

厚生科学研究費補助金

がん克服戦略研究事業

がん治療のための新技術の開発

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 垣添 忠生

平成13(2001)年 4月

目 次

I. 総括研究報告

がん治療のための新技術の開発	-----	1
垣添忠生		

II. 分担研究報告

1. 医療用マイクロ・マシンの開発に関する研究	-----	5
荒井賢一		
2. マイクロ・マシンの医療応用に関する研究	-----	6
小林寿光		
3. 陽子線によるがん治療	-----	8
荻野 尚		
4. 電子線を用いた強度変調照射に関する基礎的研究	-----	10
徳植 公一		
5. 進行直腸癌および局所再発癌に対する適切な手術法の開発	-----	11
森谷宜皓		
6. 胃がんの進行度に応じた適切な手術法の開発に関する研究	-----	13
笹子 充		
7. 泌尿器科がんに関する新しい手術法の開発に関する研究	-----	15
藤元博行		
8. 進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術の応用に関する研究	-----	17
渡邊昌彦		
9. ロボット技術を用いた新しい術式に関する研究	-----	19
小山博史		
10. 肺がんに対するロボット外科の開発に関する研究	-----	21
浅村尚生		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	別冊
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の別刷	-----	別冊
-------------	-------	----

厚生科学研究費補助金（がん克服研究事業）

総括研究報告書

がん治療のための新技術の開発

主任研究者 垣添 忠生 国立がんセンター中央病院 病院長

研究要旨 「がん治療のための新技術の開発」を、物理的手法による新しい治療技術の開発と新しい外科手術法の開発の二つの方向から進めた。前者はマイクロ・マシーン、陽子線、MM50をとりあげた。後者は伝統的な開放手術での工夫、腹腔鏡手術の工夫に加え、がん外科手術にロボット外科手技の導入を試みた。その結果、次の成果をあげた。1) 3次元磁気誘導装置の開発 体内に挿入した小型医療器具を対外から磁場をかけて自由に動かす原理を開発し、装置の設計および特許出願を行なった。2) 肝臓がんの陽子線治療において、肝の呼吸性移動を加味した4次元線量分布計算を行ない、これにもとづき4次元放射線治療計画に世界で初めて成功した。11例の肝がん症例に実施し、良好な結果を得た。3) 局所進行前立腺がんに対し、術前、術後の内分泌療法を併用した、前立腺広汎切除術式を確立した。

分担研究者

荒井 賢一	東北大学電気通信研究所	教授
小林 寿光	国立がんセンター中央病院	医長
荻野 尚	国立がんセンター東病院	医長
徳植 公一	国立がんセンター中央病院	医長
森谷 宜皓	国立がんセンター中央病院	医長
笹子 充	国立がんセンター中央病院	部長
藤元 博行	国立がんセンター中央病院	医長
渡邊 昌彦	慶応大学付属病院	講師
小山 博史	京都大学付属病院	講師
浅村 尚生	国立がんセンター中央病院	医員

ンを強磁場下におくことにより自走能を発揮させ、あわせて体内でのマイクロ・マシンの位置を正確に把握することから出発する。後者はヘリカルCTで発見される小肺がんの診断・治療プロトコルを進める。CTガイド下に気管支鏡を患部の近傍まで進め、その先端部の操作性をマイクロ・マニピュレーターの導入により飛躍的に向上させる。結果として生検や小線源治療など、小肺がんの診断、治療体系を確立する。MM50は中央病院で新たに稼働している高エネルギーのマイクロトロンで、種々のエネルギーのX線、電子線を使ってがんに対する線量集中性を高める。強度変調照射法をX線のみならず電子線にも広げ、線量分布のさらなる改善をめざす。当初、後腹膜リンパ節など広い領域を治療対象として臨床試験を開始する。陽子線治療はすでに開始している頭頸科、肺、肝領域における照射実績を上げる。

A. 研究目的

がん治療のための新技術の開発と、物理的手法の応用と、手術手技の開発という二つの方向から進める。物理的手法としてはマイクロ・マシンの応用、陽子線、MM50により放射線治療を開発、発展させる。根治性の向上など手術手技上の工夫により治療成績、QOLの向上をはかる。

B. 研究方法

「がん治療のための新技術の開発」を二つの研究方向から進める。

1. 物理的手法による新しい治療技術の開発を目的として、マイクロ・マシーン、陽子線、MM50をとりあげた。医療用マイクロ・マシンの開発はワイヤレスで自走能を有するマイクロ・ロボットの開発と、内視鏡鉗子の先端を自由に動かせるマイクロ・マニピュレーターの開発の2方向で研究を進める。前者はマイクロ・カプセル化したマシー

2. 新しい外科手術法の開発は、伝統的な開放手術での工夫、腹腔鏡手術の工夫に加え、がん外科手術にロボット外科手技を導入する試みを新たに展開する。前者は開放手術により、大腸・直腸がん、胃がん、泌尿器がんを対象に機能温存手術、リンパ節郭清の意義、根治性の向上などの各テーマにつき手術手技上の工夫をこらす。後者は冠状動脈など微細な吻合にもっとも威力を発揮するロボット外科の技術が、がん外科のどの領域に利用できるか、肺がん、食道がん、直腸がん、前立腺がんなどを対象に技術的研究からとりかかる予定である。

C. 倫理面での配慮

臨床試験として患者さんに実施する際には、あらかじめ試験計画書を作成し、施設の倫理審査委員会の承認を得て研究を進める。患者さんに対しては、研究の目的、内容、断わる自由、途中での断意も可能なこと、断っても診療上不利な扱いを受けることはないことを、口頭、文書で説明し同意を得る。

D. 考察

- 1) 気管支鏡下擦過細胞診用のディスプレイ・ブラシの先端に希土類小磁石を装着した場合、3次元で磁場をかけると、先端は自由に屈曲させることができた。また、気管支、尿管などの体腔模型を使用した誘導実験では、ブラシを目的の部位に自由に誘導できた。磁気装置としては、人が入れるよう内部の間隙は60cm以上、磁場は1kエルステッド以上、重量は3トン以下で、かつ治療手技を行なうため、CTやX線透視装置との併用が必要である。この機器のコンセプトを開発した。この技術は内視鏡診断・治療や、血管カテーテル診断・治療に応用することが可能である。
- 2) 陽子線治療装置を使い、これまでに頭頸部がん26例、肺がん7例、肝細胞がん12例、前立腺がん1例を治療し、短期的には良好な結果を得ている。呼吸性移動の制御法も開発されたことより、さらに症例数をふやし、臓器を拡大して陽子線治療の有用性を明らかにできる。
- 3) 広汎切除法を実施した22例の前立腺がんでは、従来法で手術された127例に比して、PSA再燃に関して良好な結果であり、合併症に差を認めなかった。局所進行前立腺がんに対する内分泌療法を併用した広汎切除術の有用性が確立できそうである。

E. 結論

三次元磁気誘導装置の開発に成功した。当面、ヘリカルCTで発見された早期肺がんの診断、療に集中して装置の完成を目指す。肝がん、頭頸部がん、肺がんに対する陽子線治療の有用性を明らかにしつつある。

局所進行前立腺に対する内分泌療法併用拡大手術も有用性が明らかにされつつある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nomura, S., Sugano, K., Kashiwabara, H., Taniguchi, T., Fukuyama, N., Fujita, S., Akase, T., Moriya, Y., Ohigashi, S., Kakizoe, T. and Sekiya, T.: Enhanced detection of deleterious and pyjer germlinen mutations of hMSH2 and hMLH1 in Japanese hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds. *Bioch. Biophys. Res. Commun.* 120- 129, 2000.
- 2) Sumi, M. Jr., Ikeda, H., Tokuyue, K., Kagami, Y., Murayama, S., Tobisu, K. and Kakizoe, T. : The external radiography with three-dimensional conformal boost after the neoadjuvant androgen suppression for patients with locally advanced prostate carcinoma. *Int. Radiat. Oncol.* 48: 519-528, 2000
- 3) Takayama, T., Sekine, T., Makuuchi, M., Yamasaki, S., Kosuge, T., Yamamoto, J., Shimada, K., Sakamoto, M., Hirohashi, S., Ohashi, Y. and Kakizoe, T. : Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *The Lancet* : 356, 802-807, 2000.
- 4) Wijkstrom, H., Cohen, S.M., Garden, R. A., Kakizoe, T., Schoenberg, G., Steineck, G. and Tobisu, K.: Prevention and treatment of urothelial premalignant and malignant lesions. *Scand. J. Urol.* 205: 116-135, 2000 .
- 5) Akasu, T., Kondo, H., Moriya, Y., Sugihara, K., Gotoda, T., Fujita S., Muto, T. and Kakizoe, T. : Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer. *World J.Surge.* 24: 1061- 1068, 2000.
- 6) Kakizoe, T.: Urologic oncology in the twenty-first century. *World J Surge* 24: 1167- 1171, 2000.
- 7) Sendoh, M., Ajiro, N., Ishiyama, K., Inoue, M., Hayase, T. and Arai, K. I. : Analysis of swimming properties and design of the spiral- type magnetic micro-machine, *J. Robotics and Mechatronics*, vol.12, pp. 165-171, 2000.
- 8) Kobayashi, T., Kaneko, M., Sumi, M., Kubota, K., Kondo, H.: CT-assisted transbronchial brachytherapy for small peripheral lung cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 30: 109-112, 2000.
- 9) Okumura, T., Kondo, H., Suzuki, K., Asamura, H., Kobayashi, T., Kaneko, M., Tsuchiya, R.: Fluoroscopy-assisted thoracic surgery after computed tomography-guided bronchoscopic

- barium marking. *Ann. Thorac. Surg.* 71: 439-442, 2001.
- 10) Ogino, T., Murayama, S., Itou, Y., Nihei, K., Kawashima, M., Ishikura, S. and Ikeda, H.: Three-dimensional positioning verification by image subtraction method using digital radiography. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48 (3, Supple): 195, 2000.
 - 11) Fujita, S., Akasu, T. and Moriya, Y.: Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 30: 7-11, 2000.
 - 12) Kawamura, A., Sekine, T., Sekiguchi, M., Yanoma, S., Kaneko, A., Haneda, T., Moriya, Y., Hayasaka, K. and Kakizoe, T.: Six-year disease-free survival of a patient with metastatic eyelid squamous cell carcinoma and colon adenocarcinoma after repeated postoperative adoptive immunotherapy. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 30: 262-271, 2000.
 - 13) Hasebe, T., Morihiro, M., Sasaki, S., Shimada, T., Sugitoh, M., Moriya, Y., Ono, M., Arai, T. and Ochiai A.: Tumor thickness is a histopathologic predictive parameter of tumor metastasis and prognosis in patients with duckes stage C ulcerative-type colorectal carcinoma. A two- hospital-based study. *Cancer.* 89: 35-45, 2000.
 - 14) Maruyama, K., Ochiai, A., Akimoto, S., Nakamura, S., Baba, S., Moriya, Y. and Hirohashi S.: Cytoplasmic b-Catenin accumulation as a predictor of hematogenous metastasis in huma colorectal cancer. *Oncology.* 59: 302-309, 2000.
 - 15) Yokoyama, R., Beppu, Y., Tobisu, K., Moriya, Y., Uchiyama, K., Kito, M., Umeda, T., Hasegawa, T. and Shimoda T.: Amultidisciplinary approach to the treatment of malignant pelvic bone tumors: results with eight consecutive patients. *J. Orthop. Sci.* 5: 449-456, 2000.
 - 16) Yamaguchi, T., Moriya, Y., Fujii, T., Kondo, H., Oono, Y. and Shimoda, T.: Anal canal spuamous-cell carcinoma in situ, clearly demonstrated by indigo carmine dye spraying. A case report. *Dis. Colon Rectum* 43: 1161-1163, 2000.
 - 17) Sasako, M.: What is reasonable treatment for gastric adenocarcinoma? *J. Gastroenterol.* 35: 116-120, 2000.
 - 18) Katai, H., Yoshimura, K., Maruyama, K., Sasako, M. and T. Sano: Evaluation of the new international union against cancer TNM saging for gastric carcinoma. *Cancer*, 88:1796-1800, 2000.
 - 19) Sano, T., Katai, H., Sasako, M. and Maruyama, K.: Gastric lymphography and detection of sentinel nodes. *Recent Results. Cancer Res.* 157: 253-258, 2000.
 - 20) Sasako, M.: Surgery for gastric cancer. In: *Recent Advances in Surgery* 23, C.D. Johnson and I. Taylor eds. Churchill Livingstone A imprint of Harcourt Publishers Limited, London, pp.11-21, 2000.
 - 21) Nomura, S., Sasako, M., Katai, H., Sano, T. and Maruyama, K.: Decreasing complication rates with stapled esophagojejunostomy following a learning curve. *Gastric Cancer* 3: 97-101, 2000.
 - 22) Sano, T., Katai, H., Sasako, M. and Maruyama, K.: The management of early gastric cancer. *Surgical Oncol.* 9: 17-22, 2000.
 - 23) Okabayashi, T., Gotoda, T., Kondo, H., Inui, T., Ono, H., Saito, D., Yoshida, S., Sasako, M. and Shimoda, T.: Early carcinoma of the gastric cardia in apan. Is it different from that in the West? *Cancer*, 89: 2555-2559, 2000.
 - 24) Sasako, M., H. Katai, T. Sano, K. : Maruyama : Management of complication safter gastrectomy with extended lymphadenectomy. *Surgical Oncology*, 9 : 31-34, 2000.
 - 25) Arai, Y., Egawa, S., Tobisu, K., Sagiya, K., Sumiyoshi, Y., Hashine, K., Kawakita, M., Matsuda, T., Matsumoto, K., Fujimoto, H., Okada, T., Kakehi, Y., Terachi, T. and Ogawa, O.: Radical retropubic prostatectomy: time trends, morbidity and mortality in Japan. *BJU International* 85: 287-294, 2000.
 - 26) Kume, H., Kanai, Y., Tobisu, K., Fujimoto, H., Tomita, K. and Kakizoe, T.: Signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder associated with transitional cell carcinoma of the right ureter. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 34: 278- 279, 2000.
 - 27) Watanabe, M.: Laparoscopic ultralow anterior resection combined with per anum inter sphincteric rectal dissection for lower rectal cancer. *Dis. Colon and Rectum* 43: S94-S97, 2000.
 - 28) Nakajima, Y., Oyama, H., Sawada, A., Muroi, K.: Edited by J. D. Westwood etal.: *Enhanced video image guidance for biopsy using the safety map, Medicine meets virtual reality*, IOS Press and Ohmsha, p230-232, 2000.
 - 29) Oyama, H., Kaneda, M., Katsumata, N., Akechi, T., Ohsuga, M.: Using the bedside wellness system during chemotherapy decreases fatigue and emesis in cancer patients. *J. Med. Syst.* 24: 173-182, 2000.
 - 30) Ikushima, H., Tokuuye, K., Sumi, M., Kagami, Y., Murayama, S., Ikeda, H., Tanaka, M., Oyama, H., Shibui, S. and Nomura, K.: Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma, *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*

48:1389-1393, 2000.

- 31) Oyama, H., Kaneda, M., Katsumata, N., Akechi, T., Ohsuga, M.: Using the bedside wellness system during chemotherapy decreases fatigue and emesis in cancer patients. *J. Med.Syst.* 24: 173-182, 2000.
- 32) Asamura, H., Nakayama, H., Kondo, H., Tsuchiya, R., Naruke, T. : Management of the bronchial stump in pulmonary resections: a review of 533 consecutive recent bronchial closures. *Eur. J. Thorac-cardiovasc Surg.* 17:106-110, 2000.
- 33) Okumura, T., Asamura, H., Kondo, H., Matsuno, Y. and Tsuchiya, R.: Hemangioma of the rib. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 30: 354-357, 2000.
- 34) Yamaguchi, T., Suzuki, K., Asamura, H., Kondo, H., Niki, T., Yamada, T., Matsuno, Y. and Tsuchiya, R.: Lung carcinomam with polypoid growth in the main pulmonary artery: report of two cases. *Jpn. J. Clin. Oncol.*30: 358-361, 2000.
- 35) Asamura, H., Suzuki, K., Kondo, H. and Tsuchiya, R. : Where is the boundary between N1 and N2 stations in lung cancer?: A prognostic significance of N1 lymphnode metastasis. *Ann. Thorac. Surg.* 70: 839-1846, 2000.
- 36) Okumura, T., Kondo, H., Suzuki, K., Asamura, H., Kobayashi, T., Kaneko, M. and Tsuchiya, R. : Fluoroscopy-assisted thoracoscopic surgery after computed tomography-guided bronchoscopic barium marking. *Ann. Thorac. Surg.* 71: 439-442, 2001.
- 37) Okumura, T., Asamura, H., Suzuki, K., Kondo, H. and Tsuchiya, R.: Intrapulmonary metastasis of non-small cell lung cancer: a prognostic assessment. *J. Thora. Cardiovasc Sur.*(in print)

2. 学会発表

- 1) Kobayashi, T.: Transbronchial approaches for diagnosis and treatment of small peripheral pulmonary lesions, The 11th World Congress for Bronchology, Yokohama, Jun. 2000.
- 2) Kobayashi, T.: Bronchoscopic approaches to lesions detected by CT, 4th International Conference on Screening for Lung Cancer, New York, Feb. 2001.
- 3) Murayama, S., Ogino, T., Ishikura, S., Kawashima, M., Nihei, K., Ito, Y. and Ikeda, H.: Set-up accuracy of patients treated for hepatocellular carcinoma in the respiratory-gated proton beam therapy. *Gated Radiotherapy* 2000 2000/7/28
- 4) Ogino, T.: Proton therapy for lung cancer. Japan-China Cancer Symposium. 2000/10/8
- 5) Ogino, T., Murayama, S., Ishikura, S., Kawashima, M., Nihei, K., Ito, Y. and Ikeda, H.: Three-dimension positioning verification using image subtraction method by Å digital radiography. 42nd Annual Meetin of American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2000/10/24
- 6) Kitagawa, Y., Ando, H., Kubota, T., Ohgami, M., Watanabe, M., Otani, Y., Ozawa, S., Hasegawa, H., Furukawa, T. and Kumai, K.: Sentinel Node Navigation Surgery for Gastrointestinal Cancers. 17th World Congress of International Society for Digestve Surgery, Hamburg. 2000.09
- 7) Hasegawa, H., Watanabe, M. and Kitajima, M.: Laparoscopic: Total Colectomy for Patients with Familial Adenomatous. 17th World Congress of International Society for Digestve Surgery, Hamburg. 2000.09

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許出願

- 1) 医療用総合磁気装置 (平成13年2月7日出願)
- 2) 磁気を応用したガイドワイヤー (平成13年2月7日出願)

厚生科学研究費補助金（がん克服研究事業）
分担研究報告書

医療用マイクロ・マシンの開発に関する研究

分担研究者 荒井 賢一 東北大学電気通信研究所 教授

研究要旨 医療用マイクロマシンの開発のために、1)磁気トルクを駆動力とするマイクロマシンの動作、2)磁気を利用した三次元位置検出システム、3)磁気トルクを利用した能動屈曲機構、以上3点について検討した。

A. 研究目的

医療用マイクロマシンの開発のための基礎研究

B. 研究方法

- 1)ワイヤレス駆動マシンを作製し、液体中や寒天、牛筋肉組織中を駆動させる実験を行った。
- 2)微小な磁石が作り出す磁界を高感度磁界センサで検出し、検出結果を演算した。
- 3)細径カテーテルの先端に磁石を装着し、ワイヤレスで能動屈曲させ得ることを示した。

（倫理面への配慮）

現在の研究は基礎研究の段階にとどまっており、人体あるいは動物を利用した実験の予定はないため、倫理面への特段の配慮は行っていない。また、実験の今後の発展を考えても、我々が医学的実験を行う予定はなく、倫理面の配慮が必要な実験を行う予定はない。

C. 研究結果

- 1) 磁石とスパイラルからなるマシンは回転磁界を印加することにより運動すること、マシンは液体中やゲル中の駆動が可能であることを明確にし、駆動速度と構造の関係、進行方向制御方式について明らかにした。
- 2) 磁石の三次元的な位置をリアルタイムで検出するシステムを構築した。
- 3) ワイヤレスで細径カテーテルの先端を能動屈曲させ得ることを示し、先端に装着した磁石のサイズと外部印加磁界、ならびに屈曲トルクの間連を明らかにした。

D. 考察

- 1)ワイヤレスで体内で動作するマイクロマシンは、究極の低侵襲医療技術といえる。しかしながら現在は、エネルギー供給技術、駆動原理、位置検出技術等に数多くの問題点がある。ここでは磁界を利用することでワイヤレスで力を与えることが可能であることを明らかにした。
- 2)マイクロマシンの位置を三次元的に検出する手法を考案し、システムを構築した。磁石を搭載したマシンの存在位置をリアルタイムで検出できるため、マシンを駆動するシステムと連動させることにより所定の場所へマシ

ンを誘導することも可能となる。

- 3)内視鏡あるいはカテーテルを体内の分岐した管腔または急角度に曲がった管腔に挿入するために先端部を屈曲させる機構の開発が望まれている。特に細径の内視鏡においては、従来技術による屈曲機構を組み込むことは事実上不可能であり、磁気トルクを利用した本研究によりはじめて実現の可能性の高い方式が提案されたものといえる。

E. 結論

- 1) 上記の成果は将来の体内動作マイクロマシンの実現に向けて極めて意義ある成果であり、さらなる発展が熟望される。
- 2) マイクロマシンの位置を三次元的に検出する手法は、マシンのみならず、体内に埋設した微小な磁石の位置を検出可能であることから、臓器の運動検出等への発展が期待される。
- 3) 磁気トルクを利用した能動屈曲機構の方式は、内視鏡のみならず、カテーテルなど体内に挿入して使用されるすべての医療機器に応用可能であり、今後の発展の可能性は極めて高い。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) 仙道雅彦、山崎彩、石山和志、荒井賢一、井上 光輝、「スパイラル型磁気マイクロマシンのワイヤレス泳動方向制御」、電気学会論文誌A, vol.120-A, pp. 301-306, (2000).
- 2) Sendoh, M., Ajiro, N., Ishiyama, K., Inoue, M., Hayase, T., and Arai, K. I., : Analysis of Swimming Properties and Design of the Spiral-Type Magnetic Micro-Machine, J. Robotics and Mechatronics, vol.12, pp. 165-171, (2000)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む） なし

厚生科学研究費補助金（がん克服研究事業）
分担研究報告書

マイクロ・マシンの医療応用に関する研究

分担研究者 小林 寿光 国立がんセンター中央病院 医長

研究要旨 体内に挿入した小型医療器具を対外から磁場をかけて自由に動かす原理を開発し、磁気応用医療用マイクロ・マシンの開発において鍵となる三次元磁気誘導装置の設計および特許出願を行なった。

A. 研究目的

- 1) 3軸（三次元）磁気誘導装置の開発
- 2) 閉磁路構造4極リング状電磁石の設計

B. 研究方法

- 1) 3軸（三次元）磁気誘導装置の開発

体内に挿入された小型医療器具に動力を与える手段として、挿入される器具の小型化が可能な単純な構造、広い応用範囲と高い汎用性を満たす技術の一つが磁気応用である。中でも平行磁場を利用した磁気トルクは、安定した動作が可能であるため医療用として適していると考えられる。医療用マイクロ・マシンの開発において、鍵となると考えられるこの磁気誘導装置の開発を行なった。

- 2) 閉磁路構造4極リング状電磁石の設計

これまでの検討及び実験から磁気装置を医療応用するためには、内部の間隙は60cm以上、磁場は1kOe(エルステッド)以上、重量は3トン以下である必要がある。また体内でのinterventionalな診療手技を行うためには、CTやX線透視装置との併用と、漏れ磁束が極めて少ないことが重要である。これらの問題の解決として、閉磁路構造の4極リング状電磁石の設計を行なった。

（倫理面への配慮）

今回の開発ではまだ臨床試験は行っていないが、磁気誘導に使用される磁力はMRIに比較しても一桁小さく、安全性が高いと考えられる。また難度の高い診断・治療技術を補助する技術であり、これまで以上に安全で効果的な治療が可能となると考えられる。今後、医療用磁気誘導装置と、磁気応用カテーテル、内視鏡器具を臨床的に使用する場合は、倫理委員会の承認を得ると共に、開発段階でも倫理面の配慮を行う。

C. 研究結果

1) ヘルムホルツコイル（空芯コイル）を3個組み合わせ、3軸（三次元）磁気誘導装置を開発した。制御にはジョイスティックをX-Y軸用とZ軸用に1本ずつ用いることで、500エルステッドまでの直流磁場を三次元的に制御可能となった。

ガイドワイヤー（Boston Scientific/Microvasive、JagwireTM、0.038/260、径0.038in.）、および気管支鏡下擦過細胞診用のディスポーザブルブラシ（オリンパスBC-1）に、1.5×1.5×3mmの希土類磁石を装着した場合、前述の装置を使用してそれぞれの先端を十分屈曲することができた。また体腔模型（気管支、尿管）を使用した誘導実験では、目的の部位への自由な誘導が可能であった。またガイドワイヤーとして使用して、気管支鏡（Pentax FB-15BS）を誘導する事が可能であった。

2) 閉磁路構造の4極リング状電磁石の設計を行うと共に、4極リング状電磁石複合装置、ポータブル型磁気装置の基本コンセプトを作成した(特許出願中)。

D. 考察及び結論

医療用磁気誘導装置の開発は、磁気応用医療用マイクロ・マシンの開発において鍵となる技術である。血管カテーテル診断・治療、内視鏡診断・治療などに広く応用することで、精度と安全性が向上するとともに、技術難度が低下して高度な技術の普及が可能であると考えられる。また磁気誘導という新しい概念を医療に導入することは、新たな医療の開発を促進すると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1)Kobayashi, T., Kaneko, M., Sumi, M., Kubota, K.,
Kondo, H., CT-assisted transbronchial brachytherapy
for small peripheral lung cancer. Jpn J Clin Oncol.
30(2): 109-112, 2000.

2)Okumura, T., Kondo, H., Suzuki, K., Asamura, H.,
Kobayashi, T., Kaneko, M., Tsuchiya, R.,
Fluoroscopy-assisted thoracic surgery after computed
tomography-guided bronchoscopic barium marking.
Ann Thorac Surg. 71: 439-42, 2001.int

2. 学会発表

1)Kobayashi T, Transbronchial approaches for diagnosis
and treatment of small peripheral pulmonary lesions,
The 11th World Congress for Bronchology,
Yokohama, Jun. 2000.

2)Kobayashi T, Bronchoscopic approaches to lesions
detected by CT, 4th International Conference on
Screening for Lung Cancer, New York, Feb. 2001.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特許出願

- 1) 医療用総合磁気装置（平成13年2月7日出願）
- 2) 磁気を応用したガイドワイヤー（平成13年2月7日出願）

厚生科学研究費補助金（がん克服研究事業）
分担研究報告書

陽子線によるがん治療

分担研究者 荻野 尚 国立がんセンター東病院 医長

研究要旨 肝臓がんの陽子線治療において、肝の呼吸性移動を加味した4次元線量分布計算を行ない、これもとづき4次元放射線治療計画に世界で初めて成功した。11例の肝がん症例に実施し、良好な結果を得た。

A. 研究目的

体幹部の放射線治療では呼吸性移動などに伴う臓器（標的）の移動が存在する。これらの部位の治療計画において困難と考えられていた移動による因子、すなわち時間因子を導入した治療を行なう。

A. 研究目的

体幹部の放射線治療では呼吸性移動などに伴う臓器（標的）の移動が存在する。これらの部位の治療計画において、従来困難と考えられていた移動による因子、すなわち時間因子を導入した計画を行ない、高精度化を図る。

B. 研究方法

1)一定の呼吸フェーズでCT撮影され、2)呼吸移動の状態が連続動画像で確認でき、3)呼吸パターン信号が記録されている肝臓がんの陽子線治療症例11例を用いて、時間因子を加味した4次元放射線治療計画を試みた。また、呼吸移動による影響を肝臓の障害発生確率についてモデル化して検討した。（倫理面への配慮）

データは国立がんセンター倫理審査委員会承認のプロトコールに基づいた治療が行なわれたものを使用した。また画像データから患者を特定できるものを排除した。

C. 研究結果

11例の肝がん症例に4次元放射線治療計画を実施し、良好な結果を得た。

D. 考察

呼吸移動を加味した4次元線量分布計算は世界的にも初めての試みである。本研究

のデータ蓄積により肝臓の障害発生確率の基礎パラメータも、現状に合うように更新可能となりうる。

E. 結論

陽子線治療を代表とする放射線治療は高精度化の方向に進んでいるが、体幹部の高精度放射線治療には時間因子（呼吸移動）を考慮すべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 荻野 尚：国立がんセンターの陽子線治療施設。重粒子線治療の基礎と臨床、辻井博彦編、医療科学社、東京、pp.152-154、2000.
- 2) 池田 恢、荻野 尚：国立がんセンター東病院の陽子線治療—最初の1年の臨床経験を終えて—。加仁 27: 74-76、2000.
- 3) 荻野 尚、池田 恢：V 前立腺癌の治療 放射線療法 陽子線治療。日本臨床（増刊号）58(suppl): 277-280、2000.
- 4) 村山 重行、荻野 尚：陽子線治療。Cancer Frontier 2(1): 92-98、2000.
- 5) 荻野 尚、小野公二：医療分野 治療 放射線利用における最近の進歩。NSA/Commentaries: NO. 8, 原子カシシステム研究懇話会編 pp.25-56、2000.
- 6) 村山重行、荻野 尚、石倉 聡、河島光彦、二瓶 圭二、伊藤 芳紀、池田 恢：頭頸部腫瘍の陽子線治療。映像情報メディカル 32: 748-750、2000.
- 7) Ogino, T., Murayama, S., Itou, Y., Nihei, K.,

Kawashima, M., Ishikura, S., Ikeda, H.: Three-subtraction method using digital radiography. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48 (3, Supple): 195, 2000.

8) 荻野 尚: 癌治療の新しい動きー荷電粒子線治療. 医学のあゆみ196: 202-203, 2001.

2. 学会発表

1) 荻野 尚、池田 恢、石倉 聡、河島光彦、二瓶圭二、西尾禎治、新保宗史、沼野真澄、勝田昭一、川崎禎弘: 国立がんセンターにおける陽子線問題. 第3回粒子線によるがん治療シンポジウム 2000/3/17

2) 荻野 尚: 荷電粒子線治療 (高精度放射線治療技術). 第30回日本医学放射線学会生物部会 (放射線による制がんシンポジウム) 2000/7/6

3) Murayama S, Ogino T, Ishikura S, Kawashima M, Nihei K, Ito Y, Ikeda H: Set-up accuracy of patients treated for hepatocellular carcinoma in the respiratory-gated proton beam therapy. Gated Radiotherapy 2000 2000/7/28

4) Ogino T: Proton therapy for lung cancer. Japan-China Cancer Symposium 2000/10/8

5) 荻野 尚: 荷電粒子線治療の現況と将来の展望. 第28回日本放射線技術学会秋季学術大会 2000/10/20

6) 西尾禎治、荻野 尚、作道元威、谷崎直昭、山田 学、西田 豪、西村裕文、池田 恢: 国立がんセンター東病院における現状の陽子線治療計画システム. 第80回日本医学物理学会 2000/9/28

7) Ogino T, Murayama S, Ishikura S, Kawashima M, Nihei K, Itou Y, Ikeda H: Three-dimension positioning verification using image subtraction method by digital radiography. 42nd Annual Meeting of American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2000/10/24

8) 伊藤芳紀、荻野 尚、石倉 聡、河島光彦、二瓶圭二、池田 恢: 呼吸性移動を加味した元線量分布計算ー生体データに基づく実験的検討ー. 第13回日本放射線腫瘍学会 2000/11/10

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

厚生科学研究費補助金（がん克服研究事業）
分担研究報告書

電子線を用いた強度変調照射に関する基礎的研究

分担研究者 徳植 公一 国立がんセンター中央病院 医長

研究要旨 電子線を用いた強度変調照射法の可能性を探る目的で、深部治療に適した高エネルギー電子線を放出することができる治療機器であるレーストラックマイクロトロン（LCRT）の電子線線量特性を検討した。また、電子線強度変調照射のシミュレーションを行うために、X線強度変調照射用の治療計画装置のためのX線ビームデータ、電子線ビームデータを測定してそのデータのモデリングを行った。

A. 研究目的

- 1) 電子線を用いた強度変調照射法の可能性を探る。
- 2) 電子線強度変調照射のシミュレーションを行う。

B. 研究方法

- 1) 深部治療に適した高エネルギー電子線を放出することができる治療機器であるレーストラックマイクロトロン（LCRT）の電子線線量特性を検討した。
- 2) X線強度変調照射用の治療計画装置のためのX線ビームデータ、電子線ビームデータを測定してそのデータのモデリングを行った（コントロール用の25MVのX線、30,50MeVの電子線）。

（倫理面への配慮）

当面は電子線を用いた強度変調照射法が可能であること、またその線量分布を改善するための技術的な開発が中心となるため、倫理面での問題は少ない。臨床応用に際しては、新しい治療であること、その目的は線量分布の改善であることを明記して、臨床試験の形式で治療を進めていく。

C. 研究結果

スキニング方式により、エネルギーが単色光に近く、散乱による二次X線の混在が少ない電子束となり、従来の機器に比べて急峻な線量勾配が得られることが示された。

D. 考察

電子線の線量特性は、X線に比べて深さ方向の線量勾配が急峻であることで、標的体積より後方の正常組織の照射線量を低減して、線量集中性の向上に寄与する。強度変調照射法は、各照射門をセグメントに分けて各セグメントごとの照射線量を任意に変えて、理想に近い線量分布を実現する方法であり、X線においては一部で実用化されている。深さ方向

において線量が急峻に落ち込むという電子線の特性を強度変調照射に応用することにより、さらに線量分布を改善することが期待される。そこで、X線強度変調照射用に最適化された治療計画情報に基づきX線を適切なエネルギーの電子線に置き換えて線量分布を作成するとともに、実際の線量分布との差を検証して、電子線を用いた強度変調照射が実現可能であることを示していく。電子強度変調照射の有利性は、腫瘍の形状、大きさにより変化すると予想されるため、X線強度変調照射との棲み分け、さらには電子線強度変調照射最適化プログラム、X線、電子線とを組み合わせたの技術的開発についても検討していく。

E. 結論

今後、臨床的には、腫瘍が重要臓器が近接し線量集中性を上げることが局所の制御に繋がる疾患群が強度変調照射の良い適応と思われる。具体的には、唾液腺の線量を抑えつつ高線量投与を行うことが求められる頭頸部腫瘍、周囲に放射線感受性が高い腸管がある傍大動脈リンパ節転移、直腸と膀胱が近接している前立腺癌など種々の疾患群が挙げられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

厚生科学研究費補助金（がん克服研究事業）
分担研究報告書

進行直腸癌および局所再発癌に対する適切な手術法の開発

分担研究者 森谷 宜皓 国立がんセンター中央病院 医長

研究要旨 肝転移に対する肝切除頻度は52%と高く全手術例の10%に当たる。原発病期、腫瘍径、再発時期、転移個数、TW,CEA、2次進展の有無で有意差が出たが多変量解析ではTWと肝外病変の重みが大きかった。核出や部分切除が71%を占め系統的切除は29%であった。適応の限定要因として転移個数は大きな比重を占めた。多発転移群では複数の要因が加わり適応を複雑化するため共通の基盤で成績が評価できる病期システムの構築は手術の適正化と残肝再発と肝外再発抑制に対する補助療法の確立に不可欠と考えられた。

A. 研究目的

肝切除後の再発様式は残肝再発と肺転移再発が頻度が高い。そこで手術の適正化と再発抑制に対する補助療法の確立は治療成績向上にとって不可欠である。そのために必要なのは、集積されたデータから予後因子を解析しclinical risk scoringを確立することである。

B. 研究方法

- 1) 肝切除418例を対象に遠隔成績と以下の因子の単変量解析を行った：性別、転移時期、原発巣リンパ節転移の有無、組織型、腫瘍径（5cm以下vs以上）、TW、転移個数、CEA、Glisson鞘内2次進展の有無。次に有意差の出た予後因子に関し多変量解析を行った。
- 2) 局所再発癌120例を対象に遠隔成績と以下の因子の単変量解析を行った：再発までの期間、骨盤外病変の有無、組織型、腫瘍径（3cm以下vs以上）、括約筋温存術vs直腸切断術、CEA、発育様式、疼痛と範囲、再発様式、手術難易度。次に有意差の出た後半6項目を用いスコア化を試みた。

C. 研究結果

- 1) 肝転移の52%（同時性肝転移の45%、異時性肝転移の67%）に肝転移巣の切除が行われた。全体の5年生存率は43%であった。有意差の出た予後因子と各5年生存率は転移個数（単発,49%vs多発,34%）、転移時期（同時,28%vs異時,46%）、腫瘍径（5cm以下,45%vs5cm以上,32%）CEA（200ng/ml以下,%vs200以上,25%）、Glisson鞘2次進展（なし,50%vsあり,33%）、TW（45%

vs 0%）であった。多変量解析ではTW陽性（ $rr=2.2, P<0.00001$ ）、肝外病変あり（ $rr=1.9, p=0.0002$ ）、腫瘍径5cm以上（ $rr=1.5, p=0.002$ ）などの順で予後に重みを持ったが原発巣の病期は有意差を示さなかった。

- 2) 全体120例の5年生存率は30%であった。術後在院死を3例2.5%に認めた。再発までの期間、肝外病変の有無、組織型、腫瘍径には有意差を認めなかったが、CEA値（59%vs21%）、初回術式（41%vs19%）、発育様式（48%vs7%）、疼痛の有無と範囲（38%vs7%）、骨盤壁浸潤（28%vs55%）では有意差を示した。6段階の夫々の頻度はスコア0=4:3.3%,1=18:15%,2=23:19%,3=29:24%,4=22:18%,5=16:13%,6=8:6.6%となった。スコア0と6の頻度が低いため前後を一緒にして5つのカテゴリーに集約してみると症例の頻度はいずれも20%前後となった。そこでこの5段階で生存率をみると前2カテゴリーの成績は良好であるが後3カテゴリーの成績は著しく不良であることが判明した。

D. 考察

- 1) 肝切除後の成績向上のためには予後不良群の選別を行い、手術適応の再吟味や肝切除後の補助療法の確立を行わなければならない。
- 2) 再発巣の完全切除が唯一の治癒的治療法である。しかし再発巣の多くは骨盤壁に固定された状態で発育するため（特に直腸切断術後）仙骨などの合併切除が必要となり手術侵襲は大きい。従って手術適応は極めて厳格になさなければならない。

E. 結論

- 1) スコア2までの症例には局所再々発と肺転移予防を目的とした補助療法の適応がありスコア3以上の症例の手術適応に問題があることが判明した。
- 2) 予後因子を用いたスコア化の試みは肝切除後の補助療法の対象の選択や手術適応の確立にとって不可欠である。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujita, S., Akasu, T. and Moriya Y.: Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J. Clin Oncol.* 30: 7-11, 2000.
2. Kawamura, A., Sekine, T., Sekiguchi, M., Yanoma, S., Kaneko, A., Haneda, T., Moriya, Y., Hayasaka, K. and Kakizoe T.: Six-year Disease-Free Survival of a Patient with Metastatic Eyelid Squamous Cell Carcinoma and Colon Adenocarcinoma after Repeated Postoperative Adoptive Immunotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 30: 262-271, 2000.
3. Hasebe, T., Morihiro, M., Sasaki, S., Shimada, T., Sugitoh, M., Moriya, Y., Ono, M., Arai, T. and Ochiai A.: Tumor Thickness is a Histopathologic Predictive Parameter of Tumor Metastasis and Prognosis in Patients with Duckes Stage C Ulcerative-Type Colorectal Carcinoma. A Two-Hospital-Based Study. *Cancer.* 89: 35-45, 2000.
4. Akasu, T., Kondo, H., Moriya, Y., Sugihara, K., Gotoda, T., Fujita, S., Muto, T. and Kakizoe T.: Endorectal Ultrasonography and Treatment of Early Stage Rectal Cancer. *World J Surg.* 24:120-129, 2000.
5. Nomura, S., Sugano, K., Kashiwabara, H., Taniguchi, T., Fukayama, N., Fujita, S., Akasu, T., Moriya, Y., Ohhigashi, S., Kakizoe, T. and Sekiya T.: Enhanced Detection of Deleterious and Other Germline Mutations of hMSH2 and hMLH1 in Japanese Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Kindreds. *Biochem Biophys Res Commun.* 271: 120-129, 2000.
6. Maruyama, K., Ochiai, A., Akimoto, S., Nakamura, S., Baba, S., Moriya, Y. and Hirohashi S.: as a Predictor of Hematogenous Metastasis in Human Colorectal Cancer. *Oncology.* 59: 302-309, 2000.
7. Yokoyama, R., Beppu, Y., Tobisu, K., Moriya, Y.,

Uchiyama, K., Kito, M., Umeda, T., Hasegawa, T. and Shimoda T.: A multidisciplinary approach to the treatment of malignant pelvic bone tumors: results with eight consecutive patients. *J Orthop Sci.* 5: 449-456, 2000.

8. Yamaguchi, T., Moriya, Y., Fujii, T., Kondo, H., Oono, Y. and Shimoda T.: Anal Canal Squamous-Cell Carcinoma In Situ, Clearly Demonstrated by Indigo Carmine Dye Spraying. A Case Report. *Dis Colon Rectum.* 43: 1161-1163, 2000.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
なし

厚生科学研究費補助金（がん克服研究事業）
分担研究報告書

胃がんの進行度に応じた適切な手術法の開発に関する研究

分担研究者 笹子 充 国立がんセンター中央病院 部長

研究要旨 胃がんに対するD2リンパ節郭清の意義に関する比較臨床試験のうち、オランダでの臨床試験は平均観察期間が2001年中に10年を越えるので最終解析を予定している。胃がん手術における迷走神経温存の意義に関しては、温存が胆石の発生を抑え、膵機能の低下を防ぐことが判明した。

A. 研究目的

- 1) 胃がんに対するD2リンパ節郭清の意義に関する臨床試験：ヨーロッパの国々での比較臨床試験によって、胃がんに対するD2リンパ節郭清の意義を明らかにする。
- 2) 胃がん手術における迷走神経温存の意義に関する研究：迷走神経は従来のD2郭清では前幹、後幹とも本幹で切離されてきた。しかし、これらの切離と膵機能や胆嚢機能の関係が以前より示唆されていた。グルカゴン負荷試験による膵機能への影響の検討と迷走神経切離と胆石発生の関係を評価した。

B. 研究方法

- 1) イタリアでの登録状況は芳しくなく、2001年2月初旬に100例目を登録した。TRDはない。参加施設を増やして早く登録を完了するように要請した。手術の質を保つために新規参加施設は当院に研修に来させることを提案した。一方、1999年より開始したフランスの試験は登録数が少なく登録を中止した。この結果メタアナリシスを行うことは不可能になった。オランダの臨床試験は平均観察期間が本年中に10年を越えるので、最終解析を予定している。すでに報告しているが、本試験における両治療群の生存曲線が交差するので、現在ライデン大学医学部医療統計学部において適切な解析法を検討中である。
- 2) 迷走神経は従来のD2郭清では前幹、後幹とも本幹で切離されてきた。しかし、これらの切離と膵機能や胆嚢機能の関係が以前より示唆されていた。グルカゴン負荷試験による膵機能への影響の検討と迷走神経切離と胆石発生の関係を評価した。（倫理面への配慮）

- 1) 比較臨床試験ではヘルシンキ宣言にそってイン

フォームド・コンセントがとられている。

- 2) グルカゴンテスト施行例では研究意図、合併症の可能性などを含めてインフォームド・コンセントを取得して実施されている。

C. 研究結果

グルカゴン負荷試験は胃がん患者50名、対照として結腸癌患者14名において術前・後にグルカゴン負荷試験を施行し比較することで、神経切離の影響を見た。グルカゴン試験はグルカゴン1mgを静注し、投与前、投与後6分、12分、18分における血中C-peptide濃度を測定した。対照群では術前後の数値は5%以内の誤差で重なった。しかし、迷走神経前幹の肝枝と幽門枝、後幹の腹腔枝を温存した胃切除例では25-30%低下、前後幹とも本幹切離例では50%の低下を示し、迷走神経の一部温存が膵機能の著明な低下を防ぐことがわかった。

胆石の発生については、術後1年以上経過した胃切除症例320例を用いて検討した。前幹よりの肝枝、後幹よりの腹腔枝の両者温存46例、肝枝のみ温存64例、両者切離210例で、胆石の発生は腹部超音波検査で診断した。両枝温存では2.2%、肝枝のみ温存では9.4%、両枝切離例は21.0%において胆石あるいは胆砂を認めた。

D. 考察

- 1) 現在いくつかのヨーロッパの国ではD2郭清を行うことが難しくなりつつあり、少なくとも症例を選べば患者にメリットがあると考えられるので、オランダの臨床試験が長期成績においてD2に有利な結果が出ることを期待したい。しかし、もっとも説得力を持つ証明は、術死率の低いイタリアでの臨床試験でD2の効果が証明されることである。
- 2) 胃切除時の迷走神経の温存は胆石の発生を抑さ

え、臍機能の低下を防ぐことがわかった。

E. 結論

リンパ節周辺脂肪織内に浸潤がない症例、ことに早期胃癌では、リンパ節郭清時に迷走神経を極力温存すべきであることが判明した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

○邦文論文

- 1) 笹子三津留：WHOの新しい消化管腫瘍診断基準をめぐって。胃と腸、35(1):119-121、2000. 1.
- 2) 笹子三津留：噴門部早期胃癌に対する神経温存噴門側胃切除術。外科治療、82(2):195-204、2000. 2.
- 3) 丸山圭一、笹子三津留、木下 平、佐野 武、片井 均、菊地 仁：今日の腫瘍外科-最新の治療指針- 胃の腫瘍性疾患 進行胃癌。外科治療増刊 最新の治療指針 今日の腫瘍外科、82(2000:増刊):107(749)-112(754)、2000. 5.
- 4) 笹子三津留、佐野 武、片井 均：リンパ節郭清。手術、54(7):895-902、2000. 7.
- 5) 笹子三津留、片井 均、佐野 武：特集：最新の臨床指針 一第100回日本外科学会コンセンサスミーティングより一 “食道・胃 2. 幽門側胃切除後の再建術式討論” Billroth II法は本当にいい再建か。外科、62(8):867-869、2000. 8.
- 6) 野村幸世、笹子三津留：胃がんのリンパ節転移に対する外科処置の有効性。総合臨床、49(9):2432-2436、2000. 9.
- 7) 笹子三津留：日本における臨床試験の現状『予防』、『外科』、『抗癌剤』 序文。癌の臨床、46(10):1135(1)-1136(2)、2000. 9.
- 8) 丸山圭一、笹子三津留、木下 平、佐野 武、片井 均、菊地 仁、阪 眞：センチネルリンパ節生検による合理的リンパ節郭清は可能か一胃癌の場合一。消化器外科、23(11):1639-1645、2000. 10.
- 9) 笹子三津留、後藤田卓志、小野裕之、柳澤昭夫、加藤 洋、下田忠和、中西幸浩、片井 均、佐野 武、阪 眞、丸山圭一：Recent Advance Review 消化器外科最新の進歩・4 早期胃癌の治療。小川道雄編、へるす出版、東京、pp. 41-52、2001.

○英文論文

- 1) M. Sasako: What is reasonable treatment for gastric adenocarcinoma? Journal of Gastroenterology, 35(Suppl XII):116-120, 2000.
- 2) H. Katai, K. Yoshimura, K. Maruyama, M. Sasako and T. Sano: Evaluation of the New International Union Against Cancer TNM Staging for Gastric Carcinoma. Cancer, 88:1796-1800, 2000. 4.
- 3) T. Sano, H. Katai, M. Sasako and K. Maruyama: Gastric lymphography and detection of sentinel nodes. Recent Results in Cancer Research, 157: 253-258, 2000.
- 4) M. Sasako: Surgery for gastric cancer. In: Recent Advances in Surgery 23, C.D. Johnson and I Taylor eds. Churchill Livingstone A imprint of Harcourt Publishers Limited, London, pp.11-21, 2000.
- 5) S. Nomura, M. Sasako, H. Katai, T. sano and K. Maruyama: Decreasing complication rates with stapled esophagojejunostomy following a learning curve. Gastric Cancer, 3:97-101, 2000.
- 6) T. Sano, H. Katai, M. Sasako and K. Maruyama: The management of early gastric cancer. Oncology, 9:17-22, 2000.
- 7) T. Okabayashi, T. Gotoda, H. Kondo, T. Inui, H. Ono, D. Saito, S. Yoshida, M. Sasako and T. Shimoda: Early carcinoma of the gastric cardia in Japan. Is it different from that in the West? Cancer, 89(12):2555-2559, 2000. 12.
- 8) M. Sasako, H. Katai, T. Sano, K. Maruyama : Management of complications after gastrectomy with extended lymphadenectomy. Surgical Oncology, 31-34, 2000

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

厚生科学研究費補助金（がん克服研究事業）
分担研究報告書

研究課題：泌尿器科がんに関する新しい手術法の開発に関する研究

分担研究者 藤元 博行 国立がんセンター中央病院 医長

研究要旨 局所前立腺癌22症例に広汎切除法を施行し、従来法で施行された129症例との比較を行ったところ、PSA再燃に関して良好な結果であり、合併症に差を認めなかった。局所進行前立腺がんに対する内分泌療法を併用した広汎切除の有用性が確立できそうである。

A. 研究目的

局所前立腺癌に対するより完全切除を可能にする術式として前立腺広汎切除法を確立する。

B. 研究方法

本年度はPSA failureと術後合併症を primary endpointとして従来法との比較を行った。1997年1月から2000年12月の間に広汎切除法を施行した局所前立腺癌22症例と従来法で施行された129症例との比較を行った。

（倫理面への配慮）

本方法の適応に於して治療成績は従来法より明らかに良好である。また術後合併症について、従来法と遜色がなく本法の適応においては問題が少ないと判断する。

C. 研究結果

PSA failureを両群の比較を行ったところ、術後内分泌療法なし群では広汎切除法ではPSA failure症例は認めなかったが、従来法では約2年の観察期間で約30%にPSA failureを認めた。術後内分泌療法あり群でも広汎切除法はPSA failure症例はなかった。術後内分泌療法を併用した従来法では約5%にPSA failureが認められた。術後合併症には特に差は認められなかった。

D. 考察

- 1) 広汎切除法により、より完全な切除の可能性が示唆された。
- 2) 術後の無用な内分泌療法を中止できる可能性が示唆された。

E. 結論

- 1) 局所前立腺癌に対するより完全切除を可能にする

る術式として前立腺広汎切除法を確立した。(文献XX 実践Urological Surgeryシリーズ「神経温存を意図しない前立腺広汎切除法」)

- 2) 本術式の普及のためその内容を、第88日本泌尿器科学会総会で発表するとともに、実践Urological Surgeryシリーズ「前立腺の手術」に掲載。さらにVideo Journal of JUAに投稿した。

(In press)

- 3) 今後は術式の簡易化と普遍化により、ある程度の手術技量を有する泌尿器科医が実施可能な手術法として確立していくことが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 藤元博行, 垣添忠生：膀胱腫瘍に対する手術「女性膀胱全摘除術」、ベッドサイド泌尿器科学 手術編〈改訂 第3版〉：232-7, 2000
- 2) 藤元博行：画像が意味する臨床情報. ACCESS 15(1): 12-4, 2000
- 3) 藤元博行：非典型的な腎細胞癌の診断. ACCESS 15(2): 12-5, 2000
- 4) 藤元博行：腎血管筋脂肪腫の診断とpitfall. ACCESS 15(3): 10-4, 2000
- 5) 藤元博行：転移性腎腫瘍の診断とその対応. ACCESS 15(4): 12-5, 2000
- 6) 藤元博行：腎腫瘍の質的診断に対する各種モダリティの適応. ACCESS 15(5):10-2, 2000
- 7) Arai, Y., Egawa, S., Tobisu, K., Sagiyama, K., Sumiyoshi, Y., Hashine, K., Kawakita, M., Matsuda, T., Matsumoto, K., Fujimoto, H., Okada, T., Kakehi, Y., Terachi, T. and Ogawa, O. : Radical retropubic

prostatectomy: time trends, morbidity and mortality in Japan. BJU International 85: 287-94, 2000

- 8) Kume, H., Kanai, Y., Tobisu, K., Fujimoto, H., Tomita, K. and Kakizoe, T.: Signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder associated with transitional cell carcinoma of the right ureter. Scand J Urol Nephrol 34: 278-9, 2000
- 9) 藤元博行, 垣添忠生: 泌尿器がんに対する化学療法とその限界. がん看護 Japanese Journal of Cancer Care 6(1): 26-9, 2001
- 10) 藤元博行, 込山元清, 北村寛, 中川徹, 松岡直樹, 庭川要, 土井直人, 鷹巣賢一, 垣添忠生: 神経温存を意図しない前立腺広範切除術. Urologic Surgery シリーズ No.6 前立腺の手術: 82-9, 2001
- 11) 松岡直樹, 藤元博行: 陰茎癌に対する陰茎切除・切除術と鼠径リンパ節郭清術. 泌尿器外科 14(1): 1-6, 2001
- 12) 藤元博行: 腎盂癌診断へのアプローチ. ACCESS 16(1): 12-5, 2001

2. 学会発表

藤元博行: 神経温存を意図しない前立腺全摘除術において surgical margin 確保のための神経血管束に対するアプローチ, 第88日本泌尿器科学会総会札幌, 2000.6.9

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

厚生科学研究費補助金（がん克服研究事業）
分担研究報告書

進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術の応用に関する研究

分担研究者 渡邊 昌彦 慶応義塾大学付属病院 講師

研究要旨 SNとは腫瘍から最初にリンパ流をうけるリンパ節で、これを検索することで転移の有無を判定し郭清範囲を決定できると考えらえる。腹腔鏡下手術を進行直腸癌へ適応拡大するうえで、側方郭清の適応決定のためSentinel node(SN) navigationの導入を試みた。

A. 研究目的

大腸癌におけるSentinel node (SN)を指標とした転移診断の正診率の検討

B. 研究方法

これまでに大腸癌症例55例を対象に、術前内視鏡を用い病変部に^{99m}-technetium tin colloidを注入し術中γプローブにてSNを同定した。さらに郭清したすべてのリンパ節の病理組織学的検索結果から、SNを指標としたリンパ節転移診断の妥当性を検証した。

（倫理面への配慮）

本研究は、院内倫理委員会の承認のもと文書にて患者の同意を得たうえで施行している。放射線安全管理室によるモニタリングの結果、患者および医療従事者における放射線障害の危険がないことを確認し、放射線安全管理規則および日本核医学会による本法施行ガイドラインを遵守して施行している。今後本法を用いた縮小手術を導入する際にも、これまでの診断成績を開示し、院内倫理委員会の承認、患者本人の同意を得たうえで施行する方針である。

C. 研究結果

SN同定率は87% (48/55)で転移例13例中11例においてSNに転移が検出され（転移検出感度85%）正診率は96% (46/48)であった。また腹腔鏡下手術を併用した32例では腹腔鏡下のSN検索が可能であった。術前のリンパ節シンチグラフィーの併用は側方リンパ節へのSN分布を術前から把握するうえで有用であった。

D. 考察

大腸癌においてもこれまで報告されている乳癌や悪性黒色腫と同様、SNを指標とした術中リンパ節転移診断を施行しうる可能性が示唆され、この転移

状況に応じてリンパ節郭清の程度を個別的に決定することができる。進行直腸癌における側方リンパ節郭清は術後性機能、排尿機能などQOLに及ぼす影響も大きくこれを個別的に適応するための指標として本法の応用が期待される。とくに腹腔鏡下手術の拡大視効果は直腸癌治療に有用であるが、側方郭清は技術的にきわめて困難である。側方リンパ節にSNが分布せず、他のSNに転移を認めない症例では側方郭清を回避できる可能性がある。

E. 結論

本法は大腸癌とくに下部直腸癌に対し根治性を損なうことなく腹腔鏡下手術の適応を拡大するための有用な手段であると考えられる。一方、リンパ節微小転移の臨床的意義が注目されており、本法においてもその検出感度が重要な課題となっている。現時点で通常のHE染色による迅速診断に加えてサイトケラチンを標的とした術中迅速免疫組織診断を所要時間約30分で施行しているが、今後は術中迅速RT-PCR法の導入など術中診断の検出感度向上、所要時間の短縮が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

1. 北川雄光, 渡邊昌彦: 消化器癌に対する Sentinel Node Navigation Surgery は実現可能か. 日本外科学会雑誌 101(3):315-319,2000
2. 北川雄光, 渡邊昌彦: 消化器癌に対する Radio-guided Sentinel Node Navigation Surgery の開発と低侵襲手術への応用. 臨床外科 55(3): 307-315, 2000
3. 長谷川博俊, 渡邊昌彦: 大腸癌治療の進歩一

- 腹腔鏡下大腸切除と補助化学療法一. Medical Practice 17(4):681-684,2000
4. 長谷川博俊, 渡邊昌彦: 外科医から見た3次元画像の有用性. 画像診断 20(3):319-323,2000
 5. 北川雄光, 渡邊昌彦: 消化器癌に対する Radio-guided Sentinel Node Navigation Surgery の開発と低侵襲手術への応用. 臨床外科 55(3):307-315,2000
 6. 長谷川博俊, 渡邊昌彦: Crohn 病に対する腹腔鏡下手術. 手術54(6):787-791,2000
 7. 長谷川博俊, 渡邊昌彦: 腹腔鏡下手術と Transanal endoscopic microsurgery. 臨床成人病 30(6):787-791,2000
 8. 渡邊昌彦: 大腸癌一進行大腸癌における内視鏡下手術と開腹手術との比較一. 外科治療 83(4):419-422,2000
 9. 長谷川博俊, 渡邊昌彦: 腹腔鏡下大腸切除術のクリニカルパス. 日本内視鏡外科学会雑誌 5(5):418-421,2000
 10. 亀井秀策, 渡邊昌彦: 高齢者大腸癌に対する腹腔鏡下手術の意義. 日本内視鏡外科学会雑誌 5(5):446-450,2000
 11. 長谷川博俊, 渡邊昌彦: 早期結腸癌に対する腹腔鏡下手術. 消化器外科23(12):1787-1793,2000
 12. 長谷川博俊, 渡邊昌彦: 低侵襲性治療一腹腔鏡下大腸切除術の適応と限界. 臨床消化器内科 15(12):1601-1605,2000
 13. 北川雄光, 渡邊昌彦: RI法によるsentinel node 同定を応用した消化器癌リンパ節郭清. 手術 54(12):1733-1741,2000
 14. 長谷川博俊, 渡邊昌彦: 血管シーリング装置 LigaSureTM の血管耐圧性に関する実験的検討. 日本消化器外科学会雑誌 34(1):73,2001
 15. Masahiko Watanabe: Laparoscopic Ultralow Anterior Resection Combinedwith Per Anum Intersphincteric Rectal Dissection for Lower Rectal Dis. Colon and Rectum 43(10):S94-S97,2000
2. 学会発表
1. 壁島康郎, 渡邊昌彦, 長谷川博俊, 石井良幸, 馬場秀雄, 亀井秀策, 遠藤高志, 橋本修, 山内健義, 萬谷京子, 山本健太郎, 北島政樹: 進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術と開腹手術のRandomized controlled trial. 第100回日本外科学会総会, 東京, 2000.04
 2. Hasegawa H, Watanabe M, Kitajima M: Laparoscopic Total colectomy forPatients with Familial Adenomatous Polyposis. 7th World Congress of Endoscopic Surgery, Singapore, 2000.06
 3. 石井良幸, 渡邊昌彦, 長谷川博俊, 馬場秀雄, 遠藤高志, 橋本修, 亀井秀策, 山内健義, 萬谷京子, 壁島康郎, 山本健太郎, 北島政樹: 下部直腸癌に対する側方リンパ節郭清の適応とその意義に関する検討. 第55回日本消化器外科学会総会, 宮崎, 2000.07
 4. 山本健太郎, 渡邊昌彦, 長谷川博俊, 石井良幸, 馬場秀雄, 遠藤高志, 亀井秀策, 橋本修, 壁島康郎, 山内健義, 萬谷京子, 北島政樹: 大腸癌の治療における腹腔鏡下手術の位置づけ. 第55回日本消化器外科学会総会, 宮崎, 2000.07
 5. 長谷川博俊, 渡邊昌彦, 山本聖一郎, 北島政樹: 大腸癌に対する腹腔鏡下手術のエヴィデンス. 第38回日本癌治療学会総会, 仙台, 2000.09
 6. Yuko Kitagawa, Nobutoshi Ando, Tetsuro Kubota, Masahiro Ohgami, Masahiko Watanabe, Yoshihide Otani, Soji Ozawa, Hirotooshi Hasegawa, Toshiharu Furukawa, Koichiro Kumai: Sentinel Node Navigation Surgery for Gastrointestinal Cancers. 17th World Congress of International Society for Digestve Surgery, Hamburg. 2000.09
 7. Hirotooshi Hasegawa, Masahiko Watanbe, Masaki Kitajima Laparoscopic: Total Colectomy for Patients with Familial Adenomatous. 17th World Congress of Intemational Society for Digestve Surgery, Hamburg. 2000.09
 8. 渡邊昌彦, 長谷川博俊, 大上正裕, 北島政樹: 腹腔鏡下腹会陰式直腸切除術における自立神経の視認性と温存. 第62回日本臨床外科学会総会, 名古屋, 2000.11
 9. 長谷川博俊, 渡邊昌彦, 山本聖一郎, 北島政樹: 長期予後からみた腹腔鏡下大腸切除術の適応一進行癌は適応となるか一. 第55回日本大腸肛門病学会総会, 福岡, 2000.11
 10. 山本健太郎, 渡邊昌彦, 長谷川博俊, 山本聖一郎, 遠藤高志, 壁島康郎, 山内健義, 萬谷京子, 吉馴健太郎, 北島政樹: 家族性大腸線腫症 (FAP)に対する腹腔鏡下大腸全摘術の手術成績. 第55回 日本大腸肛門病学会総会, 福岡, 2000.11
 11. 渡邊昌彦: 内視鏡外科手術に必要な解剖と術野の展開一大腸一. 第3回日本内視鏡外科学会教育セミナー, 大阪, 2000.12
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし