

向上を念頭に行った術後成績は、平均生存率 38 ヶ月、それ以前は 25 ヶ月あった。無作為試験ではないので、バイアスは大きく影響するが、その有効性は示唆されたものと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka, M., Shibui, S., Kobayashi, Y., Nomura, K. and Nakanishi, Y.: A graft-versus-tumor effect in a patient with ependymoma who received an allogenic bone marrow transplant for therapy-related leukemia. J. Neurosurg 97:474-476, 2002.
- 2) Kaneko, S., Nomura, K., Yoshimura, T. and Yamaguchi, N.: Trend of brain tumor incidence by histological subtypes in Japan: estimation from the Brain Tumor Registry of Japan, 1973-1993. Journal of Neuro-Oncology 60 : 61-69, 2002.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 共同研究者

山形大学脳神経外科

嘉山孝正（付属病院院長）

大阪医科大学脳神経外科

宮武伸一

泌尿器科がんに関する新しい手術法の開発に関する研究

分担研究者 藤元博行 国立がんセンター中央病院泌尿器科医長

研究要旨

神経温存を意図しない広汎前立腺切除法を確立した。効果を検討したところ、従来の手術手技と比較して、pT_xpN0M0 症例に対しては PSA failure を endpoint として分析したところ $p=0.059$ (Logrank)をもって優位に良好な治療成績であることを確認した。副作用に関しては従来法と同様かやや良好であった。

A. 研究目的

局所前立腺癌に対して、より広範囲に完全切除を目指す手法を開発し、実際の安全性、治療効果があるか否かを検討した。

B. 研究方法

勃起神経温存を希望しない患者に対して本法を適応した。術後合併症ならびに治療成績について検討を行った。

C. 研究結果

平成13年末時点で64例に対して本術式を適応した。治療成績の評価としては PSA failure をもって検討したところ、pT₂₋₃pN0M0 症例では PSA failure を認めた症例は認めなかった。PSA failure を来した症例は pT₄ の2例と pN₁ の2例であり、適応された全例を従来法と比較してみると $p=0.10$, pN₀ のみの症例で比較すると $p=0.059$ (Logrank)であった。

手術合併症について検討したところ、術後吻合不全、尿失禁、リンパ漏、尿道狭窄、直腸損傷・直腸尿道漏について検討したが、大きな相違は認めなかった。手術時間については従来法が平均 279.1 分 中央値 280

分、広汎切除法では平均 262.7 分、中央値 250 分であった。出血量では従来法が平均 981cc 中央値 905cc、広汎切除法では平均 1116cc、中央値 974cc であり、出血量に関してはやや多い傾向があった。

術前危険因子に関して術後補助療法の必要性について検討したところ、いわゆる high risk 群 (PSA>20ng/dl&Gleason score>7)でないかぎり、本法を適応された症例に関しては全く PSA failure を認めていないことから、術後補助療法としての内分泌療法は全く無用であることが判明した。

D. 考察

本邦では性機能障害に対する負担感はいわゆる欧米と比較して、軽度であることが特徴であり、逆にがんに対する外科手術の過大な期待がある。一般的に被膜外に伸展あるいはそれ以上の前立腺癌に対する前立腺全摘除術は治療が不成功に終割ることが多く、もはや適応外とされている。しかし我々は前立腺周囲を広範囲に切除する術式を確立し、さらに実際に優れた治療効果があることを確認しつつある。実際には膀胱頸部に浸潤していない局所前立腺癌(pT_{2a}-pT_{3b})症例で

PSA failure を来した症例は今のところ観察されていない。この治療成績は驚愕すべきデータである。なぜなら、被膜内に限局した前立腺癌に対する前立腺前立腺全摘除術で10%に PSA failure が観察されるからである。しかし、症例を重ねるにつれ、リンパ節転移症例、並びに膀胱頸部浸潤に対しては30%程度に PSA failure が観察されている。このような病態はもはや完全切除が不可能であることを意味していると考えられた。今後、膀胱頸部浸潤の特徴並びに前立腺生検の解釈などにより、術前に病態を予想できないか、検討する。さらにこのような局所進行癌に対して、果たして cytoreductive surgery の意味があるかどうか、どのように評価すればその結論が得られるのか、検討する

E. 結論

局所進行前立腺癌であっても、完全切除ができればその治療成績は良好であることが確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Niwakawa, M., Tobisu, K., Fujimoto, H. and Kakizoe, T.: Medically and economically appropriate follow-up schedule for prostate cancer patients after radical prostatectomy. *Int. J. Urol.* 9: 134-140, 2002.
- 2) Yoshimura, K., Arai, Y., Fujimoto, H., Nishiyama, H., Ogura, K., Okino, T., Ogawa, O.: Prognostic Impact of Extensive Parenchymal Invasion Pattern in pT3 Renal Pelvic

Transitional Cell Carcinoma. *Cancer* 94: 3150-3156, 2002.

- 3) 藤元博行: 骨盤内蔵全摘術. *Urologic Surgery シリーズ No.12 膀胱の手術*: 86-95, 2002.
 - 4) 藤元博行: II. 前立腺癌 病理・病期分類 臨床病期分類 Staging. 前立腺疾患の臨床 - 良性疾患から前立腺癌まで - *日本臨床* 60: 82-87, 2002.
 - 5) 藤元博行: 泌尿器科癌への診断的アプローチ. *日常診療のための泌尿器科診断学*: 259-281, 2002.
 - 6) 藤元博行: 本邦における尿路変向術の現状. *泌尿器外科* 15: 1097-1101, 2002.
 - 7) 藤元博行: 膀胱癌全国登録プログラム. 膀胱癌取扱い規約 第3版 改訂のポイント: 10, 2002.
 - 8) Fujimoto, H., Okajima, E., Kawashima, K. and Kakizoe, T.: Clinicopathological statistics on registered prostate cancer patients in Japan: 2,000's report from Japanese Urological Association. *Int. J. Urol.*: 2003. in press
- ##### 2. 学会発表
- 1) 藤元博行, 金井弥栄, 松岡直樹, 中川徹, 込山元清, 濱口卓也, 佐藤仁彦, 鷲巢賢一, 垣添忠生: 浸潤性膀胱癌に対する単独治療としての膀胱全摘術はどこまで有用か. 第90回日本泌尿器科学会総会, 2002.4
 - 2) 藤元博行, 垣添忠生: 全国膀胱癌患者登録からみた尿路変向術の現状. 第90回日本泌尿器科学会総会, 2002.4
 - 3) 藤元博行: High grade 表在性膀胱癌の BCG 療法 - その適応限界と功罪 -. 第90回日本泌尿器科学会総会, 2002.4

- 4)
- 4) 藤元博行：浸潤性膀胱癌の治療の現状．第 29 回尿路悪性腫瘍研究会，2002.7

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（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。1983年以来166例の局所再発に対し開腹手術を行った。うち57例の骨盤壁浸潤癌に対して仙骨合併骨盤内臓全摘術を採用した。前期後期における出血量は多変量解析を行ったところ断端陰性（relative risk:3.39 p=0.0045）とCEA陰性(relative risk:2.76 p=0.0257)が有意な予後改善因子であることが判明した。全体の5年無再発、疾患特異的生存率及び局所制御率は36%、31%、41%であった。次にR0症例に限って、3年及び5年生存率を62%、42%であった。断端陽性例には4年生存例は無かった。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。

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骨盤内リンパ節再発などの骨盤壁非浸潤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、遠隔成績などの面から検討し、直腸癌局所再発に対するTPESの有効性を確立することを目的とする。

B 研究方法

1983年以来2001年末までに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166例である。局所切除後の再発例は除外した。99例は切除断端陰性（R0）手術が行われ、48例は断端陽性ないしは遠隔転移のため非治癒切除に終えた。

残り19例は再発巣の予想以上の進展のため単開腹手術や人工肛門造設のみに終えている。原発直腸癌に対する術式は肛門括約筋温存術か直腸切断術が行われている。うちTPESを採用した57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、8項目の予後因子を用いて多変量解析を行った。本術式がFRTに対し何故許容される術式となったかを1983年から1992年までの前期と1993年から2001年間での後期にわけて手術侵襲の面より検討した。遠隔成績は無再発生存率、疾患特異的生存率、局所制御率の面より検討した。TPESの手術適応を1. 再発巣は単発で骨盤内に限局し、かつS2下縁を越えない。2. 肺転移を有せず、肝転移は2個までとする。3. 下肢の浮腫や下肢に放散する疼痛を認めない。4. 初回手術として側方郭清を伴うD3手術が行われてない症例とした。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。一例一例の検討から1990頃出血量と合併症防止の目的で術式とくに鬱血を回避する静脈系の処理の手順（内腸骨血管動脈結紮を先行し、ついでSantorini静脈叢→骨盤壁貫通枝→最後に内腸骨血管静脈本幹の処理）を確立した。

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

48例(84%)にR0手術が行えた。9例は断端陽性でこのうち3例には20Gyの開創照射をおこなった。前期の平均出血量は4229ml、一方後期では2500ml($p=0.00207$)に有意な減少が見られた。一方手術時間、入院期間には差は認めなかった。仙骨切断レベルはS3上縁が23例、S410例、S2下縁が9例であった。S2仙骨神経は腹腔側操作時に必ず確認し、ペ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。57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)。

次に合併症を検討した。手術死亡例はなかった。前期の2例に在院死を認めた。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57例中4例(7%)に合併した。骨盤死腔炎が回腸回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。仙骨切断レベルと術後合併症には相関を認めなかった。全体の合併症率は58%であった。骨盤死腔炎は前期では72%であったが後期には23%と有意に減少した。8項目の予後因子を用いて多変量解析を行ったところ断端陰性(relative risk:3.39 $p=0.0045$)とCEA陰性(relative risk:2.76 $p=0.0257$)が有意な予後改善因子であることが判明した。

遠隔成績をKaplan-Meierを用い算出した。全体の3年無再発、疾患特異的生存率、及び局所制御率は54%、48%、57%であった。全体の5年無再発、疾患特異的生存率及び局所制御率は36%、31%、41%であった。次にR0症例に限って、3年及び5年生存率を62%、42%であった。断端陽性例には4年生存例は無かった。18例のCEA陰性例の5年生存率は54%、39例のCEA陽性例では39%($p=0.028$)であった。5例の肝転移合併例のうち、3例は13、26、96ヶ月の現在無再発生存中である。

13例に再発巣以外の側方転移を認めた。うち6例は生存中で3例は64、68、123ヶ月の現在無再発生存中である。

27例に再々発を見た。13例は肺再発、12例は局所再々発であった。

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として行われて来た。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から明らかなように外科治療特に完全切除以外のmodalityでは治癒は期待できない。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てみ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ほとんどである。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。

13例(22%)に側方転移が認められたことはTPESの適応となる症例では側方郭清も徹底して行う必

要があることを裏付けている。

肺転移再発が最も頻度が高かった。このことは今後の課題としては外科治療後の遠隔転移予防策としての補助療法の確立を急がなければならないことを明確にしめしている。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、論文報告のみでは治療法の功罪に関する比較は難しい。したがって、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術語の統一と肝転移で試みられているような staging system の構築が必要である。

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、R0率84%と効率で安全性の高い術式となった。仙骨合併骨盤内臓全摘術R0症例に限った、3年及び5年生存率を62%、42%であった。更なる成績向上のために術後遠隔転移に対する補助療法の確立が不可欠である。

F. 研究発表（論文発表）

Akasu, T., Yokoyama, T., Sugihara, K., Fujita, S., Moriya, Y., Kakizoe, T.: Peroral sustained-release indomethacin treatment for rectal adenomas in familial adenomatous polyposis: a pilot study. *Hepatogastroenterology*. 49: 1259-1261, 2002.

Kubo, M., Sakamoto, M., Fukushima, N., Yachida, S., Nakanishi, Y., Shimoda, T., Yamamoto, J., Moriya, Y., Hirohashi, S.: Less aggressive features of colorectal cancer with liver metastases showing macroscopic intrabiliary extension. *Pathol. Int.* 52: 514-518, 2002.

Aoki, S., Nakanishi, Y., Akimoto, S., Moriya, Y., Yoshimura, K., Kitajima, M., Sakamoto, M., Hirohashi, S.: Prognostic significance of

laminin-5 γ 2 chain expression in colorectal carcinoma. *Dis. Col. Rec.* 45:1520-1527, 2002.

Steup, WH., Moriya, Y., van de Velde, CJ.: Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases.

Eur. J. Cancer. 38(7): 911-918, 2002.

研究要旨

腹腔鏡下手術の有用性は良好な拡大視効果であり、開腹手術では視野確保の困難な直腸癌手術において、腹腔鏡下手術のこの特徴は最も有用性が高いと考えられる。本研究では腹腔鏡下手術の直腸癌治療における有用性を明らかにすることを目的とした。腹腔鏡下手術を施行した直腸癌根治切除例 70 例(観察期間中央値:23 ヶ月)、占居部位は Rs33 例, Ra18 例, Rb19 例を対象とした。術式は前方切除 65 例, 腹会陰式直腸切断術 4 例, ハルトマン 1 例であり、これらの術後の短期予後、病理学的検索結果、再発について検討した。腹腔鏡下手術は 70 例中 68 例に施行され、開腹移行率は 2.9%であった。流動食および固形食摂取開始は各々中央値で第 1 病日(1-18)、第 3 病日(2-24)であった。術後入院期間の中央値は第 8 病日(6-34)で術後合併症は 13 例(18.6%)に認められ、その内訳は縫合不全 6 例, 腸閉塞 3 例, 骨盤内膿瘍 2 例, 直腸腫瘍, 小腸穿孔性腹膜炎, 口側腸管壊死, 吻合部狭窄が各々 1 例であった。また再手術は 8.6%に施行されたが、術死は認められなかった。Stage 0: 9 例, Stage I: 42 例, Stage II: 9 例, Stage III: 9 例, Stage IV: 1 例で、摘出リンパ節個数は平均 14.3 個で margin は全て陰性で、再発は Rs1 例, Rb1 例であった。

直腸癌に対する腹腔鏡下手術は、その良好な拡大視効果が発揮され機能温存と低侵襲性を両立させることが可能であった。安全性も結腸癌と同様に証明され新しい癌の治療法として確立し得ると考えられた。

A. 研究目的

大腸癌治療における腹腔鏡下手術の有用性は、低侵襲性のみならず良好な拡大視効果である。開腹手術では視野確保の困難な直腸癌手術において、この腹腔鏡下手術の特徴は最も有用性が高いと考えられる。そこで、本研究では腹腔鏡下手術の直腸癌治療における有用性と問題点を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

腹腔鏡下手術が行われた直腸癌根治切除例 70 例(男性 40 例, 女性 30 例)、平均年齢 59.1 歳, body mass index: 22.4 を対象とした。腫瘍占居部位は Rs33 例, Ra18 例, Rb19 例で観察期間の中央値は 23 ヶ月であった。術式は前方切除 65 例, 腹会陰式直腸切断術 4 例, ハルト

マン 1 例であった。これらの術後の短期予後、病理学的検索結果、再発について検討した。

(倫理面への配慮)

本法の施行に際しては、患者に開腹および腹腔鏡下手術の双方のメリットとデメリットを説明した上で文書による同意を得た。

C. 研究結果

腹腔鏡下手術は 70 例中 68 例に施行され、開腹移行率は 2.9%であった。開腹に移行したのは術中仙骨静脈叢からの出血と術中

に直腸間膜に広範に癌が散在した 2 例であった。流動食および固形食摂取開始は各々中央値で第 1 病日(1-18)、第 3 病日(2-24)であった。術後入院期間の中央値は第 8 病日(6-34)で術後合併症は 13 例(18.6%)に認めら

れ, その内訳は縫合不全 6 例, 腸閉塞 3 例, 骨盤内膿瘍 2 例, 直腸腔瘻, 小腸穿孔性腹膜炎, 口側腸管壊死, 吻合部狭窄が各々 1 例であった。短期予後については, 上部直腸癌と下部直腸癌との間で有意な差は認められなかった。また再手術は 8.6%に施行されたが, 術死は認められなかった。Stage 0: 9 例, Stage I: 42 例, Stage II: 9 例, Stage III: 9 例, Stage IV: 1 例で, 摘出リンパ節個数は平均 14.3 個で margin は全て陰性であった。再発は R_{s1} 例, R_{b1} 例であった。

D. 考察

直腸癌に対する腹腔鏡下手術は, その良好な拡大視効果が発揮され機能温存と低侵襲性を両立させることが可能であった。安全性も結腸癌と同様に証明され新しい癌の治療法として確立し得るものと考えられた。しかし, 縫合不全率が比較的高いことから, 手術手技の向上と新しい吻合器などの開発が今後の課題と考えられた。また, 進行直腸癌に対する適応拡大は現在のところ慎重に考慮すべきであろう。

E. 結論

直腸癌に対する腹腔鏡下手術は安全かつ低侵襲下に施行可能であり, 将来的に標準的治療となり得る。しかし, 吻合法の技術的な改善によって縫合不全率の低下が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1). Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H,

et al. Prospective evaluation of laparoscopic surgery for rectosigmoidal and rectal carcinoma. Dis Colon Rectum 45:1648-1654, 2002

2). Watanabe M, Hasegawa H, et al. Laparoscopic Surgery for Stage I Colorectal Cancer: A Ten-Year Audit (in press)

3). Hasegawa H, Watanabe M, et al. Randomised controlled trial of laparoscopic versus open colectomy for advanced colorectal cancer (in press)