
平成21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

2011年

はじめに

最初に、本年3月11日に発生した東北地方の大地震・大津波と福島原発事故で被災されました皆様に対し、心からお見舞いを申し上げ、1日も早い復旧と復興を祈念申し上げます。同時に、この未曾有の災害に対し、医療支援等で尽力されておられます多くの先生方や医療従事者の皆様に対し、心から敬意を表します。しかし、この震災により、日本人の素晴らしさ(忍耐力と勤勉さ、礼儀正しさと武士道精神等)が世界に紹介され、国民、特に若者の間で「絆精神」と「助け合い精神」が芽生えたことは、未来への期待を抱かせるもので、「日本頑張れ」の声援とともに、「雨降って地固まる」的感情を抱かせてくれました。この意味で過日、EU連合のHerman Van Rompuy会長が、“The three disasters / Storms turn into a soft wind / A new, humane wind”と詠まれましたが、素晴らしい俳句と思います。

ところで、当財団も昨年11月15日に省内仕分けではあるが、後期第3弾の事業仕分けを受けた。その中で、このがん臨床研究推進事業も取り上げられ、残念ながら「事業縮小」と判定されました。仕分け人の中には、この種の事業の重要性を認識され、逆に増額すべしとの意見が聞かれましたが、評価項目の中には、増額はなく、減額、縮小、廃止というネガティブ項目のみで、結果的に昨年に引き続き、減額の一途をたどっております。これは、一重に理事長の力不足によるもので、この紙面を借りて心からお詫び申し上げます。

さて、この補助金事業は、厚生労働省の「第3次対がん総合戦略研究事業」での、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事業である。その中に、①外国人研究者招聘事業、②日本人研究者派遣事業、③若手研究者育成活用事業(リサーチ・レジデント対象)、及び④研究者支援者活用事業の4部門があり、当財団も平成18年4月よりその一端を担ってきました。かくして、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考え、今日まで全力投球してきましたが、前述の事業仕分けや公益法人の見直しで、本来、仕分けが馴染まない「教育・研究分野」にまで広がり、結果的に減額程度が増加してしまった訳です。それゆえ、海外からの招聘希望者や国外への派遣希望者には大きな失望感を与えていると心配しています。

ところで、大震災後、日本人の価値観、人生観、死生観が大きく変わってしまい、経済的にも復興資金などで、国家予算は既に破綻状態で、この分野に補助金が引き続き支給されるかは、全く不透明であります。しかし、日本の未来を信じて「頑張ろう日本」で、お互いに粉骨努力したいと思っています。

本冊子は、平成21年度に実施したがん臨床研究推進事業で、継続分を含め、外国人研究者招聘事業で2名(9、17)、日本人研究者派遣事業で1名(6、7)、若手研究者育成事業で9名(10、8)、研究支援者事業で20名(25、26)、合計32名(50、58)の業績であります(括弧内は平成20、19年度採用者数)。しかし、得られた成果を123ページ余の冊子にまとめましたが、何れも「がん臨床研究推進事業」で得られた貴重な経験が紹介されていますので是非ご一読頂き、ご批判等を賜れば幸いです。

平成23年6月吉日

財団法人 がん集学的治療研究財団
理事長 佐 治 重 豊

目 次

I 外国人研究者招へい事業

- 1 地域医療を重視した緩和医療普及のための研究……………1
オークランド大学医学部ウィリアムビーモント校、
プロビデンス病院 デトロイト医療センター
ナースプラクティショナー ローリー ボロ シュロイター
Lauri Bolo – Schreuder
千葉県がんセンター 緩和医療科部長 渡邊 敏
- 2 地域医療を重視した緩和医療普及のための研究……………7
オークランド大学医学部ウィリアムビーモント校、
プロビデンス病院 デトロイト医療センター
外科臨床教授 マイケル ジェイコブス
Michael Jacobs
千葉県がんセンター 緩和医療科部長 渡邊 敏

II 日本人研究者派遣事業

- 1 大腸癌における化学療法感受性を規定する腫瘍特異的マーカーの同定に関する研究……………13
東京医科歯科大学大学院腫瘍外科 永原 誠
(派遣先) ジョン・ウェイン がんセンター

III 若手研究者育成活用事業

- 1 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……………19
東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野 樋浦 仁
(受入研究者) 教授 八重樫 伸生
- 2 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……………26
国立成育医療センター 伊藤-清水 里美
(受入研究者) 眼科医長 東 範行
- 3 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……………31
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
- 4 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……………35
東京医科歯科大学 清水 由紀子
(受入研究者) 免疫治療学分野 教授 神奈木 真理

- 5 成人がん患者と小児がん患者の家族に対する望ましい心理社会的支援のあり方に関する研究
(H20-がん臨床-若手-023)38
 東京大学 三條 真紀子
 (受入研究者) 教授 宮下 光令
- 6 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42
 京都大学ウイルス研究所 ファン ジュン
 (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44
 国立成育医療センター研究所 田口 良子
 (受入研究者) 副所長 藤本 純一郎
- 8 “治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発”
(厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業)49
 国立がんセンター中央病院 黒澤 彩子
 (受入研究者) 造血幹細胞移植科 医長 福田 隆浩
- 9 がん医療に関するメディア報道が国民に与える影響の分析研究及び適正な医療報道のあり方の研究
(H21-がん臨床-一般-009)54
 東京大学医科学研究所 坂本 友紀子
 (受入研究者) 特任助教 松村 有子

IV 研究支援者活用事業

- 1 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57
 東北大学大学院医学系研究科 高野 かつえ
 (受入研究者) 教授 八重樫 伸生
- 2 がん領域における薬剤のエビデンスの確立を目的とした臨床研究59
 東北大学大学院医学系研究科 庄子 美紀子
 (受入研究者) 教授 八重樫 伸生
- 3 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62
 埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター精神腫瘍科 石田 真弓
 (受入研究者) 講師 和田 信
- 4 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65
 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

- 5 切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究69
 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) 臨床研究部長 井口 東郎
- 6 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72
 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
- 7 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76
 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
- 8 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84
 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
- 9 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88
 独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター・臨床研究部 高田 豊
 (受入研究者) 臨床研究部 部長 岡村 純
- 10 進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究92
 東北大学大学院医学系研究科 柴田 尚子
 (受入研究者) 教授 八重樫 伸生
- 11 神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と
 均てん化および新規診断・治療法の開発研究95
 千葉県がんセンター 村杉 るみ子
 (受入研究者) センター長 中川原 章
- 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のあり方に関する研究
 (H19-がん臨床-一般-004)99
 東北大学大学院医学系研究科 下重 紘子
 (受入研究者) 教授 宮下 光令
- 13 がん患者のQOLを向上させることを目的とした支持療法のあり方に関する研究
 (H19-がん臨床-一般-004)102
 東北大学大学院医学系研究科 保健学専攻 緩和ケア看護学分野
 (受入研究者) 高下 誌子
 教授 宮下 光令

- 14 早期消化管がんに対する内視鏡的治療の安全性と有効性の評価に関する研究
 - 粘膜下層浸潤臨床病期 I (T1N0M0) 食道がんに対する内視鏡的粘膜切除術 (EMR) と
 化学放射線療法併用療法の有効性に関する第 II 相試験: JCOG0508105
 京都大学医学研究科消化器内科学講座 中井 由起恵
 (受入研究者) 准教授 武藤 学
- 15 成人がん患者と小児がん患者の家族に対する望ましい心理社会的支援のあり方に関する研究
 (H20-がん臨床-若手-023)108
 大阪大学コミュニケーションデザイン・センター
 大阪大学大学院 人間科学研究科人間行動学講座
 医学系研究科生体機能補完医学講座 青江 智子
 (受入研究者) 助教 平井 啓
- 16 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111
 慶應義塾大学医学部産婦人科 田中 英雄
 (受入研究者) 産婦人科教授 青木 大輔
- 17 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114
 慶應義塾大学医学部産婦人科 枝 富貴子
 (受入研究者) 教授 青木 大輔
- 18 神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と
 均てん化および新規診断・治療法の開発研究118
 獨協医科大学越谷病院 小児外科 菊地 留衣子
 (受入研究者) 教授 池田 均
- 19 初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する
 多施設共同並行無作為化比較試験121
 九州大学大学院 消化器・総合外科 坂井 美樹
 (受入研究者) 教授 前原 喜彦
- 20 初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波燃灼療法の有効性に関する
 多施設共同並行無作為化比較試験123
 九州大学病院 消化器・総合外科 藤嶋 美峰子
 (受入研究者) 教授 前原 喜彦

I 外国人研究者招へい事業

地域医療を重視した緩和医療普及のための研究

1. 招聘された外国人研究者

国名：米国

所属：Oakland University William Beaumont School of Medicine,
Providence Hospital, Detroit Medical Center, Michigan
Nurse Practitioner

オークランド大学医学部ウィリアムビーモント校、プロビデンス病
院 デトロイト医療センター
ナースプラクティショナー

氏名：Lauri Bolo-Schreuder

ローリー ボロシュロイダー

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 緩和医療科部長

氏名：渡邊 敏

3. 招へい期間

平成 21 年 9 月 13 日-22 日 (10 日間)

4. 研究活動の概要

9 月 13 日に来日した。14 日は千葉県がんセンターにおいて同時に来日した
マイケル ジェイコブス医師を交え、千葉県がんセンターや千葉大学の医
師、看護師らと「地域連携を重視した緩和医療普及のための研究会」打ち
合わせを行った。

9 月 15 日は千葉県の亀田病院において、プロビデンス病院デトロイ
ト医療センターにおけるがん外科治療再発患者の緩和医療、に関して講演
を行った(参会者 60 名)。

9 月 16 日は千葉県がんセンターにおいて、同じテーマによる発表を行い、
同時に発表したマイケル ジェイコブス医師を交えて、緩和医療における
医師と看護師の役割分担について総合討論を行った (参会者 100 人)。

9 月 17 日は千葉大学医学部において、同じテーマによる発表を行い、同時

に発表したマイケル・ジェイコブス医師や医師、看護師を交えて、緩和医療における医師と看護師の役割分担について総合討論を行った（参会者 100 人）。

9月18日は千葉県がんセンターにおいて、19日予定のシンポジウムの打ち合わせを行った。

9月19日は千葉市幕張のアパホテルにおいて「地域連携を重視した緩和医療普及のための研究会」に参加し、同じテーマによる講演を行い、マイケルジェイコブス医師や日本の医師や看護師などと総合討論を行った（参会者 200 人）。

5. 共同研究課題の成果

本研究の目的は、治療の早期から緩和医療を取り入れ、患者さんが住み慣れた自宅で苦痛無く過ごすことができる体制を構築することである。このためには1) がん治療を提供する施設の改革。2) 在宅医や訪問看護師による緩和医療提供とスキルアップ。3) 患者・家族の緩和医療に対する理解、の3点の問題点が抽出され、平成18年から20年までの厚生労働科学研究費補助金による研究「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」において、それらの問題点の解決に向けての取り組みを行ってきた。21年度は、厚生労働省がん臨床研究課題による「がん患者に対する緩和ケアの提供体制を踏まえた在宅医療への移行に関するバリアの分析とその解決策に関する研究」によりさらに問題解決に向けて取り組んでいるところである。がん治療施設側については、治療の早期からの緩和医療の提供体制の整備、在宅医との連携体制の整備と良質化が推進された。千葉県がんセンターにおいては、在宅支援センターを緩和ケア病棟に置き、専属ナースを在宅医療のコーディネーターとして関わるようにした。次に緩和医療科の外来をがん化学療法や放射線療法部門と並診とした。また治療のため入院中の患者や外来治療中の患者に対して、緩和ケアチームを発足させて充実させ、チーム内のがん看護専門看護師、緩和ケア認定看護師、薬剤師などにトリアージ機能を具備させた。日本においてははすべて医師の指示が無くては必要な医療行為は行えず、医師の過重労働をどのように軽減させるかが喫喫の課題である。在宅医に関しては「千葉県在宅医懇話会が組織化され、在宅医の教育研修やメールによる在宅緩和医療連携なども推進されつつある。しかし訪問看護師や他職種との連携はまだ不十分であり、特に在宅医や看護師のマンパワーや技術力の不足が大きな問題点となっている。さらに一般在宅医のがんの緩和医療に対する理解不足により、急変時の対応に危惧を抱いて、がんの在宅医療に参入しないのも問題点である。一般患者や家族はさらに不安が強く、施設内療

養や施設内死亡を志向する方が圧倒的に多いのが実情である。しかし実際には、疼痛コントロールケアなど適切な緩和医療をうけているがん患者さんでは、終末期を迎えても特別な医療は必要とせず、急変時の搬送よりは静かな看取りになることが多い。緩和医療は在宅のほうがより質の高い医療が提供できるのである。在宅緩和医療に対する誤解を解くために一般市民を対象とした公開講座などをおこなっているが、まだ大きな問題として残っている。このような日本の在宅緩和医療の状況から、アメリカの研究者を招へいして、アメリカにおける緩和医療と在宅医療の実情、医師と看護師がどのような役割分担しながら、チームとして在宅緩和医療を推進しているか知り、日本における今後の発展の方向を考えることが重要と考えた。そのために、オークランド大学医学部ウィリアムビーモント校、プロビデンス病院 デトロイト医療センター外科臨床教授のマイケル ジェイコブス医師と、同じ病院でNPとして働くローリー ボロシュロイダー看護師を招へいし、日本の腫瘍内科医、腫瘍外科医、がん専門看護師、化学療法認定看護師、緩和医療認定看護師、一般看護師などと、日米の現状とこの領域における発展の方向について意見交換をした結果、重要な今後の示唆を得ることができた。

NPは急性期や慢性期の患者の診断と治療を行う職種であり、1965年にコロラド大学でスタートして以来40年以上の歴史があり、アメリカでは2009年に13万近いNPが、国家資格として働いている。NPは治療方針の決定に参加し、必要な診断をオーダーしたり、仲介し、薬を処方し、必要な患者ケアをする。さらには重要なことは、患者や家族の教育や相談にのる事も、主な業務であり、基本的立場は患者の支持者であることである。

プロビデンス病院では肝胆膵外科医であるマイケル ジェイコブス医師の診察には必ずNPであるローリー看護師が立ち会い、診断がついた後の治療方針の説明などインフォームドコンセントにも必ずNPが同席する。そしてNPを中心とした看護チームが積極的に入院前から患者や家族と連絡を取り合い、患者の性格や家庭環境まで把握していた。当初からアメリカではNPは国家資格であり、その権限は大きく、医師は患者のケアに関してはほぼNPに任せていることが分かった。特に在宅ケアに関する患者家族教育や相談にのる事は徹底して行われており、在宅医療や在宅医とのかかわりのほぼすべてをNPが行っていた。

日本では、NPという国家資格が無い以上、日本式のやり方で在宅緩和医療を推進すべきであるが、かかる点に関して貴重な示唆を得た。すなわち、電子カルテ上でクリニカルパスを整備し、医師の指示のもと専門看護師や認定看護師に役割分担をさせることにより、より良い緩和医療の提供が可能であると思われた。しかし患者の家族教育に関しては、日本ではその重要性はあま

り認識されていなかったが、本共同研究により在宅緩和医療の推進には患者の家族の教育こそ重要であるとの貴重な示唆を得た。本共同研究までは、緩和医療に対する理解を得るには、広く国民への啓蒙活動が必要であると考え千葉県がんセンターでも、そのような企画を多く行ってきた。しかし本研究により、日常臨床の中で個々の患者さんのご家族をきちんと教育啓蒙することこそが大事であるということ、アメリカの研究者から教わった。この積み重ねによりはじめて国民に広く在宅緩和医療の意義を理解していただけるものと確信した。プロビデンス病院では、医師が基本方針と、手術や化学療法などの説明をするが、繰り返しの説明や、補足説明はすべてNPの仕事である。NPは10年という豊富な看護経験に加え、診断学、診察学、薬理学、等と多くの医学的状況におけるマネージメントを集中的に学んだ看護師に与えられる国家資格である。プロビデンス病院は365ベッドの病院と200ベッドの第二病院を有し、全米トップ100にランクされる病院である。そこに22名のNPが働いている。ホスピス専門NPもいるが、ローリー看護師は肝胆膵チーム所属のNPで、患者の終末期や在宅ケアにも関わっている。一般看護師、医師、病院職員、そして患者さんやその後家族のすべてから感謝され、必要であると認識されている。それは特に、患者や家族との関係において、NPの役割が重要だと理解できたのが、本共同研究の最大の成果である。365床プロビデンス病院で1000のスタッフが働いており、日本とは全く異なるスタッフの多さである。その中でもNPが必要不可欠であるという認識は、アメリカ医療の基礎体力を思い知らされた。今回の共同研究では、アメリカの在宅医がどのように在宅緩和医療に関わりあっているかは、明らかにできなかった。しかしこのNPの制度があるため、患者ケアの質が向上し、在院日数が減り入院単価が上がり経営効果があり、患者や家族が満足し、医師が満足しているという結論であった。

日本にこのNPの制度をそのまま持ち込むことはできないが、患者家族の教育が最重要であることがわかったので、患者家族担当看護師を、がん専門病院に置けば、在宅緩和医療に対する多くの国民が抱いている誤解も解け、患者も安心して在宅緩和医療を受けられと思われる。さらに国が推進しようとしている地域連携パスの中に、在宅緩和医療がうまく構築できれば、業務が過剰になっている医師の負担も減るのではないかと考えられた。

6. 成果の評価

研究会の参加者は、厚生労働省「がん臨床研究」渡辺班（課題名：がん患者に対する緩和ケアの提供体制を踏まえた在宅医療への移行に関するバリアの分析とその解決策に関する研究）の研究施設や、千葉県がん診療連携拠点病

院の医療従事者である。また、本研究会の前後には、千葉県並びに周辺の施設にて講演、医療現場の視察、医療者との意見交換が行われた。

多くの施設で、アメリカの腫瘍医師と NP の役割を知ることができ、特に在宅緩和医療の推進には、専門の役職をおいての患者家族への十分な説明と教育こそが大事であることが認識された。本共同研究により、アメリカにおけるチーム緩和医療を学び、各施設でのよりよい緩和医療提供に向けての課題が明らかになった。その課題に沿って、それぞれの施設が、電子カルテのクリニカルパスの中で緩和医療提供するチーム連携システムを構築できれば、緩和医療の質が向上し、日本の現状にあった在宅緩和医療がさらに推進されるものと確信した。

主任研究者 千葉県がんセンター 緩和医療科部長 渡邊 敏

7. 外国人研究者のレポートは別紙のとおり

The Role of the Nurse Practitioner and the Terminally Ill Patient Population at Providence Hospital

Lauri E. Bolo-Schreuder, MSN, ACNP

Nurse Practitioners have been providing care for over 40 years in the United States, in many different settings and arenas. Providence Hospital, is a 365 bed, community based hospital located in metropolitan Detroit that started utilizing nurse practitioners in 1999. Providence Hospital currently employs twenty-two nurse practitioners working in several specialty areas, including orthopedics, cardiology, pulmonary, neurology, vascular surgery, and surgical oncology. Nurse Practitioners bring a different angle to patient management and are an essential component of the healthcare team. Nurse Practitioners who practice at Providence Hospital have demonstrated successful outcomes in continuity of patient care, decreased length of stay, and enhanced multidisciplinary collaboration. In the area of Hepato-Pancreato-Biliary (HPB) disease, the use of a nurse practitioner has been shown to be a valuable component of a successful service line. As a result of including a nurse practitioner on the HPB service at Providence Hospital, there has been a decrease in patient length of stay, an increase in patient and physician satisfaction, improved pain control and enhanced patient and family education. Nurse practitioners have also been shown to be effective as navigators for cancer patients, ensuring that their health care experience is the as smooth and seamless as possible.

The value of a nurse practitioner is essential in the management of terminally ill patients and the end of life issues that surround this patient population. The nurse practitioner is vital in facilitating comprehensive and compassionate care of the patients and families who are dying and living with incurable conditions, such as cancer. A nurse practitioner provides support by helping to identify what is important to the patient and the family. The advanced knowledge and clinical skills that the nurse practitioner possesses is utilized to provide pain management, symptom control and coordination of care within a multidisciplinary approach to ensure that the goals created by the patient and family are achieved. Providence Hospital has a Palliative Care Program which provides care to both the hospitalized patient as well as the patient at home. Since the implementation of a nurse practitioner on the service, the number of patients seen annually has dramatically increased from 300 consults in 2006 to over 800 patient consults during 2008. The need for advance practice nurses to partner with the medical profession to aid in addressing the physical, emotional and spiritual needs of the terminally ill is evident.

地域医療を重視した緩和医療普及のための研究

1. 招聘された外国人研究者

国名：米国

所属：Oakland University William Beaumont School of Medicine,
Providence Hospital, Detroit Medical Center, Michigan

Professor of Surgery-Clinical

オークランド大学医学部ウィリアムビーモント校、プロビデンス病
院 デトロイト医療センター

外科臨床教授

氏名：Michael Jacobs

マイケル ジェイコブス

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 緩和医療科部長

氏名：渡邊 敏

3. 招へい期間

平成 21 年 9 月 13 日-22 日（10 日間）

4. 研究活動の概要

9 月 13 日に来日した。14 日は千葉県がんセンターにおいて同時に来日したローリー ボロシュロイダー氏を交え、千葉県がんセンターや千葉大学の医師、看護師らと「地域連携を重視した緩和医療普及のための研究会」打ち合わせを行った。

9 月 15 日は国立がんセンター東病院において、プロビデンス病院デトロイト医療センターにおけるがん外科治療再発患者の緩和医療、に関して講演を行った(参会者 80 名)。

9 月 16 日は千葉県がんセンターにおいて、同じテーマによる発表を行い、同時に発表したローリー ボロシュロイダー氏を交えて、緩和医療における医師と看護師の役割分担について総合討論を行った (参会者 100 人)。

9月17日は千葉大学医学部において、同じテーマによる発表を行い、同時に発表したローリー ボロシュロイダー氏や医師、看護師を交えて、緩和医療における医師と看護師の役割分担について総合討論を行った（参会者100人）。

9月18日は千葉県がんセンターにおいて、19日予定のシンポジウムの打ち合わせを行った。

9月19日は千葉市幕張のアパホテルにおいて「地域連携を重視した緩和医療普及のための研究会」に参加し、同じテーマによる講演を行い、ローリー ボロシュロイダー氏や日本の医師や看護師などと総合討論を行った（参会者200人）。

5. 共同研究課題の成果

本研究の目的は、治療の早期から緩和医療を取り入れ、患者さんが住み慣れた自宅で苦痛無く過ごすことができる体制を構築することである。このためには1) がん治療を提供する施設の改革。2) 在宅医や訪問看護師による緩和医療提供とスキルアップ。3) 患者・家族の緩和医療に対する理解、の3点の問題点が抽出され、平成18年から20年までの厚生労働科学研究費補助金による研究「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」において、それらの問題点の解決に向けての取り組みを行ってきた。21年度は、厚生労働省がん臨床研究課題による「がん患者に対する緩和ケアの提供体制を踏まえた在宅医療への移行に関するバリアの分析とその解決策に関する研究」によりさらに問題解決に向けて取り組んでいるところである。がん治療施設側については、治療の早期からの緩和医療の提供体制の整備、在宅医との連携体制の整備と良質化が推進された。千葉県がんセンターにおいては、在宅支援センターを緩和ケア病棟に置き、専属ナースをおいて在宅医療のコーディネーターとして関わるようにした。次に緩和医療科の外来をがん化学療法や放射線療法部門と並診とした。また治療のため入院中の患者や外来治療中の患者に対して、緩和ケアチームを発足させて充実させ、チーム内のかん看護専門看護師、緩和ケア認定看護師、薬剤師などにトリアージ機能を具備させた。日本においてはすべて医師の指示が無くては必要な医療行為は行えず、医師の過重労働をどのように軽減させるかが喫喫の課題である。在宅医に関しては「千葉県在宅医懇話会が組織化され、在宅医の教育研修やメールによる在宅緩和医療連携なども推進されつつある。しかし訪問看護師や他職種との連携はまだ不十分であり、特に在宅医や看護師のマンパワーや技術力の不足が大きな問題点となっている。さらに一般在宅医のがんの緩和医療に対する理解不足により、急変時の対応に危惧を抱いて、がんの在宅医療に参

入しないのも問題点である。一般患者や家族はさらに不安が強く、施設内療養や施設内死亡を志向する方が圧倒的に多いのが実情である。しかし実際には、疼痛ケアなど適切な緩和医療をうけているがん患者さんでは、終末期を迎えても特別な医療は必要とせず、急変時の搬送よりは静かな看取りになることが多い。緩和医療は在宅のほうがより質の高い医療が提供できるのである。在宅緩和医療に対する誤解を解くために一般市民を対象とした公開講座などをおこなっているが、まだ大きな問題として残っている。

このような日本の在宅緩和医療の状況から、アメリカの研究者を招へいして、アメリカにおける緩和医療と在宅医療の実情、医師と看護師がどのような役割分担しながら、チームとして在宅緩和医療を推進しているか知り、日本における今後の発展の方向を考えることが重要と考えた。そのために、オークランド大学医学部ウィリアムビーモント校、プロビデンス病院 デトロイト医療センター外科臨床教授のマイケル ジェイコブス医師と、同じ病院でNPとして働くローリー ボロシュロイダー看護師を招へいし、日本の腫瘍内科医、腫瘍外科医、がん専門看護師、化学療法認定看護師、緩和医療認定看護師、一般看護師などと、日米の現状とこの領域における発展の方向について意見交換をした結果、重要な今後の示唆を得ることができた。

NPは急性期や慢性期の患者の診断と治療を行う職種であり、1965年にコロラド大学でスタートして以来40年以上の歴史があり、アメリカでは2009年に13万近いNPが、国家資格として働いている。NPは治療方針の決定に参加し、必要な診断をオーダーしたり、仲介し、薬を処方し、必要な患者ケアをする。さらには重要なことは、患者や家族の教育や相談にのる事も、主な業務であり、基本的立場は患者の支持者であることである。

プロビデンス病院では肝胆膵外科医であるマイケル ジェイコブス医師の診察には必ずNPであるローリー看護師が立ち会い、診断がついた後の治療方針の説明などインフォームド・コンセントにも必ずNPが同席する。そしてNPを中心とした看護チームが積極的に入院前から患者や家族と連絡を取り合い、患者の性格や家庭環境まで把握していた。当初からアメリカではNPは国家資格であり、その権限は大きく、医師は患者のケアに関してはほぼNPに任せていることが分かった。特に在宅ケアに関する患者家族教育や相談にのる事は徹底して行われており、在宅医療や在宅医とのかかわりのほぼすべてをNPが行っていた。

日本では、NPという国家資格が無い以上、日本式のやり方で在宅緩和医療を推進すべきであるが、かかる点に関して貴重な示唆を得た。すなわち、電子カルテ上でクリニカルパスを整備し、医師の指示のもと専門看護師や認定看護師に役割分担をさせることにより、より良い緩和医療の提供が可能である

と思われた。しかし患者の家族教育に関しては、日本ではその重要性はあまり認識されていなかったが、本共同研究により在宅緩和医療の推進には患者の家族の教育こそ重要であるとの貴重な示唆を得た。本共同研究までは、緩和医療に対する理解を得るには、広く国民への啓蒙活動が必要であると考え千葉県がんセンターでも、そのような企画を多く行ってきた。しかし本研究により、日常臨床の中で個々の患者さんのご家族をきちんと教育啓蒙することこそが大事であるということ、アメリカの研究者から教わった。この積み重ねによりはじめて国民に広く在宅緩和医療の意義を理解していただけるものと確信した。プロビデンス病院では、医師が基本方針と、手術や化学療法などの説明をするが、繰り返しの説明や、補足説明はすべてNPの仕事である。NPは10年という豊富な看護経験に加え、診断学、診察学、薬理学、等と多くの医学的状況におけるマネジメントを集中的に学んだ看護師に与えられる国家資格である。プロビデンス病院は365ベッドの病院と200ベッドの第二病院を有し、全米トップ100にランクされる病院である。そこに22名のNPが働いている。ホスピス専門NPもいるが、ローリー看護師は肝胆膵チーム所属のNPで、患者の終末期や在宅ケアにも関わっている。一般看護師、医師、病院職員、そして患者さんやそのご家族の全てから感謝され、必要であると認識されている。それは特に、患者や家族との関係において、NPの役割が重要だと理解できたのが、本共同研究の最大の成果である。

365床のプロビデンス病院では1000人のスタッフが働いており、日本とは異なるスタッフの多さである。その中でも22人のNPが必要不可欠であるというアメリカ医療の基礎体力を思い知らされた。今回の共同研究では、アメリカの在宅医がどのように在宅緩和医療に関わりあっているかは、明らかにはできなかった。しかしこのNPの制度があるため、患者ケアの質が向上し、在院日数が減り入院単価が上がり経営効果が上がり、患者や家族が満足し、医師が満足しているという結論であった。

日本にこのNPの制度をそのまま持ち込むことはできないが、患者家族の教育が最重要であることがわかったので、患者家族担当看護師を、がん専門病院に置けば、在宅緩和医療に対する多くの国民が抱いている誤解も解け、患者も安心して在宅緩和医療を受けられと思われる。さらに国が推進しようとしている地域連携パスの中に、在宅緩和医療がうまく構築できれば、業務が過剰になっている医師の負担も減るのではないかと考えられた。

6. 成果の評価

研究会の参加者は、厚生労働省「がん臨床研究」渡辺班（課題名：がん患者に対する緩和ケアの提供体制を踏まえた在宅医療への移行に関するバリアの

分析とその解決策に関する研究)の研究施設や、千葉県がん診療連携拠点病院の医療従事者である。また、本研究会の前後には、千葉県並びに周辺の施設にて講演、医療現場の視察、医療者との意見交換が行われた。

多くの施設で、アメリカの腫瘍医師と NP の役割を知ることができ、特に在宅緩和医療の推進には、専門の役職をおいての患者家族への十分な説明と教育こそが大事であることが認識された。本共同研究により、アメリカにおけるチーム緩和医療を学び、各施設でのよりよい緩和医療提供に向けての課題が明らかになった。その課題に沿って、それぞれの施設が、電子カルテのクリニカルパスの中で緩和医療提供するチーム連携システムを構築できれば、緩和医療の質が向上し、日本の現状にあった在宅緩和医療がさらに推進されるものと確信した。

主任研究者 千葉県がんセンター 緩和医療科部長 渡邊 敏

7. 外国人研究者のレポートは別紙のとおり

The Value of Home Health Care and Palliative Medicine in Surgical Oncology

Michael Jacobs, MD, FACS, FICS

Professor of Surgery-Clinical

William Beaumont Oakland University School of Medicine

Michigan, USA

Imagine undergoing a major lifesaving procedure for which you know little about and getting sent home with only a sheet of instructions. Most patients and care givers would surely be overwhelmed. The continuation of health care beyond the acute setting, therefore, is perhaps the most critical phase in postoperative/postinterventional cancer patient management. This continuum of care should begin prior to the hospitalization to facilitate postoperative outcomes and to improve the patients and families understanding of the process. Moreover, midlevel providers may act as a patient surrogate or liaison, further bridging the gap between surgeon, patient/family, and home health care provider through communication and education.

Although we have encountered a time of financial and economic difficulties in the fields of surgery and medicine, we must remember that the patients comfort should come first. All surgeons face issues of judicious use of supplies and equipment, length of stay, and maintaining efforts at low morbidity. As pressure to reduce cost and improve outcomes increases, we must consider a look outside of the operating room. Surgeons are accustomed to control and in fact, surgery is nothing more than a controlled trauma. When the patient is dismissed from the hospital, however, our control of problems is substantially lessened. Patients are intuitively at an increased risk for problems during this period of postoperative recovery, which I will arbitrarily suggest ranges from one to four weeks. During this phase patients are likely: Adjusting to pain; Mobility issues; New or adjusted medications; Complications from surgery; Dietary changes; and Loss of independence. Certainly the list goes on and is variably per patient and surgery type. Nonetheless, wouldn't it be great to discharge a patient home knowing that he or she will receive a continuum of care based upon multidisciplinary discussions. From a surgeon's perspective, this simple manipulation in postoperative care expectations can mean the difference between a good or bad outcome or even a delay in much needed adjuvant therapies.

In my surgical oncology clinic, we have embraced the functions of a nurse practitioner (NP) whose specific interests are geared for hepato-pancreato-biliary surgery. In that role, the NP provides additional preoperative counseling, inpatient management and maintenance of pathways, and serves as a liaison between surgeon, patient/family, and outpatient caregivers, such as home health care nurses. The value is indisputable and if nothing else has certainly improved both surgeon and patient satisfaction with care.

In summary, postoperative care of the patient is a substantial component to the field of surgery. A well-conducted surgery may be futile without the appropriate education of patients, their families, and outpatient health care providers. A properly trained health care provider, such as a nurse practitioner, can facilitate quality of cancer care as a part of a multidisciplinary team. The role is critical to the surgical oncologist.

Ⅱ 日本人研究者派遣事業

大腸癌における化学療法感受性を規定する 腫瘍特異的マーカーの同定に関する研究

1. 派遣研究者

所属・職名：東京医科歯科大学大学院腫瘍外科
氏名：永原 誠

2. 派遣先および研究指導者

国名：アメリカ合衆国
所在地：2200 Santa Monica Blvd., Santa Monica, CA
カリフォルニア州サンタモニカ市サンタモニカブルバード 2200
名称：John Wayne Cancer Institute
ジョン・ウェイン がんセンター
職名：分子腫瘍学 教授
氏名：Dave S. B. Hoon
デイヴ・フーン

3. 主任研究者

所属・職名：国立がんセンター中央病院 大腸外科 特殊病棟部長
氏名：森谷 亘皓

4. 派遣期間

平成 21 年 7 月 6 日～平成 22 年 1 月 15 日（196 日間）

5. 研究活動の概要

ジョン・ウェインがんセンターは、アメリカ合衆国カリフォルニア州サンタモニカ市のほぼ中心部に位置し、アメリカ国内にある大学が有する様々な研究施設に比べると施設規模としては小さいように見えますが、すぐ隣のロサンゼルス市にありますカリフォルニア大学に併設する研究施設と同様に、アメリカ国内において分子生物学研究の最先端をリードする研究施設です。このがんセンターにおいて、半年間大腸癌における化学療法感受性を規定する腫瘍特異的マーカーの同定に関する研究を行うため、赴任させていただきました。

ジョン・ウェインがんセンターを母体とする分子腫瘍学教室の教授であるデイヴ・フーン氏は、大腸癌をはじめとする各種の消化器癌、そして乳癌や皮膚癌など様々な癌腫の微小転移診断における世界的に高名かつ先進的な研

究者であると同時にその分野において世界的権威者でもあります。同研究室では、様々な癌の研究を行っており、アメリカ国内をはじめ世界各地の研究施設と共同研究を行っており、世界的レベルの研究活動を間近で体験することができました。アメリカ国内をはじめ世界各地の施設から集められた検体を用いて、様々な種別における担癌患者の腫瘍部から抽出した DNA, RNA の解析を網羅的に行うことによって、様々な癌腫において個々の腫瘍における分子生物学的プロファイリング解析を行っています。これらの分子生物学的プロファイルを基にして、個々の患者における腫瘍特異的なマーカーを抽出・同定するとともに、その分子が如何に癌と係わり合いを持つかについて機能解析を行っています。さらに現在研究室では、担癌患者の腫瘍部や間質部におけるエピジェネティックな変異、つまり DNA のメチル化、ヒストン修飾、クロマチン構造変換による転写と癌化の関係に注目し、様々な腫瘍における癌化プロセスの解析および転移や予後を予測する因子としてのエピジェネティック機構を研究しています。また、担癌患者の血液や骨髄を経時的に採取し腫瘍特異的なマーカーの数値変動を測定することによって、微小転移や再発の有無や担癌患者の予後を規定する因子としての役割を担う腫瘍特異的なマーカーの開発といった研究を行っています。また、研究室では、実験手法の改良にも積極的に取り組んでおり、改良点を組み入れた新たな実験方法を確立し、常に世に配信しています。

デイヴ・フーン教授の研究室には、数多くの高精度な実験設備が整っており、また DNA 等を取り扱う部屋、RNA 等を取り扱う部屋、免疫染色を行う部屋、細胞培養室、様々な実験機器の部屋と各項目ごとに分かれて配置されており、個々の実験を行う上で適した環境が整えられています。研究室には、専門的な知識を持つ specialist とよばれる研究員が働いており、昼夜を問わず研究活動に勤しんでいます。赴任当初より彼らの指導を仰ぎながら、検体の取り扱いを始め、実験手法、実験機器の取り扱いや試薬の取り扱いを専門的に学ぶことができました。指導項目は多岐にわたり、各々の項目が大変機能的にまとめられており、それぞれの項目を specialist たちが、分担して丁寧に指導してくださりました。実験を進める上でどのような実験からどのような結果が導き出され、次の実験にいかに関与するかを詳しく講義してくださり、また様々な解析ソフトを用いて最適な実験条件を選び出しそして準備してくださり、スムーズに実験を行うことができました。日本で行ってきた手法とは、異なるところもあり、はじめは戸惑うこともありましたが、時間をかけて説明してくださり、実験方法の再確認と実験から得られる結果の解析方法など専門的知識を高めることができました。派遣当初、最先端の癌と epigenetics の研究内容の現状を把握するため、デイヴ・フーン教授から直接ご指導をいただき、勉強させていただきました。また、同研究室に設置

されている epigenetics 研究解析機器 (SEQUENOM、CEQ8000 等) の仕組みやメチル化の解析までのプロセス、実験結果の解析方法を指導していただき、癌と epigenetics の関係を理解する上で非常に役に立ったのと同時に、最先端の研究内容を目の前で見ることができ専門的知識を高めることができ、さらに最先端の解析を実際に体験することができました。私が、同研究室に来て癌と epigenetics に関する分野の review をまとめる好機をいただき、専門書：仮題 Hormone and Cancer において Sex Hormone Receptors and Epigenetics in Breast Cancer と題する book chapter の中で、癌と epigenetics に関する項目を担当させていただくことができました。

大腸癌における化学療法感受性を規定する腫瘍特異的マーカーの同定に関する研究を進める上で、直接指導して下さったのがデイヴ・フーン教授でありました。何度も個別に面会する機会をいただき、また時には研究員を交えて実験の具体的な内容を決めることから実験の手法や進め方についてコメントをいただくことができ、実験を進める上で必要な資料の提供および研究助手の提供をして下さりました。同研究室には多くの fellow 達が在籍しており、実験を進める上で様々な質問に丁寧に答えてくださり、また適切なアドバイスをいただくことができました。実験の進め方や実験方法において、貴重な時間を割いて説明や話し合う機会を設けていただいたり、彼らが行っている実験を実際に拝見することができ、大変有意義な経験ができたと思います。また私自身の研究を進める上で、必要不可欠なのが大腸癌の検体の入手でありました。各検体の取り扱いは、NIH (アメリカ国立衛生研究所、National Institutes of Health) の指導のもと倫理面への配慮から厳重に管理されており、検体の取り扱いはもとより保管庫への立ち入りも厳しく制限されていました。研究所へ赴任する前から NIH が提供する研究者の心得ともいうべく Human Participant Protections Education for Research Team の講義を習得しておく必要があり、研究室で仕事を始める前に習得済み証明書の提出が義務づけられていました。派遣後も定期的に研究所内で開催される NIH 指導の研修会への出席が義務づけられており、検体取り扱い時の注意点、ウイルス等の飛散防止方法や暴露時の注意点、針刺し事故等の場合における取り扱いや連絡項目などがジョン・ウェインがんセンター内で働く他の研究者とともに時間をかけて入念に指導されました。大腸癌検体の提供と関係資料へのアクセスの許可をいただくためセントジョーンズ病院大腸外科へ共同研究の申し入れを行い、許可を得ることができました。同病院の大腸外科とは、他にも毎週開催される勉強会に出席する許可もいただき、大腸癌はもとより、消化器外科の最新のトピックスについて様々な専門誌から選ばれた論文と一緒に勉強させていただくことができました。

デイヴ・フーン教授の研究室では、様々なプロジェクトが同時進行で行わ

れており、毎週月・木曜日に行われる研究室会議に出席させていただくことができました。会議では、実験内容に関して研究者たちが、白熱した議論を交わしており、最先端の研究がどのような手法で行われており、どのように進行しているのかを目の当たりにすることができ、私自身の研究を進める上で大いに参考になりました。また、ジョン・ウェインがんセンター内で毎週開催される Research Seminar に参加させていただき、同センター内の他の研究室における研究活動内容を非常に興味深く拝見することができました。同セミナーでは、アメリカ国内をはじめカナダなど国外からも高名な先生がいらして最先端の研究内容や解析方法などを講演してくださり、その講義を拝聴することができ、最先端の研究がいかにスピーディーに進んでいるかを実感すると同時に先進的な研究成果を拝見でき大変参考になりました。

6. 派遣事業の成果

大腸癌における化学療法感受性を規定する腫瘍特異的マーカーの同定に関する研究を行うため、2つのテーマについて実験を行いました。1つ目のテーマは、大腸癌術後担癌患者の血漿中におけるcirculating tumor DNAのメチル化と化学療法との関係に関する研究です。今回、大腸癌術後補助療法が施行されている患者群において定時的に採取した血液における特定のDNA

(RASSF1A、RAR β 2、APC) に注目し、methylation specific PCR (MSP) (図1) の手法を用いてメチル化を検索すると同時に化学療法施行中のDNAメチル化の変化があるか、化学療法の感受性との関係があるかについて検索することとしました。研究を始めたばかりであり、大腸癌症例のサンプルが十分そろっていなかったため、乳癌症例のサンプルを用いて予備実験を行いました。乳癌症例はstage 2 および3 の治癒切除可能であった症例であり、術後補助化学療法施行群です。術中および術後に定期的に血液が採取された32症例を用いて解析しました。RASSF1Aは32症例中3例 (9.4%)、RAR β 2は32症例中3例 (9.4%)、APCは32症例中7例 (21.9%) において、DNAのメチル化が確認されました。術後12ヶ月以内においてメチル化が確認された症例は、11症例中7症例 (63.6%) でありこのうち4症例 (57%) に再発が認められました。この4症例は、再発危険群であると同時に化学療法感受性が低下している可能性が考えられます。大腸癌でも同様の研究を進め、末梢血という比較的侵襲の少ない検査において危険群の選定を行うことにより、効率的な治療につなげる腫瘍特異的マーカーの開発を行いたいと考えております。

2つ目は、最近キネシンが癌治療の標的タンパクとなることに注目した論文 (Cancer Metastasis Rev. 2009) が発表されたこと、および日本で行ってきた研究の中で KIF18A 遺伝子高発現が大腸癌において予後規定因子となることを見出したことをさらに発展させるため、KIF18A 遺伝子と大腸癌との

関係を研究することにしました。KIF18A の mRNA の発現量と大腸癌の進行度を分析すると、大腸癌 100 症例において KIF18A の発現量は、進行度が進むにつれ上昇し、統計学的有意さを持っていました(表 1)。さらに同症例のうち術後肝転移を発症した症例は、11 症例であり、7 症例が KIF18A 高発現群でした(63.6%)。また、局所再発・腹膜再発・肺転移症例は、10 症例あり 8 症例が高発現群でした(80%)。術後再発例を合わせると 21 症例中 15 症例(71.4%)が KIF18A 高発現群であり、15 症例中 14 症例(93.3%)が Stage3 以上であり、術後化学療法施行例でした。KIF18A 高発現である大腸癌は、再発しやすい高危険群であり、化学療法感受性が低下する可能性があります。次に KIF18A とメチル化の関係を検索しました。KIF18A のプロモータ領域は、図 2 に示すとおりであり、この中で多くの CpG が集まった領域に注目しました。大腸癌をはじめ、乳癌、皮膚癌など 21 種類の癌細胞株を用いて、どの CpG のメチル化が癌と関係するのかを解析したところ、14, 15 番目の CpG に UMC に比べ最高で 4 割の変化が見られこの領域のメチル化が癌との関係を示す可能性があると考えられました(図 3)。このプロモータ領域のメチル化が KIF18A 高発現に関わることを見出すことは、メチル化した KIF18A を標的とすることで大腸癌の進行を抑制することができる可能性があり、がん治療薬への応用につながるものと思われます。

7. 成果の評価

永原 誠研究員が、ジョン・ウェインがんセンターの分子腫瘍学教室の教授デイヴ・フーン氏の元に赴任し、世界的レベルの研究を目の当たりにすることにより多くの専門的知識を吸収してきたのではないかと期待しています。派遣研究員が行った研究は、2 つのテーマですが、1 つ目の circulating tumor associated DNA は、世界中の研究者が研究している分野であり、血漿中にある特定の DNA を検索することによって、再発高危険群の大腸がんを特定する指標になるのであれば、低侵襲の検査により効率的に化学療法が必要な患者の選別ができるものと思われます。また、化学療法中も治療効果の判別や更なる追加療法が必要かどうかの指標になる可能性を有し、今後の研究の成果に期待できるものと思われます。また 2 つ目のキネシンは、モータータンパクとして知られている分子ですが、KIF18A の発現と大腸癌における再発高危険群に着目した点は、現在までに報告例がなく新たな発見といえるのではないかと考えます。また、がん治療の治療標的になる可能性を秘めたキネシンは、再発リスクを図る指標になり、また同時に癌治療薬への応用が期待できるものと思われます。

大腸癌の再発高危険群を選別する新規腫瘍マーカーを同定・開発すること

は大腸癌全体の予後の改善および医療経済的視点からみても極めて重要な課題です。派遣研究員が行った研究により、再発高危険群を選別することが期待できる新規腫瘍マーカーを見出したことは、再発高リスク群に対する化学療法を個々の患者に最適な治療法として選択することが可能になります。研究課題である再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法を個々の症例に最適な治療法として選別することができることは極めて重要であり、個別のいわゆるテーラーメイド治療の実現の可能性を追求できるものと考えます。

主任研究者 森谷 亘皓

Ⅲ 若手研究者育成活用事業

がん領域における薬剤のエビデンスの 確立を目的とした臨床研究

1. 若手研究者氏名 樋浦 仁
2. 研究期間
 平成21年4月1日～平成22年3月31日
3. 受入機関
 名称：東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野
 所在地：宮城県仙台市青葉区星陵町1-1
4. 受入研究者
 所属：東北大学大学院医学系研究科
 職名：教授
 氏名：八重樫 伸生

5. 研究活動

①概要

平成19年8月1日より上記4の研究指導者の下においてがん領域における薬剤のエビデンスの確立を目的とした臨床研究に関し、エピジェネティックな分子機構に着目し、ベバシズマブ（Bevacizumab）の薬理作用の解明を目的とし、研究を開始した。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に焦点をあて、卵巣癌細胞株についてインプリント遺伝子の発現アレル解析、発現量解析および発現制御するDNAメチル化解析を行った。

②内容

卵巣癌は早期発見が困難であり、癌の進展が極めて早く予後不良の癌である。また近年増加傾向にある。細胞の癌化は、癌関連遺伝子の発現異常が重要な役割をもつ。すなわち、細胞が正常な機能をもつためには、適切なタイミングで、適切な量の遺伝子発現を行われる必要がある。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。しかしながら、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、かつ相互に連携している。また、直接的に遺伝情報と関連してはなくても、セントロメアやテロメア等の染色体やクロマチン構造と関連していると考えられる。エピジェネティクス研究の中で、最もよく研究されているのがゲノムインプリンティングである。ゲノムインプリンティングとは、DNA のメチル化をはじめとしたエピジェネティックな修飾により父母由来の対立遺伝子が識別され、その発現が異なる現象である。癌化過程において、このインプリント遺伝子の DNA メチル化異常および発現異常が関与していることが知られている。そこで、主任研究者が行っている臨床研究課題である標準化学療法とベバシズマブ (Bevacizumab) の併用療法による有効性の検討として、本研究では卵巣癌におけるインプリント遺伝子のエピジェネティックな修飾異常を回復させる薬剤の選択およびその有効性を DNA メチル化および遺伝子発現量について検討した。

方法

1)細胞培養

供試細胞はヒト卵巣がん SKOV 細胞株を用いた。SKOV 細胞株は、10%FBS (Fetal Bovine Serum)、50units/ml ペニシリン G、50 μ g/ml ストレプトマイシンおよび添加 DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) 培養液にて、37°C、5%CO₂、95%Air の条件下で培養した。SKOV 細胞株を 1x10⁵ 細胞になるように 35mm 培養皿に播種し、播種 1 日後、薬剤 (ベバシズマブ、シスプラチン、ベバシズマブ+シスプラチン) を添加した培養液に交換し、2 日毎に培養液を交換した。播種 1-6 日後にトリプシン/EDTA 処理により細胞を回収し、細胞数を計測した。

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

回収した SKOV 細胞の細胞数計測後、genomic DNA を抽出し、フェノール/クロロホルム処理、エタノール沈殿により genomic DNA を精製した。genomic DNA 中における非メチル化シトシンのチミンへの塩基置換誘起を誘導するために、EZ DNA Methylation Kit を用いて Bisulfite 処理を行った。Bisulfite 処理済み genomic DNA を鋳型として、*H19*、*GTL2*、*PEG1*、*PEG3*、*ZAC* および *LIT1* の 6 種のインプリント遺伝子を対象として、遺伝子特異的プライマーを用いて PCR により増幅を行った。ついで制限酵素処理 (*H19* 遺伝子-TaqI 酵素、*GTL2* 遺伝子-TaqI 酵素、*PEG1* 遺伝子-TaqI 酵素、*PEG3* 遺伝子-TaqI 酵素、*ZAC* 遺伝子-TaqI 酵素および *LIT1* 遺伝子-TaqI 酵素)、アガロース電気泳動、エチジウムブロマイド染色後、VersaDoc IMAGING SYSTEM によりバンドを定量し、メチル化率を算出した。

3) インプリント遺伝子の発現解析

回収した SKOV 細胞の細胞数計測後、ISOGEN により total RNA を抽出後、DNase 処理後、さらに ISOGEN で total RNA を抽出した。1 μ g の total RNA をランダムプライマーにより逆転写反応を行い、cDNA を得た。GAPDH 遺伝子を内在性コントロールとして、メチル化変化が観察されたインプリント遺伝子 *H19*、*IGF2* および *ZAC* を対象として、StepOnePlus Real-Time PCR System により発現量解析を行った。

結果

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

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

次に、薬剤添加によりメチル化の変化が認められたインプリント遺伝子 *H19* および *IGF2* (*IGF2* 遺伝子は *H19* 遺伝子とクラスターを形成しており、*H19* のメチル化解析領域のメチル化によって発現制御されることが知られているため) の発現量解析を行った。100 μ g/ml ベバシズマブ+100ng/ml シスプラチン薬剤添加による *H19* および *IGF2* 遺伝子の遺伝子発現量は、有為差はなかった (図 5)。

考察

本研究では、ヒト卵巣癌 SKOV 細胞株を用いて、ベバシズマブ処理、シスプラチン処理、ベバシズマブおよびシスプラチン併用処理について細胞増殖および DNA メチル化および遺伝子発現量の観点から薬剤の有効性について検討した。シスプラチン処理には細胞増殖抑制効果が認められ、ベバシズマブおよびシスプラチン併用薬剤処理においては細胞増殖抑制効果および

H19 および *ZAC* 遺伝子の DNA メチル化レベルの改善が認められた。ベバシズマブは血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体である。VEGF の働きを阻害することにより、血管新生を抑えたり腫瘍の増殖や転移を抑えたりする作用を持つ分子標的治療薬である。VEGF が細胞表面にある VEGF 受容体に結合すると、細胞増殖、血管新生、血管透過性亢進、腫瘍の転移を引き起こす。ベバシズマブは VEGF のうち VEGF-A に結合し、VEGF-A が受容体 (VEGFR-1、VEGFR-2、ニューロピリン 1) に結合するのを阻害する。この結果、腫瘍血管新生の阻害、腫瘍増殖抑制、転移の抑制が起こると考えられている。しかしながら、ヒト卵巣癌 SKOV 細胞株を用いた本研究におけるベバシズマブ濃度では細胞増殖抑制効果は見られなかった。また、SKOV 細胞株を用いた他の研究や大腸癌などの癌細胞株におけるベバシズマブを使用した研究でもベバシズマブによる細胞増殖抑制効果は見られず、*in vitro* でのベバシズマブの細胞増殖抑制効果はほとんどないと考えられる。シスプラチンは白金製剤の一つであり、DNA 鎖内および鎖間架橋の形成により DNA 合成を阻害すると考えられており、本研究においても濃度および時間依存的に細胞増殖抑制効果が見られた。ベバシズマブ+シスプラチン併用時も、シスプラチンによる細胞増殖抑制効果が認められたと考えられる。

薬剤添加により *ZAC* 遺伝子および *H19* 遺伝子の DNA メチル化の改善が認められたが、*H19* および *IGF2* 遺伝子の遺伝子発現量については変化が認められなかった。*ZAC* 遺伝子は 6q24-q25 領域に、*H19* 遺伝子は 11p15.5 領域にそれぞれ位置することが知られており、薬剤によるエピジェネティックな変化の改善が染色体領域特異的に生じている可能性が考えられる。しかしながら、6 インプリント遺伝子全てではなくその両遺伝子特異的にメチル化が改善されたその作用機序については不明である。今後、薬剤添加による全遺伝子発現および DNA メチル化などのゲノムワイドなエピゲノム解析を進めることにより、卵巣癌における抗がん剤の効果について更なる理解が得られると考えられる。

③成果

本研究から、DNA メチル化というエピジェネティクスの視点から卵巣癌細胞株に対するシスプラチンの有効性が認められた。しかしながら、インプリント遺伝子の発現量まで変化させることはできず、マイクロアレイや次世代シーケンサーを私用した遺伝子発現解析およびゲノムワイドなエピゲノム解析などの全体的な更なる解析が必要と示唆された。

④受入研究者の評価

若手研究者は、これまでエピジェネティクス分野の研究に従事しており、高度な研究知識および先駆的技術による解析能力を有し、研究能力は高い。また、周囲の研究者、研究補助員とも強制的に、かつ勤勉に研究に従事

しており、これらの理由から評価できる。

受入研究者 八重樫 伸生

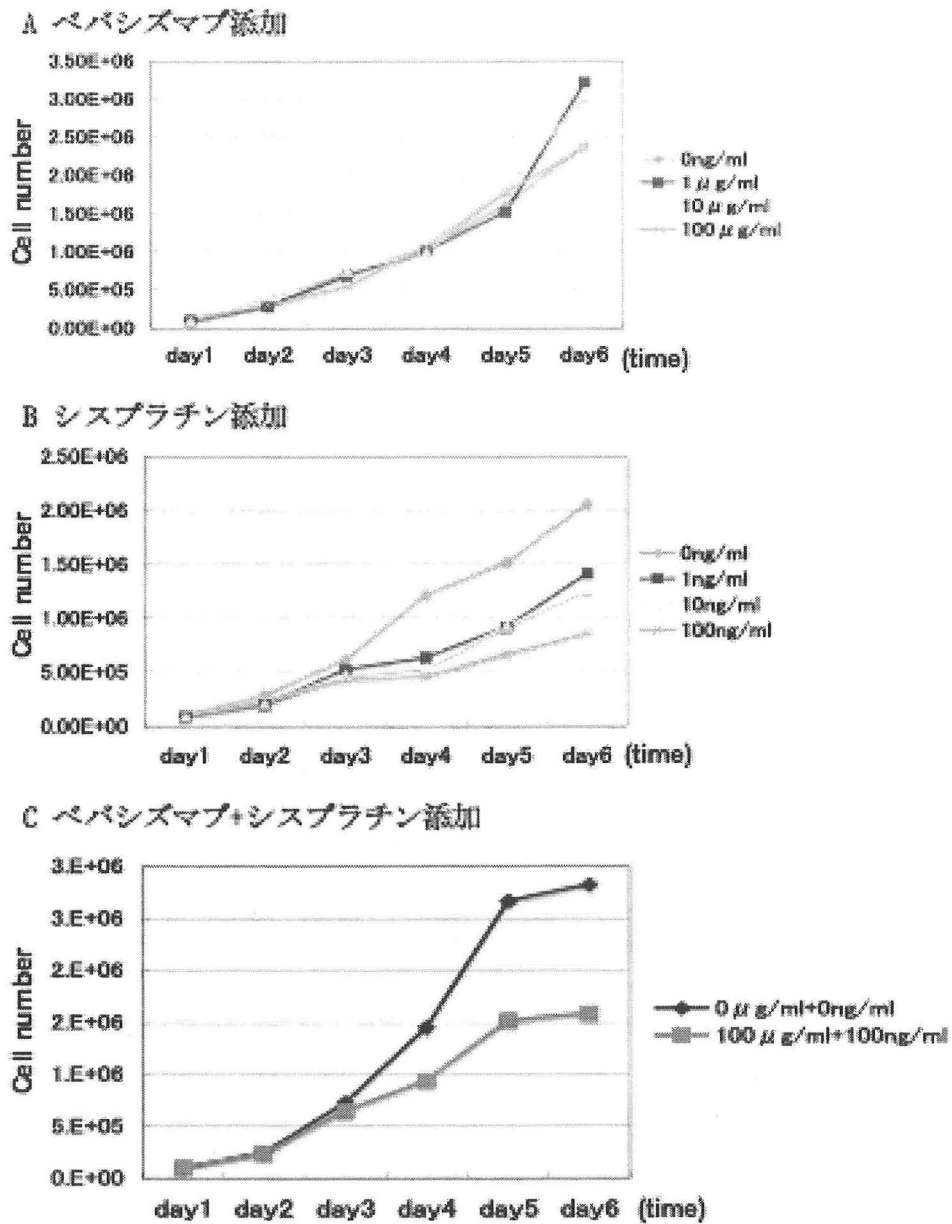


図1. 薬剤添加による細胞増殖抑制
A ペパシズマブ添加 (0, 1, 10, 100 µg/ml)。
B シスプラチン添加 (0, 1, 10, 100 ng/ml)。
C ペパシズマブ+シスプラチン添加 (0+0, 100 µg/ml+100 ng/ml)。

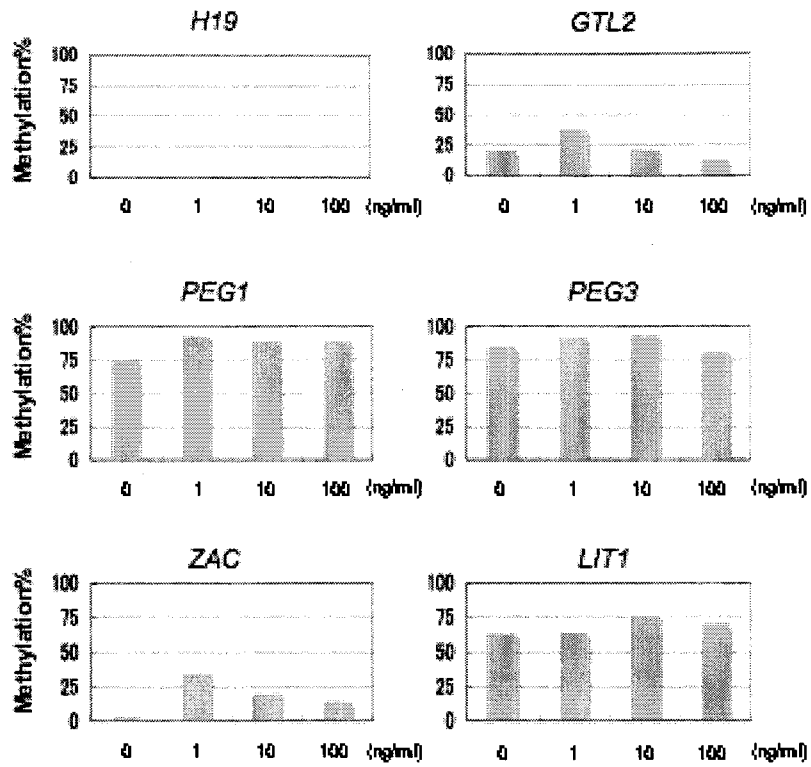


図3. シスプラチン添加によるインプリント遺伝子のDNAメチル化

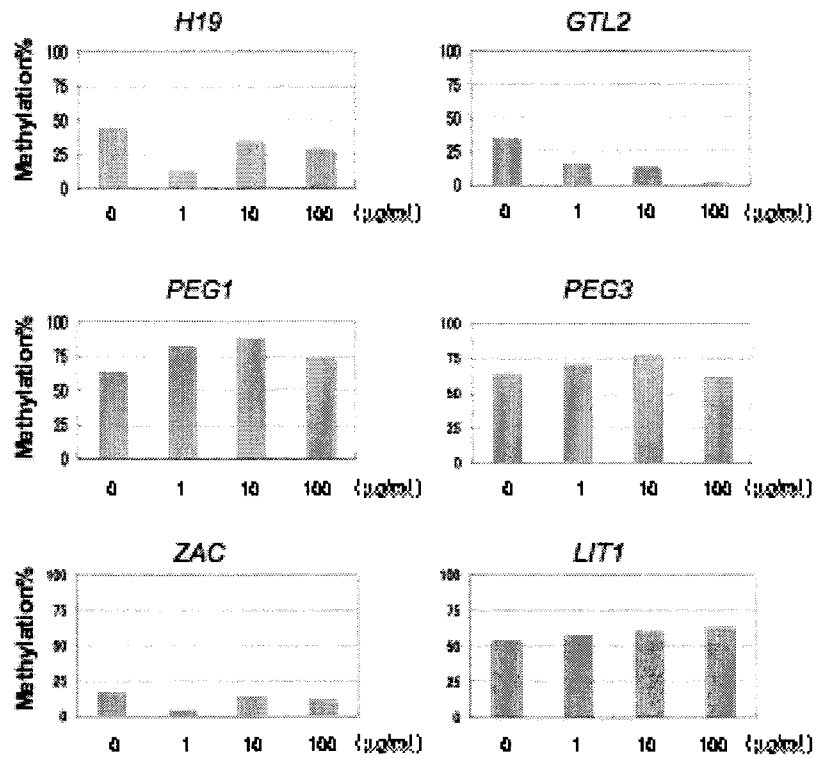


図2. ベザフィブрат添加によるインプリント遺伝子のDNAメチル化

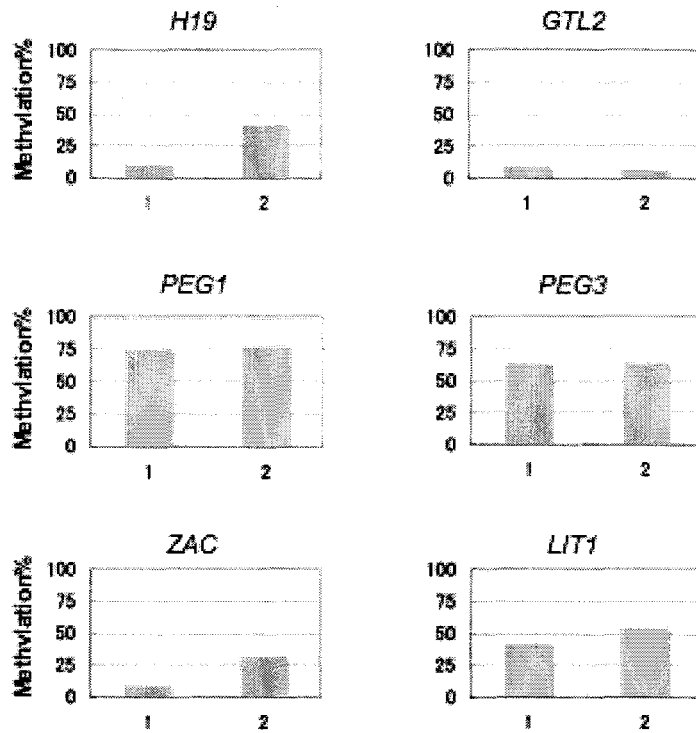


図4. ペパシズマブ+シスプラチン添加によるインプリント遺伝子のDNAメチル化
 1は薬剤無添加 (ペパシズマブ 0 μ g/ml+シスプラチン 0 ng/ml)
 2は薬剤添加 (ペパシズマブ 100 μ g/ml+シスプラチン 100 ng/ml) を示す。

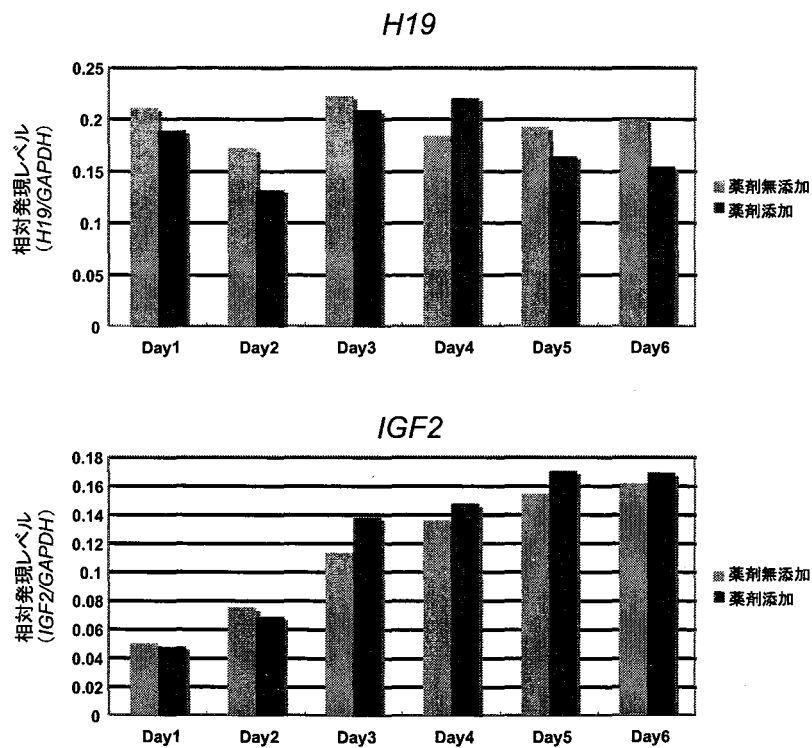


図5. H19およびIGF2遺伝子の発現量解析
 薬剤無添加(ペパシズマブ 0 μ g/ml+シスプラチン 0 ng/ml)
 薬剤添加(ペパシズマブ 100 μ g/ml+シスプラチン 100 ng/ml)を示す。

小児がん治療患者の長期フォローアップと その体制整備に関する研究

1. 若手研究者氏名 伊藤一清水 里美

2. 研究期間

平成 21 年 4 月 1 日～平成 22 年 3 月 31 日

3. 受入機関

名 称：国立成育医療センター

所在地：東京都世田谷区大蔵 2-10-1

4. 受入研究者

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

5. 研究活動

①概要

平成 21 年 4 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、特に眼科領域でのフォローアップの分野に関する研究を継続した。

②内容

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

③成果

国立成育医療センターのロービジョン外来では、網膜芽細胞腫を含む、重篤な視覚障害児を対象としたロービジョンケアを行っている。視覚の発達期にある小児では、視覚障害により、視覚の発達が遅延しやすいだけでなく、全身の発達にも大きく影響するため、早期のロービジョンケアは重要である。同時に保護者の協力なしにハビリテーションもしくはリハビリテーションは成立しない。にもかかわらず、多くのロービジョン児では、表現力の未熟さや視経験のなさから自覚的な訴えが少なく、その障害が理解されにくい¹⁾。更に、患児の年齢が低い場合や視覚障害が重篤な場合、視機能の評価は非常に難しい。しかし、視覚障害児の見えにくさを客観的に評価するためにも、補助具の選定のためにも視機能の客観的な評価は重要である。そこで、当外来では、複数の視機能検査が可能な体制を整え、児の成長・発達の段階に応じた、あるいは目的に応じた方法を選択し、視機能の評価を行った。

コントラスト視力は日常の視環境における視力を推定でき、通常の視力検査では異常が認められないような、わずかな視路の障害を評価する検査法として頻用されている^{1) 2)}。小児眼科領域においては、コントラスト感度やコントラスト視力測定による弱視治療の効果判定や弱視眼の視機能評価^{3) 4)}の報告がある。その測定には、縞コントラストや文字チャートなどが一般に用いられてきたが、検査時間や被験者の集中力を要し、低年齢の視覚障害児では、測定環境に左右されたり、注意力が低下するため、施行が困難である^{3) 4)}。

液晶視力表 システムチャート SC-2000[®] (ニデック社製、以下 SC-2000) は、0.03 までの低視力用視標の字ひとつ表示が可能で、通常用いることが多いランドルト環や絵視標などの視力チャートを選択することができるので、検査に対する理解が良好なだけでなく、より正確な検査が可能である。視覚障害児は、偏心固視などのため液晶モニターを斜めに見ることもあるが、通常の検査条件の範囲であれば、その影響は少ない⁵⁾と言われる。そこで、通常用いることが多いランドルト環や絵視標などの視力チャートを選択し、SC-2000[®]を用いた視覚障害児のコントラスト視力の測定を行った。

当外来にて 2009 年 1 月までにコントラスト視力を測定した 48 例について報告する。性別は男児 21 例、女児 27 例、年齢は 3~16 歳 (平均 6.4 歳) である。視覚障害の原因疾患は、先天異常が最も多く 56% で、次いで錐体ジストロフィが 15%、中枢性視覚障害が 13%、未熟児網膜症が 10%、網膜芽細胞腫が 4%、その他が 2% であった。先天異常では、小眼球、家族性滲出性硝子体網膜症、先天白内障、など多彩な疾患が視覚障害の原因であった。これらの視覚障害児を対象として、検査距離 3m、視標コントラストは 100%、25%、12.5%、6% の順の 4 段階で、両眼開放・屈折矯正下で字ひとつ視標にて、コントラスト視力を測定した。用いた視標は、84% でランドルト環、16% で絵視標であった。統計解析は、paired-t 検定を用い、有意水準は 1% 未満とした。

コントラスト視力の平均値は、logMAR 値で、視標コントラスト 100% で 0.73、

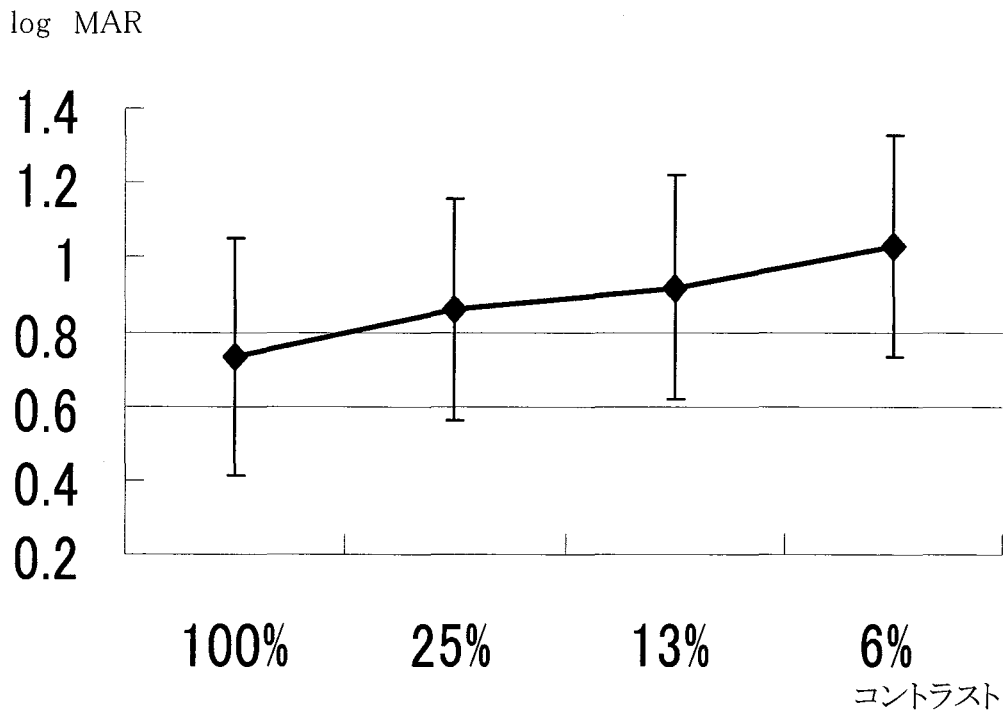
25%で0.86、12.5%で0.92、6%で1.03で、視標のコントラストが低下すると有意に視力も低下した(図1)。今回の測定では、視覚障害児のコントラスト視力は、原因疾患に関わらず、視標のコントラストの低下に伴い有意に低下することがわかった。視覚障害児では視覚障害があっても行動面の異常として表現されず、視力検査の結果と行動が一致しないことがあり、その障害が理解されにくい¹⁾。しかし、SC-2000[®]による低コントラスト視力測定により、100%に近いコントラストの視標を用いた検査での視力が比較的保たれていても、視標のコントラストが低下すると著明に視機能が低下するという、視力検査のみでは説明が困難だった視覚障害の評価が可能であった。このような、低コントラスト視力の低下には、上位の視路の未熟性の関与の報告もある⁶⁾。今回の対象は、重篤な先天異常や疾患が原因となっているため、低コントラスト視力の低下は、眼科的な器質的な異常と、上位の視路の未熟性の両方が関与しているものと思われる。

小児のロービジョンケアにおいては、早期に個々の児の視覚障害、全身合併症、発達状況を正確に把握し、児の年齢や発達の段階により変化するニーズに対応していくことが重要である⁷⁾。学童期であれば、学習の段階に応じて必要とする補助具を選定し、学習環境を調整することも大きな課題となる。補助具は導入時期が遅れると、羞恥心のため補助具を使いたがらなくなり、継続使用が困難となる傾向がある。本人が補助具の使用を躊躇するような場合でも、多くは保護者がそのメリットを知り、児にその使用を促すことも可能である⁷⁾。SC-2000[®]によるコントラスト視力測定は、全例で保護者同席のもとで検査を行なったので、早い段階での児の疾患・障害に対する保護者の理解を促すことができ、本人や家族が補助具の使用を受容するためにも、有用であった。

網膜芽細胞腫は生命予後も良好で比較的根治しやすく、従来眼球摘出術が行われてきた網膜芽細胞腫の保存療法が進歩しているが、依然、失明の原因となる代表的な小児がんである。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⁸⁾、両眼性のものでも比較的視機能が保たれた症例では、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」を上回るような視機能を保持する症例もある。視力が0.3を上回っていても、文字や図形の認識が困難な症例や、化学療法や放射線療法による晩期合併症の併発や再発による視機能低下症例など、長期的に継続的なケアが本人だけではなく保護者に対しても必要である⁷⁾。

コントラスト視力の測定は客観的な視機能検査だけではなく、本人や保護者に対する視覚障害に対する理解を深めることにおいて非常に有用であったが、今後も多様なニーズに対応ができるようなフォローアップ体制の構築が重要だと思われる。

図 1
コントラスト視力の平均値 (log MAR)



参考文献

- 1) Tanabe T, Miyata K, et al : Influence of wavefront aberration and corneal subepithelial haze on low-contrast visual acuity after photorefractive keratectomy. Am J Ophthalmol 138(4): 620-4, 2004.
- 2) Patel PJ, Chen FK, et al : Intersession repeatability of contrast sensitivity scores in age-related macular degeneration. Invest Ophtalmol Vis Sci 50(6): 2621-5, 2009.
- 3)高見有紀子、川畑智香、他： 斜視症例の低コントラスト視力。 眼科臨床医報 94(5)： 656-600, 2000.
- 4)仁科幸子、越後貫滋子、他： 視覚障害児に対する遮光レンズ選定のためのコントラストグレアテストの利用。 眼科臨床医報 96：43-47, 2002.
- 5) 浅野麻衣、正木勢津子、他： 液晶視力表 システムチャート SC-2000 の臨床評価。 眼科臨床紀要 1(1)： 60-63、2008.
- 6) Thomas DF, Leslie WF: Low-contrast visual acuity cards in pediatric ophthalmology. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 226: 158-160, 1988.
- 7) 伊藤-清水里美、越後貫滋子、他： 国立成育医療センターにおける小児ロービジョンケアの特徴。 眼科臨床紀要 2009. 印刷中
- 8)網膜芽細胞腫全国登録(1975～1982). 日本眼科学会誌 96:1433-1442, 1992.

④受入研究者の評価

当該研究者は、網膜芽細胞腫のフォローアップにおいて、視覚障害のケアを中心に研究を進めている。本年度は視力のうちコントラストを中心に検討し、有用な結果を得た。今後、さらに研究を発展させ、患者の **Quality of Life** の向上に寄与することを望む。

受入研究者 東 範行

進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の 確立に関する研究

1. 若手研究者氏名 松本 光代
2. 研究期間
 平成21年4月1日～平成22年3月31日
3. 受入機関
 名称：東北大学大学院医学系研究科
 所在地：宮城県仙台市青葉区星陵町1-1
4. 受入研究者
 所 属：東北大学大学院医学系研究科
 職 名：教授
 氏 名：八重樫 伸生

5. 研究活動

①概要

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

②内容

研究に着手後、*in vivo* で非侵襲的に卵巣癌の化学療法治療効果を観察できる、マウス卵巣癌細胞を用いた移植マウスモデルの確立を目指し、下記の研究を行った。

卵巣癌は罹患早期に患者自身が病候に気が付きにくいことから、婦人科領域癌において最も死亡率の高い癌である。また、卵巣上皮癌は治療初期では化学療法がよく奏効するものの、再発癌では耐性を示すことが多い。現在、細胞の腫瘍形成能および生体内での薬剤治療効果を調べるために使用されているのは、免疫欠損マウスへのヒト癌細胞の異種移植モデルである。詳細は未解明であるが、免疫系は腫瘍の増殖や転移に重要だということが近年分かってきた。しかしながら、現法では宿主免疫の癌細胞に対する作用は評価できない。化学療法の発展のためにはこの点を解決できる特徴のはっきりとした代表的な動物モデルが早急に必要であるといえる。従って本研究では非侵襲的に腫瘍ぞうしょくや薬剤効果を観察できる、同系、すなわちマウス卵

巣癌細胞を用いた移植マウスモデルの確立を目指した。

C57BL/6×C3H/HeNF1 (B6C3F1) マウス由来 OV2944-HM-1 細胞 (HM-1) にルシフェラーゼ遺伝子を安定導入した細胞を構築した (HM-1/luc)。簡単に説明すると、プラスミド pGEM-luc から BamH1 および Xho1 制限酵素切断部位を利用してルシフェラーゼ遺伝子を得た。次に同じ制限酵素切断部位を利用して pCXN2 へとルシフェラーゼ遺伝子を導入した (pCXN2-luc)。pCXN2-luc はネオマイシン耐性遺伝子を持っているので、本プラスミドをリポフェクトアミン 2000 にて HM-1 細胞に形質導入後、細胞を 600 μ g/ml ネオマイシン添加培地にて培養することで、HM-1/luc を選択した。なお、HM-1 は C57BL/6 マウスではゆっくりとしか成長ができないが、B6C3F1 マウスでは高転移する特徴を持つ。

マウスはクレアジャパンから B6C3F1 (雌、8-12 週令) と C57BL/6 (雌、8-12 週令) 購入し、C57BL/6 を背景に持つ RAG2 ノックアウトマウス (RAG2-KO) は実験動物中央研究所から得た。これらのマウスは特定病原体除去下で飼育した。

マウスへの HM-1 もしくは HM-1/luc 細胞移植のため、*in vitro* での培養によってサブコンフルエントになった細胞を、トリプシン処理、それに続く、1,000×g、5 分間の遠心分離によって回収し、PBS に懸濁した。癌性腹膜炎を誘発するために、回収した細胞を 1×10^6 細胞/1 ml マウスの腹腔へと注入した。腫瘍着床後、マウスにシスプラチン (CDDP) を投与し、いくつかの時点で生物発光画像として腫瘍状態を観察した。

生物発光画像は IVIS システム 2000 シリーズ (Xenogen Corp., CA) を用いて取得した。生物発光画像を得るため、イソフルラン吸入麻酔下でマウスに 15 mg/ml D-ルシフェリンを 0.2 ml 腹腔内投与し、IVIS2000 の高感受性冷却 CCD カメラで撮影した。取得画像は Living Image software (Xenogen Corp., CA) を用いて解析され、得られる総生物発光シグナルの積分値から、毎秒あたりの光子量を求めた。

組織切片とスライド標本はマウス屠殺後回収した器官を 10%ホルマリンで固定後、パラフィン包埋し、薄切することで作製し、ヘマトキシリン染色およびエオジン染色を行った。

生存期間は自然死もしくは腫瘍の潰瘍形成、体重の 15%減少、5 g 増加および食欲不振を人道的エンドポイントとして評価した。また、動物実験を行うに当たり、事前に研究プロトコルを東北大学医学部動物実験倫理委員会の審査にかけ承認を受けた。全ての結果は独立した測定値 n の平均±標準偏差として得た。生存曲線の作成には Kaplan-Meier 法を使用した。CDDP の 0、0.2 および 0.4mg の各群間解析には two-tailed Student's *t*-test を使用した。P 値が 0.05 未満の場合に有意差ありと判定し、統計解析は Stat View 5.0 software (SAS Institute) を使用した。

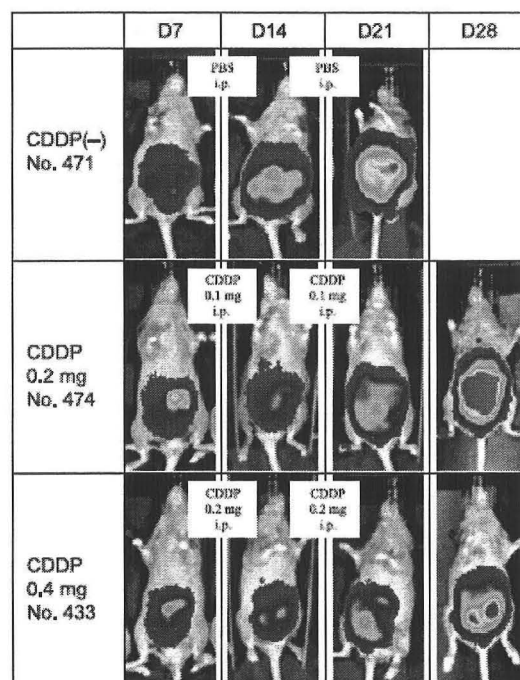
③成果

卵巣癌の今後の新規治療法の発展にとって、卵巣癌細胞の生物学的挙動を模倣する適切な動物モデルは必要不可欠である。本研究は HM-1/luc 卵巣癌細胞を利用した同系マウスモデルにおいて癌性腹膜炎の非侵襲法による生体内の可視化とその半定量に成功した。

マウス卵巣上皮由来 HM-1 細胞は上皮卵巣癌細胞の特徴を保った細胞である。マウス種間によるマウス卵巣癌 HM-1 細胞の腫瘍形成能を比較するため、10-12 週齢の免疫適格 B6C3F1 マウスと C57BL6 マウス、および免疫欠損 RAG2-KO マウスの腹腔に HM-1 細胞を移入した。その結果、免疫適格マウスおよび免疫不全マウスにおいてのみ HM-1 細胞は腫瘍塊粒を腹部周辺広範に散在させたり、腫瘍細胞を含む悪性腹水を産生させたり、進行型ヒト卵巣癌と極めてよく似た特徴を示した。しかし、免疫不適格マウスでは移入後 28 日間においても腫瘍形成は認められなかった。

生体内での腫瘍細胞の可視化を目指し、ルシフェラーゼ安定発現 HM-1 (HM-1/luc) 細胞を構築した。HM-1/luc 細胞は親 HM-1 細胞同様に腹腔内播種 14 日後、癌性腹膜炎を発症し、その腫瘍は病理組織学的にも同じであった。

生体内での腫瘍形成研究のため、 1×10^6 HM-1/luc 細胞を B6C3F1 マウス (n=18) の腹腔内に播種し、7 日後 IVIS2000 を用いた生物発光画像によって腫瘍を可視化し、シグナルを定量化した。その結果から、極端にシグナル値の異なる 3 匹はその後の実験系から除外した。残った 15 匹のマウスは 3 群に分け、PBS(コントロール)、0.2mg CDDP、0.4mg CDDP を腹腔内へ投与した。投与 7 日後では、IVIS2000 による生物発光シグナル値は 3 群間の平均値および標準偏差値に差は無かった。そこで、経時的に CDDP 処理有無における生物化学発光を評価した。細胞播種後 8 日および 15 日後の 2 回 PBS(コントロール)、0.1mg と 0.2mg CDDP を腹腔内へ投与し (CDDP 総投与量: 0.2mg と 0.4mg)、7、14、21 および 28 日目の計 4 回、全光子量と発光域を測定した。CDDP 投与マウスはコントロール群と比較して全体的に光子量、発光域ともに減弱していた (右図参照)。しかし 0.2mg CDDP 投与群とコントロール群間の有意差は 14 日目の測定のみでしか得られなかった。本系は非侵襲的に生体内の生物発光のモニターを通して、同一個体内で



の疾病の進行を経時観測することを可能にした。

また、移植後マウスの CDDP 処理の有無における Kaplan-Meier 生存曲線の比較を行った。その結果、CDDP 未処理マウスの生存期間中央値は 23 ± 1.9 日、0.2 および 0.4mg CDDP 処理では 29.6 ± 2.9 日および 26.8 ± 5.6 日と、CDDP 処理によって延命する傾向が示された。

本モデルは生体腹腔内での宿主免疫作用を考慮した腫瘍進行メカニズムの研究に加え、化学療法のメカニズムおよび新規治療薬研究の発展に利用できる。

④受入研究者の評価

受入研究者である松本は、これまでの研究経験と、本人の協調性を持って研究に取り組む姿勢によって、求められる適正な行動をとることができていた。

受入研究者 八重樫 伸生

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

1. 若手研究者氏名 清水 由紀子

2. 研究期間

平成 21 年 4 月 1 日～平成 21 年 12 月 31 日

3. 受入機関

名称：東京医科歯科大学

所在地：東京都文京区湯島 1-5-45

4. 受入研究者

所属：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科免疫治療学

職名：免疫治療学分野 教授

氏名：神奈木 真理

5. 研究活動

①概要

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

②内容

研究に着手後、ATL 患者及び無症候 HTLV-1 感染者に対する新規免疫学的治療法の開発に向けた検討を行った。

<研究目的>

成人 T 細胞白血病 (ATL) はヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) 感染者の約 5% に長い潜伏期間を経て発症する悪性腫瘍であり、化学療法に抵抗性で予後が悪いことが知られている。HTLV-1 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) は感染細胞の増殖を制御する重要な役割を担っていると考えられている。しかし、多くの ATL 患者では HTLV-1 特異的 T 細胞応答が減弱しており、免疫抑制状態にあることが知られている。さらに、一部の無症候 HTLV-1 キャリアでも HTLV-1 特異的 T 細胞免疫の低下が認められ、HTLV-1 特異的 T

細胞応答の低下が ATL 発症に大きく関与していると考えられる。従って、低下した HTLV-1 特異的 T 細胞応答を賦活化することは、ATL の発症予防や病態改善のために有効であると期待される。

樹状細胞 (DC) は抗原特異的ナイーブおよびメモリー T 細胞を刺激、活性化することのできる最も優れた抗原提示細胞であり、ペプチドをパルスした自家成熟 DC ワクチンの臨床治験が、悪性黒色腫、乳がん、前立腺がん、腎がんなどを対象に行われ、ペプチド特異的 T 細胞の誘導効果が認められている。従って、DC ペプチド療法は HTLV-1 特異的 T 細胞を活性化する有用な手段となり得ることが期待される。一方、HTLV-1 感染症では、急性型 ATL 患者から誘導した単球由来樹状細胞 (MDDC) は、非感染者由来 MDDC に比べ、機能的に劣っていることが知られている。しかし、比較的安定した病態を示すくすぶり型や慢性型の ATL 患者由来 MDDC についての報告はないため、これらの患者から MDDC の誘導および機能解析を試みた。

<方法>

インフォームドコンセントのもとに提供された慢性型およびくすぶり型 ATL 患者の末梢血から濃度勾配遠心法を利用して、単球を多く含む分画を回収した。さらに、その分画からプラスチックプレートに付着した細胞を単離し、IL-4 と GM-CSF 存在下で MDDC の誘導を試みた。MDDC の成熟刺激には、TNF- α および OK432 を用いた。MDDC 誘導後、phenotype 解析のほか、サイトカイン産生、抗原取り込み、抗原提示について機能評価を行った。

<結果>

患者由来の MDDC には、T 細胞を刺激するために必要な共刺激分子 (CD40, CD80, CD86)、MHC 分子(class-I, -II)、および樹状細胞の成熟化マーカー (CD83) が非感染者の MDDC と同等に発現しており、Th1 反応を誘導するのに重要なサイトカインである IL-12 の産生も十分に認められた。また、患者由来の未熟 MDDC の抗原取り込み能、成熟 MDDC によるアロ CD4T 細胞刺激能は共に非感染者由来 MDDC と同等であった。これらの結果は、ATL 患者から MDDC は誘導可能で、十分に機能しうる可能性があることを示唆している。

次に、HLA-A*02 を allele に持つ非感染者、ATL 患者および無症候 HTLV-1 キャリアから誘導した MDDC を用いて、CMV pp65 (495-503) 特異的 CTL の増殖能を検討した。それぞれの MDDC に CMV エピトープペプチドをパルスし、自己の PBMCs と 2 週間共培養した。培養後の PBMCs に含まれる pp65 特異的 CTL の頻度を CMV pp65/HLA-A*0201 テトラマーを用いて検討した結果、感染者由来 MDDC は非感染者 MDDC と同様に、CMV 特異的 CTL を大いに増殖させることが確認できた。さらに、その増殖した CMV 特異的 CTL は、自己 LCL (EBV 感染 B 細胞株) にペプチドをパルスしたものに対して特異的に IFN- γ を産生したことから、感染者由来の MDDC は機能的 CTL が存在すれば、それを刺激・増殖させる能力を持っていることが示唆された。

<考察>

くすぶり型および慢性型 ATL 患者の単球から誘導した MDDC は、共刺激分子、MHC 分子などの表面分子を、非感染者由来 MDDC と同様に発現していたこと、さらに、IL-12 産生能、抗原取り込み能、抗原提示能が、非感染者 MDDC と比較しても十分にあったことから、くすぶり型および慢性型 ATL 患者から機能的な MDDC の誘導は可能であると考えられる。HTLV-1 抗原ペプチドを用いた HTLV-1 特異的 CTL の活性化能や、患者体内に存在する HTLV-1 特異的 CTL の機能などを検討していく必要はあるが、MDDC を用いたペプチドパルス自家成熟 DC 療法は HTLV-1 特異的 CTL の再賦活化に有用な手段となり得ると考えられる。

③成果

<学会発表>

Shimizu Y, Hasegawa A, Utsunomiya A, Tanosaki R, Choi I, Uike N, Tani K, Okamura J, Kannagi M. Functional study on monocyte-derived dendritic cells from chronic ATL patients. 慢性 ATL 患者における樹状細胞の機能解析. 第 68 回日本癌学会学術総会 2009 年 10 月 1-3 日、横浜.

④受入研究者の評価

本研究では、ATL に対する新規免疫療法として、ペプチド添加樹状細胞療法を検討している。この中で、報告者は健常者の末梢血 PBMCs を用いて樹状細胞の誘導成熟方法の条件設定を行った。さらに、HTLV-1 感染者 PBMCs から樹状細胞誘導が可能であること、誘導された樹状細胞は抗原提示能を有することを示した。これらの成果は今後本治療方法の基礎データとして有用であり高く評価できる。

受入研究者 神奈木 真理

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

(H20—がん臨床—若手—023)

1. 若手研究者氏名 三條真紀子

2. 研究期間 平成 21 年 4 月 1 日～平成 22 年 3 月 31 日

3. 受入機関

名称：東京大学

所在地：東京都文京区本郷 7-3-1

4. 受入研究者

所属：東北大学大学院医学系研究科保健学専攻 緩和ケア看護学分野

(平成 21 年 10 月まで

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：教授

氏名：宮下光令

5. 研究活動

① 概要

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

② 内容

1) がん患者の家族の QOL の概念化の分野に関する研究

わが国の終末期がん患者の家族にとっての QOL を構成する要素の抽出を試みることを主たる目的として昨年度に実施した面接調査の質的解析を実施し、45 の構成要素を得た。次に、45 構成要素を用いて実施された自記式郵送質問紙調査のデータを解析した。郵送調査の対象は、47 都道府県に居住する 40-79 歳の男女から層化二段階無作為抽出で抽出された 5000 名であった。質問紙では、対象者の家族の一人ががんで治る見込みのない状態になった場合を想定し、その

上で、面接調査の結果抽出された 45 構成要素について、その人と一緒に過ごす上で大切に思う程度を「まったく重要でない」～「絶対に重要である」の 6 件法で回答を得た。対象者の背景情報および想定した家族の続柄などの情報も収集された。得られたデータから、記述統計量の算出後、探索的因子分析を実施し、がん患者の家族の QOL の概念化を行った。

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

ホスピス・緩和ケアへの移行期のがん患者の家族に対する望ましいケアのあり方を探索することを主たる目的として昨年度実施した面接調査の質的分析を引き続き実施した。昨年度の解析中に、コーダーのコード判定の一部に修正を要することがわかったため、再度頻度判定を実施し、解析を続けた。

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

③ 成果

1) がん患者の家族の QOL の概念化の分野に関する研究

面接調査の対象は緩和ケア病棟で死亡した患者の遺族 32 名（平均年齢 57 歳、範囲 31－78 歳）および在宅緩和ケア施設を利用して死亡した患者の遺族 8 名（平均年齢 60 歳、範囲 31－76 歳）、緩和ケア病棟に入院中の患者の家族 10 名（平均年齢 58 歳、範囲 41－71 歳）であり、内容分析の結果とした面接調査の結果から、45 の構成要素を抽出した。

質問紙郵送調査に関しては、得られた 1975 名（有効回収率 40%）の回答を解析した。対象者のうち、1143 名（58%）の対象者が 10 年以内の死別経験を有していた。45 構成要素のうち、重視するという回答が最も多かったものは、「患者さまがおだやかな気持ちで過ごせる」（97%）であり、最も少なかったものは「心のよりどころや信仰がある」（61%）であった。探索的因子分析により検討した結果、「介護の負担が少ない」「患者がおだやかに過ごせる」「患者の介護を十分にする」「患者と一緒に過ごす」「患者の受けているケアに満足している」「患者と楽しく過ごす」「患者との絆の深まりを感じられる」「患者の死に対する準備をする」「信頼できる医療者がいる」「気軽に相談できる医療者がいる」「誰かの負担にならない」「病気や介護以外の心配をしないでいられる」の 12 領域に概念化された。本研究の結果によるわが国のがん患者の家族にとっての QOL の概念化によって、わが国の終末期がん患者の家族ケアの目標がはじめて明確になった。今回明らかになった 12 の領域は、今後の日本の家族ケアの質の評価指標として用いることが出来ると考えられた。本研究は、本邦初の終末期の家族の QOL 尺度作成のための基礎的な資料として利用できると考えられ

る。本研究の結果は、関連する国内学会にて発表する予定で演題登録はすでに終了している。また、成果は海外英文誌に投稿する予定である。

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

60名を対象としたインタビューデータから、「移行期の大変さ・つらさ」、「求められる家族へのケア」に関するカテゴリを作成した。カテゴリ全体の一致度は80.4%、 κ は0.49であった。

「移行期の大変さ・つらさ」は25カテゴリに分類された。緩和ケア病棟入院検討中、入院予約から入院までの期間、入院後の3時点に注目して、出現頻度の推移を明らかにした。25カテゴリは『緩和ケア病棟入院予約後および入院後の両方で軽減する大変さ・つらさ』（例「PCU入院の見通しが立たないこと」42%, 35%, 0% 等）『入院予約で軽減するが入院後は変わらない大変さ・つらさ』（例「医療者から良いケアを受けられないこと」61%, 33%, 34% 等）『入院予約で軽減し、入院後に増加する大変さ・つらさ』（例「入院中の家族の負担があること」39%, 20%, 64% 等）『3時点で変わらない大変さ・つらさ』（例「患者の病状の悪化を認識すること」27%, 26%, 27% 等）『一時点でのみ存在する大変さ・つらさ』（例「入院日の融通が効かないこと」0%, 19%, 0% 等）と少数意見に分けられた。

「求められる家族へのケア」は20カテゴリに分類され、最も多くあげられたのは『患者へのケアを十分に行うこと』（N=46, 78%）であり、患者への気遣いや十分な身体的ケアを望む意見が多く聞かれた。他のカテゴリのうち、過半数の遺族が、家族ケアとして重要であると回答したのは、『家族への関心を示すこと』（N=35, 58%）、『ホスピス・緩和ケア病棟について十分に情報提供を行うこと』（N=34, 57%）であった。

本研究は、緩和ケア病棟の入院に伴う家族の体験を明らかにする上で、検討期間だけではなく、入院待機中や入院後という期間に注目した初めての研究であり、緩和ケア病棟への入院・利用を決意し、予約した後や、入院した後も継続している大変さ・つらさがあることが初めて示された。療養場所の移行を支援する医療者、そして入院してくる患者家族を支援する医療者は、入院予約によって移行期に感じている大変さ・つらさが消滅するわけではなく、継続した支援が必要であることを念頭において関わる必要がある。

家族が求める家族ケアとして、上位10カテゴリのうち、5カテゴリが『患者へのケアを十分に行うこと』（N=46, 78% 再掲）などの、移行時期に特異的ではない、普遍的な家族ケアであることは注目に値する。積極的治療を中止し、ホスピス・緩和ケアへの移行を検討する時期の家族ケアに苦慮している医療従事者に対し、家族が望んでいることは特別なケアの実施ではなく今までどおりのケアの継続であることを示すことは、どのようなケアを提供してよいか悩む医

療者への支援につながると考えられる。

④ 受入研究者の評価

本研究では、わが国の終末期がん患者の家族の QOL の構成要素を明らかにする本邦初の調査である。また、在院期間短縮の流れの中で、療養場所の選択に戸惑う家族に対する望ましいケアを検討するにあたり貴重な示唆を得る調査である。このように重要かつ意義深い調査を実施するにあたり、三條は関連文献のレビュー、面接ガイドラインの作成など、丁寧かつ適切に調査準備を行った。また、70 名以上の家族や遺族を対象とした面接調査を実施し、インタビューの場所や雰囲気にも倫理的に十分な配慮を行いつつも、対象者の気持ちを十分把握する面接能力を有すると評価できる。質的分析の結果得られた概念についても、共同研究者間で妥当な結果であると判断するに至り、実際の質的分析手法に関しても十分習熟していると考えられた。

今年度は質的研究で得られた結果を元に作成した質問紙を用いて代表性のあるサンプルを対象に実施された量的研究の結果から、わが国の終末期がん患者の家族ケアの目標をはじめ明瞭化するという本邦初の成果をあげ、着実に研究を積み上げた。これらの研究過程において、三條は先行研究からの知見や共同研究者との協議内容を統合し、適切に研究を遂行していると評価しうる。また、研究班の会議やメーリングリストを通じて、班で実施する他の研究計画や解析方法に関するアドバイスなど、研究班全体への貢献につながるような活動も実施できていたと考える。今後はよりよい医療のための改善につながるように、本研究成果の速やかな論文化を期待する。

受入研究者 宮下光令

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

1. 若手研究者氏名 FAN JUN

2. 研究期間 平成 21 年 4 月 1 日～平成 22 年 3 月 31 日

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

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

5. 研究活動

①概要

平成 21 年 2 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において成人 T 細胞白血病 (ATL) に対する同種幹細胞移植療法の開発とその HTLV-1 排除機構の解明に関する研究課題に関し、特に HTLV-1 プロウイルスの解析に関する研究を開始した。

②内容

研究に着手後、研究班プロトコールに従い同種末梢血幹細胞移植が施行された症例に加えて HTLV-1 キャリア、ATL 症例を解析した。患者末梢血あるいはリンパ節からゲノム DNA を抽出し、HTLV-1 プロウイルスを増幅し、その全塩基配列を決定した。

まず ATL 症例における HTLV-1 プロウイルス配列を解析した。ATL 症例におけるプロウイルスをタイピングし、5', 3' LTR を有するプロウイルスを増幅し direct sequence 法で塩基配列を決定した。その結果、gag, pol, env の構造遺伝子だけでなく、tax, rex の調節遺伝子、p12, p13, p30 のアクセサリ遺伝子に多くの non-sense 変異、欠失が見出されたが、HBZ 遺伝子には全くそのような変異・欠失は認められなかった。この結果は HBZ 遺伝子が ATL 細胞の増殖に極めて重要であるという我々の以前の結論を支持している。tax 遺伝子には 60 例中、10 例でナンセンス変異、欠失等を認めた。ナンセンス変異は同定された 29 変異の内、27 変異がトリプトファンに起こっていた。

変異部分の塩基配列をみると TGG が TGA, TAG というストップコドンに変わっていた。この G-to-A 変異はレトロウイルスの逆転写反応の際に APOBEC3G によって起こる変異と一致しており、APOBEC3G の関与が疑われた。全プロウイルス中の塩基配列の解析から G-to-A 変異は TGG, CGG を標的にしており APOBEC3G の標的配列と一致していた。以上の結果から ATL 症例のプロウイルスに認められたナンセンス変異は APOBEC3G によりウイルス感染時に形成されていることが明らかとなった。

次に HTLV-1 キャリアにおける変異の解析を行った。ATL 細胞で認められたナンセンス変異が白血病発症以前に存在するかを確認するためにキャリアの解析を行った。ATL 細胞でナンセンス変異が多く認められた tax, pol 遺伝子の増幅を行った。サブクローニング後に塩基配列を決定したところキャリアにおいても tax, pol にナンセンス変異を認めた。tax にナンセンス変異を有するクローンが 21 クローン中、9 クローンで tax にナンセンス変異を認めるキャリアがあり Tax を発現していない場合もクローナルな増殖を起こすことが示唆された。この配列も APOBEC3G の標的配列に一致しており、Tax は感染細胞のクローナル増殖にも必須ではないことが示された。

③成果

本研究により、HTLV-1 のウイルス遺伝子に多くのナンセンス変異があり、それはウイルスの感染時に生じていることが初めて明らかとなった。移植症例中で tax 遺伝子にナンセンス変異がある症例で長期生存例があり、Tax に対する免疫反応がないと想定される症例でも、それ以外の機序により長期生存が可能であることを示している。また本研究では、キャリアにおいても tax を含めウイルス遺伝子にナンセンス変異を見いだした。HBZ 遺伝子には ATL、キャリア共にナンセンス変異はなく、ATL 発症機構、キャリアでのクローナル増殖における重要性が明らかとなった。

④受入研究者の評価

FAN 氏は、よく文献を調べ綿密な実験計画を立て、研究を進めることによって素晴らしい研究成果を生み出しており、本研究班の研究推進に多大な貢献をしたと評価している。

受入研究者 松岡 雅雄

小児がん治療患者の長期フォローアップと その体制整備に関する研究

1. 若手研究者氏名 田口 良子

2. 研究期間

平成 21 年 7 月 1 日～平成 22 年 3 月 31 日 (9 ヶ月)

3. 受入機関

名称：国立成育医療センター研究所

所在地：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

4. 受入研究者

所属：国立成育医療センター研究所

職名：副所長

氏名：藤本 純一郎

5. 研究活動

1) 概要

7 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において、「小児がん治療患者の長期フォローアップとその体制整備に関する研究」に関連する研究課題について、特に「小児がん患者を持つ家族の家族機能に関する研究」を開始した。

2) 内容

研究に着手後、本研究では、小児がん患者の父母やきょうだいといった患者家族の家族機能を今後検討するにあたり、まず比較的若い世代において、小児がん経験者で検討されるようなストレスを伴う出来事による長期的な心理への影響と家族機能の傾向、またそれらが QOL に及ぼす影響について検討することとした。そこで、青年期・成人期男女を対象として、以下の 2 点を目的とする調査を実施した。(1) 心理と家族機能の実態を明らかにすること、(2) 心理および家族機能と健康関連 QOL との関連性を検討すること。

【方法】

(1) 対象と方法：インターネット調査会社に登録中のモニターから、小児がん経験者のコントロールとして居住地、年齢、職業をマッチングさせ無記名自記式のインターネット調査を実施し、16～41 歳の男女 796 名から回答を得た（小児がん経験者の QOL に関する研究データの一部）。無効回答の 1 名を除く 795 名を分析対象とした。

(2) 使用した調査項目：

①個人属性・特性：年齢，性別，職業，婚姻状況，現段階での最終学歴，収入，定期通院している病気の有無，居住地域について尋ねた。

②過去の強いストレスを伴う出来事の体験：強いストレスを伴う出来事の体験の有無を尋ね，この間に「あり」と回答した人には，最も強くストレスとなった出来事について12項目から選択を要請した。選択された各項目は最終的に先行研究¹⁾に従い「人間関係」，「学校」，「死別」，「自己」，「家族」，「その他」に6分類した。

③心的外傷後ストレス症候 (PTSS)：IES-R (Impact of Event Scale-Revised)²⁾ の日本語版³⁾を用いた。回答は「物事に集中できない」など22項目に対し5件法で尋ね，各項目0～4点を与え合計点数を算出した (range=0～88)。得点が高いほど PTSD が疑われる。本研究の Cronbach α 係数は 0.96 であった。

④家族機能：Family APGAR⁴⁾を用いた。塩川ほか⁵⁾による日本語訳を用いた。Family APGAR は「何か困ったとき家族はあなたの助けになりますか」など5項目について3件法で尋ね，各回答に0～2点を与え合計点数を算出した (range=0～10)。合計点数が高いほど家族機能が良好であることを示す。Cronbach α 係数は 0.87 であった。

⑤健康関連 QOL：SF-36v2 日本語版⁶⁾を用いた。回答は36項目の質問に対して5～6件法で尋ね，マニュアル⁶⁾の示す標準的な手続きに従い素点を算出し，国民標準値に基づくスコアリングにより下位尺度の得点化を行った。得点が高いほど健康状態が良好であることを示す。8下位尺度の Cronbach α 係数は 0.72～0.94 であった。

(3) 分析方法

まず，各変数について単純集計を行った。その後，PTSS および家族機能と，健康関連 QOL の 8 下位尺度と身体的健康度 (PCS) と精神的健康度 (MCS) との相関分析を行い，続けて PTSS と家族機能が PCS と MCS に及ぼす影響を検討するため，PCS と MCS をそれぞれ従属変数として，モデル1では個人属性・特性と PTSS，モデル2では家族機能を追加投入する重回帰分析を行った。

【結果】

(1) 調査対象者の属性・特性

平均年齢は 24.5 歳 (SD=5.7, range=16-41) であった。現段階で学生である対象者が約 35%，未婚者が約 80% であった。

強いストレスを伴う出来事の経験率は 66.2% であり，最も強くストレスとなったのは「人間関係」(41%)，「学校」(33%) に関係する出来事であった。IES-R 得点は平均 20.2 点 (SD=19.5, range=0-88)，PTSD の疑いがあるとされる 25 点以上の人の割合は 32.5% であった。Family APGAR 得点は平均 6.6 点 (SD=2.8, range=0-10) であった。

健康関連 QOL の値について国民標準値と比較すると，身体的健康に関する身体機能，日常役割機能 (身体)，体の痛みは国民標準値とほぼ同じか，あるいはやや高めの得点であった。一方，身体的健康と精神的健康の両方に関係する全体的健康感，活力，および精神的健康に関係する社会生活機能，日常役割機能 (精神)，心の健康はいずれも国民標準値よりも低い傾向が見られた。サマリースコアについても同様に，PCS は国民標準値よりも高く，MCS は低い傾向がみられた。

(2) PTSS および家族機能と健康関連 QOL との関連性 (表 1, 表 2)

PTSS と健康関連 QOL の社会生活機能, 日常役割機能 (精神), 心の健康のような精神的健康に関する各項目との関連は, いずれも有意で中程度の相関が確認された。PTSS と身体機能, 日常役割機能 (身体), 体の痛みといった身体的健康に関する各項目との関連についても相関係数の値は低いが有意な相関が確認された。家族機能と健康関連 QOL の関連は, 家族機能と精神的健康に関する各項目とは有意な相関が見られたが相関係数の値は低く, 身体的健康と関係する項目とは相関が見られなかった。

重回帰分析では, モデル 1 で PCS を従属変数とした場合には, 高年齢, 通院中疾患あり, 高 PTSS 値ほど PCS を低下させる傾向がみられ, 家族機能を追加投入したモデル 2 でもこの傾向は変わらなかった。一方, MCS を従属変数とした時には, 既婚者で MCS が有意に高くなるが, 通院中疾患あり, 高 PTSS 値ほど MCS が有意に低くなる傾向が見られた。次に, 家族機能を独立変数に追加投入したモデル 2 では, MCS を説明する変数について, モデル 1 では有意であった婚姻状況の有意性が消失したことから, 婚姻状況は家族機能を介して MCS と関連していることが示された。

表1 健康関連QOLとPTSSおよび家族機能との相関

	PTSS		家族機能	
	(IES-R)		(Family APGAR)	
	r	r	r	r
身体機能	-0.183 ***	0.039		
日常役割機能 (身体)	-0.328 ***	-0.018		
体の痛み	-0.242 ***	0.049		
全体的健康感	-0.406 ***	0.164 ***		
活力	-0.343 ***	0.216 ***		
社会生活機能	-0.402 ***	0.100 **		
日常役割機能 (精神)	-0.384 ***	0.083 *		
心の健康	-0.471 ***	0.230 ***		
身体的健康度	-0.242 ***	0.001		
精神的健康度	-0.482 ***	0.211 ***		

注1) ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05
 注2) Family APGAR: n=795, IES-R: n=526
 注3) ピアソンの相関係数

表2 健康関連QOLの関連要因

		身体的健康度		精神的健康度	
		PCS		MCS	
		モデル1	モデル2	モデル1	モデル2
		β	β	β	β
性別	(0:女性, 1:男性)	0.022	0.019	0.017	0.023
年齢		-0.215 **	-0.221 **	-0.084	-0.071
職業 ^{注2)}	学生	-0.012	-0.013	-0.031	-0.031
	非正社員	0.015	0.011	0.033	0.041
	無職	-0.094	-0.094	-0.077	-0.075
	その他	-0.031	-0.033	-0.009	-0.006
婚姻状況	(0=未婚・離死別, 1=既婚)	0.079	0.094	0.093 *	0.064
学歴 ^{注3)}	高校卒	0.152	0.162 *	-0.013	-0.033
	短大・高専卒	0.149 *	0.159 *	-0.011	-0.030
	大学卒	0.211 *	0.227 *	0.018	-0.013
	大学院卒	0.027	0.034	0.032	0.020
	その他	0.067	0.070	-0.026	-0.031
収入 ^{注4)}	100-200万	-0.067	-0.067	0.005	0.004
	200-300万円	0.011	0.009	0.021	0.026
	300-500万円	-0.067	-0.066	-0.038	-0.040
	500万円以上	0.015	0.016	0.026	0.024
定期通院している病気の有無	(0:なし, 1:あり)	-0.162 ***	-0.156 ***	-0.158 ***	-0.168 ***
心的外傷ストレス症候(PTSS)		-0.199 ***	-0.213 ***	-0.446 ***	-0.421 ***
家族機能			-0.060		0.115 **
調整済みR ²		0.112	0.114	0.244	0.255

注1) ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05, 注2) 参照カテゴリー: 正社員
 注3) 参照カテゴリー: 中学卒, 注4) 参照カテゴリー: 100万円未満
 注5) 学歴, 収入, 居住地域で制御

【考察】

(1) PTSS と家族機能の実態

まず, 本研究におけるストレスを伴う出来事の経験率は 66%であり, 日本の大学生を対象とした先行研究では 54%⁷⁾, 労働者を対象とした研究では男性 54%, 女性 50%⁸⁾であったことから, これらと比較するとやや高い傾向が見られた。また, ストレスを伴う出来事を経験したと回答した人の中で IES-R の値が 25 以上の人の割合は本調査では 32.5%であったが, 前述の先行研究では 18%⁷⁾, 男性 13.5%, 女性 31.8%⁸⁾であった。このように, 先行研究と比較すると今回のストレスを伴う出来事の経験率や, 経験者の中で PTSD が疑われる人の割合は全体に高かったが, 対象者の半数以上がストレスを伴う出来事を経験し, そのうち一部の人のみが PTSD の疑いがあるという今回の結果は, 大学生や労働者を対象とした先行研究と同様の傾向であった。

強いストレスを伴う出来事については, 日本の大学生を対象にした調査結果¹⁾では

「関係性」, 「学校」に関する出来事の割合がそれぞれ 33.3%, 20.8%であったのに対し本研究では 40.1%, 33.3%と高く, 一方, 「死別」, 「自己」に関する出来事は同様に 18.6%, 12.8%であったのに対し, 6.1%, 5.7%と低かった。この点については, 今回の対象者は 16-41 歳のインターネットモニター回答者であり, 先行研究の大学在籍中の対象者に比べて, 大学入学前後の学業上の問題や, 社会に出て人間関係上の問題に直面したり影響を受けつつけていることも考えられる。また, 本研究における IES-R 得点の平均値は 20.2 点であり, 上記の先行研究の 23.6 点よりやや低かったが, 上記のような原因となる出来事の分布の違いが, 得点に影響をしたことが示唆される。

さらに, 本研究では Family APGAR で捉えた家族機能は平均 6.6 点であった。小児科入院児の養育者を対象とした調査では平均 7.6 点⁹⁾, 米国で大学生を対象とした調査では平均 7.6 点⁹⁾という結果と比較するとやや低い値である。また, 先行研究では Family APGAR が 6 点未満を家族の機能不全と定義している¹⁰⁾が, 本研究において 6 点未満の家族は 36%にのぼり, 大学生を対象とした調査で 18.4%という報告⁹⁾と比較すると家族機能に何らかの問題があると考えられる割合が高かった。しかし, 家族という概念や家族機能の良好さと考えられるものは, 文化や時代の背景の影響を受けやすいと考えられる。この Family APGAR は簡便で臨床でも使用しやすい尺度として日本にも導入されているものの, 日本での先行研究や, 一般人を対象とした研究が少ないことから, 尺度の得点やその分布について今後さらに検討が続けられる必要があると考えられる。さらに, 健康関連 QOL の結果については, 特に精神的健康で国民標準値より低い傾向が見られた。本研究の対象者はインターネットモニター回答者であったが, インターネットなどのモニター回答者では, 「モニター回答者」になることに起因する偏りがあることが先行研究で指摘されており, 特に生活全般への不満などが回答結果に影響する可能性があると考えられている¹¹⁾。このような現象の原因についてはまだ十分検証されていないが, 本調査対象者においても同様の説明ができる可能性が示唆される。

(2) PTSS および家族機能と健康関連 QOL との関連性

PTSS は身体的健康と精神的健康, 特に精神的健康と関連が強いことや, 家族機能は精神的健康と関連するものの弱い相関にとどまることが明らかとなった。PTSS は身体的・精神的な健康と関連することが報告されている¹²⁾。一方, Family APGAR で測定する家族機能についてはソーシャルサポートに類似した心理社会的な要素を捉えるとも考えられていることから¹³⁾, ここで検討されていない他の社会・環境要因などとの関連がより高いことが示唆される。

また, 回帰分析の結果から, PTSS が高いほど PCS, MCS のいずれも有意に低下する傾向が見られたことは, 前述と同様, 先行研究と一致する結果であった¹²⁾。さらに家族機能についても, Family APGAR で測定する家族機能は主観的な健康状態と関係し¹⁴⁾, 特に精神健康と関連があるという先行研究¹⁵⁾と類似した傾向が見られた。以上より, PTSS を低下させる, あるいは家族機能が高まることより QOL が向上する可能性が示唆された。

3) 成果

【学会発表】

田口良子, 坂本なほ子, 佐藤伊織, 上別府圭子. (2009). 青年期・成人期男女における精神健康およびQOLの決定要因の検討. 第74回日本民族衛生学会総会.

4) 受入研究者の評価

本リサーチレジデントの勤務態度および研究に対する姿勢は、非常に真面目であり、評価できる。今回、小児がんにおいて非常に重要なテーマを研究しているにも関わらず、本報告にあるように、小児がん経験者自身やその家族を対象として調査を実施していないことが残念である。これは9カ月という時間の制約もあるが、本リサーチレジデントが、限られた時間内で計画的に研究を進めるという点で未熟だという結果でもある。今後、この点を改善できれば非常に良い研究者となることが期待できる。

受入研究者 藤本 純一郎

【引用文献】

- 1) Taku, K., Calhoun, L. G., Tedeschi, R. G., Gil-Rivas, V., Kilmer, R. P. & Cann, A. (2007). Examining posttraumatic growth among Japanese university students. *Anxiety, Stress, & Coping*, 20(4), 353-367.
- 2) Weiss, D. S. & Marmar, C. R. (1997). The impact of event scale-revised. Wilson, J. & Keane, T. (eds). *Assessing psychological trauma and PTSD*. New York: The Guilford Press, 399-411.
- 3) 飛鳥井望. (1999). 不安障害. 外傷後ストレス障害 (PTSD). *臨床精神医学 増刊号*, 171-177.
- 4) Smilkstein, G. (1978). The family APGAR: a proposal for a family function test and its use by physicians. *Journal of Family Practice*, 6(6), 1231-1239.
- 5) 塩川宏郷, 宮本信也, 柳沢正義. (1993). 小児科入院児の養育者とのかかわりに関する考察. —「養育者アセスメント」の試み—. *子どもの心とからだ*. 2(1, 2), 91-97.
- 6) 福原俊一, 鈴嶋よしみ. (2004). SF-36v2 日本語版マニュアル. 京都: NPO 健康医療評価研究機構.
- 7) 中川高. (2004). 大学生における Irrational Beliefs と外傷後ストレス障害(PTSD)発症との関連性. *トラウマティック・ストレス*, 2(1), 43-50.
- 8) Asukai, N., Kato, H., Kawamura, N., Kim, Y., Yamamoto, K., Kishimoto, J., Miyake, Y. & Nishizono-Maher, A. (2002). Reliability and validity of the Japanese-language version of the impact of event scale-revised (IES-R-J) : Four studies of different traumatic events. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 190, 175-182.
- 9) Smilkstein, G., Ashworth, C. & Montano, D. (1982). Validity and reliability of the Family APGAR as a test of family function. *Journal of Family Practice*, 15(2), 303-311.
- 10) Mengel, M. (1987). The use of the family APGAR in screening for family dysfunction in a family practice center. *Journal of Family Practice*, 24(4), 394-398.
- 11) 労働政策研究・研修機構. (2005). 労働政策研究報告書 No.17. インターネット調査は社会調査に利用できるか. —実験調査による検証結果—. 東京: 労働政策研究・研修機構.
- 12) Dobie, D. J., Kivlahan, D. R., Maynard, C., Bush, K. R., Davis, T. M. & Bradley, K. A. (2004). Posttraumatic stress disorder in female veterans. *Archives of Internal Medicine*, 164, 394-400.
- 13) Baker, F., Zabora, J., Jodrey, D., Polland, A. & Marcellus, D. (1995). Quality of life and social support of patients being evaluated for bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 2(4), 357-372.
- 14) Chao, J., Zyzanski, S. & Flocke, S. (1998). Choosing a family level indicator of family function. *Families, Systems and Health*, 16, 367-373.
- 15) Compañ, E., Moreno, J., Ruiz, M. T. & Pascual, E. (2002). Doing things together: adolescent health and family rituals. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 56, 89-94.

“治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発”

(厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業)

1. 若手研究者氏名 黒澤 彩子

2. 研究期間

平成21年7月1日～平成22年3月31日

3. 受入機関

名称：国立がんセンター中央病院

所在地：東京都中央区築地5丁目1-1

4. 受入研究者

所属：国立がんセンター中央病院 造血幹細胞移植科

職名：造血幹細胞移植科 医長

氏名：福田 隆浩

5. 研究活動

①概要

若手研究者は、平成21年7月1日より上記4の受入研究者の下において“第一寛解期急性骨髄性白血病に対する同種移植を含めた治療に関する臨床決断分析”を研究課題として研究を開始した。

受入研究者の平成21年度研究課題は、厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業において、“治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発”であった。同種移植における治療関連合併症を減少させるためには、前処置法や感染症・GVHDなどの合併症対策の開発だけでなく、有効性が最大限に得られ、毒性を最小とすることができる至適な治療選択のタイミングをはかるためのエビデンスが必要である。

若手研究者の研究課題は上記のエビデンスを得る目的により受入研究者によって発案された。この研究において、受入研究者は研究代表者であり、

若手研究者は主要な共同研究者、事務局として研究計画書の作成、各施設への研究内容の提示と研究中の連絡、データ収集・データクリーニングを含めたデータベース構築、統計解析、学会発表、論文作成等の実務を担当した。

若手研究者は、当研究を目的として2008年度に全国70施設の協力を得て2500例超の症例データを収集し第一寛解期急性骨髄性白血病のデータベースを作成し、Ⅰ．第一寛解期急性骨髄性白血病に関するマルコフモデルを用いた臨床決断分析、Ⅱ．高齢者急性骨髄性白血病に対する寛解後治療の検討、Ⅲ．第一再発後急性骨髄性白血病の予後の3つのテーマについて臨床研究を行った。

②内容

Ⅰ．第一寛解期急性骨髄性白血病に関するマルコフモデルを用いた臨床決断分析

第一寛解期急性骨髄性白血病（AML）に対する同種移植と化学療法の治療成績の比較は、多数のグループより前方視的研究が報告されているが、必ずしも統一した見解は得られていない。2009年にJAMAに報告された多数例を解析したメタアナリシスでは高リスクAMLだけではなく中間リスクAMLに対する同種移植の有効性も示されたものの、未だ十分なコンセンサスは得られておらず、同種移植後に懸念される慢性GVHDや晩期障害などによるQOLの変化を加味した検討はほとんどされていない。

マルコフモデルを用いた臨床決断分析は最も適した治療法を選択するために有用な解析手法の一つであり、生存年数などのほか対象となる患者のQOLや治療コストなども加味したアウトカムの検討が可能となる。AML第一寛解期の治療選択に関するマルコフモデルを用いた臨床決断分析は世界初となる。また、本邦血液内科分野においても初の臨床決断分析を用いた臨床研究となった。

若手研究者はこの研究を目的とし、後方視的に全国70施設より第一寛解期AMLの臨床データを収集し、2500例超データベースを作成した。Ⅰのマルコフモデル臨床決断分析研究では同データベースより第一寛解期に自家移植を施行した症例と急性前骨髄球性白血病を除いた2029例のデータを用いた。第一寛解期で同種移植を行う決断と（移植群）化学療法のみで治療を継続する決断（化学療法群）を比較するマルコフモデルを作成し（図1）、それぞれの治療選択ののち起こりうる状態を設定した。経時的に変化する各状態間の移行確率は2029例のデータベースから3か月以内の死亡・再発症例を除いたデータを用いて計算された。各状態におけるQOLを表す効用値は、visual analog scaleを用いて0を死亡と同様の状態、1を健康状態として、当研究に参加した33人の臨床医へのアンケート結果より設定した。状態を

移行する期間は3か月ごととし、アウトカムは10年（40サイクル）観察した場合の期待生存年数、またQOLを加味した生存年数として各群について求め、比較した。

結果、染色体分類（SWOG）低リスク以外のすべてのリスク群で、化学療法群と比較して移植群の生存年数が延長した。QOLを加味することにより、移植群においてより大きく生存年数が短縮し、やはり治療による負担やGVHDによるQOLの低下は同種移植後のほうがより強く懸念されることが反映されたが、QOL補正生存年数においても、低リスク以外の多くのサブグループにおいて移植群の生存年数が化学療法群より優っていた。年齢ごとのサブグループ解析では、50歳以上の症例では、化学療法のみで治療を継続された場合の成績が不良であることにより、移植群の生存年数が延長することが示された。特に血縁ドナーを有する場合には移植を行った場合の生存年数は若年患者と同等であったことから、高齢者においても高率の非再発死亡をきたすことなく成績の改善につながることを示された。また、血縁ドナーを有する場合、やはり移植群でQOL補正前・後とも生存年数が延長し、血縁ドナーを有する場合には、第一再発以降に同種移植を検討するよりも第一寛解期に同種移植を行った場合の成績が優れていることが示された。

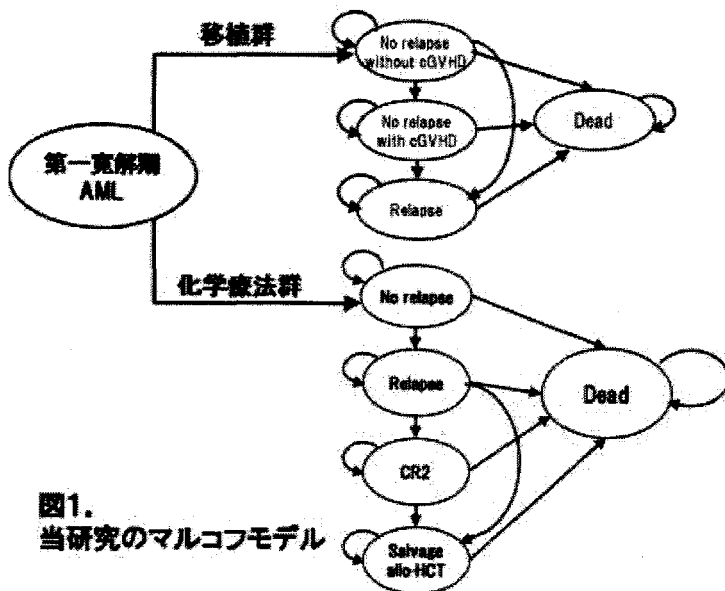


図1. 当研究のマルコフモデル

II. 高齢者急性骨髄性白血病に対する寛解後治療の検討

AMLの発症年齢中央値は50歳～60歳と報告されており、高齢者AMLは若年者症例と比較しても治療抵抗性を有するため、また合併症を有する率が高いことなどにより、治療が困難であり予後が不良であることが報告されている。50歳以上の第一寛解期AMLに対する同種移植と化学療法の成績を比較した報告は未だ乏しく、化学療法のみでは治癒を得ることが難しいことが報告されているにも関わらず、同種移植に関するコンセンサスは得られ

ていない。同データベースを用い、高齢者 AML1036 例について、後方視的に検討した。

症例は第一寛解が得られた 50 歳から 70 歳の AML の症例で、第一寛解期に同種移植を行った症例は 152 例、化学療法のみで治療を行われた症例は 884 例であった。第一寛解から 3 年の時点で全体の成績では、累積再発割合は移植群で 22%、化学療法群で 62%と有意に化学療法群で高く ($p<0.01$)、累積非再発死亡割合は移植群で 21%、化学療法群で 3%であった ($p<0.01$)。無再発生存割合は移植群で 56%、化学療法群で 29%、全生存割合も移植群で有意に良好な成績が示された (62% vs 51%, $p=0.012$)。染色体リスクごとの成績では、中間リスクにおいてやはり全生存割合においても移植群の成績が有意に優れることが示された (67% vs 54%, $p=0.024$)。しかし、高リスク症例においては、同種移植後も高い再発割合が観察され (3 年再発割合、41%)、全生存割合の改善につながらなかった (47% vs 35%, $p=0.206$)。

Ⅲ. 第一再発後急性骨髄性白血病の予後

第一寛解期 AML の治療については前方視的試験などが行われエビデンス確立が試みられているが、再発後の AML の治療、予後については未だ国内外からのエビデンスが乏しい。今回、同データベースを用い、第一再発をきたした 1015 症例の予後解析を行った。

化学療法のみで治療をされた 1535 例のうち 1015 例が第一再発をきたし、そのうち 50%で第二寛解が得られた。再発症例の再発後生存割合は 3 年で 30%であった。多変量解析の結果、再発後の予後を改善する因子として、第二寛解の達成、再発後同種移植、第一寛解から再発までの期間が 1 年以上、そして第一寛解達成に要した治療回数が一回であることが有意であることが示された。移植時病期ごとの成績の比較では、再発後は第二寛解での移植を行った場合有意に予後が改善し、その成績は第一寛解期に同種移植を行った症例と同等であることが示された。また、染色体リスクごとに再発後の成績を検討した結果、CBF 関連 AML、特に *inv(16)* を有する症例では、再発後も第二寛解達成率が非常に高く、第二寛解達成後は同種移植を行った症例と行わなかった症例で生存割合に有意な差を認めないことが示された。一方、中間リスク症例では、第二寛解達成後も、同種移植を行わない場合には予後が不良であることが示された。

③ 成果

第一寛解期での同種移植の適応については、特に中間リスク症例や高齢者、また血縁ドナーを有した場合の治療選択について未だ議論が残り、また、QOL を加味した検討は今までに行われていなかった。若手研究者は世界初となるマルコフモデルを用いた臨床決断分析の手法を用いた第一寛解期の治療選択についての研究において研究計画、データベース作成、解析、学会・

論文発表等を担当した。

上記3テーマに関連する若手研究者を筆頭演者とする学会発表は、研究開始より現在までに海外での口演4題を含む13回が行われ、国内外の研究者・臨床医との有用なディスカッションが行われた。この研究結果は今後の治療選択のためのエビデンスの一つとして用いられるものと考えられる。

Iのマルコフモデルを用いた臨床決断分析をテーマとした演題は、国内においては、平成21年度日本血液学会総会シンポジウム演題、日本造血移植学会では平成20年度総会の奨励賞、平成21年度総会プレナリー演題に採択された。また海外の学会発表5演題のうち4演題が口演に採択され、平成21年米国血液学会のハイライト演題に採択されたほか、平成22年BMT Tandem meetingでは若手研究者奨励賞を与えられている。3題それぞれのテーマに関する論文は鋭意執筆され、現在2題が採択決定している。

④受入研究者の評価

当班研究の研究課題である同種移植における治療関連合併症を減少させ、生存率の向上を目指し標準的治療法を開発するためには、有効性が最大限に得られ毒性を最小とすることができる至適な治療選択のタイミング（移植適応）が重要である。当研究結果は、上記の治療選択をテーマとしており、日本初となる貴重なエビデンスであり世界的にも高く評価されている。2010年7月現在、「II. 高齢者急性骨髄性白血病に対する寛解後治療の検討」に関しては「Biology of Blood and Marrow Transplantation」誌に採択され、「III. 第一再発後急性骨髄性白血病の予後」に関しては「Haematologica」誌に採択された。「I. 第一寛解期急性骨髄性白血病に関するマルコフモデルを用いた臨床決断分析」に関しては「Blood」誌に投稿し審査中である。

JFMC若手研究者の黒澤は、上記全ての研究について、研究計画書作成、データベース構築・データクリーニング、統計解析、学会報告、論文作成において中心的役割を担っていた。現在、上記研究に関する追加解析を行うと共に、次年度のテーマとして、造血細胞移植学会データを用いた「同種造血幹細胞における治療関連死亡の年次別推移・原因およびリスク因子に関する研究」を行っている。

リサーチレジデントとして黒澤が行ってきた臨床研究はがん集学的治療研究財団の目的・事業内容に合致しており、日本のがん治療における貴重なエビデンスとして高く評価されている。

受入研究者 福田 隆浩

がん医療に関するメディア報道が国民に与える影響の 分析研究及び適正な医療報道のあり方の研究

(H21－がん臨床－一般－009)

1. 若手研究者氏名 坂本 友紀子

2. 研究期間

平成21年7月1日～平成22年3月31日

3. 受入機関

名称：東京大学医科学研究所

所在地：東京都港区白金台4-6-1

4. 受入研究者

所属：東京大学医科学研究所

先端医療社会コミュニケーションシステム社会連携研究部門

職名：特任助教

氏名：松村 有子

5. 研究活動

①概要

7月1日より上記4の受入研究者の下においてがん医療に関するメディア報道が国民に与える影響の分析研究及び適正な医療報道の在り方の研究に関する研究課題に関し、特に新聞や雑誌、漫画といった紙媒体の分野に関する研究を開始した。

②内容

研究に着手後、まず、医療全般やがん医療が漫画でどのように扱われているかを検証した。近年、マスメディアによる医療報道が増えており、そこから情報を入手する患者の行動に大きな影響を与えている可能性がある。近年、漫画や映画、テレビドラマでも医療が取り上げられるこ

とが増え、青少年を中心に多くの国民に影響を与えていることが予想される。しかし、わが国で発表された医療漫画の実態について系統的に研究されたことはなく、その実態は不明である。我々は、過去に発表された医療漫画を Google に代表されるインターネット検索を用いて評価した。医療漫画とは、医者や看護師、薬剤師など医療者を主人公とし、医療現場を描くものと定義した。獣医や患者、病院へのボランティアを主人公としているものは、本研究の対象から除外した。2008年現在、173の医療漫画が発表されている。初めて出版されたのは1971年で、手塚治虫氏の「きりひと讃歌」であった。173の医療漫画で、主人公の職種が判明していた。その内訳は、医師(n=134)、看護師(n=19)、歯科医師(n=3)、医学生(n=3)、看護学生(n=1)、その他(n=13)であった。134の医療漫画が、医師を主人公としており、内訳は、内科系(n=47)、外科系(n=71)、研修医(n=7)であった。掲載雑誌は少年向け(n=23)、青年向け(n=36)、男性社会人向け(社会人を対象)(n=52)、男性向きアダルト(n=2)、少女向け(中学生以下を対象)(n=7)、女性向け(高校生以上を対象)(n=31)、女性向きアダルト(n=18)、一般(n=18)であった。映像化された医療漫画は14作品で、内訳は、ドラマ化10作品、アニメ化4作品、ドラマCD化1作品、映画化1作品であった。18の医療漫画において、医師が作品の作成に関与していた。その内訳は、原作者1作品、監修17作品であった。以上の結果より、医療漫画は特に青年以上の男性に医療現場に関する情報を提供するのにも有用なツールとなりうることを示された。

次に、がん患者会が新聞でどのように扱われているかについての調査を行った。新聞は、国民に情報を伝えるための有効な手段である。新聞における『がん患者会』報道の実態は分かっていない。そこで、日経テレコン21(<http://telecom21.nikkei.co.jp/>)のデータベースを利用し、2000年から2009年の主要6紙に掲載された『がん』および『がん患者会』の記事数、およびその内容を調べた。

その結果、2000年から2009年に新聞に掲載された『がん』の総記事数は258,428であった。同期間の『がん患者会』の記事数は777件で、『がん』の記事数の0.3%を占めた。461件(59.3%)の『がん患者会』の記事は、特定のがんを対象としていた。その内訳は、多い順で、乳がん286件、子宮がん40件、リンパ腫26件、卵巣がん25件、白血病22件、骨髄腫22件、大腸がん17件、胃がん17件、肺がんは16件であった。777件の記事中、患者会名が記載されている記事は467件で、192の患者会が取り扱われていた。掲載頻度が高い上位10%の患者会で、全体の36%の記事を網羅していた。記事の形式は、「患者個人の意見を載せた記事」(n=220)、「イベントの紹介」(n=206)、「本の紹介」(n=46)、「訃報・追悼」(n=9)、「その他の記事」(n=296)に大別できた。記事の

内容は、「患者交流」(n=390)、「新薬・医療制度などの政府への陳情」(n=69)、「患者会が行った啓もう活動」(n=53)、「政府の患者会支援」(n=88)、「患者会を対象とした研究成果の発表」(n=23)、「その他」(n=93)であった。

本研究が、『がん患者会』が新聞の主要なテーマであることを示した。しかしながら、その記事数は少なく、対象とするがん種、および報道内容にはバイアスがある可能性がある。

また、がん医療に関する新聞報道について、データベースを作成した。2009年4月から2010年2月までに、がんのキーワード検索により総記事1260627件から、がん医療に関する報道を13164件抽出した。記事の分類、内容などの分類を実施した。

③成果

医療漫画に関する研究は” Internet-based Survey on Medical Manga in Japan” として、また、がん患者会に関する論文は” The current status of the coverage of “cancer patients’ associations” in major newspapers in Japan” として英文雑誌に現在投稿中である。

④受入研究者の評価

がん医療に対する報道、国民への情報提供における、新聞の研究を実施した。さらに、若年者において特に影響力を持つ漫画やドラマなど、新規分野に対する研究を開始している。新規開拓分野の研究であり、海外からも注目されている。

受入研究者 松村 有子

IV 研究支援者活用事業

子宮体がんに対する標準的化学療法的确立に関する研究

1. 研究支援者氏名 高野 かつえ
2. 研究支援期間
 平成21年4月1日 ~ 平成22年3月31日
3. 受入機関
 名 称：東北大学
 所在地：宮城県仙台市青葉区星陵町1-1
4. 受入研究者
 所 属：東北大学大学院医学系研究科
 職 名：教授
 氏 名：八重樫 伸生

5. 支援活動

①概要

平成21年4月1日より上記4の受入研究者の下において、子宮体がんに対する標準的化学療法的确立に関する研究課題に関し、特に子宮体癌細胞における局所エストロゲンの合成・代謝メカニズムの解明とアロマターゼ阻害剤の子宮内膜癌細胞株に対する効果に関する研究支援を開始した。

②内容

子宮内膜癌の多くはエストロゲン依存性腫瘍であり、子宮内膜癌組織内のエストロゲン濃度は正常子宮内膜組織や血中濃度に比較して有意に高い。これまでの報告から、局所の癌組織では間質のアロマターゼによりエストロゲンが合成され、その増殖・進展に深く関与すると考えられている。しかしこれまでに、局所における子宮内膜癌細胞と間質細胞の相互作用についての詳細な検討はない。そこでこの研究は、エストロゲン合成の key enzyme であるアロマターゼに着目し、共培養という手法を用いて子宮内膜癌の局所におけるエストロゲンの合成・代謝メカニズムの解明を試みた。さらにアロマターゼ阻害剤の子宮内膜癌細胞株に対する効果を検討し、新規内分泌療法の可能性を探った。

2種類の子宮内膜癌細胞株、対照としての乳癌細胞株と当教室にて外科的に摘出された子宮内膜癌より初代培養した間質細胞を用いて以下の実験を行った。まず、細胞株を単独培養した場合と、間質細胞と共培養した場合のエストロゲン合成関連酵素（17β-HSD type 1、17β-HSD type 2、アロマタ

ーゼ) および ER α の mRNA 発現を検討した。単独培養した場合と共培養した場合のエストロゲン合成関連酵素および ER α の mRNA 発現に有意差を認めなかった。次に単独培養した場合と共培養した場合のアロマターゼ活性を測定し比較検討した。細胞株、間質細胞ともにアロマターゼ活性を認め、共培養によりアロマターゼ活性は有意に上昇した。また、エストロゲン合成の基質であるアンドロゲンを共培養した子宮内膜癌細胞株および乳癌細胞株に添加し、合成されたエストロゲン活性を測定した。アンドロステンダイオン、テストステロンのどちらを投与した場合もエストロゲン活性の著しい上昇を認めた。産生されたエストロゲンは、子宮内膜癌細胞株ではエストロンがエストラジオールに比較して有意に高値であった。一方、乳癌細胞株ではエストラジオールがエストロンに比較して有意に高値であった。さらに、17 β -HSD type 2 の発現が異なる間質細胞と共培養した子宮内膜癌細胞株に 2 種類のアロマターゼ阻害剤を投与し効果を検討した。すべての組み合わせで有意に子宮内膜癌細胞株の細胞死が促進された。17 β -HSD type 2 の発現の有無によって細胞死の促進率に有意差は認めなかった。

本研究支援者は細胞の保管、管理、試薬の発注と管理、クリーンベンチの維持管理、CO₂ インキュベーターの維持管理、などに関する支援を行った。
さらに本研究支援者はデータの打ち込みと解析の支援を行った。

③成果

子宮内膜癌局所において、癌細胞と間質細胞の相互作用によりアロマターゼ活性が増強し、アンドロゲンからエストロゲンが合成されると推察された。子宮内膜癌と乳癌では局所で合成されるエストロゲンの種類が異なっており、細胞増殖に関して子宮内膜癌ではエストラジオールのみならずエストロンも重要な役割を持つ可能性が示された。またアロマターゼ阻害剤によって細胞死が有意に促進されたことから、アロマターゼ発現症例ではアロマターゼ阻害剤が治療薬となる可能性があるかと推察された。

研究成果は論文として投稿したが、研究支援者は論文作成を支援した。

④受入研究者の評価

本研究の支援に必要な十分な技能を有し、熱意をもって支援にあたった。

受入研究者 八重樫 伸生

がん領域における薬剤のエビデンスの 確立を目的とした臨床研究

1. 研究支援者氏名 庄子 美紀子

2. 研究支援期間

平成21年4月1日 ～ 平成22年3月31日

3. 受入機関

名称：東北大学

所在地：宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

4. 受入研究者

所属：東北大学大学院医学系研究科

職名：教授

氏名：八重樫 伸生

5. 支援活動

①概要

平成21年4月1日より上記4の受入研究者の下において、がん領域における薬剤のエビデンスの確立を目的とした臨床研究に関する研究課題に関し、特に卵巣がんにおけるマイクロRNAの遺伝子発現異常と臨床病理学的因子および予後との関連に関する研究の支援を行った。

②内容

マイクロRNA(miRNA)は遺伝子発現を転写後レベルで抑制する低分子の機能性RNAとして近年注目されており、様々な癌種における発癌過程において重要な役割を担うことが知られている。本研究では子宮内膜癌の中でも予後不良の組織型である漿液性腺癌において、miRNAの遺伝子発現異常と臨床病理学的因子および予後との関連を明らかにすることを目的とした。

miRNAマイクロアレイにより、正常内膜組織と比較して2倍以上の発現低下を認めたmiRNAは54個あった。そのうち脈管侵襲と関連が認められたものはmiR-10b*, miR-29b, miR-455-5p (各々P=0.048, P=0.013, および

P=0.032)であった。多変量解析により全生存率では miR-152 (P=0.021)、無病生存率では miR-101 (P=0.016) および miR-152 (P=0.010) において有意差が認められた。miR-101 および miR-152 を漿液性腺癌細胞株に導入したところ、いずれにおいても細胞増殖が有意に抑制された (各々P<0.001 および P=0.01)。さらに、miR-101 の標的遺伝子候補のひとつとされている cyclooxygenase-2 (COX-2) の免疫染色を行ったところ漿液性腺癌 21 例中 11 例 (52.4%) が強陽性を示し、その強発現と miR-101 の発現低下には有意な相関が認められた (P=0.035)。

以上より、miR-101 と miR-152 は子宮体部漿液性腺癌において有意な予後因子となりうる可能性が示唆された。

研究支援者は、組織材料の整理、臨床データの収集、整理、データ入力などを行った。

③成果

1) miRNA マイクロアレイ解析

正常組織と比較し、漿液性腺癌において 2 倍以上の発現の上昇を示した miRNA は 66 個であり、発現の低下を示した miRNA は 54 個であった。最も発現の上昇を示したものは miR-205 (267.8 倍) で、最も発現の低下を示したものは miR-133a (142.1 倍) であった。

2) miRNA の発現量

miRNA の発現量の確認のために、文献でその機能が明らかとなっている 11 個の miRNA に着目し、Real-time 定量的 PCR を行った。マイクロアレイの結果とほぼ一致して、miR-101, miR-10b*, miR-133a, miR-133b, miR-152, miR-29b, miR-34b, および miR-411 においては正常内膜組織と比較して発現量の低下を認め、miR-205 は発現量の上昇を認めた。

3) miRNA の発現異常と臨床病理学的因子との関連

miR-10b*, miR-29b, および miR-455-5p の発現低下と脈管侵襲の存在は有意な関連が認められた (各々 P=0.048, P=0.013, および P=0.032)。

また、miR-101 の標的遺伝子候補のひとつとされている cyclooxygenase-2 (COX-2) の免疫染色を行ったところ、漿液性腺癌 21 例中 11 例 (52.4%) が強陽性を示し、その強発現と miR-101 の発現低下には有意な相関が認められた (P=0.035)。

4) miRNA の発現異常と予後との関連

miR-101, miR-10b*, miR-139-5p, miR-152, miR-29b, および miR-455-5p において、発現低下群で全生存期間は有意に短縮していた。

miR-152, miR-29b, および miR-455-4p において、発現低下群で無病生存期間は有意に短縮していた。多変量解析により全生存では脈管侵襲と miR-152 (P=0.021)、無病生存では脈管侵襲、miR-101 (P=0.016) および miR-152 (P=0.010) において有意差が認められた。

5) miR-101 および miR-152 の漿液性腺癌細胞株への導入による増殖への影響

漿液性腺癌細胞における miR-101 および miR-152 の機能を明らかにするために、漿液性腺癌由来細胞株 SPAC-1-L に miR-101 および miR-152 を導入後、機能解析を行った。いずれにおいても細胞増殖が有意に抑制された (各々 P<0.001 および P=0.01)。

研究支援者は診療録の管理、データ収集、整理、データ入力を支援した。さらに本研究成果を論文として発表した。本研究支援者は論文作成を支援した。

④受入研究者の評価

本研究の支援に必要な十分な技能を有し、熱意をもって支援にあたった。

受入研究者 八重樫 伸生

患者のQOLを向上させることを目的とした 支持療法等のあり方に関する研究

1. 研究支援者氏名 石田 真弓

2. 研究支援期間

平成 21 年 4 月 1 日～平成 21 年 5 月 31 日

3. 受入機関

名称：埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター

所在地：埼玉県日高市山根 1397-1

4. 受入研究者

所属：埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター精神腫瘍科

職名：講師

氏名：和田 信

5. 支援活動

①概要

平成 20 年 4 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において「患者のQOLを向上させることを目的とした支持療法等のあり方に関する研究」に関する研究課題に関し、特に臨床腫瘍学・精神腫瘍学の分野に関する研究支援を開始した。

②内容

研究に着手後、新規抗がん剤第一相臨床試験に関する患者心理の研究の本調査を開始し、その調査補助を行った。調査では、埼玉医科大学国際医療センター臨床腫瘍科にて、新規抗がん剤第一相臨床試験に関する説明を受けた患者全員を対象とし、質問票および直接面接による調査を行った。面接調査は録音し、文字に起こして記録している。第一相臨床試験の説明を受け、同意して臨床試験に入る患者と、説明を受けたが同意しなかった患者の双方を対象として、質問票および直接面接による調査を行っている。説明を受けたが同意しなかった患者の調査は、特に患者側の医療者に対する心理に配慮を要するため、慎重に行った。面接において今後の医療や生活に関する展望を尋ねているが、これらは患者自身もなお明確に答えを持っていない場合があった。

第一相臨床試験の説明を受け、同意して臨床試験に入る患者については、第一相臨床試験を受けることにした理由、臨床試験に期待すること、副作用の懸念などを問う質問票を用いた。また、面接では、第一相臨床試験を受ける動機に加えて決断

に至る迷いや不安、これまで受けてきた医療に対する思い、今後の臨床試験への期待、臨床試験後の展望などについて、より詳しく丁寧に心情を尋ねている。平成21年5月末日で、5名の第一相臨床試験を受ける患者と1名の第一相臨床試験を受けないことにした患者に質問票および面接による調査を実行した。臨床試験を受ける患者については、臨床試験に関する説明時ないし臨床試験開始時の調査を行っており、臨床試験終了時はまだ迎えていないため、今後の調査実行に引き継がれる。

現時点までの調査から言えることは、患者は第一相臨床試験を受けることを決意し、臨床試験が始まる時点では、さまざまな不安を抱えていながらも、新規抗がん剤による治療効果を期待している心理を持っている人が殆どであるということである。緩和医療に関する知識や気持ちを問うと、緩和医療について聞いたことはあるが、臨床試験の治療的効果を期待しているので、今はそれについて考えたくない、という答えが多かった。臨床試験が進む間は、治療的期待と副作用の不安や実際の副作用との間で様々に揺れ動く心理を経験することになり、実際に臨床試験が終了したり中断したりする時点を迎えて初めて、今後の治療についての選択や緩和医療への姿勢を迫られることになると考えられる。

このような、治療への期待と、緩和医療について考えることの回避は、第一相臨床試験を受ける患者のみならず、一般の癌治療を受ける多くの患者でも見られる心理的特徴であろう。WHOの掲げる、初期からの継続的な緩和ケアの提供という目標を実現しようとする際には、このような患者の「治癒」や「延命」を求める気持ちと、それに伴う「緩和医療」から目をそらそうとする気持ちが障壁となることが推察される。「治癒」や「延命」を目指す医療を行いながらも、一方で広義の緩和ケア・緩和医療を持続的かつ広範に提供しようとする場合に、患者治療的期待をもちつつも、いかに緩和医療・緩和ケアから利益を受ける機会に自らの気持ちを向けられるかという心理的課題が今後重要となると考える。

新規抗がん剤第一相臨床試験が行われるのは、他に有効な標準治療が無い、ないし有効でなかった場合である。そして、患者は最後の治療的期待を第一相臨床試験にかけて参加している場合が多いことが、本年5月末までの調査でも確認された。臨床試験に対する治療的効果の期待と不安、迷い、戸惑い、緩和医療に対する抵抗の気持ち、治療的期待が実現しなかった際の医療的選択と緩和医療に対する姿勢など、一般の医療にも通じる問題が先鋭化した形で第一相臨床試験を受ける患者の心理に表れることが予想される。今後継続して行われる調査で、これらの問題がさらに浮き彫りとなることが期待される。

③成果

新規抗がん剤第一相臨床試験に関する患者心理の研究について、その研究計画の策定と調査研究の実施を支援した。本研究の補助を行ったことにより、がん患者の臨床試験に対する心理状態を面接などの様子を通して、より詳細に知ることができ、本研究の意義とその重要性を痛感した。研究をより臨床に近い立場から行うことで、

患者の心理を把握し、それにいかに対応するかについて精神腫瘍学的なアプローチをはじめとした様々な可能性について考え、研究支援者として重要な経験とともに重要な知見を得ることができたと考える。

④受入研究者の評価

調査の実行にあたって、高い実務能力を発揮した。また、質問票および面接調査を受ける患者の不安や懸念などの心理にも配慮し、患者が調査に協力し易く、より心情を表現しやすい環境を提供するために工夫した。これによって、新規抗がん剤第一相臨床試験に関する患者心理の研究を円滑に進めるのに貢献した。

受入研究者 和田 信

タイムスタディ等の定量的な検討を踏まえたがん医療における 専門スタッフの効果的な配置や支援のあり方に関する研究

1. 研究支援者氏名 渋谷 友理

2. 研究支援期間

平成 21 年 4 月 1 日～平成 22 年 3 月 31 日

3. 受入機関

名 称：大阪大学大学院医学系研究科

所在地：大阪府吹田市山田丘 1 番 7 号

4. 受入研究者

所 属：大阪大学大学院医学系研究科

職 名：教授

氏 名：大野 ゆう子

5. 支援活動

①概要

平成 21 年 4 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において「タイムスタディ等の定量的な検討を踏まえたがん医療における専門スタッフの効果的な配置や支援のあり方に関する研究」の研究課題に関し、タイムスタディによる業務量調査法の開発と実験的検討および臨床実験において研究支援活動を行った。

研究班の目的は、タイムスタディ等定量的調査を通じて、がん診療連携拠点病院（以下、がん拠点病院）に期待される機能を果たすために必要な専門スタッフの業務内容、稼働環境、配置、育成環境、治療等の医療提供機能、患者支援・がん登録等の情報発信機能、地域連携機能、専門職教育機能等の実態及びそのあり方に関して数量的検討を行うことにある。

最終年度にあたる本年は、実態調査の方法論として無人タイムスタディの研究を実証的に進めるとともに、タイムスタディの発展的手法であるタイムプロセススタディの研究、がん治療における基盤システムと基本資料のあり方に関する研究、専門職教育のあり方・専門職連携に関する研究、医療専門職の支援に関する研究、がん患者の療養環境・専門スタッフの職場環境のあり方に関する研究を行った。

研究支援としては、無人タイムスタディのための観察機器、解析機器の実験的検討において、研究分担者、研究協力者間の連絡調整、資料収集・データ整理、実験対象となる施設との打合せ・調整、研究班班会議運営、物品手配、研究費管

理を行った。

②内容

過去2年間の調査検討、試行成果を踏まえ臨床現場に負担をかけないタイムスタディ等定量的調査の具体的な方法論・機器開発・検討手法を行い、無人タイムスタディの可能性の実証的検証を行った。また、タイムスタディより得られた情報に基づき業務分析を行い、業務プロセスや必要人員、能力についての検討を行う方法として業務の可視化に注目し、タイムスタディから業務プロセス・時間も把握可能な新たな業務分析法であるタイムプロセススタディ、タイムプロセスモデリングへと研究手法の発展的検討も行った。さらに地域のがん治療レベル及びがん拠点病院の機能評価に関する研究等も行った。

8月末には成果の一部である専門スタッフ業務・配置検討の方法〔タイムプロセスモデリング〕について、がん医療水準均てん化推進事業の支援を受け、千里ライフサイエンスセンタービルにて専門分野研究者向け研修会を開催した。研修テーマである「がん医療における業務可視化手法～タイムスタディからタイムプロセススタディへ～」では活発な参加が得られ、演習等も実施した。

1) 無人タイムスタディの可能性

がん拠点病院に期待される機能を専門スタッフの業務実態から検討するために、無人タイムスタディを目標に研究を進めた。

主な成果：情報量が多いがプライバシー保護が難しいビデオ画像をリアルタイムに処理することにより特定の評価値のみを抽出・表現する方法を開発した（検証例：急性期病院ナースステーションにおけるビデオ記録画像から看護師を自動的に特定し軌跡を抽出することができた）。カルテ記録など記録業務発生および所要時間を自動的に測定・記録が可能なタイムボールペン、積算タイムボールペンおよび計測ソフトウェアの開発を行った（検証例：大学附属病院看護師の記録業務時間をタイムボールペンにより調査し、青、赤、黒それぞれの利用時刻と使用時間データを得、個人間・病棟間に大きな差はなく、患者がパス利用か否かが大きく影響することが示唆された）。車椅子やストレッチャーなどによる移送は患者の安全上課題が多いため、その移動軌跡抽出システムを開発した（検証例：車椅子の前輪左右に装置をとりつけ、直線状波型に移動した。その結果、実際の軌跡と装置より抽出した結果は、折り返しの角度、直線距離ともにほぼ正確に抽出された）。

2) 業務の可視化

専門スタッフ業務・配置検討のために、タイムスタディやインタビューで得られた情報を整理する方法〔タイムプロセスモデリング〕を開発し、臨床看護業務分析への適用を中心に検討した。タイムスタディからタイムプロセススタディへの発展的研究では UML(unified modeling language)、BPMN(business process modeling notation)等ビジネスモデリングの有効性を示し、時間情報を加えたタ

タイムプロセススタディを新たに提案した。実例として外来化学療法、院内がん登録、病棟看護における中断業務といったがん診療の諸機能の業務分析を行った。また、平成 21 年度がん医療水準均てん化推進事業研究成果等普及啓発事業（専門分野研究者研修会）「がん医療における業務可視化手法」を実施し、タイムプロセスモデリングの普及を図った。

主な成果：患者移送業務のタイムスタディデータを解析に用い移送パターンを分析し、病棟業務への影響や安全性改善のための方法論を発見した（検証例：急性期病院 4 病棟の日勤帯で発生する患者移送業務を他計式タイムスタディにより測定し、日勤勤務看護師の半数が移送のために病棟を出る事実を得た。これをタイムプロセスモデリングすることにより移送の集中などにより病棟看護師が 1/3 となる可能性もあること、移送時間オーダを定時に変更することにより移送看護師を 2/5 に抑えることができる可能性のあることを明らかにし、スタッフの業務量・配置改善に有効となる示唆を得ることができた）。

③成果

1) 無人タイムスタディの発展性：がん臨床現場はここ数年で大きく変化し、治療の場も体制も多種多様となった。調査対象の時間特性、実施場所の特性により複数のタイムスタディ法の構築、試行を実施し、その過程においていくつかの測定機器システムの開発・評価を進めた。移設可能なオンデマンド型無人タイムスタディの開発は臨床現場の協力下で進めており、調査精度を保ちつつ現場負担を軽くする検討は今後のタイムスタディ等定量的調査の研究に大きく貢献するものである。

無人タイムスタディは、ビデオ画像や音声等を活用して業務計測と処理の自動化を図ったものであり、実際に分析目的に沿ったピンポイント的計測が手軽に実施できる。プライバシーへの配慮やバッテリー充電・持続時間の問題、計測記録からの自動情報抽出については検討すべき課題を有するものの、今後、多様な臨床現場の測定環境へのシステム拡張・検討を進めることにより、がん医療の安全性・質保証に基本的資料を提供出来、専門スタッフの効果的配置にも貢献できると考える。

2) タイムプロセスモデリングの発展性：タイムスタディ等定量的調査結果を可視化する方法論としてタイムプロセスモデリングを開発した。本方法は業務プロセス分析に時間情報を導入したもので世界初の提案である。多施設間の業務比較、業務中断などリスク内包事象の分析、さらにモデリング結果を基にしたシミュレーションによる業務改善の検討など、今後がん医療現場における多様な検討への導入が期待され、政策評価・検討に資するものと考えられる。

UML により業務・機能を明示化する研究は、外来化学療法、院内がん登録について有効性を確認しつつ進めた。院内がん登録についてはタイムスタディと組み合わせることにより業務量と業務内容とを併せ定量的に把握する方法論を開発、

提案した。これはタイムスタディによる定量的な調査研究としても、現場への負担が飛躍的に少ない点でも画期的である。

がん拠点病院に期待される機能の評価において、これらの検討手法は安価、オンデマンド、スタッフへの負担が少ないという大きな特性を持っており、今後のがん拠点病院における専門スタッフの配置と支援、育成の検討に有効であり、効果的ながん医療提供のあり方の提案につながるものと言える。研修会の参加者の反応では初心者にも習得が容易であり今後の展開が期待できることが伺われた。

3) がん拠点病院の機能開発への貢献と発展性：がん拠点病院の機能評価に地域がん登録を用いる方法について検討を進めてきた。これらの成果は分析方法論とともにわが国のどの地域でも応用可能であり、地域がん医療の分析、評価に適用できる。わが国のがん医療においてがん拠点病院の機能把握から新たな機能の開発を検討するにおいて基盤となる資料を提供するものとなる。

研究支援としては、研究調査マネジメント、研究調査結果のデータ整理、集計が主であり、研究最終年度にあたる今年度は特に研究調査マネジメントおよび調査結果の集計・データ整理が中心となった。研究に着手後、機器選定のための資料収集、学内外実験のための計画立案、スケジュール調整、物品・資料・ソフトウェアの手配、病院との連絡・調整、病院スタッフへの数回にわたる実験説明会の資料準備、実験実施等に関与し、研究の円滑な遂行に貢献した。

④受入研究者の評価

3年間にわたる研究で方法論的にはほぼ完成し臨床検証実験も進められた。本研究では、工学・医学・看護学研究者、病院関係者など多岐にわたる研究分担者および研究協力者の協力・連携が基盤であり必須である。研究支援者は、実験に参加するとともに基礎となる資料収集、送付、連絡調整・整理に携わり、おかげをもって当初の計画に沿って円滑かつ迅速に研究が進められた。大変有能な人材であり、協調性に優れ、研究班全体からの信頼も厚い。研究運営において多大の貢献を戴いた。あらためて3年間の研究支援者の尽力に感謝する次第である。

受入研究者 大野 ゆう子

切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究

1. 研究支援者氏名 武智 祥江

2. 受入研究者

所 属：独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 臨床研究部

職 名：臨床研究部長

氏 名：井口 東郎

所在地：愛媛県松山市南梅本町甲 160

3. 研究支援期間

平成 21 年 4 月 1 日 ～ 平成 22 年 3 月 31 日

4. 研究業務実施の概要

平成 19 年 8 月 1 日より平成 22 年 3 月 31 日までの約 3 年間、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 井口東郎先生の下で厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業「切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究」の研究支援者として支援業務に従事させて頂きました。

研究の概要（研究成果データベースより抜粋）：(1)S-1 単独療法と S-1 とゲムシタビンの併用療法のうちより有用性が期待できるレジメンを慎重に選択するため、「進行胆道がんを対象としたゲムシタビン+S-1 併用療法と S-1 単剤療法のランダム化第Ⅱ相試験」を開始する。続いて英国での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相試験を計画する。(2)S-1 は切除不能胆道がんに対する 2 次治療薬としての期待も大きく、その有効性と安全性を明らかにするために、「ゲムシタビン耐性胆道がんに対する S-1 の第Ⅱ相試験」を実施する。

(1)ゲムシタビン+S-1 併用療法と S-1 単剤療法のランダム化第Ⅱ相試験においては、研究初年度より研究事務局（国立がんセンター中央病院肝胆膵内科内）においてプロトコール作成の作業が進められ、平成 20 年 12 月には「進行胆道癌を対象としたゲムシタビン+S-1 併用療法と S-1 単剤療法のランダム化第Ⅱ相試験」が JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）プロトコール審査委員会において JCOG 肝胆膵グループの第 1 号試験として承認され（JCOG0805）、各施設の

倫理審査委員会承認後平成 21 年 2 月 4 日より登録受付が開始されました。予定登録期間は 2 年、予定登録症例数 100 例のうち 9 ヶ月が経過した平成 21 年 11 月末で 70 例登録という予定を上回る早さで登録が進み、現在も試験が進行中です。(2)ゲムシタビン耐性胆道がんに対する S-1 の第Ⅱ相試験においては、平成 19 年 6 月より登録が開始され、プロトコールで予定された中間解析を経て、登録予定期間 2 年のところを 1 年 3 ヶ月で登録終了し、追跡調査がなされています。研究支援者は、1) (1)の JCOG で承認された研究プロトコール「進行胆道癌を対象としたゲムシタビン+S-1 併用療法と S-1 単剤療法のランダム化第Ⅱ相試験」が自施設の IRB で承認を得るため、また、プロトコール改訂時の申請書類の作成を支援、2) (1)の「進行胆道癌を対象としたゲムシタビン+S-1 併用療法と S-1 単剤療法のランダム化第Ⅱ相試験」の自施設での IRB 承認の JCOG への報告など試験開始前の準備、3) (1)の「進行胆道癌を対象としたゲムシタビン+S-1 併用療法と S-1 単剤療法のランダム化第Ⅱ相試験」の自施設からの症例登録に伴う書類等の準備、4) 受入研究者が出席する JCOG 肝胆膵グループ班会議においての必要資料の整理やプレゼンテーションスライドの作成支援、5) 資料の検索、収集やデータ整理、6) 必要な物品の調達、班会議出張に関する書類の整理 などの支援業務を行いました。

また、平成 20 年 3 月 31 日には厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest: COI) の管理に関する指針が策定され、平成 21 年 4 月 1 日には臨床研究に関する倫理指針が改訂施行されるなど、これらの研究に関連する指針においては、講習会を受講するなど、理解を深めました。

その他の日常業務では、受入研究者が診療や研究などの業務に専念できるよう、さまざまな事務的業務を支援しました。主なものを整理いたします。

- 1) 会議および学術研究会、研究セミナーなどの会場調整や資料作成等の事前準備、受付や資料配布等当日の会の進行補助等。平成 22 年 2 月には「臨床研究と利益相反」をテーマに自施設にてセミナーが開催されました。
- 2) 講演や講義、学会発表、原稿執筆などに必要な資料の整理、文書の作成や画像処理などのプレゼンテーションスライドの作成支援等(個人情報保護法の遵守に努める)
- 3) 受入れ研究者の着手しているその他の主な研究 (厚生労働省がん研究助成金: がん生物像を規定するがん組織微小環境に関する研究 主任研究者: 国立がんセンター 東病院臨床開発センター石井源一郎先生, など) においてのデータ整理, 資料の検索や収集, 画像処理などプレゼンテーションスライド等の作成支援、研究費の事務、研究に必要な物品の調達等
- 4) 受入研究者が指導する若手医師, 研究者, 研究員に関わる事務的業務
- 5) 文書類, 図表などの印刷、資料のコピー

- 6) FAX や郵便物の発送, 受け渡し
- 7) 電話, 来客応対
- 8) その他の雑務

- 9) 研究セミナーや学会等の開催案内等、資料の掲示やホームページの内容更新（原稿依頼および確認作業）などの広報作業
- 10) e-Rad（府省共通研究開発管理システム）による自施設内の研究者情報の登録・更新など
- 11) e-Rad を使用しての研究申請等の補助（厚生労働省科学研究費補助金、文部科学省科学研究費補助金）、文部科学省科学研究費補助金の研究機関が行う事務などの、自施設の研究者が参画する研究事業に関連する業務
- 12) 利益相反委員会の庶務

平成 21 年 3 月 31 日にて本支援期間は終了となりますが、今後もさらなる向上に努め、微力ではありますが福祉に貢献させて頂ければと思っております。

がん患者の意向による治療方法等の選択を
可能とする支援体制整備を目的とした、
がん体験をめぐる「患者の語り」のデータベース

1. 研究支援者氏名 佐藤 りか
2. 研究支援期間
平成 19 年 8 月 1 日～平成 22 年 3 月 31 日
3. 受入機関
名称：東京学芸大学教育学部
所在地：東京都小金井市貫井北町 4 - 1 - 1
4. 受入研究者
所属：東京学芸大学教育学部
職名：養護教育講座 教授
氏名：朝倉 隆司

5. 支援活動

①概要

21 年 8 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課題に関し、特に研究を統括する事務局として、以下の 5 点について研究支援を開始した。

- 1) 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 を運営する Oxford 大学 primary health care department との連絡を取る。
- 2) データベース作成に協力する患者リクルートのための広報活動を行う。
- 3) 調査担当者と患者リクルート協力者（医療関係者・患者会）の間の橋渡しを行う。
- 4) 主に首都圏で行なわれているデータベース作成・ウェブページ作成のスケジュール管理等を行う。
- 5) 「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（データ収集・分析）に関わる必要な研究支援活動を担当し、実施する。

②内容

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すものである。

その中で本研究支援者は、研究を統括する事務局として、英国 DIPEx を作っている Oxford 大学の Health Experiences Research Group と連絡を取り合い、英国版のデータベースの翻訳権について交渉したり、DIPEx International の設立を目指す国際会議に出席したり、同グループからの研究者の招へいに尽力するなど、英国側との折衝業務に従事した。

広報活動に関しては、19・20 年度については主にインタビュー協力者リクルートを目的として新聞・雑誌・TV など各種マスメディアへ向けた広報活動を行なったほか、協力者リクルートやデータベースを手助けしてくれる医療関係者や専門家向けにアピールすることを意識して、さまざまな専門誌（『あいみつく』『情報管理』『科学技術コミュニケーション』等）への投稿などを通じて専門家に向けた情報発信を行なった。21 年度に関してはむしろ、本研究の成果物としてネット上に公開される「患者の語りのデータベース」の認知度を上げることを目標として、対象にウェブマガジンなども含めた広報活動を行った。（21 年度の広報活動に関し、別表 2 にまとめた。19・20 年度については各年度の中間報告書を参照）。

また、異なる研究機関に所属する 30 名近い研究協力者が連携を取り合って、データベース作成・ウェブページ作成・評価研究等を予定通りに進めていけるよう、定例会議の開催、事務連絡、資料作成等を行ってきた。（21 年度に開催した会議・報告会の一覧を別表 1 に示す。19・20 年度については各年度の中間報告書を参照。）

インタビューに関しては、前立腺がん患者 17 名、乳がん患者 4 名のメインインタビュアーを務め、さらに前立腺がん患者 12 名、乳がん患者 3 名のインタビューにサポートスタッフとして同行した。さらに乳がん 43 名分のデータ分析に関わり、21 年 12 月 21 日にウェブサイト上に公開された 26 トピック中 12 トピックを作成した。

さらに、研究者による二次利用を前提とした、データシェアリングシステムの構築を目指し、乳がん 43 名分、前立腺がん 48 名分のインタビューデータをリッチテキスト形式で収録したデータアーカイブを構築し、シェアリング規定や申請書・誓約書等のフォーマットを作成し、実際にデータ貸し出しの試験運用をおこなった。

③成果

本研究の成果物として乳がん 51 人分・前立腺がん 49 人分の語りのデータを収録した「がん患者の語りデータベース」を構築したほか、そのうちの乳がん 43 人分のデータを元に「乳がんの語り」ウェブページを構築し、特定非営利活動法人健康と病いの語りディペックス・ジャパンが運営するウェブサイト「健康と病いの語りデータベース」(<http://www.dipex-j.org>) 上に公開した。同ウェブページには、「発見」「治療」「再発・転移」「生活」という 4 つの領域に分類された 26 のトピックが掲載され、それぞれのトピックについて 6～30 個、総計 404 個の語りのクリップ（音声のみ 7 個、テキストのみ 2 個を含む）が紹介されている。これらのクリップは、インタビューごとに見ることができ、インタビューは本人の診断時の年齢別に分類されている。

このウェブサイトは多方面のメディアに紹介され、高い期待が寄せられている。ユーザーからも「海外にいて日本語で同病者の体験を聞くことができ、心強い」「医学部・看護学部の授業に使用したい」といった声が寄せられている。

一方、同ウェブページ上に公開されていない部分も含めた、テキストデータのアーカイブは、データシェアリングシステムを通じて、10 名の研究者（ならびにその共同研究者）に貸し出され、それぞれが 2 次分析を行なって研究を進めている。21 年度末までにこのデータシェアリングシステムを利用して、修士論文 1 本が作成された。

④受入研究者の評価

国内の乳がん・前立腺がん患者に対するインタビューを完了させて、その語りのトピクスごとに映像・音声・テキストの 3 形式でデータベース化し、ウェブ上で公開できるよう研究支援を行った。また、データシェアリングによる 2 次分析のシステムも作り、実際に数名の研究者が参加できるようにした。この業務の達成状況は十分に評価できるものである。

受入研究者 朝倉 隆司

別表1 21年度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

- 090418 第1回調査チーム会議（於・株式会社ウェル・ケア研究所）
- 090419 第1回全体会議（於・北大東京オフィス）
- 090607 第2回調査チーム会議（於・北大東京オフィス）
- 090704 第3回調査チーム会議（於・東京大学本郷キャンパス工学部2号館）
- 090812 第1回ウェブ制作会議（於・ディペックス・ジャパン事務局）
- 090906 第4回調査チーム会議（於・北大東京オフィス）
- 091004 第5回調査チーム会議（於・東大大学院情報学環本館）
- 091107 第6回調査チーム会議（於・東大大学院情報学環本館）
- 091205 第7回調査チーム会議（於・北大東京オフィス）
- 100112 第2回ウェブ制作会議（於・新宿御苑前・AMビル）
- 100116 第8回調査チーム会議（於・北大東京オフィス）
- 100131 公開フォーラム「患者の語りが医療を変える Part4:今なぜ“がん患者の語り”なのか」（於・女性と仕事の未来館）
- 100204 がん臨床研究成果発表会（於・国際フォーラム）
- 100207 乳がんアドバイザー委員会（於・八重洲ホール）
- 100227 第9回調査チーム会議（於・東大大学院情報学環本館）

別表2 パブリシティー一覧

<一般向け媒体>

- ・2009年3月22日朝刊 日本経済新聞「遠みち近みち」
- ・2009年4月6日夕刊 日本経済新聞「病の語りネットで公開」
- ・2009年5月8日朝刊 毎日新聞「先輩患者の知恵ネットに」
- ・2009年11月29日朝刊 日本経済新聞「患者の語りを録画、ネットで公開」
- ・2009年12月21日朝刊 共同通信配信新聞各紙「がん体験をネット公開」
- ・2010年1月30日朝刊 朝日新聞「私の視点：病と語り」
- ・2010年1月31日 NHK ニュース7「がん患者体験語るホームページ公開」
- ・2010年2月16日 がんナビ「乳がん患者43人の語りをウェブ上で公開」
- ・2010年2月26日朝刊 共同通信配信新聞各紙「がん体験をネット公開」
- ・2010年2月号 日経ウーマン「看護と患者の立場を経てがん体験の「声」集める」
- ・2010年3月15日朝刊 毎日新聞「がん患者の本音知って～医療現場の参考に」
- ・2010年3月30日朝刊 産経新聞「病気の苦しさ語りデータベース」

<専門誌・学術誌>

- ・2009年10月号 看護学雑誌「ナラティブの10年」
- ・2010年2月号 メディカル朝日「乳がんの語りWEBで公開」
- ・2010年2月3日 So-net M3.com「がん患者の語りデータベースがスタート」
- ・2010年2月15日 医薬経済「患者の声のデータベース」

がん患者の意向による治療方法等の選択を
可能とする支援体制整備を目的とした、
がん体験をめぐる「患者の語り」のデータベース

1. 研究支援者氏名 射場 典子

2. 研究支援期間
 平成21年4月1日～平成22年3月31日

3. 受入機関
 名 称：東京学芸大学
 所在地：東京都小金井市貫井北町4-1-1

4. 受入研究者
 所 属：東京学芸大学教育学部
 職 名：教授
 氏 名：朝倉 隆司

5. 支援活動

①概要

平成19、20年度に引き続き、平成21年4月1日より上記4の受入研究者の下において、がん体験をめぐる「患者の語り」のデータベースに関する研究課題に関する研究支援として、主として、A.リクルートとインタビュー調査の実施、B.データ分析作業とウェブページ構築の原稿作成、C.データベースの教育的活用に関する調査、D.インタビュー協力者へのフォローアップ調査を担当し、実施した。研究支援内容のAとBは、がん体験をめぐる「患者の語り」のデータベースを構築することを目的としたものである。研究支援内容のCとDは、データベースの有用性と安全性を評価することを目的としたものであり、評価研究の一部に位置づけられる。A～Dの研究支援ごとに、②内容、③成果を以下に述べる。

<A.インタビュー調査の実施>

②内容

「がん患者の語りデータベース」を作成することを目的とし、今年度は、これまでに得られたインタビュー協力者 47 名の背景・病状・治療法などを検討した上で、まだカバーしていないと考えられる協力者の条件に合わせてインタビューを実施した。

③成果

ウェブページや NHK ニュース報道を通じて、インタビュー協力者を募集した結果、条件に該当する 7 名の協力者から応募があった。特に、出産経験のある人は 4 名の応募があったが、条件を検討した結果、1 名のみの協力を得ることとした。インタビューを実施したのは、①四国地方在住、②甲信越地方在住、③20 代で罹患し、抗がん剤治療後に妊娠・出産経験がある、④80 代で罹患という状況の乳がん体験者 4 名であった。うち 2 名が医療者からの紹介、2 名が公募の条件を見て主体的に協力を申し出た者だった。インタビュー協力者の承諾を得て、3 名がビデオカメラによる撮影、1 名が IC レコーダーによる録音を行った。場所は、リラックスして話すことができるよう、実家でのインタビューを希望した 1 名を除いては、自宅で実施した。4 名のインタビュー録音時間は平均は 117 分だった。インタビューを実施した時期は、2009 年 5 月 2 件、6 月 1 件、2010 年 3 月 1 件であった。これでインタビューを実施した乳がん体験者の総数は 51 名となった。

3 年間に行った 51 名全員のデモグラフィックデータの概要を述べる。インタビュー時の年齢は 20 代 1 名、30 代 4 名、40 代 22 名、50 代 14 名、60 代 6 名、70 代 3 名、80 代 1 名で平均 50.8 歳 (25~83 歳)、診断時の年齢は 20 代 3 名、30 代 13 名、40 代 22 名、50 代 5 名、60 代 5 名、70 代 3 名で平均 45.9 歳 (22~76 歳) であった。診断からの期間は平均 4.8 年 (1 年未満~22 年) で、病期は、0~IV 期をすべて網羅し、発見時に IV 期だった人が 2 名で、インタビュー時、再発・転移の見られた人が 13 名含まれていた。協力者の居住地は、北海道 2 名、東北 4 名、北関東 1 名、首都圏 18 名、甲信越 1 名、東海 4 名、北陸 2 名、近畿 9 名、中国 2 名、四国 2 名、九州 3 名、離島地域 3 名 (23 都道府県) ですべての地域をカバーすることができた。

<B.データ分析作業とウェブページ構築の原稿作成>

②内容

インタビューで録音された音声データは、すべてテキストに起こした後、匿名化し、インタビュー協力者が内容を確認し、データベース収録に同意したデータのみが分析対象となる。2009 年度冒頭で、インタビ

ユー協力者の確認が済んで返却された分析対象のデータは 43 名分/51 であった。ウェブページの早期公開をめざして、まずはこの 43 名について分析を行った。これらのデータについて質的分析補助用ソフト MAXqda を用いて分析を試みた。このデータ分析は患者・家族支援に役立つ内容を明らかにし、ウェブページの原案を作成することを目的とした。

③成果

43 名の乳がん体験者のインタビューデータをコーディングの結果、59 のコードと 133 のサブコードが得られた。そのうちウェブページの原案となりうる患者・家族支援に役立つ内容を中心に構造的に統合・整理し、表 1 の通り、1.発見、2.治療、3.再発・転移、4.生活、5.他者へのメッセージという 5 つの枠組みに分類される 37 個のトピックを設定した。

表 1 「乳がんの語り」トピック一覧

発見	再発・転移
異常の発見	再発・転移の徴候と診断
乳がん検診	再発・転移の治療
診断のための検査	生活
診断されたときの気持ち	再発予防と体調管理
病院・医師の選択	病気と仕事の関わり
治療法の選択・意思決定	経済的負担
セカンド・オピニオン	からだ・心・パートナーとの関係
情報との付き合い方 ※	家族の思い・家族への思い
医療者との関係 ※	周囲の人との関係
治療	妊娠・出産への思い ※
乳房温存術	乳がんとの付き合い方 ※
乳房切除術	乳がんになって得たこと ※
リンパ節郭清とセンチネル生検	将来への不安と希望 ※
術後後遺症とリハビリテーション	他の患者さんとの交流 ※
リンパ浮腫	他者へのメッセージ
乳房再建術	他の患者さんへのメッセージ ※
抗がん剤・分子標的薬の治療	医療者へのメッセージ ※
脱毛の影響	社会へのメッセージ ※
放射線療法	語りのデータベースへの参加 ※
ホルモン療法	
補完代替療法	

なお、※印のトピックと原稿が未返却で分析対象とならなかった8名分のインタビューは後日、ウェブページに追加される。

掲載中の26のトピックには、7-25、平均14.5、合計404のクリップを体験談として映像・音声・テキストで例示した。インタビュー協力者1人につき、最少で5、最多で17、平均9.4のクリップを使用した。分析結果に伴い、体験の多様性に合わせて、最もクリップ数が多かったのは「抗がん剤・分子標的薬の治療」の25で、次いで「家族の思い、家族への思い」が23、「心、からだ、パートナーとの関係」が22、「周囲の人との関係」が20、「仕事と病気の関わり」19、「乳房温存術」が19といった順にトピックに対して例示したクリップ数が多い傾向となった。最終成果は「乳がんの語りウェブページ」(<http://www.dipex-j.org/bc>) (図1、図2参照)に掲載した。



図1 乳がんの語り toppage 上部



図2 乳がんの語り toppage 下部

<C. データベースの教育的活用に関する調査>

②内容

本調査は、「がん患者の語りデータベース」が医療系学生にもたらす教育効果、教員による「データベース」の教育的活用の有用性・実用性に関する評価を明らかにし、「データベース」をもとにした教材開発、教育方法の開発の可能性を探索することを目的として実施した。調査対象者は、「データベース」を授業で教材として活用したいと自発的に申し出のあった全国の医療系の教育機関に勤務している教員、およびその教員の授業を受講する学生とした。

教員に対する調査項目は、①「データベース」を教材として用いた目的、②授業での活用方法、③評価方法、④活用した感想や意見、⑤今後の教育的活用の可能性についてとし、実際に「データベース」を教材として活用してもらった上で質問紙に回答を得た。また、乳がんの語りウェブページ公開後に再度、教材として活用可能性・実用性について調査した。学生に対する調査項目は、「データベース」は、授業内容を理解する上で

役立ったか等の 9 項目で、回答様式は 5 件法 (大変そう思う～全くそう
思わない) とし、授業後に調査を行った (調査期間: 2009 年 5 月～2010
年 3 月)

③成果

「データベース」は、23 の授業・研修で活用され、担当した教員全員
から質問紙の回答を得た (n=23)。専門学校と現任教育の場で活用された
のが各 1、大学院が 5、大学が 16 であった。このうち 1 名の教員が複
数の授業・研修を担当したケースもあった。また今後、教育的活用を希
望している教員は 20 名いた。

次に、学生・受講者を対象とした質問紙は 1132 名より回答が得られ
(回収率:85.2%)、平均年齢は 21.83 歳 (SD:4.85) であった。性別は、
男性が 224 名 (19.9%)、女性が 904 名 (80.1%) であった。

教員の回答から、実際に「データベース」を使用した授業の科目は看護
系 (がん看護、慢性期看護、終末期看護、老年看護) が最も多かった (n=15)。
次にコミュニケーション論が多く (n=6)、医学系と理学療法系がそれぞ
れ 1 つずつであった。活用した目的は、①患者理解を深める、②患者の
感情・気持ちをふまえたケアについて考察する、③インフォームド・コ
ンセントの現状など医療者とのコミュニケーションを考察する、④医療
者としての態度・姿勢を育成する、に大きく分類できた。教材として役
立ったかという質問に対し、14 名が「大変そう思う」、6 名が「ややそ
う思う」と回答した。教材として使いやすかったかという質問に対し、
11 名が「大変そう思う」、9 名が「ややそう思う」と回答した。その理
由は、「映像がきれいで音声も聞きやすかった」、「語りが長すぎずそれ
ぞれの語りにテーマ性がある」、「トピック別に分類されていて目的にあ
わせて選択しやすい」、「web 上で主体的な学習を促すことができる」な
どであり、全員が今後も語り教材を活用したいと回答した。一方、課題
として「全体を理解するためにもう少し長い語りであってもよかった」、
「豊富な語りから、選択するのに時間がかかるので、教育効果の期待で
きる語りに関する情報提供・助言がほしい」等の意見もあった。また、
今後、活用を希望する教員の半数近くが教室にインターネット接続設備
がないので DVD による活用を希望すると回答した。

学生の調査結果は、「データベース」に関する 9 項目の平均得点 (1.0～
5.0) が、4.22 (SD:0.54) で、どの項目においても 70% 以上が「大変そう思
う」または「ややそう思う」と回答した。性別で比較すると、男性：
4.03 (SD:0.61)、女性：4.26 (SD:0.61) と女性の方が統計学的に有意に高
い傾向が見られた ($t=5.76, p<0.001$)。学年別で比較すると、大学院生が
最も高かった (4.60 (SD:0.37))。また、自由記載欄をテキストマイニング
分析した結果、学生は、患者の生の声を聞くことができ、気持ちの理解

や実際の思い、人による体験の違いに関心を持ったことが示唆された。

以上のことから、「データベース」は教育的に活用可能であり、教員からも学生からも有用な教材として評価されていることが明らかになった。今後は、「データベース」を活用した効果的な教育プログラムの作成や、教員からニーズの高い特定のテーマに関する教育用データベースの構築などに取り組むことが期待される。

<D.インタビュー協力者へのフォローアップ調査>

②内容

本調査は、データベースの構築過程およびインターネット上での公開が、インタビュー協力者に及ぼす影響を明らかにし、プロジェクトの改善点や課題を検討することを目的として実施した。調査対象は、「がん患者の語りデータベース」作成プロジェクトのインタビュー協力者自分の語りがウェブページに掲載されて3ヶ月を経過した者を対象とした。すなわち、2009年12月に公開された「乳がんの語り」データベースに語りが掲載されている43名のうちすでに死亡した4名を除く39名を対象とした。インタビューの満足度や公開後の反響を含む28項目について無記名自記式質問紙法による郵送調査を行った。

③成果

インタビュー場所は16名が自宅、9名が自宅外で、自宅の3名、自宅外の2名がインタビュー場所としては不適切だったと回答した。「猛暑で暑かった」、「来客で気を遣った」、「他に近くて落ち着く場所があったかも」という理由だった。インタビューの長さは、「長すぎた」と回答した人が8名でそれ以外の人には「ちょうどよかった」と回答した。インタビューに入る前に行った説明と同意のプロセスは1名が「普通」、残り24名が「わかりやすかった」と回答した。インタビュー前と実際と違ったと感じた点があったのは2名で、「質問形式だと思ったが、自分のペースで話すという点が違った」、「機械的なイメージだったが、実際は人間的な感じがした」ということだった。インタビューの仕方については、「話しやすかった」が15名、「話しにくかった」回答した3名はその理由として「もっと質問してほしい」ということだった。ビデオ撮影を行った22名のうち、カメラがあって「緊張した」人は多かった。また、インタビューで「十分に話せなかった」と回答した人は、その理由を、「話が整理できていなかった」、「緊張した」、「話したいことがたくさんありすぎた」、「もっとインタビュアーと打ち解ける時間があったらよかった」などと回答した。話しにくい話題があった人は9人で、その内容として「夫婦生活やパートナーとの関係やセクシュアリティに関する質問」が最も多く挙げられていた。

「乳がんの語り」ウェブページが公開になった後、視聴した人は25名中、23名だった。まだ見ていない2名は「忙しい」、「照れくさい」ことを理由として挙げていた。ウェブページを視聴した感想は、全体的に好評価で見やすくわかりやすく検索しやすいという意見だった。掲載されている自分自身の語りを見た感想は、恥ずかしい、話が下手といったややネガティブなものが多かったが、中には満足している、という意見もあった。8割以上がウェブページに自分の語りが掲載されていることを家族は知っているという回答し、そのうち4名は「知っているがまだ見ていない」と回答した。また、ウェブページを見た家族以外から反響があった人は15名いた。「友人として誇りに思う」、「励まされた」といったポジティブなフィードバックのほかに、「よく顔を出すね」といったややネガティブに受け止められる内容もあったと記載されていた。将来にわたってウェブページに自分の語りが掲載されることについて「長期的に掲載されることが不安」と回答した人は3名いた。その理由は「知人に病気のことを言われるのはやや不快」、「死後にはどうなるか」、「将来の医療の現状に合わなくなるのではないか」といったことであった。

プロジェクト参加に関する感想を記述していたのは、22名だった。多くの方がプロジェクトに参加してよかった点を記しており、それらの内容は、①人の役に立てる喜びを感じられた、②自分の体験を発信できた、③話すことで過去の辛さが癒され、気持ちの整理ができた、という3つに大別できた。気持ちの整理については「忘れてしまいたかったことを思い出す機会になった。それは悪いことではなかった」、「自分の中でがんばってきたことを堂々と話す機会が与えられ、心が楽になった」といった『語る』ことの意味や効果を表す言葉が見られた。

一方で、よくなかった点や予想外だった点は、①乳がん以外のページで写真が使われた、②テレビに語りの映像が出たことが予想外、③周囲の人から不快な反応があったことが挙げられていた。また、課題や要望としては、①医療者に見てもらって医療改善につなげてほしい、②インタビューが長くて疲れたので、数回に分けるなど効率的な方法を取ってほしい、③医療は日進月歩なので、最新の治療体験も含めてほしいといった内容があった。

以上のことから、現時点ではいくつかの課題はあるが、インタビュー協力者に害を及ぼすような大きな問題が生じることなく経過していると判断できる。しかし、公開後の安全性という点での評価は、今後も長期的な視点を持って、経過観察していく必要があると考える。

④受入研究者の評価

国内の乳がんがん患者に対するインタビューを完了させて、その語りのトピックスごとに映像・音声・テキストの3形式でデータベース化し、ウェブ上で公開できるよう研究支援を行った。また、インタビューの参加者に対する事後調査、ウェブページの教育的活用という面からの評価研究の支援も行った。この業務の達成状況は十分に評価できるものである。

受入研究者 朝倉 隆司

がん医療における医療と介護の連携のあり方に関する研究

1. 研究支援者氏名 高橋 雅美

2. 研究支援期間

平成 21 年 4 月 1 日 ～ 平成 22 年 3 月 31 日

3. 受入機関

名 称：筑波記念病院

所在地：茨城県つくば市要 1187-299

4. 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

5. 支援活動

(1) 概要

平成 21 年 4 月 1 日より、上記 4 の受入研究者の下において、がん医療における医療と介護の連携のあり方に関する研究課題に関し、特にがん在宅医療・介護の分野での研究支援を開始した。今年度は、患者や家族の在宅療養情報の早期蓄積を具体化する方法的検討・資料作成、及び、がん医療・介護地域連携システム構築に関する研究支援を行った。

(2) 内容

患者や家族の在宅療養情報の早期蓄積を具体化する方法的検討・資料作成

昨年度の調査により、外来化学療法が増加している現在、退院後にスムーズな在宅療養生活をスタートさせるためには、退院後の生活の情報をできるだけ早期に蓄積し始めることが重要であると明らかになった。そこで、入院時説明資料の一つとして渡すことを想定した退院後の生活情報資料を作成した。対象は多発性骨髄腫の初期治療で入院する高齢がん患者とし、内容は、(a) 体調管理や服薬等医療的な視点による日常生活の注意事項、(b) 退院後在宅で QOL を維持した生活を送るための情報、(c) 院内患者会活動の案内、の 3 点とした。その中で主に (b) 退院後在宅で QOL を維持した生活を送るための情報の作成を行った。

がん医療・介護地域連携システム構築に関する支援

がん医療・介護地域連携システムを構築するにあたり、研究支援者は社会福祉士としてシステム会社との打ち合わせに参加し、主に介護保険制度に関係する各種情報提供を行った。また、医療と介護の連携を困難にする要因を整理し、それらの課題を解決するための具体的な提案を行った。

(3) 成果

患者や家族の在宅療養情報の早期蓄積を具体化する方法の検討・資料作成

情報資料の作成においては、患者や家族にとって必要と考えられる情報（がん診療を行っている病院や在宅医療に取り組む診療所の情報冊子、行政や在宅介護支援センター等相談窓口の資料、信頼できるリソースによるインターネット上の情報等）を収集し検討した。その結果、以下を要点として整理し作成した。

- ・診断初期で精神的にも余裕が無く知識も乏しい患者や家族にとっては、詳細に全ての情報を網羅したものより、理解しやすい簡潔なものが適しているため、掲載する情報量を患者や家族が理解しやすい分量に絞り込む
- ・内容を簡潔にする分、各種相談窓口等、より個別的で詳細な情報を入手する方法を提示する
- ・在宅でも治療を継続し、がんと共存しながら暮らすために押さえてほしいポイントとして、訪問看護及びリハビリテーションの有効活用、また、社会サービスの積極的利用、という視点を入れ、QOLを維持した生活になるよう啓蒙的な内容である
- ・介護保険等の社会サービスについて知識が全くない状態を想定し、65歳以上で要介護度2の多発性骨髄腫のモデル患者を参考例とした分かりやすい説明を提示する
- ・入院中のみならず必要な時や思い立った時にいつでも見られるよう、紙媒体で作成する
- ・検査結果や保険証・要介護認定証等まとめておきたい書類も入れられ、追加も可能なファイル形式である

なお、(a) 体調管理や服薬等医療的な視点による日常生活の注意事項、(b) 退院後在宅でQOLを維持した生活を送るための情報は、がん医療・介護地域連携システムにおいて、医療職・介護職・患者及び家族が疾患や社会サービスを学べるツールの一部としても活用した。

がん医療・介護地域連携システム構築に関する支援

まず、各種介護サービス事業所が使用している記録方式、及び、現在の連携方法に関する情報等を収集した。その上で、医療側と介護側が情報を共有するにあたり課題となる点を以下のように整理した。

- ・がん患者に関わる医療・介護サービスの全体像を把握することが困難である
- ・介護側はがん等医療の知識に乏しく、一方で医療側は介護に関する知識に乏しい
- ・医療・介護双方の知識を持つ訪問看護サービスの重要性が認識されておらず、介護保険において十分に活用されていない
- ・医療現場も介護現場も時間的な余裕が無く、これ以上の負担増は望めない
- ・がん医療におけるロードマップやクリティカルパスを作成しても、紙媒体では有用な運用が困難である
- ・介護側は紙での記録が主流で電子的記録及びシステムに慣れていない

上記の課題を専門職の負担なく解決するためには、以下を要点としたがん医療・介護地域連携電子システムの構築が必要であると考えた。

- ・患者に関わる医療介護職種をプレーヤーとして定義し、医療の中心をがん主治医、介護の中心をケアマネージャー、医療と介護の橋渡し役を訪問看護師とする
- ・カレンダー形式で、いつ、どこで、誰が、何を行うかが可視化され、患者に関わる医療・介護サービスの全体像が把握できる
- ・内服薬も写真で表示され、介護職や患者及び家族も容易に薬剤を確認することができる
- ・コミュニケーションツールにより、緊急事項や連絡事項の簡便で迅速なやりとりが可能である
- ・職種による利用権限を明確化し本システムで共有すべき事項のみを共有する
- ・既に使用されている電子カルテや介護記録から共有に必要な部分的データが送信され、入力の手間がかからない
- ・がんのロードマップやクリティカルパス、日常生活上の注意点等の「医療の情報」、及び、疾患や家族構成によりモデル例が示された「介護の情報」がシステムに組み込まれており、がん医療や介護の知識に乏しいスタッフや患者・家族が容易に具体的な知識を得られる

これまでの地域連携システムはクリティカルパスの共有という形が主流で、病病連携または病診連携の範囲内を対象としたものであるが、本システムは、医療機関同士の連携という枠組みを超えて、各種介護サービス事業所とも連携する新しい仕組みである。また、患者や家族も自分の情報にアクセスでき、治療・生活スケジュールの管理という点でも有効な活用が可能である。本システムにより、医療職・介護職双方の報告・連絡・相談が円滑となり、関係する医療職・介護職の負担が軽減し、また、患者と家族がQOLを維持しながら在宅生活を送ることが容易になると考えられる。

(4) 受入研究者の評価

本研究者の社会福祉士としての豊富な知識と情報は、本研究班の中で、医療従事者間のみでは得られない、より現場に即した医療・介護の連携に関する問題点を具体的に把握することに大いに貢献した。さらに、医療・介護連携システムの構築において、本研究者が介護保険サービスのサービス提供者・利用者の視点を深く理解した上で参加したことは、より利用しやすいシステムを提案することに寄与し、高く評価されるべきである。

受入研究者 鞍馬 正江

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

1. 研究支援者氏名 高田 豊
2. 研究支援期間
 平成 21 年 4 月 1 日 ー 平成 22 年 3 月 31 日
3. 受入機関
 名 称：独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター
 所在地：福岡県福岡市南区野多目 3 丁目 1-1
4. 受入研究者
 所 属：独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター・臨床研究部
 職 名：臨床研究部 部長
 氏 名：岡村 純
5. 支援活動

①概要

平成 21 年 04 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 4 の受入研究者の下において、上記 5 の研究課題に関する研究支援を、特に表 1 に示す研究支援を開始した。

表 1

- | |
|---------------|
| 1. 登録症例検体の連絡 |
| 2. 移植検体のキメラ解析 |
| 3. 検体の保存・整理 |

②内容

[目的と背景について]

研究支援の目的は、成人 T 細胞白血病(ATL)に対するより優れた治療法の開発と HTLV-1 排除機構の解明に一助を為すことである。

成人 T 細胞白血病(ATL)は HTLV-1 による感染が原因で起こり、日本人、特に西

南部日本を中心にその発症が多いウイルス性疾病である。感染は乳児期母子感染によるものが大半であるため、一部の地方自治体では授乳時指導などを行って感染原因の枯渇に努めている。しかし、交通網の発達や経済活動の広がりのため、感染者や発症者は国内各所に見られている。近年 20 年間の感染者数を解析した全国調査では、僅かな減少しか確認できなかったことが報告されている。ATL の発病は感染者の 2 - 5 % 程度であり、しかも、数十年潜伏後の壮年期以降に起こることが多い。我が国の平均寿命の伸びは発症リスクの高い高齢者キャリアーの人口を増やしており、高齢者にも適した治療法の早急な開発が必要である。世界的に見ても、このウイルス性疾患はカリブ海沿岸をはじめ日本以外でもかなり多数の国で見られており、適切な治療法の開発は多くの人々に待ち望まれている。

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、骨髄移植法や血液幹細胞移植法が比較的若い患者には試され少数の根治状態を得られているが、50 才を超えた大部分の ATL 患者への移植治療の適応は、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確立と、その理論的支えとなる HTLV-1 排除機構の学術的理解の構築である。

骨髄非破壊的血液幹細胞移植法は通常の前処置強度を減弱した方法であり、レシピエントの造血機能を完全に破壊せず、徐々にドナー造血機能に置き換える移植法である。この移植法を施行された患者の初期造血環境は、ドナーとレシピエント由来の血液細胞が共存する、いわゆるキメラ状態が暫く続く。この状態を測定、解析することで移植片の生着状況をモニターできる。生着までの時間についても移植治療の成功に大きな影響を与える因子であり、移植後は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、皮膚や消化管や肝臓における炎症が知られる。この状態と、皮疹を伴う ATL 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っている。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 T cell の急増が見られる。GVHD の場合には、レシピエント型 T cell の増加は見られない。また、同腹の兄弟姉妹ドナーからの移植も本研究では施行するため、ドナー由来の原発性 ATL にも気を配る必要がある。本研究の評価において再発件数は重要項目であり、その由来(レシピエント型/ドナー型)と件数についても十分に吟味検討されねばならない。

ATL の理解は年々進歩してきている。今後の新しい解析手法や現行値の再解析の

ためにも、検体の保存は重要である。本研究では、解析に使用したゲノム DNA と血液細胞が多い患者より余分な単核球を凍結保存して将来の解析に備えることが、研究計画書の中で唱われている。

[活動内容について]

本業務は、患者の移植治療方針が決定し仮登録が成立した後、移植前血液の確保を行うことから始まる。以後の定期的な検体採取日程の連絡、採血管や必要書類の配付、検体の採取配送の事前把握から、受け取り、検体解析を行う。多施設による共同研究のため、定期検体の取りこぼしが無いように、検体採取案内を予定日の約3週間前に連絡して、リマインドした。本年度は、以前からの第3期研究体制(NST3:血縁者間移植)と昨年度より始まった第4期研究体制(NST4:非血縁者間移植)を平行して行う事になった。NST4においては、非血縁ドナー側の採取が遠方の施設であったり、移植施行が金曜日の夕刻になることもあった。NST3には生じなかった遠方で採取されるドナー採血検体の取扱いには、特に気を配ることが必要となった。また、研究期間途中からの新規参加施設の追加や主治医の交代などによる患者フォローの再構築を経験した。

検体解析は、キメラ値の測定を行っている。各検体よりゲノム DNA をフェノール法により精製し、これを ABI 社製、AmpFl/ STR profiler kit にて PCR 反応を行い、生じた PCR 産物を蛍光分析している。キメラ値は個人識別の特徴的なピークに基づいてドナーとレシピエント細胞の混合割合として求められ、解析完了後にこの値を各機関の担当医と研究班事務部に報告した。

③成果

本研究において登録された全患者数は、2010年3月31日までに76人であった。そのうち移植施行例は54人である。研究班のプロトコール別にして、以下の表2に示した。登録患者の分布は、各プロトコールとも国立がんセンターを基幹病院

表2. 各プロトコールへの登録者数

プロトコール	期間	仮登録	移植例数
第1期 (NST1)	2001.04-2002.12	18	16
第2期 (NST2)	2003.01-2006.03	20	16
第3期 (NST3)	2005.11-2009.03	20	14
第4期 (NST4)	2008.11-2009.03	18	8

とした関東エリアと九州各県が殆どを占めていた。昨年4月以降の新規登録は

NST3が4件、NST4が11件であった。その内、移植施行例は、NST3が4件、NST4が7件であった。NST4は全体の登録例は18件あるが、移植施行例は8件にとどまった。非血縁者間移植ではドナー選定に時間を要し、移植までの時間が長期化する事など、移植施行/不施行の割合に特異な影響を与えるのかもしれない。

本業務の中でのキメラ解析件数は、長期観察のためや緊急の経過観察のためのキメリズム解析をフォローする移植後の生存患者10人分も含めると、昨年4月以降、現時点(2009.3.31現在)までに68件(昨年度27件)であった。外注した検査検体の未使用分も回収保管しており、平成21年度は76検体(昨年度41検体)を回収した。

本業務である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、採血日の都合で処理段階の異なる複数検体を同時に取扱う機会が前年度より格段に多く、報告までに時間をとる検体もあったが、概ね順調であった。解析値未決定の検体は無かった。

④受入研究者の評価

本研究班は、臨床家と基礎研究者との共同研究により実施している。10年間の臨床試験により長期生存例を含めた登録症例が漸増している。そのため、臨床サンプルの受け取りやキメラ解析においては、スケジュール調整など双方の連携が不可欠であり、その作業や仕事量も増えてきた。この期間、本臨床研究支援者(高田豊氏)は、綿密なスケジュール調整と解析業務を行うことにより、本研究を遂行するうえで重要な役割を担ってきた。新規研究班(鵜池直邦班長)が採択されたことにより、新たな臨床試験が計画されているが、高田豊氏には、今後も今までの経験を踏まえて業務をすすめてほしいと考えている。

受入研究者 岡村 純

進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究

1. 研究支援者氏名 柴田 尚子

2. 研究支援期間

平成21年4月1日 ~ 平成22年3月31日

3. 受入機関

名称：東北大学

所在地：宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

4. 受入研究者

所属：東北大学大学院医学系研究科

職名：教授

氏名：八重樫 伸生

5. 支援活動

①概要

4月1日より上記4の受入研究者の下において、進行卵巣がんにおける化学療法先行治療の確立に関する研究課題に関し、特に卵巣明細胞腺癌に対する抗がん薬物療法学の発展に向け、マウスを用いた生理的条件下でのCDDP抗がん効果の判定法確立に関する研究支援を開始した。

②内容

進行卵巣癌に対する抗がん薬物療法学の発展に向け、マウスを用いた生理的条件下でのCDDP抗がん効果の判定を試みた。マウス卵巣癌HM-1細胞は同系B6C3F1マウスに移植すると重篤な癌性腹膜炎を生じるが、異系C57BL6マウスでは生じない細胞である。本細胞を用いて、ルシフェラーゼを安定に発現するマウス卵巣癌細胞(HM-1/luc細胞)を構築した。HM-1/luc細胞は親HM-1細胞と病理学的に同様の所見を示した。我々はHM-1/luc細胞をB6C3F1マウスの腹腔に移植し、非CDDP投与群(コントロール)、CDDP投与群(0.2および0.4mg)の3群に分けた。毎週、腹腔内の腫瘍細胞の増殖を化学発光画像として*in vivo* Imaging System (IVIS) 2000を用いて観察した。その結果、CDDP投与群でマウスの生存は有意に遷延され(コントロール 23±1.9日、0.2mg CDDP 29.6±2.9日; $p < 0.05$)、総光子量および発光領域は減少した。

蛍光 *in vivo* イメージングは生体内発光を通して非侵襲的に腹腔内腫瘍の監視および半定量解析が効率よくできる。本マウスモデルは卵巣癌の臨床的特徴有しており、卵巣癌治療の進展のために有益なモデルとなる。

本研究支援者はマウスの飼育、受注、組織標本作製、試薬の発注と管理、データの入力などを補助した。

③成果

マウス種間によるマウス卵巣癌 HM-1 細胞の腫瘍形成能を比較するため、10-12 週齢の免疫適格 B6C3F1 マウスと C57BL6 マウス、および免疫欠損 RAG2-KO マウスの腹腔に HM-1 細胞を移入した。B6C3F1 および RAG2-KO マウスにおいて多発性腫瘍根粒および大量の HM-1 細胞の腹水へ含有が観察された。さらに病理組織学的手法によって腹壁、脾臓、腸間膜、横隔膜および腸のようないくつかの組織に腫瘍が散在していることを確認した。これらの所見は進行型ヒト卵巣癌と非常に類似していた。比較において、C57BL6 マウスでは HM-1 細胞移入 28 日後においても腫瘍形成は認められなかった。

ルシフェラーゼ安定発現 HM-1 細胞 (HM-1/luc) の構築およびその成体内外での可視化の確立を目指し、ルシフェラーゼ遺伝子を導入した HM-1 細胞のいくつかのサブクローンを選択した。生体外でのルシフェラーゼの発現量は細胞可溶化溶液のルシフェラーゼの酵素活性をルミノメーターによって測定し、Living image software によって定量化することで評価した。その結果、生物発光シグナルは HM-1/luc 細胞数と相関し、生体外では約 1,250 個の HM-1/luc 細胞があれば検出が可能であることが判明した。生体内でのルシフェラーゼの発現量は B6C3F1 マウス腹腔内に HM-1/luc 細胞を播種し、基質となる D-luciferin を腹腔内投与後、IVIS2000 によって生物発光画像を取得し、Living image software によって光子量を定量化することで評価した。HM-1/luc 細胞を腹腔内投与しなかったコントロール B6C3F1 マウスでは D-luciferin 投与後もバックグラウンドとなる生物発光シグナルを全く示さなかった。また、HM-1/luc 細胞は HM-1 細胞同様に播種 14 日後、癌性腹膜炎を生じ、その腫瘍は巨視的にも病理組織学的にも HM-1 細胞と同じであることが分かった。

生体内での腫瘍形成研究のため、 1×10^6 HM-1/luc 細胞を B6C3F1 マウス (n=18) の腹腔に播種した。7 日後、全マウスの HM-1/luc 細胞を IVIS2000 によって可視化し、それぞれの生物発光シグナルを定量化した。18 匹中、15 匹のマウスは 7 日目、ほぼ同じ生物発光シグナルを示したが、2 匹のマウスは極端に高い値 (平均値との比較において 2.89 倍と 1.68 倍) を示し、1 匹は極端に低い値 (0.43 倍) を示した。おそらく、わずかな状態の違いや、実験誤差によるものと思わ

れた。実験誤差を最小化するためにこれら (n=3) の異常値を示したマウスはその後の実験系から除外した。残ったマウス (n=15) を 3 群に分け、PBS (コントロール)、CDDP 0.2mg および 0.4 mg を腹腔内投与した。CDDP 投与 7 日後、IVIS2000 によって測定された生物発光シグナルは 3 群とも平均値および標準偏差共に、ほぼ同じシグナル強度を示した。

次に我々は、HM-1/luc 細胞移植マウスでの CDDP 処理有無における生物化学発光の変化を経時的に評価した。マウス腹腔内への HM-1/luc 細胞の播種、8 日後および 15 日後の 2 回、PBS (コントロール)、CDDP 0.1 mg もしくは 0.2 mg を腹腔内投与した (総投与量はそれぞれ 0.2mg と 0.4mg)。またこの時、7、14、21 および 28 日目 (コントロール群は人道的エンドポイントに達し安楽死させたので、CDDP 投与 2 群のみ計測) の計 4 回、全光子量と発光域を測定した。全体的に CDDP 投与マウスはコントロールと比較して全光子量、発光域ともに減弱していた。しかしながら、CDDP 0.2mg とコントロールの間の有意な差は 14 日目の測定でのみしか得られなかった。我々は非侵襲的に生体内の生物発光を監視することで、同一の個体内の疾病の進行を経時観測することに成功した。

移植後マウスの寿命は HM-1/luc 細胞の腫瘍形成能の指標になる。そこで、HM-1/luc 細胞移植マウスの CDDP 処理の有無による Kaplan-Meier 生存曲線の比較を行った。その結果、CDDP 処理マウスでは病状悪化が抑制される傾向が示された。CDDP 未処理マウスの生存期間中央値は 23 ± 1.9 日、CDDP 総投与量 0.2 および 0.4mg ではそれぞれ 29.6 ± 2.9 日、 26.8 ± 5.6 日であった。

本研究支援者はデータの収集と整理、入力を補助した。さらに研究成果を論文として発表したが、論文作成の補助業務を行った。文献の収集、整理などを行った。

④ 受入研究者の評価

本研究の支援に必要な十分な技能を有し、熱意をもって支援にあたった。

受入研究者 八重樫 伸生

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

1. 研究支援者氏名 村杉 るみ子
2. 研究支援期間
平成 21 年 4 月 1 日～平成 22 年 3 月 31 日
3. 受入機関
名 称：千葉県がんセンター
所在地：千葉市中央区仁戸名町 666-2
4. 受入研究者
所 属：千葉県がんセンター
職 名：センター長
氏 名：中川原 章

5. 支援活動

①概要

昨年度より引続き上記 4 の受入研究者の下において神経芽腫の新しいリスク分類構築のための遺伝子解析に関する研究課題に関し、特に神経芽腫の DNA ploidy、MYCN 増幅の有無およびそれらデータ整理などに関する研究支援を行った。

②内容

上記研究課題の目的は、悪性固形腫瘍の中で、治療法が発達した現在もなお治癒率の極めて低い難治性神経芽腫の生存率を高めるため、わが国独自の網羅的なゲノム異常情報に基づいたリスク分類を確立し、日本神経芽腫スタディグループ (JNBSG) と連携して治癒率の向上を図ることである。

この目的を達成するため、全国から送られてきた神経芽腫検体 (JNBSG 登録検体を含む) の DNA ploidy、2-color FISH 法および real-time PCR 法による MYCN 値の判定、各施設への結果報告書の作成を行った。

DNA ploidy の方法：4℃で保存された腫瘍細胞を、コラゲナーゼ処理して単細胞にした。これをリンフォプレップにて遠心し、細胞を単離した。DMSO 液にて保存して、検査当日に propidium iodide 低張液で処理し、FACScan により DNA 含有を測定した。判定は血液細胞の G0/G1 分画の相対的チャンネル値をコントロールとし、腫瘍細胞の G0/G1 分画の相対的チャンネル値を除いてこれを DNA index とした。DNA index=1 が diploid、1 より大きい場合

を hyperdiploidy とした。

2-color FISH 法：生組織をスライドガラスにスタンプして乾燥させた。固定はメタノール／酢酸混合液にて4回行った。68℃で1時間加温し、37℃で一晩乾燥した。70%ホルムアミド／2XSSCで75℃、5分間熱変性した。エタノールを用いて脱水した。LSI-N-MYC(2p24)/CEP2デュアルカラープローブ(バイシス社)を用いて37℃、オーバーナイトでハイブリダイゼーションした。翌日0.3%NP-40／2XSSCを用い75℃で2分間洗いを行った。その後2XSSCに浸した。DAPI染色は封入剤に含まれるDAPIで行なった。判定は細胞同士が重なり合わない間期細胞を25個以上判定した。

細胞毎にGreen signal (MYCN)およびRed signal (2番染色体)をカウントし、平均値を算出した。得られたGreen signal数平均値をRed signal数平均値で除した数値を“コピー数”とした。10より大きい数値の場合は“amplified”とした。

MYCN genome DNA real-time PCR：Standard DNAは神経芽腫細胞株NGP(100, 25, 6.25, 1.56, 0.39, 0.098 ng)を用いた。MYCNシングルのサンプルはplacenta DNAを、MYCN増幅のサンプルはNGP細胞から抽出されたDNAを用いた。MYCN primers/probeおよびcontrol NAGK primers/probeはGotoh et al., J. C. O. 23 2005.に記載された配列を用いた。PCR反応は、ABIのTaqMan PCR master mixを用い、50℃2分1サイクル、95℃10分1サイクル、95℃15秒、60℃1分50サイクルで行った。1検体につき3ウェルの反応を行い、各ウェル値の平均を算出した。MYCNのコピー数判定は、以下のように行った。MYCN値をNAGK値で除し、このときのplacenta DNAのMYCN値を1コピーとし、神経芽腫検体のMYCNのコピー数を求めた。報告はコピー数値を報告した。

③成果

これまでの経緯として、過去14年間DNA ploidy, MYCNの増幅の有無等を検討した。MYCNの増幅の有無は、2006年10月までSouthern法で行っていたが、2006年8月からReal-time PCR法および2-color FISH法を行い、その結果報告をDNA ploidyの結果と一緒にon-line systemにより開始した(図1)。さらに、2006年10月から輸送時のトラブル等をなくすため、検体輸送箱を各施設に送った(図2)。DNA ploidy, FISHおよびReal-time PCRの結果は暗号化されたPDFファイルにし、検体を送られてきた各施設へEメールにて平均約9日で返信をした。

平成21年4月1日から平成22年3月31日までに千葉県がんセンターに送られてきた神経芽腫検体は172症例であった。そのうち、MYCN増幅症例は39例あった。

JNBSGと連携を取り、神経芽腫のDNA ploidyおよびMYCN値の判定を迅速に行い、すみやかに各施設へ結果報告を行った。

平成5年11月より当検体センターに収集されたわが国の神経芽腫検体は

現在までに 2000 症例を超え、その他の依頼検体保存を含めると 2700 症例を超える神経芽腫腫瘍バンクが形成された。

図 1

腫：遺伝子診断検査結果報告書

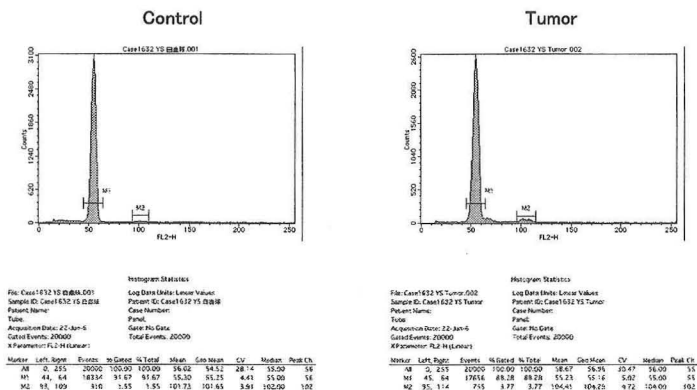
報告日:平成21年 月 日(回目)

症例 検体センター番号: Case - - - JNBSG 番号: JN-

宛先: 病院
科
先生御机下
E-mail:
Tel:
Fax:

千葉県がんセンター小児がん検体センター
中川原 章、上條 岳彦
中村 洋子、大平 美紀
〒260-8717 千葉市中央区仁戸名町666-2
TEL: 043-264-5431(内線5201, 5202)
FAX: 043-265-4459
E-mail: cckentai@chiba-cc.jp

(1) DNA Ploidy (FACScan) の結果: Diploidy



(2) MYCN copy number の結果:

FISH 法: Single copy
Real-time PCR 法: ○○



MYCN FISH
Green: MYCN
Red: CEP2 (chromosome 2)

正常組織DNA (胎盤) のMYCN値を1copyとしたときの症例のMYCN copy 数。
2p12に位置するNAGK遺伝子をinternal controlとして用いた。
(参考文献: Gotoh et al., J. C. O. 23 2005.)

図 2



④受入研究者の評価

研究支援者村杉るみ子は、昨年に引続き全国から送られてきた神経芽腫検体の受け取りから、DNA ploidy, MYCN 増幅の有無の検査および結果報告書の作成に至るまで多岐にわたって研究支援を行った。年間 100 症例以上の検体を取り扱うため正確性を求められるが、非常に丁寧かつ迅速に仕事をこなしていた。特に今年度は 200 症例近くにもなる検体を取り扱った。この研究課題を遂行するにあたり不可欠な人材である。

受入研究者 中川原 章

がん患者の QOL を向上させることを目的とした支持療法の あり方に関する研究 (H19-がん臨床-一般-004)

1. 研究支援者氏名 下重 絃子

2. 研究支援期間

平成 21 年 4 月 1 日～平成 22 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

保健学専攻 緩和ケア看護学分野

(受入研究者の異動に伴い、平成 21 年 10 月より受入機関変更)

所在地：宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

東北大学医学部保健学科 B 棟 314 号室

4. 受入研究者

所 属：東北大学大学院医学系研究科

保健学専攻 緩和ケア看護学分野

職 名：教授

氏 名：宮下 光令

5. 支援活動

①概要

4 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下においてがん患者の QOL を向上させることを目的とした支持療法のあり方に関する研究課題に関し、研究支援を開始した。

②内容

本研究班では「がん診療拠点病院や一般病院における緩和ケアの質を評価・モニタリングする方法の開発のための多施設共同パイロット調査（パイロット調査）」および「一般市民を対象としたがん医療に関する意識調査（一般市民調査）」における業務を中心に行った。

パイロット調査では、経理事務手続き全般を担当し、対象となる施設の担当医師と連絡調整を行い、調査協力者への協力費支払いにおける必要書類の準備や事務との調整を行った。

一般市民調査は、調査会社に委託して行う調査であった為、委託契約の遂行、および委託にあたり必要となる登記簿謄本の取得等を行い、各対象市町村への提出書類がある場合には、その都度対応した。

また、調査遂行の為の作業業務に加え、研究遂行上発生する経理処理全般を担当し、研究が円滑に進むよう努めた。今年度行われた班会議では、開催にお

ける案内文書の作成および日程調整、会場準備や議事録作成等を行った。

本研究班は、3年計画の3年目に入り、その間に研究班継続の申請や厚生労働科学研究費補助金交付の申請等も行い、各年度の報告書作成を含め、研究班継続における重要書類作成に携わってきた。また、各研究分担者、研究協力者との渉外は年間を通し行った。

③成果

「がん診療拠点病院や一般病院における緩和ケアの質を評価・モニタリングする方法の開発のための多施設共同パイロット調査」は、倫理委員会通過後から調査開始までが短期間であった為、事務手続きの上でも、迅速な処理が必要とされた。その為、必要事項を事前に確認し先方からの問い合わせに備えた。各施設の担当医師やその他の調査協力者から、連日問い合わせを受けることとなったが、事前に確認を取り理解していた為、正確に対応することができ、短期間での事務処理手続きが可能となった。

「一般市民を対象としたがん医療に関する意識調査」は、業者および大学事務と連絡調整を頻繁に行い、東北大学の契約方法に沿った形で、正確な調査委託契約を結ぶことが出来た。また、各市町村送付用の書類として、業者から依頼された書類作成も期間内に作成し、市町村担当者からの問い合わせに対しても迅速に対応出来たことは、本調査実施の上でも、大きな役割を果たし、研究班の成果へも繋がったであろう。

今年度、全体の班会議は年度内に2回行なわれ、班会議を行うまでには、日程調整から始まり会場の手配、会議資料作成や案内文書作成、参加者の出張費支払い申請等の手続きを行ってきた。これらを踏まえた会議までの流れを把握することは、研究班会議実施の為に大変重要であると考えた。

また、年度内に東京大学大学院医学系研究科から東北大学大学院医学系研究科に異動することとなった為、異動に伴う研究費の移行において発生する諸業務も担当した。本研究班の研究費使用についても、所属機関の変更によって経理処理の手続き方法等、異なる点が多々あったが、事務との連絡調整を頻繁に行いながら正確かつ迅速に研究費を使用することが可能となった。その中で、各調査に掛かる費用や各支出項目の見積もりを立て、全体支出の見通しを立てながら研究費を使用してきた。なお、業者が関わる際には、業者との渉外を担当し正確な処理手続きを行った。購入等の支出に限らず、旅費や謝金、委託等、研究費の支出項目は多々あり、各々の申請方法や必要書類を把握し、東北大学の複雑な経理処理に対し正確に対応した為、適正な使用が可能となったと考えている。

パイロット調査・一般市民調査の各調査を通して、調査遂行上の研究支援者としての役割を理解し実行することで、受入研究者の研究に貢献してきた。中でも経理処理は、研究遂行において重要な役割の一つである。研究班もまとめとなる重要な年に、この役割を十分に果たすことが出来たことは、本研究班が成果を出す上で、重要な役割を果たす一員として貢献したと自負している。

④受入研究者の評価

下重紘子さんは研究班における調査の発送や問い合わせへの対応、データ管理、研究班会議などの事務作業、経理処理などを担当した。これらは研究班の研究側面、実務側面から大変重要な役割である。勤務態度は遅刻や欠勤もなく勤勉であった。勤務内容は研究班の遂行に欠かせないものであり、その貢献は多大なものである。職務に関しては正確かつ丁寧な仕事内容であり、研究班の順調な遂行に貢献したと考えている。特に経理に関しては東北大学の複雑な経理処理に関しても正確に行い、研究費の適正な使用に貢献した。下重紘子さんがいなかったとしたら、研究班として十分な成果を出すことは困難であったと言える。

受入研究者 宮下 光令

がん患者の QOL を向上させることを目的とした支持療法の あり方に関する研究 (H19ーがん臨床ー一般ー004)

1. 研究支援者氏名 高下 誌子

2. 研究支援期間

平成 21 年 4 月 1 日～平成 22 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 保健学専攻緩和ケア看護学分野
(平成 21 年 10 月 1 日より、受入研究者転勤のため、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から、上記機関に異動。)

所在地：宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

東北大学医学部保健学科 B 棟 314 号室

4. 受入研究者

所属：東北大学大学院医学系研究科 保健学専攻 緩和ケア看護学分野

職名：教授

氏名：宮下 光令

5. 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、がん患者の QOL を向上させることを目的とした支持療法のあり方に関する研究(H19ーがん臨床ー一般ー004)に関し、昨年度に引き続き、研究遂行のための支援業務を行なった。

②内容

本研究班では、平成 19 年度研究から「がん患者に対する緩和ケアのアウトカムを測定する尺度の信頼性・妥当性の検証（患者調査）」および「がん診療連携拠点病院における遺族による緩和ケアの質の評価に関する研究（遺族調査）」が進行していたが、これらに関する問い合わせや郵送が引き続き発生することもあったため、対応にあたることもあった。

また、「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」における調査では、「外来受診患者」「外来化学療法受診患者」「入院患者」に対してのアンケート調査（パイロット調査）を行ない、これらの調査の準備、協力医療機関（大学病院等）の研究協力者の方々との調査遂行に関する詳細の連絡調整、調査時に使用する書類等の大量印刷や必要部数の発注、調査票一式の作成、発送、回収、データ整理、データ作成、調査データ管理専門会社との連絡調整、アンケート調査の入力作業などといった、調査の開始から実施までの実務を担当した。

これらに加えて、研究の遂行上発生する班会議の開催、経理書類の作成、研究班会議の事務作業、会議用等のスライド・グラフ作成、といった諸業務を行った。

③成果

19年度に遂行していた「がん診療拠点病院における遺族による緩和ケアの質の評価に関する研究（遺族調査）」の追加で到着したアンケートの入力作業や、同調査のフィードバック結果の再郵送など、協力機関からの引き続きの要望にも応えて作業を行なうことで、研究班の円滑な業務遂行に貢献した。また、上記の遺族調査や「がん患者に対する緩和ケアのアウトカムを測定する尺度の信頼性・妥当性の検証（患者調査）」といった、19年度の調査において、その遺族の方々から引き続き電話などで問い合わせをいただくこともあったため、それらについてはきちんと対応をし、トラブルを起こすことなく柔軟な対応をすることで、研究班に貢献していくことができた。

昨年度に行なった大規模調査の経験を生かし、今年度のアンケート調査は、より素早く準備や対応にあたることができ、重大な問題が起こることもなく、先を予測しながらの行動の取り方は研究班の大きな成果に繋がっていた。

グラフ作成などのデータに関するものについても、発表の場で色々な視点から見てもらうものということをきちんと考慮して作成にあたり、昨年度の取り組みを大いに役立てることができた。昨年度に引き続き、研究支援者という立場にいた訳だが、グラフ作成や、調査票のデータ入力・管理を行なっていると、その調査における回収率や調査に対する興味の高さ、傾向などに気付くようになり、昨年度よりも調査の特徴や色が見えてくるようになっていた。興味や関心が多いことで、調査内容に対しての諸業務に臨む姿勢にもより一層の変化が見え、研究班にとっての貢献度は大きかった。

受入研究者の発表に使用する資料やデータ作成などについては、急遽必要な場合であっても、正確な内容のデータ作成に臨むことができ、最終確認も含め、責任をもった業務・管理ができたことは研究班への大きな成果へと繋げることとなった。

経理書類に関しても、作成の補助にあたるなどし、研究費の状態、使用状況などについては大まかではあるが把握はしておくことができ、アンケート調査に関する内容で、調査専門会社とのやり取りをすることも多々あったが、調査の遂行に関してや、流れ、方法などの詳細連絡をとることも、きちんと責任をもってこなし、研究班の円滑な調査遂行に貢献した。

「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」において、外来化学療法患者・入院患者に行なったアンケート調査（パイロット調査）に関しては、宮城県・秋田県・愛知県・東京都内の19施設との協力医療機関と、調査遂行に関する詳細の連絡やり取りを、責任を持って行ない、この調査の円滑な遂行に大変大きく貢献した。それぞれの協力医療機関（大学病院等）で、現在治療を受けているがん患者に対してのアンケート調査の発送作業や回収、先方との連絡調整、データ入力、データ管理を行ない、限られた時間内でこれらの連絡調整や、調査票一式の準備・作成・発送は困難である部分もあったが、大幅な遅れを出すこともなく、期間内に全てを行なえたことは、研究班にとって非常に大きな貢献になったことは間違いのないだろう。データ解析をする際も、元となるデータを迅速・正確に作成できたことで、研究班の円滑な業務遂行に貢献した。

調査の遂行にあたり、多様な調査に触れてきたことで、調査内容についての理解力が増え、この調査の趣旨や内容、流れについて、今まで行なってきた調査の中では、これまで以上に詳細を把握し理解していたため、先方からの疑問質問に関しては素早く対応ができるようになったことは、研究班に対して用立てる大変重要な役割であった。

研究支援者という立場でこの研究班の業務に携われたことは、研究班の多大な成果に繋げることができたと同時に、自分自身への成長へと繋げていくことができる過程となった。

④受入研究者の評価

高下誌子さんは昨年度に引き続き、研究班における調査の実施の補助、大規模調査の発送の連絡調整や発送、回収、問い合わせへの対応、データ管理、研究班会議などの事務作業などを担当した。これらは研究班の研究的側面、実務的側面から大変重要な役割である。勤務態度は昨年度と同様、遅刻や欠勤もなく勤勉であった。勤務内容は研究班の遂行に欠かせないものであり、その貢献は多大なものである。職務に関しては正確かつ丁寧な仕事内容であり、研究班の順調な遂行に貢献したと考えている。特に調査の遂行に関しては、患者を対象とした調査に、真摯かつ実直な態度で臨み、研究の遂行に大きく貢献した。また、大規模調査の発送などでも、正確な仕事内容で、多施設研究の円滑な遂行に貢献した。そのため、今年度もトラブルなく調査を終えることができた。高下誌子さんがいなかったとしたら、研究班として十分な成果を出すことは困難であった。研究支援者として、与えられた任務を確実に遂行した人材であった。

受入研究者 宮下光令

早期消化管がんに対する内視鏡的治療の安全性と
有効性の評価に関する研究—粘膜下層浸潤臨床病期 I (T1N0M0)
食道がんに対する内視鏡的粘膜切除術 (EMR) と化学放射線療法
併用療法の有効性に関する第 II 相試験 : JCOG0508

1. 研究支援者氏名 中井 由起恵

2. 研究支援期間

平成 21 年 4 月 1 日 ~ 平成 22 年 3 月 31 日

3. 受入機関

名 称 : 京都大学医学研究科消化器内科学講座

所在地 : 京都府京都市左京区聖護院 54

4. 受入研究者

所 属 : 京都大学医学研究科消化器内科学講座

職 名 : 准教授

氏 名 : 武藤 学

5. 支援活動

① 概要

平成 21 年 4 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において、「早期消化管がんに対する内視鏡的治療の安全性と有効性の評価に関する研究」にて実施している「粘膜下層浸潤臨床病期 I (T1N0M0) 食道がんに対する内視鏡的粘膜切除術 (EMR) と化学放射線療法併用療法の有効性に関する第 II 相試験 : JCOG0508」に関する研究支援を開始した。

支援の期間は、平成 21 年 4 月 1 日から平成 22 年 3 月 31 日までで、週に 5 日の頻度で、京都大学医学部附属病院内の主任研究者が在籍する「消化器内科研究室」にて勤務した。

② 内容

本研究は、外科的切除が標準治療である粘膜下層浸潤臨床病期 I (T1N0M0) 食道癌に対し、EMR と CRT を組み合わせた根治的・低侵襲治療の開発を目的としており、内視鏡医、腫瘍内科医、放射線治療科医と複数の診療科が参加する組織で研究が実施された。実際には、日本臨床腫瘍グループ (Japan Clinical Oncology Group, JCOG) の消化器がん内科グループ参加施設のうち 26 施設の協力で行われている多施設共同研究である。

難治癌のひとつとされる食道癌は、内視鏡診断技術の進歩によって早期発見されるようになり、より低侵襲で根治性の高い治療法が開発が求められるようになってきた。本研究では、これまで外科手術が標準治療であった粘膜下層浸潤食道がんに対し、低侵襲治療として EMR を施行した後に、化学放射線療法を加える新しい治療戦略の安全性と有効性を評価することを目的としている。また、3次元照射による精度の高い放射線照射に加え総線量も減らし、早期発見できたメリットを生かすためにも放射線毒性の軽減も図ることを目的としている。

支援に携わった時期は、平成 21 年 4 月～平成 22 年 3 月末までで、この間、平成 21 年 7 月 3 日および 12 月 4 日に全体の班会議を開催した。また、今後の研究の方向性を討論するためのコアミーティングを平成 22 年 1 月 28 日に開催した。また、研究成果の中間報告ならびに年度末の総合研究成果報告を行った。

③ 成果

粘膜下層浸潤臨床病期 I (T1N0M0) 食道がんに対する内視鏡的粘膜切除術 (EMR) と化学放射線療法併用療法の有効性に関する第 II 相試験：「JCOG0508」への参加登録症例は平成 22 年 3 月までで 92 例と、目標症例数 137 例に近づいてきた。平成 21 年度の班会議は、平成 21 年 7 月 3 日および 12 月 4 日に開催したが、それぞれ 91 人および 81 人の参加者があり、これらの班会議手配と各分担研究者への周知、資料作成、旅費精算に関する業務を行った。また、平成 22 年 1 月 28 日に行われたコアミーティングでも同様の業務を行った。

26 参加施設のうち、21 名の各分担研究者から送られてくる分担研究報告書と会計報告の取りまとめを行った。各分担研究者の成果ならびに報告書は、全体をとりまとめて研究代表者の研究成果報告書として編集し、会計報告書の作成や、期間内に発表された論文の別刷の整理も行った。この支援業務には、各施設からの問い合わせも多く、取り扱いマニュアルを参考にして、必要に応じて関係部署に確認をとりながらアドバイスを行うことなども含まれ、研究支援者のこれまでの経験によって、業務は円滑に遂行することができた。

研究代表者にかかる会計に関しては、京都大学内の事務委任担当者と密に連絡を取り合い、京都大学内のコンピュータ会計システムで、会計伝票との整合

性を確認し、年度内に執行することの支援を行った。

早期消化管がんに対する内視鏡治療が諸外国より普及しているわが国において、その有用性と安全性を科学的に評価する多施設共同前向き臨床試験はこれまで実施されてこなかった。加えて、本研究では、内視鏡治療、化学療法、放射線療法と多岐にわたる治療モダリティーを組み合わせ、それぞれのメリットを生かして低侵襲かつ根治性の高い治療を実現させることを目指している。この新しい挑戦を実施するにあたり、複数の診療科を横断する研究体制を構築することが必要であったが、そのためには、各施設や研究者との連絡を密にし、情報や資金が滞ることなく明瞭な状態で交換・運用されなければならない。研究支援者としてこの役割を十分に果たし、円滑な研究の遂行に貢献できたと考えている。

④ 受入研究者の評価

仕事に取り組む姿勢は熱心で、対人関係も良好で、正確な作業をこなす貴重な人材である。コンピュータの使用にも慣れており、書類の作成は迅速にこなすことができる。以上より、今後もこの研究班を支援していくには必要な人材と考えている。今後、我が国における内視鏡医が、臨床研究として世界に発信できるエビデンスをつくるためにも、多くの臨床家が研究者としてエビデンスレベルの高い多施設共同研究に参加できるよう中井氏のような支援スタッフの充実が望まれる。また、研究代表者が、実臨床を行いながら、これら事務作業を行うことは物理的に不可能で、もしこの作業を研究代表者が実施しなければならない状況に置かれた場合、実臨床は数ヶ月以上にわたりストップせざるをえず、患者および病院へ多大な迷惑をかけることになる。その意味からも、中井氏の貢献は我が国における研究のありかたの模範となるような仕事内容である。

受入研究者 武藤 学

成人がん患者と小児がん患者の家族に対する望ましい心理社会的支援のあり方に関する研究 (H20-がん臨床-若手-023)

1. 研究支援者氏名 青江 智子

2. 研究支援期間

平成 21 年 4 月 1 日～平成 22 年 3 月 31 日

3. 受入機関

名 称：大阪大学コミュニケーションデザイン・センター

所在地：大阪府豊中市待兼山町 1-16

4. 受入研究者

所 属：大阪大学コミュニケーションデザイン・センター

大阪大学大学院 人間科学研究科人間行動学講座

医学系研究科生体機能補完医学講座

職 名：助教

氏 名：平井 啓

5. 支援活動

①概要

4 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において、成人がん患者と小児がん患者の家族に対する望ましい心理社会的支援のあり方に関する研究課題に関し、研究支援を開始した。

②内容

1) がん患者と家族への補完医療のあり方に関する研究：がん医療に関わる心理職者を対象としたフォーカスグループインタビュー調査の結果を論文化するにあたっての文献収集を **PUBMED** や **EndNote** を用いて行った。検索された文献の抄録を精読し、研究に関連すると考えられた文献をピックアップし、大阪大学が **E-Journal** を購読している場合は電子媒体で、大阪大学人間科学部研究室および図書館が購読している場合は、紙媒体で入手した。現在、論文化へ向け、対象となった心理職者の背景データ（年齢、臨床経験年数など）や、フォーカスグループインタビューデータの整理を行っている。

2) 膵がん患者とその家族への心理的支援に関する研究：本研究は、膵がん患者とその家族への支援体制確立のために、膵臓がん患者とその家族（配偶者・子ども）20 組を対象に面接調査を実施し、① 患者の心理社会的問題

リストの作成 ②家族の心理社会的問題リストの作成③患者とその家族の心理的状态の関連性④社会的問題解決プロセスに基づく面接が患者と家族の心理的状态に与える影響の4点を検討することを目的としている。平成22年度からの調査開始に向け、面接調査法の習得や、質問紙、ワークシートの作成に関して準備を行った。

3) 事務的業務：研究打ち合わせや班会議のコーディネート、会計書類作成、出席者の出張手続き、配布資料、議事録の作成を行った。3月半ばには平成21年度の班の研究内容・成果をまとめる総括・分担報告書の作成作業を中心となって行い、作成された報告書の配布リストを作成し、他領域研究者や大阪大学、他大学および研究機関も含め50部以上を配布した。

③成果

1) 関東・関西圏のサイコオンコロジーの臨床・研究に関わる心理職者15名について、年齢、臨床経験年数についてのデータを得て、現在整理中である。現行がん医療のさらなる質の向上のために、患者だけではなく患者一家族を一つのユニットとして包括する補完医療システムの一つとして、心理職の働きは重要である。今後、整理されたデータが論文化されることによって、がん医療での心理職の教育制度の確立することの必要性が提言されるであろう。

2) 隣がん患者の質問紙作成について、途中より参加し、質問内容について意見を述べ、質問紙の改善に協力できた。また、調査に備え、面接調査や質的分析手法の習得に努めた。

3) 4月には、第1回実務委員会（於東京大学）を開催し、書類の作成、研究者間の連絡、調整などを行い、21年度の予算作成や研究計画の話合いに積極的に参加した。6月5日（金）、11月15日（日）の2回開催された平成21年度 平井班 班会議（於千里ライフサイエンスセンター）では、経理や会場手配、各研究分担者との連絡・調整や手続きをはじめとする事務処理や、主任研究者の発表の補助といった準備を行った。いずれの会議においても、研究者間で研究成果についての報告や、方法論またアウトプットに関する活発な議論が交わされた結果、平成22年度の研究方向や方法が具体的に定まった実りある会議となった。

平成21年度報告書については、配布した先からメールや手紙で感想、研究についての意見が届き、反響を得ている。

本研究班では、昨年度のがん患者とその家族、携わる医療者を対象とした面接調査、質問紙調査を中心とした研究活動によって、患者だけではなく家族に対する望ましいケアのあり方について、遺族や家族の視点からの詳細な資料を得ることができた。平成22年度は、これまでと同様に研究の遂行上発生する経理・事務処理や研究者間の連絡・調整や、班会議をはじめとする研究者間ミーティングの開催とそれに付随する書類の作成、準備等、主任研究者や分担研究者が研究業務に集中できるような環境を作る仕事も含めて、

さらにインタビュー調査、データ解析、論文化に積極的に参加する予定である。

④受入研究者の評価

本研究班は、がん患者及びその家族の苦痛の軽減並びに QOL の維持向上を実現できる支援ツールを作成するための実態把握を目的としている。がん患者家族の QOL に関する実証的調査はこれまでほとんど行われておらず、貴重な資料を得られる重要かつ意義深い調査研究である。青江は研究の遂行上発生する経理処理や事務処理、研究者間の調整を丁寧かつ迅速に行い、研究の効率的な遂行に貢献していると評価できる。また、来年度は、インタビュー調査やデータ解析、論文化においても支援活動が期待される。

受入研究者 平井 啓

子宮体がんに対する標準的化学療法的确立に関する研究

1. 研究支援者氏名 田中 英雄

2. 研究支援期間

平成 21 年 7 月 1 日～平成 22 年 3 月 31 日

3. 受入機関

名称：慶應義塾大学医学部産婦人科

所在地：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

4. 受入研究者

所属：慶應義塾大学医学部産婦人科

職名：産婦人科教授

氏名：青木 大輔

5. 支援活動

①概要

7月1日より上記4の受入研究者の下において子宮体がんに対する標準的化学療法的确立に関する研究課題に関し、特に clinical research coordinator 業務、tissue bank の管理および translational research の分野に関する研究支援を開始した。

②内容

(目的) 本研究の目的は、子宮体がん高再発危険群の予後の改善を目標として、Doxorubicin + Cisplatin 併用療法 (AP 療法)、Paclitaxel + Carbplatin 併用療法 (TC 療法) および Docetaxel + Cisplatin 併用療法 (DP 療法) によるランダム化比較臨床第Ⅲ相試験を実施し、それぞれの治療法の無増悪生存期間 (PFS) 等を比較することにより、子宮体がん 高再発危険群に対するより有効な新しい標準的化学療法を確立することである。更に、今後の基礎研究のために、子宮体がんの臨床検体 (手術検体、血清、等) を保存する。また付随研究として、子宮体がんの抗癌剤効果を予測できる遺伝子を明らかにする事で、将来の個別化医療の基礎を確立する。即ち、将来の診断キットを作成することを目標にする。

(活動内容) 慶應義塾大学医学部産婦人科で診断治療した子宮体がん症例

の臨床データの入力およびデータベースの構築を通じてデータ管理を支援する。特に臨床試験登録症例では、症例の適格性のスクリーニング、説明文書、同意書および登録書等の必要物品の整備、症例登録および clinical research form (CRF) の作成も支援する。また登録に関連する様々な関係書類の整理、必要物品の購入等の環境整備、それに伴い発生する事務手続き、さらに院内関係部署（薬剤部、クリニカルリサーチセンター等）、婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構や北里データセンター等の関係各所への連絡も担当する。更に将来の研究のために手術検体および患者血清を凍結保存し、臨床データの管理も含めて、tissue bank の運営を支援する。また子宮体がん臨床検体を用いて microdissection、核酸抽出および quality のチェック、マイクロアレイ法、免疫組織化学染色、RT-PCR 法などを実施し、抗癌剤効果との関連を検証する。

③成果

平成 21 年 7 月 1 日より平成 22 年 3 月 31 日の期間に、慶應義塾大学医学部産婦人科で診断治療した子宮体がん症例は 51 例あり、その中で本臨床試験に登録された子宮体がん症例は 10 例であった。それら症例の臨床データの入力およびデータベースの構築を円滑に実施した。特に臨床試験登録症例では、適格性のスクリーニング、同意書、説明文等の必要物品の整備、症例登録および CRF の記入も滞りなく実施した。また院内関係部署（薬剤部、クリニカルリサーチセンター等）、婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構や北里データセンター等の関係各所への連絡も適切に実施した。この活動により逸脱症例もなく、質の高い臨床試験が実践できた。また手術検体および血清を凍結保存し、合わせて臨床データの管理も実施した。

Translational research 分野では、以下の解析を支援した。

(1) 一般に癌の進展には癌細胞自体の特性も重要であるが、癌組織周囲の間質の機能も重要である。そこで 24 例の子宮体がん組織より間質を microdissection にて切り分け、同部を用いたマイクロアレイ解析を実施した。子宮体がんの再発を予測できる遺伝子が 39 個抽出され、それらの遺伝子発現に基づいて診断精度を検証したところ、感度 91%、特異度 87% の精度で再発が予測できた。本研究では、microdissection、核酸抽出および quality チェック、マイクロアレイ法、免疫組織化学染色、RT-PCR 法などの支援を行った。

(2) 子宮体部癌肉腫は遺伝子レベルでは子宮体がんに類似しているとされるが、その予後は極めて不良である。体部癌肉腫の発現解析を実施した

ところ、癌肉腫が癌より肉腫に類似しており、また浸潤・転移に関与する遺伝子が高発現していた。更に子宮体癌症例で解析したところ、体癌の中にも癌肉腫と遺伝子発現パターンが類似しているものがあり、そういった症例の予後は不良であった。即ち遺伝子発現パターンを解析する事で、体癌の中にも癌肉腫と同様な性格を有する症例が選別でき、今後の個別化医療につながる事が確認できた。この研究において核酸抽出および quality チェック、マイクロアレイ法 などの支援を行った。

④受入研究者の評価

上記、業務を実施し、臨床試験の円滑な進行に貢献した。また tissue bank の管理、translational research の支援にも尽力し、多大な貢献をした。また人格も良く、研究グループのチームワークの形成にも重要な役割を果たした。

受入研究者 青木 大輔

子宮体がんに対する標準的化学療法の確立に関する研究

1. 研究支援者氏名 枝 富貴子

2. 研究支援期間

平成21年7月1日～平成22年3月31日

3. 受入機関

名称：慶應義塾大学医学部産婦人科

所在地：東京都新宿区信濃町35

4. 受入研究者

所属：慶應義塾大学医学部産婦人科

職名：教授

氏名：青木 大輔

5. 支援活動

①概要

平成21年7月1日より上記4の受入研究者の下において子宮体がんに関する上記5の研究課題に関し、主として臨床研究の分野に関する研究支援を開始した。臨床試験については、概ねデータマネージメントの支援を行った。またそのほか、今後の臨床試験立案のための基礎的データ収集の研究支援を行った。

②内容

本研究課題では、子宮体がんの high intermediate risk 症例を対象として、「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 (Doxorubicin + Cisplatin)療法、DP (Docetaxel + Cisplatin)療法、TC (Paclitaxel + Carboplatin)療法のランダム化 第Ⅲ相試験」という多施設共同研究が平成18年12月より行われている。試験デザインは図1に示すとおりである。上記4の受け入れ研究者は本臨床研究の研究代表者であり、上記3の受け入れ施設が研究事務局になっている。主な適格基準は、1)原発巣が子宮体がん(肉腫、がん肉腫を除く)であることが組織学的に確

認められている患者。2)少なくとも子宮全摘出術、両側付属器切除術と骨盤リンパ節郭清が施行され、残存腫瘍の長径が2cm以下である患者。3)原発巣からの摘出標本の病理組織診断によって下記のいずれかの条件を満たす子宮体がん患者。筋層浸潤1/2を超える手術進行期I-II期で、組織学的分化度Grade2あるいは3(予後不良の組織型(漿液性、明細胞、未分化)についてはGrade3として取扱う)。手術進行期III期・腹腔を超えた部位への遠隔転移を認めない手術進行期IV期、である。目標症例数は各群200例、合計600例で、すでに平成21年12月までに590例が登録されている。当初は各施設IRBの承認に時間要したことから、症例登録が滞ったが、昨年度からは予定通りのペースで症例登録が行われている(図2)。本研究支援者は、この臨床研究における各種事務業務を支援しながら各地域の担当医師との業務調整を担当し、本試験の遂行が円滑に進むことを目途として、主として事務的側面から支援することを本研究支援者の主たる目的とした。具体的には各種書類の事務的整理を行い、担当医師等のチーム内の調整を行うとともに、外部のデータセンターと密接な連絡をとり、当研究に関する資料のファイリングや臨床データの整理・入力作業などの補助的業務を担当することによってデータマネジメントに参画した。

また、同時行われている新規抗悪性腫瘍剤の基礎的・臨床的研究の研究支援を行った。この研究支援は、婦人科癌に対する新たな抗体薬を始めとする分子標的治療の治療的意義を検討する研究の支援であり、具体的には、既存の抗がん剤に抵抗性の粘液性がんに対する抗体を作成し、その細胞に対する結合能や殺細胞効果といった抗体の機能を検討するとともに、抗体のepitope分子に関する考察を行っている。

③成果

当施設は「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療法、DP療法、TC療法のランダム化第III相試験」に参加しており、平成21年度末までに41例の登録を行っているなど、全国でも本試験をリードする立場にある。すでに治療が終了し、経過観察がなされている患者も約35例に昇り、治療期間は1例あたり約5~6ヶ月におよぶことから、適時な症例調査票の記入および提出は複雑で煩雑でもあるが、その作業も本支援者の活躍により滞りなく進捗している。これまで当施設を含め参加施設から報告された有害事象による急送報告は、心筋梗塞によると考えられる死亡が1例報告されている。その他はすべて通常報告であり、通常報告としては21例の報告がなされている。研究支援者はこれらの有害事象報告にも適時に対応施設内での周知を行った。また、データセンターから寄せられる症例調査票についてのqueryについても、担当医と連携し必要書類を整理するなど、施設内で臨床試験を円滑に遂行することが可能であった。

一方、粘液性がんに対する抗体については、粘液性がんの細胞をマウスに免役することによって得られる単クローン抗体で、組織化学的検索ではがん特性が必ずしも高いとはいえないが、その epitope が糖鎖抗原であることが予測される何種類かの抗体が得られており、現在その機能について解析中である。

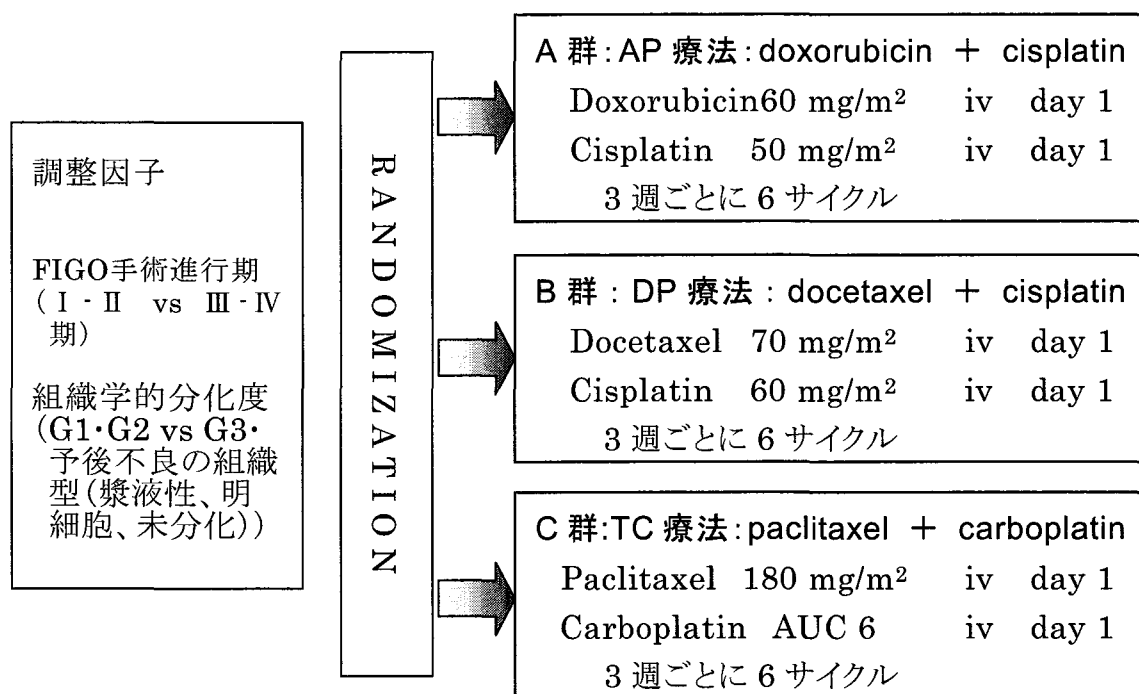


図1 子宮体がん再発高危険群に対する術後化学療法としての AP (Doxorubicin + Cisplatin)療法、DP (Docetaxel + Cisplatin)療法、TC (Paclitaxel + Carboplatin)療法のランダム化 第Ⅲ相試験

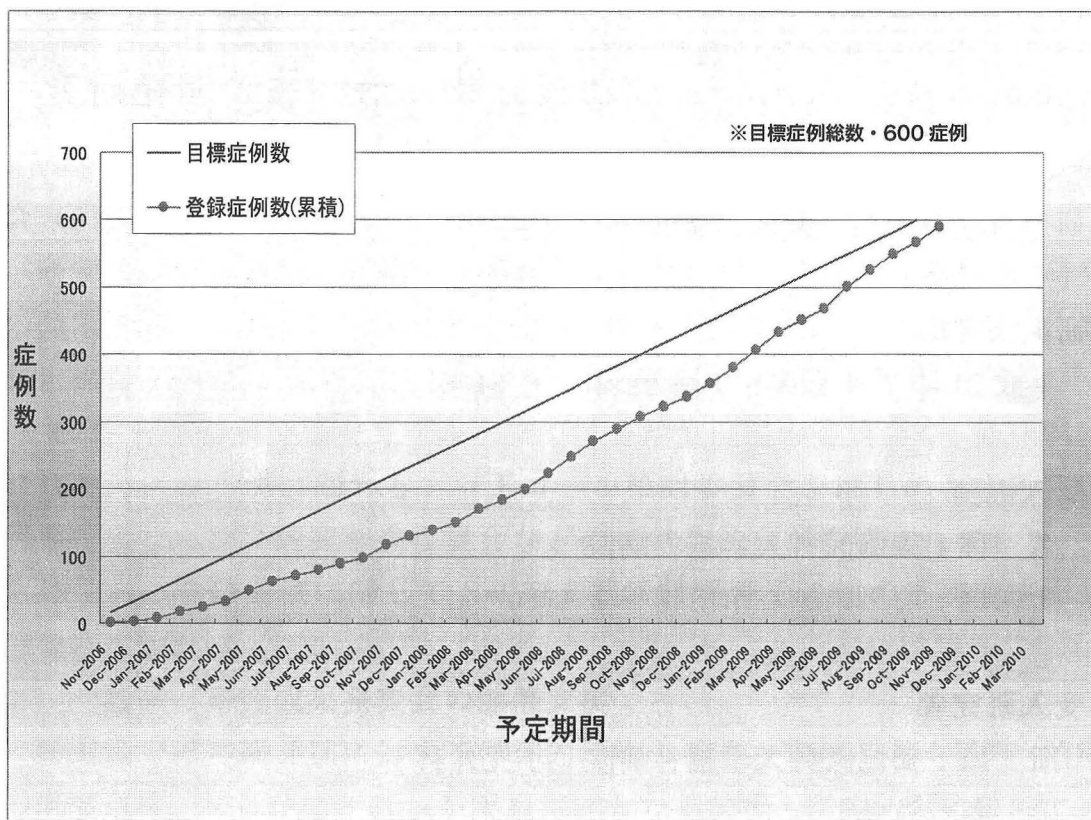


図2 症例集積状況

④受入研究者の評価

受け入れ研究者は、今回実施中の臨床試験のデータマネージメントの重要性を良く理解し、試験遂行中に発生する書類や帳票類の整理整頓・ファイリングを上手に行っている。受け入れ研究者の行うこれらの作業は、担当医が日常の臨床業務の中で行うと混乱しがちで時に臨床試験の正確な遂行を妨げることもあるところから、本支援は大いに有用であった。

受入研究者 青木 大輔

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

1. 研究支援者氏名 菊地 留衣子

2. 研究支援期間

平成 21 年 7 月 1 日～平成 22 年 3 月 31 日

3. 受入機関

名 称：獨協医科大学越谷病院

所在地：埼玉県越谷市南越谷 2-1-50

4. 受入研究者

所 属：獨協医科大学越谷病院 小児外科

職 名：教授

氏 名：池田 均

5. 支援活動

①概要

平成 21 年 7 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において、がん臨床研究事業の研究課題：「神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および新規診断・治療法の開発研究」に関し、研究基盤となる日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)の活動ならびに主任研究者の事務関連の研究支援を開始した。

②内容

1) 会議、研究会の開催支援

当該研究課題により、全国 100 以上の施設からなる日本神経芽腫研究グループを研究基盤とし、神経芽腫を対象とする臨床研究（臨床試験）を実施した。また神経芽腫の新規リスク診断等の基礎研究、および小児がん医療体制ならびに希少小児がんを対象とする臨床試験の方法論に関する研究も研究課題の一部として実施した。これに関連し、研究班の班会議として第 1 回班会議（平成 21 年 12 月 19 日）（資料 1）を開催した。また日本神経芽腫研究

グループでは平成 21 年度第 2 回幹事会（同 7 月 22 日）（資料 2）、第 3 回幹事会ならびに運営委員会（同 9 月 25 日）（資料 3）、臨床研究キックオフ・ミーティング（同 9 月 26 日）、第 4 回幹事会（同 12 月 19 日）（資料 4）、第 5 回幹事会（平成 22 年 1 月 30 日）（資料 5）、運営委員会および総会、研究会（同 1 月 31 日）（資料 6）を開催した。

研究支援者は上記の班研究と研究グループの双方に関連する会議、研究会の開催に際し、多量の経理事務や会場、資料等の準備、その他の事務作業を分担担当ならびに支援した。

また、日本神経芽腫研究グループでは各治療関連の委員会や、臨床試験のプロトコール作成に関わるプロトコール検討委員会をはじめとする各種専門委員会ならびに研究審査委員会などの恒常委員会が設置されており、これら委員会の会議開催に関しても研究支援者は経理その他の事務関連作業を分担担当した。

2) 一般向け研究成果発表会の開催支援

研究班では神経芽腫に対する標準的治療の確立と新規リスク診断・治療法の開発研究、ならびにこれらが実施可能となる治療・研究体制の整備に取り組んだ。全国規模の研究組織を整備し充実させるとともに、全国的な臨床試験を実施しリスクに応じた標準的治療法の確立と高リスク症例における新規治療戦略の開発および治療成績の向上に努めた。基礎研究の分野では神経芽腫の生物学的特性の解析を行い、遺伝子情報にもとづいた個別リスク診断ならびに新規治療法の開発研究の可能性について検討を行った。また、小児がんの治療・研究体制については小児がん医療の診療に携わる医師を対象にアンケート調査を実施し、これをもとにわが国における小児がん専門病院、小児がん専門医等のあるべき姿について提言をまとめた。これら 3 年間にわたる研究の成果を広く一般国民に紹介し、小児がん医療に対する国民の関心と理解を求め小児がん医療のさらなる充実を図ることを目的に、一般向け研究成果発表会を平成 22 年 2 月 13 日、国立成育医療センター研究所において開催した（資料 7）。テーマは「小児がんを闘う子どもたちのために：神経芽腫の治療開発研究と日本の小児がん医療のこれから」であり、研究分担者による研究内容の講演発表の他に、小児がんの患者を持つ家族の立場から小児がん医療ならびに研究に対する率直な意見を発言の形で求めた。さらに後半では研究者、患者家族代表さらに会場参加者を交えて、わが国における小児がん医療の現状と取り組み、将来の展望等について総合討論を行い、意見を交換した。

本研究成果発表会は上記のごとく課題研究の研究成果を一般国民に理解

しやすく、発表ならびに解説する機会として極めて重要なものである。研究支援者は本研究成果発表会の事務局を担当し、ほぼ単独で準備から開催までのすべてに支援関与した。

3) その他の支援内容

研究班・研究グループのホームページ管理、研究報告書の作成準備等を行った。

③成果

研究支援者による班研究ならびに研究グループの膨大な事務作業の支援により、当該研究ならびに臨床研究の円滑な遂行が可能となった。また、貴重な一般向け研究成果発表会の機会を成功裡に終了することができた背景には、研究支援者の惜しみない熱意、誠意、努力等があったと明記されるべきものと考えている。

④受入研究者の評価

研究支援者はその履歴にみるように、文書作成やデータベース管理などのコンピューター関連の資格、技能を有し、これを用いた事務処理能力に長けている。これまで班研究ならびに研究グループの活動が円滑に実施し得たのには、研究支援者の研究費管理および経理に関連する事務作業能力、その他の事務処理能力に負うところが大きく、これは高く評価すべきものとする。

受入研究者 池田 均

初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の 有効性に関する多施設共同並行無作為化比較試験

1. 研究支援者氏名 坂井 美樹

2. 研究支援期間
 平成 21 年 11 月 1 日～平成 21 年 12 月 31 日

3. 受入機関
 名 称：九州大学大学院 医学研究院
 所在地：福岡市東区馬出 3-1-1

4. 受入研究者
 所 属：九州大学大学院 消化器・総合外科
 職 名：教授
 氏 名：前原 喜彦

5. 支援活動

①概要

11 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において「初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する多施設共同並行無作為化比較試験」に関する研究課題に関し、特にデータベースファイリングの分野に関する研究支援を開始しました。

②内容

九州大学消化器・総合外科における初発肝細胞癌（年間約 60 症例）に対する治療のうち、肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する多施設共同並行群間無作為化比較試験を開始しました。研究に着手後、倫理委員会申請、同意書作成、患者登録の補助的作業を行いました。患者データの匿名化、データベースファイリングの立ち上げを行いました。

③成果

研究支援開始から2ヵ月で、まだ立ち上げ作業が完了していない状況です。

④受入研究者の評価

研究支援開始後、データベースファイリングの立ち上げを行っていただきました。勤勉な態度は非常に好感が持てました。

受入研究者 前原 喜彦

初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波燃灼療法の有効性に関する多施設共同並行無作為化比較試験

1. 研究支援者氏名 藤嶋 美峰子
2. 研究支援期間
平成 22 年 2 月 1 日～平成 22 年 3 月 31 日
3. 受入機関
名 称：九州大学病院 医学研究院
所在地：福岡県福岡市東区馬出 3-1-1
4. 受入研究者
所 属：九州大学病院 消化器・総合外科
職 名：教授
氏 名：前原 喜彦

5. 支援活動

①概要

2月1日より上記4の受入研究者の下において「初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波燃灼療法の有効性に関する多施設共同並行無作為化比較試験」に関する研究課題に関し、特にデータベースファイリングの分野に関する研究支援を開始しました。

②内容

九州大学消化器・総合外科における初発肝細胞癌（年間約 60 症例）に対する治療のうち、肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する多施設共同並行群間無作為化比較試験を開始しました。研究に着手後、同意書作成、患者登録の補助的作業を行いました。

③成果

研究支援開始から 2 ヶ月で、1 症例登録しました。

④受入研究者の評価

研究支援開始後、1 症例登録を行っていただきました。勤勉な態度は非常に好感が持てました。

受入研究者 前原 喜彦

平成21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