

厚生科学研究費補助金
がん克服戦略研究事業

平成 11 年度研究報告書

分野 7 『がん患者の QOL に関する研究』
指定課題 「機能を温存する外科療法に関する研究」

- ・平成 11 年度総括研究報告書
- ・平成 11 年度分担研究報告書

主任研究者：海老原 敏
国立がんセンター東病院

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）
総括研究報告書

機能を温存する外科療法に関する研究

主任研究者 海老原 敏 国立がんセンター東病院院長

研究要旨

1、頭頸部がん：本研究で開発した下咽頭がんの喉頭浸潤例に対する喉頭・下咽頭部分切除、咽頭・喉頭を再建する術式は7症例に行い、いずれの症例でも発声・嚥下機能は保たれ、鼻呼吸も可能で良好な機能が得られた。本年は適応症例が認められなかったため、これらの症例の経過を追跡した。中咽頭がんに対する機能温存外科は放射線治療による制御が困難な症例に対する機能を温存する外科療法の手技を確立すべく症例を重ね、側壁を中心とした拡大切除例について検討した。

頭頸部がん切除後の再建のうち、下顎の再建は最も困難な手技の一つである。血管柄付き骨皮弁移植は最も広い適応を持っているが、高齢者などに適応するべく遊離皮弁と再建プレートを組み合わせた方法を開発する。

放射線治療中の味覚障害について頭頸部がん症例36例について解析した。障害は30Gy照射でピークとなり、苦味が最も障害され次いで酸味、塩味、甘みであった。その後は照射量が増えても回復するが、回復は苦味が最も著しく次いで酸味、塩味、甘みであった。唾液腺分泌減少と味覚障害とは相関がなかった。放射線治療による味覚障害は主に照射範囲の中に含まれる味蕾の障害が主因と考えられる。

2、骨盤臓器：下部直腸がんの治療に際し、根治性と機能温存の両立はがん患者のQOLの観点から重要な事項である。下部直腸がん患者の術後QOL向上を目指すために、術前放射線療法を採り入れ、その客観的評価を行うために、術式のランダムマイズド・トライアルを行い、術後排尿障害ならびに性機能障害の有無、再発率、生存率の検討を中心に、臨床的研究を進めた。

前立腺全摘術後の尿失禁と、内尿道口形成法及び膀胱・尿道吻合法との関連を検討した。その結果、尿道断端とほぼ同じ口径の内尿道口を形成し、尿道断端が吻合後にも開大した形態にならないことが、術式のあり方として重要であることが判明した。

婦人科がんでは腹腔鏡補助膣式（準）広汎性子宮全摘術のphase II studyは、子宮がん26例が登録され、手術侵襲が少なく、とくに排尿障害が軽度であり研究続行に値する新術式と示唆された。また本年度側方腹腔外アプローチ法による腹腔鏡下傍大動脈リンパ節生検および郭清術の新術式を開発した。

3、乳がん：センチネルリンパ節生検は乳がんの腋窩リンパ節転移の有無を正確に診断する方法として有望視されている。センチネルリンパ節に転移がなければ、腋窩リンパ節郭清を省くことができ、腋窩リンパ節郭清に伴う合併症がなくなり、患者のQOLの向上に役立つ。

分担研究者

1. 海老原 敏 国立がんセンター東病院 院長
2. 小宮山壯太郎 九州大学医学部 教授
3. 波利井 清紀 東京大学医学部 教授
4. 武藤 徹一郎 癌研究会附属病院 副院長
5. 齋巢 賢一 国立がんセンター中央病院 部長
6. 佐々木 寛 東京慈恵会医科大学 講師
7. 野口 昌邦 金沢大学医学部 助教授

A. 研究目的

1、頭頸部がん：本研究の目的は、がん治療にあたって生存率をさげることなしに、治療後の種々の障害を軽減してQOLの低下を防ぐことにある。日常生活に欠くことのできない経口摂取、会話などの機能を温存することは治療後の社会復帰、QOLの維持の観点からも重要なことである。喉頭に浸潤した下咽頭がんに対して喉頭・下咽頭部分切除を行い、喉頭の機能を温存する本研究で開発した術式を施行した症例の経過追跡をし、今後の手技の確立、適応と限界について検討した。

中咽頭がんに対する機能温存外科療法の手技の改善のために側壁を中心とした大きな欠損に対する切除再建法について検討した。

がん切除に伴う下顎広範囲欠損の再建に対しマイクロサージャリーによる血管柄付き骨皮弁移植は、最も有用な手技として確立されつつある。しかし、骨を広範囲に切除するため、患者の術後疼痛の問題や、再建法の難しさ、長時間の手術時間などの問題が残る。これに対し、高齢者や状態の悪い症例ではできるだけ侵襲の少ない方法が必要となる。本年度の研究では、遊離皮弁と再建プレートを組み合わせた方法を開発し、その臨床的評価を行う。

がん治療に伴う味覚障害については、頭頸部がん症例36例において放射線治療中の味覚障害の程度とその原因と回復過程を解明することを目的とした。

2、骨盤臓器がん：下部直腸がん患者を対象に、機能温存ならびにがんの根治性の面から術前放射線療法が有効か否かを検討することを目的とした。

前立腺全摘術では、術後の尿失禁をいかに予防するかが重要な課題となる。前立腺尖部と尿道との切断に際して、外尿道括約筋をなるべく温存することは当然のことであるが、それ以外の手術操作、つまり、内尿道口形成法や膀胱・尿道吻合法が重要な鍵

を握っている可能性も否定できない。今回は、この2因子が術後の尿失禁とどのような関連をもつかを検討することを目的とした。

また、平成10年度までに開発した術式「腹腔鏡下補助膈式（準）広汎性子宮全摘術」のphase II studyを行い、その術式の確実性、安全性の確認と最終目標は、その5年生存率を検討することを目的とした。

また本年度、腹腔鏡下傍大動脈リンパ節生検および郭清術の開発を行う。

3、乳がん：乳がん手術において腋窩リンパ節郭清は、術前あるいは術中に腋窩リンパ節転移の有無を正確に診断できれば、リンパ節転移のない症例に腋窩リンパ節郭清を省くことができる。最近、腋窩リンパ節転移の有無を正確に診断する方法としてセンチネルリンパ節生検が有望視されている。我々は1996年2月より乳がんのセンチネルリンパ節生検を行っており、backupの腋窩リンパ節郭清を行い、その有効性を確認する。

B. 方法

1、頭頸部がん：これまで開発された機能温存手術の適応と限界について検討すると共にさらに中咽頭がんに対する新しい術式を開発するためこれまでの症例の分析を行った。いずれの術式についても、その適応と限界を明確にすることを目的として、臨床例に施行した。治療法の選択に関しては、放射線治療等の他の治療法についても十分に説明した上で文書による同意を得て行った。

また、1979年～1997年に国立がんセンター、東大病院およびその関連施設において血管柄付き遊離組織移植術により再建を行った下顎欠損症例は178例であった。これらのうち、血管柄付き骨皮弁は133例に行われ、遊離皮弁と再建プレートを組み合わせた再建法は38例、その他の方法が7例であった。

遊離皮弁と再建プレートを組み合わせた38例のうち、AOプレートを使用した症例（以下、AOプレート例）は11例、チタンプレートを使用した症例（以下、チタンプレート例）は27例であった。これら38例を分析し、再建上の評価を行った。

がん治療に伴う味覚障害に関する研究では、照射野に味蕾が多く含まれる上咽頭がん7例、中咽頭がん6例、下咽頭がん10例および照射野に味蕾があ

まり含まれない下咽頭がん5例、喉頭がん8例に対し、蔗糖、食塩、酒石酸、塩酸キニーネの全口腔法による味覚認知閾と唾液量を計測した。

2、骨盤臓器：下部直腸がん患者に対し、術前放射線療法を施行した。その後、側方リンパ節非郭清群（1群）と郭清群（2群）の2群からなるランダムイズド・トライアルを行った。両群の術式について、術後生存率、再発率、排尿・性機能障害等を比較検討するために、画像検査を中心に経過観察を行った。

前立腺全摘術において術後尿失禁を予防する手術操作に関しては術後の経過が明かな84例の前立腺全摘術実施例を対象とした。これらの症例における1)術直後の尿失禁の状態、2)術後長期経過後の尿失禁の状態、3)術直後の膀胱吻合部の形態と尿失禁の関係、を調査した。これらをの結果を基に、術後の尿失禁の程度と術直後の膀胱・尿道吻合部の形態の関連について検討する。次に、尿失禁を予防する具体的な術式について考察する。

婦人科がんの内視鏡下手術療法は慈恵医大倫理委員会の承認と患者さんのInformed consentを得て行った。平成12年3月までのphase II登録症例は、子宮頸がん21例（Ia期6例、Ib1期9例、Ib2期4例、IIa期2例）、子宮体がん5例（Ia期2例、Ib期2例、IIb期1例）である。

3、乳がん：色素法あるいは色素法とガンマ・プロベ法を併用するTwo mapping procedureによりセンチネルリンパ節を同定し生検する。同定生検されたセンチネルリンパ節は術中、捺印細胞診と凍結組織検査（H&E染色）を行い、術後に固定組織検査（H&E染色あるいは免疫組織染色）を行う。一方、backupの腋窩リンパ節郭清を行い、その腋窩リンパ節転移の診断能を確認する。

C. 研究結果

1、頭頸部がん：下咽頭・頸部食道がんに対する喉頭温存療法が開発され成果を上げ、その結果に基づきさらに喉頭・下咽頭双方の切除をし、その欠損部を再建する新しい術式を施行した症例は7例となった。いずれの症例でも経口摂取は可能で誤嚥が問題となる症例は認められなかった。これらの症例は根治が困難と考えられる症例または従来の喉頭・下咽頭・頸部食道切除術を施行しても予後不良と思われる症

例のA群4例とこの術式が根治手術となるB群3例に分けることができる。A群4例の内、中咽頭の側壁を合併切除し、中咽頭、下咽頭の欠損を遊離空腸で、喉頭腔を局所皮弁で再建した1例は、後に原発巣再発を来し、喉頭を摘出した。この1例を含む3例が肺転移のため死亡している。1例は再発もなく術後機能も良好である。一方B群の3例はいずれも再発なく健存しており嚥下、発声共に良好な機能を維持している。

中咽頭がんに対する機能を温存する外科療法の確立を目指した術式の開発に関しては、中咽頭側壁および上壁の1/2以上を切除した53例について検討した結果、切除範囲の大きいものほど嚥下時の鼻への逆流、開鼻声などが認められるが、中咽頭腔の半側以上を埋める大きな皮弁で再建できたものは機能が良好であった。

下顎再建例では遊離皮弁と再建プレートを組み合わせて再建した38例で、移植皮弁が完全壊死に陥った症例はAOプレート例、チタンプレート例各1例、部分壊死はAOプレート例の1例であった。難治性の大瘻孔はAOプレート例で2例（18.2%）、チタンプレート例で1例（3.7%）、小瘻孔はチタンプレート例で3例（11.1%）に見られた。

プレートの抜去はAOプレート例で3例（27.3%）、チタンプレート例7例（25.9%）で見られた。これらの間には有意差はないが、チタンプレート例ではプレートの露出は術後3カ月以上たったものがほとんどであった。これに対して、AOプレートの露出は術後、早期にみられ、再建失敗の直接的な原因となっていた。

がん治療に伴う味覚障害では、30Gy照射前後に各味覚認知閾値はいずれも有意に上昇したが、苦味の閾値が最も上昇し次いで酸味、塩味、甘みであった。いずれも30Gyの時点で閾値が最も高くその後は照射量が増えても回復した。改善は苦味が最も著しく、次いで酸味、塩味、甘みであった。閾値の上昇は照射野に味蕾が多く含まれる症例ほど大きかった。

味覚刺激濃度に対する味覚強度の変化率は照射前後で殆ど変化しなかった。照射野に含まれる味蕾数と味覚閾値上昇とは有意な相関があったが、唾液腺分泌減少と味覚閾値上昇とは有意な相関が無かった。

2、骨盤臓器：1993年4月から1995年3月までの期間に51症例が登録された（1群：26例、2群：

25例)。不適格例を除外した結果、1群で22例、2群で23例が解析対象症例となった。臨床病理学的な背景因子については、静脈侵襲が2群において高度に認められたが、その他の因子については両群に有意差を認めなかった。

前立腺全摘術において術後尿失禁については

1) 84例中40例(48%)では術直後の尿漏れが一日尿量の10%未満、24例(29%)では10-50%、しかし、20例(24%)では50%以上の尿が漏れていた。2) 術直後の尿失禁の程度は、長期的にみた尿失禁の程度と相関していた。つまり、術直後に尿がほとんど漏れなかった40例中1例のみ(3%)がpadを一日1枚使用していたが、他方、漏れが激しかった20例中9例(45%)でpadを一日1枚以上使用していた。3) 術直後に尿失禁が多い群の吻合部の形態には次の特徴があった。つまり、a) 吻合部直上の膀胱頸部が大きく開大している、b) 吻合部が尿道憩室様に開大している、c) 吻合部直下、つまり膜様部尿道断端が開大している、の三点が特徴であった

婦人科がんの内視鏡下手術療法では、phase IIでの平均手術時間は、腹腔鏡下補助膈式準広汎性子宮全摘術(LASRH):269±64分、腹腔鏡下補助膈式広汎性子宮全摘術(LARH):350±101分。平均出血量はLASRH:351±182ml、LARH:792±470ml。平均摘出リンパ節数はLASRH:16.5±8.8コ、LARH:25.8±8.4コ。輸血はLASRH:10例中無し、LARH:16例中9例。平均排ガス日数1.9±0.8日。38°C有熱期間1.2±0.9日。鎮痛剤投与回数:1.5±0.4日、離床日数1日。在院日数はLASRH:15.6±3.6日、LARH:24.6±12.1日であった。術後合併症は排尿障害回復日数がLASRH:5.3±3日、LARH:14.8±8日と短く軽度であった。術後リンパのう腫は26例中4例であった。また下腿深部静脈血栓症1例、大腿神経麻痺(軽度)2例をみとめるも回復した。1999年12月25日までに子宮頸がんIa期、Ib1期は100%生存(1~40ヶ月)、Ib2期4例中2例再発のため13ヶ月、14ヶ月死亡も全例局所再発なし。子宮体がん100%生存(3~53ヶ月)であった。

また、腹腔鏡下傍大動脈リンパ節生検および郭清術の側方腹膜外アプローチ法をバルントッカーとハーモニクスカルペルを用いることで容易にかつ安全に施行できた。

3、乳がん：腋窩リンパ節郭清省略のためのセンチネルリンパ節生検では以下の結果が得られた。

(a)センチネルリンパ節の同定：色素法によるセンチネルリンパ節の同定率は前期(1996.2.~1997.7.)で68%、後期(1997.8.~1998.2.)で92%であり、経験により同定率の向上が認められた。一方、色素法とガンマ・ブローベ法を併用したtwo mapping procedureによるセンチネルリンパ節の同定率は前期(1998.3.~1999.4.)で90%、後期(1999.5.~1999.12.)で93%であった。

(b)センチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節転移の診断：センチネルリンパ節は術中、凍結切片による迅速組織検査を行うと共に、術後のセンチネルリンパ節と腋窩リンパ節郭清で得られたリンパ節の転移状況をホルマリン固定標本で病理組織学的に比較検討した。センチネルリンパ節が同定された109例におけるセンチネルリンパ節生検の診断率を検討すると、ホルマリン固定標本で正診率95%、敏感度90%、特異度100%であった。また、術中の凍結組織検査では、正診率90%、敏感度78%、特異度100%であった。

(c)腫瘍径別にみたセンチネルリンパ節生検の正診率：腫瘍径1.6~3.0cmの症例は敏感度83%であったが、1.5cm以下では敏感度100%(4/4)であった。従って、腫瘍径により同定率に差がないが、腫瘍径が小さいと腋窩リンパ節転移を余すことなく診断できる。

D. 考察

1. 頭頸部がん：喉頭・下咽頭を切除し再建する術式の最初の例では、胸部食道がんの手術後頸部食道がん放射線治療をし、頸部リンパ節転移の切除、後照射も行われており、この術式のよい適応ではなかった。しかしたとえ喉頭を切除しても予後は不良と考えられ、患者の強い希望もあり、この術式を選択した。音声を残すことにより職場復帰も果たしたが、遠隔転移のため1年9月で死亡した。中咽頭に腫瘍が進展していた2例目は従来の咽頭・喉頭・頸部食道切除をしても予後は厳しいものがあると考えられた。やはりこの術式のよい適応ではなかった。しかし患者の希望で再発時には喉頭切除をすることを十分に説明しこの術式を行った。この症例は原発巣に再発し、喉頭を摘出し、局所制御はえられたが、肺転移のため死亡した。T3N2cの症例は、リンパ節

転移の状況から見てよい適応ではなかったが、術後の経過は良好で再発もなく経過している。原発巣の進展が適応をこえていると考えた1例では、患者の強い希望でこの術式をおこなったが、局所再発はなかったが別転移を来した。これらの4例のように根治手術の適応を越えると考えられる症例をA群とした。この術式のよい適応と考えているB群の3例はいずれも術後機能は良好で再発を認めていない。元来予後不良な下咽頭がんでは、喉頭温存手術は余程慎重に行う必要がある。この術式によっても根治が望めるものが、最もよい適応となるが、予後不良であることが分かっているにもかかわらず喉頭温存を強く希望する症例A群にも適応はあると考える。しかし、B群のようなこの術式のよい適応となる症例は、放射線治療による根治も期待できるものであり、それ故、十分な説明と患者による治療法の選択が不可欠である。

血管柄付き骨皮弁移植はがん切除後の下顎広範囲欠損の再建には、現在、もっとも一般的な手技として確立されたものである。しかし、骨の広範囲切除に伴う後遺症や長時間の手術時間などは、この方法が高齢者や状態の悪い患者への適応を難しくしている。

今回開発した再建プレートと遊離皮弁を組み合わせた方法は、骨を採取移植する必要がない点で侵襲が少なく、手術時間も短いなどの利点が高齢者や状態の悪い患者の再建には有用であった。しかし、抜去せざるを得ないプレートの露出が本法の最大の欠点である。これについては、チタンプレートの使用は、プレートの露出を有意に減少させるものではなかったが、露出までの期間が長く、また、露出しているにもかかわらず感染を併発することが少ないため、有用な方法となっていた。

がん治療に伴う味覚障害に関しては、今回の研究により味覚障害は照射30Gyでピークとなり、その後照射を続けても回復することがわかった。また苦みが最も障害されるがその回復も早いことがわかった。これらの障害では味覚認知強度と刺激濃度の傾きに変化せず、全般に味覚認知強度が増加することが解った。また唾液分泌低下は照射後長く持続するが味覚障害はそれより速く回復することがわかった。

2、胃腸臓器：欧米では、直腸がんに対する術前照射が術後の局所再発抑制に有効であるとされている。しかし、日本では一般的に受け入れられていない。

これは、日本では通常、進行下部直腸がんに対し、側方リンパ節郭清が行われており、局所再発率が欧米と比較して低率であるためと考えられる。一方、側方リンパ節郭清の際には自律神経も切除されるため、排尿障害や性功能障害が招来され、患者のQOLの観点からは問題が残る。このような背景から、今回のトライアルは自律神経温存術の確立に極めて重要な方向性を与えるものである。

前立腺全摘術において術後尿失禁を予防する手術操作では、術直後の尿失禁の程度は、長期間経過後の尿失禁の程度と相関していた。従って、術直後の尿失禁を予防することが、重要であることがわかった。さらに術直後の尿失禁を予防するためには、良好な吻合部の形態を実現することが重要であることがわかった。

腹腔鏡下補助膣式(準)広汎性子宮全摘術は子宮頸がんIa期、Ib1期では、100%生存で、再発を認めないことから、Ib1期以下の早期子宮頸がんを対象にする方が安全と考えられる。子宮頸がんIb2期2例が肝転移のため術後1年過ぎに死亡しているが、局所再発はない点、さらにIb2期は本来遠隔転移の頻度が高いことから、術式による死亡とは考えられない。しかし、late phase II studyではIb1期以下を対象に行うべきと考えられた。術後の合併症は重篤なものではなく、回復も早く、とくに排尿障害が軽度な点から、従来の開腹術に比し有用と考えられた。また新たに開発できた側方腹膜外アプローチによる腹腔鏡下傍大動脈リンパ節生検および郭清術は、安全でつ容易なことから子宮体がんや卵巣がんは今後応用する必要があると考えられる。とくに子宮体がんは、その進行期診断や術式の軽減化でその術式は有用であると考えられ、子宮体がん症例で積極的に術式の意義を検討するべきと考えられた。

3、乳がん：センチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節転移の診断率は高く、特に腫瘍径が1.5 cm以下でセンチネルリンパ節に転移を認めない症例には腋窩リンパ節郭清を省略できると考えられた。センチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節転移の診断は良好であり、症例を選択し、センチネルリンパ節に転移を認めなければ、腋窩リンパ節郭清が省き得ることが強く示唆される。すでに欧米では臨床試験としてセンチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節郭清の省略が試みられており、また、センチネル

リンパ節生検のことを知った患者の強い要望により、国内でも一部の施設ではinformed consentを得て実地臨床として行われている。

しかし、センチネルリンパ節生検が一般的に受け入れられるためには、センチネルリンパ節生検により、実際に腋窩リンパ節郭清を省略し、その有用性ならびに安全性を確認する臨床試験が必要がある。センチネルリンパ節生検が実用化し、腋窩リンパ節郭清を省くことができれば、腋窩リンパ節郭清に伴う合併症がなくなり、患者のQOLの向上に役立つ。また、通常の腋窩リンパ節郭清以上に腋窩リンパ節の転移状況を診断できることから、術後の化学ホルモン療法の適応も正確となり、患者の生存率の向上につながると予想される。一方、腋窩リンパ節郭清を省略できれば、入院期間は大幅に短縮し、最近、社会問題となっている医療費の節約にもつながると考えられる。

E. 結論

1、頭頸部がん：これまでの外科療法としては喉頭を取らざるを得なかった下咽頭がん症例に対して、喉頭と下咽頭を部分切除し、その欠損を自己組織の遊離移植により再建する術式の術後機能に関する安全性、機能の良好さは、これまでの7例の経験でほぼ証明できた。元来予後が不良である下咽頭がんであるが故にその適応に関しては症例ごとの十分な検討が必須である。この術式の適応となる症例の数は必ずしも多くはないが症例を重ねつつ一般化していくことを目指し、いくつかの施設での追試が行われている。

チタンプレートと遊離皮弁とくに遊離腹直筋皮弁を組み合わせた下顎再建法は、手術侵襲が少なく、手術時間も短いため、高齢者や状態の悪い症例に有効な方法であった。

放射線治療による味覚は苦みが最も障害されるが回復も早かった。味覚障害と唾液分泌低下の有意な相関は無かった。味覚の障害は主に照射範囲の中に含まれる味蕾の障害に起因すると考えられる。

2、骨盤臓器：下部進行直腸がんに対し、術前照射により側方リンパ節郭清を省略し、自律神経を温存する術式の妥当性を検討することは患者のQOLの観点から重要な事項であると考えられる。

前立腺全摘術において術直後の失禁を予防する具

体的な術式のあり方は、a)尿道断端の口径に合わせた新内尿道口を形成すること、b)結紮吻合の際に、吻合部自体が開大するか、あるいは膜様部尿道断端が開大するような操作を避けることが非常に重要であると考えられる。

腹腔鏡下補助膈式(準)広汎性子宮全摘術の phase II study は尚登録遂行中であるが、現在までの early phase II の成績では、手術侵襲が少なく、研究続行に値する新術式と示唆される。また「側方腹膜外アプローチによる腹腔鏡下傍大動脈リンパ節生検および郭清術」の新術式の開発が行えた。

3、乳がん：腫瘍径が小さいと、センチネルリンパ節生検により腋窩リンパ節転移を余すことなく診断でき、転移のない症例に腋窩リンパ節郭清を省くことができる。

F. 発表論文

1. 海老原敏、波利井清紀、林隆一、齊川雅久、木股敬裕、内山清貴. 手術のキーポイントシリーズ 口腔・咽頭手術(4)口腔・咽頭癌と機能保存「下咽頭部分切除と誤嚥防止」. *JOHNS*, 15(8): 1227-1229, 1999.
2. Ota Y., Ebihara S., Ooyama W., Kishimoto S., Asai M., Saikawa M., Hayashi R., Haneda T., Ebihara M., Kimata T., Uchiyama K., Tsunekuni T., Ogawa K. A Large Maxillofacial Prosthesis for Total Mandibular Defect: A Case Report. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 29(5): 256-260, 1999.
3. Kimata T., Ebihara M., Ebihara S., Chien-Ying Chen., Uchiyama K., Hayashi R., Nakatsuka T., Harii K. Free adipofascial flap for scalp reconstruction: A Case Report. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 15 (2): 109-112, 1999.
4. 岸本誠司、齊川雅久、海老原敏、浅井昌大. 頭頸部悪性腫瘍. *頭頸部外科*, 9(1): 41-47, 1999.
5. Kimata T., Uchiyama K., Ebihara S., Kishimoto S., Asai M., Saikawa M., Ohyama W., Haneda T., Onitsuka T., Nakatsuka T., Harii K. Comparison of Innervated and Noninnervated Free Flaps in Oral Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 104(5): 1307-1313, 1999.
6. 朝蔭孝宏、海老原敏、岸本誠司、浅井昌大、大山和一郎、齊川雅久、羽田達正、林隆一、鬼塚

- 哲郎、木股敬裕、内山清貴、海老原充、桜庭実、山崎光男、森紀美江、飯田善幸. 手術治療を主体とした舌癌の治療成績. 頭頸部腫瘍, 25(1): 118-122, 1999.
7. 海老原敏. QOL(生活の質)を考えたがん治療の方法. 診療新薬, 36(12): 57-67, 1999.
 8. Onishi Y., Shiba Y., Hirano C., Komiyama S. Effects of cytochalasin D on taste pores of rat fungiform. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 256 : S38-41, 1999.
 9. Nakashima T., Wang XF., Masuda M., Inokuchi A., Komiyama S. Overexpression of p53 nuclear protein in premalignant and malignant laryngeal lesions. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 256 : S56-59, 1999.
 10. Nakashima T., Masuda M., Matsui K., Inokuchi A., Kuraoka A., Komiyama S. Induction of apoptosis in maxillary sinus cancer cells by 5-fluorouracil, vitamin A and radiation (FAR) therapy. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 256 : S64-69, 1999.
 11. Masuda M., Toriya Y., Ihara T., Abe R., Nagashima A., Komiyama S. Stomal recurrence invading the cervicothoracic esophagus and upper mediastinum : resectability and the creation of a safe anterior mediastinal tracheostoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 256 : S64-69, 1999.
 12. Yamashita H., Kumamoto Y., Nakashima T., Yamamoto T., Inokuchi A., Komiyama S. Magnetic sensory cortical responses evoked by tactile stimulations of the human face, oral cavity and flap reconstructions of the tongue. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 256 : S42-46, 1999.
 13. Kuratomi Y., Kumamoto Y., Yamashita H., Yamamoto T., Inokuchi A., Tomita K., Masuda A., Uehara S., Ohmagari J., Jingu K., Komiyama S. Comparison of survival rates of patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy, 5-fluorouracil and vitamin A ("FAR" therapy) vs FAR therapy plus adjunctive cisplatin and ptopomyacin chemotherapy. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 256 : S60-63, 1999.
 14. 山本智矢、山下弘之、小宮山莊太郎. 脳磁図を用いた口腔咽頭知覚機能の評価. 口咽科, 11 : 3 ; 329-334, 1999.
 15. Harji K., Asato H., Nakatsuka T., Ebihara S. Reconstructive plastic surgery in cancer treatment : surgery for quality of life. *Int. J. Clin. Oncol.*, 4 : 193-201, 1999.
 16. Ueda K., Harji K., Asato H., Yoshimura K., Yamada A. Evaluation of muscle graft using facial nerve on the affected side as a motor source in the treatment of facial paralysis. *Scandinavian Journal of Plastic & Reconstructive Surgery & Hand Surgery*, 33 : 47-57, 1999.
 17. Nakatsuka T., Harji K., Takushima A., Yoshimura K., Ichioka S., Sugawara M., Ichimura K., Seto Y., Nagawa H. Prefabricated free jejunal transfer : A new reconstructive technique for high pharyngeal defects. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 103 : 458-464, 1999.
 18. Takushima A., Susami T., Nakatsuka T., Harji K., Takato T. Multi-bracket appliance in management of mandibular reconstruction with vascularized bone graft. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 29 : 119-126, 1999.
 19. Eguchi T., Harji K., Sugawara Y. Repair of a large "coup de sabre" with soft tissue expansion and artificial bone graft. *Annals of Plastic Surgery*, 42 : 207-210, 1999.
 20. Sugawara Y., Hirabayashi S., Harji K. Craniofacial growth in a whole rat head transplant : how does a non-functional head grow ? *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology*, 19 : 102-108, 1999.
 21. Ichioka S., Nakatsuka T., Yoshimura K., Kaji N., Harji K. Free jejunal patch to reconstruct oral scar contracture following caustic ingestion. *Annals of Plastic Surgery*, 43 : 83-86, 1999.
 22. Nakatsuka T., Harji K., Asato H., Ebihara S., Saikawa M. Reconstruction of the cervical esophagus with a free inferior rectus abdominis flap. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 15 : 509-513, 1999.
 23. Shinozaki M., Muto T., Suzuki K., Matsuda K., Yokoyama T., Watanabe T., Masaki T., Sato H., Araki S., Nagawa H. Chronic active disease reflects cancer risk in ulcerative colitis. *Jpn. J. Cancer Res.*, 90 : 1066-1070, 1999.
 24. Kitayama J., Nagawa H., Tsuno N., Osada T., Hatano K., Sunami E., Saito H., Muto T. Laminin mediates tethering and spreading of colon cancer cells in physiological shear flow. *British Journal of Cancer*,

- 80 : 1927-1934, 1999.
25. Tsurita G., Ueno S., Tsuno NH., Nagawa H., Muto T. Effects of exposure to repetitive pulsed magnetic stimulation on cell proliferation and expression of heat shock protein 70 in normal and malignant cells. *Biochemical and Bio-physical Research Communications*, 261 : 689-694, 1999.
 26. Kitayama J., Nagawa H., Nakayama H., Tuno N., Shibata Y., Muto T. Functional expressio of $\beta 1$ and $\beta 2$ integrins on tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer. *Journal of Gastroenterology*, 34 : 327-333, 1999.
 27. Seto Y., Nagawa H., Mori M., Tsuruo T., Muto T. Effect of 5-fluorouracil on gastrointestinal carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *Digestive Diseases and Sciences*, 44 : 75-78, 1999.
 28. Muto T., Watanabe T. Colorectal carcinoma : Recent advances in its biology and treatment. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 125/3-4 : 245-253, 1999.
 29. Watanabe T., Muto T. Recent advances in the treatment of rectal carcinoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 32 : 5-17, 1999.
 30. 齋巢賢一. 早期前立腺癌に対する各種治療法とその成績—最適な治療法の選択をめざして. *泌尿器外科*, 臨時増刊号 12 : 293-294, 1999.
 31. 宮永直人, 赤座英之, 篠原信雄, 小柳知彦, 辻野進, 三木誠, 齋巢賢一, 新美三由紀, 樋之津淳子. 浸潤性膀胱癌患者における膀胱全摘術と膀胱温存療法との予後と QOL の比較. *日本泌尿器科学会雑誌*, 90(3) : 445-453, 1999.
 32. Horie S., Tobis K., Fujimoto H., Doi N., Kakizoe T. Urinary incontinence after non-nerve-sparing radical prostatectomy with neoadjuvant androgen deprivation. *Urology*, 53(3) : 561-567, 1999.
 33. Akakura K., Isaka S., Akimoto S., Ito H., Okada K., Hachiya T., Yoshida O., Arai Y., Usami M., Kotake T., Tobisu K., Ohashi Y., Sumiyoshi Y., Kakizoe T., Shimazaki J. Long-term results of a randomized trial for the treatment of stages B2 and C prostate cancer : Radical prostatectomy versus external beam radiation therapy with a common endocrine therapy in both modalities. *Urology*, 54(2) : 313-318, 1999.
 34. 齋巢賢一. 前立腺全摘術—現時点での問題点と今後の展望. *臨床泌尿器科*, 53 (11) : 843-851, 1999.
 35. Liu CQ., Sasaki H., Fahey MT., Sakamoto A., Sato S., Tanaka T. Prognostic values of nuclear morphometry in patients with TNM stage T1 ovarian clear cell adenocarcinoma. *Br. J. Cancer*, 79 : 1736-1741, 1999.
 36. Sasaki H., Niimi S., Akiyama M., Tanaka T., Hazato A., Kurozumi S., Fukushima S., Fukushima M. Antitumor Activity of 13.14-Dihydro-15-deoxy- Δ 7-prostaglandin-A1-METHYL Ester Integrated into Lipid Micro spheres against Human Ovarian Carcinoma Cells Resistant to Cisplatin in Vivol. *Cancer Research*, 59 : 3919-3922, 1999.
 37. Noguchi M. Axillary dissection can be avoided in selected patients with breast cancer. *Breast Cancer*, 6 : 135-137, 1999.
 38. Noguchi M., Tsugawa K., Bando E., et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer : identification of sentinel lymph node and detection of metastases. *Breast Cancer Res. Treat.*, 53 : 97-104, 1999.
 39. Noguchi M., Bando E., Tsugawa K., et al. Staging efficacy of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Breast Cancer Res. Treat.*, 52 : 221-229, 1999.
 40. Noguchi M., Motomura K., Imoto S., et al. Axillary dissection can be avoided by sentinel lymph node biopsy in small breast cancer. A multicentric study by the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res. Treat.*, 57 : 39, 1999.
 41. 野口昌邦, 津川浩一郎, 三輪晃一. 乳癌の腋窩リンパ節郭清とセンチネルリンパ節生検について. *外科治療*, 81 : 323-329, 1999.
 42. 野口昌邦. 乳癌のセンチネルリンパ節生検と腋窩リンパ節郭清について. *Breast Cancer Today*, 15 : 2-8, 1999.
 43. 野口昌邦. 腋窩リンパ節郭清の意義と sentinel Lymph node biopsy. *外科*, 61 : 1262-1265, 1999.
 44. 野口昌邦, 津川浩一郎, 坂東悦郎, 三輪晃一. センチネルリンパ節生検 (sentinel lymph node biopsy) : 妥当性の論拠. *臨床外科*, 54 : 71-74, 1999.
 45. 野口昌邦. 乳癌縮小手術と sentinel lymph node biopsy. *Practical Oncology*, 12 : 2-3, 1999.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

無し。

2. 実用新案登録

無し。

3. その他

無し。

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）
分担研究報告書

頭頸部がんに対する機能温存療法の確立に関する研究

分担（主任）研究者 国立がんセンター東病院 海老原敏

研究要旨

本研究で開発した下咽頭がんの喉頭浸潤例に対する喉頭・下咽頭部分切除、咽頭・喉頭を再建する術式は、計 7 例の症例に行い、いずれの症例でも発声・嚥下機能は保たれ、鼻呼吸も可能で良好な機能が得られた。本年は適応症例が認められなかったため、これらの症例の経過を追跡した。中咽頭がんに対する機能温存外科は放射線治療による制御が困難な症例に対する機能を温存する外科療法の手技を確立すべく症例を重ね、側壁を中心とした拡大切除例について検討した。

A. 研究目的

本研究の目的は、がん治療にあたって生存率をさげることなしに、治療後の種々の障害を軽減して QOL の低下を防ぐことにある。日常生活に欠くことのできない経口摂取、会話などの機能を温存することは治療後の社会復帰、QOL の維持の観点からも重要なことである。

喉頭を温存する外科療法について検討した。頭頸部に発生するがんの多くは扁平上皮がんであり、放射線感受性が比較的高く、機能温存療法の主流は放射線治療であった。この放射線治療がよい機能温存療法であるしかし照射後の再発例、あるいは照射による制御率が極めて低いことが判明している症例に対しては、外科療法の術後機能が良好であれば患者の QOL の低下を防ぐことはできる。

これまで、進行舌がんに対する喉頭温存療法、下咽頭がんが喉頭に浸潤のない症例に対する喉頭温存手術を開発してきた。これらの術式の適応を見極める一方、さらに喉頭に浸潤した下咽頭がんに対して喉頭・下咽頭部分切除を行い、喉頭の機能を温存する術式を開発した。その術式を施行した症例の経過追跡をし、今後の手技の確立、適応と限界について検討した。

中咽頭がんに対する機能温存外科療法の手技の改善のために側壁を中心とした大き

な欠損に対する切除再建法について検討した。

B. 研究方法

頭頸部がんにおいては、これまで開発された機能温存手術の適応と限界について検討すると共にさらに中咽頭がんに対する新しい術式を開発するためこれまでの症例の分析を行った。いずれの術式についても、その適応と限界を明確にすることを目的として、臨床例に施行した。治療法の選択に関しては、放射線治療等の他の治療法についても十分に説明した上で文書による同意を得て行った。

C. 研究結果

下咽頭・頸部食道がんに対する喉頭温存療法が開発され成果を上げ、その結果に基きさらに喉頭・下咽頭双方の切除をし、その欠損部を再建する新しい術式を施行した症例は 7 例となった。いずれの症例でも経口摂取は可能で誤嚥が問題となる症例は認められなかった。これらの症例は根治が困難と考えられる症例または従来喉頭・下咽頭・頸部食道切除術を施行しても予後不良と思われる症例の A 群 4 例とこの術式が根治手術となる B 群 3 例に分けることができる。A 群 4 例の内、中咽頭の側壁を合併切除し、中咽頭、下咽頭の欠損を遊離

空腸で、喉頭腔を局所皮弁で再建した1例は、後に原発巣再発を来し、喉頭を摘出した。この1例を含む3例が肺転移のため死亡している。1例は再発もなく術後機能も良好である。一方B群の3例はいずれも再発なく健存し手織り嚥下、発声共に良好な機能を維持している。

中咽頭がんに対する機能を温存する外科療法の確立を目指した術式の開発に関しては、中咽頭側壁および上壁の1/2以上を切除した53例について検討した結果、切除範囲の大きいものほど嚥下時の鼻への逆流、開鼻声などが認められるが、中咽頭腔の半側以上を埋める大きな皮弁で再建できたものは機能が良好であった。

D. 考察

喉頭・下咽頭を切除し再建する術式の最初の例では、胸部食道がんの手術後頸部食道がん放射線治療をし、頸部リンパ節転移の切除、後照射も行われており、この術式のよい適応ではなかった。しかしたとえ喉頭を切除しても予後は不良と考えられ、患者の強い希望もあり、この術式を選択した。音声を残すことにより職場復帰も果たしたが、遠隔転移のため1年9月で死亡した。中咽頭に腫瘍が進展していた2例目は従来の咽頭・喉頭・頸部食道切除をしても予後は厳しいものがあると考えられた。やはりこの術式のよい適応ではなかった。しかし患者の希望で再発時には喉頭切除をすることを十分に説明しこの術式を行った。この症例は原発巣に再発し、喉頭を摘出し、局所制御はえられたが、肺転移のため死亡した。T3N2cの症例は、リンパ節転移の状況から見てよい適応ではなかったが、術後の経過は良好で再発もなく経過している。原発巣の進展が適応をこえていると考えた1例では、患者の強い希望でこの術式をおこなったが、局所再発はなかったが肺転移を来した。

この術式のよい適応と考えているB群の3例はいずれも術後機能は良好で再発を認めていない。

元来予後不良な下咽頭がんでは、喉頭温存手術は余程慎重に行う必要がある。この

術式によっても根治が望めるものが、最もよい適応となるが、予後不良であることが分かっているにもかかわらず喉頭温存を強く希望する症例(症例1、2)にも適応はあると考える。しかし、症例3のようなこの術式のよい適応となる症例は、放射線治療による根治も期待できるものであり、それ故、十分な説明と患者による治療法の選択が不可欠である。

E. 結論

これまでの外科療法としては喉頭を取らざるを得なかった下咽頭がん症例に対して、喉頭と下咽頭を部分切除し、その欠損を自己組織の遊離移植により再建する術式の術後機能に関する安全性、機能の良好さは、これまでの7例の経験でほぼ証明できた。元来予後が不良である下咽頭がんであるが故にその適応に関しては症例ごとの十分な検討が必須である。この術式の適応となる症例の数は必ずしも多くはないが症例を重ねつつ一般化していくことを目指し、いくつかの施設での追試が行われている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 海老原敏、波利井清紀、林隆一、齊川雅久、木股敬裕、内山清貴. 手術のキーポイントシリーズ 口腔・咽頭手術 4) 口腔・咽頭癌と機能保存「下咽頭部分切除と誤嚥防止」. *JOHNS*,15(8):1227-1229,1999.
- 2) Yojiro Ota, Satoshi Ebihara, Waichiro Ooyama, Seiji Kishimoto, Masao Asai, Masahisa Saikawa, Ryuichi Hayashi, Tatsumasa Haneda, Mitsuru Ebihara, Takahiro Kimata, Kiyotaka Uchiyama, Takeshi Tsunekuni and Kazuya Ogawa. A Large Maxillofacial Prosthesis for Total Mandibular Defect: a Case Report. *Jpn.J. Clin.Oncol.*,29(5):256-260,1999.
- 3) Yoshihiro Kimata, Mitsuru Sekido, Satoshi Ebihara, Chien-Ying Chen, Kiyotaka Uchiyama, Ryuichi

Hayashi, Takashi Nakatsuka and Kiyonori Harii. Free adipofascial flap forscalp reconstruction : case report. Journal of Reconstructive Microsurgery,15(2):109-112,1999.

- 4) 岸本誠司、齊川雅久、海老原敏、浅井昌大。頭頸部悪性腫瘍。頭頸部外科、9(1): 41-47,1999.
- 5) Yoshihiro Kimata, Kiyotaka Uchiyama, Satoshi Ebihara, Seiji Kishimoto, Masao Asai, Masahisa Saikawa, Waichiro Ohyama, Tatsumasa Haneda, Ryuichi Hayashi, Tetsuro Onitsuka, Takashi Nakatsuka and Kiyonori Harii. Comparison of Innervated and Noninnervated Free Flaps in Oral Reconstruction. Plastic and Reconstructive surgery,104(5):1307-1313,1999.
- 6) 朝蔭孝宏、海老原敏、岸本誠司、浅井昌大、大山和一郎、齊川雅久、羽田達正、林隆一、鬼塚哲郎、木股敬裕、内山清貴、海老原充、桜庭実、山崎光男、森紀美江、飯田善幸。手術治療を主体とした舌癌の治療成績。頭頸部腫瘍,25(1):118-122,1999.
- 7) 海老原敏。QOL (生活の質) を考えたがん治療の方法。診療新薬,36(12):57-67, 1999.

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

（総括、分担）研究報告書

がん治療に伴う味覚障害に関する研究

（主任又は分担）研究者 小宮山 荘太郎 九州大学医学部教授

研究要旨

放射線治療中の味覚障害頭頸部癌症例 36 例について解析した。障害は 30Gy 照射でピークとなり、苦味が最も障害され次いで酸味、塩味、甘みであった。その後は照射量が増えても回復するが、回復は苦味が最も著しく次いで酸味、塩味、甘みであった。唾液腺分泌減少と味覚障害とは相関がなかった。放射線治療による味覚障害は主に照射範囲の中に含まれる味蕾の障害が主因と考えられる。

A. 研究目的

頭頸部癌症例 36 例において放射線治療中の味覚障害の程度とその原因と回復過程を解明することを目的とした。

B. 方法

照射野に味蕾が多く含まれる上咽頭癌 7 例、中咽頭癌 6 例、下咽頭癌 10 例および照射野に味蕾があまり含まれない下咽頭癌 5 例、喉頭癌 8 例に対し、蔗糖、食塩、酒石酸、塩酸キニーネの全口腔法による味覚認知閾と唾液量を計測した。

（倫理面への配慮）検査は生理的かつ非侵襲的であり患者の同意を得て行った。

C. 研究結果

30Gy 照射前後に各味覚認知閾値はいずれも有意に上昇したが、苦味の閾値が最も上昇し次いで酸味、塩味、甘みであった。いずれも 30Gy の時点で閾値が最も高くその後は照射量が増えても回復した。改善は苦味が最も著しく、次いで酸味、塩味、甘みであった。閾値の上昇は照射野に味蕾が多く含まれる症例ほど大きかった。

味覚刺激濃度に対する味覚強度の変化率は照射前後で殆ど変化しなかった。照射野に含まれる味蕾数と味覚閾値上昇とは有意な相関があったが、唾液腺分泌減少と味覚閾値上昇とは有意な相関がなかった。

D. 考察

今回の研究により味覚障害は照射 30Gy でピークとなり、その後照射を続けても回復することがわかった。また苦みが最も障害されるがその回復も早いことがわかった。これらの障害では味覚認知強度と刺激濃度の傾きが変化せず、全般に味覚認知強度が増加することが解った。また唾液分泌低下は照射後長く持続するが味覚障害はそれより速く回復することがわかった。

E. 結論

放射線治療による味覚は苦みが最も障害されるが回復も早かった。味覚障害と唾液分泌低下の有意な相関は無かった。味覚の障害は主に照射範囲の中に含まれる味蕾の障害に起因すると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Onishi Y, Shiba Y, Hirano C, Komiyama: Effects of cytochalasin D on taste pores of rat fungiform. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 256:S38-41, 1999.

2. Morioka T, Nishio S, Ishibashi H, Muraishi M, Hisada K, Shigeto H, Yamamoto T, Fukui M: Intrinsic epileptogenicity of focal cortical dysplasia as revealed by magneto-encephalography and electrocorticography, *Epilepsy Reserch* 33:177-187, 1999.

3. Yamashita H, Kymamoto Y, Nakashima T, Yamamoto T, Inokuchi A, Komiyama S: Magnetic sensory cortical responses evoked by tactile stimulations of the human face, oral cavity and flap reconstructions of the tongue. *Eur Arch Otorhino-laryngol* 256: S42-46, 1999.

4. 山本智矢、山下弘之、小宮山荘太郎：脳磁図を用いた口腔咽頭知覚機能の評価 *口咽科* 11:3;329-334, 1999.

5. 山本智矢、小宮山荘太郎。嚥下運動の解析、総合リハビリテーション 27(11):1037-1041, 1999.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 無し。

2. 実用新案登録 無し。

3. その他 無し

新しい手技と器材を利用した機能と外貌の回復に関する研究

(分担) 研究者 波利井清紀 東京大学医学部形成外科教授

研究要旨

頭頸部がん切除後の再建のうち、下顎の再建は最も困難な手技の一つである。血管柄付き骨皮弁移植は最も広い適応を持っているが、高齢者などに適応するべく遊離皮弁と再建プレートを組み合わせた方法を開発する。

A. 研究目的

がん切除に伴う下顎広範囲欠損の再建に対し、マイクロサージャリーによる血管柄付き骨皮弁移植は、最も有用な手技として確立されつつある。

しかし、骨を広範囲に切除するため、患者の術後疼痛の問題や、再建法の難しさ、長時間の手術時間などの問題が残る。これに対し、高齢者や状態の悪い症例ではできるだけ侵襲の少ない方法が必要となる。本年度の研究では、遊離皮弁と再建プレートを組み合わせた方法を開発し、その臨床的評価を行う。

B. 研究方法

1979年～1997年に国立がんセンター、東大病院およびその関連施設において血管柄付き遊離組織移植術により再建を行った下顎欠損症例は178例であった。これらのうち、血管柄付き骨皮弁は133例に行われ、遊離皮弁と再建プレートを組み合わせた再建法は38例、その他の方法が7例であった。

遊離皮弁と再建プレートを組み合わせた38例のうち、AOプレートを使用した症例(以下、AOプレート例)は11例、チタンプレートを使用した症例(以下、チタンプレート例)は27例であった。これら38例を分析し、再建上の評価を行った。

C. 研究結果

遊離皮弁と再建プレートを組み合わせ

て再建した38例で、移植皮弁が完全壊死に陥った症例はAOプレート例、チタンプレート例各1例、部分壊死はAOプレート例の1例であった。難治性の大瘻孔はAOプレート例で2例(18.2%)、チタンプレート例で1例(3.7%)、小瘻孔はチタンプレート例で3例(11.1%)に見られた。

プレートの抜去はAOプレート例で3例(27.3%)、チタンプレート例7例(25.9%)で見られた。これらの間には有意差はないが、チタンプレート例ではプレートの露出は術後3カ月以上たったものがほとんどであった。これに対して、AOプレートの露出は術後、早期にみられ、再建失敗の直接的な原因となっていた。

D. 考察

血管柄付き骨皮弁移植はがん切除後の下顎広範囲欠損の再建には、現在、もっとも一般的な手技として確立されたものである。しかし、骨の広範囲切除に伴う後遺症や長時間の手術時間などは、この方法が高齢者や状態の悪い患者への適応を難しくしている。

今回開発した再建プレートと遊離皮弁を組み合わせた方法は、骨を採取移植する必要がない点で侵襲が少なく、手術時間も短いなどの利点が高齢者や状態の悪い患者の再建には有用であった。しかし、抜去せざるを得ないプレートの露出が本法の最大の欠点である。これについては、

チタンプレートの使用は、プレートの露出を有意に減少させるものではなかったが、露出までの期間が長く、また、露出していても感染を併発することが少ないため、有用な方法となっていた。

E. 結論

チタンプレートと遊離皮弁とくに遊離腹直筋皮弁を組み合わせた下顎再建法は、手術侵襲が少なく、手術時間も短いため、高齢者や状態の悪い症例に有効な方法であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

① Harii K. Asato H. Nakatsuka T. Ebihara S. : Reconstructive plastic surgery in cancer treatment: surgery for quality of life. International Journal of Clinical Oncology, 4:193-201, 1999.

② Asato H. Harii K. Takushima A. : Smile reconstruction using one-stage transfer of latissimus dorsi muscle. Operative Techniques in Plastic and Reconstructive Surgery, 6(3):197-203, 1999.

③ Ueda K. Harii K. Asato H. Yoshimura K. Yamada A. : Evaluation of muscle graft using facial nerve on the affected side as a motor source in the treatment of facial paralysis. Scandinavian Journal of Plastic & Reconstructive Surgery & Hand Surgery. 33(1):47-57, 1999.

④ Nakatsuka T. Harii K. Takushima A. Yoshimura K. Ichioka S. Sugasawa M. Ichimura K. Seto Y. Nagawa H. : Prefabricated free jejunal transfer: a new reconstructive technique for high pharyngeal defects. Plastic & Reconstructive Surgery. 103(2):458-464, 1999.

⑤ Nakatsuka T. Harii K. Asato H. Ebihara S. and Saikawa M. : Reconstruction of the cervical esophagus with a free inferior rectus

abdominis flap. Journal of Reconstructive Microsurgery 15(7):509-513, 1999.

⑥ Takushima A. Susami T. Nakatsuka T. Harii K. Takato T. Multi-bracket appliance in management of mandibular reconstruction with vascularized bone graft. Japanese Journal of Clinical Oncology. 29(3):119-126, 1999.

⑦ Kimata Y. Sekido M. Ebihara S. Chen CY. Uchiyama K. Hayashi R. Nakatsuka T. Harii K. Free adipofascial flap for scalp reconstruction: case report. Journal of Reconstructive Microsurgery. 15(2):109-112, 1999.

⑧ Kimata Y. Uchiyama K. Sekido M. Sakuraba M. Iida H. Nakatsuka T. Harii K. Anterolateral thigh flap for abdominal wall reconstruction. Plastic & Reconstructive Surgery. 103(4):1191-1197, 1999.

⑨ Ichioka S. Nakatsuka T. Yoshimura K. kaji N. Harii K. : Free jejunal patch to reconstruct oral scar contracture following caustic ingestion. Annals of Plastic Surgery, 43(1): 83-86, 1999.

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）
分担研究報告書

骨盤臓器がんに対する機能温存療法の確立

分担研究者 武藤 徹一郎 癌研究会附属病院副院長

研究要旨

下部直腸がんの治療に際し、根治性と機能温存の両立はがん患者の QOL の観点から重要な事項である。下部直腸がん患者の術後 QOL 向上を目指すために、術前放射線療法を採り入れ、その客観的評価を行うために、術式のランダムマイズド・トライアルを行い、術後排尿障害ならびに性機能障害の有無、再発率、生存率の検討を中心に、臨床的研究を進めた。

A. 研究目的

下部直腸がん患者を対象に、機能温存ならびにがんの根治性の面から術前放射線療法が有効か否かを検討することを目的とした。

B. 研究方法

下部直腸がん患者に対し、術前放射線療法を施行した。その後、側方リンパ節非郭清群（1群）と郭清群（2群）の2群からなるランダムマイズド・トライアルを行った。両群の術式について、術後生存率、再発率、排尿・性機能障害等を比較検討するために、画像検査を中心に経過観察を行った。

（倫理面への配慮）

臨床試験に対する説明を患者ならびに家族に十分行い、インフォームド・コンセントを書面で得た。

C. 研究結果

1993年4月から1995年3月までの期間に51症例が登録された（1群：26例、2群：25例）。不適格例を除外した結果、1群で22例、2群で23例が解析対象症例となった。臨床病理学的な背景因子については、静脈侵襲が2群において高度に認められたが、その他の因子については両群に有意差を認めなかった。

D. 考察

欧米では、直腸がんに対する術前照射が術後の局所再発抑制に有効であるとされている。

しかし、日本では一般的に受け入れられていない。これは、日本では通常、進行下部直腸がんに対し、側方リンパ節郭清が行われており、局所再発率が欧米と比較して低率であるためと考えられる。一方、側方リンパ節郭清の際には自律神経も切除されるため、排尿障害や性機能障害が招来され、患者の QOL の観点からは問題が残る。このような背景から、今回のトライアルは自律神経温存術の確立に極めて重要な方向性を与えるものである。

E. 結論

下部進行直腸がんに対し、術前照射により側方リンパ節郭清を省略し、自律神経を温存する術式の妥当性を検討することは患者の QOL の観点から重要な事項であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

渡辺聡明、武藤徹一郎、樋口芳樹、釣田義一郎、名川弘一：直腸癌の治療②放射線治療、外科 62(1):81-84, 2000.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

分担研究報告書

前立腺全摘術において術後尿失禁を予防する手術操作に関する研究

分担研究者 蔦巢賢一 国立がんセンター中央病院泌尿器科

研究要旨

前立腺全摘術後の尿失禁と、内尿道口形成法及び膀胱・尿道吻合法との関連を検討した。その結果、尿道断端とほぼ同じ口径の内尿道口を形成し、尿道断端が吻合後にも開大した形態にならないことが、術式のあり方として重要であることが指摘された。

A. 研究目的

前立腺全摘術では、術後の尿失禁をいかに予防するかが重要な課題となる。前立腺尖部と尿道との切断に際して、外尿道括約筋をなるべく温存することは当然のことであるが、それ以外の手術操作、つまり、内尿道口形成法や膀胱・尿道吻合法が重要な鍵を握っている可能性も否定できない。今回は、この2因子が術後の尿失禁とどのような関連をもつかを検討することが目的である。

B. 研究方法

術後の経過が明かな84例の前立腺全摘術実施例を対象とした。これらの症例における1)術直後の尿失禁の状態、2)術後長期経過後の尿失禁の状態、3)術直後の膀胱吻合部の形態と尿失禁の関係、を調査した。これらをの結果を基に、術後の尿失禁の程度と術直後の膀胱・尿道吻合部の形態の関連について検討する。次に、尿失禁を予防する具体的な術式について考察する。

C. 研究結果

1)84例中40例(48%)では術直後の尿漏れが一日尿量の10%未満、24例(29%)では10-50%、しかし、20例(24%)では50%以上の尿が漏れていた。2)術直後の尿失禁の程度は、長期的にみた尿失禁の程度と相関していた。つまり、術直後に尿がほとんど漏れなかった40例中1例のみ(3%)がpadを一日1枚使用していたが、他方、漏れが激しかった20例中9例(45%)でpadを一日1枚以上使用していた。3)術直後に尿失禁が多い群の

吻合部の形態には次の特徴があった。つまり、a)吻合部直上の膀胱頸部が大きく開大している、b)吻合部が尿道憩室様に開大している、c)吻合部直下、つまり膜様部尿道断端が開大している、の三点が特徴であった

D. 考察

術直後の尿失禁の程度は、長期間経過後の尿失禁の程度と相関していた。従って、術直後の尿失禁を予防することが、重要であることがわかった。さらに術直後の尿失禁を予防するためには、良好な吻合部の形態を実現することが重要であることがわかった。

E. 結論

術直後の失禁を予防する具体的な術式のあり方は、a)尿道断端の口径に合わせた新内尿道口を形成すること、b)結紮吻合の際に、吻合部自体が開大するか、あるいは膜様部尿道断端が開大するような操作を避けることが非常に重要であると考えられる。

F. 研究発表

1..論文発表

蔦巢賢一：前立腺全摘術一現時点での問題点と今後の展望。臨床泌尿器科 53(11)：843-851、1999

2.学会発表

蔦巢賢一「前立腺全摘術：サトリニ静脈叢の処理と膀胱尿道吻合」第25回泌尿器科手術手技関東地区研究会 1999年8月28日

厚生省研究費補助金(厚生省がん克服戦略研究事業)

分担 研究報告書

婦人科癌の内視鏡下手術療法の開発と確立

分担研究者 佐々木 寛 東京慈恵会医科大学 産婦人科 講師

研究趣旨: 腹腔鏡補助膺式(準)広汎性子宮全摘術の phase II study は、子宮癌26例が登録され、手術侵襲が少なく、とくに排尿障害が軽度であり研究続行に値する新術式と示唆される。また本年度側方腹膜外アプローチ法による腹腔鏡下傍大動脈リンパ節生検および郭清術の新術式を開発した。

A. 研究目的

平成10年度までに開発した術式「腹腔鏡下補助膺式(準)広汎性子宮全摘術」の phase II study を行い、その術式の確実性、安全性の確認と最終目標は、その5年生存率を検討することである。

また本年度、腹腔鏡下傍大動脈リンパ節生検および郭清術の開発を行う。

B. 研究方法

慈恵医大倫理委員会の承認と患者さんの Informed consent を得て行った。平成12年3月までの phase II 登録症例は、子宮頸癌21例(I a期6例、I b 1期9例、I b 2期4例、II a期2例)、子宮体癌5例(I a期2例、I b期2例、II b期1例)である。

C. 研究結果

phase II での平均手術時間は、腹腔鏡下補助膺式準広汎性子宮全摘術(LASRH): 269 ± 64 分、腹腔鏡下補助膺式広汎性子宮全摘術(LARH): 350 ± 101 分。平均出血量はLASRH: 351 ± 182ml、LARH: 792 ± 470ml。平均摘出リンパ節数はLASRH: 16.5 ± 8.8 個、LARH: 25.8 ± 8.4 個。輸血はLASRH: 10例中無し、LARH: 16例中9例。平均排ガス日数 1.9 ± 0.8 日。38°C有熱期間 1.2 ± 0.9 日。鎮痛剤投与回数: 1.5 ± 0.4 日、離床日数1日。在院日数はLASRA 15.6 ± 3.6 日、LARH: 24.6 ±

12.1 日であった。術後合併症は排尿障害回復日数がLASRA: 5.3 ± 3 日、LARH: 14.8 ± 8 日と短く軽度であった。術後リンパのう腫は26例中4例であった。また下腿深部静脈血栓症1例、大腿神経麻痺(軽度)2例をみとめるも回復した。1999年12月25日までに子宮頸癌I a期、I b 1期は100%生存(1~40ヶ月)、I b 2期4例中2例肝転移のため13ヶ月、14ヶ月死亡も全例局所再発なし。子宮体癌100%生存(3~53ヶ月)であった。

また、腹腔鏡下傍大動脈リンパ節生検および郭清術の側方腹膜外アプローチ法をバルーントッカーとハーモニックスカルペルを用いることで容易にかつ安全に施行できた。

D. 考察

腹腔鏡下補助膺式(準)広汎性子宮全摘術は子宮頸癌I a期、I b 1期では、100%生存で、再発を認めないことから、I b 1期以下の早期子宮頸癌を対象にする方が安全と考えられる。子宮頸癌I b 2期2例が肝転移のため術後1年過ぎに死亡しているが、局所再発はない点、さらにI b 2期は本来遠隔転移の頻度が高いことから、術式による死亡とは考えられない。しかし、late phase II study ではI b 1期以下を対象に行うべきと考えられた。術後の合併症は重篤なものではなく、回復も早く、とくに排尿障害が軽度な点から、従

来の開腹術に比し有用と考えられた

また新たに開発できた側方腹膜外アプローチによる腹腔鏡下傍大動脈リンパ節生検および郭清術は、安全でつ容易なことから子宮体癌や卵巣癌に今後応用する必要があると考えられる。とくに子宮体癌は、その進行期診断や術式の軽減化でその術式は有用であると考えられ、子宮体癌症例で積極的に術式の意義を検討するべきと考えられた。

E. 結論

腹腔鏡下補助膈式(準)広汎性子宮全摘術の phase II study は尚登録遂行中であるが、現在までの early phase II の成績では、手術侵襲が少なく、研究続行に値する新術式と示唆される。また「側方腹膜外アプローチによる腹腔鏡下傍大動脈リンパ節生検および郭清術」の新術式の開発が行えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Liu CQ, Sasaki H, Fahey MT, Sakamoto A, Sato S, Tanaka T

Prognostic value of nuclear morphometry in patients with TNM stage T1 ovarian clear cell adenocarcinoma

British Journal of Cancer 1999,79: 1736-1741

Sasaki H, Oda M, ohmura M, Akiyama M, Liu C, Terashima Y, Tanaka T

Follow up of women with simple ovarian cysts detected by transvaginal sonography in the Tokyo metropolitan area

British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1999,166:415-420

Sasaki H, Niimi S, Akiyama M, Tanaka T, Hazato A, Kurozumi S, Fukushima S, Fufushima S

Antitumor Activity of 13,14-Dihydro-15

-deoxy- Δ^7 -prostaglandin-A₁-methyl Ester Integrated into Lipid Microspheres against Human Ovarian Carcinoma Cells Resistant to Cisplatin *in Vivo*
Cancer Reserch 1999, 59:3919-3922

2. 学会発表

佐々木寛、上坊敏子、中根久良、寒河江悟、工藤隆一、田中忠夫

卵巣腫瘍内容液摘出防止装置付穿刺針を用いた巨大卵巣のう腫の低侵襲性手術法。
第22回日本産婦人科手術学会

佐々木寛(シンポジウム)エストロゲン産生関連酵素の異常発現と子宮内膜の癌化過程。
第31回日本臨床電子顕微鏡学会総会。
1999年11月

佐々木寛(シンポジウム)卵巣腫瘍腹腔鏡下手術における悪性腫瘍の取り扱い。第37回日本癌治療学会総会。平成11年9月

佐々木寛(シンポジウム)子宮癌に対する膈式手術に併用した内視鏡下リンパ節郭清術。第39回日本産婦人科内視鏡学会。平成11年8月

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし