

研究の分類・属性

内科系

研究の概要

がん治療における適切な支持療法は患者の生活の質を高めるのみならず、治療の完遂割合を高め、予後の改善にも寄与する。恣意的、不適切な支持療法は患者の活動を制限し、生活の質を悪化させ、医療資源を無駄に消費することも多い。したがって、エビデンスに基づいた質の高い支持療法の開発と普及は我が国のがん診療の質向上において極めて重要である。本研究班では下記の課題について検討を行う。

① 抗癌剤による難治性神経障害の発症メカニズムの解明とそれに基づく治療法の開発:症状緩和のための基礎から臨床への橋渡し研究:

抗癌剤が原因の末梢神経障害による四肢の痛みやしびれなどはQOLの低下のみならず、がんの化学療法の中止も余儀なくされ、がん患者にとっては不利益である。本研究の目的は、臨床研究による抗癌剤による末梢神経障害のエビデンスを基に、抗癌剤による末梢神経障害の発症メカニズムを基礎医学的に解明し、それに基づいた予防と治療法を開発することである。抗癌剤による末梢神経障害を改善する方法の臨床応用を目指した双方向の基礎と臨床の橋渡し研究を行う。

② がん治療による口腔内合併症の予防法及び治療法の確立に関する研究:

がん治療において口腔内合併症は重要な治療障害因子であり、口内炎による疼痛、口腔衛生不良から来る感染症、特に嚥下性肺炎や敗血症は治療続行を不可能にする場合も多い。がん治療における口腔内合併症に対する口腔ケアや疼痛管理などの支持療法の有用性に関するエビデンスを獲得し、口腔内合併症の予防に必要な支持療法の標準化、疾患ごとの口腔ケアレベルの標準化、地域間および施設間格差の解消のための教育・普及、地域歯科医との連携パスの作成を行う。

③ がん治療時の味覚障害の実態調査と味覚障害改善に及ぼすグルタミン酸の効果的利用に関する研究:

がん治療による味覚障害の改善は、患者の生活の質向上のみならず、経口摂取の改善を可能にし、栄養状態の低下防止、ひいては治療の完遂割合向上につながる。本研究では、これまで体系的な研究が進んでいない抗癌剤レジメンと味覚障害の実態を明らかにする。次いでその改善策として、基本味の甘み、酸味、塩味、苦味、うまみの中で、特に日本人により発見された(T1R1/T1R3受容体と同定されている)「うま味-グルタミン酸の味」の感受性と効能に着目し、味覚障害改善の食事の検討及び、改善に寄与する栄養剤(食品)の開発を目指す。

④ 抗悪性腫瘍薬による肝炎ウイルス再活性化の調査とその対応に関する研究:

抗悪性腫瘍薬による肝炎ウイルス、特にB型肝炎ウイルス(HBV)が再活性化し重症化することが報告され、HBVの再活性化が注目されている。2009年『免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策のガイドライン』が発表された。しかし、HBVの再活性化の頻度、リスク因子は十分に検討されておらず、またHBVの再活性化を予防するためのエビデンスは確立していないため、このガイドラインの有用性は明らかではない。がん化学療法によるHBVの再活性化予防のエビデンスを確立するために、HBVの再活性化の報告例を集積し、HBV再活性化の臨床上的特徴、転帰を検討した。抗悪性腫瘍薬によるHBVの再活性化の頻度、特徴とその有効な対策、ガイドラインの有用性を明らかにするために、HBV再活性化の高リスク群で化学療法を施行する患者を対象に、HBV DNAをモニタリングし、HBVの再活性化の有無を調査する臨床研究が進行中である。また、HBV DNAを早期に検出し抗ウイルス薬を投与することによる肝炎増悪防止の可能性を検討し、HBVのスクリーニング法やモニタリング法、抗ウイルス剤予防投与方法についてのコンセンサスをまとめ、提言する。

⑤ シスプラチン投与の最適化に関する研究:

シスプラチンは様々な領域で中心的役割を担っている薬剤であるが、腎障害防止のための大量補液、悪心・嘔吐対策などのために外来投与は未だ少なく、施設によってはより有効性の低い化学療法薬が選択される場合もある。最近の知見を基に、シスプラチン短時間投与の前向き試験を行い、投与方法の最適化を図る。短時間補液の安全性が示された後、経口補水を用いた前向き試験を行う。有効性の高い外来化学療法の促進、外来治療室の有効活用が期待される。

⑥ がん治療選択における臨床的意思決定支援に関する研究:

様々な治療法が選択可能となった現在では、治療選択時の医師・患者間の適切なコミュニケーションが特に重要であ

る。「悪い知らせ」に関するコミュニケーションについては調査・研究を基に技術研修が行われ、成果を上げているが、治療選択に関する検討は少ない。実際の治療選択がいかに行われているかに関する実態調査を行うと共に、臨床的意思決定を支援するプロトコルを作成する。

研究経費

22,400 千円

研究班の組織

久保田 馨	日本医科大学 内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門准教授	がん治療選択における臨床的意思決定支援に関する研究
海原 純子	白鷗大学教育学部教授	がん治療選択における臨床的意思決定支援に関する研究
勝俣 範之	日本医科大学武蔵小杉病院腫瘍内科 教授	がん治療選択における臨床的意思決定支援に関する研究
酒井 洋 (平成 23 年 11 月 末で終了)	埼玉県立がんセンター科長兼 部長	シスプラチン投与の最適化に関する研究
木浦 勝行	岡山大学大学院医歯薬学総合 研究科血液腫瘍呼吸器内科教授	シスプラチン投与の最適化に関する研究
堀之内 秀仁	独立行政法人国立がん研究センター中央病院呼吸器腫瘍科 医員	シスプラチンの投与の最適化に関する研究
桑原 節子	独立行政法人国立がん研究センター中央病院 栄養管理室 長	がん治療時の味覚障害の実態調査と味覚障害改善に及ぼすグルタミン酸の効果的利用の研究
上園保仁	独立行政法人国立がん研究センター研究所分野長	がん治療時の味覚障害の実態調査と味覚障害改善に及ぼすグルタミン酸の効果的利用の研究
加藤健	独立行政法人国立がん研究センター中央病院 消化管腫瘍科消化器内科	がん治療時の味覚障害の実態調査と味覚障害改善に及ぼすグルタミン酸の効果的利用の研究
上野尚雄	独立行政法人国立がん研究センター中央病院 歯科医員	がん治療時の味覚障害の実態調査と味覚障害改善に及ぼすグルタミン酸の効果的利用の研究
笹野高嗣	東北大学大学院歯学研究科教授	がん治療時の味覚障害の実態調査と味覚障害改善に及ぼすグルタミン酸の効果的利用の研究
池田 公史	国立がん研究センター東病院 肝胆膵腫瘍科 副科長	抗悪性腫瘍薬による肝炎ウイルス再活性化の研究
土井 俊彦	国立がん研究センター東病院 消化管腫瘍科 消化器内科 副科長	抗悪性腫瘍薬による肝炎ウイルス再活性化の研究
灘野 成人	国立病院機構四国がんセンター 一医長	抗悪性腫瘍薬による肝炎ウイルス再活性化の研究

近藤 俊輔	独立行政法人国立がん研究センター肝胆腫瘍科肝胆腫瘍内科医員	抗悪性腫瘍薬による肝炎ウイルス再活性化の研究
古瀬 純司	杏林大学医学部教授	抗悪性腫瘍薬による肝炎ウイルス再活性化の研究
楠本 茂	名古屋市立大学大学院医学研究科講師	抗悪性腫瘍薬による肝炎ウイルス再活性化の研究
工藤 正俊	近畿大学医学部付属病院教授	抗悪性腫瘍薬による肝炎ウイルス再活性化の研究
伊藤 清顕	国立国際医療研究センター肝炎免疫センター肝疾患先進医療研究室長	抗悪性腫瘍薬による肝炎ウイルス再活性化の研究
横山 雅大	財団法人癌研究会有明病院化学療法科・血液腫瘍科 医師	抗悪性腫瘍薬による肝炎ウイルス再活性化の研究
熊田 卓	大垣市民病院消化器科部長	抗悪性腫瘍薬による肝炎ウイルス再活性化の研究
大崎 往夫	大阪赤十字病院消化器科部長	抗悪性腫瘍薬による肝炎ウイルス再活性化の研究
大川 和良	大阪府立成人病センター肝胆腫瘍内科 副部長	抗悪性腫瘍薬による肝炎ウイルス再活性化の研究
浅井 昌大	独立行政法人国立がん研究センター頭頸部腫瘍科・形成外科科長	癌治療における口腔ケアと嚥下訓練による合併症軽減に関する研究
大田 洋二郎	静岡県立静岡がんセンター歯科口腔外科部長	がん治療による口腔合併症の予防法及び治療法の確立に関する研究
立花 弘之	愛知県がんセンター中央病院放射線治療部医長	口腔・咽頭粘膜炎の評価の均てん化に関する研究
白石 成二	独立行政法人国立がん研究センター研究所ユニット長	抗癌剤による難治性神経障害の発症メカニズムの解明とそれに基づく治療法の開発 症状緩和のための基礎から臨床への橋渡し研究
大橋健	独立行政法人国立がん研究センター総合内科 科長	抗癌剤による難治性神経障害の発症メカニズムの解明とそれに基づく治療法の開発 症状緩和のための基礎から臨床への橋渡し研究

研究の目的と到達目標及び実績要点

① 抗癌剤による難治性神経障害の発症メカニズムの解明とそれに基づく治療法の開発:症状緩和のための基礎から臨床への橋渡し研究:

本研究の目的は、抗がん剤による神経障害の発症の実態調査および種々の抗がん剤による神経障害発生メカニズムを細胞や個体レベルから解明し、この基礎研究と臨床研究の結果に基づいて、抗がん剤による神経障害を予防し治療する方法を開発しがん患者の QOL を高めることである。本研究では基礎と臨床が協力し合って、抗がん剤による神経障害を治療する方法を開発する橋渡し研究を行う。

全期間

(目的と到達目標) :

抗癌剤による難治性神経障害の発症メカニズムの解明とそれに基づく治療法の開発:症状緩和のための基礎から臨

床への橋渡し研究:

本研究の目的は、抗がん剤による神経障害の発症の実態調査および種々の抗がん剤による神経障害発生メカニズムを細胞や個体レベルから解明し、この基礎研究と臨床研究の結果に基づいて、抗がん剤による神経障害を予防し治療する方法を開発しがん患者のQOLを高めることである。本研究では基礎と臨床が協力し合って、抗がん剤による神経障害を治療する方法を開発する橋渡し研究を行うことを目的とする。

第1年次

(到達目標)

- 1 細胞レベルでTRPV1、TRPA1とNa channelに対する抗がん剤の影響を調べる。
- 2 ラットやマウスを用いて抗がん剤による神経障害を行動薬理学的に調べる。また、担癌動物を作成する。
- 3 taxane系薬剤の投与をうける乳癌/卵巣癌患者を対象とした神経障害の実態調査を行う。

(年次評価時点の実績要点)

- 1 細胞レベルでTRPV1、TRPA1とNa channelに対する抗がん剤の影響を細胞内Ca²⁺の増加をカルシウムイメージングと電気生理学的にパッチクランプ法を用いて検討した。
- 2 ラットやマウスを用いて抗がん剤による神経障害を行動薬理学的に調べた。また、ラットの後肢にラット乳癌細胞(CRL-1666)を移植し担癌動物モデルを作製し行動薬理学的に神経障害を検討した。
- 3 taxane系薬剤の投与をうける乳癌/卵巣癌患者82人を対象とした神経障害の実態調査を行い、臨床データ(患者評価、医師評価、Pain Visionによる末梢神経伝達速度)を集積中である。

② がん治療による口腔内合併症の予防法及び治療法の確立に関する研究 :

全期間

(目的と到達目標) :

「化学放射線療法を行う頭頸部がん患者を対象とするクリニカルパスを用いた疼痛管理法の有効性/安全性評価試験」を行い、口腔ケア、オピオイドによる疼痛管理、胃瘻による栄養管理を行うことで治療完遂率の向上をprimary endpointとして前向き試験で検証し、予測完遂率84±7%を大きく上回る99%の完遂率を得た。次年度より口腔ケア単独の有効性を検証するため「化学放射線療法を受ける頭頸部がん患者を対象とした口腔ケア・プログラム運用に関する第2相臨床試験」として口腔粘膜炎の発症率をprimary endpointとして開始予定である。これらのevidenceを基に、口腔ケアの標準化・普及を図ることが第2の目的である。Co-medicalの教育に向けケア講習会を実施し、パンフレット作成、テキスト刊行(頭頸部がん化学放射線療法をサポートする口腔ケアと嚥下リハビリテーション)を行ったが、頭頸部支持療法研究会として発展された。さらに全癌腫に対応したケアを確立するために地域歯科医師と連携するシステムを構築することとし地域連携パスの作成、連携歯科医師の教育と登録のために講習会、テキスト作成、日本歯科医師会との連携事業化を行った。平成23年1月31日より手術症例を対象として事業開始したが、次年度より対象の拡大、地域の拡大を予定している。地域連携パスの作成、施設内教育による院内口腔ケアシステム構築、パンフレット作成などを実践し、施設ごとの口腔内合併症の頻度、重症度など治療完遂への影響度、費用対効果比の検討を目標とする。

第1年次

(到達目標)

- 1 口腔ケア単独の有効性をさらに確認するために「化学放射線療法を受ける頭頸部癌患者のための口腔ケア/プログラムのための第2相臨床試験」を準備中である。ケア、評価の均一化を前提として3施設による臨床試験を開始するため現在申請中である。認可が得られれば本年中に試験を開始し、口腔ケアにより放射線粘膜炎の軽減が得られるか検証する。
- 2 国立がん研究センター中央病院では手術患者に対し関東1都4県で連携事業開始したが、本年度以降は3年計画で患者集積、地域拡大、対象治療法拡大を行う。本年度は国立がん研究センター中央病院での事業化が予算においても実現されたため、本研究では全国展開のための連携パスの作成、全国での連携事業化のための講習会、テキストの均一化、関東圏では手術患者以外の放射線治療、化学療法などへの適応拡大のための二次講習会の企画、テキスト作成を行う。本研究では患者をすべて登録し、受診率、口腔ケアによる清浄化の実現度、口腔合併症の頻度などの分析を行う。関東圏の連携歯科医登録は1275名となり、化学療法、放射線治療、ビスフォスフォネート製剤使用者対象の歯科連携医も764名となった。現在手術患者において265名が歯科連携窓口を受診し、263名が口腔ケアを了承され、連携歯科受診となった。さらに患者を集積し上記の分析を行う予定である。

(達成実績)

1. 「化学放射線療法を受ける頭頸部癌患者のための口腔ケア/プログラムのための第2相臨床試験」のプロトコ

ールを完成させ、各施設倫理審査委員会に提出、研究を許可された。

2. 連携パスの作成、講習会の普及等について当初の目標を達成した。がんに関わる口腔ケアについては保険点数が付与され国策としても重要な位置を占めるようになったため本研究班では、一定の成果が残せたものとして役割は終了した。

③ がん治療時の味覚障害の実態調査と味覚障害改善に及ぼすグルタミン酸の効果的利用に関する研究：

本研究では、抗がん剤レジメンと味覚障害（発生頻度、発生時期、障害内容）の関係について口腔、全身状態と併せて調査をおこない、実態を明らかにする。味覚障害については、基本味の中から塩味、甘み、うま味を数値化した調査とする。次いでこの結果に基づき、患者の栄養状態の維持・改善を目的に、味覚障害発生時の食欲向上に寄与する食事提供の内容や栄養補助食品等の開発につなげ、がん治療の完遂率の向上に寄与する。

全期間

（目的と到達目標）：

がん患者の味覚障害の実態を調査し、全身状態や口腔状態の関連も含め、明らかにする。味覚障害を軽減し、「おいしく感じて食べられる」食事の提供とその技術開発を目指す。

第1年次

（到達目標）

1 胃がん術後補助療法（S-1単独）における味覚障害の実態調査について

プロトコールを作成し、倫理委員会の承認を得て、患者登録・調査の開始をする。

（年次評価時点の実績要点）

胃がん術後補助療法（S-1単独）における味覚障害の実態調査について、プロトコールを作成し倫理委員会の予備調査を終了した。初期計画において、（S-1単独）化学療法時の味覚障害に限定した調査研究を企画していたが、その後計画を検討する中で、胃がん術前後での味覚障害を調査することにより化学療法時の味覚障害を、更に明らかに出来ると期待されることから、調査期間を拡大して実施することとした。

更に患者調査を短時間でスムーズに実施することを目的として、調査担当栄養士の調査方法（調査手技、接遇、設問の均一化、調査票記載方法）について、研修を重ね、調査実施準備が整った。

④ 抗悪性腫瘍薬による肝炎ウイルス再活性化の調査とその対応に関する研究：

全期間

（目的と到達目標）：

B型肝炎ウイルス（HBV）の感染歴を有する患者に対して、化学療法を施行する場合には、HBV再活性化により劇症肝炎などの致命的な肝障害に陥ることがある。それは、現在HBVを保有している患者（HBs抗原陽性またはHBV DNA陽性）のみならず、HBV感染が終焉したと考えられていた患者（既往感染例：HBs抗原は陰性化で、HBs抗体/HBc抗体が陽性）においても、HBVの再活性化のリスクがあると言われている。したがって、HBV再活性化の対策が急務となり、2009年『免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策のガイドライン』が発表された。ガイドラインでは、化学療法を施行する場合、HBs抗原陽性例は抗ウイルス薬の予防投与を推奨し、HBs抗原陰性でHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性の症例はHBV DNAをモニタリングすることが推奨されている。しかし、HBVの再活性化の頻度、リスク因子は十分に検討されておらず、またHBVの再活性化を予防するためのエビデンスは確立していないため、このガイドラインの有用性は明らかになっていない。

本研究の目的は、抗悪性腫瘍薬によるHBV再活性化の現状を把握し、その対策方法を検討することである。また、再活性化による肝障害を防止するためのHBVのスクリーニング法やモニタリング法、抗ウイルス剤予防投与方法についての研究班としてのコンセンサスをまとめ、提言することである。

第1年次

（到達目標）

1. HBV再活性化高リスク患者からの臨床データを収集し、HBV再活性化患者の頻度、対処方法などを取りまとめ、HBVの再活性化の現状を調査することを目標とする。
2. 抗悪性腫瘍薬によるHBV再活性化の現状を把握するために、各施設にHBV再活性化した患者のアンケート調査を行い、再活性化に重要な因子を明らかにするための検討を行う。
3. 抗悪性腫瘍薬によるHBV再活性化の頻度、特徴とその有効な対策、ガイドラインの有用性を明らかにするために、

前向き臨床研究を計画し、症例集積を行う。

(年次評価時点の実績要点)

1. 悪性リンパ腫や多発性骨髄腫などの造血器腫瘍の患者から、HBV 再活性化高リスク患者からの臨床データを収集し、HBV 再活性化患者の頻度やリスク因子を取りまとめ、HBV の再活性化の現状を明らかにした。
2. 抗悪性腫瘍薬による HBV 再活性化を来した症例の患者において、再活性化の特徴、再活性化に関わる重要な因子を明らかにするためにアンケート調査を行い、HBV の再活性化のリスク因子や特徴を明らかにする。
3. HBV 再活性化を起こしやすい抗悪性腫瘍薬による化学療法施行時の再活性化の発生割合とその対応の前向き調査
固形がんに対する化学療法施行時の HBV 再活性化に関する多施設共同観察研究、Everolimus や Sorafenib による HBV 再活性化に関する多施設共同研究を計画し、症例集積を開始した。

⑤ シスプラチン投与の最適化に関する研究：

全期間

(目的と到達目標)：

肺癌に対するシスプラチン併用化学療法において、よりよい投与方法、輸液療法を検討し、臨床試験により検証する。

第1年次

(到達目標)

1. 肺癌に対するシスプラチン併用化学療法における短時間輸液療法の安全性確認試験を開始する

(年次評価時点の実績要点)

プロトコールを作成し倫理審査の後に症例登録を開始した。

⑥ がん治療選択における臨床的意思決定支援に関する研究：

全期間

(目的と到達目標)：

がん患者が治療を選択し決定するまでのプロセスを支援する為に必要な因子について、ヘルスコミュニケーションの視点から検索しアンケート調査を行なう。

がん患者の治療選択に対する満足感、予後の精神的 well-being を高める為に必要なサポートを検索する。

第1年次

(到達目標)

1. がん患者が治療方針決定に満足する為の因子を調査するアンケート項目を決定する。

(年次評価時点の実績要点)

アンケート項目についての調査を終え、項目作成を終了した。

第1年次

(到達目標)

1. がん患者が治療方針決定に満足する為の因子を調査するアンケート項目を決定する。

(年次評価時点の実績要点)

アンケート項目についての調査を終え、項目作成を終了した。

研究成果と考察

① 抗癌剤による難治性神経障害の発症メカニズムの解明とそれに基づく治療法の開発：症状緩和のための基礎から臨床への橋渡し研究：

第1年次評価時点

基礎研究

1. Docetaxel, Paclitaxel, Vincristine, Vinblastine, vinorelbine, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, 5-FU を用いて検討した。TRPV1 発現細胞と TRPA1 発現細胞において抗がん剤は単独では細胞内 Ca²⁺ に影響しなかった。TRPV1 発現細胞において Capsaicin 処置による細胞内 Ca²⁺ 増加を carboplatin と 5-FU は濃度依存的に増強した。TRPA1 発現細胞において AITC 処置による細胞内 Ca²⁺ 増加を carboplatin と vinblastine は濃度依存的に増強した。

2. ラットの培養 DRG を用いて電位依存性 Na channel に対する影響をパッチクランプ法を用いて Na 電流の変化で検討した。oxaliplatin と cisplatin は濃度依存的に TTX-S、TTX-R の Na 電流を抑制した。
3. ラットにパクリタキセルを腹腔内投与しパクリタキセル神経障害モデルを作製し、痛覚過敏等を確認した。また、ラットの後肢にラット乳癌細胞(CRL-1666)を移植し担癌動物モデルを作製し行動薬理学的に神経障害を検討した。

臨床研究

「乳癌・卵巣癌患者におけるタキサン誘発性末梢神経障害に関する網羅的 SNPs 解析研究」(2010年2月22日 国立がん研究センター倫理審査委員会 承認)の登録を開始し、血液検体およびタキサン関連副作用についての臨床データ(患者評価、医師評価、Pain Visionによる末梢神経伝達速度)を集積中である。2012年1月現在までに82名の患者を登録した。

② がん治療による口腔内合併症の予防法及び治療法の確立に関する研究：

口腔ケア単独の有効性を検証するため「化学放射線療法を受ける頭頸部がん患者を対象とした口腔ケア・プログラム運用に関する第2相臨床試験」を作成した。

③ がん治療時の味覚障害の実態調査と味覚障害改善に及ぼすグルタミン酸の効果的利用に関する研究：

第1年次評価時点

胃がん術後補助療法(S-1単独)における味覚障害の実態調査に関するプロトコルを作成し、倫理委員会の承認を得た。

④ 抗悪性腫瘍薬による肝炎ウイルス再活性化の調査とその対応に関する研究：

第1年次評価時点

抗悪性腫瘍薬によるHBVの再活性化の症例調査

本研究班に参加している10施設からHBV再活性化の確診例10例、疑診例18例の計28例の症例調査票を収集することが出来た。固形癌14例、血液腫瘍14例で、治療レジメンは多岐にわたっていたが、リツキシマブ併用化学療法8例、造血幹細胞移植時の大量シクロホスファミド3例と多く認めていた。HBs抗原陽性例からの再活性化を14例に、HBs抗原陰性例でHBs抗体陽性またはHBc抗体陽性例からの再活性化を5例に認め、HBs抗原陰性例のうち、4例が血液腫瘍(造血幹細胞移植例を含む)で、1例のみ固形腫瘍の症例であり、血液腫瘍に多く認められた。血液腫瘍と固形腫瘍で再活性化後の経過には、明らかな違いは認めなかった。化学療法終了後から再活性化までの期間は中央値(範囲)：45(9-880)日で、再活性化後の転帰は、急性肝炎17例、重症肝炎4例、劇症肝炎4例で、肝障害も引き起こさず対応できた症例が3例あり、HBV DNAを定期的にモニタリングしている症例であった。肝不全死との関連が示唆された因子は、再活性化時のHBV DNA高値であった。本研究から、HBV再活性化は様々な癌腫で認めているが、HBs抗原陰性例からのHBV再活性化は血液腫瘍がほとんどであった。また、再活性化の管理において、HBV DNA測定的重要性が示唆された。

固形がんに対する化学療法施行時のHBV再活性化に関する多施設共同観察研究

2010年8月から国立がん研究センター東病院から登録を開始している。研究開始後、19ヵ月で350例の登録(HBs抗原陰性例でHBs抗体陽性またはHBc抗体陽性例の解析可能な症例277例)(2012/03/23現在)があり、目標症例数のHBs抗原陰性例でHBs抗体陽性またはHBc抗体陽性例の解析可能な症例300例まであと23例となり、2012/05/31で登録終了の予定である。

EverolimusやSorafenibによるHBV再活性化に関する多施設共同研究

2010年8月から国立がん研究センター東病院から登録を開始している。研究開始後、19ヵ月で36例の登録(2012/03/31現在)があり、目標症例数100例(4年間)であり、若干、登録ペースが遅れている。今後、さらに各施設に呼びかけ、更なる症例集積を期待するところである。

⑤ シスプラチン投与の最適化に関する研究：

第1年次評価時点

肺癌に対するシスプラチン併用化学療法における短時間輸液療法の安全性確認試験のプロトコルを完成し、症例集積を終了した。

⑥ がん治療選択における臨床的意思決定支援に関する研究：

第1年次評価時点

先行研究を施行している HSPH ヘルスキューンコミュニケーション研究室の Dr. K. Viswanath とアンケート質問項目について意見交換を行なった。こうした内容をふまえ、質問票を確定した。

倫理面への配慮

研究担当者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針に従う。本研究で実施される基礎的研究は、国立がん研究センター研究所で承認を得た。また、臨床試験については、国立がん研究センターの倫理審査委員会の承認を得た。臨床試験への参加ではインフォームドコンセントを重視し、文書による研究の目的及び方法を十分に説明し、患者の自由意志に基づく同意を得ている。また、遺伝子解析においては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得た。症例報告や後方視的な研究では、臨床経過の紙面公表につき、患者名など第三者が直接患者を識別できる情報が、データ収集において使用されることはないように倫理面へ配慮した。また、発表(学会、論文)において、対象全体の患者背景や治療成績の検討のため、患者名など第三者が直接識別できる情報を使用することはない。多施設共同研究では、各施設における手順を遵守して研究を行うこととし、プロトコル・患者説明文書を作成し、各施設の倫理審査委員会で審査を受ける。また、倫理審査委員会で承認後、臨床研究に参加する被検者全員から文書で同意を取得する。同意文書には、試験の意義、被検者への不利益や危険性、利益、個人情報保護を考慮した検体の輸送方法、匿名化での検体保存の必要性や期間の説明を記載している。インターネットを通じたアンケート調査は匿名で行なうが、参加は個人の意志に従う。太田市でのアンケート調査では、患者ボランティアにより配布され、個人の意思で参加者をつのった。アンケート調査は個人が特定されない内容で行なう。またアンケート項目内容については白鷗大学倫理委員会内での審議を行った他、読売新聞社内の審査、太田市福祉協議会内での審査を経た後、施行された。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

1. Onizuka S, Tamura R, Yonaha T, Oda N, Kawasaki Y, Shirasaka T, Shiraishi S, Tsuneyoshi I. Clinical dose of lidocaine destroys the cell membrane and induces both necrosis and apoptosis in an identified Lymnaea neuron. *J Anesth.* 2011 Oct 29. [Epub ahead of print]
2. Onizuka S, Shiraishi S, Tamura R, Yonaha T, Oda N, Kawasaki Y, Syed NI, Shirasaka T, Tsuneyoshi I. Lidocaine treatment during synapse reformation periods permanently inhibits NGF-induced excitation in an identified reconstructed synapse of Lymnaea stagnalis. *J Anesth.* 2011 Oct 30. [Epub ahead of print]
3. Ando Y, Hojo M, Kanaide M, Takada M, Sudo Y, Shiraishi S, Sumikawa K, Uezono Y. S(+)-ketamine suppresses desensitization of γ -aminobutyric acid type B receptor-mediated signaling by inhibition of the interaction of γ -aminobutyric acid type B receptors with G protein-coupled receptor kinase 4 or 5. *Anesthesiology.* 2011 114:401-11.
4. Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, Mizokami M. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plussteroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol* 2011 Jan;46(1):9-16.
5. Zenda et al. Multicenter phase II study of an opioid-based pain control program for head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2011;101:410-4.
6. Innovator and generic cisplatin formulations: comparison of renal toxicity. Sekine I, Kubota K, Tamura Y, Asahina H, Yamada K, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, Tamura T. *Cancer Sci.* 2011 Jan;102(1):162-5.

1. 伊藤清顕、正木尚彦. B型肝炎ウイルス再活性化 臨床消化器内科 2011;26(3):369-373
2. 池田公史. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎の再活性化 がん分子標準的治療 2012;10(2):60-65.
3. 片岡智子、大田洋二郎、歯科口腔外科との連携】 口腔がんを疑う時 早期発見のコツ、治療時の口腔ケア、*Journal of Integrated Medicine*, 21 (1) 、30-32、2011
4. 大田 洋二郎、歯科医院ががん患者の口腔を守る がん患者の歯科治療を行うには、*The Quintessence*, 30 (6) 、1344-1350、2011

(学会発表)

1. マウスがん骨転移痛に対する P2X3 受容体阻害物質 purotoxin-1 の鎮痛効果 白石成二、村上敏史、他

日本ペインクリニック学会第45回大会（松山）平成23年7月

2. 脊椎転移によるがん性疼痛モデルラットの検討 白石成二、宮野加奈子、須藤結香、他
第70回日本癌学会学術総会（名古屋）平成23年10月
3. vinblastine と carboplatin は PKA を介して humanTRPA1 を活性化する 宮野加奈子、白石成二、須藤結香、他
第70回日本癌学会学術総会（名古屋）平成23年10月
4. carboplatin は protein kinase A を介して transient receptor potential ankyrin 1 活性を増強させる
宮野加奈子、白石成二、他 第64回日本薬理学会西南部会（福岡）平成23年11月
5. 池田公史. 化学療法により再活性化するB型肝炎 ～固形がんを中心に～ 第60回日本感染症学会・第58回日本化学療法学会 合同学会. 2011/10/26 山形市
6. 池田公史. 化学療法後に発症するB型肝炎対策 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会 ランチョンセミナー 横浜市
2011/07/22
7. 池田公史. 化学療法後に発症するB型肝炎対策 第58回日本臨床検査医学会学術集会 ランチョンセミナー 岡山市
2011/11/18
8. 高橋秀明、池田公史、熊田卓、近藤俊輔、楠本茂、大川和良、灘野成人、古瀬純司、工藤正俊、伊藤清頭、
横山雅大、土井俊彦、奥坂拓志、溝上雅史、下山正徳. 抗悪性腫瘍薬による肝炎ウイルス再活性化の症例調査—
多施設共同研究— 第49回日本癌治療学会学術集会 2011/10/27-10/29 名古屋市
9. 灘野成人, 浅木彰則, 梶原猛史, 壺内栄治, 谷水正人. 当院における癌化学療法時のB型肝炎ウイルス既感染者の現状
について 第39回日本肝臓学会西部会 岡山市 2011. 12. 10
第1年次
(雑誌論文)

1: Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer.
Tanabe Y, Hashimoto K, Shimizu C, Hirakawa A, Harano K, Yunokawa M, Yonemori K, Katsumata N, Tamura K, Ando
M, Kinoshita T, Fujiwara Y. Int J Clin Oncol. 2011 Nov 22. [Epub ahead of print]