

## がん診療ガイドラインの運用等の実態把握及び標準的治療の実施に 影響を与える因子の分析

研究代表者 藤原 俊義

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学・教授

### 【研究要旨】

がん対策推進基本計画中間報告書（平成27年6月厚生労働省がん対策推進協議会）では、がん診療連携拠点病院における標準的治療の実施率にはいまだ大きな施設間格差があり、大腸がん術後補助化学療法49.6%、乳房切除後高リスク症例放射線治療33.1%、高度催吐性リスク化学療法制吐剤処方60.5%等、極めて低い実施率にとどまる標準的治療法が存在するとされている。しかしながら、治療選択は、受療者の意思によって決定され、これに年齢や全身状態、生活環境等、受療者の医学的社会的要因等も深く関与してくると推測される。

本研究では、乳がん、大腸がん、制吐剤の適正使用に焦点を絞り、がん診療ガイドラインに示された標準的治療の実施率等、その運用の実態を調査するとともに、その実施に影響を与える因子を明らかにし、がん診療ガイドラインに示された標準的治療が、高齢者や併存疾患等の個体差、地域・生活環境特性等にも適応しうるものか、その有用性と安全性を検証し、その普及と今後の課題について明らかにする。まず、乳がん、大腸がん、制吐剤の使用の3領域に絞り、診療ガイドラインの作成母体である日本乳癌学会、日本癌治療学会、大腸癌研究会との緊密な連携のもとに解析を進め、単年で標準的治療の実施状況の動向とこれに影響を及ぼす要因を明らかにして研究を総括することを目指した。

その結果、以下のことが明らかとなった。1) がん診療ガイドラインに示された標準的治療の実施率は、がん対策推進基本計画中間報告書（DPCデータより算出）より高い傾向があった。その理由として、放射線・化学療法は他院で実施されている可能性がある。2) ガイドラインの発刊は、実施率の向上に一定の効果を与えてきた。しかし、施設間にばらつきがあるため、非認定施設等へのガイドラインのさらなる周知を進めるとともに、施設の集約化についても検討を要する。ただ、非認定施設の患者背景が不明のため、さらなる検証が必要である。3) 高齢者では標準治療を控える傾向があり、年齢は実施率に影響を及ぼす大きな因子である。4) 個々の患者の状態や環境に合わせて適切な臨床判断に基づき治療を選択・調節することが重要と思われる。

### 研究分担者：

西山正彦（群馬大学大学院医学系研究科病態腫瘍薬理学・教授）  
平田公一

（札幌医科大学消化器・総合、乳腺・内分泌外科学・客員教授）

佐伯俊昭（埼玉医科大学国際医療センター乳腺腫瘍科・教授）

徳田 裕（東海大学医学部外科学系乳腺・内分泌外科学・教授）

向井博文（国立がん研究センター東病院乳腺・腫瘍内科・医長）

鹿間直人（埼玉医科大学国際医療センター放射線腫瘍科・教授）

山内智香子（滋賀県立成人病センター放射線治療科・科長）

渡邊聡明（東京大学大学院医学研究科腫瘍外科学・教授）

馬場秀夫（熊本大学大学院生命科学部消化器外科学・教授）

沖 英次（九州大学医学研究院消化器・総合外科・准教授）

沖田憲司

（札幌医科大学消化器・総合、乳腺・内分泌外科学・助教）

青儀健二郎（四国がんセンター乳腺・内分泌外科・部長）

加賀美芳和（昭和大学医学部/放射線医学講座・教授）

### A. 研究目的

がん対策推進基本計画中間報告書（平成27年6月厚生労働省がん対策推進協議会）では、がん診療連携拠点病院における標準的治療の実施率にはいまだ大きな施設間格差があり、大腸がん術後補助化学療法49.6%、乳房切除後高リスク症例放射線治療33.1%、高度催吐性リスク化学療法制吐剤処方60.5%等、極めて低い実施率にとどまる標準的治療法が存在するとされている。しかしながら、治療選択は、受療者の意思によって決定され、これに年齢や全身状態、生活環境等、受療者の医学的社会的要因等も深く関与してくると推測される。

本研究では、乳がん、大腸がん、制吐剤の適正使用に焦点を絞り、がん診療ガイドラインに示された標準的治療の実施率等、その運用の実態を調査すると

ともに、その実施に影響を与える因子を明らかにし、がん診療ガイドラインに示された標準的治療が、高齢者や併存疾患等の個体差、地域・生活環境特性等にも適応しうるものか、その有用性と安全性を検証し、その普及と今後の課題について明らかにする。

## B. 研究方法

乳がん、大腸がん、制吐剤の使用の3領域に絞り、診療ガイドラインの作成母体である日本乳癌学会、日本癌治療学会、大腸癌研究会との緊密な連携のもとに解析を進め、単年で標準的治療の実施状況の動向とこれに影響を及ぼす要因を明らかにして研究を総括した。

標準的治療の実施状況は、医療保健領域ビッグデータ、大腸癌研究会ならびに日本乳癌学会の診療動向調査、関連学会、日本病院会等が行った quality indicator (QI) 調査結果のデータベース等のうち利活用可能なもの、ならびに公開資料を用いて調査し、標準的治療の実施に影響を及ぼす因子は、アンケート調査を中心に策定した。

### (倫理面への配慮)

本研究は個人情報を含まない資料のみを用いて行っており、特に倫理面への配慮は要しない。

## C. 研究結果

### 1) 乳がん小班：「乳癌診療ガイドライン」の運用と実施に影響を及ぼす因子の分析

【対象症例】NCD乳癌領域データ2013登録症例

【評価項目】①乳房温存術後放射線治療（推奨グレード：A）（対象：31,848例）②非浸潤性乳管癌における乳房温存術後放射線治療（推奨グレード：A）（対象：5,885例）③腋窩リンパ節転移4個以上陽性例における乳房切除術後放射線療法（推奨グレード：A）（対象：3,300例）

【研究成果】

- ・乳房温存術後放射線治療は70%以上で実施されている。
- ・乳房温存療法後の放射線療法施行率に比し、乳房切除術後の施行率は低い。
- ・乳癌の術後放射線治療の実施率に影響を及ぼす因子として、年齢が上げられる。
- ・施設層（拠点病院・認定施設か否か）間で乳房切除術後の施行率に差が認められる（認定施設では64.3%）。非認定施設でのガイドラインのさらなる周知が望まれる。ただ、米国のUS National Cancer Database (NCDB)のデータでは65%であり、認定施設の実施率は遜色ない。

### 2) 大腸がん小班：「大腸癌治療ガイドライン」の運用と実施に影響を及ぼす因子の分析

【対象症例】大腸癌研究会ガイドライン委員会による診療動向調査が行った2001年1月～2010年12月

に手術を施行された組織学的ステージⅡ・Ⅲ大腸癌症例、96施設 46,304 例

【評価項目】①D3郭清の実施率 ②術後補助化学療法の実施率

【研究成果】

- ・大腸癌の標準治療（D3リンパ節郭清、術後補助化学療法）の実施率は年々上昇し、2010年には70%以上に達している。
- ・施設による実施率の差はみられるが、2005年のガイドライン発刊後に実施率の低かった施設の底上げが認められた。
- ・Stage III大腸癌の術後補助化学療法の実施率に影響を及ぼす因子として年齢が挙げられる。
- ・「がん登録部会QI研究（代表：東 尚弘先生）では、Stage III大腸癌に対する術後補助化学療法の未実施理由として、「全身状態の低下」や「高齢」が挙げられている。適切な臨床判断に基づく未実施は許容されると考えられる。

### 3) 制吐薬小班：「制吐薬適正使用ガイドライン」の運用と実施に影響を及ぼす因子の分析

【対象施設】日本癌治療学会がん診療ガイドライン統括・連絡委員会、分科会、制吐薬適正使用ガイドライン改定委員会の委員が所属する施設（44施設、572診療科）へのアンケート調査

【対象領域】食道癌、胃癌、肝細胞癌、膵癌、胆道癌、大腸癌、脳腫瘍、頭頸部腫瘍、肺癌、乳癌、泌尿器科、婦人科癌、造血器腫瘍、計13領域

【研究成果】

- ・施設別回答率 75%、診療科別回答率 63.1%
- ・ガイドラインの推奨内容の認知度は、「内容を含め全て知っている」と「内容を一部知っている」を合わせると96%であり、十分に認知されていた。
- ・高度催吐性リスク化学療法施行時の予防的制吐薬投与における、ガイドラインの推奨（NK1受容体拮抗薬、5HT3受容体拮抗薬、ステロイドの3剤併用療法）の遵守率は76%であった。
- ・遵守率には診療科別に大きな偏りがあった（造血器腫瘍領域）。
- ・非遵守の理由の多くは「登録レジメンが3剤併用になっていない」であったが、その中の多くのレジメンにはステロイドが含有されているためであり、非遵守の理由としては許容できるものであると考えられた。
- ・ステロイド含有レジメンでは、3剤併用が必要かどうかはまだ明らかではない

## D. 考察

本研究結果は、平成28年10月26日に開催された第61回がん対策推進協議会にて報告された。本研究結果を提示することで、より実効的な第3期のがん対策推進計画の立案に、直接的に貢献しうるも

のと考えられる。今後も、このようながん診療ガイドラインに示された標準的治療が、高齢者や併存疾患等の個体差、地域・生活環境特性等にも適応しうるものか、その有用性と安全性の検証を継続し、その普及との課題について明らかにしていく必要があるものと思われる。さらに、本研究を継続することにより、標準的治療法が広範に展開された場合の具体的なアウトカム（5年生存率やQOLの改善への影響）を明らかにすることが可能となり、有効性・安全性、適応の限界等が明らかとなると推測される。それによって、よりきめ細やかな新規ガイドラインの作成に結びつくと期待される。

## E. 結論

- 1) がん診療ガイドラインに示された標準的治療の実施率は、がん対策推進基本計画中間報告書（DPCデータより算出）より高い傾向があった。その理由として、放射線・化学療法は他院で実施されている可能性がある。
- 2) ガイドラインの発刊は、実施率の向上に一定の効果を与えてきた。しかし、施設間にばらつきがあるため、非認定施設等へのガイドラインのさらなる周知を進めるとともに、施設の集約化についても検討を要する。ただ、非認定施設の患者背景が不明のため、さらなる検証が必要である。
- 3) 高齢者では標準治療を控える傾向があり、年齢は実施率に影響を及ぼす大きな因子である。
- 4) 個々の患者の状態や環境に合わせて適切な臨床判断に基づき治療を選択・調節することが重要と思われる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Takehara, K., Tazawa, H., Okada, N., Hashimoto, Y., Kikuchi, S., Kuroda, S., Kishimoto, H., Shirakawa, Y., Narui, N., Mizoguchi, H., Urata, Y., Kagawa, S., Fujiwara, T. Targeted photodynamic virotherapy armed with a genetically encoded photosensitizer. *Mol. Cancer Ther.*, 15: 199-208, 2016.
2. Ishida, M., Kagawa, S., Shimoyama, K., Takehara, K., Noma, K., Tanabe, S., Shirakawa, Y., Tazawa, H., Kobayashi, H., Fujiwara, T. Trastuzumab-based photoimmunotherapy integrated with viral HER2 transduction inhibits peritoneally disseminated HER2-negative cancer. *Mol. Cancer Ther.*, 15: 402-411, 2016.
3. Isozaki, H., Matsumoto, S., Murakami, S.,

- Takama, T., Sho, T., Ishihara, K., Sakai, K., Takeda, M., Nakada, K., Fujiwara, T. Diminished gastric resection preserves better quality of life in patients with early gastric cancer. *Acta Med. Okayama*, 70: 119-130, 2016.
4. Yoshida, K., Nagasaka, T., Umeda, Y., Tanaka, T., Kimura, K., Taniguchi, F., Fuji, T., Shigeyasu, K., Mori, Y., Yanai, H., Yagi, T., Goel, A., Fujiwara, T. Expansion of epigenetic alterations in EFEMP1 promoter predicts malignant formation in pancreatobiliary intraductal papillary mucinous neoplasms. *J Cancer Res Clin Oncol*, 142: 1557-1569, 2016.
5. Takagi, K., Yagi, T., Yoshida, R., Shinoura, S., Umeda, Y., Nobuoka, D., Kuise, T., Watanabe, N., Sui, K., Fujii, T., Fujiwara, T. Surgical outcome of patients undergoing pancreaticoduodenectomy: analysis of a 17-year experience at a single center. *Acta Med Okayama*, 70: 197-203, 2016.
6. Osaki, S., Tazawa, H., Hasei, J., Yamakawa, Y., Omori, T., Sugi, K., Komatsubara, T., Fujiwara, T., Sasaki, T., Kunisada, T., Yoshida, A., Urata, Y., Kagawa, S., Ozaki, T., Fujiwara, T. Ablation of MCL1 expression by virally induced microRNA-29 reverses chemoresistance in human osteosarcomas. *Sci Rep*, 6: 28953, 2016.
7. Kuroda, S., Nishizaki, M., Kikuchi, S., Noma, K., Tanabe, S., Kagawa, S., Shirakawa, Y., Fujiwara, T. Double flap technique as an anti-reflux procedure in esophagogastrostomy after proximal gastrectomy. *J Am Coll Surg*, 223: e7-e13, 2016.
8. Kumano, K., Nishinakamura, H., Mera, T., Itoh, T., Takahashi, H., Fujiwara, T., Kodama, S. Pretreatment of donor islets with papain improves allograft survival without systemic immunosuppression in mice. *Islets*, 8: 145-155, 2016.
9. Takagi, K., Yagi, T., Yoshida, R., Shinoura, S., Umeda, Y., Nobuoka, D., Kuise, T., Watanabe, N., Fujiwara, T. Sarcopenia and american society of anesthesiologists physical status in the assessment of outcomes of hepatocellular carcinoma patients undergoing hepatectomy. *Acta Med. Okayama*, 70: 363-370, 2016.
10. Kuroda, S., Kikuchi, S., Nishizaki, M., Kagawa, S., Hinotsu, S., Fujiwara, T. A phase II clinical trial of the efficacy and safety of short-term (3 days) enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after gastric cancer surgery. *Acta Med.*

- Okayama, 70: 401-404, 2016.
11. Kuroda S, Kikuchi S, Hori N, Sakamoto S, Kagawa T, Watanabe M, Kubota T, Kuwada K, Ishida M, Kishimoto H, Uno F, Nishizaki M, Kagawa S, Fujiwara T. Training system for laparoscopy-assisted distal Gastrectomy. *Surg Today*. DOI10.1007/s00595-016-1439-9, 2016
  12. Onishi, T., Tazawa, H., Hashimoto, Y., Takeuchi, M., Otani, T., Nakamura, S., Sakurai, F., Mizuguchi, H., Kishimoto, H., Umeda, Y., Shirakawa, Y., Urata, Y., Kagawa, S., Fujiwara, T. Tumor-specific delivery of biologics by a novel T-cell line HOZOT. *Sci. Rep.*, 6: 38060, 2016.
  13. Arai H, Nobusawa S, Kawabata-Iwakawa R, Rokudai S, Higuchi T, Yamazaki T, Horiguchi J, Sano T, Kojima M, Nishiyama M, Yokoo H, Hirato J, Oyama T. Myeloid Sarcoma Arising in Malignant Phylloides Tumor: Clonal Relationships Revealed by Comparative Genome-wide Analyses. *British Journal of Haematology*. doi:10.1111/bjh.14539.2017
  14. Blomme A, Costanza B, de Tullio P, Thiry M, Van Simaey G, Boutry S, Doumont G, Di Valentin E, Hirano T, Yokobori T, Gofflot S, Peulen O, Bellahcene A, Sherer F, Le Cavalier E, Mouithys-Mickalad A, Jouret F, Cusumano PG, Lifrange E, Muller RN, Goldman S, Delvenne P, De Pauw E, Nishiyama M, Castronovo V, Turtoi A. Myoferlin regulates cellular lipid metabolism and promotes metastases in triple-negative Breast cancer. *Oncogene*. 2016 Oct 24. [Epub ahead of print]
  15. Shimizu A, Kaira K, Okubo Y, Utsumi D, Yasuda M, Asao T, Nishiyama M, Takahashi K, Ishikawa O. Positive PD-L1 Expression Predicts Worse Outcome in Cutaneous Angiosarcoma. *J Glob Oncol*. 2016 Sep. [Epub ahead of print]
  16. Tsuboi M, Yamane A, Horiguchi J, Yokobori T, Kawabata-Iwakawa R, Yoshiyama S, Rokudai S, Odawara H, Tokiniwa H, Oyama T, Takeyoshi I, Nishiyama M. APOBEC3B high expression status is associated with aggressive phenotype in Japanese breast cancers. *Breast Cancer*. 2016 Sep;23(5):780-8.
  17. Altan B, Yokobori T, Ide M, Mochiki E, Toyomasu Y, Kogure N, Kimura A, Hara K, Bai T, Bao P, Suzuki M, Ogata K, Asao T, Nishiyama M, Oyama T, Kuwano H. Nuclear PRMT1 expression is associated with poor prognosis and chemosensitivity in gastric cancer patients. *Gastric Cancer*. 2016 Jul;19(3):789-97.
  18. Imamura M, Kimura Y, Ito T, Kyuno T, Nobuoka T, Mizuguchi T, Hirata K. J Surg Res. Effects of antecolic versus retrocolic reconstruction for gastro/duodenojejunostomy on delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res* 2016; 200: 147-57.
  19. Mitsuo Kusano, Toru Aoyama, Koji Okabayashi, Koichi Hirata, Yasushige suji, Shoji Nakamori, Toshimasa Asahara, Yasuo Oohashi, Takaki Yoshikawa, Junichi Sakamoto, Koji Oba, Shigetoyo Saji : A randomized phase III study of hepatic arterial chemotherapy with 5-fluorouracil and subsequent systemic chemotherapy versus systemic chemotherapy alone for colorectal cancer patients with curatively resected liver metastasis ( Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer 32 ). *J Cancer Res Ther* 2016 in press
  20. Toshihiko Mayumi, Masahiro Yoshida, Susumu Tazuma, Akira Furukawa, Osamu Nishii, Kunihiro Shigematsu, Takeo Azuhata, Atsuo Itakura, Seiji Kamei, Hiroshi Konndo, Shigenobu Maeda, Hiroshi Mihara, Masafumi Mizooka, Toshihiko Nishidate, Hideaki Obara, Norio Sato, Yuichi Takayama, Tomoyuki Tsujikawa, Tomoyuki Fujii, Tetsuro Miyata, Izumi Maruyama, Hiroshi Honnda, Koichi Hirata: Practice Guidelines for Primary Care of Acute Abdomen 2015. *Jpn J Radiol*, 34: 80-115, 2016.
  21. Tsutomu Tanaka, Goro Kutomi, Toshimitsu Kajiwara, Kazuharu Kukita, Vitaly Kochin, Takayuki Kanaseki, Tomohide Tsukahara, Yoshihiko Hirohashi, Tosihiko Torigoe, Yoshiharu Okamoto, Koichi Hirata, Noriyuki Sato, Yasuaki Tamura: Cancer-associated oxidoreductase ERO1- $\alpha$  drives the production of VEGF via oxidative protein folding protein folding and regulating the mRNA level. via oxidative protein folding protein folding and regulating the mRNA level. *British Journal of Cancer*, 114:1227-1234, 2016.
  22. 竹内英樹, 佐伯俊昭. 特集婦人科悪性腫瘍の診断と治療 乳癌. *医学と薬学*, Vol. 73 No. 4, 369-378, 2016.
  23. 佐伯俊昭, 田村和夫, 相羽恵介. 特集がんの緩和ケアの展開と支持療法の進歩 総説: 中等度および高度催吐性化学療法 (MEC および HEC) 施行中のがん患者における化学療法誘発性悪心・嘔吐 (CINV) の発現状況とガイドラ

イン遵守率 プロスペクティブ観察研究 - 日本 CINV 研究会. 腫瘍内科, Vol.18 No.5, 413-417, 2016.

## 2. 学会発表

1. Toshiaki Saeki. ESJS-3 JSCO Clinical Practice Guideline 2015 for antiemesis in oncology. 第 54 回日本癌治療学会学術集会, 2016. 10. 21.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

出願：①発明者：西山正彦，六代範，吉山伸司，高橋寛行，②名称：末梢神経細胞の製造方法，③出願番号：特願2016-207211，④出願日：2016. 10. 21

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし