
平成23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

2012年

はじめに

「効果的で効率的ながんの予防、診断、治療」をアジアのために役立てて下さい！

昨年の日本は、東日本大震災と津波、福島原発事故などが、想定外の出来事として為政者から弁明されていますが、英国のサッチャー元首相は、想定外の出来事を想定して行動するのが政治家と述べています。ところで、医療界で起こりうる想定外の出来事としては、①医師免許の国際化、②病院経営での株式会社参入、③混合診療、等々が推察されます。しかし、私が最も心配している想定外の出来事は、2050年頃からはじまる「アジアの高齢化」です。現在、アジアの人口は急激に増加し、世界の半数を超えています。そのお陰で豊富な労働力による経済繁栄が謳歌できています。しかし、ご多分に洩れず、アジアも当然高齢化社会に突入しますが、その時期が2050年頃と推察されています。問題は、文明国である日本でも、3人に1人ががんに罹患し、その内3人に1人ががんで死亡しています。この比率が、貧困社会が多いアジアでは2人に1人ががんに罹患し、その半数以上ががん死するとUICCが警告し、今、何らかの対策を講じなければ年間1700万人が死亡すると予測しています。問題は、この多くのがん患者さんを誰が、何処で、如何なる方法で治療し、その医療費を誰が支払うかであります。同時に、膨大な労働人口が毎年失われますので、当然アジアにも経済危機が訪れます。私は、これを救済できるのは、先に高齢化社会を経験した日本で、これがアジアに対する日本の責任と考えています。それゆえ、「効果的で効率的ながんの予防、診断、治療」を早急に確立する必要があります。

当財団でもがん薬物療法の Vision として、治療効果に遜色がなければ有害事象を極力抑えた低用量の投与方法を選択し、働きながら治療できるがん薬物療法の確立を目指して、平成15年度にプロジェクト X を起案し、以来多くの臨床試験を重ねてきました。さらに、有効症例選択基準としてのバイオマーカーの検索や有害事象対策としての網羅的遺伝子解析などを付随研究として取り上げ、個別化治療への展開を図ってきました。一方、大腸癌の術後補助療法は、従来から6～12か月間と推察されていましたが、これが3か月間でも遜色がないかを多国間で検証する臨床試験を開始予定で、医療費削減と患者の負担軽減に裨益するところが大きいと考えています。

ところで、本日お届けしました冊子は、厚生労働省の「第3次対がん総合戦略」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」に企画された補助金事業で、平成18年度より当財団でお世話させて頂いています。即ち、①外国人研究者招聘事業、②日本人研究者派遣事、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研究支援者活用事業の4部門で、これにより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。しかし、先の「事業仕分け」で、補助金事業が大幅にカットされ、当財団での存続が困難な状態にあります。それゆえ、研究者育成部門における事業縮小は、海外からの招聘希望者や国外への派遣希望者に大きな打撃を与えるのではと心配しています。

本冊子には、平成23年度に実施したがん臨床研究推進事業で、外国人研究者招聘事業で3名(2,9,17)、日本人研究者派遣事業で3名(1,6,7)、若手研究者育成事業で2名(9,10,8)、研究支援者事業で7名(20,25,26)、合計15名(32,50,58)の業績集であります(括弧内は平成

21,20,19年度採用者数)。この貴重な経験が、次世代型がん医療の担い手として活躍頂き、前記のアジア人の高齢化に伴うがん対策に関しても、積極的に協力頂けるものと確信しています。

今回、彼らの貴重な経験を、82ページ余の冊子としてまとめましたが、何れも「がん臨床研究推進事業」で得られた貴重な経験が詳細に記載されていますので、是非ご一読頂き、ご批判を賜れば幸いです。最後に、彼らを快く引き受け、ご指導頂きました国内外の各医療機関とご担当頂きました先生方にも深謝申し上げます。

平成24年3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 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研究 …… 01
マウントサイナイ医療センター 准教授 マルセロ ファシウト
九州大学大学院 消化器・総合外科 教授 Marcelo Facciuto
前原 喜彦
- 2 都道府県がん対策推進計画におけるアクションプランの実施プロセス評価およびサポート
体制に関する研究 …… 06
グレンフィールド病院 呼吸器内科の専門医および上級講師 医学博士 マイケル ピーク
国立保健医療科学院 統括研究官 Michael D Peake
今井 博久
- 3 都道府県がん対策推進計画におけるアクションプランの実施プロセス評価およびサポート
体制に関する研究 …… 19
ウィットティントン病院 NHS トラスト 腫瘍内科の専門医 医学博士 ポーリーン レナード
国立保健医療科学院 統括研究官 Pauline Leonard
今井 博久

II 日本人研究者派遣事業

- 1 未分化型早期胃癌に対する内視鏡切除の有効性および安全性に関する多施設共同研究 …… 35
静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科 副医長 滝沢 耕平
(派遣先) 1) ノースウェスタン大学 2) メイヨークリニック
- 2 進行性大腸がんに対する低侵襲性治療法の標準的治療法確立に関する研究 …… 39
大分大学医学部 第1外科 准教授 猪股 雅史
(派遣先) ヴァイル・コーネル医科大学
ニューヨークプレスビテリアン病院
- 3 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研究 …… 45
九州大学大学院 消化器・総合外科 助教 萱島 寛人
(派遣先) クリーブランドクリニック

III 若手研究者育成活用事業

- 1 成人T細胞性白血病(ATL)の根治を目指した細胞療法の確立および
そのHTLV-1抑制メカニズムの解明に関する研究……………51
東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 高森 絢子
(受入研究者) 教授 神奈木 真理
- 2 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研究……………54
九州大学病院 消化管外科(第二外科) 戸島 剛男
(受入研究者)九州大学大学院 消化管・総合外科 教授 前原 喜彦

IV 研究支援者活用事業

- 1 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……………57
九州大学大学院 消化器・総合外科 藤嶋 美峰子
(受入研究者) 教授 前原 喜彦
- 2 成人T細胞性白血病(ATL)の根治を目指した細胞療法の確立および
そのHTLV-1抑制メカニズムの解明に関する研究……………60
独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター・血液内科 高田 豊
(受入研究者) 部長 鵜池 直邦
- 3 緩和医療に携わる医療従事者の育成に関する研究……………64
筑波大学大学院 人間総合科学研究科 新幡 智子
(受入研究者) 講師 木澤 義之
- 4 がん患者に対する緩和ケアの提供体制を踏まえた在宅療養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……………68
千葉県がんセンター・医療局・緩和医療科 村杉 るみ子
(受入研究者) 部長 渡辺 敏
- 5 がん対策に資するがん患者の療養生活の質の評価方法の確立に関する研究……………74
東北大学大学院 医学系研究科 清水 恵
(受入研究者) 教授 宮下 光令

6 化学療法先行治療を進行卵巣がんの標準治療とするための研究……………77

東北大学大学院 医学系研究科

富田 英津子

(受入研究者)

教授

八重樫 伸生

7 バーチャルスライドシステムを用いたがんの病理診断支援のあり方に関する研究……………79

北海道大学病院 病理部

鈴木 雄太

(受入研究者)

教授

松野 吉宏

I 外国人研究者招へい事業

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研究

1. 招へいされた外国人研究者

国名：米国

所属・職名：マウントサイナイ医療センター・准教授

Mount Sinai Medical School・Associate Professor

氏名：マルセロ ファシウト Marcelo Facciuto

2. 主任研究者

所属・職名：東京大学 肝胆膵外科、人工臓器・移植外科・教授

氏名：國土 典宏

受入研究者

所属・職名：九州大学大学院 消化器・総合外科・教授

氏名：前原 喜彦

3. 招へい期間

平成 24 年 2 月 19 日～平成 24 年 2 月 25 日（7 日間）

4. 研究活動の概要

2 月 20 日から 2 月 24 日までの間は、下記の時間を除き、九州大学病院において九州大学消化器・総合外科のメンバーを交えて肝癌の治療法、肝癌に対する肝移植の役割に関し意見交換を行った。

2 月 20 日は九州大学病院において講演会を開催した。（参会者 60 名）

2 月 21 日と 2 月 23 日は九州大学病院において肝癌に対する生体肝移植療法に関する研究に従事した。

2 月 22 日は九州大学病院において講演会を開催した。（参会者 30 名）

5. 共同研究課題の成果

肝癌は、わが国における死因の第 3 位を占め、いまだ根治的な治療を得るのが困難な疾患である。癌の発生母地が肝硬変であるため、原発腫瘍の根治後にも多中心性再発をきたすことが、無再発生存率が不良な要因の一つである。一方、肝移植は癌の発生母地である硬変肝そのものを入れ替える治療であり、欧米を中心に、肝癌の根治療法として施行されている。1996 年、肝癌が単発で 5cm 以下あるいは腫瘍個数 3 個までで腫瘍の最大径が 3cm 以下の肝癌症例に肝移植を施行すれば、予後が良好であるという、いわゆるミラノ基準が提唱され、これが世界での肝癌に対する肝移植の Gold

standard になっている。肝癌の治療法における肝移植の役割・適応などについて、意見交換を行うことを目的として、今回外国人研究者を招聘した。今回招聘した外国人研究者は、これまで肝癌の治療に関する臨床研究を行い、多くの論文を発表してきた (Ann Surg Oncol, 2011, Transplantation, 2011 等)。肝癌に対する治療として、肝切除・肝切除後の肝移植・肝移植のみの3種類の治療法の比較を行い、ミラノ基準外の進行癌に対しては肝機能が許容すれば、肝切除を優先させ、肝癌の切除後再発時に肝移植を行うことを提唱した。また、同様の進行癌に対しては脳死肝移植待機中の脱落例が多いことから、脳死ドナーでも70歳以上の高齢者・心停止の既往、HCV陽性、HTLV-1陽性、脂肪肝、分割グラフトなどの、いわゆるマージナルグラフトを用いた肝移植あるいは生体肝移植が推奨され、成績はミラノ基準内のものと遜色ないことを提唱している。

来日後2月20日に米国の肝移植の現状についての講演を行なった。以下は、講演の要旨である。肝移植待機リストでは、米国内で16000人以上が脳死肝移植を希望・登録し、肝移植を待っている。年間の肝移植施行数は約6000例で、待機中に死亡する症例が2300例以上にのぼる。待機リストの順位は、総ビリルビン値、クレアチニン値、PT-INRから得られるMELDスコアによって決定される。肝癌はT2腫瘍(単発で径2-5cmあるいは2-3個で径3cm未満)であれば、MELDスコアに追加点数がもらえる仕組みとなっている。このため、待機中に肝癌が進行し、上述のT2を超えた場合、ラジオ波、経動脈的塞栓療法、肝機能が許容すれば肝切除などの局所治療が積極的に行われている。一方、径5cmを超えるような進行癌に対する移植も行われているが、5年無再発生存率は50%以下と良好とは言えない。そこで、上述したマージナルグラフトを用いた肝移植が行われ、これにより待機中の死亡が有意に減少し、移植後の成績では、遜色ないことを示した。米国においては、脳死下摘出臓器は同じ地域の待機者に優先的に分配されるため、脳死肝移植登録者が多いNew Yorkなどの大都市では、特に待機中の死亡が多く、これを減らす目的で、研究者が勤務するMount Sinai病院においても、生体肝移植が年間約20例行われている。生体ドナーの安全性を確保するため、New York州においては、生体肝移植実施に厳しい制約が設けられている。疾患で言えば、劇症肝炎や再移植症例には生体肝移植は施行されない。生体肝移植では移植されるグラフトが小さいため、術後の合併症として過小グラフト症候群が発症しうる。これを予防するために、移植前のグラフトの大きさの評価が大変重要である。また、ドナーの安全性を確保するため、グラフト摘出後の残肝が全体の35%以上残ると予想されることを確認している。また、生来健康であるドナーの手術創を最小限にするための取り組みも開始されている。施設によっては、腹腔鏡補助下の肝切除も施行されているが、研究者らは、正中切開のみで行うように視野の確保などの工夫を重ねている。

2月21日には実際の生体肝移植手術見学(拡大左葉グラフト)を行い、

手技・門脈血流制御に対する考えなどについて意見を交換した。生体肝移植ドナー手術において、tissue link など最新の手術機器を駆使した肝切除法、最良の outflow を確保するための肝静脈形成法、レシピエント手術における vessel shealing system を用いた無出血下脾臓摘出併施、門脈体循環シャントの処理、肝静脈吻合におけるレシピエント側肝静脈の切開法などについて、実際の手術手技を供覧しながら意見を交わした。

2月22日には肝癌（肝細胞癌及び肝内胆管癌）及び胆管癌に対する肝移植の現状について講演会を行なった。以下はその講演要旨である。肝内胆管癌は外科手術を施行しても予後不良な疾患の一つである。最近、これに対する肝移植の成績が報告されてきている。これまでの報告によると、移植後の再発率は18～80%、5年生存率は30～76%と良好なものとは言えない。研究者は自験例の成績について講演した。23例の肝硬変合併胆管細胞癌（3例）あるいは肝細胞癌との混合型症例（20例）に肝移植を施行し、腫瘍径は1-12cm、腫瘍個数は1-5個（ミラノ基準内7例）であった。移植後5年生存率はミラノ基準内で71%、基準外で42%と、基準内であれば胆管細胞癌でも良好な成績であった。また、純粋な胆管細胞癌が、肝細胞癌との混合型よりも成績が良好であることが示された。肝癌が低分化となる過程において、胆管細胞癌との混合型あるいは肉腫様変化を呈することが考えられ、病理所見で混合型を呈する症例は、悪性度が高いことを示していると考えられた。一方、他の施設のデータで74例の肝外胆管癌の内、54%に肝移植を施行し5年生存率81%と、選択された症例においては肝外胆管癌でも、移植後の成績が良好であることが示された。ただし、肝移植待機登録前に試験開腹による2群リンパ節への転移・腹膜播種がないことの確認が必要であり、移植前にゲムシタビン+シスプラチンあるいはカペシタビンによる化学療法が必要であった。

2月23日には実際の生体肝移植手術見学（右葉グラフト）を行い、手技・肝静脈再建に対する考えなどについて意見を交換した。生体肝移植ドナー手術において、前区域のうっ血域を可及的に小さくするための肝切除法、下大静脈全クランプ下の肝静脈吻合法、脾臓摘出併施、左胃静脈の処理などについて、実際の手術手技を供覧しながら意見を交わした。

研究者の滞在期間中に脳死下臓器提供が増加しない我が国の現状についての意見交換を行なった。我が国で脳死を人の死と考えるかとのアンケートを行うと、約40%が人の死と思うと答えている。欧米でも人の死と思うと答えるのは70%程度である。一方、臓器提供数に関しては我が国の約50に対して、米国では約7000と著しい差が見られる。人口比・疾患の分布から考えても、相当数の脳死が我が国においても発生していると考えられる。現在、人口あたりの脳死下臓器提供数が世界一であるスペインを例にとってみる。スペインでは、脳死下臓器提供可能施設の数が多く、さらに施設それぞれに医師を含む院内コーディネーターチームが常在している。このチームが不幸にも脳死に陥った症例の家族に対して、臓器提供を呼びかけ

ている。また、臓器摘出の際には、その医師が臓器摘出を施行することで、時間と人の動きが円滑に動くようにシステムが構築されている。我が国で、このシステムをそのまま取り入れるには、家族の死生観、医療関係者の教育、医師の手術手技のトレーニングなど克服すべき課題は多いが、スペインのシステムを模範とした、わが国の現状に見合ったシステムの構築が可能と考えられる。以上、米国における最新の肝移植に関する知見・肝臓に対する治療法の選択・脳死下臓器提供に関する取り組み法などについての知見が得られた。

外国人研究者を招へいたことによって得られた成果として、以下のことがあげられる。我が国での肝臓に対する治療法としてのラジオ波、肝動注化学療法、肝切除は世界に誇るべき精度と成績である。臓器移植法改正により、今後脳死下臓器提供が増加すると予想される中で、我が国においても肝臓に対する肝移植も増加していくと考えられる。肝臓の根治療法である肝移植までの橋渡しとしての、我が国の優れた局所療法の症例の選択・方法・成績を世界に発信することは、世界の肝臓治療に大きく貢献すると考えられる。また、欧米の現状と比較して、脳死下臓器提供を増加させるための社会的取り組みの更なる整備が望まれる。

6. 成果の評価

肝臓に対する治療法としての肝移植療法が米国で広く行われており、特にいわゆるミラノ基準内症例には、従来の待機順の点数に加え加算点数があり、より優先権があることがわかった。このため、肝切除、ラジオ波焼灼療法、肝動注化学療法などの局所療法により、肝臓の状態をミラノ基準内に留める試みが広く施行されている。本研究課題では、肝切除とラジオ波焼灼療法の有用性を検討している。本研究により、いずれかの有用性が明らかになれば、肝臓の局所療法をより有効に行うための治療法の選択が明らかになり、我が国のみならず、欧米においても、我が国から発信される治療法が広く普及することが考えられ、本研究の結果が肝臓の治療法に対して寄与するところ大と考えられる。

主任研究者 国土 典宏

7. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。



Marcelo Facciuto, MD, MPH
Liver Transplant and Hepatobiliary Surgery
Recanati/Miller Transplantation Institute

The Mount Sinai Medical Center
One Gustave L. Levy Place, Box 1104
New York, NY 10029-6574

Tel.: (212) 659-8711
Fax: (212) 731-7380

March 21, 2012

Dear Members of JFMC:

It is with great pleasure that I write to express my gratitude for my recent Invitation to the Department of Surgery, at Kyushu University, Fukuoka, by the Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer.

I am a dedicated physician and motivated researcher who pursue an academic career in Liver Surgery. Along with my clinical obligations in the Department of Surgery, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY. I am able to do clinical research and publish scientific manuscripts related to my field. My goal is to accomplish the difficult balance between clinical work and fundamental research applied on the clinical field.

During my visit at Kyushu University, I had the opportunity to participate in every aspect of the care of patients with liver cancer and chronic liver disease, from planning techniques, surgical resection and liver transplantation. I was delighted to learn from such a pleasant and collegial multidisciplinary team the comprehensive approach and strategy given to patients with liver diseases.

I had a very special interest in this JFMC Traveling Fellowship because it allowed me to be exposed to the vast experience of Japanese surgeons in my primary area of interest: "surgical management of liver cancer and living liver donation". In addition, I had the opportunity to share the clinical and scientific experience of occidental centers like ours in deceased donor liver transplantation and right lobe living donation, and gain experience in the more often left lobe living donation perform in Japan. The JFMC Traveling Fellowship is a potential start point to set up collaborative efforts in pursue of a better understanding of a common public health issue for Orient and Occident such as liver cancer.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to be "mf", written in a cursive style.

Marcelo E. Facciuto, MD, MPH
Associate Professor of Surgery
Surgical Director, Living Donor Liver Transplant Program

都道府県がん対策推進計画におけるアクションプランの 実施プロセス評価およびサポート体制に関する研究

1. 招へいされた外国人研究者

国 名：イギリス

所属・職名：国立がん情報ネットワーク・臨床指導者

Clinical Lead, National Cancer Intelligence Network

国民保険サービスがん向上対策室・国家指導者

National Clinical Lead, NHS Cancer Improvement

グレンフィールド病院・呼吸器内科の専門医および上級講師

Consultant and Senior Lecturer in Respiratory Medicine,

Glenfield Hospital

医学博士 MD

氏 名：マイケル D ピーク

Michael D Peake

2. 主任研究者

所属・職名：国立保健医療科学院・統括研究官

氏 名：今井 博久

受入研究者

所属・職名：国立保健医療科学院・統括研究官

氏 名：今井 博久

3. 招へい期間

平成 23 年 12 月 11 日～平成 23 年 12 月 14 日（4 日間）

4. 研究活動の概要

12 月 11 日は国立がん研究センターにおいて研究分担者を交え、国際シンポジウム事前打ち合わせを行った。

12 月 12 日は国際研究交流会館（国立がん研究センター敷地内）において、国際シンポジウムを開催した。（参会者約 100 名）

12 月 13 日は国立保健医療科学院において、国際シンポジウムの振返り等を行い、日・英の「がん対策推進」に関する討議を行った。

5. 共同研究課題の成果

<主な成果>

◎私たちの研究班は、これまで6年間にわたり都道府県のがん対策の推進

をより進めるために、科学的なエビデンスに基づいた定量評価と支援に関する研究を展開してきた。

◎がん対策基本法によりわが国のがん対策が本格化した。分析によると「均てん化」が難しいことが明らかになり、47都道府県の間で格差が生じて行く危険性が示唆された。

◎そこで、英国の研究者を招聘し「National Cancer Plan」の経験、すなわち「失敗と成功」を学び、都道府県のがん対策を推進するために、今後何をすべきかを一緒に分析した。

◎英国の研究者から見ると、わが国の都道府県の推進で最も欠けているのは、「がん対策に関する情報」である。情報の量と質が圧倒的に足りない、という点が深刻な課題である。

◎「National Cancer Plan」の経緯と意義から、わが国の都道府県のがん対策の進め方を検討し、とりわけ検診の数値管理と責任者（リーダーシップ）の重要性について分析した。

<共同研究の背景と目的>

先進諸国は何れの国においてもがん対策が重要な医療政策になっている。がん治療の成績は優秀なスタッフが揃い様々な設備が整っている医療機関、あるいはそうした地区や地域で良好な水準になるが、その国全体で評価した場合、不均一であったり医療水準（治療水準）がまだら状態であったりするものは、やはり先進諸国で共通している。しかしながら、不均一の原因やその解決策は同じではなくそれぞれの国々の事情が影響し簡単に問題解決できるわけではない。

わが国でもがんは死因別死亡率および死亡数が共に第1位であり、国の医療政策で最も重要な分野に位置づけられている。平成18年度に成立したがん対策基本法は、国内の不均一ながん医療水準を減らす「均てん化」が大きな政策目標のひとつになっている。この法律はがん対策の均てん化等を目的に都道府県がん対策推進計画の策定を義務化している。その結果、都道府県はそれぞれ独自にがん対策推進計画を策定し、さらにアクションプランを立てている。しかしながら、私たち研究班は策定された47都道府県のがん対策推進計画について現状分析・予防・検診・医療・緩和ケア・がん登録の各分野について記述の有無や正確性など224項目について定量評価（システムティック・レビュー）の研究を行い、その結果、策定された推進計画には大きな格差があることを明らかにし、続いて自治体が公表

したアクションプランについて確立された評価ツールを参考に評価指標を設定し（工程の具体性・実施主体・実現可能性・わかりやすさ）、公表のあった都道府県を対象に定性評価を実施したところ、推進計画と同様に大きな差が生じていた。そこで、現状のままでは「均てん化」は進まず、むしろ都道府県の格差が広がり深刻な事態になるのではと危機感を抱き始めた。そこで、米国と英国における不均一の克服の経験や方策などを共有し、お互いに経験や政策的な実験の知見などを提示し合い、わが国のがん対策に役立つ目的で共同研究を実施してきた。4年前には米国の疾病管理センター（米国CDC）のがん対策担当の部長と次長を招聘し1週間に亘って協議し検討を重ねて、米国50州に対してどのようなマネジメント実施しているか、どのようなサポート体制を構築しているのか、どのような財政的な運営を行っているかについて情報の共有や方法論について共同研究を行った。

今回は国民皆保険制度や医療費が比較的低価という点で類似している英国から研究者を招聘し、わが国の「均てん化」をどのように導いてどのように発展させて行くべきかについて両国のがん対策の問題点およびその解決策の方法論などを共有する作業を行った。以下に箇条書きに示した。

<共同研究で明らかになったこと、わが国のがん対策推進に役立つこと>

・NHSはすべての国民が無料で医療を受けられるなど優れた医療制度であるが、がん医療に関しては戦略的な方策がなかった。

・英国でがん対策に政府が乗り出した背景に、がん生存率の低さがあった。結腸直腸がん、乳がん、肺がん、卵巣がんについて1995年から2007年までの生存率データを概観するとEU諸国と比較してどれも低かった。「National Cancer Plan」が実施され、現在では、いくつかの指標でがん診療の質は改善し、生存率も改善した。

・もともと英国でも日本と同じく国内の不均一の問題があった。すなわち、他国との差だけが問題ではなく、英国内部においてもがん生存率に差があった。例えば、1年間の肺がん生存率では、上位の地域の値と最下位の値との差は3倍あった。他国との差があるだけでなく、英国内にも大きな格差があった。

・歴史を振り返ると、まず最初に95年カルマン-ハイン・レポートの存在がある。これが作成されてから、がん対策は政府にとって最優先課題であると明言された。政府はそれらの課題に取り組みNational Service Frameworkと呼び、初の国家がん対策長官にマイク・リチャーズ教授を任命した。がん対策は非常に優先度の高い政治的課題となり、膨大な予算が充てられることになった。

・日本でがん医療に戦略的に取り組む契機が「がん対策基本法」であった

ように、英国でも「National Cancer Plan」が策定されたことで本格化した。この英国の「National Cancer Plan」は、欧州で初めての総合的ながん対策戦略であり、英国のがん医療サービスが世界各国に遅れをとり、転帰が不良であることを認識し、欧州一のサービスの確立を目指すPlanとして登場した。

- ・このPlanには「より多くの命を救うこと、全ての人のがんケアの過程で正しいサポートと治療を受けられること、不均衡をなくすこと」が明記されている。戦略での優先事項は、まず喫煙率の減少、そして待機期間の短縮であった。待機期間の課題では1996年に実施した調査によると、患者が紹介されてから肺がんの手術を実施するまでの期間は平均129日間だった（これは90年代の平均的な値）。そこで、最初の治療を受けるまでの期間を4週間に短縮することが目標になった。次に、苦痛緩和治療への投資が非常に少なかったため追加予算が請求され増額になり、現在、年間約6億ポンドの追加予算が実施されている。

- ・また、質的改善プログラムが実施され、最初の段階では、肺がん、結腸直腸がん、婦人科がんおよび上部消化管がんが対象となった。優れた実践事例のない部門と共有化する様々な取り組みが実施され、これは非常に効果があった。そして2007年からは、診断サービスの実施、入院日数の短縮など、質的改善プログラムの対象分野が拡大した。不要な入院、不適切な入院、長すぎる入院例が多く観察され、そのため、入院患者に不要な多額の費用が費やされていることが明らかにされ、その対策が講じられ始めた。

- ・次に、大きな政策展開として「Cancer Reform Strategy」が策定された。これは2007年に策定された。National Cancer Planを踏まえた視点で策定され、次の5年間の明確な方向性が書かれた。2012年までを目標とし、世界最高になることが掲げられた。

- ・これまでの戦略により英国でのがんの死亡率は低下している。この報告書が作成されたのは2006年で、今後に向けてさらに20%の低下を目指しているが、それには至っていない。

- ・Cancer Reform Strategyの中から、重要な事柄だけを一部取り挙げると、英国の患者が、がんの進行、疾患の重篤化について詳しい知識を持つべきであることを認識し、National Awareness and Early Diagnosis Initiative と呼ばれるものを策定した。

- ・これは、保健省とCancer Research UKとのパートナーシップであり、4つの大きな課題が掲げられ、1つ目は症状に関する社会的認知度の向上、2つ目は紹介に関する臨床システムの最適化、3つ目はかかりつけ医による診断技術の向上、4つ目は研究の強化である。

- ・日本と英国との間で、たぶん最も大きな違いは活動に関する情報量である。また情報所有の構造の形態が違う。

・日本のがん医療に関する情報は少なく、そのためがん医療従事者や政策担当者は何も確信を持って意見を言えない、意思決定ができないと考えられる。

・「47都道府県のデータの収集を試み、場合によっては22しか対応しなかった、あるいは実際に中央にフィードバックしたのが30もしくはごくわずかなパーセンテージであったという、その事実に私は強い印象を受けました」という意見があった。以下、ディスカッションで出された重要な検討事項を列記する。

・「中央との関係性が何であるのかがわかりません。都道府県がフィードバックに参加しているかどうか、望ましいアクションプランを守り続けるかどうかは、ほとんど任意のようでした。しかしながら、英国では、報告書を手に入れるよう私たちが指示を出したら、100%手に入れます。出て来なければ要求をします。もし私たちが相互評価や年次報告書を見たいと要求し、もし28のうち26が提出されたならば、ほかの2つのところまで出掛けていきます。皆さんには、必要なものを取り返そうとする、そのような行動力がないような感じを受けます。」

・「それから私が衝撃を受けたもうひとつは、皆さんのスクリーニングの受診レベルが非常に低いということです。私が思っていたよりもずっと低い。」という意見が出された。

・「共同研究としてのディスカッションから、日本の問題点と私たちが英国で見いだした問題点と非常に類似している。都道府県の間には格差が存在する。指導する側が人々を変えることのできる何らかの権限を与えられない限り、個人は変化をもたらさないということになると思う。最初に言いたいのは、包括的な、ほとんど階層的なリーダー、国のがんディレクターの役割を演じる誰かについて考えること、そういう人を持つということだ。そうすれば皆さんそれぞれが、都道府県でその人物を生かし、その人物に対して責任を負い、変化を広める、と考えられる。」

6. 成果の評価

英国から招聘した研究者との共同作業を「わが国の都道府県のがん対策推進を考える」という報告書（英語版と日本語版の2種類）にまとめ、都道府県のがん対策担当者および協議会関係者、英国の関係者に配布した。

これまで6年間にわたり私たち研究班は策定された47都道府県のがん対策推進計画について現状分析・予防・検診・医療・緩和ケア・がん登録の各分野について記述の有無や正確性など224項目について定量評価の研究を行い、その結果、策定された推進計画には大きな格差があることが明らかになった。続いて自治体が公表したアクションプランについて確立さ

れた評価ツールを参考に評価指標を設定し（工程の具体性・実施主体・実現可能性・わかりやすさ）、公表のあった都道府県を対象に定性評価を実施したところ、推進計画と同様に大きな差が生じていたことを明らかにした。これらの評価結果は、都道府県のがん対策の担当者に送付された。

今回の英国から招聘した研究者との共同研究結果も都道府県に送付し、現在、都道府県が作業中の中間評価及び後半5年間の計画策定作業を進めている現時点で、今回の共同研究の成果物がそうした作業を進める際に十分に活用され貢献できると考えられる。

主任研究者 今井 博久

7. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。



Report to International Symposium

11th December — 14th December, 2011

Michael D Peake, MD, Ph.D

Clinical Lead, National Cancer Intelligence Network

National Clinical Lead, NHS Cancer Improvement

Consultant and Senior Lecturer in Respiratory Medicine, Glenfield Hospital

The background of the political drive to cancer care in England has been our poor survival. The main source of political drive to improve cancer care in England has come from data that has consistently shown that our survival rates are worse than in many otherwise comparable countries. In [SLIDE 4], taken from the work of the International Cancer Benchmarking Partnership, are shown the most up-to-date 5 year relative survival figures for four common cancers, colorectal, breast, lung, and ovarian over the period from 1995 to 2007. For this comparative analysis we only selected countries where we believe that the data are representative of their population base. You will see that there has been a small improvement over time in survival at 5 years for all four cancers in all countries. The black line represents the figures for the UK and it is clear that we are really at the bottom of that range in every cancer and that our survival rates have only improved in parallel with the other countries with the exception of breast cancer where the gap between us and the best may have got a little smaller. So, we are persistently at the bottom end and we have needed to know why that is and what we can do about it. However, it is also clear that it is not only in comparison with other countries where we fall down, but that there are problems with variation in outcomes even within England itself.

[SLIDE 5] is a data by Primary Care Trust (PCTs) of residence, showing the proportion of patients with lung cancer alive at 1 year in 2008. Each of these purple dots indicates the percentage of people alive at 1 year in those areas. This dark line across the whole chart is the best 1-year survival internationally from those countries referred to in slide 4. It is clear that there is only one PCT where survival exceeds that of the best international comparator and that the difference between that area and the lowest is three fold. Each of the smaller black lines represents the average 1yr survival for the strategic health authorities, and all of them are well below the best international comparator level. I would like to stress again that there are not only differences between us and other countries; there are large differences within England.

Major national initiatives that have been built into English Cancer Care over the last 15 years. The first of these was called the Calman-Hine Report. [SLIDE 7] At the time Sir Kenneth Calman was the Chief Medical Officer for England and Dame Deirdre Hine was the Chief Medical Officer for Wales. It was called A Policy for Framework for Commissioning Cancer Services, and it was basically driven not by the government, although the government was clearly involved, but this was driven by a number of senior oncologists who believed that services at that time were very poor (Kenneth Calman was a clinical oncologist before moving to his governmental post). At that time cancer services were not coordinated, there were no clear referral pathways and very few examples of truly integrated care. It was very 'ad hoc', and as a patient, the quality of care very much depended on where you lived. As stated above, this was largely clinically driven and that report, as with most of those which were to follow, was, in many ways aspirational; are all trying to define and push for universally high quality services. It was in the Calman-Hine report that the word "cancer network" first came to be

used.

The concept was of a large specialized Cancer Center (mostly sited within major, more general teaching hospitals) around which would be a number of smaller Cancer Units sited in smaller, District General Hospitals and around those cancer units would be these General Practices. The aim was that there would be a Cancer Network in every area of the country.

The Cancer Networks are responsible for the care pathways that coordinate the services between the Cancer Centers, Cancer Units and primary care. Their roles include the centralization of specialist services in cancer centers, where appropriate and to ensure equal access to high quality cancer care across the geographical area for which they are responsible. They are also responsible for developing network-wide protocols of care, referral and audit. They are led by network-wide site-specific clinical reference groups. The chairs of these reference groups work with specialist representatives from all the hospitals in that network. They work with the purchasers (Primary Care Trusts) to try and ensure that the funding goes to the right services. The main weakness of these Cancer Networks is that they do not really have the power that they need to achieve all that they might. They are essentially advisory and their effectiveness has depended on how good they are at their job. We have had some very good and effective networks and some that have been less so.

As stated above, the Calman-Hine report was published in 1995, but it took a change in government to really being to implement its recommendations. What the new government did in 1999 was to designate cancer as one of a small number of really high priorities which they called National Service Frameworks (NSF). A central element of these NSFs (there was another, for example in cardiac disease) was the appointment of the first National Cancer Director. That individual was, and still is, Professor Sir Mike Richards (who is sometimes called the Cancer Czar) and it is to him that I, for example, report. The establishment of an NSF for cancer gave it a very high political and public profile and it came with significant additional financial resource.

Slide 6 shows that the next major milestones were the National Cancer Plan and the '2 week wait' referral target. [SLIDE 13] The National Cancer Plan was, as far as I am aware, the first ever comprehensive national strategy for the disease, certainly in Europe it was. As stated at the outset we were aware that our services were behind many parts of the world and the outcomes were poor, so we set this aspiration to become the best in Europe.

The Cancer Plan had all the sorts of things you would expect to be in a government document: to save more lives, to ensure that everybody gets the correct support and treatment throughout their care pathway, to make sure that inequalities disappear and the like – some key statements are listed in slides 14 and 15 [SLIDES 14 & 15]. The overall aspirations were to raise standards, reduce variation and inequalities of access to care, to build for the future, to invest in cancer workforce, cancer infrastructure, and all the underpinning genetics and research base that would need to be there to have a service for the future so that “...*the NHS would never fall behind in cancer care again*”.

So the Plan was very aspirational, very high level, but it did deal with many specific issues. It included plans to reduce smoking levels, reduce the waiting times for referral and treatment. For example, a survey that was done in 1993, showed that there was an average delay of 109 days from referral from a GP to undergoing surgery for lung cancer. With the National Cancer Plan came around £600 million per year in additional resources, introduced over a 3-year period, but has since been recurring income. As Dr Leonard will describe later, this has meant employing a lot more cancer specialists, including palliative physicians and major investment in infrastructure such as CT and MRI scanners, linear accelerators and, a few years afterwards, PET scanners. We now do not have a major problem with access to this technical infrastructure.

[SLIDE 19] Now I will briefly cover how we have tried to improve cancer research and particularly the entry of patients into clinical trial. In 2001 we established the NCRI, the National Cancer Research Institute and at the same time the National Research Network.

The National Research Institute is made up of a whole series of expert clinical study groups which develop portfolios of trials in their specialty area that can be accessed by hospitals across the whole NHS. We have very strong links with research funders like the National Institute for Health Research, the Medical Research Council, Cancer Research UK, other big funders, we work with them and they are part of the NCRI.

The NCRN, the National Cancer Research Network is the NCRI's partner organization and is built into the cancer networks. Each network has a group of specialist nurses and research administrators to support clinical trial entry, and we do everything we can to get every multidisciplinary team to enter patients into these clinical trials. This has been a success story in that in 2000 only 3.7% of all cancer patients in England were entered into clinical trials, whereas in 2010 the figure was 19.8%.

When this was established, our clinical trial entry was around 2% but now we have reached about 11%. We have increased our recruitment into clinical trials by a large percentage and we can say that this has been a very effective initiative.

I referred earlier to the fact that 15 years ago people typically had to wait typically a long time for their diagnostic tests and treatment care. Slide 20 [SLIDE 20] illustrates the three national governmental waiting times targets which were introduced in the early 2000s. The first target was a 2-week interval between first being referred from a GP to their first hospital outpatient and that was the first to be implemented. Then there was a 62-day target from this first referral to the first definitive treatment. Then there was a 31-day target from the first 'decision to treat' to getting that treatment. Every Hospital Chief Executive was made responsible for delivering those cancer waiting time targets. At the time of their introduction it is fair to say that these were considered aspirational but have now largely been achieved across the country and bettered in some areas.

Slide 21 [SLIDE 21] shows the proportion of hospitals achieving the 2-week wait target from first referral to treatment and you will see that we have achieved 100%. The apparent drop in

2009 is an artifact of how we changed how the data were recorded. The message is that we were able to achieve the 100% 2-week wait target relatively easily, and that it has been maintained. [SLIDE 22] You will from Slide 22 that the 62-day target was not so easy, we actually took 3 years. It was much more difficult to implement the necessary changes to integrate and streamline the whole care pathway from diagnosis, staging, referral for consideration of treatment, and receiving the definitive treatment. However it is encouraging that, despite taking longer to achieve the target, we have also been able to maintain it. Again the apparent fall off in 2009 is a measurement artifact. Slide 23 [SLIDE 23] shows a similar picture for the 31-day target where, again it took around 3 years to be achieved.

Next, in the major policy development was the Cancer Reform Strategy [SLIDE 24]. Our government loves these sorts of documents. This was 2007, and one of the introductory statements in the document was: *"The Cancer Reform Strategy builds on the progress made since the publication of the NHS Cancer Plan in 2000 and sets a clear direction for cancer services for the next five years. It shows how by 2012 our cancer services can and should become among the best in the world."* ... words that echo those in the National Cancer Plan. It built on the progress made since the publication of the National Cancer Plan 7 years earlier and set a clear direction for the following 5 years. Its aim was that by 2012 we should become amongst the best cancer services in the world. I will leave others to decide whether we have achieved that next year or not.

Slide 25 [SLIDE 25] is taken from that document and illustrates what we were aiming for: the continuing reduction in cancer mortality in England. In 2007 when that report was published, we were aiming for a further 20% reduction in mortality and essentially we have got there. However, in all honesty, much of this fall can be explained by a continuing drop in the proportion of the population who smoke and thus a fall in lung cancer mortality rates. So, I think it would be difficult to confidently say that this improvement has had much to do with our efforts us as clinicians, we simply do not know.

The other problem is every country has, we have an ageing population, and slide 26 [SLIDE 26] illustrates that with ageing there comes a higher incidence of cancer and we predict a huge increase in the incidence of cancer by 2020, and we are attempting to build resources to deal with this oncoming burden of disease.

The Cancer Reform Strategy is a long document, but slide 27 [SLIDE 27] highlights a few of the important issues it tackles. The National Cancer Plan of 2000 did not put much emphasis on late diagnosis, but we have become increasingly aware that patients in England are getting to specialists with more advanced disease, more severe disease, and so we established the National Awareness and Early Diagnosis Initiative (NAEDI) [SLIDE 28], and this is one of the that I am heavily involved in, particularly from a secondary care point of view.

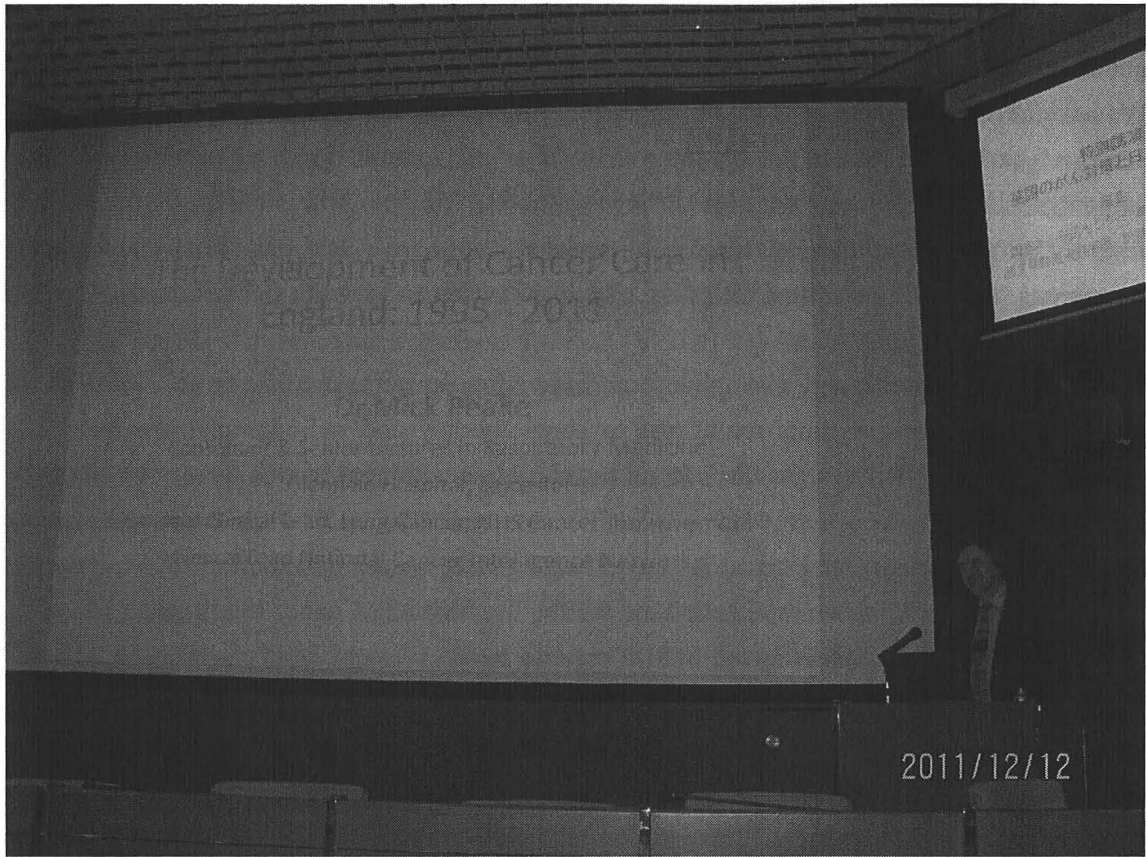
The NAEDI programme is a partnership between the Department of Health and Cancer Research UK slide 28 highlights the four major work streams: 1) increasing public awareness

of symptoms, 2) ensuring that the clinical systems for referral are optimal, 3) improving general practitioner access to diagnostics, and 4) building up a research programme.

We have been doing a lot of work on improving public awareness and we have established a series of campaigns under the banner: 'Be Clear on Cancer' [SLIDES 29 & 30]. This campaign aims to cover a range of different cancers. It began with bowel cancer and has recently moved on to lung cancer. We have developed a great deal of publicity around the campaigns, using TV, radio and the press, plus local events and raising GP awareness.

The Cancer Reform Strategy also talks about improving access to treatment and a lot of work has been done trying to improve access to chemotherapy and radiotherapy. We have just introduced Waiting Time targets for second and third line treatment, which were not part of the earlier targets.

My own area of particular interest is cancer intelligence, cancer information to drive up the quality of care. In 2008 we established the NCIN, the National Cancer Intelligence Network [SLIDE 31], in which I now spend half of my life as the Clinical Lead. Again you will see aspirational words: "*To develop the best cancer information service of any large country in the world by 2012.*" This is from Professor Sir Mike Richards, the National Cancer Director who set us this goal and it is my belief that we are well on the way to achieving that. I will come back at the end and show some more detailed examples of what we have achieved in this field. The most recent government policy document on cancer is called: 'Improving Outcomes; a Strategy for Cancer' [SLIDE 32] and its title reflect the political drive from a new government to put more emphasis on improving outcomes for patients. Slide 33 [SLIDE 33] shows that this document gives a target for specific improvements to be achieved by 2015. These improvements are centred around the aspiration to save additional lives and we've put a number on this: 5000 extra lives a year by 2015, based on us achieving the average European survival rates. We have commissioned some work which estimates the potential for this saving of lives and the headlines from this paper are shown in slide 34 [SLIDE 34]. For example, if we were to achieve the very best in Europe, there would be an extra 1300 lives a year saved for lung cancer, etc.. So, we are all working very hard to try and achieve this. These targets are clearly based on outcomes rather than the earlier more process-oriented targets and are probably more difficult to achieve. There has been a huge range of governmental policy documents that have come out over the last year and some of these are illustrated in slide 34 [SLIDE 34]. These policies come down like the snow the sky and it is our job to use them to continually strive for better standards of care.



都道府県がん対策推進計画におけるアクションプランの 実施プロセス評価およびサポート体制に関する研究

1. 招へいされた外国人研究者

国名：イギリス

所属・職名：ウィットントン病院 NHS トラスト
The Whittington Hospital NHS Trust
腫瘍内科の専門医 医学博士
Consultant Medical Oncologist, MD

氏名：ポーリーン レナード
Pauline Leonard

2. 主任研究者

所属・職名：国立保健医療科学院・統括研究官
氏名：今井 博久

受入研究者

所属・職名：国立保健医療科学院・統括研究官
氏名：今井 博久

3. 招へい期間

平成 23 年 12 月 11 日～平成 23 年 12 月 14 日（4 日間）

4. 研究活動の概要

12 月 11 日は国立がん研究センターにおいて研究分担者を交え、国際シンポジウム事前打ち合わせを行った。

12 月 12 日は国際研究交流会館（国立がん研究センター敷地内）において、国際シンポジウムを開催した。（参会者約 100 名）

12 月 13 日は国立保健医療科学院において、国際シンポジウムの振り返り等を行い、日・英の「がん対策推進」に関する討議を行った。

5. 共同研究課題の成果

<主な成果>

◎日本と英国のがん対策を比較して、日本の課題と解決方法を探求することが検討された。がん診療に関するデータ収集であるが、わが国では統一的にがん診療内容に関するデータ収集をするシステムがない。英国の「National Cancer Plan」における目標のひとつに「患者の待ち時間」の

データ収集があったが、データ収集システムが存在しなかったためにそれを収集するための国家的なITインフラ整備の目標が立てられた。

◎当然、医師からのデータ収集であるが、英国の医師も多忙である。そこで、サポート体制を工夫してデータ収集が円滑に進むようにした。データ収集のインセンティブの一つは、自分自身がどこに位置づけられているかを知らせることが重要である。一般に、医師は自分の診療行為が測定され、他の誰かと比較するまで、自分たちがどこに位置しているかを知らない。評価のデータを見て、同僚と比較できた時点で、大変に興味を持ち、それがインセンティブになる。現在、NCINはすべてのがん、化学療法と放射線療法の国家的なデータセットを得ることができた。

◎日本のがん診療に関するデータ収集を統一的に実施するシステムは存在していない。すべてのがん診療でなくとも5大がんに関する診断、治療、予後、緩和などの統一的なデータ収集ネットワークが構築されても良いだろう。

◎日本ではたばこ対策があまり進んでいない。英国でもたばこ対策（室内の禁煙対策）には多くの議論がありスムーズに進まなかった。様々な議論があったが、世論は禁煙賛成に傾き法律が出来上がり、喫煙者はそれに従った。（現在2011年の喫煙率は男性22.3%、女性20.7%で、10年位前は30%近くあった）

◎日本のがん対策で英国から学ぶべきことは、ビジビリティ（visibility：可視性）とアカウンタビリティ（accountability：説明責任）かもしれない。日本のがん対策推進を考えると両者が欠けている。たとえば、がん対策の中で、ある具体的な施策を実施する場合、責任者を明示する、と同時に責任を負うことを明確にする、また目標とする数字を明示する、いつまでにどの位にする、ということを示す。こうしたことが必要と思われる。

◎1980年代の英国でも病院のデータ公開には消極的であった。しかしながら、皆が、「ほかの病院はどうか？」と尋ね始め、プロジェクトチームは病院報告書に名前を公表し始めた。もしデータが完全になるまで公表しないなら、永久に公表できない。データが完全である前に公表する必要がある。英国では、現在ほぼすべての病院のデータがパブリックドメインになっている。NCINの持っているあらゆるデータは公表され、それががん医療の水準の底上げに繋がると期待されている。

<共同研究の背景と目的>

先進諸国は何れの国においてもがん対策が重要な医療政策になっている。がん治療の成績は優秀なスタッフが揃い様々な設備が整っている医療機関、あるいはそうした地区や地域で良好な水準になるが、その国全体で評価した場合、不均一であったり医療水準（治療水準）がまだら状態であったりするのは、やはり先進諸国で共通している。しかしながら、不均一の原因やその解決策は同じではなくそれぞれの国々の事情が影響し簡単に問題解決できるわけではない。

わが国でもがんは死因別死亡率および死亡数が共に第1位であり、国の医療政策で最も重要な分野に位置づけられている。平成18年度に成立したがん対策基本法は、国内の不均一ながん医療水準を減らす「均てん化」が大きな政策目標のひとつになっている。この法律はがん対策の均てん化等を目的に都道府県がん対策推進計画の策定を義務化している。その結果、都道府県はそれぞれ独自にがん対策推進計画を策定し、さらにアクションプランを立てている。しかしながら、私たち研究班は策定された47都道府県のがん対策推進計画について現状分析・予防・検診・医療・緩和ケア・がん登録の各分野について記述の有無や正確性など224項目について定量評価（システマティック・レビュー）の研究を行い、その結果、策定された推進計画には大きな格差があることを明らかにし、続いて自治体が公表したアクションプランについて確立された評価ツールを参考に評価指標を設定し（工程の具体性・実施主体・実現可能性・わかりやすさ）、公表のあった都道府県を対象に定性評価を実施したところ、推進計画と同様に大きな差が生じていた。そこで、現状のままでは「均てん化」は進まず、むしろ都道府県の格差が広がり深刻な事態になるのではと危機感を抱き始めた。そこで、米国と英国における不均一の克服の経験や方策などを共有し、お互いに経験や政策的な実験の知見などを提示し合い、わが国のがん対策に役立つ目的で共同研究を実施してきた。4年前には米国の疾病管理センター（米国CDC）のがん対策担当の部長と次長を招聘し1週間に亘って協議し検討を重ねて、米国50州に対してどのようなマネジメント実施しているか、どのようなサポート体制を構築しているのか、どのような財政的な運営を行っているかについて情報の共有や方法論について共同研究を行った。

今回は国民皆保険制度や医療費が比較的低価という点で類似している英国から研究者を招聘し、わが国の「均てん化」をどのように導いてどのように発展させて行くべきかについて両国のがん対策の問題点およびその解決策の方法論などを共有する作業を行った。以下に箇条書きに示した。

<共同研究で明らかになったこと、わが国のがん対策推進に役立つこと>

・英国の「National Cancer Plan」における目標のひとつに「患者の待ち時間」のデータ収集がある。それを行うためのシステムを構築する必要があり、それらは以前には存在しなかったため、政府の新しい目標となった。

それらのデータを収集するための国家的なITインフラを構築した。

・インフラの整備は簡単ではない。まずデータ収集の最前線を考えてみよう。実際に、多くの内科医と外科医が忙しすぎるという理由で自分ではデータを集めたがらない。工夫が必要で、1回入力したら違うデータベースでそれを繰り返す必要はない様にしなければならない。医師は需要の多い大変に忙しい職種であり、かつ金銭上のインセンティブのためにそれを実施する医師はほとんどいない。その作業に大いに関心を持っているから実施する。

・データ収集のインフラを整備するためには、まず病院の段階でデータ収集に従事する専任のデータ収集担当者が必要で、さらに品質のチェックもしなければならない。必要なことは、データ収集運営チームと共に医師グループをどのようにサポートできるか、について工夫することが最も重要である。

・インセンティブの一つは、自分自身がどこに位置づけられているかを知らせること。一般に、医師は自分の診療行為が測定され、他の誰かと比較するまで、自分たちがどこに位置しているかを知らない。評価のデータを見て、同僚と比較できた時点で、大変に興味を持ち、それがインセンティブになる。

・何れにせよ、すべてのデータセットを一度に手に入れることは難しい。肺がんの評価を正確に実施するレベルに到達するのに6年から7年を要した。現在、NCINはすべてのがん、化学療法と放射線療法の国家的なデータセットを得ることができた。

・次に、たばこ対策の進め方を検討する。英国では室内では全面的に禁煙となった。この議論が出てきたとき、多くの抵抗があった。しかし、法律が施行されて室内での喫煙が違法となると、それに従わざるを得ない。根本的には、人々に喫煙を始めないよう奨励するのにまだ大きな努力が必要とされる。とりわけ、子供たちや若い人たちに対しては、そうした運動が必要である。

・禁煙運動が起こった最初の国がアイルランドであったのは興味深い。誰かが禁煙条例施行の前にアイルランドへ行ったら、英国よりも多く根付いた大衆文化があるのを知らるだろう。「私は15年前にそこにいました。パブの空気はどんよりして何も見えませんでした。それから一晩で、保健相はたばこを禁じたのです。それが導入されて数カ月後、彼は私たちの腫瘍学会議の一つにいて、このように言いました。『街頭であんなに多くの人々が私のところにやって来て、あなたは最善のことをしたと言ってくれたのは、私の政治的なキャリアの中で初めてのことです。』彼は、自分の政治的キャリアの最も重要なステップだと言いました。」

・「おかげで彼は非常に人気がありました。それでかつては支持しなかった英国の大衆の中に、真の気持ちのうねりが起こったのです。スモーカーの抵抗強硬派がいましたが、圧倒的な公共の意見がそれに反対しました。

当然、今では屋内での喫煙はひとつもありませんが、今は屋外の路上の喫煙があります。」

・英国では、現在喫煙している成人はおよそ20%から21%で減少していたが、この割合で本当に行き詰まっている。一方、人々が吸うたばこの本数は減少した。喫煙率は変化していないが、喫煙者が一日に吸うたばこの本数はかなり減少した。

・人材育成について。英国では「National Cancer Plan」の中で二つのことを実施した。一つは、労働力のプランニングである。事前に計画を立て、次にさまざまなスペシャリティを能率化する。それで中核となる訓練大学院モデルがある。それから訓練の数を広げ、訓練生を、彼らかなりたがっているもの、腫瘍学者、心臓病専門医、神経外科医に向かわせることができる。

・英国では診療ガイドラインが非常によい役割を果たし、非常に効率的にがん診療の水準を改善させている。口腔がん、泌尿器科のがんでは、下位の専門化を推し進め、それらの分野で働くスペシャリストを大変効果的に得ている。腫瘍学サイドでは、物事は国のガイドラインによっても同様に動かされている。また私たちにはさまざまな臨床レファレンスグループの広いネットワークがある。研究グループでは、NCRIには関連グループ、エキスパートのレファレンスグループがある。NCIN、インテリジェンスネットワークには、12の政策レファレンスグループがある。言い替えれば、私たちにはたくさんのプロ団体があって、リーダーシップの協調と国家のきずなを提供して人々を研究に関与させている。

・日本のがん検診の受診率が低いことを知って大変驚いた。英国ではG Pが重要な役割を果たしている。毎月彼らは検診の受診数を把握する。国の審査委員会からのフィードバックがある。G Pにインセンティブも存在する。英国の制度が持っているツールはプライマリーケアといえるが、英国と比較して日本ではこうした点が機能していない。

・英国の実際の問題を率直に提示すると、黒人と少数民族の問題がある。この場合のがんのスクリーニングの受診は英国の先住の白人集団と同じではない。しかしながら、効果を発揮したプログラムがいくつか報告されている。ひとつはニューヨークのハーレムで実行されたもので、実行者はターゲットとなる対象者を調査し、対象者がいかに情報を欲しがっているかを調査して、対象者のいる場所へ行ってそこで教育した。スクリーニングの受診数は驚異的に上がった。もうひとつは、ロンドン南東部でも昨年、賞を獲得することになった同様のプロジェクトである。黒人と少数民族の大きなコミュニティがあって、プロジェクトの実行者はニューヨークと同様のことを実施した。

・日本のがん対策で英国から学ぶべきことは、ビジビリティ（visibility：可視性）とアカウンタビリティ（accountability：説明責任）かもしれない。日本のがん対策推進を考えると両者が欠けている。

たとえば、がん対策の中で、ある具体的な施策を実施する場合、責任者を明示する、と同時に責任を負うことを明確にする、また目標とする数字を明示する、いつまでにどの位にする、ということを示す。こうしたことが必要と思われる。

・1980年代に英国の北部にいたとき、がんと病院に関するデータが収集された。非常に慎重であった。名前は公表されなかった。すべて匿名で、それぞれの病院はリストが匿名になっている自分の病院の報告書を受け取った。彼らは非常にデリケートであったから、私たちがそのプロデュースを始めて非常に早い時点で、皆が、「ほかの病院はどうか？」と尋ねた。それから私たちは病院報告書に名前を公表し始めた。もしデータが完全になるまで公表しないなら、永久に公表できない。データを公知の事実にすることで、人々はより良いデータを集めるようになる。データが完全である前に公表する必要があると思う。英国では、現在ほぼすべての病院のデータがパブリックドメインになっている。私たちの持っているあらゆるデータは公表され、それががん医療の水準の底上げにつながるだろう。

6. 成果の評価

英国から招聘した研究者との共同作業を「わが国の都道府県のがん対策推進を考える」という報告書（英語版と日本語版の2種類）にまとめ、都道府県のがん対策担当者および協議会関係者、英国の関係者に配布した。

これまで6年間にわたり私たち研究班は策定された47都道府県のがん対策推進計画について現状分析・予防・検診・医療・緩和ケア・がん登録の各分野について記述の有無や正確性など224項目について定量評価の研究を行い、その結果、策定された推進計画には大きな格差があることを明らかにした。続いて自治体が公表したアクションプランについて確立された評価ツールを参考に評価指標を設定し（工程の具体性・実施主体・実現可能性・わかりやすさ）、公表のあった都道府県を対象に定性評価を実施したところ、推進計画と同様に大きな差が生じていたことを明らかにした。これらの評価結果は、都道府県のがん対策の担当者に送付された。

今回の英国から招聘した研究者との共同研究結果も都道府県に送付し、現在、都道府県が作業中の中間評価及び後半5年間の計画策定作業を進めている現時点で、今回の共同研究の成果物がそうした作業を進める際に十分に活用され貢献できると考えられる。

主任研究者 今井 博久

7. 外国人研究者のレポートは、別添のとおりです。



Report to International Symposium

11th December — 14th December, 2011

**Pauline Leonard, MD, Ph.D
The Whittington Hospital NHS Trust
Consultant Medical Oncologist**

[Slide 2] To address the issue of how prefectural cancer control can be influenced by the experience of the implementation of the NHS Cancer plan we need to outline the priorities. High quality cancer services can be achieved by setting out an evidence-based framework for the configuration of services, high quality care and effective drugs and technologies. The guidance can only be implemented with adequate resources including financial support and a process to monitor progress to achieve the goals. The NHS cancer plan had a total of £600 invested in England to deliver on the commitments laid out.

[Slide 3] To improve the care and treatment of patients with cancer, services have been re-organized to create multidisciplinary teams. The standards of care for each cancer type have been agreed and from these a set of measures agreed by a central national team to act as a benchmark against which the quality of services should be measured have been published. A focus on improving the communications skills of senior doctors has been prioritised by developing and launching a National course called Connected. A robust process to ensure access to new drugs and therapeutics has been adopted and a Gold standards framework to meet the challenges at the end of life have been developed.

[Slide 4 &5] The Department of Health defined a multidisciplinary team (MDT) as a group of people of different healthcare disciplines which meet to discuss a given patient and who are able to contribute independently to the diagnostic and treatment decisions about a patient. The Calman-Hine report published in the late 90s' found less than 20% of all cancer patients in England had access to specialist cancer care. Similar reports from Scotland, Ireland and Wales, all stated the need for MDT working to be established across the country to deliver optimal cancer services. Care is delivered as specialist MDTs for e.g. breast MDT, a colorectal MDT, a urology MDT, and so on. MDT comprises senior nurses as well as clinicians including surgeons and physicians, radiologists and histopathologists. There is defined set of core members who are essential to ensure best care is recommended and an extended team who are needed for some of the wider issues to deliver holistic care.

Different cancers have different workloads and specialist treatments. Across the UK there were large variations in the treatments used. What we learnt from the data collected was those with a high volume of specialist work had better outcomes and less morbidity. This led to a further refinement of MDT working with the common cancers; breast, colorectal, prostate and lung, all being managed locally but the rarer cancers in our populations like upper gastrointestinal and gynaecological cancer, needed to be concentrated at larger designated cancer centers. To ensure this delivery of care, robust pathways needed to be agreed and rolled out. MDT working is now a standard of care in the USA, Australia, and many parts of Europe. Effective MDT working will lead to improved consistency, continuity, and coordination that's really critical to the cost effectiveness of care, by ensuring the patient sees the right person at the right time with the right tests are done in the right order in a timely fashion. Sadly if a patient sees the wrong specialist, a whole host of inappropriate tests can be ordered which not only is an inconvenience for the patient but wastes scarce resources and

leads to a delay in diagnosis, specialist opinion and treatment.

[Slide 6 & 7] By working in specialist teams it is hoped there will be improved communication between the healthcare professionals themselves, as they will share a common platform to discuss each case. Improved collaboration should lead to improved clinical outcomes, as a collective opinion should ensure the correct staging, the correct pathology enabling a complete discussion between all disciplines, which theoretically should improve the clinical outcomes. In addition the collegiate environment engendered can lead to increased job satisfaction and psychological well being of team members, provide educational opportunities and can improve increased opportunities to improve patient entry into clinical trials, better data collection and opportunities to audit pathways and outcomes.

[Slide 8] Effective MDT is more than putting a group of specialist's people together in a room. To ensure a team is built that respects each other's point of view and create an environment where all participants are able to contribute equally a number of domains have been identified. There are four main categories; the structure of a team, the clinical decision-making, the governance of a team, and the professional development and education of those team members, and it really is important to address each of these to have effective MDT working.

The membership of each MDT is laid out in the manual of cancer standards for each tumor type. The MDT has membership is divided in core team members that is those professionals who must be in regular attendance and the extended membership.

Each MDT will have a designated Lead & Chair; sometimes they are the same individual. The Leadership of a MDT is critical to the effective functioning of a team.

Each MDT has an appointed administrator. Some MDTs may have 20 or 30 cases each week, which is quite a workload. To complete the weekly workload effectively the coordinator will manage a list of proposed cases checking the up-to-date results are ready, all CT & MR images are available and ensure that reporting radiologists and histopathologists have had enough preparation time. Administrative support is key to effective data collection.

[Slide 15] The National Cancer Peer review process is a quality assurance process for cancer services. It is a process to ensure the standards of care set out in the Manual of Cancer outcomes for each cancer type are met. Peer review is a driver for service development and quality improvement. The first round of National Cancer Peer Review (NCPR) was contracted across England in 2001 at regional level and it was over a 3-year cycle. Keele university undertook a national evaluation of the programme in 2001. They recommended a national consistency be addressed, as there were too many regional differences, which prevented assessing services across the country. A new methodology was introduced in 2004 and has been superseded by another new methodology introduced in 2009.

What is quality assured in the Peer Review process? The whole multidisciplinary team, the structure and attendance are all quality assured. Certain benchmarks are determined and each team is measured on a yearly basis. In addition to each cancer type undergoing NCPR the crosscutting services undergo peer review too. Examples of a cross cutting service includes

chemotherapy & radiotherapy delivery, as well as palliative care and pathology services. All of these services now have a peer review process.

The measures are determined from National approved guidance issued for each cancer type. Once the measures are written guidance the document goes out to consultation for 3 months. Key stakeholders are invited to comment. All comments are considered before the final guidance is published. Each measure is published with a unique identifiable code. The first number refers to the year the measures were published.

The over-riding aim of the National Cancer Review process is to make sure services are as safe as possible. In addition to improving the quality and effectiveness of care, the patient experience of care is also explored with National patient surveys. Peer review is a process where good practice can be identified and disseminated around the country.

The diagram on [Slide 15] pictorially describes the current process, which involves each hospital undertaking an annual self-assessment. In addition to the self-assessment, three documents have to be produced. The standard operational policy describes the service, the team and how the team functions, what the referral pathways and processes are. The annual report is a description of the previous financial years activity including not only what was achieved but identifying the key challenges for the service. From the annual report a work program for the service can be compiled.

Every other year the service is internally validated and signed off by each organizations chief executive. Internal validation is a process by which individual trusts review their own services with a panel of experts from within the organisation. The team usually is comprised of a network representative, a senior cancer manager, and a senior clinician outside that treatment group. This panel critically look at all the evidence submitted by the Cancer team to ensure what the team are delivering what they say they are delivering.

External verification is an external desktop review of selected internally validated self-assessments by the zonal cancer peer review co-coordinating teams. The cancer network agrees targeted peer review visits. They are an opportunity to meet with the members of the service to determine compliance with the quality measures. The external team provides an authoritative voice to the Chief Executive describing where locally teams may be falling short of providing a safe or adequate service.

Before an external visit is undertaken each external peer reviewer is given all the documentation usually about 2 weeks before. They visit the locality and as a team go through the evidence. They meet with the team, draw conclusions based on the documentation submitted and their investigation of the service. A report is written. To conclude NCPR process is a process to confirm the quality of cancer services. If any immediate risks are identified, they have to be rectified within 2 weeks of their identification.

Peer Review is a very effective lever for quality improvement. Peer Review measured outcomes for all individual trusts are available to the Care Quality Commission. As the CQC can decide based on Peer review evidence whether s service should be commissioned NCPR has become very important lever for ensuring cancer services are fit for purpose.

A new measure called Earned Autonomy (EA) has been introduced which means teams who have performed well year-on-year meeting at least 75% of the measures with no serious concerns or immediate risks will be exempt from the NCPR process.

[slide 27] From the NHS cancer plan it was documented that patients give high priority to being treated with humanity, dignity, and respect. They complain about being seen as a collection of symptoms. They prefer to be seen as a person with an illness. They want good communication with healthcare professionals and they want to be given clear information about their condition.

Dr. Rob Buckman a recently deceased eminent medical oncologist from Canada and expert in Canada in communication skills training said almost invariably the act of communication is an important part of therapy, and for some of our patients who aren't fit enough for any of our interventions it's often the only constituent. It usually requires greater thought and planning than drug treatment, but unfortunately it's often administered in sub-therapeutic doses.

[Slide 29] down the left hand side of this schema presents the traditional doctor centered model of communication with the disease framework. Patients value the approach as demonstrated by the illness framework model. The Connected programme is a National Advanced Communicating skills training programme aimed at senior clinicians including doctors to reflect on the impact their communication style has on a patient. The aim is help clinicians take a history in a more fluid way by developing the skills to be able to make a patient feel listened to as an individual and deliver individualized care. [Slide 30] In addition to clear benefits for our patients, improving the communication skills of doctors can reduce stress and burnout in health care professionals.

[Slide 31] Connected is a learner centered experiential skills based course for up to 10 clinicians per course. With a highly trained actor simulating a patient or a difficult colleague, each delegate chooses a challenging scenario to work on. Each consultation is videoed and played back. Effective and less effective communication is highlighted and strategies are suggested to influence a less effective practice. Participants are given the opportunity in a safe environment to try out a different strategy.

[Slide 32] The Connected programme was developed from this sound body of evidence. There were three original groups. The Maguire unit in Manchester that looked at the impact of communication skill training on a multi-professional group. A second research group led by Prof Lesley Fallowfield conducted a randomized controlled study (RCT) with 160 doctors and the third group led by Dr Susie Wilkinson looked at impact of a training skills programme amongst nurses in a RCT. What all these studies showed is that communication skills can be learned and when they are taught well can be effectively embedded in everyday practice and can have an impact on consultations. The Connected program was launched nationally in July 2008 and to date 1293 courses from all the 28 cancer networks have been run. Over 12,000 participants with an equal split of doctors and nurses have attended. Everybody who attends the course completes a pre-course questionnaire, post-course questionnaire, and an evaluation

of the program. 95% of attendees stated the course met their expectations and 84 % said they would definitely recommend the course to a colleague. 7% would not. In most series there is always a small group to whom the learning doesn't affect. The common scenarios that senior clinician say they find challenging include managing high emotion within the consultation. Managing a patient when moving the patient from a curative to a palliative setting and maintaining hope is also cited as extremely challenging by many clinicians. Managing unrealistic expectations of treatment either generated by the patient and the family or sometimes from a referring colleague is another scenario frequently cited by attendees as a communication challenge. In the UK we also find very talkative informed patients particularly those who have looked things up on the internet very challenging as well as being asked to answer the question how long a patient has to live especially when they have a poor prognosis.

[Slide 38] The National Institute for Clinical Excellence (NICE) was established in 1999 as an independent organization to provide National guidance on the promotion of good health and the prevention and treatment of ill health. NICE is primarily for the NHS in England and Wales. Scotland has its own procedures.

NICE produces new guidance on all sorts of clinical conditions. [Slide 43] shows an example of the NICE guidance on managing lung cancer. Compared to the Improving Outcomes Guidance NICE guidance doesn't come with a tranche of money to deliver the suggested services. NICE has such a strong reputation that if guidance is offered local commissioners consider the guidance very carefully with a view to implementation within three months of publication.

The NICE quality standards are a set of specific, concise statements and associated measures. They set out aspirational, but achievable, markers of high-quality, cost-effective patient care, covering the treatment and prevention of different diseases and conditions.

[Slide 49] NICE has five separate programs to evaluate innovations; Technology appraisal: clinical and cost effectiveness of an individual technology for a specific indication, Interventional procedure: safety and efficacy, Clinical guideline: clinical and cost effectiveness in a broader pathway for a specific disease, Medical technology: cost saving and Diagnostics: clinical and cost effectiveness

[Slide 52] As healthcare professionals we have responsibilities to the patient in front of us. All our patients expect equity in access to all medicines and new treatments but we also have a responsibility to society in making sure that we are using public money to ensure any new treatment brings real gains for our patients. There is only one pot of financial resources so to spend money on any new treatment means any disease area may not be funded.

[Slide 53] Assessing cost-effectiveness utilizes the concept of incremental costs versus the incremental effects so defining the cost-effectiveness plane. If an intervention lies in the southeast quadrant it's both less expensive and more effective than the control so will be preferred. In the northwest quadrant an intervention is both more expensive and less effective, and so the control will be preferred. In the other two quadrants there is a trade off between

cost and effectiveness. One example was the appraisal for the use of erlotinib, a second line treatment for patients with non-small-cell lung cancer. The international recognized quality-adjusted life years came out between £20,000 and £30,000 a year. It was approved.

[Slide 54] Cost effectiveness is not the only parameter that is considered. The strength, the reliability, and generalizability of the results of clinical studies, the validity of the assumptions used in the economic modeling, the results of the sensitivity analysis, and how should the severity of a condition be taken into account, and a consideration of whether the NHS should be prepared to pay premium prices for ultra-rare conditions.

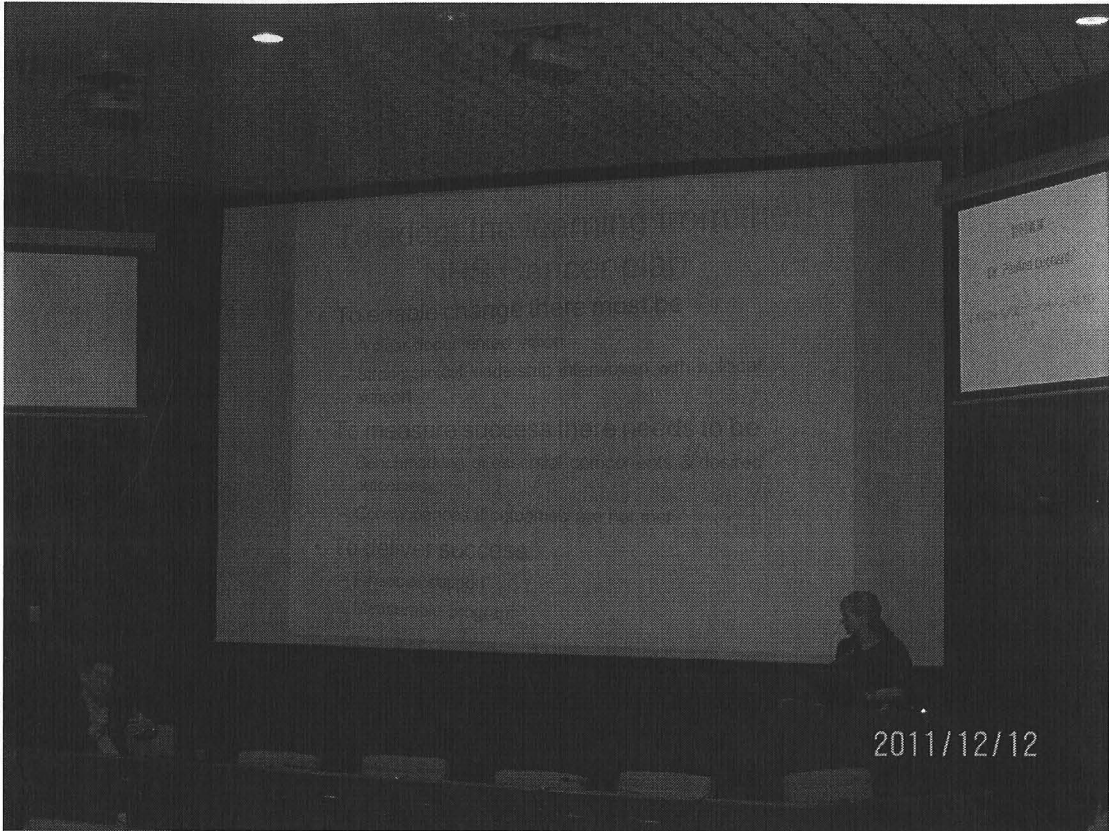
NICE came about to give greater access for clinicians to use new drugs. There was a sense that they often said no to everything, but overwhelmingly, the majority are getting approval these days. In the UK we are a bit slow in adopting NICE approved drugs. Within 5 years of launching a new drug, the uptake in the UK is only 45% of the international average. After 6 years it starts rising to significant levels. Funding doesn't explain the whole picture and perhaps cultural attitudes need to be addressed. In 2010, the new coalition government introduced the Interim Cancer Drugs Fund (ICDF) now known as the Cancer Drugs Fund. It was developed as on average, it took about 14 months to move a new medicine from appraisal submission to approval. There clearly needed to be a bridge. In the UK we will soon bring in a new system for the marketing and approval of new drugs. It's called value-based prescribing. Until then the Cancer drugs fund (CDF) will be an interim measure. The CDF was launched to enable clinicians to make collective decisions against a local framework. When first launched the CDF cost £200 million a year. About 30% is new money, and the remaining 70% is reallocating resources. Across the 28 cancer networks there are 10 strategic health authorities and each of which has its own Cancer Drugs Fund. Any drug rejected by NICE either on cost or effectiveness grounds or an approved NICE drug with a different clinical setting or one that hasn't yet been through the NICE may be considered for the CDF.

Before the Cancer Drugs Fund London organized itself to address the issue of funding new drugs with the introduction of the London Cancer Drug Prioritization process (LCNDG). A group of clinicians formed an expert panel to rate all new drugs and clinical evidence. They assessed every drug on its survival benefit, quality of life, alternative treatments available, cost effectiveness, and strength of evidence, and every drug got a score.

[Slide 77] The Gold Standards Framework (GSF) is framework designed to manage patients in their last year of life. This section relates just to the framework measures within an acute hospital program. GSF addresses improving the quality of care for all people receiving hospital care in the final year of life, to improve the cross boundary coordination of care for these patients before, during, and after hospital admissions, and to reduce hospitalization by reducing length of stay, rapid discharge, admission avoidance, and thereby reducing costs and improving cost effectiveness. In-patient cancer care in England accounts for 60% of all expenditure in cancer. Many of our patients still die in hospital when they prefer to die at

home.

What can we conclude if Japan and the prefectures want to learn from the NHS cancer plan? To enable change, there's got to be a clear documented vision, strong clinical leadership interwoven with political support. To measure success, there needs to be benchmarking of the essential components and desired outcomes and they have got to be consequences if these outcomes aren't met. Obviously, to deliver success, there needs to be financial support and a measurable program. Thank you very much.



Ⅱ 日本人研究者派遣事業

未分化型早期胃癌に対する内視鏡切除の有効性および 安全性に関する多施設共同研究

1. 派遣研究者

所属・職名：静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科 副医長
氏 名：滝沢 耕平

2. 派遣先および研究指導者

国 名：アメリカ
所在地：イリノイ州シカゴ市
名称：ノースウェスタン大学
職名：Associate Professor, department of Gastroenterology
氏名：John A. Martin ジョン A マーチン

国 名：アメリカ
所在地：ミネソタ州ロチェスター市
名称：メイヨークリニック
職名：Director of the Developmental Endoscopy Unit
氏名：Christopher J. Gostout クリストファー J ガスタウト

3. 主任研究者

所属・職名：静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科 部長
氏 名：小野 裕之

4. 派遣期間

平成 23 年 6 月 11 日～平成 23 年 7 月 11 日 (31 日間)

5. 研究活動の概要

派遣期間の前半の 2 週間は、シカゴにあるノースウェスタン大学消化器内科学講座ジョン・マーチン教授の下において、主に日本とアメリカにおける内視鏡治療学の位置づけの相違について意見交換を行った。わが国では、1980 年代より早期胃癌に対する局所切除法の一つとして内視鏡的粘膜切除術 (EMR) が開発され、さらに近年、より大きな病変を切除するために内視鏡的粘膜下層切除術 (Endoscopic Submucosal Dissection : ESD) が開発された。EMR や ESD などの内視鏡切除では胃の温存が可能であり、従来の外科的切除術に比べて良好な QOL を保つことが可能である。当初、ESD は高度な技術を要するために一部の施設のみで行われていたが徐々に普及し、現在では日本や韓国においては広く普及しつつある。しかし欧米とく

に米国においては、残念ながらESDはほとんど普及していない。実際にノースウェスタン大学においても、食道癌に対するEMRは行われていたが、ESDは全く施行されていなかった。その要因についてディスカッションを行った。従来からその主たる原因としてESDの技術的困難さがいわれている。実際、ESDはかつてのEMRに比べ、高度の技術と一定のトレーニング期間を要するとされている。しかし国内の主要施設では10～30例程度のトレーニングで十分に2cm以下の絶対適応病変に関しては問題なく切除できるようになるというデータが多数報告されている。今回実際にアメリカでの内視鏡手技を見学させていただいたが、ERCP(内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査)やEUS-FNA(超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診)などの他の技術的に難易度が高いとされる内視鏡手技に関しては問題なく施行されており、内視鏡の操作技術上の問題は無いものと考えられた。しかし、日本においてはESDの比較的難易度が低いとされる胃癌の発症頻度が高いために、ESD初心者がトレーニングを行う機会は十分にあると考えられるが、アメリカでは胃癌自体の頻度が低く、逆に頻度が高い大腸癌に関しては、ESDの技術的難易度が高いとされ、トレーニングには不向きと考えられている。また食道がんに関しても日本では9割以上が扁平上皮癌であるが、アメリカではバレット食道に発生する腺癌が多く、この病変の大部分は逆流性食道炎を背景にしているため、粘膜下層に繊維化を伴うことが多いためESDが非常に難しく、こちらもESDトレーニングには向いていない。以上のようにESDの技術を習得する上で必要なトレーニングを行うための疾患頻度に差があるのが原因のひとつと考えられた。さらに指導者の不足も一因と考えられる。しかし最大の要因として考えられるのが、システム上の問題であった。日本ではEMRはもちろん、2006年3月には早期胃癌に対するESDの手技料が診療報酬として認められ、保険適用となった。さらに2008年4月には早期食道癌に対しても保険診療として認められ、現在早期大腸癌に対しても2009年7月から先進医療として行われている。一方、アメリカではESDはもちろんEMRすらも診療点数として認められておらず、EMRやESDを施行すればするほど病院側は赤字になってしまうことが判明した。なかなかこのような状況ではESDが発展普及することは難しいと考えられるが、これまでESDに対してあまり肯定的ではなかった米国内視鏡学会も、近年ESDを再評価する方向に向かっているとのことで、日本などから指導者を招聘してESDトレーニングコースを米国各地で開催したり、診療点数として認められるよう働きかけるなどといった動きが見られ始めているとのことであった。

その一方で、アメリカにおいてはESDの代わりにNOTES(Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery)という方法が2004年に報告されて以来、急速に発展・普及してきている。体表を切開し、体腔内へ到達する従来の外科手術とは異なり、軟性内視鏡を用いて口や肛門から消化管経由で、あるいは膣や膀胱などを経由し腹腔内へと到達する方法で、腹腔内観察や肝

生検などの診断的手技から虫垂切除、胆嚢摘出、卵管結紮、卵巣摘出、胃小腸吻合など多様な手技への応用の可能性が報告されている。NOTES のメリットとしては、体表面に傷ができないことから低侵襲であり、術後疼痛の減少、入院期間の短縮があり、さらに医療費の大幅な削減が期待されている。NOTES は 21 世紀の新しい低侵襲治療として期待されていたが、様々な問題が残存しており、ノースウェスタン大学では積極的な臨床応用には至っていないとのことであった。

後半の 2 週間はミネソタ州ロチェスターにあるメイヨークリニックの内視鏡部門ガスタウト教授と今後の内視鏡診療について意見交換を行った。メイヨークリニックはアメリカ国内でも有数の内視鏡先進施設であり、早くから NOTES に関連する報告も多数おこなっている。NOTES に関してはこちらも多数の動物実験はおこなっているものの、実地臨床にはほとんど行われておらず、導入にやや消極的とのことであった。むしろ現在は ESD の導入を目指す方向にあり、日本から技術指導者を招聘したり、日本へ研修にスタッフを派遣するなど積極的に交流をおこなっている。まだ症例数は少ないものの、今後も積極的に行っていきたいとのことであった。

ノースウェスタン大学のジョン・マーチン教授は NOTES を月に到着したアポロに例え、アポロは月に到着したことが重要だったのではなく、月に到着できるレベルに技術などが向上したことがその後のさまざまな分野における発展に寄与したように、NOTES によって口から挿入された内視鏡が、胃の壁を破って胆嚢を取ることができたことが重要なのではなく、それに伴い発展した技術や器具を、従来の EMR や ESD など他の内視鏡診療に活用し、発展させることが重要と述べている。実際、早期胃癌においては非常に強い繊維化を有する病変などは現在の ESD では切除に難渋する 경우가多々あり、この NOTES の手技を用いた内視鏡的全層切除が注目されている。軟性鏡を用いて、消化管壁全層を治療目的に切除する方法が内視鏡的全層切除術 (EFTR) であり、今後の NOTES 展開を考慮するうえでも非常に意義のあることと考えられている。体腔内へ到達するためのルートとしてのみ管腔壁を穿孔・穿破させるのではなく、治療を目的とし消化管壁全層を切除し、結果生じた穿孔部から体腔内へ到達し、センチネルリンパ節の観察や、その切除まで軟性鏡で行う可能性がある。現在日本を中心に行われている ESD を、米国などを中心に発展してきた NOTES 研究によって培われた技術や器具を応用することにより、より安全で確実な消化管腫瘍に対する内視鏡を用いた新しい手技の開発を行うことができる可能性が示唆された。今回派遣していただいた Mayo clinic の Developmental Endoscopy Unit では非常に整備された動物実験設備とシステムが利用可能であり、現在行われている主な研究テーマとしては、1) Gastroplication for obesity using overstitch - we need to wait for the next generation device. 2) Development of a novel NOTES retractor - this is with the engineering department. 3) Development of a novel sealing device for

gastrointestinal perforation - we might be finishing the first phase.
4) Video library project - this is regarding recording some procedures.
5) Use of different concentration of HPMC for mucosal resection. 6)
Training on endoscopic myotomy (POEM procedure) for achalasia. など
である。来年度はこれらのテーマに加え、技術的に困難な食道や大腸の腫瘍性病変に対する内視鏡切除をより簡便かつ安全に行うことのできる新規技術および機器の開発も行う予定となっているとのことであった。

6. 派遣事業の成果

NOTES の先進施設である上記 2 施設において、日米の内視鏡診断治療手技の相違や今後の新規内視鏡診療研究について両施設のスタッフ、フェロー、コメディカルなどと意見交換を行った。日本ではすでに標準治療となりつつある ESD が欧米において普及できない理由についても討議をおこなった。今後、NOTES 研究等において培われた新たな手技や機器を用いて、ESD の手技をさらに発展させた新規消化管治療手技の開発の可能性についても協議を行った。これら新たな治療手技の開発により、日本や東アジアの国々だけではなく、欧米を含めた全世界において ESD をより安全かつ確実に施行すること、さらには ESD に代わる新しい消化管腫瘍に対する治療手技を発展・普及させることができる可能性が示唆された。今後はより具体的に共同研究についての協議を継続していく予定である。

7. 成果の評価

今回の派遣により、現在の日本と欧米における内視鏡診療における相違点が明確となった。さらに、より早期悪性腫瘍に対する内視鏡切除（ESD など）を安全かつ容易に行うことのできる手技や器具などの開発の方向性も明確となった。このことは、現在試験進行中の多施設共同前向き試験：JCOG1009/1010「未分化型早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術の適応拡大に関する第Ⅱ相試験」において、理論的に ESD の適応拡大が立証された場合に、手技的にも ESD が困難な病変に対しても、より容易かつ確実に切除することができる方法となりうる可能性があり、非常に有益と考えられる。また、現在においては、その手技的な困難さから日本をはじめとした東アジアなど世界の一部の国と地域でしか ESD は普及してはいないが、このようなより安全かつ簡便な方法の開発により、これまで ESD を敬遠しがちであった国々においても、ESD を発展・普及させることが可能となることが期待される。

主任研究者 小野 裕之

進行性大腸がんに対する低侵襲性治療法の 標準的治療法確立に関する研究

1. 派遣研究者

所属・職名：大分大学医学部第1外科・准教授
氏名：猪股 雅史

2. 派遣先および研究指導者

国名：アメリカ合衆国
所在地：ニューヨーク州ニューヨーク市
名称：ヴァイル・コーネル医科大学 ニューヨークプレスビ
テリアン病院
職名：教授
氏名：ジェフリー ミルソム (Jeffrey Milsom, MD)

3. 主任研究者

所属・職名：大分大学医学部第1外科・教授
氏名：北野 正剛

4. 派遣期間

平成 23 年 9 月 4 日～平成 23 年 9 月 15 日 (12 日間)

5. 研究活動の概要

【1、はじめに】

内視鏡機器・器具の進歩により、低侵襲性治療法として内視鏡外科手術が急速に進歩してきた。大腸がんに関して、わが国の大腸癌治療ガイドライン(2010年版)によると、ステージ I 大腸がんに対しては腹腔鏡手術が推奨されているが、ステージ II、III に対しては、長期成績に関する十分なエビデンスがないため、十分なインフォームドコンセントのもと、熟練された施設で実施することが明記されている。そこで、わが国の進行性の大腸がん手術における標準治療としての腹腔鏡下手術の位置づけを明確にするため、2003 年度より開始した厚生労働科学研究費補助金(H21-がん臨床-一般-017)に基づく第 III 相試験「進行性大腸がんに対する低侵襲性治療の標準治療確立に関する研究(主任研究者;北野正剛教授)」において、従来の標準治療である開腹手術と腹腔鏡下手術の長期成績に関する第 III 相試験を実施した。1050 例という大規模な第 III 相試験の目標登録数を予定通り

2009年3月に完了し、本年度その成績をはじめて解析し、その短期成績に関する解析結果を ASCO-GI 2012 にて報告を行う予定である。

このような研究背景を受けて、今回、米国コーネル医科大学に渡り、主任教授 Jeffrey Milsom 教授の指導のもと、米国の研究データと比較することにより、日本の治療成績を客観的に評価し、今後わが国で腹腔鏡手術が普及していく際の問題点を明確にし、低侵襲性治療として健全に普及させるための対応策を見出すことを目的とした。

【2、米国コーネル医科大学における大腸がん治療】

米国コーネル医科大学・ニューヨークプレスビテリアン病院では、外科講座は、8つの専門領域に分かれており、Jeffrey Milsom 教授を中心とする大腸外科学講座は、准教授2名を含む7名のスタッフとチーフレジデント2名、レジデント3名で、診療を行っている。米国における内視鏡外科手術の先進的施設であり、全手術症例の9割に内視鏡外科手術が施行されている。US ニュース&ワールドレポート誌が今年8月に公表した米国の病院ランキングで、ニューヨークの第1位、全米の第6位に位置付けられており、米国をはじめ、世界各国から研修生が訪れている。主な対象疾患は、大腸癌、炎症性腸疾患である。年間に約500例の大腸癌の手術が行われている。

【3、手術療法の日米比較】

- (1) 米国の手術適応と普及度；米国コーネル医科大学では、ステージ I-IV までで、他臓器浸潤、腸閉塞がなければ、腹腔鏡下手術の適応としている。2010年の全大腸癌手術症例の92%で腹腔鏡下手術が行われている。一方、全米における適応と普及度に関しては、米国大腸肛門病学会（ASCRS）によると「習熟した外科医による腹腔鏡下手術は開腹手術と同等の治療成績を得ることができる」との Approved statement が行われている。習熟した外科医とは、COST グループの基準によれば、最低20例の腹腔鏡下大腸切除術の経験を持つべきであるとされている。米国全体における腹腔鏡下手術の普及度については、腹腔鏡下大腸切除術が行われている施設はセンター化の傾向にあり、正確な全米の統計はないが、ASCRS の調査によると、全大腸癌の10-15%程度と考えられている。
- (2) わが国の適応に関しては、大腸癌治療ガイドライン 2010年版によると、「腹腔鏡下手術は、stage I がよい適応であり、stage II, III に対しては、熟練された施設で、患者に十分な

インフォームド・コンセントを得て行うことが望ましい」とされている。その普及度は、日本内視鏡外科学会全国アンケート調査によると、大腸癌手術の37%を占め、その内訳は約3分の2が進行癌を対象としている。

- (3) アプローチ法；米国コーネル医科大学では、通常、5ポートで内側アプローチにて手術が行われている。わが国でも、通常、5ポートを用いて内側アプローチが行われているが、早期癌に対しては外側アプローチを行う場合もある。また、最近、Single port surgery が普及しつつあるが、日本の実施率の増加に対して、米国では、必ずしもその実施は増加しておらず、一方、Needlescopic surgery が普及しつつある。
- (4) リンパ節郭清；進行癌に対するリンパ節郭清について、米国コーネル医科大学では、主血管の中枢側での切離が行われているが、必ずしも血管根部の露出は行われていない(D2程度)。日本では、右側大腸では、Surgical trunk をすべて露出、左側ではIMAが大動脈へ流入する部位を露出し、D3郭清を伴う血管切離が行われている。
- (5) 使用器具；米国コーネル医科大学と日本とでは、基本的に用いる器具は同様である。わが国では、電気メス(スパチュラ型、ヘラ型)が多用されているのに対して、米国では、血管シーリングシステムが多く用いられている。
- (6) 手術時間と出血量；結腸癌に対する腹腔鏡下手術の手術成績において、米国コーネル医科大学では、手術時間は205分、出血量85mlに対して、JCOG0404(日本)では、手術時間は215分、出血量は34mlであった。開腹移行率に関して、米国コーネル医科大学では、12%、JCOG0404(日本)では、6%であった。

【4、周術期管理と治療成績】

- (1) 術前処置と検査；ニフレック(ポリエチレングリコールなど)を用いた前処置が行われており、日本の場合とほぼ同様である。術前検査では、内視鏡、注腸造影、CT、MR検査など、日本と同様に行われているが、遺伝性非ポリポーシス性大腸癌に関連した遺伝子異常(MSH)の検査も行われている。
- (2) 術後の管理；米国の食事開始は、平均術後2~3日目、日本の食事開始時期は、平均術後4日目であった。
- (3) 術後早期経過；米国の術後平均在院日数は5日であり、術後食事開始が退院の基準である。米国コーネル医科大学では、手術患者の80%が術後4日間で退院し、退院後1週間以内の再入院は5%程度であった。JCOG0404(日本)では、平均在院

- 日数は11日であり、創処置の不要な状況で退院していた。
- (4) 術後合併症；術後合併症割合は19%であり、JCOG0404(日本)では4.3%であった。
 - (5) 術後フォローアップ；米国では、定期診察は決めておらず、症状があれば画像検査を行っている。日本では、ガイドラインに沿って、術後3年目までに年3回、3年から5年目まで年2回の定期フォローアップが行われている。

【5、背景となる教育体制と医療制度の比較】

(1) 卒後教育システム

米国では、general surgeon として、レジデントおよびチーフレジデントを約5年経験した後、各専門分野をfellowshipとしてトレーニングを行う。わが国では、2年間の卒後臨床研修にて外科系、内科系のすべてを必修あるいは選択にて研修を行う。3年目より後期臨床研修として専門分野の研修を行う。

(2) 手術の教育システム

米国では、米国外科学会(ACS)の認定施設での研修制度が敷かれているが、内視鏡外科手術に関する認定制度は存在しない。日本では、日本外科学会、日本消化器外科学会の認定施設での研修制度があり、さらに内視鏡外科手術に関しては、日本内視鏡外科学会の技術認定制度が存在する。

(3) インシュアランス

米国では、国の健康保険は高齢者や子供に限定されており、他はプライベートな健康保険制度に加入して医療費の対応をしている。健康保険会社の種類によって、医療費のカバー範囲や病院、医師が限定されている。一方、日本では国民皆保険制度であり、保険適応とされている医療行為に関しては国が大部分を負担している。

腹腔鏡手術の手術成績における日米比較

	COST group (米国)	JCOG 0404 (日本)
症例数 (例)	435	533
年齢 (歳)	70	64
TNM-staging		
0	20 (5%)	0
I	153 (35%)	0
II	136 (31%)	335 (63%)
III	112 (26%)	196 (37%)
IV	10 (2%)	2 (0%)
創長 (cm)	6.0 (2-35)	5.5 (2-28)
手術時間 (分)	150 (35-450)	221 (80-616)
開腹移行 (例)	90 (21%)	31 (5.4%)
入院期間 (日)	5 4-6	10 5-60
術後合併症 (例)	81 (19%)	23 (4.3%)

6. 派遣事業の成果

今回の海外派遣によって、米国における大腸癌に対する腹腔鏡下手術の先進施設であるコーネル医科大学ニューヨークプレスピテリアン病院にて、腹腔鏡下手術の実際を経験することができた。この派遣によって、コーネル医科大学の手術成績をはじめその適応、周術期管理、トレーニングシステムなどを体験することによって、米国全体の内視鏡外科手術の現状を把握することもできた。さらに日本における厚生労働科学研究費補助金 (H21-がん臨床一般-017) に基づく第 III 相試験「進行性大腸がんに対する低侵襲性治療の標準治療確立に関する研究」の治療成績と今回の米国のデータとを比較することによって、わが国の腹腔鏡下手

術の特徴が明確になった。今回の解析は、わが国における大腸癌に対する腹腔鏡下手術の標準治療としての位置づけを考える場合の重要なエビデンスになるものと考えられた。さらに、わが国において標準治療として普及を考える上で、第 III 相試験の結果だけでなく、技術認定制度など技術の担保や若い外科医の教育システム、医療保険制度などの医療経済も考慮すべきと考えられた。

7. 成果の評価

2003年より取り組んできた厚生労働科学研究費補助金(H21-がん臨床-一般-017)に基づく第 III 相試験「進行性大腸がんに対する低侵襲性治療の標準治療確立に関する研究」の短期成績が今年度 ASCO-GI で公表され、2014年には長期成績が明らかになる予定である。このような中で、わが国の良好な治療成績の要因を明らかにし、普及にあつたての問題点を把握する上で、すでに長期成績を報告している米国(New Engl J Med2004)における手術の実際を経験し、米国と日本のデータを比較検討したことは、非常に有意義な研究成果である。今後、大腸癌治療ガイドライン、内視鏡外科診療ガイドラインの改訂においても、今回の海外派遣制度に基づく研究成果が大いに役立つと考えられる。

主任研究者；北野正剛

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研究

1. 派遣研究者

所属・職名：九州大学大学院消化器総合外科・助教
氏名：萱島 寛人

2. 派遣先および研究指導者

国名：America アメリカ合衆国
所在地：Cleveland, OH オハイオ州クリーブランド
名称：Cleveland Clinic クリーブランドクリニック
職名：Attending Surgeon (外科医師)
氏名：Koji Hashimoto 橋元 宏治

3. 主任研究者

所属・職名：東京大学 医学部附属病院・教授
氏名：國土 典宏

4. 派遣期間

平成 24 年 1 月 10 日～平成 24 年 3 月 20 日 (71 日間)

5. 研究活動の概要

＜本研究の要旨＞

本邦における肝癌の死亡数は年々増加し、2007 年には年間約 3 万 3 千人が死亡している。原発性肝癌の 95%を占める肝細胞癌には様々な治療法が存在するが、その選択には未だ統一した見解がない。肝切除とラジオ波焼灼療法（以下、RFA）やエタノール注入療法などの経皮的局所療法はいずれも短期的には良好な成績を示すが、長期的な優劣については不明で、治療の選択は各施設の得意不得意に依拠しているのが現状である。本研究は肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性を無作為化比較試験と前向きコホート研究の組み合わせで検討することを目的としている。本研究の結果を肝癌診療ガイドラインに反映させることで、各施設における得手不得手でなく、患者にとって真に利益のある治療が提供されることが期待され、我が国における医療の質の担保、医療レベルの均てん化に重要な役割を果たすと考えられる。

本派遣では、アメリカにおける肝細胞癌を含めた消化器癌に対する集学的治療を視察・分析することで、今後の臨床研究の指針に有効に反映させることを目的とする。

<はじめに>

アメリカにおける肝細胞癌を中心とした消化器癌に対する集学的治療を視察するために、クリーブランドクリニック消化器病センターの Hepato-pancreato-biliary & Transplant Center (肝胆膵外科、移植外科部門) に所属し、手術、カンファレンス、患者診察等に実際参加した。2012年2月28日までに、脳死肝移植13例、生体肝移植2例、肝切除8例の手術を見学した。さらに、脳死ドナー10例、心停止ドナー3例の臓器摘出に同行させて頂いた。以下に今回視察、考察した結果を報告する。

同クリニックにおいては、消化器癌の中で結腸直腸癌および肝細胞癌に対する治療が盛んに行われており、現在 Multidisciplinary approach (多科目連携治療アプローチ) を合言葉に集学的治療がすすめられている。1人の患者に対して消化器内科医、肝臓内科医、外科医、放射線科医、腫瘍内科医が密に連携し治療方針を議論し、その病状に応じた手術、化学療法、放射線治療等が選択されている。

<肝細胞癌に対する肝移植を中心とした集学的治療>

クリーブランドクリニックにおいては、肝細胞癌の治療に際して上記のような多くの専門家が Liver Tumor Clinic というチームを結成し、カンファレンスにて検討したうえで、各症例に対する治療方針を決定している。肝細胞癌に対する治療方針としては、肝機能良好 (Child A) で切除可能であれば切除を基本としている。さらに患者にとってより侵襲が少ない腹腔鏡を用いた手術も積極的に導入されている。腫瘍径が小さく、肝機能不良等の因子により切除が困難であればRFAを選択する。またRFAについては、経皮的施行が容易であれば選択するが、主に腹腔鏡下に施行しているとのことであった。実際腹腔鏡下に肝細胞癌に対してRFAを施行した66例について予後因子を検討した報告もしている (Surg Endosc. 2005)。腫瘍個数が多数であり肝機能不良である症例に対しては経肝動脈的化学塞栓療法 (TACE) を選択するとのことであった。しかしながら肝細胞癌の背景に肝硬変が存在し、肝機能不良であることが多いことから、切除以外の RFA、TACE 等の治療は、肝移植に至るまで肝細胞癌を制御するための方法との考え方が強い傾向にあった。アメリカでは脳死ドナーを用いた脳死移植が普及していることから、治療の基本は肝移植を中心とする傾向が強かった。

肝移植についてであるが、クリーブランドクリニックにおいては1984年から行われ、2010年までに1564例が施行されている。その内1503例が成人と大部分を占めており、また生体肝移植は26例と少なく脳死肝移植が大部分を占めている。2004年以降移植外科チームの変換により、急激に症例数が伸びている。ドナープールを拡大するために、移植後合併症のリスクが高いといわれる心停止ドナーにも積極的に取り組んでいる。近年肝細胞癌に対する肝移植症例が増加しており、2004年4月から2010年までに250例が施行された。160例(64%)がC型肝炎を基礎疾患としており、27例(11%)は術後摘出標本にて偶然に肝細胞癌が見つかっている。205例

(82%) がミラノ基準（腫瘍径が 5cm 以下で単発、もしくは 3cm 以下で 3 個以内）内であり、45 例（18%）はミラノ基準外であった。肝細胞癌患者の移植までの待機期間中央値は 47 日（18–111 日）であり、3 年生存率が 78.3%、無再発生存率が 77.8%であった。250 例中 29 例（12%）に肝細胞癌再発を認めており、その内 21 例（72%）が肝細胞癌再発のため死亡している（平均生存期間 31.9 カ月）。

肝細胞癌に対する肝移植症例 250 例中約半分（126 例）に対して、移植前に肝細胞癌に対する何らかの治療（切除、RFA、TACE など）が施行されている。ミラノ基準内の肝移植待機症例に対しては、待機期間に肝細胞癌が増悪しミラノ基準を逸脱しないように TACE、RFA などの治療が検討される。ミラノ基準外の待機症例に対しても、増悪することにより遠隔転移や主要な脈管侵襲を生じ待機リストから除外されることがないように、同様の治療を検討する。クリーブランドクリニックにおいては現在、Yttrium90 で作成された微小球状粒子を用いた経肝動脈的治療をすすめている。

ミラノ基準内であった 205 例中、摘出標本病理組織診断の結果 22%の症例に微小脈管侵襲を認め、また 26%の症例が中分化型もしくは低分化型肝細胞癌であった。ミラノ基準内症例の肝移植後 1 年生存率が 93.6%、3 年全生存率が 83.7%であり、1 年、3 年無再発生存率がそれぞれ 93.2%、81.4%であった。術前に TACE などの治療を施行した群と施行しなかった群と比較しても、移植後生存率、無再発生存率に両群間で有意差を認めなかった。

ミラノ基準外であった 45 例中、摘出標本病理組織診断の結果 41%の症例に微小脈管侵襲を認め、また 59%の症例が中分化型もしくは低分化型肝細胞癌であった。ミラノ基準外症例の移植後再発率は 27%であった（平均観察期間 21 カ月）。肝移植後 1 年生存率は 85.5%、3 年全生存率は 64.0%であり、1 年、3 年無再発生存率がそれぞれ 74.6%、57.4%であった。多くの他施設からの報告と同様、ミラノ基準内症例と比較し予後不良となっている。またクリーブランドクリニックにおいては、ミラノ基準外症例について、術前画像を用いて肝細胞癌が占める総体積を算出し、総体積 33.5 cm³以上の群は 33.5 cm³未満の群と比較して有意に予後不良であったと報告してきた。移植後再発が問題となるミラノ基準外肝細胞癌症例に対して、肝移植適応を検討する際に有用になり得るとしている (Transplant Proc. 2010)。

ミラノ基準外であった 45 例中 21 例に対してミラノ基準内となるように TACE 等の術前治療を施行したが、ミラノ基準外のままであった 24 例と比較して無再発生存率に有意差を認めなかった。さらに術前治療によってミラノ基準内となった 21 例は治療施行せずにミラノ基準内であった 205 例と比較して有意に無再発生存率が下回っていた (P=0.002)。これらの結果から、ミラノ基準を逸脱するような進行肝細胞癌症例に対しては、今後さらに有効な肝移植前治療を検討していく必要があるとしている。

肝移植前に高度進行肝細胞癌であった症例や肝移植後に肝細胞癌再発を認めた症例に対して、マルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブ投与を試

みている。肝移植後肝細胞癌再発 9 例に対してソラフェニブを投与し、投与量を調整することにより安全に使用することが可能であったと報告している (Oncology 2010)。また抗腫瘍効果を有するといわれる免疫抑制剤である sirolimus と併用した 1 例には、画像上完全奏功を認めている (J Gastrointest Cancer 2010)。さらに肝移植前にソラフェニブを投与しても、特に有害事象を認めなかったと報告している (Med Oncol. 2010)。このように、肝移植を中心として、高度進行肝細胞癌を制御するために、移植前後の化学療法を組み合わせた集学的治療も現在すすめている。

<結腸直腸癌に対する集学的治療>

結腸直腸癌に対しても肝細胞癌と同様に、前述した Multidisciplinary approach を合言葉にカンファレンスにて治療方針が決定されている。術前化学放射線療法、手術、術後補助療法、手術不能例に対する全身化学療法など、チーム全体で検討しながら集学的治療に取り組んでいる。クリーブランドクリニックにおいては 1996 年から 2005 年までに、結腸直腸癌症例 2375 例に対して治療を施行している。全 5 年生存率が 67.6%、ステージ III、IV 症例が 1063 例認められ (III ; 685 例、IV ; 378 例)、5 年生存率がそれぞれ 65.7%、11.8%であった。

治療であるが、手術においては、開腹下切除と比較して、術後腸管蠕動等の回復も早く在院期間が短縮されるとして腹腔鏡下切除も積極的に施行している。2009 年結腸癌手術症例 125 例中 57 例 (46%)、直腸癌手術症例 127 例中 20 例 (16%) に腹腔鏡下切除が施行されている。心肺機能が問題となる症例や高齢者に対しても低侵襲である腹腔鏡下結腸切除をすすめており、在院期間が短縮するとその有用性を報告している (Surg Endosc. 2010)。最近では単孔式腹腔鏡下結腸切除も施行しており、低侵襲手術への取り組みをすすめている。

Stage II, III の直腸癌症例に対しては術前化学放射線療法も施行している。1997 年から 2007 年までに直腸癌 238 例に対して術前化学放射線療法の後に切除を施行し、58 例 (24.4%) が病理組織学的完全奏功 (pCR) であった。pCR 群では局所再発を認めなかったが、非 pCR 群においては 5 年局所再発率が 10.6%と有意に高率であり、結果として pCR 群の方が 5 年生存率、無再発生存率が有意に改善されていた (Ann Surg Oncol. 2011)。さらに術前治療から切除までの期間を 8 週間以上経過させた方が、pCR 率が有意に上昇していたと報告している (Ann Surg. 2009)。このように術前化学放射線療法を切除と有効に組み合わせるために様々な検討も行っている。

術後補助療法の取り組みとしては、リンパ節転移を有する直腸癌症例に対して術後補助放射線療法の有用性も検討したが、補助療法非施行群と比較して有意な生存率延長を認めなかったと報告している (Dis Colon Rectum. 2008)。

また肝転移症例に対しては外科的切除可能であれば切除を治療の基本としているが、切除不能例に対する集学的治療にも取り組んでいる。全身化

学療法に対して抵抗性の肝転移に対して、全身状態、腫瘍因子等から切除適応とならない場合は、腹腔鏡下 RFA を全身化学療法に追加して施行することによって治療効果を得ている (Ann Surg. 2007)。

以上のように結腸直腸癌に対しても、外科的切除が可能な症例に対しては手術を中心としてその術前後に、また切除不能症例に対しても様々な治療手段を組み合わせることにより集学的治療を行っている。

<まとめ>

クリーブランドクリニックにおいて消化器癌に対する集学的治療を視察した結果、Multidisciplinary approach は有用な手法であると考えられた。

6. 派遣事業の成果

クリーブランドクリニックにおける消化器癌に対する集学的治療は、Multidisciplinary approach を合言葉に、消化器内科医、肝臓内科医、外科医、放射線科医、腫瘍内科医等の異なる領域・分野の専門医が、密に連携し治療手段を議論することによってすすめられていることがわかった。我が国においても、同手法を反映させ実践することによってより良い癌治療が提供できるのではないかと考えられた。

また、本邦における脳死移植は徐々にではあるが症例数の増加を認めており、今回の派遣において脳死ドナー、心停止ドナーの臓器摘出を直接経験できたことは、今後の本邦における移植医療に携わる際に非常に有用な経験であったと考えられる。

7. 成果の評価

『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研究』は肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性を検討することを目的とし、その結果を肝癌診療ガイドラインに反映させることで患者にとって真に利益のある治療が提供されることが期待される。本派遣で視察した Multidisciplinary approach も、癌治療において、本研究の成果と同様に、患者にとって真に利益のある治療が提供されるための手段の一つである。異なる領域・分野の専門医が協力し同手法を行っていくためには、医学的エビデンスの構築は不可欠であり、本研究をすすめていく重要性が改めて確認された。さらに本研究によって得られた結果を、本派遣で視察した Multidisciplinary approach に反映させることによって、我が国において肝細胞癌に対するより良い治療が提供されることが期待できる。

主任研究者 國土 典宏

Ⅲ 若手研究者育成活用事業

成人T細胞性白血病（ATL）の根治を目指した細胞療法の確立およびその HTLV-1 抑制メカニズムの解明に関する研究

1. 若手研究者氏名 高森 絢子

2. 研究期間

平成 23 年 10 月 1 日～平成 24 年 3 月 31 日

3. 受入機関

名称：東京医科歯科大学大学院

所在地：〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 東京医科歯科大学

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 免疫治療学分野

職名：教授

氏名：神奈木 真理

5. 研究活動

①概要

平成 23 年 10 月 1 日より神奈木真理教授の下において ATL の根治を目指した細胞療法の確立に関する研究ならびに、同種幹細胞移植療法後の細胞傷害性 T 細胞（CTL）の機能解析に関する研究に従事した。

②内容

ATL は化学療法抵抗性で、予後が大変悪い疾患である。しかし近年 ATL 患者に対して同種造血幹細胞移植療法が有効であることがわかり、当初は血縁ドナーのみだった移植も現在は骨髓バンクなど非血縁ドナーによる移植も行われている。ATL は全身性の強い免疫抑制状態であることが知られているが、血縁ドナー移植後寛解に至った人の一部で HTLV-1 Tax 特異的な CTL が検出され活性化している例が報告されている。また以前我々は、HLA-A2, A11, A24 の HTLV-1 Tax エピトープを同定し報告した。そこで、移植後 HTLV-1 に対する免疫応答が回復しているかどうか知るために、同定したエピトープを認識する TCR を持った Tax 特異的 CTL を同種造血幹細胞移植療法後の人で検出し、機能を解析した。今回は主に非血縁ドナーによる移植後を中心に解析した。また、同定したエピトープペプチドを用いたペプチドパルス樹状細胞免疫療法に向けた準備に携わった。これは *in vitro* で樹状細胞（DC）を誘導し、ペプチドをパルスした DC を生体内に戻すことによって、抑制状態にある HTLV-1 特異的 T 細胞応答を再活性化し、

かつ、ナイーブから新たに HTLV-1 特異的 CTL を誘導し抗腫瘍効果を狙うものである。将来的には ATL の早い時期での治療もしくは、AC の ATL 発症予防を視野に入れた免疫療法である。現在は第 I 相臨床試験に向けて準備が進められている。この免疫療法に必要な DC を誘導するための準備として健康人の血液から単球を分離し、DC を誘導するといった一連の操作の流れを実際に Cell Processing Center (CPC) に入り確認した。また以前我々は、HTLV-1 に対する免疫応答の低下が HTLV-1 キャリア (AC) の段階から見られることを報告し、HTLV-1 に対する低免疫応答が ATL 発症のリスクとなる可能性を示唆した (Shimizu et al, Cancer Sci. 2009)。そこで今回我々は AC で見られた免疫応答の低下が HTLV-1 特異的なものなのか、もしくは ATL で見られるような全身性の免疫抑制なのかを調べるために、AC と慢性 ATL (cATL)、HAM/TSP の Tax 特異的 CTL の頻度と機能を解析し比較した。Tax 特異的 CTL の検出にはテトラマーを使用した。機能の解析はエピトープペプチドで刺激し増殖もしくは IFN- γ 産生などを FACS で測定し評価した。その結果 cATL の Tax 特異的 CTL は検出頻度、機能共に減少していたのに対し、多くの AC では Tax 特異的 CTL が検出され、機能も保持されていることがわかった。しかし AC の中にも Tax 特異的 CTL が存在しているにもかかわらず、抗原刺激に対し増殖、IFN- γ 産生が認められない例があった。この AC を詳細に解析したところ、CMV 特異的 CTL の機能は保持されていたため、ATL でみられるような全身性の免疫抑制と異なり HTLV-1 特異的に免疫応答が減弱していることがわかった。残念ながら今回見られた抑制の機序を解明することはできなかったが、AC の段階から既に HTLV-1 特異的に免疫応答が低下していることは ATL を発症してから免疫抑制が起きるものではないことを示唆している。また免疫応答が減弱することによって、HTLV-1 感染細胞が増殖する機会を与え、リスクファクターの一つとされているプロウイルス量を上げることにも繋がり、ATL 発症のリスクとなりうると考えられた。以上のことから、これらの結果は今後 AC での免疫療法を考える時の指標の一つになりうると考えられる。

③成果

AC の Tax 特異的 CTL の機能解析の結果をまとめ、以下の論文として発表した。

Takamori et al. Functional impairment of Tax-specific but not cytomegalovirus-specific CD8+ T lymphocytes in a minor population of asymptomatic human T-cell leukemia virus type 1-carriers. *Retrovirology*. 2011 8 100.

④受入研究者の評価

高森さんは、造血幹細胞移植の臨床試験においてレシピエントの T 細胞免疫のフローサイトメトリー解析を担当し中心的な役割を果たしています。

この数年行って来た HTLV-1 感染者の T 細胞応答解析では、感染者の一部で HTLV-1 に選択的な免疫抑制があることを突き止め今後のリスク診断に役立つ成果を挙げました。これらの成果を国際学会で発表し、ウイルス学領域で上位の英文雑誌 Retrovirology に論文発表を行いました。さらに、鵜池班で現在進めている ATL に対する免疫療法では、治療に用いる細胞調整スタッフとして、東京医科歯科大学（本学）の細胞治療センター内の特殊施設で、本学、九大、九州癌センターのスタッフとともに術衣を装着しての実地訓練に参加し、コールドランの検体から実際に樹状細胞を誘導することができました。

高森さんは、たとえ長時間かかる実験工程であっても休日であっても粘り強く自発的にこれらの仕事をこなし本研究に大きく貢献しています。

受入研究者 神奈木 真理

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研究

1. 若手研究者氏名 戸島 剛男
2. 研究期間
平成 24 年 1 月 1 日～平成 24 年 3 月 31 日

3. 受入機関
名 称：九州大学病院
所在地：福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

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

5. 研究活動

①概要

平成 24 年 1 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において研究課題「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研究」に関し、特に厳格な選択基準のもと当施設における症例の収集を開始した。

②内容

研究に着手後、まずは当施設における症例の収集に努めた。症例の選択基準は下記の通りとした。

1. 登録日の年齢が 20 歳以上、80 歳未満の患者
2. 肝機能が Child-Pugh score 7 点以下に分類される患者
3. 腹部ダイナミック CT にて、早期相で高吸収域、後期相で低吸収域に描出される典型的な肝細胞癌の造影所見を示し、かつ最大径 3cm 以内、3 個以内と診断された患者
4. 画像上明らかな肝外病変や脈管侵襲（門脈・胆管・静脈の腫瘍栓）を伴わない患者
5. 当該施設の内科および外科の両科の担当医師が、肝切除および RFA によって治癒的に治療が可能と判断した患者
6. 肝細胞癌に対して局所的または全身的化学療法、放射線治療などの前治療を受けていない患者

7. 全身状態 (ECOG performance status) が 0~2 である患者
8. 以下に示す主要臓器 (骨髄, 肝, 腎) 機能が十分保持されている患者
また、厳格な適応基準のためにも、下記の通り除外基準ももうけた。
 1. 活動性の重複癌 (同時性重複癌) または無病期間が 5 年以内の異時性重複癌を有する患者 (ただし, 局所治療により治癒と判断される carcinoma insitu (上皮内) または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない)
 2. 登録前 6 ヶ月以内に心筋梗塞または不安定狭心症と診断された患者
 3. 間質性肺炎, 肺線維症, 試験治療の実施が困難と判断される肺気腫のいずれかを合併する患者
 4. ヨードアレルギーまたは腎機能低下 (血清クレアチニン 1.5mg/dL 以上) のため, 造影 CT を施行できない患者
 5. 精神病または精神症状を合併し, 本臨床試験の実施が困難と判断される患者
 6. 妊娠中または妊娠の可能性のある患者

以上が症例の選択基準及び除外基準であり、本研究の根幹をなすものである。

具体的な研究方法としては、参加施設の外来に紹介された患者は血液検査・造影 CT を受け、適格条件に合致すると判断された症例に対し試験の説明が行なわれた。このうち文書による同意を得られた症例を対象に無作為に 2 群 (手術群、RFA 群) に割付け、割付に従った初回治療を同施設 (または診療グループ) でそれぞれ施行した。治療後は同一の方法 (採血、造影 CT) にて最低 5 年間経過観察を行った。試験開始より 3 年間で登録期間とした。

③成果

現在、肝細胞癌の治療法選択についての確固としたエビデンスは皆無であり、各施設・各診療科により様々な選択がなされているのが現状である。

そこで、本研究は、初発肝細胞癌に対する初回治療の選択の根拠となるエビデンスを確立することを目的とし、現在最も有力な治療法である肝切除とラジオ波焼灼法 (RFA) の有効性を、肝機能良好 (Child-Pugh score 7 点以下) かつ 3cm 以下、3 個以下の腫瘍条件を満たす初発症例を対象とした無作為化比較試験にて比較検討することを主眼とした。

また、倫理面への配慮として、本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、ICH-GCP に準拠して本試験を実施している。当施設における担当医師は、患者が試験に参加する前に、患者に対し、倫理委員会で承認の得られた説明文書を渡し、口頭で十分に説明した。試験の説明を行った後、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験への参加を依頼し、本人の自由意思による同意を文書で得た。試験実施に係わる生データ類および

同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮した。作成された症例報告書は本試験の目的以外には使用しなかった。

以上、本研究において重要なことは、患者の倫理面に配慮することはもちろん、厳格な症例選択基準が必須であり、本研究において症例収集をさきがけて開始したことは大変有意義であったと確信している。

④受入研究者の評価

本研究は、平成24年1月から3月までの約3ヶ月間であったが、厳格な症例選択基準のもと、当施設に置ける症例収集をさきがけて行ったことは大変有意義であり、今後の肝疾患を抱える患者の治療方針決定に関して一助となるものと思われる。

受入研究者 前原 喜彦

IV 研究支援者活用事業

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 藤嶋 美峰子
2. 研究支援期間
平成 23 年 4 月 1 日～平成 24 年 3 月 31 日
3. 受入機関
名 称：九州大学大学院
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

4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、特に症例登録の促進と症例報告に関する研究支援を行いました。

②内容

九州大学消化器・総合外科における「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群間無作為化比較試験」は、2009年8月に当院の臨床試験倫理審査委員会に承認され、事務局に連絡して施設登録しました。症例登録が可能になると、症例の担当医になる可能性のある医師へ「実施計画書」、「同意書」、「症例登録票」と「患者情報記入用紙」のデータを配布し、症例登録が可能になった旨を告知し、適格症例がある場合はお知らせ頂く様に依頼しました。また、施設登録後に医師の異動があった場合は、研究事務局へ医師の異動と後任の担当医を連絡して、登録医師を変更します。

本研究の症例登録は、造影CT、血液検査、外科・内科の診断と適格基準の確認を行って担当医が適格症例か判断します。適格症例があった際は、担当医から本研究の適格症例がある旨の連絡を受け、「実施計画書」、「同意書」、「症例登録票」と「患者情報記入用紙」を印刷して担当医に渡します。

担当医が患者様にインフォームドコンセントを行い署名いただいた「同意書」を受け取り、保管します。「症例登録票」はFAXにて研究事務局へ送付し、パソコン上の患者様と症例の対応表に入力した「患者情報記入用紙」とあわせて保管します。研究事務局が肝切除群かラジオ波焼灼療法群にランダム割付して送付した「登録確認書」を受け取り、割付の結果を担当医へ連絡します。

経過観察は、試験実施期間終了まで定期的に診療を行い、生存・再発等について経過観察します。登録後3年目までは約2ヶ月ごとに検査を行い、4年目から試験終了までは約4ヶ月ごとに検査を行います。もし中止になった場合は、担当医から中止の連絡を頂き、中止報告書を準備して担当医とEDCシステムに入力します。

本研究の症例登録はFAXにて研究事務局へ送付しますが、症例報告はEDCシステムを活用しています。症例報告の入力時期が近づくと報告書を印刷し、カルテや検査値から転記可能な項目は記入し、検査値等の資料を準備しておきます。後日、記入しておいた項目を担当医に確認していただき、資料やカルテを見ながら入力する担当医の傍らに控えて補助します。入力後は、入力内容をコピーし、保管しておきます。

また、実施計画書等を確認しても分からない点等が発生した際は、研究事務局やデータセンターに問い合わせを行います。特に、担当医が診察中等で問い合わせをできない場合は、医師に代わって連絡し、その結果を担当医に報告します。

本研究に着手後、症例登録、症例の状況把握、症例報告書作成の補助的作業を行いました。

③成果

研究支援を開始してから貴重な1症例を登録いたしました。今年度は実務担当医師が異動したため医師登録を変更いたしました。試験は問題なく行われています。症例報告は順調に進み、治療前報告書から2ヶ月ごとの経過報告書をEDCシステムに入力しています。症例登録の促進のため、度々に症例の担当医になる可能性のある医師に本研究について連絡し、症例登録をご検討いただいています。

多忙な医師に代わり事務作業を行い、あらかじめ資料等を準備して医師がスムーズに行動できる様にしています。それによって、欠落データが多い、報告書の提出期限が守られないという問題を防止します。症例の情報を把握し、書類やデータはしっかりと整理、保存されています。また、担当医とダブルチェックを行うことにより実施計画書からの逸脱を抑えます。

症例登録、治療、検査、報告等の実務が予定通りのスケジュールで、正確に行われるように医師の業務を補助しています。迅速で正確なデータを研究事務局やデータセンターへ報告することによって、医師だけでなく研究事務局とデータセンターの負担を軽減しています。

④受入研究者の評価

研究支援開始後、症例登録、症例のスケジュール管理、症例報告書作成の補助的作業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

成人 T 細胞性白血病 (ATL) の根治を目指した細胞療法の確立 およびその HTLV-1 抑制メカニズム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 23 年 4 月 1 日～平成 24 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・血液内科
職名：血液内科 部長
氏名：鶴池 直邦
5. 支援活動

①概要

平成 23 年 4 月 1 日より、がん集学的治療研究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、表題の研究課題に関する研究支援を、特に下記の表 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 細胞性白血病 (ATL) に対する根治を目指した細胞療法の開発と HTLV-1 抑制メカニズムの解明に一助を為すことである。

成人 T 細胞性白血病 (ATL) は HTLV-1 による感染が原因で起こり、日本では、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既に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、感染者数は僅かな減少しか見られず発症者は国内各所に見られることが、近年 20 年間の感染者数を解析した 2008 年の全国調査報告で明らかとなった。ATL 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。我が国の長寿者人口の伸びは発症リスクの大きい高齢者キャリアーの人口をも増やしており、高齢患者に適した治療法の早急な開発が必要である。また、このウイルス性疾患はカリブ海沿岸をはじめ、日本以外の相当数の国々でも見られており、優れた治療法の開発は世界規模で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極めて困難であり、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安全に施行され少数の根治状態を得られてはいるが、50才を超えた大多数のATL患者への移植治療の適応は、まだ確立していない。本研究初期からの長期生存者の存在は、高齢のATL患者治療法の確立によき礎となっている。

白血病疾患の移植治療においては患者に適合するドナーを早期に確保することは、患者の生存に重要である。しかし、血縁者HLA一致ドナー(NST1, NST2, NST3)、非血縁HLA一致ドナー(NST4:骨髄バンク由来)らが見つからない患者も多い。本年度より始まった臍帯血移植プロトコール(NST5:臍帯血バンク由来)は、今までドナーが選定できずに移植が受けられなかった患者群を救済することを目標にしている。

本研究の骨髄非破壊的血液幹細胞移植法では、レシピエントの造血機能を完全に破壊せず、徐々にドナー型造血機能に置換える。移植後の患者の初期造血環境は、ドナー由来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、解析するキメリズム解析で移植片の生着状況をモニターできる。移植後のよくある関連疾患としてGVHDがあるが、これはドナーのT細胞が宿主に対して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でよく知られる死因のひとつである。この診断と、皮疹を伴うATL再発との区別は通常困難である。本研究では、単核球、CD3陽性リンパ球、CD33陽性顆粒球のキメリズム解析を行っているので、原疾患再発とGVHDとを判別できる。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したため、キャリアードナー由来のATL発症確定診断も必要であるが、判別可能である。再発件数は本研究の評価において重要な評価項目であり、その由来(レシピエント/ドナー)と件数についてもキメリズム解析データに基づいて十分な検討が可能となる。

[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、移植前の患者とドナーの末梢血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、

リマインドする。2005 年度からの第 3 期研究体制 (NST3: 血縁者間移植) と 2008 年度より始まった第 4 期研究体制 (NST4: 非血縁者間移植) を平行して行っている。また、臍帯血を移植ソースとする NST5 が昨年末 2011 年 12 月より始動した。移植片は凍結状態で保存されているものを臍帯血バンクより提供を受けて移植が行われるので、ドナーの検体を採血することは無くなるが、移植後の患者フォローはほぼ同様の方法と日程で行う。

検体解析は、患者末梢血細胞の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、AmpF1/ STR profiler kit にて PCR 反応を行い、生じた PCR 産物を蛍光分析する。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細胞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。

ATL への学術的理解は年々進歩してきている。検体保存は、今後の新しい解析手法や現行値の再解析のためにも重要である。本研究では、解析に使用した各ゲノム DNA と、単核球が多かった患者の未使用分細胞及び外部委託検査の未使用分検体 DNA を回収し保管して将来の解析に備えることが、本研究計画書に唱われている。

③成果

本研究において登録された全患者数は、2012 年 1 月 31 日までに 90 人であった。そのうち移植施行例は 68 人である。研究班のプロトコール別にして、下の表 2 に示した。登録患者の分布は、当初より各プロトコールで国立がんセンターを基幹病院とした関東エリアと九州各県がその殆どを占めていたが、近年は大阪市立大による移植が研究班内で行われ、関西圏の患

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)	2005.11-2011.09	26	20
第4期 (NST4)	2008.11-2011.09	26	16
第5期 (NST5)	2011.12-2012.01	0	0

者の治療情報も加わった。昨年 4 月以降の新規登録は NST3 が 4 件、NST4 が 1 件であった。5 例とも移植施行例となった。また、移植施行数が目標集積数に達したため、NST3, NST4 の登録は本年度既に終了し、対象患者の治療経過データの集積につとめる事になった。

本業務の中でのキメリズム解析件数は、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(2012. 1. 31)までに57件(昨年度同期54件)であった。外注した検査検体の未使用分DNAも現時点までに56検体(昨年度同期56検体)を回収保管し、NST3開始以降の合計は314検体となった。本院で解析した検体数も外注より回収保管した検体数もほぼ昨年と同数であった。

④受入研究者の評価

本研究において、キメラ解析は in house で実施している重要な解析である。新たに臍帯血移植が開始となったこと、今までのNST1-4の長期生存例を含めた検査解析を続行することなどより、高田氏の重要性は増加している。特に、細胞分離で得られる各分画でのキメラ値により、末梢血全血データにはない領域の、T細胞性であるATLの治療状況チェックができる。今後もぜひとも高田氏のサポートが必要である。

受入研究者 鵜池 直邦

緩和医療に携わる医療従事者の育成に関する研究

1. 研究支援者氏名 新幡 智子
2. 研究支援期間
 平成 23 年 4 月 1 日～平成 24 年 3 月 31 日
3. 受入機関
 名 称：筑波大学大学院 人間総合科学研究科
 所在地：茨城県つくば市天王台 1-1-1
4. 受入研究者
 所 属：筑波大学大学院 人間総合科学研究科
 職 名：講師
 氏 名：木澤 義之
5. 支援活動

① 概要

平成 23 年 4 月 1 日より上記 4 の受入研究者の下において「緩和医療に携わる医療従事者の育成に関する研究」課題に関し、特に緩和医療に携わる看護師の育成に関する研究の一環として行われた End-of-Life Nursing Education Consortium Japan (ELNEC-J) コアカリキュラム看護師教育プログラムの評価に関して研究支援を行った。

② 内容

➤ ELNEC-J コアカリキュラム看護師教育プログラムの評価指標の開発

緩和医療に携わる看護師を育成するための教育プログラムとして、ELNEC-J コアカリキュラム看護師教育プログラム（以下：ELNEC-J プログラム）がある。このプログラムは、昨年度本研究班で改訂した「ELNEC-J コアカリキュラム指導者用ガイド 2011（以下：ガイド）」に基づいて行う教育プログラムで、10 モジュール（「モジュール 1：エンド・オブ・ライフ・ケアにおける看護」「モジュール 2：痛みのマネジメント」「モジュール 3：症状マネジメント」「モジュール 4：エンド・オブ・ライフ・ケアにおける倫理的問題」「モジュール 5：エンド・オブ・ライフ・ケアにおける文化への配慮」「モジュール 6：コミュニケーション—患者の意思決定を支えるために—」「モジュール 7：喪失・悲嘆・死別」「モジュール 8：臨死期のケア」「モジュール 9：高齢者のエンド・オブ・ライフ・ケア」「モジュール 10：質の高いエンド・オブ・ライフ・ケアの達成」）から構成される。本年度は、

この ELNEC-J プログラムの効果を評価するための調査票を開発することを目的に取り組んだ。

まず、ガイドの内容に準じた予備調査項目を作成した。モジュール 1～9 については、各 20 問の知識を問う調査項目とし、モジュール 10 については、態度に関する調査項目として、「質の高いエンド・オブ・ライフ・ケアの達成に対する意欲」「エンド・オブ・ライフ・ケアの質を向上させるための取り組みに対する理解」「エンド・オブ・ライフ・ケアの質を向上させるための取り組みの実践に対する自信」「質の高いエンド・オブ・ライフ・ケアを提供することに対する自信」「現在提供しているエンド・オブ・ライフ・ケアに対する満足感」について合計 26 項目を作成した。調査項目の作成に際して、ガイドの改訂メンバーや研究班メンバーの医師に内容の妥当性を確認しながら進め、がん看護に携わる看護師を対象に予備調査を 2 回実施した（1 回目：13 名、2 回目：21 名）。そして、その結果を踏まえて再修正を行い、内容を洗練し項目を確定した。

そして、上記のように作成した予備調査項目を用いて、研究協力が得られた全国の 10 施設でがん看護に携わる看護師 1,745 名を対象に、自記式質問紙調査を行った。調査方法は、各施設の研究協力者より対象者に調査用紙を配布していただき、施設内または郵送にて回収した。さらに、初回調査の協力が得られた対象者の中で、同意が得られた 200 名を対象に、信頼性を確認するための再調査を実施した。回答形式は、モジュール 1～9 の知識に関する項目については、「正しい」「間違っている」「わからない」の 3 つの選択肢とし、モジュール 10 の態度に関する項目については、「とてもそう思う」～「全くそう思わない」の 5 段階評価とした。その他、対象者の背景因子に関する項目として、年齢、臨床経験年数、がん患者のケア経験、臨死期の患者のケア経験、教育歴などの項目も含めた。なお、調査に際しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の審査を受け、倫理的配慮に十分努めた。

➤ ELNEC-J コアカリキュラム看護師教育プログラムの有用性の評価

ELNEC-J プログラムの有用性について評価するため、中部地方で開催された 2 日間の ELNEC-J プログラムに自発的に応募し、モジュール 1～10 のすべてのモジュールを受講した看護師 56 名を対象に、自記式質問紙調査を行った。調査項目は、研究者間で話し合い、ELNEC-J プログラムの各モジュール内容のわかりやすさ、興味深さ、臨床実践における有用性、プログラムの良かった点・改善点とした。回答形式は、「大変そう思う」～「全くそう思わない」の 5 段階評価とし、臨床実践において具体的に役立つ点や ELNEC-J プログラムの良かった点・改善点、研修会全体に関する意見については自由記載とした。調査方法は、ELNEC-J プログラムの研修会の冒頭で受講者に調査趣意書および調査用紙を配布し、2 日目のプログラム終了後に留め置き法にて回収した。なお、調査に際しては、倫理的配慮に十分

努めたうえで実施した。

③ 成果

▶ ELNEC-J コアカリキュラム看護師教育プログラムの評価表の開発について

ELNEC-J プログラムの評価指標の開発においては、予備調査項目の作成、研究協力者および研究協力施設のリクルート・調整、調査用紙の作成および配布・回収、データの集計・分析の支援を行った。

初回調査の回収数は、778名（45%）で、有効回答数は762名（44%）であった。再調査の有効回答数は、122名（61%）であった。

本調査では解析するうえで必要な対象者数を確保することができ、現在解析を進めているところである。知識に関する項目では、各モジュール20項目から10項目に絞るため、項目反応理論および信頼性の検証を実施している。また、態度に関する項目では、探索的因子分析や信頼性の検証等を実施し、10～20問程度に絞り、信頼性・妥当性が確保された調査項目を確定していくこととなっている。今年度末には、すべての評価項目が確定し、次年度より実際に評価表として使用できる予定である。

▶ ELNEC-J コアカリキュラム看護師教育プログラムの有用性の評価について

ELNEC-J プログラムの有用性の評価においては、調査用紙の作成、および集計・分析の支援を行った。

回収数は56名で、回収率は100%であった。平均年齢は38.46歳（SD:9.63）、臨床経験年数は平均14.65年（SD:8.77）で、全員女性であった。所属は、36名（64.3%）ががん診療連携拠点病院、12名（21.4%）が訪問看護ステーション、8名（14.3%）がそれ以外の病院であった。

各モジュール内容のわかりやすさに関する評価は、どのモジュールにおいても80%以上が「5. 大変そう思う」「4. そう思う」と回答しており、全体的に高い傾向が見られた。全体を通しては、「エンド・オブ・ライフ・ケアの重要性が理解できたか」という質問に対して、受講者の57.4%が「5. 大変そう思う」、38.9%が「4. そう思う」と回答していた。また、「臨床実践に役立ったか」という質問に対しては、受講者の70.9%が「5. 大変そう思う」、25.5%が「4. そう思う」と回答し、受講者の多くは臨床実践に対する有用性を認識していた。具体的には、日々の看護実践を振り返る機会となり、必要なケアに気付くことができたという意見や学んだことを明日からの実践に具体的につなげやすいという意見等が聞かれた。また、講義とグループワークを組み合わせることで、多くの受講者はより能動的にプログラムに参加し、学んだことを自己の臨床実践に結びつけて捉え、考えを深めていた。一方、改善が必要な点については、グループワークの時間を

もっと増やしほしいという意見やもっとモジュール内容の説明を聞きたかったという意見等時間配分に関する意見が最も多かった。今後は、受講者のニーズに合わせ、プログラムの進め方や構成について、全国に普及しやすく、より有効な方法を検討していく必要があると考えられる。

④ 受入研究者の評価

新幡智子さんは本研究班において、緩和医療に携わる看護師の育成に関する研究を中心に関わった。当該研究では、ELNEC-J プログラムの教育効果の評価を実施しており、多人数に及ぶ関係者への連絡・対応、資料の収集や確認、研究協力者との会議の準備・運営の補助、調査用紙の作成、データ管理、統計処理を担当した。さらに研究班会議の事務作業も担当した。これらは研究班の研究的側面、実務的側面から非常に重要な役割である。勤務内容は研究班の遂行に欠かせないものであり、その貢献は多大である。職務に関しては正確かつ丁寧であり、研究班の順調な遂行に貢献したと考えている。特に、ELNEC-J プログラムの教育効果に関する評価指標の開発においては、綿密な準備と正確な仕事内容で、研究の遂行に著しく貢献した。来年度以降も可能であれば受け入れを継続させていただきたいと考えている。

受入研究者 木澤 義之

がん患者に対する緩和ケアの提供体制を踏まえた在宅療養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

1. 研究支援者氏名 村杉るみ子
2. 研究支援期間
 平成 23 年 4 月 1 日～平成 24 年 3 月 31 日
3. 受入機関
 名 称：千葉県がんセンター
 所在地：千葉県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・医療局・緩和医療科
 職 名：緩和医療科部長
 氏 名：渡辺 敏
5. 支援活動

①概要

平成 23 年 4 月 1 日より昨年引き続き、上記 4 の受入研究者の下においてがん患者に対する緩和ケアの提供体制を踏まえた在宅療養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課題に関し、特に在宅緩和ケアの相談員向けの研修プログラム作成などを視野においた研究の分野に関する研究支援を行った。

②内容

千葉県がんセンター内にある患者相談支援センターは、患者さんやご家族、その他すべての人のがんに関する相談窓口となっている。看護師、ピアカウンセラーおよびソーシャルワーカーが面談や電話による個別相談に応じており、がんに関する知識や情報の提供、療養生活上の問題への対応、疑問や不安などについてお話を聞き一緒に考えている。その中で、相談内容（当院情報、診療、医療費、地域の医療機関との連携など、さらに相談内容を詳細にいくつかの分類に分けて記入）などを記入シートに記載する（表 1-1、表 1-2）。その記載内容をパソコンに入力し、データ解析を行う（図 1）。解析結果から、より良い患者支援ができるよう検討を行う。これら一連の研究に関し支援を行った。

図1 患者相談からデータ集計までの流れ

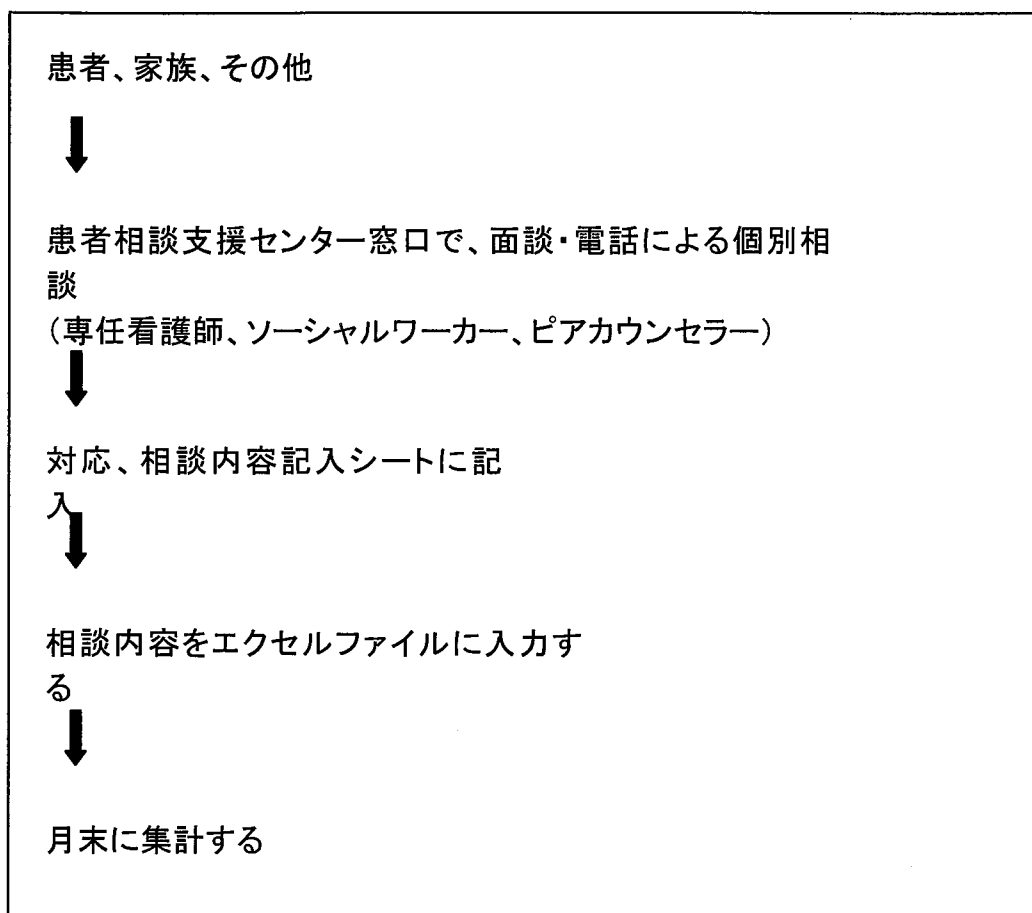


表 1-1

No _____

患者相談支援センター

権利擁護

相談内容記入シート

秘

記載者 _____

受付 22年 月 日 () 時 分 看護師 MSW ピア

1. 相談形式	1. 対面相談 2. 電話相談	相談時間: _____ 分
2. 依頼経路	1. 医師 2. 病棟看護師 3. 外来看護師 8. その他 () 4. なし	
3. 相談者	氏名: _____	1. 男 2. 女 <input type="checkbox"/> 2 回目以上
立場	1. 患者本人 2. 家族・親戚 () 3. 友人・知人 4. 一般 5. 医療関係者 6. その他 () 9. 不明	
4. 患者情報	氏名: _____	生年月日: _____ 年 月 日
	住所: _____	連絡先: _____
		診療科: _____ 主治医: _____
通院状況	1. 入院中 2. 通院中 3. 他施設入院中 4. 他施設通院中 5. 受診なし 9. 不明	
がんの状況	1. 確定診断前 2. 初発 3. 再発・転移 4. ターミナル 5. 死亡 9. 不明	
治療状況	1. 治療前 2. 治療中 3. 治療後・経過観察 4. 緩和ケア 5. 死亡 9. 不明	
がんの種類	1. 脳 2. 頭頸 3. 食道 4. 胃 5. 大腸 6. 肝・胆 7. 肺 8. 肺・縦隔 9. 乳腺 10. 子宮 11. 卵巣 12. 前立腺・精巣 13. 腎・尿管・膀胱 14. 甲状腺・副腎 15. リンパ・血液 16. 骨 17. 皮膚 18. 中皮腫 19. 肉腫・腫瘍・後腹膜 20. 原発不明 21. その他 () 9. 不明	
詳細		
5. 相談分類	1) 病態・標準的治療・予防・早期発見等に関する一般的情報提供 <input type="checkbox"/> がんの治療 <input type="checkbox"/> がんの検査 <input type="checkbox"/> 症状・副作用・後遺症	
	2) 診療機能・待ち時間・専門分野・経路等地域の医療機関・医療従事者の情報提供 <input type="checkbox"/> 治療実績 <input type="checkbox"/> 受診方法・入院 <input type="checkbox"/> 転院 <input type="checkbox"/> 医療機関の紹介 <input type="checkbox"/> 予防・検診 <input type="checkbox"/> 在宅医療 <input type="checkbox"/> 緩和施設 <input type="checkbox"/> 特殊治療・外来	
	3) セカンドオピニオンについて <input type="checkbox"/> セカンドオピニオンの説明等 <input type="checkbox"/> 当院情報 <input type="checkbox"/> 他施設情報	
	4) がん患者の療養上の相談 <input type="checkbox"/> 症状・副作用・後遺症への対応 <input type="checkbox"/> 日常生活 (食事・服薬・運動等) <input type="checkbox"/> 介護・看護・養育 <input type="checkbox"/> 社会生活 (仕事・就労・学業等) <input type="checkbox"/> 医療費 <input type="checkbox"/> 補完代替療法 <input type="checkbox"/> 不安など <input type="checkbox"/> 告知・IC <input type="checkbox"/> 価値観・生き方・セクシュアリティ <input type="checkbox"/> 医療者・医療機関との関係 <input type="checkbox"/> 患者・家族間との関係 <input type="checkbox"/> 友人・知人との関係 <input type="checkbox"/> 経済面 <input type="checkbox"/> 福祉・制度 <input type="checkbox"/> その他 ()	
	5) 地域の医療機関・医療従事者等における連携協力体制の事例に関する情報提供 <input type="checkbox"/>	
	6) アスベストによる肺がん及び中皮腫に関する医療相談 <input type="checkbox"/>	
	7) その他相談支援に関すること <input type="checkbox"/> 患者会・家族会 (ピア情報) <input type="checkbox"/> 近況報告 <input type="checkbox"/> 遺族ケア <input type="checkbox"/> その他 ()	
6. 対応	1. 傾聴・語り の促進 2. 助言・提案 3. 情報提供 4. 説明 5. 他部門連携 6. 他施設連携 7. その他 ()	

秘

表 1-2

患者相談支援センター

秘

患者氏名				ID:	
保険区分	<input type="checkbox"/> 本人	区分	<input type="checkbox"/> 政府管掌 <input type="checkbox"/> 共済 <input type="checkbox"/> 組合 <input type="checkbox"/> 国保 <input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 寿 <input type="checkbox"/> 生保		
	<input type="checkbox"/> 家族				
	介護保険		<input type="checkbox"/> 要支援1・2	<input type="checkbox"/> 身障者手帳	<input type="checkbox"/> 特定疾患 <input type="checkbox"/> その他
			<input type="checkbox"/> 要介護		
紹介元病院名					
家族状況	連絡先氏名		TEL	その他特記事項	
	続柄 ()				
	続柄 ()				
	続柄 ()				
	続柄 ()				
<input type="checkbox"/> 医療費 <input type="checkbox"/> 高額療養費 <input type="checkbox"/> 生活保護 <input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 介護保険 <input type="checkbox"/> 身体障害者手帳 <input type="checkbox"/> 特定疾患 <input type="checkbox"/> その他					
日付	相談内容				

③成果

患者相談支援センターの窓口は平日、毎日開いており、相談内容は随時パソコンにエクセルの形で入力している。一日の平均相談件数は22.9件あり、その情報のパソコン入力を行った。また、入力したデータをもとに対応者(図2)、相談形式(図3)、対応時間(図4)、相談者の属性(図5)、相談内容(図6)などを月毎に集計した。昨年に引き続き、その情報をもとに、同時期の千葉県在宅緩和支援センターの相談業務との比較を行うための基礎データベースの作成を行った。

図 2

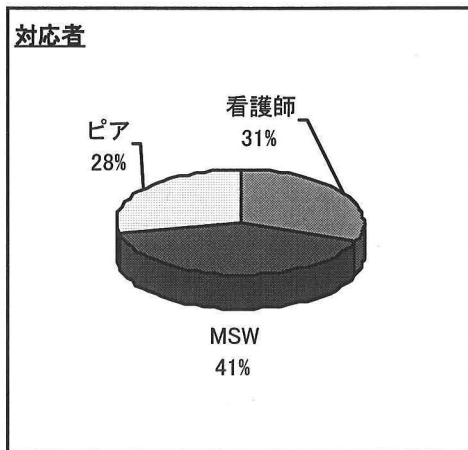


図 3

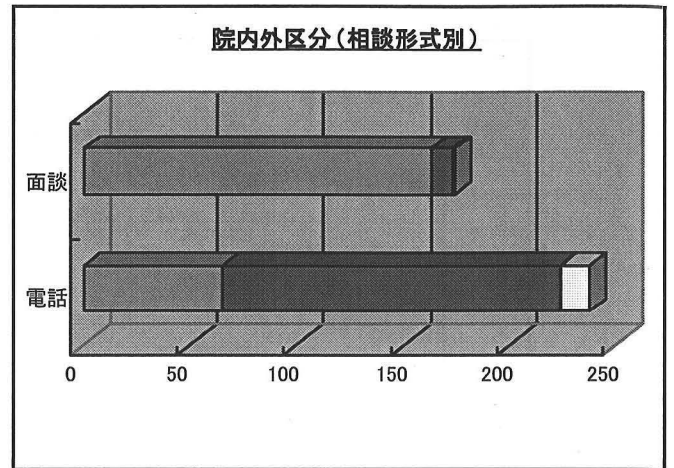


図 4

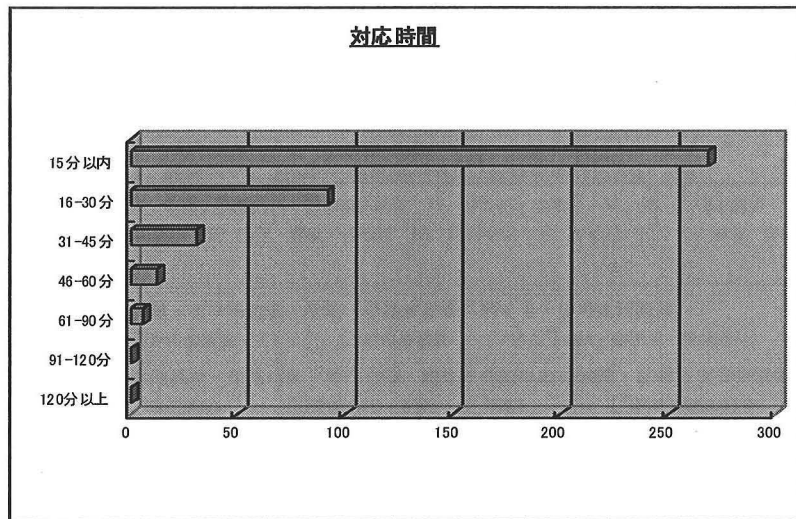


図 5

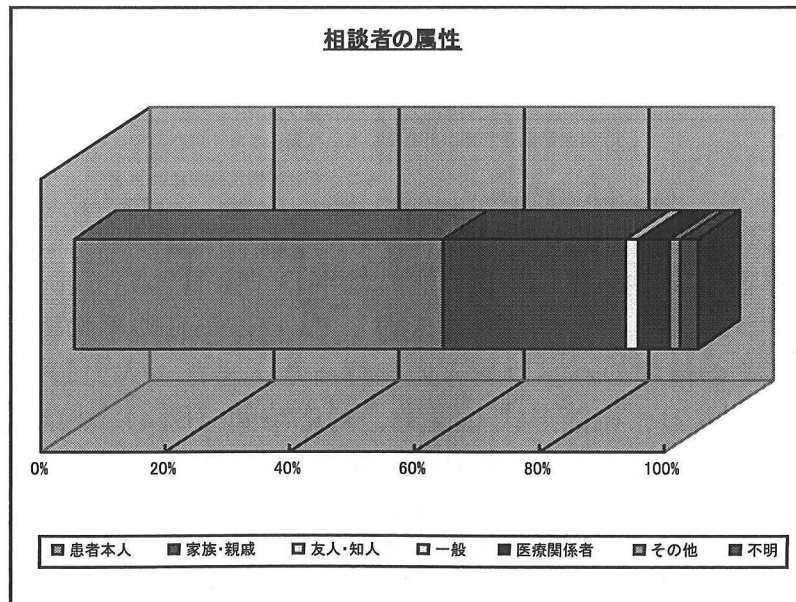
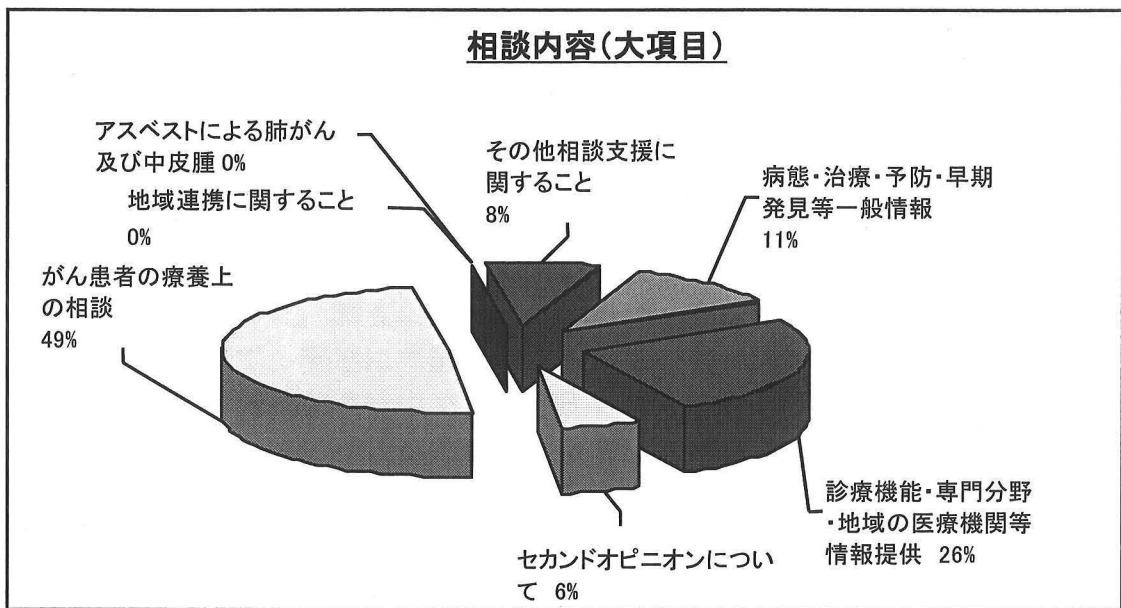


図 6



④受入研究者の評価

研究支援者村杉るみ子は、患者相談支援センターに相談に来られた方の相談内容を記入シートからパソコンに入力しデータ解析の支援を行った。今年度は、約5,200件以上の相談があり、この入力データは解析の基本となるため正確性を求められるが、非常に丁寧かつ迅速に仕事をこなしていた。この研究課題を遂行するにあたり不可欠な人材である。

受入研究者 渡辺 敏

がん対策に資するがん患者の療養生活の質の 評価方法の確立に関する研究

1. 研究支援者氏名 清水 恵
2. 研究支援期間
平成 23 年 4 月 1 日～平成 24 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 2-1
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：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対策に資するがん患者の療養生活の質の評価方法の確立に関する研究課題に関し、研究支援を開始した。

②内容

研究に着手後、主任研究者の主催する研究班会議の日程調整、各分担研究者との連絡、資料の作成を行った。また、本研究班の研究支援者として他研究班の班会議へ出席し、本研究班に関する報告や研究遂行のための情報収集を行った。

また、本研究班の主研究である、受療行動調査を利用したわが国のがん患者の療養生活の質の評価に関する研究について、以下の支援を行った。

3 年に 1 度実施される全国の医療施設を利用する患者に対し実施される政府統計である受療行動調査をがん患者の療養生活の質の評価に利用できる可能性の検討のために、受療行動調査の 14、17、20 年度分のデータを目的外利用申請により入手し、解析を行い、受療行動調査のデータ構造や対象者などについての検討を行った。

また、23 年度 10 月に実施された受療行動調査の際には、実際の受療行動調査がどのように行われているかを把握するため、実施対象施設 12 施設へ現地見学の依頼をし、承諾の得られた 3 施設へ赴き、受療行動調査の実

施状況の調査見学を行った。また、見学承諾が得られなかった施設へは、実施後のアンケート調査を依頼し、詳細な受療行動調査実施状況について情報収集を行った。

受療行動調査における療養生活の質の評価に関連する質問項目について、がん患者の療養生活の質を評価するために真に妥当性・信頼性のある項目かどうかの検討のために、国立がん研究センター東病院の入院・外来患者を対象として質問紙調査を計画した。本年度は外来通院患者を対象に、「療養生活についての質問票に関する研究」質問紙調査を実施し、受療行動調査におけるがん患者の療養生活の質の評価に関する質問項目の妥当性を検証することとした。調査に際しては、計画、調査票の作成だけでなく、調査責任者として、現地にて調査の実施、調査員のマネジメントを行った。調査は3月5日現在進行中である。

受療行動調査におけるがん患者の療養生活の質の評価に関する質問項目について、より詳細な検討を実施するために、インターネットによるモニター調査が計画され、質問項目や内容について主任研究者と共に話し合いをし、調査票の洗練を行った。

③成果

本研究班の班会議の日程調整や資料作成を行い、2回開催された班会議が円滑かつ有意義に進行できた。

本研究班の研究支援者として、他研究班の班会議に出席することにより、今後の研究の遂行に有用な情報を収集することができた。

受療行動調査の14、17、20年度分のデータの解析・検討により、受療行動調査の対象施設が全国の医療施設について代表性があること、受療行動調査の対象となるがん患者が、年齢や癌腫などにおいてわが国のがん患者についての代表性のある対象であることが示唆された。また、調査項目には、心身の状態、医療への満足度などががん患者の療養生活の質を評価しうる項目が含まれることが考えられた。受療行動調査と同時に実施される病院調査や患者調査により、受療行動調査の対象となるがん患者について、地域別、施設種別の解析などのより詳細な分析・検討が可能であることも示唆された。

23年度受療行動調査の実施3施設への現地見学により、受療行動調査の全体的な流れや、調査票配布の状況を調査し、受療行動調査が各施設でしっかりと計画的に実施されていることが把握できた。また、受療行動調査実施後アンケートは5施設から回答があり、特に受療行動調査のうちの入院患者調査について、各施設の実施の詳細な情報を収集することができた。

国立がん研究センター東病院で実施する「療養生活についての質問票に関する研究」は、本調査に先がけ、2月～3月にかけて精神腫瘍科/緩和医療科外来で、パイロット調査を実施し、調査の実施可能性が示唆された。パイロット調査を踏まえ、調査マニュアルの検討、修正、調整を行い、本調

査をより円滑かつ洗練されたものとする準備を整えることができた。本調査は3月初旬に開始し、計250人の外来通院患者からの回答を収集する予定である。この調査で予測される成果は、受療行動調査におけるがん患者の療養生活の質の評価に関する質問項目が、妥当性・信頼性のある項目であることが示唆されることである。

また、受療行動調査におけるがん患者の療養生活の質の評価に関する質問項目について、3月中にモニター調査を実施することにより、より詳細に各質問に対しての回答の解釈可能性や説明が可能となる予定である。

④受入研究者の評価

研究支援者である清水恵は、班会議の連絡調整などの事務的業務だけでなく、研究に関して研究協力者らと相談や意見を交わすことにより、より質の高い研究が実施できるように貢献をしている。特に、主研究の一部である「療養生活についての質問票に関する研究」では、計画から調査実施までを担当し、主体的に取り組んでおり、本研究において大きな役割を担っている。この調査により、わが国のがん患者の療養生活を評価する方法の確立をするうえでの大きな成果が得られると考えられ、そのためには清水恵が不可欠な存在となっている。また、来年度は、国立がん研究センター東病院の入院患者に対して同様の調査を実施する計画があり、その際にも清水恵が大きな役割を果たすと考えられる。

受入研究者 宮下 光令

化学療法先行治療を進行卵巣がんの 標準治療とするための研究

1. 研究支援者氏名 富田 英津子
2. 研究支援期間
平成 23 年 7 月 1 日～平成 24 年 3 月 31 日
3. 受入機関
名称：東北大学大学院医学系研究科
所在地：宮城県仙台市青葉区星陵町 1 - 1
4. 受入研究者
所属：東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野
職名：教授
氏名：八重樫 伸生

5. 支援活動

① 概要

「化学療法先行治療を進行卵巣がんの標準治療とするための研究」に関し、特に「プラチナ製剤、タキサン製剤で治療既往がある再発卵巣がん患者に対して、イリノテカンと経口エトポシド併用療法の有効性と安全性をみる臨床研究」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、再発卵巣がん患者のリクルートや臨床データの管理、膨大なデータの整理のためには、それに専念する研究支援者が必須となった。今回申請した富田は、臨床データの収集や整理、CRC がリクルートする患者の選別の補助、調査票の打ち込み、データクリーニング、カルテ整理など、分担研究遂行に必須となる雑務の補助を担当した。また得られた膨大なデータの保管・整理と解析も担当した。

② 成果

本試験のインフォームド・コンセントに同意し、評価可能病変を持った再発卵巣がん患者、計 42 人をリクルートし登録した。平均年齢は 56 歳と 59 歳、漿液性腺癌が 77.4%と 81.8%であった。イリノテカンは第 1 日目、第 15 日目に、60mg/m² を点滴投与した。エトポシドは第 1 日目から第 21 日目まで毎日、50mg/body を経口投与した。上記の組み合わせで、1 サイク

ル28日とした。抗腫瘍効果、有害事象、無増悪生存率、全生存率を、評価項目とした。抗腫瘍効果は、RECISTと血清CA125による判定基準を用いた。有害事象は、NCI-CTC (version 3.0)を用いた。研究支援者の富田は上記の治療スケジュールの管理、リクルート、データ整理などを担当し、効果や安全性の判定の補助、安全な臨床試験の遂行の補助を行った。

試験結果としては、プラチナ抵抗性群31例、プラチナ感受性群11例であった。部分奏効が21例、不変が14例、増悪が7例であった。奏効率は50%、臨床的有効(部分有効+不変)が83.3%であった。プラチナ抵抗性群は部分奏効13例(41.9%)、不変11例(35.5%)、増悪7例(22.6%)、プラチナ感受性群、部分奏効8例(72.7%)、不変3例(27.3%)、増悪0例(0%)であった。グレード3以上の有害事象は、白血球減少(50%)、好中球減少(52.4%)、血小板減少(2.4%)、貧血(21.4%)であり、発熱性好中球減少は3例(7.1%)に認めたがコントロール可能であった。グレード3以上の非血液毒性は、倦怠感(11.9%)、嘔吐(7.1%)、下痢(4.8%)であった。1例(2.4%)に急性白血病の発症を認めた。研究支援者の富田は上記臨床データの収集、有害事象収集の補助、データの打ち込み、カルテ整理などを担当した。

④ 受入研究者の評価

研究支援者の富田は、採用以来、毎日非常に正確にかつ迅速に仕事をこなし、本研究でわれわれが成果を出すことに大きく貢献した。

受入研究者 八重樫 伸生

バーチャルスライドシステムを用いた がんの病理診断支援のあり方に関する研究

1. 研究支援者氏名 鈴木 雄太
2. 研究支援期間
 平成 23 年 8 月 1 日～平成 24 年 3 月 31 日
3. 受入機関
 名 称：北海道大学病院
 所在地：北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目
4. 受入研究者
 所 属：北海道大学病院病理部
 職 名：教授
 氏 名：松野 吉宏

5. 支援活動

①概要

バーチャルスライドシステム（VS）を用いたがんの病理診断支援のあり方に関する研究課題に関し、特に画像解析の分野に関する研究支援を行った。

②内容

VS をベースとした画像解析を臨床導入するうえで不可欠となる解析精度、遠隔地からの VS データの画像解析支援に対応するための大容量データの送受信に関する検討等を実施した。基本的な業務内容は、北海道大学病院において外科切除により得られた乳癌組織を対象に Ki-67 の免疫染色をし、VS システム (Hamamatsu Nano Zoomer 2.0HT) 画像解析システム (Difiniens Tissue Studio) を用いて Ki-67 labeling index を計測した。標本を VS 化するにあたっては、倍率は対物レンズ 20 倍とし、腫瘍領域にフォーカスを合わせ、画像解析に使用した。画像解析の手順としては、まず腫瘍領域を選択し、認識させるヘマトキシリン陽性核および免疫染色陽性核の threshold、核の大きさ、核型などに関して条件を設定し、解析した。各項目の設定値はすべての標本に対して同じ値を適用して解析を行った。

③成果

1. 手術検体を用いた Ki-67 index の画像解析

VS ならびに画像解析実用化のフィージビリティを検討するため、乳癌手術検体 48 症例に関して画像解析の試験導入を行った。抗体には Dako 社の Ki-67 抗体を用い、解析ソフトの設定値は予め Ki-67 解析用の解析アルゴリズムを作成し、すべての検体に関して適用した。その結果、Ki-67 index は 0.2%~81.0% (平均値 18.9%)、総解析細胞数は 199~2896 個 (平均値 1367 個) であった。しかし、ほとんどの検体の細胞のカウントに関しては、同様の解析アルゴリズムで良好であったものの、一部の症例において、非解析対象である間質細胞をカウントしているものもあり、その Ki-67 index の精度に関して今後改善が必要と思われた。

2. VS システムによる画像解析の精度の検討

上記改善を行うため、実際に画像解析を行った症例について、目視判定での Ki-67 index の計測をし、比較を行った。その結果一部の症例について、細胞数、index に大きな差が認められた。充実性に増殖した腫瘍部位と間質が分かれている症例では、細胞数、index とともに画像解析結果がより高い数値であった。この原因としては、先に述べたように画像解析システムが腫瘍以外の間質成分を多く認識しているためである。また、Ki-67 陽性に染まっているリンパ球なども陽性細胞としてカウントされているものと考えられた。またリンパ球主体で腫瘍細胞が非常に少ない例では、画像解析では目視判定に比べて細胞数は非常に多く、陽性率は低値を示した。この原因としては画像解析システムがリンパ球のほとんどを腫瘍細胞として認識しているためであった。さまざまな改善の結果、認識させる細胞および除外する細胞を学習させることにより、解析精度が改善した。

3. 画像解析の施設間差についての検討

Ki-67 index による細胞増殖活性の定量評価において、施設間の染色プロトコールが標準化されていないこと、判定が病理医の目視で行われ、また評価基準が一定でないことから、施設間差が大きいことが知られているが、これまでこれを客観的に評価する手段がなかった。そこで本システムの外部精度評価への応用を試み、その有用性を検討した。方法は北海道大学病院にて作製した TMA 標本 (乳癌 6 コア、GIST 6 コア、脳腫瘍組織 6 コアの計 18 コア) を北海道内 35 施設に送付し、施設ごとの染色プロトコールにて Ki-67 染色を行った後に VS 化し、画像解

析システムにて、同一の解析アルゴリズムを用いて解析を行った。その結果、多くの施設では Ki-67 index に大きな差は見られなかったが、一部において Ki-67 index に数十%もの施設間差が見られた。この原因のひとつとしては免疫染色とは直接関係のないヘマトキシリンによる核染色の濃淡が大きく影響することが判明した。以上のことから外部精度評価への利用に際しては、少なくとも核染色の色調の統一化が重要となることが明らかとなった。

4. 遠隔地間での VS データの送受信についての検討

VS データは容量が大きく、取り込み倍率を対物レンズ 40 倍といった強拡大に設定すると、1 スライドあたり 1GB を超えてしまい非常に大容量となってしまふ。そのため、通常のネットワークでの VS 画像の送受信には多大な時間を要してしまう。そこで、データの送受信の高速化を目指すため、道外にデータセンターを設置し、Aspera 社の FASP 技術を用いて、札幌医科大学からデータセンターへデータを送信後、そのデータを北海道大学病院にて受信するという実証実験を行った。その結果、1.5GB の VS の送受信に計 4 分 30 秒と、非常に短時間での大容量データのやりとりが可能となった。しかし一方で、多施設間でデータの送受信を可能にするためには、データセンターの設置に多大な費用がかかるという問題点が残った。

(成果の総括)

標本のバーチャルスライド化により、遠隔地間での標本のやり取りが簡便にできるようになり、病理医間または臨床検査技師間での意見交換、近年深刻化している地方の「ひとり病理医」への診療支援などに非常に有用である。また個別化医療に伴う病理診断の高度化により、分子診断の定量化が求められるようになり、従来の目視判定では診断業務の対応が質的にも量的にも困難となっている。こうしたなか VS・画像解析システムは、近年その開発が進み、重要な病理診断モダリティとなりつつある一方、臨床導入を行うにあたっての基盤データの整備が未だ十分ではなかった。本研究はこれに資するものと位置づけ、研究支援を行った。本研究ではそれらシステムの有用性と併せ、目視判定との解離、施設横断的に用いる場合の染色条件の統一化、VS データの送受信に要する費用などいくつかの課題も明らかとなった。今後さらに検討を重ねることにより、本システムの利用が可能となり病理医の定量評価における負担を大幅に軽減させ、より精度の高い解析が可能になるとともに、地方医療へ大きく貢献できるのではない

かと考えられる。

④受入研究者の評価

同支援員の上記研究支援内容は、我々の研究課題を達成するにあたって、意義のある有用な検討であった。したがって、研究支援員として、我々の研究に大きく貢献したと思われる。

受入研究者 松野 吉宏

平成23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