
平成18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

2009年

はじめに

厚生労働科学研究費補助金事業には、4研究分野17研究事業があります。その中で、Ⅲ．疾病・傷害対策として、長寿科学総合、子ども家庭総合、第3次対がん総合戦略、循環器疾患等総合、障害関連、エイズ・肝炎・新興再興感染症、免疫アレルギー疾患予防・治療、こころの健康科学、難治性疾患克服の9事業があります。

本事業は、上記9事業のうち、「第3次対がん総合戦略」での10ヵ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ことを目的として計画された国の事業であります。即ち、①外国人研究者招へい事業、②外国への日本人研究者派遣事業、③若手研究者育成活用事業（リサーチ・レジデント対象）、及び④研究者支援活用事業の4事業で構成され、もって我が国の厚生労働科学研究を推進することを目的とした事業であります。本事業は、従来、財団法人 長寿科学振興財団が担当していましたが、平成18年4月1日（③については平成19年4月1日）より、当財団法人がん集学的治療研究財団で担当することになりました。

そこで、この度、平成18年度に実施したがん臨床研究推進事業で、外国人研究者招へい12名、日本人研究者派遣4名、及び研究支援者11名の所属などを紹介し、各採用者から提出された研究実績報告書を取りまとめて冊子とした研究報告書であります。何れも、この「がん臨床研究推進事業」で得られた貴重な成果や経験が詳しく記載されているので、是非一読頂き、これらの成果が有効に活用され、安全で安心できる効率的ながん治療の開発・展開のため役立てて頂き、その集大成としてがん患者の福音に些かなりとも貢献できれば幸いです。

平成21年7月

財団法人 がん集学的治療研究財団
理事長 佐 治 重 豊

目 次

I 外国人研究者招へい事業

- ① 日本における小児がん・稀少がんに対する新規治療法の開発のための方策に関する研究 …… 1
ロサンゼルス小児病院 小児科教授 チャールズ バトリック レイノルズ
治療開発プログラム部長 Charles Patrick Reynolds
国立がんセンター中央病院 小児科医長 牧本 敦
- ② 米国におけるがん治療臨床試験の推進と腫瘍内科医の育成方法の検討と
日本におけるがん専門医育成方法に関する検討 …… 7
メイヨークリニック 副病院長・腫瘍内科部長 チャールズ アーリックマン
Charles Erlichman
国立がんセンター中央病院 特殊病棟部13A病棟医長 大江 裕一郎
- ③ 定位放射線治療による予後改善に関する研究 …… 12
ベルリンフンボルト大学附属シャリテ病院 共同研究者
放射線治療装置リサーチ・プロジェクト・マネージャー フランツ グム
Franz Gum
京都大学大学院医学研究科 教授 平岡 真寛
- ④ 肺がんを中心とする固型がんに対する分子標的治療 …… 17
メリーランド癌センター 副所長 エドワード サウスビル
Edward Sausville
国立がんセンター東病院 臨床検査部長 西脇 裕
- ⑤ 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 …… 23
ロズウェル・パークがん研究所 胸部・軟部腫瘍外科部長 ステファン エッジ
Stephen B. Edge
NPO法人日本乳がん情報ネットワーク 代表理事 中村 清吾
- ⑥ 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 …… 43
全米がん情報ネットワーク 副総裁 ジョアン マックループ
Joan McClure
NPO法人日本乳がん情報ネットワーク 代表理事 中村 清吾
- ⑦ National Cancer Data Base (NCDB) とがん登録についての日米国際共同研究 …… 49
エバンストン・ノースウエスタン・ヘルスケア
外科部門 主任教授 デビッド ポーター ウィンチェスター
David Porter Winchester
大阪大学大学院医学系研究科医用物理工学講座 教授 手島 昭樹
- ⑧ National Cancer Data Base (NCDB) とがん登録についての日米国際共同研究 …… 65
米国外科専門医会 上級マネージャ アンドリュー ケー スチュアート
Andrew K. Stewart
大阪大学大学院医学系研究科医用物理工学講座 教授 手島 昭樹
- ⑨ National Cancer Data Base (NCDB) とがん登録についての日米国際共同研究 …… 81
米国外科専門医会 研究部門マネージャ イーグリア ゲイ
E. Greer Gay
大阪大学大学院医学系研究科医用物理工学講座 教授 手島 昭樹

- ⑩ 肺がんなど固形がんに対する化学療法剤の薬物動態および遺伝薬理学的研究 97
 フィレンツェ大学薬学部 化学療法学科教授 Enrico Mini
 国立がんセンター東病院 副院長 西條 長宏
- ⑪ 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 104
 ワシントン大学医学大学院 麻酔科準教授 Robert A. Swarm
 NPO法人日本乳がん情報ネットワーク 代表理事 中村 清吾
- ⑫ 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 122
 ノースウェスタン・メモリアル病院 教授 Krystyna D. Kiel
 NPO法人日本乳がん情報ネットワーク 代表理事 中村 清吾

II 外国への日本人研究者派遣事業

- ① MD Anderson Cancer Centerにおけるがん専門医の育成方法 139
 九州大学大学院消化器・総合外科 助手 山下 洋市
 (派遣先) MD アンダーソン キャンサー センター
- ② 子宮体癌に対する標準的化学療法の確立に関する研究 143
 北海道大学病院 助教 蝦名 康彦
 (派遣先) メモリアル・スローンケタリング癌センター
- ③ 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 154
 東京医科歯科大学腫瘍外科学 医員 森田 信司
 (派遣先) 南カリフォルニア大学分子生物学教室
- ④ 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 161
 東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科 客員研究員 大西 睦子
 (派遣先) ハーバード大学医学部附属ダナファーバー癌研究所

III 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 167
 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 171
 長崎大学医学部・歯学部附属病院 和田 佳恵
 (受入研究者) 講師 宮崎 泰司

③	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	174
	金沢大学大学院医学系研究科	高木 千絵
	(受入研究者)	教授 大竹 茂樹
④	子宮体がんに対する標準的化学療法確立に関する研究	177
	慶應義塾大学医学部	石山 智香子
	(受入研究者)	教授 青木 大輔
⑤	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	180
	東京大学医科学研究所探索医療ヒューマンネットワークシステム部門	大石 香奈子
	(受入研究者)	客員助教授 上 昌広
⑥	子宮体癌に対する標準的化学療法確立に関する研究	183
	東北大学大学院医学系研究科	畠山 篤
	(受入研究者)	教授 八重樫 伸生
⑦	がん患者の心のケア及び医療相談等のあり方に関する研究	188
	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)	医長 大野 真司
⑧	進行卵巣がんの集学的治療に関する研究	192
	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
⑨	子宮体癌に対する標準的化学療法確立に関する研究	197
	北海道大学病院	酒匂 裕紀
	(受入研究者)	教授 櫻木 範明
⑩	消化管の発癌と p53 遺伝子変異スペクトラムに関する研究	201
	九州大学大学院消化器・総合外科	山下 香織
	(受入研究者)	教授 前原 喜彦
⑪	AKT/PI3K シグナル伝達経路と化学療法感受性に関する研究	204
	九州大学大学院消化器・総合外科	牧草 紀子
	(受入研究者)	教授 前原 喜彦

外国人研究者招へい事業

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国 名： アメリカ合衆国

所属・職名： ロサンゼルス小児病院 小児科教授 治療開発プログラム部長
Director, Developmental Therapeutics Program,
USC-CHLA Institute for Pediatric Clinical Research

氏 名： チャールズ パトリック レイノルズ
Charles Patrick Reynolds

2. 主任研究者

所属・職名： 筑波大学大学院人間総合科学研究科
病態制御医学小児外科 教授

氏 名： 金子 道夫

受入研究者

所属・職名： 国立がんセンター中央病院 小児科 医長
氏 名： 牧本 敦

3. 招へい期間

平成18年9月26日～平成18年10月2日（7日間）

4. 共同研究課題

日本における小児がん・稀少がんに対する新規治療法の開発のための方策に関する研究

5. 研究活動の概要

9月26日から9月28日までの間は国立がんセンター中央病院において、同施設の小児科のメンバーを交えて日本の小児がん医療の現状と問題点に関し意見交換を行った。

9月29日から9月30日は第65回日本癌学会総会（パシフィコ横浜）においてシンポジウム「稀少がん領域のトランスレーショナルリサーチと早期

治療開発」を開催した。(参会者50名) また、同期間に学会参加の研究者5名と日本における医師主導治験をはじめとする早期治療開発の現状について議論を行った。

10月1日は国立がんセンター中央病院において小児がん・希少がんに対する新規治療法の開発のための方策に関して議論を詰めた。

6. 共同研究課題の成果 (最低 3,000 字以上にまとめる)

本研究の成果は、小児がんを初めとする希少がんの新規治療法の開発を推進するための方策として、米国との共同によって問題を解決する可能性を見いだしたことである。

希少がんの領域では、科学的要因、および、経済的要因により、新規薬剤の開発が困難な状況にある。特に開発後期においては、薬事的にも学術的にも臨床試験が必要とされ、臨床試験は生物統計学的な仮説検証を前提とする。生物統計学的方法のもとで、結果の信頼性(有効性・安全性についての高い情報精度)を一定程度確保するには、相当数の患者数が必要となるが、これは希少がんであっても同様である。したがって、小児がんに対する新たな薬剤または治療法の開発には、成人がんの場合と比しても、患者リクルートのためのより大きな努力とおよび患者登録のために長時間を要する。一方で、限られた試験参加者を必要以上に費やすことは、実地臨床上求められる薬剤・治療開発の進捗速度の点からも不適切である。さらに、登録に長時間を要することは一試験あたりの単価上昇に直結することから経済的にも試験完遂が困難となる。

臨床試験である以上、必ずしも望ましい結果になるとは限らないが、特に無効中止や毒性のための中止などのリスクは対象患者が多い場合も、少ない場合も同じであるため、一試験がもつ治療開発全体への影響が大きい。そのため安易に新たな薬剤または治療法の試験計画を立案することは難しい。このため小児がん治療開発において、欧米でも薬剤は公費を用いた研究者主導臨床試験がほとんどであり、民間である製薬企業の担う部分は少ない。一方で、長期間かけて意義のある試験を行い、新規薬剤が製造販売承認を受けた場合も、対象疾患患者が少ないために、薬剤販売によってその開発コストに見合うだけの経済的な見返りが期待できない、という事実がある。このような理由によって、国内外を問わず、この領域における新規薬剤の開発を製薬企業が積極的に主導することは少なく、そのために欧米においてもいわゆる「適応外使用」問題は存在している。我が国では薬事法の改定によって「医師主導治験」の実施が可能となった。これは、改訂新 GCP に準拠した形で研究者主導臨床試験を施行することにより、その結果を薬剤の製造販売承認のための資料にできる、というものである。この制度は、我々のような希少がんの治療開発に従事する医師にとって、新規薬剤を臨床の場に導入する際

に、開発コストを下げられるという点で企業のインセンティブにもなり、事実上不可能であった新薬開発の可能性を生み出したという点で画期的である。しかしながら、多忙な医師の献身的努力に依存したこの制度の実行可能性は著しく低く、未承認薬使用問題検討会議で取り上げられるような、国民の要望に添った未承認薬の製造販売承認が理想的なスピードで進んでいく事は、現状では困難と考えられる。

本研究では、小児がん・希少がん領域の新規薬剤の製造販売承認を目的とした臨床試験のスペシャリストである **Patrick Reynolds** 博士を招へいし、小児がんを初めとする希少がんの新規治療法の開発を推進するために、米国との共同によって問題を解決する方策について検討した。具体的に得られた成果は以下の3点である。

- (1) 米国における新規薬剤の臨床試験と承認申請との関係、特に、米国のすべての研究者主導臨床試験は、三極合同国際ハーモナイゼーション (ICH) ガイドラインに従って行われているため、その結果は、新規薬剤の承認申請資料となる得ること、すなわち米国のすべての研究者主導臨床試験は、日本における医師主導治験的な位置付けであることが確認された。そして、以下の(2)に記す理由によって、米国で行われている研究者主導臨床試験は、日本の医師主導治験よりも制約が少ない可能性が高いために、小児がんを初めとする希少がんの開発を推進するためには、日本において単独に医師主導治験を進めるよりも、三極合同国際ハーモナイゼーション (ICH) に基づいた新規薬剤の日米共同国際共同臨床試験を活発に行う方が、実行可能性および科学性の確保の目的にかなっていると考えられる。具体的には、その日米共同国際共同臨床試験の結果を米国食品医薬品局 (FDA) へ承認申請を挙げ、米国内での承認を推進する。次いで、FDA と厚生労働省との情報交換 (特に日本人〔またはアジア人〕被験者における安全性データの共有) によって、新たに治験を行うことなく、日本への新薬導入 (適応拡大または製造・輸入の承認) を可能にする、という案である。これを”**Combined Drug Registration Program**”と名付け、この実行可能性について日米双方で検討を進める事が話し合われた。
- (2) 日本の医師主導治験との相違は、すなわち、日本における省令 GCP と米国における ICH-GCP の相違に集約されるとも考えられるが、米国からみた日本の医師主導治験の問題点は次の二点であることが確認された。まず、「補償」の問題である。補償については、米国のように法的な整理はなされておらず、現行の抗がん剤の医師主導治験において運用上、抗がん剤が医薬品医療機器総合機構による市販後の副作用被害救済の対象とならないことを根拠に、金銭的補償は行わず、医療補償のみにとどめるとして処理されているのが現状である。次に、モニタリングの問題である。米国の研究者主導臨床試験では、品質管理の基本は中央モニタリ

ングとなっており、施設訪問監査によって品質保証を行うことで科学性を担保しているものと考えられる。これは、日本において、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）が採用している方法と一致する。Reynolds 博士によれば、多施設共同臨床試験を施設訪問モニタリングで行うことは、コストベネフィットが伴わないばかりか、実行可能性すら危ぶまれる、との意見であり、今後、日本における医師主導治験においても、同様の考えによる品質管理・品質保証の方法が認められていくことが望まれる。

- (3) Reynolds 博士が実際に行っている創薬の活動について、具体的に知ることができ、かつ、二種類の将来の共同研究に対する具体的な戦略会議が行われた。ひとつめの課題は、Reynolds 博士が執筆した報告書においてスポットが当てられている通り、神経芽腫に対して第 III 相臨床試験で有効性が確認されている isotretinoin という薬剤に関して、日米共同で薬物動態研究を行うことで、日米両国における本薬剤の承認申請に役立つ、という戦略である。2006 年 12 月から、Reynolds 博士と米国食品医薬品局（FDA）との間の会合が開かれるため、その結果を待ち、日本において、日本神経芽腫研究グループ内で議論を進める予定である。もうひとつは、小児白血病に対する新薬開発であり、具体的な活動としては、まず、実験室内における *in vitro* および動物実験での抗腫瘍効果を測定するための培養細胞系の確立、次いで、実験動物レベルで有効性が確認された薬剤に対する第 I 相臨床試験の共同実施である。前者に関しては、日本の特定の研究施設と培養細胞を共有し、より有効な薬剤感受性試験の系を確立することを目標とし、後者に関しては、ロサンゼルス小児病院を中心とした第 I 相臨床試験の多施設臨床研究グループである **Treatment Advances for Childhood Leukemia (TACL)** と共同して、実際に臨床試験を行っていくことである。

外国人研究者 Reynolds 博士を招へいしたことによって得られた効果は、上記(1)~(3)のすべてに直結するといっても過言ではなく、今後、この協力関係を維持しつつ、日本における小児がん・希少がんに対する新規治療法の開発を進める活動を継続する。この活動による新規薬剤の承認申請の推進によって、将来的には「**Therapeutic Orphan**（治療上の見捨てられた孤児）」と呼ばれる希少疾患の患者のために、有望な新規薬剤を効率的かつ継続的に導入できるという大きな効果が期待される。

7. 成果の評価（主任研究者が上記の成果を採択研究課題にどのように反映させたか具体的に記載し、記名すること）

主任研究者が行っている「進行神経芽腫に対する標準治療確立および新規治療開発に関する研究」班の活動において、後者の新規治療の開発は、上記 6.に記載したような問題点によって、きわめて困難な状況にあった。仮に、

上述のような”Combined Drug Registration Program”が実現できれば、isotretinoinをはじめ、神経芽腫の治療に必要な新規薬剤の臨床試験をタイムリーに我が国で行う事が可能となるばかりか、その臨床試験結果をもって、将来的に当該新規薬剤の製造販売承認を取得し、治療を一般化していくことが可能となる。現在、日本神経芽腫研究グループの中で、日米の共同研究を行うタスクフォースを形成し、この活動を推進することを予定している。また、このような活動を通して、日本の小児がんに関わる研究者が、治療開発の基礎となる臨床試験の方法論を理解し、実践する機会を増やすことによって、早期開発から後期開発を通じた治療開発の全フェーズにおいて臨床試験の推進する力を高めることが期待される。

主任研究者 金子 道夫

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

C Patrick Reynolds, MD PhD
Visit to Japan September to October 2, 2006

At the invitation of Dr. Atsushi Makimoto, I visited Japan to attend the 65th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association and present a talk there on laboratory and clinical development of new drugs for childhood cancer. I also spent time meeting with Dr. Makimoto and other pediatric oncologists, including Drs. Michio Kaneko and Hideo Mugashima, to discuss how to increase clinical investigations in childhood cancer in Japan.

One important aspect of the discussions centered on what sort of clinical trials might be carried out in the near future in Japan for high-risk neuroblastoma. A long-standing frustration of physicians in Japan and those of us dealing with neuroblastoma in the USA is the lack of availability of isotretinoin (13-cis-retinoic acid) in Japan. Isotretinoin has been part of the world-wide standard of care for children with high-risk neuroblastoma since its value was established in a large randomized phase III trial (*New Eng J Med* 341:1165-1173, 1999). Due to the paucity of severe acne in Japan, the drug does not have a registered indication in Japan, as it does in the USA and many other countries. The latter, combined with the severe restrictions on distribution of the drug recently imposed by the US FDA to curtail inadvertent use by pregnant women has made it almost impossible to get the drug to children with neuroblastoma in Japan.

We discussed many possible approaches to this problem. It was noted that the US FDA is working with Dr. Reynolds and others to consider a label change for isotretinoin to provide a registered indication for the treatment of high-risk neuroblastoma, based on the study cited above. It is hoped that such a label change will facilitate the use of the drug for neuroblastoma in Japan. It was recognized that there is a need to confirm that the pharmacokinetics (PK) are similar between children in the USA and Japan. Therefore, it was suggested that a PK study of isotretinoin be carried out in Japan. If that can be done, those data could be combined with the clinical effectiveness data from the USA study and registration for the drug sought in Japan. Dr. Makimoto has kindly offered to determine if there is sufficient interest in such a clinical trial in Japan and how many patients might be accrued on an annual basis. If that information is provided to Dr. Reynolds prior to 1 December 2006, Dr. Reynolds will bring it to the attention of the US NCI in a discussion of possible studies to be done with isotretinoin, in hopes that some funding for a Japanese PK study might be possible.

Finally, informal discussions about developing joint early-phase clinical trials in pediatric recurrent leukemia were held, with plans for follow-up meetings in 2007 on this topic.

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国名：米国

所属・職名：Mayo Clinic/メイヨークリニック

Chair, Department of Oncology/腫瘍内科部長

Deputy Director for Clinical affairs/副病院長

氏名：Charles Erlichman/チャールズ・アーリックマン

2. 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 13A 病棟医長

氏名：大江裕一郎

受入研究者

所属・職名：国立がんセンター中央病院・特殊病棟部 13A 病棟医長

氏名：大江裕一郎

3. 招へい期間

平成 18年 12月 2日～平成 18年 12月 10日（9日間）

4. 共同研究課題

米国におけるがん治療臨床試験の推進と腫瘍内科医の育成方法の検討と日本におけるがん専門医育成方法に関する検討

5. 研究活動の概要

Dr. Charles Erlichman は 12 月 2 日に来日後、12 月 3 日に近畿大学ゲノム生物学教室主催で「肺癌に対する新たな薬剤を用いた臨床試験」についての講演ならびに討論会を行った（参会者約 20 名）。引き続き近畿大学腫瘍内科の病棟ならびにカンファレンスの視察を行い、12 月 4 日には近畿大学腫瘍内科において「米国における腫瘍内科専門医の育成と現在のがん治療制度」に関する講演会を行った（参会者約 30 名）。12 月 5 日国立がんセンター東病院において「米国における腫瘍内科専門医の育成と現在のがん治療制度」に関する講演会を行った（参会者約 40 名）。12 月 6 日に東京に移動の後、国立がんセンター中央病院内科病棟ならびにカンファレンス視察を行った。7 日、8 日は東京ホテル日航で開催された第 3 回国際化学療法学会癌治療総会へ出席し、がん治療臨床試験として HSP90 分子の臨床導入に関する講演「HSP90 targeted therapy: Strategies and challenges」を行った（参会者 400 名）。12 月 9 日国立がんセンター中央病院において「米国における腫瘍内科専門医の育成と現在のがん治療制度」に関する講演会（参会者約 100 名）、「肺癌に対する新たな薬剤を用いた臨床試験」に関する

る講演会（参会者 40 名）をそれぞれ行った。国立がんセンターに滞在中は講演会以外には内科チームとともに診療に関する視察を行い、レジデント教育、専門医制度等に関する討議を行った。がん臨床試験ならびに治療専門医制度の先進国である米国の教育制度責任者である Dr. Charles Erlichman の来日は、わが国におけるがん専門医育成の中心である国立がんセンター中央病院、国立がんセンター東病院、近畿大学の教育スタッフ、研修医にとって貴重な実践的なノウハウが得られ極めて有意義な事業となった。

6. 共同研究課題の成果

わが国では国民の 2 人に 1 人ががんに罹患し 3 人に 1 人ががんで死亡している。しかし欧米に比較してわが国ではがん専門医、とくにがん薬物療法専門医（腫瘍内科医）、放射線治療医、緩和医療専門医、病理医、麻酔科医が不足しており、がんに罹患した国民全てが質の高いがん医療の恩恵を受けているとは言い難い。腫瘍内科医が極めて不足しているために抗がん剤治療を専門としない医師が抗がん剤治療を実施せざるをえない状況である。しかしがんに対する薬物治療を専門としない医師が高度に専門化している現在のがん薬物治療に適切に対応する事は困難である。ときとして不適切な薬物療法が実施されている例に遭遇することもある。がん薬物治療に対する経験の少ない医師により起こされた抗がん剤過量投与による医療事故や抗がん剤の不適切な使用による副作用死などが問題とされている。

2007 年 4 月のがん対策基本法の施行が予定されており、同法のもと、厚生労働省の指示により都道府県ならびに地域がん拠点診療連携病院の推薦、指定、運用が本格化される。また文部科学省ではがんプロフェッショナル養成プランの募集選定が予定されている。さらに日本臨床腫瘍学会による臨床腫瘍専門医制度が制定され 2006 年 4 月に初回専門医が誕生した。しかし 2007 年度の認定予定者を合わせてもこれまでの認定者は 126 名にとどまり到底全国のがん専門診療を担うには遠く及ばないのが現状である。国、地方自治体、学会の動きはようやく活発化してきたが、近年のがん患者数の増加の中で、がん診療体制の整備の遅れは著しいものがありいまや社会問題化しつつあるのが現状である。このようながん診療における需要と供給の著しいアンバランスは長年にわたって放置されてきたものであり、予算を投入することで短時間に解決することではない。しかしながら眼前に多くの患者が治療を待つ状況下に長期計画のみでは国民の期待を大きく損なうことになり、長期計画と短期的対策を同時に企画し運用しなければならない。

わが国でもっとも不足しその充足が喫緊の課題となっているものとしてまず 3 つ挙げられる。1) 人材：がん診療、とくに抗がん剤、放射線治療に従事する医師、医療スタッフ 2) 専門診療施設：がん治療に特化したセンター病院、あるいは一般病院の中でのがん専門診療チーム 3) がん情報システム がん診療を受けたい患者が自分の疾患を専門とする医療施設を短期間に、かつ近隣に見つけることは現在至難であり情報の集約と公開が求められる。これら各要素の充実には数年以上の時間が必要で

あるが、情報システムは、まず現状の医療サービスへのアクセス情報を集約すること、さらにがんという病気そのものに対する不安を解消すべき正確な情報を提供するために、もっとも優先整備を求められており、現在米国の NCI (National Cancer Institute : 米国立がん研究所) あるいは NCCN (National Comprehensive Cancer Network) のウェブサイトも参考としながら国内での情報サービスの充実化が続けられている。

もっとも時間を要するとして全国への均てん化の遅れが懸念されているのが、人材養成である。つまり、専門医認定には大学卒業後最低 7 年以上の臨床研修が必要であり、そのうち 2 年以上はがん専門診療を行う環境での研修が求められている。さらにがん薬物療法の専門医として求められる要件には複数がん腫の診療経験が含まれており、これまでの臓器別診療をすすめてきた大学医局での研修システムでは対応ができない、といった問題がある。こういったハードルの高い専門医制度であるが、グローバル化の進んだ社会においては、患者は専門医が発する最新の情報を入手可能であり、求める診療水準には都市部と地方の患者による差はない。海外で行われているのと同じ水準のがん診療を提供するためには、専門医も国際水準に達する必要があると考えられているため、現在の大学医局研修システムの中では対応しにくいとしても現在の専門医要件を緩和することは国民の求める専門診療水準に到達しないことを容認するものであり、現状追認する過去のわが国の専門医制度の悪しき伝統の踏襲はすべきではないと考える。

これらわが国のがん診療が現在抱える問題の多くは、かつて米国においても共通の問題点であったが、すでに長い取組の中で解決に近づいていることも多いことから、米国におけるがん専門診療をわが国が学ぶ必要があり、積極的に取り入れていく必要が有ると考える。

米国で内科学 (Internal Medicine) のなかから臨床腫瘍 (Clinical Oncology) という疾患領域の独立が確立したのは今から 40 年前の 1968 年である。1965 年には米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology) も設立され、臨床腫瘍学の教育もほぼ同時期に体系化された。

現在米国の医学教育体系の中で、臨床腫瘍学は卒前教育と卒後教育のそれぞれのカリキュラムに取り入れられている。米国の卒前教育カリキュラムは、大学によって強い独自性を有しており、臨床腫瘍学として独立したプログラムのある大学と、基礎医学の薬理学や臨床医学の血液学などの中に組み込んでいる大学に分かれる。

卒前教育が各大学の自主的なカリキュラムに任されているのに対し、卒後教育すなわち臨床腫瘍医がその専門医の認定を受けるまでのシステムは全国で統一されている。米国では臨床腫瘍医は内科医であるのでまず内科専門医の資格を有していなければならない。そのためには医学部卒業後 1 年間の臨床研修 (インターン) を経て国家試験に合格し、引き続き 3 年間にわたりさまざまな形の臨床研修 (レジデント) を行った上で州ごとの診療許可証を得る。その後さらに専門領域を選択、内科医師会の行う内科専門医資格を取得したのち 2 年間の腫瘍内科フェローシップ研修を経て 1 年以上の基礎あるいは臨床での研究を修了し臨床腫瘍専門医の試験を受けることになる。臨床

腫瘍医の資格を取ったのちに血液病学の専門医を取得する場合にはさらに1年間の血液内科フェローシップが必要となる。

腫瘍内科フェローシップのカリキュラムには基礎医学的分野、診断学、薬物・放射線治療学、外科治療学、各臓器がん治療各論、支持療法、包括的ケア、チーム診療まで広範な領域にわたり、そこで求められる知識は膨大なものとなっている。現在までに米国の臨床腫瘍専門医は年200名、通算9,000名に達している。また1999年からは10年ごとの再審査制度が導入された。

これら米国の腫瘍内科専門教育制度は40年の歴史を有し、さらに日進月歩の治療方法の進歩に応じてそのカリキュラムは毎年更新されている。わが国では臨床腫瘍学の教育体制整備は過去10年で急速に進んできたとはいえ、彼我の差はなお大きい。

わが国における卒前教育の問題点は、いまだ臨床腫瘍学の体系的カリキュラムを有しない大学医学部があり、カリキュラムを有していても専門性の高い教育を担当できる教員がいない大学が少なくない。臓器横断的な教育システム構築を大学に求めるのは現状では容易ではなく、むしろ学会主導で整備をすすめる専門医制度から輩出された人材が大学での卒前教育を担うのが早道であろう。現実に文部科学省がすすめるがんプロフェッショナル養成プログラムの中で、がん診療にかかわる医療専門職の教育に携わる人材として広く大学外から腫瘍内科専門医資格を有した臨床医が集められている。卒後教育の基盤整備は、日本臨床腫瘍学会が中心になってこれまでに学会活動や専門医制度の中での教育セミナーを通じて行われてきた。しかしなお社会のニーズに応えるだけの人材の確保には遠く及ばない。わが国の人口動態において悪性腫瘍による死亡が最多となるなか、インターネットやマスメディアを通じたがん治療に関する知識の普及があいまって、国民全体に高いレベルのがん診療を求める声が高まっており、がん対策基本法、さらにはがん診療拠点病院など行政主導の制度整備が急速に進んでいる。このような社会側の変化の速さに卒後教育、専門医制度が追いつくのは容易ではないが、かえって性急な教育、専門医の増大はその質の低下を招くおそれがあり慎重を要する課題でもある。

今後も引き続き米国での経験と現状を学び、わが国の現状に合わせた質の高いがん専門診療の推進が必要である。

7. 成果の評価

わが国において現在整備中のがん治療専門医制度およびがん治療に関する均てん化をすすめるにあたり、米国でこれまで蓄積された経験と課題を共有しわが国での施策に反映させることは重要かつ不可欠な過程である。今回の外国人研究者招へいによって実現した講演ならびに討論を通じ、多面的かつ実践的な助言が得られたことは今後わが国のがん専門医育成に大きな成果をもたらすと確信している。

主任研究者：大江裕一郎

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおり。

The JFMC Fellowship Program Research Report

Title of the Research:

Development and Educations of Medical Oncology Program

Japanese Host Researcher:

Yuichiro Ohe, M.D., Ph. D.

Host Institute:

National Cancer Center Hospital, Tokyo

Invited Researcher:

Charles Erlichman, M.D.

Affiliations:

Mayo Clinic

Report:

I appreciate for your support for inviting me to Japan and have wonderful time to spend with a lot of young investigators. The discussions at the meetings convinced me that Japanese investigators' struggle for the development of the "new system" of the Clinical Oncology field. And it was a great honor to me to participate and having lecture at the Joint Meeting of the 3rd ISC International Conference on Cancer Therapeutics and the 11th International Symposium on Cancer Chemotherapy.

Once, the treatment for the cancer patients in United States of America was not standardized like now. Government, investigators, clinician and the patients have been struggled to make the cancer treatment system better. Splendid system of our program for the young oncologist education was not established in short time. Cooperation of the patients and government support will accelerate achievement of more convenient and the spread of better treatment system.

In the Joint Meeting of ISC-ICCT and ISCC, I have lectured about newer target HSP90. With the theme of "target to cure", a lot of top cancer investigator gathered to the meeting and Japanese board certified faculties seemed to be eagerly attend and make active discussion. This kind of program, like continuous medical education program which is very popular in United States, has always encourage young investigators to absorb global standard treatment and future investigations.

I do honor to Japan Society of Medical Oncology because they have established faculty system and support these fantastic meeting in Japan.

Finally, I thank Dr. Ohe, who decided to invite me and all the people who support the Invitation Program for the Invitation of Foreign Scientists to Japanese Institutes by the Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer.



研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国 名 : Germany (ドイツ)

所属・職名 : Charite Universitaetmedizin Berlin, Department of Radiation Oncology
(ベルリンフンボルト大学附属シャリテ病院、放射線腫瘍科)

Co-Researcher, Research Project Manager Radiosurgery Systems, Medical Physicist
(共同研究者、放射線治療装置リサーチ・プロジェクト・マネージャー)

氏 名 : Franz Gum (フランツ・グム)

2. 主任研究者

所属・職名 : 京都大学大学院医学研究科・教授

氏 名 : 平岡 真寛

受入研究者

所属・職名 : 京都大学大学院医学研究科・教授

氏 名 : 平岡 真寛

3. 招へい期間

平成 19年 3月 19日～平成 19年 3月 29日 (11日間)

4. 共同研究課題

定位放射線治療による予後改善に関する研究

5. 研究活動の概要

- ・ 3月22日から3月26日までの間は京都大学医学部附属病院において放射線治療科医師および物理グループのメンバーを交えて定位放射線治療技術の改善・向上と新規開発および予後改善を目指した臨床適用に関し意見交換を行った。
- ・ 3月26日は京都大学医学部附属病院において講演会を開催した。
(参会者30名)
- ・ 3月27日から3月[TM1]29日までの間は神戸先端医療センターにおいて新画像誘導放射線治療装置の開発に関する研究に従事した。

6. 共同研究課題の成果

ベルリンフンボルト大学附属シャリテ病院、放射線治療装置リサーチ・プロジェクト・マネージャーであるフランツ・グムによって、定位放射線治療技術ならびに臨床適用方法の改善による患者予後向上に関する点について、以下の点におい

てディスカッションを行うとともに技術指導を受けた。

1. 定位照射における線量計算アルゴリズムの問題点と改良点について

現在放射線治療計画において臨床使用されている線量計算アルゴリズムは、主として第3世代と呼ばれているペンシルビームコンボリューション法または、第4世代と称されるスーパーポジション法である。これらの線量計算アルゴリズムは、簡便で計算時間が短く臨床使用に適している反面、定位照射などの小照射野や電子密度が大きく変わる境界面における計算精度が不正確であることが知られている。特に、肺がんに対する定位放射線治療では、これらの既存の計算法では辺縁線量が過大評価されることが報告されている。これらの問題を克服するために、高精度の計算アルゴリズムであるモンテカルロ法が世界で研究されており、京都大学においても独自に開発中であるが、問題は正確性を追及すると計算時間が長大となり臨床的に実用的でなくなる点である。この点で、線量計算の正確性と計算速度のバランスをとった XVMC 法についての講演とでデモンストレーションを受けた。また、従来の計算アルゴリズムとモンテカルロ法での肺がんに対する定位照射における線量計算精度比較に関するデータの提示を受けた。

2. 定位照射の治療成績および予後改善に向けた画像誘導放射線治療に関して

現在の定位照射は、治療中の動きに対して、すべての動きを十分包含する照射範囲を確保することによって対応しているのが現状であるが、この場合腫瘍周囲の正常組織も比較的広い範囲で高線量を受け、結果として合併症のリスクが高くなることが問題であった。この問題を克服するために、各種画像情報を用いて治療中の腫瘍の動きを直接把握するかまたは推測してより小さい照射野で腫瘍に確実に治癒線量の投与を目指す画像誘導放射線治療法は各種考案されつつある。本院も2007年2月に高精度像誘導放射線治療専用装置であるノバリスを導入したが、その有効な臨床使用法に関して、この方面での経験豊富なフランツ・グムより各種適用法の解説を受け、次いでそれらに関するディスカッションを行なった。その結果、ノバリスを用いれば、短時間で高精度に骨情報に基づく患者位置合わせに加えて、インプラントマーカーを用いた腫瘍位置に基づく位置あわせや呼吸同期照射が可能であることが確認でき、それらの臨床的用法についても有用な情報を得た。

また、ノバリスに装備予定の6軸患者台を用いれば、従来行ってきた侵襲的なピン固定による頭部定位照射より高精度な位置あわせを、より短時間で非侵襲的におこなうことが可能である旨の教示を受け、具体的な使用法に関する説明を受けた。

加えて、四次元CT画像を用いた放射線治療計画法に関するアイデアを交換し、臨床使用に向けた研究課題についてディスカッションした。

3. 機能画像の放射線治療計画への応用について

従来の放射線治療では、定位照射を含めて、解剖学的画像情報のみにて治療計画を行なってきた。しかし、この方法では、必ずしも個々の患者に最適な放射線治療を提供できていたとは言えなかった。ところが、近年、がんの代謝情報や遺伝子情報、脳の神経線維情報など従来の技術では画像化が不可能であった機能情報の画像化が可能となりつつある。この情報を放射線治療計画に応用できれば、腫瘍の局在に応じた線量増加や神経線維の走行を考慮した治療計画の立案が可能となり更なる治療成績の向上や合併症の軽減が可能となると期待されている。しかし、このような放射線治療を行うためには、画像化されたターゲットを正確に狙う高精度放射線治療技術が必須であり、この点で定位照射はこの種の治療に非常に適している。

フランツ・グムとは、特に癌細胞の糖代謝情報を提供する FDG-PTE 情報の放射線治療計画への取り込みにおける利点・問題点をディスカッションした。さらに、肺癌の定位照射に関する具体的な臨床応用法についての提示を受けた。さらに、NOVALIS が対応済みの脳神経の走行を画像化可能な MR トラクトグラフィー情報を脳腫瘍に対する定位照射に応用する方法について具体的な情報提供を受けた。

7. 成果の評価

肺癌に対する定位照射においては、呼吸同期照射や四次元 CT 画像情報の応用を可能とすべく検討を開始した。

モンテカルロ線量計算においては、計算速度が高速の新アルゴリズムを、先方との共同研究で評価することとし、定位照射への臨床応用に向けた評価を開始した。機能画像の放射線治療計画に関する応用では、PTE 画像情報の頭頸部癌への応用を開始し、MR トラクトグラフィー情報を使用した大脳基底核部に存在する脳動脈奇形に対する定位照射を施行した。

主任研究者 平岡 真寛

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

Research Report

Author: Co-Researcher, Research Project Manager Radiosurgery Systems, Medical Physicist, Charité Universitaetsmedizin, Berlin, Germany

Research Project

Research for improvements and developments in brain/body stereotactic radiotherapy

Topic

Exchange of experiences using Molecular Imaging for Stereotactic Treatment Planning and IMRT

It was truly my pleasure and honor to visit Kyoto University in March 2007. I had a chance to meet with many physicians, physicists, biologists and medical students in Kyoto University. We exchanged ideas, information and opinions about the potential clinical implementation of Molecular Imaging into Stereotactic Treatment Planning and IMRT and the requirements demanded from that.

With the increasing availability of molecular imaging systems in modern hospitals this imaging modality is also getting available for the use of radiation therapy treatment planning. However, today's treatment planning system capabilities in processing molecular imaging data is limited. Purpose of this research project at Kyoto University was to find best feasible ways of implementing and making best use of the information that could be retrieved from molecular imaging in brain/body stereotactic radiotherapy. Molecular imaging was found to be useful for the following indications and treatments:

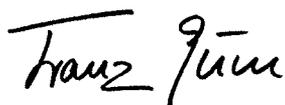
- a) Boost treatments: In case a stereotactic boost shall be given to a standard or a stereotactic treatment, molecular imaging allows identifying regions of the tumor with increased cell activity. These regions with increased activity are also the regions of maximum tumor growth and thus ideally define the treatment boost volume. However, the visual display of these volumes is critical as the size mainly depends on the

system windowing. To have a standard for display the use of SUVs (Standard Uptake Values) is suggested. This will allow a uniform, universal display standard and therefore the possibility to perform clinical trials based on this standard, a prerequisite for the establishment of boost treatment protocols based on SUVs. With Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) these boost treatments can then be delivered in the normal treatment fraction without the need for additional boost treatments.

- b) Treatment of moving targets: Standard 3D Computer Tomography (CT) and Magnetic Resonance (MR) Imaging are only a visual snapshot of the patient at an arbitrary point within the patient's breathing cycle. In case of a tumor which is moving with respiration like e.g. lung and liver tumors these imaging modalities do not provide the necessary information of extent and direction of tumor motion. This information is however very important to perform a correct treatment planning for non-gated treatments. Molecular Imaging poses an answer to this dilemma. Due to the long acquisition time of app. 15 minutes Molecular Imaging data shows the volume in which the tumor was moving during the acquisition time. This information can then be used for treatment planning. To correctly define the volume in Molecular Imaging the display based on SUV is again desired.

The discussions and joint work of how to best implement Molecular Imaging into Radiation Therapy treatment planning at Kyoto University were very beneficial and resulted in valuable ideas and results. The implementation of these ideas will significantly improve the usability of Molecular Imaging and potentially lead to new and better treatment concepts.

In summery, I had a very productive and inspiring visit to Kyoto University. It is critical for cancer specialists, basic researcher, physicists and medical students to recognize the value Molecular Imaging can bring to radiotherapy treatment planning and how to apply these sophisticated techniques to further improve the outcome of radiotherapy in cancer treatments.



Franz Gum

Co-Researcher, Research Project Manager Radiosurgery Systems, Medical Physicist
Charité Universitaetsmedizin, Berlin, Germany

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国 名：米国

所属・職名：Meryland Cancer Center／メリーランド癌センター
Associate Director／副所長

氏 名：Edward Sausville／エドワード サウスビル

2. 主任研究者

所属・職名：国立がんセンター東病院・臨床検査部長

氏 名：西脇 裕

受入研究者

所属・職名：国立がんセンター東病院・臨床検査部長

氏 名：西脇 裕

3. 招へい期間

平成 18 年 12 月 5 日～平成 18 年 12 月 9 日（5 日間）

4. 共同研究課題

肺がんを中心とする固型がんに対する分子標的治療

5. 研究活動の概要

Dr. Edward A. Sausville は平成 18 年 12 月 5 日に来日した。12 月 6 日・7 日は東京の Hotel Nikko で行われた第 3 回世界化学療法学会がん治療総会へ出席し“Translational Endpoints for agents”のタイトルで講演するとともに会議での討論に参加した。また、12 月 8 日、9 日は国立がんセンター中央病院および東病院で「分子標的治療のバイオマーカー」「分子標的治療の臨床試験」「肺がんに対するがん化学療法のプロトコール」についての討論会を若い研究者とともに行った。臨床試験に伴うバイオマーカー測定の定義について米国の研究の情報がえられ有意義な会合であった。

6. 共同研究課題の成果

研究開発プロセスにおけるバイオマーカーの役割と具体例

【序文】

近年、分子標的治療薬の開発が活発化し多くの薬剤が臨床的にも使用可能となつてきている。分子標的治療薬のうち腫瘍細胞特異的標的を修飾することにより抗腫瘍活性を発揮する薬剤の場合、標的を同定しうるバイオマーカーの開発が必須と思われる。バイオマーカーは主に奏効率、PFS、OS など分子標的治療薬の効果との相関が開発の努力目標となる。すなわちバイオマーカーによって確実に有効例を選別できれば患者、医師、社会にとり着実なメリットをもたらさうと思われる。又、バイオマーカーは薬剤開発の過程に対しても有益な情報を提供し開発コストの削減、開発期間の短縮、エントリー症例数の減少などが期待される。最近では多標的分子標的治療薬が開発されバイオマーカー研究を複雑にしている。一方、腫瘍環境特異的分子標的治療薬のバイオマーカーは何を選択すべきか未だ信頼できるものはない。

【バイオマーカーの定義】

バイオマーカーとは、「正常生物学的過程、発病の過程もしくは治療介入による薬理学的・薬力学的反応を反映する測定もしくは評価可能な特性」と定義される。がんの場合を考えれば従来臨床現場では患者の PS、病期、組織型、X 線、MRI、CT、シンチグラム、その他の臨床検査などがバイオマーカーとして評価対象とされてきた。最近の分子生物学的研究の進歩によって薬効・副作用規程因子の解析にはファーマコゲノミクス、トランクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスおよび molecular imaging などが導入されている。がんが存在すること、および薬が作用することにより DNA、RNA、蛋白質およびその代謝物に及ぼす影響を網羅的に把握し真の臨床的エンドポイントに対しサロゲートエンドポイントとしてのバイオマーカーの意義を検討しようとする試みが展開されている。

【バイオマーカーの必要性と研究の rationale】

分子標的治療薬を含む抗がん剤の奏効率は他疾患に対する薬剤の奏効率に比べ極めて低い。市販されている薬剤に限定しても分子標的治療の奏効率は RECIST 基準を用いても約 20%と極めて低い。しかも RECIST 基準の奏効の定義は一方向計測で 30%以上の縮小が 4 週間以上に持続ときわめて甘い。

一方、分子標的治療薬開発の成功率は低く、しかも徐々に低下してきている。更に臨床導入された薬剤の開発にかかるコストが上昇し結果的に新しい分子標的治療薬が極めて高価なものとなつてきている。信頼できるバイオマーカーを用い

効果の期待できる対象を選別できればこれらの問題点の解決をもたらすものと期待される。実際トラスツプマブの場合、症例選択をしない場合は奏効率 10% であるに拘らず、HER-2(+) 症例では 50% と向上することが知られている。

【バイオマーカーの位置付け】

バイオマーカーは当然腫瘍マーカーをも含むが薬物を投与した場合は PK/PD 反応の背景となる薬理遺伝学の (機能診断を含む) 手法を用い評価される特性である。バイオマーカーは抗腫瘍効果 (奏効率、PFS、TTP、OS) と相関する場合、臨床効果のサロゲートエンドポイントと考えられる。欧米ではバイオマーカーの同定と臨床効果との相関はまさに分子標的治療薬が分子標的の修飾により抗腫瘍効果を示すことの証明とも考えられていて、いわゆるトランスレーショナルスタディーと考えられている (国内で言われている狭義のトランスレーショナルスタディーとは異なる)。薬理遺伝学に基づく薬剤開発におけるバイオマーカー研究への応用は 3 つに大別される。まず、薬剤の発見過程での標的の同定、作用機序の解明、バイオマーカーの同定である。また、非臨床試験の過程での *in vivo* 作用機序の解明、毒性の薬理遺伝学的根拠の解明に寄与する。臨床では当然 *in vivo* 臨床効果の作用機序の解明と利用可能なバイオマーカーの開発と validation である。この過程で膨大な研究が必要であるが、重要な点は方法のバリデーションにある。

【バイオマーカーの分類】

米国 FDA はバイオマーカーを臨床的意義の観点から 3 群に分類している。1 群は known valid marker で臨床的な治療効果と相関することが一般常識として知られている。ハーセプチンに対する Her2、アービタックスに対する EGFR の発現である。これらは薬剤の投与適応を決める上で必須と考えられている。2 群は probable valid biomarkers でおそらく臨床的効果あるいは副作用を予測しうると考えられているものである。イリノテカンに対する UGT1A1 28*などがこれに属する。薬剤の使用にあたってはテストすることが望まれる。3 群は研究段階にあるバイオマーカーでバリデーションのなされているものもあれば、そうでないものもある。プラチナ化合物に対する ERCC1 などが該当する。ゲフィチニブ、エルロチニブに対する EGFR 変異などは例外的と思われる。すなわち変異があれば EGFR-TKI の奏効率は 70~80% と高いが (予測性は極めて高い) 変異がなくとも 10% 程度の症例には効果が認められる。従って実地医療での意義としては、①高い確率で奏効例を予測するとともに、②high risk group のうち EGFR-TKI の投与対象例を選別するのに役立つと示唆される。B細胞型リンパ腫の CD20 や CML における Bcr-abl、

GISTにおけるc-kit変異などは病理・細胞学的診断と細胞表現抗原の発現や遺伝子変異がほぼ完全に一致する。従ってリタキシマブやイマチニブ投与のための症例選択には必ずしも役立っていない。しかし耐性を示す二次変異の同定や変異を有する新しい分子標的に対する化合物の検索には重要と思われる。

【バイオマーカーの導入による創薬の変化】

非臨床試験の過程では、①薬剤の標的が明らかになる、②薬剤の作用機序が明らかになる、③ヒトでの毒性の予測が可能になる、等が考えられる。現時点ではResponderを判別する評価法(Biomarker)がなく今後の研究開発が必要になる。一方、臨床試験では、①奏効例、無効例の判別が可能になる、②有効例のみで臨床試験を計画することが可能になる、③重篤な副作用発現症例を除外できる等が考えられる。実地医療では未だ現実化はしていないがゲフィチニブなどEGFR-TKIによる重篤な肺線維症を予測しうるバイオマーカーの同定などによる副作用の予防の可能性がある。有力なバイオマーカーが開発されると利点としては、①臨床試験への症例のエントリーが早くなり開発がスピードアップされる、②開発に必要な症例数が減り開発コストが削減される、③GO/NO GO decisionが容易になる、④新薬の承認がえられやすくなる。欠点としては、①臨床研究計画が複雑になる、②マーケットがセグメント化する、③バイオマーカー利用のための研究が必要になる、などが指摘される。

【バイオマーカーを用いた臨床試験】

バイオマーカーを用いた臨床試験デザインは3種類に分類される。1) All comer's design、2) Marker + design、3) Marker strategy designである。

1) All comer's design

大半のバイオマーカーを用いた臨床試験はこのデザインを用いている。このdesignはマーカーが確立されてなかったり、validationされていない場合に用いられるデザインで全員でバイオマーカーを測定することもあるがマーカーの+又は-は患者をランダムイズする手段としては用いず、retrospectiveにその意義を分析する。

2) Marker + design

乳がんに対するハーセプチンはCMLに対する標準的化学療法対イマチニブ、B細胞リンパ腫に対するリタキシマブの臨床試験などはこのdesignを用いている。Marker + designを用いる場合はマーカーが既に確立されており、validateされていることが必要である。この場合はマーカーと治療効果のインターアクションを評価可能である。

3) Marker strategy design

Marker strategy design はバイオマーカーによる個別化が本当に意義があるか否かを評価しうる重要なデザインである。一般的には患者を 2 群にわけ 1 群には標準的治療を、他の群にはマーカーに基づき決定された内容の治療を行う。後者の生存が有意に優れる場合に個別化治療の意義が証明されたといえる。

【まとめ】

バイオマーカーの重要性が意識されるようになってきたが、バイオマーカーの研究自身は従来の研究の延長にある。研究の数は膨大であるが確立されたものはごくわずかしかない。この理由として方法の validation、検体の feasibility (必ずしも全例からえられるとは限らない、検体を入手できても検査を行う上で十分な量がない、検出方法が全ての病院で行えないなど)などを挙げることができる。重要な事は validation でこれがきちんに行われていない場合、様々なデータはでてくるものの実際には全く役に立たないことが多い。がんの治療成績向上のためには各々の薬剤毎に validation が行われた信頼性のあるバイオマーカーが確立される必要がある。

7. 成果の評価

分子標的治療を如何に効率よくがん患者に還元できるかは重要な研究課題である。今回の討論を通じ今後の研究の方向性が明らかにされた。

主任研究者 西脇 裕

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

Edward A. Sausville



Marlene & Stewart Greenebaum Cancer Center, U.S.A.

Dr. Edward Sausville received his Ph.D. in pharmacology and M.D. from the Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University in New York City in 1979. He was a resident in Internal Medicine at Brigham & Women's Hospital in Boston and Fellow in Medicine at Harvard Medical School from 1979-1982. From 1982 - 1988, he was first a fellow in Medical Oncology and then Senior Investigator at the National Cancer Institute, (NCI) Bethesda, MD with research interests in the molecular biology of lung cancer and the clinical study of cutaneous T-cell lymphomas. He is certified in Internal Medicine and Medical Oncology. In 1988 he joined the faculty of Georgetown University School of Medicine, but returned to the NCI in 1990 to leadership positions in NCI's drug discovery and development program. From 1994-2004 he led NCI's Developmental Therapeutic Program,

responsible for the preclinical evaluation for agents sponsored all or in part by NCI. His research interests have for the past 15 years centered on the molecular mechanisms of new drug action, particularly how that knowledge might inform the agent's clinical development. In addition, he has maintained an active clinical research program with Phase I trials of novel therapies in the clinic. In 2004, he left the NCI to become Associate Director for Clinical Research of the University of Maryland Marlene & Stewart Greenebaum Cancer Center in Baltimore, MD, where he is Professor of Medicine and Adjunct Professor of Pharmacology & Experimental Therapeutics in the University of Maryland School of Medicine, and Affiliate Professor of Pharmaceutical Science in the University of Maryland School of Pharmacy.

Translational endpoints for clinical research with antiangiogenic agents

A biomarker valuable in the development of antiangiogenic agents would be of general interest. *Anti-angiogenic* agents, with primary effect on regulatory molecules such as VEGF, or *angiotoxic* agents, with toxicity directed at the tumor blood vessel, can be defined. Angiotoxic agents may be expected to result in tumor shrinkage, detectable by conventional radiography, but useful anti-angiogenic agents may not have evidence of tumor shrinkage in initial trials in patients with bulky cancers. There is widespread consensus that the same markers of clinical activity suitable for cytotoxic chemotherapy are not appropriate for anti-angiogenic agents. New biomarkers for anti-angiogenic drugs would allow prioritization of new drugs for Phase II or III study or selection of patients for particular therapies. Historically tumor micro vascular density, circulating growth factors, and circulating molecules associated with tumor blood vessel or stromal architecture have been measured with variable correlations with clinical activity. Circulating endothelial cells, novel imaging techniques including Contrast-Enhanced Dynamic MRI or CT approaches have been most promising. Ultrasound based approaches and angiogenic stromal imaging agents are at an earlier developmental stage. The criteria that might apply to an "ideal" surrogate marker for angiogenesis will be considered. Progress in this field will require continued interaction between basic scientists in angiogenesis research and clinicians knowledgeable about the clinical outcomes correlated with ideally non invasive plasma or imaging based approaches.

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国 名： 米国

所属・職名： ロズウェル・パークがん研究所 胸部・軟部腫瘍外科部長

氏 名： ステファン・エッジ

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19年1月11日～平成19年1月14日 (4日間)

4. 共同研究課題

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

5. 1月12日は日本乳癌学会乳腺専門医を交えて日米ガイドラインについて意見交換を行った。

1月13日から1月14日までの間は湘南国際村センター（神奈川県葉山町）においてNCCN/JCCNB研究会を行った。（参加者（医師）38名）

6. 共同研究課題の成果

NCCN/JCCNB 研究会において乳がん診療日米ガイドライン（外科・放射線治療・緩和ケア）の比較検討を行った。外科治療に関し日本乳癌学会ガイドライン・リサーチクエスチョン（RQ）を英訳し、招へい研究者に対し米国ガイドラインに基づくコメントを求め、「乳がん診療ガイドライン日米対比外科療法」を作成した（添付資料参照）。これらをもとに、双方ガイドライ

方ガイドラインの日米対照表（NCCN 側のコメント付き）を日本語、英語の二ヶ国語で作成した。これをもとに、2007年1月13日～14日の2日間で、日米双方による討論会を開催し、相違点に関する理由を明確化し、その中で抽出された問題点を検討した。

外科治療に関する日米ガイドラインを比較した結果を以下に示す。総計25個のRQのうち、不一致は7個28%であった。さらに、明らかな相違と思われるものは、1つ4%のみであった。

具体的には RQ25「乳がん家族集積性のある健常女性に対する予防的乳房切除は進められるか」であり、日本ではまだBRCA1/2の測定が保険適応になっておらず、日本人のデータが不足していることでグレードCとなっている。米国では2Aであり、すでにガイドラインどおりと明示されていた。

（注）2A：十分なエビデンスはないが、専門家が全員一致して賛同している

2B：十分なエビデンスはないが、70%の専門家が賛同している

7. 成果の評価

招へい研究者の参加により、米国でのガイドライン使用の状況、日米の相違について外科療法の専門家より最新かつ詳細な情報を得ることが可能となった。

共同研究課題の「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」の具現、すなはち、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、世界の標準治療（診療ガイドライン）を遅滞なく配信するシステムのWEB上での構築に寄与したと思われる。

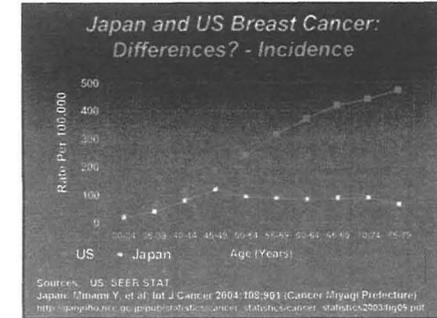
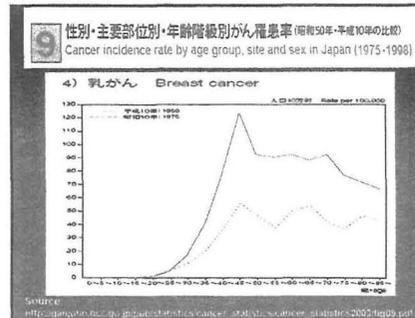
資料：乳がん診療ガイドライン日米対比 外科療法

No.	質問項目	日本	米国	
1	非浸潤性乳管癌に対して乳房温存療法は乳房切除の代わりとなり得るか	B	2A	
2	非浸潤性乳管癌に対して乳房温存術は推奨されるか	B	2A	
3	非浸潤性乳管癌に対して腋窩郭清は勧められるか	A	2A	
4	胸筋温存乳房切除術は標準的な乳房切除術式か	A	1	
5	Stage I, IIの浸潤性乳がんに対する局所療法で乳房温存療法と乳房切除術とでは生存率に差はないか	C	1	
6	乳房温存療法は Stage I, IIの浸潤性乳がんの局所療法となり得るか	B	1	
7	腋窩リンパ節には治療的意義があるか	B	1	
8	胸骨傍リンパ節郭清には治療的意義があるか	C	コメントのみ	
9	乳房切除術において乳房皮膚や乳頭・乳輪は温存し得るか	皮膚温存	B	2A
		乳頭/乳輪温存	C	コメントのみ
10	NO乳がんへのセンチネルリンパ節生検による腋窩郭清省略は妥当か	B	2A	
11	センチネルリンパ節の同定には、色素とアイソトープの併用法を用いるのが望ましいか	B	コメントのみ	
12	センチネルリンパ節生検による腋窩郭清省略は術後患肢リンパ浮腫の頻度を減少させるのに有効か	A	コメントのみ	
13	乳房再建は局所再発診断の遅れにつながらないか	B	コメントのみ	
14	局所進行乳がんに対して外科療法は単独で行い得るか	D	D	
15	炎症性乳がんに対して外科療法は単独で行い得るか	D	D	
16	術前・術中、臨床的に明らかな腋窩リンパ節転移陽性症例の腋窩郭清はどこまで行うべきか	B	2A	
17	術前化学療法で縮小した症例に対する乳房温存療法は有効か	B	2A	
18	術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検による腋窩郭清は妥当か	C	2A	
19	乳房温存療法後の乳房内再発に対して再度の乳房温存は推奨されるか	C	認められていない	
20	広範囲胸壁再発に対して胸壁切除再建手術は妥当か	C	コメントのみ	
21	妊娠・授乳期乳がんに行う手術はよいのか	B	グレーディングされていない	
22	乳がん治療後の妊娠は予後に影響するか	C	グレーディングされていない	
23	生検（穿刺吸引細胞診、針生検、マンモトーム TM 生検、切開生検）は予後に影響するか	C	2A	
24	乳がん手術時の予防的抗菌投与は有効か、投与するなら推奨される投与方法は	B	コメントのみ	
25	乳がん家族集積性のある健常女性に対する予防的乳房切除は進められるか	C	2A	

ROSWELL PARK

**Japanese NCCN Breast
Guideline Development
January 2007**

Stephen B. Edge, MD
Roswell Park Cancer Institute
University at Buffalo
Buffalo, New York



- Summary of Research Question Topics**
- DCIS
 - Surgical treatment of Stage I / Stage II
 - Lymph node surgery
 - Locally advanced breast cancer
 - Treatment of local recurrence
 - Breast surgery in pregnancy and others
 - Other issues

- I. Ductal Carcinoma in situ**
- Japan and US agree
 - # 1: Breast conserving surgery OK with DCIS
 - Area for discussion
 - # 2: Japan excludes women with high grade and size > 3 cm DCIS from breast conserving surgery
 - # 3: Use of sentinel node biopsy with DCIS

- Surgery with Stage I and Stage II Breast Cancer**
- Japan and US agree
 - #4: No need for pectoral muscle resection
 - #5: No difference in survival with mastectomy and breast conserving surgery
 - Area for discussion
 - #6: Need to review contraindications to breast conserving surgery
 - #9: Papilla / areola sparing surgery

- Axillary Lymph Node Surgery**
- Japan and US agree
 - #7: No therapeutic benefit to axillary dissection
 - #8: No need for parasternal lymph node surgery
 - #10: Sentinel node biopsy is appropriate in patients with negative sentinel node biopsy
 - #12: Sentinel node reduces risk of lymphedema
 - Area for discussion
 - #7: Appropriate technique for sentinel node biopsy (blue dye and isotope)

- Locally Advanced Breast Cancer**
- Japan and US agree
 - #14 and #15: Surgery alone is insufficient for locally advanced and inflammatory cancer
 - Area for discussion
 - #16: Extent of axillary dissection with positive nodes
 - #17: Use of breast conserving surgery with pre-surgical chemotherapy
 - #18: Sentinel node biopsy with pre-surgical chemotherapy

- Surgery for Local Recurrence of Breast Cancer**
- Japan and US agree
 - #19: Mastectomy is standard treatment for intramammary recurrence after breast conserving surgery
 - #20: Chest wall resection for recurrence after mastectomy is only rarely indicated but is possible

Breast Cancer and Pregnancy

- Japan and US agree
- #21: Surgery is possible during pregnancy
- #22: Pregnancy does not affect survival

Other Issues

- Japan and US agree
- #23: Needle biopsy (mammotome) is best choice for biopsy of breast abnormality and does not spread cancer
- #25: Prophylactic surgery OK. No proof that it improves survival; requires multidisciplinary counseling
- Area for discussion
- #24: Antibiotic use: US approach – Antibiotics given with every operation.

Issues for Discussion:

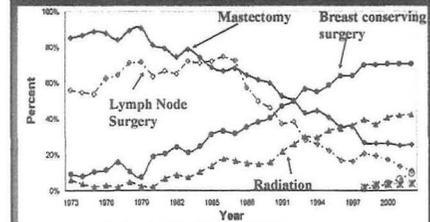
- DCIS
 - Breast conserving surgery with high grade
 - Sentinel node biopsy with mastectomy
- Stage I / II surgery
 - Sentinel node biopsy – choice of dye
- Locally advanced cancer
 - Breast conserving surgery with pre-surgical chemotherapy
 - Use of sentinel node biopsy

Ductal Carcinoma in Situ

US – No limit on use of Breast Conserving Therapy Based on Grade

- Large body of evidence supports the use of breast conserving surgery with DCIS
 - Randomized clinical trials
 - Large series with long follow-up
- Breast conserving surgery usually combined with whole breast radiation

Treatment of DCIS in USA: 1973 - 2002



Source: SEER Data 1973 - 2002. *Journal of Breast Cancer Res* 2005; 7:217

NSABP B-17: Role of Radiation with BCS for DCIS

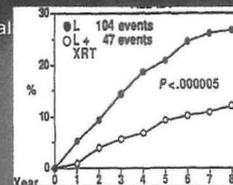
Women with DCIS
Surgical Excision
Negative Margins

Surgical Excision
No radiation

Surgical Excision
+
Breast Radiation

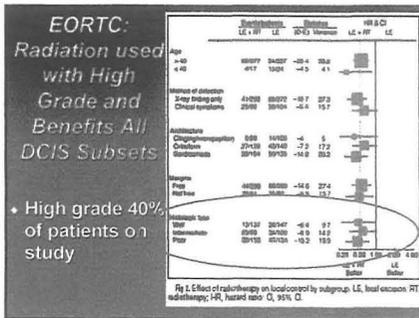
NSABP B-17 Study Results

- The rate of local recurrence reduced from 28% to 12% by radiation



EORTC Study of Radiation with DCIS: 1,010 Women

Treatment	Excision Alone	Excision Plus Radiation
Local Recurrence Total	26%	15%

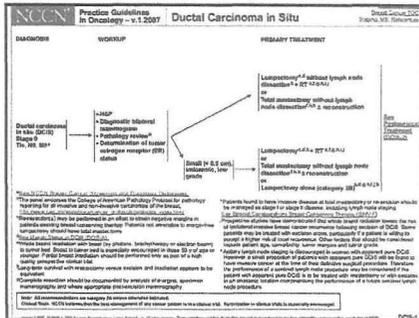


Use of Breast Conserving Surgery with High Grade DCIS

- NSABP studies show no impact on local failure if surgery has negative margin
- EORTC also shows no worse outcome with high grade
- Must administer radiation with high grade

Use of Breast Conserving Therapy: Impact of DCIS Size

- Most relevant issues are:
 - Complete resection
 - Achieving a negative surgical margin
 - Administration of radiation
- May resect larger area of DCIS is cosmetically feasible
 - Mastectomy needed based on size of DCIS in relation to size of breast



Recommended Change: Breast Conserving Therapy with DCIS

- #2: Change to read

"Breast conserving therapy can be indicated with DCIS when cosmetically acceptable post-surgery appearance is achieved and satisfactory surgical margins are obtained. Radiation to the breast is required except for cases of small and low grade DCIS."

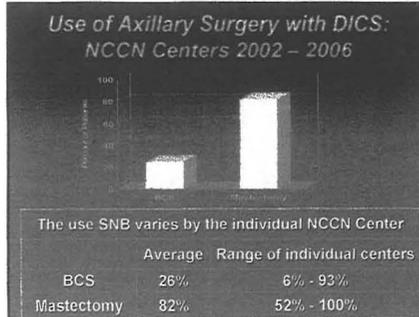
Axillary Surgery with Ductal Carcinoma in situ

Axillary Surgery with DCIS

- < 2% of women have lymph node metastases
 - Most of these are in women with associated invasive breast cancer
- No indication for axillary dissection or SNB with breast conserving surgery for DCIS

NCCN Guideline: Lymph Node Surgery with DCIS

- Axillary lymph node surgery is discouraged in women with apparent DCIS.
- The performance of a sentinel lymph node biopsy procedure may be considered
 - If the patient with apparent pure DCIS is to be treated with mastectomy
 - Or with excision and an anatomical location compromising the performance of a future sentinel lymph node procedure.



**Recommended Change:
Axillary Surgery with DCIS**

#3: Change to read

"There is no supporting evidence for recommending axillary dissection with DCIS. Because of the small chance of finding an invasive cancer at surgery, sentinel node biopsy may be performed in cases where the surgery would make a subsequent sentinel node biopsy impossible, such as when mastectomy is needed to treat DCIS."

**Surgery for Stage I and Stage II
Breast Cancer**

**Technique for
Sentinel Node Biopsy**

Is it mandatory to use both blue dye and isotope?

Japanese survey 2004
(Keda et al, Asian J Surg 2004; 27: 275)
Success rate:
87% - dye alone
96% - combined dye and isotope
Many dyes used in Japan not tested elsewhere:
Indroyamine green, indigo carmine, patent blue

Dyes well described in US:
Isosulfan blue
Methylene blue

Practice in US

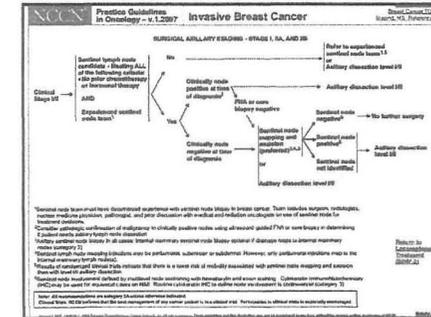
Best success for less experienced surgeons: Combined dye and isotope
Many US surgeons use only isotope unless the preoperative examination of the axilla with the gamma probe does not identify the sentinel node.

0.5% risk of anaphylactic reaction to blue dye
Chance of permanent blue stain on skin of breast

Japan Guideline

For the guideline, the surgeon *must* have the option to use both blue dye and isotope to optimize the success and accuracy of sentinel node.

Should permit use of only one when a sentinel node is identified, but with the availability to use both dye and isotope



**Recommended Change:
Sentinel Node Biopsy**

#13: SNB technique:

"The surgeon must have the option to use both blue dye and isotope. Experienced surgeons may choose to use blue dye or isotope alone in individual cases where the node is easily identified."

Locally Advanced Breast Cancer

**Use of Breast Conserving Surgery
with Pre-Surgical Chemotherapy**

Japan research question states

"Breast conserving therapy is acceptable in limited cases where breast cancer has shrunk"

US / NCCN Guidelines - Cases not limited:

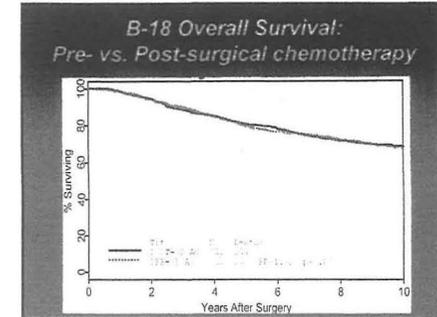
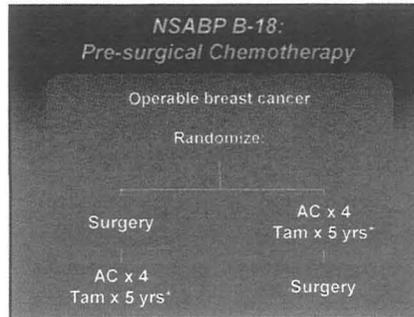
Pre-surgical chemotherapy is recommended when a patient considers breast conserving surgery with a large cancer.
If the cancer shrinks, then breast conserving therapy is appropriate, and not only in limited cases

Japanese Review – JJCO 2007

JJCO

“The indication of pre-operative chemotherapy has been extended to women with potentially operable breast cancer based on the results of large randomized studies and has become an attractive option that extends the chance of breast conservation.”

Shimizu C, Ando Masashi M, Konno T, Katsurata N, Fujiwara Y. Jpn. J. Clin Oncol. Current Trends and Controversies over Pre-operative Chemotherapy for Women with Operable Breast Cancer January 5, 2007



Higher rate of breast conserving surgery with preoperative chemotherapy

NSABP B-18: BCS

Post-operative Chemotherapy	59.8%
Pre-operative Chemotherapy	67.8%

NSABP B-18: Local Recurrence

Local recurrence after BCS not increased after pre-surgical chemotherapy ($P = .12$)

Post-operative Chemotherapy n=448	7.6%
Pre-operative Chemotherapy n=503	10.7%

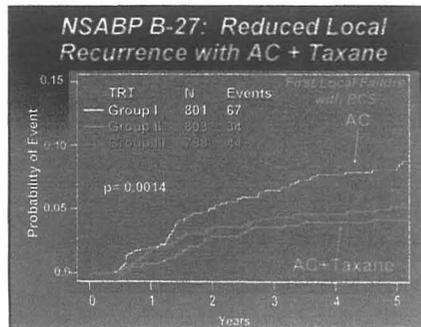
MDACC: Local Recurrence with Pre-operative Therapy

1987 – 2000: 340 cases treated with pre-surgical chemotherapy:

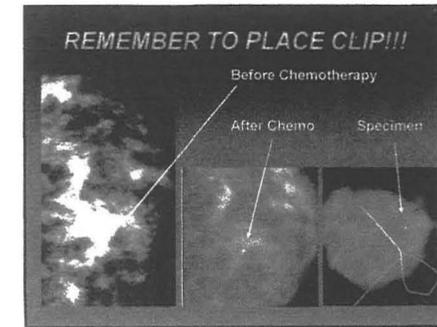
5 year recurrence

Ipsilateral Breast	5%
Total Local Regional	9%

Chen. J Clin Oncol 2004;22:2303

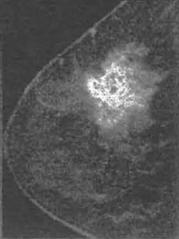
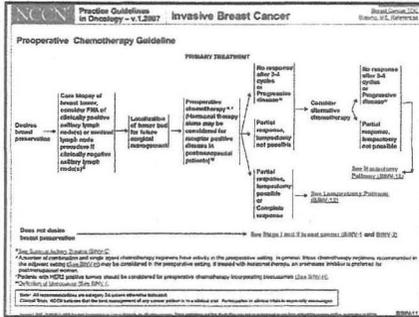


- Selecting Patients for Pre-Surgical Therapy**
- Breast Imaging and Physical Exam
 - Estimate size of cancer in relation to breast
 - Assure no evidence of second cancer in the breast
 - Exam; Conventional imaging; MRI



MRI Useful to Define Extent of Cancer

- Define size of cancer: supplements mammography
- May help define extent of DCIS
- Identify 2nd cancers
- Data supporting utility of MRI anecdotal

Recommended Change:
Breast Conserving Therapy with Pre-surgical chemotherapy

- # 17: Change to read

“Breast conserving therapy is appropriate with pre-surgical chemotherapy when a cosmetically acceptable breast conserving surgery can be performed with negative margins, except with inflammatory or multicentric cancer.”

Lymph Node Surgery with Pre-Surgical Chemotherapy

Clinically POSITIVE nodes

- Consider needle biopsy before chemotherapy
- Patients should undergo axillary dissection post-chemotherapy
- Sentinel node biopsy not appropriate

Clinically NEGATIVE nodes

- Limited data on SNB with pre-surgical chemotherapy
- SNB appears accurate
- Sentinel node biopsy may allow avoidance of axillary dissection

Options for Timing of Sentinel Node Biopsy

- Before chemotherapy
 - Pre-treatment status of lymph nodes
 - Patients must have 2 separate surgical procedures
- After chemotherapy
 - Identifies status of nodes after chemotherapy
 - “Down staging” of lymph nodes may result in leaving involved nodes in women with partial response

Post-chemotherapy Sentinel Node Biopsy – NSABP B-27

- 428 / 2,465 had attempted sentinel node
- All had axillary lymph node dissection
- SNB not part of primary protocol and not standardized

	Percent
Successful identification of Sentinel Node	85%
Positive Nodes	35%
False Negative Node	11%

Pre-chemotherapy Sentinel Node Biopsy

	Number patients	Negative Sentinel Node	Positive SNB; Residual Cancer in Nodes After Chemotherapy
Sabel Michigan	25	12 (48%)	8 / 13 (60%)
Schrenk Linz, Austria	21	12 (55%)	6 / 9 (66%)
Jones Mass Gen	58	22 (42%)	N.S.

NCCN Guidelines:

If sentinel node biopsy used with pre-surgical chemotherapy, recommend before chemotherapy begins

Core biopsy of breast, consider FNA of clinically positive axillary lymph nodes or sentinel lymph node procedure if clinically negative axillary lymph nodes

Desires breast preservation → Core biopsy of breast, consider FNA of clinically positive axillary lymph nodes or sentinel lymph node procedure if clinically negative axillary lymph nodes → Localization of tumor bed for future surgical management → Preoperative chemotherapy

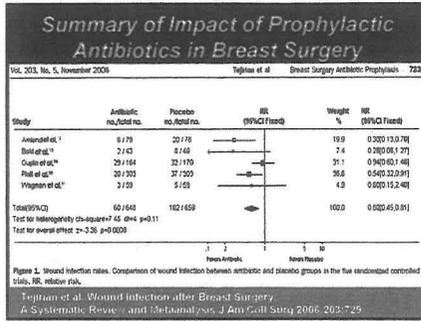
Recommended Change:
SNB with Pre-Surgical Chemotherapy

#18: Change to read

"There is evidence to support omission of axillary dissection on the basis a negative sentinel node biopsy with pre-surgical chemotherapy. The precise timing and role awaits further data. There is no role for sentinel node biopsy with clinically positive lymph nodes, or with a positive sentinel node."

ADDITIONAL SLIDES FOR DISCUSSION

Use of Antibiotics with Breast Surgery



Contraindication to Breast Conserving Surgery for Stage I and Stage II Breast Cancer

Contraindications to Breast Conserving Surgery

NCCN Practice Guidelines in Oncology - v.1.2007 Invasive Breast Cancer

SPECIAL CONSIDERATIONS TO BREAST-CONSERVING THERAPY REQUIRING RADIATION THERAPY*

Contraindications for breast-conserving therapy requiring radiation therapy include:

Absolute:

- Prior RT to the breast or chest wall
- RT during pregnancy
- Diffuse mastitis or malignant appearing microcalcifications
- Widespread disease that cannot be incorporated by local resection through a single incision that achieves negative margins with a satisfactory cosmetic result.
- Positive pathologic margin†

Relative:

- Active connective tissue disease involving the skin (especially scleroderma and lupus)
- Tumors > 5 cm (category 2B)
- Focally positive margin†
- Women < 35 y or premenopausal women with a known BRCA 1/2 mutation:
 - Have an increased risk of ipsilateral breast recurrence or contralateral breast cancer with breast-conserving therapy.
 - Prophylactic bilateral mastectomy for risk reduction may be considered. (See NCCN Breast Cancer Risk Reduction Guidelines)

Skin Sparing Mastectomy and Preservation of the Papilla and Areola

Nipple Sparing – Limited Data

ORIGINAL ARTICLE

When mastectomy becomes inevitable: The nipple-sparing approach

J. V. Patel¹, U. Yonescu², A. Lunn³, B. Orscolia⁴, P.C. Roy⁵, S. Marcella⁶, F. DiSanto⁷, F. De Lorenzis⁸, A. Riechers⁹, C. Gurun¹⁰, A. Sotgiu¹¹, V. Galimberti¹², E. Leide¹³, K. Luzzati¹⁴, A. Givale¹⁵

- 300 nipple-sparing mastectomy
 - Invasive 58%; DCIS 42%
 - Sensitivity of nipple maintained in 48%
- 2 local recurrences

DCIS

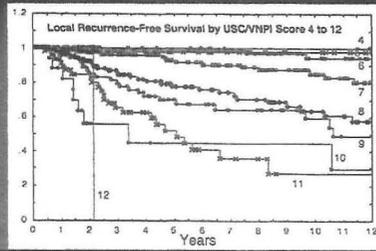
University of Southern California / Van Nuys Prognostic Index

- Prospective database 706 women DCIS
 - 426 excision alone
 - 280 excision plus radiation
 - NOT randomized - surgeon made recommendation
- Four independent predictors of local recurrence examined
 - Tumor size
 - Margin width
 - Pathologic classification
 - Patient age
- Established index for predicting local recurrence

USC / Van Nuys Scoring System: Score each Factor and Add Scores

Score	1	2	3
Size (mm)	<15	16-40	>40
Margin width (mm)	>10	1-9	<1
Pathologic Classification	Grade 1-2 No necrosis	Grade 1-2 Necrosis	Grade 3
Age (yr)	>60	40-60	<40

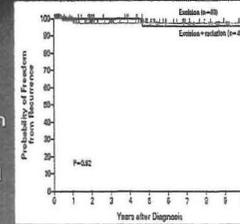
Local Recurrence by USC/Van Nuys Prognostic Index



Margin Width > 10 mm Impact of Radiation

Margin width
was primary
determinant
of benefit
from radiation

Silverstein et al



Research Questions

Q No.	Questionnaire	Japan		U.S.	
		Recommended Grade	Answer	NCCN Category of Consensus	Answer
Ductal Carcinoma in situ (DCIS)					
1	Can breast-conserving therapy replace mastectomy in DCIS?	B	Breast-conserving therapy can replace mastectomy in DCIS, if the right patients are	Category 2A	Clear data demonstrating equivalent long term survival in women treated with BCT (excision + radiation)
2	Is breast-conserving therapy recommended for DCIS?	B	Breast-conserving therapy can be indicated in the following DCIS patients: the DCIS site \leq 3cm, cosmetically acceptable post-surgery appearance of breasts, histologically negative margin and low or intermediate	Category 2A	NCCN Guidelines do not use grade for defining the appropriateness of breast conserving therapy. There is no need to restrict breast conserving therapy to DCIS low or intermediate grade. For breast conserving therapy for DCIS over 5 mm in size, and of high grade, radiation to the whole breast is required (Category 1 Evidence). NCCN guidelines provide for breast conserving therapy with NO radiation for low grade DCIS less than 5 mm in size.

NCCN Categories of Consensus

- Category 1: There is uniform NCCN consensus, based on high-level evidence, that the recommendation is appropriate.
- Category 2A: There is uniform NCCN consensus, based on lower-level evidence including clinical experience, that the recommendation is appropriate.
- Category 2B: There is nonuniform NCCN consensus, (but no major disagreement), based on lower-level evidence including clinical experience, that the recommendation is appropriate.
- Category 3: There is major NCCN disagreement that the recommendation is appropriate.

Q No.	Questionnaire	Japan		U.S.	
		Recommended Grade	Answer	NCCN Category of Consensus	Answer
3	Is axillary dissection recommended in DCIS?	C	There is no supporting evidence for recommending axillary dissection.	2A	<p>There are no data to support the use of axillary dissection or sentinel node biopsy with DCIS.</p> <p>NCCN Guidelines allow the use of sentinel node biopsy in situations when the surgery will make a subsequent SNB impossible at a second operation for those cases where the tumor proves invasive on excision. These situations include any time mastectomy is used to treat DCIS, or when a large excision of breast tissue is needed in the upper outer quadrant.</p>
Invasive breast cancer					
4	Is pectoral muscle-conserving mastectomy a standard mastectomy?	A	As the survival rate and local inhibition rate of pectoral muscle-conserving mastectomy can be comparable to those of radical mastectomy, pectoral muscle-conserving mastectomy is recommended as standard	Category 1	<p>There is no benefit to removing the pectoral muscles (e.g. radical mastectomy). This is demonstrated by a major randomized clinical trial done (NSABP B-04).</p> <p>Note that the use of radical mastectomy is not even addressed in the NCCN Guidelines as its use was abandoned 20 years before the NCCN guidelines were first developed.</p>
5	Is there any difference in survival rate between breast-conserving therapy and mastectomy as local therapy in Stage I/II invasive	A	There is no difference in survival rate between breast-conserving therapy and mastectomy as local therapy in Stage I/II invasive breast cancer.	Category 1	The equivalence in long term survival between mastectomy and breast conserving therapy is clearly demonstrated in randomized clinical trials.

Q No.	Questionnaire	Japan		U.S.	
		Recommended Grade	Answer	NCCN Category of Consensus	Answer
6	Can breast-conserving therapy become a local therapy for Stage I/II invasive breast cancer?	B	Breast-conserving therapy can basically be recommended as local therapy for Stage I/II invasive breast cancer. However, (1) extensive growth of breast cancer and (2) evident multiple cancer should be excluded. Refer to explanation for tumor size.	Category I	<p>BCT is appropriate for Stage I and II breast cancer, and this has been proven in randomized clinical trials.</p> <p>Mastectomy is still used in some circumstances.</p> <p>Contraindications to BCT include</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multicentric cancer (synchronous cancers in more than one quadrant of the breast) • Widespread disease that cannot be incorporated into excision to achieve negative margins. • Diffuse suspicious calcifications • Prior radiation to the involved (e.g. prior breast cancer) • Large tumor in relation to the size of the breast that precludes appropriate breast conservation

Q No.	Questionnaire	Japan		U.S.	
		Recommended Grade	Answer	NCCN Category of Consensus	Answer
7	Is axillary lymph node dissection therapeutically meaningful?	B	Except for sentinel-node biopsy in breast cancer patients with negative lymph node metastasis, axillary lymph node dissection is meaningful for the purpose of local inhibition. However, no evidence is available concerning improvement of survival rate	Category 2A	<p>The best evidence from randomized trials is that axillary dissection does not affect survival.</p> <p>Axillary dissection provides information for staging the cancer, and axillary dissection controls local disease in the axilla.</p> <p>One major clinical trial is ongoing to determine if axillary dissection affects survival in women who have a negative sentinel node biopsy (NSABP B-32 study).</p>
8	Is parasternal lymph node dissection therapeutically meaningful?	C	Parasternal lymph node dissection does not have any therapeutic significance, and no evidence is available for recommending this	Not addressed in NCCN guideline	Parasternal lymph node dissection does not have therapeutic significance
9	Is it possible to spare breast skin and papilla/areola in mastectomy?	B	If the right mastectomy patient is selected, skin-sparing mastectomy can safely be performed. Skin-sparing mastectomy is indicated in patients with tumors or multiple cancer <5cm or DCIS. though nipple/areola	<p>Category 2A – Skin sparing</p> <p>Not addressed in NCCN – Papilla / areola sparing</p>	<p>Skin sparing appropriate in cases where</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skin not involved • No prior surgical biopsy • Reconstruction planned <p>Papilla/areola sparing:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Minimal data • Not included in US guidelines • A few surgeons are doing this operation, but its use is not supported by sufficient data to allow its use in general practice

Q No.	Questionnaire	Japan		U.S.	
		Recommended Grade	Answer	NCCN Category of Consensus	Answer
10	Is it acceptable in N0 breast cancer patients to omit axillary lymph node dissection after	B	When sentinel-node biopsy by a competent physician tests negative for metastasis, omission of dissection can be justified in N0	Category 2A	There is a large body of evidence that SNB: <ul style="list-style-type: none"> • Provides accurate information on lymph node staging • The rate of recurrence in the axilla in women with a negative sentinel node. • To date, there are no data from large clinical trials to demonstrate survival equivalence with SNB. However, it has become the standard care in US
11	Is it desirable to use both dye and isotope for identifying sentinel lymph node?	B	There is evidence for supporting the use of both dye and isotope in identifying sentinel lymph node.	Not addressed in NCCN guidelines	NCCN guidelines do not address the technique of SNB. The guidelines require that SNB be performed by an experienced surgeon and team of physicians. Many US surgeons use only radioactive material due to risk of allergies, and skin staining from blue dye. Others use both isotope and dye.
12	Is omission of axillary lymph node dissection after sentinel-node biopsy effective in reducing the incidence of postoperative lymphatic edema in an affected	A	Evidence suggests that omission of axillary lymph node dissection after sentinel-node biopsy reduces postoperative lymphatic edema in an affected limb, compared with cases treated with axillary lymph node	Not addressed in NCCN guidelines	There is clear evidence from both large non-randomized series and from randomized studies that the risk of postoperative lymphedema is much lower in women treated with sentinel node biopsy and breast conserving therapy. There are limited data on the risk of lymphedema with sentinel node biopsy with mastectomy, but most surgeons report this is reduced.

Q No.	Questionnaire	Japan		U.S.	
		Recommended Grade	Answer	NCCN Category of Consensus	Answer
13	Does breast reconstruction cause a delay in diagnosis of local recurrence?	B	There is hardly any evidence that suggests that breast reconstruction (implant, <u>autogenous</u> tissue) causes a delay in	Not addressed in NCCN Guidelines	Most evidence shows that reconstruction does NOT delay the diagnosis of local recurrence, and does not impact on the outcome or survival in women who have this recurrence.
Advanced/recurrent breast cancer					
14	Is it possible to treat locally advanced breast cancer only with	D	Locally advanced cancer should not be treated only with surgery.	D	It is not appropriate to treat locally advanced breast cancer with surgery alone. Locally advanced cancer requires multidisciplinary treatment, most often with surgery, radiation, chemotherapy, and hormonal therapy is ER positive.
15	Is it possible to treat inflammatory breast cancer only with surgery?	D	Inflammatory breast cancer should not be treated only with surgery.	D	Inflammatory cancer should not be treated with surgery alone.
16	What is the extent of axillary dissection before or during surgery in patients who are clearly positive for axillary lymph node	B	Axillary lymph node dissection should desirably include Level III.	Category 2A	NCCN guidelines call for Level I and II dissection. In general US surgeons perform Level I and II dissection unless there is gross disease in Level II, in which case Level III dissection is performed.
17	Is the breast-conserving therapy acceptable in breast cancer that has been shrunk with preoperative chemotherapy?	B	Breast-conserving therapy is acceptable in limited cases where breast cancer has been shrunk with preoperative chemotherapy.	Cat 2A	Clinical trial data demonstrate that this is an appropriate when breast conserving therapy is possible.

Q No.	Questionnaire	Japan		U.S.	
		Recommended Grade	Answer	NCCN Category of Consensus	Answer
18	Is axillary dissection based on the sentinel node biopsy result acceptable after preoperative	C	No evidence is available that supports omission of dissection based on the sentinel node biopsy results after preoperative	Cat 2A	There are limited data on the accuracy of SNB performed either before or after preoperative chemotherapy. NCCN guidelines recommend that sentinel node biopsy be performed before preoperative chemotherapy
19	Is a repeated breast-conserving therapy recommended in intramammary recurrence after the first breast-conserving	C	No evidence exists that recommends repetition of breast conservation in intramammary recurrence after breast-conserving therapy.	Not accepted	NCCN guidelines call for mastectomy with an intramammary recurrence after breast conserving therapy.
20	Is chest wall resection & reconstruction acceptable in the cases of extensive chest wall recurrence?	C	Chest wall resection & reconstruction can safely be performed. While this procedure may contribute to QOL improvement, it is not expected to improve prognosis, and therefore, there is no rationale for	Not addressed in NCCN guidelines	Chest wall resection is only rarely indicated for the purpose of providing local control to improve QOL
21	Can breast cancer be operated during pregnancy/lactation?	B	Breast cancer surgery can be undertaken during pregnancy/lactation	Not graded	Yes. Surgery should be performed during pregnancy. Can do breast conserving therapy as long as radiation is administered after delivery of the child.

Q No.	Questionnaire	Japan		U.S.	
		Recommended Grade	Answer	NCCN Category of Consensus	Answer
Others					
22	Will pregnancy after breast cancer treatment affect prognosis?	C	There is not sufficient evidence suggesting that pregnancy following breast cancer treatment may affect prognosis.	Not graded by NCCN	All available evidence shows that pregnancy after breast cancer does not affect prognosis
23	Will biopsy (puncture aspiration cytologic examination, needle biopsy, Manmottom™ biopsy, incision biopsy) affect prognosis?	C	No evidence exists that suggests that biopsy (puncture aspiration cytologic examination, needle biopsy, Manmottom™ biopsy, incision biopsy) may affect prognosis.	Category 2A	There are no data that needle biopsy adversely affects prognosis. Needle biopsy is preferred over surgical biopsy.
24	Is it effective to prophylactically administer an antibiotic drug during breast cancer surgery? If effective, what is the recommended regimen?	B	Effectiveness is observed in administering a prophylactic antibiotic drug during breast cancer surgery, and prophylactic administration is acceptable. However, instead of administering the drug in every patient, administration in the patients at risk is recommendable. A transvenous single dose administration of a first-generation cephalosporin at the time of anesthesia	Not addressed by NCCN guideilines	Yes – there are randomized data that the use of a single dose of antibiotic reduces infection rates. Most US surgeons provide a single dose of a first generation cephalosporin. It is unclear what might constitute a “patient at risk” to make decisions about antibiotics.
25	Can prophylactic mastectomy be recommended for healthy women experiencing familial occurrence of breast cancer?	C	Prophylactic bilateral mastectomy reduces morbidity rate of breast cancer and death rate in women with pathogenic factor of breast cancer, but evidence supporting prophylactic mastectomy is not yet available in Japan.	Cat 2A	Prophylactic mastectomy reduces the risk of subsequent breast cancer. There are NO data showing an impact on survival. Generally should be done only after careful counseling regarding cancer risk.

Stephen B. Edge

We had a comparative discussion on American and Japanese clinical practice guidelines of breast cancer(surgical treatment, radiotherapy, and palliative care) at NCCN/JCCNB seminar. Concerning surgical treatment, I made comments based on American guidelines in line with research questions (RQs) from the guideline of the Japanese Breast Cancer Society. Then JCCNB compiled “Japan-U.S. comparison of clinical practice guidelines – surgical treatment”(see the attached document). Based on these results, the U.S-Japan comparative chart of both guidelines (including comments from NCCN) was made in both English and Japanese. Using the chart as referring material, a two-day seminar was held both by the U.S. and Japan on January 13 and 14, 2007. At the seminar, we clarified the reasons for differences and discussed the issues occurred during the clarification.

The followings are the results of U.S-Japan comparison of guidelines on surgical treatment. Seven(28%) out of a total of 25 RQ results mismatched. Moreover, only one result (4%) was considered to be at apparent variant.

To be specific, it was RQ No.25 “Can prophylactic mastectomy be recommended for healthy women experiencing familial occurrence of breast cancer?” Since Japanese healthcare insurance doesn’t yet cover the BRCA1/2 genetic testing, Grade C can be attributed to the insufficiency of data results of Japanese. In the U.S., the consensus is categorized in 2A, and it is clarified that the treatment is consistent with the guideline.

(notes)

Category 2A: There is uniform NCCN consensus, based on lower-level evidence.

Category 2B: There is 70% of NCCN consensus based on lower-level evidence.

Finishing the seminar, I believe that JCCNB achieved some positive results of improvement of the guidelines for breast cancer treatment in Japan. I was also impressed by the fact that the physicians who took part in the seminar have comprehensive knowledge and enthusiasm for patients.

研究実績報告書

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・副総裁

氏 名： ジョアン・マックルーア

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19年1月10日～平成19年1月14日 (5日間)

4. 共同研究課題

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

5. 1月12日は日本乳癌学会乳腺専門医を交えて日米ガイドラインについて意見交換を行った。

1月13日から1月14日までの間は湘南国際村センター（神奈川県葉山町）においてNCCN/JCCNB研究会を行った。（参加者（医師）38名）

6. 共同研究課題の成果

NCCN/JCCNB 研究会において乳がん診療日米ガイドライン（外科・放射線治療・緩和ケア）の比較検討を行った。外科および放射線治療に関し日本乳癌学会ガイドライン・リサーチクエスション（RQ）を英訳し、招へい研究者に対し米国ガイドラインに基づくコメントを求め、「乳がん診療ガイドライン日米対比 外科療法・放射線療法」を作成した（添付資料参照）。これが

研究会での基礎資料となった。これら作業は、時間的制約があるため、招へい研究者来日以前に e メール等で連絡をとり行った。

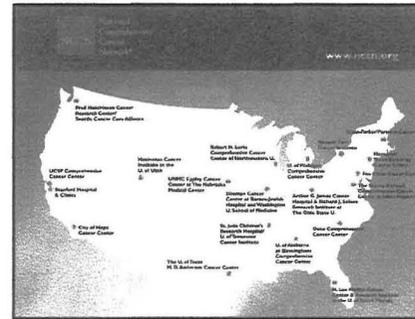
研究会においては、招へい研究者による NCCN の概略についての講演の後、「乳がん診療ガイドライン日米対比 外科療法・放射線療法」を基に全体討議を行った。その後、数班に分かれ外科療法、放射線療法についてグループディスカッションを行い、翌日その結果を各々発表した。

7. 成果の評価

招へい研究者の参加により、米国でのガイドライン使用の状況、日米の相違について外科療法、放射線療法及び緩和ケアの専門家より最新かつ詳細な情報を得ることが可能となった。

NCCN Clinical Practice Guidelines Oncology

Joan McClure
Senior Vice President
National Comprehensive Cancer Network



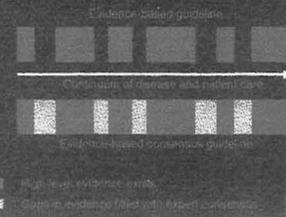
What are NCCN Guidelines?

- Comprehensive set of clinical algorithms and supporting documents for cancer care
- Address all stages, modalities, and continuum of care
- Developed with collaboration of 20 major US cancer centers
- Updated frequently (at least annually)
- Multidisciplinary

NCCN Guidelines

- Evidence-based approach when evidence is available
- Evidence-based expert consensus when high-level evidence is lacking
- Level of evidence/consensus assigned to each recommendation

Evidence-based Consensus Allows Comprehensive Guideline



NCCN Levels of Evidence

- Category 1: Uniform NCCN consensus, based upon high-level evidence
- Category 2A: Uniform NCCN consensus, based on lower-level evidence
- Category 2B: Non-uniform NCCN consensus (but no major disagreement), based upon lower-level evidence
- Category 3: Major NCCN disagreement that the recommendation is appropriate

Evidence

- There is inadequate evidence to base decisions on in many areas of oncology
- New studies WILL change the standard of care over time
- Continuous review of evidence and guideline updates are required

Conflicts of Interest

- No industry funds are used to support panel meetings
- No industry representatives allowed at meetings
- Individual panel members disclose conflicts of interest at each panel meeting
- Financial conflicts of interest published in the aggregate
- Members are excused from deliberations when degree of conflict warrants
- Most panel members have some conflicts
- Paralysis of conflict

Identification of Discussion Items

- NCCN institutional review
- Panel member review
- Patient advocacy review
- Pharmaceutical industry requests
- Individual recommendations

Concordance: Institutional-Level Feedback

Table 1: Stage I and II Chemo / Hormone Therapy

Label	Subgroup	Recommended Treatment	NCCN Patients	Concordant Patients	All Patients	Center Ranges (low-high %)	Blues Patients	Blues Concordant	Blues %
			N	n	%		n	n	%
5	Stage I and II Chemo / Hormone Therapy	Stage I/II, T < 1 cm, Node Negative or pT1c, N0	623	494	84%	[90 - 100]	247	228	92%

Concordance: Patient-Level Feedback to MD

ASCO/NCCN Quality Measures

- Measures developed in breast, colon, and rectal cancers based on NCCN guidelines and NIC Clinical Impact
- Criteria
 - Inclusive
 - MD Level
 - Potential for Improvement
 - Feasible
 - Acceptable for Pay for Performance

Breast Cancer Measures

- Appropriate hormonal therapy for patients with hormone receptor positive breast cancer
- Radiation therapy for patients under 70 treated with BCS
- Chemotherapy for patients under 70 with stage II-III hormone receptor negative breast cancer

Medicare Quality Demonstration Program

- 2006 Oncology Demonstration Program: Improved Quality of Care for Cancer Patients through More Effective Payments and Evidence-Based Care
- Objective:
 - Assess the degree to which patients are treated according to an evidence-based standard of care that leads to better outcome—NCCN Guidelines
 - Have oncology payments increasingly focused on patient-centered care, rather than chemotherapy administration

Early Data

- >75% Participation
- 6% Work-up
- 63% Treatment / Decision Discussion
- 25% Surveillance
- 5% Expectant Management
- 1% Palliative Care

Guideline Adherence

- 88% Guideline adherent
- 2% Clinical Trial
- 1% Physician Disagrees with Guideline
- 2% Patient Choice
- 4% Comorbid Condition
- 3% Other

NCCN Drugs and Biologics Compendium

Medicare Coverage Advisory Committee Evaluation

- Established 13 criteria for evaluating compendia
- Reviewed and scored 6 compendia including NCCN, AHP, and USP based on the 13 criteria
- NCCN scored highest of any of the 6 compendia on each criterion
- NCCN scores were based on evidence described in the NCCN Clinical Practice Guidelines

Joan McClure

We had a comparative discussion on American and Japanese clinical practice guidelines of breast cancer (surgical treatment, radiotherapy, and palliative care) at NCCN/JCCNB seminar. Concerning surgical treatment and radiotherapy, I made comments based on American guidelines in line with research questions (RQs) from the guideline of the Japanese Breast Cancer Society. Then JCCNB compiled “Japan-U.S. comparison of clinical practice guidelines – surgical treatment and radiotherapy” (see the attached document). Based on these results, the U.S-Japan comparative chart of both guidelines (including comments from NCCN) was made in both English and Japanese. Using the chart as a referring material, a two-day seminar was held both by the U.S. and Japan on January 13 and 14, 2007. At the seminar, we clarified the reasons for differences and discussed the issues occurred during the clarification.

At the seminar, after I made a speech on the outline of NCCN, we had a general discussion based on “American and Japanese clinical practice guidelines of breast cancer (surgical treatment and radiotherapy).” It is followed by group discussions on surgical treatment and radiotherapy by several groups to present the outcome of the discussion next day.

Specialists in surgical treatment, radiotherapy, and palliative care presented the guidelines usage in the U.S. and released the latest and detailed information.

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国 名： アメリカ合衆国

所属・職名： エバンストン・ノースウエスタン・ヘルスケア 外科部門
主任教授（医学博士）

Department of Surgery, Evanston Northwestern Healthcare
Chairman (M.D.)

氏 名： デビット・ポータ・ウインチェスター

David Porter Winchester

2. 主任研究者

所属・職名： 国立がんセンター中央病院放射線治療部・部長

氏 名： 池田 恢

受入研究者

所属・職名： 大阪大学大学院医学系研究科医用物理工学講座・教授

氏 名： 手島 昭樹

3. 招へい期間

平成 19年 2月 25日～平成 19年 3月 6日（10日間）

4. 共同研究課題

National Cancer Data Base (NCDB)とがん登録についての日米国際共同研究

5. 研究活動の概要

2月27日、28日に国立がんセンター国際研究交流会館3階国際会議場において、日米 NCDB ワークショップを開催した（参会者81名）。主に臨床治療分野からのわが国のがん診療評価システムの確立について検討することを目的として、日米の詳細な情報交換と共同研究を行った（参考資料）。

3月1日には大阪大学医学部にて、米国 NCDB の講演と院内がん登録整備に関する共同研究に従事した。大阪大学ではがん診療連携拠点病院の機能の一つとして院内がん登録の整備を目指し、NCDB（特に乳癌、大腸直腸癌、膵臓癌）との具体的情報交換を行った。

3月2日には京都大学医学部にて、米国 NCDB の講演と院内がん登録整備に関する

る共同研究に従事した。上記同様の目的で研究活動（特に乳癌）を行った。

3月5日には大阪府立成人病センターにて、米国 NCDB の講演と院内がん登録整備および地域がん登録に関する共同研究に従事した。NCDB（特に乳癌、大腸直腸癌、膵臓癌）との具体的情報交換を行った。

6. 共同研究課題の成果（最低 3,000 字以上にまとめる）

NCDB とがん登録について日米で以下の共同研究が行われた。特に日米 NCDB ワークショップでは2日間にわたり貴重な講演と活発な議論がなされた。

米国 NCDB の歴史と全貌

NCDB は 1991 年以来運営され、現在 1985 年以降米国にて診断された 2,000 万人以上のがん（年間新規発生の 70%をカバーしている）について 1 症例約 150 項目の情報を保管している。このデータベースの成長と成熟と米国外科専門医会のがんセンター認証プログラムとの有機的関係が概観された。この講演により臨床医主導の NCDB が短期間にその重要な役割を確立していった経緯が明らかとなった。予算規模は SEER 等の疫学がん登録の 1/15 以下(年間 1 億 5000 万円程度)で運営されている。この成功には施設認定と絡めて各施設のボランティア精神に依存している部分の大きいとのものであった。そのような状況で精度の高いデータが集約できているのは驚異的であった。各施設は Web 上で固有のベンチマークレポートを全体データとの比較の元に自身のプログラムで作成できる。患者個人の同定については NCDB は個人情報収集しないが、郵便番号、住所、病理、組織、診断などの情報を使って個人を同定し、追跡調査は年一回患者の生死等、正確な情報を集めている。再燃の情報や2次がんについても登録される。日本からわが国のがん登録システムの歴史と概要が講演された。討論で NCDB は日本と異なり政府が主として支援しているものではない点が強調された。日本でのがん対策基本法の背景として議員立法で患者からの圧力があつた旨が説明された。

疫学がん登録と NCDB の違い

疫学がん登録 SEER と NCDB が比較された。SEER は米国における癌罹患率と死亡率をモニタする疫学的手段で、NCI の連邦プログラムによって 1973 年からデータを集積している。現在、米国の人口の 26%をカバーしている。年間 35 万例を集積している。SEER のデータベースには 350 万人の症例が登録されている。NCDB は地域、施設レベルで診療パターンをモニタする臨床的な調査ツールである。米国癌学会からの運営支援とともに米国外科専門医会によって開始された。1985 年からデータが集積され、米国の年間がん新患症例の 75%をカバーしている。年間 95 万例を集積している。NCDB のデータベースには 2,100 万人の症例が登録されている。いずれも 1990 年代からコンピュータによる登録が進み、コードの標準化、定義、データ収集法が注目された。データ提供は院内がん登録に高い信頼を置いている。SEER は 1973-2003 年、NCDB は 2003 年のデータについて大腸癌、直腸癌、肺癌（小細胞癌、非小細胞癌）、乳癌、前立腺癌症例の

demographics, staging, 治療法を比較した。NCDB のデータは患者の demographics、解剖と病理、治療様式を表わしていたが、SEER から得られるデータとわずかに異なっていた。この違いは2つのデータ源の調査年度の違いに比べて顕著ではなかった。日本側からは現在がん治療の「均てん化」が進められている地域がん診療連携拠点病院の院内がん登録の整備状況が示され。データフォーマットの標準化作業が終了し、臨床医（臓器別がん登録）、病院情報システムの協力を得て、データ入力が始まろうとしている。討論で2つの登録SEERとNCDBを並存させる意義について、SEER は罹患率の報告を主目的としており、NCDB は癌の病態や治療の分析を主目的として独立して存在するが、同調させることが重要であるとした。

NCDB のデータ収集、調整と結果

北米におけるデータ標準の変更が示された。データ標準は北米中央がん登録協会 (NAACCR) が決定し、教育訓練を行い、中央がん登録からのデータを集めて出版し、がんの制御や疫学研究、公衆衛生プログラム、患者の診療のためのがんサーベイランスデータとシステムの利用を促進している。1973 年連邦政府法令によってすべてのがんは'reportable'として連邦政府で設立された登録 (SEER の前身) に登録が義務付けられた。NAACCR がデータ転送の標準を作っているが、1973 年の技術にいまだに依存していることが問題である。過去 6 回、この標準を変更させてきた。データ取得マニュアルを 1988 年に作り、1989 年以来データを集積している。がんプログラム標準が 1996 年に制定され、承認を得るためには NCDB に参加しなければならない。2004 年時点このプログラムで 2002 年以降に診断された症例で NCDB の EDITS プログラムへの提出が失敗した場合はデータ修正と再提出が要求される。Commission on Cancer (CoC) では、1955 年以来、病院の登録標準を作ってきた。過去 20 年間、収集するデータ項目は増加し続けてきた。コアとなる項目のカバー率はかなり一定している。最近追加された項目の適用は一般的に時宜を得ている。NCDB のデータは CoC の標準を反映している。調査項目の完全性は 1988 年頃のものより良くなっているが、最近では改善率は少ない。これらはダイナミックなプロセスであり、変化を続けていく分野である。あるルールや規制をがん登録の中で作ったとしても、それが数年ごとに変わるといふこと、そして変わる理由が当然ある。新しい知識が出てくる。その変化が非常に難しく、複雑であり、それが持つ意味合いはととても大きい。次を見据えていかなければならないことが強調された。

IT と NCDB

IT と NCDB のデータマネジメントが示された。がん登録における情報学の目的はデータ入力の効率と正確性を改善させること、データ抽出を改善させることにある。現状では前者は標準と EDITS を用いて重複例のチェックや自動的なデータチェックを行っている。後者は中央レベルで制御されて報告や二次利用を可能にする。NCDB は 1990 年代以降、ソフトウェア提供者、州の中央がん登録や NCI/SEER と協力してきた。がんデータのコード、コード化規則、データ収集

標準化を行ってきた。NAACCR の支援下で調整してきた。1996 年以來すべての CoC 承認プログラムは NCDB にデータを提出することが義務付けられ、データ抽出は認定腫瘍登録士が行わなければならない。データは単一調査項目と調査項目間の編集 quality チェックプログラム(EDITS)を通さなければならない。CoC 承認プログラムは米国のすべての州、地域と国の中央登録にデータの骨格を提供する。CoC 承認プログラムの登録は、NCDB へ提出するのと同じソフトウェアを使用し、州や地域のがん登録にデータを提供する。NCI/SEER, CDC/NPCR, NAACCR によって運営される国の登録は、CoC 承認プログラムから州、地域登録が集めたデータの集合体である。したがって効率的なデータマネジメントのためには注意深い標準の運用、構文単位での標準：データ転送の均一性、データ取引の効率的運用、効率的で効果的なデータ保管に存在論的關係を構築することが重要である。これにより NCDB では研究目的での迅速なデータ利用、ある病態や診療過程に焦点をおいたサマリ報告提供を可能にするデータ保管システムを作り上げた。討論でこれらは NCDB の技術者で独自開発されてきた旨が紹介された。日本からは電子カルテの状況が示された。医療分野における国のグランドデザインが紹介され、個人情報保護法の 2005 年 4 月施行に伴う、電子カルテ設計の 3 原則 (authenticity, readability, storage stability) が示された。data interchangeability, data viewing(utilization), inter-system connectivity, system common infrastructure が医療情報システムにおける情報連携の実験プログラムとして提示された。IT による医療構造改革の仕組みも紹介された。現状では電子カルテの普及は 9,122 病院の 5.4% (400 床以上では 19.8%) , オーダエントリーシステムは 13%に普及しているが、政府目標からは程遠い。討論では現状では医師が入力しなければならない点が導入率の低い最大の原因となっている点が指摘された。米国でもそうであるが、克服されつつあり、医学的エラーが減り、人的コストも減り、ケアも改善されてきている。このような痛みを乗り越えなければならない、それにより利益が得られる。

臨床データ分析

米国 NCDB を用いた臨床データの利用状況が各疾患について示された。乳癌では乳房温存療法 (BCT) の使用が増加しているが、施行率はまだ十分とは言えない。高齢者における補助的放射線治療の使用は増加し、過去 10 年間、補助的ホルモン治療の使用も増加している。5 年生存率は非常に高い。死亡予測因子は高齢、腫瘍サイズ、高グレード腫瘍、放射線治療を伴わない温存療法であった。NCDB では膨大な症例数のデータが集積されるので稀な疾患についての分析が可能となる。Metaplastic 乳癌は浸潤性乳癌に比較して生物学的に異なった病態を示している。腫瘍サイズが大きく、リンパ節転移が少なく、進行例が多く、低分化～未分化の腫瘍グレードで、ホルモンレセプター陰性である。外科手術、放射線治療、化学療法の選択決定と治療法は現在は浸潤癌と同様であるが、データが欠落している。最近の治療結果 (再発や生存データ) は 2007 年～2008 年に得られる。日本から乳癌学会の乳癌登録システムが説明された。1975 年からの全国登録の歴

史があり、最近は匿名化のデータ連結を安全なシステムで運営している。USB 装置(Shuttle)を用いデータ入力し、インターネットでデータ転送を行い、論理チェックによるデータ入力支援をして、データ呼び込み、出力を CSV ファイルによって容易にしている。2004 年の収集症例数は 13,879 例であり、新規発生患者の 40%をカバーしている。日本から JPCS の分析結果が示された。BCT の治療過程は他癌に比べて相対的に均一である。乳癌の quality of care の大部分は全身治療の戦略に依存し、放射線腫瘍医による PCS を通じて読解するのは困難である。乳癌 PCS のかなり項目は Quality of Care を表しているが、NCDB に含めるには放射線腫瘍学に特化し過ぎている。討論で NCCDB で温存手術例に対する放射線治療の割合は 60-70%であることが示された。まだ低いといわれている。米国の外科医で 1cm 以上のマージンととった T1a, T1b という病変では放射線治療は必要ないとする者もいるが、文献は支持しておらず、放射線治療をしなければ再発が起こる。NCDB のデータで BCT の晩期合併症である心臓障害がモニタ可能か討論され、一般的情報のみを扱う大規模調査では困難である旨、説明されたが、outcome, process を結びつけるブレイクスルーが必要であるとした。

米国 NCDB の大腸がんのデータが示された。最近の Stage III の定義では壁浸透やリンパ節転移のような予後グループを除外している。多くの症例数での分析で 3つの予後グループ分けが補助的化学療法の有用性を証明していることを支持している。この戦略はリンパ節転移陽性の大腸癌の報告や進行期決定に使用すべきである。病期 III の大腸癌の補助化学療法について民族差、年齢、分化度の意義が示された。1999 年から 2002 年にかけて補助化学療法が増加してきた。黒人や高グレードの患者では効果は低い。女性は男性と同様の利益を得るが、男性より化学療法の提示が少ない。高齢者も若年者と同様の利益を得るが、化学療法の提示は少ない。病期 III への化学療法をサブクラスで変えることの是非が議論された。3グループともに必要で、特に進行している IIIB, IIIC では化学療法を受けるニーズを強化するものであった。この層別化は将来の臨床試験設定の際に意義が加わる可能性がある。日本からは大腸がん学会の大腸直腸がん登録について示された。発生頻度は米国と同等であり、世界と比較しても頻度が高くなっている。2001 年で年間 92,000 人が罹患している。1980 年から登録が開始されて 164 項目の臨床的、病理的情報が集積されている。過去 20 年間、年齢と発症部位の分布は変化し、早期へのシフトが明らかとなってきた。全体の 5 年生存率は改善してきた。平均リンパ節郭清は 20 個であった(米国 NCDB, SEER は 7~13 個)。D3 郭清をした患者予後は病期 II や III で D2 郭清した患者より良好であった。郭清リンパ節数は予後と関連しており、手術範囲と関連していた。以上、登録は大腸直腸がん患者の背景、腫瘍の性格が過去 20 年間変化したこと、早期発見と治療の進歩が治療結果の改善に影響していることを明らかにした。登録は何年にも渡って変化してきた大腸直腸がんの診断や治療にたいする反応を評価するのに役立つ。討論では日本の登録は外科治療例が主体に登録されているので進行大腸癌で内科的治療だけで終わるものや、早期例で内視鏡治療だけで終わるも

のが登録が少ないというバイアスがかかっていることが指摘された。またリンパ節の個数によって予後が異なることについて Will Rogers 現象による stage migration の可能性が指摘された。

米国 NCDB の胃癌のデータが示された。民族的差異が存在し、アジア人は他民族に比較して良好な予後を示していた。アフリカ系アメリカ人は進行期で発見されることが多かった。潜在する社会的、分子的因子特定にはさらなる研究が必要である。米国の胃癌外科治療にはかなりの改善の余地がある。がんプログラムのカテゴリーにかかわらず、殆どが少なくとも 15 個のリンパ節の記載ができていなかった。胃癌切除後 30 日以内の死亡率は教育研究機関で有意に低かったので、がんの複雑な手術は患者数の多いセンターで行われるべきである。討論で米国では大腸癌に関してのスクリーニングはあるが、胃癌に関してはないことが示された。ピロリ菌については胃癌のスクリーニングとしては日本ほど積極的には行われていない。

膵臓癌のデータが示された。切除可能例の 45%以上が実際には手術を受けていない。高齢者、黒人、メデイケア患者、膵頭部腫瘍、症例数が少ない施設、コミュニティ病院、専門外病院において手術施行率は低かった。手術を受けるよう選択された患者の生存率は他より有意に良好であった。適切な患者すべてに手術を提供することにより米国の膵臓癌患者の診療を改善させる余地があると判断された。NCDB を用いて膵臓癌の病期分類 AJCC 第 6 版の有効性を検討した。病期間の生存率の分離を第 5 版よりも容易にできた。現時点で第 7 版への改訂の必要性はない。膵臓の neuroendocrine 腫瘍について分析した。高齢者、非機能性腫瘍、遠隔転移、低分化腫瘍が独立した予後不良の因子であった。腫瘍サイズやリンパ節の状況は生存率には影響を与えなかった。大きな腫瘍サイズでリンパ節転移があってもこの腫瘍は潜在的に根治切除の適応患者から除外されるべきではない。

日本からは食道学会の全国食道癌登録の現状が示された。1976 年に登録委員会が作られ、1976 年の登録結果を 1979 年に出版している。1996 年に登録システムを紙形式から PC 上で動作する電子フォーマットに変更した。2003 年に個人情報保護法ができて 2002 年以降の登録が困難となった。2007 年に個人情報保護に配慮した連結不可能匿名化のためのハッシュ技術を用いて新しい登録を再開予定である。最近の傾向として腺癌症例が 5%ぐらいまで増加し、内視鏡治療と化学放射線治療例が増加している。食道切除の術死は 1980 年代の 7-8%から現在 1%台に著明に減少してきた。内視鏡切除の患者選択については、粘膜に留まっており、全周囲切除でなく、半分までのものが適応である。放射線治療の視点から食道癌、肺癌 PCS データが米国 PCS と比較のもとに示された。JNCDB によって疾患特異的な患者の背景、がん治療の時間依存的変遷、国際的な違い、十分な治療の組み合わせが、年齢ごとに正しく適応できているか否か、ガイドラインの遵守度、重要な臨床試験プロトコルの現場への浸透、生存率、がん治療の質を評価できる。

日本の前立腺がん登録の状況が示された。疫学研究の倫理指針に従い、連結不可能匿名化を行い、かつ病院長の承認、必要に応じて各病院の IRB の審査を必要とした。PC プログラム、マニュアル、院内掲示ポスターを用いて登録を再開した。2001 年からの症例を集積してきた。2003 年は年間 8,111 例を集積した。治療前 PSA 値(ng/ml)は 0-4 が 3%、4-10 が 24%、10-20 が 21%、20-50 が 19%、50- が 33%であった。Gleason score 2-4 が 8%、5 が 10%、6 が 16%、7 が 24%、8-10 が 26%であった。治療法は 40%に手術が行われ、ホルモン治療も 40%以上に行われていた。高齢者ではホルモン療法単独も多い。放射線治療は 1,348 例に行われ、Brachytherapy は 3%、外部照射 96%、外部照射+Brachytherapy は 2%であった。討論にて、癌を見分けることが重要であるが、PSA の上昇のみでは難しいので最近では PCA3 などの新たなバイオマーカーを使って区別する様に進展している旨が紹介された。

日本産婦人科学会の登録について示された。歴史的には最も旧く 1953 年より行われている。2004 年で治療患者は 260 病院からの 8686 人登録された。米国 NCDB の 2004 年データと比較すると日本は 0 期が 42%と最も多く、I 期 31%、II 期 13%、III 期 9%、IV 期 5%であった。NCDB はそれぞれ 1%、38%、22%、19%、10%であった。年齢分布は NCDB が少し若かった。組織型は扁平上皮癌以外が米国 NCDB で多かった。治療方法は早期例にはわが国で手術が多く、中等度から進行例では化学放射線療法が米国でより普及していることが NCDB のデータでわかった。討論にて本登録によるカバー率は 50%以下と推定されている。日本も徐々に早期例への化学放射線療法を施行する症例が増加する傾向にある。NCDB がうまく進んでいるので、これを世界的レベルで拡大する考えは米国にはないか議論された。NCDB はまず日本と協力を行いたいと考えている。アメリカ以外で NCDB の形を取り入れるのは日本が最初であり、グローバルなデータベースになっていくであろう。

日本から肺癌手術例の報告がなされた。UICC や AJCC の改訂について貴重な情報源となりうることを確認された。全国 300 施設からのデータでわが国の手術例の 1/3 をカバーしている。主に米国の Teaching Hospital に相当するデータであり、レベルは高い。94 年と 99 年を比較してすべての病期で成績が向上している。また全体の生存率も 10%ぐらい上昇している。全体の成績についてはより早期の症例が増えていること、また全体のマネージメントも良くなっていることが理由として考案された。これらのデータによって肺癌 TNM 改訂に役立つ情報を提供できる。また学会として切除例の成績を社会に公表する責務がある、

日本から PCS のデータを用いて JNCDB の quality measure としての役割を分析した。PCS は子宮頸癌、前立腺癌の一般的な診療パターンを反映しており、またその診療の変化を表していた。JNCDB の調査項目は実臨床の quality measure として機能し、臨床試験のエビデンスの浸透をモニタできる。臨床の問題点を解決するための前向き臨床試験に動機を提供してくれる。最近の画像診断の病期決定の役割が議論された。従来考慮されていなかった腫瘍サイズやリンパ

節転移の有無が評価できるようになったので、患者別の最適な治療の提供に寄与できるという良い点と本来病期決定に使用してはいけない検査を使うことで staging migration が生じてくる危険があることの欠点がある。

Quality Measurement の動向と NCDB の試み

米国における診療のパフォーマンス測定への動きが示された。quality measurement を保険会社、連邦政府の支払い判定の根拠にしようとしている。現在このようなプログラムへの参加はボランティアであるが、支払いの規制はパフォーマンスに基づいて行われることが予想される。この背景を考慮して NCDB はデータ提供施設に正確なデータを得て診療改善の支援をしている。National Quality Forum が各公・私的団体から結成され、さまざまな医学的条件や環境での performance measure のための過程の開発を行っている。最近、乳癌、大腸直腸癌に対する quality of care measure が評価され、これらの measure の受諾が 2007 年春までに行われることが期待されている。この開発過程と検討中の最終的 quality measure のまとめが提示された。腫瘍学に quality の文化を植えつけないければならず、すべての関係者がこの作業に関与しなければならない。measurement of quality は厳しい科学であり、IT を用いた新しい方法が必要となるであろう。医師や他の聡明な専門家がリーダとして道を切り拓かなければならない。討論にて、がん登録にて医療の質が向上し、コストも下がる可能性が示された。日本はそれぞれの専門分野で固有のデータベースデザインを持っている点は特に優れている。米国 NCDB では一つのデータセットですべてのがん種に当てはめているために一般化されている。臓器特異性というところには対応していない。日米で異なった方向で進んできた点が明らかとなった。ただし ASTRO と NCDB の間には協力関係がある。連邦政府が資金拠出をして価値ある情報、また NCDB からの人口動態情報が放射線治療分野 PCS にも適応されている。国におけるターゲット化されたいくつかのプログラムがあり、詳細な質問が放射線治療情報に関して出てきている。

Cancer Program Profile Report (CP³R)は、比較可能ながん診療過程の quality measure を報告するために全国的に認知されたモデルを確立するために NCDB で試験的に開発したものである。NCDB データを用いて AJCC 病期 III の大腸癌症例への補助化学療法の有用性を調べる報告用テンプレートを開発して、全米の 1,350 以上のがんプログラムに適用した。各施設の診療の質の順位がすべて定量的に示された。討論にて、米国のこのシステムは手術データ分析には非常に良く機能するが、放射線や化学療法の内容などでは十分でない。このように化学療法、ホルモン療法の内容に関してデータのレベルは低い、使用率の上昇（薬が投与されている伸び率）を示すには十分である。実際の薬剤の名前や用量、サイクルは不明であり、詳細なデータが集められれば分析可能であろうが、データシステムの限界を知らなければいけないし、どうすることが NCDB で実現可能かを理解しておかなければならない。化学療法専門家の最大の学術団体である ASCO が National Quality Forum のメンバーになっており、さらに進展するであろう。

Electric Quality Improvement Packets(e-QuIP)は一連のレポートで、NCDBが病院ベースのがんプログラムの質改善のために開始した。データ収集、症例抽出、過程の報告を検査、改善するのに利用される。これらの‘データ packets’は、乳癌の quality of care measure に焦点をおき、現在、国内の他団体から最終審査とコメントを得つつある。これを使用して第一線の医療機関は乳癌の診療内容についての国への説明責任を準備することができる。討論として、e-QuIP は CP³R より洗練された形であるが、2つの問題が指摘された。e-QuIP は予測された performance rate を出すが、これは非外科的治療の情報は不完全であり、process reading tool である。これに比較し CP³R は次の論理的ステップを行う。一つは基準を上げて、より効果的に詳細にこの定義をしていく。次にはある情報がこの広い範囲の情報の中でどこにあるかを教えてくれる。e-QuIP はプログラムとして必要な operation をするために使うことになる。E-QuIP は CP³R を縮小して乳癌、結腸癌だけについて行っており、非常に定量的にパフォーマンスをリアルタイムで出せる。症例診断の6-9ヶ月で行い、医療提供者に患者の状態を伝え、思い出させることができる。データバリデーションはかなり妥当な形で出来る。どちらをどのように導入して行くかは、連邦政府から出される予定のすべての情報、説明責任の尺度が通過した場合に、再度見直す必要がある。患者や保険支払いは、病院に対してパフォーマンスを実証する上で一貫して圧力を掛けてくると予想されるので、NCDB側の利益(=各医療機関との信頼関係)も考慮されなければならない。

プライバシー規制の動向と NCDB のデータ利用

米国のプライバシー規制とデータ利用性について示された。米議会は1974年に国の研究法制を通過させ、そのなかで医学生物学と行動科学の対象の保護について国家委員会を発足させた。この法律が1981年に連邦政府の諮問部門によって発行された規制の基礎になり、1991年に改訂され、2002年に再改訂された。2002年に出版された Health Insurance Portability and Accountability Act 健康保険の携帯性と説明責任法(HIPAA)のプライバシー規制の通過に伴って、データ利用の可能性は Business Associate の合意とデータ使用合意の確立とともに、この合意の活動範囲外であるケースでは各施設の IRB 審査が要求されてきた。プライバシーは米国憲法で保障されていないが、NCDBの維持で考慮されなければならない現実的因子であった。HIPAAの一部としてプライバシー規制というのは厳密であり、経済的にも負担となるが、ベルモント・レポートの教義に則っている。ACoSは承認プログラムの Business Associate として、承認過程を通じて質の改善を促進し、プログラムのがん診療について NCDB に提出されたデータ分析をフィードバックすることにより、診療の運用面のプログラムを支援する役割を果たしている。討論で名前、アドレスといった個人識別情報は扱えない、郵便番号、都市名は良い。生年月日は収集できるが契約が必要であることが示された。日本の状況について報告された。日本は現状ではかなりの数の患者が登録を拒否することが想定される。その理由は、国のがん登録の貢献に関する十分は医学知

識の欠如と情報漏えいの恐れを助長するマスコミによって誘導されるバイアスのかかった情報のためである。日本のがん登録は国民に十分かつ継続的に説得していく努力をしなければならず、がん登録が直面している状況にたいする適切な法的かつ倫理的解決が必要である。討論では、日本政府はがんの登録が非常に重要であることはわかっており、また日本の一般の人々、社会からより良い理解をえることが必要であり、日本国民が参加する必要性について理解を促す必要があることが示された。医療のリーダーは意志を持ってこれを行っていかねなければならない。これは大変な課題で沢山の障壁があり、議員を説得することと社会を説得することとはまた違うことである。それには継続的なリーダーシップと明確な意志が必要である。

以上のように米国 NCDB およびわが国のがん登録についての最新の情報を共有できた。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（成果）は、以下の点である。

- ①米国 NCDB が現在わが国で取り組んでいる「がん医療均てん化」の具体的成功例ともいえ、コンセプトや技術的にも多くを学ぶことができたこと。
- ②Population based のがん登録と NCDB の目的と役割の違い、相補的位置づけが明瞭に認識されたこと。
- ③電子的にさまざまな試みが展開可能であることを確認でき、e-Japan の動きとも絡み、劇的展開を図れる可能性が予測できたこと。
- ③既存の学会ごとの臓器別がん登録は NCDB の一般的な外科データベースに比べて非常に精細であり、世界的にも優れたものであることを再確認できたこと。
- ④疫学がん登録のみでなく臨床の治療情報を含む臓器別がん登録の重要性を再認識できたこと。
- ⑤したがってそれらを有機的に情報連携できる体制を構築することが、重要であることを参加者全員で認識できたことである。

7. 成果の評価（主任研究者が上記の成果を採択研究課題にどのように反映させたか具体的に記載し、記名すること）

- ①院内がん登録の整備に際して策定してきた標準的フォーマットの個人情報部分を各種臓器別がん登録や JNCDB でも共通フォーマットとして採用して、将来の情報共有に備えた。
- ②日米 NCDB ワークショップの成果を含め最新の米国 NCDB の手法を一般に紹介するためのテキスト出版の準備を専門家向けと一般向けに開始させた。
- ③米国 NCDB のさらに詳細な情報を得るために疫学がん登録グループ、臓器別がん登録グループで米国 NCDB の本部があるシカゴの ACoS の視察を計画している。

主任研究者 池田 恢

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。



*A multidisciplinary program of the
American College of Surgeons*

Summary Report and Recommendations: Japan / USA NCDB Workshop

Tokyo, February 27-28, 2007

INTRODUCTION

The following report summarizes the findings and impressions of the delegation from the American College of Surgeons (ACoS), Commission on Cancer staff that attended the Japan/USA Workshop was held in Tokyo at the National Cancer Center, February 27-28, 2007. This delegation was lead by Dr. David P. Winchester, FACS, Medical Director of Cancer Programs of the American College of Surgeons, and included senior staff members of the National Cancer Data Base, Andrew K. Stewart, MA and E. Greer Gay, RN, PhD. The workshop was co-sponsored through funds available from a Japanese Health and Labor Sciences Research grant, and a Ministry of Health, Labor and Welfare cancer research grant.

REPORTS AND PRESENTATIONS

Members of the delegation from the American College of Surgeons and Japanese participants presented and discussed a broad range of experiences and findings regarding registry operations, data standards, clinical surveillance studies and quality of cancer care during the course of the two-day workshop.

The ACoS delegation reviewed the development and maturation of the National Cancer Data Base during its 15 years of operations. This was followed by specific discussions regarding data standardization efforts in the United States and how these impacted registry operations and data management. Comparisons between hospital based registry data and population-based data were provided to emphasize that collaboration and standardization can result in high levels of agreement across data sets. An outline of the history and events that have shaped American privacy laws was provided as a context for understanding the privacy regulations that are part of HIPAA, the regulatory framework guiding release and use of medical information in the United States. Clinical findings from studies of breast, colon, pancreas, and gastric cancers using data from the NCDB were presented. Finally, recently developed initiatives focusing on assessing quality of cancer care and audit/feed-back reports were presented.

Presentations from the Japanese participants closely mirrored those from the ACoS. Each of the Japanese registry systems (population, hospital, and JNCDB) presented descriptive outlines of their scope of operations and plans for the future. A representative from among the software vendors addressed issues and challenges of interoperability among medical information systems,

and how the cancer registration systems might interface with these efforts. Representatives from each of the participating medical specialty organizations presented a combination of operational descriptions of their proprietary clinical registry systems and descriptive clinical findings from the data collect through these registries. Finally, a review of the current interpretation of the Japanese patient privacy laws and how these were being considered within the medical and cancer surveillance community was provided.

BACKGROUND

Cancer registration activities in Japan have their roots in public health surveillance activities stemming from concerns regarding long-term effects from radiation exposure following the close of Second World War, notably in Hiroshima and Nagasaki. Since their initial establishment in the late 1950 s the breadth and scope of cancer surveillance and cancer registration have grown to include the establishment of a Japanese Association of Cancer Registrars, and most recently a legislative mandate in the form of the Cancer Control Act of 2006. Malignant neoplasms have been the leading cause of death in Japan since 1981, accounting for 241.7 deaths per population of 100,000, far more than the next two leading causes, heart disease (121.0/100,000) and cerebrovascular diseases (103.4/100,000).^{1 2} Though cancer is a significant health concern in Japan, it is not a mandated as a reportable disease.³

Broad efforts to collect surveillance population-based and clinical cancer information exist in Japan. Among these are the epidemiological, population-based registry efforts that collect 25 items on diagnosis, initial treatment, and follow-up information, and is organized at the Prefecture level, and includes one metropolitan area. Individual academic medical societies also operate clinical registries that collect in-depth information, usually between 200-300 variables for site-specific cancers. Finally, hospital-based registries collect approximately 60 items on diagnosis, initial treatment, and follow-up with the intent to evaluate patterns and quality of care. Participation in the hospital-based registries has recently increased from 30 hospitals within the Japanese Association of Clinical Cancer Centers to include an additional 286 designated cancer care hospital.

Hospital-based cancer registration activities in Japan are increasingly linked to Ministry of Health, Labor and Welfare policy decisions as this ministry expands its recognition and expected functions/roles of Designated Cancer Care Hospitals. Established standardized data sets among hospital-based registries include patient demographic information, histo-pathology, initial treatment, and follow-up information are in place. Leaders of the population-based registry activities clearly understand the importance of further standardizing the cancer registration process and increasing the capacity of hospital-based cancer registration activities in support of the 2006 Cancer Control Act. At the forefront of the population-based registries interests rests the question of ascertaining incidence and survival statistics. Incidence rates are based on a limited sample (~25%) of the Japanese population and are believed to significantly under-represent the actual cancer burden in the country.

In contrast, the medical specialty societies have each established proprietary disease specific registry systems that are dependent upon voluntary participation by treatment facilities. The breast cancer registration system collects data from over 350 centers and the ObGyn registry from more than 250 programs. Coverage of reported cases is variable to, for example, 40% of expected prostate cancer cases thought to be reported to the Prostate Cancer Registry. Nonetheless, clinical surveillance of cancer presentation, treatment, and survival is well established in Japan and through the efforts of the individual specialty societies these registries yield an abundance of important and useful information.

The JNCDB project has adopted an integrative view, recognizing the strengths and shortcomings of the population, hospital and disease specific registry systems. The population-based registries lack treatment information that is carefully collected through the disease specific registries, which in turn do not have access to routine or accurate survival or vital statistics. In addition, the potential synergy resulting from the ability to exchange surgical and radiation oncology treatment data available in departmental and radiation oncology databases maintained within hospital settings is seen to be significant. The common thread is the hospital setting where diagnoses are made and treatment is provided, which places a substantial premium on the successful implementation and integration of IT infrastructure registry operations.

CHALLENGES

Though exempt from the JPIPA (Articles 16, 23, and 50)⁴, the population-based cancer registries are not complete, standardization is lacking, and follow-up occurs in only a few of these registries. The disease specific registries have incomplete follow-up information, and since the passage of the JPIPA, these registries have been forced to regroup and consider alternative mechanisms by which to protect patient privacy. In some cases this has resulted in the suspension of data collection. The hospital-based cancer registries have other data collection problems. First data collection is performed separately by each discipline, and is frequently recorded by the physician, who has limited available time to dedicate to these data collection efforts.

Establishment of a Japanese cancer registry system has been hindered by the passage of the JPIPA - Law No. 57, 2003. This law protects the rights and interests of individuals by clarifying responsibilities of government and setting a high standard of care for handling personal information for companies in the *medical*, financial credit, and telecommunications industries.⁵ Additionally, a 'privacy scare' in which concerns regarding loss of personal information resulting in cases of billing fraud, and other misuse of personal data are perceived to be widespread in Japan.⁶ Finally, the social stigma attached to the diagnosis of cancer, and the potential impact the exposure of this information may have on personal or professional lives acts as a further deterrent to fostering public support for a cancer registries in Japan.⁷

Most of the registries in Japan have elected to use HASH functions common to many database software operating systems to circumvent the restrictions of JPIPA. This has provided a technical short-term solution and has allowed each registry system to continue operations as before.

Each registry – population, hospital, and disease specific - openly acknowledged these challenges and clearly recognized that the Japanese cancer registry systems:

- Lacked standardized data sets and operations;
- Limited integration of clinical data bases and wider hospital IT infrastructure;
- Viewed government mandates as sets of confounding directives.

OPPORTUNITIES

The Cancer Control Act, approved in June 2006, to be implemented in April 2007, presents a critical opportunity for cancer registration in Japan. This Act calls for a cancer control implementation plan at the prefectural and national level, cancer prevention and early detection, equalizing cancer care quality, cancer research and the creation of an advisory board that includes representatives of cancer patients and their families.⁸ This Act and other efforts ongoing since

April 2004 that began with the Third-Term Comprehensive 10 Year Strategy for Cancer Control have forged a way towards creating a means to implement a synchronized cancer registry system that has the potential to address the issues facing the current registries while at the same time accommodating the individual purposes of each registry.⁹

Specifically, this Act provides the basis for addressing both standards within and among the agencies engaged in cancer surveillance, and privacy concerns that are a current concern:

Standards

- The establishment of Japan's National Cancer Center provides a locus from which defining the need for, the purpose of, and the dissemination of value in cancer registry can be articulated. The advisory board is a means to involve:
 - Patients and family members;
 - The Quality of Life Policy Bureau, part of the Cabinet office of the Government Statistical Organization Chart¹⁰;
 - Representatives from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare;
 - Hospitals;
 - Medical societies.
- The National Cancer Control and Information System (NCC-CIS), established in October 2006, provides:
 - Training for tumor registrars, which should relieve some of the burden experienced by physicians responsible for data entry;
 - A forum through which the registries can meet on equal terms, define common standards for data collection, reporting and definitions – similar to role in the USA played by the North American Association of Central Cancer Registries;
 - Development of standards for computer software, and interoperability between medical IT systems;
 - Increasing the number of hospital-based cancer registries, at the very least in designated cancer care hospitals that will move efforts forward to provide a system through which quality of care can be evaluated and improved at the local level through feedback mechanisms on practice and outcomes.

The Cancer Control Act, if viewed broadly, contains all the necessary directives to enable the broad number of agencies interested in population and clinical surveillance of the cancer burden and its care in Japan to work together towards a common goal. This Act provides the legal framework for consensus building and standardization of registry education, operations, and education; data collection and transmission standards; and even interoperability with other medical information systems.

Similar efforts have been ongoing in the United States for almost two decades and were initiated among agencies as a means to improve cancer surveillance, but are not directly supported by legislative mandate. Much of the incentive toward adoption of standards has been driven by a combination of limited human resources and uncertain financial resources. To achieve the current level of harmonization within the registry community in the United States has required significant political will and intellectual infrastructure. The fact that Federal, State, and private agencies continue to work diligently and effectively together to maintain high levels of agreement regarding education, operations and data standards in the face of continuing budgetary pressures is a significant indication of the value of these consensus processes.

Privacy

The government statistical system of Japan has two major official statistical laws; the Statistics Law and the Statistical Reports Coordination Law. Under these laws, three types of surveys are permitted: designated statistics, notified statistics, and approved statistics.¹¹ Cancer surveillance activities in Japan should be classified as designated statistics, which are those surveys necessary for the formulation of basic government policies. As such, it might be reasonable for a representative of the cancer surveillance community to press for an active liaison role with, or representation on, the Ministry of Public Management, Home Affairs, Posts and Telecommunications (MPHPT) statistics council, and thus elevate the visibility and recognition of the cancer registry system.

The Health Promotion Act of 2002 and the Basic Act for Anti-Cancer Measure (6/16/2006) affords the opportunity for surveillance of cancer in Japan while also providing an exemption from the JPIPA for the population-based cancer registry. This has not been the case for the hospital-based nor medical society-based registries.¹² However, a case could be made for collecting patient cancer data on practice and outcome through establishing a "Purpose for Use" that the requisite data would facilitate the mandates required under the Cancer Control Act of 2006; i.e., "equalizing cancer care quality" and "cancer research." This, of course, presumes that the data will be accurate, under security control, and appropriate and necessary supervision over the employees that handle the data occur (Articles 19, 20, and 21, JPIPA). Population-based registries should work with hospital and disease specific registries to explore the development of appropriate legal mechanism to facilitate access to and use of selected patient identifiers.

SUMMARY

Much of what is needed for the further development and integration of cancer data bases in Japan are or can be in place. The three main types of registry systems can work together to accomplish that goal, success comes with a unified approach. A legal framework exists to support standardization of data items and definitions, software, development of a trained cohort of registry professionals and placing them in the hospitals. Public awareness of the value of cancer registration is greatly needed. Efforts to make cancer a reportable disease are paramount. Working within the framework of established laws is possible.

RESPECTFULLY SUBMITTED

David P. Winchester, MD, FACS
Medical Director, Cancer Programs, American College of Surgeons

Andrew K. Stewart, MA
Senior Manager, National Cancer Data Base, American College of Surgeons

E. Greer Gay, RN, PhD
Manager, Research Unit, National Cancer Data Base, American College of Surgeons

References

- ¹ Ministry of Health, Labour, and Welfare. Trends in leading cause of death. Statistics and Other Data. http://www1.mhlw.go.jp/english/database/populate/pop1_tl.html, pp. 1-3.
- ² Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare. 2.2 Vital Statistics (Designated Statistical Survey). <http://www.stat.go.jp/English/index/official/202.htm>, p. 5.
- ³ Matsuda, T. Patient Privacy Policy and Public Relation in Japan. Presentation, 2/28/2007 at the Japan/USA Workshop 2007, Tokyo, Japan.
- ⁴ Act on the Protection of Personal Information.
- ⁵ Act on the Protection of Personal Information, Law No.57, 2003 (tentative translation). <http://www5.cao.go.jp/seikatsu/kojin/foreign/act.pdf>.
- ⁶ Matsuda, T.
- ⁷ Verbal Communications. Expressed in Tokyo conference and Kyoto meeting.
- ⁸ Sobue, T. History and overview of cancer registration system in Japan. Presentation, 2/27/2007 at the Japan/USA Workshop 2007, Tokyo, Japan.
- ⁹ Sobue, T.
- ¹⁰ Director-General for Policy Planning, Statistical Standards. Population, Vital Statistics, Designated Statistical Survey. <http://www.stat.go.jp/English/index/official/202.htm>.
- ¹¹ Director-General for Policy Planning, Statistical Standards. Official Statistical Laws. <http://www.stat.go.jp/English/index/official/101.htm>.
- ¹² Matsuda.

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国 名： アメリカ合衆国

所属・職名： 米国外科専門医会

上級マネージャ（動物学修士）

American College of Surgeon

Senior Manager (BS, MA)

氏 名： アンドリュー・ケー・スチュアート

Andrew K. Stewart

2. 主任研究者

所属・職名： 国立がんセンター中央病院放射線治療部・部長

氏 名： 池田 恢

受入研究者

所属・職名： 大阪大学大学院医学系研究科医用物理工学講座・教授

氏 名： 手島 昭樹

3. 招へい期間

平成 19年 2 月 25日～平成 19年 3月 6 日（10日間）

4. 共同研究課題

National Cancer Data Base (NCDB)とがん登録についての日米国際共同研究

5. 研究活動の概要

2月27日、28日に国立がんセンター国際研究交流会館3階国際会議場において、日米 NCDB ワークショップを開催した（参加者81名）。主に臨床治療分野からのわが国のがん診療評価システムの確立について検討することを目的として、日米の詳細な情報交換と共同研究を行った（参考資料）。

3月1日には大阪大学医学部にて、米国 NCDB の講演と院内がん登録整備に関する共同研究に従事した。大阪大学ではがん診療連携拠点病院の機能の一つとして院内がん登録の整備を目指し、NCDB（特に乳癌、大腸直腸癌、膵臓癌）との具体的情報交換を行った。

3月2日には京都大学医学部にて、米国 NCDB の講演と院内がん登録整備に関する

る共同研究に従事した。上記同様の目的で研究活動（特に乳癌）を行った。

3月5日には大阪府立成人病センターにて、米国 NCDB の講演と院内がん登録整備および地域がん登録に関する共同研究に従事した。NCDB（特に乳癌、大腸直腸癌、膵臓癌）との具体的情報交換を行った。

6. 共同研究課題の成果（最低 3,000 字以上にまとめる）

NCDB とがん登録について日米で以下の共同研究が行われた。特に日米 NCDB ワークショップでは2日間にわたり貴重な講演と活発な議論がなされた。

米国 NCDB の歴史と全貌

NCDB は 1991 年以来運営され、現在 1985 年以降米国にて診断された 2,000 万人以上のがん（年間新規発生の 70%をカバーしている）について 1 症例約 150 項目の情報を保管している。このデータベースの成長と成熟と米国外科専門医会のがんセンター認証プログラムとの有機的関係が概観された。この講演により臨床医主導の NCDB が短期間にその重要な役割を確立していった経緯が明らかとなった。予算規模は SEER 等の疫学がん登録の 1/15 以下(年間 1 億 5000 万円程度)で運営されている。この成功には施設認定と絡めて各施設のボランティア精神に依存している部分の大きいとのものであった。そのような状況で精度の高いデータが集約できているのは驚異的であった。各施設は Web 上で固有のベンチマークレポートを全体データとの比較の元に自身のプログラムで作成できる。患者個人の同定については NCDB は個人情報収集しないが、郵便番号、住所、病理、組織、診断などの情報を使って個人を同定し、追跡調査は年一回患者の生死等、正確な情報を集めている。再燃の情報や 2 次がんについても登録される。日本からわが国のがん登録システムの歴史と概要が講演された。討論で NCDB は日本と異なり政府が主として支援しているものではない点が強調された。日本でのがん対策基本法の背景として議員立法で患者からの圧力があつた旨が説明された。

疫学がん登録と NCDB の違い

疫学がん登録 SEER と NCDB が比較された。SEER は米国における癌罹患率と死亡率をモニタする疫学的手段で、NCI の連邦プログラムによって 1973 年からデータを集積している。現在、米国の人口の 26%をカバーしている。年間 35 万例を集積している。SEER のデータベースには 350 万人の症例が登録されている。NCDB は地域、施設レベルで診療パターンをモニタする臨床的な調査ツールである。米国癌学会からの運営支援とともに米国外科専門医会によって開始された。1985 年からデータが集積され、米国の年間がん新患症例の 75%をカバーしている。年間 95 万例を集積している。NCDB のデータベースには 2,100 万人の症例が登録されている。いずれも 1990 年代からコンピュータによる登録が進み、コードの標準化、定義、データ収集法が注目された。データ提供は院内がん登録に高い信頼を置いている。SEER は 1973-2003 年、NCDB は 2003 年のデータについて大腸癌、直腸癌、肺癌（小細胞癌、非小細胞癌）、乳癌、前立腺癌症例の

demographics, staging, 治療法を比較した。NCDB のデータは患者の demographics、解剖と病理、治療様式を表わしていたが、SEER から得られるデータとわずかに異なっていた。この違いは2つのデータ源の調査年度の違いに比べて顕著ではなかった。日本側からは現在がん治療の「均てん化」が進められている地域がん診療連携拠点病院の院内がん登録の整備状況が示され、データフォーマットの標準化作業が終了し、臨床医（臓器別がん登録）、病院情報システムの協力を得て、データ入力が始まろうとしている。討論で2つの登録SEERとNCDBを並存させる意義について、SEER は罹患率の報告を主目的としており、NCDB は癌の病態や治療の分析を主目的として独立して存在するが、同調させることが重要であるとした。

NCDB のデータ収集、調整と結果

北米におけるデータ標準の変更が示された。データ標準は北米中央がん登録協会 (NAACCR) が決定し、教育訓練を行い、中央がん登録からのデータを集めて出版し、がんの制御や疫学研究、公衆衛生プログラム、患者の診療のためのがんサーベイランスデータとシステムの利用を促進している。1973 年連邦政府法令によってすべてのがんは'reportable'として連邦政府で設立された登録 (SEER の前身) に登録が義務付けられた。NAACCR がデータ転送の標準を作っているが、1973 年の技術にいまだに依存していることが問題である。過去6回、この標準を変更させてきた。データ取得マニュアルを 1988 年に作り、1989 年以来データを集積している。がんプログラム標準が 1996 年に制定され、承認を得るためには NCDB に参加しなければならない。2004 年時点このプログラムで 2002 年以降に診断された症例で NCDB の EDITS プログラムへの提出が失敗した場合はデータ修正と再提出が要求される。Commission on Cancer (CoC) では、1955 年以来、病院の登録標準を作ってきた。過去 20 年間、収集するデータ項目は増加し続けてきた。コアとなる項目のカバー率はかなり一定している。最近追加された項目の適用は一般的に時宜を得ている。NCDB のデータは CoC の標準を反映している。調査項目の完全性は 1988 年頃のものより良くなっているが、最近では改善率は少ない。これらはダイナミックなプロセスであり、変化を続けていく分野である。あるルールや規制をがん登録の中で作ったとしても、それが数年ごとに変わるといふこと、そして変わる理由が当然ある。新しい知識が出てくる。その変化が非常に難しく、複雑であり、それが持つ意味合いはととても大きい。次を見据えていかなければならないことが強調された。

IT と NCDB

IT と NCDB のデータマネジメントが示された。がん登録における情報学の目的はデータ入力の効率と正確性を改善させること、データ抽出を改善させることにある。現状では前者は標準と EDITS を用いて重複例のチェックや自動的なデータチェックを行っている。後者は中央レベルで制御されて報告や二次利用を可能にする。NCDB は 1990 年代以降、ソフトウェア提供者、州の中央がん登録や NCI/SEER と協力してきた。がんデータのコード、コード化規則、データ収集

標準化を行ってきた。NAACCR の支援下で調整してきた。1996 年以来すべての CoC 承認プログラムは NCDB にデータを提出することが義務付けられ、データ抽出は認定腫瘍登録士が行わなければならない。データは単一調査項目と調査項目間の編集 quality チェックプログラム(EDITS)を通さなければならない。Coc 承認プログラムは米国のすべての州、地域と国の中央登録にデータの骨格を提供する。Coc 承認プログラムの登録は、NCDB へ提出するのと同じソフトウェアを使用し、州や地域のがん登録にデータを提供する。NCI/SEER, CDC/NPCR, NAACCR によって運営される国の登録は、Coc 承認プログラムから州、地域登録が集めたデータの集合体である。したがって効率的なデータマネジメントのためには注意深い標準の運用、構文単位での標準：データ転送の均一性、データ取引の効率的運用、効率的で効果的なデータ保管に存在論的關係を構築することが重要である。これにより NCDB では研究目的での迅速なデータ利用、ある病態や診療過程に焦点をおいたサマリ報告提供を可能にするデータ保管システムを作り上げた。討論でこれらは NCDB の技術者で独自開発されてきた旨が紹介された。日本からは電子カルテの状況が示された。医療分野における国のグランドデザインが紹介され、個人情報保護法の 2005 年 4 月施行に伴う、電子カルテ設計の 3 原則 (authenticity, readability, storage stability) が示された。data interchangeability, data viewing(utilization), inter-system connectivity, system common infrastructure が医療情報システムにおける情報連携の実験プログラムとして提示された。IT による医療構造改革の仕組みも紹介された。現状では電子カルテの普及は 9,122 病院の 5.4% (400 床以上では 19.8%) , オーダエントリーシステムは 13%に普及しているが、政府目標からは程遠い。討論では現状では医師が入力しなければならない点が導入率の低い最大の原因となっている点が指摘された。米国でもそうであるが、克服されつつあり、医学的エラーが減り、人的コストも減り、ケアも改善されてきている。このような痛みを乗り越えなければならない、それにより利益が得られる。

臨床データ分析

米国 NCDB を用いた臨床データの利用状況が各疾患について示された。乳癌では乳房温存療法 (BCT) の使用が増加しているが、施行率はまだ十分とは言えない。高齢者における補助的放射線治療の使用は増加し、過去 10 年間、補助的ホルモン治療の使用も増加している。5 年生存率は非常に高い。死亡予測因子は高齢、腫瘍サイズ、高グレード腫瘍、放射線治療を伴わない温存療法であった。NCDB では膨大な症例数のデータが集積されるので稀な疾患についての分析が可能となる。Metaplastic 乳癌は浸潤性乳癌に比較して生物学的に異なった病態を示している。腫瘍サイズが大きく、リンパ節転移が少なく、進行例が多く、低分化～未分化の腫瘍グレードで、ホルモンレセプター陰性である。外科手術、放射線治療、化学療法の選択決定と治療法は現在は浸潤癌と同様であるが、データが欠落している。最近の治療結果(再発や生存データ)は 2007 年～2008 年に得られる。日本から乳癌学会の乳癌登録システムが説明された。1975 年からの全国登録の歴

史があり、最近は匿名化のデータ連結を安全なシステムで運営している。USB 装置(Shuttle)を用いデータ入力し、インターネットでデータ転送を行い、論理チェックによるデータ入力支援をして、データ呼び込み、出力を CSV ファイルによって容易にしている。2004 年の収集症例数は 13,879 例であり、新規発生患者の 40%をカバーしている。日本から JPCS の分析結果が示された。BCT の治療過程は他癌に比べて相対的に均一である。乳癌の quality of care の大部分は全身治療の戦略に依存し、放射線腫瘍医による PCS を通じて読解するのは困難である。乳癌 PCS のかなり項目は Quality of Care を表しているが、NCDB に含めるには放射線腫瘍学に特化し過ぎている。討論で NCCDB で温存手術例に対する放射線治療の割合は 60-70%であることが示された。まだ低いといわれている。米国の外科医で 1cm 以上のマージンととった T1a, T1b という病変では放射線治療は必要ないとする者もいるが、文献は支持しておらず、放射線治療をしなければ再発が起こる。NCDB のデータで BCT の晩期合併症である心臓障害がモニタ可能か討論され、一般的情報のみを扱う大規模調査では困難である旨、説明されたが、outcome, process を結びつけるブレイクスルーが必要であるとした。

米国 NCDB の大腸がんのデータが示された。最近の Stage III の定義では壁浸透やリンパ節転移のような予後グループを除外している。多くの症例数での分析で 3 つの予後グループ分けが補助的化学療法の有用性を証明していることを支持している。この戦略はリンパ節転移陽性の大腸癌の報告や進行期決定に使用すべきである。病期 III の大腸癌の補助化学療法について民族差、年齢、分化度の意義が示された。1999 年から 2002 年にかけて補助化学療法が増加してきた。黒人や高グレードの患者では効果は低い。女性は男性と同様の利益を得るが、男性より化学療法の提示が少ない。高齢者も若年者と同様の利益を得るが、化学療法の提示は少ない。病期 III への化学療法をサブクラスで変えることの是非が議論された。3 グループともに必要で、特に進行している IIIB, IIIC では化学療法を受けるニーズを強化するものであった。この層別化は将来の臨床試験設定の際に意義が加わる可能性がある。日本からは大腸がん学会の大腸直腸がん登録について示された。発生頻度は米国と同等であり、世界と比較しても頻度が高くなっている。2001 年で年間 92,000 人が罹患している。1980 年から登録が開始されて 164 項目の臨床的、病理的情報が集積されている。過去 20 年間、年齢と発症部位の分布は変化し、早期へのシフトが明らかとなってきた。全体の 5 年生存率は改善してきた。平均リンパ節郭清は 20 個であった(米国 NCDB, SEER は 7~13 個)。D3 郭清をした患者予後は病期 II や III で D2 郭清した患者より良好であった。郭清リンパ節数は予後と関連しており、手術範囲と関連していた。以上、登録は大腸直腸がん患者の背景、腫瘍の性格が過去 20 年間変化したこと、早期発見と治療の進歩が治療結果の改善に影響していることを明らかにした。登録は何年にも渡って変化してきた大腸直腸がんの診断や治療にたいする反応を評価するのに役立つ。討論では日本の登録は外科治療例が主体に登録されているので進行大腸癌で内科的治療だけで終わるものや、早期例で内視鏡治療だけで終わるも

のが登録が少ないというバイアスがかかっていることが指摘された。またリンパ節の個数によって予後が異なることについて Will Rogers 現象による stage migration の可能性が指摘された。

米国 NCDB の胃癌のデータが示された。民族的差異が存在し、アジア人は他民族に比較して良好な予後を示していた。アフリカ系アメリカ人は進行期で発見されることが多かった。潜在する社会的、分子的因子特定にはさらなる研究が必要である。米国の胃癌外科治療にはかなりの改善の余地がある。がんプログラムのカテゴリーにかかわらず、殆どが少なくとも 15 個のリンパ節の記載ができていなかった。胃癌切除後 30 日以内の死亡率は教育研究機関で有意に低かったので、がんの複雑な手術は患者数の多いセンターで行われるべきである。討論で米国では大腸癌に関してのスクリーニングはあるが、胃癌に関してはないことが示された。ピロリ菌については胃癌のスクリーニングとしては日本ほど積極的には行われていない。

膵臓癌のデータが示された。切除可能例の 45%以上が実際には手術を受けていない。高齢者、黒人、メデイケア患者、膵頭部腫瘍、症例数が少ない施設、コミュニティ病院、専門外病院において手術施行率は低かった。手術を受けるよう選択された患者の生存率は他より有意に良好であった。適切な患者すべてに手術を提供することにより米国の膵臓癌患者の診療を改善させる余地があると判断された。NCDB を用いて膵臓癌の病期分類 AJCC 第 6 版の有効性を検討した。病期間の生存率の分離を第 5 版よりも容易にできた。現時点で第 7 版への改訂の必要性はない。膵臓の neuroendocrine 腫瘍について分析した。高齢者、非機能性腫瘍、遠隔転移、低分化腫瘍が独立した予後不良の因子であった。腫瘍サイズやリンパ節の状況は生存率には影響を与えなかった。大きな腫瘍サイズでリンパ節転移があってもこの腫瘍は潜在的に根治切除の適応患者から除外されるべきではない。

日本からは食道学会の全国食道癌登録の現状が示された。1976 年に登録委員会が作られ、1976 年の登録結果を 1979 年に出版している。1996 年に登録システムを紙形式から PC 上で動作する電子フォーマットに変更した。2003 年に個人情報保護法ができて 2002 年以降の登録が困難となった。2007 年に個人情報保護に配慮した連結不可能匿名化のためのハッシュ技術を用いて新しい登録を再開予定である。最近の傾向として腺癌症例が 5%ぐらいまで増加し、内視鏡治療と化学放射線治療例が増加している。食道切除の術死は 1980 年代の 7-8%から現在 1%台に著明に減少してきた。内視鏡切除の患者選択については、粘膜に留まっており、全周囲切除でなく、半分までのものが適応である。放射線治療の視点から食道癌、肺癌 PCS データが米国 PCS と比較のもとに示された。JNCDB によって疾患特異的な患者の背景、がん治療の時間依存的変遷、国際的な違い、十分な治療の組み合わせが、年齢ごとに正しく適応できているか否か、ガイドラインの遵守度、重要な臨床試験プロトコルの現場への浸透、生存率、がん治療の質を評価できる。

日本の前立腺がん登録の状況が示された。疫学研究の倫理指針に従い、連結不可能匿名化を行い、かつ病院長の承認、必要に応じて各病院の IRB の審査を必要とした。PC プログラム、マニュアル、院内掲示ポスターを用いて登録を再開した。2001 年からの症例を集積してきた。2003 年は年間 8,111 例を集積した。治療前 PSA 値(ng/ml)は 0・4 が 3%、4・10 が 24%、10・20 が 21%、20・50 が 19%、50 が 33%であった。Gleason score 2-4 が 8%、5 が 10%、6 が 16%、7 が 24%、8・10 が 26%であった。治療法は 40%に手術が行われ、ホルモン治療も 40%以上に行われていた。高齢者ではホルモン療法単独も多い。放射線治療は 1,348 例に行われ、Brachytherapy は 3%、外部照射 96%、外部照射+Brachytherapy は 2%であった。討論にて、癌を見分けることが重要であるが、PSA の上昇のみでは難しいので最近 PCA3 などの新たなバイオマーカーを使って区別する様に進展している旨が紹介された。

日本産婦人科学会の登録について示された。歴史的には最も旧く 1953 年より行われている。2004 年で治療患者は 260 病院からの 8686 人登録された。米国 NCDB の 2004 年データと比較すると日本は 0 期が 42%と最も多く、I 期 31%、II 期 13%、III 期 9%、IV 期 5%であった。NCDB はそれぞれ 1%、38%、22%、19%、10%であった。年齢分布は NCDB が少し若かった。組織型は扁平上皮癌以外が米国 NCDB で多かった。治療方法は早期例にはわが国で手術が多く、中等度から進行例では化学放射線療法が米国でより普及していることが NCDB のデータでわかった。討論にて本登録によるカバー率は 50%以下と推定されている。日本も徐々に早期例への化学放射線療法を施行する症例が増加する傾向にある。NCDB がうまく進んでいるので、これを世界的レベルで拡大する考えは米国にはないか議論された。NCDB はまず日本と協力を行いたいと考えている。アメリカ以外で NCDB の形を取り入れるのは日本が最初であり、グローバルなデータベースになっていくであろう。

日本から肺癌手術例の報告がなされた。UICC や AJCC の改訂について貴重な情報源となりうることが確認された。全国 300 施設からのデータでわが国の手術例の 1/3 をカバーしている。主に米国の Teaching Hospital に相当するデータであり、レベルは高い。94 年と 99 年を比較してすべての病期で成績が向上している。また全体の生存率も 10%ぐらい上昇している。全体の成績についてはより早期の症例が増えていること、また全体のマネージメントも良くなっていることが理由として考案された。これらのデータによって肺癌 TNM 改訂に役立つ情報を提供できる。また学会として切除例の成績を社会に公表する責務がある、

日本から PCS のデータを用いて JNCDB の quality measure としての役割を分析した。PCS は子宮頸癌、前立腺癌の一般的な診療パターンを反映しており、またその診療の変化を表していた。JNCDB の調査項目は実臨床の quality measure として機能し、臨床試験のエビデンスの浸透をモニタできる。臨床の問題点を解決するための前向き臨床試験に動機を提供してくれる。最近の画像診断の病期決定の役割が討論された。従来考慮されていなかった腫瘍サイズやリンパ

節転移の有無が評価できるようになったので、患者別の最適な治療の提供に寄与できるという良い点と本来病期決定に使用してはいけない検査を使うことで staging migration が生じてくる危険があることの欠点がある。

Quality Measurement の動向と NCDB の試み

米国における診療のパフォーマンス測定への動きが示された。quality measurement を保険会社、連邦政府の支払い判定の根拠にしようとしている。現在このようなプログラムへの参加はボランティアであるが、支払いの規制はパフォーマンスに基づいて行われることが予想される。この背景を考慮して NCDB はデータ提供施設に正確なデータを得て診療改善の支援をしている。National Quality Forum が各公・私的団体から結成され、さまざまな医学的条件や環境での performance measure のための過程の開発を行っている。最近、乳癌、大腸直腸癌に対する quality of care measure が評価され、これらの measure の受諾が 2007 年春までに行われることが期待されている。この開発過程と検討中の最終的 quality measure のまとめが提示された。腫瘍学に quality の文化を植えつけないければならず、すべての関係者がこの作業に関与しなければならない。measurement of quality は厳しい科学であり、IT を用いた新しい方法が必要となるであろう。医師や他の聡明な専門家がリーダーとして道を切り拓かなければならない。討論にて、がん登録にて医療の質が向上し、コストも下がる可能性が示された。日本はそれぞれの専門分野で固有のデータベースデザインを持っている点は特に優れている。米国 NCDB では一つのデータセットですべてのがん種に当てはめているために一般化されている。臓器特異性というところには対応していない。日米で異なった方向に進んできた点が明らかとなった。ただし ASTRO と NCDB の間には協力関係がある。連邦政府が資金拠出をして価値ある情報、また NCDB からの人口動態情報が放射線治療分野 PCS にも適応されている。国におけるターゲット化されたいくつかのプログラムがあり、詳細な質問が放射線治療情報に関して出てきている。

Cancer Program Profile Report (CP³R)は、比較可能ながん診療過程の quality measure を報告するために全国的に認知されたモデルを確立するために NCDB で試験的に開発したものである。NCDB データを用いて AJCC 病期 III の大腸癌症例への補助化学療法の有用性を調べる報告用テンプレートを開発して、全米の 1,350 以上のがんプログラムに適用した。各施設の診療の質の順位がすべて定量的に示された。討論にて、米国のこのシステムは手術データ分析には非常に良く機能するが、放射線や化学療法の内容などでは十分でない。このように化学療法、ホルモン療法の内容に関してデータのレベルは低いが、使用率の上昇（薬が投与されている伸び率）を示すには十分である。実際の薬剤の名前や用量、サイクルは不明であり、詳細なデータが集められれば分析可能であろうが、データシステムの限界を知らなければいけないし、どうすることが NCDB で実現可能かを理解しておかなければならない。化学療法専門家の最大の学術団体である ASCO が National Quality Forum のメンバーになっており、さらに進展するであろう。

Electric Quality Improvement Packets(e-QuIP)は一連のレポートで、NCDBが病院ベースのがんプログラムの質改善のために開始した。データ収集、症例抽出、過程の報告を検査、改善するのに利用される。これらの‘データ packets’は、乳癌の quality of care measure に焦点をおき、現在、国内の他団体から最終審査とコメントを得つつある。これを使用して第一線の医療機関は乳癌の診療内容についての国への説明責任を準備することができる。討論として、e-QuIPはCP³Rより洗練された形であるが、2つの問題が指摘された。e-QuIPは予測された performance rate を出すが、これは非外科的治療の情報は不完全であり、process reading tool である。これに比較しCP³Rは次の論理的ステップを行う。一つは基準を上げて、より効果的に詳細にこの定義をしていく。次にはある情報がこの広い範囲の情報の中でどこにあるかを教えてくれる。e-QuIPはプログラムとして必要な operation をするために使うことになる。E-QuIPはCP³Rを縮小して乳癌、結腸癌だけについて行っており、非常に定量的にパフォーマンスをリアルタイムで出せる。症例診断の6-9ヶ月で行い、医療提供者に患者の状態を伝え、思い出させることができる。データバリデーションはかなり妥当な形で出来る。どちらをどのように導入して行くかは、連邦政府から出される予定のすべての情報、説明責任の尺度が通過した場合に、再度見直す必要がある。患者や保険支払いは、病院に対してパフォーマンスを実証する上で一貫して圧力を掛けてくると予想されるので、NCDB側の利益(=各医療機関との信頼関係)も考慮されなければならない。

プライバシー規制の動向とNCDBのデータ利用

米国のプライバシー規制とデータ利用性について示された。米議会は1974年に国の研究法制を通過させ、そのなかで医学生物学と行動科学の対象の保護について国家委員会を発足させた。この法律が1981年に連邦政府の諮問部門によって発行された規制の基礎になり、1991年に改訂され、2002年に再改訂された。2002年に出版された Health Insurance Portability and Accountability Act 健康保険の携帯性と説明責任法(HIPAA)のプライバシー規制の通過に伴って、データ利用の可能性は Business Associate の合意とデータ使用合意の確立とともに、この合意の活動範囲外であるケースでは各施設の IRB 審査が要求されてきた。プライバシーは米国憲法で保障されていないが、NCDBの維持で考慮されなければならない現実的因子であった。HIPAAの一部としてプライバシー規制というのは厳密であり、経済的にも負担となるが、ベルmont・レポートの教義に則っている。ACoSは承認プログラムの Business Associate として、承認過程を通じて質の改善を促進し、プログラムのがん診療についてNCDBに提出されたデータ分析をフィードバックすることにより、診療の運用面のプログラムを支援する役割を果たしている。討論で名前、アドレスといった個人識別情報は扱えない、郵便番号、都市名は良い。生年月日は収集できるが契約が必要であることが示された。日本の状況について報告された。日本は現状ではかなりの数の患者が登録を拒否することが想定される。その理由は、国のがん登録の貢献に関する十分は医学知

識の欠如と情報漏えいの恐れを助長するマスコミによって誘導されるバイアスのかかった情報のためである。日本のがん登録は国民に十分かつ継続的に説得していく努力をしなければならず、がん登録が直面している状況にたいする適切な法的かつ倫理的解決が必要である。討論では、日本政府はがんの登録が非常に重要であることはわかっており、また日本の一般の人々、社会からより良い理解をえることが必要であり、日本国民が参加する必要性について理解を促す必要があることが示された。医療のリーダーは意志を持ってこれを行っていかなければならない。これは大変な課題で沢山の障壁があり、議員を説得することと社会を説得することとはまた違うことである。それには継続的なリーダーシップと明確な意志が必要である。

以上のように米国 NCDB およびわが国のがん登録についての最新の情報を共有できた。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（成果）は、以下の点である。

- ①米国 NCDB が現在わが国で取り組んでいる「がん医療均てん化」の具体的成功例ともいえ、コンセプトや技術的にも多くを学ぶことができたこと。
- ②Population based のがん登録と NCDB の目的と役割の違い、相補的位置づけが明瞭に認識されたこと。
- ③電子的にさまざまな試みが展開可能であることを確認でき、e-Japan の動きとも絡み、劇的展開を図れる可能性が予測できたこと。
- ③既存の学会ごとの臓器別がん登録は NCDB の一般的な外科データベースに比べて非常に精細であり、世界的にも優れたものであることを再確認できたこと。
- ④疫学がん登録のみでなく臨床の治療情報を含む臓器別がん登録の重要性を再認識できたこと。
- ⑤したがってそれらを有機的に情報連携できる体制を構築することが、重要であることを参加者全員で認識できたことである。

7. 成果の評価（主任研究者が上記の成果を採択研究課題にどのように反映させたか具体的に記載し、記名すること）

- ①院内がん登録の整備に際して策定してきた標準的フォーマットの個人情報部分を各種臓器別がん登録や JNCDB でも共通フォーマットとして採用して、将来の情報共有に備えた。
- ②日米 NCDB ワークショップの成果を含め最新の米国 NCDB の手法を一般に紹介するためのテキスト出版の準備を専門家向けと一般向けに開始させた。
- ③米国 NCDB のさらに詳細な情報を得るために疫学がん登録グループ、臓器別がん登録グループで米国 NCDB の本部があるシカゴの ACoS の視察を計画している。

主任研究者 池田 恢

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。



*A multidisciplinary program of the
American College of Surgeons*

Summary Report and Recommendations: Japan / USA NCDB Workshop

Tokyo, February 27-28, 2007

INTRODUCTION

The following report summarizes the findings and impressions of the delegation from the American College of Surgeons (ACoS), Commission on Cancer staff that attended the Japan/USA Workshop was held in Tokyo at the National Cancer Center, February 27-28, 2007. This delegation was lead by Dr. David P. Winchester, FACS, Medical Director of Cancer Programs of the American College of Surgeons, and included senior staff members of the National Cancer Data Base, Andrew K. Stewart, MA and E. Greer Gay, RN, PhD. The workshop was co-sponsored through funds available from a Japanese Health and Labor Sciences Research grant, and a Ministry of Health, Labor and Welfare cancer research grant.

REPORTS AND PRESENTATIONS

Members of the delegation from the American College of Surgeons and Japanese participants presented and discussed a broad range of experiences and findings regarding registry operations, data standards, clinical surveillance studies and quality of cancer care during the course of the two-day workshop.

The ACoS delegation reviewed the development and maturation of the National Cancer Data Base during its 15 years of operations. This was followed by specific discussions regarding data standardization efforts in the United States and how these impacted registry operations and data management. Comparisons between hospital based registry data and population-based data were provided to emphasize that collaboration and standardization can result in high levels of agreement across data sets. An outline of the history and events that have shaped American privacy laws was provided as a context for understanding the privacy regulations that are part of HIPAA, the regulatory framework guiding release and use of medical information in the United States. Clinical findings from studies of breast, colon, pancreas, and gastric cancers using data from the NCDB were presented. Finally, recently developed initiatives focusing on assessing quality of cancer care and audit/feed-back reports were presented.

Presentations from the Japanese participants closely mirrored those from the ACoS. Each of the Japanese registry systems (population, hospital, and JNCDB) presented descriptive outlines of their scope of operations and plans for the future. A representative from among the software vendors addressed issues and challenges of interoperability among medical information systems,

and how the cancer registration systems might interface with these efforts. Representatives from each of the participating medical specialty organizations presented a combination of operational descriptions of their proprietary clinical registry systems and descriptive clinical findings from the data collect through these registries. Finally, a review of the current interpretation of the Japanese patient privacy laws and how these were being considered within the medical and cancer surveillance community was provided.

BACKGROUND

Cancer registration activities in Japan have their roots in public health surveillance activities stemming from concerns regarding long-term effects from radiation exposure following the close of Second World War, notably in Hiroshima and Nagasaki. Since their initial establishment in the late 1950 s the breadth and scope of cancer surveillance and cancer registration have grown to include the establishment of a Japanese Association of Cancer Registrars, and most recently a legislative mandate in the form of the Cancer Control Act of 2006. Malignant neoplasms have been the leading cause of death in Japan since 1981, accounting for 241.7 deaths per population of 100,000, far more than the next two leading causes, heart disease (121.0/100,000) and cerebrovascular diseases (103.4/100,000).^{1 2} Though cancer is a significant health concern in Japan, it is not a mandated as a reportable disease.³

Broad efforts to collect surveillance population-based and clinical cancer information exist in Japan. Among these are the epidemiological, population-based registry efforts that collect 25 items on diagnosis, initial treatment, and follow-up information, and is organized at the Prefecture level, and includes one metropolitan area. Individual academic medical societies also operate clinical registries that collect in-depth information, usually between 200-300 variables for site-specific cancers. Finally, hospital-based registries collect approximately 60 items on diagnosis, initial treatment, and follow-up with the intent to evaluate patterns and quality of care. Participation in the hospital-based registries has recently increased from 30 hospitals within the Japanese Association of Clinical Cancer Centers to include an additional 286 designated cancer care hospital.

Hospital-based cancer registration activities in Japan are increasingly linked to Ministry of Health, Labor and Welfare policy decisions as this ministry expands its recognition and expected functions/roles of Designated Cancer Care Hospitals. Established standardized data sets among hospital-based registries include patient demographic information, histo-pathology, initial treatment, and follow-up information are in place. Leaders of the population-based registry activities clearly understand the importance of further standardizing the cancer registration process and increasing the capacity of hospital-based cancer registration activities in support of the 2006 Cancer Control Act. At the forefront of the population-based registries interests rests the question of ascertaining incidence and survival statistics. Incidence rates are based on a limited sample (~25%) of the Japanese population and are believed to significantly under-represent the actual cancer burden in the country.

In contrast, the medical specialty societies have each established proprietary disease specific registry systems that are dependent upon voluntary participation by treatment facilities. The breast cancer registration system collects data from over 350 centers and the ObGyn registry from more than 250 programs. Coverage of reported cases is variable to, for example, 40% of expected prostate cancer cases thought to be reported to the Prostate Cancer Registry. Nonetheless, clinical surveillance of cancer presentation, treatment, and survival is well established in Japan and through the efforts of the individual specialty societies these registries yield an abundance of important and useful information.

The JNCDB project has adopted an integrative view, recognizing the strengths and shortcomings of the population, hospital and disease specific registry systems. The population-based registries lack treatment information that is carefully collected through the disease specific registries, which in turn do not have access to routine or accurate survival or vital statistics. In addition, the potential synergy resulting from the ability to exchange surgical and radiation oncology treatment data available in departmental and radiation oncology databases maintained within hospital settings is seen to be significant. The common thread is the hospital setting where diagnoses are made and treatment is provided, which places a substantial premium on the successful implementation and integration of IT infrastructure registry operations.

CHALLENGES

Though exempt from the JPIPA (Articles 16, 23, and 50)⁴, the population-based cancer registries are not complete, standardization is lacking, and follow-up occurs in only a few of these registries. The disease specific registries have incomplete follow-up information, and since the passage of the JPIPA, these registries have been forced to regroup and consider alternative mechanisms by which to protect patient privacy. In some cases this has resulted in the suspension of data collection. The hospital-based cancer registries have other data collection problems. First data collection is performed separately by each discipline, and is frequently recorded by the physician, who has limited available time to dedicate to these data collection efforts.

Establishment of a Japanese cancer registry system has been hindered by the passage of the JPIPA - Law No. 57, 2003. This law protects the rights and interests of individuals by clarifying responsibilities of government and setting a high standard of care for handling personal information for companies in the *medical*, financial credit, and telecommunications industries.⁵ Additionally, a 'privacy scare' in which concerns regarding loss of personal information resulting in cases of billing fraud, and other misuse of personal data are perceived to be widespread in Japan.⁶ Finally, the social stigma attached to the diagnosis of cancer, and the potential impact the exposure of this information may have on personal or professional lives acts as a further deterrent to fostering public support for a cancer registries in Japan.⁷

Most of the registries in Japan have elected to use HASH functions common to many database software operating systems to circumvent the restrictions of JPIPA. This has provided a technical short-term solution and has allowed each registry system to continue operations as before.

Each registry – population, hospital, and disease specific - openly acknowledged these challenges and clearly recognized that the Japanese cancer registry systems:

- Lacked standardized data sets and operations;
- Limited integration of clinical data bases and wider hospital IT infrastructure;
- Viewed government mandates as sets of confounding directives.

OPPORTUNITIES

The Cancer Control Act, approved in June 2006, to be implemented in April 2007, presents a critical opportunity for cancer registration in Japan. This Act calls for a cancer control implementation plan at the prefectural and national level, cancer prevention and early detection, equalizing cancer care quality, cancer research and the creation of an advisory board that includes representatives of cancer patients and their families.⁸ This Act and other efforts ongoing since

April 2004 that began with the Third-Term Comprehensive 10 Year Strategy for Cancer Control have forged a way towards creating a means to implement a synchronized cancer registry system that has the potential to address the issues facing the current registries while at the same time accommodating the individual purposes of each registry.⁹

Specifically, this Act provides the basis for addressing both standards within and among the agencies engaged in cancer surveillance, and privacy concerns that are a current concern:

Standards

- The establishment of Japan's National Cancer Center provides a locus from which defining the need for, the purpose of, and the dissemination of value in cancer registry can be articulated. The advisory board is a means to involve:
 - Patients and family members;
 - The Quality of Life Policy Bureau, part of the Cabinet office of the Government Statistical Organization Chart¹⁰;
 - Representatives from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare;
 - Hospitals;
 - Medical societies.
- The National Cancer Control and Information System (NCC-CIS), established in October 2006, provides:
 - Training for tumor registrars, which should relieve some of the burden experienced by physicians responsible for data entry;
 - A forum through which the registries can meet on equal terms, define common standards for data collection, reporting and definitions – similar to role in the USA played by the North American Association of Central Cancer Registries;
 - Development of standards for computer software, and interoperability between medical IT systems;
 - Increasing the number of hospital-based cancer registries, at the very least in designated cancer care hospitals that will move efforts forward to provide a system through which quality of care can be evaluated and improved at the local level through feedback mechanisms on practice and outcomes.

The Cancer Control Act, if viewed broadly, contains all the necessary directives to enable the broad number of agencies interested in population and clinical surveillance of the cancer burden and its care in Japan to work together towards a common goal. This Act provides the legal framework for consensus building and standardization of registry education, operations, and education; data collection and transmission standards; and even interoperability with other medical information systems.

Similar efforts have been ongoing in the United States for almost two decades and were initiated among agencies as a means to improve cancer surveillance, but are not directly supported by legislative mandate. Much of the incentive toward adoption of standards has been driven by a combination of limited human resources and uncertain financial resources. To achieve the current level of harmonization within the registry community in the United States has required significant political will and intellectual infrastructure. The fact that Federal, State, and private agencies continue to work diligently and effectively together to maintain high levels of agreement regarding education, operations and data standards in the face of continuing budgetary pressures is a significant indication of the value of these consensus processes.

Privacy

The government statistical system of Japan has two major official statistical laws; the Statistics Law and the Statistical Reports Coordination Law. Under these laws, three types of surveys are permitted: designated statistics, notified statistics, and approved statistics.¹¹ Cancer surveillance activities in Japan should be classified as designated statistics, which are those surveys necessary for the formulation of basic government policies. As such, it might be reasonable for a representative of the cancer surveillance community to press for an active liaison role with, or representation on, the Ministry of Public Management, Home Affairs, Posts and Telecommunications (MPHPT) statistics council, and thus elevate the visibility and recognition of the cancer registry system.

The Health Promotion Act of 2002 and the Basic Act for Anti-Cancer Measure (6/16/2006) affords the opportunity for surveillance of cancer in Japan while also providing an exemption from the JPIPA for the population-based cancer registry. This has not been the case for the hospital-based nor medical society-based registries.¹² However, a case could be made for collecting patient cancer data on practice and outcome through establishing a "Purpose for Use" that the requisite data would facilitate the mandates required under the Cancer Control Act of 2006; i.e., "equalizing cancer care quality" and "cancer research." This, of course, presumes that the data will be accurate, under security control, and appropriate and necessary supervision over the employees that handle the data occur (Articles 19, 20, and 21, JPIPA). Population-based registries should work with hospital and disease specific registries to explore the development of appropriate legal mechanism to facilitate access to and use of selected patient identifiers.

SUMMARY

Much of what is needed for the further development and integration of cancer data bases in Japan are or can be in place. The three main types of registry systems can work together to accomplish that goal, success comes with a unified approach. A legal framework exists to support standardization of data items and definitions, software, development of a trained cohort of registry professionals and placing them in the hospitals. Public awareness of the value of cancer registration is greatly needed. Efforts to make cancer a reportable disease are paramount. Working within the framework of established laws is possible.

RESPECTFULLY SUBMITTED

David P. Winchester, MD, FACS
Medical Director, Cancer Programs, American College of Surgeons

Andrew K. Stewart, MA
Senior Manager, National Cancer Data Base, American College of Surgeons

E. Greer Gay, RN, PhD
Manager, Research Unit, National Cancer Data Base, American College of Surgeons

References

- ¹ Ministry of Health, Labour, and Welfare. Trends in leading cause of death. Statistics and Other Data. http://www1.mhlw.go.jp/english/database/populate/pop1_tl.html, pp. 1-3.
- ² Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare. 2.2 Vital Statistics (Designated Statistical Survey). <http://www.stat.go.jp/English/index/official/202.htm>, p. 5.
- ³ Matsuda, T. Patient Privacy Policy and Public Relation in Japan. Presentation, 2/28/2007 at the Japan/USA Workshop 2007, Tokyo, Japan.
- ⁴ Act on the Protection of Personal Information.
- ⁵ Act on the Protection of Personal Information, Law No.57, 2003 (tentative translation). <http://www5.cao.go.jp/seikatsu/kojin/foreign/act.pdf>.
- ⁶ Matsuda, T.
- ⁷ Verbal Communications. Expressed in Tokyo conference and Kyoto meeting.
- ⁸ Sobue, T. History and overview of cancer registration system in Japan. Presentation, 2/27/2007 at the Japan/USA Workshop 2007, Tokyo, Japan.
- ⁹ Sobue, T.
- ¹⁰ Director-General for Policy Planning, Statistical Standards. Population, Vital Statistics, Designated Statistical Survey. <http://www.stat.go.jp/English/index/official/202.htm>.
- ¹¹ Director-General for Policy Planning, Statistical Standards. Official Statistical Laws. <http://www.stat.go.jp/English/index/official/101.htm>.
- ¹² Matsuda.

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国 名： アメリカ合衆国

所属・職名： 米国外科専門医会

研究部門マネージャ（病院管理学博士）

American College of Surgeon

Manager, Research Unit (RN, PhD, MPH)

氏 名： イー・グリア・ゲイ

E. Greer Gay, RN, PhD, MPH

2. 主任研究者

所属・職名： 国立がんセンター中央病院放射線治療部・部長

氏 名： 池田 恢

受入研究者

所属・職名： 大阪大学大学院医学系研究科医用物理工学講座・教授

氏 名： 手島 昭樹

3. 招へい期間

平成 19年 2 月 25 日～平成 19年 3 月 6 日（10日間）

4. 共同研究課題

National Cancer Data Base (NCDB)とがん登録についての日米国際共同研究

5. 研究活動の概要

2月27日、28日に国立がんセンター国際研究交流会館3階国際会議場において、日米 NCDB ワークショップを開催した（参加者81名）。主に臨床治療分野からのわが国のがん診療評価システムの確立について検討することを目的として、日米の詳細な情報交換と共同研究を行った（参考資料）。

3月1日には大阪大学医学部にて、米国 NCDB の講演と院内がん登録整備に関する共同研究に従事した。大阪大学ではがん診療連携拠点病院の機能の一つとして院内がん登録の整備を目指し、NCDB（特に乳癌、大腸直腸癌、膵臓癌）との具体的情報交換を行った。

3月2日には京都大学医学部にて、米国 NCDB の講演と院内がん登録整備に関する

る共同研究に従事した。上記同様の目的で研究活動（特に乳癌）を行った。

3月5日には大阪府立成人病センターにて、米国 NCDB の講演と院内がん登録整備および地域がん登録に関する共同研究に従事した。NCDB（特に乳癌、大腸直腸癌、膵臓癌）との具体的情報交換を行った。

6. 共同研究課題の成果（最低 3,000 字以上にまとめる）

NCDB とがん登録について日米で以下の共同研究が行われた。特に日米 NCDB ワークショップでは2日間にわたり貴重な講演と活発な議論がなされた。

米国 NCDB の歴史と全貌

NCDB は 1991 年以来運営され、現在 1985 年以降米国にて診断された 2,000 万人以上のがん（年間新規発生の 70%をカバーしている）について1症例約 150 項目の情報を保管している。このデータベースの成長と成熟と米国外科専門医会のがんセンター認証プログラムとの有機的関係が概観された。この講演により臨床医主導の NCDB が短期間にその重要な役割を確立していった経緯が明らかとなった。予算規模は SEER 等の疫学がん登録の 1/15 以下(年間 1 億 5000 万円程度)で運営されている。この成功には施設認定と絡めて各施設のボランティア精神に依存している部分の大きいことであった。そのような状況で精度の高いデータが集約できているのは驚異的であった。各施設は Web 上で固有のベンチマークレポートを全体データとの比較の元に自身のプログラムで作成できる。患者個人の同定については NCDB は個人情報収集しないが、郵便番号、住所、病理、組織、診断などの情報を使って個人を同定し、追跡調査は年一回患者の生死等、正確な情報を集めている。再燃の情報や2次がんについても登録される。日本からわが国のがん登録システムの歴史と概要が講演された。討論で NCDB は日本と異なり政府が主として支援しているものではない点が強調された。日本でのがん対策基本法の背景として議員立法で患者からの圧力があつた旨が説明された。

疫学がん登録と NCDB の違い

疫学がん登録 SEER と NCDB が比較された。SEER は米国における癌罹患率と死亡率をモニタする疫学的手段で、NCI の連邦プログラムによって 1973 年からデータを集積している。現在、米国の人口の 26%をカバーしている。年間 35 万例を集積している。SEER のデータベースには 350 万人の症例が登録されている。NCDB は地域、施設レベルで診療パターンをモニタする臨床的な調査ツールである。米国癌学会からの運営支援とともに米国外科専門医会によって開始された。1985 年からデータが集積され、米国の年間がん新患症例の 75%をカバーしている。年間 95 万例を集積している。NCDB のデータベースには 2,100 万人の症例が登録されている。いずれも 1990 年代からコンピュータによる登録が進み、コードの標準化、定義、データ収集法が注目された。データ提供は院内がん登録に高い信頼を置いている。SEER は 1973-2003 年、NCDB は 2003 年のデータについて大腸癌、直腸癌、肺癌（小細胞癌、非小細胞癌）、乳癌、前立腺癌症例の

demographics, staging, 治療法を比較した。NCDB のデータは患者の demographics、解剖と病理、治療様式を表わしていたが、SEER から得られるデータとわずかに異なっていた。この違いは2つのデータ源の調査年度の違いに比べて顕著ではなかった。日本側からは現在がん治療の「均てん化」が進められている地域がん診療連携拠点病院の院内がん登録の整備状況が示され、データフォーマットの標準化作業が終了し、臨床医（臓器別がん登録）、病院情報システムの協力を得て、データ入力が始まろうとしている。討論で2つの登録SEERとNCDBを並存させる意義について、SEERは罹患率の報告を主目的としており、NCDBは癌の病態や治療の分析を主目的として独立して存在するが、同調させることが重要であるとした。

NCDBのデータ収集、調整と結果

北米におけるデータ標準の変更が示された。データ標準は北米中央がん登録協会 (NAACCR) が決定し、教育訓練を行い、中央がん登録からのデータを集めて出版し、がんの制御や疫学研究、公衆衛生プログラム、患者の診療のためのがんサーベイランスデータとシステムの利用を促進している。1973年連邦政府法令によってすべてのがんは'reportable'として連邦政府で設立された登録(SEERの前身)に登録が義務付けられた。NAACCRがデータ転送の標準を作っているが、1973年の技術にいまだに依存していることが問題である。過去6回、この標準を変更させてきた。データ取得マニュアルを1988年に作り、1989年以来データを集積している。がんプログラム標準が1996年に制定され、承認を得るためにはNCDBに参加しなければならない。2004年時点このプログラムで2002年以降に診断された症例でNCDBのEDITSプログラムへの提出が失敗した場合はデータ修正と再提出が要求される。Commission on Cancer (CoC)では、1955年以来、病院の登録標準を作ってきた。過去20年間、収集するデータ項目は増加し続けてきた。コアとなる項目のカバー率はかなり一定している。最近追加された項目の適用は一般的に時宜を得ている。NCDBのデータはCocの標準を反映している。調査項目の完全性は1988年頃のものより良くなっているが、最近改善率は少ない。これらはダイナミックなプロセスであり、変化を続けていく分野である。あるルールや規制をがん登録の中で作ったとしても、それが数年ごとに変わるといふこと、そして変わる理由が当然ある。新しい知識が出てくる。その変化が非常に難しく、複雑であり、それが持つ意味合いはとてつもない。次を見据えていかなければならないことが強調された。

ITとNCDB

ITとNCDBのデータマネジメントが示された。がん登録における情報学の目的はデータ入力の効率と正確性を改善させること、データ抽出を改善させることにある。現状では前者は標準とEDITSを用いて重複例のチェックや自動的なデータチェックを行っている。後者は中央レベルで制御されて報告や二次利用を可能にする。NCDBは1990年代以降、ソフトウェア提供者、州の中央がん登録やNCI/SEERと協力してきた。がんデータのコード、コード化規則、データ収集

標準化を行ってきた。NAACCR の支援下で調整してきた。1996 年以来すべての CoC 承認プログラムは NCDB にデータを提出することが義務付けられ、データ抽出は認定腫瘍登録士が行わなければならない。データは単一調査項目と調査項目間の編集 quality チェックプログラム(EDITS)を通さなければならない。Coc 承認プログラムは米国のすべての州、地域と国の中央登録にデータの骨格を提供する。Coc 承認プログラムの登録は、NCDB へ提出するのと同じソフトウェアを使用し、州や地域のがん登録にデータを提供する。NCI/SEER, CDC/NPCR, NAACCR によって運営される国の登録は、Coc 承認プログラムから州、地域登録が集めたデータの集合体である。したがって効率的なデータマネジメントのためには注意深い標準の運用、構文単位での標準：データ転送の均一性、データ取引の効率的運用、効率的で効果的なデータ保管に存在論的關係を構築することが重要である。これにより NCDB では研究目的での迅速なデータ利用、ある病態や診療過程に焦点をおいたサマリ報告提供を可能にするデータ保管システムを作り上げた。討論でこれらは NCDB の技術者で独自開発されてきた旨が紹介された。日本からは電子カルテの状況が示された。医療分野における国のグランドデザインが紹介され、個人情報保護法の 2005 年 4 月施行に伴う、電子カルテ設計の 3 原則 (authenticity, readability, storage stability) が示された。data interchangeability, data viewing(utilization), inter-system connectivity, system common infrastructure が医療情報システムにおける情報連携の実験プログラムとして提示された。IT による医療構造改革の仕組みも紹介された。現状では電子カルテの普及は 9,122 病院の 5.4% (400 床以上では 19.8%) , オーダエントリシステムは 13%に普及しているが、政府目標からは程遠い。討論では現状では医師が入力しなければならない点が導入率の低い最大の原因となっている点が指摘された。米国でもそうであるが、克服されつつあり、医学的エラーが減り、人的コストも減り、ケアも改善されてきている。このような痛みを乗り越えなければならず、それにより利益が得られる。

臨床データ分析

米国 NCDB を用いた臨床データの利用状況が各疾患について示された。乳癌では乳房温存療法 (BCT) の使用が増加しているが、施行率はまだ十分とは言えない。高齢者における補助的放射線治療の使用は増加し、過去 10 年間、補助的ホルモン治療の使用も増加している。5 年生存率は非常に高い。死亡予測因子は高齢、腫瘍サイズ、高グレード腫瘍、放射線治療を伴わない温存療法であった。NCDB では膨大な症例数のデータが集積されるので稀な疾患についての分析が可能となる。Metaplastic 乳癌は浸潤性乳癌に比較して生物学的に異なった病態を示している。腫瘍サイズが大きく、リンパ節転移が少なく、進行例が多く、低分化～未分化の腫瘍グレードで、ホルモンレセプター陰性である。外科手術、放射線治療、化学療法を選択決定と治療法は現在は浸潤癌と同様であるが、データが欠落している。最近の治療結果(再発や生存データ)は 2007 年～2008 年に得られる。日本から乳癌学会の乳癌登録システムが説明された。1975 年からの全国登録の歴

史があり、最近は匿名化のデータ連結を安全なシステムで運営している。USB 装置(Shuttle)を用いデータ入力し、インターネットでデータ転送を行い、論理チェックによるデータ入力支援をして、データ呼び込み、出力を CSV ファイルによって容易にしている。2004 年の収集症例数は 13,879 例であり、新規発生患者の 40%をカバーしている。日本から JPCS の分析結果が示された。BCT の治療過程は他癌に比べて相対的に均一である。乳癌の quality of care の大部分は全身治療の戦略に依存し、放射線腫瘍医による PCS を通じて読解するのは困難である。乳癌 PCS のかなり項目は Quality of Care を表しているが、NCDB に含めるには放射線腫瘍学に特化し過ぎている。討論で NCCDB で温存手術例に対する放射線治療の割合は 60-70%であることが示された。まだ低いといわれている。米国の外科医で 1cm 以上のマージンととった T1a, T1b という病変では放射線治療は必要ないとする者もいるが、文献は支持しておらず、放射線治療をしなければ再発が起こる。NCDB のデータで BCT の晩期合併症である心臓障害がモニタ可能か討論され、一般的情報のみを扱う大規模調査では困難である旨、説明されたが、outcome, process を結びつけるブレイクスルーが必要であるとした。

米国 NCDB の大腸がんのデータが示された。最近の Stage III の定義では壁浸透やリンパ節転移のような予後グループを除外している。多くの症例数での分析で 3 つの予後グループ分けが補助的化学療法の有用性を証明していることを支持している。この戦略はリンパ節転移陽性の大腸癌の報告や進行期決定に使用すべきである。病期 III の大腸癌の補助化学療法について民族差、年齢、分化度の意義が示された。1999 年から 2002 年にかけて補助化学療法が増加してきた。黒人や高グレードの患者では効果は低い。女性は男性と同様の利益を得るが、男性より化学療法の提示が少ない。高齢者も若年者と同様の利益を得るが、化学療法の提示は少ない。病期 III への化学療法をサブクラスで変えることの是非が議論された。3 グループともに必要で、特に進行している IIIB, IIIC では化学療法を受けるニーズを強化するものであった。この層別化は将来の臨床試験設定の際に意義が加わる可能性がある。日本からは大腸がん学会の大腸直腸がん登録について示された。発生頻度は米国と同等であり、世界と比較しても頻度が高くなっている。2001 年で年間 92,000 人が罹患している。1980 年から登録が開始されて 164 項目の臨床的、病理的情報が集積されている。過去 20 年間、年齢と発症部位の分布は変化し、早期へのシフトが明らかとなってきた。全体の 5 年生存率は改善してきた。平均リンパ節郭清は 20 個であった(米国 NCDB, SEER は 7~13 個)。D3 郭清をした患者予後は病期 II や III で D2 郭清した患者より良好であった。郭清リンパ節数は予後と関連しており、手術範囲と関連していた。以上、登録は大腸直腸がん患者の背景、腫瘍の性格が過去 20 年間変化したこと、早期発見と治療の進歩が治療結果の改善に影響していることを明らかにした。登録は何年にも渡って変化してきた大腸直腸がんの診断や治療にたいする反応を評価するのに役立つ。討論では日本の登録は外科治療例が主体に登録されているので進行大腸癌で内科的治療だけで終わるものや、早期例で内視鏡治療だけで終わるも

のが登録が少ないというバイアスがかかっていることが指摘された。またリンパ節の個数によって予後が異なることについて Will Rogers 現象による stage migration の可能性が指摘された。

米国 NCDB の胃癌のデータが示された。民族的差異が存在し、アジア人は他民族に比較して良好な予後を示していた。アフリカ系アメリカ人は進行期で発見されることが多かった。潜在する社会的、分子的因子特定にはさらなる研究が必要である。米国の胃癌外科治療にはかなりの改善の余地がある。がんプログラムのカテゴリーにかかわらず、殆どが少なくとも 15 個のリンパ節の記載ができていなかった。胃癌切除後 30 日以内の死亡率は教育研究機関で有意に低かったので、がんの複雑な手術は患者数の多いセンターで行われるべきである。討論で米国では大腸癌に関するスクリーニングはあるが、胃癌に関してはないことが示された。ピロリ菌については胃癌のスクリーニングとしては日本ほど積極的には行われていない。

膵臓癌のデータが示された。切除可能例の 45%以上が実際には手術を受けていない。高齢者、黒人、メデイケア患者、膵頭部腫瘍、症例数が少ない施設、コミュニティ病院、専門外病院において手術施行率は低かった。手術を受けるよう選択された患者の生存率は他より有意に良好であった。適切な患者すべてに手術を提供することにより米国の膵臓癌患者の診療を改善させる余地があると判断された。NCDB を用いて膵臓癌の病期分類 AJCC 第 6 版の有効性を検討した。病期間の生存率の分離を第 5 版よりも容易にできた。現時点で第 7 版への改訂の必要性はない。膵臓の neuroendocrine 腫瘍について分析した。高齢者、非機能性腫瘍、遠隔転移、低分化腫瘍が独立した予後不良の因子であった。腫瘍サイズやリンパ節の状況は生存率には影響を与えなかった。大きな腫瘍サイズでリンパ節転移があってもこの腫瘍は潜在的に根治切除の適応患者から除外されるべきではない。

日本からは食道学会の全国食道癌登録の現状が示された。1976 年に登録委員会が作られ、1976 年の登録結果を 1979 年に出版している。1996 年に登録システムを紙形式から PC 上で動作する電子フォーマットに変更した。2003 年に個人情報保護法ができて 2002 年以降の登録が困難となった。2007 年に個人情報保護に配慮した連結不可能匿名化のためのハッシュ技術を用いて新しい登録を再開予定である。最近の傾向として腺癌症例が 5%ぐらまで増加し、内視鏡治療と化学放射線治療例が増加している。食道切除の術死は 1980 年代の 7-8%から現在 1%台に著明に減少してきた。内視鏡切除の患者選択については、粘膜に留まっており、全周囲切除でなく、半分までのものが適応である。放射線治療の視点から食道癌、肺癌 PCS データが米国 PCS と比較のもとに示された。JNCDB によって疾患特異的な患者の背景、がん治療の時間依存的変遷、国際的な違い、十分な治療の組み合わせが、年齢ごとに正しく適応できているか否か、ガイドラインの遵守度、重要な臨床試験プロトコルの現場への浸透、生存率、がん治療の質を評価できる。

日本の前立腺がん登録の状況が示された。疫学研究の倫理指針に従い、連結不可能匿名化を行い、かつ病院長の承認、必要に応じて各病院の IRB の審査を必要とした。PC プログラム、マニュアル、院内掲示ポスターを用いて登録を再開した。2001 年からの症例を集積してきた。2003 年は年間 8,111 例を集積した。治療前 PSA 値(ng/ml)は 0-4 が 3%、4-10 が 24%、10-20 が 21%、20-50 が 19%、50- が 33%であった。Gleason score 2-4 が 8%、5 が 10%、6 が 16%、7 が 24%、8-10 が 26%であった。治療法は 40%に手術が行われ、ホルモン治療も 40%以上に行われていた。高齢者ではホルモン療法単独も多い。放射線治療は 1,348 例に行われ、Brachytherapy は 3%、外部照射 96%、外部照射+Brachytherapy は 2%であった。討論にて、癌を見分けることが重要であるが、PSA の上昇のみでは難しいので最近では PCA3 などの新たなバイオマーカーを使って区別する様に進展している旨が紹介された。

日本産婦人科学会の登録について示された。歴史的には最も旧く 1953 年より行われている。2004 年で治療患者は 260 病院からの 8686 人登録された。米国 NCDB の 2004 年データと比較すると日本は 0 期が 42%と最も多く、I 期 31%、II 期 13%、III 期 9%、IV 期 5%であった。NCDB はそれぞれ 1%、38%、22%、19%、10%であった。年齢分布は NCDB が少し若かった。組織型は扁平上皮癌以外が米国 NCDB で多かった。治療方法は早期例にはわが国で手術が多く、中等度から進行例では化学放射線療法が米国でより普及していることが NCDB のデータでわかった。討論にて本登録によるカバー率は 50%以下と推定されている。日本も徐々に早期例への化学放射線療法を施行する症例が増加する傾向にある。NCDB がうまく進んでいるので、これを世界的レベルで拡大する考えは米国にはないか議論された。NCDB はまず日本と協力を行いたいと考えている。アメリカ以外で NCDB の形を取り入れるのは日本が最初であり、グローバルなデータベースになっていくであろう。

日本から肺癌手術例の報告がなされた。UICC や AJCC の改訂について貴重な情報源となりうることが確認された。全国 300 施設からのデータでわが国の手術例の 1/3 をカバーしている。主に米国の Teaching Hospital に相当するデータであり、レベルは高い。94 年と 99 年を比較してすべての病期で成績が向上している。また全体の生存率も 10%ぐらい上昇している。全体の成績についてはより早期の症例が増えていること、また全体のマネージメントも良くなっていることが理由として考案された。これらのデータによって肺癌 TNM 改訂に役立つ情報を提供できる。また学会として切除例の成績を社会に公表する責務がある、

日本から PCS のデータを用いて JNCDB の quality measure としての役割を分析した。PCS は子宮頸癌、前立腺癌の一般的な診療パターンを反映しており、またその診療の変化を表していた。JNCDB の調査項目は実臨床の quality measure として機能し、臨床試験のエビデンスの浸透をモニタできる。臨床の問題点を解決するための前向き臨床試験に動機を提供してくれる。最近の画像診断の病期決定の役割が討論された。従来考慮されていなかった腫瘍サイズやリンパ

節転移の有無が評価できるようになったので、患者別の最適な治療の提供に寄与できるという良い点と本来病期決定に使用してはいけない検査を使うことで staging migration が生じてくる危険があることの欠点がある。

Quality Measurement の動向と NCDB の試み

米国における診療のパフォーマンス測定への動きが示された。quality measurement を保険会社、連邦政府の支払い判定の根拠にしようとしている。現在このようなプログラムへの参加はボランティアであるが、支払いの規制はパフォーマンスに基づいて行われることが予想される。この背景を考慮して NCDB はデータ提供施設に正確なデータを得て診療改善の支援をしている。National Quality Forum が各公・私的団体から結成され、さまざまな医学的条件や環境での performance measure のための過程の開発を行っている。最近、乳癌、大腸直腸癌に対する quality of care measure が評価され、これらの measure の受諾が 2007 年春までに行われることが期待されている。この開発過程と検討中の最終的 quality measure のまとめが提示された。腫瘍学に quality の文化を植えつけなければならず、すべての関係者がこの作業に関与しなければならない。measurement of quality は厳しい科学であり、IT を用いた新しい方法が必要となるであろう。医師や他の聡明な専門家がリーダーとして道を切り拓かなければならない。討論にて、がん登録にて医療の質が向上し、コストも下がる可能性が示された。日本はそれぞれの専門分野で固有のデータベースデザインを持っている点は特に優れている。米国 NCDB では一つのデータセットですべてのがん種に当てはめているために一般化されている。臓器特異性というところには対応していない。日米で異なった方向で進んできた点が明らかとなった。ただし ASTRO と NCDB の間には協力関係がある。連邦政府が資金拠出をして価値ある情報、また NCDB からの人口動態情報が放射線治療分野 PCS にも適応されている。国におけるターゲット化されたいくつかのプログラムがあり、詳細な質問が放射線治療情報に関して出てきている。

Cancer Program Profile Report (CP³R)は、比較可能ながん診療過程の quality measure を報告するために全国的に認知されたモデルを確立するために NCDB で試験的に開発したものである。NCDB データを用いて AJCC 病期 III の大腸癌症例への補助化学療法の有用性を調べる報告用テンプレートを開発して、全米の 1,350 以上のがんプログラムに適用した。各施設の診療の質の順位がすべて定量的に示された。討論にて、米国のこのシステムは手術データ分析には非常に良く機能するが、放射線や化学療法の内容などでは十分でない。このように化学療法、ホルモン療法の内容に関してデータのレベルは低いが、使用率の上昇（薬が投与されている伸び率）を示すには十分である。実際の薬剤の名前や用量、サイクルは不明であり、詳細なデータが集められれば分析可能であろうが、データシステムの限界を知らなければいけないし、どういうことが NCDB で実現可能かを理解しておかなければならない。化学療法専門家の最大の学術団体である ASCO が National Quality Forum のメンバーになっており、さらに進展するであろう。

Electric Quality Improvement Packets(e-QuIP)は一連のレポートで、NCDBが病院ベースのがんプログラムの質改善のために開始した。データ収集、症例抽出、過程の報告を検査、改善するのに利用される。これらの‘データ packets’は、乳癌の quality of care measure に焦点をおき、現在、国内の他団体から最終審査とコメントを得つつある。これを使用して第一線の医療機関は乳癌の診療内容についての国への説明責任を準備することができる。討論として、e-QuIPはCP³Rより洗練された形であるが、2つの問題が指摘された。e-QuIPは予測された performance rate を出すが、これは非外科的治療の情報は不完全であり、process reading tool である。これに比較しCP³Rは次の論理的ステップを行う。一つは基準を上げて、より効果的に詳細にこの定義をしていく。次にはある情報がこの広い範囲の情報の中でどこにあるかを教えてくれる。e-QuIPはプログラムとして必要な operation をするために使うことになる。E-QuIPはCP³Rを縮小して乳癌、結腸癌だけについて行っており、非常に定量的にパフォーマンスをリアルタイムで出せる。症例診断の6-9ヶ月で行い、医療提供者に患者の状態を伝え、思い出させることができる。データバリデーションはかなり妥当な形で出来る。どちらをどのように導入して行くかは、連邦政府から出される予定のすべての情報、説明責任の尺度が通過した場合に、再度見直す必要がある。患者や保険支払いは、病院に対してパフォーマンスを実証する上で一貫して圧力を掛けてくると予想されるので、NCDB側の利益(=各医療機関との信頼関係)も考慮されなければならない。

プライバシー規制の動向とNCDBのデータ利用

米国のプライバシー規制とデータ利用性について示された。米議会は1974年に国の研究法制を通過させ、そのなかで医学生物学と行動科学の対象の保護について国家委員会を発足させた。この法律が1981年に連邦政府の諮問部門によって発行された規制の基礎になり、1991年に改訂され、2002年に再改訂された。2002年に出版された Health Insurance Portability and Accountability Act 健康保険の携帯性と説明責任法(HIPAA)のプライバシー規制の通過に伴って、データ利用の可能性は Business Associate の合意とデータ使用合意の確立とともに、この合意の活動範囲外であるケースでは各施設の IRB 審査が要求されてきた。プライバシーは米国憲法で保障されていないが、NCDBの維持で考慮されなければならない現実的因子であった。HIPAAの一部としてプライバシー規制というのは厳密であり、経済的にも負担となるが、ベルмонт・レポートの教義に則っている。ACoSは承認プログラムの Business Associate として、承認過程を通じて質の改善を促進し、プログラムのがん診療についてNCDBに提出されたデータ分析をフィードバックすることにより、診療の運用面のプログラムを支援する役割を果たしている。討論で名前、アドレスといった個人識別情報は扱えない、郵便番号、都市名は良い。生年月日は収集できるが契約が必要であることが示された。日本の状況について報告された。日本は現状ではかなりの数の患者が登録を拒否することが想定される。その理由は、国のがん登録の貢献に関する十分は医学知

識の欠如と情報漏えいの恐れを助長するマスコミによって誘導されるバイアスのかかった情報のためである。日本のがん登録は国民に十分かつ継続的に説得していく努力をしなければならず、がん登録が直面している状況にたいする適切な法的かつ倫理的解決が必要である。討論では、日本政府はがんの登録が非常に重要であることはわかっており、また日本の一般の人々、社会からより良い理解をえることが必要であり、日本国民が参加する必要性について理解を促す必要があることが示された。医療のリーダーは意志を持ってこれを行っていかなければならない。これは大変な課題で沢山の障壁があり、議員を説得することと社会を説得することとはまた違うことである。それには継続的なリーダーシップと明確な意志が必要である。

以上のように米国 NCDB およびわが国のがん登録についての最新の情報を共有できた。このうち外国人研究者を招へいたしたことによって得られた効果(成果)は、以下の点である。

- ①米国 NCDB が現在わが国で取り組んでいる「がん医療均てん化」の具体的成功例ともいえ、コンセプトや技術的にも多くを学ぶことができたこと。
- ②Population based のがん登録と NCDB の目的と役割の違い、相補的位置づけが明瞭に認識されたこと。
- ③電子的にさまざまな試みが展開可能であることを確認でき、e-Japan の動きとも絡み、劇的展開を図れる可能性が予測できたこと。③既存の学会ごとの臓器別がん登録は NCDB の一般的な外科データベースに比べて非常に精細であり、世界的にも優れたものであることを再確認できたこと。
- ④疫学がん登録のみでなく臨床の治療情報を含む臓器別がん登録の重要性を再認識できたこと。
- ⑤したがってそれらを有機的に情報連携できる体制を構築することが、重要であることを参加者全員で認識できたことである。

7. 成果の評価（主任研究者が上記の成果を採択研究課題にどのように反映させたか具体的に記載し、記名すること）

- ①院内がん登録の整備に際して策定してきた標準的フォーマットの個人情報部分を各種臓器別がん登録や JNCDB でも共通フォーマットとして採用して、将来の情報共有に備えた。
- ②日米 NCDB ワークショップの成果を含め最新の米国 NCDB の手法を一般に紹介するためのテキスト出版の準備を専門家向けと一般向けに開始させた。
- ③米国 NCDB のさらに詳細な情報を得るために疫学がん登録グループ、臓器別がん登録グループで米国 NCDB の本部があるシカゴの ACoS の視察を計画している。

主任研究者 池田 恢

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。



*A multidisciplinary program of the
American College of Surgeons*

Summary Report and Recommendations: Japan / USA NCDB Workshop

Tokyo, February 27-28, 2007

INTRODUCTION

The following report summarizes the findings and impressions of the delegation from the American College of Surgeons (ACoS), Commission on Cancer staff that attended the Japan/USA Workshop was held in Tokyo at the National Cancer Center, February 27-28, 2007. This delegation was lead by Dr. David P. Winchester, FACS, Medical Director of Cancer Programs of the American College of Surgeons, and included senior staff members of the National Cancer Data Base, Andrew K. Stewart, MA and E. Greer Gay, RN, PhD. The workshop was co-sponsored through funds available from a Japanese Health and Labor Sciences Research grant, and a Ministry of Health, Labor and Welfare cancer research grant.

REPORTS AND PRESENTATIONS

Members of the delegation from the American College of Surgeons and Japanese participants presented and discussed a broad range of experiences and findings regarding registry operations, data standards, clinical surveillance studies and quality of cancer care during the course of the two-day workshop.

The ACoS delegation reviewed the development and maturation of the National Cancer Data Base during its 15 years of operations. This was followed by specific discussions regarding data standardization efforts in the United States and how these impacted registry operations and data management. Comparisons between hospital based registry data and population-based data were provided to emphasize that collaboration and standardization can result in high levels of agreement across data sets. An outline of the history and events that have shaped American privacy laws was provided as a context for understanding the privacy regulations that are part of HIPAA, the regulatory framework guiding release and use of medical information in the United States. Clinical findings from studies of breast, colon, pancreas, and gastric cancers using data from the NCDB were presented. Finally, recently developed initiatives focusing on assessing quality of cancer care and audit/feed-back reports were presented.

Presentations from the Japanese participants closely mirrored those from the ACoS. Each of the Japanese registry systems (population, hospital, and JNCDB) presented descriptive outlines of their scope of operations and plans for the future. A representative from among the software vendors addressed issues and challenges of interoperability among medical information systems,

and how the cancer registration systems might interface with these efforts. Representatives from each of the participating medical specialty organizations presented a combination of operational descriptions of their proprietary clinical registry systems and descriptive clinical findings from the data collect through these registries. Finally, a review of the current interpretation of the Japanese patient privacy laws and how these were being considered within the medical and cancer surveillance community was provided.

BACKGROUND

Cancer registration activities in Japan have their roots in public health surveillance activities stemming from concerns regarding long-term effects from radiation exposure following the close of Second World War, notably in Hiroshima and Nagasaki. Since their initial establishment in the late 1950 s the breadth and scope of cancer surveillance and cancer registration have grown to include the establishment of a Japanese Association of Cancer Registrars, and most recently a legislative mandate in the form of the Cancer Control Act of 2006. Malignant neoplasms have been the leading cause of death in Japan since 1981, accounting for 241.7 deaths per population of 100,000, far more than the next two leading causes, heart disease (121.0/100,000) and cerebrovascular diseases (103.4/100,000).^{1 2} Though cancer is a significant health concern in Japan, it is not a mandated as a reportable disease.³

Broad efforts to collect surveillance population-based and clinical cancer information exist in Japan. Among these are the epidemiological, population-based registry efforts that collect 25 items on diagnosis, initial treatment, and follow-up information, and is organized at the Prefecture level, and includes one metropolitan area. Individual academic medical societies also operate clinical registries that collect in-depth information, usually between 200-300 variables for site-specific cancers. Finally, hospital-based registries collect approximately 60 items on diagnosis, initial treatment, and follow-up with the intent to evaluate patterns and quality of care. Participation in the hospital-based registries has recently increased from 30 hospitals within the Japanese Association of Clinical Cancer Centers to include an additional 286 designated cancer care hospital.

Hospital-based cancer registration activities in Japan are increasingly linked to Ministry of Health, Labor and Welfare policy decisions as this ministry expands its recognition and expected functions/roles of Designated Cancer Care Hospitals. Established standardized data sets among hospital-based registries include patient demographic information, histo-pathology, initial treatment, and follow-up information are in place. Leaders of the population-based registry activities clearly understand the importance of further standardizing the cancer registration process and increasing the capacity of hospital-based cancer registration activities in support of the 2006 Cancer Control Act. At the forefront of the population-based registries interests rests the question of ascertaining incidence and survival statistics. Incidence rates are based on a limited sample (~25%) of the Japanese population and are believed to significantly under-represent the actual cancer burden in the country.

In contrast, the medical specialty societies have each established proprietary disease specific registry systems that are dependent upon voluntary participation by treatment facilities. The breast cancer registration system collects data from over 350 centers and the ObGyn registry from more than 250 programs. Coverage of reported cases is variable to, for example, 40% of expected prostate cancer cases thought to be reported to the Prostate Cancer Registry. Nonetheless, clinical surveillance of cancer presentation, treatment, and survival is well established in Japan and through the efforts of the individual specialty societies these registries yield an abundance of important and useful information.

The JNCDB project has adopted an integrative view, recognizing the strengths and shortcomings of the population, hospital and disease specific registry systems. The population-based registries lack treatment information that is carefully collected through the disease specific registries, which in turn do not have access to routine or accurate survival or vital statistics. In addition, the potential synergy resulting from the ability to exchange surgical and radiation oncology treatment data available in departmental and radiation oncology databases maintained within hospital settings is seen to be significant. The common thread is the hospital setting where diagnoses are made and treatment is provided, which places a substantial premium on the successful implementation and integration of IT infrastructure registry operations.

CHALLENGES

Though exempt from the JPIPA (Articles 16, 23, and 50)⁴, the population-based cancer registries are not complete, standardization is lacking, and follow-up occurs in only a few of these registries. The disease specific registries have incomplete follow-up information, and since the passage of the JPIPA, these registries have been forced to regroup and consider alternative mechanisms by which to protect patient privacy. In some cases this has resulted in the suspension of data collection. The hospital-based cancer registries have other data collection problems. First data collection is performed separately by each discipline, and is frequently recorded by the physician, who has limited available time to dedicate to these data collection efforts.

Establishment of a Japanese cancer registry system has been hindered by the passage of the JPIPA - Law No. 57, 2003. This law protects the rights and interests of individuals by clarifying responsibilities of government and setting a high standard of care for handling personal information for companies in the *medical*, financial credit, and telecommunications industries.⁵ Additionally, a 'privacy scare' in which concerns regarding loss of personal information resulting in cases of billing fraud, and other misuse of personal data are perceived to be widespread in Japan.⁶ Finally, the social stigma attached to the diagnosis of cancer, and the potential impact the exposure of this information may have on personal or professional lives acts as a further deterrent to fostering public support for a cancer registries in Japan.⁷

Most of the registries in Japan have elected to use HASH functions common to many database software operating systems to circumvent the restrictions of JPIPA. This has provided a technical short-term solution and has allowed each registry system to continue operations as before.

Each registry – population, hospital, and disease specific - openly acknowledged these challenges and clearly recognized that the Japanese cancer registry systems:

- Lacked standardized data sets and operations;
- Limited integration of clinical data bases and wider hospital IT infrastructure;
- Viewed government mandates as sets of confounding directives.

OPPORTUNITIES

The Cancer Control Act, approved in June 2006, to be implemented in April 2007, presents a critical opportunity for cancer registration in Japan. This Act calls for a cancer control implementation plan at the prefectural and national level, cancer prevention and early detection, equalizing cancer care quality, cancer research and the creation of an advisory board that includes representatives of cancer patients and their families.⁸ This Act and other efforts ongoing since

April 2004 that began with the Third-Term Comprehensive 10 Year Strategy for Cancer Control have forged a way towards creating a means to implement a synchronized cancer registry system that has the potential to address the issues facing the current registries while at the same time accommodating the individual purposes of each registry.⁹

Specifically, this Act provides the basis for addressing both standards within and among the agencies engaged in cancer surveillance, and privacy concerns that are a current concern:

Standards

- The establishment of Japan's National Cancer Center provides a locus from which defining the need for, the purpose of, and the dissemination of value in cancer registry can be articulated. The advisory board is a means to involve:
 - Patients and family members;
 - The Quality of Life Policy Bureau, part of the Cabinet office of the Government Statistical Organization Chart¹⁰;
 - Representatives from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare;
 - Hospitals;
 - Medical societies.
- The National Cancer Control and Information System (NCC-CIS), established in October 2006, provides:
 - Training for tumor registrars, which should relieve some of the burden experienced by physicians responsible for data entry;
 - A forum through which the registries can meet on equal terms, define common standards for data collection, reporting and definitions – similar to role in the USA played by the North American Association of Central Cancer Registries;
 - Development of standards for computer software, and interoperability between medical IT systems;
 - Increasing the number of hospital-based cancer registries, at the very least in designated cancer care hospitals that will move efforts forward to provide a system through which quality of care can be evaluated and improved at the local level through feedback mechanisms on practice and outcomes.

The Cancer Control Act, if viewed broadly, contains all the necessary directives to enable the broad number of agencies interested in population and clinical surveillance of the cancer burden and its care in Japan to work together towards a common goal. This Act provides the legal framework for consensus building and standardization of registry education, operations, and education; data collection and transmission standards; and even interoperability with other medical information systems.

Similar efforts have been ongoing in the United States for almost two decades and were initiated among agencies as a means to improve cancer surveillance, but are not directly supported by legislative mandate. Much of the incentive toward adoption of standards has been driven by a combination of limited human resources and uncertain financial resources. To achieve the current level of harmonization within the registry community in the United States has required significant political will and intellectual infrastructure. The fact that Federal, State, and private agencies continue to work diligently and effectively together to maintain high levels of agreement regarding education, operations and data standards in the face of continuing budgetary pressures is a significant indication of the value of these consensus processes.

Privacy

The government statistical system of Japan has two major official statistical laws; the Statistics Law and the Statistical Reports Coordination Law. Under these laws, three types of surveys are permitted: designated statistics, notified statistics, and approved statistics.¹¹ Cancer surveillance activities in Japan should be classified as designated statistics, which are those surveys necessary for the formulation of basic government policies. As such, it might be reasonable for a representative of the cancer surveillance community to press for an active liaison role with, or representation on, the Ministry of Public Management, Home Affairs, Posts and Telecommunications (MPHPT) statistics council, and thus elevate the visibility and recognition of the cancer registry system.

The Health Promotion Act of 2002 and the Basic Act for Anti-Cancer Measure (6/16/2006) affords the opportunity for surveillance of cancer in Japan while also providing an exemption from the JPIPA for the population-based cancer registry. This has not been the case for the hospital-based nor medical society-based registries.¹² However, a case could be made for collecting patient cancer data on practice and outcome through establishing a "Purpose for Use" that the requisite data would facilitate the mandates required under the Cancer Control Act of 2006; i.e., "equalizing cancer care quality" and "cancer research." This, of course, presumes that the data will be accurate, under security control, and appropriate and necessary supervision over the employees that handle the data occur (Articles 19, 20, and 21, JPIPA). Population-based registries should work with hospital and disease specific registries to explore the development of appropriate legal mechanism to facilitate access to and use of selected patient identifiers.

SUMMARY

Much of what is needed for the further development and integration of cancer data bases in Japan are or can be in place. The three main types of registry systems can work together to accomplish that goal, success comes with a unified approach. A legal framework exists to support standardization of data items and definitions, software, development of a trained cohort of registry professionals and placing them in the hospitals. Public awareness of the value of cancer registration is greatly needed. Efforts to make cancer a reportable disease are paramount. Working within the framework of established laws is possible.

RESPECTFULLY SUBMITTED

David P. Winchester, MD, FACS
Medical Director, Cancer Programs, American College of Surgeons

Andrew K. Stewart, MA
Senior Manager, National Cancer Data Base, American College of Surgeons

E. Greer Gay, RN, PhD
Manager, Research Unit, National Cancer Data Base, American College of Surgeons

References

- ¹ Ministry of Health, Labour, and Welfare. Trends in leading cause of death. Statistics and Other Data. http://www1.mhlw.go.jp/english/database/populate/pop1_tl.html, pp. 1-3.
- ² Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare. 2.2 Vital Statistics (Designated Statistical Survey). <http://www.stat.go.jp/English/index/official/202.htm>, p. 5.
- ³ Matsuda, T. Patient Privacy Policy and Public Relation in Japan. Presentation, 2/28/2007 at the Japan/USA Workshop 2007, Tokyo, Japan.
- ⁴ Act on the Protection of Personal Information.
- ⁵ Act on the Protection of Personal Information, Law No.57, 2003 (tentative translation). <http://www5.cao.go.jp/seikatsu/kojin/foreign/act.pdf>.
- ⁶ Matsuda, T.
- ⁷ Verbal Communications. Expressed in Tokyo conference and Kyoto meeting.
- ⁸ Sobue, T. History and overview of cancer registration system in Japan. Presentation, 2/27/2007 at the Japan/USA Workshop 2007, Tokyo, Japan.
- ⁹ Sobue, T.
- ¹⁰ Director-General for Policy Planning, Statistical Standards. Population, Vital Statistics, Designated Statistical Survey. <http://www.stat.go.jp/English/index/official/202.htm>.
- ¹¹ Director-General for Policy Planning, Statistical Standards. Official Statistical Laws. <http://www.stat.go.jp/English/index/official/101.htm>.
- ¹² Matsuda.

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国 名：イタリア

所属・職名：Department of Pharmacology, University of Florence
／フィレンツェ大学薬学部

Professor of Chemotherapy, /化学療法学科教授

氏 名：Enrico Mini /エンリコ ミニ

2. 主任研究者

所属・職名：近畿大学医学部堺病院 病院長

氏 名：福岡 正博

受入研究者

所属・職名：国立がんセンター東病院副院長

氏 名：西條 長宏

3. 招へい期間

平成 18年 12月 5日～平成 18年 12月 9日（5日間）

4. 共同研究課題

肺がんなど固形がんに対する化学療法剤の薬物動態および遺伝薬理学的研究

5. 研究活動の概要

Dr. Enrico Mini は 12 月 5 日に来日、同日午後国立がんセンター中央病院において「肺癌化学療法における薬理ゲノム学的マーカー」についての講演、討論会を行った。12 月 6 日、7 日はホテル日航東京で開催された第 3 回国際化学療法学会癌治療総会へ出席し、講演「Implementation of pharmacogenomic markers in colorectal cancer treatment」のタイトルで講演を行った。12 月 8 日に国立がんセンター東病院において「分子標的治療のバイオマーカー」、国立がんセンター中央病院において「分子標的治療の臨床試験」、12 月 9 日に国立がんセンター中央病院において「肺がんに対するがん化学療法のプロトコール」についての討論会を行った。Dr. Enrico Mini は代謝拮抗剤の薬剤耐性や感受性のメカニズム研究の欧州における第一人者であり、とくに肺がん、消化器がんにおいては大規模臨床試験における研究実績が豊富である。その講演はわが国でトランスレーショナル研究を行っている多くの若手研究者にとって貴重な海外の情報をもたらす有意義な事業となった。

6. 共同研究課題の成果

Mini 博士は招へい中の研究発表、講義において薬物動態学 (Pharmacodynamics) ならびに薬力学 (Pharmacokinetics) を基礎として近年発展のめざましいがん薬物療法における薬理遺伝学 (Pharmacogenetics) さらに、薬理ゲノム学 (Pharmacogenomics) の現状につき解説、治験を紹介した。またイタリアを始め欧州、米国で現在進行中の臨床試験に付随したトランスレーショナル研究についても幅広く紹介した。本研究報告では薬理ゲノム学に関する現況と、共同研究課題である「肺がんなど固形がんに対する化学療法剤の薬物動態および薬理遺伝学的研究」のうち、現在肺がん、大腸がん等の標準的治療として用いられている DNA トポイソメラーゼ I 阻害剤イリノテカンならびに代謝拮抗剤フッ化ピリミジンに関する最新の薬理ゲノム学的知見を中心に報告する。

近年ヒトゲノム計画によりヒトゲノム全体の構造が明らかにされ、研究の対象はゲノム構造すなわち塩基配列から、ゲノム情報と呼ばれる遺伝子機能の解明とその応用へ、と展開してきている。個体による薬理効果の差は薬物動態、薬力学の差によると考えられているが、その主因としては薬物の代謝等にかかわる酵素活性の差が想定されてきた。酵素活性は酵素蛋白の構造や量に影響を受けるが、ゲノムの個体差のうち遺伝子多型 (gene polymorphism) が転写速度や蛋白構造に影響を与える塩基配列の相違をもたらすことから遺伝子多型の研究が幅広い疾患関連領域で進められている。このゲノム情報と薬理作用の関連を解析する分野が薬理ゲノム学 (Pharmacogenomics) として新しく確立しつつある。さらに薬理ゲノム学の成果から、米国では薬物の許認可を行う食品医薬品局から薬理ゲノム学のデータ投稿に関するガイダンスを発表し今後新薬認可等に薬理ゲノム学の活用を推進する方針が示されている。現在、欧州及び日本の既成当局も米国の方針に追従する方向であり、新薬の臨床試験付随研究で得られる薬理ゲノム学情報はさらに重要となっている。

ゲノム解析が進む前から薬物に対する反応性の個人差を説明しうる遺伝的因子を対象とした薬理遺伝学 (Pharmacogenetics) とよばれる学問領域があり、主として薬物動態に関与する分子を中心に展開してきた。薬理ゲノム学は薬理遺伝学との重複も多いが、とくに最新のヒトゲノム情報、ゲノム解析技術を駆使し、網羅的、体系的に個々の患者における薬物応答や副作用の発現などの予測を可能とすることがその目標となっている。薬理ゲノム学的知識の集積結果として薬効の至適化を最大、副作用を最小として個人にとっても集団としても薬物の効用を低コストのもとで最大限活用させることになるのでは、と期待されている。

さらに薬理ゲノム学の発展は新薬の承認申請のみならず多方面への影響が期待されている。探索研究においてはヒトゲノム情報、ゲノム解析技術によりヒ

ト疾患発症機構解明に基づく疾患関連遺伝子、治療関連遺伝子の絞り込みと同定が期待され、さらにそれら遺伝子あるいは遺伝子産物を標的としたリード化合物が探索される。また既存薬物に対する反応性や副作用発現の予測が可能となり、予め解析したゲノム情報により治療薬の選択が従来とは異なってくることで、つまり個別化治療の実現に大きく寄与することが期待される。これは新薬開発あるいは臨床試験を実施する上で、被験者の層別化を可能とすることから試験の効率化を図ることになり、治験の迅速化にもつながると期待される。

薬理ゲノムを規定する遺伝情報の中でもっともよく知られるのが遺伝子多型と遺伝子発現情報である。とくに遺伝子多型のうち単塩基遺伝子多型 (Single Nucleotide Polymorphism; SNP) と臨床表現型の解析は、その成果の一部が臨床応用されており、もっとも盛んに研究されている分野である。

ゲノムプロジェクトの結果 30 億塩基対からなるヒトゲノムの 99.9%は共通であり残り 0.1%すなわち約 1,000 塩基対に 1 個、約 300 万塩基対に SNP が存在することが判明した。判明した SNP それ自身が疾患遺伝子となることは稀であるが、対象となる疾患患者に特定の SNP が見つかる場合、その SNP 近傍に疾患関連遺伝子が存在するマーカーとして有用であると期待されている。また SNP は数が非常に多いことから、全ゲノムを通じて均等に配置されているような SNP を用いて作成された詳細な SNP 地図 (Hap-Map) を用いて、多数患者の臨床情報との関連解析を行うことで効率的な関連遺伝子の同定が期待されている。海外では大規模な集約的 SNP 情報獲得の共同プロジェクトが行われているが、日本でもミレニアムプロジェクト名付けられた厚生労働省のゲノム関連分野研究でがんの他、認知症、糖尿病、高血圧、喘息・アレルギーの疾患関連遺伝子、薬剤反応性遺伝子解析事業が行われた。また製薬企業が共同で SNP と薬剤応答を体系的に調べるファルマスニップコンソーシアムを設立し大規模な SNP 解析研究を行った。さらに多くの共同研究組織によってがん化学療法の領域においても、これまでにいくつかの抗がん剤代謝に関わる遺伝子 SNP によって薬剤応答性の個人差が生じていることがわかってきた。さらに予め患者の遺伝子アレルを調べることで薬剤応答性を予測する関連研究が進められ、薬剤血中濃度の高低や有害事象、効果の予測ができるようになってきた。

塩酸イリノテカン[®]は肺がんの他、結腸がんなど多数のがん腫で標準治療薬となっている。本薬は一種のプロドラッグでカルボキシシルエステラーゼにより抗腫瘍効果の強い SN-38 に変換、SN-38 は UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UDP-glucuronosyltransferase: UGT)、特に UGT1A1 によりグルクロン酸抱合体 SN-38G となる。この UGT1A1 遺伝子には多くの異型遺伝子が存在する。そのうち、UGT1A1*28 は TATA ボックスのリピート回数に関する多型で、野生型では 6 回、*28 では 7 回 TATA ボックスがリピートする。*28 を有する患者では UGT1A1 の発現量が低下していた。イリノテカン投与後に重篤な下痢を経験した患者に *28 を有する割合が高いことが報告され、米国 FDA はイリノテカンの添付文書において UGT1A1*28 遺伝子型がホモの患者では用量を減量する等の対応を求めている。

UGT1A1 には*28 のほか*6 や*60 異型が日本人に比較的高頻度で出現しており、これら異型対立遺伝子を含めたハプロタイプ解析を行い、人種差も勘案したUGT1A1 遺伝子型と有害事象の関連に関する研究が進められている。

薬理ゲノム学の成果が添付文書に反映されている薬剤はイリノテカンのみであるが、フッ化ピリミジン系抗がん剤でもその代謝酵素と有効性あるいは有害事象の関連研究が進められ、一部臨床応用されている。フッ化ピリミジン系抗がん剤のうち 5-フルオロウラシル (5-fluorouracil: 5-FU) が注射薬として広く普及していたが、プロドラッグであるテガフルと副作用軽減、或いは作用増強をはかる薬剤との合剤であるティーエスワンが日本で開発され、すでに胃癌では標準薬としての地位を確立した。さらに国際的な臨床試験が進められているが日本と米国を中心とした海外における推奨用量が異なる結果になった。これはフッ化ピリミジン製剤の代謝に関わる酵素遺伝子多型と薬剤応答性の関連が要因のひとつと考えられ、多くの研究が進められている。5-FU はジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (dihydropyrimidine dehydrogenase: DPD) によって活性体である 5-フルオロジヒドロウリジンに代謝され、最終的にチミジル酸合成酵素 (thymidylate synthetase: TS) 阻害をおこし核酸合成を障害する。テガフルから 5-FU への変換には肝チトクローム P450 (Cytochrome p450: CYP) 2A6 が関与するが、CYP2A6 には多くの多型が知られており、日本人では CYP2A6*11 が多く見いだされている。一方 CYP2A6*4C/4A は全欠損型の対立遺伝子であり*11 と*4C/4A の両者が染色体に存在する患者では血中濃度時間曲線下面積が大きくなることが報告された。5-FU の分解酵素 DPD をコードする遺伝子 DPYD 遺伝子には 13 種類以上の多型が知られているが、そのうち DPYD*2 では DPD 活性が完全に失われており、DPYD*2 ホモの患者では 5-FU の毒性により死亡したとする報告がある。しかしこれらの報告がオランダ等の白人からのものが多く、日本ではこの異型対立遺伝子の頻度は極めて低いと考えられる。5-FU の最終標的である TS をコードする TYMS 遺伝子には、5' -UTR に認められる 28 塩基対単位の配列の繰り返し替えし数には 2 回と 3 回の多型があり、さらに、3 回繰り返しアレルの繰り返し中の塩基グアニンとシトシンの多型を含めた解析により、TS 発現の差との関連が示されている。腫瘍組織における TS 蛋白の発現低い患者群ではフッ化ピリミジンによる治療後の生存率が高く、TYMS アレルは 5-FU の効果予測因子となっていることがわかってきた。

このように薬理ゲノム学の知見は徐々に臨床応用されており、がん薬物療法の領域において今後個別化した治療計画立案に直結する成果が つぎつぎと発表されている。遺伝子解析を必要とする本領域ではその解析費用が高額となる。また遺伝情報を扱うことから患者同意、情報管理などこれまで以上に質の高い研究体制が望まれるが、より迅速な発展のためには国際共同試験が必須であり、国内外の研究者の交流と協調が強く望まれる。

7. 成果の評価

薬理ゲノム学の知見を通じて臨床試験ならびに肺がん治療の展望につき深い意見交換ができた。多くの日本の研究者が Mini 博士を囲む討議に参加し、国際的な情報交換の一環として本招へい事業が共同研究課題の探究に有用であった。

主任研究者：福岡正博

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおり。

The JFMC Fellowship Program Research Report

Title of the Research:

Novel treatment for the unresectable local advanced non-small lung cancer

Japanese Host Researcher:

Masahiro Fukuoka, M.D., Ph. D.

Host Institute:

Sakai Hospital, Kinki University School of Medicine

Invited Researcher:

Enrico Mini, M.D., Ph. D.

Affiliations:

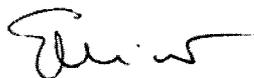
University of Florence

Report:

It was a great honor to me to visit National Cancer Center Hospitals and participate and having discussion in the Joint Meeting of the 3rd ISC International Conference on Cancer Therapeutics and the 11th International Symposium on Cancer Chemotherapy held in Tokyo, Japan. I do thank all the colleagues and the Foundation's support for them. This outstanding program has provided unique opportunity within the international scientific community to share knowledge and for collaborative efforts for the advancement of treatment for the lung cancer.

In the last five years, we have learned a lot about molecular targeted approaches in treatment and now it has just become that the era of the individualized medicine due to these experiences. Most important fruit in the genome information of the human obtained in these days is strategies using the pharmacogenomic information to choice the regimens or the treatment. Selection based on multiple markers may be needed in order to efficiently improve the response rate and decrease toxicity since drug effects are multi factorial. The advent of high-throughput methodologies as well as the implementation of focused prospective pharmacogenomic and pharmacogenetic clinical trials hold the promise of substantial progress in the treatment of this neoplastic disease. My presentations during my stay were focused on these approaches to targeted therapy of lung cancer and colorectal cancers, with special attention to the current status and future directions. I learned many ideas from young investigators in Japan especially participants of the meetings at Tokyo by discussion with them.

I am confident that this Invitation Program for the Invitation of Foreign Scientists to Japanese Institutes by the Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer is excellent for the global interactive scientists' collaboration.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'T. Inoue'.

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国 名： 米国

所属・職名： ワシントン大学（セントルイス）医学大学院
麻酔科準教授

氏 名： ロバート A. スウォム

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19年1月11日～平成19年1月14日 （4日間）

4. 共同研究課題

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

5. 1月12日は日本乳癌学会乳腺専門医を交えて日米ガイドラインについて意見交換を行った。

1月13日から1月14日までの間は湘南国際村センター（神奈川県葉山町）においてNCCN/JCCNB研究会を行った。（参加者（医師）38名）

6. 共同研究課題の成果

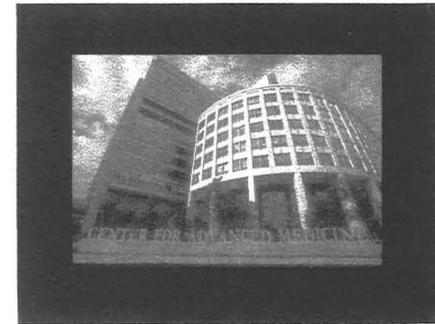
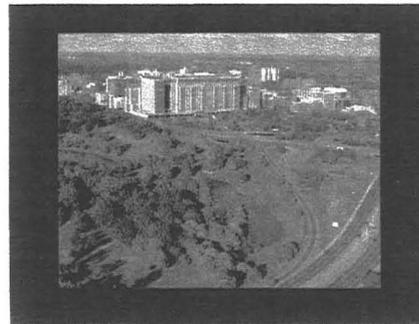
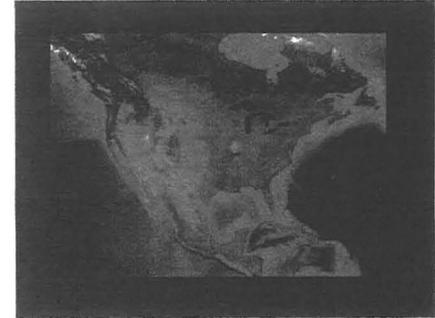
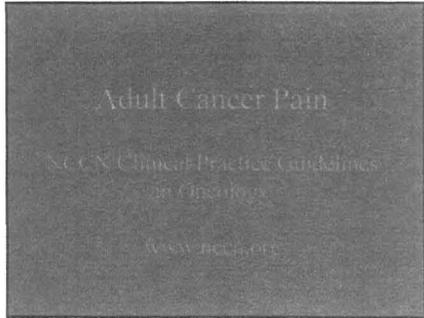
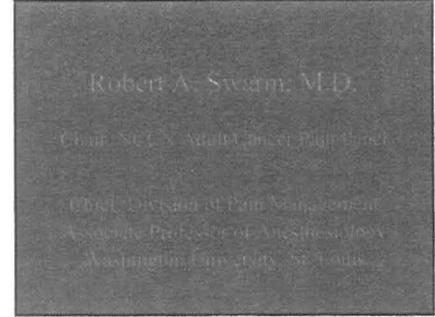
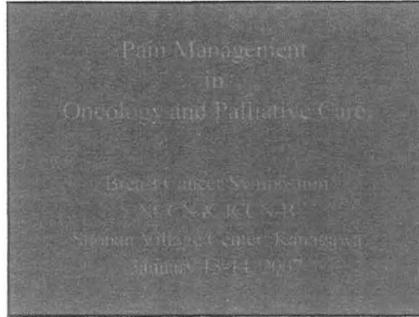
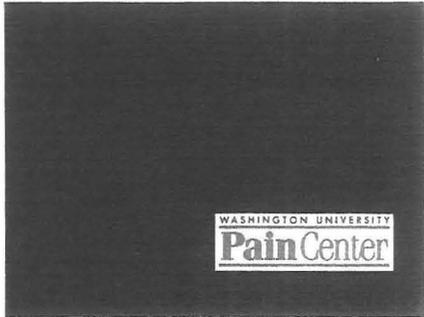
NCCN/JCCNB 研究会において乳がん診療日米ガイドライン（外科・放射線治療・緩和ケア）の比較検討を行った。日本乳癌学会では、2004年6月に薬物療法の診療ガイドライン、翌2005年6月に、手術、検診・診断、放射線治療、疫学の各領域毎に診療ガイドラインを策定した。一方、NCCN では

乳癌という括りでは、診断、治療、リスク低減（予防）、家族性乳がんに分けられているが、あらゆる癌種に共通に利用できるものとして、発熱を伴う好中球減少症への対策、嘔気・嘔吐対策、抗がん剤による貧血対策、癌性疼痛対策など、支持療法に関する一連のガイドラインが整備されている。日本乳癌学会のガイドラインの中では、RQのごく一部として用いられているものの、ガイドラインとしては策定されておらず、今回は、緩和ケアの中で重要な役割を果たしている癌性疼痛対策のガイドラインを翻訳し、策定の主任である Swarm 氏と意見交換を行った。

NCCN ガイドライン「成人の癌性疼痛」を以下に示す。まず疼痛の成因と程度を評価（スコア化）する。スコアに応じて各治療法を明示し、さらにその効果を判定するためのモニタリング（間隔と方法）を示す。副作用対策に対しても、個々の病状に対して具体的な提示が平易に表記されていた。

7. 成果の評価

我が国の診療ガイドラインでは、緩和ケアに焦点を当てた RQ が少なく、今後はさらに充実させる必要がある。網羅的にかつフローチャートした NCCN のガイドラインは、医師のみならず看護師や薬剤師も共通に利用することが肝要であり癌のチーム医療を推進する上で極めて有用と思われた。したがって、さらに NCCN パネルと意見交換を行い、エビデンスに乏しいといわれる緩和ケアにおいて専門家のコンセンサスを得つつガイドラインとして整備していくことを推進していきたい。





Comprehensive Cancer Care

Comprehensive Cancer Care
Prevention
Detection
Treatment

Comprehensive Cancer Care
Prevention
Detection
Treatment
Symptom Control

Comprehensive Cancer Care
Prevention
Detection
Treatment
Symptom Control

Focus of Cancer Therapy
Curative Therapy

Focus of Cancer Therapy
Curative Therapy Palliative Care

Focus of Cancer Therapy
Curative Therapy Palliative Care
Curative Therapy Palliative Care

Prevalence of Cancer & Cancer Pain in Developed Countries
The number of cancer cases
The number of cancer survivors
The number of cancer deaths
The number of cancer survivors with cancer pain
The number of cancer survivors with cancer pain
The number of cancer survivors with cancer pain

Prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain: a prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain clinic

Grond S, et al.

Journal of Pain and Symptom Management 1993; 12: 182-194

Grond S. J Pain Sym Manage 9: 377-382

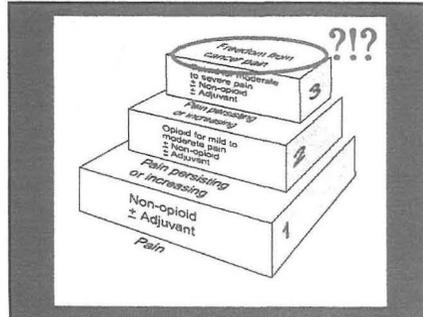
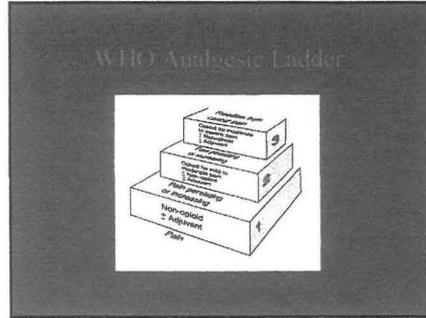
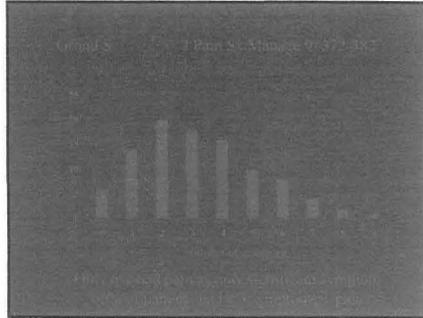
Prospective study of 1635 patients referred to pain center for intractable cancer pain

All patients screened for pain intensity, presence of 15 other symptoms, mood, analgesic, and anesthetic use

Grond S, et al. 1994. Head Neck 16: 29-34

Treatment	100%
Investigation	100%
Screening	100%
Assess	100%
Integrate	100%
Support	100%
Validate	100%
Program	100%
Effects	100%
Barriers	100%
Defendants	100%

© 1994 by Taylor & Francis Ltd.



Freedom From Cancer Pain ???

If a person with cancer requires pain therapy during course of disease:

optimal use of systemic analgesics

use of systemic analgesics combined with

local and regional anesthesia

What is pain?

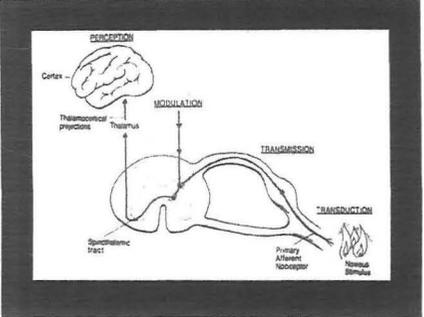
Why is pain so difficult to control?

Clinical pain is not the simple activation of nociceptors by noxious stimuli.

Clinical pain reflects hyperalgesia due to facilitation of nociceptive signaling due to injury and inflammation, nerve injury and/or opioid tolerance.

Mechanisms of Facilitation

- Peripheral receptors
- Central pain states (allodynia, hyperalgesia)
- Central hyperalgesia
- Spinal cord
- Brain
- Descending modulation
- Neuroplasticity
- Neuroinflammation
- Neuroendocrine
- Psychological



Opioid tolerance: hyperalgesia

- Central nociceptive facilitation, sensitization
- Receptor desensitization
- Upregulation of nociceptors
- Cross-sensitization of opioid and non-opioid receptors
- Similar to neuropathic pain



Contributions to Pain Facilitation

- Nociceptive
- Neuropathic
- Affective
- Cognitive
- Behavioral
- Opioid tolerance

Pain "out of proportion" to that expected.

Pain Facilitation

Barriers to Cancer Pain Management

- Patient
- Physician
- Disease & Treatment
- Health Care System

Patient Barriers to Pain Management

- Pain communication with physicians
- Beliefs about cancer pain
- Use of or trust about pain and/or drug treatments
- Beliefs about medication
- Pain management options
- Fear of addiction or loss of control
- Fear of side effects
- Fear of loss of autonomy
- Fear of stigma
- Fear of loss of control
- Fear of loss of autonomy
- Fear of loss of control
- Fear of loss of autonomy

Physician Barriers to Pain Management

- Inadequate pain assessment of patient
- Inadequate knowledge and/or use of available techniques
- Reluctance to prescribe opioids
- How to safely opioid prescribing to some
 - Vulnerable elderly, minorities, well functioning, overall less social support

Disease & Treatment Barriers to Pain Management

- Progressive disease increases tissue damage
- Pain spinal facilitation
 - Inhibits adaptation to nociceptive input
- Coexisting central diseases may limit analgesic therapies
- Available pain therapies: incomplete effectiveness

Health Care System Barriers to Pain Management

- Reimbursement encourages curative interventions over symptom control
- High cost of analgesic therapies
- Complex regulatory limits on prescribing
- Insufficient pain education/training of health care professionals
- Poor availability of advanced pain treatment
- Multiple specialty fragmented care

Diane C. Kelly Saunders

A bad death is a medical emergency

Robert G. Levayross

Good symptom control requires clearly defined medical leadership

Diane C. Kelly Saunders

A bad death is a medical emergency

Robert G. Levayross

Good symptom control requires clearly defined medical leadership

Diane C. Kelly Saunders

A bad death is a medical emergency

Robert G. Levayross

Good symptom control requires clearly defined medical leadership

To improve pain control in modern pain management must be a priority in the care of each patient

Pain Control Starts with Screening

Virtually all cancer patients will have pain at some point in the course of the disease, therefore all cancer patients should be screened for pain at each visit or contact.

Universal screening

- Pain by history taking
- Pain by numeric description

Numerical Pain Rating Scales

Verbal scale: How much pain do you have?

0 (no pain) to 10 (worst pain imaginable)

Written scale: Circle the number that describes how much pain you are having.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No pain Worst pain

Pain Assessment

Pain < 4

- Rescreen at each subsequent visit

Pain > 4

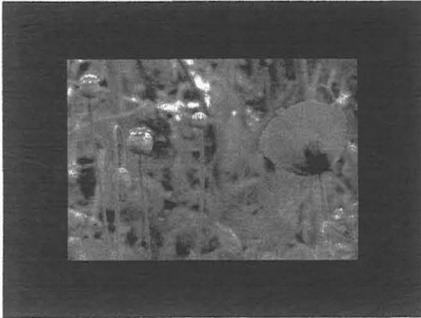
- Comprehensive pain assessment
- Consider emergency

Pain Assessment

- Pain related to surgical emergency
- Basic history and physical, assessment of vital signs
- Obtain vital assessments, such as vital signs, oxygen saturation
- Review labs
- Treatment requires analgesia along with therapy to address medical emergency

Comprehensive Pain Assessment

- History:
 - Presenting complaint
 - Onset
 - Location
 - Quality
 - Severity
 - Time course
 - Aggravating/relieving factors
 - Associated symptoms
 - Review of systems
 - Review of past medical history
 - Review of medications
 - Review of social history
 - Review of family history



Acute Pain Management

- Pain intensity 2-10 on pain intensity
- Pain duration: acute/chronic
- Pain quality: nociceptive pain
- Duration: acute/chronic
- Location: nociceptive pain
- Consider non-pharmacologic interventions

Acute Pain Management

- Identify characteristics of pain
- Identify related risk factors for complications
- Recognize and treat ongoing adverse effects
- Use non-pharmacologic strategies indicated
- Provide psychosocial support
- Educate patient and improve education about pain treatment

Adverse Effect	Prevention	Management
Nausea	Preventive antiemetics	Antiemetics
Vomiting	Preventive antiemetics	Antiemetics
Constipation	Preventive laxatives	Laxatives
Respiratory depression	Respiratory monitoring	Respiratory support
Excessive sedation	Respiratory monitoring	Respiratory support
Excessive hypotension	Vital signs monitoring	Fluid resuscitation
Excessive hypoxemia	Oxygen saturation monitoring	Oxygen therapy
Excessive pruritus	Antihistamines	Antihistamines
Excessive sweating	Anticholinergics	Anticholinergics
Excessive dry mouth	Hydration	Hydration
Excessive urinary retention	Anticholinergics	Anticholinergics
Excessive ileus	Anticholinergics	Anticholinergics
Excessive hypothermia	Warming blankets	Warming blankets
Excessive hyperthermia	Cooling blankets	Cooling blankets
Excessive hypotension	Vital signs monitoring	Fluid resuscitation
Excessive hypoxemia	Oxygen saturation monitoring	Oxygen therapy
Excessive pruritus	Antihistamines	Antihistamines
Excessive sweating	Anticholinergics	Anticholinergics
Excessive dry mouth	Hydration	Hydration
Excessive urinary retention	Anticholinergics	Anticholinergics
Excessive ileus	Anticholinergics	Anticholinergics

Subsequent Treatment

- Pain reasonably controlled
- Consider conversion to oral route once patient is able to swallow
- Reassess pain intensity with use of brief Pain Attain[®] (B-PAAT) dose as needed
- Reassess and regularly re-evaluate adverse effects
- Non-pharmacologic strategies as indicated
- Provide psychosocial support
- Provide patient and family education

Subsequent Treatment

- Pain not reasonably controlled
- Re-evaluate the patient and diagnosis
- Re-evaluate equipment
- Consider specific pain syndromes
- Consider specialty consultation
- Pain Relief Goals

Managing opioid adverse effects

- Constitutive prevention during analgesia:
 - Hydration
 - Anticholinergics
 - Antiemetics
 - Sedation
 - Delirium
 - Motor and cognitive impairment: GCS
 - Pruritus

Opioid Toxicity Syndrome

Hyperreflexia, myoclonus, delirium and
NCC's and severe pruritus will opioid analgesics
usually associated with opioid narcotics
dose equivalent: 100 mg MSO4 oral, subcutaneous
or 10 mg MSO4 intravenous
Antidote: Naloxone
In severe cases, temporary stoppage of
opioid analgesics, if necessary, followed by
intermittent pain therapy.

Multidisciplinary Pain Management

Disease specific therapy – cognitive behavioral
systemic analgesics
Psychological/behavioral medicine therapy
Rehabilitation – physical/occupational therapy
Other – spiritual care, social work
Anesthetic/interventional therapy for pain
Neurological interventional for pain

NCCN Adult Pain Panel

Non-pharmacologic pain
Medical therapies
Surgery
Behavioral
Therapeutic
Psychological/behavioral
Rehabilitation/therapy
Spiritual Care

Interventional Techniques Indications

1. Pain inadequately controlled with
systemic analgesics
2. Significant adverse effect from systemic
analgesic, even if benefit is adequate

Interventional techniques for cancer pain – selected techniques

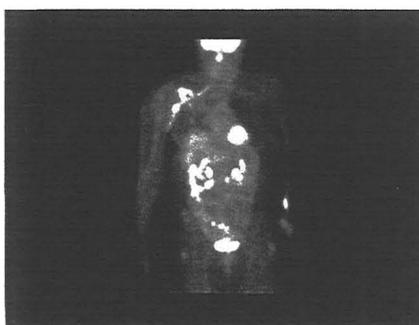
• Epidural/epineurial block
• Thoracic/paravertebral/nerve root blocks
• Cerebral/brain
• Palliative radiotherapy/brachytherapy
• Spinal analgesics

Clinical Cases: Breast Ca Pain

Brachial Plexopathy
Diffuse Bony Metastases

68 y.o. woman, br. ca. brachial plexopathy

Right breast cancer (T4N3M1) initially treated with
mastectomy & axillary node dissection
followed by chemotherapy and radiation
Right vertex laminectomy (2003) with
brachial plexus involvement, eventually
causing severe brachial plexopathy, nearly
complete loss of motor function, marked
atrophy, & very intense pain (severe, upper
extremity)



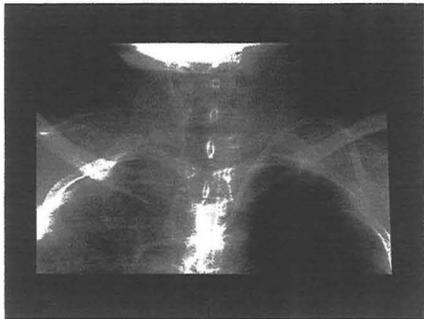
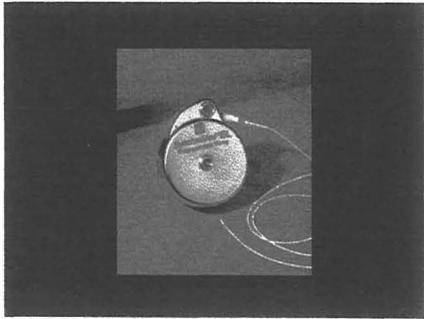
68 y.o. woman, br. ca. brachial plexopathy

Systemic anti-cancer therapy (2003)
Chemotherapy (4 cycles)
Radiation (40 Gy) to the
axillary node dissection
Chemotherapy (2 cycles)
Radiation (30 Gy) to the
supraclavicular fossa
Chemotherapy (2 cycles)
Radiation (30 Gy) to the
axillary node dissection
Chemotherapy (2 cycles)
Radiation (30 Gy) to the
axillary node dissection

68 y.o. woman, br.ca. brachial plexopathy
Patient admitted for pain control Feb. 2005
by PCA, increased opioid, improved pain
status but worsened sedation fatigue.

68 y.o. woman, br.ca. brachial plexopathy
Patient admitted for pain control Feb. 2005
by PCA, increased opioid, improved pain
status but worsened sedation fatigue.

68 y.o. woman, br.ca. brachial plexopathy
Patient admitted for pain control Feb. 2005
by PCA, increased opioid, improved pain
status but worsened sedation fatigue.



Equivalent morphine dose per day
by administration route

Administration Route	Morphine Dose (mg/24hr)
Oral	400 mg
Subcutaneous	100 mg
Epidural	10 mg
Spinal fluid	1 mg

68 y.o. woman, br.ca. brachial plexopathy
Spinal analgesic March 2005
Morphine 4mg per day
Dose increased to 10mg
Pain, sedation, well controlled
sedation appears much improved

Systemic analgesics
110 mg morphine 12 hr
Oxycodone 7.5mg TID

68 y.o. woman, br.ca. brachial plexopathy
December 2005, Pain 9/10, with controlled
Spinal analgesic
morphine 10 mg per day
improvement in pain

PCA morphine 100 mg 24 hr
PCA oxycodone 7.5 mg 24 hr
PCA hydromorphone 1 mg 24 hr
PCA fentanyl 100 mcg 24 hr
PCA clonidine 2 mg 24 hr
PCA tramadol 100 mg 24 hr
PCA gabapentin 300 mg 24 hr
PCA pregabalin 150 mg 24 hr
PCA dexmedetomidine 1 mcg 24 hr

December 2005, Pain 9/10
Spinal analgesic
morphine 10 mg per day
improvement in pain

PCA morphine 100 mg 24 hr
PCA oxycodone 7.5 mg 24 hr
PCA hydromorphone 1 mg 24 hr
PCA fentanyl 100 mcg 24 hr
PCA clonidine 2 mg 24 hr
PCA tramadol 100 mg 24 hr
PCA gabapentin 300 mg 24 hr
PCA pregabalin 150 mg 24 hr
PCA dexmedetomidine 1 mcg 24 hr

Psychiatric evaluation post

Swollen right breast
 Discharge of bloody fluid

Pain in right breast
 Discharge of bloody fluid

Discharge of bloody fluid

Discharge of bloody fluid

Intermittent pain breast
 Discharge of bloody fluid

Swollen right breast
 Discharge of bloody fluid

Moderate weight
 Discharge of bloody fluid

Discharge of bloody fluid

Intermittent pain breast
 Discharge of bloody fluid

Swollen right breast
 Discharge of bloody fluid

Moderate weight
 Discharge of bloody fluid

Discharge of bloody fluid

H.M. 67 y.o. Hispanic woman,
 breast cancer First Admit

Diffuse bone metastases

Intermittent pain breast
 Discharge of bloody fluid

Pain in mid back, chest wall, hips

H.M. 67 y.o. Hispanic woman,
 breast cancer First Admit

Diffuse bone metastases

Intermittent pain breast
 Discharge of bloody fluid

Pain in mid back, chest wall, hips
 Discharge of bloody fluid

Discharge of bloody fluid

H.M. 67 y.o. Hispanic woman,
 breast cancer Second admit

Diffuse bone metastases

Intermittent pain breast
 Discharge of bloody fluid

Pain in mid back, chest wall, hips

H.M. 67 y.o. Hispanic woman,
 breast cancer Second admit

Diffuse bone metastases

Intermittent pain breast
 Discharge of bloody fluid

Pain in mid back, chest wall, hips
 Discharge of bloody fluid

Discharge of bloody fluid

H.M. 67 y.o. Hispanic woman,
 breast cancer Third admit

Diffuse bone metastases

Intermittent pain breast
 Discharge of bloody fluid

Pain in mid back, chest wall, hips
 Discharge of bloody fluid

Discharge of bloody fluid

H.M. 67 y.o. Hispanic woman,
 breast cancer Third admit

Diffuse bone metastases

Intermittent pain breast
 Discharge of bloody fluid

Pain in mid back, chest wall, hips
 Discharge of bloody fluid

Discharge of bloody fluid

Post-mastectomy Syndrome

Intermittent therapies tried

- Solifenacin (ipratropium) 2 mg twice daily
- Small oral amantadine (100 mg) 1-2 tablets

Post-mastectomy Syndrome

Cognitive-behavioral Group Therapy

Some benefit regarding function and pain

- Neuroimaging effects 3 hours post-treatment
- Stress, fatigue, start and inhibition, behavioral responses
- Journal of Integrative Behavioral Medicine 2014
- Psychology
- Can improve exercise (Physical Therapy)
- Functional outcomes (Kortum, Kell, 2014)

Post-mastectomy Syndrome

Current oral analgesics (December 2006)

- Oxycodone 5-10 mg 2-3 daily
- Codeine 30-60 mg 3-4 times daily
- Hydrocodone 5-10 mg 2-3 daily
- Tramadol 50-100 mg 2-4 times daily
- Acetaminophen 650 mg 3-4 times daily
- Propofol 1-2 mg/kg 1-2 daily (inpatient)
- Alfentanil 2-3 mg 2-3 daily (inpatient)

Specific Pain Syndromes

Head pain

- Clonidine 0.2-0.4 mg
- Levetiracetam 1000 mg 1-2 times daily
- Diltiazem 60 mg 2-3 times daily
- Verapamil 80-120 mg 2-3 times daily
- gabapentin 300-600 mg 2-3 times daily
- pregabalin 150-300 mg 2-3 times daily
- gabapentin 300-600 mg 2-3 times daily

Morcadante S

Celiac plexus block versus analgesics in pancreatic cancer

Pain 52:187-91, 1993

Morcadante S *Pain* 52:187

Randomized, prospective, controlled trial

Pain control of opiate, alcohol, WBC analgesics

Randomized, NCI vs. WBC vs. WBC

CPlx similar pain control, used less opiate

NCI associated with less adverse effects, sedation, nausea, constipation

Tillemose KD, et al.

Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer: a prospective randomized trial

Annals of Surgery 217(3):447-455, 1993

Tillemose KD, et al. *Ann Surg* 217:447

RCT, double blind trial

437 patients, unresectable pancreatic cancer

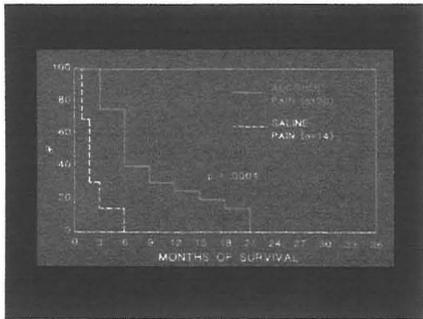
chemo-operative neurolytic splanchnicectomy

placebo block (n=205) vs placebo (splanchnic) block (n=72)

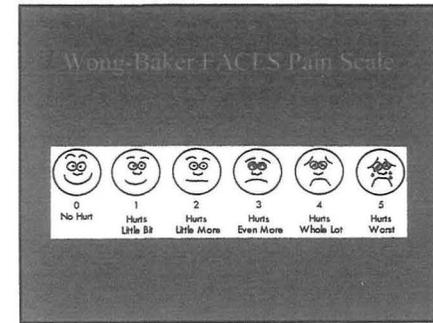
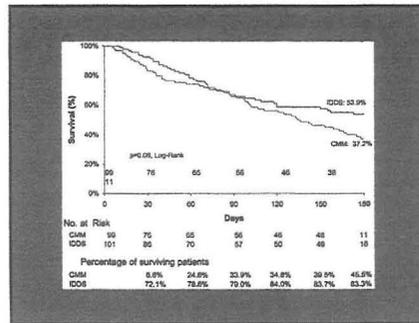
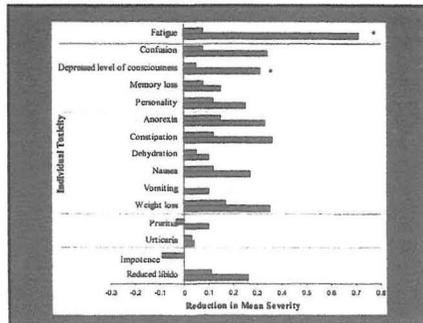
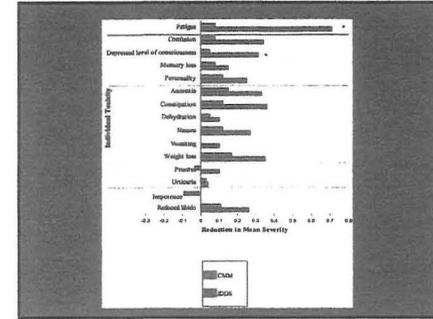
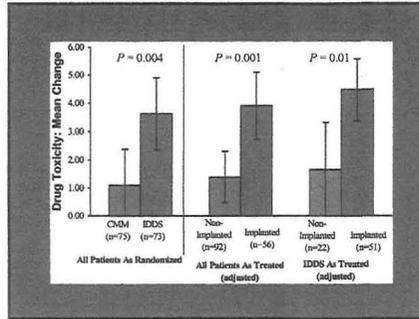
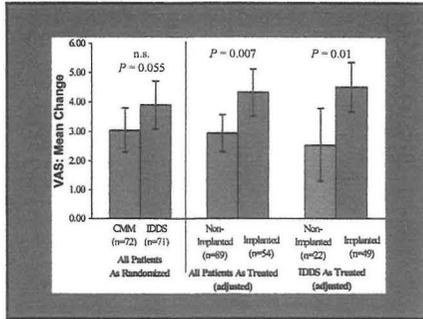
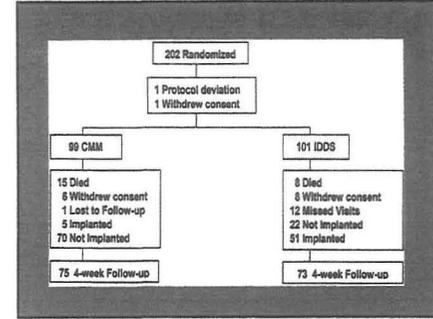
Tillemose KD, et al. *Ann Surg* 217:447

Patients receiving alcohol block mean pain scores were lower at 2, 4, 6 months and final assessment (p=0.05)

Among patients with significant pre-op pain, neurolytic celiac block was associated with significantly longer survival (p=0.009)



Smith LJ, Nantz PJ, Deet J, et al.
 Randomized controlled trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, quality of life, and survival.



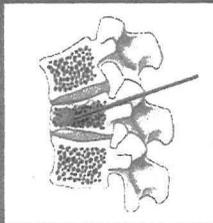
Initial Morphine Titration

- Start with 10mg
- Oral dose 5-15 mg 4 times daily
- Initial IV dose 2-5mg 4 times daily
- Initial epidural dose 5-10mg

Subsequent Morphine Titration

- Oral Morphine 2-5mg 4 times daily
- Initial IV Morphine 2-5mg 4 times daily
- Initial epidural Morphine 5-10mg

Vertebroplasty



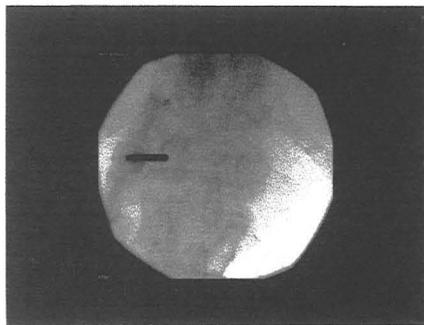
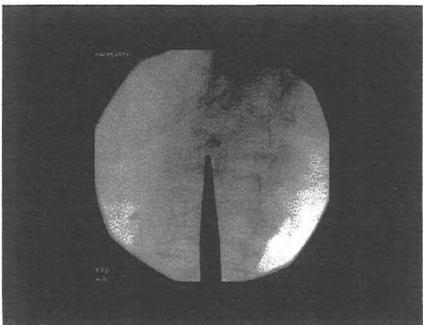
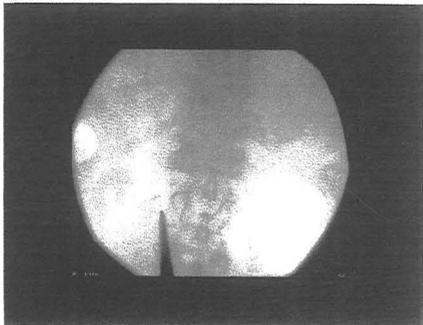
Vertebroplasty Vertebral Compression Fracture

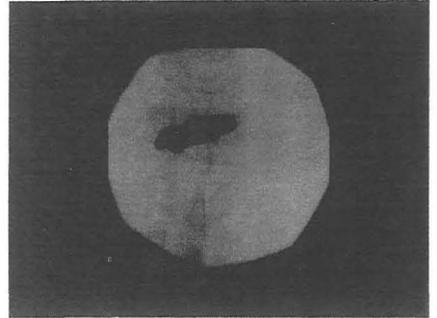
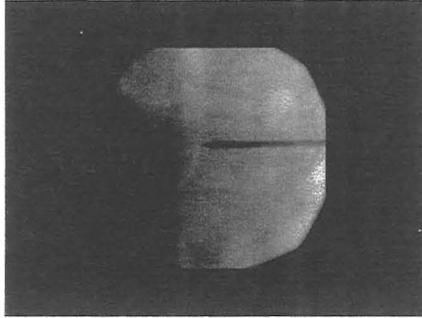
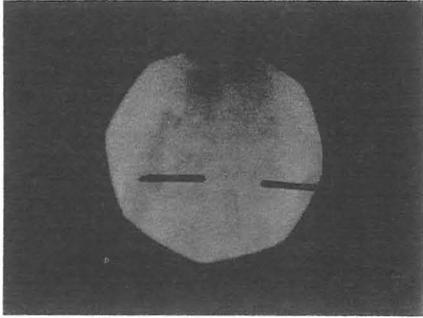
- Injection of polymethylmethacrylate
- bone cement into vertebral body
- Restores rigidity to weakened vertebral body

Vertebroplasty Vertebral Compression Fracture

- Osteoporosis
- Vertebral metastases
- Multiple myeloma
- Vertebral hemangioma

Pre V-plasty L5-spine Lateral L1 fracture



Pain is a maleficent force.

- Impairs recovery & rehabilitation
- Interferes with quality of life
- Causes pain & discomfort in patients
- Causes frustration & fear

Pain can kill.

- Pain, not even with optimal analgesia, is a risk factor for mortality
- Pain facilitates tumor growth & metastasis
- Pain control may impact survival in cancer patients

Symptoms in 45 patients derived by qualitative analysis of focus group data and interviews.

Pain is a risk factor for mortality.

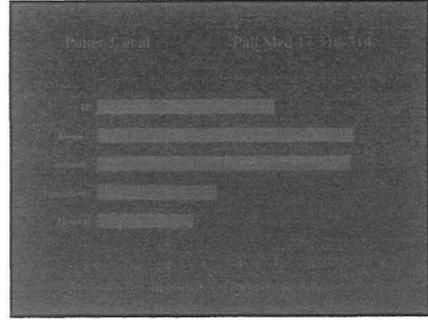
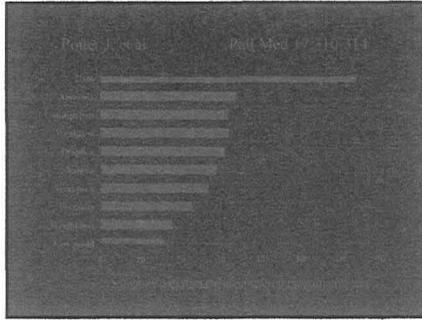
Pain & Medicine, 2008, 11(1), 1-11.

Poole J, et al. Pall Med 17: 210-214

Retrospective analysis of 490 patients referred for palliative care

56% cancer, 17% non-malignant cancer

Most prevalent symptoms: pain, anorexia, exhaustion, weakness, dyspnea



Robert A. Swarm

We had a comparative discussion on American and Japanese clinical practice guidelines of breast cancer (surgical treatment, radiotherapy, and palliative care) at NCCN/JCCNB seminar. The Japanese Breast Cancer Society formulated clinical practice guidelines for medical treatment in June 2004 and clinical practice guidelines for each field of health check, diagnosis, radiotherapy, and epidemiology in June 2005. On the other hand, NCCN guidelines are categorized into diagnosis, treatment, risk reduction (prevention), and familial breast cancer in the field of breast cancer. NCCN also developed a series of supportive care guidelines, which is applicable to all kinds of cancers, such as prevention and treatment of cancer-related infections, antiemesis, cancer- and treatment-related anemia, and cancer pain. The guideline for cancer pain, which is used in a small fraction of RQs in the guidelines of the Japanese Breast Cancer Society but not formulated as a guideline and also plays an important role in the palliative care, is translated by JCCNB and we exchanged opinions.

In the NCCN guideline "Adult Cancer Pain," firstly, components and level of pain are assessed (scored). According to the scores, each treatment is presented and the monitoring (interval and method) is shown to monitor effect of the treatment. It also listed in plain terms some specific approaches to each case concerning the countermeasure against side-effects.

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国名： 米国

所属・職名： ノースウェスタン・メモリアル病院 教授

氏名： クリスティナ・キエル

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19年1月11日～平成19年1月14日 (4日間)

4. 共同研究課題

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

5. 1月12日は日本乳癌学会乳腺専門医を交えて日米ガイドラインについて意見交換を行った。

1月13日から1月14日までの間は湘南国際村センター（神奈川県葉山町）においてNCCN/JCCNB研究会を行った。（参加者（医師）38名）

6. 共同研究課題の成果

NCCN/JCCNB 研究会において乳がん診療日米ガイドライン（外科・放射線治療・緩和ケア）の比較検討を行った。放射線治療に関し日本乳癌学会ガイドライン・リサーチクエスチョン（RQ）を英訳し、招へい研究者に対し米国ガイドラインに基づくコメントを求め、「乳がん診療ガイドライン日米対比放射線療法」を作成した（添付資料参照）。双方ガイドラインの日米対照表

日米対照表（NCCN 側のコメント付き）をもとに、2007 年 1 月 13 日～14 日の 2 日間で、日米双方による討論会を開催し、相違点に関する理由を明確化し、その中で抽出された問題点を検討した。

外科治療に関する日米ガイドラインを比較した結果を以下に示す。総計 25 個の RQ のうち、不一致は 7 個 28%であった。さらに、明らかな相違と思われるものは、1 つ 4%のみであった。

具体的には RQ25「乳がん家族集積性のある健常女性に対する予防的乳房切除は進められるか」であり、日本ではまだ BRCA1/2 の測定が保険適応になっておらず、日本人のデータが不足していることでグレード C となっている。米国では 2A であり、すでにガイドラインどおりと明示されていた。

（注）2A：十分なエビデンスはないが、専門家が全員一致して賛同している

2B：十分なエビデンスはないが、70%の専門家が賛同している

7. 成果の評価

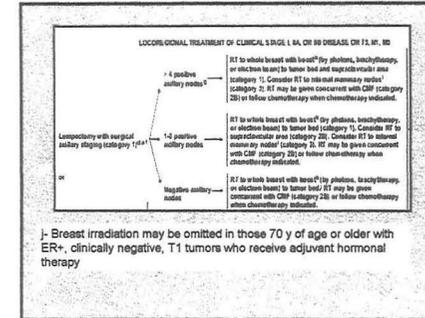
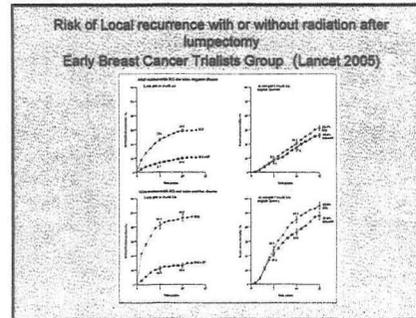
招へい研究者の参加により、米国でのガイドライン使用の状況、日米の相違について放射線療法の専門家より最新かつ詳細な情報を得ることが可能になった。

共同研究課題の「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」の具現、すなわち、標準治療を実践する上で根幹をなす乳がん診療ガイドラインの策定方法、内容、世界の標準治療（診療ガイドライン）を遅滞なく配信するシステムの WEB 上での構築に寄与したと思われる。

乳がん診療ガイドライン日米対比 放射線療法

No.	質問項目	日本	米国	
1	早期乳がんに対する乳房温存術後の乳房照射は必要か	A	A	
2	乳房温存術後放射線治療の適切な照射法はどのようなものか			
	a) 照射法として全乳房照射が勧められるか	A	A	
	b) 適切な線量・分割はどのようなものか	B	B	
	c) 腫瘍床に対するブースト照射は有用か	B	B	
3	早期乳がんにおいて乳房温存術後のリンパ節領域に対する照射は有用か			
	a) 腋窩リンパ節領域に対する照射は腋窩郭清に代わり得るか	C	C	
	b) 腋窩リンパ節郭清後の腋窩リンパ節領域に対する照射は有用か	(十分な郭清症例)	D	C
	c) 腋窩リンパ節領域に対する予防照射は有用か	C	B	
	d) 腋窩リンパ節郭清後の腋窩リンパ節領域に対する照射は有用か	(乳房温存療法例)	C	C
4	乳房温存術後化学療法と照射のタイミングは			
	a) 照射と化学療法の適切な順序は	B	B	
	b) 照射はいつ始めるべきか	C	C	
5	DCIS に対して乳房温存術後に照射は必要か	A	A	
6	乳房温存術後に照射を省略できる DCIS はどのような症例か	C	B	
7	DCIS の乳房温存療法における局所再発危険因子にはどのようなものがあるか	B	B	
8	DCIS に対する乳房温存療法後の局所再発形式は	B	B	
9	乳房温存療法において照射が禁忌となる症例はどのようなものか	D	B	
10	乳房温存療法において照射は整容性に影響を与えないか	C	C	
11	乳房切除後の照射は推奨されるか			
	胸壁制御率を向上させるか	A	A	
	生存率を向上させるか	B	B	
	適応は何か	B	B	
12	乳房切除後放射線治療の適切な照射法は	B	-	
	a) 適切な照射野は	胸壁	A	A
		鎖骨上窩	B	B
		胸骨傍リンパ節	C	C
	b) 適切な線量・分割は	C	C	
13	術前化学療法が行われた場合に術後照射は有用か	B	A	

Q No.	Questionnaire	Japan	U.S.
		Reasons mentioned Grade	Reasons mentioned Grade
	Radiation therapy after breast conserving surgery in early invasive breast cancer		
1	Is radiotherapy to the breast after breast-conserving surgery necessary in early breast cancer?	A Radiation of breast is recommended for early breast cancer (Stage T1).	A Radiation of breast is recommended for early breast cancer (Stage T1), but may be omitted in ductal lesions in women >70 years of age.



SABCS – CALGB >70 study

631 eligible patients with an 8.2 yr update

- <2 cm, ER+ or indeterminate, with a minimal NSABP margin
- Stratified by <75 or axillary evaluation; axillary dissection not encouraged

	No RT	RT
# pts	317	319
Breast failures	20	4
Axillary failures	4	0
DM	9	10

Results:

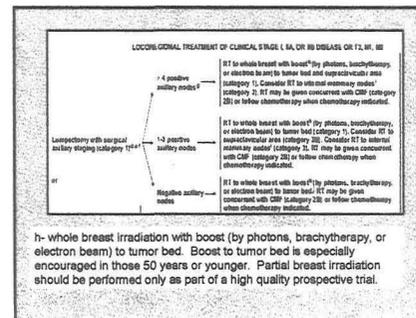
- 27% died, 2% of breast cancer
- 3 endometrial cancers
- No thromboembolic phenomenon

5.9% improvement in recurrence

2 What is the appropriate radiation regimen after breast-conserving surgery?			
2- a	Is radiation of entire breast recommendable?	A Radiation of entire breast is recommended.	A Radiation of the entire breast is recommended.
2- b	What is the adequate dose/fractionation of radiation?	B A dose of 1.8-2.0 Gy and a total of 45-50.4 Gy during 4.5-5.5 weeks are recommended for entire breast.	B 45-50.4 Gy in 4.5-5.5 weeks at 1.8-2.0 Gy is recommended to the entire breast. Alternatively, the Canadian fractionation of 40-42.5 Gy in 3 weeks, followed by a boost of 12.5 Gy could be considered in older women.

Study	Surgery	# pts	Fractionation scheme	Local control	Complications
Necker Hosp, Paris 1990[1]	BCS or M	525	45 Gy in 25 fractions/5 wks (5-yr)	95%	19%
			23 Gy in 4 fractions/17 days (5-yr)	93%	23%
Canadian, 2002[2]	BCS	1234	42.5 Gy in 16 fractions/3 wks (5-yr)	97.2%	3/5% gr 2-3 late skin/subcutaneous
			50 Gy in 25 fractions/5 wks (5-yr)	96.8%	3/7% gr 2/3 late skin/subcutaneous
Royal Marsden 2006[1,3]	BCS	1410	50 Gy in 25 fx/5 wk (10 yr)	12.1%	71.2% fair/poor cosmetics
			39 Gy in 13 fx/5 wk (10 yr)	14.6%	58% fair/poor cosmetics
			42.9 Gy in 13 fx/5 wk (10 yr)	9.6%	74.4% fair/poor cosmetics

2-c	Is boost radiation of tumor bed useful?	B Boost radiation of tumor bed is useful, as frequency of intramammary recurrence is	C Boost radiation should be considered for most women unless there is a very wide margin in patients without lymphovascular invasion, extensive DCIS, or positive nodes. The minimum tumor bed dose should be >50 Gy.
-----	---	--	---



EORTC boost trial SABCS 2006

- 5569 pts randomized to 16 Gy vs 0 Gy boost after complete excision (NSABP margin)
- 10.8 yr median followup
- Median age 55, 12% received chemotherapy and 18% tamoxifen
- Median size 15 mm; 52% were T1
- Local failure reduced from 12 to 7%
 - 21% were away from primary tumor bed
- No difference in survival
- In oldest group, 4% absolute reduction.

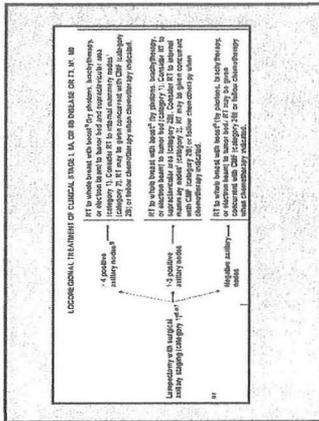
3-a	Can radiation of axillary lymph node region replace axillary dissection?	C Axillary dissection and axillary radiation are comparable in terms of survival rate. However, axillary dissection is superior in axillary node control. Axillary radiation cannot be aggressively used.	C Axillary surgery provides prognostic information and controls the axilla. Axillary radiation could be considered in patients with positive axilla if prognostic information is not useful.
3-b	In radiation of axillary lymph node region after axillary dissection useful?	D Postoperative axillary radiation must not be performed in patients whose axillary lymph node was sufficiently dissected.	C Axillary radiation should be given in patients with an inadequate dissection, missed axillary nodes, or gross extranodal extension.

MS-9
...if the sentinel lymph node cannot be identified or is positive for metastasis, a formal axillary lymph node dissection should be performed (category 2A) or axillary RT administered (category 2B)

Institut Curie trial: <3 cm, node negative pts treated with breast conserving surgery and randomized to axillary surgery or radiation

# pts	Surgery	Radiation
10 yr survival	87%	84%
Axillary recurrences	1%	3%

3-c	In prophylactic radiation of axillary lymph node useful?	C Radiation of supraclavicular lymph node is possibly useful in patients who test positive for 4 or more metastases in axillary lymph nodes. There is, however, no sufficient evidence for recommendation.	B Radiation of the supraclavicular lymph nodes is indicated in patients with 4 or more positive axillary nodes.
-----	--	---	--



Locoregional recurrence after mastectomy in the NSABP trials

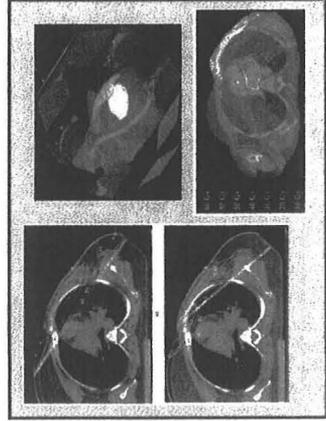
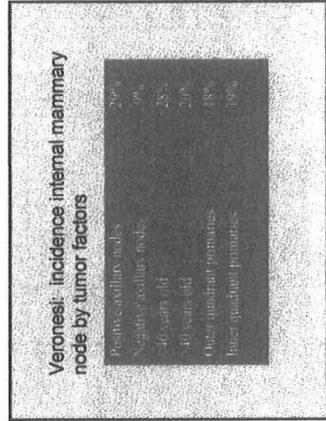
	All LRFs	Subset SCFs
1-3 nodes	13%	3%
4-9 nodes	24%	6%
10+ nodes	32%	8%

ASCO SPECIAL ARTICLE
Penicillin: Guidelines of the American Society of Clinical Oncology
 By Abram Barr, Stephen J. Lee, David S. Johnson, Alan Eisenberg, Richard F. Day, Paul F. Manning, Shou-Wen Chiou, and Robert J. Gray. *J Clin Oncol* 20: 184-191, 2002

9. Supraclavicular node irradiation for patients with 4 or more axillary lymph nodes

The incidence of clinical supraclavicular failure is sufficiently great in patients with 4 or more positive axillary nodes that we suggest a supraclavicular field should be irradiated in all such patients.

3-d	In prophylactic radiation of the paraxillary lymph node region useful?	C No supporting evidence is available, since recurrence is rare in the paraxillary lymph node region of patients who undergo breast-conserving therapy.	C Internal mammary node radiation could be considered in patients at extremely high risk of local relapse, however its effect on survival is likely small and it complicates radiation treatment.
-----	--	--	--



INTERNAL MAMMARY NODE IRRADIATION: NETHER DECREASES DISTANT METASTASES NOR IMPROVES SURVIVAL IN STAGE I AND II BREAST CANCER

B. Fornace, MD, A. Hicks, PhD, G. Fitzmaurice, MD, N. Namer, MD, J. Borst, MD, E. Smeries, MD, P. M. Berman, MD, M. Thomas, MD, and L. Cozzitelli, MD

Department of Radiation Therapy, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Box 302, 1275 York Ave., New York, NY 10021

JROBP 200

4- When should radiation be initiated?

C Sufficient evidence is not available as to the time of starting radiation, regardless of postoperative chemotherapy.

C Radiation therapy should start within 3-8 weeks of surgery if no chemotherapy is planned for invasive carcinoma and 12 weeks for DCIS. It should start within 3-6 weeks of chemotherapy. Little data exists regarding exact timing.

5 Is radiation necessary after breast-conserving surgery in DCIS?

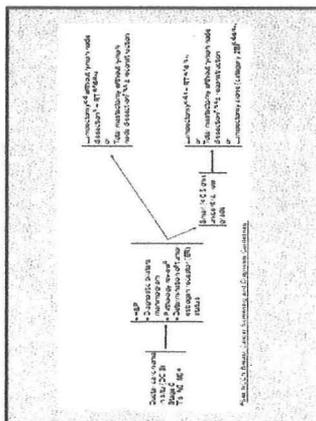
A Radiation is required after breast-conserving surgery in DCIS.

A Most patients benefit from breast irradiation after breast-conserving surgery for DCIS in regard to local control, but not survival. There may be a subgroup of patients with very small low grade DCIS that is widely excised for whom radiation could be omitted.

6 In which DCIS cases can radiation be omitted after breast-conserving therapy?

C Sufficient information is not available concerning DCIS cases for which radiation after breast-conserving surgery can be omitted.

B



DCIS – EOCG E5294

- Grade 1-2 DCIS, $<25\text{ mm}$, or grade 3 DCIS, $<10\text{ mm}$
- Minimal margin was $\ge 3\text{ mm}$
- Post excision mammograms were done.
- 711 pts with 31 ineligibles.
- Median followup 5.4 years.
- Median age 60, 57% low grade.
- Grade 1-2
 - median size 6 mm, 62% under 1 cm.
 - 31% intended tamoxifen.
- Grade 3
 - median size 7 mm.
 - Event rate 6.1% and 3.7% in the contralateral breast.
 - Event rate 14%

9 In which cases is radiation contra-indicated after breast-conserving therapy?

D Absolute contraindication: Pregnant women and the patients whose affected breast/chest wall was previously radiated.

Relative contraindication: Patients who cannot raise the affected arm in dorsal position. Collagen disease. Patients with psichydermia or systemic lupus.

Absolute contraindication: Pregnancy, prior radiation to the same area. Scleroderma.

Relative contraindication: Systemic lupus, BRCA1-2 carrier

Invasive Breast Cancer

Clinical Practice Guidelines in Oncology – v. 2.2007

ASCO

© 2007 American Society of Clinical Oncology

Multi-institutional experience with BRCA1-2 patients and XRT (Pierce, JCO 2006)

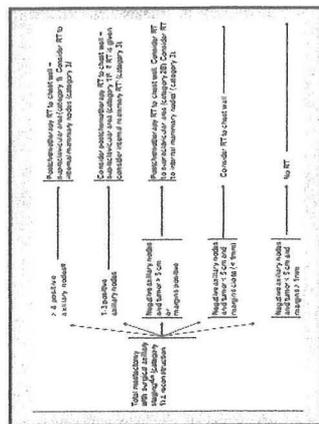
	Ipsilateral	Contralateral
10 year	12%	10 year
15 year	24%	26%
20 year	31%	29%
carriers	9%	17%
controls	3%	7%

11 Is radiation recommended after mastectomy?

A Will radiotherapy improve the control rate of recurrence in chest wall?

A Radiotherapy after mastectomy improves the control rate of chest wall in patients with 4 or more positive nodes with 4 or more metastases in axillary lymph nodes.

A Postmastectomy radiation improves locoregional control in patients with 4 or more positive axillary nodes, T3-4 cancers, positive margins, and possibly in patients with 1-3 positive nodes with a high ratio of positive to dissected nodes or extensive lymphovascular invasion.

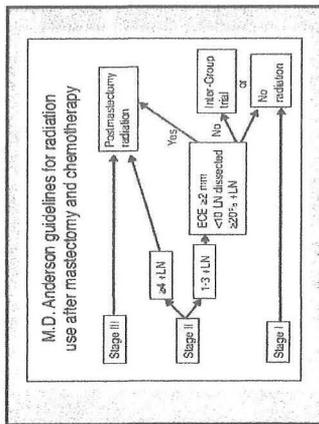


Benefit of postmastectomy radiation in patients with 1-3 positive nodes

Series	Treatment	# Pts	Survival
Vancouver	XRT + CMF	164	52%
	CMF	154	43%
Denmark	XRT + CMF	862	54%
	CMF	866	45%
Denmark	XRT + Tam	686	45%
	Tam	689	38%

NSABP - Locoregional failure after mastectomy and adjuvant therapy (Taghian, JCO 2004)

	1-3 LN+	4-9 LN+
Isolated LRF%	6.0%	9.7%
All LRF%	10.6%	15.3%
	11.4%	19.6%
	24.3%	31.3%



13 Is postoperative radiation useful in patients who received preoperative chemotherapy?

B Postoperative radiation is recommended in a majority of locally advanced tumor patients who received preoperative chemotherapy.

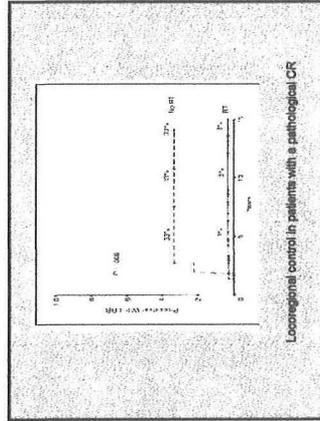
B All patients who received neoadjuvant breast cancer for documented locally advanced cancers should receive postoperative radiation, despite any response.

Invasive Breast Cancer
Clinical Practice Guidelines in Oncology - v. 3.2007

10-year locoregional failure rate after neoadjuvant chemotherapy +/- mastectomy +/- locoregional radiation therapy

	No RT	RT	p
CT1	0%	8%	.535
CT2	10%	7%	.408
CT3	22%	9%	.002
CT4	46%	15%	<.0001
GND	23%	10%	.014
GNI	14%	9%	.062
GNC-3	40%	12%	<.0001
PT1	13%	9%	.061
PT2	31%	14%	.002
PT3	52%	13%	.001
BN0	11%	4%	.010
pn1	13%	11%	.638
Pr2	59%	15%	<.001

Huang, JCO 2004



15 Is breast reconstruction plus postoperative radiation safe after mastectomy?

15-a What is the right order of breast reconstruction and postoperative radiation after mastectomy?

C Sufficient information is not available concerning the right order of breast reconstruction and postoperative radiation.

C No level I evidence exists regarding timing of breast reconstruction. Institutional preference suggests that TRAM flaps be delayed until after radiation.

15-b Is it safe even if prethrust is included in the radiation field?

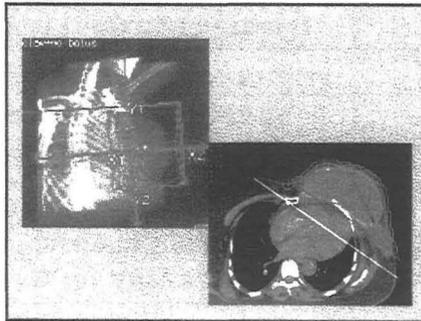
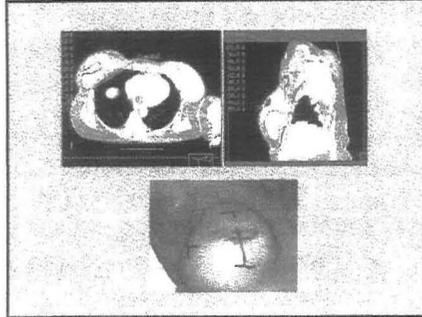
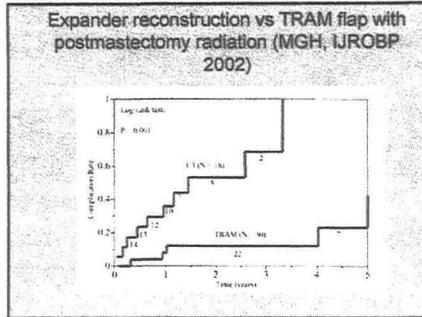
C It is unknown whether radiation is safe with prethrust included in the radiation field.

B The prosthesis does not interfere with radiation doses, but may complicate radiation planning.

**Expander reconstruction and radiation
(Columbia Plast & Recons Surg 2006)**

	RT	No RT	P value
Complications	41%	17%	<0.01
Patient satisfaction score*	2.4	2.7	NS
Symmetry score*	2.1	2.6	<0.01

1=unsatisfactory
2=satisfactory
3=optimal



Radiotherapy for metastasis

Is radiotherapy useful for metastasis of cancer from breast to bone?	A	Radiotherapy is useful in alleviating pain of bone metastasis.	A	Radiation therapy for bone metastases is very effective to alleviate pain.
	C	Total dosage or fractionation method has not fully been established.	A	Limited or extended fractionation schemes are equally effective to alleviate pain.

RTOG randomized trial of 8 Gy/1 fraction vs 30 Gy/10 fractions for bone metastases (Hartsell, JNCI, 2005)

Pain response	8-Gy arm	30-Gy arm
Complete	15%	18%
Partial	50%	48%
Stable	26%	24%
Progressive	9%	10%

Research Questions

Q No.	Questionnaire	Japan		U.S.	
		Recommended Grade	Answer	Recommended Grade	Answer
Radiotherapy after breast conserving surgery in early invasive breast cancer					
1	Is radiotherapy to the breast after breast-conserving surgery necessary in early breast cancer?	A	Radiation of breast is recommended for early breast cancer (Stage I/II).	A	Radiation of breast is recommended for early breast cancer (Stage I/II), but may be omitted in favorable tumors in women >70 years of age.
2	What is the appropriate radiation regimen after breast-conserving surgery?				
2-a	Is radiation of entire breast recommendable?	A	Radiation of entire breast is recommended.	A	Radiation of the entire breast is recommended.
2-b	What is the adequate dose/fractionation of radiation?	B	A dose of 1.8-2.0Gy and a total of 45-50.4Gy during 4.5-5.5 weeks are recommended for entire breast.	B	45-50.4 Gy in 4.5-5.5 weeks at 1.8-2.0 Gy is recommended to the entire breast. Alternatively, the Canadian fractionation of 40-42.5 Gy in 3 weeks, followed by a boost of 12.5 Gy could be considered in older women.
2-c	Is boost radiation of tumor bed useful?	B	Boost radiation of tumor bed is useful, as frequency of intramammary recurrence is	B	Boost radiation should be considered for most women unless there is a very wide margin in patients without lymphovascular invasion, extensive DCIS, or positive nodes. The minimum tumor bed dose should be >50 Gy.
3	Is radiation of lymph node region useful after breast-conserving surgery of early breast cancer?				
3-a	Can radiation of axillary lymph node region replace axillary dissection?	C	Axillary dissection and axillary radiation are comparable in terms of survival rate. However, axillary dissection is superior in axillary control, and therefore, axillary radiation cannot be aggressively	C	Axillary surgery provides prognostic information and controls the axilla. Axillary radiation could be considered in a clinically negative axilla if prognostic information is not useful.
3-b	Is radiation of axillary	D	Postoperative axillary radiation must not be	C	Axillary radiation should be given

	lymph node region after axillary dissection useful?		performed in patients whose axillary lymph node was sufficiently dissected.		in patients with an inadequate dissection, matted axillary nodes, or gross Extranodal extension.
3-c	Is prophylactic radiation of supraclavicular lymph node useful?	C	Radiation of supraclavicular lymph node is possibly useful in patients who test positive for 4 or more metastases in axillary lymph nodes. There is, however, no sufficient evidence for recommendation.	B	Radiation of the supraclavicular lymph nodes is indicated in patients with 4 or more positive axillary nodes.
3-d	Is prophylactic radiation of the parasternal lymph node region useful?	C	No supporting evidence is available, since recurrence is rare in the parasternal lymph node region of patients who underwent breast-conserving therapy.	C	Internal mammary node radiation could be considered in patients at extremely high risk of nodal involvement; however its effect on survival is likely small and it complicates radiation treatment.
4	What is the appropriate timing to initiate chemotherapy and radiation post breast-conserving surgery?				
4-a	What is the optimal order of radiation and chemotherapy post breast-conserving surgery	B	Prognosis is not affected, whichever comes first- radiation or chemotherapy.	B	Prognosis is not affected, whichever comes first- radiation or chemotherapy.
4-b	When should radiation be initiated?	C	Sufficient evidence is not available as to the time of starting radiation, regardless of postoperative chemotherapy.	C	Radiation therapy should start within 3-8 weeks of surgery if no chemotherapy is planned for invasive carcinoma and 12 weeks for DCIS. It should start within 3-6 weeks of chemotherapy. Little data exists regarding exact timing.
Radiotherapy after breast-conserving surgery in DCIS					
5	Is radiation necessary after breast-conserving surgery in DCIS?	A	Radiation is required after breast-conserving surgery in DCIS.	A	Most patients benefit from breast irradiation after breast-conserving surgery for DCIS in regards to local control, but not survival. There may be a subgroup of patients with very small low grade DCIS that is widely excised for whom radiation could be omitted.
6	In which DCIS cases can radiation be omitted after breast-conserving therapy?	C	Sufficient information is not available concerning DCIS cases for which radiation after breast-conserving surgery can be	B	
7	What are the risk factors for local recurrence after breast-conserving therapy in DCIS?	B	Histopathological factors for local recurrence include comedo type, advanced nuclear atypicity or low differentiation, and positive resection stump, patient's risk factor	B	Histopathological factors for local recurrence include high grade, comedo-type, close or positive margins, and tumor size.

8	What is the form of local recurrence after breast-conserving therapy in DCIS	B	Invasive cancer accounts for about half of recurrences after breast-conserving therapy in DCIS.	B	Invasive cancer accounts for about half of recurrences after breast-conserving therapy in DCIS.
---	---	---	---	---	---

Q No.	Questionnaire	Japan		U.S.	
		Recommended Grade	Answer	Recommended Grade	Answer
Radiotherapy after breast-conserving surgery-other thing to consider					
9	In which cases is radiation contraindicated after breast-conserving therapy?	D	Absolute contraindication: Pregnant women and the patients whose affected breast/chest wall was previously radiated. Relative contraindication: Patients who cannot raise the affected arm in dorsal position. Collagen disease patients with pachydermia or systemic lupus	B	Absolute contraindication: Pregnancy, prior radiation to the same area. Scleroderma. Relative contraindication: Systemic lupus, BRCA1-2 carrier
10	Will radiation after breast-conserving therapy cosmetically affect the breast?	C	Cosmetic effect of radiation of entire breast is minimal. While boost radiation may have a short-term adverse cosmetic effect, there is no long-term effect	C	Cosmesis is related to: extent of surgery, breast size, dose homogeneity, use of boost radiation, and dose fraction size. Fibrosis and telangiectasia can occur late.
Radiotherapy after mastectomy in advanced breast cancer					
11	Is radiation recommended after mastectomy?				
11-a	Will radiotherapy improve the control rate of recurrence in chest wall?	A	Radiation after mastectomy improves the control rate of chest wall in patients with 4 or more metastases in axillary lymph nodes.	A	Postmastectomy radiation improves locoregional control in patients with 4 or more positive axillary nodes, T3-4 cancers, positive margins, and possibly in patients with 1-3 positive nodes with a high ratio of positive to dissected nodes or extensive lymphovascular invasion.
11-b	Will it improve survival rate?	B	Radiation after mastectomy on top of adequate systemic treatment can improve the survival rate of patients with 4 or more metastases in axillary lymph nodes, as they have high risks of recurrence in chest wall.	B	Postmastectomy radiation improves locoregional control in patients with 4 or more positive axillary nodes, and T3-4 cancers, and possibly in patients with 1-3 positive nodes.
11-c	What is the indication?	-	Radiation after mastectomy is recommended for patients with 4 or more metastases in axillary lymph nodes.	A	4 or more positive axillary nodes T3-4 primary cancers 1-3 positive nodes with >25% involvement and possibly with

					extensive lymphovascular invasion.
--	--	--	--	--	------------------------------------

Q No.	Questionnaire	Japan		U.S.	
		Recommended Grade	Answer	Recommended Grade	Answer
12	What is the appropriate radiotherapy regimen after mastectomy?				
12-a	What is the appropriate radiation	A	Inclusion of chest wall is highly	A	Chest wall
		B	Inclusion of supraclavicular fossa is highly recommended.	A	Supraclavicular nodes for patients with positive nodes
		C	Parasternal lymph nodes are frequently included, but there is no sufficient evidence	C	Internal mammary nodes for patients with medially located tumors with positive nodes.
12-b	What is the right dose/fractionation?	C	Sufficient information is not available concerning total dose or a single dose.	C	Fractionation similar to breast conserving surgery should be considered.
13	Is postoperative radiation useful in patients who received preoperative chemotherapy?	B	Postoperative radiation is recommended in a majority of locally advanced tumor patients who received preoperative chemotherapy.	A	All patients who received neoadjuvant breast cancer for documented locally advanced cancers should receive postoperative radiation, despite any response.
14	What is the right order of chemotherapy and radiotherapy post mastectomy?	C	Sufficient information is not available concerning which should be performed first, systemic therapy or radiation after	B	Postmastectomy radiation should be given after chemotherapy to assure adequate doses of chemotherapy.

Q No.	Questionnaire	Japan		U.S.	
		Recomm ended Grade	Answer	Recomm ended Grade	Answer
15	Is breast reconstruction plus postoperative radiation safe after mastectomy?				
15-a	What is the right order of breast reconstruction and postoperative radiation after mastectomy?	C	Sufficient information is not available concerning the right order of breast reconstruction and postoperative radiation.	C	No level I evidence exists regarding timing. Institutional preference suggests that TRAM flaps be delayed until after radiation.
15-b	Is it safe, even if prosthesis is included in the radiation field?	C	It is unknown whether radiation is safe with prosthesis included in the radiation field.	B	The prosthesis does not interfere with radiation doses, but may complicate radiation planning.
Adverse events					
16	Will the incidence of secondary or contralateral cancer increase due to radiation after surgery of breast cancer?	A	Although the incidence of secondary or contralateral cancer increases after radiation, the absolute number of such cases is extremely small, and usefulness of radiation after surgery of breast cancer remains	A	Although the incidence of secondary or contralateral cancer increases after radiation, the absolute number of such cases is extremely small, and usefulness of radiation after surgery of breast cancer remains
17	Are the adverse events of radiation after breast cancer surgery acceptable?	A	Almost all patients have mild dermatitis due to radiation after breast cancer surgery, but the frequency of other adverse events is low and acceptable.	A	Adverse events include dermatitis, breast edema and fibrosis, pectoralis muscle fibrosis, rib fracture, pneumonitis, myocardial infarction, and second malignancies. Only the first 2 listed events are common and are usually mild and self-limited. The others are rare or asymptomatic.

Radiotherapy for metastasis					
18	Is radiotherapy useful for metastasis of cancer from breast to bone?	A	Radiotherapy is useful in alleviating pain of bone metastasis.	A	Radiation therapy for bone metastases is very effective to alleviate pain.
		C	Total dosage or fractionation method has not fully been established.	A	Limited or extended fractionation schemes are equally effective to alleviate pain.
19	Is radiotherapy useful for metastasis of cancer from breast to brain?	B	Radiotherapy is useful for metastasis of cancer from breast to brain.	A	Symptoms from brain metastasis from breast cancer are palliated with whole or partial brain radiation therapy.

Christina Kiel

We had a comparative discussion on American and Japanese clinical practice guidelines of breast cancer (surgical treatment, radiotherapy, and palliative care) at NCCN/JCCNB seminar. Concerning radiotherapy, I made comments based on American guidelines in line with research questions (RQs) from the guideline of the Japanese Breast Cancer Society. Then JCCNB compiled “Japan-U.S. comparison of clinical practice guidelines – radiotherapy” (see the attached document). Based on these results, the U.S-Japan comparative chart of both guidelines (including comments from NCCN) was made in both English and Japanese. Using the chart as a referring material, a two-day seminar was held both by the U.S. and Japan on January 13 and 14, 2007. At the seminar, we clarified the reasons for differences and discussed the issues occurred during the clarification.

The followings are the results of U.S-Japan comparison of guidelines on radiotherapy. Ten (52.61%) out of a total of 19 RQ results mismatched. Although minor mismatch items can be seen, no result was considered to be at apparent variant.

While in Japan the category C in guideline means “There is major agreement that the recommendation to adopt in the clinical practice is inappropriate since evidence is insufficient,” in the U.S. specialists considered the case as 2A or 2B without higher-level evidence.

(notes)

Category 2A: There is uniform NCCN consensus, based on lower-level evidence.

Category 2B: There is 70% of NCCN consensus based on lower-level evidence.

日本人研究者派遣事業

研究実績報告書

1. 派遣研究者

所属・職名：九州大学大学院 消化器・総合外科（第二外科）
氏 名：山下 洋市

2. 派遣先および研究指導者

国 名：米国
所在地：1515 Holcome Blvd., Houston, Texas 77030-4009
名称：MD Anderson Cancer Center
職 名：教授
氏 名：Peter W.T. Pisters

3. 主任研究者

所属・職名：国立がんセンター中央病院 肺内科 13A病棟医長
氏 名：大江 裕一郎

4. 派遣期間

平成 19 年 1 月 22 日～平成 19 年 3 月 2 日（40日間）

5. 研究課題

MD Anderson Cancer Center におけるがん専門医の育成方法

6. 研究活動の概要（最低 3,000 字以上にまとめる）

MD Anderson Cancer Center は、米国におけるがんの研究・教育・診断・治療を長年リードする存在である。今回、MD Anderson Cancer Center において、消化器・乳腺などのがん治療（外科）を一手に担っている「Surgical Oncology」部門の教授である Peter W.T. Pisters のもとで、具体的なフェロシッププログラムを観察し、実際にフェローやプログラム責任者である数人の教授と意見交換する機会を得た。また、病棟・外来・手術・カンファレンスなどに出席する機会を得ることで、がんの「チーム医療」がどのように実践されているかをつぶさに観察できた。その成果に関して下にまとめる。

(1) 卒後教育のコースに関して：

Medical Oncologist のフェロシップコースは、内科レジデント研修（3－4年間）終了後に米国全土で認定・制度化されている3年間のコースである。血液系・内分泌系・循環器系のフェロシップは別途内科系フェロ

ーシップとしてコース化されている。今回、MD Anderson Cancer Center の Medical Oncologist フェローシッププログラムの責任者である James L. Abbruzzese 教授と意見交換する機会を得た。MD Anderson Cancer Center の Medical Oncologist フェローシップコースでは、「Clinical Investigation」部門か 「Private Practice」部門をローテートした後、「Additional Laboratory Training」をローテートする仕組みになっている。このフェローシップコースを終了した者は、「Medical Oncologist」として認定される。MD Anderson Cancer Center で毎週開催される癌の診断・治療に関する各疾患カンファレンスには、必ず Medical Oncologist が参加しており、MD Anderson Cancer Center 全癌患者の治療方針の決定に関与している。また、患者の抗癌剤治療は一手に Medical Oncologist が担っている。米国では Medical Oncologist に確固たる地位が与えられていた。

Surgical Oncology と乳癌のフェローシップコースは外科レジデント研修（6年間）終了後のコースで、予想に反して米国全体として認定・制度化されているものではないようである。「Surgical Oncology」のフェローシッププログラム（3年間）の責任者である Steven Alan Curley と、「乳癌」のフェローシッププログラム（2－3年間：原則3年）の責任者である Henry Mark Kuerer とそれぞれ意見交換する機会を得た。実際に両プログラムのシラバスを頂いた事は非常に有益な事であった。両フェローシッププログラムの目的は、「がん診療におけるリーダーを育成する」という事で共通していた。「臨床」、「研究（遺伝子関連）」、「疫学（臨床研究の進め方を含む）」、「病理」、「Medical Oncology」、「Radiation Oncology」などをローテートするプログラムとなっており、それぞれの「Program Leader」が責任を持って教育にあっている。3－4カ月に一度設けられる Program Leader との面接によってフェローは自己評価・反省を促される。また、Program Leader もフェローから評価される仕組みになっている。積極的な学会発表・論文発表が推奨されており（学会費・交通費・出張費は病院持ち）、筆頭著者として臨床・研究それぞれの分野で論文を最低1編ずつ書くように指導しているそうである。毎週1回夕方にフェローカンファレンスが開催され、施設内の Associate Professor 以上のスタッフがそれぞれの分野の講義をしていた（私の滞在中は「臨床研究」に関する講義が行われていた）。また、2週に1回はフェローのリサーチカンファレンスが開催され、フェローの実験内容に関して積極的な討論が行われていた。フェローから聞いた話によれば、「臨床部門」をローテートする間はかなりの hard work を強いられているようであり、「レジデントの時よりきつい」とこぼすフェローもいた。実際、病棟管理はフェローとレジデントで切り盛りしており、手術は attending とフェローの2人で施行している事が多かった。「Surgical Oncology」および「乳癌」のフェローシップ終了に伴う認定資格などは無いようだが、MD Anderson Cancer Center でのフェローシップ終了という実績は、フェローの今後の就

職活動に絶対的に有利に働くという事であった。

2. 診療チームの構成法 :

今回は私の専門領域である肝・胆・膵領域の診療チーム構成法に関して見学してきた。MD Anderson Cancer Center では、「肝・胆道系」、「膵臓」という2領域に分かれて診療チームが構成され、カンファレンスが開催されていた。それぞれ、毎週1回夕方に「臨床系カンファレンス」が開催され、院内全患者の病歴・画像が提示され、その治療法が全体討論の後決定されていた。このカンファレンスには、Pathologist, Medical Oncologist, Radiation Oncologist, Surgeon, Physical Assistant などが必ず出席しており、時に Psychiatrist, Social Worker などの姿も見えた。カンファレンスの司会は「Medical Oncologist のチーフ」が行っていたが、屈託のない意見交換がなされ、治療決定が「外科寄り」になったり「内科寄り」になったりする事はないように感じた。また、臨床系カンファレンスとは別に、毎週1回夕方に「疾患カンファレンス」が開催され、ongoing の clinical study や translational research に関する討論が行われていた。このカンファレンスには、Pathologist, Medical Oncologist, Radiation Oncologist, Surgeon などの他、Biostatistician も参加していた。月1回（私の滞在中2回）は National Cancer Institute などから著名な研究者を招待して講演をしてもらい情報収集に努めているようであった。

3. Clinical study の進め方 :

肝・胆・膵関連の Translational Research の基礎研究部門のチーフである Paul J Chiao と意見交換する機会を得た。臨床研究が開始する段階で、それぞれの Translational Research に専属のスタッフ（最低2人）が付き、学内委員会資料の作成・統計的な処理・患者への説明・報告書の作成などを請け負っており、日本での「医師主導型」の Clinical Study の進め方とはかなり異なっていた。また、様々な所でたくさんの「ボランティア」が活躍していた。資料提出から学内委員会通過までの期間が日本に比べて非常に早く（2週間前後との事であった）、自動的に様々な事が流れていく印象を受けた。しかし、アメリカにおいても FDA が関与する phase III 試験には厳しい制限が設けられており、必要経費も膨大であるとの事であった（数億円）。

4. 患者の人的サポートシステム :

MD Anderson Cancer Center における患者・家族の人的サポートシステムとしては、Oncology nurse, Psychiatric nurse, Social worker, Minister などの存在に支えられていたが、日本と比較して治療の中心が入院から外来へ移行しており、Social worker がその中心的役割を果たしているように感じた。患者・家族がくつろぐ場所（広場のような所：コーヒーを無料で飲める場所もあった）が院内に数多く設置されており、院内の美しい Chapel には、ボランティアが常駐していた。

7. 派遣事業の成果

- ・ MD Anderson Cancer Center の「Medical Oncologist」、「Surgical Oncologist」および「乳癌」のフェローシッププログラムの責任者（James L. Abbruzzese、Steven Alan Curley、Henry Mark Kuerer）と意見交換をする機会を得たことで人的交流ができ、今後日本で新しくプログラムを作成する場合にこの人脈を有効に活用できる可能性が高い。
- ・ MD Anderson Cancer Center における「Surgical Oncology」と「乳癌」のフェローシッププログラムの募集要項や具体的な「シラバス」を頂いた事で、日本で新しくフェローシッププログラムを作成する場合の貴重な資料となる。
- ・ MD Anderson Cancer Center におけるがんの「チーム医療」を肌で感じる事ができ、がんに関する診療チームの構成が理解できた事。日本ではなじみの薄い「Medical Oncologist」の位置づけなども理解できた。
- ・ MD Anderson Cancer Center における Translational Research をはじめとした Clinical study の進め方を理解できたこと。その制度など日本と異なる点が明確となり、問題点が鮮明となったこと。
- ・ MD Anderson Cancer Center における患者の人的サポートシステムを理解する事で、医療の基本が「サービス業」であることを再認識し、高齢化社会を迎える日本にも病院内「ボランティア」を有効に利用すべきだと感じた。

8. 成果の評価（主任研究者が上記の成果を採択研究課題にどのように反映させたか具体的に記載し、記名すること）

「効果的かつ効率的ながん専門医の育成方法に関する研究」の目的は、米国との教育制度や医療システムの違いを考慮した上で、わが国の土壌に合い、また米国とも肩を並べうる腫瘍医を育成し、質の高い医療を充実させる事である。

今回、アメリカ有数のがん治療施設である MD Anderson Cancer Center におけるフェローシッププログラムを学び、具体的な「シラバス」などを参照しながらプログラム責任者などと人的交流を生かして、新しい日本独自のがん専門医育成方法考える上で参考とした。

また、MD Anderson Cancer Center における診療チームの構成、Clinical study の進め方、患者の人的サポートシステムなどを理解する事で、1.腫瘍医の役割の明確化と診療体系の改善や、既存の専門医制度をも考慮した制度の改組、2.腫瘍医に対する社会的啓蒙の促進と政策的、財政的基盤の整備などを議論していく上での参考になった。

主任研究者 大江 裕一郎

研究実績報告書

1. 派遣研究者

所属・職名：北海道大学病院 助教
氏 名：蝦名 康彦

2. 派遣先および研究指導者

国 名：米国
所 在 地：ニューヨーク州ニューヨーク市
名 称：メモリアル・スローンケタリング癌センター
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
職 名：婦人科部門部長
Chief, Gynecology Service
氏 名：リチャード・バラカット
Richard R Barakat

3. 主任研究者

所属・職名：慶應大学医学部産婦人科 教授
氏 名：青木 大輔

4. 派遣期間

平成 19年 5月 15日～平成 19年 11月 14日（184日間）

5. 研究課題

子宮体癌に対する標準的化学療法確立に関する研究

6. 研究活動の概要

（1）子宮体癌に対する手術治療と術後補助療法標準化の検討

子宮体癌は、米国において婦人の癌死亡の第4位を占め、年間41,200名が新規に診断され、7,350名が死亡している（2006年）。これは日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告による、日本の新規子宮体癌症例4,575例（2005年）のおよそ10倍である。子宮体癌に対する主たる治療は手術療法であるが、術後補助療法として米国では放射線療法が標準とされているのに対し、わが国では広く化学療法が用いられている点での違いを認める。しかし、このような術後補助療法に関して、レベルの高いエビデンスはいまだ十分得られてないのが実状であり、米国においてはいまなお主体である放射線療法に、化学療法を組み合わせる trial が行われており、NCCNの最新ガイドライン（2008年 v.1）にもその変化が反映されている。これらのことから、わが国においても、子宮体癌の術後化学療法について質の高いエビデンスを創出することのできる臨床試験を実施することが期待されている。そのためには米国の術後治療を含めた子宮体癌

治療の実態を調査・把握することは重要である。

そこで、まず米国の高度癌センターのひとつである Memorial Sloan-Kettering Cancer Center(以下 MSKCC)において、子宮体癌に対する手術療法および術後治療法について調査を行なった。Department of surgery, Gynecology Service の Richard Barakat 博士, Dennis Chi 博士らの執刀手術を見学し、各々の症例の詳細についてや、具体的な手術手技および使用機材などについて意見交換を行なった。子宮体癌症例に対しては、ほとんどの手術が腹腔鏡下で行われており、合計 31 例の腹腔鏡下手術(腹腔鏡補助下腔式子宮全摘術・両側付属器摘出術+腹腔鏡下骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術)と腹腔鏡手術に不適とされた 6 例に対する開腹手術(腹式単純子宮全摘術・両側付属器摘出術+骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術)を見学調査しえた。また週 1 回開催される婦人科治療方針カンファランス(婦人科癌治療に關与する surgeon (婦人科医), medical oncologist, 放射線治療医, 放射線読影医, 病理医, 看護スタッフなどが一同に集まる)に参加し、治療方針決定までのディスカッションを経験した。また外来クリニックでの診療や、放射線治療の現場にも出向いて、子宮体癌治療全体の実状についても調査した。

米国においては、婦人科癌を対象とした大規模な臨床試験は、Gynecologic Oncology Group (以下 GOG) が中心となって行われている。わが国でも 15 施設が GOG Japan として、その臨床試験に参加を開始したところである。その現状を調査するために、7 月 19 日〜22 日までペンシルバニア州フィラデルフィア市で開催された GOG の 75th Semi-Annual Meeting に参加した。その初日に開催されたシンポジウムのテーマが "Current controversy in corpus malignancies: State of the Science" というものであり、体癌治療に関する最新の controversy に対して賛成派と反対派をとり解説するものであり、術後療法についての最新の考えと状況を知るために有用であった。また、化学療法・分子標的治療を中心とした、癌集学的治療に関する最新知見を得るために、6 月 1 日〜5 日までイリノイ州シカゴ市で開催された ASCO (American Society of Clinical Oncology) の 43th Annual Meeting に参加した。

さらに、10 月 10 日から 1 ヶ月間は、テキサス州ヒューストン市のテキサス大学 MD アンダソン癌センター (University of Texas, MD Anderson Cancer Center ; 以下 MDACC), Department of Gynecologic Oncology において、Robert Coleman 博士のもとで、多数の臨床試験の現状、手術や clinic での診療を見学・調査した。また、週 2 回の disposition conference (難治症例のみに限って、治療方針決定のために行われるもの。婦人科医、放射線科治療医、放射線科読影医、病理医、多数の Research nurse が一同に集まる)、および週 1 回の multidisciplinary conference にも参加し、治療方針決定までのディスカッションを経験した。

(2) 米国婦人科腫瘍専門医養成プログラムの研究と高度先進的医療導入に関する検討

進行子宮癌および卵巣癌に対しては、難度の高い根治手術と化学療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療が必要である。米国では、婦人科腫瘍専門医制度が確立されており、一般産婦人科医とは別の subspecialty となっている。そして進行症例における骨盤除臓術、脾摘、腸管切除術、横隔膜ストリッピング手術などの拡大合併切除術時における全ての手術手技を、婦人科腫瘍専門医が一括して行なう施設もあり、MSKCC の Dennis Chi 博士は卵巣癌手術に他臓器合併切除を組み合わせた治療経験を多数発表しており、Neoadjuvant chemotherapy ではなく、極力 primary debulking を目指すことが予後改善につながるというスタンスである。今回、Chi 博士らの卵巣癌に対する debulking surgery (他臓器合併切除を含むもの) を合計 16 症例、子宮癌に対する骨盤除臓術を 3 例 (術中照射例 1 例を含む) 見学調査した。そして、実際の手技や機材についてディスカッションするとともに、MSKCC にて合併切除術を現状のように婦人科単独で行ない得るまでの過程について、聞き取り調査を行なった。

一方、前述のような拡大手術ばかりではなく、低侵襲・機能温存手術への先端的取り組みも盛んに行われていた。初期浸潤子宮頸癌に対する radical abdominal trachelectomy を計 2 例、Sentinel lymph node navigation (すべて laparo 下のリンパ節郭清) を 3 例見学した。また双方の施設ともに、da Vinci を用いた robotic surgery が導入されていた。MSKCC ではまだ導入当初であり、婦人科として 2 例目となる症例から連続する 2 例 (ともに子宮体癌に対する腹腔鏡補助下腔式子宮全摘術+腹腔鏡下骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術) 見学した。そして MDACC においては、より早期から robotic surgery が導入されており、毎週 1-2 例ずつ行われていた。Pedro Ramirez 博士の laparoscopic radical hysterectomy (通常の laparoscope による 1 例と robotic surgery を用いた 2 例) を見学調査し、腹式手術や通常 of 腹腔鏡下手術との相違について、ディスカッションを行なった。

さて、わが国での婦人科腫瘍専門医制度は立ち後れていることは否めず、婦人科腫瘍暫定指導医を認定し、専門医試験が 2006 年から始まったところである。日本とアメリカとは、学部生から含めての医学教育のシステムが違うので、一概に比較はできないことも確かである。今回、実際に resident や fellow として研修中の医師に聞き取りを行なうとともに、プログラムの実状について調査を行ない、日本における専門医養成のために必要な点を模索した。MSKCC, MDACC ともに、毎週のように多数のレクチャーが行われており、Dr. Hoskins の”婦人科の post & future”と題した、アメリカの婦人科癌治療の現状と今後の予測に関する講演、基礎研究の成果を発表する”癌の再発”に関するシンポジウム、病理医の Dr. Soslow が行なった”卵巣癌病理についての基本”のレクチャー、Dr. Barakat による”アメリカの専門医更新制度”について、Dr. Chi と Dr. Leito が行なった”再発卵巣癌に対する手術治療の debate”, Duke 大学の Dr. Valea が行なった”エビデンスに基づく周術期管理”などにも参加した。また、MDACC では

fellow, resident を対象とした教育目的のカンファレンスやミーティングにも参加し、その内容について調査した。

7. 派遣事業の成果

(1) 子宮体癌に対する手術治療と術後補助療法標準化の検討

(1) - a 子宮体癌に対する手術治療について

1988年以来、子宮体癌はFIGO分類surgical stagingが用いられるようになっており、重要ないくつかの予後因子は、手術によってはじめて得られる。予後因子は、年齢、人種、ホルモン状態に加えて、子宮因子（組織型、分化度、筋層浸潤の程度、頸部浸潤、脈管侵襲）および子宮外因子（付属器転移、その他の腹腔内病変、腹腔細胞診、骨盤リンパ節転移、傍大動脈リンパ節転移）に分けられる。腹腔内の観察、腹腔細胞診の採取、子宮全摘、骨盤および傍大動脈リンパ節のサンプリング、およびこれら検体の病理学的な分析が正しいステージングのためには不可欠である。よって腹式子宮全摘術および両側付属器摘出術が必須の術式であり、進行例ではこれにくわえて骨盤および傍大動脈リンパ節郭清が必要となる。MSKCCでは、リンパ節サンプリングを行なうか否かは基本的に術者にまかされているが、1) 筋層浸潤が1/2以上、2) 子宮頸部、付属器、ほかの子宮外に腫瘍が進展している、3) 漿液性、明細胞、未分化、扁平上皮癌、4) 明らかにリンパ節が腫脹している、症例では原則的に行なっている。そして筋層浸潤の程度に関しては、手術時に肉眼診断および迅速病理診断を行なっている。ただし、米国の現状としては、多くの患者は適切なsurgical stagingをうけておらず、せいぜいリンパ節を触診するか、腫大した部分のみ摘出するか、もしくはリンパ節については全く無視されている。そして組織型、分化度、筋層浸潤の情報のみにより、術後照射を受けている例が少なくない。National Cancer Databaseによると、2,937例の子宮体癌患者のうち、わずか30%しかリンパ節郭清をうけていないとされる。そしてもうひとつの問題として、Gynecologic Oncologistが治療した場合には83%はリンパ節サンプリング（平均19.5個）を行なうのに対し、general gynecologistではわずか26%しかリンパ節サンプリング（平均7.7個）を行なっていないという現状も報告されている。

MSKCCでは1993年から2004年の間に、子宮体癌治療に関してparadigm shiftがあったとBarakat博士は報告している。これは、腹腔鏡手術の増加と、完全なsurgical stagingのルーチン化、そして術後全骨盤照射使用の減少である。最近ではI期の子宮体癌に関するsurgical stagingの方法が、腹腔鏡補助下腔式子宮全摘術と付属器摘出+腹腔鏡下骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術に変わってきている。いくつかの後方視的検討による腹腔鏡下術式と開腹手術との比較では、摘出リンパ節数は同様、手術時間は延長、在院日数の短縮そして生存期間は変化しないとされている。このように腹腔鏡下手術による子宮体癌のsurgical stagingは、たしかに魅力的ではあるが、癌治療としての同等性に関しては、2005年8月に終了したGOG LAP-2 trial（臨床進行期stage IまたはIIa期の症例を対象として、手術合併症、周術期および術後のmorbidityとmortalityに関して、LAVHと開

腹の子宮全摘術とを比較) の2,600例以上のlong-term follow-up dataの最終結果を待たなくてはならない。短期的な結果で(以下腹腔鏡下 vs. 開腹)は, 術中の他臓器損傷頻度は, 同等で (9.5% vs. 7.6%, $p=0.11$), 有害事象は少なく (27.5% vs. 36.9%, $p<0.001$), 中等度(CTC grade 2)以上の合併症も少なく (14.3% vs. 21.1%, $p<0.001$), 在院日数が短かった (median 3 days vs. 4 days, $p<0.001$). そして術後6週以内の死亡例は8例 (0.5%) と6例 (0.7%) ($p=0.579$) で差を認めていない。

MSKCCにおける子宮体癌症例に対する腹腔鏡下手術(腹腔鏡補助下腔式子宮全摘術・両側付属器摘出術+腹腔鏡下骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術)は, 以下の手順で行われている。緩い碎石位で, 子宮へマニピュレーターを挿入。術者・助手あわせて3人で行なう。4ヶ所ポートを挿入し, 骨盤内の操作は臍ポートからカメラを挿入して, 左に術者が立ち下腹部正中(恥骨上)ポートからargon beam coagulator(ABC)を使用して行なう。骨盤リンパ節は外腸骨, 閉鎖節, 内腸骨節のみを。鉗子でつまんで浮かせながらABCで切開する方法である。子宮動脈と尿管トンネルの位置は確認するがこの時点で切断はしない。傍大動脈リンパ節(PAN)生検の時には左右を交代して, 下腹部正中ポートからカメラを挿入して, 頭側へのぞきこむような形になる。PANは左右に分けているが, いずれでも下腸間膜動脈下のレベルまでである。そしてVaginal cylinderを挿入して前腔円蓋を開け, その後は腔式操作に移り, 子宮動脈の処理, 基靭帯の処理と腔壁閉鎖を行なう。ポート挿入から終了まで1時間半〜2時間程度。体内結紮は用いず, リガシユアを多用している。

MSKCCでは, 2001年に前述のGOG LAP-2 trialに参加した時点から子宮体癌症例に対する腹腔鏡下手術が増えており, LAP-2 trailへ実に169例を登録している。また実際にリンパ節郭清をおこなった症例の割合は1993年の28%から2004年には82%と増加している。また平均の摘出リンパ節個数は4個(1993年)から21個(2004年)になっている。術後治療に関しては, 従来の子宮因子(分化度や筋層浸潤の程度)のみではなく, surgical stagingによる情報をもとにするようになり, 術後の骨盤照射の頻度は16%(1993年から1998年)から9%(1999年から2004年)に減少した。そして1993〜1998年と1999〜2004年とを比較すると, 全生存率に差を認めなかった。医療コスト(1995年から2004年)の面では, 全ての医療コストに関しては増加していたが, 骨盤照射に関するコストは減少していた。

(1)-b 術後補助療法について

米国のデータでは子宮体癌の再発は, 腔などの局所再発72%, 骨盤内再発16%, 遠隔再発8%とされているが, 初期子宮癌症例に対し, 術後照射が生存に寄与するというエビデンスはでていない。3つのprospective randomized trialはすべて, 初期子宮癌に対する術後照射は局所骨盤コントロールの向上には寄与するものの生存には関係しないという結果である。(1)Aaldersらはsurgical stagingをしていない患者540名(TAH+BSO)を対象として, 腔への照射に加えて術後骨盤照射をするかどうか検討している。骨盤照射を追加した群での局所再発率は1.9%としない群の6.9%に比較して低かったが, 5年生存率(91%と

89%) に差を認めなかった。(2)PORTEC trial は, Stage IC(grade 1 か 2). Stage IB(grade 2 か 3)症例を対象として,リンパ節郭清なしでTAH+BSOのみ行なった。その後,骨盤照射(46Gy) vs. 照射なしかの群で,同様の結果を出している。すなわち5年間の局所再発率は照射群で4%,非照射群では14%と高かったが,生存率(81%と85%)には差を認めなかった。(3)GOG 99では,surgical staging(TAH+BSO+lymphadenectomy)後のintermediate-risk症例(stage IB, IC, II)を対象として,やはり骨盤照射 vs. 治療なし,の検討を行なっているが予後に対する寄与を認めなかった。後治療なしの群における再発は膣が最も多かった。一方, Leeらの21,249例にのぼるretrospectiveな検討では,adjuvant RTはIC症例では,全生存に寄与したとする報告がなされた。PORTEC-2 trialはStage I-IIA症例(ただしStage IIAではgrade 3および筋層浸潤>1/2をのぞく)を対象とし,ATH+BSOのあとに骨盤照射 vs. vaginal brachytherapyをランダム化しており,2006年秋に終了し解析結果は2008年以降となっている。なおJGOG2033では,骨盤照射群 vs. CAP療法群とを比較している。stage IIおよび腹腔細胞診陽性stage IIIAに限ると,CAP群が5年生存率で優っていたという結果については,2007年のGOGシンポジウムにおいてもChicago大学のDr. Flemingが取り上げていた。

現在は,PORTEC-3 trial (Phase III Randomized Study of Concurrent Chemoradiotherapy Followed By Adjuvant Chemotherapy Versus Pelvic Radiotherapy Alone in Patients With High-Risk Stage IB-III Endometrial Carcinoma)が行われている。high risk症例に対して術後に.CDDPを併用したChemoradiation+adjuvant chemotherapy (TJ4コース) (Arm 1) vs. 骨盤照射単独(Arm 2)との比較を行なうものである。

また2007年のASCOで発表があったA randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991)は,術後I, II, IIIA(PC陽性例のみ), IIIC(骨盤リンパ節陽性例のみ)を対象としている。骨盤照射+vaginal brachytherapyをコントロール(RT単独)として,その前後に化学療法を追加したRT+CT群と比較をしている。現時点では,推定される5年PFSが,RT+CT群が82%とRT単独群の75%を上回っているという結果が出ている。結果の中でHodbergは,CT群とCT+RT群を比較するtrialが必要であると述べている。

なおNCCNのガイドラインUterine neoplasm(2008年v.1)において,術後化学療法については現在トライアル中である旨が,新たに記載され上述の2つのトライアルが紹介されている。

一方,進行子宮体癌症例に対する,化学療法を中心とした最近の検討に関しては以下のようにまとめることができる。GOG 122では,minimal residual diseaseを有する,stage IIIおよび腹腔内病変のあるstage IV症例を対象としている。全腹部照射(WAI) vs. 7サイクルのAP療法;doxorubicin (60 mg/m) +cisplatin (50 mg/m)を比較している。AP療法は,照射に比較してPFSとoverall survivalが上回っていた。しかし急性毒性はAP療法の方が強かった。再発の頻度は高く,

骨盤、腹部ともに見られたとしている。

GOG 177では、進行または再発子宮体癌273例を対象として、AP療法 (doxorubicin + cisplatin) vs. TAP療法 (doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel with filgrastim support)を比較している。TAP療法で生存期間の延長 (median PFS 8.3 vs. 5.3; $p < 0.01$, median OS 15.3 vs. 12.3; $p = 0.037$) を認めたが、末梢神経に関する副作用が多かった。

GOG 184は、surgical stage III (残存腫瘍2 cm未満) の症例を対象として、術後骨盤±傍大動脈±腔照射を行い、その後にAP療法 vs. TAP療法かにrandomizeして6コース行い、比較するものである。2004年に登録終了となり、結果が待たれる。またGOG 9908は、逆にAP療法のあとで全腹部照射を行なうtrialであり、feasibleであるという結果になった。

現在進行中のものが、GOG209であり、これはGOG Japanも参加しているtrialである。TC療法 (carboplatin and paclitaxel) がTAP療法 (doxorubicin, cisplatin and paclitaxel)と比較して、生存という観点で同等の治療効果をもつかどうかを調べるのが主な目的である。そして、副作用 (とくに末梢神経障害と感染症の面で) では、TC療法がまさっていないかどうか大きな注目点である。

MDACCでは、GOGのtrialを含め総計50件ほどの臨床治験を現在進行で行なっている。独自で行なっているtrialの中で子宮体癌に関するものは、(1) A Phase II Study of RAD001 (mTOR inhibitor ; Everolimus) in Patients with Recurrent Endometrial Cancer, (2) Phase II Study of Cetuximab (Erbix) in Patients with Progressive or Recurrent Endometrial Cancer, (3) A Phase I/II Study of Gleevec/Taxol in Patients with Newly Diagnosed Stage IIIC or IV or Recurrent (any stage) Uterine Papillary Serous Carcinoma (UPSC)である。MDACCの婦人科は26人の医師スタッフ、13人のfellow、7人のレジデント、14人のadvanced practice nurse、14人のresearch nurse、15人の秘書、そしておよそ30人の基礎研究専属スタッフという、驚異的なマンパワーで運営されていることをぜひ付記したい。

以上、術後補助療法についてまとめると以下のようなになる。早期 high-risk 子宮体癌症例に対して、化学療法が生存に寄与したという randomized trial は3つ存在するが、放射線療法が生存に寄与したとする trial はない。NCCN のガイドライン最新版の変化をみても、米国において術後化学療法は option として患者に説明すべきところまで来ている。進行例が少ない疾患であるため、最優先で臨床試験に登録することが強く求められている。しかし、化学療法としては何が最適で、そして放射線療法と組み合わせるべきかなどという点は、まだ明確にされておらず、またシンプルに化学療法 vs. 放射線療法の trial は JGOG2033 の後、行われていない。

(2) 米国婦人科腫瘍専門医養成プログラムの研究と高度先進的医療導入の検討

進行卵巣癌症例の初回手術 (primal debulking surgery; 以下 PDS) で optimal を達成できる症例は、報告により 20%~98%と大きな差を認めており、術者の経験や技術、手術に対する姿勢によるところも少なくないとされる。そして米国において optimal の率が 75%以上の施設では、同じく 25%以下の施設と比較して、生存期間の中央値が 50%高いため、専門機関で卵巣癌治療を行なうべきとする報告もあり。さて PDS における実際の手術手技としては、(1) 両側付属器摘出術、子宮全摘術、大網切除術といった基本術式に含まれる手技、(2) 腹腔細胞診、腹腔内各所の生検、後腹膜リンパ節 (骨盤・傍大動脈) の郭清といった staging laparotomy に含まれる手技、そして (3) debulking surgery に含まれる、腹腔内各所の播種病巣の切除の手技に分けられる。そしてそれぞれの患者における病巣の進展の程度によって (1) および (2) で optimal となるのか、(3) を組み合わせればそれが可能なのか、また (3) に関する手技をどこまで行なうか、ということが重要となる。膀胱子宮窩、腸骨窩、傍結腸溝、横隔膜下などの腹膜の播種病変を腹膜ごと切除したり、ダグラス窩の直腸への浸潤、S 状結腸への浸潤、小腸への浸潤を認める場合には、腸管の部分切除を行なうことになる。PDS における radical な拡大術式については、MSKCC の Chi 博士が報告している。彼らは IIIC/IV 期症例に対して、スタンダードな術式を行っていた 2000 年までの成績と、上腹部腫瘍の合併切除を加えることにした 2001 年以降の成績を比較している。後半の時期には、横隔膜ストリッピングや摘出、脾摘、腓尾部切除、肝切除などが debulking のための手術手技に加えられている。これにより、optimal (< 1 cm) となる率が 50%から 76%に改善できたとしている。そして術中出血量と手術時間は延長したが、在院日数および術後合併症が増加することはない。PDS を目指すのか、NAC を行なうかという点に関しては、EORTC55971 の結論が待たれるところである。また primary であれ secondary であれ、optimal を目指す場合に、腸管切除・吻合や肝臓、横隔膜に対する手術手技が必要に場面がある。そのような手術を婦人科医が全て行っている日本の施設は少ないものと考えられるが、今後は婦人科腫瘍専門医として、卵巣癌の進展と経過について良く理解している婦人科腫瘍専門医が、合併切除まで含めたトータルな手術を安全に完遂できるような教育システムの構築をすべきかどうか早急に検討しなければならない。

さて、その専門医教育システムに関してであるが、日本とアメリカとは学部生から含めての医学教育のシステムが違うので、一概に比較はできない。アメリカでは一般の大学 4 年卒業後に medical school に 4 年間、その後に産婦人科の resident を 4 年間行なう。そして subspecialty を究めるための fellowship が (通常 4 年間) その後に用意されている。2007 年には、レジデントのマッチングした 21,845 名のうち 5.3%にあたる 1,155 名が Ob/Gyn の resident となっている。そして、(1) Maternal-Fetal Medicine, (2) Reproductive Endocrinology and Infertility, (3) Gynecological Oncology, (4) Urogynaecology and Pelvic

Reconstructive Surgery の4つが the Accredited Council of Graduate Medical Education (ACGME) と the American Board of Obstetrics and Gynecology (ABOG.) により, sub-specialty として認められている. そして a board-certified subspecialist として認定されるためには, ACGME の正式認可をうけた fellowship を行い, その上で試験をうけることが必要とされている. 2007年から新たに fellow となったのは, 全米で175人(内訳は Gynecol Oncology 43名, Maternal-Fetal Medicine 71名, Reproductive Endocrinology 34名, Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery 27名)であり, resident の数の約10分の1であり狭き門であるといえる. Program あたりの fellow 数は平均1.2人であり, ほとんどのプログラムは定員1名である.

MSKCC の fellowship は, 1年目は基礎研究, 2年目は clinic をカバーしながら medical oncology を中心に研修, 3年目は手術を中心とする婦人科が10ヶ月で, 残り2ヶ月は乳腺か放射線治療科を選択する. そして4年目は8ヶ月が婦人科で, colorectal service 2ヶ月, gastric and mixed tumor が1ヶ月, 残り1ヶ月は選択となっている. 一方 MDACC では, 初めの2年間は基礎研究, 後半の2年間に臨床研修となっており, やや研究者・academic position を意識したカリキュラムになっている. どちらの施設ともに, ほとんどの定型的手術は, fellow が執刀し staff doctor は, 指導役として助手をしていた. MSKCC の Fellow は, 腹腔鏡下手術(腹腔鏡補助下腔式子宮全摘術・両側付属器摘出術+腹腔鏡下骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術)や, また進行卵巣癌でよく用いられていた modified posterior exenteration を行ない得る. Staff の指導のもと, 骨盤除臓術における回腸導管の作成も行なう. MDACC では, Staff は指導役のみで, Fellow 2人が片側ずつ laparoscopic radical hysterectomy を行なっていた. 一般に腹腔鏡手術を数多く経験し, リガシユアやハーモニックスカルペルなどの機器や, 腸管自動吻合器の使用に早くから習熟するようになっている.

婦人科癌手術に高度先進医療を導入するか検討するとき, 同時に考えなければならないのが, わが国の婦人科癌治療における腫瘍内科医の役割である. MSKCC では婦人科手術を担当する医師は, Department of Surgery 中の gynecology service に属しており, 彼らは化学療法には全くタッチしていない. そして化学療法は Gynecologic medical oncology の腫瘍内科医が行っており, 完全に分業化されていた. それに対し, MDACC では婦人科腫瘍内科医もいるが, 婦人科に属する医師は手術・化学療法ともに行っており, 日本の大学病院のスタイルに近かった. MDACC の Department of stem cell transplantation and cellular therapy, Department of breast medical oncology の associate professor である上野直人博士から聞いた次のような話は大変興味深かった, 日本では, 婦人科医はもちろん, 外科医も化学療法を行なっているが, 今後もそうしていくのかを, よく考えるべきところに来ているのではないか? アメリカの腫瘍内科医は, 基本的に診断から治療(手術以外の, 化学療法, ホルモン療法など), そして supportive care までを, 連続かつ total に行なうシステムになっており, 基本的には全身の癌を対象とする. 手術治療以外に, 抗癌剤によ

る化学療法に限らず、分子標的治療など多数のオプションが出てきている中で、婦人科医がその全てに専門的であることは難しくなっているのではないかということであった。また、MSKCCでWilliam J Hoskins博士が行なった”婦人科のpost & Future”というアメリカの婦人科癌治療の現状と今後の予測についての講演で、彼は次のように述べていた。HPV ワクチンの効果が明らかになれば、2018年→2038年と、子宮頸癌の患者年齢は上昇する。そしてその時点で頸癌、外陰癌、陰癌の手術（特に大きなもの）はかなり減少するだろう。やがて子宮頸癌は歴史的疾患になるかもしれない。体癌はminimal invasive surgeryが主体となり、卵巣癌でも手術以外の薬物治療の成績が向上すれば、大きな手術は減少するだろう。そこで、近い将来に拡大手術手技よりは、medical oncology や genetic の知識・研修の重要性が現在より大きくなっていくであろう。そして乳癌治療に婦人科癌専門医が関わるかどうか大きな選択となる。という言葉は重みをもっている。

日本では婦人科癌の化学療法を腫瘍内科医が行なっている施設は、わずかであると考えられる。現状では外科が行なっているような他臓器の合併切除を含む拡大手術を行ったり、腹腔鏡手術や robot surgery のように低侵襲を目指した高度先進手術の導入を進めていきながら、その一方では最新の化学療法・分子標的治療も婦人科腫瘍専門医が、すべてカバーしていくことは、理想的である、ただし、その実現のためには、専門医教育もさることながら、現状の婦人科癌専門医をより集約化し、場合によってはその中で手術を主とする医師と、化学療法を主として行なう医師を分けるというアイデアもあり得るであろう。そしてその実現のためには、補助スタッフ（アメリカの Resarch nurse のような職種）を含めた、マンパワーのある機構づくりが不可欠であると考えられる。

8. 成果の評価

主任研究者 青木大輔

かつてわが国においては子宮における悪性腫瘍の大半を子宮頸癌が占め、子宮体癌は比較的少なかったことから治療対象の中心は自ずと子宮頸癌であり、子宮体癌に対する治療体制の確立はやや立ち遅れていた感がある。しかしながら近年わが国における子宮体癌の増加は著しく、その罹患率は子宮頸癌と同等に達したとされており、子宮体癌治療の up date は必然事項である。

こういった背景のもと、われわれは「子宮体癌に対する標準的化学療法の確立」を目指して様々な研究を行なっているが、より高い survival benefit を有し、安全性が確保された化学療法を選択していくためには手術療法、放射線治療などを含めた包括的な治療大系のなかで、個々の化学療法を評価していくことが不可欠である。ことに米国は子宮体癌罹患者が多く、手術療法、放射線治療、化学療法のいずれの治療経験も豊富であることから、そのデータの数々は大いに参考にすべきである。その一方、手術療法の術式選択や、術後補助療法の選択についてわが国と異なる部分があり、米国をはじめとする諸外国やわが国の治療成績を比較・評価する際にはこのバックグラウンドをよく把握してお

く必要がある。

したがって、今回の蝦名康彦氏の米国派遣はまさに、これらの情報収集を目的としたものであり、特に手術療法の現状についての報告は化学療法の治療成績に及ぼす影響も大であることから、大きな収穫があったといえる。

具体的には、米国の体癌患者の、「わずか30%しかリンパ節廓清を受けていない」ことなどから、化学療法の治療成績をはじめ、米国での種々の報告における進行期は必ずしも適確でないことを加味して評価しなければならないと考えられた。その反面、高度先進的医療導入施設では腹腔鏡手術が増加する一方でsurgical stagingが完全にルーチン化が実現していると報告しており、リンパ節廓清の対象についての統一見解がないわが国においても、術後化学療法の適切な評価のためにはこういった手法を取り入れることも一考である。

また、米国における術後全骨盤照射の減少と、それにもかかわらず全生存率に差がないこと、術後補助療法としての放射線治療が生存率に寄与したとの報告はないのに対して、進行癌では化学療法の方が効果があったとの報告がなされている。わが国では術後補助療法として、慣習的に化学療法を用いることが多く、放射線治療に対するエビデンスをほとんど持たずに来たが、今後も化学療法を中心としたトライアルを行なっていく上でこういった諸外国の現状を把握しなければならないばかりでなく、無駄な試験を省略することにも役立つ。

これらの蝦名康彦氏の報告は、本研究課題の主軸となっている現在進行中の子宮体癌化学療法に関する臨床試験の結果を諸外国のデータと比較・解釈する際に重要になる事項であるばかりでなく、次期臨床試験を立案する際にも「術式」の選択肢をそろえる、「surgical staging」の正確さを評価項目に入れるなど、有用な情報として活用することが可能であると考えられた。

研究実績報告書

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： 森田 信司

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市
名称： Biochemistry & 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 亘皓

4. 派遣期間

平成 19 年 3 月 20 日～平成 19 年 9 月 15 日 (179 日間)

5. 研究課題

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

6. 研究活動の概要

南カリフォルニア大学分子生物学教室 Peter Danenberg 教授の指導の下、Real-time PCR によるパラフィン包埋切片からの mRNA 測定法を用いて、進行大腸癌における腫瘍内血管・リンパ管新生関連遺伝子の研究を行った。

派遣期間中、欧米における大腸癌の診断・治療指針に関する最新資料を入手した。現在欧米における予防医学の現状を把握するために平成 19 年 8

月 13～16 日にジョージア州アトランタで行われた 13th CDC Cancer Conference に参加した。また進行大腸癌における血管・リンパ管新生研究の現状を把握するために、平成 19 年 9 月 7～8 日にフロリダ州マイアミで行われた World Congress on Gastrointestinal Cancer : 8th Annual Perspective in Colorectal Cancer に参加し最新の研究成果について見識を深めた。

【背景】

本邦では、生活習慣や食の欧米化に伴い、大腸癌の罹患率が年々上昇している。米国においては、大腸癌は悪性新生物の死亡原因第 2 位に位置しているのに対し、本邦では厚生労働省の統計によると現在第 3 位を占めている [1]。検診の普及や大腸内視鏡検査・注腸検査等の医療機器や技術の進歩と相俟って、早期癌も多数発見されるようになり、内視鏡的治療、鏡視下手術などによる治療技術の向上は著しい。一方で進行大腸癌に対する治療戦略も多様化しつつある。根治的治癒切除が得られる進行癌に対しても、手術単独治療に加えて、術前術後の補助化学療法、放射線療法などを組み合わせた集学的治療が行われている。

大腸癌化学療法は 1990 年に 5FU/Levamisole の併用療法が DukesC 大腸癌において死亡率を低下させたとの報告 [2] を皮切りに、1994 年には 5FU/LV 併用療法の有用性が示された [3]。その後、2004 年には 5FU/LV と比較して FOLFOX4 が StageIII 結腸癌補助療法として優れていることが示され [4]、6 年生存率で 4.4% 治療成績が向上したと報告された。現在、StageIII 結腸癌に関しては術後 FOLFOX 4 の化学療法を加えた治療が標準とされている。これらに加えて近年では上皮成長因子受容体 (EGFR) 抗体である Cetuximab や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 を加えた Regimen のランダム化比較試験も進行中である。特に 2004 年に米国 FDA にて血管新生阻害剤として認可された Bevacizumab は、標準化学療法である FOLFOX と併用投与することにより、切除不能進行・再発大腸癌患者の生存期間を 5 ヶ月延長したという報告がなされた [5]。一方、StageII 結腸癌については、MOSAIC 試験や NSABP C-07 試験において化学療法の上乗せ効果は示されなかった [6, 7]。2004 年 ASCO では、従来報告されている StageII の再発高リスク群 (T4、穿孔、閉塞、低分化等) に限定して投与することを推奨している [8, 9]。

Stage 分類は大腸癌の重要な予後予測因子とされているが、T3、T4 の判断やリンパ節転移の有無を術前に診断することは困難である。これらを反映する特異的 Biomarker は開発されておらず、術前に StageII、III を区別することは困難である。組織生検等で危険因子となる標的遺伝子が同定できれば、予後を予測するマーカーとなるだけでなく、化学療法を術後あるいは術前に如何に計画設定するかの一助となりうる。そこで我々は、近年大腸癌化学療法のトピックであり、腫瘍血管新生の中心的役割を果たす VEGF とこれ

に関連する遺伝子 (HIF1 α 、PDGFA、VEGFC、bFGF) に着目し、根治的に切除された進行大腸癌症例を StageII/III の 2 群に分類し、各群の mRNA 発現の比較検討を行った。

【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て根治手術を受けた StageII/III 大腸癌患者のうち、本試験の同意が得られた 50 例 (男性 31 例、女性 19 例)。平均年齢 67 歳。

Microdissection：手術切除標本は術後ホルマリン固定した後、パラフィンにて包埋した。まず 3 μ m に薄切した後、HE 染色にて癌部を同定した。その後、10 μ m の薄切切片を作製し、nuclear fast red 染色を施行し (American MasterTech Scientific, Inc., Lodi, CA)、癌部を manual および laser capture microdissection にて抽出した (P. A. L. M. Microlaser Technologies AG, Munich, Germany)。

RNA 抽出および cDNA 合成：パラフィン包埋切片からの 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: VEGFA、HIF1 α 、PDGFA、VEGFC、bFGF 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°C 2 分間、95 度 10 分間に引き続き 95 度 15 秒間、60°C 1 分間を 46 サイクルで行った。遺伝子発現量は β -actin との比で算出した。

統計：StageII/III 大腸癌における各 mRNA の比較は Mann-Whitney U 検定にて行った。また、PDGFA mRNA との相関関係は Spearman 順位相関にて検定した。

【結果】

PDGFA mRNA 発現：50 症例を StageII/III の 2 群に分類し比較した。PDGFA の mRNA 発現量は、StageIII で有意に高値であった。また、VEGFA、HIF1 α 、VEGFC、bFGF についてはそれぞれ有意差を認めなかった (Table 1)。

Table 1 Lymphangiogenesis related gene expressions in StageII/III colorectal cancer

Variable	mRNA level : median (range)		P value
	StageII (n=35)	StageIII (n=15)	
VEGFA	4.40 (1.92-24.57)	8.51 (1.53-13.16)	0.112
HIF1 α	1.12 (0.61-3.99)	1.10 (0.32-2.26)	0.539

PDGFA	0.45 (0.02-4.88)	0.90 (0.14-2.63)	0.023
VEGFC	0.07 (0.01-0.36)	0.03 (0.01-0.58)	0.761
bFGF	0.29 (0.01-5.75)	0.05 (0.01-1.11)	0.143

VEGFA と PDGFA mRNA との相関関係 : StageII/III とともに、正の相関関係を認めた。Stage 別にみると、StageIII 症例は相関がやや弱かった。一方、PDGFA と他の遺伝子間においては、有意な相関関係を認めなかった (Figure 1)。

【考察】

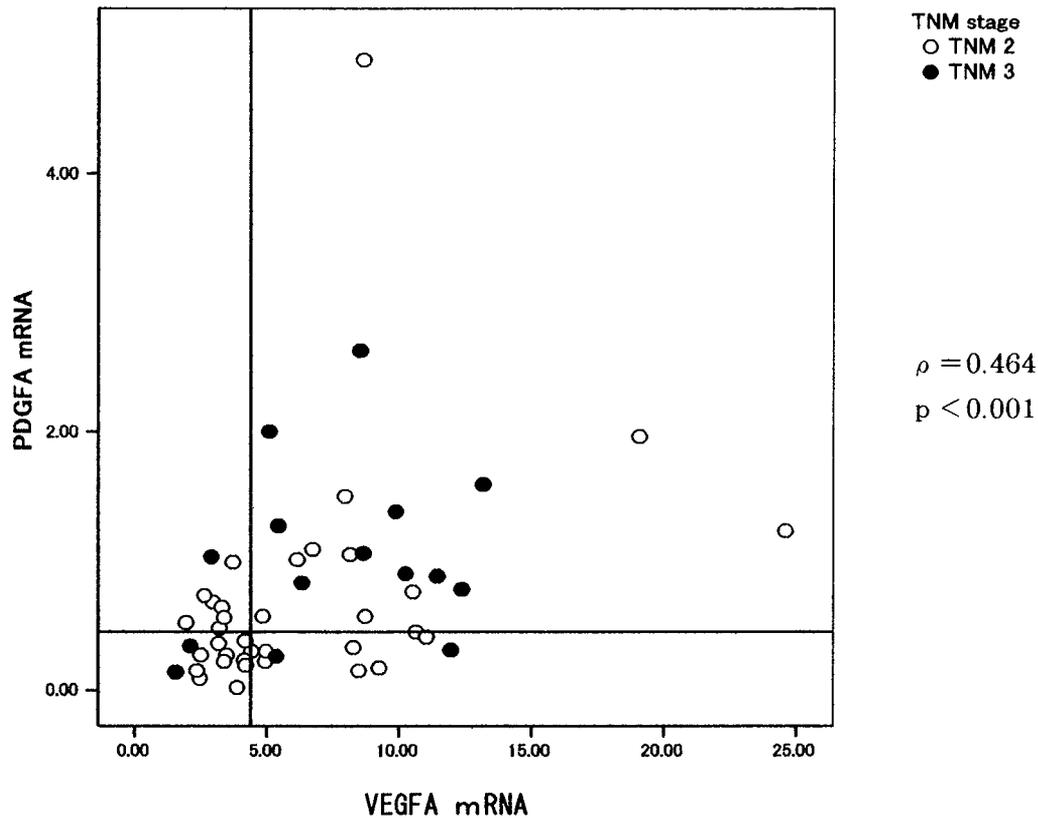
本研究によって、血小板由来増殖因子 PDGFA の mRNA 発現量が、原発大腸癌の StageII と III において有意に差がある事がわかった。その一方で、他のリンパ管新生に関与する遺伝子の発現は Stage 間で差は無かった。VEGFC や bFGF など従来指摘されているリンパ管に特異的に発現する遺伝子が Stage 間で差が無かった原因は、細胞間の相互作用や抑制によるものか、症例数が限定されているためかは明らかでない。2006 年の ASCO にて O'Connell 等が Proceeding Data として発表した、StageII/III 大腸癌の 757 遺伝子を対象とした mRNA 発現の解析結果が待たれるところである。本研究の結果から、大腸癌原発巣における PDGFA mRNA を調べることにより、進行度を術前にある程度予測することが期待でき、術前術後の化学療法を如何にデザインするかの指標になる可能性が示唆された。PDGFA は VEGF の上流に位置し、発現を調整する因子の 1 つとしても報告されている [13]。今後は、PDGF の一方のアイソフォームでありリンパ管新生に関与すると考えられる PDGF - BB [14] や、受容体である PDGF β R の発現量についても解析し、PDGF 抗体あるいは受容体抗体を単独あるいは併用して用いた際の治療効果や予後に関して検討していく必要があると考える。

【文献】

- 1 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al : Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66
- 2 Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al : Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med 1990;322:352-8
- 3 Wolmark N, Rockette H, Mamovnas E, et al : Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. J Clin Oncol 1999;17:3553-9
- 4 de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al : Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18:2938-47

- 5 Hurwitz H , Fehrenbacher L, Novotny W, et al : Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer The newengland journal of medicine. N Engl J Med 2004;3:2335-42
- 6 Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al : Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Eng J Med 2004;350:2342-51
- 7 Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al : Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. 2007;1:2198-204
- 8 Van Cutsem E, Dicato M, Wils J, et al : Adjuvant treatment of colorectal cancer (current expert opinion derived from the Third International Conference: Perspectives in Colorectal Cancer, Dublin, 2001). Eur J Cancer 2002;38:1429-36
- 9 Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al : Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: A Systematic Review From the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care' s Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. J Clin Oncol 2004;22:3395-407
- 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, et al. Real time quantitative PCR. Genome Res 1996;6:986-94.
- 13 Shikada Y, Yonemitsu Y, Koga T , et al. Platelet-Derived Growth Factor-AA Is an Essential and Autocrine Regulator of Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Non-Small Cell Lung Carcinomas. Cancer Res 2005;15:7241-8
- 14 Cao R, Björndahl MA, Religa P , et al. PDGF-BB induces intratumoral lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. Cancer Cell, 2004;6:333-45

Figure 1 原発性大腸における VEGFA と PDGFA の発現相関関係



7. 派遣事業の成果

南カリフォルニア大学分子生物学教室において、大腸癌 Stage II/III 症例におけるリンパ管・血管新生に関連した遺伝子発現を中心に研究を行った。血管新生阻害剤を中心とした分子標的治療は米国が本邦より研究開発、臨床応用が先進しており、これらの現状を把握できた事は大きな収穫であった。また、研究手法として用いたパラフィン標本からの mRNA 抽出に関しては、現在主流である凍結保存された検体からの抽出と異なり、症例に限定されず比較的古い検体からも抽出が可能であり、保存・取扱が容易である。また癌部を直視化に manual および laser により削り取ることができるため、正常組織の混入を防ぐことができ、正味の癌の遺伝子発現が計測できるという利点も挙げられ、手法の習得という点においても有意義であった。

8. 成果の評価

癌に対する最も確実な治療方法は病巣を確実に外科的切除することであるが、高度進行例や根治切除不能症例に対しては薬物療法や放射線治療等が必要となる。近年大腸癌に対する化学療法は目覚ましい発展を遂げており、

分子標的治療薬の開発研究はその一例である。

本邦では、進行再発大腸癌の治療薬として血管新生阻害剤 Bevacizumab が平成 19 年 4 月に承認された。本薬剤は海外では大腸癌の治療薬として多くの Evidence が証明されており、今後多剤併用療法の中心的役割を果たしていく薬剤の 1 つと思われる。また、PDGFR を含む複数のチロシンキナーゼを同時に阻害する sunitinib、sorafenib、vatalanib 等、低分子抗血管新生剤が腎癌・大腸癌の治験で用いられており、治療効果の解析が待たれる。Bevacizumab をはじめとする分子標的治療薬は従来の抗癌剤との併用により、その効果が期待されているが、一方で、消化管の穿孔・出血、血栓形成や高血圧など心血管系への副作用の問題も指摘されており、実際の診療にあたっては慎重な対応を要する。

本研究によって PDGFA の mRNA を測定することで、大腸癌における進行度予測ができる可能性が示唆された。今後、進行大腸癌に対する治療を行っていく上で、PDGF mRNA を測定することが進行度予測に必要であるか、研究班においてより多くの症例を用いて検討していく必要があると考える。

主任研究者 森谷 亘皓

研究実績報告書

1. 派遣研究者

所属・職名：東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科

氏名：大西 睦子

2. 派遣先および研究指導者

国名：アメリカ合衆国

所在地：マサチューセッツ州ボストン市

名称：ハーバード大学医学部附属ダナファーバー癌研究所

職名：准教授

氏名：荻野 周史/ Shuji Ogino

3. 主任研究者

所属・職名：東京大学医科学研究所

探索医療ヒューマンネットワークシステム部門准教授

氏名：上 昌広

4. 派遣期間

平成19年3月28日～平成19年9月28日（185日間）

5. 研究課題

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

6. 研究活動の概要

ハーバード大学医学部附属ダナファーバー癌研究所の荻野周史博士は、ハーバード大学公衆衛生大学院と Brigham and Women's Hospital が推進している世界最大規模の Nurses' Health Study (NHS) および Health Professionals Follow-up Study (HPFS) に参加し、病気の発生を疫学的に研究している。本プロジェクトでは、試験参加者のライフスタイル、食生活、家族歴、服薬歴（特にアスピリンと経口ピル）を調査し、疾病との関連を評価している。このような大規模研究の遂行には社会的基盤整備、経済的援助、および研究チームのノウハウ蓄積と適切な人材管理が必要であり、近年は特

に、患者リクルートやフォローアップ等の調査システム、メディアリレーション他の重要性も指摘されている。なお、この巨大プロジェクトは米国国立衛生研究所(National Institute of Health)からの研究費によって現在まで運営されている。また、被験者の協力が必須であるため、荻野博士をはじめとする研究者たちはこの点に多大な注意を払っているが、かかる分野の情報交換はウェブや論文ベースでは伝わりにくい部分が多く、そのためわが国に紹介されることは少ない。

派遣者は、平成19年3月28日から平成19年9月28日までの派遣期間中、荻野周史博士の下において、NHS および HPFS におけるがん患者の臨床研究を推進するための患者リクルート、フォローアップ調査システム、インフォームドコンセントや同意文書のあり方など患者心情に配慮した紹介システム、データマネジメントおよび統計解析に至るまでの研究手法に関し、世界のがん臨床研究をリードしているアメリカにおける最近の動向を把握し、臨床試験の日米間比較を中心として、わが国の臨床研究推進に関する施策を考察・検討した。以下に、これまでの派遣期間中の研究活動の概要を述べる。

1) 患者リクルートおよびフォローアップ調査システム

NHS は、ハーバード大学公衆衛生学部の疫学研究者らが、1976年に始めた女性の健康問題に関する大規模前向き研究である。121,700名(後に116,000人の若年層を追加)の健常な女性看護師を対象としている。この研究では、2年に一度、同一の対象者に手紙で自己記入式アンケート調査を行ない、参加者のライフスタイル、食生活、家族歴、喫煙、服薬歴(特にアスピリン、経口ピル、女性ホルモン)等の日常生活習慣や女性に特徴的な健康上の問題を追跡調査している。HPFSは、同じハーバード大学のグループが1986年に始めた男性の健康問題に関する大規模前向き研究である。対象は、薬剤師、歯科医、獣医師など52,000名の健常な男性医療従事者である。この研究においても同様に、2年に1回、自己記入式アンケート調査を行ない、日常生活習慣と悪性腫瘍および心臓病等の発病率との関係他、男性の健康についての問題を調査している。対象を医療従事者としたのは、医学的専門知識を有するため、1)疾患や治療などの質問に明確な回答が得られる、2)研究の趣旨に対してより良い理解協力が得られる、3)医学研究や疫学研究の重要性の理解を得られるなど、患者リクルートおよびフォローアップ調査に有利な理由がある。アンケートの内容は、開始当初より2年おきに改善されている。70歳以上の高齢者に対するアンケートは文字を大きくしたり、アンケートの返事がない場合は簡略化したアンケートを再送する等の配慮をしている。書留配達便(certified mailing)による最大5回におよぶアンケート調査に返信がない場合、手書きで宛名を書いて郵送する。この方法は、書留配達

便と比較し、かなり効果的である。また、手紙でのアンケート調査に返信がない場合、トレーニングを受けたインタビューアーの電話によるインタビューを行っている。送付先住所は、1年に10,000以上の変更があるが、コンピュータによる検索、看護評議委員会（State Board of Nursing）や隣人に問い合わせるなどの方法で変更先を確認し、90%以上の参加者のフォローアップが可能となっている。死亡例は、遺族による報告が多い。遺族による報告が得られない場合はNational death indexを追跡調査し、死亡例の98%まで把握が可能となっている。参加者には毎年ニュース・レターを郵送し、研究から得られた結果報告やコホート研究に関する質問に対する回答等を記載している。

2) インフォームドコンセントや同意文書のあり方など患者心情に配慮した紹介システム

医療情報は患者のプライバシーとして守秘する一方、医療の発展のために研究や教育に有効活用することも重要である。医療情報の電子化とネットワークの急速な普及により、医療情報の収集・共有が効率的に行えるようになり、多くの医療機関はその長所と課題の両方に直面している。米国では1996年に、Health Insurance Portability and Accountability Act（HIPAA：医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律）が制定された。この法律は、医療保険制度の簡素化および診療情報と支払い情報の電子化によるコスト削減以外に、全米の臨床データの有効な研究活用と消費者の自己情報コントロール権の保護を目的としている。2003年4月からは、HIPAAのプライバシールールを全米の病院で実施している。

派遣先研究機関においても、対象者のプライバシーを保護しつつ大規模研究の遂行している。具体的には、アンケート調査のインフォームドコンセントは、電話によるインタビューの場合、対象者に口頭で承諾を得る。手紙によるアンケートの場合、対象者から返信があればインフォームドコンセントに同意したとみなす。コホート追跡中にがんが発症した場合、郵送による病歴等情報提供のための文書による同意を得る。例えば、乳がん症例の場合、最初の郵送による同意書で約90%の承諾を得ている。最初の郵送で承諾が得られない場合も、同意書を再送することにより、最終的に98%の承諾を得られる。インフォームドコンセントによる同意が得られた場合、担当医師の病院に連絡し、病歴および病理記録の郵送を依頼する。さらに病理組織が必要な場合、担当医師に病理組織をリクエストする。このように整備された管理体制において、大規模前向きコホートの遂行に成功している。

3) データマネジメントおよび統計解析に至るまでの研究手法

アンケート調査から得られる病因に関するデータは、がんやその他の疾患の発症に先立って集められているためにバイアスのリスクがより少ないので、前向きコホート研究の長所となっている。この貴重な病因データは、登録者の連絡先とともにコンピューター・データベースに入力される。

アンケート用紙には、すべての頁に6桁のID番号と参加者の生年月日が印刷されている。返信されたマークシート式アンケート用紙は、名前、住所、生年月日の書かれたテープで本人確認しデータ・スキャンすることで、データ入力ミスや費用、時間の削減に成功している。高齢者用のアンケートや簡略化されたアンケートの結果は標準的なフォーマットに変換し、マスターファイルとして保管される。追跡中にがんが発症した場合、病歴を登録し、病理組織が得られたときはサンプル番号を、死亡が確認された場合は死亡登録を行う。ファイルから得られた結果は、研究組織内システム(in-house software)に保管される。アンケートから得られた個人に関わる全ての情報は、研究責任者のみがアクセスできるものとし、研究目的以外には使用しない。

派遣者は、上記のとおり我が国には紹介されたことのない最新のアメリカの前向きコホートの管理体制やノウハウ等についての実態調査をしてきた。さらに、派遣者は派遣先研究機関において、コホート追跡中に得られた大腸がんの病理組織を用いて、最新テクノロジーによってがんの遺伝子異常およびたんぱく質の発現異常を網羅的に解析し、アンケート調査によって得られたライフスタイル等の貴重な病因データとの関係を総合して統計解析した。

7. 派遣事業の成果

NHS、HPFSはハーバード大学における世界を代表するコホート研究であり、このような大規模研究遂行のためには、組織および研究チームのノウハウ蓄積と適切な人材管理が必要である。

今回の派遣において、派遣者は実際の研究現場に参加し、文書では伝えることが出来ない具体的なノウハウ、研究者間でのコミュニケーション、人間関係などを体験することができたのは非常に有意義であった。特に、我が国で問題となっている個人情報管理に関する具体的なノウハウを知ることができたことは、我が国での大規模臨床試験、疫学研究の推進にとって大きな成果になると考えている。

8. 成果の評価（主任研究者が上記の成果を採択研究課題にどのように反映させたか具体的に記載し、記名すること）

申請者は、平成19年3月28日から平成19年9月28日までの派遣期間中、世界のがん臨床研究をリードしているボストンにおいて、「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」のために必要な、アメリカにおけるがん臨床研究推進体制の実態調査を行った。米国の社会制度、人材管理方法、特に患者リクルートやフォローアップなどのノウハウ、人材マネジメント、メディアリレーションなどのウェブや論文ベースで伝わりにくい部分の情報交換を行った。アメリカにおけるがん臨床研究推進体制の実態調査をすることに加え、運用の実態に関する情報収集を行い、このような情報は主任研究者の研究課題におけるがん臨床研究の基盤整備に極めて有用であると考えます。

研究支援者活用事業

研究業務実施〔中間〕報告書

1. 研究支援者氏名 牧野 祐子

2. 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

所在地：静岡県浜松市東区半田山一丁目 20 番 1 号

3. 研究支援期間

平成 18 年 4 月 1 日 ～ 平成 19 年 3 月 31 日

4. 研究課題

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

5. 研究業務実施の概要

平成 18 年 4 月 1 日より上記 2 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。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。

本年度は、急性骨髄性白血病（AML206 試験）、Ph 陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL206 試験）、骨髄異形成症候群（MDS206 試験）、慢性骨髄性白血病（CML206 試験）に対し新たなプロトコルを策定し、AML206 試験、MDS206 試験では症例登録を開始した。

急性骨髄性白血病（AML）の標準的な治療法の開発を目的とした AML201 試験では、寛解導入療法と寛解後療法において無作為割付け法により比較検討した。4 年間で 1,057 例が評価された。登録症例は計画通りに層別化因子に基づいて適正に無作為割付けが行われていた。寛解導入療法（非劣性試験）では、イダルビシン群（532 例）とダウノルビシン群（525 例）は、完全寛解率がそれぞれ 78.6% および 77.5% であり、増量したダウノルビシンの効果は少なくとも標準的なイダルビシンと同等であることが示された。寛解後療法においては、シタラビン（Ara-C）大量療法群（389 例）と従来の非交差耐性のアンスラサイクリンを含む治療法を交替して用いる地固め療法群（392 例）との比較で寛解例の 4 年予測無再発生存率はそれぞれ 42.2% および 40.9%、4 年予測全生存率はそれぞれ 61.7% および 62.8% であり、現時点では両者とも有意差を認めていない。さらに 1 年間の追跡調査を経て最終的な結論が出される予定である。

急性骨髄性白血病（AML）の治療成績を向上させるために、より有効な治療法の開発を目的として、2006 年より新規 AML206 試験を開始した。本研究では AML 細胞に表出される分子を標的とする新規抗白血病薬 ゲムツズマブ・オゾガマイシン（GO）を組み込んだ併用化学療法の有用性を検討する。GO を含む併用療法は、本邦では、単独療法のみが保険適用となっているため再発・治療抵抗性 AML 患者対象に第 I 相試験で安全性を評価し、第 II 相試験で有効性を評価し、第 III 相試験で従来の治療法との比較を行う。これら 3 段階の臨床試験のそれぞれでプロトコールを作成し、患者の保護を尊重した倫理的な配慮のもと本研究を施行し、2006 年度は第 I 相試験が開始された。本治療法は、未治療 AML の治療成績の向上に寄与する可能性を有している。

AML204 試験では急性前骨髄球性白血病に対し欧米での標準的な維持療法である ATRA 療法と、わが国で開発された新規レチノイド Am80（一般名タミバロテン）の前方向的無作為比較第 III 相試験を実施した。2007 年 3 月 10 日時点で 136 例が登録された。また維持療法では ATRA 群 27 例、Am80 群 34 例に割り付けが行われた。プロトコール途中で中止例は 5 例（3.7%）であり、また有害事象による死亡例は 8 例（5.9%）であった。

ALL202 試験では、成人急性リンパ性白血病（ALL）の標準的治療法の確立を目的とし、成人 ALL をフィラデルフィア染色体（Ph）陽性 ALL（Ph+ALL202）、25 才未満（ALL202-U）および 25 才以上の Ph 陰性 ALL（ALL202-O）の 3 群に分けた上、それぞれに対する治療研究を進めている。2006 年 12 月時点で、それぞれの試験の目標症例数、100、120、240 例に対して、100、85、197 例の登録症例があった。

Ph+ALL202 について観察期間中央値が 27 ヶ月となった 2007 年 1 月にその予後に与える影響について解析した。無イベント生存率に対する予後因子解析では +der(22)t(9;22) や abn(9p) といった診断時の付加染色体異常がある症例は有意に予後が悪かったが、transcript の種類や診断時の BCR-ABL コピー数は無イベント生存率と有意な関係はなかった。ALL202-U 試験、ALL202-O 試験は 2006 年 12 月末日の時点でそれぞれ 85 例、127 例の登録があり、現在も症例集積中である。一方 T 細胞性の急性リンパ性白血病は症例数が少なく、予定される新規薬剤導入に向けその基礎データが必要となった。そこで JALSG における過去 3 試験から T 細胞性の 87 例を解

析し、5年生存率は35%である事が判明し、その結果は Leuk Res 誌に掲載された。

CML202 試験は未治療慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) におけるイマチニブの有効性・安全性、長期予後の検討および、イマチニブにより十分な効果が得られなかった患者に対するイマチニブ+IFN α またはイマチニブ+cytarabine ocfosfate の比較を目的としている。2002年4月から2006年3月の間に489例が登録され、うち2例が併用群に登録された。4年予測全生存率は95%、無増悪生存率は94%、12ヶ月、18ヶ月時点でのランドマーク解析ではその時点での Ph 染色体消失症例は、残存症例に比べ無増悪生存率が優る傾向にあった。またヨーロッパから提案された効果判定基準に基づき2007年1月にイマチニブ増量基準のプロトコール改正を行った。一方分子遺伝学的完全寛解を2年以上継続している症例を対象にしてイマチニブの至適維持用量の検討のため間歇投与による減量試験 (CML イマチニブ間歇投与試験) を開始した。同時に CML のイマチニブ耐性の主要原因とされる BCR·ABL 遺伝子の変異解析スクリーニングをイマチニブ抵抗例を対象に開始した。

難治性急性白血病の一群である高リスク骨髄異形成症候群(MDS)および MDS から移行した AML(MDS·AML)の標準的治療法の確立を目指し、新規プロトコールを開始した。WHO 分類による、高リスク MDS ならびに MDS から移行した急性白血病の予後に関して、化学療法、造血幹細胞移植およびその他の臨床的な要因を検討することを目的とした、大規模臨床コホート研究 (MDS206)と、IDR+Ara-C 療法に G-CSF priming を用いた第II相試験(MDS206G)を計画した。2006年4月から試験を開始し、現在28例が登録された。

高齢者急性骨髄性白血病に対する GML200 研究を2000年4月から2005年8月まで行い、全登録症例数は374例で、調査研究に登録された症例は130例であった。このうち寛解導入療法を set 療法(A群)と individualized 療法(B群)に割り付けられている登録症例は244例であった。2006年12月までに241例のデータが収集され、その中間解析では FAB 分類の M2 および M1 が症例の60%を占めており全体の完全寛解率は64.8%であった。これは高齢者白血病を対象とした治療研究としては優れた結果で、国際的に比較しても遜色のない結果であった。2群間の比較においてはB群の寛解率がA群の寛解率をわずかに上回っていたものの有意差は認められていない。A群とB群の生存率に関しても有意差は認められなかった。寛解後のウベニメックス割付けについては127例が割付けされていた。ウベニメックス投与群と非投与群ではウベニメックス投与群でわずかに生存率が上まわっているが有意差は認めていない。

白血病治療研究のデータ・マネージメント、統計解析並びにプロトコール登録症例の中央診断を実施した。また、有害事象報告体制を新たに確立した。すでに終了したプロトコール (APL97, MDS200, ALL97, AML97) については追跡調査、データ固定を行った。また、現在進行中の試験ではデータ・マネージメントの新たな試みとして、電子メールを利用し定期的に各施設に登録症例の CRF 記入を依頼した。APL97, MDS200 試験ではそれぞれ論文執筆のためと基礎解析のためにデータの統計解析を行った。現在中央診断は APL204 と MDS206 症例で実施されているが、AML201 では登録時に収集できなかった標本を再度収集し、最終的に957例の中央診断が実施さ

れた。また、そのうち希望のあった 257 例については顕微鏡写真を添えて中央診断を施設へフィードバックしている。さらに成人白血病および高リスク骨髄異形成症候群に対して前向きコホート研究を策定した。

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、217 名／106 施設と 202 名／106 施設）開催した。さらにプロトコール審査やデータ・マネジメントの必要性など質の高い臨床研究を目指す研修会を東京で 1 回（出席者、112 名／78 施設）開催した。本研究支援者は、これら会議に出席する全国 185 施設の JALSG 参加施設からの各種問い合わせに対応し、発表者の資料作成支援、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・管理等を担当した。

研究実務実施[中間]報告書

1.研究支援者氏名 和田 佳恵

2.受入研究者

所属：長崎大学医学部・歯学部附属病院

職名：講師

氏名：宮崎 泰司

3.研究支援期間

平成 18 年 4 月 1 日～平成 19 年 3 月 31 日

4.研究課題

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

5.研究業務実施の概要

平成 18 年 4 月 1 日より上記 2 の研究支援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。着手後、成人白血病治療の臨床グループである 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マネージメントを実施し、有害事象報告体制の新たな仕組みを作成した。

JALSG においては、データの信頼性の更なる向上が必要と考えられている。また同時に多数例を対象とすることから、臨床試験の安全性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、すでに症例登録が終了している MDS200、ALL97、AML97、現在登録中の ALL202、APL204 プロトコール登録症例を対象として実施した。MDS200 は、高リスク骨髄異形成症候群 (MDS) および MDS から移行した急性骨髄性白血病 (MDS-AML) を ALL97、ALL204 は、成人急性リンパ性白血病を、AML97 は、急性骨髄性白血病、APL204 は、成人急性前骨髄性白血病を対象としている。

これらの臨床データは、インターネットよりコンピューターに保存されたデータを新たにデータ打ち出しフォームを作成し印刷した。今回対象としたプロトコールにおいては Microsoft Access を利用して打ち出しフォームを作成した。症例ごとにまとめた打ち出しフォームを郵送し施設において一例ごとにデータの確認・追加・訂正を行った。打ち出しフォームを回収後、中央でデータベース上でのデータの追加・訂正を行った。データ収集においては、試験進行中の遅滞のないデータ収集がその信頼性、安全性を保つために重要である。これを推進するため JALSG データセンターより現在登録中のプロトコールにおい

です。すでに登録された症例を対象に各施設ごとにメールを通じて該当症例の未記入 CRF についての記入の依頼を開始した。

有害事象報告体制については、これまでのプロトコールごとに異なっていた有害事象報告体制を統一した。尚、症例の取り扱いは JALSG 登録番号を用いて行い、患者氏名、住所などの個人の特定に繋がるデータは取り扱わない。

MDS200 プロトコールを対象としたデータマネージメントでは、155 症例を対象にインターネットデータをもとに打ち出しフォームを作成・郵送し回収作業が終了した。紙ベースで収集されたデータをファイルに入力し読み合わせ方式による double check を行い中央モニタリングを終了しデータ固定とした。ALL97 プロトコールを対象としたデータマネージメントでは症例の生存・再発・造血幹細胞移植に関する追跡調査を行い調査票回収を終了した。登録症例数 433 例のうち追跡調査対象となったのは 187 例であり、162 例 (86.6%) の調査票が返却され、ファイルへの入力ミスに対する double check が終了。現在セントラルモニタリングの手順が協議されている。AML97 プロトコールを対象としたデータマネージメントにおいては、第二回目の症例追跡調査が行われ調査票の回収が終了した。回収後、データ入力と読み合わせ方式に double check が終了し、入力したデータを用いて AML97 プロトコールにおけるエンドポイントの 1 つである同種造血幹細胞移植の有用性に関する解析が行われる予定である。ALL202ph を対象としたプロトコールでは、ph-ALL プロトコール小委員会より依頼を受け、データセンターでデータの収集・ファイルへのデータ入力の補助を行った。

電子メールを用いた CRF 記入催促は、現在登録中の ALL202 および APL204 プロトコールを対象に実施した。ALL202 登録症例 482 例、登録施設数 96 施設のなかで、これまでに 327 症例、61 施設分のデータの催促を行った。APL204 では、登録数 136 症例、62 施設のなかで、これまでに 86 症例、35 施設分のデータの催促を行った。電子メールを用いてのデータ入力の催促を年に 2 回程度行う予定として実施を続けている。

有害事象報告書については、各プロトコールにおいて発生する有害事象報告を・急送報告・通常報告の 2 つに分け、それぞれの取り扱いを新たに定めた。まず、有害事象を予期される・予期できない の二種類に分け治療終了後 30 日以内の早期死亡と重篤なものであれば全て予期できる有害事象であっても一定の頻度を超えるものであれば効果安全性評価委員会に諮ることとし、対象とする疾患ごとに白血病治療で頻発する有害事象の「許容できる頻度」について一定の目安を作成した。報告方法は、インターネットを用いることとした。

本年度は、セントラルモニタリングへと繋がる CRF への記入依頼をデータセンターから開始した。現時点でその効果を判定するには時期尚早であるが、今後は単なる CRF 記入の依頼連絡だけではなく、CRF の内容まで言及するいわゆるウェブを通したモニタリングへと進んでいく必要があると考えられる。今後、金沢データセンターと役割を効率よく分担しつつ、モニタリングの更なる充実を図る必要がある。臨床研究結果の統計解析に関して

は、AML97 に続いて APL97 の統計解析、MDS200 予備統計解析を行った。今後データ固定が行われるプロトコールが続いて出てくると予想され結果の解析業務も増加すると考えられる。

業務実施報告書

1. 研究支援者氏名 高木 千絵

2. 研究支援期間

平成18年4月1日 ～ 平成19年3月31日

3. 受入機関

名称：金沢大学大学院医学系研究科

所在地：石川県金沢市小立野 5-11-80

4. 受入研究者

所属：金沢大学大学院医学系研究科病態検査学講座

職名：教授

氏名：大竹 茂樹

5. 主任研究者の研究課題

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

6. 支援活動

①概要

平成18年4月1日より上記2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

研究に着手後、特にデータマネジメントの分野に関する研究支援を行った。

急性骨髄性白血病（AML）の標準的な治療法の開発を目的として行われたAML201 プロトコールのデータ収集を行った。この研究は、寛解導入療法においてイダルビシン（IDR）とダウノルビシン（DNR）の有用性を無作為割り付け法により比較検討（非劣性試験）し、寛解後療法において従来の多剤併用化学療法とシタラビン大量療法を無作為割り付け法により比較検討するものである。平成13年12月から開始された本試験は、新規症例登録を平

成 17 年 12 月に終了し、登録症例数は 1064 例であり、全国 127 施設から登録されていた。インターネットを利用して臨床データが入力されていたが、確認作業のためにこれらのデータをデータベースから抽出後、あらかじめ作成しておいたデータ確認用症例記録用紙 (Case Report Form, CRF) に印刷し、参加 127 施設に郵送し内容の確認作業を依頼した。返送された CRF についてデータベースとの照合入力をおこなった。さらに、統計解析が可能なようにデータの論理チェックを実施した。

この結果 1057 例が適格症例であり、二つの無作為割り付け試験 (寛解導入療法および寛解後療法) は適正に行われていたことが確認された。適格例の完全寛解率は IDR 群 (532 例) 78.6%、DNR 群 (525 例) 77.5% であり、非劣性試験による検定をおこない、DNR 群が IDR 群に劣らないことが判明した。完全寛解例のうち 781 例 (95%) が地固め療法の割り付けに参加し、大量シタラピン療法と従来の地固め療法には有意差が認められなかったが、さらに経過観察を行うことが必要であると判断された。

新規抗白血病薬の Mylotarg の併用療法に関する Phase I 試験が計画され、プロトコールおよび CRF の作成支援を行った。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。さらに、この CRF に基づいてデータベースを設計・作成した。このデータベースはファイルメーカーおよびエクセルを使用した取り扱いが容易なものである。また、研究遂行に必要な web 登録画面の作成と検証の支援も行った。

慢性骨髄性白血病におけるイマチニブの長期投与の有効性を検証する CML202 プロトコールは登録症例数が 489 例となり、目標症例数に達したので症例登録を中止し追跡調査中である。このうち 323 例で CRF の web 入力不完全であり、予後に関しても入力を完了している症例は 66 例であった。中間解析のために web によるデータ入力を依頼した結果、多数の症例で入力を実施され、解析が可能となった。中間解析の結果では、細胞遺伝学的効果は 98.3% に認められ、92.1% で Ph 染色体の完全消失が得られている。4 年生存率は 96.4% であるが、分子生物学的寛解は 55% に留まっており、さらに追跡調査が必要であると考えられた。

この経験から定期的なデータモニタリングが必要であることが重要であると考えられた。昨年 1 1 月より 4 カ月毎に web 入力されているデータを精査し、不完全な CRF について入力を依頼するデータモニタリング業務を開始した。昨年 1 1 月の時点でのデータ入力状況は、治療前データ未入力 61 例、経過データ一部欠損 288 例、予後データ未更新 232 例であった。参加施設ごとにデータ入力状況を整理し、メールにてデータ入力状況を伝え、web によるデータ入力を要請した。3 月のモニタリング時には治療前データ未入力 56 例、経過データ一部欠損 314 例、予後データ未更新 132 例となった。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 web 入力を監視する体制を整備しないと今後の中間解析に重大な影響が出る事

が予想される。如何にして web 入力を継続的に行うように要請していくかという点で工夫が必要である。参加施設の理解を得ながらスムーズにデータモニタリングを行うには、今後も CRF の簡易化、モニタリング項目を主要データに限定するなどの改善が必要であり、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が必要である。

この研究に関連して、イマチニブ投与中の患者に発生する bcr-abl 遺伝子変異の解析を依頼する web システムの構築に参加した。該当患者が発生すると、主治医は web より検査依頼を入力する。この依頼は、事務局と検査機関に伝達され、検査用資材が主治医の元に送られ、採血を行った後検体が回収されるものである。この web システムの構築にあたり、データベースの作成、web ページのテスト、メールシステムのテストに参加し、より使いやすいシステムの構築を支援した。

③成果

AML201 研究では、受入研究者（大竹）が共同研究者と共に米国血液学会（フロリダ州オーランド）において中間解析の結果を発表することができた。

新規抗白血病薬の Mylotarg の併用療法に関する Phase I 試験を本年 1 月に開始することができ、1 月 22 日に第 1 例目が登録された。その後症例が順調に登録されている。

慢性骨髄性白血病におけるイマチニブの長期投与の有効性が中間解析ではあるが、本邦で初めて確認された。

④受入研究者の評価

看護師（博士（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データモニタリングなど、研究の全局面に渡って重要な役割を担っていた。

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。

業務実績報告書

1. 研究支援者氏名 石山 智香子

2. 研究支援期間

平成 18 年 4 月 1 日～平成 18 年 12 月 31 日

3. 受入機関

名称：慶應義塾大学医学部

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

職名：教授

氏名：青木 大輔

5. 主任研究者の研究課題

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

6. 支援活動

①概要

平成 18 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
化学療法の確立という研究課題に関し、特に臨床試験における各種事務的業務の支援
と新規治療戦略に関する研究の支援を開始した。

②内容

研究に着手後、

a) 臨床試験における事務的業務を支援する目的で、各症例の担当医師との業務調整

を担当した。臨床試験登録や効果判定に必要な各種書類の事務的整理を行い、薬剤部・検査部・担当医師等のチーム内の調整を行い、さらにデータセンターとの密接な連絡をとり、書類の作成に必要な支援を担当した。

- b) 将来の子宮体がん治療戦略の構築を目的として遂行されている、新規抗悪性腫瘍剤を含む新たな治療法の開発に関する研究を支援する目的で、婦人科がんを特異的に認識する新たな抗体を使用した療法および新たな抗悪性腫瘍剤の臨床応用へ向けてのデータ整理を担当した。

③成果

- a) 臨床試験における各種事務的業務では症例報告書等の作成補助を担当した。各臨床試験登録患者を把握し、担当医師の指導のもと必要な作成書類の整理を行い、その他の事務的な支援を行った。臨床試験が進行中の症例に関しては適宜、各症例の臨床情報を確認し、治療薬の適宜投与や投与後の有害事象の再確認を行い、治療効果に必要な臨床検査項目のデータ整理を行った。症例の登録や承諾書の再確認およびデータセンターとの連絡を密接に行い、さらに提出書類の整理、保管を担当した。担当医師からの指示にて事務的業務以外に薬剤部・検査部・担当医師等のチーム内の調整も行った。
- b) 新規子宮体がん治療戦略の開発に関する研究の支援としては、婦人科がんを特異的に認識する新たなヒト抗体の臨床応用へむけてのデータ整理を担当した。本抗体は KM マウス（完全ヒトモノクローナル抗体を産生するマウス）を子宮体がん細胞株で免疫して樹立した新たなヒト抗体であり、ヒトに反復投与を行っても抗異種抗体が産生されない特徴を持つ。子宮体がんの手術検体におけるリンパ節転移再発症例と本抗体の染色性においては、抗体の認識抗原発現量とリンパ節転移との相関性を認めた。臨床応用へ向けての動物投与（リンパ節転移マウスモデル）ではリンパ節転移巣の腫瘍体積減少を認めた。今後はヒト体がんに対する新たな抗体療法の可能性へ向けて、本抗体の体内での抗腫瘍効果の検討を行う予定である。

副次的臨床研究の研究支援としてデータ整理や解析を担当した。後方視的臨床病

理学的検討として、子宮体がんの手術時リンパ節郭清を行った 550 症例の overall survival に及ぼす予後因子の検討を行った結果、病理組織学的因子として子宮頸部へのがんの進展陽性、組織学分化度 G2/G3 腺がん、腹腔細胞診陽性、附属器転移陽性が有意な予後不良因子として確認された。さらに新たなバイオマーカーの開発や各種臨床病理学的特性を反映する分子指標を解析する目的で、マイクロサテライト不安定性や腫瘍内浸潤リンパ球を予後因子としての関連を病理組織学的に検討した。子宮体がん症例 186 例のマイクロサテライト不安定性を検出した結果、マイクロサテライト不安定性陽性群では G2/G3 腺がん、リンパ節転移陽性、脈管浸襲陽性と一般的に予後不良を示す因子が有意に高頻度に認められた。そこで腫瘍内浸潤リンパ球の多寡とマイクロサテライト不安定性との関連を検討したところ、マイクロサテライト不安定性陽性群では有意に腫瘍内浸潤リンパ球数が多いことも確認し、腫瘍内浸潤リンパ球数は新たな予後因子でありことが示唆された。副次的臨床研究の結果、このような新たな予後因子が子宮体がん治療の標準化に有用である可能性が示唆され、今後さらに臨床応用に向けて検討を重ねていく予定である。

④受入研究者の評価

本研究支援者は医学的および薬学的な基礎知識があり、臨床試験の各種事務的業務のサポートに適した能力を示した。各種業務の遂行にあたってのコミュニケーション能力は高く、薬剤部・検査部・医師と良好な連携をとるだけでなく、データセンターとの業務調整などで、その力を発揮した。

さらに本研究支援者は新たな子宮体がん治療戦略の臨床応用に向けての各種研究データの整理を的確に行ったことから、研究者としても高い能力がうかがわれた。

受入研究者 青木 大輔

業務実績報告書

1. 研究支援者氏名 大 石 香 奈 子

2. 研究支援期間

平成 18 年 9 月 1 日 ～ 平成 19 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探索医療ヒューマンネットワークシステム部門

職名：客員助教授

氏名：上 昌広

5. 主任研究者の研究課題

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

6. 支援活動

① 概要

9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、特に院内フリーマガジンを用いた実態調査、および血液患者会を通じた患者の情報収集手段の実態調査に関する研究支援を開始した。

② 内容

がん患者紹介動態に関する研究は、がん臨床研究に不可欠な症例登録の推進を目的とし、地元医療機関と連携してがん臨床研究遂行の主体である中核医療機関への紹介・逆紹介を円滑にするネットワークの作成を目指すものである。

その実務は、地域中核医療機関と地元医療機関に対し、紹介先調査とその選択理由、情報収集の方法、現在の問題点と要望の調査が中心となるが、患者紹介動態における問題点を総括的にとらえるために、患者満足度の調査を併せて行った。研究支援者はこれまで主に、この両調査のサポートにあたってきた。

地域中核医療機関と地元医療機関に対する調査に関しては、3年計画の第1年目である平成18年度においては、患者動態調査の基盤となるデータ収集を重点的に行った。即ち、東京都立府中病院血液科、東京都老人医療センター血液内科、筑波記念病院血液病センター、日立総合病院血液内科、鳥取大学病院血液内科における患者動態調査のデータ収集につき、事務処理等のサポートを行った。

患者満足度の調査にあたっては、まず、院内配置の月刊フリーマガジン『ロハスメディカル』協力の下、2ヶ月にわたり、綴じ込み葉書を用いたアンケートを読者に対して行った（添付 PDF）。当該調査は本研究の松村分担研究者（血液内科医、東大医科研助手）が主体となって実施したが、研究支援者は、質問項目の設定のための調査、綴じ込み葉書の編集、ならびに委託先である株式会社ロハスメディアに赴いての集計作業等を補助した。さらに、同じく本研究田中分担研究者（血液内科医、東大医科研助手）が主宰する血液患者会「ももの木」を通じての患者の情報収集手段の実態調査についても、事務的サポートを行った。

③ 成果

本研究は平成18年11月30日に「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」として東京大学医科学研究所倫理審査委員会の承認を得た。いずれの中核医療機関も患者の約70%が同機関から半径約25キロメートル以内の地元診療圏からの患者で、我々の想定と比較して小さいことが明らかになった。これはがん拠点病院にがん診療の全てを担わせることは困難で、地域の特性を十分に考慮した上でがん診療体制を構築する必要性を示している。この

一例として現在、徳島県における患者動態調査を遂行している。今後、このような患者動態調査を東京多摩地区、京阪地区、栃木、新潟、鳥取、島根にて展開する予定である。

(松村有子、上 昌広, 院内フリーマガジンを用いた実態調査, 日本臨床薬理学会 ポスター発表, 平成 18 年 11 月)

(田中祐次、上 昌広, 血液患者会を通じた患者の情報収集手段の実態調査, 医療の質・安全学会 口演, 平成 18 年 11 月)

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

業務実績報告書

1. 研究支援者氏名

畠山 篤

2. 研究支援期間

平成 18 年 9 月 1 日 ~ 平成 19 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 婦人科学分野

職 名：教授

氏 名：八重樫 伸生

5. 主任研究者の研究課題

子宮体癌に対する標準的化学療法的确立に関する研究

6. 支援活動

① 概要

9 月 1 日より上記 4 の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
的确立に関する研究課題に関し、遺伝子発現解析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、手術標本から採取した組織を用いて 2 D マイクロアレイを施行した。マイクロアレイに用いた組織は高分化型 (G 1)、低分化型 (G 3) と正常部位であり、癌の進行期によって発生してくる遺伝子にどのようなものがあるかを解析した。その結果、本研究に有意と思われる遺伝子を 22 遺伝子選出することができた。それを基に以下のような成果を出した。

③成果

1) 子宮体癌における MK の機能解析

選出した遺伝子からさらにいくつか絞り込み、その中で **Midkine (MK)** という遺伝子に着目し遺伝子発現解析の補助を行った。

まず **MK** が子宮体癌において本当に有意な遺伝子であることを確認するため、**Real-time PCR** を施行した。サンプルはポジティブコントロールに **RL-95** 細胞を、ネガティブコントロールに **Hec-1A** 細胞を用いた。測定対象は手術標本から採取した組織を初代培養し、増殖・培養した子宮体癌の間質細胞 18 例を用いた。結果、各間質細胞で **MK** の有意な発現を確認することができた。よって、子宮体癌における **MK** の機能解析を行うこととなり、概要を以下に報告する。

MK が発現していない **Hec-1A** 細胞に **pRc/CMV+MK** の **transfection** を行った。同時にプラスミドの **constraction** を行い、**pEGFP+CMV+MK** の作製をする。電気泳動で **insert** を確認した。プラスミドの **constraction** 後 **Hec-1A** に導入し、**RT-PCR** を施行したところ **MK** の **insert** が確認できた。また、**Western Blotting** 法にて **MK protein** の発現を確認した。ポジティブコントロールに **RL-95** 細胞を、ネガティブコントロールに **Hec-1A** 細胞を用いた。**RL-95** 細胞と **MK** を **transfection** したクローンでその発現を検出することができた。これらの操作により、今後実験で使用していくコロニーを獲得していった。合わせて **MK** を含まない空ベクター (**pRc/CMV**) の **constraction** も行い、**Hec-1A** 細胞に導入し **PCR** で確認、数コロニー獲得できた。これにより、**+MK** と **+空ベクター** で比較試験を開始する。

MK 導入による細胞増殖の変化を測定するため MTT assay を施行した。測定対象に MK 導入コロニー (+MK) を、ネガティブコントロールに Hec-1A 細胞を用いて、30, 60, 120, 180 min で吸光度を計測した。結果、+MK コロニーは Hec-1A より増殖が強い傾向にあることが確認できた。中和抗体により増殖を抑えられれば、MK 自体による増殖作用を示すことができると考えられる。また間質細胞との共培養で更なる増殖促進を認められるかもしれず、検討していく。

培養液上清中の MK の有無も Western Blotting 法で調べたところ、Hec-1A 以外の transfection したコロニー (及び RL-95) の培養液中に MK の存在を確認できた。培養液上清中の MK を ELISA での定量化を実施予定である。さらに発展させ、患者血清中 (担癌患者と非癌患者) の MK 濃度を ELISA で定量化していく。

足場非依存性細胞増殖の変化を観察するため Soft agar colony formation assay を、細胞の遊走・移動性を確認するため Migration assay をそして細胞の浸潤増殖の観察のため Invasion assay を行った。各試験で測定対象に MK 導入コロニー (+MK) を、ネガティブコントロールに空ベクター導入コロニー (+空ベクター) を用いた。結果として各実験で安定して高い活性を示す MK transfected colony は無かった。MK 単独では細胞の増殖能、遊走能を促進する作用は無く、間質細胞との相互作用で各機能を発揮すると考え、今後は間質細胞と共培養して実験していく。間質細胞と共培養して Migration assay を施行、共培養していないものと比較すると、いずれのコロニーも共培養したほうが Migration 能は高かったが MK の関与は認められなかった。また Colony formation assay では各コロニーとも間質細胞の関与、MK の関与は認められなかった。Invasion assay でも共培養したほうが Invasion 能は高かったが、MK の明らかな関与はみられなかった。

MTT assay を中和抗体 (抗 MK 抗体) 添加して施行した。抗体は細胞撒布 24 時間後に添加し、細胞撒布 24, 48, 72 時間後に測定した。各コロニーとも増殖が認められるものの、抗体添加による増殖能の変化はなかった。

ELISA 法により患者血清中 MK 濃度を測定したところ、子宮体癌患者の平均値は

非癌患者(子宮筋腫患者)の3倍高かった($p < 0.05$)。ただし古いサンプルを含んでおり、その分信頼性に欠けるためより新鮮なサンプルで再検予定である。

MK含有培地で間質細胞を培養、培養液中のサイトカイン測定を行った。MKが存在することにより細胞から分泌されるサイトカインなどの増殖因子を調べるためである。サイトカインはIL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α を測定した。間質細胞は初代培養処理済み細胞5コロニーを用いた。結果はIL-1B, IL-6, IL-10はほとんどが検出限界未満(5.00pg/ml)だった。IL-8の分泌が最も高かったが、MKの影響を受けた間質細胞は認められなかった。これを基に+MKと+空ベクターの各コロニー株の培養液上清中のサイトカイン(IL-8)濃度を測定すると、+MKが+空ベクターに比べIL-8値は高かった。IL-8は腫瘍形成に重要であり(血管形成、浸潤などに関与するという報告多数あり)、MKと関連させていきたい。

子宮体癌におけるMKの機能解析の今後の検討課題として、下記のことが挙げられる。

i) MK分泌後 autocrine によりIL-8発現が促進しているのか、細胞内でMKがIL-8発現を促進しているのか→それらをMK抗体添加群と非添加群間の上清濃度及びIL-8 mRNA量の比較。

ii) Invasion assay では結果は出ていないが、MKが浸潤に関与する可能性を検討するため+MKと+空ベクターの各コロニー株間におけるMMP-2, MMP-9発現の検討(子宮体癌ではMMP-2, MMP-9は間質細胞から分泌され、癌細胞の表面に接着後、作用を発揮するのではという報告あり)。並びに間質細胞で、MK含有培地で培養後、MMPの発現の変化を検討。

iii) RL-95におけるMK発現をsiRNAで阻害。

2) 子宮体癌の薬剤感受性に関与する遺伝子スクリーニングのための予備実験

マイクロアレイの結果から選出した遺伝子について、子宮体癌患者から採取されてきた組織をサンプルとして用いて、Real-time PCRを施行し薬剤感受性診断に有効な

遺伝子を検討していくものである。現段階ではサンプルからのより安定した mRNA の採取、サンプルの蓄積、手元にあるサンプルでの Real-time PCR による発現解析を行っている。

④ 受入研究者の評価

研究支援者の畠山君は、採用以来、毎日、陰日向なく非常によく仕事をし、本研究でわれわれが成果を出すことに大きく貢献した。受け入れ研究者としては、できれば継続的な雇用を臨んでいたが、4月から東北大学医学部保健学科への編入学が決まったため、3月一杯で雇用をやむなく中断することになった。

受入研究者 八重樫 伸生

業務実績報告書

1. 研究支援者氏名 久田 富美

2. 研究支援機関

平成18年9月1日～平成19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 : 〒811-1395 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乳腺部

職名 : 医長

氏名 : 大野 真司

5. 主任研究者の研究課題

がん患者の心のケア及び医療相談等のあり方に関する研究

6. 支援活動

①概要

9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心のケア及び医療相談等のあり方に関する研究課題に関し、特にがん患者の心のケア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、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。(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。九州がんセンターでは、まずはじめに、国立がんセンターや他の病院との連携を一層深めながら、わが国の地理と特色にあったがんの「消化管医用画像データベース」を創造し、1998年にインターネット上で公開した(現在、日本語・中国語・韓国語・スペイン語の4ヶ国語に対応)。その後、2001年に「癒し憩い画像データベース」、2006年に「乳腺腫瘍画像データベース」、「血液腫瘍画像データベース」と続いて制作・公開している。)

インターネットのつながる環境があれば、いつでもどこでも手軽に接することができるインターネット上の「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ぬ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

のであると思われる。現在、登録画像数は 66,000 画像を超え、2006 年からは動画像にも力を入れ、その数は 1,500 を超えている。

【画像データベース・7つのテーマ】

自然界の美しい情景・音・生命力には人を癒す力があると言われており、心のケア及びリラクゼーションのためにはどのような画像がよいのかを考慮して、このデータベースはおもに7つのテーマ「四季の花々・植物の推移」・「癒しの言葉／文学と画像」・「時間の流れ」・「水の流れ」・「懐かしい風景」・「名所・旧跡」・「自然と動物」に分類されている。

「四季の花々・植物の推移」では、現在 2,000 種類近くの植物の画像が登録されており、そのうち 100 以上もの植物が画像を連続させたスライドショーによってその成長の推移を見ることが出来る。また、自分の人生を振り返るライフレビューの観点からも、「名所・旧跡」など全国各地の画像を充実させることが重要であると思われる。

現在、画像数が 60,000 を超え、アクセスする方々が見たいものにすぐに辿り着けないのではないかとこのことを考え、検索機能を強化した。これにより各自が望む画像により早くアクセスすることができるようになった。

2007 年 4 月には「癒し憩い画像データベース」の英語版をインターネット上に発信した。7つのテーマの説明などから始めたが、まだまだ全てのコーナーが翻訳されているわけではないので、今後アクセス状況などを見つつ充実させていきたい。

2007 年度は、当院にて以前からボランティアとして、ピアノ演奏会を開催していただいている音楽療法士の方の協力を得て、ホームページ上でなつかしい音楽とともに画像を楽しむことを試みる予定である。

【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近づけない方も多いため。そのことを考慮して、冊子というかたちで画像集「癒しの言葉とその風情—がんの患者さんと家族の方々へ—」を作成し、当院の外来コーナーなどに設置すると同時に、全国のがん病院へも送付した。今後も第二巻、第三巻と続けて発行していく予定である。

【市民公開講座「がんと心—心身の緩和を求めて—」】

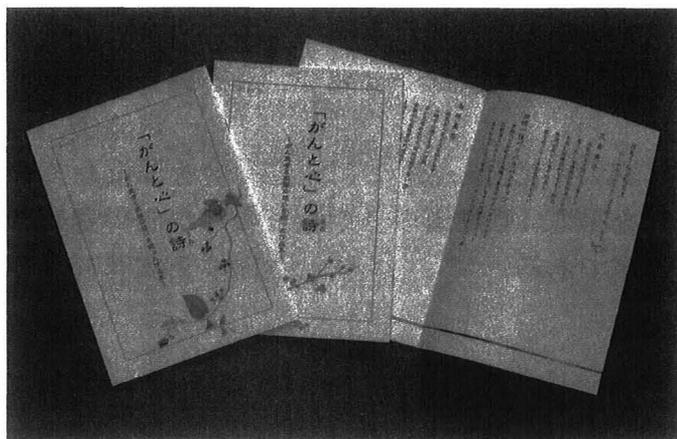
2006 年 12 月に、第 2 回目となる市民公開講座「がんと心—心身の緩和を求めて—」を院内にて開催した。第 1 回は 2006 年 2 月に市内のホールで開催し好評であったが、院内の患者さんたちからも参加したいという要望があり、第 2 回目は院内での開催の運びとなった。1 階に展示コーナー、2 階に講演会場を設け、特に 1 階展示コーナーは、開催を知らずにお見舞いに来られた方々なども気軽に立

ち寄ることの出来るもので、ボランティア団体、院内学級、栄養管理室などに参加いただき、院内学級の子供たちの作品を展示したり病院食の試食会を行ったりと、たくさんの方々が参加し楽しめる場となった。講演会場は、患者さんや家族の方々、医療関係者などが活発に意見を言い合える場となり、ひとりで悩みを抱え込む患者さんや家族の方々にとって気持ちを共有しあえることで少しでも心身の緩和につながったのではないかと思う。

また、このイベントの開催に合わせて『「がんと心」の詩—がん患者と家族の想いを綴った作品集—』を制作し、来場者へ配布した。これは事前に患者さんや当院へ来られる方々から募集した川柳・俳句・短歌集である。

【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、「癒し憩い画像データベース」を院内にてどのように活用していけばよいのかを考え、院内の1階から2階へあがる階段の壁面に8枚の額を設置し、「癒し憩い画像データベース」の中からテーマを決め、その季節にあった画像を厳選し掲示してみた。1～2ヶ月ごとに画像は入れ替えを行っている。今後は、待ち合いスペースなど掲示する場所を増やしていきたい。



『「がんと心」の詩—がん患者と家族の想いを綴った作品集—』



「癒しの言葉とその風情
—がんの患者さんと家族の方々へ—」



院内の階段壁面の写真コーナー
 (「癒し憩い画像データベース」より抜粋)



「癒し憩い画像データベース」英語版

③受入研究者の評価

がん患者や家族の QOL 向上、特に心のケアに関する研究が重視されている。そのひとつとして上記の研究支援者は、「癒し憩い画像データベース」に関して、膨大な画像の収集、編集、登録、校正に尽力し、その功績は著明である。

受入研究者 大野 真司

業務実績報告書

1. 研究支援者氏名 高野 かつえ

2. 研究支援期間

平成 18 年 10 月 1 日～平成 19 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婦人科学分野

職 名： 教授

氏 名： 八重樫 伸生

5. 主任研究者の研究課題

進行卵巣がんの集学的治療に関する研究

6. 支援活動

① 概要

10 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において、進行卵巣がんの集学的治療に関する研究課題に関し、特に「ヒト上皮性卵巣癌における時計遺伝子群の発現、臨床病理学的意義」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、卵巣がん患者の臨床データや各種遺伝子発現検索などを行い、多数の項目を扱いながら交絡因子の解析も行い、膨大なデータを整理するためには、それに専念する研究支援者が必須となった。今回申請した高野は、臨床データの収集や整理、遺伝子発現検索(PCR)、QOL 調査票の打ち込み、データクリーニング、カルテ整理など、分担研究遂行に必須となる雑務の補助を担当した。また得られた膨大なデータの保管・整理と解析も担当した。

③成果

臨床検体から抽出した cDNA を未知のテンプレートとして定量 PCR を行い、positive control の蛍光強度から標準曲線を引き、臨床検体の蛍光強度と標準曲線の交点から臨床検体内の mRNA 量を導き出した。標準曲線の相関係数はすべて 0.99 を超えており、適正に PCR が行われた。研究支援者は、上記実験のデータ入力を支援した。卵巣癌と正常卵巣における時計遺伝子の発現量の各遺伝子間での比較をするため、得られた mRNA の絶対量は internal control である *G3PDH* の値で除して相対化した。癌組織においては *cry1* の発現量が他の遺伝子と比較して非常に高く、続いて *per3* と *Bmal1* の発現量が高かった。*cry1* の発現量は癌組織群で正常群より有意に高く、*per3* と *Bmal1* の発現量は癌組織群と正常群の間で有意な差は認められなかった。次に検体の摘出時間と遺伝子の発現量との間に相関がないか検討した。*cry1*、*Bmal1*、*per3* すべて、摘出時間と遺伝子の発現量の間で有意な相関は認められなかった。摘出時間帯ごとに比較すると、*cry1* も *Bmal1* も癌組織群と正常群との間で発現量に有意な差を認めた。*cry1* と *Bmal1* の発現ピークはちょうど反対の位相を示すことが知られており、それらの発現量の比は体内の時間を反映すると考えられる。興味深いことに弱いながらも *cry1* と *Bmal1* の発現量の間、また *cry1* と *Bmal1* の比と摘出時間の間にも有意な相関が認められた。研究支援者の高野は上記臨床検体の臨床データの収集、データの打ち込み、カルテ整理などを担当した。

最終的に 83 例の卵巣癌患者の臨床病理学的因子と *cry1*、*per3*、*Bmal1* の発現量について解析を行った。*cry1* の発現量は粘液性腺癌と低分化群で有意に低い値を示した。*Bmal1* の発現量も粘液性腺癌において有意に低かった。単変量解析の結果、進行期、組織型、分化度は全生存率に対して有意な予後因子であることが示された。*cry1* と *Bmal1* は単独では全生存率に対して予後因子とはならなかったが、発現量が低いほうが予後の悪い傾向があったため(図 1, 2)、それぞれの発現量の高低で 4 群に分けて解析した。その結果、*cry1*、*Bmal1* が両方とも発現量が低い場合に有意に予後不良という結果を得た(図 3)。さらに多変量解析を行うと、分化度は独立した予後不良因子とはならず、進行期、明細胞性腺癌、*cry1* と *Bmal1* の両方が低値であることが独立予後因子であることが明らかとなった。研究支援者の高野は、上記臨床データの収集、整理、保管を担当した。

④ 受入研究者の評価

研究支援者の高野は、採用以来、毎日非常に正確にかつ迅速に仕事をこなし、本研究でわれわれが成果を出すことに大きく貢献した。受け入れ研究者としては、もし来年度以降、本研究の後継的な事業が採択された場合にはその研究支援者としての雇用を望んでいる。

受入研究者 八重樫 伸生

図1 Cry1の発現と予後

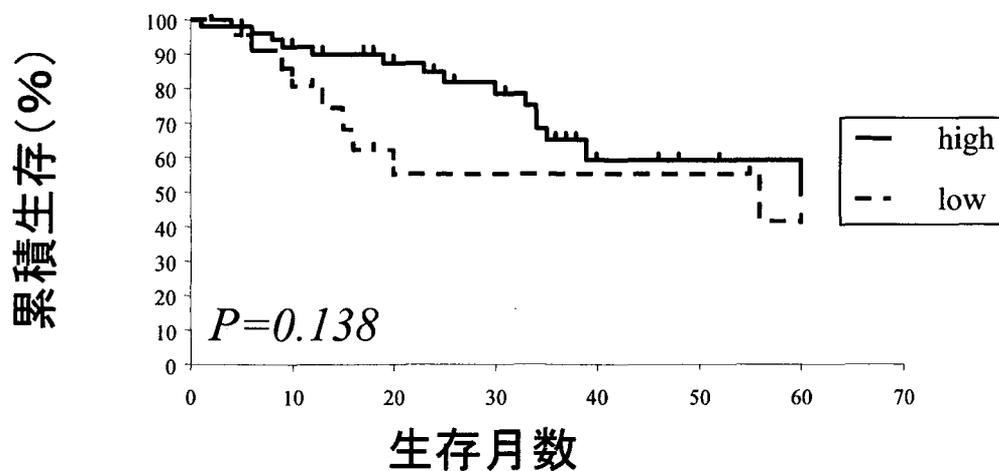


図2 Bmal1の発現と予後

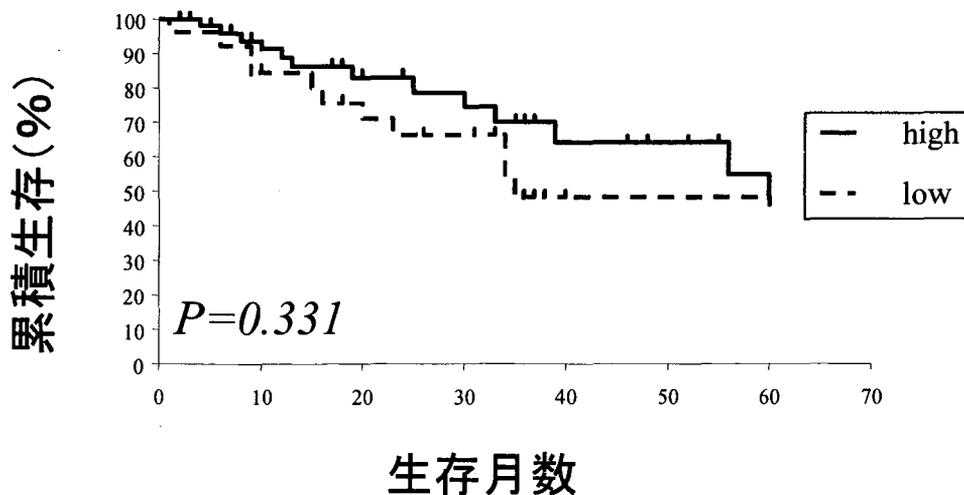
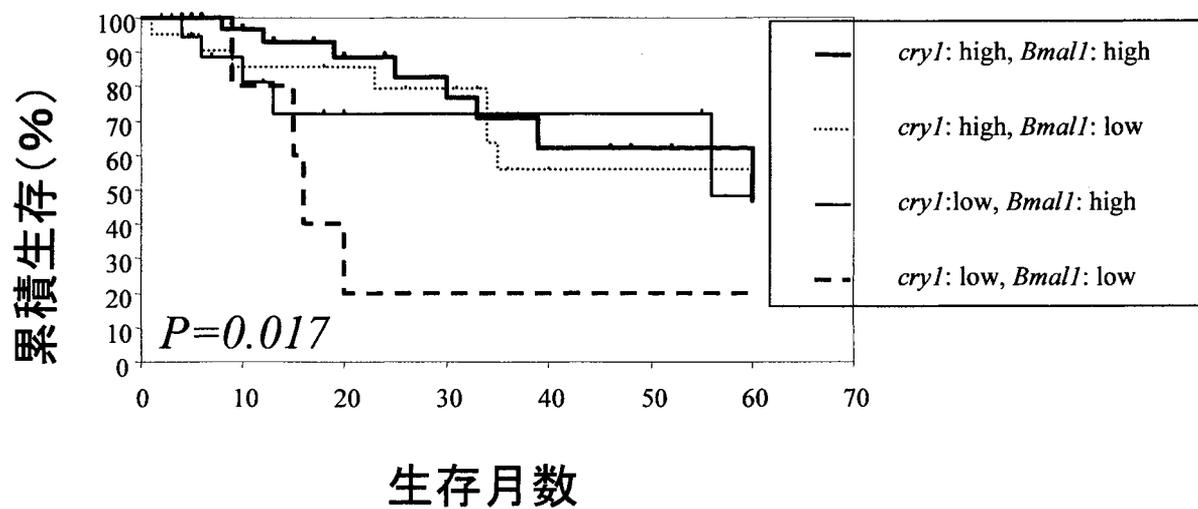


図3 Cry1 とBmal1の発現の組み合わせと予後



業務実績報告書

1. 研究支援者氏名 酒匂 裕紀

2. 研究支援期間

平成18年11月1日～平成19年3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：北海道大学病院婦人科

職名：婦人科長（教授）

氏名：櫻木 範明

5. 主任研究者の研究課題

子宮体癌に対する標準的化学療法の確立に関する研究

6. 支援活動

① 概要

11月1日より上記4の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、特にハイリスク子宮体癌に対する化学療法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、北海道大学病院婦人科において後腹膜リンパ節郭清を含む根治手術療法を受ける子宮体癌患者の術前検査結果報告書などのデータ整理を行った。また再発リスクの高い子宮体癌患者に対する化学療法の有用性を検討するために病理報告書ならびに病理診断医との合同カンファレンス結果にもとづいて病理組織学的予後因子の有無を確認する作業が必要となるが、その作業において、カルテや病理標本など患者情報の整理を行い、データをコンピューター上のデータベースに入力し、

これらを管理し、研究担当医師がスムーズに業務を行うことを支援することに従事した。

③ 成果

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。酒匂氏は「がん臨床研究推進事業」の助成を得て研究支援者として従事する1年半前から臨床研究助手として北海道大学病院婦人科の悪性疾患患者の診断と治療に関するデータの整理と管理に携わり、臨床業務に極めて多忙な婦人科医師を支援し、情報を整理することにより、医師が的確に正確な臨床的評価を下し、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。この間の子宮体癌についての研究活動とその成果についての報告は下記の通りである。

1) リンパ節転移陽性子宮体癌の予後因子としての傍大動脈節転移数と脈管侵襲についての研究

体癌 303 例中のリンパ節転移陽性 55 例の検討を行った。リンパ節転移陽性 (IIIc 期) 体癌患者の 5 年生存率は 72.6% であり、FIGO (国際婦人科産科連合) Annual Report の 52% に比べて良好であった。リンパ節転移症例の予後を規定するのは脈管侵襲と傍大動脈リンパ節転移部位数である。今後の体癌治療個別適正化のためには予後を反映する分子マーカーの同定と新しい治療法の導入による治療戦略の策定が必要である。(Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;96:651-7.)

2) 子宮体癌における p53 がん抑制遺伝子変異の機能解析とドミナントネガティブ p53 変異と予後との関連についての研究

北海道大学婦人科と Mainz 大学産婦人科の共同研究により子宮体癌 92 例を対象に p53 癌抑制遺伝子のドミナントネガティブ変異と生存率との関連を解析した (Figure 1)。Cox 回帰分析によりドミナントネガティブ p53 変異、FIGO 進行期、組織型が独立予後因子であることが示された。とくに進行体癌の予後はドミナントネガティブ p53 変異に依存することが明らかとなった (Table 1)。ドミナントネガティブ p53 変異は分子標的治療の有力な候補ターゲットである

と考えられる。(Sakuragi N, Watari H, Ebina Y, Yamamoto R, Steiner E, Koelbl H, Yano M, Tada M, Moriuchi T. Functional analysis of p53 gene and the prognostic impact of dominant-negative p53 mutation in endometrial cancer. *Int J Cancer*. 2005;116:514-9)

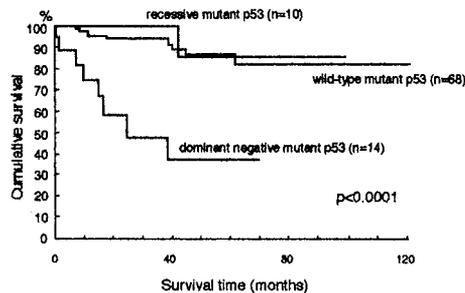


Figure 1. 子宮体癌における p53 癌抑制遺伝子の

ドミナントネガティブ変異の有無と生存率

Variable	Univariate	Multivariate			p-value
	p-value	coefficient	S.E	H.R	
MS mt-p53	0.0006				N.S.
DN mt-p53	0.0002	2.12	0.57	8.3	0.0002
FIGO stage	0.0002				N.S.
Histologic type	0.0007				N.S.
Grade	0.048				N.S.
MI (Serosa)	<0.0001	2.34	0.57	10.4	<0.0001
Institute	0.56				N.S.

MS mt-p53: missense mutant p53, DN mt-p53: dominant negative mutant p53, MI: deep myometrial invasion

Table 1. 進行子宮体癌の予後因子の多変

量解析

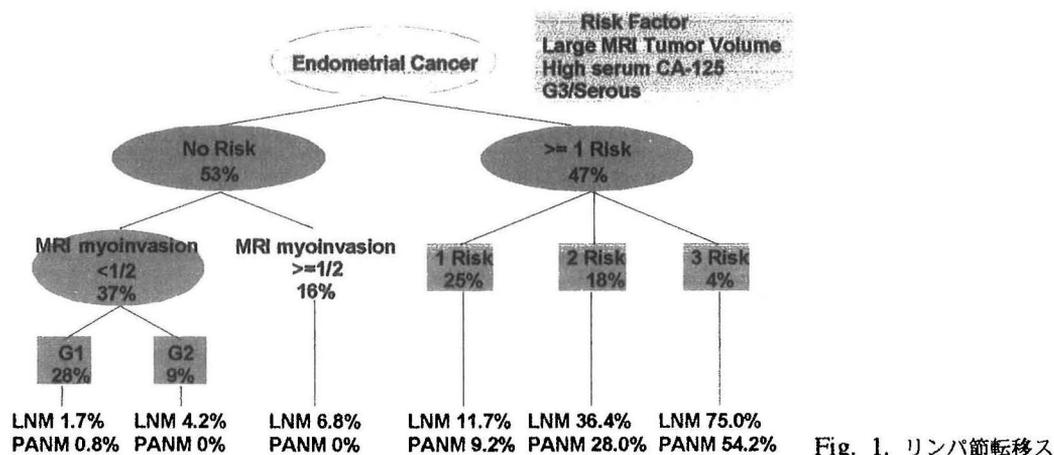
3) MRI, CA125測定、組織型、分化度の組合せによる子宮体癌リンパ節転移予測の研究

リンパ節転移と種々の転移リスク因子との関連の解析から術前 MRI による Volume index、血清 CA125 値と分化度/組織型がリンパ節転移リスク因子であることを明らかにした (Table 1)。これら因子をもとに開発されたリンパ節転移スコアの有用性を検討するために多施設共同研究を行った (Figure 1)。(Todo Y, Okamoto K, Hayashi M, Minobe S, Nomura E, Hareyama H, Takeda M, Ebina Y, Watari H, Sakuragi N. 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)

	odds ratio (95%CI)	p-value
MRI Volume Index (<40 vs ≥40)	5.3 (2.1-13.3)	<0.0005
CA125 level (Low vs High)	3.0 (1.3-7.3)	<0.05
Myoinvasion by MRI (<1/2 vs ≥ 1/2)	2.0 (0.7-5.2)	NS
Histological grade/histology (G1/G2 vs G3/serous)	3.8 (1.4-10.4)	<0.01

(Todo Y et al. Gynecol Oncol 200 7) Table 1. 術前に評価可能なリンパ節転移リスク

因子の多変量解析



コアに補助的因子 (MRI による筋層浸潤の深さおよび組織学的分化度) を組み合わせた場合の予測リンパ節転移率 (LNM: リンパ節転移、PANM: 傍大動脈節転移)

④ 受入研究者の評価

研究支援者個人の業務内容については、誠意を持って的確な作業を行ってくれたことを評価している。なんといたっても貴財団による研究支援システムについて篤く御礼を申し述べたい。諸外国と比べて大学などの先進的医療や臨床研究を推進すべき施設の人員が不十分であることが指摘されているが、明確な達成目的を持って行われる臨床研究に対するこのような支援は大変有効に働き、わが国の医療水準向上に大きく寄与するものとする。

受入研究者 櫻木 範明

業務実績報告書

1.研究支援者氏名 山下 香織

2.研究支援期間

平成 19 年 1 月 1 日～平成 19 年 3 月 31 日

3.受け入れ機関

名 称：九州大学大学院 消化器・総合外科

所在地：福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

4.受け入れ研究者

所属：九州大学大学院 消化器・総合外科

職名：教授

氏名：前原 喜彦

5.主任研究者の研究課題

消化管の発癌と p53 遺伝子変異スペクトラムに関する研究

6.支援活動

① 概要

平成 19 年 1 月 1 日より、上記 4 の受け入れ研究者の下において、p53 変異スペクトラムに関する研究課題に関し、特に核酸抽出および DNA シーケンスに関する研究支援を開始した。

② 内容

研究に着手後、p53 の遺伝子変異のスペクトラムやその遺伝子座の LOH の状況を検討し、各臓器における p53 変異の原因となる DNA 障害の違いを検討するため、まず、消化管癌 354 例（食道癌 85 例、胃癌 112 例、大腸癌 157 例）のゲノムを抽出した。全例を Exon 5-7 の PCR ダイレクトシーケンスで p53 の遺伝子変異を検索した。特に、食道癌では Exon2-9

までの全コーディングシーケンスを行なった。同時に、17 番染色体に位置する3つのマイクロサテライトマーカーを用いて、p53 遺伝子座の loss of heterozygosity(LOH)解析を行った。さらにミスマッチ修復能を探索するため D2S123, D5S107, D10S197, D11S904, D13S134 の5つのマイクロサテライトマーカーを用いてオートシーケンサーを用いたマイクロサテライト不安定性 (MSI) 解析も行った。

③ 成果

p53 の遺伝子変異は食道癌では 43 例(51.8%)、胃癌では 18 例(16.0%)、大腸癌においては、36 例(22.9%)に認められた。胃癌、大腸癌では分化

型の癌で p53 変異の頻度が高い傾向があり、p53 変異と LOH の間に高い相関を認めた。しかし p53 の変異と、その他の臨床病理学的因子とは有意な関係を認めなかった。過去の報告では、食道癌、胃癌、大腸癌ともに p53 変異

表1 食道・胃・大腸癌におけるp53 遺伝子変異スペクトラム

spectrum	食道			胃			大腸		
	発生数	内訳	%	発生数	内訳	%	発生数	内訳	%
Transition	16		31.3	12		63.2	26		72.2
G:C → A:T	12		23.5	10		52.7	20		55.5
A:T → G:C	4		7.8	2		10.5	6		16.7
Transversion	22		43.0	7		36.3	9		25.0
G:C → T:A	12		23.5	5		26.3	3		8.3
G:C → C:G	2		3.9	0		0	1		2.8
A:T → T:A	4		7.8	2		10.5	2		5.6
A:T → C:G	4		7.8	0		0	3		8.3
1bp frameshift	11		21.5	0		0	0		0
1bp deletion	7		13.7	0		0	0		0
1bp insertion	7		7.8	0		0	0		0
Large deletion	2	2	3.9	0	0	0	0	0	0
Others	0	0	0	0	0	0	1	1	2.8
Total	51		100	19		100	36		100

症例で癌の予後が不良であると報告されることが多いため、全例で予後を調査したところ、p53 変異と食道癌、胃癌、大腸癌の予後にそれぞれ有意な関係を認めなかった。しかし、胃癌では LOH を呈した症例の予後が不良であった(p<0.05)。また今回の主目的である、p53 の変異スペクトラムを詳細に解析したところ、プリンヌクレオチドとピリミジンヌクレオチドが入れ変わるトランスバージョンの比率は、食道、胃、大腸でそれぞれ 43.0%、36.3%、25.0%と下部消化管に近づくにつれ減少し、反対にトランジションの比率はそれぞれ31.3%、63.2%、72.2%と下部消化管に近づくにつれ上昇した(図1)。MSI の解析も同

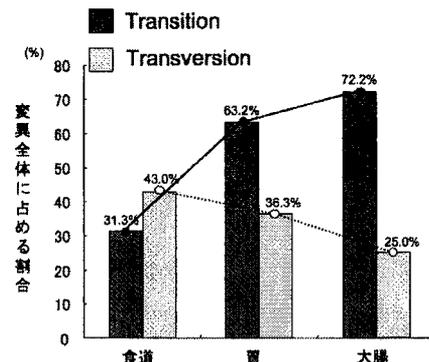


図1 消化管癌におけるp53遺伝子変異スペクトラムの特徴

時に行ない、その頻度は食道癌 10.2%、胃癌 20.1%、大腸癌 21.6%であった。MSI を来した症例では p53 トランジション変異が多い傾向にあった。過去に我々が検討した in vitro の検討では、ミスマッチ修復能を欠く細胞株は 5-FU 抵抗性であったため、ミスマッチ修復異常と 5-FU の関係を調査したが、臨床例では明らかな関係は認めなかった。すべてを総合した消化管発癌に関する考察として、食道では LOH と p53 トランスバージョン変異の頻度が胃癌や大腸癌に比較して極めて高く、ベンツピレンなどの酸化 DNA 損傷が発癌に関わっていると考えられた。胃癌では p53 遺伝子座の LOH が遺伝子変異より予後因子となり得ることが明らかとなった。また、大腸癌ではトランスバージョンの頻度が高く、DNA ミスマッチ修復機構の破綻が p53 などの癌抑制遺伝子の変異にも関わっている可能性が示唆された。

表2 MSIとp53変異スペクトラム

臓器	変異スペクトラム	マイクロサテライトstatus	
		MSS	MSI
食道	Transition	8	3
	Transversion	18	1
胃	Transition	10	0
	Transversion	4	2
大腸	Transition	20	6
	Transversion	8	1
全体	Transition	38	9
	Transversion	30	4

④ 受け入れ研究者の評価

研究者は本課題に対し、核酸の抽出から、DNA シーケンス、LOH 解析、MSI 解析に至るまで、一貫して高度の技術をもって、その中心的職務を果たした。積極的にカンファレンスやセミナーにも参加して自らの疑問を解決し、研鑽にも努めた。したがって極めて高い評価が妥当と考えられる。

業務実績報告書

1.研究支援者氏名 牧草 紀子

2.研究支援期間

平成 19 年 1 月 1 日～平成 19 年 3 月 31 日

3.受け入れ機関

名 称：九州大学大学院 消化器・総合外科

所在地：福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

4.受け入れ研究者

所属：九州大学大学院 消化器・総合外科

職名：教授

氏名：前原 喜彦

5.主任研究者の研究課題

AKT/PI3K シグナル伝達経路と化学療法感受性に関する研究

6.支援活動

① 概要

平成 19 年 1 月 1 日より、上記 4 の受け入れ研究者の下において、AKT/PI3K シグナル伝達経路と化学療法感受性に関する研究課題に関し、特に核酸抽出および LOH 解析やメチル化検索に関する研究支援を開始した。

② 内容

研究に着手後、胃癌および乳癌を対象とし、それぞれの症例から核酸を抽出した後に、PTEN の LOH とメチル化の検討、PTEN の蛋白の発現解析、AKT のリン酸化状態の解析など詳細に行なった。具体的には 119 症例の胃癌および 131 症例の乳癌を対象とし、PTEN に関しては、2 種のマイクロサテライトマーカールを用いて LOH を解析を行なった。

さらに PTEN については Methylation Specific PCR 法 (MSP 法) によるメチル化の検討、免疫染色による発現解析を行なった。AKT のリン酸化はリン酸化特異抗体を用いた免疫染色で評価し、新鮮臨床検体を用いて MTT assay を行ない、抗癌剤感受性も検討した。

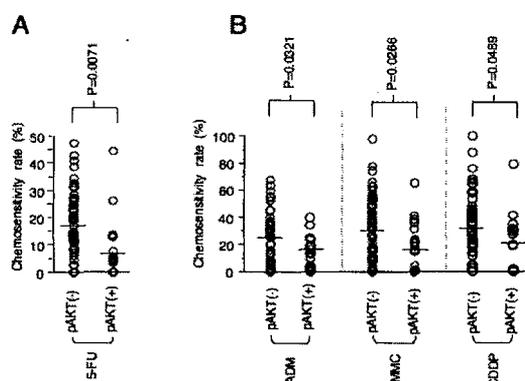
③ 成果

胃癌では、PTEN の LOH は 22.8% の症例に認めた。AKT のリン酸化は 17.9% の症例で観察され、PTEN の LOH と AKT のリン酸化は有意に関連していた。PTEN のメチル化や免疫染色は AKT のリン酸化と有意な関係は認めなかった。胃癌において、抗癌剤の感受性を MTT アッセイで検討すると、pAKT 陽性の癌では、抗癌剤、特に 5-FU に有意に耐性であった ($p < 0.02$)。その他、CDDP や MMC についても耐性が強くなることが証明された (Figure 1)。

乳癌でも PTEN が LOH の症例で AKT がリン酸化されている症例が有意に多かったが ($p < 0.02$)、乳癌では、HER2 陽性例で AKT がリン酸化されている症例が多く ($p < 0.001$)、HER2 陽性で PTEN も LOH を示す症例では AKT のリン酸化されている症例が多かった。さらに HER2 陽性で PTEN も LOH を示す症例ではホルモンレセプターの発現が認められず、AKT/PI3K シグナル伝達系の異常と Progesterone receptor (PR) の発現に何らかの関係があることが示唆された。

このように PTEN の LOH status が最も AKT のリン酸化に関わること、および AKT/PI3K 系シグナル伝達系の活性化が癌の薬剤感受性に影響を及ぼすことが明らかとなった。

Figure 1



EGFR などの膜型レセプターシグナルの下流に存在する PI3K/AKT シグナル伝達が癌の発生、成長、またはその治療に重要な役割を果たしていることがこれまでも数多く報告されている。また、この PI3K/AKT 経路によるアポトーシス抑制シグナルは、とくに抗癌剤が誘導する細胞死に重要な役割を果たしていることも、最近の研究で次々に明らかにされている。

近年、癌の予後を改善するためのブレークスルーとして、分子標的治療をはじめとする新しい薬物治療の開発が期待されている。既に米国では Phase II 試験として、分子標的薬の一つである VEGF レセプターを阻害する Bevacizumab が胃癌に対して使用されており、今後も EGF の阻害剤(Cetuximab)などの新しい治療薬を用いた治療が期待される。ところで、これらの分子標的薬剤の標的となり得る VEGFR, EGFR, PDGFR, IGF-1R などのチロシンキナーゼレセプターからのシグナルは、PI3K およびセカンドメッセンジャーである PIP3 を介して AKT に集約され、その下流に存在する、血管新生やアポトーシスの抑制などに関与する NF-kappaB, mTOR, Forkhead, Bad, GSK-3, MDM-2 などのリン酸化を制御することが知られている。

つまり、我々の結果も示唆しているように AKT を標的とした分子標的薬剤が開発されれば、それらを化学療法と併用することで従来の抗癌剤を含む薬物の耐性を克服することが可能となるかもしれない。今後は臨床的に化学療法との関係をさらに詳細に検討していく必要がある。

④ 受け入れ研究者の評価

研究者は本課題に対し、核酸の抽出から、DNA シーケンス、LOH 解析、MSI 解析に至るまで、一貫して高度の技術をもって、その中心的職務を果たした。積極的にカンファレンスやセミナーにも参加して自らの疑問を解決し、研鑽にも努めた。したがって極めて高い評価が妥当と考えられる。

平成18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