

オピオイドの量に変更がある場合は、処方箋と共に、今後変更する量に○を付けて記載している。

Pain Rank

入院中は1日ごと

在宅診療・外来では1週間ごとに評価

痛みの訴え (+), レスキューの使用が1日2回以上の時は1ランクアップする

レスキューは15分間隔を空けて1日何回でも使用可能

		レスキュー
①NSAIDs ロキソニン3T3x		なし
4/3	②デュロテップ 2.1mg	オプソ (5) 1パック
4/4	③デュロテップ 4.2mg	オプソ (5) 1パック
	④デュロテップ 6.3mg	オプソ (5) 1パック
	⑤デュロテップ 8.4mg	オプソ (10) 1パック
	⑥デュロテップ 12.6mg	オプソ (10) 1パック
	⑦デュロテップ 16.8mg 1枚	オプソ (10) 1パック
	⑧デュロテップ 25.2mg	オプソ (10) 1パック
	⑨デュロテップ 16.8mg 2枚	オプソ (10) 2パック
	⑩デュロテップ 16.8mg 3枚	オプソ (10) 2パック
	⑪デュロテップ 16.8mg 4枚	オプソ (10) 2パック
	⑫デュロテップ 16.8mg 5枚	オプソ (10) 2パック
	⑬デュロテップ 16.8mg 6枚	オプソ (10) 3パック
	⑭デュロテップ 16.8mg 7枚	オプソ (10) 3パック
	⑮デュロテップ 16.8mg 8枚	オプソ (10) 3パック

以後デュロテップ 16.8mgを1枚ずつアップ

3) 患者 (家族) 用説明ツール

患者 (家族) に対して、どのようなスタンスでケアを行うのかを説明するツールである。当院で使用する薬剤などを具体的に示すツール (図7) もそれに含まれる。

4) 指示簿 (資料1)

入院ケアの際に使用する指示書である。ある意味で痛みを鎮痛薬の量のレベルにとらえ、現在のレベルに○を付けて記載する。鎮痛薬の量が増量となった際は、そのレベルに○と期日を入れることで、現在の量が一目で分かるように工夫されている。

指示された頓用の鎮痛薬を2回以上使用す

高度の痛み

オピオイド系薬剤
デュロテップMTパッチ
(張り薬)
オプソ, アンペック
(飲み薬, 坐薬)
鎮痛補助薬

軽度の痛み

非オピオイド 消炎鎮痛剤

当院では、まず消炎鎮痛剤 (ロキソニン, ナイキサン, モービックなど) を使用し、これで痛みのコントロールが難しい場合は、フェンタニルパッチ (デュロテップMTパッチ) を追加する方法を採用している。このように、具体的な治療方針の全体像を示すことにより、患者との共通認識を図っている。

図7 患者用薬剤治療の説明書

資料2 指示簿(補助治療)

使用する薬剤の目的を明確にして、認識の共通化を図っている。

補助治療 (参考)

経口が困難な場合

疼痛時 オプソの代わりにアンペック坐薬を使用
 オプソ (5) の時→アンペック (10)
 オプソ (10) の時→アンペック (20)
 アンペック坐薬は1時間空けて1日6回まで使用可能

がん性腹水による腹部の張りに対して
 オリベス点滴用1%200ml 2ml/hから開始
 無効時は1ml/hずつup 最終5ml/hまで

腸閉塞による腹部の張り・吐き気に対して
 サンドスタチン皮下注用100μg 3A
 生食21ml
 計24mlとして持続皮下注射

肺水腫・がん性リンパ管腫症による呼吸苦に対して

- ①塩酸モルヒネ注10mg+生食24時間持続投与
- ②デカドロン (4) 1A+生食50ml 1時間で投与
- ②は適宜使用可能

鎮痛補助士Sedation*1を要する時
 ケタラル200mg1V+生食 計72mlとして
 1ml/H 持続投与 3日間
 ケタラルは1本20mlであり、Sadationの程度に応じて適宜濃度変更は可能

Tumor lysis*2による発熱
 ナイキサン (100) 3T3x

*1 鎮静 *2 腫瘍崩壊 (腫瘍融解)

ると、次のレベルが推奨される。頓用の薬の量を少なめに設定しているが、1日に2回頓用することで、患者の疼痛変化を鋭敏に察知し早期に除痛を図ること、前述した痛み以外の症状(食欲低下、強張り、違和感、張り感、イライラ、不眠など)を緩和するために早期に用量を考慮できるようにするためである。

また、その他の指示においても、何々のために、どの薬をどれだけの量から開始するのかを具体的に記載している。これは、職員が

資料3 入院治療経過表

上段をバイタルサイン、中段は使用する薬剤、下段は評価項目を示す。本文で述べた研究、文献考察により、使用する薬剤の単純化が可能であった。また、評価項目は、疼痛と疼痛以外の兆候に焦点を当てた経過表になっている。

バイタルサイン	患者名	性別	年齢	病室	科	床	入室日	退室日
	身長	体重	血圧	脈拍	呼吸	体温	SpO2	意識
	瞳孔	瞳孔径	瞳孔反応	角膜反射	睫毛反射	咽反射	腹壁反射	膝反射
	歩行	歩行速度	歩行距離	歩行時間	歩行回数	歩行回数	歩行回数	歩行回数
	歩行	歩行速度	歩行距離	歩行時間	歩行回数	歩行回数	歩行回数	歩行回数
	歩行	歩行速度	歩行距離	歩行時間	歩行回数	歩行回数	歩行回数	歩行回数
	歩行	歩行速度	歩行距離	歩行時間	歩行回数	歩行回数	歩行回数	歩行回数
	歩行	歩行速度	歩行距離	歩行時間	歩行回数	歩行回数	歩行回数	歩行回数
	歩行	歩行速度	歩行距離	歩行時間	歩行回数	歩行回数	歩行回数	歩行回数
	歩行	歩行速度	歩行距離	歩行時間	歩行回数	歩行回数	歩行回数	歩行回数
薬剤名	主剤	補助剤	投与量	投与回数	投与時間	投与回数	投与回数	投与回数
	主剤	補助剤	投与量	投与回数	投与時間	投与回数	投与回数	投与回数
	主剤	補助剤	投与量	投与回数	投与時間	投与回数	投与回数	投与回数
	主剤	補助剤	投与量	投与回数	投与時間	投与回数	投与回数	投与回数
	主剤	補助剤	投与量	投与回数	投与時間	投与回数	投与回数	投与回数
	主剤	補助剤	投与量	投与回数	投与時間	投与回数	投与回数	投与回数
	主剤	補助剤	投与量	投与回数	投与時間	投与回数	投与回数	投与回数
	主剤	補助剤	投与量	投与回数	投与時間	投与回数	投与回数	投与回数
	主剤	補助剤	投与量	投与回数	投与時間	投与回数	投与回数	投与回数
	主剤	補助剤	投与量	投与回数	投与時間	投与回数	投与回数	投与回数
評価項目	疼痛	疼痛程度	疼痛部位	疼痛時間	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数
	疼痛	疼痛程度	疼痛部位	疼痛時間	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数
	疼痛	疼痛程度	疼痛部位	疼痛時間	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数
	疼痛	疼痛程度	疼痛部位	疼痛時間	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数
	疼痛	疼痛程度	疼痛部位	疼痛時間	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数
	疼痛	疼痛程度	疼痛部位	疼痛時間	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数
	疼痛	疼痛程度	疼痛部位	疼痛時間	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数
	疼痛	疼痛程度	疼痛部位	疼痛時間	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数
	疼痛	疼痛程度	疼痛部位	疼痛時間	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数
	疼痛	疼痛程度	疼痛部位	疼痛時間	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数	疼痛回数

変わっても同じ対応が取れるようにすることが目的である(資料2)。

5) 入院治療経過表(資料3)

経過表には、各勤務帯でのバイタルサインを上、中段には緩和ケアに主に使用する薬剤名を記載し、その開始日と使用量が記載できるように工夫した。また、下段には疼痛の程度、食事(種類、程度)、排泄、睡眠につい

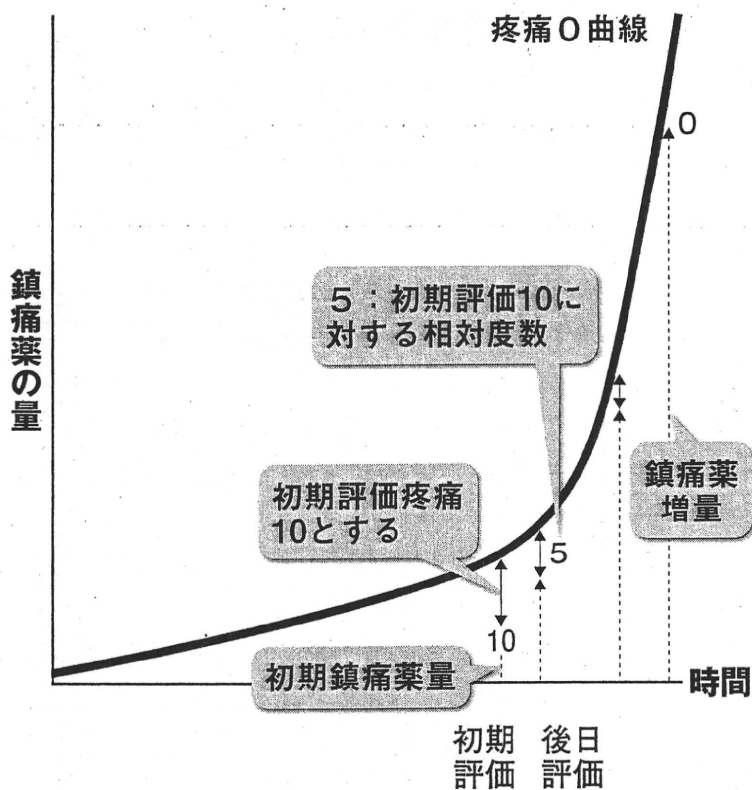


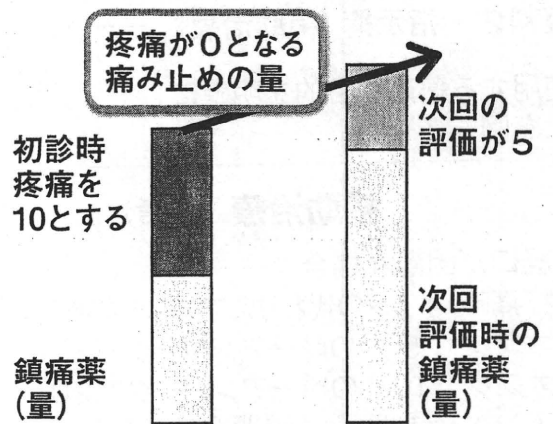
図8 疼痛評価の基準 (全体像)

での経過、最下段にはコメントを入れる欄がある。これにより、現在の状態や緩和に使用している薬の種類や数、用量などが一目で分かる。当院で緩和ケアを受け入れて4年目になるが、このツールの導入前に比べ、職員の意識の共有化と看護業務の劇的な改善が見られており、我々には欠かせないものの一つとなっている。

6) 疼痛評価の工夫

入院経過表の導入初期には、疼痛評価の記載が「自制内」などの記入があり、疼痛の程度、コントロールの良悪を評価することができなかった。そこで、入院時（当院来院時）の痛みの程度を10として各勤務帯で患者にどの程度なのかを評価してもらいコントロールの参考とした。この場合、指数関数モデル（図4）の横軸を時間（評価時間）、縦軸が鎮痛薬量（オピオイド）として「指数関数の曲線上における点は痛みが0である」と定義した。

例えば、入院時（ある時間）に投与されて



疼痛の程度が鎮痛薬の増量によって10から5になった場合、疼痛0曲線に近付くため、コントロールができつつあることを意識できる。また、評価間隔との関係より、どの程度の鎮痛薬の追加が必要なのかを推定できる。疼痛の程度は、がんの進行と共に上昇傾向にあることを意識する必要がある。

図9 疼痛評価基準と必要となる鎮痛薬の量

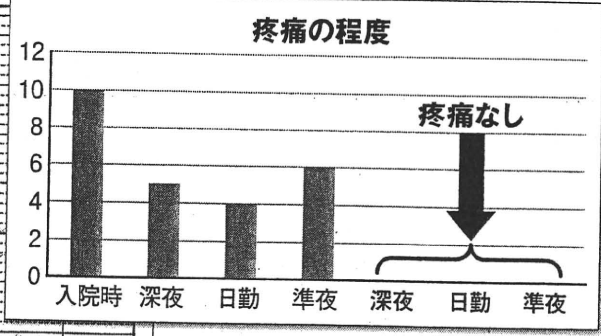
いたオピオイドの量を縦軸に描くと、痛みがある限りその曲線の下に描くことができる。その時のオピオイドの量と同じ時刻の曲線上の距離が、疼痛緩和開始時の痛み「10」である。我々は、それに対してオピオイドを増量する。

経時的に痛みの数値が「5」「3」…と減っていけば、疼痛コントロールがうまくいっていることを示している（図8, 9）。逆に、それが変わらない、あるいは、減少の度合いが少ない、数値が上がっている場合は疼痛コントロールがうまくいっていないことを示し、オピオイドの増量を図ることで解決する。以上の評価法を導入することで、さらに、医療者間でのズレがなくなり、疼痛緩和が行いやすくなった（資料4）。

7) 緩和地域連携パス適用の実施

現状では、2施設（横浜市立大学付属病院、横浜市立大学市民医療センター）と連携し、2010年4月から6月初旬まで、緩和ケアを目的に紹介された患者は12人であり、すべて緩和

患者名	月日		4月 / 28		/ 29		ターミナルケア 経過		
	病日								
様	R	P	BP	T					
			170	41.0					
	50	150	40.0						
	40	130	39.0						
	30	110	38.0						
	20	90	37.0						
	10	70	36.0						
	0	50	35.0						
	歳	酸素							
		SPO2		94~96	95~97	95%	97	96	95
主治医	薬								
	デュロテップ								
	オプソ								
	アンベック								
	ケタラール								
安静度	オリベス								
	サンドスタテン								
体重	疼痛の程度		10	5	4	6	0	0	
	食事の種類		粥・水						
身長	食事量								
	主副								
排泄	尿量								
	回数								
睡眠	回数								
	回数								



といっても、やはり基本的な目標はいかに患者の症状を緩和するか。の視点が最も大事であると考えられる。連携当初に問題となったギャップについて、誰も気にしなくなったのは言うまでもない。

今後は、より遠方の施設

と連携し、緩和ケア・化学療法を行っていく予定である。

引用・参考文献

- 1) がん性疼痛に関する患者調査研究会（慶応義塾大学大学院 健康マネジメント研究科 高木研究室）：がんの治療と痛みに関する調査～患者会を通じたがん患者調査，P.45，2008.
- 2) 片岡理恵：がん患者965名に対するWebアンケート調査結果，MMJ，Vol.4，No.6，P.533～536，2008.
- 3) 患者QOLに着目したがん性疼痛治療のあり方研究会：患者のQOL向上を目指したがん性疼痛治療に関する調査研究結果報告書，P.51～56，2006.
- 4) AHRQホームページ
http://www.ahrq.gov/（2010年7月閲覧）
- 5) Seventer et al., Current Medical Research and Opinion, VOL19, No6 : 457～469, 2003.
- 6) Radbruch et al., Palliative Medicine, 15 : 309～321, 2001.
- 7) 佐藤靖郎：ドイツにおける疼痛治療の現状と強オピオイドの使用（総説），Pharma Medica, Vol.27, No.4, P.150～155, 2009.
- 8) Zech, et al., Pain, Oct ; 63 (1) : 63-65, 1995.
- 9) 佐藤靖郎：フェンタニル貼付薬（デュロテップ® MTパッチ）の鎮痛効果と日常生活への影響の検討，Progress in Medicine, Vol.30, No.5, P.1417～1421, 2010.
- 10) 厚生労働省：がん疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の適正使用に関する研究，2004.

和ケア地域連携パス適用患者であった。そのうち、5人は病院で死亡を確認し、7人は病院で緩和ケア地域連携パスにて入院中であった。パスからの逸脱例は現状として認められていない。また、7人の化学療法目的の患者にも疼痛ケアの指示票、経過表を使用している。

以上、19人の患者の90～100%が疼痛を全く訴えておらず、良好な結果を得ている。

当院の緩和地域連携パス作成・成立までの特徴として、①どのように緩和ケアを行うかの調査・検討、②基本方針の設計、③基本方針の検定、④検定に基づいた緩和ケア地域連携パスの作成、⑤緩和目的だけではなく、化学療法目的の患者にも一部のツールを用いることにより有益な結果を得ている。

現在は、化学療法地域連携パスの作成も行っており、近日中に発表する予定である。

以上のように、問題点を好機ととらえ、広い視野から分析的に緩和ケアをとらえることが成功の要因である。緩和ケア地域連携パス

特

……進行胃がんに対する集学的治療法：化学療法と根治手術……

集

胃がん全国登録データからみた胃がん治療の現況と 問題点について

梨本 篤*^{1,2} 赤澤宏平*^{1,2} 磯部 陽*^{1,2} 宮代 勲*^{1,2}
 小田 一郎*^{1,2} 上西紀夫*^{1,2} 瀬戸泰之*^{1,2} 辻谷俊一*^{1,2}
 小寺泰弘*^{1,2} 片井 均*^{1,2} 林 健一*^{1,2}

The Present State and Problems of Gastric Cancer Treatment from the View Points of Nationwide Registry:
 Nashimoto A*^{1,2}, Akazawa K*^{1,2}, Isobe Y*^{1,2}, Miyashiro K*^{1,2}, Oda I*^{1,2}, Kaminishi N*^{1,2}, Seto Y*^{1,2}, Tsujitani S*^{1,2},
 Kodera Y*^{1,2}, Katai H*^{1,2} and Hayashi K*^{1,2} (*¹Department of Surgery, Niigata Cancer Center Hospital, *²Japanese Gas-
 tric Cancer Association Registration Committee)

Nationwide registry of gastric cancer patients was organized by Japanese Gastric Cancer Association in 1963. Detailed data of patients with primary gastric cancer were collected from 1963 to 1991. The important change in the database revealed the improvement of 5 year survival rate in Stage II from 47.7% to 68.2%, and in Stage III from 26.4% to 42.8%. Surgical mortality rate was only 0.8% in 1991. With the several problems, the nationwide registry disappointedly suspended for several years. At last it restarted in last year and the data of 13,138 patients with operable GC treated in 2001 were collected and analyzed. As for chemotherapy, it is impossible to recruit and analyze the data in detail now. Nationwide registry of gastric cancer patients is very important and this project should be continued forever.

Key words: Gastric cancer, Nationwide registry

Jpn J Cancer Clin 55(10): 713~718, 2009

はじめに

わが国における胃癌の罹患数が年間約10万人、死亡数が5万人と推定され、罹患数では第1位、死亡数では肺がんを次いで2番目に多いがんである。罹患数は、過去20年間で男女ともやや増加傾向にあるものの、死亡数は、男性ではほぼ不変、女性では減少している。1年間の罹患率(人口10万人当たり)は、年齢とともに増加するが、年齢層ごとにみると85歳以上を除いて明

らかに減少傾向にあり、高齢化の影響を強く受けている。50歳までに胃がん1度でも罹患する確率は男性0.56%、女性0.39%で、死亡する確率は男性0.12%、女性0.12%である^{1,2)}。胃がんのリスク要因としては、高塩食品の摂取、野菜や果物の摂取不足、喫煙、多量飲酒などがあげられているが³⁾、近年の胃がんの減少には、冷蔵庫の普及にともなう塩蔵品摂取の減少が関与している。また、ヘリコバクターピロリ菌の感染が胃がんに関連しており、非感染者に比べて感染者の胃がんリスクは約6倍高いと推定されている⁴⁾。しかし、幼少時の生活環境の改善に伴って、若い世代ほどヘリコバクターピロリ菌の感染率は減少しており、今後も胃がん罹患率は減少することが予

*1 新潟県立がんセンター新潟病院外科

*2 日本胃癌学会登録委員会

想される。

対象の多様化に対応して胃がんの治療法も多様化してきている。そこで治療担当者の混乱を緩和し日常診療の参考とすることを目的として胃癌治療ガイドラインが2001年に日本胃癌学会から公開された⁵⁾。2004年に改訂され時代の流れに即した治療法の指針として利用されている⁶⁾。一方、1962年に刊行された胃癌取り扱い規約⁷⁾に基づき「胃癌の手術成績を共通の基準で算出し、できるだけ多数の症例に関する統計を得る」との方針で全国胃癌登録調査が開始された。調査は病歴、診断、外科治療、手術所見、病理所見、リンパ節転移など非常に多くの情報を集積してきた。この分析の結果から、現時点での最良の診療指針を探求することが可能となり、これによって胃がん制圧に貢献しようとするものである。

1 ● これまでの経緯

1962年に発足した胃癌研究会により胃癌取り扱い規約・第1版⁸⁾に基づき全国施設からのデータ収集を目ざして1968年から胃癌全国登録が開始された。対象施設は大学病院、国立病院の外科を中心とした約650施設であった。全国胃癌登録調査報告第1号が1972年に報告された⁹⁾。1963年の5,870例を集計した結果であったが、第2号(1969年の8,040例)の結果との比較で、不明例やHD症例の減少、早期胃癌の急激な増加(389例→975例)、およびR0, R1手術の減少とR2, R3手術の増加が確認された。この時の全国胃癌登録調査委員長は梶谷環先生であり、最も登録症例数が多かった施設は、前者が横山胃腸科病院273例、後者が東京女子医大消化器病センター355例であった。日本胃癌学会登録委員会(1997年1月に胃癌研究会全国登録委員会から組織替えされた)では、各施設で全国胃癌登録調査用紙に記載された内容を収集し、データを大型コンピュータで統計的に解析してきた。データは胃癌取り扱い規約に準じ、詳細な臨床、手術、病理組織所見からなり、これに5年生存率、再発形式を含めた治療成績を加えたものである。この分析結果は、「全国胃癌登録調査報告」として

55号にわたり刊行され¹⁰⁾、同時に「Gann Monograph」などにも掲載してきた。この成績は、わが国における胃癌診療の現況と問題点を浮き彫りにし、癌制圧対策の立案、有効な診断・治療法の開発と普及に役立っている。さらに「胃癌取扱い規約」、「TNM分類」、「International Documentation System of Gastric Cancer」、「胃がん治療ガイドライン」の刊行・改訂時の重要な資料としても活用されてきた。

2 ● 化学療法について

当時の全国胃癌登録調査用紙には治療欄があり(図1)、詳細な分析は困難であったが、手術、化学療法、放射線療法の概略を把握することは可能であった。化学療法欄には「なし、単独化学療法、術前化学療法、術後化学療法、術前後化学療法、再発時化学療法、術中化学療法、その他、不明」の選択肢があった。1963年から1973年までの各項目の推移を示す(図2)。外科からの集積のためか、再発後化学療法の記載がほとんどなく、術後化学療法を中心に約60%の症例に化学療法が施行されていた。化学療法別の治療成績を検討することを目的として1975年に補助化学療法調査用紙が作成された(図3)。1969年から1973年までの5年間の症例に対し、5年以上経過後に予後調査と化学療法調査を追加し、全く補助化学療法が併用されていない手術単独群の治療成績がまとめられた。しかし、補助化学療法併用群と非併用群の治療成績を比較することはバイアスがあり無意味であるとの立場から、補助化学療法併用群の治療成績は敢えて算出されなかった。したがって、残念ながら現在に至るまで全国登録によって化学療法群の治療成績を統計解析したことはない。1974年の全国登録から登録項目が変更され、化学療法と放射線療法に関する情報が削除され、診断に関する統計項目が追加された。また、リンパ節郭清と転移に関する詳細な表が追加されるとともに、WHO国際胃癌登録に対応できるように非上皮性腫瘍の登録が開始された。

出生地	都・道・市・県	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明
手術年月日	(非手術例は診断確定年月日を記入)			昭和	年	月	日	不明	不明
診断	手術例(手術あり・症状又は触診・X線・内視鏡・腫瘍診・生検・試験(リンパ節など)・剖検・その他)・不明	不明							
手術例(手術なし・肉眼所見・試験切除・切除内服・切除前理組織・剖検・その他)・不明	不明								
手術既往など	Primary Case	普通の Primary Case	5年以上前に非癌で切除を受け現病に認められた胃癌	他院で単側腹吻合などを受け改めて切除した胃癌	不明				
Non Primary Case	1. 自院手術 2. 他院手術 3. 他院手術 4. 非癌で切除を受けた後5年以上 5. その他の不明 6. 再発例 7. 再発例 8. 再発例 9. 経過せずに残存に認められた胃癌 N-P-C	不明							
他臓器との重複癌	なし・同時性・異時性・不明		臓器名 ()		診断名 ()				
T.N.M.分類	部位	なし・C・M・A・全体	多発不明	T	なし・T1・T2・T3・T4	不明			
	N	NX・NX・NX	不明	M	M0・M1	不明			
治療	手術	なし・単側腹・吻合術・造瘻など・非治癒切除・治癒切除・その他()・不明							
	化学療法	なし・単独化療・術前化療・術後化療・術前後化療・再発時化療・術中化療							
	放射線療法	なし・単独照射・術前照射・術後照射・術前後照射・再発時照射・術中照射							
予後	死亡年月日	(生存例・消息不明例は記入せず)			昭和	年	月	日	生存・死亡・不明
	死因	(該当1つに○を付ける)			胃癌	なし・あり	不明		
	最終生存確認年月日	(死亡例は記入不要)			昭和	年	月	日	不明

図1 胃がん調査用紙

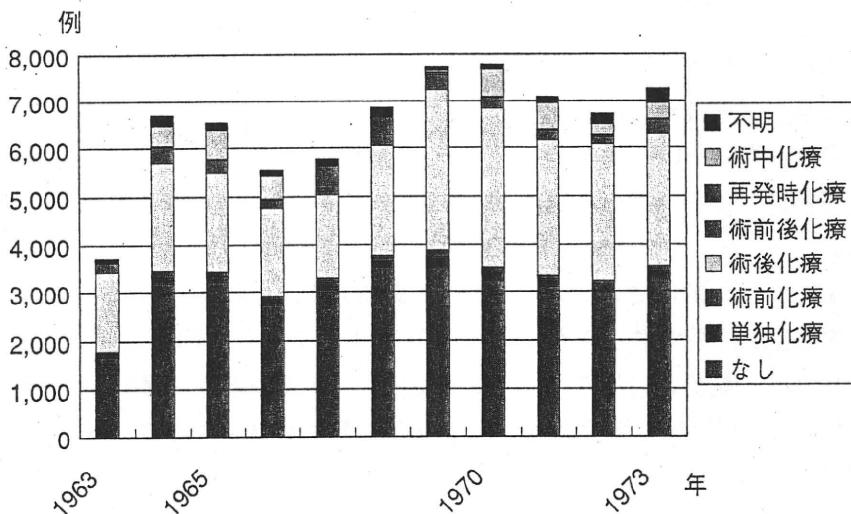


図2 化学療法

3 ● 胃癌全国登録調査の一時中断

しかし、この全国胃がん登録調査用紙に記載する登録には大きな問題点があった。即ち、各施設で登録用紙の記入に多大な労力を要するにも関わらず利用方法がなかったこと、プログラマーと助手の雇用、キーパンチャーへの外注などに膨大な費用がかかったこと、データの収集、解析のみならず、欠落データや論理エラーの問い合わせなど

データのクリーニングに時間を要したこと、予後成績や死因が記載された予後調査用紙の回収率が50%を超えなかったこと、などである。これらを解決すべく「パソコンによる登録解析システム」に変更する方針となり、登録システム開発委員会が設置された。データ入力プログラムとマニュアル、データ収集システム、解析プログラムなどが作成された。また、登録用紙からパソコンに切り替えるのは5年以上の予後成績が算出できる1991年症例からとした。5年以上経過したデー

表1 全国胃癌登録データ項目

1. 症例番号(自動)	17. 病理組織
2. 性	18. リンパ節転移(病理)
3. 年齢	19. リンパ節転移個数(病理)
4. 手術年月日	20. リンパ節郭清個数
5. 生死および死因	21. cy
6. 最終生存確認日	22. 肉眼型(総合)
7. 占居部位長軸	23. 深達度(総合)
8. 占居部位周	24. T4臓器(総合)
9. リンパ節郭清	25. リンパ節転移
10. アプローチ	26. 肝転移
11. 切除法	27. 遠隔転移
12. 合併切除臓器	28. 遠隔転移部位
13. 再建術式	29. 最大腫瘍径
14. 組織診断	30. 口側断端
15. ly	31. 肛門側断端
16. v	32. 根治度

* Stage, TNM-Stage は自動出力

登録資料のクリーニング, メンテナンス, 解析は医療統計専門家に依頼した。1992年から1999年までの登録調査は困難と判断して断念し, 登録委員が在籍する8施設で2000年の胃がん1,214症例を用いて新しい登録ソフトの実用性および不備について検証した。その結果を受けて2008年から胃がん全国登録調査が再開され, 2001年のデータが集積された。187施設から13,138例の胃がん症例が集積され, 解析された(図5)。解析結果は, 「日本胃癌学会全国胃癌登録調査報告」

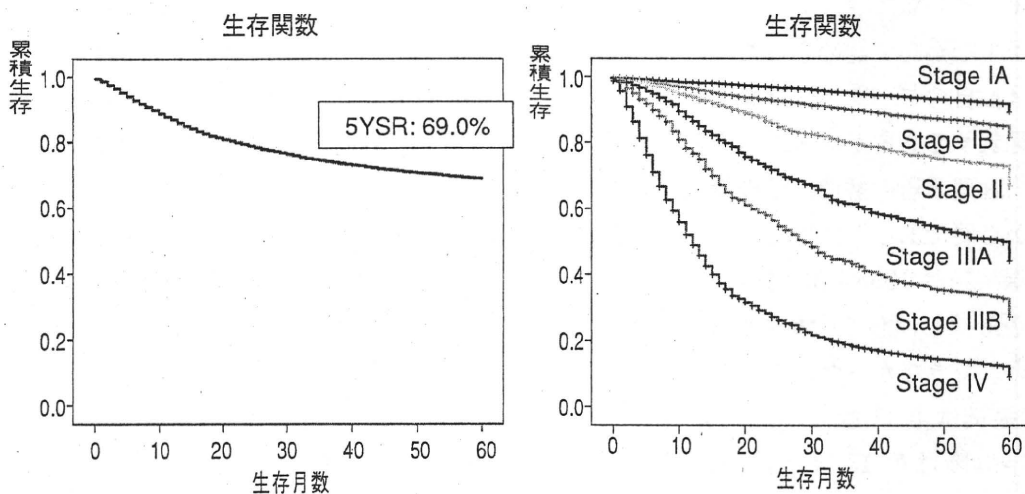
として, 日本外科学会をはじめ関連学会に報告するとともにホームページに掲載している。

おわりに

がん対策は罹患率と死亡率の減少, 患者とその家族のQOLの向上に集約される。実際の医療現場でも, がん危険因子・予防因子の解明(一次予防)や早期発見による予後向上(二次予防), がん治療の進歩(三次予防)がそれぞれ進展してきている。

一方, 癌登録はがんの正確な実態把握を目指している。がん登録には院内がん登録, 地域がん登録と学会主導型がん登録がある。学会主導型がん登録は, 全国の胃癌患者の学術的なデータを網羅的に収集する。症例数が多く, より詳細なデータ収集が行われるため, 推測される知見の信頼性も高い。具体的には, 胃癌患者の臨床的な特徴を経時的に把握することができ, 胃癌の病像, 治療法, 治療効果, 生存予後の推移を把握できる。今後, 登録項目を増やしていく方向でワーキンググループを作り検討中であるが, 化学療法に関する詳細な全国データの集積や解析は現時点では困難であると言わざるを得ない。

地域がん登録においては「個人情報保護法」の適用外となっており, ICを得ずにごがん登録を実施できる。しかし, 胃癌全国登録はその対象にな



187施設, 13,196例

図5 2001年胃癌症例全国登録の解析結果

っていないため、適切に管理された連結可能匿名化での登録で乗り切っている。

がん医療の均てん化をめざし2001年から指定が始まった地域がん診療拠点病院においては、院内がん登録が指定要件のひとつとなっている。これら3種類のがん登録が補完しあい、連携することで、質の高いがん診療情報・統計が可能になるものと思われる。がん登録の効率化を目指すならば全国胃癌登録、院内がん登録、地域がん登録との共通フォーマットを作成する必要がある。

がん登録には必ず相応の必要経費が発生する。厚労省を中心とした行政の関与が不可欠であり、医療施設に対するがん登録の義務化、欧米のようながん登録に関する法律の整備および財政的な支援が望まれる。

文 献

- 1) 大島 明, 黒石哲生, 田島和雄編著: がん・統計白書—罹患/死亡/予後—2004, 篠原出版新社, 東京, 2004
- 2) 財団法人がん研究振興財団: がんの統計 2005年

版, 2005

- 3) World Cancer Research Fund: Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. —WHO technical report series 916: Report of a joint WHO/FAO expert consultation—Geneva, 2003
- 4) Helicobacter and Cancer Collaborative Group: Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 49(3): 347-353, 2001
- 5) 胃癌治療ガイドライン第1版, 日本胃癌学会編, 金原出版, 東京, 2001
- 6) 胃癌治療ガイドライン第2版, 日本胃癌学会編, 金原出版, 東京, 2004
- 7) 胃癌研究会: 胃癌取り扱い規約・第1版, 金原出版, 東京, 1962
- 8) 胃癌研究会登録委員会: 全国胃がん登録調査報告書: 1号, 胃がん研究会, 東京, 1972
- 9) 胃癌研究会登録委員会: 全国胃がん登録調査報告書: 1-55号, 胃がん研究会, 東京, 1972-1999
- 10) Japanese gastric cancer association registration committee: Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. *Gastric Cancer* 9: 51-66, 2006
- 11) 丸山圭一, 上西紀夫, 片井 均, 他: 胃癌全国登録とその効率的活用. 癌の臨 45: 719-724, 1999

特集

消化器癌治療成績のさらなる向上に向けて

臓器がん登録の現状と将来展望—臨床へのフィードバックを目指して—
胃癌全国登録の現状と展望

Problems and future perspectives on the nationwide registry of gastric cancer

磯部 陽 ^{*1} <i>ISOBE Yoh</i>	梨本 篤 ^{*2} <i>NASHIMOTO Atsushi</i>	赤澤 宏平 ^{*3} <i>AKAZAWA Kohei</i>
林 健一 ^{*4} <i>HAYASHI Kenichi</i>	宮代 勲 ^{*5} <i>MIYASHIRO Isao</i>	小田 一郎 ^{*6} <i>ODA Ichiro</i>
片井 均 ^{*7} <i>KATAI Hitoshi</i>	辻谷 俊一 ^{*8} <i>TSUJITANI Shunichi</i>	小寺 泰宏 ^{*9} <i>KODERA Yasuhiro</i>
瀬戸 泰之 ^{*10} <i>SETO Yasuyuki</i>	上西 紀夫 ^{*11} <i>KAMINISHI Michio</i>	

胃癌全国登録は1963年に開始され、わが国の優れた胃癌診療の成果を国内外に発信してきた。1998年に登録が電子化され、事情により10年間登録が中断したが、現在新システムにより年間15,000例のデータが集積し、手術症例の高齢化や進行症例の予後の向上などの最近の胃癌治療の動向が明らかとなりつつある。今後は登録項目の見直しや精度管理を進め、院内がん登録などとの連携も視野に入れて臨床的、学術的に有用な情報を収集していきたい。

はじめに

胃癌全国登録は日本胃癌学会が実施している臓器がん登録であり、その目的は、わが国における胃癌治療の現況を把握し、その診断・治療・予後などを検討することにより胃癌患者の治療成績の向上をはかることである。本稿では、「地域」、「院内」、「臓器」と分かれているわが国特有のがん登録制度のなかで多くの問題を抱えながらも実績をあげてきた¹⁾⁻⁴⁾胃癌登録の現状と展望について概説する。

I. 胃癌登録の歴史

胃癌全国登録は、1963年に日本胃癌学会の前身である胃癌研究会により開始された。症例の登録は、会員施設に症例調査用紙を送付して個人情報を含む約70項目の臨床・病理所見を収集することにより行い、5年経過した症例に対して予後調査を実施して大型コンピューターにより生存率を算出するシステムであった。

第1回の集計では143施設から5,633例のデータが収集され、以後28年間に260,000例以上の貴重

所属は本文末に記載

Key words : がん登録/胃癌/日本胃癌学会

表1 胃癌全国登録のデータ収集項目

登録施設名, 年度, 症例番号*, 連結番号, 年齢, 性, 手術年月日, 最終生存年月日, 生死・死因1~3 占居部位3領域区分1~3, 占居部位断面区分, f肉眼型1~2, 最大腫瘍径 到達法, 手術の種類, D, 再建術式, 合併切除臓器1~4 組織型, p深達度, ly, v, fPM, fDM, pN, リンパ節郭清個数, リンパ節転位個数, f根治度 f深達度, fT*, T4臓器1~3, fN, fH, fP, fM, 遠隔転移部位1~2, CY, fStage(取扱い規約)* fN(TNM), fM(TNM), fStage(TNM)

*自動入力または自動計算項目 f: 総合診断 p: 病理診断

なデータが集積し、胃癌の診断および外科治療の進歩と遠隔成績の向上が明らかにされてきた¹⁾⁻⁴⁾。また、胃癌取扱い規約に基づく stage 分類の合理性が示され、UICC の TNM 分類の改訂にも大きく貢献した⁵⁾⁶⁾。その解析結果は、全55冊の「全国胃がん登録調査報告⁷⁾」として刊行されている。

1990年からは人的、財政的困難などの理由によりパーソナルコンピューター(PC)を用いた登録の電子化が検討され、度重なるPCのソフトウェアのバージョンアップ、胃癌取扱い規約の改訂などのため開発作業は難航したが、1998年に1991年の手術症例を対象としたPCによる登録が開始された。しかし、当時のIT環境は未熟で個人情報保護などの問題も生じ、登録事業はわずか1年で中断した。その後、胃癌学会の強力な支援により登録センターの設置と新たな登録ソフトの開発が行われ、2008年に登録項目を約50項目(表1)に限定して登録が再開された。登録の対象としたのは前回の調査から10年経過した2001年の手術症例からであり、1992~2000年の症例の全国登録は見送られることとなった。

II. 新しい胃癌登録システム

再開された胃癌登録システムでは、登録の対象を初発胃癌の手術例に限定し、登録項目は stage 別5年生存率を算出するために必要な項目を中心に最小限とした。また、症例の登録は、個人情報登録が不可となり追跡調査が困難となったこと

を考慮し、治療後5年以上経過した症例について1年ごとに予後情報を含めて登録する方式とした。症例データの入力にはFileMaker Proにより作成された専用ソフトを用いて行われ、蓄積したデータは1年分まとめて連結可能匿名化してExcel形式で出力し登録センターに発送されている。登録ソフトとマニュアルは、胃癌学会ホームページよりダウンロードすることができる。集積したデータは登録センターで解析され、その結果は胃癌学会誌Gastric Cancerに順次報告されていく予定である。

また、集積したデータを臨床的、学術的に有効利用する利用規定が新たに定められた。論文作成等の目的で全国登録データを用いることを希望する団体または個人は、登録委員会に申請し、必要に応じて理事会や倫理審査委員会での審議を経て許可されれば、登録センターに解析を依頼することができる。

III. 再開された胃癌登録の成果

最初にPCを用いて登録された1991年の全国113施設7,935例の手術症例の解析により、背景因子別の詳細な5年生存率と再発形式および死因が明らかになった³⁾⁸⁾。その結果は、胃癌治療ガイドライン第2版⁹⁾の作成などに利用されている。10年ぶりに再開された新システムによる集計では、187施設からまず2001年の12,787例のデータが集積した。長期間の登録休止は大きな損失であったが、登録再開により得られた2001年の症例を1991年の症例の解析結果と比較することにより、早期胃癌手術症例の良好な治療成績や高齢者手術症例の増加とその遠隔成績の向上などの最近の胃癌治療の動向が明らかになった(図1~4)¹⁰⁾。その詳細はGastric Cancer誌で公開される予定である。2002年症例の登録では登録施設はさらに増加して200施設を超え、15,000例以上のデータが集積した。胃癌登録は、施設数、症例数ともに登録休止以前の規模までほぼ回復したといえる(図5)。

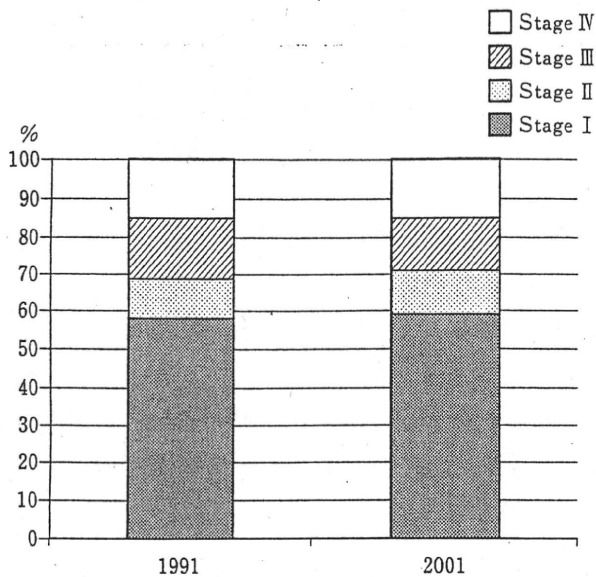


図1 胃癌切除症例におけるStage別症例分布の推移

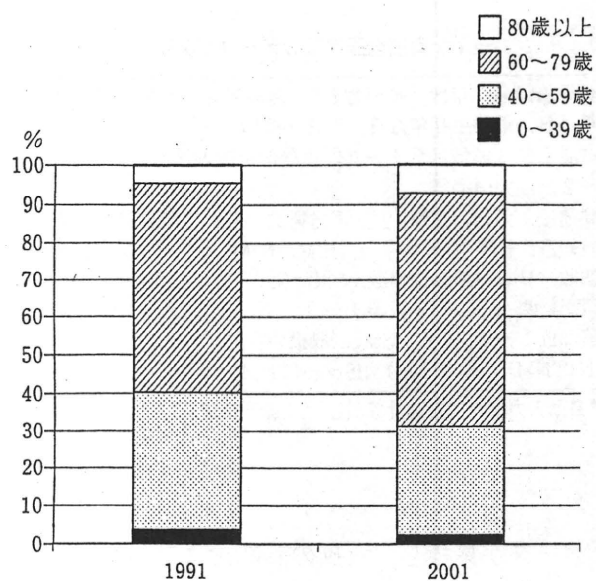


図2 胃癌切除症例における年齢分布の推移

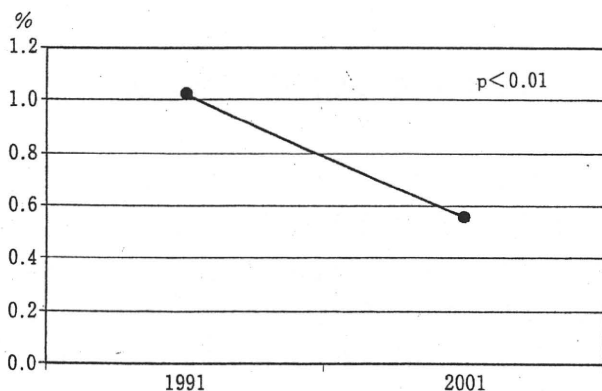


図3 胃癌切除症例における手術直接死亡率の推移

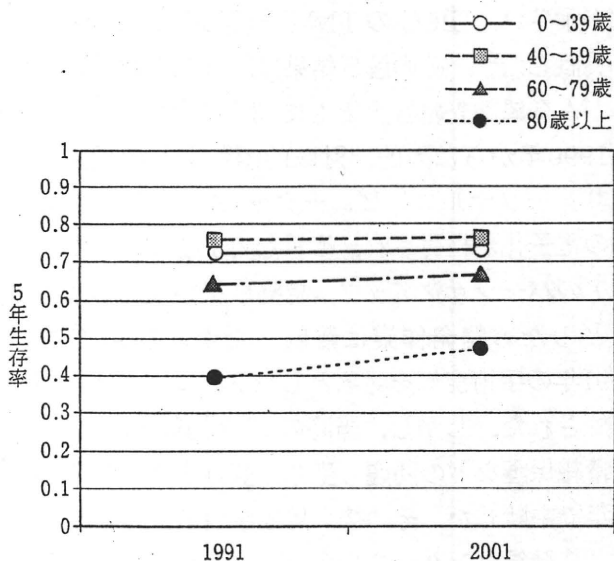


図4 胃癌切除症例における年齢別5年生存率の推移

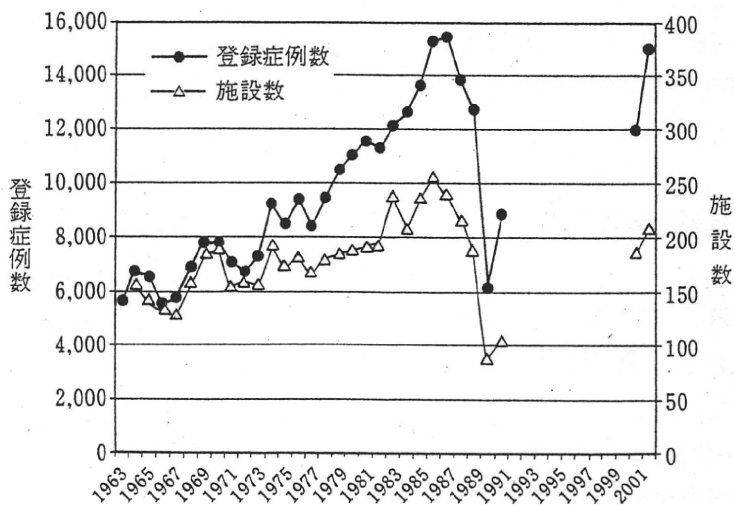


図5 胃癌全国登録の登録症例数と施設数(1963~2002)

なお、新システムによる登録が開始されて以来、登録センターで行った集計・解析結果は逐次登録委員に配布され、その検証が繰り返し行われるようになった。その過程で次に述べるような問題点が明らかとなり、登録システムを改良しデータの精度を向上する努力が続けられている。

IV. 胃癌登録の問題点

1. 登録のバイアス

症例の登録は、施設基準を設けずに胃癌学会の登録事業に賛同する施設であれば症例数にかかわらず受け付けている。胃癌学会として登録の義務化も行っていない。1施設当たりの登録症例数の分布は図6の通りであり、年間手術症例数51~75例の施設からの登録が最も多かった。2001年の登録症例12,787例は、同年の地域がん登録全国推計による胃がん罹患数が107,726人¹¹⁾であることから類推すると、年間の胃癌罹患数の約10%をカバーしている計算となる。したがって、現時点では全国登録のデータがわが国の胃癌治療の実態を必ずしも反映しているわけではなく、症例登録にバイアスを生じている可能性があることは理解しておく必要がある。

2. 追跡率の低下

症例登録の偏りだけでなく、追跡率に関しての

施設間格差が大きいことも判明した。1991年症例の集積を行った1998年当時の5年追跡率は平均90%であり⁸⁾、追跡率がこの水準に満たない施設のデータは解析から除外することも検討されていた。しかし、10年後の今回の集計では、追跡率は平均72.7%と低下していた。追跡率をがんセンター、大学病院、一般病院に分けて比較しても、施設あたりの登録症例数で比較しても一定の傾向は認めていない(図7)が、2003年の個人情報保護法の施行後に予後調査が困難となったことや病診連携が拡大して手術施設で5年間追跡する症例の割合が減少してきたことなどが追跡率低下の主な理由と考えられる。

追跡率の低下は臓器がん登録が抱える深刻な問題であるが、登録施設が個別に十分な予後調査を行うことはすでに困難であり、地域がん登録、院内がん登録との情報共有や臓器がん登録システムが予後情報を円滑に入手できるような法的整備が必要であると考えられる。なお、予後調査に関しては、予後調査用紙によるデータ収集を行っていた旧システム時代も予後調査用紙の回収率は約40%と低く⁴⁾、追跡率は低率であったことが推察される。低い追跡率は進行症例の予後を過大評価する可能性があるが、追跡率と解析結果の信頼性の関係は追跡率低下の原因が意図的なものでない限り複雑であり、追跡率に関する登録の施設基準はどの程度以上であるべきかについて結論は出ていない。

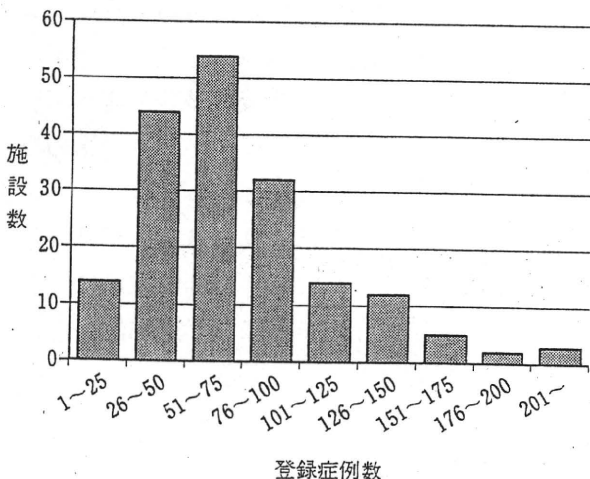


図6 施設あたりの登録症例数の分布(2001年症例)

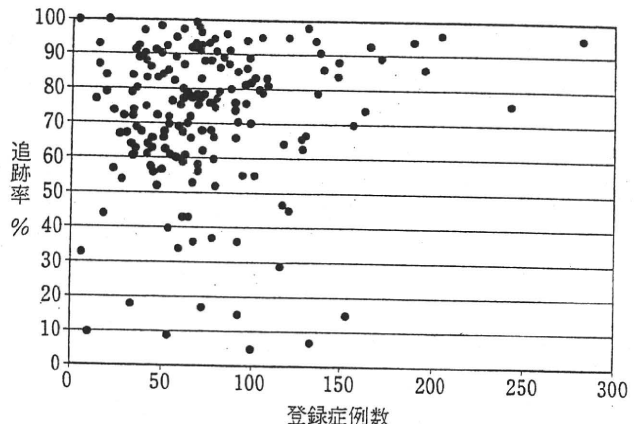


図7 施設あたりの登録症例数と追跡率

表2 胃癌全国登録と全がん協集計の比較

	全がん協集計*	胃癌学会全国登録
登録施設数	25	187
期間	1997~2000	2001
症例数	9,980	12,004
追跡率	98.5%	72.7%
5年実測生存率		
全手術症例	69.1%	69.1%
Stage I	90.4	
IA		91.7
IB		83.9
Stage II	67.8	67.0
Stage III	43.3	
IIIA		40.4
IIIB		24.0
Stage IV	9.3	17.3

*文献11より。StageはTNM，全がん協は手術例，胃癌学会は切除例で生存率を算出。

参考までに2001年の集計データを追跡率98.5%の全がん協25施設の集計¹²⁾と比較してみた。症例の背景が同一ではないが、全手術症例の5年実測生存率は胃癌全国登録と全がん協集計がともに69.1%と同等であり、TNM stage II 症例に関してもほぼ同等であったが、stage IV 症例の5年生存率は、全国登録で17.3%、全がん協集計で9.3%であった(表2)。

3. 個人情報の保護

胃癌学会は、個人情報の取り扱いに関し、登録時にデータを連結可能匿名化する方針を採用している。カルテ番号(ID番号)とは異なり施設側で管理する「連結番号」を設定しているため、基本的には登録センターから各施設へのデータ照会は可能である。しかし、年単位での予後調査や将来実施される可能性のある追加調査がこの連結番号で正確に行えるという確証はない。また、後述するような重複登録の問題を回避するためには、個人情報を暗号化して登録する方式の採用も検討せざるを得ないと思われる。臓器がん登録は、一学会が主導する研究にとどまらず国民の健康維持に寄与する重要な調査であり、個人情報の登録が必要不可欠であることを今後とも主張していきたい。

4. 登録項目の不足

胃癌登録の再開にあたっては、登録システムを軌道に乗せて初発胃癌の切除例の5年生存率を算出することを最優先とした。そのために登録項目数は最小限の約50項目となり、ガイドラインや取扱い規約の改訂などに際して必要なデータが十分得られないことが早くも指摘されている。また、早期胃癌に対する手術症例が減少してESD症例が増加し、進行・再発胃癌に対する化学療法も標準治療となりつつある現在、ESDを含む内科的治療を登録していくことが胃癌の治療法を正しく評価する上で必要となっている。これらの要望に応えるために登録項目数を増加し、現在の初発手術例のみから残胃癌、GISTなどの非上皮性腫瘍、内科的治療症例についても登録できるようにシステムを更新する作業を進めている。ESD症例の本格的な登録に関しては、今後、多発病変や再発症例の施設間重複登録の問題について内科系の委員とともに検討していく方針となった。

なお、登録項目の増加によりシステムが肥大し煩雑化することを避けるため、個別の課題に関しては必要時に連結番号をキーにして追加調査を行うシステムの開発も検討中である。

5. データの精度管理

登録マニュアルに従い、専用ソフトを用いて取

集したデータであっても、集計結果の信頼性を向上させるためにはデータクリーニングを十分に行うことが重要である。1991年症例の集計では登録ソフトによるエラーチェック機能に限界があり、取扱い規約を熟知した登録委員が登録項目間の論理矛盾の是正を目視で行わざるを得なかった。この作業に多大な時間と労力を要したため、新システムでは登録ソフトを改良し、登録センターの担当者が登録委員と連携してデータの精度管理にあっている。しかし、胃癌取扱い規約は複雑で多数のデータが集積してはじめて判明したプログラムの不具合もあり、解析結果は何度も見直されることとなった。

さらに、胃癌の日常臨床において常用されているとはいえない UICC TNM 分類項目の登録にも一部に混乱や誤解がみられている。取扱い規約分類と TNM 分類との比較は胃癌登録開始以来の重要な課題であり⁵⁾⁶⁾、高い水準にあるわが国の胃癌診断治療の成績を TNM 分類に反映させていくためには、国際的評価に耐える精度の高いデータを用いて両者を比較検討すべきであることも改めて確認された。登録データの質を維持していくために、学会員の理解と協力を得ることがますます必要となっている。

6. CY の問題

最後に、胃癌取扱い規約13版¹³⁾で予後因子として規定された腹腔洗浄細胞診(CY)について触れたい。2001年の症例で初めてCYに関する大規模な解析が行われたが、手術時の肉眼的深達度で実施の要否が決まるためか実際には手術診断 T2 以深で実施すべき洗浄細胞診の実施率は T2 ~ T4 症例の約60%であった。腹膜転移陰性(P0)であっても腹腔洗浄細胞診陽性(CY1)であれば stage IV と判定されるが、CYの実施率が低率であれば stage migration を生じてしまう。CYは TNM 分類第7版¹⁴⁾で新たに M 因子として採用されたが、取扱い規約分類と TNM 分類の整合性を検証していく上でも、CYについてより正確なデータを集積していく必要がある。

V. 今後の展望

登録センターのデータベースに蓄積されていく胃癌診療に関する膨大なデータを有効に利用し、新たな臨床的、学術的調査に対応することは、臓器がん登録としての重要な使命であり、データ提供施設への意義あるフィードバックとなる。胃癌登録データの再利用に必要な手続きは整備されたばかりであるが、今後、詳細かつ精度の高いデータがさらに集積し活用されていくことを期待したい。

なお、近年、診療録の電子化が進んでいるが、電子カルテの導入後は、臓器がん登録のデータベースは基本的に電子カルテまたは関連部門システムに電子的に蓄積されるデータとなる。がん対策基本法の下で各臓器がん共通の症例登録ツールとして整備されていくであろう院内がん登録も事情は同様である。電子カルテを見ながら登録ソフトにデータを再入力し、さらに各臓器がん登録で同じような作業を繰り返すのであれば診療録電子化の意義は半減する。データの二次利用が必ずしも容易ではない現在の電子カルテの仕様変更を要望するためにも、院内がん登録や各臓器がん登録システムとの連携やデータベース構造の標準化はぜひとも必要である。胃癌学会として、また他臓器の学会・研究会と共同して検討していくことが今後の課題であろう。

おわりに

10年の空白を経て再開された胃癌全国登録は、問題を少しずつ解決しながら軌道に乗りつつある。臨床的、学術的に有用なデータを国内外にタイムリーに発信していくためには、今後、多数の症例の詳細なデータを迅速、簡便かつ正確に収集できるシステムを確立していく必要があり、他の臓器がん登録や地域、院内がん登録との連携や標準化をはかる努力を続けていかなければならない。

日本胃癌学会登録委員

- *1 独立行政法人国立病院機構東京医療センター外科 外来診療部長
- *2 新潟県立がんセンター新潟病院外科 臨床部長
- *3 新潟大学医歯学総合病院医療情報部 教授
- *4 山形県立河北病院外科 第二診療部副部長
- *5 大阪府立病院機構大阪府立成人病センター消化器外科 副部長
- *6 国立がんセンター中央病院内視鏡部
- *7 国立がんセンター中央病院胃外科 医長
- *8 鳥取大学医学部第一外科診療科群 准教授
- *9 名古屋大学医学部消化器外科 准教授
- *10 東京大学医学部胃・食道外科 教授
- *11 公立昭和病院外科 院長

文 献

- 1) 三輪 潔：胃がん全国登録の実情と現状. 癌と化学療法 14 (5): 1386-1391, 1987.
- 2) 三輪 潔：胃癌全国登録の実績と現状. 日癌治 22(1): 91-93, 1987.
- 3) 丸山圭一, 上西紀夫, 片井 均ほか：胃癌全国登録とその効果的活用. 癌の臨床 45(7): 719-724, 1999.
- 4) 丸山圭一, 上西紀夫, 片井 均ほか：胃癌全国登録の変革. 厚生労働省がん研究助成金9-1「主要がんの全国登録に基づく患者情報の解析と活用に関する研究」班研究報告書. 児玉哲郎(編), pp33-39, 国立がんセンター, 東京, 2002.
- 5) Miwa K and Japanese Research Society for Gastric Cancer: Evaluation of the TNM Classification of Stomach Cancer and Proposal for its Rational Stage-Grouping. Jpn J Clin Oncol 14(3): 385-410, 1984.
- 6) 丸山圭一, 三輪 潔, 木下 平：胃癌取扱い規約およびTNM分類の問題点と遠隔成績 - Stage分類の改訂を中心に-. 癌の臨床 32(10): 1357-1361, 1986.
- 7) 胃癌研究会登録委員会：全国胃癌登録調査報告1~55号. 胃癌研究会・国立がんセンター, 東京, 1974~1999.
- 8) Japanese Gastric Cancer Association Registration Committee: Maruyama K, Kaminishi M, Hayashi K, et al: Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. Gastric Cancer 9: 51-66, 2006.
- 9) 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン(医師用)第2版. 金原出版, 東京, 2004.
- 10) Japanese Gastric Cancer Association Registration Committee: Isobe Y, Akazawa K, Oda I, et al: Gastric Cancer Treatment in Japan: Annual Report of the JGCA Nationwide Registration Program 2008. 8th International Gastric Cancer Congress, Krakow, Poland, 2009.
- 11) Matsuda T, Marugame T, Kamo K, et al: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2002: based on data from 11 population-based cancer registries. Jpn J Clin Oncol 38: 641-648, 2008.
- 12) がんの統計編集委員会：全国がん(成人病)センター協議会加盟施設における5年生存率(1997~2000年診断例). がんの統計'08, 2009.
- 13) 日本胃癌学会編：胃癌取扱い規約第13版. 金原出版, 東京, 1999.
- 14) UICC: TNM classification of malignant tumors. 7th edition. 2009.

特集

● 膵癌に対する免疫療法の試み—MUCA-DC療法— ●

テーラーメイド癌ペプチドワクチン療法 (免疫化学療法)

*¹関西医科大学医学部・外科学講座, *²滋賀医科大学医学部・外科学講座,
*³久留米大学医学部・免疫学講座

柳本 泰明*¹ 里井 壯平*¹ 豊川 秀吉*¹
塩見 尚礼*² 伊東 恭悟*³ 権 雅憲*¹

要旨 細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) によって認識, 傷害される腫瘍抗原が次々と同定され, これを標的とするエピトープペプチドを用いた癌特異的免疫療法の臨床試験が様々な施設で進行中であるが, 著効を得られた症例は限られているのが現状である。われわれは, 切除不能進行膵癌を対象としてテーラーメイド癌ペプチドワクチンと塩酸ゲムシタピン (GEM) との併用療法を行い, その安全性と有効性について評価を行ってきた。患者末梢血の免疫反応に応じて選択した最大 4 種類のペプチドワクチンを 1 回/週で皮下投与し, 同時に GEM (1,000 mg/m²) の点滴静注を 3 週投与 1 週休業で行い, 4 週間を 1クールとしている。有害事象として, ワクチン投与部硬結, 骨髄抑制 (grade 3~4: 好中球減少 38%, 貧血 19%, 血小板減少 5%) などを認めた。特異免疫反応増強効果は 90%以上の症例に認めた。GEM にペプチドワクチンを加えた本療法は安全に施行でき, 免疫評価の結果からも化学療法と免疫療法の併用は膵癌に対する新しい治療方法の一つとして有用である可能性が示唆された。

[Biotherapy 24 (2) : 138-143, March, 2010]

Personalized Peptide Vaccination Combined with Chemotherapy
for Cancer Patients (Immunochemotherapy)

Hiroaki Yanagimoto*¹, Sohei Sato*¹, Hideyoshi Toyokawa*¹, Hisanori Shiomi*²,
Kyogo Itoh*³ and A-Hon Kwon*¹

*¹Department of Surgery, Kansai Medical University, *²Department of Surgery, Shiga University of
Medical Science, *³Department of Immunology, Kurume University School of Medicine

Summary

Identification of tumor-associated antigens has enabled clinical development of a peptide-based cancer vaccine, which could induce cytotoxic T lymphocytes (CTLs) and lyse tumor cells in an HLA class I-restricted fashion. Until now, multiple clinical trials using tumor-associated antigen peptides have been performed. However, the clinical benefit has been reported only in a limited number of patients.

We herein report the clinical effects of combination therapy using a personalized vaccination and the intravenous infusion of gemcitabine (GEM) for the treatment of advanced pancreatic cancer. The safety and the efficacy of this new treatment modality were evaluated.

Up to 4 kinds of peptide vaccines which were selected according to the immune response of each patient were injected subcutaneously at 3 mg/peptide into the femoral area, once a week for 8 weeks. At the same time, GEM was administered at 1,000 mg/m² per week for 3 weeks, followed by 1 week of rest.

The combination therapy was well tolerated and GEM did not inhibit the immune responses induced by personalized peptide vaccinations. This new type of immunochemotherapy combination is recommended for further clinical study in advanced pancreatic cancer patients.

Key words: Personalized peptide vaccination, Immunochemotherapy, Pancreatic cancer

Address request for reprints to: Dr. Hiroaki Yanagimoto, Department of Surgery, Kansai Medical University, 2-3-1 Shin-machi, Hirakata, Osaka 573-1191, Japan

はじめに

膵癌は難治癌の一つとされ、患者の予後は極めて不良で、その5年生存率は約5%程度にすぎない¹⁾。膵癌患者の80%前後は切除不能な状態で発見され、これらの患者の予後の改善には有効な非手術療法の開発が必要である。塩酸ゲムシタビン(GEM)の登場以来、本疾患に対する治療開発は多くの研究者の関心を集め、多数の基礎実験や臨床研究が実施されているが、いまだ十分な治療効果が得られていない。

癌ワクチン療法は、癌抗原ペプチドの投与で抗原特異的 cytotoxic T lymphocyte (CTL) を誘導し、癌抗原を表出している癌細胞を特異的に攻撃、死滅させる治療法である^{2,3)}。癌抗原を表出しない正常細胞を攻撃することはなく、理論的には宿主に対する有害事象のない理想的な治療法といえる。

本稿では、膵癌に対するペプチドワクチン療法の現況、さらに化学療法を併用した新規免疫化学療法の臨床試験を考案した理論的根拠とその概略を紹介する。

I. 膵癌化学療法

膵癌の化学療法は、1997年に行われた5-FUとランダム化比較試験の結果、GEMが標準治療として位置付けられ⁴⁾、10年以上が経過している。この間様々な分子標的薬を含むGEM併用療法とGEM単独療法との比較試験が行われてきたが、有効性や安全性、対費用効果の面からGEMを明らかに凌駕する治療法は確立していない。そのなかで上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor, EGFR)阻害剤であるerlotinibとGEMの併用療法は、GEM単独療法との比較試験で唯一統計学有意差をもって生存率の改善を示したレジメンである⁵⁾。しかしながら、その生存期間中央値の延長は2週間であり、その高額な費用を考慮すると当該治療法がGEM単独治療に取って代わる標準治療にはなり得ない。その結果、欧

米では膵癌に対する治療薬として承認され、わが国でも安全性を評価する治験が実施された。わが国での治療成績も間もなく明らかになり、実地臨床の場での使用が期待されている。erlotinibの成功に続き、EGFR阻害剤cetuximabやVEGF阻害剤bevacizumabもGEMとの併用による第Ⅲ相試験が行われたが、いずれもnegativeな結果に終わった^{6,7)}。続いてVEGFR阻害剤のaxitinibは、GEM単独とGEM+axitinib併用によるランダム化比較第Ⅱ相試験が行われ、併用群で良好な成績が得られた⁸⁾。しかしその後プラセボを用いたランダム化比較第Ⅲ相試験に進んだが、中間解析にて効果が認められず開発中止となった。

まとめると、切除不能膵癌症例において有効性や安全性、対費用効果の面からGEM単独療法を明らかに凌駕する治療法は確立されていないのが現状である。

II. 癌ワクチン療法

細胞内で合成された蛋白質はプロテアソームによって9アミノ酸程度のペプチドに断片化され、小胞体に運ばれてHLA class I分子と結合する。HLA class I/ペプチド複合体はゴルジ装置を経て細胞表面に提示され、CTLがこれを認識することにより腫瘍細胞を攻撃、破壊する。理想的な腫瘍抗原は正常細胞では発現していない、または腫瘍細胞と比較して極めてごく少量の発現であることが重要である。すなわち、CTLが腫瘍抗原を特異的に認識することで抗腫瘍効果を誘導するため、理論的には正常細胞への有害反応は認められない。また、精巢にはHLAの発現がないために癌-精巢抗原は副作用出現の可能性が極めて低いことが予想される。投与された腫瘍抗原のエピトープペプチドは抗原提示細胞に提示されて、所属リンパ節に遊走する。所属リンパ節では、未熟CTLが抗原提示を受けて成熟CTLへ分化し増殖する。そのCTLがリンパ節から腫瘍に集積し、腫瘍局所で腫瘍細胞に対して抗腫瘍効果を発揮することで腫瘍の退縮につながるとされる。1995

年ごろ Boon らのグループにより、悪性黒色腫患者に対し HLA-A1 拘束性の MAGE-3A1 ペプチドを用いた癌ワクチン療法の臨床試験が世界で初めて施行された⁹⁾。その後、欧米のみならず本邦でも各癌種に対して多数の第 I 相臨床試験が施行された。その結果、重篤な副作用の報告はなくペプチドに対する特異的 CTL の誘導が確認された症例があり、抗腫瘍効果を示した症例が報告された。最近、Rosenberg らが過去 10 年間のエピトープペプチドを用いた臨床試験を解析し、ワクチン接種後の患者末梢血単核球から CTL の誘導や、CTL 前駆体頻度の増加を認めることや、腫瘍局所でもワクチンによる免疫反応を認めることが明らかになったが、当初期待したほどの臨床効果がみられなかったと報告している¹⁰⁾。しかしながら、われわれの実施した膀胱癌に対する第 I 相臨床試験でも経験したように、既存の治療に効果を失った患者においてワクチン療法で効果を得られる症例が存在することもある。

最近では、オンコファージ（熱ショック蛋白 (HSP)-ペプチド複合体）が、2008 年ロシアで一部の腎臓癌に対して承認された¹¹⁾。さらには再燃前立腺癌に対して自己樹状細胞に前立腺関連抗原 (PAP) と GM-CSF の融合蛋白をパルスしたワクチンを用いたランダム化第 III 相比較試験にて全生存期間の有意な延長がワクチン群で認められた¹²⁾。このようにランダム化比較試験にてワクチンによる有効性が証明されることにより、実用化への期待が高まっている。また、子宮頸癌に対する予防ワクチンにおいては、すでにランダム化比較試験の結果、極めて高い有効性が証明されたことより、欧米に続き日本でも承認されている^{13,14)}。

III. テーラーメイド癌ペプチドワクチン

久留米大学において開発されたテーラーメイド癌ペプチドワクチンは、投与前患者末梢血中のペプチド特異的 CTL 前駆細胞の有無をあらかじめスクリーニングすることで適合したペプチドワクチンを選択し、より速やかに患者末梢血中にペプチド特異的 CTL を増加させる治療である。2000 年から開始された臨床試験においては、その安全性が確認され有効症例も存在することが報告されている^{15,16)}。これまでに同ワクチン療法が施行さ

れた症例は 500 例を超えているが、標準治療抵抗性の症例で行われた第 I 相/早期第 II 相臨床試験であったにもかかわらず、再燃前立腺癌、脳腫瘍（悪性膠腫）、子宮頸癌などでは 15% を超える奏効例が得られたことは特筆すべきことであった¹⁷⁾。さらに、奏効率は低いが病勢が 3 か月以上の間不変であった症例を長期不変 (long stable disease, long SD) とし、これらの症例の割合を病勢制御割合 (disease control rate) として評価すると、膀胱癌、肺癌、脳腫瘍において 50% 以上の治療効果があったことが報告されている¹⁷⁾。最近、久留米大学病院泌尿器科を中心に、再燃前立腺癌に対するランダム化比較試験が行われてきた。前立腺癌再燃症例を試験登録後にランダム化し、エストラムスチン単独療法群とワクチン+低用量エストラムスチン併用療法群に分けて治療を行った。現在はまだ試験途中であるため結果の全公開はなされていないが、野口らが行った中間解析の報告ではワクチン+低用量エストラムスチン併用療法群での病勢制御割合が高く、無増悪生存期間も長いとの成績が報告され、最終報告の結果が待たれる。このようにワクチン療法の効果は短期の腫瘍縮小ではなく、長期の病勢制御に効果的な治療であることを示唆するものと考えられる。

IV. 免疫化学併用療法

1. 進行・再発膀胱癌に対する第 I 相試験

われわれは 2004 年より前治療を問わない進行・再発膀胱癌患者で 20~80 歳、PSO-1 の患者を対象にしてテーラーメイド癌ペプチドワクチンと GEM 併用療法（ペプチドワクチン 3 mg × 最大 4 種類/毎週投与と GEM 1,000 mg/m² 3 週投与 1 週休薬）を計画し、副作用の有無とワクチン推奨用量を設定するための第 I 相臨床試験を行った。結果としては、ワクチンの用量依存的に免疫反応増強が認められ、奏効率 15%、病勢コントロール率 69% と良好な結果であり、70% の患者で腫瘍マーカーの低下を認めた。さらには特異免疫反応を高率に誘導できることを示し、免疫化学療法におけるペプチドワクチンの至適用量を 3 mg に決定した¹⁸⁾。これらの結果を基に、第 II 相試験へ移行した。