

うということで10.5カ月にしたのです。7.5カ月を10.5カ月に延長させるのです。それくらいないと新しい治療が有用とはいえないという仮説を立てて、 $\alpha$ エラーを0.025にしたと思います。

森田 GEST試験は特別なケースでふたつの目的をみにいきますので、判断をより厳しくしなくてはなりません。それぞれ0.025と0.025の $\alpha$ エラーの設定にしています。

古瀬 検出力は、当初症例集積が難しいだろうと考えて、80%にしたのですけれど、症例集積が順調だったため、小さな差をより検出するために途中で90%に変えたのです。そういう計算をすると1群250例必要ですよという設定をしたわけです。今ある標準治療ではどれくらいの成績が見込めるかということを決めて、新しい治療は大体第II相試験をやっているわけですから、そこからどれくらい上乗せの効果があるべきかということを決めて、 $\alpha$ エラー、 $\beta$ エラーで症例数が決まります。そういう計算の仕方です。

多田 もしこれがTS-1とGEMの非劣性試験をみないで、GEM+TS-1併用とGEM単剤のみの試験の場合ならば $\alpha$ エラーは5%で良かったということですか。

森田 はい。そうですね。

多田 検出力は通常は80%だけど、もっと差が少ないかもしれないから90%にあげたということですね。

古瀬 本当に効果があるものを、ちゃんと効果があると判断するのを80%にするか、90%にするかといったら、90%のほうが正確にとれるわけですから、途中で90%に変えたのです。

多田 症例はたくさん集めなくてはいけなけれども、より微妙な差が検出できるかもしれないということですね。GEMが7.5で、

TS-1が10.5だったわけですね。ただ、この設定によって症例数がまた変わってくるわけですね。何カ月でみるのですか。

森田 進行癌の場合は何カ月でみます。Progression free survivalですと何週とかいう単位になることもあると思います。それは置かれている状況によって変わってきます。

多田 これが2カ月とか、3カ月かということによって症例数の計算が変わってくるわけですね。

森田 非常に大きく変わってくることもあります。

古瀬 小さくなればたくさん症例がいるわけですね。

多田 もっと小さく設定していれば有意差が得られた可能性はあるのですか。

古瀬 その場合は1,000例ぐらい、いやもっと症例が必要です。例えば7.5カ月から9.5カ月に上乗せと設定したとしたら、多分250ではすまないですね。

森田 すまないと思いますね。

多田 生存延長期間が短いと症例数はさらに多く必要になるということですね。ところで、タルセバのRCTの場合は、タルセバ併用群のほうが2週間、GEM単剤よりも良かったという結果でした。タルセバのphase III RCTはどのような設定ですか。

森田 まず、デザインのときと分けて考えなくてはいけませんが、デザインのときに7.5を10.5にするというのは比にすると1.3倍ぐらいでしょうか。予後の比較的短い人も長い人も1.3倍くらいどこにおいても延ばしていきますという大前提のもとで試験をしますが、代表的なところとしてmedianのところを設定しに行く。そのほうが先生方も馴染みがありますし、先生方の中で大体medianはこれくらいだというのがあってと思います。それを基に

全体的に広げていく。それを検証しにいくというかたちでデザインしています。ですから1点で評価しているようですが、全体的に1.3倍になるという前提のもとでカーブが全体に開くというかたちでデザインしています。その結果はといいますとギザギザのカーブを描きますので部分的には縮んだり、広がったりしています。エルロチニブの試験ではたまたま50%のところでは差が短くなってしまった。それでもって差が小さいと解釈するのは生存曲線のカーブの解釈としては少し偏った評価につながると思います。全体で何倍にカーブが上回っているかということの評価すべきです。それを評価するのにいい指標でハザード比というものがカーブ全体の比較を現していますので、0.82。18%のrisk reductionがあります。予後の短い方も長い方も平均的に18%のrisk reductionがあると結果として解釈すべきと統計的にですが考えています。

多田 標準治療と比べて生存曲線を平均してみても18%死亡が減っているという解釈ですか。ちなみにタルセバの試験はこれも優越性の設定ですか？ GEM+TS-1と同じですね。

奥坂 GEM：GEM+TS-1と似たような設定となっています。

多田 症例数の設定はほぼ同じですか。

古瀬 そうですね。大体一群250～300くらいの間だと思います。

多田 タルセバ併用によって7.5カ月が10.5カ月と3カ月延長する。そのような設定で計画されているのですね。

古瀬 タルセバの試験の場合、仮説はGEM単独での生存期間5～6カ月をどれくらい増やせるか。試験開始前の段階では25%死亡のリスクを下げる、つまりタルセバ併用群を多分7～8カ月ぐらいに設定しました。しかし、実際行ってみたらそこまでいきませんでした。

全体に18%のリスクを下げるということが統計学的に証明できたということです。それで試験としては一応positiveになりました。ですが当初の見込みよりは有効性は小さかったという解釈ですね。

多田 ハザード比で何パーセント以上に意味があるという決まりはないのですね。

古瀬 それは試験をやる人たちがどれくらい見込みたいかです。エルロチニブは25%ぐらい死亡リスクを下げればいいたろう。GEM+TS-1は30%、多分FOLFIRINOXはもっと大きかったのではないのでしょうか。毒性とか状況、他に治療法がないかとか、そういうことで設定します。

多田 その設定というのは非常に微妙なところがあるわけですね。これは過去の論文を基にして、あとは統計的に可能な症例数かということの両方から決めていくわけですか。

奥坂 そうですね。私達が新治療にどれくらい期待しているかという数値と、実際に患者さんをどれくらい集められるかというところの摺り合わせで決めざるを得ないということになると思います。

多田  $\alpha$ と $\beta$ に関してはほぼ決まっているわけですから、あとは何パーセント延ばすかと、計算式に入れると症例数がでてきますが、それが短い期間でどれくらい可能なのか。それによって予後を短くしてNをみてということを繰り返しながら最終的に決断されるということですか。

奥坂 そうだと思います。

## ● 何をEndpointに設定すべきか？

多田 Endpointに関してお聞きします。癌は1回縮小してもoverall survivalに直接関係しないこともあるということで、全生存期間がphase IIIの最終目的ということによろしいです

か。

奥坂 はい。固い指標として世界的なコンセンサスが得られていると思います。

多田 Phase III で progression free survival が endpoint になることはあり得ないわけですね？

古瀬 基本的には癌の化学療法の目的というのは延命ですね。手術の補助療法などでは治癒率をあげるということもあります。今日のテーマになっている膵癌の切除不能の化学療法の目的は延命と症状緩和ですね。症状緩和というのは非常に評価が難しいので生存期間で評価するのですが、膵癌のように予後が短くてちゃんとみられるような疾患だったら全生存期間(OS)でいいですが、乳癌のように非常に予後が長く、ひとつの治療のあとにいろいろな治療が入ってくると最初の治療がOSにどれくらいかわれるかというのが難しくなってしまうので、仕方がないので最初の無増悪期間(PFS)で評価します。そうでないとその治療の本当の良し悪しがわかりません。大腸癌などではOSとPFSが大体相関していることができています。つまり、PFSのいいものが大体OSにつながっていることがわかるので、いわゆるサロゲートマーカー、代替の指標としてPFSが採用されたりします。基本はOSなのだけでも疾患とか病態によってPFSを評価してもいいというコンセンサスが得られているのもできています。

多田 膵癌の場合はいかがでしょうか。

古瀬 膵癌の場合は全くなくて、OSでいかにざるを得ないですね。

多田 今でも overall survival だけですか。

奥坂 そうですね。

多田 日本の状況ではGEM+TS-1は併用が認められているわけではないですが、両方とも薬剤が承認されていたので、GEMを行った

あとにGEM群となっていてTS-1をあとに行っている人も結構いましたし、逆もあったわけですね。そのように他の薬が治験後からんでくるとoverall survivalの差がわかりにくくなるわけですね。この問題はどのように考えてられていますか。

奥坂 多田先生がおっしゃるように最初から2剤使うGEM+TS-1群は次に行う治療がないけれども、GEM単剤群では多くの症例で後治療としてTS-1が投与されていました。結果的に後治療でTS-1が入ったことがGEM単剤群の予後の改善につながり、GEM+TS-1群とGEM単剤群の生存期間の差を小さくしたのではないかと一般的にはいわれています。それはGEMとTS-1の両方とも承認されていたのでそういうことになってしまったわけなので。これから日本で新しい薬の承認を得ようと思うと、膵癌でもphase IIIを行って、そこで有効性を証明してはじめて承認になるというかたちになる可能性が高いのではないかと私は思っています。そうなったときには今回のGESTと同じような試験ができません。すなわち新薬は承認を受けていないので後治療としては使えないという状況が起こると思いますので、よりpositiveになりやすい試験が組める可能性はあると思います。

多田 統計的に改善しようとした新たな解析方法はあるのですか。

森田 両先生が触れられたように後治療の影響というのが無視できなくなってきました。乳癌もそうですし、肺癌もセカンドラインは確固としたものができています。最近ではサードラインまで効果があるのではないかといわれていて、そういった中でoverall survivalを臨床試験の評価指標として使うのはそろそろ限界がきているのではないかと思います。延命というのが究極のゴールにあり

ますので、患者さんにとっての治療方針の選択にはまちがいなく延命というところだと思いますが、臨床試験の中でその薬の薬効を評価するという意味では後ろに入ってくる治療の効果が確固としたものがでできますとOSで評価していると何が起きているか分析不能になってしまいます。そこでどうしても progression free survivalで評価しなければならないということになると思います。GESTの中でGEMに入ったほうも、後ろにTS-1が入ってくるとTS-1の効果がどれくらいあったのか、OSに対してどれくらいのeffectがあったかを評価できれば先生方にとって解釈の助けになると思います。TS-1の効果がどの程度なのかということデータを解析で示すことができれば、OSの解析の見通しがよくなるかもしれません。現在統計的にどういうことを行っているかといいますと、その効果をどうやって評価していくのかというところですが、ただ、overall survivalの中に両方のってきますので、それを取りだすという作業が必要になります。方法自体はすでに提案されはじめていますが、それをいかに先生方に理解していただく、かつ臨床的にも正当な評価が可能になるかというのがまだ研究段階で、先生方にお使いいただく、あるいはお示しするという段階にはまだ至っていないというところですが、もう少しするとそういった評価ができるような解析方法が使われだすのではないかと思います。もうひとつは、後治療がある程度既定されたかたちでの治療方針の比較というようなデザインも組まなくてはならなくなってきていると思われまます。それもセカンドラインの効果ができたうえでの話になりますので、まずは後治療のoverall survivalに対する効果を取りだし解析方法を確立させなくてはならないということです。その後でセカンドライ

ンも1個に限定するのは難しいので2~3つぐらいにある程度限定したうえで、治療方針という意味でのファーストラインはどちらでいったほうがよりOSに寄与しやすいかというような試験が今後でてくるのではないかと思います。そういったところの整理をできる限り早急にしなくてはなりません。そういった状況にあるのだと思います。

多田 統計も現実を反映するために手法が変わってくる可能性があるけれども、検討はされているけれど導入されるには至っていない。生物統計家の間でもこれがいいというようなモデルはまだできていないということですね。

森田 まだできていません。研究段階です。臨床試験でデータ解析をしてみても臨床家の先生方の意見をいただいて、またそれを改良していくというプロセスをこれからやろうとしています。

多田 現状では、膵癌はやはりoverall survivalが重視の点は変更できないわけですね。

森田 そうですね。endpointは生存期間ということになると思います。

### ● Randomized phase II と phase III RCTの統計設定の違い

多田 先ほど randomized phase II はそれほどあてになるわけではないけれど、症例数が少なくてもできるとコメントされました。Phase IIIと症例数の設定でどのパラメータが違っているのでしょうか。

森田  $\alpha$ エラーと、検出力がそれぞれ甘くなっています。特に $\alpha$ エラーのほうですね。randomized phase IIをどのようにデザインすればいいかというのをまとめたpaperが2008年のJCOにでています。最大 $\alpha$ を0.2まで緩めています。癌治療においては効きそうな可能

性があれば、phase IIIに持っていきたいというニーズがありますので、0.2まで緩めてもかまわないだろうというところがあります。

多田 0.05が0.2になっているので、計算式で必要症例数はグッと減るということですか。

森田 はい。そういう仕組みになっています。

多田  $\beta$ エラーは？

森田 しっかり選んでいきたいというところがありますので、0.8で行われることが多いです。

多田 最大の違いは $\alpha$ エラーの数値が違うので、設定症例数が大幅に減ることです。

森田 Phase IIはスクリーニングですので、効果のより強いものをみつけていきたいというところで、効果の群間差についても大きい設定がされることが多いと思います。

多田 統計の話に踏み込んできましたが、自主臨床試験を自らやってみたい、もしくはその意義を知りたいという観点で、さらに他に統計に必要な重要な項目がありましたら追加していただきたいのですが、いかがでしょうか。

奥坂 あとは、QOLの指標をどうするかということも今回のGESTでは大きな話題になって、統計の先生にずいぶん助けていただいたところだと思います。

多田 QOLは、どういうものを使ってどのように評価しますか。

奥坂 そうですね。データの取り方もあります。死亡をどのように重みづけするかとか、そういうことはいまだに解決されていない問題だと思います。いろいろな指標があるということをお話いただきました。

多田 森田先生から若い先生方にいかがでしょうか。論文を読むときの注意点として、知っておいてほしいことはありますか。

森田 治療法の効果を評価するうえで先生方はmedianに慣れておられますし、medianで何か月と解釈されますが、偏った解釈になることもあるということを理解しておいていただければと思います。1点でみていますので、たまたまそこで縮んでいると短めにみます。逆もあり得ます。そこでたまたま開いていると効果をより大きく解釈して、over estimateしてしまうという逆のことも起こり得ます。みていただきたいのはハザード比ですね。ハザード比0.8がどうか。1から引いて20%のrisk reductionがあるというようにみていただいて、それは比較的予後の短い人から長い人まで平均0.8が期待できます。それは患者さんにもそういう説明、ハザード比のほうを中心に解釈していただいたほうがより臨床のデータの解釈として適切になることが多いのではないかと思います。

多田 ハザード比の逆比ですね。逆比が延びる割合ということですね。

森田 はい。そうです。

多田 他にはいかがでしょうか。

森田 臨床試験をデザインするときには効果の見積もりが非常に難しいところであると思います。症例数に大きく関係してきます。ときどき非現実的な差を設定されて、要するに症例数をできるだけ抑えようとされるのですが、結局群間差があるのかどうか判断がつかないようなパワーが低い試験になってしまいますと、やるだけ無駄ということにもなり得ます。例数を少なくしたいがために無理矢理効果の差を大きく見積もるといのは避けたほうがいいのではないかと、日頃ご相談を受けて感じているところです。



## 現在の膵癌化学療法推奨レジメン

多田 ありがとうございます。それでは

臨床に話を戻しますが、先ほどタルセバが導入されたこと、GEM+TS-1の話ができました。現時点で治験以外ですと、一般の病院で膵癌の患者さんの治療には何が一番良い化学療法レジメンかということについて、奥坂先生いかがでしょうか。

奥坂 これも難しいご質問だと思います。私達が現在標準治療だと自信を持って患者さんにお話ししていいのは、ジェムザールの単独治療、TS-1の単独治療、そしてGEM+エルロチニブ併用療法。この3つは少なくともお話しすべき治療だと思います。それをどのように選択したらいいかというのは科学的にきちんと説明しにくい状況で、単剤であれば例えば副作用にそれぞれの薬で違いがあるので「あなたにとってはこの副作用は避けておく必要があります。そうなのでこちらがいいのではないか」というようなお話の仕方ができると思いますが、「あなたにとってより有効性がありそうな治療はこちらです」というような説明はちょっとしにくいというのが現状であると思います。

多田 GEM+タルセバ、GEM単剤、TS-1単剤、この3つのうちどれがベストとは単純には決められないけれど、これらが標準的な治療法であるということですね。古瀬先生はいかがでしょう。

古瀬 そうですね。GEM+タルセバ併用であれば日本の第Ⅱ相のデータからしてリスクのある人、喫煙者とか、肺に病気がある人などは避けたほうがいいでしょうという話をします。そのうえで20%ぐらいの上乗せの効果ですというお話をして、最終的には患者さんと相談して決めます。多くの方がご高齢であったり、喫煙者であったりということで実際にGEM+タルセバ療法が適用になる人は少ないですね。そうするとGEM単独か、TS-1単独ですね。「どちらがいいでしょう」というと、副

作用の特徴が違うので、そのへんを詳しく説明します。もうひとつは、GEMは毎週1度来ていただく煩雑さがあるけれども、医師がしっかり診察するという安心感があります。一方、TS-1は家で自己管理で良いので、落ち着けば来ていただくのは4週間に1度でいいけれどしっかり自己管理ができるか、飲み忘れしないか、たくさん飲んだりしないか、止めなくてはいけないときに大丈夫かということをしつかり説明します。そういう難しさもあって、それぞれの良い点、悪い点のトータルの説明をしてどちらにするかを患者さんとしつかり相談しなくてはいけない時代になったという気がします。

多田 予後的にはタルセバとGEM併用が1番長いということで、間質性肺炎のリスクがなければそれをお勧めするわけですか。

奥坂 有効性の面からいえば確実なデータがでてるのはエルロチニブとの併用療法だということはいえると思います。

多田 局所進行と転移性の場合の使い分けはありますか。

奥坂 そこも非常に難しいところですね。今回のGESTのサブグループ解析では局所進行膵癌でGEM+TS-1の併用療法が良かったというデータはでていますが、それがどうしてそうなったかという明確な理由を説明しづらいところもあります。サブグループ解析という限られたデータを根拠に患者さんに本当にお勧めしていいのかという問題もあると思います。

多田 そうすると、局所進行と転移性でさらに分けるところまでにはいかないということですね。副作用や薬の特性から選択していくということですか。

奥坂 そうですね。局所進行膵癌については放射線治療をどうするかという問題もでて

きます。

古瀬 膵癌診療ガイドラインでは4aの局所進行膵癌は化学放射線療法とGEMの化学療法と全く同等にできていますから、そこを整理していかないと難しいです。化学放射線療法も標準治療のひとつとされています。

多田 昔から比べると化学放射線治療を受ける人は減っていますね。

古瀬 GEMの効果がかなりでてきていますからね。

多田 入院期間が延びることがありますし、実際はradiationをやると一部の方で長期生存が得られる可能性が指摘されていますが、患者さんは減っていますね。

古瀬 まあ、そうですね。放射線療法の本当のいいところをみいだしていくというのは、今後の課題ですね。



## FOLFIRINOXの現況

多田 これからは現在進行中の新たな治験についてうかがっていきます。最近注目されているのがFOLFIRINOXだと思います。日本でも治験中ですか。

奥坂 FOLFIRINOXは日本で今第Ⅱ相試験がされている状況です。ちょうどGEMとエルロチニブの第Ⅲ相試験が海外から報告されたあと日本でphaseⅡ試験を行ったように、FOLFIRINOXについても同じような状況が起きていると思います。

多田 このレジメンにはどのような特徴がありますか。

古瀬 名前のとおり、大腸癌のFOLFOXとFOLFIRIを合わせた治療でかなり強烈な強い治療です。それこそtoxic. 毒性の発現が日本人でどれくらいかというのを見極めて、それに見合う有効性があるかどうか。フランスのグループがやって毒性はかなり強いけれど、

それに見合う効果があったと発表したわけです。ただ、日本人でその用量、用法がはたして安全に使えるか。期待された有効性がどうかというのを第Ⅱ相試験でみているわけです。それでフランスの第Ⅲ相試験と同じくらいの安全性と有効性のデータが得られれば日本でも使えるようになるのではないかと期待されているところだと思います。

多田 大腸癌で標準のFOLFOX, もしくはFOLFIRI単独は、膵癌では駄目だったわけですね？

古瀬 いえ、ちゃんと検証されていないのではないですか。いくつかのデータはありますけど、それほどしっかりされてないですね。

奥坂 第Ⅱ相レベルしかなくて、第Ⅲ相と比較されたものはないと思います。

多田 PhaseⅡでは？

奥坂 若干期待できるデータだったと思いますが、第Ⅲ相試験をやろうというところまでは至っていませんでした。

多田 大腸癌に比べると効果はphaseⅡで劣るという感触で、それでさらに多剤のレジメンになり、こちらのほうが良いのではないかとということですか。膵癌の患者さんは大腸癌で入院されている方に比べると体力的には弱っている方の比率が高い印象です。現在、phaseⅡの感触はいかがでしょうか。

奥坂 まだ少数の患者さんにしか使っていないので、結論をだすには尚早だと思いますが、確かに副作用の強い治療方法ですので、患者さんの状態のいい人を選択しなくてはいけないという感触はあります。

多田 古瀬先生、感触はどうですか。

古瀬 私はまだ使っていないです。



## 現在進行中のその他の治験状況

多田 では、現在進行中のその他の新しい

治験についてご存知でしたらお話しいただきたいと思います。

奥坂 現在ファーストラインで行われている試験は分子標的薬のひとつである抗体薬、IGF-1Rのinhibitorのグローバルトライアルが日本も参加して行われています。

多田 その他はいかがですか。

古瀬 その他のそういう大規模な比較試験は行われていないと思います。小規模な第Ⅰ相とか、第Ⅱ相というのはいくつか行われていて、それが次のステップに進むかどうかというところではないでしょうか。

多田 はじめからセカンドラインを目的とした治験がありますね。その意味づけはいかがでしょう。

奥坂 セカンドラインは膵臓癌ではまだ世界的にコンセンサスを得た標準治療が確立していないので、十分なエビデンスを持つ治療を確立したいということで臨床試験がされています。

多田 ファーストラインで3つ選択があるわけですね。ファーストラインで承認されたものを、セカンドラインに使うというのは問題ないわけですね。

奥坂 それに対しての根拠となるエビデンスはないと思いますが、使える状況であれば使うことはあり得ると思います。

多田 それはよろしいのですかね。はじめからセカンドラインを目的としたいくつかの治験があります。それはファーストラインで行わない理由というのが何かあるのですか。

古瀬 やっぱ、ファーストラインでGEMという薬があって、それに優越性を示すにはかなり労力が要るわけですし、成功した薬は今までありませんでした。であれば競争相手の少ないところで薬を開発すれば、有用性も期待できるし、結果も早くでるわけですから

そのほうがいいです。セカンドラインをターゲットにする。ファーストラインはGEMでいいのです。その代わり後ろを延ばすことで患者さん全体の予後を良くしようということでセカンドラインの開発というのもひとつのターゲットとして成り立つと思います。

多田 セカンドラインも含めて参加されている治験はありますか。

奥坂 セカンドラインは今TS-1をベースにしてオキサリプラチンの上乗せ効果を検討する試験と、同じようにTS-1をベースにしてイリノテカンの上乗せ効果をみるという試験が日本では走っていると思います。

多田 はじめにGEMでいって、そのあとTS-1単独でいくよりもそれを組み合わせたほうが少しいいことを狙っているということですね。

奥坂 そうですね。あと、日本で特に期待されているのはワクチンだろうと思います。ジェムザールにワクチンの上乗せ効果を検討する試験が走っていて、間もなく結果がでるといわれています。直近の大きな話題として注目されるのではないのでしょうか。

多田 先ほど標準治療の話がありまして、今はFOLFIRINOXなどの治験に参加されているわけですね。先生方の施設に来られる患者さんというのは多分新しい治療を求めてくるので、治験に入る可能性は高いと思います。そのうち実際は標準治療を受ける方と、治験に入る方の割合はどれくらいでしょうか。

奥坂 タイミングによってちょっと違いますけれども、私達の病院ですと治験に入る人の割合はfirst lineで3~4割くらいでしょうか。

多田 治験に入るのが3割ですね。がんセンターには新しい治療を求めて一般の病院からわざわざ来られる方が多いと思いますが、先ほどの説明をすると治験より標準治療を受け



る人が意外と多いということですか。

奥坂 そうですね。治験の数が今は少ない状況ですので、すべての方が選択できるような状況ではありません。

多田 治験に入るために設定されている制限項目があって、適応外の人でも外れてしまうわけですね。

古瀬 そのほうが多いですよ。調べるとこの項目が引っかかってしまって、患者さんも入りたいし、われわれも入っていただきたいけれど入れませんという人が半分以上ですね。

多田 タルセバが使えるようになって選択肢が増えたわけですがけれどまだまだです。膵

癌の予後は、昔は3カ月だったのが1年くらい生きる方がずいぶん増えたと思います。ただ世間一般の方の認識は私達とは異なります。切除不能の化学療法 of 患者さんが膵癌告知の後に、5年生存率が何パーセントですかと聞いてくることは結構ありますね。実際は膵癌の場合は1年生存率がどうかのレベルで、そこに至るまではまだ道のりは遠いです。これから新しい薬がどんどん増えて治療選択が増え、まずは5年生存率が何パーセントという説明をして治験に入っていただくというレベルまでいければと思います。本日はどうもありがとうございました。

\*

\*

\*

## ● 特別寄稿 ●

# 医師主導の多施設共同臨床試験における UMIN インターネット症例登録センター (UMIN-INDICE) の活用: 日本腫瘍 IVR 研究グループ (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group: JIVROSG) での評価

曾根 美雪<sup>\*1</sup> 荒井 保明<sup>\*2</sup> 木内 貴弘<sup>\*3</sup> 石川ひろの<sup>\*3</sup> 青木 則明<sup>\*3</sup>  
 稲葉 吉隆<sup>\*4</sup> 吉岡 哲也<sup>\*5</sup> 新 槿 剛<sup>\*6</sup> 小林 健<sup>\*7</sup> 松岡 利幸<sup>\*8</sup>  
 穴井 洋<sup>\*9</sup> 谷川 昇<sup>\*10</sup> 大須賀慶悟<sup>\*11</sup> 竹内 義人<sup>\*2</sup> 奥坂 拓志<sup>\*12</sup>  
 金澤 右<sup>\*13</sup> 松井 修<sup>\*14</sup> 遠藤 啓吾<sup>\*15</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(4): 619-623, April, 2012]

Shared Web-Based Data Center for Multi-Institutional Clinical Trials: Evaluation of UMIN-INDICE (University Hospital Medical Information Network-Internet Data and Information Center for Medical Research) in Clinical Trials of JIVROSG (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group): Miyuki Sone<sup>\*1</sup>, Yasuaki Arai<sup>\*2</sup>, Takahiro Kiuchi<sup>\*3</sup>, Hirono Ishikawa<sup>\*3</sup>, Noriaki Aoki<sup>\*3</sup>, Yoshitaka Inaba<sup>\*4</sup>, Tetsuya Yoshioka<sup>\*5</sup>, Takeshi Aramaki<sup>\*6</sup>, Takeshi Kobayashi<sup>\*7</sup>, Toshiyuki Matsuoka<sup>\*8</sup>, Hiroshi Anai<sup>\*9</sup>, Noboru Tanigawa<sup>\*10</sup>, Keigo Osuga<sup>\*11</sup>, Yoshito Takeuchi<sup>\*2</sup>, Takushi Okusaka<sup>\*2</sup>, Susumu Kanazawa<sup>\*13</sup>, Osamu Matsui<sup>\*14</sup> and Keigo Endo<sup>\*15</sup> (<sup>\*1</sup>Iwate Medical University, <sup>\*2</sup>National Cancer Center, <sup>\*3</sup>The University of Tokyo, <sup>\*4</sup>Aichi Cancer Center, <sup>\*5</sup>Narumi Hospital, <sup>\*6</sup>Shizuoka Cancer Center, <sup>\*7</sup>Ishikawa Prefectural Central Hospital, <sup>\*8</sup>Osaka City University, <sup>\*9</sup>Nara Medical University, <sup>\*10</sup>Kansai Medical University, <sup>\*11</sup>Osaka University, <sup>\*12</sup>Okayama University, <sup>\*13</sup>Kanazawa University, <sup>\*14</sup>Gunma University)

## Summary

A patient registration system is mandatory for establishing the scientific credibility of the multi-center clinical trials. The Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG) was organized in 2002 to establish evidence supporting the procedures used in interventional radiology. The Internet Data and Information Center for Medical Research (INDICE), provided by the University Hospital Medical Information Network (UMIN), has been utilized for patient registration in the clinical trials of JIVROSG. In this study, the safety and efficacy of UMIN-INDICE were evaluated. From 2002 to 2010, 18 clinical trials, including one international trial, were conducted. A total of 736 patients were enrolled from 51 institutions. No significant trouble was encountered during this period. A questionnaire survey demonstrated that 90% of participating researchers could use this system without difficulties. UMIN-INDICE may contribute to promoting clinical trials as an infrastructure of multicenter studies. Key words: Clinical trials, Internet, Data center, Infrastructure (Received May 31, 2011/Accepted Aug. 3, 2011)

**要旨** 前向き研究として行われる臨床試験においては、研究の科学的信頼性を担保するために症例の事前登録が必須である。日本腫瘍 IVR 研究グループ (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group: JIVROSG) は、画像ガイド下に経皮的治療を行う interventional radiology (IVR) のがん治療におけるエビデンスを確立することを目的に 2002 年に発足した多施設共同臨床試験組織であり、開始当初より大学病院医療情報ネットワーク (University hospital Medical Information Net

\*1 岩手医科大学・放射線科

\*2 国立がん研究センター中央病院・放射線診断科

\*3 東京大学 UMIN センター

\*4 愛知県がんセンター・中央病院放射線診断・IVR 部

\*5 鳴海病院・放射線科

\*6 静岡県立がんセンター・放射線科

\*7 石川県立中央病院・放射線科

\*8 大阪市立大学・放射線科

\*9 奈良県立医科大学・放射線科

\*10 関西医科大学・放射線科

\*11 大阪大学・放射線科

\*12 国立がん研究センター中央病院・肝胆臓内科

\*13 岡山大学・放射線科

\*14 金沢大学・放射線科

\*15 群馬大学・放射線科

work: UMIN) が提供する共同利用型のインターネット・データセンター (Internet Data and Information Center for Medical Research: INDICE) を用いて症例登録を行ってきた。本研究では、UMIN-INDICE の安全性と有用性を JIVROSG における運用実績に基づき検証した。2002~2010 年の間に行われた 27 本の臨床試験において、85 施設から 736 症例が登録され、研究遂行に支障を来す運用トラブルやセキュリティに関連するトラブルはみられなかった。また、研究者を対象に行ったアンケート調査では、90% という高い頻度で「UMIN-INDICE を用いた症例登録は容易ないしは比較的容易」との回答であった。UMIN-INDICE は多施設共同臨床試験における症例登録システムとして安全性が高く、かつ研究者にとって有用であり、臨床研究のインフラストラクチャーとしてエビデンス生成に寄与すると考えられた。

## はじめに

臨床試験におけるインフラストラクチャーは、多施設共同臨床研究を遂行する上で最も重要な要件の一つである。しかし、研究者主導の場合、データセンターなどのインフラストラクチャー構築は容易ではなく、臨床研究推進の障壁の一つとなっている。

日本腫瘍 IVR 研究グループ (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group: JIVROSG) は、画像ガイド下に経皮的治療を行う interventional radiology (IVR) のがん治療におけるエビデンスを確立することを目的として、2002 年に発足した<sup>1)</sup>。JIVROSG では活動開始当初より、研究遂行のためには昼夜を問わず症例登録が可能なシステムを用いることが必要と考え、大学病院医療情報ネットワーク (University Hospital Medical Information Network: UMIN) が提供するインターネット・データセンター INDICE (Internet Data and Information Center for Medical Research) を利用してきた。

インターネットを利用した症例登録システムやデータセンターの有用性、利便性は過去にも報告されているが、一つのプロジェクトのために独自に構築したものが多い<sup>2-4)</sup>。一方、UMIN-INDICE は共同利用型のデータセンターであり、多数の研究に実績をもつ信頼性の高いシステムを安価に利用することが可能である<sup>5)</sup>。本研究の目的は、複数の研究を随時施行する多施設共同研究組織において、共同利用型のインターネット・データセンターを利用することの安全性ならびに有用性を評価することである。

## 1. 対象・方法

### 1. JIVROSG の概要

JIVROSG は公的競争的研究費を経済的基盤として、研究者主導による臨床試験を行っている多施設共同研究組織である。2011 年 1 月の時点で 85 施設が参加し、これまでに 27 試験を実施し、海外施設との共同試験も行った。主要構成メンバーは IVR を専門とする放射線科医であるが、これに若干名の内科、外科、整形外科、産婦人科医なども含まれている。

## 2. UMIN-INDICE の概要

UMIN-INDICE は研究者主導の臨床試験におけるインフラストラクチャーを提供している。症例登録と割り付け、データ収集、ホームページ・サービス、メーリングシステムからなり、2000 年に運用が開始された。症例登録システムは、UMIN の基本システムを基に研究プロトコルごとにカスタマイズする形で開発されるため、研究グループがサーバなどのハードやソフトウェアを購入する必要はない。システムはパスワードで保護されたウェブサイト上に構築され、サーバの保守作業の時以外は 24 時間 365 日、登録が可能である。ID は UMIN の他のコンテンツと共通のものが使用され、パスワードは共通のものに加えて研究グループ固有のものが発行される<sup>6)</sup>。ソフトウェアの開発にはおおよそ 2~6 か月を要し、費用は当該研究依頼者が UMIN に支払う形となっている。

UMIN-INDICE のサーバの管理・保守は専門の技術者により無休で運営されており、物理的侵入対策としてセンター入室者の指紋による個人認証、カメラによる入室監視を施行している。また、ネットワーク侵入対策として、ファイアウォールの二重設置、侵入検知システム、通信の暗号化を行い、さらにデータは毎日バックアップされ遠隔保存も行われている。

## 3. JIVROSG での臨床試験運用の実際

研究に参加する担当医は、インターネットを介して JIVROSG の研究者のみがアクセスできる研究者限定ページ<sup>6)</sup>にログインし、該当する試験の症例登録ページを選択する (図 1)。必要項目を記入すると症例選択規準がシステムにより確認され、登録番号およびランダム化比較試験の割り付けが決定される (図 2, 3)。割り付け・登録が完了すると研究グループ担当者へ登録番号と施設のみを記載した E-mail が送付される。インターネットを介して行うのは症例登録のみであり、これ以降のデータ収集は case report form (CRF) を JIVROSG のデータセンターに FAX で送信して行う。症例登録に関する質問やトラブルの相談がある場合には、JIVROSG の UMIN 担当医師に連絡し、必要に応じて UMIN にも連絡をとり対処する。



JIVROSG について

- 臨床試験紹介
- 研究組織
- 参加希望の方へ
  - 基本ルール
  - 手続き
- ログインのヘルプ
- 症例登録の手順
- 研究者限定 オンライン登録センター
  - お知らせ一覧
  - 学会議の討議内容
  - 症例登録の手順

研究者限定オンライン登録センター

Online Registration Center 研究者限定オンライン登録センター

○ JIVROSG研究者へのお知らせ

2010/11/15 JIVROSG-0703 (骨セメント) の症例登録が2010年11月8日に終了しました。  
 2010/11/15 平成22年度第2回班会議が2010年11月7日(日)に開催されました。  
 2010/8/23 平成22年度第1回班会議が2010年6月27日(日)に開催されました。  
 2010/8/18 RECIST ver 1.1日本語訳JCOG版(渡辺崇一先生ほか訳)がJCOGホームページにアップされました。  
 2010/8/18 JIVROSG-0208 (骨RFA) の症例登録が2010年8月6日に終了しました。  
 2010/8/18 JIVROSG-0704 (頰骨骨腫に対するRFA)の症例登録が2010年2月27日に終了しました。

● 過去のお知らせ

○ オンライン症例登録センター

症例登録中の臨床試験

JIVROSG-0204(RFA-1/II) 症例登録中

図 1 JIVROSG の研究者限定ページ (http://jivrosg.umin.jp/)

◇ 適格条件チェックリスト

1	総胆管を主座とする根治術不能悪性胆道閉塞を有す症例	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
2	チューブによる内外瘻化が完了している症例	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
3	P.S. (ECOG) : 0, 1, 2	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
4	血清ビリルビン値 5.0 mg/dl 以下	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
5	主要臓器 (骨髄、心、肝、肺、腎など) 機能が保持されている症例 1) 白血球数 $\geq 3,000$ 2) 血小板数 $\geq 50,000$ 3) プロトロンビン時間 $\geq 50\%$ 4) 血清 Cr $\leq 2.0$ mg/dl 5) Normal EKG (ただし、臨床的に問題とならない不整脈、虚血性変化は適格)	1) <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No 2) <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No 3) <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No 4) <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No 5) <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
6	4 週間以上の生存が見込める	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
7	患者本人から文書による同意が得られている	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No

◇ 除外条件チェックリスト

1	胆管空腸吻合術後再発、肝細胞癌、十二指腸癌、癌性腹膜炎、粘液産性腫瘍症例ではない	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
2	ファーター乳頭部より肛門側の腸管に通過障害がない	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No

図 2 UMIN-INDICE の症例登録画面

4. 運用実績の検討

UMIN-INDICE を用いた JIVROSG 臨床試験における登録の症例数と、登録に伴うトラブルの有無および種類について検討した。

5. システムの安全性と安定性の検討

症例登録システムのトラブルや個人情報漏洩の有無について検討した。

6. ユーザの利便性の検討

研究者に対して、システムの利便性および満足度についてのアンケート調査を行った。対象は、JIVROSG 開始当初より参加し、症例登録経験をもつ研究者 41 名で

ある。質問票を郵送し、回答を FAX にて回収した。質問票は、回答者の特徴、JIVROSG における症例登録の経験、利便性 (5 段階評価)、他の研究への参加経験がある場合はそれとの比較 (5 段階評価) で構成した。

II. 結果

1. 運用実績

2003 年 2 月～2010 年 7 月までに 27 の臨床研究が JIVROSG にて施行され、このうち 18 試験で UMIN-INDICE を用いた症例登録が行われた。UMIN-INDICE を用いなかったのは、後ろ向き研究と別の症例登録シス

## 登録完了

## ベア・ステント (A群)

へ割り付けられました

割り付け結果	
症例登録番号	BS-047
割付番号	A-025
割付群	ベア・ステント (対照群)
カルテ番号	000-0000
生年月日	昭和30年03月03日
登録時点の年齢	55
登録日時	2010/08/15 17:07:52

図 3 UMIN-INDICE の登録・割り付け終了画面 (テスト登録用)

表 2 UMIN-INDICE における登録の難易度 (n=30)

	人数 (%)
登録回数	
1	3 (10)
2~10	21 (70)
11~20	3 (10)
20<	3 (10)
症例登録システムへのログオン	
容易	11 (36)
比較的容易	15 (50)
どちらでもない	2 (7)
比較的困難	2 (7)
困難	0 (0)
症例登録	
容易	13 (43)
比較的容易	14 (47)
どちらでもない	2 (7)
比較的困難	1 (3)
困難	0 (0)

テムが使用された前向き研究である。51 施設 (うち海外 9 施設) から総数 736 症例の登録が行われた。

登録に伴うトラブルとして、研究者のパスワード紛失または未取得による事務局での代理登録が 5 回、第 I 相試験での登録一時停止の際の周知不備が 1 回みられた。これらのトラブルは電話または電子メールで 2 日以内に対処され、治療の遅延や症例登録の中止はみられなかった。

## 2. システムの安全性と安定性

UMIN-INDICE のシステムに起因する登録不能やデータ消失などのトラブルはみられなかった。ランダム化比較試験において、センターでのランダム化に関連するトラブルはみられなかった。また、個人情報漏洩が危惧されるトラブルはみられなかった。

表 1 アンケート回答者の背景 (n=30)

特徴	人数 (%)
性別	
男性	28 (93)
女性	2 (7)
年齢 (歳)	
20~29	0 (0)
30~39	14 (47)
40~49	13 (43)
50~59	3 (10)
パソコン使用年数	
<1	0 (0)
-5	2 (7)
-10	5 (16)
10<	23 (77)
インターネット使用年数	
<1	0 (0)
-5	4 (13)
-10	14 (47)
10<	12 (40)

表 3 UMIN-INDICE の利便性についての満足度 (n=30)

満足度	人数 (%)
満足	15 (50)
やや満足	12 (40)
どちらでもない	3 (10)
やや不満足	0 (0)
不満足	0 (0)

## 3. ユーザの利便性に関するアンケート結果

該当する 41 名のうち、30 名 (73%) から回答が得られた。93% が男性であり、30 歳台、40 歳台が 90% を占めた。パソコン使用歴は 10 年以上が 93%、インターネット使用歴は 10 年以上が 87% であった (表 1)。

登録サイトへのログオンについては、「容易」または「比較的容易」の回答が 86%、症例登録については、「容易」または「比較的容易」の回答が 90% であった (表 2)。UMIN-INDICE の利便性については、「満足」ないし「やや満足」が 90% であった (表 3)。他の共同研究に参加経験のある 17 名によると、他の研究での症例登録方法で最も多いのは FAX (82%) であった。17 名中 15 名 (88%) が、「他の方法よりも UMIN-INDICE のほうがよい」と回答した。

## III. 考 察

エビデンスを創るために前向き研究として行われる臨床試験において、症例の事前登録は研究の科学的信頼性を担保するために必須である<sup>5,7)</sup>。複数の試験を行う多施設共同研究グループにおいては、グループ内に設置した

データセンターの業務の一つとして患者登録システムを運営することが多く、かつてはFAXや電話がその手段であった。近年、インターネットの普及に伴い、インターネットを用いた症例登録が増加している<sup>2-4)</sup>。症例登録にインターネットを用いることの利点として、症例適格性のチェックと症例番号の発行が即時完了できること、24時間いつでも症例登録が行えることがあげられる。特に時間帯の制限がないことは、多忙な日常診療と並行して行われる臨床研究において大きな利点である。われわれの検討では、700例を超える症例すべてで症例登録が問題なく完遂されており、UMIN-INDICEの実行可能性ならびに有効性は極めて高いと考えられた。

研究者主導でインターネットを用いた研究基盤を構築するには、自前のサーバを立ち上げてデータセンターを構築する方法と、企業に依頼して構築する方法、公的データセンターを利用する方法がある。自前のシステム構築には、ソフトウェアの開発とシステム維持に手間やコストがかかり、研究資金や人的資源が限定される研究者主導のグループでは実現困難なことが多い。企業に依頼する場合は、研究グループの手間は節減されるが、ソフトウェアの開発に要する時間は大幅に減少するとは限らず、また、一般に開発および維持のコストは高額であり、研究資金が恒常的に確保されないと使用は難しい。国内には国営の公的データセンターは存在しないが、UMIN-INDICEはこれに近い位置付けであり、データセンター用の情報システムおよびその運用管理を種々の研究グループが共同利用する形態をとっている<sup>5)</sup>。この結果、研究グループが自前でサーバを用意する必要はなく、運用コストは大幅に削減される。UMIN-INDICEは2000～2010年に159のプロジェクトで利用され、登録された症例の合計は107万例を超えており<sup>6)</sup>、このような運用管理の集中化が結果として信頼性とセキュリティならびにユーザの利便性の向上につながっている<sup>5)</sup>。われわれの経験においても、UMIN-INDICEの利便性と信頼性が再確認された。一方、UMIN-INDICEは、データセンター機能のすべてを提供しているわけではない。データセンターに必要な人材のうち情報処理専門家、システムエンジニア、プログラマー、オペレーターを擁しているが、研究計画の作成やデータの品質管理にかかわる生物統計学者やデータマネージャーは含まれていない。このため、

生物統計学者およびデータマネージャーは、研究グループごとに依頼する必要がある。

UMIN-INDICEの利便性については、われわれの検討においては高いと考えられた。理由として、同じシステムを用いることにより操作法の習得が1回で済むことと、パスワードが共通で管理が容易であることがあげられる。したがって、複数の臨床試験を行うJIVROSGのような研究グループにおいては、特に有用性が高いと考えられる。ユーザの利便性を考えるに当たっては、インターネット環境が近年急速に整備されたことも重要な要素である。マイナーなトラブルとしてパスワードの紛失があったが、研究グループ内での連絡先および対処法を明確にしておくことで迅速に対応でき、登録不能のトラブルはみられなかった。

本研究の限界として、他の症例登録法との直接比較を行っていない点があげられる。しかし、JIVROSGでは他の多施設共同研究への参加経験がない研究者が多数を占めており、そのような初心者にとっても使用しやすいシステムであることが示された点は意味があると考えられる。

結論として、複数の臨床試験を行う多施設共同研究組織であるJIVROSGにおいて、共同利用型のUMIN-INDICEは症例登録システムとして有用かつ安全性が高く、臨床研究のインフラストラクチャーとしてエビデンス生成に寄与すると考えられた。

## 文 献

- 1) 荒井保明: がん治療における多施設共同研究—JIVROSG (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)—. *IVR 会誌* 20(1):4-7, 2005.
- 2) Lallas CD, Preminger GM, Pearle MS, *et al*: Internet based multi-institutional clinical research: a convenient and secure option. *J Urol* 171(15):1880-1885, 2004.
- 3) Winger M, Kincaid H, Lin P, *et al*: A web-based system for managing and co-ordinating multiple multisite studies. *Clinical Trials* 2(1):42-49, 2005.
- 4) Marshall WW and Haley RW: Use of a secure internet web site for collaborative medical research. *JAMA* 284(14):1843-1849, 2000.
- 5) 木内貴弘: 医療・医学サポートの最前線 (2) インターネットによる臨床・疫学研究の運用. *日産婦会誌* 56(2):246, 2004.
- 6) JIVROSG web site: <http://jivrosg.umin.jp/>
- 7) 福田治彦: 肺癌 診断・治療の最前線 治療の総論 研究者主導臨床試験のインフラストラクチャー. *癌の臨床* 49(10):1199-1210, 2003.
- 8) UMIN-INDICE web site: <http://indice.umin.ac.jp/>

今日の診療のために

# ガイドライン 外来診療

# 2013

GUIDELINES FOR PRACTICAL MEDICINE 2013

編集主幹 泉 孝英

# 目次

編集主幹・執筆者・編集協力者 一覧

..... 10

## I. 外来のガイドライン診療—診断、管理・治療—

### 呼吸器疾患

- ① かぜ症候群 Common Cold and Related Conditions..... 18
- ② インフルエンザ Influenza..... 27
- ③ 肺炎（市中肺炎） Pneumonia (Community-acquired Pneumonia)..... 36
- ④ 肺結核 Pulmonary Tuberculosis..... 45
- ⑤ 非結核性抗酸菌症 Nontuberculous Mycobacterial Disease..... 52
- ⑥ 喘息 Asthma..... 56
- ⑦ COPD（慢性閉塞性肺疾患） Chronic Obstructive Pulmonary Disease..... 68

### 循環器疾患

- ⑧ 虚血性心疾患（狭心症・心筋梗塞）  
Ischemic Heart Disease (Angina Pectoris / Myocardial Infarction)..... 74
- ⑨ 不整脈 Arrhythmia..... 91
- ⑩ 高血圧 Hypertension..... 100

### 消化器疾患

- ⑪ 口内炎 Stomatitis..... 111
- ⑫ 胃食道逆流症 Gastroesophageal Reflux Disease..... 118
- ⑬ 急性胃炎・慢性胃炎 Acute Gastritis / Chronic Gastritis..... 125
- ⑭ 胃潰瘍・十二指腸潰瘍 Peptic Ulcer Disease..... 131
- ⑮ 過敏性腸症候群 Irritable Bowel Syndrome..... 139
- ⑯ 感染性下痢症 Infectious Diarrhea..... 148
- ⑰ 肝炎・肝硬変 Hepatitis / Liver Cirrhosis..... 155

### 血液疾患

- ⑱ 貧血 Anemia..... 176

### 内分泌・代謝性疾患

- ⑲ 糖尿病 Diabetes Mellitus..... 186
- ⑳ 脂質異常症 Dyslipidemia..... 200
- ㉑ 肥満症 Obesity..... 213
- ㉒ 高尿酸血症・痛風 Hyperuricemia / Gout..... 220
- ㉓ 甲状腺機能異常症 Thyroid Dysfunction..... 227
- ㉔ 骨粗鬆症 Osteoporosis..... 241

### 婦人科疾患

- ㉕ 更年期障害 Menopausal Symptom..... 248

### 運動器疾患

- ㉖ 凍結肩（肩関節周囲炎） Frozen Shoulder (Scapulohumeral Periarthritis)..... 254
- ㉗ 腰痛症 Low Back Pain..... 260
- ㉘ 変形性膝関節症 Osteoarthritis of the Knee..... 267
- ㉙ スポーツ外傷 Sports Injury..... 275

### 皮膚疾患

- ㉚ 湿疹（アトピー性皮膚炎・接触皮膚炎）  
Eczema (Atopic Dermatitis / Contact Dermatitis)..... 280
- ㉛ 蕁麻疹 Urticaria..... 292
- ㉜ 皮膚掻痒症 Cutaneous Pruritus..... 299
- ㉝ 皮膚真菌症 Dermatomycosis..... 304
- ㉞ 帯状疱疹 Herpes Zoster (Shingles)..... 311
- ㉟ 乾癬 Psoriasis..... 317
- ㊱ 尋常性痤疮（にきび） Acne Vulgaris..... 324
- ㊲ 薬疹 Drug Eruption..... 329
- ㊳ 褥瘡 Pressure Ulcers..... 335

### 泌尿器疾患

- ㊴ 尿路結石症 Urinary Calculus..... 346
- ㊵ 膀胱炎 Cystitis..... 354
- ㊶ 前立腺肥大症 Benign Prostatic Hyperplasia..... 361
- ㊷ 尿失禁 Urinary Incontinence..... 366

### アレルギー疾患

- ㊸ 花粉症 Pollinosis..... 374

### 精神・心身医学疾患

- ㊹ 不眠症 Sleep Disorder..... 387
- ㊺ うつ病 Depression..... 394
- ㊻ 社交不安障害 Social Anxiety Disorder..... 403
- ㊼ 認知症 Dementia..... 408

## II. 専門医の管理・治療が必要な疾患のガイドライン

### 呼吸器疾患

- ① 特発性間質性肺炎 Idiopathic Interstitial Pneumonias..... 418
- ② 膠原病性間質性肺炎  
Interstitial Pneumonias Associated with Collagen Vascular Diseases..... 425



# 目次

③ 肺胞蛋白症 Pulmonary Alveolar Proteinosis .....	430
④ 肺高血圧症 Pulmonary Hypertension .....	433
⑤ 睡眠時無呼吸症候群 Sleep Apnea Syndrome .....	436
⑥ 呼吸不全・在宅酸素療法 Respiratory Failure / Home Oxygen Therapy .....	440
循環器疾患	
⑦ 心筋症 Cardiomyopathy .....	445
⑧ 心不全 Heart Failure .....	448
⑨ 肺塞栓症 Pulmonary Embolism .....	455
⑩ 大動脈瘤 Aortic Aneurysm .....	459
消化器疾患	
⑪ 炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎・クローン病) Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis / Crohn's Disease) .....	462
⑫ 肛門疾患 Anal Disease .....	465
腎疾患	
⑬ 慢性腎臓病 Chronic Kidney Disease .....	469
血液 / リンパ系疾患	
⑭ 白血病 Leukemia .....	475
⑮ リンパ腫 Lymphoma .....	477
⑯ 骨髄異形成症候群 Myelodysplastic Syndrome .....	480
全身性疾患 / 膠原病	
⑰ サルコイドーシス Sarcoidosis .....	483
⑱ リンパ脈管筋腫症 Lymphangiomyomatosis .....	488
⑲ 全身性エリテマトーデス Systemic Lupus Erythematosus .....	492
⑳ 関節リウマチ Rheumatoid Arthritis .....	497
㉑ 多発性筋炎・皮膚筋炎 Polymyositis / Dermatomyositis .....	506
㉒ 強皮症 Systemic Sclerosis (Scleroderma) .....	509
㉓ シェーグレン症候群 Sjögren's Syndrome .....	512
神経疾患	
㉔ 脳卒中 Stroke .....	515
㉕ 顔面神経麻痺 Facial Paralysis .....	521
㉖ てんかん Epilepsy .....	524
㉗ パーキンソン病 Parkinson's Disease .....	527
感覚器疾患	
㉘ 白内障 Cataract .....	530
㉙ 緑内障 Glaucoma .....	534
㉚ めまい Vertigo .....	537

⑳ 難聴 Hearing Loss .....	542
精神疾患	
㉓ 統合失調症 Schizophrenia .....	546

## III. 癌診療の現状

① 肺癌 Lung Cancer .....	554
② 食道癌 Esophageal Cancer .....	557
③ 胃癌 Stomach Cancer .....	560
④ 大腸癌 Colorectal Cancer .....	563
⑤ 肝癌 Liver Cancer .....	568
⑥ 膵癌 Pancreatic Cancer .....	572
⑦ 喉頭癌 Laryngeal Cancer .....	575
⑧ 前立腺癌 Prostate Cancer .....	578
⑨ 膀胱癌 Bladder Cancer .....	581
⑩ 乳癌 Breast Cancer .....	584
⑪ 子宮がん Uterine Cancer .....	587

## IV. 医学・医療をめぐる話題

① 青壮年急死症候群/Brugada症候群 .....	592
② IgG4 関連疾患 .....	597
③ アルコール関連障害の現状 .....	601
④ 在宅医療の現状 .....	606
⑤ 高齢者医療・介護費の現状と課題 .....	610

## 付録

エビデンスレベル・推奨グレード .....	614
診療ガイドライン一覧 .....	615
学会・研究会等 URL 一覧 .....	626
欧文略語 .....	629

## 索引

薬品名索引 .....	638
和文索引 .....	645
欧文索引 .....	655

### III. 癌診療の現状

1 肺癌	島根大学医学部附属病院 呼吸器・化学療法内科 教授	磯部 威
	島根大学医学部附属病院 呼吸器・化学療法内科	沖本 民生
	島根大学医学部附属病院 呼吸器・化学療法内科	大江 美紀
2 食道癌	福島県立医科大学附属病院 消化管外科 講師	木暮 道彦
3 胃癌	国立がん研究センター中央病院 内視鏡科 病棟医長	小田 一郎
4 大腸癌	金沢医科大学病院 一般・消化器外科 教授	小坂 健夫
5 肝癌	久留米大学医学部 内科学講座 消化器内科部門 教授	佐田 通夫
	久留米大学医学部 内科学講座 消化器内科部門 准教授	黒松 亮子
6 膵癌	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 科長	奥坂 拓志
	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 医長	上野 秀樹
7 喉頭癌	東京慈恵会医科大学附属病院 耳鼻咽喉科 教授	加藤 孝邦
8 前立腺癌	東京厚生年金病院 泌尿器科 主任部長	赤倉 功一郎
9 膀胱癌	札幌医科大学附属病院 泌尿器科 教授	塚本 泰司
	札幌医科大学附属病院 泌尿器科	西山 直隆
10 乳癌	国立がん研究センター中央病院 乳腺外科 科長	木下 貴之
11 子宮がん	東海大学医学部付属病院 産婦人科 教授	三上 幹男



### IV. 医学・医療をめぐる話題

1 若壮年急死候群/Brugada症候群	日本医科大学付属病院 集中治療室 教授	田中 啓治
	日本医科大学付属病院 集中治療室	村田 広茂
2 IgG4関連疾患	関西医科大学 内科学第三講座 主任教授	岡崎 和一
3 アルコール関連障害の現状...	石橋病院 院長(精神科)	白坂 知信
4 在宅医療の現状	京都市・たはた診療所 院長	田畑 隆文
5 高齢者医療・介護の現状と課題	京都大学名誉教授/京都市・中央診療所	泉 孝英



#### 編集協力



京都市・西村医院 院長  
西村 利期



京都市・中央診療所 神経内科  
荻野 俊平

# I. 外来のガイドライン診療

## —診断・管理・治療—

#### 呼吸器疾患

- 1 かぜ症候群
- 2 インフルエンザ
- 3 肺炎(市中肺炎)
- 4 肺結核
- 5 非結核性抗酸菌症
- 6 喘息
- 7 COPD  
(慢性閉塞性肺疾患)

#### 循環器疾患

- 8 虚血性心疾患  
(狭心症・心筋梗塞)
- 9 不整脈
- 10 高血圧

#### 消化器疾患

- 11 口内炎
- 12 胃食道逆流症
- 13 急性胃炎・慢性胃炎
- 14 胃潰瘍・十二指腸潰瘍
- 15 過敏性腸症候群
- 16 感染性下痢症

#### 17 肝炎・肝硬変

- 血液疾患
- 18 貧血
  - 19 糖尿病
  - 20 脂質異常症
  - 21 肥満症
  - 22 高尿酸血症・痛風
  - 23 甲状腺機能異常症
  - 24 骨粗鬆症

#### 婦人科疾患

- 25 更年期障害
- 26 凍結肩(肩関節周囲炎)
- 27 腰痛症
- 28 変形性膝関節症
- 29 スポーツ外傷
- 30 湿疹(アトピー性皮膚炎・接触皮膚炎)
- 31 蕁麻疹

#### 運動器疾患

- 32 皮膚痒痒症
- 33 皮膚真菌症
- 34 带状疱疹
- 35 乾癬
- 36 尋常性痤瘡(にきび)
- 37 薬疹
- 38 褥瘡
- 39 尿路結石症
- 40 膀胱炎
- 41 前立腺肥大症
- 42 尿失禁
- 43 花粉症
- 44 不眠症
- 45 うつ病
- 46 社交不安障害
- 47 認知症

#### 泌尿器疾患

- 39 尿路結石症
- 40 膀胱炎
- 41 前立腺肥大症
- 42 尿失禁
- 43 花粉症
- 44 不眠症
- 45 うつ病
- 46 社交不安障害
- 47 認知症

#### アレルギー疾患

- 43 花粉症
- 44 不眠症
- 45 うつ病
- 46 社交不安障害
- 47 認知症

## 膵臓がん―標準治療と先進医療

### 標準治療

# 選択肢が増え二次治療も可能になった化学療法 ―ゲムシタビンを上回る治療法も登場している

奥坂拓志

国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科科長



膵管造影などの精密検査が行われることもある。

膵臓がんかもしれない――。医師がそのように考えるのは、主に次のような場合です。

- ①膵臓がんを疑わせる何らかの症状がある。
- ②血液検査で腫瘍マーカーなどに異常があった。
- ③超音波検査で疑わしい影が見

つかった。

このような患者さんに対し、膵臓がんかどうかを調べるためにまず行うのは、CT（コンピュータ断層撮影）やMRI（磁気共鳴画像）などの画像検査です。膵管や胆管を鮮明に映し出すMRCP（MR胆管膵管造影）をMRIに追加して行うこともあります。これらの検査で、膵臓がんと診断がつくこともあります。が、はっ

きりしなければさらに精密な検査が行われます。精密検査には、超音波内視鏡、ERCP（内視鏡的逆行性胆管膵管造影）、PET（陽電子放射断層撮影）などの方法があります。

超音波内視鏡は、内視鏡を消化管に入れ、その先端から超音波を発信して画像を得る検査です。ERCPは、やはり内視鏡を入れ、十二指腸から膵管と胆管に造影剤

を送り込み、エックス線撮影を行います。

ここまでの検査で診断がつかなければ、細胞や組織を採取して顕微鏡で調べる病理検査が行われます。細胞や組織を調べれば、膵臓がんかどうかはつきりします。

特に手術を受けない患者さんは、がんであることを、病理検査ではつきりさせてから化学療法を始めることが大切です。

化学療法の対象は手術で  
きかないステージIV

細胞や組織を採取するには、超音波やCTで観察しながら体外から針を刺す方法や、内視鏡を入れて胃や十二指腸から針を刺す方法などがあります。

膵臓がんと診断がいたら、治療アルゴリズム(図1)に従ってステージI、II、IIIなら、手術

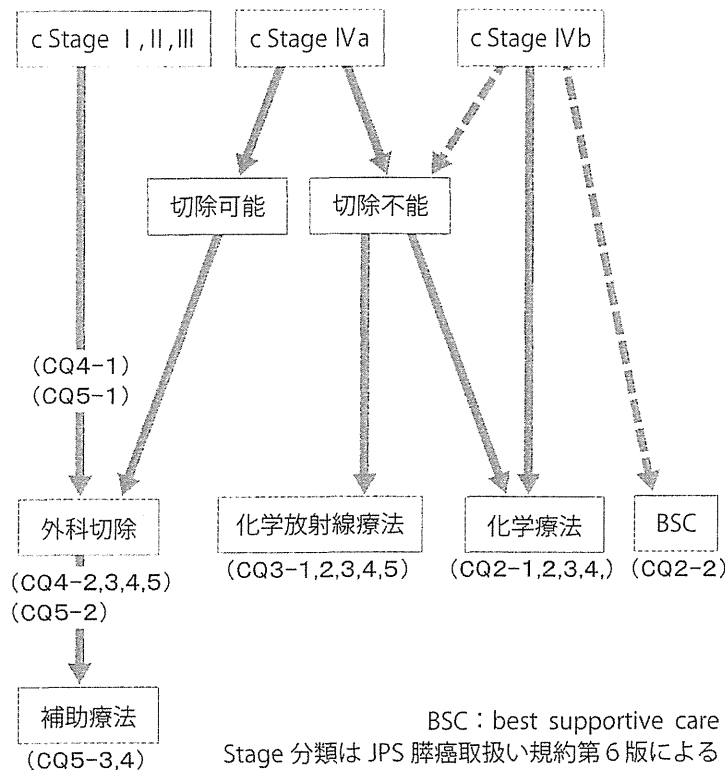


図1 『診療ガイドライン』に示された「治療のアルゴリズム」(出所:日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会編集『膵癌診療ガイドライン』、金原出版より)

が選択できます。ステージIIIとは、次のような状態を言います。

「がんが膵臓の外に少し出ているが、リンパ節転移は近くの第1群リンパ節までの場合。または、がんが膵臓内に止まっているが、リンパ節転移は少し離れた第2群リンパ節まで広がっている場合」

つまり、このような状態までなら、手術が行われるわけです。

ステージIVは、がんが膵臓の周囲の臓器や器官を巻き込んでいるが、離れた臓器には転移していない

IVaと、離れた臓器にまで転移しているIVbに分けられます。

ステージIVaでも、切除可能ならば手術を選択できます。ところが、がんが大事な血管にくっついていると、手術ができません。その場合には、化学放射線療法と化学療法という2つの選択肢があります。かつては化学放射線療法が主流でしたが、最近は化学療法を選択するケースが増えてきました。

化学療法の治療成績が向上したことが、その理由です。

ステージIVbは、基本的に化学療法となります。

ゲムシタピン以後3つの  
治療法が登場

膵臓がんの化学療法は、ゲムシタピンの登場によって大きく変わりました。その治療成績が報告されたのは1997年。それ以前に使われていた5-FUとの比較試験で、生存期間を延長することが明らかになったのです。生存期間中央値は、5-FU群の4.4カ月に対し、ゲムシタピン群は5.6カ月でした。

日本では、2001年に認可され、治療に用いられるようになり

ました。それ以来、10年余りにわたって、ジェムザール単独療法は、膵臓がんの化学療法における標準治療と位置付けられています。

ゲムシタピンの登場以降、次のような3つの戦略で、研究が進められてきました。

◆戦略1……ゲムシタピンと新しい薬を1対1で比較し、ゲムシタピンを上回ることを証明する。

◆戦略2……ゲムシタピンと新しい薬を併用し、それがゲムシタピン単独を上回ることを証明する。

◆戦略3……ゲムシタピンと新しい薬を1対1で比較し、ゲムシタピンとほぼ同等であることを証明する。

こうした研究が行われてきましたが、なかなか新しい治療法は登場しませんでした。数多くの臨床試験が行われたにも関わらず、標準治療のゲムシタピン単独療法に勝てなかったのです。

ところが、数年前から、ようやくゲムシタピンを超える成績が報告されるようになってきました。戦略1〜3で、それぞれよい結果が出ているのです。