

200/0147

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13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 垣添 忠生

平成14（2002）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 ----- 6  
荒井賢一
2. マイクロ・マシンの医療応用に関する研究 ----- 8  
小林寿光
3. 陽子線によるがん治療 ----- 10  
荻野 尚
4. MM50によるがん治療（線量集中性の改善のための技術開発に関する報告） ----- 13  
徳植 公一
5. 進行直腸癌および局所再発癌に対する合理的な手術法の開発 ----- 15  
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 ----- 19  
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 ----- 20  
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 ----- 22  
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 ----- 23  
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 ----- 26  
浅村尚生

分野6 新しい治療法の開発に関する研究  
研究テーマ 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。前者は磁気誘導システム、マイクロ・マシーン、陽子線をとあげた。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体外から磁場をかけて自由に動かす原理を開発し、装置の設計及び特許出願を行なった。2) マイクロマシーンに発熱素子を付し、交流磁場下に卵白の凝固に成功した。3) 肝臓がんの陽子線治療において、肝の呼吸性移動を制御する方法を開発し、15例の照射を安全に行なった。4) 骨盤内蔵全摘手術の安全な手術手技を確立した。5) 大腸がんに対するセンチネルノードの検出と腹腔鏡手術の組合せに成功した。

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	医員
荻野 尚	国立がんセンター東病院	医長
徳植 公一	筑波大学臨床医学系	助教授
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	助教授
浅村 尚生	国立がんセンター中央病院	医長

磁気誘導で補助するために、細径であることと汎用性に配慮してガイドワイヤーに磁石を装着した。ガイドワイヤーはJagwireTM (0.038inch)を用い、その先端軟性部に生体への影響が少ないプラチナ磁石(1×6mm)を装着した。0.6kOeまでの平行磁場を発生する2軸ヘルムホルツコイルで、基礎動作確認を行った。更にガイディングカテーテル(9Fr. GuiderTM Softip TM)を併用することで、既存の医療手技、生検(0.018inch、RADIAL jawTM)、電気凝固(7Fr. Goldprobe)、コイル留置(TARGET IDCTM)が可能であることを、豚(17kg、20kg)の気管支・肺系を使用して検証した。

A. 研究目的

がん治療のための新技術の開発として、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磁気誘導システム、マイクロ・マシンの応用、陽子線による放射線治療を、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

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、磁気誘導システム、マイクロ・マシーン、陽子線をとあげた。

1) スパイラル型磁気マイクロ・マシーンに磁気を利用したワイヤレス発熱機構を搭載し、発熱マシーンを実現した。発熱素子として、パーマロイドおよび感温フェライトロッドを用いた。

2) 磁気応用ガイドワイヤー：既存の医療手技を

3) 磁気応用イレウスチューブ：一般的に誘導が難しいイレウスチューブの、磁気による誘導補助効果を検証すると共に内視鏡化を図った。φコンイレウスチューブ(Hタイプ、ダブルバルーン、Fr-18)の先端の金属球の2個を、リング状ネオジウム磁石(外径5.5mm、内径3.0mm、厚さ4.0mm)に置き換え、内腔に内視鏡(Pentax FB-NC8、先端硬性部型2.7mm)を挿入したチューブを製作し、0.6kOeまでの平行磁場で誘導実験を行った。

4) 陽子線によるがん治療において、放射線治療中の臓器の変位に対して唯一補正できるのが呼吸性移動である。今回は補正方法のひとつである歪ゲージセンサー呼吸同期照射に着目し、肝細胞がん陽子線治療15症例における標的移動量、呼吸同期時間、ビーム利用効率を求めることにより、その精度評価を試みた。

5) 陽子線治療における線料分布の改善を図るた

め、肝細胞がんに対する陽子線多門照射の意義について検討を行ない、その線量分布をX線を用いた回転照射の線量分布とを比較して有効性を検討した。

## 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、腹腔鏡手術の工夫を展開した。

1) 現時点で直腸がん局所再発に対し根治が期待できる治療法は再発巣の完全切除である。1984年以来138例の局所再発に対し開腹手術を行った。うち47例には仙骨合併骨盤内臓全摘術 (total pelvic exenteration with distal sacrectomy: TPES) を採用した。5例以上の経験を持つ術者(A群34例)とそうでない術者(B群13例)の2群に分け手術侵襲度を検討した。TPESは過大な手術侵襲である。術後はダブルストーマを持ち生活することになる。したがってインフォームドコンセントには多くの時間を当て、かつ分かり易い言葉で、家族の同席のもとに手術や合併症の内容とその対応策、遠隔成績を説明した。

2) イタリアで1994年5月より1996年12月の期間に行われた治療切除可能胃がんに対するD2郭清を評価する第II相試験の術後morbidity、mortalityに関してはすでに論文発表されているが、191名の患者が登録され、術後在院死亡率3%という良好な成績を達成した。今回はこれらの登録患者191名全員の追跡調査を行ない、遠隔成績を解析した。また、オランダで行われたD1対D2の比較臨床試験は、5年生存率に関しては全く差がなく、D2の優位性が証明できずに終わった。しかし、生存曲線の交差などハザード比が一定であることを前提とした統計解析が適切ではない結果であった。そこでこの試験の長期予後を改めて評価するために、重要な予後の因子の一つである性別により、男女に分けて解析した。

3) 大腸がん根治切除例61例を対象に、術前内視鏡下に<sup>99m</sup>-technetium tin colloidを病変周囲に注入し、術中ガンマプローブを用いてsentinel node (SN)を同定した。また、下部直腸がん症例についてはlymphoscintigraphyを撮像した。全症例について標準的切除郭清術を施行し、郭清リンパ節の病理組織学的転移状況から、SNを指標とした転移診断の精度を検証した。

4) 超高速ネットワーク下の遠隔ロボットティッ

ク微細手術の実現に向けた研究開発を施行中である。東大工学部光石研究室で開発されたロボットティック微細手術用スレーブロボット装置及びマスター操作装置と京大病院で構築したSurgical Cockpit Systemを統合し、両者をJGN(Japan Giga Network)で接続し、動物の角膜手術の遠隔操作についての検討を行った。

(倫理面での配慮)

イタリア、オランダにおける臨床試験は、参加施設の倫理審査委員会を通り、患者自身から文書による同意を得ているものであり、ヘルシンキ宣言を遵守した研究と言える。Sentinel node navigationによる術中リンパ節転移診断を行なうに際しては、院内倫理委員会の承認のもと文書による同意を得ている。使用する放射性同位元素は、半減期、投与量いずれにおいても現行の核医学検査に比しても安全であり、放射線安全管理室のモニター下に安全に施行している。また、日本核医学会により作成された施行ガイドラインを遵守している。陽子線多門照射については、すべての陽子線治療は実験的であるとの前提のもとに、陽子線医学利用センター内で検討し、患者の了解を得て行った。

## C. 研究結果

- 1) 磁性体に交流磁界を印加することにより渦電流損失に起因する発熱が起こることを利用して、マシンに金属磁性体ロッドを装着し、移動機構と発熱機構を兼ね備えたマシンを作成した。実験の結果、生卵の白身の中に置かれた直径0.8mmのマシンは、5分間の磁界印加によりマシン周辺5mm程度の白身を固めることができること、蛋白質を短時間に凝固させる能力を有していることを示した。
- 2) 磁気応用ガイドワイヤー：磁気応用ガイドワイヤーは先端の屈曲が自由に可能であった。ガイディングカテーテルを併用することで、豚の気管支・肺内の目的部位に医療器具を磁気誘導し、目的の医療手技を行うことが可能であった。
- 3) 磁気応用イレウスチューブ：イレウスチューブは目的とする部位への磁気誘導、および内視鏡としての観察が可能であった。しかし内部に挿入した内視鏡のみでは、イレウスチューブの誘導は不可能であった。

は目的とする部位への磁気誘導、および内視鏡としての観察が可能であった。しかし内部に挿入した内視鏡のみでは、イレウスチューブの誘導は不可能であった。

- 4) 陽子線照射時の呼吸同期の採用により、位置精度は約4倍向上し(15.4mm→3.6mm)、照射所要時間は約3倍増加する(ビーム利用効率33.4%)ことが明らかとなった。安全で効果的な照射が可能であった。
- 5) 肝細胞癌に対する陽子線多門照射の有効性を検討するために、陽子線多門照射とX線を用いた回転照射の線量分布とを比較した結果、陽子線治療により正常肝の放射線線量を明らかに低減することができた。この方法で現在までに2症例の治療を施行したが、肝機能の悪化は認めていない。
- 6) イタリアにおけるD2郭清の治療効果に関する第II相臨床試験の遠隔成績を解析し、D2郭清の有用性を伺わせるデータを得た。また、オランダにおけるD1対D2郭清の比較臨床試験の長期成績について、男女に分けて解析したところ、ハザード比が一定である女性において、D2の郭清効果を認めることがわかった。
- 7) 直腸がんの、骨盤内に固定浸潤する原発層に対する仙骨合併骨盤内臓全摘術(TPES)の意義の検討では、出血量、入院期間の中央値はA群:11時間30分、2650ml、34.5日、B群:12時間30分、4000ml、37日であった。手術時間、入院日数には差を認めなかったが出血量はA群で有意に少なかった。
- 8) 角膜移植手術を想定した角膜縫合に関して遠隔ロボット微細手術に関する検討を行った結果、技術的課題として、外科医が操作するマスター側の映像情報提示方法及び操作マニピレータ機構、裸眼立体視機構の改良が必要であることを示した。

#### D. 考察

- 1) 磁気誘導器具として磁気応用ガイドワイヤーとイレウスチューブを開発した。磁気誘導は十分に実用的な医療手技として施行可能であると考えられる。
- 2) マイクロマシンによる卵白凝固実験により、生体内を移動し、かつ加熱するマシンが実現した。発熱量は実験結果に示したように蛋白質を

凝固させるに十分なものであり、医学的価値の高い結果であった。

- 3) Sentinel node navigationによる術中リンパ節転移診断により、腹腔鏡手術においても過不足のない確実なリンパ節郭清が施行できるものと期待される。特に下部直腸がんにおいてSNの転移状況により選択的な側方リンパ節郭清を施行することができ、不要な郭清による術後障害の発生を軽減できる。今後、real-time RT-PCRの導入も含めた術中診断の精度向上が課題である。
- 4) 仙骨合併骨盤内臓全摘術は症例の経験と共にgood learning curveを得て安全性の高い術式として定着した。47例の3年生存率は53%、5年生存率は38%であった。更なる成績向上のために本病態に対する補助療法としてのchemoradiationの確立が不可欠である。また共通の土俵で手術適応や成績の比較を行うためには、今後は腫瘍径、CEA値、組織型などの予後因子を組み合わせrisk scoringを基準に手術適応の確立を計ることが急務と考える。

#### E. 結論

体内に挿入した小型医療器具を体外から磁場をかけて自由に動かす原理を開発した。また、マイクロマシンに発熱素子を付し、交流磁場下に卵白の凝固に成功した。これにより生体内を移動し、かつ加熱するマシンが実現したことになる。肝臓がんの陽子線治療においては、肝の呼吸性移動を制御する方法を開発し、15例の照射を安全に行なった。直腸がん局所再発症例に対する骨盤内臓全摘手術の安全な手術手技を確立した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yamaguchi, N., Kakizoe, T.: Synergistic interaction between helicobacter pylori gastritis and diet in gastric cancer. The Lancet Oncol. 2: 88-94, 2001.
- 2) Mizumura, Y., Matsumura, Y., Hamaguchi, T.,

- 92: 328-336, 2001.
- 3) Maekawa, M., Sugano, K., Ushijima, M., Fukayama, N., Nomoto, K., Kashiwabara, H., Fujita, S., and Kakizoe, T.: Heterogeneity of DNA methylation status analyzed by bisulfite-PCR-SSCP and correlation with clinico-pathological characteristics in colorectal cancer. *Clin.Chem.Lab.Med.* 39:121-128, 2001.
  - 4) Shigyo, M., Sugano, K., Tobisu, K., Tsukamoto, T., Sekiya, T., and Kakizoe, T.: Molecular followup of newly diagnosed bladder cancer using urine samples. *J. Urol.* 166: 1280-1285, 2001.
  - 5) Inoue, Y., Takaue, Y., Takei, M., Kato, K., Kanai, S., Hareada, Y., Tobisu, K., Noguchi, M., Kakizoe, T., Itoh, K. and Wakasugi, H.: Induction of tumor specific cytotoxic T lymphocytes in prostate cancer using prostatic acid phosphatase derived HLA-A2402 binding peptide. *J. Urol.* 166: 1508-1513, 2001.
  - 6) Stenzl, A., Jarolim, L., Coloby, P., Golia, S., Bartsch, G., Babjuk, M., Kakizoe, T. and Robertson, C. Urethra-sparing cystectomy and orthotopic urinary diversion in women with malignant pelvic tumors. *Cancer* 92(7):1864-1871, 2001.
  - 7) Collins, J., Shimoyama, N., Bruera, E., Takeda, F., Kakizoe, T., and Sugimura, T.: Report of the fourteenth international symposium of the foundation for promotion of cancer research : Pain control, palliative medicine and psycho-oncology. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 21: 459-468, 2001.
  - 8) Nomoto, K., Maekawa, M., Sugano, K., Ushijima, M., Fukayama, N., Fujita, S., and Kakizoe, T.: Methylation status and expression of human telomerase reverse transcriptase mRNA in relation to hypermethylation of the p16 gene in colorectal cancers as analyzed by bisulfite PCR-SSCP. *Jpn. J. Clin.Oncol.* 32: 3-8, 2002.
  - 9) Ishiyama, K., Sendoh, M., Yamazaki, A., and Arai, K-I.: Swimming micro-machine driven by magnetic torque. *Sensors and Actuators A: Physical* 91: 141-144, 2001.
  - 10) Okumura T. and Kobayashi T. : Fluoroscopy-assisted thoracic surgery after computed tomography-guided bronchoscopic barium marking. *Ann Thorac Surg* 71: 439-442, 2001.
  - 11) Kobayashi T.: Transbronchial approaches for the diagnosis and treatment of small peripheral pulmonary lesions. In: Yoshimura H, Kida A, Arai T, Niimi S, Kaneko M, Kitahara S. Eds. *Bronchology and Bronchoesophagology: State of the Art*, Amsterdam: ELSEVIER, 147-156, 2001.
  - 12) Ando, K., Furusawa, Y., Suzuki, M., Nojima, K., Majima, H., Koike, S., Aoki, M., Shimizu, W., Futami, Y., Ogino, T., Murayama, S., Ikeda, H.: Relative biological effectiveness of the 235 MeV proton beams at the National Cancer Center Hospital East. *J. Radiat. Res.* 42: 79-89, 2001.
  - 13) Furuse, J., Maru, Y., Yoshino, M., Mera, K., Sumi, H., Tajiri, H., Satake, M., Onaya, Y., Ishikura, S., Ogino, T., Kawashima, M., Ikeda, H.: Hepatic arterial infusion of 5-Fluorouracil for liver metastases from pancreatic carcinoma: Results from a pilot study. *Hepato-Gastroenterol.* 48: 208-211, 2001.
  - 14) Tanizaki, H., Furuse, J., Yoshino, M., Ogino, T., Ishikura, S., Satake, M., Hasebe, T.: Combination radiotherapy for hepatocellular carcinoma with intraductal tumor thrombus: A case report. *Eur. J. Radiol.* 38: 213-218, 2001.
  - 15) Ito, Y., Ogino, T., Ishikura, S., Kawashima, M., Nihei, K., Murayama, S., Ikeda, H.: Four-dimensional radiotherapy treatment planning for liver tumors and evaluation of its dose distributions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 51: 209, 2001.
  - 16) Ogino, T.: Evidence and experience of proton beam therapy. *Proc. of 3rd S. Takahashi Memorial Workshop on 3 Dimensional Conformal Radiotherapy* pp. 47-49, 2001.
  - 17) Kagei, K., Okumura, T., Ohara, K., Shioyama, Y., Hasezawa, K., Sugahara, S., Tokuuye K. and Akine, Y. : Long-term results of proton beam therapy for carcinoma of the uterine cervix. proton therapy cooperative oncology group (PTCOG) 15th meeting, Tsukuba, Nov. 2000.
  - 18) Kitagawa, Y., Watanabe, M., Hasegawa, H.: Sentinel node mapping for colorectal cancer using radioactive tracer. *Dis Colon Rectum* (in press)
  - 19) Kitagawa, Y., Watanabe, M., Fujii, H.: The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am* 157:253-258, 2000.
  - 20) Yamamoto S, Watanabe, M., Hasegawa H: Prospective evaluation of laparoscopic surgery for rectosigmoidal and rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* (in press)
  - 21) Matuoka, N., Moriya, Y., Akasu, T. and Fujuta, S.:

- Long-term outcome of urinary function after extended lymphadenectomy in patients with distal rectal cancer Eur J Surg Oncol 27: 165-169, 2001.
- 22) Fujita S, Kudo N, Akasu T and Moriya, Y. : Detection of cytokeratin 19 and 20 mRNA in peripheral and mesenteric blood from colorectal cancer patients and their prognosis Int J Colorectal Dis 16:141-146, 2001.
- 23) Maas C.P., Moriya, Y., Steup W.H., Kranenberg, K.E., and van de Velde, C.J.H.: A prospective study on radical and nerve-preserving surgery for rectal cancer in the Netherlands Eur J Surg Oncol 26: 751-757, 2001.
- 24) Kapiteijn, E., Liefers, G.J., Kranenberg, K.E., Hermans, J., Tollenaar R.A.E.M., Moriya, Y., van de Velde C.J.H., van Krieken J.H.J.M.: Mechanisms of oncogenesis in colon versus rectal cancer. J Pathol 195: 171-178, 2001.
- 25) Kenta Hori, Oyama H., Yasuhiko Ozaki, Takeshi Tsuda, Takatoshi Suenaga, Tomohiro Kuroda, Mikio Suga, Masaru Komori, Osamu Oshiro, Kotaro Minato, Kunihiro Chihara, Takashi Takahashi; "Surgical Cockpit System and Effectiveness of its Immersive Environment", Computer Assisted Radiology and Surgery 2001, p.1160, Jun. 2001
- 26) Hori, K, Kuroda, T., Oyama H., Ozaki, Y., Nakamura, T., Takahashi, T.: "Effect of video streaming delay on telemedicine based on the Surgical cockpit system", Computer Assisted Radiology and Surgery 2001, Jun. 2001.
- 27) Oyama H. Kuroda, T., Hori, K., Nakamura, T. and Takahashi, T. : Efficacy of a virtual reality simulator for evaluating the aptitude of medical students, General Med 2: 17-23, 2001.
- 28) Okumura, T., Asamura, H. , Suzuki, K., Kondo, H. and Tsuchiya, R.: Intrapulmonary metastasis of non-small cell lung cancer: a prognostic assessment. J Thorac Cardiovasc Surg 122:24-8, 2001.
- 29) Asamura, H. : Boundary between N1 and N2 stations in lung cancer: back to the future of anatomy: reply. Ann Thorac Surg 72:1440, 2001.
- 30) Goto, K., Kodama, T., Matsuno, Y., Yokose, T., Asamura, H. Kamiya, N., Shimosato Y. Clinicopathologic and DNA cytometric analysis of carcinoid tumor of the thymus. Mod Pathol 14: 85-94, 2001.
- 31) Carbon, e E., Asamura H. , Takei, H., Kondo, H., Suzuki, K., Miyaoka, E., Tsuchiya, R., Motta, G. T2 tumors larger than five centimeters in diameter can be upgraded to T3 in non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 122: 907-12, 2001.
- 32) Naruke, T., Kondo, H. Tsuchiya, R. and Asamura, H. : Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. Ann Thorac Surg 71:439-42, 2001.
2. 学会発表
- 1) Tokuuye, K., Matsui, R., Akine, Y., Shioyama, Y., Kagei, K., Hasezawa, K., Sugahara, Ohara, K. and Okumura. T.: Results of proton therapy for hepatocellular carcinoma at university of Tsukuba. Proton therapy cooperative oncology group (PTCOG) 15th meeting, Tsukuba, Nov. 2001,
- 2) Shioyama, Y., Tokuuye, K., Okumura, T., Hasezawa, K., Kagei, K., Saka, e T. and Akine, Y.: Clinical results of proton-beam radiotherapy for non-small cell lung cancer. Proton therapy cooperative oncology group (PTCOG) 15th meeting, Tsukuba, Nov. 2001.
- 3) その他多数
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
特許出願
1. 内視鏡の誘導方法 (特願2002-16371)

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）  
平成13年度 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三次元動作解析シミュレーション、2)発熱機構搭載のための基礎実験、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

生体内で動作する医療用マイクロマシンを実現するための基礎的研究として、平成13年度はマシン動作シミュレーションソフトウェアを開発するとともに、マシンを体内で発熱させるために必要な原理の確立ならびに磁気トルクを利用した能動屈曲機構の開発を行った。

#### B. 研究方法

- 1) 磁気トルクを駆動力とするマイクロマシンの動作解析ならびにその小型化、高機能化について検討するためのツール開発として、3次元でのマイクロマシン泳動解析ソフトウェアを開発し、スーパーコンピュータを用いた解析を行った。
- 2) スパイラル型磁気マイクロマシンに磁気を利用したワイヤレス発熱機構を搭載し、発熱マシンを実現した。発熱素子として、パーマロイドおよび感温フェライトロッドを用いた。
- 3) 細径カテーテルの先端に磁石を装着し、外部から直流磁界を印加することにより磁気トルクを発生させ、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) 我々が既に開発したスパイラル型磁気マイクロマシンの最適設計を行うために、3次元の流体解析を行い、実機実験との比較によりマシンの泳動速度、周辺流体から受ける負荷、推進力を正確にシミュレートできることを明らかにした。この解析によればこのマシンは直径0.5mm程度に小さくしても泳動可能

であることが示され、実機実験によってその正当性が確認された。

- 2) 磁性体に交流磁界を印加することにより渦電流損失に起因する発熱が起こることを利用して、マシンに金属磁性体ロッドを装着し、移動機構と発熱機構を兼ね備えたマシンを作成した。実験の結果、生卵の白身の中に置かれた直径0.8mmのマシンは、5分間の磁界印加によりマシン周辺5mmφ程度の白身を固めることができることを示し、蛋白質を短時間に凝固させる能力を有していることを示した。

- 3) 昨年に引き続き、磁気トルクを利用した能動屈曲機構について検討した。今年は屈曲に必要な磁界を発生させる手法について、特にコイル設計に的をしばって検討した。さらなる検討が必要ではあるが、0.5T程度の磁界を発生させるために必要なコイルサイズと重量を現実的なものに押さえるためには超伝導を利用したコイルの利用が必要であると考えられる結果を得た。

#### D. 考察

- 1) 今年度開発に成功した三次元解析手法は、スーパーコンピュータを用いても計算時間が200時間程度必要であるため、多数の計算を行うことは不可能であるが、その解析結果は実際のマシンの動作と良好な一致を示すことから、実際のマシン試作を行わずともマシン設計を行うことが可能であることを示すものであり、コンピュータの中での実験がか脳であることを示す結果である。これによりマシンの最適設計を行うことが極めて容易になると考えられる。

- 2) マシンが体内を移動した後、医師の治療・診断等の補助を行うためには、マシン自身が何らかの機能性を持つ必要がある。今年度検討した発熱機能は、交流磁界印加により磁性体が発熱することを利用したワイヤレス発熱機構を利用したものであり、これにより生体内を移動し、かつ加熱するマシンが実現したことになる。発熱量は実験結果に示したように蛋白質を凝固させるに十分な量であり、医学的価値



の高い結果であるといえる。このテーマについては、来年度以降も引き続き検討を行う。

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。昨年度の結果をもとに、今年度は屈曲に必要な外部印加磁界の見積りを行い、磁界発生装置の設計を行った。実験結果で述べたように、急角度での屈曲のためには大きな磁界の印加が必要であり、現実的な重量で磁界発生装置を制作するには、超伝導コイルを用いる必要があることが示された。しかしながら超伝導コイルは液体ヘリウムの管理等に問題が残るため、さらに設計をつめることにより常伝導コイルを用いて実現することを目指してゆく。

#### E. 結論

これまで本プロジェクトでは、マイクロマシンを動作させることを主目的としてきた。平成13年度はさらにそれを発展させ、動作解析、マシンに対する発熱機構の付与、磁気トルクによる屈曲、の3点について検討を行った。磁気を利用してワイヤレスでエネルギー供給できるメリットを生かすことで、これらの動作を実現した。来年度以降もこれら研究をさらに発展させ、生体内で動作するマイクロマシン全般に関する検討をひきつづき行う。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1) 仙道雅彦、山崎彩、石山和志、井上光輝、早瀬敏幸、荒井賢一、：極低レイノルズ数における磁気マイクロマシンの泳動。日本応用磁気学会誌、25: 1223-1226, 2001.

2) Ishiyama, K., Sendoh, M., Yamazaki, A., and Arai, K. I.: Swimming micro-machine driven by magnetic torque. Sensors and Actuators A: Physical 91: 141-144, 2001.

#### 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（がん克服戦略研究事業）

分担研究報告書

マイクロ・マシー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内視鏡部医師

研究要旨 磁気応用ガイドワイヤーを使用して既存のカテーテル検査などが、磁気誘導によって可能であることが、動物実験によって検証された。更に磁気応用イレウスチューブなど、新たな医療器具開発の可能性が示された。

A. 研究目的

- 1) 磁気応用ガイドワイヤーの製作と動作実験
- 2) 磁気応用イレウスチューブの製作

内部に挿入した内視鏡のみでは、誘導は不可能であった。

B. 研究方法

1) 磁気応用ガイドワイヤー

既存の医療手技を磁気誘導で補助するために、汎用性に配慮してガイドワイヤーに磁石を装着した。ガイドワイヤーはJagwire™ (0.038inch) を用い、その先端軟性部に生体への影響が少ないプラチナ磁石(1×6mm)を装着した。

0.6kOeまでの平行磁場を発生する2軸ヘルムホルツコイルで、基礎動作確認を行った。更にガイディングカテーテル(9Fr, Guider™ Softip™)を併用することで、既存の医療手技、生検(0.018inch、RADIAL jaw™)、電気凝固(7Fr, Goldprobe)、コイル留置(TARGET IDCTM)が可能であることを、豚(17kg、20kg)の気管支・肺系を使用して検証した。

2) 磁気応用イレウスチューブ

一般的に誘導が難しいイレウスチューブの、磁気による誘導補助効果を検証すると共に内視鏡化を図った。φコンイレウスチューブ(Hタイプ、ダブルバルーン、Fr-18)の先端の金属球の2個を、リング状ネオジウム磁石(外径5.5mm、内径3.0mm、厚さ4.0mm)に置き換え、内腔に内視鏡(Pentax FB-NC8、先端硬性部型2.7mm)を挿入したチューブを製作し、0.6kOeまでの平行磁場で誘導実験を行った。

C. 研究結果

1) 磁気応用ガイドワイヤー

磁気応用ガイドワイヤーは先端の屈曲が自由に可能であった。ガイディングカテーテルを併用することで、豚の気管支・肺内の目的部位に医療器具を磁気誘導し、目的の医療手技を行うことが可能であった。

2) 磁気応用イレウスチューブ

イレウスチューブは目的とする部位への磁気誘導、および内視鏡としての観察が可能であった。しかし

D. 考察

1) 磁気応用ガイドワイヤー

磁気応用ガイドワイヤーは、既存のカテーテル検査などを磁気誘導で可能にすると考えられる。今後、磁石の装着方法の改良を含めた細径化が重要と考えられる。

2) 磁気応用イレウスチューブ

磁気誘導によりイレウスチューブの挿入が補助され、内視鏡の併用は挿入を一層促進すると共に、小腸内視鏡の開発につながると考えられる。

E. 結論

被磁気誘導器具として磁気応用ガイドワイヤーとイレウスチューブを開発した。磁気誘導は十分に実用的な医療手技として施行可能であると考えられる。

F. 健康危惧情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Okumura T, Kobayashi T. Fluoroscopy-assisted thoracic surgery after computed tomography-guided bronchoscopic barium marking. Ann Thorac Surg 2001;71:439-442.

近藤晴彦, 小林寿光. 肺野末梢微小病変に対する低侵襲手術—術前CTガイド下気管支ファイバースコープ下バリウムマーキング後のX線透視併用胸腔鏡下肺部分切除術—. 胸部外科 2001;54:921-925.

Kobayashi T. Transbronchial approaches for the diagnosis and treatment of small peripheral pulmonary lesions. In: Yoshimura H, Kida A, Arai T, Niimi S, Kaneko M, Kitahara S. Eds. Bronchology and Bronchoesophagology: State of the Art, Amsterdam:

ELSEVIER, 2001;147-156.

2. 学会発表

Kobayashi T. The outlook for interventional bronchoscopy. Cancer of the Lung, Early Diagnosis and Advances in Therapy, Varese, Italy, June 2001.

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許出願

内視鏡の誘導方法(特願2002-16371)

厚生科学研究費補助金 (がん克服新10か年戦略研究事業)  
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 放射線治療中の臓器の変位に対して唯一補正できるのが呼吸性移動である。今回は補正方法のひとつである歪ゲージセンサー呼吸同期照射に着目し、肝細胞癌陽子線治療15症例における標的移動量、呼吸同期時間、ビーム利用効率を求めることにより、その精度評価を試みた。その結果、呼吸同期の採用により位置精度は約4倍向上し(15.4mm→3.6mm)、照射所要時間は約3倍増加する(ビーム利用効率33.4%)ことが明らかとなった。

A. 研究目的

近年、定位的放射線治療が体幹部領域にも応用され、その際に呼吸性移動への様々な対応方法が開発されつつある。我々は歪ゲージセンサーを用い、腹壁圧力を呼吸信号に変換した呼吸同期照射法を陽子線治療において採用している。本研究は本方法による呼吸同期照射時の標的位置精度を明らかにすることが目的である。

B. 研究方法

腫瘍近傍に金属マーカーを刺入した肝細胞癌に対して呼吸同期陽子線治療を施行した15症例、計275照射を解析対象とした。以下の3項目について分析を行った。

- 1 ターゲットの移動量：位置決めのために照射直前に撮影されたDR(デジタルラディオグラフィ)連続動画像より、金属マーカーの体軸方向の移動量を計測した。
- 2 呼吸同期時間：同期許可信号オンのDRフレーム数より算出した。
- 3 ビーム利用効率：呼吸同期装置上に記録されている実ビームオン時間より算出した。

(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

15症例の平均値(range)を呈示する。

- 1 非同期時も含めた呼吸性移動量: 15.4 mm (10-22 mm)
- 2 同期時の最大移動量: 3.6 mm (1.4-5.7 mm)

3 同期時間: 2.1sec (1.1-3.8 sec)

4 ビーム利用効率: 33.4% (25.3-50.3%)

5 同期許可信号オン時の位置をゼロとした呼吸同期時の移動量絶対値の累積分布: 5mmシフト以内が94.8%

D. 考案

体幹部の高精度放射線治療には時間因子(呼吸移動)を考慮するべきであり、その方向性として昨年の4次元線量分布計算と本年の呼吸同期照射が対極の方法として存在する。呼吸同期勝者法の採用により位置精度は約4倍向上し(15.4mm→3.6mm)、照射所要時間は約3倍増加する(ビーム利用効率33.4%)ことが明らかとなった。今後は4次元線量分布計算と呼吸同期照射の融合を図った治療計画を開発することが可能となりうると考えられた。また、肝臓の障害発生確率を求めることにより、呼吸同期照射の利点を定量的に評価することが可能となると思われた。

E. 結論

呼吸同期陽子線照射の採用により位置精度は約4倍向上し(15.4mm→3.6mm)、照射所要時間は約3倍増加する(ビーム利用効率33.4%)。また、歪ゲージセンサー方式による呼吸同期照射においては、体軸方向マージンとして5mmが妥当であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 荻野 尚: 癌治療の新しい動き－荷電粒子線治療. 医学のあゆみ 196: 202-203, 2001.
  - 2) 荻野 尚: 陽子線治療の臨床成績と将来展望. 医学のあゆみ 196: 783-786, 2001.
  - 3) Ando, K., Furusawa, Y., Suzuki, M., Nojima, K., Majima, H., Koike, S., Aoki, M., Shimizu, W., Futami, Y., Ogino, T., Murayama, S., Ikeda, H.: Relative biological effectiveness of the 235 MeV proton beams at the National Cancer Center Hospital East. *J. Radiat. Res.* 42: 79-89, 2001.
  - 4) 荻野 尚: 荷電粒子線治療. 癌の臨床 47: 82-85, 2001.
  - 5) Furuse, J., Maru, Y., Yoshino, M., Mera, K., Sumi, H., Tajiri, H., Satake, M., Onaya, Y., Ishikura, S., Ogino, T., Kawashima, M., Ikeda, H.: Hepatic arterial infusion of 5-Fluorouracil for liver metastases from pancreatic carcinoma: Results from a pilot study. *Hepato-Gastroenterol.* 48: 208-211, 2001.
  - 6) 荻野 尚: 陽子線および重イオン線治療. 耳鼻咽喉科診療プラクティス 4 頭頸部腫瘍治療における Decision Making, (岸本誠司、編) 文光堂, 東京, pp. 220-223, 2001.
  - 7) 荻野 尚: 放射線治療の実際. 肝癌の診療 A to Z -国立がんセンター東病院の治療戦略-, 国立がんセンター東病院肝臓グループ編, pp. 115-119, 2001.
  - 8) Tanizaki, H., Furuse, J., Yoshino, M., Ogino, T., Ishikura, S., Satake, M., Hasebe, T.: Combination radiotherapy for hepatocellular carcinoma with intraductal tumor thrombus: A case report. *Eur. J. Radiol.* 38: 213-218, 2001.
  - 9) Ito, Y., Ogino, T., Ishikura, S., Kawashima, M., Nihei, K., Murayama, S., Ikeda, H.: Four-dimensional radiotherapy treatment planning for liver tumors and evaluation of its dose distributions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 51(S1): 209, 2001.
  - 10) Ogino, T.: Evidence and experience of proton beam therapy. Proc. of 3rd S. Takahashi Memorial Workshop on 3 Dimensional Conformal Radiotherapy pp. 47-49, 2001.
  - 11) 荻野 尚: 肺がん (陽子線治療). 毎日ライフ 33(2): 36-39, 2002.
  - 12) 荻野 尚, 池田 恢: 集学的治療における荷電粒子線治療の関与: その沿革・現状と展望. 集学的癌治療の研究と臨床 (加納永一: 監修), 篠原出版新社, 東京 pp. 237-243, 2002.
  - 13) 荻野 尚: 陽子線がん治療. *Science & Technology Journal* 11(3): 20-21, 2002.
  - 14) 荻野 尚: 陽子線治療の現況. 血液・腫瘍科 44(3): 213-217, 2002.
- ## 2. 学会発表
- 1) 勝田昭一, 沼野真澄, 藤川弘章, 大山正哉, 川崎禎弘, 荻野 尚: 肝臓がんに対する陽子線呼吸同期照射範囲のMRI上の検討. 第57回日本放射線技術学会 2001/4/5.
  - 2) 沼野真澄, 勝田昭一, 川崎禎弘, 大山正哉, 荻野 尚: 陽子線治療における患者校正係数算出の簡便化に向けて. 第57回日本放射線技術学会 2001/4/5.
  - 3) 西尾禎治, 新保宗史, 荻野 尚, 村上 建, 池田 恢: 治療用陽子線の照射によりターゲット中の核破砕反応で生成される  $\beta$  +崩壊核の研究. 第81回日本医学物理学会大会 2000/4/5.
  - 4) 新保宗史, 西尾禎治, 荻野 尚, 沼野真澄, 勝田昭一, 池田 恢: 回転ガントリーシステムでのアライメント. 第81回日本医学物理学会大会 2000/4/5.
  - 5) 荻野 尚, 伊藤芳紀, 二瓶圭二, 石倉 聡, 河島光彦, 村山重行, 池田 恢: 頭頸部悪性腫瘍に対する陽子線治療－パイロットスタディ. 第25回日本頭頸部腫瘍学会 2001/6/21.
  - 6) Ogino, T., Murayama, S., Nihei, K., Kawashima, M., Ishikura, S., Ikeda, H., Shimbo, M., Nishio, T.: Current status of proton therapy at the National Cancer Center, Kashiwa, Japan. The 34nd Proton Therapy Co-operative Group Meeting 2001/6/11.
  - 7) Murayama, S., Ogino, T.: A pilot study of proton beam radiotherapy for head & neck malignancies. The 34nd Proton Therapy Co-operative Group Meeting 2001/6/11.
  - 8) Nishio, T., Ogino, T., Murayama, S., Nihei, K., Kawashima, M., Ishikura, S., Ikeda, H., Shimbo, M.: Distributions of beta+ decayed nucleus produced from the target fragmentation reaction in CH<sub>2</sub> and patient liver targets by using a proton beam for therapy. The 34nd Proton Therapy Co-operative Group Meeting 2001/6/11.
  - 9) 立川敏樹, 甲村巖根, 片岡昌二, 野中英生, 木村隆成, 佐藤岳実, 西尾禎治, 荻野 尚, 新保宗史, 池田 恢: 国立がんセンター東病院・陽子線治療施設の現状. 第4回応用加速器・関連技術研究シンポジウム 2001/10/11.
  - 10) 荻野 尚: 陽子線治療の現状と将来. 第39回日本癌治療学会 2001/11/8.
  - 11) Ito, Y., Ogino, T., Ishikura, S., Kawashima, M., Nihei, K., Murayama, S., Ikeda, K.: Four-dimensional

radiotherapy treatment planning for liver tumors and evaluation of its dose distributions. The 43rd American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2001/11/7.

- 12) Kawashima, M., Ogino, T., Furuse, J., Konishi, M., Nihei, K., Ishikura, S., Ishii, H., Ikeda H.: Preliminary results of a phase II study of proton therapy for hepatocellular carcinoma. The 35nd Particle Therapy Co-operative Group Meeting 2001/11/14.
- 13) Ogino, T., Murayama, S., Nihei, K., Kawashima, M., Ishikura, S., Shimbo, M., Nishio, T., Katsuta, S., Kawasaki, S., Ikeda, H.: Targeting accuracy of respiration-gated proton beam irradiation for hepatocellular carcinoma. The 35nd Particle Therapy Co-operative Group Meeting 2001/11/14.
- 14) 荻野 尚: 前立腺癌に対する陽子線治療. 第3回前立腺癌臨床課題研究会 2001/11/17.
- 15) 荻野 尚: がん治療における陽子線治療の役割. 国際フォーラム「陽子線がん治療」2001/11/10.
- 16) 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: 頭頸部悪性腫瘍の陽子線治療. 第14回日本放射線腫瘍学会 2001/11/22.
- 17) 二瓶 圭二, 石倉 聡, 荻野 尚, 伊藤 芳紀, 河島 光彦, 村山重行, 池田 恢: 非小細胞肺癌に対する陽子線治療の臨床第I相試験. 第14回日本放射線腫瘍学会 2001/11/22.
- 18) 荻野 尚, 村山重行, 伊藤 芳紀, 二瓶 圭二, 河島 光彦, 石倉 聡, 勝田昭一, 池田 恢: 肝細胞癌に対する呼吸同期陽子線照射時の標的位置精度. 第14回日本放射線腫瘍学会 2001/11/22.
- 19) Ogino, T.: Evidence and experience of proton beam therapy. 3rd S.Takahashi Memorial International Workshop on 3 Dimensional Conformal Radiotherapy 2001/12/8.
- 20) 荻野 尚: 陽子線治療の現状と今後の可能性. がん研究助成金シンポジウム 2002/1/8.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

MM50によるがん治療  
（線量集中性の改善のための技術開発に関する報告）

分担研究者 筑波大学臨床医学系 助教授 徳植 公一

研究要旨 陽子線治療における線量分布の改善を図るために、陽子線治療多門照射の意義について検討した。

#### A. 研究目的

放射線治療の理想は腫瘍に高線量を投与すると共に正常組織の照射線量をゼロにすることである。陽子線治療はブラッグピークという特性を利用して放射線を病巣に集中するものであり、腫瘍とブラッグピークとを一致させることにより理想の線量集中性に近づこうとするものである。これに対してX線は放射線が体内を突き抜けるために、照射門ごとにはほぼ一様に照射される。しかし、画像診断技術、照射技術の進歩とともに空間的に種々の方向から精度高く照射することが可能となり、腫瘍に対する優れた線量集中性が得られるようになった。この集中性は腫瘍径が小さければほぼ陽子線に匹敵し、通常の放射線治療装置を用いた定位放射線治療は急速に広まっている。

この優れた線量分布が得られる定位放射線治療は低線量を周囲にばら撒いて腫瘍に高線量を集中する方法であり、その低線量部分が臨床的に無視できるために成立している治療法である。しかし、腫瘍径が大きくなればこの周囲にばら撒いている放射線の量が無視できなくなる。陽子線治療は物理的な特性で高線量領域を作り出すために、低線量領域における線量の増加を最小にすることができる。従って、陽子線治療の有効性はある程度大きな腫瘍に顕著に表れるといえる。

現在の病院付設型の陽子線治療装置はほとんどがガントリタイプとなっており、任意の角度からの照射が可能である。この腫瘍に対して更なる線量分布の改善のために陽子線多門照射についての検討を行い、その線量分布上をX線と比較してその有効性を検討した。また、非共通平面照射の可能性についても検討した。

各門ごとの線量分布の改善法についても検討した。さらにこれらの二つの方法を組み合わせる方法も検討した。

#### B. 研究方法

肝細胞癌の多門照射の有効性を検討するために、DVHを用いて、陽子線多門照射とX線原体照射とを比較した。肝に広範囲に照射する場合は、低線量広範囲の肝への照射が全体の肝機能に与える影響について臨床的に検討した。非共通面照射に対しては、治療台の照射中心回転をするための条件を求め、治療台と照射ヘッドの可動範囲を計測し、CT断面に平行でない方向からの非共通面照射が可能な治療台と照射ヘッドの位置関係を求めた。

非共通面照射の線量計算を行う場合、多くのCT断面からビーム方向のCTデータを取得するという操作が必須である。このCTデータの補間作業から得られたデータを用いた線量分布計算の妥当性を検討した。具体的には治療台を回転させることで対称性を失わないファントムを作製して、CTを撮影して線量分布の妥当性がすでに確認されている通常の共通面照射と非共通面照射の線量分布を比較した。

（倫理面への配慮）

今回の研究において、システムの開発に関しては倫理的問題はない。実際の患者の治療に当たっては、すべての陽子線治療は実験的であるとの前提のもとに、陽子線医学利用センター内で検討し、患者様の了解を得て行っている治療である。肝臓の多門照射においては通常のX線を用いた定位放射線治療の場合と比べてDVH上明らかに陽子線治療の線量分布が優れており、實際上問題はないものと思われた。

#### C. 研究成果

肝細胞癌に対する陽子線多門照射の有効性を検討す

るために、陽子線多門照射とX線を用いた回転照射の線量分布とを比較した結果、陽子線治療により正常肝の放射線線量を明らかに低減することができた。この方法で現在までに2症例の治療を施行したが、肝機能の悪化は認めていない。

非共通面照射を実現するための治療台の照射中心回転が可能な範囲を、ガントリー回転角ごとに治療台可動範囲のマップを作成した。陽子線治療計画装置の線量分布と実際にファントムで測定した線量分布を比較した結果、非共通面における線量分布上のレンジが7mm不足していた。これは5mmスライスで撮影したCTから得られたデータで、CTスライス厚より大きいために、何らかの計算処理の不具合があったと考えられ、現在この誤差を補正するプログラムを作製中である。

照射門ごとの線量分布を改善するために、従来のリッジフィルターを多層化して、拡大ブラッグピークの幅を層の数によって調節する、積層型リッジフィルターを用いる方法を作製した。これと可変コリメータを組み合わせることにより、ビームの下流側だけでなく上流側においても腫瘍の形状に一致した線量分布を実現することができた。このことは臨床的には陽子線治療のクリティカルオーガンとなる皮膚表面の線量を低減することを意味する。また、この方法と多門照射との組み合わせにより更に集中性が改善することが期待される。

#### D. 考察

陽子線治療は線量集中性においてX線よりも優れているため、技術的な安定性が確保され、コストとマンパワーの問題が解決されれば、X線治療の上位の治療法として普及されるべき治療法となる。肝細胞癌の陽子線多門照射は、X線を用いた回転照射に比べて、はるかに正常肝の線量を低減することができる。これが、臨床的な意味付けを明確化するために、治療前後の肝機能の推移を検討するためのプロトコルを作製し、検討する予定である。今後、陽子線治療が普及して簡便化されれば、更なる線量集中性の改善方法として、これまでX線治療で行われてきた非共通面照射と陽子線治療を組み合わせる方法は定着してくるものと考えられる。

#### E. 結論

陽子線多門照射は、X線に比べてDVH上正常肝組織の線量を著しく低下させることができる。積層型

リッジフィルターと可変コリメータを組み合わせることにより、ビームの上流側においても腫瘍の形状に一致した線量分布を実現することができた。

#### F. 研究危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 発表論文

1. Tokuyue K, Matsui R, Akine Y, Shioyama Y, Kagei K, Hasezawa K, Sugahara, Ohara K and Okumura T. Results of Proton Therapy for Hepatocellular Carcinoma at University of Tsukuba. Proton therapy cooperative oncology group (PTCOG) 15th meeting, Tsukuba, Nov. 2001
2. Shioyama Y, Tokuyue K, Okumura T, Hasezawa K, Kagei K, Sakae T and Akine Y. Clinical Results of Proton-beam Radiotherapy for Non-small Cell Lung Cancer. Proton therapy cooperative oncology group (PTCOG) 15th meeting, Tsukuba, Nov. 2001
3. Kagei K, Okumura T, Ohara K, Shioyama Y, Hasezawa K, Sugahara S, Tokuyue K and Akine Y. Long-term Results of Proton Beam Therapy for Carcinoma of the Uterine Cervix. Proton therapy cooperative oncology group (PTCOG) 15th meeting, Tsukuba, Nov. 2000.



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

進行直腸癌および局所再発癌に対する合理的な手術法の開発

分担研究者 森谷 宜皓 国立がんセンター中央病院 外科

研究要旨 現時点で局所再発再発に対し根治が期待できる治療法は再発巣の完全切除である。1984年以来138例の局所再発に対し開腹手術を行った。うち47例には仙骨合併骨盤内臓全摘術を採用した。5例以上の経験を持つ術者(A群34例)とそうでない術者(B群13例)の2群に分け手術侵襲度を検討した。本術式は経験と共にgood learning curveを得へ安全性の高い術式として定着した。47例の3年生存率は53%、5年生存率は38%であった。更なる成績向上のために本病態に対する補助療法としてのchemoradiationの確立が不可欠である。また共通の土俵で手術適応や成績の比較を行うためには、今後は腫瘍径、CEA値、組織型などの予後因子を組み合わせrisk scoringを基準に手術適応の確立を計ることが急務と考える。

A. 研究目的

難治癌である直腸癌局所再発に対し治癒が期待できる唯一の治療法は再発巣の完全切除のみである。局所再発には吻合部断端再発や単発リンパ節再発などの再発から仙骨など骨盤壁や隣接臓器に浸潤を来たした再発までその程度は様々である。したがって再発巣の発育進展様式に相応する術式が採用されなければならない。このうち骨盤壁に固定浸潤する再発巣（fixed recurrent tumor：FRT）に対し私共は積極的に仙骨合併骨盤内臓全摘術（total pelvic exenteration with distal sacrectomy: TPES）採用してきた。本術式は過大な手術侵襲に加え、人工肛門、人工膀胱造設を伴うためダブルストーマでの生活を余儀なくされるなどの理由により評価は必ずしも確

立一定していなかった。そこでFRTに対するTPESの意義を手術侵襲度、合併症率、遠隔成績などの多方面から検討し、直腸癌局所再発に対するTPESの有効性をはじめとした合理的な手術法の開発を目的とする。

B. 研究方法

1984年以来再発巣の切除目的で開腹手術が行われた局所再発直腸癌138例である。うちTPESを採用した47例を対象に手術侵襲として手術時間、出血量、合併症率を検討した。本術式がFRTに対し何故許容される術式となったかを術者別手術侵襲度、learning curve、遠隔成績の面より検討した。術中出血が多くなれば適切なsurgical marginを確保しながら冷静に再発巣を切除することは極めて困難となる。つまり出血

特に静脈系からの出血のコントロールが手術の成否を決める極めて大きな要素となる。全例骨盤外科に精通した外科医が手術を行ったが本手術に関しては経験症例数に差があった。そこで5例以上の経験を持つ術者(A群34例)とそうでない術者(B群13例)の2群に分け手術侵襲度を検討した。またA群症例については年代別にlearning curveを解析した。

(倫理面への配慮)

TPESは過大な手術侵襲である。術後はダブルストーマを持ち生活することになる。したがってインフォームドコンセントには多くの時間を割当、かつ分かり易い言葉で、家族の同席のもとに手術や合併症の内容とその対応策、遠隔成績を説明した。

### C. 研究成果

138例の全体としての手術内容は肛門括約筋温存術または直腸切断術が27例(18%)、単純骨盤内臓全摘術が38例(25%)、TPESが47例(31%)などであった。TPES47例における仙骨切断レベルはS2下縁以下が6例、S3が最も多く30例(63%)、S4が8例、S5が3例であった。再発癌に対する手術であることを考慮しS1やS2の切除は行わないことにしている。S2仙骨神経は腹腔側操作時に必ず確認し、ベッセルループを用いマークし必ず温存するよう心がけている。S2以上の仙骨神経叢が温存できれば下肢運動障害の合併は起きない。47例中1例も下肢の運動障害は生じなかった。術後機能上の問題としてはS3以下の仙骨神経切除に起因する疼痛である。

モルヒネ系経口剤の投与が全例必須であったが投与期間は症例により大きく相違した(2ヶ月から1年以上まで)。

手術時間、出血量、入院期間の中央値はA群:11時間30分、2650ml、34.5日、B群:12時間30分、4000ml、37日であった。手術時間、入院日数には差を認めなかったが出血量はA群で有意に少なかった( $P<0.0075$ )。次にA群における手術侵襲の年度別変遷(1984年から2001年までを6年毎の3群期間)を検討した。1989-'94年ではいずれも4000ml以上の出血であったが1995-01年では19例中12例(63%)が2000ml以下の出血で済んだ。難度の高い術式では経験症例数が出血量減少と相関しgood learning curveを描くことができた。一方B群では各期間で差を認めず出血量の多寡に一定の傾向は認められなかった。A群でgood learning curveを描くことができた原因として1994年以降に留意した工夫は1. 体位特に仙骨切断時における腹臥位では4点支持固定の椎弓切除用の装置を必ず使用し腹圧を極力減じた。その結果仙骨切断時の腹臥位での平均出血量を500ml以下に抑えることができた。2. 血管系特に静脈系はSantorini静脈叢を始めに処理し次いで内腸骨動脈本幹をその根部で二重結紮し静脈系はその末梢より処理し本幹は腹部操作の最終局面で行うとの原則を踏襲した。3. 術前の画像で再発巣の拡がり診断を可及的に行い予防的と思われる再発巣以外の領域の郭清を極力回避した。以上の3点に加え静脈性出血への電気メスと圧迫止血による機敏な対応も有効に働いた。

次に合併症を検討した。手術死亡例はなかった。長期入院例は小腸縫合不全に起因する小腸会陰瘻が原因であり47例中4例(8.5%)に合併した。骨盤死腔炎が小腸小腸吻合部に波及し二次的に縫合不全が誘発されることが主な原因であった。この合併症に対する対策として吻合部の骨盤内落ち込み予防の目的で回盲部近傍の骨盤外で吻合部の固定を行ったところこの合併症の防止ができた。

遠隔成績をKaplan-Meierを用い算出した。全体の切除例の根治度別に5年生存率をみると治癒切除群では48%、非治癒切除では5%で肉眼的ないし顕微鏡的癌遺残例の予後は極めて不良であった。仙骨合併骨盤内臓全摘術47例の3年生存率は53%、5年生存率は38%であった。血清CEAレベルで生存率をみると陰性群(17例):5年生存率60%、陽性群(30例):28%で陽性群の予後は有意( $p<0.05$ )に不良であった。

再発様式を見ると再局所再発(31%)と肺転移再発(24%)が多かった。

#### D. 考察

直腸癌局所再発の治療法は再発巣の発育進展様式により大きく異なる。今年度の検討はFRTに対する外科治療戦略をretrospectiveに検討した。これまで外照射、開創照射や小線源を用いた放射線治療、化学療法、外科治療が集学的治療の名のもとに組み合わせる形で応用されてきた。しかし、生存率を有意に改善するような有効性の高い治療法は未だ確立していない。これまで報告された成績をみると完全切除以外

のmodalityでは治癒は期待できないことは厳粛な事実と考えられる。したがって、私共は完全切除を目指した外科治療を第一選択としてこの難治癌に対応してきた。問題は局所再発癌の大多数を占めるFRTに対する術式である。画像診断と術中所見を総合して再発巣の発育進展を考えると再発巣周囲の癒痕のため残存骨盤内臓器や仙骨などの骨盤壁と固定している判断せざるを得ない症例が多い。こうした癒痕組織内に微小病巣がすでに散在していることも多い。また3割近くは仙骨などへの直接浸潤をすでに画像上明らかに起こしている。したがって切除断端を陰性にするためには再発巣に隣接する周囲臓器を合併切除することが不可欠となる。その結果FRTに対する合理的な標準術式としてTPESを採用するに至った。この術式に対する経緯を見ると当初は15時間以上の手術時間で出血量も10000ml以上で悲惨なものであった。D3郭清後の再発や広範囲再発例への採用、再発巣以外の大動脈周囲郭清などの侵襲の過多、血管系処理手順の誤り、仙骨切断時の体位などの不手際などがこうした過大侵襲の原因と成っていた。その後手術内容や手術適応などに症例毎に検討を加へ反省するなかで手際良い仙骨合併骨盤内臓全摘術が確立し、最近では10時間以内、2000ml-3000mlの出血量で手術が遂行出来るようになった。本手術は少なくとも骨盤外科に精通した外科医が行うべきで可能ならば症例経験の多い施設でのみ行われるべきである。

今後の課題としては外科治療に加える補助療法の確立を急がなければならない。再

再発例の半数は骨盤内再発である。肺転移再発が続く。またCEA陽性例の予後は陰性例に比較して不良であった。したがって系統だったchemoradiationの補助療法としての意義に関する多施設共同研究を行う必要がある。局所再発は可動性のある吻合部断端再発から骨盤内全体を占居する巨大再発まで千差万別であり、報告のみでは治療法の功罪に関する比較ができずらい。したがって、肝転移で試みられているような、治療法の評価が客観的に行うための局所再発癌に対するstagingやrisk scoring法などが必要である。

#### E. 結論

現時点で局所再発再発に対し根治が期待できる治療法は再発巣の完全切除である。仙骨合併骨盤内臓全摘術は症例の経験と共にgood learning curveを得ることが出来、安定した安全性の高い術式となった。仙骨合併骨盤内臓全摘術47例の3年生存率は53%、5年生存率は38%であった。更なる成績向上のために本病態に対する補助療法としてのchemoradiationの確立が不可欠である。また共通の土俵で手術適応や成績の比較を行うためには、今後は腫瘍径、CEA値、組織型などの予後因子を組み合わせrisk scoringを基準に手術適応の確立を計ることが急務と考える。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表（論文発表）

1. Matuoka N, Moriya Y, Akasu T,

Fujita S: Long-term outcome of urinary function after extended lymphadenectomy in patients with distal rectal cancer Eur J Surg Oncol 27:165-169, 2001

2. Fujita S, Kudo N, Akasu T, Moriya Y: Detection of cytokeratin 19 and 20 mRNA in peripheral and mesenteric blood from colorectal cancer patients and their prognosis Int J Colorectal Dis 16:141-146, 2001

3. Maas CP, Moriya Y, Steup WH, Klein Kranenbarg E, van de Velde A prospective study on radical and nerve-preserving surgery for rectal cancer in the Netherlands Eur J Surg Oncol 26: 751-757, 2001

4. Kapiteijn E, Liefers GJ, Klein Kranenbarg E, Hermans J, Tollenaar RAEM, Moriya Y, van de Velde CJH, van Krieken JHJM.: Mechanisms of oncogenesis in colon versus rectal cancer. J Pathol 195: 171-178, 2001