

研究要旨

本研究では、がん組織の特異的代謝、生物反応に着目し、がん組織に特異性が高く正常組織に対しては低毒性の治療薬を開発することを目的とする。我々が開発した栄養飢餓耐性制御薬としてのアルクチゲニンの臨床導入として、局方収載されている牛蒡子から、アルクチゲニン高含有エキス（GBS-01）の調製法を開発し、この臨床第1相試験を成功裏に終わり医師主導治験として第II相試験を開始し症例登録を終わった。この研究の過程で、アルクチゲニンはその生化学的作用点、生物学的効果から、メトフォルミンと高い類似性がある事が分かった。また、がん幹細胞様細胞に対する効果も *in vitro*, *in vivo* ともに証明出来、根治を目指す抗癌剤との併用療法の可能性が出てきた。臨床第II相試験を拡大し、POC取得の試験を行うための準備を開始した。また、アルクチゲニン、キガマイシンなどの細胞レベルでの抗腫瘍メカニズムに活性酸素の発生が関わっていることを見出した。

A. 研究目的

従来型の細胞毒性を主体とした抗がん剤は、必然的に強い骨髄毒性、消化管毒性などを示す。腫瘍微小環境に注目すれば、このような細胞毒性の強い抗がん剤は、酸素供給や栄養供給の欠乏している腫瘍組織では毒性が極端に低くなり酸素栄養供給が豊富な正常組織に比較するといっそう腫瘍選択制が悪くなる。腫瘍微小環境中で生存増殖するため、腫瘍細胞は特殊な代謝をしていることを明らかにしてきた。この特殊性に注目し栄養供給と酸素供給が低い時に毒性を示し高い時には毒性のない物質を探し出してきた。これらは酸素栄養供給の豊富な正常組織では毒性が低く正常組織に対し低毒性の抗腫瘍薬といえる。このような薬剤の候補としてキガマイシン、アルクチゲニンなどを見いだしてきたが、これらの臨床導入を図ることを目的とした。昨年度からは特に、既に局方薬として登録されている牛蒡子にアルクチゲニンが多く含まれる事に注目し、牛蒡子抽出液によりアルクチゲニンと同じ効果を得られるか否かを検討し、早期の臨床導入を目指している。さらに最終的に医師主導治験として第II相試験に導出した。そこで本年は、特にアルクチゲニンの作用メカニズムと併用療法へと進むための理論的根拠を構築する。特に、がん幹細胞様細胞への効果を検討した。また、Antiausterity drug の作用メカニズムの解析を行う事を目的とする。

B. 研究方法

局方に収載されている牛蒡子を用い、アルクチゲニン高含有牛蒡子エキス（GBS-01）製剤を用いた、臨床第I相試験を国立がん研究センター東病院、臨床試験として行いその結果を受けて臨床第II相試験は、医師主導治験として、治験届けを提出し、国立がん研究センター東、中央両病院およ

び癌研有明病院の三施設で行っている。

アルクチゲニンのがん幹細胞様細胞への効果の検討は、ヒト膵がん細胞株、MiaPaCa-2 および、CAPAN-1 細胞を用いて行った。がん幹細胞様細胞は、CD24、CD44、ESA 陽性細胞のFACSを用いた定量により行った。スフェロイド形成は、キットを用いて行った。動物個体でのがん幹細胞様細胞への影響は、ヌードマウスを用いたゼノグラフトを用いて行った。マウスの細胞は、H2。

C. 研究成果

がん細胞の微小環境への適応を標的にした新規抗癌剤アルクチゲニンを約10%含有する牛蒡子エキス GBS-01 のPhase II の症例登録を終わり経過観察している。GBS-01 の有効成分であるアルクチゲニンにはヒト膵がん細胞 MiaPaCa-2 のCD24、CD44、ESA 陽性のがん幹細胞集団に対する選択毒性が、*in vitro*, *in vivo* で認められた。スフェロイド形成をMIAPPaCa2細胞で検討すると、アルクチゲニンは顕著な抑制をし6 μ Mでほぼ完全に抑制した。また、Oct3/4、Nanog、SOX2の発現を検討すると、1-2 μ Mでほぼ完全に抑制した。

アルクチゲニンは呼吸鎖複合体Iの阻害活性を持つことが明らかになったが、2型糖尿病治療薬メトフォルミンと共通した性質である。メトフォルミンも最近各種がんに対する抗腫瘍効果が報告されている。また、がん発生予防にも期待が寄せられている。アルクチゲニンの癌予防効果に関しては報告がないがその配糖体であるアルクチンに関しては各種のがん発生に抑制効果を持つことが、動物実験では明らかにされている。今回認められた効果は、共通の作用である可能性が高い。

アルクチゲニンおよびキガマイシンは共通の栄養飢餓耐性解除作用がある。アルクチゲニンは

呼吸鎖に抑制的であるが、キガマイシンはそのような作用は全くない。しかし、グルコース欠乏条件選択的に細胞に活性酸素発生を誘導するという性質がある。これまで調べた殆ど全ての栄養飢餓耐性解除薬候補物質では共通の性質が有り、抗腫瘍効果が活性酸素で媒介されている可能性が高い。この活性酸素の発生メカニズムであるが、細胞内小器官としてはミトコンドリア分画に一致するが、キガマイシンの如く呼吸に全く作用しない化合物もあり、呼吸鎖以外のメカニズムも考え得る。

D. 考察

牛蒡子のアルクチゲニン高含有エキス GBS-01 は、臨床第一相の限られた症例数の中でも単剤でゲムシタピン耐性、S-1 耐性の膵がん転移巣に抗腫瘍性を示した。抗腫瘍剤として大いに期待が持てる結果である。臨床効果に関しては、第 II 相試験の結果を見なければならぬが、最近の研究でアルクチゲニンはがん幹細胞分画に効果があることが分かった。幹細胞は、癌組織の中で低酸素低グルコースのニッチに存在するという指摘もあることから、単に QOL の観点からだけではなくがんを根治するという画期的治療開発につながる可能性もある。また偶然であるが、世界的に注目され始めたメトフォルミンと極めて類似性が高いことが分かった。メトフォルミンは合成品であるが、アルクチゲニンはヒトが食していた植物に含有されている。生薬としての長い経験もあり、安全性としてはアルクチゲニンの方が勝っている可能性もあり今後の検討が必要である。

E. 結論

牛蒡子のエキス GBS-01 は、高い安全性と臨床的抗腫瘍性を示した。将来的にはエキスから、アルクチゲニン或いはその派生物質単体の開発は十分に可能であると考えられる。医師主導治験は既に臨床第 2 相前期試験として開始し症例登録を終わった。アルクチゲニンのがん幹細胞様細胞への効果がはっきりしたため、根治を目指す癌化学療法の可能性が出た。

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)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
 - 1) 特願 2009-079590 アルクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法 江角浩安など
 - 2) PCT/JP2010/051701 アルクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法 江角浩安など
 - 3) 特願 2010-505497 アルクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法 江角浩安など
 - 4) 特願 2010-215118 アルクチゲニン含有ゴボウシ抽出物およびその製造方法 江角浩安など
 - 5) 特願 2012-069964 抗癌剤 江角浩安、池田公史など
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

QOLの向上をめざした頭頸部がん治療法の開発研究
研究分担者 林 隆 — 国立がん研究センター東病院頭頸部外科

研究要旨

頭頸部がんの治療では根治性と同時に機能温存が求められる。そのためには早期発見が必要であり、治療の低侵襲化が求められる。また、頭頸部がんは多重がんを高率に発生することから、がん予防の観点からの臨床研究も重要である。今まで進行がんとしてしか見つかることのなかった咽頭の扁平上皮がんが IPCL と称される表面の毛細血管の変化を利用する画像診断技術(NBI)により、表在性の早期扁平上皮がんとして見出されるようになった。発がんの初期過程に関わる IPCL と称される毛細血管増生を伴う早期扁平上皮病変の生物学的な性格、本態、病変の成り立ちを明らかにすることは、この領域における1次的、2次的発がんの解明、さらには治療法と予防法の開発へと繋がると考えている。頸部郭清術は頸部転移に対する最も有効な治療法であるが、郭清範囲の拡大は術後の機能障害の原因となる。頸部郭清術後副神経麻痺の発生を軽減するために郭清範囲を縮小することが可能か検証する多施設共同研究を開始した。

A. 研究目的

頭頸部がんの治療では根治性と同時に機能温存が求められる。そのためには早期発見が必要であり、とくに高齢者に対しては治療の低侵襲化が求められる。また、頭頸部がんは多重がんを高率に発生することから、早期病変の解析からがん予防つなげることも重要である。本研究では頭頸部表在がんを対象として臨床病理学的解析を行った。また、頸部郭清範囲の縮小は機能保持、治療の低侵襲化につながることからその可能性について研究を行った。

1. 頭頸部表在がんの臨床病理学的病態解析と上皮内血管拡張・血管増生に関わる因子の探索

頭頸部表在性腫瘍病変において狭帯領域内視鏡(NBI)により検出される Intraepithelial papillary capillary loop (IPCL) と呼ばれる血管増生を伴う病変の性格、本態及び分子的成り立ちを明らかにしていく事で、多重がんの発生や咽頭がんに対する予防法を確立する。

2. QOL向上を目指した頸部リンパ節郭清術の開発

近年、副神経より頭側の上副神経領域(level IIb)へは転移率が低いとする報告が散見されるようになった。しかし、同部位への転移率は少数例での報告が認められるのみである。副神経に沿った level V 領域郭清の必要性についても議論のあるところであり、これら2領域の郭清の必要性を解析することで副神経麻痺を回避できる可能性が高まる。今後前向きと比較試験を実施する上でも

多施設で症例集積を行い、転移率を明らかにすることが必要である。

B. 研究方法

1. 頭頸部表在がんの臨床病理学的病態解析と上皮内血管拡張・血管増生に関わる因子の探索

昨年までに Affymetrix HG-U133A により約2万遺伝子を対象とした発現解析から得られた発がんに関わる候補遺伝子を得た。この生検組織を用いたマイクロアレイによる結果を、新たな解析ソフトウェア(GeneSpring 12.5GX)にて解析を行った。

2. QOL向上を目指した頸部リンパ節郭清術の開発

「頭頸部扁平上皮癌における level IIb 領域および level V 領域の転移状況の観察研究(多施設共同研究)」の前向き観察研究を計画した。口腔、中咽頭、下咽頭、喉頭の初回治療例を対象として、level IIb 領域および level V 領域の病理組織学的転移の頻度を算出する。術後1ヶ月、術後6ヶ月、12ヶ月時点で頸部郭清術後機能質問表を用いて経時的に機能評価を行う。Primary endpoint は level IIb 領域および level V 領域の病理組織学的転移の頻度、level IIb 領域および level V 領域の後発転移の頻度、Secondary endpoint は副神経麻痺の頻度である。目標症例数は280例/5年の予定である。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言の倫理的精神に留意し、厚生労働省・臨床研究に関する倫理指針を遵守し

て実施した。研究1および研究2に関しては倫理審査委員会にて承認を得た。プロトコールスタディの必要性が生じた場合は、各施設の倫理審査委員会に審査を依頼し、その上で研究を継続するものであり、またその際は十分なICを行うことを前提とする。データの公表にあたっては、患者のプライバシーには十分に配慮する。個々の症例の集積に際しては各施設で対応可能な番号のみとし守秘性を厳守している。以上より、本研究は倫理上の問題はないと考える。

C. 研究結果

1. 頭頸部表在がんの臨床病理学的病態解析と上皮内血管拡張・血管増生に関わる因子の探索

がん細胞で有意に発現し、血管内皮細胞の VEGFR-1 に作用し、血管増生を促進する因子が同定された。その因子は、癌細胞では cell motility pathway 上にある。このことから、癌細胞の上皮と血管内皮細胞のクロストークが存在することが示唆される。当該因子は血中にも見出せることがわかっており、現在頭頸部表在がん患者を測定し、当該因子を中心とした頭頸部表在がんの予防法、治療法を計画中である。

2. QOL 向上を目指した頸部リンパ節郭清術の開発
2014 年 1 月までに 67 例 (男性 59 例、女性 8 例) が集積された。口腔 35 例、下咽頭 14 例、喉頭 12 例、中咽頭 6 例、level IIb 転移は 2/48(4%)であった。2 例の内訳は声門上がん(pT3N3)症例で IIa, IIb, III, IV 領域に多発転移を認める症例と下歯肉がん(pT4bN2b) IIa, IIb, III 領域に多発する症例であった。Level V 領域には転移を認めなかった。術後 1 ヶ月時での副神経麻痺は 32/48(67%)と高率に認めた。

D. 考察

1. 頭頸部表在がんの臨床病理学的病態解析と上皮内血管拡張・血管増生に関わる因子の探索

咽頭の扁平上皮内がんでは様々な遺伝子の高発現が認められ、それらは互いに相互作用するものが含まれていることから、協調して発がんに向けて機能していることが示唆される。昨年までに、見出した扁平上皮がん細胞において高発現を示す *c-Met* があるが、間質細胞は HGF を産生する。今回見出された遺伝子は、がん細胞が産生し、血管内皮細胞に作用する。IPCL の血管内皮細胞との扁平上皮癌細胞との相互作用の関係に着目して、発癌メカニズムの解明と予防法の開発が必要と考える。

2. QOL 向上を目指した頸部リンパ節郭清術の開発

症例の集積を継続するとともに、術後 6 ヶ月、術後 1 年の機能評価を行い、副神経麻痺、日常生活における制限、満足度の変化を追跡する。

E. 結論

咽頭の表在性の早期扁平上皮がんの形成に重要な IPCL の増生には、昨年までに見出した HGF, MEK-ERK-EIk-1, EZH2, VASH1 のカスケード以外に、今回見出された扁平上皮癌細胞が産生して血管内皮細胞に働く他の血管増生因子も重要な役割を担っていることが示唆される。

頸部郭清術後副神経麻痺の発生を軽減するために郭清範囲を縮小することが可能か検証する多施設共同研究を開始した。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書に記載)

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. 藤井 誠志, 矢野 友規, 三梨 桂子, 落合 淳志, 江角 浩安, 林 隆一. 上皮細胞と血管内皮細胞の形質変化による咽頭扁平上皮癌の発生機構. 第 102 回病理学会総会. 2013 年 6 月 6 日 ~ 8 日. 札幌市.

2. 藤井 誠志, 矢野 友規, 三梨 桂子, 金子和弘, 落合 淳志, 江角 浩安, 林 隆一. 咽頭表在性扁平上皮癌の発生におけるヒストン修飾の役割. 第 72 回日本癌学会学術総会. 2013 年 10 月 3 日 ~ 5 日. 横浜市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究要旨

早期乳がんにおける低侵襲治療を推進するため、腋窩リンパ節郭清の省略と非切除治療の検討を行った。1) 欧州との多施設共同研究として、センチネルリンパ節生検の結果に基づく腋窩リンパ節転移4個以上症例の予測式を作成し評価した。2) 2009年から乳管内進展を伴わない2cm以下の乳がんを対象に単施設でのラジオ波焼灼治療の第II相試験を開始した。20例が登録され、primary endpointである焼灼後の乳房変形は小さく、観察期間中央値34ヵ月時点で全例無再発健存中であった。また、2013年より同様の症例を対象に多施設共同の第II相試験を開始した。Primary endpointは焼灼後1ヵ月時点での組織学的完全焼灼率である。

A. 研究目的

早期乳がん患者を対象にQOLの向上を目指した低侵襲治療を推進する。センチネルリンパ節生検の結果に基づく非郭清の適応を拡大するため、腋窩リンパ節4個以上の転移予測式を作成した。乳管内進展を伴わない2cm以下の早期乳がんにおける究極の温存療法として、ラジオ波焼灼治療の第II相試験を進めた。

B. 研究方法

1) 欧州12施設との共同研究として、2003年から2011年にセンチネルリンパ節生検を行い、センチネルリンパ節転移陽性かつリンパ節郭清を行った乳がん症例を解析して、臨床病理学的因子を用いたロジスティック回帰分析から腋窩リンパ節転移4個以上の予測式を作成し評価した。

2) 2009年にMRIを含む画像診断で乳管内進展を伴わない2cm以下の乳がんを対象に、LeVeen型ラジオ波電極針を用いたラジオ波焼灼治療の単施設での第II相臨床試験を行った。センチネルリンパ節転移陽性症例は除外した。Primary endpointは焼灼後の乳房変位率であり、secondary endpointは乳房内再発とFACTBによるQOL評価である(目標症例数30例)。変位率は、焼灼前を規準として、焼灼後6ヵ月と12ヵ月時点での患側及び健側乳房の測定距離(例として乳頭胸骨陥凹間の距離)の対比の差を絶対値で加算した。2013年から同様の症例を対象にCool-tip型ラジオ波電極針を用いたラジオ波焼灼治療の多施設共同第II相臨床試験を開始した。Primary endpointは焼灼後1ヵ月時点での組織生検に基づく組織学的完全焼灼率である。2 step designによる目標症例は32例である。

(倫理面への配慮)

ラジオ波焼灼治療に関する2つの試験は、倫理審査

委員会での承認を得て実施中である。説明文を用いて十分な説明を行い同意を得る。連結可能匿名化によって個人が識別されないように情報の集積と管理に厳重な注意を払う。本研究では患者およびその家族が不利益を被る可能性は小さいが、人権に十分配慮する。腋窩リンパ節転移4個以上の予測は後向き観察研究であり、予測式の作成では人種を含む個人情報は一切含まれていないため、倫理的な問題は発生していない。また、遺伝子解析研究に該当しない。

C. 研究結果

1) まず、欧州5施設のセンチネルリンパ節転移陽性症例675例を元にロジスティック回帰分析から腋窩リンパ節4個以上の転移予測式を作成した。その因子は、施設によるリンパ節4個以上陽性症例の浸透率、腫瘍径、節外浸潤、センチネルリンパ節の転移個数と非転移個数であった。次に、同5施設367例のinternal validationと当院を含む日欧8施設760例のexternal validationを行った結果、それぞれのAUCは0.766と0.774であり、予測式の有用性が示された。

2) 単施設でのラジオ波焼灼治療の第II相試験において、乳房変位率は、6ヵ月と12ヵ月で0.27と0.29であり変位は小さかった。観察期間中央値34ヵ月時点で全例無再発健存中であった。多施設共同での第II相試験は、2014年3月時点で1 stepでの完全焼灼率を検討する9例が登録され、採取された組織はNADH染色法で全例が完全焼灼と判定された。現在、症例登録を継続中である。

D. 考察

乳がんではセンチネルリンパ節転移陰性に加えて、2mm以下のマイクロ転移陽性あるいは2個までの2mmを超えたマクロ転移陽性の症例でも非郭清が推奨されている。その理由は、サブタイプ別の分

子標的薬剤を含む薬物療法の普及と乳房並びに所属リンパ節への放射線治療による局所コントロールの成績に基づいている。本研究では郭清を要する症例が予測されることで、結果的により多くの症例で非郭清が安全に普及することが期待された。ラジオ波焼灼治療は、究極の非切除治療である。しかし、対象は全乳がん症例の4%と推計され症例集積に時間を要する。今後、2つの第II相試験の長期成績から、乳房温存手術に替わる治療法であることを検証していく。

E. 結論

早期乳がんにおけるラジオ波焼灼治療は、その適格症例が限定されるものの、QOLを向上させ患者に優しい治療法である。センチネルリンパ節生検の結果に基づいたリンパ節転移予測モデルは有用であり、非郭清症例の拡大に寄与するものと考えられた。

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

Imoto S, Nakatsugawa N, Ito H, Imi K, Isaka H, Miyamoto K, Nakatsura T: Host-tumor immune response for breast cancer patients. Presented at AACR 104th Annual Meeting. April 07, 2013.

Imoto S: Would you have ever thought to ablate ...? Breast cancer. Presented at Interventional Oncology Sans Frontières. June 1, 2013.

井本 滋, 愛甲 孝, 北島 政樹: センチネルリンパ節転移陽性乳癌患者の腋窩治療. 第113回日本外科学会総会学術集会 2013年4月11日.

井本 滋, 酒村 智子, 伊東 大樹, 伊美 建太郎, 伊坂 泰嗣, 宮本 快介: 乳癌患者における腫瘍免疫応答の解明. 第21回日本癌学会学術総会. 2013年6月27日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

骨盤内他臓器浸潤悪性腫瘍における機能温存・再建手術の開発 - TPEの回避を目指して -
研究分担者 齋藤典男 国立がん研究センター東病院

研究要旨

Double Stomaが必要な骨盤内臓器全摘術(TPE)の適応となる前立腺・精嚢浸潤を伴う直腸進行癌例に対し、Bladder-Sparing Surgeryによる尿路再建、肛門括約筋部分温存による肛門温存やこれらの組合せの手術を導入することにより、従来のTPE適応の38例中32例(84%)にTPEの回避が可能であった。TPE回避例の5年生存率76%で、TPEの成績に比較して劣ることなく、自己排尿や自己排便が可能であり、Stoma-lessやStoma数の減少のため、QOLの向上も期待された。今後のより長期的な腫瘍学および機能的な予後やQOLの調査が必要である。また本術式の合併症として、尿路再建のための膀胱・尿道吻合の縫合不全率が高く、特に肛門非温存例で多く認められた。この対策のため ileal flap を用いた縫合不全対策の臨床試験が開始された。

A. 研究目的

泌尿器臓器、とくに前立腺、精嚢および膀胱三角部付近に浸潤を伴う可能性のある下部直腸進行癌症例の外科手術では、標準治療として骨盤内臓器全摘術(TPE)が施行されている。TPEでは排尿と排便経路の変更のためDouble Stomaが必要となることも多く、手術後のQOLは著しく低下する場合も多い。本研究では可能な限り自然排尿・排便経路の確保を目的とし、手術術式を改良して根治性を低下させずにStoma-less症例を増加させる手術を試み、その妥当性、術後機能、およびQOLについて検討する。

B. 研究方法

従来ではTPEの適応である臨床的に前立腺を主とした下部尿路系臓器浸潤が考えられる下部直腸進行癌症例において、可能な限り膀胱温存や肛門機能温存を計る手術術式を実施する。これらはTPEなどの標準手術を行うことよりも複雑で難易度の高い手術となる。このためインフォームドコンセントを十分に行い、承諾の得られた症例のみに実施する。これらの手術法の外科手術的安全性、腫瘍学的妥当性、および術後の各残存臓器機能の評価を行う。実際に施行する術式はBladder-Sparing Surgery、肛門括約筋部分温存手術、またこれら両術式をCombinationした手術法であり、Combination例ではStoma-lessとなる。外科的安全性では周術期の合併症を、腫瘍学的妥当性ではSurgical marginsやLocal controlの状況、そして機能評価として術後の排尿機能、排便機能について分析を行った。術後の機能については、アンケート調査、生理検査(尿流、肛門内圧など)、Wexner ScoreおよびKirwan Gradeなどを用いた。またQOLの評価には、SF36、国際前立腺症状スコア(IPSS)のQOLスコア、および本邦の

大腸癌研究会で開発されたm-FIQLなどを用いた。
(倫理面への配慮)

本研究においては、ヘルシンキ宣言および臨床試験に関する倫理指針を厳守した。

患者に十分な理解が得られるように説明し、同意には同意書を併用して説明した医師の署名と患者本人の署名を得た。同意書の一部は患者本人で、他の一部はカルテに保管した。同意者のみに本手術を施行した。

C. 研究結果

2013年12月までに本手術法を32例の原発直腸癌症例に実施した。手術の内訳は肛門括約筋温存(SPO)と膀胱尿道吻合(CUA):20例、直腸切断(APR)とCUA:7例、APRと膀胱瘻(CS):5例、であり、結果としてStoma-less:20例、Single Stoma:7例、Stoma+CS:5例となった。Surgical marginsは全例で陰性であり手術関連死を認めなかった。これらの5年生存率は約76%を示した。しかし主に遠隔転移再発(肺転移が最多)のため、無病5年生存率は59%であった。CUAの27例中11例(41%)に縫合不全を認めた。特にAPR+CUA例では、7例中5例(71%)にCUAの縫合不全を認めた。術後1年以上経過例の排尿機能では、全例に自排尿が可能で、IPSSスコアは9(中央値)を示した。またIPSSのQOLスコアも2(中央値)を示した。SPO例の排便機能は、以前の報告と同様であり、m-FIQLスコアは52(中央値)を示した。また本手術例全体のSF-36によるQOL調査ではPCS(身体的健康)は国民標準偏差よりも低い傾向を示すが、MCS(精神的健康)はほぼ同等であった。膀胱・尿道吻合の縫合不全対策として、吻合部に回腸flapを付加した臨床試験を計画し、H25年2月の研究倫理審査委員会で承認され、現在、この臨床試験が進行中である。

D. 考察

前立腺・精嚢浸潤が疑われる下部直腸進行癌症例では、現在も TPE が標準治療である。尿路変更として回腸導管や回腸を用いた Neobladder が考えられるが、現在では回腸導管が主流である。尿路再建の場合は尿道括約筋の温存が必要で、これが切除された場合には回腸導管や尿管皮膚瘻が用いられる。Neobladder 以外は、尿路の永久 Stoma となる。また TPE となる症例では多くが肛門括約筋も温存されず、排便経路変更のため永久人工肛門が造設される。従って TPE の殆どの症例では Double stoma となり、QOL の低下も否めない。しかし近年の肛門括約筋温存手術の進歩は目覚ましく、Intersphincteric resection (ISR) などの究極的肛門温存手術も施行されるようになった。このため前立腺浸潤を伴う下部直腸進行癌症例において、ISR の手術法と Radical prostatectomy の手術法の組み合わせで根治性の確保が可能であれば、TPE を回避(Double stoma の回避)する手術法として臨床導入されてよいと考えられる。今回実施した Bladder-Sparing Surgery と肛門括約筋温存術では、Stoma の数の減少や Stoma-less の状況が可能となった。症例数は少ないが外科的および腫瘍学的安全性が示唆され、残存機能による QOL の改善も期待される。しかし合併症、とくに膀胱尿道吻合の縫合不全率が高いことは重大な問題である。このうち肛門非温存例では、吻合部の背部支援組織がないこともあり、縫合不全が生じ易くなり難治性となる。このため、今後その防止対策が重要と考えらる。対策の一つとして Flap 手術の付加が考察され、施設内臨床試験が開始された。また遠隔転移制御を目的とした強力な補助化学療法の併用も必要と考えられ実施されつつある。今後、より長期的な腫瘍学および機能的予後、および QOL の評価を行う必要性を認る。

E. 結論

標準治療では TPE による Double stoma を要する前立腺・精嚢浸潤を伴う下部直腸進行癌症例において、慎重な症例選択と Bladder-Sparing Surgery による尿路再建や肛門括約筋部分温存手術、などを行うことにより、TPE の回避と局所の根治性の確保が可能であることが示された。その結果、Stoma 数の減少や Stoma のない状況も可能となり、QOL の改善にも大きな影響を与えるものと推察された。しかしまだ十分な治療成績とはいええず、今後の治療法の改善、合併症対策、などが必要である。

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) 佐藤雄、小林昭広、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、錦織英知、菅野伸洋、大柄貴寛、横田満、河野眞吾、合志健一、塚田祐一郎、山崎信義、小嶋基寛、落合淳志、齋藤典男、局所進行下部直腸癌に対する前 FOLFOX 療法併用 ISR の 短期治療成績、第 78 回大腸癌研究会、2013/1/18, 第 78 回大腸癌研究会 (抄録集)38
 - 2) 野口慶太、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、齋藤典男、細径鉗子を用いた腹腔鏡下 ISR 手術の妥当性、第 78 回大腸癌研究会、2013/1/18, 第 78 回大腸癌研究会 (抄録集)79
 - 3) 伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、神山篤史、菅野伸洋、錦織英知、さらなる Reduced port surgery を目指した内視鏡下手術に特化したクリップシステム (TMJ) の開発とその臨床応用、第 113 回日本外科学会定期学術集会、2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 120
 - 4) 赤木由人、伊藤雅昭、齋藤典男、白水和雄、前田耕太郎、金光幸秀、幸田圭史、長谷和生、山中竹春、森谷宜皓、肛門近傍の下部直腸癌に対する肛門括約筋部分温存の多施設共同第 相試験、第 113 回日本外科学会定期学術集会、2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 262
 - 5) 齋藤典男、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、杉藤正典、長期観察による下部直腸癌における Intersphincteric Resection の意義、第 113 回日本外科学会定期学術集会、2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 264
 - 6) 神山篤史、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、菅野伸洋、錦織英知、佐藤雄、横田満、野口慶太、齋藤典男、さらなる低侵襲を目指した ISR の有用性の検討、第 113 回日本外科学会定期学術集会、2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 509
 - 7) 佐藤雄、伊藤雅昭、井尻敬、秋田恵一、小

- 林達伺、塚田祐一郎、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、横田秀夫、齋藤典男、高解像度MRIおよび3D肛門管イメージングによる腹腔鏡下直腸癌手術シミュレーション, 第113回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第113回日本外科学会定期学術集会抄録集 807
- 8) 野口慶太、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、齋藤典男、超高齢者への内肛門括約筋切除 (ISR) の適応の検討, 第113回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第113回日本外科学会定期学術集会抄録集 960
- 9) 塚田祐一郎、伊藤雅昭、駒井好信、西澤雄介、小林昭広、酒井康之、杉藤正典、齋藤典男、直腸癌術後の排尿機能に影響を与える因子, 第113回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第113回日本外科学会定期学術集会抄録集 981
- 10) Saito N, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Sugito M. Long-term results of intersphincteric proctectomy for very low-lying rectal cancer, 2013 ASCRS, 2013/4/27-5/1, 122
- 11) 伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、肛門近傍の下部進行直腸癌に対する肛門温存手術の治療戦略, 第68回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19, 第68回日本消化器外科学会総会抄録集 49
- 12) 塚田祐一郎、伊藤雅昭、錦織英知、池田公治、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、腹腔鏡下低位前方切除術における術野展開と腸管切離の工夫, 第68回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19, 第68回日本消化器外科学会総会抄録集 86
- 13) 菅野伸洋、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、錦織英知、横田満、佐藤雄、大柄貴寛、齋藤典男、腹腔鏡下ISRの手技の定型化に向けて, 第68回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19, 第68回日本消化器外科学会総会抄録集 88
- 14) 小林昭広、伊藤雅昭、西澤雄介、杉藤正典、菅野伸洋、横田満、佐藤雄、河野真吾、山崎信義、齋藤典男、腹腔鏡下側方郭清術の手技と短期成績: 定型化を目指して, 第68回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19, 第68回日本消化器外科学会総会抄録集 93
- 15) 齋藤典男、伊藤雅昭、白水和雄、前田耕太郎、金光幸秀、幸田圭史、長谷和生、森谷亘皓、超低位直腸癌の標準化に向けた肛門温存手術(開腹・鏡視下)-多施設協同臨床試験・自験例の結果をふまえて-, 第68回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19, 第68回日本消化器外科学会総会抄録集 96
- 16) 合志健一、齋藤典男、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、局所進行直腸癌に対する術前化学療法後のISRの短期成績について, 第68回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19, 第68回日本消化器外科学会総会抄録集 133
- 17) 野口慶太、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、齋藤典男、ISR術後の長期排便機能の危険因子の検討, 第68回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19, 第68回日本消化器外科学会総会抄録集 144
- 18) 横田満、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、櫻庭実、齋藤典男、難治性直腸尿道瘻および直腸腔瘻に対する皮弁手術, 第68回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19, 第68回日本消化器外科学会総会抄録集 193
- 19) Ito M, Kobayashi A, Sugano N, Nishigori H, Nishizawa Y, Kobayashi A, Sugito M, Saito N. Ultimate less invasive laparoscopic surgery by using needle devices and nose for rectal., SAGES 2013, 2013/4/17-20, 187
- 20) 西澤祐吏、佐藤知行、伊藤雅昭、齋藤典男、鈴木康之、肛門機能不全に対する新たな治療コンセプトと神経機能の重要性, 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)700
- 21) 合志健一、齋藤典男、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、肛門管近傍の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)724
- 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、当科における脾弯曲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
究会抄録集 33

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キング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キング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 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の検討 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の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 VB 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莢膜細胞腫の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.

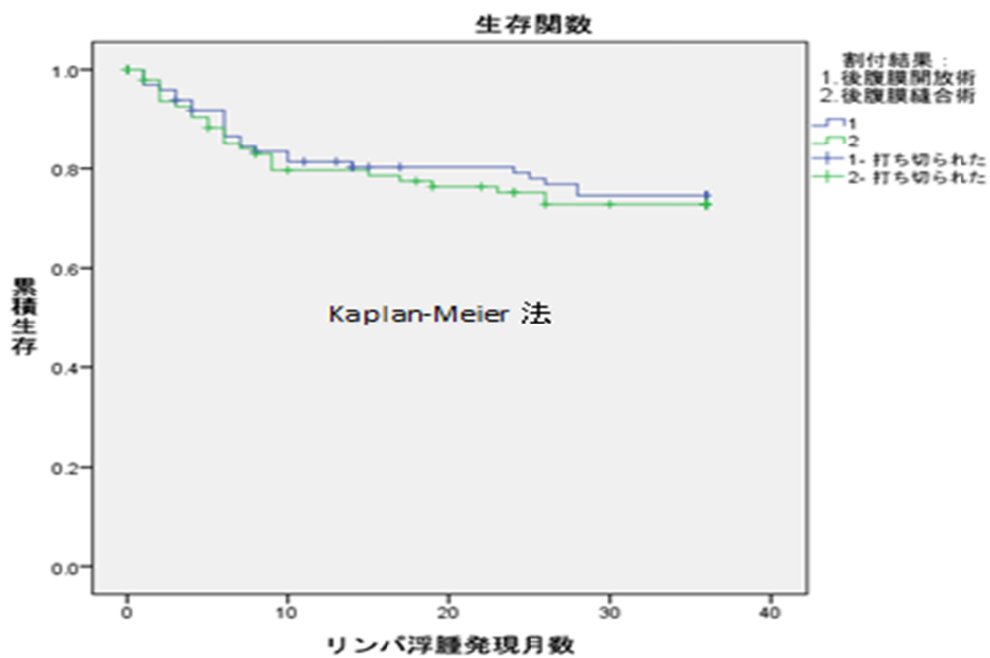
妊娠後期に発症した劇症 1 型糖尿病の一例 千葉
産科婦人科医学会平成 25 年度冬期学術講演会
2014年2月 千葉

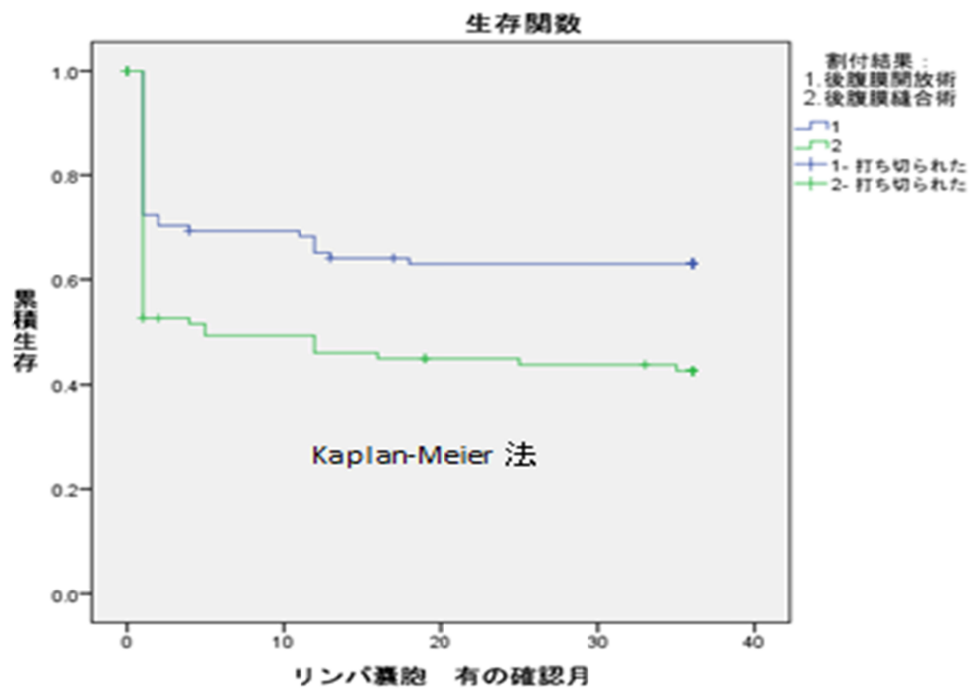
高野浩邦,飯田泰志,大和田彬子,田畑潤哉,村嶋
麻帆,黒田高史,山村倫啓,宇田川治彦,松井仁志,
鈴木二郎,森本恵爾,鈴木美智子,小曾根浩一,田部
宏,佐々木寛.

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

H. 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的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ピシン・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)

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。

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。

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。

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。

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)

化学療法抵抗性局所進行・再発乳がんに対する

エピルピシン・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 II 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に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

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。

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。

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。

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。

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)

化学療法抵抗性局所進行・再発乳がんに対するエピルピシン・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。

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。

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

株式会社バ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(株式会社バ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、疫学研究の指針、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ピ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ピン療法の治療成績-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, Ikedo 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な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、京都大学医学部附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附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、京都大学医学部附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ことが軽度である。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 (JS MO2013) 仙台インターナショナルセンター3F (白檀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

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. 皺や襞の部分

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

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

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 日本語版は昨年に信頼性・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 日本版およびHFS-14 日本版の信頼性・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科学研究所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。クロンバックの係数は 0.39 ~ 0.65 であり、再テスト信頼性の係数は全対象者で 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。

なし

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

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（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ヵ月目，6ヵ月目）から構成される。

25年度は，STEPプログラムの実行可能性の検討及び，評価指標の開発，STEP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ヵ月目，6ヵ月目）から構成される。

25年度は，このプログラムの実行可能性の検討(Feasibility study)及び，評価指標の開発，STEP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、永久気管孔の造設を受けた患者、二次的手術を受けた患者、その他、主治医が研究参加に不相当と判断した患者を除外した。

2) 研究方法

患者の登録状況により、研究参加率、追跡率を分析した。

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)と同じである。

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	退院後2週	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	患者調査票						
	理解度, 有用性							
評価指標の開発	研究参加率, 追跡率, 回答率, 遵守率	研究承諾者数, 脱落者数, 療養日記の記載率						
	身体活動量		生活習慣記録機) 患者調査票 IPAQ					
術後の回復状況及びQOL	摂食・嚥下状態	VF, 内視鏡所見, 嚥下状態, 食事摂取状況						
	栄養状態	診療録: ・体格指標 ・血液生化学						
対象者の属性等	身体・心理状態・QOL	・EORTC-QLQ C30 ・EORTC-QLQ OES18 ・術後の症状 ・抑うつK-6/DIT						
	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、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、STEP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、患者との信頼関係構築, 患者・家族の準備状況の把握, 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 = .781 ~ .934), コミュニケーションの自信に関する評価 (= .903 ~ .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。

	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%

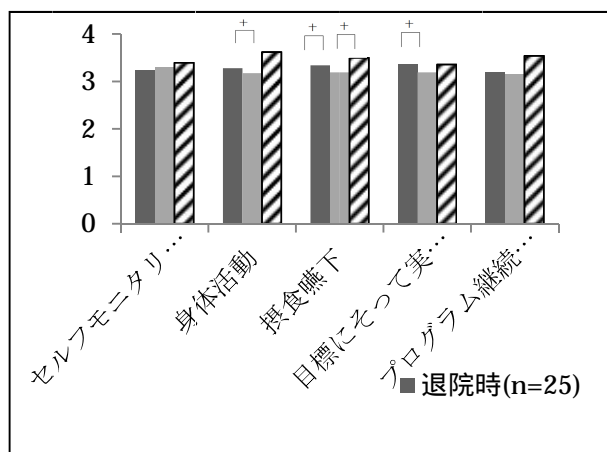
* のべ人数

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 週後に比べ 3 ヶ月目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高い結果であった。

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 ヶ月	
	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 ヶ月には 8 割を越えた。また、「Inactive」の患者は 3 ヶ月の時点では 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。

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)。

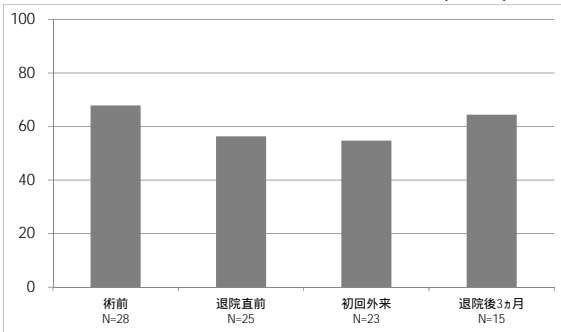


図 1. Global health status/QoL の推移

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)。

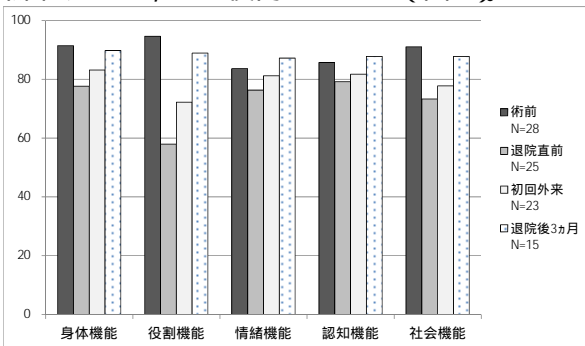


図 2. Functional scales 得点の推移

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 ヶ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 ヶ月でも術前の得点までは低下しなかった (図 3)。

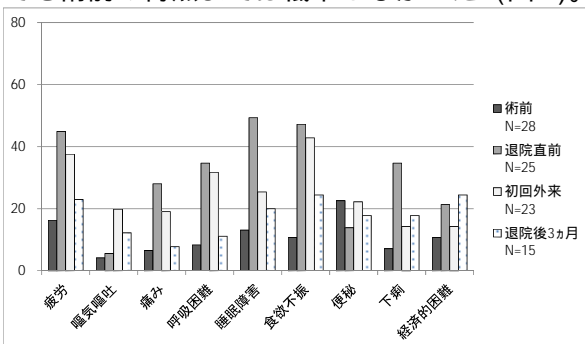


図 3. 症状尺度得点の推移

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 ヶ月では、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 ヶ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 ヶ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 ヶ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 ヶ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 ヶ月でも症状の得点が高かった (図 4)。

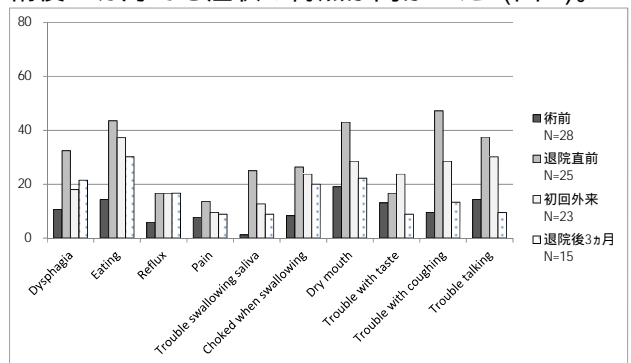


図 4. OES-18 得点の推移

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、口渇の症状が強く、術後 3 ヶ月では、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が強く、術後 3 ヶ月では、痛みの症状が強かった。

非開胸群は、会話困難の症状が開胸群よりも強かった。

術前化学療法あり群のほうが、退院 2 週後の痛みの症状が強かった。

3) 患者の抑うつ

抑うつ症状のスクリーニングである K6 及び「つらさ distress」とその「支障 impact」を表す DIT は、カットオフ得点 5 点以上でうつ傾向があると言われている。退院前は、うつ傾向が顕著な患者割合が、術前の約 2 倍ほどに増えたが、退院 2 週後、術後 3 ヶ月目の外来では、徐々に減少する傾向が見られた (表 5)。

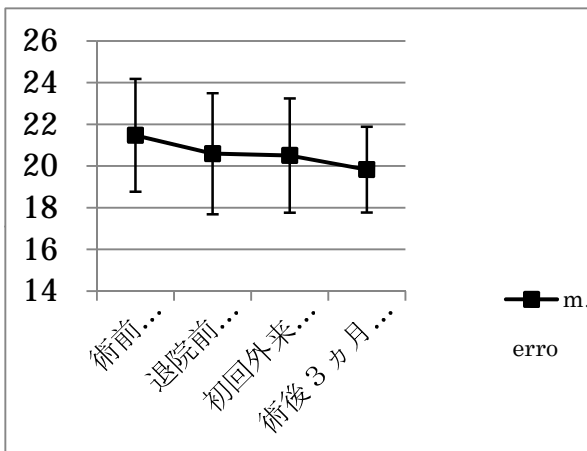
表 5. 抑うつ症状の状況 (N=28)

	術前	退院前	退院 2 週後	術後 3 ヶ月
K6 [0-24 点]	n=28	n=24	n=20	n=15
5 点以上 n	6	10	6	2
(%)	(21.4%)	(41.7%)	(30.0%)	(13.3%)
DIT [0-10 点]				
Distress	n=25	n=22	n=19	n=13
5 点以上 n	9	10	7	2
(%)	(36.0%)	(45.5%)	(36.8%)	(15.4%)
Impact	n=26	n=22	n=19	n=13
5 点以上 n	1	6	3	1
(%)	(3.8%)	(27.3%)	(15.8%)	(7.7%)

対象の平均年齢の 65 歳未満と 65 歳以上の 2 群比較を行ったところ、退院 2 週後及び術後 3 ヶ月の外来受診時において、65 歳以上が有意に高い (症状がある) 点数であった ($p < .05$)。

4) BMI

BMI の推移は、術前から術後にかけて徐々に低下し、その変化率は術前比で退院前までに約 5%、退院 2 週後で 7-8%、術後 3 ヶ月で約 10%の減少をきたしていた。



3. STEP に関わる看護師に対する講習会

1) 講習会実施状況

参加者は、経験 3 年以上の食道外科病棟の看護師 19 名であった。男性 1 名、平均年齢は 31 歳 (SD=5.6 歳)、看護師経験年数平均 8.9 年 (SD=5.8 年)であった。

2) 講習会の評価

(1) 教育能力に関する評価

STEP プログラムに特化した教育内容を実践する自信は、講習会後に有意に向上した ($p < .05$)。

(2) コミュニケーションの自信に関する評価

がん患者に対するコミュニケーションの実施に関する認識は、講習会後に有意に向上した ($p < .05$)。

D. 考察

1. STEP プログラムの実行可能性評価

退院 2 週後までのプログラム参加率及び理解度・継続希望は高く、術後入院中及び退院直後までの患者のニーズに沿ったプログラムであったと考えられる。今後 3 ヶ月以降のニーズについて症例を追加し分析していきたい。

65 歳以上に理解度や継続希望が低かったが、食道がん患者は高齢者が多いために、今後理解が不十分であった内容を精査し年齢を考慮したプログラムへの検討が必要である。

2. 評価指標の開発

1) 身体活動量

今回、IPAQ を用いることで、運動量を客観的に測定することが可能であった。しかし、調査票への適切な記載が他の調査用紙に比較して低下しており、記載時には対象者への支援が重要であることが示唆された。

本研究対象患者は、手術前には、身体活動量が「Inactive」と「Minimally active」の患者が多く、運動習慣のない対象者であったことが予測される。

しかし退院 2 週後及び術後 3 ヶ月には運動量が増加し、術後 3 ヶ月の時点では「Inactive」の患者は 0 名となるなど、本プログラム対象患者は運動量が増加した。

食道がん患者は、周手術期の肺合併症予防のため、身体活動促進が推奨されている（小池ら，2010；Feeney et al.，2011）。STEP プログラムにおいても術前から身体活動促進を推奨しており、その成果として身体活動量の増加が見られたと考えられる。食道がん術後の健康関連 QOL の文献レビューによると、食道がん術後の患者の身体機能は低く、健康関連 QOL に影響していた（Scapa et al.，2011）。このことから、長期間の身体活動の継続を促進するには、身体活動量を客観的に評価し患者の自己管理に繋げることが重要である。

2) QOL

65 歳以上のほうが、どの時点においても、全体的健康状態、身体機能の低下や痛み、会話困難の症状が強かった。年齢による影響を考慮しながら援助していく必要性が示された。

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ことは、術前化学療法を受けた患者は、手術前から医療を受けており、がんの治療や手術における準備や心構えが、退院前にはある程度できていたことを反映していると考えられた。また、術後 3 ヶ月での痛み、食欲不振、便秘の症状が少なかったことは、術前化学療法を受けることができるだけの予備能力を有しており、術後の回復においても差が生じたものと考えられた。術前化学療法の有無には患者の身体的な予備能力も関係していることから、追跡中の対象者のデータをふまえて検討する必要性が示された。

開胸群のほうが痛みや咳の症状が強かったことは、術式によるものと考えられ、術後 3 ヶ月でも症状が持続していた。非開胸群は会話困難の症状が開胸群よりも多かったが、反回神経麻痺による影響などを今後分析する必要がある。

緊急入院に至った症例は、術後 3 ヶ月での悪心・嘔吐が強かったため、脱水や低栄養などに術後外来でも注意して観察していく必要がある。

3) 抑うつ

手術後、退院時に最もうつの傾向が顕著な患者割合が高く、退院 2 週後、術後 3 ヶ月目の外来では、徐々に減少する傾向であった。また、退院 2 週後及び術後 3 ヶ月の外来受診時において、65 歳

以上が有意に高い（症状がある）点数であった。また、退院後に外来処置または入院を要したエピソードのある群は抑うつのスクリーニング得点が高い傾向であった。

食道がん患者の抑うつは高率であることが報告されている（Verschuur et al.，2006）。今回の調査で、症状の強い退院時や術後のエピソードのあった身体症状を有する群が有意に抑うつの傾向が見られており、苦痛の強い時期や苦痛の強い患者に対する精神的な支援が重要であることが示唆された。

3. 看護師講習会

がん医療においては、患者とのコミュニケーションスキルは重要性であるものの、経験を重ねるだけでは能力が身につかず、教育によって向上することが示唆され（Fallowfield et al.，2001；Razavi et al.，2000）、がん患者と接する医療者に対する教育プログラムが開発されてきている（Fujiimori et al.，2008）。

STEP プログラムの実施にあたっては、患者に対して知識の提供を行うのみではなく、患者自身が主体的に取り組む意識を高め、セルフモニタリング、身体活動、摂食・嚥下に関して行動変容をもたらす支援が必要である。その為に、構造化した講習会を設定したところ、STEP プログラムに特化した教育内容を実践する自信は、有意に向上した。また、コミュニケーションスキルに関して、実施に関する認識は、講習会の前後で有意に向上した。これらから、構造化されたプログラムを系統的に実施するために講習会は、効果的であったと考える。

E. 結論

胸部食道がん患者の術後回復促進プログラム（STEP プログラム）の実行可能性を検討したところ、患者の理解度及び継続希望は高いことが示された。評価指標として、身体活動量、QOL、抑うつ、BMI の減少率などが使用できる可能性が示唆された。現在行われている追跡調査の結果をふまえ、それぞれの指標の推移を検討し、望ましい評価指標を検討していく必要性が示された。

文献

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-76.
- Akizuki N, Yamawaki S, Akechi T, et al. Development of an Impact Thermometer for use in combination with the Distress Thermometer as a brief screening tool for adjustment disorders and/or major depression in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 91-9.
- Blazeby JM, Conroy T, Hammerlid E, et al. Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39(10): 1384-94.
- 部坂弘彦, 太田史一, 飯田実 他. 当院における食道癌手術後の声帯運動麻痺に関する臨床的検討. *日本気管食道科学会会報* 2005; 56(4): 327-35.
- Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1381-95.
- Djärv T, Blazeby JM, Lagergren P. Predictors of postoperative quality of life after esophagectomy for cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1963-8.
- Fallowfield L, Saul L, Gilligan B (2001); Teaching seminar nurses how to teach communication skills in oncology. *Cancer Nurs* 24,185-191.
- Feeney C, Reynolds JV, Hussey J. Preoperative physical activity levels and postoperative pulmonary complications post-esophagectomy. *Diseases Esophagus* 2011; 24: 489-94.
- Fujiimori M, Oba A, Koike M et al. (2003). Communication skills training for Japanese oncologists on how to break bad news: A preliminary report. *J Cancer Educ* 18: 194-201.
- Fukui S, Ogawa K, Ohtsuka M, Fukui N. Effect of communication skills training on nurses' detection of patients' distress and related factors after cancer diagnosis: a randomized study. *Psycho Oncology*. 2009; 18(11): 1156-64.
- 古川壽亮, 大野 裕, 宇田英典, 中根允文. 一般人口中の精神疾患の簡便なスクリーニングに関する研究, 平成14 年度厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業). 心の健康問題と対策基盤の実態に関する研究協力報告書, 2003.
- Jones JM, Papadacos J, Bennett C, et al. Maximizing your Patient Education Skills (MPES): a multi-site evaluation of an innovative patient education skills training course for oncology health care professionals. *Patient Educ Couns* 2011; 84(2): 176-84.
- Kessler RC, Andrews G, Colpe LJ, Hiripi E, Mroczek DK, Normand SL et al. Short screening scales to monitor population prevalences and trends in nonspecific psychological distress. *Psychological Medicine* 2002; 32: 959-76.
- 小池有美, 岩橋誠, 中森幹人 他: 胸部食道癌患者に対する術前心肺機能強化トレーニング効果に関する前向き研究. *日消外会誌* 2010; 43(5): 487-94.
- 小松浩子, 飯野京子, 小山友里江, 綿貫成明, 久部洋子, 丸口ミサエ, 森文子, 上杉英生, 細矢美紀, 鈴木恭子, 和田千穂子, 市橋富子, 栗原美穂, 市川智里, 宮坂友美, 岡田教子, 矢ヶ崎香: QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究 上部消化器術後障害をもつがん患者の活力と QOL 向上をめざすりハビリテーション開発, 厚生労働科学研究費, 第3次対が

ん総合戦略研究事業「QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究」平成23年度 総括・分担研究報告書, 2012.

小松浩子, 飯野京子, 小山友里江, 綿貫成明, 鈴木恭子, 和田千穂子, 上杉英生, 森美智子, 細矢美紀, 市橋富子, 栗原美穂, 市川智里, 岡田教子, 矢ヶ崎香, 久部洋子: QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究 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, 厚生労働科学研究費, 第3次対がん総合戦略研究事業「QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究」平成24年度 総括・分担研究報告書, 2013.

飯野京子, 綿貫成明, 小山友里江, 栗原美穂, 市川智里, 岡田教子, 上杉英生, 浅沼智恵, 大幸宏幸, 藤田武郎, 鈴木恭子, 和田千穂子, 森美知子, 久部洋子, 矢ヶ崎香, 小松浩子. 胸部食道がん術後外来患者に対する看護ケアの分析. Palliat Care Research 2014 ; 8(2) : 701-20.

Lagergren P, Avery KNL, Hughes R, Barham CP, Alderson D, Falk ST, Blazeby JM. Health-related quality of life among patients cured by surgery for esophageal cancer. Cancer 2007; 110: 686-93.

Liedman B, Svedlund J, Sullivan M, et al. Symptom control may improve food intake, body composition, and aspects of quality of life after gastrectomy in cancer patients. Dig Dis Sci 2001; 46(12): 2673-80.

Martin L, Lagergren J, Lindblad M, Rouvelas I, Lagergren P. Malnutrition after oesophageal cancer surgery in Sweden. Br J Surg 2007; 94: 1496-500.

村瀬訓生, 勝村俊仁, 上田千穂子 他: 身体活動量の国際標準化 IPAQ 日本語版の信頼性, 妥当性の評価 . 厚生指標 2002; 49: 1-9.

Razavi D, Delavaux N, Marchal S, et al. Testing health care professionals' communication skills: the usefulness of highly emotional standardized role-playing sessions with simulators. Psychooncology 2000; 9 :293-302.

Scarpa M, Valente S, Alfieri R, Cagol M, Diamantis G, Ancona E, Castoro C. Systematic

review of health-related quality of life after esophagectomy for esophageal cancer. World J Gastroenterol 2011; 17(42): 4660-74.

藤也寸志, 大垣吉平, 池田貯 他. 手術による反回神経麻痺: 回避の工夫と起こったときの対策 胸部食道癌手術における反回神経麻痺の予防と対策. 日本気管食道科学会会報 2009; 60(2): 128-130.

Verschuur EM, Steyerberg EW, Kuipers EJ, et al. Experiences and expectations of patients after oesophageal cancer surgery: an explorative study. Eur J Cancer Care. 2006; 15(4):324-32.

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) 栗原美穂, 綿貫成明, 武藤正美, 市川智里, 上杉英生, 岡田教子, 飯野京子, 小山友里江, 矢ヶ崎香, 大幸宏幸, 藤田武郎, 久部洋子, 浅沼智恵, 小松浩子. 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) を実施する看護師の能力獲得に向けた講習会. 第28回日本がん看護学会学術集会, 新潟, 2月, 2014.

2) 市川智里, 栗原美穂, 岡田教子, 上杉英生, 浅沼智恵, 飯野京子, 綿貫成明, 小山友里江, 鈴木恭子, 和田千穂子, 森美智子, 久部洋子, 矢ヶ崎香, 小松浩子. 胸部食道がん術後患者に対する外来における看護ケアの分析. 第28回日本がん看護学会学術集会, 新潟, 2月, 2014.

3) Keiko I, Watanuki S, Koyama Y, Kurihara M, Okada K, Ichikawa C, Muto M, Uesugi H, Asanuma C, Daiko H, Fujita T, Suzuki K, Wada C, Mori M, Hisabe Y, Yagasaki K, & Komatsu H. Development of the "step program": Facilitating postsurgical recovery of thoracic esophageal cancer patients through partnership between patients, surgeons, and nurses. The 1st Asian Oncology Nursing Society Conference, Bangkok, Thailand, November,

2013.

4)Watanuki S, Keiko I, Koyama Y, Suzuki K, Wada C, Mori M, Tachimori Y, Igaki H, Hokamura N, Kurihara M, Okada K, Ichikawa C, Uesugi H, Asanuma C, Daiko H, Fujita T, Hisabe Y, Yagasaki K, & Komatsu H. Dysphagia and nutrition intake among post thoracic esophagectomy cancer patients between postoperative day one and hospital

discharge: Medical chart review. The 1st Asian Oncology Nursing Society Conference, Bangkok, Thailand, November, 2013.

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
QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究

がん患者・家族のQOL向上に資する相談・支援のあり方に関する研究
研究分担者 木下寛也 国立がん研究センター東病院 緩和医療科

研究要旨

本研究では、地域包括ケアセンター、介護福祉専門員などの福祉従事者のがん患者に関する相談のニーズを明らかにすることを目的とした。福祉従事者から病院外に設置した『がん患者・家族総合支援センター』に相談があったケースについて、相談内容の分析を行った。【がん患者が在宅で利用出来る医療資源】、【終末期がん患者が入院・入所できる施設】、【がん患者・家族の精神心理的ケア】、【治療病院への連絡】、【在宅医療に係る経済的問題】、【がん患者の患者会、家族会】、【福祉従事者へ教育】、【その他】の合計10カテゴリーが同定された。

A. 研究目的

高齢化にともない、高齢がん患者は増加している。また入院期間の短縮および在宅医療の推進により、自宅で最期を迎える高齢がん患者も増加している。がん医療においても、医療・福祉の連携は重要な課題の1つである。地域においては地域包括支援センターの職員や介護福祉専門員などの福祉従事者が中心となって活動している。しかし、がん患者は他の慢性疾患患者と比較して医療度が高く、病状は急速に変化するため、福祉従事者はその対応に苦慮することが多い。

国立がん研究センター東病院では、2008年8月より柏市医師会と共同で病院外に『がん患者・家族総合支援センター』を設置し、がん患者・家族の相談支援だけでなく、地域の医療・福祉従事者のための勉強会の企画運営、さらには医療・福祉従事者からの相談に取り組んできた。

本研究の目的は、地域包括ケアセンター、介護福祉専門員などの福祉従事者のがん患者に関する相談のニーズを明らかにすることである。

B. 研究方法

『がん患者・家族総合支援センター』の相談記録データベースを後方視的に検討した。2008年8月1日から2012年12月31日までの、のべ3140件の相談うち、相談者が地域包括ケアセンター職員、介護福祉専門員、介護福祉士、訪問介護員、施設職員であった62ケースに関して、相談内容の分析を行った。相談内容が述べられた部分を意味単位として抽出し、意味内容の類似性から分類し、カテゴリーを作成した。

（倫理面への配慮）

本研究では、相談内容を分析したが、相談開始時

に「相談内容を個人情報特定されない形で分析する」との口頭同意を得ている。以上より本研究に関して倫理面の問題はない。

C. 研究結果

がん患者・家族に関する福祉従事者からの相談内容として合計10カテゴリーが同定された。

【がん患者が在宅で利用出来る医療資源】としては、「がん患者の訪問診療・訪問看護を行える診療所、訪問看護ステーションを教えてほしい」、「がん患者の訪問リハビリテーションをしてもらえる施設を教えてほしい」、「自費で家事援助をしてもらえるサービスを教えてほしい」があげられた。

【終末期がん患者が入院・入所できる施設】としては、「認知症を合併した終末期がん患者が入院・入所出来る施設を教えてほしい」、「中・長期的にがん患者の入院が可能な病院を教えてほしい」、「看取りを受け入れてくれる地域の病院を教えてほしい」、「がん患者のレスパイト（介護者の休養のための一時的な入院・入所）を受け入れてくれる施設を紹介してほしい」があげられた。

【がん患者・家族の精神心理的ケア】としては、「がん患者の精神的問題について相談できる医療機関を教えてほしい」、「患者家族の精神的な問題への対応を教えてほしい」、「がん患者の心理とそのケアについて教えてほしい」、「がんを告知されていない患者への対応を教えてほしい」、「アルコール依存を合併しているがん患者への対応を教えてほしい」があげられた。

【がん患者のケアプラン作成】としては、「初めてがん患者を担当することになったので、ケアプランのポイントを教えてほしい」、「がん患者に必要な医療処置について教えてほしい」があげられた。

【治療病院への連絡】としては、「退院してきた患者についての情報を得たいときに病院の誰に連絡をとればいいのか」、「患者・家族が病院に医師から詳しい説明を希望しているが、主治医に連絡をとってその旨を伝えてもいいか」、「どんな介護サービスを提供するのがいいか、病院の医師の意見を聞きたい」があげられた。

【在宅医療に係る経済的問題】としては、「在宅医療に係る費用を教えてほしい」、「在宅医療に係る費用の助成制度について教えてほしい」があげられた。

【がん患者の患者会、家族会】としては、「がん患者の患者会を教えてほしい」、「がん患者の家族会を教えてほしい」があげられた。

【福祉従事者へ教育】としては、「福祉従事者へのがん医療・在宅医療に関する教育をお願いしたい」、「介護福祉専門員で終末期がん患者に関するケアマネジメントの勉強会を開催したいと考えているが、ポイント、資料等を教えてほしい」があげられた。

【その他】としては、「非がんの緩和ケア、特に痛みについて対応してもらえる医療機関を教えてほしい」、「ショートステイを利用したいがん患者はどの程度いるかニードを教えてほしい」があげられた。

D. 考察

福祉従事者から相談内容の分析は、がん患者の終末期に関する地域包括ケアシステム(医療・福祉・介護の協働)の構築に必要な課題を整理すること

に役立つ。

地域におけるがん患者の在宅医療及び入院・入所可能な施設に関する相談には、地域で共有出来るリソースデータベースの構築が役立つ。

治療病院への連絡に関しては、各医療機関の窓口が明確化されることが、解決方法の1つである。

さらに、福祉従事者に対して、終末期がん患者の精神心理、ケアプランのポイント等に関する教育が必要である。

E. 結論

地域包括ケアセンター、介護福祉専門員などの福祉従事者のがん患者に関する相談内容の分析を行った。【がん患者が在宅で利用出来る医療資源】、【終末期がん患者が入院・入所できる施設】、【がん患者・家族の精神心理的ケア】、【治療病院への連絡】、【在宅医療に係る経済的問題】、【がん患者の患者会、家族会】、【福祉従事者へ教育】、【その他】という合計10カテゴリーが同定された。本研究の結果はがん患者に対する地域包括ケアシステムの構築における重要な課題である。

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)

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
QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究

遺伝子情報による治療最適化での患者 QOL の維持
研究分担者 土原一哉 国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター

研究要旨

遺伝子情報に基づく分子標的療法の選択による治療効果の向上と副作用のリスクの低減は患者 QOL の維持に有益である。有効な分子標的療法が確立していない食道癌について PARP 阻害剤に感受性のある細胞株を同定し全エクソン解析から感受性規定遺伝子候補を見出した。RET 融合遺伝子を発現する肺がん細胞株を同定し RET 阻害剤が有効である可能性を非臨床モデルで示した。これら新しい分子標的治療の効果が期待できる症例を選択するためには実地診療で使用可能な次世代シーケンス技術を応用した遺伝子診断法が必要であり、そのプロトタイプを開発した。

A. 研究目的

個々の症例のがんゲノムに含まれる遺伝子情報に基づく分子標的療法の選択による治療効果の向上と副作用のリスクの低減は患者 QOL の維持に有益である。大規模 DNA シークエンス技術を応用した診断開発をめざしゲノムバイオマーカーによる治療薬選択の妥当性を培養細胞実験系で示すとともに、臨床診断に利用可能なシーケンス技術の検討を行った。

B. 研究方法

- (1) 有効な分子標的療法がない食道扁平上皮癌の細胞株を用い低毒性の PARP 阻害剤に対する感受性を規定する遺伝子変異を全エクソンシーケンスデータから解析した。
- (2) 最近同定された新たな肺がんの原因遺伝子である RET 融合遺伝子を持つ肺腺癌細胞株を検索し RET 阻害剤の効果を *in vitro*, *in vivo* モデルで検証した。
- (3) 肺腺癌生検材料から得られる微量 DNA を用いがん関連遺伝子変異を検出するターゲットシーケンス法を開発した。

（倫理面への配慮）

患者組織を用いた研究、マウスモデルを用いた研究は疫学研究に関する倫理指針、動物実験等の実施に関する基本指針に則り国立がん研究センター研究倫理審査委員会の承認のもと行った。

C. 研究結果

- (1) PARP 阻害剤 (olaparib) に感受性を示す日本人食道扁平上皮癌由来細胞株 (TE-6) を同定し、PARP 阻害時に DNA 二本鎖切断の増加がみられることを示した。TE-6 細胞の全エクソンシーケンス

を行い非感受性株との比較から DNA 修復関連酵素の一つである RNF8 に特異的 point mutation が生じていることを明らかにした。また一連の TE 細胞株における通常培養時の DNA 損傷の程度と PARP 阻害剤の増殖抑制効果とに相関が認められ治療前の効果予測マーカーとなる可能性が示唆された。

- (2) 日本人由来肺腺癌細胞株を系統的にスクリーニングし LC2/ad 株が CCDC6-RET 融合遺伝子を発現していること、細胞増殖能が RET 融合遺伝子に依存していることを明らかにした。RET を標的とする複数のマルチキナーゼ阻害剤のうち vandetanib が最も優れた抗腫瘍効果を示すことを培養細胞実験系、マウスゼノグラフトモデルで示した。

- (3) 肺がん生検材料から得られる数十 ng 程度の DNA から十数個の肺がん関連遺伝子の変異、増幅、融合を一括して検出可能なターゲットキャプチャーシーケンスパネルと自動的に遺伝子切断点を検出するコンピュータープログラムを作成した。20 例の臨床検体由来 DNA を用いた検討で予想されたすべての融合遺伝子の検出に成功した。

D. 考察

PARP 阻害剤に感受性の食道扁平上皮癌症例は全体の一部であると考えられる。今回同定した RNF8 以外の感受性規定遺伝子も予想され、それらを一括して検索できる遺伝子診断法の開発や、それらを持つ癌細胞に共通した表現型を探索することでより現実的な臨床診断開発の可能性がある。線維芽細胞などに組換え遺伝子を過剰発現させる従来の実験系では難しかった融合遺伝子産物の治療標的としての妥当性の検証が、CCDC6-RET 融合遺伝子を内在性に発現している細胞株の同定により可能になった。今後がん関連遺伝子をスクリーニン

グする臨床試験システム（LC-SCRUM など）と連動し新規細胞株を樹立することで、これら希少フラクション症例にも特異性が高く副作用の少ない治療薬の開発のための資源が蓄積できると期待できる。症例スクリーニングのためには臨床応用可能な遺伝子診断法の開発が急務である。

E. 結論

有効な分子標的療法が確立していない食道癌、RET 融合遺伝子陽性肺癌について、現在臨床開発が進んでいる PARP 阻害剤、RET 阻害剤が有効である可能性を非臨床モデルで示すとともに、これらの薬剤の効果が期待できる症例を選択するために次世代シーケンス技術を応用した遺伝子診断法が必要であることを示した。

F. 健康危険情報

特記なし。

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) 土原一哉. 国立がん研究センター柏キャンパスにおけるがんゲノムバイオマーカーの探索と臨床応用へのとりくみ. 第 72 回日本癌学会学術総会. 2013 年 10 月. 横浜市

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

[発明の名称]

融合遺伝子検出コンピュータープログラム
（予定）