

# 基礎研究、Translational Research、 臨床試験から医療行政へ

名古屋大学大学院医学系研究科  
ヤング・リーダーズ・プログラム  
医療行政専攻

坂本純一

2012年9月26日退官講演

# 本日の話の流れ

1. Brief Biography
2. 基礎研究とTranslational Research
3. 臨床研究、臨床試験
4. 医療行政の分析と提言

# 1. Brief Biography

# 「そもそものはじめは紺の紺かな(安東次男)」 ブルーゲルへの旅 中野孝次



学生時代の同級生は敬称略

藤井良一  
現名古屋大学理事・副総長

坂本純一

1966年 神奈川県栄光学園高校1年

なんだかんだ言っても、昔は皆、紺の紺を着た子供だったのだ、という意味ではないかと思っています。この有名な俳人で詩人で評論家である安藤次男も、何かで立ち止まったとき、『紺の袴』から始まったのだと、という自分のおおもとに立ち返って新しい方向へのチャレンジを試みようとしたのでしょうか。

# 東大医学部問題に端を発した大学紛争による混乱

**東大安田講堂 けさ本格排除**

**朝日新聞**

**突入後、阻まれ中止**  
機動隊二千余が駐留

資料多数が焼失 二五六人

**入試 責任**

東大医学部問題に端を発した大学紛争による混乱

東大医学部問題に端を発した大学紛争による混乱

東大医学部問題に端を発した大学紛争による混乱



東大付属図書館前で角材を据って乱闘する代々木系と反代々木系学生（12月午後5時半、東京・本部の東大講堂）



# 激動の時代というか、日本がまだ若い国だった頃

「Cスト実」等の暴力集団による蛮行を  
断固糾弾し、  
暴力の巢=「C封鎖」解除を要求する！

九月以来、三ヶ月にわたって、  
部学生・取員の意志をふみに  
にと教養部の封鎖を続けるの  
部ストライキ実行委員会」などの  
一貫して学生・取員に對する暴  
行がまた。そして、さる十二月  
教養部自治会の封鎖抗議のデモ  
のためワラスの一学友に對し、  
血階屋上からこぼした石を投  
針以上ものうけがを負わせた。  
未遂事件に続き、十五日には、  
に「武装」して押しかけた「Cス  
またどわがワラスの他の一学友に  
イブで強打して後頭部にけがをさせ、こ  
の学友は現在入院中である。(十六日朝現在)  
これらの事件は、いづれも数人の被害者を  
出した。二日の事件について「Cスト実」は



1969年 教養部より豊田講堂 「名大闘争勝利」と大書

濱口道成 現名古屋大学総長



小野雄一郎  
現藤田保健衛生大学理事長

# 1970年医学部 混声合唱団



坂本純一

濱口道成(現名古屋大学総長)



絹川常郎 現中京病院副院長

小椋美知則 現第二赤十字病院部長



松原達明  
現名古屋大学教授

丹羽俊充 現名古屋大学教授

紛争で授業ボイコット  
になったため有志で  
伊勢へ旅行



小松由紀夫  
現名古屋大学教授

大学時代に薫陶を受けた、  
当時の第二生化学教授、  
小澤高将先生宅の祝賀  
会 (1974年)

1969年、紛争で  
授業ボイコットが  
続き信州で静養





長谷川洋  
現第二日赤病院副院長

松原達明

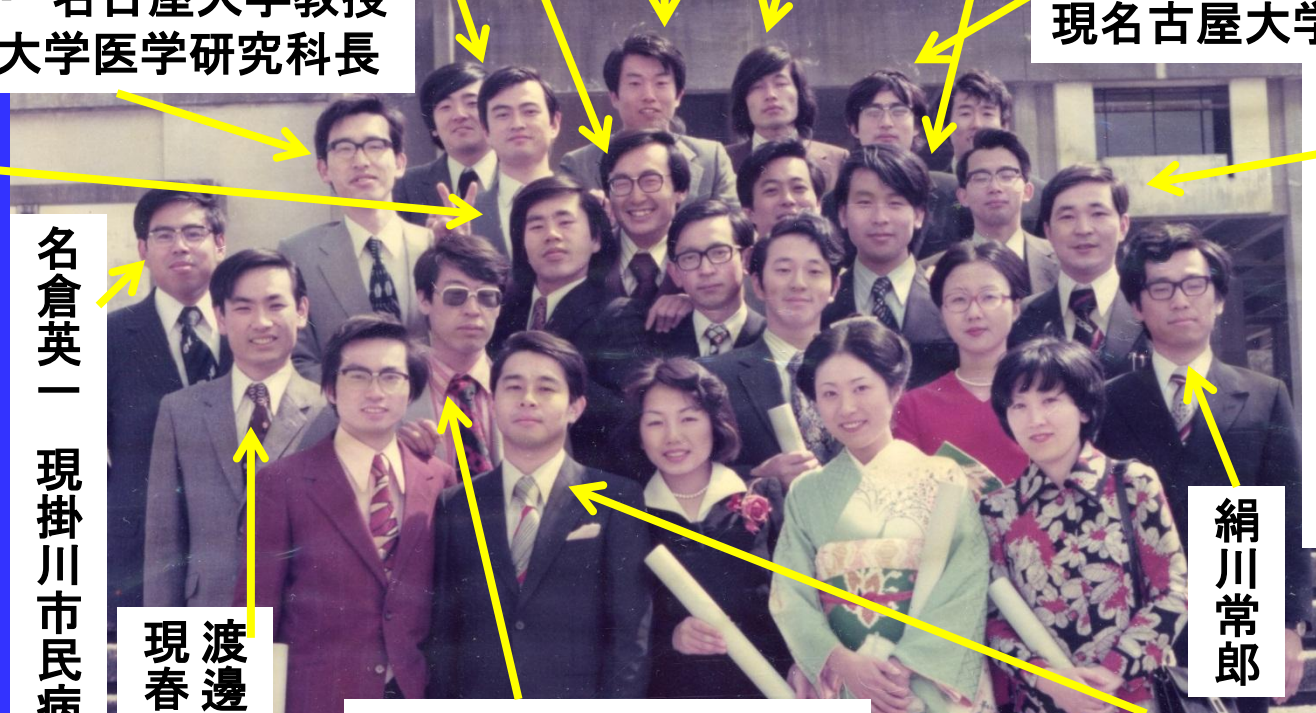
野村隆英・藤田保健衛生大学教  
前理事長・学長・医学部長

武藤芳照  
現東京大学教授

小椋美知則

本城政次  
現名古屋大学教授

祖父江元・名古屋大学教授  
前名古屋大学医学研究科長



小長谷正明  
現鈴鹿医療センター長

佐賀晋介  
現愛知医科大学医学部長

名倉英一  
現掛川市民病院長

渡邊有三  
現春日井市民病院長

野浪敏明  
現愛知医科大学病院長

絹川常郎

村手隆  
現名古屋大学教授

小林隆夫  
現西部医療センター院長

1975年3月卒業

医学部を卒業したらできるだけ早くアメリカに  
留学して臨床医学、特に外科学を学びたい

Educational Commission  
for  
Foreign Medical Graduates

CERTIFIES THAT

JUNICHI SAKAMOTO

HAS SATISFIED ALL THE REQUIREMENTS OF THE COMMISSION,

SUCCESSFULLY PASSED ITS EXAMINATION JULY 23, 1975

AND HAS BEEN AWARDED CERTIFICATE NO. 250-717-6

ISSUED

April 16, 1976  
PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA



*John D. Chapman*  
PRESIDENT

*Ray L. Co. Tolson*  
DIRECTOR

卒後直ぐにECFMGを取  
得、米国の臨床病院に  
おけるResidency  
Programへのenrollment  
を希望するも、紹介を予  
定してくれていた先輩が  
医局を去られてしまい  
臨床での留学は断念

1981年より1985年まで基礎研究でニューヨーク留学

ニューヨーク松尾先生のアパートに居候

ニューヨーク自宅に友あり遠方より来る

松尾清一（現名古屋大学病院長）



松尾清一

野村隆英（前藤田保健衛生大学学長）  
内藤和行（現小牧血液センター長）

ニューヨーク South Street Seaport



仁田正和（現愛知医科大学教授）

ニューヨーク・ハロウィン

村手隆（現名古屋大学教授）



## 2. 基礎研究とTranslational Research



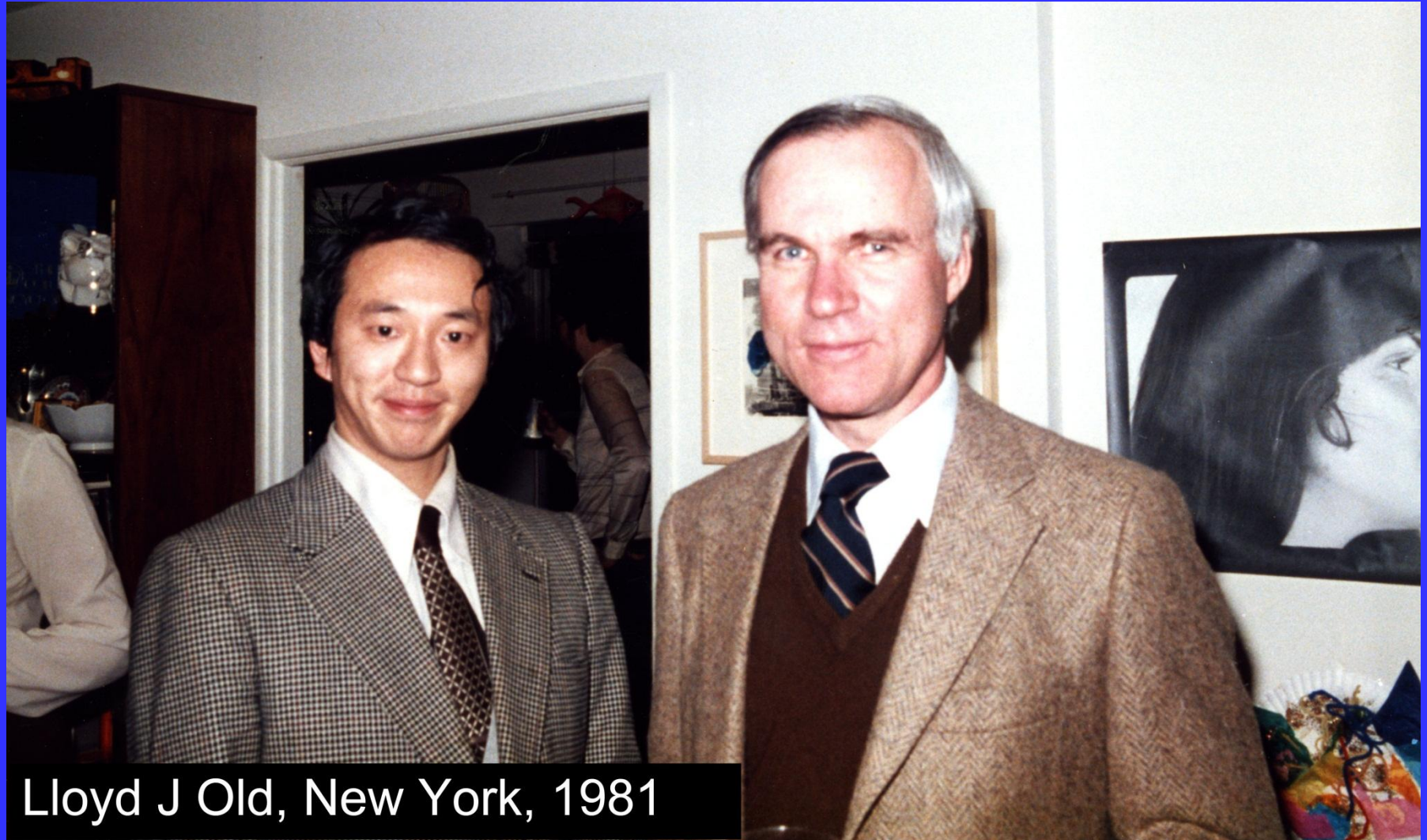
1974年より1979年まで、名古屋  
大学第二外科(現消化器外科)  
大学院にて近藤達平教授のもと、  
免疫化学療法の研究. Gann(現  
Cancer Science)論文にて博士号

1979年より名古屋大学  
第一内科(当時)にて珠  
玖洋先生に師事、最先  
端のハイブリドーマ技術  
を用いて胃癌に対する  
モノクローナル抗体  
(mAb)の作成について2  
年間修練をうけた



Dr. 珠玖洋 長崎大学教授  
→三重大学医学部長

1981年より、珠玖洋先生と渡辺正先生の紹介で  
ニューヨーク、メモリアル スローン・ケタリング研究  
所、Lloyd J. Old副所長のもとで腫瘍免疫学の研究



Lloyd J Old, New York, 1981

ニューヨークでは大腸癌、膵癌の腫瘍特異抗原に対するmAbを産生するハイブリドーマ株の樹立を試み、250回以上細胞融合を行ったが、腫瘍に特異的に発現している抗原は殆ど見つからなかった



2年弱にわたる悪戦苦闘の後、大腸癌の細胞株と大腸癌組織に特異的に反応するmAbを4+2株樹立、AACRで発表した後、帰国して外科の臨床に戻ろうとした矢先に...



★ コロンビア大学時代から糖鎖の研究をしていたDr. Kenneth O. Lloydから、糖鎖抗原を使った吸収試験を勧められて施行したところ、免疫組織染色で大腸癌と強く反応し、正常大腸とは反応しなかったmAb4株が実は既知のヒト血液型抗原を認識していることが判明した



Dr. Kenneth O. Lloyd, Ph.D.  
元MSKCCC免疫部門Chairman



研究室の同僚Dr. 谷本光音  
現岡山大学医学研究科長



Dr. Lloydが提供してくれた精製した血液型糖鎖抗原はABO抗原の他、多種多彩であったが、樹立したmAbはそのなかのLewis抗原(Le)であるLea, Leb, Lex, Leyの4抗原を認識していることが判明した

それでは何故これらLewis抗原に対する抗体を腫瘍特異的なmAbだと思い込んでしまったのか?



当時樹立されていた数多くのメラノーマや腎癌細胞株とは反応しなかったうえ、免疫組織染色でLewis bやLewis yは正常大腸には発現していなかったため

怪我の功名で、世界で初めてLewis抗原のフルセットをカバーするモノクローナル抗体株を手に入れた

# これらの抗Lewis mAbを用いて血液型の分泌型、非分泌型のLewes (Le)抗原のメカニズムを血液と唾液における発現から解明した

*Molecular Immunology*, Vol. 21, No. 11, pp. 1093–1098, 1984  
Printed in Great Britain

0161–5890/84 \$3.00 + 0.00  
© 1984 Pergamon Press Ltd

## ANALYSIS OF THE EXPRESSION OF H, LEWIS, X, Y AND PRECURSOR BLOOD GROUP DETERMINANTS IN SALIVA AND RED CELLS USING A PANEL OF MOUSE MONOCLONAL ANTIBODIES

JUNICHI SAKAMOTO, BEATRICE W. T. YIN and KENNETH O. LLOYD

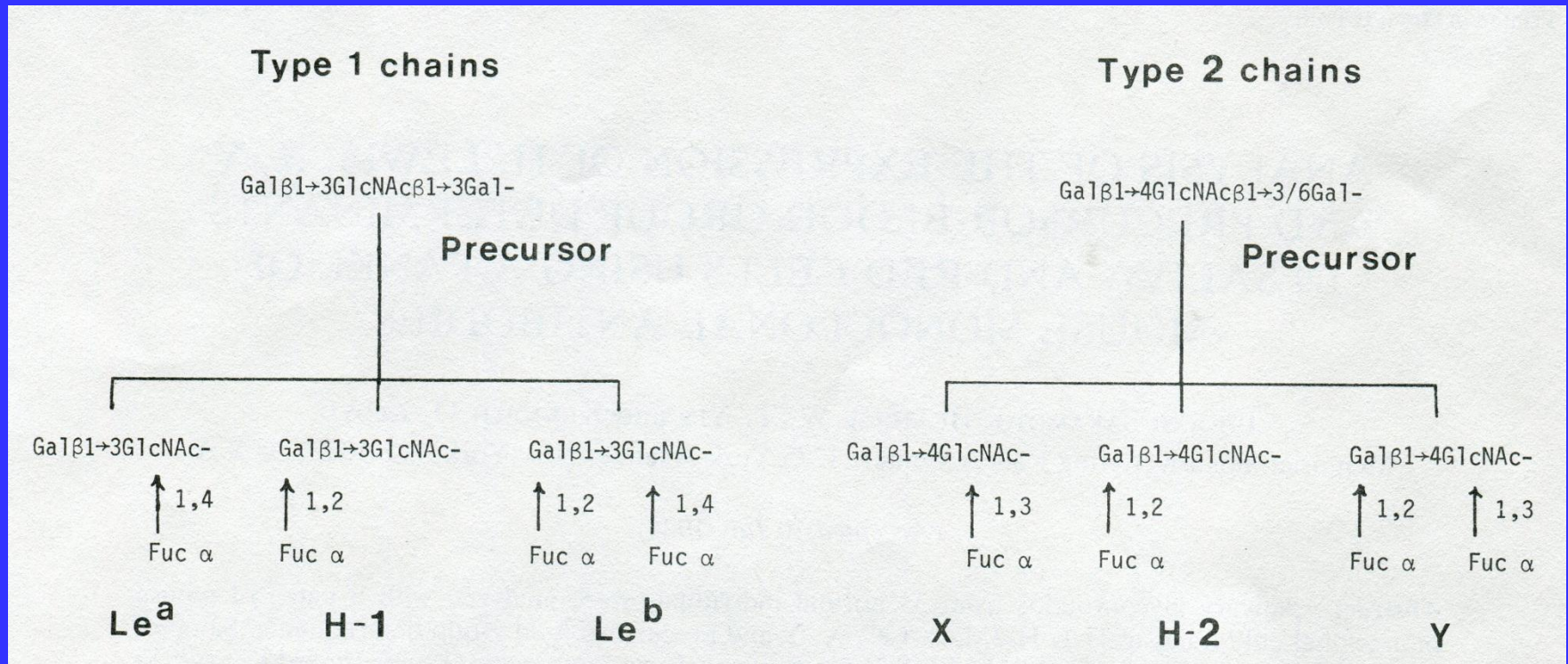
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10021, U.S.A.

(Accepted 10 July 1984)

**Abstract**—Salivary glycoproteins from 33 normal individuals were analyzed with a panel of mouse monoclonal antibodies to H-1, H-2, Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>, X, Y and precursor blood group determinants. Samples from 19/33 individuals co-expressed Le<sup>b</sup> and Y-determinants (secretors) and 6/33 co-expressed Le<sup>a</sup> and X-determinants (non-secretors). Erythrocytes of these individuals were typed Le (a–b+) and Le (a+b–), respectively. In seven other salivas, only one specificity, either Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>, X or Y, was expressed and in one sample none of these determinants could be detected. Only one saliva sample expressed H-1 specificity and none expressed H-2 or type 1 precursor determinants. The absence of H-1 and H-2 structures in secretors and the resulting expression of difucosylated Le<sup>b</sup> and Y-structures is probably a tissue-specific trait of salivary gland secretions. The strict co-expression of Le<sup>b</sup> with Y and Le<sup>a</sup> with X supports the conclusion that only one 2-O-fucosyl-galactose transferase, which can fucosylate both type 1 and type 2 chains, exists in salivary glands. The finding that a number of individuals expressed neither X- nor Y-specificities was unexpected in view of previous work showing that the 3-O-fucosyl N-acetylglucosamine transferase involved in forming this structure is a ubiquitous enzyme. The individualistic expression of blood group phenotypes in tissues should be considered when the altered expression of blood groups in malignancy and other diseases is studied.

(Sakamoto et al., *Molecular Immunology* 21: 1003-1008, 1984)

# 血液型糖鎖の基本構造と唾液における発現



赤血球では「分泌型」はLe<sup>b</sup>, H-2, Ley(Y)抗原を

「非分泌型」はLe<sup>a</sup>, Ley(Y)抗原

唾液では 「分泌型」はLe<sup>b</sup>, Ley(Y)

「非分泌型」はLe<sup>a</sup>, Lex(X)

同じ個人でも組織によって発現するLewis抗原が違う

複雑な糖鎖の微妙な違いを見分けることができる mAbを開発したことにより、従来個人個人によって は異なっていることが知られていたものの、それぞれの組織によって分泌される糖蛋白や糖脂質に 様々なvariationがあり、分化抗原として重要な役割 があるとともに、癌化によってそれらの組織特異的 な発現が違ってくることが示唆された



この $\alpha$ Leaと $\alpha$ Lebの2種類のmAb(T174, T-218)はパテントを取得した後、Ortho Pharmaceuticals (Johnson & Johnson社)より、研究用、臨床検査用に精製され販売された

## Expression of Lewis<sup>a</sup>, Lewis<sup>b</sup>, X, and Y Blood Group Antigens in Human Colonic Tumors and Normal Tissue and in Human Tumor-derived Cell Lines<sup>1</sup>

Junichi Sakamoto, Koichi Furukawa, Carlos Cordon-Cardo, Beatrice W. T. Yin, Wolfgang J. Rettig, Herbert F. Oettgen, Lloyd J. Old, and Kenneth O. Lloyd<sup>2</sup>

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York 10021

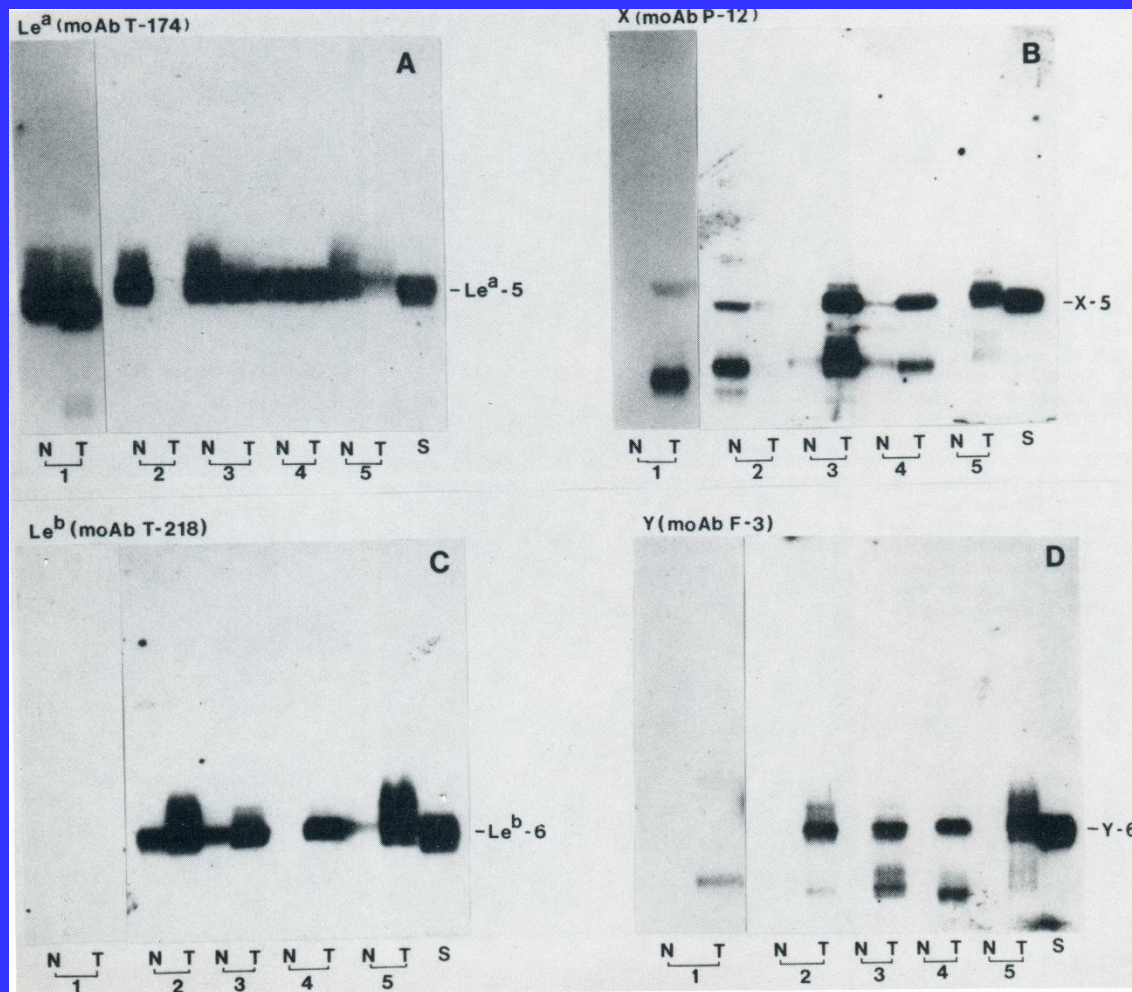
★免疫染色で大腸下部ではLeaが分化抗原、Leyが腫瘍化によって出現することを確認、Dr. Lloydの研究室に留学されていたDr.古川鋼一の助けを借りて、生化学的な検証を行った



Dr. 古川鋼一  
現名古屋大学教授

Dr. 古川圭子  
現中部大学教授

大腸癌患者5名より、正常大腸組織と大腸癌組織を等量採取して、含まれている糖脂質を定量



Leyは正常組織(N)では殆ど存在していなかったが、腫瘍組織中には強く発現がみられている(図D)

(Sakamoto, Furukawa et al. Cancer Res 46: 1553-61, 1986)

★ 帰国後は名古屋大学の腫瘍研究室において、Dr. 渡辺正と胃癌におけるLewis抗原の発現を検討



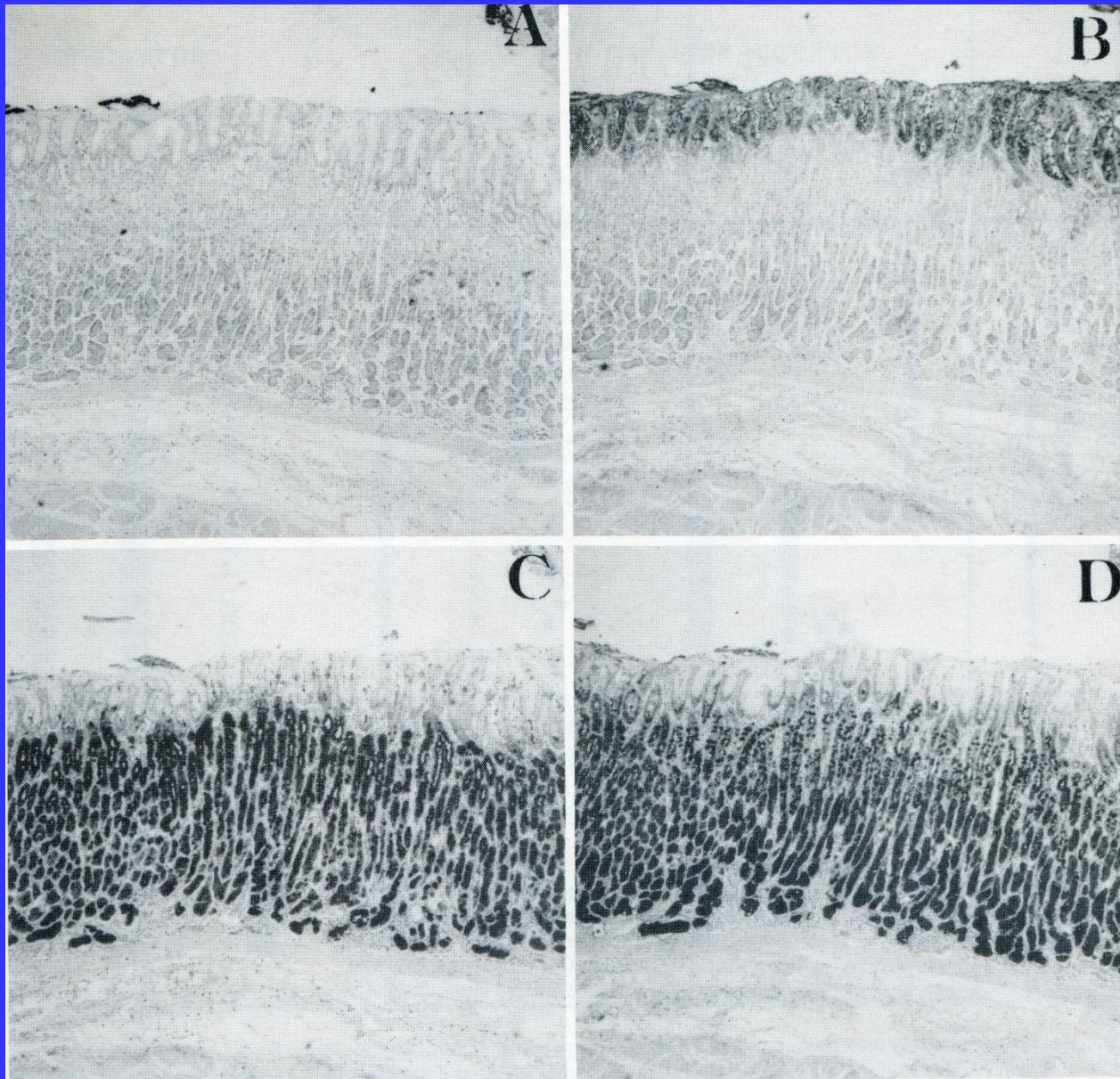
Dr. 渡邊正  
現東海中央病院院長

[CANCER RESEARCH 49, 745-752, February 1, 1989]

**Expression of Lewis<sup>a</sup>, Lewis<sup>b</sup>, Lewis<sup>x</sup>, Lewis<sup>y</sup>, Sialyl-Lewis<sup>a</sup>, and Sialyl-Lewis<sup>x</sup>  
Blood Group Antigens in Human Gastric Carcinoma and in Normal  
Gastric Tissue**

**Junichi Sakamoto,<sup>1</sup> Tadashi Watanabe, Takahiko Tokumaru, Hiroshi Takagi, Hiroaki Nakazato, and  
Kenneth O. Lloyd**

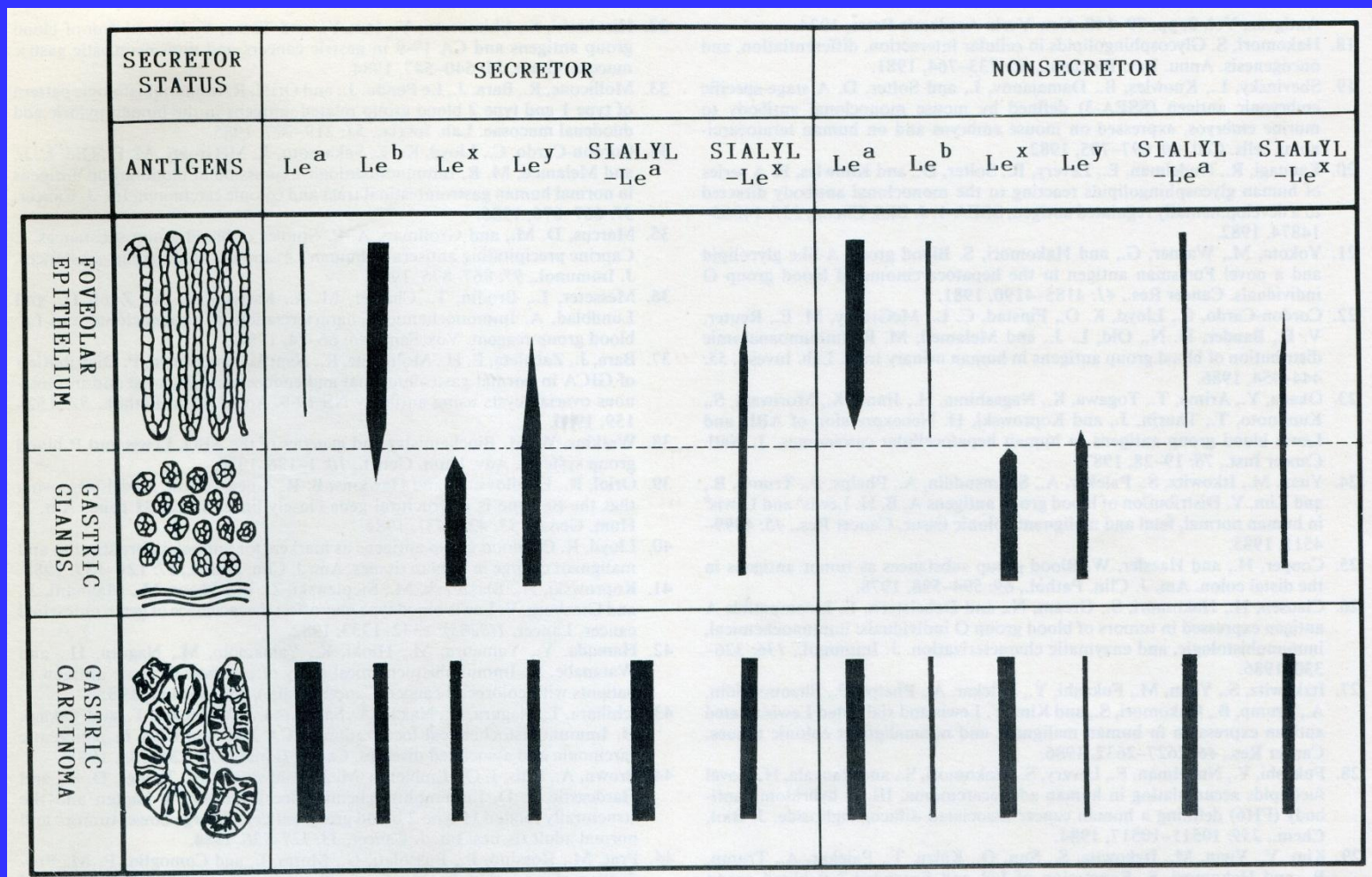
*Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center, 1-1 Kanokoden Chikusaku, Nagoya, Japan [J. S., H. N.]; the Second Department of Surgery, Nagoya University Faculty of Medicine, 65 Tsurumaicho Showaku, Nagoya, Japan [T. W., T. T., H. T.]; and the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York 10021 [K. O. L.]*



胃腺窩上皮では  
Lea(-), Leb(+)、底  
部の腺上皮では  
逆にLexとLeyが  
発現しており、胃  
組織の分化抗原  
としてLewis抗原  
が重要な役割を  
果たしていること  
を証明



また、個々の症例のSecretor statusによって腺窩上皮、腺上皮、胃癌における発現が異なっていること、シアル酸がついたsialyl-Leaとsialyl-Lexが腫瘍特異抗原となっていることを解明

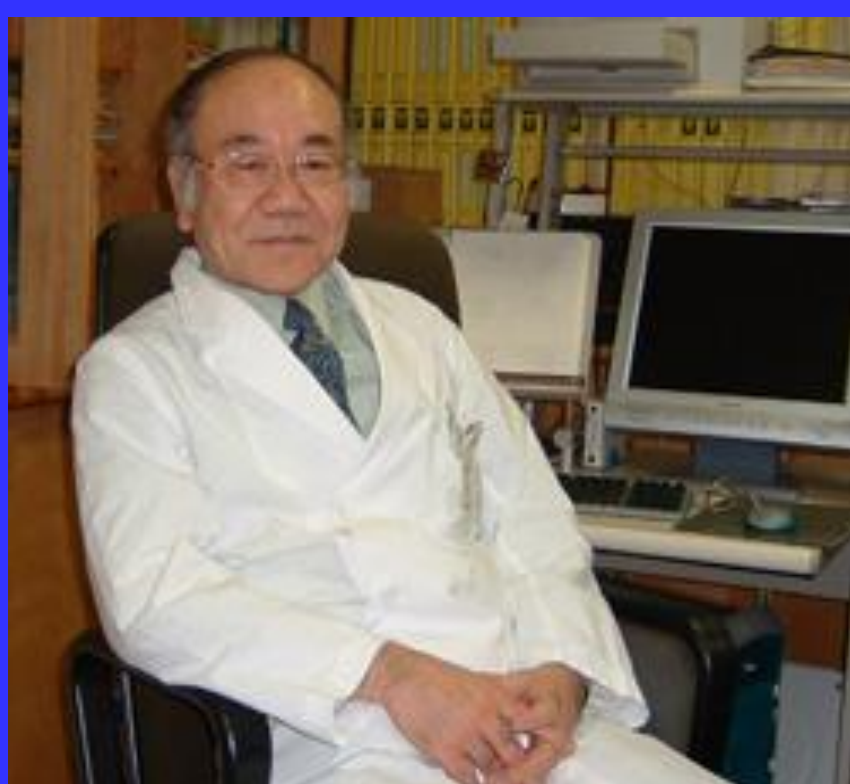


(Sakamoto, Watanabe et al. Cancer Res 49:745-752, 1989)

★残った2株のmAbのうちのひとつmAb H-15は愛知県がんセンターで高橋利忠研究所長と加藤知行病院長の支援のもとに、ヨード131ラベル抗体による腫瘍イメージングを行った



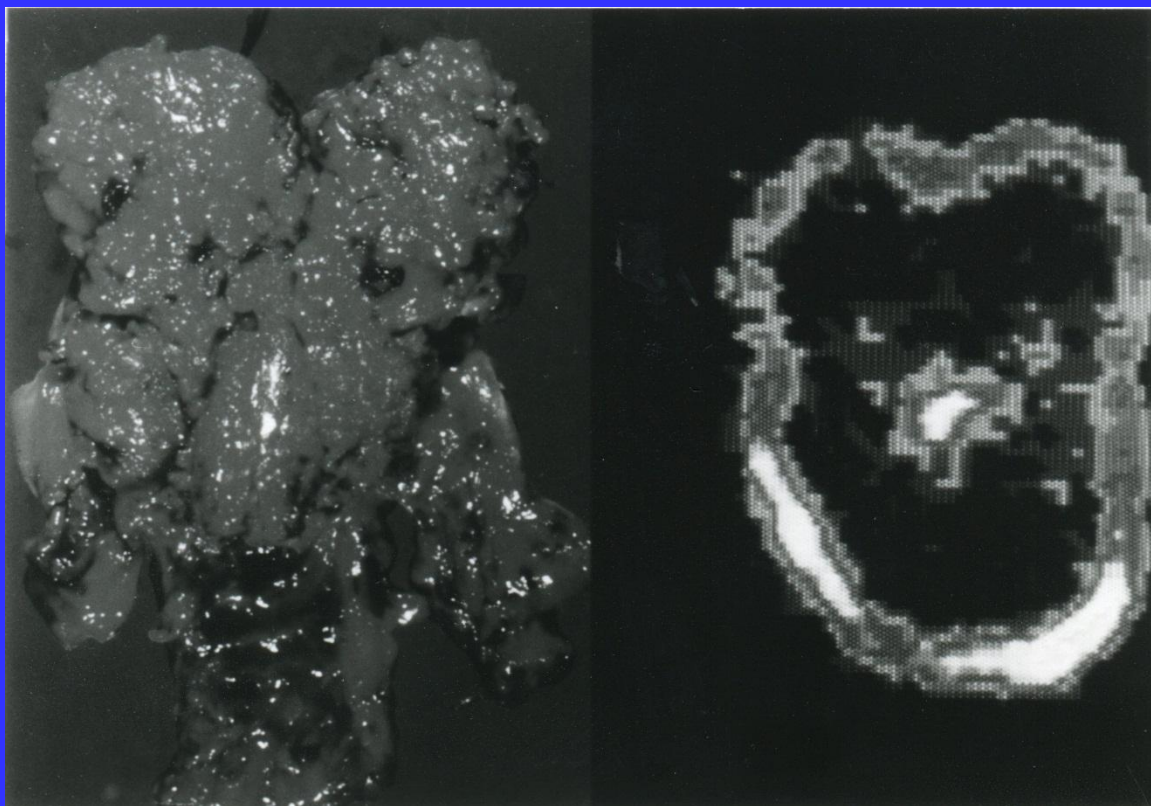
Dr. 高橋利忠 前愛知県がんセンター総長



Dr. 加藤知行  
前愛知県がんセンター病院長

## Detection of Locally Recurrent Colorectal Cancer with Radiolabeled Monoclonal Antibody H-15

Junichi Sakamoto,<sup>1,7</sup> Tomoyuki Kato,<sup>1</sup> Tadashi Watanabe,<sup>2</sup> Hiroki Murayama,<sup>3</sup> Kimio Wada,<sup>3</sup> Tsuyoshi Sato,<sup>3</sup> Hiroshi Takagi,<sup>3</sup> Kunio Kondo,<sup>4</sup> Fumio Sasaki,<sup>4</sup> Choichiro Kido,<sup>4</sup> Hiroaki Nakazato,<sup>1</sup> Ryuzo Ueda<sup>5</sup> and Toshitada Takahashi<sup>6</sup>



H-15はsialyl-Lea<sup>x</sup>に対するmAb、大腸癌症例14例中6例で腫瘍画像が描出され、Ex-vivo scanでも切除大腸の腫瘍部分にI-131ラベル抗体の集積を確認

★ Characterizationに成功したmAbのうちの最後のひとつは、免疫組織染色をintensiveに行った結果、正常大腸にも発現がある組織特異抗原A33を認識していることが判明



1. mAb A33が認識しているA33抗原についてMHA testと免疫組織染色によるbiological & immunological characterization
2. A33抗原のWestern blot analysisによる分子量測定、抗原のcDNA sequencing, さらにはアミノ酸配列の検索によるbiochemical characterization

# Reactivity of Monoclonal Antibody A33 with Tumor and Normal Cell Lines

|                                      |       |  |
|--------------------------------------|-------|--|
| <u>COLON CARCINOMA</u>               |       |  |
| HT-29, SW-480, SW-403                | ● ○ ● |  |
| SW-48, CACP-2, SW-1116               | ○ ○ ● |  |
| SK-CO-10, SK-CO-13                   | ○ ○ ○ |  |
| SK-1417, SW-1222, SK-CO-15           | ○ ● ○ |  |
| SW-620, SW-837, SK-CO-11             | ○ ● ● |  |
| SW-1083, SK-CO-12, SK-CO-1           | ○ ○ ○ |  |
| <u>PANCREAS CARCINOMA</u>            |       |  |
| ASPC-1, CAPAN-1, CAPAN-2             | ● ○ ○ |  |
| <u>HEPATIC AND BILIARY CARCINOMA</u> |       |  |
| SK-HEP-1, SK-CHL-1                   | ○ ○ ○ |  |
| <u>LUNG CARCINOMA</u>                |       |  |
| CALU-1, CALU-5, CALU-6               | ○ ○ ○ |  |
| SK-MES-1, CK-LU-1, SK-LC-LL          | ○ ○ ○ |  |
| SK-LC-1, -2, -4                      | ○ ○ ○ |  |
| SK-LC-5, -6, -8                      | ○ ○ ○ |  |
| SK-LC-9, -10, -12                    | ● ○ ○ |  |
| SK-LC-15, -16, -17                   | ○ ○ ○ |  |
| SK-LC-18, -19, -23                   | ○ ○ ○ |  |
| SK-LC-24, -25, -28                   | ○ ○ ○ |  |
| <u>BLADDER CARCINOMA</u>             |       |  |
| 253-J, SW-780, TCC-SUP               | ○ ○ ○ |  |
| 5637, VM-CUB-1, VM-CUB-2             | ○ ○ ○ |  |
| VM-CUB-3, 575-A, RT-4                | ○ ○ ○ |  |
| 639-V, J-82                          | ○ ○   |  |
| <u>BREAST CARCINOMA</u>              |       |  |
| MDA-MB-361, MCF-7, CAMA              | ○ ○ ○ |  |
| SK-BR-3, MDA-MB-157, ALAB            | ○ ○ ○ |  |
| MDA-MB-231, BT0-20, SK-BR-7          | ○ ○ ○ |  |
| <u>OVARIAN CARCINOMA</u>             |       |  |
| SK-OV-4, SK-OV-6, A-7                | ○ ○ ○ |  |
| SW-626                               | ○     |  |
| <u>KIDNEY CARCINOMA</u>              |       |  |
| SK-RC-1, -2, -4                      | ○ ○ ○ |  |
| SK-RC-7, -9, -10                     | ○ ○ ○ |  |
| SK-RC-17, -18, -21                   | ○ ○ ○ |  |
| SK-RC-26A, -26B, -28                 | ○ ○ ○ |  |
| SK-RC-29, -35, -37                   | ○ ○ ○ |  |
| SK-RC-39, -42, -44                   | ○ ○ ○ |  |
| SK-RC-45, -48                        | ○ ○   |  |
| <u>TERATOCARCINOMA</u>               |       |  |
| 577MF, Tera-1, 833KE                 | ○ ○ ○ |  |
| <u>CHORIOCARCINOMA</u>               |       |  |
| GCO-SV (O), OCC-M/M                  | ○ ○   |  |
| <u>MELANOMA</u>                      |       |  |
| VM-88, MeWo, SK-MEL-13               | ○ ○ ○ |  |
| SK-MEL-23, -27, -28                  | ○ ○ ○ |  |
| SK-MEL-29, -33, -37                  | ○ ○ ○ |  |
| SK-MEL-42, -64, -73                  | ○ ○ ○ |  |
| SK-MEL-90, -129, -133                | ○ ○ ○ |  |
| SK-MEL-176                           | ○     |  |
| <u>ASTROCYTOMA</u>                   |       |  |
| SK-MG-1, -2, -3                      | ○ ○ ○ |  |
| SK-MG-4, -9, -10                     | ○ ○ ○ |  |
| SK-MG-12, -13, -14                   | ○ ○ ○ |  |
| SK-MG-16, MS, U-343                  | ○ ○ ○ |  |
| A-582                                | ○     |  |
| <u>NEUROBLASTOMA</u>                 |       |  |
| MC-MB-1, SMS-KAN, SK-N-MC            | ○ ○ ○ |  |
| SMS-SAN, SK-N-BE (2)                 | ○ ○   |  |
| <u>LEUKEMIA (B cell)</u>             |       |  |
| ARH 77-AG, ARA-10, DAUDI             | ○ ○ ○ |  |
| SK-LY-16, -18, BALL-1                | ○ ○ ○ |  |
| SK-DHL-2, SKO-007, RAJI              | ○ ○ ○ |  |
| LICR-LON-HMy2, UC 729-6              | ○ ○   |  |
| <u>LEUKEMIA (NULL Cell)</u>          |       |  |
| NALM-1, NALM-16, NKL-1               | ○ ○ ○ |  |
| NKL-2, NALL-1                        | ○ ○   |  |
| <u>LEUKEMIA (T Cell)</u>             |       |  |
| HPR-ALL, T-45, MOLT-4                | ○ ○ ○ |  |
| CCRF-HSB-2, CCRF-CEM, P-12           | ● ● ● |  |
| <u>LEUKEMIA (Myelomonocytic)</u>     |       |  |
| HL60, K-562, KG-1-G                  | ○ ○ ○ |  |
| <u>NORMAL FIBROBLAST</u>             |       |  |
| #1, #2, #3                           | ○ ○ ○ |  |
| #4, #5, #6                           | ○ ○ ○ |  |
| #7, #8                               | ○ ○   |  |
| <u>NORMAL KIDNEY EPITHELIUM</u>      |       |  |
| #1, #2                               | ○ ○   |  |

mAb33抗体はcell lineにおいては大腸癌の40%、胃癌と膵癌の30%、白血病細胞の20%に発現がみられたが、他癌の細胞には殆どexpressされておらず、大腸癌の subgroup に好発現されている特異的な抗原であると考えられた

# Immunohistochemical analysis of A33 antigen in human tumors

| Tumor type                  | Number of cases tested |                  |      | A33+<br>fraction<br>% |
|-----------------------------|------------------------|------------------|------|-----------------------|
|                             | Total                  | A33+             | A33- |                       |
| <b>Carcinomas</b>           |                        |                  |      | 95 (+)                |
| Colorectal carcinoma        |                        |                  |      |                       |
| Primary tumors              | 56                     | 54               | 2    |                       |
| Metastases                  | 34                     | 32               | 2    |                       |
| Gastric carcinoma           | 24                     | 14 <sup>a</sup>  | 10   | 58 (+/±)              |
| Esophageal carcinoma        | 11                     | 2 <sup>b</sup>   | 9    | 18 (+)                |
| Pancreatic carcinoma        | 12                     | 6 <sup>c</sup>   | 6    | 50 (±)                |
| Lung carcinoma              | 20                     | 0                | 20   | -                     |
| Breast carcinoma            | 28                     | 2 <sup>c</sup>   | 26   | 7 (±)                 |
| Renal carcinoma             | 18                     | 2 <sup>d</sup>   | 16   | 11 (±)                |
| Bladder carcinoma           | 22                     | 0                | 22   | -                     |
| Prostate carcinoma          | 6                      | 2 <sup>d</sup>   | 4    | (±)                   |
| Testicular carcinoma        | 8                      | 3 <sup>c</sup>   | 5    | (±)                   |
| Mediastinal germ cell tumor | 2                      | 2 <sup>e,d</sup> | 0    | (±)                   |
| Ovarian carcinoma           | 58                     | 5 <sup>d</sup>   | 53   | 9 (±)                 |
| Endometrial carcinoma       | 9                      | 2 <sup>d</sup>   | 7    | (±)                   |
| Thyroid carcinoma           | 7                      | 0                | 7    | -                     |
| Liver carcinoma             | 6                      | 0                | 6    | -                     |
| SQCC of head and neck       | 5                      | 0                | 5    | -                     |
| Parotid gland carcinoma     | 2                      | 0                | 2    | -                     |
| Mesothelioma                | 10                     | 1 <sup>d</sup>   | 9    | 10 (±)                |

| Tumor type                    | Number of cases tested |      |      | A33+<br>fraction<br>% |
|-------------------------------|------------------------|------|------|-----------------------|
|                               | Total                  | A33+ | A33- |                       |
| Lymphomas                     | 17                     | 0    | 17   | -                     |
| <b>Neuroectodermal tumors</b> |                        |      |      |                       |
| Neuroendocrine carcinomas     | 11                     | 0    | 11   | -                     |
| Melanoma                      | 18                     | 1    | 17   | 6 (+)                 |
| Gliomas                       | 8                      | 0    | 8    | -                     |
| Neuroblastomas                | 11                     | 0    | 11   | -                     |
| <b>Sarcomas</b>               |                        |      |      |                       |
| Leiomyosarcoma                | 9                      | 0    | 9    | -                     |
| MFH                           | 8                      | 0    | 8    | -                     |
| Fibrosarcoma                  | 6                      | 0    | 6    | -                     |
| Liposarcoma                   | 7                      | 0    | 7    | -                     |
| MPNT                          | 8                      | 0    | 8    | -                     |
| Chondrosarcoma                | 14                     | 0    | 14   | -                     |
| Others                        | 13                     | 0    | 13   | -                     |

実際の切除標本から採取した癌組織との反応をみると、大腸癌の98%、胃癌の55%、膵癌の50%、さらに食道癌の20%に発現が確認されたが、他の癌組織には殆どexpressされておらず、消化器癌に特異的な抗原を認識しているものと考えられた

# Immunohistochemical analysis of A33 in normal human tissues

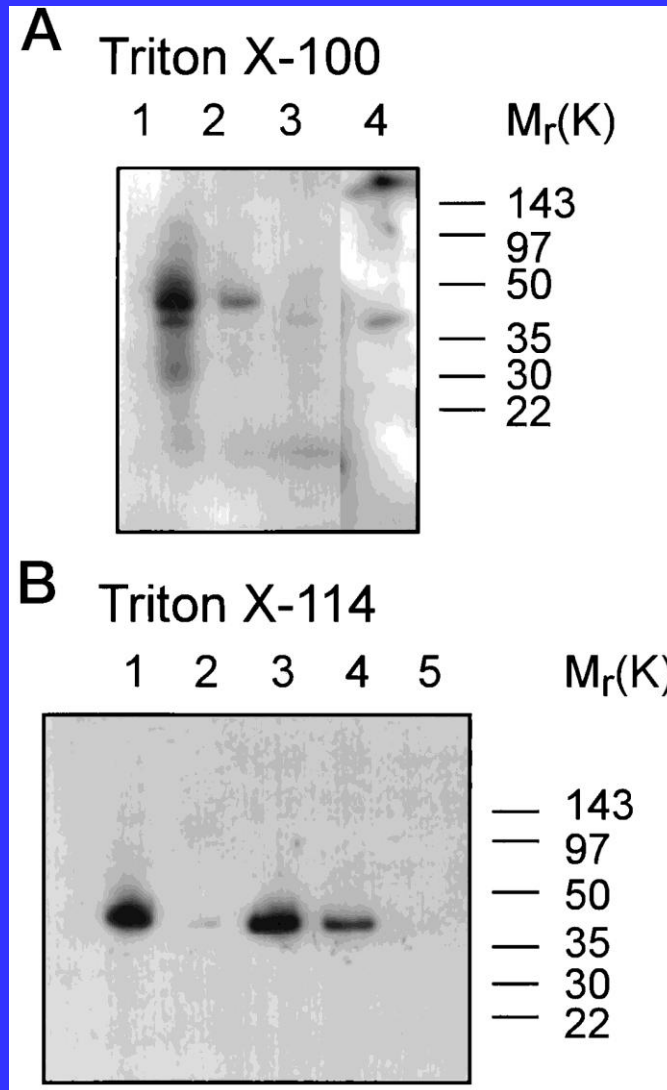
| A33-positive normal cells/tissues  | A33-negative normal cells/tissues     |
|------------------------------------|---------------------------------------|
| Colonic mucosa (44)                | Esophagus (4)                         |
| Small intestinal mucosa (5)        | Stomach (13)                          |
| Salivary gland excretory ducts (5) | Pancreas (3)                          |
|                                    | Liver (8)                             |
|                                    | Skin (3)                              |
|                                    | Larynx (3)                            |
|                                    | Lung (11)                             |
|                                    | Bronchus (11)                         |
|                                    | Mammary gland (8)                     |
|                                    | Urinary bladder (4)                   |
|                                    | Kidney (5)                            |
|                                    | Prostate (4)                          |
|                                    | Testis (2)                            |
|                                    | Ovary (5)                             |
|                                    | Uterus (cervix, corpus) (2)           |
|                                    | Adrenal gland (2)                     |
|                                    | Brain (3)                             |
|                                    | Lymph node (3)                        |
|                                    | Spleen (5)                            |
|                                    | Skeletal muscle (4)                   |
|                                    | Cardiac muscle (2)                    |
|                                    | Smooth muscle (visceral, vascular)    |
|                                    | Cartilage, fibroblasts, blood vessels |

正常組織における発現を免疫組織染色で調べると陽性の反応がみられたのは、大腸、小腸、唾液腺の分泌上皮とは反応するものの、胃癌、食道癌、膵癌などの正常消化器組織における発現はなかった

細胞株における発現、腫瘍組織と正常組織の免疫組織染色の結果から、mA33抗体が認識しているA33抗原は腸管上皮の分化抗原であることが明らかになった

この抗体を用いて臨床における腫瘍イメージングや、ミサイル療法に利用しようと考えた

# Western blot analysis of Triton X-100 and Triton X-114 extracts of LIM1215 cells

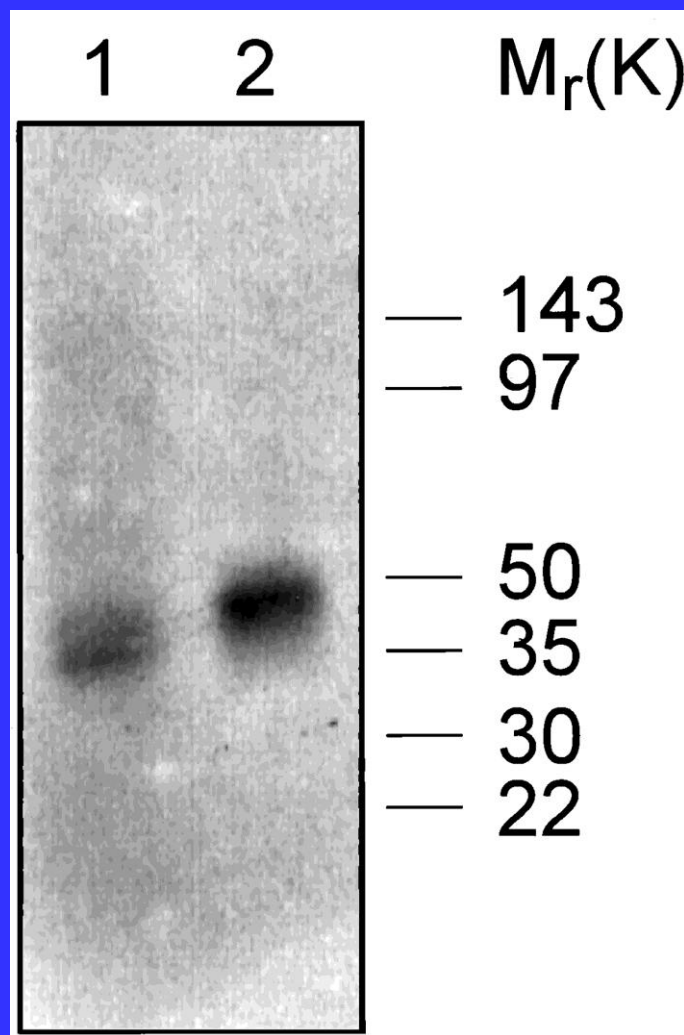


毎年のようにニュー  
ヨーク、ロンドン、メル  
ボルン出張して、  
A33抗体の精製、  
characterizationなど  
のための打ち合わせ  
を行った

(Catimel, B. et al. J. Biol. Chem. 1996;271:25664-25670)



# Western blot analysis of the A33 antigen by an antipeptide IgG



Mrは還元型で  
43K-Da

(Catimel, B. et al. J. Biol. Chem. 1996;271:25664-25670)

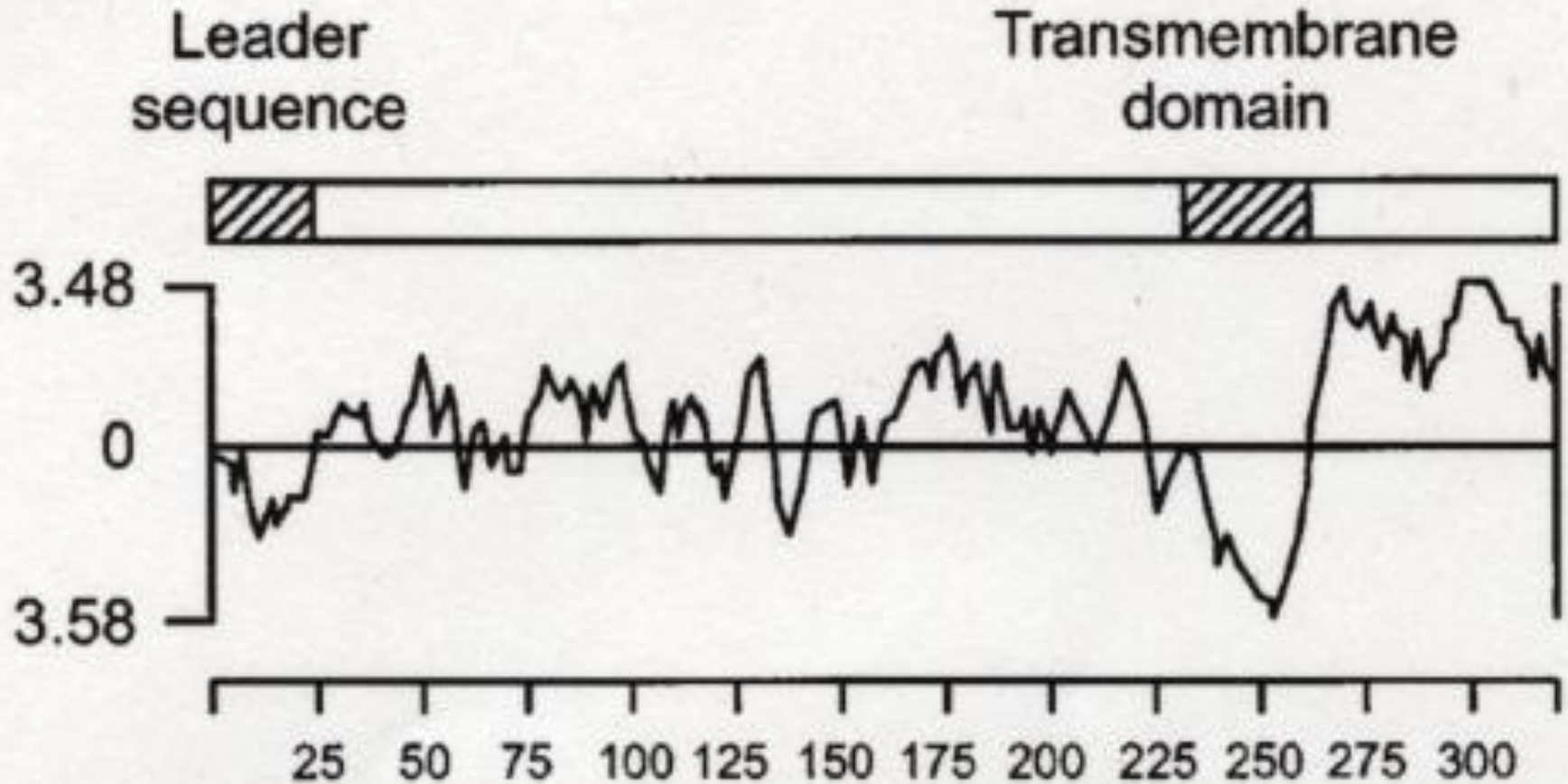
HPLC-purified A33 antigen was electrophoresed on SDS-PAGE under non-reducing (Lane 1,  $M_r$ =43kd) and reducing (Lane 2,  $M_r$ =49kd) conditions by Western blot analysis

# cDNA sequence and deduced amino acid sequence of the cDNA clone encoding the human A33 antigen

```
CTACCCCTTTGTGAGCAGTCTAGGACTTTGTACACCTGTTAAGTAGGGAGAAGCCAGGGGAGGTGGCTGGTTAAGGGGA 80
ACTTGAAGGGAAGTAGGGGAAGACTCTCTTGGGACCTTTGGAGTAGGTGACACATGAGCCAGCCCGCTCACCTGCCAA 160
TCCAGCTGAGGGAGCTCACTGCCAATCCAGCTGAGGCTGGGCAGAGGTGGGTGAGAAAGAGGAAATTCAGGGGACCTCC 240
AGTTGGGCCAGGCCAGAAGCTGCTGTAGCTTTAACAGACAGCTCAGACCTGTCTGGAGGCTGCCAGTGACAGGTTAGGT 320
TTAGGGCAGAGAAGAAGCAAGACCATGTTGGGGAAAGATGTGGCCTGTGTTGTGGACACTCTGTGCAGTCAGGGTGACCCT 400
M V G K M W P V L W T L C A V R V T V
CGATGCCATCTCTGTGGAACTCCGCAGGACGTTCTTCGGGCTTCGAGGGAAAGAGTGTACCTGCCCTGCACCTTACC 480
D A [ I S V E T P Q D V L R A S Q G K S V T L P C T Y
ACACTTCCACCTCCAGTCCGAGAGGACTTATTCAATGGGATAAGCTCCTCCTCACTCATAAGGAAAGGTTGGTCACTGG 560
H T S T S S R E G L I Q W D K L L L T H T E R V V I W
CCGTTTTCAAAACAAAATACATCCATGGTGGCTTTATAAGAAATCGCGTCAGCATATCCAAACATGCTGAGCAGTCCGA 640
P F S N K N Y I H G E L Y K N R V S I S N N A E Q S D
TGCCTCCATCACCATTGATCAGCTGACCATGGCTGACACCGGACCTACGAAGTGTCTGTCTCGCTGATGTGACAGCTGG 720
A S I T I D Q L T M A D N G T Y E C S V S L M S D L
AGGGCAACACCAAGTCACTGTCCGGCTGTGGTCTCGTGCACCTCCAAACAGAAATCGGGCATCGAGGGAGAGACC 800
E G N T K S R V R L L V L V P P S K P E [ E C G I E G E T
ATAATTGGGAACAACATCCAGCTGACCTGCCAATCAAAGGAGGCTCACCACCCCTCAGTACAGCTCGAAGAGGTACAA 880
I I G N N I Q L T C Q S K E G S P T P Q Y S W K R Y N
CATCTGAATCAGGAGCAGCCCTGGCCAGCCAGCTCAGGTGAGCCTGTCTCCCTGAAGAATATCTCCACAGACACAT 960
I L N Q E Q P L A Q P A S G Q P V S L K N I S T D T
CGGGTACTACATCTGTACTCCAGCAATGAGGAGGGGACGAGTCTGCAACATCAGGGTGGCCGTCAGATCTCCCTCC 1040
S G Y Y I C T S S N E E G T Q F C N I T V A V R ] S P S
ATGAACGTGGCCCTGTATGTGGCATCGCGGTGGCGTGGTTGCAGCCCTCATTATCATTGGCATCATCTACTGCTG 1120
M N V A L Y V G I A V G V V A A L I I I G I I I Y C C
CTGCTGCCGAGGGAAGGACGACAACTGAAGACAAGGAGGATGCAAGGCCGAAACCCGGAAGCCATGAGGAGCCACCAG 1200
C C R G K D D N T E D K E D A R P N R E A Y E E P P
AGCAGCTAAGAGAACTTCCAGAGAGAGGGAGGAGGAGGATGACTACAGGCAAGAGAGCAGAGGAGCACTGGCGTGAA 1280
E Q L R E L S R E R E E E D D Y R Q E E Q R S T G R E
TCCCAGGACCACCTCGACCACTGACAGGCCAGCAGAGGGCGGGGAGGAGGGGTAGGGGTTTATTCTCCCGCTTCC 1360
S P D H L D Q
TGGCTCCCTTCTCCTTTCTAAGCCCTGTCTCTCTGTCCTCCATCCAGACATTTGATGGGGACATTTCTCCCCAGTGT 1440
CAGCTGTGGGGAACATGGCTGGCTGGTAAAGGGGTCCTCTGTGCTGATCTCTGACCTCACTGTCTGTGAAGTAAACC 1520
CTCTGGCTGTGACACCTGGTGGCGGCTGGCCCTCACTCAAGACCAAGCTGACAGCTCCACTTCCCTCGTAGTGGCAG 1600
GAGCTCTGGAAGCACAGCGCTGAGCATGGGGCTCCCACTCAGAACTCTCCAGGAGGCGATGCCAGCTTGGGGGGT 1680
GGGGCTGTCTGCTCACTGTGTGCCAGCCTGGAGGGGACCAAGGTGGAGGGTTTGACCTCCACACATCTTTCTTG 1760
AATGAATGAAGAATAAGTAGTATGCTTGGGCTGATGCTGGCTGACCTGAGCTCCCACTCCCTTCCAACTCACT 1840
TCCCGTAGCTGCCAGTATGTTCCAAACCTCTGGGAAAGCCACCTCCCACTCTGCTGCACAGCCCTGGGAGCTTTT 1920
GCCACACACTTTCATCTGTCCTGTCAATATGTAACCTGTCCTCCAGGCCATCTCAAATCACAAGGATTTCTCTAA 2000
CCCTATCCTAATTGCCACATAGTGGAAACAATCTGTACTCTGTCCACGTCCTCAATCATGGGCCACAAGGCACAGTC 2080
TTCTGAGCGAGTCTCTCACTGTATTAGAGCCAGCTCTCTGGGGCAGGGCTGGGCTCATGGCTTTTGCTTTCCCTG 2160
AAGCCCTAGTAGCTGGCGCCATCCTAGTGGGCACTTAAGCTTAATGGGGAAACTGCTTTGATTGGTTGTGCTTCCCT 2240
TCTCTGTCTCCTTGAGATGATCGTAGACACAGGGATGATTTCCACCACAAACCCAGTATTCATTCACTGAGTAAACAC 2320
GAATTGATTTAAGTGAACACACACAAGGGAGCTTGTCTGAGATGGTCTGAGTCTTGTGTCTGGTAAATCTCTCCA 2400
GGCCAGAATAATGGCATGTCTCTCAACCCACATGGGGTTCCTGGTGTCTGATCCCGATACCTCAGCCCTGGCCC 2480
TGCCAGCCCAATTTGGGCTTGGTTTTCTGGTGGGGCTGTCTGCTGCTCCACAGCTCCCTTCTGTTTGTGAGCAT 2560
TTCTTACTCTTGGAGCTCAGGCAGCGTTAGGGCTGCTTAGGTCTCATGGACCAGTGGCTGGTCTCACCCAACCTGCA 2640
TTTACTATTGCTATCTTTCTGGATGATCAGAAAAATAATCCATAAATCTATTGTCTACTTTCGATTTTTTAAAAAAAT 2720
TATATTTTATATATATGTTAAATCTTTGCTTCAATCCAAATGCTTTCAGTAAATAAAAAATTGGGTGGAAAAAAA 2800
AAA 2803
```

今まで未知の  
免疫グロブリン  
superfamily

# Kyte-Doolittle hydrophilicity plot of the deduced amino acid sequence of the A33 antigen



細胞膜を貫いている糖蛋白であることが判明

(Heath, JK. et al. Proc Natl Acad Sci 1997; 94: 469-474)

A33抗原の生物学的、生化学的、またgeneticalなcharacterizationを行ったことで、mAb33は米国の特許を取得することができた  
( $\alpha$ Lewis a,  $\alpha$ Lewis bに次いで3つ目の  
patent取得)



★ A33抗原が大腸癌においてきわめて強く発現していることから、ニューヨークで演者の行ってきた大腸癌研究の後を継いだDr. Francisco Real, Dr. Sydney Weltとともにヨード131でラベルしたA33抗体(mA33)による大腸癌治療のPhase I studyを企画した



Francisco Xavier Real, M.D..Ph.D  
現スペイン国立癌センター副所長



Sydney Welt, M.D.

# 臨床におけるmAbA33の有用性を検討するため、Dr.Weltを中心にPhase Iの臨床試験を行った

- Whole body imaging using  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA and  $^{131}\text{I}$ -mAbA33
- Ex-vivo scan of resected liver metastasis of colon cancer
- Preliminary examination of efficacy of the mAbA33

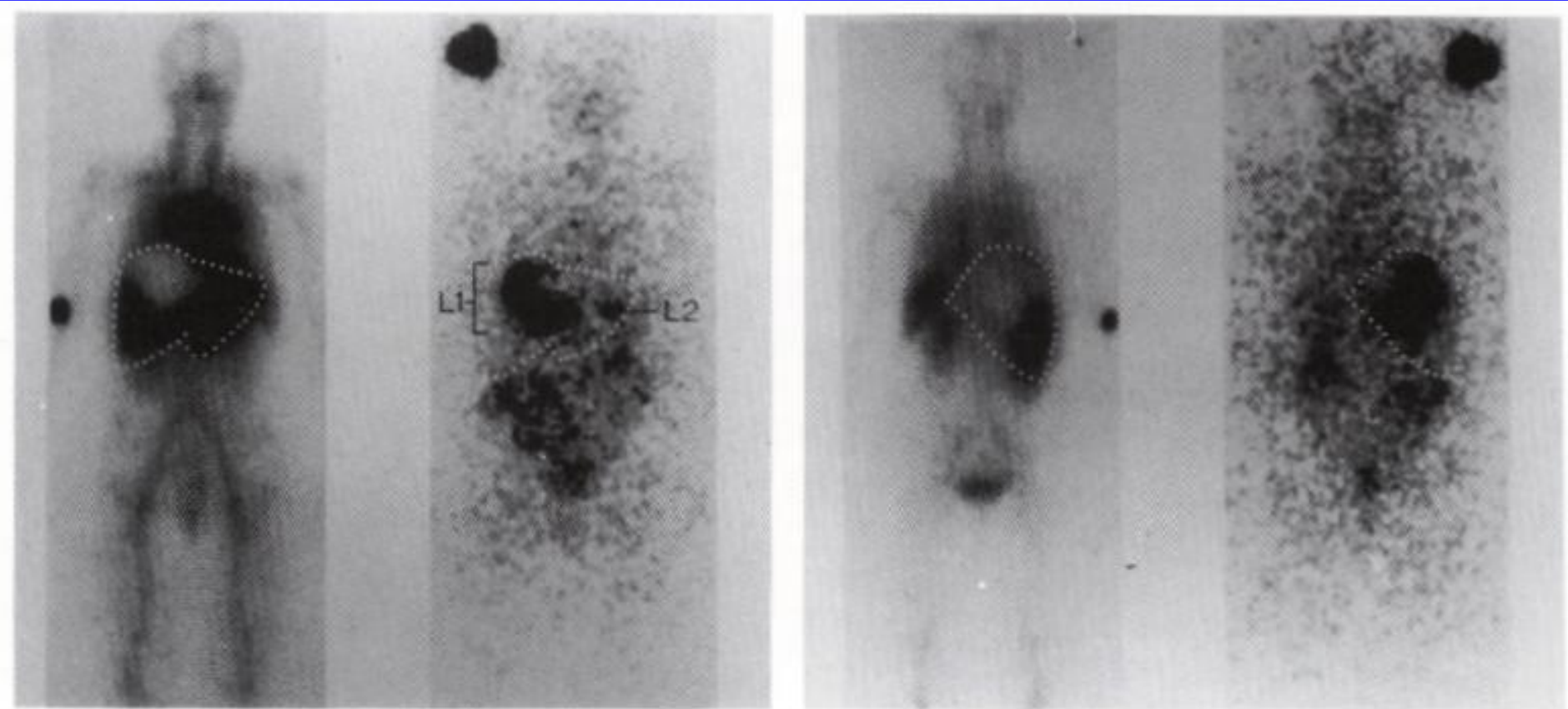
**Quantitative Analysis of Antibody Localization in Human Metastatic Colon Cancer: A Phase I Study of Monoclonal Antibody A33**

By Sydney Welt, Chaitanya R. Divgi, Francisco X. Real, Samuel D. Yeh, Pilar Garin-Chesa, Connie L. Finstad, Junichi Sakamoto, Alfred Cohen, Elin R. Sigurdson, Nancy Kemeny, Elizabeth A. Carswell, Herbert F. Oettgen, and Lloyd J. Old

# 腫瘍イメージング Images following administration of $^{99m}\text{Tc}$ -HSA (scan at 1 hour) and $^{131}\text{I}$ -mAbA33 (scan at 6 days)

Anterior

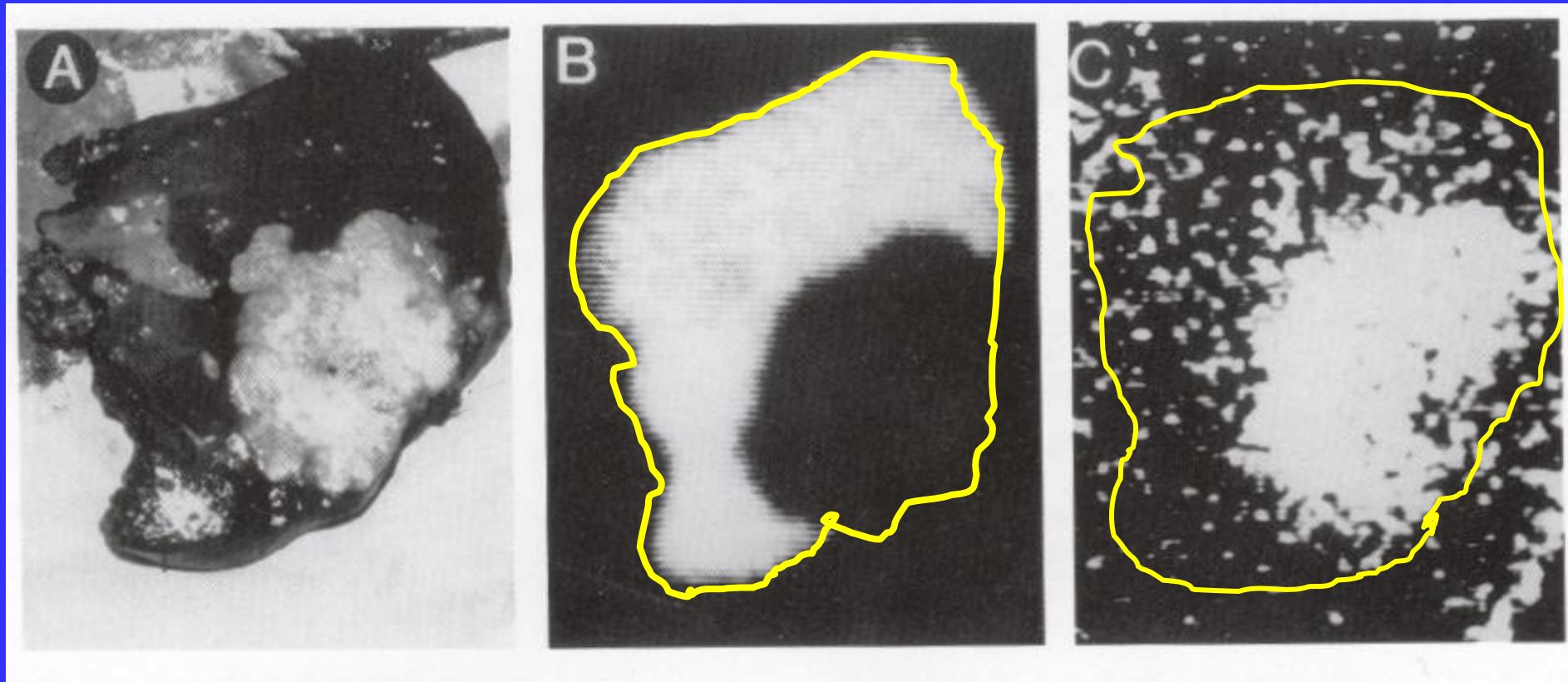
Posterior



(Welt S, Sakamoto J, et al. J Clin Oncol 1990; 8:1894-1905)

$^{99m}\text{Tc}$ -HSA scans showed two hypovascular liver metastasis, visualized as radiodense areas (L1 and L2) on the  $^{131}\text{I}$ -mAbA33 scans. A tracer dose of  $^{131}\text{I}$  is placed to the right side of the patient's head as a dosimetric standard

Resected hepatic metastasis and surrounding liver tissue following administration of  $^{131}\text{I}$ -mAbA33 (7 days previously) and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA (immediately before surgery) (A): Resected liver specimen, (B): Ex-vivo scan showing distribution of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA, (C): Ex-vivo scan showing distribution of  $^{131}\text{I}$ -mAbA33



(Welt S, Sakamoto J, et al. J Clin Oncol 1990; 8:1894-1905)

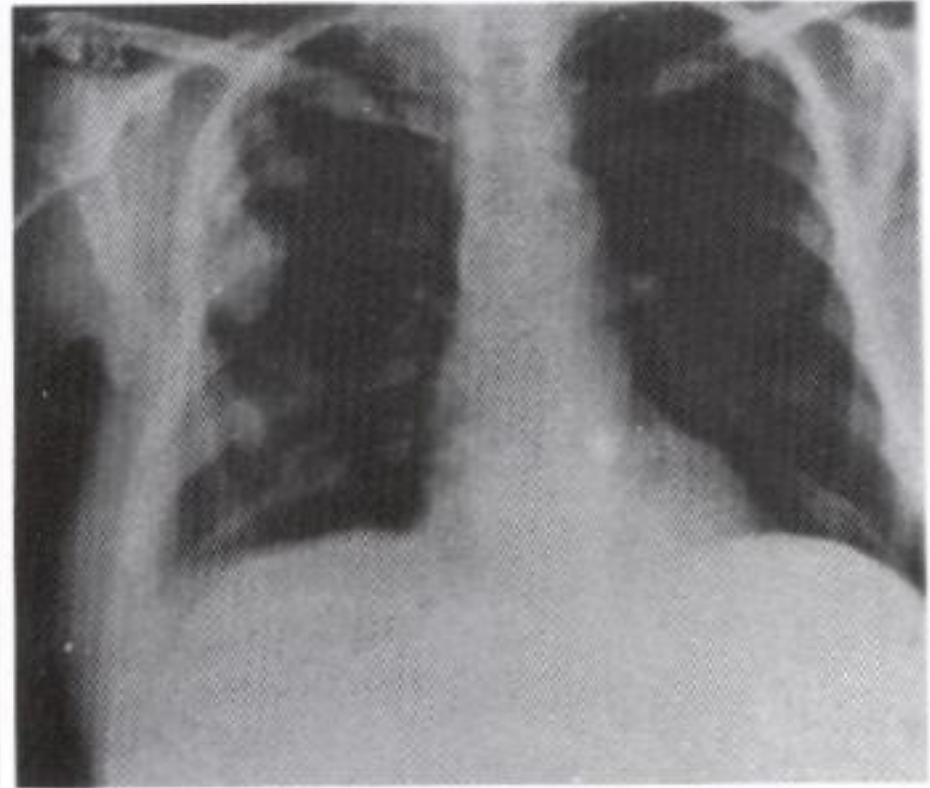
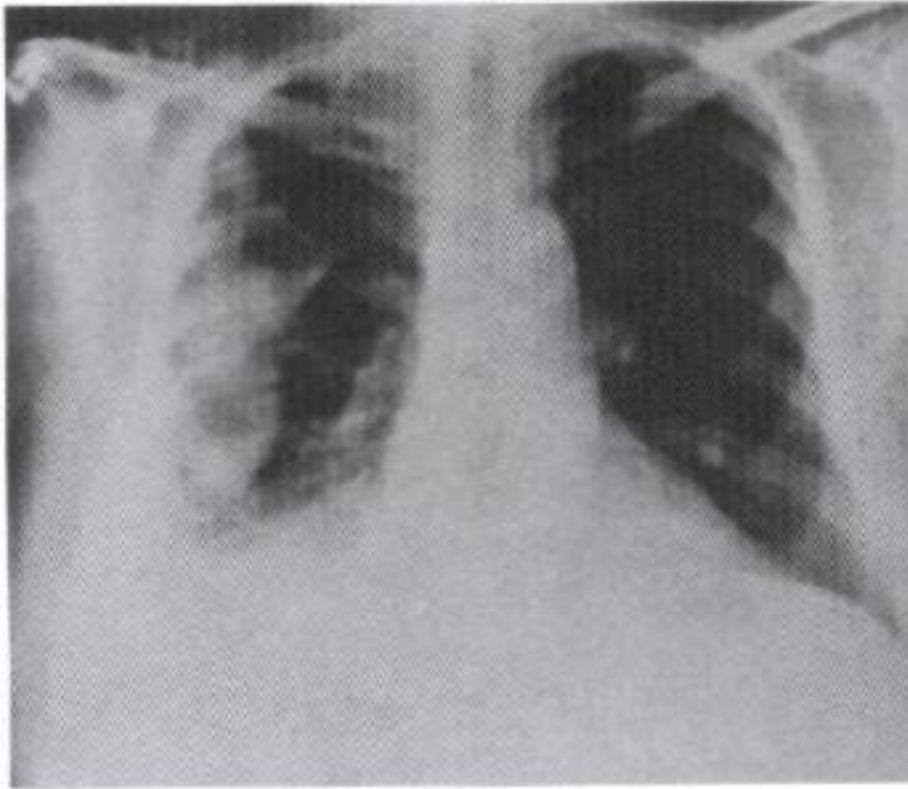
While the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA scan shows the lesion to be hypovascular, antibody uptake is generally restricted to peripheral normal tissue.  $^{131}\text{I}$ -mAbA33 uptake is confined to tumor tissue.



# 治療研究 X rays of a patient treated by $^{131}\text{I}$ -mAbA33

Before treatment

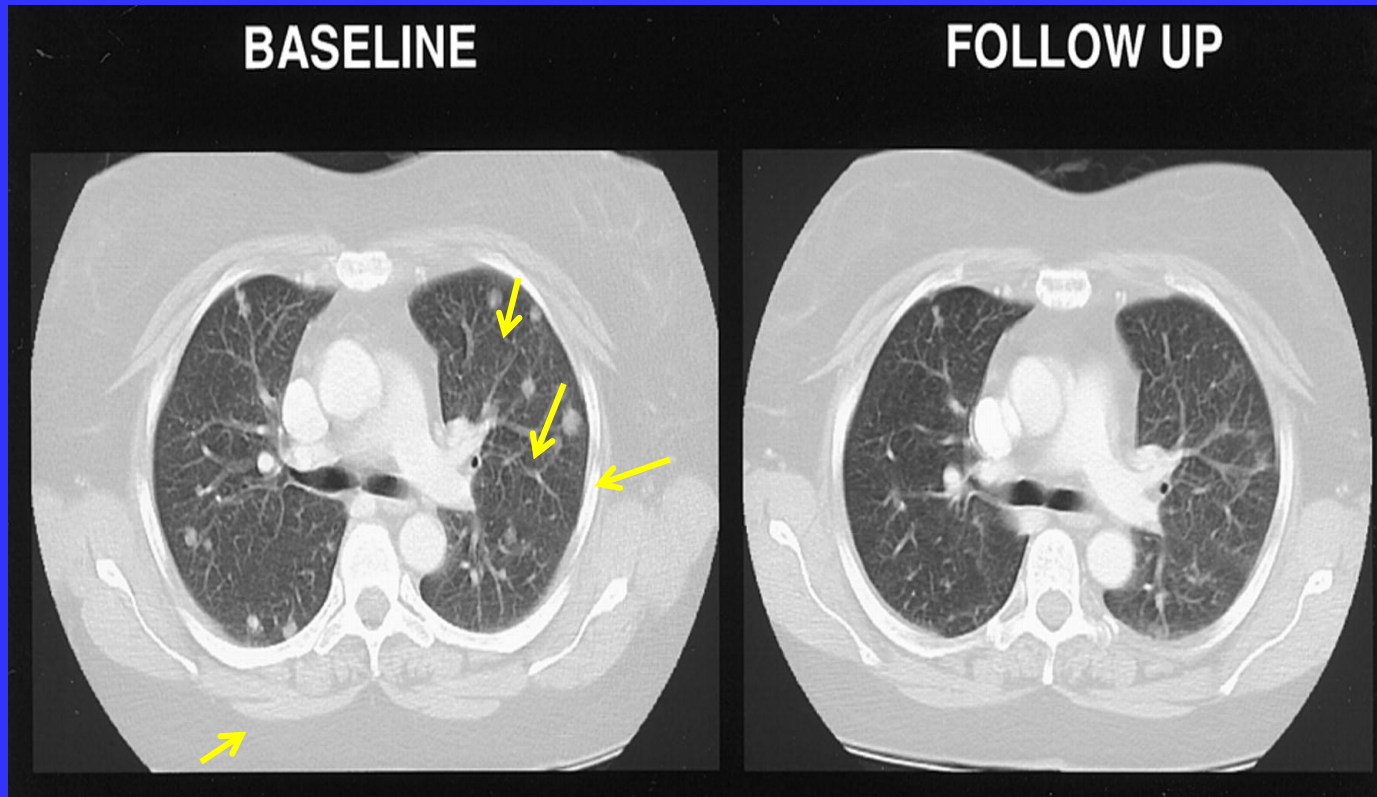
2 months after treatment



(Welt, S. et al. J Clin Oncol 1994; 8: 1561-1571)

Extensive pleura based disease and measurable nodule in right lower lung field before treatment. At 2 months posttreatment, nodule in left lung field had regressed and lesions and effusion on the right lung was improved. **肺転移が改善した**

# Comparative pre- and post treatment CT scan images demonstrating a partial response of metastatic colon cancer by huA33 administration



(Welt, S. et al. Clin Cancer Res 2003;9:1347-1353)

I-131ラベルmA33投与によって肺の転移巣が消失  
ただし、マウス由来のため複数回投与でHAMAによる問題が

★ 続いてオーストラリア・メルボルンのLudwig 癌研究所groupと提携してA33抗原の同定(前述)さらに遺伝子工学を用い、complement determinant region (CDR)以外をhumanizeしたIgG1のhuA33モノクローナル抗体を作成し、Phase I studyを再開した



F.T. Lee Head of Nuclear Medicine

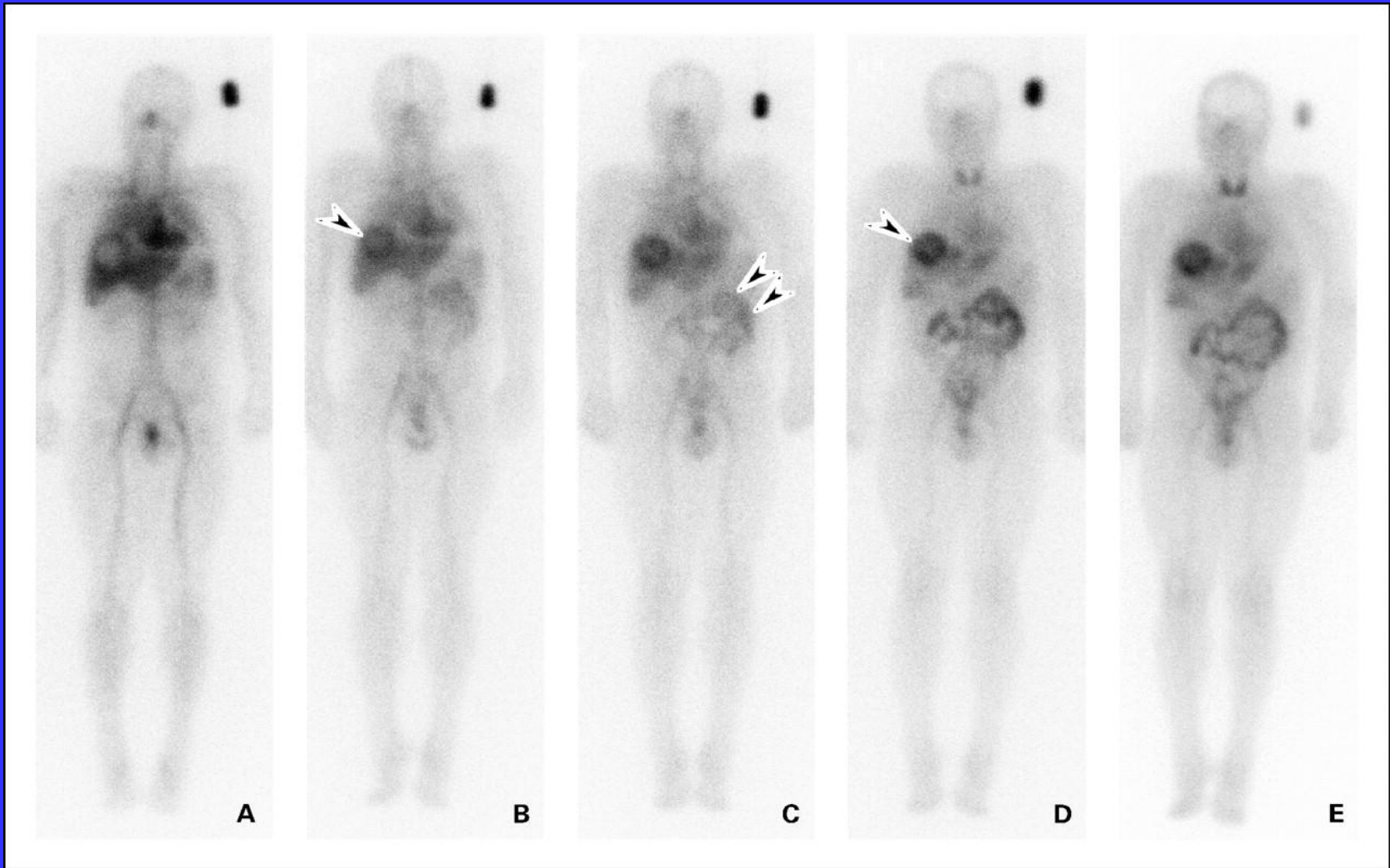


Andrew Scott, M.D., Ph.D.  
Director LICR Melbourne



1 floor 全体を占める巨大な  
huA33 のProduction Facility

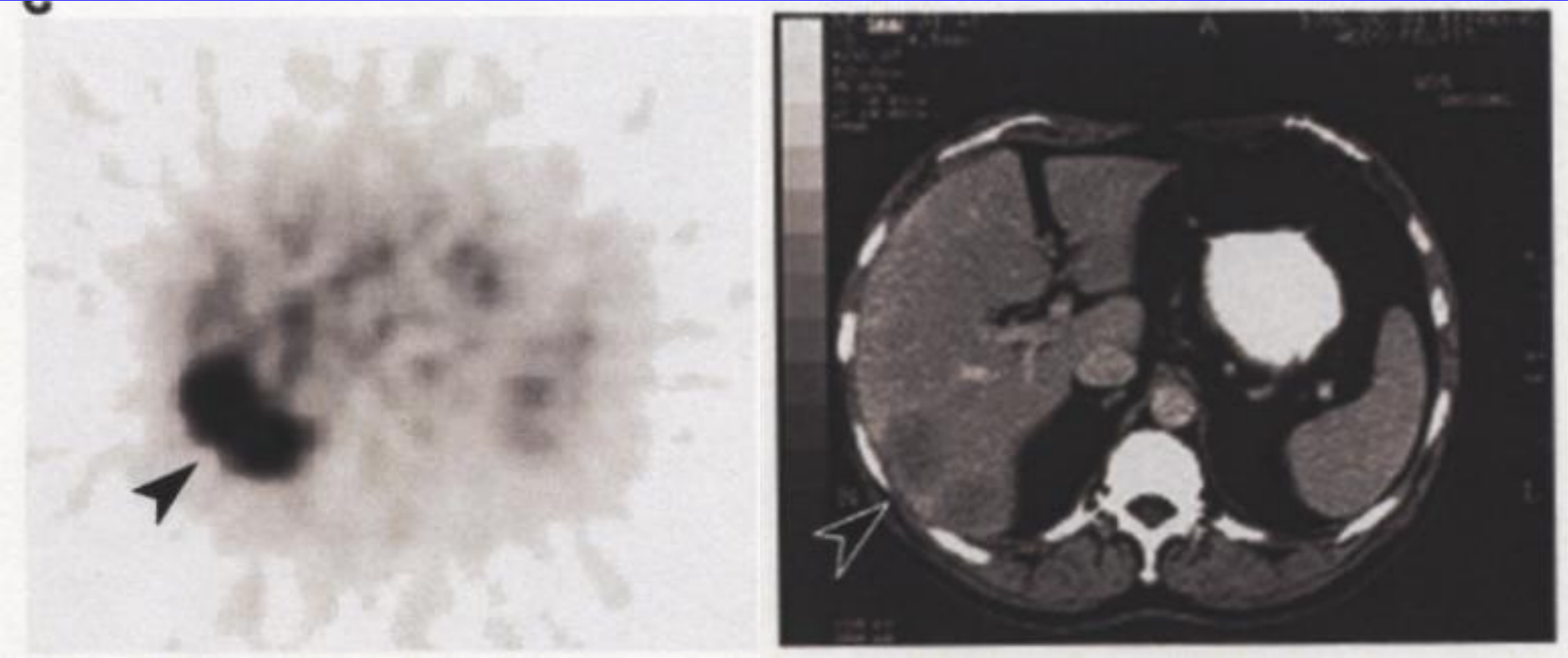
Anterior whole body gamma camera images following infusion of  $^{131}\text{I}$ -huA33 in patient 4 (30 mCi/m<sup>2</sup> dose level) are shown: (A) day 0, (B) day 1, (C) day 2, and (D) day 5 post-scout infusion, and (E) day 6 post-therapy infusion



I-131ラベルhuA33によるwhole body imaging

(Chong G et al. Clin Cancer Res 2005;11:4818-4826)

Transverse image of the liver by SPECT (upper) and CT (lower), investigating biodistribution of  $^{131}\text{I}$ -huA33



SPECT画像でも腫瘍部位にラベル抗体の集積を確認

(Scott, AM. et al. Clin Cancer Res 2005; 11:4810-4817)

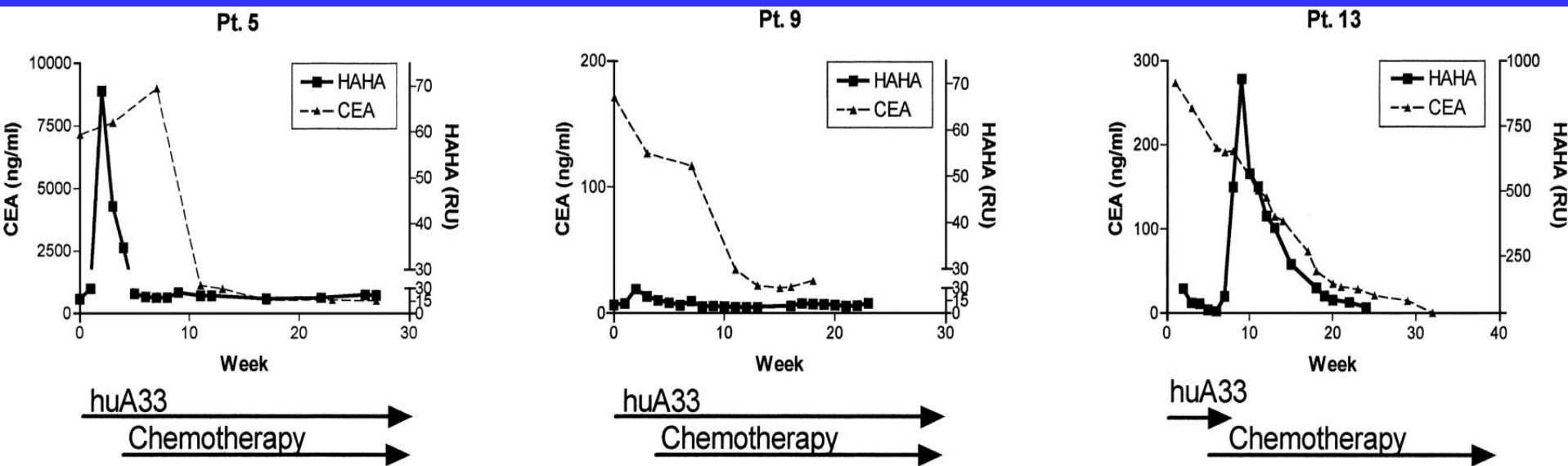
# Efficacy in a Phase I Study of Combination Chemotherapy and Raw Humanized A33 Antibody (huA33) Immunotherapy with Advanced and Refractory Colorectal Cancer

| Response      | No. of patients ( $n = 16$ ) | Duration (mo)  |
|---------------|------------------------------|----------------|
| Complete      | 0                            |                |
| Partial       | 3                            | 5.5, 8.0, 14.0 |
| Mixed         | 1                            | 5.0            |
| Stable        | 1                            | 6.0            |
| Progression   | 7                            |                |
| Not evaluable | 4                            |                |

(Welt, S et al. Clin Cancer Res 2003; 9: 1347-1353)

ラベル抗体単回投与による治療で奏効率が18%！

# Serial serum CEA levels and HAHA levels plotted over time for the three patients with radiographic major objective response to huA33. Patterns of HAHA activity was measured by Biosensor analysis



(Welt, S. et al. Clin Cancer Res 2003;9:1347-1353)

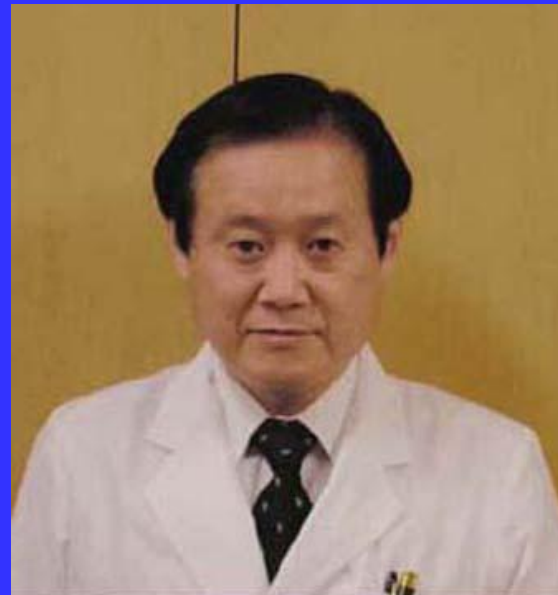
There is still certain risk of HAHA production with huA33

CEAの低下から抗腫瘍効果は○ HAHAが出現する例あり

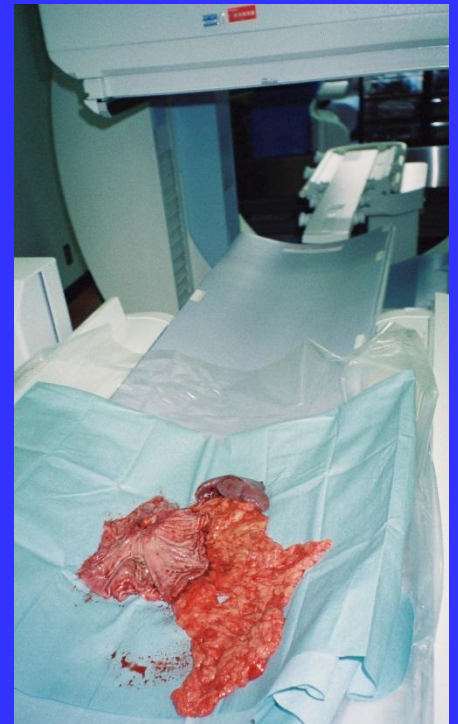
★日本においてはA33抗原が胃癌症例の約半数に  
発現していることが明らかになったため、胃癌に対す  
るhuA33抗体によるPhase I臨床試験を群馬大学の遠  
藤教授、織内准教授、桑野教授と協同で行った



群馬大学 核医学講座  
遠藤啓吾教授



群馬大学第一外科学講座  
桑野博行教授



摘出標本のスキャン

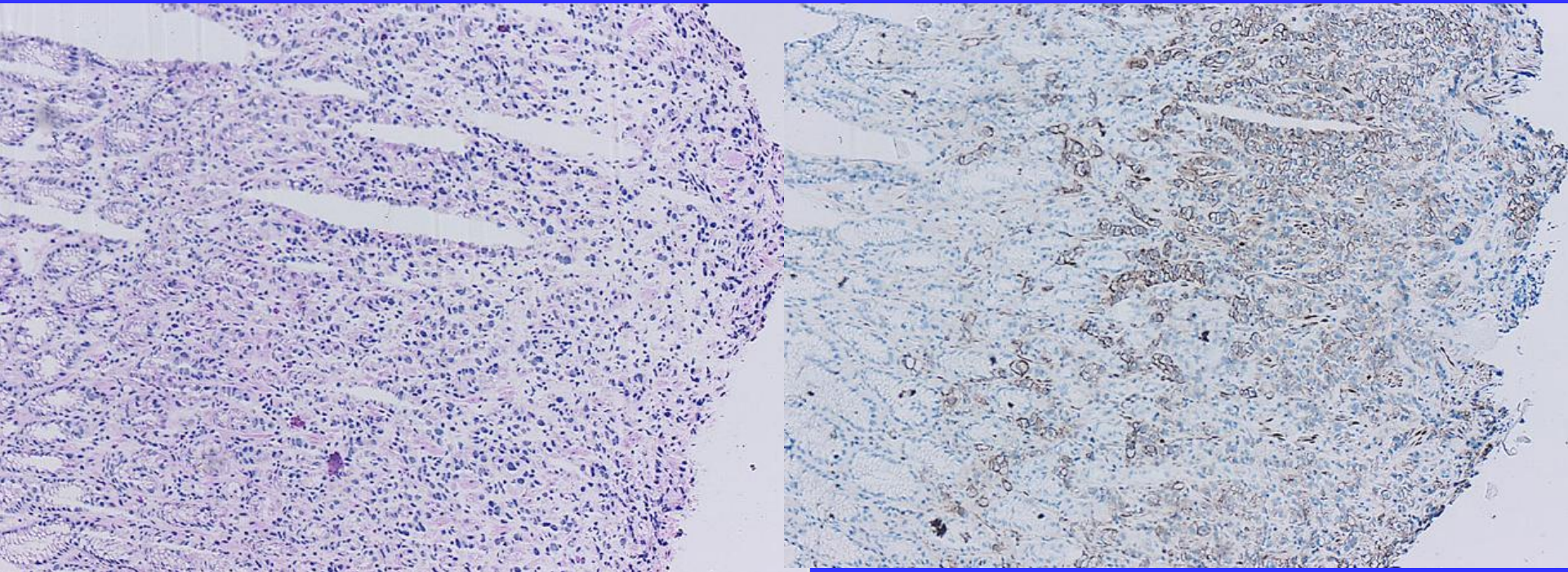


# Patient Characteristics

| Case | Age | Sex | Histology | TNM   | Administration |      |
|------|-----|-----|-----------|-------|----------------|------|
|      |     |     |           |       | Date           | Dose |
| 1.   | 46  | F   | por-sig   | 3 2 0 | 02/02/00       | 1mg  |
| 2.   | 65  | F   | por       | 3 2 0 | 01/03/00       | 1mg  |
| 3.   | 49  | M   | sig       | 3 2 0 | 31/05/00       | 1mg  |
| 4.   | 61  | M   | sig       | 3 2 0 | 21/06/00       | 1mg  |
| 5.   | 58  | M   | tub2      | 3 2 0 | 22/11/00       | 2mg  |
| 6.   | 70  | M   | por       | 3 2 0 | 21/02/01       | 2mg  |
| 7.   | 58  | F   | sig       | 4 3 0 | 13/06/01       | 2mg  |
| 8.   | 70  | M   | por-tub2  | 2 3 0 | 01/08/01       | 5mg  |
| 9.   | 73  | M   | pap-tub2  | 3 2 0 | 16/01/02       | 5mg  |
| 10.  | 53  | F   | por       | 3 2 0 | 27/02/02       | 5mg  |
| 11.  | 73  | M   | por       | 3 2 0 | 03/04/02       | 10mg |
| 12.  | 71  | M   | por       | 3 2 0 | 21/08/02       | 10mg |
| 13.  | 69  | F   | por       | 3 2 0 | 11/09/02       | 10mg |

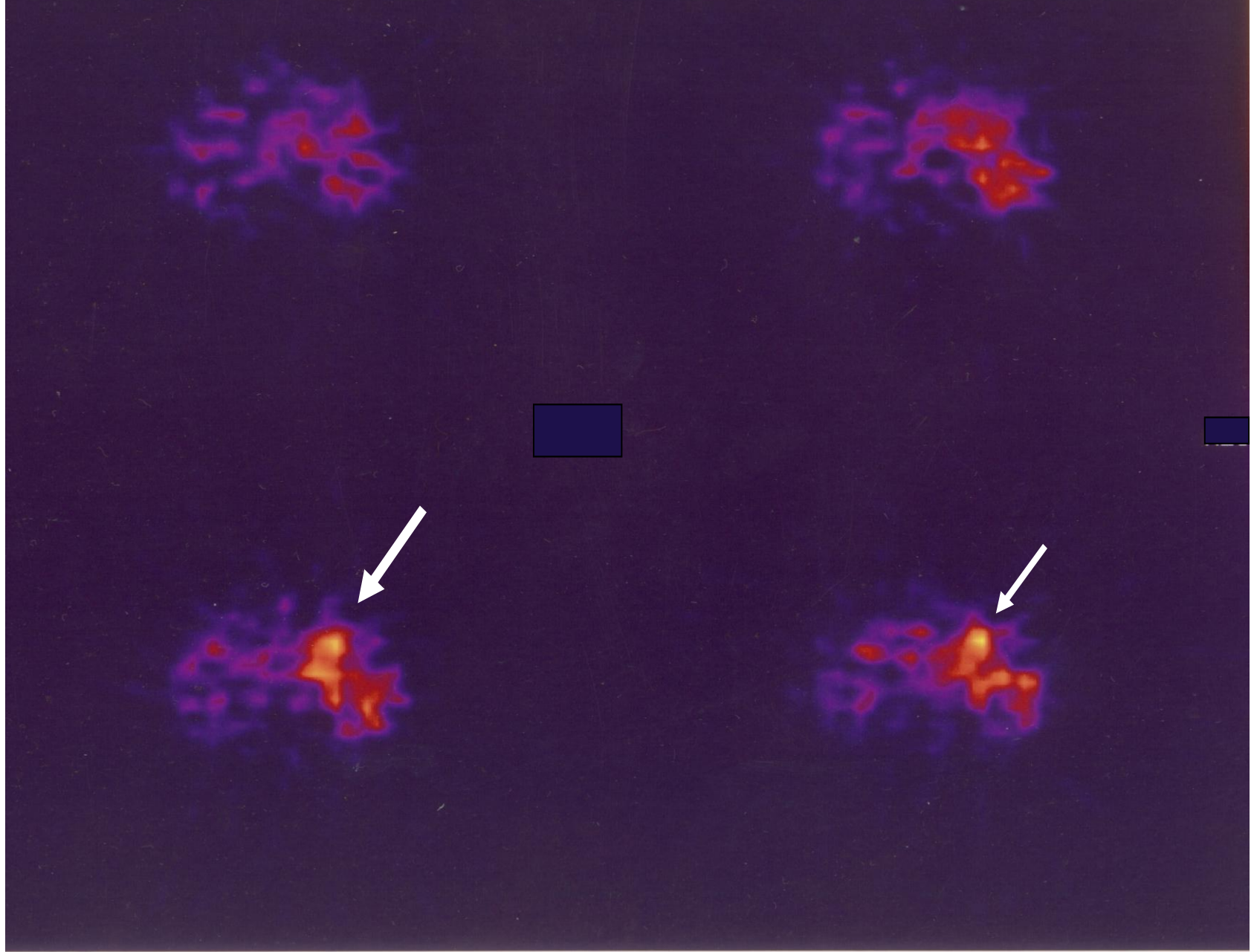
13例の局所進行胃癌にI-131ラベルhuA33を投与した

# Case #1 biopsied specimen (x100)



H-E staining

A33 immunostaining

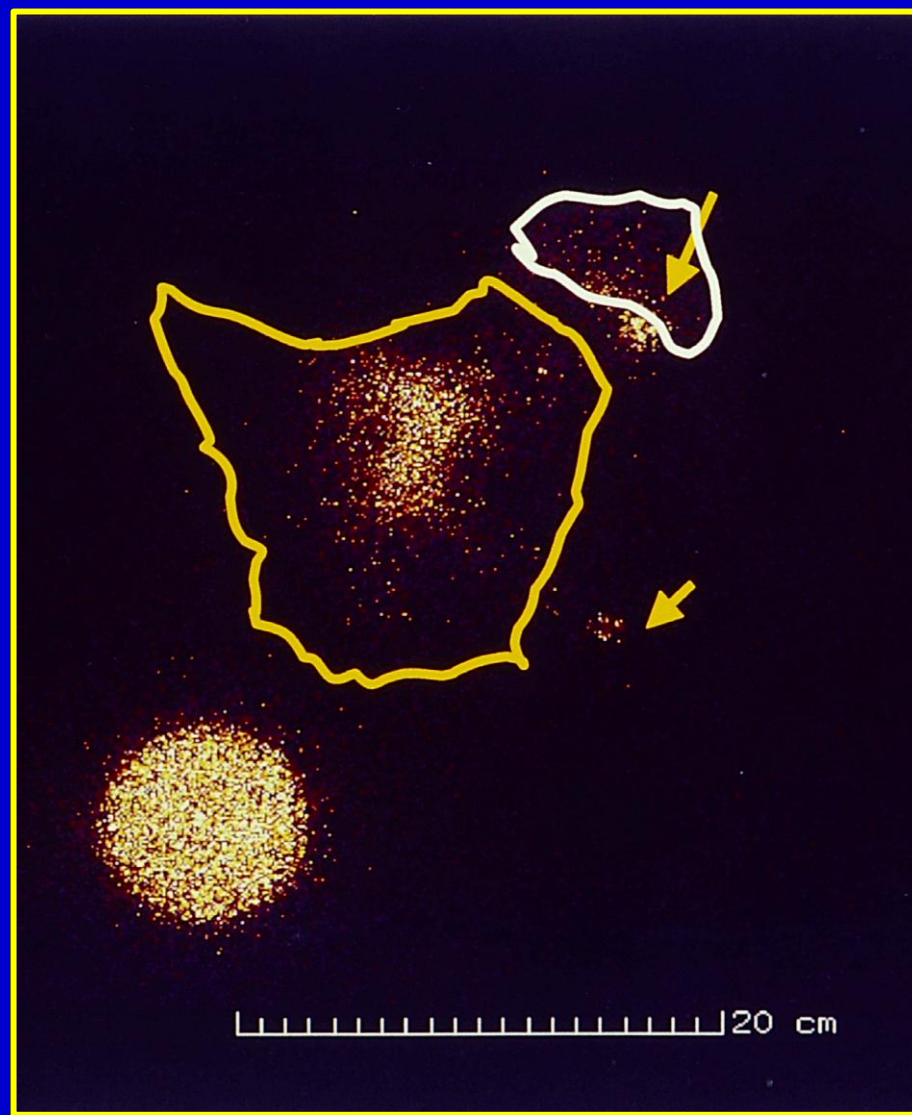


Single photon emission computed tomography (SPECT) image of A33 antigen-positive tumor in case 1, 6 days after  $^{131}\text{I}$ -huA33 administration

Case #1 surgically resected stomach



Case #1 EX-vivo scan of surgically resected gastric cancer



- 13例中、癌部のA33抗原陽性7症例ではガンマカメライメージングで4例がpositive画像
- 摘出標本のEx-vivo scanでは7例全例においてA33抗原の画像が得られた
- NCI-CTCによる血液、非血液毒性は殆どなし
- HAHAの出現は13例中1例のみ、抗体投与終了後4週目にみられたが重篤なadverse eventはなかった

## A phase I radioimmunolocalization trial of humanized monoclonal antibody huA33 in patients with gastric carcinoma

Junichi Sakamoto,<sup>1,9</sup> Noboru Oriuchi,<sup>2</sup> Erito Mochiki,<sup>3</sup> Takayuki Asao,<sup>3</sup> Andrew M. Scott,<sup>4,5</sup> Eric W. Hoffman,<sup>6</sup> Achim A. Jungbluth,<sup>6</sup> Takanori Matsui,<sup>7</sup> F. T. Lee,<sup>4</sup> Anthony Papenfuss,<sup>4</sup> Hiroyuki Kuwano,<sup>3</sup> Toshitada Takahashi,<sup>8</sup> Keigo Endo<sup>2</sup> and Lloyd J. Old<sup>6</sup>

(Sakamoto J, Oriuchi N, Cancer Sci. 2006 97(11):1248-54.)

# Future Targeting Therapy for Gastrointestinal cancers

- Combination therapy with best available chemotherapy could be more effective than mAb alone (化学療法剤と抗体)
- Intraperitoneal targeting therapy for ascites forming cancers could be useful (胃癌の腹膜転移に対する予防に用いる?)
- Conjugation of mAbs with  $\alpha$  or  $\beta$  ray emitting radioisotopes should be tested, and might be exploitable for the targeting therapy ( $\alpha$ 線や $\beta$ 線を放射する核種と抗体)

# 3. 臨床研究、臨床試験

当時の医学研究者の多くと同様に、まず基礎研究、そこからTranslational Researchへの進展と、ごくまっとうな方向で仕事を続けてきたが、1987年に意識を大きく転換させることになった機会をもらった



癌集学的治療研究財団より派遣されて、ベニスで開催されたEuropean School of Oncologyのセミナーに愛知県がんセンターを代表として出席し、臨床研究の方法論としての臨床試験について学び、その重要性を認識したためである



# ベニスといってもサン・セルボロ島という小島の修道院の会場に閉じ込められてBrain storming



Dr.中島總聡 現JACCRRO常任理事  
日本からは二人だけが参加した



David Byar, Venice, 1987

臨床試験の生物統計学に大きな貢献をしたDr. David Byer

1987年European School of Oncologyのセミナーでベニスで一週間臨床試験についての世界会議 -そのときに英国St Mark's Hospitalの副学部長だったDr. Northoverと知己を得る



**John D. Northover, M.D. consultant Surgeon, St Mark's Hospital, London**

European School of Oncologyのセミナー講師の殆どは生物統計学者。世界をリードする大腸癌外科医が何故このような会議に出席するかと尋ねたところ、これからは臨床研究のパラダイムシフトがおこり、医師がしなければならない医学研究は臨床試験を中心としたdesign based analysisが中心になると教えられた

# 世界をリードする生物統計学者達との知己も得た



Richard Peto, Oxford 1988

臨床試験のMissionary[伝道師]とも呼ばれているOxfordのRichard Petoはその後毎年臨床試験やメタアナリシスの世界会議に招待してくれて、日本での試験環境の整備を支援



Marc Buyse, Oxford, 1989

国立がんセンターの統計解析の土台を作った当時EORTC在籍のMarc Buyse

日本でもきっちりとしたRandomized Trialができるようなシステム作り、意識改革を行う必要

そのためには、欧米の結果を鵜呑みにしたり、製薬企業の販促をサポートするために行われてきていた日本の臨床試験の環境整備と、モデルとなるような質の高い臨床研究を実施する必要



日本の臨床試験の先駆者であり、医学に生物統計学を導入する必要性を強調していた愛知県がんセンターの中里博昭消化器外科部長をメンターとして、当時問題になっていた癌の非特異的免疫療法の評価を試みた

# ★ 非特異的免疫療法 — 日本における苦難の歴史

## 特に固形癌に対する非特異的免疫療法



一旦、効果がない（実は思ったほどの効果が得られない）とされた時点で、当時は異常なほどのバッシング（日本中の「権威ある」ドクターや「マスコミご用達」ドクター）



その評判を見聞きした ↓ 一般病院での使用も激減

本当に効くか効かないかは不明だが、エビデンスによる裏付けなしで決めつけることは科学としての医学ではない。理にかなった臨床試験で検証するべきと考えた

1988年から始  
まった非特異的  
免疫療法剤、  
PSK, OK-432へ  
のバッシング

読賣新聞  
THE YOMIURI SHIMBUN

4月16日 土曜日  
1988年0406(34年)

英国に生まれて280年。  
トワイニングの歴史は、  
高級紅茶の歴史です。  
TWININGS

# 抗ガン剤、見直し着手

中央  
薬事審

【東京15日】厚生省薬事審議会は15日、抗ガン剤の見直し作業を本格化させる方針を示した。まず、1980年代に承認された抗ガン剤の効果を再評価し、必要に応じて承認取り消しや使用制限を課す可能性がある。また、副作用の軽減や効果の向上を図るため、新しい製剤の開発も進められる。この作業は、がん治療の進歩と患者の負担軽減を目的としている。

# まず人気2薬品 効果疑問 適応範囲制限へ

効果疑問 適応範囲制限へ

# 抗ガン剤見直しは当然

【東京15日】厚生省薬事審議会は15日、抗ガン剤の見直し作業を本格化させる方針を示した。まず、1980年代に承認された抗ガン剤の効果を再評価し、必要に応じて承認取り消しや使用制限を課す可能性がある。また、副作用の軽減や効果の向上を図るため、新しい製剤の開発も進められる。この作業は、がん治療の進歩と患者の負担軽減を目的としている。

## 薬効薄い「クレスチン」「ビシバニール」 甘かった保険薬指定基準

1988年(昭和63年)5月4日(水曜日)

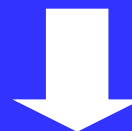
厚生省薬事審議会は15日、抗ガン剤の見直し作業を本格化させる方針を示した。まず、1980年代に承認された抗ガン剤の効果を再評価し、必要に応じて承認取り消しや使用制限を課す可能性がある。また、副作用の軽減や効果の向上を図るため、新しい製剤の開発も進められる。この作業は、がん治療の進歩と患者の負担軽減を目的としている。

| 品名     | 製造販売元  | 承認年月  | 適応範囲 | 見直し内容   |
|--------|--------|-------|------|---------|
| クレスチン  | 武蔵野薬工業 | 1980年 | 乳がん  | 薬効薄いと評価 |
| ビシバニール | 武蔵野薬工業 | 1980年 | 乳がん  | 薬効薄いと評価 |
| ...    | ...    | ...   | ...  | ...     |

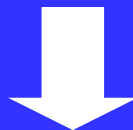
PSKのBiotherapy



pivotal trialへの道



試験を企画する際に以前に行われたclinical trialからの事前情報を利用して、活用することはできるか？



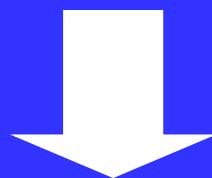
Yes: 補助療法として PSKによる免疫化学療法

TGOG  
SACG



SIP

S1,S2症例についてこれまでPSKの効果  
を評価した TGOGGとSACGの二つの  
randomized trialのEBMデータ



この漿膜浸潤陽性のSubsetに関してメタ  
アナリシスをして見たらどうだろうか？

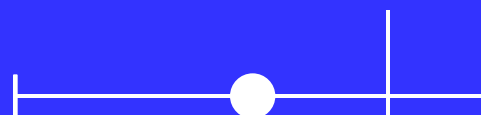


# Odds ratios for 2 adjuvant immunochemotherapy trials of PSK for gastric cancer after curative resection

chemo. chemo.+PSK

TGOG 38

36



SACG 90

86



Overall Results



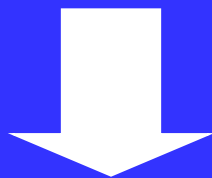
-1.0 -0.8 -0.6 -0.4 -0.2 0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0  
log(hazard ratio)  
better worse

Combined odds ratio is indicated by the diamond.

どうも漿膜浸潤のある胃癌に効果がありそうだ

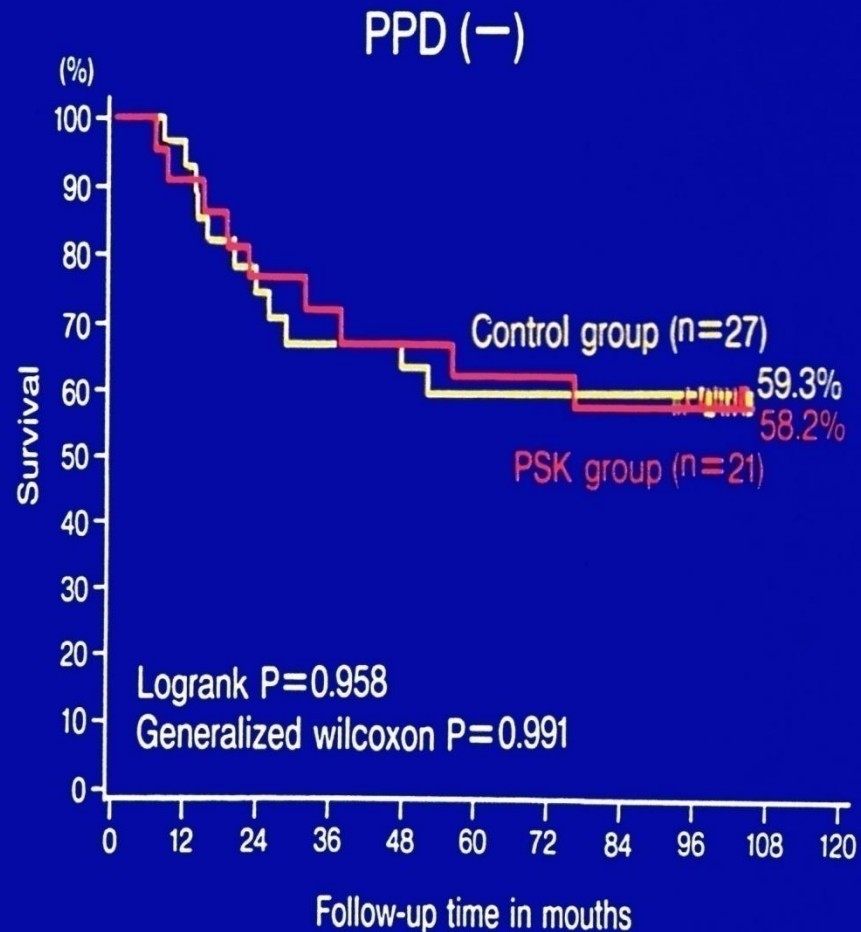
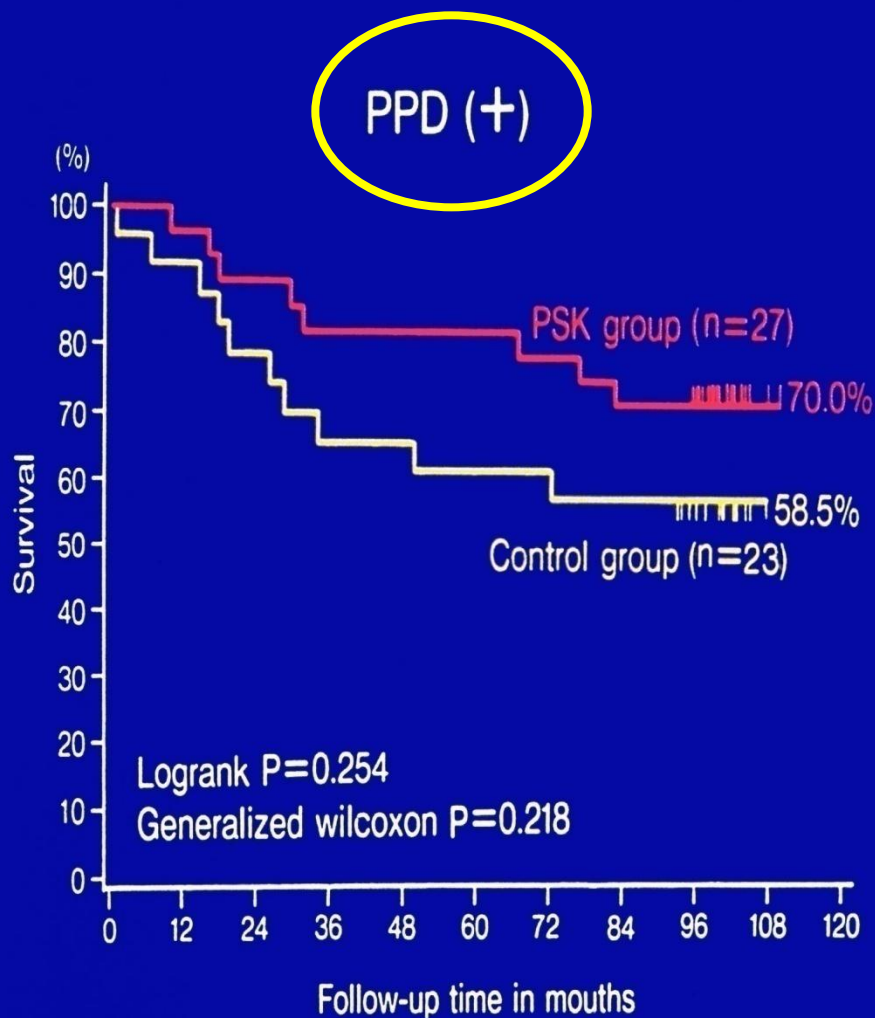
これだけではなく

TGOG、SACGの臨床試験で示唆されたことは(S1+S2)の局所進行胃癌に対する有用性のsuggestionだけではなかった



患者の免疫能とPSKの効果との関連  
〔 SACG trial 〕

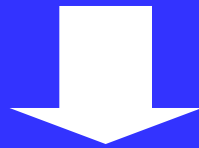
# Survival Curves (SACG)



PSKによる非特異的免疫療法はPPD陽性症例に有効？

# 免疫化学療法が効果を示すのは？

1. 手術だけで治るかも知れない早期胃癌 ×
2. 何をやっても予後の改善が見込めない免疫能がimpairされた進行胃癌 ×



局所進行胃癌で免疫能がある程度  
保たれている症例では？

# 第3次研究での留意項目

## 1. 対象症例の選択に宿主要因を配慮

PPD(+),  $S_1+S_2$ , 根治切除

## 2. 必要かつ十分な症例数

効果の差の推定,  $\alpha : 0.05$ ,  $1-\beta : 0.8$

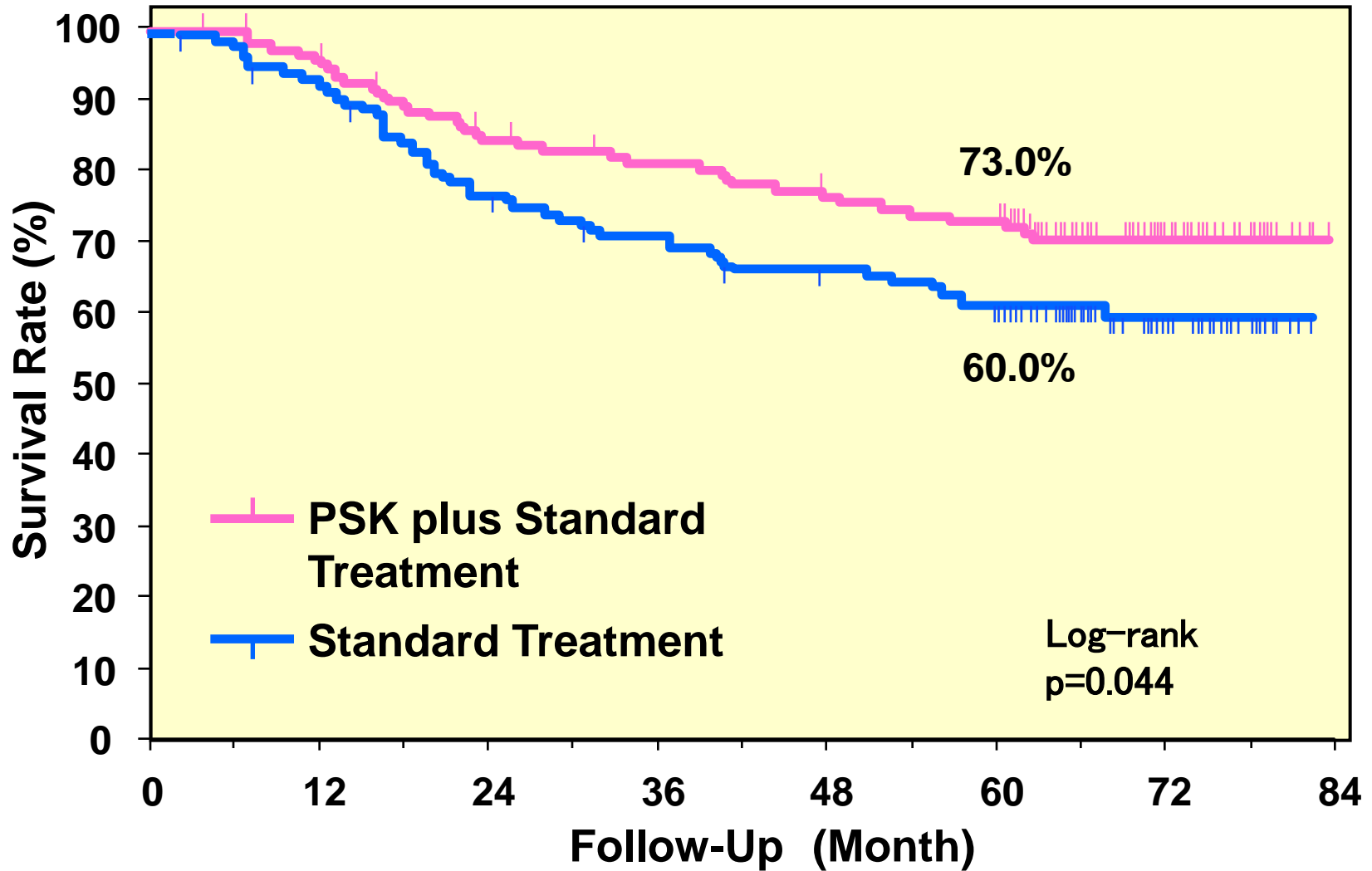
## 3. 群間Balance確保のための Dynamic Randomization

電話によるセンター割付方式

## 4. Compliance向上の工夫と追跡System

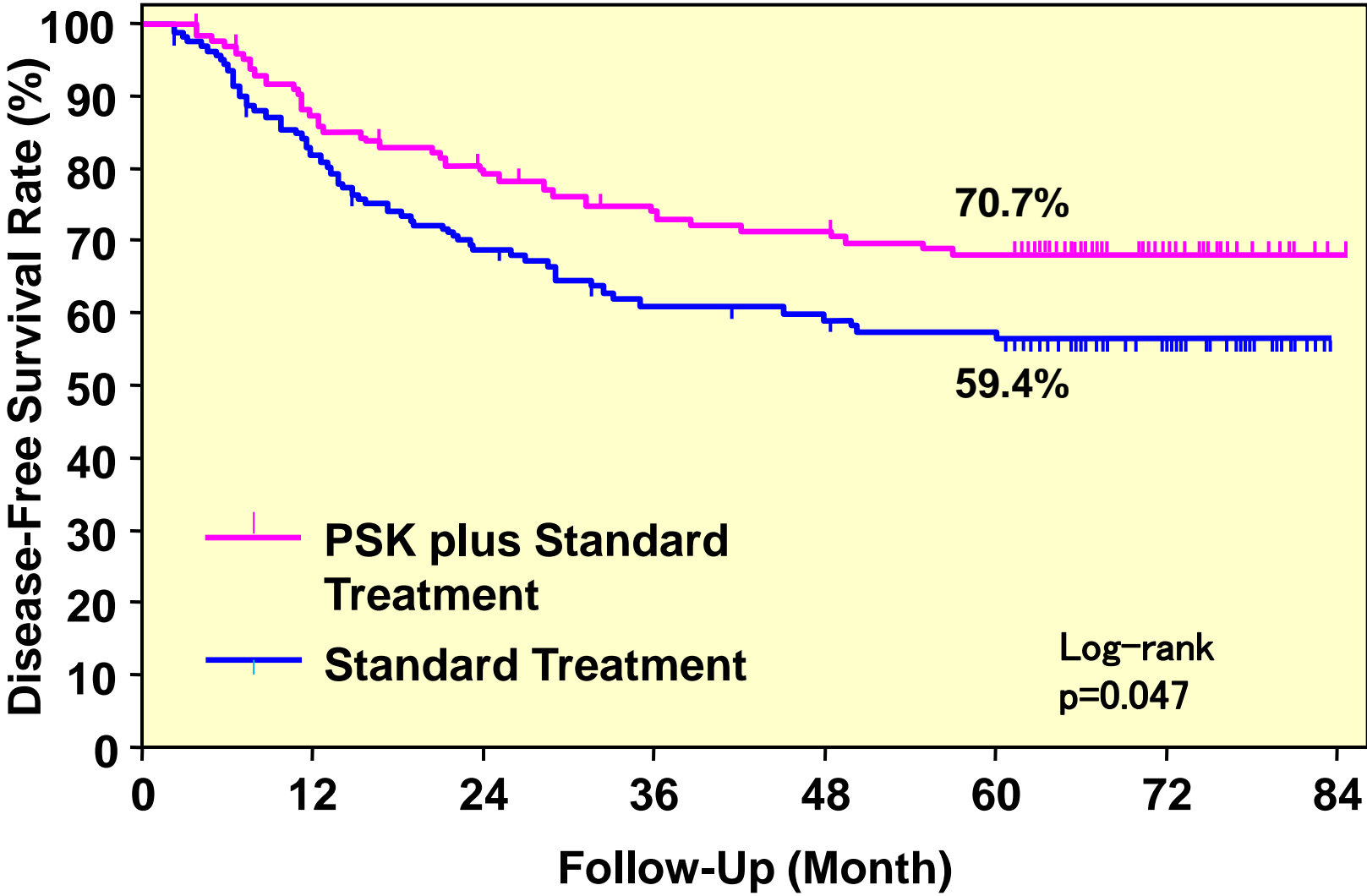
最小限の報告項目, 症例毎の定期連絡, Computerの活用,  
専任のdata manager, 医師の片手間研究では成功しない!

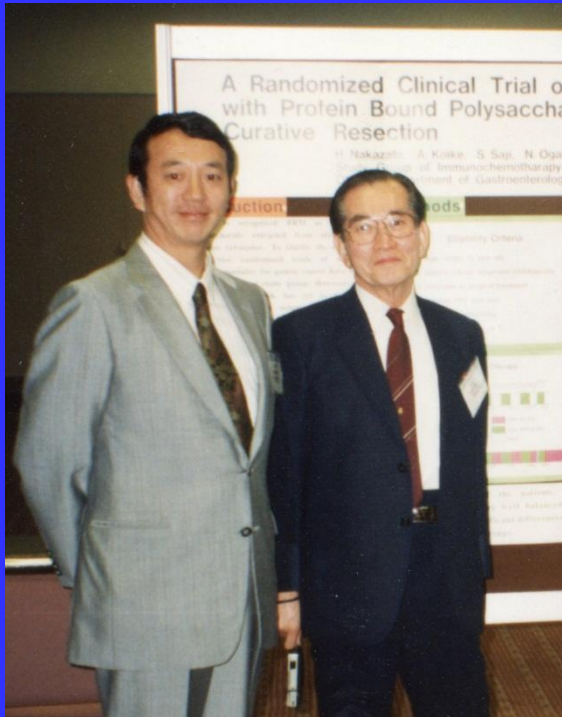
# Overall Survival



(Nakazato H et al *Lancet* 343: 1122–1126, 1994)

# Disease-Free Survival





Mentor のDr.中里博昭  
前愛知県がんセンター  
消化器外科部長

# THE LANCET

## Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer

Hiroaki Nakazato Akihiko Koike Shigetoyo Saji Nobuya Ogawa  
Junichi Sakamoto

for the Study Group of Immunochemotherapy with PSK for Gastric Cancer\*

Reprinted from THE LANCET Saturday 7 May 1994  
Vol. 343 No. 8906 Page 1122-1226

(Nakazato, Koike, Saji, Ogawa, Sakamoto. Lancet 343:1122-26, 1994)



6年前に厳しい批判をしたマスコミも一面掲載で高い評価

# 読売新聞

THE YOMIURI SHIMBUN

第42387号 (印) ©読売新聞社1994年

5月15日 日曜日  
1994年(平成6年)

読売新聞社  
東京都千代田区大手町1-7-1  
郵便番号100-55  
電話(03)3242-1111



免疫療法剤  
クレスチン

## 胃がんで効果実証

生存・非再発率

### 抗がん剤と併用で 1割以上アップ

#### 5年間追跡調査

研究は、東北・北陸の胃癌患者の生存率と非再発率を比較する。併用療法は、胃癌の根治率を向上させる。併用療法は、胃癌の根治率を向上させる。併用療法は、胃癌の根治率を向上させる。

#### 適切な使用方法確立へ

解説 クレスチン 胃癌の根治率を向上させる。併用療法は、胃癌の根治率を向上させる。併用療法は、胃癌の根治率を向上させる。

しかし、物事はそう簡単ではなかった。欧米の研究者達は臨床試験がきちりとしたルールに従って行われたことを確認すると、好意的な反応を示してくれ、ニューヨークなどより非特異的免疫療法についての講演の依頼が来たが...



国立がんセンターなどの日本のauthorityはこの臨床試験の結果発表を無視。現在にいたるまで「胃癌治療ガイドライン」においても殆どreferされていない

そしてきわめつけには.....



慶應大学の近藤誠講師がLancetに厳しい批判となるLetters to the Editorを投稿→統計学的に正しい臨床試験が日本で行われていない、Informed Consentの取得がきちりなされていない、などを問題提起



SIP臨床試験に関するIndividual Patient Dataを持ってスウェーデンとベルギーに行き、臨床試験の方法論についての検証を臨床家と生物統計学者に開示し、近藤医師の批判にどのように答えればよいかを検討した

これらの議論に基づいて、Lancetに「in reply」を執筆する段階で臨床試験による臨床医学研究が、きちりとした理論と基盤に基づいたrobustなものであることを確信した

Lancet編集部の要請により投稿した in reply は本論文発表2ヵ月後にDr. 近藤のLetters to the Editorと同時に掲載

# THE LANCET

## Immunotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer

Hiroaki Nakazato Nobuya Ogawa Junichi Sakamoto

Reprinted from THE LANCET Saturday 23 July 1994  
Vol. 344 No. 8917 Page 274

科学的にきっちりとした試験が日本で行われたことが評価された

(Nakazato, Ogawa, Sakamoto. Lancet, 344: 274, 1994)

★ 演者にはその後Lancetから日本発の臨床研究に関する意見を求められるようになった。i.e.国立がんセンターのDr. 笹子がオランダで行ったD1とD2の胃癌手術を比較したRCTの中間報告に対する日本の臨床研究者としての見解を発表

# THE LANCET

## Extensive lymphadenectomy for gastric cancer patients: what can the results of one trial tell us?

Junichi Sakamoto Mitsunori Yasue

Reprinted from THE LANCET Saturday 25 March 1995  
Vol. 345 No. 8952 Pages 742-743

(Sakamoto, Yasue. Lancet 345: 742-3, 1995)

★さらに日本独特の病理診断基準や統計手法などについてもEditorialの執筆を求められた

# THE LANCET

## Do Japanese statistics on gastric carcinoma need to be revised

Junichi Sakamoto Mitsunori Yasue

Reprinted from THE LANCET Saturday 14 June 1997  
Vol. 349 No. 9067 Pages 1711-1712

(Sakamoto, Yasue. Lancet 349: 1711-1712, 1997)

# ★ 次は経口抗癌剤の効果に対するエビデンスの評価にチャレンジ

1995年当時、世界における大腸癌（特に結腸癌）に対する治療法の標準治療は5FU/LVとされていた



1980年代より、日本における標準治療とされていた経口フッ化ピリミジン製剤による消化器癌化学療法は、世界的には殆ど評価されていなかった。欧米の研究者が納得するようなエビデンスは？

経口フツ化ピリミジン製剤と手術単独療法を比較した大腸癌に対するRCT



日本の精緻な手術法に付加するMildな補助療法として最適な治療法なのでは？というのは決して突飛なAssumptionではない



そこで、経口フツ化ピリミジンの効果を評価するために日本で行われたいくつかのRCTについて、**メタアナリシス**によるエビデンスの評価を試みた→まずは大腸癌について..



最初に行ったメタアナリシスでは、企業主導の臨床試験の症例個別データが中心であったためか、欧米から十分な評価を得ることはできず、rejectの山を築いた後、日本の英文誌に掲載 (Sakamoto, Teramukai , Nakazato , Ohashi . Jpn J Clin Oncol. 27:445-6, 1997)



そこで、欧米で大腸癌の臨床試験についてメタアナリシスを行っていたMeta-analysis Group in Cancer (MAGIC)グループと協同で、日本の癌集学的治療研究財団が行った大腸癌large scale randomized trialの患者個別データの集積と解析に絞り込んでメタアナリシスを行った



Dr. Marc Buyse, Belgium, 現J Clin Oncol  
統計チーフeditor



Dr. Tomasz Burzykowski,  
Poland, 数理統計学の天才



Dr. 大橋靖雄  
東京大学教授

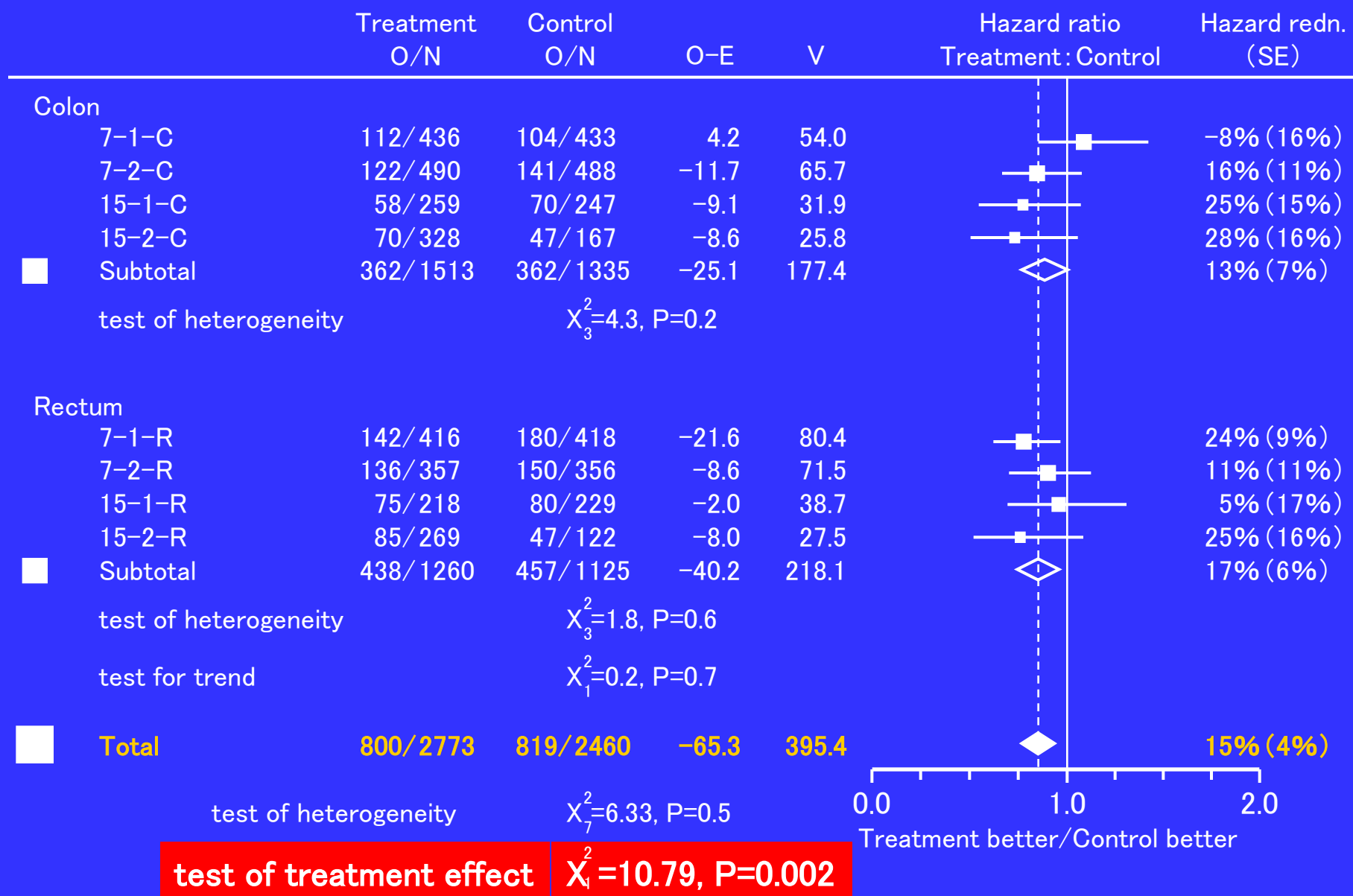


Dr. 浜田知久馬  
東京理科大学教授

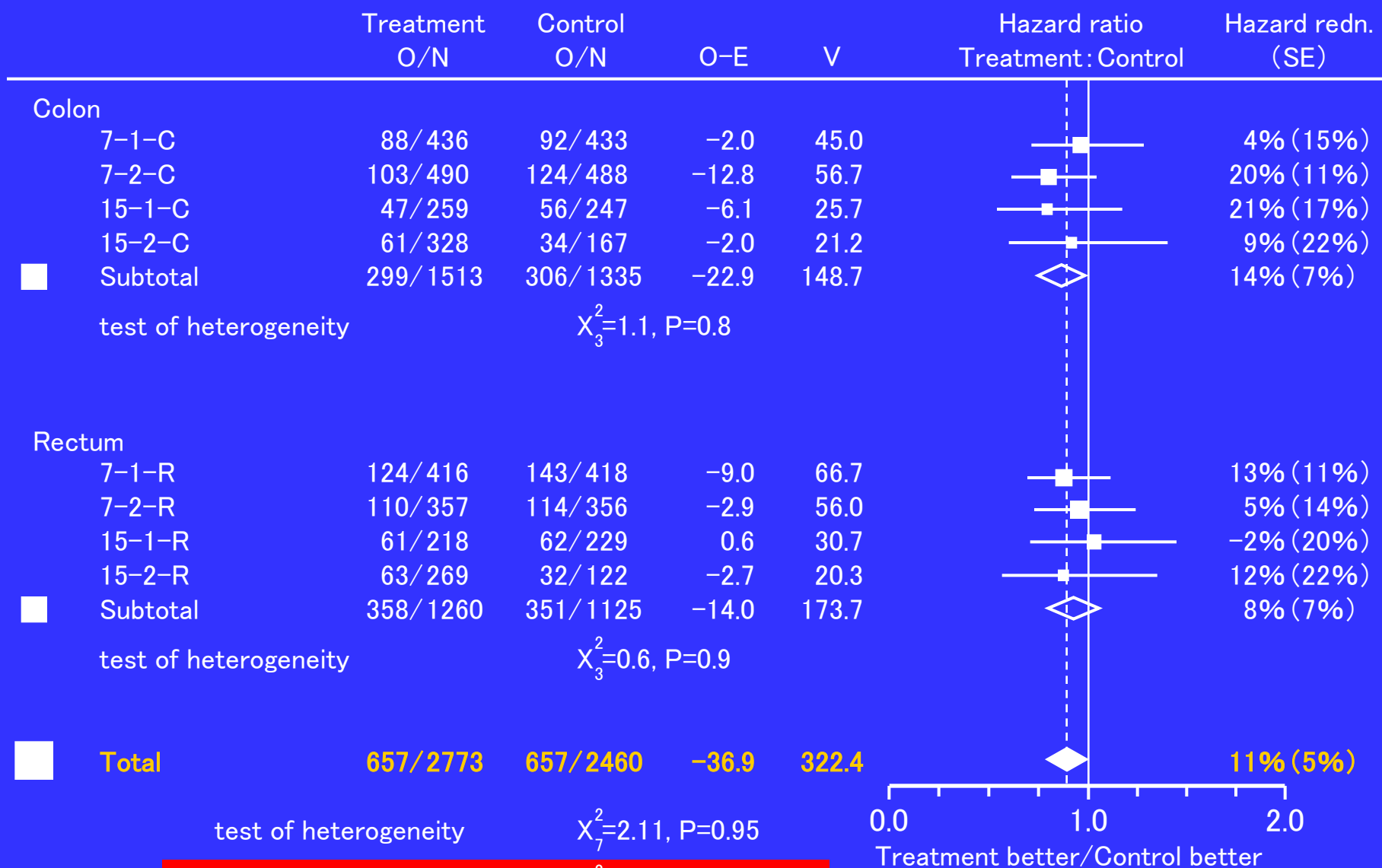


Dr. Riahard Grey, Britain, Dr.Petoの高弟

# 治癒切除大腸癌に対する経口フツ化ピリミジン療法と手術単独療法を比較したメタアナリシス（無再発生存）



# 治癒切除大腸癌に対する経口フツ化ピリミジン療法と手術単独療法を比較したメタアナリシス (生存)



**test of treatment effect  $X^2_1=4.23, P=0.04$**

Efficacy of Oral Adjuvant Therapy After Resection of  
Colorectal Cancer: 5-Year Results From Three  
Randomized Trials

*Meta-Analysis Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum and the Meta-Analysis  
Group in Cancer*

**(Sakamoto, Hamada, Ohashi, , Buyse, Burzykowski, Piedbois. J Clin  
Oncol 22:484-92 2004)**

研究グループとしてはMeta-Analysis Group of  
the Japanese Society for Cancer of the Colon  
and Rectum; Meta-Analysis Group in Cancer.  
大腸癌研究会メタアナリシス班とMAGICグループ  
の協同研究として発表

★次は欧米では十分な症例集積が得られにくい  
胃癌に対する化学療法の実験のメタアナリシス  
を行うための組織作り開始 (ASCO@Atlanta)



Dr. 大庭幸治 現北海道大学講師

Dr. Xavier Paoletti,  
Institut National du Cancer, Paris

Koji Oba, Xavier Paoletti, Marc Buyse, Yasuo Ohashi, Atlanta 2006

坂本、Buyse、大橋に加えて、フランスのDr. Paoletti、日本のDr. 大庭幸治を中心とした研究グループ「GASTRIC」

世界で行われた胃癌の臨床試験の症例個別データを、200以上もある試験のtrialist達に提供してもらうよう交渉

先ずは2001年までに終了したRCTの前データの60%近くを集めることに成功

アジアからの臨床試験も重要なのでコミュニケーション



Dr. Yun Jae Bang, 京城大学教授



Drs. 佐野武 & 笹子三津留 癌研有明  
部長 & 兵庫医科大学教授

シカゴで開催されている  
ASCOでは「GASTRIC」の  
ミーティングを行っていろい  
ろな国の研究者と相談して  
研究の精度を高める



Dr. Philippe Rougier  
フランスoncologistの元締め



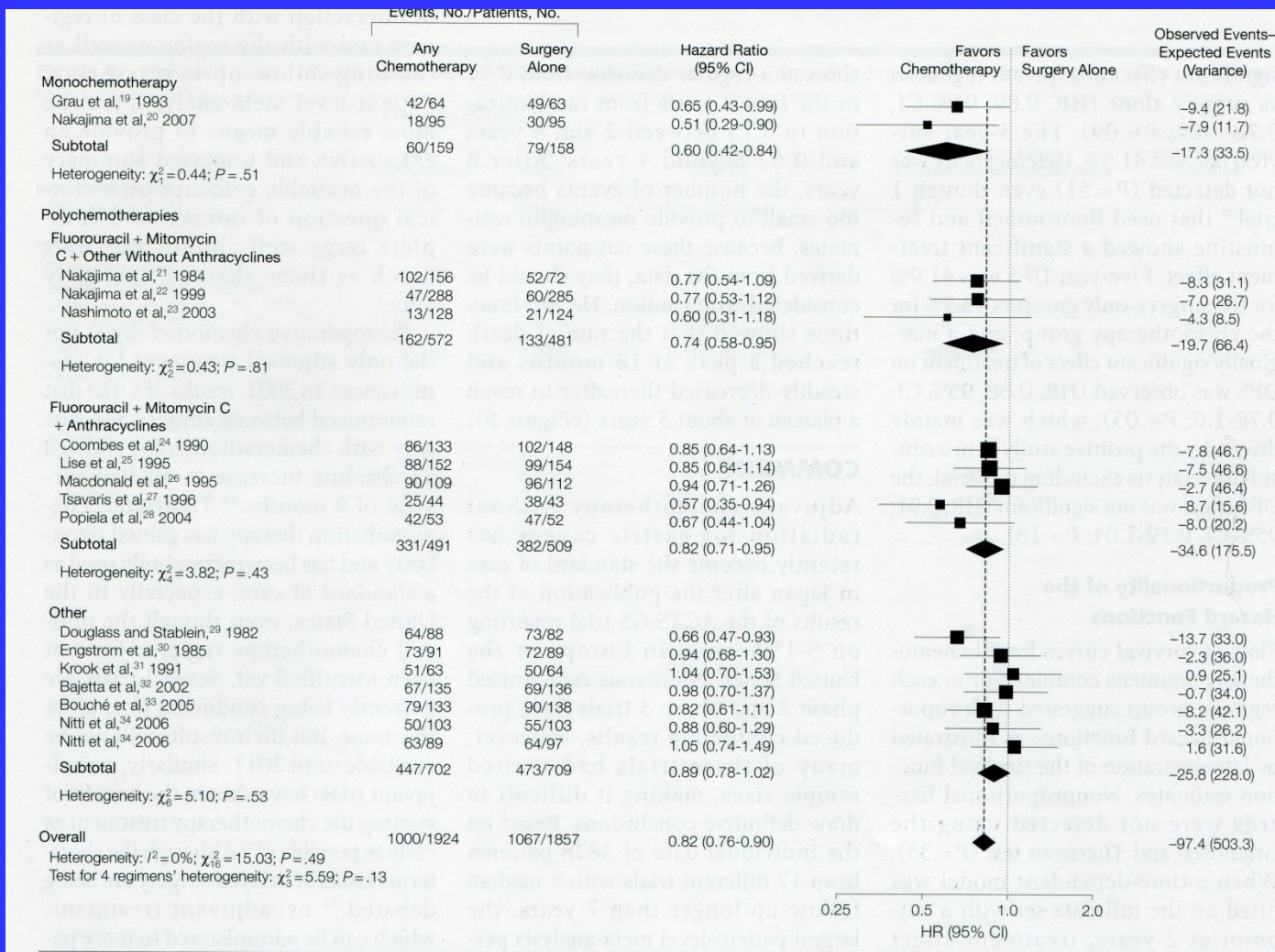
Dr. Daniel Sargent, Mayo Clinic  
Surrogate endpointの世界的権威



Tsuburaya, Marc Buyse, John S. McDonald, Chicago, 2008



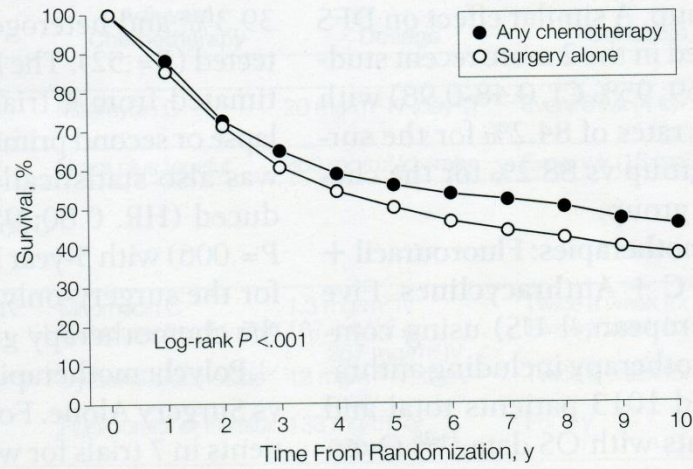
# こうした努力の結果、胃癌化学療法がきわめて大きな有意差をもって有効であることが確認された



The inverse of the variance of observed events minus expected events measures the weight of each trial in the analysis.  $P$  values are from  $P$ -for-effect modification testing for heterogeneity within or across the groups of regimens. The sizes of data markers are proportional to the number of deaths in the trials. CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio.

# Kaplan-Meier生存曲線の比較でも明らかな効果

**Figure 3.** Overall Survival Estimate After Any Chemotherapy or Surgery Alone Truncated at 10 Years



No. at risk

|                  |      |      |      |      |      |     |     |     |     |     |     |
|------------------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Any chemotherapy | 1924 | 1688 | 1385 | 1217 | 1080 | 929 | 709 | 526 | 390 | 297 | 243 |
| Surgery alone    | 1857 | 1568 | 1300 | 1092 | 952  | 782 | 583 | 407 | 267 | 172 | 138 |

The estimates of the survival curves use an actuarial approach as described in the Methods.

## Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer A Meta-analysis

[GASTRIC \(Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration\) Group](#), [Paoletti X](#), [Oba K](#), [Burzykowski T](#), [Michiels S](#), [Ohashi Y](#), [Pignon JP](#), [Rougier P](#), [Sakamoto J](#), [Sargent D](#), [Sasako M](#), [Van Cutsem E](#), [Buyse M](#). *JAMA*. 2010 May 5;303(17):1729-37

2010年に結果がJAMAに発表された

臨床試験を主催する研究グループの長の資質も変わってきて、参加施設からの信頼や、budgetを調達する能力が重視されるようになってきている



Richard Schilsky, Chairman CALGB

臨床試験研究の場合、昔の研究者とは少し異なってマネジメントとコミュニケーションが重要



Norman Walmark, Chairman NSABP



Aimery de Gramont, Chairman GERCOR

★ 臨床試験の運営に精通しているということで、  
2001年より京都大学より招聘され臨床試験のマ  
ネージメントをする疫学研究情報管理学講座を担当

抗高血圧薬剤の第三相臨床比較対照試験—  
CASE-J 研究の運営管理を委託される



アンジオテンシン II 受容体拮抗薬カンデサルタンシレキ  
セチル(ブロプレス<sup>®</sup>錠)とカルシウム拮抗薬ベシル酸アム  
ロジピン(アムロジピン<sup>®</sup>錠、ノルバスク<sup>®</sup>錠)の心血管系イ  
ベント発生抑制効果を指標としたランダム化比較試験

# CASE-J試験のデザイン (PROBE法)

**ハイリスク  
高血圧症**

**20~85歳**

$\geq 140/90\text{mmHg}$

(70歳未満)

$\geq 160/90\text{mmHg}$

(70歳以上)

n=4,728

カンデサルタン4~8mg/日 (または12mg)

n = 2,364

降圧目標

60歳未満 : 130/85mmHg

60歳以上 : 140~160/90mmHg

他のCa拮抗薬・RA系抑制薬は併用禁止

アムロジピン2.5~5mg/日 (または5mg以上)

n = 2,364

3年以上追跡

[ハイリスク基準] 下記の心血管系リスク因子を1つ以上有する  
 $\geq 180/110\text{mmHg}$ 、2型糖尿病、脳 (6ヶ月以上前の脳出血・脳梗塞・TIAの既往)、  
心臓 (左室肥大、狭心症、6ヶ月以上前の心筋梗塞既往)、蛋白尿 (3ヶ月以内)、  
腎障害 ( $\text{sCr} \geq 1.3\text{mg/dL}$ )、動脈硬化性末梢動脈閉塞症 (Fontaine分類2度以上)

しかし

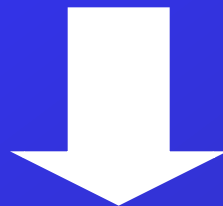
## 生活習慣病に対する大規模比較対照試験 (RCT)



日本では今までうまく行なわれた試しがない

1. 症例数 — 必要イベント数が不足
2. 研究の質が悪い。登録患者の  
characteristics やフォローアップデータが  
不十分(うまくいっても7-80%ぐらい)

これまで日本で繰り返されてきた、今まで通りの方法で計画をたて、実行しても高血圧などの生活習慣病のRCTを欧米に劣らないレベルで完成させるのは難しい

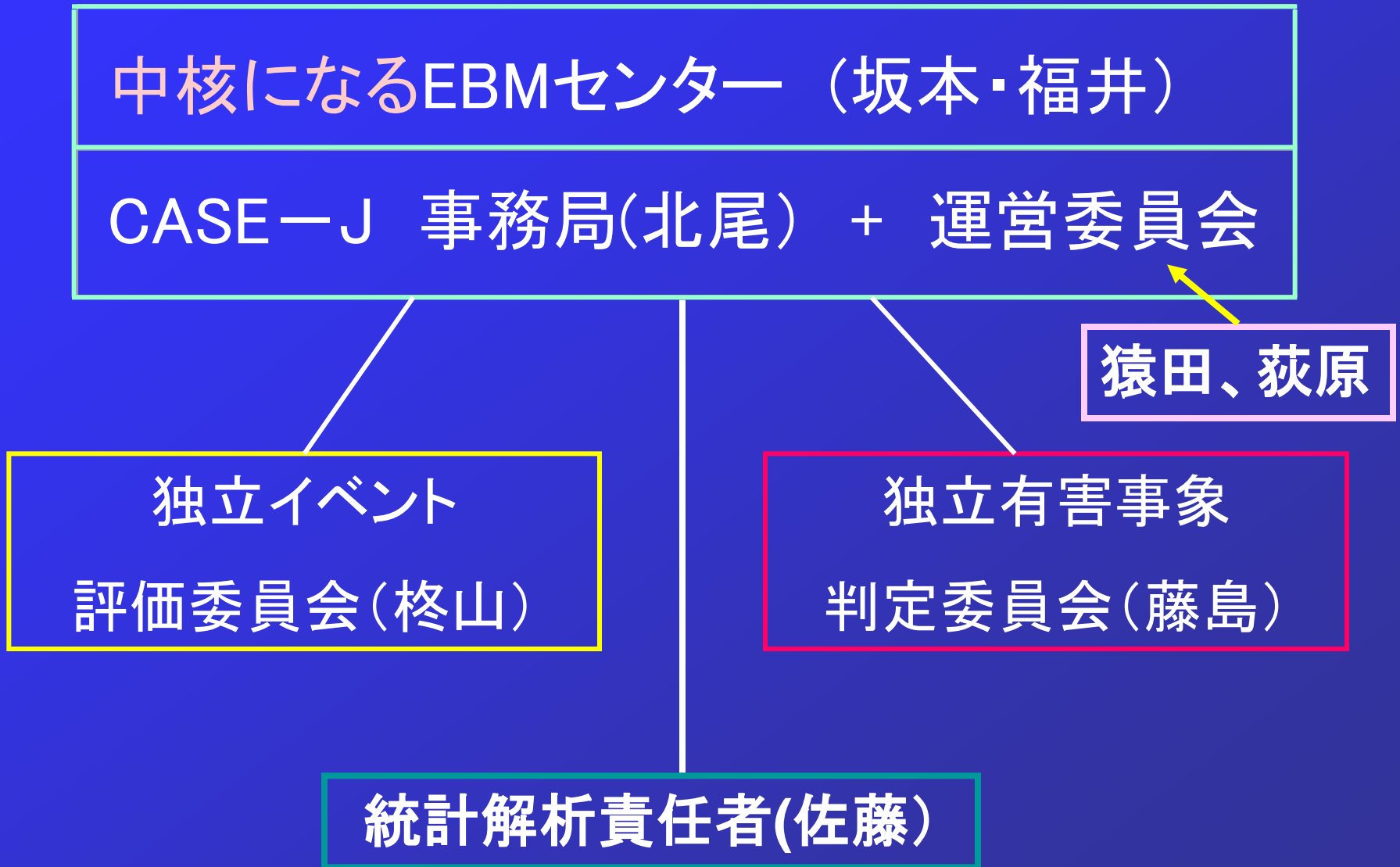


しっかりとした

1. 組織の構築
2. 資金の確保と運用
3. 人的資源の教育と開発

に関する計画と実務的な運営が必要

# 1. しっかりとした組織





## 2. 必要かつ十分な資金



参加ドクターがCRFを一枚書くごとに4万円ずつ京都大学より支払い！

## 2. 資金運営のバッファリング

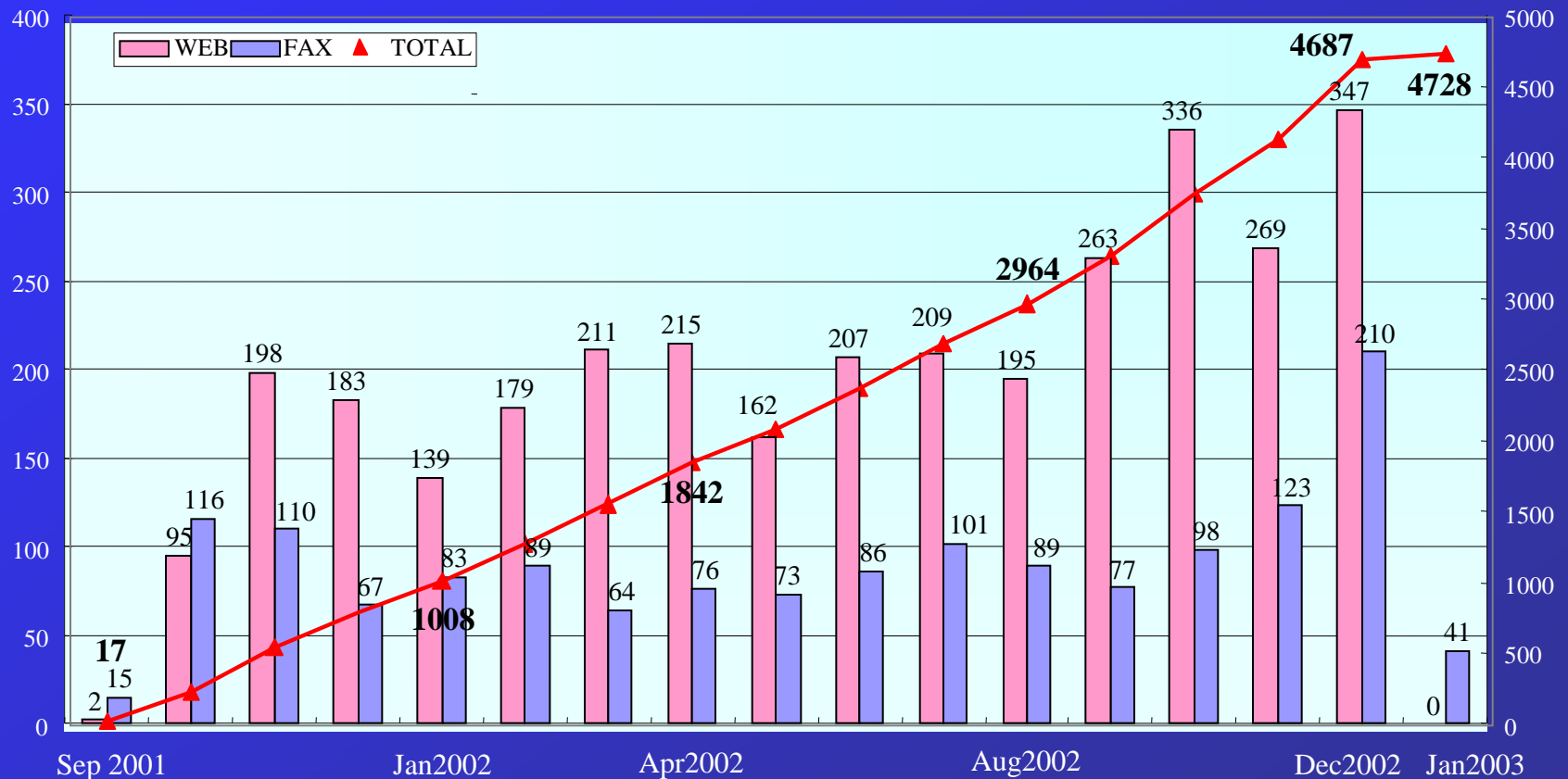


### 3. しっかりととした人的資源の開発

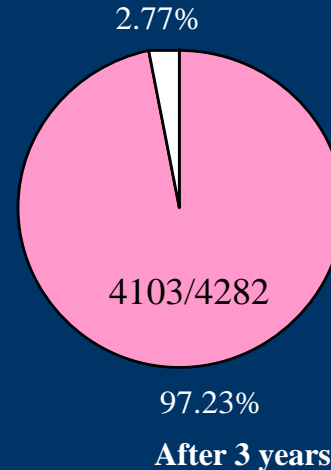
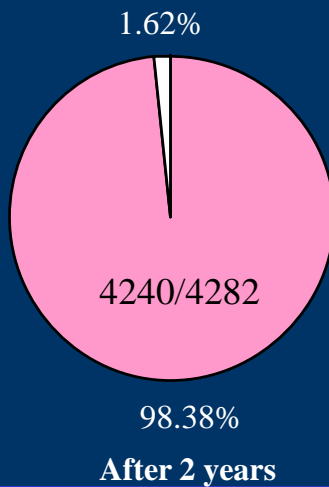
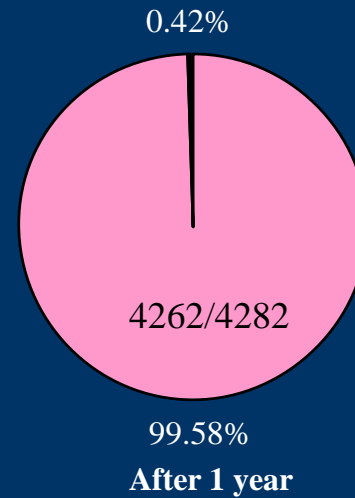
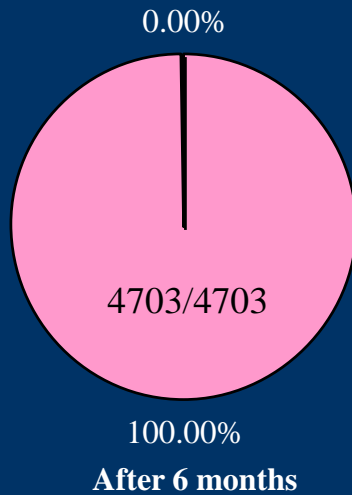


# Cumulative number of patients from the randomization

24か月で4000症例の集積を目標としていたが、  
17か月で**4728例**が登録された



# Final Follow-up rate in CASE-J in 2006




このFollow-up率の高さは世界基準を十分満たしていた

京都大学で大規模比較対照臨床試験の運営、  
管理の実務を担当して明らかになったこと



物理学(スーパーカミオカンデ、 $\beta$ ファクトリー)、生  
物学(gene bank、ips細胞、ゲノム創薬)と同様に臨  
床医学の世界も十分なresourceと、CRCなどを教育  
しon the job trainingによる育成を行いmanpowerの  
質と量を確保しなければならない時代を迎えた



臨床研究完遂には当該疾患の治療経験や知  
識は大切だが、それに加えてスタッフの育成と  
試験のマネージメントが必須要因

## 4. 医療行政の分析と提言

演者は2006年より、京都大学より、名古屋大学に移り、ヤング・リーダーズ・プログラム(YLP)を担当



長年、実臨床の世界で患者の診断・治療にあたり、臨床試験の運営に携わってくるなかで、医師の過重労働、偏在、健康保険制度の問題点、日本の臨床試験の煩雑さ、drug lagなど、いろいろな疑問を感じていた→机上論ではない**現場感覚**



就任後1年余で医療行政専攻の大学院博士課程を創設、日本の医療システムの研究を開始したが、あまりに多くの問題があることに気づき、現状を把握し、整理することを優先することとした

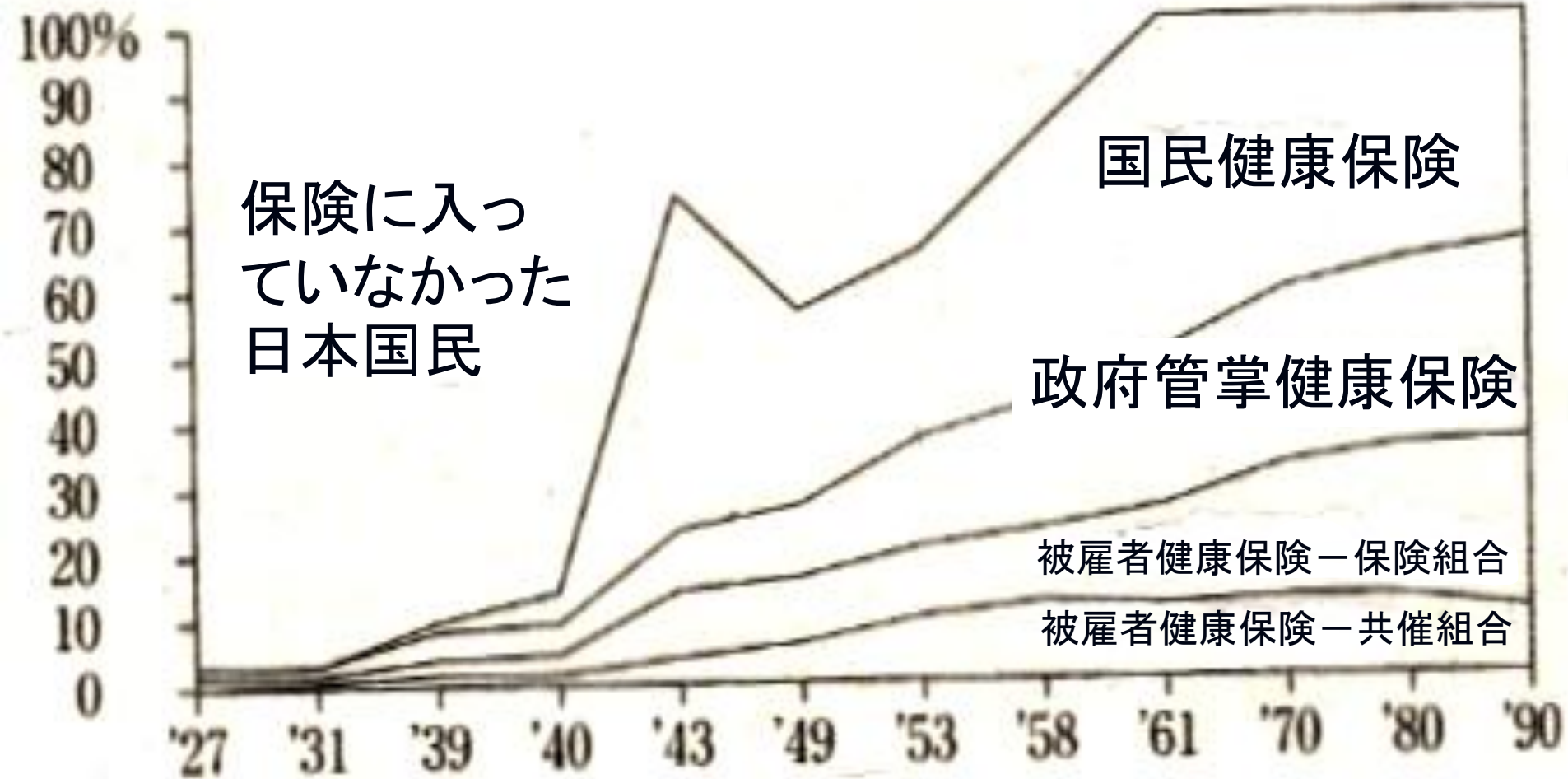


日本では既に**1958**年に国民健康  
保険法が改正され、国民皆保険  
制度を確立するために努力が傾  
注され、**1961**年にはすべての国  
民が何らかの保険に入ることが  
できるようになった→**国民皆保険**



かなり骨抜きにはされたが、50年  
経ってやっと、バラク・オバマが国民  
皆保険に向けた法律、いわゆるオバ  
マ・ケアがアメリカ合衆国で制定され、  
去る6月にやっと最高裁で決着

# 様々な健康保険への国民の加入率



1961年には日本における無保険者の数はゼロに...

# 1961年

「国民皆保険制度の完成」

日本人なら、誰でも、どこでも  
医療が受けられる時代になった



世界でも誇るべき医療制度の確立

# 戦後成長期の日本の医療保険の充実

1958年 社会保険庁設置



1963年 療養給付期間の制限撤廃



1968年 国保7割給付完全実施



1972年 老人福祉法改正  
老人医療の無料化

1973年には老人福祉法が制定され、  
老人はすべての医療を**無料**で受けら  
れることになった。



**ばらまき**福祉国家の誕生

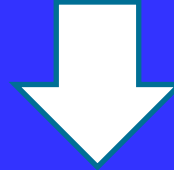
ばらまき福祉の象徴ともいわれてい  
る美濃部亮吉元東京都知事



# 日本の手厚い保険医療のさらなる充実

1973年 健保法改正

家族給付7割に引き上げ  
高額療養費制度創設



1980年 入院時家族給付8割に  
引き上げ

# 日本の医療保険制度の特徴

1. 国民皆保険制度
2. 出来高払い制度
3. フリーアクセス
4. 自由開業制度

この4項目についてもう少し詳しく紹介・・・

# 1. 国民皆保険制度

日本国民はすべての人が  
保健医療を受けることができる



そのようなことは当たり前ではないか?



実はそのような制度がしっかり充実している国は  
世界でも稀[例：アメリカ：5000万人近くが無保険者  
(だった?)—高額な実費医療しか受けられない]



# 日本の医療保険制度の特徴

1. 国民皆保険制度
2. 出来高払い制度
3. フリーアクセス
4. 自由開業制度

## 2. 出来高払い制度

どんなに医療費がかかっても  
その分は保険がカバーされる



そのようなことは当たり前ではないか

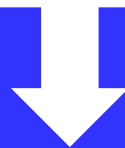


実は世界でそのように寛容な医療費の  
支払いをしてくれる国はほとんどない

多くの国では診断名に応じて支払われる  
医療費が決められている



DRG (Diagnosis Related Group) 決められた  
金額以上は治療した医療機関の負担—包括医療  
(病院はなるべく安価な治療法を選択しようとする)



日本でもDPC (Diagnosis Procedure Combination=**治療群分類**)による包括医療が大病院を中心として  
導入されつつある(現時点ではDPCを採用したほう  
が病院の利益は高くなるように設計されている)

# 日本の医療保険制度の特徴

1. 国民皆保険制度
2. 出来高払い制度
3. フリーアクセス
4. 自由開業制度

### 3.フリーアクセス

保険証さえあればどのような医療機関にも平等にサービスを受けることができる



そんなことは当たり前でないか？



**実は殆どの国ではこれは不可能**

- ・イギリスでは家庭医 (family GP) にまず予約をとって診てもらった後、必要なら該当する病院に紹介
- ・アメリカではかけている保険の種類 (掛け金) に応じて保険会社が指定する病院にのみ受診可
- ・貧困層はレジデントが診る Charity Hospital へ行く

# 日本の医療保険制度の特徴

1. 国民皆保険制度
2. 出来高払い制度
3. フリーアクセス
4. 自由開業制度

## 4. 自由開業制度

医者は全国どこでも自由に開業できる  
開院者は医師でなければならない(これも  
当たり前のことのように思われるが)

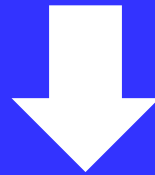


他の国では開業には様々な制限がある。  
また株式会社などが病院を開設して、保  
険会社と一緒に組んで大きな利益を上  
げている

# 日本の医療の特徴→さらに掘り下げて考えてみる

## 1. 国民皆保険制度で何がおこるか

誰でも医師にかかることができるので、ちょっとした病気でも、病院に来て診察を受けに来る頻度が極めて高い



当然医療費は増大し医療保険制度に対して大きな負担となる



国民皆保険制度ができた1961年には5130億円だった医療費は、1973年には3兆9500億円に、1982年には13兆8700億円と急激な伸びをみせた



高齢になればなるほど一人当たりの医療費は高額になる。さらに、患者個人が払う医療費負担額が低いため在宅ではなく、病院で死を迎える人の割合が激増した

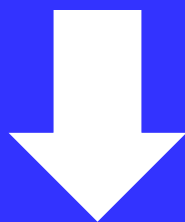
病床数が増加し、老人は好きなだけ  
只で入院を続けることができたこと、  
また**出来高払い制度**のため、不必要  
な検査や薬、手術などが行われたこ  
と、さらに殆ど症状がないのに外来に  
かかる患者が増えたため、医療費は  
急激に増加した（**医師の収入も激増**）

その結果、老人用のベッドの増加、  
開業医の増加、さらには外来患者数  
が激増し、健康保険財政を大きく圧  
迫し始めた

日本の医療の特徴→さらに掘り下げて考えてみる

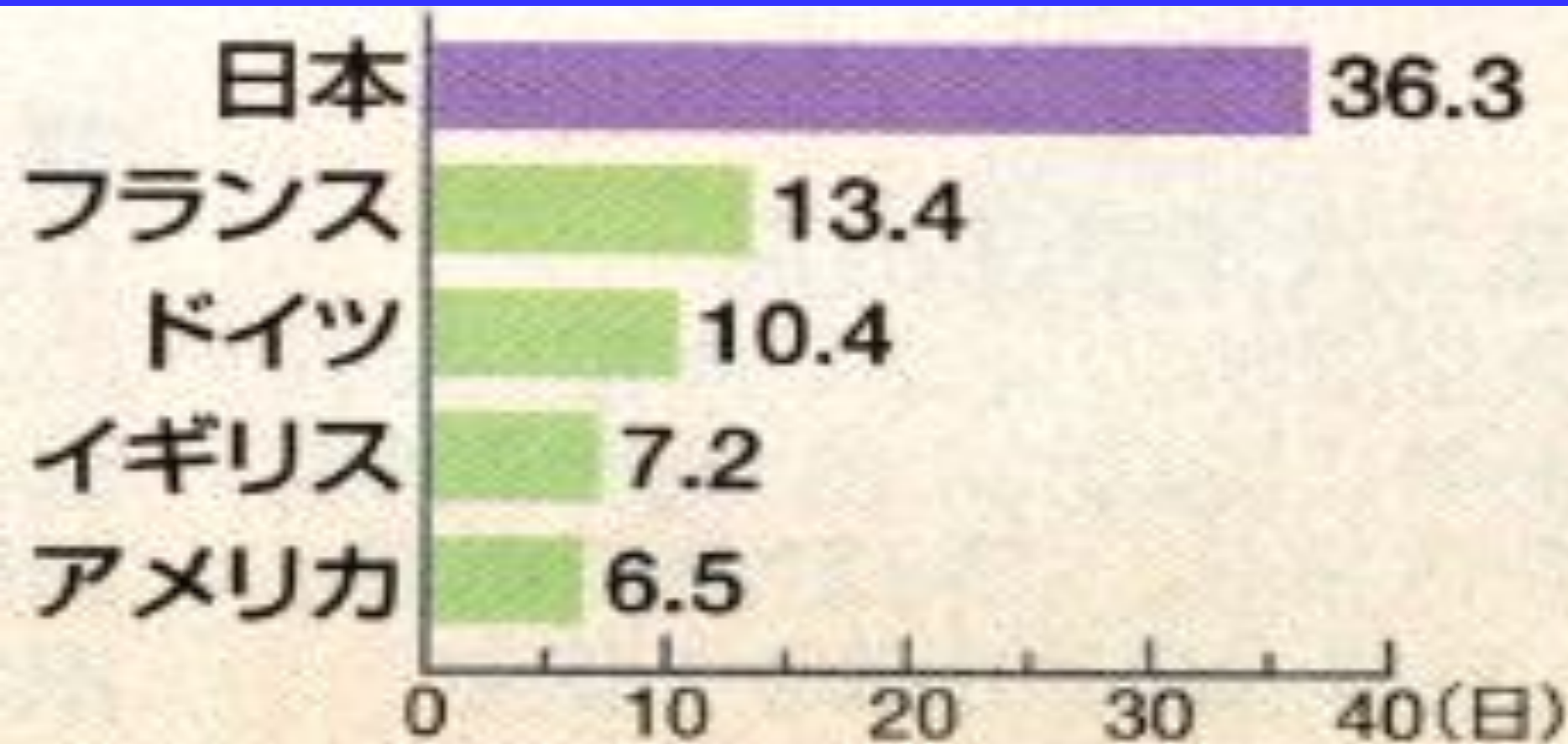
## 2. 出来高払い制度で何がおこるか

いくら医療費がかかっても、出来高払い制度だと病院には健康保険から医療費が支払われる→保険本人や老人はタダ




当然病院は入院期間を延ばし  
必要のない様々な治療を行う

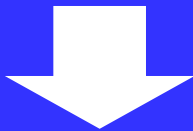
## 国別の平均入院日数



勿論、老人ホームや介護施設が足りないことも原因であるが

**出来高払い制度  
無償の老人医療費**



1. 老人を入院させるためのベッド数の増加
  2. 個人開業医の増加
  3. 外来訪問患者数の増加
- 

**急激な医療費全体の増大**

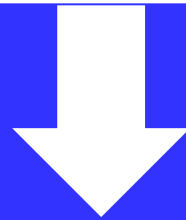
# 日本国における医療費総額の増加

- |      |                      |           |
|------|----------------------|-----------|
| 1961 | 国民皆保険制度の確立           | 5130億円    |
| 1973 | 老人福祉法の改正             | 3兆9500億円  |
| 1982 | 厚生省が福祉予算の膨大に気づいたときには | 13兆8700億円 |

日本の医療の特徴→さらに掘り下げて考えてみる

### 3. フリーアクセスにすると何がおこるか

イギリスなどでは先ずかかりつけの  
General Practitionerにかかり、その紹介  
状を持って総合病院に受診



日本では初診料が国公立病院より開  
業医のほうに高く設定されていたことな  
ども原因となって、最初から大病院に  
かかる患者が多くなってしまった

- 地域の基幹病院に、単なる風邪や軽度の腹痛などで受診する患者が多くなる
- 仕事が忙しいなどとの理由によって、夜間の救急外来に軽症の患者が受診する
- 救急車が無料であることから、本当に緊急でない患者まで安易に救急車で救急病院に受診することになる



- 基幹病院に勤務する医師の疲弊
- 疲労や不眠が原因のひとつになる医療事故の発生頻度上昇



1. 国公立の病院の勤務医の収入は決して高くはない
2. そのうえ、大病院に入る必要のない患者が多いため、毎週のようにまわってくる当直、自宅待機—**医師の当直は超過勤務として扱われていない！！**翌日の朝からの勤務も当たり前のこととして義務付けられている
3. 患者からの訴訟や暴力
4. Out of Pocket Moneyはなくなった

# 医師の収入は実働時間では、他の職業と比較して良くはない

## 収入は弁護士、教授、大手企業に及ばず —職種・企業別平均時給ランキング—

| 順位 | 業界・職種・社名                       | 時給(円)  | 平均年収(万円) | 平均年齢(歳) |
|----|--------------------------------|--------|----------|---------|
| 1  | 弁護士                            | 10,402 | 2,097    | 40.5    |
| 2  | 航空機パイロット                       | 8,226  | 1,382    | 39.0    |
| 3  | フジテレビジョン                       | 7,582  | 1,574    | 39.7    |
| 4  | 三菱商事                           | 6,389  | 1,334    | 42.6    |
| 5  | 電通                             | 6,215  | 1,335    | 39.2    |
| 6  | 大学教授                           | 6,196  | 1,167    | 56.4    |
| 7  | 三菱UFJフィナンシャル・グループ <sup>㊦</sup> | 5,582  | 1,112    | 39.1    |
| 8  | 野村ホールディングス <sup>㊦</sup>        | 5,404  | 1,083    | 38.6    |
| 9  | 新日本石油                          | 5,377  | 1,142    | 42.0    |
| 10 | 三井不動産                          | 4,995  | 1,037    | 40.6    |
| 11 | 医師                             | 4,985  | 1,047    | 39.9    |
| 12 | 武田薬品工業                         | 4,961  | 1,030    | 41.8    |
| 13 | 日本航空 <sup>㊦</sup>              | 4,935  | 918      | 44.7    |
| 14 | 日本郵船                           | 4,871  | 1,023    | 39.4    |
| 15 | 大学助教授                          | 4,691  | 906      | 46.3    |

(注)時給は「年収÷年間総労働時間」。ピンクは職種で「平成17年賃金構造基本統計調査報告」(厚生労働省)のデータに基づく。ブルーは上場会社のうち各業種の売上高実績トップで、平均年齢、平均年収は有価証券報告書より抽出、時給計算の年間総労働時間は「賃金構造基本統計調査報告」の対応業種の平均値で代替。年収には残業代や賞与等を含む。㊦は純粋持ち株会社、㊧は主要子会社のデータ

特に外科系の医師は、実際は24時間の勤務か待機、休日にも出勤して患者を診ることが当然とされている(いくら余分に働いても給料は他科の医師と同じ)

日本の医療の特徴→さらに掘り下げて考えてみる

## 4. 自由開業制度で何がおこるか

疲れ果てた勤務医たちは国公立の基幹病院から「**逃散**」して開業、もしくは大きな開業医の雇われ医師となる→立ち去り型サボタージュと名付けられている



当然、大病院は人手不足になるため、さらにそこに勤務する個人個人の医師に対する負担が増大する

# 現在考えられている対策として・・・

大病院に患者が殺到するため、専門医の当直などを大病院に集約しようとしている

## 現在

地域の当直7人…現場は疲弊



## 目指す方向

地域の当直は2人で



医師 (青は当直) ベッド数 救急

こういった様々な複雑な事情があるにもかかわらず、医療に対する行政の対応は適切とは言えなかった

1982年に当時の厚生事務次官であった吉村仁氏が、このままでは日本の財政は医療費の増大によって破綻するとの論文を出した(医療費亡国論)



具体的な対策として検討されたのは

- ・医学部の定員増加をストップして医師の数を制限する
- ・無料であった保険本人の医療費の一部を自己負担とする

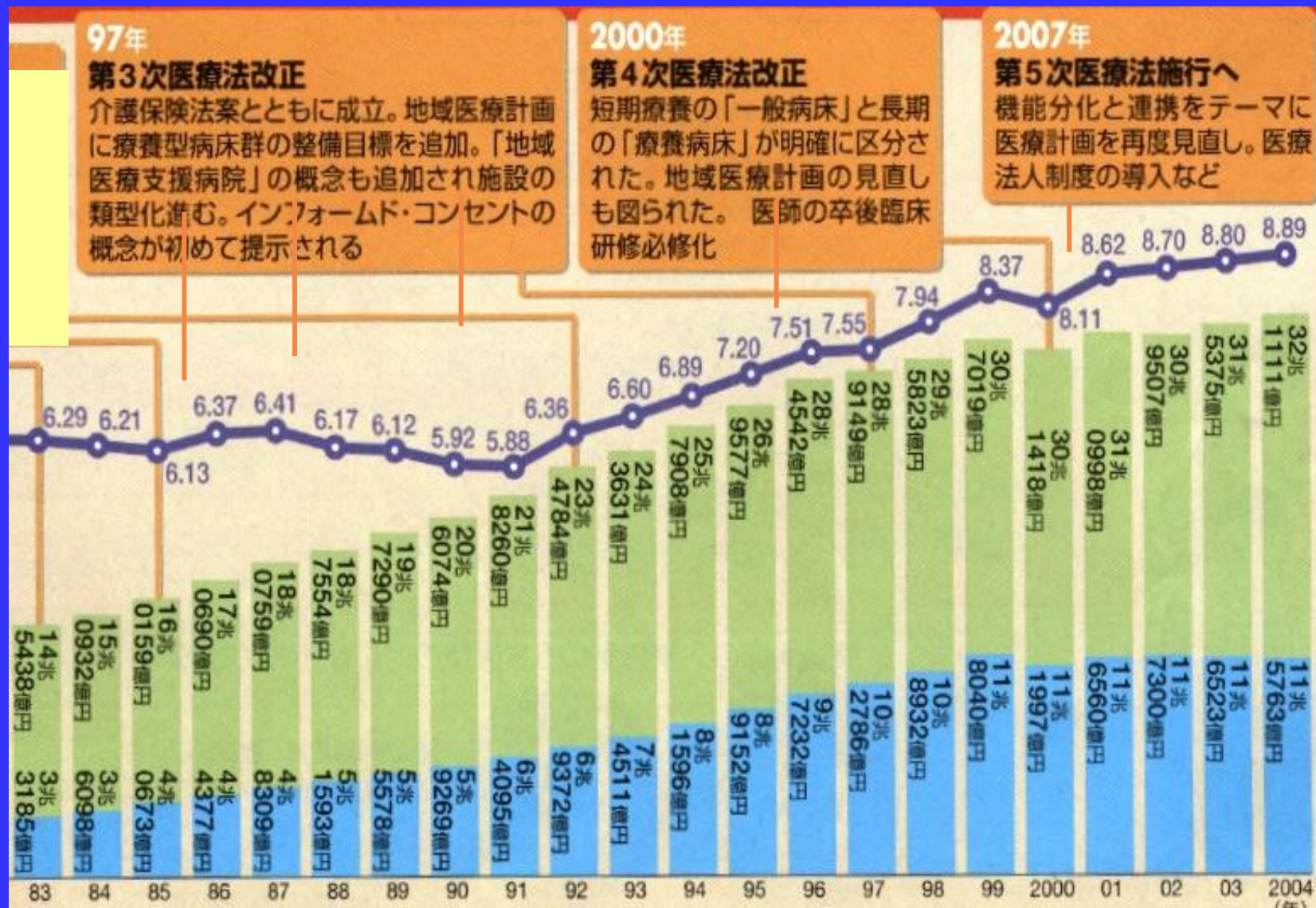
# また、「過剰医療」を抑制するための政策として考えられたのが

- 老人などが緊急な必要性の低い体調不良などの症状によってすぐ外来に受診することを自制させるために一部の料金を負担させる(保険本人、老人の一割負担)
- 不必要な長期入院を抑制するため規制
- 必要のない検査や治療を減らす



1982: 医療健康保険法

# そういった厚生省の対策、努力にも拘わらず国民医療費の総額はさらにどんどん増加



1982年からの20年間で2倍以上に膨れあがった

これは不思議でもなんでもない 何故なら  
日本国民に占める65歳以上の老人の比率  
が急上昇したためである

1950 4.0%

1960 6.0%

1970 7.4%

1980 8.8%

1990 12.0%

2000 16.8%

2005 20.7%

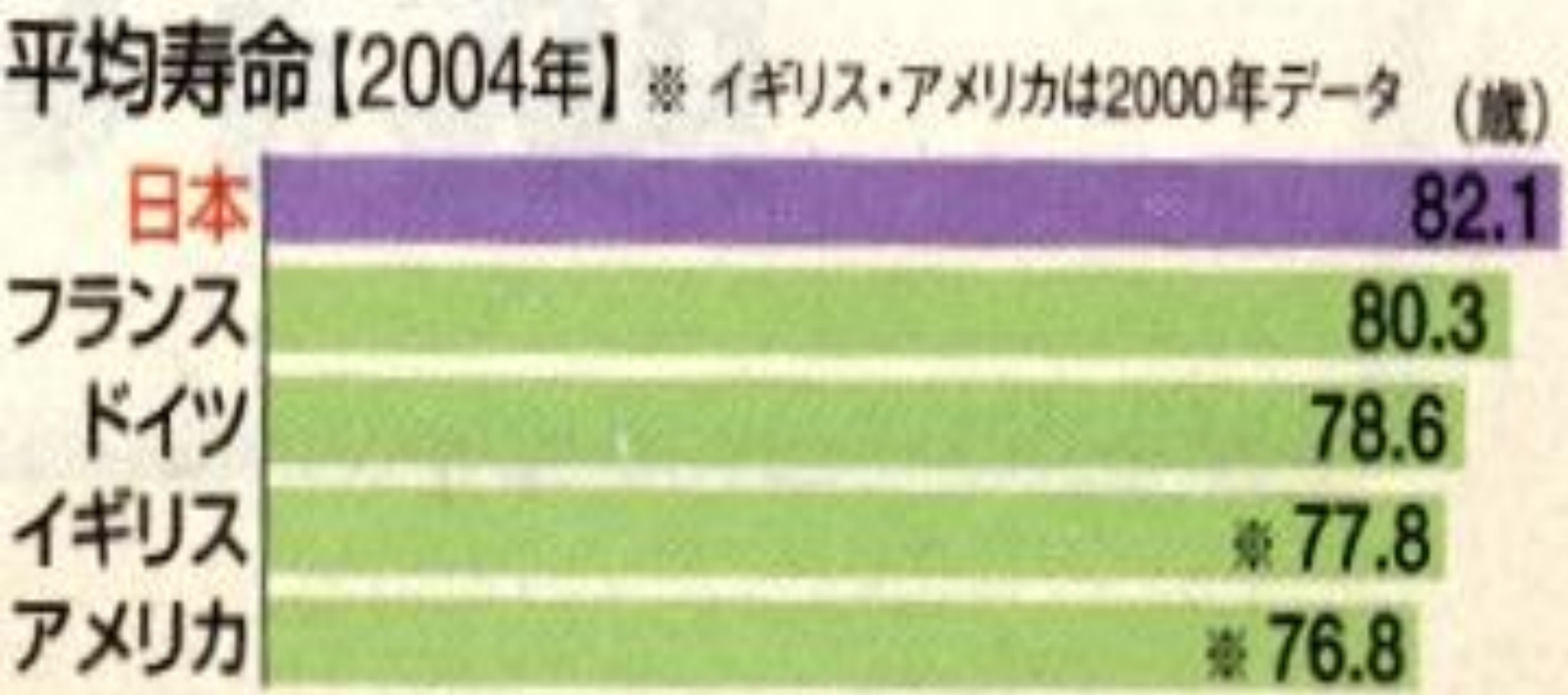
**2010 23.0%**

男性 1120万人

女性 1520万人



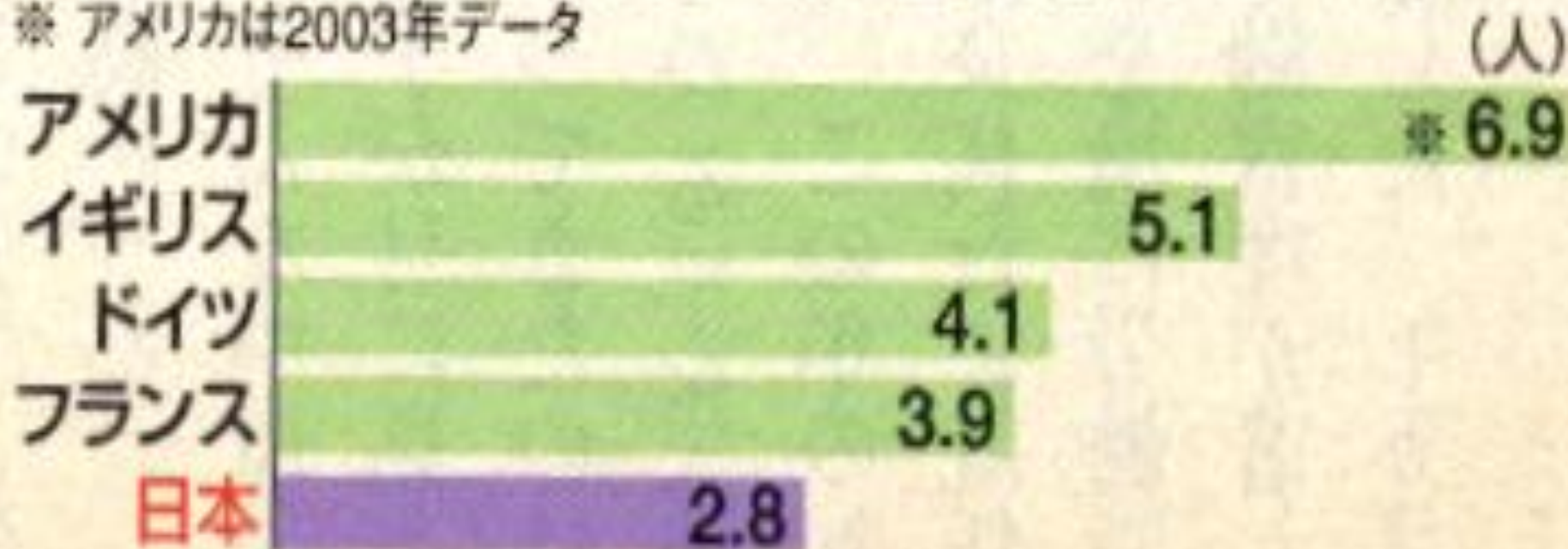
日本の平均寿命は先進国の中でもNo.1  
→これは医療や福祉に関連した諸制度  
が優れていることによる結果と考えられる










それだけではなく日本の医療は そのほかの指標でも高い水準を維持している

## 新生児1000人当たりの死亡者数【2004年】

※ アメリカは2003年データ



# 西暦2000年ごろ、日本の医療に対する評価は高かった。 健康達成度も世界一であった

|                                   |                     |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------------|---------------------|---|--|---|---|---|---|---|
|                                   |                     | 日本  | スウェーデン   | イタリア  | フランス  | ドイツ   | イギリス  | アメリカ  |
| 健康達成度<br>WHO                      | 健康寿命 2002年          | 1位  | 3  | 7   | 11  | 14  | 24  | 29  |
|                                   | 健康達成度の総合評価<br>1997年 | 1位  | 4  | 11  | 6   | 14  | 9   | 15  |
| 乳幼児死亡率(出生1000人対)<br>OECD<br>2002年 |                     | 3.0人  | 2.8  | 4.7   | 4.2   | 4.3   | 5.3   | 6.8   |
| GDPに対する医療費の割合<br>OECD<br>2003年    |                     | 18位   | 12   | 16  | 6   | 3   | 20  | 1   |

出典:WHO(世界保健機関) The World Health Report2004,2000

OECD(経済協力開発機構) OECD Health DATA2004,2005,OECD National Accounts2004より作成

## 日本の医療水準(まとめ)

日本の医療は世界でもトップクラスであり、平均寿命は主要国のなかでもさらに延びて**82.1歳**と最も高く、幼児死亡率、妊産婦死亡も世界で最も勝れている(特に2000年ごろまでは突出して優れていた)

これらを支えてきたのは、医療関係者の努力のみではなく、強い財政的基盤も・

ところが・・・

# 1990年代におこったバブル崩壊(平均株価の暴落)

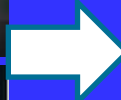
株価の長期推移(~2010年2月末)



(注) 東京証券取引所225種の平均株価。主要事件等は東京新聞2008.10.28などによる。

(資料) 日銀HP、総務省統計局「総合統計データ月報」ほか

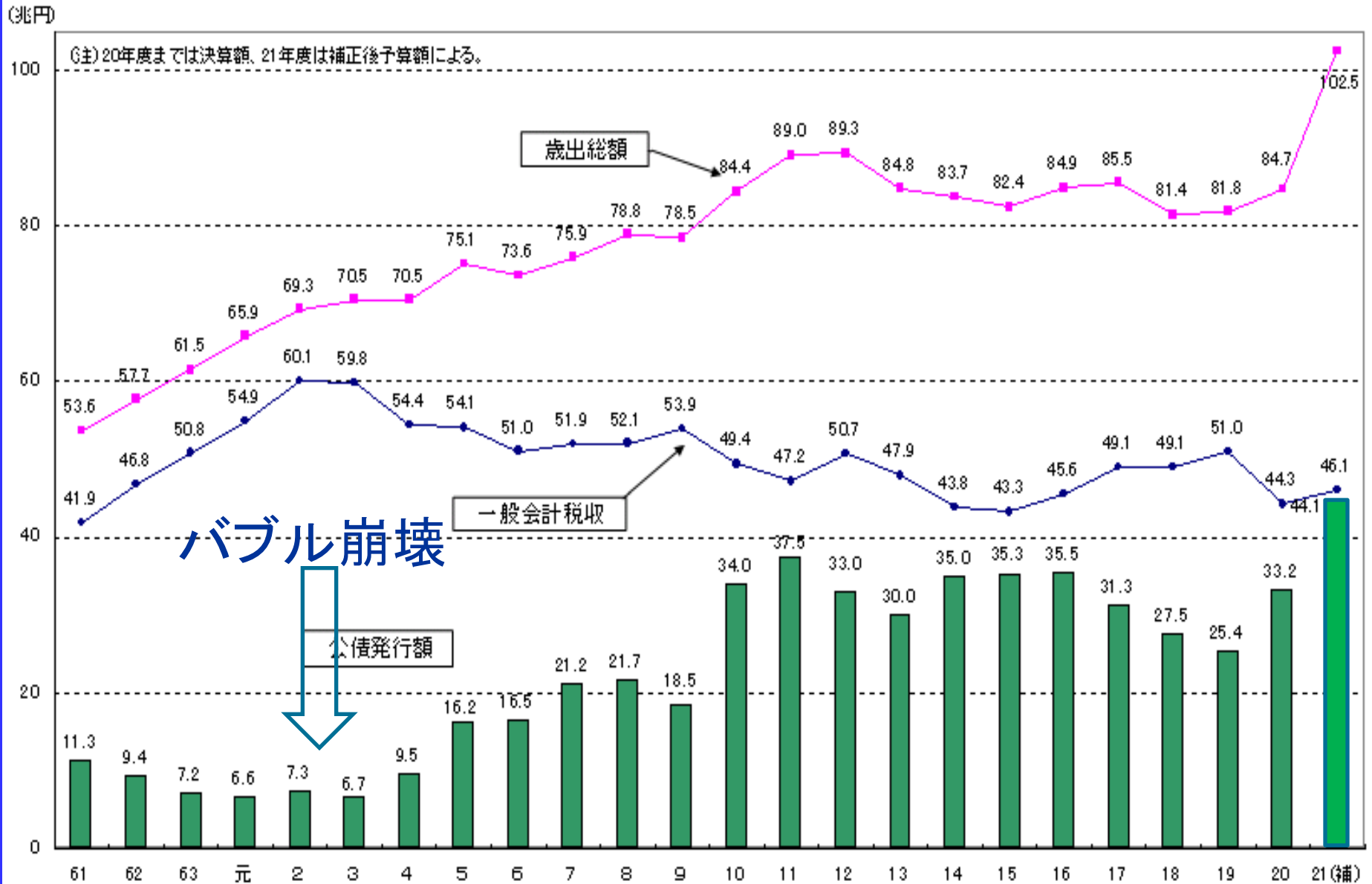
# バブル経済とその崩壊



日本中が躁状態から  
一気に不況に転落



# 税収と歳出総額の変遷



・1990年代に入って日本の税収入の伸びは停止したが、歳出は増え続け、2000年ごろまでに国債の発行高は年に30兆円を越え、2011年現在では44兆円以上、発行総額は910兆円



そこで、医療費を狙い撃ちにして歳出を抑えようとする動きがでてきた。医療費の上限を30兆円にして、そのなかでパイを分け合うことに…



# 医療改革、医療費削減のために厚生労働省が最近行った対策

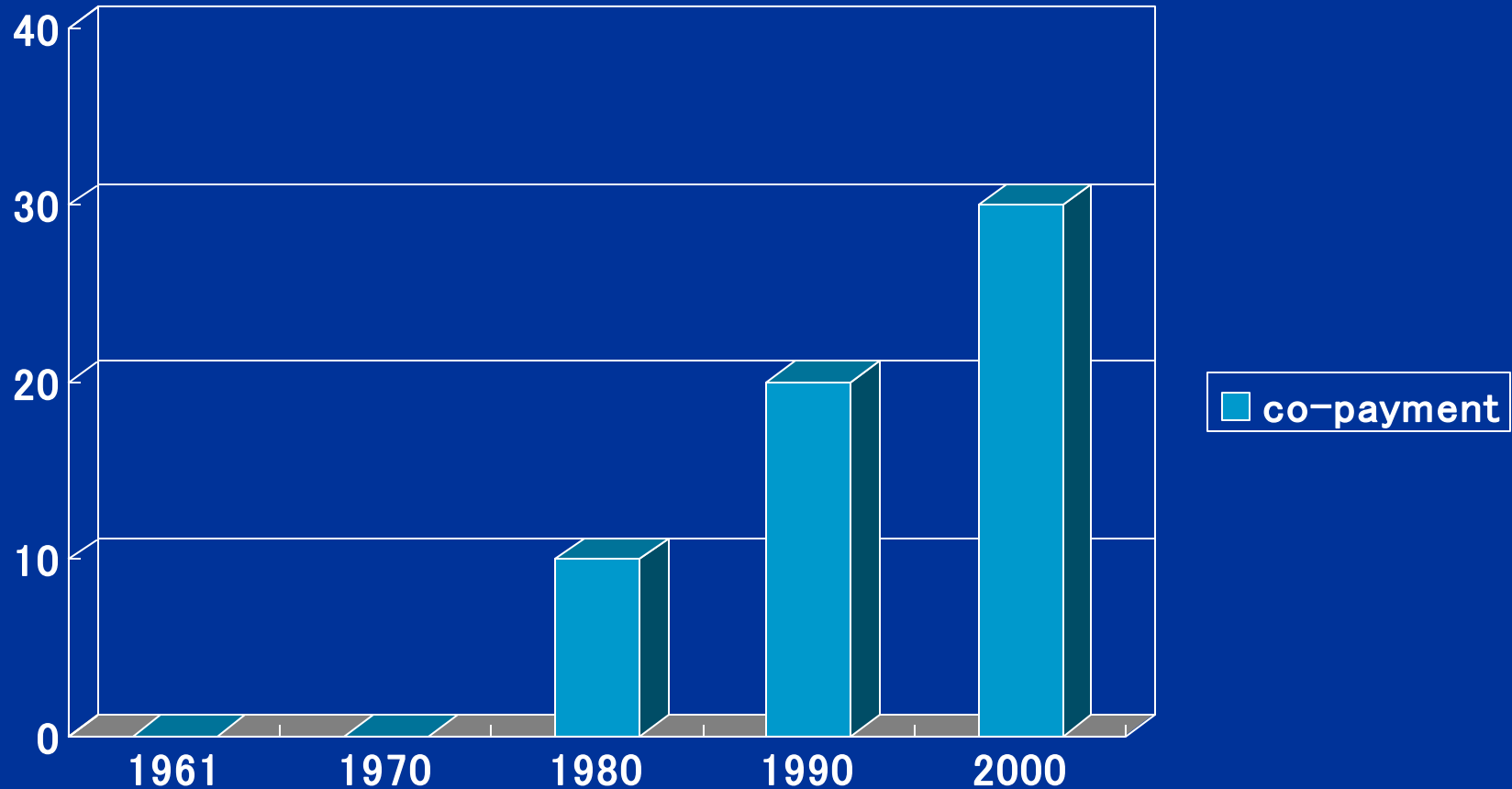
1. 2004年、新医師臨床研修制度—卒業して2年間は研修医として臨床の各科をローテートして、臨床の実務に習熟することができるようにした→**医局制度の衰退、研修医の大学病院離れ—大学病院の人手不足—僻地、基幹病院の医療崩壊**
2. 2006年、7:1看護基準の導入—大病院への看護師集中・中小病院の経営難→**救急医療の崩壊**

3. 2006年、診療報酬改定→国公立病院の経営難→病院勤務医師の給与と仕事量のアンバランス→小児科、産科救急の崩壊→立ち去り型サボタージュ→2010年度診療報酬改訂で開業医の報酬減へ
4. 2008年、後期高齢者医療制度→老人の受診減少→患者の早期退院を強要→老人医療の改悪との批判—長寿医療制度と改名→2009年に廃止をマニフェストした民主党に政権交代するも、なしくずし的にこの制度の廃止は中止となった

厚生労働省は医療費の増大をどのようにしてくい止めようとしているか？→さらに詳細に

1. 保険本人および老人に自己負担を課すことにした
2. 老人のための特殊な医療保険システムを構築した
3. Diagnosis Procedure Combination(DPC)と呼ばれる包括医療制度を導入した
4. 医療費自体の削減を行うことにした

# 1. 保険本人および老人に自己負担を課す 被保険者本人が支払う自己負担率の変化



被保険者本人に対する自己負担率は1981年までは0%であったが、82年以降から10%、90年代には20%、2008年には30%とどんどん増加している

## 2. 老人のための特殊な医療保険システムの構築

高齢者人口の急激な増加にもかかわらず2000年以降になってから医療費の伸びは厳しく抑制されている



それにもかかわらず、健康保険財政は好転のきざしを見せなかった

健康保険の見直し、運営を医療だけでなく、経済運営や経営の素人である官僚任せにしたため、患者の自己負担は老人医療費、被保険者本人の双方について**増大していった**。(年金と同様に、誰も責任をとらない)



厚生労働官僚は健康保険財政が思惑通りにうまくいっていないことをcompensateするために、新たな老人医療制度を考案した

# 後期高齢者医療制度(長寿医療制度)

小泉内閣は2005年に郵政民営化を問うた選挙で大勝した後「後期高齢者医療制度」をどさくさにまぎれて強行採決した(2006年発布)



75歳以上の高齢者からは保険料が強制的に徴収されこれが後期高齢者の医療保険の一割



これまで子供の扶養家族となっていた高齢者に対しても保険料を徴収することになった

後期高齢者医療制度が施行されることによってどのようなことが起こってくるか？



既に老人や被保険者のうち、特に低所得者層は自己負担率が増加することによって医療機関を受診することを抑制する傾向がみられるようになってきている



1. 疾病が悪化して耐えられなくなるまで医療機関に受診をしないシステムを動かすことにより**国民医療費全体が抑制されるかどうか**については議論の余地がある(疾病は早期のうちに診ればより安く治療できるという意見も多い)。
2. すべての国民に平等な医療を提供するという国民皆保険の原則はこれらの医療費抑制政策によって損なわれてしまうのでは…。

この新しい後期高齢者医療制度のもと、高齢者が支払わなければならない保険料と医療費はどうか？

前期高齢者 65歳以上、75歳未満  
保険料 + 自己負担分20%

後期高齢者  $\geq 75$   
長寿保険料 + 自己負担分10%

明らかに老人の負担は増加。さらに  
2008年からの自己負担は30%に増額



政局が絡んで現在  
はpendingに・・・

後期高齢者医療制度は2006年に制定され、その施行は2008年より開始された。



後期高齢者医療制度では老人の年金から自動的に医療保険が徴収される。これは扶養家族となっている老人に対しても適用されている。

・保険料を支払わないと今度は自動的に保険証が取り上げられる。＝資格証明書の発行(この場合は全額自費負担)

・老人や被保険者が医療機関にかかることを自ら抑制することによって医療機関の収入は減少する。通常の保険証のない人の受診率は30分の1しかない。

・最善の医療をすべての患者に施行しようという医師のイニシアティブも押さえられることになる。

法律の制定(2006年)と施行(2008年)の間にタイムラグがあったため、殆どの国民はこの法律の問題点に気づいていなかった



今頃になって「**姥捨て山法案**」などと言って抗議しても法案は2年前に通ってしまった

2012年8月に通過した消費税増税も同様の手法が用いられている

# 最近の老人医療行政に関する今一つの問題点

それだけでなく、欧米のナーシングホームに該当する療養病床についても改悪を行った



1993年に医療法の改正で長期療養を必要とする老人のため「療養型病床群」が創設



2000年には介護保険が開始され、病院やクリニックは医療と介護を併用した時代の流れに乗って病床の改築を行った

療養病床とは、慢性の病気のために長期入院をしている高齢者のための病床でかつては「老人病院」と呼ばれていたが・・・

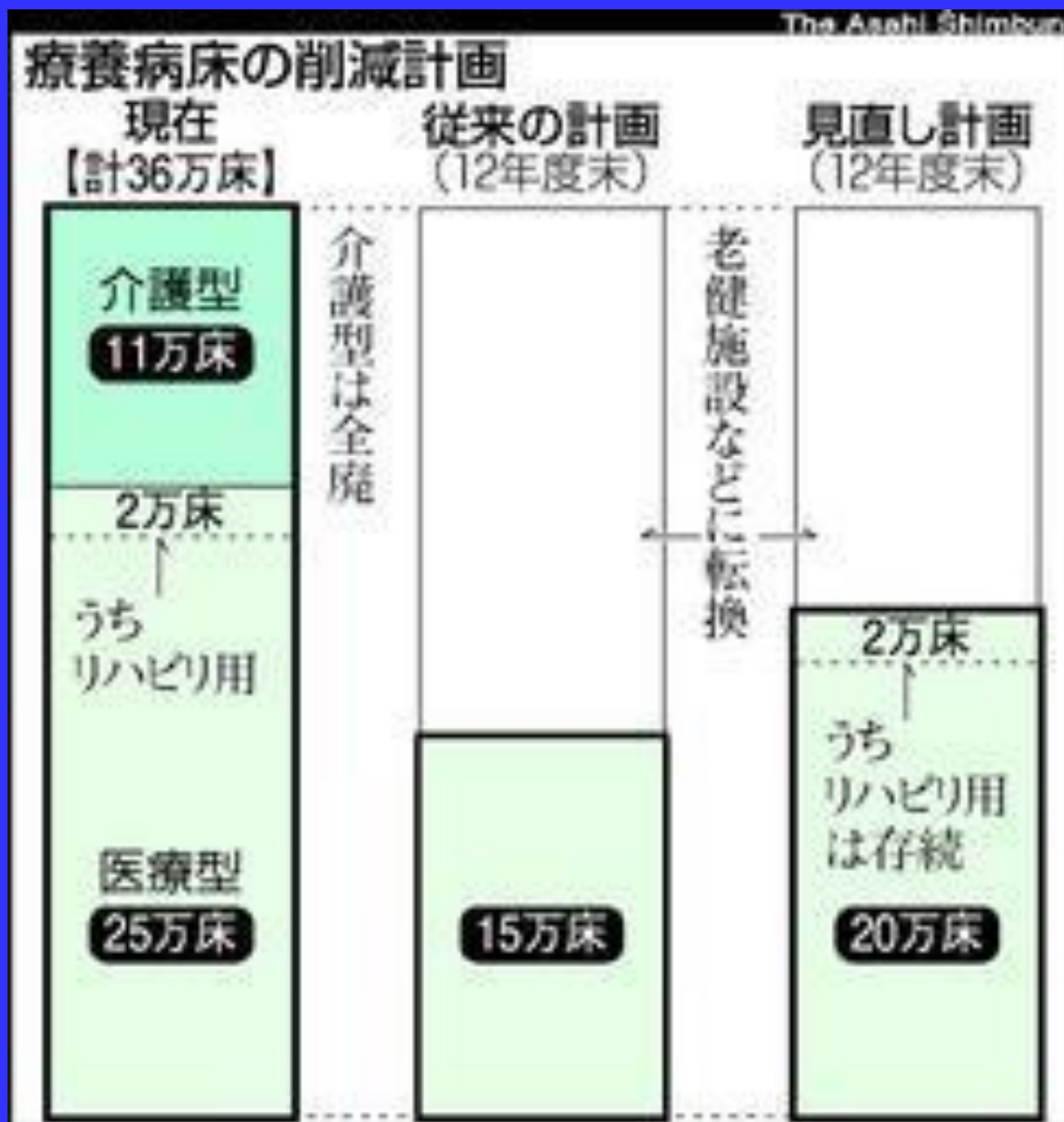
医療機関が改築の借金を返す前に2006年の医療法改定で・・・

介護型療養病床13万床→全廃

医療型療養病床25万床→15万床

結果として23万人の療養病床患者を病院から追い出すことになる！

1996年には療養型病床を増加させるような政策をとっておきながら2000年には突然大幅な削減計画





・現在の医療行政は財政の安定化と若年層の負担を軽減する方向に向けられていると言われているが実は若年層に将来のつけを押し付けるという基本構造は変わっておらず、そのうえ高年齢者や弱者に対する配慮も殆どなされていない。=厚労省は財務省の言いなり(立場は弱く、財務官僚や他の官庁から軽視されている)

### 3. Diagnosis Procedure Combination(DPC) の導入

出来高払いによる医療費の増大を抑制する為、米国では Diagnosis Related Group (DRG) が用いられており、診断名のついた疾患ごとに医療費が定められていることが多い。

日本においては独自の診断群別分類としてDiagnosis Procedure Combination (DPC)という**包括評価部分＋出来高部分**の診療報酬システムが考案され、2003年度から全国82の特定機能病院で開始



DPCを採用する医療機関に対しては一日あたりの入院費が高く設定されているため、採算性が著しく向上し、経営状態も改善するため、多くの施設がこぞってDPCを採用するようになった

その他の大病院、中病院もDPCを導入することで病院の採算性を回復しようとしている



でもDPCの導入は本当に医療機関にとって有益で経理上も有利なの？

DPCの目的は不必要と思われる頻回の血液検査や画像診断、さらには過剰な薬剤、点滴などの投与を**減少させ**、医療費を抑制することである



DPCの導入によって過剰医療を行っている施設や医師は、**必要性の少ない余分な医療行為を行わなくなる**ことが期待される

しかし!

もし病院や診療所が赤字ならば・・・



医師たちは必要な検査や点滴、その他の治療を行わず、DPCによる支払のための最低限の医療しか行わなくなる可能性が高い

このように、DPCを導入した場合、患者の状態が不安定で、より多くの診療情報が必要と考えられる場合でも、医師が採算性のことを考えすぎて必要な検査や投薬を行わなくなっていく可能性が高い

国民皆保険で平等を目指した医療がそれで良いのか？

・DPCの効果としては平均在院日数の減少や救急入院患者数の増加、外来患者数の増加、さらには参加する病院の情報開示が進み、情報公開の進んだ病院のみが安定した経営をすることができるなど、様々な利点がある。

・ただし、病院経営を考慮した場合、必要な検査や投薬、入院日数までも減らされて採算性を重視した医療が行われるかも

・DPC導入によって、将来日本の医療の水準が低下していってしまう恐れもある。



・きわめて大きな不安はDPCの医療費設定が殆ど厚労省の一存で決められてしまう状況になりつつあることである。

療養型療養病床の設置推進と突然の中止や紹介加算の奨励とその突然の中止。＝医療現場を知らない官僚たちのいきあたりばったり政策に振り回される医療者

例えば、日本では外科手術における**拡大郭清は標準手術**手技であったが、当然合併症が多く起こることも事実であり、医療費が増加するリスクは高い。DPCの導入によってChallengingな手術術式が**手控えられ縮小手術に向かう**可能性が高い

## 4. 医療費自体の削減

医療機関に支払われる医療費 = 診療報酬

日本の診療報酬は予め決められている額を請求



保険者



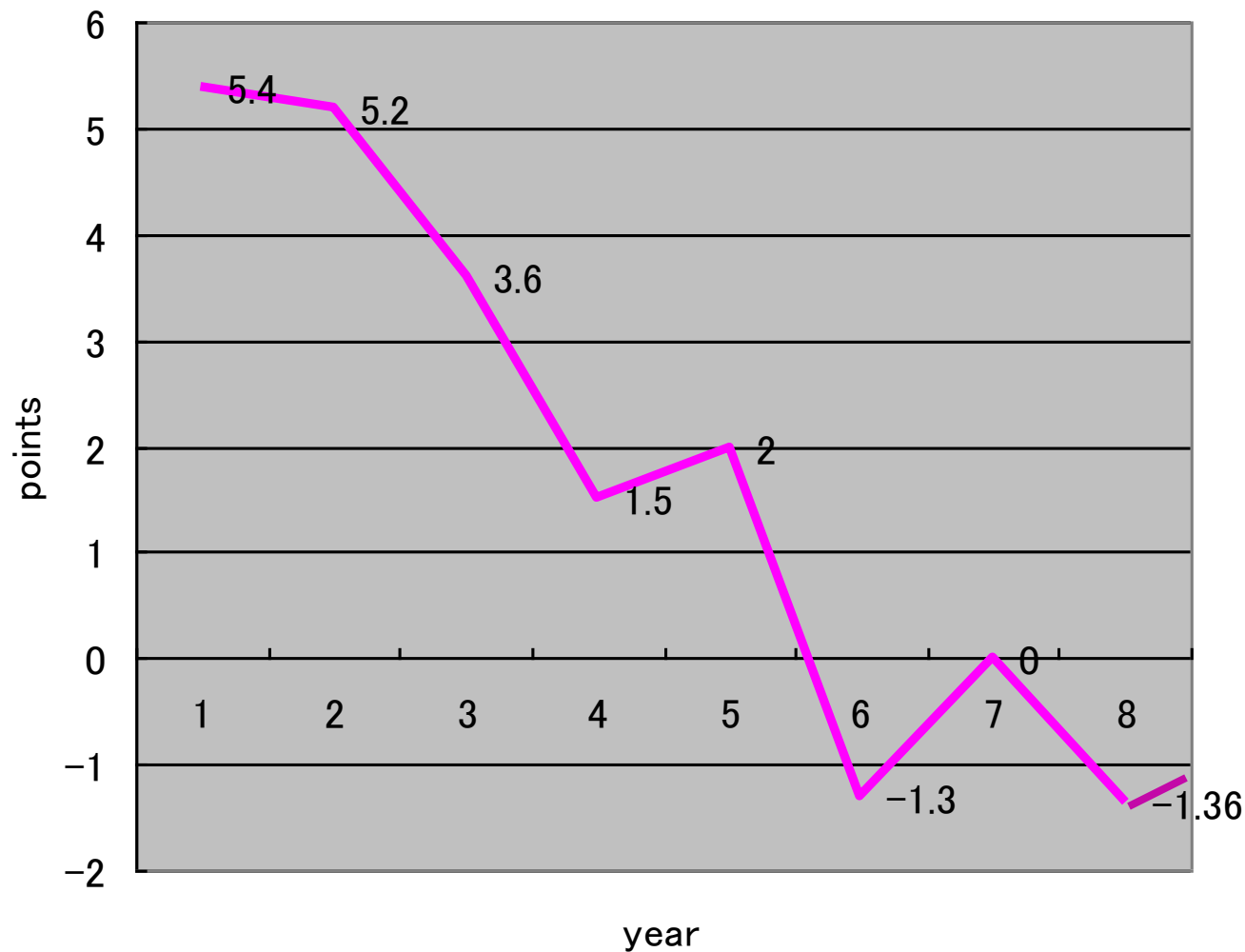
医療機関である 病院、診療所への支払い

診療報酬を下げれば即医療費の削減に

医療保険における医療費は**中医協**  
**と厚労省**によってその点数(X10)が  
定められておりそれに基づいて医療  
保険から医療機関に支払われる  
(**統制医療**)

医師会の力が弱まった現在では医  
師と高齢者は行政にとって最も  
Speak outしてこない団体、いわゆる  
**「カモ」**である。民主党政権になって、  
自民党を応援していた日本医師会  
は中医協の委員からはずされた

# 2001年から2007にかけての医療報酬の増加率



・例えばリハビリテーション日数の上限が定められことにより、多くの「医療難民」が生まれた。

・1:7看護基準の制定により、看護師の不足も深刻になったうえに、介護型療養病床が廃止され、適応が遅れた病院の経営破綻も増加している

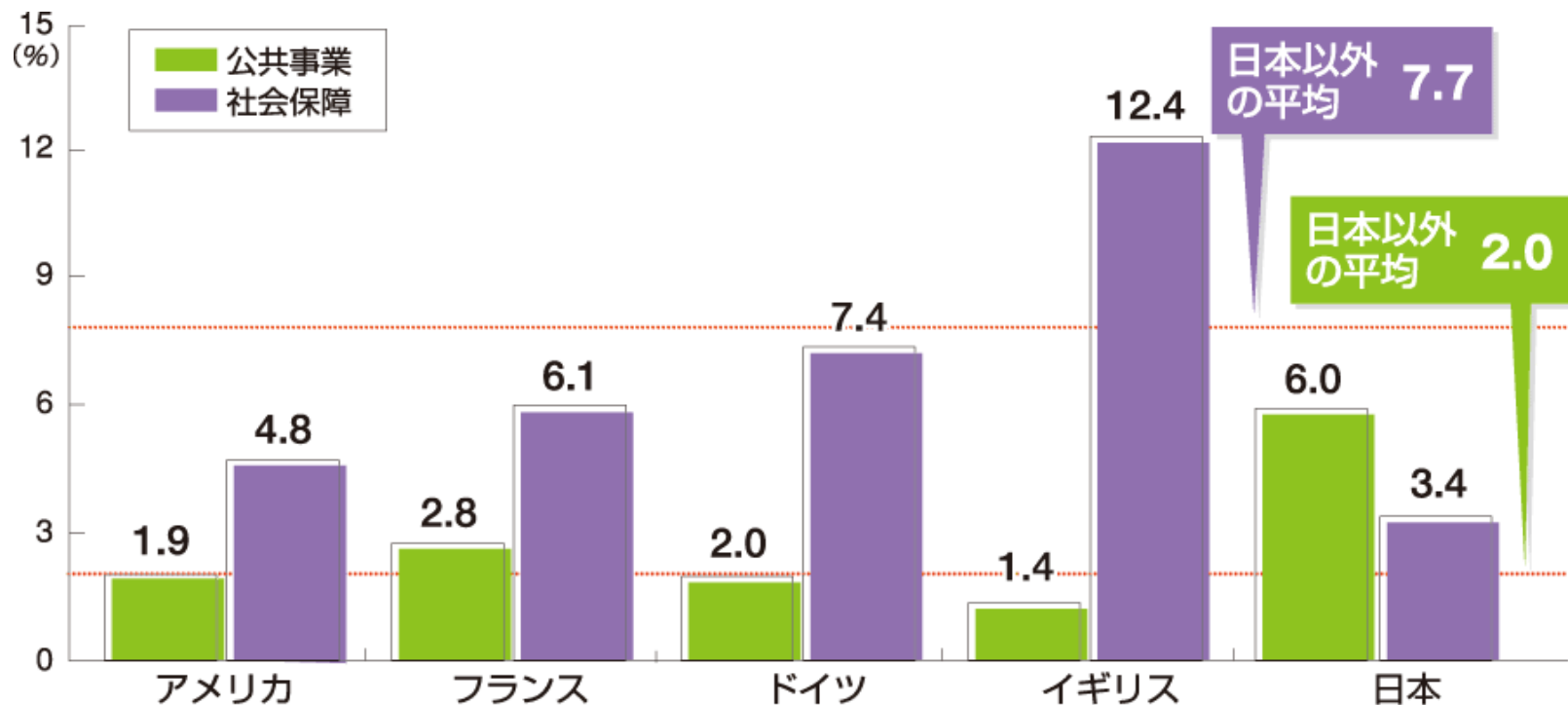
そんなことを言ったって、日本国の財政赤字は1000兆円近くもあるではないか



福祉予算や医療費の自己負担をして財政規律を維持しなければ、国家財政が破たんしてしまう



これは**真赤**な嘘



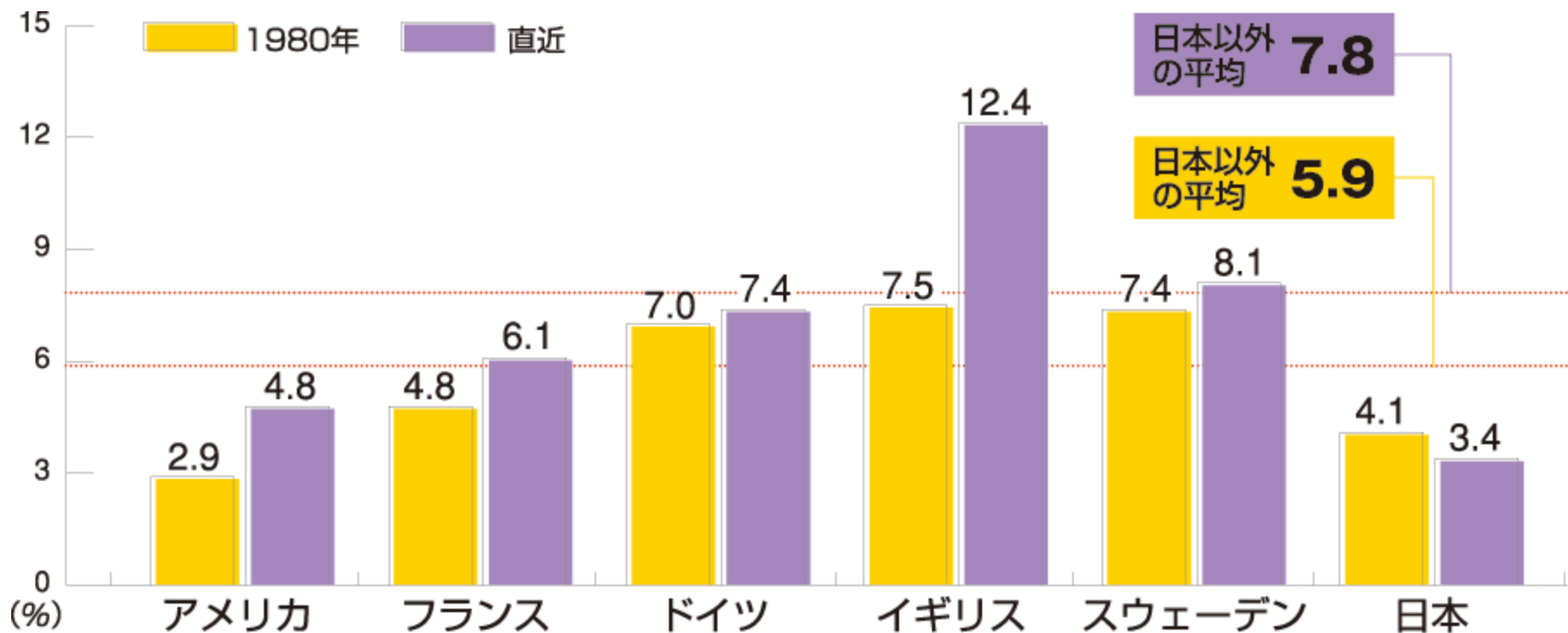
注:公共事業費は「OECD国別統計」の一般政府固定資本形成の額。イギリスは96年、それ以外は97年の資料。  
 社会保障費はアメリカは92年、フランス、ドイツ、イギリスは93年、日本は97年の資料

|         | 経済波及効果    | 雇用効果      |
|---------|-----------|-----------|
| 公共事業1兆円 | 2兆8,091億円 | 20万6,710人 |
| 社会保障1兆円 | 5兆4,328億円 | 58万3,126人 |

参議院国民福祉委員会(98.4.14)  
 景気対策に向けた宮崎参議院議員(自民)の発言

■公共事業と社会保障への国庫支出額/国内総生産 (GDP)





※直近はフランス・ドイツ、イギリス、スウェーデンは1993年、アメリカは1992年、日本は1997年の資料  
 国立社会保障・人口問題研究所「社会保障費 国際比較基礎データ」  
 OECD「Nation Accounts」等より作成

## ■社会保障への国庫支出額／国内総生産（GDP）の推移

# OECD加盟国の医療費の状況

| 国名        | 1人当たりの医療費 |                | 総医療費の対GDP費 |            |
|-----------|-----------|----------------|------------|------------|
|           | 順位        | 金額 (円)         | 順位         | 比率 (%)     |
| アメリカ      | 1         | 546,900        | 1          | 12.9       |
| スイス       | 2         | 511,557        | 2          | 10.6       |
| ノルウェー     | 3         | 372,280        | 7          | 8.5        |
| デンマーク     | 4         | 357,357        | 10         | 8.4        |
| ドイツ       | 5         | 352,906        | 3          | 10.3       |
| ルクセンブルク   | 6         | 336,544        | 27         | 5.8        |
| アイスランド    | 7         | 325,156        | 11         | 8.3        |
| フランス      | 8         | 303,688        | 4          | 9.3        |
| <b>日本</b> | <b>9</b>  | <b>289,813</b> | <b>19</b>  | <b>7.1</b> |
| スウェーデン    | 10        | 280,911        | 15         | 7.9        |

※上表各項目の単位はOECD加盟国におけるもの。現地通貨で発表の統計数値を1998年の年間平均為替レートで換算したもの。

出典:OECD「Health Data 2002」

そんなことを言ったって、日本の医療費は30兆円以上もかかっているではないか

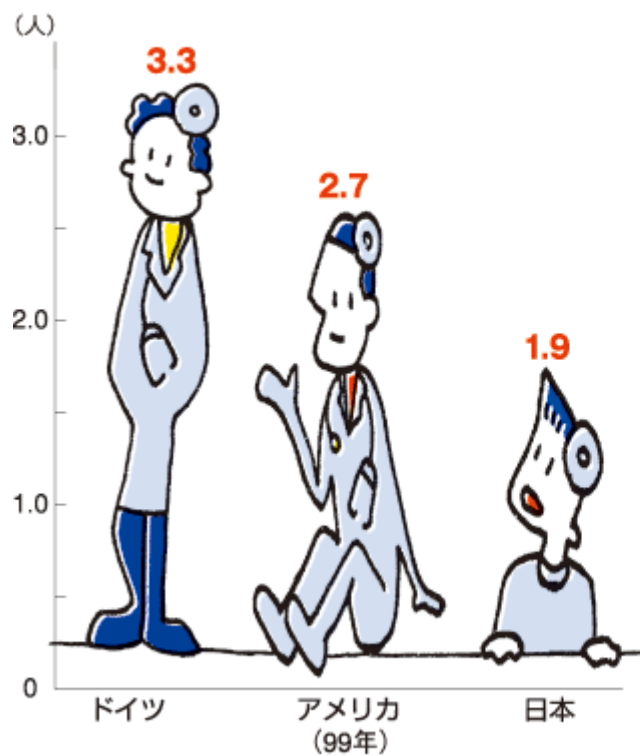


何といたって医者の数が多すぎると医療費も上がっていってしまう

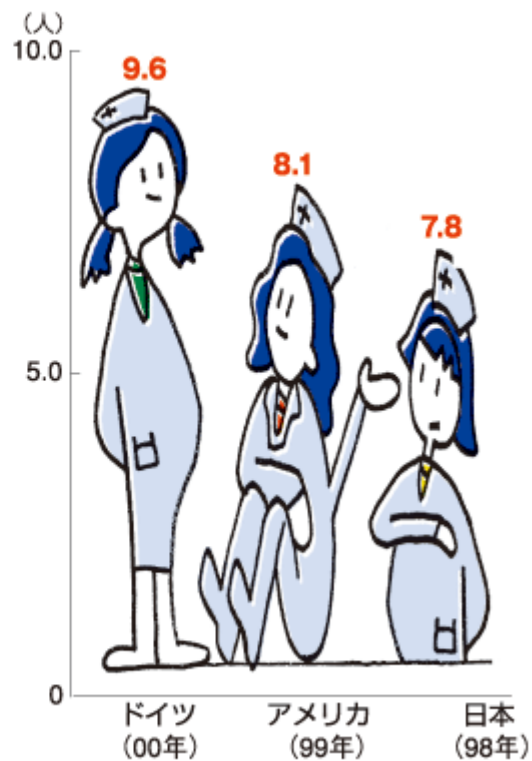


これも**真赤**な嘘

■人口1000人当たり医師数の  
国際比較 (2000年)

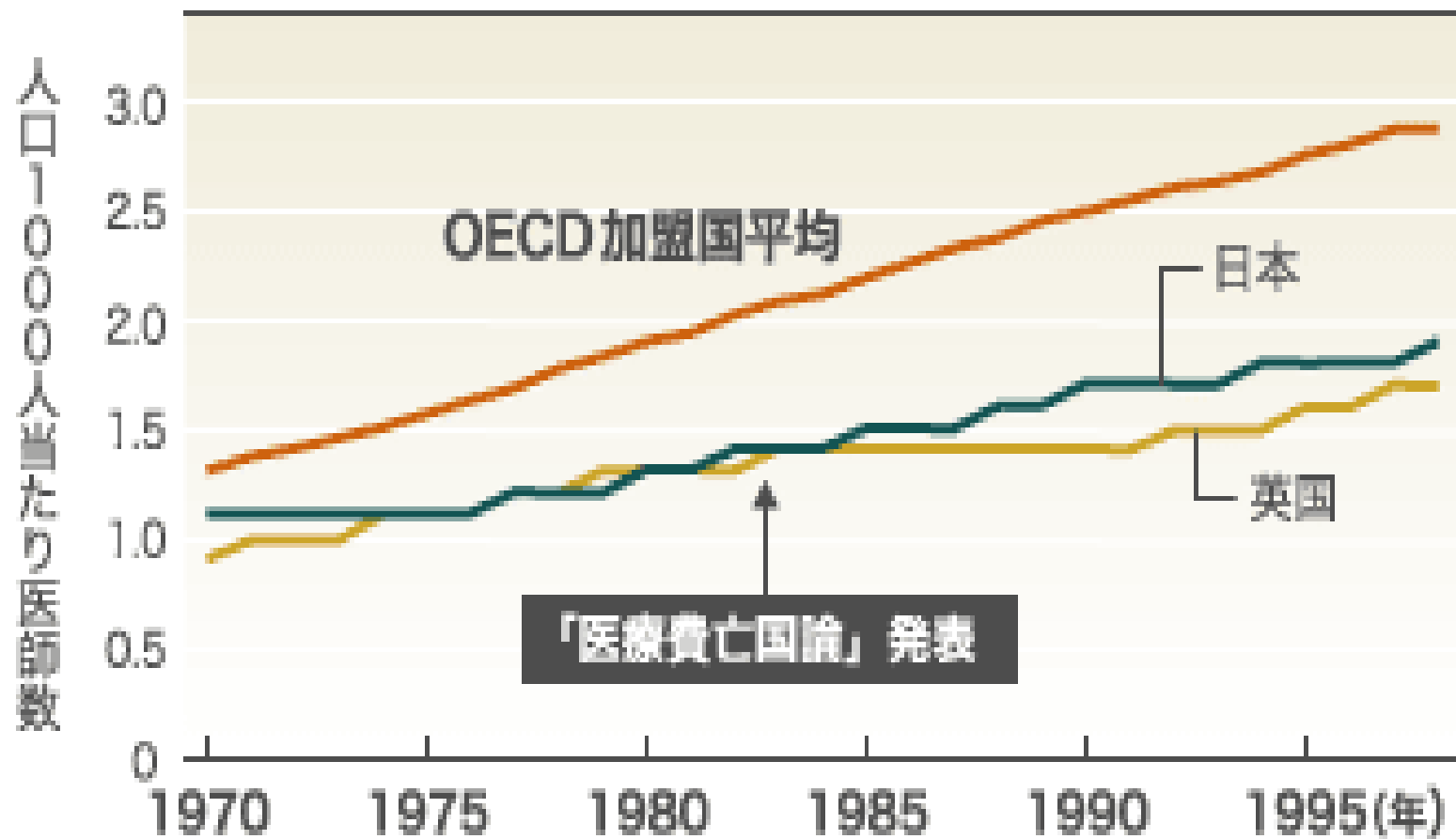


■人口1000人当たり看護職員数の  
国際比較

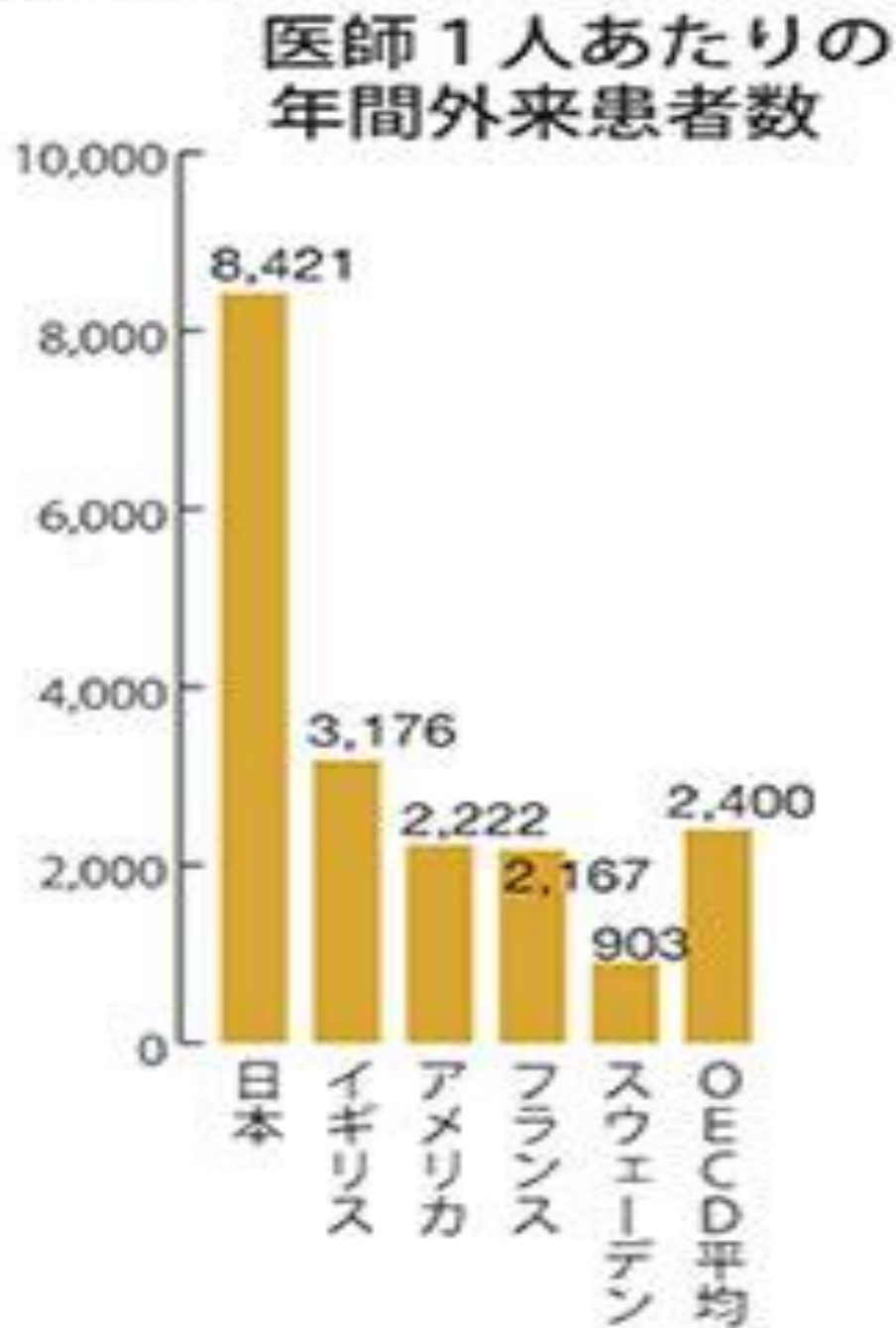


OECD「Health Data 2003」より作成

# 人口1000人当り医師数の年次推移



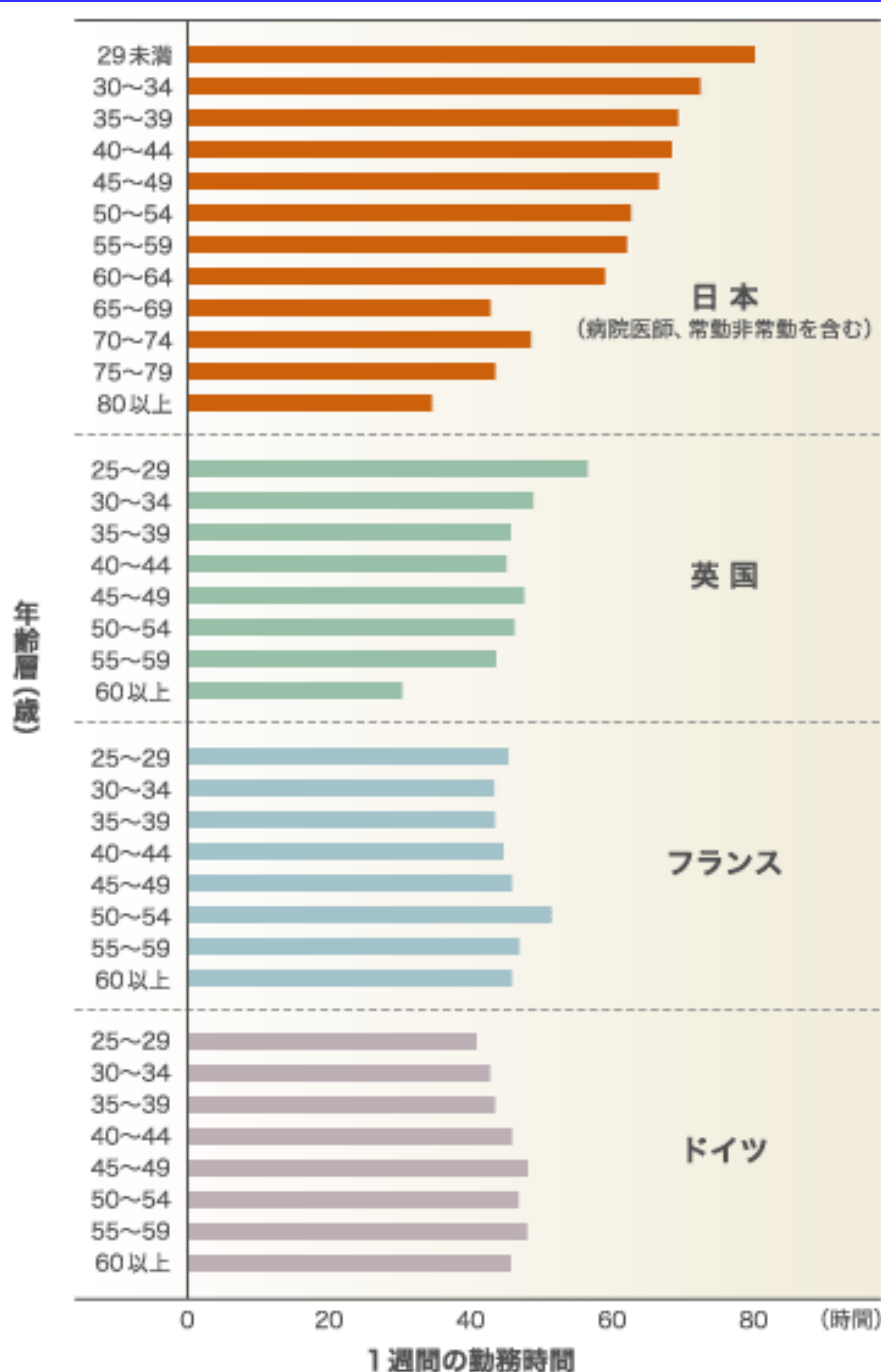
日本の医師は他の先進国の医師に比べるとまだまだ数が少なく、激務をこなさざるを得ない



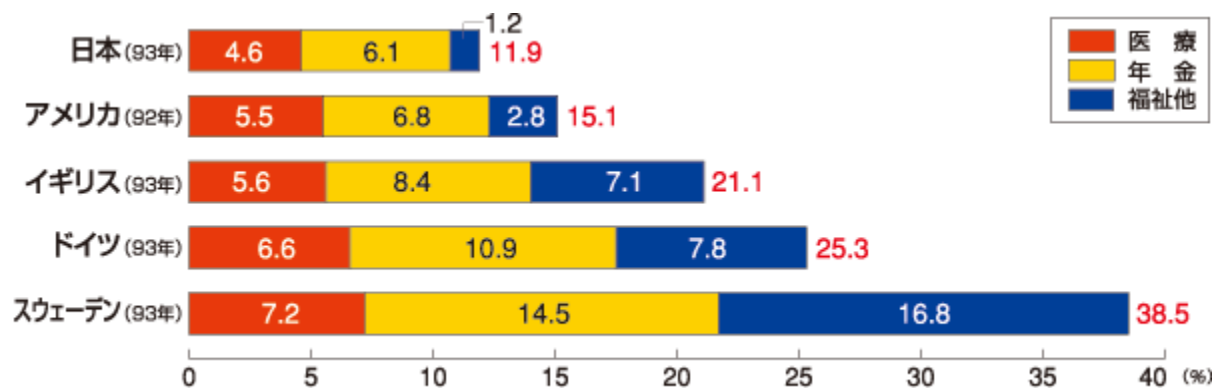
# 各国医師達 の一週間あ たりの勤務 時間

日本以外は  
平均**50時間**  
程度

日本では平  
均**60時間以  
上**、若い医  
師はなんと  
**70-80時間**

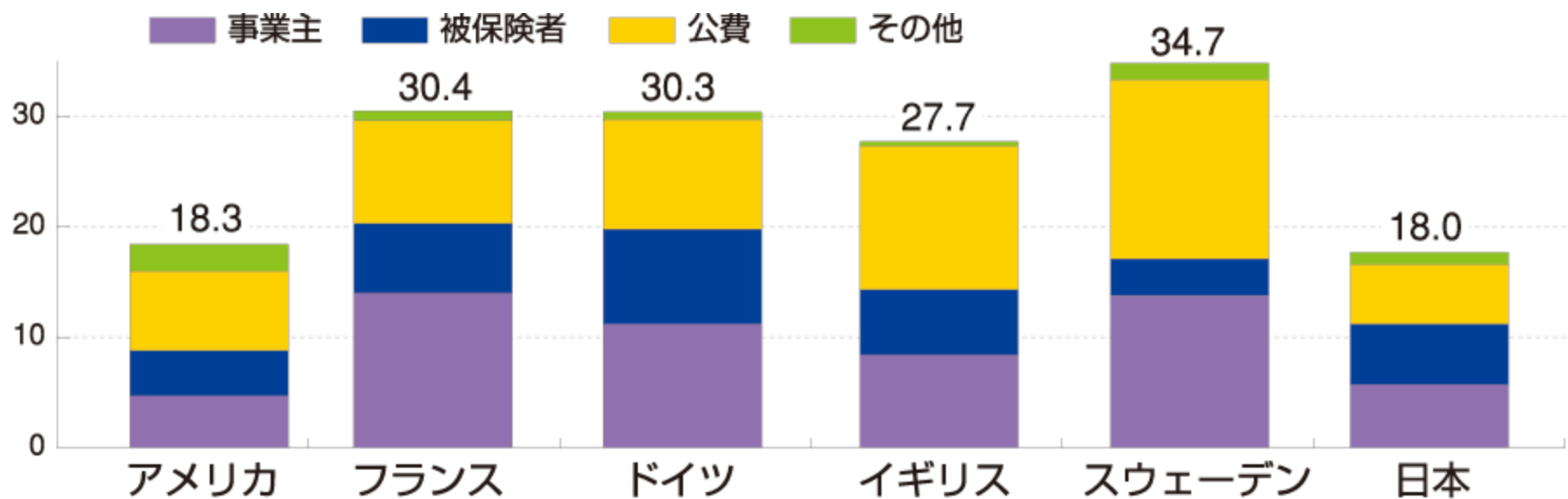


# 社会保障財源の対GDP比の国際比較



国立社会保障・人口問題研究所調査より作成

## ■社会保障給付費／国内総生産(GDP)の国際比較(%)



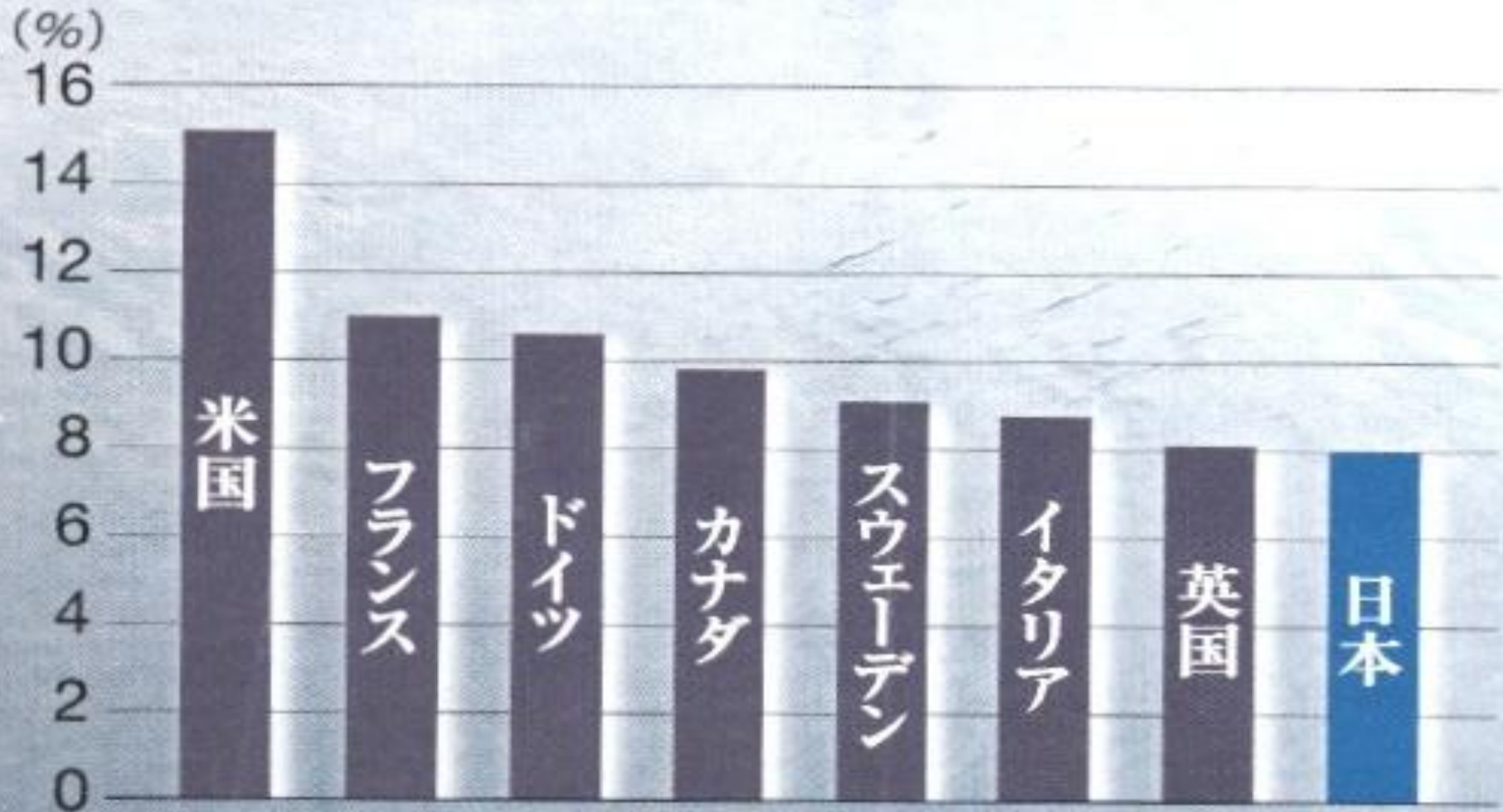
※イギリス、ドイツ、フランス、スウェーデンは2000年、アメリカは1995年、日本は2002年

厚生労働省資料より作成



# 日本の医療費の対GDP比率は先進国では最低

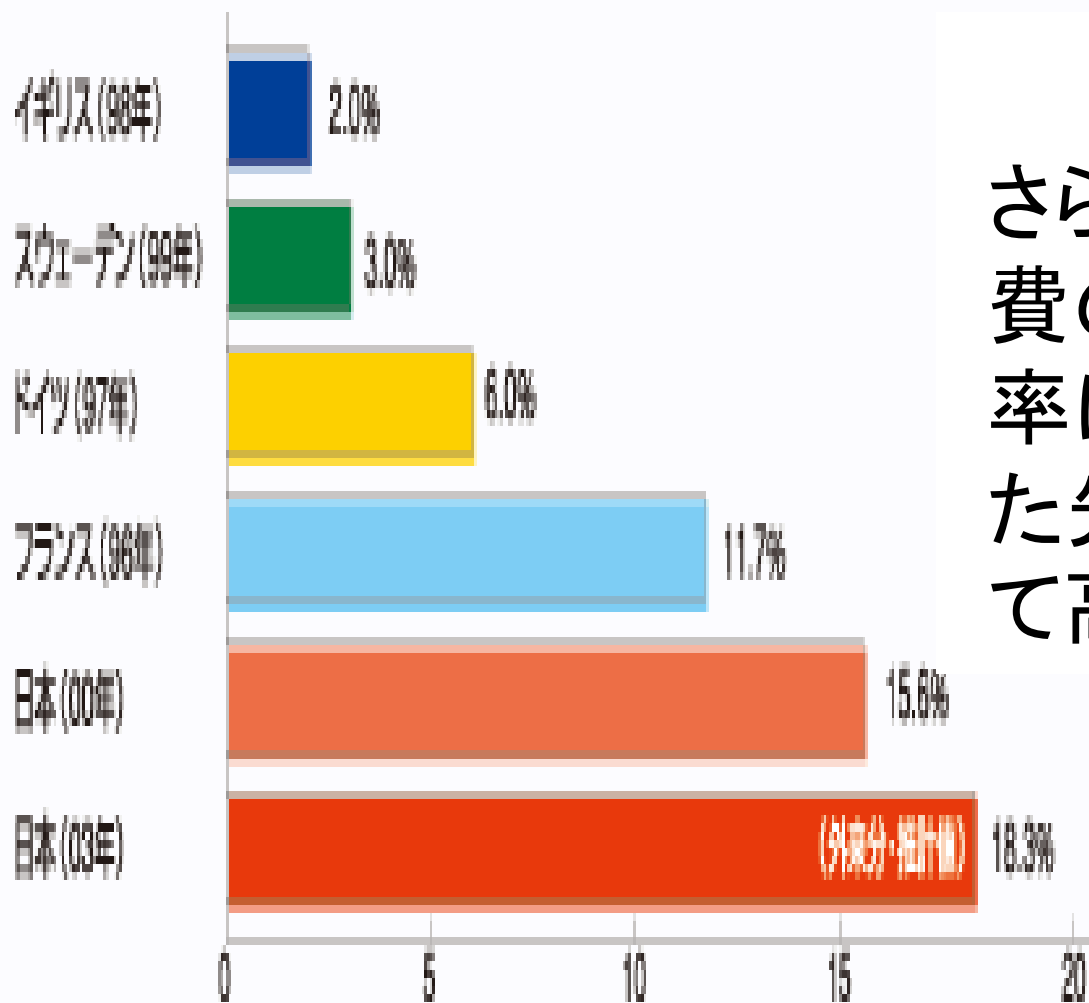
## ■ ついに先進国中で最下位になった —医療費の対GDP比率(2004年)—



(注) 公的医療費および私的医療費の合計

(出所) "OECD HEALTH DATA 2007, July 07"

## ■医療費に対する患者の実効負担率



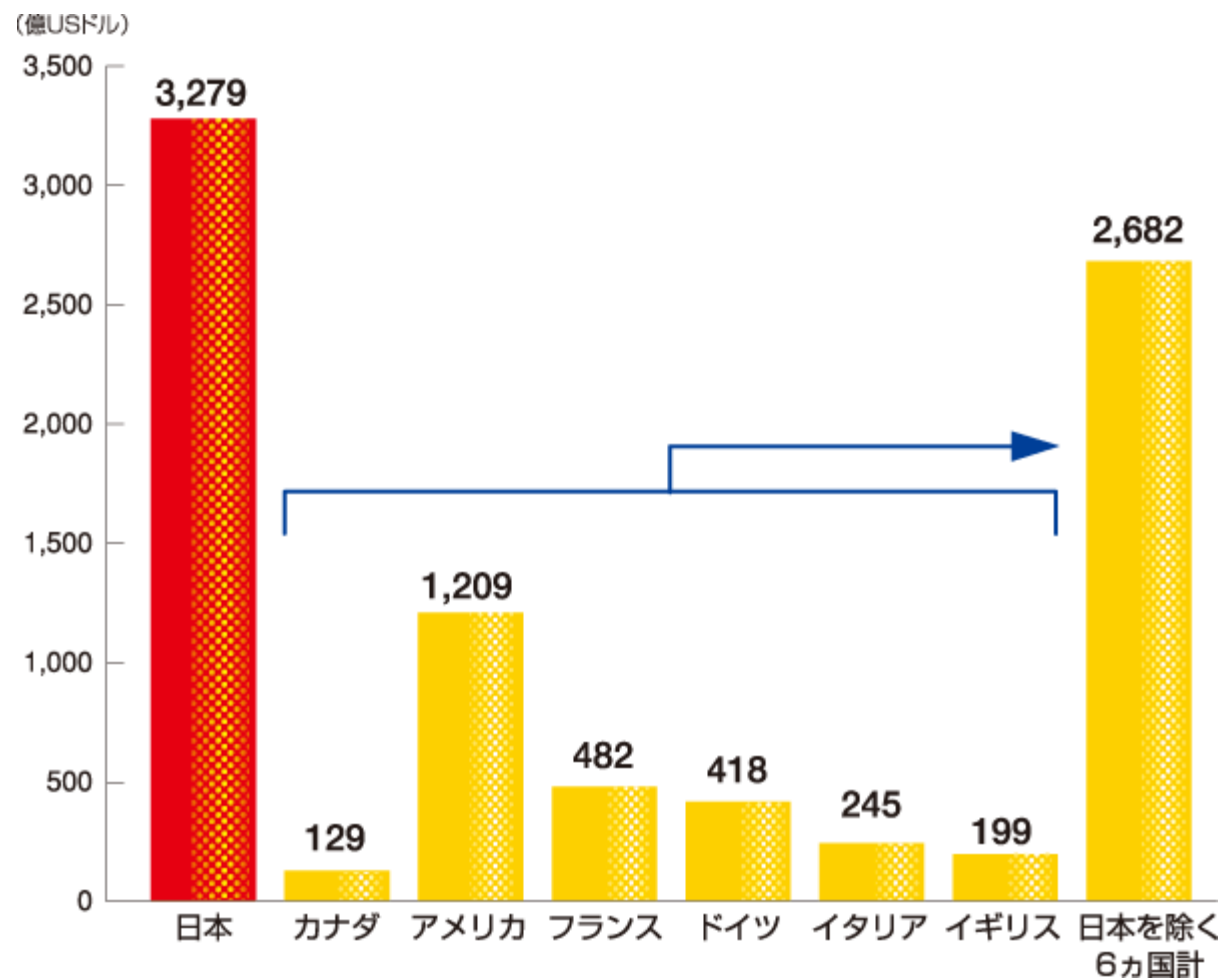
さらに、日本の医療費の患者実効負担率はアメリカを除いた先進国では突出して高い

# 公的な医療保険のある先進国で個人負担分は日本が世界一



そんなこと  
言っても、  
いったい  
財源はどう  
するの？

# しかし 公共事業と社会保障の国庫支出割合を比べてみると……



日本の公共事業費はサミット6カ国の合計より多い

例えば、自助努力重視の国アメリカにおいても、医療費の公的な支出は1年あたり60兆円にも上っているが…



日本における公的支出は実は8兆円少々でしかない。→あれ、日本の医療費は30兆円と言っていたのではないの？

実はこれも厚生官僚の詭弁で、実は20兆円以上が国民が既に払っている保険料から、**公的資金(税金から)は8兆円**

それでも日本の医療は世界で一番  
効率が良いうえに著しく安価である

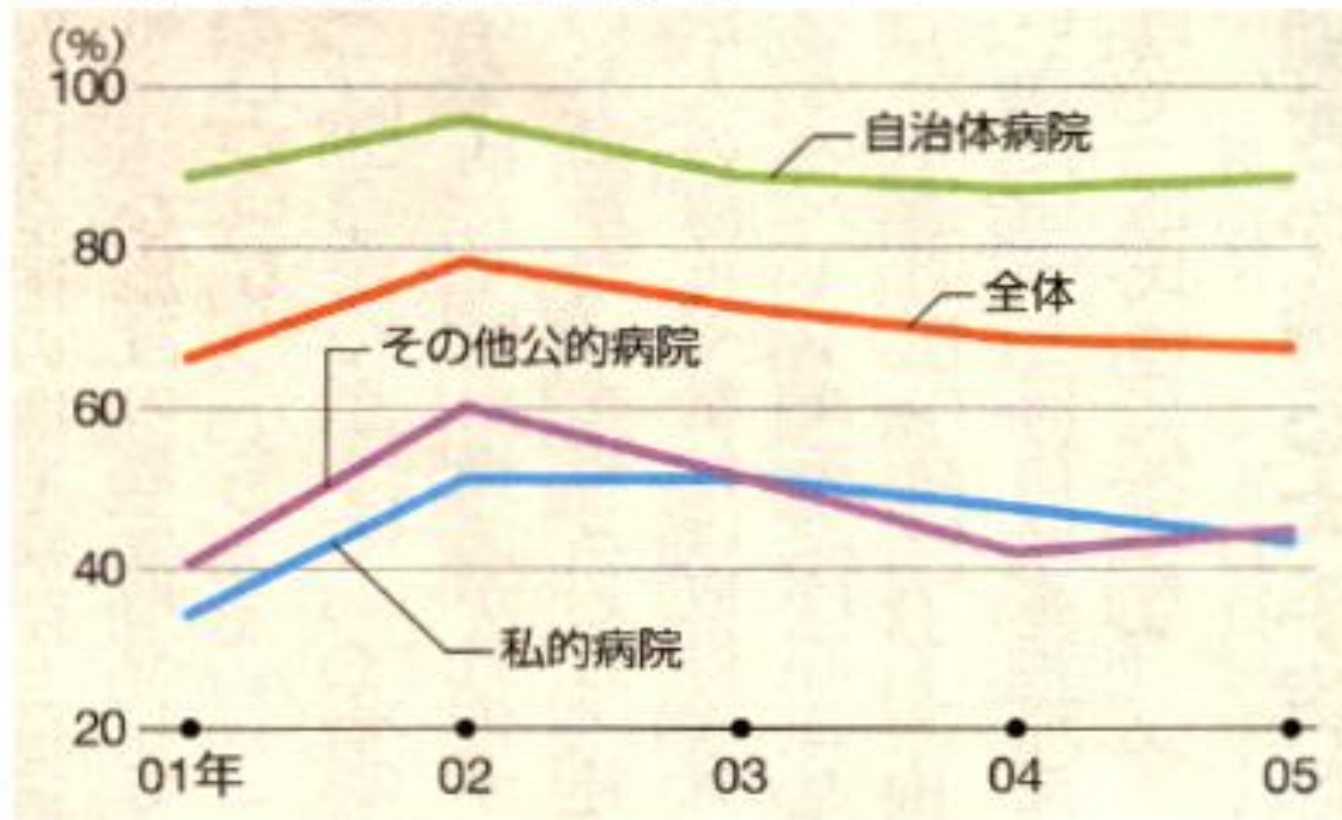
この矛盾した状況をいったい誰  
が支えているのか？



実は殆どが**医師、看護師の献  
身と犠牲**のうえにシステムがな  
りたっている。だが...

# 医療費削減政策により、一生懸命最善の医療を行おうとしている病院ほど赤字に

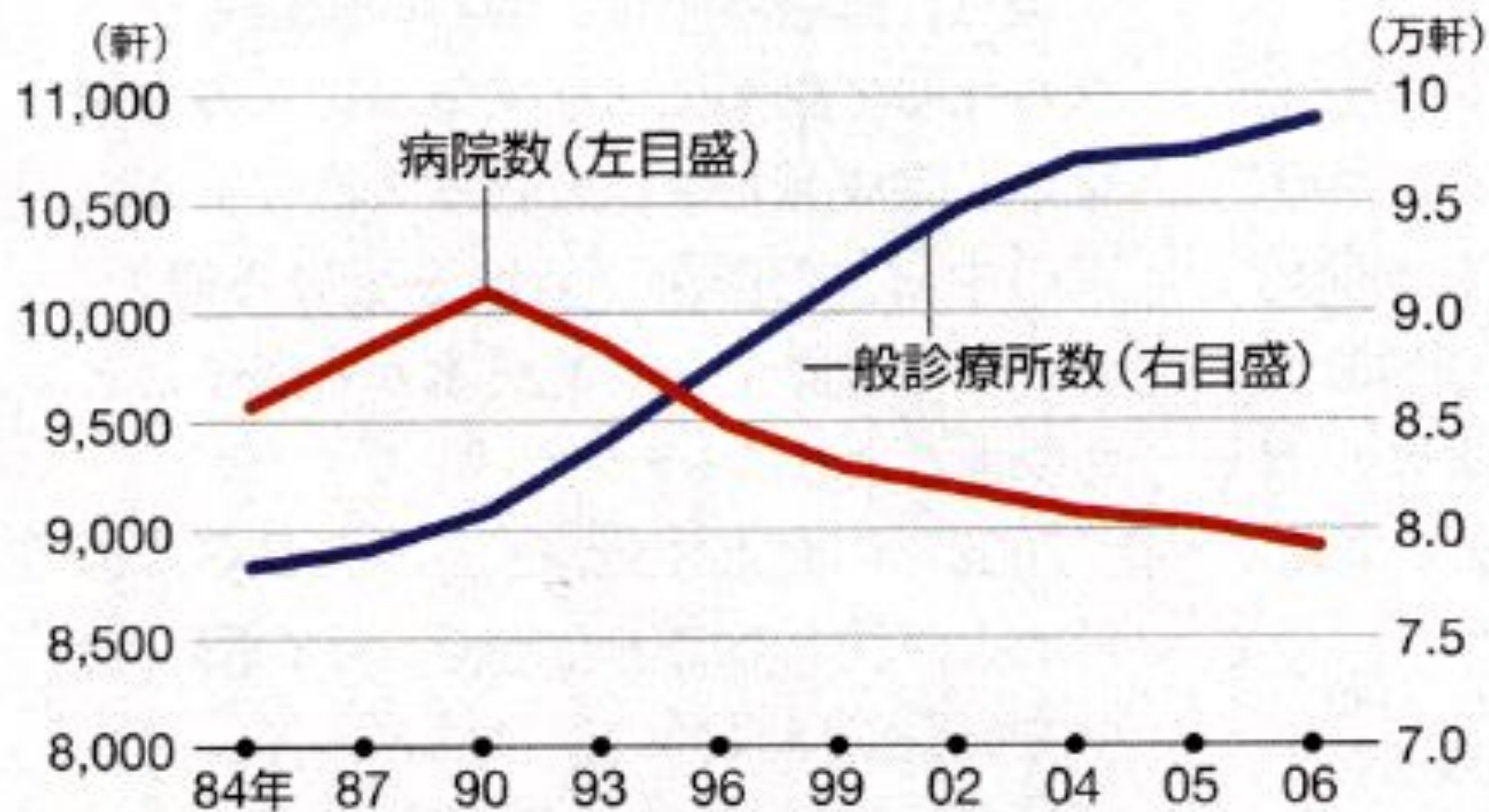
## ■ 3分の2の病院が赤字 — 赤字病院の割合 —



(注) 2005年6月調査、1223病院が回答 (回答率35.7%)

(出所) 全国公私病院連盟「平成17年病院運営実態分析調査の概要」(2006年1月24日)

## ■ 病院は9000軒割れ。診療所は開業ラッシュ

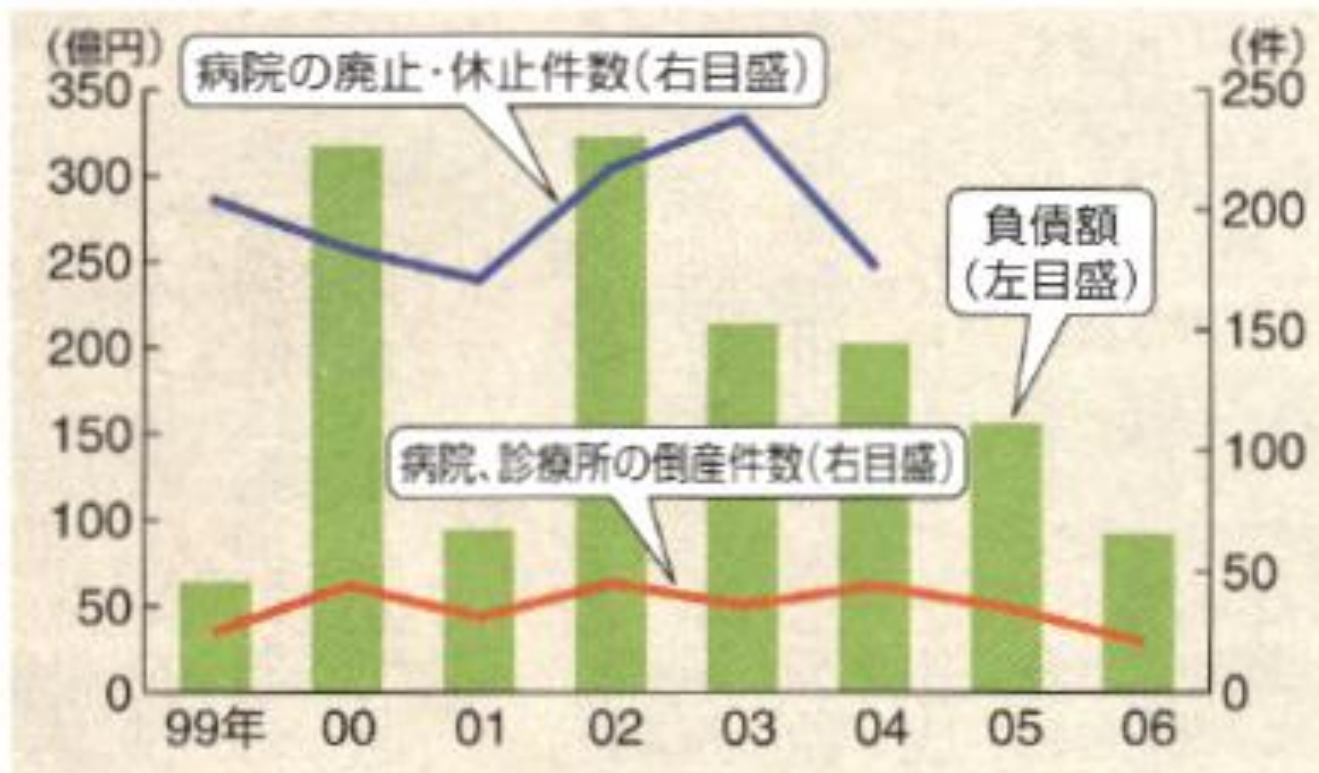


(出所) 厚生労働省「医療施設調査」 2006年分は概数



# 倒産や医師の「逃散」により、医療は崩壊寸前

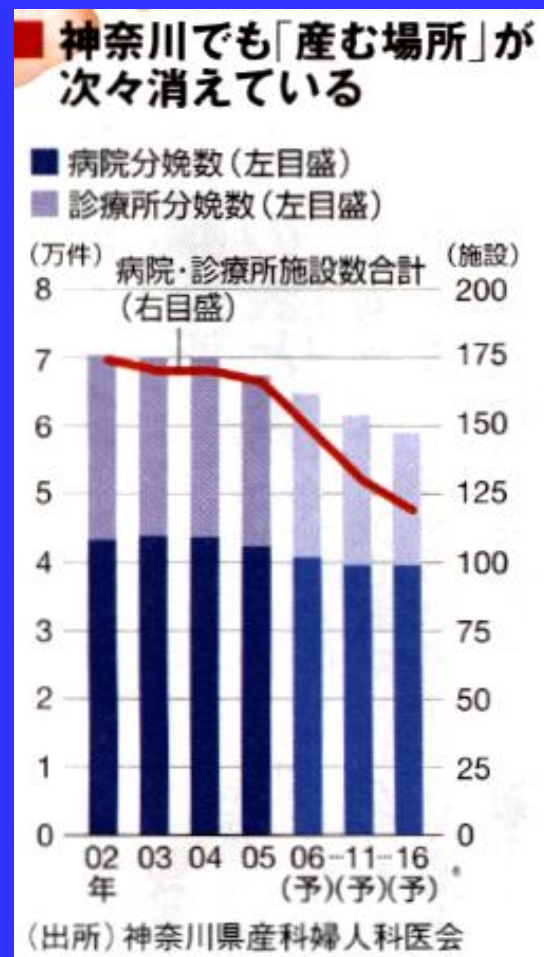
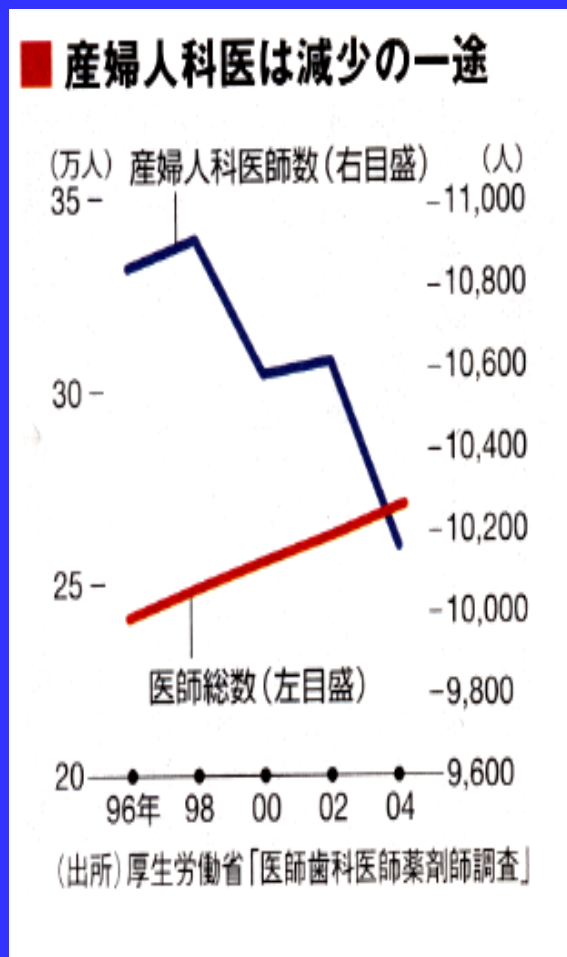
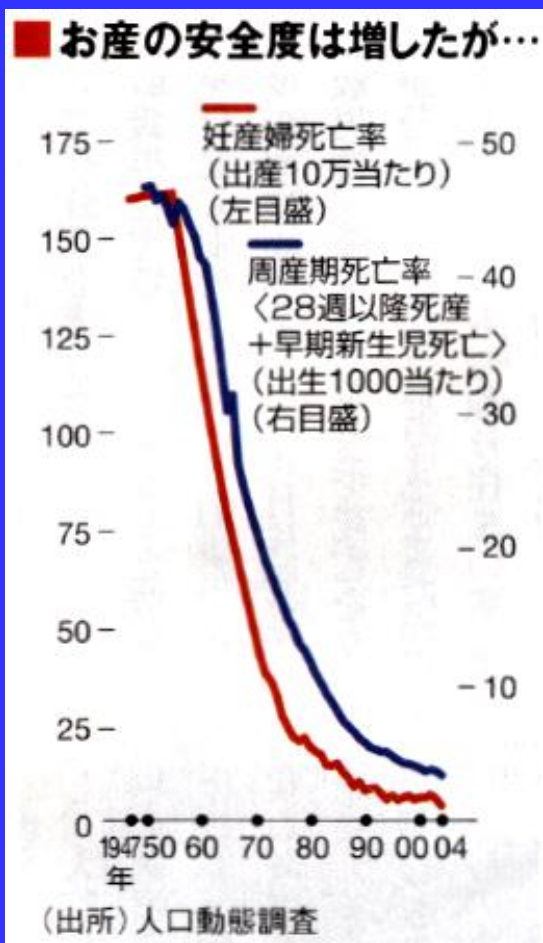
## ■ 病院の倒産は、氷山の一角



(注) 病院、診療所の倒産件数と負債額は暦年で、2006年は8月までの累計。病院の廃止・休止件数は各年の10月～翌年9月。

(出所) 倒産件数と負債額は東京商工リサーチ調べ。病院の廃止・休止件数は「平成16年医療施設(動態)調査・病院報告」(厚生労働省)。

# 現在最も深刻な事態は産科医の劇的な減少



日本の母体死亡率の低さは世界一だが、訴訟は異常に多い

# 激務、訴訟……産科医が消えていく

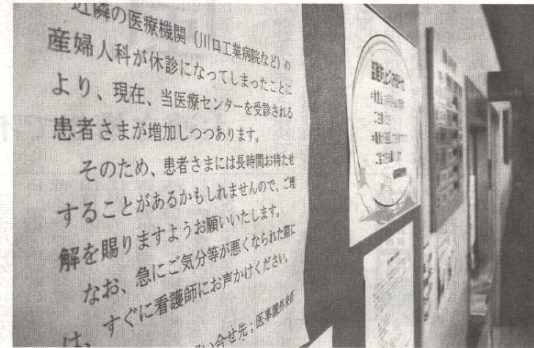
出産の取り扱いを中止する病院が後を絶たない。産科医が不足する背景には、勤務医の激務や訴訟リスクの高さなどがある。現場の医師からは、「このままでいけば、お産の現場が崩壊してしまう」と悲鳴が聞かれる。(社会部 小林篤子、本文 記事一部)



## 36時間勤務 月6、7回

「あまの激務に、若手勤務医が燃え尽きてしまつて、埼玉県の川口市立医療センターの榎木武一院長は危機感をあらわにする。

# 産科現場「崩壊」



▲近隣の病院で出産取り扱いをめためたため、患者数が増えていることを掲示板上で告知している(川口市立医療センター産婦人科外来)

### 産科医療を巡る最近の事件など

| 年     | 月  | 事件内容   |
|-------|----|--|
| 2006年 | 2月 | 福島県立大野病院の産婦人科医が業務上過失致死容疑などで逮捕される(3月に起訴)  |
| 2006年 | 8月 | 奈良県の町立大淀病院で、出産中に意識不明になった女性が19病院から転院を断られ、大阪府内の病院に搬送されたが、出産1週間後に死亡                           |
| 2006年 | 8月 | 横浜市の堀病院で、助産師資格のない看護師が助産行為(内診)をしていたとして、神奈川県が強制捜査(横浜地検は今年2月、「助産師不足などの構造的問題がある」ことを理由に、起訴猶予処分) |
| 2007年 | 8月 | 奈良県で救急搬送を相次いで死断された妊娠7か月の女性が産   |

### 突出する 提訴件数

訴訟リスクも、医師が産科を敬遠する原因の一つ。最高裁によると、04年の医療訴訟の提訴件数は計1400件で、07年に比べてほぼ倍増。科別の医師1000人あたりに対して換算すると、産科は12.4件、外科10.9件、内科3.8件を上回る。横濱市立医学部の平

を希望していた学生が「あんなにリスクの高い科に行くな」と、親に反対されて希望を棄てるケースもある」と話す。

国は、通常の妊娠出産で子どもに脳性マヒなどの障害が残った場合、医師の過失がなくとも被害者・連帯者に補償する「無過失補償制度」の来年度からの導入を目指す。今回の国調査でも、14都府県が無過失補償制度の導入を要している。

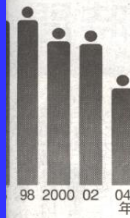
### 女医支援

野信也教授は、「お10年でもすれば、勤務医の半数が女性になる。女性医師支援は待たないで」と要。

女性医師の割合が増えていることも、勤務医不足に拍車をかける。産婦人科全体に占める女性医師の割合は、41歳以上で半数を超え、20歳代の新人では3分の2以上、働き盛りの30代で2/3、育児と重なるため、当直回数が多く、多忙を極める病院勤務から離れざるを得ない人も多い。

院内託児施設の設置や、当直なしの日勤や夜回りをする報告書とあは医師不足が問題になっているとする報告書を手交している。医療施設で働く医師は毎年約4000人増えているが、産婦人科は減少し

産科医の推移  
厚生労働省調べ



## 手当増額や負担軽減策 つなぎとめに躍起

産科医不足に対応するため、多くの自治体が、産婦人科を目指す研修医や医学士を対象にした奨学金制度などを導入しているが、

産科医不足に対応するため、多くの自治体が、産婦人科を目指す研修医や医学士を対象にした奨学金制度などを導入しているが、

産科医不足に対応するため、多くの自治体が、産婦人科を目指す研修医や医学士を対象にした奨学金制度などを導入しているが、

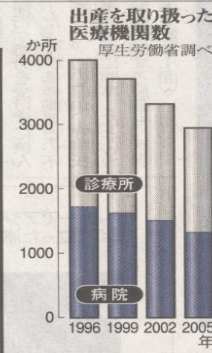
### 自治体

つなぎとめるかだ。 びつけるのが目的だ。

栃木県は年度から、切迫産や帝王切開など、ハは、静岡県が今年度、産婦人科医師の事務を補助するイリスの妊婦の出産を受け入れた病院に、出産一件「医療クラック」を病院が

# 医師に対する嫉妬と偏見に基づいた 過剰なバッシングがいかなる結果をもたらすか、やっとメディアも理解してきたようである

2007年11月15日  
の読売新聞の一面で、産科病院の急激な減少に対する危機感がとりあげられた。メディアの姿勢もこれまでの医者バッシング一辺倒から少しずつ変わってきている。



か所 4000  
3000  
2000  
1000  
0

1996 1999 2002 2005年

診療所  
病院

産科医不足深刻化に伴い、昨年4月以降に出産の取り扱いを休止した病院が、全国で少なくとも17か所以上あることが読売新聞の全国調査でわかった。出産を扱う病院がこの1年半で約1割減ったことになる。休止は、地域医療の中核を担う総合病院にも及び、お産の「空白地帯」が広がっているほか、その近隣の病院に妊婦が集中し、勤務医の労働環境がさらに悪化する事態となっている。(関連記事3面)

調査は、各都道府県が休止した病院は、3つ病院を把握している病院の数を調べた。このうち5病院は、ホームページなどで休業は、その後、産科医を確保する方針を再掲している。休むなどして再開しなかった。また、来春までに休む方針を出している病院も12か所あった。それによれば、2006年4月以降に休む病院も12か所あった。

国は3年に一度、出産を6か所、千葉、神奈川、山梨、長野、大阪の5か所と取り扱う病院数を調査し、直近の05年10月現在で、主な休止理由は、①医師不足に伴い、大学医局に休職した17病院は、全体的に労働条件の悪化(理休の9・6%に相当し、来春までの休止予定も含め、産を扱わない)婦人科転身してしまい、その穴埋めと10・5%の病院がお産を扱えない③産科医不足対策の一環で、近隣病院に産科を集約化することになった1など。

都道府県別では、兵庫の10か所が最多。北海道の9か所、福島、東京、新潟の

## 産める病院1割減 昨年4月以降 17か所で休止 地域中核でも

本社全国調査

左結果「県内に1ある」  
2次医療圏のうち、出産で

産科医不足深刻化に伴い、昨年4月以降に出産の取り扱いを休止した病院が、全国で少なくとも17か所以上あることが読売新聞の全国調査でわかった。出産を扱う病院がこの1年半で約1割減ったことになる。休止は、地域医療の中核を担う総合病院にも及び、お産の「空白地帯」が広がっているほか、その近隣の病院に妊婦が集中し、勤務医の労働環境がさらに悪化する事態となっている。(関連記事3面)

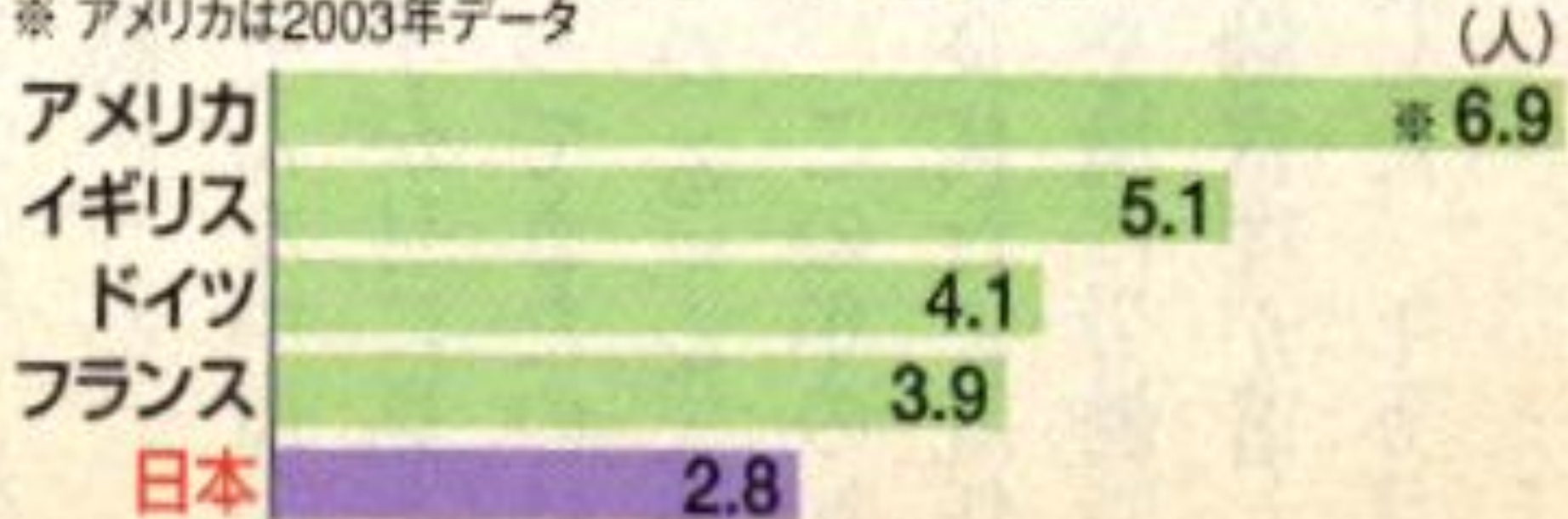
産科医不足深刻化に伴い、昨年4月以降に出産の取り扱いを休止した病院が、全国で少なくとも17か所以上あることが読売新聞の全国調査でわかった。出産を扱う病院がこの1年半で約1割減ったことになる。休止は、地域医療の中核を担う総合病院にも及び、お産の「空白地帯」が広がっているほか、その近隣の病院に妊婦が集中し、勤務医の労働環境がさらに悪化する事態となっている。(関連記事3面)

産科医不足深刻化に伴い、昨年4月以降に出産の取り扱いを休止した病院が、全国で少なくとも17か所以上あることが読売新聞の全国調査でわかった。出産を扱う病院がこの1年半で約1割減ったことになる。休止は、地域医療の中核を担う総合病院にも及び、お産の「空白地帯」が広がっているほか、その近隣の病院に妊婦が集中し、勤務医の労働環境がさらに悪化する事態となっている。(関連記事3面)

# いまひとつ深刻になってきているのが小児科医療

## 新生児1000人当たりの死亡者数【2004年】

※ アメリカは2003年データ



Outstandingな成果をあげているが、乳幼児が死亡した場合、親族も、マスコミも司法も医師に判断に誤りがあったと・・・



小児救急医療体制の崩壊、100万都市にも診る場所がない

# 命と向き合い重責の激務

「では始めます」  
午前九時半。術者の大森健治さん(三)が手術開始を告げた。

手術台には、全身麻酔をされた高齢の男性患者。大腸の上行結腸に進行がんが見つかっている。患部周辺の腸管とリンパ節を切除する手術だ。

向かい側には、手術の第一助手を務める三宅秀夫さん(四)と第一外科副部長。その右脇に第二助手の女性研修医。患者の心拍数、血圧などを不計測の前に麻酔医が座り、看護師たちが手術台の周囲をさばきと動く。

電気メスが腹膜を切り開き、生命の営みを支える臓器が見えてきた。三宅さんが腸管を手に取り、切除の仕方を大森さんにアドバイス。メスが血管に差し掛かると、大森さんが鉗子でつ

## 勤務医ルポ

### チームの力あればこそ

まみ、三宅さんが縫合。研修医が出血を吸引する。手術開始から約一時間半後、リンパ節を含めて大きく切除した患部を取り出された。



当直明けで手術に参加する大森さん(右奥)。ベテランから若手へと技術が受け継がれていく。名古屋市中村区の名古屋第一赤十字病院で

さんは一日に十三時間以上、病院にいたことが多く、休日は月に六日前後。同病院の外科は常勤医九人のチームで分担し、手術をこなすのが日常だ。時に、朝から夕方までかかる難しい手術もある。

「患者さんの病気が良くなるのを見るのが、私たちの最大の喜び。使命感がないとできない仕事です。そのため、若手に責任が与えられ、やりがいを持ってチーム、ベテランが燃え尽きないチームが大事です」と語る。だが、それだけのマシなチームがある病院は限られていくのが現状だ。

第二外科部長の竹内英司さん(五)は「手術によって患者さんの不利益になることはない。ぼくたちは、患者さんの不利益になることはないのだから」と、プロ意識を見せた。

午後一時すぎ。手術を終えた大森さんは昼食も取らず、切除した組織を標本室で点検していた。腸の壁に食い込んだがん細胞の深さ、リンパ節での増殖度を見ることで、転移の可能性を測るためだ。

「医師になって八年目。『まだまだ毎日が勉強です。早く肝臓などの難しい手術をできるようにしたいです』と大森さん。この日は当直。標準整理の後、入院中の受け持ち患者を見回り、夕方になってようやくひと息ついた。夜は、たまっていた書類仕事を片づける。腹部損傷などの患者が搬入されてくれば、待機メンバーを呼び出し緊急手術だ。

## 当直明けも手術に参加

「普段の日も、若手の大森が『それは意識したことがないです。ぼくたちは、患者さんの不利益になることはないのだから』と、プロ意識を見せた。」

## 医師不足 外科でも

「十年後、手術ができる病院はどれだけ残るのか」。外科医たちの間で、こんな不安の声が高まっている。過重労働、訴訟リスクなどから、医師の卵たちの「外科離れ」が進む一方、勤務医生活に疲れ果てて開業するベテランも増えているためだ。勤務医不足は小児科や産科だけの問題ではない。名古屋市中村区、名古屋第一赤十字病院の若手外科医の一日を紹介し、望ましい外科医療のあり方を考えてみたい。(安藤明夫)

「普段の日も、若手の大森が『それは意識したことがないです。ぼくたちは、患者さんの不利益になることはないのだから』と、プロ意識を見せた。」

「普段の日も、若手の大森が『それは意識したことがないです。ぼくたちは、患者さんの不利益になることはないのだから』と、プロ意識を見せた。」

仕事の過酷さと低い評価に、外科医を希望する医師も激減し始めている

**ご意見・情報を!**

住所・氏名・年齢・職業・電話番号を明記  
〒460-8511 中日新聞生活部  
FAXは 052(222)5284  
Eメールは seikatu@chunichi.co.jp

▼消費生活に関するご意見・情報をお寄せください。

## 志望者の減少 歴然

愛知県でクリニックを営む佐藤さん(仮名)は、五年前まで大学病院の外科医だった。開業医の父親が病気で倒れたため、跡を継いだ。

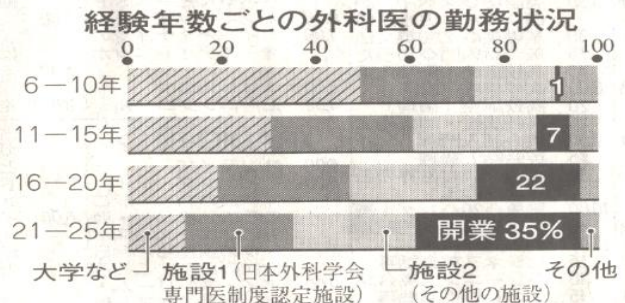
クリニックは、内科、胃腸科などとともに外科も標榜しているが、実際にメスを握る機会が減った。十年やって一人前と言われる外科医の世界だが、技術を身につけた働き盛りが病院を去って、内科中心の開業医になるケースが増えている。

「ぼくは家の事情でしたが、最近の開業志向はよく理解できます。勤務でリスクも高いのに、どうして他の科と同じ給料なんだって、よく思っていました」

## 低報酬、訴訟に嫌気 内科中心の開業医に転身も

と佐藤さん。医師になって四、五年のころ、給料を勤務時間で割ってみたら、時給が千円に届かなくて驚いたという。いつも朝八時から夜十時まで、時には数日泊まり込み、という勤務状況だった。

勤務医の開業相談に乗る名古屋市の税理士は「地方病院の医師不足が深刻化し、勤務の中で燃え尽きる例が多い。早く泥舟を下りなきゃ」という声をよく聞く。合理化で病院のポストも減って、四十代の医師が見切りをつけて辞め、五十代が残るというケースも目立つ。外科、小児科、産婦人科で共通する傾向だ」と話す。



いま考えたいこと



出版や映像の世界では「外科医」は大活躍だが、医療の現場では外科離れが進む

日本外科学会会長を務める兼松隆之・長崎大教授は、過去二十四年間(一九八〇-二〇〇三年)の外科志望者の変遷を調査した。大学外科と一般病院の外科の計三百七十六施設に、年ごとの志望者数やその後の勤務状況などを尋ねた。志望者のピークは一九八九年が七十七人。その後、低落傾向が続き、二〇〇三年には七百六十一人と、ピーク時の71%にとどまった。若手の外科離れは歴然だ。また、〇五年現在の勤務

## 地方病院で手術困難に

### 「勤務体制など見直しを」 外科会

「辞めた人間が話すことじゃないけれど」と前置きして、佐藤さんが言った。「このままでは、地方病院で手術ができなくなり、中核病院の手術数がさらに増えて、医師たちがバンクしていく。外科の魅力は、自分の手で患者さんの命を救えること。やりがいを感じて志す人を増やすことに、社会を挙げて取り組んでは」といふ。

に、同学会は四月に大阪で開いた学術集会で、勤務時間、報酬、訴訟リスクの三項目について次のような内容の提言をした。

【勤務時間】手術業務以外の負担(記録や文書作成など)の軽減を図る必要がある。当直明け勤務も改善の必要がある。患者単位で治療を担当する「主治医制」から、時間単位で治療を担当する「交代勤務制」に移行することも検討に値するが、それには国民の「患者と医師のかかわり方」に関する意識が変わらなければならない。

【報酬】労力に比べ「割が合わない」と感じている外科医が多く、兼業なしで適正な報酬が得られる評価体系を築く必要がある。

【訴訟リスク】外科医が、防衛医療(訴訟を避けることを念頭に置いた医療、委縮医療(危険な手術などをしない)に走れば、水準の低下を招く。不必要な訴訟リスクを減らす仕組みづくりを早く機能させてほしい。





# 一般病院の勤務医は大きなジレンマ のなかで働いている

- 医療費を削減するため、長期間の入院は収益性の点で受け入れられなくなり、常に急性期の患者の診療をするため、**過重労働**となっている
- 救急医療の給付が増加したため、当直の負担が増加し、耐えられなくなった医師が**開業**、残った医師の当直回数が増加、疲れ果てた医師が**辞職**、救急医療病院体制の**ドミノ崩壊**
- 新医師臨床研修制度の影響で医局支配が衰え、病院への新任医師が不足、勤務していた医師も大学に呼び戻され**慢性的な医師不足**に

医療は防衛、警察、消防、教育と類似の**社会的資産**であり、通常マーケットルールを導入したアメリカ合衆国流の「global standard」型の考えかたから脱却して再考する必要があるのでは？



資本の暴走を許してきた新自由主義の発想を捨て、医師が恒常的に働きやすい環境、病院経営が成り立つような適正な人員配置、かつ妥当な医療報酬の策定が急務になってきている