
平成19年度 厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究推進事業研究報告集

財団法人 がん集学的治療研究財団

2010年

はじめに

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

本事業は、従前は財団法人長寿科学振興財団の担当であったが、平成18年4月より当財団でお世話することになり2年目を迎え、ようやく軌道にのり、その成果が益々高まるものと期待されていた。しかし、政権交代に伴う、事業仕分けや公益法人の見直しで、この予算も平成22年度より一律にカットされる方針と聞いている。即ち、科学研究に対する予算も「税金の無駄使い」との評価であるが、数年後には、この事業そのものが消滅するか、規模縮小が余儀なくされる運命にあり、派遣期間の短縮或いは派遣人員の縮小は避けられず、個人的には、がん研究の効率化にも影響を及ぼす可能性を危惧している。

本日、お届けした冊子は、平成19年度に実施したがん臨床研究推進事業で、継続分を含め、外国人研究者招へい事業で17名、外国への日本人研究者派遣事業で8名、若手研究者育成事業で8名、それに研究支援者活用事業で26名、総計60名弱に及ぶ。冊子には各研究者の所属、研究先、研究実績の報告及び感想等を含めて執筆頂いた。その結果、総数300ページを超える大作になったが、何れも「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、ご批判を賜れば幸いである。

ところで、経済分野ではグローバル化が進み、世界は1つであるが、医学分野でも国際間の交流は最重要課題である。残念ながら、島国根性と医師免許制度の違いから、外国人医師との交流は少なく、臨床現場での技術的交流は困難で、海外と孤立する可能性すら危惧される。幸い、今回の研究対象者は、何れも日本を代表する施設からの推薦者で、近い将来、この分野でのコアメンバーとして活躍頂ける「若者達」である。この意味で、予算が倍増されても、その効果は多大なものになると期待されるので、関連部署のご理解とご英断を切に望むものである。そうして、がん研究の成果を臨床に還元し、「安全で安心できる効率的ながん治療」の開発・発展のために役立てば、本事業をお世話している当財団の存在意義が高まり、がん患者の福音にも広く貢献できているものと信じ、本事業のさらなる波及効果に期待を寄せている。

平成22年2月吉日

財団法人 がん集学的治療研究財団
理事長 佐 治 重 豊

目 次

I 外国人研究者招へい事業

- 1 1) 高度医療の多職種チーム医療と患者への平易な情報提供に関する研究
2) WEB版がんよろず相談システムの構築と活用に関する研究1
M.D.アンダーソンがんセンター 形成外科准教授 ^{ビュール シェフレイ} Pierre M. Chevray
静岡県立静岡がんセンター 総長 山口 建
- 2 進行肝細胞癌に対する集学的治療確立に関する研究9
四川大学華西医院 教授 ^{ホン タン} Hong Tang
金沢大学大学院医学系研究科 教授 金子 周一
- 3 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン作成16
ミュンスター大学 教授
ゲルハルト・ドマク病理研究所 所長 ^{ワーナー ベッカー} Werner Boecker
NPO法人日本乳がん情報ネットワーク 代表理事 中村 清吾
- 4 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン作成19
シンガポール総合病院 病理部
主任シニアコンサルタント ^{プアイフーンタン} Puay Hoon Tan
NPO法人日本乳がん情報ネットワーク 代表理事 中村 清吾
- 5 日本・韓国における肺がんに対する診断・治療・予後の相互理解と
肺がんに対する日韓共同臨床試験の実施可能性と実施体制の検討22
サンギェワン大学医学部サムスンメディカルセンター
クリニカルフェロー ^{フヤンリー} Hui Young Lee
国立がんセンター中央病院 総合病棟部長 田村 友秀
- 6 自治体におけるがん対策の現状分析とマネジメントシステムの構築支援に関する研究31
米国疾病予防管理センター がん予防対策局
包括的がん対策部部长 ^{キャロルフリードマン} Carol Friedman
国立保健医療科学院 疫学部部长 今井 博久
- 7 自治体におけるがん対策の現状分析とマネジメントシステムの構築支援に関する研究55
米国疾病予防管理センター がん予防対策局
包括的がん対策部部长 ^{リサリチャードソン} Lisa Richardson
国立保健医療科学院 疫学部部长 今井 博久
- 8 たばこ対策による健康増進策の総合的な実施の支援かつ推進に関する研究77
ゲートウェイヘルスコンサルティング 所長 ^{ハーレイジョンスタントン} Harley John Stanton
国立保健医療科学院 次長 林 謙治

- 9 たばこ対策による健康増進策の総合的な実施の支援かつ推進に関する研究……………104
ヘルスパートナーズ L.L.C.
ヘルスコンサルティングサービス事業部シニア・パートナー マリー パズ アネット デイビット
Marie Paz Annette M. DAVID
国立保健医療科学院 次長 林 謙治
- 10 症例登録を踏まえた病院共通のコンピュータシステム開発とコストに関する研究……………120
王立マルスデン病院物理治療部門 超音波治療部門
ゲイル ター ハール
主任、教授 Gail ter Haar
千葉県がんセンター センター長 竜 崇正
- 11 症例登録を踏まえた病院共通のコンピュータシステム開発とコストに関する研究……………125
テキサス大学サウスウエスタンメディカルセンター
アディ ガザール
病理学 教授 Adi GAZDAR
千葉県がんセンター センター長 竜 崇正
- 12 在宅医の早期参加による在宅緩和医療推進に関する研究……………131
ロチェスターメイヨメディカルセンターメゾディスト病院
デヴァイン ガレンバーグ
血液科 看護師長 DeWayne N. GALLENBERG
千葉県がんセンター センター長 竜 崇正
- 13 1. 日本における系統的小児がん治療開発体制の整備
2. 思春期・若年成人の悪性腫瘍の治療開発 ……………139
オレゴン健康科学大学 教授（臨床研究教授） アーチー ブライヤー
W. Archie Bleyer
国立がんセンター中央病院 第二領域外来部小児科医長 牧本 敦
- 14 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……………144
全米がん情報ネットワーク 副総裁 ジョアン マククルーア
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
- 15 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……………147
スタンフォード大学 医学部教授 ロバート カー Carlson
Robert W CARLSON
NPO法人日本乳がん情報ネットワーク 代表理事 中村 清吾
- 16 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……………150
ノースウエスタン大学 医学部教授 ウィリアム ジョン グラディシャー
William John Gradishar
NPO法人日本乳がん情報ネットワーク 代表理事 中村 清吾
- 17 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……………153
テネシー大学健康科学センター 教授 モハンマド ヨハンゼブ
Mohammad JAHANZEB
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 日本人研究者派遣事業

- 1 がんの腹膜播種に対する標準治療の確立に関する研究……………157
国立がんセンター東病院 外来部頭頸科医師 田原 信
(派遣先) MD アンダーソンがんセンター
- 2 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究……………163
東京医科歯科大学医学部附属病院 助教 吉村 哲規
(派遣先) ジョン・ウェインがんセンター
- 3 北米での頭頸部がんの頸部リンパ節転移に対する治療法……………169
癌研究会有明病院 頭頸科医員 米川 博之
(派遣先) ピッツバーグ大学医療センターイヤードアインステチュート
- 4 がん診療専門家の養成体制の整備に関する研究……………175
国立がんセンター中央病院 総合病棟部医長 片井 均
国立がんセンター中央病院 病院長 土屋了介
(派遣先) メイヨー・クリニック (メイヨー財団)
ペルーがんセンター
- 5 子宮体癌に対する標準的化学療法の確立に関する研究……………180
北海道大学病院 助教 藤堂 幸治
(派遣先) メモリアル・スローンケタリング癌センター
- 6 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……………190
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
- 7 呼吸性移動を伴う腫瘍に対する定位放射線治療および強度変調放射線治療の応用に関する研究 ……196
京都大学大学院医学研究科
放射線腫瘍学・画像応用治療学 助教 松尾 幸憲
(派遣先) MD アンダーソンがんセンター

Ⅲ 若手研究者育成活用事業

- 1 がん医療の均てん化に資する緩和医療に携わる医療従事者の育成に関する研究……………201
筑波大学大学院人間総合科学研究科 柴山 朋代
(受入研究者) 講師 木澤 義之
- 2 小児がん登録と疫学研究……………205
国立成育医療センター研究所副所長室 羊 利敏
(受入研究者) 副所長 藤本 純一郎
- 3 がん領域における薬剤のエビデンスの確立を目的とした臨床研究……………208
東北大学大学院医学系研究科 樋浦 仁
(受入研究者) 教授 八重樫 伸生
- 4 がんに関する専門医等の養成・確保に関する国際比較……………212
国立保健医療科学院研修企画部国際協力室 多田 由紀
(受入研究者) 室長 西村 秋生
- 5 進行・再発子宮頸がんに対する標準的治療体系の確立に関する研究……………216
北海道大学大学院医学研究科生殖内分泌・腫瘍学分野 首藤 聡子
(受入研究者) 教授 櫻木 範明
- 6 成人T細胞白血病(ATL)に対する同種肝細胞移植療法の開発と
そのHTLV-1排除機構の解明に関する研究……………218
京都大学ウイルス研究所 Miyazato Paola
(受入研究者) 教授 松岡 雅雄
- 7 小児がん治療患者の長期フォローアップとその体制整備に関する研究
眼科領域での網膜芽細胞腫の長期フォローアップ……………221
国立成育医療センター眼科第二診療部 清水 里美
(受入研究者) 眼科医長 東 範行
- 8 進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究……………224
東北大学大学院医学系研究科 松本 光代
(受入研究者) 教授 八重樫 伸生

IV 研究支援者活用事業

- 1 難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究……………227
浜松医科大学医学部附属病院腫瘍センター
(受入研究者) 教授 牧野 祐子
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……………229
長崎大学医学部・歯学部附属病院
(受入研究者) 講師 和田 佳恵
宮崎 泰司
- 3 がん臨床研究に不可欠な症例登録を推進するための患者動態に関する研究……………232
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
(受入研究者) 准教授 大石 香奈子
上 昌広
- 4 がん患者の心のケアのあり方に関する研究……………235
独立行政法人国立病院機構九州がんセンター
(受入研究者) 乳腺部医長 久田 富美
大野 真司
- 5 子宮体がんに対する標準的化学療法確立に関する研究……………238
東北大学大学院医学系研究科
(受入研究者) 教授 高野 かつえ
八重樫 伸生
- 6 自治体におけるがん対策の現状分析とマネジメントシステムの構築支援に関する研究……………240
国立保健医療科学院疫学部
(受入研究者) 部長 石谷 誓子
今井 博久
- 7 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……………245
金沢大学大学院医学系研究科病態検査学講座
(受入研究者) 教授 中村 あゆみ
大竹 茂樹
- 8 がん領域における薬剤のエビデンスの確立を目的とした臨床研究……………248
東北大学大学院医学系研究科
(受入研究者) 教授 庄子 美紀子
八重樫 伸生
- 9 進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究……………251
東北大学大学院医学系研究科
(受入研究者) 教授 間宮 良子
八重樫 伸生
- 10 患者のQOLを向上させることを目的とした支持療法等のあり方に関する研究……………254
埼玉医科大学国際医療センター精神腫瘍科
(受入研究者) 講師 中谷 有希
和田 信

- 11 がん患者のQOLを向上させることを目的とした支持療法等のあり方に関する研究
(H19-がん臨床-一般-004)257
東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻成人看護学/緩和ケア看護学分野
佐藤 一樹
(受入研究者) 講師 宮下 光令
- 12 がん患者のQOLを向上させることを目的とした支持療法等のあり方に関する研究
(H19-がん臨床-一般-004)261
東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻成人看護学/緩和ケア看護学分野
三澤 知代
(受入研究者) 講師 宮下 光令
- 13 患者のQOLを向上させることを目的とした支持療法等のあり方に関する研究265
埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター 石田 真弓
(受入研究者) 精神腫瘍科講師 和田 信
- 14 タイムスタディ等の定量的な検討を踏まえたがん医療における
専門スタッフの効果的な配置や支援のあり方に関する研究268
大阪大学大学院医学系研究科 渋谷 友理
(受入研究者) 教授 大野 ゆう子
- 15 進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究271
独立行政法人国立病院機構四国がんセンター婦人科 濱田 由紀子
(受入研究者) 手術部長 日浦 昌道
- 16 子宮体癌に対する標準的化学療法の確立に関する研究275
北海道大学大学院医学研究科生殖内分泌・腫瘍学分野 田川 深雪
(受入研究者) 教授 櫻木 範明
- 17 がん対策の実施基盤及び推進体制に関する国際比較研究278
聖路加看護大学看護実践開発研究センター 廣岡 佳代
(受入研究者) センター長、教授 山田 雅子
- 18 子宮体癌に対する標準的化学療法の確立に関する研究283
慶應義塾大学医学部産婦人科学教室 野田 朋美
(受入研究者) 専任講師 進 伸幸
- 19 切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究285
独立行政法人国立病院機構四国がんセンター臨床研究部 武智 祥江
(受入研究者) 部長 井口 東郎

- 20 がん患者の意向による治療方法等の選択を可能とする支援体制整備を目的とした、
がん体験をめぐる「患者の語り」のデータベース……………288
東京学芸大学教育学部 佐藤 りか
(受入研究者) 教授 朝倉 隆司
- 21 がん患者の意向による治療方法等の選択を可能とする支援体制整備を目的とした、
がん体験をめぐる「患者の語り」のデータベース……………291
東京学芸大学教育学部 射場 典子
(受入研究者) 教授 朝倉 隆司
- 22 がん医療における医療と介護の連携のあり方に関する研究……………294
筑波記念病院つくば血液病センター 高橋 雅美
(受入研究者) 次長 鞍馬 正江
- 23 成人T細胞白血病(ATL)に対する同種幹細胞移植療法の
開発とそのHTLV-1排除機構の解明に関する研究……………297
独立行政法人国立病院機構九州がんセンター臨床研究部 高田 豊
(受入研究者) 部長 岡村 純
- 24 成人T細胞白血病(ATL)に対する同種幹細胞移植療法の
開発とそのHTLV-1排除機構の解明に関する研究……………300
京都大学ウイルス研究所 釜本 晃子
(受入研究者) 教授 松岡 雅雄
- 25 乳癌診療におけるグローバルスタンダードの導入と質的評価検討に関する研究……………303
NPO法人日本乳がん情報ネットワーク 南陽 峯淑
(受入研究者) 代表理事 中村 清吾
- 26 再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法の第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験…311
国立がんセンター中央病院第二領域外来部 荒木 夕宇子
(受入研究者) 小児科医長 牧本 敦

I 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：米国

所属・職名：Associate Professor, Department of Plastic Surgery,
M.D. Anderson Cancer Center

M.D. アンダーソンがんセンター 形成外科 准教授
(M.D, PhD / 医学博士)

氏 名：Pierre M. Chevray

ピエール シェブレイ

2. 主任研究者

所属・職名：静岡県立静岡がんセンター 総長

氏 名：山口 建

受入研究者

所属・職名：静岡県立静岡がんセンター 総長

氏 名：山口 建

3. 招へい期間

平成19年7月8日～平成19年7月16日（9日間）

4. 共同研究課題

- 1) 高度医療の多職種チーム医療と患者への平易な情報提供に関する研究
- 2) WEB版がんよろず相談システムの構築と活用に関する研究

5. 研究活動の概要

7月8日から7月9日までの間は東京大学医学部附属病院において静岡がんセンター 形成外科部長中川雅裕、レジデント松村崇、東京大学形成外科光嶋勲教授、再建班リーダー飯田拓也を交えて東京大学医学部附属病院の施設見学、手術見学（下肢リンパ浮腫に対する Supermicrosurgery 技術を用いたリンパ管移植術およびリンパ管静脈吻合）を行い、アメリカと日本の医療制度の比較、病院の体制、手術方法、患者への情報提供手法に関し意見交換を行った。

7月10日は静岡がんセンターにおいて施設見学および多職種チームによる頭頸部癌治療カンファレンスに参加し、手術患者に関して手術手技、多職種チーム医療の現状、情報提供の手法などを検討した。静岡がんセンターと MD アンダーソンがんセンター（以下 MD アンダーソン CC）の手術法の比較、患者指導も行った。参加したのは形成外科スタッフ、頭頸科スタッフ、リハビリテーション科スタッフ、消化器内科スタッフ、放射線治療科スタッフ、看護師、管理栄養士など約30名。

7月11日は京都大学医学部附属病院において講演会（講演題名 **Canvernous Nerve Reconstruction to Restore Sexual Potency after Radical Prostatectomy for Treatment of Prostate Cancer**）を開催した。（参加者は京都大学泌尿器科および形成外科医師約30名）日本ではまだ始まったばかりの前立腺癌切除後の神経再建における陰茎の勃起機能の300例にわたる膨大な評価、リハビリテーションの方法などを講演した。

7月12日は静岡がんセンターにおいて講演会（講演題名 **Multidisciplinary Cancer Care at M.D. Anderson Cancer Center**）を開催した。（参加者は静岡がんセンター医師、看護師、コメディカルなど約100名）MD アンダーソンにおけるチーム医療、患者への情報提供などについて講演した。

7月13日は静岡がんセンター形成外科外来において乳房再建患者を実際に診察した。日本では乳房インプラントが保険適応になっていないため、その問題点やアメリカにおける乳房インプラントにおける現状などを参考に今後の治療方針を検討した。またに日米の患者の病気や治療に関する意識の差も比較検討した。

6. 共同研究課題の成果

米国 MD アンダーソン CC は多職種チーム医療において特に実績をもつ病院である。チーム医療では各分野の医師、医療従事者が患者のニーズを考慮し、病気を治療、ケアを行い、治癒を目指し連携するとともに、患者に対し、必要な情報を提供してゆくことである。近年は患者のニーズの多様性からさまざまな職種があり、細かい専門分野に分かれている。特に米国では日本より職種が細分化されており多くの専門家がそれぞれの役割を発揮して、患者の治療やケアに当たっている。

静岡がんセンターでは、開院当初より MD アンダーソン CC と同じく多職種チーム医療に取り組んできた。特に全国のがん患者・家族の悩みや負担を和らげるための相談システムを構築して情報提供を実践している。そのコンテンツの中心となるのは、患者・家族に対する様々な助言である。がん患者の悩みや負担は、単に医学的な内容にとどまらず、暮らしのなかでの QOL 向上に役立つ助言も重要である。そこで、助言の作成に当たっては、医師のみではなく、看護師、薬剤師、各種技師、社会福祉士、心理療法士、栄養士などの協働作業、すなわち多職種チーム医療のコンセプトが必要となる。

今回、多職種チーム医療で有名な米国 MD アンダーソン CC の形成外科医 Chevray 博士に来日していただき、静岡がんセンターや大学病院での多職種チーム医療の状況視察し、日本と米国の医療制度や多職種チーム医療を比較して、その違いと問題点を考察することにより更により良いチーム医療を構築して行く。また相互の多職種チーム医療の改善に役立つ情報収集に努めると同時に、乳がんや頭頸部がんの治療における患者への情報提供の状況を知り、患者の理解につながる説明手法の開発に応用する。

1) 日米の医療体制の比較

日本は総社会保険制度であるが、米国は保険会社との契約によっているため、全ての人が保険に入っているとは限らない。また病院によって保険の支払いや治療によっては保険が支払われなかったりするため、全ての人がよりよい治療が受けられるとは限らない。また米国の場合、医師の収入は治療費の収益によるので、他に良い治療法があったとしても、他の医師には紹介せずにその医師の得意な治療法を行う傾向がある。

しかし MD アンダーソン CC は公立の病院で医師は収益によらない給与体系が確立しているため、より良い治療を行ってきている。患者のニーズによってより良い治療法を多くの医師や医療従事者によって選択されている。このようなシステムはアメリカにおいては特殊であるようだ。

静岡がんセンターにおいてもチームによって治療法を検討しており、患者のニーズを考えより良い治療をしている点では同じである。公立病院で、

ベッド数も 600 床程度と大変似ている病院である。

日本の病院においても従来は科ごとの縦割りがありなかなかチーム医療を行えない状況にあった。病気を治しさえすればよいと言う医師が多いが、患者のニーズは多様化しており、医師だけでは患者のニーズを知れない状況にあると思われる。今後大学病院においてもチーム医療が必要になり医師だけではなく、他の職種を含めて治療はもちろんのこと社会状況や精神状況などを含めたケアが必要になってくるであろう。静岡がんセンターが多職種チーム医療の重要性を広く日本全体の病院に知らせ、今後大学病院にも多職種チーム医療を広げる必要性を感じた。

2) 日米の多職種チーム医療の比較

MD アンダーソン CC と静岡がんセンターはどちらも公立病院で、ベッド数も 600 床程度と大変似ている病院である。MD アンダーソン CC のスタッフの数は 1 万人を超え医師だけでも 1600 人もいる。それに対して静岡がんセンターはその 1/10 程度のスタッフである。MD アンダーソン CC で多くの専門職のスタッフが存在し、それぞれの専門職は、多くの場合、医師が細かく指示することなく自分の領域に関しては専門性を発揮することができる。特に看護師は化学療法専門の看護師、点滴管理専門の看護師、麻酔専門の看護師など多くの専門性に分かれており、専門看護師は専門分野の事柄に従事しており給与も高い。また、医師をサポートする医療従事者も多く存在し、Physician Assistant (医師助手、外来処置や手術時に筋鉤を引いたり、閉創したり、植皮なども行う) や秘書 (口頭で行っている手術記録などをカルテに記載する)、臨床統計士などある。

日本ではまだ専門職の種類が少なく、評価も得られていない。今後、専門職の多様化が必要になってくるであろう。

3) 形成外科治療の比較

日本と米国では医療制度にはかなりの隔りがあるが、がんセンターにおける形成外科の治療法、特に再建法に関しては、ほぼ同じ内容であった。しかし、米国では病院がセンター化しており、特定の病院に特定疾患の患者が多く集まるため形成外科の患者数は約 7 倍と大きく異なっている。

MD アンダーソン CC においても静岡がんセンターにおいも形成外科の大きな役割はがん切除後の再建術にある。MD アンダーソン CC では頭頸部再建と乳房再建が多いが、静岡がんセンターにおいては頭頸部再建が多く、乳房再建はそれほど多くない。これは日本では乳房再建が普及していないためだと考える (米国では乳癌患者の約 50% が乳房再建を行うが日本では 5% 以下)。

手術方法は頭頸部癌に関しての再建法は遊離組織移植術が主で内容的にもほとんど同等であった。術後のリハビリテーションは、米国では早期に退院するためあまり行われていない。その点では日本の長期入院のためリ

ハビリの期間は長いためすぐれていると考えられる。乳房再建においても自家組織移植が多く、乳房インプラントが少ない。当院では自家組織移植、乳房インプラントが半々程度である。乳癌患者を実際に診察していただき、その患者の今後の治療法などを話し合った。

4) 患者支援体制の比較

実際に患者を診察して Dr. Chevray が気づいたことは、米国の患者は意思表示を強くするが、日本では、意思表示が少なく医師にお任せという患者が多いということであった。日本の患者は主治医の言うことに関してほとんど従い、自分から積極的に質問する人は米国に比べかなり少ない。このような患者に対して多職種チーム医療をおこなうことにより、患者のニーズを引き出すことも重要になる。医師には言いにくい看護師や臨床心理士、あるいは社会福祉士などに自分の言いたいことが言いやすい患者も多い。よって、医師以外の職種のアプローチも重要で、全ての職種が患者から得た情報を知ることが出来る電子カルテシステムが有用である。また、医師や医療従事者と患者が対等な立場で話し合うことがより良い医療へつながると考える。そのためにはチーム医療で患者を積極的に治療に引き込む必要があると考えられた。

また患者会も米国に多く存在し、それらを通して情報交換やインターネットのホームページで情報の提供をしている。また MD アンダーソン CC には病院内にボランティア団体の患者ネットワークシステムがある。これは、治療を行った患者が自分の体験談などの情報を提供している。また電話による相談も受け付けている。

日本にはまだ患者会などが発展しておらず、患者自身が情報に接する機会が少ないと考えられる。今後は静岡がんセンターにおいても患者会の発足や支援をしていく必要があるのかもしれない

MD アンダーソン CC には、充実した患者図書館機能が整備されている。多くの書物は、英語の他、スペイン語、中国語、日本語、韓国語等に翻訳され、電子コンテンツも充実している。多くの患者が、これらの設備を利用しながら自らの病状理解に努めている。患者の意識度ではまだ差があるものの、静岡がんセンターでも、患者にわかりやすい情報提供のコンテンツを揃えていく必要がある。

以上のように Dr. Chevray を招聘することにより、日米のチーム医療の比較ができ、問題点を把握でき、今後がんセンターでの専門職のあり方について検討できた。また、実際に患者を診察してもらうことで、日本では患者自身が意思表示を強く出来ず、医師にお任せという患者が多くいることを再認識した。今後は患者自身に癌治療の方法などを啓蒙し、積極的に治療に参加してもらう必要があると考える。

7. 成果の評価

高度医療の現場においては、患者に適切な情報を提供し、様々な手法で理解を進め、必要であれば心のケアを実施し、患者の闘病意欲を高めることが求められている。静岡がんセンターでは、情報提供、学習支援、心のケアを、一元的に実施するシステムを構築した。

今回、この分野では世界最高峰の MD アンダーソン CC から、がん患者の社会復帰に係る治療を積極的に実践している形成外科医の Chevray 博士を招聘し、同センターにおける形成外科の実践を学ぶとともに、がん患者への情報提供とケアについて MD アンダーソン CC の現状について情報提供を受けた。

今回、情報提供を受けた内容については、本研究のテーマである WEB 版がんよろず相談システムに生かすべく検討を始めている。さらに、8 月末に静岡がんセンターで開催されるがん診療連携拠点病院の相談支援センター相談員の研修会においても、その情報を生かし、出席者のレベルの向上に役立てた。

このように、今回の共同研究は、がん医療の現場における形成外科のあり方について最新の情報交換が行えたこと、同分野における患者の態度に関する日米比較が行えたこと、並びに、患者への情報提供について多くの意見交換を行えたこと等の点で、大変実りの大きい共同研究であったといえる。これらの成果は、我が国における患者への情報提供手法のレベルの向上と WEB 版がんよろず相談システムの構築に役立てられる。

主任研究者 山口 建

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

Pierre Chevray, M. D., Ph.D.
Associate Professor

Department of Plastic Surgery –Unit 443
Division of Surgery
Office 713-794-1247
Fax 713-794-5492
pchevray@mdanderson.org

Ken Yamaguchi, M.D., Ph.D.
c/o Ms. Junko Morita
President, Shizuoka Cancer Center
Shimonagakubo 1007, Nagaizumi-cho, Sunto-gun,
Shizuoka 411-8777
JAPAN

Dear Dr. Yamaguchi,

This is a report of my visit to The Shizuoka Cancer Center, Kyoto University Department of Urology, and Tokyo University Department of Plastic and Reconstructive Surgery from July 9, 2007 until July 14, 2007. This trip was sponsored by The Program for the Invitation of Foreign Scientists to Japanese Institutes by the Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer and the Shizuoka Cancer Center. My host scientist was Dr. Kenichi Yamaguchi, President of the Shizuoka Cancer Center.

At the Shizuoka Cancer Center I visited and observed the Paliative care center, the Plastic Surgery clinic with Dr. Masahiro Nakagawa, the Head and Neck Surgery department with Dr. Tetsuro Onitsuka, and the Oral Surgery department with Dr. Yojiro Ota. I gave a lecture on Multidisciplinary Cancer Care as it is practiced at the M.D. Anderson Cancer Center in Houston, Texas, U.S.A.

At Kyoto University, I visited Dr. Osamu Ogawa, Dr. Toshiyuki Kamoto and the Urology Department where I gave a lecture on Canvernous Nerve Reconstruction to Restore Potency following Prostatectomy.

I also visited Dr. Isao Koshima and Dr. Takuya Iida at the Tokyo University Department of Plastic Surgery. There, I observed innovative surgery and visited The Plastic Surgery research laboratory.

I found that Multidisciplinary Cancer Care is practiced similarly at the Shizuoka Cancer Center in Japan, and the M.D. Anderson Cancer Center in the United States. Clinical care is centered around the patient. The patient care areas are all within walking distance of each other and the research areas. This is convenient for patients and staff, and facilitates the exchange of ideas, and translation of discoveries from “bench to beside” (research lab to patient care). Both hospitals are specialized centers for cancer care, and therefore surgeons, medical oncologists,

radiation oncologists, nurses, physical therapists, social workers, and the entire staff are focused and gain experience working together for the benefit of the cancer patient.

Physicians at both hospitals do not have a conflict of interest between earning money, and giving the patient the best care, because at both hospitals the physicians are on a strict salary, without financial incentive to treat or operate on more patients. While I learned this is the case throughout academic centers in Japan, this is not the case in the vast majority of academic centers in the United States. At most university medical centers in the United States, physicians have a financial incentive to treat or operate on more patients, and this can lead to treatment decisions that are not in the very best interest of the individual patient.

The most striking difference I observed was the attitude of patients. In Japan, patients tend to accept whatever treatment or advice the doctor recommends, and are quite passive. In the United States, patients tend to be more questioning of their doctor's recommendations, and are more demanding of positive results. This is reflected in a higher incidence and higher cost of medical malpractice lawsuits in the United States.

Other administrative differences I discovered are that there is a lower doctor to patient ratio in hospitals in Japan than in the United States, and that physicians earn substantially less, on average, in Japan, compared to the United States. I think this partially explains why national health care costs in Japan are much lower than in the United States. On the other hand, the length of inpatient hospital stays is longer in the Japan. This is because there has been more pressure (mainly by health insurance companies) in the United States to decrease the costs of medical care by decreasing the length of inpatient hospital days.

My visit to Japan was highly educational and enlightening for me, and I hope for the physicians and medical staff I interacted with at the Shizuoka Cancer Center, Kyoto University and Tokyo University. I am grateful to Dr. Kenichi Yamaguchi, the Shizuoka Cancer Center, and the Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer for this wonderful opportunity.

Sincerely,

Pierre Chevray, M.D., Ph.D.

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国 名：中国

所属・職名：四川大学華西医院 (West China Hospital of Sichuan University)
・教授 (Professor)
(医学博士)

氏 名：ホン タン (Hong Tang)

2. 主任研究者

所属・職名：大阪大学大学院医学系研究科

氏 名：門田 守人

受入研究者

所属・職名：金沢大学大学院医学系研究科・教授

氏 名：金子 周一

3. 招へい期間

平成20年 2月18日～平成20年 3月 3日 (15日間)

4. 共同研究課題

進行肝細胞癌に対する集学的治療確立に関する研究

5. 研究活動の概要

B型肝炎ウイルス X 蛋白と、テロメラーゼとの関連を介した細胞増殖および癌化との関連について共同研究を進めた。加えて、日中の肝炎・肝がんの臨床の現状と将来展望、研究の現状及び進め方についても討論した。また金沢大学における講演会1回と医学部医学科学生に対する講義を1回行い、研究室における討論を実施した。具体的には講演会(講義題目: Regulation of HBV transcription and replication)と医学部医学科学生に対する講義(講義題目: Management and treatment of hepatitis B in China)を行った。また、滞在期間中に肝臓の研究に従事する研究者と討論を行った。

6. 共同研究課題の成果

1) 共同研究の担当者毎に成果報告をする。

名 前：山下竜也（助教）

課 題 名：日本と中国における肝臓診療の現状の相違と相互協力

成果内容：

日本と中国の肝臓診療の現状について討論した。日本では診療ガイドラインが発表され、肝切除、経皮的治療(ラジオ波焼灼療法)、肝動脈塞栓療法、肝動注化学療法、肝移植の5つの治療法が挙げられている。約8割がC型肝炎ウイルス関連肝疾患を背景に発生し、近年高齢化している。治療後も定期的な観察により、2~3cm径で発見され、再発例では経皮的治療を中心に行っている。一方、中国では、B型肝炎ウイルス関連肝疾患が背景の、若年で有症状の巨大肝臓が多く、肝切除が治療の中心となっている。そのため治療の担当は、消化器外科医で、肝臓内科医は肝炎のみを診療している。日本と中国では、肝臓の背景の違いより、診療体制が全く異なり、今後は中国の診療体制の変化によっては、経皮的治療の対象となる小肝臓が発見され、経皮的治療の必要性も増加することも考えられ、技術的な協力も必要になってくると思われる。

名 前：酒井佳夫（助教）

課 題 名：B型肝炎を中心とした中国と日本における感染症診療と医学科学
生教育

成果内容：

B型肝炎の診療に関して、ウイルス学を含めた基礎的研究の現況についてディスカッションを行い、中国における国家的大規模予防プロジェクト、B型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤を中心とした治療について、中国における治療指針、日本におけるガイドラインを比較し話し合った。また、中国における医学部医学科、医学科卒業後の教育、さらに医学研究者へのキャリア・パスについて、日本のシステムと比較して議論し、今後の医学教育のあり方について意見を交換した。

名 前：荒井 邦明（協力研究員）

課 題 名：日本と中国における肝臓の診断、治療の現状と相違

成果内容：

日本で初めて承認された第二世代超音波造影剤 sonazoid を用いた肝臓症例に対する造影超音波検査を実際に見学していただき、中国で導入されている Sonovue との造影効果の違いに関して議論した。血流診断のみに依存する Sonovue と比べ、sonazoid では Kupffer 細胞への取込み効果も画像化でき、より詳細な肝腫瘍の質的診断が可能であることが示された。日本ではまだ研究段階である HIFU（高密度焦点式超音波療法）が、肝臓治療に導入さ

れている現状も話された。

また当院における外来化学療法室を紹介し、その現状について意見交換した。外来診療で化学療法が可能な日本の制度の先進性が明らかとなったが、一方で日本の制度下では混合診療ができないことから、中国と比較し未承認の新薬や先進治療の導入に支障をきたしている問題点も再認識させられた。

名 前：中本 安成（講師）

課 題 名：日中の肝がん抑止戦略における免疫療法の展望

成果内容：

世界に先駆けて当教室において発案、実施している肝細胞がん（肝がん）に対する樹状細胞免疫療法の臨床研究に関して検討した。肝がん治療の現状と成績についての日中比較から、その限界を打破する戦略に関する考察を通じて、これまで当教室で約 50 症例に対して行った免疫療法の展望と将来性を議論した。その結果、従来の治療法では中国における爆発的な肝がんの発症を抑止できる可能性は極めて低いことが明らかとなり、新たな病態生理に基づいた当免疫療法が肝がんに対する新戦略の候補となる可能性が示唆された。

名 前：酒井明人（准教授）

課 題 名：①ウイルス性慢性肝炎患者に対する内視鏡検査・治療について
②日中における B 型肝炎ワクチンについて

成果内容：

当院の光学医療診療部門を紹介し、ウイルス性肝炎患者における感染症専門医と内視鏡検査治療を行う消化器内科専門医の役割について日中の現状について意見交換をした。また国全体の B 型肝炎感染予防の施策として日中における B 型肝炎ワクチンの現状についても意見交換した。中国では B 型肝炎感染率が日本の約十倍もあることから、母子（垂直）感染対策とともに幼少時の水平感染をふせぐ必要から日本と異なり、国を挙げて Universal ワクチンを無料で行っていることであった。本邦では母子感染予防主体のため成人期の急性 B 型肝炎の予防がなされていないことが問題となっており感染予防の点からは本邦でも Universal が望ましく、今後の中国での B 型肝炎コントロール状態が日本の参考になると考えられた。

名 前：水腰英四郎（講師）

課 題 名：肝細胞癌の免疫治療に用いる腫瘍抗原エピトープの同定方法について

成果内容：

現在当科において行っている肝細胞癌の免疫治療の方法とそれに用いるための肝細胞癌特異的細胞障害性 T 細胞（CTL）エピトープの同定方法につ

いて説明した。当科からの提示に対し、Dr Tang からは今後肝細胞癌の免疫療法を海外においても普及させるのであれば、日本人に有用な HLA-A24 拘束性のエピトープだけでなく、米国や中国において主要な HLA タイプである、HLA-A2 拘束性のエピトープの検索も同時に行うべきであるという指摘を受けた。また、抗原として腫瘍の lysate を用いた方法と、エピトープのアミノ酸配列を有するペプチドを用いた方法のどちらが優れているかについても検討が必要であるとの意見を頂いた。

名 前：本多政夫（教授）

課 題 名：B 型及び C 型肝炎における肝組織遺伝子発現の違いと末梢血単核球の発現プロファイル

成果内容：

cDNA マイクロアレイを用いた B 型及び C 型肝炎における肝組織遺伝子発現プロファイルの違いを説明し、B 型肝炎及び C 型肝炎における肝組織内遺伝子発現異常の違いについて議論した。C 型肝炎に比し B 型肝炎では HNF4 の発現が亢進している結果について Tang さんは非常に興味を持ち、HNF4 が B 型肝炎ウイルスの複製に重要な役割を果たしている Tang さんの実験結果 (PNAS) を基に HNF4 の B 型慢性肝炎における意義に関し議論が深まった。また、肝炎患者の末梢血単核球の発現プロファイルの臨床診断・病態診断の可能性につき、四川では B 型肝炎症例が非常に多く、多くのサンプルが得られることの情報交換を行った。今後、共同して研究を進めていける可能性を実感でき有意義であった。

2) 講演会と医学部医学科学生に対する講義の成果について報告する。

課 題 名：B 型肝炎研究と診療の最前線（講演会）

成果内容：

B 型肝炎ウイルスにおける基本的ウイルス構造についての講義につづき、B 型肝炎発症の分子機序に関する最新の研究成果とそれに基づいた新しい治療法開発の可能性について説明された。また、中国における B 型肝炎ウイルスに対する高暴露率と、それに対する中国の B 型肝炎に対する国家的予防プロジェクトについて講義され、中国における B 型肝炎診療の重要性について改めて理解を深めることができた。

課 題 名：B 型肝炎診療（医学部医学科生セミナー）

成果内容：

B 型肝炎に関して、遺伝子構造を含めたウイルス学的知識、B 型肝炎の母子感染予防方法、B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤を含めた治療方法について、医学部医学科 5 年生を対象とした基本的知識を中心に講義を行い、学生の B 型肝炎についての理解を深めることができた。

7. 成果の評価

- 1) 中国におけるB型肝炎及び関連肝がんの診断および診療の現状が明らかとなり、今後の共同研究の方向性が明確となった。また Tang 教授は日本における現状から中国における新たな取り組みの視点が明らかとなった。
- 2) B型肝炎ウイルスの基礎研究において、臨床材料及び、実験試薬類を交換するなど共同研究の計画がたてられた。
- 3) 肝がんに対する新たな研究及び治療の違いが明らかとなり、今後の計画をたてる上で有用であった。

主任研究者 門田 守人

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

Research report

(Professor Hong Tang)

(Center of Infectious Diseases, West China Hospital of Sichuan University)

(February 18, 2008 to March 3, 2008)

With the financial support from Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer and the invitation from Dr. Shuichi Kaneko (Professor of Kanazawa University), I went to Kanazawa University for scientific information exchange and collaborative study about “Hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma” from February 18 to March 3, 2008. During my stay, many scientific activities and two seminars have been performed and several agreements for future collaborative research have been achieved.

1. Academic activities:

- (1) I visited several out-patient clinics, in-patient wards and research laboratories of the Kanazawa University Hospital and the Cancer Research Institute of Kanazawa University.
- (2) Watching and information exchanging for ultrasound diagnosis, chemotherapy and RF treatment for HCC patients.
- (3) Discussing and information exchanging with more than ten doctors and researchers of Kanazawa University Hospital and Cancer Research Institute of Kanazawa University for control of Hepatitis B and C virus infection and HCC, treatment for HCC and basic research for viral hepatitis and HCC.

2. Scientific seminars:

I gave two scientific seminars at Department of Gastroenterology, Kanazawa University Hospital of Japan during my stay.

(1) Management and treatment of Hepatitis B in China

Within this seminar, many information about control of Hepatitis B have been

introduced: The prevalence and modes of HBV transmission in China; The free program for prevention of HBV infection by vaccination in China; Main treatments for Chronic Hepatitis B especially anti-viral therapy; Management of fulminant viral hepatitis especially artificial liver supporting system and liver transplantation.

(2) Regulation of HBV transcription and replication

Within this seminar, I introduced the major research work I did in recent years about the mechanisms in regulating HBV transcription and replication. I showed that regulation of liver specific HBV transcription and replication by liver-enriched transcription factors is a critical determinant of HBV hepatotropism. The replication level of HBV is associated with the level of liver-enriched transcription factors HNF 4 α and 3 β in the liver of HBV infected patients. Regulate the level or activity of the liver-enriched transcription factors may have inhibitory effect on HBV replication.

3. Research achievements:

We learned many new information and knowledge about control and treatment of HBV, HCV infection and HCC from each other, that will benefit us a lot for future collaborative studies. We meet the agreement to exchange doctors and researchers between Kanazawa University Hospital of Japan and West China Hospital of Sichuan University of China for further information exchange about HBV, HCV infection and HCC, and try to improve the skills for Hepatitis B & C and HCC treatment. We plan to do some collaborative projects about the molecular mechanism of HBV related HCC.

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国名：ドイツ

所属・職名： ミュンスター大学教授 ゲルハルト・ドマク病理研究所所長

氏名： Werner Boecker

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10月9日～平成19年10月17日（9日間）

4. 共同研究課題

科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン作成

5. 研究活動の概要

10月12日癌研有明病院視察、現場にて実施指導

10月13日14日東京国際フォーラムにて公開研究会に出席。「DCISの基礎と臨床への新たな展開」について、講演、ディスカッション。

10月16日公開研究会のテーマ内容について、より詳細な説明及び確認を深めるためのインタビュー

6. 共同研究課題の成果

近年、マンモグラフィ検診の普及や、画像ガイド下生検技術の進歩に伴い、非触知乳癌、特に非浸潤性乳管癌(Ductal Carcinoma In Situ; DCIS)が発見される割合が、我が国でも増加傾向にある。(昨年度の研究報告)

一方、海外を中心に、DCIS発症のメカニズムが、形態学から分子生物学的アプローチで解明されつつあり、より確実な良悪性鑑別や予後予測、それに基づく最適な治療法の選択、発症予防へと臨床に応用されるようになってきた。

そこで、DCIS発症メカニズムに関して先駆的に数々の研究をされているミュンスター大学のゲルハルト・ドマク病理学教授をお招きして基調講演を頂くと共に、国内外の研究者と共に、実際の臨床例を交えて「DCISの発症メカニズム解明とその臨床応用」について討議を行った。

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）

日本のガイドラインは欧米に比して最新エビデンスを反映する体制が不十分かつ、診断や DCIS（非浸潤癌）関連に不足している部分が多い。

特に、DCIS に対する見解は我が国ガイドラインにおいては、「外科療法」編による 3 問、「検診・診断（病理）」編はゼロである。

今研究会で、DCIS の基礎と臨床への新たな展開について Dr. Boecker の新しい理論に接し、境界病変、DCIS、浸潤癌の見分け方、そして予後予測をおしはかられるとして、欠落した部分の穴埋めとすることができた。

具体的には、今までのように hyperplasia が atypical hyperplasia になって、in situ carcinoma になっていくという直接的発生の考え方よりも、分子遺伝学的な分析から、乳房の癌化の過程としてもっと Low grade の DCIS へ向かう Low grade pathway と High grade の DCIS へ向かう High grade pathway へと、すでに増殖の時点で分かれていくという新しい過程の考え方ができるという理論について学ぶ機会を得た。

主任研究者 中村 清吾

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

Name: Dr. Werner Boecker

Current Employment and Status: Professor at Munster University, Director of Gerhard-Domagk Institute for Pathology

Research Subjects: Thyroid gland pathology, breast carcinogenesis, precursor lesions

Research Achievements:

I was invited as a lecturer to the Symposium: "Basics of DCIS and New Developments in Clinical Care – How to spot borderline lesions, DCIS and invasive cancer, and prognostic prediction" hosted by JCCNB (Japan Comprehensive Cancer Network, Breast) on Saturday, 13 and Sunday, 14 October 2007 at Tokyo International Forum.

On opening day, I made a lecture and we had a school-style practical session which was intended for promising young physicians and pathologists. In the session we also had question-and-answer period and case studies. On the second day, I made a lecture and we had a panel discussion. In both days we engaged in a lively exchange of opinions regarding pathology of breast cancer.

I was very impressed that participated physicians and pathologists from all over Japan were all so ardent and dedicated to improve the level of the breast cancer treatment under high motivation. I learned that the breast cancer treatment in Japan is at a high level.

In addition to the symposium, I visited two hospitals (St.Lukes International Hospital and the Cancer Institute Hospital of JFCR). The visits were an extremely meaningful experience I could actually see what is practiced in a clinical environment.

To implement a good treatment of breast cancer, I believe it is most important for physicians and pathologists to work in a close team setting. For example, pathologists should grasp the case regarding the existence or nonexistence of a calcification in the lesion, the type of the calcification, or the range of the calcification. Also we should give feedback to other members of the team and have a discussion on each case so that we could deepen understanding of the case.

Thank you.

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国 名： シンガポール

所属・職名： シンガポール総合病院 病理部 主任シニアコンサルタント

氏 名： Puay Hoon Tan

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10月11日～平成19年10月15日（5日間）

4. 共同研究課題

科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン作成

5. 研究活動の概要

10月13日14日東京国際フォーラムにて公開研究会に出席。「シンガポールにおける乳癌治療の現状」について講演。また Dr.Boecker の講演「DCIS の基礎と臨床への新たな展開」について、意見交換する。

6. 共同研究課題の成果

シンガポールの乳癌罹患率は53.1%、増加率は3%であり、55-59歳が最も多い。温存手術率は約60%である。検診発見乳癌のうちDCISは25.32%を占め、年齢別にみると低年齢(40代)に多い。Luminal markerとしてCk7, 8, 18, 19など、Basal markerとしてCk5, 14, 17を用いている。現在その他p53、HER、bc12なども参考に予後を推測している。

乳癌と一口に言っても、その中身は非常に不均一な疾患であるため、今後更なる国際的な研究が必要であると考えている。

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）

Tan氏のご講演からはシンガポールにおける乳癌の実情、治療体制を知ることができ、日本との違いを感じた。

主任研究者 中村 清吾

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

Name: Dr. Puay-Hoon Tan

Current Employment and Status: Senior Consultant, Department of pathology, Singapore General Hospital

Research Subjects: Pathology

Research Achievements:

I was invited as a lecturer to the Symposium: "Basics of DCIS and New Developments in Clinical Care – How to spot borderline lesions, DCIS and invasive cancer, and prognostic prediction" hosted by JCCNB (Japan Comprehensive Cancer Network, Breast) on Saturday, 13 and Sunday, 14 October 2007 at Tokyo International Forum.

On opening day, I attended the lecture and gave my opinion to all the participants. We had a school-style practical session which was intended for promising young physicians and pathologists. In the session we also had question-and-answer period and case studies. On the second day, I made a lecture and we had a panel discussion. In both days we engaged in a lively exchange of opinions regarding pathology of breast cancer.

My speech included the topics such as:

- The incidence of breast cancer in Singapore is 53.1%.
- It shows an increase rate of 3%.
- The age bracket from 55 to 59 has a greater tendency to develop breast cancer.
- The rate of breast-conserving surgery is 60%.
- DCIS accounts for 25-32 % of breast cancer which was found in a health check.
- We use Ck7,8, 18, and 19 as Luminal markers and Ck5,14, and 17 as Basal markers.
- Recently we also refer to p53, HER, and bc12 for prognostic prediction.

Breast cancer is in fact highly unhomogeneous disease and I believe that international researches will be increasingly needed.

I was very impressed that participated physicians and pathologists from all over Japan were all so ardent and dedicated to improve the level of the breast cancer treatment under high motivation. I learned that the breast cancer treatment in Japan is at a high level.

Thank you.

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国名：韓国

所属・職名：Division of Hematology-Oncology, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine・Clinical Fellow
サンギョワン大学医学部サムスンメディカルセンター・クリニ
カルフェロー

氏名：Hui Young Lee
フ・ヤン・リー

2. 主任研究者

所属・職名：国立がんセンター中央病院・総合病棟部長

氏名：田村 友秀

受入研究者

所属・職名：国立がんセンター中央病院・総合病棟部長

氏名：田村 友秀

3. 招へい期間

平成19年10月1日～平成19年10月27日（27日間）

4. 共同研究課題

日本・韓国における肺がんに対する診断・治療・予後の相互理解と肺がんに
対する日韓共同臨床試験の実施可能性と実施体制の検討

5. 研究活動の概要

10月1日に来日、夕刻国立がんセンター中央病院に到着。肺内科グループ
において、オリエンテーションとスケジュール調整を行う。

10月2日から10月5日まで肺内科グループ、(JCOG 中央機構を含む)

10月9日から10月12日まで消化器内科グループ

10月15日から10月19日まで血液・幹細胞移植グループ

10月22日から10月26日まで肺内科グループ、病院11階支援施設

以上の各診療科に加わり、入院患者診療を視察し、カンファレンスに参加、
診療体制、臨床研究について説明を受け、意見交換を行った。また、
支援施設においては、基礎研究および臨床検体を用いたトランスレーショナ
ルリサーチについて、日韓双方の実施状況について討議を行った。

10月27日韓国へ帰国の途につく。

6. 共同研究課題の成果

今回の招へい研究者リー医師との共同研究テーマは、「日本・韓国における肺がんに対する診断・治療・予後の相互理解と肺がんに対する日韓共同臨床試験の実施可能性と実施体制の検討」である。

肺がんは、がん死亡の第一位を占める。肺がんの治療成績は、ゆっくりながら着実に進歩しているものの、いまだ満足できるものではない。肺がんに対する新薬・新治療法の開発は、世界中で意欲的に進められている。新たな標準的治療法の確立のためには、大規模第 III 相試験での検証が必要である。欧米においては、数千症例の大規模国際共同臨床試験が数多く実施され、その成果により各国の規制当局からいち早く承認を得、実臨床で使用される。これまで独自のレギュレーションと承認システムを保持してきた、わが国においては、いわゆるグローバル開発に大きな遅れをとる結果となっている。わが国もグローバル開発に加わり、世界に遅れることなく、新たな治療法を導入できるようにすることが急務といえる。

一方、肺がんにおいては、欧米人と東アジア人でその生物学的特性が異なる可能性が指摘されている。近年開発された上皮生長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤においては、東アジア人と欧米人において、抗腫瘍効果、毒性に大きな違いがあることが、数多く報告されている。また、従来の化学療法、たとえばプラチナ併用療法においても、日本人で奏効率、予後が良好であり、毒性が強いことが、日米の第 III 相試験の比較で明らかにされている。また、医療および社会的要因も欧米と異なっている。以上から、将来の肺がん化学療法の開発、臨床試験においては、東アジア各国が連携し、国際共同大規模試験を実施してゆく必要があると判断される。日本はその中で中心的役割を果たすべきである。

東アジアにおける国際共同研究を進めてゆく上で、診療・研究レベルの高さや医療事情の類似性から韓国がまず共同研究の相手として最適であると考えられる。サムスン・メディカルセンターの Keunchil Park 教授、Won Ki Kang 部長のグループは、これまで数々の臨床試験、トランスレーショナルリサーチ研究を実施してきており、我々とは国際学会やその他の国際会議で何度も顔を合わせ、討議を行ってきている。本年始めに、国立がんセンター東病院 西條長宏副院長とともに Park 教授と日韓国際共同研究の可能性について話し合う機会をもち、積極的に推進することで合意を得た。その第一ステップとして、サムスン・メディカルセンターと国立がんセンター双方で若手研究者の交流を行い、互いの診療・研究環境に理解を深めることとなった。我々はすでに、サムスン・メディカルセンターの Ji Eun Uhm 医師を 1 か月間招へいし、また、本年 9 月に韓国ソウルで開催された世界肺癌会議においても Park 教授らと意見交換を行っている。

今回の招へいの目的も、韓国の研究者と、日本・韓国における肺がんの診

断、治療、予後の違い、肺がんに対する臨床試験の実施体制と研究体制を検討することである。招へいたリー医師は、2000年に医学部を卒業、インターン、レジデントを経て、現在クリニカルフェローとして勤務中であり、専門は固形がんの化学療法、サムスン・メディカルセンターの Keunchil Park 教授より推薦された若手研究者である。

リー医師の滞在期間のスケジュールとして、当院肺内科グループおよび支援施設に加わっての診療・研究の視察と討議、日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group; JCOG）事務局とデータセンターの視察を予定した。しかし、血液腫瘍内科専門医であるリー医師から、他の診療科の活動状況もみたいとの要望があり、消化器内科、血液・幹細胞移植グループにもまわるスケジュールとなった。

リー医師との討議において、以下の点が述べられ、また意見交換がなされた。

- (1) 国立がんセンター中央病院の設備は極めて優れて恵まれた環境にある。とくに、支援施設が近接する研究環境はすばらしい。近年、韓国においても一部の施設で同様に大規模で優れた設備の病院が建てられつつあるが、サムスン・メディカルセンターは遅れをとっている。また、海外からの多くの留学生が学んでおり、講演会やカンファレンスも充実している。ここが世界のがん研究の中心のひとつであることを実感した。
- (2) 日本においては、日本独自の臨床試験によって、新薬・新治療の有効性を確認して、承認がなされている。韓国においてもこのような臨床試験は実施されているが、海外データによって承認を得（保険でカバーされることが韓国では重要である）、使用されることが多い。日本のシステムは自国での安全性をしっかりと検証した上で使用するとの点で優れているが、反対にこのシステムのせいで、新薬の導入が遅れていることも事実である。韓国では、EAPのシステムで未承認の薬剤を使用でき、そこでの安全性の情報が非常に役に立っている。日本にEAPのシステムがないことは驚きであり、ぜひ推進してはどうか。
- (3) 日本では、JCOGを中心とした、優れた臨床研究グループが確立しており、財源も豊富なように思える。一方、韓国では、大学病院やがん専門センター病院から構成される臨床試験グループはいくつか存在するが、参加施設数もまだまだ少なく、地域の基幹病院にまで広がっていない。JCOGのような組織を作ることは、韓国にとって、極めて重要である。
- (4) 韓国の代表的な施設は、すでに数多くの国際共同治験に参加している。日本の施設で、国際治験への参加が少ないのには驚いた。韓国では医学用語の多くは英語で用いられているが、日本では日本語が多いようだ。韓国では、英語のプロトコール、CRF、などに比較的慣

れており、国際治験への抵抗は少ない。日本ではそうでもないようだ。

- (5) 国立がんセンターに比べ、サムスン・メディカルセンターは、外来、入院ともに混んでおり、診療や治療までの待ち時間は長い。一方、日本の医師はICにもかなりの時間をかけられるが、点滴の調製まで自ら行っている。
- (6) 国立がんセンター中央病院とサムスン・メディカルセンターとの小規模の共同研究であれば、今すぐにでも実現可能なように思える。特に、臨床検体を用いたトランスレーショナル・リサーチなどが最初の試みとして最適かもしれない。
- (7) 日韓で大規模な共同研究を行うとなると解決せねばならない大きな問題がいくつかある。資金、データセンターなどの研究支援組織、英語の問題など。まず、製薬企業主導の日韓共同国際治験のようなものから始められればよいかもしれない。
- (8) 以上の点については、サムスン・メディカルセンターの Park 教授や Kang 部長に詳細に報告する。主任研究者の田村医師や西條東病院副院長と Park 教授は頻回に顔を合わせているようであり、日韓共同研究が早く具体化されることを強く望む。

今回、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、以下のとおりである。

- ・ 韓国の若手研究者を招へいすることによって、日本がん診療、臨床研究の実施状況を視察してもらい、韓国の実状の解説をきき、双方を理解することができた。
- ・ また、日韓両国のがん診療、臨床研究、およびレギュレーションにおける類似点、相違点が明らかとなった。
- ・ 以上から、今後の日韓共同研究に実現において、解決せねばならない点が明確にされた。上記の（1）から（6）のとおり。
- ・ 今回、および9月の世界肺癌会議の際の交流のいずれも若手医師の主に若手医師の意見交換となった。日韓共同研究について、今後は幹部クラスの協議により、具体化を進めることになるが、日韓の将来を担う若手研究者の交流を実現できたことは双方にとって極めて有意義であったと考える。

7. 成果の評価

主任研究者の研究課題「限局型小細胞肺癌に対する新たな標準的治療の確立に関する研究」との関連について

小細胞肺癌は、肺癌の約15%を占める。小細胞肺癌に対する化学療法および化学放射線療法は、我々日本の多施設共同研究の成果が世界をリードし、新たな標準的治療の確立に貢献してきた。しかしながら、小細胞肺癌

ん領域においても、より検出力が高く信頼性の高い、これまで以上に大規模な臨床試験が必要とされ、世界中で実施されるようになった。日本においては、症例集積力に限りがあり、その打開策の一つとして、日本と同程度の肺がん診療・研究レベルをもつ、韓国との共同研究の可能性が挙げられる。サムスン・メディカルセンターの Keunchil Park 教授らのグループは、これまでに肺がんに関する数々の臨床研究を報告してきている。今回、肺がん研究の共同プロジェクト構想について、Park 教授と合意を得、若手研究者の交流の機会をもつことができ、実現に向けての第一ステップとなったと考える。

主任研究者 田村友秀

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

Difference between Korean and Japanese oncology practice

Clinical Fellow, Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine,
Samsung Medical Center, Seoul, Korea
Hui Young Lee

Happily, I had a good chance to study and observe a Japanese oncology practice in National Cancer Center of Tokyo and I am really appreciative of that.

My first impression of this hospital was very large and so impressive. Hospital facilities were modern, very developed and well established. Outpatient clinic such as spacious outpatient chemotherapeutic agent infusion center including individualized room was so good. Basic research especially molecular technique such as FISH, RT-PCR was available in this center and hospital was connected with research institute, so I was looking at it with envious eyes.

And there were many foreign doctors in National Cancer Center to study skillful Japanese surgical technique or other research. There were scheduled regular lectures for overseas doctors, too. All Japanese doctors in this hospital could speak English and very kind to me or other overseas doctors, so I was not afraid of my inability of speaking Japanese.

I think that there is some difference in Korean and Japanese oncology practice.

First, it seems like that Japanese doctors use chemotherapeutic drug or other drugs when its efficacy is confirmed by their own clinical trial. When the clinical trial

shows benefit in Japanese patients, then Japanese doctors believe that the drug will be helpful to Japanese patients. In fact, oriental people's cancer biology or pharmacokinetics will be different from the westerns'. For example, Gefitinib is very useful to Eastern, female, nonsmoker, especially. But Korean doctors use new drugs when the Korean health insurance system permits the drug, as soon as possible. Of course, there are many clinical trials for new anticancer drugs in Korea, too. Conversely, the other side is that it takes some time to allow the new drug in Japan, maybe.

Second, there are many clinical trials for various malignancy in this hospital. Especially, unified system for clinical study such as JCOG (Japanese Clinical Oncology Group) exist. It will be effective for a well-ordered study. Even though there is central oncology group in Korea, but major clinical trials are performed by several large cancer center or hospital. So Korean oncologists are trying to make a systematic and unified oncology group.

Third, there are many domestic drugs in Japan. So there were many phase I clinical study in this hospital. There are some domestic drugs in Korea too, but Korean doctors favor original western drugs more, because of western approved drugs' efficacy and side effects were confirmed in large study already, I think.

Fourth, there are many conferences to decide of patients' treatment plan in this hospital. They said that they treat the patients with common methods via frequent discussion. The importance of multidisciplinary team approach is increasing. I think that multidisciplinary team approach must be emphasized more in Korea.

Fifth, Japanese oncology doctors do the best supportive care timely. Korean oncologists tend to overemphasize the chemotherapy and Korean patients want to receive the chemotherapy in spite of the poor performance. It will be needed that timely decision of supportive care.

Japanese oncology doctors spend many times to their patients and directly take care of them for example, keeping the patient during the procedures, mixing the chemotherapeutic agent, starting IV line for chemotherapy etc. At the outpatient clinic, doctors spend more time to explain for each of patients. Korean outpatient clinic are so crowded and patients almost can not hear the fine explanation about their disease status or treatment.

So I think that more time investment will be needed for both patients and doctors in Korea.

In addition, Japanese doctors use Japanese medical term most. Korean doctors use almost English medical terms, not our own term. And there was no patient in emergency room of this hospital when I saw. I cannot understand how it is possible. Emergency room of Korean hospital is always crowded with many cancer patients. In fact, many patients of them are not emergency situation but case of wanting more rapid admission or treatment. And one thing is that interventional radiologists were so skillful and surprising. I observed one interventional radiology procedure and admired.

Even now, I enumerated several differences between Korean and Japanese oncology practice what I feel, but there are many common features between Korean and

Japanese.

Several clinical studies between two countries are in progress. But more active and close cooperation will be needed for development of Korean and Japanese oncology.

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：米国疾病予防管理センターがん予防対策局包括的がん対策部部長：
Chief, Comprehensive Cancer Control Branch, Division of Cancer Prevention
& Control, Centers for Disease Control and Prevention

氏 名：キャロル フリードマン：Carol Friedman

2. 主任研究者

所属・職名：国立保健医療科学院疫学部・部長

氏 名：今井 博久

受入研究者

所属・職名：国立保健医療科学院疫学部・部長

氏 名：今井 博久

3. 招へい期間

平成20年1月13日～平成20年1月26日（14日間）

4. 共同研究課題

自治体におけるがん対策の現状分析とマネジメントシステムの構築支援に関する研究

5. 研究活動の概要

1月14日は、参加研究者の紹介およびプログラムの概要についての説明のためのミーティングを行った。

1月15日は、国立保健医療科学院において、米国のがん対策の概要とがんに関する疫学データおよびわが国の公衆衛生の枠組みについて、招聘者および国立保健医療科学院の研究者のプレゼンテーションを行い、意見交換を行った。

1月16日は、国立がんセンターにおいて、国立保健医療科学院および国立がんセンターの研究者と、米国のがん対策ならびにがん検診について、日本との比較をもとに意見交換を行った。また、日経メディカルよりインタビュー取材を受けた。

1月17日は、国立保健医療科学院において、国立保健医療科学院研究者と、日米のがん対策の比較について意見交換を行った。

1月18日は、国立がんセンター国際会議場にて行われた「がん対策の立案・実施・評価に関する国際ワークショップ：パートナーシップによる包括的アプローチ」

において基調講演を行った（参加者 40 名）

1 月 21 日は、大阪府立成人病センター（大阪市）において、同センターの研究者と都道府県のがん対策とがん検診についてミーティングならびにワークショップを行い、意見交換を行った（参加者 15 名）。

1 月 22 日は、大阪府庁において、大阪府のがん対策担当者とミーティングを行い、大阪府のがん対策の説明を受け、米国との比較で意見交換を行った。また、武田病院健診センター（京都市）を訪問し、先進的な民間病院におけるがん検診ならびに循環器等健診の現状について情報収集し、医師ならびに担当者と意見交換を行った。

1 月 24 日は、補足的な討議を行うとともに、研究成果に関する報告書の作成準備を行った。

1 月 25 日は、春日部市庄和保健センターにおいて行われた乳がん集団検診を視察し、日本でのがんスクリーニングの現状と問題点について保健師等と意見交換した。

6. 共同研究課題の成果

日本では、がん診療の均てん化を目的としたがん対策基本法が成立し、それに基づき、平成 19 年度に都道府県がん対策推進計画が作成されることになっている。米国では、日本に先んじてがん対策が講じられ、特に、疾病管理予防センター（CDC）が中心となり進めている **Comprehensive Cancer Control Program**（**CCCCP**、包括的がん対策プログラム）は米国のがん対策の柱である。CCCCP においては、州レベルでがん対策が効果的に立案、実施、評価できるよう人材育成や技術支援が行われている。その結果、がん検診の高い受診率、がん登録の高い登録率、米国では死亡率の漸減などの成果が認められている。このように、米国のがん対策の成功は、日本にとって先駆的な参考事例であると考え、今回の研究者招へいを行った。

招へい者および国内の関連分野の研究者とのミーティングやワークショップを通じて、NCCCP について情報収集し、日米のがん対策、特に自治体のがん対策推進施策の比較検証を行い、今後の日本のがん対策のあり方を検討した。

1) NCCCP の概要

NCCCP とは、CDC が、米国のがんの罹患率と死亡率を低下させることを目的に、国立がん研究所（NCI）・米国対がん協会（ACS）等と共同して、州などが行う包括的ながん対策（予防・早期発見・治療・リハビリ・終末医療）に対して、技術的・財源的支援を行う国家プロジェクトである。

2) NCCCP の歴史

NCCCP は、Department of Health and Human Services 及び Public Health Service の Healthy People と National Institutes of Health（NCI）の National Cancer Program に端を発する。1986 年に NCI は『Cancer Control Objectives for the Nation: 1985-2000』を発表した。この中で、全がんの年齢調整死亡率を、2000

年までに 50%減少させるという意欲的な目標を掲げた。

1980年代半ばから1990年代初期にかけて、CDC、NCI、ACSはそれぞれ独自に新しい研究及び先駆的なプログラムを始めた。しかし、1986年にNCIが掲げた、がん死亡率減少に関する目標達成には及ばず、罹患率と死亡率を有意に減少させるためには、多様ながん関連部門間の関係を密にした包括的なアプローチが必要であることが認識された。そこで、1994年、CDCのDivision of Cancer Prevention and Control (DCPC)内のProgram Services Branchは、ACSや州・国の公衆衛生分野の専門家と協力して、がん対策への包括的なアプローチを始めた。

そのアプローチは、それまでの資金提供体制の枠組みを超えて、プログラムを統合することを目指した。1995年から1998年にかけて開かれたがん対策に関連するミーティングやワークショップにおいて、州レベルでのCCCPの実現の可能性や、実施段階における阻害要因の有無について、意見収集が行われた。これらのミーティングやワークショップを通じて、プロジェクトの枠組み、必須要素、計画モデルについて、合意が得られた。

1998年、CDCはCCCPに関連する計画を既に有していた5州（コロラド・マサチューセッツ・ミシガン・ノースカロライナ・テキサス）と1部族の保健委員会（ポートランド北西部インディアン保健委員会）へ資金提供を行った。1998年以来、CDCのNCCCPに関係するプログラム数は6から63へと増加した。2006年度には政府予算から1500万ドルを得て、全ての州・コロンビア区・6の部族と部族組織・6の米領環太平洋の島々において、がん対策プログラムの支援を行っている。この支援を受けて、各州、区、部族、環太平洋諸島の保健部局は広域な協議会の設立、がんの社会的負担の評価、がん予防対策に関する優先順位の決定、CCCPの展開・実施に必要な社会基盤の整備等を行っている。また、CCCPの各がん対策活動（結腸直腸、前立腺、卵巣、皮膚等）を支援するために、NCCCP資金を受けている組織に対して、CDCが追加援助を行っている。なお、2006年5月に、NCCCPのみを担当する新しい部署（Comprehensive Cancer Control Branch）がDCPC内に設立された。

3) がん対策協力機関による技術支援

1994年以降、CDCは全米のさまざまな組織・団体と協力して、専門知識の供与や人材育成の機会を提供してきた。やがて、この協力関係ががん対策協力機関（National Partners for Comprehensive Cancer Control : NPCCC）と呼ばれるネットワークへと発展した。NPCCCは、CCCP推進にあたり必要とされる人材育成や技術支援の資源を確保する役割を果たしている。ここでは、全米のがん対策に関連する主要なステークホルダーが、各々の目的や課題とは別に、協力してNCCCPに取り組む体制が確立した。NPCCCのメンバーには、National Cancer Institute（NCI：国立がん研究所）、American Cancer Society（ACS：米国対がん協会）、Centers for Disease Control and Prevention（CDC：米国疾病管理予防センター）、C-Change（がん征圧のための共同体）、North American Association of Central Cancer Registries（NAACCR：北米中央がん登録室協議会）、American

College of Surgeons (ACS)、Commission on Cancer (COC：米国外科学会がん委員会)、Chronic Disease Directors (CDD：慢性疾患管理責任者)、Lance Armstrong Foundation (LAF：ランス・アームストロング財団)、Intercultural Cancer Council (ICC：がん協議会)、National Association of County and city Health Officials (NACCHO：米国群市役所協会)が含まれる。

4) CCCPにおける技術支援の例

NPCCCは、がん対策推進のためのツールや資料などを提供するために、Cancer Control PLANETとCancerPlan.orgという2つのウェブサイトを開示した。CDCは財政面・人材面のリソースを提供して、これらのウェブサイト運営に貢献している。

2003年に、連邦政府の省庁とNCIが協力して、Cancer Control PLANET (Plan：計画、Link：つながり、Act：行動、Network：ネットワーク、with Evidence-based tools：根拠に基づいたツールを持つ)を立ち上げた。このウェブサイトでは、州・地方の保健部局の職員・研究者が、全米・州・郡ごとのがん関連の多方面からの統計情報等を掲載し、これらの情報の閲覧と情報収集を容易にさせた。また、このサイトは根拠に基づくレビュー、根拠に基づいた介入プログラム、がん対策計画立案・実行・評価用のツールなどが含まれている。NPCCCの組織・団体は、それぞれが持つ情報やツールを、ウェブサイトに掲載したリンクから閲覧できるようにしており、公衆衛生従事者は、がん対策に必要なデータやツールの系統的な情報収集が可能になった。

CancerPlan.orgは、ACS、CDC、NCIの協力のもと、CCCPのウェブサイトとして開発された。各州のがん対策計画がダウンロードできる他、CCCPの専門家のためのポータルサイト(情報窓口)として、各種情報の情報源やツールをウェブ上に提供している。

人材育成の点では、NCCCPは、地域におけるがん対策従事者のための研修会を開催している。2000年8月に中部地区を皮切りに2002年6月までに全米各地区で3日間の第1段階(基本レベル)研修会を実施した。その後、2004年に3日間の第2段階(計画立案、実施、評価)研修会をテキサス州オースティン、ワシントンDC、南カリフォルニア、イリノイ州シカゴの4ヶ所にて実施した。その後も、これらの研修会は前述したがん対策協力機関の組織・団体の協力下に行われている。

5) 地方計画を支援するための財源

NCCCPのための予算は、開始以来増加している。2000年の92万ドルから2007年の1584万ドルまで増加した。州は、規定された募集要項に準じて、予算の申請を行い、認定された場合に助成を受けることができる。20万～25万ドルをベースに、他の事業(たとえば、大腸がんスクリーニング等)の補助が加わる。予算は直接州政府に入り、計画策定やキャンペーンのためのマテリアル作成などに使用することができる。

州政府は報告書を提出し、進捗状況が確認される。計画通りに進んでいない州

には CDC からの指導をおけることができるが、進捗状況の悪い自治体に対しては予算削減も行う可能性もある。

地域のがん対策従事者は、がん対策の予算をとることが事務者への評価にもつながる。また、がん対策に関して、一般からの要望も高く、これらが州のがん対策を進める原動力となっている。

6) がん検診について

米国のがん検診の受診率は、日本に比べて非常に高い値を保っている。保険を持っていない者への支援、受診勧奨のキャンペーンなどが受診率の向上に寄与している。また、受診率の把握は、調査票によるサーベイをもとにしている (BFRSS)。

わが国では、近年受診率は横ばいとなっている。検診費用の一般財源化以降も、自治体 (市町村) による補助が行われているが、市町村の活動には温度差が見られ、受診勧奨活動は必ずしも盛んではない。受診率については、母集団の設定などが統一されておらず、自治体間の正確な比較はできない。

また、米国では、がん検診の対象年齢や受診間隔まで細かなガイドラインが提示されている。これは、無作為割付試験等の実証研究をもとにしたエビデンスの蓄積によるものである。一方、わが国では、十分なエビデンスが整わないままに、がん検診が実施されており、現在、根拠に基づく政策立案に向けた取り組みが進められている。

7) がん登録について

米国ではすべての州で地域がん登録が行われており、その結果として、州別、部位別、人種別等の罹患率や生存率のデータが整備されている。これらのデータは、州ごとに集計されるとともに、Cancer Control PLANET において公開され、地域のがん対策従事者のみならず、一般もアクセスすることができる。ただし、Cancer Control PLANET については、自治体の担当者の実際の活用状況に関する正確なデータはない。

8) たばこ対策について

米国のがん死亡率の低下は、喫煙者の低下によるところも大きいとされている。実際、喫煙率は低下し、肺がんの死亡率も低下している。一方で、日本では、近年喫煙対策が進められているが、分煙状況、自動販売機の数、禁煙指導の普及などについてまだ遅れをとっている。ただし、健康増進法以降、公共施設の分煙が進み、未成年者の喫煙率が低下する傾向も見られ、自動販売機での購入での ID カードの必要性などにより、今後のたばこ対策に期待が持てる。

9) がん医療の均てん化

日本では、がん医療の均てん化が目的である。よって、拠点病院の整備や、医療水準の向上に目的が置かれている。一方では、米国のがん対策は、予防に焦点が当てられている。NCCCP では、包括的の意味で、緩和ケアに焦点は当てられているが、がん医療はあまり重視されていない。パートナーシップのひとつの団体である Commission on Cancer (COC: 米国外科学会がん委員会) などが中心となって対策が行われている。NCCCP では、予防が中心で、近年は、緩和ケアにも

重点が置かれているが、医療の均てん化に関しては日本のがん対策が先んじているようである。

7. 成果の評価

研究班では、日本の都道府県のがん対策推進計画の進捗について調査を行い、都道府県の推進体制の支援のあり方を検討してきた。今回の研究成果をもとに、さらに以下の点に焦点を当てて、日米の比較等を行い、日本のがん対策を推進させる体制について提言をまとめたい。

1) パートナーシップの確立と役割分担

招聘期間中にミーティング、ワークショップを通じて、国立がんセンターや大阪府立成人病センター等の研究者、厚生労働省がん対策推進室や地方自治体のがん対策担当者等との連携が密となった。今後は、これらのネットワークを通じて、がん対策に関する研究と実践を共同で進めていく。特に、各機関の役割を検討し、がん対策推進のためのパートナーシップを確立し、包括的ながん対策を展開する体系を検討する。

2) 人材育成と技術支援の仕組み

自治体等のがん対策担当者を対象とした人材育成・研修等の機会のあり方を検討し、関連機関と協力したプログラムの展開を目指す。技術的な支援のためのツールの開発と情報提供についても研究を進める。

3) 都道府県がん対策計画のレビュー

平成 19 年度に多くの自治体で作成されるがん対策推進計画を収集し、その内容をレビューする。本研究班では、今年度、米国の州がん対策計画の詳細なレビューを行った。このレビューの手法をわが国の都道府県がん対策推進計画のレビューに応用し、日米の地方がん対策計画の比較を行う。これらの結果は、今後の都道府県がん対策推進計画の実施、評価、見直しのための資料とする。

4) がん対策の日米比較研究

今回の招聘事業で情報交換した内容をもとに、日米のがん対策の比較を行う。財源、関係機関の役割（疾病管理センター（CDC）と国立保健医療科学院、米国国立がんセンター（NCI）と日本国立がんセンター）、人材育成・研修会、情報提供等に焦点を当てる。今年度または次年度に、がん対策基本法およびがん対策推進基本計画を英訳し、日本のがん対策の現状を世界に発信し、国際的なネットワークの中でがん対策の推進を図る。

主任研究者 今井 博久

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。



**Planning and Evaluation of Cancer Control Policy at National and Local Levels
Report to National Institute of Public Health
Japan**

13th January—26th January, 2008

**Dr. Carol Friedman
Chief, Comprehensive Cancer Control Branch
Division of Cancer Prevention and Control
Centers for Disease Control and Prevention**

I. Background:

In July 2007 Dr. Carol Friedman received an invitation to visit Japan and participate in a series of workshops, seminars and meetings related to comprehensive cancer control. The invitation was from Dr. Hirohisa Imai, Director, Chairman, Department of Epidemiology, National Institute of Public Health. The objectives of the visit were:

1. To share information about cancer control in the United States and Japan
2. To identify effective planning methods of cancer control policy
3. To identify systematic evaluation methods of cancer control policy
4. To identify roles of national governments for local cancer control programs
5. To evaluate cancer control policy in the United States and Japan
6. To learn from the experiences of the U.S. National Comprehensive Cancer Control Program (NCCCP)
7. To discuss further collaboration

In addition, Dr. Friedman was invited to be one of the keynote speakers and panelist at an international workshop focused on planning, implementation, and evaluation of cancer control. After several months of discussions, plans were put in place for a two week visit (13th January through 26th January, 2008).

Dr. Friedman arrived in Tokyo on Sunday the 13th of January. The following is a brief report of key visits and issues raised in a chronological order.

II. Itinerary, Persons, Agencies Visited, Conclusions and Recommendations

January 15: Meeting with Drs. Hirohisa Imai, Yoshiharu Fukuda, Yuichiro Yahata, Dr. Hiroyuki Nakao, National Institute of Public Health

Dr. Hirohisa Imai presented information on cancer control strategies and perspectives in Japan. He presented the following cancer related data:

1. Since the mid-1980s, cancer has become the leading cause of death for Japanese men and women.
2. The cancer death rate for men is much higher than for women.
3. Among Japanese men, deaths from stomach and liver cancers have decreased, while deaths from lung and colorectal cancers have increased significantly.
4. Among Japanese women, deaths from stomach and liver cancers have decreased, while deaths from breast and colorectal cancers have increased.

In addition, Dr. Imai discussed the history of cancer control in Japan illustrated by the table below.

History of Cancer Control in Japan

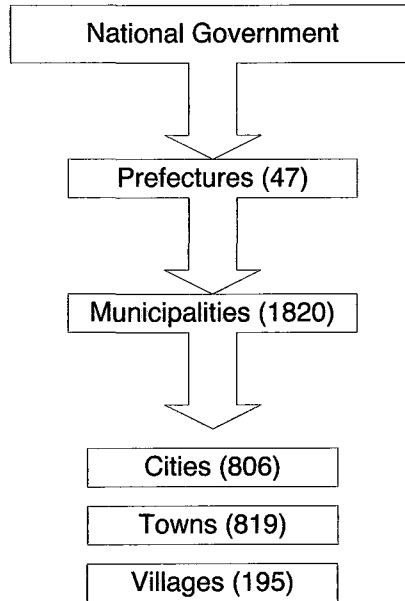
1962	Establishment of National Cancer Center
1963	Subsidy for cancer research provided by Ministry of Health, Labor & Welfare
1964	Five Pillars of Cancer Control Identified: 1) dissemination of accurate knowledge about cancer 2) conducting physical examinations 3) improving medical facilities 4) training specialists 5) promoting cancer research
1983	Cancer screening started under the Health Law for the Aged Initially stomach and cervical cancer screening Later lung, breast, uterine, colorectal and liver screening
1984	First Comprehensive Ten-Year Strategy for Cancer Control Drafted
1994	Second Ten-Year Strategy to Overcome Cancer Launched
2004	Third Ten-Year Strategy for Cancer Control Launched
2005	Promotion for Equalizing Cancer Care Quality Report Published Headquarters for Cancer Control Created in Ministry of Health, Labor & Welfare Action Plan for Promotion of Cancer Control Created
2006	Requirements for Designated Cancer Care Hospitals Updated Cancer Control Act approved Center for Cancer Control and Information Services Established at National Cancer Center
2007	Number of Designated Cancer Care Hospitals extended from 135 to >286 Cancer Control Act Implemented Basic Plan to Promote Cancer Control Programs Initiated

Dr. Imai stated that the cancer control events beginning in 2004 were fueled in large part by several issues related to cancer care in Japan that included:

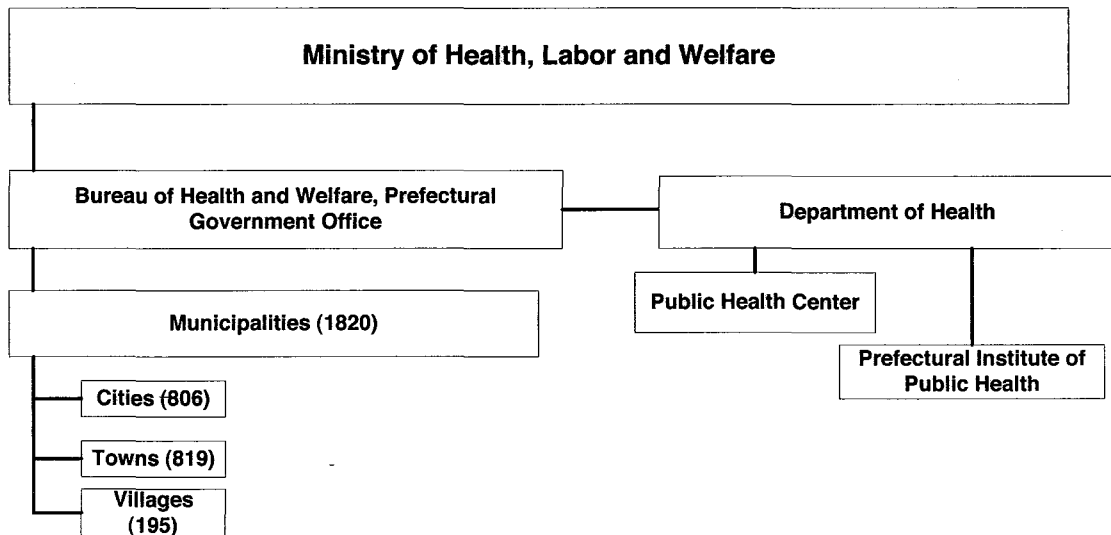
1. The public wanted more information regarding their cancer care.
2. Disparities in the quality of cancer care.
 - a. Institutional and residential inequalities existed for the level of care.
 - b. Insufficient options for cancer treatments other than surgery.
 - c. Inadequate understanding of a comprehensive approach to cancer care.
 - d. Insufficient infrastructure for palliative care both at home and at end of life
3. Lack of trained oncologists and lack of timely introduction of newly developed drugs.

Dr. Yuichiro Yahata, Researcher, Applied Epidemiology Section, Department of Epidemiology, National Institute of Public Health, presented an overview of public health in Japan as shown.

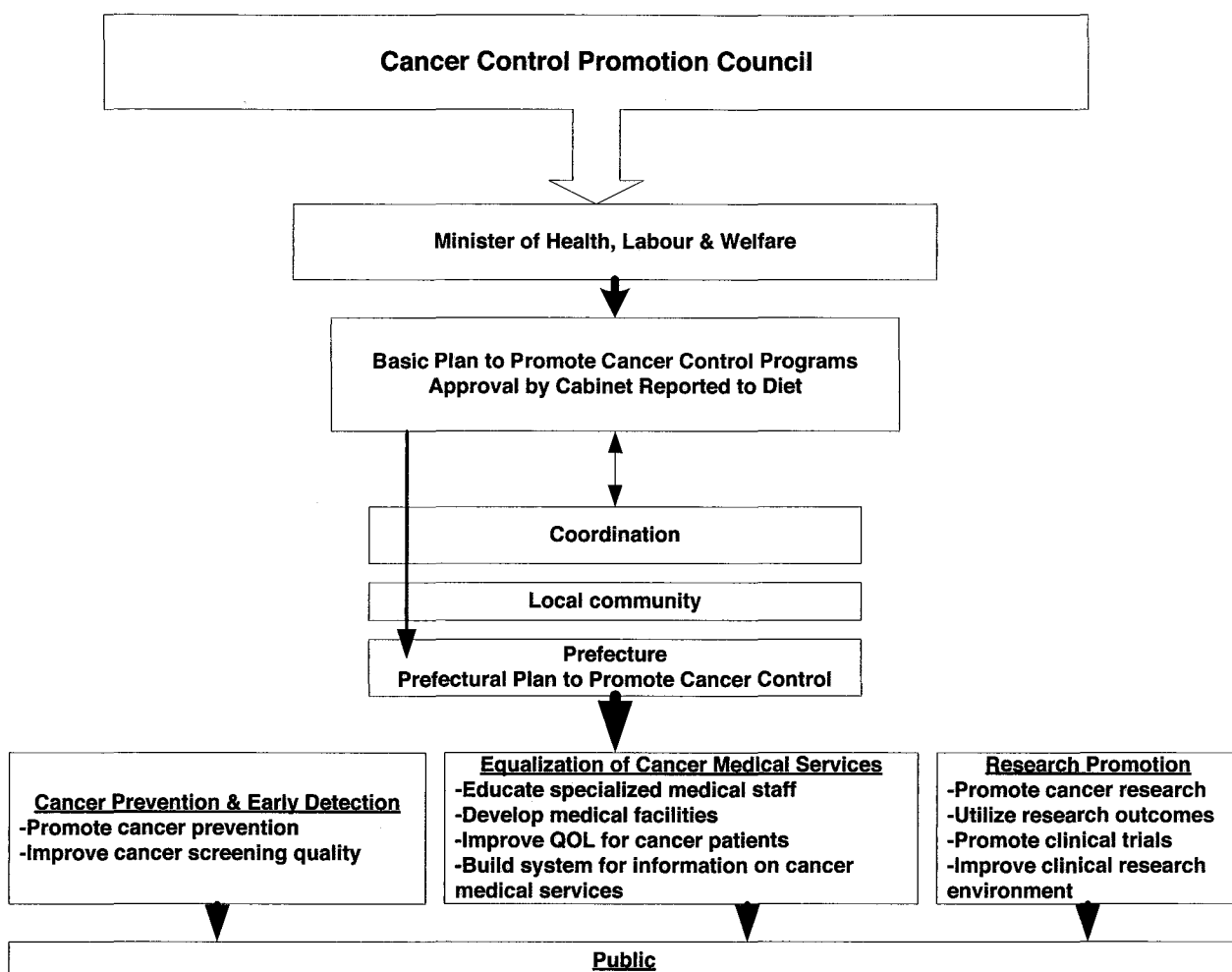
Japanese Governmental Structure



Japanese Public Health System Structure



His presentation included information on Japan's basic plan to promote and implement a comprehensive cancer control program illustrated below.



Overarching goals of Japan's basic plan for comprehensive cancer control include:

1. Reduce cancer deaths by 20%.
2. Reduce cancer burden among patients and their families.
3. Improve the quality of life for all cancer patients.

Specific objectives to achieve the overarching cancer control goals include:

1. Increase cancer screening rates by 50%.
2. Reduce the smoking prevalence among those <20 years to 0%.
3. Ensure a designated cancer care hospital in each medical district.
4. Ensure that chemotherapy and radiotherapy is available in all designated cancer care hospitals.
5. Provide palliative care training for all physicians and surgeons providing cancer care.
6. Disseminate information from hospital-based cancer registries.
7. Ensure that each medical district has a cancer care support center with well trained consultants.

Finally, Drs. Friedman and Richardson from the U.S. Federal Centers for Disease Control and Prevention presented information on the U.S. National Comprehensive

Cancer Control Program (NCCCP). Highlights of the presentation included a section devoted to the importance of evaluating the planning and implementation activities of the NCCCP.

January 16: Meeting with Dr. Tomotaka Sobue and Other Researchers and Scientists, The National Cancer Center

The Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, is responsible for providing the information needed to promote a comprehensive and systematic cancer control program in Japan. In addition, this Center plays a central role in the planning, management and evaluation of its nation-wide comprehensive cancer control programs.

Dr. Tomotaka Sobue, Chief, Cancer Information Services and Surveillance Division, National Cancer Center, presented information on Japan's cancer control strategies and perspectives that was similar to the information presented by Dr. Hirohisa Imai. Salient features of Dr. Sobue's presentation included issues related to the low rates of cancer screening. Issues related to low rates of cancer screening and quality included:

1. Lack of a systematic approach to evaluating new screening methods.
2. Lack of a comprehensive system for monitoring the participation rate in screening.
3. Low participation rate.
4. Poor quality assurance system.
5. Limited knowledge of benefits/risks of screening among health care providers.
6. Lack of appropriate information for the public on the benefits/risks of screening.

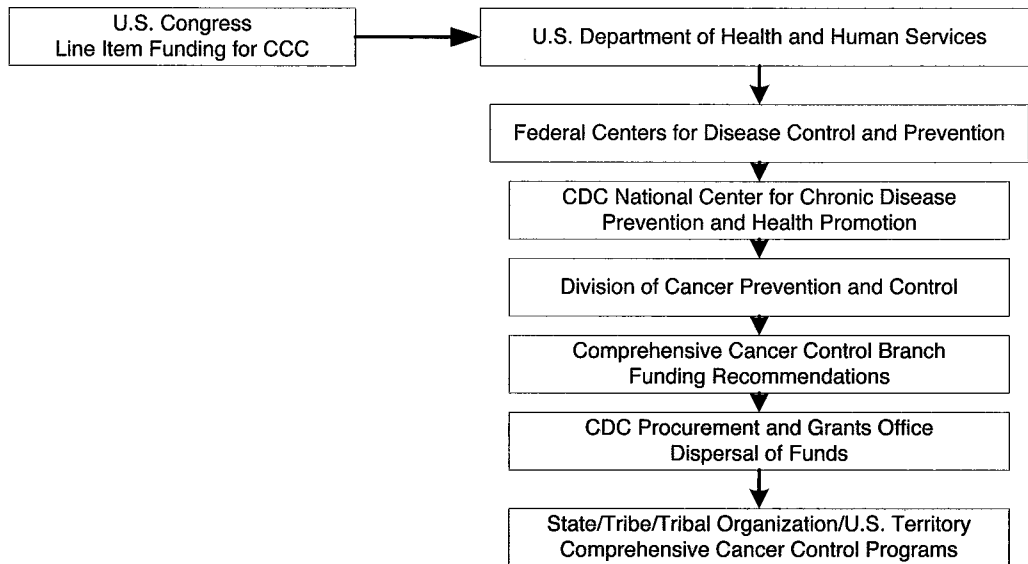
Dr. Lisa Richardson, Team Leader, Scientific Support and Clinical Translation Team, Comprehensive Cancer Control Branch, Centers for Disease Control and Prevention, presented information on the U.S. National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program (NBCCEDP), which is a federally mandated program designed to provide breast and cervical cancer screening to uninsured women. In addition, Dr. Richardson reported that U.S. cancer screening rates for mammography are close to 70%, for Pap test 75% and for colorectal tests 50%. She emphasized that these cancer screening rates are all self-reports through the CDC's Behavioral Risk Factor Surveillance System.

Drs. Friedman and Richardson were interviewed by Mr. Ken Hanioka, Editor in Chief, Nikkei Cancernavi, regarding the U.S. National Comprehensive Cancer Control Program. Mr. Hanioka was particularly interested in state-specific NCCCP success stories and how CDC evaluates the impact of the program towards reducing the cancer burden. He specifically requested a copy of the newly developed Performance Measures Assessment worksheet.

January 17

**Meeting with Drs. Hirohisa Imai, Yoshiharu Fukuda,
Yuichiro Yahata, Dr. Hiroyuki Nakao at The National
Institute of Public Health**

Drs. Friedman and Richardson presented how the funding is obtained for and administered to the 65 comprehensive cancer control programs funded by the CDC. The funding for the CDC NCCCP was explained as follows:



The CDC's Procurement Grants Office, which serves as the business steward for CDC, actually distributes the funds to the NCCCP programs. It was further explained that the funds from CDC go to the State Health Department in each state or designated principal investigator for each Tribe/Tribal Organization and U.S. Territory.

Dr. Hirohira Imai described the relationship between the National Institute of Public Health and the National Cancer Center and proposed how the two agencies could work Prefectures as they begin to implement their comprehensive cancer control plans. It was explained that funding for comprehensive cancer control activities at the Prefecture level would be at the discretion of the Prefecture government.

January 18

**International Workshop on Planning, Implementation and
Evaluation of Cancer Control: Comprehensive Approach
with Partnerships**

Featured speakers:

1. Dr. Kenji Hayashi, Vice President, National Institute of Public Health
2. Dr. Hirohisa Imai, Director and Chairman, Department of Epidemiology, National Institute of Public Health
3. Dr. Carol Friedman, Chief, Comprehensive Cancer Control Branch, Division of Cancer Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention
4. Dr. Lisa Richardson, Team Lead, Scientific Support and Clinical Translation Team, Comprehensive Cancer Control Branch, Centers for Disease Control and Prevention

5. Dr. Itsuro Yoshimi, National Institute of Public Health, Chief, Center for Information Research and Library, Ministry of Health, Labor and Welfare
6. Dr. Go Tanaka, Public Health and Medical Treatment Division, Department of Health and Welfare, Gifu Prefecture Government
7. Dr. Yoshiharu Fukuda, Chief, Section of Epidemiology and Informatics, Department of Epidemiology, National Institute of Public Health
8. Dr. K Kawahara, Tokyo Medical and Dental University

Dr. Kenji Hayashi delivered the opening address for the workshop and Dr. Tomotaka Sobue served as the chair. The purpose of the workshop was to discuss comprehensive cancer control activities in the United States and Japan. The workshop focused on the roles of the national and local governments and other key stakeholders with an overall objective of encouraging partnerships for successful comprehensive cancer control efforts.

Highlights of the key presentations included the following:

1. Dr. Hirohisa Imai provided an overview of Japan's cancer control status. He presented the history of the Cancer Control Act and emphasized the need for uniform quality of cancer care and a reduction in medical care discrepancies. Dr. Imai reported that medical care discrepancies occur among those who do not have equal access to quality cancer care and information and this variation is evident among the different prefectures. Dr. Imai noted that by early 2009 each prefecture must have a comprehensive cancer control plan as required by the Cancer Control Act.
2. Dr. Itsuro Yoshimi provided an overview of the national cancer control policy in Japan. He outlined a framework for cancer control in Japan that included achievement of better welfare for all Japanese men and women afflicted with cancer through prevention, early detection and treatment. The major components of the national cancer control policy include: 1) promotion of chemotherapy and radiation; 2) palliative care in the early stages of cancer; 3) designation of cancer hospitals; 4) standardization of cancer registration; 5) provision of cancer counseling and information in and out of hospital setting; 6) nationwide reduction in tobacco use; 7) increasing cancer screening rates; and, 8) promotion of cancer research. The overall message of Dr. Yoshimi's presentation was that cancer patients should enjoy a better life.
3. Dr. Go Tanaka provided an overview of activities related to cancer control in Gifu Prefecture. Dr. Tanaka reported that major barriers to reducing the cancer burden in Gifu Prefecture centered on access to care and funding. However, he stated that progress has been made in Gifu Prefecture towards comprehensive cancer control. An advisory council consisting of researchers, academics, medical personnel, pharmacists, nurses, cancer patients, representatives from home health and hospice care, and representatives from the Japan Cancer Association has been established and will begin meeting in July of 2008. The advisory council will be responsible for overseeing the implementation of Gifu's comprehensive cancer control plan. Dr. Tanaka reported that one of the major cancer control initiatives in Gifu is to eliminate tobacco use among minors. This will be done using a variety of media such as

ads geared for elementary school children. Dr. Tanaka also reported that three hospitals in Gifu Prefecture would liaison to become a designated cancer hospital.

4. Dr. Yoshihura Fukuda presented information on different websites that could be used by the Prefectures for developing and implementing their comprehensive cancer control plans and meeting the objectives of the Cancer Control Act. In particular, Dr. Fukuda displayed the homepage for the CDC/NCI's Cancer Control P.L.A.N.E.T. that can be used by the Prefectures as they develop and implement their comprehensive cancer control plans. Dr. Fukuda noted that the goal of comprehensive cancer control was developing and sustaining partnerships. He presented a schematic that identified the following partnerships: National Institute for Public Health; the Japanese Medical Association; the Institute of Nutrition; Public Health Centers; Medical Schools; the National Cancer Center; and the Japanese National Cancer Control. He emphasized that by working in partnership these organizations can advance the goals and objectives of comprehensive cancer control and ultimately reduce the cancer burden in Japan.
5. Dr. Friedman presented an overview of the U.S. National Comprehensive Cancer Control Program (NCCCP) that focused on the importance of assessing the performance of the 65 funded CCC programs in the areas of planning and implementation. With 63 NCCCP programs in various stages of implementation it was important to evaluate the impact of the CCC programs towards reducing the cancer burden. Dr. Friedman emphasized the need to address the cancer care continuum from prevention, early detection, and treatment to survivorship. Dr. Lisa Richardson presented information on goals and objectives and how to use these for evaluation purposes. She talked about the need to craft S.M.A.R.T objectives: specific, measurable, attainable, results-oriented and time bound. She illustrated this point by showing an example of using S.M.A.R.T objectives by the Utah Comprehensive Cancer Control program.

Finally, a panel discussion, led by Dr. Sobue, was held to answer questions from the workshop attendees. Dr. Friedman noted there were more similarities between the U.S. NCCCP program and Japan's comprehensive cancer control efforts than differences, while Dr. Richardson noted the U.S. NCCCP is a "bottom" up effort compared to Japan which is "top" down.

January 21
Center

**Local Cancer Plan of Osaka Prefecture: Osaka Medical
Center
For Cancer and Cardiovascular Disease (OMCC), Osaka**



Featured speakers:

1. Dr. Masahiro Tanaka, Department of Cancer Control and Statistics, OMCC
2. Dr. Yuri Ito, Osaka Cancer Registry, Department of Cancer Control and Statistics, OMCC
3. Dr. Tomio Nakayama, Chief, Division of Epidemiology, Department of Cancer Control and Statistics, OMCC

During the morning session, Dr. Hideaki Tsukuma, Director, Department of Cancer Control and Statistics, presented an overview of the Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease. Dr. Ito presented on time trends of cancer incidence and mortality in Osaka. Dr. Ito's original research examined the contribution from prevention, early detection and treatment towards decreasing cancer deaths. She concluded that prevention contributes to a decrease in cancer incidence, while early detection and treatment contribute towards an increase in survival; with the effect of early detection on increasing survival being 60% and the effect of improved treatment on survival being around 40%.

The afternoon workshop began with the presentation by Drs. Friedman and Richardson on the U.S. National Comprehensive Cancer Control Program. Dr. Masahiro Tanaka presented on cancer control efforts in Osaka. Dr. Tanaka noted that Osaka Prefecture has the highest cancer mortality among the Prefectures,

although the trend is expected to decrease by 10% by 2015 primarily from the decreases in stomach and liver cancer deaths. Dr. Tanaka went on to discuss the plan for further reducing cancer deaths in Osaka by 2015 by: 1) halving the current smoking rate to 20% for men and 5% for women; 2) promoting screening for HCV carrier states; 3) promoting early detection through the establishment and standardization of quality assurance systems for organized screening and a screening service system ; and 4) standardizing and centralizing cancer treatment through clarification and assessment of the roles of HCFs based on resource, designating more cancer hospitals and establishing a referral network, and assessing the need for more specialists and establishing a training program if needed. Dr. Tomio Nakayama focused on current cancer screening activities in Japan and future plans. He discussed the need for a standardized quality assurance (QA) program to evaluate screening programs.

As an example of the need for a QA program, he noted the variation in the quality of cervical cancer screening. Dr. Nakayama noted the low screening rates for Osaka Prefecture compared to the national average.

	stomach	cervical	lung	breast	colorectal
National average	12.4	18.9	22.3	17.6	18.1
Osaka Prefecture	6.8	17.7	8.2	12.5	12.1

Dr. Nakayama outlined the objectives for improving cancer screening in Osaka Prefecture, which include:

1. Conduct cancer screening that is evidence-based.
2. Monitor the quality index for cancer screening.
3. Institutionalize a standard method for the workup examination for a cancer patient and to increase the rate of use of such a workup.
4. Establish a quality assurance system for cancer screening.
5. Increase the participation rate for cancer screening.

January 22

Meeting with Osaka Prefecture Government Officials



Key presenters included:

1. Dr. Akihiro Matsushita, Director, Wellness Promotion and Infectious Disease Control Division, Osaka Prefecture Government (OPG)
2. Dr. Masaya Tadokoro, Senior Staff, Wellness Promotion and Infectious Disease Control Division, OPG
3. Dr. Yoshihiro Takayama, Senior Executive Director-Medicine, Department of Public Health and Welfare, OPG

The meeting started with a history of cancer control in Osaka beginning in 1959 with the establishment of the Osaka Center for Adult Disease (chronic diseases). In 1984 the Osaka Lung and Breast Cancer Screening Center for Cancer Prevention was established followed by the establishment of the Colorectal Cancer Council for Screening Health in 1992. In 1997, the Osaka Ten-Year Plan to overcome chronic diseases was drafted. In 2001, Healthy Osaka 21 was developed and released, which is based on the Healthy People 2010. In 2004 a comprehensive cancer control strategy was developed and in 2005-2006, midterm evaluations were conducted of Healthy Osaka 21. In 2007, efforts were underway to promote the comprehensive cancer control plan and revise the medical and health promotion plans as well.

The Osaka Prefecture government officials presented their plan for comprehensive cancer control, which included the following priority areas:

1. Promote Cancer Prevention
 - a. Establish a healthy lifestyle
 - b. Tobacco control
 - c. Improve diet
2. Promote Cancer Screening

- a. Improve the medical community and public's perceptions of cancer screening
 - b. Promote effective and evidence-based cancer screening
 - c. Introduce and maintain high-quality screening
3. Improve Cancer Therapy
- a. Designate cancer care hospitals
 - b. Analyze, evaluate and disseminate cancer care information to medical providers and the public
 - c. Improve quality of cancer care overall

January 22 Takeda Hospital Medical Examination Center, Kyoto

Drs. Friedman, Richardson and Fukuda visited the Takeda Hospital Medical Examination Center (THMEC) to see an example of cancer screening offered and conducted by the private sector. The THMEC offers cancer screenings for lung, stomach, colorectal, breast and cervical cancers in addition to several other health screenings. Approximately half the fee for these screenings is covered by insurance and the remainder is paid for by the patient. The THMEC typically sees about 40 to 50 patients a day. The meeting concluded with a tour of the clinic facilities.

January 25 Showa Health Center, Kasukabe City, Saitama

Drs. Friedman, Richardson and Imai traveled to Kasukabe City to visit the Showa Health Center, which is a public clinic. The day the site visit occurred the clinic was conducting breast cancer screening exams. Women received a clinical breast exam from one of the two staff physicians and then were asked if they wanted a mammogram. The clinic has two mammography machines and does one-view mammograms for those women who elect to have one. From 2006 to 2007, the clinic saw a total of 68,184 women and screened 5,419 (7.9%) for breast cancer. Of those screened, 2,779 women received a mammogram and two breast cancers were discovered. The clinic charges a \$3.00 to \$5.00 co-pay for its services and approximately 30-50 clients are seen a day. The meeting concluded with a tour of the clinic facilities.

Conclusions:

1. Cancer is now the leading cause of death for men and women in Japan.
2. Among Japanese men, deaths from lung, colorectal, prostate and pancreas cancers are increasing.
3. Among Japanese women, deaths from breast, ovarian, colorectal and lung cancers are increasing.
4. The cancer burden in Japan is expected to increase from slightly more than 500,000 new cancer cases diagnosed in 2000 to almost 700,000 new cancer cases diagnosed by 2020, with cancer deaths projected to follow a similar pattern.
5. To respond to the increasing cancer burden and from public pressure, the Cancer Control Act was approved in 2006 and implemented in 2007.
6. The Cancer Control Act requires that all 47 Prefectures develop and implement a comprehensive cancer control plan that addresses three major areas: 1) promotion of cancer prevention; 2) promotion of cancer research; and 3) improvement of cancer therapy and the establishment of a social system.

7. Overall screening rates for several of the major cancers remain low.

Recommendations for Further Collaboration:

1. Collaborate with researchers from the National Institute of Public Health (NIPH) on several papers comparing and contrasting the U.S. National Comprehensive Cancer Control Program and the Japanese comprehensive cancer control efforts.
2. Provide technical assistance in developing an evaluation plan for assessing the impact of the Prefecture CCC goals and objectives.
3. Provide technical assistance regarding how to increase cancer screening by sharing information on successful outreach efforts and media campaigns.
4. Provide technical assistance to NIPH on ways the Prefectures can leverage scarce funds for implementation of comprehensive cancer control activities.
5. Provide technical assistance to NIPH regarding how to engage and collaborate with the business sector regarding comprehensive cancer control activities.

Acknowledgement

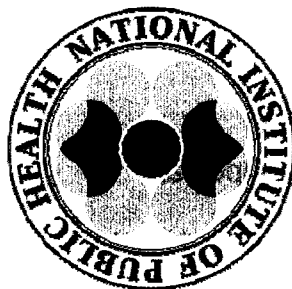
I would like to express my thanks to Drs. Hirohisa Imai and Yoshiharu Fukuda for their great humor, frank discussions and attention to detail in planning and executing my visit. I would also like to thank Ms. Yu Shibui, Ms. Hiroko Nozaki, Ms. Asami Koso and Ms. Emiko Kamiyama for their assistance in escorting me to various meetings, translating and introducing me to various aspects of Japanese culture. Finally, I would like to thank the National Institute of Public Health for sponsoring my visit.

Programme

Comprehensive Cancer Control Research in Japan

Collaboration Research Project of NIPH and CDC

13 January-26 January 2008, Japan



**Department of Epidemiology
National Institute of Public Health (NIPH)**

13 January 2008, Sunday

14:25 Arrival at Narita (DL 055)

14 January 2008, Monday [National Holiday]

12:00-13:30 Welcome lunch

15 January 2008, Tuesday

at Meeting Room #5 (8th F), NIPH

9:00 Departure from Hotel Metropolitan

10:00-12:00 Opening meeting

- *Introduction of the Comprehensive Cancer Control Research* :Dr. Hirohisa Imai, Director of department of epidemiology, NIPH
 - *Introduction of National Institute of Public Health*
 - *Introduction of program*
 - *Introduction of participants*

13:30-16:00 Meeting 1: Introduction

- *History and overview of the CDC National Comprehensive Cancer Control Program (NCCCP): Drs. Friedman C and Dr. Richardson L*
- *Overview of public health in Japan: Dr. Yuichiro Yahata (Department of Epidemiology, NIPH)*

16 January 2008, Wednesday

at National Cancer Center

9:00 Departure from Hotel Metropolitan

10:00-13:00 Meeting 2: Overview of National Cancer Control

- *Overview and Funding Issues of NCCCP. Drs. Friedman and Richardson*
- *Cancer Control Strategy and Perspectives: Experience in Japan. Dr. Tomotaka Sobue, Department Head, the Cancer Control and Information Services, NCC*
- *Cancer Screening in USA and Japan*

14:00-15:00 **Media Interview by Nikkei Medical**

- 15:00-16:00 **Meeting 3: Cancer Information**
- *“Cancer Control P.L.A.N.E.T”.*
 - *How to use cancer information for policy making.*

17 January 2008, Thursday

at Meeting Room #5 (8th F), NIPH

- 9:00 Departure from Hotel Metropolitan
- 10:30-12:00 **Meeting 4: Promoting local cancer control (1)**
- *Roles and responsibility of national government*
 - *Partnerships for promoting local cancer control*
- 13:30-13:30 **Greetings**
- Public Health Dr. Kenji Hayashi. Vice president, the National Institute of
- 13:30-15:00 **Meeting 5: Promoting local cancer control (2)**
- *Capacity Buildings of Practitioners for Cancer Control*
- 15:00-16:00 **Preparation of International Workshop**

18 January 2008, Friday

- 10:00-16:00 **International Workshop**
- 18:00-20:00 Reception

20 January 2008, Sunday

Move to Osaka

21 January 2008, Monday

at Osaka Medical Centre for Cancer and Cardiovascular Disease

- 9:00 Departure from Hotel
- 10:00-12:00 **Technical Visit 1: Osaka Medical Centre for Cancer and Cardiovascular Disease**
- 13:00-17:00 **Workshop: Local cancer plan of Osaka prefecture**

22 January 2008, Tuesday

at Osaka Prefectural Government

9:00 Departure from Hotel

10:00-12:00 **Technical Visit 2: Osaka Prefectural Government**

Move to Kyoto

14:00-16:00 **Technical Visit 3: Cancer Prevention in Private Sectors**
Takeda Health Checkup Center, Kyoto

23 January 2008, Wednesday

Move to Tokyo

24 January 2008, Thursday

at Room #2 (5th F), NIPH

9:00 Departure from Hotel Metropolitan

10:00-12:00 Preparation of the final reports

25 January 2008, Friday

10:30 Departure from Hotel Metropolitan

12:30-15:00 **Technical Visit 4: Cancer Screening in Communities**
Showa Health Center, Kasukabe City, Saitama

26 January 2008, Saturday

11:00-13:00 **Closing meeting for future collaboration and Farewell
Brunch**

13:00 Departure from Hotel Metropolitan

16:30 Departure from Narita Airport, DL056

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：米国疾病予防管理センターがん予防対策局包括的がん対策部部長：

Team Leader, Scientific Support and Clinical Translation

Comprehensive Cancer Control Branch

Division of Cancer Prevention and Control

Centers for Disease Control and Prevention

氏名：リサ リチャードソン：Lisa Richardson

2. 主任研究者

所属・職名：国立保健医療科学院疫学部・部長

氏名：今井 博久

受入研究者

所属・職名：国立保健医療科学院疫学部・部長

氏名：今井 博久

3. 招へい期間

平成20年1月13日～平成20年1月26日（14日間）

4. 共同研究課題

自治体におけるがん対策の現状分析とマネジメントシステムの構築支援に関する研究

5. 研究活動の概要

1月14日は、参加研究者の紹介およびプログラムの概要についての説明のためのミーティングを行った。

1月15日は、国立保健医療科学院において、米国のがん対策の概要とがんに関する疫学データおよびわが国の公衆衛生の枠組みについて、招聘者および国立保健医療科学院の研究者のプレゼンテーションを行い、意見交換を行った。

1月16日は、国立がんセンターにおいて、国立保健医療科学院および国立がんセンターの研究者と、米国のがん対策ならびにがん検診について、日本との比較をもとに意見交換を行った。また、日経メディカルよりインタビュー取材を受けた。

1月17日は、国立保健医療科学院において、国立保健医療科学院研究者と、日米のがん対策の比較について意見交換を行った。

1月18日は、国立がんセンター国際会議場にて行われた「がん対策の立案・実施・評価に関する国際ワークショップ：パートナーシップによる包括的アプローチ」において基調講演を行った（参加者40名）

1月21日は、大阪府立成人病センター（大阪市）において、同センターの研究者と都道府県のがん対策とがん検診についてミーティングならびにワークショップを行い、意見交換を行った（参加者15名）。

1月22日は、大阪府庁において、大阪府のがん対策担当者とミーティングを行い、大阪府のがん対策の説明を受け、米国との比較で意見交換を行った。また、武田病院健診センター（京都市）を訪問し、先進的な民間病院におけるがん検診ならびに循環器等健診の現状について情報収集し、医師ならびに担当者と意見交換を行った。

1月24日は、補足的な討議を行うとともに、研究成果に関する報告書の作成準備を行った。

1月25日は、春日部市庄和保健センターにおいて行われた乳がん集団検診を視察し、日本でのがんスクリーニングの現状と問題点について保健師等と意見交換した。

6. 共同研究課題の成果

日本では、がん診療の均てん化を目的としたがん対策基本法が成立し、それに基づき、平成19年度に都道府県がん対策推進計画が作成されることになっている。米国では、日本に先んじてがん対策が講じられ、特に、疾病管理予防センター（CDC）が中心となり進めている **Comprehensive Cancer Control Program**（**CCCCP**、包括的がん対策プログラム）は米国のがん対策の柱である。**CCCCP**においては、州レベルでがん対策が効果的に立案、実施、評価できるよう人材育成や技術支援が行われている。その結果、がん検診の高い受診率、がん登録の高い登録率、米国では死亡率の漸減などの成果が認められている。このように、米国のがん対策の成功は、日本にとって先駆的な参考事例であると考え、今回の研究者招へいを行った。

招へい者および国内の関連分野の研究者とのミーティングやワークショップを通じて、**NCCCCP**について情報収集し、日米のがん対策、特に自治体のがん対策推進施策の比較検証を行い、今後の日本のがん対策のあり方を検討した。

1) NCCCCPの概要

NCCCCPとは、CDCが、米国のがんの罹患率と死亡率を低下させることを目的に、国立がん研究所（NCI）・米国対がん協会（ACS）等と共同して、州などが行う包括的ながん対策（予防・早期発見・治療・リハビリ・終末医療）に対して、技術的・財源的支援を行う国家プロジェクトである。

2) NCCCCPの歴史

NCCCCPは、Department of Health and Human Services及びPublic Health ServiceのHealthy PeopleとNational Institutes of Health（NCI）のNational

Cancer Program に端を発する。1986年にNCIは『Cancer Control Objectives for the Nation: 1985-2000』を発表した。この中で、全がんの年齢調整死亡率を、2000年までに50%減少させるという意欲的な目標を掲げた。

1980年代半ばから1990年代初期にかけて、CDC、NCI、ACSはそれぞれ独自に新しい研究及び先駆的なプログラムを始めた。しかし、1986年にNCIが掲げた、がん死亡率減少に関する目標達成には及ばず、罹患率と死亡率を有意に減少させるためには、多様ながん関連部門間の係を密にした包括的なアプローチが必要であることが認識された。そこで、1994年、CDCのDivision of Cancer Prevention and Control (DCPC) 内のProgram Services Branchは、ACSや州・国の公衆衛生分野の専門家と協力して、がん対策への包括的なアプローチを始めた。

そのアプローチは、それまでの資金提供体制の枠組みを超えて、プログラムを統合することを目指した。1995年から1998年にかけて開かれたがん対策に関連するミーティングやワークショップにおいて、州レベルでのCCCPの実現の可能性や、実施段階における阻害要因の有無について、意見収集が行われた。これらのミーティングやワークショップを通じて、プロジェクトの枠組み、必須要素、計画モデルについて、合意が得られた。

1998年、CDCはCCCPに関連する計画を既に有していた5州（コロラド・マサチューセッツ・ミシガン・ノースカロライナ・テキサス）と1部族の保健委員会（ポートランド北西部インディアン保健委員会）へ資金提供を行った。1998年以来、CDCのNCCCPに関係するプログラム数は6から63へと増加した。2006年度には政府予算から1500万ドルを得て、全ての州・コロンビア区・6の部族と部族組織・6の米領環太平洋の島々において、がん対策プログラムの支援を行っている。この支援を受けて、各州、区、部族、環太平洋諸島の保健部局は広域な協議会の設立、がんの社会的負担の評価、がん予防対策に関する優先順位の決定、CCCPの展開・実施に必要な社会基盤の整備等を行っている。また、CCCPの各がん対策活動（結腸直腸、前立腺、卵巣、皮膚等）を支援するために、NCCCP資金を受けている組織に対して、CDCが追加援助を行っている。なお、2006年5月に、NCCCPのみを担当する新しい部署（Comprehensive Cancer Control Branch）がDCPC内に設立された。

3) がん対策協力機関による技術支援

1994年以降、CDCは全米のさまざまな組織・団体と協力して、専門知識の供与や人材育成の機会を提供してきた。やがて、この協力関係ががん対策協力機関（National Partners for Comprehensive Cancer Control: NPCCC）と呼ばれるネットワークへと発展した。NPCCCは、CCCP推進にあたり必要とされる人材育成や技術支援の資源を確保する役割を果たしている。ここでは、全米のがん対策に関連する主要なステークホルダーが、各々の目的や課題とは別に、協力してNCCCPに取り組む体制が確立した。NPCCCのメンバーには、National Cancer Institute（NCI：国立がん研究所）、American Cancer Society（ACS：米国対がん協会）、Centers for Disease Control and Prevention（CDC：米国疾病管理予

防センター)、C-Change(がん征圧のための共同体)、North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR:北米中央がん登録室協議会)、American College of Surgeons (ACS)、Commission on Cancer (COC:米国外科学会がん委員会)、Chronic Disease Directors (CDD:慢性疾患管理責任者)、Lance Armstrong Foundation (LAF:ランス・アームストロング財団)、Intercultural Cancer Council (ICC:がん協議会)、National Association of County and city Health Officials (NACCHO:米国群市役所協会)が含まれる。

4) CCCPにおける技術支援の例

NPCCCは、がん対策推進のためのツールや資料などを提供するために、Cancer Control PLANETとCancerPlan.orgという2つのウェブサイトを開示した。CDCは財政面・人材面のリソースを提供して、これらのウェブサイト運営に貢献している。

2003年に、連邦政府の省庁とNCIが協力して、Cancer Control PLANET(Plan:計画、Link:つながり、Act:行動、Network:ネットワーク、with Evidence-based tools:根拠に基づいたツールを持つ)を立ち上げた。このウェブサイトでは、州・地方の保健部局の職員・研究者が、全米・州・郡ごとのがん関連の多方面からの統計情報等を掲載し、これらの情報の閲覧と情報収集を容易にさせた。また、このサイトは根拠に基づくレビュー、根拠に基づいた介入プログラム、がん対策計画立案・実行・評価用のツールなどが含まれている。NPCCCの組織・団体は、それぞれが持つ情報やツールを、ウェブサイトに掲載したリンクから閲覧できるようにしており、公衆衛生従事者は、がん対策に必要なデータやツールの系統的な情報収集が可能になった。

CancerPlan.orgは、ACS、CDC、NCIの協力のもと、CCCPのウェブサイトとして開発された。各州のがん対策計画がダウンロードできる他、CCCPの専門家のためのポータルサイト(情報窓口)として、各種情報の情報源やツールをウェブ上に提供している。

人材育成の点では、NCCCPは、地域におけるがん対策従事者のための研修会を開催している。2000年8月に中部地区を皮切りに2002年6月までに全米各地区で3日間の第1段階(基本レベル)研修会を実施した。その後、2004年に3日間の第2段階(計画立案、実施、評価)研修会をテキサス州オースティン、ワシントンDC、南カリフォルニア、イリノイ州シカゴの4ヶ所にて実施した。その後も、これらの研修会は前述したがん対策協力機関の組織・団体の協力下に行われている。

5) 地方計画を支援するための財源

NCCCPのための予算は、開始以来増加している。2000年の92万ドルから2007年の1584万ドルまで増加した。州は、規定された募集要項に準じて、予算の申請を行い、認定された場合に助成を受けることができる。20万~25万ドルをベースに、他の事業(たとえば、大腸がんスクリーニング等)の補助が加わる。予算は直接州政府に入り、計画策定やキャンペーンのためのマテリアル作成などに使用

することができる。

州政府は報告書を提出し、進捗状況が確認される。計画通りに進んでいない州には CDC からの指導をおけることができるが、進捗状況の悪い自治体に対しては予算削減も行う可能性もある。

地域のがん対策従事者は、がん対策の予算をとることが事務者への評価にもつながる。また、がん対策に関して、一般からの要望も高く、これらが州のがん対策を進める原動力となっている。

6) がん検診について

米国のがん検診の受診率は、日本に比べて非常に高い値を保っている。保険を持っていない者への支援、受診勧奨のキャンペーンなどが受診率の向上に寄与している。また、受診率の把握は、調査票によるサーベイをもとにしている (BFRSS)。

わが国では、近年受診率は横ばいとなっている。検診費用の一般財源化以降も、自治体 (市町村) による補助が行われているが、市町村の活動には温度差が見られ、受診勧奨活動は必ずしも盛んではない。受診率については、母集団の設定などが統一されておらず、自治体間の正確な比較はできない。

また、米国では、がん検診の対象年齢や受診間隔まで細かなガイドラインが提示されている。これは、無作為割付試験等の実証研究をもとにしたエビデンスの蓄積によるものである。一方、わが国では、十分なエビデンスが整わないままに、がん検診が実施されており、現在、根拠に基づく政策立案に向けた取り組みが進められている。

7) がん登録について

米国ではすべての州で地域がん登録が行われており、その結果として、州別、部位別、人種別等の罹患率や生存率のデータが整備されている。これらのデータは、州ごとに集計されるとともに、Cancer Control PLANET において公開され、地域のがん対策従事者のみならず、一般もアクセスすることができる。ただし、Cancer Control PLANET については、自治体の担当者の実際の活用状況に関する正確なデータはない。

8) たばこ対策について

米国のがん死亡率の低下は、喫煙者の低下によるところも大きいとされている。実際、喫煙率は低下し、肺がんの死亡率も低下している。一方で、日本では、近年喫煙対策が進められているが、分煙状況、自動販売機の数、禁煙指導の普及などについてまだ遅れをとっている。ただし、健康増進法以降、公共施設の分煙が進み、未成年者の喫煙率が低下する傾向も見られ、自動販売機での購入での ID カードの必要性などにより、今後のたばこ対策に期待が持てる。

9) がん医療の均てん化

日本では、がん医療の均てん化が目的である。よって、拠点病院の整備や、医療水準の向上に目的が置かれている。一方では、米国のがん対策は、予防に焦点が当てられている。NCCCP では、包括的の意味で、緩和ケアに焦点は当てられているが、がん医療はあまり重視されていない。パートナーシップのひとつの団体

である Commission on Cancer (COC : 米国外科学会がん委員会) などが中心となって対策が行われている。NCCCP では、予防が中心で、近年は、緩和ケアにも重点が置かれているが、医療の均てん化に関しては日本のがん対策が先んじているようである。

7. 成果の評価

研究班では、日本の都道府県のがん対策推進計画の進捗について調査を行い、都道府県の推進体制の支援のあり方を検討してきた。今回の研究成果をもとに、さらに以下の点に焦点を当てて、日米の比較等を行い、日本のがん対策を推進させる体制について提言をまとめたい。

1) パートナーシップの確立と役割分担

招聘期間中にミーティング、ワークショップを通じて、国立がんセンターや大阪府立成人病センター等の研究者、厚生労働省がん対策推進室や地方自治体のがん対策担当者等との連携が密となった。今後は、これらのネットワークを通じて、がん対策に関する研究と実践を共同で進めていく。特に、各機関の役割を検討し、がん対策推進のためのパートナーシップを確立し、包括的ながん対策を展開する体系を検討する。

2) 人材育成と技術支援の仕組み

自治体等のがん対策担当者を対象とした人材育成・研修等の機会のあり方を検討し、関連機関と協力したプログラムの展開を目指す。技術的な支援のためのツールの開発と情報提供についても研究を進める。

3) 都道府県がん対策計画のレビュー

平成 19 年度に多くの自治体で作成されるがん対策推進計画を収集し、その内容をレビューする。本研究班では、今年度、米国の州がん対策計画の詳細なレビューを行った。このレビューの手法をわが国の都道府県がん対策推進計画のレビューに応用し、日米の地方がん対策計画の比較を行う。これらの結果は、今後の都道府県がん対策推進計画の実施、評価、見直しのための資料とする。

4) がん対策の日米比較研究

今回の招聘事業で情報交換した内容をもとに、日米のがん対策の比較を行う。財源、関係機関の役割 (疾病管理センター (CDC) と国立保健医療科学院、米国国立がんセンター (NCI) と日本国立がんセンター)、人材育成・研修会、情報提供等に焦点を当てる。今年度または次年度に、がん対策基本法およびがん対策推進基本計画を英訳し、日本のがん対策の現状を世界に発信し、国際的なネットワークの中でがん対策の推進を図る。

主任研究者 今井 博久

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。



Site Visit Report to Japan

13th January—26th January, 2008

**Lisa C. Richardson, MD, MPH
Team Leader, Scientific Support and Clinical Translation
Comprehensive Cancer Control Branch
Division of Cancer Prevention and Control
Centers for Disease Control and Prevention**

I. Background:

In March 2007, the Comprehensive Cancer Control Branch received a request from Dr. Hirohisa Imai, Director and Chairman, Department of Epidemiology, National Institute of Public Health (NIPH) to give an overview of the National Comprehensive Cancer Control Program (NCCCP) in the United States. The Japanese Government had just passed national legislation to develop national, regional and local level cancer control plans. This meeting was attended by Dr. Yoshiharu Fukuda and Dr. Hiroyuki Nakao. Our branch staff provided information on the growth of the national program, funding, guidelines, cancer health disparities and evaluation efforts within the NCCCP. While at the meeting, Dr. Carol Friedman indicated that we were available to travel to Japan if invited. In the summer of 2007, Dr. Fukuda contacted Dr. Friedman to indicate that they were interested in inviting us to Japan to provide technical assistance and were applying for government grants to finance our visit and carry out an International Workshop in Comprehensive Control.

In July 2007, Dr. Carol Friedman received an invitation to visit Japan and participate in a series of meetings, workshops, and seminars related to comprehensive cancer control. In addition, Dr. Friedman invited Dr. Lisa Richardson to attend as a content expert in screening guidelines, delivery of cancer care, quality improvement and measurement of population-based outcomes measurement in comprehensive cancer control. The invitation was from Dr. Hirohisa Imai, NIPH. The objectives of the visit were:

1. To share information about cancer control in the United States and Japan
2. To identify effective planning methods of cancer control policy
3. To identify systematic evaluation methods of cancer control policy
4. To identify roles of national governments for local cancer control programs
5. To evaluate cancer control policy in the United States and Japan
6. To learn from the experiences of the U.S. National Comprehensive Cancer Control Program (NCCCP)
7. To discuss further collaboration

In addition, Dr. Friedman and Dr. Richardson were invited to be keynote speakers and panelists at an international workshop focused on planning, implementation, and evaluation of comprehensive cancer control. After several months of discussions, plans were put in place for a two week visit (13th January through 26th January, 2008).

Drs. Friedman and Richardson arrived in Tokyo on Sunday the 13th of January. The following is a brief report of key visits and issues raised in a chronological order.

II. Itinerary, Persons, Agencies Visited, Conclusions and Recommendations

January 15: Meeting with Drs. Hirohisa Imai, Yoshiharu Fukuda, Yuichiro Yahata, Dr. Hiroyuki Nakao at the National Institute for Public Health

Dr. Hirohisa Imai presented information on cancer control strategies and perspectives in Japan. He presented the following cancer related data:

1. Since the mid-1980s, cancer has become the leading cause of death for Japanese men and women.
2. The cancer death rate for men is much higher than for women.
3. Among Japanese men, deaths from stomach and liver cancers have decreased, while deaths from lung and colorectal cancers have increased significantly.
4. Among Japanese women, deaths from stomach and liver cancers have decreased, while deaths from breast and colorectal cancers have increased.

In addition, Dr. Imai discussed the history of cancer control in Japan leading up to the implementation of the Cancer Control Act, which was implemented in April 2007. The Cancer Control Act requires all 47 prefectures to draft a comprehensive cancer control plan that outlines strategies to reduce their cancer burden.

Dr. Yuichiro Yahata, Researcher of Applied Epidemiology Section, Department of Epidemiology, National Institute of Public Health, presented an overview of public health in Japan. He described his work in infectious disease outbreak investigation and related how this might be applied to Comprehensive Cancer Control. His presentation included information on Healthy Japan 21, an initiative similar to the U.S. Healthy People 2010. He specifically discussed the nutrition, physical activity and weight management goals of the health promotion plan.

Finally, Drs. Friedman and Richardson from the U.S. Federal Centers for Disease Control and Prevention presented information on the U.S. National Comprehensive Cancer Control Program (NCCCP). Highlights of the presentation included a section devoted to the importance of evaluating the planning and implementation activities of the NCCCP. Dr. Richardson specifically presented future plans to implement reporting of population-based outcomes measures as a part

January 16: Meeting with Dr. Tomotaka Sobue and Other Researchers and Scientists at the National Cancer Center

Dr. Tomotaka Sobue, Chief, Cancer Information Services and Surveillance Division, National Cancer Center, presented information on Japan's cancer control strategies and perspectives that was similar to the information presented by Dr. Hirohisa Imai. Salient features of Dr. Sobue's presentation included issues related to the low rates of cancer screening. Issues related to low rates of screening included:

1. Lack of a systematic approach to evaluating new screening methods.
2. Lack of a comprehensive system for monitoring the participation rate in screening.
3. Low participation rate.
4. Poor quality assurance system.
5. Limited knowledge of benefits/risks of screening among health care providers.
6. Lack of appropriate information for the public on the benefits/risks of screening.

Dr. Sobue also discussed the lack of infrastructure to provide state of the art cancer care including few medical oncologist, radiation oncologists and lack of out patient facilities to deliver chemotherapy and radiation therapy.

Dr. Lisa Richardson, Team Leader, Scientific Support and Clinical Translation Team, Comprehensive Cancer Control Branch, Centers for Disease Control, presented

information on the U.S. National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program (NBCCEDP), which is a federally mandated program designed to provide breast and cervical cancer screening to uninsured women. In addition, Dr. Richardson reported that U.S. cancer screening rates for mammography are close to 70%, for Pap test 85% and for colorectal tests 50%. She emphasized that these cancer screening rates are all self-reported through the CDC's Behavioral Risk Factor Surveillance System.

After Dr. Richardson's presentation, several of the audience members asked questions. Particular areas of interest included quality assurance and quality improvement in screening tests procedures. Dr. Hiroshi Saito is in charge of this activity at the NCC. We shared with him the quality measures and benchmarks from the NBCCEDP. The program manual describes in detail what our screening providers are expected to do. In addition, I discussed with the audience that the only screening test in the United States that we currently monitor quality for is mammography (Mammography Quality Standards Act). There are no quality standards for the needed follow-up. CDC is currently in the process of developing quality measures for colonoscopy.

Drs. Friedman and Richardson were interviewed by Mr. Ken Hanioka, Editor in Chief, Nikkei Cancernavi, regarding the U.S. National Comprehensive Cancer Control Program. Mr. Hanioka was particularly interested in state-specific NCCCP success stories and how CDC evaluates the impact of the program towards reducing the cancer burden. He specifically requested a copy of the newly developed Performance Measures Assessment worksheet.

January 17

**Meeting with Drs. Hirohisa Imai, Yoshiharu Fukuda,
Yuichiro Yahata, Dr. Hiroyuki Nakao at The National
Public Health Institute**

During this meeting, Dr. Imai was most interested in how the program is funded and the procedure for providing money to the state health departments. Drs. Friedman and Richardson described how the funding is obtained for and administered to the 65 comprehensive cancer control programs funded by the CDC. The funding for the CDC NCCCP was explained as follows:

U.S. Congress authorizes funds→Department of Health and Human Services→Federal Centers for Disease Control and Prevention→National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion→Division of Cancer Prevention and Control→65 CCC States/Tribes/Tribal Organizations/U.S. Pacific Islands. The CDC's Procurement Grants Office, which serves as the business office for CDC, distributes the funds to the NCCCP programs. It was further explained that the funds from CDC go to the State Health Department in each state or designated principal investigator for each Tribe/Tribal Organization and U.S. Territory.

Dr. Hirohira Imai described the relationship between the National Institute of Public Health and the National Cancer Center and proposed how the two agencies could work together to provide technical assistance to and monitor the performance of the 47 prefectures as they begin to implement their comprehensive cancer control plans. It was explained that funding for comprehensive cancer control activities at the prefecture level would be at the discretion of the prefectural government. For example, if the money were felt to be needed in the general fund, it could be redirected to that endeavor. This would not happen in the United States as most funding is earmarked by the U.S. Congress and cannot be used for other purposes.

January 18

**International Workshop on Planning, Implementation and
Evaluation of Cancer Control: Comprehensive Approach
with Partnerships**

Featured speakers:

1. Dr. Kenji Hayashi, Vice President, National Institute of Public Health
2. Dr. Hirohisa Imai, Director and Chairman, Department of Epidemiology, National Institute of Public Health
3. Dr. Carol Friedman, Chief, Comprehensive Cancer Control Branch, Division of Cancer Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention
4. Dr. Lisa Richardson, Team Lead, Scientific Support and Clinical Translation Team, Comprehensive Cancer Control Branch, Centers for Disease Control and Prevention
5. Dr. Itsuro Yoshimi, National Institute of Public Health, Chief, Center for Information Research and Library, Ministry of Health, Labour and Welfare
6. Dr. Go Tanaka, Public Health and Medical Treatment Division, Department of Health and Welfare, Gifu Prefectural Government
7. Dr. Yoshiharu Fukuda, Chief, Section of Epidemiology and Informatics, Department of Epidemiology, National Institute of Public Health
8. Dr. K Kawahara, Tokyo Medical and Dental University

Dr. Kenji Hayashi delivered the opening address for the workshop and Dr. Tomotaka Sobue served as the chair. The purpose of the workshop was to discuss comprehensive cancer control activities in the United States and Japan. The workshop focused on the roles of the national and local governments and other key stakeholders with an overall objective of encouraging partnerships for successful comprehensive cancer control efforts.

Highlights of the key presentations included the following:

1. Dr. Hirohisa Imai provided an overview of Japan's cancer control status. He presented the history of the Cancer Control Act and emphasized the need for uniform quality of cancer care and a reduction in medical care discrepancies. Dr. Imai reported that medical care discrepancies occur among those who do not have equal access to quality cancer care and information and this variation is evident among the different prefectures. Dr. Imai noted that by early 2009 each prefecture must have a comprehensive cancer control plan as required by the Cancer Control Act.
2. Dr. Itsuro Yoshimi provided an overview of the national cancer control policy in Japan. Dr. Yoshimi has an appointment at NIPH as well as an affiliation with the Ministry of Health, Labour and Welfare. He outlined a framework for cancer control in Japan that includes achievement of better health for all Japanese men and women afflicted with cancer through prevention, early detection and treatment. The major components of the national cancer control policy include: 1) promotion of chemotherapy and radiation by improving infrastructure and work force development; 2) palliative care in all stages of cancer; 3) designation of cancer hospitals; 4) standardization of cancer registration; 5) provision of cancer care counseling and information in and out of hospital setting; 6) nationwide reduction in tobacco use; 7) increasing cancer screening rates; and, 8) promotion of cancer research. The overall message of Dr. Yoshimi's presentation was that cancer patients should enjoy a better life.
3. Dr. Go Tanaka who is a prefectural governmental official from Gifu Prefecture provided an overview of activities related to cancer control in his prefecture. Dr. Tanaka reported that major barriers to reducing the cancer burden in Gifu Prefecture centered on lack of funding and access to quality cancer care. However, he stated that progress has been made in Gifu Prefecture towards making a comprehensive cancer control plan as it is mandated by the central government. An advisory council consisting of researchers, academics, medical personnel, pharmacists, nurses, cancer patients, representatives from home health and hospice care, and representatives from the Japan Cancer Association has been established and will begin meeting in July of 2008. The advisory council will be responsible for overseeing the implementation of Gifu's comprehensive cancer control plan. He did report progress in having hospitals work together in determining Cancer hospital designation and were in the process of determining the referral process within the prefecture for citizens diagnosed with cancer. Dr. Tanaka also reported that three hospitals in Gifu Prefecture would liaison to become a

designated cancer hospital. Dr. Tanaka reported that one of the major cancer control initiatives in Gifu is to eliminate tobacco use among minors. This will be done using a variety of media such as ads geared for elementary school children.

4. Dr. Yoshihura Fukuda presented information on different websites that could be used by the Prefectures for developing and implementing their comprehensive cancer control plans and meeting the objectives of the Cancer Control Act. In particular, Dr. Fukuda displayed the homepage for the CDC/NCI's Cancer Control P.L.A.N.E.T. that can be used by the Prefectures as they develop and implement their comprehensive cancer control plans. Dr. Fukuda noted that the goal of comprehensive cancer control is to develop and sustain partnerships. He presented a schematic that identified the following prospective partnerships based on our National Partners Framework: National Institute for Public Health; the Japanese Medical Association; the Institute of Nutrition; Public Health Centers; Medical Schools; the National Cancer Center; and the Japanese National Cancer Control. He emphasized that by working in partnership these organizations can advance the goals and objectives of comprehensive cancer control and ultimately reduce the cancer burden in Japan.
5. Dr. Friedman presented an overview of the U.S. National Comprehensive Cancer Control Program (NCCCP) that focused on the importance of assessing the performance of the 65 funded CCC programs in the areas of planning and implementation. With 63 NCCCP programs in various stages of implementation it was important to evaluate the impact of the CCC programs towards reducing the cancer burden. Dr. Friedman emphasized the need to address the cancer control continuum from prevention, early detection, and treatment to survivorship. Dr. Lisa Richardson presented information on goals and objectives and how to use these for evaluation purposes. She talked about the need to craft S.M.A.R.T objectives: specific, measurable, attainable, results-oriented and time bound. She illustrated this point by showing an example of using S.M.A.R.T objectives by the Utah Comprehensive Cancer Control program.

Finally, a panel discussion, chaired by Dr. Sobue, was held to answer questions from the workshop attendees. Dr. Friedman noted there were more similarities between the U.S. NCCCP program and Japan's comprehensive cancer control efforts than differences, while Dr. Richardson noted the U.S. NCCCP is a "bottom" up effort compared to Japan which is "top" down. She also indicated that there is not a right way to do it, just different. Each approach has benefits and challenges for planning and implementation.

**January 21 Local Cancer Plan of Osaka Prefecture: Osaka Medical
Center
For Cancer and Cardiovascular Disease (OMCC)**



Featured speakers:

1. Dr. Masahiro Tanaka, Department of Cancer Control and Statistics, OMCC
2. Dr. Yuri Ito, Osaka Cancer Registry, Department of Cancer Control and Statistics, OMCC
3. Dr. Tomio Nakayama, Chief, Division of Epidemiology, Department of Cancer Control and Statistics, OMCC

During the morning session, Dr. Hideaki Tsukuma, Director, Department of Cancer Control and Statistics, presented an overview of the Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease. Dr. Ito presented on time trends of cancer incidence and mortality in Osaka. Dr. Ito's original research examined the contribution of prevention, early detection and treatment in decreasing cancer deaths in Osaka. She concluded that prevention contributes to a decrease in cancer incidence, while early detection and treatment contribute towards an increase in survival; with the effect of early detection increasing survival being 60% and improved treatment improving survival around 40%.

The afternoon workshop began with the presentation by Drs. Friedman and Richardson on the U.S. National Comprehensive Cancer Control Program. Dr. Masahiro Tanaka presented on cancer control efforts in Osaka. Dr. Tanaka noted that Osaka Prefecture has the highest cancer mortality among the Prefectures, although the trend is expected to decrease by 10% by 2015 primarily from decreases in stomach and liver cancer deaths. Dr. Tanaka went on to discuss the plan for further reducing cancer deaths in Osaka by 2015 by: 1) halving the current smoking rate to 20% for men and 5% for women; 2) promoting screening for hepatitis C virus (HCV) carrier states; 3) promoting early detection through the

establishment and standardization of quality assurance systems for organized screening and a screening service system ; and 4) standardizing and centralizing cancer treatment through clarification and assessment of the roles of health care facilities based on resource, designating more cancer hospitals and establishing referral networks, and assessing the need for more specialists and establishing a training program if needed. Dr. Tomio Nakayama focused on current cancer screening activities in Japan and future plans. He discussed the need for a standardized quality assurance (QA) program to evaluate screening programs.

As an example of the need for a QA program, he noted the variation in the quality of cervical cancer screening. Dr. Nakayama noted the low screening rates for Osaka Prefecture compared to the national average.

	stomach	cervical	lung	breast	colorectal
National average	12.4	18.9	22.3	17.6	18.1
Osaka Prefecture	6.8	17.7	8.2	12.5	12.1

Dr. Nakayama outlined the objectives for improving cancer screening in Osaka Prefecture, which includes in the following order:

1. Conduct cancer screening that is evidence-based.
2. Monitor the quality index for cancer screening.
3. To institutionalize a standard method for the workup examination for a cancer patient and to increase the rate of use of such a workup.
4. To establish a quality assurance system for cancer screening.
5. To increase the participation rate for cancer screening.

Dr. Richardson commented that Osaka Prefecture is approaching the challenge with the appropriate perspective. The quality assurance measures must be in place before the screening process begins. In addition, there have to be feedback mechanisms in place to assure that screening tests are being done properly and that follow-up procedures of abnormal test results are necessary for the maximum benefit to be realized.

January 22

Meeting with Osaka Prefectural Government Officials



Key presenters included:

1. Dr. Akihiro Matsushita, Director, Wellness Promotion and Infectious Disease Control Division, Osaka Prefectural Government (OPG)
2. Dr. Masaya Tadokoro, Senior Staff, Wellness Promotion and Infectious Disease Control Division, OPG
3. Dr. Yoshihiro Takayama, Senior Executive Director-Medicine, Department of Public Health and Welfare, OPG

The meeting started with a history of cancer control in Osaka beginning in 1959 with the establishment of the Osaka Center for Adult Disease (chronic diseases). In 1984 the Osaka Lung and Breast Cancer Screening Center for Cancer Prevention was established followed by the establishment of the Colorectal Cancer Council for Screening Health in 1992. In 1997, the Osaka ten year plan to overcome chronic diseases was drafted. In 2001, Healthy Osaka 21 was developed and released, which is based on the United States Healthy People 2010 document. Osaka Prefecture released its comprehensive cancer control strategy cancer control plan in 2004, a full 3 years before the national government and in 2005-2006, a midterm evaluation was conducted of Healthy Osaka 21. In 2007, efforts were underway to promote the comprehensive cancer control plan and revise the medical and health promotion plans as well.

The Osaka Prefectural government officials presented their plan for comprehensive cancer control, which included the following priority areas:

1. Promote Cancer Prevention
 - a. Establish a healthy lifestyle
 - b. Tobacco control
 - c. Improve diet

2. Promote Cancer Screening
 - a. Improve the medical community and public's perceptions of cancer screening
 - b. Promote effective and evidence-based cancer screening
 - c. Introduce and maintain high-quality screening
3. Improve Cancer Therapy
 - a. Designate cancer care hospitals
 - b. Analyze, evaluate and disseminate cancer care information to medical providers and the public
 - c. Improve quality of cancer care overall

The main challenge the government officials noted was that funding is not adequate. In addition, money which is sent from Tokyo to fund cancer control activities may be diverted to meet other needs as the prefectural government feels necessary.

January 22 Takeda Hospital Medical Examination Center, Kyoto

Drs. Friedman, Richardson and Fukuda visited the Takeda Hospital Medical Examination Center (THMEC) to see an example of cancer screening offered and conducted in the private sector. The THMEC offers cancer screenings for lung, stomach, colorectal, breast and cervical cancers in addition to several other health screenings. Approximately half the fee for these screenings is covered by insurance and the remainder is paid for by the patient. The meeting concluded with a tour of the clinic facilities.

January 25 Showa Health Center, Kasukabe City, Saitama

Drs. Friedman, Richardson and Imai traveled to Kasukabe City to visit the Showa Health Center, which is a public-funded clinic. The day of the site visit, the clinic was conducting breast cancer screening exams. Women received a clinical breast exam from one of the two staff physicians and then are offered a mammogram. The clinic has two mammography machines and does one-view mammograms for those women who elect to have one. From 2006 to 2007, the clinic saw a total of 68,184 women and screened 5,419 (7.9%) for breast cancer. Of those screened, 2,779 women received a mammogram. Two breast cancers were discovered. The clinic charges a \$3.00 to \$5.00 co-pay for its services and approximately 30-50 clients are seen a day. The meeting concluded with a tour of the clinic facilities.

Conclusions:

1. Cancer is now the leading cause of death for men and women in Japan.
2. Among Japanese men, deaths from lung, colorectal, prostate and pancreas cancers are increasing.
3. Among Japanese women, deaths from breast, ovarian, colorectal and lung cancers are increasing.
4. The cancer burden in Japan is expected to increase from slightly more than 500,000 new cancer cases diagnosed in 2000 to almost 700,000 new cancer cases diagnosed by 2020, with cancer deaths projected to follow a similar pattern.
5. To respond to the increasing cancer burden and from public pressure, the Cancer Control Act was approved in 2006 and implemented in 2007.
6. The Cancer Control Act requires that all 47 Prefectures develop and implement a comprehensive cancer control plan that addresses three major areas: 1) promotion of cancer prevention; 2) promotion of cancer research; and 3) improvement of cancer therapy and the establishment of a social system.
7. Overall screening rates for several of the major cancers remain low for which evidence is unequivocal that screening is beneficial. In addition, screening continues for cancer for which there is not strong evidence, ie., lung cancer.
8. The National Cancer Center with the National Institute of Public Health are in the process of developing cancer screening, diagnosis and treatment guidelines appropriate for Japan and its unique cancer burden.

Recommendations for Further Collaboration:

1. Collaborate with researchers from the National Institute of Public Health (NIPH) on several papers comparing and contrasting the U.S. National Comprehensive Cancer Control Program and the Japanese comprehensive cancer control efforts.
2. Provide technical assistance in developing an evaluation plan for assessing the impact of the Prefecture CCC goals and objectives.
3. Provide technical assistance regarding how to increase cancer screening by sharing information on successful outreach efforts and media campaigns.
4. Provide technical assistance to NIPH on ways the Prefectures can leverage scarce funds for implementation of comprehensive cancer control activities.
5. Provide technical assistance to NIPH regarding how to engage and collaborate with the business sector regarding comprehensive cancer control activities.
6. Provide advice on quality assurance and improvement for screening services based on our NBCCEDP and Colorectal Cancer Screening Demonstration.

Acknowledgement

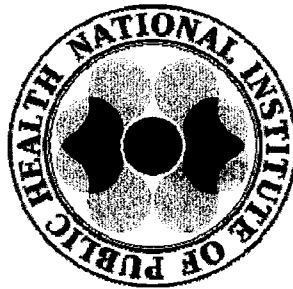
We would like to express our thanks to Drs. Hirohisa Imai and Yoshiharu Fukuda for their great humor, frank discussions and attention to detail in planning and our visit. We would also like to thank Ms. Yu Shibui, Ms. Hiroko Nozaki, Ms. Asami Koso and Ms. Emiko Kamiyama for their assistance in escorting us to various meetings, translating and introducing us to various aspects of Japanese culture. Finally, we would like to thank the National Institute of Public Health for sponsoring our visit.

Programme

Comprehensive Cancer Control Research in Japan

Collaboration Research Project of NIPH and CDC

13 January-26 January 2008, Japan



**Department of Epidemiology
National Institute of Public Health (NIPH)**

13 January 2008, Sunday

14:25 Arrival at Narita (DL 055)

14 January 2008, Monday [National Holiday]

12:00-13:30 Welcome lunch

15 January 2008, Tuesday

at Meeting Room #5 (8th F), NIPH

9:00 Departure from Hotel Metropolitan

10:00-12:00 Opening meeting

- *Introduction of the Comprehensive Cancer Control Research* :Dr. Hirohisa Imai, Director of department of epidemiology, NIPH
 - *Introduction of National Institute of Public Health*
 - *Introduction of program*
 - *Introduction of participants*

13:30-16:00 Meeting 1: Introduction

- *History and overview of the CDC National Comprehensive Cancer Control Program (NCCCP): Drs. Friedman C and Dr. Richardson L*
- *Overview of public health in Japan: Dr. Yuichiro Yahata (Department of Epidemiology, NIPH)*

16 January 2008, Wednesday

at National Cancer Center

9:00 Departure from Hotel Metropolitan

10:00-13:00 Meeting 2: Overview of National Cancer Control

- *Overview and Funding Issues of NCCCP.* Drs. Friedman and Richardson
- *Cancer Control Strategy and Perspectives: Experience in Japan.* Dr. Tomotaka Sobue, Department Head, the Cancer Control and Information Services, NCC
- *Cancer Screening in USA and Japan*

14:00-15:00 **Media Interview by *Nikkei Medical***

15:00-16:00 **Meeting 3: Cancer Information**

- *“Cancer Control P.L.A.N.E.T”.*
- *How to use cancer information for policy making.*

17 January 2008, Thursday

at Meeting Room #5 (8th F), NIPH

9:00 Departure from Hotel Metropolitan

10:30-12:00 **Meeting 4: Promoting local cancer control (1)**

- *Roles and responsibility of national government*
- *Partnerships for promoting local cancer control*

13:30-13:30 **Greetings**

Dr. Kenji Hayashi. Vice president, the National Institute of Public Health

13:30-15:00 **Meeting 5: Promoting local cancer control (2)**

- *Capacity Buildings of Practitioners for Cancer Control*

15:00-16:00 **Preparation of International Workshop**

18 January 2008, Friday

10:00-16:00 **International Workshop**

18:00-20:00 Reception

20 January 2008, Sunday

Move to Osaka

21 January 2008, Monday

at Osaka Medical Centre for Cancer and Cardiovascular Disease

9:00 Departure from Hotel

10:00-12:00 **Technical Visit 1: Osaka Medical Centre for Cancer and Cardiovascular Disease**

13:00-17:00 **Workshop: Local cancer plan of Osaka prefecture**

22 January 2008, Tuesday

at Osaka Prefectural Government

9:00 Departure from Hotel

10:00-12:00 **Technical Visit 2: Osaka Prefectural Government**

Move to Kyoto

14:00-16:00 **Technical Visit 3: Cancer Prevention in Private Sectors**
Takeda Health Checkup Center, Kyoto

23 January 2008, Wednesday

Move to Tokyo

24 January 2008, Thursday

at Room #2 (5th F), NIPH

9:00 Departure from Hotel Metropolitan

10:00-12:00 Preparation of the final reports

25 January 2008, Friday

10:30 Departure from Hotel Metropolitan

12:30-15:00 **Technical Visit 4: Cancer Screening in Communities**
Showa Health Center, Kasukabe City, Saitama

26 January 2008, Saturday

11:00-13:00 **Closing meeting for future collaboration and Farewell Brunch**

13:00 Departure from Hotel Metropolitan

16:30 Departure from Narita *Airport, DL056*

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国 名：オーストラリア

所属・職名：Gateway Health Consulting Director

(ゲートウェイヘルスコンサルティング 所長)

氏 名：Harley John Stanton

(ハーレイ ジョン スタントン)

2. 主任研究者

所属・職名：国立保健医療科学院 次長

氏 名：林 謙治

受入研究者

所属・職名：国立保健医療科学院 次長

氏 名：林 謙治

3. 招へい期間

平成19年11月20日～平成19年12月3日（14日間）

4. 共同研究課題

たばこ対策による健康増進策の総合的な実施の支援かつ推進に関する研究

5. 研究活動の概要

11月21日、22日は国立保健医療科学院において疫学部や研究班のメンバーを交えて、国内のたばこ対策の状況に関し意見交換を行った。

11月23日は女子栄養大学で開催された APACPH に出席し講演された。(参会者約500名)

11月26日、27日は、国立がんセンター、千代田区担当者等と意見交換を行い、日本の対策の振り返りと、WPRO 領域での共有課題について議論した。

11月29日、30日は、神奈川県保健所を中心とするグループと意見交換を行った。12月1日は、日本禁煙科学会総会へ出席し特別講演を行った。

12月2日は京都、3日は大阪、のたばこ対策関係者と意見交換を行った。

6. 共同研究課題の成果（最低3,000字以上にまとめる）

ゲートウェイヘルスコンサルティング所長 ハーレイ・ジョン・スタントン (Harley John Stanton) 氏（以下、スタントン氏）を招聘し、特に日本

のたばこ対策のレビュー及び WHO 西太平洋領域圏内での連携の可能性の模索や課題の共有を目的として、国内関係者等を交えつつ、意見交換の場を設けて実施した。そこでは、日本のたばこ対策は遅れていると言われて久しいものの、このところ、客観的にみても急速に効果が現れている段階にあることが明らかとなった。特に、地域レベルでの草の根的な活動を含む、参加に基づく対策の推進については、西太平洋領域においても今後重要であると認識されており、日本での経験が海外でも適用できる可能性があることが明らかとなった。

このことは、現在各地で進められている個別の取り組みも、国際的にもインパクトをもち、かつ日本発のメッセージとなりうる可能性を示しているが、これはまさに本研究班がめざすところでもあり、今回の招聘による共同研究において、その意義の確認及び後押しが得られたと言える。

このうちスタントン氏を招聘したことによって得られた効果（成果）は、上記のとおり本研究班の今後の推進により強い理由付けを与えられたことのほか、意見交換を通じて多くの関係者と面会・議論ができたことで、国内のたばこ対策に関するネットワークづくりの可能性が浮かび上がってきたこと、などがあげられる。

またこうした副次的な成果のみならず、未成年者の喫煙においては人間の安全保障の観点からも一層の推進が求められること、また、受動喫煙対策や価格政策など、我が国における課題を改めて確認できたこと、などから、今後問題意識の共有にとどまらず、こうした我が国の課題である分野について、情報交換や交流の可能性が芽生えてきたことも大きい成果である。

以下、スタントン氏の招聘に際して行った活動について順次述べる。

まず、11月21日、国立保健医療科学院において、健康日本21を中心とした我が国のたばこ対策の現状について意見交換を行った。特に日本では保健セクターだけでなく財政セクターがたばこに強い影響を及ぼしていることに関心を持って議論がなされた。特に海外では価格・課税政策の有効性が認識され実施の機会が徐々に増えつつあるが、わが国の税制上のしくみからは、しばしば指摘されるような健康目的税等の設置については一足飛びに実現するのは困難である状況などについて議論した。

つづいて11月22日、生活環境部の浅野先生、遠藤先生と意見交換を行い、喫煙の特に短期的健康影響をカラー図で示すなど生徒・児童への効果的な教育教材、また「マイルド」「低タール」たばこの分析状況について意見交換、施設見学を行った。特にたばこの分析については海外でも期待される成果であり、日本発の研究成果を世界に発信しつつ、また同時に普及啓発の材料としてうまく加工し活用すべきとの議論があった。

結核予防会・島尾先生との意見交換では、同会の結核対策の歴史等も合わせて議論があり、変貌を遂げる今日的な社会において、公衆衛生領域における

たばこ対策の位置づけについても改めて相対化ができた。

1 1月23日女子栄養大学で開催された APACPH に出席し、思春期とたばこに関するシンポジウムにおいて、座長を勤められた。鳥取大学の尾崎先生、静岡市の加治先生、また長らく学校現場でのたばこ対策等に関わってこられた仲野先生、そして今回招聘にて来日された A. デビッド先生、の各講演を通じ、若者におけるたばこ使用は西太平洋領域においても共通の課題であること、及びその流行には地域独自の状況があること、また、日本の取り組みは、国レベルの価格・課税政策などまだ課題が残るものの、特に地域レベルでは非常に優れたものがあること、などが聴衆と共有できた。また、若年者のたばこ使用状況については米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Prevention and Control : CDC）による、若年者におけるたばこの使用に関する国際共同実態調査（Global Youth Tobacco Survey : GYTS）がありデビッド氏はこのデータに基づき講演されたが、我が国は同調査に参加しておらず、別途尾崎先生らによる独自調査が継続的に行われている。シンポジウム後、この GYTS との連携の模索なども提案され、後日追って関係資料や関係者の紹介があり、国内でも関係者の連携や調整により対応の模索が開始される見込みである。

つづいて11月26日には、国立がんセンター、千代田区担当者、日本禁煙学会と意見交換を行った。まず国立がんセンターでは、片野田先生、祖父江先生より、疫学的な研究の状況として、国内で実施された複数の大規模コホート研究のデータの併合解析によるたばこの健康影響のリスクの評価の進捗状況の紹介を受けた。千代田区では小川氏より特に条例策定の背景と現状について紹介を受け、地方行政における生活環境対策の一つとしてのたばこ対策、その中での住民参加やトップの決断及びリーダーシップの重要性について意見交換した。さらに日本禁煙学会では、作田先生、金子先生、宮崎先生、渡辺氏、大谷氏とともに、学会の活動やアドボカシーの状況について紹介を受けた。このように日本のたばこ対策の各種要素について好事例をいくつか共有することができた。また、移動の途中においても各駅や路上において、以前のようにたばこ煙に曝露されることがないこと、及び街角の広告ボードなどからたばこ広告が消えていることを指摘し評価された。ただ、自動販売機については、販売の点における広告として逆に目立つため、課題として存在していることについて指摘された。なお、11月27日には国立がんセンター望月先生と意見交換を行い、中長期的な視野にたったプランの必要性や西太平洋領域における連携の重要性等について議論された。

11月29日、30日には、神奈川県三崎保健所、大和保健所の視察及び保健所を中心とした研究会に参加し、地域レベル特に行政の立場からのたばこ対策の実際を見学し意見交換を行った。

12月1日には日本禁煙科学会において特別講演を行い、包括的なたばこ対策の重要性について紹介していただき、国内関係者で共有された。

12月2日には京都の繁田先生、田中先生、小笹先生と意見交換し、学校

でのピアによる禁煙教育の取り組みの紹介をうけた。同様のプログラムは一般的にはエビデンスは十分でないといわれているものの、日本では、特に京都のプログラムは強力であり、くじけずに継続して推進すべきとの指摘を受けた。

12月3日には大阪で菌先生と意見交換し、禁煙レストランや関西初の禁煙タクシーの事例を共有できた。また大阪府立成人病センターの大島先生、健康科学センターの中村先生とも意見交換し、禁煙治療研究の方向性やアドボカシーの重要性について議論した。

以上のとおり、国内各種対策事例を視察し意見交換することによって明らかとなったこととして、1) 日本はしばしばこの対策が遅れた国との指摘があるものの、地域レベルでの取り組みについてはむしろ先進的な事例も少なくないこと、2) 研究についてもレベルの高いものが存在しており、もっと海外に向けて情報発信すべきこと、が明らかとなった。特に、住民の声を受け、トップの判断で区役所として罰則付きの条例策定に進むことができた千代田区の例、また1小生の経験から商店街等の参加を経て条例策定に進むことができた静岡市の例、については、もともと海外では路上禁煙という規制が珍しいこともあって、海外に向けても非常に大きなメッセージとなる可能性を指摘された。

なお、同氏の所属するオーストラリア、タスマニアについては、1) 近隣領域においてはたばこ対策についてリーダー的な立場である国であること、2) 販売の点における広告・陳列の規制や、子どもが同乗する車内での喫煙規制など、先駆的なたばこ規制の事例を有していること、などから、地域におけるたばこ対策の推進を図る本研究班、ひいては我が国の今後のたばこ対策の推進にとって重要な示唆を与えてくれることが期待される。今回の招聘については主として我が国の事例に触れ意見交換を行うというスタイルであったものの、今後は先方の事例についても意見交換を行い、多くの示唆を受けることを期待したい。この点では、今回の招聘事業を通じて、同氏および国内関係者との間で良好な関係を構築することができたと考えられるが、今後の出発点となればと強く願うものである。

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）

海外ではしばしば、日本のたばこ対策は非常に遅れており、かつ独特の歴史的背景から、その推進は難しいと指摘される。しかしながら近年の対策の進捗には目を見張るものがあり、特に地域における対策の事例を把握し、その背景を探ることで、他の地域への参考・指針となると考え、国内地域での取り組みに関する研究班を推進しているところである。

その中で、今回スタントン氏を招聘し、国内の状況について意見交換を行

い、また西太平洋領域での情報共有を頂いたことによって、一層本研究班の意義が深められたと言える。

特に同氏の広範に渡る知識や経験、協力関係から、国内で意見交換を行った各関係者にとって適切な情報、適切な海外関係者、の紹介を受けることができたことは、単に海外出張や学会等で情報収集を行うよりも、はるかに実効的かつ現実的な情報やつながりを構築するきっかけになっているといえる。

また、国内の数多くの取り組みについても、機を見て海外にも情報発信していくことが重要であるとの指摘も受け、本研究班としても、報告や研修等を通じ、国内外へ広く紹介するよう努めていきたい。

主任研究者 林 謙治

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。



Report on Visit to Japan

20th November – 3rd December 2007

Dr Harley Stanton

**President
Asia-Pacific Association for Control of Tobacco (APACT)**

1. Background:

In May 2007 an invitation was received to visit Japan and participate in a Symposium on adolescent smoking. This invitation was from Dr Itsuro Yoshimi, Chief of the Tobacco Control Information Section at the National Institute of Public Health, currently on secondment from the Ministry of Health, Lifestyle and Welfare (MHLW). Following some months of discussion plans were put in place for a two-week visit as outlined in the attachment 1.

The writer arrived in Tokyo on Tuesday the 20th of November and the following is a brief report of key visits and issues raised in a chronological order.

2. Itinerary, Persons and Agencies Visited and Summary Action Points

November 21:

2.1.1 Meeting with Dr. Kenji Hayashi

Dr. Kenji Hayashi, Vice-President of the National Institute of Public Health (NIPH) presented data as follows:

Encouraging school based data was shown indicating the following:

Percent Smoking in 12th Grade Students in Japan			
	1996	2000	2004
Boys	36.9	36.9	21.7
Girls	15.6	15.8	9.7

Additional data shows levels of smoking prevalence as high as 50 and 60 percent among medical and dental students.

2.1.2 Action Points:

- Evaluate the reasons for significant drop in adolescent smoking in Japan;
- Encourage the development of core curriculum for medical and dental schools covering tobacco control with potential to advocate for nonsmoking expectations of doctors and dentists; and
- Provide information on clinical practice and assessment guidelines that can be used by doctors and dental students and professionals in practice.

2.2.1 Presentation: Introduction to the Tobacco Control Research Program

Dr Yoshimi presented information on the Tobacco Control Research Program in Japan outlining the training, research and information aspects of the program. The details are available to the Ministry and NIPH. Some of the issues raised and discussed included:

- The complex problem of vending machines;
- The addition of Article 19 in the D.I.E.T. legislation;
- The differing opinions in regard to the desired rate of reducing smoking;
- The issue of smoking among women as well as cultural/spiritual and other influences; and
- The introduction in Japan of "Firebreak" a smokeless tobacco gum which is obviously aimed at expanding the range of non-cigarette products in a market where "snus" appears not to be as acceptable.

2.2.2 Action Points:

- HJS to provide a copy of "Smoking in Asia" to Dr Yoshimi;
- Recommended to pursue possible options for limiting the impact of sales through vending machines including reduced advertising; limiting placement on streets and near schools; seeking installation inside shops; limiting access through card use; ensuring protection of children from smoking access;
- HJS to seek to obtain a copy of the poster presentation on smokeless tobacco acceptability study in selected countries at the APACT Conference in October 2007; and
- Encourage use of tobacco industry documents to research the actions of international tobacco companies in relation to Japan, where possible with emphasis on Japan Tobacco. This might need to be undertaken by a non-state actor or non-government organization.

22 November

2.3.1 Meeting with Dr Makishige Asano

Dr Asano briefly outlined the extensive work he had undertaken over four decades in relation to environmental health. The detailed research particularly around micro-vascular blood flow has been translated into educational materials that are among the best available globally. Over the period of his working life, Dr Asano has seen male smoking rates decline from over 80% for men to just over 40% and from 18% for women to 14%.

2.3.2 Action Points:

- Encourage greater use of the graphic media in social marketing messages. Other global campaigns such as the Australian campaign on "Every cigarette is doing you damage" have shown great impact and effective change in populations. It is recommended to view, develop and test similar a social marketing campaign within Japan. Additionally, the use of less traditional media to communicate messages including mobile phone and internet such as "Youtube", "Facebook", "Myspace" and other potential avenues of communication should be vigourously pursued in Japan as this is a major means of communication among the young;
- Explore the possible development of a template using the colourful educational images from Dr Asano for some regional advocacy work; and
- HJS to obtain information for circulation on the messages that have most impact with the young. Some work showed that immediate effects, deceptive behaviour and potential for addiction were key messages that influenced the young, more than long term health effects.

2.4.1 Meeting with Dr. Osamu Endo

A very informative visit took place at the NIPH research laboratory with Dr Endo. His work in technical analysis displayed important understandings with the claims for low tar and mild cigarettes indicating the highest levels of the more dangerous metabolites from cigarette smoke. This as yet unpublished data is to be presented shortly to the WHO Tobacco Regulation Research body and has great implications for the FCTC article and the use of language descriptors such as 'light' and 'mild' within countries, particularly Japan.

2.4.2 Action Point:

- Encourage publication and wide distribution of this information and application of the research findings to advocacy for advertising and promotion restrictions, particularly on misleading descriptors.
- Review possible ways to remove misleading descriptors such as 'light' and 'mild'.

2.5.1 Meeting with Dr Shohei Harada

Discussions took place with Dr Harada in relation to the Symposium for the Asia Pacific Association for Public Health Conference. It was of particular interest to discover the extent of laws covering smokefree footpaths in Japan.

2.5.2 Action Point:

- HJS to provide Dr Harada and colleagues with information on social denormalisation of tobacco.

2.6.1 Meeting with Dr Tadao Shimao

A brief meeting took place with Dr Shimao at the Japan Anti-Tuberculosis Association. TB has been reduced from being the number one ranked disease to being number 27/28 and the medical expenditure has gone from 28% of the health budget to being 0.14%. Training on TB began in 1963 and there have been 2040 persons trained with the programme being adopted by WHO and being spread to 93 countries. The emerging problem now is HIV/AIDS with homosexual transmission as the major means of spread.

23 local government districts have implemented no smoking on footpaths, with Chiyoda-ku having a ¥2000 fine for offences. The social impact of the bans is effective. Pedestrian movement on the footpath is rarely impacted by any exposure to secondhand smoke.

23 November

2.7.1 Symposium on Adolescent Health – Focused on Smoking, Asia Pacific Association for Public Health Conference

This Symposium was a key part of an afternoon session at the Conference at the APACPH. Four speakers presented as follows:

Dr Yoneatsu Osaki presented the topic, "Adolescent Smoking Behaviour and Related Factors in Japan: Data from Periodical Nationwide Surveys." Some of the details included:

- Significant decline in smoking among high school students since 2000;
- Smoking among fathers had declined, but a slight increase in mothers;
- Vending machines were a major source of youth accessing cigarettes;
- The market share of overseas cigarettes has risen to one third of sales;
- Smoking is most often associated with alcohol use;
- Stronger school policy on smoking showed reduced smoking among teens; and
- Tobacco company shifted advertising from TV and billboards to print media and then to magazines, particularly comics and similar with placement particularly in uni-sex magazines
- Contest and prize related advertising increased.

2.7.2 Action Points:

- Encourage publication of this information in the international area;
- Use the information to push for stronger school smokefree policies and regulation; and
- Advocate for restriction of media advertising and promotion of tobacco in any form including exposure through film and comic.

2.8.1 Dr Masayuki Kaji presented the topic, "Some activities against Tobacco in a District – Examples in Shizuoka." Some of the more interesting facts presented included:

- The work of a young advocate who collected 36,000 signatures for a petition to the Mayor to implement smoke-free footpath policy with effect of implementation of safer, greener footpath policy in the city;
- The advocacy by Dr Kaji and colleagues for smokefree taxi policy in Shizuoka with the effect of full smoke free taxi policy to be implemented on 1 January 2007;
- The development of a programme for paediatric cessation support and the effective use of nicotine replacement therapy in some examples; and
- The use and promotion of "No smoking is love" as the means of promoting smokefree policy.

2.8.2 Action Points:

- Recommended that the information be developed into a journal article for publication in Tobacco Control or other key journal;
- Recommended that the young man Oishi responsible for championing smokefree footpaths in Fukuoka be nominated for a World No Tobacco Day award to WHO; and
- Encourage continued development and evaluation of youth cessation programme with publication for global learning.

2.9.1 Ms Nobuko Nakano one of the most respected seniors in tobacco control in Japan reviewed the history of smoking and tobacco controls within Japan for the last 100 years. While smoking was banned for youth early in the 20th century, the trends in smoking changed dramatically after World War II. Only more recently have the Shinkansen and other railways sought to implement smokefree policies on trains and stations. Some stations still provide an external smoking point for those commuting by rail.

Ms Nakano outlined efforts to encourage teaching profession and civic leaders to engage in tobacco control and emphasized the importance of the people's voice in the process of tobacco control.

2.9.2 Action Points:

- Consider nomination of Ms Nakano for WHO World No Tobacco Day award;
- Monitor and respond to the trans-national actions on tobacco control including the FCTC; and
- Mobilise civil society and community leaders in support of tobacco control.

2.10.1 Dr Annette David presented an outline of "Averting a Future Epidemic: What Works among Young Tobacco Users." Some of the points included:

- Differences between Asia and the Pacific with much higher smoking prevalence in the Pacific and earlier ages of uptake;
- The data from Global Youth Tobacco Survey shows smoking prevalence is increasingly similar with little or no gender difference in approximately 50% of countries surveyed;
- Use of other tobacco products by youth is high in a lot of countries;
- Future mortality projections have been based on gender imbalance in smoking rates;
- There is need to be active in community/home/schools and media;
- Good practice models can be followed as the role modeling is important;
- There is concern over the developments of alternatives to cigarettes with a US \$300 million dollar facility being recently launched to develop and market smokeless tobacco products.

2.10.2 Action Points:

- Encourage sharing of data on youth prevalence with CDC GYTS and other agencies; and
- Provide information on current procedures in relation to the CDC epidemiological work; and
- Encourage an integration of Japan into the CDC GYTS surveillance.

26 November 2007

2.11.1 Meeting with Dr Kentaro Ogawa, Chiyoda City Environmental Health Officer.

A very informative meeting took place with Mr. Kentaro Ogawa, who implemented the smokefree footpaths/sidewalks in Chiyoda City. Chiyoda is an important business centre with the base population of 40,000 people expanding to 1 million on business days. The following was noted:

- There was a dramatic decline in litter as outlined in the review sheet. Fixed point observations of cigarette litter showed marked decreases in butt litter.
- Chiyoda City implemented their strategy on Ecology, Education and Economy in 2001 before the Health Promotion Act in 2002;
- As a result of Chiyoda actions some 30-40 others have followed;
- There was some resistance from the public at the start, but this was also supported by a large majority of the public and Chiyoda held its position and the support continues;
- People were not against but largely for the regulation;
- Survey showed the following concerning being troubled by tobacco smoke:
 - 34% very bothered
 - 44% troubled
 - 13% not so troubled
 - 9% no trouble
- Almost 80% were bothered by tobacco;
- Developed a "discrepancy consciousness" in other locations;
- One of the best examples of local action in health promotion;
- The only real difficulty in the beginning was the TV, mass media exposure to the issue, stimulated somewhat by the tobacco money;
- The pressure was handled by giving back the reasons for the action. JT attacked on mass media, but in a public affairs debate we held our own saying we were not prohibiting smoking, only bad manners. Initially it was more about manners and now it is more about health;
- More generally the biggest change has been on the railways;
- In Tokyo food and drink places now are just beginning to change;
- Offices are also now more smoke free;
- People cannot choose on the street and so we had to act for them to provide regulation;
- Smoking in public streets is now unacceptable in Chiyoda City;
- There is also a decrease in fires in Chiyoda City and the Fire Department is very supportive;
- At the moment there are different areas in Chiyoda, but from 2009 these will be changed and the Green, Pink and White locations will all become more green in terms of regulation; and
- There has been movement in Akihabara in particular.

2.11.2 Action Points:

- Encourage nomination of Chiyoda City for WNTD award with WHO
- Spread the news and recommend publication of this initiative in Tobacco Control

2.12.1 Meeting with Japan Society for Tobacco Control

Discussions with the JSTC took place at the National Cancer Centre with Dr Sakuta, Dr Kaneko, Mr Kyoichi Miyazaki, Mr Bungoku Watanabe and Ms Mitsuko Otani from the Nursing Association.

Key discussion points were:

- The importance of active NGO or non state players in tobacco control, as they are able to advocate and advance ideas and issues that government departments cannot;
- The way in which collaboration among NGO's to build stronger coalitions in Japan is important;
- The value of pursuing research on SHS exposures and the impact on groups in the population such as non-smokers, wives, children;
- Follow up contact with Dr Takahashi of WHO Collaborating Centre on Environmental Health and Dr Yamato who is researching SHS issues in Japan;
- JT has moved to a Corporate Social Responsibility policy with promotion around events such as volleyball; and
- Ms Yoko Komiyama is a strong support of tobacco control in the government or Diet (Kokkai).

2.12.2 Action Points:

- HJS to provide additional information on SHS monitors and testing from Roswell Park and Mr Jim Repace;
- Formal contact for future meeting of JSTC in Hiroshima August 8-10 2008;
- Encourage JSTC to do wide research into tobacco industry documents;
- Encourage development of a coalition of agencies to form an Action on Smoking and Health (ASH) like coalition with some infrastructure support for networking;
- Develop academic guidelines in regard to funding from tobacco industry (push for exclusion from academia) and for other research (no contact with industry);
- Advocate strongly for medical and dental student criteria and advocacy;
- Encourage development of You Tube, Facebook and other initiatives that highlight tobacco problem; and
- Encourage contact with members of the Diet who are supportive of tobacco control with an aim to revise the Tobacco Business Law.

27 November 2007

2.13.1 Meeting with Dr Yumiko Mochizuki

Dr Mochizuki has recently returned to the National Cancer Center to take up a newly created position in tobacco control. Discussion covered some key areas including:

- Involving civil society in the change process particularly as outlined in the Preamble to the FCTC;
- Developing a new methodology for Asia around the tobacco epidemic and the variant changes compared to the Lopez/Collishaw paradigm;
- The potential for web based analysis of emerging patterns;
- AFACT has the role to 1. Advocate for regional issues; 2. Be an information resource; and 3. Provide networking capability.
- Need to capitalise on leading edge work such as Chiyoda by putting a brand name on the city;
- Encourage develop pre-conference aspects of work for AFACT and other conferences by AFACT;
- Expand potential areas of collaboration with Japan and AFACT including: Sharing experiences; developing role of AFACT; developing research agendas.
- Upcoming Conferences:
 - SRNT Thailand – October 2008
 - International Society for the Prevention of Tobacco Induced Diseases (ISPTID 2008) 26-28 September 2008, Kyoto, Japan.
 - COP – 3 South Africa – November 2008
 - World Conference Mumbai – March 2009
 - AFACT Sydney – October 2010
 - World Cancer Congress – Geneva August 2008
- Development potential for a panel/symposium on key issues between science, advocacy and policy makers.

2.13.2 Action Points:

- Provide Uchii and Yoshimi with human rights aspects documents;
- Provide contact points for Jim Repace;
- Provide information on risk communication;
- AFACT to involve Dr Yumiko in decision making process;
- Plan AFACT panel/symposium between science/advocacy/policy makers/lawyers; and
- Encourage development of counter advertising proposals.

2.14.1 Meeting with Dr Kota Katanoda, WHO Collaborating Center for Tobacco Control, National Cancer Center, Tokyo Also, briefly with Dr Tomotake Sobue.

Dr Kota outlined the work of the WHO Collaborating Center in core surveillance and monitoring science. They continue to monitor smoking caused morbidity and mortality in Japan and have in interest in broader engagement in the Region. Prospective cohorts from Japan are readily available on the website with comparison of attributable fractions for various diseases.

The WHO CC has recently had a working visit with Dr Robert Levy of SIMSMOKE and will be continuing this work.

The center provided a copy of the works of Dr Hirayama on CD.

Some comments on findings in relation to lung cancer were:

- There is a lower absolute risk for current smokers in Japan compared to many other countries. This may be related to overall lower number of cigarettes per day and higher absolute risk for non/smokers or some misclassification; and
- There is generally an older age of initiation to smoking.

2.14.2 Action Points:

- Encourage broader collaboration of WHO-CC with agencies and conferences such as Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT);
- Facilitate engagement with other countries; and
- HJS to provide information from Roswell Park on monitoring of secondhand smoke and also on health risk communication.

29 November 2007

2.15.1 Meeting with Misaki Public Health Center Staff

A technical visit took place with the staff of the Misaki Public Health. The Public Health Center covers a population of around 50,000 people often in rural locations and certainly as part of an aging population. The public health center is well resourced with staff and is part of a larger public health network with immense potential in Japan.

Some 11.4 percent of the pregnant women in the area were smokers and efforts to reduce smoking during pregnancy are being taken. The center operates a Quit Smoking Clinic with a cessation guide and a very useful log for mothers attending the clinic. This might be helpful in other locations as a guide to quitting.

Plans for the area aim to achieve separation of smokers and nonsmokers in restaurants and similar public locations as a minimal first step.

Two public health nurses working in the community, Ms. Suda Hiroko and Yamashita Marae, made presentations on their activities including:

- Public promotion of smokefree policy and information on exposure to secondhand smoke and the saliva testing that is available for indicating exposure; and

- Efforts to improve dental care to reduce smoking.

2.15.2 Action Points:

- Encourage the Miura City to push for smokefree policy rather than separation as a means of achieving reduced SHS exposure; and
- Encourage continued actions by all public health centers within Japan aimed at cessation and advocacy for smokefree environments.

2.16.1 Meeting at Yokosuka Night School

Dr Harada arranged for a visit to the Yokosuka Night School where local students attend school to achieve an education often involving circumstances of previously limited education. A strong policy of no smoking is enforced at the school with counseling is provided to the students to assist in cessation. Some students are known to relapse.

It is the opinion of the writer that in Japan the current use of school education should be continued as some evidence shows a minimal lowering of smoking rates in late high school and additionally it galvanizes action within the wider community in support of smokefree policy and decisions. Some of the large national actions cannot be taken at this time and while questions often arise in terms of effectiveness, in the context of Japan this area should not be discouraged.

2.16.2 Action Point:

- Urge caution in regard to penalties against student smokers while providing maximal support to students wishing to quit; and

30 November 2007

2.17.1 Technical visit with the Yamato Health Centre

A visit took place to the Yamato Health Center and a meeting with the Vice-President Mr. Aoyagi Hiroshi. The center has a staff of 44 and caters for a population of around 300,000 covering two cities and an emphasis on public health, sanitation and education. Cancer is the number one cause of death, with roughly one in three dying from cancer. A strategic plan covering 2005-2015 has been developed to reduce cancer and prevent smoking.

Additionally, Yamato published a restaurant guide which initially the publisher was not willing to take the cost on, but when published 10,000 copies were quickly sold. Additionally, it is available on the net through a website with 649 restaurants having joined in

Kanagawa Prefecture and some 5000 smokefree restaurants in Japan. The website is maintained by an NPO.

2.17.2 Action Points:

- HJS to share the guide for smoking mothers with maternal child health and midwives in other countries and locations;
- Sharing of this idea within Japan could assist the public health network in reducing smoking during pregnancy. Evaluation is warranted; and
- The idea of a restaurant guide is something that could have wide applicability in Japan. Wide distribution of the website information will enhance support for the smokefree business.

2.18.2 Meeting at Kanagawa Prefecture Office

A meeting took place at the new offices of the Kanagawa Prefecture with staff of around 35 present. Several presentations were made by staff showing the importance of the FCTC development for implementing activities in the local government areas.

Kanagawa Prefecture is planning to implement comprehensive in relation to SHS in the near future and was the third prefecture in Japan to have smokefree taxis following Chiba, Yamanashi and Shizuoka. This came into force on 11 July 2007.

Kanagawa have developed a strategic plan for cancer prevention and treatment covering 2005-2014. This ten year plan includes:

- Support cessation smokers including pregnant women;
- Conduct training and forums to enhance public awareness
- Develop Prefecture regulation to protect from SHS and to reduce alcohol use in early 2008
- Provide tobacco use education
- The prevention of SHS in restaurants and other public locations
- Development of legislation for its cancer prevention effect

Kanagawa is keen to follow the example of New York, Ireland, Italy and other countries that have banned smoking in public facilities including bars and restaurants. The plan is for a realistic and effective law and surveys of the community show support from 80 percent of the population. The Governor will hold community consultation to gain people's views. A survey of 5000 residents and 3000 businesses was conducted in October and the results are now being analysed.

In a question to the group concerning support it was indicated that support from the global community for the actions in Kanagawa would be of considerable assistance.

One additional point is that Kanagawa is keen to be seen as a leader in the field and is willing to help other prefectures in Japan follow their example.

One example of the implementation of smokefree hospitals was given by Ms Tamaguchi from Nagoya hospital (804 beds) who indicated that the nearest location for sale of cigarettes was one kilometer from their hospital. At the hospital they have drop in centres for quit smoking with two doctors covering the field and providing CO monitoring, NRT and counseling for patients. The six item protocol for insurance coverage also includes the Brinkman Index as a cut off measure. It is felt by the writer that use of the Brinkman Index is a barrier to wider cessation support and somewhat limiting the efforts to reduce smoking. The cut off for support is only for long term heavy smokers, when it should be for all those desiring to quit. Patients are allowed counseling by health insurance for up to five visits in a year, but it was suggested that this might be expanded by means of using public health nurses to continue some of the contact and follow up. This would result in a combined use of National and local government initiative.

2.18.2 Action Points:

- HJS to actively support the Kanagawa Initiative by means of a letter writing campaign when requested by Dr. Harada or Dr. Yoshimi in 2008; and
- Kanagawa is encouraged to spread the success of its public health initiatives to other prefectures in Japan and particularly develop the model of enhanced support through the local health system.

1 December 2007

2.19.1 Presentation at the Japan Association for Smoking Control Science (JASCS)

The writer made a presentation at the 2nd Annual JASCS Conference in Nara on "Some global perspectives on tobacco control." This covered the following areas:

- Some trends around the globe
- Experiences from Australia and Canada
- The current research by the International Tobacco Control Project.

Following the presentation there were a number of questions from those attending and in particular a meeting with Professor Chiharu Yoshii who is guiding efforts to develop a behavioural test for smoking addiction that would complement the widely used Fagerstrom Test.

The writer also met with Dr. Tominaga and Dr. Takahashi following the presentation.

2.19.2 Action Point:

- HJS to review published report by Professor Yoshii and colleagues and to provide feedback concerning the behavioural addiction test.

2nd December 2007

2.20.1 Meeting with Kyoto Association for Tobacco Control

The writer met with several key members of the Kyoto Association for Tobacco Control at their tobacco free museum and display centre. They have been particularly active in enhancing peer prevention, Quit and Win (Good-Bye Tobacco Contests) and in working with adolescents.

3rd December 2007

2.21.1 Meeting with Dr Jun and Haijime Sono at Kobe Clinic

Drs. Sono are very active tobacco control persons in this area of Japan and have a large practice supporting cessation and strong advocacy. One of their clients who drives a taxi has been influential in assisting some 70 other persons to quit smoking in the last few years. The role of people and agencies such as these in driving quit rates in Japan could be very significant.

3. Some Observations and Commentary

3.1.1 General Observations

Japan is undergoing a significant cultural shift in smoking acceptability and this change seems destined to continue in the near future.

My observation almost a decade apart of the changes in Japan concerning smoking show some profound movement. At the time of my last visit new regulations for smokefree railways were just being introduced. The changes since then are noteworthy.

The railway system is not entirely smoke free but has made considerable progress. The platforms are largely smokefree except for small designated areas, at the side or the end of railway platforms where people crowd around dirty ash tray receptacles to smoke. The trains have become largely smokefree with smoking still possible on some longer distance train travel. While the railway platforms are not entirely smokefree for a majority of locations there is little or no

exposure to SHS. Within the subway systems there is no smoking. Japanese people are conscious and respectful of manners and not wishing to intrude into other people's space. This cultural feature provides a rich opportunity for extending the public smokefree policies and regulation.

The implementation of smokefree footpaths is to my knowledge the world's best practice. The research and methods used ensured success in the process and it seems likely that the seminal example of Chiyoda-ku could provide a case study that might be readily implemented in many local government settings globally. This has now spread to some 40 districts or local government areas and appears to be gaining momentum.

I am not aware of such comprehensive and effect local government regulation anywhere else in the world. In Chiyoda they have issued 40,000 infringement notices and over 80% pay promptly. During my 10 days in Tokyo it was common to go from my hotel in Ikebukuro to NIPH or MHLW on the footpath, through the shopping centre, along the train station corridors, onto the train, and arrive at the distant location without any exposure to SHS. This is a remarkable change.

Some other observations are as follows:

* TV and billboard advertising is gone, with sponsorship advertising only on the TV, such as sporting sponsorship. There are a few shopboard advertisements. The promotion by Japan Tobacco as 'The Delight Company' is a new corporate social marketing initiative which has the potential to derail the reduced advertising and sponsorship.

* Taxis are going smokefree January 1 in many cities, though not nationwide. This is certainly in Tokyo, and Shizuoka.

* There is a willingness to accept new ideas and implement change in the MHLW, the NIPH, and other areas. Presently there is a strategic convergence of some critical players. Dr Yumiko Mochizuki has just returned from WHO Geneva to the work at the National Cancer Center on tobacco control issues. Dr Yoshimi is an astute officer in the NIPH and is well supported by the Director, Dr. Kenji Hayashi. Dr Yamamoto is Deputy Director at the Office of Health, Lifestyle and Welfare with a keen interest in streamlining the administrative options on effective tobacco control. This trio have started regular consultation on the most effective ways of progressing measures in Japan, particularly in regard to smokefree policy. It appears a very unique and important timing.

* Some large high school studies have shown a significant decline in smoking among 12th year students. From around 40% down to less than 20% in the past five years.

* The anti-tobacco movement is on the increase in the NGO sector. Of particular interest is the Japan Society for Tobacco Control with the President Dr Manabu Sakuta. Dr Sakuta is a quiet and important leader on tobacco control in Japan at this time. However other examples in increasing interest in tobacco control and cessation in Japan are evident in groups such as those visited in Kyoto and Osaka.

* Some of the research work being undertaken, such as that by Drs Ozaki, Kaji and Endo are leading edge, with the work of Dr Endo **showing mild as containing the most damaging carcinogens in his detailed research work.**

3.1.2 Some disturbing trends:

* Ministry of Finance still controls the health warnings and the health budgets and assumes authority to represent health at WHO meetings.

* Tobacco control action at the national level is still limited with some of the critical program measures occurring as the initiative of local government.

* Japan Tobacco (JT) is using corporate social marketing to promote its identity under the banner as 'the delight company'. This has been subtly added to recently through the acquisition of a confectionary giant in Japan.

* Medical and dental student smoking rates in some universities are disturbingly high and appear to have risen recently. Some schools or universities have 50-60% prevalence of smokers in medical and dental students.

* The implementation of smokefree restaurants is very slow and there seems to be a disregard of even the manners not to smoke in non-smoking sections in many locations.

* The 565,000 vending machines are a curse to tobacco control. The plan to introduce age required card identification on the machines in 2008 is likely to have little impact as it is voluntary implementation. Monitoring this introduction could be useful and reporting any change in access by youth would be important.

* Corporate Social Marketing initiatives abound, with the recent acquisition by JT of a large confectionary brand enhancing the sweet appeal of JT.

* The use of mild is a great misnomer and NPO's in Japan should be encouraged to litigate this "lie" and ensure legitimate retrieval of language.

* There is still quite limited funding for counter-advertising/marketing and the use of "every cigarette is doing you damage" like materials would be a great step forward, especially if funding was readily available.

3.1.2 Publication of key papers and findings:

The papers presented at the Symposium on Adolescent Smoking as part of the Asia Pacific Association for Public Health Conference were of great interest. These and several other developments deserve wider circulation in the community. In particular it would be very good to see the following papers prepared for publication externally:

- Dr Ozaki and the current epidemiology of smoking in Japan
- Dr Kaji and the advocacy and research on smoking in Shizuoka City along with the development of smokefree footpaths and taxis
- Dr. Endo and the toxicological research on particulates in various brands including those purportedly as mild or low tar
- Dr. Chiharu Yoshii and the development of a social dependence scale for smokers.
- Mr. Ogawa and The Chiyoda-ku Smokefree Story
- The Kanagawa Developments towards a Smokefree Policy

The global community knows little about the developments in Japan and conversely there is need for wider global exposure to support the developments taking place at the national and community level in Japan. While there are significant limitations on the current willingness of the national governments to enact certain measures over which it has authority including tax and health warnings, the progress of local governments appears quite progressive and seems likely to be an opportunity for very significant progress. Exposure to the global community is likely to provide a reverse benefit as there is generally wide consciousness in Japan of global perceptions and attitudes towards the country. One example was the enthusiastic support from Kanagawa for letters of support to be sent from the global community for their initiative.

3.1.3 Some Specific Issues

3.1.3.1 Counter Marketing and Cessation Assistance

Japan has not yet implemented population based counter marketing and yet this could potentially be a most effective way to reduce smoking. It would be useful to obtain some of the "Every cigarette is doing you damage" television commercials and undertake some test marketing of this approach within Japan. I believe the Australian

Government who holds the rights to much of this campaign would be willing to share these resources.

Additionally, it did not appear that there was an integrated national Quitline. The potential appears to exist for some integrated way to provide support and assistance with cessation, and to do this in association with the excellent public health system that currently exists in local communities. This legacy of post-World War II communicable disease control provides an excellent network for smoking interventions and lifestyle change.

3.1.3.2 Health Warnings

Current health warnings on the pack in Japan are the minimal requirements of the FCTC. It would be of greater impact if Japan were able to introduce pictorial or pictographic warnings on at least 50% of the major surfaces of the pack.

3.1.3.3 Tax and Price Measures

The cost of cigarettes is relatively low in Japan at around US\$3 or ¥300-330. The potential for increased government revenue with concurrent lowering of smoking in the population would be an effective measure to implement.

3.1.3.4.1 Point of Sale advertising

Japan faces a rather unique situation with around 565,000 vending machines that provide approximately 50 percent of the sales of tobacco. Removing the vending machines would be the most preferable option. Use of an identity card is obviously likely to have some impact, though the sharing of cards and the ability of minors to access machines seems likely.

Additionally, each vending machine is a display board which cues people into purchasing cigarettes. As such the vending machines act as advertising and it would be important to push for removal of the poster advertising which adorns many of the machines or at least minimally to require health warnings, preferably pictographic and 50 percent of any display poster. These would need to be rotated much as the health warnings on the package.

3.1.3.4.2 Introduction of Age Related Access Cards in Japan

Early in 2008 the tobacco industry in Japan is voluntarily introducing an age-based electronic card system for its vending machines as part of an effort to reduce youth smoking. Little work has been done on this in other countries and the effectiveness of this strategy needs to be clearly monitored and evaluated.

3.1.3.5 A role for school health promotion and cessation support

Additionally, the role of school education is a contentious issue with few tobacco control advocates supporting use of limited resources on unproven methods of school health promotion. Dr Shigeta showed evidence from their peer education program in Kyoto that they have been able to marginally lower the smokers in 10th grade by means of their intervention. In view of current smoking rates declining among high school students in Japan, I feel that an emphasis on similar strategies that are shown to make change in smoking prevalence and increase quitting is warranted.¹ This is a little at odds with much conventional wisdom from other countries. It is advisable that these be encouraged to continue because of their cohort effect. In addition it would be useful if Japan's status in reducing youth smoking could be added to growing global surveillance being undertaken in the Global Youth Tobacco Survey.

Dr Harada's work in providing counseling and support to smoking students and those intending to quit seems to have some salience in a lot of schools and if quitting programs can be developed even with limited success this stands to be of considerable benefit.

The International Tobacco Control Project is something that could be of significant benefit in Japan as it seeks to bring research evidence to the policy decision making within countries around the FCTC. The writer will follow up with contact on this matter with Dr. Geoffrey Fong and the Regional Coordinator, Dr. Ron Borland and copy this information to Dr. Yoshimi.

3.1.3.6 Mobilising NPO Organisations

One of the encouraging features of developments in Japan is the expansion of large numbers of non-profit organizations that are operating in Japan such as the Japanese Society for Tobacco Control (JATS), the Kyoto Association for Tobacco Control and the Japanese Association of Tobacco Control Science (JASCS – <http://jascs.jp>). Their membership is expanding and their activities are supportive of significant change. Their actions and advocacy could be important in advocating for major policy changes that cannot be taken by the MHLW or the NIPH. They might also be coordinated in some of this work and a role seems to be waiting for an ASH like agency which would effect coordination and strategy planning with these agencies.

¹ Masako Shigeta, Atsuko Nakazawa, Miho Ueda, Zensho Tanaka, Kotaro Ozasa. Smoking Prevention Program with Peer Education for the Adolescents in Japan.

Grass roots organizations for tobacco control are often dynamic local groups such as that in Kyoto led by Dr Yoshitsugu Tanaka, Professor Kotaro Ozasa and Dr Masako Shigeta. It would be helpful to discover ways to harness the energy and advocacy power of these movements and provide some useful means of communication, such as a Japan NATLink somewhat along the lines of Globalink in its original moves.

3.2 Barriers to more effective tobacco control

3.2.1 Tobacco Business Law

One of the major barriers to more effective tobacco control in Japan concerns the control by the Government of the tobacco industry through the Tobacco Business Law, the regulation of price and tax policy and the setting of health warnings by the Ministry of Finance. It is hoped that serious review of these three barriers to progress will be considered by key strategists with a view to change. Few countries are as supportive of tobacco control in business as Japan and strategic modeling of the current tax and business policy and its impact on health and finance needs to be undertaken with concurrent discussions with politicians and leaders in the government. One person who has been a strong supporter is Ms. Yoko Komiyama. The ability to search for and find strong advocates in government is an important step to changing this situation.

3.2.2 Developing Strategic Advocacy in Japan

There are now some important developments in Japan at some key levels of government. The NIPH, MHLW and NCC are well placed to coordinate much progress in government policy and strategy. The NPO organizations are increasing in number and influence. There are a number of interested young people to provide succession in tobacco control. Several agencies are interested in unlocking the politics of tobacco in Japan over the last two decades from the tobacco industry documents. Used strategically these documents could expose a lot of duplicity in officials of the government, health and industry. Similar recent exposures in government had led to great shame in some areas. The timing and exposure of these needs to be carefully planned.

Conclusion:

With the current impetus on tobacco control in Japan at the level of national infrastructure there is great potential to decrease smoking. The three critical agencies of the NIPH, MHLW and NCC must confirm and establish a close working relationship.

Collaboration by these agencies with the local government levels and the non-government sector will also be important. The non-

government agencies can often act with a stronger will and voice than is possible in government. It would be a great hope that Japan can lower its smoking prevalence in men to less than 20 percent in the next decade and at the same time keep smoking among women at very low levels.

Acknowledgement

I would like to particularly express thanks to Dr. Itsuro Yoshimi for his great humour and attention to detail in planning my visit. Further Dr. Yoshimi provided two delightful assistants at various stages of my visit, namely: Ms. Yu Shibui and Ms Ayako Morita. I hope that my passion for tobacco control was able to mentor their future development.

Additional thanks to the National Institute of Public Health and the Asia Pacific Association for Public Health who contributed resources for my visit.

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

所属・職名：Health Consulting Service Division, Health Partners, L.L.C.

(ヘルスパートナーズ L.L.C.

ヘルスコンサルティングサービス事業部)

Senior Partner

(シニア・パートナー)

氏 名：Marie Paz Annette M. DAVID

(マリー パス アネット M. デイビット)

2. 主任研究者

所属・職名：国立保健医療科学院 次長

氏 名：林 謙治

受入研究者

所属・職名：国立保健医療科学院 次長

氏 名：林 謙治

3. 招へい期間

平成19年11月20日～平成19年11月28日（9日間）

4. 共同研究課題

たばこ対策による健康増進策の総合的な実施の支援かつ推進に関する研究

5. 研究活動の概要

11月21日、22日は国立保健医療科学院において疫学部や研究班のメンバーを交えて、国内のたばこ対策の状況に関し意見交換を行った。

11月23日は女子栄養大学で開催された APACPH に出席し講演された。
(参会者約500名)

11月26日、27日は、国立がんセンター、千代田区担当者等と意見交換を行い、日本の対策の振り返りと、WPRO 領域での共有課題について議論した。

6. 共同研究課題の成果（最低3,000字以上にまとめる）

ヘルスパートナーズ L.L.C. ヘルスコンサルティングサービス事業部シニア・パートナー マリー パス アネット M. デイビット氏（以下、デイビット氏）を招聘し、特に日本のたばこ対策のレビュー及び WHO 西太平洋領

域圏内での連携の可能性の模索や課題の共有を目的として、国内関係者等を交えつつ、意見交換の場を設けて実施した。そこでは、日本のたばこ対策は遅れていると言われて久しいものの、このところ、客観的にみても急速に効果が現れている段階にあることが明らかとなった。特に、地域レベルでの草の根的な活動を含む、参加に基づく対策の推進については、西太平洋領域においても今後重要であると認識されており、日本での経験が海外でも適用できる可能性があることが明らかとなった。

このことは、現在各地で進められている個別の取り組みも、国際的にもインパクトをもち、かつ日本発のメッセージとなりうる可能性を示しているが、これはまさに本研究班がめざすところでもあり、今回の招聘による共同研究において、その意義の確認及び後押しが得られたと言える。

このうちデビッド氏を招聘したことによって得られた効果（成果）は、上記のとおり本研究班の今後の推進により強い理由付けを与えられたことのほか、意見交換を通じて多くの関係者と面会・議論ができたことで、国内のたばこ対策に関するネットワークづくりの可能性が浮かび上がってきたこと、などがあげられる。

またそのような、副次的な成果のみならず、未成年者の喫煙においては、人間の安全保障の観点からも一層の推進が求められること、また、未成年者のたばこ使用については、西太平洋領域においてもほぼ確実に蔓延しており、かつ、その背景は各国の状況を反映し様々であること、といった公衆衛生上の課題を提示されたことで、今後問題意識の共有にとどまらず、情報交換や交流の可能性が芽生えてきたことも大きい成果である。

以下、デビッド氏の招聘に際して行った活動について順次述べる。

まず、11月21日、国立保健医療科学院において、健康日本21を中心とした我が国のたばこ対策の現状について意見交換を行った。特に日本では保健セクターだけでなく財政セクターがたばこに強い影響を及ぼしていることに関心を持って議論がなされた。特に海外では価格・課税政策の有効性が認識され実施の機会が徐々に増えつつあるが、わが国の税制上のしくみからは、しばしば指摘されるような健康目的税等の設置については一足飛びに実現するのは困難である状況などについて議論した。

つづいて11月22日、生活環境部の浅野先生、遠藤先生と意見交換を行い、喫煙の特に短期的健康影響をカラー図で示すなど生徒・児童への効果的な教育教材、また「マイルド」「低タール」たばこの分析状況について意見交換、施設見学を行った。特にたばこの分析については海外でも期待される

成果であり、日本発の研究成果を世界に発信しつつ、また同時に普及啓発の材料としてうまく加工し活用するべきとの議論があった。

結核予防会・島尾先生との意見交換では、同会の結核対策の歴史等も合わせて議論があり、変貌を遂げる今日的な社会において、公衆衛生領域におけるたばこ対策の位置づけについても改めて相対化ができた。

11月23日女子栄養大学で開催された APACPH に出席し、思春期とたばこに関するシンポジウムにおいて、西太平洋領域を中心とした未成年のたばこ使用の状況について、シンポジストとして講演された。講演の中で同氏は、未成年の喫煙率が0%という国はどこもないこと、成人で認められる男女差が未成年では比較的認められにくいこと、また、ビディなど無煙たばこ、かみたばこの使用の流行が広がっており、国によっては5歳前後から使用経験があるところがあったこと、など、改めてたばこ問題の広がりの大さをデータに基づいて示された。同データは米国疾病予防管理センター

(Centers for Disease Prevention and Control : CDC) による、若年者におけるたばこの使用に関する国際共同実態調査 (Global Youth Tobacco Survey : GYTS) に基づくものであったが、我が国は同調査に参加しておらず、別途独自調査を継続的に行っている。この独自調査については尾崎先生から紹介があり、その状況につき議論するとともに、今後 GYTS との連携の模索なども提案された。この件については後日、追って関係資料や関係者の紹介があり、国内でも関係者の連携や調整により対応の模索が開始される見込みである。

つづいて11月26日には、国立がんセンター、千代田区担当者、日本禁煙学会と意見交換を行った。まず国立がんセンターでは、片野田先生、祖父江先生より、疫学的な研究の状況として、国内で実施された複数の大規模コホート研究のデータの併合解析によるたばこの健康影響のリスクの評価の進捗状況の紹介を受けた。千代田区では小川氏より特に条例策定の背景と現状について紹介を受け、地方行政における生活環境対策の一つとしてのたばこ対策、その中での住民参加やトップの決断及びリーダーシップの重要性について意見交換した。さらに日本禁煙学会では、作田先生、宮崎先生、渡辺氏、大谷氏とともに、学会の活動やアドボカシーの状況について紹介を受けた。このように日本のたばこ対策の各種要素について好事例をいくつか共有することができた。また、移動の途中においても各駅や路上において、以前のようにたばこ煙に曝露されることがないこと、及び街角の広告ボードなどからたばこ広告が消えていることを指摘し評価された。ただ、自動販売機については、販売の点における広告として逆に目立つため、課題として存在していることについて指摘された。なお、11月27日には国立がんセンター望月先生と意見交換を行い、中長期的な視野にたったプランの必要性や西太平洋領域における連携の重要性等について議論された。

以上のとおり、国内各種対策事例を視察し意見交換することによって明らかとなったこととして、1) 日本はしばしばこの対策が遅れた国との指摘があるものの、地域レベルでの取り組みについてはむしろ先進的な事例も少なくないこと、2) 研究についてもレベルの高いものが存在しており、もっと海外に向けて情報発信すべきこと、が明らかとなった。特に、住民の声を受け、トップの判断で区役所として罰則付きの条例策定に進むことができた千代田区の例、また1小学生の経験から商店街等の参加を経て条例策定に進むことができた静岡市の例、については、もともと海外では路上禁煙という規制が珍しいこともあって、海外に向けても非常に大きなメッセージとなる可能性を指摘された。

なお、同氏の所属するグアムについては、1) 米国であるが西太平洋領域であること、2) 島々など小さなコミュニティにおける介入の事例を有していること、などから、地域におけるたばこ対策の推進を図る本研究班、ひいては我が国の今後のたばこ対策の推進にとっての示唆を与えてくれることが期待される。今回の招聘については主として我が国の事例に触れ意見交換を行うというスタイルであったものの、今後は先方の事例についても意見交換を行い、多くの示唆を受けることを期待したい。この点では、今回の招聘事業を通じて、同氏および国内関係者との間で良好な関係を構築することができたと考えられるが、今後の出発点となればと強く願うものである。

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）

海外ではしばしば、日本のたばこ対策は非常に遅れており、かつ独特の歴史的背景から、その推進は難しいと指摘される。しかしながら近年の対策の進捗には目を見張るものがあり、特に地域における対策の事例を把握し、その背景を探ることで、他の地域への参考・指針となると考え、国内地域での取り組みに関する研究班を推進しているところである。

その中で、今回デビッド氏を招聘し、国内の状況について意見交換を行い、また西太平洋領域での情報共有を頂いたことによって、一層本研究班の意義が深められたと言える。

また、国内の数多くの取り組みについても、機を見て海外にも情報発信していくことが重要であるとの指摘も受け、本研究班としても、報告や研修等を通じ、国内外へ広く紹介するよう努めていきたいと考えている。

主任研究者 林 謙治

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

DUTY TRAVEL REPORT
20-28 November 2007
Tokyo, Japan

Prepared by: Dr. Annette M. David
Senior Partner, Preventive and Public Health Consulting Services

INTRODUCTION

In May 2007, Dr. Annette M. David of Health Partners, L.L.C. received an invitation from Dr. Yoshimi Itsurou, Chief of the Tobacco Control Information Section of Japan's National Institute of Public Health (NIPH) to be a speaker at a symposium on "Adolescent Health: Focus on Smoking" for the Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH) conference, 23 November 2007.

The symposium was intended to promote the exchange of information from health professionals with diverse backgrounds, and to provide the opportunity to share experiences and lessons learned, both from within Japan and from the Western Pacific Region. The objectives of the symposium included the following:

1. To present recent epidemiologic data delineating the current status of underage smoking in Japan;
2. To describe historical and current initiatives within Japan to reduce and prevent smoking among children and youth;
3. To review the epidemiology of youth tobacco use within the Western Pacific region, and the implications from epidemiological data for effective interventions to control underage smoking; and,
4. To compare local and regional lessons & examples of successful tobacco control strategies to prevent and reduce adolescent smoking and other tobacco use.

In addition, several meetings were arranged with various tobacco control stakeholders in Japan to share information and updates on tobacco control, and to exchange ideas for tobacco control strategies and priority areas of work in Japan.

ACTIVITIES

A series of meetings and briefings were held with numerous tobacco control stakeholders in Japan. These included the following:

- 21 November - Meeting with Dr. Kenji Hayashi, NIPH Vice President
- Overview of the NIPH Tobacco Control Research Program
 - Introduction to the History of Tobacco Control in Japan
- 22 November - Meeting with Dr. Makishige Asano on his research on physiologic effects of tobacco use in Japan
- Tour of NIPH Environmental Health laboratory (member, WHO Tobacco Laboratory Network)
 - Briefing with Dr. Shohei Harada, National Center for Child Health and Development
 - Meeting with Dr. Tadao Shimao and Ms. Takeko Yamashita, Japan Anti-Tuberculosis Association
- 23 November - Symposium on "Adolescent Health: Focus on Smoking," 39th APACH Conference, Kagawa Nutrition University (KNU), Saitama, Japan
- 26 November - Site Visit, Chiyoda, and Briefing with Mr. Ogawa Kentaro on "Smoke-free Streets" initiative
- Meeting with Japanese NGOs: Japan Action for Non-smokers' Rights (Dr. Watanabe Bungaku), Japan Association against Tobacco (Mr. Kyoichi Miyazaki), Japanese Society for Tobacco Control (Professor Manabu Sakuta); and National Cancer Center Hospital (Dr. Masahiro Kaneko)
- 27 November - Technical visit with Dr. Yumiko Mochizuki and Dr. Tomotaka Sobue, National Cancer Center
- Courtesy call on Dr. Hidenori Yamamoto, Deputy Director, Office for Lifestyle Related Disease Control, General Affairs Division, Health Service Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare

FINDINGS and RECOMMENDATIONS

Symposium on “Adolescent Health: Focus on Smoking”

On 23 November, the Symposium on “Adolescent Health: Focus on Smoking” was held at the 39th APACH Conference, Kagawa Nutrition University (KNU), Saitama, Japan. The symposium was facilitated by Dr. Shohei Harada (National Center for Child Health and Development) and Dr. Harley Stanton (Asia-Pacific Association for the Control of Tobacco).

The speakers included:

1. Dr Yoneatsu Ozaki (Tottori University, School of Medicine) - Underage smoking and drinking in Japan.
2. Dr Masayuki Kaji (Shizuoka City) - Social aspects of adolescent health: from the local government
3. Ms Nobuko Nakano - Smoking and Health: historical aspects of tobacco control and education in Japan
4. Dr Annette M. David (Preventive and Health Consulting Services, Health Partners, LLC, Guam, USA) - Tobacco control for youth: Lessons from outside Japan

An electronic copy of Dr. David's PowerPoint presentation is available from both the APACH Secretariat and Dr. Yoshimi.

Dr. David provided an overview of the results of the Global Youth Tobacco Survey (GYTS), and summarized the findings from countries and territories within WHO's Western Pacific region. The GYTS is currently the largest global surveillance system tracking tobacco consumption, attitudes and practices among youth aged 13-15 worldwide. As of the end of 2006, data was available from 395 sites in 131 countries. Dr. David indicated that the GYTS would be of interest to Japan, as it is not yet one of the participating countries in the surveillance system.

The GYTS is a school-based survey designed to enhance the capacity of countries to monitor tobacco use among youth and to guide the implementation and evaluation of tobacco prevention and control programmes. The GYTS uses a standard

methodology for constructing the sampling frame, selecting schools and classes, preparing questionnaires, following consistent field procedures, and using consistent data management procedures for data processing and analysis. The information generated from the GYTS can be used to stimulate the development of tobacco control programmes and can serve as a means to assess progress in meeting programme goals. In addition, GYTS data can be used to monitor seven Articles in the WHO FCTC.

The survey instrument is composed of 56 "core" questions designed to gather data on seven domains. The questionnaire also allows countries to insert their own country-specific questions.

Significant findings from the GYTS include the following:

1. In all countries and sites surveyed, tobacco consumption was ongoing for youth aged 13-15. Not a single country reported zero prevalence.
2. While smoking is the predominant form of tobacco consumption in the Americas and Europe, other forms of tobacco use are as prevalent as smoking in Africa and the Western Pacific. In contrast, among youth in the Eastern Mediterranean and Southeast Asian regions, other forms of tobacco use predominated over smoking. This highlights the importance of including other forms of tobacco use when developing research and programme interventions to reduce youth tobacco consumption.
3. Although adult-to-youth comparisons are difficult to make because of wide variations in survey methods and timeframe, differences in male-to-female smoking ratios were consistently smaller among youth in the GYTS than among adults in previous studies. The lack of gender differences in cigarette smoking rates was found in some of the sites in five of the six World Health Organization (WHO) regions; in addition, no significant gender difference existed in rates of other tobacco use at more than half of the sites in these same regions. Only the Eastern Mediterranean Region had a majority of sites with boys significantly more likely to smoke cigarettes and use other tobacco products. In the Western Pacific region, more boys than girls smoke cigarettes, for example, in China and the Philippines. But in the most recent survey, already at 2 of the 10 sites (Macao SAR China, and Palau), no significant gender difference existed in cigarette smoking or other tobacco use rates. In Fiji and

the Northern Mariana Islands no significant gender difference existed in cigarette smoking rates but boys were more likely than girls to use other tobacco products. In Singapore, no significant gender difference was noted in cigarette smoking rates.

These findings suggest that projections of future tobacco-related deaths worldwide might be underestimated because they are based on current patterns of tobacco use among adults, where females are only about one-fourth as likely as men to smoke cigarettes. In addition, the relatively high prevalence of tobacco use among young female portends a future increase in tobacco-related adverse reproductive and neonatal outcomes.

4. In a number of the country surveys, data revealed that parental smoking and living with an adult smoker were strongly related to increased likelihood of smoking uptake among youth. This highlights the key role for tobacco-free adult role models in youth tobacco use prevention.
5. Across all the countries surveyed the proportion of young people desiring to quit is uniformly high. This is indicative of the power of nicotine addiction and emphasizes the importance of making cessation support available to young tobacco users.

Implications for strategic directions in youth tobacco use prevention include the following:

1. Because adults model the behavior for young people, getting more adults to quit using tobacco becomes an important strategy to prevent tobacco consumption among youth. Thus, adult cessation should be viewed as a youth prevention measure, and interventions to increase the numbers of adults who successfully quit using tobacco in all of its forms is a critical component for any programme intended to reduce tobacco use among young people.
2. Addressing other forms of tobacco use is essential, in light of the high prevalence rates of other tobacco use among youth, and indications that the tobacco industry may be shifting towards promotion of smokeless tobacco products. Other forms of tobacco also have inherently harmful impacts on health, and should not be viewed as safer alternatives to cigarettes.

3. Data from several countries reveals that as many as 10% of young people start smoking before the age of 10, and as many as 5% of Pacific islander children start chewing tobacco with betel nut before the age of 5. Thus, prevention strategies should target the younger age groups, and interventions should start with children as young as kindergarten age.
4. Developing cessation programs for young tobacco users is essential, given the power of nicotine addiction.
5. Finally, reducing the social acceptability of tobacco use through a process of social de-normalization in all of the environments that young people are active in is highly critical. These environments include the home, the community, the classroom, the clinic, the computer and other media.
 - a. At home, all tobacco use should be prohibited. Parents should role model tobacco abstinence and express strong disapproval as well as punishment for use.
 - b. In the community, evidence-based policies such as raising tobacco prices through taxes, creating tobacco-free public places, prohibiting tobacco sales to minors and restricting access by youth to tobacco products (such as by eliminating cigarette vending machines in public places) should be promoted. Adults should be encouraged to quit tobacco use to serve as positive role models for young people.
 - c. Schools should consistently implement tobacco-free policies and use evidence-based curricula that adhere to guidelines promulgated by the Centers for Disease Control and Prevention and other reputable bodies. Teachers should be properly trained to use the curricula. All school faculty members and other staff should model tobacco-free behavior. School programs should be conducted in conjunction with other comprehensive interventions as they are more effective when combined with mass media and other community-based efforts.

Within the health-related universities and colleges, a core curriculum on tobacco control, including training in cessation skills and counseling

should be advocated for inclusion in the education of all future health professionals.

- d. Health care providers should take time during clinical encounters with youth to inquire about their tobacco use and emphasize abstinence from tobacco use. Currently, far too few health care providers reinforce the benefits of never initiating tobacco use. Pediatricians should query all parents about tobacco use, and second hand exposure of their children. All health care professionals should advise tobacco cessation for all patients who are tobacco users, and provide support as needed.

Consideration should be given towards establishing a national clinical practice guideline for tobacco cessation that ought to be made mandatory for all health professionals.

- e. Computers should be used as a tool to prevent youth from tobacco use. Software and professionally staffed "chat" rooms should be considered to support tobacco-free lifestyles as a norm.
- f. Counteradvertising such as the Truth Campaign appears to be making some impact in de-normalizing tobacco use among youth. More aggressive, youth-oriented advertising may be responsible for a decline in smoking among youth. Research published in the March 2005 edition of the *American Journal of Public Health* credited the **truth®** campaign with 22 percent of the decline in youth smoking in the campaign's first two years (2000-2002).

New research shows tobacco industry-sponsored anti-smoking campaigns (such as Philip Morris' "Youth Smoking Prevention Campaign") actually can motivate youth to start smoking, not stop. In contrast, research has shown that anti-smoking ads that convey thought-provoking, believable messages and evoke strong reactions, elicit higher recall and increased perception of effectiveness among teens. To reach the target demographic of sensation-seeking teens who are most at risk of smoking, ads must be not only memorable, but also be hard-hitting. **truth®** borrows heavily from actual tobacco industry documents to share the truth at its most basic level, and to

educate youth about marketing tactics the industry uses to attract new customers. Involving youth in developing campaign messages and formats is also recommended.

- g. The best results on reducing/preventing youth tobacco use occur with a comprehensive approach using evidence-based interventions.

Meetings with various tobacco control stakeholders in Japan

The meetings with numerous tobacco control stakeholders from various sectors within Japan provided a good overview of the current status and capacity for effective tobacco control. Japan has some excellent research and innovative programmes that are on par with the best examples in the world. Specifically, the “Smoke-free Streets” campaign initiated by Chiyoda ward, and the epidemiologic and tobacco product research from the National Institute of Public Health (NIPH) are worthy of consideration as global “best practice.” However, much of the progress achieved in Japan is not widely known outside of the country. Disseminating information and publishing results of Japanese tobacco control research and programmes in international venues and publications is recommended, to inform the rest of the global tobacco control community about progress within Japan, and to provide an opportunity for other countries to emulate Japan’s innovative programmes.

Within Japan, results from local research studies need to be translated into key messages for the public and policy makers, using non-technical language. These messages need to be disseminated widely and consistently, using all forms of relevant media, including newer digital media channels such as electronic social networking sites, SMS messaging, podcasts, etc.

Many of the various successful tobacco control interventions in Japan attest to the power and effectiveness of local action in stimulating progress in tobacco control. In some cases, grassroots action has catalyzed similar tobacco control efforts in surrounding areas. In the case of Chiyoda, the local smoke-free streets initiative also contributed towards the strengthening of national legislation. The “bottom-up” approach should be further supported and utilized as a means of mobilizing action on tobacco within the country.

The importance of multisectoral collaboration is critical and good working relationships should be further pursued among local research institutions, the

academe, public agencies overseeing tobacco control programmes, the tobacco control NGOs and other relevant stakeholders. The possibility of forming a loose coalition of these multisectoral agencies and institutions, under a broad banner, such as cancer control, was raised. Strategically fine-tuning the collaboration is also required so that tobacco control responsibilities can be assigned, resources can be leveraged, and individual efforts can be coordinated to complement each other. This will accelerate the process of enhancing Japan's tobacco control capacity and progress.

Linking up with regional and global tobacco control networks and resources should augment local efforts, particularly in light of the effectiveness of international scrutiny as a lever for governmental action. Towards this end, the WHO FCTC should be fully utilized as a "pressure point," given Japan's official commitment to the treaty's implementation. Japanese tobacco control stakeholders in the public and private sectors are encouraged to build up their international contacts and actively engage in the global tobacco control community.

CONCLUSIONS

Japan is at a pivotal point in its efforts to control the tobacco epidemic. A critical mass of committed and knowledgeable local experts and advocates exists. Research and programme development capacity is good. By taking into account the recommendations outlined above, significant progress can be achieved in the near future to reduce tobacco consumption among the population and prevent tobacco use among youth.

ACKNOWLEDGEMENTS

Sincere appreciation is extended towards Dr. Yoshimi Itsurou, the National Institute of Public Health and the APACH Secretariat for the gracious invitation; to the various experts and advocates with whom we met, for their generous sharing of information, and to Drs. Yoshimi, Fukuda, Michizuko and Ms. Yu Shibui and Ms. Ayako Morita for their kindness and warm hospitality.

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

国名：英国

所属：Physics Dept., Royal Marsden Hospital

Prof. Head of Therapeutic Ultrasound

王立マルスデン病院物理治療部門

超音波治療部門主任、教授

氏名：Gail ter Haar

ゲイル タハール(テーハール)

2. 主任研究者

所属・職名：千葉県がんセンター センター長

氏名：竜 崇正

受入研究者

所属・職名：千葉県がんセンター センター長

氏名：竜 崇正

3. 招へい期間

平成19年11月8日～平成19年11月18日（11日間）

4. 共同研究課題

症例登録を踏まえた病院共通のコンピュータシステム開発とコストに関する研究

5. 研究活動の概要

11月8日来日し、千葉国際シンポジウム開催前の打ち合わせを行った。

11月9日千葉県がんセンターのHIFU（高密度焦点式超音波療法）の現状紹介とディスカッションを行い、この分野の指導的立場にある研究者と

の貴重な意見交換の機会を得た。

11月10日は千葉市文化センターにおいて「千葉国際がんシンポジウム」に出席し、High intensity focused ultrasound as an image-guided minimally invasive therapy のタイトルで医療関係者向けの講演を行った(参加者150名)。また夕方より千葉国際がんシンポジウムイブニングセミナーに出席した(参加者230名)。

11月12日は銀座東武ホテル(東京都中央区)において国立がんセンター主催のシンポジウムに出席し、がん治療専門医との日米における研究体制の違い等について意見交換を行った(参加者100名)。

11月13日は千葉県がんセンター(千葉市)において研修医等を対象に千葉県がんセンターにおける HIFU の症例実施と術後のディスカッションを行い、意見交換の後、病院内の視察を行った。

11月16日も千葉県がんセンターにおいて HIFU の改善点に関するディスカッションを行い、今後の機器整備の要点を得た。

11月17日は日本超音波治療学会(東京国際フォーラム、東京都千代田区)に出席し、日本の超音波治療の現状を視察した。

11月18日帰国。

6. 共同研究課題の成果

千葉県がんセンターは昭和47年の開設以来、千葉県のがん診療専門施設として中核的な役割を果たしてきた。平成18年には都道府県がん診療連携拠点病院の指定を受け、地域の地域がん診療連携拠点病院と連携し、がん登録をベースにした臨床研究と診療連携を通じて地域のがん診療のレベル向上に努めてきたところである。このような背景のもと厚生労働省「がん臨床研究」竜班は、病院共通の院内登録の整備と診療情報データベースによる臨床研究の推進を目的として立ち上がった。特に最新のがん医療を拠点病院はじめ地域の医療機関に導入する際には、院内登録情報を共通の基盤として参加医療機関が評価を実施し標準治療を確立していくプロセスが必須である。

本研究班の目的は、院内がん登録システムの開発を通じて、登録情報の

活用ががん診療の質的向上と均てん化に資することを実証することである。このようなシステムの構築によりがんの臨床研究や診療パフォーマンスの評価を推進することが容易となる。

登録システムには、精度の確保と同時に、医師や診療情報管理士の入力負担を軽減するという相反する課題が存する。本研究班では当初より電子カルテ、病院情報システムや保険請求事務(DPC)等の情報発生源からの自動取り込みによる負担軽減を図ってきた。システムには予後情報や病歴データ等臨床研究に必須のデータを各医療機関の診療科が自由に登録データに追加して診療のクオリティ評価に役立つよう開発を進めた。また電子カルテをはじめ病院情報システムから固有形式の診療データを取り込む際、属性情報を付加することが必須であり、XML形式の情報交換及び使用許諾管理の標準規格を策定しデータ変換プログラムを用意した。

上記観点から、千葉県がんセンターが中心となって開催する千葉国際がんシンポジウムは、国際的に治療成績向上の鍵と期待される最新の技術をテーマに設定し、がん登録に基づく臨床研究を通じて地域に根付かせ、地域全体の治療成績を改善することを目標に掲げ準備を重ねているところである。

今回招へいた英国のタハール教授は、国内でも増加の顕著な前立腺がん等における HIFU（高密度焦点式超音波療法）治療分野で国際的に知られており、治療法普及のための講演者として最適の人選であった。

HIFU 治療は超音波発生源からのエネルギーを凹面レンズの焦点に集積させ、90 度を超す高温を得ることで対象領域を壊死に陥らせる技術である。焦点をはずれた領域のエネルギー密度は低く、焦点領域に比してほとんど壊死がみられないことが特徴で、身体への損傷を最小に止めることができる点が特徴である。

HIFU 治療は現在世界全体で 40,000 症例を超す治療が実施されており、肝、腎、乳房、前立腺等の臓器がんがその主な治療対象となっている。国内においては 1999 年以降 1,000 症例を超す前立腺がん症例に実施されており、PSA 値の低い症例においては手術療法や放射線療法と同等の成績が得られている。ほかの治療法と比較した場合、HIFU 治療の優れた点として、1)

身体への侵襲が少ない、2)放射線治療が照射量や回数に制限があるのに対し繰り返しの制限がない、3)手技の習得が泌尿器科医にとって容易で、4)治療に要する期間が短期であることから医療費が比較的安価等の点があげられる。本治療の導入施設を拡げ治療実績を重ねることにより、がん治療のトレンドである低侵襲かつ経済効果にも優れた標準治療として定着していく可能性が高い。

以上の目的を達成するため今回の来日を機に超音波治療学会が立ち上げ開催となり、治療技術導入と普及のための場となったほか、本邦における研究者の情報交換と臨床研究発表による技術向上のために重要な役割を果たすことが期待されている。

7. 成果の評価

HIFU 治療(高密度焦点式超音波療法)は前立腺がんにとどまらず、肝、腎、乳房等多臓器の固形がんに対する、低侵襲、繰り返し治療可能な経済効果にも優れた治療法として今後が期待される治療法である。今回この分野の先駆者であり、現在も指導的立場にある研究者を迎えて、講演、意見交換、症例検討、そして導入機器の技術的検討まで行う機会を得たことは千葉県がんセンターのみならずこの分野に関わる多くの医療者に対してきわめて有益であった。また今回の来日を機に超音波治療学会が国内における HIFU 治療普及の場として活動を開始することとなり、今後のがん治療の選択肢を増やすことになるものと期待する。

そして講演会に出席した地域がん診療連携拠点病院の多数のスタッフとともに今後の臨床研究の場を共有することにより地域の医療の均てん化に貢献できたことが今回の共同研究の最大の成果であると評価できる。

主任研究者 千葉県がんセンター センター長 竜 崇正

8. 外国人研究者のレポートは別紙のとおり

HIGH INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND
AS AN IMAGE-GUIDED MINIMALLY INVASIVE THERAPY

Gail ter Haar, DSc, PhD.

Joint Physics Department, Institute of Cancer Research:

Royal Marsden Hospital,

Sutton, Surrey SM2 5PT, UK

Ultrasound is unique amongst other medically available radiations as its wavelengths in tissue are such that its energy can be concentrated (focused) into small, spatially confined, volumes at a distance from the source. This gives the potential for selective destruction of specific tissue targets, by use of sufficiently high powers to induce cell killing from the high temperatures that may be produced. It is known that temperatures in excess of 56C maintained for 2 seconds lead to instantaneous cell death.

This is the basis of High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for cancer therapy. In contrast to other thermal ablation therapies, there is no necessity to introduce a probe into the tumour, and the rapid heating means that the temperatures achieved are largely perfusion independent.

HIFU can be delivered by a number of routes. For the treatment of prostate cancer, trans-rectal device probes are used. Extra-corporeal devices have been developed for targeting tumours of the abdomen and brain. HIFU treatments are guided or monitored using either ultrasound or magnetic resonance imaging.

The clinical use of HIFU is gaining rapid acceptance throughout the world, with over 40,000 patients having been treated for cancer of deep-seated organs such as the liver, kidney, breast, prostate, pancreas. While there is a dearth of well-controlled prospective clinical trials, there is evidence that HIFU, when properly controlled and delivered, can be safe and effective. The best long-term series available are for the treatment of primary and recurrent prostate cancer, but there is increasing published evidence for HIFU's utility in the treatment of abdominal tumours. However, treatment times are still relatively long, and the acceptability of the technique will not improve until they can be reduced. Considerable research and development effort is being undertaken to reduce these times, and to improve the delivery and efficacy of these treatments.

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：University of Texas Southwestern Medical Center

Prof. Pathology

テキサス大学サウスウエスタンメディカルセンター

病理学 教授

氏 名：Adi GAZDAR

アディ・ガザール (ガズダ)

2. 主任研究者

所属・職名：千葉県がんセンター センター長

氏 名：竜 崇正

受入研究者

所属・職名：千葉県がんセンター センター長

氏 名：竜 崇正

3. 招へい期間

平成19年11月9日～平成19年11月18日（10日間）

4. 共同研究課題

症例登録を踏まえた病院共通のコンピュータシステム開発とコストに関する研究

5. 研究活動の概要

11月9日来日し、千葉国際シンポジウム開催前の打ち合わせを行った。専門分野である固形がんの分子標的治療に関する意見交換をする機会を得た。

1 1月10日は千葉県がんセンターの病院施設視察の後、千葉市文化センターにおいて「千葉国際がんシンポジウム」に出席し、**Molecular Targeting Therapy in Lung cancer** のタイトルで医療関係者向けの講演を行った（参加者150名）。また夕方より千葉国際がんシンポジウムイブニングセミナーに出席した（参加者230名）。

1 1月11日は東京大学学士会館（東京都千代田区）において同じテーマによる研究者を主とした講演を行った。

1 1月12日は銀座東武ホテル（東京都中央区）において国立がんセンター主催のシンポジウムに出席し、がん治療専門医との日米における研究体制の違い等について意見交換を行った（参加者100名）。

1 1月13日は千葉大学医学部附属病院（千葉市）において研修医等を対象に分子標的治療を主題とした講演を行い、意見交換の後、病院内の視察を行った。

1 1月16日は千葉大学（千葉市）が主催するシンポジウムに参加し、関連分野の研究者と意見交換を行った。

6. 共同研究課題の成果

本研究班の目的は、院内がん登録システムの開発を通じて、登録情報の活用ががん診療の質的向上と均てん化に資することを実証することである。このようなシステムの構築によりがんの臨床研究や診療パフォーマンスの評価を推進することが容易となる。

登録システムには、精度の確保と同時に、医師や診療情報管理士の入力負担を軽減するという相反する課題が存する。本研究班では当初より電子カルテ、病院情報システムや保険請求事務(DPC)等の情報発生源からの自動取り込みによる負担軽減を図ってきた。この際、多くのシステムにおいてICD-10コードが用いられており、国立がんセンターが配布するICD-O3準拠のHosCan-Rとデータ互換を維持するために今年度変換ソフトを開発し配布した。またHosCan-Rには診療成績評価に必須の生存率統計解析機能がないことから、予後情報や病歴データ等臨床研究に必須のデータを各医療機関の診療科が自由に登録データに追加して診療のクオリティ評価に役

立つよう開発を進めた。また電子カルテをはじめ病院情報システムから固有形式の診療データを取り込む際、属性情報を付加することが必須であり、XML形式の情報交換及び使用許諾管理の標準規格を策定しデータ変換プログラムを用意した。上記規格化および開発したプログラムはがん診療向けとして本邦初の成果である。

以上の仕組みにより、多様な情報源から登録情報を HosCan-R に集約し、研究班で開発したシステムを用いて診療の質とパフォーマンスを評価することを通じて、優れたがん臨床研究推進のための病院間での情報共有が可能となり、併せて地域がん診療連携拠点病院間の医療関係者の交流も図ることができるようになった。

今回招へいした Dr. A. F. Gazdar は、癌の生物学者で、とくに肺癌の発生、分子生物学的な研究においては世界的にも指導的な立場にある研究者である。加えて日本との繋がりが強く、多くの日本人研究者を育て、また当千葉県がんセンターとも、肺癌の分子生物学的研究において、共同研究を行って来た実績がある。肺癌の分野においては、p53 変異や、LOH の研究、さらには小細胞癌のマーカーである Pro-GRP の発見に指導的な功績を収めてきたことは広く認識されている。最近では EGF レセプターの変異と分子標的治療薬である イレッサ の関係などにも、多くの功績を収めてきた。

このように世界的に著名な研究者を招へいすることで、米国と日本の「がん臨床研究」ならびに「分子標的治療」分野について、現状とこの領域における発展の方向について、地域がん診療連携拠点病院を始め多くの現場医療者と意見交換した結果、今後の示唆を得ることができた。

すなわち、これまで有効な治療方法が得られてこなかった固形がんへの取り組みにおいて、組織型別に多数の候補薬剤のスクリーニングを行い、多施設共同研究を通じて薬効の検定を実施することにより最良の薬剤を選択していくプロセスを構築することがこの分野における米国の進歩をもたらしていることである。このようながん臨床研究のあり方を本邦においても構築に向けて努めていくこと、またそのために拠点病院の連携の仕組みを活用し、さらに病院共通のソフトウェアにより共同研究を支援して聴くことが重要であると考えられた。

7. 成果の評価

固形腫瘍分野における分子標的治療の開発は日米ともに最重要課題分野となっており、多施設の共同研究の知見とエビデンスをいかに集約し臨床応用に結びつけて行くかの手腕が問われている。研究者と医療者との距離を縮め、臨床の分野では治療効果の判定を適切に実施し、開発の現場に副作用情報を還元し、双方で情報を共有できるための基盤開発が成功の鍵を握っていることは明白であり、本研究班が開発するソフトウェアの果たすべき役割について多くの示唆を得ることができたことが今回の共同研究の成果であると評価できる。また地域がん診療連携病院の医療従事者間でこのような場を共有できたことが今後の活動に良い効果を生むことを確信した。

主任研究者 千葉県がんセンター センター長 竜 崇正

8. 外国人研究者のレポートは別紙のとおり

Molecular targeting therapy in lung cancer

Adi F. Gazdar, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA

It is estimated that there will be about 1.2 million cases of lung cancer in the world this year, about 90% of whom will die from their disease. Unfortunately conventional forms of cytotoxic therapy offer little hope for making major advances in survival. However, targeted therapy, either in the form of single agents, agents combined with conventional therapies, or combinations of targeted agents, offer great promise.

Much of our optimism stems from recent studies with small molecule reversible inhibitors of the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor (EGFR). Current data with EGFR inhibitors has augmented our knowledge on therapeutic intervention in epithelial cancers specifically that directed against the receptor tyrosine kinases. It has led to the realization that only a subset of patients benefit from these agents, and clinical and molecular characteristics of the tumor can predict for treatment outcomes. Tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy of NSCLC offers prospects of a high frequency of clinical responses, which are occasionally dramatic in extent and duration, even with bulky or metastatic tumors. However, the finding of both primary and secondary mechanisms of resistance demonstrates the necessity to develop methods to circumvent such resistance including novel, more potent agents or drug combinations that are efficacious against resistant tumors. In addition, ethnic differences in polymorphisms, mutation frequencies, response to agents and toxicities add to the complexity of the problem.

After the discovery of EGFR tyrosine kinase domain mutations, it was believed that the single most important molecular predictor had been discovered. While this may remain true, the intervening three years has taught us that the situation is much more complex than initially envisioned. In particular, increased copy number of the EGFR gene may also play a pivotal role. Multiple other factors influence response. However, no single factor is completely predictive for sensitivity or resistance. The decision to use TKIs must be determined by a combination of clinico-pathological findings, prior therapy (if any), and specific molecular markers. For selection of initial therapy with TKIs, mutation status, mutation type, gene copy number and KRAS mutation status appear to be of critical importance. For tumors that recur or progress after initial response to TKIs, MET amplification status and presence of secondary resistance associated EGFR mutations may determine selection of therapy either with a MET inhibitor or irreversible TKI. While FDA approval of these drugs is still awaited, they offer hope for successful treatment of secondary resistance.

Most adenocarcinomas arise from the peripheral airways, and they express the lineage specific marker TTF1. The recent finding that lineage specific markers including TTF1 can function as oncogenes opens up a whole new area of potential therapeutic targets.

Many other targets are under investigation, especially angiogenesis, but intense efforts have centered on the kinases and other signaling pathways. Of interest, many of the abnormalities identified in tumors commence during the lengthy preneoplastic process, thus offering targets for therapy as well as for chemoprevention.

Much of the current focus of targeted therapy has been on adenocarcinomas, with other forms of lung cancer getting scant attention. Adenocarcinomas are highly heterogenous, while squamous cell carcinomas (SCC) are relatively homogenous, offering a more uniform target for therapy. The recent finding that PI3 kinase pathway is upregulated (via amplification of PIK3CA gene) in a high percentage of

SCC tumors offers hope of targeting this pathway or via its downstream effector Akt. While many trials have yielded negative results, the search for effective targets in small cell carcinoma continues.

A host of pharmaceutical and biotechnology companies have produced a seemingly endless supply of such agents that are currently in clinical or preclinical testing. Our challenge for the future will be to determine the best agents and combination of agents and the clinical scenarios in which they are effective. The age of individualized therapy based on genetic, clinical and molecular parameters is rapidly approaching.

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

所属・職名：Rochester Methodist Hospital , Mayo Medical Center

Nurse Manager—Hematology

ロチェスター メイヨメディカルセンター メゾディスト病院

血液科 看護師長

氏 名：DeWayne N. GALLENBERG

デヴァイン N ガレンバーグ

2. 主任研究者

所属・職名：千葉県がんセンター 緩和医療科部長

氏 名： 渡邊 敏

受入研究者

所属・職名：千葉県がんセンター センター長

氏 名： 竜 崇正

3. 招へい期間

平成19年11月7日～平成19年11月16日（10日間）

4. 共同研究課題

在宅医の早期参加による在宅緩和医療推進に関する研究

5. 研究活動の概要

11月8日は都内において、慶応義塾大学看護医療学部の講師及び学生を交えて米国メイヨクリニックにおける看護、教育制度について意見交換した。

11月10日は「千葉国際がんシンポジウムイブニングセミナー」において、米国における外来化学療法看護と患者ケアに関するシンポジウムを開催した。

(参加者 320名)

11月12日13:30から、千葉大学大学院看護学研究科の学生を対象に米国における外来化学療法 看護、家族の支援体制、看護教育システムについて講演会及び意見交換を行った。(参加者：40名)

同日18:00から、千葉県がんセンターにおいて医師、看護師、薬剤師、栄養士等を対象に化学療法看護と患者ケア、家族支援、看護師のキャリアアップ支援について講演会及び意見交換を行った。(参加者：100名)

11月13日10:00から、千葉県がんセンター視察及び米国における緩和医療について意見交換を行った。(参加者：10名)

11月14日17:00から、亀田メディカルセンターにおいて、施設の視察と同施設の医師、看護師、栄養士、薬剤師、検査技師、事務職の他、近隣施設の医療関係者を対象に米国における医療、看護体制、看護教育について講演会及び意見交換を行った。

6. 共同研究課題の成果

在宅緩和ケアの充実化・普遍化を推進する上で、在宅緩和医療の一つである外来化学療法の果たす意義は重要である。手術や化学療法で完治を望めないとしても、最期まで、がん治療を望む患者は少なくなく、在宅でがん治療を継続し、がんの痛み等の症状コントロール（緩和医療）と並行して行うことが求められている。これは、がん患者の精神的安定と家族の安心感、満足感につながる。これを実施するにあたり、在宅緩和医療システムの中で、外来化学療法についての知識・技術と緩和医療の技術の向上が必要と考える。

千葉県がんセンターは25床からなる通院化学療法室を有しており、年間8700件もの治療が行われている。分子標的製剤をはじめとした優れた薬剤が数多く開発され、また同時に支持療法の進歩や医療制度の変遷、治療目的の拡大に伴い、化学療法は急速に入院から外来にシフトしている。更に患者のQOL (Quality of Life) が重要視され、規制の多い入院生活の中で治療を継続することより、住み慣れた環境で家族と共に闘病することを望む患者が

増えていることも、外来化学療法の増加に拍車をかけていると考える。増加し続ける外来化学療法を、安全かつ効率的に行うシステムを構築し、副作用や合併症を抑えて患者が安心して治療を受けられるために、当センターでは以下のような取り組みを行っている。

治療プロトコールの整備：各診療科のプロトコールは、専門委員会で審査され、承認されたレジメンだけが登録され投与可能としている。化学療法を安全に行うには、有害事象発現時に早期に対応することが望ましく、そのためには、医師の個人的な裁量により治療法が決定されることは避けるべきである。抗がん剤の溶解液、量、投与方法等を統一し、投与中の安全管理、副作用対策を容易に行うことを可能にし、治療の安全性や業務の効率性の向上に大きく寄与した。

セルフケア支援：投与後、時間の経過とともに嘔気・嘔吐、骨髄機能の低下による易感染状態、口内炎等の多様な副作用が発現する。患者は自宅で、その対応方法を理解し対処せざるを得ない状況になる。そこで、副作用の発現形態や対処方法を具体的に提示したセルフケア教育用ツールの活用、患者が自分の副作用の出方を理解でき、次の治療時に予防的に対処できるように活用するための副作用チェックシート、患者対象の勉強会を開催した結果、患者がセルフケアを自発的に行えるようになった。

教育システムの整備：化学療法に関わるスタッフには幅広い専門的知識が求められる。がん化学療法の専門的な知識と最新の情報を習得する目的で、千葉県がんセンター看護職員を中心に地域の医療関係者への参加も呼びかけ、がん化学療法に関する各種教育セミナーを毎月開催した。研修時の資料は、患者から得た副作用データを基に、有効な前投薬や投与方法、副作用を基づいたレジメンの修正。mFOLF0X6 の過敏症の減少、ビノレルビンやエピルビシンの血管炎の減少、FEC100 療法では、大規模臨床試験のデータ上、Grade 3 以上の嘔気嘔吐の発現率が 34.2% に対し、千葉県がんセンターでは 2% に止まっていることを示す等、実際の症例を示しながら教育した結果、抗がん剤治療中の管理、副作用の発現機序を理解し、患者指導が実施できるようになった。

在宅でがん治療を継続し、がんの痛み等の症状コントロール（緩和医療）と並行して行うことが求められている中、外来化学療法は、患者のトータルケアを目指すための、医療チームやセンター内の各部門との強調は必須であると考え

積極的に取り組んできた。

そこで、外国人研究者を招へいし、米国と日本の「在宅緩和医療」ならびに「外来化学療法」について、現状の取り組みと、この領域における今後の発展の方向について、現場の医療者と討論した結果、今後の示唆を得ることができた。米国では化学療法における副作用のマネジメントは、ここ数十年間にわたって経験や研究が積み重ねられているが、包括的ながん看護においては重要な課題であり続けている。ごく普通におこる副作用の多くについても、効果的な看護手技についての信頼できる研究結果はなく、看護ケアの多くの状況で経験と意見の一致が重要視されている。

最も研究され、定量化できる症状マネジメントは、吐き気と嘔吐のマネジメントに関するものである。5-HT₃拮抗剤の効果とこれに類似した薬剤の対応する長所と短所については、他の補助的な制吐剤の効果のように、十分に述べられ、議論されてきた。近年のマネジメントの実践では、1. 各治療レジメンに関連する制吐剤療法のプロトコール化、2. ケアの現場で最良の実践を保証するためにオーダー入力システムを含む正しいプロトコールのオーダープロセスを定着させること、3. 嘔気・嘔吐コントロールにおけるNK1受容体拮抗剤の役割、4. 難治性の嘔気・嘔吐やこれらを引き起こす可能性のある化学療法への取り組みなどが注目されている。口内炎予防と管理は、現在でも経験と意見の一致が重視されています。近年の包括的な文献では、現状のどの口内炎マネジメントや予防プログラムも従前のものと大差なく、現存するどの特別な製剤やレジメンについても説得力のある証明はされていないと述べられている。日和見感染のマネジメントと多剤耐性微生物のコントロールは、未だ病院にとって困難な問題であり、病院それぞれの細菌叢の耐性パターンを継続的に評価する感染制御システムは、抗生物質の使用を最小にし、抗菌薬治療の有効性を最大にするのに不可欠なものである。抗菌薬治療のプロトコールと積極的サーベイランス、さらに多剤耐性微生物をもつ患者の隔離といった実践は効果的である。

化学療法により患者に発生した全ての副作用のデータを把握し、医師、看護師、薬剤師等で継続的な改善がなされるようにプランを立て問題解決に努めているとのことである。

また、医療者や患者への教育についても教育、診療、研究を通じ医療レベルの向上のための新たなプログラムの構築と既存のプログラムの改善しており、化学療法の副作用軽減、事故の防止の観点から様々な専門科からなるチームでより安全に化学療法が提供できるように努めていた。化学療法の開発においては医療者側の満足ではなく、患者に有益であるかを検証するために患者満足度調査を実施し、満足度が向上していると報告があった。医師、看護師、薬剤師等複数の医療チームで連携を強化し、安全な化学療法を提供することが重要であるとのことだった。

米国と千葉県がんセンターにおける化学療法の取り組みは、ほぼ同様に医療チームの連携と協調を強化すること、副作用を最小限に留めるために副作用の観察とデータ収集、国内外の文献からの情報収集を行い、科学的根拠に明らかにして副作用対策をしているという結果が得られた。

外来化学療法を受ける患者の安全を守るためには、副作用症状を予防することは勿論、患者自身のセルフケア能力をどのように支援するかが重要な課題となってくる。患者が、副作用の予防や対処を自分自身で行うことができ、治療後の生活を安心して構築できるような、セルフケアの支援が重要である。また、副作用への対処や日常生活の工夫を行いながら過ごすことは、患者にとって以前の生活様式と大きく異なることが多く、何らかの不安やストレスを感じていることが多い。患者個々の生活様式や家族背景などのサポート状況、価値観や信念、パーソナリティなどを理解し、包括的な支援体制を整備していくことで、患者が主体的に治療参加できるようにしていくことが重要である。

この取り組みを通して、千葉県と周辺地域がん診療連携拠点病院のがん診療のレベルアップにつながり、がん治療の均てん化に貢献するものとする。

7. 成果の評価

外来化学療法における副作用対策は日米共にエビデンスに基づき科学的に対処している。患者の副作用を今まで以上に詳細に情報を収集し、国内外の文献や専門学会等から最新の情報を得て患者が安全に化学療法を継続できるようにした。

医療者への教育について、月例として化学療法について、薬剤の基本的な知識、

副作用とその対処方法、患者の意思決定への援助等について教育プログラムを作成し、近隣の医療者も含めた教育を開始した。

化学療法に関する患者満足度調査の実施も重要と考えるが今後の取組として考慮していきたいと考える。

主任研究者 千葉県がんセンター 緩和医療科 部長 渡辺 敏

8. 外国人研究者のレポートは、別紙の通りです。

SYMPTOM MANAGEMENT IN CHEMOTHERAPY: CURRENT PRACTICES AND TRENDS

DeWayne Gallenberg, RN, MS, OCN*
Department of Nursing, Mayo Clinic
201 W. Center St., Rochester, MN, USA, 55901

Despite decades of experience and research, the management of chemotherapy side effects remains a challenging component of comprehensive cancer care. Definitive research on effective techniques is not available for many of the most commonly experienced chemotherapy-related problems, and many aspects of care are guided by experience and consensus opinion.

Probably the best researched and most quantifiable aspect of symptom management is the area of management of chemotherapy-related nausea and vomiting. The effectiveness of 5-HT₃ antagonists and the relative advantages and disadvantages of the different drugs in this class have been well described and debated elsewhere, as have the roles of other adjuvant antiemetics. Current practices focus on a protocolized approach to antiemetic therapy tied to the emetogenic potential of each therapy regimen, imbedding the process of ordering the correct protocol within order entry systems to assure that best practice is routinely delivered at the point of care, the role of neurokinin-1 receptor antagonists in a comprehensive nausea and vomiting control protocol, and how to address refractory nausea and vomiting or those regimens anticipated to be hyperemetogenic.

Management of cytopenias related to chemotherapy has progressed on some fronts and remains problematic on others. Many hematology and BMT dose-intensive regimens now include the use of colony-stimulating factors. Use in solid tumor settings is more controversial. Management of anemia has also become more controversial, with recombinant erythropoietin products being linked to increased thrombosis and hypertension. No products currently available for stimulation of platelet production have found a routine niche in care, and research in this arena continues.

Prevention and management of stomatitis continues to be guided primarily by experience and consensus opinion. A recent comprehensive literature review has shown that while nearly any consistently applied program for stomatitis management and prophylaxis is superior to no such program, no compelling evidence for any particular product or regimen exists.

Management of opportunistic infection and control of multi-drug-resistant organisms remain a difficult issue in the hospital setting. A monitored infection control system with ongoing evaluation of resistance patterns of local flora is essential to minimize antibiotic use and maximize effectiveness of therapy. Antibiotic protocols and aggressive surveillance for and isolation of patients with resistant microorganisms interface effectively with such practices.

Evolving targeted therapies have introduced new symptom management challenges.

The development of effective monoclonal antibody therapies has led to the recognition of the problem of cytokine release syndrome. Prolonged infusion times and judicious use of corticosteroids have been important in helping to safely provide therapy in this setting.

Agents that bind or inhibit epidermal growth factor receptors have led to the emergence of mild to profound skin rashes, many of which are refractory to previous interventions aimed at such problems. Current management practices are evolving.

Finally, anti-VEGF agents have been associated with increased risk of bleeding.

Education of patients regarding the use of pressure to control bleeding episodes and the need for patients to seek immediate care in the event of sustained bleeding is essential to maximize patient safety in the face of these challenges.

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 : オレゴン健康科学大学 教授 (臨床研究教授)

Oregon Health & Science University

Professor (Clinical. Research Professor)

氏名 : W. アーチー ブライヤー 博士 Dr. W. Archie Bleyer

2. 主任研究者・受入研究者

所属・職名 : 国立がんセンター中央病院 第二領域外来部 小児科医長

氏名 : 牧本 敦

3. 招へい期間

平成20年1月24日 ~ 平成20年1月29日 (6日間)

4. 共同研究課題

1. 日本における系統的小児がん治療開発体制の整備
2. 思春期・若年成人の悪性腫瘍の治療開発

5. 研究活動の概要

1月24日は、成田空港にてBleyer博士を出迎えた後、電車移動中に我が国の多施設共同臨床試験の状況について、また滞在中の活動について、牧本から概説を行った。

1月25日は、国立がんセンター中央病院小児科において、日本ユウイング肉腫研究グループ(JESS)の特別講演として、“Ewing Sarcoma between Age 15 and 30: The U.S. Experience”をテーマとした講演をいただいた。

また、その後、キリンファーマ株式会社本社に関連する研究者を招き“Clinical Trials of New Agents in Adolescents and Young Adults with Cancer”と題した講演をいただき、研究者との議論を行った。

1月26日は、慶應義塾大学にて、小児固形がん臨床試験共同機構の総会が行

われ、特別講演として“Cancer Clinical Trials in the U. S. Experience: Benefit vs. Trial Activity”と題した講演をいただき、150名以上の研究者が拝聴した。我が国における多施設共同臨床試験のあり方についても貴重な意見が得られた。

1月27日は、サンケイプラザにて、小児がん一般向け講演会「思春期がんを生きる」に出席いただき、“Adolescents and Cancer: Need for Change and the Global Context”と題した講演をいただくと共に、有識者を交えたパネルディスカッションにも参加いただき、約120名の参加者と共に議論を行った。

1月28日には、小児科スタッフ（牧本敦、細野亜古、辻尚子、荒木夕宇子）と会議を持ち、我が国の現状と国立がんセンター中央病院における臨床試験活動について概説した後、小児がんデータセンタースタッフ（木原美和、高井理恵子）との会議および個別の面談を持ち、臨床試験のあり方について議論した。

6. 共同研究課題の成果

以下の1,2に掲げる共同研究課題について、Bleyer博士と共に議論と検討を行い、これまで進めてきた我々の研究の方向性が誤っていなかった事が確認できた。

1. 日本における系統的小児がん治療開発体制の整備

臨床試験体制の構築が遅れていた我が国では、特に小児悪性固形腫瘍の多施設共同臨床試験においては、主任研究者が行っている研究活動に依存してきたのが現状であった。これまで、疾患特異的なグループを形成して進んできた多施設共同臨床試験による治療開発を、さらに効率的かつ体系的に進めるためには、米国にならった国家規模の多施設共同臨床試験グループの設立が必要であり、Children's Oncology Groupの設立に貢献したBleyer博士より得た経験と方法論が活かされると期待される。この経済的基盤の確立に関しては、国家予算のみならず、一般社会からの寄付や企業寄付を集積するシステムをも視野に入れた活動が必要であることも再認識された。

2. 思春期・若年成人の悪性腫瘍の治療開発

Bleyer博士は、現在米国および我が国で問題となっている思春期・若年成人（AYA）の悪性腫瘍領域における第一人者でもある。AYAの悪性腫瘍は当該班の研究対象である横紋筋肉腫やユーイング肉腫を含むものであり、我が国では、小児医療が15歳未満を対象とすることもあって、これまで進歩していなかった分野である。このような問題解決策として、全国がんセンター協議会やがん拠点病院を中心とする、小児科、外科、整形外科、血液内科などの連携とグループ化、および情報共有が必要であることが明らかとなった。また、一般向け講演会における一般社会人の方々との議論を通じて、今までスポットの当たらなかった当該分野において、社会的関心は非常に強いものであると判断された。今後、社会活動としての支援活動の方向性も積極的に考慮すべきであると考えられた。今後もE-mail等を通じた議論を継続することによって、当該研究班で掲げる研究課題を飛躍的に推進させることが期待される。

以上の研究成果の全ては、当該外国人招へい事業による Bleyer 博士の招へいがなければ得られなかったものであり、この事業による小児がん研究への貢献度は計り知れないほど大きいと評価する。

7. 成果の評価

再発小児悪性固形腫瘍を主な対象として、治癒を目指し得る治療の開発を目的とした第 I/II 相臨床試験を実施する。このような早期治療開発を効率的かつ包括的に行うシステムとして、米国では Children's Oncology Group (COG) という国家規模の多施設共同臨床試験グループを組織している。Bleyer 博士は、この COG の前身であった Children's Cancer Group (CCG) の Chairman を務め、COG の結成に尽力された立役者であり、治療開発を効率的・系統的に行うための多施設共同臨床試験グループの整備に関し、御自身の知識と経験から、医学的および社会科学的な解決策を提示され、非常に感銘を受けた。

また、Bleyer 博士は、現在米国および我が国で問題となっている思春期・若年成人 (AYA) の悪性腫瘍領域における第一人者であり、この分野は当該班の主な研究対象である横紋筋肉腫やユーイング肉腫を含むものであり、当該班研究で実際に行っている臨床試験の内容や臨床試験体制、引いては、我が国に於ける AYA 医療の充実および AYA 研究組織の立ち上げ、具体的な国際共同研究に対する具体的な助言指導も得られた。

特に、多施設共同臨床試験組織 (グループ) のあり方については、今後、当該研究班を中心により対象疾患と参加施設を広げ、全国多施設臨床試験グループの形成を目指している関係上、そのカウンターパートとなりうる上記 Children's Oncology Group の詳細な情報をおかつての Chairman から直接得られた事はこの上ない成果であった。今後、小児がん患者に対して、より効果的な治療開発を行いうる臨床試験基盤のさらなる整備と、科学的に質の高い臨床試験の遂行を目指していく上で、当該外国人招へい事業で得られた上記成果を直接的に取り入れ、生かしていく予定である。

主任研究者 牧本 敦

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

AYA Cancer Campaign Launch in Japan

Dr. Bleyer spent four days in Tokyo helping launch a national AYA campaign to support AYA patients with cancer. He presented at each of the following meetings (title of presentations in *italics*):

- Japan Ewing Sarcoma Study (JESS) Group

Ewing Sarcoma between Age 15 and 30: The U.S. Experience

- Annual Meeting of the Japanese Children's Cancer Study Groups, including JESS, JRSG (rhabdomyosarcoma), JPLT (liver tumors), JNBSG (neuroblastoma), JWiTS (Wilms' tumor), and JPBTC (brain tumors)

Cancer Clinical Trials in the U.S. Experience: Benefit vs. Trial Activity

- Kirin Pharma Co. Senior Staff Meeting

Clinical Trials of New Agents in Adolescents and Young Adults with Cancer

Following the meeting, Dr. Bleyer provided a copy of his slides and reprints of pediatric Phase 1 trials reviews that have AYA relevance

- Living through Adolescent Cancer, Support Unit for Childhood Cancer with Effective Strategy and Solution (SUCCESS)

Adolescents and Cancer: Need for Change and the Global Context

Dr. Bleyer also participated in a panel discussion that included a representative of the Ministry of Health, Labor and Welfare, AYA cancer survivors, parents of AYAs who died of cancer, and a Catholic sister and long-time children's hospitals volunteer (Kathleen Riley)

He also held separate meetings with

- National Cancer Center Pediatric Hematology-Oncology staff
- Individual leaders of the Japanese Cancer Groups

Keizo Horibe, MD, Director, Clinical Research Center, Head, Department of Pediatrics, National Hospital Organization, Nagoya Medical Center

Following the meeting, Dr. Bleyer provided Mr. Horiba with data on therapeutic and non-therapeutic study entries by member institutions of the Children's Oncology Group

Hideo Mugishima, MD, PhD, Professor and Chairman, Dept. Pediatrics, Nihon University School of Medicine

Yasuhide Hayashi, MD, PhD, Director, Gunma Children's Medical Center

Jun-ichi Hata, MD, PhD, Honorary President, National Center for Child Health and Development, Professor Emeritus, Keio University

- Leader of the non-profit organization (NPO) Asian Children's Care League (ACCL)

Kazuyo Watanabe

- Representatives of Aflac Japan who work in the Offices of Yoshimori Otake (past President of Aflac Japan) and Toru Tonoike

Yumiko Nishioka

Yukakao Yaguchi

- Executive staff of Kirin Pharma Co., Ltd.

Masachi Wakabayashi, Manager, Tokyo Branch

Toyohiko Moriguchi, Senior Manager, Oncology Promotion Section

Hideaki Nomura, G-CSF Product Manager, Oncology/Immunology Section

Following the meeting, Dr. Bleyer provided Mr. Nomura with data on drug clearance in children and adolescents of high-molecular weight agents like G-CSF and epoetins

Kazuteru Tsutumi, Sales & Marketing

- Representative of Wyeth Oncology, Japan

Yutaka Hasegawa, PhD, Oncology Pharmacovigilance Dept., Wyeth K.K.

W. Archie Bleyer, MD.



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： National Comprehensive Cancer Network Senior Vice President
全米がん情報ネットワーク 副総裁

氏 名： Joan McClure ジョアン マクルーア

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 20 年 1 月 24 日～平成 20 年 1 月 27 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. 研究活動の概要

1 月 26 日、27 日、都市センターホテルにおいて、「薬物療法、がん緩和ケア治療、治療効果予測」と題した、公開研究会を行い、両日あわせて 300 名程度の医師及び医療従事者がこれに参加した。

6. 共同研究課題の成果

日本乳がん情報ネットワークは、米国 NCCN と連携し、乳癌診療を中心に、NCCN ガイドラインの翻訳及び WEB での閲覧システムを構築し、世界の標準治療の内容を遅滞なく入手可能とした。また、日米ガイドラインの比較検討を行い、我が国のガイドライン策定における問題点と解決策を検討してきた。昨年度は、手術、放射線治療をテーマに、国際研究会を開催したが、本年は、薬物療法に関し、同様の研究会を企画した。特に、ハーセプチンなどの分子標的治療薬や新規化学療法剤の開発費は膨大であり、高額な薬剤費は医療費の高騰に拍車をかける要因となりつつある。有力な抗癌剤が次々と登場する中で、癌の特性や、患者個々の価値観に照らし合わせ、個別化治療をどのように展開するかということも、NCCN ガイドライン策定委員と討論した。また、ガイドラインの遵守率

やアウトカム測定、Quality Indicator による質の評価（病院間の比較検討）なども今後の課題と考え、米国における現況を紹介された。さらに、外科医が中心の癌医療は、ついつい診断から初期治療までに焦点が当てられるが、「難民」扱いされているのは、再発患者や、緩和ケアを必要とする患者であり、診断、初期治療、再発治療に加え、緩和ケアも一連のものとして、本プログラムを編成した。

医師のみならず、看護師、薬剤師、或いはヘルスケアプロバイダーも交えた活発な討議を行った。

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）

マクルーア女子からは、がん治療をいかに評価するかというガイドラインのアウトカムについて貴重な意見を頂き、本研究課題に反映することができた。

主任研究者 中村 清吾

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

Name: Joan McClure

Current Employment and Status: National Comprehensive Cancer Network Senior Vice President

Research Subjects: how to evaluate cancer therapy, outcome analysis of guidelines

Research Achievements:

The NCCN has been preparing the breast cancer database since 1997, and more than 34,000 cases have been registered from 13 NCCN institutions and 8 community institutions.

The patients are classified into the following four categories for analysis.

- All NCCN patients (n=29,047)
- Medicare (n=6,585) : patients aged ≥ 65 years
- Private large-scale MCOs (n=10,893)
- Others (n=4,635)

The distribution of age at the time of breast cancer diagnosis peaks in fifties in NCCN patients, being earlier than in other populations. This is considered to reflect the highly-educated and rich characteristics of the NCCN patients. Stage I or II is most common as the disease stage at the time of diagnosis. Comorbidity is also less frequently found in the NCCN patients than in other populations. The stage of breast cancer found by check-up mammography is also usually Stage 0 or I, being rarely Stage II.

When it was surveyed whether the therapy conforming to individual recommendation content is performed, the mean compliance rate at each medical institution ranged from 81 % to 91 % in Category 1 and from 59 % to 73 % in Category 2A.

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： medical professor at Stanford University
スタンフォード大学 医学部教授

氏名： Robert W CARLSON ロバート カールソン

2. 主任研究者

所属・職名： NPO 法人 日本乳がん情報ネットワーク代表理事
氏名： 中村 清吾

受入研究者

所属・職名： NPO 法人 日本乳がん情報ネットワーク代表理事
氏名： 中村 清吾

3. 招へい期間

平成 20 年 1 月 24 日～平成 20 年 1 月 27 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. 研究活動の概要

1月26日、27日、都市センターホテルにおいて、「薬物療法、がん緩和ケア治療、治療効果予測」と題した、公開研究会を行い、両日あわせて300名程度の医師及び医療従事者がこれに参加した。

6. 共同研究課題の成果

日本乳がん情報ネットワークは、米国 NCCN と連携し、乳癌診療を中心に、NCCN ガイドラインの翻訳及び WEB での閲覧システムを構築し、世界の標準治療の内容を遅滞なく入手可能とした。また、日米ガイドラインの比較検討を行い、我が国のガイドライン策定における問題点と解決策を検討してきた。昨年度は、手術、放射線治療をテーマに、国際研究会を開催したが、本年は、薬物療法に関し、同様の研究会を企画した。特に、ハーセプチンなどの分子標的治療薬や新規化学療法剤の開発費は膨大であり、高額な薬剤費は医療費の高騰に拍車をかける要因となりつつある。有力な抗癌剤が次々と登場する中で、癌の特性や、患者個々の価値観に照らし合わせ、個別化治療をどのように展開するかということも、NCCN ガイドライン策定委員と討論した。また、ガイドラインの遵守率

やアウトカム測定、Quality Indicator による質の評価（病院間の比較検討）なども今後の課題と考え、米国における現況を紹介された。さらに、外科医が中心の癌医療は、ついつい診断から初期治療までに焦点が当てられるが、「難民」扱いされているのは、再発患者や、緩和ケアを必要とする患者であり、診断、初期治療、再発治療に加え、緩和ケアも一連のものとして、本プログラムを編成した。

医師のみならず、看護師、薬剤師、或いはヘルスケアプロバイダーも交えた活発な討議を行った。

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）

Dr. Carlson からは、浸潤癌に対する補助療法及び転移性乳癌に対する内分泌療法についてご講演頂き、本研究課題に反映することができた。

主任研究者 中村 清吾

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

Name: Dr. Robert W CARLSON

Current Employment and Status: medical professor at Stanford University

Research Subjects: adjuvant therapy against infiltrating cancer, endocrine therapy against metastatic breast cancer

Research Achievements:

Adjuvant therapy against infiltrating cancer:

In adjuvant therapy, various chemotherapy regimens can be selected by stratifying the risk factors. It is recommended to use Herceptin in a high-risk case with over-expression of HER2, and hormone therapy is recommended when hormone sensitivity is observed.

Summary of endocrine therapy against metastatic breast cancer:

1. Effective only in ER- or PgR-positive patients
2. Endocrine therapy shows a high response rate and a long-term effect.
3. Duration of effect is longer with endocrine therapy than with chemotherapy.
4. Endocrine therapy is less toxic than chemotherapy.

There are no marked differences among multiple hormone therapies. Which hormone preparation to be selected should be decided based on individual toxicities.

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： medical professor at Northwestern University

ノースウェスタン大学 医学部教授

氏名： William John Gradishar ウィリアム ジョン グラデシヤー

2. 主任研究者

所属・職名： NPO 法人 日本乳がん情報ネットワーク代表理事

氏名： 中村 清吾

受入研究者

所属・職名： NPO 法人 日本乳がん情報ネットワーク代表理事

氏名： 中村 清吾

3. 招へい期間

平成 20 年 1 月 24 日～平成 20 年 1 月 27 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. 研究活動の概要

1月26日、27日、都市センターホテルにおいて、「薬物療法、がん緩和ケア治療、治療効果予測」と題した、公開研究会を行い、両日あわせて300名程度の医師及び医療従事者がこれに参加した。

6. 共同研究課題の成果

日本乳がん情報ネットワークは、米国 NCCN と連携し、乳癌診療を中心に、NCCN ガイドラインの翻訳及び WEB での閲覧システムを構築し、世界の標準治療の内容を遅滞なく入手可能とした。また、日米ガイドラインの比較検討を行い、我が国のガイドライン策定における問題点と解決策を検討してきた。昨年度は、手術、放射線治療をテーマに、国際研究会を開催したが、本年は、薬物療法に関し、同様の研究会を企画した。特に、ハーセプチンなどの分子標的治療薬や新規化学療法剤の開発費は膨大であり、高額な薬剤費は医療費の高騰に拍車をかける要因となりつつある。有力な抗癌剤が次々と登場する中で、癌の特性や、患者個々の価値観に照らし合わせ、個別化治療をどのように展開するかということも、NCCN ガイドライン策定委員と討論した。また、ガイドラインの遵守率

やアウトカム測定、Quality Indicator による質の評価（病院間の比較検討）なども今後の課題と考え、米国における現況を紹介された。さらに、外科医が中心の癌医療は、つつい診断から初期治療までに焦点が当てられるが、「難民」扱いされているのは、再発患者や、緩和ケアを必要とする患者であり、診断、初期治療、再発治療に加え、緩和ケアも一連のものとして、本プログラムを編成した。

医師のみならず、看護師、薬剤師、或いはヘルスケアプロバイダーも交えた活発な討議を行った。

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）

Dr. Gradishar には、再発リスク評価と治療効果予測について、また、進行乳癌に対する化学療法について貴重なご意見を頂き、本研究課題に反映することができた。

主任研究者 中村 清吾

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

Name: Dr. William John Gradishar

Current Employment and Status: medical professor at Northwestern University

Research Subjects: Oncotype Dx for evaluation of recurrence risk and prediction of therapeutic effect, chemotherapy against advanced breast cancer.

Research Achievements:

Oncotype Dx for evaluation of recurrence risk and prediction of therapeutic effect

Oncotype Dx is an RT-PCR assay using formalin-fixed paraffin blocks. Patients are classified into low-risk, medium-risk and high-risk groups depending on the 21-gene recurrence score (RS). The target patients are those who are ER-positive and have no lymph node metastasis. In patients of NASBP B14, it was shown that the recurrence rate is different depending on RS and addition of chemotherapy decreases the recurrence rate in patients of B20 with high risk.

In Study SWOG8814 reported in SABCS 2007, the usefulness of Oncotype Dx was shown in postmenopausal patients with lymph node metastasis-positive and ER-positive breast cancer. The data show that also in lymph node metastasis-positive cases, chemotherapy is highly beneficial in the high-risk group but shows almost no benefit in the low-risk group.

Mammaprint is a 70-gene assay requiring a frozen section. In Europe, MINDAC Trial is being conducted to prove the role as a predictive factor.

Chemotherapy against advanced breast cancer

The problem in clinical practice is the complexity of disease status. The therapy is made complex by cerebral metastasis, post-operative adjuvant therapy, disease progression speed, patient's own selection, etc.

Recently, an extremely large number of options are available in the treatment of advanced/recurrent breast cancer, but it is important as future perspective to focus on molecular characteristics of cancer and look at which therapy is effective on which subtype.

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： medical professor at University of Tennessee Health
Science Center テネシー大学健康科学センター 教授

氏名： Mohammad JAHANZEB モハンマド ヨハンセブ

2. 主任研究者

所属・職名： NPO 法人 日本乳がん情報ネットワーク代表理事

氏名： 中村 清吾

受入研究者

所属・職名： NPO 法人 日本乳がん情報ネットワーク代表理事

氏名： 中村 清吾

3. 招へい期間

平成 20 年 1 月 25 日～平成 20 年 1 月 27 日(3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. 研究活動の概要

1月26日、27日、都市センターホテルにおいて、「薬物療法、がん緩和ケア治療、治療効果予測」と題した、公開研究会を行い、両日あわせて300名程度の医師及び医療従事者がこれに参加した。

6. 共同研究課題の成果

日本乳がん情報ネットワークは、米国 NCCN と連携し、乳癌診療を中心に、NCCN ガイドラインの翻訳及び WEB での閲覧システムを構築し、世界の標準治療の内容を遅滞なく入手可能とした。また、日米ガイドラインの比較検討を行い、我が国のガイドライン策定における問題点と解決策を検討してきた。昨年度は、手術、放射線治療をテーマに、国際研究会を開催したが、本年は、薬物療法に関し、同様の研究会を企画した。特に、ハーセプチンなどの分子標的治療薬や新規化学療法剤の開発費は膨大であり、高額な薬剤費は医療費の高騰に拍車をかける要因となりつつある。有力な抗癌剤が次々と登場する中で、癌の特性や、患者個々の価値観に照らし合わせ、個別化治療をどのよ

うに展開するかということも、NCCN ガイドライン策定委員と討論した。また、ガイドラインの遵守率やアウトカム測定、Quality Indicator による質の評価（病院間の比較検討）なども今後の課題と考え、米国における現況を紹介された。さらに、外科医が中心の癌医療は、ついつい診断から初期治療までに焦点が当てられるが、「難民」扱いされているのは、再発患者や、緩和ケアを必要とする患者であり、診断、初期治療、再発治療に加え、緩和ケアも一連のものとして、本プログラムを編成した。

医師のみならず、看護師、薬剤師、或いはヘルスケアプロバイダーも交えた活発な討議を行った。

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）

Dr. Jahanzeb には、再発乳癌の緩和医療へのギアチェンジについて貴重な意見を頂き、本研究課題に反映することができた。

主任研究者 中村 清吾

8. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。

Name: Dr. Mohammad JAHANZEB

Current Employment and Status: medical professor at University of Tennessee Health Science Center

Research Subjects: gear change of therapy against recurrent breast cancer to palliative therapy

Research Achievements:

Recurrent breast cancer becomes refractory as the therapy proceeds from the first-line therapy to the second and third-line therapy. The gradual shift from chemotherapy to palliative therapy is the concept in care of recurrent breast cancer patients.

At the time of recurrence or during the therapy after recurrence, it may be necessary to tell a bad news to the patients. On telling a bad news, it is recommendable to use the following SPIKES:

S: Getting the setting right,

P: What the patient perceives,

I: An invitation to share the news,

K: Giving the knowledge.

E: Empathizing and exploring the patient's emotions, and

S: Strategy and summary.

Most symptoms of end-stage cancer are uncontrollable. General symptoms of end-stage cancer include pain, anorexia, fatigue, dyspnea, constipation, gastrointestinal obstruction, anxiety and depression. The methods to manage these symptoms are specifically described in the guidelines, which are useful to clinicians.

Ⅱ 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: 国立がんセンター東病院・外来部頭頸科医師
氏名: 田原 信

2. 派遣先および研究指導者

国名: アメリカ合衆国 (United state of America)
所在地: テキサス州ヒューストン市 (Houston, Texas)
名称: MD アンダーソンがんセンター (MD ANDERSON CANCER CENTER)
職名: 腫瘍内科部長 (教授): Head, Division of Cancer Medicine
氏名: ワン・キー・ホン (Waun Ki Hong)

3. 主任研究者

所属・職名: 大分大学医学部医学科 臨床腫瘍医学講座 教授
氏名: 白尾 國昭

4. 派遣期間

平成19年9月29日～平成20年3月31日 (185日間)

5. 研究課題

がんの腹膜播種に対する標準治療の確立に関する研究

6. 研究活動の概要

ワン・キー・ホン教授の下においてがんの腹膜播種に対する標準治療の確立のため、今後注目すべき分子標的治療薬の治療開発の状況を把握し、本邦との相違を明らかにする研究を行った。以下に本研究活動の概要を述べる。

【背景】

腹膜播種を有するがんに対しての治療開発は、欧米でも進んでいない。この原因として腹膜播種は画像での評価が困難であること、また腹膜播種に伴う腹水、腸閉塞のために従来の抗がん剤(殺細胞性抗がん剤)投与が困難である場合も多いため、臨床試験の対象にならなかったことなどが考えられる。しかし、最近では毒性の少ない分子標的治療薬の開発が進み、生存へのベネフィットを証明するものまで出現している。分子標的治療薬単

独での抗腫瘍効果は従来の抗がん剤より高くなく、第Ⅲ相試験にて生存へのベネフィットを証明して、はじめて有用な薬剤と認められるようになった。すなわち、従来の抗腫瘍効果を surrogate endpoint として治療戦略を考えるのではなく、第Ⅲ相試験にて検証しなければその薬剤の有用性がわからない状況となった。したがって、今後の腹膜播種を有するがんに対する治療開発を考える上でもこの分子標的治療薬を無視できなくなっている。しかし、本邦での分子標的治療薬の開発・臨床への導入は、欧米から数年遅れている。この遅れの原因を解明することが、今後の本邦での治療開発には必要があると思われる。

【目的】

分子標的治療薬の開発がさかんな米国、その中でも特に治療開発に力をいれている MD Anderson Cancer Center (MDACC)にて、その治療開発の状況を把握し、本邦との相違を明らかにすること。

【方法】

Department of Thoracic/ Head and Neck Medical Oncology (3ヶ月)、Department of GI Medical Oncology(3ヶ月)において外来見学、カンファレンスへの参加し、MDACC の医師、薬剤師と意見交換を行い、医療システム、臨床試験システム、医療者の考え方を含めた治療開発の状況を本邦と比較検討した。

【結果】

I. 医療システムの違い

MDACC における雇用者は 2 万人以上であり、常に増加している。常に増改築し、がんセンターが大きくなっている。施設の増築の資金は、寄付金でまかなわれており、寄付金が病院経営に大きく貢献していることが判明した。また、各 department に MBA を取得した経営の専門家をおき、研究費、寄付、grant などをもとに、新たな治療開発の研究費に運用している。各 department 毎に数人の外部評価委員を設け、専門家としても厳しい評価がなされ、新たに補強すべき分野、人事などの助言がなされている。

患者への医療体制も本邦と大きく異なる。シスプラチンなど通常大量の補液を要する化学療法でも外来で行っており、入院は治療に伴う有害事象による緊急入院のみである。これは米国の保険事情と密接に関連しており、一日の入院費が約 30 万円程度と高額であることが大きな要因である。しかし、24 時間、365 日化学療法が可能な通院治療体制を構築しており、夜間、休日・祝日に外来化学療法が困難である本邦と大きな違いである。

入院患者は少ないので、スタッフの医師が当番制(7-10 日毎)にて行っているが、患者が緊急受診する時は、まず緊急センターにてセンター専属の医師が対応し、病棟に入院すると各部門の病棟当番医が対応するシステムとなっている。病棟当番医の時は、外来診療は基本的に閉じられている。

医師へのサポート体制も本邦と大きく異なっている。医師一人に自分自身専属の Physician assistant、Advanced clinical nurse がおり、外来受診時 Physician assistant、Advanced clinical nurse がまず診察し、医師に病歴を説明し、問題点を列挙し、医師が患

者を診察する前に治療の方向性のある程度決めることが可能になる。たとえば、その患者にとって適格規準を満たす臨床試験があれば、事前に CRC に連絡し、自分が患者に説明した後すぐに補足説明してもらっていた。本邦のように、数日から一週間以上かけて適格規準を精査するのは大きく異なる。各部門に外来専属の薬剤師が常駐しており、医師への薬剤の相談、薬剤の補足説明、さらに抗癌剤レジメン投与用量入力などを行っていた。医師は、抗癌剤レジメン投与用量が入力されたシートを確認してサインするだけであった。数名次回の検査予約などは医師の3ヶ月後などの大まかな指示に従って Coordinator が患者と相談して決定していた。次回検査予約・要約の変更まで全て医師が行っている当院と大きな違いであり、非常に効率的であると思われた。

本邦でもよく問題となっている患者の待ち時間に関しては、むしろ MDACC の方が待ち時間が長いと思われた。患者来院すると、まず外来待合い室で待たされ、その後個室のブースに呼ばれ、そこで Physician assistant、Advanced clinical nurse の診察が行われる。個室のブースに呼ばれるまで一時間以上を要し、Physician assistant、Advanced clinical nurse の診察まで待たされることもしばしばであり、その後担当医が自分のブースに来るまでさらに一時間以上要することも多いので、患者にとって一日がかりの外来である。本邦のように予約時間通り、呼ばれないこと、長時間待たされることで苦情を訴える患者は少なく、長時間待たされることは当たり前と思っている印象であった。飛行機に乗って遠方から来院する患者には、外来が長引いて予約していた飛行機の変更が必要な場合は、専門部署が対応し、追加料金が発生する場合は、MDACC が持っている Grant から支払われることもあった。

患者の医師への態度も本邦と異なり、患者自身がインターネットで医師の経歴、実績、論文を読んで医師を選択していることが多く、「あなたを尊敬します」という患者の言葉をよく耳にした。最近では尊敬されなくなった本邦の医師は、今後尊敬されるような努力をすべきと感じた。

薬剤師は、外来棟に各部門毎に常駐しており、医師への薬剤情報の提供、医師が抗がん剤について説明した後の補足説明、抗癌剤投与用量の計算、チェックを行っていた。積極的に患者に関わっている印象であり、薬剤に関する情報は、薬剤師にまかせていた。

表1. MDACC と本邦の医療システムの相違

	MDACC	本邦(特に国立がんセンター)
雇用者	常に増加	増加しない(特に国立病院)
施設	常に増改築している	増改築はめったにない
運用資金	寄付で施設建築	病院が寄付を受け入れるシステムが確立していない
経営・運用	経営の専門家を各部門に配置(MBA を取得者が各 department に少なくとも一人)	事務(資格は不明)
外部評価委員会	あり(各分野の専門家が評価し、助言)	なし
化学療法	すべて外来治療	入院で行うことも多い
化学療法可能日	24 時間、365 日	日中、平日のみ
入院担当医	当番制(7-10 日毎)	各外来担当医
外来ブース	患者が各ブース(個室)で待機	医師がブースで待機
医師へのサポート	Physician assistant Advanced clinical nurse 薬剤師	なし
電子カルテ	Dictation	医師自身が入力
予約(次回外来、検査)	Coordinator	医師自身
待ち時間	0.5～5時間(ブースに入っても2時間以上待たされることもあり)	0.5～5時間(新患患者は待ち時間が長くなる)
待ち時間への苦情	あまりない	頻回にあり
通訳	スペイン語、中国語、フランス語など	なし
薬剤師の関与	外来にて医師が抗がん剤について説明した後に、その副作用の説明	外来では基本的に医師がすべて説明(国立がんセンター東病院では抗がん剤投与前に通院治療センターで説明)
予定変更時の交通手配	病院が航空会社と交渉	患者自身

II. 臨床試験(研究)システム

MDACC では、独創性のある研究を優先しており、MDACC が主導となっている臨床試験、特に NCI からサポートされている臨床試験を大事にしております。研究費取得を援

助してくれる部署があり、申請書の書き方まで指導しており、研究費を取得に各医師にまかせている本邦と異なり MDACC 自身が全面的にサポートしておりました。研究に関しては、Retrospective study もプロトコールを作成し、IRB 審査が必要でした。プロトコール作成に関しては、基礎研究でも生物統計家の関与がなければ IRB の承認は得られないようでした。

臨床試験の支援ですが、CRC、DM は各部署で雇用しており、その部署の判断で雇用人数も決定できるシステムでした。すなわち、研究費を持っていればより多くの CRC、DM を雇用でき、新たな研究のサポートが得られていました。治験で得られた研究費を研究者主導の研究費に運用できるのも非常にうらやましい状況でした。

表2. MDACC と本邦の臨床試験(研究)システムの相違

	MDACC	本邦
priority	研究者主導臨床試験	治験
IRB 審査	Retrospective study も	Prospective study のみ
プロトコール作成	Retrospective study も	Prospective study のみ
生物統計家の関与	基礎研究含めて全て必須	必ずしも必須ではない
研究費応募申請の援助	専門部署あり(応募申請書の校正)	なし
CRC, DM の雇用	各 department で雇用	病院
研究者主導試験の運営資金	治験からの研究費で運用	治験からの研究費運用できず、公的研究費または自主研究

III. 医療者の考え方

MDACC の Mission は、下記の通りで、全世界から癌を排除することである。

”The mission of The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center is to eliminate cancer in Texas, the nation, and the world through outstanding programs that integrate patient care, research and prevention, and through education for undergraduate and graduate students, trainees, professionals, employees and the public.”

医療者はこの mission にのっとり、目の前にいる患者にとって best のことを行うことを目標にしている。自分の上司の許可がなくても、この mission に抵触しないと判断された場合は、許容される。医療者の強い熱意が感じられた。

IV. まとめ

今回の研究にて、MDACC における医療システム、臨床試験(研究)システム、医療者の考え方が把握でき、本邦との相違が明らかになった。

7. 派遣事業の成果

今回の研究にて、MDACC における医療システム、臨床試験(研究)システム、医療者の考え方が把握でき、U.S. News が毎年行っている America's Best Hospitals の癌領域において毎年 Best hospital に輝いている理由が理解できた。

今後本邦の癌治療の発展のために、医療システム、臨床試験(研究)システム、医療者の考え方含めて我々が学ぶべき点が明らかになり、大変有意義な研究であった。

頭頸部癌の腫瘍内科医は、本邦で少なく、実際どのような臨床が行われているか把握できたことは、今後の本邦での治療にも役立つと思われる。消化器癌においては Bevacizumab、cetuximab などの分子標的治療薬が実際どのように使用されているか把握できた。

8. 成果の評価

がんの腹膜播種に対する標準治療の確立に関する研究においては、今後分子標的治療薬の開発が必要不可欠である。分子標的治療薬の開発を世界で最も行っている M. D. Anderson Cancer Center の医療システム、臨床試験(研究)システムが把握でき、我々が学ぶべき点が明らかになったことは、本研究推進、さらに本邦の癌治療開発にとっても非常に意義深いと思われる。

主任研究者 白尾 國昭

研究実績報告書

1. 派遣研究者

所属・職名：東京医科歯科大学医学部附属病院 助教
氏 名：吉村 哲規

2. 派遣先および研究指導者

国 名：米国
所 在 地：カリフォルニア州サンタモニカ市
名 称：John Wayne Cancer Institute Dept. of Molecular Oncology
ジョン・ウェインがんセンター 腫瘍分子生物学教室
職 名：教授
氏 名：Dave Hoon
デイヴ・フーン

3. 主任研究者

所属・職名：愛知県がんセンター中央病院 中央病院長
氏 名：加藤 知行

4. 派遣期間

平成 19 年 7 月 21 日～平成 20 年 1 月 17 日 (181 日間)

5. 研究課題

大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

6. 研究活動の概要

デイヴ・フーン教授の指導のもと、大腸がんの肝転移症例の術後補助化学療法に対する感受性を規定する機序に関与している遺伝子の同定、解析についての研究を行った。また、ジョン・ウェインがんセンターでは毎月定期的に米国国内外の著名ながんの基礎研究者を招いて講演会を開催しており、米国における最新の研究成果について見識を得た。さらに同様の研究を他のがん、特に米国で罹患人口の多い皮膚がんや乳がんについて行っている米国の研究者やオランダ、中国からジョン・ウェインがんセンター派遣されている

研究者たちと意見交換を行った。

【背景】現在日本人の死因第一位は悪性新生物であり、さらに大腸がんは日本におけるがん死亡原因の第3位、近年本邦で最も増加傾向を示している疾患の一つである。同様にアメリカ合衆国においては大腸がんはがん死亡原因の第2位であり、日本と同様に治療・研究に対する関心が高い疾患である。大腸がんをはじめとする消化器系の固形癌では、手術治療において根治手術が行なわれても、転移・再発を高頻度にきたすことが臨床上問題であるが、大腸がんの転移臓器として最も頻度が高いのが肝臓である。従って、大腸がんの全体的な治療成績の向上のためには、肝転移巣に対する治療成績を向上することが重要な課題となる。大腸がん肝転移に対する治療の第一選択は外科的切除であるが、転移巣の個数や大きさ、部位などにより、外科的切除の適応とならない症例もある。このような症例に対する治療としては化学療法が治療の中心となるが、化学療法に対する感受性については、個人差が認められ、感受性に差が生じる機序は確立されていない。

一方、がんの発生および進展、さらに肝転移をきたす因子として、いくつかのDNAのプロモーター領域のメチル化が関与していることが知られている。ジョン・ウェインがんセンター腫瘍分子生物学教室では、あるDNAのメチル化の状態を定量化して評価し、がん患者の予後との関連を検討する研究を以前より行っている。本研究では、大腸がん術後肝転移症例の化学療法に対する感受性について、あるDNAのプロモーター領域のメチル化の状態が関与しているのではないかという仮説をたて、検証を行った。

【方法】患者：1995年から2000年までにジョン・ウェインがんセンターと提携している施設において原発巣に対する手術が行われ、後に肝転移をきたし5FUを中心とした全身化学療法が行われた大腸がん症例100例を用いた。これら症例からは治療の開始時にジョン・ウェインがんセンターにおける遺伝子解析に関わる総括的な同意書を得ている。いずれも異時性肝転移で、最終的に肝転移巣に対する化学療法の適応とされた症例である症例の内訳は肝転移に対する化学療法の著効と奏効を合わせた症例50例、無効例50例、平均年齢63歳であった。

がん細胞の採取：大腸がん摘出手術の際に作成されたパラフィン包埋標本から、通常のHE染色スライドと、7 μ mに簿切しノン・コーティング・スライドにマウントしたスライドとを作成した。HE染色スライドからがん部を同定し、7 μ mのスライドからLaser Captured Microdissection法によりがん細胞のみを選択的に採取した。

On Cap SBM：Laser Captured Microdissection法により採取されたがん細胞は、機器の中でcapと呼ばれる小円盤に付着された状態で取り出される。通常の手順では、この状態からDNAを抽出し、さらにメチル化研究のためのバイサルファイト（亜硫酸水素）処理（sodium bisulfite modification; SBM）を行うが、ジョン・ウェインがんセンターでは、これらの手技に伴うDNAの損失を防ぎ、DNAを抽出しつつ安定してSBMを行う手技として「On

Cap SBM 法」を開発した。小円盤への付着が比較的強固なことから、付着の状態のまま、まずバイサルファイト（亜硫酸水素）処理を行い、その後蛋白分解処理を行うことで、SBM 後の DNA がほとんど損失することなく抽出されるという手法である。従来の DNA 抽出、さらに SBM という 2 段階の処理と比較し、多くの SBM 化 DNA が抽出可能である。

AQAMA：ある遺伝子のプロモーター領域のメチル化の状態を比較検討するには、メチル化があるか、ないか、という定性的な観察のみでは詳細な比較検討は困難であることから、メチル化の状態を定量化する試みが進んでいる。ジョン・ウェインがんセンターでは、メチル化 DNA と非メチル化 DNA とでは、SBM 後に一部の塩基配列のみが異なってくる点を利用して、メチル化 DNA と非メチル化 DNA を同時に増幅させ、異なっている一部の塩基配列の部位のみを認識するプローブにて標識してそれぞれを定量し、メチル化 DNA と非メチル化 DNA の元の量を定量化するという手法 (Absolute Quantitative Analysis of Methylated Alleles; AQAMA) を開発した (de Maat MF *et al.* Mol Cancer Res. 2007;5(5):461-471 Assessment of Methylation Events during Colorectal Tumor Progression by Absolute Quantitative Analysis of Methylation Alleles)。AQAMA では、プライマーとプローブのデザイン法にある知識を要するものの、その後は一般に普及している real time quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR)法による定量 PCR であり、特殊な機器を要しない簡便かつ正確なメチル化の定量実験法である。

本研究では、検討する DNA としてまず 20 種類ほどの DNA を用い、AQAMA 法に先立って通常のゲル法およびキャピラリー・マイクロ・アレイ法を用いたメチル化の概ねの状態を同定するパイロットスタディを行った後、SPARC, RUNX3, LINE1, MINT といった DNA について AQAMA 法に用いるプライマー、プローブをデザインし、実験を進めた。

統計：AQAMA により得られたメチル化 DNA の量と非メチル化 DNA の量の総量から算出したメチル化 DNA 量の比をメチレーション・インデックス (Methylation Index; MI) として数値化し、肝転移巣に対する化学療法が奏効、著効した症例と効果がなかった症例とに分け、それぞれの臨床病理学的事項 (性別、年齢、TNM の各 stage, 組織型など) について解析を行った。検定は Student's T test を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】肝転移に対する化学療法に効果に示した症例の原発巣の DNA のメチル化の状態についての検討で、SPARC と呼ばれる DNA のメチル化の状態と組織型 (G grade) とに相関が認められた。SPARC はメチル化の定性実験においては、今回検討した症例の多くでメチル化が認められた (94%)。さらにメチレーション・インデックスの検討において、化学療法の効果を認めた症例群の中で G1 (高分化型腺癌) の症例群ではメチレーション・インデックスが 0.7 前後であり、G1 以外の症例群のメチレーション・インデックス約 1.0 であり、両者間に有意差を認めた。

	M	U	
G1	18	3	21
G2	14	0	14
G3	15	0	15
	47	3	50
	(94%)	(6%)	

表 1. SPARC のメチル化の状態 (定性) と原発巣組織型との関連

M ; Methylated, U ; Unmethylated

G1 ; well differentiated

G2 ; moderately differentiated

G3 ; poorly differentiated

Methylation Index

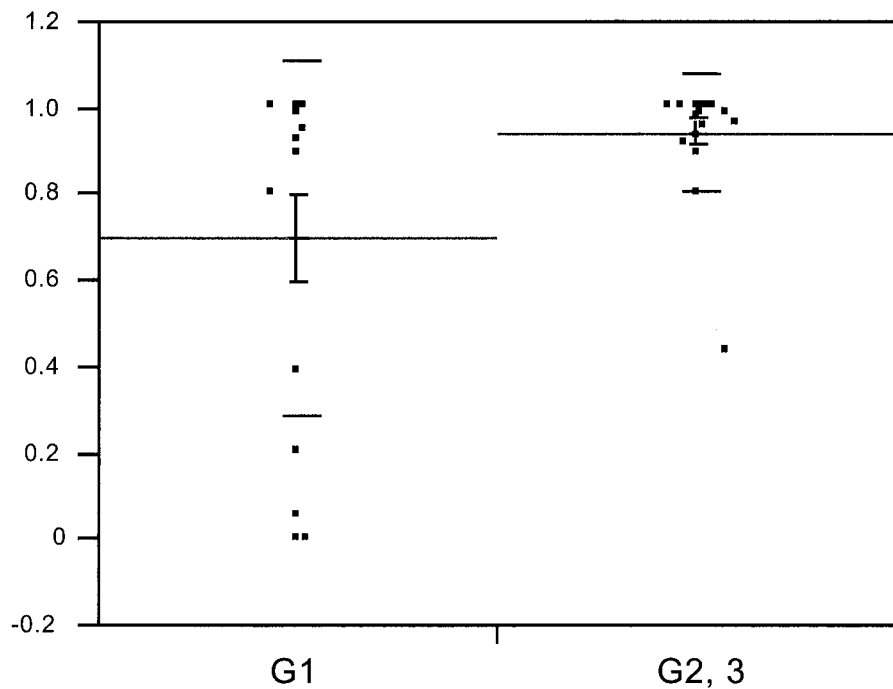


図 1. SPARC のメチル化の状態 (定量) と組織型との関連

G1 ; well differentiated

G2 ; moderately differentiated

G3 ; poorly differentiated

G1 と G1 以外 (G2, G3) とに有意差を認めた ($p=0.017$).

【考察】SPARC は肺がん、膵がんなどにおいてその発現と予後との間に関連が指摘されているマーカーの一つであり、今回大腸がんの肝転移症例に対する化学療法の感受性に関するマーカーとしての可能性を検討した。本研究によって、原発巣から抽出した DNA の SPARC のメチレーション・インデックスが 0.6~0.7 で、組織型が高分化型腺癌である症例においては肝転移巣に対する化学療法の感受性が有意に高かったことが retrospective に認められた。しかしながら個々の症例には化学療法の投与時期や投与量に補正の困難な差がある点や、生命予後との相関が不明である点などを考慮すると、本研究の結果のみから SPARC が臨床的に突出して優れたマーカーとは結論付けるにはさらなる検討を要すると考えられる。今回、症例数や検討するマーカーに制限があったが、メチル化をきたしている部位をさらに詳細に検討するなど、検討の余地が広がった。また、近年の新規分子標的薬剤による大腸がん化学療法の進展から、こうした新規薬剤についても同様の検討を行うことにより治療に対する感受性予測、予後の予測などへと進展できる可能性が示唆された。

7. 派遣事業の成果

大腸癌肝転移症例に対する化学療法の感受性について DNA メチル化の観点からジョン・ウェインがんセンターにおいて研究を行った。現在 DNA のメチル化とがんに関する集学的治療に関する研究を行うには正確な臨床情報を伴った標本、DNA の抽出やバイサルファイト処理に関する洗練された手技の確立、大量の標本数を処理可能な機器などを備えていることが必要である。ジョン・ウェインがんセンターでは米国のみならずオーストラリア、オランダ、日本などの各がん治療の中心的施設と共同研究体制を持ち、各種がん研究に対する標本収集の体制が整っていた。ジョン・ウェインがんセンターで用いられている機器や、手技については研究室の技術担当者がプロトコルを作成、日々アップデートされ、数ヶ月ごとに諸外国から派遣されてくる新しい研究者も短時間の修練で技術を修得する体制が整っていた。これら研究体制の根幹に関わる部分の整備は日本における研究指導體制への大きな参考となった。ジョン・ウェインがんセンターで開発され、すでに公開されているメチル化の定量化実験手技である「AQAMA」やがん細胞のみを選択的に採取し DNA の損失を最小限にとどめてバイサルファイト処理を行う「On Cap SBM 法」といった手法は日本においても特殊な機器を要することなく応用可能であり、今後国内の症例についての検討を行うにあたり取り入れることが可能な手技である。今回研究を行った大腸がん肝転移症例の化学療法に対する感受性については、DNA のメチル化が臨床病理学的事項に関与している可能性が示唆された。海外、特に米国では大腸がん肝転移症例に対する治療方針は日本とは異なり、肝切除手術の適応となる症例は少ない。

今後日本国内で研究を進めるにあたっては、肝転移の個数や部位などの因子も含めた検討を行うなど研究の可能性を拓げることが可能となった。

8. 成果の評価

大腸がんの治療成績の向上には、頻度の高い肝転移に対する診断、治療法の確立が極めて重要な課題の一つである。特に肝転移を有する大腸がんの術後症例は、例え相対的根治手術が行い得たとしても再発転移の高リスク症例と考えられ、術後補助化学療法の有効性を検討する臨床試験が主任研究者を中心に進められている。今回、派遣研究者が行った研究は、肝転移症例に対する化学療法の感受性に関する遺伝子の解析実験であった。

特にメチル化の定量的解析について特殊な機器を用いずに従来の定量PCRを応用する手技を修得された意義は大きく、今後国内において大腸がん肝転移症例の化学療法の感受性にかかわる遺伝子のメチル化解析研究を進める際には応用可能と考えられた。

現在、大腸がんに対する化学療法はオキサリプラチン、ベバシズマブなど新規薬剤を加えた多剤併用療法が主体となりつつあるが、これら薬剤の国内使用経験はまだ浅く、副作用のみならず、高価である点など今後時間をかけて解決すべき問題が多い。感受性予測により、不必要な長期投与を回避することが可能であれば、合併症の回避や、医療費抑制にもつながる効果が期待される。

化学療法の感受性についての研究は様々な観点から様々な手法を用いた報告があるが、DNAメチル化定量解析を用いた本研究の手法が臨床応用上有用かどうかは今後は国内の症例群について多くの標本を用いたさらなる研究により明らかにされるべきと考えられた。

主任研究者 加藤 知行

研究実績報告書

1. 派遣研究者

所属・職名：癌研究会有明病院 頭頸科 医員
氏 名： 米川 博之

2. 派遣先および研究指導者

- 1) 国 名： アメリカ合衆国
所在地： ペンシルバニア州ピッツバーグ市
名称： ピッツバーグ大学医療センター
イヤールアンドアイ インステテュート
University of Pittsburgh Medical Center,
Eye & Ear Institute
職 名：耳鼻咽喉科教授 (Professor of otolaryngology)
氏 名：ジョナス ジョンソン (Jonas Johnson)
- 2) 国 名： カナダ国
所在地： オンタリオ州トロント市
名称： トロント総合病院
Toronto General Hospital
職 名：耳鼻咽喉科教授 (Professor of otolaryngology)
氏 名：パトリック グレン (Patrick Gullane)

3. 主任研究者

所属・職名：国立癌センター東病院頭頸科医長
氏 名： 齊川 雅久

4. 派遣期間

平成 19 年 8 月 31 日～平成 19 年 11 月 27 日 (89 日間)

5. 研究課題

北米での頭頸部がんの頸部リンパ節転移に対する治療法

6. 研究活動の概要

研究活動の概要

ピッツバーグ大学医療センターUniversity of Pittsburgh Medical Center (以下, UPMC) にて, ピッツバーグ大学耳鼻咽喉科 ジョナス・ジョンソン教授 (Jonas T. Johnson, MD, FACS, Professor and Chair, Department of Otolaryngology, University of Pittsburgh, Eye and Ear Institute) および University Health Network (以下, UHN) では, トロント総合病院耳鼻咽喉

科頭頸部外科 パトリック・グレン教授 (Patrick J. Gullane MB, FRCSC, FACS, FRACS (Hon), Otolaryngologist-in-Chief, Wharton Chair, Head & Neck Surgery, Professor & Chair, Department of Otolaryngology- Head & Neck Surgery) の指導の下で、主に頭頸部腫瘍の外来診療と手術の実際の観察とその指導担当者との意見交換およびそれに関連する講義の受講、関連学会の出席をした。それらから得る情報から、今回の主要研究テーマである、“頭頸部がんの頸部リンパ節転移に対する治療法の研究”を行った。以下、各施設での活動の概要を記載する。

研究活動内容概要の詳細

UPMC 耳鼻咽喉科にて、2007年9月3日より約60日間、UHN 耳鼻咽喉科にて、2007年10月29日より約25日間、外来診療・手術治療の見学とその指導担当者との意見交換の実施、およびの Ground Round ほか講義を受講した。また、本研修中、American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation 2007 Annual Meeting and OTO EXPO (米国耳鼻咽喉科学会議)、および The Second International Congress on Salivary Gland Diseases (第2回国際唾液腺病学会) の2つの国際学会が開催され、それらに出席し各種 Seminar や Instruction Course を受講した。

1. 外来診療の見学

UPMC 耳鼻咽喉科では毎週月、火曜日および金曜日 (不定期) にジョナス・ジョンソン教授および International Visiting Program の Chief でもあり、今回、指導担当者の一人でもあるユージーン・マイヤーズ名誉教授 (Eugene N. Myers, Distinguished Professor and Emeritus Chair, Department of Otolaryngology, University of Pittsburgh, Eye and Ear Institute) の外来診療の見学を行った。UHN 耳鼻咽喉科では、毎週火、水曜日にパトリック・グレン教授の外来診療の見学を行った。

それぞれ、一日25人から40人ほどの外来患者の診療が行われていた。教授より特に頭頸部癌関連患者に関して1症例ごと、その診察の前後に、症例内容とその考え方について解説・質疑応答があった。具体的には、治療内容とその治療にいたった経緯、現在と過去に行っていた治療の違い、化学療法や放射線治療の考え方、診療録の記載法と内容、保険制度などである。

“頭頸部がんの頸部リンパ節転移に対する治療法の研究”の関連事項は、頸部リンパ節転移の診断と手術治療では治療されない上・中咽頭癌症例の頸部の取り扱いについて、説明・質疑応答を行なわれた。

2. 手術の見学

今回の研究テーマ“北米2施設での頭頸部癌の頸部リンパ節に対する手術”の方法の主となる部分、すなわち、実際の頸部手術の観察を行い、われわれの施設の方法との相違点を中心に手術範囲や保存臓器の考え方について担当術者

に質問する形でインタビューを行った。観察可能であった頸部郭清術 26 例 32 側であった。頸部郭清術症例のそれぞれを厚生労働省班会議「頭頸部がんの頸部リンパ節に対する標準的手術法の確立に関する研究」頸部郭清術調査票第 3 版の様式に基づき手術内容を記録した。

3. 各種講義の聴講

UPMC, UHN 病院内の臨床見学・カンファレンスの出席のほか、大学が主催する院内講義・他大学招待教授の講義に出席した。“頭頸部がんの頸部リンパ節転移に対する治療法の研究”の関連講義は、ジョンソン教授の頸部郭清術の系統講義は今回の主要研究テーマに直接的に関連するものであり、彼らの考え方を知ることができた。

1) Ground Rounds

a) UPMC

- Otolology: Anatomy of facial nerve by Isamu Sando, MD (2007/9/05)
- Pediatric ENT: Challenges in Pediatric Otolaryngology by Cuneyt Alper, MD (2007/9/12)
- Pediatric ENT: Evolution of the Outer and Middle Ear; Auditory Capacities in our Fossil Human Ancestors by Rolf Quam, PhD (2007/10/10)
- Head/Neck: Perioperative Antibiotic Prophylaxis by Jonas T Johnson, MD (2007/10/17)

b) UHN

- Relationship between Sensorineural Hearing Loss and Vestibular and Balance (dys)Function in Children by Sharon Cushing, MD (2007/11/2)
- Minimally Invasive Thyroid Surgery by Dr. Manish Shah, MD (2007/11/9)

2) Mortality & Morbidity Patient Safety Conference (2007/9/26, 2007/10/24)

UPMC で行われていた。1 ヶ月に一度、手術症例の術後合併症・手術死例の報告が、各部門から報告され、問題症例に対して議論される。それを聴講した。

3) Resident Conference

UPMC で行われていた。レジデントに対して教授陣が質疑を受けながら、1 つのテーマに対して系統講義を行うというもの。教科書的な内容から現時点の研究内容まで講義される。以下の内容の講義があり、それを聴講した。

- Neck Dissection by Jonas Johnson, MD (2007/9/12)
- Laryngeal Cancer by Robert Ferris, MD, PhD (2007/9/26)
- Parapharyngeal Space Tumors by Eugene N. Myers, MD (2007/10/10)
- Thyroid/parathyroid Disorders by Stephen Y. La, MD, PhD (2007/10/17)
- Salivary Gland Disorders by Shouewn Kim, MD, PhD (2007/10/24)

4) Tumor Board (2007/9/25, 2007/10/2, 2007/10/16, 2007/10/23, 2007/11/07,

2007/11/14)

UPMC, UHN 両施設で行われていた。頭頸部腫瘍治療後、まれな症例、今後の治療方針の決定が難しい症例などが選択され、それをレジデントが発表。その症例に対して、教授陣を中心とした Dr. が質問・問題点に対してコメントを述べていく形式で行われており、それを聴講した。

5) Swallowing Ground Rounds (2007/9/11, 2007/10/9)

UPMC で行われていた。摂食・嚥下機能障害を担当する医師による系統講義。以下の内容の講義があり、それを聴講した。

- Identifying dysphasia in the Acute Care Setting
- Identifying and Treatment Dysphagia in the Out-Patient Setting

6) Otolaryngology Research Review/Data Safety Monitoring Committee

UPMC で行われていた。現段階の研究状況の発表、研究方針の意見交換が行われていた。

- The template of the pathological report in Sinonasal and Skull base Surgery
- 各部門の研究状況の発表

7) 他大学招待教授による講義

a) UPMC

- Otology: Cartilage Tympanoplasty by John L Dornhoffer, MD (2007/10/03)
アーカンソー大学病院教授による招待口演
- Siciliano Lectureship: Salivary Gland Cancer: Analysis of Survival and QOL by Henry T Hoffman, MD (2007/10/18)
アイオワ大学病院教授による招待口演

b) UHN

- Nasal Obstruction and Sleep Apnea by Francois Lavigne MD (2007/11/16)
モントリオール大学助教授による招待口演

4. 国際学会の出席

1) American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation
2007 Annual Meeting and OTO EXPO (以下, AAO) の出席

耳鼻咽喉科関連学会中、最大といわれる AAO がワシントン D.C. にて、2007 年 9 月 16 日より 19 日まで開催され、同学会に出席した。以下の 2 つの Instruction Course と 4 つの Mini Seminar ほかに聴講した。

“頭頸部がんの頸部リンパ節転移に対する治療法の研究” の関連講義は Instruction Course の 2 つである。上咽頭癌の頸部転移に関する治療と原発不明癌頸部リンパ節転移をどの様に扱うかについて講義を受けた。

a) Mini Seminar

- Issues in the Surgical Salvage of the Chemoradiation Failure
- Endoscopic Thyroid Surgery: Help or Hyde?
- Endoscopic Skull Base Surgery: The Ridiculous to the Sublime
- A Cancer Epidemic: Tonsils, Virus, Sex, and the Unknown

b) Instruction Course

- Nasopharyngeal Cancer: Early diagnosis, Treatment and salvage
- Diagnosis and Treatment of the Unknown primary tumor

c) ほか、数個の Scientific program

2) The Second International Congress on Salivary Gland Diseases (以下, ICSGD) の出席

ピッツバーグ大学耳鼻咽喉科主催にてピッツバーグ市内で2007年10月19日より21日まで開催され、同学会に出席した。“頭頸部がんの頸部リンパ節転移に対する治療法の研究”の関連講義は”Management of the Neck in Cancer of the Salivary Glands 耳下腺癌に対する頸部をどのように取り扱うか”である。

- Frey syndrome
- Role of Radiotherapy in the treatment of malignant and benign salivary gland tumors
- Management of the Neck in Cancer of the Salivary Glands

など聴講した。

7. 派遣事業の成果

派遣事業の成果

1. “頭頸部がんの頸部リンパ節転移に対する治療法の研究”

厚生労働省班研究「頭頸部がんの頸部リンパ節に対する標準的手術法の確立に関する研究」の一部として、“北米2施設での頭頸部がんの頸部リンパ節転移に対する治療法の研究”を行った。厚生労働省班研究「頭頸部がんの頸部リンパ節に対する標準的手術法の確立に関する研究」頸部郭清術調査票第3版の様式に基づき手術内容を記載し、その内容はレポートにまとめた。

2. 当科で行っていないような手術の見学

短期間であったので症例は少ないが、内視鏡による頭蓋底手術、唾液腺管内内視鏡の実際を見学できた。これらは本邦でもほとんど行われていない。

3. 治療方針の違い

外来手術見学、講義の受講の中で、各疾患の治療法の違いを聞くことができ、また、今まで行ってきた仕事をreviewすることができた。USAとカナダは保険制度に違いはあるものの外来、手術の段取りや適応、実施法などほとんどが共通しており、相互情報の交換が密でありほぼ同じ土俵で研究がなされている。また、これらの施設には私を含め、ヨーロッパ、中南米、中東、東アジアなど数カ国から常時数人の見学者がおり、北米の臨床医療を参考にしてシステムを作っているという。わが国の医療状況や研究が北米やこれらの国々の状況とは

必ずしも共通していないことに気がついた。

4. 友好関係

当該施設の多くの Dr. と知り合い交流することができた。

8. 成果の評価

米川博之先生は3ヶ月間の米国派遣期間中に、University of Pittsburgh Medical Center(ピッツバーグ、米国)および University Health Network (トロント、カナダ)の2施設において、頸部郭清術の見学を行い、手術の細部に関する綿密な調査を行うとともに、外来診療の見学、各種講義の聴講、国際学会への出席、など非常に精力的に研究活動を行った。

別添の頸部郭清術に関する詳細な報告を読むと、一昨年別の研究者が米川先生と同じ方法でイリノイ州を中心として頸部郭清術の見学を行った際の報告とは異なる記述が多く、同じ北米でも場所や施設により頸部郭清術の実態はかなり異なることが伺える。

米川先生の報告には、レベルⅡbの省略など、わが国で実施している頸部郭清術術式均一化の研究においても今後検討すべき重要な課題が含まれている。わが国で実施している研究においては、今後均一化をより推進するために、原発部位、病期、術前治療の有無などを特定して、さらに細かいレベルで均一化を進めることを考えているが、今回の米川先生の報告は今後のわが国における研究に多大な影響を与えるものであり、貢献度の高い研究として今回の成果を高く評価したい。

米川先生には、今回の成果を学会発表・論文発表などの形でまとめていただくことにより、わが国における頸部郭清術の研究に一石を投じていただけるものと大いに期待をしている。

主任研究者 齊川 雅久

研究実績報告書

1. 派遣研究者

- (1) 所属・職名：国立がんセンター中央病院 総合病棟部 医長
氏名：片井 均
- (2) 所属・職名：国立がんセンター中央病院 病院長
氏名：土屋了介

2. 派遣先および研究指導者

- (1) 国名：米国
所在地：ミネソタ州ロチェスター市
名称：メイヨー・クリニック（メイヨー財団）
職名：呼吸器内科部長
氏名：Eric S Edell（エリック S エデル）
- (2) 国名：ペルー
所在地：リマ市
名称：ペルーがんセンター
職名：教育部部長
氏名：Eduardo Payet（エジュアルド・パイエット）

3. 主任研究者

所属・職名：国立がんセンター中央病院 総合病棟部 医長
氏名：片井 均

4. 派遣期間

平成 19 年 9 月 29 日～平成 19 年 10 月 9 日（11 日間）
片井 均（米国、ペルー）
平成 19 年 9 月 29 日～平成 19 年 10 月 4 日（6 日間）
土屋了介（米国）

5. 研究課題

がん診療専門家の養成体制の整備に関する研究

6. 研究活動の概要

主任研究者の研究課題は「がん医療に携わる専門的な知識および技能を有する医療従事者の育成に関する研究」である。がん医療の均てん化で、薬物、放射線、緩和療法の医療従事者の育成は急務である。これら専門医および医療従事者の育成には、育

成プログラムが必須であるが、わが国では、ようやく整備されつつある状態である。さらに、指導医が教育するための指導マニュアルに関する部分は全く確立していない。研究班の目的として、がん専門医を育成するために、指導マニュアルを含む育成プログラム構築を行い、このプログラムに基づきがん診療専門施設での研修を行い、プログラムの効果的かつ効率的な実施方法もあわせて研究するということを掲げた。

研究目的を、達成するためには、育成のための研修を効率よく行っている諸外国の研修施設の実地見学および講師の日本招請は有意義である。我が国で広く求められている優れたがんの臨床医を、効率よくかつ確実に実力を備えるよう教育する体制を整えることを目的に、模範的育成プログラムを作成した教育機関とそれを効率よくとりこんでいる二つの機関を訪問した。

米国ミネソタ州のメイヨー・クリニック（図1）は、卒後臨床教育体制が最も整っているといわれている施設である。メイヨー・クリニックにおけるベッドサイドティーチングを基本とした教育体制を調査した。調査項目として、病院（外来部門・入院部門）の概要、施設、診療要因、教育要因、管理部門、情報部門、など教育の直接及び間接的に関係する諸部門を採り上げた。



図1. メイヨー・クリニック外来棟

理事長のコテーズ氏より指導担当に指名されたエリック・エデル氏とともに表に示した。関係者と意見交換を行った。意見交換者は内科であるエデル氏をはじめとする

内科医、外科医、看護師教育責任者、外国人受け入れ担当者、シミュレーションセンター関係者などが医療に携わる関係者で多岐にわたった。

表. Mayo Clinic 面談者リストおよび日程表

2007年10月1日

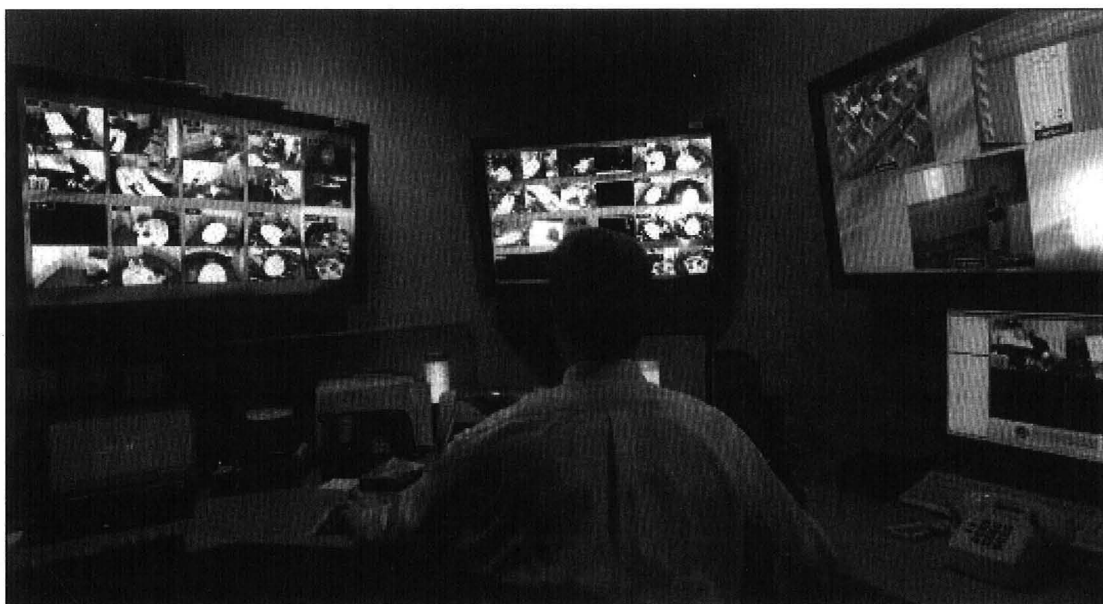
9:00AM - 10:30 AM	Orientation & Overview	Ms. Misty Hathaway Administrator, Office of International Relations
10:30AM - 11:00AM	Tour of Dan Abraham Healthy Living Center	Ms. Beth Warren Administrator, Mayo School of Health Sciences & Education Technology Center
11:00AM -12:00AM	Tour of Mayo Clinic	Mr. Assad Karimi International Representative
1:30 PM -2:30PM	Tour of Simulation Center	Mr. Jim Kroll Mayo Volunteer
2:30 PM -3:30PM	Tour of Opus Center	Kiaran McGee, M.D. Assistant Professor of Biomedical Engineering and Radiologic Physics, College of Medicine

2007年10月2日

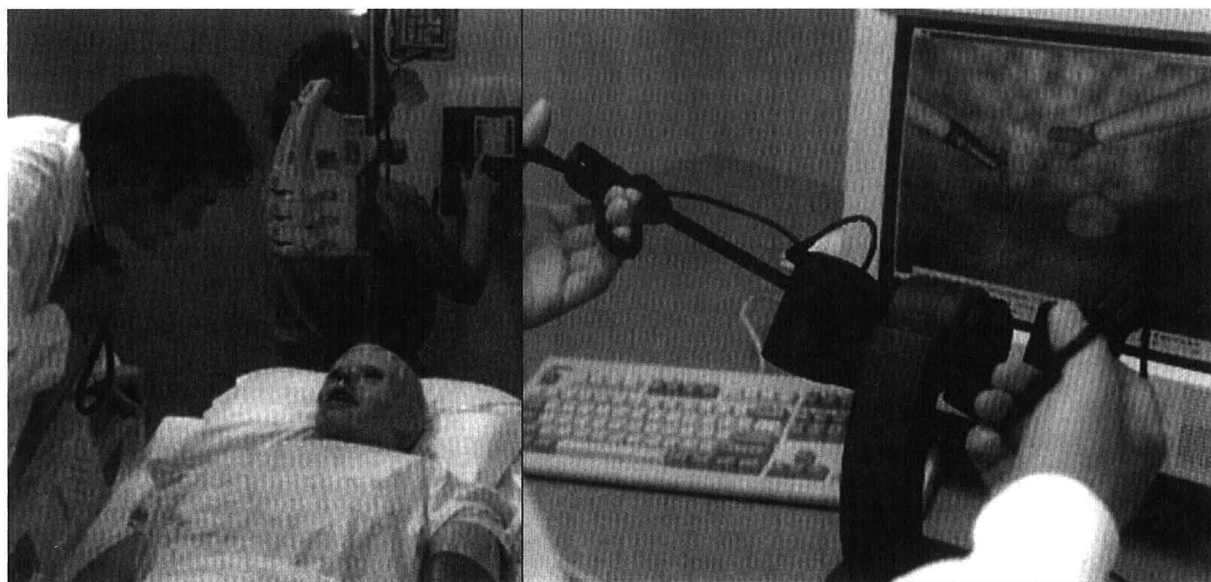
8:00AM - 10:30 AM	Tour of OR Suites and St. Mary's Hospital	Ms. Rosalie Vondrashek Nurse Mnager, Ms. Dianne Brown Nurse Education Specialist
11:00AM -12:00AM	Visiting Clinicians Program	Ms. Patricia Reilly Coordinator, Visiting Clinician Program
11:00AM -12:00AM	Overview of Education	Terrence R. Cascino, M.D. Executive Dean of Education
1:00PM -2:00PM	Overview of Cancer Center	Robert Diasio, M.D. Director, Mayo Clinic Cancer Center
2:00 PM -3:00PM	Nursing Programs	Ms. Sandy Leinonen Nursing Education Specialist
3:00PM -4:00PM	Overview of Surgery	Claude Deschamps, M.D. Chair-Department of Surgery

なお、エリック・エデル氏は「がん研究振興財団」の支援で1982年に3か月国立がんセンター病院(当時)に滞在し、ベッドサイドティーチングを実践された経験があり、我が国の卒後教育体制の改善に対する助言者として最適任者の一人と考えられた。

**Capturing the transforming power of simulation-based education:
*Mayo Clinic Multidisciplinary
Simulation Center***



シミュレーションセンター中央管理室 (a)



ダミー人形を用いた治療シミュレーション (b)

鏡視下手術シミュレータ (c)

図2. シミュレーションセンター

シミュレーションセンターでは、手術手技のシミュレーションはもちろんのことダミー人形やボランティア患者を利用した治療シミュレーションが中央管理の下行われている。

理事長のコテーズ氏から指導担当として指名されたエリック・エデル氏とは、臨床教育者の育成を目的とした日本人指導者候補の留学生としての受け入れと、メーヨー・クリニックの優れた臨床指導医による我が国の医療施設内での臨床教育法の指導の実践の実現に向けた、検討を行った。

ペルーは医療後進国と考えられているが、日本より早く、米国スタイルの薬物療法専門医の教育プログラムを導入し、普及させている。ペルーがんセンターにおける教育体制を調査した。調査項目としては、病院（外来部門・入院部門）の概要、施設、診療要因、教育要因、管理部門、情報部門、など教育の直接及び間接的に関係する諸部門を対象とした。教育部部長エジュアルド・パイエット医師との頻回の意見交換を行った。また、このたびはペルーがんセンターの現地見学と同時期に、ペルーがん学会が開催され、多くの専門家と教育制度について意見交換も行った。

7. 派遣事業の成果

メーヨー・クリニック視察で、優れた臨床指導医による我が国の医療施設内でのベッドサイドティーチングを基本とした臨床教育法の指導の実践が必要であることを再認識した。ペルーがんセンター視察で、腫瘍内科医のトレーニングのバックグラウンドに必要最低限の一般内科の知識が必要であることを認識した。

臨床教育者の育成を目的とした日本人指導者候補の留学生としてのメーヨー・クリニックでの受け入れと、メーヨー・クリニックの優れた臨床指導医による我が国の医療施設内での臨床教育法の指導を行う相互派遣プログラムを創設した。日本人留学生は、実際に臨床腫瘍医の教育に携わっている指導者とし、派遣期間は4週間と定めた。

8. 成果の評価

メーヨー・クリニックとの相互派遣プログラムの創設により、日本人指導者候補の育成が行われれば、我が国におけるがん診療専門家の養成体制の整備が急速に、また、大きな規模で行えることが期待できる。2007年度中に国立がんセンター医師の派遣およびエリック・エデル氏を2007年3月に招聘を決定した。

腫瘍内科医のトレーニングのバックグラウンドに必要最低限の一般内科の知識が必要であることを認識したので、国立がんセンター中央病院と杏林大学および聖マリアンナ医科大学との相互派遣プログラムの構築に着手した。このプログラムに基づくがん診療専門施設での研修の効果的かつ効率的な実施方法の研究に大いに寄与するものとする。

主任研究者 片井 均

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：藤堂 幸治

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 12月 7日～平成 20年 6月 6日 (183日間)

5. 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. 研究活動の概要

(1) 子宮体癌に対する手術治療の検討

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39,000名が新規に診断され、7,400名が死亡している(2007年)。子宮体癌の主治療は手術療法であるが、詳細な手技は標準化されていない。標準化に向けてはいくつかの明らかにすべき問題点がある。(a) 子宮の摘出方法；単純子宮全摘と準広汎子宮全摘のどちらが望ましいか、(b) リンパ節郭清の意義、(c) アプローチ；開腹手術と腹腔鏡下手術で治療効果に違いは生じるのか、などである。

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について調査を行なった。Department of surgery, Gynecology Service の Barakat R. 博士, Abu-Rustum NR. 博士, Chi DS. 博士, Sonoda Y. 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、具体的な手術手技について意見

交換を行なった。子宮体癌症例に対しては、多くの手術が腹腔鏡下で行われており、合計 30 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 5 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。

この他にも低侵襲・機能温存手術への先端的取り組みは積極的に行われており、Sentinel lymph node navigation（すべて laparo 下のリンパ節郭清）を 2 例見学した。また 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、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を 2 例見学した。

（2）子宮体癌に対する術後補助療法標準化の検討

術後補助療法として米国では放射線療法が広く用いられているのに対し、わが国では化学療法が多く用いられている。このように世界的なコンセンサスはまだなく、米国で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臨床試験が行われている。わが国も質の高いエビデンスを創出する必要があるが、そのためには米国の術後治療の実態を把握することが重要である。この点について近年の米国の動向を調査し、MSKCC における術後補助療法について調査を行なった。

（3）進行/再発子宮体癌に対する集学的治療の検討

進行/再発子宮体癌に対しては、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。日本産科婦人科学会腫瘍委員会の報告によれば、ここ 10 年間の体癌全体の罹患数増加に加え、進行癌症例の割合が増加している。これらの症例は個々の病態が多様化しているため、複数の患者にそれぞれの治療方針を提供する際には膨大な知識を必要とする。

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る。MSKCC の Chi DS. 博士は進行卵巣癌および進行子宮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、卵巣癌に対する debulking surgery（他臓器合併切除を含むもの）を合計 13 症例、骨盤除臓術を 2 例見学した。

進行/再発子宮体癌に対して行われる集学的治療の中心は化学療法である。前述したように進行/再発子宮体癌は症例数に限りがあるため、臨床家には標準治療を確立すべく臨床試験を積極的に利用する姿勢が求められ、臨床試験には質の高いエビデンスを提供するものが求められる。また現時点で利用できるエビデンスを症例レベルでどのように提供していくかもまた重要である。この点について近年の米国の動向を調査する目的で以下の機会に参加した。

MSKCC では週 1 回開催される婦人科治療方針カンファレンス（婦人科癌治療に

関与する surgeon (婦人科医)、腫瘍内科医、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。

さらに、3月10日から、メリーランド州ボルチモア市のメリーランド大学メディカルセンター、Department of Pathologyにおいて、Steven G. Silververg 教授のもとで、臨床病理の日常診療に参加し、週1回行われる婦人科病理のレクチャーを聴講する機会を得た。また週1回の Breast conference (治療方針決定のために行われるもので外科医、腫瘍内科医、放射線科治療医、放射線科読影医、病理医が一同に集まる)に病理医の立場から参加し、乳癌における集学的治療のディスカッションを経験した。

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、5月30日～6月3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 44th Annual Meeting に参加した。

7. 派遣事業の成果

(1) 子宮体癌に対する手術治療の検討

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、子宮全摘および両側付属器切除、骨盤および傍大動脈リンパ節のサンプリングが正しいステージングのためには不可欠である。

(1)-(a); 子宮の摘出方法; 単純子宮全摘か準広汎子宮全摘か

MSKCCでは、原則的に子宮摘出方法はアプローチの別(開腹/腹腔鏡)によらず単純子宮全摘術である。欧米では一般的に単純子宮全摘術が行われ、術後に放射線療法を追加しなかった場合の腔断端再発率は以下の臨床試験が参考になる。

(1)-(a)-1. PORTEC-1 trial は、リンパ節郭清なしで TAH+BSO のみ行なった中リスク 1 期症例 714 名を対象とし、術後骨盤照射 vs. 治療なしの 2 アームで局所再発率を比較した。治療なし群の局所再発率は 14%であった。

(1)-(a)-2. GOG 99 trial は、TAH+BSO+リンパ節摘出後の中リスク症例 (stage IB, IC, II) 392 名を対象とし、術後骨盤照射 vs. 治療なしの 2 アームで局所再発率を比較した。治療なし群の局所再発率は 8.9%であった。

一方わが国における子宮体癌手術後の腔断端再発は4%程度といわれ、この差は準広汎子宮全摘を行うことが比較的多いためといわれる。MSKCCでは、術後の骨盤照射を極力差し控え、腔断端照射のみを行うことが多い。このように欧米でも最近では術後の骨盤照射症例が減る傾向にあり、行っても腔断端照射のみの症例が増えているようである。腔断端照射を行った場合の腔断端再発率は以下の臨床試験が参考になる。後者はMSKCCの成績である。

(1)-(a)-3. Aalders らは臨床進行期 1 期患者 518 名 (TAH+BSO) を対象とし、術後腔断端照射+骨盤照射 vs. 術後腔断端照射のみの 2 アームで局所再発率を比較した。腔断端照射のみ群の局所再発率は 6.9%であった。

(1)-(a)-4. Barakat らは中リスク体癌 382 名 (TAH+BSO) を対象とし、術後腔断端照射のみを行った場合の局所再発率と再発危険因子の解析を行った。局所再発率は 5%であった。

(1)-(b); リンパ節郭清の意義

子宮体癌症例においては腹式子宮全摘術および両側付属器摘出術が必須術式であり、進行例ではこれに加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、リンパ節摘出を行なうか否かは術者の自由裁量であるが、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。筋層浸潤の程度に関しては、術中に肉眼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適切な surgical staging をうけていない患者も多く、リンパ節を除いた子宮因子 (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。婦人科腫瘍専門医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、一般婦人科医ではわずか 26%しかサンプリング (平均 7.7 個) されていないという現状も報告されている。

Abu-Rustum NR. 博士は 1993 年から 2004 年の 12 年間に MSKCC で治療を受けた子宮体癌 1035 症例の予後解析を 2008 年 4 月に誌上報告 (American Journal of Obstetrics and Gynecology) した。概要は 2008 年 2 月に婦人科治療方針カンファレンスにおいて Barakat RR. 博士が解説を行ったが、大変興味深いものであった。研究方法は The Classification and Regression Tree (CART) 法という統計的手法を用いて年齢、進行期、術後治療、リンパ節摘出個数と全生存期間の関連を調べるといものである。結果は 68 歳以上の早期癌 (1 期-3A 期) 症例で術後に追加治療を行わない、もしくは行っても腔断端照射のみの症例では、10 個以上の所属リンパ節摘出を行うことが予後改善効果をもつというものであった。結果はともかくとして、こうした統計的手法によりリンパ節郭清が治療的意義を有する症例群を見出していく作業を知りえたことは勉強となった。

(1)-(c); アプローチ; 開腹手術か腹腔鏡下手術か

最近米国においては 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摘出術に変わってきている。

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。

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、術後および術後の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。しかし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ないとされている。

LAP-2 trialの中間解析(以下腹腔鏡下 vs. 開腹)では、術中の他臓器損傷頻度は同等で、腹腔鏡下手術において有害事象は少なく、中等度(CTC grade 2)以上の合併症も少なく、在院日数が短かった。術後6週以内の死亡例にも差を認めていない。MSKCCでは、2001年に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、この臨床試験へ実に169例を登録している。Barakat博士は1993年から2004年の間に、子宮体癌治療に関してparadigm shiftがあったと述べている。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。MSKCCの術者達は早期子宮体癌の標準治療に腹腔鏡下手術が組み入れられることを確信していた。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、平均の摘出リンパ節個数は4個(1993年)から21個(2004年)に増加していた。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。

(2) 子宮体癌に対する術後補助療法標準化の検討

これまでに知られる prospective randomized controlled trial (RCT)をまとめるとおよそ次のようになる。(a)術後放射線療法は早期体癌症例における局所制御に有用性を認めるものの、予後改善効果を認めない。(b)術後化学療法は早期体癌において予後改善効果が示唆されている。また3期体癌症例においては予後改善効果が示されている。

(2)-(a) 術後放射線療法

(2)-(a)-1. Aalders らは臨床進行期 1 期患者 518 名 (TAH+BSO) を対象とし、術後脛断端照射+骨盤照射 vs. 術後脛断端照射のみの 2 アームで局所再発率と 5 年生存率を比較した。局所再発率は 1.9% 対 6.9% と骨盤照射群で低かったが、5 年生存率 (89% と 91%) に差を認めなかった。

(2)-(a)-2. PORTEC-1 trial は、リンパ節郭清なしで TAH+BSO のみ行なった中リスク 1 期症例 714 名を対象とし、術後骨盤照射 vs. 治療なしの 2 アームで局所再発率と 5 年生存率を比較した。局所再発率は 4% 対 14% と照射群で低かったが、生存率 (85% と 81%) に差を認めなかった。この試験では潜在的な 3 期症例が含まれるという問題点があった。そのため全体の生存率が低かった。骨盤外再発率が IB, G3 で 20%、IC, G3 で 31% に認められた。あらゆる重症度を含む有害事象は照射群で有意に多く見られた。また死亡内訳で二次発癌が照射群で比較的多く見られた。

(2)-(a)-3. GOG 99 trial は、TAH+BSO+リンパ節摘出後の中リスク症例 (stage IB, IC, II) 392 名を対象とし、術後骨盤照射 vs. 治療なしの 2 アームで局所再発率と 4 年生存率を比較した。局所再発率は 1.6% 対 8.9% と照射群で低かったが、生存率 (92% と 86%) に差を認めなかった。この試験では IB, G1 症例 (術後治療の必要性が少ないケース) が含まれるという問題点があった。Grade 3-4 の腸閉塞が照射群で 6 名に発生したのに対し、非照射群では 1 名であった。

これらの結果より米国の医師たちは中リスク症例に対する骨盤照射は予後改善効果がないばかりか有害事象の増加が問題になると考えた。そのため術後放射線治療の主体は脛断端照射となっている。

(2)-(a)-4. PORTEC-2 trial は TAH+BSO を行なった中リスク症例 (IB, G3 または IC, G1/G2) を対象とし、骨盤照射 vs. 脛断端照射をランダム化しており、現在解析結果が待たれている。しかしこの trial でも潜在的な 3 期症例が含まれるという問題点がある。

(2)-(a)-5. 更に PORTEC-3 trial は主に中リスク症例 (IB, G3, リンパ管侵襲陽性または IC, G3 または IB/IC, 漿液/明細胞性) を対象とし、骨盤照射 vs. 骨盤照射+化学療法 (paclitaxel+carboplatin) の RCT を行う予定である。

(2)-(b) 術後化学治療

(2)-(b)-1. NSGO-EC-9501/EORTC 55991 では、大部分が早期癌 (早期癌 98%、進行癌 2%) からなる 372 名を対象とし、術後骨盤照射 vs. 術後骨盤照射+化学療法の 2 アームで 5 年無病生存率を比較した。化学療法併用群で有意な生存率の改善 (72% 対 79%) が認められた。この結果は早期体癌症例に対する術後化学療法の有用性を示唆するものとして重要であった。今後は化学療法単独群 vs. 放射線+化学療法併用群を比較する試験が検討されるようだ。

(2)-(b)-2. JGOG2033 trial は、早期癌 75%、進行癌 25% からなる 385 名を対象とし、術後全腹部照射 vs. 術後化学療法 (CAP 療法) の 2 アームで 5 年無病生存率を比較したが、差は認められなかった。ただしサブグループ解析では中リスク群の一部 (High-Intermediate) で化学療法の有用性が示唆された。

(2)-(b)-3. イタリアのグループ (Maggi ら) は早期癌 36%、進行癌 64% からな

る 340 名を対象とし、術後全骨盤照射 vs. 術後化学療法 (CAP 療法) の 2 アームで 5 年無病生存率を比較したが、差は認められなかった (63%対 63%)。これは進行癌が多勢を占める中で術後放射線療法と術後化学療法を比較したという点で重要な臨床試験であった。それまで欧米では 3 期であっても骨盤に限局した症例であれば放射線治療を行うことが多かったが、化学療法が放射線療法に対して少なくとも同等の効果を有することを示唆した。

(2)-(b)-4. GOG122 trial は全てが進行癌 (3 期 73%、4 期 27%) からなる 386 名を対象とし、術後全腹部照射 vs. 術後化学療法 (AP 療法) の 2 アームで 5 年無病生存率を比較した。化学療法併用群で有意な生存率の改善 (38%対 50%) が認められた。2008 年の ASCO で講演を行った Fleming は 3 期子宮体癌の術後標準治療は化学療法であると述べている。

(2)-(b)-5. GOG 184 trial は、手術進行期 3 期症例 (残存腫瘍 2cm 未満) を対象とし、術後骨盤±傍大動脈±腔照射を行った後、AP 療法 vs. TAP 療法の 2 アームで比較試験を行った。2004 年に登録終了となり、結果が待たれている。

(3) 子宮体癌に対する集学的治療の検討

(3)-(a) 手術療法

進行/再発子宮体癌に対して手術治療を行う際、卵巣癌について知られるような optimal cytoreduction が有効であるかどうかを文献的に検討した。

(3)-(a)-1. Aalders らは臨床進行期 3 期体癌 108 症例を後方視的に検討し、cytoreduction (肉眼的腫瘍の完全切除) vs. no cytoreduction に分け、5 年生存率を比較した。cytoreduction は予後改善効果を認めた (41%対 11%)。

(3)-(a)-2. Greven らは臨床進行期 3 期体癌 52 症例を後方視的に検討し、cytoreduction (詳細な記載なし) vs. no cytoreduction に分け、5 年生存率を比較した。cytoreduction は予後改善効果を認めた (48%対 36%)。

(3)-(a)-3. Goff らは手術進行期 4 期体癌 47 症例を後方視的に検討し、optimal cytoreduction (no bulky tumor; 腫瘍サイズの記載なし) vs. not optimal cytoreduction に分け、中央生存期間を比較した。optimal cytoreduction は予後改善効果を認めた (18 ヶ月対 8 ヶ月)。

(3)-(a)-4. Bristow らは臨床進行期 4B 期体癌 65 症例を後方視的に検討し、optimal cytoreduction (残存腫瘍径 1cm 以下) vs. not optimal cytoreduction に分け、中央生存期間を比較した。optimal cytoreduction は予後改善効果を認めた (34 ヶ月対 11 ヶ月)。

(3)-(a)-5. Ayhan らは臨床進行期 4B 期体癌 37 症例を後方視的に検討し、optimal cytoreduction (残存腫瘍径 1cm 以下) vs. not optimal cytoreduction に分け、中央生存期間を比較した。optimal cytoreduction は予後改善効果を認めた (25 ヶ月対 10 ヶ月)。

(3)-(a)-6. van Wijk らは手術進行期 3/4 期体癌 67 症例を後方視的に検討し、optimal cytoreduction (肉眼的腫瘍の完全切除) vs. not optimal cytoreduction に分け、5 年生存率を比較した。optimal cytoreduction は予後改善効果を認め

た (66%対 41%)。

このように進行子宮体癌においても optimal cytoreduction の有用性を支持する報告は多い。MSKCC から Chi DS. 博士が同様の報告を行っている。

(3)-(a)-7. Chi ら。手術進行期 4 期体癌 55 症例を後方視的に検討し、optimal cytoreduction (残存腫瘍径 2cm 以下) vs. not optimal cytoreduction に分け、中央生存期間を比較した。optimal cytoreduction は予後改善効果を認めた (31 ヶ月対 12 ヶ月)。

これらの結果に対する反論は少ない。また Chi DS. 博士は再発子宮体癌症例に対しても同様の報告を行っている。

(3)-(a)-8. Chi ら。再発体癌 27 症例を後方視的に検討し、optimal cytoreduction (残存腫瘍径 2cm 以下) vs. not optimal cytoreduction に分け、中央生存期間 (disease-specific) を比較した。optimal cytoreduction は予後改善効果を認めた (43 ヶ月対 10 ヶ月)。

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る。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。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、臍尾部切除、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かった。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な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、体癌、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。

MSKCC の婦人科は 10 人の Staff Doctor を要する。ハイレベルな Staff Doctor

が十分な数揃っているため、カンファランスで数人が出席できなくとも結論が先送りされるような事態にはならない。彼らはブルー、レッド、イエローの3チームに分かれているが、Staff Doctorが2名以上同じ手術に立ち会うことはほとんどない。手術は毎日行われ、手術室は同時並行して3-4部屋を使用する。

Robotic Surgeryなど特殊な知識を要する手術は一部のStaff Doctorが居ないと行い得ないが、注目していた各Staff間の技量差はあまりない。ほとんどの手術は各個人の自由裁量のもと独立して行っているが、基本的な手術アプローチや、使用器具は統一されていて「バラバラ」という印象は受けなかった。

通常はStaff Doctor、Fellow、Residentの3名で手術を行う。Debulking surgeryなどの大きな手術も通常は3名で行い、手の足りない時などはStaff DoctorとFellowの2名で完遂させてしまうことも度々である。ここで大変興味深く観察させてもらったのが、Fellowの存在である。アメリカのFellowは4年間のResidentを終了したのち、subspecialityを究めるための修練期間生であるが、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を中心に研修する。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し、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。多くの定型的手術は、Fellowが執刀しstaff doctorは、指導役として助手を務めるのであるが、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、また腸管吻合も日常的に行ない得る。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。彼らは毎日朝7時から夜7時ころまで多くの時間を手術室で過ごす。日本で言えばキャリア7-8年目といったところのDoctorの仕事ぶりを観察し得たのだが、ハイレベルな腫瘍専門医が完成していくその様には焦りすら覚えるようであった。

(3)-(b)化学療法

進行/再発子宮体癌に対して行われる集学的治療の中心は化学療法である。この点に関する最近の臨床試験は以下である。

(3)-(b)-1. GOG163 trialは進行/再発体癌314例を対象として、AP療法(doxorubicin+ cisplatin) vs. TA療法(doxorubicin+ paclitaxel)を比較したRCTである。標準アームであるAP療法の奏効率をTA療法の奏効率が有意に上回ることはなかった(40%対44%)。

(3)-(b)-2. GOG177 trialは進行/再発体癌266例を対象として、AP療法(doxorubicin + cisplatin) vs. TAP療法(doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel with filgrastim support)を比較したRCTである。TAP療法で奏効率が高く(34%対57%)、生存期間の延長(奏効期間中央値8.3ヶ月 vs. 5.3ヶ月; $p < 0.01$)を認めたが、重篤な骨髄抑制が多かった。

(3)-(b)-3. GOG209 trialは現在進行中でTC療法(paclitaxel + carboplatin)のTAP療法(doxorubicin, cisplatin and paclitaxel)に対する非劣勢試験である。この試験でTC療法とTAP療法の奏効率に差がなく、副作用が少なければTC療法が

体癌の標準レジメンとなるであろう。

(3)-(b)-4. JGOG2041 trialは進行体癌を対象として、DC療法(docetaxel + carboplatin) vs. DP療法(docetaxel + cisplatin) vs. TC療法(paclitaxel + carboplatin)を比較した。しかしこの試験には欧米の標準アームであるAP療法が含まれていなかった。このため中間解析の奏効率(48%対52%対60%)を受け、JGOG2043 trialが立案された。

(3)-(b)-5. JGOG2043 trialは現在進行中で進行体癌を対象として、AP療法(doxorubicin + cisplatin) vs. DP療法(docetaxel + cisplatin) vs. TC療法(paclitaxel + carboplatin)を比較するものである。

MSKCCの婦人科治療方針カンファレンスでは前述したとおり婦人科癌治療に関与するsurgeon(婦人科医)、腫瘍内科医、放射線治療医、放射線読影医、病理医が一同に会する。一般的に進行/再発癌に対しては集学的治療を必要とし、さらに症例は個々の病態が多様化しているため、複数の患者にそれぞれの治療方針を提供する際には膨大な知識を必要とする。このようなTumor Boardは必要不可欠と思われるが、わが国においてこのような形態のカンファレンスをとっている施設がどれだけあるであろうか。集学的治療においてはその中心が化学療法であるため、とりわけ腫瘍内科医の発言が重みを持つように感じた。彼女らは一般的な子宮体癌の臨床試験のみならず、癌肉腫や肉腫に対する知識も豊富で、しばしば治療方針を決めるうえで決定的な役割を果たしていた。これはメリーランド大学におけるBreast conferenceでも同様であった。

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少ない。外科手術を行いながら、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容易ではない。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ィアは考慮に値する。そしてその実現のためには、補助スタッフ(アメリカのResearch 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。

研究実績報告書

1. 派遣研究者

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・研究員
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

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 10 月 8 日 ～ 平成 20 年 3 月 31 日（176 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。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、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（具体的には、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等)を把握し、臨床試験の日米間比較を中心に、わが国の臨床研究推進に関する施策を考察・検討した。

派遣者は、平成 19 年 10 月 8 日から平成 20 年 3 月 31 日までの再派遣期間中、上記の成果に加えて、データマネジメントおよび統計解析に至るまで、研究手法に関しての実態調査を中心に検討した。さらに派遣先研究機関において、貴重なコホート追跡中に得られた大腸がんの病理組織につき、最新テクノロジーを用いて癌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、これらの癌組織の分子異常あるいはさまざまな遺伝子多型(SNPs)と、アンケート調査によって得られたライフスタイル等の病因データとの関係を総合して統計解析し、大腸癌の予防法を検討した。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) 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

ボストンのハーバードメディカルエリアにあるチャニング研究室には、毎日最大 10,000 通におよぶアンケート調査の結果がコホート対象者から送られてくる。これらのアンケート調査の膨大なデータは、チャニング研究室のコンピュータ・データベースに追加、管理される。チャニング研究室ではネットワーク機能や安定性、セキュリティに優れ、1 台のマシンを同時に複数のユーザーがログインして情報を共有しながら効率の良い業務が可能なマルチユーザオペレーティング・システムの UNIX 環境 (Uniplexed Information and Computing System) で、コホート研究における膨大なデータの管理・解析を行っている。ラボ内研究責任者には日々の活動に必要なネットワーク機能のあるデスクトップコンピュータが提供され、つねに最新のコホートデータベースにアクセス可能としている。研究責任者は、送られてきたアンケート調査は名前と ID を分離し、データベースに入力する。

アンケートでは、2 年おきに参加者の食生活、喫煙、服薬歴等の日常生活習慣などを調査するが、個人レベルで食事摂取内容を測定することは難しい。ハーバード大学ウィレット博士らは、食品リストにより選ばれた特定の食物や栄養素の摂取量とその摂取頻度から、栄養摂取量を推定することを目的に作成した食物摂取頻度調査法 (Food Frequency Questionnaire ;FFQ) を開発した。

この方法は、過去 1 年間において 130 品目の食品の平均摂取量を調査し、得られた栄養摂取データを光学的スキャンでデジタルデータ化し、大規模な食品

成分データベースに取り込み、栄養摂取量に関するフォーマットへ定量的に変換する。チャニング研究室のスキャナは、最大 7,000 通のアンケート用紙をスキャンすることができる。実際の紙のアンケート調査とスキャンされたデータは、つねに比較できる形でデータ化、保管している。このスキャナシステムは、データ入力ミスを減らし、大規模なコホート対象者に時間やコストをかけず、長期間継続可能で、再現性・妥当性を評価することを可能とした。

次に、FFQ のより得られた栄養摂取量と全死因死亡率及びがん死亡率のエンドポイントを比較する。食事と疾病発生率に関する関係、試験参加者の食生活、家族歴、服薬歴と疾病のリスク、生存率等の関連を多項ロジスティック回帰モデル (polychotomous logistic regression) を用いて科学的に解明する。このとき食事摂取量の測定誤差が問題になる。要因は、1) 累積平均摂取量、2) 摂取量の変化、3) 摂取内容の変化等がある。測定誤差の修正するために、ウィレット博士らは長期にわたって繰り返し大規模栄養調査を施行するなど、測定精度は高めるためにいくつかの統計方法を開発している。特に 2006 年から新たな食生活の試験 (validation study) を開始し、これまでのデータの測定誤差の修正を施行している。

また、インフォームドコンセントに同意を得られた対象者から、口腔内粘膜、血液および尿サンプルを採取し、ヒトゲノム DNA の調整、遺伝子解析を行い、疾患の遺伝的要因の特定、様々なバイオマーカー (微量元素、重金属、ホルモンなど) を解析する。これらのサンプルと得られたデータは、名前と ID を分離し、バーコード化して保管する。さらにコホート追跡中にがんが発症した場合、チャニング研究室のスタッフは、担当医師の病院に連絡し、インフォームドコンセントに同意を得られた対象者から、病歴、病理記録および病理組織を郵送で依頼する。これらのサンプルと得られたデータは、同様に名前と ID を分離し、バーコード化して保管する。

2) 大腸がんの病理組織を用いた癌遺伝子異常・たんぱく質の発現異常と病因データとの関係

大腸癌は発生においてさまざまな要因が関与していると考えられており、ライフスタイルや環境による外因性因子が癌組織の分子異常、あるいは遺伝子多型 (SNPs) をもたらすと考えられている。修飾された危険因子の大腸癌に対する影響のメカニズムを解明することが、今後、大腸癌発生の予防として最大の方策となりうる。さらに、大腸癌切除後患者の生存に、癌組織の分子異常あるい

はさまざまな遺伝子多型 (SNPs) と外因性因子の関与も示唆されており、術後再発予防としても重要な役割を果たすと考えられている。

派遣先研究機関では、毎週 NHS、HPFS のスタッフおよび荻野博士らによってミーティングが行われる。ミーティングでは、荻野博士は研究成果および計画を報告し、癌遺伝子異常・たばく質の発現異常の解析に必要な大腸がんの病理組織を、NHS、HPFS のスタッフにリクエストする。こうして得られたコホート追跡中に発症した症例の大腸癌の病理組織について、派遣者は派遣先研究機関において、最新テクノロジーを用いて癌の遺伝子異常およびたばく質の発現異常を網羅的に解析し、アンケート調査で得られたライフスタイル等の病因データとの関係を総合して統計解析を行った。

具体的な統計解析結果は以下のとおり。

高度の CpG island のメチル化を呈する大腸がんの一群は CIMP と言われ、CpG island のメチル化による癌抑制遺伝子の転写のサイレンシングは、癌化の重要なメカニズムであると考えられている。大腸がんの 20-35% がこれに該当すると言われ、独特な profile を呈し、右側大腸に多いことや MSI および BRAF の変異が多いことが特徴である。MSI-High 大腸がんが microsatellite stable (MSS) 大腸がんよりも予後がよいことが報告されているが、CIMP 大腸がんの予後に関する報告はほとんどされていない。後ろ向き調査で、CIMP 大腸がんは多変量解析で予後には関与しないと報告がされているが、前向きコホート研究は報告がない。

派遣先における解析法としては、microsatellite instability (MSI) や pyrosequencing 法を用いた KRAS, BRAF 等の遺伝子変異の解析、MethyLight technology (real-time PCR) を用いた CACNA1G, CDKN2A (p16), CRABP1, MLH1, O-6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT), NEUROG1, long interspersed nucleotide element-1 (LINE-1) のメチル化の解析を行い、CpG island methylator phenotype (CIMP) status などの多くの分子生物学的な異常を検討した。その結果、LINE-1 の hypomethylation は、MSI-high と CIMP-high の大腸がんとは逆相関を示した。また免疫組織染色は、NHS と HPFS から提供された 600 例以上の大腸癌組織を tissue microarray block (TMA) を作製して、p16, CDKN1A/CIP1 (p21), CDKN1B/KIP1 (p27), p53, fatty acid synthase (FASN), MGMT3, cyclooxygenase-2 (COX2), MLH1, phospho-AKT1, vascular endothelial growth factor (VEGF), CD31, CD34, phospho-S6 Ribosomal Protein, foxo1, cyclinD1, JC virus, β catenin 等の発現を網羅的に解析した。その結

果、 β catenin の細胞質への発現は、COX2 との相関し、CIMP 大腸癌との逆相関を認めた。また、Serrated polyp においては、COX2 の発現の頻度が他の腺腫に比べ低下していた。LOH (Loss of Heterozygosity) は、マイクロサテライトマーカ―を使用して、ゲノムの安定性を指標にした染色体解析を行う方法で、この解析により CIMP 大腸癌において 18qLOH (第 18 染色体長腕の欠損) の頻度は低いことが示唆された。

今回派遣期間中に、これらの研究データと病因データとの関係の解析は報告できなかったが、現在荻野博士らにおいて引き続き行われている。

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。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、ハーバード大学、および周辺施設におけるがんの臨床研究を推進するための患者リクルートおよび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の実態調査を行った。

今回の再派遣において、派遣者が実際の研究現場に参加し、膨大なアンケート調査の結果およびコホートサンプルの管理、ならびにデータマネジメントから統計解析に至るまでの研究手法に関し、具体的な実態調査を体験することができたのは非常に有意義であり、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

申請者は、平成 19 年 10 月 8 日から平成 20 年 3 月 31 日までの再派遣期間中、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、アメリカにおけるがん臨床研究推進体制の運用の実態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ての実態調査に関する情報収集を行った。

さらにコホート追跡中に発症したがん病理組織について、最新テクノロジーを用いて癌の遺伝子異常、たんぱく質の発現異常を網羅的に解析し、これらの癌組織の分子異常あるいはさまざまな遺伝子多型 (SNPs) と、アンケート調査で得られたライフスタイル等の病因データとの関係を総合して統計解析を行った。

これらの派遣先におけるがん臨床研究推進体制の運用の実態に関する情報は、主任研究者の研究課題でもある「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」における基盤整備に必要かつ極めて有用である。

主任研究者 上昌広

研究実績報告書

1. 派遣研究者

所属・職名：京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学
助教
氏 名：松尾 幸憲

2. 派遣先および研究指導者

国 名：アメリカ合衆国
所在地：テキサス州ヒューストン市
名称：テキサス大学 MDアンダーソンがんセンター
職 名：教授 Professor
氏 名：コマキ リツコ Ritsuko KOMAKI

3. 主任研究者

所属・職名：京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学
教授
氏 名：平岡 真寛

4. 派遣期間

平成 20 年 1 月 27 日～平成 20 年 3 月 1 日（35 日間）

5. 研究課題

呼吸性移動を伴う腫瘍に対する定位放射線治療および強度変調放射線治療の応用に関する研究

6. 研究活動の概要

MDアンダーソンがんセンター（MDACC）放射線腫瘍部の Komaki 教授の下で、呼吸性移動を伴う腫瘍、特に肺癌に対する体幹部定位放射線治療（SBRT）および強度変調放射線治療（IMRT）の応用に関する研究を行った。派遣期間中に、米国放射線腫瘍学会（ASTRO）主催の学会”IMRT Practicum”に参加し胸部のみならず腹部、骨盤など多領域における IMRT に関する最新の知見を得た。また、MDACC 主催の学会”RadOnc2008”にも参加し、放射線治療全般の網羅的な知識を習得した。

MDACC における具体的な研究活動は、まず肺・胸部領域における SBRT および IMRT の現状を視察し、京都大学の現状と比較検討を行った。その中で明らかとなった課題について同行した研究協力者と共に研究を進めた。

(1) 肺 SBRT の比較

MDACC において肺 SBRT は 1 週間あたり 3～4 件実施されており、ほとんどの症例が 1 回 12.5Gy を 4 回、合計 50Gy の処方線量であった。アメリカの肺 SBRT 多施設共同試験 RTOG0236 では 20Gy×3 回という線量処方を行っているが、これにくらべると MDACC の線量は日本の 12Gy×4 回に近いものと言える。ただし、線量評価点はアイソセンターではなく、計画標的体積 (PTV) の 95% 体積照射線量 (D95) で正規化されていた。

標的体積の設定は、全例四次元 CT (4DCT) を用いて行っていた。まず、各々の呼吸位相で認められた肉眼的腫瘍 (GTV) をすべて包含する形で iGTV とよばれる標的体積を設定。臨床標的体積 (CTV) は、iGTV + 8mm で設定。PTV は CTV にセットアップマージン 3mm を加えたものとしていた。

6MV X 線を用い、5 門前後のビームを設定。CC convolution superposition と呼ばれるアルゴリズムを用い、4DCT から得られた平均画像に基づき線量計算を行っていた。線量評価点は上述の通り PTV D95 である。

照射の際に固定具は BodyFix を使用し、同室に設置された CT でセットアップエラーの確認を行っていた。

以下に MDACC と京大における肺 SBRT の違いを示す。

	MDACC	Kyoto
固定具	BodyFIX	Stereotactic Body Frame
標的体積	iGTV: 4DCT で設定 CTV: iGTV + 8mm PTV: CTV + 3mm	ITV: slow scan CT で設定 CTV: (なし) PTV: ITV + 5mm
呼吸移動対策	移動範囲すべてを照射する。 ごく一部の症例で同期照射	移動範囲すべてを照射する。 必要に応じて腹部圧迫
使用線種、門数	6MV X 線、5 門固定多門	6MV X 線、6 門固定多門
処方線量	12.5Gy×4 回 = 50Gy	12Gy×4 回 = 48Gy
線量評価点	PTV D95	アイソセンター
不均質補正	CC convolution superposition	Batho Power Law

(2) 進行肺癌放射線治療の比較

MDACC において、SBRT の適応とならない進行肺癌は陽子線治療もしくは IMRT が実施される。陽子線治療は比較的限局した病変の場合にしか適応できない点と費用が高いことから、IMRT が実施される症例の方が多かった。

標的体積は CT や FDG-PET 画像上で明らかに同定される腫瘍のみで、予防リンパ節領域の設定はされていなかった。SBRT と同様に 4DCT 上で認められるすべての腫瘍を包含する形で GTV が設定され、CTV は GTV+8mm、PTV は CTV+5mm となっていた。

処方線量は、同時化学療法併用下でも多くの症例で PTV D95 に 1 回 2 Gy

で合計 66~70Gy となっていた。肺線量が厳しい場合には 2. 2Gy×25 回=55Gy や 3Gy×15 回=45Gy といった線量も選択されていた。

進行肺癌の放射線治療(同時併用化学療法有)における比較を以下に示す。

	MDACC	Kyoto
標的体積	iGTV: 4DCT で設定 CTV: iGTV + 8mm PTV: CTV + 5mm	GTV: 自由呼吸 CT で設定 CTV: 予防リンパ節領域含む PTV: CTV + 10mm 程度
呼吸移動対策	iGTV により移動範囲すべてを照射する。	広めのマージンによりおおよその移動範囲は含まれる
使用線種、門数	6MV X線、多門 IMRT	4MV X線、前後対向 2 門
処方線量	2Gy×35 回 = 70Gy	2Gy×30 回 = 60Gy
線量評価点	PTV D95	アイソセンター
不均質補正	CC convolution superposition	Batho Power Law

以上の比較検討から、MDACC における放射線治療 (SBRT、IMRT) を我々が参考にするためには、(1) 線量評価点と不均質補正アルゴリズムの違いおよび (2) 治療計画に用いる CT 画像の違いを検討する必要があると考えられた。同行した研究協力者と共にこの 2 点について研究を進めた。呼吸性移動が IMRT 治療中の実線量分布にあたえる影響 (tumor-leaf interplay) についても検討が必要と考えられたが、研究期間に限りがあったため、帰国後の検討課題とした。

(3) 線量評価点と不均質補正アルゴリズムに関する研究

京都大学で実施された肺 SBRT (48Gy/12Gy/4Fr) の治療計画 28 症例を同一 MU 値のもと、不均質補正アルゴリズムを Batho Power Law (BPL) とした場合と Anisotropic Analytical Algorithm (AAA) とした場合とで、アイソセンター線量や PTV D95 などの線量指標にどのような変化が見られるか検討した。AAA は superposition 世代の不均質補正アルゴリズムであり、MDACC で用いられている CC convolution superposition と同等と考えられる。

結果を以下の表に示す。

		BPL			AAA			
IC dose (Gy)		48.0	±	0.0	48.4	±	0.8	P = 0.46
ITV	Mean (Gy)	47.8	±	0.2	46.7	±	1.2	P<0.01
	D95 (Gy)	46.4	±	0.8	44.3	±	1.6	P<0.01
	Min. (Gy)	45.5	±	1.3	42.4	±	2.0	P<0.01
PTV	Mean (Gy)	47.4	±	0.3	45.6	±	1.5	P<0.01
	D95 (Gy)	45.2	±	0.9	42.1	±	1.8	P<0.01
	Min. (Gy)	42.8	±	2.0	38.9	±	2.2	P<0.01

	Max. (Gy)	49.5 ± 0.6	49.4 ± 0.7	P = 0.86
Lung	Mean (Gy)	3.1 ± 0.8	3.0 ± 0.8	P = 0.87
	V40 (cc)	31.1 ± 13.2	19.4 ± 10.0	P < 0.01
	V20 (%)	4.1 ± 1.5	3.9 ± 1.4	P < 0.01
	V15 (%)	6.4 ± 2.5	6.2 ± 2.4	P < 0.01
	V5 (%)	15.4 ± 4.6	15.6 ± 4.8	P = 0.28

※データは平均±標準偏差で表記。IC:アイソセンター

この研究により superposition 世代の不均質補正アルゴリズムの条件下で評価した場合、京大で現在実施している肺 SBRT は PTV D95 で 42.1Gy 相当であり、MDACC における 50Gy と比較して線量が約 8Gy 低いことが明らかとなった。本研究では CTV および PTV マージンの違いを考慮しておらず、MDACC におけるマージンが大きいことを考えると、実際には PTV D95 の差がもう少し開く可能性がある。

(4) Slow scan CT と 4DCT の検討

京都大学では肺 SBRT を行うために slow scan CT を採用してきた。2年前に 4DCT が導入され、現在では slow scan CT と 4DCT の両方を撮影している。CT 撮影法の違い (slow scan CT vs. 4DCT) により、画像上に同定される肺腫瘍の体積の違い及び重心ずれ量を検討した。対象症例は京都大学で肺 SBRT を実施された 30 例である。Slow scan CT で同定された体積は 6.93 ± 6.04 cc であり、4DCT で同定された体積 (7.72 ± 6.38 cc) よりも小さかったが、有意差は見られなかった ($P = 0.273$)。重心ずれ量は 1.2 ± 0.8 mm と小さかった。Slow scan CT は CT ガントリー回転周期が 4 秒であり、呼吸周期が 4 秒未満の腫瘍は完全に描出できると考えられるが、呼吸周期が 4 秒未満の群 (13 例) と 4 秒以上の群 (17 例) に分けて統計解析を行った結果、有意差は見られなかった ($P = 0.324$)。Slow scan CT で同定される肺腫瘍体積に左右及び背腹方向に約 5mm、頭尾方向に約 2mm のマージンを付加すると 4DCT で同定される肺腫瘍体積に相当することもわかった。4DCT を撮影することで、肺腫瘍の移動範囲が可視化され、正確な輪郭抽出が可能となる。MDACC では呼吸性移動を伴う腫瘍に対して治療する際に、4DCT を撮影している。本研究の結果及び MDACC 視察から、京都大学で実施している肺 SBRT の CT scan プロトコルを再検討する。

7. 派遣事業の成果

アメリカで最も有名ながんセンターの 1 つである MDACC において、最先端の高精度放射線治療を見学し意見交換および研究できたことは、大変に有意義であった。早期肺癌に対する SBRT に関しては、日米間での治療方法の相

違点を検討した。その中で、現在、厚生科学研究「平岡班の研究課題を入れる」で行っている T1N0M0 に対する臨床試験 (JCOG0403) の位置付け、その中で評価すべき項目について明確にすることができた。また、日本ではほとんど行われていない進行肺癌に対する IMRT について、患者の診察から放射線治療計画、実際の治療、そして治療後の経過を実際の現場で観察できたことは非常に貴重であった。難治癌である局所進行肺癌に対する IMRT は日本において行うべき重要な臨床研究であり、日本で同治療を実施するにあたっての問題点を見だし、基礎的な研究を実施できたことは大きな成果と考える。

Komaki 教授を始めとした MDACC のスタッフと交流できたことも、今後の研究者生活の中で大変有意義なものになると考えられる。医師や物理士のみならず、physician assistant や medical dosimetrist といった日本にはない職種スタッフとも交流ができたことは、海外派遣ならではの成果と言えよう。

8. 成果の評価

現在 T1N0M0 肺癌に対する SBRT の多施設共同臨床試験として JCOG 0403 を実施しているが、より大きな腫瘍に対する SBRT の線量増加試験として JCOG 0702 が計画されている。今回の派遣による成果を臨床試験における処方線量や線量評価の議論に役立てることができ、また SBRT の日米比較に役立てることができると考えられる。

頭頸部癌や前立腺癌などの治療において IMRT は高い局所・領域制御率と低い有害事象発生率を両立できる治療法として注目されている。しかしながら、呼吸性移動を伴う腫瘍においては IMRT の適応が難しいとされてきた。検討すべき課題があるものの、今回の派遣成果が胸部領域への IMRT 適応拡大に向けた大きな一歩となり、難治性進行肺癌の予後改善につながる優れた治療法の確立につながると期待される。

主任研究者 平岡 真寛

Ⅲ 若手研究者育成活用事業

研究実績報告書

1. 若手研究者氏名 柴山 朋代

2. 研究期間

平成 19 年 4 月 1 日～平成 20 年 3 月 15 日

3. 受け入れ機関

名称：筑波大学大学院

所在地：茨城県つくば市天王台 1-1-1

4. 受け入れ研究者

所属：筑波大学大学院人間総合科学研究科

職名：講師

氏名：木澤 義之

5. 主任研究者の研究課題

がん医療の均てん化に資する緩和医療に携わる医療従事者の育成に関する研究

6. 研究活動

① 概要

平成 19 年 4 月 1 日より上記 4 の受け入れ研究者の下において、がん医療の均てん化に資する緩和医療に携わる医療従事者の育成に関する研究課題に関し、中でも重点的に関わった A. 「緩和ケアチームの基準の明確化に関する研究」、B. 「がん診療連携拠点病院の緩和ケアチームに対するワークショップの開催とその評価」について報告する。

② 内容

A. 緩和ケアチームの基準の明確化に関する研究

本研究班では、がん医療の均てん化に資する緩和医療に携わる医療従事者、特に緩和ケアチームで活動する医療従事者の育成が大きな課題となっているが、緩和ケアチームの活動の目的や対象、具体的活動方法などは規定されていない。そのため、緩和ケアチームの活動指針を得る目的で「緩和ケアチームの基準を明確化に関する研究」を行った。

本研究の実施にあたり、研究計画書を作成した。作成した研究計画書を研究グループメンバー間で検討・修正したのち、筑波大学人間総合科学研究科倫理委員会に倫理審査を申請した。倫理委員会で本研究が承認されたのち、研究計画書に則って研究を行った。

緩和ケアチームの基準を明確化するための研究方法としてデルファイ変法を用いることとしたため、まず緩和ケアチーム基準案の作成と対象者の選定を行った。緩和ケアチーム基準案は、緩和ケアおよび緩和ケアチームの基準に関する国内外の文献レビューにより暫定案を作成し、それを研究グループメンバー間で検討して確定した。対象者の選定は、a) 緩和ケアチームで一定の活動経験のある者、b) 緩和ケア関連の16団体からの推薦者の2通りとしたため、a) で設定した基準に合致する者を選定するとともに本研究への協力を文書にて依頼した。b) については、各団体に本研究への協力依頼と対象者の推薦を文書にて依頼した。緩和ケアチームの基準を検討するにあたり、対象者は緩和ケアチームに関して同等の知識を持っている必要があるため、研究グループメンバーからの推薦により選定した緩和ケアチームに関する国内外の論文30本を対象者27名に郵送で送付し、期日までに読んでもらうよう文書にて依頼した。

次に、緩和ケアチーム基準案をもとに調査票を作成し、各対象者に送付した(1回目の調査)。調査票返送後、回答をパソコンに入力したうえ統計処理を行った。その後、

緩和ケアチーム基準案の項目ごとに記述統計および対象者からのコメントを入力したファイルを対象者および研究グループメンバーにメールで送付し、検討が必要な項目についてメール上で議論を行った。

メール上で2週間議論したのち、パネルミーティングを行った。パネルミーティングでは、1回目の調査結果とメール上での議論内容を集約したものを資料として配布し、それを参考にしながら緩和ケアチーム基準案を1項目ずつ検討した。パネルミーティング後、パネルミーティングの要点録および緩和ケアチーム基準修正案を参加者全員にメールで送付し、内容の確認を依頼した。

現在、2回目の調査中である。

B. がん診療連携拠点病院の緩和ケアチームに対するワークショップの開催とその評価

緩和ケアチームの質および緩和ケアチーム内の各職種の能力の向上を目的とし、おもにがん診療連携拠点病院の緩和ケアチームを対象としたワークショップを4回行った。

本ワークショップの実施に先立ち、米国で開発された緩和ケアの腫瘍医に対する啓発普及プログラムである **Education for Palliative and End-of-life Care-Oncology (EPEC-O)** および看護師に関する終末期ケア啓発普及プログラムである **End-of-Life Nursing Education Consortium (ELNEC)** を参考とし、体験型かつ参加型で7つのセッションからなるプログラムを主任研究者とともに作成した。また、各セッションで必要なトリガービデオやシナリオなどのマテリアルも作成した。本ワークショップは、参加者を10名前後の小グループに分けて作業を行うため、各グループに3名程度のファシリテーターが必要となる。そのファシリテーターへの協力依頼や事務連絡、ファシリテーターに業務内容を示すためのマニュアル作成を行った。さらに、ワークショップを円滑に運営できるよう、業者との連絡・確認を行った。

ワークショップ当日は、ファシリテーターとして参加した。ワークショップ終了後

は、反省会が出た意見をまとめた要点録を作成したうえファシリテーターにフィードバックし、次のワークショップに反映させるようにした。また、毎回参加者を対象にワークショップに関するアンケートを実施し、データの入力および統計処理を行った。

③ 成果

A. 緩和ケアチームの基準の明確化に関する研究

1 回目の調査およびパネルミーティングの結果、緩和ケアチームの基準修正案が作成された。

B. がん診療連携拠点病院の緩和ケアチームに対するワークショップの開催とその評価

参加者によるワークショップの評価は、非常に高かった。そのため、プログラム内容や運営方法など、本ワークショップは概ね有用であると考えられた。今後は、参加者からの意見をもとにワークショップ内容を更に充実させるとともに、ワークショップ参加前後での参加者あるいは緩和ケアチームの行動変化等を測定し、本ワークショップが緩和ケアチームの質向上にどの程度貢献しているのかを明らかにすることが、大きな課題と考える。

④ 受け入れ研究者の評価

本研究にかかわる緩和ケアチームの基準の明確化に関する研究およびがん診療連携拠点病院の緩和ケアチームに対するワークショップの開催とその評価の両課題について、的確かつ迅速に研究課題が遂行された。また、上記 2 件の課題以外の当研究班の研究課題にも直接的、間接的に多大なる貢献が見られた。

受け入れ研究者 木澤 義之

研究業務実施[中間]報告書

1. 若手研究者氏名 羊 利敏

2. 受入研究者

所 属：国立成育医療センター研究所副所長室

職 名：副所長

氏 名：藤本 純一郎

所在地：東京都世田谷区大蔵 2-10-1

3. 研究期間

平成 19 年 5 月 1 日 ～平成 20 年 3 月 31 日

4. 研究課題

小児がん登録と疫学研究

5. 研究業務実施の概要

平成 19 年 5 月 1 日より上記の研究指導者の下において小児がん登録と疫学研究を開始した。研究に着手後、二つの研究活動を実施した。以下にその背景ならびに具体的な活動内容の詳細を示す。

1 小児がん全数把握登録に関する研究活動概要

日本で発生する小児がんは年間 2500-3000 人と推定されている。現在、日本には全国規模での小児がん登録システムがなく、そのため、どのくらいの患者が日本に存在するのは把握されていない、「小児慢性特定疾患治療研究事業」による小児疾患登録統計をもとに罹患数を推測しているのが現状である。しかし、小児慢性特定疾患治療研究事業の登録は医療費等の自己負担額を公費負担する制度の一部であり、この制度を利用しない患者や、登録されない患者がいるなどの問題点がある、より正確な罹患数を把握するために、小児がん登録システムの確立が必要であると考えられる。そのような背景から、平成 19 年より厚生労働科学研究費補助金「小児がん治療患者の長期フォローアップとその体制整備に関する研究」の一環としての小児がん登録体制整備が開始された。報告者は平成 19 年 5 月 1 日より、リサーチレジデントとして、上記の研究指導者の下において、この研究プロジェクトに参加している。そして、小児がん登録と疫学研究を課題として研究を行っている。研究の目的は、日本小児がん学会が実施している「小児がん全数把握登録」で収集されたデータをクリーニング、集計、分析し、精度の高い小児がんデータベースを管理すること、および、年間小児がん発症例数を把握し、小児慢性特定疾患治療研究事業の登録データベースや他学会が独自に収集作成した小児がん

データベースとの比較を行い、全国罹患情報公開（ICD-0-3 および International Classification of Childhood Cancer, 3rd Edition に準拠）を目指すことである。本年度の活動としては、①前期には「小児がん全数把握登録」委員会にオブザーバーとして参加した。現行の登録票が国際分類に準拠していないため、ICD-0-3 に基づいた病名記載に改める等改訂作業が必要であり、その作業を手伝っていた。②小児がんの治療施設は全国で約 200 程度と推定できる。近年の小児がん患者受診分布を把握するため、平成 14 年度から平成 17 年度までの小児慢性特定疾患治療研究事業の登録データベースを用いて、都道府県別医療機関別小児がん報告数と腫瘍別診療科別報告数を整理、集計した。③大阪府がん登録（小児がんを含む）の調査に関する打合せに参加した。④小児がん全数把握登録の標準的な登録業務を実現するために、上記の研究指導者の研究班では、WEB 登録システムの開発を行い、報告者は WEB 登録システムの修正を手伝った。

2 全国小児がん死亡率推移および地理分布に関する研究

【目的】小児がん死亡率推移および地理分布に関する研究では、人口動態統計により把握されている小児がん死亡情報を利用して、全国レベルの経時的死亡動向と地理分布の分析を行った。将来的には、小児がん登録により得られた罹患情報を用い、小児がん罹患および死亡の双方から日本における小児がんの動向を把握し、小児がん対策の効果的な企画立案を支援することを目指す。今年度は小児白血病を中心に分析を行った。【方法】日本における 1970～2006 年の性、年齢、死因別死亡数、および、2000～2006 年都道府県死因別死亡数を人口動態統計公表されたデータより得た。性、都道府県別の年齢階級別人口は、国勢調査人口、中間年はそれからの推計人口を用いた。アメリカ、カナダ、フランス、イタリア、イギリスの小児白血病年齢別死亡数および年齢別人口数を WHO Mortality Database より得た。これらのデータをもとに、15 歳未満の世界人口を標準人口として、人口 10 万人当たりの年齢調整死亡率を算出した。経年的変化を示すために Joinpoint 回帰を用いて、死亡率年次推移の有意な変曲点 (Joinpoint) および変曲点間の平均年変化率 (APC) を求めた。日本の都道府県別死亡率の比較には、全国の死亡率を 100 とした標準死亡比 SMR を求めた。また、SMR の有意性検定はポアソン分布を仮定した 95%信頼限界を用いて行った。【結果と考察】1970～2006 年の 37 年間で 7 期間 (1970～1999 年 5 年ごと 6 期間) に区分して観察すると、第 7 期 (2000～2006 年) の小児白血病年齢調整死亡率は、人口 10 万人対男 0.84、女 0.68 であった。リンパ性白血病の年齢調整死亡率 (人口 10 万人対) は男 0.44、女 0.29、骨髄性白血病は男 0.30、女 0.27、単球性白血病は男 0.01、女 0.02 であった。年次推移をみると、男女とも 70 年代から、小児白血病死亡率に有意な低下傾向がみられた。リンパ性白血病は、1970 年から 1981 年にかけて上昇し、1981 年以降に有意な低下傾向を示した。急性リンパ芽球性白血病は、男女とも 1970 年代末から低下傾向がみられた。骨髄性白血病死亡率は 70 年代初期ピークになったが、その後、低下し続けた。国際比較すると、アメリカ、カナダ、フランス、イタリア、イギリスの小児白血病年齢調整死亡率は、男女とも 70

～80年代から低下傾向を示していた。2000～2006年の日本における都道府県別の小児白血病 SMR は、男女とも大きな地域差はみられなかったが、男児では神奈川県、女児では北海道で有意が高率であった。小児白血病の死亡率は、発症年齢、白血球数、病型など様々な要因が関与していると考えられる。今後、これらをさらに詳しく検討する必要がある。

来年度は、小児脳腫瘍（CNS）死亡について、経時変化の分析を行う予定である。

なお、以上の研究成果に関しては、平成 20 年 1 月に開催された日本疫学学会総会で発表した。

研究業務実施〔中間〕報告書

1. 若手研究者氏名 樋浦 仁

2. 受入研究者

所 属：東北大学大学院医学系研究科

職 名：教授

氏 名：八重樫 伸生

所在地：宮城県仙台市星陵町 1-1

3. 研究期間

平成19年 8月 1日 ～ 平成20年 3月31日

4. 研究課題

がん領域における薬剤のエビデンスの確立を目的とした臨床研究

5. 研究業務実施の概要

平成19年8月1日より上記2の研究指導者の下において、エピジェネティックな分子機構に着目し、Bevacizumabの薬理作用の解明を目的とし、研究を開始した。今年度は特にエピジェネティックな変化を受けやすいインプリント遺伝子領域に焦点をあて、卵巣癌細胞株および組織を用い、エピジェノタイプ（特性）を同定した。

目的

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

エピジェネティクスとはDNAの塩基配列の変化を伴わずに子孫や娘細胞に伝達される遺伝子機能であり、ゲノム情報を多様にシステムティックかつダイナミックに活用する生体システムである。そのメカニズムの全貌は明らかではないが、DNAのメチル化、ヒストンテイルの修飾、クロマチン構造、転写調節因子等が複雑に相互に連携している。また、直接遺伝情報と関連していなくとも、セントロメアやテロメア

等の染色体やクロマチン構造と関連していると考えられる。エピジェネティクス研究の中で、最もよく研究されているのがゲノムインプリンティングである。ゲノムインプリンティングとは、父母由来の対立遺伝子が識別され、その発現が異なる現象である。癌化過程にこのインプリント遺伝子の発現異常が多く関与していることが知られている。そこで本研究では、卵巣癌におけるインプリント遺伝子の発現異常およびエピジェネティックな修飾異常を回復させる薬剤の選択およびその有効性についての基礎的検討の端緒として、卵巣癌におけるインプリント遺伝子の発現異常 (loss of imprinting, LOI) を明らかにすることを目的とした。

方法

1) インプリント遺伝子の制限酵素多型解析

ヒト上皮性卵巣癌細胞 15 株、ヒト卵巣上皮細胞の初代培養細胞 4 細胞、74 例のヒト卵巣腫瘍および 6 例のヒト正常卵巣からそれぞれ genomic DNA を抽出後、フェノール/クロロホルム処理、エタノール沈殿により genomic DNA を精製した。*H19*、*IGF2*、*PEG3*、*PEG1*、*GTL2*、*KCNQ1*、*NDN* および *LIT1* の 8 種のインプリント遺伝子を対象として、遺伝子特異的プライマーを用いて、PCR により増幅を行った。ついで制限酵素処理後 (*H19* 遺伝子-RsaI 酵素、*IGF2* 遺伝子-ApaI 酵素、*PEG3* 遺伝子-MnlI 酵素、*PEG1* 遺伝子-AflIII 酵素、*GTL2* 遺伝子-TaaI 酵素、*KCNQ1* 遺伝子-SmaI 酵素、*NDN* 遺伝子-MboI 酵素および *LIT1* 遺伝子-RsaI 酵素)、アガロース電気泳動により制限酵素による多型の特定を行った。

2) インプリント遺伝子の発現アレル解析

制限酵素多型が確認できたヒト上皮性卵巣癌細胞株、ヒト卵巣上皮細胞の初代培養細胞、ヒト卵巣腫瘍およびヒト正常卵巣から total RNA を抽出後、逆転写酵素により cDNA を合成した。*H19*、*IGF2* および *GTL2* の 3 インプリント遺伝子を対象として、遺伝子配列特異的プライマーを用いて、PCR により増幅を行った。次に制限酵素処理後 (*H19* 遺伝子-RsaI 酵素、*IGF2* 遺伝子-ApaI 酵素および *GTL2* 遺伝子-TaaI 酵素)、アガロース電気泳動により遺伝子発現アレルの特定を行った。

結果

インプリント遺伝子の発現アレルを識別するために、genomic DNA を用いてインプリント遺伝子内における制限酵素処理により、どの遺伝子がどの程度の変異を認めるのかを解析した (表 1)。0-75% の頻度で変異が認められた。卵巣腫瘍において、*H19*、*IGF2*、*PEG3*、*PEG1*、*GTL2*、*KCNQ1* および *NDN* 遺伝子は 29-45% と高い頻度で変異が認められた。一方、*LIT1* 遺伝子の変異はいずれの場合においても 0-16% と低かった。

次に、インプリント遺伝子の LOI を調べるために、cDNA を用いてインプリント遺伝子の発現アレル解析を行った (表 2)。卵巣腫瘍の *H19* および *IGF2* 遺伝子、卵巣上皮初代培養細胞の *IGF2* 遺伝子で、それぞれ 14% (4/28)、50% (8/16) および 66% (2/3) の LOI が認められたが、それ以外ではインプリント発現が維持されていた。

H19、*IGF2* および *GTL2* 遺伝子全てに異型接合性を持った卵巣腫瘍 1 例は、LOI が全く認められず、インプリント発現を維持していた。また、*H19* および *IGF2* 遺伝子に異型接合性を持った卵巣腫瘍 10 例においては、*IGF2* のみの LOI が 4 例認められたが、*H19* の LOI が認められず、両遺伝子が共に LOI している症例は認められなかった。上皮性卵巣癌細胞株では 3 遺伝子の LOI はまったく認められなかった。

考察

上皮性卵巣癌細胞株、卵巣上皮細胞の初代培養細胞、卵巣腫瘍および正常卵巣のインプリント遺伝子のヘテロ接合性を明らかにした後、インプリント遺伝子の LOI を解析した結果、卵巣腫瘍において *H19* および *IGF2* 遺伝子の LOI が明らかになった。LOI が認められた *H19* 遺伝子および *IGF2* 遺伝子はクラスターを形成し、11p15.5 領域に位置することが知られている。一方、LOI が認められなかった *GTL2* 遺伝子は 14q32 領域に位置していることが知られている。癌細胞における異常なエピジェネティックな変化は染色体領域特異的に生じている可能性が示唆される。

IGF2 遺伝子は細胞増殖因子をコードしており、LOI による発現増加が癌化を促進させると考えられる。*IGF2* 遺伝子の LOI は、Willms 腫瘍で発見されて以降、大腸癌、卵巣癌、肺癌など、様々な癌で報告されている。しかしながら、*IGF2* 遺伝子の LOI だけで卵巣癌の特性を説明する事は不十分である。今後、*PEG3*、*PEG1*、*KCNQ1*、*NDN* および *LIT1* 遺伝子の発現アレル解析を進めることにより、卵巣癌およびインプリント遺伝子の LOI との関係に更なる理解が得られると考えられる。また、LOI が認められた上皮性卵巣癌細胞株を用いて、エピジェネティックな分子機構に着目して Bevacizumab の薬理作用の解明を目指す。

表1. インプリント遺伝子における異型接合性頻度

	<i>H19</i>	<i>IGF2</i>	<i>PEG3</i>	<i>PEG1</i>	<i>GTL2</i>	<i>KCNQ1</i>	<i>NDN</i>	<i>LIT1</i>
上皮性卵巢癌細胞株	13% (2/15)	7% (1/15)	40% (6/15)	40% (6/15)	20% (3/15)	33% (5/15)	33% (5/15)	7% (1/15)
卵巢上皮細胞初代培養	25% (1/4)	75% (3/4)	25% (1/4)	50% (2/4)	25% (1/4)	25% (1/4)	0% (0/4)	0% (0/4)
卵巢腫瘍	45% (33/74)	31% (23/74)	30% (22/74)	37% (27/74)	29% (25/74)	42% (31/74)	33% (25/74)	8% (6/74)
正常な卵巢	50% (3/6)	33% (2/6)	33% (2/6)	33% (2/6)	67% (4/6)	33% (2/6)	16% (1/6)	16% (1/6)

表2. インプリント遺伝子のLOI頻度

	<i>H19</i>	<i>IGF2</i>	<i>GTL2</i>
上皮性卵巢癌細胞株	0% (0/2)	0% (0/1)	0% (0/3)
卵巢上皮細胞初代培養	0% (0/1)	66% (2/3)	0% (0/1)
卵巢腫瘍	14% (4/28)	50% (8/16)	0% (0/17)
正常な卵巢	0% (0/3)	0% (0/2)	0% (0/4)

研究業務実施〔中間〕報告書

1. 若手研究者氏名 多田 由紀

2. 受入研究者

所 属：国立保健医療科学院 研修企画部 国際協力室

職 名：室長（国際協力室長）

氏 名：西村秋生

所在地：埼玉県和光市南 2-3-6

3. 研究期間

平成 19 年 8 月 1 日 ～ 平成 20 年 3 月 31 日

4. 研究課題

がんに関する専門医等の養成・確保に関する国際比較

5. 研究業務実施の概要

平成 19 年 8 月 1 日より、上記 2 の研究指導者の下において「がんに関する専門医等の養成・確保に関する国際比較」に関する研究を開始した。着手後、がん治療において重要な役割を占める「がん専門医」について、先進諸国の状況を、Web 等を利用して調査した。

【目的】がんの治療においては、外科、内科、放射線科等様々な分野にわたる専門的な技術が必要であり、それら専門技術を担う者として「がん専門医」の育成は不可欠である。しかし具体的にそれぞれの分野において、どのような技術を持ったがん専門医がどのくらい必要なのか、といった議論は、これから必要になるものと考えられる。

そこで本研究では、がん治療において重要な役割を占める「がん専門医」のあり方について、先進諸国の状況を調査し、我が国において適切ながん専門医の認定資格やその基準等について提言することを目的とした。

【方法】諸外国において、がんに関する専門的な知識や技術をもつ医師等の医療従事者の養成や確保の体制を分析し、わが国におけるがんに関する専門的な医療職の人材育成のあり方を検討した。今年度は基本調査として、米・英・独を対象とし、Web を通じて対象各国の専門機関等における記事から、がん専門医に相当する資格

の認定基準等について検索調査をおこなった。

【結果】

①がん専門医の養成システムの概要

調査の結果、がん専門医という言葉の意味自体が国によって異なるものであることが解った。「がん治療を専門とする医師を認定する仕組み」との定義に合致するものを検索し、アメリカ、イギリス、ドイツにおける制度の違いについて検討した。

アメリカでは、医師の資格を得るためには、8年の学校教育の後得られる医師号に加えて、3～7年間の研修が必要である。各科専門医になるためにはその後 American Board of Medical Specialists, ABMS などの専門認定機関が規定する研修を修了した後に試験に合格する必要がある。また、より詳細な各分野の専門医となるためには、やはり認定機関が定める特定の分野において、最低1年間の追加研修を受けることとなっている。

イギリスにおいては、がん専門医は王立医学会(Royal College)および各専門分野の学会によって認定されている。専門研修の実質的なカリキュラムや認定基準の作成にあたっては、National Health Service (NHS) が、各学会と協議しながら決定する。現在のところ専門研修には5～6年を要する。

ドイツでは一般に専門医の登録は地域医師会の管轄となっており、登録を希望する医師は必要な研修修了書等を各医師会に提出することとなっている。ただしがんの包括的医療については近年、腫瘍学会が中心となって、家庭医を対象とした積極的治療から緩和ケアまでを包括する専門医研修など、学会主導の専門医養成の動きも始まっている。

②腫瘍放射線医の養成システム

アメリカでは、内科系、外科系、小児科、産婦人科、プライマリケア、腫瘍放射線科のいずれかの組合せによる1年間の初期臨床研修修了後、36ヶ月の病理学や腫瘍内科学の研修を含む4年間の腫瘍放射線科の臨床経験を積む必要がある。そしてその間に、基礎試験(Physics & Cancer Biology exam)、臨床試験(Clinical exam)、口頭試問(Oral exam)に受験・合格する必要がある。資格取得後の専門医継続教育(continuing medical education : CME)として、10年間で、200時間の研修の受講、8篇以上の Self-Assessment Module、コンピュータベース試験の受験(10年間の後半3年以内)を実施し、資格を更新する必要がある。

ヨーロッパでは、1991年に、European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) が中心となってコアカリキュラムが作成され、ヨーロッパ全土で広く実施されている。教育期間はフルタイムで最低5年間であり、ESTRO等が開講するコース等を受講し、放射線腫瘍学の基礎知識・技術、頭頸部、消化管等の部位別の16領域の専門知識・技術を習得する。研修施設は、治療装置、治療シミュレーター、治療計画装置、CT、コンピューター、ブラキーセラピー設備等を備えていること、年間500例以上の症例数があること、研修生が放射線治療の入院患者を担当できる環境にあることなどの条件を満たす必要がある。研修生はそれらの

研修施設で 450 例の症例を経験することが期待される。

オーストラリアとニュージーランドでは、2 年間の基礎研修修了後、Royal Australian and New Zealand College of Radiologists (RANZCR) が認定する研修施設で専門研修を受講する必要がある。教育期間は最低 5 年間で、4 年目までに RANZCR が実施する試験に受験・合格する必要がある。

③腫瘍内科医の養成システム

アメリカでは、American Society of Clinical Oncology (ASCO) がカリキュラムを策定している。3 年間の一般内科の基礎研修修了後、2 年間の専門研修（うち腫瘍内科で 12 ヶ月以上）を受講し、American Board of Internal Medicine の試験に受験・合格する必要がある。研修中に経験すべき手技は、骨髄穿刺・生検、あらゆる投与ルートからの化学療法薬剤および生物学的薬剤の投与、静脈留置カテーテルの管理とケアなどである。また、腫瘍内科学と血液学の二重認定(dual certification)が認められており、その場合の教育期間は最低 3 年間で、18 ヶ月以上のフルタイムの臨床経験（うち 12 ヶ月の血液腫瘍分野での臨床経験）が必要となる。

ヨーロッパでは、European Society for Medical Oncology (ESMO) がカリキュラムを作成し、ヨーロッパ全土で広く実施されている。最低 2 年間の一般内科の基礎研修修了後、3~4 年間の専門研修（そのうち最低 1 年間の腫瘍内科での臨床研修、1 年間の救急研修）を受講する。ESMO は腫瘍内科医の能力評価試験を主催しており、それを資格認定の条件とする国もある。また専門医継続教育として、ESMO-Medical Oncologist's Recertification Approval プログラムが実施されている。このプログラムは 5 年間で、ESMO が定める 250 時間の研修（うち最低 120 時間の ESMO 主催の学会等への参加、及び最低 80 時間の実務経験（他の医療専門職への教育等も含む））を受講し、ESMO が主催する試験に受験・合格して、資格が更新される。

オーストラリアでは、Royal Australian College of Physicians の定める基礎研修修了後、3 年間の専門研修を受講する必要がある。29 の病院で専門研修コースが開講されている。また専門医のレベルを維持する活動として、Oncology Specific Maintenance of Professional Standards Programme (OSMOPS) が実施されている。

④腫瘍外科医の養成システム

北米（アメリカ、カナダ）では Society of Surgical Oncology (SSO) が腫瘍外科医養成フェローシップ・プログラムを策定している。教育期間は最低 2 年間で、一般外科の基礎研修修了後、腫瘍外科で 12 ヶ月以上、腫瘍放射線科、外科病理、腫瘍内科で各 1 ヶ月以上の臨床研修を受講する。期間中、第一助手としての腫瘍関連手術を最低 120 症例、胸部外科、婦人科、泌尿器科等での手術経験、支持療法やリハビリテーションの経験を必要とする。また基礎科学や倫理問題を含めたカンファレンスやジャーナルクラブ等の実施、臨床研究の実施（必修）、基礎研究への参加

(推奨) も必要とされる。プログラムは北米 19 施設で開講されている。

ヨーロッパでは、European Society of Surgical Oncology (ESSO) がコアカリキュラムを作成し、普及に努めている。教育期間は標準で 6 年間で、最初の 2 年間で体幹部外科の初期研修、後半の 2~4 年間で腫瘍外科の専門研修を受講する。専門研修では、研究活動（事例報告を除く学術論文 1 編の執筆、腫瘍外科に関する国内学会 2 回、国際学会 1 回、学際領域の学会 1 回の参加）と各国のがんセンターでの 1 年間の国際研修が強く推奨される。また腫瘍内科と腫瘍放射線科での各 2 ヶ月間の臨床研修が推奨される。また研修期間中、最低 30 症例について、他科との合同カンファレンスを実施する必要がある。ESSO は腫瘍外科医の能力評価試験を主催している。

オーストラリアとニュージーランドでは、Royal Australasian College of Surgeons に腫瘍外科部門が設置されているが、腫瘍外科医に関するカリキュラム等は設定されていない。それとは別に、オーストラリア 8 病院、ニュージーランド 1 病院で、腫瘍外科医養成コースが開設されている。

【考察】 大学あるいは国家試験等による認定である医師資格と異なり、がん治療の専門医認定は、それぞれの分野の専門家集団である学会の手に委ねられている例が多いことが解った。ただし、認定の基準等において各学会が完全に独立しているわけではなく、横断する組織があり、各学会間の連絡調整を行っていることは、我が国の今後の専門医制度を考える上で特筆すべき事と考える。

【結論】 アメリカ、イギリス、ドイツの現状を見る限り、専門学会の主導で専門医を認定するという方向性は国際的な主流に沿うものと考えられる。しかし、質の担保等を考慮した場合、各学会間の連絡調整を行う組織が積極的に活動することが望ましいと思われた。

て化学療法に対する耐性に関与していることが示されている。CLUの発現と局在が卵巣癌治療のkey drugであるタキソールに対する感受性や耐性に及ぼす影響を明らかにすることを目的に本研究を行った。CLUにはアポトーシス抑制作用のあるsecretory CLUとアポトーシス促進作用のあるintracellular CLUのisoformがある。タキソール耐性卵巣癌細胞KF-TXにおけるCLU発現はその親細胞であるKFよりも高かった。secretory CLUはタキソール1処理によりKF, KF-TXともに初期に発現が増加したが、KFでは高濃度のタキソール処理により急速に減少した。共焦点顕微鏡と細胞分画を用いての検討で、KF-TXではKFと異なりCLUが細胞内に局在することが認められた。KF-TXにCLU siRNAを導入しタキソールで処理すると、control siRNAを導入した細胞に比べて顕著なアポトーシスを誘導できた。一方、secretory CLUのprecursorであるfull length CLUを卵巣癌細胞OVK18に導入するとOVK18はタキソール耐性となり、full length CLUがタキソール耐性獲得に必要であることが示された。卵巣癌臨床検体を用いての免疫組織化学的検討により、治療に反応せず残存する腫瘍あるいは寛解後早期に再燃した腫瘍と治療に反応し寛解後長期間を経てから再発した腫瘍ではCLUの局在に違いが認められた。すなわち、前者では原発病巣、再発病巣にCLU局在が強く認められ、後者ではCLU発現が低いことが観察された。これらの結果は卵巣癌のタキソール耐性獲得過程において、CLU遺伝子発現やタンパク転写後修飾の変化が起こることを示している。とくにfull length CLUの蓄積は卵巣癌のタキソール耐性を誘導し、アポトーシスを阻害する。full length CLUの過剰発現は卵巣癌のタキソール耐性を予測する指標となりうると考えられ、CLUをターゲットとした分子標的治療は卵巣癌のタキソール耐性を解除する新しい治療法となる可能性があると考えられる。

業務実績報告書

1. 若手研究者氏名

Miyazato Paola

2. 研究期間

平成 19 年 10 月 1 日～平成 20 年 3 月 31 日

3. 受入機関

名 称：京都大学ウイルス研究所

所在地：京都府京都市左京区聖護院川原町 53

4. 受入研究者

所 属：京都大学ウイルス研究所

職 名：教授

氏 名：松岡 雅雄

5. 主任研究者の研究課題

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

6. 研究活動

①概要

平成 19 年 10 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において成人 T 細胞白血病 (ATL) に対する同種幹細胞移植療法の開発とその HTLV-1 排除機構の解明に関する研究を開始した。

②内容

研究に着手後、記研究における ATL 細胞の HTLV-1 のプロウイルス解析を担当し、同種幹細胞移植療法を行った症例の腫瘍細胞から抽出した DNA を用い polymerase chain reaction (PCR) や DNA シークエンシングなど解析を行った。

具体的な解析のポイントは以下の3点である。

- ① プロウイルスの型を決定する
- ② ウイルス遺伝子の変異の有無
- ③ HTLV-1 プロモーターの DNA メチル化

ATL というウイルスに関連した癌に対して同種幹細胞移植療法による抗ウイルス免疫の有効性の有無を検討する際、それぞれの症例におけるプロウイルスの特徴を把握することが重要と考えられる。ATL 細胞に存在する HTLV-1 プロウイルスのタイプと移植治療の効果を比較することによりウイルス側の因子と治療効果との関連性を見出すことが目的である。同種幹細胞移植療法に適した ATL 症例の特徴が分かればテーラーメイド医療の確立にとっても極めて有益と考えられる。

③成果

1. プロウイルスのタイピング

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

2. ウイルス遺伝子の変異の有無

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

3. HTLV-1 プロモーターの DNA メチル化

ATL 細胞では HTLV-1 プラス鎖のウイルス遺伝子のプロモーターである 5'側の LTR 領域がしばしば DNA メチル化されウイルス遺伝子の転写が抑制されていることが知られている。移植症例におけるプロウイルスの 5'側 LTR における DNA メチル化を解析した。具体的には bisulfite 処理した DNA で PCR を行い、制限酵素で切断しそのパターンで判定を行った。結果は 30%以上の DNA メチル化を認めた症例は 19 症例中 3 例 (15.7%) と非移植症例 (28 例中 19 例 ; 67.9%) と比較し低率であった。

以上の解析結果より移植症例においてはウイルス抗原である Tax を発現可能なタイプのプロウイルスの頻度が高いことから、同種幹細胞移植による免疫再構築によって抗ウイルス効果がもたらされ、その結果、治療効果に繋がっている可能性が考えられた。その一方でウイルス抗原を発現しないタイプの症例においても治療効果を認める症例があることから、Tax 以外を抗原として治療効果を発揮している症例も存在することも同時に示された。

④受入研究者の評価

解析に使用可能なサンプル量に限りのある状況で、正確な技術を持って効率良く解析を進めて、治療効果とウイルスの関連について重要な知見を得ることが出来た。以上の点から高く評価している。

受入研究者 松岡雅雄

研究業務実施中間報告書

1. 若手研究者氏名 清水 里美

2. 受入研究者

所属：国立成育医療センター眼科第二診療部

職名：眼科医長

氏名：東 範行

所在地：東京都世田谷区大蔵 2-10-1

3. 研究期間

平成 19 年 10 月 1 日～平成 20 年 3 月 31 日

4. 研究課題

小児がん治療患者の長期フォローアップとその体制整備に関する研究
眼科領域での網膜芽細胞腫の長期フォローアップ

5. 研究業務実施の概要

平成 19 年 10 月 1 日より上記 2 の受入研究者の下において、小児がん治療患者の長期フォローアップとその体制整備に関する研究課題に関し、特に眼科領域で網膜芽細胞腫の長期フォローアップのに関する研究を開始した。着手後、国立成育医療センター眼科において、保存療法後の眼底、CT等の画像検査を含めた再発に関する経過観察体制を整備した。さらに、小児眼科領域全般の視覚障害児に関わるロービジョン外来を平成19年10月より定期化するとともに、主に乳児期に発症し、晩期の合併症も出現する網膜芽細胞腫の患児に対応できるよう、より幅広い年齢層の視覚障害児の受け入れを可能にするべく体制を整備した。

1) 網膜芽細胞腫の発生状況

網膜芽細胞腫は片眼のみに発生する症例(66.0%)と、両眼に発生する症例(34.0%)とがあり、両眼性の全てと片眼性の一部(10～15%)に遺伝性があることが知られている。原因遺伝子は、十三番染色体の長腕の十四にあるがん抑制遺伝子(RB 遺伝子)で、がん抑制遺伝子の異常により発生する遺伝性症例では骨肉腫などの二次癌の合併頻度が高く、頭蓋内浸潤、遠隔転移と並ぶ生命予後不良因子である¹⁾。しかし、腫瘍そのものは眼球内で発育し転移が成立しにくく、比較的根治しやすいといわれている。網膜芽細胞腫全国登録(1975～1982)¹⁾によると Kaplan-Meier 法による累積生存率は全体で 5 年後 93.0%、10 年後 90.3%、片眼性で 5 年後 93.3%、10 年後 92.3%で、両眼性は 5 年後 92.2%、10 年後 86.7%で¹⁾生命予後は良好であった。また、胎生期の網膜細胞に由来するため、発病月齢は、両眼性で生後 7.5±10.9 か月、片眼性で 20.7±20.0 か月、全症例では 16.2±20.0 か

月である¹⁾。一般的な小児がんと同様、身体的、精神的成長途上に発病するため、疾患だけではなく治療の影響も大きい^{2,3)}と言われる。

2) 治療と術後の長期フォローアップ

網膜芽細胞腫の治療は、従来、眼球摘出術が行われてきた。近年は保存療法が進歩し、光凝固、冷凍凝固、放射線療法、化学療法などを組み合わせた、眼球を温存するような治療法が選択されるようになっており、網膜芽細胞腫の治療後の患児に対しては、化学療法や放射線療法による晩期合併症の併発や二次癌や遠隔転移の可能性も考慮し、全科的な経過観察がおこなわれることも多い。眼科的には、主に腫瘍の再発や治療の晩期合併症、すなわち放射線療法の合併症である放射線性網膜症、続発性緑内障、放射線性白内障、網膜剥離、など眼器質的な経過観察が行われている。また、頭蓋内病変や全身における腫瘍を確認するため、CT や MRI などの画像診断も併用される。

3) 治療と術後の長期フォローアップ

このように網膜芽細胞腫は生命予後も良好で比較的根治しやすく、最近の診断技術の向上により再発や合併症の早期発見も可能になっているが、依然、失明の原因となる代表的な小児がんである。ことに保存療法が進歩した現在、保存された眼球では腫瘍再発と視機能温存・リハビリが大きな課題である。一般的な小児がん経験者のアンケート調査では約 9 割が日常生活に問題がないと答えている^{2,3)}ことに対し、網膜芽細胞腫は治療によってがんを根治できたとしても、機能(視覚)障害を生じることが大きな問題である。視機能の低下がもたらす日常生活動作や生活関連動作への影響、特に乳児期の視機能低下が成長や発達に及ぼす影響は甚大だが、器質的治療が主体であった従来の医療機関においては視機能低下に対する配慮は一般的ではなかった。

国立成育医療センター眼科では、網膜芽細胞腫に限らず、あらゆる先天疾患や治療後の重篤な視覚障害児、特に学校教育法が定める特殊教育を要する就学基準であるところの「両眼の矯正視力が概ね 0.3 未満の児童・生徒」が全国各地より通院する。一般外来で診断や治療が全て終了した児で将来的に視覚障害が明らかである場合、担当医からロービジョン外来の受診を保護者に勧められる。成育医療センターにおけるロービジョン外来では、主に以下に示すケアを行っている。

①視機能評価

患児の年齢が低い場合は視機能の検査が難しいが、眼科的な所見から将来的にも重篤な視覚障害が明らかな児に対しては、保護者の早い段階で疾患・障害を受け入れ、感覚を代行させた特殊教育への移行が望ましい。重複障害のある患児や保護者が混乱している場合は、家庭での視覚障害への対応が遅れることが多い。このような場合、保護者に対してもできるだけ早期に特殊教育への転換を促す必要がある。

②身体障害者手帳申請を含む社会資源活用に関する情報提供・支援

視機能の評価が困難な患児でも、器質的病変が明らかな場合は積極的に身体障害者手帳を取得し、活用するよう情報を提供する。社会資源に関しては、成育医療センターには全国各地から患児が通院するため、地域の情報だけに偏らない広い範囲での情報提供が必要である。

③日常生活動作・生活関連動作の評価(環境整備)

患者が小児であるゆえ生活の自立は困難であるが、保護者には視覚障害に対する理解を深め、児ができる限り視覚を利用することができる生活環境の整備の必要性を伝える。

④発達・学習の問題

特殊教育センターや盲学校などの教育相談の利用を促す。

⑤成長に応じた視覚補助具の選定・処方

患児の成長に応じて、視覚的な要求が変化する。例えば低学年では握力も弱く、技術的にピント合わせが困難なことが多い。教材も大きな文字を使用したものが多いので、このような状況にあった補助具の使用が好ましい。高学年になると複雑な文字や図形などの学習が必須となるため、補助具の適切な使用が重要になる。また、受験を希望する児には、試験時間の延長や会場への補助具の持ち込み許可などの視覚障害に対する措置制度の利用を勧める。

小児がんの治療の進歩は著しく、成人を迎える小児がんの克服者は増加しているが、治療後長期にわたる生命予後が期待され、数多くのライフイベントを乗り越える点でも成人と大きく異なる^{2,3)}。網膜芽細胞腫の治療後の患児に対しても、長期的な器質的なフォローアップに加え、機能障害に対しロービジョンケアを継続することにより、器質的、機能的、両面におけるフォローアップ体制になりうると思われる。

参考文献

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

2) 石田也寸志: 北米 Childhood Cancer Survivor Study による小児癌経験者の長期的な問題点—第一編. 日本小児科学会誌 110: 1513-1522, 2006.

3) 石田也寸志: 北米 Childhood Cancer Survivor Study による小児癌経験者の長期的な問題点—第二編. 日本小児科学会誌 110: 1523-1533, 2006.

研究業務実施〔中間〕報告書

1. 若手研究者氏名 松本 光代

2. 受入研究者

所 属：東北大学大学院医学系研究科

職 名：教授

氏 名：八重樫 伸生

所在地：宮城県仙台市星陵町 1-1

3. 研究期間

平成20年 2月 1日 ～ 平成20年 3月31日

4. 研究課題

進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究

5. 研究業務実施の概要

平成20年2月1日より上記2の研究指導者の下において進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究を開始した。着手後、今年度は途中からとなったために、主に計画実施の種々の準備を行った。具体的には以下に記述するような「進行卵巣がんに対する薬剤の選択および有効性について基礎的検討」を開始するための準備作業に着手した。

- (1) 実施する研究計画として、培養細胞を用い、各種濃度で各化学療法剤、内分泌療法剤等、投与による細胞増殖抑制能、細胞周期分布、アポトーシス、老化などの解析を行い薬剤の有用性について評価する。そのために卵巣がん細胞株12種を種々のルートから集め、培養を開始した。さらに細胞株を増やして研究することを計画している。
- (2) 薬剤併用についても同様に試験する。そのためにMTTアッセイ、CD-DSTアッセイの手法を学び、受け入れ施設で施行できるように準備を始めた。CD-DST法に関しては三菱化学 BCL との共同研究によりコラーゲン粒子などの試材や試薬の供給を受けるとともにプロトコルをそろえて実施している。
- (3) 造腫瘍形成抑制能についてもヌードマウスを用い検討する。そのためにヌードマウスの繁殖を行っているところである。上記卵巣がん細胞それぞれについて、ヌードマウスの背中皮下に移植し増殖実験を行い、増殖する細胞株のみを抑制実

験に使用する予定である。なお、動物実験を施行するに当たり、本学倫理委員会の承認を得る。

(4) 薬剤処理された細胞株を用いて、その遺伝子発現変化をマイクロアレイ法および real-time PCR 法によって確認する。細胞株は(1)で記述したようにすでに入手している。薬剤としてシスプラチン、パクリタキセル、CPT-11などを入手した。PCR用のプライマーを現在設計中である。マイクロアレイはアジレント社の約27,000遺伝子を網羅的に処理できるチップを使用する予定で、すでに予備実験を終えている。細胞株を用いた実験がうまくいくようであれば、第二段階として組織検体を用いた解析を行う。凍結保存している組織検体をマイクロダイセクションすることで、がん細胞のみを回収しRNAを抽出して使用する。

(5) 東北大学病院婦人科では卵巣がん手術後の組織検体を多数保存している。今年度は臨床データの回収と整理を行った。使用薬剤と治療効果・予後との因果関係について、また、組織型や転移の有無といった臨床病態との比較検討を行う。来年度は癌組織検体および血液検体を用いて遺伝子の発現解析を行う予定である。なお、臨床病理学的検討を行うに当たっては、個人情報保護には十分に配慮する。

本研究は、主任研究者が行っている臨床研究課題である進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に、全く異なる視点から基礎的な考察を加える点で有意義なものであり、今年度の準備を元に来年度以降、研究を継続発展させる予定である。

卵巣がんは早期発見が困難な癌であり、発見された時点では進行していることも多く予後不良である。卵巣がんの発生・進展には種々の遺伝子異常やエピジェネティックな変化が関与すると考えられているが、そのメカニズムの詳細はわかっていない。卵巣がんの治療においては手術療法と化学療法が一体となった集学的治療が必須である。特に卵巣がんは抗癌剤に感受性が高いために、化学療法が標準治療の中心をなしている。しかし初回化学療法では卵巣がんの70%に有効とされる一方、その多くは数年以内に再発し、次第に抗癌剤に対する抵抗性を獲得する。また、卵巣がんの約30%は最初から抗癌剤に抵抗性であり予後は不良である。したがって化学療法抵抗性のメカニズムが解明され抵抗性の予測する方法が確立されれば卵巣がんの予後改善に大きく貢献することが期待できる。患者による治療の個別化、薬剤選択の個別化が非常に重要であり、さらなる基礎的検討が必須である。東北大学婦人科学教室ではマイクロアレイ等の解析技術を有し、すでに婦人科癌における遺伝子発現解析の研究基盤を確立している。本若手研究者(松本光代)はこれまでマイクロアレイ法を用い、子宮体癌特有の遺伝子発現パターンを解析することで、子宮体癌検診用ツールを作製した。また、初代培養細胞のestrogen responsive elementの活性化シグナルの視覚化を目指したツール(ウイルスベクター)の開発によってホルモン療法の奏効性を予測する実験系を確立し論文として発表した(*Endocrine-related Cancer, in press.*)。さらに最近ではマウスを用いた動物実験にも着手している。本研究では、この専門的な知識と経験を活かし、進行卵巣がんにおける化学療法の薬剤選択の個別化についての基礎的検討を行うことを目的とし、将来の臨床応用に役立てることを目標とする。すなわち本研究によって得られた結果から、将来個別化治療の開発へと発展させる計画である。

IV 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 19 年 4 月 1 日 ～ 平成 20 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 19 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、急性骨髄性白血病では新規分子標的薬ゲムツズマブ・オゾガマイシンと化学療法との併用による第 2 相試験に先立つ用量決定のための試験が行われている。フィラデルフィア (Ph) 陽性急性リンパ性白血病に対して前治療法で問題となった再発をより少なくする目的で、新たなイマチニブ併用化学療法プロトコールを作成した。慢性骨髄性白血病についてはイマチニブの至適投与方法決定のための CML207 試験のプロトコールを策定し症例登録が開始された。また、これまで白血病の臨床試験に登録される症例は全体の 40%以下であった。そこで急性骨髄性白血病患者全体の治療・生存実態を検討し、さらに移植療法の実情を把握するため前向きコホート研究を実施中である。

現時点での各病型別の試験に対する登録状況は、急性骨髄性白血病 AML-CS (登録数 45 例)、急性前骨髄球性白血病 APL204 (178 例)、再発・難治急性前骨髄球性白血病 APL205R (30 例)、急性リンパ性白血病 ALL202 (388 例)、慢性骨髄性白血病 CML207 (24 例)、骨髄異形成症候群 MDS206 (51 例)、再発・難治性急性骨髄性白血病 FLAG-IDA (33 例) である。

今年度は 3 試験について長期成績の解析を行った。急性骨髄性白血病に対する AML97 試験では、50 歳以下の JALSG にて作成したスコアリングシステムによる予後中間群および不良群に対し、HLA 一致の同胞の有無で振り分けを行い同種移植の有用性を検討した。その結果、全生存率（5 年）は 52%対 17%（ $p=0.06$ ）と同種移植が化学療法に勝る事が示された。以上より、50 歳以下で予後良好群以外の患者では、第一寛解期に HLA 一致の同胞がいなければ同種移植が奨められることが判明した。

また急性前骨髄球性白血病（APL）に対する APL97 試験の観察期間中央値 64 ヶ月での解析では、予測 6 年生存率は 84%、無病生存率は 69%であった。本試験では強化した維持療法の有無での比較が行われたが、維持強化療法群の成績はむしろ有意に悪いことが判明した。これは APL では再発時の治療によく奏効する事、化学療法薬の毒性によると考えられた。即ち APL では、PCR で微小残存病変が陰性化した症例では維持療法は不要であると結論付けられた。この結果は Blood 誌に掲載された。

慢性骨髄性白血病（CML）に対する CML202 試験では成人の未治療の慢性期 CML に対するイマチニブの日本人における有効性・安全性を検討した。今年度は観察期間中央値 36 ヶ月時点の解析を行った。登録症例 489 例であり、完全細胞遺伝学的効果は累積で 91%、予測 5 年生存率 94%であった。計画投与量 400mg が投与されたのは 53%であった。初期 2 年間の平均投与量が 300~399mg 投与された群（300mg 群）と 400mg 群を比較した。完全細胞遺伝学的効果、全生存率、急性期へ進展しない無病生存率は 400mg 群と 300 群とで同等であった。イマチニブは高価な薬剤であり、さらに長期の観察で 300mg の有用性が確認されれば、日本人においては 300mg が十分な投与量となる可能性が示唆された。この結果は平成 19 年 12 月の米国血液学会で発表された。

現在 WHO 分類の改定作業が開始され、白血病の病型は分子病態に基づく疾患細分類が更に進むと予想される。さらに新たに分子標的薬の導入もあいまってキメラ遺伝子スクリーニングによる層別化治療の重要性が高まっている。一方、白血病を適用とした新規薬剤の開発も精力的に行われておりネララビン（T 細胞性白血病）は既に承認され、ダサチニブ、ニロチニブ（慢性骨髄性白血病、Ph 陽性急性リンパ性白血病）は承認が予定されている。こうした薬剤をどの様に位置づけ、従来の化学療法とどう組み合わせるかは今後検討する予定である。また白血病研究班も協力した白血病残存病変分子マーカーである WT1mRNA 定量法は最近保険適用となり再発の早期診断への応用が可能となり今後の治療計画に組み入れる予定である。

また、分担研究者ならびに研究協力者が出席した全体の班会議を名古屋で 2 回（出席者、195 名/109 施設と 207 名/107 施設）開催した。さらにプロトコール審査やデータ・マネー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、129 名/79 施設）開催した。本研究支援者は JALSG 事務局員として、これら会議に出席する全国 190 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・管理等も担当した。

研究業務実施〔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 19 年 4 月 1 日～平成 20 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 19 年 4 月 1 日より上記 2 の受入研究者の下において難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究を開始した。主として、成人白血病の臨床研究グループである Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) データセンターに集積される成人白血病臨床試験のデータマネージメントを実施した。

多施設共同研究グループである JALSG においては、臨床試験において収集されるデータの信頼性の更なる向上が必要と考えられている。また同時に、臨床試験の安全性の担保を強く求められている。JALSG 臨床試験の信頼性と安全性を向上させることを目的として本年度は、データマネージメントの中でもモニタリング活動を充実させると同時に、第 I 相試験のデータマネージメントも行った。現在 JALSG データセンター長崎がデータマネージメントを担当している症例登録中の JALSG 試験は、ALL202 (成人急性リンパ性白血病)、APL204 (成人急性前骨髄性白血病)、AML206 Phase I (難治性急性骨髄性白血病に対する Gemtuzumab Ozogamisin 併用寛解導入療法)DNR (ダウノマイシン投与群)、JALSG-CS07 (研究参加施設に新たに発生する全ての急性骨髄性白血病[AML]、高リスク骨髄異型性症候群[MDS-HR]を対象とした 5 年生存率に関する観察研究・コホート研究)である。有害事象報告に関しては JALSG 全体の試験を対象としてファイル化している。

(1) 有害事象報告について

有害事象は、その緊急性によって急送報告と通常報告に分けて取り扱っている。有害事象を“予期される”“予期されない”、の 2 種類に分け、さらに重篤かどうかを加味して急送/通常報告を行うよう決められており、一定の頻度を超えるものであれば効果安全評価委員会にプロトコル継続の安全性を諮ることとし、対象とする疾患ごとに有害事象の“許容できる頻度”について一定の目安を作成した。期間中の急送報告は 17 例、通常報告は 17 例であった。プロトコル別に見ると急送報告は ALL202-8 例、APL204-5 例、MDS206-2 例、AML206-1 例、CML202-1 例であり、通常報告は ALL202-7 例、APL204-7 例、MDS206-2 例、AML206-1 例であった。必要なものはプロトコル事務局へ対応を依頼している。また、それ以外であっても一定の頻度を超えた場合はデータセンターからプロトコル事務局へ連絡し、注意を喚起することにして安全性を担保している。

(2) データモニタリングについて

JALSG に臨床試験は CRF へのデータ入力を、インターネットを通じて行っている。この期間のデータモニタリングもインターネットを利用しており、ALL202 プロトコルでは 81 施設 325 例について、ALL202Ph+では 53 施設 95 例について、APL204 では 64 施設 154 例についてモニタリングを実施した。施設毎にプロトコルに登録されている症例をあげ、データ項目についてモニタリングが必要な部分を明示、更に必要があればデータセンターからのコメントをつけた。それを一覧表として施設へ連絡し、データの更新、訂正を依頼した。JALSG におけるモニタリングの方法は、基本的にセントラルモニタリングである。いずれにおいても症例は登録番号のみで取り扱い、個人情報の取り扱いには十分気を付けた。こうしたモニタリングは 1 施設/1 プロトコルあたり年間 2-3 回実施している。

(3) 第 I 相試験のデータマネージメント (AML206-Phase I)

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

(4) 疫学研究のデータマネージメント (JALSG-CS-07)

JALSG で初めて行われる疫学研究であり、予定登録数もこれまでのプロトコルで最大である。現在症例登録が進んでおり、今後のモニタリングのために、登録症例の素データをファイル化している。今後、この研究への登録例についてもセントラルモニタリングを

開始する予定である。

(5) モニタリングレポート作成準備

JALSG データセンターでは、来年度中のモニタリングレポート作成を進めている。各プロトコールにおいて、プロトコールの概要、プロトコール改訂状況、事務局情報、登録予定症例、登録状況、有害事象情報、モニタリング上の問題点などをレポートとして発行することを目標に、それらの基となるデータを収集している。

研究業務実施〔中間〕報告書

1. 研究支援者氏名 大 石 香 奈 子

2. 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：准教授

氏名：上 昌広

所在地：東京都港区白金台4-6-1

3. 研究支援期間

平成19年4月1日 ～ 平成20年3月31日

4. 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

5. 研究業務実施の概要

平成19年4月1日より上記2の受入研究者の下において、がん臨床研究に不可欠な症例登録を推進するための患者動態に関する研究課題に関し、平成18年度に引き続き、地域中核医療機関と地元医療機関に対する調査に関する研究支援を開始した。

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。すなわち臨床研究推進には症例登録の迅速化が必要であるところ、がん臨床研究の多くは地域中核医療機関で行われるため、このような施設に十分な症例数が集中するには中核医療機関と地元医療機関の連携が必須である。そこで本研究では、地元医療機関・患者・中核医療機関を対象にがん治療施設の選択・紹介・逆紹介に影響する因子を調査し、患者紹介動態を評価することで、医療者と患者の双方の満足度の高い患者紹介ネットワークモデルの実現を目指している。（なお、これまで日本において、がん患者紹介動態に関するまとまった先行研究はなく、個々の地域中核医療機関でも紹介患者と紹介元機関を把握可能であるがデータ化されておらず、公開利用されていない。また、多数の地元医療機関における紹介動態は不明である。）

平成 19 年度の調査実務としてはまず、前年度の患者動態調査を継続し、得られたデータについて集計及び解析を行った。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を皮切りに調査を実施し、そこで得られた研究手法を以下の各県に漸次適用していった。最終的な調査協力機関は以下のとおり：地方モデルとして、福島県(福島県立医科大学、太田西ノ内病院、北福島医療センター、磐城共立病院、竹田総合病院)、茨城県(筑波記念病院、筑波大学附属病院、日立総合病院、茨城県立中央病院、土浦協同病院、水戸医療センター)、栃木県(自治医科大学付属病院)、鳥取県(鳥取大学病院)、島根県(島根大学医学部付属病院)、徳島県(徳島大学病院、徳島県立中央病院、徳島赤十字病院、健康保険鳴門病院、徳島市民病院、阿南共栄病院、徳島県立三好病院、徳島県立海部病院)。大都市モデルとして、東京都(国立がんセンター中央病院、東京都老人医療センター、都立府中病院)、大阪府(京阪血液研究会加盟 3 病院)。研究支援者はその業務の準備段階からデータ解析まで、一貫してサポートにあたった。

この調査で、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、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。

これに加え、徳島県では地元医療機関に対し、患者紹介施設選択の判断材料、その情報源、紹介先施設への要望事項などにつきフィールドワークが行われた。研究支援者は、これらの調査のデータ収集件数・内容の確認、データクリーニングに従事した。

具体的にはまず、年齢階級別罹患率が明らかである白血病、悪性リンパ腫、

多発性骨髄腫 のいずれかを有する患者を対象に、①調査地域の推定罹患患者数(年齢階級別罹患率および各調査地域の年齢階級別人口をもとに算出)と、②調査により得られた当該医療機関の患者数を比較し、調査地域における患者動態を明らかにした。徳島県内の県立3病院(中央病院、三好病院、海部病院)の1ヶ月間(平成19年12月から平成20年1月)に受診した患者30,052人の居住地について調査を実施したところ、特に海部病院は過疎地域にあり、他の病院に比して患者居住地の集積性が低いことから、僻地における通院・在宅治療体制の整備が課題となっていることが明らかになった。

さらに、開業医が中核医療機関に患者紹介を行う際にどのような因子に配慮しているか、徳島県医師会の会員(872人)を対象として、平成19年12月に医師会報に調査用紙(無記名)を同封し、郵送にて回収し集計した。回答率は14.2%(施設区分は約85%が診療所であり、主に開業医)であった。集計・解析から、紹介する際に考慮する要因として、開業医は医師・病院の専門性や患者・家族の希望・環境に配慮し個別に紹介している一方で、同門や医師会、個人的なネットワークといった有機的な医師のネットワークは必ずしも重要視されていないことがわかった(ただし今回の調査は地域が限定されている)。また、中核医療機関から開業医に向けた情報提供が不十分との意見も多数を占め、一般国民のみならず、地域医療のスペシャリストであるはずの開業医も、地域の医療資源に関する情報を求めている実態が浮かび上がった。中核医療機関・開業医・一般市民相互に医療情報を提供できるシステムづくりが重要かつ急務の課題として提示された。

現在も引き続き、臨床試験遂行促進のための医療機関連携を阻害するボトルネックを明らかにする作業が進められており、研究支援者はその補助業務にあたっている。最終的には、具体的に各地域に適合した医療ネットワークシステムの提言に結実させるものであるが、その前段階として、①がん臨床試験登録促進に必要な中核施設の条件、②紹介元施設と紹介受け入れ施設間の情報交換を円滑にするための方策、③臨床研究登録患者の満足度を向上させるために必要な事後フォローアップシステム、④臨床試験遂行に関与した全ての関係者の満足度を向上させる具体的な方策を提言していく。研究支援者はこれら研究成果を還元するための地域住民への説明文章、説明図面の作成等に従事することとなっている。

研究業務実施〔中間〕報告書

1. 研究支援者氏名 久田 富美

2. 受入研究者

所 属：独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター

職 名：乳腺部医長

氏 名：大野 真司

所在地：福岡市南区野多目 3 - 1 - 1

3. 研究支援期間

平成19年4月1日 ～ 平成20年3月31日

4. 研究課題

がん患者の心のケアのあり方に関する研究

5. 研究業務実施の概要

2006年9月1日より上記2の研究指導者の下においてがん患者の心のケアに関する研究を開始した。2007年度も引き続き、「癒し憩い画像データベース」の充実に努めた。

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。現在、4つの画像データベース（「消化管医用画像データベース」、「癒し憩い画像データベース」、「乳腺腫瘍画像データベース」、「血液腫瘍画像データベース」）をインターネットにて当院から発信している。なかでも、画像による、がん患者とその家族のQOLの向上と精神腫瘍学への貢献を目指して、「癒し憩い画像データベース」の充実

を昨年度に引き続き進めていった。

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の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ない患者さんやその家族の方々にとって非常に意義のあるものであると思われる。現在、登録画像数は 79,000 画像、動画画像数は 3,000 画像を超えている。また、2007 年 4 月より「癒し憩い画像データベース」の英語版の発信をはじめた。アクセスの解析によると、全体の 1%ほどが海外からのアクセスによるものである。

【音による発信】

「癒し憩い画像データベース」内に「癒しの音楽」というコーナーを設けた。これは画像とともに懐かしい音楽や自然界の様々な心地良い音を楽しんでもらおうというもので、「童謡・唱歌」、「癒しの音」のふたつに分けている。「童謡・唱歌」では、「故郷」、「春が来た」、「春よこい」、「浜辺の歌」の 4 曲に、それぞれにふさわしい画像をデータベース内から選び、当院にてボランティアで定期的にピアノコンサートを行っていただいている、音楽療法士の方に演奏をお願いした。「癒しの音」では、小川のせせらぎ、滝など水の流れる音や虫の声など 38 種類を、こちらは動画画像にて提供している。

【冊子制作】

インターネット上で展開しつつも、高齢者の方々の中には、なかなかパソコンやインターネットという媒体に近づけない方々も多いことを考慮して、データベース内の画像を使って、画像集「癒しの言葉とその風情ーがんの患者さんと家族の方々へー」を、昨年度に引き続き制作した。2007 年度は計 4 冊（第二巻「旅する水」、第三巻「母なる海」、第四巻「草花のほほえみ」、第五巻「木々のささやき」）を制作した。当院の外來コーナーなどに設置すると同時に、がん患者のボランティア団体等へも配布している。

【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にはインターネットに触れることも少ないため、このデータベースを院内にてどのように活用していけばよいのかを考え、院内の階段の壁を使って、ほぼ毎月、写真展を行っている。画像は「癒し憩い画像データベース」内からその月の季節にあったものを選んでいく。患者さんや来院された方々が足を止めて眺めてくれている光景を目にすることもよくある。また、当院にて入院中の患者さんから、自分が九州がんセンターの庭で撮影した写真を飾ってほしいという依頼があり、実際にその方の写真を飾ったりもした。院内の掲示場所をもっと増やしたいという希望があったが、当院ではすでに絵画などをたくさん飾ってあるため、なかなか場所の確保が難しく実現できなかった。今年度も検討していきたい。また、当院には小児科があり、外來でも子供たちが通院してくるため、小児科外來の付近に診察を待つ子供たちのため、動物など子供向けの画像を展示できないかと考えて

いる。

【院外活動】

東京ミッドタウン内にある FUJIFILM SQUARE の一角にて、「癒し憩い画像データベース」の紹介とともにデータベース内の画像を約 1 ヶ月間展示していただける機会が 2007 年 10 月にあった。2008 年 3 月には 2 回目の展示が予定されている。2007 年 10 月 21 日に福岡市内にて開催された「女性がんフォーラム」でも「癒し憩い画像データベース」の紹介、冊子等制作物の配布を行った。来場者は女性が多数を占めるため、データベース内の植物画をデザインした葉が人気であった。また、今年 1 月に福岡で行われた第 68 回大腸癌研究会において、会場内に「癒し憩い画像データベース」のブースを設けていただき、データベースを紹介すると同時に、冊子等の配布を行った。これは、大腸は他の臓器に比して、癌が同時性、または異時性に多発する傾向があり、HNPCC（遺伝性非ポリポーシス大腸癌）や種々の消化管ポリポーシスのように、多発大腸癌や重複がんが遺伝性・家族性に発生する疾患もあり、中には数十年にわたって診療が続けられる疾患もある。その間の患者・家族の悩みも永く、QOL 向上、とくに「心」への配慮が重要視されている。

【画像の提供】

「癒し憩い画像データベース」内の画像の 9 割ほどは院内のスタッフにて撮影されたものであるが、ホームページを見て興味を持たれた一般の方々からも画像を提供いただいている。2007 年度は 8 名の方々から計 1,000 枚以上の画像提供があった。今後も外部からの参加を積極的に受け入れ、誰もが気軽に参加して楽しめるものをめざしていきたい。

研究業務実施〔中間〕報告書

1. 研究支援者氏名 高野 かつえ

2. 受入研究者
所 属：東北大学大学院医学系研究科
職 名：教授
氏 名：八重樫 伸生
所在地：宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

3. 研究支援期間
平成19年 4月 1日 ～ 平成20年 3月31日

4. 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

5. 研究業務実施の概要

平成19年4月1日より上記2の研究指導者の下において、子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究を開始した。着手後、今年度は主に「骨盤リンパ節に複数個転移陽性の場合の子宮体がんにおける傍大動脈リンパ節郭清の治療的有用性に関する研究」の支援を行った。この研究は、傍大動脈リンパ節(PAN)郭清が子宮体がんIIIc期患者の生存率を改善する独立した予後因子となりうるかを検討することを目的とした。

東北地方の6大学が共同で1993年から2004年にかけて手術を施行した子宮体がんの患者をすべて抽出し臨床データを広報誌的に解析した。その中には計63人のIIIc期患者も含まれていた。全てのIIIc期患者は補助的化学療法を術後に伴い、子宮全摘出術、左右付属器摘出術、骨盤内リンパ節(以下 PLN)郭清を行なった。傍大動脈リンパ節(以下 PAN)郭清は PLN 郭清と併用されたり、単独で行われたりした。生存率はカプラン-マイヤー曲線や log rank test を用いて解析した。予後因子に関しては、関連する項目を選んで多変量解析によって決定した。様々な変数での相関はカイ二乗検定とフィッシャーテストを用いて分析した。p<0.05を有意差ありとした。統計学的解析は StatView software package 用いて行った。本研究支援者は臨床データの打ち込みとデータのクリーニングを行った。

PLN+PAN(-) 郭清(25人)と PLN+PAN(+) 郭清(38人)のグループの間で、年齢

差や組織病理学的検討において、予後因子に統計学的な有意差はなかった。組織の分化度、腹膜転移そして PLN 陽性の数(≤ 1 または ≥ 2)は生存率に関係していた。多変量解析では、PLN 陽性数が生存率に影響していた。PLN 陽性が 2 ヶ所以上(33 人)の場合、PAN 郭清は PLN 郭清だけに比べて生存率が顕著に改善した。初期の傍大動脈リンパ節の再発の発現は、PLN+PAN 郭清群より、PLN 郭清群のほうが高かった。予後因子を全 63 患者で解析したところ、単変量解析では、分化度、腹膜転移、PLN 陽性数が生存率に関連していた。脈間侵襲、組織学的亜型、子宮筋層浸潤、頸部浸潤、卵巣転移は生存率に関連しなかった。PLN 郭清群と PLN+PAN 郭清群の生存も比較したが、両群間で生存率の差はなかった。5 年生存率は PLN 郭清群で 53.9%、PLN+PAN 郭清群で 69.1%であった。さらに PAN 転移が PLN+PAN 郭清群の予後に影響を与えるかどうか解析したところ、5 年生存率は PAN 転移陰性で 82.4%で、PAN 転移陽性で 43.5% ($p=0.039$)であった。単変量の解析で生存率に関連する統計学的に重要な予後因子を集めて多変量の解析を行った。多変量の解析では、PLN 陽性の個数だけが生存のための予後関連因子であった。さらに、PAN 郭清が生存率に影響を与えるかどうかを PLN 陽性数で検討した。PLN 陽性が 2 つ以下の場合、PAN 郭清は PLN 郭清だけに比べて生存率が改善していた。5 年生存率は PLN 郭清群で 19.4%であり、PLN+PAN 郭清群で 59.6%だった。PLN 郭清群と PLN+PAN 郭清郭清群の間での PAN 転移の再発の発生率が比べたが、両群間で PLN 陽性について有意差はなかった。PAN 再発の発生率は PLN+PAN 郭清群よりも PLN 郭清群のほうが高かった。これらからリンパ節転移は子宮内膜癌にとって最も決定的な予後因子の一つであるといえる。5 年生存率は I 期、II 期、IIIa 期で、それぞれ 97.7%、94.3%、86.7%という結果だった。各ステージにおいて、PAN 郭清は生存率を改善しないという結果が得られた。PLN 陽性が 2 つ以上の患者では、PAN 郭清が IIIc 期の患者の生存率を統計学的に有意に改善した。また、PAN 転移が PLN+PAN 郭清群の予後に影響を及ぼすかどうかも解析した。5 年生存率は PAN 陰性で 82.4%、PLN 陽性で 43.5%だった。PLN 郭清群と PLN+PAN 郭清群において PAN の再発率を比べたところ、PLN+PAN 郭清群よりも PLN 郭清群のほうが高かったことから、PAN 郭清が PAN 再発を減少させる可能性が示唆された。これらより、PLN 陽性数が、子宮内膜癌患者の独立した予後因子であること、リンパ節転移が複数個陽性の患者で PAN 郭清が生存率改善のために欠くことのできないものであるということ特定する初の報告である。さらに、PAN 郭清は他の臓器転移の源となりうる PAN 再発を改善することが示唆された。骨盤リンパ節転移陽性の数が子宮体がん IIIc 期の予後に関係している因子である。PAN 郭清は PAN の再発を減らし、PLN 陽性を持つ患者の生存率を改善する可能性があると考えられた。以上の解析において研究支援者がデータ解析の補助を行った。

また研究成果は論文として投稿したが、研究支援者は論文作成を支援した。

業務実績報告書

1. 研究支援者名 石谷 誓子

2. 研究支援期間
平成 19 年 4 月 1 日～平成 19 年 12 月 31 日

3. 受入機関
名称：国立保健医療科学院疫学部
職名：疫学部部長
氏名：今井 博久

5. 主任研究者の研究課題
自治体におけるがん対策の現状分析とマネジメントシステムの構築支援に関する研究

6. 支援活動

①概要

4 月 1 日より上記の受入研究者の下において、自治体におけるがん対策の現状分析とマネジメントシステムの構築支援に関する研究課題に関し、特に都道府県質問紙調査の分析に関する研究支援を開始した。

②内容

【目的】

がん対策基本法により、がん対策の均てん化等を目的に都道府県がん対策推進計画が策定していくこととされている。しかしながら、各自治体で行われているがん対策の現状については十分に把握されていない。本研究支援では、各自治体におけるがん対策に関する質問紙調査の分析を行い、自治体のがん対策の取り組みの現状を明らかにすることを目的とした。

【方法】

平成 18 年度に 47 都道府県の担当者に対して行った「都道府県におけるがん対策に関する調査」の質問票を分析し、その内容を検討した。質問紙の回収率は 100%であった。本質問紙は各自治体のがん対策の現状を把握するとともに、今後のがん対策に関連した包括的な衛生統計指標の設定に向けた質問項目を盛り込んでいる。以下にその項目を示す。1. がん死亡率、罹患率、治療成績、2. 資源配置（がん診療連携拠点病院、専門医の数や地理的配置、診断・治療機器の設置・

普及、医療診療行為、緩和ケア・終末医療、在宅医療)、3. がん登録(地域内、院内)、4. 対策組織(行政内部部門、専門家組織)、5. 情報公開の程度、6. 死亡率などの目標値の設定、7. 対策事業である。これらの項目の選定は地域における健康増進計画などをもとにし、がん対策に共通した部分を抽出した。設問は基本的に、Yes/Noで回答、問題点を自由記載とした。これらの調査結果について、全体的な傾向を探索的に検討した。

【結果】

1. 死亡率などの指標

死亡率は、全国や他県との比較を行っている県が93.6%、経年変化を観察している県が91.5%だったのに対し、罹患率や治療成績を把握している県はそれぞれ57.4%、36.2%であった。自由記載では、がん登録の精度が不十分であることを指摘している県が多く見られた。

2. がん対策に関する資源について

がん診療連携拠点病院は増やす計画があるものの、具体的な時期を把握している県は半数に満たないことが明らかになった。がん専門医については、数を把握している県が27.7%、把握していない県が63.8%だった。把握している県の76.9%が地理的配置も把握していた。専門医数の把握をしていない県で、今後の把握を予定している県は23.3%だった。がんに関連した診断・治療機器の設置・普及、医療・診療行為や、在宅医療について、現状を把握するデータを持っていない県がそれぞれ、61.7%、70.2%、72.3%だった。そのうち今後の把握予定もわからない県がそれぞれ、51.7%、39.4%、55.9%だった。緩和ケア・終末医療については、48.9%の県が現状を把握しており、把握していない県の61.9%が今後の把握を予定していた。資源やマンパワーについての自由記載では専門医などの人材不足をあげている県が多かった。

3. がん登録

地域がん登録を行っている県は72.3%だった。院内がん登録を実施している医療機関を78.7%の県は把握していた。自由記載において、すでにごん登録を実施している県の多くは、法整備の不備(病院からの情報提供のさいの個人情報保護法の壁、統計の目的外使用許可に時間がかかりすぎ、医療機関からの届出が任意であることなど)を訴えていた。国の施策として義務化し、レセプトデータにごん登録を追加するなど、医療機関の負担の軽減を図るべきだとの意見があった。過去にごん登録を実施していて、現在は中止してしまった県では、登録を再開するには、財政上の問題や個人情報保護の問題を解決し、登録件数を増やし、円滑な登録処理と精度の確保されることが肝要だとしている。

4. がん対策組織

がん対策の包括部門を設置してある県は21.3%で、専門家委員会などの組織がある県は48.9%だった。専門家委員会の平成18年度の開催回数は1回の県が43.5%、

2回の県が30.4%だった。組織の今後の課題は、専門職と事務職のバランスのよい人員配置や行政内部の所管の調整という意見があがった。

5. がん治療・予防に関連した情報提供・普及啓発活動

情報提供を行っている行政内部部門を持っている自治体は68.1%だった。インターネットを通じて情報提供しているのは57.4%だった。実際の情報提供の内容で多かったものは1位：たばこ（80.9%）、2位：検診と生活習慣（70.2%）、3位：衛生統計（63.8%）だった。今後の情報提供として重視しているもの4つを選択した中で、一位は検診（68.1%）、2位：病院（63.8%）、3位：たばこ（42.6%）、4位：緩和ケアと生活習慣（40.4%）だった。自由記載では、情報の受け手側が情報へのアクセス格差を抱えているということを指摘する県が多かった。また若年層への啓発活動の困難さをあげる県もあった。

6. がん関連項目の目標値の設定等

目標値の設定はがん死亡率（全部位）で14.9%、主要部位別で17.0%、がん関連施設10.6%の設定をしている県があるのみで、罹患率、治療成績、マンパワー、機器、医療関連についてはほとんどの県が目標値の設定を行っていないかった。優先的に取り組んでいる部位別あるいは年齢別がん対策では、44.7%の県が優先して取り組んでいる対策があると回答した。優先的ながん対策がある場合、具体的な部位または年齢層とその取り組みについての記載では、全国平均よりも死亡率の高いがんに対して、優先的に対策を行っている県や、肺がんや乳がんの対策を優先している県がみられた。目標値設定についての自由記載では、目標値を設定するための対象者の把握方法が全国で統一されていないなどの問題を指摘し、国の方針を示すよう要求する県がいくつかみられた。

7. 特徴ある取り組みについて

21.3%の県で、がんの特化した計画を有していることがわかった。具体的には乳がんや胃がん対策、予防推進員の育成、医療センターの運営などであった。

【考察】

平成19年10月31日現在、がん対策基本法に基づく「都道府県がん対策推進計画」は、45都道府県で平成19年度内の策定が見込まれている。本調査は平成18年度終盤に実施されており、本考察は当時まだ多くの自治体が策定前の時期での質問紙調査の結果をもとにしたものである。

死亡率を把握している県が93.6%なのに対し、と罹患率や治療成績を把握している県がそれぞれ57.4%、36.2%にとどまっているのは、がん登録の精度が不十分であること、あるいはがん登録そのものが行われていないことと関連があると考えられる。一方で地域がん登録を行っている県は72.3%（34県）であった。にもかかわらず罹患率や治療成績の把握ができていない県がある現状から、がん登録そのものに問題があることが示唆される。実際、すでになんかがん登録を実施している県の多くは、法整備の不備（病院からの情報提供のさいの個人情報保護法の壁、

統計の目的外使用許可に時間がかかりすぎ、医療機関からの届出が任意であることなど)を訴えていた。さらに、がん死亡率、罹患率、治療成績の目標値の設定をしている県がほとんどないことから、がん登録に問題があるとの推測をより強固なものにしていると思われる。

地域住民を対象とした地域がん登録事業は、1983年の老人保健法施行にともない、都道府県が実施すべき事業として位置づけられた。2003年の健康増進法の施行において国および地方公共団体は地域がん登録事業の実施に努めるべきと規定された。2005年4月に個人情報保護法が施行されたが、2004年1月には厚生労働省健康局長より、地域がん登録事業において本人の同意を得ずにがんの情報を収集・利用することなどについては個人情報保護法等における「利用目的による制限」及び「第三者提供の制限」の適用除外事例に該当する旨の通知があった。にもかかわらず、医療機関からの情報提供における個人情報の保護の壁を問題とするのは、医療機関への周知が十分でない可能性が考えられる。

がん登録における人口動態死亡情報の利用については、統計の目的外使用許可を得ることになるが、この段階で時間がかかりすぎであるという指摘について、がん登録に必要なだとあらかじめわかっている統計情報を迅速に入手できるようにすることは国の課題であろう。医療機関からの届出が任意であることも、がん登録の精度が向上しないことの一因であると思われるが、これに関しては、国の施策として義務化し、レセプトデータにがん登録を追加するなど、医療機関の負担の軽減を図るべきだとの意見があった。

一方、がん登録で先駆的な自治体である大阪府でも、自ら作り上げたシステムや指標の対象集団について、全国統一的な制度ではないことから、一府県の取り組みだけでは精度の向上に限界があるとしており、このことは他県や全国との比較を困難にしている。

行政として、がん患者と医療に関する部分の把握が進んでいない状況が明らかになった。がん診療連携拠点病院の増加計画はあるものの、いつまでに増加できるのかについては無回答の県が56%（14県）であった。がん専門医、診断・治療機器の設置・普及、医療・診療行為、在宅医療についても、把握している県は3割に満たない上、今後の把握予定も未定な県が多かった。これらがん対策の資源の把握ができない一因としてがん対策の包括部門を設置しているところが21.3%と低いことと関連があると思われる。それを如実に表しているであろう、1県の意見として「都道府県の担うべきがん対策だけでもがん予防、がん検診、がん医療等幅広い分野となり、全てを網羅あるいは統括する部署の設置は困難である」があげられよう。このことは、またがん関連施設、マンパワー、機器、医療行為、緩和ケア、在宅医療等の目標値設定がほとんど行われていないことを説明している。

がんに関連した情報提供・普及啓発活動はがん検診、たばこおよび生活習慣に関するものが多い。専門医、患者団体、治療法、緩和ケアなど医療に関連するも

のの情報提供はほとんどなく、今後の予定もない。このことから、行政内部において、さまざまな分野を網羅する包括部門の設置がなされていない、あるいは機能していないことを示唆している。

がんの特化した計画のあるところは21.3%であったが、優先的に取り組んでいるがん対策があるとした県は44.7%を占め、乳がん検診とその普及啓発や、肺がん予防、自県に多いがんの特化した対策を行うなどそれぞれの県で独自の対策を行っていることが明らかになった。

【結論】

平成18年度に47都道府県の担当者に対して行った「都道府県におけるがん対策に関する調査」の質問票を分析し、その内容を検討した。その結果、がん死亡率以外の指標についてほとんど整備されていない現状が明らかになった。その理由として考えられるものは、がん登録の不備と行政内部におけるがん対策包括部門の未設置であった。現実には日本人の間で増加しているがん、あるいは自県に多いがんに対して、検診や普及啓発を行っていることが明らかになった。

③成果

自治体におけるがん対策の現状と問題点が明らかになったことから、がん登録の整備や包括部門の設置など具体的な整備ポイントを提示できる。さらに先駆的な自治体の取り組み例を提示できる。がん対策推進計画の立案と評価に必要な衛生・疫学統計情報の指標群の現状を提示できる。

④受入研究者の評価

都道府県のがん対策の現状を明らかにし、その問題点を的確に指摘しているなど、よくまとめられている。本調査の成果は次年度以降に予定されているがん対策マネジメントシステムの構築に大いに役立つものである。

受入研究者 今井 博久

研究業務実施〔中間〕報告書

1. 研究支援者氏名 中村 あゆみ

2. 受入研究者

所 属：金沢大学大学院医学系研究科病態検査学講座

職 名：教授

氏 名：大竹 茂樹

所在地：石川県金沢市小立野 5-11-80

3. 研究支援期間

平成19年4月1日 ～ 平成20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. 支援活動

①概要

平成19年4月1日より上記2の研究指導者の下、難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究課題において支援活動を行った。前任者からの引き継ぎを受け、主にデータマネージメント分野での研究支援を行った。

②内容

昨年度に引き続いてAML201プロトコルのデータ収集とその論理チェックを行った。全国127施設から登録された1057症例の(Case Report Form, CRF)とデータベースの照合を行い、データの論理チェックを行った。矛盾した内容については、一覧表を作成し来年度に予定されている最終解析の際に確認ができるように準備を行っている。

新規分子標的薬剤[Gemtuzumab ozogamicin(GO)]を含む併用化学療法の有効性の検討を目的としたAML206試験に登録された症例のCRFについてデータベースへの入力作業を行った。

CML202プロトコル(慢性骨髄性白血病におけるSTI571単剤および他剤との併用療法の有効性・安全性ならびに長期予後に関する研究)のデータ収集と解析を支援した。この試験は489例が登録され、登録終了となった。データモニタリングを実施し、不完全なCRFについてはwebによるデータ入力を要請した。その結果、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本邦で初めて確認されるとともに、欧米の成績と比較すると低用量

(300mg/day)でも効果が持続することが判明した。

Ph+ALL202 プロトコール (フィラデルフィア染色体陽性成人急性リンパ性白血病(Ph+ALL)に対する臨床第 II 相試験)に登録された 80 例についてデータマネージメントを行い、予後因子解析の支援を行った。この結果予後に関係する因子として、附加的な染色体異常が重要であることが判明した。

慢性期慢性骨髄性白血病における標準的イマチニブ増量法と積極的イマチニブ増量法のランダム化比較第 III 相臨床試験 (CML207) 実施計画書、全 AML、高リスク MDS 症例を対象とした 5 年生存率に関する観察研究 (前向きコホートスタディー) (CS-07) が計画され、プロトコールおよび CRF の作成支援を行った。続いて web を利用したデータ登録のためのデータベースの作成と web application の作成支援を行った。

フィラデルフィア染色体陽性成人急性リンパ性白血病(Ph+ALL)を対象とした imatinib 併用化学療法による第 II 相臨床試験が新たに計画され (Ph+ALL207 試験)、プロトコールの作成支援を行った。これらの作業では主にプロトコールの記載内容の整合性や倫理性、プロトコールと登録票・CRF の整合性などの確認を行った。さらに Informed Consent の記載内容が試験参加者にとって理解しやすく、倫理的配慮がなされているものであることに十分配慮した。

MDS206(高リスク MDS および MDS から移行の急性白血病の予後に関する臨床的要因を検討するコホート研究)および MDS206G(高リスク MDS および MDS から移行の急性白血病に対する G-CSF priming 療法の第 II 相試験) 研究は、新しいサーバーでデータ収集を行うこととなったため、新たなデータベースの構築とデータ登録のための web application の作成支援を行った。

大西班 (JALSG データセンター) は 2 台のサーバーを有しており、常時保守管理を行う必要がある。始業時と終業時にサーバーの稼働状態を点検し、定期的にデータのバックアップを行うなどの日常活動を行った。

来年度より症例登録および CRF の入力に対する参加施設の取り組みを評価することが計画されており、そのための資料作成を行った。これに基づいて評価方法の詳細を検討中である。

大西班では、登録データの品質管理のための施設監査を実施している。監査用の症例の選択、登録データのデータベースからの取り出しと印刷、監査用資料の作成などを行い施設監査の支援も行った。今年度は 6 施設 18 症例で行われる予定である。

③成果

CML202 研究では、主任研究者 (大西) が共同研究者と共に米国血液学会 (ジョージア州アトランタ)において中間解析の結果を発表することができた (Ohnishi K, Ohtake s. et al: Lower Dose of Imatinib Provides Outcomes Similar to the Standard Dose Imatinib in Japanese Patients with Early

Chronic-Phase CML: The Interim Analyses of JALSG CML202 Study.)。

Ph+ALL202 研究では共同研究者が米国血液学会において予後に関係する因子について報告した(Yanada M. Ohtake s. et al: Factors Associated with Relapse-Free Survival in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Imatinib-Combined Chemotherapy.)。

新しい臨床研究として CML207 (慢性期慢性骨髄性白血病における標準的イマチニブ増量法と積極的イマチニブ増量法のランダム化比較第Ⅲ相臨床試験)、CS-07 (全AML、高リスクMDS症例を対象とした5年生存率に関する観察研究(前向きコホートスタディー))を開始することが可能となり、順調に症例の登録が行われている。

④受入研究者の評価

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

当初予定していた、①臨床研究プロトコルの作成補助、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。

研究業務実施〔中間〕報告書

1. 研究支援者氏名 庄子 美紀子

2. 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

所在地：宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

3. 研究支援期間

平成19年 5月 1日 ～ 平成20年 3月31日

4. 研究課題

がん領域における薬剤のエビデンスの確立を目的とした臨床研究

5. 研究業務実施の概要

平成19年5月1日より上記2の研究指導者の下において、「卵巣癌の組織型による ABCF2 タンパクの発現の違い」に関する研究を開始した。着手後、以下の内容のような支援を行った。

卵巣癌の組織型は主に5つのサブタイプに細分することができる。中でも明細胞腺癌は日本では20%前後を占め、その臨床的特徴の点において他の組織型とは異なっている。卵巣明細胞腺癌は他の組織型よりも全身の化学療法に抵抗性が高く予後が悪い。また明細胞腺癌は卵巣のみに発生するのではなく、子宮体部や腎臓にも発生するが、その発生母地や発生過程に関する研究は十分には進んでいない。私たちは以前、明細胞腺癌では漿液性腺癌よりも ABCF2 タンパクの発現が高く、その発現は明細胞腺癌の化学療法への感受性と相関していると報告した。そこで本研究ではさらに ABCF2 タンパクの粘液性腺癌、類内膜腺癌、そして未分化癌での発現を調べ、それを明細胞型と漿液性型と比べた。一方、子宮体癌の80%以上が類内膜腺癌であるが、頻度は少ないものの明細胞腺癌もみられ予後不良である。また、腎臓の明細胞腺癌は化学療法に抵抗性がある。卵巣癌の明細胞腺癌は形態学的には子宮体部や腎臓から発達する明細胞腺癌と似ているが、卵巣と子宮体部の明細胞腺癌がミューラー管由来であるのに対し、腎臓から発生する明細胞腺癌はウォルフ

管由来である。これらの腫瘍をうまく判別するための生体マーカーの候補はまだ認定されていない。この研究では卵巣、子宮体部、腎臓の明細胞腺癌を判別するために ABCF2 タンパク質発現の割合を免疫組織染色を用いて検討した。ウサギ抗 ABCF2 抗体を使用した。組織切片(4 μ m)を 4°C で ABCF2 抗体($\times 5000$)と一晩反応させた。患者の臨床的背景を知らされていない二人の独立した病理医によって発現の有無を判定した。陽性細胞数は少なくとも 1000 個の腫瘍細胞の核に ABCF2 タンパク質があると判断した。対象として、335 例の卵巣明細胞腺癌、23 例の子宮体部の明細胞腺癌、34 例の腎臓の明細胞腺癌を用いた。卵巣癌の患者の年齢の中央値は 54 歳である(22-85 歳)。卵巣癌においては、組織型は次のとおりである：102 例の漿液性腺癌、50 例の粘液性腺癌、76 例の明細胞腺癌、74 例の類内膜腺癌、33 例の未分化癌。明細胞腺癌 76 例中 22 例、漿液性腺癌 102 例中 15 例の結果に関しては以前に報告した。明細胞腺癌の患者の年齢の中央値は 62 歳(48-83 歳)で、腎臓のそれは 65 歳(30-86 歳)であった。研究支援者は、組織材料の整理、臨床データの収集、整理、データ入力などを行った。

ABCF2 蛋白発現と卵巣癌の組織型との関連性、卵巣癌の臨床病理学的因子との関連性、卵巣癌・子宮体癌・腎臓癌における発現の相違などについても検討した。ABCF2 発現と年齢、臨床的ステージそして組織学的グレードとの関係性は、t-検定と χ^2 検定を使って分析した。卵巣癌の組織学的グループでの細胞質の ABCF2 の発現の違いは、Ryan の方法を用いて分析した。卵巣癌の組織学型による ABCF2 の発現の違いは Tukey-Kramer テストに従って、分散の一元分析によって調べた。他の変数によって何か重要な効果が説明できるかどうかを決めるために、多変量ロジスティック回帰モデルもしくは多変量回帰モデルを年齢、臨床的ステージ、組織型そして、組織学的グレードのモデルの共分散に従って用いた。

卵巣、子宮内膜、腎臓における明細胞腺癌の核と細胞質の ABCF2 の発現の比較には、t 検定と χ^2 検定を用いた。研究支援者はこれらのデータ解析を支援した。

全ての組織型の卵巣癌で、核の ABCF2 発現は年齢の若いほうが低かった。しかし細胞質での発現は年齢による差が見られなかった。核または細胞質において臨床的ステージ、組織学的グレードと ABCF2 発現の間には有意差は無かった。核での ABCF2 発現量は明細胞腺癌の方が、漿液性、粘液性、類内膜、未分化癌よりも高かった。ABCF2 発現の頻度は、明細胞、漿液性、粘液性、類内膜、未分化でそれぞれ 86.8%, 52.9%, 46.0%, 58.1%, 70.6% であり、明細胞腺癌では漿液性腺癌、粘液性腺癌、類内膜腺癌よりも高かった。正常の卵巣表皮細胞でも弱く染まっていた。多変量回帰では明細胞腺癌の細胞質では ABCF2 発現が高く、年齢が高いほど明細胞腺癌の核に ABCF2 発現がみられた。卵巣と子宮体部での明細胞腺癌の間には核もしくは細胞質での ABCF2 発現の有意な違いがなかったが、卵巣と子宮体部の明細胞腺癌では腎臓の明

細胞腺癌よりも細胞質と核の ABCF2 発現の割合が有意に高かった。

このように本研究は、卵巣や子宮の明細胞腺癌と腎臓明細胞腺癌の違い、卵巣癌の中での組織型による差を示し、明細胞腺癌の組織発生を推定する鍵となるであろう。また卵巣明細胞腺癌の化学療法抵抗性の予測にも有用である可能性を示唆した。本研究成果は論文として投稿したが、研究支援者は論文作成に当たっても十分に支援を行った。

業務実績報告書

1. 研究支援者氏名 間宮 良子

2. 研究支援期間

平成 19 年 5 月 1 日～平成 20 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

進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究

6. 支援活動

① 概要

5 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において、進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究課題に関し、特に「進行卵巣がんに対する薬剤の選択および有効性について基礎的検討」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、以下の研究の支援を行った。

- (1) 実施する研究計画として、培養細胞を用い、各種濃度で各化学療法剤、内分泌療法剤等、投与による細胞増殖抑制能、細胞周期分布、アポトーシス、老化などの解析を行い薬剤の有用性について評価する。薬剤併用についても同様に試験する。そのために卵巣がん細胞株 12 種を種々のルートから集め、培養を開始した。
- (2) 薬剤感受性試験として、MTT アッセイ、CD-DST アッセイの手法を学び、受け入れ施設で施行できるように準備を始めた。
- (3) 造腫瘍形成抑制能についてもヌードマウスを用い検討する。そのためにヌードマウスの繁殖を行っているところである。上記卵巣がん細胞それぞれについて、ヌードマウスの背中皮下に移植し増殖実験を行い、増殖する細胞株のみを抑制実験に使用する予定である。
- (4) 薬剤処理された細胞株を用いて、その遺伝子発現変化をマイクロアレイ法および real-time PCR 法によって確認する。細胞株は (1) で記述したようにすでに入手している。薬剤としてシスプラチン、パクリタキセル、CPT-11 などを入手した。PCR 用のプライマーを現在設計中である。マイクロアレイはアジレント社の約 27,000 遺伝子を網羅的に処理できるチップを使用する予定で、すでに予備実験を終えている。細胞株を用いた実験がうまくいくようであれば、第二段階として組織検体を用いた解析を行う。凍結保存している組織検体をマイクロダイセクションすることで、がん細胞のみを回収し RNA を抽出して使用する。
- (5) 東北大学病院婦人科では卵巣がん手術後の組織検体を多数保存している。今年度は臨床データの回収と整理を行った。使用薬剤と治療効果・予後との因果関係について、また、組織型や転移の有無といった臨床病態との比較検討を行う。来年度は癌組織検体および血液検体を用いて遺伝子の発現解析を行う予定である。

③成果

- (1) 細胞株の入手、培養、保存がスムーズに行われた。
- (2) 薬剤感受性試験の実施も滞りなく行われた。
- (3) ノードマウスの飼育を補助した。
- (4) マイクロアレイのプライマーの準備、試薬の準備などを行い、成果が出始めている。
- (5) 手術検体の処理を適切に勝つ迅速にこなしており、検体の保存も日常業務として担当した。
- (6) 成果の一部を論文として投稿した。

Sakuma M, Akahira J, Ito K, Niikura H, Moriya T, Okamura K, Sasano H, Yaegashi N.

Promoter methylation status of the Cyclin D2 gene is associated with poor prognosis in human epithelial ovarian cancer. *Cancer Science* 98: 380-6 (2007).

④ 受入研究者の評価

研究支援者の間宮は、以上の研究支援を迅速にかつ着実にこなした。成果の一部は論文化しており、今後も本研究はさらに発展することが期待できる。残念ではあるが3月で支援業務を中断することになっている。

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 中谷 有希

2. 研究支援期間
平成19年6月19日～平成20年3月31日

3. 受入機関
名称：埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター
所在地：埼玉県日高市山根1397-1

4. 受入研究者
所属：埼玉医科大学国際医療センター精神腫瘍科
職名：精神腫瘍科講師
氏名：和田 信

5. 主任研究者の研究課題
患者のQOLを向上させることを目的とした支持療法等のあり方に関する研究

6. 支援活動

①概要

平成19年6月19日より上記4の受入研究者の下において「患者のQOLを向上させることを目的とした支持療法等のあり方に関する研究」に関する研究課題に関し、がん医療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、調査に関連があると思われる英語・及び日本語の文献や書物を検索・収集し、重要な文献を抽出・内容を検討した。そして質問票の質問項目を検討した。また、質問の表現や内容・質問票のレイアウトに関する検討を行い、修正の提案をした。この調査の目的としては、「皆様が現在お受けになっている医療やご自身の症状について、どのようにお感じになられているかを知り、わが国の医療を今後どのように充実させていけばよいか検討すること」であった。また調査に関する事務処理を補助し、調査が円滑に行われるように努めた。その他として、調査を行う際には病院の電子カルテの見方や電気機器の使い方・病院内での行動の仕方などを知る必要があった為に、事前に受入研究者から指導を受けた。その後事務局から郵送されてきた、検討後の完成したアンケートを患者に実施した。患者に実施す

る前には、対象とならない患者の条件を把握した上で、調査対象となる患者の選択基準に沿った判別方法、また調査の説明の仕方、記録の方法について、受入研究者と討論した。選択除外基準にあてはまらない患者を担当医に確認を行った上で、選択基準を満たす患者はカルテ上から研究支援者が選び、[調査の目的]、[調査の方法]、[プライバシーの保護]、[調査による負担]を中心に研究支援者が説明することとなった。記録の方法は、入院調査用に作成したエクセルを使用した上で、CR番号化し、印刷した紙に記入することとなった。また患者の様子・状態や担当医の先生方について把握する必要があった為に、対象となる患者のおられる病棟の症例検討会に参加し、調査を行う一助とした。このように調査を行い、患者から話を伺う機会が得られるようになるうちに、アンケートの一部の記述が分かりにくい為に内容を把握することが難しい患者が現れ始めたということに研究支援者が気付き、再度受入研究者と検討した結果、一部調査票のレイアウトを改訂することとなった。こちらで用紙を用意した上で、新たに変更したアンケートを試験的に始めることとなった。その結果、患者の理解が以前より得られたと思われた為、討論の結果、改めて事務局から正式にこのアンケートで行うことでよいということになった。そして新しいアンケートで調査を開始することとなり、新たなアンケート用紙で調査を継続することとした。また調査が進むにつれて、調査を説明する際の内容について検討する必要があると思われた為、研究支援者同士が話し合い、患者にさらにご理解を頂けるような表現を検討・実行した。総合的な試行錯誤の結果、入院調査について以下のような一連の行動を取ることが可能となった。“対象となる患者で選択基準を満たす患者については事前に研究支援者がカルテから選び出し、受入研究者に知らせる。受入研究者は対象となる患者の担当医に確認を取る。受入研究者が不在・或いは多忙な場合には研究支援者が担当医に確認を取ることも可能とした。確認が取れた後、可能な時間帯に患者の病室に伺い、調査の説明を行う。同意を得られた患者については、再度アンケートの回収に伺うか、その場で実施してもらうようにした。”同意を得られた患者についてはカルテを参照しながら情報をCR番号化し、USBメモリーにおいて記録を取るようにした。この際にカルテの内容を把握することを可能にする為に、文献や書物を参照した。今回の調査では、入院調査以外に外来調査も約1か月間行われた為、外来調査についてもマニュアルを理解するように努めた。研究支援者は補助的活動として、1日の外来の患者の受付リストを作成し、数日間の調査後ごとに特定の場所から同意書やアンケート用紙を回収した。入院調査と同様に外来調査もUSBメモリーを使用し、CR番号化し、記録するようにした。そして1週間ごとに事務局に送付した。外来調査と入院調査が重なる時期には、外来で治療を受け、その後入院して来る患者もいらっしゃる為に入院患者から既に外来で行ったと伝えられるケースも数件起こった。その為研究支援者及び受入研究者が話し合い、入院患者のリストと外来患者のリストを照合し、外来で同意を得られた患者については入院されても調査には伺わないことを決定した。さらに、研究支援者同士で連携を図り、確認可能な時にお互いに紙上で知らせることとした。

その結果、同じ人に重ねてお願いする機会もほぼ消失することが可能となった。このような結果、混乱を避けることが出来、調査に支障をきたすことがほぼ皆無となった。

③成果

このように調査を実施する過程で問題となる事柄が起こる度に研究支援者が受入研究者に相談し、話し合いの場を設けることにより、連携を取ることが容易になり、且つ業務がスムーズに進行することで、調査自体がより意味のあるものになったと言える。

④受入研究者の評価

中谷有希氏は、丁寧な仕事ぶりで、与えられた課題を確実にこなしていった。診療現場での調査業務上、患者や診療スタッフに対しても、細やかな気配りのできる人で、臨床の場で研究活動を円滑に進めるのに適した資質を持っている。また、仕事の内容や出勤予定などについての連絡も丁寧で、共同作業を行うにあたり、しっかりと伝達をしながら仕事を進めることができた。

受入研究者 和田 信

業務実績報告書

1. 研究支援者氏名 佐藤 一樹

2. 研究支援期間

平成 19 年 6 月 1 日 ～ 平成 20 年 3 月 31 日

3. 受入機関

名 称：東京大学大学院 医学系研究科

所在地：東京都文京区本郷 7-3-1

4. 受入研究者

所 属：東京大学大学院 医学系研究科

健康科学・看護学専攻 緩和ケア看護学分野

職 名：講師

氏 名：宮下 光令

5. 主任研究者の研究課題

がん患者の QOL を向上させることを目的とした支持療法等のあり方に関する研究 (H19-がん臨床-一般-004)

6. 支援活動

① 概要

平成 19 年 6 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において、がん患者の QOL を向上させることを目的とした支持療法のあり方に関する研究課題に関し、特に「がん診療連携病院の緩和ケアチーム (PCT) の実態」(以下、PCT 調査とする) および「がん診療連携拠点病院の緩和ケア提供機能に関する薬剤業務の実態」(以下、薬剤調査とする) に関する研究支援を開始した。なお、両研究は上記 4 の研究支援者である三澤知代と共同に実施し、PCT 調査は主に三澤が、薬剤調査は主に佐藤が担当して研究支援を実施した。

② 内容

研究に着手後、最初に関連文献レビューを行い、PCT や緩和ケアに関する薬剤師の活動の現状やその評価方法についてのエビデンスを整理した（6 月）。文献検索に際しては、英文論文については MEDLINE、和文論文については医中誌を用い、ハンドサーチを追加して行った。検索された文献の抄録を精読し、本研究に関連すると考えられた文献について、東京大学が E-Journal を購読している場合は電子媒体で、東京大学医学部附属図書館または東京大学大学院成人看護学/緩和ケア看護学分野の研究室が購読している場合は紙媒体で入手した。入手した文献の全文を詳読し、海外およびわが国における PCT や緩和ケアに関する薬剤師の活動の現状やその評価方法についてのエビデンスを整理した。

次に、関連文献レビューの結果と共同研究者との討議から PCT 調査および薬剤調査の調査項目案を作成した（7 月）。PCT 調査および薬剤調査の主たる目的は、全国のがん診療連携拠点病院の PCT や緩和ケアに関する薬剤業務の構造とプロセスを明らかにすることであることを確認し、その目的を達成できるような調査項目案を作成した。PCT 調査では、構造の評価として、PCT のメンバー、緩和ケア診療加算の算定、PCT の活動経験、夜間・休日の対応や外来診療、利用可能な緩和ケアのリソース、院内での広報や教育活動、地域連携等を、プロセスの評価として、PCT メンバーである身体症状緩和担当医師・精神症状緩和担当医師・看護師の緩和ケア提供に対する経験や自信、困難感を尋ねる調査票案を作成した。薬剤調査では、緩和ケアに関する薬剤業務の構造の評価として、緩和ケアの必須医薬品の採用、麻薬の年間消費量、麻薬の管理方法、薬剤師の配置や緩和ケアに関する活動、利用可能な緩和ケアに関するリソース等を、プロセスの評価として、緩和ケアに関する薬剤師の認識や困難感を尋ねる調査票案を作成した。

先に、PCT 調査の調査票案を基に共同研究者間で討議を繰り返し、PCT 調査票を確定させた（7～8 月）。作成した調査票案に対して PCT 医師を含む共同研究者から意見を集め、改訂した調査票案に対して共同研究者から再度意見を集めるという手順を複数回繰り返し、調査票の洗練に努めた。共同研究者すべてが合意に至った時点で、確定版の調査票とした。同時に、PCT 調査の依頼書と督促状を作成し、共同研究者から意見を集め、確定した。また、調査票の郵送用封筒および返送用封筒の雛形を作成した。

次に、PCT 調査票を印刷し、全国のがん診療連携拠点病院 288 施設に郵送し、回答を得た（9～11 月）。確定した調査票、依頼票および封筒を業者に依頼して印刷した。返信用封筒に切手を貼付した後、調査票、依頼書、返信用封筒を郵送用封筒に袋詰めし、郵送用封筒に宛名のラベルを貼付して、全国のがん診療連携拠点病院に郵送した。返信期日までに調査票の返送のなかった施設に対して、督促を 2 回行った。督促の作

業では、返信用封筒に切手を貼付した後、調査票、督促状、返信用封筒を郵送用封筒に袋詰めし、返送のなかった各施設に郵送した。

PCT 調査のデータの入力、クリーニング、解析を行った（11～2月）。返信された調査票を表計算ソフト EXCEL を用いてパソコンに入力し、電子データ化した。入力ミスや調査票の記入ミスを精査し、データクリーニングを行った。統計解析ソフト SAS を用いて解析を行った。解析では、記述統計を算出した後、単変量分析および多変量分析を行った。

この後、海外英文誌への論文投稿の準備を行った（3月）。

また、併行して薬剤調査を実施した。薬剤調査の実施の手順は PCT 調査とほぼ同様であり、異なる点のみ以下に詳細を記述する。まず、薬剤調査の調査票案を基に共同研究者間で討議を繰り返し、PCT 調査票を確定させた（8～11月）。この際、実際に緩和ケアの業務に携わる薬剤師複数名からも調査票に関する意見を集め、調査票の表面妥当性や実施可能性の向上に努めた。次に、薬剤調査票を印刷し、全国のがん診療連携拠点病院 288 施設に郵送し、回答を得た（12～1月）。ただし、薬剤調査は初回郵送および1回の督促での応諾率が高かったため、2回目の督促は行わなかった。そして、薬剤調査のデータの入力、クリーニング、解析を行った（11～2月）。ただし、薬剤調査のデータ入力は業者に依頼し、データのクリーニングおよび解析を研究支援者が行った。この後、海外英文誌への論文投稿の準備を行った（3月）。

③ 成果

本研究では、多くのがん診療連携拠点病院の協力を得ることができた。これまで日本でなされた研究の大部分はホスピスや緩和ケア病棟を対象にしたものであり、一般病棟を対象にした研究は少なかった。しかし、現実的には全国の一般病棟を対象にした研究を行うことは難しい。がん診療連携拠点病院は、厚生労働省の目指すがん医療の均てん化に資するべき施設であり、文字通り、がん医療の拠点となる病院である。そのような役割を担っているがん診療連携拠点病院を対象にしたことで、わが国の一般病棟で提供される緩和医療の一端が明らかになったと考えられる。これは非常に意義深いことであり、本研究の結果は、わが国でのよりよい緩和医療のために生かされるべきものである。今後なすべき介入や研究の示唆も得られたと考えられる。

緩和ケアは様々な職種がそれぞれの専門分野の知識や経験をもとに協同して行う多職種ケアであり、緩和ケアでの薬剤師の役割は大きい。緩和ケアチームの構成メンバーの要件に、これまで身体症状緩和担当医師、精神症状緩和担当医師、看護師に加え、平成20年度の診療報酬の改訂から薬剤師が追加されたことは、本研究の重要性を示していると言える。

本研究の内容は、関連する国内学会にて発表し、海外英文誌に投稿する予定である。

④ 受入研究者の評価

本研究は、わが国のがん診療連携拠点病院の緩和ケア提供機能に関する薬剤業務の実態を明らかにした本邦初の調査である。また、緩和ケアでの多職種チームの重要性が強調されているにも関わらず、薬剤師による緩和ケア提供の実態を明らかにする大規模調査は海外を含めてもほとんどなく、本研究の新規性は注目に値する。

このように世界的にも重要な調査を実施するに際し、佐藤君は調査票の作成から結果の解析、各施設へのフィードバックに至るまでを丁寧かつ確実にを行い、研究を遂行したと評価する。

受入研究者 宮下光令

業務実績報告書

1. 研究支援者氏名 三澤 知代

2. 研究支援期間

平成 19 年 6 月 1 日～平成 20 年 3 月 31 日

3. 受入機関

名称：東京大学大学院 医学系研究科 健康科学・看護学専攻
成人看護学/緩和ケア看護学分野

所在地：東京都文京区本郷 7-3-1 医学部 5 号館 208 号室

4. 受入研究者

所属：東京大学大学院 医学系研究科 健康科学・看護学専攻
成人看護学/緩和ケア看護学分野

職名：講師

氏名：宮下 光令

5. 主任研究者の研究課題

がん患者の QOL を向上させることを目的とした支持療法等のあり方に関する研究
(H19-がん臨床-一般-004)

6. 支援活動

① 概要

6 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下においてがん患者の QOL を向上させることを目的とした支持療法等のあり方に関する研究に関し、特にがん診療連携病院の緩和ケアチームの実態調査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、最初に関連文献レビューを行い、緩和ケアチームや緩和ケアに

関する薬剤師の活動の現状やその評価方法についてのエビデンスを整理した（6月）。文献検索に際しては、英文論文についてはMEDLINE、和文論文については医中誌を用い、ハンドサーチを追加して行った。検索された文献の抄録を精読し、本研究に関連すると考えられた文献について入手して詳読した。その際、東京大学がE-Journalを購読している場合は電子媒体で、東京大学医学部附属図書館または東京大学大学院成人看護学/緩和ケア看護学分野の研究室が購読している場合は紙媒体で入手した。入手した文献の全文を詳読し、海外およびわが国における緩和ケアチームの現状やその評価方法についてのエビデンスを整理した。

次に、関連文献レビューの結果と共同研究者との討議から緩和ケアチーム調査の調査項目案を作成した（7月）。緩和ケアチーム調査の主たる目的は、全国のがん診療連携拠点病院の緩和ケアチームの業務の構造とプロセスを明らかにすることであることを確認し、その目的を達成できるような調査項目案を作成した。緩和ケアチームの構造の評価として、緩和ケアチームのメンバー、緩和ケア診療加算の算定、緩和ケアチームの活動経験、夜間・休日の対応や外来診療、利用可能な緩和ケアのリソース、院内での広報や教育活動、地域連携等を、プロセスの評価として、緩和ケアチームのメンバーである身体症状緩和担当医師・精神症状緩和担当医師・看護師の緩和ケア提供に対する経験や自信、困難感を尋ねる調査票案を作成した。

先に、緩和ケアチーム調査の調査票案を基に共同研究者間で討議を繰り返し、緩和ケアチーム調査票を確定させた（7～8月）。作成した調査票案に対して緩和ケアチームの医師や緩和ケアチームでの活動経験を持つ看護師を含む共同研究者から意見を集め、改訂した調査票案に対して共同研究者から再度意見を集めるという手順を複数回繰り返し、調査票の洗練に努めた。共同研究者すべてが合意に至った時点で、確定版の調査票とした。同時に、緩和ケアチーム調査の依頼書と督促状を作成し、共同研究者から意見を集め、確定した。また、調査票の郵送用封筒および返送用封筒の雛形を作成した。

次に、緩和ケアチーム調査票を印刷し、全国のがん診療連携拠点病院 288 施設に郵送し、回答を得た（9～11月）。確定した調査票、依頼票および封筒を業者に依頼して印刷した。返信用封筒に切手を貼付した後、調査票、依頼書、返信用封筒を郵送用封筒に袋詰めし、郵送用封筒に宛名のラベルを貼付して、全国のがん

診療連携拠点病院に郵送した。返信期日までに調査票の返送のなかった施設に対して、督促を2回行った。督促の作業では、返信用封筒に切手を貼付した後、調査票、督促状、返信用封筒を郵送用封筒に袋詰めし、返送のなかった各施設に郵送した。

緩和ケアチーム調査のデータの入力、クリーニング、解析を行った(11~2月)。返信された調査票について、表計算ソフト EXCEL を用いてパソコンに入力し、電子データ化した。入力ミスや調査票の記入ミスを精査し、データクリーニングを行った。統計解析ソフト SAS を用いて解析を行った。解析では、記述統計を算出した後、単変量分析および多変量分析を行った。

③ 成果

本研究では、多くのがん診療連携拠点病院の協力を得ることができた。これまで日本でなされてきた研究の大多数はホスピスや緩和ケア病棟を対象にしたものであり、一般病棟を対象にした研究は少なかった。対象をホスピスや緩和病棟のみから一般病棟へ拡大することは必要不可欠であるが、現実的には全国の一般病棟を対象にした研究を行うことは難しい。がん診療連携拠点病院は、厚生労働省の目指すがん医療の均てん化に資するべき施設であり、文字通り、がん医療の拠点となる病院である。そのような役割を担っているがん診療連携拠点病院を対象にしたことで、わが国のがん診療連携拠点病棟で提供されている緩和医療の実態の一端が明らかになったと考えられる。これは非常に意義深いことであり、本研究の結果は、わが国でのよりよい緩和医療のために生かされるべきものである。今後なすべき介入や研究の示唆も得られたと考えられる。

また、本研究では、緩和ケアチームメンバーである身体症状緩和担当医師・精神症状緩和担当医師・看護師の緩和ケア提供に対する自信を問う質問紙を作成したが、この質問紙は今後広く活用できるものと考えられる。

本研究の内容は、関連する国内の学会にて発表し、海外の雑誌に投稿する予定である。

④ 受入研究者の評価

本研究は、わが国のがん診療連携拠点病院の緩和ケアチームの実態の一端を明

らかにした初の調査です。三澤知代さんは調査票の作成から結果の解析、各施設へのフィードバックに至るまで丁寧に作業を行い、本研究の遂行に十分な役割を果たしました。この研究支援者の経験を生かし、さらなる研究につなげていって欲しいと思います。

受入研究者 宮下 光令

研究業務実施[中間]報告書

1. 研究支援者氏名

石田 真弓

2. 受入研究者

所属：埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター

職名：精神腫瘍科講師

氏名：和田 信

所在地：埼玉県日高市山根 1397-1

3. 研究支援期間

平成 19 年 6 月 19 日～平成 20 年 3 月 31 日

4. 研究課題

患者のQOLを向上させることを目的とした支持療法等のあり方に関する研究

5. 研究業務実施の概要

平成 19 年 6 月 19 日より上記 2 の受入研究者の下において「患者のQOLを向上させることを目的とした支持療法等のあり方に関する研究」を開始した。着手後、調査に関連があると思われる英語・及び日本語の文献や書物を検索・収集し、重要な文献を抽出・内容を検討した。そして原案とされていた調査用紙の質問項目を再度検討した。また、質問項目のみではなく、質問の表現や内容・レイアウトに関しても検討を行い、修正の提案を繰り返し、最終的な調査用紙を完成させ、入院患者・外来患者に対して調査を行った。本研究における調査用紙の作成には、臨床における調査の観点から患者からみた調査用紙の回答のしやすさを考慮する必要があった。そこで、予備調査として入院患者に対して原案の調査用紙への回答を得ながら「分かりにくい点」「回答しづらい点」などについて意見を取り入れた。そして、その内容を考慮し、さらに調査用紙の検討と修正を行い、数回の修正版のあと最終的な調査用紙を完成させ、その後の本調査を行った。本研究におけるこの過程は非常に重要であり、このことによって、患者のQOLを向上させることを目的とした支持的療法のあり方に関する調査の臨床的な意義がより一層深められたと考えられる。予備調査を行う中では、調査に関連する患者の様々な考えを知ることができ、今後の研究における重要な手がかりが得られた。また、このように本調査の前に予備調査として調査員・研究者間のロールプレイのみではなく、実際に臨床の中で調査を行うことによって、患者との接

し方、調査を行う者としての患者との信頼関係の築き方など、よりスムーズな調査の行い方など多くを経験し、学ぶことができた。さらに、そのスキルをその後の本調査において発揮することができ、本研究における患者の調査の同意をよりスムーズに得られ、結果的に本研究の信頼性向上させる一助になったと考えている。入院患者への調査開始にあたって、まず主治医への調査実施の判断を仰いだ。さらに、看護師に判断を仰ぎ、最終的には調査員がカルテを確認し、患者に調査の依頼にうかがった。しかし、実際に患者に調査の依頼を行うと、カルテのみではわからなかった患者の状況があり、その上で調査の同意を得る必要があった。よってここでも直接患者と話し、十分なインフォームドコンセントを行うことの重要性が考えられた。調査を行う際に注意した点としては、調査の回答内容がどのようなものであっても、本人に不利益をもたらさないという点の強調であった。患者は入院中であり、医療関係者に対して意見を述べるといふことに抵抗を感じている様子であることが、予備調査時の印象から考えられた。よって、回答内容による不利益はないという点に関して十分に説明し、調査を行うことが、臨床における調査では非常に重要であることが考えられた。一方、調査員が診療に直接従事していない者であることや、調査内容は患者の医療関係者の目に触れることはないことを十分に理解していただいたうえでは、調査に回答しやすい印象であり、調査のみではなく、医療関係者には言いづらいことや考えていることなどを調査終了後に話す患者もしばしばみられた。これらのことから、臨床における調査時に気をつけなければならないこと、よりスムーズで正確な回答を得るために気をつけなければならないことなどを知り、それらの内容を研究者や調査員の間で共有し、検討することで次回の調査へと生かすことができていたことは、本研究の成果に大きく貢献していると考えられる。さらに、この過程を経たことは、本研究の今後の展開にも大きく関係しており、従来の方法のみではなく、臨床調査における新しい調査方法の提言を行うことができると考えている。また、入院患者のみではなく、外来患者への調査に関しても補助を行った。ここでは、入院患者への調査を経て得た調査時の注意事項などを十分に確認・検討したのち、外来患者への調査方法を検討した。また、外来患者への調査時も予備調査を行い、実際に臨床において外来患者から調査への協力を得つつ、「分かりにくい点」「回答しづらい点」などの意見を聞きながら、よりよい調査方法の検討を研究者間で行い、最終的に最もよいと思われる調査方法の提案・実施に至った。

本調査全体の活動を通して、臨床における調査計画を、従来の研究方法のみではなく、臨床において可能な方法、さらにその中で実施しやすい方法や、より正確な回答を得られる方法など、さまざまな観点から考慮し立案することができたと考えられる。この点に関して、研究補助として貢献できた点は大きく、本調査における調査内容のみではなく、今後の臨床における調査研究に対して重要と思われるさまざまな観点を本研究の実施によって得られたと考える。なお、本研究は現在も進行中であり、より

よい調査方法・調査結果を研究者間でさらに検討を重ねながら、臨床的に有意義な研究結果が得られるよう精進している。

研究業務実施〔中間〕報告書

1. 研究支援者氏名 渋谷 友理

2. 受入研究者

所 属：大阪大学大学院医学系研究科

職 名：教授

氏 名：大野 ゆう子

所在地：大阪府吹田市山田丘1-7

3. 研究支援期間

平成19年 6月 1日 ～ 平成20年 3月31日

4. 研究課題

タイムスタディ等の定量的な検討を踏まえたがん医療における
専門スタッフの効果的な配置や支援のあり方に関する研究

5. 研究業務実施の概要

平成19年6月1日より上記2の研究指導者の下において「タイムスタディ等の定量的な検討を踏まえたがん医療における専門スタッフの効果的な配置や支援のあり方に関する研究」の研究支援業務を開始した。

本研究課題における研究支援は、(1) 研究調査マネジメント支援、(2) 研究調査結果の整理支援、(3) 解析支援が主であり、研究初年度にあたる今年度では特に(1)、(2)の支援業務が中心であった。

研究班の課題は、がん医療における専門スタッフの業務内容、配置について、組織図的把握とともにタイムスタディ等定量的調査による業務時間、内容把握を目指すものである。本年度は相談業務、院内がん登録、地域連携等がん拠点病院に期待される機能についてタイムスタディ等定量的測定を行うことを念頭に、がん診療連携拠点病院、がん専門病院、特定部位専門病院、総合病院、患者支援・地域連携支援団体など40以上の施設・部門・組織を見学、インタビューし、一部許可された範囲で観察調査を実施し、各機能の担当部署、病院内の配置、業務内容、担当職員人数、専門性等の検討を行った。さらにタイムスタディ等定量的調査に協力いただける施設の検討を行った。

相談業務・地域連携等機能調査については、事務系職員と医療・福祉系職員が分担したり、部署を特定せず外来看護師が随時対応する場合などがあり、タイムスタディ実施にお

いては部署、室、以外に担当者という視点での調査が必要なことが明らかになった。

院内がん登録については登録士を採用した施設もあるが主治医に任せている施設も多く、登録精度にはかなりの格差がみられた。入力作業についてはプレタイムスタディとともに聞き取り調査を行った結果、退院時記録の精密さや登録士の経験によりかなり時間が異なることを見出した。

さらに専門スタッフの効果的配置、支援方法検討のためには業務内容の評価方法が必須であることから、がん拠点病院の受療圏、受療者カバー割合、生存率をもとにした地域がん医療水準への貢献度、がん登録の悉皆性指標などの検討を進めた。患者支援、相談業務、地域連携などの機能については、担当者のインタビューを行い、質保証の方法などについて情報を得た。

タイムスタディについては、来年度の病院調査を目標に今年度は具体的方法論の検討と選択を行った。まずRFIDタグを利用したタイムスタディを検討した。近年、病院におけるタイムスタディではRFIDタグを用いる報告が増えている。これは、以前は大変高価であったタグや感知機器が安価かつ小型化したこと、タイムスタディにおいて位置確認が重視されること、タイムスタディだけでなく患者出入や不審者確認などの目的にも用いられる、などによる。しかし、安価になったとはいえRFIDタグタイムスタディシステムはまだ数百万円以上し、機器設置においてはある程度の躯体工事が必要である。また本研究においてタイムスタディは位置確認が主ではなく、業務状況・内容、移動状況把握が必要であり、RFIDタグ方式では別途観察が必要であり、今回の研究で必要な情報はRFIDタグ式だけでは得られない。そこで、患者の安全確保という観点から通常病院や施設に設置されているレベルの解像度、すなわち家電ビデオカメラを利用したタイムスタディシステムを検討した。ビデオ画像処理に基づく計測方法の利点は、業務状況・内容も把握が可能であること、安価で移設が容易であることなどである。本年度は実験レベルではあるが、ビデオカメラにより動画を記録保存し、動画を差分処理することによる移動検知検討を行った。なお、位置確認を主としたタイムスタディも必要となることを想定し、併行してRFIDタグによる位置確認システム、タイムスタディ方式についても検討を進めた。RFIDタグ方式としては、アクティブタグ方式、すなわちバッテリーをタグに持たせる方式を検討中である。この方式では、受信機を複数台設置することにより理論的には位置情報を求めて移動距離が算出できるはずである。現在予備実験を計画中であり、同時に病棟における電磁波環境も考慮して、電磁波測定も行う予定である。

これらの研究の支援として、まず6月末開催予定の研究班会議に向けて、研究指導者の指示により「タイムスタディ」「患者支援」「要求業務分析」をキーワードに国内外における基盤資料・文献の検索、収集、レビュー作成を行った。同時に分担研究者、研究協力者のブレインストーミングのために必要な基礎的共通書籍の検索、検討を行った。なお、班全体の研究態勢を調整し整えるために、以後、研究指導者の指示により逐次必要な文献・資料作成、書籍検討・購入を行った（研究支援（1））。

第1回研究班開催以降、7月からは、主任研究者、分担研究者および研究協力者による40施設以上のさまざまながん拠点病院・関連医療機関の見学申込み、調整、聞き取り調査、関連研究者との研究打合せの調整に携わり、一部見学調査には同行参加した。また、それぞれの研究者から寄せられる報告資料、関係機関の調査資料、研究打合せ結果整理を行った(研究支援(2))。この間の主任研究者をはじめとする分担研究者、研究協力者の必要に応じて、旅費支出、消耗品および備品関係購入、報告の英文添削、印刷等にあたっては、書類作成、確認、発注、納品確認は一括して研究支援者が行い、管理した(研究支援(1))。

さらに年末よりタイムスタディ等計測システム検討のための予備実験には被験者として参加し、システム構築のための器材選定に加わった(研究支援(2))。

業務実績報告書

1. 研究支援者氏名

濱田 由紀子

2. 研究支援期間

平成 19 年 7 月 1 日～平成 20 年 3 月 31 日

3. 受入機関

名 称：独立行政法人国立病院機構四国がんセンター

所在地：愛媛県松山市南梅本町甲 1 6 0

4. 受入研究者

所 属：独立行政法人国立病院機構四国がんセンター婦人科

職 名：手術部長

氏 名：日浦 昌道

5. 主任研究者の研究課題

進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究

6. 支援活動

①概要

7月1日より独立行政法人国立病院機構四国がんセンター婦人科の受入研究者 日浦昌道の下において、「進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究課題」に関し、研究支援を開始した。

受入研究者の着手している主な研究グループは下記のとおりである。

1. 厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金「第3次対がん総合戦略研究事業」(平成16年度～)「進行卵巣がんの集学的治療に関する研究」班、厚生労働省 がん研究助成金「婦人科悪性腫瘍に対する新たな治療法の開発に関する研究」班、厚生労働省 がん研究助成金指定研究(17指-1)「高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班、厚生労働省 がん研究助成金指定研究(17指-5)「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班
Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ) 婦人科腫瘍グループ JCOG0602 : OV-NACTC-P3 Ⅲ期/Ⅳ期卵巣癌、卵管癌、腹

膜癌に対する手術先行治療 vs. 化学療法先行治療のランダム化比較試験実施計画書 Ver. 1.0 (主任研究者：吉川裕之)

【研究目的】

Ⅲ、Ⅳ期の卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対して、手術の前後に4コースずつ計8コースのパクリタキセル+カルボプラチン併用化学療法を行う「化学療法先行治療」が、現在の治療である、手術後に計8コースのパクリタキセル+カルボプラチン併用化学療法を行う「手術先行治療」よりも有用であるかどうかをランダム化比較試験にて検証する。

2. 厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金「第3次対がん総合戦略研究事業」(平成16年度～)「子宮頸がんの予後向上を目指した集学的治療における標準的化学療法の確立に関する研究」班、厚生労働省 がん研究助成金指定研究(17指-1)「高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班、厚生労働省 がん研究助成金指定研究(17指-5)「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班

Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ) 婦人科腫瘍グループ JCOG0505: CC-TPTC-P3 IVb期および再発子宮頸癌に対するPaclitaxel/Cisplatin併用療法 vs. Paclitaxel/Carboplatin併用療法のランダム化比較試験実施計画書 ver 1.0 (主任研究者：嘉村敏治)

【研究目的】

初発子宮頸癌IVb期もしくは再発子宮頸癌のうち、手術や放射線治療での根治が期待できない患者を対象に、Paclitaxel/Carboplatin併用療法(TC療法)の臨床的有用性を欧米における標準治療であるPaclitaxel/Cisplatin併用療法(TP療法)とのランダム化比較にて評価する。

3. 厚生労働省 がん研究助成金「婦人科悪性腫瘍に対する新たな治療法に関する研究」班(主任研究者：小西郁生) 調査研究「本邦における子宮ポリープ状異型腺筋腫(atypical polypoid adenomyoma, APAM)の臨床病理学的検討」

【研究目的】

発生頻度の稀なAPAMの病態解明のために、全国規模で症例を集積し、central pathological review (CPR)を行い、治療と転帰を解析し、APAMの適切な管理法を検討し、APAMの診断・治療基準を作成することを目的

とする。

②内容

研究支援に着手後、主に Microsoft Office の Word/Excel/PowerPoint、File Maker Pro 等のソフトウェアを使用して、受入研究者の事務的業務の支援を行った。書類の作成・整理・保管をする中では、特に個人情報保護法の遵守に努めた。具体的な支援内容としては、下記のとおりである。

- ①研究者が収集した患者情報や治療内容のデータを再確認し、ファイルを使って整理し、保管する
- ②上記①の内容を、電子媒体（医療用ソフトウェアライブラリ“Beccel（ベクセル）”）に登録し、管理する。また、必要時には統計処理を行い、研究者まで結果を報告する
- ③研究に必要な患者カルテを、医事課職員を通してカルテ保管庫より出してもらい、研究者まで届ける
- ④研究に必要な検体を、病理カンファレンス後に病理部門の保管庫から収集し、貸し出し・返還処理を行う
- ④研究に関わる書類の整理・保管（個人情報保護法の遵守）
- ⑤研究結果報告書、または記録用紙の作成支援（研究者が患者カルテより抜粋・記載したものを再確認し、結果報告書または記録用紙に記入する）
- ⑥研究に必要な FAX・郵便物の送付
- ⑦研究に必要な書類の印刷
- ⑧臨床検査部との事務的なやりとり
- ⑨研究に必要な文献検索・情報の入手

また、その他の業務は、下記のとおりである。

- ①受入研究者である日浦昌道が、講演・講義・学会発表、または論文等に必要資料・書類・スライド等を作成する際、Microsoft Office（Word/Excel/PowerPoint）全般を使用して、資料・書類・スライド等の作成を支援する
- ②カンファレンス等で必要な検体を、病理部門の保管庫から収集し、貸し出し・返還処理を行う
- ③受入研究者 日浦昌道が会長である日本臨床細胞学会愛媛県支部の事務業務（会報作成支援・郵送業務、他）
- ④書類の整理・保管（個人情報保護法の遵守）
- ⑤物品注文・管理
- ⑥FAX・郵便物の送付

- ⑦書類の印刷
- ⑧来客・電話対応
- ⑨文献検索・情報の入手
- ⑩その他雑務

③成果

事務業務・雑務全般を研究支援者が行うことで、受入研究者が研究業務に滞りなく専念することができた。検体・カルテの貸し出し手続き、資料・書類等の整理・保管では、個人情報保護法の遵守の強化につながった。

④受入研究者の評価

「厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金」および「厚生労働省 がん研究助成金」による研究班の支援内容については、上記の報告のとおり、個人情報保護法を遵守し、書類の保管や電子媒体の整理を適切に行っている。

総合評価は、優秀であると認識している。

受入研究者 日浦 昌道

研究業務実施[中間]報告書

1. 研究支援者氏名 田川 深雪

2. 受入研究者

所属:北海道大学大学院医学研究科生殖内分泌・腫瘍学分野

職種:教授

氏名:櫻木 範明

所在地:札幌市北区北15条西7丁目

3. 研究支援期間:平成19年7月1日～平成20年3月31日

4. 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

5. 研究業務実施の概要

平成19年7月1日より上記2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研究支援を開始した。

北海道大学病院婦人科において受入研究者らが行った研究、すなわち、1)子宮体
癌の骨盤および傍大動脈リンパ節転移リスクスコアの臨床的有用性の検討、2)再発リ
スクの高い子宮体癌患者に対する化学療法の有用性と再発部位の検討、3)p53 遺伝子
ドミナントネガティブ変異と子宮体癌の浸潤能、運動能との関連の検討についての臨
床データの整理、実験試薬等の準備ならびに文献整理、論文作成を支援した。また
受入研究者と主任研究者との事務連絡を担当した。北海道大学病院における子宮体
癌新規症例数はおよそ40例である。田川氏は「がん集学的治療財団」の助成を得て
研究支援者として従事し、臨床業務に極めて多忙な婦人科医師・研究者を支援し、情
報を整理することにより、医師が基礎的・臨床研究を円滑に推進することに重要な役
割を果たした。平成19年度の子宮体癌についての研究活動とその成果については下
記の通りである。

1) Todo Y, et al. A validation study of a scoring system to estimate the risk of lymph
node metastasis for patients with endometrial cancer for tailoring the indication of
lymphadenectomy. Gynecol Oncol 2007;104:623-8

骨盤および傍大動脈リンパ節郭清をふくむ手術治療を受けた214例の体癌の MRI による3方向の腫瘍経の積(腫瘍量の指標: volume index)、術前血中 CA125 値、組織所見(分化度と組織型)とリンパ節転移との関連をロジスティック回帰分析を用いて検討し、リンパ節転移スコアを作成し、報告した(pilot study)。この pilot study によるスコアを211例の異なる体癌患者コホートにあてはめ、本スコアの妥当性を検証した(validation study)。この validation study においても、Volume index、CA125、分化度/組織型はリンパ節転移の独立危険因子として認められた。リンパ節転移頻度は低リスク群で 3.2%、中リスク群で 15.3%、高リスク群で 30.2%、極高リスクで 78.6%であった。傍大動脈節転移頻度は低リスク群で 1.0%、中リスク群で 11.9%、高リスク群で 23.8%、極高リスク群で 57.1%であった。これらは pilot study による LNM score で推定された転移頻度と高い確度で一致していた。

これらの結果からリンパ節転移スコアは術前に子宮体癌のリンパ節転移リスクを推定するのに有用であることが示された。スコア=0 の low risk group では傍大動脈リンパ節郭清は省略可能なことが示唆される

2) Dong P, Tada M, Hamada J, Nakamura A, Moriuchi T, Sakuragi N. p53 dominant-negative mutant R273H promotes invasion and migration of human endometrial cancer HHUA cells. Clin Exp Metastasis 2007;24:471-483. 本研究は p53 遺伝子ドミナントネガティブ (DNE) 変異と子宮体癌細胞の浸潤能、運動能との関連を明らかにすることを目的としたものである。本研究の結果 p53 DNE 変異 R273H は、gain-of-function (GOF) 作用ではなく、野生型 p53 遺伝子の転写機能を阻害し、癌浸潤抑制遺伝子の発現を抑制することにより体癌細胞の浸潤能および運動能を促進する可能性が高いと考えられた。p53 recessive 変異 R213Q には浸潤能、運動能促進作用は認められなかった。子宮体癌において認められる p53 変異を標的とした治療法開発にあたっては、変異の有無のみではなく、その機能に応じた個別的検討が必要であることを示唆するものである。

3) Watari H, et al. Survival and failure pattern of endometrial cancer patients after extensive surgery including systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy followed by adjuvant chemotherapy(投稿中)

1982 年-2002 年に教室における骨盤および傍大動脈リンパ節郭清を含む手術と cisplatin 主体の化学療法を組み合わせ治療を行った 288 例の子宮体癌の再発パターンと生存率を解析した。I 期、II 期、III 期、IV 期患者の 5 年生存率はそれぞれ 97.5 %、87.5 %、85.2 %、12.5 %であった。再発低リスク、中リスク、高リスク患者の再発

率は 2.2%、9.2%、20.4%であった。再発部位は遠隔(n=12), 膣(n=8), 腹膜(n=7), 骨盤壁(n=2), リンパ節(n=2)であった。リンパ節転移はリンパ節郭清範囲を超えた部位に認められた。徹底した後腹膜リンパ節郭清を含む手術と cisplatin 主体の化学療法による治療は体癌治療成績向上に有用であると考えられた。

業務実績報告書

1. 研究支援者氏名

廣岡佳代

2. 研究支援期間

平成 19 年 7 月 1 日～平成 20 年 3 月 31 日

3. 受入機関

名称：聖路加看護大学看護実践開発研究センター

所在地：東京都中央区築地 3-8-5

4. 受入研究者

所属：聖路加看護大学看護実践開発研究センター

職名：センター長、教授

氏名：山田雅子

5. 主任研究者の研究課題

がん対策の実施基盤及び推進体制に関する国際比較研究

6. 支援活動

① 概要

7 月 1 日より、上記 4 の受入研究者のもとにおいて、がん対策の国際比較に関する研究課題に関し、特にがん看護、緩和ケア分野の国際比較に関する研究支援を開始した。

② 内容

研究に着手後、がん看護、緩和ケアに関する教育、スタッフの養成・確保に関して、諸外国の実態を明らかにすること、そして、わが国への適用可能性を分析することにより、わが国におけるがん看護、緩和ケアに関する教育、スタッフの養成・確保に関するあり方を検討することを研究目的とし、調査を開始した。

調査に向け、諸外国（アメリカ、イギリス、オーストラリア、韓国、フィリピン）に関する文献や資料、各種データを、インターネット等を通じて網羅的かつ体系的に収集・整理した。さらに、がん看護に携わる看護師及び看護大学教員に、聞き取り調査を行った。なお、倫理面への配慮として、聞き取り調査では、文書を用いて口頭で説明を行い、同意書への書名をもらった。研究協力者の情報及び、収集した内容は秘密を厳守し、本研究の目的のみに用いた。

③ 成果

調査対象国において、以下の内容が明らかになった。

(1) アメリカ

i. 看護継続教育

• Nurse Practitioner (NP)

NP 数は、約 14 万人 (2004 年) に達する。

アメリカの NP は、1965 年に医療過疎部における医師不足を補うために誕生した。NP の主な役割として、診療があげられる。例えば、Johns Hopkins の外来 Breast Center で勤務する NP は患者の初期診断を行い、必要な薬剤の処方、生検を実施するなど、医師の外来診療をサポートする。一日あたり 15～30 名の患者 (乳がん患者などブレスト関連の健康問題を有する患者) を評価する。NP は腫瘍に関すると同様に、問題患者の医学的、心理社会的な問題にも対応する。

• Clinical Nurse Specialist (CNS)

2004 年現在、約 7 万 2 千人存在する。CNS は、Clinical Practice Supervisor の役割を担い、患者教育、新人・スタッフ教育、プロトコールの作成などを行う。CNS は、看護のエキスパートであり、スタッフが抱える臨床問題に対するリソースとなる。この他、医師とスタッフナースが円滑に患者ケアを提供出来るようマネジメントを行うほか、雇用に関する権限、病棟でのクリニカル問題に関する最終決定権を有する。

ii. 裁量権

州によって若干の異なりはあるが、NP は、処方、検査オーダーなどの権限を有する。また、RN は医師の指示のもと、Peripherally Inserted Central Catheter の確保 (静脈麻酔、切開、Catheter 挿入後のレントゲン確認) を行う。PICC チームに参加するために、静脈確保の優れた病棟看護師が外部の教育認定プログラムに参加し、その後チームの一員として訓練を積む。

iii. 緩和ケアに関する教育

緩和ケア教育として、American Association of College of Nursing が提供する End-of-Life Nursing Education Consortium (以下、ELNEC) が用いられている。

ELNEC プロジェクトは、2000 年 2 月から開始され、アメリカにおける終末期ケアを改善する先駆的な全国教育となっている。これは、大学教員、CE プロバイダー、スタッフ開発教育者や、小児、オンコロジー、クリティカルケア、老年医学の分野における専門看護師、及び、終末期ケアのトレーニングをしている看護師が、看護学生や臨床の看護師に、重要な情報を教授できるように提供されている。

(2) イギリス

i. 看護継続教育

• Nurse Consultant

NCになるためには、大学院もしくは大学院と同等とみなされる教育プログラムを修了している事が求められる。ナースコンサルタントの役割として、実践の展開、研究・評価への関与、教育・訓練・開発への貢献が挙げられる。専門領域は、クリティカルケア、がん看護、脳卒中看護、小児ICUなど多岐に渡る。NCのうち、65%が病院、21%がコミュニティで活躍している。

• Nurse Independent Prescriber

薬剤処方が許可された看護師資格である。看護師の技能を活用し、患者が必要な医薬品をより簡便に利用できることを目的として導入され、2006年から13種類の規制薬品を含む薬剤の処方が可能となった。規制薬品には、リン酸コデイン、フェンタニール、塩酸モルヒネ、ジアゼパムなどが含まれるが、その適応の多くは、緩和ケアに限られている。NIPになるためには、3年以上の臨床経験が必要である。6ヶ月間のトレーニングプログラムを修了し、処方資格をNMCに登録後、処方を開始できる。

ii. 裁量権

NIPになるためのトレーニングを受け、認定を受けた看護師は処方権を有する。

iii. ホスピス・緩和ケアに関与する看護師

ホスピス・緩和ケアに関する専門教育コースは開かれていないが、在宅ホスピス・緩和ケアには、Macmillan Clinical Nurse Specialist 及び Marie Curie Nurses が主に関わっている。

• Macmillan Clinical Nurse Specialist

マクミラン財団によって提供されている緩和ケアの看護師のコースである。主な役割は、臨床専門知識、教育、研究、管理である。病院やコミュニティにおいて、多分野にわたる活動に貢献する。

• Marie Curie Nurses

イギリスのチャリティー団体である、Marie Curie Cancer Care の看護師であり、自宅で亡くなるがん患者の約半数をケアする。サービスは無料であり、患者の GP や District Nurse を通して受けられる。

(3) オーストラリア

i. 看護継続教育

• Nurse Practitioner

NP は、都市部と遠隔地の医療格差の是正を目的に導入された資格である。臨床で、自律的かつ協働的な役割を持つ看護師である。

薬剤の処方が可能であるが、処方範囲は、NP の専門分野（創傷ケア、集中

治療室リエゾン、ウーマンヘルス、緩和ケアなど)によって異なる。例えば、集中治療室リエゾンは、ジゴキシンや利尿剤、また、緩和ケアのナースプラクティショナーは、モルヒネやコデイン、アトロピンなどの処方が可能である。

- **Clinical Nurse Consultant**

CNCは、日本の専門看護師に相当し、大学院レベルでの専門教育を受け、専門分野における看護実践経験を有する看護師である。特殊病棟や地域における複雑なケアのコーディネーターやその提供に責任を持つ。また、複雑なケアニーズを持つ患者のケアに直接当たるナースと協働し、スタッフの専門性の発展を促し、研究を行う。

- ii. 裁量権

NP は専門分野において処方が可能であるが、看護師は、いかなる場合にも処方の権利はなく、医師のみが処方できていることになっている。

- iii. 緩和ケアに関する教育

大学における緩和ケア教育では、緩和ケアは多職種での協働が重要であるため、看護師や医師などが個別に緩和ケアについて学ぶのではなく、**Multidisciplinary** 教育に焦点が当てられている。しかし、学部教育では、どこまで教育するか定められておらず、現在評価段階にある。この他、**Monash** 大学では **Palliative Care Nursing** の修士コースが設けられている。

Program of Experience in Palliative Approach (以下、**PEPA**) は、看護師、医師などの医療者に対する卒後緩和ケア教育としてオーストラリア全土で活用されている。このプログラムは、患者とその家族の緩和ケアサービスの質を高め、利用しやすくすることを目的としている。**PEPA** は、緩和ケアのアプローチにおける知識と技術を高める機会を提供し、学習者を支援する。

(4) 韓国

- i. 看護師資格

- **Advanced Practice Nurse**

APNは、看護師としての3年以上の実務経験後、大学院の教育課程を履修後、認定試験に合格しなければならない。APNの専門分野として保健、麻酔、精神、家庭、感染管理、老年、ホスピスケアなどがある。該当の分野に対する高い水準の知識・技術を持ち、自律的に医療機関及び、地域で個人や家族に高度の看護実践を提供する。また、研究、協働などの役割も担う。

- **保健診療員**

保健診療員は、韓国の農漁村部における医師不足、医療提供の不足問題を補うために導入された資格である。その資格は、看護師として臨床経験3年後、保健福祉部長官の実施する24週以上の教育を通して得られる。保健診療員は、地域の保健診療所を運営し、限られた範囲内での診療活動を行う。それには、薬剤処方、小手術などが含まれる。

ii. 裁量権

看護師は限られた範囲で看護実践を提供し、処方や検査指示などの特別な権限は持たない。一方、APN や保健診療員は薬剤処方が可能である。APN は、限られた範囲内で簡単な薬剤処方が可能であるが、実際には助産師、保健診療員のみが行っている。

iii. 緩和ケアに関する継続教育

ホスピスに関する大学院コースが設けられている。カリキュラムは、講義と実習から構成されており、講義は、薬理学、ホスピス看護、死別ケアなどで構成されている。

(5) フィリピン

i. 看護教育

10 年間の基礎教育の後、4 年間の大学教育を経て、国家試験に合格すると資格が与えられる。免許は、3 年ごとの更新が必要である。

海外移住する看護師数は年々増加傾向にあり、フィリピン国内での看護師不足、特に、優秀な人材の頭脳流出が深刻な問題となっている。看護師の84%は海外、9.9%は国公立施設、4.23%は民間施設で就労している。

ii. 裁量権

看護師は、法律の範囲内で患者の人的側面に焦点を当て、治療や食事などの補助的な役割を担っている。そのため、看護師には薬剤処方や死亡確認などの権限はない。

iii. 緩和ケアに関する継続教育

現在、ホスピス・緩和ケアに関する教育プログラムは存在しない。そのため、医師・看護師らは、金銭的・時間的に可能な場合、Asia Pacific Hospice Network と Australia の Flinders University が提供する Diploma コースに参加し、緩和ケアに関して学ぶ。

④ 受入研究者の評価

研究支援者として採用後から積極的に本研究に携わってきた。調査対象国におけるがん看護、緩和ケアに関する調査を行い、上記活動支援内容を中心に諸外国の現状を系統的にまとめ、主体的に研究を進めていた。

受入研究者 山田 雅子

研究業務実施〔中間〕報告書

1. 研究支援者氏名 野田 朋美

2. 受入研究者
所 属：慶應義塾大学医学部産婦人科学教室
職 名：専任講師
氏 名：進 伸幸
所在地：東京都新宿区信濃町 35

3. 研究支援期間
平成 19年 8月 1日 ～ 平成 20年 3月 31日

4. 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

5. 研究業務実施の概要

平成 19年 8月 1日より上記 2 の研究指導者の下において子宮体癌の集学的治療法確立に関する研究を開始した。着手後、主に以下の 2 件の研究の支援を行った。すなわち、①『子宮体癌中間および高再発危険群症例の術後補助療法における骨盤放射線外照射療法とシスプラチン主体多剤併用化学療法のランダム化第Ⅲ相試験』の論文作成への支援、②『子宮体がん再発高危険群に対する術後化学療法としての AP、DP、TC のランダム化第Ⅲ相試験』への症例登録への支援、の 2 件である。

まず①の研究は、婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構（JGOG）の子宮体癌委員会が protocol を作成し、1994 年から 2000 年にかけて JGOG 加盟 103 施設から計 475 症例の登録が行われ、子宮体癌の中間および高再発危険群症例の術後補助療法において、骨盤放射線外照射療法（40・50Gy）施行群（PRT 群）とシスプラチン（50 mg/m²）、ドキソルビシン（40 mg/m²）、サイクロフォスファミド（333 mg/m²）の 3 剤による化学療法 3 コース以上施行した群（CAP 群）における全生存（overall survival、以下 OS）率と無増悪生存（progression-free survival、以下 PFS）率を endpoints として比較検討したものである。

対象は体部筋層浸潤が 1/2 を超える I C 期から III C 期までの子宮体癌手術施行症例であり、適格基準を満たす 385 例（PRT 群 193 例、CAP 群 192 例）を解析

対象とした。手術進行期の分布は、I C 期 61.0%、II 期 13.8%、III A 期 13.0%、III C 期 11.9%であり、中間再発危険群が主体を占めていた。ITT 原則にのっとり、予後因子の単変量解析はカイ 2 乗解析、Kaplan-Meier 法、log-rank 解析によって行い、多変量解析は Cox 比例ハザード解析にて行った。5 年 PFS 率は PRT 群 83.5%、CAP 群 81.8%であり、5 年 OS 率は PRT 群 85.3%、CAP 群 86.7%であり、それぞれ有意差は認められなかった。また年齢と組織分化度（以下 G）に着目した以下の定義にて再発中間危険群をさらに低・中間危険群と高・中間危険群に分けて subset 解析を行った。すなわち、70 才未満の G1 または G2 症例を低・中間危険群とし、70 才以上または G3 である I C 期症例、または、体部筋層浸潤 1/2 を超える II 期、III A 期（腹腔細胞診陽性のみによる）の症例を高・中間危険群と定義した。この subset 解析では、低・中間危険群では PFS、OS とともに有意差を認めなかったが、高・中間危険群では、5 年 PFS 率は PRT 群 66.2%、CAP 群 83.8%であり、5 年 OS 率は PRT 群 73.6%、CAP 群 89.7%であり、PFS と OS とともに、有意に CAP 群の方が高値を示した。なお、G3 以上の重篤な有害事象は、PRT 群 1.6%、CAP 群 4.7%と低率であり、プロトコル完遂率は、PRT 群 98.9%、CAP 群 97.3%といずれも高いコンプライアンスを示した。現在までに子宮体癌の高再発危険群における術後補助療法として化学療法と放射線療法の有用性を比較検討したタンダム化比較試験は米国の研究グループから 1 編報告されているが、子宮体癌の中間危険群における術後補助療法として化学療法と放射線療法の有用性を比較検討したタンダム化比較試験は本研究が最初の報告である。特に高・中間再発危険群において化学療法群が有意に高い PFS 率、OS 率と示したことは、高再発危険群で化学療法群が有意に高い PFS 率と OS 率を示した報告と併せて、術後補助化学療法の有用性を示したものであると判断され、今後の体癌の術後補助療法の選択において高い evidence level の研究として注目されると考えられる。

以上の解析結果を *Gynecologic Oncology* 誌へ投稿し publish された (Susumu N, et al.: Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate and high risk endometrial cancer. : A Japanese Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 108: 226-233: 2008)。本研究支援者は、データ解析の一部の補助、ならびの情報収集、論文作成の支援を行なった。

②の研究は、JGOG の子宮体癌委員会が protocol を作成し、子宮体癌再発高危険群症例の術後補助化学療法として、AP 療法（ドキソルビシン 60 mg/m²、シスプラチン 50 mg/m²）、DP 療法（ドセタキセル 70 mg/m²、シスプラチン 60 mg/m²）、TC 療法（パクリタキセル 180 mg/m²、カルボプラチン AUC6）を 6 コース施行し、PFS、OS などを endpoints として比較検討するため、2006 年 11 月から登録が開始されている。現在まで 131 症例が加盟各施設から登録されており、当施設からは 12 症例を登録している。本研究支援者は、登録時に症例登録の適格性の確認、また調査票（CRF）記入のための診療録管理とデータ記入の補助、ならびにデータの確認を行い、研究を支援している。

研究業務実施〔中間〕報告書

1. 研究支援者氏名 武智 祥江

2. 受入研究者

所 属：独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 臨床研究部

職 名：臨床研究部長

氏 名：井口 東郎

所在地：愛媛県松山市南梅本町甲 160

3. 研究支援期間

平成 19 年 8 月 1 日 ～ 平成 20 年 3 月 31 日

4. 切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究

5. 研究業務実施の概要

平成 19 年 8 月 1 日より、受入研究者である独立行政法人国立病院機構四国がんセンター臨床研究部長 井口東郎先生の下において「切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究」の研究支援を開始した。

この研究の目的は、切除不能胆道がんの予後の改善を目指し、新規抗がん剤である S-1 を用いた化学療法の有用性を、ゲムシタビンを用いた化学療法とのランダム化比較試験において検証することである。切除不能胆道がんに対して延命効果を証明した標準的な化学療法は確立していないが、現在国内外において、ゲムシタビン単独療法は事実上の標準治療法として位置づけられている。これらのランダム化比較試験のうち現在最も注目されているのが、ゲムシタビン単独療法とゲムシタビンとシスプラチンの併用療法との比較で、英国では第Ⅲ相試験が、本邦ではランダム化第Ⅱ相試験が進行中である。これらの試験の結果によっては、ゲムシタビンとシスプラチンの併用療法が標準治療となる可能性がある。S-1 は本邦で開発された新しい抗がん剤であり、切除不能胆道がんに対しても第Ⅱ相試験において良好な成績が示されたことから平成 19 年 8 月に適応拡大が承認された。本研究では、最初に S-1 単独療法と S-1 とゲムシタビンの併用療法とのランダム化第Ⅱ相試験を実施し、より有用性が期待できるレジメンを慎重に選択し、続いて英国での第Ⅲ相試験後に明らかとなる標準治療法との第Ⅲ相試験を実施し、切除不能胆道がんに対する標準治療法を確立する。本年度は、最初に実施する、S-1 単独療法と S-1 とゲムシタビンの併用療法とのランダム化第Ⅱ相試験を、JCOG 試験として実施するための作業が進められた。本研究は平成 19 年 3 月に厚生労働省より承認を得られたが、これに先立って 1 月より研究班組織内で研

究計画について議論が重ねられており、プロトコールコンセプトの作成作業が開始された。審査、修正を経て、9月には JCOG 運営委員会において承認を得、現在は本研究事務局と JCOG データセンターにおいて最終プロトコールの策定に向け作業が進められている。(主任研究者の研究成果報告書より)

研究支援者は、1) JCOG 試験施設登録に伴い必要な参加申込み書類を作成するため、記載事項についての確認、整理を行った。2) 本研究打合せ会議のプレゼンテーションのため、Microsoft Office Powerpoint を使用してプレゼンテーション用スライド作成を支援した。

また、厚生労働省がん研究助成金「進行膵・胆道がんに対する標準的全身化学療法の確立に関する研究」班(主任研究者 古瀬純司先生)においても、「切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究」と同様に資料の検索やデータ整理、プレゼンテーション用スライドの作成の支援などの研究支援業務を行った。

日常業務では、受入研究者が研究や診療などの業務に専念できるよう、事務的業務全般を支援した。以下に主な業務内容を整理する。

- 1) 会議資料の作成(部数分印刷・Set など)
- 2) 講演や講義、学会発表、論文発表に必要な資料・書類・スライド等の作成などの支援(個人情報保護法の遵守に努める)
- 3) 文献や報告データなどの資料の検索
- 4) 研究に必要なカルテの借り出し手続きおよび返却手続き(医事課職員を通じて)
- 5) 診療に関わるデータについては治療内容などのデータを、ファイルを使って整理する。学会発表や論文発表などの際には必要に応じて集計作業を行う。また、CT や MRI、病理などの画像の処理。(個人情報保護法の遵守に努める)
- 6) 書類の印刷
- 7) コピー
- 8) 学術研究会・セミナーなどの準備、当日の受付や会の進行補助
- 9) 物品の調達・管理、および研究費の経理事務
- 10) 受入研究者の着手しているその他の主な研究、「がん生物像を規定するがん組織微小環境に関する研究」班(主任研究者 石井源一郎先生)や、科学技術連携施策群の効果的・効率的な推進「遺伝子・細胞治療に携わる臨床研究者育成」プログラムにおいての、資料の検索およびデータ整理、プレゼンテーション用スライドの作成の支援
- 11) 受入研究者が指導する若手医師、研究者、研究員に関わる事務補助(書類の確認や受渡し)
- 12) 関連するホームページの更新依頼(依頼原稿の作成や確認)
- 13) 電話・来客対応

- 14) FAX や郵便物の発送
- 15) 文部科学省科学研究費補助金の研究機関が行う事務（応募にかかる手続き、応募書類の取りまとめおよび提出、e-Rad（府省共通研究開発管理システム）による研究者情報の整理・更新・確認など）
- 16) 関連する掲示物の整理
- 17) 院内の研究業績の整理
- 18) その他の雑務

次年度は2年目を迎えるが、本年度の活動内容をふまえ、さらなる知識の習得に努め、「切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究」のよりよい支援活動が出来るよう、努力していきたいと思っている。

研究業務実施〔中間〕報告書

1. 研究支援者氏名 佐藤 りか

2. 受入研究者

所 属：東京学芸大学教育学部

職 名：教授

氏 名：朝倉 隆司

所在地：東京都小金井市貫井北町4-1-1

3. 研究支援期間

平成19年8月1日 ～ 平成20年3月31日

4. 研究課題

がん患者の意向による治療方法等の選択を可能とする支援体制整備を目的とした、がん体験をめぐる「患者の語り」のデータベース

5. 研究業務実施の概要

19年8月1日より上記2の研究指導者の下において、がん患者の意向による治療方法等の選択を可能とする支援体制整備を目的とした、がん体験をめぐる「患者の語り」のデータベースに関する研究を開始した。本研究は、英国 Oxford 大学において作られている DIPEx (Database of Individual Patient Experiences) をモデルに、国内の乳がん・前立腺がん患者各 50 名にインタビューを行なって、その語りの内容を映像・音声・テキストの 3 形式でデータベース化し、その一部をインターネット上に、患者や家族、医療者が自由に利用できるような形で公開することを目指している。19年度については、インタビュー調査者のトレーニング、協力者のリクルート、少人数を対象としたパイロットスタディまでを実施する計画となっている。

その中で本研究支援者は、研究を統括する事務局として、2月末に至るまでに10回を超す会議の開催業務を遂行した。19年11月23日には、東京大学弥生講堂にて、一般向け報告会として公開フォーラム「患者の語りが医療を変える Part2: “がん体験を

めぐる語り”のデータベースを作ろう！」を企画・開催し、160名を超す参加者を得た。また、本研究を遂行する上で必要な3つの委員会（乳がんと前立腺がんのアドバイザー委員会ならびに情報倫理委員会）の編成を補佐した。（別表1参照）

また、インタビュー協力者募集のためのパンフレットの作成、WEBページ（www.dipex-j.org）の構築、新聞・雑誌・TVなど各種マスメディアへ向けた広報活動、ピンクリボン・キャンペーンや患者会のイベントでのパンフレット配布などを行ったほか、国際医学情報センターの機関誌「あいみっく」への連載記事執筆、『科学技術コミュニケーション』へ投稿などを通じて、医療関係者や専門家に向けた情報発信も行なった（別表2参照）。

さらに2007年8月27日から9月5日まで、英国Oxfordにおいて、本研究で作成するデータベースのモデルとなっているDIPEXにおけるデータの収集・分析・アーカイビングの方法について調査を行ない、帰国後は調査マニュアルを作成するために、その内容について参加者で手分けをして報告をまとめた。

なお、国内患者のインタビューは、12月末から始まり、2月末までに前立腺がん患者2名、乳がん患者6名のデータを取り終える予定である。

別表1 事務局として開催準備・資料作成に関わった会議・報告会一覧

- 070817 情報倫理委員会事務局会議
- 070819 第5回調査チーム会議
- 070930 第6回調査チーム会議
- 071013 第7回調査チーム会議
- 071017 第1回情報倫理委員会（補佐）
- 071104 第2回研究班全体会議
- 071121 第2回情報倫理委員会（補佐）
- 071123 公開フォーラム「患者の語り」が医療を変える Part2 がん体験をめぐる語りのデータベースを作ろう！」
- 071124 第8回調査チーム会議
- 071202 第9回調査チーム会議
- 071209 第10回調査チーム会議
- 080119 第11回調査チーム会議
- 080122 がん臨床研究成果発表会
- 080206 第3回WEBページ作成チーム会議
- 080216 乳がんアドバイザー委員会（補佐）
- 080223 前立腺がんアドバイザー委員会（補佐）

別表2 パブリシティー一覧

<一般向け媒体>

- ・報道の現場から 第30回 DIPEX「患者の体験談データベース日本語版作成へ英国に学ぶ」 毎日メディカルジャーナル 2007年9月
 - ・「がん患者の体験活用して～語りのサイト研究プロジェクトが始動」「がん体験分かち合う患者『語り』ネット公開へ 厚労省研究班」等 共同通信配信 2007年12月～1月
- 掲載新聞：12月8日山陽新聞、12月14日宮崎日日新聞、12月18日京都新聞、12月23日信濃毎日新聞・千葉日報、12月24日河北新報、12月25日佐賀新聞、12月28日高知新聞、1月5日熊本日新聞、1月10日大分合同新聞、1月11日山形新聞、1月12日下野新聞、1月21日岐阜新聞
- ・「病気にまつわる貴重な体験談を生の声で聞けるサイトを開きます」 クロワッサン 724号 2007年12月25日発売

<専門誌・学術誌>

- ・佐藤（佐久間）りか：「患者の語り」を分析する～DIPEXの質的データに基づく学術論文に学ぶ. あいみっく Vol.28 No.1. 2007年.
- ・佐藤（佐久間）りか：治療者と患者の物語を摺り合わせる～DIPEXのウェブサイトの作られ方. あいみっく Vol.28 No.2. 2007年.
- ・佐藤（佐久間）りか：「健康と病いの語りデータベース：DIPEX-Japan」の活動について. あいみっく Vol.28.No.3. 2007年.
- ・佐藤（佐久間）りか：個人のナラティブから集合のナラティブへ～健康と病いの語りコーパスとしてのDIPEXの可能性. あいみっく Vol.28.No.4. 2007年.
- ・和田恵美子（聞き手）本誌編集室「招待席「健康と病の語り」の集積に日本でも取り組む がん患者の“生の声”をデータベース化する試み」 看護学雑誌 72号3号. 2008年2月
- ・「行ってきました 学会・研究会レポート：公開フォーラム『患者の語り医療を変える』」 スマートナース 3月号. 2008年2月
- ・佐藤（佐久間）りか・和田恵美子「“患者の語りデータベース”を活用した医療コミュニケーションの試み」 科学技術コミュニケーション 3号. 3月15日発行予定.

研究業務実施〔中間〕報告書

1. 研究支援者氏名 射場 典子

2. 受入研究者

所 属：東京学芸大学教育学部

職 名：教授

氏 名：朝倉 隆司

所在地：東京都小金井市貫井北町4-1-1

3. 研究支援期間

平成19年 8月 1日 ～ 平成20年 3月31日

4. 研究課題

がん患者の意向による治療方法等の選択を可能とする支援体制整備を目的とした、がん体験をめぐる「患者の語り」のデータベースに関する研究

5. 研究業務実施の概要

平成19年8月1日より上記2の研究指導者、東京学芸大学教育学部朝倉教授の下において、がん患者の意向による治療方法等の選択を可能とする支援体制整備を目的とした、がん体験をめぐる「患者の語り」のデータベースに関する研究に関して、主として、以下の7点について研究支援業務を行った。

1) 研究実施にあたり、研究計画書の倫理審査準備を行った。

倫理審査に向けた研究計画書案の作成、同意書類、誓約書の作成などを実施した。本研究プロジェクトのために、構成された情報倫理委員会において、調査担当者として倫理的課題への対応を報告し、助言を得て、研究の倫理的配慮の修正、同意書類の変更を行った。情報倫理委員会は、平成19年10月17日、11月22日の両日開かれた。さらに、主任研究者和田講師の所属施設である大阪府立大学看護学部倫理審査委員会における倫理審査のための準備を和田講師の指示のもとに実施した。

2) 日本におけるデータベース作成方法を検討するため、Oxford大学において、研修を受け、英国DIPEXに関する調査を実施した。

本研究のデータベースのモデルとなっているDIPEXを運営するOxford大学

primary health care department において、データ収集・分析、データベース作成、ウェブページ公開に関する研修を受け、英国におけるデータベース活用状況等の調査を行った。研修期間は、平成 19 年 8～9 月である。

その詳細は日本版調査マニュアルの基盤とした。

3) Oxford 大学における研修成果をもとに調査マニュアルを作成した。

マニュアルのおおよその構成は、以下の通りである。

I. プロジェクトについて、II. アドバイザリー委員会の設置、III. インタビュー調査の事前準備、IV. インタビュー調査の実施、V. データ分析の準備、VI. データの保存と管理、VII. データ分析、VIII. ウェブページ用の原稿作成、IX. ウェブページ制作と管理、X. データベース作成、XI. 緊急時の対応、XII. 資料

現在、VII章まで第一版の執筆が終了している。インタビューの実施に伴い、変更の必要があり、改訂を重ねる予定である。また、VIII章以降は次年度以降に計画された内容であり、今後、執筆の予定である。

4) 乳がんモジュールアドバイザリー委員会を組織し、運営した。

信頼性・妥当性の高いデータベースを作成することを目的としてアドバイザリー委員会を組織した。

乳がん医療・看護に関連する学会、研究会に参加し、乳がん医療に関わる医師、専門看護師、ならびに乳がん患者の体験や支援について研究を行っている心理社会学系研究者とコンタクトを取り、委員としての協力を求めた。さらに、乳がん体験者による患者会とコンタクトを取り、患者側の代表という立場で委員としての協力を求めた。その結果、専門医（がん専門病院、一般病院、開業医）4名、がん専門看護師2名、患者会の代表2名、心理社会学系の研究者2名の計10名の協力が得られた。

第一回乳がんモジュールアドバイザリー委員会を平成 20 年 2 月 16 日に開催し、乳がんモジュール進行状況を報告し、インタビュー協力者のリクルートに関する検討、インタビューで取り上げるべき乳がんに関する重要なトピックスの検討を行った。

5) 乳がんモジュールインタビューガイドを作成した。

主として海外の文献検索（Pub med： Breast neoplasm/cancer AND Life change events AND qualitative research）を行い、得られたトピックス（診断、セルフスクリーニング、検査、意思決定、化学療法、放射線療法、手術、ホルモン療法、治験、CAM、副作用、症状の体験、リンパ浮腫、術後疼痛症候群、サポートグループ、子どもへの対応、ストレスコーピング、再発への不安、サポートニーズ、ユーモア、コントロール感、病気の意味づけ、スピリチュアリティ、セクシャリティ、食事、長期生存者、男性乳がんなど）を参考に、インタビューガイド ver.1 を作成した。現在、実際にインタビューを実施した上で、ガイド内容を精錬し、アドバイザリー委員会において助言を得て、ver.3 改訂を行っている。

6) データベース作成のためのインタビューに協力する患者をリクルートするために広報活動を行った。

まずインタビュー協力者を募集するためのリクルート用のリーフレットの作成を行った。平成 19 年 9～10 月には、**With you in 東京～あなたとブレストケアを考える会～**、**ピンクリボンキャンペーン（東京）**においてリーフレットの配布、乳がん患者会**アイデアフォー総会**にて参加者にリーフレットの配布と呼びかけを行った。平成 19 年 11 月には、公開フォーラム「患者の語りが医療を変える part 2」の実施とフォーラムにおけるリーフレットの配布を行った。平成 20 年 1 月には、**With you in 九州～あなたとブレストケアを考える会～**において、九州地方の医師と患者会に研究参加協力を求めた。

7) 「患者の語り」データベース作成のためのインタビュー調査を実施した。

全国各地における乳がん患者の 8 名のインタビュー調査を実施した。概要として、40 代 4 名、50 代 2 名、60 代 2 名、全員が女性で、非浸潤癌、浸潤性小葉癌、浸潤性乳管癌により、温存手術、全摘術、±リンパ節郭清術、再建術、化学療法（術前・後）、放射線療法、ホルモン療法などの治療を受けた、ステージ I～IV で発症後 1 年以内から 10 年以上経った、職業あり／なし、既婚者あり／なしなどの特性を持つ体験者のインタビューを終了している。今後、乳がん、前立腺がん合わせて 100 名まで調査を実施する予定である。

研究業務実施報告書

1. 研究支援者氏名 高橋 雅美

2. 受入研究者

所 属：筑波記念病院つくば血液病センター

職 名：次長

氏 名：鞍馬 正江

所在地：茨城県つくば市要 1187-299

3. 研究支援期間

平成 19 年 9 月 1 日 ～ 平成 20 年 3 月 31 日

4. 研究課題

がん医療における医療と介護の連携のあり方に関する研究

5. 研究業務実施の概要

平成 19 年 9 月 1 日より、上記 2 の研究指導者の下において、がん医療における医療と介護の連携のあり方に関する研究を開始した。

医療と介護の両方を必要とするがん患者のケアには、病院医師・在宅医・訪問看護師・介護士等の連携や意思疎通等、医療と介護の円滑な連携が必須である。初年度の今年度は、医療と介護の連携における現状を調査し、問題点を抽出、考察するとした。

制度に関する調査

まず、現在の医療保険制度や介護保険制度について整理し、急性期医療が終了した後のがん患者に係る制度上の問題点を明らかにした。特に、在宅と施設それぞれにおける医療保険、介護保険との関係を整理し確認した。また、平成

20 年度 4 月より行われる後期高齢者医療制度や高額医療・高額介護合算制度、平成 24 年度までに病床数を削減する予定の療養病床削減計画、それに伴い受け皿化すると考えられる介護老人保健施設の医療強化等についても、制度内容や計画の流れ、変更等を確認した。

施設におけるがん医療・介護に関する実態調査

平成 19 年 10 月に、施設におけるがん患者の有無について、つくば市内の介護老人保健施設 1 施設、介護老人福祉施設（特別養護老人ホーム）5 施設に聞き取り調査を行った。それによると、継続治療が必要ながん患者の受け入れについては、介護老人福祉施設は全て受け入れ可能、介護老人保健施設は不可との回答であった。また、現在がん治療が必要な利用者が入所している施設はないという結果であった（1 施設は、過去にがん治療の必要な利用者を受け入れた経験を有していた）。介護老人福祉施設では、嘱託医の判断にもよるが基本的にがん患者は受け入れ可能である。ただし、医療依存度が高い、または提携病院では対応が不可能等、人的・費用的な面で積極的に受け入れにくい現状が見られた。

訪問看護ステーションを介した実態調査

在宅で訪問看護を受けているがん患者の実態について、平成 19 年 11 月に、茨城県看護協会に登録している 94 訪問看護ステーションを介して、その利用者にアンケート調査を行った。回答者は男性 17 名、女性 19 名、不明 2 名の計 38 名、年齢構成は 59 歳から 68 歳であった。独居は 1 名で、家族と同居している場合の主たる介護者は、妻 11 名、夫・嫁・子がそれぞれ 1 名、その他 5 名であった。そのうち現在治療中は 7 名で、治療について十分に理解できている；4 名、少し理解できている；3 名であり、使用している抗がん剤の名前を知っている；4 名、副作用への対処を知っている；3 名であった。病棟看護師から化学療法の説明を受けた者は 1 名であり、訪問看護師から受けた者は 3 名であった。また、がん治療の通院が困難である；13 名、家族の援助無しでは通院不可；18 名との回答であったが、在宅での化学療法については、希望する；10 名、希望しない；9 名となっている。

この調査によって、がん医療・介護の連携において重要な看護師間の連携が外来の部分で切れている可能性や、家族の支援無しには通院できない利用者の

存在が明らかになった。また、在宅もしくは近隣の医療施設でのがん治療を希望する利用者は半数程度であり、訪問看護や在宅での治療に対する一定のニーズがある一方で、がん治療は基本的に大規模な医療施設で受けたいという希望も見られた。

地域医療における医療施設間の患者動態と医師の意識調査

平成 19 年 10 月に、茨城県立中央病院・地域がんセンターを介して、がん患者における医療施設間の動態と地域医師の意識調査を行った。がんセンターから引き続きがん治療を依頼された地域医師のうち、積極的に患者を受け入れるとした医師と、がん以外なら可能とする医師の数はほぼ同数であった。ただし、終末期医療も含め、治療指針があればがん患者の受け入れを可能とする地域医師は約 70%との結果であった。

以上調査により、がん治療には高度の専門性が必要で、治療に伴う副作用への対応が在宅や施設での介護では困難であるという不安を、医療者・介護者・患者・家族が有しており、医療・介護の提供者と患者・家族双方に知識や運用面での不足があることが考察された。しかし、可能であれば在宅や近隣の医療施設でがん治療を受けたいという患者の希望や、治療指針があればがん患者の受け入れを可能とする地域医師の多さ等から、適切な対応指針を整えば、急性期医療を終了したがん患者が地域で治療を継続する土壌はあると考えられる。

一部のがんを除けば、外来で行われるがん薬物療法は在宅や介護施設でも十分に対応可能である。上記のような知識不足を解消するためには、適切な対応指針が必要となる。次年度以降は、化学療法および副作用対策や緩和医療をクリティカルパスなどわかりやすい形式で提示し、普及することが研究課題となる。筑波記念病院には、主に血液がん患者・家族が中心となり運営される院内患者会「こぶしの会」があり、平成 19 年度 4 月に本研究への協力を受諾している。この患者会を通じて、わかりやすいクリティカルパス作成のための助言等、患者・家族のニーズを取り入れることも可能となる。現在の医療者向けのクリティカルパスとは異なる、一般人にも理解しやすい形式でパスを統一して作成、それらを公開し、誰もが標準的ながん化学療法や緩和医療の方法を入手できるようにする。それによってがんに対する心理的抵抗感が薄れ、がん患者が医療と介護を適切に受ける土壌が養われると考えられる。

研究業務実施[中間]報告書

1. 研究支援者氏名 高田 豊

2. 受入研究者
所 属:国立病院機構 九州がんセンター臨床研究部
職 名:臨床研究部 部長
氏 名:岡村 純
所在地:福岡県福岡市南区野多目3丁目 1-1

3. 研究支援期間
平成 19 年 09 月 01 日 ～ 平成 20 年 03 月 31 日

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

5. 研究業務実施の概要

平成 19 年 09 月 01 日より、がん集学的治療財団派遣の研究支援者として、上記2の研究指導者(岡村 純 研究部部長)の下において、上記4の研究課題に関する研究支援を行っている。研究支援の目的は、成人 T 細胞白血病(ATL)に対するより優れた治療法の開発と HTLV-1 排除機構の解明に一助を為すことである。業務の内容は、申請時は、表 1 に示す 4 項目を掲げた。現在、行えている業務は 1 から 3 である。

表 1

-
1. 登録症例検体の連絡
 2. 検体の保存・整理
 3. 移植検体のキメラ解析
 4. マイナー抗原等とアロ抗原と GVL 効果の解析
-

[背景について]

ATL は日本人、特に西南部日本を中心に HTLV-1 による感染が確認されたウイルス疾病である。しかし、交通網の発達や経済活動の広がりのため、発症者は国内各所に見られている。世界的に見れば、感染者はカリブ海沿岸をはじめ、日本以外でもかなり多数が見られている。感染は乳時期母子感染によるものが大半であるが、発病は感染者の 2 - 5 % 程度で、しかも数 10 年潜伏後の壮年期以降に起こることが多い。現在までに抗癌剤による治療が行われてきたが、疾病そのものが抗癌剤に抵抗性であるため根治することが困難であり、寛解に導かれても早期の再発によりほぼ全ての患者を亡くしてきた。近年は骨髄移植法や末梢血血液幹細胞移植法が試され少数の根治状態を得られているが、50 才を超えた ATL 患者への移植治療の応用はまだ確立していない。本研究は、高齢患者への移植治療法の適用の確立と、その理論的支えとなる ATL 排除機構の学術的理解の構築である。

骨髄非破壊的血液幹細胞移植法を施行された患者の初期の造血環境では、ドナーとレシピエント由来の血液細胞が共存する、いわゆるキメラ状態があり、この状態をモニターすることで移植片の生着をモニターできる。生着までの時間についても移植治療の成功に大きな影響を与える因子でもあり、移植後は患者の定期的なキメリズム解析を行うことが重要である。移植後のよくある関連疾患として GVHD があるが、これはドナー型 T cell が宿主に反応性となる為におこる疾患であり、皮疹や消化管や肝臓の炎症が知られる。この状態と、皮疹を伴う ATL の再発との区別は困難である。本研究では、末梢血をそのまま使用してキメリズム解析を行うのではなく、単核球、CD3 陽性 T cell、CD33 陽性顆粒球に分画し解析を行い、貴重な解析ソースとしている。移植片生着後にはドナー型血液細胞が主となるが、原疾患再発時には ATL の場合、レシピエント型の T-cell の急増が見られる。GVHD の場合には、レシピエント型の T-cell の増加は見られない。また、ドナーが同腹であるためにドナー由来の原発性 ATL も考慮しなければならない。本研究の評価において再発件数は重要であり、その正誤についても十分に吟味検討されねばならない。

ATL の理解は年々進歩してきている。今後の新しい解析手法や現行値の再解析のためにも、検体の保存は重要である。本研究では、解析に使用したゲノム DNA と血液細胞が多い患者より余分な単核球を凍結保存して将来に備えることが、研究計画書の中で唱われている。

[業務について]

本業務は、移植治療が決定すると移植前血液の採取を行うことから始まる。以後、定期的な検体採取日程の連絡、採血管や必要書類の配付、検体配送の確

認、検体解析を行う。各検体はゲノム DNA をフェノール法により精製し、これを (ABI 社製、AmpFl/ STR profiler kit にて PCR 反応を行い、生じた PCR 産物を蛍光分析している。キメラ値は個人識別の特徴的なピークに基づいてドナーとレシピエント細胞の混合割合として求められ、解析完了後にこの値を各機関の担当医と研究班事務部に報告している。

本研究において登録された患者数は、現在までに 41 人であった。対象患者の分布は国立がんセンターを基幹病院にした関東エリアと、九州各県が殆どを占めている。昨年 4 月以降の新規登録は 7 件であり、そのうち移植治療の施行例は 6 件であった。本業務の中での解析件数は、長期や緊急に経過観察のためのキメリズム解析をフォローする患者も含めると、昨年 4 月以降、現時点 (2008. 2. 22 現在) までに 49 件であった。また、分担研究者、京都大学教授・松岡雅雄先生に、ATL 細胞の分子生物学的解析に関する研究のため、追加解析検体を送付した。

本業務は検体採取の段取りや到着検体の解析、解析値の報告については概ね順調に遂行されている。しかし、検体配送に伴う幾つかの問題も起こった。これは、血液細胞が生きたままの状態での輸送が必要なために時間が重要となるためである。例としてあげると、鹿児島から福岡へ来るはずの検体であったが、鹿児島県の離島である喜界島に配送されたことがあった。また別件であるが、流通の経過施設での荷物のチェックミスにより紛失し、検体が深夜になって倉庫より見つかる事態も経験した。これらは、結果、患者に再採血の負担を伴う事も生じた。絶対的な解決策はないが、検体の現在の位置を確定することが以降総ての判断に重要で被害も最小限にできるために、宅配業者との連絡を到着遅延時に早期に頻繁に対応する事を以後行うこととした。また、雪道や年末年始の宅配業者が多忙な時期の検体は到着時刻が大幅に送れたこともあり、同様に検体の到着と配送遅延には十分に気を使う事とした。

今後も、この研究支援活動を続ける。他方、表 1 に示した項目 4 の実現に向けて考案中である。研究の評価において重要な位置を占めるテーマであるが、患者遺伝子配列を明らかにするため、倫理問題等に配慮した慎重な展開をおこないたい。

業務実績報告書

1. 研究支援者氏名 釜本 晃子

2. 研究支援期間

平成19年9月1日～平成20年3月31日

3. 受入機関

名称：京都大学ウイルス研究所

所在地：京都市左京区聖護院川原53

4. 受入研究機関者

所属：京都大学ウイルス研究所感染免疫分野

職名：教授

氏名：松岡 雅雄

5. 主任研究者の研究課題

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

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成人T細胞白血病（ATL）に対する同種幹細胞移植療法の開発とそのHTLV-1排除機構の解明に関する研究課題に関し特にモレキュラーバイオロジーの分野に関する研究支援を開始した。

② 内容

研究に着手後、ATL細胞のHTLV-1のプロウイルス解析を担当し、同種幹細胞移植療法から行った奨励の腫瘍細胞から抽出したDNAを用い、PCRやDNAシーケンスなどの解析を行った。また毎日のルーチンワークとしてウイルスに感染したマウスの系統維持、マウスのジェノタイピングを行った。

研究の具体的な目的は以下の3点である。

1. プロウイルスのタイピング
2. ウィルス遺伝子の変異の有無
3. HTLV-1プロモーターのDNAメチル化

ATLというウイルスに関連した癌に対して同種幹細胞移植治療法による抗ウイルス免疫の有効性の有無を検討する際、それぞれの症例におけるプロウイルスの特徴を把握することが重要と考えられる。ATL細胞に存在するHTLV-1プ

ロウィルスのタイプと移植療法の効果を比較することによりウイルス側の因子と治療効果との関連を見出すことが目的である。同種幹移植療法に適したATL症例の特徴が分かれば、テーラーメイド医療の確立にとっても極めて有益と考えられる。

③ 成果

プロウィルスのタイピング

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

ウイルス遺伝子の変異の有無

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

HTLV-1プロモーターのDNAメチル化

ATL細胞ではHTLV-1プラス鎖のウイルス遺伝子のプロモーターである5'側のLTR領域がしばしばメチル化されウイルス遺伝子の転写が抑制されていることが知られている。移植症例におけるプロウィルスの5'LTRにおけるDNAメチル化を解析した。具体的にはb i s u l f i t e処理したDNAでPCRを行い、制限酵素で切断しそのパターンで判定を行った。結果は30%以上のDNAメチル化を認めた症例は19例中3例（15.7%）と非移植症例（28

例中19例；67.9%)と比較し低率であった。

④ 受入機関者の評価

上記研究支援者は我々の研究に深く興味をもち、任された仕事を着実にこなしており、今後の研究支援を必要としている。

受入研究者 松岡 雅雄

研究業務実施〔中間〕報告書

1. 研究支援者氏名：南陽峯淑

2. 受入研究者

所 属：NPO 法人日本乳がん情報ネットワーク

職 名：代表理事

氏 名：中村 清吾

所在地：東京都中央区明石町 11-3 築地アサカワビル

3. 研究支援期間

平成 19 年 10 月 1 日～平成 20 年 3 月 31 日

4. 研究課題

乳癌診療におけるグローバルスタンダードの導入と質的評価検討に関する研究

5. 研究業務実施の概要

平成 19 年 10 月 1 日より上記 2 の研究指導者の下において乳癌診療におけるグローバルスタンダードの導入と質的評価検討に関する研究を開始した。着手後、10 月 13 日 14 日及び、1 月 26 日、27 日におおける公開研究会運営について、招聘研究者との連絡・折衝、旅行手配、同時通訳手配など運営準備、当日運営補助などを行った。また NCCN の乳がんガイドライン、補助療法ガイドライン翻訳業務の責任者として、NCCN 側でガイドラインが更新されるたびに速やかに、それを和訳し、JCCNB の HP に掲載する業務を行った。以下に今年度の公開研究会、NCCN ガイドライン掲載について記す。

●JCCNB 国際公開研究会 2007年10月13日(土)・14日(日)

DCISの基礎と臨床への新たな展開

～境界病変・DCIS・浸潤癌の見分け方、予後予測～

開催趣旨・プログラム

近年、マンモグラフィ検診の普及や、画像ガイド下生検技術の進歩に伴い、非触知乳癌、特に非浸潤性乳管癌(Ductal Carcinoma In Situ; DCIS)が発見される割合が、わが国でも増加傾向にある。

基本的に、DCISの段階で発見されれば、リンパ節転移はもとより、遠隔転移を起こすことはほとんどなく、手術を中心とする治療で根治が期待できる。しかし、DCISには、乳管系を区域性に広く占拠するものがあり、時に部分切除が困難となり、全摘(±再建術)となることもある。また、DCISと診断するか否か判断に迷うケースも稀ではなく、Overtreatmentになる危険性もはらんでいる。

一方、基礎研究の分野では、DCIS発症のメカニズムが、形態学から分子生物学的アプローチで解明されつつあり、より確実な良悪性鑑別や予後予測、それに基づく最適な治療法の選択、発症予防へと臨床応用への期待が高まっている。

本研究会では、DCIS発症メカニズムに関して先駆的に数々の研究をされているミュンスタ大学ヴェルナー・ベッカー病理学教授をお招きして基調講演を頂くと共に、国内外の研究者と共に、実際の臨床例を交えて「DCISの発症メカニズム解明とその臨床応用」について討議する予定である。

第1日目 10月13日(土)

ガラス棟6階・会議室G602

昼食には目を加え、主に若い医師を対象としたスクール型勉強会の実務的な内容
司会:中根浩吉

- 13:00- ヴェルナー・ベッカー講演
- 14:00- 質疑応答
- 14:40- 休憩
- 15:00- ケーススタディ
- 16:30 終了
- 17:30- レセプション(ガラス棟7階「東天館」)

第2日目 10月14日(日)

ホールD7

基礎病と病理像とによる
マネージメントに関する内容
司会:中根浩吉

- 13:00- ヴェルナー・ベッカー講演
- 13:30- ブアイ・フーン・タン講演
- 14:00- 紅林淳一講演
- 14:20- 休憩
- 14:40- パネルディスカッション
- 16:30 終了

講演者紹介

ヴェルナー・ベッカー

Prof. Dr. med. Werner Böcker
ミュンスター大学教授
ゲルハルト・ドーマック癌研究所所長



専門：甲状腺・乳腺疾患および腫瘍・分子病理学専門
ミュンスター、ミュンヘン、ニューヨーク、ハンブルクにて医学を学ぶ。ハンブルク大学癌研究所にて研修。1985年にヴェストファーレン州ミュンスター大学に一般・特殊病理学の教授として招聘される。1987年以降、ゲルハルト・ドーマック癌研究所を代表する正教授となる。1988年および1989年にミュンスター大学医学部の「今年の大学教授」に選ばれる。現在はゲルハルト・ドーマック癌研究所所長を務める。病理学において数々の国際シンポジウム・学会に参加しており、「サン・アントニオ乳がんシンポジウム」で率いる研究チーム「クリストファー・ゴレンバ博士（Dr. Christopher Poremba）分子病理学責任者・医長」が乳がんの研究によって、AstraZeneca Scholar Award 賞を受賞している。
1970-83 ハンブルク大学病理学
1984-87 ハンブルク大学癌研究所 chair
1987- ミュンスター大学ゲルハルト・ドーマック癌研究所 所長

パイ・フーン・タン

Dr. Pui-Hoon Tan
シンガポール総合病院
病理科主任シニアコンサルタント



専門：病理診断
MBBS(National University of Singapore) 1986
FRCPath(Royal College of Pathologists of Australasia) 1994
FAMSI(Academy of Medicine, Singapore) 1996
MD(National University of Singapore) 2002
FRCPath(Royal College of Pathologists, United Kingdom) 2005
MIAC(International Academy of Cytology) 2005

中村 清吾

Dr. Seigo NAKAMURA
NPO 法人代表理事、聖路加国際病院
乳腺外科部長・センター長

専門：乳腺外科
1956年、東京生まれ。1982年、千葉大学医学部卒業。同年より聖路加国際病院外科にて研修。1993年から、同病情報システム室室長兼任。1997年、M.D. アンダーソンがんセンター(休かて)研修。2005年より、聖路加国際病院乳腺センター長、乳腺外科部長。日本乳癌学会専門医、同理事およびNPO法人日本乳がん情報ネットワーク理事、臨床EBM研究会代表幹事。

秋山 太

Dr. Futoshi AKIYAMA
癌研有明病院 病理診断部長

専門：乳癌
1958年生まれ。1983年福岡大学卒業。1985年癌研有明病院外科研修。1986年癌研有明病院病理診断部長研修。1988年より同病院内腫瘍研究員。1989年福岡大学大学院医学研究科卒業。1993年癌研有明病院病理診断部長、1998年主任研究員。2003年日本医科大学客員助教授、信州大学医学部非常勤講師。2004年癌研有明病院病理診断部長、日本乳癌学会 理事・評議員。

森谷 卓也

Dr. Takuya MORIYA
川崎医科大学附属病院
病理診断部長・教授

専門：診断病理学、細胞診断学、乳腺病理・婦人科病理
1959年生まれ。1983年川崎医科大学卒業。同大学附属病院病理学研修。1985年川崎医科大学大学院(形態学ウイルス感染病理学)1988年米国 George Washington 大学医学部病理学教室留学。1989年川崎医科大学病理学教室助手、講師を経て病理学部長。東北大学病院 病理学部長、新教授を経て現職。

紅林 淳一

Dr. Junichi KUREBAYASHI
川崎医科大学附属病院
乳腺甲狀腺外科部長(准教授)

専門：乳腺、甲状腺
1981年群馬大学卒業。日本乳がん学会乳腺専門医、日本外科学会外科専門医・指導医、日本がん治療学会臨床試験登録医。

武井 寛幸

Dr. Hiroyuki TAKEI
埼玉東立がんセンター
乳腺外科部長(副部長)

専門：乳がんの診断と治療、乳房温存療法、センチネルリンパ節生検
1960年群馬県生まれ。1985年自治医科大学卒、群馬大学医学部附属病院。1990年上野村豊地診療所所長を経て1993年より群馬大学医学部附属病院医員。1996年より同大学医学部講師。
1997年10月より Robert H.Lurie Comprehensive Cancer Center, Northwestern University of Medical School, Research Fellow。2001年7月より現職。

坂東 裕子

Dr. Hiroko BANDO
筑波大学大学院
人間総合科学研究科 講師

専門：乳癌/腫瘍学/分子生物学(血管新生) 研究テーマ：乳癌の早期診断と薬物療法/乳癌治療とQOL向上/乳癌の血管新生
1986年筑波大学卒業。同年都立駒込病院臨床研修医。2002年より GBF(German National Research Centre for Biotechnology) Div. Molecular Biotechnology 客員研究員。2004年より都立駒込病院医員を経て2005年5月より現職。

DCIS: Which are its precursors?

Boecker氏は、正常乳房細胞および非浸潤、浸潤乳癌細胞におけるサイトケラチン(Ck)発現の有無から、(1)正常乳房上皮にはCk5のみを発現する細胞(Ck5+)が存在するが、これがCk5/Ck8/18+細胞やCk5/SMA+細胞などを介して腺細胞(Ck8/18のみ発現)、筋上皮細胞(Ck5/14+に加えSMAなどのマーカーも発現)のいずれにも分化するprogenitor cellであること、(2)Ck5/14に対する抗体を用いた免疫蛍光染色によって、ほぼ例外なく良性細胞と悪性細胞を区別でき、従来DCISの前駆病変と考えられてきたUDHIは全くの良性細胞からなりDCISへと進行することはないこと、(3)文献的に2~10%の乳癌はCk5/14+で、その多くはハイグレードだとされるが、実際ハイグレードのDCISやG-3 ICDはCd5/14+で、一般にCk8/18も同時に発現していることなどを明らかにしてきた。

Boecker氏が支持する乳癌進行のpathway conceptによれば、low grade pathwayをとる病変はFEA、ADH、低グレードDCISおよびG1-ICDで、いずれもCk8/18+、Ck5/14-腺細

胞から分化誘導された細胞を含む。High grade pathwayをとる病変はCk5+細胞またはCk8/18+、Ck5/14-腺細胞から分化誘導された細胞を含み、前駆病変はclinging carcinoma、polymorphous typeで、これらが高グレードDCIS、G3-ICDへと進行する。そして同じpathwayをとるものは形態学的、分子遺伝学的に著しく類似(Intermediate pathwayは形態学的には病理学者でも判別が困難なことがあるがマーカーで判別可能)だという。このことはS15でVijver氏が言及した「非浸潤癌の形態学的特長は浸潤癌に進行しても維持される」という知見とも一致する。Boecker氏らは現在、乳房上皮の増殖性病変のpathway別分類に取り組んでいる。近年、乳癌やDCISがheterogeneous diseaseであるとの認識はいっそう深まっており、個別化治療の実現に向けたさまざまなアプローチが精力的に行われているが、乳癌やDCISの前駆病変を細胞生物学的に同定しようとする本研究も、その一端を担うものである。

●NCCN/JCCNB 共催国際公開研究会 2008年1月26日(土)27日(日)

薬物療法、がん緩和ケア治療

開催趣旨・プログラム

近年、乳癌の治療薬の進歩はめざましく、欧米では、死亡率の低下や、再発後の5年生存率の向上など、治療成績の向上に関する報告が相次いでいる。我が国でも、一昨年に成立し昨年施行されたがん対策基本法は、患者の視点に立った様々な政策が考えられており、癌診療の質の向上に寄与するものと期待されている。

日本乳癌情報ネットワークは、米国NCCN(National Comprehensive Cancer Network)と連携し、乳癌診療を中心に、NCCNガイドラインの翻訳及びWEBでの閲覧システムを構築し、世界の標準治療の内容を遅滞なく入手可能とした。また、日米ガイドラインの比較検討を行い、我が国のガイドライン策定における問題点と解決策を検討してきた。昨年度は、手術、放射線治療をテーマに、国際研究会を開催したが、今年は、薬物療法に関し、同様の研究会を企画した。特に、ハーセプチンなどの分子標的治療薬や新規化学療法剤の開発費は膨大であ

り、高価な薬剤費は医療費の高騰に拍車をかける要因となりつつある。有力な抗癌剤が次々と登場する中で、癌の特性や、患者個々の価値観に照らし合わせ、個別化治療をどのように展開するかということも、NCCNガイドライン策定委員と討論する予定である。また、ガイドラインの遵守率やアウトカム測定、Quality Indicatorによる質の評価(病院間の比較検討)なども今後の課題と考え、米国における現況を紹介していただく。さらに、外科医が中心の癌医療は、ついつい診断から初期治療までに焦点が当てられるが、「難民」扱いをされているのは、再発患者や、緩和ケアを必要とする患者であり、診断、初期治療、再発治療に加え、緩和ケアも一連のものとして、本プログラムを構成した。

医師のみならず、看護師、薬剤師、或いはヘルスケアプロバイダーも交えた活発な討議のもとに、患者中心の癌医療のあるべき姿が浮き彫りとなることを期待している。

プログラム 1日目 26日(土)

司会 中村清貴 (NCCN 日本乳癌情報ネットワーク代表理事、聖路が国際がん研究センター)
藤原康弘 (国立がんセンター中央病院臨床検査部長、乳癌・腫瘍内科科リーダー)

13:00 開会挨拶 田原純一朗 (NCCN 日本乳癌情報ネットワーク代表理事)

PART 1 周術期薬物療法を取り巻く最近の話題

13:10-13:40 治療選択のアルゴリズム ～NCCNガイドライン2008より～
オロチン系・モヌマブ、分子標的治療の位置づけ、併用化学療法的位置づけ
ロバート・W・カールソン (スタンフォード大学 腫瘍センター教授)

13:40-14:10 質疑応答 (パネリスト：会場の先生方)

- 14:10 – 14:40 再発リスクの評価と治療効果予測 Adjuvant online、Oncotype DX、MammaPrint
ウィリアム・J・グラディシャー (メーソウエプスタイン大学教授)
- 14:40 – 15:30 質疑応答
- 15:30 – 15:50 - 休憩 -

Part 2 医療経済からみた今後のがん治療のあり方

- 15:50 – 16:20 がん治療の質をいかに評価するか ガイドラインのアウトカム分析
ジョアン・S・マクルーア (シカゴ大学がんセンター客員教授)
- 16:20 – 16:50 がん対策基本法が目指すがん診療の将来
矢島鉄也 (厚生労働省がん政策課 癌症対策室長)
- 16:50 – 17:00 質疑応答
- 17:00 – 18:00 パネルディスカッション (全員参加)
乳がんの治療法の差をはめざましい反動、高額な薬剤費は医療費の増進に拍車をかける要因となりつつある。各種療法の対象、精度、結果に対する対応を比較検討し、さらには予測される予後と照らし合わせた経済評価もを行い、医療ガイドラインでの治療づけ等をディスカッションする

プログラム 2日目 27日 (日)

- Co-chairs: 戸井雅和 (中央大学教授)
中村清吾 (がん研究センターがん対策推進部 がん予防・検診・がん診断課長)

Part 1 再発乳がんを取り巻く最近の話題

- ロバート・W・カールソン (コロンビア大学 医療センター教授)
ウィリアム・J・グラディシャー (メーソウエプスタイン大学教授)
- 10:30 – 12:30 Treatment selection algorithm - How is Hortobagyi's algorithm changing? –
質疑応答 (同時リスト：会場の先生方)
- 12:30 – 13:15 Lunch time

Part 2 緩和ケアを取り巻く最近の話題

- 13:15 – 14:00 再発乳がんの治療へのギア・チェンジは存在するのか?
モハメド・ヨハンセブ (アムステルダム大学教授)
- 14:00 – 14:40 質疑応答 (全員参加)
- 14:40 – 14:50 統括
中村清吾 (がん研究センターがん対策推進部 がん予防・検診・がん診断課長)

● NCCN ガイドライン 2007 年度翻訳一覧

● NCCN の乳がん関連ガイドライン

- 乳癌 2008 年第 1 版 (Breast Cancer V.1.2008)
<2008.1.25>
- 乳癌リスク軽減 2007 年第 1 版 (Breast Cancer Risk Reduction V.1.2007)
<2007.6.15>
- 乳癌スクリーニング・診断ガイドライン 2007 年第 1 版 (Breast Cancer Screening and Diagnosis V.1.2007)
<2007.12.28>
- 遺伝的要因/家族歴を有する高リスク乳がん・卵巣がん症候群 2007 年第 1 版
(Genetics/Familial High-Risk Assessment:Breast and Ovarian V.1.2007) <2007.6.18>

● NCCN の補助療法に関するガイドライン

- 成人の癌性疼痛 2007 年第 1 版 (Adult Cancer Pain V.1.2007)
<2007.12.28>
- 悪心・嘔吐対策 2007 年第 1 版 (Antiemesis V.1.2007)
<2007.9.18>
- 癌および治療に伴う貧血 2007 年第 3 版 (Cancer and Treatment-Related Anemia V.3.2007)
<2007.7.15>
- 発熱および好中球減少 2006 年第 1 版 (Fever and Neutropenia V.1.2006) <2007.6.18>
- 骨髄増殖因子 2007 年第 1 版 (Myeloid Growth Factors V.1.2007)
<2007.11.22>
- 高齢者のがん治療 2007 年第 2 版 (Senior Adult Oncology V.2.2007)
<2007.5.8>
- 静脈血栓塞栓症 2007 年第 1 版 (Venous Thromboembolic Disease V.1.2007)

<2007.12.28>

上記ガイドラインが掲載されている JCCNB ホームページには、2008 年 2 月 18 日現在 57,465 件のアクセスがある。

研究業務実施〔中間〕報告書

1. 研究支援者氏名 荒木 夕字子

2. 受入研究者

所 属：国立がんセンター中央病院 第二領域外来部

職 名：小児科医長

氏 名：牧本 敦

所在地：東京都中央区築地 5-1-1

3. 研究支援期間

平成20年1月1日 ～ 平成20年3月31日

4. 研究課題

再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法
の第 I/II 相臨床試験

5. 研究業務実施の概要

平成20年1月1日（年始休業のため、実際には1月4日）より上記2の研究指導者の下において再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法の第 I/II 相臨床試験に関する研究を開始した。着手後、臨床試験プロトコールの最終化のための打合せに参加し、プロトコール冊子の最終化作業、および、症例報告書の最終化作業に貢献した。1月27日にプロトコール第1.0版を最終化して参加9施設に配布すると共に、研究実施施設である国立がんセンター中央病院の倫理審査委員会（予備調査会）に提出した。また、UMIN（大学病院医療情報ネットワーク）の臨床試験登録WEBサイトへの臨床試験情報の登録を補助した。

本臨床試験は、再発または治療不応性の小児悪性固形腫瘍に対するセカンドライン治療としての標準治療を確立するため、適応外薬剤の中で現在最も有望視されている塩酸ノギテカン（トポテカン）と既に小児悪性固形腫瘍の適応があるイホスファミドとの併用療法の用量設定および有効性・安全性評価を目的とした第 I/II 相臨床試験である。

本臨床試験の概要は以下の通りである。

目的

小児～若年成人期の固形腫瘍患者のうち、再発・増悪例に対して、トポテカン(T)とイホスファミド(I)の併用療法の用量規制毒性 (dose-limiting toxicity; DLT) の同定を行い、投与量の最大耐用量 (maximum tolerated dose; MTD) を決定し、推奨用量 (recommended dose; RD) での安全性と有効性について検討する。

試験タイプ：第 I/II 相試験

第 I 相部分：primary endpoint： MTD 決定

secondary endpoints：DLT の同定、DLT 発生割合

有害事象 (DLT によらない) の発生割合

第 II 相部分：primary endpoint： (RD で) 4 コース以上の治療を行うことができる割合

secondary endpoints：奏効割合、無増悪生存期間、生存期間、有害事象の発生割合

対象

- 1) 以下の疾患であることが組織学的に診断されている
神経芽腫、横紋筋肉腫、未分化肉腫、ユーイング肉腫ファミリー、網膜芽腫、腎芽腫、肝芽腫、骨肉腫、その他の骨軟部肉腫、髄芽腫
- 2) 1 歳以上 30 歳以下
- 3) 標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴がある
- 4) 20 コースを越える化学療法歴がない
- 5) 同種造血幹細胞移植の既往がない
- 6) 画像上増悪を認める、もしくは腫瘍関連症状がある
- 7) 21 日以内に抗悪性腫瘍薬の投与歴がない
- 8) 21 日以内に放射線照射の既往がない
- 9) 14 日以内に外科手術 (開放生検を含む) の既往がない
- 10) トポテカン投与歴がない
- 11) Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) が 0, 1, 2 のいずれか
- 12) 日常生活に支障をきたす脳高次機能の異常がない
- 13) 臓器機能が保たれている
- 14) 21 日以内にけいれん重積の既往がない
- 15) イホスファミド投与開始後 48 時間以内にけいれん重積の既往がない
- 16) 成年の場合：試験参加について患者本人から文書で同意が得られている
満 16 歳以上の未成年の場合：試験参加について患者本人および代諾者から文書で同意が得られている
満 15 歳以下の年齢の場合：試験参加について代諾者から文書で同意が得られている

治療

第 I 相試験の治療方法：

(1) 投与方法と支持療法：

イホスファミド 1 時間点滴静注後、トポテカン 2 時間点滴静注を大量輸液、メスナ併用、5HT₃ 阻害剤予防投与下で 1 日 1 回、連続 5 日間施行する、21 日間 1 コースの治療を最大 6 コースまで繰り返す。両剤の 1 回投与量は登録時の用量レベルに従う。G-CSF は予防投与する。

(2) 用量レベル：

次ページの表の用量レベルのうち、Continual Reassessment Method (CRM) 法に従い、下表の用量レベルの一つが割り付けられる。用量レベル決定のための DLT 評価は初回コースのみ行う。治療中 DLT 評価未確定例を 3 例まで許容する。また level 0 で 3 割を超える毒性が推定されたら試験中止を検討する。

用量レベル	トポテカン (mg/m ²)	イホスファミド (g/m ²)
Level 0	0.6	1.2
Level 1	0.75	1.2
Level 2	0.9	1.2
Level 3	1.1	1.2

第 II 相試験の治療方法：

第 I 相試験により決定された RD を投与量として、第 I 相試験と同様の投与方法で治療する。G-CSF の予防投与は行わない。G-CSF 予防投与以外の支持療法は第 I 相試験と同様とする。

予定登録数と研究期間

予定登録数： 35-40 例（第 I 相：約 20 例、第 II 相：15-20 例）

予定研究期間： 登録期間 2.5 年、追跡期間 1 年、総研究期間 3.5 年

PK-PD 試験

第 I 相試験施行時に、トポテカンに関する薬物動態・薬力学試験を施行する。
予定症例数は約 10 例。

今年度は、倫理審査委員会の承認が得られた後、順次、適格患者の症例登録を進めていくが、院内における登録の推進、適格性の確認、症例登録作業の補助、症例報告書記入の補助（データのダブルチェックを含む）等を行い、平成 20 年 6 月頃および 12 月頃に予定されている当該研究班の班会議の準備を支援し、会議へ出席して議論に参加する予定である。

平成19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