

NHO研究ネットワークグループの 活動とNHOブランディングへの貢献 —がん（呼吸器）グループについて—

岡本 龍郎[†]第76回国立病院総合医学会
2022年10月8日 於 熊本

IRYO Vol. 77 No. 5 (318–323) 2023

要旨

がん（呼吸器）グループは、国際病院機構（NHO）研究ネットワーク基盤において、現在49施設、93名のメンバーが臨床研究活動を行っている。2012年によりNHO九州がんセンター呼吸器腫瘍科が「がん（呼吸器）グループ」のグループリーダー施設となり、研究の取りまとめを担ってきた。がん（呼吸器）グループの主な活動内容としては、1）NHOネットワークにおける研究課題の遂行、2）年2回のグループ会議におけるネットワークグループ課題の検討、3）インターグループ研究への参加、などがある。2013年以降に採択されネットワーク共同研究の中から、計4本の英文論文を公表しており、これらの研究はすべて高齢者肺癌を対象にした前向き試験の結果であった。コロナ禍の直近3年間の課題応募数は減少しており、その原因を探るため、グループメンバーを対象としたアンケート調査を行った。その結果、新規臨床研究を立案・遂行するための支援体制の強化が、今後の研究課題数増加に必要であることが示唆された。

キーワード 肺癌，臨床研究，高齢者

はじめに

肺癌はいまだに難治性がんの1つであり、本邦におけるがん死亡のトップを約30年にわたり継続している¹⁾。肺癌医療をさらに向上させるためには、多施設共同の臨床研究が不可欠であることはいうまでもない。「がん（呼吸器）グループ」は、国立病院機構（NHO）研究ネットワーク基盤において、活発な臨床研究活動を行ってきた。現在までのグループ

の活動を紹介するとともに、メンバーへのアンケートを通して現在の問題点をピックアップした。

がん（呼吸器）グループの構成

2012年よりNHO九州がんセンター呼吸器腫瘍科が「がん（呼吸器）グループ」のグループリーダー施設となり、研究の取りまとめを担ってきた。2022年までの10年間で、がん（呼吸器）グループは肺癌

国立病院機構別府医療センター 臨床研究部 [†]医師
著者連絡先：岡本龍郎 国立病院機構別府医療センター 臨床研究部長
〒874-0011 大分県別府市大字内竈1473番地
e-mail : tatsurokam@gmail.com

(2023年4月5日受付 2023年8月4日受理)

Activity of the NHO Research Network Group and Its Contribution to the Branding of NHO: Thoracic Oncology Group
Tatsuro Okamoto

NHO Beppu Medical Center

(Received Apr. 5, 2023, Accepted Aug. 4, 2023)

Keywords : lung cancer, clinical research, elderly

表1 がん（呼吸器）グループの構成（2022年度）

北海道がんセンター	金沢医療センター	山口宇部医療センター
北海道医療センター	長良医療センター	岩国医療センター
函館病院	名古屋医療センター	四国がんセンター
旭川医療センター	三重中央医療センター	高知病院
帯広病院	京都医療センター	九州がんセンター
仙台医療センター	南京都病院	九州医療センター
水戸医療センター	大阪医療センター	大牟田病院
霞ヶ浦医療センター	近畿中央呼吸器センター	福岡東医療センター
茨城東病院	大阪刀根山医療センター	嬉野医療センター
高崎総合医療センター	姫路医療センター	長崎医療センター
渋川医療センター	南和歌山医療センター	長崎川棚医療センター
埼玉病院	米子医療センター	熊本南病院
東埼玉病院	松江医療センター	別府医療センター
東京医療センター	岡山医療センター	南九州病院
東京病院	呉医療センター	沖縄病院
西新潟中央病院	福山医療センター	
まつもと医療センター	東広島医療センター	

臨床研究における多施設共同研究のプラットフォームとして活発な研究活動を行ってきた。2022年4月の時点で、全国49施設から、93名が中心メンバーとなっており（表1）、JCOGやWJOGなどの肺癌臨床試験グループに匹敵する規模のグループとして、全国的にも有数の症例集積能力を誇る。

がん（呼吸器）グループの活動

1. グループ会議の開催とネットワークグループ課題の検討

2012年11月より年2回の割合でグループ会議を行い、研究課題に進捗状況の報告や検討を行ってきた。6-7月に東京で、11月に国立病院総合医学会にあわせて学会開催地で会議を行なった。コロナ禍の2020年からはWEBミーティングの形態としたが、年2回のペースを継続した。2013-22年にグループからNHOネットワーク共同研究に応募した研究課題数は31あり、そのうち実際に採択されたのは6課題であった（採択率19%）。3課題は高齢者肺癌を対象とした研究であり、日本の肺癌患者高齢化を背景に実臨床に即した研究を中心に活動してきたことが理解される。直近の研究課題としては、「進行非小細胞肺癌患者における免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子としての栄養/免疫学的指標の臨床的意義に関する前向き観察研究（ICI-PREDICT）」を遂行中であり、2022年11月まで約2年8カ月間に

305症例の症例登録集積を完了した。

2. インターグループ研究への参加

がん（呼吸器）グループは、多施設共同研究グループ間の連携体制に関する研究（福田班）における肺癌臨床試験グループ連絡会（山本小班会議）の一員として、インターグループ研究に参加している。また、参加中のインターグループ研究に関しては、上記のグループ会議にてプレゼンテーションを行っていただき情報共有を行っている（図1）。NHOネットワーク研究を中心として、全国の6つの臨床研究グループで遂行されたインターグループ研究「高齢者化学療法未施行IIIB/IV期扁平上皮肺癌に対するnab-Paclitaxel + Carboplatin併用療法とDocetaxel単剤療法のランダム化第Ⅲ相試験（CAPITAL study）」では、高齢者扁平上皮肺癌における日本発の新たなエビデンスとして、ポジティブ結果が報告され²⁾、肺癌診療ガイドラインに反映された。

研究業績の紹介

現在まで、ネットワーク共同研究の採択課題から、英文医学雑誌および国際学会にて発表された課題は5つ（うち継続課題1つ）であった。このうち、英文医学雑誌に報告された課題はすべて高齢者肺癌を対象とした研究であった³⁾⁻⁶⁾（表2）。1課題は、ESMO Asiaにおいて発表された。以下に公表され

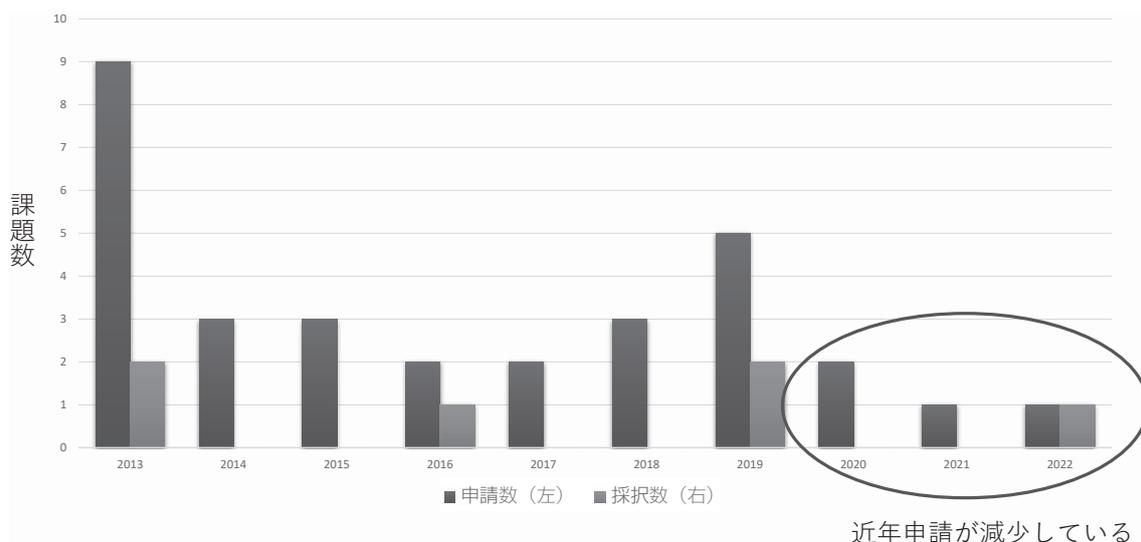


図2 申請・採択のグラフ 2012-22 (申請31 採択6)

たは 400 mg/m² (cohort 2) を28日サイクルで地固め療法を含め4回投与を行いつつ根治照射 total 60 Gy を行う治療デザインであった。第I相用量設定パートにて 500 mg/m² の安全性が認められ、その後第II相パートに進展し計41例が登録された。80.5%と高い奏効割合が得られ、MST (生存期間中央値 Median Survival Time) 24.9カ月、PFS (無増悪生存期間 Progression Free Survival) 6.9カ月と有望な治療効果が認められた。しかしながら、Grade 3以上の肺臓炎が19.5%にみられ、2例に治療関連死亡が認められたため、本治療法は注意して行う必要があることが結論づけられた。

2. 70歳以上高齢者進行非小細胞肺癌における化学療法に対する脆弱性予測に関する検討⁴⁾—

PI: 金津正樹 (NHO大阪刀根山医療センター)

2013-17年に24病院から計354症例の登録が行われた前向き観察研究。高齢者の化学療法において、Grade 3以上の有害事象に関係する臨床因子を探索し、それらの因子を元に化学療法のリスク予測モデルを検討した。BMI, 体重減少, 認知症によるADL制限の3因子を組み合わせるとGrade 3以上の血液毒性の頻度が73%となり、また男性, 日常生活動作ADL制限, 乳酸脱水素酵素LDH \geq 440 IU/lの3因子は、Grade 3以上の非血液毒性が75%の頻度になることが示された。これらのリスクスコアが高齢者化学療法における脆弱性を見分ける1指標となることが示された。

3. 75歳以上後期高齢者非小細胞肺癌症例の手術成績に関する前向き多施設コホート研究⁵⁾⁶⁾

—PI: 矢野篤次郎 (NHO別府医療センター)

2014-15年に22病院から264症例の登録が行われた前向き観察研究。まず、術後短期成績に関するデータが第1報として報告され、主要評価項目である術後合併症の頻度は43.2% (90%CI: 38.2-48.2%)であり、また在院死が1.1%に認められた。ACE (Adult Comorbidity Evaluation)-27 grade と術中出血量が多変量解析で有意に術後合併症と関係していた⁵⁾。また、生存解析が第2報として翌年に報告された。年齢中央値79.3歳の研究コホートの2年生存期間は85.3%であり、男性, 80歳以上, 喫煙歴, ACE-27 grade などが単変量生存解析において予後不良リスクとして探索された。活動能力 Karnofsky Performance Status (KPS) は術前後に統計学的に明らかな変化を認めなかった。

NHOネットワークグループにおける臨床研究の問題点と呼吸器グループの意識調査

がん(呼吸器)グループでは、10年間でネットワーク共同研究に31課題が採択に応募した経緯があるが、直近3年間では4課題のみにとどまっている(図2)。研究課題の応募が減った理由を探るべく、2022年9月に93名にグループメンバーへのアンケート調査 (googleフォームによるWebアンケート) を行った。回答があったのは37名 (39%) にとどまり、回答数からもネットワークグループ研究に対する興

どのような条件を整えばNHOネットワーク共同研究に応募したいですか？
(複数回答可)

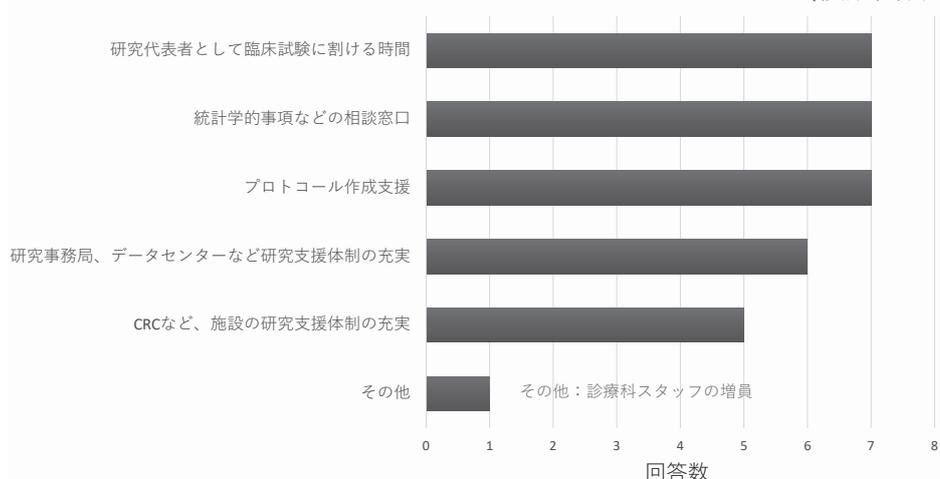


図3 NHOネットワーク共同研究についてのアンケート調査

味が薄れている可能性が示唆された。以下にアンケート結果を報告する。

各施設の中心メンバーとして会議に出席しているメンバーに回答いただき、各施設の部長以上が回答者の半数以上を占めていた。回答者のうち、22%が過去に研究に応募を行ったことがあり、残りの78%は応募した経験はなかった。応募しなかった主な理由として、「臨床研究に興味があるものの、ネットワーク共同研究として実施したい研究課題がなかった」との回答が52%であった。一方で、約4分の1の回答者からは、「実施したい研究があったものの、環境が整わずに応募できなかった」との回答があった。これらの回答者を対象に、「どのような条件を整えば応募したいか」との問いに対しては、「研究事務局、データセンターなどの研究支援体制の充実」「CRC: Clinical Research Coordinator (臨床研究コーディネーター) などの施設研究支援体制の充実」という共同臨床研究のハード面から「統計学的事項などの相談窓口やプロトコル作成支援」「臨床試験に割ける時間」といったソフト面にそれぞれ5票以上が集まり、臨床研究支援体制のさらなる充実が重要であることが示された(図3)。

また、実際に現在までに試験を遂行した研究者5名に対して行った「試験実施において大変であった事項は？」との質問では、「倫理委員会などの事務的な手続き」が5名に一致した回答項目であった(図4)。また、「データセンターの選択やEDC: Electronic Data Capture (臨床デジタル収集システム) 構築など」, 「統計学的事項の相談」が次に続い

た。これらの結果から、ネットワーク共同研究実施のハードルを下げるためには、研究計画段階および実施の段階の双方においてハード面・ソフト面双方からの支援が重要であることが浮き彫りとなった。

また、「グループリーダーに望むことはあるか？」の問いに対しては、「新規コンセプトやプロトコルのレビュー」「実施可能性を計るためのアンケート調査の実施」などの回答が15名以上から指摘された。ネットワーク共同研究のさらなる活性化のためには、グループリーダーからの積極的なアプローチも重要なファクターであることが示唆された。

終わりに

昨今の医療システムのグローバル化にともない、医療開発のための多施設共同臨床研究の重要性がますます増している。しかしながら、研究のためにハード・ソフト両面をセットアップするためには多額の研究費が必要となる。AMED (国立研究開発法人日本医療研究開発機構) の研究助成は主に大規模第Ⅲ相試験が対象となっており、探索的研究に対する競争的助成金の獲得は年々厳しさを増している。製薬企業からの研究助成を得る場合は、企業の意向が反映された研究デザインを強いられることも少なくない。そのような中で、NHOネットワーク共同研究のように、比較的豊富な研究費が支給されることは、研究者にとって魅力的なプラットフォームといえる。がん(呼吸器)グループの高いアクティ

試験を実施した5名の方で
実施して大変だったことはなんですか？（複数回答可）

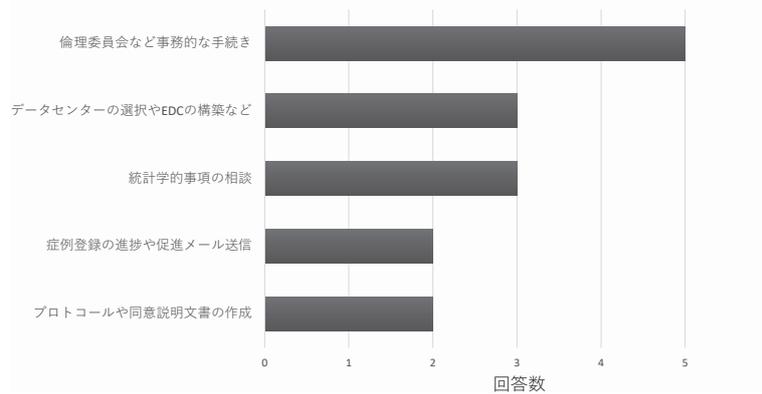


図4 NHOネットワーク共同研究についてのアンケート調査

ビティを維持するため、今後もグループリーダーが中心となって、環境を整えつつ多施設共同研究を推進していくことが求められている。

〈本論文は第76回国立病院総合医学会シンポジウム「NHO研究ネットワークグループの活動とNHOブランディングへの貢献」において、「がん（呼吸器）グループについて」として発表した内容に加筆したものである。〉

利益相反自己申告：著者は前所属施設において、MSD、中外製薬、第一三共、ファイザー、アンハートから受託研究費、また中外製薬から奨学寄付金を受けている。

【文献】

- 1) Okami J, Shintani Y, Okumura M, et al. Demographics, Safety and Quality, and Prognostic Information in Both the Seventh and Eighth Editions of the TNM Classification in 18,973 Surgical Cases of the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry Database in 2010. *J Thorac Oncol* 2019 ; **14** : 212-22.
- 2) Kogure Y, Iwasawa S, Saka H, et al. Efficacy and safety of carboplatin with nab-paclitaxel versus docetaxel in older patients with squamous non-small-cell lung cancer (CAPITAL) : a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Healthy Longev* 2021 ; **2** : e791-e800.
- 3) Tamiya A, Morimoto M, Fukuda S, et al. A phase I/II trial of pemetrexed plus radiotherapy in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 2018 ; **36** : 667-73.
- 4) Kanazu M, Shimokawa M, Saito R, et al. Predicting systemic therapy toxicity in older adult patients with advanced non-small cell lung cancer: A prospective multicenter study of National Hospital Organization in Japan. *J Geriatr Oncol* 2022 ; **13** : 1216-22.
- 5) Yano T, Kawashima O, Takeo S, et al. A Prospective Observational Study of Pulmonary Resection for Non-small Cell Lung Cancer in Patients Older Than 75 Years. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2017 ; **29** : 540-7.
- 6) Yano T, Shimokawa M, Kawashima O, et al. The influence of comorbidity on the postoperative survival in elderly (≥ 75 years old) with lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018 ; **66** : 344-50.