

委員を中心にブラッシュアップし、当該学会の承認を得て完成してゆくものである。大腸がん、泌尿器がん、膵臓がん、皮膚悪性腫瘍の4領域において完成し、日本癌治療学会学会誌 (IJCO) の Supplement として2004年8月公表した。今後さらに他領域を完成し、公表してゆく予定である。

なお、日本胃癌学会では胃癌治療ガイドラインを2004年4月に医師用を、同12月に一般用(患者用)2月に一般用(患者用)を作成したが、当分担研究者はそのまとめ役を担った。一般用(患者用)2月に一般用(患者用)の作成はインフォームドコンセントにとって大変有用であった。

D. 考察

今日の診療において、学会として示す診療ガイドラインは診療の均てん化において非常に大切なものであり、各学会が、日本癌治療学会の呼びかけに賛同し、作成作業に入ったことは日本のがん医療において一つの大きな進歩である。しかし、これが実際の診療において利用されなければ意味が無い。日本胃癌学会の胃がん治療ガイドラインは医師用と一般用が作成され、施設アンケート調査の結果では、回答の95.2%がガイドラインを利用していることが分かった。今後、各領域において一般用(患者用)のガイドラインについても検討が必要であると考えらる。

E. 結論

日本癌治療学会は臨床腫瘍医が治療内容を患者に提示する際に必要な情報を提供する目的で「がんの診療ガイドライン」を作成する。そのため各関連学会に呼びかけ、その組織体制としての委員会を立ち上げ、作成作業に入った。がん診療ガイドラインの薬物療法の標準治療として位置づけられる抗がん剤適正使用ガイドラインから公表を開始した。

F. 研究発表

1. Takahashi, T., Sasaki, T., et al.
Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for patients with unresectable pancreatic cancer. *Pancreas*, 28: 65-69, 2004.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

臨床腫瘍学講座におけるがん治療の効率的均てん化に関する研究

分担研究者 福岡正博 近畿大学医学部教授

研究要旨： 大学医学部の卒前教育において臨床腫瘍学を系統的に取り上げることを試みた。テュートリアル教育の臨床総論のなかに2週間の臨床腫瘍コースを組み入れた。内容は週1例の事例をとりあげ、事例を通じて化学療法の基本、抗がん剤の種類、毒性とその対策、がん患者とのコミュニケーション、緩和医療について学ばせた。さらに、悪性腫瘍の疫学、分子生物学、病理、臨床薬理、外科治療、放射線治療の基本的知識、各種腫瘍の標準治療を講義として加えた。成果を総括討論として発表させ、週末にはテュートリアル学習および講義の内容について試験した。テュートリアル学習、総括討論、週末試験とも満足できる結果であった。卒前教育において臨床腫瘍学を系統的に教育することは、がん医療の質の向上、均てん化にとって極めて重要であると考えた。

A. 研究目的

がん臨床の研究を効果的に推進するには卒前、卒後の教育が重要である。本分担研究では大学医学部の卒前教育において臨床腫瘍学を確立することの意義、臨床腫瘍学の教育が如何にあるべきかを検討し、実践することを目的とした。

B. 研究方法

近畿大学医学部において行われているテュートリアル教育の中に「臨床腫瘍コース」を設定した。時期は3学年の臨床総論の中に組み込まれ1週間を1単位として2週間の枠がとれた。週2回（火、木）午前8時30分から60分のテュートリアルには、1つの事例をとりあげ、6人のグループで十分に討論し、自己学習からがんの診断から治療のあり方を徹底的に学習させた。平成16年度は、原発不明がんと小細胞肺癌の事例をとりあげ、これらの事例からがんの原発巣と転移巣の関連、化学療法と毒性、病名の告知と患者とのコミュニケーションについて学習させた。さらに、がんの疫学、生物学、病理、がん化学療法の基本、放射線治療、外科治療の基本知識、抗がん剤の薬物動態、臨床試験とEBM、がん治療における倫理的問題、インフォームドコンセント、緩和医療、そして各論としては各種臓器がんの標準治療に関する講義を加えた。最後に、テュートリアルで学習したことの総括を行い、週末には1週間の学習内容を試験し総合評価した。テュートリアルの総括では模擬患者を用いてコミュニケーションスキルを実践した。

C. 研究結果

テュートリアルでの学習では、各グループとも企画どおりの討論を行うことができた。総括では、各グループのまとめを報告させたが、所定の効果を得ることができたと考えている。テュートリアル学習の出席

およびテュータの評価で成績不良者は2名あった。週末試験は、テュートリアル学習の内容だけでなく、全体の講義内容からも出題した。かなり専門的な問題も含まれたが、学生101名の平均点は70.8点で60点以下の不合格者に対しては再試験を実施し、最終的には1名を不合格とした。

D. 考察

わが国においては医学生の卒前教育に臨床腫瘍学を系統的に教育する方向は示されておらず、各臓器疾患の一つとして教育されてきた。そのため悪性腫瘍患者をトータルにとらえた医療がなされていないことが問題とされている。我々は医学生のテュートリアル教育のなかに臨床腫瘍コースを組み入れ、悪性腫瘍の疫学、生物学、標準的治療から緩和医療まで臨床腫瘍学をトータルに学習させるようにした。学生には、悪性腫瘍の位置づけ、生物学的、臨床的特徴、治療の選択基準、EBM内容のに基づいた治療、そしてがん患者とのコミュニケーション、緩和医療の重要性まで学ばせることが出来た。このような教育はわが国では恐らく最初と思われる。臨床腫瘍学（腫瘍内科学）を教育する部門を全国の大学に広めていくことが重要である。その結果、わが国の“がん医療”の質の向上、均てん化が図られるものと思われる。

E. 結論

医学部のテュートリアル教育において臨床腫瘍学を系統的に教育することを試みた。悪性腫瘍を一つのカテゴリーとしてとらえ、その生物学的、臨床的特徴を把握して治療に当たること、EBMに基づいた治療の必要性、緩和医療の重要性を学ばせることが出来た。がん医療の質の向上、均てん化を図るためには、かかる臨床腫瘍学の卒前教育を全国に拡大することが重要である。

F. 研究発表

1. Yamamoto, N., Fukuoka, M., Negoro, S., Nakagawa, K., Saito, H., Matsui, K., Kawahara, M., Senba, H., Takada, Y., Kudoh, S., Nakano, T., Katakami, N., Sugiura, T., Hosoi, T., Ariyoshi, Y. for the West Japan Thoracic Oncology Group. Randomized phase II study of docetaxel/ cisplatin versus docetaxel/ irinotecan in advanced non-small cell lung cancer: a West Japan Thoracic Oncology Study (WJTOG9803). *Br J Cancer*. 90: 87-92, 2004
2. Kurata, T., Tamura, K., Kaneda, H., Nogami, T., Uejima, H., Asai, G., Nakagawa, K., Fukuoka, M. Effect of re-treatment with gefitinib ('Iressa', ZD1839) after acquisition of resistance. *Ann Oncol*. 15: 173-174, 2004.
3. Kurata, T., Tamura, K., Yamamoto, N., Nogami, T., Satoh, T., Kaneda, H., Nakagawa, K., Fukuoka, M. Combination phase I study of nedaplatin and gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: *Br J Cancer*. 90: 2092-2096, 2004.
4. Kaneda, H., Tamura, K., Kurata, T.,

1. 論文発表

- Uejima, H., Nakagawa, K., Fukuoka, M. Retrospective analysis of the predictive factors associated with the response and survival benefit of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 46: 247-254, 2004.
5. Herbst, RS., Fukuoka, M., Baselga, J. Timeline:Gefitinib-a novel targeted approach to treating cancer:*Nat Rev Cancer*. 4: 956-965, 2004.
6. Kakiuchi, S., Daigo, Y., Ishikawa, N., Furukawa, G., Tsunoda, T., Yano, S., Nakagawa, K., Tsuruo, T., Kohno, N., Fukuoka, M., Sone, S., Nakamura, Y. Prediction of sensitivity of advanced non-small cell lung cancers to gefitinib (Iressa, ZD1839). *Hum Mol Genet*. 13: 3029-3043, 2004.
7. Ohe, Y., Negoro, S., Matsui, K., Nakagawa, K., Sugiura, T., Takada, Y., Nishiwaki, Y., Yokota, S., Kawahara, M., Saijo, N., Fukuoka, M., Ariyoshi, Y. Phase I-II study of amrubicin and cisplatin in previously untreated patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 16: 430-6, 2005.

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

医師主導のがん臨床研究を戦略的に進める

「臨床研究を行うためのインフラストラクチャーの整備に関する研究」

分担研究者 竹内 正弘 北里大学大学院 薬学研究科 臨床統計部門 教授

研究協力者 高橋 史朗 北里大学大学院 薬学研究科 臨床統計部門 講師

野中 美和 社団法人 北里研究所 臨床薬理研究所

福谷 美紀 社団法人北里研究所 臨床薬理研究所

青谷 恵利子 社団法人北里研究所 臨床薬理研究所

研究要旨

平成 7 年 3 月 20 日に、「治験中に得られる安全性予報の取扱いについて」が通知された。これは、治験依頼者または主に治験を実施する者が、当該試験およびそれ以外で発生した緊急安全性情報を規制当局へ報告することを義務付けている。近年、実施可能となった医師主導型臨床試験では、この安全性情報の収集・報告に関する経験および基盤整備は十分とはいえない。そこで、「再発あるいは治療抵抗性のある c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対するイマチニブの第 II 相試験」における安全性情報の収集および報告に関する業務のデータを収集した。これにもとづき、安全性情報業務に関する効率化および基盤整備について検討した。

A. 研究目的

平成 15 年 7 月に施行された「医師主導の治験の実施の基準に関する省令」により、医師・医療機関主体の臨床研究の結果が、医薬品承認申請データのとして活用できるようになった。医師主導型治験では、(1)先端医療研究に基づく医薬品、(2)小児用医薬品や難病治療薬などの必要性が高い分野の医薬品、(3)国内未承認の海外医薬品など、医療的・社会的に必要性が高いが、市場性が低いような新薬の開発が期待されている。この基準に準拠した臨床研究を行うためには、(1)科学的な治験実施計画書などを作成できる医師を教育・配置、(2)薬剤師、看護師などの治験協力者の教育・配置、(3)臨床研究の質を向上するためのデータセンターの設立・拡充などの基盤整備が急務であった。現在、臨床研究を支援してきた JCOG, JACCRO, 社団法人北里研究所臨床

薬理研究所などのデータセンターの拡充により、プロトコルの立案, CRF の作成, CRF データのデータマネジメント業務に関しては、医師主導型臨床試験に対応可能な状況が整ってきた。

医師主導型臨床試験では、以上の業務のほかに緊急安全性情報に関する業務も必要となる。平成 7 年 3 月 20 日に通知された「治験中に得られる安全性情報の取扱いについて」において、(1)死亡または生命を脅かす予測できない副作用では、7 日以内のできるだけ早い時期に規制当局に電話またはファックス等で知らせ、可能な限り完全な報告書をさらに 8 日以内(計 15 日以内)の提出、(2)重篤で予測できない副作用のうち、死亡または生命を脅かすもの以外については、15 日以内のできるだけ早い時期に報告することが義務付けられている。報告は、当該臨床試験で発生した有

害事象だけでなく、海外で発生した有害事象もその対象となる。すなわち、膨大な有害事象の資料から適切かつ迅速な対応が求められている。

この緊急安全性情報に関する業務、特に当該試験以外で発生した安全性情報に関する業務は、いずれの組織においても、その経験および基盤は十分とはいえない。そこで本研究では、「再発あるいは治療抵抗性のある c-kit あるいは PDGRF 陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験」(以下、本試験と呼ぶことにする、)を実例とし、安全性情報業務に関する効率化および基盤整備について検討する。

B. 研究方法

製薬企業の安全性情報部の業務内容を把握する。業務を工程に分割し、GCP に準拠するために必須な工程を抽出する。それにもとづき業務フローチャートおよび標準業務手順書を作成する。治験薬提供者より報告された海外有害事象報告を本業務手順書に従い実施した際、本業務に携わる人数および時間等のデータを収集する。

C. 研究結果

安全性情報に関する業務は、(1)情報の収集、(2)安全性情報の検討・評価、(3)検討・評価に基づく対応、(4)データおよび書類等の管理に大別される。

自ら治験を実施しようとする者は、当該治験で発生した有害事象の他に、海外で発生した有害事象についても治験薬提供者から情報収集しなければならない。そして、その有害事象の予測可能性および重篤度を評価し、緊急報告の対象となるものかを判断しなければならない。医師主導型治験では、各医療機関の治験責任医師がこの責務を果たすことになる。本試験は他施設共同試験であるため、各施設で判断を実施することは煩雑である。そこで

治験責任医師の代表者(以下、治験調整医師と呼ぶ)を選定した。治験調整医師は、(1)緊急報告の対象となる可能性のある有害事象を選別し、(2)それを各施設の治験責任医師へ報告し、(3)当該有害事象に対する各施設での判断を収集し、(4)最終判断を下すこととした。

社団法人北里研究所臨床薬理研究所では、治験調整医師の指示のもとに、(1)すべての有害事象、特に治験調整医師が緊急報告の対象とならないと判断した有害事象について、治験薬概要書と照らし合わせ、第三者的に再確認し、(2)治験事務局が緊急報告の可能性のある有害事象を各医療機関の長へ報告し、(3)各医療機関の長からの回答の取りまとめ、(4)その回答を治験調整医師へ報告を行うこととした。これらの過程を経て、治験調整医師が最終的に緊急報告対象となると判断した有害事象に関しては、(5)規制当局および治験薬提供者への報告、(6)すべての治験責任医師への周知徹底を行うこととした。さらに、(7)以上の業務で発生したすべての書類等の管理し、(8)情報のデータベース化を行うこととした(付図1および付図2参照)。

平成16年11月から平成17年2月までに海外から報告された有害事象の件数、および緊急報告数を月ごとにまとめた(図1参照)。総報告件数は788報であり、1月あたりの平

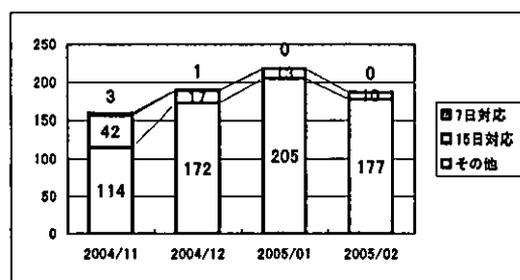


図1：月別の有害事象報告件数

均は189報、1日あたり(土日祭日を除く)の平均は12報であった。また、一日あたり最大38報の報告があった。このうち、15日対応

の緊急報告の対象となった月ごとの有害事象件数は、42件、17件、13件および10件であった。7日対応の緊急報告となった有害事象は、11月に3件、12月に1件であった。なお、本試験で報告対象となる重篤な有害事象は、未だ発現していない。

治験調整医師は、診療後にこれらの報告を読み、判断を下す。そのため、社団法人北里研究所臨床薬理研究所が有害事象の情報を得るのは、治験調整医師が情報を得た翌日であることが多かった。社団法人北里研究所臨床薬理研究所では、常時2名が対応した。1日あたり平均12件の有害事象報告に対して、上記の業務を遂行するには、平均して4時間を必要とした。緊急報告対象となる有害事象が報告されたならば、さらに2時間程度の時間を必要とした。治験開始前に想定していたよりも膨大な業務を、迅速かつ正確に遂行することが求められた。

D. 考察

安全性情報に関する業務は現行の薬事法により規定されているため、業務手順に示したいずれの業務工程も省くことは難しい。本試験では、治験実施計画書の立案時より、海外での有害事象報告に対し効率的に業務を遂行するために、どのように業務分担をするべきか検討してきた。その結果として、医学的な判断が必要とされる業務を治験調整医師が実施し、医学的判断を必要としない業務を社団法人北里研究所臨床薬理研究所が実施することにより、治験総括医師の業務の軽減を図った。その一方で、治験調整医師およびそれを支援した社団法人北里研究所臨床薬理研究所は多忙を極めている。

治験薬提供者は、安全性情報を専門的に取り扱う部署が存在し、治験調整医師へ提供した全く同じ情報を用いて安全性情報報告を規制当局へ行っている。すなわち、現行の薬事

法では、治験責任医師と治験薬提供者の業務が重複している。今後医師主導型治験を適正に実施していくうえで、重複した業務を軽減していく必要があると考えられる。医師主導型治験では、原則として当該治験で発生した有害事象のみを規制当局への報告対象とすべきではないだろうか。そして、治験薬提供者から治験責任医師への報告は、緊急報告対象を除いた有害事象に関しては、月ごとの集計結果でも十分ではないかと考える。

E. 結論

本試験において、平成16年11月より平成17年2月までに報告された有害事象は755件、1日当たりの平均件数は12件(最大38件)であった。正確かつ迅速な安全性情報報告を実施するためには、治験調整医師を支援する組織を拡充する必要がある。さらに、法令の見直しも考えてゆく必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

該当項目なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当項目なし

2. 学会発表

該当項目なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当項目なし

2. 実用新案登録

該当項目なし

3. その他

該当項目なし

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)
分担研究報告書

臨床腫瘍学講座におけるがん治療の効率的均てん化に関する研究

分担研究者 佐々木康綱 埼玉医科大学臨床腫瘍科教授

研究要旨

埼玉医科大学病院における初期研修としての医師卒後教育プログラムを設定し、その中に内科系研修としてがん診療の基礎的知識を習得するための「臨床腫瘍科」研修カリキュラムを組み込んだ。研修医が将来の専攻の如何に関わらずがん診療のに接する研修プログラムを設定したことは、がん診療の均てん化に資するものとする。

A. 研究目的

埼玉医科大学病院臨床腫瘍科は、平成14年6月に新設された「腫瘍内科」に相当する診療科である。本研究では、埼玉医科大学病院におけるがん臨床研究およびがん医療の効率的均てん化を目指して、初期研修および後期研修からなる卒後研修プログラムの作成を行った。

B. 研究方法

本研究では、埼玉医科大学病院における初期研修プログラムとしての「臨床腫瘍科」研修のカリキュラムを作成した。本カリキュラムの設定に当たっては、まず内科系研修の中に「臨床腫瘍科」研修を位置づけるべく内科科長会において調節を行った。次に設定された2ヶ月間の研修期間における研修の一般目標を定め、それを実現するための行動目標を決定した。

C. 研究結果

2年間にわたる初期研修では、昨年より全国的に採用された“スーパーローテーション”方式を踏まえて内科研修を8ヶ月間に定め、内科系10診療科の中で4診療科を選択し各々2ヶ月間の研修を行うこととした。「臨床腫瘍科」も内科系研修プログラムに参加するために研修カリキュラムを作成した。研修の一般目標を、臨床医に必要な基本的な臨床能力を身につけ、臨床腫瘍学の基本的な考え方を習得するために、代表的な固形癌の診断と治療、緩和医療の実際を学ぶこととした。

また、行動目標として、①がん患者に対する適切な接し方ができ、心理的側面への配慮ができること、②がん患者に対する病状の説明ができ、告知をめぐる諸問題への配慮ができること、③代表的ながん種別、病期別、症例ごとの治療法の選択ができること、④パフォーマンス・ステータス(Performance Status)

の評価ができること、⑤抗がん剤の安全な取り扱いができること、⑥がん化学療法のインフォームド・コンセントの取得ができること、⑦代表的固形癌(肺がん、胃がん、大腸がん、乳がん)の化学療法を実践できること、⑧がん化学療法の副作用対策ができること、⑨緩和ケア(WHO方式がん疼痛治療法を含む)に参加できること、⑩臨終の立会いを経験すること、⑪がん患者に対して死生観・宗教観などへの配慮ができることとした。一方後期研修プログラムでは、腫瘍内科医としての専門医教育を主眼として現在関連診療科と調整中である。

D. 考察

“スーパーローテーション”方式による医師卒後研修は、診療科横断的に医師として必要な基盤的診療技術の習得を目的として採用された。がん診療は、わが国医療における最も重要な領域であるにもかかわらずこれまで具体的な卒後教育プログラムとして提供されることは稀であった。本研究では、選択研修ではあるものの、研修医が将来の専攻の如何に関わらずがん診療の基本に接する研修プログラムを設定したことは、わが国のがん診療の均てん化に資するものとする。

E. 結論

初期研修としての 医師卒後教育プログラムを設定し、その中に内科系研修としてがん診療の基礎的知識を習得するための「臨床腫瘍科」研修カリキュラムを組み込んだ。将来の専攻診療科にかかわらず、本研修プログラムが希望する研修医に対して提供されることになった。現在研修医の研修目標達成度を解析することにより設定されたカリキュラムの評価を行っている。

F. 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 山本亘,長島文夫,佐々木康綱:全身状態の悪い患者および高齢者に対する胃がん化学療法.消化器の臨床, 7(6); 647-652, 2004.
2. 藤田健一, 安藤雄一, 奈良林至, 宮敏路, 長島文夫, 山本亘, 佐々木康綱:抗がん薬の適正かつ安全な使用に向けて 臨床薬理 in press
3. Fumiyoshi Ohyanagi, Yuichi Ando, Fumio Nagashima, Masaru Narabayashi and Yasutsuna Sasaki. Acute gefitinib-induced pneumonitis. Int J Clin Oncol 9:406-409, 2004

G. 知的財産等の出願・登録状況(予定を含む。)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

臨床腫瘍学講座におけるがん治療の効率的均てん化に関する研究

分担研究者 秋田 弘俊 北海道大学大学院医学研究科腫瘍内科学分野教授

研究要旨

北海道大学医学部で開講予定の「臨床腫瘍学」講義の概要を決めた。今後は、「臨床腫瘍学」講義の具体的なカリキュラムを作成するとともに、卒前医学教育において「臨床腫瘍学」の位置の確立と教育内容の充実をめざしたい。そのためにも教育担当教員の養成と研修が必要である。このような卒前医学教育における努力が、臨床腫瘍専門医の育成、さらにはがん臨床研究成果の効率的均てん化という目標への到達につながるものと確信する。

A. 研究目的

- 1) 卒前医学教育において、①臨床腫瘍学に対応した教育プログラムを提供すること、②従来の縦割り学問体系の枠を超え全体を見通したカリキュラム（臨床腫瘍学に関する統合カリキュラム）を編成すること。
- 2) 卒前医学教育において、「臨床腫瘍学」の教育内容を充実するとともにその位置づけを確立すること。
- 3) 「臨床腫瘍学」教育に携わる大学教員の腫瘍学に関する理解と知識を高めること。

B. 研究方法

- 1) 北海道大学医学部の現在の卒前医学教育カリキュラムにおける「統合腫瘍学」講義（基礎医学と臨床医学の双方の立場で構成；対象は医学部 3 年生；2 単位、30 講）のカリキュラムと講義項目・内容を詳細に検討するとともに、医学部学生に要求される臨床腫瘍学に関する知識項目を検討して、新カリキュラムにおける「臨床腫瘍学」講義（平成 18 年度に開講し臨床腫瘍学に特化；対象は医学部 4 年生；1 単位、15 講）の概要と講義項目を検討した。
- 2) 「臨床腫瘍学」講義を担当する大学教員の腫瘍学あるいは腫瘍本体に関する理解と知識をより一層高めるために、細胞生物学的ならびに分子生物学的解析系でがんの分子診断・分子標的治療に関する基礎研究を行った。
(倫理面への配慮) 特になし

C. 研究結果

- 1) 新カリキュラムにおける「臨床腫瘍学」講義の概要と講義項目を検討し、授業目標として、「がんの診断、治療について理解するとともに、

病理・分子診断や臨床薬理学、臨床試験について学習して、がん治療の科学的根拠を理解すること。さらに、がん診療における医の倫理や身体的・精神的サポートについて理解を深めること。」を設定した。講義項目としては、病理診断・分子診断、画像診断、抗悪性腫瘍薬の臨床薬理学、化学療法（総論）、化学療法（各論）、造血器悪性腫瘍の治療、分子標的治療、外科療法、放射線療法、臨床試験、インフォームド・コンセント、原発不明がんの診断・治療、腫瘍随伴症候群、腫瘍関連緊急病態、支持療法、緩和医療の各項目を挙げた。

- 2) 細胞生物学的ならびに分子生物学的解析系でがんの分子診断・分子標的治療に関する基礎研究を通して、講義を担当する大学教員の臨床腫瘍学あるいは腫瘍本体に関する理解と知識をより一層高めることができた。

D. 考察

がん臨床研究成果の効率的均てん化のためには、その成果に基づいて適正に実地診療する知識と経験、能力を有する臨床腫瘍専門医を育成することが必須であるが、その育成の第 1 歩目は卒前医学教育から始まる。北海道大学医学部の卒前医学教育で開講予定の「臨床腫瘍学」講義の授業目標ならびに講義項目を検討し、概要を決めることができた。今後は、「臨床腫瘍学」講義の具体的なカリキュラムを作成するとともに、卒前医学教育において「臨床腫瘍学」の位置の確立と教育内容の充実をめざしたいと考えている。「臨床腫瘍学」が将来、「医学教育モデル・コア・カリキュラム」の中に盛り込まれることが、広く全国の大学において「臨床腫瘍学」が卒前医学教育カリキュラムに取り入れられるためには必要と考えられるので、そのための要望を臨床腫瘍学に関わる学会、研究班、グループなどが協力して

提出していく必要があるものと考え。

同時に、「臨床腫瘍学」教育に携わる大学教員のマンパワーが質と数の両面で必要であり、携わる大学教員の養成ならびに研修体制づくり、ひいては各大学における「臨床腫瘍学」教室の設置が求められる。

E. 結論

北海道大学医学部で開講予定の「臨床腫瘍学」講義の概要を決めた。今後は、「臨床腫瘍学」講義の具体的なカリキュラムを作成するとともに、卒前医学教育において「臨床腫瘍学」の位置の確立と教育内容の充実をめざしたい。そのためにも教育担当教員の養成と研修が必要である。このような卒前医学教育における努力が、臨床腫瘍専門医の育成、さらにはがん臨床研究成果の効率的均てん化という目標への到達につながるものと確信する。

F. 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. Dosaka-Akita H, Miyoshi E, Suzuki O, Itoh T, Katho H, Taniguchi N. Expression of N-Acetylglucosaminyltransferase V is associated with prognosis and histology in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res*, 10 (3):1773-1779, 2004.
2. Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Nishimura M. B7-H1 Expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression. *Clin Cancer Res*, 10 (8):5094-5100, 2004.
3. Fujieda M, Yamazaki H, Saito T, Kiyotani K, MA Gyamfi, Sakurai M, Dosaka-Akita H, Sawamura Y, Yokota J, Kunitoh H, Kamataki T. Evaluation of CYP2A6 genetic polymorphisms as determinants of smoking behavior and tobacco-related lung cancer risk in male Japanese smokers. *Carcinogenesis*, 25(12):2451-2458, 2004.
4. Hashida H, Miyamoto M, Cho Y, Hida Y, Kato K, Kurokawa T, Okushiba S, Kondo S, Dosaka-Akita H, Katoh H. Fusion of HIV-1 tat protein

transduction domain to poly-lysine as a new DNA delivery tool. *Br J Cancer*, 90 (6):1252-1258, 2004.

5. Kikuchi J, Yamazaki K, Kinoshita I, Asahina H, Imura M, Kikuchi E, Konishi J, Shinagawa N, Oki H, Dosaka-Akita H, Nishimura M. Phase I trial of carboplatin and weekly paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.*, 34 (9):505-509, 2004.
6. Nakamura Y, Yamazaki K, Oizumi S, Nakashima M, Watanabe T, Dosaka-Akita H, Nishimura M. Expression of RCAS1 in human gastric carcinoma: A potential mechanism of immune escape. *Cancer Sci.*, 95 (3):260-265, 2004.
7. Shinagawa N, Yamazaki K, Onodera Y, Miyasaka K, Kikuchi E, Dosaka-Akita H, Nishimura M. CT-guided transbronchial biopsy using an ultrathin bronchoscope with virtual bronchoscopic navigation. *Chest*, 125 (3):1138-1143, 2004.

G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の均てん化に関する研究(JCOG 婦人科腫瘍グループ)

分担研究者 吉川裕之 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

研究要旨

日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)は、がんの治癒率の向上を目指す多施設共同研究グループであり、適正な臨床試験による評価を行うことにより、証拠に基づいて、新たな標準的治療法を開発、確立することを目的としている。現在、全国約160の医療機関より約300の診療科が所属しており、多くの医師、研究者、医療従事者らが参加・協力している。研究グループとしては、肺がん内科、肺がん外科、消化器がん内科、胃がん外科、食道がん、乳がん、リンパ腫、婦人科腫瘍、泌尿器科腫瘍、骨軟部腫瘍、放射線治療、脳腫瘍の13グループがある。この13グループの中で、最初の7グループが当初から継続的に参加しているグループであり、すでに研究成果があるのに対して、それ以外の6グループは断続的参加あるいは新規参加のグループでJCOGとしての研究成果が少ないグループである。婦人科腫瘍は後者に属する。

JCOGから発信されるエビデンスは、参加施設から普及してゆく他に、国際誌への掲載、ホームページ、教育セミナー、国内・国外の学会・研究会、ガイドラインなどを介して普及に務めているが、JCOGとして特別な方策を持ってはいない。

今回は 1)現状と問題点、2)戦略的推進及び効率的均てん化に向けての具体的活動、2)努力目標に分けて報告する。

A. 研究目的

JCOG 婦人科腫瘍グループでの研究成果の効率的均てん化について検討した。

B. 研究方法

JCOG 婦人科腫瘍グループとしての研究成果は少ないが、計画研究班として同一メンバーでの成果がいくつかあり、1つ1つについて検討した。

C. 研究結果

1. 現状と問題点

卵巣がんでは、本邦と欧米の治療はほぼ同じでEBMの導入に問題ないが、子宮体がんでは一部異

なり、子宮頸がんではI/II期がんで基本的に異なる。

日本婦人科腫瘍学会が5年前に4つの学会、研究会を統合設立され、またJCOG婦人科腫瘍グループでは、子宮頸がんI/II期 bulky に対して、NAC + surgery vs. surgery のランダム化比較試験(JCOG 0102)が進行中であり、また進行・再発子宮頸がんに対して、TP vs. TJのランダム化比較試験、進行卵巣がんに対する手術先行治療 vs. 化学療法先行治療のランダム化比較試験、再発卵巣がんに対するCPT-11+VP16の第II相試験が計画中である。JCOG以外でも、JGOGにおいて、進行卵巣がんに対するランダム化比較試験が進行中であり、本邦からEBMが発信される体制が整いつつある。子宮頸が

んでは広汎性子宮全摘出術、放射線治療が必要なためがん専門病院に症例が集積されているが、卵巣がん、子宮体がんではがんの専門家がない中小の一般病院で治療される傾向があり、専門施設への症例の集積が不十分である。平成17年5月からは婦人科腫瘍専門医制度がスタートすることになっており、がん専門施設への症例集積が加速される可能性が期待できる。

2. 戦略的推進及び効率的均てん化に向けての具体的な活動

JCOG 婦人科腫瘍グループとしての成果は未だ少ない。1) 1994年に intensive CAP の第II相試験(JCOG 9412)が行われた後、JCOG 0102がスタートするまでの間、JCOG studyではないが同一グループで臨床研究が行われた。2) 子宮内膜異型増殖症と子宮体がんIa期の若年症例に対するMPA療法による妊孕性温存の調査研究(Kaku T et al. Cancer Lett. 2001)に続いて、3) 第II相試験が行われ、現在論文準備中である。4)子宮頸がんの肺再発の手術症例の予後を調査研究し(Yamamoto K et al, Annals of Thoracic Surgery, 2004)、転移が2個まで、扁平上皮がんの場合には再発後5年生存率が50%あることを明らかにした。5) また卵巣がんではTAPの第I/II相試験を行った(Onda T et al, JJCO, 2004a)。6) 卵巣癌IV期について、調査研究を行った(Akahira J et al, Gynecol Oncol. 2001)。7) 卵巣がんにおいて術前化学療法の第II相試験がJCOG 0206(Onda T et al, JJCO 2004b)として行われ、現在解析中である。最初に行われた1)の intensive CAPの第II相試験以外は、すべて予定どおり論文文化してきた。

3. 努力目標

以上から、JCOG 婦人科腫瘍グループとしては、まずエビデンスを出すことが目標であるが、進行中・経過中の study については国内・国際学会で広報に務めている。エビデンスが出てからではなく、study 自体が注目される状況を作っていくことが重要と考えている。

D. 考察

JCOG 婦人科腫瘍グループの研究成果の均てん化は、国際・国内学会、講演会や研究会での発表、国際誌での発表などに頼っているのが現状である。現在作成中の子宮頸がん、子宮体がんのガイドラインに組み込まれるように努力する。JCOG 0206 については、最近発刊された卵巣がん治療ガイドラインにこの臨床試験が進行中であることが紹介されている。この成果については改訂時に採用されるよう努力する。戦略的推進及び効率的均てん化に向けての具体的な活動が期待されている。

E. 結論

発信できる価値の高いエビデンスを臨床試験から生み出すこととガイドライン作成自体に JCOG メンバーが関与することが最も重要であると考えられる。また、進行中・計画中の JCOG study の広報に努力することが、エビデンスができた後の均てん化に最も重要と考えている。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K and Taketani Y. Secondary Cytoreductive Surgery for Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma; Proposal for Patients Selection. Br J Cancer, in press
2. Onda T, Kamura T, Ishizuka N, Katsumata N, Fukuda H, Yoshikawa H: Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. Jpn J Clin Oncol, 2004 ;34(1):43-45
3. Onda T, Katsumata N, Tsunematsu R, Yasugi T, Mushika M, Yamamoto K, Fujii T, Hirakawa T, Kamura T, Saito T, Yoshikawa H. Cisplatin,

Paclitaxel and Escalating Doses of Doxorubicin (TAP) in Advanced Ovarian Cancer: a Phase I Trial. Jpn J Clin Oncol. 34(9):540-546, 2004.

4. Yamamoto K, Yoshikawa H, Shiromizu K, Saito T, Kuzuya K, Tsunematsu R and Kamura T. Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: A multivariate analysis. Annals of Thoracic Surgery, 77(4): 1179-1182, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

研究成果の均てん化に関する研究

分担研究者 笹子 充 国立がんセンター中央病院第一領域外来部長

研究要旨

先進的標準治療の普及を目指した病診・病病連携の在り方を構築する試みに着手した。患者に安心して診療を受けてもらえるに十分な情報の共有と、治療情報の交換を図るための企画を進めることが必要と思われる。実現可能な施策であり、推進していくべきと思われた。

A. 研究目的

高度専門施設と一般病院、診療所の医療連携強化による患者にとっての理想的がん診療形態を確立することにより、がん医療の均てん化を図ること。具体的には一次がん治療後の維持療法、継続治療、経過観察等を連携施設で行うことを通して、標準的がん治療の普及、先進的がん治療の理解と普及を推し進めること。

B. 研究方法

従来より患者紹介を相互に行っている診療所あるいは病院にこの様な連携を提案し、興味と関心のある施設と積極的な医療分担を展開する。標準治療と見なせる化学療法では当院での治療の導入後は連携施設に治療を依頼する等を考えている。手術後患者、根治的放射線治療後患者では、経過観察、定期検査の一部を委託し、情報を緊密に共有しながら、診療を展開する。

（倫理面への配慮）

患者情報の共有に関しては患者自身が両施設に受診することに同意している限り、第三者提供には当たらず、倫理的問題は生じない。

C. 研究結果

従来より、患者の紹介を相互に行っていた約600施設にこの医療連携を提案し、290施設より回答を得た。中には当院と同じ地域の中核病院で、当院との連携をする余裕はないという回答であった施設もあったが、229の施設・機関は連携に積極的な興味を示した。近々、希望施設の医師を招待して、情報交換会を行い、連携施設の希望の聴取、当院での治療の詳細と経過観察の要点などの情報交換を行う準備まで行った。

D. 考察

がん患者は質の高い医療を求めて医療施設を選ぶ傾向が顕著となってきた。必然的に国立がんセンター中央病院などに患者の過度の集中が生じ、待機時間の延長など大きな問題も生じてきている。質を落とさず、多くの国民が満足できる医療を受けられるためには、先鋭的な標準医療の均てん化は必須のものとなっている。標準治療はどこでも受けられますから、国立がんセンター中央病院では行いませんということは、日本人患者の精神風土にはマッチせず、従来このことへの不満はきわめて大きい。したがって、中心的医療施設と診療所や中小病院が上手な連携を形成し、患者を併診する体制を形成する方法はきわめて有望な方法と言える。最良の医療を身近に、患者に都合良い形で受けることができるような体制の構築は試みるべき方法と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Mori, K., Aoyagi, K., Ueda, T., Danjoh, I., Tsubosa, Y., Yanagihara, K., Matsuno, Y., Sasako, M., Sakamoto, H., Mafune, K., Kaminishi, M., Yoshida, T., Terada, M., and Sasaki, H. Highly specific marker genes for detecting minimal gastric cancer cells in cytology negative peritoneal washings. *Biochemical and Biophysical Research Communications (BBRC)*, 313: 931-937, 2004.
- (2) Etoh, T., Kanai, Y., Ushijima, S., Nakagawa, T., Nakanishi, Y., Sasako, M., Kitano, S., and Hirohashi, S. Increased DNA Methyltransferase 1 (DNMT1) Pro

- tein Expression Correlates Significantly with Poorer Tumor Differentiation and Frequent DNA Hypermethylation of Multiple CpG Islands in Gastric Cancers. *American Journal of Pathology*, 164: 689-699, 2004.
- (3) Ushijima, T., and Sasako, M. Focus on gastric cancer. *Cancer Cell*, 5: 121-125, 2004.
- (4) Kinoshita, T., Nashimoto, A., Yamamura, Y., Okamura, T., Sasako, M., Sakamoto, J., Kojima, H., Hiratsuka, M., Arai, K., Sairenji, M., Fukushima, N., Kimura, H., and Nakajima, T. Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 (TS-1; tegafur, gimeracil, oteracil potassium) for gastric cancer. *Gastric Cancer*, 7: 104-109, 2004.
- (5) Hartgrink, H.H., van de Velde, C.J.H., Putter, H., Bonenkamp, J.J., Klein Kranenbarg, E., Songun, I., Welvaart, K., van Krieken, J.H.J.M., Meijer, S., Plukker, J.T.M., van Elk, P.J., Obertop, H., Gouma, D.J., van Lanschot, J.J.B., Taat, C.W., de Graaf, P.W., von Meyenfeldt, M.F., Tilanus H., and Sasako, M. Extend Lymph Node Dissection for Gastric Cancer: Who May Benefit? Final Results of the Randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 22:2069-2077, 2004.
- (6) Sano, T., Sasako, M., Yamamoto, S., Nashimoto, A., Kurita, A., Hiratsuka, M., Tsujinaka, T., Kinoshita, T., Arai, K., Yamamura, Y., and Okajima, K. Gastric Cancer Surgery: Morbidity and Mortality Results From a Prospective Randomized Controlled Trial Comparing D2 and Extended Para-Aortic Lymphadenectomy - Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *Journal of Clinical Oncology*, 22: 2767-2773, 2004.
- (7) Degiuli, Sasako, M., Calgaro, M., Garino, M., Rebecchi, F., Mineccia, M., Scaglione, D., Andreone, D., Ponti, A., and Calvo, F. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: Interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomized surgical trial. *EJSO*, 30: 303-308, 2004.
- (8) Sayegh, M.E., Sano, T., Dexter, S., Katai, H., Fukagawa, T., and Sasako, M. TNM and Japanese staging systems for gastric cancer: how do they coexist? *Gastric Cancer*, 7: 140-148, 2004.
- (9) Sasako, M. Role of surgery in multidisciplinary treatment for solid cancers. *Int J Clin Oncol*, 9: 346-351, 2004.
- (10) Katai, H., Sasako, M., Sano, T., and Fukagawa, T. Gastric cancer surgery in the elderly without operative mortality. *Surgical Oncology*, 13: 235-238, 2004.
- (11) Saka, M., Mudan, S.S., Katai, H., Sano, T., Sasako, M., and Maruyama, K. Pancreaticoduodenectomy for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, 8: 1-5, 2005.

2. 学会発表

- (1) Sasako, M., Sano, T., Sairenji, M., Arai, K., Kinoshita, T., Yamamoto, S., and Ishizuka, N., Gastric Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Left thoraco-abdominal approach (LT) compared with abdominal and transhiatal approach (AT) for cardia or sub-cardia cancer. Results of a surgical randomized controlled trial (JCOG9502). 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), New Orleans, U.S.A., 2004. 6.
- (2) Sasako, M., Fukagawa, T., Katai, H. and Sano, T. D2 dissection is regarded as standard treatment for curable advanced gastric cancer in Japan. XXIV World Congress of the International College of Surgeons, Quito, Ecuador, 2004. 10.
- (3) Tsuburaya, A., Sasako, M., Furukawa, H., Fukushima, N., Fujitani, T., Tanemura, H., and Yamamoto, S., Gastric Cancer Surgical Study Group of JCOG. Preoperative adjuvant chemotherapy with

irinotecan and cisplatin for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: A multicenter phase II study by Japan Clinical Oncology Group (JCO G0001). 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium: Multidisciplinary Approaches to Gastrointestinal Malignancies and Premalignancies, Hollywood, Florida, U.S.A, 2005. 1.

- (4) Miyashiro, I., Furukawa, H., Sasako, M., Yamamoto, S., Nashimoto, A., Nakajima, T., Kinoshita, T., Kobayashi, O., and Arai, K., Gastric Cancer Surgical Study Group. No survival benefit with adjuvant chemotherapy for serosa-positive gastric cancer: Randomized trial of adjuvant chemotherapy with cisplatin followed by oral fluorouracil in serosa-positive gastric cancer. Japan Clinical Oncology Group 9206-2. 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium: Multidisciplinary Approaches to Gastrointestinal Malignancies and Premalignancies, Hollywood, Florida, U.S.A, 2005. 1.

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

研究成果の均てん化に関する研究

分担研究者 大津 敦 国立がんセンター東病院内視鏡部長

研究要旨

Japan Clinical Oncology Group(JCOG)消化器がん内科グループの班会議参加者は国内各地域の基幹病院勤務者であり、平成 16 年度の会議には 170 名が参加している。各種臨床試験作成過程での様々な議論を通じた、知識・技術の普及および会議とは別個に若手医師を対象とした教育の場を設定し、国内での消化器がん内科治療の均てん化を行った。今後は学会や規制当局との連携をより深める必要がある。

A. 研究目的

Japan Clinical Oncology Group(JCOG)は、がんに対する標準的治療の確立を目指した研究を行うわが国で最も質の高い多施設共同研究グループである。本研究は JCOG で展開した多数の重要な臨床試験結果、特に消化器がん領域での結果を広く普及させることにより、がん治療の国内での均てん化を図ることを目的としている。

B. 研究方法

①JCOG 臨床試験での quality control を通じた診療レベルの向上と普及：班会議での議論を通して化学療法の専門的知識を引き続き向上させるとともに、放射線照射の quality control /assurance の普及および集学的治療への理解を十分に深めさせる。さらに、新規計画内である国内で初めての本格的内視鏡治療の臨床試験において、ビデオなどでの情報交換や積極的な施設間交流・研修を含めた quality control を十分に行い、この領域での技術の普及・均てん化を図る。②若手医師の教育：平成 16 年度より当グループ内の若手医師の会を設定したが、17 年度はさらに内容を充実させ、消化器がんに対する内科治療専門医と次代のリーダーの育成に努める。具体的にはグループ内での教育セミナーを開催し、広く希望者を募る予定である。③関連学会等との連携：JCOG での研究成果を積極的に発表し、啓蒙活動を展開する。また、各種学会での「診療ガイドライン」

作成が進んでおり、積極的に参画することにより JCOG 研究成果のより広い普及を目指す。可能であれば、行政当局とも連携し、企業による国内での市販後臨床試験との効率的な調整を図る。

(倫理面への配慮)

全ての臨床研究はヘルシンキ宣言に則り、JCOG 内での科学的な審査と施設内の倫理審査委員会での承認を必須としており、十分な配慮を行っている。

C. 研究結果

①平成 16 年度の JCOG 消化器がん内科グループ班会議は計 3 回開催され、各種プロトコルの作成過程を通して、治療内容および技術に関しての共有化を行った。具体的には、新規化学療法の投与および管理法、放射線照射や内視鏡治療の quality assurance などである。本班会議出席者は年々増加しており、すでに第三回目の会議では合計 170 名（参加施設以外のオブザーバー参加者約 30 名を含む）が全国各地域の基幹病院から参加しており、活発な討論が行われている。②平成 16 年度より同グループ内に若手医師の会を発足させ、計 2 回の会合を行い、のべ 100 名の参加を得ている。臨床試験に関する総論的講義や実際の治療法の管理法などについて討論を行った。③に関しては、本年度は具体的な成果はあげられておらず、今後の検討課題である。

D. 考察

本研究を通して、近年志望者増加が著しい消化器腫瘍内科医をさらに多数育成し、高度化する内科治療の担い手として全国に普及させ、外科医との役割分担により診療レベルの向上が期待される。すでに当グループでは参加施設内の若手医師のみならず、参加施設以外の医師にも広く門戸を開放し、過去5年で会議参加者が30名から170名へと著増している。また、今年度からは本研究を通して次代を担う若手医師を対象とした会を開催し、消化器腫瘍内科専門医師とそのリーダー的医師の育成に努めており、国内での消化器がん治療の均てん化に多大な貢献をすることが期待される。一方、各種学会や規制当局との連携はまだ十分といえず、次年度以降の課題である。

E. 結論

JCOGでの消化器がん内科グループを通して、近年変貌が著しい消化器がん領域での治療技術の国内での均てん化を目指した研究を行った。特に臨床試験を通じた治療技術の施設間差の是正と若手医師の教育・啓蒙を行い、一定の成果をあげつつある。次年度以降は各種学会や行政当局との連携を深め、行政的立場からの均てん化も目指す予定である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tahara M, Ohtsu A, Fujimoto J, et al: Expression of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine dehydrogenase, E2F-1, Bak, Bcl-X, and Bcl-2, and clinical outcomes for gastric cancer patients treated with bolus 5-fluorouracil. *Oncology Report* 11: 9-15, 2004.
- 2) Sai K, Saeki M, Ohtsu A, et al: UGTA1A1 haplotypes associated with reduced glucuronidation increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese patients with cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 75: 501-515, 2004.
- 3) Shirao K, Ohtsu A, Takada H, et al: Phase II study of S-1 for treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 100: 2355-2361, 2004.
- 4) Muto M, Ohtsu A, Yoshida S: Treatment strategies for esophageal stricture before or after chemoradiotherapy for advanced esophageal cancer. *Digestive Endosc* 16: S5-S8, 2004
- 5) Shirao K, Hoff PM, Ohtsu A, et al: Comparison of the efficacy, toxicity, and pharmacokinetics of a uracil/tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) regimen between Japanese and American patients with advanced colorectal cancer: joint United States and Japan study of UFT/LV. *J Clin Oncol* 22: 3466-474, 2004
- 6) Muto M, Nakane M, Ohtsu A, et al: Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer* 101: 1375-1381, 2004
- 7) Yamao T, Shimada Y, Ohtsu A, et al: Phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy against peritoneal disseminated gastric cancer with malignant ascites: a report from the Gastrointestinal Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG9603 trial. *Jpn J Clin Oncol* 34:316-322, 2004
- 8) Fukushima-Uesaka H, Sai K, Ohtsu A, et al: Genetic variations of the AHR gene encoding aryl hydrocarbon receptor in a Japanese population. *Drug Metabol Pharmacokin* 19: 320-326, 2004
- 9) Ohtsu A: Non-surgical treatment for primary gastric lymphoma. Educational program book. The joint meeting of the Japanese Society of Hematology and the Japanese Society of Clinical Hematology. pp 77-83, 2004
- 10) Yoshida M, Ohtsu A, Boku N, et al: Long-term Survival and Prognostic Factors in Patients with Metastatic Gastric Cancer Treated with Chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study.