

厚生科学研究研究費補助金
がん克服戦略研究事業

分野7 『がん患者の QOL に関する研究』

「機能を温存する外科療法に関する研究」

平成 12 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 海老原 敏

平成 13 (2001) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

機能を温存する外科療法に関する研究	1
海老原 敏	

II. 分担研究報告

1. 頭頸部がんに対する機能温存手術の改良と開発に関する研究	12
海老原 敏	
2. がん治療に伴う味覚障害に関する研究	15
小宮山 荘太郎	
3. がん切除後の機能ならびに形態の再建に関する研究	16
波利井 清紀	
4. 骨盤臓器がんに対する機能温存療法の確立に関する研究	18
名川 弘一	
5. 直腸がんにおける肛門機能温存と再建に関する研究	20
齊藤 典男	
6. 泌尿器科がんに対する機能温存療法の確立に関する研究	22
鳶巣 賢一	
7. 婦人科がんの内視鏡下手術療法の確立に関する研究	23
佐々木 寛	
8. 乳癌手術における腋窩リンパ節郭清に伴う合併症を避けるための SLN 生検の開発確立に関する研究	25
野口 昌邦	
9. リンパ節郭清に伴う四肢のリンパ浮腫に対する外科療法の開発に関する研究	27
光嶋 勲	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	30
---------------------	----

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、その後症例を重ね術式としてほぼ確立したものとなった。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を中心に外科療法の手技を確立すべく上壁・側壁の切除再建例について術後機能を検討した。

超伝導量子干渉装置により味覚刺激に対する知覚野は弁蓋内部の島部に同定された。舌腫瘍摘出後の知覚は大胸筋皮弁による再建術後1か月で大脳弁蓋部に誘発磁気が認められた。頭頸部癌症例において放射線治療中の味覚障害は早期に低下するが、その後照射を続けても回復した。また4基本味の障害パターンは照射野に含まれる味蕾の分布に関連した。

再建外科領域では下咽頭・頸部食道がん切除に伴う、喉頭合併切除例に空腸を用いた音声管を作成し、その音声管の開口部に弁を作ることで、食物の嚥下機能と発声機能を同時に再建する方法を開発した。

2. 骨盤臓器：下部直腸がん患者の術後QOLを向上するために、術前放射線療法の有用性を検討した。その結果、側方リンパ節郭清の代わりに術前放射線療法を行うことにより根治性を損なうことなく、術後排尿、性機能を温存できる可能性が示唆された。また、従来の適応では直腸切断術となる下部直腸進行がん症例に対し、肛門括約筋部分温存手術を導入した。その術後機能ではcontenanceは保たれ、切除端の検討において根治性は低下しないと考えられた。今回の検討から、本術式により殆どどの直腸癌症例において肛門機能の廃絶を伴う直腸切断術の回避が可能であると考えられた。

膀胱がん症例で神経血管茎を合併切除した90例中、同部位へのリンパ節転移が確認されたのは1例(1.1%)のみで、神経温存した19例を含めても、術後に同部位からのみ再発したのは1例(0.9%)のみであった。浸潤性膀胱癌に勃起能力を残す神経温存操作を実施しても、根治性に及ぼす影響は小さいと考えられた。

卵巣腫瘍は術前に100%良・悪性を診断できないため術中被膜破綻が癌の悪化につながる点が問題であった。本年度臨床応用可能な「卵巣腫瘍内容漏出防止装置付穿刺針」が開発できたことで、

卵巣腫瘍内容を安全に抜くことが可能で、腫瘍容積を縮小できる。これにより巨大卵巣腫瘍であっても小さな創部で手術ができ、かつ除々に内容物を引くことで術中 shock を避けられ非常に安全かつ美容上優れた術式を新たに開発できる。また、卵巣癌の早期診断に応用できる確定診断法を開発でき、卵巣癌の診断・治療に有用な新技術を開発できた。

3.乳房：乳がん手術における乳房切除に伴う乳房の喪失や腋窩リンパ節郭清に伴う様々な合併症は、乳がんの予後が良好であるだけに乳がん患者のQOLを大きく損ねている。そこで、乳房切除後の新しい一期的乳房再建術の確立と、センチネルリンパ節生検の確立による腋窩リンパ節郭清の省略を検討した。

上肢のリンパ浮腫の治療に関して保存的治療のみでは改善は軽微であった。吻合術と保存療法との併用で改善は極めて高度の例が多くみられた。また術後6年でも周径は減少し続ける例もあることがわかった。今回の検索結果からリンパ還流機能の残る症例では吻合術と圧迫療法で大きな改善が得られるものと思われる。

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 荘太郎 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. 名川 弘一 東京大学医学部 教授
5. 斉藤 典男 国立がんセンター東病院 部長
6. 蔦巢 賢一 国立がんセンター中央病院 部長
7. 佐々木 寛 東京慈恵会医科大学 助教授
8. 野口 昌邦 金沢大学医学部 助教授
9. 光嶋 勲 岡山大学医学部 教授

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。

1.頭頸部：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。このよい機能温存療法である放射線治療照射後の再発例、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病型に対しては、外科療法を選択することになる。切除後の術後機能が良好であれば患者のQOLの低下は防ぐことはできる。

これまで、進行舌がんに対する喉頭温存療法、下咽頭がんでは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を追跡し、さらに症例を追加して、手技はほぼ確立されたといえる。

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上壁・側壁を中心とした欠損に対する再建の術後機能評価を行った。

味覚については超伝導量子干渉装置を用い、ヒト口腔、咽頭、喉頭領域の触覚および味覚の臨床検査方法を確立し、一方頸部癌症例において放射線治療中の味覚障害について明らかにすることを目的とした。

下咽頭・頸部食道がん切除後の頸部食道再建に対しては、遊離空腸移植による一期的再建術

は広く行われている。この際、通常、喉頭は合併切除され、永久気管瘻が造設されるため、気道と食道は完全に分離された形となり、音声は当然失われ患者のコミュニケーションは著しく障害される。これに対して近年移植空腸の一部を用いて気管と再建食道の間にシャント(音声管)を形成し、気管口部を指で押さえて空気を咽頭に送り込んで発声を可能にする方法が報告されている。この術式の改良を目指した。

2.骨盤臓器：下部直腸がんに対する外科手術では、側方リンパ節郭清を行うため直腸周囲の自律神経が損傷され、術後排尿機能障害あるいは性機能障害が生じる。そこで下部直腸がん患者の術後QOL向上を目指すために、側方リンパ節郭清の代わりに術前放射線療法を採り入れ、その客観的評価を行う。さらには直腸切除術を可能な限り回避するため、新しい手術術式の臨床への導入とその術後肛門機能の評価を行う。

通常、膀胱全摘術では広範な血管茎の切除に際して、骨盤神経叢が損傷されるため、勃起機能が失われる。他方、骨盤神経叢を温存するために膀胱壁の近傍に切除線をとると断端陽性、および断端からの再発の危険があるとされてきた。しかし、本当に、温存操作が根治性を損なうのか？に関する詳細な検討はほとんど報告されていない。今年度は、全摘標本の詳細な検討と、術後の再発様式の検討から、温存操作が安全に実施できる症例の選択基準について検討する。

卵巣腫瘍の腹腔鏡下手術では、腹腔内で腫瘍を穿刺吸引するが、これは予期せぬ悪性腫瘍の被膜破綻と進行期の悪化をもたらす。そこで、穿刺時の腫瘍内容漏出を完全に防止できる技術を開発する。

3.乳房：本邦でも乳房温存療法が普及しているが、乳房温存療法の適応とならず、乳房切除術が必要な患者も少なくない。そのため、最近、欧米では合理的な乳がん手術と美容的に優れた乳房再建を両立させた Skin-sparing mastectomy 後の1期的乳房再建術が注目されている。この術式について検討する。

センチネルリンパ節生検により腋窩リンパ

節転移の有無を判定し転移のない症例に対して、腋窩リンパ節郭清を省略することにより、腋窩リンパ節郭清の伴う患肢の浮腫、麻痺、運動障害などの合併症をなくす。

上肢リンパ浮腫については、持続圧迫を主とする保存的治療とともに従来のリンパ管静脈吻合でなく、0.6mm 径の真皮下の細静脈に還流させるリンパ管細静脈吻合術を用いた治療を続けてきた。従来の吻合術は肉眼下または顕微鏡下とはいえ最先端の超微吻合技術を用いたものではなくその効果は不確実であった。今回は超微吻合術と圧迫療法の有効性につき比較検討した。

B. 研究方法

1.頭頸部：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。

ヒト口腔、咽頭、喉頭領域の触覚および味覚誘発磁気反応については、超電導量子干渉装置を用い、また放射線治療中の味覚障害については4つの基本味覚に旨みを加え全口腔法によって味覚閾値を調べた。

咽頭・喉頭切除後の空腸による食道再建時に同時に音声管を作り、その開口部に弁を作成し液体の流入を防ぐ術式を臨床例で施行する。

2.骨盤臓器：

1) 直腸：1993年から1995年の間に手術施行された進行下部直腸がん51症例を対象として、術式のランダムイズド・トライアルを行った。患者に対し、臨床試験に対するインフォームド・コンセントを得た上で、術前放射線療法(50 Gy)を施行し、その後、側方リンパ節非郭清群(D1群)と郭清群(D2群)の2群に分けて手術を施行した。両群間で術後合併症発生率、生存率、再発率等を、さらにアンケート調査を行い術後排尿障害、性機能障害の

頻度を比較検討した。

直腸切断術の適応となる下部直腸進行癌症例を対象とし、以下の検討を行った。・下部直腸進行癌のため直腸切断術施行例の切除標本を用い、新たな手術法である肛門括約筋部分温存術(内肛門括約筋切除、外肛門括約筋皮下部のみ温存、など)の切離線を設定した。新たな surgical margins [surgical cut end (ew), distal cut end (aw) など] を病理組織学的に検索し、肛門括約筋部分温存術の可能性について検討した。・この肛門括約筋温存術(一時的人工肛門併用)を従来の直腸切断術の適応症例に実施し、本術式の臨床応用の可能性について検討した。・本法を施行した症例の術後の肛門機能を評価するため、手術前後の排便とその他機能に関するアンケート調査、および一時的人工肛門閉鎖後の肛門内圧検査、などを実施した。

新しい術式の更なる改良を目的とし、以下の方法で動物実験を行った。使用動物として体重10kg前後のビーグル成犬を用い、数種類の括約筋部分温存と再建手術を施行してモデル犬を作製した。術後の各モデル犬の排便状況を観察した。

2) 膀胱:対象は、膀胱全摘術を実施し2年以上観察された109例で、血管基を合併切除した90例、骨盤神経を温存した19例である。合併切除例では、摘出組織の全割標本で、血管基に相当する部位に病巣が及んでいるかどうかを検索した。また、全ての症例で、術後の再発の有無、再発があればその様式について検討した。

3) 卵巣:基本原理は、腫瘍表面に傘形状の薄い膜を外科用アロンアルファーで接着し、その膜に連結するチューブを通して穿刺を行うことで、全く漏出なく穿刺することである。手術摘出された卵巣腫瘍9例を接着時間、接着面積、接着剤量と接着強度との関係を検討するために用いた。その結果に基づき、62摘出卵巣腫瘍を用いた内容防止テストを腫瘍内に入れメチレンブルーの漏出の目視と、吸光度測定の両者で行った。さらに巨大卵巣腫瘍10症例による臨床応用を行った。また、ミニブタを用い、全身麻

酔下でかつ腹腔鏡下に上記器具の使用可能かを試みた。この時ブタ膀胱にメチレンブルーを200ml注入し疑似卵巣腫瘍として用いた。

3.乳房:乳房温存療法の適応とならない患者に、インフォームドコンセントを得て、Skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstructionを行い、切除組織を病理組織学的に検討すると共に、その予後を追跡調査する。

腫瘍径1.5cm以下の症例でセンチネルリンパ節が正確に同定され、転移を認めない症例に腋窩リンパ節郭清を省略し、その安全性、合併症の軽減、経済効果を検討する。

治療後のリンパ浮腫については、保存的治療法として上肢リンパ浮腫に対し外来通院にて昼間の弾性ストッキングによる圧迫治療を行ない浮腫の軽減をはかった。

また外科的治療法として全麻下に肘部から前腕両側、手背において約10カ所の小皮切を置き、リンパ管とこれに隣接する真皮下細静脈を露出する。手術用顕微鏡下に11-0ナイロンを用いてできるだけ多くのリンパ管細静脈吻合を行なう。術後は10日間患肢を安静とし、退院後もできるだけ長時間の圧迫治療を続けた。

全ての研究において、新しい術式を臨床で行うにあたっては十分な説明をした上での同意を得ている。

新しい器具等の使用にあたっては施設の倫理審査委員会の承認を得ることにしている。

C. 研究結果

1.頭頸部: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、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群とこの術式が根治手術となる群に分けることができる。いずれの群でも術後機能の観点からは満足できるものであった。根治を目指した群5例では、1例4年後に肺転

移を来したものの以外はいずれも健存である。一方予後不良と考えられる群の4例では、1例健存しているのみで、他の3例は肺転移のため死亡した。

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を切除した44例について検討した。

上壁のみの切除に留まるも4例は、前腕皮弁などによる再建で日常生活に支障を来さない良好な機能が得られた。

上壁と側壁の複合欠損となった40例に対する切除範囲を、上壁の欠損が正中に及ばないものをa群、正中までの欠損b群、正中を越えるc群に分けて術後機能を評価した。a群12例では、全て鼻咽腔閉鎖機能、会話機能ともに良好であった。切除が上壁正中に及ぶb群の12例ではやや不良の1例があるものの他は全て鼻咽腔閉鎖機能、会話機能ともに良好であった。切除が正中を越えるc群の16例では両機能とも良好なもの5例、会話機能は良好であるが鼻咽腔閉鎖機能がやや不良のもの5例、両機能ともやや不良のもの2例、会話機能はやや不良で鼻咽腔閉鎖機能不良なもの1例、日常生活は可能であるが両機能とも不良なもの3例であった。

2.味覚：ヒト口腔、咽頭、喉頭領域の空気圧刺激に対する知覚野は大脳弁蓋部に存在し、味覚刺激に対する知覚野は弁蓋内部の島部に存在した。舌腫瘍摘出例において大胸筋皮弁による再建舌に対する誘発磁気は大脳弁蓋部に認めた。脳血管病変に伴う咽喉頭知覚低下症例において上喉頭神経と大耳介神経吻合により誘発磁気が回復した。頭頸部癌症例の放射線治療中の味覚障害において、照射野に含まれる味蕾数と味覚閾値上昇は有意に相関し、照射野に含まれる味蕾の分布パターンによって基本味の障害が異なった。

3.再建外科：1999年3月から2001年2月までの2年間に遊離空腸による頸部食道再建を42例施行しているが、そのうち11例(26%)についてこの気管への流入防止弁付き音声管再建

を行っている。全例発声は可能であるが、電話で話のできる人から片言を発するのみの人まで程度のばらつきが大きく、言語によるコミュニケーションのとれるレベルと判断される症例は6例であった。

4.直腸：D1群22例、D2群23例、合計45例が評価可能であった。患者年齢、性別、腫瘍下縁から肛門縁までの距離、肝転移およびリンパ節転移の有無、進行度、手術術式など両群間で差は認められなかった。組織学的には、腫瘍の組織型、深達度、リンパ管侵襲陽性率、リンパ節転移率等は両群間で差を認めなかった。術後5年生存率は、両群間で差は認められなかった。また、術後合併症発生率、再発率、局所再発率ともに両群間で差は認められなかった。排尿障害(D1群27%(6/22) vs. D2群65%(15/23) : p=0.02)および性機能障害(D1群45%(5/11) vs. D2群92%(12/13) : p=0.02)は、ともにD1群で有意に低率に認められた。排便障害発生率は(D1群40%(6/15) vs. D2群42%(5/12)) 両群間で差は認められなかった。

一方、53例の直腸切断術の切除標本による切除範囲の検討では、内肛門括約筋切除で十分であった症例が38例(72%)に、また残りの全症例で外肛門括約筋部分温存温存術で十分であったことが確認された。2.) 13例の直腸切断術適応症例に、括約筋部分温存手術(内肛門括約筋切除・11例)を実施した。この全例で組織学的に断端は安全であった。一時的な人工肛門閉鎖の5例では、全例にcontinenceは保たれた。一方夜間のsoilingも全例に認められた。肛門内圧検査ではResting pressure : 40 cm H₂O(平均)、Squeeze pressure : 160 cm H₂O(平均)の結果であった。3.) 4匹の犬の実験モデルでは自然排便と漏便が認められ、現在経過観察中である。

5.膀胱：合併切除群の1例(1.1%)にのみ病巣が血管茎のリンパ節にあり、術中に確認されていた。この例は、長期の膀胱温存治療を試みた歴史があった。全症例を通じて、術後に血管茎からだけ局所再発したのは1例(0.9%)のみで、この症

例では主病巣が前立腺に浸潤していたにも拘わらず、長い膀胱温存療法の歴史があった。一般に、再発は血管茎のみでなく、全身的に広範に同時発生し、その危険因子は脈管侵襲を有することであった。

6. 卵巣：アロンアルファの接着時間については、4分以後接着力が一定となった。接着剤量は0.1~0.12mlが最適であった。傘状部面積は大きさに比例し接着力が増し3.5cm径で2.5kgの接着力を得た。この条件下で漏出試験を行ったところ、目視では100%漏出がなかった。また吸光度測定でも対照はOD 620 0.028 ± 0.0038、測定例では0.00043 ± 0.0013と有意差を認め(P=0.01, t-test)漏出が認められなかった。ミニプタを用いた腹腔鏡下手術は内容漏出なく穿刺可能であった。巨大卵巣嚢腫症例への応用を開腹例で行ったところ、漏出なく穿刺内容吸引が可能であり、かつ腫瘍内腔面の細胞診と腫瘍内視鏡下生検が可能であった。漏出を完全に防止しつつ穿刺することは技術上可能であり、かつその技術は臨床応用可能であった。また巨大卵巣嚢腫除去また巨大卵巣嚢腫除去に伴う術中shockは全く無く安全に、かつ小創部で手術が行えた。

7. 乳房：合理的な乳癌手術と美容的に優れた乳房再建を両立させたSkin-sparing mastectomy with immediate breast reconstructionについてその安全性を確認するため、現在、60例余りの症例を集積中である。

1996年2月より2000年8月までに乳癌患者199例にセンチネルリンパ節生検を行い、その内、26例に腋窩リンパ節郭清を省略した。色素法単独によるセンチネルリンパ節の同定率は前期68%、後期92%であり、ガンマプローブ法併用による同定率は前期96%、中期100%、後期100%であった。特に後期ではアイソトープとしてstannous phytateを使用した結果、ガンマプローブ法単独でも同定率は従来の52~67%から82%に改善した。一方、センチネルリンパ節の術中診断は、

リンパ節を2~3mm間隔で組織切片を作成することにより、敏感度は従来の55~90%から100%に改善した。現在、これらの結果を踏まえて、腫瘍径1.5cm以下の症例でセンチネルリンパ節が正確に同定され、転移を認めない症例35例に腋窩リンパ節郭清を省略しており、腋窩リンパ節再発を認めていない。

8. リンパ浮腫：過去の10年間に治療がなされた上肢のリンパ浮腫は21症例であった。発生原因のほとんどが乳癌などの腫瘍切除後の二次性リンパ浮腫であった。これらの症例の術後浮腫発生までの期間、浮腫持続期間、重症度、手術効果などを指標として相関関係をみたが明らかな相関関係はみられなかった。弾性ストッキングによる圧迫を用いた保存療法12症例では平均62歳、浮腫発生後平均3.5年で治療開始。初診時の前腕部の周径は健側に比し平均+6.4cm過剰であった。平均11カ月(1~1.9年)の外來での圧迫療法で-0.8cm(11.7%)の周径の減少が得られた。リンパ管細静脈吻合術12症例では平均57歳、浮腫発生後平均8.2年で手術がなされ、初診時の前腕周径は健側に比し+8.9cm過剰であった。術後平均2.2年(1カ月~6年間)の経過で平均-4.1cm(47.3%)の周径減少が得られた。その改善様式は術後1カ月までに周径は著減するが、その後も経時的に減少傾向が見られることが多かった。

D. 考察

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希望する症例にも適応はあると考える。この術式の良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。

中咽頭上壁の切除再建ではほぼ良好な機能が得られており放射線治療後の再発例は無論のこと、第1選択として検討しても良いといえる。上壁の欠損が正中に及ばないものでもその術後機能は良好で、上壁のもの切除と同様に症例ご

とに手術か放射線を選択することになる。切除が上壁の正中に及ぶ群の機能も満足できるものであり、a 群と同様に症例によって放射線治療か手術を選択することになる。C 群については、機能が不良な症例は、十分な容量の移植片が採取できないもの、あるいは移植片の部分壊死によるもので、咽頭半側埋めるような十分な容量の移植片で再建できたものの機能は良好であった。

頭頸部癌治療に伴う味覚障害は食欲や摂取量を低下させ QOL を大きく低下させる。これまでの研究で超伝導量子干渉装置を用いて口腔咽頭喉頭知覚および味覚の臨床的な検査法を確立した。放射線治療では 30Gy 前後に苦味、次いで酸味が強く障害されたが、その後照射量が増えても回復した。一方唾液分泌量は回復しなかった。また基本味の障害パターンは照射の範囲と密接に関連していた。頭頸部腫瘍の治療に対するインフォームドコンセントを得る上で、知覚障害や味覚障害の推移を予め示すことができるようになった。現在味蕾や神経の障害メカニズムを研究すると共に、放射線治療中の旨みの障害についても研究中である。

音声管による発声は食道発声に比べて訓練が不要であること、呼気による発声であるため一度に多音節を持続的にしゃべることが可能であるなどの利点がある。一方、術後に誤嚥性肺炎を生じた症例は皆無であったが、殆どの症例において水分などを一度に多く飲み込もうとした際、一部音声管部分への流入が認められ、弁の形成を行っても完全な一方通行とはなっていないことが示唆された。この点についてはすこずつ嚥下するよう指導することにより、通常の飲食物の気管への流入はかなりの程度防ぐことができている。現時点では切除範囲の上方断端が構音に関わる中咽頭に及ばないもの、できるだけ早期の stage の症例、また誤嚥性肺炎のリスクを考慮し、年齢が 70 才以下の患者に限って音声再建の可能性を説明している。その上で十分なインフォームドコンセントの得られた症例に

ついてのみこの術式を採用すべきであると考えている。

直腸がん患者に対する術前放射線療法は欧米では広く行われているが、本邦では一般的ではない。その理由は、本邦ではリンパ節郭清を主体とした手術の成績が欧米と比較して良好なためである。しかし、その結果がんの根治性が優先され、患者の QOL が軽視されてきたのが現状である。本研究により、術前照射により根治性を損なうことなく、神経温存の縮小手術が可能であることが明らかにされた。すなわち、術前照射により排尿障害、性機能障害などが回避でき、がんの根治性と QOL 向上を両立させることが可能となった。また、肛門機能温存術は今回の結果により、殆どの直腸癌症例で肛門温存が可能であることが判明した。新しい術式により自然排便が可能であること、夜間 soiling などの機能低下も認められた。今後、排便機能低下を減少させるため更なる手術法の改良が必要で、また根治性、機能面での長期観察も要する。

膀胱がん T2-3N0M0 の場合、術前・中の所見で、血管茎に病巣が確認されない場合、温存操作を実施しても根治性を損なう可能性が低いと考えた。また、従来、温存操作が局所再発を招来すると危惧されていたが、そのような症例では脈管侵襲が著明で、術後の再発は局所のみならず全身的であることが多いと言える。つまり、そのような症例では、血管茎の切除法よりは、膀胱全摘術の適応であるかどうかを再考すべきであると思われた。

卵巣腫瘍は術前に 100% 良悪性を診断できないため術中被膜破綻が癌の悪化につながる点が問題であった。本年度臨床応用可能な「卵巣腫瘍内容漏出防止装置付穿刺針」が開発できたことで、卵巣腫瘍内容を安全に抜くことが可能で、腫瘍容積を縮小できる。これにより巨大卵巣腫瘍であっても小さな創部で手術ができ、かつ徐々に内容物を引くことで術中 shock を避けられ非常に安全かつ美容上優れた術式を新たに開発できる。また、卵巣癌の早期診断に応用でき

る確定診断法を開発できる。すなわち、卵巣癌は腫瘍内腔を観察し、さらに生検や細胞診を行うことで確定診断ができる。この技術を二次検診にて用い、一次検診に経腔式超音波診断法と組み合わせることで卵巣癌早期診断システムの開発も可能である。以上のように QOL を改善できる術式の開発、卵巣癌の早期診断の開発に応用・発展できることが示唆される。

最近、乳房温存療法が普及したため、その適応となる患者に乳房の喪失は解決されたが、その適応とならない患者も少なくない。また、腋窩リンパ節郭清の伴う合併症も問題となっている。一期的乳房再建術やセンチネルリンパ節生検の確立と普及は、患者の QOL の改善にとって急務となっている。

上肢のリンパ浮腫はそのほとんどが乳がん術後の発生であり、術後治療がなされないと経時的に浮腫が増悪する傾向があった。吻合手術を通じて確認されたのは上肢中枢ではリンパ管が見られないことが多いが末梢では残っていることが多かった。このことより浮腫の症例では上肢の中枢から末梢に進行するリンパ管の拡張、平滑筋細胞破壊による還流機能障害からリンパ管閉塞となり浮腫がますます増悪しリンパ管が中枢側から末梢側に消失していくものと思われる。

吻合術の効果については、これまでの吻合術の結果から、還流機能を有するリンパ管であれば数本の吻合でも大きな改善が得られることが判明した。今後は局所麻酔によるより低侵襲の少数の吻合術、患肢に対する予防的吻合術の開発が可能となるであろう。

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9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。

術後機能を保持するのが困難であった中咽頭がん症例の中でも特に機能保持の困難な上壁・側壁の複合欠損例に対する切除・再建術について検討し術後日常生活に支障のない術式の施行可能であることが判明した。

超伝導量子干渉装置によってヒト口腔、咽頭、喉頭領域の触覚および味覚に対する知覚野を大脳弁蓋部に同定した。また頭頸部腫瘍再建例での知覚の回復を評価した。頭頸部癌症例において放射線治療中の味覚障害は早期に低下するが、その後照射を続けても回復した。さらに4基本味の障害パターンは照射野に含まれる味蕾の分布に関連していた。

咽頭喉頭頸部食道全摘術後の移植腸管を用いた音声管再建において、音声管の開口部に5角形型の流入防止弁を作成して飲食物の音声管への流入防止をはかること、また安定した発声を確保するために空気の音声管開口部通過圧を術中測定して開口部の大きさを調節すること、など術式の工夫により良好な成績が得られた。しかし、気管・食道間のシャントにより発声機能を得る以上音声の確保と流入防止は二律背反の面があり、飲食物の音声管と気管への流入をいかに防止しつつ良好な発声を確保するかについて、さらなる研究が必要であると考えられる。

進行下部直腸がんに対する外科治療において、術後の排尿機能および性機能を温存し、患者のQOLを向上させるために、術前放射線療法は有効である。永久人工肛門を伴う直腸切断術が適応とされる下部直腸進行癌症例において、新しい手術法の肛門括約筋部分温存術の導入により殆どの症例で肛門温存が可能となった。括約筋を部分切除する方法は究極の肛門温存術であるが、排便機能低下の改善のため更なる手術法の改善が必要とされる。

膀胱がん T2-3N0M0 例で、膀胱全摘術が実施される場合、勃起神経を温存する術式を実施しても、その操作により根治性を損なう可能性は極めて低いと考えられた。

腹腔鏡下手術にも応用可能な卵巣腫瘍内容漏出防止装置付穿刺針の開発ができた。

乳房温存療法の適応とならない患者に対する

術式の工夫が望まれる。また、腋窩リンパ節郭清に伴う合併症対策も重要である。

上肢のリンパ浮腫の治療に関して保存的治療のみでは改善は軽微であった。吻合術と保存療法の併用では改善は極めて高度の例が多くみられた。また術後6年でも周径は減少し続けており、機能の残る症例では大きな改善が得られるものと思われる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 木股敬裕、内山清貴、櫻庭 実、海老原敏、塚貴志、波利井清紀. 口腔内再建における知覚皮弁の価値. 形成外科 43 (3) : 265-271, 2000.

2. 飯田善幸、海老原敏、齊川雅久、林 隆一、朝蔭孝宏、海老原充、山崎光男、櫻庭 実、羽田達正、大山和一郎、太田洋二郎、浅井昌大. 国立がんセンターにおける口腔底扁平上皮癌の治療成績. 頭頸部腫瘍 26 (1) 150-156, 2000.

3. Yoshihiro Kimata, Kiyotaka Uchiyama, Minoru Sakuraba, Satoshi Ebihara, Takashi Nakatsuka, Kiyonori Harii. Simple Reconstruction of Large Pharyngeal. Laryngoscope 110:2000.

4. 櫻庭実、木股敬裕、内山清貴、海老原敏、岸本誠司、浅井昌大、齊川雅久、羽田達正、林隆一、崎浜教之、海老原充、朝蔭孝宏. 頸部皮弁を利用した中咽頭前壁(舌根部)の再建. 形成外科 43 (8) : 801~806, 2000.

5. 岸本誠司、海老原敏、林隆一. 頸部食道癌 進展方向を考慮した頸部食道癌の郭清範囲の設定. 外科 62 巻 7, 2000.

6. Inokuchi A, Liu F, Yokomitsu S, Ureshino M, Komiyama S: Effects of the antihistaminergic drugs diphenhydramine and zolantidine on vestibular-induced hypothalamic neuronal activity in the guinea pig. Eur Arch

Otorhinolaryngol 256:S22-26, 1999.

7. 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.

8. 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 Otorhinolaryngol 256: S42-46, 1999.

9. 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 pepleomycin chemotherapy 256:s60-63, 1999.

10. 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.

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

12. Ishibashi H, Tobimatsu S, Shigeto H, Morioka T, Yamamoto T, Fukui M : Differential interaction of somatosensory inputs in the human primary sensory cortex: A magnetoencephalographic study. Clin Neurophysiol, 111:1095-1102, 2000.

13. 安松隆治、平川直也、檜垣雄一郎、山本智矢、富田吉信: 耳下腺粘表皮癌の臨床病理学的検討、口咽科 12:2:227-232, 2000.

14. Gondo K, Kira R, Tokunaga Y, Harashima C, Tobimatsu S, Yamamoto T, Hara T.: Reorganization of the primary somatosensory area in a case of epilepsy associated with focal

- cortical dysplasia *Dev Med Child Neurol*, 42:839-842,2000.
15. Kimata Y, Uchiyama K, Ebihara S, Sakuraba M, Iida H, Nakatsuka T, Harii K. : Anterolateral thigh flap donor-site complications and morbidity. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 106(3):584-589,2000.
 16. Kimata Y, Uchiyama K, Sakuraba M, Ebihara S, Nakatsuka T, Harii K.: Simple reconstruction of large pharyngeal defects with free jejunal transfer. *Laryngoscope*. 110(7):1230-1233, 2000 .
 17. Ichioka S, Nakatsuka T, Minegishi Y, Asato H, Takato T, Harii K. : Microsurgical reconstruction for caustic injuries of the oral cavity and esophagus. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 16(5):357-361, 2000.
 18. 波利井清紀 : 再建外科。 CLIENT21 17. 頭頸部腫瘍 (野村恭也他、総編集) 、 pp137-151, 中山書店、東京、2000.
 19. 朝戸裕貴、波利井清紀、多久嶋亮彦 : 耳下腺腫瘍切除後の顔面神経麻痺と陥凹変形の治療。形成外科 43(8):767-773、2000.
 20. 木股敬裕、内山清貴、桜庭実、海老原敏、中塚貴志、波利井清紀 : 口腔内再建における知覚皮弁の価値。形成外科 43(3):265-271、 2000.
 21. 斎巢賢一 : 局所進行前立腺癌 (T3N0M0) に対する前立腺全摘術。日本臨床 58 : 247-248,2000 年。
 22. Mori K, Hasegawa M, Toma H, Fukuda M, Kubota T, Nagasue N, Yamana H, Hirakawa YSC, Ikeda T, Takasaki K, Oka M, Kameyama M, Toi M, Fujii H, Kitamura M, Sasaki H, Ozono S, Makunouchi H, Shimada Y, Onishi Y, Aoyaki S, Mizutani K, Ogawa M, Nakao A, Kinoshita H, Tono T, Imamoto H, Nakashima Y, Manabe T.: Expression Levels of thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase in various human tumor tissues. *International Journal of Oncology* 2000;17:33-8.
 23. Watanabe T, Harada N, Sasaki H. Quantitative analysis of mRNA expression of estrone sulfatase in endometrial carcinoma and benign endometrium. *Jikei Medical Journal* 2000;47:121-7.
 24. Noguchi M, et al: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer using blue dye with or without isotope localization. *Breast Cancer* 7:287-296, 2000.
 25. Noguchi M, et al.: Clinical and pathologic factors predicting axillary lymph node involvement in breast cancer. *Breast Cancer* 7:114-123, 2000.
 26. Noguchi M, et al.: A multicenter validation study of sentinel lymph node biopsy by the Japanese breast cancer society. *Breast Cancer Res Treat* 63:31-40, 2000.
 27. Noguchi M, et al.: Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer. *J Surg Oncol* 73:75-80, 2000.
 28. Noguchi M, et al.: Biology and surgical management of breast cancer. *Breast Cancer* 8:16-22, 2001.
 29. 谷屋隆雄、野口昌邦 : Skin-sparing mastectomy と TRAM flap による 1 期的乳房再建術、手術 54:177-181, 2000.
 30. Noguchi M.: Sentinel lymph node biopsy as an alternative to routine axillary lymph node dissection in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 76:144-156, 2001.
 31. Koshima I, Kawada S, Moriguchi T, et al.: Ultrastructural observation of lymphatic vessels in lymphedema in human extremities. *Plast Reconstr Surg*, 97:397-405, 1996.
 32. 光嶋 勲, 森口隆彦, 梶原康正 : リンパ浮腫の治療。手術, 50:1715-1723, 1996.
 33. 光嶋 勲, 稲川喜一, 漆原克之, 他 : 下肢リンパ浮腫 3 5 症例の病因と病像 : 特に片側性から両側性への移行例について。日形会誌, 18:138-143, 1998.
 34. Koshima I, Inagawa K, Urushibara K, Moriguchi T.: Supermicrosurgical lymphaticovenular anastomosis for the treatment of lymphedema in the upper extremities. *J. Reconstr.*

Microsurg,16:437-442, 2000.

35. 光嶋 勲: 乳がん・子宮がん術後の手足の腫れ, リンパ浮腫はどこまで治りますか?

毎日ライフ,9: 69-72, 2000.

36. 光嶋 勲: リンパ管外科への挑戦. 東京小児外科研究会, ABSTRACTS No.26:54-58, 2000.

37. 光嶋 勲, 高橋義雄: リンパ管外科への挑戦: リンパ浮腫に対するリンパ管細静脈吻合術. 小児外科, 33:9-118,2001.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記すべきことなし。

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

頭頸部がんに対する機能温存手術の改良と開発

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、その後症例を重ね術式としてほぼ確立したものとなった。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を中心に外科療法の手技を確立すべく上壁・側壁の切除再建例について術後機能を検討した。

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。このよい機能温存療法である放射線治療照射後の再発例、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病型に対しては、外科療法選択することになる。切除後の術後機能が良好であれば患者の QOL の低下は防ぐことはできる。

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、さらに症例を追加して、手技はほぼ確立された。

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、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群とこの術式が根治手術となる群に分けることができる。いずれの群でも術後機能の観点からは満足できるものであった。根治を目指した群 5 例では、1 例 4 年後に肺転移を来したものの以外はいずれも健存である。一方予後不良と考えられる群の 4 例では、1 例健存しているのみで、他の 3 例は肺転移のため死亡した。

中咽頭がんに対する機能を温存する外科療法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を切除した44例について検討した。

上壁のみの切除に留まるも4例は、前腕皮弁などによる再建で日常生活に支障を来さない良好な機能が得られた。

上壁と側壁の複合欠損となった40例に対する切除範囲を、上壁の欠損が正中に及ばないものをa群、正中までの欠損b群、正中を越えるc群に分けて術後機能を評価した。a群12例では、全て鼻咽腔閉鎖機能、会話機能ともに良好であった。切除が上壁正中に及ぶb群の12例ではやや不良の1例があるものの他は全て鼻咽腔閉鎖機能、会話機能ともに良好であった。切除が正中を越えるc群の16例では両機能とも良好なもの5例、会話機能は良好であるが鼻咽腔閉鎖機能がやや不良のもの5例、両機能ともやや不良のもの2例、会話機能はやや不良で鼻咽腔閉鎖機能不良なもの1例、日常生活は可能であるが両機能とも不良なもの3例であった。

D. 考察

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喉頭温存を強く希望する症例にも適応はあると考える。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。

中咽頭上壁の切除再建ではほぼ良好な機能が得られており放射線治療後の再発例は無論のこと、第1選択として検討しても良いといえる。上壁の欠損が正中に及ばないものでもその術後機能は良好で、上壁のもの切除と同様に症例ごとに手術か放射線を選択することになる。切除が上壁の正中に及ぶ群の機能も満足できるものであり、a群と同様に症例によって放射線治療か手術を選択することになる。c群については、機能が不良な症例は、十分な容量の移植片が採取できないもの、あるいは移植片の部分壊死によるもので、咽頭半側埋めるよう

な十分な容量の移植片で再建できたものの機能は良好であった。

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9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。

術後機能を保持するのが困難であった中咽頭がん症例の中でも特に機能保持の困難な上壁・側壁の複合欠損例に対する切除・再建術について検討し術後日常生活に支障のない術式の施行可能であることが判明した。

F. 健康危険情報

特記すべきこと無し

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 木股敬裕、内山清貴、櫻庭 実、海老原敏、中塚貴志、波利井清紀. 口腔内再建における知覚皮弁の価値. 形成外科 43 (3) : 265-271, 2000.
 - 2) 飯田善幸、海老原敏、斉川雅久、林 隆一、朝蔭孝宏、海老原充、山崎光男、櫻庭 実、羽田達正、大山和一郎、太田洋二郎、浅井昌大. 国立がんセンターにおける口腔底扁平上皮癌の治療成績. 頭頸部腫瘍 26 (1) 150-156, 2000.
 - 3) Yoshihiro Kimata, Kiyotaka Uchiyama, Minoru Sakuraba, Satoshi Ebihara, Takashi Nakatsuka, Kiyonori Harii. Simple Reconstruction of Large Pharyngeal. Laryngoscope 110:2000.
 - 4) 櫻庭実、木股敬裕、内山清貴、海老原

敏、岸本誠司、浅井昌大、齐川雅久、羽田達正、林隆一、崎浜教之、海老原充、朝蔭孝宏. 頸部皮弁を利用した中咽頭前壁（舌根部）の再建. 形成外科 43（8）：801～806,2000.

5) 岸本誠司、海老原敏、林隆一. 頸部食道癌進展方向を考慮した頸部食道癌の郭清範囲の設定. 外科 62 卷 7.2000.

2. 学会発表

無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

がん治療に伴う味覚障害に関する研究

分担研究者 小宮山 莊太郎 九州大学医学部教授

研究要旨 超伝導量子干渉装置によってヒト口腔、咽頭、喉頭領域の誘発磁気反応が大脳中心溝下部の弁蓋部に同定された。味覚刺激に対する知覚野は弁蓋内部の島部に同定された。舌腫瘍摘出後の知覚は大胸筋皮弁による再建術後1か月で大脳弁蓋部に誘発磁気反応が認められた。脳血管病変に伴う咽喉頭知覚低下症例に上喉頭神経と大耳介神経吻合を行い、誘発磁気反応の回復が認められた。頭頸部癌症例において放射線治療中の味覚障害は早期に低下するが、その後照射を続けても回復した。また4基本味の障害パターンは照射野に含まれる味蕾の分布に関連した。今回新たに旨みの障害を解析中である。

A. 研究目的

超伝導量子干渉装置を用い、ヒト口腔、咽頭、喉頭領域の触覚および味覚の臨床検査方法を確立し、一方頸部癌症例において放射線治療中の味覚障害について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

ヒト口腔、咽頭、喉頭領域の触覚および味覚誘発磁気反応については、超伝導量子干渉装置を用い、また放射線治療中の味覚障害については4つの基本味に旨みを加え全口腔法によって味覚閾値を調べた。

C. 研究結果

ヒト口腔、咽頭、喉頭領域の空気圧刺激に対する知覚野は大脳弁蓋部に存在し、味覚刺激に対する知覚野は弁蓋内部の島部に存在した。舌腫瘍摘出例において大胸筋皮弁による再建舌に対する誘発磁気反応が大脳弁蓋部に認められた。脳血管病変に伴う咽喉頭知覚低下症例において上喉頭神経と大耳介神経吻合により誘発磁気反応が回復した。

頭頸部癌症例の放射線治療中の味覚障害において、照射野に含まれる味蕾数と味覚閾値上昇は有意に相関し、照射野に含まれる味蕾の分布パターンによって基本味の障害が異なった。現在旨みの障害を研究中である。

D. 考察

頭頸部癌治療に伴う味覚障害は食欲や摂取量を低下させQOLを大きく低下させる。これまでの研究で超伝導量子干渉装置を用いて口腔咽頭喉頭知覚および味覚の臨床的な検査方法を確立した。

放射線治療では30Gy前後に苦味、次いで酸味が強く障害されたが、その後照射量が増えても回復した。一方唾液分泌量は回復しなかった。また基本味の障害パターンは照射の範囲と密接に関連していた。頭頸部腫瘍の治療に対するインフォームドコンセントを得る上で、知覚障害や味覚障害の推移を予め示すことができるようになった。現在味蕾や神経の障害メカニズムを研究すると共に、放射線治療中の旨みの障害についても研究中である。

E. 結論

超伝導量子干渉装置によってヒト口腔、咽頭、喉頭領域の触覚および味覚に対する知覚野を大脳弁蓋部に同定した。また頭頸部腫瘍再建例での知覚の回復を評価した。頭頸部癌症例において放射線治療中の味覚障害は早期に低下するが、その後照射を続けても回復した。さらに4基本味の障害パターンは照射野に含まれる味蕾の分布に関連していた。現在旨みの障害を解析中である。

F. 健康危険情報

特記すべきこと無し

G. 研究発表

1. 論文発表

Inokuchi A, Liu F, Yokomitsu S, Ureshino M, Komiyama S: Effects of the antihistaminergic drugs diphenhydramine and zolantidine on vestibular-induced hypothalamic neuronal activity in the guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 256:S22-26, 1999.

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.

Yamashita H, Kiyama 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.

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 pemetrexid chemotherapy 256:s60-63, 1999.

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.

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

Ishibashi H, Tobimatsu S, Shigeto H, Morioka T, Yamamoto T, Fukui M: Differential interaction of somatosensory inputs in the human primary sensory cortex: A magnetoencephalographic study. *Clin Neurophysiol*, 111:1095-1102, 2000.

安松隆治、平川直也、檜垣雄一郎、山本智矢、富田吉信：耳下腺粘表皮癌の臨床病理学的検討、口咽科 12:2:227-232,2000.

Gondo K, Kira R, Tokunaga Y, Harashina C, Tobimatsu S, Yamamoto T, Hara T: Reorganization of the primary somatosensory area in a case of epilepsy associated with focal cortical dysplasia *Dev Med Child Neurol*, 42:839-842,2000.

2. 学会発表

無し

H. 知的所有権の取得状況

無し

がん切除後の機能ならびに形態の再建に関する研究

(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

下咽頭・頸部食道がん切除に際しては、喉頭が合併切除されることが多い。本研究では、空腸を用いた音声管を作成することにより、食物の嚥下機能と発声機能を同時に再建する方法を開発する。

A. 研究目的

下咽頭・頸部食道がん切除後の頸部食道再建に対しては、遊離空腸移植による一期的再建術は広く行われている。この際、通常、喉頭はがん切除に際して合併切除され、永久気管瘻が造設されるため、気道と食道は完全に分離された形となり、音声は当然失われ患者のコミュニケーションは著しく障害される。音声の発声については、移植空腸を介した食道発声も可能となることもあるが、空腸の特性からなかなか発声が可能にならない。

これに対して近年移植空腸の一部を用いて気管と再建食道の間にシャント(音声管)を形成し、気管口部を指で押さえて空気を咽頭に送り込んで発声を可能にする方法が報告されている。よりよい音声を確保するためには、このシャントが十分な大きさを開口していなければならないが、開口部が大きいと飲食物がシャントから気管方向へ流入し、場合によっては肺炎を起こすこともある。

したがって移植空腸による音声管再建においては、飲食物の音声管内への流入をいかに防止するか、また、その上でいかに安定した発声機能を獲得するかという点がかつとも重要な問題であると思われる。われわれは空腸音声管開口部において移植空腸の一部を弁状に形成して飲食物の流入防止をはかる方法を開発した。また発声に要する空気圧を一定レベル以下にするため、術中にシャントを通過するのに要する空気圧を測定しながらシャント開口部の大きさを調節している。

B. 研究方法

音声管の開口部は生理的に声帯の高さに近い移植空腸の口側よりに作成する。この開口部において、食道再建に用いた移植空腸の一部を弁状に形成して音声管への飲食物の流入防止をはかる。初期の頃は上方に茎を持つU字型切開で流入防止弁を作成していたが、現在では上方に茎を持つ五角形にデザインして弁を作成している。このデザインだと弁の先端部は基部より横幅が大きいため開口部を十分覆うことが可能であり、また開口部付近の再建食道口径の拡大が図られるため、音声管へ流入しにくくなる構造をつくることができる。

音声管の形状として、最初は野崎らが報告しているような一旦おとがい部分まで持ち上げてから降ろしてくる3-segment型音声管を作成していたが、最近ではストレート型の形状とし術式の単純化による手術時間の短縮をはかっている。気管との吻合は端々吻合が理想的であるが、気管の長さが十分残存しない場合は端側吻合としている。また麻酔科のカフ圧測定器を使って、気管口部分から音声管内に空気を注入し、音声管開口部を空気が通過する際の圧力を術中に測定する。この値が10cmH₂O以下となることが理想であるが、高い場合には開口部の大きさを調節し、少なくとも20cmH₂O以下となるようにする。

C. 研究結果

1999年3月から2001年2月までの2年間に遊離空腸による頸部食道再建を42例施行しているが、そのうち11例(26%)についてこの気管への流入防止弁付き音声管再建を

行っている。全例発声は可能であるが、電話で話のできる人から片言を発するのみの人まで程度のばらつきが大きく、言語によるコミュニケーションのとれるレベルと判断される症例は6例であった。

D. 考察

音声管による発声は食道発声に比べて訓練が不要であること、呼吸による発声であるため一度に多音節を持続的にしゃべることが可能であるなどの利点がある。一方、術後に誤嚥性肺炎を生じた症例は皆無であったが、殆どの症例において水分などを一度に多く飲み込もうとした際、一部音声管部分への流入が認められ、弁の形成を行っても完全な一方通行とはなっていないことが示唆された。この点についてはすこしずつ嚥下するよう指導することにより、通常の飲食物の気管への流入はかなりの程度防ぐことができている。

現時点では切除範囲の上方断端が構音に関わる中咽頭に及ばないもの、できるだけ早期のstageの症例、また誤嚥性肺炎のリスクを考慮し、年齢が70才以下の患者に限って音声再建の可能性を説明している。その上で十分なインフォームドコンセントの得られた症例についてのみこの術式を採用すべきであると考えている。

E. 結論

咽頭喉頭頸部食道全摘術後の移植腸管を用いた音声管再建において、音声管の開口部に5角形型の流入防止弁を作成して飲食物の音声管への流入防止をはかること、また安定した発声を確保するために空気の音声管開口部通過圧を術中測定して開口部の大きさを調節すること、など術式の工夫により良好な成績が得られた。しかし、気管・食道間のシャントにより発声機能を得る以上音声の確保と流入防止は二律背反の面があり、飲食物の音声管と気管への流入をいかに防止しつつ良好な音声を確認するかについて、さらなる研究が必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきこと無し

G. 研究発表

1. 論文発表

Kimata Y. Uchiyama K. Ebihara S. Sakuraba M. Iida H. Nakatsuka T. Harii K.: Anterolateral thigh flap donor-site complications and morbidity. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 106(3):584-589,2000.

Kimata Y. Uchiyama K. Sakuraba M. Ebihara S. Nakatsuka T. Harii K.: Simple reconstruction of large pharyngeal defects with free jejunal transfer. *Laryngoscope*. 110(7):1230-1233, 2000.

Ichioka S. Nakatsuka T. Minegishi Y. Asato H. Takato T. Harii K.: Microsurgical reconstruction for caustic injuries of the oral cavity and esophagus. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 16(5):357-361, 2000.

波利井清紀:再建外科。CLIENT21 17. 頭頸部腫瘍(野村恭也他、総編集)、pp137-151, 中山書店、東京、2000.

朝戸裕貴、波利井清紀、多久嶋亮彦:耳下腺腫瘍切除後の顔面神経麻痺と陥凹変形の治療。*形成外科* 43(8):767-773、2000.

木股敬裕、内山清貴、桜庭実、海老原敏、中塚貴志、波利井清紀:口腔内再建における知覚皮弁の価値。*形成外科* 43(3):265-271、2000.

2. 学会発表

なし

H. 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 名川弘一

研究要旨

下部直腸癌患者の術後QOLを向上するために、術前放射線療法の有用性を検討した。その結果、側方リンパ節郭清の代わりに術前放射線療法を行うことにより根治性を損なうことなく、術後排尿、性機能を温存できる可能性が示された。

A. 研究目的

下部直腸がんに対する外科手術では、側方リンパ節郭清を行うため直腸周囲の自律神経が損傷され、術後排尿機能障害あるいは性機能障害が生じる。そこで下部直腸がん患者の術後QOL向上を目指すために、側方リンパ節郭清の代わりに術前放射線療法を採り入れ、その客観的評価を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1993年から1995年の間に手術施行された進行下部直腸がん51症例を対象として、術式のランダムイズド・トライアルを行った。患者に対し、臨床試験に対するインフォームド・コンセントを得た上で、術前放射線療法（50Gy）を施行し、その後、側方リンパ節非郭清群（D1群）と郭清群（D2群）の2群に分けて手術を施行した。両群間で術後合併症発生率、生存率、再発率等を、さらにアンケート調査を行い術後排尿障害、性機能障害の頻度を比較検討した。

C. 研究結果

D1群22例、D2群23例、合計45例が評

価可能であった。患者年齢、性別、腫瘍下縁から肛門縁までの距離、肝転移およびリンパ節転移の有無、進行度、手術術式など両群間で差は認められなかった。組織学的には、腫瘍の組織型、深達度、リンパ管侵襲陽性率、リンパ節転移率等は両群間で差を認めなかった。術後5年生存率は、両群間で差は認められなかった。また、術後合併症発生率、再発率、局所再発率ともに両群間で差は認められなかった。排尿障害（D1群27%(6/22) vs. D2群65%(15/23) : $p=0.02$ ）および性機能障害（D1群45%(5/11) vs. D2群92%(12/13) : $p=0.02$ ）は、ともにD1群で有意に低率に認められた。排便障害発生率は（D1群40%(6/15) vs. D2群42%(5/12)）両群間で差は認められなかった。

D. 考察

直腸がん患者に対する術前放射線療法は欧米では広く行われているが、本邦では一般的ではない。その理由は、本邦ではリンパ節郭清を主体とした手術の成績が欧米と比較して良好なためである。しかし、その結果がんの根治性が優先され、患者のQOLが軽視されてきたのが現状である。本研究により、術前照射により根治性を損なうことな