mortality. In the old studies using clodronate, large variations were seen in the effect to suppress bone metastasis and recurrence. In the recently published results of a study on combination of endocrine therapy and zoledronic acid (Study ABCSG12), improvement of DFS was recognized in the group using zoledronic acid. This was an extremely favorable result. Also in Study Zo-FAST, suppression of distant recurrence was seen, suggesting the necessity of further investigation on coadministration of adjuvant and a bisphosphonate preparation. Also, clinical study results on other bisphosphonate preparations such as clodronate or different using schedules of zoledronic acid are anticipated.

In the question-and-answer session, Japanese doctors actively made questions such as when to start using a bisphosphonate preparation in patients with metastatic breast cancer, when to terminate using a bisphosphonate preparation in the case of a static lesion, whether to continue using for about 2 years, whether to periodically perform bone scintigraphy in adjuvant therapy, etc. Also, American doctors asked about how bisphosphonate preparations are selected and used in Japan, and active opinion exchange was made. In addition, a case of spindle cell carcinoma having responded to zoledronic acid was introduced from the floor, eliciting great interest.

乳がん診療におけるグローバルスタンダードの導入と質的評価検討に関する研究

１．招へいされた外国人研究者

国　　名：米国

所属・職名：全米がん情報ネットワーク（NCCN）総裁
Executive Officer of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

氏　　名：ウイリアムＴ．マクギブニー
William T. McGivney, Ph.D.

２．主任研究者

所属・職名：NPO法人　日本乳がん情報ネットワーク代表理事

氏　　名：中村　清吾

受入研究者

所属・職名：NPO法人　日本乳がん情報ネットワーク代表理事

氏　　名：中村　清吾

３．招へい期間

平成20年10月30日～平成20年11月2日（4日間）

４．研究活動の概要

（ｉ）NCCN/JCCNB Seminar in Japan～乳がん診療ガイドライン総括～
2008年11月1日、2日　東京国際フォーラムにおいて行われた

（ii）NCCNガイドラインの紹介

（iii）乳癌診療ガイドラインに関するアンケート調査

５．共同研究課題の成果

目的：

本研究は、標準治療を実践する上で根幹をなす乳癌診療ガイドラインの策定方法、内容、アウトカムの分析手法を日米欧間で比較検討し、世界の標準治療を遅滞なく日本に導入するための支援システムを構築することを目的として、H.18年4月より開始された。特に、人種差や保険制度の違い等による相違点を明確にしつつ、根幹を共有することで、共通の尺度でがん医療の質を評価し、向上させることに寄与するシステムの構築を目指した。過去３年間の研究成果として、日本の乳癌診療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝにおける問題点(①改訂の間隔 ②ｺﾝｾﾝｻｽの取り方 ③未承認薬､医療機器等④保険制度の違い)が明らかとなったが、今回は、ＮＣＣＮの代表者であるWilliam T. McGivney氏を招へいし、特に本ガイドライ

ン策定に伴う組織の体制、運営資金、同ガイドラインと保険承認との関係あるいは、医療の質の評価が各医療機関に及ぼす影響などについて基調講演を頂いた。その後、引き続き公開討論を行い、我が国におけるガイドライン策定のあり方について検討した。

方法：

11月1日2日のNCCN/JCCNB seminar in Japan～乳がん診療ガイドライン総括～”に、特にNCCNがん診療ガイドラインが保険診療においてどのような役割を果たしているかに関して、医療経済の話題を含む講演、さらにパネルに指定討論者としての参加を目的として招聘した。

結果：

氏の講演内容を以下に概説する。

まず、医療経済に関して、2014年にはアメリカの医療費は年間約3.6兆円、つまりアメリカで使われる5ドルのうち1ドルが医療費になると試算されており、医療費の年間の伸び率も7-8%と高率である。アメリカではがんは死因の第2位であり、治療法の改善によりがんは慢性疾患となっている。治療の長期化により癌診療におけるコストも上昇する。特に分子標的治療薬などの導入も医療コスト上昇の一因として非常に大きい。

次に、アメリカの保険医療制度について、日本の医療制度とは異なり、連邦政府がカバーする割合は少なく、国民一人一人が、様々ある民間保険会社に加入せねばならず、個人による医療費負担が多く、また無保険者も４５００万人を超えるといわれている。新薬の承認、特に適応拡大については、FDA承認が得られていなくとも、NCCNなどが提供しているドラッグコンペンディアに収載されたエビデンスがあれば、多くの保険会社が適応としていることの意義および問題点を指摘した。

さらに、コンシューマー・ベースト／ドリブン・ヘルスケア（消費者主導の医療）という考え方について概説し、より効果的で効率的なケアを実践するためには、疾患そのものに関する知識の他に、各治療法の効果と副作用（ベネフィットとリスク）やEBM的な考え方などの患者教育と、それらに基づいて患者自身がより主体的に医療の選択に加わることが必要であると述べた。

また、医療の質の評価に関して、各医療者あるいは医療機関毎のケアの質を定量化する、評価する重要性について指摘した。すなわち、米国では、適切な医療を行われているか否かを評価するためにASCOやNCCNガイドラインをもとに、QI（Quality Indicator）を定め、ベンチマークとして活用している。NCCNの使命として、がん患者、家族、医療従事者、医療関連企業、医療行政に携わるすべての人たちに対して、各時点で、もっとも適切ながん医療は何なのかということを伝えていくことが重要と考えている。そこで、NCCNの代表としては、同組織が提供しているガイドラインが、常にアメリカにおけるケアのほぼ標準となっていることを目指している。

その他、いまアメリカで、がん治療のコストに関して直面している状況およ

び対策について言及した。アメリカでは日本よりも、医療は、いわゆるひとつのビジネスであるという考え方が浸透しているように思われる。日本の医療制度との違いが明らかにされ、一概にどちらが良いか悪いか、あるいは表面的には、アメリカの医療システムのほうが新薬の使用などに関して、種類により異なるものの、より迅速に保険で補われるのでよいという見方もできる。しかし、それは、模倣すれば根本的解決にいたるという単純なものではなく、国民の一人ひとりが医療をどのように考え、医療の質とコストを意識した上で、日本には日本の保険制度および医療制度に即した治療システム（新医療技術や新薬を供給する仕組み）を構築する必要があると結論付けた。

これに対して、指定討論者の一人である一橋大学国際・公共政策大学院　井伊雅子教授は、経済学者として医療経済の観点から、以下の点を指摘した。まず、日本の医療の問題点として①医療提供体制の効率の悪さ、病院の機能（急性期の疾病を中心に診るのか否か等）が未だ明確に分化していないこと、②国としてのがん登録制度がないこと、さらに③緩和ケアに関する設備と啓蒙の不備が問題であること

特に、医療提供体制の効率の悪さに関して、従来の日本では、病院において急性期医療と慢性期医療が混在しており、機能分化が未熟であることが医療崩壊の一端となっている可能性をあげた。また、日本の医療費の配分がこれまでは外来診療所重視であったが、今後は急性期医療をどのように評価して必要な資源、医療費、人材、技術などを割り当てていくか、質の確保を目指すのかという方針を明らかにする必要性を指摘した。さらに、がん対策の基盤として公的ながん登録をはじめとする基本データの充実が何より重要であることを強調した。

日本では最近医療費の問題というと医療費削減の話が中心で、いかに医療に無駄が多いか、無駄な医療をなくすかという話に重点が置かれているが、がん統計を国家規模で公的に整備したうえでエビデンスに基づいた医療政策が必要になると結論付けた。

総括として、がん医療というのは、もっと国境を超えて、共通のコンセンサスや標準的な医療提供体制があるのではないかとのコメントがなされた。確かに、日常臨床において、米国と日本、ヨーロッパ諸国や、その他の国とは医療制度や文化の違いがあり、臨床データを同一尺度で解釈することは難しいかもしれない。しかしそうした垣根を超えた万国共通の標準治療というものが確かに存在する。高度な医療技術やより効果が期待できる新薬の登場に伴い、経済的な圧力も確かに大きくなりつつあるが、質の高いケアをどのように患者さんに提供していくか、維持していくかが今後の共通課題である。診療ガイドラインがすべてを解決に導くわけではないが、医師同士、あるいは医師と患者間の共通認識の根幹となりえるものであり、価値観が多様化している現代だからこそ重要なものと思われる。

これまでJCCNBでは、3年間に渡って、NCCNの協力のもと、NCCN乳癌診療ガイドラインの翻訳、ウェブ上の無料公開などによる普及活動や日本の乳がん診

療の国際的な標準治療の普及、定着に貢献している。これまで 3 年間に開催したセミナーでは、たとえば化学療法や放射線治療、手術治療など各トピックに焦点を当て日米ガイドラインの相互比較などを行ってきた。特に 3 年間の研究活動の中では、その総集編としてさまざまな昨今のトピックに関して熱心な討論が行われた。毎回日米の乳腺専門医の、診療ガイドラインでの考え方や解釈、或いは、日常診療での実際の活用法について忌憚のない意見を交換することができ、今後の課題についても浮き彫りになった。

６．成果の評価

アメリカでは日本よりも、医療はひとつのビジネスであるという考え方が浸透している。マクギブニー氏の発言から、日本の医療制度との違いが明らかにされ、一概に、どちらが良い、あるいは表面的にアメリカの医療システムのほうが新薬の使用などに関して、よりスピーディーで良いというのは、根本的解決にいたる議論ではないということを感じた。医療提供体制の効率の悪さ。つまり、従来日本では病院において、急性期医療と慢性期医療が混在しており、病院の機能分化が未熟であることが医療崩壊の一端となっている可能性があるように思う。また、日本の医療費の配分が、これまでは外来診療所重視であったが、今後は急性期医療をどのように評価し、必要な資源、医療費、人材、技術などを割り当てていくか、質の確保を目指すのかという方針を明らかにする必要性がある。国民の一人一人が医療をどのように考え、医療の質とコストを意識した上で、日本には日本の保険制度および医療制度に即した治療システムを構築する必要があると考えられる。

主任研究者　中村清吾

７.外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

Name: William T. McGivney

Current Employment and Status: Chief Executive Officer of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Research Achievements: Cancer-related medical economics

It is estimated that the medical care cost in the United States will reach 3.6 trillion yen per year in 2014, in other words, 1 of 5 dollars used in the United States will be spent for medical care. The yearly increase of medical care cost is as high as 7-8%. In the United States, cancer is ranked second among various causes of death, and cancer has now become a chronic disease since the therapeutic regimens have been improved. The therapy term prolongation also brings about higher cost in cancer therapy. Especially, introduction of molecular-targeted therapy is one of the important factors increasing the medical care cost.

American medical care system: The systems for the federal government, private insurance companies, employers, etc. to bear the medical care costs being different from Japanese medical care system were explained. Also, concerning drug approval, the meaning and problems of the evidence-based indications approved by the FDA and Drug Convendia were also interpreted.

About the concept called "consumer-based/driven healthcare": For effective and efficient healthcares, patient education and regimen selection by each patient are necessary.

Evaluation of healthcare quality: It is important to evaluate the quality of healthcares provided by clinicians. ASCO and NCCN Guidelines should be utilized for appropriate healthcares. It is an important mission of NCCN to notify all interested cancer community people of what appropriate healthcares are. In other words, the NCCN Guideline shows the standard healthcares in the United States

In addition, the cancer therapy cost-related problems currently encountered in the United States and the countermeasures: It is a more common way of thinking in the United States than in Japan to regard medical care as a business. The differences in medical care system between Japan and the United States have been clarified, and it is not appropriate to make a sweeping judgment about which is better. It is not an opinion leading to fundamental resolution that American medical care system is better since new drugs can be used promptly. It is considered necessary to construct Japanese own medical care system suitable to Japanese insurance system and medical system based on people's consensus on medical care quality/cost.

悪性リンパ腫に対する病態解析および治療研究

１．招へいされた外国人研究者

国　　名：　韓国（Korea）

所属・職名：　サムソンメディカルセンター　准教授
(Samsung Medical Center, Associate professor)

氏　　名：　ウォン・ソグ・キム　博士
(Dr. Won Seog Kim)

２．主任研究者

所属・職名：　名古屋大学医学部　造血細胞移植情報管理・生物統計学
准教授

氏　　名：　鈴木　律朗

受入研究者

所属・職名：　名古屋大学医学部　造血細胞移植情報管理・生物統計学
准教授

氏　　名：　鈴木　律朗

３．招へい期間

平成２１年２月２８日～平成２１年３月９日（１０日間）

４．研究活動の概要

３月１日から３月２日までの間は、福岡大学・久留米大学・九州大学において、厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「NK 細胞腫瘍に対する東アジア多国間治療研究」班分担研究者鈴宮淳司博士（福岡大学）を交えて T/NK 細胞腫瘍の病態解析および治療研究に関し意見交換を行った。また３月２日には、福岡市において "Brighter prospect for T-cell lymphoma."と題する講演会を開催した。（参会者２０名）

３月３日には大阪府立母子保健総合医療センターにおいて、同研究班分担研究者河敬世博士（大阪府立母子保健総合医療センター）を交えて慢性活動性 EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患に関する病態解析と治療研究に関し意見交換を行い、症例検討に関するラウンドテーブルディスカッションを開催した。（参会者１５名）

３月４日から５日までの間は、名古屋大学において、同研究班主任研究者鈴木律朗（名古屋大学）および分担研究者中村栄男博士（名古屋大学）を交えて、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、節外性 NK/T 細胞リン

パ腫、末梢性T細胞リンパ腫に関する病態解析と治療研究に関し意見交換を行った。３月４日には、名古屋市において福岡と同様の "Brighter prospect for T-cell lymphoma."と題する講演会を開催した。（参会者３０名）

３月６日から７日までの間は、国立がんセンターにおいて、福田隆浩博士および金成元博士を交えて、悪性リンパ腫に対する造血細胞移植療法に関する意見交換を行った。３月６日には、東京都において伊豆津宏二博士および竹内賢吾博士を交えて東京リンパ腫研究会の症例検討会に参加し、T細胞リンパ腫に関する講演を行った。（参会者６０名）

３月８日には東京都においてNK腫瘍研究会に参加し、節外性NK/T細胞リンパ腫に対する共同研究ならびに各個研究に関して討論を行った。"New strategy on localized nasal NK/T-cell lymphoma", "Autologous stem cell transplantation for extranodal NK/T-cell lymphoma: the results of Korea-Japan cooperative study."の２つの講演を行った。（参加者５０名）

５．共同研究課題の成果

韓国のサムソンメディカルセンター准教授、ウォン・ソグ・キム博士の訪日によって、悪性リンパ腫に対する病態解析および治療研究について得られた成果は、以下にまとめられる。

① T細胞リンパ腫およびNK細胞リンパ腫はもともと、日本や韓国などの東アジア諸国で相対的な頻度が欧米よりも高い。特にNK細胞リンパ腫は欧米人での発症はほとんどなく、欧米での症例はアジア系の移民かカリブ海沿岸諸国～南アメリカの出身者での発症にほぼ限られている。このため欧米諸国ではこれまでのところ、T/NK細胞リンパ腫に対する臨床研究はあまり行われておらず、臨床的なエビデンスは世界的にも乏しい。これらの腫瘍に対する臨床試験は、日本・韓国を含む東アジアの諸国で遂行し、自らのエビデンスを確立して行く必要がある。実際、キム先生はT細胞性リンパ腫に対するbortezomib + CHOP療法や、T/NK細胞リンパ腫に対するalemtuzumab + DHAP療法といった臨床試験を行っている。これらの成果ならびに臨床試験実施組織の構築に関する経験を聞くことは、本邦における稀少疾患を対象とした臨床試験のあり方を考える上で大いに参考になった。また、こういった疾患を対象にした将来の国際共同研究を考える上でも、役立つものであった。しかしながら、bortezomibやalemtuzumabといった分子標的療法薬剤は、本邦では悪性リンパ腫に対して保険適応が認められていない薬剤である。薬剤の保険承認が遅れると国民医療に直接影響が出るほか、新しい治療法を探る臨床試験にも影響が出ることが明らかで、この点で日本の医療は韓国に大きな後れを取っている。日本の薬剤承認の制度を抜本的

に見直す必要性が示唆された。

② EB ウイルス陽性の血液疾患に関する情報交換も、有意義な研究課題の一つであった。日本には小児期に好発する慢性活動性 EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患の名で呼ばれる稀な疾患があり、これは"Systemic EB virus positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood"の疾患名で WHO 分類第 4 版にも収載されている。ところが、日本と同様に EB ウイルスの浸淫度が高い香港ではこの疾患は存在しないとされてきた。香港以外の東アジアの国々の状況に興味が持たれるところであったが、キム先生との情報交換により、韓国にはこの疾患が存在することが判明した。EB ウイルスの存在以外に、この"Systemic EB virus positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood"の発症要因があることが推測され、今後これを探索することは非常に重要なテーマと考えられた。韓国では、小児のみならず成人でも一部この疾患に類似する病態が存在するということであった。本邦でも、EB ウイルス陽性のリンパ系腫瘍の発症前に、EB ウイルス DNA が末梢血で検出されることがあり、慢性活動性 EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患との鑑別が問題になることがある。このような状況が日韓で同じかどうかも、今後調査すべきテーマであると考えられた。

③ 日韓に加え、香港や台湾・中国も交えて現在、厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「NK 細胞腫瘍に対する東アジア多国間治療研究」班で現在行っている、「未治療 IV 期、再発・難治 NK/T 細胞リンパ腫に対する SMILE 療法の第 II 相試験」に関しても情報交換を行った。この試験は現在、当初の予想以上に症例の登録が進んでおり、臨床試験のパワーを増すプロトコール改訂を考慮しているところであった。この方針に関してキム博士は基本的に合意されたが、それ以外にいくつか重要な提案をいただいた。

(1) NK/T 細胞リンパ腫に対する SMILE 療法の第 II 相試験は、対象患者の適格基準が厳しく、実際には登録できない患者が比較的多く存在する。これらの患者が実際どのような治療を行われているかを調べることが重要である。登録はできないが SMILE 療法を行われている患者が相当数あり、実際に自分も何例か行っている。これらをふまえて、次に考える臨床試験では適格基準を見直すことを考慮すべきである。適格基準は絞った方が良い成績につながるが、一般化できなければ何のために臨床試験をしているかの問題が生じる。実際の患者で、何割の患者が適格であるか・何割の患者に SMILE 療法が可能であるかのデータを、登録できなかった例の後方視的調査によって集めることが必要である。

(2) 状態のよくない NK/T 細胞リンパ腫に対しては、確かに今の SMILE 療法は強すぎる可能性がある。登録できなかった一部の患者に対し

ては、自分は確かに SMILE を減量して行ったし、他にもそういう話は聞いている。これらに関する情報を集め、より強度の弱い治療法を考え、今の SMILE 療法の第 II 相試験に適格にならない患者を対象に臨床試験を行ってはどうか。あるいは、今の第 II 相試験に適格な患者に対しても、強度の弱い治療で十分かどうかをも考えてもよいのかもしれない。

これらは非常に重要な提言であるため、日本あるいは他の東アジア諸国のメンバーとともに議論して、今後の方向性を探ることになった。

④ NK 腫瘍研究会では、節外性 NK/T 細胞リンパ腫に対する重要な研究成果のいくつかをご報告いただいた。

(1)" New strategy on localized nasal NK/T-cell lymphoma" の講演では、キム先生らが独自に行った限局期の鼻 NK/T 細胞リンパ腫に対する放射線療法と化学療法の併用治療の臨床試験の成果を発表していただいた。日本でも類似の臨床試験は実施されているが、以下の相違点がある。日本の化学療法は通常のリンパ腫に対して行われる DeVIC 療法で、キム先生らの試験の化学療法は放射線照射の効果増強作用があると言われるシスプラチン療法であった。良好な成果を挙げており、今後シスプラチンに別の薬剤を加えるなどして、より効果的な治療法を探るとの報告であった。

(2) "Autologous stem cell transplantation for extranodal NK/T-cell lymphoma: the results of Korea-Japan cooperative study." の講演では、日韓香港の 3 カ国で行った NK/T 細胞リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植に関するマッチドペア解析の結果を発表していただいた。この研究で明らかになったことは、以下の 3 点である。i) NK/T 細胞リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植は、非寛解期の患者に行ってもメリットは少ないこと。ii) 寛解期の患者に対しては化学療法より成績が良好であること。iii) これをさらに層別化して解析すると、4 つの臨床因子（臨床病期、B 症状の有無、血清 LDH 値の上昇、所属リンパ節浸潤の有無）からなる NK-IPI という予後指標がハイリスクの患者でのみ有意差があること。

これらはいずれも、実際の臨床で NK/T 細胞リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植を考慮する場合に、非常に参考になる結果であった。ただこれは後方視的解析に基づく結論であるため、選択バイアスの可能性は否定できない。これをふまえた前向き臨床研究の重要性が示唆された。

⑤ 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫に関しては、日本の後方視的研究成果をこちらがプレゼンテーションし、現在計画中の前向き臨床試験の概要を紹介した。サムソンメディカルセンターでもこれまでの症例は 10 例強と多くはなく、まとまった報告にはしていないとのことであった。

しかしながらキム先生は、日本の研究成果ならびに今後の計画に大いに興味を示し、今後の方向性を検討するとのことであった。これまで東アジアでのリンパ系腫瘍に関する国際共同研究はT/NK細胞リンパ腫の領域に限られてきたが、これをきっかけにB細胞リンパ腫、特に稀少病型であるリンパ腫への拡がりが考えられる可能性が出てきた。その意味で、非常に有意義な意見交換であった。

このうち外国人研究者を招へいしたことによって得られた効果は、④ 2)を除くすべての項目である。互いに母国語が異なる研究者間で、メールのみのやり取りでは意思疎通に限界があり、まとまった期間の日本への滞在によって意見交換することの重要性が分かり、今後の共同研究に資するところは大きかった。

6．成果の評価

主任研究者は上記の成果をふまえて、採択研究課題に以下の点を反映させる予定である。

① NK/T細胞リンパ腫でSMILE療法の第II相試験に適格でなかった症例の後方視的調査を行う。不適格の理由と実際に行われた化学療法を調査し、次期臨床試験の適格基準ならびに化学療法レジメンの設定に役立てる。

② NK 細胞リンパ腫および関連する T 細胞腫瘍に関する全国調査を班研究で実施する予定であるが、これに慢性活動性 EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患を加え、特に成人発症例に関してその臨床病態を解析する。

③ 限局期の NK/T 細胞リンパ腫に対する臨床試験を、今後計画する。また、NK/T 細胞リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植の前向き臨床研究を行い、後方視的なマッチドペア解析で得られた結果を検証する。

本邦における薬剤の保険承認のシステムを改善すること、および血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫に関する臨床試験に関しては、いずれも重要な課題であるが、主任研究者の採択研究課題の範囲を逸脱している。このため研究計画に反映させることはできないが、これを担当している研究者ならびにキム博士とは今後も緊密な連絡を続け、本邦の悪性リンパ腫に対する国民医療の向上に資するよう努力を続けたいと考える。

主任研究者　鈴木律朗

7．外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

During my stay in Japan from February 28, 2009 to March 9, I was very welcomed by Japanese coworker hematologists. I would like to thank for their hospitality. My achievement of this period can be summarized as follows:

1. T/NK-cell lymphomas are not common in the Western countries, but are relatively more frequent in East Asia. We are now conducting "Phase II study of SMILE chemotherapy for stage IV or relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma". Again I realized a need for our collaborative study among East Asia. For this disease I proposed a retrospective survey of patients who could not be enrolled for the SMILE phase II study. This kind of research is important for future studies as well as for patient care because not a few patients cannot be registered to the SMILE study.
2. Meeting with Dr. Kawa and his colleagues regarding chronic active EBV lymphoproliferative disorder (CAEBV-LDP) was very meaningful for me. CAEBV-LPD is sometimes met in Korea. I have several adult cases and the relationship between pediatric and adult patients will be an important future subject.
3. Regarding intravascular large B-cell lymphoma I was happy to know a plan of prospective study. This disease is sometimes seen in Korea, but we did not have an idea for clinical studies. If possible we would like to participate in this study.

Finally, I would like to thank for all doctors I met in Japan and also for Japanese government for invitation. I hope we can keep our international collaboration for a long-time.

Won Seog Kim
Samsung Medical Center

神経芽腫のトランスレーショナルリサーチに関する共同研究の展開：とくに神経堤発生と神経芽腫に関連した遺伝子を対象として

１．招へいされた外国人研究者

国　　名：イタリア（Italy）

所属・職名：イタリア国立がん研究所研究所　トランスレーショナル小児腫瘍：ディレクター
Director of Translational Paediatric Oncology and Director of Neuroblastoma Laboratory at National Cancer Research Institute
（生物学、遺伝学博士）（Dr of Philosophy）

氏　　名：ジャンパオロ　トニニ　（Gian-Paolo　Tonini）

２．研究代表者

所属・職名：獨協医科大学越谷病院　小児外科学教授

氏　　名：池田　均

受入研究者

所属・職名：千葉県がんセンター研究所　研究局長

氏　　名：中川原　章

３．招へい期間

平成２１年３月９日～平成２１年３月２１日（１３日間）

４．研究活動の概要

３月９日（月）来日し、同日千葉県がんセンター研究所を訪問。中川原章研究局長と来日中のスケジュール確認・調整を行った。

３月１０日（火）　千葉県がんセンター研究所にて書類申請のための事務手続き、上條岳彦　発がん制御研究部長と来日中のスケジュール確認・再調整（成育医療センター、国立がんセンターでの特別講演の打ち合わせなど）を行った。

３月１１日（水）　千葉県がんセンター研究所　セミナールームにて講演「From pangenomic profile to tailored therapy of neuroblastoma」を行い、千葉県がんセンターの研究者とディスカッションを行った。(参会者　約４０名)

３月１２日（木）　国立成育医療センター研究所を訪問。小児固形腫瘍科　熊谷昌明医長副センター長　藤本純一郎博士と神経芽腫グループスタディ、付随研究のあり方についてディスカッションを行った。その後同研究所セミナールームにて特別講演「From pangenomic profile to tailored therapy of neuroblastoma」を行った(参加者約２０名)。その後成育医療センター研究所　大喜多肇部長、成育医療センター病院　臨床病理部長　中川温子博士とディスカッションを行った。
３月１３日（金）　千葉県がんセンター研究所にてがん先進治療開発研究室ミーティングに参加して意見交換を行った。
３月１４日（土）　国立がんセンター研究所セミナールームにて第１２回神経芽腫研究会に参加し、発表・討論を行った。当日行った特別講演の演題名は「Payhogenesis of Neuroblastoma: form genome to transcriptome to single gene: ALK gene mutations in neuroblastoma」であった。
３月１５日（日）　週休
３月１６日（月）　千葉県がんセンター研究所にて第６７１回千葉県がんセンター研究局集団会に参加し、特別講演「TRANSCRIBED-ULTRA CONSERVED REGIONS:A NEW CLASS OF ncRNAs ASSOCIATED WITH NEUROBLASTOMA PROGRESSION」を行った。
３月１７日～３月１９日　千葉県がんセンター研究所にて、発がん制御研究部、がん先進治療開発研究室、臨床ゲノムセンター　がんゲノム研究室の部室長とミーティングを行い、神経芽腫の国際共同研究の実現に向けて意見交換・討論を行った。
３月２０日（祭日）
３月２１日（土）成田空港からイタリア　ジェノア市へ帰国。

５．共同研究課題の成果

【研究課題の背景】

わが国では 1980 年代中頃に進行神経芽腫を対象としたグループ研究が開始され、その後、乳児例も含め全神経芽腫を対象に基礎および臨床研究が実施されてきた。特に進行神経芽腫においてはグループ研究が治療成績の改善に果たした役割は大きく、生存率は欧米の治療成績と比肩し得るほどに向上した。しかし神経芽腫を対象とする本格的な臨床試験は 2006 年に日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）が組織されて初めて緒についたと言っても過言ではなく、わが国におけるその歴史は浅い。一方、ヨーロッパにおける神経芽腫グループスタディは European society of paediatric oncology neuroblastoma (SIOPEN)として既に１９８０年台に開始され、現在イギリス、オーストリア、チェコ、フランス、イスラエル、ポーランド、スペイン、スイス、ギリシャ、スェーデン、ポ

ルトガル、イタリア、ハンガリー、ノルウェー、デンマーク、ベルギーなど３６カ国の多数の国家間の国際共同研究として開始され、その組織機構、臨床試験運営法,付随研究推進など洗練された内容で先進的な治療・研究が企画され、実施されている。その活動はインターネットを用いて紹介されている（https://www.siopen-r-net.org/）。

JNBSG では腫瘍の疫学的特徴や生物学的性状を明らかにし、神経芽腫に対する標準的治療を確立することにより一層の治療成績の改善を図ることを目的としている。しかし、そのためには効率的なグループ研究やランダム化比較試験（RCT）等による臨床試験・付随研究の実施が不可欠であり、長年の歴史と実績を誇る SIOPEN から JNBSG が学ぶべきことは多い。

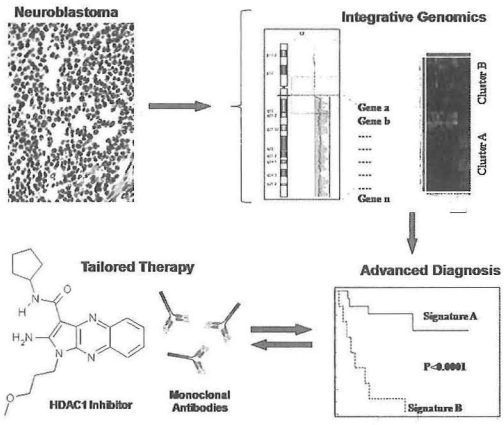
以上より本研究課題は Prof. Tonini を招へいしヨーロッパにおける SIOPEN の実際について学び、また日欧における小児がんのグループ研究について意見交換を行うことにより JNBSG における神経芽腫の標準的治療の確立やそのための臨床試験および付随研究の実施に役立てることを目的とした。

【研究方法】

招へい研究者による講演・セミナー、また招へい研究者とわが国における小児がん研究者との討論を通じて SIOPEN の歴史と発展、組織体制、臨床試験運用、付随研究実施の実際等を学び、わが国における小児がんのグループ研究（特に JNBSG）の範となり得る SIOPEN の実践的手法を明らかにする。また、わが国における小児がんグループ研究の将来的発展（アジア地域または欧米のグループ研究との連携など）の可能性も視野に入れ、検討を行う。

【結果】

図１網羅的解析の臨床応用



１)ヨーロッパにおける神経芽腫の臨床研究：SIOPEN の歴史

SIOPEN は１９８０年代にヨーロッパにおける神経芽腫国際共同研究として開始され、現在３６カ国の多数の国々によって参加・運営されている国際臨床共同研究である。またアメリカにおける Children's Oncology Group (COG)との共同プロジェクトも実施され、神経芽腫患者の予後改善に向けて、積極的に臨床研究・付随研究が実施されている。

２）ヨーロッパにおける神経芽腫の臨床研究（SIOPEN）の近年の研究内容の紹介

今回の Prof. Tonini の招聘によって、SIOPEN の研究内容をわが国の神経芽腫基礎・臨床研究者に紹介いただき、その実際について知見を得た。以下にその概略を示す。

2) — 1 「 From pangenomic profile to tailored therapy of neuroblastoma」

SIOPEN の神経芽腫検体は Prof. Tonini の研究室（SIOPEN 分子生物学的診断センター）によって分子生物学解析が行われている。JNBSG でも行われている MYCN コピー数、DNA ploidy 解析に加えて遺伝子発現のチップ解析を行っている。この際、解析の精度を向上させるために Laser Capture Microscope によって腫瘍部分のみを切除・回収して RNA を抽出して解析している。これによって同一腫瘍内に組織学的な Heterogeneity を示す神経芽腫に対してより詳細な解析が行えるようになった。この解析から Stroma-Rich 神経芽腫と Stroma-Poor 神経芽腫で発現に差がある遺伝子群が同定された。ゲノム DNA についても Laser Capture Microscope によって腫瘍部分のみを切除・回収したゲノム DNA 抽出による解析が行われており、興味深い結果が示されていた。今後はこの結果を基にした新規治療法、患者ごとに適正化した Tailor-Made therapy への発展が計画されている(図 1 網羅的解析の臨床応用)。

2) — 2 「 Payhogenesis of Neuroblastoma: form genome to transcriptome to single gene: ALK gene mutations in neuroblastoma」

ALK は以前から Anaplastic Large Cell Lymphoma で染色体転座によってキメラ遺伝子が形成され、その発がん機構に関与することが知られていたキナーゼであるが、近年神経芽腫では遺伝子の点変異が同定された。Prof. Tonini の研究室は USA フィラデルフィアの JM Maris 博士らとの共同研究で家族性神経芽腫の解析を行い以下の知見を得た（図 2 ALK の構造と変異、表 1　ALK 遺伝子変異)。

1．家族性神経芽腫患者及びその家系において原因と考えられる ALK

図 2 ALK の構造と変異

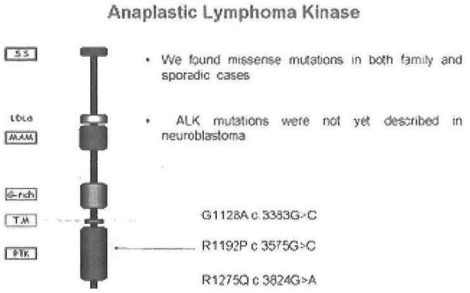


表 1　ALK 遺伝子変異

ALK mutations found in neuroblastoma

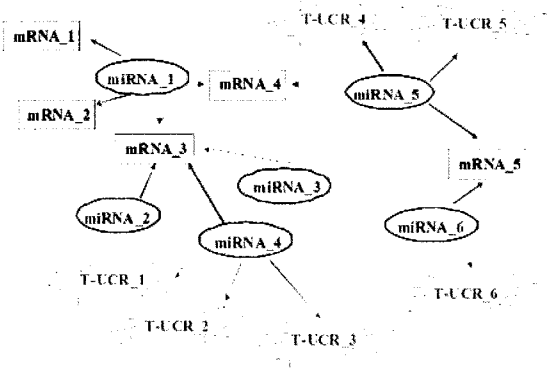
Mutation	Change of cDNA	Type of mutation and frequency	Region	Probability of activation
G1128A	c.3383G>C	Germline (1/8)	P-Loop	0,95
R1192P	c.3575G>C	Germline (2/8)	β4 Strand	0,96
R1275Q	c.3824G>A	Germline (5/8) Somatic (8/24)	Activation Loop	0,91
D1091N	c.3271G>A	Somatic (1/24)	N-Terminal	0,29
M1166R	c.3497T>G	Somatic (1/24)	C-Helix	0,79
I1171N	c.3512T>A	Somatic (2/24)	C-Helix	0,85
F1174I	c.3520T>A	Somatic (1/24)	C-Helix end	0,92
F1174L	c.3522C>A	Somatic (8/24)	C-Helix end	0,96
F1245C	c.3734T>G	Somatic (1/24)	Catalitic Loop	0,94
F1245V	c.3733T>G	Somatic (1/24)	Catalitic Loop	0,91
I1250T	c.3749T>C	Somatic (1/24)	Catalitic Loop	0,87

遺伝子変異が同定された。2.ALK 変異のある神経芽腫細胞株では ALK 自己チロシンリン酸化が更新していた。3. ALK siRNA によるノックダウンで ALK 変異のある神経芽腫細胞株で増殖抑制が生じた。

2)－3「TRANSCRIBED-ULTRA CONSERVED REGIONS:A NEW CLASS OF ncRNAs ASSOCIATED WITH NEUROBLASTOMA PROGRESSION」

non-coding RNA (ncRNA)は翻訳されない RNA の総称であり、神経芽腫で網羅的解析を行ったところ予後不良群と良好群で発現に差がある ncRNA (T-UCR) が 54 種類同定された。T-UCR が同定されたゲノムの部位は神経芽腫でゲノム変異が高頻度に見られる 1p, 11q, 3p, 17q 部位ではなく、3q13.31 に有意に認められた (Fisher's test で P=0.04)。長期生存神経芽腫患者検体で増加していた 5 T-UCRs が 3 種類の遺伝子座に位置しており(SOX6, ZNF521, TSHZ3)、これらは長期生存神経芽腫患者検体で有意に高発現であった (FDR= 0.01)。T-UCR は転写の促進に関ることを示している知見であると考えられる。また T-UCR と precursor miRNA, mature miRNA の間に相同性があることと見出した。これらは遺伝子転写制御において miRNA と T-UCR の間に相補性があることを示唆していた。以上から、転写制御における microRNA と ncRNA の間の複雑なネットワークの存在が考えられた (図 3 mRNAome and ncRNAome network)。

図 3 RNAome and ncRNAome network



[考案]

1) わが国の小児がん研究体制の現状

神経芽腫やその他の固形腫瘍、また小児白血病・リンパ腫などは成人の腫瘍に比べて発生頻度が少ない希少疾患である。しかしながらその治療には小児血液腫瘍医、小児外科医、小児放射線治療医、病理医などの協力が不可欠で、また大量化学療法や造血幹細胞移植などの高度な治療技術を要する。従って全国にこのような高度医療を実施し得る医療施設を整えることは非現実的であり、小児がんの治療専門施設は集約化した上で全国的な配置を検討すべきである。加えて施設の高度専門化と専門施設間における均てん化も検討されるべきである。このような専門施設の整備により小児がんの全国的な把握が可能となり、わが国では不十分な

データしか得られていない小児がんの発生数や死亡率に関する登録事業が実施され、これを基にした疫学研究が発展し得ると考えられる。
一方、希少疾患を対象としたグループ研究や臨床試験に関しては、より効率的な試験デザインやデータマネジメントの検討が行われるべきであると同時に、症例数を増やすべく他地域におけるグループ研究との連携も検討されるべきである。これまで厚生省および厚労省研究班を中心に進められてきた多施設共同研究が治療成績の向上に大きく寄与したことはまぎれもない事実である。しかし、効果的でしかも副作用の少ない治療法を開発するためには厳密な臨床試験の実施が不可欠であるとの認識から、JNBSG では症例登録、中央病理診断・分子生物学的特性の診断、治療の質の管理、患者検体の保存、臨床試験の実施・効果安全性の評価、疾患・治療情報の公開等を分担する各委員会を設置し、同時に緊急性の高い高リスク症例を対象とした臨床試験を開始した。現在、JNBSG には全国 114 施設が参加している。また JNBSG では臨床試験に付随する基礎研究について厳正な審査を行い、新規治療法開発に役立てるべく推進している。

2）わが国の神経芽腫医療の問題点と今後の対策：SIOPEN から学んだこと
SIOPEN では臨床試験においてなるべく短期間に有意義な結果を出すべく、多数の国家間の治療研究グループが協力して登録症例を増やしてきた。神経芽腫の場合、わが国における年間発生数は約 200～250 例と推定されており、各リスク別頻度はさらに少なくなることから、仮に全症例が臨床試験に参加したとしても一定の結論を得るには長い年月を必要とする。上記のような小児がん専門施設への集約や臨床試験に参加することにより質の高い治療を受けられることを保証するような仕組みを構築し、多くの患者に臨床研究（試験）への参加を選択肢として提示できるようにすべきである。またアジアや欧米におけるグループ研究との連携も今後、視野に入れ検討を行う必要がある。
また、今回の Prof. Tonini の発表から、SIOPEN ではゲノムおよび遺伝子発現の網羅的解析についてわが国の解析と同様の進展があるが、SIOPEN ではこれを基にした新規予後判定が計画されており、2010 年を目標に新プロトコールが検討されていることが判明した。一方、JNBSG の神経芽腫予後判定は COG の旧予後判定基準（MYCN コピー数、DNA ploidy）を基に作られており、今後のプロトコール作成時の予後判定基準作成については SIOPEN に遅れを取らぬようにゲノムおよび遺伝子発現の網羅的解析の採用について検討する必要があると考えられる。

6．成果の評価

JNBSG は 2006 年の発足以来参加施設を 114 施設に増加し、高リスク臨床研究については、2 つの研究を実施して実績を挙げてきた。さらに新規高リスク臨床研究、中間リスク臨床研究、低リスク臨床研究の年内実施に向けてグループの総力を挙げて取り組んでいる。これに当たり、今回の Prof. Tonini の招聘によって SIOPEN での神経芽腫グループスタディ、付随研究の実際を知り JNBSG の現状と比較して SIOPEN の長所を把握することが出来た。

その結果、JNBSG の今後の方向性として、小児がん専門施設への集約および臨床試験への参加をさらに促進し、多くの神経芽腫患者に臨床研究（試験）への参加を選択肢として提示できるようにすべきであること、アジアや欧米におけるグループ研究との連携も今後、視野に入れ検討を行う必要があること、付随研究を充実させわが国のデータを基とした臨床研究への応用を推進する必要があることを把握することが出来、今後の研究班運営に反映させていくという共通の認識を研究者間に形成することが実現した。

研究代表者　池田　均

7．外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

Chiba, March 22nd, 2009

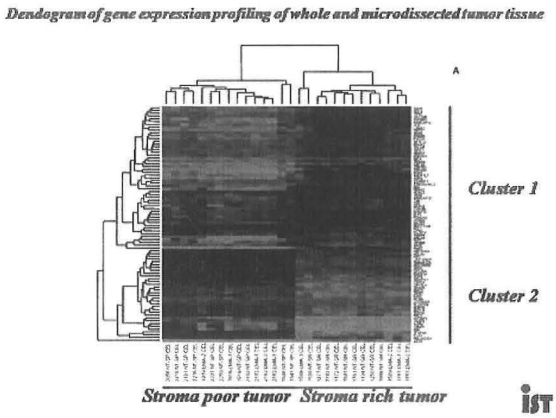
Name: Gian Paolo Tonini

Institution: Translational Paediatric Oncology, National Cancer Research Institute (IST), Genova, Italy

Subject: report on stage at the Chiba Cancer Center Research Institute, Chiba

I spent two weeks at the Chiba Cancer Center Research Institute, from March 8th to 22nd, 2009. During my stage I given four seminars, two laboratory seminars at Chiba Cancer Center Research Institute and two conferences: one at the National Research Institute for Child Health and Development and another at the National Cancer Center in Tokyo.

The first laboratory seminar was an overview of my laboratory projects entitled: "From pangenomic profile to tailored therapy of neuroblastoma". I have the opportunity to show several results of my laboratory teams in particular concerning the neuroblastoma pangenomic analysis using both microarray and MLPA (multiplex ligation probe amplification) technology. I showed the use of MLPA to analyze Italian neuroblastoma tumor samples. This technique is a very useful tool to explore DNA imbalances and it has a good quality/cost ratio: MLPA is an useful quick and chip diagnostic test. My seminar has given the opportunity to discuss in deep with Nakagawara's group several molecular aspects of tumor markers and patient risk classification.



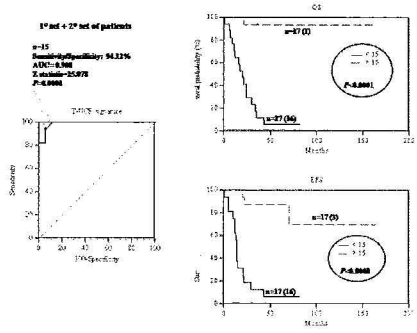
March 12th I attended at the National Research Institute for Child Health and I held the conference entitled "From pangenomic profile to tailored therapy of neuroblastoma". In the National Research Institute for Child Health I meet Prof. Junichiro Fujimoto and his team and discussed about the European Neuroblastoma Study Groups and SIOPEN organization. We exchange our information about the molecular diagnostic markers of neuroblastoma. I also meet Dr. Atsuko Nakagawa, the chief of Pathology Department and I visit her laboratory and discuss with her about the use of laser tissue microdissection to investigate the neuroblastic tumor cells subtypes.

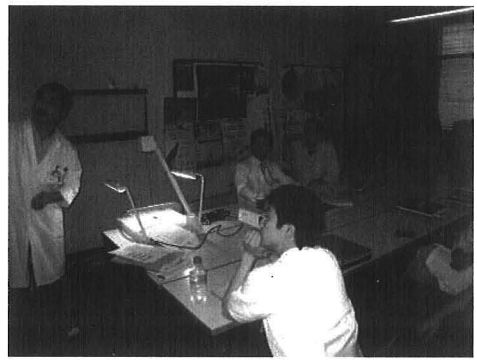
March 14th I attended at the National Cancer Research Institute in Tokyo and I held the conference entitled "Pathogenesis of neuroblastoma: from genome to transcriptome to single gene". In that seminar I showed my data about the genome-wide analysis of neuroblastoma and the discovery of ALK gene as the first predisposition gene for familial neuroblastoma. After my seminar I discussed with somebody about the possible use of ALK gene as target for small inhibit molecules to tyrosine ALK domain.

Furthermore I attended at the 12nd Neuroblastoma Research Meeting in Japan and I have the opportunity to listen the recent advances in neuroblastoma research of Japanese groups.

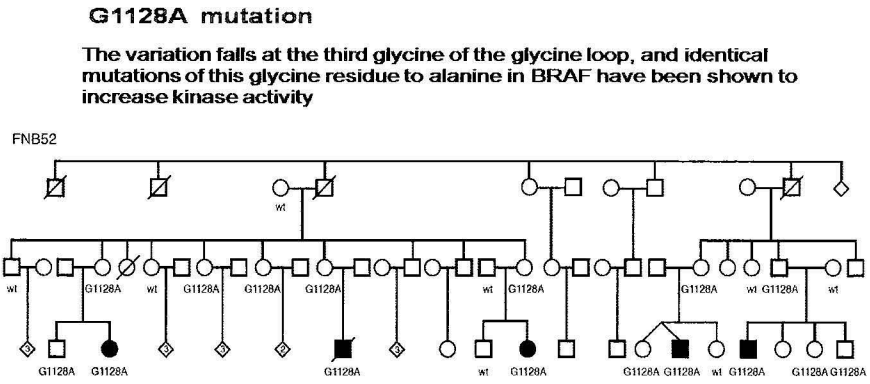
Finally, I held the seminar entitled "Genome and Transcriptome analysis of neuroblastoma" on March 16th at the Chiba Cancer Center Research Institute. I showed my laboratory data about the T-UCR expression in neuroblastoma and the association between T-UCR and disease prognosis. Prof.

Akira Nakagawara and his team were very interested in this study and we found several common points to discuss in a next future.



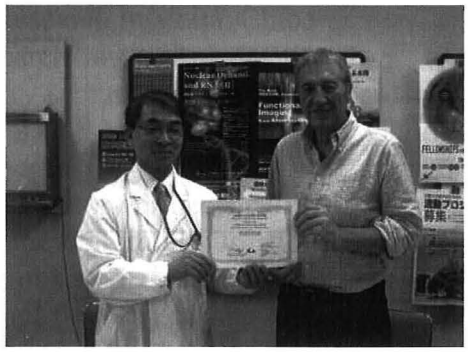


During my stage I had several bi-lateral meetings with Prof. Akira Nagakawara and scientists of his laboratory. During the meeting we exchanged our experience in neuroblastoma molecular analysis and in some peculiar aspects. I also attended at two laboratory meetings and I have learned about interesting results of Nakagawara's team. Both young and senior scientists have a very high scientific and technologic knowledges and it was very important for me to discuss with the team about neuroblastoma genome.
During last week of my stage I discussed together Prof. Akira Nagakawara concerning a possible Italian-Japan cooperation. We evaluated the possibility to perform a common project on genome and transcriptome analysis of neuroblastoma using the Agilent platform. Indeed Italian group and Japanese group have several microarray data by the same technology. One of the main aim of the project is to realize a common microarray database to perform a bioinformatic and statistical analysis of a large number of neuroblastoma samples. Furthermore the project will be development to study miRNA.



The day 19th Prof. Akira Nagakawara awarded me a certificate of my stage at the Chiba Cancer Center Research Institute. This was a great honor for me and I recognize that I had the opportunity

to spend an exciting scientific period in one of the most important laboratory dedicated to neuroblastoma research.



Prof. Gian Paolo Tonini

Ⅱ 日本人研究者派遣事業

再発高危険群の大腸がんの
術後補助化学療法に関する研究

1．派遣研究者

所属・職名：　東京医科歯科大学腫瘍外科学・医員

氏　　名：　本山　一夫

2．派遣先および研究指導者

国　　名：　United States of America
(アメリカ合衆国)

所 在 地：　Los Angeles, California
(カリフォルニア州ロサンゼルス)

名　　称：　Biochemistry and Molecular Biology, School of Medicine, University of Southern California
(南カリフォルニア大学分子生物学教室)

職　　名：　Professor
(教授)

氏　　名：　Peter V. Danenberg
(ピーター V. ダネンバーグ)

3．主任研究者

所属・職名：　国立がんセンター中央病院・特殊病棟部長

氏　　名：　森谷　宜皓

4．派遣期間

平成 20 年 10 月 13 日～平成 21 年 4 月 20 日（187 日間）

5．研究活動の概要

[序文]

南カリフォルニア大学分子生物学教室 Peter V. Danenberg 教授のもと、大腸癌パラフィン包埋切片から癌部のみを microdissection し RNA を抽出、real-time PCR による mRNA 測定法（定量法）を用いて、進行大腸癌におけ

る血小板由来増殖関連因子の研究を行った。

派遣期間中、2009年1月15日～17日にSan Franciscoにて開催された2009 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI) に参加し、欧米における消化器癌治療の最新の知見について触れる機会を得た。また、2009年3月5日～8日にPhoenixにて開催された62nd Annual Cancer Symposium of SSO (Society of Surgical Oncology)にて、欧米における大腸癌の診断・治療指針に関する最新の情報について見識を深めた。SSO ではPoster presentationをおこなった。(発表演題名：Clinical Significance of PDCD4 and microRNA-21 in Gastric Cancer ： K. Motoyama, et al.)

[背景]

大腸癌は欧米において2番目に多い悪性新生物であり、癌関連死の第2位である(1-3)。本邦において大腸癌は年々増加しており、罹患率で2位、死亡率で3位となっている。この背景には食生活の欧米化（高脂肪、高蛋白、低食物線維）が関わっていると指摘されている。

近年、大腸癌に対して分子標的治療が臨床応用されている(4)。本邦においては、術後大腸癌再発症例、根治手術不能の大腸癌に対して上皮成長因子受容体(EGFR)抗体であるCetuximabや血管新生因子である血管内皮細胞増殖因子(VEGF)に対するモノクローナル抗体であるBevacizumabを従来の大腸癌全身化学療法（近年ではFOLFOX,FOLFIRIなど）に加えることが主流となり、さらなる生存期間の延長が期待されている。

血小板由来成長因子（Platelet-Derived Growth Factor、PDGF）は主に間葉系細胞の遊走および増殖などの調節に関与する増殖因子であり、PDGF/VEGFファミリーに属する。(5, 6) PDGFはチロシンキナーゼ関連型であるPDGF受容体（PDGFR）を介してその生理作用を発現することが知られているが、これまでにさまざまなヒトの癌におけるPDGFとPDGFRの高発現が報告されている。(7)

PDGFは癌の発育、転移において重要な機能を果たしている血管新生に関与しており、血管網の発達した結合組織の形成を誘導する。(8, 9)また、GISTに適応のあるimatinibは癌細胞の細胞膜上にあるPDGFRの細胞内シグナルをブロックすることが報告されており、c-kit陰性のGISTに効果がある場合は、PDGFR阻害による効果も考えられている。PDGFRを過剰発現する他の癌腫に対する適応拡大も考えられ、世界中で臨床試験が行われている。

Stage分類は大腸癌の予後を反映する病期分類で、リンパ節転移の有無がStageⅡとⅢを規定する。しかし、転移の有無を術前に正確に診断する画像技術も分子マーカーも現時点ではなく、StageⅡとⅢの術前鑑別は困難である。StageⅡの5年生存率は約80%、StageⅢは約56%～70%（参考：大腸癌研究会・大腸癌全国登録（1991～1994年　18672症例）と開きがあり、

鑑別指標となる分子マーカーの臨床応用が期待される。また、根治術後の再発の予後は不良である。従って、再発予測に有用なバイオマーカーがあれば補助化学療法の適応決定の指標となりうる。

今回、我々は、血小板由来増殖関連因子(PDGFB, PDGFRA, PDGFRB)に着目し、根治的に切除された進行大腸癌43症例をStageⅡ/Ⅲの2群に、さらに根治術後の再発の有無の2群に分類し、それぞれのmRNA発現の比較をおこなった。

[方法]

対象：1998年1月から2001年8月までに東京医科歯科大学腫瘍外科において大腸癌StageⅡ/Ⅲに対して根治手術をうけた患者のうち、本試験の同意が得られた43症例（男性26例、女性17例)。平均年齢は66.5歳。43症例中、術後に再発を認めた症例は17症例であり、内訳は肝再発（5例)、肺再発（3例)、リンパ節再発（1例)、骨再発（3例)、脳再発（1例)、腹腔内再発（1例)、骨盤内再発（1例)、局所（吻合部）再発（2例）であった。

Microdissection：手術切除標本は術後、ホルマリン固定された後、パラフィンにて包埋した。まず、3μmに薄切した後、H.E.染色にて癌部を同定した。その後、10μmの薄切切片を作製し、Nuclear Fast Red染色を施行した。(American MasterTech Scientific, Inc., Lodi. CA) 顕微鏡下に癌部のみをmanual microdissectionした。

RNA抽出およびcDNA合成:パラフィン包埋切片よりのRNA抽出はResponse Genetics, Inc. (U.S. patent no 6,248,535)の方法にて行った。cDNAの作製は南カリフォルニア大学分子生物学教室にて以前報告している方法に従って行った。(10)

RT-PCR：PDGFB、PDGFRA、PDGFRBおよび内部標準遺伝子(β-actin)の定量はfluorescence-based RT-PCRにて行った。(ABI PRISM 7900 Sequence Detection System (Taqman) ; Applied Biosystems, Foster City, CA) (11, 12) PCRのcycling conditionは50℃・2分間、95℃・10分間に引き続いて、95℃・15秒間、60℃・1分間を46cycleで行った。遺伝子発現量はβ-actinとの比較で算出した。

統計：StageⅡ/Ⅲ、再発の有無における各mRNAの比較はMann-White U検定にて行った。

[結果]

大腸癌根治術後43症例をStageⅡ/Ⅲの2群、再発の有無の2群にわけ、PDGFB、PDGFRA、PDGFRBのmRNA発現値を計測・比較した。StageⅡ/Ⅲに関しては、3遺伝子に有意差を認めなかった。(Table. 1) 再発の有無に関しては、PDGFRBのmRNA発現値は再発なしに対して再発ありにおいて、有意に上昇していた。($p<0.05$: Table. 2)

Table. 1 PDGFB, PDGFRA, and PDGFRB mRNA expressions in stage II / III colorectal cancers

	mRNA level (mean ± standard deviation)		
variables	stage II (n = 30)	stage III (n = 13)	P value
PDGFB	0.99 ± 1.04	0.61 ± 0.48	0.21
PDGFRA	0.79 ± 0.09	0.66 ± 0.13	0.42
PDGFRB	2.25 ± 0.21	2.57 ± 0.32	0.49
			*P < 0.05.

Table. 2 Recurrence and PDGFB, PDGFRA, and PDGFRB mRNA expressions in stage II / III colorectal cancers

	mRNA level (mean ± standard deviation)		
variables	present (n = 17)	absent (n = 25)	P value
PDGFB	0.78 ± 1.05	0.97 ± 0.84	0.54
PDGFRA	0.65 ± 0.45	0.83 ± 0.49	0.23
PDGFRB	2.82 ± 1.38	2.07 ± 0.89	0.03*
			*P < 0.05.

[考察]

前年度、南カリフォルニア大学分子生物学教室における前任者である森田医師がPDGFAのmRNA発現値が、原発大腸癌のstageⅡと比較してstageⅢにおいて有意に高発現すること報告した。($p<0.05$) その結果も踏まえ、今回の研究においては、血小板由来成長関連因子（PDGFB、PDGFRA、PDGFRB）のmRNAを計測することとした。

本研究によって、PDGFRBは再発群において有意に発現上昇していることがわかった。進行大腸癌の原発巣におけるPDGFRB mRNAを計測することで、根治術後の再発リスクを推測することが可能となり、術後サーベイランス、術後補助化学療法の指標となりうることが示唆された。また、有用な分子標的として使用しうる可能性が示された。

その一方で、stageⅡ/Ⅲにおける検討、再発の有無におけるPDGFB、PDGFRAには有意差を認めなかったが、細胞間相互作用によるものか、症例数が限定されているためかは定かではない。

2009 ASCO-GI において、大腸癌 1564 症例を対象（stageⅡが 420 人、stageⅢが 984 人）とし、さまざまなマーカーを計測した興味深い研究結果が、ジュネーブ大学より報告された。それによると、MSI（マイクロサテライト不安定性）と TS（チミジル酸シンテターゼ）は stageⅡ/Ⅲにおいて発現値に有意差を認め（$p<0.0001$）、予後と発現率との関連では、stageⅡでは MSI、18qLOH、TS が、stageⅢでは p53、SMAD4 が予後因子と考えられた。このように、世界的にも stageⅡ/Ⅲを規定する分子マーカーの探索は進行中であり、実際に臨床応用される分子マーカーの出現が期待されている。

6．派遣事業の成果

進行大腸癌 stageⅡ/Ⅲ症例における血小板由来成長関連因子（PDGFB、PDGFRA、PDGFRB）の遺伝子発現を中心に、南カリフォルニア大学分子生物学教室において研究を行った。PDGFRB の進行大腸癌における再発予測因子としての可能性が示唆された。

学会参加を通じて大腸癌をはじめとして消化器癌に対する血管新生阻害剤を中心とした分子標的治療薬の欧米における最新の知識に触れることができた。これらは帰国後の臨床診療に還元したいと考えている。

また、研究手法として用いたパラフィン標本からの mRNA 抽出は、凍結検体と異なり保存方法にコストがかからず、実験手法の習得といった面においても、大変に有意義であった。

7．成果の評価

近年の大腸癌再発症例、根治手術不能症例に対する分子標的治療の進歩は目覚しいものがある。

本邦においては、進行再発大腸癌の治療薬として血管新生阻害薬 Bevacizumab が 2007 年 4 月に承認され、日常臨床で使用されている。また、EGFR に対するモノクローナル抗体 Cetuximab は 2008 年 7 月に、「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の治療薬」として製造販売承認を受けた。これらの分子標的薬を含む多剤併用化学療法が今日における大腸癌化学療法の中心である。

一方、PDGFR を含む複数のチロシンキナーゼを同時に阻害する小分子化合物チロシンキナーゼ阻害剤、Sunitinib は 2008 年 4 月に Imatinib 抵抗性 GIST、腎細胞癌に対し国内で承認され、Sorafenib はすでに国内販売されているが、おのおの転移性大腸癌患者を対象とした治験も開始されており、結果が待たれるところである。

今回の研究結果では、stageⅡ/Ⅲの再発あり症例において、PDGFRB は有

意に高値を示すことが判明した。これにより、PDGFRB を組織サンプルから計測することにより、大腸癌術後の「再発高危険群」を推測する分子マーカーとして使用しうる可能性が示唆された。再発リスクが判明すれば、術後補助化学療法、または術後サーベイランスの指標として用いることができる。今回の研究に使用した症例数は少ないため、PDGFRB の臨床上の重要性を裏付けるために、さらに多くの症例を用いたモデルにて検討を進めていく必要性があると考えられた。

主任研究者　森谷　宜皓

1. Messerini L, Cianchi F, Cortesini C, Comin CE. Incidence and prognostic significance of occult tumor cells in lymph nodes from patients with stage IIA colorectal carcinoma. Hum Pathol 2006;37:1259-67.
2. Shih W, Chetty R, Tsao MS. Expression profiling by microarrays in colorectal cancer (Review). Oncol Rep 2005;13:517-24.
3. Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. [Cancer incidence in Japan]. Gan To Kagaku Ryoho 2004;31:840-6.
4. Weitz J, Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Buchler MW. Colorectal cancer. Lancet 2005;365:153-65.
5. Ross R, Glomset J, Kariya B, Harker L. A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A 1974;71:1207-10.
6. Erber R, Thurnher A, Katsen AD et al. Combined inhibition of VEGF and PDGF signaling enforces tumor vessel regression by interfering with pericyte-mediated endothelial cell survival mechanisms. Faseb J 2004;18:338-40.
7. George D. Platelet-derived growth factor receptors: a therapeutic target in solid tumors. Semin Oncol 2001;28:27-33.
8. Lindahl P, Johansson BR, Leveen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. Science 1997;277:242-5.
9. Cao R, Brakenhielm E, Pawliuk R et al. Angiogenic synergism, vascular stability and improvement of hind-limb ischemia by a combination of PDGF-BB and FGF-2. Nat Med 2003;9:604-13.
10. Lord RV, Salonga D, Danenberg KD et al. Telomerase reverse transcriptase expression is increased early in the Barrett's metaplasia, dysplasia, adenocarcinoma sequence. J Gastrointest Surg 2000;4:135-42.
11. Gibson UE, Heid CA, Williams PM. A novel method for real time quantitative RT-PCR. Genome Res 1996;6:995-1001.
12. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. Genome Res 1996;6:986-94.

悪性骨軟部腫瘍のテーラーメード治療と新規分子標的治療の開発

１．派遣研究者

所属・職名：国立がんセンター中央病院　第二領域外来部骨軟部組織科　医師

氏　　名：中谷　文彦

２．派遣先および研究指導者

国　　名：イタリア

所　在　地：ボローニャ市

名　　称：ボローニャ大学、リッツォーリ整形外科癌研究所

職　　名：研究所長

氏　　名：ピエロ　ピッチ（Piero Picci）

３．主任研究者

所属・職名：九州大学大学院医学研究院整形外科　教授

氏　　名：岩本　幸英

４．派遣期間

平成21年2月28日 ～ 平成21年8月29日（183日間）

５．研究活動の概要

１）ボローニャ大学、リッツォーリ整形外科癌研究所、ピエロ　ピッチ研究所長の下において、マイクロRNAアレイによるユーイング肉腫のテーラーメード治療と新規分子標的治療の開発について研究を行った。

a）ユーイング肉腫の凍結サンプル54サンプル、及び2系統のヒト間葉系幹細胞の初代培養細胞からマイクロRNAを含む全RNAを抽出した。抽出したRNAは、バイオアナライザーチップを使用することにより、クオリティーコントロールを行った。また、研究に使用した凍結サンプルは、その一部をパラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色、各種免疫化学染色及び蛍光in situハイブリダイゼーションを用いて、それぞれ、腫瘍生存部及び壊死部の存在確認、腫瘍の組織学的診断、ユーイング肉腫に特徴的な染色体転座の検出を併せて行った。その結果、組織診断が不確かなサンプル、過度に壊死部分が多いサンプル、正常組織の混入が多いサンプルを除外することが出来た。

b）抽出した全RNAを、市販されているマイクロRNAアレイにハイブリダ

イゼーションし、検出されたデータを各種統計処理した。

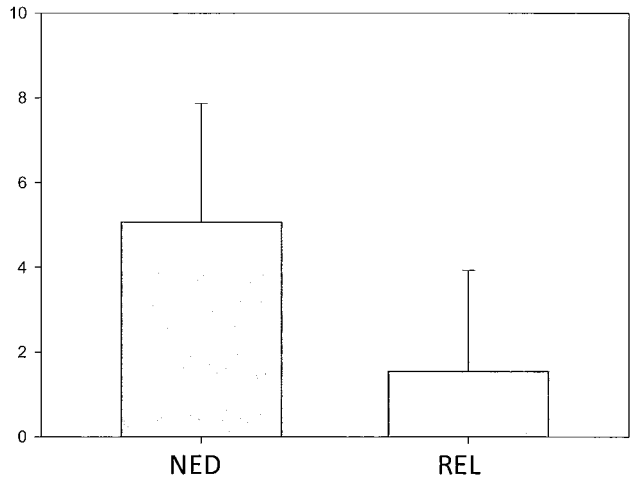
c) 同一患者において、治療前生検サンプルと切除時腫瘍サンプル及び転移・再発時切除サンプルが存在する約 10 例に関しては、それぞれ、治療前生検サンプルと切除時サンプルまたは転移再発時切除サンプルを比較することにより、より薬剤耐性に関連のあるマイクロ RNA や、転移浸潤に関連するマイクロ RNA を検出できる可能性あると考え、統計解析を行った。しかしながら、統計学的に有意な変化を来すマイクロ RNA を同定することは出来なかった。

一方、治療前生検 34 サンプルを患者の臨床情報と比較検討し、再発転移ないしは死亡などの経過をとった予後不良群において、有意に変化を来す 5 種類のマイクロ RNA を同定することができた。

d) さらに、これらマイクロ RNA が予後不良群において、有意に低下していることを確かめるために、抽出した全 RNA を用いて、定量的 PCR(polymerase chain reaction)を行った。その結果、これら 5 種のマイクロ RNA のうち、has-miR-C (論文投稿前のため、仮の microRNA 名)が有意に予後不良群と予後良好群を分ける予後因子となることが明らかになった(図１及び図２)。同様の結果は、マイクロ RNA アレイの解析に用いていない、追加のユーイング肉腫、20 サンプルの定量的 PCR でも得られた。

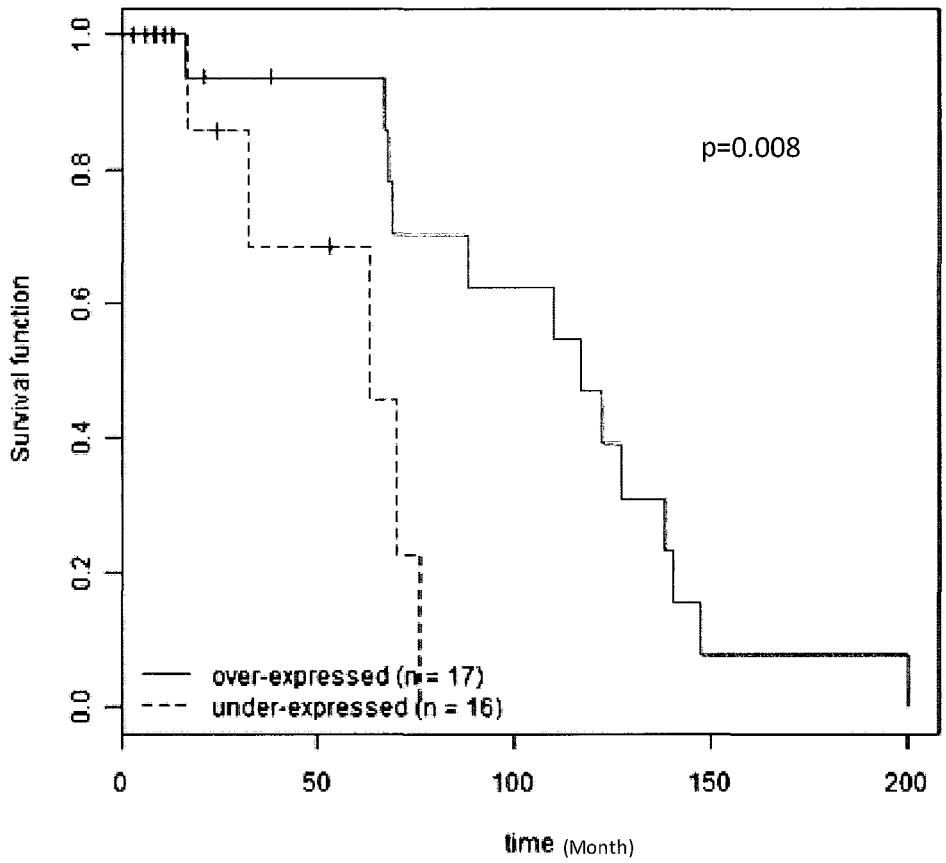
e) 以上より、has-miR-C はユーイング肉腫の予後不良群において、有意に発現が低下しており、テーラーメード治療を行う上で、有用な予後因子となる可能性があると考えられた。現在、同定されたマイクロ RNA の標的遺伝子及び機能を研究中であり、得られた研究結果はユーイング肉腫の分子標的治療に繋がる可能性がある。

図1　定量的PCRを用いたhsa-miR-C量の差



NED: 再発転移無し生存
REL: 再発・転移あるいは死亡

図2 has-miR-Cの発現量の差による無再発生存率の変化



2）ボローニャ大学、リッツォーリ整形外科病院、ダニエル　バネル教授、マルコ　マンフリーニ医師、マルコ　アルベルギーニ医師の協力を得て、年少児骨肉腫患者において、化学療法前、化学療法1サイクル後、化学療法後術前に撮影されたダイナミックMRI（Magnetic Resonance Imaging）画像を用いた研究を行った。これらの画像を、切除後の病理組織標本と詳細に比較検討を行うことによって、術前の化学療法効果予測に役立つ可能性や、より安全かつ低侵襲な腫瘍切除を計画できる可能性について協議を行った。現在、国内では、PET(Positron Emission Tomography)を用いた、術前化学療法の効果予測についての研究が散見されるが、ダイナミックMRIはPETにくらべ、検査にかかる費用、時間が少なく、放射性物質による被爆もないため、患者に対する負担が低い検査であるといえる。また画像解像度がPETに比べ格段に優れていることから、より詳細な術前化学療法効果予測が可能であると考えられた。

3）骨肉腫、ユーイング肉腫などの小児悪性骨軟部腫瘍の手術療法に関して、スペイン、パンプローナに出向き、ナバーラ大学附属病院、ミケル　サンジュリアン医師と3日間、協議を行った。主な議題は骨端線離開法による、

悪性骨腫瘍に対する低侵襲手術についてであった。ナバーラ大学附属病院は、骨端線離開法を用いた悪性骨腫瘍に対する低侵襲手術を開発した施設であり、現在までに約80例の症例蓄積がある。同手術手技の詳細や、治療成績、手術適応についての問題点を中心に意見交換を行った。

主な要点を以下にあげる。

a) ナバーラ大学附属病院では、術前化学療法として、シスプラチン、アドリアマイシンの選択的動脈注入を行っている。

b) ほとんどの症例は強度の比較的弱い肥大軟骨層が一層切除側に付着した状態での骨端線離開に成功している。

c) 術前、術中に悪性腫瘍細胞の残存が疑われる場合には、初回手術は切除のみを行い、再建手術は切除標本の病理組織診断後に行っている。また腫瘍切除後再建には、他家同種骨移植または骨延長法による再建を行っている。

d) 現時点で、明らかな局所再発を一例も経験していない。

e) 残存した骨端線による成長は、約7割の症例でみられる。再建された関節機能は、人工関節による再建に比べ明らかに優位である。

我が国で同手術療法を行う上での問題として、以下のような点が考えられる。

a) 我が国においては、他家同種骨の供給が乏しいため、大きな欠損を伴う腫瘍切除には適応になりにくい。(特に年少児の供給は困難が予想される)また、我が国で行われている自家処理骨(パスツール法、液体窒素処理など)による再建で、十分な強度を保ちながら、骨端線の成長を妨げない固定が行うことができない可能性がある。

b) 術前MRIから手術適応を決めているが、どのようなMRIの画像であれば、骨端線離開によって安全に腫瘍切除が行われるかに関しては、客観的データに乏しい。(より詳細、かつ大規模に、術前MRIと切除腫瘍の病理組織検査の比較検討を行う必要がある。)

4) 2009年5月13日から2009年5月15日にドイツ、シュトゥットガルトにて開催された、第22回ヨーロッパ骨軟部腫瘍学会に参加し、ヨーロッパにおける大規模臨床試験の現状を他研究者と協議した。

また、ユーイング肉腫のマイクロ RNA アレイによる解析結果に関して、他施設の臨床・基礎研究者と意見交換を行った。特に、オランダ、ライデン大学のホーゲンドーン教授からは、解析データに関する有用な指摘と今後の研究協力の申し出があった。

5) 2009年7月16日から7月17日に開催された第42回、日本整形外科学会、骨・軟部腫瘍学術集会を運営し、参加した。

ユーイング肉腫のマイクロ RNA アレイによる解析結果について、学術集会に招聘参加した、米国、カナダ、ヨーロッパ及びアジア諸国の研究者と意見交換を行った。同時に同学術集会を主催者側として運営し、高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のためのセッションを多く設け、セッション内

で他研究者と意見交換を行った。

6．派遣事業の成果

ボローニャ大学、リッツォーリ整形外科癌研究所を中心に、高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための各種研究、協議を行った。悪性骨軟部腫瘍は稀な疾患であり、最も頻度の高い高悪性度腫瘍の一つである骨肉腫でも我が国での年間発生症例数は約200例に過ぎない。したがって、新たな悪性骨軟部肉腫の治療戦略開発には症例蓄積数の多い施設を含んだ多施設共同研究が必須である。今回、派遣を行ったイタリア、ボローニャ大学リッツォーリ整形外科癌研究所は、骨軟部腫瘍の臨床・研究ともに世界を代表する施設のひとつで、一施設でほぼ日本全国の骨軟部腫瘍拠点施設に匹敵する症例数を誇っている。現在、新たな治療戦略開発の中心は分子標的治療の開発であり、臨床検体を用いた大規模な網羅的解析を用い、各がん種に特徴的に起こっている遺伝子の機能・構造異常を検出することが、開発の第1段階として行われることが多い。網羅的遺伝子解析は、各々DNA レベル、mRNA レベル、タンパク質レベルおこなわれており、同施設はこれまで、豊富な臨床検体を用いた網羅的遺伝子解析の研究結果を多数報告している。今回行ったマイクロRNAアレイは、近年注目されている分野である、ノンコーディングRNA（タンパク質に翻訳されないRNA）の網羅的解析であり、渉猟しうる限り、ユーイング肉腫を含めた悪性骨腫瘍において、大規模な研究結果はこれまで報告されていない。

今回、イタリア、ボローニャ大学リッツォーリ整形外科癌研究所にて同施設研究者の指導及び協力を得て、ユーイング肉腫の臨床検体を用いマイクロ RNA アレイを行い、予後不良群で特徴的に発現が低下しているマイクロRNAを同定することが出来た。同マイクロRNAは、他がん種において、特徴的な発現形式を示し、悪性形質維持や転移浸潤において、重要な機能を持つことが報告されているマイクロRNAのひとつで、予後因子として、テーラーメード治療に寄与するのみならず、新たな分子標的治療の礎となることが十分に期待される。

一方、悪性骨軟部腫瘍の画像診断、手術療法に関しては、ボローニャ大学リッツォーリ整形外科癌研究所が付設されている、リッツォーリ整形外科病院医師と協議を行うことが出来た。とくに、化学療法治療前後の悪性骨腫瘍の血行動態の変化を、ダイナミックMRIを用いて定性化し、切除病理標本と詳細に比較検討することによって、化学療法の奏効性の判断、手術手技決定の一助となること明らかにしたことは、症例の豊富さとともに、骨軟部腫瘍治療に従事する整形外科医、放射線診断医および病理診断医が充実した、同施設でなければなしえなかったことと考えられる。

また、イタリアに近接したスペイン、ナバーラ大学附属病院にて、骨端線離開術を用いた、悪性骨腫瘍の低侵襲手術の実際を見学、協議できたことは、

今回の派遣の大きな成果の一つである。この訪問により、成長期の悪性骨腫瘍患者に対して、骨端線離開を用いた低侵襲手術が非常に有用であると再確認することが出来た。さらに、同治療を国内で行うための問題点についても、より具体的に理解を深めた。

一方、ヨーロッパの骨軟部腫瘍学会で、最も伝統のあるEMSOS（European Musculoskeletal Oncology Society）にて、ユーイング肉腫の臨床検体を用いマイクロRNAアレイ研究の結果を協議し、重要な指摘や、研究への協力への申し出を得たことは非常に価値のあることであり、今後の悪性骨軟部腫瘍研究体制の広がりが大いに期待される。

7．成果の評価

派遣研究者は、イタリア、ボローニャ大学リッツォーリ整形外科癌研究所にて、ユーイング肉腫の臨床検体を用いたマイクロRNAアレイを行い、予後不良群においてその発現が低下しているマイクロRNAを同定した。また、リッツォーリ整形外科病院医師の協力を得て、ダイナミックMRIによる化学療法効果予測について検討を行った。さらに、スペイン、ナバーラ大学附属病院において、骨端線離開法による、悪性骨腫瘍に対する低侵襲手術の詳細を見学し、治療成績、手術適応についての問題点を中心に協議を行った。これらの研究成果は、採択研究課題である「高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究」にたいして、以下のような点で反映することが可能である。

1）現在、JCOG(Japan Clinical Oncology Group)の臨床試験として、フルプロトコールがJCOG委員会にて承認された、「骨肉腫術後補助化学療法におけるIfosfamide併用の効果に関するランダム化比較試験」では約200例の四肢発生骨肉腫症例が登録される見込みである。登録される骨肉腫症例のうち、腫瘍切除標本内に骨端線が残存する症例については、切除病理標本と、術前化学療法前後のMRI画像を用いて、腫瘍細胞と骨端線の位置関係の検討が可能である。このような研究を、上記JCOGスタディーの付随研究として計画することにより、より安全に、骨端線離開による低侵襲手術の適応を、術前MRI画像から予測できるようになることが期待される。

2）今後、ユーイング肉腫の新たな標準治療を模索する上で、より効果が期待出来る治療や、低侵襲な治療の開発を目的とした、新規多施設臨床試験を計画する可能性がある。同研究を行う中で、付随研究や本研究の一環として、派遣研究者が同定したマイクロRNAが、真の予後因子となるかを大規模に検討することが出来ると考えられる。また、同定されたマイクロRNAや、その標的遺伝子を基に開発された新規分子標的治療が、とくに進行例に対して、新たな標準治療となる可能性を秘めている。

主任研究者　岩本　幸英

在宅緩和医療支援システムの構築に関する日本からの情報発信と米国最新情報（遠隔医療システムを用いた非営利民間団体による在宅サポートチーム）の収集

1．派遣研究者

所属・職名：帝京大学医学部附属病院　内科学講座腫瘍内科　講師

氏　　名：関　順彦

2．派遣先および研究指導者

国　　名：アメリカ
United States of America

所　在　地：ミネソタ州ロチェスター
Rochester, MN

名　　称：メイヨークリニック大学病院
Mayo Clinic College of Medicine

職　　名：呼吸器・腫瘍内科　教授
Professor, Division of Pulmonary Medicine and Medical Oncology

氏　　名：ジェームズ・ジェット教授
Prof. James R. Jett

3．主任研究者

所属・職名：帝京大学医学部附属病院　内科学講座腫瘍内科　教授

氏　　名：江口　研二　教授

4．派遣期間

平成21年1月17日～平成21年2月12日（27日間）

5．研究活動の概要

我が国は、欧米諸国と比較しても少子高齢化のスピードが速く、それに伴い高齢がん患者の数は爆発的に増加している。高齢がん患者の生活の質を確保する上では、可能な限り住み慣れた居宅において療養生活を送ることが望ましく、身の回りの世話等の生活面の支援とともに、病状に応じた適切な医療を提供できるよう、在宅医療を推進することが重要となっている。しかしながら、現在高齢がん患者の在宅緩和医療の支援

システムは十分に整備されているとはいえない状況にある。平成１２年４月の介護保険制度の開始以後、在宅医療が広く普及することが期待されたが、未だにがん緩和在宅医療は一般的ではなく、社会に十分浸透しているとは言えない。たとえ高齢がん患者が在宅療養を希望しても、実施機関、相談窓口がないため、在宅緩和医療を受けることは事実上不可能である。従って、生活の質を支えつつ、高齢がん患者ががん医療を受けるためには、医療や訪問看護、介護、リハビリテーションなどの連携により、通院治療・在宅緩和医療を支援する社会的システムを構築し、在宅医の早期参加をはじめとする地域社会・地域医療の信頼・連携に基づいた患者の早期退院・社会復帰へと繋げることが重要である。

今回の派遣研究では、このような背景のもと、我が国の在宅緩和医療支援システム研究に関する日本の現況を米国の腫瘍内科医（Prof. James R. Jett)、緩和ケア医（Prof. Moynihan)、緩和ケアチーム（在宅サポートチームのメディカルスタッフ 34 人）に情報発信し、協議した。また、米国における在宅緩和医療支援システムの最新情報として「遠隔医療システムを用いた非営利民間団体による在宅サポートチーム」に関する詳細を情報収集した。さらに、今回の派遣を契機として、米国の在宅緩和医療の専門家と将来的にも情報交換を継続することにより協同研究体制を敷くことができれば日本の在宅緩和医療を推進する上で確実に有意義であると考え、可能なかぎり交流を深めることも目的とした。

我が国の在宅緩和医療支援システム研究に関する日本の現況報告に関しては、テレビ電話遠隔医療システムを用いた在宅療養支援システムついて主に情報発信した。これは、主任研究者の江口医師を中心とするグループが、四国がんセンターならびに東海大学医学部において、一貫してがん患者の外来・通院医療システムの開発研究を行ってきたものである。四国がんセンターにおいては、テレビ電話をがん患者宅・病院（外来・病棟)、かかりつけ医、訪問看護ステーションなどに設置した。テレビ電話はがん患者の在宅療養支援に有用であり、円滑な在宅医療移行、安心感の確保、緊急時対応、在宅死の実現、終末期医療の短縮、医療機関連携と医療者意識の向上、医療者の負担軽減等の効果があった。上記について、米国の腫瘍内科医（Prof. James R. Jett)、緩和ケア医（Prof. Moynihan)、緩和ケアチーム（在宅サポートチームのメディカルスタッフ 34 人）に情報発信したところ、本研究の実効可能性と期待できる効果につき、高い評価を得た。

実際、米国ではすでに遠隔医療が発展しており、大病院から遠く離れて生活している患者に対して、疾患の予防や教育を行なうための手段として発達してきた。コンピュータ技術、情報インフラの進歩により、その利用方法は実験的段階を終えて利用者を待っている段階である。今回

の派遣先のメイヨークリニック大学病院でも早くから遠隔医療システムの開発と確立に取り組んできた。しかし、今回の派遣研究の目的の一つであった「遠隔医療システムを用いた非営利民間団体による在宅サポートチーム」に関する情報収集の結果を我が国に導入するにはいくつかのハードルが存在することが明らかになった。すなわち、①その運営は、当該患者の基幹病院を通して教育や研究を支援することにより患者への高品質の治療やサービスを行なうことを目的とする特定の非営利医療団体が管理を行なうが、日本における同様の医療団体の開設は非営利という観点から容易ではない、②全ての病院で地域特有のニーズにマッチした条件を満たすことは用意ではない、③非営利に則り組織は形成され、運営されなければならい、④特定の医療団体だけでなく当該患者の病院も一体となり組織的に行なわれなければならない、⑤なによりも医師と患者・家族と在宅サポートチームのメディカルスタッフ全員にそのシステムが理解され容易に受け入れられるものでなければならい、⑥コスト、品質および医療介入の結果がしっかりと管理・フィードバックされつづけなければならない、といった点である。

これらのハードルをクリアした米国の遠隔医療システムのトップ 10 施設としては、今後我が国が遠隔医療システムを用いたがん患者の在宅緩和医療支援を実践する上で、下記のシステム遂行が参考となる。

施行団体	施行分野	特　徴
University of North Carolina	Neonatal cardiology	Critical need meets
Technology St. Francis Hospital	ER telemedicine	Business model goes beyond rhetoric
Northern Arizona Regional Behavioral Health Authority	Telepsychiatry	Emphasizes care and contact management
University of Texas	Inmate care	Pioneering role model
Allina Health System	ER telemedicine	Mature program tackles complex problems
Fletcher Allen Health Care	All specialities	Desktop network facilitates use
University of California Davis	Multiple	Academic site transcends metro borders
Texas Tech Health Net	Inmate care	Forging new frontiers

Ohio State University	Inmate care	Team effort yields cost savings
Partners Health Care Systems	Multiple	Telemedicine key to integration strategy

これらの施設においては、優れた遠隔医療システムに基づき放射線科、精神科、皮膚科、病理学、健康診断、言語療法、緊急医療、循環器科、整形外科などにその利用は広がっている。とくにビデオカンファレンスシステムは頻繁に利用され、医療従事者や患者の負担を抑えている。

このように、今回の派遣研究は、極めて短期間ではあったが米国の腫瘍内科医（Prof. James R. Jett)、緩和ケア医（Prof. Moynihan)、緩和ケアチーム（在宅サポートチームのメディカルスタッフ 34 人）との濃密な情報交換により、我が国で取り組まれてきたテレビ電話遠隔医療システムを用いた在宅療養支援システムを更に発展させた遠隔医療システムを用いた非営利民間団体による在宅サポートチームの設立に向けて、その礎となる６つのハードル、そしてそれを克服し我が国のがん患者の在宅緩和医療支援システムを実際に構築するためノウハウを学び得た。

６．派遣事業の成果

遠隔医療システムの導入という観点からがん患者の在宅緩和医療支援を実践するため、本研究班では、在宅医療支援企業・在宅医療支援医療スタッフ・がん専門病院基幹病院との連携協議を繰り返し、在宅医療の講習、情報交換、連携システムの構築ならびに方法論の構築に関する研究をさらに推進した。具体的には、在宅がん緩和医療の先駆的なモデルを構築するために以下の四つの検討を施行した。①在宅がん緩和医療に関する現状・問題点把握のための調査研究により、患者、家族、医療スタッフ向けの調査票を作成し、患者・家族の満足度、評価疼痛緩和度、入院期間、外来通院機関、合併症、急変の有無、対応、外来での処置と対応、レセプト点数を調査することにより、現在の在宅緩和医療推進に関する問題点を抽出した。②問題点を抽出後、新たな先駆的なシステムのもと在宅医早期参加による緩和医療のモデルを構築した。③更に、在宅がん緩和医療向けの人材育成のための教育システムのシミュレーションを施行した。④また、様々なメディアを用いた患者家族向け情報の収集及び患者家族向けの普及啓発モデルを構築した。

具体的には、2008 年 2 月東京西北部人口約 120 万人を想定した地域がん医療連携拠点病院に指定された帝京大学医学部附属病院において、がん患者の在宅緩和医療支援を実践するため、従来の診療科の枠を超えた院内での横のつながり（院内連携）以外に、病院という枠を超えた地

域の横のつながり（地域連携）を強化し、専門性と安全性のより高い医療を提供することが可能となるようテレビ電話、e-mail、携帯 PHS などを在宅がん患者の診療用に随時用いる診察を導入した。また、板橋区医師会を中心とする在宅緩和医療支援グループとの全体会議で遠隔医療システムの中核をなす SNS（ソーシャル・ネットワーキング・サービス）の使用について提言し、今後の導入に向けた検討を開始した。これらにより、日常診療において基幹病院と在宅医および在宅サポートチームが顔の見える医療連携を取り合って進める地域密着型の在宅緩和医療支援システムの礎が構築された。

今後は、ますます地域の医療機関や医師会、行政、さらには福祉分野の方たちとも協力し、現在米国で発展している遠隔医療システムを用いた非営利民間団体による在宅サポートチームによるがん患者の在宅緩和医療支援システムに我が国が少しでも追いつき追いこすように今回の派遣研究を深め、がん医療の向上に力を尽くしていきたい。

7．成果の評価

今回の派遣研究で関医師は、短期間ではあったが、在宅緩和医療支援システムの構築に関する日本からの情報発信のみならず、米国最新情報（遠隔医療システムを用いた非営利民間団体による在宅サポートチーム）を収集し、今後の我が国の在宅がん緩和医療が進むべき方向性を明確にした。その意義は大変大きいと考え得る。

今後遠隔医療システムは、コンピュータ技術の発展により、医療の中で重要な位置を占めるであろうことは想像に難くない。この技術を医療の現場に組み込み、在宅がん患者や医療従事者にとって効果的に利用しなければならない。すなわち、臨床現場と明確に区別される遠隔医療を介在させることにより、今以上に在宅がん患者、基幹病院医師、在宅医、および在宅サポートチーム間の風通しを向上させていかなければならないのである。医療と医療費にますます関心が払われる日本でも遠隔医療システムを本格的に導入するのはもちろんのこと、遠隔医療の連携をいくつかの海外の機関とも協力し、さらに連携の拡大へとつなげていかなければならない。

一方、在院日数の短縮をも念頭に置いたがん患者の在宅医療の推進を患者の立場に立って構築する際の問題点としては、行政と営利企業である医療機関の両者にそれぞれの限界点がある。行政には医療費の不足が、医療機関には効率的経営という課題がある。しかし、緩和医療には様々な人的金銭的資源を投入する必要がある。現在の日本では、行政も医療機関も緩和医療全ての行為に対して診療報酬で賄おうとしている。今後の日本にはこの両者の限界点を互助的につなぎ合わせる「非営利民間団体による在宅サポートチーム」を欧米並みにいかに整備するかが鍵とな

っている。今回、関医師を海外派遣することにより、本研究班の現在までの成果に関する妥当性を米国の専門家と協議することができ、また欧米にしか存在しない「非営利民間団体による在宅サポートチーム」の詳細に関する情報を収集することができ、日本の医療情勢に最適な「非営利民間団体による在宅サポートチーム」を構築していくための礎を得たと考える。

以上、今回の関医師の研究成果としての「遠隔医療システムを用いた非営利民間団体による在宅サポートチーム」が本格的に我が国でも運用され始めれば、在宅がん緩和医療の人材養成・患者家族向け情報、患者家族向けの普及啓発・高額医療の低減、医療経済の最適化・医療サービスの向上、医療サービスの均てん化も現実化すると予想され、その社会的意義は計り知れないほど大きいと考え得る。現在までの本研究班の研究成果により、がん緩和在宅医療が一般的となり、がん患者の生活の質を保った真のがん緩和医療が実現されるための基盤が整いつつあるといえる。

主任研究者　江口研二

がん医療における医療と介護の連携のあり方に関する研究

１．派遣研究者

所属・職名：帝京大学ちば総合医療センター

氏　　名：林　恵美子

２．派遣先および研究指導者

国　　名：　United States of America
（アメリカ合衆国）

所 在 地：　Worcester, MA 01605
（マサチューセッツ州ウースター市）

名　　称：　University of Massachusetts Medical School
（マサチューセッツ大学医学部）

職　　名：　Associate Professor
（准教授）

氏　　名：　Fumihiko Urano
（浦野文彦）

３．主任研究者

所属・職名：帝京大学ちば総合医療センター　第三内科　准教授

氏　　名：小松恒彦

４．派遣期間

平成 21 年 4 月 16 日～平成 21 年 10 月 16 日（184 日間）

５．研究活動の概要

マサチューセッツ大学医学部の浦野文彦准教授のもと、「がん医療における医療と介護の連携のあり方」を提示するため、米国における高齢がん患者の医療と介護の調査・研究を行った。

背景

高齢がん患者における標準的がん治療と緩和医療の提示、普及

介護が必要ながん患者にがん治療・介護が十分に行われない背景には、がん治療には高度の専門性が必要で、治療に伴う血球減少などの副作用への対応が在宅や施設での介護では困難である、という不安を医療者・介護者・患者・家族が有している事があげられる。しかし急性白血病など「寛解」を目指す化学療法を除けば、外来で行われるがん薬物療法は在宅や介護施設でも十分に対応可能である。化学療法および副作用対策や緩和医療をクリティカルパスなど分かりやすい形式で提示し普及する必要がある。

一般人にも理解しやすい形式でパスを統一し、それらをweb 上で公開し、広く国民が標準的ながん化学療法や緩和医療の方法を入手できる事が可能となれば、がんに対する心理的抵抗感が薄れ、高齢がん患者が医療と介護を適切に受ける土壌が養われると考えられる。

米国テキサス州MDアンダーソンがんセンターのNaoto Ueno准教授らと面談し、米国のがん医療の状況の聞き取り調査を行った。米国の医療制度は州による違いがあるが、テキサス州においては、MDアンダーソンがんセンター等の高度な医療を提供できる施設を受診するがん患者は、治療の意思とそれに応じた収入(民間保険も含む)を有しており、国民皆保険の日本におけるがん医療の状況とは異なる点が多い。しかし米国においては、がん治療に関する多くの臨床試験が行われており、治療の手段が限られるがん患者でもリスクを承知した上で試験に参加し、 希望を持ち続けることが可能である。またがん医療における介護についても、日本のような均一化された制度ではないが、相互扶助の精神が根付いているなど、今後参考とすべき点は多い。以上より、米国マサチューセッツ大学医学部付属病院を中心とした病院等において、高齢がん患者における医療と介護の状況の調査・研究を行う事により、研究班研究に有用な成果を得られることが期待される。

米国マサチューセッツ州は2006年4月に、全州民に医療保険への加入を義務付ける法律が成立した。日本のような「国民皆保険制度」がない米国で、州レベルとはいえ、保険加入を全住民に求める事実上初めての公的制度であり、全米で注目を集めている。この計画が始まる前には無保険者は65万人にであったのに対し、2006年に始まったときから43万9000人以上の人々が保険に加入し、およそ3分の2の人々が加入したことになり、実際に無保険者数の割合は、全米でもっとも低いものとなっている。支払われなかった医療費は1億6600万ドルから9800万ドルへと低下した。
しかし、問題点も浮き上がってきている。プライマリケア医に診てもらうまでの時間がかかることと、プライマリケア医の不足である。プライマリケア

医とはいわゆるかかりつけの医師のことである。ある調査では医学部を卒業する人のうちプライマリケア医を目指しているのは 2%という数字があがっている。医院に勤める医師（プライマリケア医）たちは、その勤務時間の不定期さと、低い給料に不満を持ち、シフト制で働き、給料も高い病院の勤務医（専門医）になっていくようである。この対応策として、マサチューセッツ州は州立大学医学部（UMASS）に 150 万ドルを出資しており、学生を 103 人から 125 人に増員し、卒業後プライマリケア医として州内で働くと約束するとメディカルスクールの学費を免除するとしている。このような医師不足と医学生増員の状況は今の日本にとても似ていると思われる。

調査結果

派遣研究員は派遣期間中、高齢がん患者におけるがん治療に要する費用（民間保険も含む）、在宅看護ケアを含む地域医療システム、がん患者の治療に対する調査に関してのアメリカでの最近の動向を把握し、日米間比較を中心に考察・検討し、我が国の臨床研究推進に関する施策の検討をした。

1）高齢がん患者における治療費に関する調査

アメリカでは高齢者は公的医療保険であるメディケアからの給付がある。従来、家族が高齢者の介護が難しい場合は通常、養護施設が世話をすることになっており、一日の費用は 150 ドルと高額であったが、家族がいなくても自分の家で介護を受けたいという高齢者が増えており、在宅介護を受けたいという高齢者が増えた。また高齢がん患者で余命が 6 ヶ月と診断された場合は、メディケアによるホスピスケアの給付により、患者の自己負担はほとんどないことがわかった。

2）在宅看護ケアを含む地域医療（在宅医療、専門医療、ホスピスなど）システム

在宅看護ケア（訪問看護センター）については、アメリカには 100 年以上の成熟した訪問看護の歴史があり、職員スタッフ数、サービスの充実や職種の多さが日本と極端に異なる。例えば、ある 10 万人都市には訪問看護センターが 5 箇所あり、スタッフは 700 人おり、そのうち看護師が 250 人くらいである。この人数は日本のおそらく数十倍の人数になると思われる。また、アメリカでは看護師は人気の高い職業であり、時間当たりの給与は日本の倍以上、労働時間は 3 分の 2 である。これらのことも訪問看護センターのスタッフ数に関わっているのではないかと思われる。病院に在宅ケア専門の部門をおく方式をとっている病院もあり、さまざまな得意分野を持つ医療機関・在宅ケア機関同士がネットワークすることで、全体として多様なニーズに対応していくことが出来るのではないかと考えられる。そして地域のホスピスケアチームが訪問をしてホスピスケアを提供している。

アメリカでは退院支援は入院を予約した時点、または入院の初日からコーデ

ィネーターが関わり退院後のことを考えている。退院支援が病院内で積極的に行われる目的が、退院をとにかく早くし、保険会社の人間も入り、この保険はこれ以上支援できないなど、保険の種類、お金で診療内容が決まっている。このことから、短い入院日数と多いスタッフ数により、早期退院後の患者を支えるための在宅ケアシステムが機能しているようである。

考察

上記のとおり、世界のがん臨床研究をリードし、さらにアメリカ国内初の全州民に医療保険への加入を義務付ける法律が成立し、実行されているマサチューセッツ州において、アメリカにおける高齢がん患者の治療、地域医療システムの実態調査を行い、マサチューセッツ州における医療保険に関する調査、およびアメリカにおける 1)高齢がん患者における治療費に関する調査、2)在宅看護ケアを含む地域医療（在宅医療、専門医療、ホスピスなど）システムについての調査を続けてきた。これらの研究成果を持ち帰れば、我が国の臨床研究推進に大きく資すると期待される。アメリカでは病院、医師、コメディカルそれぞれが独立しており、調査には時間がかかる。今後、さらにマサチューセッツ州立大学医学部ではどのような教育が行われ、その教育を受けた医学生たちの進路はどのように変化していくのか、実態調査を中心に検討できれば、より効率よく小松班「がん医療における医療と介護の連携のあり方に関する研究」における研究成果に益すると考えられる。研究成果は最終的に国民に還元され、より良いがん医療・介護の提供が可能となることは明らかであり、今回達成できなかったことは、とても残念であった。

6．派遣事業の成果

マサチューセッツ州における医療保険に関する調査、およびアメリカにおける 1)高齢がん患者における治療費に関する調査、2)在宅看護ケアを含む地域医療（在宅医療、専門医療、ホスピスなど）システムについて、マサチューセッツ大学医学部において調査・研究を行った。米国マサチューセッツ大学医学部付属病院を中心とした病院等において、高齢がん患者における医療と介護の状況の調査・研究を行う事により、アメリカでの最近の動向を把握し、日米間比較を中心に考察・検討した。これらの研究成果を我が国の臨床研究推進に還元したいと考えている。

7．成果の評価

一般に米国では公的医療保険制度がないため、適切な医療を受けられない人が多いと思われている。しかし、今回の研究成果から、米国では

州により医療制度が大きく異なり、今回調査の対象となったマサチューセッツ州では「州民皆保険」が実現されていることが判明した。プライマリケア医の不足など問題点もあるが、医学生を増員して根本的な解決を目指す等、日本においても参考にすべき点がある。さらに高齢がん患者においては、米国の公的医療保険制度であるメディケアによる給付を受けることができ、さらに終末期がん患者において、例えば一人暮らしであっても、在宅以外にもメディケアからの給付によりホスピスで終末期を過ごすことができる。また、逆に在宅看護ケアシステムが充実しているため在宅介護により高齢がん患者が終末期を自宅で過ごす機会も増えているようである。この前提として、看護師の時給が日本より高く、さらに労働時間も日本の約 2/3 と少ない等の理由により、この業界に参入する人々が多いことは見逃せない点と考えられる。日本においては少子高齢化の進行とともに、家族の介護力の低下、独居老人の増加など高齢がん患者を在宅で看ることが困難である事例が増加している。国民生活の実態に応じた多様なケアの提供を考えることが必要である。

主任研究者　小松恒彦

1. New York Times紙　Oct 30, 2008
2. The Boston Globe Sep 22, 2008
3. 在宅介護、病院以後の看護、退院在宅ケアの米国視察報告会
http://www.iryoseido.com/chosa/chosa_006.pdf
4. 亀田メディカルネット
http://www.kameda-health.com/spot//index.php?si=1&pdi=61

悪性神経膠腫に対するTemozolomideの治療効果を増強した標準治療確立に関する研究

（H20-がん臨床-一般-019 ）

１．派遣研究者

所属・職名：国立がんセンター中央病院脳神経外科医師

氏　　名：　　宮北　康二

２．派遣先および研究指導者

国　　名：アメリカ合衆国

所 在 地：１カリフォルニア州サンフランシスコ市

：２ニューヨーク州ニューヨーク市

：３ペンシルベニア州ピッツバーグ市

名　　称：１University of California San Francisco medical center

：　カリフォルニア大学サンフランシスコ校・メディカル・センター

：２New York-Presbyterian the University Hospital of Columbia

：　コロンビア大学・プレスビテリアン病院

：３Pittsburg University medical center

：　ピッツバーグ大学・メディカル・センター

職　　名：１Professor and Chairman, Department of Neurological Surgery

：　脳神経外科教授

：２Professor of Neurosurgery

：　脳神経外科教授

：３Assistant Professor of Neurological Surgery

：　脳神経外科准教授

氏　　名：１Mitchel S. Berger

：　ミッチェル・バーガー

：２Jeffrey N. Bruce

：　ジェフェリー・ブルース

：３Danny Prevedello

：　ダニー・プレベデロ

３．主任研究者

所属・職名：国立がんセンター中央病院脳神経外科医長
氏　　名：　　渋井　壮一郎

4．派遣期間
平成２１年３月３０日～平成２１年７月１日（９４日間）

5．研究活動の概要
悪性神経膠腫の治療において，手術治療の果たす役割は大きく，集学的治療の最初に行う必須の治療であることは，他の多くの外科疾患と同様である．手術治療における第一の目的は，これも他の外科疾患と同様であるが，組織採取による病理診断の確定にあり，これに引き続き可及的に摘出術を行うこととなる．しかし脳自体が重要な機能が集約された臓器であるということが常に規制因子となり，機能温存を十分に考慮し，これを行った上での可能な限りの腫瘍切除という，相反する命題を常に解決することが求められている．手術手技の質の向上という点に関しては，医療技術，補助診断技術，機器開発の長足の進歩に伴い，より低侵襲で効率的な手術方法を開発し，発展させることが常に必要であるが，同時にこれら周囲の医療機器，医療環境は，それに自体が使用可能な状態とすることが目的ではなく，これらをいかに適切に取捨選択して適応，使用するかということも同時に解決が必要である．さらに脳腫瘍の治療は手術治療だけで完結することは決してなく，術後の放射線治療，化学療法といった集学的治療が必須であることは周知のことであり，このことはつまり脳神経外科医だけで治療が帰結できるものではなく，神経腫瘍内科医，放射線治療医と密に連携をとりながら，必要な部分は腫瘍内科医，放射線治療医に依頼するべきものである．しかし本邦においては，神経腫瘍内科医が行っている業務のほとんどを脳神経外科医が行っているのが現状である．これらのことを念頭に今回の研究課題である「悪性神経膠腫に対する Temozolomide の治療効果を増強した標準治療確立に関する研究」を行なうにあたって，渡米を行う目的をこれらの問題解決におき，脳腫瘍手術における可能な限りの機能温存を図ったうえでの安全な手術手技の実践，低侵襲で効率的な手術治療の視察とした．これに加えて術後における後療法に関しては，腫瘍内科医による実際の治療の視察を行うことと，神経腫瘍内科医との意見交換を行うことで，アメリカのセンター病院においての現実的な問題点を知るとともに，日本における治療体制，治療方法の相違点とその問題点，さらには今後の神経腫瘍医育成も考慮し，教育体制を含めた方向性を検討することとした．

訪問施設は三カ所として，それぞれの施設において行われている特徴的手術技術を最も重点的に視察をした．加えて何れの施設も扱う症例数が多

いいわゆるセンター病院であるので，目的とした手術以外にも多くの手術を行っているので，適宜他の手術治療における注目すべき知見，所見は吸収し今後の手術手技，手術治療へ還元するように努めた．同時に，手術に伴う付随的問題点も確認をした．いずれの施設においても手術自体を見学し問題点を解決することを主な研究内容としていたので，視察場所は手術室が中心であった．また手術室へは患者入室時から極力参加し，安全な手術運営という点に関しても麻酔導入，頭部固定，引き続く剃毛操作，手術の実際と，出来る限り手術の全体的流れを含めて視察を行った．

最初に訪問を行ったのは，カリフォルニア州サンフランシスコ市にあるカリフォルニア大学サンフランシスコ校・メディカル・センター(UCSF MC)であり，ここではミッチェル・バーガー教授のもとで覚醒下手術の手技に関しての指導を受けその視察を行った．UCSF MC では年間におよそ30 件の言語野同定のための覚醒下手術を実施しており，全米のみならず世界屈指の覚醒下手術を実施している施設である．2008 年には New England Journal of Medicine へ覚醒下手術における言語評価手術の方法論に関しての今後の指針の一つを示す内容となる報告を行っている．これによれば，覚醒下手術においては，これまでに行われていた言語野を含めた大開頭は不要であり，通常の摘出を必要とした脳腫瘍を中心とした開頭範囲で行うことが可能であり，いわゆる negative mapping と呼ばれる手法を導入することで十分に安全に行えることが示されている．これは開頭範囲に言語機能が存在していなければ，必ずしも言語野を同定した後に腫瘍摘出を行う必要はなく，必要以上の開頭を行なわないでも手術が可能であるという方法論を提唱している．今回の訪問では，この方法論を含めて覚醒下手術における問題点をどのように考えて行っているかを視察した．その問題点は以下であり，1．麻酔方法，2．神経機能評価方法，3．腫瘍摘出方法である．これらに関して具体的現在の施設で行われている手術手技の享受を受けた．さらに実際の手術現場において，その他の疑問点解決のために，直接意見交換を行うことで，その解決を図った．同時に，安全確保のための手術室運営，周術期運営と言う点でも手術室の動きの観察を行い，これに関しての意見交換を，医師と看護師と両者に行った．この UCSF MC においては，同時に神経腫瘍医であるスーザン・チャン教授との意見交換も行った．これは１．米国において現在行われている神経膠腫に対する標準的治療の再確認，２．現在行われている試験治療とその戦略，３．神経腫瘍医の必要性とその育成に関しての意見交換を行った．

二施設目は，ニューヨーク州ニューヨーク市にあるコロンビア大学・プレスビテリアン病院(CUPH)おいてジェフェリー・ブルース教授のもと，前施設と同様に覚醒下手術の見学とこれに加え聴神経腫瘍手術，下垂体手術をはじめとした頭蓋底腫瘍に対する直達手術の見学を行った．CUPH も年間手術数は全米で上位 10 傑までに入る施設であり，症例数の多さに伴い手術効率も良いと期待されており，注目するべき点である．下垂体腫瘍，聴

神経腫瘍などの脳腫瘍は，近年の画像診断の進歩に伴い無症候性で発見されるものも増加しており，さらに手術手技の向上に伴い，手術適応も拡大して来ている．これらの手術適応に加え，機能を損傷せずより安全で確実な手術治療の行われることが必要な分野であり，多数の手術を行っている施設での手術治療における問題点解決の方法を視察した．またこの施設においても腫瘍内科医との意見交換の場を設けた．これに先立ち脳神経外科医，腫瘍内科医，神経放射線科医，神経病理医で構成される neuro-oncology tumor board への参加を行い，ここでの意見交換，脳腫瘍に対しての議論に参加をした．さらに tumor board を組織している腫瘍内科医のスティーヴン・ロゼンフェルド教授に直接依頼をして，前施設同様に，1．米国での神経膠腫に対する標準的治療について，2．現在行われている試験治療と今後の治療戦略に関しての意見交換を行った．

三番目の施設は，ペンシルベニア州ピッツバーグ市ピツーバグ大学・メディカル・センター(UPMC)にいて，ダニー・プレベデロ教授のもと，神経内視鏡手術の見学を行った．現在各臓器において内視鏡機器はもちろん，内視鏡手術手技の発展は目覚しいものがあり，脳神経外科分野においても，この 20 年前後で神経内視鏡は急速にその改良，発展がみられている．かつての内視鏡は補助的に術野を確保拡大するために用いられていたが，現在では内視鏡操作自体が手術の主体となってきており，目覚しい勢いで進歩している分野である．その中でも特にこの UPMC では，内視鏡手術の質，量ともに他施設と比較して有数の施設となっている．特に非常に難易度の高いとされている頭蓋底手術を，この内視鏡補助手術だけで完結させており，この手術治療の最も基礎的な手技から始まり，利点欠点，応用すべき点，合併症対策，さらには教育システムを含めて見学を行った．またこれら内視鏡手術をより安全に行うための神経機能モニターリングは不可欠であり，その視察を行いながら，さらに神経機能生理学技師と術場での議論も行った．また，日本から転出して現在 UPMC で悪性脳腫瘍の治療専門に行っている神経腫瘍医である岡田秀穂教授と面会をした．岡田教授は現在脳腫瘍にたいする免疫療法の第一人者であり，自身の行っていた臨床試験を含めて，多くの臨床試験も精力的に行っており，脳腫瘍にたいする新たな治療戦略を含めて，以下の点で意見交換を行った．1．アメリカにおける脳腫瘍治療の現状を特に日本のこれまでの現状と比較をしてどの様な点で相違点があるのか，2．アメリカにおける臨床試験の運営とその優先順位，3．今後の脳腫瘍治療の向かうべき方向などについて，などに及んだ．

6．派遣事業の成果

最初に訪問をした UCSF MC においては，主に覚醒下手術の見学を行い，これに関しての問題点解決を図った．一つ目の問題点は麻酔方法であり，麻酔に関しての最大の問題点は，効果的な局所麻酔を行うことと導入から覚醒までの間における呼吸状態の安定化を図ることにある．局所麻酔に関

しては，麻酔薬の組成を調節すること，また近年の点滴静注可能な呼吸抑制を最小限にした強力な鎮痛剤の登場により，解決が図られてきており，個々の患者に合わせた使用により十分に対処可能であることをあらためて確認をした．呼吸の問題に関しては，現時点でわれわれの施設においてはlaryngeal maskを使用して気道確保を行い，手術を実施している．骨弁除去もしくは硬膜解放後にlaryngeal maskを抜去して自発呼吸のみでの呼吸管理となるが，この際の問題点は，laryngeal mask抜管後に安全で患者の楽な状態で呼吸を行うことが出来るかの確認が出来ないで手術が開始となることにある．UCSF MCにおいては，laryngeal maskは使用せずに経静脈的鎮痛剤と鎮静剤の使用，皮膚切開部とピン固定部への局所麻酔薬の使用のみで鎮痛をはかり，適宜患者を覚醒させながら体位を手術時の状態へと変換することで気道確保のみならず，患者自身が楽な状態を確保することを可能としていている．この方法は直にどの施設においても導入可能な方法であるが，同時に導入に際して必要なことは，安全管理面での麻酔科医の充足と機具出しならびに外回りを含めた看護師の手術運営の迅速性と円滑性にある．患者は適宜覚醒可能な状態であるため，迅速安全な手術の運営が不可欠な要素である．

次に神経機能評価方法であるが，これはいわゆる手術中の神経生理学機能監視と，言語負荷とその評価である．神経機能監視では体性感覚誘発電位（SEP），運動誘発電位（MEP）を行うことが必須である．不必要な監視機器は出来るだけ排して，可能な限り言語機能評価へその労力を集中することが必要であった．言語機能評価は本邦においてもその方法論は確立してきているが，これまでの神経学の知識に加え覚醒下手術の発展にともない新たな言語評価が必要となってくる可能性は十分にあり，今後の検討課題になるものと推察された．

腫瘍摘出方法は，前項でも記載したとおり，今後はnegative mapping法が主流となると思われる．不必要な開頭を省略できることで手術時間，患者の負担の両者を確実に軽減できるという利点は大きい．これに加えて，効率的な言語評価と適切な切除範囲の決定は，手術遂行の上で大切なことである．この点で，UCSF MCにおいて行われていた数字呼称によるmouth/face/hand component of motor stripおよびBroca areaの同定は，簡便であり，再現性を確認できる方法論であり導入するべき方法であった．

二施設目はCUPHを訪問した．ここでは頭蓋底手術手技を視察し手術技術の向上のために必要な要件が何であるのかを確認した．アメリカの施設に限らず，どこの施設でも同じではあるが，確実なeducational programの存在が必要であることは言うに及ばない．すなわち，アメリカ医療においてはレジデンシー期間中の訓練計画が極めて厳密に規定されており，これを守りながら各年限で習得するべきことを適宜手術手技も含めて獲得していくことで，医療水準を維持，向上させていることをあらためて確認した．また上級医による手術手技の指導や，case conference，lectureなどの

教育的環境も十分に検討されていた．手術の際には，症例の難易度にもよるが，積極的に主となる術者（上級医）が助手（レジデント）と術者を交代することや，決められた時点までの手術をレジデント同志で行うことで手術操作への慣れ，習熟を促していた．これら何れにおいても日本の医療施設でも同様に行われていることではあるが，より厳格に全てのことが行われていることが確認できた．

UPMC では，内視鏡を用いた脳腫瘍手術の手術手技を視察した．通常での脳腫瘍手術は，顕微鏡下手術(Microneurosurgery)が主体であり，内視鏡の役割は，多くの場合は補助的となり，内視鏡のみで手術が完結することは少ない．つまりこれまでの内視鏡の役割は，手術顕微鏡での手術の際に直視下で確認が出来ない陰となる部分を補助的に観察するためや，細い口径で損傷を最小限に脳実質を通りぬけた後に，脳脊髄液が存在し比較的操作可動範囲に余裕のある脳室内での手術などに限られていた．これまでこのような役割を演じてきた内視鏡手術が，UPMC においては，手術視野を確保する主体となっており，内視鏡手術の方向性の大きな転換が図られていた．その一つは経鼻腔的に経蝶形骨洞，もしくは上顎洞へ到達し，そこへ近接する頭蓋底腫瘍へ達し，頭蓋の底面から腫瘍の切除を行う手法である．このような手法を導入することに伴い生じうるいくつかの問題点があり，それらもこの施設の努力で適切に解決されてきていた．

一つはチーム医療の確立であった．経鼻的に内視鏡操作をするためには，鼻腔内の操作が必須となるために，耳鼻咽喉科との協力は成績向上のためには不可欠であった．さらに，このチーム医療と関連することであるが，頭蓋底腫瘍切除の際に最も避けたい合併症の一つに髄液漏があり，この予防のために，耳鼻咽喉科の協力のもと，動脈からの血流を残した pedicled nasoseptal flap と呼ばれる鼻中隔粘膜を剥離した flap を作成し，これで頭蓋底の硬膜欠損部を補填していた．これによりかつては30%近くあった髄液漏の発生率が５%以下にまで減少させることが出来，非常に大きな改善点であった．また頭蓋底は多くの脳神経と接しており，この機能温存のためには神経機能監視は必須のものであり，このために監視機器はもちろん，神経生理学技師の育成と技術の習得も大事な案件であり，このようなチーム構成とその充実も必要であった．

より安全で効果的な手術を行うための技術向上，教育的問題として，普段接することが少ない頭蓋底の解剖学を熟知することは必須であり，このための三次元立体画像による教育的講演，カンファランスは頻回に開催されていた．自身も今回はこのセミナーに参加することが出来，この場で解剖学的疑問点の解消と，今後実際に手術を行う際の問題点の解決などの意見交換も行うことが出来た．

全三施設において神経腫瘍内科医の紹介を受け，有意義な意見交換を持つことが出来た．米国における悪性神経膠腫に対する標準的治療は，われわれが行っているのと同様にテモゾロマイドを用いたいわゆる Stupp

regimen と呼ばれる治療であった．当然だと解っていても，あらためて何れの施設においても標準治療は，日本と同様のことを行っていることが直接確認できたことは大切であった．試験治療に関しては，どの施設においてもそれぞれ優先順位を持ち，次期第三相試験の候補となりうる治療法の開発を行うと同時に，分子標的治療薬を併用した第二相試験や再発時の免疫療法による第一相試験など何れも積極的に行っていた．免疫療法に関して，CUPH と UPMC での脳神経外科医の考えは，もともと稀少腫瘍であり，また予後も悪い悪性神経膠腫に対して，これらの治療が最終的に果たすべき役割は，標準治療を行った後に再発，もしくは再再発をした状況で，より副作用低減を図った治療の開発のひとつとして機能するべきとの考えであった．

神経腫瘍内科医の存在については，センター化が進んでいるアメリカの医療状況と日本の医療状況は異なりすぎており，比較の対象となり難いが，教育システム，診療システムの検討によっては発展可能な部分ではあることがわかった．しかしそのために外科医の果たす役割として，常に神経腫瘍内科医との密接な連携と診療体制を構築することが必要だと思われた．

7．成果の評価

悪性神経膠腫の治療の成否は，必ずしも手術治療が全てではないが，脳腫瘍治療の開始点であることを考えれば，十分な検討のもと細心の注意を払った手術を行うべきであることは論を待たない．その点で今回の訪米で上記の成果がえられたことは，手術治療を行う上での具体的な改善点も多く示され，安全性を十分に管理した上での機能温存を図った可及的腫瘍摘出術をより確実に行うことが可能になると考える．特に，覚醒下手術における手術の疑問点解決や効率的手法の導入に関しては，実際の視察によってしか行うことが出来ない部分も多く，今後の手術手技改善のみならず，手術室全体の運営と言う点でも成果が得られた．

頭蓋底腫瘍という困難な疾患に対しての内視鏡手術の技術発展は大きな変換点ではあるが，これを行うにあたっては神経機能監視を含めた技術導入も新たな課題として明らかとなった．同時に，あらためてチーム医療の必要性も明らかとなり，複雑な技術導入に伴い，より全体像を見た医療体制の整備を行う方向性が示された点で成果があった．

またアメリカ医療における教育体制，診療体制は，手術治療の技量改善のみならず，神経腫瘍内科の育成，さらには相互の協力という点においても注目するべきであることが示され，今後の脳腫瘍治療を行う上での医療体制の構築に生かすことが出来ると考える．

主任研究者　渋井壮一郎

平成19年度-61「再発高危険度群の大腸がんに対する術後補助療法の確立に関する研究」

1．派遣研究者

所属・職名：国立がんセンター中央病院総合病棟部17B病棟医長
氏　　名：濱口　哲弥

2．派遣先および研究指導者

国　　名：米国
所 在 地：ノースカロライナ州チャペルヒル市
名　　称：ノースカロライナ大学チャペルヒル校
職　　名：臨床腫瘍科教授
氏　　名：リチャード・ゴールドバーグ（Richard Goldberg）

国　　名：米国
所 在 地：ノースカロライナ州ダーラム市
名　　称：デューク大学
職　　名：臨床腫瘍科准教授
氏　　名：ハーバート・ハービッツ（Herbert I Hurwitz）

国　　名：米国
所 在 地：ミネソタ州ロチェスター市
名　　称：メイヨ・クリニック
職　　名：臨床腫瘍科教授
氏　　名：アクセル・グローシー（Axel Grothey）

国　　名：米国
所 在 地：ニューヨーク州ニューヨーク市
名　　称：スローンケタリングがんセンター
職　　名：臨床腫瘍科教授
氏　　名：デビット・イルソン（David Ilson）

国　　名：米国
所 在 地：コロラド州デンバー市
名　　称：コロラド大学デンバー校
職　　名：病理学教授
氏　　名：ウィーバー・フランクリン（Wibur A Franklin）

国　　名：米国
所　在　地：テキサス州ヒューストン市
名　　称：MD アンダーソンがんセンター
職　　名：臨床腫瘍科准教授
氏　　名：キャシー・エン (Cathy Eng)

国　　名：フランス
所　在　地：パリ市
名　　称：聖アントワン病院
職　　名：臨床腫瘍科准教授
氏　　名：クリストーフ・トゥーニガン (Christophe Tournigand)

3．主任研究者
所属・職名：国立がんセンター中央病院特殊病棟部長
氏　　名：森谷　宜皓

4．派遣期間
平成 21 年 3 月 31 日～平成 21 年 6 月 30 日（92 日間）

5．研究活動の概要
2001 年より森谷宜皓部長の下において JCOG0205 試験として多施設共同試験による stage III 結腸癌の術後補助化学療法における経口抗がん剤の有用性について研究を行ってきた。本年 8 月、術後補助化学療法としてオキサリプラチンが承認されるにあたり、国外における stage III 結腸癌の補助化学療法の臨床研究および実地臨床を把握するため、米国およびフランスに出向いて 92 日間、欧米を代表する臨床研究担当者（多施設共同試験のリーダー）および試料解析研究（Translational research）の研究体制について意見交換を行った。

米国およびフランスでは、それぞれの多施設共同試験：NSABP C-07 試験(5-FU/LV vs. 5-FU/LV+L-OHP)、MOSAIC 試験(LV5FU2 vs. FOLFOX4)において、オキサリプラチン(L-OHP)併用群が無再発生存期間および生存期間の延長（改善）に寄与することが示されているために、stage III 結腸癌の術後補助化学療法として FOLFOX 療が標準治療としておこなわれている。NSABP C-07 と MOSAIC では 5-FU/LV の投与法が、前者が週一回 5-FU を急速静注するのに対して、後者は 5-FU を 2 日間にわたって投与する方法で、そのために中心静脈ポート留置が必要となる。しかし 5-FU の週一回急速静注法の方が下痢などの消化器毒性が強いために、後者の 5-FU を 2 日間にわたって投与する方法が米国・フランスとも一般的に使用されている。ま

た術後補助化学療法において L-OHP 療法と経口 5-FU 剤との併用療法が FOLFOX 療法との同等性が実証されていないため、現時点では FOLFOX 療法が行われている。FOLFOX 療法の問題点は、蓄積性末梢神経毒性のために生活の質が低下することであり、投与 4 年後でも 10%程度の患者において、なんらかの神経症状が残存していると報告されている。実地臨床では、まず根治切除された Stage III 結腸癌患者は、主治医より FOLFOX 療法につき、そのメリット（再発予防による治癒率の向上）およびデメリット（蓄積性末梢神経障害および中心静脈ポート留置の必要性）を説明され、患者の同意を得た上で治療は開始される。化学療法が行われることになると、化学療法専門看護師および薬剤師が追加補助説明をおこなう。

中心静脈ポート留置は外科医もしくは放射線診断医（Interventional radiologist）が外来で留置している。5-FU の 2 日間投与（持続投与）はインフューザーポンプが使用され、5-FU 持続投与終了後は米国では自己抜針、フランスでは在宅訪問ナースが患者の自宅で抜針する体制がとられていた。FOLFOX 療法は隔週投与を基本とするが、主治医の外来を受診するのは 2-4 回の投与毎であり、それ以外は（化学療法室の）化学療法専門看護師（米国）や当番医（フランス）が検査結果や全身状態などをみて投与の可否を総合的に判断している。化学療法専門看護師や当番医が投与の判断に迷う場合には、主治医と相談して決定するチーム医療がシステムとして確立していた。そうすることで主治医の外来の負荷を軽減し、余裕を持って診察時間をとれるようになっていた。

FOLFOX 療法には、1 日目および 2 日目にロイコボリンと 5-FU 急速静注を投与する FOLFOX4 療法、1 日目のみにロイコボリンと 5-FU 急速静注を投与する mFOLFOX6 療法、1 日目にロイコボリン投与するが 5-FU の急速静注を省いた s(simplified)FOLFOX 療法とがある。術後補助化学療法では、その簡便性から 1 日目に 5-FU 急速静注をおこなう mFOLFO6 療法が採用されており、また 5-FU 急速静注を省いた時の有効性の担保がないために、緩和ケアを目的とした切除不能転移性大腸癌に対して sFOLFOX 療法を使用することはあるものの、補助化学療法では sFOLFOX 療法は使用されていなかった。蓄積性末梢神経障害対策としては、Ca/Mg 予防投与を行う施設、Ca/Mg 予防投与により効果が減弱することが懸念されるエビデンスもあるために手控える施設とがあり、米国やフランスでも Ca/Mg 予防投与のコンセンサスは得られていないことがわかった。

国内では術後補助化学療法に FOLFOX 療法の適応がとれていなかったために、これまで静注 5-FU 療法もしくは経口抗がん剤投与を行ってきた。国内初の 1,000 例を超える多施設共同臨床試験：静注 5-FU/LV 療法と経口 UFT/LV 療法の比較試験において、両治療群を合わせた中間解析では、静注 5-FU/LV 療法と経口 UFT/LV 療法ともに、L-OHP を使用せずに MOSAIC 試験における FOLFOX 療法を凌駕する無再発生存期間および生存期間が得

られている。現在の国内データにMOSAIC試験およびNSABP C-07試験の5-FU/LVに対するFOLFOX/FLOXのHRを用いて、国内でFOLFOXを行ったときの治療成績をシュミュレーションすると、3年無再発生存期間で約4.5%、5年生存期間で約2.5%の上乗せ効果となり、MOSAIC試験における無再発生存期間および生存期間の上乗せ効果の約半分となってしまう。また副作用の人種間格差は少ないと言われているために、おそらく国内においても蓄積性末梢神経障害が患者の生活の質を落とすことが問題となるであろうし、また中心静脈ポート留置の手間および合併症の管理などが必要になる。これは日本と米国およびフランスの医療体制の差、とくに医師・看護師のマンパワーの差を考えたときに、現状の日本の医療現場では過負荷となることが懸念されている。このような臨床試験の結果や現在の日本の医療情勢も考慮した上で、国内ではstage III結腸癌のなかでも再発高危険度群を設定し術後補助化学療法としてFOLFOXを行うことが議論されている。そこで派遣先の研究指導者と、stage III結腸癌の再発高危険度群に対象を絞って術後補助化学療法を行うことの妥当性と、その際の再発高危険度群の設定法について議論をおこなった。彼らの意見は、現在手元にある明確なエビデンスはstage III結腸癌全体に対して術後FOLFOXを行うことにより、再発リスクを23%、死亡リスクを20%下げることができるということである。一方、各国の手術成績を反映したエビデンスやStage IIIのなかで、再発高危険度群以外の患者にFOLFOXをしなくていいという明確なエビデンスは存在しない。したがってstage III再発高危険度群以外の患者は術後補助化学幼療法としてのFOLFOXは不要であるという仮説を立てるのであれば、実証するための臨床試験を行わなければならない、と今後の国内臨床試験の立案にたいへん参考になる意見であった。

ノースカロライナ大学チャペルヒル校の放射線治療専門医のテッパー教授およびMDアンダーソンがんセンターのキャシー・エン准教授に、肛門癌に対する化学放射線療法および下部直腸がんに対する化学放射線療法の、米国での現状および我々が検討している多施設共同試験プロトコールにつき意見を求めた。肛門癌の標準治療は5-FU+MMC併用化学放射線療法であり、5-FUをS-1に置き換えた我々のS-1+MMC併用化学放射線療法の臨床試験を行う意義はおおいにあり興味深い研究であるとの意見であった。また直腸がんに対する術前化学療法として我々はS-1+L-OHP併用化学放射線療法の検討を予定しているが、今年の米国臨床腫瘍学会総会でL-OHP併用療法の上乗せ効果が乏しい可能性が示唆されたため、今後の情報に留意して試験を奨める必要があるとアドバイスがあった。

将来、JCOG大腸癌グループの臨床試験に附随した検体バンク設立に向け、コロラド大学デンバー校のSouthwest Oncology Group（SWOG）固形腫瘍研究検体バンクを視察した。SWOGの組織改編を機に、5年前に今回見学した固形腫瘍研究専門のバンクが設立された。他の場所に白血病専門、

リンパ腫専門の計3箇所のSWOGバンク施設がある。これらの設立および維持費はNIHグラントにより賄われている。SWOGバンクの視察内容を要約すると、
①SWOGの検体バンクは3つにわかれており、コロラド大学内のバンクは固形腫瘍のみを扱う。その他、白血病検体バンク、リンパ腫検体バンクはそれぞれ別の施設（大学）にある。
②SWOG固形腫瘍検体バンクの設立は2006年、シンシナティより移動してきた。NIHグラントをSWOGが獲得することで維持されている。
③検体利用するためには研究プロトコールを作成し、ミシガン大学のSWOG headquarterに送り、専門委員会（審査委員会）で2週間以内に決める。このような研究は月に一度くらい専門委員会で承認されている。
④検体のQuality controlは2ヶ月に一度、ランダムサンプリングで行う。
⑤得られた試料解析データはSWOGデータセンターに送付され、統計専門家により臨床データと合わせ解析されている。
⑥個人情報管理は施設毎ではなく、SWOG全体が一つの単位として管理されていた。すなわちイニシャルや年齢、SWOGのIDがバンクの情報として入力されていた。

SWOGの大規模臨床試験では試料（検体）解析研究が附随して行われ、そのための研究体制が整備されており、国内研究体制との大きな較差を痛感した。国内でも研究体制の整備が急がれる。

6．派遣事業の成果

海外の実情を踏まえてStage III結腸癌の術後補助化学療法における国内多施設共同試験のプロトコールを作成しており、今年中に試験開始の予定である。また進行下部直腸がんに対して、海外では標準治療とされている術前化学放射線療法につき、今後国内でも評価する必要がある。まずは小グループでの安全性試験を計画し、院内IRB審査に提出したところである。

米国の多施設共同試験グループのひとつであるNCCTGと、我々のJCOGとの間で、高齢者切除不能大腸癌に対する標準治療の確立に向け共同研究を行うために、メイヨ・クリニックのアクセル・グローシー教授とJCOG大腸癌グループ研究事務局およびデータセンターとの間で検討を始めたところである。

7．成果の評価

JCOG大腸癌グループなどにおいて、stage III結腸癌に対する術後補助化学療法の国内標準治療の確立に向けた多施設共同試験の研究事務局を派遣研究者に任せ、主導的立場で臨床研究を進めていくよう指導している。

主任研究者：森谷　宜皓

Ⅲ 若手研究者育成活用事業

小児がん治療患者の長期フォローアップと
その体制整備に関する研究

１．若手研究者氏名　　羊　利敏

２．研究期間
平成２０年４月１日～平成２１年１月３１日

３．受入機関
名　称：国立成育医療センター研究所
所在地：東京都世田谷区大蔵２－１０－１

４．受入研究者
所　属：国立成育医療センター研究所
職　名：副所長
氏　名：藤本　純一郎

５．研究活動
①概要
４月１日より藤本純一郎先生の下において小児がんの疫学に関する研究課題に関し，特にがん死亡の分野に関する研究を開始した。

②内容
研究に着手後，既存の死亡データベースを利用して二次データを抽出し，小児および青少年がん死亡トレンドの分析を行った。具体的に下記二つの研究を実施した。以下にその背景，方法および結果の詳細を示す。
１）日本における小児がん死亡トレンドに関する分析
小児がん死亡率推移に関する研究では，日本人口動態統計により把握されている小児がん死亡情報を用いて，全国レベルの経時動態と地理分布の分析を行い，将来的には，小児がん登録により得られた罹患情報を用い，小児がん罹患，死亡の双方から日本における小児がん動態を把握し，小児がん対策の効果的な企画立案を支援することを目指す。
日本における1970～2006年の性，年齢，死因別死亡数，および2000～2006年都道府県別死因別死亡数は，人口動態統計に公表されたデータより得た。性，都道府県別の年齢階級別人口は，国勢調査人口を用い，中間年はそれからの推計人口を用いた。経年的変化を示すためにJoinpoint 回帰を用いて，死亡率年次推移

の有意な変曲点（Joinpoint）および変曲点間の平均年変化率(APC)を求めた。日本の都道府県別死亡率の比較には，全国の死亡率を100とした標準死亡比SMRを求めた。1970～2006年の37年間を7期間（1970～1999年5年ごと6期間）に区分して観察すると，第7期（2000～2006年）の小児がん年齢調整死亡率は，人口10万人に対して，男児2.20，女児1.89であった。白血病の年齢調整死亡率は，男児0.84，女児0.68，リンパ腫は男児0.14，女児0.06，悪性脳腫瘍は男児0.42，女児0.37，腎臓腫瘍は男児0.05，女児0.06，骨腫瘍は男児0.09，女児0.11であった。年次推移については、図①と図②のように示した。小児がん全体では，男女とも1970年代から有意な低下傾向を示したが，女児では1990年代末から横ばいとなった。白血病では，男女とも70年代から低下傾向がみられた。リンパ腫死亡率は，男児80年代中期，女児90年代初期から低下傾向を示した。悪性脳腫瘍は男女とも80年代初期にピークとなったが，その後横ばいであった。腎臓腫瘍と骨腫瘍では男女とも70年代から有意な低下傾向を示した。2000～2006年の日本における都道府県別の小児がんSMRは，男児では高知県，女児では徳島県と鹿児島県で有意に高率であった。死亡率の大幅減少には，1970年代からの小児白血病および，その他の固形腫瘍に対する化学療法改善による生存率の急激に向上が大きく影響していると推察される。一方，悪性脳腫瘍では，減少傾向がなく，横ばい傾向が見られることに関しては，CT，MRIの普及による脳腫瘍の増加など診断技術の向上が関与していると指摘されている。また，都道府県別小児がん死亡率の地域差には，病型，発症年齢，受療動向など，様々な要因が関与していると考えられる。

２）日本における青少年および若年成人期がん死亡トレンドに関する分析

青少年および若年成人期がん罹患生存および死亡トレンドについての分析は，２０００年以降アメリカ，カナダ及びイギリスなど先進国は相継いで論文が発表された。しかし，日本では同じトレンド分析手法で国際比較ができるような研究がないという現状である。本研究では日本の人口動態統計とWHO Mortality Databaseから得られた年齢別死亡数および人口数を用いて，日本，アメリカ，カナダおよびイギリスの青少年および若年成人期がん死亡率を算出した。また，Joinpoint 回帰を用いて，１９７０～２００６年３７年間の死亡率年次推移の有意な変曲点および変曲点間の平均年変化率を求めた。年次推移を見ると，男女とも1970年代から有意な低下傾向を示した。一方，近年日本における若年子宮頚がん死亡率の増加傾向が明らかにした。

③成果

最新の小児がん死亡率に関する情報を提供した。日本の小児がん年齢調整死亡率は，他の先進国と同様に，男女とも1970～80年代から低下傾向を示した。また，初めてJoinpoint 回帰により，日本における青少年および若年成人期子宮頚がん死亡率の有意な増加傾向が明らかにした。以上２つの研究に関しては，２部の論

文 Annals of Oncology に掲載された:

1) Childhood cancer in Japan: focusing on trend in mortality from 1970 to 2006. Ann Oncol. 2009 Jan;20(1):166-74. Epub 2008 Aug 20.

2) Trends in cancer mortality in Japanese adolescents and young adults aged 15-29 years, 1970-2006. Ann Oncol. 2009 Jan 15. [Epub ahead of print] doi:10.1093/annonc/mdn664.

④受入研究者の評価

研究者羊利敏は、精緻密な分析技術を用いて、各種情報から有用な結果を導き出す能力に優れています。非常に短期間に、かつ、未知の研究領域ですぐれた成果を挙げてあり、かつ、論文発表も着実に行うなどすぐれた資質の持ち主です。

受入研究者　　藤本　純一郎

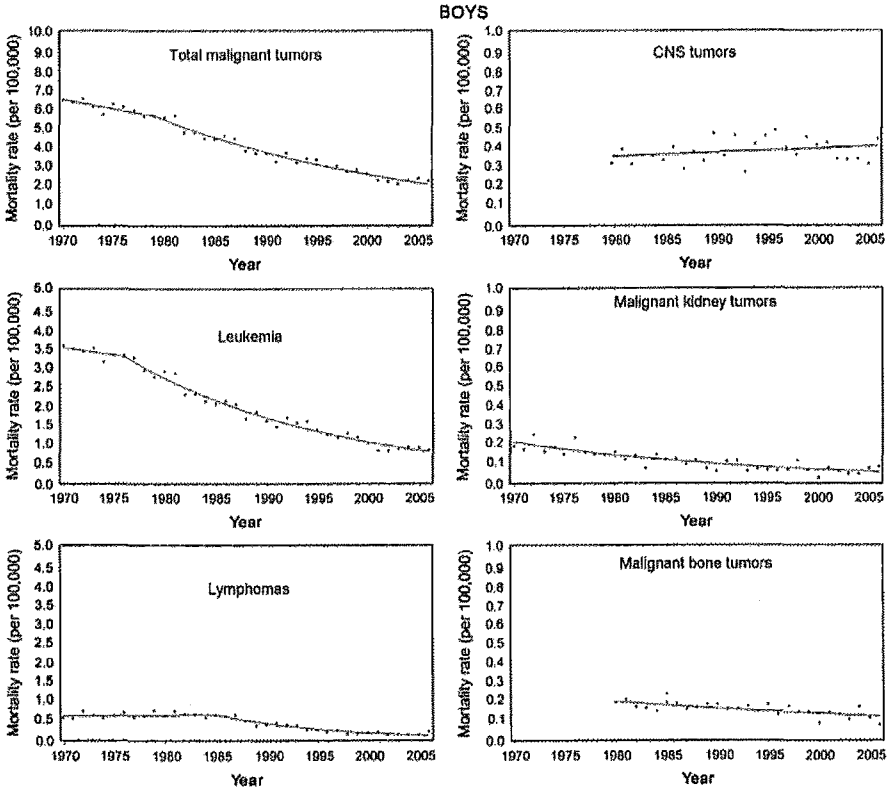


図１　日本における小児がん死亡率年次推移（男児）

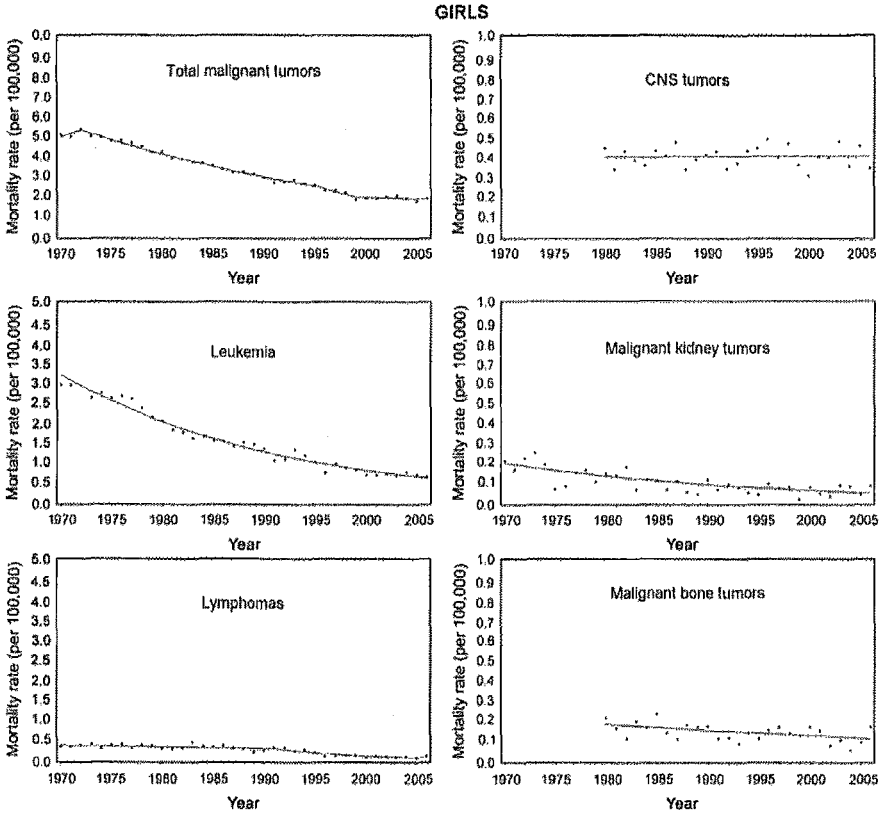


図２　日本における小児がん死亡率年次推移（女児）

がん領域における薬剤の
エビデンスの確立を目的とした臨床研究

１．若手研究者氏名　　樋浦　仁

２．研究期間
平成２０年４月１日　～　平成２１年３月３１日

３．受入機関
名称：東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野
所在地：宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

４．受入研究者
所　属：東北大学大学院医学系研究科
職　名：教授
氏　名：八重樫　伸生

５．研究活動
①概要
平成 20 年 4 月 1 日より上記４の研究指導者の下においてがん領域における薬剤のエビデンスの確立を目的とした臨床研究に関し、エピジェネティックな分子機構に着目し、ベバシズマブ（Bevacizumab）の薬理作用の解明を目的とし、研究を開始した。今年度は特にエピジェネティックな変化を受けやすいインプリント遺伝子領域に焦点をあて、卵巣癌細胞株について DNA メチル化解析を行った。

②内容
卵巣癌は早期発見が困難であり、癌の進展が極めて早く予後不良の癌である。また近年増加傾向にある。細胞の癌化は、癌関連遺伝子の発現異常が重要な役割をもつ。すなわち、細胞が正常な機能をもつためには、タイミングよく、適当な組織で、適当な量の遺伝子発現を行う必要がある。これまで、これらの発現異常の分子メカニズムとして突然変異、転座や増幅または遺伝情報の欠失等がその中心的役割を担っていると考えられてきた。しかし、多段階の遺伝子変異によって発癌する大腸癌とは異なり、卵巣癌はゲノムの変異よりエピジェネティックな変化が多いことが明らかになってきた。
エピジェネティクスとは DNA の塩基配列の変化を伴わずに子孫や娘細胞に伝達される遺伝子機能であり、ゲノム情報を多様にシステマティックかつ

ダイナミックに活用する生体システムである。そのメカニズムの全貌は明らかではないが、DNA のメチル化、ヒストンテイルの修飾、クロマチン構造、転写調節因子等が複雑に相互に連携している。また、直接遺伝情報と関連していなくとも、セントロメアやテロメア等の染色体やクロマチン構造と関連していると考えられる。エピジェネティクス研究の中で、最もよく研究されているのがゲノムインプリンティングである。ゲノムインプリンティングとは、DNA のメチル化をはじめとしたエピジェネティックな修飾により父母由来の対立遺伝子が識別され、その発現が異なる現象である。癌化過程にこのインプリント遺伝子の DNA メチル化異常および発現異常が多く関与していることが知られている。そこで主任研究者が行っている臨床研究課題である標準化学療法とベバシズマブ（Bevacizumab）の併用療法による有効性の検討の端緒として、本研究では卵巣癌におけるインプリント遺伝子のエピジェネティックな修飾異常を回復させる薬剤の選択およびその有効性を検討することを目的とした。卵巣癌細胞株におけるインプリント遺伝子発現制御領域の DNA メチル化を COBRA（Combined Bisulfite Restriction Analysis）法により定量した。COBRA 法とは Bisulfite 法と制限酵素による切断を組み合わせることにより、メチル化を定量する方法である。DNA を Bisulfite(亜硫酸水素塩)処理すると、シトシンはウラシルに変換（C→U）されるが、メチル化シトシンは変換されず(mC→mC)そのまま残る。Bisulfite 処理後は、メチル化 DNA と非メチル化 DNA とは CpG 部位が異なる塩基配列を持つようになり、PCR 後、CpG 配列を含む制限酵素 TaqI（TCGA）などで消化することにより、認識部位のメチル化状態が切断の有無で量比を定量的に観察できる方法である。

方法

１）細胞培養

供試細胞はヒト卵巣がん SKOV 細胞株を用いた。SKOV 細胞株は、10%FBS（Fetal Bovine Serum)、50units/ml ペニシリン G、50μg/ml ストレプトマイシンおよび添加 DMEM（Dulbecco's Modified Eagle Medium）培養液にて、37℃、5%CO_2、95%Air の条件下で培養した。SKOV 細胞株を $1x10^5$ 細胞になるように 35mm 培養皿に播種し、播種１日後、薬剤（ベバシズマブ、シスプラチン、ベバシズマブ＋シスプラチン）を添加した培養液に交換し、２日毎に培養液を交換した。播種１-6 日後にトリプシン/EDTA 処理により細胞を回収し、細胞数を計測した。

２）COBRA 法によるインプリント遺伝子発現制御領域における DNA メチル化解析

回収した SKOV 細胞の細胞数計測後、genomic DNA を抽出し、フェノール／クロロホルム処理、エタノール沈殿により genomic DNA を精製した。genomic DNA 中における非メチル化シトシンのチミンへの塩基置換誘起を誘

導するために、EZ DNA Methylation Kit を用いて Bisulfite 処理を行った。Bisulfite 処理済み genomic DNA を鋳型として、*H19*、*GTL2*、*PEG1*、*PEG3*、*ZAC* および *LIT1* の 6 種のインプリント遺伝子を対象として、遺伝子特異的プライマーを用いて PCR により増幅を行った。ついで制限酵素処理（*H19* 遺伝子-TaqI 酵素、*GTL2* 遺伝子-TaqI 酵素、*PEG1* 遺伝子-TaqI 酵素、*PEG3* 遺伝子-TaqI 酵素、*ZAC* 遺伝子-TaqI 酵素および *LIT1* 遺伝子-TaqI 酵素）、アガロース電気泳動、エチジウムブロマイド染色後、VersaDoc IMAGING SYSTEM によりバンドを定量し、メチル化率を算出した。

結果

ヒト卵巣癌 SKOV 細胞株におけるベバシズマブ、シスプラチンおよびベバシズマブ＋シスプラチン薬剤の有用性を調べるために、薬剤添加による SKOV 細胞の細胞増殖能を調べた（図１）。ベバシズマブを添加した場合、1、10 および 100 μg/ml のいずれの場合も添加しなかった場合に比べ細胞増殖には抑制されなかった。シスプラチンを 1、10 および 100ng/ml 添加した場合、播種 6 日後で添加しなかった場合に比べそれぞれ 68.1%、61.4%および 41.5%に増殖が抑制された。100 μg/ml ベバシズマブ＋100ng/ml シスプラチンを添加した場合、播種 6 日後で添加しなかった場合に比べ 56.1%に増殖が抑制された。

次に、インプリント遺伝子発現調節領域の DNA メチル化を定量するために、COBRA 法より解析した（図２−４）。シスプラチン添加した場合、いずれの濃度においても *ZAC* 遺伝子のメチル化率がコントロール（薬剤無添加）群の 3.1%から 13.7-34.1%と改善されたが、他のインプリント遺伝子では変化が見られなかった。ベバシズマブ＋シスプラチンを添加した場合、*H19* 遺伝子ではコントロール群の 10.7%から 42.1%、*ZAC* 遺伝子ではコントロール群の 9.7%から 31.8%にメチル化率の改善が見られたが、他のインプリント遺伝子では変化が見られなかった。しかしながら、ベバシズマブを添加した場合、メチル化率の変化は見られなかった。

考察

本研究では、ヒト卵巣癌 SKOV 細胞株を用いて、ベバシズマブ処理、シスプラチン処理、ベバシズマブおよびシスプラチン併用処理について細胞増殖および DNA メチル化の観点から薬剤の有効性について検討した。シスプラチン処理には細胞増殖抑制効果が認められ、ベバシズマブおよびシスプラチン併用薬剤処理においては細胞増殖抑制効果および *H19* および *ZAC* 遺伝子の DNA メチル化レベルの改善が認められた。ベバシズマブは血管内皮細胞増殖因子（VEGF）に対するモノクローナル抗体である。VEGF の働きを阻害することにより、血管新生を抑えたり腫瘍の増殖や転移を抑えたりする作用を持つ分子標的治療薬である。VEGF が細胞表面にある VEGF 受容体に結合すると、細胞増殖、血管新生、血管透過性亢進、腫瘍の転移を引き起こす。ベバシズ

マブはVEGFのうちVEGF-A に結合し、VEGF-Aが受容体（VEGFR-1、VEGFR-2、ニューロピリン1）に結合するのを阻害する。この結果、腫瘍血管新生の阻害、腫瘍増殖抑制、転移の抑制が起こると考えられている。しかしながら、ヒト卵巣癌SKOV細胞株を用いた本研究におけるベバシズマブ濃度では細胞増殖抑制効果は見られなかった。また、SKOV 細胞株を用いた他の研究や大腸癌などの癌細胞株におけるベバシズマブを使用した研究でもベバシズマブによる細胞増殖抑制効果は見られず、*in vitro* でのベバシズマブの細胞増殖抑制効果はほとんどないと考えられる。シスプラチンは白金製剤の一つであり、DNA鎖内および鎖間架橋の形成によりDNA合成を阻害すると考えられており、本研究においても濃度および時間依存的に細胞増殖抑制効果が見られた。ベバシズマブ＋シスプラチン併用時も、シスプラチンによる細胞増殖抑制効果が認められたと考えられる。

薬剤添加により*ZAC*遺伝子および*H19*遺伝子のDNAメチル化の改善が認められた。*ZAC*遺伝子は6q24-q25領域に、*H19*遺伝子は11p15.5領域にそれぞれ位置することが知られており、薬剤によるエピジェネティックな変化の改善が染色体領域特異的に生じている可能性が考えられる。しかしながら、6インプリント遺伝子全てではなくその両遺伝子特異的にメチル化が改善されたその作用機序については不明である。今後、薬剤添加によるインプリント遺伝子の発現アレルおよび発現量解析を進めることにより、卵巣癌におけるインプリント遺伝子と抗がん剤との関係に更なる理解が得られると考えられる。

③成果

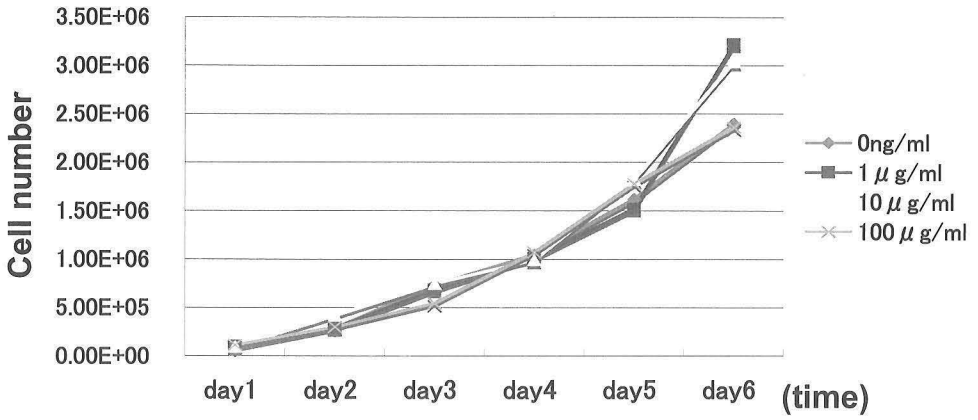
本研究から、エピジェネティクスの視点から卵巣癌細胞株に対するシスプラチンの有効が認められた。

④受入研究者の評価

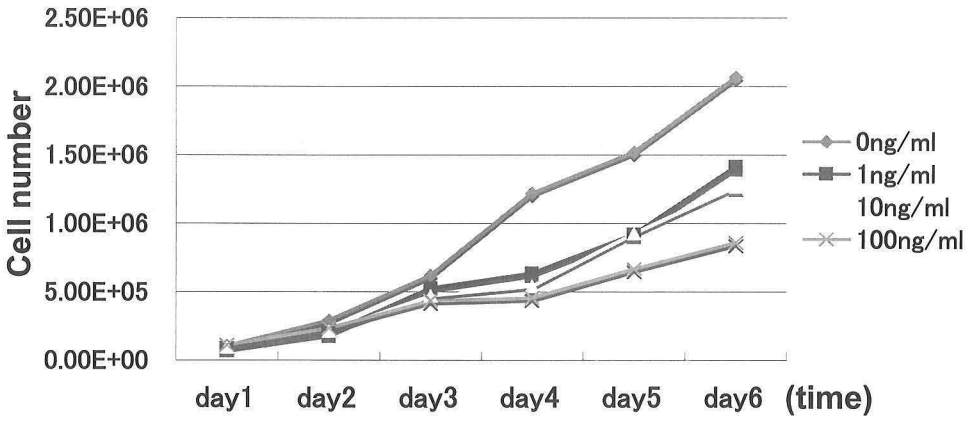
若手研究者は、これまでエピジェネティクス分野の研究に従事してきており、高度な研究知識および先駆的技術による解析能力を有し、研究能力は高い。また、周囲の研究者、研究補助員とも強調的に研究に従事しており、これらの理由から評価できる。

受入研究者　　八重樫　伸生

A ベバシズマブ添加



B シスプラチン添加



C ベバシズマブ+シスプラチン添加

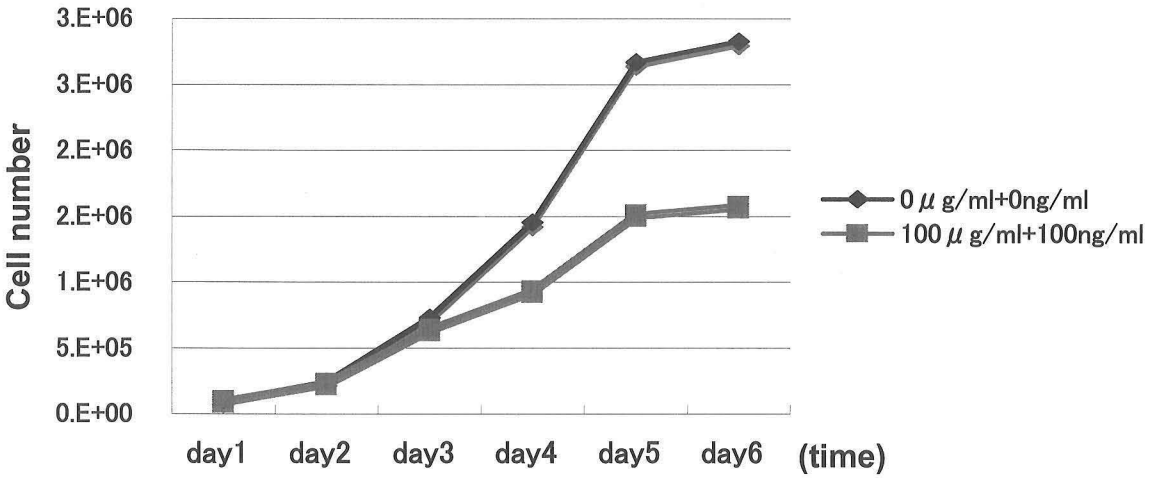


図1. 薬剤添加による細胞増殖抑制
A ベバシズマブ添加 (0, 1, 10, 100μg/ml) 。
B シスプラチン添加 (0, 1, 10, 100 ng/ml) 。
C ベバシズマブ+シスプラチン添加(0+0, 100μg/ml+ 100 ng/ml)。

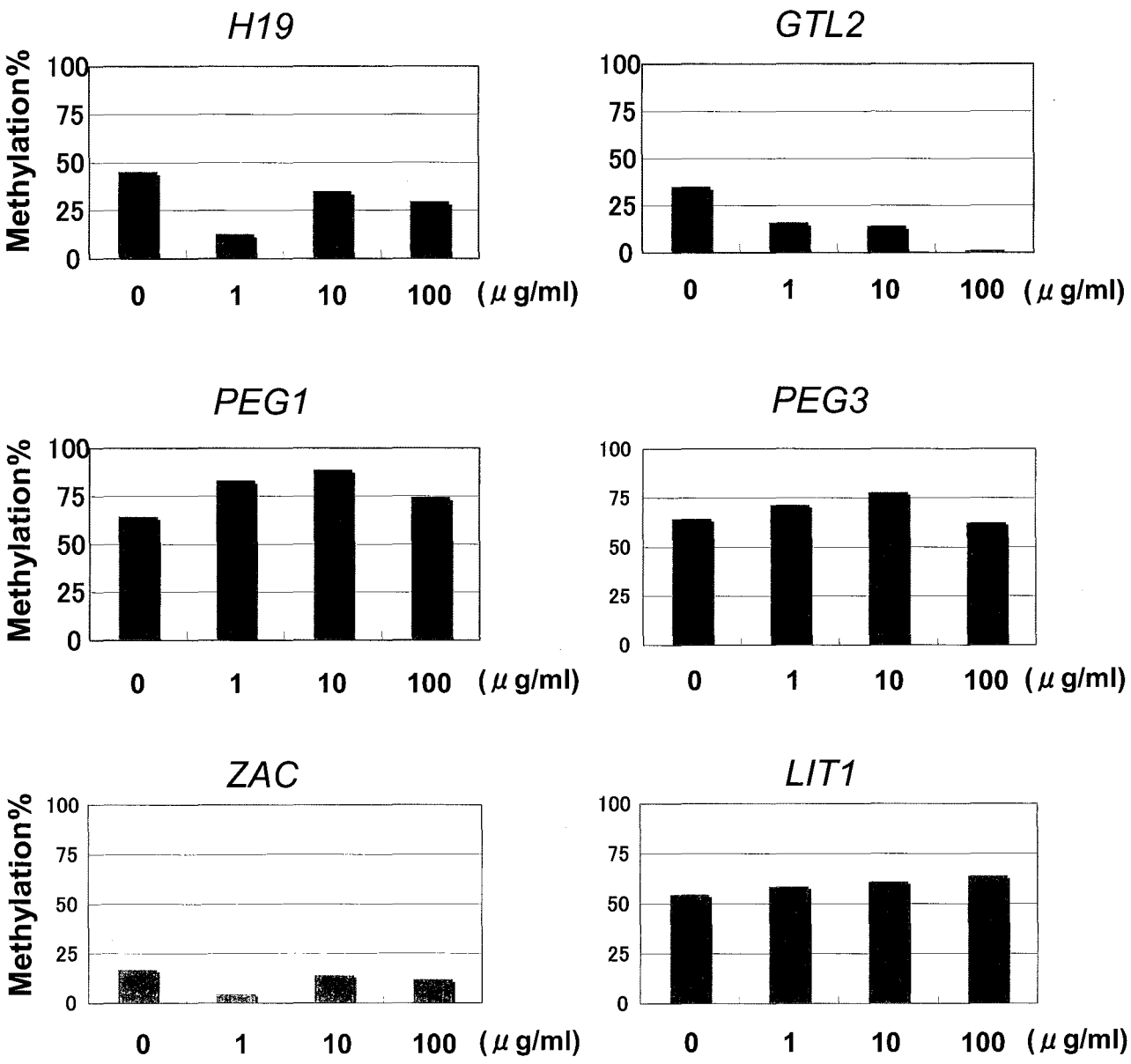


図2. ベバシズマブ添加によるインプリント遺伝子のDNAメチル化

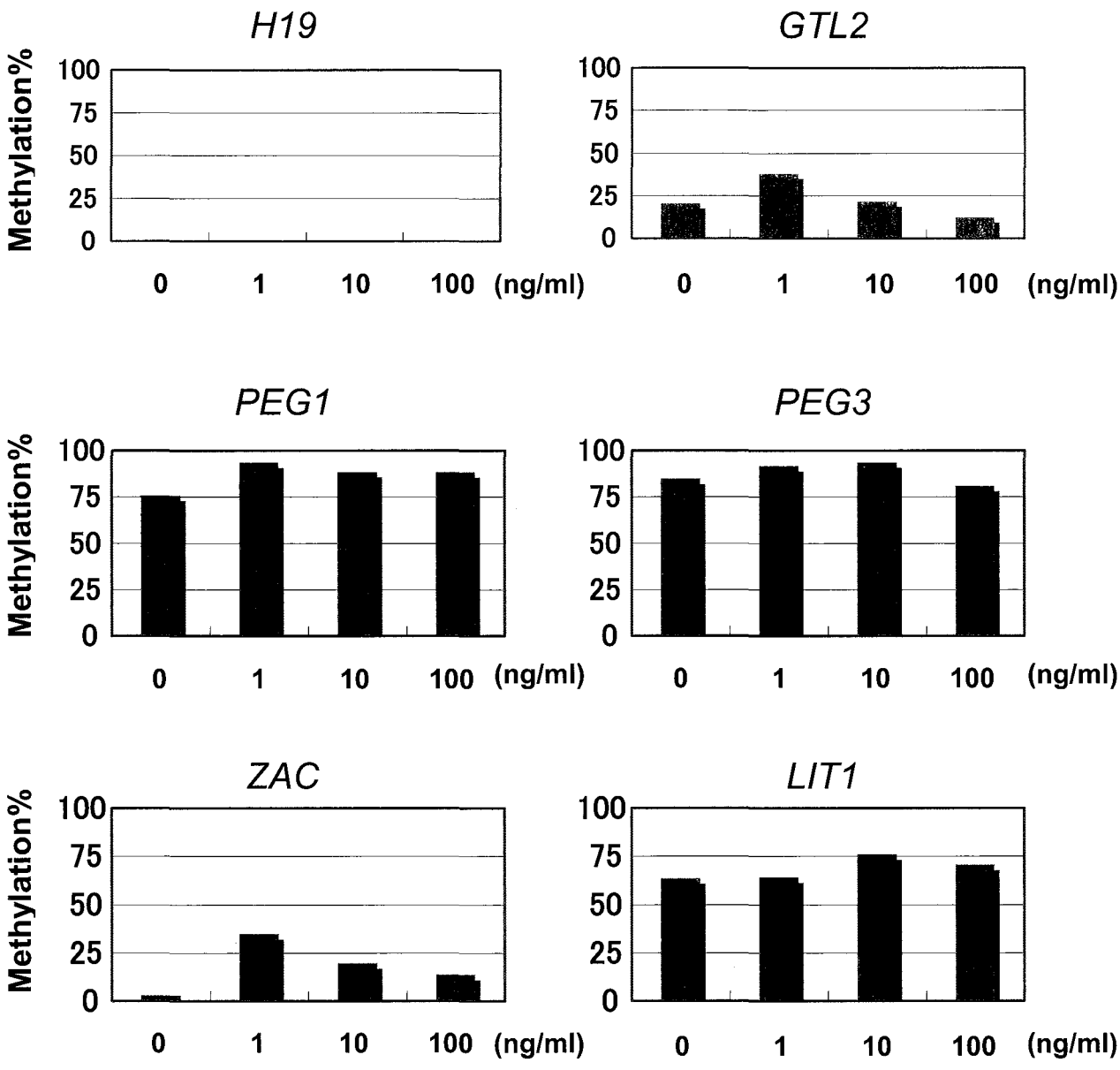


図3. シスプラチン添加によるインプリント遺伝子のDNAメチル化

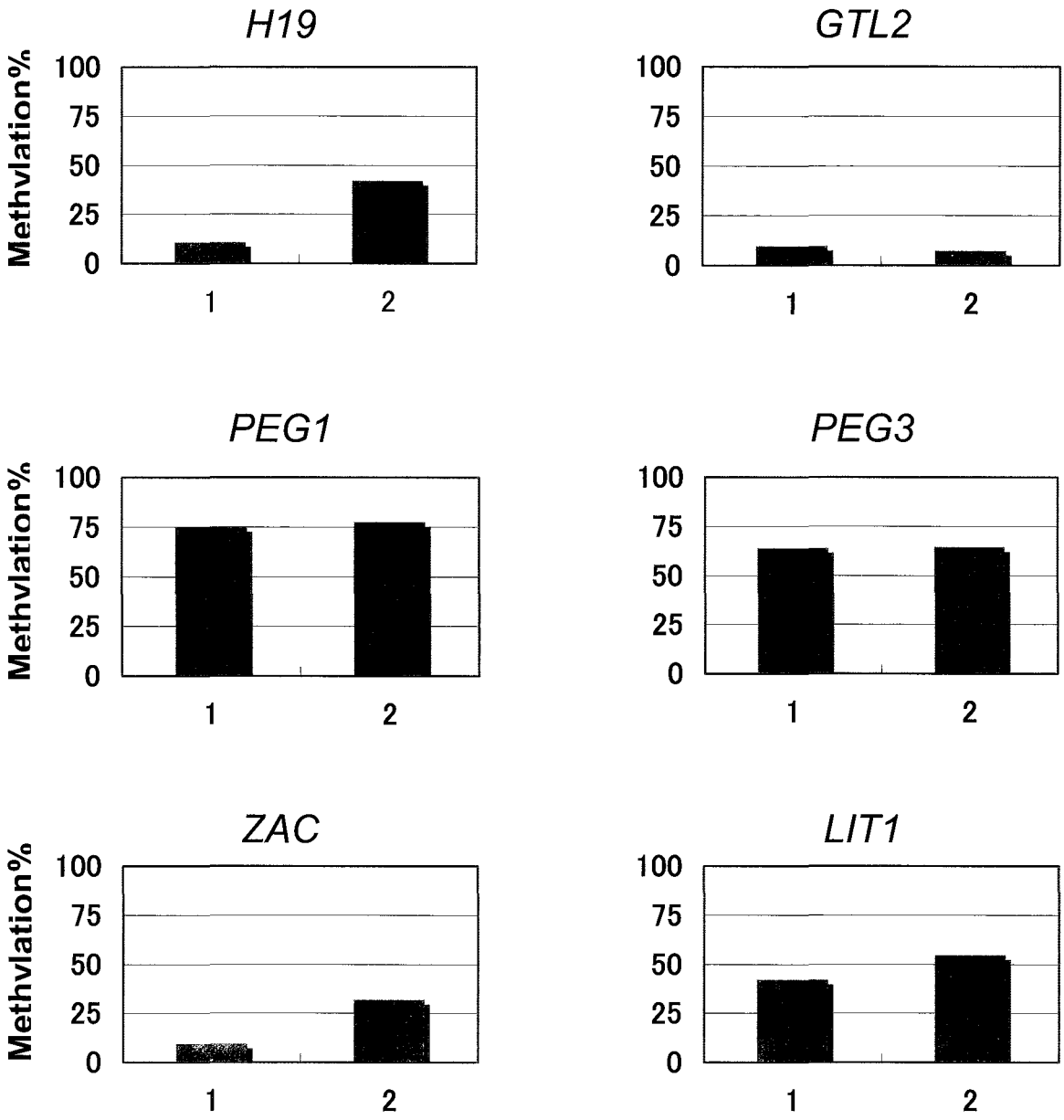


図4. ベバシズマブ＋シスプラチン添加によるインプリント遺伝子のDNAメチル化
1は薬剤無添加（ベバシズマブ 0μg/ml+シスプラチン 0 ng/ml）
2は薬剤添加（ベバシズマブ 100μg/ml+シスプラチン 100 ng/ml）を示す。

がん対策の実施基盤及び
推進体制に関する国際比較研究

１．若手研究者氏名　　多田　由紀

２．研究期間
平成 20 年 4 月 1 日～平成 20 年 9 月 30 日

３．受入機関
名　称：国立保健医療科学院
所在地：埼玉県和光市南 2-3-6

４．受入研究者
所　属：国立保健医療科学院　公衆衛生政策部　地域保健システム室
職　名：室長
氏　名：武村　真治

５．研究活動
①概要
4 月 1 日より上記４の受入研究者の下において、「オーストラリアにおけるがん対策の実態調査」に関する研究課題に着手し、特にオーストラリアがん協議会（The Cancer Council Australia）によるがん対策に関する調査を開始した。

②内容
【目的】オーストラリアでは、2005 年に国レベルのがん戦略「National Service Improvement Framework for Cancer」が策定され、サービス基準と、それを達成するための優先活動が設定されている。しかしながら、国の組織として、Cancer Australia が設立されているものの、インターネット上のがんに関する情報のほとんどが、民間団体であるオーストラリアがん協議会（The Cancer Council Australia, 以下 TCCA）から発信されている。さらに、研究、患者への電話サービス、地域におけるがんに関する健康教育活動など、本来は国や州が担うと考えられる活動も TCCA が行っている。そこで、本研究においては、TCCA の活動状況、設立の経緯等について情報を収集し、がん対策の実践の在り方について検討した。

【方法】研究に着手後、主にインターネットを用いて、TCCA に関する情報を収集した。また、TCCA の特徴をまとめるにあたり、関連団体およびオースト

ラリアの政府機関であるCancer Australia等についても調査した。

③成果

調査を通じ、下記の事項が明らかになった。

1. 団体の特徴

TCCA は、がん対策を目的としたオーストラリア最大の民間団体である。がんの予防、診断、治療における政府への提案や、患者が最良の治療を受ける権利をサポートしている。

(1) 活動状況

TCCAは、8つの州と準州からなるがん組織と共に、がん研究の実施および資金提供、がんの予防およびコントロール、がん患者に対する情報提供及びサポートを行っている。TCCA は、かつては Australian Cancer Society と称されていた。

8 つの区分は、オーストラリア首都特別地域 (Australian Capital Territory, ACT)、ニュー・サウス・ウェールズ州 (New South Wales, NSW)、ノーザン・テリトリー (Northern Territory, NT)、クイーンズランド州 (Queensland, QLD)、南オーストラリア州 (South Australia, SA)、タスマニア州 (Tasmania, TAS)、ビクトリア州 (Victoria, VIC)、西オーストラリア州 (Western Australia, WA) である。本部はシドニーにある。

(2) 研究

TCCA は、がん研究、スカラーシップ、フェローシップに対する独立した資金提供を行っており、2008年には4900万ドルの補助金を交付した。

(3) 情報提供

医師および医療職には、がんの予防、診断および治療の改善に役立つ科学的根拠に基づいた最新の情報を提供している。また、がん患者および一般住民には、主としてヘルプラインを通じて情報提供を行っている。このヘルプラインには、年間140,000人の国民が問い合わせている。

(4) がん予防プログラムの提供

がんの早期発見及び予防プログラムは、国民が、禁煙、日焼け防止、健康的な食生活、身体活動に取り組み、がんのリスクファクターを減らすことを目的としている。

(5) 患者サポート

TCCA は、がん患者および家族、介護者の QOL を改善するためのがんサポートグループ、サービスおよびプログラムのネットワークを構築している。また、がん患者を代表する国の消費者団体であるCancer Voices Australia を支援し、密接に活動している。

(6) 治療

TCCA の傘下にあり、ヘルスプロフェッショナルのネットワークである Australian Cancer Network (ACN)は、最良のエビデンスに基づいたがんの

治療ガイドラインを提供している。また、TCCA は臨床分野のパートナーとして、オーストラリア臨床癌学会（Clinical Oncological Society of Australia, COSA）とも協働し、経験豊富な医学および学術のスペシャリストの意見を通じて、がん治療勧告を提供している。

(7) アドボカシー

TCCA は、エビデンスに基づいて、政府に対してがん対策の改善を要請したり、アドバイスを提供している。また、国のがん予防アプローチに関する National Cancer Prevention Policy も発行している。

(8) 資金

TCCA は、イベント、寄付および、企業パートナーとの活動を通じて、がん対策活動のための資金を調達している。

(9) ネットワーク

TCCA は、目的を共有した国内および国際的ながん組織と提携している。各団体の位置づけは図の通りである。

Australian Cancer Network (ACN)は、医学、看護学、公衆衛生学の領域の専門家団体である。オーストラリア臨床癌学会（COSA）は、多職種によって構成されたオーストラリア最大の組織である。Cancer Voices Australia はがん患者団体で、CA が職員配置およびインフラに寄与している。他の長年の提携団体としては、Australasian Association of Cancer Registries、Palliative Care Australia、National Breast Cancer Centre などがある。また、TCCA は Research Australia という健康および医学の研究を行う非営利組織のメンバーでもある。公衆衛生の分野では、Australian Chronic Disease Prevention Alliance、Smoke free Australia、Australian Fruit and Vegetable Coalition、Coalition on Food Advertising to Children、Coalition for a Healthy Australian Food Supply などの非営利団体と提携している。

(10) 日焼け防止製品

TCCA は、手ごろな価格で質の高い日焼け防止製品（サングラス、服、ビーチシェルター、化粧品など）を販売している。これらによる印税は、TCCA の活動資金の一部となっている。

2. 設立の経緯

TCCA が現在のように全国組織になり、傘下に各州の Cancer Council を置くようになったのは、オーストラリア政府によってがん対策基本方針が 1997 年に策定され、TCCA が戦略の実施を担うようになってからである。

各州の Cancer Council は、州内のがん患者へのサポートやサービス、州政府への医療や研究などの提言等を行っているが、設立の歴史は州ごとに異なる。州によって設立の経緯が説明されていない場合もあったが、Cancer Council of Western Australia のホームページでは、TCCA の歴史と並んで設立の経緯を概説していたため、下記に示す。

Cancer Council of Western Australiaは、西オーストラリア州議会が、がんの診断、治療、研究の推進を目的としたAnti-Cancer Councils の設立の必要性を1955 年に明言したことを受け、1958年に設立された。1960年代には、International Union Against Cancer (UICC)に加盟し、現在も重要な役割を示している。また、この時代には、まだがんは告知する病気ではなかったものの、自発的ながん登録事業の設立に補助金を交付した。さらに、研究プロジェクトの科学的な諮問委員会、スカラーシップ、がん予防のための地域健康教育プログラムもスタートした。

1970 年代には、がんサービス委員会を設立し、がん患者へのサービスやサポートを強化した。また、がん、白血病の州の登録事業を運営するようになった（現在は州の健康局が行っている)。また、たばこのパッケージに警告表示を義務付けることや、乳がんのサポートサービス、日焼けの危険性に関するソラリウム協会への抗議を行った。1982年にCancer Councilは非営利法人となり、政府から独立した。1985 年には、がん患者、家族、友人に対する医学カウンセリングサービスを開始し、1988 年には、炭坑作業員のアスベストによる中皮腫被害の補償金を、西オーストラリア州の最高裁判所で訴えた。また、乳がんスクリーニングプログラムを推奨し、1992 年には西オーストラリア州健康局の公的キャンペーンを経て確立された。1989 年には皮膚癌予防のための日焼け防止製品の販売を開始し、現在では年間1280万ドルの売上を得ている。1990 年には、乳がん治療中の女性向けのかつらのサービスも開始した。また、がん患者のボランティアプログラムも開始し、多くのがん患者に対する感情面も含めたサポートを担っている。現在の電話によるヘルプラインのサービスは、1994年に開始された。

1997年には、オーストラリア政府の要請によってNational Cancer Control Initiative (NCCI)の設立にTCCAが協力し、がん対策基本方針が策定された。これにより、これまで民間で行われていたがん対策が国によってフォーカスされ、政府と民間が協力してがん対策を行うことになった。

2000年には、大々的なたばこ規制キャンペーンを開始し、2001年には学校等で親に対して実施する栄養教育として Parental Guidance Recommended (PGR)を開始した。

一方、Cancer Council South Australiaは、1928年にアデレード大学の医学部および評議会のサポートを得て、Anti-Cancer Campaign Committee として設立された。その後、1962 年に The Anti-Cancer Foundation of the University of Adelaideに改名され、2002年に現在のCancer Council South Australiaとなった。Cancer Council Queenslandは、クイーンズランドのがん基金として1961年に設立された。Cancer Council NSWは、州議会によって1955 年に設立されたが、現在は政府から独立している。Cancer Council Victoria は、1936 年にビクトリア州議会によって Anti-Cancer Council of Victoriaという名称で、慈善団体として設立され、2002年に現在のThe Cancer Council Victoriaに名称を改めた。

3.　政府との連携

TCCA は、地域密着型の組織であり、政府からの援助は受けていないため、がん政策に対し、科学的根拠に基づいた独立的な意見を提示することができる。オーストラリア政府とは様々なパートナーシップを取っており、国会議員に対するがん政策の助言も行っている。

一方、2006 年に設立された Cancer Australia は、政府から資金提供を受けた中央集権のがん対策組織である。TCCA は 2004 年から Cancer Australia の設立に携わり、現在は TCCA の CEO である Ian Olver 教授が、Cancer Australia の諮問委員会のメンバーでもある。TCCA は、がんによる死亡や障害を減少させるため、Cancer Australia と協働し、政府組織と非政府組織間の関連強化を目指している。

④受入研究者の評価

上記若手研究者は、受入研究者の指導と助言のもと、Web 等を用いた文献・資料・データの収集・整理・分析を行い、文献・資料の翻訳と構造化抄録の作成を行い、オーストラリアのがん対策に関する網羅的・体系的な情報を収集し、受入研究者の分担研究項目（保健医療制度におけるがん対策の位置づけに関する国際比較）の推進に大きく貢献した。特に、重点的に調査したオーストラリアの Cancer Council の組織や活動内容などの実態に関しては、これまでほとんど明らかにされておらず、きわめて貴重な研究成果であると考えられる。

研究に対する姿勢はまじめで真摯であり、積極的かつ主体的に調査研究を着実に推進し、成果を上げたことを大いに評価している。また、常に問題意識をもち、受入研究者の指示にとどまらず、自ら積極的に調査研究を行う態度は研究者として不可欠な能力であり、それを保持している若手研究者の今後の活躍を大いに期待することができる。

受入研究者　　武村　真治

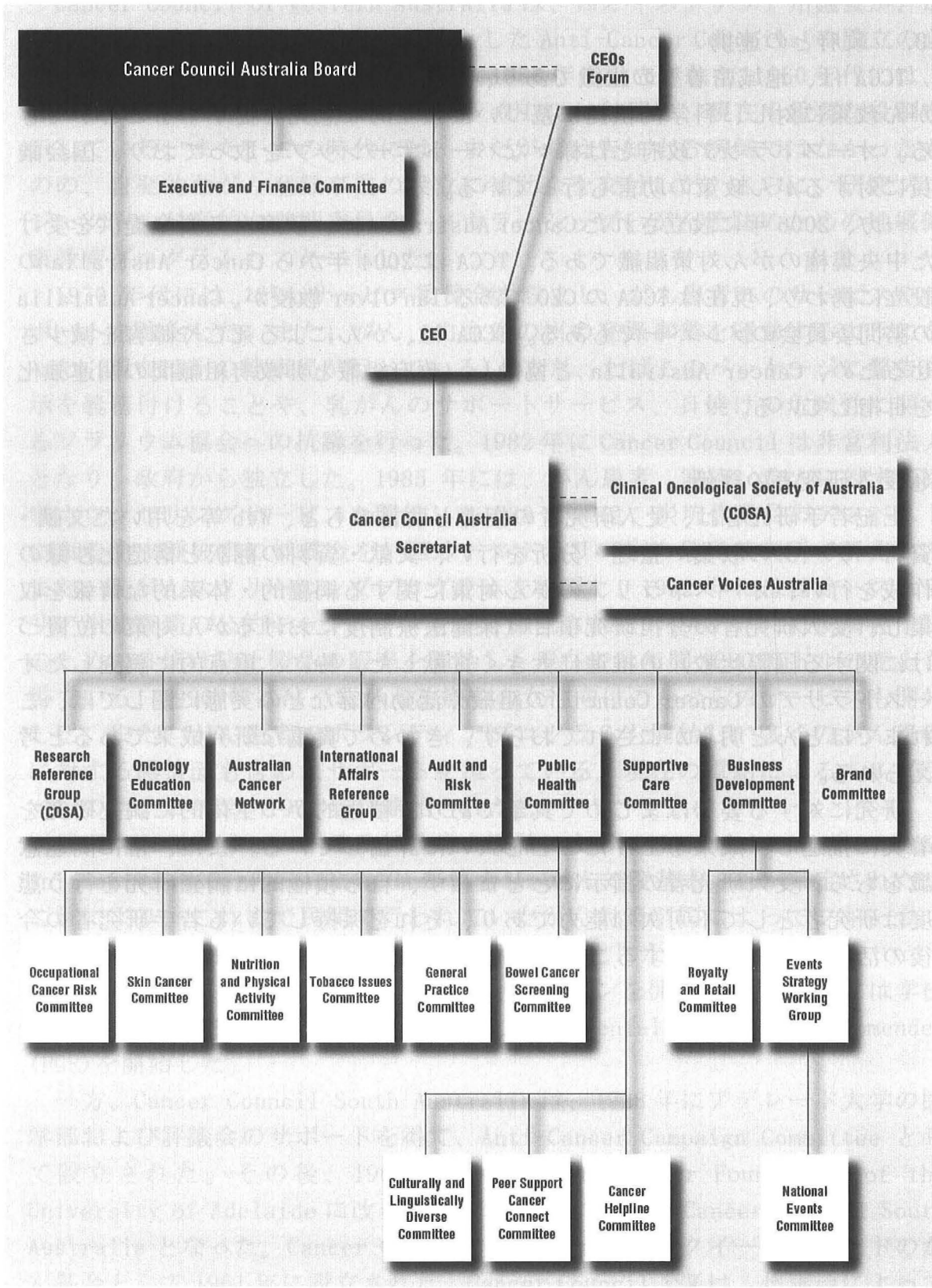


図　The Cancer Council Australia のネットワークと各組織の位置付け

「子宮体がんにおけるリンパ節転移バイオマーカーの探索」に関する研究

１．若手研究者氏名　　首藤　聡子

２．研究期間
平成２０年４月１日～平成２０年７月３１日

３．受入機関
名　称：北海道大学病院
所在地：北海道札幌市北区北１４条西５丁目

４．受入研究者
所　属：北海道大学大学院医学研究科　生殖内分泌・腫瘍学講座
職　名：教授
氏　名：櫻木　範明

５．研究活動
①概要
２００７年１０月１日より上記４の受入研究者のしたにおいて、婦人科腫瘍学の研究課題に関し、特に「子宮体がんにおけるリンパ節転移バイオマーカーの探索」および「婦人科悪性腫瘍間質相互作用と bone morphogenetic protein (BMP) アンタゴニストの関係」の２分野に関する研究を開始した。

②内容
研究に着手後、２００７年１１月１日より２ヶ月間、共同研究者である国立がんセンター研究所　化学療法部　山田　哲司部長の指導により、子宮体がん検体をもちいた DNA マイクロアレイ解析を施行した。２００８年１月以降、北海道大学病院において、国立がんセンター研究所におけるマイクロアレイでピックアップされた候補遺伝子に関し、主としてリアルタイム PCR によるバイオマーカー候補遺伝子の発現解析を継続中であった。さらに、婦人科悪性腫瘍間質相互作用と BMP アンタゴニストの関係に関しては、文部省科学研究費基盤研究 C「BMP アンタゴニストを用いた癌間質相互作用の制御による癌治療戦略の検討」に申請したとおり研究を進めている。

③成果

子宮体がんにおけるリンパ節転移バイオマーカーを探索するため、子宮体がん（類内膜腺がん）の手術検体（27 例分）より RNA を抽出し、DNA マイクロアレイを施行し、リンパ節転移陰性群と転移陽性群を比較しバイオマーカーの候補となりうる遺伝子 8 個（KIAA1641、ANKRD36、VPS13A; vacuolar protein sorting13 homolog A 、 ZNF577; zinc finger protein 577 、 CROP; cisplatin resistance-associated overexpressed protein 、 MALAT-1; metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1、LGR5; leucine-rich repeat containing G-protein coupled receptor 5、TIMP3; tissue inhibitor of metalloproteinase 3）を選別した。続いて、DNA マイクロアレイの結果を検証するため、リアルタイム PCR を施行した。その結果、KIAA1641、ANKRD36、VPS13A、ZNF577、CROP、MALAT-1、TIMP3 の 7 遺伝子において、リンパ節転移陰性群と陽性群間に有意な発現の差を認めた。このうち、KIAA1641 と ANKRD36 の染色体座が近接しており（2q11.2）、興味のもたれるところである。現在、症例数を増やし上記 7 遺伝子の発現解析を主としてリアルタイム PCR を用いて解析を継続中である。

さらにわれわれは同様の手法を用いて、子宮体がん（類内膜腺がん）の悪性度、すなわち grade による遺伝子発現の差を解析した。Grade 1 および Grade 2 と Grade 3 の間で発現に有意差を認めた遺伝子 10 個（HOXB9、MMP7、MMP11、ADAM28、HNF1 homeobox B、TMC4、GCNT3; glucosaminyl transferase 3、PLEKHA6; pleckstrin homology domain containing, family A member 6、TTK; T cell tyrosine kinase、C8orf32; chromosome 8 open reading frame 32）が選別された。リアルタイム PCR による検証の結果、TTK および C8orf32 以外の 8 遺伝子で有意な発現の差が確認されており、この遺伝子に関しても症例数を増やし発現解析を継続中である。

BMP アンタゴニストとがん間質相互作用に関する研究は、子宮頸がん・子宮体がん、および卵巣がん検体を用いて BMP アンタゴニストである gremlin および PRDC（Protein related to DAN and Cerberus）の発現をリアルタイム PCR で検討している。現在のところ、正常組織と比較し、BMP アンタゴニストの発現が上昇する傾向を確認しており、今後はマイクロダイセクションをもちいて、がん組織・正常組織および間質での発現レベルの差を解析する予定である。

④受入研究者の評価

癌の悪性度や転移のバイオマーカーの探索はより効果的な癌治療戦略構築のために非常に重要な役割を果たすと考えられる。首藤医師は現在進めている子宮体癌のリンパ節転移バイオマーカーの探索においてその候補遺伝子を抽出することに成功した。さらにこれら遺伝子の機能解析や臨床検体での発現、血中レベルの解析へ進めて、臨床応用に発展させることが期待される。

受入研究者　　櫻木　範明

小児がん治療患者の長期フォローアップと
その体制整備に関する研究

１．若手研究者氏名　　清水　里美

２．研究期間
平成 20 年 4 月 1 日～平成 21 年 3 月 31 日

３．受入機関
名称：国立成育医療センター
所在地：東京都世田谷区大蔵 2-10-1

４．受入研究者
名称：国立成育医療センター眼科第二診療部
職名：眼科医長
氏名：東　範行

５．研究活動
①概要
平成 20 年 4 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において、小児がん治療患者の長期フォローアップとその体制整備に関する研究課題に関し、特に眼科領域でのフォローアップの分野に関する研究を継続した。

②内容
着手後、国立成育医療センター眼科において、ロービジョン外来を定期化し、網膜芽細胞種を含めた全ての小児眼科領域全般の視覚障害児を受け入れてきた。重度の視覚障害が予測される児に対して、眼科医は正しい診断や早期の治療を行うだけではなく、症状の固定後、医学的情報の提供や助言を行いつつ、速やかに然るべき専門機関を紹介し、身体障害者手帳の交付や補助具の処方を行い、必要に応じて医療も並行して継続することが望ましい[1)]。ロービジョン外来では、一般外来の担当医と連携し、器質的、機能的、両面におけるフォローアップ体制を構築した。

③成果
ロービジョン外来における症例を蓄積したため、平成 20 年 10 月に第 62 回日本臨床眼科学会に、「国立成育医療センターにおける小児ロービジョンケアの特徴」として発表した。以下に概要を示す。

ロービジョン外来開設後より平成20年7月までに受診者の総数は100例となった。その内訳は男児51例、女児49例 、年齢は生後6ヶ月～21歳(平均4.6歳)で、年齢構成は、0～2歳28%、3～5歳41%、6歳以上の学童は31%で、半数以上が就学前の乳幼児であった。

これらの症例における原因疾患は、先天異常が最も多と未熟児網膜症が最も多いが、網膜芽細胞腫も重要な疾患であった。このうち、一度視機能を獲得した後に視覚障害を生じた中途視覚障害児は全体の 5%であった。網膜芽細胞腫は片眼のみに発生する症例(66.0%)と、両眼に発生する症例(34.0%)とがあり[2]、片眼性の全てと両眼性の比較的視機能が保たれた症例と、過去に網膜芽細胞腫の治療を行った成人症例では、当外来の対象にはならない。

視力は、両眼開放下もしくは片眼遮蔽のいずれかでの最高視力は、光覚(－)から 0.9 までであった。学校教育法における就学基準では、両眼の視力が 0.3 未満、または視力以外の視機能障害が高度であること、と定められ、視力が0.3を上回っていても、視野狭窄を伴う症例や脳神経外科での手術後に視力が回復した症例などでは、比較的視力は良好でも文字や図形の認識が難しく、就学相談も含めロービジョンケアの対象となった。年齢や低視力により遠見視力検査が難しい症例では、小児の視覚は発達の途上にあり、発達の時期に何らかの疎外因子が存在すると、視覚の発達は遅延しやすいだけではなく、全身の発達にも大きく影響する[3]ため、早期の視機能評価や相談の必要[4)-6)]とされている。このため、特に視反応が乏しい症例においては、成長・発達の段階に応じた簡便な視機能評価法を選択し、大まかであっても視機能の評価を行った。

ロービジョンケアの内容は、日常生活や療育に関わる相談が最も多く、次いで視機能評価に関する相談、教育や就学に関する相談、補助具に関する相談が占めた(表1)。対象の半数以上が就学前の乳幼児では、日常生活や療育に関わる相談や視機能評価に関する相談が多く、幼児期以降は、教育や就学に関する相談や補助具に関する相談が増加し、就学時以降は、特別支援教育に関連した福祉情報提供の占める割合が増加した。このように、年齢や発達の段階によりニーズが大きく変化する[4),7)]ことも小児期のロービジョンケアのひとつの特徴と言え、患児にとってできるだけ望ましい教育環境を作るために[7)]、保護者に対する継続的なケアも重要であった。

当外来における補助具の処方状況は、主に、就学前の 5 歳未満の幼児では遮光眼鏡を、学童期以降で拡大鏡、単眼鏡、拡大読書器などの補助具を処方した。視覚障害は児童の学習に与える影響も大きいため[3)]、早期の系統的な使用訓練が重要[8)]なので、補助具の使用を躊躇するような場合でも、多くは保護者が補助具のメリットを知ることにより、児にその使用を促すこともできた。また、視機能のみならず視覚的な環境も大きな影響を与えるため、本人だけではなく、授業を日常的に行う学校や保護者の意見を聞く必要があった[9)]。このように、視環境を整え、学習をしやすくするような配慮をする必要があった。

身体障害者手帳は、多くが乳幼児期での1級申請であった。視力の測定ができない児であっても、明かな器質的疾患があって医学的根拠に基づいて判定ができる場合は身体障害者手帳の申請は可能[9)]と言われているが、視機能発達の過程にある児に対する診断や症状

固定の判定の難しかったため、当外来では重度の視覚障害児の受診が多い割に申請する割合は高くなかった。

以上より、小児のロービジョンケアは、について総括すると、発達や学習の過程で自活・社会参加を目標(ハビリテーション)[5]とし、残存視機能を活用するための補助具を処方し社会復帰(リハビリテーション)することが目標の中途視覚障害者とは大きく異なる特徴があった。視覚障害児においては、早期に個々の児の視覚障害、全身合併症、発達状況を正確に把握し、児の年齢や発達の段階により変化するニーズ[4]に対応しつつ、療育や教育など成人とは異なる社会制度を活用する[6]。また、学習の段階に応じて必要とする補助具を選定し、同時に本人だけではなく保護者に対しても継続的なケアを行うことが重要と思われた。

さらに、網膜芽細胞腫症例では、従来眼球摘出術が行われてきた網膜芽細胞腫の保存療法が進歩し、眼球を温存するような治療法が選択されるようになったため、化学療法や放射線療法による晩期合併症の併発や再発により、中途視覚障害児も増加する可能性がある。主に乳児期に発症する網膜芽細胞腫の患児に留まらず、晩期の合併症を発症した児にも対応できるよう、より幅広い年齢層の視覚障害児の受け入れ体制の継続する必要がある。また、当センターの特徴として、児の居住地が全国各地にわたっているため、引き続き、教育・療育などの相談や医療福祉情報提供のための全国各地の情報ソースの充実が望まれる。

参考文献

1)久保田伸枝:視覚障害児の指導と教育. 眼科臨床医報 90 第 10 号:192-196、1996.

2)網膜芽細胞腫全国登録(1975～1982). 日本眼科学会誌 96:1433－1442, 1992.

3) 湖崎克:ロービジョン児教育のさきがけ. 眼科臨床医報 97 第 3 号:198-202、2003.

4))仁科幸子:年齢と疾患によるケアの特徴 小児のロービジョンケア 疾患別ケア. 樋田哲夫(編):眼科プラクティス 14 巻 ロービジョンケアガイド. 文光堂、東京、119-125、2007.

5)村上容子:小児のロービジョンケア 盲学校との連携 盲学校における医療との連携の重要性について. 日本眼科紀要 56 巻 9 号:735-739、2005.

6)新井千賀子:年齢と疾患によるケアの特徴 小児のロービジョンケア 養育者への支援. 樋田哲夫(編):眼科プラクティス 14 巻 ロービジョンケアガイド. 文光堂、東京、126-128、2007.

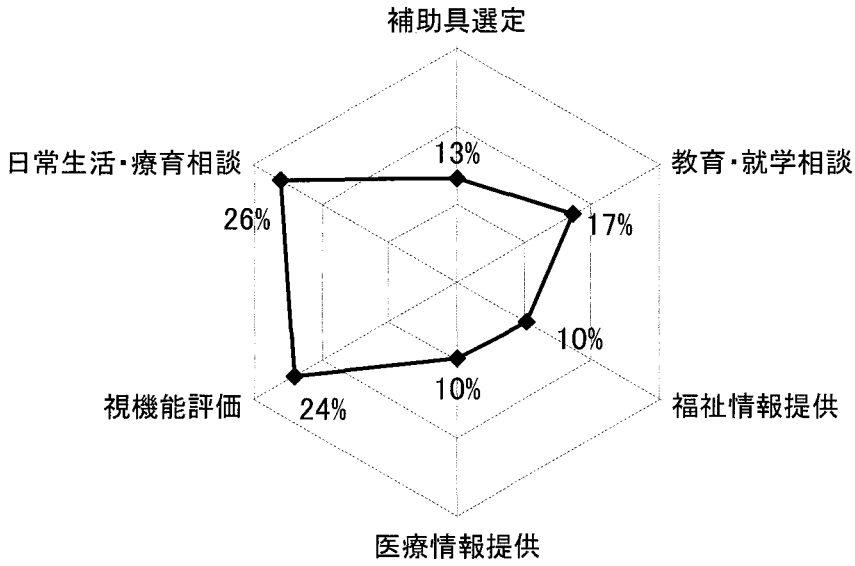
7) 川瀬芳克:学童のロービジョンケア. 日本眼科紀要 51 巻 12 号:1102－1105、2000.

8) 久保真奈子、原田晴代、奈良浩子、高橋広:北九州市立総合療育センター眼科でのロ

ービジョンケア. 眼科臨床医報 90 第 10 号:1360—1365、1996.

9) 湖崎克、吉原正道:小児の視力の特性. 眼紀 15:40-47, 1964.

表 1. ロービジョンケア内容(比率) (N=235)



④受入研究者の評価

当該研究者は、網膜芽細胞腫のフォローアップにおいて、視覚障害のケアを中心に研究を進めている。国立成育医療センターの特徴を生かし、新たなロービジョンケアの方法を開発しつつあり、今後のさらなる研究発展を望む。

受入研究者　　東　範行

進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究

1．若手研究者氏名　　松本　光代

2．研究期間

平成 20 年 4 月 1 日～平成 21 年 3 月 31 日

3．受入機関

名称：東北大学大学院医学系研究科

所在地：宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

4．受入研究者

所属：東北大学大学院医学系研究科

職名：教授

氏名：八重樫　伸生

5．研究活動

①概要

4 月 1 日より上記受入研究者の下において進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究課題に関し、特に卵巣明細胞腺癌に対する 2 次化学療法の治療効果の分野に関する研究を開始した。

②内容

研究に着手後、卵巣明細胞腺癌における 2 次化学療法の治療効果を検討することを目的として以下の解析を行った。

卵巣明細胞癌は漿液性腺癌よりも予後不良であり、その理由の一つにプラチナ製剤に抵抗性を示すことが挙げられている。最近の検討において、評価病変のある漿液性腺癌におけるプラチナ製剤を基本とした化学療法の奏功率は 73～81%と高いが、明細胞腺癌では 11～45%と低いことが明らかとなった。

現在、上皮性卵巣癌すべての組織型において、パクリタキセルとプラチナ製剤の併用は標準療法となっている。しかし、明細胞腺癌でその奏功率は 22～56%と低い。さらに、再発や治療抵抗性の明細胞腺癌に対する 2 次化学療法における奏

功率は10%以下と他の組織型と比較して極めて低い。そのため、卵巣明細胞腺癌に対する2次化学療法の効果を検討することにした。

1992年から2002年まで日本明細胞腺癌研究グループに属する6施設（防衛医大病院、東北大学病院、愛知がんセンター、鳥取大学病院、自治医科大学病院、岩手医科大学病院）で手術を施行し、以下の5つの基準を満たし、病理学的に卵巣明細胞腺癌と診断された症例を対象とし情報を収集した。（1）central pathologic reviewにおいて2人に病理医によって卵巣明細胞腺癌と診断された症例（2）術後初回化学療法を施行した症例（3）CTまたはMRIの画像で評価病変を有する再発または治療抵抗性の症例（4）2コース以上2次化学療法を施行しており、2次化学療法の治療効果を評価できる症例（5）臨床情報を得られる症例。本研究ではこれらの基準を満たした症例、75例について解析を行った。

化学療法の効果判定はCT、MRIを用いて評価した。著効（CR）は評価病変が完全に消失し4週以上新病変の出現が無い状態、有効（PR）は評価病変の縮小率が50%以上であるとともに4週以上新病変の出現しない状態、不変（SD）は評価病変の縮小率が50%未満25%以内の増大に留まり4週以上新病変の出現しない状態、進行（PD）は新病変の出現、または25%以上の腫瘍の増大を認める状態とした。CA125の変動は治療評価に用いなかった。

増悪期間は2次化学療法開始から腫瘍増大日までとした。生存期間は2次化学療法開始日から死亡日または最終フォロー日までとした。生存曲線はKaplan-Meier法を用いて作成し、群別生存期間の有意性はWilcoxon testとlong-rank testで解析した。相関解析にはChi-square testとStudent's t-testを使用した。p値が0.05未満の場合に有意差ありと判定した。統計解析はStat View 5.0 software (SAS Institute)を用いて行った。

なお、研究を遂行するにあたり、研究プロトコールは事前に東北大学医学部倫理委員会の審査にかけ承認を受けた。

③成果

本研究の基準を満たした75症例の年齢の中央値は52歳（27～76歳）、観察期間の中央値9か月（2～72か月）であった。初回化学療法は表1の様に施行していた。また、無治療期間が6ヶ月以上をA群、6ヶ月未満をB群とした時、それぞれ24例および51例であった。2次化学療法は表2の様に施行されており、この時の施行サイクルの中央値は3サイクル（2～9サイクル）であった。

A群ではPRが2例（8%）（1例；シクロスファミド、アドリアマイシン、プラチナ併用療法、1例；イリノテカン、プラチナ併用療法）、SDが5例（21%）（2例；パクリタキセル、プラチナ併用療法、3例；イリノテカン、プラチナ併用療法）であった。B群ではPRが3例(6%)(2例;プラチナ、エトポシド併用療法、1例；イリノテカン、プラチナ併用療法)、SDが6例（12%）であった。

表1.

初回化学療法	施行例数
シクロフォスファミド、アドリアマイシン、プラチナ併用	33
パクリタキセル、プラチナ併用	24
イリノテカン、プラチナ併用	9
イイリノテカン、マイトマイシンC併用	7
その他	2

表2.

2次化学療法	施行例数
パクリタキセル、プラチナ併用	23
イリノテカン、プラチナ併用	15
プラチナ、エポシド併用	13
シクロフォスファミド、アドリアマイシン、プラチナ併用	9
イリノテカン、マイトマイシン併用	6
ドセタキセル、プラチナ併用	4
その他	5

全生存期間の中央値は11ヶ月、PR症例では17ヶ月、SD症例では14ヶ月、PD症例では7ヶ月であった。PD以外症例はPD症例との比較において生存期間が長い傾向はあったが、有意差は認められなかった（p=0.07)。また、無治療期間ごとの全生存期間の中央値はA群が16ヶ月、B群が7ヶ月でA群の全生存期間はB群よりも有意に長かった(p=0.04)。さらに、年齢、PS、FIGO進行期、初回治療時の残存腫瘍および無治療期間の全生存率に対する多変量解析を行ったところ、唯一無治療期間が長いということだけが有意に予後良好因子であった（p<0.001)。

プラチナ感受性再発卵巣癌におけるプラチナ製剤を基本とした化学療法およびパクリタキセルとプラチナ併用療法の奏功率はそれぞれ54%と66%である。しかし、プラチナ抵抗性再発卵巣癌においてこれらの治療法全体の奏功率は25～30%である。本研究ではプラチナ感受性および抵抗性腫瘍の2次化学療法全体の奏功率が6.7%、それぞれは8.0%および6.0%であることを明らかにした。2群間の2次化学療法に対する奏功率は似ていた。この時、再発および治療抵抗性の卵巣明細胞腺癌では無病治療期間の長さのみが予後良好因子であること見出され、長い方が予後良好であった。またPD以外の症例はPD症例と比較してやや予後良好であった。従って、A群においてはPD以外の症例の割合が高いほど生存率の改

善につながっていると考えられる。しかしながら、本研究が示したように、卵巣明細胞腺癌に対する2次化学療法の奏功率が極めて低いことは明白であり、これは本腫瘍の予後不良が化学療法抵抗性によるものであることを意味する。

現在までに、卵巣明細胞腺癌に対する2次化学療法の効果についてはいくつか報告されている。それらの報告と本研究の結果を合わせて考えると、再発卵巣明細胞腺癌の化学療法にはパクリタキセル、プラチナ併用療法またはイルノテカン、プラチナ併用療法が推奨される。

以上、本研究は2次化学療法を施行した再発卵巣明細胞腺癌症例を集めた多施設、大規模研究である。本結果は、卵巣明細胞腺癌、特に再発および治療抵抗性腫瘍が強い2次化学療法抵抗性を示すことを明らかにした。今後、再発および治療抵抗性の卵巣明細胞腺癌に対する化学療法の奏功率上昇を目指した研究が急務である。

④受入研究者の評価

受入研究者である松本は、これまで乳癌、子宮体癌といった婦人科系癌での薬物治療効果予測の系の開発研究を行ってきており、この研究経験と、本人の協調性を持って研究に取り組む姿勢によって、求められる適正な行動をとることができていた。

受入研究者　八重樫　伸生

がん臨床研究に不可欠な症例登録を推進するための患者動態に関する研究（H18-がん臨床－一般－006）

１．　若手研究者氏名：岸　友紀子

２．研究期間：平成２０年４月１日～平成２１年３月３１日

３．受入機関
　名　称：東京大学医科学研究所
　所在地：東京都港区白金台４－６－１

４．受入研究者
　所　属：東京大学医科学研究所
　　先端医療社会コミュニケーションシステム社会連携研究部門
　職　名：特任准教授
　氏　名：上　昌広

５．研究活動
①概要
４月１日より上記４の受入研究者の下においてがん臨床研究に不可欠な症例登録を推進するための患者動態に関する研究課題に関し、特に新聞におけるがんの取り扱われ方に関する研究を開始した。

②内容
研究に着手後、まずがんがどのように新聞で取り扱われているかの研究を始めた。

日本では高齢化が進み、がんは国民的疾患になっている。2005 年には約 33 万人が癌で死亡し、1981 年以来、日本人の死因の第１位である。このように、がんは疾病対策上の最重要課題であり、政府はがん対策として「対がん 10 カ年総合戦略」（1984 年～1993 年）および「がん克服新 10 か年戦略」（1994 年～2003 年）を実施し、その診断・治療技術は大きく進歩した。これらの成果を踏まえ、現在は「第３次対がん 10 か年総合戦略」（2004 年～2013 年）を行い、「がんの罹患率と死亡率の激減」を目指している。2007 年４月には「がん対策基本法」が施行され、国のがん対策を総合的かつ計画的に推進する体制が整いつつある。この法律に基づき、「がん対策推進基本計画」が策定され、国、地方公共団体、また、がん患者を含めた国民、医療従事者、保険者、学術団体、患者団体およびマスメディアが協力してがん対策に取り組もうとしている。

国民は癌に関する情報を熱望している。がん情報は、治療法や専門病院など、がん全般にかかわる一般情報と、患者自身の病態などの個別情報に分けることが出来る。マスメディアが配信するのは前者の一般情報である。マスメディアの影響力は絶大で、視聴率が１％のテレビ番組でも推定視聴者は 118 万人である（NHK 放送文化研究所調べ http://www.nhk.or.jp/bunken/research/yoron/shichou/shichou_07071801.pdf)。また、主要新聞の発行部数は 220 万から 1000 万部である。このように、マスメディアは多くの国民に情報を伝えることができるが、一方で時間や文字数の制限があり、十分に掘り下げた情報を伝えることが困難である。マスメディアが癌に関する情報を報道することにより、国民のがんに対する理解力が高まるが、間違った情報が報道されると、国民に誤解を与え、間違った行動を引き起こす危険性もある（Matsumura et al, JJCO, 2008)。
がんに関する正確な情報をわかりやすく国民に伝える有効な手段の一つが新聞である。しかし、新聞におけるがん報道の実態を詳細に検証した研究は少ない。そこで新聞報道で取り上げられた「がん」に関する記事数を検証することで、医療に対する社会の関心の推移を推測し、次に示す方法で新聞報道におけるがんの記事数を調査することで、がんに関する国民の関心の推移を評価した。

日経テレコン 21（http://telecom21.nikkei.co.jp/）のデータベースを利用し、1992 年から 2007 年の「がん」に関する報道数を調べた。日経テレコン 21 の基本データベースには、国内で発行されている新聞紙の記事内容が登録されている。検索語を入力すると、登録されている「タイトル」「内容」「キーワード」から該当するデータが抽出される。収載されている新聞紙の中から、「朝日新聞」「毎日新聞」「読売新聞」「産経新聞」「日本経済新聞」のいわゆる五大紙を対象として検索した。すべての新聞紙のデータベースが完備しているのが 1992 年以降であるため、1992 年以降を対象とした。当該期間中に各新聞に掲載された総記事数、および、「がん」に関する記事数の年次推移を調査した。次に、各がん種に関する記事数の年次推移を検索した。さらに、2007 年度のデータを用いて、いくつかのの単語を含む記事の掲載頻度を調査した。掲載記事数が 100 件以上あった単語に関しては、1992-2007 年の間の推移も調べた。

対象となった五紙の総記事数のデータベースの登録数は、90 年代前半から増加し、2000 年以降はほぼ横ばいであった。2000 年以降、朝日、読売、毎日新聞は、日経新聞、産経新聞と比較して約 3 倍の記事データが登録されていた。

対象となった五紙のがんに関係する記事数の登録数は、90 年代前半から増加し、2000 年以降はほぼ横ばいであった。2000 年以降、日経新聞と比較して、朝日、読売、毎日新聞は約 3 倍、産経新聞は約 2 倍の記事データが登録されていた。

総記事数に対する「がん」関係の記事の割合はほぼ一定であった。朝日・

読売新聞はやや減少傾向を示し、毎日新聞はほぼ横ばい、日経・産経新聞はやや増加傾向であった。

2007年のがん種別の記事数の多い癌は肺がん(n=1720)、乳がん(n=1355)、胃がん(n=1246)、血液系腫瘍(n=1129)、大腸がん(n=865)、肝臓がん(n=731)の順であった。罹患患者1000人あたりの新聞報道数は、脳・中枢神経腫瘍(n=58)、血液系腫瘍(n=43)、乳がん(n=33)、肺がん(n=24)、食道がん(n=22)であった。訃報の記事は肺がん(n=727)、胃がん(n=475)、大腸がん(n=270)、食道がん(n=214)、肝臓がん(n=206)の順であった。

2007年に掲載数の多いキーワードは”治療”(n=4813, がんの記事に占める割合 29.8%)、”(死去 or 訃報 or おくやみ)”(n=3403, 21.1%)、”(手術 or 外科)”(n=2386, 14.8%)、”診断”(n=1543, 9.6%)、”厚生労働省”(n=1145, 7.1%)、”裁判”(n=1048, 6.5%)、”開発”(n=861, 5.3%)、”抗がん剤”(n=826, 5.1%)、”検診”(n=741, 4.6%)、”予防”(n=674, 4.2%)であった。各種キーワードの検索数の総記事数に対する割合のピークは1992年から1997年(n=8)、1998年から2003年(n=6)、2004年から2007年(n=18)の3つの山を示した。

本研究は、がん関係の記事が主要新聞の大きなテーマであることを明らかにした。主要各紙に掲載される全記事の1-1.5%が癌に関係する記事である。つまり、1日平均で30-45件の癌に関係する記事が掲載されていることになる。21%が訃報記事であるため、記事の全てが癌を主題としているとは言えないが、国民は新聞を通じて大量のがん情報を入手していることがわかる。1992年以降、主要新聞におけるがん記事の割合は横ばいであった。これは高齢化の進行に伴い、癌に関する国民的関心が高まり、その報道が増加しているという医療者の認識とは異なっている。しかしながら、新聞によっては、癌に関する記事の掲載頻度が急増しており、新聞社により方針が異なることが伺える。特に、経済専門誌である日本経済新聞が、記事数を増やしていることは、癌が医療者、患者だけでなく、経済界にとっても関心の対象であることを示唆する。

本研究は、癌の新聞掲載頻度は、その種類により異なることを明らかにした。一般的に記事総数は、肺がん、乳がん、胃がん、大腸がんなどの罹患率が高い癌が多い。しかしながら、単位罹患患者数あたりの記事数は、脳腫瘍、造血器腫瘍が高く、ついで乳がんであった。一方、胃がんや大腸癌は、その罹患頻度と比較して記事数は少なかった。この事実は、特定のがんが社会の強い関心を集めていることを示唆している。血液腫瘍や脳腫瘍の記事の内容を調査したところ、他のがんと比較して訃報の割合が高いわけではなく、血液腫瘍、脳腫瘍の両方とも、記事の多くは治療や診断を扱っていた(data not shown)。特に、前者では薬物療法、後者では放射線治療、薬物療法、外科手術の記事が多く、治療法の進歩を反映していると考えている。米国では、著名人がパーキンソン病やエイズ、脊髄損傷などの疾病に罹患したときに、メディア報道を通じて社会的関心が高まることがあるが、今回の研究では、こ

のような傾向は明らかではなかった。

がんに関する記事に関しては、治療、訃報、診断を取り扱ったものが多く、それぞれ29.8%、21.1%、9.6%を占めた。一方、がん予防・検診、緩和医療、医療制度、薬事行政などに関する記事は少なかった。このような分野は、医療者は高い関心を持っており、学会や専門誌では多く取り扱われているが、一般国民を対象とした新聞での報道は少なく、一般紙を介した国民へのがん情報の提供には限界がありそうである。このような分野の情報を国民に伝えるには、対象読者を絞り込んだインターネットやフリーペーパーなどのニューメディアのほうが有益なのだろう。興味深いのは、厚生労働省という言葉が、全体の 7.1%に認められたことである。主要新聞は、その情報源を厚労省の記者クラブに依存していることが関係しているのかもしれない。厚生労働省への情報源の依存が、がんに対する情報提供においてバイアスを書けている可能性は否定できない。

がんに関するキーワードの掲載頻度のピークが、1992年から1997年、1998年から2003年、2004年から2007年3つにわかれることは興味深い。1992年から1997年にかけては、「開発」「予防」「たばこ」「国立がんセンター」などのキーワードがピークを迎えているが、これらは、1994 年から「がん克服申 10 カ年戦略」が始まったことや、肺がんが日本人のがん死因の首位になったこと、米国で受動喫煙に対する訴訟が提訴されたことなどが関係しているのであろう。1998 年から 2003 年にかけては、「遺伝子」「新薬」「臨床研究」「文部科学省」などの単語がピークを迎えるが、これは2000年から始まったミレニアムプロジェクトと関係があるのだろう。また、「医療事故」がピークを迎えているのは、抗がん剤の過剰投与の報道が影響しているのであろう。2004年から20007年にかけて、多くのキーワードがピークを迎え、他の二つの時期と比較して、その出現頻度も高い。キーワードの内容が治療に関係するものが多く、2006 年のがん対策基本法成立との関係が考えられる。このように何れの時期においても、キーワードの頻出時期が政府による政策形成、および裁判や事故などの事件と密接に関連していることは、我が国のマスメディアのあり方を考える上で興味深い。

本研究は、がんは新聞報道の主要なテーマの一つであることを示した。新聞で取り上げられるがん情報には一定の傾向があり、政策や事件の影響を受けやすい。がん情報の普及を目指す医療者は、新聞という媒体の特性を熟知し、広報戦略の一環として取り入れるべきである。

③成果

英文雑誌 Journal of Clinical Oncology に下記論文を発表

Trends in cancer coverage in Japanese newspapers.

Kishi Y, Nagamatsu S, Takita M, Kodama Y, Hori A, Hatanaka N, Hamaki T, Kusumi E, Kobayashi K, Matsumura T, Yuji K, Narimatsu H, Tanaka Y, Kami M. J Clin Oncol. 2008 Dec 20;26(36):6017-20. Epub 2008 Nov 24. PMID:

19029407

④受入研究者の評価

期待以上の研究の進展を認めた。新聞報道にどのようにがんが取り上げられているかを調べ、がんの分野では最高峰に当たる Journal of Clinical Oncology に論文が受理された。今後ますますの研究の発展が期待できる。

受入研究者　　上　昌広

成人T細胞白血病（ATL）に対する同種幹細胞移植療法の開発とそのHTLV-1排除機構の解明に関する研究

１．若手研究者氏名　　清水　由紀子

２．研究期間
平成20年4月1日～平成21年3月31日

３．受入機関
名　称：東京医科歯科大学
所在地：東京都文京区湯島1-5-45

４．受入研究者
所　属：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科免疫治療学
職　名：免疫治療学分野　教授
氏　名：神奈木　真理

５．研究活動
①概要
4月1日より上記4の受入研究者の下においてATLの同種幹細胞移植療法に関する研究課題に関し、特に免疫学の分野に関する研究を開始した。

②内容
研究に着手後、移植前後のATL患者や無症候キャリアを含む種々の臨床段階にあるHTLV-1感染者の末梢血検体について、Taxタンパクに対する特異的T細胞応答、エピトープに対する反応性について解析し、T細胞応答の低下とATL発症の関係を検討した。

＜研究目的＞
ATLはHTLV-1感染者のごく一部で発症する極めて悪性の白血病である。プロウイルス量の増加はATLやHTLV-1随伴脊髄症/熱帯性痙性対麻痺（HAM/TSP）の発症リスクファクターとして知られている。一方でHTLV-1特異的T細胞応答の強さはATLとHAM/TSPで大きく異なる。ラットを用いた短期の感染実験ではHTLV-1に対するT細胞応答の強さはプロウイルス量と逆相関する。ヒトの持続感染における相関については相反する報告があり結論が出ていない。よって、無症候HTLV-1キャリア（ACs）において、HTLV-1に対するT細胞応答やプロウイルス量の状態を把握することは、疾患を理解し免疫学的な発症リスクを予測するために重要である。そこで、HTLV-1 Tax

タンパクに対するIFN-γ産生実験系を用いて、ACsを含め様々な段階にあるHTLV-1感染者のT細胞応答を検出し、プロウイルス量との関連を検討した。

＜方法＞
HTLV-1特異的CTLの主要な標的抗原であるTaxのアミノ酸配列を一部重複させて3分割しN末端側からTax-A, -B, -Cとし、それぞれとGSTの融合タンパクを作成した。それらを再び混合したものをTaxタンパク（GST-Tax）として抗原に用いた。インフォームドコンセントのもとに提供されたACsを含め様々な段階にあるHTLV-1感染者の末梢血から単核球分画（PBMCs）を分離し、GST-Taxや対照であるGSTタンパク等の刺激を加えて培養した。4日目に回収した培養上清中に含まれるIFN-γ量をELISAあるいはCBAで測定することでT細胞応答の特異性を解析し、プロウイルス量の上昇との関連を検討した。また7日目の培養上清中に含まれるHTLV-1 p19抗原をELISAで測定し、ウイルス産生との関連についても検討を行った。非特異的T細胞応答のみられた群については感染細胞とT細胞応答の関連を調べるために、HTLV-1感染細胞で高頻度に発現しているCCR4をマーカーとし、その陽性細胞を除いた分画で解析を加えた。

＜結果＞
造血幹細胞移植により寛解に至ったATL患者2例のPBMCsでは、明瞭なTax特異的IFN-γ産生、つまりTax特異的T細胞応答がみられた。一方、HAM/TSP患者では高いレベルのIFN-γ産生応答がみられたが、GST-Taxだけでなく GSTや培地にも反応する非特異的な応答であった。慢性ATL患者のIFN-γ産生レベルは著しく低かった。HTLV-1感染細胞数の予測をするために、CCR4陽性細胞の検出をFACSにて行った。すると、末梢血中のリンパ球のほとんどが感染細胞である慢性ATLで陽性率が極めて高い結果となった。つまり、慢性ATL患者の極めて低いT細胞応答の原因は正常に応答できるT細胞がほとんど存在しないためと考えられた。
末梢のリンパ球数が正常範囲にあるACsとくすぶり型ATL患者（sATL）におけるT細胞応答を測定した。IFN-γ産生レベルには個体差があったが、IFN-γ産生パターンは、Taxタンパクに特異的応答を示す群、Taxタンパクだけでなく GSTや培地にも応答する、もしくは、どの刺激に対して極めて低い応答の非特異的応答群に分けることができた。T細胞応答の特異性とプロウイルス量の関連を検討したところ、Tax特異的応答群ではプロウイルス量は低く、非特異的応答群では高い傾向がみられた。
PBMCs中に含まれる感染細胞のT細胞応答に対する影響を検討するために、CCR4陽性細胞をHAM/TSP患者のPBMCsから除去し、Taxに対するT細胞応答の変化を調べた。するとTax特異的なT細胞応答が現れた。また、HTLV-1 p19はCD8細胞を除去した場合に産生量が上昇した。このことより、Tax特異的T細胞応答の存在とCD8細胞によるウイルス排除には正の関係があることが

示唆された。
ACs と sATL で T 細胞応答を検出すると、多くが非特異的 T 細胞応答群に属していた。非特異的応答は CCR4 陽性細胞の除去によって HAM/TSP と同様に変化が現れるかを調べた。その結果、ACs の一部では CCR4 陽性細胞を除くことで Tax 特異的応答が現れ、CD8 細胞によってウイルス産生が抑えられていることがわかった。しかし、ACs の中には CCR4 陽性細胞を除いても T 細胞応答に変化がなく、CD8 細胞によるウイルス産生の抑制もみられない集団が存在し、非特異的応答群はさらに二つのグループに分かれることがわかった。また、sATL の多くはプロウイルス量が高く、CCR4 陽性細胞を除去しても T 細胞応答に変化は現れなかった。CD8 細胞による HTLV-1 p19 の産生抑制はほとんどみられなかった。一部の ACs 及び sATL では T 細胞応答の低下がみられ、感染細胞の増殖が CD8 細胞によって抑えられていないことが考えられ、T 細胞免疫が抑制状態にあることが示唆された。Tax 特異的 T 細胞応答がみられた例についても CCR4 陽性細胞の影響を検討したが、T 細胞応答の特異性に変化はなく、CD8 細胞の除去による p19 量の変動もわずかで全体的に低い値であった。
ACs の中には Tax 特異的テトラマーに結合する CD8 陽性 T 細胞（CTL）が検出できる例が存在した。これらで検出した T 細胞応答パターンと CTL の機能について検討を行った。CCR4 陽性細胞を除去した分画に、Tax エピトープに該当するペプチドを添加した際の IFN-γ 産生を比較したところ、Tax 特異的応答群及び非特異的群で CCR4 陽性細胞の除去により T 細胞応答に Tax 特異性が現れたグループでは、ペプチドに対して特異的な反応を示した。しかし、T 細胞応答の低下が疑われるグループではペプチドに対して IFN-γ 産生はみられず、CTL の機能が低下していると考えられた。

＜考察＞
移植後長期にわたり寛解を維持している患者では Tax 特異的 T 細胞応答、HAM/TSP 患者では非特異的でバックグラウンドの高い T 細胞応答がみられた。ACs と sATL では両パターンを含む多様な応答が見られた。
今回は、ACs と sATL 患者に特に着目した。これらの個体では末梢血のリンパ球数の増加がほぼ見られない。sATL の診断基準は主に末梢の異常リンパ球数で規定されているため、ACs と sATL の境界は不鮮明である。sATL の予後は長期にわたり病状が安定している場合と急性 ATL に進行する場合がある。しかし、ACs から直接急性 ATL を発症する場合もあり、両集団とも高発症リスク群を含む多様な集団であると考えられる。ACs と sATL の一部は Tax 特異的 T 細胞応答を示し、プロウイルス量も低かったが、多くが非特異な応答パターンを示した。
非特異 T 細胞応答を示す群は PBMCs から CCR4 陽性細胞を除いた際の Tax に対する T 細胞応答パターンの回復の有無によりさらに 2 グループに分かれた。HTLV-1 感染細胞は CCR4 を高頻度に発現していることが報告されており、

CCR4 陽性細胞の除去は感染細胞の除去を意味する。非特異的 T 細胞応答の原因として (1)PBMCs 中に存在する感染細胞に対する特異的 T 細胞応答、(2)感染細胞自身からの IFN-γ 産生が考えられた。
CCR4 陽性細胞を除去しても Tax 特異的 T 細胞応答が出現しない例では、T 細胞免疫が減弱していると考えられる。このような例では PBMCs からの HTLV-1 p19 産生も増加していた。CD8 細胞の除去により p19 量は上昇するので、CD8 細胞はウイルス産生を抑制していることが示唆される。非分画の PBMCs から高レベルな p19 産生の認められた例では、このような抑制機能が低下していると考えられた。

＜結論＞
以上のことから、ACs と sATL 患者において、HTLV-1 に対する T 細胞応答パターンに多様性があることがわかった。また、ATL 患者で見られるような T 細胞応答の減弱は、発症に起因するのではなく、ATL 発症以前から存在していることが示された。ATL 発症には多段階を経るが、T 細胞応答の減弱は HTLV-1 感染細胞の増加を許し、ATL 発症の１つの要因になると考えられる。

③成果
＜論文発表＞
Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A, Kurimura M, Yamano Y, Hishizawa M, Hasegawa A, Kondo F, Kurihara K, Harashima N, Watanabe T, Okamura J, Masuda T, Kannagi M. Impaired Tax-specific T-cell responses with insufficient control of HTLV-1 in a subgroup of individuals at asymptomatic and smoldering stages. Cancer Sci. 2009 Mar;100(3):481-9.
＜学会発表＞
1). Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A, Kurimura M, Yamano Y, Hishizawa M, Harashima N, Hasegawa A, Watanabe T, Okamura J, Masuda T, Kannagi M. Insufficient Tax-specific T-cell response and elevated proviral load in some HTLV-I carriers and smoldering ATL patients. 一部の HTLV-I キャリアとくすぶり型 ATL は Tax 特異的 T 細胞応答の減弱と高プロウイルス量を示す. 第 67 回日本癌学会学術総会 2008 年 10 月 28-30 日、名古屋.
2). Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A, Kurimura M, Yamano Y, Hishizawa M, Hasegawa A, Kurihara K, Harashima N, Watanabe T, Okamura J, Masuda T, Kannagi M. Low T-cell responsiveness against human T-cell leukemia virus type I Tax as an immunological risk factor of adult T-cell leukemia. 成人 T 細胞白血病の免疫学的リスクファクター. 第 38 回日本免疫学会学術総会 2008 年 12 月 1-3 日、京都.

④受入研究者の評価
清水由紀子氏は、種々の HTLV-I 感染者由来の検体を用いて HTLV-I 特異的 T

細胞応答の解析を行い無症候感染者集団の中にも免疫応答の低い集団が存在することを見出しました。これは、解析が困難であるためこれまであまり取り組まれて来なかったアプローチですが、清水氏は試行錯誤を重ねて結果を得、今後、免疫学的治療を展開する上で臨床的意義の高い成果を得ることができました。

受入研究者　神奈木真理

成人がん患者と小児がん患者の家族に対する望ましい心理社会的支援のあり方に関する研究

(H20－がん臨床―若手―023)

1. 若手研究者氏名　三條真紀子

2. 研究機関　平成 20 年 4 月 1 日～平成 21 年 3 月 31 日

3. 受入機関
   名称：東京大学
   所在地：東京都文京区本郷 7-3-1

4. 受入研究者
   所属：東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻　緩和ケア看護学分野
   職名：講師
   氏名：宮下光令

5. 研究活動

① 概要

4 月 1 日より上記 4 の受入研究者のもとにおいて、成人がん患者と小児がん患者の家族に対する望ましい心理社会的支援のあり方に関する研究課題に関し、特に 1) がん患者の家族の QOL の概念化の分野に関する研究、および 2) 終末期に療養場所の移行を検討する家族への望ましい心理社会的支援の探索に関する研究を開始した。

② 内容

研究に着手後、それまで行っていた関連文献レビューに新規文献を追加し更なる文献レビューを実施した(4 月)。文献検索に際しては、英文論文については MEDLINE、和文論文については医中誌を用い、ハンドサーチを追加して行った。検索された文献の抄録を精読し、本研究に関連すると考えられた文献について、東京大学が E-Journal を購読している場合は電子媒体で、東京大学医学部附属図書館または東京大学大学院成人看護学/緩和ケア看護学分野の研究室が購読している場合は紙媒体で入手した。入手した文献の全文を詳読し、終末期の家族の QOL や療養場所の移行を検討する家族の経験などに関する新規の知識を得た。次に、関連文献レビューの結果と共同研究者との協議から、面接ガイドラインを作成し、以下の 2 種の面接調査を実施した。

1) がん患者の家族の QOL の概念化の分野に関する研究

わが国の終末期がん患者の家族にとってのQOLを構成する要素の抽出を試みることを主たる目的とし、面接調査を実施した。調査事務局として、対象者のリクルートおよび対象者への連絡を実施し、実際の面接調査(50例全例)を行なった。面接の対象者は終末期がん患者の遺族および家族とし、主な質問内容は、終末期のがん患者の家族が患者との療養生活において重視することがらとした。

4月から10月までの期間に全面接調査を終了し、分析を開始した。11月及び12月は産後休暇を取得し、産休明けの1月より逐語化したデータの分析を再開した。内容分析を用いて、進行・終末期がん患者の家族のQOLとして重要な要素の抽出を行い、共同研究者と協議の上カテゴリを作成した。平成21年4月現在、分析は、コーダーへの頻度判定(作成したカテゴリがデータ中にどの程度存在するかの判定)を依頼し、判定中の段階である。

2) 終末期に療養場所の移行を検討する家族への望ましい心理社会的支援の探索に関する研究

ホスピス・緩和ケアへの移行期のがん患者の家族に対する望ましいケアのあり方を探索することを主たる目的とし、面接調査を実施した。調査事務局としてリクルートおよび対象者への連絡を実施し、共同研究者と共に合計60名の面接調査を終了し、分析を行った。

面接の対象者は終末期がん患者の遺族とし、主な質問内容は、終末期の療養場所の移行期に医療者から受けたつらさをやわらげる対応およびつらさを増した対応とした。

4月から9月までの期間に全面接調査を終了し、分析を開始した。共同研究者と協議の上、10月までに終末期に療養場所を移行する家族のつらさ、および望ましいケアに関するカテゴリを作成し、コーダーへ頻度判定を依頼した。11月及び12月は産後休暇を取得し、産休明けの1月にコーダーからの頻度判定の結果を受け取り、結果の解釈を開始した。現在、コーダーの頻度判定の一部に修正を要することがわかり、一部の分析に関しては再依頼中である。

③ 成果

1) がん患者の家族のQOLの概念化の分野に関する研究

緩和ケア病棟で死亡した患者の遺族32名(平均年齢57歳、範囲31－78歳)および在宅緩和ケア施設を利用して死亡した患者の遺族8名(平均年齢60歳、範囲31－76歳)、緩和ケア病棟に入院中の患者の家族10名(平均年齢58歳、範囲41－71歳)を対象とした。本研究の対象者数は、合計50名と質的研究としては大規模であり、家族のQOLの構成要素として幅広い意見をまとめることができると考えられる。既に全例の調査が終了し、平成21年4月現在、分析は、カテゴリのコーダーへの判定依頼の段階まで進行しており、順調に進んでいると考えられる。本研究の結果から、わが国のがん患者の家族にとってのQOLを構成する要素が明らかになり、家族ケアの目標を定めることが可能となる。加えて、本研究は、本邦初の終末

期の家族のQOL尺度作成のための基礎的な資料として利用できると考えられる。本研究の結果は、関連する国内学会にて発表し、海外英文誌に投稿する予定である。

2）終末期に療養場所の移行を検討する家族への望ましい心理社会的支援の探索に関する研究

緩和ケア病棟で死亡した患者の遺族60名（平均年齢：59歳，範囲：36－79歳）を対象とした面接データから、「移行期の大変さ・つらさ」、「求められる家族へのケア」に関するカテゴリを作成した。面接対象者のうち、ホスピス・緩和ケア病棟の利用を検討した時期になんらかの大変さ・つらさを感じていた遺族は92%、緩和ケア病棟の利用を決めてから入院するまでの時期には85%、緩和ケア病棟に入院した後の時期には90%の遺族がなんらかの大変さ・つらさを感じていた。「移行期の大変さ・つらさ」は27カテゴリに、「求められる家族へのケア」は20カテゴリに分類された。家族が求める家族ケアの上位10カテゴリのうち、5カテゴリが『患者へのケアを十分に行うこと』『家族への関心を示すこと』など、移行時期に特異的ではない、普遍的な家族ケアであることが明らかになった。本研究の結果から、ホスピス・緩和ケアへの移行を検討する時期の家族ケアに苦慮している医療従事者に対し、特別なケアを提供することよりも今まで通りのケアを継続していくことが最も大切であることを示していくことが重要である。今後、医療者に配布できるパンフレットやリーフレットを作成し、情報提供していく予定である。また、本研究の結果は、関連する国内学会にて発表し、海外英文誌に投稿する予定である。

④ 受入研究者の評価

本研究では、わが国の終末期がん患者の家族のQOLの構成要素を明らかにする本邦初の調査である。また、在院期間短縮の流れの中で、療養場所の選択に戸惑う家族に対する望ましいケアを検討するにあたり貴重な示唆を得る調査である。このように重要かつ意義深い調査を実施するにあたり、三條は関連文献のレビュー、面接ガイドラインの作成など、丁寧かつ適切に調査準備を行った。また、70名以上の家族や遺族を対象とした面接調査を実施し、インタビューの場所や雰囲気に倫理的に十分な配慮を行いつつも、対象者の気持ちを十分把握する面接能力を有すると評価できる。習得した質的分析手法を用いて、面接調査にて収集した情報を概念化するにあたっては、先行研究からの知見や共同研究者との協議内容を統合し、適切に研究を遂行していると評価する。

受入研究者　宮下光令

成人T細胞白血病（ATL）に対する同種幹細胞移植療法の開発とそのHTLV-1排除機構の解明に関する研究

１．若手研究者氏名　　ファン　ジュン

２．研究期間
平成２１年２月１日～平成２１年３月３１日

３．受入機関
名　称：京都大学ウイルス研究所
所在地：京都府京都市左京区聖護院川原町53

４．受入研究者
所　属：京都大学ウイルス研究所ウイルス制御研究領域
職　名：教授
氏　名：松岡　雅雄

５．研究活動
①概要
平成２１年２月１日より上記４の受入研究者の下において成人T細胞白血病(ATL)に対する同種幹細胞移植療法の開発とそのHTLV-1排除機構の解明に関する研究課題に関し、ATL細胞のHTLV-1のプロウイルス解析を担当した。

②内容
研究に着手後、同種幹細胞移植療法を行った症例の腫瘍細胞から抽出したDNAを用いpolymerase chain reaction (PCR)やDNAシークエンシングなど解析した。
ATLというウイルスに関連した癌に対して同種幹細胞移植療法による抗ウイルス免疫の有効性の有無を検討する際、それぞれの症例におけるプロウイルスの特徴を把握することが重要と考えられる。ATL細胞に存在するHTLV-1プロウイルスのタイプと移植治療の効果を比較することによりウイルス側の因子と治療効果との関連性を見出すことが目的である。同種幹細胞移植療法に適したATL症例の特徴が分かればテーラーメイド医療の確立

にとっても極めて有益と考えられる。
具体的な解析のポイントは以下の３点である。
① プロウイルスの型を決定する
② ウイルス遺伝子の変異の有無
③ HTLV-1 プロモーターの DNA メチル化

③成果

１．ウイルス遺伝子の変異の有無
ATL 細胞では HTLV-1 のウイルス遺伝子である tax 遺伝子が変異している症例がしばしば存在することが知られている。これまでの本研究班での報告で移植療法によりウイルス抗原 Tax に対する細胞障害性 T 細胞（CTL）が出現し、その免疫応答が治療効果の一因となっていることが示唆されていることから移植症例における tax 遺伝子の変異の有無に関して調べた。DNA を鋳型としてウイルス遺伝子を含む領域を PCR で増幅し、増幅した断片の塩基配列を決定し変異の有無に関して検討した。第１期第２期合わせて 26 症例に関して検討を行ったが tax 遺伝子に変異を認めた症例が１例（3.8%）確認された。その症例は長期生存しており、同種幹細胞移植療法による治療効果は、必ずしもウイルス抗原である Tax に対する免疫応答だけによるのではないことが明らかになった。ウイルス抗原以外の同種抗原の重要性が示唆される。

２．プロウイルスのタイピング
これまでの研究で ATL 細胞の HTLV-1 プロウイルスのタイプとしては、完全型と欠損型（１型、２型）の３つのタイプが存在することが明らかとなっていることから、移植症例における HTLV-1 のタイプがどのタイプに属するのかを調べた。具体的には HTLV-1 のウイルス内にプライマーを設計しプロウイルス DNA を PCR で増幅し、その結果得られたパターンを元に判定を行った。その結果は表１のように、移植症例 26 症例中 18 例（69.2%）が完全型であり、非移植症例（47 例中 26 例；55.3%）に比べ高率であった。さらに HTLV-1 のプラス鎖にコードされるウイルス遺伝子のプロモーターである 5’ LTR を欠損している２型欠損ウイルスを持つ症例は、移植症例では 26 症例中 6 例（23.1%）と非移植症例 47 例中 14 例（29.8%）に比べ低頻度であった。この結果からからウイルス抗原を発現できない症例は病気の悪性度が高く移植療法まで至っていない可能性が示唆される。

（表１）

移植症例と非移植症例におけるプロウイルス

	移植症例 (26例)	非移植症例 (47例)
プロウイルスのタイプ		
完全型	18/26例(69.2%)	26/47例(55.3%)
欠損型 (Type1)	2/26例(7.7%)	7/47例(14.9%)
欠損型 (Type2)	6/26例(23.1%)	14/47例(29.8%)
5'LTRのメチル化		
メチル化無し	16/19例(84.2%)	9/28例(32.1%)
部分的メチル化	3/19例(15.8%)	14/28例(50.0%)
完全メチル化	0/19例(0.0%)	5/28例(17.9%)
*tax*遺伝子変異症例	1/26例(3.8%)	5/42例(7.1%)

３．HTLV-1 プロモーターの DNA メチル化

ATL 細胞では HTLV-1 プラス鎖のウイルス遺伝子のプロモーターである５’側の LTR 領域がしばしば DNA メチル化されウイルス遺伝子の転写が抑制されていることが知られている。移植症例におけるプロウイルスの 5’側 LTR における DNA メチル化を解析した。具体的には bisulfite 処理した DNA で PCR を行い、制限酵素で切断しそのパターンで判定を行った。結果は 30%以上の DNA メチル化を認めた症例は 19 症例中３例（15.7%）と非移植症例（28 例中 19 例；67.9%）と比較し低率であった。
以上の解析結果より移植症例においてはウイルス抗原である Tax を発現可能なタイプのプロウイルスの頻度が高いことから、同種幹細胞移植による免疫再構築によって抗ウイルス効果がもたらされ、その結果、治療効果に繋がっている可能性が考えられた。その一方でウイルス抗原を発現しないタイプの症例においても治療効果を認める症例があることから、Tax 以外を抗原として治療効果を発揮している症例も存在することも同時に示された。

④受入研究者の評価
正確な技術で効率良く解析を進めて、治療効果とウイルスの関連について重要な知見を得ることが出来た。以上の点から高く評価している。

受入研究者　　松岡雅雄

Ⅳ 研究支援者活用事業

難治性白血病に対する
標準的治療法の確立に関する研究

１．研究支援者氏名　　牧野　祐子

２．研究支援期間
平成２０年４月１日～平成２１年３月３１日

３．受入機関
名　称：浜松医科大学
所在地：静岡県浜松市東区半田山１－２０－１

４．受入研究者
所　属：浜松医科大学医学部附属病院腫瘍センター
職　名：教授
氏　名：大西　一功

５．支援活動
①概要
平成 20 年 4 月 1 日より上記 4 の研究指導者の下において難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究を開始した。

②内容
本研究は、成人白血病に対しキメラ遺伝子等の遺伝子変異のスクリーニングにより疾患の層別化を行ない、分子基盤に基づいた新たな標準的治療法の確立を目的とする。本年度は、フィラデルフィア(Ph)染色体陽性急性リンパ性白血病に対しては前試験で明らかとなった寛解後の再発を克服するため、より強化した Ph^{+}ALL208 試験を、慢性骨髄性白血病に対してはイマチニブ治療の最適化のため CML-DR1 試験を、高齢者白血病に対しては標準療法を求めてGML208試験を新たなプロトコールとして策定し、症例登録を開始した。本研究においては、成人白血病に対し治癒を目標とした標準療法を確立するため、日本で唯一の成人白血病多施設研究グループである JALSG との共同研究により白血病の各病型に対し臨床試験を施行している。
本研究支援者は JALSG 事務局員として、全国 195 施設の JALSG 参加施設からの分担研究者ならびに研究協力者の各種問い合わせに対応し、研究者の資料作成支援、会議の記録を担当し、また、有害事象報告の各責任医師および効果・安全性評価委員会への連絡・事務処理・文書管理、

ホームページの保守・管理等も担当した。

③成果

本研究では、急性前骨髄球性白血病(APL204 試験：現在の登録症例数：241 例)、急性リンパ性白血病(ALL202 試験：484 例)、高リスク骨髄異形成症候群(MDS206 試験：98 例)、慢性骨髄性白血病(CML207 試験：94 例)、また急性骨髄性白血病全体に対する前方向コホート研究（AML-CS-07 試験：登録症例数：780 例）はそれぞれ登録を継続中である。APL205R 試験は 45 例で、再発難反応性白血病 FLAGM 試験は 41 例で登録を終了した。

さらに本年度は以下の試験について長期成績の解析を行った。急性骨髄性白血病 AML97 試験においては、染色体分析と長期予後との相関が検討され、特定の染色体異常、WHO 分類による病型、芽球のミエロペルオキシターゼ陽性率が生存率と有意に相関する事が確認された。また WHO 分類に基づき診断および分類した成人急性骨髄性白血病 150 例の解析では、染色体異常、形態異常に加え遺伝子異常解析の網羅的解析を行う事により、分子基盤に基づいた更なる層別化が可能である事が明らかになった。急性骨髄性白血病 AML201 試験の最終解析の結果では、増量したダウノルビシン療法の有用性が証明され、高用量シタラビン療法の有効性と安全性が示された。あわせて同種幹細胞移植の再発抑止効果が確認された。Ph 陽性急性リンパ性白血病に対する Ph^{+}ALL202 試験においては、網羅的遺伝子解析により分子遺伝学的効果予測が可能な 6 遺伝子が抽出され、RQ-PCR 法を用いた予測システムが開発された。また診断時の付加的染色体異常は無再発生存率に対する独立した予後予測因子である事、一方寛解導入療法終了直後の早期の分子寛解は必ずしも無再発生存率に相関しない事が明らかにされた。

これまでの当班の白血病研究により、欧米人から割り出された予後因子、薬剤の用量は必ずしも日本人に合致しない事が示されてきた。本研究においては、上記のような日本人における研究成果から割り出された詳細な遺伝子異常に基づき、造血幹細胞移植の適用を含めた新しい層別化治療を実施し、予後予測因子を確立する。それにより予後に即した的確な治療法の選択が可能となり、より高い効果を期待する事ができる。さらに数多くの新たな分子標的薬が開発中であり、それらを用いた各種白血病に対する併用試験を行い、分子標的薬の位置づけ、使用法を確立する。

また、分担研究者ならびに研究協力者が出席した全体の班会議を名古屋で 2 回（出席者、212 名／102 施設と 216 名／111 施設）開催した。さらに臨床研究に関する倫理指針などの質の高い臨床研究を目指す研修会を東京で 1 回（出席者、144 名／89 施設）開催した。

④受入研究者の評価

本研究支援者は全国 195 施設からの膨大な問い合わせ、資料を的確、迅速に処理し、年 4 回の会議の開催も円滑に行うことが出来るよう入念な準備を行い本研究の補佐を行った。以上に対し研究責任者は高く評価している。

受入研究者　　大西　一功

難治性白血病に対する
標準的治療法の確立に関する研究

1．研究支援者氏名　　和田　佳恵

2．研究支援期間
平成 20 年 4 月 1 日～平成 21 年 3 月 31 日

3．受入機関
名　称：長崎大学医学部原研内科
所在地：長崎県長崎市坂本 1-12-4

4．受入研究者
所　属：長崎大学医学部原研内科
職　名：講師
氏　名：宮崎　泰司

5．支援活動
①概要
平成 20 年 4 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究を開始した。

②内容
研究に着手後、成人白血病を対象とする臨床研究グループである Japan Adult Leukemia Study Group（JALSG）において集積される成人白血病治療の臨床データに関してデータマネージメントを行った。

多施設共同研究グループである JALSG においては、臨床試験において収集されるデータの信頼性の更なる向上が必要と考えられている。また同時に、臨床試験の安全性の担保を強く求められている。JALSG 臨床試験の信頼性と安全性を向上させることを目的として本年度は、データマネージメントの中でもモニタリング活動を充実させると同時に、第 I 相試験のデータマネージメントも行った。現在 JALSG データセンター長崎がデータマネージメントを担当している症例登録中の JALSG 試験は、ALL202（成人急性リンパ性白血病)、APL204 （成人急性前骨髄球性白血病)、AML206 Phase I (難治性急性骨髄性白血病に対する Gemtuzumab Ozogamisin 併用寛解導入療法)DNR（ダウノマイシン投与群)、JALSG-CS-07（研究参加施設に新たに発生する全ての急性骨髄性白血病[AML]、高リスク骨髄異型性症候群[MDS－HR]を対象とした 5 年生存率に関する観察研究・コホート研究）である。

有害事象報告に関してはJALSG全体の試験を対象としてファイル化している。また本年度からモニタリングレポート作成を行うこととした。

③成果

データモニタリングについてJALSGの臨床試験はCRFへのデータ入力を、インターネットを通じて行っている。

(1) 臨床試験のデータマネージメント (ALL202, APL204) : これらのデータモニタリングもインターネットを利用しており、ALL202 プロトコールでは93施設414例について、APL204では76施設235例についてモニタリングを実施した。施設毎にプロトコールに登録されている症例をあげ、データ項目についてモニタリングが必要な部分を明示、更に必要があればデータセンターからのコメントをつけた。それを一覧表として施設へ連絡し、データの更新、訂正を依頼した。JALSGにおけるモニタリングの方法は、基本的にセントラルモニタリングである。いずれにおいても症例は登録番号のみで取り扱い、個人情報の取り扱いには十分気を付けた。こうしたモニタリングは1施設1プロトコールあたり年間2-3回実施している。

(2) 疫学研究のデータマネージメント (JALSG-CS-07) : これは、JALSGで初めて行われる疫学研究であり、予定登録数もこれまでのプロトコールで最大である。現在症例登録が進んでおり、798 症例の登録があった。今後のモニタリングのために、登録症例の素データをファイル化している。CS-07もALL202、APL204と同様に65施設695症例についてセントラルモニタリングを開始した。

(3) 第I相試験のデータマネージメント (AML206-Phase I) : 前述のようにJALSG臨床試験のCRFは一般にインターネット上にて記載されるが、第I相試験においては紙ベースでのCRF作製とデータセンターへの郵送が行われている。症例数が少ないためにインターネットによる情報収集の利点が無いためである。データセンター長崎ではAML206-Phase I-DNR群のデータマネージメントを担当しており、郵送されてきたCRFデータをデータベースへ入力した。入力後はデータの読み合わせを行い、入力ミスの誤りをダブルチェックした。また、セントラルモニタリングも実施し、疑問点や欠損データについてはData query form (DQF)を発行してデータの正確性を担保した。さらにDQFによって回答が得られた情報もデータベースへ入力した。

(4) 有害事象の取り扱い : 有害事象は、その緊急性によって急送報告と通常報告に分けて取り扱っている。有害事象を“予期される”“予期されない”、の 2 種類に分け、さらに重篤かどうかを加味して急送/通常報告を行うよう決められており、一定の頻度を超えるものであれば効果安全評価委員会にプロトコール継続の安全性を諮ることとし、対象とする疾患ごとに有害事象の“許容できる頻度”について一定の目安を作成した。期間中

の急送報告は27例、通常報告は24例であった。プロトコール別に見ると急送報告はALL202-12例、APL204-9例、MDS206-2例、CML202-1例、ALL208-1例であり、通常報告はALL202-10例、APL204-11例、MDS206-2例、AML206-1例であった。必要なものはプロトコール事務局へ対応を依頼している。また、それ以外であっても一定の頻度を超えた場合はデータセンターからプロトコール事務局へ連絡し、注意を喚起することにして安全性を担保している。

（5）モニタリングレポートの作成：JALSGデータセンターでは、本年度よりモニタリングレポート作成を開始した。各プロトコールにおいて、プロトコールの概要、プロトコール改訂状況、事務局情報、登録予定症例、登録状況、有害事象情報、モニタリング上の問題点などをレポートとして年に2回（6月、12月）発行した。

④受入研究者の評価

国内で唯一の成人白血病多施設共同研究グループにおけるデータセンターでモニターとして業務に当たっていただいた。複数プロトコールにわたり、且つ多数例を取り扱うこととなったが、個人情報取り扱いには十分な注意が払われ、またデータの管理、入力やマネージメントも正確であった。モニタリングレポート作成という新たな業務も積極的に実施していただいた。

勤務状況を含め、その内容は高く評価できる。

受入研究者　　宮崎　泰司

がん臨床研究に不可欠な症例登録を推進するための患者動態に関する研究

１．研究支援者氏名　　大　石　　香　奈　子

２．研究支援期間
平成２０年４月１日～平成２１年３月３１日

３．受入機関
名　称：東京大学医科学研究所
所在地：東京都港区白金台４－６－１

４．受入研究者
所　属：東京大学医科学研究所
　　先端医療社会コミュニケーションシステム社会連携研究部門
　　（探索医療ヒューマンネットワークシステム部門より改称）
職　名：特任准教授
氏　名：上　昌広

５．支援活動
①概要
平成 20 年 4 月 1 日より上記４の受入研究者の下において、がん臨床研究に不可欠な症例登録を推進するための患者動態に関する研究課題に関し、平成 18・19 年度に引き続き、地域中核医療機関と地元医療機関に対する調査に関する研究支援を開始した。

②内容
臨床研究推進には症例登録の迅速化が必要である。がん臨床研究の多くは地域中核医療機関で行われるため、このような施設に十分な症例数が集中するには中核医療機関と地元医療機関の連携が必須である。そこで「がん臨床研究に不可欠な症例登録を推進するための患者動態に関する研究」では、地元医療機関・患者・中核医療機関を対象にがん治療施設の選択・紹介・逆紹介に影響す

る因子を調査し、患者紹介動態を評価することで、医療者と患者の双方の満足度の高い患者紹介ネットワークモデルの実現を目指してきた。(なお、これまで日本において、がん患者紹介動態に関するまとまった先行研究はなく、個々の地域中核医療機関でも紹介患者と紹介元機関を把握可能であるがデータ化されておらず、公開利用されていない。また、多数の地元医療機関における紹介動態は不明である。)

3年にわたる研究の3年目にあたる平成20年度は、おもに平成18・19年度の調査結果の集計、解析にあてられた。具体的には以下に報告する各分担研究につき、研究支援者は網羅的にそのデータ処理および解析等の支援を行った。

(1) 造血器悪性疾患に関する患者動態調査

年齢階級別罹患率から調査地域の罹患者数を推定し、実際の患者調査と比較することにより患者動態を明らかにした。徳島県、福島県、茨城県、東京都、島根県において、造血器悪性疾患患者に関する患者動態調査を行った。調査対象疾患は、a) 白血病、b) 悪性リンパ腫、c) 多発性骨髄腫患者とした(これら3疾患の治療には高い専門性が要求され、質の高い医療提供システムの考案に適切である)。

徳島県では、中核医療機関を対象とした調査では、1つの医療圏を除き、調査症例数は推定罹患者数と同様であった。福島以下の4都県については共通して、人口密度と類似して罹患者数が増加している一方で、単位人口当たり推定罹患者数は高齢人口割合の高い地域で高値を示す傾向にあった。

(2) 高齢者急性白血病患者動態調査

2006年1月から2006年12月の東京都老人医療センター血液科(東京都板橋区)に入院した急性骨髄性白血病症例の入院後の患者動態について追跡調査を遂行した。

(3) 外来化学療法通院がん患者の患者動態に関する研究

千葉県市原市の地域中核病院の一つである帝京大学ちば総合医療センターにおいて、2008年7月から12月までに外来化学療法センターにて抗がん剤治療を実施した悪性腫瘍患者を対象に、その診療録から、対象患者の年齢、住所、原疾患の情報を得、一般に公開されているホームページを使用し、病院-自宅間の通院距離を調査した。

(4) 救命救急センターにおける患者動態

2003年4-6月及び2008年4-6月に亀田総合病院救命救急センターを受診した患者を対象とし、患者所在地から病院所在地までの移動時間を求めた。移動速度は時速60kmと仮定した。各医療機関から患者居住地までの距離が25km以内である患者割合は、中央病院で73.2%、三好病院で77.3%、海部病院で52.

3%であった。

（５）在宅医療支援診療所における患者動態

全国 11 箇所の在宅医支援診療所を 2007 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までの期間に受診した新患患者を対象とし、患者プロフィール、患者の居住地の郵便番号、患者が在宅医療を受ける直前にかかっていた医療機関と主病名の診断を受けた医療機関、それぞれの所在地の郵便番号、患者が当診療所へアクセスするための仲介者等を調査した。

対象患者 925 名（年齢中央値は 80 歳）のうち 390 人はがん患者で、その 62%はがん拠点病院での診断や診察をうけていた。さらにそのうち 80%の患者は、がん拠点病院からの紹介で在宅医療に移行していた。

（６）がん患者心理学の研究

Spiritual Care やその意味に関連する著書や論文を考証し、一方でアメリカのホスピスや Chaplaincy の現状を視察した。Spiritual Care について文献学的検討とアメリカの Hospice の現実を知ることにより、宗教的文化的背景の違いを越えた人間の心の論理とリアリティこそ、Spiritual Care の根本であることが明らかとなった。

（７）医療施設間情報伝達手段の実態調査

北海道内のがん拠点病院（10 施設）に対し調査を依頼し、6 施設より回答を受領した。その結果、①患者からの問い合わせについては、全ての施設で電話等の窓口対応可能としている。②他医療機関からの問い合わせについては、全ての施設で診療科への個別対応を求めていた。③情報提供の更新頻度は、自院の HP 更新、地域医療機関関係者向けの勉強会とした施設が複数あった。

癌研究会有明病院病理部においては、診断の再検討がなされた他院借用標本の総数を病理診断システムにおける検索で明らかにし、紹介元施設の統計を取り特定の紹介ルートの有無を検討した。また、原診断書が送付され紹介先施設の電子カルテ上で閲覧可能になっているのは全体の 47%で、そのうち 7.4%に治療の変更の可能性が高い原診断と再検討診断の不一致が見られ、さらにその中の 2.2%には良性と悪性の深刻な不一致が見られた。

（８）患者・紹介医に対する情報発信

日本における最大の新聞データベース（日経テレコン 21）を用い、1992 年から 2007 年の主要 5 紙に掲載された総記事数、臨床試験や臨床試験に関連するキーワードについての記事数の年次推移を調査した。

③成果

（１）造血器悪性疾患に関する患者動態調査

徳島県では、今後、相対的に悪性疾患患者数の増加率が高くなると予測される「人口密度が低いが老年人口割合が高い過疎地域」における患者動態の把握が必要であるとの結論に達した。自治体の枠組みを超えて人口移動が生じている地域があり、地域の基礎的人口動態の特徴を踏まえた上でがん登録システムは構築されるべきである。

一方、福島県・茨城県・東京都・島根県では、単位人口当たり推定罹患者数が多い地域は、過疎地域自立促進特別措置法にて指定されている地域と類似した。今後、人口高齢化が進行するに従い、都市地域と比較して相対的に過疎地域で造血器悪性疾患患者の増加率が高くなることが予想される。

（2）高齢者急性白血病患者動態調査

前年度報告と同様に、逆紹介が施行できた症例は無く、転院した症例が 2 例のみであったが、逆紹介・転院ができなかった理由として、血液疾患を扱った経験がなかったことや輸血対応が出来ないことで、主に紹介先の医療サイドの問題であった。患者・家族の満足度は、非転院症例と比較して決して低いものではなかった。患者・家族の満足度が転院を決定する因子とはならないことが考えられた。

（3）外来化学療法通院がん患者の患者動態に関する研究

居住地から病院までの移動距離と、年齢に相関は認めなかった。この結果に関しては、外来化学療法を行っている患者の通院手段、家族の付添いの有無に関する調査が今後必要と考えられる。また本研究では、外来化学療法を受けている患者の年齢分布が発症年齢よりも若い傾向にあることを示した。高齢がん患者が化学療法の適応外になっている可能性や入院で対応している可能性があり、今後の研究が必要である。

（4）救命救急センターにおける患者動態

病院所在地を中心とした患者分布 50%範囲は、2003 年から 2008 年の間に車で 1.7 分の距離の範囲が拡大した。救急患者分布の 50%範囲が拡大したことは、これらの地域での医療提供体制の変化が影響した可能性がある。

（5）在宅医療支援診療所における患者動態

今回の調査は、どのような疾患であっても在宅医療の対象になり得ることを示した。在宅医療に至ったがん患者の多くが、がん拠点病院を経由、またはがん拠点病院から直接在宅医療へ紹介されていた。また、がん患者は遠くまで診断や治療に出かけていると予想していたが、その距離はこれまでの研究よりもさらに短い 5.5km であったことは非常に興味深い。年齢によりその距離に差があることは、加齢による行動範囲の縮小や受療行動の変化、健康観の変容などが影響しているのかもしれない。この点、追加の調査が必要である。

（６）がん患者心理学の研究

Spiritual Care はホスピスの哲学的支柱であり、この実現には家族、コミュニティが必要である。その中で出来ることは寄り添って歩くこと、そして現実を受け入れ平和の発見が出来る様に手助けすることである。Spiritual Care を日本で啓蒙するにはターミナルケアーに対する行政施策や有識者の哲学・思想、保険点数等の医療経済的問題も重要な要因となる。

（７）医療施設間情報伝達手段の実態調査

北海道におけるがん拠点病院での情報伝達調査に関しては、患者からの個別具体的な問い合わせに対しては電話等窓口の整備が行われていた。事前の情報提供で充分とした施設はなく、随時の個別対応が必要と認識されていることが明らかとなった。他医療機関に対しては勉強会等を含めた日常的情報提供の試みに重点が置かれる一方、実際に問い合わせの発生した場合には診療科医師等による直接対応が必要とされていることがわかった。

また、癌研究会有明病院病理部における調査より、がん診療に不可欠な病理診断に関する正確な情報伝達と、それによる適切な治療を行うためには、紹介元施設は原診断書や診断に使用された病理標本（または未染色標本）を確実に送付し、紹介先施設では原診断書をカルテ上で閲覧可能として病理診断の再検討を施行することが重要であると考えられた。

（８）患者・紹介医に対する情報発信

本研究では、臨床試験が主要新聞の報道対象であることが示された。しかしながら多くの新聞は、製薬企業の業績や薬害事件など不祥事に重点をおき、これらとの関連で臨床試験の情報を報道している。

④受入研究者の評価

大石氏の仕事ぶりは誠実かつ正確で、研究支援者として多大な功績を果たした。主任研究者として非常に高く評価する。

受入研究者　　上　昌広

WEB版がんよろず相談システムの構築と活用に関する研究

１．研究支援者氏名　　久田　富美

２．研究支援期間
平成２０年４月１日～平成２１年３月３１日

３．受入機関
名　称：独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター
所在地：福岡県福岡市南区野多目３－１－１

４．受入研究者
所　属：独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター
職　名：乳腺科医長
氏　名：大野　真司

５．支援活動
①概要
２００８年４月１日より２００９年３月３１日まで上記４の受入研究者の下において「WEB版がんよろず相談システムの構築と活用に関する研究」に関し、特に「がん患者の心のケアに関する研究」の分野に関する研究支援を行った。

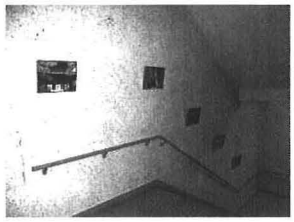
②内容
九州がんセンターの特長のひとつとして、画像データベースの創造が挙げられる。現在、４つの画像データベース（『消化管医用画像データベース』、『癒し憩い画像データベース』、『乳腺腫瘍画像データベース』、『血液腫瘍画像データベース』）をインターネットにて当院から発信している。なかでも、画像によるがん患者とその家族の QOL の向上と精神腫瘍学への貢献を目指して、『癒し憩い画像データベース』の充実を

すすめていった。自然界の美しい情景には人を癒す力があるのではという思いのもと、このデータベースでは植物や風景写真などをいくつかのテーマに分けている。見ていただくだけでなく、誰もが気軽に色々な形で参加できるようなデータベースになることが望まれる。そのため、作品の提供を受け入れるだけでなく、各画像に誰でも自由にコメントをつけられる機能も加えている。

【音による発信】
データベース内に「癒しの音楽」というコーナーを設けた。これは、画像とともに懐かしい音楽や自然界の様々な心地良い音を楽しんでもらおうというもので、「童謡・唱歌」、「癒しの音」のふたつに分けている。「童謡・唱歌」のコーナーでは、「桜」、「春の小川」など誰もが幼い頃に耳にし口ずさんだ曲を選んで、ボランティアで定期的にピアノコンサートを当院で開催して音楽療法を行っていただいている方に演奏をお願いした。そして、それぞれふさわしい画像をデータベース内から選び、曲のバックで画像を流し、音とともに映像を楽しんでいただけるものにした。「癒しの音」では、川のせせらぎや水の流れる音、鳥たちのさえずり、植物が風に揺れる音など４３種類を動画像にて提供している。

【冊子制作】
インターネット上で展開しつつも、高齢者の方々の中には、なかなかパソコンやインターネットという媒体に気軽に接することができないという方が多いことを考慮して、データベース内の画像を使った画像集『癒し憩いの画像集－がんの患者さんと家族の方々へ－』をこれまでに９巻（①癒しの言葉とその風情 ②旅する水 ③母なる海 ④草花のほほえみ ⑤木々のささやき ⑥心かよう道と橋 ⑦こころ育む田畑 ⑧木の葉のかたらい ⑨父なる山）制作した。当院の外来コーナーなどに常設すると同時に、がん患者のボランティア団体、緩和ケアを行っている病院やホスピスなどへ配布した。

【院内での画像掲示】
院内ではまだまだ、患者さんとその家族の方々はインターネットに触れることも少ないため、このデータベースをどのように活用していけばよいのかを考え、その一環として、院内にある階段の壁の一角を利用して、画像を展示している。これは写真展のようなもので、入院中の患者さんが少しでも季節を感じることができるような画像をデータベース内から選んで印刷し、額に入れて飾っている。画像は毎月架け替えを行っている。この展示コーナーを見られた入院中の患者さんから、この方自身が九州がんセンターの庭で撮影

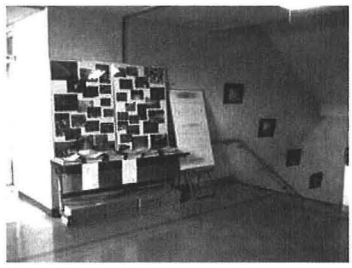


した写真を飾ってほしいという依頼があり、翌月は実際にその方の写真を飾ったりもした。

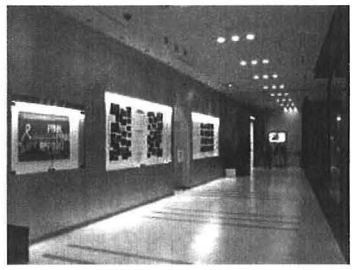
【広報活動】

年１回福岡市内で行われている「女性がんフォーラム」や各種の学会、市民公開講座、勉強会等の会場で、データベースの紹介、冊子など制作物の配布を行い、宣伝普及に努めた。２００６年１２月に行われた市民公開講座「がんと心」は院内での開催であったため、入院患者さんや家族の方々、またお見舞いに来られた方々にも参加してもらえた。

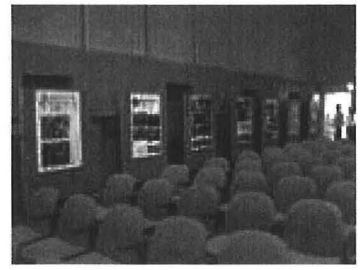
また、東京ミッドタウン内にある FUJIFILM SQUARE の一角にて、『癒し憩い画像データベース』の紹介とともに、データベース内の画像を約１ヶ月間パネル展示する機会があった。テーマを変え、２００７年秋、２００８年春、２００８年夏の３回行い、その結果、来場されて興味を持たれた数名の方から画像の提供があった。



（第４回患者大集会～院内）



（FUJIFILM SQUARE～東京ﾐｯﾄﾞﾀｳﾝ）



（女性がんﾌｫｰﾗﾑ～福岡市内）

【画像などの提供】

『癒し憩い画像データベース』内の画像の９割ほどは院内のスタッフによって撮影されたものであるが、ホームページを見て興味を持たれた一般の方々からも画像を提供いただいている。医療従事者や実際にがんを患われた方々などを含め、これまで４０名以上の方々から計６千枚を超える画像の提供があった。また、五行歌（新しい詩歌）をつくっているがん患者さんから、画像にあった五行歌の提供もあった。

③成果

インターネットのつながる環境にあれば、いつでもどこでも手軽に接することのできる『癒し憩い画像データベース』は、長い時間病床で過ごさなければならない患者さんやその家族の方々にとって非常に意義のあるものと思われる。これまでの登録画像数は１０万枚、動画像数は４千を超えた。現在おおよそのアクセス数は、３万件／週、表示回数は１万件／日といったとこ

ろである。また、２００７年４月より英語版の発信をはじめ、アクセスの解析によると、全体の１％ほどが海外からのアクセスによるものである。病院や教育関係者からの画像借用依頼も多かった。授業や発表会、プレゼンテーションなどに画像が活用され、評価が高まりアクセスが増えている。

④受入研究者の評価

研究支援者は英語が堪能で、英語での発信に際して、タイトルの英語への翻訳等を行った。また、学芸員資格を持ち、全国の文芸にも詳しく、『癒し憩い画像データベース』の構築と画像集等の作成に貢献が大であった。仕事は着実でかつ迅速であり、勤務態度もまじめで、皆の信頼も厚かった。

受入研究者　大野真司

子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究

１．研究支援者氏名　　高野　かつえ

２．研究支援期間

平成２０年４月１日　～　平成２１年３月３１日

３．受入機関

名　称：東北大学

所在地：宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

４．受入研究者

所　属：東北大学大学院医学系研究科

職　名：教授

氏　名：八重樫　伸生

５．支援活動

①概要

平成20年4月1日より上記４の受入研究者の下において、子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究課題に関し、特に子宮体癌細胞におけるMK発現の有無の決定および子宮体癌罹患者における血清中MKの臨床病理学的意義を評価する分野に関する研究支援を開始した。

②内容

この研究は、子宮体癌細胞におけるMK発現の有無の決定および子宮体癌罹患者における血清中MKの臨床病理学的意義を検討することを目的とした。

組織検体は、東北大学病院で1996年から2004年にかけて手術を施行した子宮体癌の患者のうち、計85検体（高分化型　37検体、中分化型　25検体、低分化型　23検体、I期　55検体、II期　16検体、III期　11検体、IV期　3検体)、またその対象として、同病院にて同時期に手術を施行した、良性婦人科疾患者のうち、計33検体を用いた。本研究支援者は組織検体の採取、保存、臨床データの収集と管理に関する支援を行った。

血清検体は東北大学病院の2002年から2007年の子宮体癌患者もの計120検体（高分化型66検体、中分化型16検体、低分化型12検体、その他組織型26検

体、I期 80検体、II期 11検体、III期 17検体、IV期 12検体）と非悪性婦人科疾患者のもの45検体を用いた。本研究支援者は血清検体の採取、保存、臨床データの収集と管理に関する支援を行った。

免疫染色組織化学法はパラフィン包埋した組織検体について行った。ELISAは酵母によって作製したヒトMKタンパク質をウサギとニワトリに免疫して得られた抗MK抗体を用いて行った。統計解析はMKのmRNA量および血清濃度に関してはMann-Whitneyテストによって分析した。本研究支援者は臨床データの打ち込みとデータのクリーニングを行った。

③成果

子宮体癌低分化型 10 検体、高分化型 10 検体、計 20 検体、正常子宮内膜検体 10 検体について real-time PCR を用いて MK の mRNA の発現を調べたところ、MK は正常検体と比較して癌検体において有意に高発現していた。しかし、低分化型と高分化型の間に発現差はなかった（図１）。本研究支援者は臨床データの打ち込みとデータ解析を支援した。

また、MK は mRNA 量だけでなく、免疫組織化学染色の結果、タンパク質量においても子宮体癌検体において正常子宮内膜と比べ高発現していることが判明した。MK は主に上皮系の細胞質に発現しており、核での発現はわずかであり、間質細胞にはほとんど発現していなかった。また分泌期および増殖期子宮内膜検体両者で、MK は機能層もしくは子宮内膜間質と比較し基底層で有意に高発現していた。分泌期もしくは増殖期それぞれにおける子宮内膜間質と機能層の MK タンパク質発現には有意差は無かった。基底層の MK タンパク質は増殖期より分泌期でより高発現している傾向にあった(図２)。興味深いことに、MK 発現は浸潤境界部で最も強く、腫瘍検体表層部で低かった。MK の発現は正常子宮内膜の基底層より、腫瘍で有意に高かった。子宮体癌の高分化および低分化の間で MK 発現の差は無かった。MK の免疫活性は組織学的分類、子宮筋層浸潤、リンパ節転移の存在もしくは予後といったどの臨床病理学的特徴とも関係しなかった。本研究支援者は臨床データの打ち込みとデータ解析を支援した。

さらに、子宮体癌患者と良性婦人科疾患者の血清 MK 価を ELISA 法によって測定し、比較したところ、子宮体癌患者で良性婦人科疾患者よりも MK 価は高かった（図３)。これは MK タンパク質が癌組織のみで発現しているのではなく、子宮体癌患者で高次に血清中へと分泌されていることを示唆する。我々は血清 MK 量が良性疾患から子宮体癌を識別するのに用いることができるか調べるために、様々なカットオフ値を設定し、MK 価を基に分類した。

本研究支援者は臨床データの打ち込みとデータ解析を支援した。

我々は臨床病理学的特徴によって分類した癌患者の血清 MK 濃度の平均値を算出した。その結果、血清 MK 濃度は年齢、組織学的分化度、リンパ管浸潤とは関係無かった。MK 濃度はⅠからⅡ期もしくは非筋層浸潤で低い傾向があった。興味深いことに、リンパ節転移のある群において血清 MK 価は有意に高かった。再発および癌死に至った患者は再発していない患者群と比較し、有意に MK タンパク質の血清量が高かった。本研究支援者は臨床データの打ち込みとデータ解析を支援した。

また研究成果は論文として投稿したが、研究支援者は論文作成を支援した。

④受入研究者の評価

本研究の支援に必要十分な技能を有し、熱意をもって支援にあたっている。引き続き研究支援者として受け入れたいと考えている。

受入研究者　八重樫　伸生

図 1

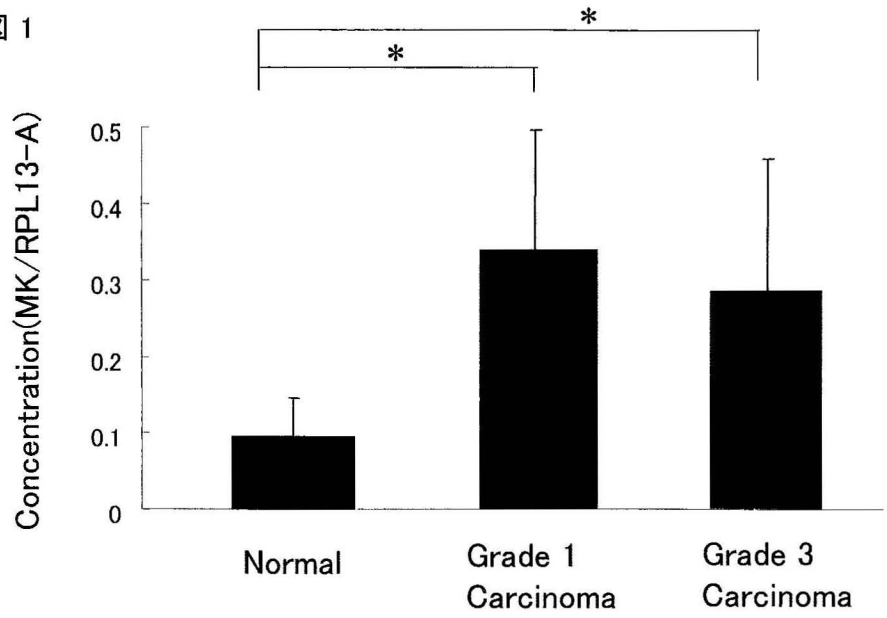

*
*
Concentration(MK/RPL13-A)
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
Normal
Grade 1
Carcinoma
Grade 3
Carcinoma

図 2

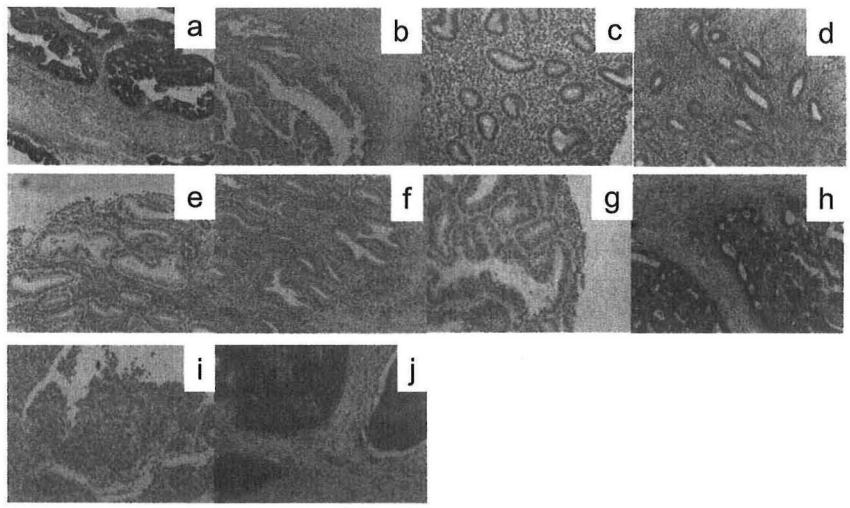
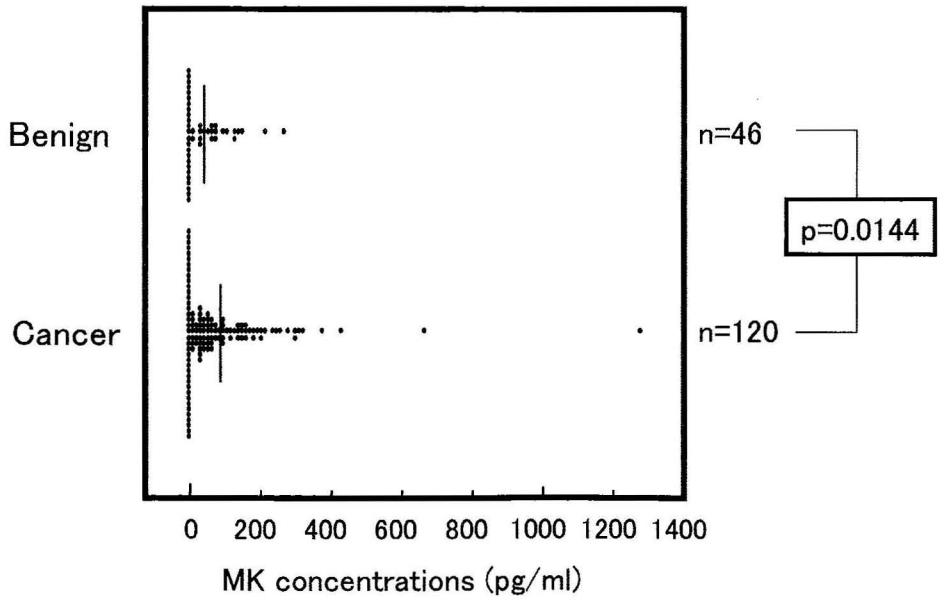

a
b
c
d
e
f
g
h
i
j

図 3


Benign
Cancer
n=46
n=120
p=0.0144
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
MK concentrations (pg/ml)

難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究

１．研究支援者氏名　　中村　あゆみ

２．　受入研究者

所　属：金沢大学大学院医学系研究科
職　名：教授
氏　名：大竹　茂樹
所在地：石川県金沢市小立野 5-11-80

３．研究支援期間

平成２０年４月１日　～　平成２１年３月３１日

４．支援活動

①概要

平成１９年４月１日より上記２の研究指導者の下、難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究課題において継続して支援活動を行っており、今年度は 2 期目にあたる。昨年度の活動に引き続き、主にデータマネージメント分野での研究支援を行った。

②内容

今年度はＡＭＬ201 プロトコールにより収集されたデータの最終解析が行われた。ＡＭＬ201 では、全国にある 127 の参加施設からインターネットを利用して臨床データが入力されているが、最終解析のためにＡＭＬ201 予後に関する調査表を各参加施設に郵送し、回収した。調査票に基づきＡＭＬ201 に登録されている 1057 症例（Case Report Form, CRF）のデータ収集がなされ、調査票とデータベースとの照合、入力およびデータの矛盾点についての確認作業を含む論理チェックを行うなど、統計解析が可能となるように研究支援を行った。

未治療の成人フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)を対象に、imatinib 併用多剤併用化学療法および幹細胞移植による有効性と安全性を評価することを目的とした研究である臨床第 II 相試験（Ph+ALL207ＩＭＡ）の実施計画書は何度かの修正を経て、Ph+ALL208 試験となり、計画は進行している。研究支援者は、その際にプロトコールおよび CRF の作成支援を行っている。これらの作業では主にプロトコールの記載内容の整合性や倫理性、プロトコールと登録票・CRF の整合性などの確認を行

った。また大西班（JALSGデータセンター）では、データモニタリングも行っているので、参加施設の理解を得るためにCRFの簡易化、モニタリング項目限定などプロトコール作成段階からデータモニタリングを視野に入れた検討を行った。さらに試験参加者の立場に立った視点からInformed Consentの記載内容が参加者にとって理解しやすく、倫理的配慮がなされているものであることに十分配慮することを心がけ支援を行った。

大西班（JALSGデータセンター）は2台のサーバーを有しているが、研究は進行中のため経時データの蓄積が発生する状況であり、常にサーバーを監視する体制を整備しないと今後のデータ収集に重大な影響が出る事が予想される。そのため常時保守管理を行う必要がある。始業時と終業時にサーバーの稼働状態を点検し、定期的にデータのバックアップを行うなどの日常支援活動を行った。

大西班（JALSGデータセンター）では、登録データの品質管理のための施設監査を毎年度実施している。監査用の症例の選択、登録データのデータベースからの取り出しと印刷、監査用資料の作成などを行い施設監査の支援も行った。今年度は5施設計15症例を対象に行った。

③成果

AML2012研究では、受入研究者（大竹）が共同研究者と共に第50回米国血液学会（カリフォルニア州サンフランシスコ）において最終解析の結果を発表することができた。

Ohtake S, Miyawaki S, et al. Updated Results of JALSG AML201 Study Comparing Intensified Daunorubicin with Idarubicin in Patients with De Novo Acute Myeloid Leukemia: Effect of Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

Miyawaki S, Ohtake S, et al. Long-Term Follow-up of the Randomized JALSG AML 201 Study Comparing High Dose Ara-C Therapy with Conventional Consolidation Therapy in Adult Acute Myeloid Leukemia (AML)

またこの研究は第7回日本臨床腫瘍学会学術集会においてプレナリーセッションに選ばれ共同研究者の宮脇が代表して発表した.

宮脇修一、大竹茂樹ほか. 成人急性骨髄性白血病に対する第三相臨床試験(JALSG-AML201))

新しい臨床研究として先に述べたPh+ALL208試験を開始することができた。

④受入研究者の評価

看護師（修士（看護学））の知識を活かし、臨床研究の遂行に当たり強力な補助支援活動を得ることができた。

当初予定していた、①臨床研究プロトコールの作成補助、②Case Report Formの作成（プロトコールとデータベースとの整合性チェック）、③症例登

録の受付業務の補助、④データベースへのデータ入力、⑤入力されたデータの論理チェックと再調査、データ固定、⑥データセンターの保守業務の補助（データベースサーバーの管理業務）および⑦施設監査の補助など、研究の全局面に渡って重要の役割を担っていた。

このように、研究班の行う臨床研究の遂行のためには、欠かせない存在であった。

受入研究者　　大竹　茂樹

がん領域における薬剤の
エビデンスの確立を目的とした臨床研究

１．研究支援者氏名　　庄子　美紀子

２．研究支援期間

平成２０年４月１日　～　平成２１年３月３１日

３．受入機関

名　称：東北大学

所在地：宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

４．受入研究者

所　属：東北大学大学院医学系研究科

職　名：教授

氏　名：八重樫　伸生

５．支援活動

①概要

平成 20 年４月１日より上記４の受入研究者の下において、がん領域における薬剤のエビデンスの確立を目的とした臨床研究に関する研究課題に関し、特に悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫に対する術後療法の有効性に関する後方視的検討の分野に関する研究支援を開始した。

②内容

平成 19 年５月１日より上記４の研究指導者の下において、「悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫に対する術後療法の有効性に関する後方視的検討」に関する研究を開始した。着手後、以下の内容のような支援を行った。

成熟嚢胞性奇形腫は卵巣胚細胞腫瘍の中で最も頻度の高い組織型であり、卵巣腫瘍全体の 10-20%を占め、その中の 1-2%で悪性転化（成人型の癌組織）を生じている。悪性転化はどの胚葉成分からも生じうるが 80%は扁平上皮癌であり、好発年齢は 45-60 歳とされている。悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫は通常の上皮性卵巣癌と同様に進行期が重要な予後因子であり、長期生存例の多くは早期癌症例であるが、進行癌は上皮性卵巣癌に比し予後不

良であるとされている。稀な疾患であるため、現在のところ統一した手術療法および術後療法は確立されていない。これまでに上皮性卵巣癌や子宮頚癌の扁平上皮癌に対して白金製剤の有効性が報告されているため、悪性転化を伴う成熟嚢胞奇形腫（主に扁平上皮癌）においても放射線治療および白金製剤を含む単剤または多剤併用化学療法を組み合わせた後療法が施行されることが多いが、その治療効果についてはいまだ明らかではない。そこで本研究では過去20年間に当院で経験した成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化16症例について臨床因子、治療および予後について後方視的に検討した。

1988年から2008年の20年間に手術を行ない、病理組織学的検査により成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化と診断され、予め本学倫理委員会に承認されたインフォームドコンセントの下に同意を得られた16例について検討した（表１）。生存曲線はKaplan-Meier法を用い、それぞれの臨床因子について全生存期間との関連をlog-rank testで解析した。2008年6月の時点で生存経過中またはフォロー終了、中止となっている症例は打ち切りとした。研究支援者は、組織材料の整理、臨床データの収集、整理、データ入力などを行った。

③成果

症例群の年齢の中央値は54.6歳（29-77歳）であり、50歳以上の症例は16例中10例（62.5%）であった。組織型は扁平上皮癌13例（81.3%）、腺癌2例（12.5%）、腺扁平上皮癌（6.2%）であった（表２）。進行期はFIGOⅠ期7例、Ⅱ期4例、Ⅲ期4例、Ⅳ期1例となっている。すべての患者は初回治療として手術療法を施行されており、11例は子宮全摘術および両側付属器切除（リンパ節郭清を含む/含まない）、5例は病変の浸潤により腫瘍生検または腫瘍部分切除、付属器切除のみの施行であった。リンパ節郭清は6例に施行され、1例にリンパ節転移を認めた。初回手術で肉眼的残存病変を認めなかったものは9例（Ⅰ期7例、Ⅲ期2例）であり、その内8例はこれまでに再発を認めていない。16例中8例（50%）の癌死例はすべてⅡ期以上の症例であり、内7例は初回手術時に肉眼的残存病変を認めていた。16例中10例に術後療法を行い、白金製剤を含む化学療法を9例に、放射線治療を5例（放射線単独は1例）に施行した。研究支援者は診療録の管理、データ収集、整理、データ入力を支援した。

本症例群の1年生存率は61.1%であり、全Ⅰ期例とIII期1例を含む8例(50%)は7－171ヶ月の観察期間中再発を認めていない(図１)。Log-rank testから初回手術における肉眼的残存病変の有無が全生存期間に有意に関

連することが明らかとなり、肉眼的残存病変なし群の生存期間中央値14ヶ月（5-171ヶ月）に対し、肉眼的残存病変あり群の生存期間中央値7.8ヶ月（1-16ヶ月）であった（p=0.0002）。有意差は得られなかったものの、進行期と全生存期間との関連も示唆された。年齢（50歳未満 v.s 50歳以上）、組織型（扁平上皮癌 v.s 扁平上皮癌以外）については予後との相関を認めなかった。本研究成果を現在論文化しているところであるが、本研究支援者は論文作成を支援している。

④受入研究者の評価

本研究の支援に必要十分な技能を有し、熱意をもって支援にあたっている。引き続き研究支援者として受け入れたいと考えている。

受入研究者　八重樫　伸生

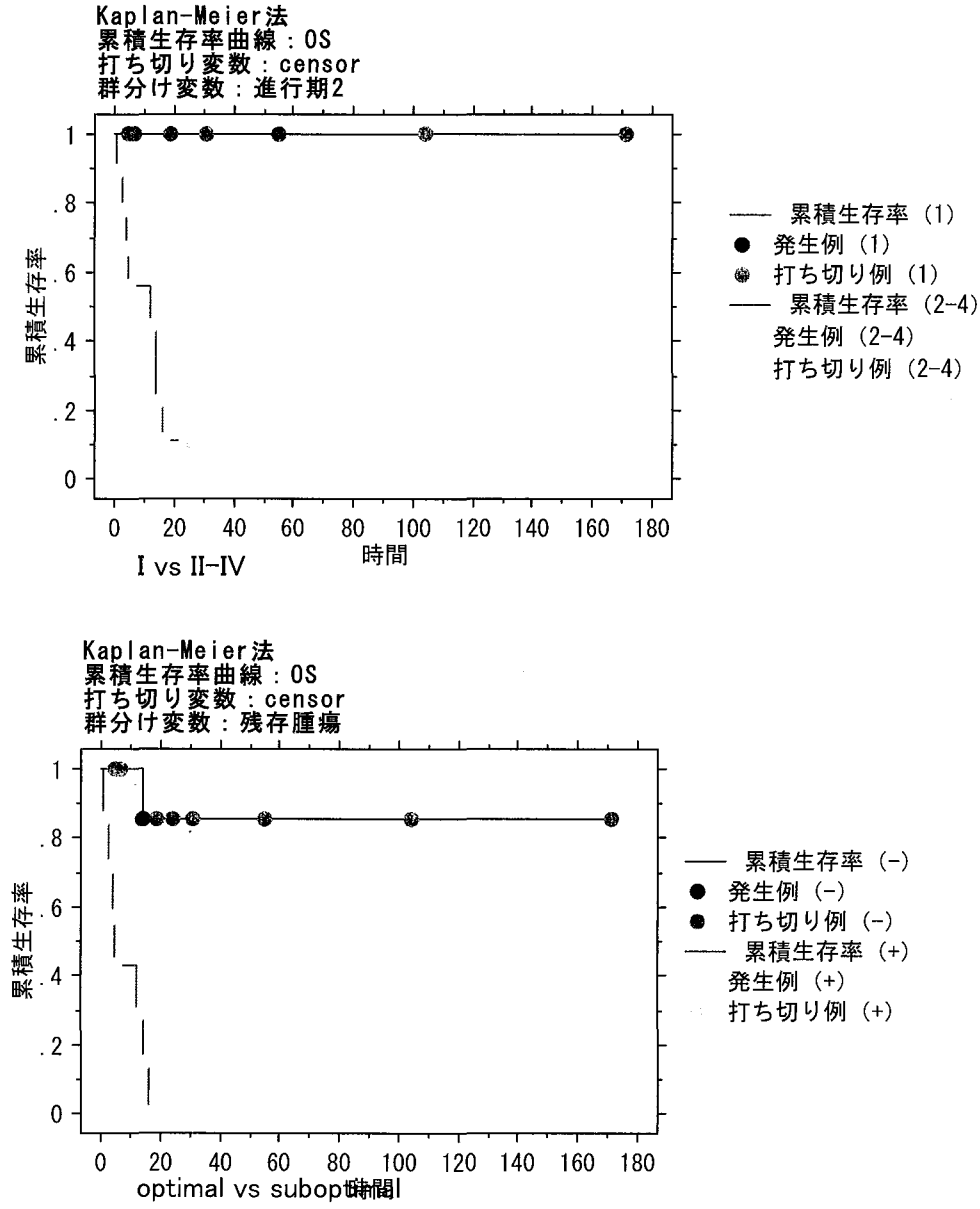
表1 Patients and Treatment Characteristics of 16 cases

Patient No	Age	Histology	Stage	Primary surgery	esidual tum	Postoperative treatment	Overall survival	Follow up
1	66	AC	Ia	TAH+BSO	-		7	lost
2	35	SCC	Ia	TAH+BSO+PLA	-	POMPx3	171	NED
3	77	SCC	Ia	TAH+BSO+OMT+LN samplir	-		31	NED
4	53	SCC	Ia	TAH+BSO	-		19	NED
5	61	SCC	Ia	TAH+BSO+PLA+PALA	-		5	NED
6	49	SCC	Ic	TAH+BSO+PLA	-	BIPx3	104	NED
7	40	SCC	Ic	TAH+BSO+PLA+PALA+OM	-	BIPx6	55	NED
8	62	SCC	IIb	TAH+BSO	>2cm	RTP+CDDPx5	12	DOD
9	47	SCC	IIb	tumor resection	>2cm	TCx3, RTP+nedapatinx4	16	DOD
10	68	AS	IIc	TAH+BSO	<2cm	CAPx2	4	DOD
11	29	SCC	IIc	tumor resection	>2cm	TPx5, RTP	14	DOD
12	59	SCC	IIIa	TAH+BSO+appendectomy	-	BIPx3, Tx3	14	DOD
13	75	AC	IIIb	probe lapatomy	>2cm		5	DOD
14	41	SCC	IIIc	TAH+BSO+PLA+PALA+OM	-	RTP+nedaplatinx5	24	NED
15	56	SCC	IIIc	probe lapatomy	>2cm		1	DOD
16	57	SCC	IV	BSO+OMT	<2cm	RTP	3	DOD

表2 Variables and Overall survival

Factor	Total	Dead	hh	Univariate analysis p	Mann-Whitney U test p
Age					
<50	6	6	9.4	0.085	0.008
>50	10	2	15.7		
Histologic type					
SCC	13	6	13.1	0.11	0.11
non SCC	3	2	4.7		
Stage					
I-II	11	4	14.2	0.059	0.1
III-IV	5	4	7.4		
Residual tumor					
Optimal	9	1	14	0.0002	0.013
Suboptimal	7	7	7.8		

図1


Kaplan-Meier法
累積生存率曲線：OS
打ち切り変数：censor
群分け変数：進行期2
累積生存率
時間
I vs II-IV
累積生存率（1）
発生例（1）
打ち切り例（1）
累積生存率（2-4）
発生例（2-4）
打ち切り例（2-4）
Kaplan-Meier法
累積生存率曲線：OS
打ち切り変数：censor
群分け変数：残存腫瘍
累積生存率
時間
optimal vs subopt
累積生存率（-）
発生例（-）
打ち切り例（-）
累積生存率（+）
発生例（+）
打ち切り例（+）

患者のＱＯＬを向上させることを目的とした
支持療法等のあり方に関する研究

１．研究支援者氏名　　石田　真弓

２．研究支援期間
平成 20 年 4 月 1 日～平成 21 年 3 月 31 日

３．受入機関
名称：埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター
所在地：埼玉県日高市山根 1397-1

４．受入研究者
所属：埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター精神腫瘍科
職名：講師
氏名：和田　信

５．支援活動
①概要
平成 20 年 4 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において「患者のＱＯＬを向上させることを目的とした支持療法等のあり方に関する研究」に関する研究課題に関し、特に臨床腫瘍学・精神腫瘍学の分野に関する研究支援を開始した。

②内容
研究に着手後、昨年度に継続して入院患者への調査を行い、そのデータの整理等を行いつつ、並行して新規抗がん剤第一相臨床試験に関する患者心理の研究について、その研究計画の策定を支援した。まず、新規抗がん剤第一相臨床試験に関する患者心理の研究について関連があると思われる英語・及び日本語の文献や書物を検索・収集し、重要な文献を抽出・内容について十分に理解し、くりかえし検討した。

その後、当初は患者に対するアプローチの可能性の問題から、第一相臨床試験について説明を受けて参加することになった患者についてのみ、質問票による調査を行う計画が考えられていたが、先行研究等の検討や繰り返し行った議論から、より詳細に患者の微妙な心理を把握するためには、直接患者に面接を行うインタビュー形式が重要かつ必要であると考え、患者に対する面接調査を加えることがより適切であるとし、計画の内容を変更するための議論を研究者間で繰り返し行った。また、第一相臨床試験に参加する多くの患者は参加当初に臨床試験の薬剤による効果に期待を寄せていることが想定されるため、その

後の患者の心理を追うには、臨床試験の開始時期のみならず、終了する時期にもわたって、追跡調査を行う必要があると判断し、その点も踏まえて研究計画を変更しさらに実現可能性の高いもの、より内容の優れた研究にするための議論を研究者間で十分に行った。
さらに、第一相臨床試験の説明は受けたが、参加しないことを選択した患者の選択理由とその心理状況も、臨床試験に関わる患者心理として別の側面から重要な点を明らかにしてくれる可能性があり、臨床試験に参加しない患者の質問票および面接による調査も合わせて行うこととした。

これらそれぞれの観点はこれまでの臨床治験の心理に関する研究には見られなかった点であり、非常に有意義な内容でありその結果が非常に期待されるところである。
新規抗がん剤第一相臨床試験は、標準的治療が奏功しなかったか、既に奏功する見込みがない、あるいは有効な治療法が望めない場合に行われるものである。したがって、そこに参加する患者は、強い治療的効果を期待している場合が多く、反面癌の進行や、死に対する不安を強く抱いていることも多い。そして、第一相臨床試験が終了する際には、期待した治癒的効果が得られなかったことから、落胆や怒りなどの感情が出てくることもあることを臨床家は経験している。したがって、患者のこうした微妙な心理をより的確に把握し、しかも患者を心理的に傷つけることを避けながら研究調査を実行しうるものとするために、念入りな準備と考察を繰り返す必要があった。

これらの研究計画を策定するにあたり、新規抗がん剤第一相臨床試験を行っている埼玉医科大学国際医療センター臨床腫瘍科の医師と、くりかえし討論を重ね、患者心理をより的確に把握するために最適と考えられる調査方法を案出した。
その後、作成された研究計画に沿って、第一相臨床試験に参加する患者数名に対して予備的調査を行い、最終的な調査計画を策定した。

③成果

本調査全体の活動を通して、臨床における調査計画を、臨床において可能な方法、さらにその中で実施しやすい方法や、より正確な回答を得られる方法など、さまざまな観点から考慮し立案することができたと考えられる。この点に関して、研究補助として貢献できた点は大きく、本調査における調査内容のみではなく、今後の臨床における調査研究に対して重要と思われるさまざまな観点を本研究の実施によって得られたと考える。

研究支援者として昨年度に継続して、がん患者に対するＱＯＬを向上させることを目的とした支持療法等のあり方、新規抗がん剤第一相臨床試験に関する患者心理の研究の支援を行い、がん臨床の現場においてその実際を学ぶと同時に、がん臨床における調査研究の実践に必要な要素を医療者側からのみではなく調査対象者である患者側からも学ぶことができ、その多くを両研究に還元できたと考える。このことは、本研究において非常に重要であると同時に、研究支援者としても重要な知見を得ることができたと考える。

④受入研究者の評価

研究調査の実行に際して、高い実務能力を発揮し、調査を進めるのに大きく貢献した。質問票に記入したり面接を受けたりする患者の抵抗感や心配などの心理にも配慮し、患者が調査に協力し易く、感じていることを回答に表現できるよう工夫した。これによって、本調査研究が、患者の実情をより的確に反映する結果を得ることに貢献した。

受入研究者　　和田　信

タイムスタディ等の定量的な検討を踏まえた がん医療における専門スタッフの 効果的な配置や支援のあり方に関する研究

１．研究支援者氏名　　渋谷　友理

２．研究支援期間
　平成２０年４月１日　～　平成２１年３月３１日

３．受入機関
　名　称：大阪大学大学院医学系研究科
　所在地：大阪府吹田市山田丘１番７号

４．受入研究者
　所　属：大阪大学大学院医学系研究科
　職　名：教授
　氏　名：大野　ゆう子

５．支援活動
①概要

平成２０年４月１日より上記４の受入研究者の下において「タイムスタディ等の定量的な検討を踏まえたがん医療における専門スタッフの効果的な配置や支援のあり方に関する研究」の研究課題に関し、タイムスタディによる業務量調査法の開発と実験的検討および臨床実験において研究支援活動を行った。

医療機関や医療相談機関における業務量調査においては医療スタッフはじめクライアント・患者家族のプライバシーに充分配慮する必要があり、そのため研究班においては出来る限り人が関わらない形で調査を実施、解析する無人タイムスタディ法の研究開発を行っている。研究支援としては、無人タイムスタディのための観察機器、解析機器の実験的検討において、研究分担者、研究協力者間の連絡調整、資料収集・整理、実験対象となる施設との打合せ・調整、研究班班会議運営などを行った。

②内容

タイムスタディには、対象者自身が自分の行動を記録する自計式と観察者が記録する他計式がある。他計式は詳細かつ精密な記録が可能であ

るが医療機関、医療相談機関におけるタイムスタディでは医療スタッフ、クライアント、患者家族のプライバシー保護の関係上、実施は難しい。また、観察時間の連続性から分類すれば、一定時間ごとに観察する観察法（５分間タイムスタディなど）と連続観察法がある。連続観察法は詳細な記録が可能であるが、観察者および観察対象者にとって負担は大きい。研究２年目にあたる今年度において、研究班では連続的に詳細かつ精密な記録がとれる方法の開発を目指し、無人タイムスタディの検討を進めた。

無人タイムスタディシステムは、連続式かつ他計式のタイムスタディにおける精密度は維持したまま、多大なマンパワー、費用、時間の逓減とともに記録から処理までの時間短縮を目指したもので、研究課題の中核を為す研究分野である。昨年度は、タイムスタディを実施すべき分野、業務内容の検討、調査対象病院の資料収集、見学を主として行い、本年度は具体的な調査方法の検討を中心に研究した。

無人タイムスタディシステムの構築においては、ビデオカメラによる画像記録・観察、IC レコーダによる音・音声記録、IC タグによる位置記録方式の導入を検討した。また、記録機器設置法としては固定観察および移動観察の観点から方法論の検討を進めた。固定観察とは、ビデオカメラや IC レコーダを固定設置して情報を収集する方法であり、移動観察とはビデオカメラや IC レコーダを移動する対象自体に設置・装着し記録機器自体が移動していく方法である。IC タグについては、タグ受信機は固定設置であるがタグは観察対象（者）が装着するので移動観察の一種と見做すことができる。

画像記録による無人タイムスタディ分野の研究としては、

（１）差分画像検出の方法論と位置確認の方法論に関する研究
（２）記録カメラとしての全方位（360 度）カメラの画像記録精度の検討
（３）固定観察の場合のカメラ固定位置

などの検討を進めた。

IC レコーダによる研究としては、

（４）デジタルペンレコーダによる記録時間の自動検出法の開発および臨床検討
（５）固定観察としてナースステーションの３箇所に IC レコーダを設置した臨床実験、解析

などを行った。

IC タグを用いた検討としては、

（６）リネンタグを看護師または患者の病棟位置確認に応用できるか臨床導入の可能性

の検討を行った。

③成果

（1）差分画像処理および位置確認については家庭用ビデオカメラによる撮影画像で充分解析可能であることが確認された。暗視機能がなくても夜間の病棟はかなり明確に撮影できていた。

差分画像処理は、動画像撮影後 30[fps]のサンプリングを行い 320 x 240pixel の静止画サイズにし、連続する２枚のフレーム間の差分処理を行った。このとき 10 x 10pixel の平滑化 filter を用いた。その結果、個人特定ができないレベルで抽象化された画像に基づく移動検出が可能なことが確認された。位置確認については目安となる物體の設置が必要なことが示唆された。

（2）全方位カメラは、まだ一般的ではないが固定設置しても周囲の状況が１台のカメラですべて撮影可能であることから無人タイムスタディシステムへの導入を検討した。

急性期病院 ICU 病棟における設置・撮影実験の結果、室内の照明が明るければ 10m程度まで人物撮影が可能（判別できる精度で）であることがわかった。画像処理についてはパノラマ状に展開できるソフトウエアが開発されており（1）と同様の解析が可能である。ただし、臨床実験への導入においては、画面サイズが小さいことが問題となる可能性が指摘された。

（3）ナースステーションの固定観察法として、実験的に全体像観察記録のため２台のビデオカメラおよび手元の観察のため１台のビデオカメラによる撮影実験を行った。

やや暗いナースステーションであったが全体像の観察には充分なレベルで精細な画像が記録できた。個人特定および個人の移動軌跡については今後の課題と考える。

（4）デジタルペンレコーダを記録時に用いることで、記録時間の自動抽出を試みた。

学内実験では、一番高密度の記録精度を設定することにより生活音とペンによる記録音とがほぼ分離できた。しかし、病棟実験においては記録時間が 12 時間以上となる可能性があったため記録精度を落としたことと生活音、会話、アラーム音などの音圧レベルが高かったため記録音がうまく検出できなかった。今後は音およびタイマを組み込んだ形式のペン開発を検討する。

（5）急性期病棟のナースステーションの机の脚に３台の IC レコーダを設置、朝９時から午後６時まで、音環境に注目した実験を行った。

その結果、日中は 40 から 80dB の範囲で変動しており、静かとはいえないことが明らかになった。また、いずれの測定点でも 1000Hz 前後の周波数成分が一番多かった。これらの機械音や作業音は、人間にもっともよく聞こえる周波数帯域と重なっており、緊急時における音の聴き落としの可

能性が示唆された。
（６）リネンタグは近年比較的安価に提供されるようになった。ただし、水分に弱いこと、検出範囲が狭いことが問題とされていた。本研究ではPanasonic製のリネンタグを用い、病衣を想定した衣服に装着し、装着部位（腰部、大腿部、足関節部）による検出範囲の違いを病院で臨床的に検討した。
その結果、鉄骨や悪天候（雨・風）という悪い条件においても、腰部では5mを基点にほぼ認証可能であることがわかった。大腿部、足関節部は認証開始距離に幅が見られ一定しなかった。以上より、病衣のポケット位置に装着することで臨床的にも認証可能なことが示唆された。

研究支援としては、研究調査マネジメント、研究調査結果の整理、解析が主であり、研究２年目にあたる今年度は特に研究調査マネジメントおよび調査結果の整理が中心となった。研究に着手後、機器選定のための資料収集、学内実験のための計画立案、調整、物品・資料・ソフトウエアの手配、病院との連絡・調整、病院スタッフへの数回にわたる実験説明会の資料準備、実験実施等に関与し、研究の円滑な遂行に貢献した。

④受入研究者の評価
本研究は、工学系研究者、医学系研究者、看護師、看護系研究者、病院関係者など多領域にわたる研究分担者および研究協力者の協力・連携が基盤であり必須である。
研究支援者は、実験に参加するとともに基礎となる資料収集、送付、連絡調整・整理に携わり、よって、当初の予定よりも円滑かつ迅速に研究が進められた。大変有能な人材であり、協調性に優れ、研究班全体からの信頼も厚い。研究運営において多大の貢献を戴いた。今年度、無人タイムスタディ法の開発において目覚しい進捗が可能であったのも研究支援者の尽力に依るところが大である。

受入研究者　　大野　ゆう子

進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究

１．研究支援者氏名

濱田　由紀子

２．研究支援期間

平成 20 年 4 月 1 日～平成 21 年 3 月 31 日

３．受入機関

名　称：独立行政法人国立病院機構四国がんセンター

所在地：愛媛県松山市南梅本町甲１６０

４．受入研究者

所　属：独立行政法人国立病院機構四国がんセンター婦人科

職　名：手術部長

氏　名：日浦　昌道

５．支援活動

①概要

4月1日より独立行政法人国立病院機構四国がんセンター婦人科の受入研究者　日浦昌道の下において、「進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究課題」を主とし、研究支援を開始した。

受入研究者の着手している主な研究グループは下記のとおりである。

１．厚生労働省　厚生労働科学研究費補助金　がん臨床研究事業「進行卵巣がんの集学的治療に関する研究」(H19－がん臨床－一般－028)
Japan Clinical Oncology Group（日本臨床腫瘍研究グループ）婦人科腫瘍グループ　JCOG0602：OV-NACTC-P3 Ⅲ期/Ⅳ期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する手術先行治療 vs. 化学療法先行治療のランダム化比較試験（主任研究者：吉川裕之）

【研究目的】

Ⅲ、Ⅳ期の卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対して、手術の前後に4コースずつ計8コースのパクリタキセル＋カルボプラチン併用化学療法を行う「化学療法先行治療」が、現在の治療である、手術後に計8コースのパクリタキセル＋カルボプラチン併用化学療法を行う「手術先行治療」よりも有用であるかどうかをランダム化比較試験にて検証する。

2．厚生労働省　がん研究助成金指定研究（17指-5）「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班
Japan Clinical Oncology Group（日本臨床腫瘍研究グループ）婦人科腫瘍グループ　JCOG0505：CC-TPTC-P3 Ⅳb期および再発子宮頸癌に対するPaclitaxel/Cisplatin併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin併用療法のランダム化比較試験（主任研究者：嘉村敏治）

【研究目的】
初発子宮頸癌Ⅳb期もしくは再発子宮頸癌のうち、手術や放射線治療での根治が期待できない患者を対象に、Paclitaxel/Carboplatin併用療法（TC療法）の臨床的有用性を欧米における標準治療であるPaclitaxel/Cisplatin併用療法（TP療法）とのランダム化比較にて評価する。

3．厚生労働省　がん研究助成金（課題番号：18－6）「婦人科悪性腫瘍に対する新たな治療法に関する研究」班（主任研究者：小西郁生）調査研究「本邦における子宮ポリープ状異型腺筋腫（atypical polypoid adenomyoma, APAM）の臨床病理学的検討」

【研究目的】
発生頻度の稀なAPAMの病態解明のために，全国規模で症例を集積し，central pathological review（CPR）を行い、治療と転帰を解析し、APAMの適切な管理法を検討し、APAMの診断・治療基準を作成することを目的とする。

4．厚生労働省　厚生労働科学研究費補助金　がん臨床研究事業「がん領域における薬剤のエビデンスの確立を目的とした臨床研究」
医師主導治験　GOG-0218「初発のステージⅢまたはⅣ期の未治療進行上皮性卵巣がん、腹膜がん、卵管がんに対する「カルボプラチン/パクリタキセルに続くプラセボ投与」と「カルボプラチン/パクリタキセル＋同時併用ベバシズマブに続くプラセボ投与」と「カルボプラチン/パクリタキセル＋同時併用ベバシズマブに続くベバシズマブ単独投与」のランダム化第Ⅲ試験」（主任研究者：勝俣範之）
【研究目的】
FIGO分類（International Federation of Gynecologic Oncology：FIGO，付録Ⅰ）Ⅲ期、Ⅳ期の上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん、卵管がんに対する新しい治療法を評価するためのランダム化第Ⅲ相試験である。

②内容

研究支援に着手後、主にMicrosoft Officeの Word／Excel／PowerPoint、File Maker Pro、Beccel 等のソフトウェアを使用して、受入研究者の事務的業務全般の支援を行った。書類の作成・整理・保管をする中では、特に個人情報保護法の遵守に努めた。具体的な支援内容としては、下記のとおりである。

①研究者が収集した患者情報や治療内容のデータを再確認し、ファイルを使って整理し、保管する。
②上記①の内容を、電子媒体（医療用ソフトウェアライブラリ“Beccel（ベクセル）”）に登録し、管理する。また、必要時には統計処理を行い、研究者まで結果を報告する。
③研究に必要な患者カルテを、医事課職員に依頼をし、カルテ保管庫より貸し出し、研究者まで届ける。その際、カルテの在りかを明確にし、研究者の利用が終了したら速やかかつ確実に返却を行う。
④研究に必要な検体を、病理カンファレンス後に病理部門の保管庫から収集し、貸し出し・返還処理を行う。
④研究に関わる書類の整理・保管（個人情報保護法の遵守）
⑤研究結果報告書、または記録用紙の作成支援（研究者が患者カルテより抜粋・記載したものを再確認し、結果報告書または記録用紙に記入する）
⑥研究に必要なFAX・郵便物の送付
⑦研究に必要な書類の印刷
⑧臨床検査部との事務的なやりとり、必要書類作成・整理・保管
⑨研究に必要な文献検索・情報の入手
⑩研究者の厚生労働省厚生労働科学研究費補助金・厚生労働省がん研究助成金管理（経理全般：収支決算報告書作成、収支簿作成、資金管理、雇用者管理（給与支給・所得税源泉徴収処理等））
⑪研究実績報告に関する事務支援

また、その他の業務は、下記のとおりである。

①受入研究者である日浦昌道が、講演・講義・学会発表、または論文等に必要な資料・書類・スライド等を必要とする際、Microsoft Office（Word／Excel／PowerPoint）全般を使用して、資料・書類・スライド等の作成を支援する。
②カンファレンス等で必要な検体を、病理部門の保管庫から収集し、貸し出し・返還処理を行う。
③受入研究者　日浦昌道が会長である日本臨床細胞学会愛媛県支部の事務

業務（会報作成支援・郵送業務、年度総会および学術集会の開催支援、会員情報管理、他）
④書類の整理・保管（個人情報保護法の遵守）
⑤物品注文・管理
⑥FAX送信・郵便物の送付
⑦書類の印刷
⑧来客対応・電話応対
⑨文献検索・その他必要とされる情報の入手
⑩婦人科医局全体の業績報告事務支援・報告書管理等
⑪その他雑務全般

③成果

研究者が円滑な研究を遂行できることを目的に、あらゆる面から研究者のサポートを行った。事務業務・その他様々な雑務を全面的に研究支援者が行うことで、受入研究者・協力研究者の全員が滞りなく研究業務に専念することができた。

主として支援を行った厚生労働省　厚生労働科学研究費補助金　がん臨床研究事業「進行卵巣がんの集学的治療に関する研究」(H19－がん臨床－一般－028) Japan Clinical Oncology Group（日本臨床腫瘍研究グループ）婦人科腫瘍グループ　JCOG0602：OV-NACTC-P3 Ⅲ期/Ⅳ期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する手術先行治療vs.化学療法先行治療のランダム化比較試験（主任研究者：吉川裕之）の分担研究課題は「進行卵巣癌に対するNeoadjuvant Chemotherapy (NAC)の後方視的研究」である。2008年度の症例登録数は4例、フォローアップを続けている前年度の7例をあわせると合計11例に達している。前年度と比べると症例登録数は減少したものの、累積登録数では参加全32施設中総合ランキング5位という結果に健闘が見られる。今後の期待も大きい。

さらに、検体・カルテの貸し出し手続き、資料・書類等の整理・保管を研究支援者の担当とすることで個人情報保護法遵守の強化にもつながった。また、統計処理ソフトなどを使用し、臨床研究成果を電子媒体に保存することで、研究を効率良く分析することができ、総合的な成果を上げている。

④受入研究者の評価

「厚生労働省　厚生労働科学研究費補助金」および「厚生労働省　がん研究助成金」による研究班の支援内容については、上記の報告のとおり、個人情報保護法を遵守し、書類の保管や電子媒体の整理を適切に行っている。

総合評価は、優秀であると認識している。

受入研究者　　日浦　昌道

子宮体癌に対する標準的化学療法の確立に関する研究

１．研究支援者氏名　　田川　深雪

２．研究支援期間
平成２０年４月１日ー平成２０年１０月３１日

３．受入機関
名　称：北海道大学大学院医学研究科
所在地：札幌市北区北１５条西７丁目

４．受入研究者
所属：北海道大学大学院医学研究科生殖内分泌・腫瘍学分野
職種：教授
氏名：櫻木　範明

５．支援活動
①概要
平成２０年４月１日より上記受入研究者の下において子宮体癌に対する標準的化学療法の確立に関する研究課題に関し研究支援を開始した。

②内容
北海道大学病院婦人科において受入研究者らが行った研究、すなわち、1）子宮体癌の骨盤および傍大動脈リンパ節転移リスクスコアの臨床的有用性の検討、2）再発リスクの高い子宮体癌患者対する化学療法の有用性と再発部位の検討、3）p53 遺伝子ドミナントネガティブ変異と子宮体癌の浸潤能、運動能との関連の検討についての臨床データの整理、実験試薬等の準備ならびに文献整理、論文作成を支援した。また受入研究者と主任研究者との事務連絡を担当した。北海道大学病院における子宮体癌新規症例数はおよそ４０例である。田川氏は「がん集学的治療財団」の助成を得て研究支援者として従事し、臨床業務に極めて多忙な婦人科医師・研究者を支援し、情報を整理することにより、医師が基礎的・臨床研究を円滑に推進することに重要な役割を果たした。
またがん集学的治療財団の研究者派遣事業により米国へ派遣された蝦名康彦医師、藤堂幸治医師の渡航準備、報告書作成支援に従事した。

③成果
平成２０年度の子宮体癌についての研究活動とその成果については下記

の通りである。

1）Todo Y, et al. A validation study of a scoring system to estimate the risk of lymph node metastasis for patients with endometrial cancer for tailoring the indication of lymphadenectomy. Gynecol Oncol 2007;104:623-8

教室では、子宮体癌の MRI による３方向の腫瘍経の積（腫瘍量の指標：volume index)、術前血中 CA125 値、組織所見（分化度と組織型）を用いたリンパ節転移スコアを作成し、報告した（pilot study)。本研究では、この pilot study によるスコアを２１１例の異なる体癌患者コホートにあてはめ、本スコアの妥当性を検証した（validation study)。この validation study においても、Volume index、CA125、分化度/組織型はリンパ節転移の独立危険因子として認められた。リンパ節転移頻度は低リスク群で 3.2%、中リスク群で 15.3%、高リスク群で 30.2%、極高リスクで 78.6%であった。傍大動脈節転移頻度は低リスク群で1.0%、中リスク群で11.9%、高リスク群で23.8%、極高リスク群で 57.1%であった。これらは pilot study による LNM score で推定された転移頻度と高い確度で一致していた。

これらの結果からリンパ節転移スコアは術前に子宮体癌のリンパ節転移リスクを推定するのに有用であることが示された。スコア=0 の low risk group では傍大動脈リンパ節郭清は省略可能なことが示唆される

２）Dong P, Tada M, Hamada J, Nakamura A, Moriuchi T, Sakuragi N. p53 dominant-negative mutant R273H promotes invasion and migration of human endometrial cancer HHUA cells. Clin Exp Metastasis 2007;24:471-483.

本研究は p53 遺伝子ドミナントネガティブ（DNE）変異と子宮体癌細胞の浸潤能、運動能との関連を明らかにすることを目的としたものである。本研究の結果 p 53 DNE 変異 R273H は、gain-of-function（GOF）作用ではなく、野生型 p53 遺伝子の転写機能を阻害し、癌浸潤抑制遺伝子の発現を抑制することにより体癌細胞の浸潤能および運動能を促進する可能性が高いと考えられた。 p 53 recessive 変異 R213Q には浸潤能、運動能促進作用は認められなかった。子宮体癌において認められる p53 変異を標的とした治療法開発にあたっては、変異の有無のみではなく、その機能に応じた個別的検討が必要であることを示唆するものである。

3) Watari H, et al. Survival and failure pattern of endometrial cancer patients after extensive surgery including systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy followed by adjuvant chemotherapy（投稿中）

1982 年-2002 年に教室における骨盤およびに傍大動脈リンパ節郭清を含む手術と cisplatin 主体の化学療法を組み合わせた治療を行った 288 例の子宮体癌の再発パターンと生存率を解析した。I 期、II 期、III 期、IV 期患者の 5 年生存率はそれぞれ 97.5 %、87.5 %、85.2 %、12.5 %であった。再発

低リスク、中リスク、高リスク患者の再発率は2.2%、9.2%、20.4%であった。再発部位は遠隔(n=12)，膣(n=8)，腹膜(n=7)，骨盤壁(n=2)，リンパ節(n=2)であった。リンパ節転移はリンパ節郭清範囲を超えた部位に認められた。徹底した後腹膜リンパ節郭清を含む手術とcisplatin主体の化学療法による治療は体癌治療成績向上に有用であると考えられた。

4) Kim SJ, An HJ, Kim HJ, Jungs HM, Lee S, Ko JJ, Kim IH, Sakuragi N, Kim JK. Imup-1 and imup-2 overexpression in endometrial carcinoma in Korean and Japanese populations. Anticancer Res. 2008;28:865-71.

本研究では日韓の2施設が共同で、子宮体癌におけるimup-1とimup-2の発現を検討した。両国ともに子宮体癌組織で正常子宮内膜よりもimup-1とimup-2の発現が亢進していることが明らかとなり、これらの分子が子宮体癌の発現に関与している可能性が示唆された。

5)Ahn HJ, Bae J, Lee S, Ko JE, Yoon S, Kim SJ, Sakuragi N. Differential expression of clusterin according to histological type of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 2008;110:222-9. Epub 2008 Jun 2.

本研究も日韓2施設の共同研究である。子宮体癌の組織型はおおきく類内膜腺癌と特殊型に分けられる。類内膜腺癌は一般にエストロゲン依存性で予後良好で、後者はエストロゲン非依存性で、治療抵抗性を示し予後不良なことが知られている。本研究ではアポトーシス関連蛋白であるクラスタリンの発現と組織型との関連について検討した。クラスタリンは類内膜腺癌でより強い発現が認められた。

6) Watari H, Xiong Y, Hassan MK, Sakuragi N. Cyr61, a member of ccn (connective tissue growth factor/cysteine-rich 61/nephroblastoma overexpressed) family, predicts survival of patients with endometrial cancer of endometrioid subtype. Gynecol Oncol. 2009;112:229-34. Epub 2008 Nov 12.

本研究では子宮内膜細胞の増殖に関与することが示されているCyr61について、子宮体癌組織における発現状態と臨床病理学的諸因子との関連を検討した。その結果、Cyr61高発現とリンパ節転移が独立した予後因子であることが明らかとなり、Cyr61が新しい子宮体癌の予後マーカーとなりうることが示された。

④受入研究者の評価

子宮体癌の発がん機序解明、新しい予後因子同定、新しい治療法開発などに寄与すると考えられる研究の推進に貴重な支援作業を行ったことを高く評価する。

受入研究者　　櫻木　範明

子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究

1．研究支援者氏名

野田　朋美

2．研究支援期間

平成20年4月1日～平成21年3月31日

3．受入機関

名　称：慶應義塾大学病院

所在地：東京都新宿区信濃町35

4．受入研究者

所　属：慶應義塾大学　医学部　産婦人科

職　名：専任講師

氏　名：進　伸幸

5．支援活動

①概要

平成20年4月1日より上記4の受入研究者の下において子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究課題に関し、データ管理と免疫組織化学・FISH法の分野に関する研究支援を開始した。

②内容

研究課題の中には主に2件のテーマが含まれ、研究着手後、その2件に対して広い内容の研究の支援を行った。

まず第一に、『子宮体癌根治術後再発中・高リスク群に対する補助化学療法に関する多施設共同第Ⅲ相無作為比較化試験』の論文作成時におけるデータ管理と統計処理支援であり、多施設からの400症例以上に関する膨大なデータのうち、特に適格性、薬剤投与量、再発部位等に関するデータを整理、固定作業の支援を行い、統計処理の準備段階を支援した。

次に第二は、『若年子宮体癌の妊孕性温存目的黄体ホルモン療法の治療効果と安全性の検討』において、当施設における100症例以上の診療録を整理、管理した。さらに、黄体ホルモン療法施行前、施行中、施行後の病理学的所見のデータを収集し、治療効果および再発を推定し得る因子を探索する目的で、その代表的病理組織の薄切標本を用いて、各種のホルモン因子とDNAミスマッチ修復酵素蛋白・腫瘍免疫因子に対する免疫染色を施行した。また液状細胞診検体を用いたFISH法を行い、特徴ある間期細胞遺伝的所見（第1染色体短腕、第17染色体短腕の欠失）を示す腫瘍細胞の存在の有無

を確認した。これらのデータを収集・管理し、病変消失、再発に関わる因子を探る多変量解析のためのデータ固定も併せて支援した。

③成果

第一のテーマの研究成果は、Gynecologic Oncology 誌に論文掲載された（Susumu N, et al: Randomized phase Ⅲ trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer. A Japanese Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic Oncology 2008 108: 226-233）。その内容は以下の通りである。

研究目的は、子宮体癌根治術後再発中・高リスクと考えられる症例に対する補助療法として、化学療法と放射線療法のいずれが無病生存率（PFS）、全生存率（OS）の改善により強く寄与するかを明かにすることである。

対象は、手術病理学所見において筋層浸潤が 1/2 超の類内膜腺癌である主にⅠC 期からⅢC 期の根治術施行症例で、婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構の無作為比較第Ⅲ相試験（JGOG2033）として症例が 475 症例登録され、化学療法（CAP）群と骨盤外照射（PRT）群に割り当てられた。そのうち 385 例が適格と判断され、PFS、OS を統計学的に検討した。CAP 療法は、サイクロフォスファマイド 333mg/m^2、ドキソルビシン 40mg/m^2、シスプラチン 50mg/m^2 で、4 週間間隔で 3 コース以上投与された。また骨盤外照射群では、40-50Gy が照射された。

結果は、5 年 PFS 率は CAP 群で 83.5%、PRT 群で 81.8%、5 年 OS 率はそれぞれ 85.3%、86.7%であり、両群間において PFS、OS ともに有意差は認められなかった（図 1、図 2）。再発中リスク群を低-中リスク群と高-中リスク群に群別して比較したところ、低-中リスク群では 5 年 PFS 率、5 年 OS 率は CAP 群、PRT 群の間でそれぞれ有意差は無かったが、高-中リスク群においては、CAP 群の方が PRT 群に比較して、5 年 PFS 率（83.8%対 66.2%、ハザード率 0.44）、5 年 OS 率（89.7%対 73.6%、ハザード率 0.24）と有意に予後良好であった（図 3、図 4）。有害事象は両群間で有意な差異は認められなかった。

結論として、本無作為比較試験により、再発中リスク群と判断される至急体癌症例の術後補助療法として、化学療法（CAP）は骨盤外照射とほぼ同等の効果を示し、subset 解析ではあるが、再発高-中リスク群では化学療法（CAP）の方が有意に予後改善を示した。

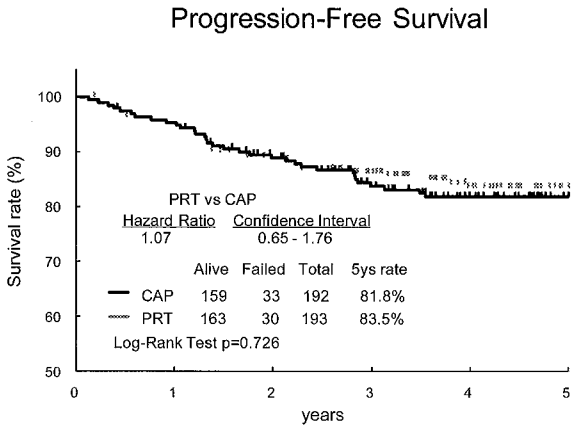


図 1

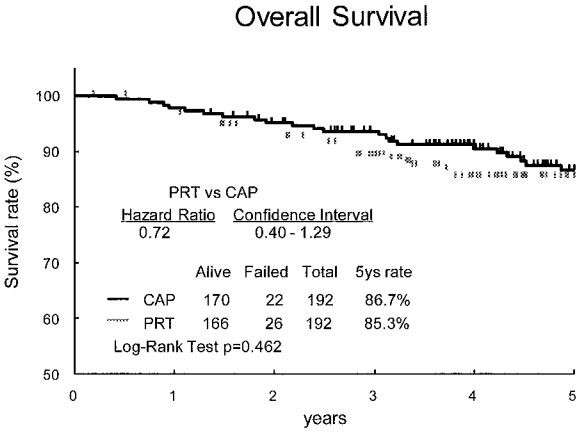


図 2

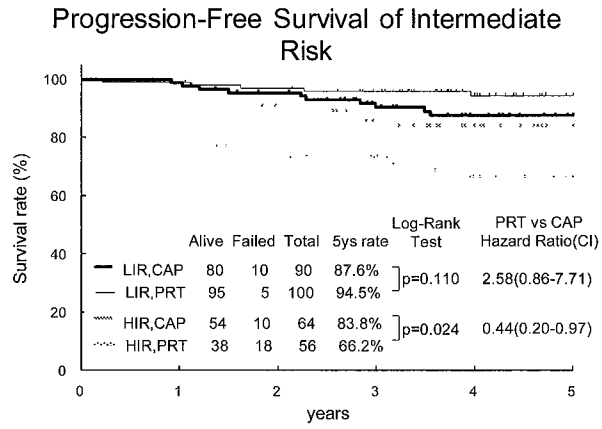


図 3

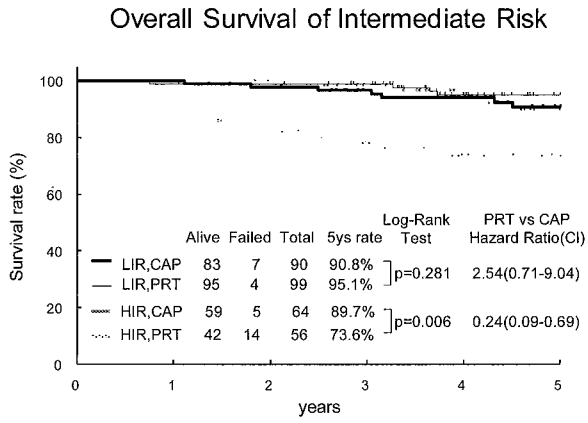


図 4

第二のテーマに関しては、日本産科婦人科学会、国際婦人科癌学会(IGCS)、欧州婦人科癌学会（ESGO）などにおいて学会発表がなされた。その主な内容は以下の通りである。

研究目的は、若年子宮体癌妊孕性温存目的の黄体ホルモン（酢酸メドロキシプロゲステロン、MPA）療法の効果と安全性を明かにすることである。

対象は、1998 年以後，妊孕性温存を希望し，Ⅰa 期以下と推定され内膜全面掻爬にて診断した類内膜癌 G1 58 例、異型内膜増殖症(AEH) 45 例で、MPA(600mg/d)を 4 ヶ月以上投与し、内膜組織診にて 2 ヶ月間病変消失の確認後、再全面掻爬にて残存なき事を確認して寛解と判定した。2 色 FISH 法にて 1p、17p のゲノム異常も検索した。寛解後。既婚者には排卵誘発を、未婚者には Holmstrom 療法を施行し、3 ヶ月ごとに内膜組織診を行い、AEH 以上の再発に関わる因子を多変量解析(Cox 比例ハザードモデル)にて検討した。

観察期間中央値は 950 日、初回治療時年齢中央値は 35 才で、初回治療非奏効は 8 例、初回治療病変消失率は G1 腺癌で 86.9%、AEH で 95.7%であった。子宮内再発は、それぞれ、2 年時で 50.0%、47.8%、5 年時で 61.2%、57.8%

であった（Kaplan-Meier 法）。また子宮外再発は 2.7%に認められた。また子宮摘出に至った 23 例において、卵巣癌または腹膜癌と考えられる重複癌の存在は 3.5%に、子宮体癌からの卵巣転移と考えられる症例は 2.7%に認められた。転移 3 例は、治療中に分化度が G1 から G3 へ変化した 1 例、1 年間通院中断した 1 例、初回治療終了後 5 ヶ月の 1 例であり、MPA 療法反復例には転移は認められていない。有害事象として、肝機能障害（G2）1%、凝固能亢進 6%、体重増加（5kg 以上）11%などが見られたが、重篤なものは確認されなかった。

反復治療を含む全 68 コース中 60 コースで治療前に FISH 異常が確認され、FISH 異常が治療終了時に持続していた 53 コースでは 37 コースが再発したのに対し、FISH 異常が消失した 7 コースでは 2 コースのみが再発した。両群の平均無病期間は，各 593 日(95%信頼区間 506-927 日)、1310 日(741-1879 日)(p=0.062)であった。

また、再発に関わる因子の検討として、年齢、BMI、月経不整、近親 2 度以内の HNPCC 関連癌(大腸癌，胃癌など)家系内集積、FISH 異常、組織型などの因子のうち、多変量解析にて、月経不整(p=0.055、HR2.37)と癌集積(p=0.009、HR3.00)が再発に影響を与える独立予後因子として抽出された。

結論として、MPA 療法による病変消失率は高いものの、子宮内再発率も高く，病変消失後は早期に妊娠を目指す必要がある。また、子宮外病変（重複癌と転移を含めて）が約 6%に存在することが明かとなり、MPA 治療前後において、適時画像検査にて精査し、十分説明することが必要である。さらに再発危険因子として月経不整と癌家族歴に留意する必要があることが初めて判明したが、この 2 因子は、若年体癌発症に関わる排卵障害に伴うエストロゲン過剰刺激と DNA ミスマッチ修復機構異常を背景としていると考えられる。MPA 投与終了時期は、内膜組織診、細胞診において異型細胞が消失しても FISH 異常所見が持続している場合は MPA 投与と内膜掻爬を続行することが再発率を低下させるのに有用である可能性が示唆された

④受入研究者の評価

2 件の研究テーマに関して、研究支援者は、多数の子宮体癌症例の臨床データの入力やデータ整理、診療録整理などの業務を遂行し、ならびに統計解析準備を行ってきた。また免疫組織化学や FISH 法などの研究業務も併せ遂行してきた。そのデータ管理能力、および実験遂行能力は非常に高く、膨大な臨床データと実験データを的確に収集、管理し、統計学的解析に供するに足る精度の高いデータを提供してきた。この研究支援者の業務がなければ、今回の分担研究の成果は得られなかったと判断される。分担研究遂行に際して、当研究支援者が十分な業務を遂行したと高く評価するものである。

受入研究者　　進　伸幸

切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究

1．研究支援者氏名　　武智　祥江

2．受入研究者

所　属：独立行政法人国立病院機構四国がんセンター　臨床研究部

職　名：臨床研究部長

氏　名：井口　東郎

所在地：愛媛県松山市南梅本町甲 160

3．研究支援期間

平成 20 年 4 月 1 日　～　平成 21 年 3 月 31 日

4．研究業務実施の概要

平成 19 年 8 月 1 日より、受入研究者である独立行政法人国立病院機構四国がんセンター臨床研究部長 井口東郎先生の下において厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業（第 3 次対がん総合戦略研究事業）「切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究」の研究支援を開始しております。この度は、平成 20 年 4 月 1 日より平成 21 年 3 月 31 日の 1 年間の研究支援内容を報告させて頂きます。

切除不能胆道がんの標準治療法を確立することを目的としている本研究でまず最初に実施される比較試験の“ゲムシタビン+S-1 併用療法と S-1 単剤療法のランダム化第Ⅱ相試験”においては、研究初年度にも研究事務局においてプロトコール作成の作業が進められており、平成 20 年 12 月には「進行胆道癌を対象としたゲムシタビン+S-1 併用療法と S-1 単剤療法のランダム化第Ⅱ相試験」が JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）プロトコール審査委員会において承認されました（JCOG0805)。

研究支援者は、1）JCOG で承認された研究プロトコール「進行胆道癌を対象としたゲムシタビン+S-1 併用療法と S-1 単剤療法のランダム化第Ⅱ相試験」が自施設の IRB で承認を得るため、申請書類の作成を支援、2）自施設での「進行胆道癌を対象としたゲムシタビン+S-1 併用療法と S-1 単剤療法のランダム化第Ⅱ相試験」の IRB 承認後の JCOG への報告など試験開始前の準備を支援、3）受入研究者が出席する研究打合せ会議においての必要資料の整理やプレゼンテーションスライドの作成を支援、また、4）改定「臨床研究に関する倫理指針」

（平成21年4月1日より施行）には、講習会を受講したりホームページ等で関係資料を閲覧するなど、見聞に努め、受入研究者の着手している本研究に関連する研究においても、資料の検索，収集やデータ整理などの支援を行いました。

日常業務では、受入研究者が研究や診療などの業務に専念できるよう、事務的業務を支援しました。以下に主な作業内容を整理いたします。

1）会議および学術研究会，研究セミナーなどの会場調整や資料作成等の事前準備、受付や資料配布等当日の会の進行補助等
2）講演や講義，学会発表，原稿執筆などに必要な資料の整理、文書の作成や画像処理などのプレゼンテーションスライドの作成支援等（個人情報保護法の遵守に努める）
3）文書類，図表などの印刷
6）資料のコピー
7）研究費の経理事務、研究に必要な物品の調達
8）受入れ研究者の着手しているその他の主な研究（厚生労働省がん研究助成金：がん生物像を規定するがん組織微小環境に関する研究　主任研究者：国立がんセンター　東病院臨床開発センター石井源一郎先生，など）においてのデータ整理，資料の検索や収集，画像処理などプレゼンテーションスライド等の作成支援等
9）受入研究者が指導する若手医師，研究者，研究員に関わる事務的補助業務
10）FAXや郵便物の発送，受け渡し
11）電話，来客応対
12）研究セミナーや学会等の開催案内等、研究に関連する資料の掲示や関連するホームページの内容更新（原稿依頼および確認作業）などの広報作業
13）e-Rad（府省共通研究開発管理システム）による自施設内の研究者情報の管理（登録・更新など）
14）e-Rad等を使用しての研究申請の補助（厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業など）、文部科学省科学研究費補助金の研究機関が行う事務などの、自施設の研究者が参画する研究事業に関連する補助的業務
15）その他の雑務

当該研究期間においては臨床試験の研究プロトコールが策定され試験が始動されました。研究支援者は、今後もさらなる見聞を重ねて知識の習得に努め、よりよい研究支援を行えるよう努力いたします。

がん患者の意向による治療方法等の選択を可能とする支援体制整備を目的とした、がん体験をめぐる「患者の語り」のデータベース

１．研究支援者氏名　佐藤（佐久間）りか

２．研究支援期間

平成２０年４月１日～平成２１年３月３１日

３．受入機関

名　称：東京学芸大学

所在地：東京都小金井市貫井北町４－１－１

４．受入研究者

所　属：東京学芸大学教育学部

職　名：教授

氏　名：朝倉　隆司

５．支援活動

①概要

19年8月1日より上記4の受入研究者の下において開始した、がん患者の意向による治療方法等の選択を可能とする支援体制整備を目的とした、がん体験をめぐる「患者の語り」のデータベースに関する研究を、20年度も継続して実施した。本研究は、英国Oxford大学において作られているDIPEx（Database of Individual Patient Experiences）をモデルに、国内の乳がん・前立腺がん患者各50名にインタビューを行なって、その語りの内容を映像・音声・テキストの3形式でデータベース化し、その一部をインターネット上に、患者や家族、医療者が自由に利用できるような形で公開することを目指している。20年度については、インタビューの本調査が行われ、一部データ分析を行って、ウェブサイト構築の準備を進めた。

②内容

本研究支援者は、研究を統括する事務局として、3月末に至るまでに20回を超す会議の開催業務を遂行した。20年11月24日には、秋葉原UDXカンファレンスにて、一般向け報告会として公開フォーラム「患者の語りが医療を変えるPart3：“がん患者の語り”データベースにあなたは何を期待するか」を企画・開催し、190名近い参加者を得た。

また、新聞・雑誌・ＴＶなど各種マスメディアへ向けた広報活動を行なったほか、『情報管理』への投稿などを通じて専門家に向けた情報発信も行なった。

インタビューに関しては、前立腺がん患者 17 名、乳がん患者２名のメインインタビュアーを務め、さらに前立腺がん患者 12 名、乳がん患者１名のインタビューにサポートスタッフとして同行した。インタビュー終了後は、反訳されたデータをインタビュイーに戻して訂正・確認作業を行った上、本人の希望に沿って編集を加えて作られた最終原稿を、質的データ解析ソフト MAXqda に読み込んでコーディングを行い、患者に有用と思われるようなトピックを 25～30 ほど抽出する作業を行っている。さらに、それぞれのトピックの例としてふさわしい語りの引用をそれぞれにつき 10 個程度選び出す作業があり、20 年度は一部サンプルを使って、ダミーのウェブページを作成するところまで作業を進めた。

さらに21年2月､英国Oxford大学にて開催されたDIPEx International設立会議に参加し、国内での研究の進捗状況について報告を行ったほか、DIPExリサーチグループのメンバーと面談し､インタビュー調査やデータ分析、ウェブサイト構築等について情報が不足している点について、確認作業を行った。

③成果

●事務局として開催準備・資料作成に関わった会議・報告会一覧

080413　第１回調査チーム会議
080420　第２回調査チーム会議
080424　第３回調査チーム会議
080430　第４回調査チーム会議
080517　第５回調査チーム会議
080521　第６回調査チーム会議
080712　第７回調査チーム会議
080806　第８回調査チーム会議
080813　第１回ウェブ制作会議
080906　第９回調査チーム会議
080924　第２回ウェブ制作会議
081008　第３回ウェブ制作会議
081011　第 10 回調査チーム会議
081102　第４回ウェブ制作会議
081120　第５回ウェブ制作会議
081123　第 11 回調査チーム会議

081124　公開フォーラム「患者の語りが医療を変える Part 3：“がん患者の語り”データベースにあなたは何を期待するか」
081220　第 1 回班会議（全体会議）＋第 12 回調査チーム会議
081221　第 13 回調査チーム会議
090112　第 14 回調査チーム会議
090121　第 15 回調査チーム会議
090122　がん臨床研究成果発表会
090221　第 16 回調査チーム会議

●広報活動の成果（一部）

・NHK クローズアップ現代　2008 年 7 月 24 日
・日本経済新聞　2008 年 6 月 1 日　「患者の「語り」ネットで共有」
・共同通信配信「がんの『語り』ネットで公開へ」～京都新聞 2008 年 12 月 9 日、神奈川新聞 12 月 8 日、中国新聞 12 月 10 日、沖縄タイムス 12 月 11 日、徳島新聞 12 月 14 日、千葉日報 12 月 14 日、東奥日報 12 月 16 日、四国新聞 12 月 17 日、山形新聞 12 月 19 日、福島民報 12 月 21 日、神戸新聞 12 月 24 日、岩手日報 12 月 24 日、高知新聞 2009 年 1 月 9 日、埼玉新聞 1 月 17 日、山梨日日新聞 2 月 27 日他
・スマートナース　2009 年 2 月号　「Nurse Trend①DIPEx 患者の病気体験談をホームページで公開」
・日経パソコン　2009 年 1 月 26 日号「患者自身の声だからこそ受け手に伝わるものがある」

●学術論文

佐藤（佐久間）りか：「患者体験」を映像と音声で伝える～「健康と病いの語り」データベース（DIPEx）の理念と実践，情報管理，2008, Vol.51 no.5，pp307-320

④受入研究者の評価

国内の乳がん・前立腺がん患者各 50 名に対するインタビューを基に、その語りのトピクスごとに映像・音声・テキストの 3 形式でデータベース化し、公開できるように研究支援を行っており、十分に評価できる。

受入研究者　朝倉　隆司

がん患者の意向による治療方法等の選択を可能とする支援体制整備を目的とした、がん体験をめぐる「患者の語り」のデータベース

１．研究支援者氏名　　射場　典子

２．研究支援期間
平成２０年４月１日～平成２１年３月３１日

３．受入機関
名　称：東京学芸大学
所在地：東京都小金井市貫井北町４－１－１

４．受入研究者
所　属：東京学芸大学教育学部
職　名：教授
氏　名：朝倉　隆司

５．支援活動
①概要
平成 19 年度に引き続き、平成 20 年４月１日より上記４の受入研究者の下において、がん体験をめぐる「患者の語り」のデータベースに関する研究課題に関する研究支援として、主としてインタビュー協力者のリクルート活動、インタビュー調査の実施、データ分析作業を担当し、実施した。

②内容
１）インタビュー協力者のリクルート活動について
「患者の語り」データベース作成のために、全国の乳がん、前立腺がん体験者でインタビューに協力してくれる体験者を募集するため、リクルート活動を実施した。前年度に引き続き、「がん患者の語り」ウェブサイトに募集条件を掲載しての募集、メディアを通した募集に加え、対象者の条件に合わせて、医療者を中心としたネットワークを活用しての募集活動を実施した。医療者を通じた協力者募集活動には全国 50 ヶ所以上の医療機関や医療系大学の医師・看護師の協力を得た。また、リンパ浮腫については、患者会に募集活動の協力を依頼した。メディアを通じての募集については、テレビと新聞の取材への協力を行った。
２）インタビュー調査（データ収集）について
全国の乳がん、前立腺がん体験者を対象にインタビューを実施した。インタ

ビュアーとして実施したのは乳がん体験者 41 名、前立腺がん体験者 5 名、撮影・録音担当者として実施したのは乳がん5名、前立腺がん2名であった。

3）インタビューデータの分析作業について

インタビューデータの分析は、主として乳がんを担当した。インタビューで録音された音声データは、すべてテキストに起こした後、匿名化し、インタビュー協力者によって内容を確認し、同意を得たデータのみが分析対象となる。現在、インタビュー協力者の確認が済んで返却された分析対象の乳がん体験者のデータは 42 名分である。これらのデータについて質的分析補助用ソフト MAXqda を用いて分析を実施した。

4）データベース作成に関するマニュアルの改訂について

患者の生の語りを収集し、データベースを作成する手法について、本邦における方法論を確立することを主目的とし、昨年度、作成した調査マニュアルに沿ってインタビュー調査を実施し、改訂が必要な箇所について検討した。

③成果

1）リクルート活動の成果

ここでは、乳がんについて成果を述べる。インタビュー協力者のうち、本研究班ウェブサイトのリクルート用ページを見たり、イベントでのチラシ配布やテレビ・新聞・雑誌等の報道を通じて、自ら応募した人は 47 名中 22 名であった。その他は医療者からの紹介が 12 名、知人等からの紹介が 11 名、患者会からの紹介が 2 名であった。

2）インタビュー調査

ここでは、研究参加への同意が得られた乳がん体験者 47 名（平成 19 年度から累計）についてインタビューの結果を述べる。

・インタビュー協力者の背景

インタビュー時の年齢は 20 代 1 名、30 代 3 名、40 代 21 名、50 代 13 名、60 代 6 名、70 代 3 名で平均 50.5 歳（25～79 歳）、診断時の年齢は 20 代 2 名、30 代 12 名、40 代 21 名、50 代 5 名、60 代 5 名、70 代 2 名で平均 45.9 歳（22～74 歳）であった。診断からの期間は平均 4.6 年（1 年未満～22 年）で、病期は、0～Ⅳ期をすべて網羅し、発見時にⅣ期だった人が 2 名で、インタビュー時、再発・転移の見られた人が 10 名含まれていた。インタビュー協力者に見られた再発・転移部位は、残存乳房、皮膚、鎖骨下リンパ節、骨、肝臓、卵巣、脳、胸膜、肺、胃であった。インタビュー協力者の中には、炎症性乳がん、パジェット病、男性乳がん各 1 名が含まれていた。発症時に妊娠中の人は 1 名、授乳中の人は 3 名いた。子宮頸がん、子宮体がん、胃がん、大腸がん等の 2 重がん体験者も 7 名いた。

治療法は、初期治療としては、手術（乳房切除±リンパ節郭清 or センチネルリンパ節生検、乳房温存±リンパ節郭清 or センチネルリンパ節生検、うち内視鏡的切除術が 1 名）、乳房再建術（人工物 or 腹直筋皮弁 or 広背筋

皮弁による同時再建、人工物による二期再建)、化学療法（術前、術後)、ホルモン療法（内服薬、皮下注射、それらの併用）を受けている人が含まれた。中には、診断当初から無治療を選択した人もいた。これらの治療を受けた人の中には、腋窩リンパ節郭清でリンパ浮腫になった人、ホルモン療法による肝機能低下、放射線・ホルモン剤による間質性肺炎などの重篤な副作用を体験した人も含まれていた。

再発・転移への治療としては、再発部位（皮膚、乳腺、リンパ節）の追加切除、化学療法、ホルモン療法、骨転移へのビスホスホネート投与、骨転移への放射線照射、脳転移への全脳照射、肝転移への動注化学療法やラジオ波治療、卵巣転移またはホルモン療法としての卵巣摘出術が行われていた。また、痛みなどの症状緩和のために緩和治療を受けている人は 2 名いた。さらに以上のような治療に加え、多くの人が何らかの代替・補完的治療を平行して行っていた。また、不眠やうつ状態になり、精神科等でカウンセリングや投薬などの治療を受けている人もいた。

協力者の居住地域は、北海道 2 名、東北 4 名、北関東 1 名、首都圏 18 名、東海 4 名、北陸 2 名、近畿 7 名、中国 2 名、四国 2 名、九州 3 名、離島地域 3 名（21 都道府県）で甲信越地域を除く地域をカバーした。

社会的な背景として、婚姻状況・家族背景は既婚が 27 名と過半数を占め、未婚が 11 名、離婚・死別が 9 名、子どものいる人が 29 名、家族等の同居者がいる人が大半を占めたが、1 人暮らしの人も 8 名いた。診断時にフルタイム、パートタイムで仕事をしていた人は 37 名で、治療のため休職し期間をおいて復職したり転職した場合と診断を受けてから仕事を辞めた場合があった。

・インタビューの概要

平均インタビュー時間は、136 分（78～241 分）で追加インタビューを行った 1 名を除く 46 名に 1 回のインタビューを行った。インタビュー時撮影に同意した人は 41 名でそのうち 3 名が映像非公開を希望した。また、インタビュー場所は自宅が 28 名、会議室やホテルなどが 19 名でこの多くが自宅以外でのインタビューを希望した場合であったが、中には出張などで上京した機会を利用した場合も含まれている。インタビュー時間と場所の関係は、自宅の場合が平均 142 分、会議室やホテルなど自宅以外の場合が平均 128 分で、自宅の場合が長かった。また、インタビュー時間と自発的応募との関係は、自発的応募の場合が平均 146 分、紹介での応募の場合が平均 126 分で、自発的応募の場合が長かった。

プロジェクトの説明、研究のインフォームド・コンセント、機材の準備と片付け等を含めたインタビュー全体の所要時間は短くて 3 時間半から 4 時間、長い場合は 7 時間近くかかることもあった。

3）データ分析

がん患者の語りウェブページに掲載するトピック案として導き出されたものは、次の通りであった。

【１．発見から治療を始めるまで】
①　異常の発見
②　乳がん検診
③　病院（医師）の選択とセカンドオピニオン
④　診断にいたるまでの検査
⑤　乳がんと診断されたときの気持ち
【２．治療の経験】
①　治療の選択・意思決定
②　情報との付き合い方
③　医療者との付き合い方
④　乳房温存療法
⑤　乳房切除術
⑥　乳房再建術
⑦　内視鏡的切除術
⑧　化学療法
⑨　放射線療法
⑩　ホルモン療法
⑪　再発･転移の治療
⑫　リンパ浮腫
⑬　代替･補完的治療
【３．がんになった後の生活と人生】
①　家族や友人、周囲の人々のこと
②　女性性の変化とパートナーとの関係
③　再発予防や体調維持のために気をつけていること
④　乳がんとの付き合い方（つらかったこと、支えや励まし）
⑤　同病者との交流
⑥　仕事のこと
⑦　治療にかかる費用
⑧　将来への不安
⑨　乳がんという転機
⑩　今後の生活への希望
⑪　他者へのメッセージ

以上のものに、次年度は残りのデータを追加分析して最終的なトピックを決定し、がん患者の語りのトピックサマリー（talking about）の執筆、映像・音声クリップの選択などを行う予定である。

４）データベース作成に関するマニュアルの改訂について

調査には計 4 名のリサーチャーが関わっているが、調査マニュアルの存在は一定の質を確保するために役立った。

④受入研究者の評価

国内の乳がん患者各 50 名に対するインタビューを基に、語りのトピクス

をおよそ30抽出し、映像・音声・テキストの3形式でデータベース化して公開できるように研究支援を行っており、十分に評価できる。

受入研究者　　朝倉　隆司

がん医療における医療と介護の連携のあり方に関する研究

１．研究支援者氏名　　高橋　雅美

２．受入研究者

所　属：筑波記念病院つくば血液病センター

職　名：次長

氏　名：鞍馬　正江

所在地：茨城県つくば市要 1187-299

３．研究支援期間

平成 20 年 4 月 1 日　ー　平成 21 年 3 月 31 日

４．研究業務実施の概要

平成 20 年 4 月 1 日より、上記２の研究指導者の下において、がん医療における医療と介護の連携のあり方に関する研究課題に関し、特にがん在宅医療・介護の分野での研究支援を開始した。今年度は、医療と介護を必要とする高齢がん患者が、QOL を維持した在宅療養生活を送るために重要な点を明らかにすることを目的とし、多発性骨髄腫の高齢患者２事例を検討した。

対象／方法

在宅療養開始時に訪問診療・訪問看護を導入していた多発性骨髄腫２事例を対象とし、訪問診療・訪問看護記録から調査を行った。病状、要介護度の変化と社会資源という視点で経年的に分析した。

【事例 A】A 氏：発症時 74 歳、男性。多発性骨髄腫 IgA 型 stageⅢA。共働きの息子夫婦、孫２人と同居。

【事例 B】B 氏：発症時 67 歳、女性。多発性骨髄腫 IgG 型 stageⅢA。夫と２人暮らし。息子と娘はそれぞれ県外に在住。

結果

1．事例A紹介

A氏は、2004年に多発性骨髄腫が判明し、訪問診療と訪問看護を導入して在宅療養生活を開始した。病名や病状については、家族の意向により、A氏にはがんという言葉を使わずに説明が行われた。病状、要介護度および社会資源の経年的変化を図1に示す(図1①ー⑧は表1を参照)。2004年にMP療法6クール行ったが、効果を得ず、要介護度1、認知症高齢者自立度IIaで在宅療養を開始した。その後、病状は緩やかに進行、2005年には要介護度5、2006年には認知症高齢者自立度IVになり、9月原病悪化のため死亡した。

2．事例B紹介

B氏は、1997年に多発性骨髄腫と診断され、1999年K病院にて放射線治療を受けた。その後、自宅近くの病院に転院し、訪問診療と訪問看護を導入して在宅療養生活を開始した。病名、進行度、服用薬剤名については、夫と共に告知を受け、理解していた。病状、要介護度および社会資源の経年的変化を図2に示す(図2①ー⑫は表2参照)。2000年在宅療養開始時は要介護度4で認知症はなかった。MP療法4クール行い部分寛解、2001年に寛解に至った。要介護度も3に改善した。2003年に骨折・再燃してMP療法・VADを行い、要介護度は4に悪化した。その後、病状は落ち着き、リハビリテーション効果もあって2007年には要介護度が2に改善した。

3．事例Aと事例Bの相違点

(1)介助者の状況

事例Aの主たる介助者である長男の嫁は仕事を持ち、かつ子育て中であり、時間的にも精神的にも余裕がなかった。そのため、介護負担感が非常に大きかった。一方、事例Bの介助者である夫は、社会資源について自ら情報収集し、利用可能なサービスを積極的に利用したため、介護負担感は小さかった。

(2)社会資源の利用

事例Aでは発症前A氏が自立していたため、A氏も家族も社会資源を利用する視点を持つことができず、体調の悪化や家庭内の緊張が限界に達してようやくサービスを導入する「後手型」であった。それに対して、事例Bは、状況が悪化する前にB氏や夫が自ら利用可能な社会資源を選択し、迅速に導入する「先手型」であった。

(3)在宅での医療的ケア

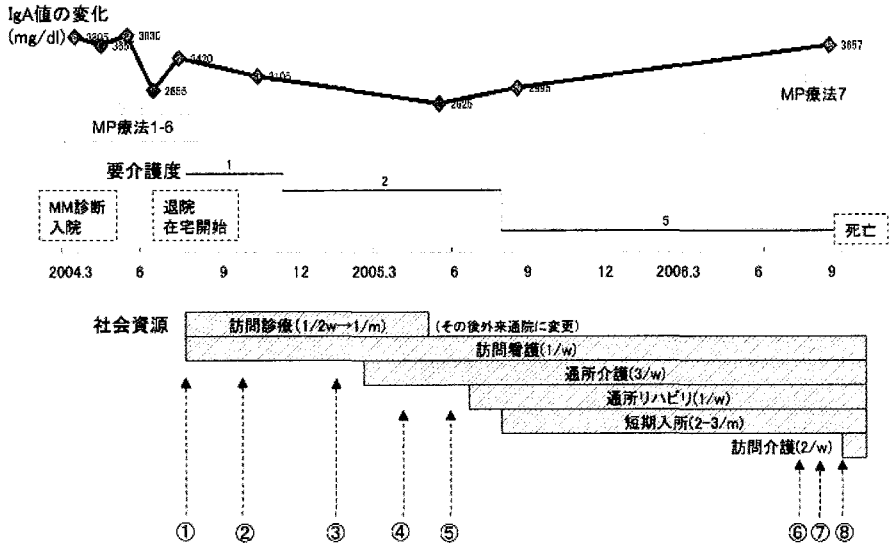
事例Aでは、週1回の訪問看護が他サービス利用との関係で不定期になることもあり、病状管理が不十分であったが、事例Bでは訪問看護を週2ー3回利用し、疼痛や薬

剤の効果・副作用について迅速に対応してもらえるようケア計画を策定した。

(4)ADL 維持

事例 A において家族は患者に「自分でできることはできるだけ自分でして欲しい」と希望していたが、患者にそのような意識はなく、家族も専門職による自立のための指導や機能維持訓練が必要だという認識はなかった。それに対し、事例 B では患者に「動かないと動けなくなる」という意識があり、理学療法士によるリハビリテーションを積極的に行い、ADL を拡大した。

図1 【事例A】病状・要介護度の変化と社会資源

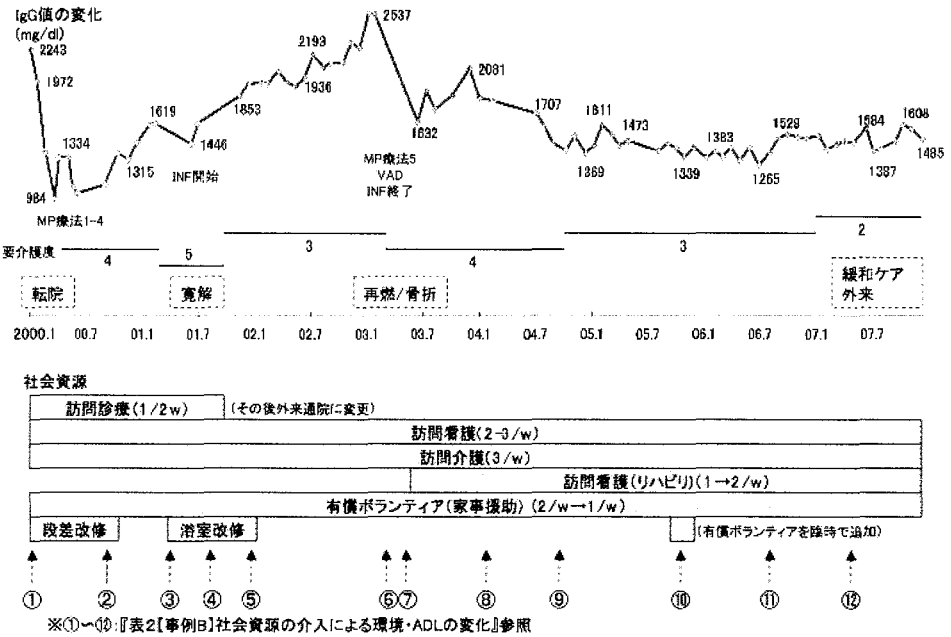


※①～⑧:『表1【事例A】社会資源の介入による環境・ADLの変化』参照

表1 ［事例 A］社会資源の介入による環境・ADL の変化

時期		状態	対応		結果／ADL の変化
			提案者	支援内容／社会資源	
①	2004.8	退院	医師	訪問診療、訪問看護の導入	○病状の管理、環境の確認
②	2004.10	精神的に不安定になり家族の負担増大	訪問看護師	B 氏の状態・家族の緊張状態を受け、診察を受けるよう助言	○入院し適切な治療 ○家族の疲労を回復
③	2005.1	自宅での入浴が全介助に	訪問看護師	ケアマネージャーに相談、入浴のため通所介護 3 回／週利用へ	○褥瘡改善、本人楽しみに ×生活リズムの変化で家族のストレスアップ
④	2005.4	腰痛増減を繰返し、本人入院治療を希望	訪問看護師	受診を提案→受診、短期入院治療も提案される	×本人の希望は受入れられず、家族の希望優先
			長男／長男の嫁	通所介護に慣れたので在宅の継続を希望	
⑤	2005.5	腰痛の訴え継続	訪問看護師	施設入所の検討や在宅サービス増加を提案、家族は毎日通所介護の利用を希望	○精神的安寧が確保される ○短期入所が家族のレスパイトに ×自力で可能なことも行わなくなり ADL が低下
				通所リハビリ 1 回／週開始	
				短期入所 2ー3 回／月開始	
⑥	2006.7	疼痛増強し、短期入所・通所介護をキャンセル	ケアマネージャー	訪問看護への連絡増加 訪問介護導入を勧めるが家族が希望せず	×ADL 低下しているが、適切な支援を追加できず
⑦	2006.8	ADL 低下／家族が在宅生活に不安	ケアマネージャー	訪問看護師・医師に相談 入院→短期入所を利用	×食欲、ADL 低下
⑧	2006.8	短期入所で対応困難になり在宅へ	ケアマネージャー	再度訪問介護導入を勧める→訪問介護 2 回／週開始	○日中生活の安全が確保 ○食事量の増加 ×訪問介護導入の遅れ

図2 【事例B】病状・要介護度の変化と社会資源



※①ー⑫:『表2【事例B】社会資源の介入による環境・ADLの変化』参照

表2 [事例B]社会資源介入による環境・ADLの変化

時期		状態	対応		結果／ADLの変化
			提案者	支援内容／社会資源	
①	1999.12	退院	夫	利用可能なサービスについて情報収集	○平日毎日サービスが利用できるよう手配、夫の負担が軽減
②	2000.8	疼痛により座位の保持困難	整形外科医	マックスベルト装着	○疼痛緩和、短時間の座位可能 ○外食等外出の機会も増加
③	2001.4	入浴による疼痛緩和を実感	本人／夫	浴室改修	○自宅での安全な入浴 ○疼痛の緩和
			本人／夫	入浴介助:訪問看護+訪問介護	
④	2001	骨髄腫寛解			○体調の安定
⑤	2001.12	夫の入院	本人／夫	友人の手伝いを確保	○早めの準備でスムーズに在宅生活を継続
⑥	2003	骨髄腫再燃、治療			×状態の悪化
⑦	2003.9	両側大腿骨頸部骨折／手術	理学療法士	退院時家屋訪問、バスボード使用等を提案→手配 訪問リハ1回／週開始	○より安全な入浴 ○筋力・体力を増強し、安定した歩行へ→活動範囲の拡大
⑧	2004.2	リハビリ効果	本人	訪問リハ2回／週に	○ADL維持・拡大
⑨	2004.10	入浴回数を増加し疼痛緩和を希望	本人	ヘルパーに対する訪問看護師の入浴介助指導	○訪問介護での入浴の増加 ○疼痛の緩和
⑩	2005.10	夫の体調不良で本人の家事量増加、疲れ	本人	ケアマネージャーに相談、臨時で有償ボランティア・サービス追加 ショートステイも検討	○近所や親戚の支援により在宅生活を維持 ○本人の訴えに対し迅速で適切な支援が実現(様々なサービスを想定し準備)
			ケアマネージャー	訪問看護師と在宅生活サポートについて情報交換	
⑪	2006.7	長距離旅行参加を決定	本人／夫	車椅子レンタルをケアマネージャー・理学療法士と相談 理学療法士の車椅子指導	○早めの準備でゆとりをもった旅行に ○外泊・外出に自信
⑫	2007.2	疼痛持続への不安	本人	緩和ケア専門外来を受診	○疼痛の軽減、麻薬の中止

考察

医療と介護を要する高齢がん患者がQOLを維持した在宅生活を送るためには、以下の点が重要であると考えられる。

1．社会資源の迅速な導入／患者および家族の情報の蓄積

社会資源を迅速に活用するためには、患者や家族が正しい情報を持っていることが重要である。しかし、実際には、「社会資源を利用しよう」という意識はなく、退院して初めて生活の変化に直面し、「どうしたらいいかわからない」という状況に陥る場合も多い。このような患者や家族に対しては、知識を増やして、社会資源利用のイメージを持ってもらうよう、関わっている専門職が意識的に情報を提供して社会資源を取り込む働きかけを行い、具体的な社会資源の導入に結びつけることが重要である。

2．訪問看護の重要性

多発性骨髄腫の患者は、在宅生活においても、疼痛コントロール、定期的な血液検査や全身状態の観察、薬の効果・副作用についての観察や主治医へのフ

ィードバック等が必要であり、定期的な医療のケアが不可欠である。訪問看護を重要なサービスとしてケア計画に位置付けることで、生活の中で一定の医療のバックアップが得られ、安心した在宅生活ができると考えられる。

また、訪問看護は、医療系でない他職種に対して医療の視点から情報を提供し、場合によっては指導する役割も担っている。要介護認定を受けている高齢がん患者は介護保険の様々なサービスを利用するため、在宅という枠組みの中で連携する各職種にとっても、医療の正しい知識を持つ訪問看護は重要な役割を担っている。

3．リハビリテーションの重要性

事例Bでは、定期的に訪問看護のリハビリテーションを行い、ADLが改善した。訪問によるリハビリテーションは生活環境に即した個別性の高いものであり、通所では難しいきめ細やかな対応が可能である。また、易感染性を心配する患者や家族も多いため、訪問の方が安心感を得られるという利点もある。

また、訪問看護によるリハビリテーションの利用は、病状を管理しながらリハビリテーションを行う必要がある患者にとって、情報共有の迅速性という点で非常に有用だといえる。訪問看護師とリハビリスタッフ（理学療法士や作業療法士等）が同一事業所から派遣されているため、患者の病状等について情報交換が非常にスムーズであり、より安全な機能訓練が可能である。患者や家族にとっても、何度も同様の説明をする必要がなくなり、負担が軽減される。しかし、費用の面から考えると、訪問看護によるリハビリテーションは訪問リハビリテーションより割高であり、利用しやすいサービスとは言い難い。病状管理が必要な患者の在宅におけるリハビリテーションが安全かつ十分に行われるためには、訪問看護によるリハビリテーションの意義を評価し、点数等も含めてより利用しやすいように改善する必要があると思われる。

結論

医療と介護を要する高齢がん患者がQOLを維持した在宅生活を送るためには、医療のバックアップを確実に受けることと、生活に即した機能低下予防訓練を行うことが重要であると明らかになった。また、ADLが低下しやすい高齢がん患者が適切な社会資源を速やかに導入するためには、患者や家族が社会資源等の情報をできるだけ早期に蓄積し始めることが重要であると判明した。

成人T細胞白血病(ATL)に対する同種幹細胞移植療法の開発とそのHTLV-1排除機構の解明に関する研究

1. 研究支援者氏名　　高田　豊

2. 研究支援期間
　平成20年4月1日　ー　平成21年3月31日

3. 受入機関
　名　称：独立行政法人国立病院機構　九州がんセンター
　所在地：福岡県福岡市南区野多目3丁目1-1

4. 受入研究者
　所　属：独立行政法人国立病院機構　九州がんセンター・臨床研究部
　職　名：臨床研究部　部長
　氏　名：岡村　純

5. 支援活動
①概要
平成20年4月1日より、がん集学的治療研究財団の研究支援者として、上記4の受入研究者の下において、上記5の研究課題に関する研究支援を、特に表1に示す研究支援を開始した。

表1

1. 登録症例検体の連絡
2. 移植検体のキメラ解析
3. 検体の保存・整理

②内容
[目的と背景について]
研究支援の目的は、成人T細胞白血病(ATL)に対するより優れた治療法の開発とHTLV-1 排除機構の解明に一助を為すことである。

成人T細胞白血病(ATL)はHTLV-1による感染が原因で起こり、日本人、特に西南部日本を中心にその発症が多いウイルス性疾病である。しかし、交通網の発達や経済活動の広がりのため、発症者は国内各所に見られている。世界的に見れば、このウイルス性疾患はカリブ海沿岸をはじめ、日本以外でもかなり多数が見られている。感染は乳時期母子感染によるものが大半であるが、発病は感染者の2－5％程度で、しかも数10年潜伏後の壮年期以降に起こることが多い。現在までに抗癌

剤による治療が行われてきたが、疾病そのものが抗癌剤に抵抗性であるため根治することが困難であり、寛解に導かれても早期の再発によりほぼ全ての患者を亡くしてきた。近年は骨髄移植法や末梢血血液幹細胞移植法が試され少数の根治状態を得られているが、50才を超えたATL患者への移植治療の応用は、移植前処置が厳しいためまだ確立していない。本研究は、高齢患者への移植治療法の確立と、その理論的支えとなるHTLV-1排除機構の学術的理解の構築である。

骨髄非破壊的血液幹細胞移植法は通常の移植前処置の強度を減弱した方法であり、レシピエントの造血機能を完全に破壊せず、徐々にドナー造血機能に置き換える移植法である。この移植法を施行された患者の初期の造血環境では、ドナーとレシピエント由来の血液細胞が共存する、いわゆるキメラ状態が暫く続き、この状態を測定、解析することで移植片の生着をモニターできる。生着までの時間についても移植治療の成功に大きな影響を与える因子であり、移植後は患者の定期的なキメリズム解析を行うことが重要である。移植後のよくある関連疾患としてGVHDがあるが、これはドナー型T cellが宿主に反応性となる為におこる疾患であり、皮疹や消化管や肝臓における炎症が知られる。この状態と、皮疹を伴うATLの再発との区別は困難である。本研究では、末梢血をそのまま使用してキメリズム解析を行うのではなく、単核球、CD3陽性T cell、CD33陽性顆粒球に分画し解析を行い、貴重な解析ソースとしている。移植片生着後にはドナー型血液細胞が主となるが、原疾患再発時にはATLの場合、レシピエント型のT cell の急増が見られる。GVHDの場合には、レシピエント型のT cell の増加は見られない。また、ドナーが同腹であるためにドナー由来の原発性ATLも考慮しなければならない。本研究の評価において再発件数は重要であり、その由来(レシピエント型／ドナー型)と件数についても十分に吟味検討されねばならない。

ATLの理解は年々進歩してきている。今後の新しい解析手法や現行値の再解析のためにも、検体の保存は重要である。本研究では、解析に使用したゲノムDNAと血液細胞が多い患者より余分な単核球を凍結保存して将来の解析に備えることが、研究計画書の中で唱われている。

[活動内容について]

本業務は、移植治療が決定すると移植前血液の採取を行うことから始まる。以後の定期的な検体採取日程の連絡、採血管や必要書類の配付、検体の採取配送の事前把握から受け取り、検体解析を行う。多施設による共同研究のため、定期検体の取りこぼしが無いように、検体採取案内を予定日の約３週間前に連絡して、リマインドしている。本研究は、本年度は第３期研究体制(血縁者間移植)で始まったが、平成21年11月より第４期研究体制(非血縁者間移植)を平行して行う事になった。研究期間途中からの新規参加施設もあり、連絡等への配慮では、解りやすい書面を構築し連絡する事を心がけた。

検体解析は、キメラ値の測定を行っている。各検体よりゲノムDNAをフェノール法により精製し、これを(ABI社製、AmpFl/ STR profiler kitにてPCR反応を行い、生じたPCR産物を蛍光分析している。キメラ値は個人識別の特徴的なピー

クに基づいてドナーとレシピエント細胞の混合割合として求められ、解析完了後にこの値を各機関の担当医と研究班事務部に報告している。

③成果

本研究において登録された患者数は、2009年3月31日までに51人であった。そのうち移植施行例は41人である。登録患者の分布は、国立がんセンターを基幹病院にした関東エリアと九州各県が殆どを占めていた。昨年4月以降の新規登録は10件であり、第3期が3人、第4期が7人であった。そのうち新規移植治療の施行例は2件、第3期1人、第4期1人であった。第4期は始まってまだ初期であること、かつ、非血縁者間の移植のために移植施行までに時間がかかるようである。本業務の中でのキメラ解析件数は、長期観察の定期検体や緊急の経過観察のためのキメリズム解析をフォローする移植後の生存患者14人分も含めると、昨年4月以降、現時点(2009.3.31現在)までに27件であった。

その他、分担研究者、松岡雅雄先生に、ATL細胞の分子生物学的解析に関する研究のため、追加解析検体を必要な検査値を添えて送付した。また、第2期研究の分担研究者、木村暢宏先生より、第1期、第2期に解析されたcDNA検体等の残存検体の回収管理を行った。得られた検体は凍結保存してあったため、貴重な解析検体となった。外注した検査検体の未使用分も回収保管しており、平成20年度は41検体を回収した。

本業務は検体採取の段取りや到着検体の解析、解析値の報告については概ね順調に遂行された。困難だった点は、移植後の初期に細胞回収量が少ない事があり、回収量を計測できずに作業を進めることがあった。特に、移植後再発が起った症例では患者に化学療法を併用することがあるが、この影響により造血機能が悪化して血球細胞数が低値であることがあった。細胞自体もアポトーシス死したものが混在したと推測され、血球回収量を下げた、かつDNAの断片化による精製困難な例を経験した。通常より稀薄なDNAを細心の注意で調整し、現在までに解析不能となった例を経験せずに済んだ。

④受入研究者の評価

本研究班は、臨床家と基礎研究者との共同研究により実施している。そのため、臨床サンプルの受け取りやキメラ解析においては、スケジュール調整など双方の連携が不可欠である。本臨床研究支援者（高田豊氏）は、綿密なスケジュール調整と解析業務を行うことにより、本研究を遂行するうえで重要な役割を担っている。第4期研究体制が始まったことによりさらなる多施設研究体制の拡大が考えられるが、今までの経験を踏まえて業務をすすめてほしいと考えている。

受入研究者　　岡村　純

成人Ｔ細胞白血病（ＡＴＬ）に対する同種幹細胞移植療法の開発とそのＨＴＬＶ－１排除機構の解明に関する研究

１．　研究支援者氏名　　釜本　晃子

２．　研究支援期間

平成２０年４月１日～平成２０年８月３１日

３．　受入機関

名称：京都大学ウィルス研究所

所在地：京都市左京区聖護院川原５３

４．　受入研究機関者

所属：京都大学ウィルス研究所感染免疫分野

職名：教授

氏名：松岡　雅雄

５．　支援活動

① 概要

４月１日より上記４の受入研究者の下において成人Ｔ細胞白血病（ＡＴＬ）に対する同種幹細胞移植療法の開発とそのＨＴＬＶ－１排除機構の解明に関する研究課題に関し特にモレキュラーバイオロジーの分野に関する研究支援を開始した。

② 内容

研究に着手後、ＡＴＬ細胞のＨＴＬＶ－１のプロウィルス解析を担当し、同種幹細胞移植療法から行った奨励の腫瘍細胞から抽出したＤＮＡを用い、ＰＣＲやＤＮＡシークエンスなどの解析を行った。また毎日のルーチンワークとしてウィルスに感染したマウスの系統維持、マウスのジェノタイピングを行った。

研究の具体的な目的は以下の３点である。

１．　プロウィルスのタイピング

２．　ウィルス遺伝子の変異の有無

３．　ＨＴＬＶ－１プロモーターのＤＮＡメチル化

ＡＴＬというウィルスに関連した癌に対して同種幹細胞移植治療法による抗ウィルス免疫の有効性の有無を検討する際、それぞれの症例におけるプロウィルスの特徴を把握することが重要と考えられる。ＡＴＬ細胞に存在するＨＴＬＶ－１プ

ロウィルスのタイプと移植療法の効果を比較することによりウィルス側の因子と治療効果との関連を見出すことが目的である。同種幹移植療法に適したＡＴＬ症例の特徴が分かれば、テーラーメイド医療の確立にとっても極めて有益と考えられる。

③ 成果

プロウィルスのタイピング

これまでの研究でＡＴＬ細胞のＨＴＬＶ－１プロウィルスのタイプとしては完全型と欠損型（１型、２型）の３タイプが存在することがあきらかになっていることから、移植症例におけるＨＴＬＶ－１のタイプがどのタイプに属するのかを調べた。具体的にはＨＴＬＶ－１のウィルス内にプライマーを設計し、プロウィルスＤＮＡをＰＣＲで増幅し、その結果得られたパターンを元に判定を行った。その結果は移植症例２６症例中１８例（６９．２％）が完全型であり、非移植症例（４７例中２６例；５５．３％）に比べて高率であった。さらにＨＴＬＶ－１のプラス鎖にコードされるウィルス遺伝子のプロモーターである５´ＬＴＲを欠損している２型欠損ウィルスを持つ症例は、移植症例では２６症例中６例（２３．１％）と非移植症例中１４症例（２９．８％）に比べ低頻度であった。この結果からウィルス抗原を発現できない症例は病気の悪性度が高く、移植療法まで至っていない可能性が示唆される。

ウィルス遺伝子の変異の有無

ＡＴＬ細胞ではＨＴＬＶ－１のウィルス遺伝子であるｔａｘ遺伝子が変異している症例がしばしば存在することが知られている。これまでの本研究班での報告で移植療法によりウィルス抗原Ｔａｘに対する細胞障害性Ｔ細胞（ＣＴＬ）が出現し、その免疫応答が治療効果の一因となっていることが示唆されていることから移植症例におけるｔａｘ遺伝子の変異の有無に関して調べた。ＤＮＡを鋳型としてウィルス遺伝子を含む領域をＰＣＲで増幅し、増幅した断片の塩基配列を決定し変異の有無に関して検討した。第１期第２期あわせて２６症例に関して検討を行ったがｔａｘ遺伝子に変異を認めた症例が」１例（３．８％）確認された。その症例は長期生存しており、同種幹細胞移植療法による治療効果は、必ずしもウィルス抗原であるＴａｘに対する免疫応答だけによることでないことが明らかになった。ウィルス抗原以外の同種抗原の重要性が示唆される。

ＨＴＬＶ－１プロモーターのＤＮＡメチル化

ＡＴＬ細胞ではＨＴＬＶ－１プラス鎖のウィルス遺伝子のプロモーターである５´側のＬＴＲ領域がしばしばメチル化されウィルス遺伝子の転写が抑制されていることがしられている。移植症例におけるプロウィルスの５´ＬＴＲにおけるＤＮＡメチル化を解析した。具体的にはｂｉｓｕｌｆｉｔｅ処理したＤＮＡでＰＣＲを行い、制限酵素で切断しそのパターンで判定を行った。結果は３０％以上のＤＮＡメチル化を認めた症例は１９例中３例（１５．７％）と非移植症例（２８

例中１９例；６７．９%）と比較し低率であった。

④ 受入機関者の評価

上記研究支援者は我々の研究に深く興味をもち、任された仕事を着実にこなしており、今後の研究支援を必要としている。

受入研究者　松岡　雅雄

乳癌診療におけるｸﾞﾛｰﾊﾞﾙｽﾀﾝﾀﾞｰﾄﾞの
導入と質的評価検討に関する研究

1.研究支援者氏名　　南陽 峯淑

2.研究支援期間　　平成 20 年 4 月 1 日~平成 21 年 3 月 31 日

3.受入機関
名 称:　NPO 法人日本乳がん情報ﾈｯﾄﾜｰｸ
所在地:　東京都中央区明石町 11-3 築地ｱｻｶﾜﾋﾞﾙ

4.受入研究者
所 属:　NPO 法人日本乳がん情報ﾈｯﾄﾜｰｸ
職 名:　代表理事
氏 名:　東京都中央区明石町 11-3 築地ｱｻｶﾜﾋﾞﾙ

5.支援活動
①概要
平成 20 年 4 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において「乳癌診療におけるｸﾞﾛｰﾊﾞﾙｽﾀﾝﾀﾞｰﾄﾞの導入と質的評価検討に関する研究」の特に国際公開研究会運営、NCCN 乳がん診療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ翻訳管理について研究支援を開始した。

②内容
国際公開研究会における、講演者との連絡・日程調整、旅行手配、当日運営、事後処理、予算管理等を行った。

国際公開研究会
2007 年度

DCIS の基盤と臨床への新たな展開」
~境界病変・DCIS・浸潤癌の見分け方、予後予測~
●日時:2007 年 10 月 13 日(土) 10 月 14 日(日)
●場所:東京国際ﾌｫｰﾗﾑ

●演者: Werner Boecker (ﾐｭﾝｽﾀｰ大学教授ｹﾞﾙﾊﾙﾄ・ﾄﾞﾏｸ病理研究所所長)
Puay Hoon Tan(ｼﾝｶﾞﾎﾟｰﾙ総合病院 病理部主任ｼﾆｱｺﾝｻﾙﾀﾝﾄ)
秋山 太(癌研有明病院 病理部副部長)
紅林 淳一(川崎医科大学附属病院 乳腺甲状腺外科副部長)
武井 寛幸(埼玉県がんｾﾝﾀｰ乳腺外科長兼副部長)
坂東 裕子(筑波大学大学院人間総合科学研究科講師)
森谷 卓也(川崎医科大学附属病院 病理部部長・教授)
中村 清吾(聖路加国際病院 乳腺外科部長)

NCCN/JCCNB ｾﾐﾅｰ「薬物療法、がん緩和ｹｱ治療、治療効果予測」
●日時: 2008 年 1 月 26 日(土)27 日(日)
●場所: 都市ｾﾝﾀｰﾎﾃﾙ(東京)
●演者: ｼﾞｮﾝ・ﾏｸﾙｰｱ(全米がん情報ﾈｯﾄﾜｰｸ副総裁)
ﾛﾊﾞｰﾄ・ｶｰﾙｿﾝ(ｽﾀﾝﾌｫｰﾄﾞ大学 内科学教授)
ｳｲﾘｱﾑ・ｸﾞﾗﾃﾞｨｼｬｰ(ﾉｰｽｳｴｽﾀﾝ大学 内科学教授)
ﾓﾊﾝﾏﾄﾞ・ﾖﾊﾝｾﾌﾞ(ﾃﾈｼｰ大学医療科学ｾﾝﾀｰ腫瘍内科学教授)
矢島 鉄也(厚生労働省大臣官房 厚生科学課長)
戸井 雅和(京都大学医学部附属病院 乳腺外科長・教授)
藤原 康弘(国立がんｾﾝﾀｰ中央病院 臨床検査部長・乳腺・腫瘍内科ｸﾞﾙｰﾌﾟ長)
中村 清吾(聖路加国際病院 乳腺外科部長)

2008 年度
NCCN/JCCNB ｾﾐﾅｰ「乳がん診療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ総括」
●日時: 2008 年 11 月 1 日(土)11 月 2 日(日)
●場所: 東京国際ﾌｫｰﾗﾑ
●座長: 米国側 Robert W.Carlson
日本側 中村 清吾
●演者: ｳｨﾘｱﾑ・ﾏｸｷﾞﾌﾞﾆｰ(NCCN 総裁)
ｼﾞｮﾝ・ﾏｸﾙｰｱ(NCCN 副総裁)
ｽﾃﾌｧﾝ・ｴｯｼﾞ(ﾛｽﾞｳｪﾙ・ﾊﾟｰｸがん研究所軟部腫瘍外科部長)
ﾘﾁｬｰﾄﾞ・ｾﾘｵｰﾙ(M.D.ｱﾝﾀﾞｰｿﾝがんｾﾝﾀｰ乳腺腫瘍内科教授
ﾛｰﾗ・ｺﾘﾝｽﾞ(ﾊｰﾊﾞｰﾄﾞ大学医学部病理学 准教授)
上田 博三 (厚生労働省健康局長)
秋山 太(癌研究所病理部部長)
井伊 雅子(一橋大学国際・公共政策大学院教授)
岩田 広治(愛知県がんｾﾝﾀｰ乳腺外科部長)
黒井 克昌(都立駒込病院外科臨床試験化部長)
佐谷 秀行(慶応義塾大学医学部教授)
清水 千佳子(国立がんｾﾝﾀｰ中央病院乳腺内科)

武井 寛幸(埼玉県立がんｾﾝﾀｰ乳腺外科部長)
藤原 康弘(国立がんｾﾝﾀｰ中央病院臨床試験・治療開発部長)
森谷 卓也(川崎医科大学病理部教授)

NCCN 診療ガイドラインの翻訳管理を行った。

日本乳がん情報ネットワーク HP.掲載済み NCCN ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ一覧

ⅰ)乳がん関連ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ

- ・乳がん(Breast Cancer) 2009 第 1 版
- ・乳がんに伴うﾘｽｸ軽減(Breast Cancer Risk Reduction) 2008 第 1 版
- ・乳がんのｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ・診断ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ(Breast Cancer Screening and Diagnosis)2008 第 1 版
- ・遺伝的要因/家族歴を有する高ﾘｽｸ乳がん・卵巣がん症候群 (Genetics / Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian)2008 第 1 版

ⅱ)補助療法関連ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ

- ・精神的苦痛の管理 (Distress Management)2008 第 1 版
- ・苦痛緩和医療 (Palliative Care)2008 第 1 版
- ・がんに伴う倦怠感 (Cancer-Related Fatigue)2008 第 1 版
- ・成人がん性疼痛(Adult Cancer Pain)2007 第 1 版
- ・悪心・嘔吐対策 (Antiemesis)2007 第 1 版
- ・がん及びその治療に伴う貧血(Cancer—and Treatment—Related Anemia)2007 第 3 版
- ・がん関連感染症の予防と治療(Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections)2008 第 1 版
- ・骨髄増殖因子(Myeloid Growth Factors)2007 第 1 版
- ・高齢者のがん治療 (Senior Adult Oncology)2007 第 2 版
- ・静脈血栓塞栓症(Venous Thromboembolic Disease)2007 第 1 版

③成果

過去 3 年に亘り乳癌治療に関する検討を、日米ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝを基に個々に実施してきた。本年度はその総括篇として日米双方のｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ作成に携わった医師と相対し、直接比較討論を行い、それを公開した。

NCCN との連絡が滞りなく行われ、また、海外研究者の招へい、滞在に関する旅行手配等についてもスムースに行うことが出来た。

NCCN が作成する米国の「乳癌関連ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ」ならびに「補助療法に関すｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ」を、そして、改訂版もその都度、翻訳、紹介した。WEB 開設後約 3 経過した 2009 年 3 月現在、約 85000 人の閲覧があった。

NCCN において新たなｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝが公開されてから、JCCNB の HP へ日本語版が掲載されるまで一月程度のﾀｲﾑﾗｸﾞで行えるようになった。

④受入研究者の評価

NCCNとの連絡調整が滞りなく行われ、またNCCNガイドラインの翻訳公開についても速やかに行われたことが、研究に貢献できたと評価できる。

受入研究者　中村 清吾

進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究

１．研究支援者氏名　　柴田　尚子

２．研究支援期間

平成２０年４月１日　～　平成２１年３月３１日

３．受入機関

名　称：東北大学

所在地：宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

４．受入研究者

所　属：東北大学大学院医学系研究科

職　名：教授

氏　名：八重樫　伸生

５．支援活動

①概要

４　月　１日より上記４の受入研究者の下において、進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究課題に関し、特に「卵巣明細胞腺癌に対する 2 次化学療法の治療効果に関する研究」の分野に関する研究支援を開始した。

② 内容

卵巣明細胞腺癌はプラチナ製剤に抵抗性を示すといわれ、漿液性腺癌より予後不良である。最近の検討では、評価病変のある漿液性腺癌ではプラチナ製剤を基本とした化学療法では 73ー81%と高い奏功率であるにもかかわらず、明細胞腺癌は 11ー45%と低い奏功率である。パクリタキセル、プラチナ併用療法は、現在上皮性卵巣癌すべての組織型の標準治療である。しかしながら明細胞腺癌では 22~56%と低い奏功率である。さらに再発、治療抵抗性の明細胞腺癌に対する２次化学療法においては、奏功率 10%以下と他の組織型と比べて極端に奏功率が低い。そこで本研究では、卵巣明細胞腺癌に対する２次化学療法の治療効果を検討することを目的とした。本研究支援者は上記文献の収集と整理を行った。

1992 年から 2002 年まで日本明細胞腺癌研究グループに属する 6 施設（防衛医大病院、東北大学病院、愛知がんセンター、鳥取大学病院、自治医科大学病院、岩手医科大学病院）で手術を施行し、病理学的に卵巣明細胞腺癌と診断された以下の５つの基準をみたす症例を対象とした。1)central pathologic review において２人の病理医により卵巣明細胞腺癌と診断された症例 2)術後初回化学療法

を施行３）CT または MRI の画像で評価病変を有する再発または治療抵抗性の症例４）２コース以上２次化学療法を施行しており、２次化学療法の治療効果を評価できる症例５）臨床情報を得られる症例。本研究支援者はカルテや画像（写真）の整理を行った。

化学療法の効果判定は CT,MRI で評価を行った。著効(CR)は評価病変が完全に消失し４週以上新病変の出現がない状態、有効(PR)は評価病変の縮小率が 50%以上であるとともに４週以上新病変の出現しない状態、不変(SD)は評価病変の縮小率が 50%未満 25%以内の増大にとどまり４週以上新病変の出現しない状態、進行（PD）は新病変の出現、または２５％以上の腫瘍の増大を認める状態とした。CA125 の変動は治療評価に使用しなかった。本研究支援者はデータの入力を補助した。

増悪期間は２次化学療法開始日から腫瘍増大日までとした。生存期間は２次化学療法開始日から死亡または最終フォロー日までとした。生存曲線は Kaplan-Meier 法を使用し、群別の生存期間の有意性は Wilcoxon test と log-rank test で解析した。Chi-square test と Student’s test は相関解析に使用した。P 値が 0.05 未満の場合に有意差ありと判定し、統計解析は Stat View 5.0 software（SAS Institute）を使用した。本研究支援者はコンピューターによるデータ解析の前段階として、データのクリーニングを行った。

研究を行うに当たり、事前に研究プロトコールを東北大学医学部倫理委員会の審査にかけ承認を受けた。本研究支援者は、倫理委員会の審査書類作成の支援を行った。

③成果

本研究の基準をみたした症例は 75 例であった。年齢の中央値は 52 歳（27 歳～76 歳）、観察期間の中央値は９カ月（2～72 か月）であった。初回化学療法は 33 例がシクロホスファミド、アドリアマイシン、プラチナ併用療法、24 例がパクリタキセル、プラチナ併用療法、9 例がイリノテカン、プラチナ併用療法、7 例がイリノテカン、マイトマイシン C 併用療法を施行していた。無治療期間が６ヶ月以上を A 群とし、24 例、６ヶ月未満を B 群とし 51 例であった。２次化学療法は、シクロホスファミド、アドリアマイシン、プラチナ併用療法が９例、プラチナ、エトポシド併用療法が 13 例、パクリタキセル、プラチナ併用療法が 23 例、ドセタキセル、プラチナ併用療法が４例、イリノテカン、プラチナ併用療法が 15 例、イリノテカン、マイトマイシン併用療法が６例、その他が５例であった。２次化学療法の施行サイクルの中央値は３サイクル（2～9 サイクル）であった。本研究支援者は臨床データの収集と整理を行った。

A 群では PR ２例（8%）（1 例；シクロホスファミド、アドリアマイシン、プラチナ併用療法、１例；イリノテカン、プラチナ併用療法）、SD5 例(21%)(2 例；パクリタキセル、プラチナ併用療法、3 例;イリノテカン、プラチナ併用療法)で

あった。PD 以外の症例の 2 次化学療法の割合はシクロホスファミド、アドリアマイシン、プラチナ併用療法は 25%、パクリタキセル、プラチナ併用療法は 33%、イリノテカン、プラチナ併用療法は 57%であった。B 群では PR 3 例(6%)(2 例；プラチナ、エトポシド併用療法、1 例；イリノテカン、プラチナ併用療法)であり、SD は 6 例(12%)であった。PD 以外の症例の 2 次化学療法の割合はプラチナ製剤、エトポシド併用療法が 18%、パクリタキセル、プラチナ併用療法が 12%、イリノテカン、プラチナ併用療法が 38%であった。本研究支援者はデータの入力を補助した。

全生存期間中央値は 11 か月（9.5～13.4 か月）であり、PR 症例は 17 か月、SD 症例 14 か月、PD 症例は 7 か月であった。PD 以外の症例は PD 症例と比べてやや生存期間が長かったが、有意差は認められなかった（図 1）。全生存期間中央値は A 群が 16 ヶ月、B 群が 7 ヶ月で A 群の全生存期間は B 群よりも有意に生存期間が長かった。年齢（52 歳未満 vs 53 歳以上)、PS (0 vs 1, 2)、FIGO 進行期（Ⅰ, Ⅱvs Ⅲ, Ⅳ)、初回治療時の残存腫瘍（あり vs なし)、無治療期間（6 か月未満 vs 6 カ月以上)において全生存率に対する多変量解析を行ったところ、唯一無治療期間が長いということだけが有意に予後良好因子であった（図 2）。本研究支援者はコンピューターによるデータ解析の前段階として、データのクリーニングを行った。

④ 受入研究者の評価

本研究の支援に必要十分な技能を有し、熱意をもって支援にあたっている。引き続き研究支援者として受け入れたいと考えている。

受入研究者　　八重樫　伸生

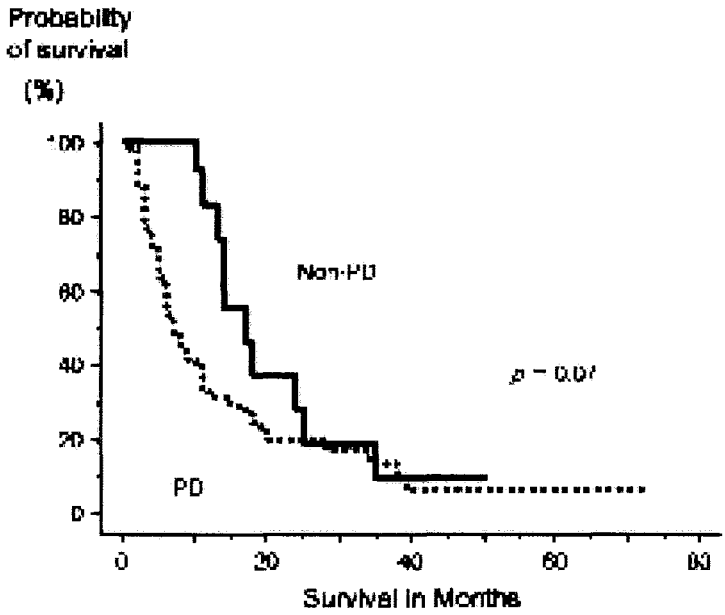


Figure 1. Kaplan–Meier curve comparing overall survival of the patients with non-PD cases and those with PD cases after second-line chemotherapy. Although probability of overall survival was slightly better in non-PD tumors compared with PD tumors, the difference was not statistically significant ($P = 0.07$).

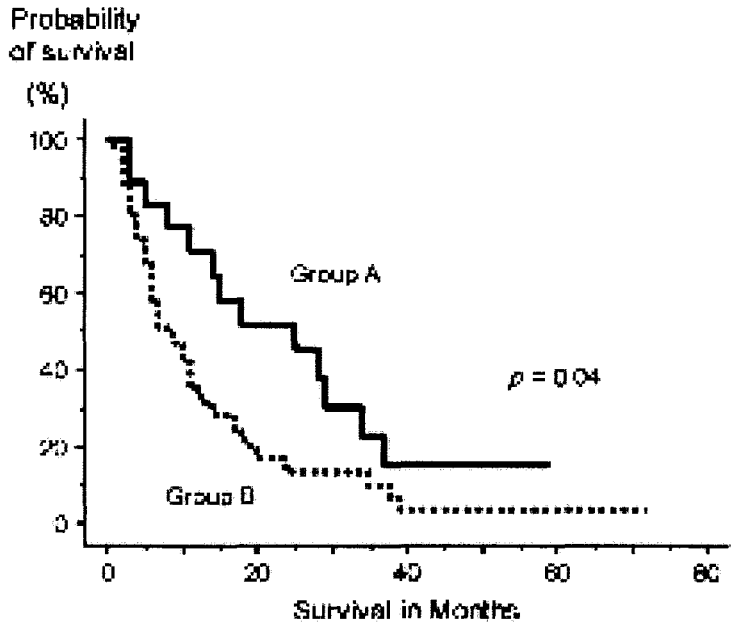


Figure 2. Kaplan–Meier curve comparing overall survival of the patients with treatment-free period more than 6 months (group A) and those with treatment-free period less than 6 months (group B). Probability of overall survival after second-line chemotherapy was significantly better in group A compared with group B ($P = 0.04$).

神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および新規診断・治療法の開発研究

1．研究支援者氏名　　村杉　るみ子

2．研究支援期間
平成20年5月1日～平成21年3月31日

3．受入機関
名　称：千葉県がんセンター
所在地：千葉市中央区仁戸名町666-2

4．受入研究者
所　属：千葉県がんセンター・研究局
職　名：研究局長
氏　名：中川原　章

5．支援活動
①概要
5月1日より上記4の受入研究者の下において神経芽腫の新しいリスク分類構築のための遺伝子解析に関する研究課題に関し、特に神経芽腫の DNA ploidy、MYCN 増幅の有無および神経芽腫症例のフォローアップスタディ等に関する研究支援を開始した。

②内容
上記研究課題の目的は、悪性固形腫瘍の中で、治療法が発達した現在もなお治癒率の極めて低い難治性神経芽腫の生存率を高めるため、わが国独自の網羅的なゲノム異常情報に基づいたリスク分類を確立し、日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）と連携して治癒率の向上を図ることである。
この目的を達成するため、全国から送られてきた神経芽腫検体(JNBSG 登録検体を含む)の DNA ploidy、2-color FISH 法および real-time PCR 法による MYCN 値の判定、各施設への結果報告書の作成を行った。新しいゲノムリスク分類を精度の高いものにするために、平成5年11月から開始した当神経芽腫検体センターに登録された1800例の検体症例を対象としたフォローアップスタディ等の支援を行った。
DNA ploidy の方法：4℃で保存された腫瘍細胞を、コラゲナーゼ処理して単細胞にした。これをリンフォプレップにて遠心し、細胞を単離した。DMSO 液にて保存して、検査当日に propidium iodide 低張液にて処理し、FACScan

にてDNA含有を測定した。判定は血液細胞のG0/G1分画の相対的チャンネル値をコントロールとし、腫瘍細胞のG0/G1分画の相対的チャンネル値を除してこれをDNA indexとした。DNA index=1がdiploid、1より大きい場合をhyperdiploidyとした。

2-color FISH 法：生組織をスライドガラスにスタンプして乾燥させた。固定はメタノール／酢酸混合液にて4回行った。68℃で1時間加温し、37℃で一晩乾燥した。70% ホルムアミド／2XSSCで75℃、5分間熱変性した。エタノールを用いて脱水した。LSI-N-MYC(2p24)/CEP2 デュアルカラープローブ（バイシス社）を用いて 37℃、オーバーナイトでハイブリダイゼーションした。翌日 0.3% NP-40／2XSSC を用い 75℃で2分間洗いを行った。その後2XSSCに浸した。DAPI染色は封入剤に含まれるDAPIで行なった。判定は細胞同士が重なり合わない間期細胞を25個以上判定した。

細胞毎にGreen signal (MYCN)およびRed signal (2番染色体)をカウントし、平均値を算出した。得られたGreen signal数平均値をRed signal数平均値で除した数値を“コピー数”とした。10 より大きい数値の場合は”amplified”とした。

MYCN genome DNA real-time PCR：Standard DNAは神経芽腫細胞株NGP (100, 25, 6.25, 1.56, 0.39, 0.098 ng)を用いた。MYCN シングルのサンプルはplacenta DNAを、MYCN増幅のサンプルはNGP細胞から抽出されたDNAを用いた。MYCN primers/probeおよびcontrol NAGK primers/probeはGotoh et al., J. C. O. 23 2005.に記載された配列を用いた。PCR反応は、ABIのTaqMan PCR master mix を用い、50℃ 2分 1サイクル、95℃ 10分 1サイクル、95℃ 15秒、60℃ 1分 50サイクルで行った。1検体に付き3ウェルの反応を行い、各ウェル値の平均を算出した。MYCN のコピー数判定は、以下のように行った。MYCN値をNAGK値で除し、このときのplacenta DNAのMYCN値を1コピーとし、神経芽腫検体のMYCNのコピー数を求めた。報告はコピー数値を報告した。

③成果

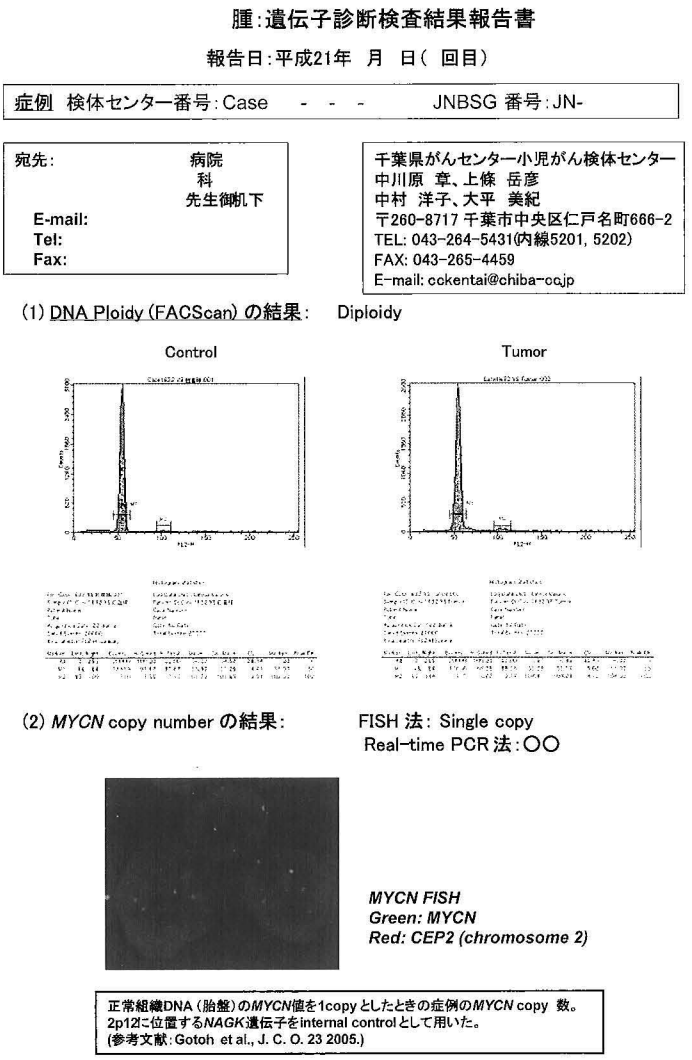
これまでの経緯として、過去13年間 DNA ploidy, MYCN の増幅の有無等を検討した。MYCNの増幅の有無は、2006年10月まで Southern 法で行いたが、2006年8月からReal-time PCR法および2-color FISH 法を行い、その結果報告をDNA ploidyの結果と一緒にon-line systemにより開始した（図1)。さらに、2006年10月から輸送時のトラブル等をなくすため、検体輸送箱を各施設に送った（図2)。DNA ploidy, FISHおよびReal-time PCRの結果は暗号化されたPDFファイルにし、検体が送られてきた各施設へE-メールにて平均約9日で返信をした。

平成20年5月1日から平成21年3月31日までに千葉県がんセンターに送られてきた神経芽腫検体は129症例あった。そのうち、MYCN増幅症例は24例あった。

JNBSG と連携を取り、神経芽腫の DNA plidy および MYCN 値の判定を迅速に行い、すみやかに各施設へ結果報告を行った。

平成５年１１月より当検体センターに収集されたわが国の神経芽腫検体は現在までに 2000 症例を超え、その他の依頼検体保存を含めると 2700 症例を超す神経芽腫腫瘍バンクが形成された。今回、神経芽腫のフォローアップの対象となった施設数は 134 であった。現時点までに、104 施設（約 77%）から回答が戻って来た。

図 1



腫:遺伝子診断検査結果報告書

報告日:平成21年　月　日(　回目)

症例　検体センター番号:Case　-　-　-　　JNBSG 番号:JN-

宛先:　病院
科
先生御机下
E-mail:
Tel:
Fax:

千葉県がんセンター小児がん検体センター
中川原 章、上條 岳彦
中村 洋子、大平 美紀
〒260-8717 千葉市中央区仁戸名町666-2
TEL: 043-264-5431(内線5201, 5202)
FAX: 043-265-4459
E-mail: ockentai@chiba-cc.jp

(1) DNA Ploidy (FACScan) の結果:　Diploidy

Control　　Tumor

(2) *MYCN* copy number の結果:　FISH 法: Single copy
Real-time PCR 法:○○

MYCN FISH
Green: MYCN
Red: CEP2 (chromosome 2)

正常組織DNA (胎盤)の*MYCN*値を1copyとしたときの症例の*MYCN* copy 数。
2p12に位置する*NAGK*遺伝子をinternal controlとして用いた。
(参考文献:Gotoh et al., J. C. O. 23 2005.)

図 2

④受入研究者の評価

研究支援者村杉るみ子は、全国から送られてきた神経芽腫検体の受け取りから、DNA ploidy, MYCN 増幅の有無の検査および結果報告書の作成に至るまで多岐にわたって研究支援を行った。さらには、フォーローアップ調査のデータ整理等を行った。年間 100 症例以上の検体を取り扱うため正確性を求められるが、非常に丁寧かつ迅速に仕事をこなしていた。この研究課題を遂行するにあたり不可欠な人材である。

受入研究者　　中川原　章

がん患者のQOLを向上させることを目的とした支持療法のあり方に関する研究　(H19－がん臨床－一般－004)

1. 研究支援者氏名　　下重　紘子

2. 研究支援期間
　平成20年6月1日～平成21年3月31日

3. 受入機関
　名　称：東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻
　　緩和ケア看護学分野
　所在地：東京都文京区本郷7-3-1

4. 受入研究者
　所　属：東京大学大学院医学系研究科
　　健康科学・看護学専攻　緩和ケア看護学分野
　職　名：講師
　氏　名：宮下　光令

5. 支援活動
　①概要
　6月1日より上記4の受入研究者の下においてがん患者のQOLを向上させることを目的とした支持療法のあり方に関する研究課題に関し、研究支援を開始した。

　②内容
　本研究班では平成19年度研究から「がん患者に対する緩和ケアのアウトカムを測定する尺度の信頼性・妥当性の検証（患者調査)」および「がん診療連携拠点病院における遺族による緩和ケアの質の評価に関する研究（遺族調査)」が進行中であった為、上記調査に伴う業務を遂行すると共に、平成20年度から新たに始まった「頭頚部がん患者における不安・抑うつとその影響因子に関する研究（口腔外科外来調査)」および「終末期医療に関する調査（一般市民調査)」における業務を行った。
　患者調査では、対象となる施設・個人への調査票の発送や回収、担当者との連絡調整、及びデータ整理を行った。遺族調査では、対象者への調査票の発送や回収、担当者との連絡調整の他、遺族からの問合せへの対応も行い、調査終了後にはフィードバックの準備・発送を行った。さらに、これらの調査実施に

おいて発生する印刷物の発注や入力業務の委託の為、業者との調整を担当した。

口腔外科外来調査では、業者との交渉や調査協力施設への協力費支払いにおける事務手続きを担当し、必要書類の準備や事務との調整を行った。

一般市民調査は、調査会社に委託して行う調査であった為、委託契約の遂行、および委託にあたり必要となる登記簿謄本の取得等を行い、各対象市町村への提出書類がある場合には、その都度対応した。

また、調査遂行の為の作業業務に加え、研究遂行上発生する経理処理全般を担当し、研究が円滑に進むよう努めた。今年度行われた班会議では、開催における案内文書の作成および日程調整、会場準備や議事録作成等を行った。

本研究班は、3年計画の2年目に入り、その間に研究班継続の申請や厚生労働科学研究費補助金交付の申請等も行い、各年度の報告書作成を含め、研究班存続における重要書類作成に携わってきた。また、各研究分担者、研究協力者との渉外は年間を通し行った。

③成果

昨年度から継続の患者調査では、埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター臨床腫瘍科外来患者約260名、同科入院患者約70名、全国7施設緩和ケア病棟入院患者約80名の方から調査協力が得られ、外来に関してはその半数の方から再調査の協力が得られた。再調査は事務局からの発送となり、協力者への調査票発送・回収においては正確な作業及び対応により回収率が上がる結果となった。対象となった7施設（緩和ケア病棟）の担当者との渉外を行うことで、現状把握も可能となり患者調査が順調に進むことへ貢献した。

56施設を対象に行った遺族調査は、督促回収も含め約2850名の方からの返信が得られた。今回の調査においては、調査対象施設及び各施設対象者のデータ管理や各施設の状況を常に把握しながら行った。それに加え、各施設の担当者との渉外によって施設毎の進行方法や進捗状況の把握が可能となり、調査全体の動きを崩すことなく高い回収率が得られたと考えている。遺族調査の調査票には自由記載欄を設けた為、病院又は担当医への感謝や不満、闘病中の状況・心境の変化等、遺族の方々の貴重な意見・心情が書かれており、これを遺族調査結果と共に各施設へフィードバックした。今後、調査結果や遺族の意見は必ず何らかの形で反映されるであろう。

今年度、全体の班会議は年度内に2回行なわれた。班会議を行うまでには、日程調整から始まり会場の手配、会議資料作成や案内文書作成、参加者の出張費支払い申請等の手続きを行ってきた。これらを踏まえた会議までの流れを把握することは、研究班会議実施の為に大変重要であると考える。

本研究班の研究費使用にあたり、各調査に掛かる費用や各支出項目の見積もりを立て、全体支出の見通しを立てながら研究費を使用してきた。また、業者が関わる際には、業者との渉外を担当し正確な処理手続きを行った。購入等の支出に限らず、旅費や謝金、委託等、研究費の支出項目は多々あり、各々の申請方法や必要書類を把握し、東京大学の複雑な経理処理に対し正確に対応した

為、適正な使用が可能となったと考えている。

患者調査・遺族調査・口腔外科外来調査・一般市民調査の各調査を通して、調査遂行上の研究支援者としての役割を理解し実行することで、受入研究者の研究に貢献してきた。中でも経理処理は、研究遂行において重要な役割の一つであり、この役割を十分に果たし研究班の研究遂行に貢献できたと自負している。その為、来年度も本研究班が成果を出す上での重要な役割を果たす一員として貢献したいと考える。

④受入研究者の評価

下重紘子さんは研究班における大規模調査の発送や問い合わせへの対応、データ管理、研究班会議などの事務作業、経理処理などを担当した。これらは研究班の研究的側面、実務的側面から大変重要な役割である。勤務態度は遅刻や欠勤もなく勤勉であった。勤務内容は研究班の遂行に欠かせないものであり、その貢献は多大なものである。職務に関しては正確かつ丁寧な仕事内容であり、研究班の順調な遂行に貢献したと考えている。特に経理に関しては東京大学の複雑な経理処理に関しても正確に行い、研究費の適正な使用に貢献した。下重紘子さんがいなかったとしたら、研究班として十分な成果を出すことは困難であった。次年度以降も可能であれば雇用したい、優秀な人材である。

受入研究者　　宮下　光令

がん患者のQOLを向上させることを目的とした支持療法のあり方に関する研究　(H19－がん臨床－一般－004)

1. 研究支援者氏名　　高下　誌子

2. 研究支援期間
　平成20年4月7日～平成21年3月31日

3. 受入機関
　名称：東京大学大学院医学系研究科　健康科学・看護学専攻
　　緩和ケア看護学分野
　所在地：東京都文京区本郷7-3-1

4. 受入研究者
　所属：東京大学大学院医学系研究科
　　健康科学・看護学専攻　緩和ケア看護学分野
　職名：講師
　氏名：宮下　光令

5. 支援活動
　①概要
　4月7日より上記の受入研究者の下において、がん患者のQOLを向上させることを目的とした支持療法のあり方に関する研究　(H19－がん臨床－一般－004)に関し、研究遂行のための支援業務を開始した。

　②内容
　本研究班では、平成19年度研究から「がん患者に対する緩和ケアのアウトカムを測定する尺度の信頼性・妥当性の検証（患者調査)」および「がん診療連携拠点病院における遺族による緩和ケアの質の評価に関する研究（遺族調査)」が進行していたため、これらの患者調査・遺族調査の準備、発送、回収、データ整理、データ作成、会議用等のスライド作成、多施設研究のコーディネーションなどの実務を担当した。これらに加えて、研究の遂行上発生する班会議の開催、経理書類の作成、施設向けフィードバック書類の作成、発送、報告書の作成、研究班会議の事務作業といった諸業務を行った。また、「患者のQOLを向上させることを目的とした支援療法等のあり方に関する研究」において、耳鼻咽喉科・顎口腔外科にて現在治療を受けられているがん患者に対し、病院でのアンケート調査支援も行なった。

③成果

遺族調査の準備・発送を正確に行ない、発送前後は再確認をし、大きな問題が起こることなく業務を遂行し、研究班の順調な研究の遂行に貢献した。

発送後の回収に関しては、6割程度の回収があり、本研究班の調査に対する周囲の意識や興味を窺うことができ、スムーズな回収ができたことにより、その後のデータ作成やフィードバック書類の作成も順調に進めることができた。

データ作成・フィードバックに関しては、円滑な対応ができ、丁寧・迅速を心掛けて業務を行ない、受入研究者に大きく貢献することができた。

各施設への調査の初回郵送に関しては、特別大きな問題が発生することはなかったが、督促郵送になった場合では、回答分調査票の郵送の行き違いなどで、遺族に対し調査票が初回分と督促分で重複することもあり、ごくわずかではあるが遺族からの電話による指摘もあった。調査遂行上、どうしても発生してしまう問題であるのだが、それらに関しては、主任研究者に確認をしながら丁寧に対応をし、その後もトラブルなどにつながることは防いだ。また、調査対象者の遺族や患者からの問い合わせに関しても、受入研究者の指示の下で対応し、問題などが発生することもなく、円滑な対応をすることができ、受入研究者の負担を軽減することに役立った。

支援研究者という立場にいるからこそできたことは、医療従事者と非医療従事者との間には医療に関する知識や考え方に差が生じてしまうため、その差における遺族の内心を知ることができたり、今後の医療・緩和ケアに望むことの情報を得て、参考にしたりすることができたことである。

遺族の中には、調査の最終結果・報告を知って、緩和ケアの現状況がどういったものになっているのか、目に見えない部分でどのような動きが行われているのか、緩和ケアが今後どういった形で普及し動いていくのかということについての、詳細の情報収集をしたい方もいるため、その方々の対応も行ない、研究班に対する遺族からの興味や関心の向上に力を尽くした。

データ管理に関しては、期限や正確性、スピードなどがそれぞれ求められたが、受入研究者の指示の下、それらの意識を持ちながら業務に取り組み、力を尽くすことができた。研究において発生する費用についての把握もしてきたため、調査の中での費用の詳細も確認をしながら業務を進め、研究班に役立つことができた。

フィードバックでは、病院と遺族との関係性が、闘病中の患者とその遺族への対応や配慮の仕方・行動で、激しく変動するものだということが、結果や評価に表れており、(例：病院・医師・看護師などに対する高評価・感謝・苦情など)「緩和ケア」の研究内容の発展や変化に期待することや、「緩和ケア」あり方が今後どうあるべきで、どういった位置づけが必要とされているのか、ということが示されており、協力施設に対してのこの調査の目的や結果を正確に伝える、という重要な伝達の面でも研究班に貢献した。

また、会議等で遺族調査の結果報告に使用するスライドの作成を担当し、時間をかけて正確・丁寧に仕上げ、受入研究者が発表の場で大きな成果を出すことに貢献した。貴重な機会に使用する研究資料を作成する業務に責任を持ち、全うできたことは受入

研究者にとって必要不可欠な役割であったことと自任している。

本調査を通して、遺族の考えや思いなどを確認することができた訳だが、その国際的に最大規模で国内外でも評価されている遺族調査を支援し、貢献できたことは、研究支援者として大変喜ばしいことであり、私自身と研究班の調査成功に非常に良い影響を与えられるものとなった。

この研究の成果により、今後の緩和ケアには非常に大きな影響が与えられることとなる。受入研究者の事前の計画的な調査内容、調査対象施設の協力に加え、研究支援者として用立とうと精一杯業務に努めたことが、遺族調査の無事な成功へとつながった。

「患者のQOLを向上させることを目的とした支援療法等のあり方に関する研究」の、病院内での調査においては、耳鼻咽喉科・顎口腔外科にて現在治療を受けられているがん患者を対象に直接アンケート調査を行い、研究班の順調な研究の遂行に貢献した。対象者の病状や現状がそれぞれ違うため、その時その時で対応の仕方に注意が必要であったが、病院と患者の関係性が良好で、信頼関係が上手に形成されており、少しでも多くの患者様にアンケート回答をしてもらえるよう、懸命に研究班の業務に役立てるよう働きかけた。そのため、やむを得ず郵送回答になった場合でもアンケートの全体的の回収率は約 9 割と非常に良かった。また、患者との直接の会話が可能なため、病状や悩みなどをその場で聞き取ることができ、文字上の回答だけでなく、それと同時にその場での意見を取り入れることができたので、その点も含め、研究班に対して大きな貢献となったことは間違いないだろう。

アンケート対象者が、がん治療中であるということで、精神的・身体的に非常にデリケートな状態にある方々であったので、スピリチュアルケア（緩和ケアにおいて、終末期患者のスピリチュアルペインを和らげるケア）に基づき、質問の仕方や説明の進行に注意しながら調査を遂行した。対象者には本調査の目的・アンケートの内容・個人情報保護・署名等についての説明や注意についても理解をいただいた上で、大きな問題が生じることなく調査を進めていくことができ、研究結果をスムーズに分析していけるよう貢献した。

これら多くの調査の中で、迅速・丁寧に業務を遂行し、力を尽くしたことは、研究班にとって大きな役割を担っていた。これからも、このような成果を引き続き出していけるように、業務に携わっていきたい。

④受入研究者の評価

高下誌子さんは研究班における調査の実施の補助、大規模調査の発送や問い合わせへの対応、データ管理、研究班会議などの事務作業などを担当した。これらは研究班の研究的側面、実務的側面から大変重要な役割である。勤務態度は遅刻や欠勤もなく勤勉であった。勤務内容は研究班の遂行に欠かせないものであり、その貢献は多大なものである。職務に関しては正確かつ丁寧な仕事内容であり、研究班の順調な遂行に貢献したと考えている。特に調査の遂行に関しては、患者を対象とした調査に、真摯かつ実直な態度で臨み、研究の遂行に大きく貢献した。また、大規模調査の発送など

でも、正確な仕事内容で、多施設研究の円滑な遂行に貢献した。そのため、トラブルなく調査を終えることができた。高下誌子さんがいなかったとしたら、研究班として十分な成果を出すことは困難であった。次年度以降も可能であれば雇用したい、優秀な人材である。

受入研究者　　宮下　光令

成人がん患者と小児がん患者の家族に対する望ましい心理社会的支援のあり方に関する研究
(H20-がん臨床-若手-023)

１．研究支援者氏名　青江　智子

２．研究支援期間　　平成 21 年 3 月 1 日～平成 21 年 3 月 31 日

３．受入機関
　名　称：大阪大学コミュニケーションデザイン・センター
　所在地：大阪府豊中市待兼山町 1-16

４．受入研究者
　所　属：大阪大学コミュニケーションデザイン・センター
　　大阪大学大学院 人間科学研究科人間行動学講座
　　医学系研究科生体機能補完医学講座
　職　名：助教
　氏　名：平井　啓

５．支援活動
①概要
平成 21 年 3 月 1 日より上記４の受入研究者の下において成人がん患者と小児がん患者の家族に対する望ましい心理社会的支援のあり方に関する研究課題に関し、研究支援を開始した。

②内容
年度途中の採用であったため、受入初日から、「成人がん患者と小児がん患者の家族に対する望ましい心理社会的支援のあり方に関する研究」班における研究の主旨および平成 20 年度の研究内容・成果を把握すべく、主任研究者や分担研究者の論文を熟読した。さらに、研究支援活動に必要不可欠である臨床研究における倫理的配慮の知識やインタビュー調査手法を学ぶことを目的に、医学的研究デザインや緩和ケアを中心とした研究関連書籍を拝読した。また、本研究課題を支援する上で欠かすことができない、因子分析、クラスター分析をはじめとする統計解析方法の理論について主任研究者より指導をうけ、実際に統計ソフトを使用し、がん患者のデータを扱い、因子分析を行った。
3 月半ばには、平成 20 年度の内容・成果をまとめる総括・分担報告書

の作成および編集・校正作業を実施し、さらに報告書の配布リストを作成し、他領域研究者や研究機関も含め 50 部以上を配布する作業を実施した。

③成果

受入日の3月1日初日から積極的に当研究課題の理解に努めたことにより、本研究班の活動内容の全体や詳細な内容を把握することができ、年度末の採用であったにもかかわらず報告書の作成業務を効率よく遂行することに貢献した。また、報告書を広く配布したことによって、研究者の方々から多くの意見や感想が得られ、今後の研究計画をたてるうえで貴重な示唆を得ることができた。

統計解析においては、理論的な話しを聞くだけではなく、実際にデータを用いて因子分析を行うことによって、よりはやく解析方法を理解し、統計ソフトの使用技術を獲得することができた。

平成 20 年度、本研究班では、ホスピス・緩和ケアを利用した成人がん患者の遺族を対象とした面接調査を実施、小児がん患者の家族については、医療者、遺族を対象とした面接調査の実施と 2 つの研究計画の作成を行い、乳がん患者とその子どもとのコミュニケーションに関するインタビュー調査を実施した。その結果、患者だけではなく家族に対する望ましいケアのあり方について、遺族や家族の視点からの詳細な資料を得ることができた。平成 21 年度は、がん患者の QOL 尺度の開発、患者や家族、遺族の心理的苦痛及び困難の内容を明らかにすること、治療に関する意思決定プロセスに影響を与える促進・妨害要因の解明や心理社会的支援の課題抽出を目的に、患者とその家族、そして医療関係者への面接調査の継続と、対象数を増やし、質問紙を用いて行う新たなアンケート調査、各調査で得られたデータの解析、研究の論文化が計画されている。研究支援活動としては、患者・遺族や医療関係者調査の準備、質問紙の発送ならびに回収、得られたデータの整理、多施設（病院やホスピス・緩和ケア病棟）研究のコーディネーション、フィードバック書類、報告書作成を含む研究に付随する様々な業務を実施する予定である。また、尺度開発や意思決定プロセスに影響を与える促進・妨害要因の解明に必要な統計解析についての理解を深め、ソフトの使用技術に関するスキルアップを図っていく。そしてこれまでと同様に研究の遂行上発生する経理・事務処理や研究者間の連絡・調整や、班会議をはじめとする実務者会議、各テーマにおける研究者間ミーティングの開催とそれに付随する書類の作成、会場の手配など、主任研究者や分担研究者が研究業務に集中できるような環境を作ることによるサポートや、本研究班の研究活動や成果を内外に広く示す活動も積極的に行っていく予定である。平成 20 年度からさらに研究を発展させ、がん患者の家族がより高い QOL

を実現できるような、望ましい心理社会的支援のあり方を得、臨床の現場で使用可能であり、かつ有効ながん患者と家族への意思決定支援ツールを作成するため研究支援者として活動を行っていく。

④受入研究者の評価

本研究班は、がん患者及びその家族の苦痛の軽減並びにQOLの維持向上を実現できる支援ツールを作成するための実態把握を目的としている。がん患者家族のQOLに関する実証的調査はこれまでほとんど行われておらず、貴重な資料を得られる重要かつ意義深い調査研究である。青江は受入日より研究の内容理解に真摯に努め、昨年度の報告書作成、各方面への配布業務を丁寧かつ迅速に行った。また研究の遂行上発生する会議の開催にあたっては経理処理や事務処理を円滑に行い、研究の効率的な遂行に貢献していると評価できる。今年度は、これまでの業務に加えて調査の準備や質問紙の回収、データの整理においてもさらなる支援活動が期待される。

受入研究者　　平井　啓

早期消化管がんに対する内視鏡的治療の安全性と有効性の評価に関する研究
—粘膜下層浸潤臨床病期Ⅰ（T1N0M0）食道がんに対する内視鏡的粘膜切除術（EMR）と化学放射線療法併用療法の有効性に関する第Ⅱ相試験：JCOGO508

1．研究支援者氏名

中井　由起恵

2．研究支援期間

平成21年2月1日 ～ 平成21年3月31日

3．受入機関

名　称：京都大学医学研究科消化器内科学講座

所在地：京都府京都市左京区聖護院54

4．受入研究者

所　属：京都大学医学研究科消化器内科学講座

職　名：准教授

氏　名：武藤　学

5．支援活動

① 概要

平成21年2月1日より上記4の受入研究者の下において、「早期消化管がんに対する内視鏡的治療の安全性と有効性の評価に関する研究」にて実施している「粘膜下層浸潤臨床病期Ⅰ(T1N0M0)食道がんに対する内視鏡的粘膜切除術(EMR)と化学放射線療法併用療法の有効性に関する第Ⅱ相試験：JCOGO508」に関する研究支援を開始した。

支援の期間は、平成21年2月1日から同年3月31日までで、週に5日の頻度で勤務した。

勤務場所は、京都大学医学部附属病院内の主任研究者が在籍する「消化器内科研究室」であった。

② 内容

本研究は、外科的切除が標準治療である粘膜下層浸潤臨床病期Ⅰ(T1N0M0)食道癌に対し、EMR と CRT を組み合わせた根治的低侵襲治療の開発を目的としており、内視鏡医、腫瘍内科医、放射線科医と複数の診療科が参加する組織で実施された。

支援に携わった時期は、平成 20 年度末の２ヶ月間であったため、20 名の各分担研究者から随時送られてくる分担研究報告書と会計報告の取りまとめを行うことが主な支援業務であった。この支援業務には、各施設からの問い合わせに関して、取り扱いマニュアルを参考にして、必要に応じて関係部署に確認をとりながらアドバイスを行うことなども含まれ、すでに研究代表者が採用している秘書の協力を得ながら、研究支援者のこれまでの経験によって、業務は円滑に遂行することができた。

各分担研究者の成果ならびに報告書は、全体をとりまとめて研究代表者の研究成果報告書として編集し、会計報告書の作成や、期間内に発表された論文の別刷の整理も行った。

研究代表者にかかる会計に関しては、京都大学内の事務委任担当者と密に連絡を取り合い、京都大学内のコンピュータ会計システムで、会計伝票との整合性を確認し、年度内に執行することの支援を行った。

③ 成果

平成２１年２月から３月までの２ヶ月の雇用期間であったが、20 名の分担研究者を抱える本研究班の研究成果とそれに伴う会計を、研究代表者秘書と共同で期日までにまとめ上げた。また、公的資金の運用に関して、各分担研究者ならびに各施設の事務委任担当者と連絡を取り合い、その健全な運用に配慮した。

わが国における内視鏡治療に関する初めての臨床試験を行う研究組織において、研究支援業務を遂行することができ、満足している。

④ 受入研究者の評価

仕事に取り組む姿勢は熱心で、対人関係も良好で、正確な作業をこなす貴重な人材である。コンピュータの使用にも慣れており、書類の作成はスピーディにこなすことができる。今後もこの研究班を支援していくには必要な人材と考えている。

今後、我が国における内視鏡医が、臨床研究として世界に発信できるエビデンスをつくるためにも、多くの臨床家が研究者としてエビデンスレベルの高い多施設共同研究に参加できるよう中井氏のような支援スタッフの充実が望ま

れる。また、研究代表者が、実臨床を行いながら、これら事務作業を行うことは物理的に不可能で、もしこの作業を研究代表者が実施しなければならない状況に置かれた場合、実臨床は１ヶ月以上にわたりストップせざるをえず、患者および病院へ多大な迷惑をかけることになる。その意味からも、中井氏の貢献は我が国における研究のありかたの模範となるような仕事内容である。

受入研究者　　武藤　学

平成20年度　厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究推進事業研究報告集

［発行］　財団法人　がん集学的治療研究財団
〒136-0071　東京都江東区亀戸1-28-6
タニビル3F
電話　(03)5627-7593