

Q3

がん診療連携拠点病院における腫瘍センターの役割

回答：大崎市民病院
腫瘍センター・腫瘍内科

がもうまきお
蒲生真紀夫

 point

- がん薬物療法、放射線療法などの横断的がん治療の質整備は、がん診療連携拠点病院の最重要課題の一つである。
- レジメン審査、化学療法室・緩和ケアチーム・カンサーボードなどの運営や、がん地域連携などへの取組みには部門を越えた組織的マネジメントが必要である。
- がん診療連携拠点病院でこれらを継続的に遂行するためには、腫瘍センターなどの横断的組織の構築が望まれる。

Q

がん診療連携拠点病院には腫瘍センターが設置されているのですか？
どんな役割を果たすのですか？

A

現状では、すべてが腫瘍センターを備えているわけではなく、一部の大学病院に設置されている程度だと思えます。しかし、本論で述べるように、腫瘍センターはがん診療連携拠点病院の中核機能を維持するためにたいへん重要な役割を果たします。がん診療に特化しているがんセンター病院と、それ以外の診療も行う病院とでは、事情は多少異なるのですが、特に後者においては腫瘍センター整備の必要性はより高いといえます。以下にその理由を説明します。

まず、本邦では人口の高齢化に伴いがん患者が急増し、最大の医療課題となっていることが背景にあります。加えて、新しいがん治療薬に代表される治療開発と、それが臨床現場に導入されるスピードが加速しているので、従来の臓器別縦割りの診療科構造だけで

は、がん治療の進歩に追いつくことが困難になっているのです。

ここで、改めてがん診療を機能別に整理すると、それは

- ①診断（画像・病理）
- ②低侵襲局所療法（内視鏡治療・ほか）
- ③外科的手術
- ④放射線治療
- ⑤薬物療法
- ⑥緩和医療

などの複数のプロセスからなりたっています。①②の比重が大きい比較的早期のがんでは臓器別専門診療科で治療が完結することが多く、③の手術は広い病期のがん治療の主力です。一方で、全身疾患である進行がんや転

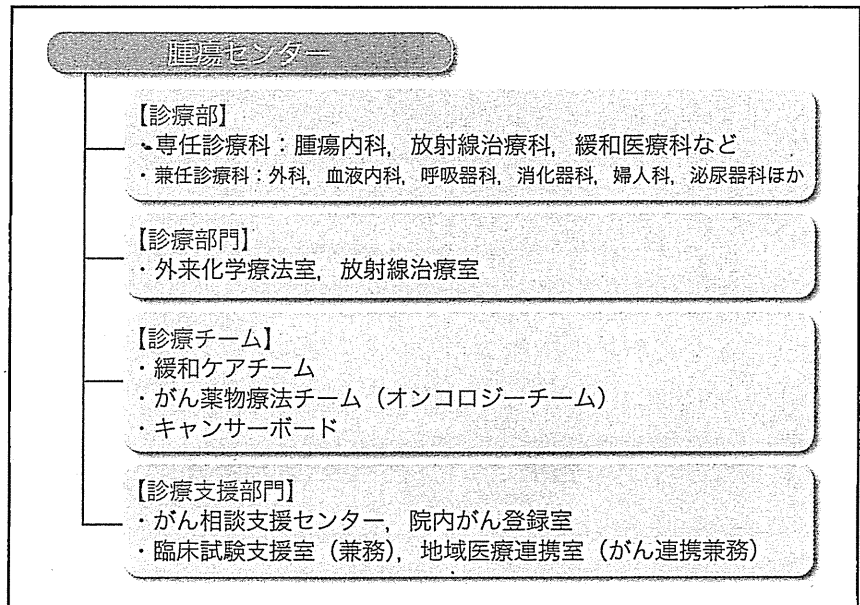


図1 がん診療連携拠点病院・腫瘍センター組織モデル

移・再発がんでは局所療法に加えて④⑤⑥などの臓器横断的な治療(あるいはその組合せ)が行われることとなります。がん診療連携拠点病院は、がん対策基本法に基づいてがん医療の均てん化を推進することを目的として指定されている組織であり、まさにこれらのがん診療の横断的機能の充実が求められます。この取組みは診療科の枠を超えてその病院のがん治療全体の質にかかわるので、それを実現して高い水準で維持するためには、腫瘍センターのような診療科横断的な組織の整備が必要となるのです。

大学病院の既存組織などを参考に、腫瘍センターの要件として想定されるモデル組織案を図1に示します。臓器横断的診療科としては腫瘍内科，放射線治療科，緩和医療科などがあり，それぞれ専任医師の配置が望まれます。一方で，がんセンター病院以外では臓器別専門診療科の医師は，兼任業務となることが多いと思います。このほかに診療支援部門やチームとして，外来化学療法室，放射線治療室，がん登録室，がん相談支援センター，緩和ケアチームなどが腫瘍センターに包含されます。

Q 腫瘍センターは外来化学療法室の運営にどう関わりますか？

A がん薬物療法の標準化と外来化学療法室の運営は腫瘍センターの機能のすべてではありませんが，最大の任務の一つです。この点に関しては，次章以降の先生方が詳しく述べられますので，概略を提示するにとどめます。

従来は治療抵抗性とされてきたがん種においても近年，分子標的薬を中心に新しい治療薬が次々と導入され，しだいに予後が改善してきています。加えて，標準医療が普及したことで，がん薬物療法の大部分が外来化学療法室で行われるようになってきました。その一

方、新薬の登場やレジメンの多様化に伴い、薬剤の投与手順や副作用管理は複雑化しており、このような環境下で質の高いがん薬物療法を施行するためには組織的なマネジメントが不可欠です。特に地域のがん診療連携拠点病院では、救急医療を含めたがん診療以外の診療活動が膨大であるからこそ、腫瘍セン

ターに腫瘍内科医（がん薬物療法専門医）を配置して、専門的治療と系統的管理を行う必要性が高いのです。こうした診療環境を実現するためには、がん薬物療法専門医を充足させることが急務であり、この分野に進んで専門性を発揮してくれる多くの若い人材が求められています。

Q 包括的がん医療という言葉を見ますが、どのような意味ですか？

A 包括的がん医療という言葉には使う人によってさまざまな意味がこめられますが、私自身は単に集学的治療を行うことのみならず、がんのあらゆる段階を通して全人的な観点で一貫性のあるがん治療を遂行していくこと、と解釈しています。そのためには、治療選択の科学的根拠はもとより、患者さんの生活背景や希望をも含めた検討をしなければなりません。このために開催されるのがキャンサーボード（多診療科・多職種によるがん治療方針立案のためのカンファレンス）であり、その運営も腫瘍センターの重要な任務です。改めていうまでもないのですが、がん薬物療法や放射線治療の体制整備のみならず、多くの専門診療科や医師以外のメディカルスタッフのチームメンバーが、それぞれの持ち場で最高の技能を発揮してこそ質の高い

がん診療が行われます。一方ではそれぞれの専門領域が進化するほど、現在の医療水準で何をどう組合せるのが適切なのかという治療方針立案は複雑化します。がん医療が高度に専門化するがゆえに生じるこうした難問を解決するために、その症例の治療に関わる多診療科の医師が集まってのチーム検討が必要になるのです。当院でも昨年からは、腫瘍センターが主体（腫瘍内科が事務局）となり、複数の診療科の協力のもとに、表1に示すいくつかのキャンサーボードを定例化しています。常設のキャンサーボード開催はがん診療連携拠点病院の指定要件の一つにもなっており、この後の章でくわしく解説されます。

包括的がん医療の導入部分について、少し別の側面から補足します。図2には2010年10月に当院腫瘍センターに腫瘍内科が新設

表1 当院腫瘍センターにおけるキャンサーボード（診療科横断的がん治療方針検討会）

内容	名称	頻度	参加対象者
方針立案	消化器がんボード	週1回	消化器科, 外科, 腫瘍内科, 放射線科
方針立案	放射線治療ボード	月2回	放射線治療科, 腫瘍内科, 呼吸器科
後方視的検討会	泌尿器がんボード (術後病理検討会)	月2回	泌尿器科, 放射線科, 病理科 (腫瘍内科)
検討会・勉強会	全科キャンサーボード (症例検討会)	年6回	がん診療に関わる全科, 全職種

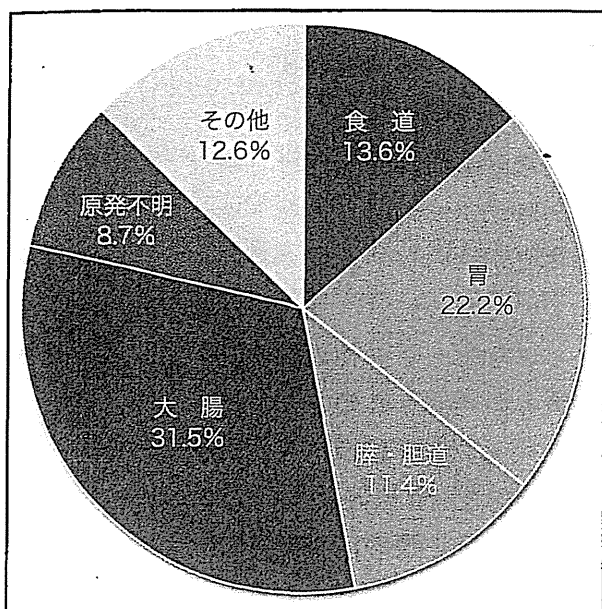


図2 当腫瘍センター・腫瘍内科 初診患者 臓器別内訳 (2010/10~2011/9 359例)

されてから1年間の初診患者359名のがん種を臓器別に分類しました。消化器がんが約80%を占めていましたが、20%あまりが原発不明がんを含むその他の転移性進行がんでした。これらの症例の多くは地域医療機関からの紹介ですが、場合によって臓器別専門診療科への振り分けも含めて、こうした症例を適切な治療ラインに速やかに導入することができるのは、腫瘍センター内で専任の腫瘍内科が診療を行っている大きな利点です。

Q 腫瘍センターでは臨床試験が実施されると聞きましたが、通常診療とどのような違いがあるのでしょうか？

A がんに限らずあらゆる医療領域において標準治療の普及と同時に、より良い治療開発が進められていることはいうまでもありません。特にがん領域は薬物療法の急速な進歩にもかかわらず、さまざまながん種の、膨大な患者群において、その成績はいまだ到底満足できる水準に達していません。そこで、がん診療連携拠点病院の腫瘍センターには標準医療を広く実践し、がん医療を均てん化していくことと同時に、新しい治療開発に取り組んでいく姿勢が求められます。その際には、単施設の試験的取組みではなく、よく計画された多施設共同臨床試験に取り組むことが勧められます。さらに、臨床試験に登録して治療を行うということは、近未来のがん治療を改善するためのアウトカムにつながるのみならず、じつは日々のがん診療を計画に基づいて正確に実践するトレーニングとしてもきわめて有効なのです。臨床試験治療自体は、

基本的に標準治療（現在の医療水準における最高の治療）をベースに組立てられていますから、試験に参加する患者自身もほとんどの場合、治療の最大限の恩恵を受けることが期待できます。一方で、こうした枠組みの中で治療を行う医療者側も徹底した安全管理や診療プロセス管理の能力が磨かれます。結果としてがん治療医としての実力の向上が期待できるので、若手医師は積極的に取組むことをお勧めします。

日本ではこうした臨床試験実施体制が海外に比べ未成熟だったことが、新薬開発の遅れ、いわゆる drug lag につながり、本邦の患者が全体として大きな不利益を被る一因ともなりました。したがって、がん診療連携拠点病院にこれから整備されていくであろう腫瘍センターには、大規模な臨床試験に参加して診療を行うための環境整備を行う責任があるといえます。



腫瘍センターは、がんの地域連携にどのような役割を果たすのですか？



がん罹患とがん死亡が日本人の最大の健康問題であることは先に述べました。がんは医療問題であると同時に私たちの社会的な問題でもあり、腫瘍センターはこの問題に正面から取組まなくてはなりません。

診療の側面だけみても、がんはその発症から、手術、再発サーベイランス、切除不能・再発がんの治療、病期を問わない緩和・支持療法や終末期ケアなど、さまざまな病態に対してその時々適切なケアをとぎれなく提供していくことが必要です。しかしながら、これらのプロセスをすべての患者に対して単一病院で提供することは不可能です。がん診療「連携」拠点病院の意味するところは、この包括的治療・ケアの継続性をいかに実現するか、という点に集約されます。このためには診療機能を充実させることだけでは不十分で、図1に挙げたように事務部門を含む横断的なマネジメント部門の整備が重要です。

さらに目指すべき次のステップはこうした

連携機能を病院内部だけではなく、地域社会に向けて開いていくことです。例えば、地域全体でがんの在宅ケアや施設でのケアを支援していくためには、病診連携という枠組みにとどまらず、その他の福祉施設や居宅介護事業者との連携も必要でしょう。また、がん相談支援センターには、院内の患者サポートにとどまらず、患者会やがんサロンなどの患者、家族、地域住民の活動と連携していくことも求められます。院内がん登録業務も地域がん登録と連動したデータベース構築を実現することで、県や国のがん医療政策に生かされていくはずですが、そうしたシステムをそれぞれの地域から提案していくこと、それを通じて世界に先んじて超高齢化社会を迎える日本から、新しいがん医療のマネジメントモデルを創出し発信する事業に参画すること、これらは、がん医療の科学的エビデンスを創出することと等しく、これからの若いがん医療者が挑戦すべき課題であると思います。

[文 献]

- 1) 根本建二, 他: Cancer Board 複数多科合同診断・治療戦略会議の現状と今後のあり方 がんセンター主導によるキャンサーボードの集中開催. 日本癌治療学会雑誌 45: 369, 2010
- 2) 石岡千加史: III. 腫瘍内科医の育成と役割 がんプロフェッショナル養成プランによる腫瘍内科医の養成. 日本内科学会雑誌 98: 1940-1946, 2009
- 3) 広井良典: “持続可能な福祉社会”. ちくま書房, 2006

医療の質安全保証に向けた 臨床知識の構造化 (3)

患者状態適応型パス

臨床知識の活用・分析

飯塚悦功・水流聡子・棟近雅彦 監修
PCAPS 研究会 編著

PCAPSを、実践に用いることでチーム医療の質と安全が向上し、分析に用いることで病院の臨床標準や診療体制の評価・改善が進めやすくなります。よりよい医療の形に関する議論・合意形成・共有化を支援するPCAPSは、医療の「社会技術化」を推進する可能性をもっています。

東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター
医療安全管理学寄付講座 特任教授
(東京大学 公共政策大学院・法科大学院 教員) 見玉 安司

2011年版
日本規格協会

目 次

まえがき

PCAPS 研究会

第 1 部 総 論

(水流・飯塚・棟近)

1. “実装”のためのコンテンツ増産と導入プロセス設計……(解説：水流・飯塚・棟近)…… 24
2. “分析”のためのデータ項目の特定と取得の方法論……(解説：水流・飯塚・棟近)…… 29
3. PCAPS がん診療プロセス質評価構造モデルと指標開発…………… 34
 - 3.1 研究概要……………(解説：水流・飯塚・棟近・下野)…… 34
 - 3.2 がん手術療法(脳腫瘍)……………(解説：名取)…… 38
 - 3.3 がん手術療法(肺がん)……………(解説：矢野)…… 39
 - 3.4 がん手術療法(乳がん)……………(解説：青儀)…… 40
 - 3.5 がん手術療法(大腸がん)……………(解説：吉岡)…… 41
 - 3.6 がん手術療法(前立腺がん)……………(解説：吉井)…… 42
 - 3.7 がん薬物療法(肺がん)……………(解説：新海)…… 44
 - 3.8 がん薬物療法(大腸がん)……………(解説：蒲生)…… 45

第 2 部 臨床知識コンテンツ

(PCAPS 研究会／水流・加藤・下野・小柴・黒田)

4. がん手術領域…………… 49
 - 4.1 胃がん……………(解説：野崎・栗田)…… 49
5. がん薬物療法領域……………(解説：蒲生)…… 55
6. 手術領域…………… 64
 - 6.1 手術(周術期)……………[解説：伊藤(勲)・井手(洋)・成松・浦田・緒方・名取・小柴]…… 64

法によってどの時点で評価するのか方向性は定まっておらず、ほとんど評価されていないのが実情である。

3.8 がん薬物療法（大腸がん）

(1) はじめに

固形に対するがん薬物療法は大別すると、①切除不能進行がん・再発がんに対する薬物療法、②周術期（術前・術後）補助薬物療法、③化学放射線療法がある。最大の課題である①の切除不能がんの治療の目標は、治癒ではなく延命とQOLの最大化である。本研究では切除不能な大腸がんに対する薬物療法を中心に構造化を行った。この対象群におけるアウトカム達成には毒性と有効性の管理は特に重要である。診療プロセスはレジメン実施が繰り返されることになる。

(2) がん診断・治療前診断

切除不能がんの薬物療法管理において、がん診断に関しては存在診断、質的診断（病理組織診断）、病期診断に関しては既に行われていることが前提である。そのうえで、重要な事項は下記のとおりである。①ベースラインの腫瘍評価（転移部位・サイズ）：治療開始前に行うこと。②分子マーカー：治療反応性や予後予測の側面でレジメン選択の決定的因子であり得る。例えば、大腸がんの場合にはKRAS遺伝子変異の変異は抗EGFR抗体薬に対する感受性を規定するため事前に診断されなければならない。③患者背景・併存症診断：年齢、PS、併存症などの診断が適切に行われていることは、レジメン選択や毒性管理のため必須である。

(3) 治療計画立案

大腸がん薬物療法の治療計画（治療レジメン）に関しては、エビデンスに基づいた標準療法が確立しており、一次治療、二次治療、三次治療まで含めた、アルゴリズム型のガイドラインが既に利用可能であるが、常に更新されている。レジメン選択に関しては、治療前診断の情報を元に、ガイドライン上の複数の選択肢から選択されることになる。

(4) 治療介入

治療介入、つまり、レジメン実施では薬剤量や輸液量、実施時間などまでの投与手順が標準化されているが、施設ごとの管理には過重な負荷もあり、共有化が求められる。急性毒性の管理や治療介入の間期に生じる副作用のモニタリングもレジメン特異的な指標が存在する。

(5) 腫瘍評価

腫瘍評価は進行がん治療管理の最大の問題であることはあまり強調されていない。具体的な評価項目は、臨床症状、画像所見、腫瘍マーカーなどであり、治療前のベースラインから一定の間隔で常にモニタリングされる必要がある。切除不能大腸がんであれば、平均的には8～10週前後の間隔である。無効な治療を漫然と続けることはむしろ患者のQOLを損なう有害な医療行為であり、中止を提案することは、がん薬物療法専門医の最も重要な専門性である。

(6) 経過観察

狭義でのレジメン実施中の間期，副作用観察について述べる。この間，多くの場合，患者は自宅，つまり医療者の管理外の環境にいることは質管理上の重要なポイントである。いわゆるPRO（Patient Reported Outcomes：患者報告に基づくアウトカム）をサポートするための管理指標が共有されていることが理想型である。その前提として，レジメンごとの毒性管理指標の重要性は既述したとおりである。

(7) まとめ

切除不能大腸がんの薬物療法マネジメントにかかわる質管理指標について述べた。臓器別にレジメン，経過観察における副作用管理指標や，分子マーカー・腫瘍マーカーが異なるが，質管理の構造には共通性があり，このモデルは他のがん種に敷衍する形で展開できると考えられる。

5. がん薬物療法領域

(1) 背景と問題意識

従来は治療抵抗性とされてきたがん種においても近年、分子標的薬を中心に新しい治療薬が次々と導入され、しだいに予後が改善している。加えて、標準医療が普及したことで、がん薬物療法の大部分が外来通院で行われるようになってきている。一方で、新薬の登場やレジメンの多様化に伴い、薬剤の投与手順や副作用管理は複雑化しており、安全で効果的な治療実施のために、個々の治療施設は新規レジメンの審査や登録に大きな労力を強いられている。

さらに、臨床試験の枠組みによる治療を除く一般診療では適切な症例選択や、減量休薬、腫瘍評価を含めた治療の経過全体を通じた管理ロジックは必ずしも可視化されておらず、個々の治療医の裁量にゆだねられているのが現状である。イレッサ訴訟という耳目を集めた一事例は、がん薬物療法から得られるかもしれない利益とあり得る有害性のある極端な形で提示したが、それは日常の実地医療の底流に常に存在していることを専門医療者ならば知っている。その境界制御が論理的には一定の構造モデルで示され得るものならば、それは示されなければならない。

(2) がん薬物療法コンテンツの特徴

2010年度までに治療計画時から、実施、副作用評価、実施継続（反復）、腫瘍評価、中止までのプロセスをユニット化し、移行条件を定めてアルゴリズム化した。このPCAPS構造を用いることで、レジメン実施の標準化のみならず、副作用観察や治療継続判断のプロセス管理を標準化することを目的としている。

2011年度は各ユニットの判断要素、実施要素として、以下の内容を整備した。

A1（治療計画・適用）

用いるがん薬物療法適応患者プロフィールを定め、必要なデータ要素を構造化した。

A3（レジメン実施）

大腸がんを例に標準治療レジメンを薬剤種と使用量まで定義し、データベース化した。

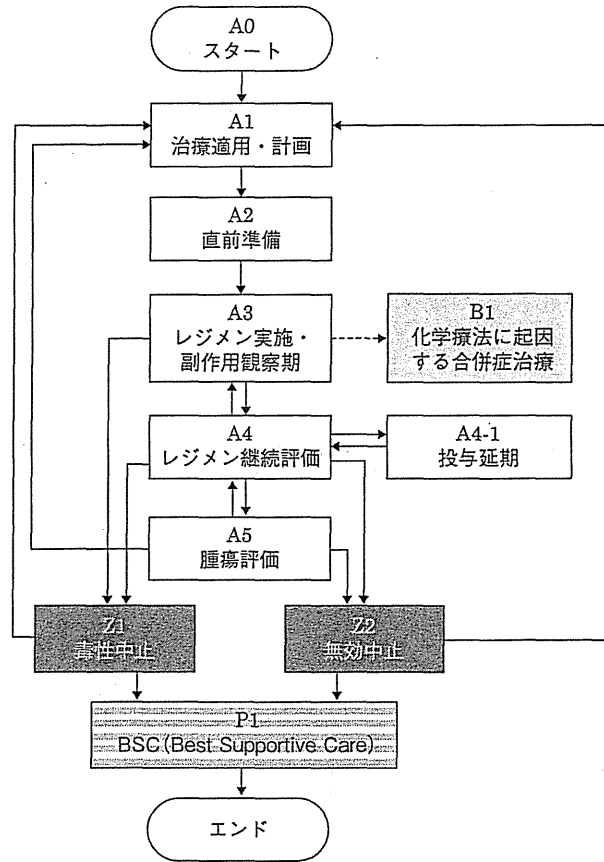
A4（レジメン継続評価）

用いられる副作用観察結果の評価項目を副作用観察テーブルとして作成した。その際にはがん薬物療法に汎用的に用いられる共通観察項目とレジメン特異的副作用を大きく区分したうえで、それぞれ血液毒性、非血液毒性、検査値異常の項目を設定した。実際のそれぞれの項目評価には基本的にCTCAE v4.0を用いることとした。

(3) 今後の課題と可能性

適用時の患者プロフィール項目、標準レジメン、副作用観察項目などのマスター必要項目を作成したことで、システムを実装するための必要な要件定義をほぼ終了した。現在、がん薬物療法臨床プロセスチャート（CPC）のシステムの実装が現在進行中で、まもなく終了する予定である。レジメンごとの休薬基準、減量基準に関しても、定義可能なレジメンから参照テーブルとして随時追加していく予定である。作成したベータ版を用いて、プロスペクティブに

実際の患者の診療プロセス管理を実証実験することが、2011年度に残された課題である。また、その作業の中で、蓄積されていく診療プロセスデータを用いて、がん薬物療法の質管理のために必要な評価項目の分析可能性についても実証できるものと考えている。



Ver.12 [11.12.13]

図表 5.1 臨床プロセスチャート (がん薬物療法)

図表 5.2 移行ロジック一覧 [がん薬物療法 (進行・再発)]

現ユニット	移行条件		移行先	並列対象
A0			A1	
A1	薬物療法適用判断知識を満たす		A2	
	除外検討知識を満たさない			
A2	薬物療法適用判断知識を満たすことを再確認した		A3	
	除外検討知識を満たさないことを再確認した			
	腫瘍所見が 28 日以内にある			
	検査値データが開始基準を満たす			
	自他覚所見が開始基準を満たす			
A3	予定の期間、自己モニタリングを終了		A4	
	自覚的に重篤な合併症なし		Z1	
	毒性中止		B1	
	化学療法に起因する合併症治療が必要			
A4	継続・投与量変更なし		A3	
	検査値データが開始基準を満たしている			
	自他覚所見が開始基準を満たしている			
	投与量増量		A3	
	検査値データが開始基準を満たしている			
	自他覚所見が開始基準を満たしている			
	投与量減量		A3	
	最低でも 2, 3 か月に 1 回の頻度で行う		A5	
	患者が希望した			
	中止参照テーブルを満たす		Z1	
	患者が希望した		Z2	
	減量後、再度減量基準を満たす			
	これ以上の治療が有効と認められない			
投与延期		A4-1		
A4-1	投与延期終了		A4	
	化学療法に起因する合併症治療が必要			
A5	次のレジメン		Z2	
	新病変の出現	あり		
	計測可能病変	30% 以上の増大		
	評価可能病変の明らかな増悪	あり		
	胸水	あり		
	腹水	あり		
	腫瘍マーカー	レジメンを中止するほどの異常あり	A4	
	腫瘍に伴う症状の悪化	あり		
	新病変の出現	なし		
	計測可能病変	30% 未満縮小		
	評価可能病変の明らかな増悪	なし		
	胸水	なし		
	腹水	なし		
	腫瘍マーカー	レジメンを中止するほどの異常なし		
Z1	次のレジメン		A1	
	BSC (Best Supportive Care)		P1	
Z2	次のレジメン		A1	
	BSC (Best Supportive Care)		P1	
P1			End	
B1	—	—	—	

Ver.11 [11.12.13]

図表 5.3 レジメンテーブル

がん種	ID	レジメン名	使用薬剤			
			一般名	一般名 _ID コード	製品名	製品名 _ID コード
大腸がん	C1	mFOLFOX6 +bev.	ペバシツマブ			
			オキザリプラチン			
			レボホリナートカルシウム			
			フルオロウラシル bolus			
			フルオロウラシル持続 (46h)			
大腸がん	C2	FOLFORI +bev	ペバシツマブ			
			イリノテカン			
			レボホリナートカルシウム			
			フルオロウラシル bolus			
			フルオロウラシル持続 (46h)			
大腸がん	C3	sLV5FUI +bev	ペバシツマブ			
			レボホリナートカルシウム			
			フルオロウラシル bolus			
			フルオロウラシル持続 (46h)			
大腸がん	C4	mFOLFOX6	オキザリプラチン			
			レボホリナートカルシウム			
			フルオロウラシル bolus			
			フルオロウラシル持続 (46h)			
大腸がん	C5	FOLFORI	イリノテカン			
			レボホリナートカルシウム			
			フルオロウラシル bolus			
			フルオロウラシル持続 (46h)			
大腸がん	C6	sLV5FU2	レボホリナートカルシウム			
			フルオロウラシル bolus			
			フルオロウラシル持続 (46h)			
大腸がん	C8	IRIS+bev.	ペバシツマブ			
			イリノテカン			
			S-1(po)			
大腸がん	IRIS(/3w)	IRIS(/3w)	イリノテカン			
			S-1(po)			
大腸がん	IRIS(/4w)	IRIS(/4w)	イリノテカン			
			S-1(po)			
大腸がん	C9	irinotecan	イリノテカン			
大腸がん	C11	cetuximab +irinotecan(w)	セツキシマブ			
			イリノテカン			
			セツキシマブ			
大腸がん	C12	cetuximab +irinotecan(bw)	セツキシマブ			
			セツキシマブ			
			イリノテカン			
大腸がん	C13	cetuximab	セツキシマブ			
			セツキシマブ			
大腸がん	C14	cetuximab +mFOLFOX	セツキシマブ			
			セツキシマブ			
			オキザリプラチン			
			レボホリナートカルシウム			
			フルオロウラシル bolus			
大腸がん		panitumumab +mFOLFOX	フルオロウラシル持続 (46h)			
			パニツムマブ			
			オキザリプラチン			
			レボホリナートカルシウム			
			フルオロウラシル bolus			
大腸がん		panitumumab +mFOLFOX	フルオロウラシル持続 (46h)			
			フルオロウラシル持続 (46h)			
			フルオロウラシル bolus			
			フルオロウラシル持続 (46h)			

一覧(案)の一部

1日使用量				治療間隔 (1コースの長さ)		使用フェーズ	
1日使用量	投与ルート	1日使用量単位	投与日	治療間隔	治療間隔単位	術後補助療法	進行再発
5		mg/kg	d1	2	週ごと		
85		mg/m ²	d1				
200		mg/m ²	d1				
400		mg/m ²	d1				
2 400		mg/m ²	d1				
5		mg/kg	d1	2	週ごと		
150		mg/m ²	d1				
200		mg/m ²	d1				
400		mg/m ²	d1				
2 400		mg/m ²	d1				
5		mg/kg	d1	2	週ごと		
200		mg/m ²	d1				
400		mg/m ²	d1				
2 400		mg/m ²	d1				
85		mg/m ²	d1				
200		mg/m ²	d1	2	週ごと		
400		mg/m ²	d1				
2 400		mg/m ²	d1				
150		mg/m ²	d1				
200		mg/m ²	d1				
400		mg/m ²	d1	2	週ごと		
2 400		mg/m ²	d1				
200		mg/m ²	d1				
400		mg/m ²	d1				
2 400		mg/m ²	d1				
5		mg/kg	d1	3	週ごと		
150		mg/m ²					
80		mg/m ²	d1-14				
150		mg/m ²	d1	4	週ごと		
80		mg/m ²	d1-14				
100		mg/m ²	d1, 8	3	週ごと		
80		mg/m ²	d1-14				
150		mg/m ²	d1	2	週ごと		
400		mg/m ²	d1 (初回のみ)				
100		mg/m ²	d1	毎週			
250		mg/m ²	d1 (2回目以降)				
400		mg/m ²	d1 (初回のみ)				
250		mg/m ²	d8 (2回目以降)	2	週ごと		
150		mg/m ²	d1				
400		mg/m ²	d1 (初回のみ)	毎週			
250		mg/m ²	d1 (2回目以降)				
400		mg/m ²	d1 (初回のみ), d8 (初回のみ)				
250		mg/m ²	d1 (2回目以降), d8	2	週ごと		
85		mg/m ²	d1				
200		mg/m ²					
400		mg/m ²					
2 400		mg/m ²					
6		mg/kg	d1	2	週ごと		
85		mg/m ²	d1				
200		mg/m ²					
400		mg/m ²					
2 400		mg/m ²					

図表 5.3

がん種	ID	レジメン名	使用薬剤			
			一般名	一般名 _IDコード	製品名	製品名 _IDコード
大腸がん	C15	cetuximab +FOLFIRI	セツキシマブ			
			セツキシマブ			
			イリノテカン			
			レボホリナートカルシウム			
			フルオロウラシル bolus			
			フルオロウラシル持続 (46h)			
大腸がん		panitumumab +FOLFIRI	パニツムマブ			
			イリノテカン			
			レボホリナートカルシウム			
			フルオロウラシル bolus			
			フルオロウラシル持続 (46h)			
大腸がん	C16	カベシタピン (補助)	カベシタピン			
大腸がん	C17	UFT/LV	ホリナートカルシウム			
			UFT			
大腸がん	C18	XELOX	オキザリプラチン			
			カベシタピン			
大腸がん	C19	XELOX+bev.	ベバシツマブ			
			オキザリプラチン			
			カベシタピン			
大腸がん	C20	S-1	ティーエスワン		ティー エスワン	
大腸がん		SOX	オキザリプラチン			
			ティーエスワン			

課題

レジメン表と副作用表のレジメン ID をそろえる。

- ① 新規追加のルール
- ② エビデンスの高いもの (標準)
- ③ エビデンスが明らかでないものの表示 (検証段階)
- ④ かつて標準だったが、最近使われないもの

上記のような世代管理が必要。

(続き)

1日使用量			投与日	治療間隔 (1コースの長さ)		使用フェーズ	
1日使用量	投与ルート	1日使用量単位		治療間隔	治療間隔単位	術後補助療法	進行再発
400		mg/m ²	d1 (初回のみ)	2	週ごと		
250		mg/m ²	d1(2回目以降), d8				
150		mg/m ²	d1				
200		mg/m ²	d1				
400		mg/m ²	d1				
2 400		mg/m ²	d1				
6		mg/kg	d1	2	週ごと		
150		mg/m ²	d1				
200		mg/m ²	d1				
400		mg/m ²	d1				
2 400		mg/m ²	d1				
2 500		mg/m ²	d1-14	3	週ごと		
75		mg/m ²	d1-28	5	週ごと		
300		mg/m ²	d1-28				
130		mg/m ²	d1	3	週ごと		
2 000		mg/m ²	d1-14				
7.5		mg/kg	d1	3	週ごと		
130		mg/m ²	d1				
2 000		mg/m ²	d1-14				
80	経口	mg/m ²					
130		mg/m ²	d1	3	週ごと		
80		mg/m ²	d1-14				

図表 5.4 副作用

がん種	ID	術後補助療法	進行再発	レジメン名	がん薬物療法			
					血液毒性 (血液検査値でわかるもの)			
					白血球	好中球 (含 FN)	血色素	血小板
大腸がん	C?			FOLFOX4	○	○	○	○
	C4			mFOLFOX6	○	○	○	○
	C5			FOLFIRI	○	○	○	○
	C6			sLV5FU	○	○	○	○
	C?			FOFOX4+bev.	○	○	○	○
	C1			mFOLFOX6+bev.	○	○	○	○
	C2			FOLFIRI+bev.	○	○	○	○
	C3			sLV5FU+bev.	○	○	○	○
	C9			IRIS(CPT11+S1)+bev/3w	○	○	○	○
	C10			IRIS(CPT11+S1)/3w	○	○	○	○
				IRIS(CPT11+S1)+bev/4w	○	○	○	○
				IRIS(CPT11+S1)/4w	○	○	○	○
	C11			CPT-11	○	○	○	○
	C12			Cetuximab+CPT-11(q2W)	○	○	○	○
	C13			Cetuximab+CPT-11(weekly)	○	○	○	○
	C14			Cetuximab	○	○	○	○
	C15			UFT/LV	○	○	○	○
	C16			capecitabine	○	○	○	○
	C17			S-1	○	○	○	○
	C18			XELOX				
	C19			XELOX+bev.				
C20			Cetuximab+FOLFOX					
C21			Cetuximab+FOLFIRI					
			panitumumab					
			FOLFIRI+cetuximab					
			FOLFOX6+cetuximab					
			FOLFIRI+panitumumab					
			FOLFOX6+panitumumab					
			SOX					

がん種	ID	術後補助療法	進行再発	レジメン名	各レジメン特有 非血液毒性			
					IR	尿蛋白	出血 (ie:鼻血)	高血圧
					大腸がん	C?		
C4			mFOLFOX6					
C5			FOLFIRI					
C6			sLV5FU					
C?			FOFOX4+bev.	○		○	○	○
C1			mFOLFOX6+bev.	○		○	○	○
C2			FOLFIRI+bev.	○		○	○	○
C3			sLV5FU+bev.	○		○	○	○
C9			IRIS(CPT11+S1)+bev/3w	○		○	○	○
C10			IRIS(CPT11+S1)/3w	○		○	○	○
			IRIS(CPT11+S1)+bev/4w	○		○	○	○
			IRIS(CPT11+S1)/4w					
C11			CPT-11					
C12			Cetuximab+CPT-11(q2W)	○				
C13			Cetuximab+CPT-11(weekly)	○				
C14			Cetuximab	○				
C15			UFT/LV					
C16			capecitabine					
C17			S-1					
C18			XELOX					
C19			XELOX+bev.	○		○	○	○
C20			Cetuximab+FOLFOX	○				
C21			Cetuximab+FOLFIRI	○				
			panitumumab	○				
			FOLFIRI+cetuximab	○				
			FOLFOX6+cetuximab	○				
			FOLFIRI+panitumumab	○				
			FOLFOX6+panitumumab	○				
			SOX	○				

Mesenchymal Stromal Cells Promote Tumor Growth through the Enhancement of Neovascularization

Kazuhiro Suzuki,^{1,2} Ruowen Sun,^{1,3} Makoto Origuchi,⁴ Masahiko Kanehira,⁴ Takenori Takahata,¹ Jugoh Itoh,¹ Akihiro Umezawa,⁵ Hiroshi Kijima,⁶ Shinsaku Fukuda,² and Yasuo Saijo¹

¹Department of Medical Oncology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Hirosaki, Japan; the ²Department of Gastroenterology and Hematology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Hirosaki, Japan; the ³Department of Rheumatology and Immunology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, China; the ⁴Department of Molecular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan; the ⁵Department of Reproductive Biology, National Institute for Child Health and Development, Tokyo, Japan; and the ⁶Department of Pathology and Bioscience, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Hirosaki, Japan

Mesenchymal stromal cells (MSCs), also called mesenchymal stem cells, migrate and function as stromal cells in tumor tissues. The effects of MSCs on tumor growth are controversial. In this study, we showed that MSCs increase proliferation of tumor cells *in vitro* and promote tumor growth *in vivo*. We also further analyzed the mechanisms that underlie these effects. For use in *in vitro* and *in vivo* experiments, we established a bone marrow-derived mesenchymal stromal cell line from cells isolated in C57BL/6 mice. Effects of murine MSCs on tumor cell proliferation *in vitro* were analyzed in a coculture model with B16-LacZ cells. Both coculture with MSCs and treatment with MSC-conditioned media led to enhanced growth of B16-LacZ cells, although the magnitude of growth stimulation in cocultured cells was greater than that of cells treated with conditioned media. Co-injection of B16-LacZ cells and MSCs into syngeneic mice led to increased tumor size compared with injection of B16-LacZ cells alone. Identical experiments using Lewis lung carcinoma (LLC) cells instead of B16-LacZ cells yielded similar results. Consistent with a role for neovascularization in MSC-mediated tumor growth, tumor vessel area was greater in tumors resulting from co-injection of B16-LacZ cells or LLCs with MSCs than in tumors induced by injection of cancer cells alone. Co-injected MSCs directly supported the tumor vasculature by localizing close to vascular walls and by expressing an endothelial marker. Furthermore, secretion of leukemia inhibitory factor, macrophage colony-stimulating factor, macrophage inflammatory protein-2 and vascular endothelial growth factor was increased in cocultures of MSCs and B16-LacZ cells compared with B16-LacZ cells alone. Together, these results indicate that MSCs promote tumor growth both *in vitro* and *in vivo* and suggest that tumor promotion *in vivo* may be attributable in part to enhanced angiogenesis.

© 2011 The Feinstein Institute for Medical Research, www.feinsteininstitute.org

Online address: <http://www.molmed.org>

doi: 10.2119/molmed.2010.00157

INTRODUCTION

Growth of solid tumors requires formation of the tumor stroma, which supplies oxygen and nutrients to tumor cells (1). The tumor stroma is composed of extracellular matrix and various mesenchymal cell types, including macrophages, endothelial cells, lymphocytes, pericytes, fibroblasts and myofibroblasts (2). These stromal cells communicate with tumor cells both through direct contact and

through paracrine signaling mechanisms, mediated by secretion of soluble factors, including cytokines, chemokines and growth factors (3–7). Interactions between tumor cells and stromal cells regulate tumor growth, invasion, metastasis and angiogenesis (3–7). Among stromal cells, tumor-associated fibroblasts have been shown to be associated with increases in tumor growth and metastatic potential, leading to a poor prognosis

(8,9). Tumor-associated fibroblasts and myofibroblasts originate from multiple sources and range from migratory neighboring cells to distant invading cells (10). Data from human tumors and mouse tumor models suggest that at least a portion of the stromal cells are derived from the bone marrow (11–13).

Mesenchymal stromal cells (MSCs), also called mesenchymal stem cells, are pluripotent progenitor cells that have the capability to differentiate into chondrocytes, adipocytes and osteoblasts, among other types of cells (14). Although MSCs primarily reside in the bone marrow (15), they are also found in adipose tissue, in the lungs and in many other organs, where they are involved in maintenance

Address correspondence and reprint requests to Yasuo Saijo, Department of Medical Oncology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, 5 Zaifumacho, Hirosaki 036-8562, Japan. Phone: +81-172-39-5345; Fax: +81-172-39-5347; E-mail: yasosj@cc.hirosaki-u.ac.jp. Submitted August 20, 2010; Accepted for publication March 10, 2011; Epub (www.molmed.org) ahead of print March 11, 2011.

and regeneration of connective tissues (16). MSCs are known to migrate to tissues as a result of inflammation or injury, where they contribute to regeneration of the damaged tissues (17). For these reasons, MSCs have considerable therapeutic potential in tissue regeneration (18,19).

Recent results from both animal models and human tumors have suggested that MSCs also migrate to tumor tissues, where they incorporate into the tumor stroma (20,21). This tropism of MSCs for tumors is reportedly due to the presence of soluble factors secreted by tumor cells, similar to inflammatory responses (22,23). These findings have led to increased interest in understanding the effects of MSCs in the tumor microenvironment. Several studies have suggested that MSCs promote tumor growth and the metastatic potential of tumor cells (3,24). MSCs can differentiate into fibroblasts, myofibroblasts or pericyte-like cells and induce neoangiogenesis, resulting in the promotion of tumor growth *in vivo* (24,25). In contrast, few studies have indicated that MSCs inhibit tumor growth (26). Several studies have used human MSCs, as opposed to murine MSCs, to assess the effects of this cell type on tumor growth in mouse models because of the ease of expansion of human MSCs (3,24). In these tumor xenograft models, the tumor stroma consists of mouse cells, but the tumoral cells and MSCs are of human origin. Thus, because of the mixed lineages of these cells, the effects of MSCs on tumor growth may be affected by unknown interactions. On the basis of these previous studies, we elected to use only murine cells throughout the present study for the purpose of clearly interpreting the resulting findings.

In this study, we developed a quantitative assay for tumor growth *in vitro* using coculture models with MSCs and B16 melanoma cells expressing LacZ (B16-LacZ). We demonstrated that both direct contact with MSCs and release of soluble factors from MSCs promote B16-LacZ cancer cell proliferation *in vitro*. Furthermore, our results suggest that co-

injection of MSCs with B16-LacZ cells promotes tumor formation in mice through enhanced angiogenesis, induced by secretion of proangiogenic factors from MSCs.

MATERIALS AND METHODS

Cell Culture and Animals

B16-LacZ, a mouse melanoma cell line expressing β -galactosidase, and TSt-4, a mouse MSC cell line derived from fetal thymus tissue (27), were obtained from the RIKEN BioResource Center (Tsukuba, Japan). B16-LacZ cells were cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS; DMEM/10% FBS). Lewis lung carcinoma (LLC) cells were obtained from the Cell Resource Center for Biomedical Research, Tohoku University (Sendai, Japan). LLC cells were propagated in RPMI-1640 containing 10% FBS. A mouse bone marrow-derived mesenchymal cell line (MSC) was established from bone marrow cells isolated from C57BL/6 mice, as described previously (28). MSCs were cultured in DMEM low glucose 1 \times medium (DMEM + GlutaMAX; Invitrogen, San Diego, CA, USA) containing 10% FBS (Invitrogen). Female C57BL/6 mice, 6–8 wks of age, were purchased from Japan Charles River (Atsugi, Japan). Female C57BL/6-Tg (CAG-EGFP) Q1 mice were purchased from Japan SLC (Hamamatsu, Japan). For primary culture of MSCs from GFPQ2 mice, the bone marrow suspension was cultured in DMEM + GlutaMAX with 10% FBS. When adherent cells reached 70–80% confluence, cells were harvested and expanded. When a homogeneous cell population was obtained, after 3 to 5 passages, these cells were used for subsequent experiments.

Analysis of MSC Cell Surface Markers

Cell surface antigens were analyzed by flow cytometry in cultured murine MSCs. Briefly, 1×10^5 cells were incubated with the following fluorescence-conjugated rat monoclonal antibodies: antimouse Sca-1 (Ly-6A/E; BD Pharmin-

gen, San Diego, CA, USA), antimouse CD44 (Pgp-1/Ly-24; eBioscience, San Diego, CA, USA), antimouse CD34 (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA), antimouse CD45 Q6 (leukocyte common antigen) (Beckman Coulter) and antimouse CD90 (Thy-1; Beckman Coulter). Nonspecific fluorescence was assessed by incubation of cells with isotype-matched rat monoclonal antibodies (BD Pharmingen). Data were analyzed by collecting 20,000 events on a Cell Lab Quanta SC (Beckman Coulter).

In Vitro Cell Proliferation Assays

For proliferation assays using cocultured cells, MSCs were seeded at 5.0×10^3 cells/well in 96-well plates in DMEM containing 1% FBS (DMEM/1% FBS). After 12 h, B16-LacZ cells were added (5.0×10^3 cells/well) to cultured MSCs. After an additional 24 h, cells were fixed by incubation in phosphate-buffered saline (PBS) containing 5.4% formaldehyde and 0.8% glutaraldehyde at 12-h time points. After two washes with PBS, 100 μ L 5-bromo-4-chloro-3-indolyl- β -D-galactopyranoside (X-Gal) solution (2 mg/mL) was added to each well. Cells were then incubated at 37°C in a humidified atmosphere containing 5% CO₂ in the dark for 12 h. Absorbance at 595 nm was measured using an E-Max precision microplate reader (Molecular Devices, Menlo Park, CA, USA).

For proliferation assays performed in the absence of direct contact between MSCs and B16-LacZ cells, MSCs were seeded at a density of 5.0×10^4 cells/well in 24-well plates in DMEM/1% FBS. After a 12-h incubation, wells were covered with Cell Disks (Sumitomo Bakelite, Tokyo, Japan) that serve as a bulkhead, and B16-LacZ cells (5.0×10^4 cells/well) were added to the cell disks. After an additional 48 h, cells were lysed by the addition of lysis buffer (0.5% Triton X-100, 2 mol/L NaCl in PBS) at 12-h time points, and 100 μ L 2 mg/mL X-Gal solution was combined with 15 μ L of the cell suspension. The absorbance at 595 nm of the resulting solution was then measured as described above.