

- 22) 西澤雄介、杉藤正典、小林昭広、伊藤雅昭、佐藤雄、横田満、齋藤典男、当科における脾弯部大腸癌に対する腹腔鏡手術, 第 69 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2013/11/7-8, 日本大腸肛門病学会誌 66(9)837
- 23) 伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、齋藤典男、肛門近傍の下部進行直腸癌に対する肛門温存の治療戦略, 第 75 回日本臨床外科学会総会, 2013/11/21-23, 375
- 24) Saito N, Ito M. Function and Quality of Life After Sphincter-Saving Surgery for Very Low Rectal Cancer, Chinese-Japanese Exchanges on Laparoscopic Surgery of Rectal Cancer , 2013/12/28,
- 25) 合志健一、齋藤典男、河野眞吾、塚田祐一郎、山崎信義、横田満、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、進行直腸癌に対する術前化学療法後の手術成績について, 第 80 回大腸癌研究会, 2014/1/24, 第 80 回大腸癌研

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書
QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究

Robotic surgeryを用いた婦人科がん術後下肢リンパ浮腫予防手術の開発
研究分担者 佐々木 寛 東京慈恵会医科大学附属柏病院産婦人科

研究要旨

婦人科がん術後に発生する下肢リンパ浮腫は、患者数の増加の一途であり、厚生労働行政の一環としてのストック補助金の増加を減少させることができない状況にある。このため、子宮頸癌・体癌に対する下肢リンパ浮腫予防手術の開発を目的として、リンパ節郭清後の後腹膜開放 VS 閉鎖の無作為化試験を実施した。登録症例数は200例、主エンドポイントの下肢リンパ浮腫予防効果には有意差はなかった。しかし、副エンドポイントのリンパ嚢胞発生については、後腹膜開放の相対的危険度は0.67であった。無作為化試験の結果より、後腹膜開放は下肢リンパ浮腫の発生を予防できないが、リンパ嚢胞の発生を減少する。

A. 研究目的

婦人科がん術後に発生する下肢リンパ浮腫は患者数増加の一途であり、厚生労働行政の一環としてのストック補助金の増加を減少させることができない現状である。このため、子宮頸癌・体癌術後の下肢リンパ浮腫予防に、後腹膜開放が有用かを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

子宮頸癌・体癌でリンパ節郭清を行った症例を2008年8月より2010年6月まで登録を行った。その後3年間の観察が行われた。試験方法は無作為化試験で、患者さんは後腹膜開放か閉鎖か知らないBlind-methodで行われた。参加施設は11施設であった。

（倫理面への配慮）

全施設は倫理委員会承認後患者さんの同意を術前に得て行った。

無作為化割付と全症例データはデータセンター（京都府立医科大学大阪研究室）で全て管理された。

C. 研究結果

221人に呼び掛けを行い、参加同意数は200人、拒否数は21人であった。東京慈恵会医科大学附属柏病院74例、新潟県立がんセンター新潟病院52例、兵庫県立がんセンター1例、富山県立中央病院12例、広島市立広島市民病院6例、四国がんセンター8例、佐賀大学医学部附属病院1例、済生会滋賀県病院9例、千葉県立がんセンター12例、JR札幌病院2例、呉医療センター23例

で計200例の症例が登録された。200人中、中止例は33人であった。患者背景は後腹膜開放群（A群100例）、後腹膜閉鎖群（B群100例）で、頸癌：体癌比、年齢、足白癬、中止例、施設間全ての背景因子について、両群間で有意差を認めなかった。主エンドポイントの下肢リンパ浮腫については、A群100例中25例に浮腫有り。B群100例中24例に浮腫有り。後腹膜開放の相対危険度0.96で両群間に有意差は認められなかった。しかし、副エンドポイントのリンパ嚢胞発生については、A群100例中36例に嚢胞があり、B群100例中54例に嚢胞あり、後腹膜開放の相対危険度は0.67で有意差を認めた。（別紙の2図参照）

D. 考察

従来の単施設研究では、リンパ節郭清後後腹膜開放することで下肢リンパ浮腫が減少することが数施設から報告されていた。無作為化試験の本研究は、調べた範囲での報告がなく、下肢リンパ浮腫に関する初の無作為化試験と思われる。本研究で用いられたone-blind testすなわち、患者さん自身はどちらの群に割付けされたか知らない方法で行われたが、研究の質を確認するために、患者さん1人1人に割付けを知っているか調査した結果、200人中200人が知らないとの回答であった。また、両群間の患者背景は施設内も含め有意差はなく、無作為化の質は高いものと考えられた。

主エンドポイントの下肢リンパ浮腫の発生については、後腹膜開放しても閉鎖しても全く差を認めなかった。ただし、術後3年間までの観察期間しかないため、その後は追加の観察が必要と考えられる。

一方、副エンドポイントの術後腹膜嚢胞につい

ては、後腹膜開放で明らかに嚢胞の発生を減少できることから、今後は子宮頸癌・体癌では、リンパ節郭清後後腹膜開放が良いと考えられる。その理由は、リンパ嚢胞が存在すると嚢胞の感染により大腿の蜂巣炎が出現しやすい報告もあり、蜂巣炎が原因で下肢リンパ浮腫になりやすくなると考えられる。

今後は、術後5年後10年後にも下肢リンパ浮腫が出現することから、さらに追跡を行う必要があると考えられる。

E. 結論

本研究結果から、今後単施設での後腹膜開放についての臨床試験を行う必要はないと考えられ、一つの結論が出たと思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

(研究の刊行に関する一覧表に記載)

2. 学会発表

森川あすか, 上田和, 高倉聡, 佐藤佳世, 林千景, 鈴木二郎, 高橋一彰, 落合和彦, 磯西成治, 佐々木寛, 落合和徳, 岡本愛光.

予後不良組織型子宮体癌の取り扱い方法の確立
漿液性腺癌・明細胞腺癌と低分化型類内膜腺癌の比較から 2013年5月 第65回日本産科婦人科学会学術集会 札幌

佐藤佳世, 高倉聡, 矢内原臨, 田部宏, 森川あすか, 鈴木二郎, 永田知映, 斎藤元章, 磯西成治, 落合和彦, 佐々木寛, 落合和徳, 岡本愛光.

Surgical staging の完遂度とI期卵巣明細胞腺癌の予後 2013年5月 第65回日本産科婦人科学会学術集会 札幌

關壽之, 田部宏, 鈴木二郎, 堀谷まどか, 山本瑠依, 永田知映, 高倉聡, 磯西成治, 落合和彦, 佐々木寛, 落合和徳, 岡本愛光.

子宮頸部腺癌に対する術後補助療法を検討 2013年5月 第65回日本産科婦人科学会学術集会 札幌

斎藤元章, 飯田泰志, 駒崎裕美, 上田和, 矢内原臨, 田部宏, 高倉聡, 高野浩邦, 山田恭輔, 佐々木寛, 落合和徳, 岡本愛光.

進行性上皮卵巣癌・腹膜癌に対する横隔膜ストリッピング術を含む腫瘍減量術の安全性と完遂度 2013年5月 第65回日本産科婦人科学会学術集

会 札幌

飯田泰志, 黒田高史, 松井仁志, 森本恵爾, 小曾根浩一, 田部宏, 高野浩邦, 佐々木寛, 岡本愛光.

外陰 Paget 病の細胞診所見 2013年6月 第54回日本臨床細胞学会春期大会 東京

佐々木寛 卵巣がんの最近の話題 千葉県病院薬剤師会北部支部講演会 2013年6月 柏

佐々木寛

婦人科手術におけるリンパ浮腫制圧の EBM 第37回日本リンパ学会総会 2013年6月

久田裕恵, 青木宏明, 村嶋麻帆, 田沼有希子, 佐藤佳世, 森本恵爾, 小曾根浩一, 飯田泰志, 田部宏, 高野浩邦, 佐々木寛, 岡本愛光.

当院で1年間に産科危機的出血に対して経カテーテル的動脈塞栓術を施行した6例の検討 第125回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会 2013年6月 東京

佐々木寛

東京慈恵会医科大学附属柏病院における卵巣がんの近年の治療動向 北海道産婦人科医会講演会 2013年6月 札幌

佐々木寛

東京慈恵会医科大学附属柏病院における卵巣がんの近年の治療動向 第22回三重県産婦人科腫瘍研究会 2013年6月 津

小曾根浩一, 斎藤良介, 笠原佑太, 村嶋麻帆, 黒田高史, 山村倫啓, 松井仁志, 宇田川治彦, 鈴木二郎, 鈴木美智子, 森本恵爾, 飯田泰志, 田部宏, 高野浩邦, 佐々木寛, 岡本愛光.

子宮筋層への浸潤は無いにも関わらず腹水細胞診陽性で大網播種を認めた子宮体癌のIVB期の一例 第54回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2013年7月 東京

鈴木二郎, 三沢昭彦, 上田和, 斎藤元章, 柳田聡, 矢内原臨, 田部宏, 高倉聡, 高野浩邦, 山田恭輔, 新美茂樹, 磯西成治, 落合和彦, 佐々木寛, 落合和徳, 岡本愛光.

当院における卵管癌の後方視的検討 第54回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2013年7月 東京

斎藤良介, 飯田泰志, 村嶋麻帆, 黒田高史, 山村倫啓, 森本恵爾, 鈴木美智子, 小曾根浩一, 田部宏, 高野浩邦, 佐々木寛, 岡本愛光

硬化性腹膜炎を伴った黄体化莖膜細胞腫の1例 第126回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会

2013年10月

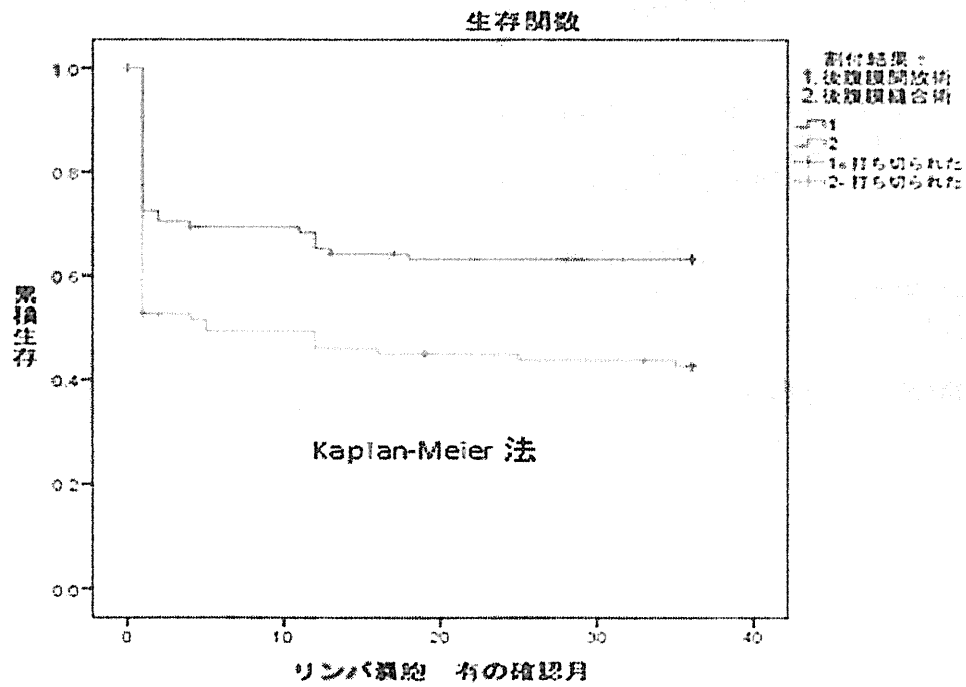
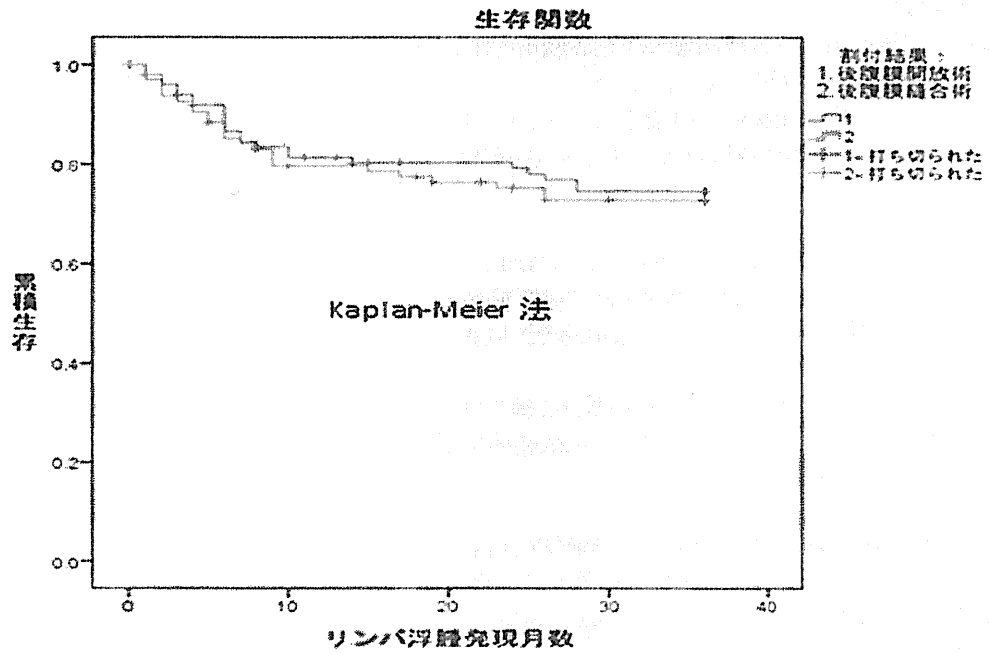
宇田川治彦,岡本愛光,佐々木寛,高野浩邦,田部宏,
飯田泰志,小曾根浩一,森本恵爾,鈴木二郎,松井仁志,
黒田高史,金網友木子,中野雅貴,片木宏昭.
肺腺癌の子宮内膜への転移が示唆された一例 第
52回日本臨床細胞学会秋期大会 2013年11月
大阪

森本恵爾,佐々木寛,黒田高史,松井仁志,宇田川治
彦,鈴木二郎,小曾根浩一,飯田泰志,田部宏,高野浩
邦,岡本愛光,金網友木子,中野雅貴,森本紀,久保田
浩一.
スポンジを用いた妊娠中LBCの精度と採取時出
血率の検討 第52回日本臨床細胞学会秋期大会
2013年11月 大阪

村嶋麻帆,飯田泰志,大和田彬子,田畑潤哉,黒田高
史,山村倫啓,宇田川治彦,松井仁志,鈴木二郎,鈴
木美智子,森本恵爾,小曾根浩一,田部宏,高野浩邦,
佐々木寛.
妊娠後期に発症した劇症1型糖尿病の一例 千葉
産科婦人科医学会平成25年度冬期学術講演会
2014年2月 千葉

高野浩邦,飯田泰志,大和田彬子,田畑潤哉,村嶋
麻帆,黒田高史,山村倫啓,宇田川治彦,松井仁志,
鈴木二郎,森本恵爾,鈴木美智子,小曾根浩一,田部
宏,佐々木寛.
単孔式用ドライボックスを用いた縫合操作の習熟
曲線 千葉産科婦人科医学会平成25年度冬期学
術講演会 2014年2月 千葉

Ⅱ. 知的財産権の出願・登録状況
なし



がん患者のQOL向上をめざしたIVR技術の開発
研究分担者 荒井保明 国立がん研究センター中央病院放射線診断科

研究要旨

第I/II相試験でがん患者のQOL向上に寄与する可能性が示された3つの緩和IVR（難治性腹水に対する経皮的腹腔-静脈シャント造設術、有痛性椎骨転移に対する経皮的椎体形成術、がんによる消化管通過障害に対する経皮経食道胃管挿入術）について、既存の治療法に対する優越性を評価するための多施設共同ランダム化比較試験、有痛性骨盤内腫瘍に対するラジオ波凝固療法の第I/II相試験を継続するとともに、新たな試験として「局所進行乳がんに対する緩和的局所動注化学療法についての第I/II相試験」を開始した。また、新たな緩和IVRである有痛性腫瘍に対する経皮的凍結治療についての第I/II相試験、ならびに有痛性骨腫瘍に対する血管塞栓術についての第I/II相試験を立案した。

A. 研究目的

Interventional radiology(以下IVR)は画像誘導下に経皮の手技により治療を行うものであり、その迅速性、低侵襲性から、がん治療、特にQOLを考慮したがん治療における高い有効性が期待されている。しかしながら、客観的なデータが乏しく、標準的治療として導入するためのエビデンスが不十分であった。本研究の目的は、緩和に用いることのできるIVR(緩和IVR)について、臨床試験を通じて安全性・有効性を科学的に評価し、QOLを考慮したがん治療におけるIVRのエビデンスを確立することにある。今年度は、症例登録中の4試験(第I/II相試験1、ランダム化比較試験3)を継続するとともに、新たな緩和IVRとして「化学療法抵抗性局所進行・再発乳がんに対するエピルビシン・5-FU併用動注化学療法による緩和的局所治療の第II相試験」を開始した。加えて、症例登録が完了した試験の結果解析、新たな緩和IVRについての2試験についてプロコール作成を行なった。

B. 研究方法

いずれの臨床試験も、JIVROSG(Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)の臨床試験として行った。臨床試験の概要は以下の如くである。

(継続中の臨床試験)

①有痛性骨盤内腫瘍に対するラジオ波凝固療法の第I/II相試験(JIVROSG-0204)

(概要)有痛性骨盤内腫瘍に電極針を経皮的に穿刺し、ラジオ波凝固療法を行う治療法について、primary endpoint(PE):安全性の評価、secondary endpoints(SE):臨床的有効性の評価、有害事象の発現頻度と程度として評価。目標症例数33例。

②難治性腹水に対するシャント治療の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0803)

(概要)難治性腹水を対象に、シャント治療を試験群、既存治療を対象群としてシャント治療の優越性を評価。PE:腹水由来症状の軽減(NRS)。SE:包括的QOL(EQ-5D、SF-8)、有害事象の内容と頻度、生存期間。

目標症例数40例。

③有痛性悪性骨腫瘍の疼痛緩和に対する経皮的骨形成術の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0804)

(概要)有痛性椎骨転移を対象に、経皮的骨形成術シャント治療を試験群、既存治療を対象群として経皮的骨形成術の優越性を評価。PE:背部疼痛症状(NRS)。SE:包括的QOL(RDQ、EQ-5D、SF-8)、有害事象の内容と頻度、生存期間。目標症例数40例。

④がんによる消化管通過障害に対する経皮経食道胃管挿入の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0805)

(概要)上部消化管通過障害を対象に、経食道胃管挿入を試験群、既存治療を対象群として経食道胃管挿入の優越性を評価。PE:上部消化管閉塞についての症状スコア。SE:包括的QOL(RDQ、EQ-5D、SF-8)、有害事象の内容と頻度、生存期間。目標症例数40例。

⑤悪性大静脈症候群に対する金属ステント治療の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0807)

(概要)悪性大静脈狭窄を対象に、ステント治療を試験群、既存治療を対象群としてステント治療の優越性を評価。PE:大静脈狭窄による症状スコア。SE:包括的QOL(RDQ、EQ-5D、SF-8)、有害事象の内容と頻度、生存期間。目標症例数32例。

(開始した臨床試験)

①化学療法抵抗性局所進行・再発乳がんに対するエピルビシン・5-FU併用動注化学療法による緩和的局所治療の第II相試験(JIVROSG-1107)

(概要) アンスラサイクリン系薬剤・タキサン系薬剤を含む 3 レジメン以上の治療歴がある初発進行乳がん患者 or 術前化学療法術後化学療法併せ、アンスラサイクリン系薬剤・タキサン系薬剤を含む 4 レジメン以上の治療歴のある再発乳がん患者に対する Epirubicin、5-FU を用いた局所動注化学療法について、主要評価項目を局所奏効割合、副次評価項目を疼痛スケール(NRS)の変化、QOL(EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)の変化、手技の実行可能性、局所無増悪生存期間、無増悪生存期間、全生存期間として評価する。目標症例数 30 例。

(倫理面への配慮)

すべての臨床試験で、ヘルシンキ宣言ならびに臨床試験倫理指針を遵守して試験計画書を作成するとともに、文書を用いた説明と患者本人からの文書による同意取得を必須とした。また、すべてのプロトコルは、参加施設の施設倫理審査委員会あるいは IRB にて承認を得ることを必須とした。個人情報保護については、試験の信頼性を確保するためオンライン登録時にのみ個人情報を使用し、以後はすべて試験番号-症例登録番号のみで運営することとした。なお、オンライン登録時に使用された患者個人情報は不正なアクセスへの対策が講じられたシステム内(継続中の試験では UMIN インターネット医学研究データセンターのコンピュータ、第 III 相試験では外部委託した臨床試験データ管理専門企業のコンピュータ)に保存され、このデータへのアクセス権限は、JIVROSG のグループ代表者、データセンター代表者、情報管理担当者、研究代表者、ならびに保管先の JIVROSG 担当者の 5 名のみが有し、試験遂行に必要な場合のみアクセスすることとし、かつそのアクセスもすべて記録保存されるシステムとした。

C. 研究結果

①有痛性骨盤内腫瘍に対するラジオ波凝固療法の第 I/II 相試験(JIVROSG-0204)

21 例が登録され、第 II 相部分にて症例登録を継続中。重篤な有害事象の発生はない。

②難治性腹水に対するシャント治療の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0803)

19 例が登録され、継続中。

③有痛性悪性骨腫瘍の疼痛緩和に対する経皮的骨形成術の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0804)

3 例が登録され、継続中。

④がんによる消化管通過障害に対する経皮経食道胃管挿入の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0805)

34 例が登録され、継続中。

⑤悪性大静脈症候群に対する金属ステント治療の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0807)

登録予定の 32 例の登録が完遂し、結果解析中である。

(開始した臨床試験)

①化学療法抵抗性局所進行・再発乳がんに対するエピルビシン・5-FU 併用動注化学療法による緩和的局所治療の第 II 相試験(JIVROSG-1107)

3 例が登録され、継続中。

(計画した臨床試験)

概要は下記、進捗状況は下記の如く。

①有痛性腫瘍に対する疼痛緩和を目的とした経皮的凍結治療の第 I/II 相試験(JIVROSG-1102)

(概要) 標準的治療が無効で薬物の増量以外に対処法のない有痛性腫瘍に対する経皮的凍結治療について、主要評価項目を安全性、副次的評価項目を臨床的有効性、有害事象の発現頻度と程度として評価する。目標症例数 33 例。

(進捗状況)

先進医療 B としての開始を予定していたが、対象を絞り込む必要があるとの指摘により、再検討中。

②有痛性悪性骨腫瘍に対する球状塞栓物質を用いた動脈塞栓療法についての第 II 相試験(JIVROSG-1106)

(概要) 標準的治療が無効で薬物の増量以外に対処法のない有痛性骨腫瘍に対する球状塞栓物質を用いた動脈塞栓療法について、主要評価項目を臨床的有効性、副次的評価項目を有害事象の発現頻度と程度として評価する。目標症例数 36 例。

(進捗状況)

プロトコルの概要が承認され、最終的なプロトコル作成中。

D. 考察

緩和 IVR は海外でも行われているものの前向き臨床試験による評価は皆無である。本研究は、がん患者の QOL 向上に大きく寄与する可能性のある IVR 技術を、多施設共同前向き臨床試験で評価するものであり、特に既存治療法とのランダム化比較試験は、前例のない極めてチャレンジングな試験である。症例登録の進捗は遅れているが、JIVROSG-0807 の症例登録完了とともに、確実な進捗が見られており、継続すべき試験と考えられる。さらに、いくつかの新しい試験が立案、開始されており、日本発で、緩和 IVR のエビデンスが示されつつあることは、わが国のがん医療の進展とともに、本領域におけるわが国の国際的なステータス向上にも寄与するものと考えられる。

E. 結論

多施設共同研究として継続していた4つの試験を継続するとともに、ひとつで試験を開始、2つの試験のプロトコールを作成した。

F. 健康危険情報

特記すべき有害事象の発現なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(研究の刊行に関する一覧表に記載)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

[発明の名称]

腹腔-静脈シャント用ステント

[出願人]

独立行政法人国立がん研究センター

株式会社パイオラックスメディカルデバイス

[発明者・所属機関]

荒井保明 (国立がん研究センター)

酒井慎一 (株式会社パイオラックスメディカルデバイス)

[出願番号]

PCT/JP2011/053468

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究要旨

Gemcitabine +Erlotinib 療法における皮膚障害に対するミノサイクリン予防内服の有効性について、予防投与を行った患者と行わなかった患者において比較検討し、ざ瘡様皮疹に対して、ミノサイクリン予防内服の有効性を明らかにした。

ゲムシタビン耐性進行膵癌に対するS-1療法の3週レジメンの有効性と安全性を6週レジメンと比較して検討した。S-1の3週レジメンは、6週レジメンと比較し、同等の有効性を示し、消化器毒性は軽度であることが示された。

癌性疼痛を有する進行膵がん患者を対象とした経皮吸収型フェンタニル製剤の副作用である消化器症状、QOLの改善、安全性、有効性について、オキシコドン塩酸塩徐放錠比較するランダム化比較試験も、現在、進行中である。

その他、肝胆膵がん患者に対して、QOLの改善を目指し、病態に応じた治療法の検討を行っている。

A. 研究目的

QOLの向上をめざして、進行膵がんの病態に応じたより良い治療法として、下記の3つの検討を行った。

1. Gemcitabine+Erlotinib 療法における皮膚障害に対するミノサイクリン予防内服の有効性の検討
2. Gemcitabine 耐性進行膵癌に対する S-1 療法の 3 週レジメンの有効性と安全性 -6 週レジメンとの比較-
3. がん性疼痛を有する進行膵癌患者に対するフェンタニル vs. オキシコドンのランダム化比較試験

B. 研究方法

1. Gemcitabine+Erlotinib 療法における皮膚障害に対するミノサイクリン予防内服の有効性を検討するために、ミノサイクリン(200 mg/日)を予防内服した症例(A群:31例)と予防内服していない症例(B群:55例)を後方視的に比較検討した。
2. S-1の4週投与2週休薬レジメン(6週レジメン)は食欲不振や悪心、下痢などの消化器毒性が強くと出現することがある。S-1の6週レジメンと2週投与1週休薬レジメン(3週レジメン)の有効性と安全性を、ゲムシタビン耐性進行膵癌患者を対象として後方視的に比較検討した。
3. がん性疼痛を有する進行膵がん患者に対して、推奨されるオピオイドを明らかにするために、消化器症状の副作用が少ないとされる経皮吸収型フェンタニル製剤を早期に使用することで、消化器

症状の改善を期待して、オキシコドン塩酸塩徐放錠を対象として、ランダム化比較試験を開始した。(倫理面への配慮)

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言(世界医師会)の精神に則り実施し、疫学研究的指針、臨床試験に関する倫理指針を遵守する。個々の患者のプライバシーを保護するため、登録患者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号を用いて行われる。すべての研究者は個人情報保護のため最大限の努力を払う。

C. 研究結果

1. ざ瘡様皮疹の発現頻度は全Gradeで、A群で有意に低かった。多変量解析の結果、ミノサイクリン予防内服ありがざ瘡様皮疹の発現頻度に対する有意な因子であった。また発現までの期間もA群で有意に延長していた。
2. 奏効割合、無増悪生存期間、全生存期間に関しては同等で、悪心・嘔吐に関して3週レジメンが有意に低頻度であった。
3. 2013/03/13 研究倫理審査委員会にて、承認され、2013/04/01- 登録を開始し、これまでに15例の症例を集積した。

D. 考察

抗がん剤の副作用を軽減させる試み、抗がん剤の投与方法の工夫、膵癌患者に推奨されるオピオイドの検討など、肝胆膵がんの患者のQOLを少しでも高めるべく、様々な試みを行っている。

E. 結論

1. Gemcitabine+Erlotinib 療法におけるざ瘡様皮疹に対し、ミノサイクリン予防内服の有効性が示唆された。
2. S-1 の 3 週レジメンは 6 週レジメンと比較し、同等の有効性を示す可能性があり、消化器毒性は軽度である可能性が示唆された。
3. フェンタニル vs. オキシコドンのランダム化比較試験を行い、進行膵癌患者における推奨されるオピオイド製剤を明らかにしていく予定である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
(研究の刊行に関する一覧表に記載)
2. 学会発表
 1. 篠原旭、奥山浩之、小林美沙樹、船崎秀樹、高橋秀明、大野泉、清水怜、光永修一、池田公史、和泉啓司郎。 進行膵癌における Gemcitabine+Erlotinib 療法による皮膚障害に対するミノサイクリン予防内服の有効性の検討 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2013/08/29 仙台市 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会 PROGRAM 誌 pp74, 2013.
 2. 桑原明子、池田公史、奥山浩之、高橋秀明、大野泉、清水怜、光永修一、本多正幸、小西大、

小嶋基寛。 エルロチニブ併用ゲムシタビン療法が奏効し切除可能となった進行膵癌の一例 日本消化器病学会 関東支部第 326 回例会 2013/09/14 東京

3. 桑原明子、篠原旭、小林美沙樹、奥山浩之、高橋秀明、大野泉、清水怜、光永修一、船崎秀樹、奥坂拓志、池田公史。 進行膵癌に対するエルロチニブ併用ゲムシタビン療法の治療成績-東病院での検討- 第 51 回日本癌治療学会学術集会 2013/10/25 京都市 日本癌治療学会誌 48 (1) pp1097, 2013.
4. Shinohara A, Okuyama H, Kuwahara A, Kobayashi M, Takahashi H, Ohno I, Shimizu S, Mitsunaga S, Saitoh S, Ikeda M. Efficacy of prophylactic minocycline treatment for skin toxicities induced by erlotinib plus gemcitabine in advanced pancreatic cancer patients. ASCO-GI2014 Gastrointestinal Cancers Symposium Jan16-18, 2014. San Francisco (Abstract 266)

H. 知的財産権の出願・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

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書
QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究

予後ならびにQOLを向上させる画期的ながん医療開発
研究分担者 武藤 学 京都大学医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 教授

研究要旨

がん薬物療法に伴う低ナトリウム(Na)血症は、重篤になると意識障害も発生し患者のQOLを大きく損なうばかりか、薬物療法継続に支障を来すが、その頻度や発生原因についての報告はほとんどない。われわれは、食道癌に対し初回治療抗がん薬治療をされた346例を対象に低Na血症の頻度と発生時期、発生時期、危険因子について解析した。CTCAEによるGrade3, 4の低Na血症は、それぞれ11.8% (41/346), 2.9% (10/346)であった。Grade4の症例の70% (7/10)で意識障害を伴った。多変量解析で、低Na血症発生に關与する因子はBMI<1.85kg/m² (OR3.49), CDDP≥75mg/m² (OR2.64)、糖尿病既往 (OR4.14)、治療前Na値≤139mEq/L (OR6.3)であった。また、がん薬物療法に伴う低Na血症は、RSWSとSIADH両方の特徴を呈していると考えられた。がん薬物療法に伴う低Na血症は、頻度はすくないものの、安全な治療の実施のためには予測または予防が可能になることが望まれる。

A. 研究目的

がん薬物療法に伴う有害事象の中に低ナトリウム(Na)血症があるが、重篤になると意識障害も発生し患者のQOLを大きく損なうばかりか、薬物療法継続に支障を来す。しかし、その頻度や発生原因についての報告はほとんどない。そのため、今回の研究では、京都大学医学部付属病院で経験したがん薬物療法に伴う低Na血症の実態について検討することを目的とした。

B. 研究方法

2007年3月～2012年11月に京都大学医学部付属病院がん薬物治療科で、食道癌に対し初回治療として5FU+CDDPまたは5FU+CDGPによる抗がん薬治療をされた346例(男性296例、女性50例、平均年齢64.6±7.2歳)を対象に、低Na血症の頻度と発生時期、発生時期、危険因子について解析した。

(倫理面への配慮)

本試験は、京都大学医学部付属病院における疫学研究の倫理審査承認を得て行った。

C. 研究結果

CTCAEによる低Na血症のGrade3 (130-120mmol/L), Grade4 (<120mmol/L),

それぞれの頻度は5FU+CDDPで12.1% (10/330)、

3.0% (10/330)、5FU+CDGPで6.3% (1/16)、0%であった。Grade4の症例の70% (7/10)で意識障害を伴った。多変量解析で、低Na血症発生に關与する因子はBMI<1.85kg/m² (OR3.49), CDDP≥75mg/m² (OR2.64)、糖尿病既往 (OR4.14)、治療前Na値≤139mEq/L (OR6.3)であった。発症時期は、1サイクル目が最多で、day6-8にピークがあった。全例、塩分補充にて改善した。

D. 考察

Renal salt wasting syndrome (RSWS)では尿中Na排出が塩分摂取量より上まわるが脱水は軽度である。本症例では、70%でNa喪失があったが全例で脱水はなかった。一方、Syndrome of inappropriate secretion ADH (SIADD)では、いずれも見られない。したがって、がん薬物療法に伴う低Na血症は、RSWSとSIADH両方の特徴を呈していると考えられた。

E. 結論

がん薬物療法に伴う有に低Na血症は、頻度はすくないものの、意識障害を伴う場合は患者のQOLを著しく低下させるため、予測または予防が可能になることが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

(研究の刊行に関する一覧表に記載)

2. 学会発表

- 1) Y Ozaki, T Horimatsu, A Nozaki, S Hasegawa, S Matsumoto, Y Sakai, M Muto. The efficacy of palonosetron / dexamethasone plus NK1 receptor antagonist(aprepitant) therapy for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in colorectal cancer patients, (P168). Europe cancer congress 2013 (ECCO-ESMO-ESTRO), Amsterdam Netherlands, Sep 29, 2013
- 2) Shinya Ohashi, Mihoko Tsurumaki, Osamu Kikuchi, Daisuke Kuriyama, Yukie Nakai, Takeshi Setoyama, Shinichi Miyamoto, Tsutomu Chiba, Manabu Muto. Photodynamic therapy induces apoptosis via reactive oxygen species in fluorouracil-resistant esophageal squamous cell carcinoma cells. Digestive Disease Week 2013 and the 114th annual meeting of the American Gastroenterological Association, Orlando, FL, May 18-21, 2013.
- 3) Yusuke Amanuma, Shinya Ohashi, Manabu Muto. Aldehyde dehydrogenase-2 regulates esophageal epithelial cell senescence checkpoint functions activated by an alcohol metabolite. Digestive Disease Week 2013 (AGA), Orland FL, May 18th 2013
- 4) Shinya Ohashi, Mihoko Tsurumaki, Osamu Kikuchi, Daisuke Kuriyama, Yusuke Amanuma, Yukie Nakai, Takeshi Setoyama, Shinichi Miyamoto, Tsutomu Chiba, Manabu Muto. Pivotal Anti-tumor Effects by Photodynamic Therapy in an In Vitro Model of Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Translational Research Center, Esophageal Cancer PDT project, Kyoto University Hospital, Japan, Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan, Department of Therapeutic Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan, Conference on Laser Surgery and Medicine 2013, Optics &

Photonics International Congress 2013. April 24th 2013 Pacifico Yokohama, Yokohama Japan

- 5) Yasumasa Ezoe, Tomonori Yano, Kenichi Yoshimura, Miyuki Niimi, Yusuke Yoda, Yoshinobu Yamamoto, Hogara Nishisaki, Koji Higashino, Hiroyasu Iishi, Manabu Muto. "Phase I study of photodynamic therapy using talaporfin sodium and diode laser for local failure after chemoradiotherapy for esophageal cancer" Poster Session. April 2013 MD Anderson / GAP conference in Houston, TX USA
- 6) 尾崎 由直、江副 康正、青山 育雄、横山 顕礼、堀松 高博、森田 周子、宮本 心一、武藤 学. 食道癌化学療法 (5FU/Cisplatin 及び 5FU/Nedaplatin) における低Na血症の解析. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会 (JSMO2013) 仙台インターナショナルセンター3F (白樫カンファレンスルーム 2) 第7会場(OS48 03-015) (2013年8月31日)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

[発明の名称]

終末呼吸を利用する高精度なアルデヒド分解酵素活性遺伝子型判別方法、扁平上皮癌発生危険度判定方法、扁平上皮癌発生危険度判定装置、及びプログラム

[出願人]

国立大学法人京都大学
エフアイエス株式会社

[発明者・所属機関]

武藤 学、青山 育雄 (京都大学)

田中 克之、花田 真理子

(エフアイエス株式会社)

[出願番号]

特願 2013-227301

[出願日]

2013年10月31日

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（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書
放射線性皮膚炎に対する標準的支持療法の確立に関する研究
研究分担者 全田貞幹 国立がん研究センター東病院 粒子線医学開発部

研究要旨

頭頸部放射線治療（RT）において皮膚炎はgrade3 が20-70% 発生する有害事象の一つだが、標準的対処法は確立されていない。今回我々はステロイド製剤を用いない皮膚炎管理プログラム（DeCoP）を開発し、看護師主導の管理に移行した。看護師主導でgradingにより医療者側の個人差が大きいことが判明した。我々は、それらの個人差を最小限にして病院間でのgradingの統一化のためのツールを開発に着手した。gradingの統一を可視化するにあたり、gradingアトラスを作成し、その作成過程で生じた文言の定義に関する不明確な部分について明らかにし、学会単位での議論に発展させる。

A. 研究目的

皮膚炎 grading アトラスを作成し研究者間の判断の差異を最小限にする

B. 研究方法

1. 研究班に所属している施設が放射線治療中の患者の頸部を毎週撮影し保存する。個人を特定されないように撮影方法に留意して、合計 600 枚を収集する

2. それらを収集した中でまず班員による grading を行う。

3. 次に全員が同じ grading を行ったものを採用とし、残ったものに対して、全員のいるところで再 grading を行う。

4. 再 grading でもばらけたものは非典型例としてアトラスには採用しない

言葉の定義について

CTCAE ver. 4.0 の解釈について議論を行う。

とくに

a. 紅斑

b. 落屑

c. 皸や皸の部分

という日本語訳の文言について、さらに具体的な副所見を定義して看護師ほか medical staff が臨床的に利用できるものを目標とした。

刷本

撮影した写真を一度 web で保存し、カラーコピーにて刷本する。

カラーコピーを行うにあたり、色合いを調整するため皮膚炎画像のサンプルをまずカラーコピーして色合いを調整したのち全ページのコピーを行う。

C. 研究結果

アトラスに必要な写真は600枚収集した。

Grading を行った結果 157 枚が典型的な写真とし

て採用された。

なかでも 9 名の患者 100 枚の写真は経時的な観察が可能であった。

カラーコピーの色合いにより grading が変化することが明らかになり、PC 上での写真から刷本する時点で綿密な打ち合わせが必要であることが判明した。

D. 考察

Grading の個人差を修正するためにはアトラスは有用なツールである可能性が高い。しかしながら刷本の時点での質や、写真そのものの選定が不確かな場合、逆に grading の質を落としてしまう危険があることが分かった。

E. 結論

刷本終了後、再度班員以外の外部の専門家委を含め validation の作業に入る。

F. 研究発表

1. 論文発表

（研究の刊行に関する一覧表に記載）

2. 学会発表

1. 全田貞幹 石井しのぶ。頭頸部癌化学放射線治療中の皮膚炎管理。第4回 頭頸部支持療法研究会(J-SCARPH) 2012.3 宮城 口演発表

2. 石井しのぶ 全田貞幹。頭頸部癌化学放射線治療中の皮膚炎対処実演。第3回 頭頸部支持療法研究会(J-SCARPH) 2012.12 東京 口演発表

3. 石井しのぶ 全田貞幹ほか。頭頸部放射線治療患者に対する非固着性創傷被覆材を用いた皮膚炎処置 日本放射線腫瘍学会 (JASTRO) 2012.11 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

がん患者のQOLの評価指標の開発

研究分担者 宮下光令（東北大学大学院）
研究協力者 御子柴直子（東京大学大学院）
研究協力者 酒井智子（東京大学大学院）
研究協力者 山花令子（東京大学医科学研究所）

研究要旨

本研究ではがん患者のQOLの評価指標として国際的に標準的に用いられている尺度であるEORTC-QLQのHCC18（肝細胞癌特異的モジュール）、PAN26（膵臓癌特異的モジュール）、BIL21（胆道癌特異的モジュール）、HDC29（大量化学療法特異的モジュール）、HFS-14（手足症候群特異的QOL尺度）の日本語版の開発を行った。

EORTC QLQ-HCC18 日本語版は国際心理学的検証およびEORTC QLQ-HCC18を用いたQOLの関連要因の検討が終了した。EORTC QLQ-PAN26 日本語版は昨年信頼性・妥当性の検証およびEORTC QLQ-PAN26を用いたQOLの関連要因の検討試験が終了した。EORTC QLQ-BIL21 日本語版はパイロットテストが終了し、国際的な計量心理学的検討のための研究に参加し症例集積を開始した。EORTC QLQ-HDC29 日本語版およびHFS-14 日本語版の信頼性・妥当性の検証が終了し、それぞれの尺度がわが国において有用であることを示した。また、これらと同時にがん患者を対象に日本語版の信頼性・妥当性が検証されていない骨髄移植後の患者のQOL尺度であるFACT-BMT、皮膚障害のQOL尺度であるSkindex-16、DLQIの信頼性・妥当性の検討も行った。

A. 研究目的

がん患者のQOLの評価指標として、日本人のがん患者の主観的QOLを測定する尺度を開発する必要がある。本研究では国際的に標準的に用いられている尺度であるEORTC-QLQ-HCC18（肝細胞癌特異的モジュール、PAN26（膵臓癌特異的モジュール）、BIL21（胆道癌特異的モジュール）、HDC29（大量化学療法特異的モジュール）、HFS-14（手足症候群特異的QOL尺度）の日本語版の開発を実施した。

HCC18はEORTCが国際的計量心理学的検討をアジア・欧米諸国の参加により進めており、日本語版の構成概念を検討するためにも国際的計量心理学的検討に参加し国際的妥当性・信頼性の検討を行っている。それに加えて本年は昨年までに取得したEORTC QLQ-HCC18のデータを用いて、肝細胞癌根治術治療後の患者のQOLに関連する要因を検討した。

PAN26は日本語版の計量心理学的検討を行い、これを用いたQOLの関連要因の検討を行った。

BIL21はEORTCにより近年英語版が作成され、欧州諸国およびアジアの国々において、各国語に翻訳されたQLQ-BIL21を用いた国際的な計量心理学的検討が進められている。わが国においても、国際的な計量心理学的検討に参加するため、まずQLQ-BIL21日本語版のパイロットテストを行い、国際的な計量心理学的検討のための研究に参加した。

HDC29は大量化学療法（造血細胞移植療法前処置）に特異的なQOL尺度である。化学療法を実施した後の患者、特に造血幹細胞移植における大量化学療法に特異的な尺度である。翻訳された日本語版の信頼性・妥当性を検証した。また、骨髄移植後患者を対象にしたがん特異的QOL尺度であるFACT-BMTの信頼性・妥当性の検証も行った。

HFS-14は、仏の皮膚科グループにより近年英語版が作成され、妥当性（併存妥当性・既知集団妥当性）が検証された。本研究班では翻訳された日本語版の信頼性・妥当性を検証した。同時に皮膚障害のQOL尺度であるSkindex-16、DLQIの信頼性・妥当性の検討も行った。

B. 研究方法

HCC18は東京大学医学部附属病院の消化器内科・肝胆膵外科にて、根治術後1年以上経過した肝細胞癌患者128名を対象に、自記式質問紙調査および診療録調査を行った。調査内容は、質問紙にてQOL（EORTC QLQ-C30、HCC18）、抑うつ（CES-D）を尋ね、診療録から疾患・治療およびKarnofsky Performance Status (KPS)等について調査した。

PAN26は東京大学医学部附属病院および日本赤十字社医療センターの消化器内科・肝胆膵外科の75名の膵癌患者を対象に、自記式質問紙調査および診療録調査を行った。調査内容は、質問紙にて

QOL (EORTC QLQ-C30、PAN26 日本語版、FACT-Hep)、抑うつ (CES-D) を尋ね、診療録から疾患・治療および Karnofsky Performance Status (KPS) 等について調査した。一部の対象者には再テストを依頼した。

BIL21 は昨年度に翻訳・逆翻訳法により作成した BIL 日本語版のパイロットテストを行い、国際的な計量心理学的検討研究に参加した。

HDC29 は、国立がん研究センター中央病院および東京大学医学部附属病院において造血幹細胞移植を行った患者 131 名に対し、質問紙調査および診療録調査を行った。再テスト信頼性検証のため、初回調査から 3 週間後に EORTC QLQ-HDC29 日本語版、FACT-BMT それぞれ日本語版を郵送し、回答を依頼した。同時に日本語版の信頼性・妥当性が検証されていない FACT-BMT の信頼性・妥当性の検討も行った。

HFS-14 は、原著者の許可を得て順翻訳・逆翻訳法にて日本語版を作成し、東京大学医学部附属病院、聖路加国際病院、三井記念病院、杏雲堂病院においてカペシタビン・ソラフェニブ・スニチニブのいずれかによる化学療法施行中の患者 196 名に対し、質問紙調査および診療録調査を行った。再テスト信頼性の検証のため、再調査に同意した 81 名の患者に対し 2 週間後に調査を行った。

(倫理面への配慮)

全ての研究は研究参加施設の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

HCC18 は肝細胞がん根治術後の患者 127 名 (回収率 99.2%) の QOL の関連要因の検討では、抑うつあり、Child-Pugh 分類 B/C、KPS80 未満の患者は QOL の点数が低かった。

PAN26 の分析対象者は 75 名であった。KPS が悪い群は殆どの尺度で QOL が統計的に有意に悪く、尺度化成功率は 100% であった。クロンバックの α 係数は 0.39~0.65 であり、再テスト信頼性の κ 係数は全対象者で 0.22~0.64 であった。PAN26 と FACT-Hep の多くの類似尺度間で想定通りの相関がみられた。関連要因の検討では、腭頭部癌および黄疸処置をうけた患者、化学療法中の患者、抑うつありの患者は QOL が悪い尺度がみられた。

BIL21 に関してはパイロットテストは問題なく終了し、国際的な計量心理学的検討研究に参加した。現在の症例集積数は 1 例である。

EORTC QLQ-HDC29 日本語版の分析対象者は 114 名であった。内的整合性を示すクロンバックの α 係数は 0.55 から 0.88 であり、併存妥当性は EORTC-QLQ-C30 とのスピアマンの相関係数で -0.68~0.58

であった。再テスト信頼性を示す級内相関係数は 0.71 から 0.93 であった。皮膚急性 GVHD の既往による違いでは、消化器症状、不安・心配、家族、皮膚、物事のドメインで有意な得点の差があった。

FACT-BMT 日本語版の分析対象者は 114 名であった。内的整合性を示すクロンバックの α 係数は 0.78 であり、併存妥当性は FACT-G とのスピアマンの相関係数で 0.33~0.87 であった。再テスト信頼性を示す級内相関係数は 0.45 から 0.90 であった。皮膚急性 GVHD の既往による違いでは、サブスケール全体の得点で有意な得点の差があった。

EORTC QLQ-HDC29 日本語版と FACT-BMT 間のスピアマンの相関係数は 0.33~0.87 であった。

FACT-BMT を用いて造血幹細胞移植後の QOL への関連要因を検討した結果、移植後年数、入院回数、HADS の抑うつ・不安それぞれのドメインが有意に関連した。

HFS-14 の分析対象者は 187 名であり、再調査の分析対象者は 80 名であった。内的整合性を示すクロンバックの α 係数は 0.87 であり、併存妥当性は Skindex-16、DLQI、EORTC-QLQ-C30 とのスピアマンの相関係数はそれぞれ 0.65、0.68、0.41~0.55 であった。再テスト信頼性を示す級内相関係数は 0.87 であった。臨床的妥当性を示す CTC-AE のグレード 0・1 と 2・3 の比較、出現部位が手足のいずれかと両方であるケースの比較はそれぞれ有意な差がみられた ($P=0.001$)。Skindex-16、DLQI も同様に信頼性・妥当性を有することが示されたが、HFS-14 のほうが QOL 尺度との相関が高く、CTC-AE や出現部位などの臨床的妥当性においても大きな差が得られたことから、手足症候群に関連した QOL を測定する尺度としては HFS-14 が最も有用であると考えられた。

D. 考察

HCC18 の QOL 尺度の性質の検討結果より肝細胞癌がん根治術後の患者の QOL の関連要因の検討結果から、肝機能の低下している患者、PS の低い患者への早期からの療養生活への支援や、抑うつに対するアセスメントと専門家への相談の必要性が示唆された。

PAN26 は計量心理学的検討は終了しており、現在は投稿準備中である。

BIL21 は今後も国際的な計量心理学的検討の研究の症例数を集積し、信頼性・妥当性の検証を行う必要がある。

EORTC QLQ-HDC29 日本語版および FACT-BMT は許容できる信頼性・妥当性を示し、今後、わが国で使用可能な尺度である。

HFS-14 日本語版および Skindex-16、DLQI は、がん患者の手足症候群に対して十分な信頼性・妥当性

を有することが確認された。これらはわが国の手足症候群の患者の症状に関連した QOL を測定に利用できるが、HFS-14 が最も有用であると考えられた。

E. 結論

本研究によって、がん患者の QOL の評価指標として EORTC-QLQ の HCC18 (肝細胞癌特異的モジュール)、PAN26 (膵臓癌特異的モジュール)、HDC29 (大量化学療法特異的モジュール) および HFS-14 (手足症候群特異的 QOL 尺度) の日本語版の開発と信頼性・妥当性が検証された。同時に、骨髄移植後の患者の QOL 尺度である FACT-BMT、皮膚障害の QOL 尺度である Skindex-16、DLQI の信頼性・妥当性も検証した。また BIL21 (胆道癌特異的モジュール) の国際心理学的検討試験が進行中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(研究の刊行に関する一覧表に記載)

2. 学会発表

1. 山花令子, 高橋聡, 塚田信弘, 宮下光令.
The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-High dose Chemotherapy 20 (QLQ-HDC29) 日本語版の作成. 第 35 回日本造血細胞移植学会. 2012. 3. 9

2. 御子柴直子, 宮下光令, 酒井智子, 建石良介.
肝細胞癌サバイバーの抑うつの実態及び抑うつに関連する要因検討. 第 50 回日本癌治療学会学術集会, 2012. 10. 27

3. 山花令子, 森文子, 塚越真由美, 宮下光令
造血脂肪移植の QOL 測定尺度の計量心理学的検討 EORTC QLQ-HDC29, FACT-BMT. 第 36 回日本造血細胞移植学会学術集会. 2014. 3. 8

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

上部消化器術後障害をもつがん患者の活力と QOL 向上をめざすリハビリテーション開発

— 胸部食道がん患者の術後機能回復促進プログラム（STEP プログラム）開発 feasibility study —

研究分担者 小松浩子〇（慶應義塾大学看護医療学部）

飯野京子，綿貫成明，小山友里江（国立看護大学校）

栗原美穂，市川智里，上杉英生，岡田教子，浅沼智恵，大幸宏幸，藤田武郎
（国立がん研究センター東病院）

鈴木恭子，和田千穂子，森美智子（国立がん研究センター中央病院）

矢ヶ崎香（慶應義塾大学看護医療学部）

久部洋子（東京医療センター）

研究要旨

平成 22 年度に実施した文献レビュー及び 23 年度に実施した診療録調査と患者指導の実態調査に基づき、24 年度は「術後機能回復促進介入プログラム（STEP プログラム）」を構築した。STEP プログラムは術前からのセルフモニタリング，身体活動，摂食・嚥下に関するセルフケア指導及び退院後の看護師による外来フォロー（退院後 2 週目，3 ヶ月目，6 ヶ月目）から構成される。

25 年度は，STEP プログラムの①実行可能性の検討及び，②評価指標の開発，③STEP に関わる看護師に対する講習会の評価を試みた。結果は，28 名の患者が登録され，退院 2 週間までの高い参加率，継続率及びプログラムの高い理解度，継続希望で推移し，実行可能性が高いことが示唆された。今後の大規模研究に向けた評価指標として，身体活動，QOL，抑うつ等を検討し，術後の経時的な変化を確認し，年齢，抑うつ，術後のイベントなどが回復に影響を与えていることが示唆された。

A. 研究目的

上部消化管手術の中でも，根治的手術を受ける食道がん患者の術後の形態・機能の変化は著しく（Martin et al., 2007; Lagergren et al., 2007; Djärv et al., 2009; 藤ら，2009; 部坂ら，2005），いずれも個別性が高い症状を呈する（飯野ら，2013）。術後の症状・徴候により患者の回復の遅延や QOL の低下（Liedman et al., 2001; Scarpa et al., 2011）を招くため，患者の回復を促進し，QOL を高めることが重要な課題である。

そこで，本研究グループは，22 年度には文献レビューを実施し（飯野ら，2013），23 年度は，2) レビューの継続分析及び，3) リハビリテーションプログラムの作成を進めた（小松ら，2012）。その成果として，24 年度は「術後機能回復促進介入プログラム（STEP プログラム）」を構築した（小松ら，2013）。STEP プログラムとは，手術によって変化した体を理解し，日々の変化のセルフモニタリング

を行い，それについて療養日記を通して医療者と共有し，（Self-monitoring and Sharing）自分に合った回復を目指す個別性あるプログラムである（Tailor-made program）。具体的には，入院中から外来において適切に摂食・嚥下を行って必要な栄養を摂り，適切に身体活動を行うことを，（Eating and Physical activity），患者と医療者がともに取り組むことで（Patient-professional Partnership），手術後の回復が促進され，患者の活力と QOL が向上することを目指すものである。具体的には，STEP プログラムは術前からのセルフモニタリング，身体活動，摂食・嚥下に関するセルフケア指導及び退院後の看護師による外来フォロー（退院後 2 週目，3 ヶ月目，6 ヶ月目）から構成される。

25 年度は，このプログラムの①実行可能性の検討（Feasibility study）及び，②評価指標の開発，③STEP に関わる看護師に対する講習会を開催しその評価を試みた。

B. 研究方法

1. STEP プログラムの実行可能性評価

1) 調査対象

対象は胸部食道がんにより根治手術を受ける患者とした。また、①永久気管孔の造設を受けた患者、②二期的手術を受けた患者、③その他、主治医が研究参加に不適当と判断した患者を除外した。

2) 研究方法

①患者の登録状況により、研究参加率、追跡率を分析した。

②調査用紙を研究グループで作成した。調査内容は、「プログラムの理解度」(セルフモニタリング：4項目、身体活動：3項目、摂食・嚥下：2項目)、「目標に沿って実行できる自信」(1項目)、「プログラムの継続希望」(1項目)とし、回答形式は4段階リッカートとした。

2. 評価指標の開発

1) 調査対象

上記1. 1)に同じである。

2) 研究方法

今後の大規模研究における重要な変数・デザインを検討するため、以下の項目について、表1の時期にデータ収集を行い、評価した。

表1. 評価項目及び調査時期

調査項目	評価者・情報源	時期	術前	食事開始時	退院直前	術後2週後	術後3ヵ月	術後6ヵ月
プログラムの実行可能性の評価	プログラムの継続希望 理解度、有用性	患者調査票			○	○	○	○
	研究参加率 追跡率、脱落率、回答率、遵守率	研究承諾者数、脱落者数、療養日記の記載率			○	○	○	○
評価指標の開発	身体活動量	生活習慣記録機 患者調査票IPAQ	○			○	○	○
	摂食・嚥下状態	VF、内視鏡所見、嚥下状態、食事摂取状況		○	○	○	○	○
術後の回復状況及びQOL	栄養状態	診療録： ・体格指標 ・血液生化学	○		○	○	○	○
	身体・心理状態・QOL	・EORTC-QLQ C30 ・EORTC-QLQ OES18 ・術後の症状 ・抑うつK-6/DIT	○		○	○	○	○
対象者の属性等	基本属性	診療録		○				
	治療状況	診療録	○	○	○	○	○	○

(1) 身体活動量：International Physical Activity Questionnaire: IPAQ (Craig et al.,

2003; 村瀬 他, 2002) など

(2) QOL 得点：EORTC QLQ C-30 (Aaronson et al., 1993) 及び食道がんに特異的な EORTC QLQ OES-18 (Blazeby et al., 2003)

(3) 患者の抑うつ：K-6 (Kessler et al., 2002/古川ら, 2003) 及び DIT (つらさと支障の寒暖計 Distress and Impact Thermometer) (Akizuki et al. 2005)

(4) 体重・BMI

3. STEP に関わる看護師に対する講習会

1) 研究デザイン：1群の介入前後の評価研究であり、講習会前及び講習会3ヵ月後に質問紙調査を実施した。

2) 講習会の内容・方法の設定、対象看護師

文献検討、専門家会議により講習会の内容・方法を設定した。講習会の内容は、(1) 食道がんの病態生理・術式、(2) 摂食・嚥下、身体活動、セルフモニタリング、(3) 食道がん患者の術後の特徴、外来フォロー、保健行動理論、(4) コミュニケーションスキル・患者の心理とした。受講対象看護師は、がん看護の経験半年以上とした。

3) 講習会の評価

(1) 教育能力に関する評価

Patient education skills training course (Jones et al., 2011) を参考に、研究グループで質問紙を作成した(20項目4段階リッカート)。質問紙は、①患者教育スキルに関する重要度と実践の自信に関する認識、②STEPプログラム特異的な教育スキル重要度と実践の自信の認識から構成されている。

(2) コミュニケーションの自信に関する評価

コミュニケーションスキル尺度 (Fukui et al., 2009) を参考に研究グループで質問紙を作成した(14項目11段階リッカート)。質問紙は、①患者との信頼関係構築、患者・家族の準備状況の把握、②患者・家族のニーズに合わせた教育方法の選定、医師とのパートナーシップに関する内容より構成されている。

なお、これらの尺度の信頼性は、教育能力に関する評価 (クロンバック $\alpha = .781 \sim .934$)、コミュニケーションの自信に関する評価 ($\alpha = .903 \sim .965$) であった。

4. 倫理面への配慮

本研究は、研究代表者の所属施設及び研究実施施設の研究倫理審査委員会の手続きを得て実施された。

C. 研究結果

1. STEPプログラムの実行可能性評価

1) 患者の登録状況：研究参加率、追跡率

プログラム対象者は、期間中に32名であったが対応できた30名中28名(93.3%)が参加に承諾した。退院時継続希望は、27/28(96.4%)、退院2週間後フォロー継続希望は22/26(84.6%)と高い参加率・追跡率で推移した。登録された患者の属性は以下の表2の通りである。

	平均	(SD)	n	%
男性(人)			26	92.9%
年齢(歳)	65.3	(8.3)		
術前補助療法			18	64.3
術後化学療法			5	18.5
術式：開胸術			15	53.6
非開胸術			9	32.1
家族背景				
配偶者あり(人)			22	78.6%
発病前の就労状況				
自営業・家族従事者			6	21.4%
被雇用者・勤め人			13	46.4%
無職			8	28.6%
喫煙歴あり				
Brinkman Index	793.0	(476.3)	range (100-1600)	
術前禁煙した			23	95.8%
入院期間(日)	23.1	(10.5)		

性別は男性が9割以上、年齢は平均65.3(SD=8.3)歳であった。喫煙歴があったのは24名であり、そのうち術前までに禁煙ができたのは23名(95.8%)であった。入院期間の平均は23.1(SD=10.5)日であった。

術後、再入院の必要であった症状・徴候の発生率を表3に示す。

表3. 術後、再入院の必要な症状・徴候の発生率 (N=27)

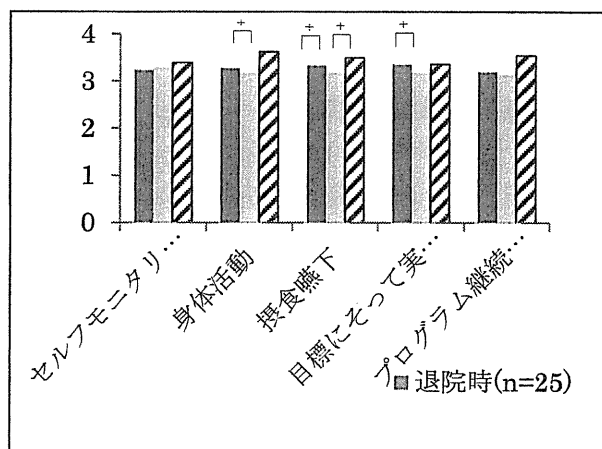
	n	%
通過障害	4	14.8%
縫合不全	3	11.1%
低栄養	3	11.1%
食道裂孔ヘルニア	1	3.7%

* のべ人数

2) 教育内容に関する患者の理解度、プログラムの継続希望

身体活動、摂食・嚥下に関して退院2週間後に比べ3ヵ月の方が理解度が高まる傾向であった。

プログラムを実行できる自信は、退院時から退院2週間後に向けて低下する傾向が見られた。プログラム継続希望は高く推移した。



退院2週間後「プログラム継続希望」について対象の平均年齢の65歳未満と65歳以上の平均の2群比較をしたところ、65歳以上が有意に低かった(p<.05)。また、退院時と退院2週間後における「身体活動」に関する理解が65歳以上において有意に低い(p<.05)など、全体的に高齢者の得点が低い結果であった。

2. 評価指標の開発

1) 身体活動量：

身体活動の状況について、IPAQ日本語版を用いたカテゴリを表4に示す。

表4. IPAQ 身体活動の状況 (IPAQ カテゴリ) (N=28)

IPAQ category	術前		退院2週間後		術後3ヵ月	
	n	%	n	%	N	%
Inactive	13	46.4	6	30.0	0	0.0
Minimally active	12	42.9	10	50.0	11	84.6
Active	3	10.7	4	20.0	2	15.4
Total	28	100.0	20	100.0	13	100.0

術前は、「Inactive」と「Minimally active」が、それぞれ約4~5割程度であった。しかし退院2週間後では、「Minimally active」が約5割を占め、術後3ヵ月には8割を越えた。また、「Inactive」の患者は3ヵ月の時点では0名であった。

2) QOL 得点

(1) EORTC-C30 による QOL 評価

対象者の QOL の推移をグラフに示す。

① Global health status/QoL

Global health status/QoL は、得点が高いほど良好であることを示し、術前から退院 2 週後にかけて低下するが、その後向上した (図 1)。

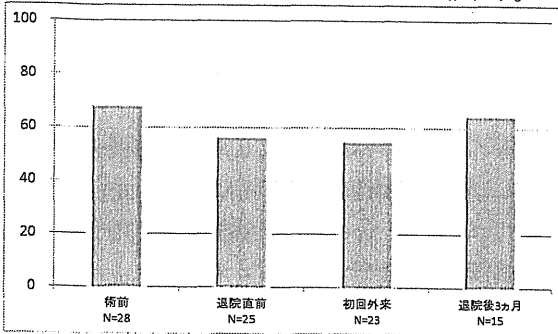


図 1. Global health status/QoL の推移

② Functional scales

Functional scales は、得点が高いほど良好な機能であることを示す。術前から退院時にかけて低下するが、その後向上した (図 2)。

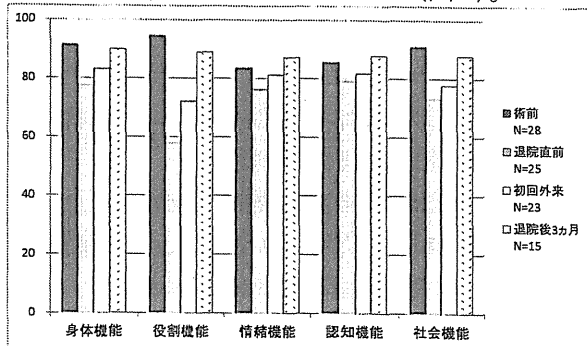


図 2. Functional scales 得点の推移

③ Symptom scales/items

Symptom scales/items は、得点が高いほど症状が強いことを示す。退院直前で最も症状が強く、退院 2 週後、退院後 3 カ月で徐々に低下していた。嘔気嘔吐、食欲不振、下痢の得点は、術後 3 カ月でも術前の得点までは低下しなかった (図 3)。

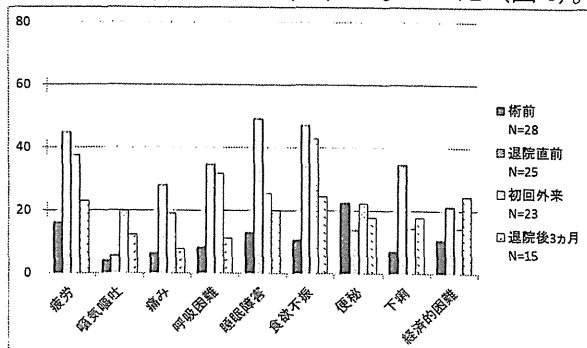


図 3. 症状尺度得点の推移

④ EORTC-C30 に影響する要因

EORTC-C30 に影響する要因として、以下の項目について有意差が見られた ($p < .05$)。

65 歳以上のほうが、術前の情緒機能の得点が低く、呼吸困難、便秘の症状の得点が高かった。また、退院直前では、身体機能の得点が低かった。退院 2 週後では、全体的健康状態、身体機能、情緒機能の得点が低く、疲労、呼吸困難の症状の得点が高かった。術後 3 カ月では、身体機能、情緒機能の得点が低かった。

術前補助療法の有無では、術前化学療法あり群のほうが、退院直前での社会機能の得点が高かった。また、術後 3 カ月での情緒機能の得点が高く、痛み、食欲不振、便秘の症状の得点が低かった。

開胸の有無による群間比較の結果、開胸群のほうが、術前の痛みの症状が強かった。また、退院直前では、認知機能の得点が高かった。

緊急入院の有無による群間比較の結果、緊急入院なし群のほうが、退院 2 週後の C-30 の身体機能、役割機能の得点が高かった。緊急入院なし群のほうが、術後 3 カ月外来の社会機能の得点が高かった。また、緊急入院あり群のほうが、術後 3 カ月での嘔気嘔吐の症状が強かった。

(2) OES-18 による QOL 評価

OES-18 は、得点が高いほど症状が強いことを示す。退院直前、退院 2 週後で、最も症状の得点が高く、術後 3 カ月で得点が低下していた。嚥下障害 (Dysphagia)、食事 (Eating)、逆流 (Reflux)、つかえ (Choked when swallowing) に関しては、術後 3 カ月でも症状の得点が高かった (図 4)。

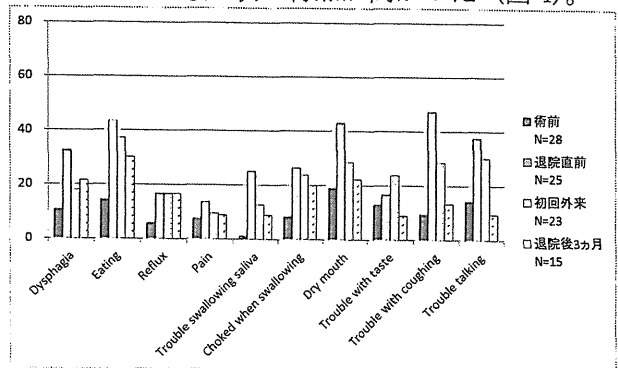


図 4. OES-18 得点の推移

OES-18 に影響する要因として、以下の項目について有意差が見られた ($p < .05$)。

65 歳以上のほうが、術前、退院直前では、口渴の症状が強く、術後 3 カ月では、痛みと会話困難の症状が強かった。

開胸群のほうが、退院直前での咳き込みの症状