2001/0150

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13年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　　海老原　敏

平成14（2002）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 ＿＿＿＿＿＿＿＿ 13

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

斉藤　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

蔦巣　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 ＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ 26

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 ＿＿＿＿ 28

光嶋　　勲

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ 31

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・下咽頭を部分切除し、それぞれを再建する術式は、その後症例を重ね術式としてほぼ確立した術式となり、がん専門施設に広まってきた。本年は従来、喉頭全摘しか根治治療としての方法がなかった transglottic type の喉頭がん症例に対し、喉頭の後壁のみを温存して喉頭機能を温存する術式を開発した。

頭頸部がん症例において放射線治療中の味覚障害、特に旨味の閾値変化について検討した。4基本味については照射30Gyの時点で閾値が最大になり、その後は照射を続けても回復した。旨味（グルタミン酸ソーダ）についても30Gyの時点で閾値が最大になり、その後回復することが解った。また超伝導量子干渉装置を用いて味覚刺激に対する知覚野を大脳弁蓋内部の島部に同定した。これらの結果から頭頸部がん治療のQOLの改善や再生医療への応用を計る予定である。

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しその術式の改良を計った。

2.骨盤臓器：下部直腸がん患者に対して、合理的な術前照射を行うために、放射線によるDNA二重鎖損傷の修復に関わるKu70, Ku86を指標とした検討を行った。その結果、Kuの発現様式によって、放射線照射の前にその効果を予測できることが判明した。これは個々の患者に適切な治療法を選択できる点で意義のあるものと考えられた。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、標準治療では永久人工肛門を必要とする直腸切断術の適応である下部直腸進行がん症例に対し、肛門括約筋部分温存およびこれに腸管平滑筋筒を付加した手術法を臨床導入した。本法は、直腸切断術と比較し明らかな根治性の低下を認めないこと、排便機能ではcontinenceが保たれること、腸管平滑筋筒付加例では排便機能の改善が認められること、などが判明した。本法により直腸切断術の回避が可能で、QOL向上も期待できる。その術後機能ではcontinence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、本術式により殆んどの直腸がん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。

新膀胱形成術において、尿管と新膀胱を吻合する新しい術式を20尿管に実施した。1例(5%)に吻合部狭窄を認めたのみで、十分に普及可能な術式と思われた。前立腺全摘時に、神経血管束を合併切除した５例に対して、下腿の腓骨神経移植を実施した、最終評価には時間を要するが、術式としては十分に実現可能であることが確認された。

全国１２施設の参加により婦人科（卵巣がん・子宮体がん・子宮頚がん）のリンパ節郭清術後の下肢浮腫について後方視的研究を行った。婦人科がん４２９例中、１０１例（２３．５％）に術後３年以内の下肢浮腫を認めた。下肢リンパ浮腫は骨盤内リンパ節郭清術のみ施行例により傍大動脈リンパ節郭清術を行った例ほど浮腫の頻度は高く、また放射線照射群でその頻度は高かった。治療法としてマッサージと弾性ストッキングが効果を認めた。新しい治療法としては、腰部交感神経ﾌﾞﾛｯｸ法が有望で、多施設での前方視的研究が必要である。

3.乳房：腋窩リンパ節転移のない症例に腋窩リンパ節郭清を省略することにより、乳がん患者さんのQOLを高めることができる。乳がんの腋窩リンパ節転移の有無を正確に診断する方法としてセンチネルリンパ節生検が注目されており、その妥当性および安全性を検討する。

4.リンパ浮腫：今回は特に治療が難しいとされる下肢のリンパ浮腫に対し局麻下にリンパ管細静脈吻合術を行なった。その結果下肢のリンパ浮腫に対しても局所麻酔下のリンパ管細静脈吻合術は有効であり吻合術を追加することでさらに浮腫を改善させられる可能性がある。今回の結果からより低侵襲の新しい外科的治療法が開発された。

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．鳶巣　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。

1.頭頸部：喉頭を温存する外科療法について検討した。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。今後は術式の普及が急務と考える。

喉頭がんの放射線治療による根治が困難と考えられる症例に対し喉頭温存手術を開発する。

頸部がん症例において放射線治療中の４基本味覚および旨味の障害について明らかにすることを目的とした。また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の確立についても研究した。

下咽頭・頸部食道がんに対し、咽頭喉頭頸部食道全摘後に遊離空腸移植による頸部食道の一期的再建術が広く行われているが、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み発声を可能にする方法が報告されている。この音声管再建においては、飲食物の音声管内への逆流を防止することが最も重要な問題である。われわれは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逆流防止をはかる方法を開発した。この方法で音声管再建を行った患者の長期成績を検討する。

これまでの研究で、下部直腸がん患者に対して術前放射線療法(50Gy)を施行することにより、側方リンパ節郭清を省略することができ、術後の排尿障害ならびに性機能障害の発生頻度を抑えることが可能であることが判明している。しかし、放射線療法の効果については、個体差が存在し、照射前にそれぞれの患者についてその効果を予測することが重要な課題となってきた。そこで今回、合理的な術前照射を行うために腫瘍の放射線感受性の検討を行うことを研究目的とした。

肛門管近傍の下部直腸進行がんにおいて標準治療法の直腸切断術を回避するため、肛門括約筋部分温存手術を実施し、その安全性と機能評価を行った。術式の改良も行い、その有効性についても検討した。

従来、尿管と新膀胱壁、つまり腸管との吻合法として、粘膜下トンネル法、あるいはLe-Diuc Camey法が用いられてきた。いずれの場合でも粘膜層を剥がすための出血と回腸壁の脆弱さから、慣れないと難しい手技であった。より容易な術式の確立が目的の一つである。前立腺全摘時の勃起神経合併切除により、完全に術後の勃起能が喪失していた。そこで、自家神経移植が可能か？また、その成果はどうか？を確認することがもう一つの目的である。

産婦人科疾患にてリンパ節郭清を施行された患者の一部が、下肢浮腫の出現により日常生活に支障を感じているとされている。また同様に、医師も手術後の下肢浮腫の出現率が高いことを、臨床的な経験に基づき広く感じている。しかしながら、これまで根本的な治療法はなく、サポーターなどで対症療法を行うのみであり、さらにまた現在の日本での具体的な出現率についてはまだ、明らかにされていない。そこで主治医からの依頼によって、卵巣がん・子宮頸がん・子宮体がんにてリンパ節郭清を受けた患者の下肢浮腫の出現状況、出現率および日常生活への影響について、多施設集計する。また同時に有効な治療法の後方視的検索を行うことを目的とした。

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、それに伴う患肢の浮腫、麻痺、運動障害などの合併症をなくし、ひいては入院期間の短縮と医療費の軽減が期待される。また、センチネルリンパ節生検は、通常の腋窩リンパ節郭清で得られる以上に正確に腋窩リンパ節転移の状況を知ることができることから、術後の補助療法の適応が正確となり、患者の生存率の向上が期待される。そこでセンチネルリンパ節生検の妥当性および安全性を検討する。

下肢のリンパ浮腫に関し超微吻合術と圧迫療法の有効性につき比較検討する。特に局麻下リンパ管細静脈吻合術の効果について検討する。

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し、その術式の普及をはかる。また喉頭がん症例でこれまで全摘出以外に根治療法のなかった症例に対する喉頭温存術式を開発する。

放射線治療中の味覚障害については４つの基本味覚に旨味を加え全口腔法によって味覚閾値を調べた。またヒト口腔、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た。

音声管の開口部において、食道再建に用いた移植空腸の一部をU字型または5角形型切開により弁状に形成する。音声管の形状は3-segment型またはストレート型の形状とし、気管との吻合は端々吻合もしくは端側吻合とする。術中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が少なくとも20cmH_2O以下となるようにする。年齢70才以下で切除範囲が中咽頭へ進展しない症例のうち、音声管再建を希望する患者のみこの手術の適応としたが、倫理面への配慮として術前に飲食物の逆流と肺炎合併の可能性を十分に説明し、同意を得た上で手術を施行した。

2.骨盤臓器：放射線によるDNA二重鎖損傷の修復に関わるDNA依存性プロテインキナーゼの構成ユニットであるKu70, Ku86に着目し、放射線感受性の予測因子となりうるかについて検討した。すなわち1985年から2001年までに術前照射を施行した進行下部直腸がん症例111例の術前生検組織に対しKu70、Ku86の免疫染色を施行し、切除標本の組織学的効果や無再発生存率との関連を調べた。

直腸切断術の適応となる下部直腸進行がん症例を対象とし、以下の検討を行った。　肛門括約筋部分温存術として内肛門括約筋切除（全摘、亜全摘）、およびこれに外肛門括約筋部分切除を加えた手術、などを実施し、切除標本を用いてsurgical margins (surgical cut end, distal cut end)を計測した。また本法施行例で一時的人工肛門閉鎖終了例では、排便機能についてアンケート調査および肛門内圧検査で評価を行った。　術式の改良では4cmの腸管平滑筋筒を吻合部口側に付加し、その効果についてアンケート調査や肛門内圧検査で評価した。

回腸による新膀胱形成時、管腔を開いた回腸壁を縫合する部位に、約1cmの回腸壁全層によるﾄﾝﾈﾙを作成し、この中に尿管を固定した。２０尿管に実施した。前立腺がんに対する根治手術として、神経血管束を合併切除する前立腺全摘術を実施したとき、患者の同意を得て、下腿外側の腓骨神経の皮膚知覚枝を約15cm採取した。これを用いて、勃起神経切除部に対して、4例に片側神経移植、1例に両側神経移植を行った。術後の合併症、勃起機能について評価した。

参加施設は全国にわたる12施設で、患者さんの自主的アンケート参加と主治医からの依頼による多施設集計を行った。対象は１９９７年1月1日～１９９８年１２月末日。組織学的に証明された卵巣がん・子宮頸がん・子宮体がんであり、リンパ節郭清を施行された全患者かつ手術時に他の活動性悪性腫瘍の存在がない。

主治医が本調査の適格基準にあてはまると判断した患者を対象のカルテの記載に基づき、必ず主治医が調査票の記載を行う。アンケート用紙は、主治医が患者に本調査無いようを説明し、同意が得られた場合、患者にアンケートを実施してもらう。本調査は、主治医による術後の浮腫実態の把握が目的である。

下肢浮腫の評価基準は下肢の浮腫に対するそれぞれの治療法の効果については、主治医および患者本人の主観的な判断により、以下の４段階で判定する。

（ア）著効（ＣＲ）：よく効いた
（イ）有効（ＰＲ）：少し効いた
（ウ）不変（ＮＣ）：変わらない
（エ）増悪（ＰＤ）：悪化した

3.乳房：色素法およびガンマプローブ法を併用する方法により、センチネルリンパ節を同定し、生検する。生検されたセンチネルリンパ節は多数切片を作製し、凍結組織検査を行い、転移があれば、腋窩リンパ節郭清を行い、転移がなければ、腋窩リンパ節郭清を省略する。術後のH&E染色ならびに免疫組織染色で転移が発見された場合は二期的腋窩リンパ節郭清を行うか、放射線療法を受ける。腋窩リンパ節郭清を省略した症例において、腋窩リンパ節再発や生存率を検討すると共に、合併症や経済効果を検討する。

なお、色素およびアイソトープの使用を含めた全プロトコールに関して、金沢大学医学部倫理委員会の承認を得ており、センチネルリンパ節生検あるいはその結果に基づいた腋窩リンパ節郭清の省略については、患者さんとのインフォ

ームドコンセントを十分に行い施行している。
4.リンパ浮腫：今回は特に治療が難しいとされる下肢のリンパ浮腫に対し術式の改良と適応について検討した。[症例の内訳]外来受診した下肢のリンパ浮腫１１１症例のうち３３症例に対して局麻下にリンパ管細静脈吻合術を行なった。これらの症例は両側性が７例で，片側性２６例であった。平均年齢は 54.6 歳（10-78 歳）で，一次性浮腫６例（家族性４例)であった。子宮がんなどの術後の二次性浮腫は７例で，術後平均 3.7 年で浮腫が発生しており吻合術まで平均5.1 年間浮腫が続きこの間保存的療法が無効なものが多かった。術前の下腿の過剰周径は平均 5.4cm で，ほとんどの症例が手術回数は１_２回で平均 1.5 吻合（1-5 吻合）行なわれた。

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。

下咽頭がんに対する喉頭温存術式はその後も症例を重ね計 19 例となったが、いずれも喉頭機能は、誤嚥なく声帯は症例により嗄声の残るが日常生活には支障ないものであった。

喉頭がん症例のうち、前方型で声門上、声門、声門下にがんが拡がる、いわゆる transglottic 型のがん症例は、放射線治療での根治は望めず、従来喉頭全摘のみが唯一の根治療法であった。
このような症例で患者の喉頭温存の希望が強く他院で根治照射がおこなわれた。しかし６ヶ月以内に再発をきたし再発時の腫瘍の拡がりは、初診の所見とほぼ同様の拡がりを示した。

喉頭全摘が一般的な治療法であり喉頭部分切除は再発および術後の誤嚥の観点から困難である旨説明をしたが、患者はそれも承知の上で、喉頭温存を強く希望した。そのため喉頭の後壁のみ温存し甲状軟骨亜全摘、輪状軟骨の前方半輪の切除を含め喉頭の前方、側方を全切除した。切除標本上下方切除端にがんが認められたため、第２気管輪の高さまでも追加切除した。

切除後この部は、切除断端と頸部皮膚は縫合し、大きな喉頭瘻を作成した。術後誤嚥はなく照射による創治癒の遷延もなく無事経過した。再発と誤嚥を懸念して１年間は喉頭瘻のまま経過をみた。1 年後に再発も誤嚥もないことを確かめて瘻孔の閉鎖にかかった。瘻孔が巨大なため、吸気時の内腔維持が困難と考え 2 段階で閉鎖することとし、瘻孔の下半を局所皮弁で閉鎖した。その後の経過観察で、瘻孔の拡大傾向があるため、喉頭内腔維持のための硬性の内腔支持物質を使った再建を計画した。

放射線治療後の再発例のため他部位の軟骨を用いた場合、感染症により軟骨壊死が懸念されたため、硬性再建にチタンメッシュを用いることにした。

喉頭内腔は局所の扉状皮弁で閉鎖に、その上にチタンメッシュを置き、皮弁をメッシュに固定し内腔の維持を計った。扉状皮弁とメッシュを覆うために前胸部の有茎皮弁を用いた。

術後経過は平穏で、嗄声はあるものの日常生活に支障なく職場復帰を果たした。

頭頸部がん症例の放射線治療中の味覚障害は、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。旨味については 30Gy で障害が最も大きく、その後は４基本味と同じように照射を続けても回復した。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が回復した。

1999年3月から2000年8月までの1年6ヶ月間に遊離空腸による頸部食道再建を37例施行しているが、そのうち11例（30%）についてこの逆流防止弁付き音声管再建を行った。全例発声は可能であったが、日常的に音声管を使用しており発声によるコミュニケーションを行っている患者は11例中5例のみであった。発声は可能であるが日常生活上音声管を使用していない症例が2例、再発や転移による死亡例は4例であった。

経過観察中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逆流が認められた。

2.骨盤臓器：Ku70、Ku86 の発現と組織学的効果には関連が見られ、ともに発現が強い群（Ku70 High、Ku86 High）は放射線抵抗性で、発現が弱い群（Ku70 Low, Ku86 Low）は放射線感受性であることが判明した（p<0.001 Fisher's Exact Test）。5年無再発生存率は、Ku70 High 29.7% vs. Ku70 Low 70.3%（p=0.003 Log-Rank）、Ku86 High 29.5% vs. Ku86 Low 70.5%（p=0.003 Log-Rank）、で有意差を認めた。Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析により、Ku70 が独立した無再発生存率の予測因子であることが判明した。

肛門括約筋部分温存手術は22例（男性18例、女性4例）に施行した。内訳は内肛門括約筋全摘：14例、亜全摘：5例、内肛門括約筋全摘と外肛門括約筋部分切除：3例、であった。腸管平滑筋筒付加は、この内6例に実施した。切除標本の distal cut end（median）は12mm、surgical cut end（median）は3.5mm、であり、全例ともに curative 手術であった。一時的人工肛門の閉鎖を終了して3ヶ月以上経過した12例の排便機能では、全症例に continence は保持されていた。夜間の soiling の存在例も多く認められたが（67%）、時間の経過とともに軽減する傾向にあった。平滑筋筒付加症例では排便回数の減少（3~5回/日）や便と gas の識別能が良好である傾向を認めた。肛門内圧検査では resting および squeeze pressure の低下を認めたが、平滑筋筒付加例の resting pressure（median）は、非付加例に比較し高値（70cmH_2o, median）を示し、良好な傾向であった。

新術式を２０尿管に実施し、内１尿管に術後の狭窄・水腎症を認めた。狭窄部は吻合部よりやや近位尿管にあり、原因については不明であった。なお、手術操作自体は出血もなく容易であった。合計、５例に神経移植を試みた。手術操作自体には、とくに困難はなく、また術後に足外側の軽度の知覚障害と違和感を認めたのみであった。勃起能については、観察期間が最長で６ヶ月であるため評価できる段階でない。

下肢リンパ浮腫は、447例中アンケート回答を18例得られなかった。回答が得られた429例中101例(23.5%)に下肢浮腫を認めた。平均年令は下肢浮腫有り群52.8±11.7才、浮腫無し群53.4±11.9才で両群間に有意差を認めなかった。

卵巣がん84例、体がん194例、頚がん151例中下肢浮腫の出現頻度は、それぞれ16/84(19.1%)、51/194(26.3%)、34/151(22.5%)であった。
下肢浮腫は術後すぐから調査を行った３年９ケ月までどの時期にも発生した。一過性は、47/101(46.5%)、永続性 52/101(51.9%)、不明２例であった。両側性38/101(37.6%)、右側34/101(33.7%)、左側27/101(26.7%)、左右不明２例であった。下肢浮腫発生頻度についての術式による検討では、子宮全摘出法での広汎性23.7%、準広汎性19.1%、単純26.1%と差を認めなかった。しかしリンパ節郭清の広汎度の違いでは、骨盤内リンパ節郭清のみに21.2%、骨盤内および傍大動脈リンパ節同時郭清群に32.6%の下肢浮腫を認め、広汎なリンパ節郭清ほど浮腫の発生頻度は高かった。
また術後放射線照射群では37.1%と高頻度に浮腫を認めた。また下肢浮腫の頻度と生死との間に関連性は認められなかった。

治療法では、サポーターストッキング使用頻度は24/101(23.8%)であり、大変効果有り2/24(8.3%)、効果有り19/24(79.2%)、変化無

し3/24(12.5 %)、悪化０％であり、サポーターストッキングは良好な治療効果を認めた。
他にはハドマ、マッサージが効果を認めた。
新しい治療法としては、下肢浮腫の出現４ケ月以内に硬膜外麻酔をＬ２～L3に行うと60%に症状の著明改善を認めた。

１９９６年より２０００年までセンチネルリンパ節生検の feasibility study を行った結果、センチネルリンパ節生検は腋窩リンパ節転移の状態を正確に診断できることが明らかとなった。そのため、２０００年より、腫瘍径 1.5 cm 以下の症例でセンチネルリンパ節生検で転移を認めない症例を対象に腋窩リンパ節郭清の省略を開始しており、２００１年以降は、腫瘍径 3 cm 以下の症例でも腋窩リンパ節郭清の省略を行っている。

3.乳房：現在、腋窩リンパ節郭清の省略を試みた症例は６２例である。その５３例でセンチネルリンパ節が同定され、４１例に転移を認めず、腋窩リンパ節郭清を省略したが、その１例に術後転移を認めたため、放射線療法が行われた。残りの４０例は経過観察中であるが、現在の時点で腋窩リンパ節再発を認めていない。

4.リンパ浮腫：術後平均 13.5 ヵ月の経過観察で，浮腫が軽度進行した例が 4 例(術前周径の 21-17%増大），不変であったもの２例であった。浮腫の改善がみられたものは２７例（全体の 82%）で多くは吻合部周辺の周径減少がみられた。これらの周径減少は１_６cm（過剰周径の平均 57.7% の減少）であった。また術後の改善度は個々の症例の浮腫の原因，術前の重症度，浮腫の期間，吻合数などと明らかな相関関係はなかった。

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ても喉頭温存を強く希望する症例にもそれなりの適応はあると考える。

喉頭がんで根治療法として喉頭全摘をせざるを得なかった声門上、声門、声門下に拡がる transglottic 型に対する喉頭機能温存手術に成功した。今後症例を重ね術式の安全性を確認する必要はあるが、この型の遂行症例でしかも放射線治療後の再発という悪条件下で、この術式が成功したことは画期的な術式と言っても過言ではない。未治療症例対して施行する場合は局所皮膚や喉頭の枠組を構成する甲状軟骨、輪状軟骨ともに放射線によるダメージを受けていないため、より安全に施行できるものと考える。但しこの型のがんは喉頭がんの中でも頻度が低いため、多くの症例を重ねることは不可能であるが、今後この型のがんに対する第一選択の治療になり得るものであり、術式開発の意義は大きい。

頭頸部がん治療に伴う味覚障害は食欲や摂取量を低下させＱＯＬを大きく障害する。放射線治療では 30Gy 前後に味覚が障害されたが、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。これにより、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。また超伝導量子干渉装置を用いた研究で、口腔知覚、味覚の臨床的検査の可能性が示されるとともに、味覚の中枢認知機構についても研究を進めている。

術後は飲食物を少量ずつ嚥下するよう指導する必要があったが、食道発声のように特殊な訓練を要することはなく自分の呼気で発声するため、多くの音節を一度にしゃべることが可能であることが特徴といえる。日常的に音声管を使用している患者は年齢が比較的若く(平均 55.4 才)、1 例を除き N1 以下の症例であった。死亡例は皆比較的年齢が高く(平均 67.8 才)、1 例を除き N2 以上の症例であった。術後に浮腫が軽減して安定した音声獲得に至るまで 3 ヶ月程度かかることから、音声管再建の適応について年齢は 65 才以下、N1 以下の症例に限定するべきであろう。

下部直腸がんの治療にあたって、性機能ならびに排尿機能に関与する神経を温存しつつ腫瘍を切除することが可能となり、術後の生存率も神経切除群と比べ同等の値を示すことが分かってい

る。しかし腫瘍には個体差があり、放射線に高い感受性を示すものとあまり感受性を示さない（放射線抵抗性）ものがある。今回のKuの発現様式を用いた患者選別の手法は、放射線照射の前にその効果を予測でき、個々の患者に適切な治療法を選択できる点で意義のあるものと考えられる。

新しい術式の導入により、下部直腸進行がん症例でも根治性を明らかに低下させることなく最低限の排便機能保持は可能であった。また術式の改良により、排便機能の改善も可能と考えられ、今後の長期観察を要する。

膀胱がんに対する今回の術式では、腸管粘膜を剥がす操作がないため、出血することがない。また、腸管全層を使うので、強力な尿管固定が実現できるため、術野が狭い場合でも容易に実施できることがわかった。腓骨神経の採取、および神経移植の操作については、十分に普及可能と思われた。神経採取後の知覚障害についても十分に受け入れが可能な程度と思われた。

我が国における婦人科がん術後下肢浮腫の臨床統計については全国規模のデーターはなく、本研究が初めの報告である。欧米の報告では、婦人科がんでのリンパ節郭清術後25%に下肢浮腫を認めるとの報告がない。今回の検討では、下肢浮腫の頻度は欧米と差がなく24%弱であり、人種差はないと考えられる。

術式の検討では、子宮全摘術が単純でも広汎でも下肢浮腫の頻度に差はない。しかし広汎なリンパ節郭清術は浮腫を悪化させる傾向がある。術後放射線は、照射後6ケ月位経つと照射された骨盤郭の組織が繊維化し、リンパの流れが悪くなるため浮腫が出やすいと考えられる。出現した下肢浮腫は、一過性のものが約半分であり、急性期に早期治療を行えば改善できる可能性が示唆される。従来の治療法はハドマやマッサージで浮腫を改善し、サポーターストッキングで悪化を止める方法である。確かにサポーターストッキングは有効で使用した87%が効果を認めている。

しかし、急性期の症状をとるべきハドマなどは対称的で効果が短期間である。このため新しい治療法が必要と考えられる。

急性期の浮腫を改善する方法として有望な方法は、毛細静脈とリンパ管吻合術と腰部交感神経の硬膜外麻酔による治療法が候補に考えられる。今回硬膜外麻酔の検討では、良好な結果を得たので、簡使性の面から見て前方視的研究が必要と考えられる。

腋窩リンパ節郭清省略のためのセンチネルリンパ節生検は、ほぼ、確立された。現在、センチネルリンパ節生検で転移を認めない症例を対象に腋窩リンパ節郭清の省略を開始しており、今後、更に症例数を増やして、腋窩リンパ節再発や生存率を検討すると共に、合併症や経済効果を検討する予定である(observational study)。なお、センチネルリンパ節生検が腋窩リンパ節再発や生存率に及ぼす影響を検討するためには、最低3年間の経過観察期間が必要と考えられる。

他の問題点は胸骨傍リンパ節転移の状態をまだ正確に診断できないことである。センチネルリンパ節生検により乳がんの完全な staging を行うためには解決する必要があると考えられる。現在、その試みがなされているが、依然、センチネルリンパ節生検による胸骨傍リンパ節の転移率は低く、その対策を検討している。

リンパ浮腫に対する超微吻合多くの症例で局麻下の吻合術が可能で，少数吻合でも効果がみられるものが多かったことより下肢のリンパ浮腫に対しても局所麻酔下のリンパ管細静脈吻合術は有効であり吻合術を追加することでさらに浮腫を改善させられる可能性がある。今回の結果からより低侵襲の外科的治療法が開発された。この方法はこれまで海外でも報告などなされておらず今後世界的に普及する可能性が出てきた。今後の展開としては，リンパ腺を含む腋窩や鼠径部の皮膚軟部組織を含めた広範な切除がなされた例などの術後のリンパ浮腫発生が不可避と思われる例に対しては腫瘍切除時に同時に予防的リンパ管静脈吻合術を行える可能性がある。浮腫の発生前に還流路を再建することによってその還流機能に直接的に関係する平滑筋細胞が

長期間温存されるものと思われるからである。最近がんが鼠径リンパ腺へ転移した症例に対してがん巣の広範切除とリンパ管吻合法を試みたが術後の浮腫の程度が軽度でありきわめて良好なQOL結果が得られている。

E．結論

これまでの外科療法としては喉頭を取らざるを得なかった下咽頭がん症例に対して、喉頭と下咽頭を部分切除し、その欠損を自己組織の遊離移植により再建する術式の術後機能に関する安全性、機能の良好さは、これまでの19例の経験でほぼ証明でき、術式が普及されつつある。

喉頭がんに対する喉頭温存手術で新しい術式を開発し1例に施行し、その結果は予期以上のものであった。

頭頸部がん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。旨みの障害も30Gy時に最大となるが、その後快復した。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。

音声管の開口部に逆流防止弁を作成して飲食物の逆流防止をはかること、また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で安定した発声を確保する、という術式の工夫により長期的にも安定した成績が得られた。しかしながら手術の適応については、年齢の上限を65才以下とし、N1以下の症例で切除範囲が中咽頭に及ばないもの、かつ患者が術後の嚥下に伴う不便を十分に理解しつつ音声再建を望む場合に限ると考えられた。

直腸がんでKu70、Ku86とも発現率が高いと放射線による組織学的効果が小さく、低いと効果が大きい。Ku70はDukes分類や病理組織学的分類とともに無再発生存率の独立した予測因子となる可能性がある。

肛門括約筋部分温存術は、永久人工肛門を要する切断術の回避を可能とする手術法である。

今後、腸管、とくに小腸と尿管を吻合する場合、本術式が第1選択となってもよいと思われた。術後の勃起機能の回復については時期を待って評価しないといけないが、手術としては十分に成立するものと考えられた。

リンパ節郭清術を施行した婦人科がんでは、術後3年以内に23.3%の頻度で下肢浮腫を認める。広汎なリンパ接郭清を施行した群や術放射線療法を行った群で、その頻度は高い傾向を認めた。治療法ではマッサージと弾性ストッキングが効果を認めた。また新しい治療法としては、腰部交換神経ﾌﾞﾛｯｸ法が有望で多施設での前方視的研究が必要である。

センチネルリンパ節生検により、腋窩リンパ節転移のない症例に腋窩リンパ節郭清を省略することは、依然、臨床試験段階にあるが、その臨床応用は間もないものと考えられる。

下肢のリンパ浮腫の治療に関して吻合術と保存療法の併用で極めて高度の改善例が多くみられた。

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. 大田洋二郎、海老原　敏、木股敬裕、田代　浩、大山和一郎、斎川雅久、林　隆一、羽田達正、内山清貴、崎浜教之、櫻庭　実、朝薩孝宏、山崎光男、岸本誠司.上顎全摘後の無歯顎患者に対する腹直筋再建の工夫と顎義歯装着の試み.頭頸部腫瘍 27 (1) 142-147, 2001.
2. 木股敬裕、内山清貴、桜庭　実、海老原　敏、中塚貴志、波利井清紀.外側大腿回旋動脈穿通枝皮弁（前外側大腿皮弁）：頭頸部再建.形成外科 44 (2) 137-145, 2001.
3. 岸本誠司、鬼塚哲郎、林　隆一、海老原　敏.中咽頭がん亜部位別の治療　中咽頭がん後壁型の治療とその成績.JOHNS Vol.17No.4 569-572, 2001.
4. 海老原　敏.下咽頭がんおよび頸部食道がんに対する切除郭清.日本外科学会雑誌 第102巻 第9号 632-639, 2001.
5. Tomoyuki Kamijo、Tomoyuki Yokose、Takahiro Hasebe、Hiroyuki Yonou、Ryuichi Hayashi、

Satoshi Ebihara、Atsushi Ochiai. Image Analysis of Microvessel Surface Area Predicts Radiosensitivity in Early-Stage Laryngeal Carcinoma Treated with Radiotherapy. Clinical Cancer Research Vol.7 2809-2814 September,2001.

6. 木股敬裕、内山清貴、桜庭 実、海老原 敏、中塚貴志、波利井清紀. 頭頸部領域の再建-口腔・中咽頭. 形成外科 44 (9) 841-851, 2001.

7. Y.Kimata、K.Uchiyama、M.Sakuraba、S.Ebihara、R.Hayashi、T.Asakage、T.Nakatsuka and K.Harii. Deep circumflex iliac perforator flap with iliac crest formandibular reconstruction. BRITISH JOURNAL OF PLASTIC SURGERY 487-490, 2001.

8. 中塚貴志、市岡 滋、波利井清紀、朝戸裕貴、海老原 敏. 頭頸部領域の再建-下咽頭・頸部食道. 形成外科 44 (9) 853-858, 2001 年 9 月.

9. 木股敬裕、内山清貴、桜庭 実、海老原 敏、大山和一郎、羽田達正、林 隆一、朝蔭孝宏、鬼塚哲郎、小室 哲、大田洋二郎、田代 浩、岸本誠司、中塚貴志、波利井清紀. 国立がんセンターにおける上顎を中心とした即次再建の現状ならびに無菌顎症例に対する簡便なスリット型口蓋再建. 頭頸部腫瘍 27 (3) 679-684, 2001.

10. 林 隆一、海老原 敏. 頭頸部がんと終末期医療. CLIENT 21, 353-358, 2001.

11. 木股敬裕、内山清貴、桜庭 実、林 隆一、朝蔭孝宏、海老原 敏、波利井清紀. 腰動脈穿通枝皮弁の経験. 日本マイクロサージャリー学会会誌 第 14 巻 第 4 号, 282-285, 2001.

12. 井本 滋、海老原 敏、長谷部孝裕、森山紀之. 腋窩リンパ節郭清と非郭清：センチネルリンパ節生検からみた腋窩温存の可能性. 臨床外科 57 (3), 321-324, 2002.3.

13. 海老原 敏. 下咽頭部分切除と喉頭温存. 日本気管食道科学会会報 53 (2), 130, 2002.4.

14. Takushima A., Harii K., Asato H., Nakatsuka T., Kimata Y. : Mandibular reconstruction using microvascular free flaps: A statistical analysis of 178 cases. Plastic & Reconstructive Surgery. 108(6):1555-1563, 2001.

15. 朝戸裕貴, 多久嶋亮彦, 波利井清紀, 他. 逆流防止弁作成を伴った遊離空腸移植による音声管再建の経験. 日本マイクロサージャリー学会会誌 14 (2) : 121-122, 2001.

16. 中塚貴志、市岡滋、波利井清紀、朝戸裕貴、海老原敏：頭頸部領域の再建—下咽頭・頸部食道。形成外科 44(9):853-858, 2001.

17. 多久嶋亮彦、波利井清紀、朝戸裕貴：マイクロサージャリーによる血行再建術の要点。日外会誌 102(9):625-631、2001.

18. 多久嶋亮彦、朝戸裕貴、波利井清紀、中塚貴志、木股敬裕、高戸毅：血管柄付遊離骨移植による下顎再建：術式と問題点。形成外科 44(10):969-978、2001.

19. Nagawa H et al.: Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. Dis Colon Rectum 44:1274-1280, 2001.

20. 伊藤雅昭,小野正人,杉藤正典,川島清隆,齋藤典男：下部直腸進行がんに対する内肛門括約筋合併切除を伴う根治術 Miles 手術に代わる標準術式の可能性：消化器外科,25(1):1-11(2002)

21. 齋藤典男,小野正人,杉藤正典,川島清隆,伊藤雅昭：超低位直腸進行がんにおける究極の肛門機能温存術：手術 (in press)2002 年 2 月号

22. 鳶巣賢一：膀胱再建 手術別冊,55(8):1149-1158,2001 年

23. 鳶巣賢一：回腸による膀胱再建術 Video Journal of JUA 別冊増刊、2001 年

24. 鳶巣賢一・村井勝編：Urologic Surgery ｼﾘｰｽﾞ「膀胱の手術」、ﾒﾃﾞｨｶﾙ・ﾋﾞｭｰ社、東京、2002 年 4 月

25.Ezaki.K,Motoyama.H,Sasaki.H. Immunohistologic localization of extrone sulfatase in uterine endometrium and adenomyosis. Obstet Gynecol

2001;98:815-9.

26. 舞床和洋、江崎敬、廣嶋牧子、大浦訓章、許山浩司、佐々木寛、田中忠夫、多田聖朗. 卵巣チョコレートのう胞におけるエストロンサルファターゼ発現に関する検討. エンドメトリオーシス研究会会誌 2001;22:193-6.
27. 佐々木寛、田中忠夫. 卵巣腫瘍の腹腔鏡下手術とその取り扱い. 産婦人科の実際 2001;50:1747-57.
28. 佐々木寛、小池俊子、澤崎真理子. 最新がん治療と看護：化学療法と看護ケア：後編、卵巣がん・子宮がんに対する化学療法とその限界. がん看護 2001;6:23-5.
29. Yamamoto K, Noda K, Hatae M, Kudo T, Hasegawa K, Nishimura R, Honjo H, Yajima A, Sato S, Mizutani K, Yakushiji M, Terashima Y, Ochiai K, Sasaki H and Ozaki M. Effects of concomitant use of doxifluridine, radiotherapy and immunotherapy in patients with advanced cervical cancer. Oncology Reports 2001; 8: 273-7.
30. Sato S, Yajima A, Sasaki H, Mizutani K, Honjyo H, Yamamoto K, Ozaki M, Hasegawa K, Kudo T, Yakushiji M, Hatae M and Noda K. Prognostic value of thymidine phosphorylase immunostaining in patients with uterine cervical cancer treated concurrently with doxifluridine, radiotherapy and immunotherapy. Oncology Reports. 2001; 8:239-44.
31. Noguchi M.: Current Surgical Oncology in Breast Cancer. Kinne DW, Rainsbury D, eds. Maeda Shoten Co., Kanazawa, 2001.
32. 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.
33. Noguchi M.: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: An overviews of the Japanese experience. Breast Cancer 8:184-193, 2001.
34. Noguchi M.: Biology and surgical management of breast cancer 8:16-22, 2001.
35. Noguchi M.: Sentinel lymph node biopsy and breast cancer. Brit J Surg 89:21-34, 2002.
36. Noguchi M.: A survival benefit from locoregional therapy: Implication for Halsted's hypothesis. Breast Cancer 9:3-5, 2002.
37. 野口昌邦：乳がん・センチネルリンパ節生検の臨床について —欧米と日本の現状—、外科、63:1763-1769, 2001.
38. Koshima I, Kawada S, Moriguchi T, and Kajiwara Y.: Ultrastructural observation of lymphatic vessels in lymphedema in human extremities. Plast. Reconstr. Surg., 97:397-405, 1996.
39. 光嶋 勲、高橋義雄：リンパ外科への挑戦：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

1. Asato H., Harii K., Takushima A.: Microsurgical Head and Neck Reconstruction . Panel on Pitfall in Microsurgical Head and Neck Reconstruction. The 8th Asian Pacific Congress of International Confederation for Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. Taipei, 2001.
2. 齋藤典男,小野正人,杉藤正典,川島清隆,伊藤雅昭,渡邊一郎,石井正之,森廣雅人,小杉千広,小林昭広,大森聡士,外岡亨,佐藤和典：下部直腸がんにおける究極の肛門機能温存：第 101 回日本消化器外科学会 102:170,2001
3. 石井正之, 齋藤典男,小野正人,杉藤正典,川島清隆,伊藤雅昭,渡邊一郎,森廣雅人, 大森聡士, 小杉千広,小林昭広,:内肛門括約筋切除法による直腸切除の適応について：第 101 回日本消化器外科学会 102:493,2001
4. 齋藤典男,小野正人,杉藤正典,川島清隆,伊藤雅昭,渡邊一郎,石井正之,森廣雅人,小杉千広,小林昭広,大森聡士,外岡亨,佐藤和典：下部直腸進行がんの括約筋合併切除時における腸管平滑筋付加括約筋再建手術：第 56 回日本消化器外科学会 34.7:204:2001
5. 齋藤典男,小野正人,杉藤正典,川島清隆,伊藤雅昭,渡邊一郎,石井正之,森廣雅人,小杉千広,小林昭広,大森聡士,外岡亨,佐藤和典：下部直腸進行がんにおける最近の肛門機能温存手術の知見か

ら：第 56 回日本大腸肛門病学会 54.9:607:2001

6. 齋藤典男,小野正人,杉藤正典,川島清隆,伊藤雅昭:下部直腸進行がんでの永久人工肛門を回避し得る新しい手術：第 39 回日本がん治療学会 36.2:430:2001
7. 佐々木寛. 腹腔鏡下リンパ節郭清術. 特別講演および手術実演. 第4回中国内視鏡手術シンポジウム 中国医科大学第二臨床学院 2001, July.
8. Noguchi M.: Sentinel node biopsy: Controversies and consensus (Lecture), 1st Congress of the World Society for Breast Health. 25-26th September, 2001, Istanbul, Turkey.
9. 野口昌邦：乳がん外科から見たリンパ節郭清の変遷と２１世紀の展望（シンポジウム)、第６３回日本臨床外科学会総会２００１、１０、１２（横浜）
10. 光嶋 勲：岡山医学会（岡山，2001．6.2）
11. 光嶋 勲:第 38 回小児外科学会総会（東京，2001.6．8）
12. 光嶋 勲: International Federation Surgery for Hand, Postcongress Meeting (Rome, Italy, 2001.6.17)
13. 光嶋 勲: 大阪手の外科研究会（大阪，2001．7.14）
14. 光嶋 勲: スーパーマイクロサージャリーを用いた組織移植術．岡山市医師会（岡山，2001．7.25）
15. 光嶋 勲: 広島血管外科研究会（広島，2001．8.28）
16. 光嶋 勲: スーパーマイクロサージャリーを用いた組織移植術．富山外科会（富山，2001．9.14）
17. 光嶋 勲: リンパ管細静脈吻合術によるリンパ浮腫の治療．招待手術（Invited Live Surgery）．第 5 回国際穿通枝皮弁講習会（5th International Course on Perforator Flaps）(Gent, Gelgium, 2001.9.27)
18. 光嶋 勲: Invited Lecture, Treatment for lymphedema. 5th International Course on Perforator Flaps (Gent, Gelgium, 2001.9.28)
19. 光嶋 勲: 山梨医科大学手術手技研究会（甲府市，2001．10.4）
20. 光嶋 勲: スーパーマイクロサージャリーを用いた組織移植術．岡大第 1 外科同門会（岡山，2001．10.7）
21. 光嶋 勲: 美作医師会（2001．11.6）
22. 光嶋 勲: 第 16 回日中交流学会（東京，2001.11．11）
23. 光嶋 勲: 北里大学形成外科フォーラム（横浜，2001．11．17）
24. 光嶋 勲: マイクロサージャリー学会総会（山梨市，2001．11.21）
25. 光嶋 勲: 中四国熱傷学会（岡山，2001.12．1）
26. 光嶋 勲: 金沢医科大学大学院講演（金沢，2001．12.14）

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・下咽頭を部分切除し、それぞれを再建する術式は、その後症例を重ね術式としてほぼ確立したものとなり、がん専門施設に広まってきた。本年は従来、喉頭全摘しか根治治療としての方法がなかった transglottic 型の喉頭がん症例に対し、喉頭の後壁のみを温存して喉頭機能を温存する術式を開発した。

A．研究目的

喉頭を温存する外科療法について検討した。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、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。今後は術式の普及が急務と考える。喉頭がんの放射線治療による根治が困難と考えられる症例に対し喉頭温存手術を開発する。

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し、その術式の普及をはかる。また喉頭がん症例でこれまで全摘出術以外に根治療法のなかった症例に対する喉頭温存術式を臨床例で開発する。

C．研究結果

下咽頭がんに対する喉頭温存術式はその後も症例を重ね計 19 例となったが、いずれも喉頭機能は、誤嚥なく、音声は症例により嗄声の残るが日常生活には支障ないものであった。

喉頭がん症例のうち、前方型で声門上、声門、声門下にがんが拡がる、いわゆる transglottic 型のがん症例は、放射線治療での根治は望めず、従来喉頭全摘のみが唯一の根治療法であった。

他院で根治照射後再発したこの型の喉頭がんに対して、甲状軟骨の大部分と輪状軟骨の前方半輪の切除を含め喉頭の前方、側方を全切除した。切除標本上、下方切除端にがんが認められたため、第２気管輪の高さまで追加切除した。切除後この部は、切除断端と頸部皮膚は縫合し、大きな喉頭瘻を作成した。術後誤嚥はなく照射による創治癒の遷延もなく無事経過した。瘻孔は二期的に閉鎖した。

D．考察

喉頭がんで根治療法として喉頭全摘をせざるを得なかった声門上、声門、声門下に拡がる transglottic 型に対する喉頭機能温存手術に成功した。今後症例を重ね術式の安全性を確認する必要はあるが、この型のがん症例でしかも放射線治療後の再発という悪条件下で、この術式が成功したことは画期的な術式と言っても過言ではない。未治療症例対して施行する場合は局所皮膚や喉頭の枠組を構成する甲状軟骨、輪状軟骨ともに放射線によるダメージを受けていないため、より安全に施行できるものと考える。

E．結論

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、術式が普及されつつある。

喉頭がんに対する喉頭温存手術で新しい術式を開発し 1 例に施行し、その結果は予期以上のものであった。

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)大田洋二郎、海老原　敏、木股敬裕、田代　浩、大山和一郎、斎川雅久、林　隆一、羽田達正、内山清貴、崎浜教之、櫻庭　実、朝蔭孝宏、山崎光男、岸本誠司. 上顎全摘後の無歯顎患者に対する腹直筋再建の工夫と顎義歯装着の試み. 頭頸部腫瘍 27 (1) 142-147, 2001.

2)木股敬裕、内山清貴、桜庭　実、海老原　敏、中塚貴志、波利井清紀.外側大腿回旋動脈穿通枝皮弁（前外側大腿皮弁）：頭頸部再建.形成外科 44 (2) 137-145, 2001.

3)岸本誠司、鬼塚哲郎、林　隆一、海老原　敏.中咽頭癌亜部位別の治療　中咽頭癌後壁型の治療とその成績.JOHNS Vol.17No.4 569-572,2001.

4)海老原　敏.下咽頭癌および頸部食道癌に対する切除郭清.日本外科学会雑誌 第 102 巻 第 9 号 632-639, 2001.

5) Tomoyuki Kamijo、Tomoyuki Yokose、Takahiro Hasebe、Hiroyuki Yonou、Ryuichi Hayashi、Satoshi Ebihara、Atsushi Ochiai. Image Analysis of Microvessel Surface Area Predicts　Radiosensitivity in Early-Stage Laryngeal　Carcinoma Treated with Radiotherapy. Clinical Cancer Research Vol.7 2809-2814　September,2001.

6)木股敬裕、内山清貴、桜庭　実、海老原　敏、中塚貴志、波利井清紀. 頭頸部領域の再建-口腔・中咽頭. 形成外科　44 (9) 841-851, 2001.

7) Y.Kimata 、 K.Uchiyama 、 M.Sakuraba 、 S.Ebihara 、 R.Hayashi 、 T.Asakage 、 T.Nakatsuka and K.Harii. Deep circumflex iliac perforator flap with iliac crest formandibular reconstruction. BRITISH JOURNAL OF PLASTIC SURGERY 487-490, 2001.

8)中塚貴志、市岡　滋、波利井清紀、朝戸裕貴、海老原　敏. 頭頸部領域の再建-下咽頭・頸部食道. 形成外科 44 (9) 853-858, 2001 年 9 月.

9)木股敬裕、内山清貴、桜庭　実、海老原　敏、大山和一郎、羽田達正、林　隆一、朝蔭孝宏、鬼塚哲郎、小室　哲、大田洋二郎、田代　浩、岸本誠司、中塚貴志、波利井清紀. 国立がんセンターにおける上顎を中心とした即次再建の現状ならびに無菌顎症例に対する簡便なスリット型口蓋再建. 頭頸部腫瘍 27 (3) 679-684, 2001.

10) 林　隆一、海老原　敏. 頭頸部癌と終末期医療. CLIENT 21, 353-358, 2001.

11)木股敬裕、内山清貴、桜庭　実、林　隆一、朝蔭孝宏、海老原　敏、波利井清紀. 腰動脈穿通枝皮弁の経験. 日本マイクロサージャリー学会会誌　第 14 巻　第 4 号, 282-285, 2001.

12)井本　滋、海老原　敏、長谷部孝裕、森山紀之. 腋窩リンパ節郭清と非郭清：センチネルリンパ節生検からみた腋窩温存の可能性. 臨床外科　57 (3), 321-324, 2002.3.

13)海老原　敏. 下咽頭部分切除と喉頭温存. 日本気管食道科学会会報　53 (2), 130, 2002.4.

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　荘太郎　九州大学医学部教授

研究要旨　頭頸部癌症例において放射線治療中の味覚障害、特に旨味の閾値変化について検討した。４基本味については照射30Gyの時点で閾値が最大になり、その後は照射を続けても回復した。旨味（グルタミン酸ソーダ）についても30Gyの時点で閾値が最大になり、その後回復することが解った。また超伝導量子干渉装置を用いて味覚刺激に対する知覚野を大脳弁蓋内部の島部に同定した。これらの結果から頭頸部癌治療のQOLの改善や再生医療への応用を計る予定である。

A. 研究目的

頸部癌症例において放射線治療中の４基本味覚および旨味の障害について明らかにすることを目的とした。また超伝導量子干渉装置を用い、ヒトロ腔、咽頭、喉頭領域の触覚および味覚の臨床検査方法の確立についても研究した。

B. 研究方法

放射線治療中の味覚障害については４つの基本味覚に旨味を加え全口腔法によって味覚閾値を調べた。またヒトロ腔、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た。

C. 研究結果

頭頸部癌症例の放射線治療中の味覚障害は、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。旨味については30Gyで障害が最も大きく、その後は４基本味と同じように照射を続けても回復した。ヒトロ腔、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が回復した。

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を大きく障害する。放射線治療では30Gy前後に味覚が障害されたが、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。これにより、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。また超伝導量子干渉装置を用いた研究で、口腔知覚、味覚の臨床的検査の可能性が示されるとともに、味覚の中枢認知機構についても研究を進めている。

E. 結論

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。旨みの障害も30Gy時に最大となるが、その後快復した。超伝導量子干渉装置によってヒトロ腔、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。

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

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

Ishibashi H, Morioka T, Nishio S, shigeto H, Yamamoto T, Fukui M:Magnetoencephalographic investigation of somatosensory homunculus in patients with peri-Rolandic tumors. Neuro Res, 23:29-38,2001.

Yamamoto T, Fukuda M, Llinas R:Bilaterally synchronous complex spike Purkinje cell activity in the mammalian cerebellum. Eur. J. Neurosci. 13:327-339,2001.

Gondo K, Tobimatsu S, kira R, Tokunaga Y, Yamamoto T, Hara T:a magnetoencephalographic study on development of the somatosensory cortex in infants NeuroReport 12:3227-3231, 2001.

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.

山本智矢：FAR療法を含むChemopreventionの現状 28(4):454-460,2001.

2. 学会発表

無し

H. 知的所有権の取得状況

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。本年度の研究では、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・頸部食道癌に対し、咽頭喉頭頸部食道全摘後に遊離空腸移植による頸部食道の一期的再建術が広く行われているが、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み発声を可能にする方法が報告されている。この音声管再建においては、飲食物の音声管内への逆流を防止することが最も重要な問題である。われわれは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逆流防止をはかる方法を開発した。この方法で音声管再建を行った患者の長期成績を報告する。

B．研究方法

音声管の開口部において、食道再建に用いた移植空腸の一部を U 字型または 5 角形型切開により弁状に形成する。音声管の形状は 3-segment 型またはストレート型の形状とし、気管との吻合は端々吻合もしくは端側吻合とする。術中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が少なくとも 20cmH_2O 以下となるようにする。

年齢 70 才以下で切除範囲が中咽頭へ進展しない症例のうち、音声管再建を希望する患者のみこの手術の適応としたが、倫理面への配慮として術前に飲食物の逆流と肺炎合併の可能性を十分に説明し、同意を得た上で手術を施行した。

C．研究結果

1999 年 3 月から 2000 年 8 月までの 1 年 6 ヶ月間に遊離空腸による頸部食道再建を 37 例施行しているが、そのうち 11 例（30%）についてこの逆流防止弁付き音声管再建を行った。全例発声は可能であったが、日常的に音声管を使用しており発声によるコミュニケーションを行っている患者は 11 例中 5 例のみであった。発声は可能であるが日常生活上音声管を使用していない症例が 2 例、再発や転移による死亡例は 4 例であった。

経過観察中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逆流が認められた。

D．考察

術後は飲食物を少量ずつ嚥下するよう指導する必要があったが、食道発声のように特殊な訓練を要することはなく自分の呼気で発声するため、多くの音節を一度にしゃべることが可能であることが特徴といえる。日常的に音声管を使用している患者は年齢が比較的若く(平均 55.4 才)、1 例を除き N1 以下の症例であった。死亡例は皆比較的年齢が高く(平均 67.8 才)、1 例を除き N2 以上の症例であった。術後に浮腫が軽減して安定した音声獲得に至るまで 3 ヶ月程度かかることから、音声管再建の適応について年齢は 65 才以下、N1 以下の症例に限定するべきであろう。

E．結論

音声管の開口部に逆流防止弁を作成して飲食物の逆流防止をはかること、また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で安定した発声を確保する、という術式の工夫により長期的にも安定した成績が得られた。しかしながら手術の適応については、年齢の上限を 65 才以下とし、N1 以下の症例で切除範囲が中咽頭に及ばないもの、かつ患者が術後の嚥下に伴う不便を十分に理解しつつ音声再建を望む場合に限ると考えられた。

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 Takushima A., Harii K., Asato H., Nakatsuka T., Kimata Y. : Mandibular reconstruction using microvascular free flaps: A statistical analysis of 178 cases. Plastic & Reconstructive Surgery. 108(6):1555-1563, 2001.

②Kimata Y., Uchiyama K., Sakuraba M., Ebihara S., Hayashi R., Asakage T., Nakatsuka T., Harii K.:Deep circumflex iliac perforator flap with iliac crest for mandibular reconstruction. British Journal of Plastic Surgery. 54(6):487-490, 2001 .

③朝戸裕貴，多久嶋亮彦，波利井清紀，他．逆流防止弁作成を伴った遊離空腸移植による音声管再建の経験．日本マイクロサージャリー学会会誌 14（2）：121-122, 2001.

④中塚貴志、市岡滋、波利井清紀、朝戸裕貴、海老原敏：頭頸部領域の再建―下咽頭・頚部食道。形成外科 44(9):853-858, 2001.

⑤多久嶋亮彦、波利井清紀、朝戸裕貴：マイクロサージャリーによる血行再建術の要点。日外会誌 102(9):625-631、2001.

⑥多久嶋亮彦、朝戸裕貴、波利井清紀、中塚貴志、木股敬裕、高戸毅：血管柄付遊離骨移植による下顎再建：術式と問題点。 形成外科 44(10):969-978、2001.

2．学会発表

① Asato H., Harii K., Takushima A.: Microsurgical Head and Neck Reconstruction. Panel on Pitfall in Microsurgical Head and Neck Reconstruction. The 8th Asian Pacific Congress of International Confederation for Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. Taipei, 2001.

H．知的所有権の出願・登録状況

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」に関する研究

分担研究者　名川　弘一　東京大学大学院医学系研究科教授

研究要旨
下部直腸がん患者に対して、合理的な術前照射を行うために、放射線によるDNA二重鎖損傷の修復に関わるKu70, Ku86を指標とした検討を行った。その結果、Kuの発現様式によって、放射線照射の前にその効果を予測できることが判明した。これは個々の患者に適切な治療法を選択できる点で意義のあるものと考えられた。

A．研究目的

これまでの研究で、下部直腸がん患者に対して術前放射線療法(50Gy)を施行することにより、側方リンパ節郭清を省略することができ、術後の排尿障害ならびに性機能障害の発生頻度を抑えることが可能であることが判明している。しかし、放射線療法の効果については、個体差が存在し、照射前にそれぞれの患者についてその効果を予測することが重要な課題となってきた。そこで今回、合理的な術前照射を行うために腫瘍の放射線感受性の検討を行うことを研究目的とした。

B．研究方法

放射線による DNA 二重鎖損傷の修復に関わる DNA 依存性プロテインキナーゼの構成ユニットである Ku70, Ku86 に着目し、放射線感受性の予測因子となりうるかについて検討した。すなわち 1985 年から 2001 年までに術前照射を施行した進行下部直腸がん症例 111 例の術前生検組織に対し Ku70、Ku86 の免疫染色を施行し、切除標本の組織学的効果や無再発生存率との関連を調べた。

（倫理面への配慮）

研究対象者に不利益及び危険が生じる研究ではないため、倫理面での問題はないと判断した。

C．研究結果

Ku70、Ku86 の発現と組織学的効果には関連が見られ、ともに発現が強い群（Ku70 High、Ku86 High）は放射線抵抗性で、発現が弱い群（Ku70 Low, Ku86 Low）は放射線感受性であることが判明した（$p<0.001$ Fisher's Exact Test)。5 年無再発生存率は、Ku70 High 29.7% vs. Ku70 Low 70.3%（$p=0.003$ Log-Rank)、Ku86 High 29.5% vs. Ku86 Low 70.5%（$p=0.003$ Log-Rank)、で有意差を認めた。Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析により、Ku70 が独立した無再発生存率の予測因子であることが判明した。

D．考察

下部直腸がんの治療にあたって、性機能ならびに排尿機能に関与する神経を温存しつつ腫瘍を切除することが可能となり、術後の生存率も神経切除群と比べ同等の値を示すことが分かっている。しかし腫瘍には個体差があり、放射線に高い感受性を示すものとあまり感受性を示さない（放射線抵抗性）ものがある。今回の Ku の発現様式を用いた患者選別の手法は、放射線照射の前にその効果を予測でき、個々の患者に適切な治療法を選択できる点で意義のあるものと考えられる。

E．結論