

- 型オートフォーカスシステムの開発、第13回日本コンピュータ外科学会大会、東京、12月10-12日、p35-36、2004
- 8) 清水一秀, 小林英津子, 丸山隆志, 村垣善浩, 伊関 洋, 佐久間一郎, 5-Aminolevulinic Acid 誘導による蛍光画像を用いた術中脳腫瘍同定、第13回日本コンピュータ外科学会大会、東京、12月10-12日、p177-178、2004
- 9) 小澤紀彦, 村垣善浩, 白川 洋, 鈴木浩一, 中村亮一, 伊関 洋、術中拡散強調画像(DWI)ナビゲーションシステム、第13回日本コンピュータ外科学会大会、東京、12月10日-12日、p195-196、2004
- 10) 武藤俊介, 安藤隼人, 長嶋義昭, 植松美幸, 鈴木浩一, 中村亮一, 伊関 洋, 村垣善浩, 梅津光生、反射球マーカを用いたOpenMRI下 脳外科手術ナビゲーションシステムの臨床応用、第13回日本コンピュータ外科学会大会、東京、12月10日-12日、p197-198、2004

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
分担研究報告書

陽子線治療における新技術開発（Beam ON-LINE PETシステムによる患者体内の陽子線照射位置確認のためのモニタリングシステムの研究開発）

分担研究者： 荻野 尚 国立がんセンター東病院 陽子線治療部 部長

A：研究目的

陽子線治療は、そのブラックピークの線量分布特性を活かして、線量を腫瘍にのみ集中出来る治療である。その一方で、実際の患者照射において、腫瘍に正確に陽子線を照射しなければ、腫瘍への投与線量低下による治癒率の低下、腫瘍に隣接する重要臓器へ放射線障害を引き起こす可能性がある。現在、一般の放射線治療と同様に、治療中に患者体内の何処に陽子線が照射されているかは、治療計画が計算する線量分布図を信用するしか手がない。よって、治療中のビームが実際の患者体内

B：研究方法

陽子線照射ライン上に設置した計測システム（Beam ON-LINE PET system）のプロトタイプ装置として、浜松ホトニクス社製のplanar positron imaging system (PPIS)を利用した。この装置は検出結晶としてBGOを利用しており、そのサイズは2mm×2mm×20mmで、1個の光電子増倍管に100個の結晶がマウントされた物が24ブロック、120.8mm×186.8mmの平面上に配置されている。これら1対で検出装置を構築している。この装置の持つ位置分解能は1.6-2.1mm FWHMであり、高い分解能を有している。この装置を上下500mm離して対向に置き、陽子線回転ガントリー照射室に設置した。実験の一例として、ポリエチレン（組成：CH<sub>2</sub>）targetにMONOピーク138MeVの陽子線を照射した際に、ポリエチレンブロック中で生成されたポジトロン放出核のactivity profileと照射後からの時間依存に対するactivityの強度減少を測定した。

C：研究結果

Activityの強度減少結果から、照射後の早い時間では半減期の短い成分があることが判明した。ポリエチレンに陽子線を照射した際、生成されるポジトロン放出核の大部分は<sup>12</sup>C(p, x) <sup>11</sup>C、<sup>10</sup>C反応による2核種と予測された。ポジトロン放出核<sup>11</sup>Cの半減期は20.4分、

でどのように照射されているかを確認するシステム構築が出来れば、現在の治療の精度の検証が出来だけでなく、陽子線治療の特性を更に活かした高精度な治療を行うことが可能となる。そこで、陽子線照射中または照射後に、入射陽子核と患者体内に含まれるターゲット核との核反応により生成されるβ+崩壊核種からの消滅γ線をPET等で同時計測し位置が限定出来るシステム開発を目的とした。これにより、患者体内でのβ+崩壊核種の分布を測定し治療精度を確認する。

<sup>10</sup>Cの半減期は19.3秒なので、測定開始からの早い内でのactivityの早い強度減少は<sup>10</sup>Cの原子核によるものと推測された。

D：考察

今回のテスト実験結果からこのシステムが単にactivityの検出イベント数の増加による統計精度の向上のみでなく、陽子線が照射されることによる患者体内で起こっているミクロ的な物理反応メカニズムの解明にも威力を発揮することが判った。

E：結論

今回実験したBeam ON-LINE PET systemは臨床上で、使用可能であることが示唆された。今後、更なるシステムの性能検証ならびに設計の詳細検討が必要である。

F：健康危険情報

なし

がん治療のための革新的新技術の開発研究  
分担研究報告書  
3次元体表座標を基準にした高精度放射線治療装置の開発

分担研究者：近藤達也 国立国際医療センター病院長

研究要旨

体幹部の放射線治療においては体位の正確な再現は非常に困難である。体幹部の体位再現を定量的に行うために3次元体表座標を採取し、データ処理を行い、放射線治療計画時と治療施行時の体位のずれを算出し、その補正を定量的に行うシステムの開発を行う。体表座標採取のためにはレーザスキャンを用い、迅速な体表データ処理のソフトウェアを開発中である。特に体幹部の非線形的ずれを評価するためにはスコア化をして定量的体位補正のためのソフトウェアも開発中である。

A. 研究目的

放射線治療の精度保証に最も重要なことは患者体位を治療計画時と同様に正確に再現することである。硬組織に被われた頭部では体位再現は比較的容易であるが、体幹部の体位再現は、体のひねりなどの非線形的なずれも加わることから非常に難しい。更に体幹部では呼吸などの生理運動によるずれもあり、体位再現をより難しくしている。本研究においては、3次元体表絶対座標を迅速に採取し、その治療計画時と放射線治療時のずれを定量的に算出し、体表の線形的なずれとともに非線形的なずれの定量値を求め、定量的な体位補正を可能にすることにある。更に、体表座標採取の迅速化により呼吸運動を採取し、呼吸同期照射を更に精細化する。

B. 研究方法

体表座標採取のためにはレーザスキャン法を用いる。呼吸同期照射にも対応するためには現状のレーザスキャンの時間を短縮化する必要もあり、機械の開発改善を行う。またレーザスキャンによる体表データ処理のためのソフトウェアを開発する。更に、治療計画時と放射線治療時の体表座標を比較検証するソフトウェアを開発する。また、体表座標と体内解剖の相関をつけるためにCTより得られた体表座標とレーザスキャンで得られた体表座標をマッチングさせるソフトも開発する。

C. 研究結果

0.1秒の遅れで胸壁の動きを連続的に再現するスキャンとそのソフトウェアを開発してきた。今後このラグタイムを更に短縮化する方向で開発を推進している。レーザスキャン時間の短縮化と精細化のためには体全体の粗な座標を把握する全身スキャンと放射線治療部位を中心に精密なスキャンを行う、2回法が必要であると思われた。更に体位のずれの定量的評価のためにスコアで評価する方法が考案され、そのソフトウェアを現在開発中である。

D. 考察

この研究で最も重要なことは、迅速なスキャンと迅速なデータ処理で体幹部体表座標を採取することである。更には体幹部のひねりによる体表座標のずれをいかに評価して、体位補正につなげていくのが重要であり、当面は体表座標のずれをスコア化することにより定量的補正への第一歩としたい。

E. 結論

レーザスキャンによる体位座標の獲得と迅速なデータ処理による定量的体位補正情報は、高精度放射線治療のみでなく、通常の放射線治療に対しても大きな貢献をされると思われる。

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合研究事業）  
分担研究報告書  
同種血液・免疫細胞を用いた悪性腫瘍に対する革新的治療法の開発  
分担研究者 田野崎 隆二 国立がんセンター中央病院 医長

研究要旨

進行期悪性腫瘍患者で同種造血細胞移植後に再発した症例に対し、ドナーリンパ球輸注(DLI)あるいはインターフェロン(IFN- $\alpha$ )が有する抗腫瘍効果あるいは免疫増強効果に関して解析中である。具体的には、成人T細胞白血病リンパ腫に対して臨床効果とともに、HTLV-1プロウイルス量を定量し、またHTLV-1 Tax特異的CTLをHLAテトラマー法等により経時的に測定した。また、DLIに関する第1相臨床試験では、非寛解期白血病患者に対して天然型インターフェロン $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )を投与し、移植片対白血病効果の強化・誘導を試み、用量規制毒性を評価し、最大耐用投与量を決定することなどを目標に立てた。ただし、本年度はプロトコール立案中である。

A. 研究目的

進行期悪性腫瘍患者に対する同種造血幹細胞移植の治療効果を増強する方法を開発することを目的とする。同種造血幹細胞移植後に再燃・再発した症例に対し、ドナーリンパ球輸注療法(DLI)あるいはインターフェロンなどによる抗腫瘍免疫の誘導・増強を行い得るかについて検討する。

B. 研究方法

第1に、同種移植後再発に対してDLIを行うことによる特異的な細胞傷害性T細胞(CTL)に対する影響を解析する。第2に、非寛解期白血病患者に対して天然型インターフェロン $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )を投与する第1相臨床試験を計画し、移植片対白血病効果の強化・誘導を試み、用量規制毒性を評価し、最大耐用投与量を決定すること、また移植片対宿主病の重症度の評価を行なう。

C. 研究結果

第1の研究に関しては、骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植後に再発し、腫瘍に関連した特異的CTLを検索しうる症例を対象とした。これまで2例の成人T細胞白血病リンパ腫に対して検討を開始した。再発判明後にドナーより採取した単核球を投与し、臨床効果とともに、HTLV-1プロウイルス量をウイルス構造蛋白遺伝子であるTaxに対するreal-time PCR法により定量し、またHTLV-1 Tax特異的CTLをHLAテトラマー法等により経時的に測定した。現在解析中である。第2

のDLIに関する第1相臨床試験では、計画を立案し倫理委員会に提出する準備中である。

C. 考察

現在解析を開始したばかりであり、現時点では評価不能である。

C. 結論

今後の研究が期待される。

D. 健康危険情報

時に重篤な合併症を伴う治療であるために十分な経験と技術が必要である。

E. 研究発表

論文発表

1. Harashima N, Kurihara K, Utsunomiya A, Tanosaki R, Hanabuchi S, Masuda M, Ohashi T, Fukui F, Hasegawa A, Masuda T, Takaue Y, Okamura J, Kannagi M. 2004. Graft-versus-Tax response in adult T-cell leukemia patients following hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Res* 64: 391-399.
2. Hori A, Kami M, Kim SW, Makimoto A, Tanosaki R, Takaue Y. 2004. Balance between acute graft-versus-host disease (GVHD) and graft-versus-tumor (GVT) effect after reduced-intensity transplantation(RIST) for metastatic renal cell carcinoma. *Hematol J* 5: 276-278.

3. Nakagawa T, Kami M, Hori A, Kim SW, Murashige N, Hamaki T, Kishi Y, Fujimoto H, Matsuoka N, Okajima E, Komiyama M, Tobisu K, Wakayama T, Uike N, Tajima K, Makimoto A, Mori A, Tanosaki R, Takaue Y, Kakizoe T. 2004. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a reduced-intensity conditioning regimen for the treatment of metastatic renal cell carcinoma single institution experience with a minimum 1-year follow-up. *Exp Hematol* 32: 599-606.
4. Kusumi E, Kami M, Yuji K, Hamaki T, Murashige N, Hori A, Kojima R, Kishi Y, Kim SW, Ueyama J, Miyakoshi S, Tanosaki R, Morinaga S, Mori S, Heike Y, Muto Y, Masuo S, Taniguchi S, Takaue Y. 2004. Feasibility of reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched unrelated donor. *Bone Marrow Transplant*. 33: 697-702.
5. Kannagi M, Harashima N, Kurihara K, Utsunomiya A, Tanosaki R, Masuda M. 2004. Adult T-cell leukemia: future prophylaxis and immunotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 4: 369-376.
6. Hamaki T, Kami M, Kim SW, Onishi Y, Kishi Y, Murashige N, Hori A, Kojima R, Sakiyama M, Imataki O, Heike Y, Tanosaki R, Masuo S, Miyakoshi S, Taniguchi S, Tobinai K, Takaue Y. 2004. Reduced-intensity stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor in patients with myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 33: 891-900.
7. Hori S, Heike Y, Takei M, Maruyama M, Inoue Y, Lee JJ, Kim HJ, Harada Y, Kawai H, Shimosaka A, Kami M, Tanosaki R, Wakasugi H, Saito S, Takaue Y, Kakizoe T. 2004. Freeze-thawing procedures have no influence on the phenotypic and functional development of dendritic cells generated from peripheral blood CD14+ monocytes. *J Immunother*. 27: 27-35.
8. Sekiguchi N, Nishimoto J, Tanosaki R, Kubota N, Yokota Y, Kobayashi Y, Watanabe T, Kami M, Takaue Y, Matsuno Y, Tobinai K. 2004. EBV-positive Burkitt lymphoma as a late-onset posttransplantation lymphoproliferative disorder after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 79: 387-389.
9. Yanada M, Emi N, Naoe T, Sakamaki H, Takahashi S, Hirabayashi N, Hiraoka A, Kanda Y, Tanosaki R, Okamoto S, Iwato K, Atsuta Y, Hamajima N, Tanimoto M, Kato S. 2004. Tacrolimus instead of cyclosporine used for prophylaxis against graft-versus-host disease improves outcome after hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors, but not from HLA-identical sibling donors: a nationwide survey conducted in Japan. *BMT* 34; 331-337.
10. Sakiyama M, Kami M, Hori A, Imataki O, Hamaki T, Murashige N, Kobayashi K, Kishi Y, Kojima R, Kim SW, Kusumi E, Yuji K, Miyakoshi S, Mori S, Tanosaki R, Taniguchi S, Takaue Y, Tokyo SCT Consortium. 2004. Regimen-related toxicity following reduced-intensity stem-cell transplantation (RIST): comparison between Seattle criteria and National Cancer Center Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0. *Bone Marrow Transplant* 34; 787-794.
11. Kojima R, Kami M, Hori A, Murashige N, Ohnishi M, Kim SW, Hamaki T, Kishi Y, Tsutsumi Y, Masauzi N, Heike Y, Mori S, Kobayashi K, Masuo S, Tanosaki R, Takaue Y. 2004. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation as an immunotherapy for metastatic colorectal cancer. *Transplantation* 78: 1740-1746.
12. Hori A, Kanda Y, Goyama S, Onishi Y, Komeno Y, Mitani K, Kishi Y, Ogawa S, Imataki O, Chiba S, Kojima R, Hamaki T, Sakiyama M, Kami M, Makimoto A, Tanosaki R, Takaue Y, Hirai H, for the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group (J-HOCS).

2004. A prospective trial to evaluate the safety and efficacy of pravastatin for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. Transplantation (accepted)
13. Kurihara K, Harashima N, Hanabuchi S, Masuda M, Utsunomiya A, Tanosaki R, Tomonaga M, Ohashi T, Hasegawa A, Masuda T, Okamura J, Tanaka Y, Kannagi M. 2005. Potential immunogenicity of adult T-cell leukemia cells in vivo. *Int J Cancer* 114: 257-267
  14. Fujisaki G, Kami M, Murashige N, Kishi Y, Inokuchi C, Tanosaki R, Momomura S. 2005. Sinus bradycardia associated with cyclosporine following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 35: 211-212.
  15. Kishi Y, Kami M, Murashige N, Tanaka Y, Haraguchi K, Fujisaki G, Kusumoto S, Mori SI, Takaue Y, Tanosaki R. 2005. Hyperacute GVHD and emergence of peripheral CD3+CD56+ T cells and activated natural killer cells are useful markers for early diagnosis of post-transplant hemophagocytic syndrome. *Bone Marrow Transplant* (in press)
  16. Nakai K, Kanda Y, Fukuhara S, Sakamaki H, Okamoto S, Kodera Y, Tanosaki R, Takahashi S, Matsushima T, Atsuta Y, Hamajima N, Kasai M, Kato K. 2005. Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. *Leukemia* (accepted)
  17. Miyazaki Y, Tanosaki R, et al. 2005. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* (accepted)
  18. Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, Uike N, Sonoda S, Kannagi M, Tomonaga M, Harada M, Kimura N, Masuda M, Kawano F, Yufu Y, Hattori H, Kikuchi H, Saburi Y, for the ATL-RIST study group. 2005. Allogeneic stem cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* (accepted)
  19. Kobayashi K, Kami M, Ikeda M, Kishi Y, Murashige N, Tanosaki R, Mori S, Takaue Y. 2005. Fulminant septicemia caused by *Bacillus cereus* following reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. *Haematologica* 90 (accepted)
  20. Imai Y, Chou T, Tobinai K, Tanosaki R, Morishima Y, Ogura M, Shimazaki C, Taniwaki M, Hiraoka A, Tanimoto M, Koike T, Kogawa K, Hirai H, Yoshida T, Tamura K, Kishi K, Hotta T. 2005. Isolation and transplantation of highly purified autologous peripheral CD34(+) progenitor cells: purging efficacy, hematopoietic reconstitution in non-Hodgkin's lymphoma (NHL): results of Japanese phase II study. *Bone Marrow Transplant* (accepted)
  21. Murashige N, Kami M, Kishi Y, Fujisaki G, Tanosaki R. 2005. False-positive results of *Aspergillus* enzyme-linked immunosorbent assays for a patient with gastrointestinal graft-versus-host disease taking a nutrient containing soybean protein. *Clin Infect Dis* 40:333-334
  22. Chizuka A, Kami M, Kanda Y, Murashige N, Kishi Y, Hamaki T, Kim SW, Hori A, Kojima R, Mori SI, Tanosaki R, Gomi H, Takaue Y. 2005. Value of surveillance blood culture for early diagnosis of occult bacteremia in patients on corticosteroid therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* (accepted)
  23. Nakai K, Kanda Y, Fukuhara S, Sakamaki H, Okamoto S, Kodera Y, Tanosaki R, Takahashi S, Matsushima T, Atsuta Y, Hamajima N, Kasai M, Kato S. 2005. Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. *Leukemia* (accepted)

24. Akiyama Y, Tanosaki R, Inoue N, Shimada M, Hotate Y, Yamamoto A, Yamazaki N, Kawashima I, Nukaya I, Takesako K, Maruyama K, Takaue Y, Yamaguchi K. 2005. Clinical response in Japanese metastatic melanoma patients treated with peptide cocktail-pulsed dendritic cells. *J Transl Med* (accepted)
25. Hori A, Kanda Y, Goyama S, Onishi Y, Komeno Y, Mitani K, Kishi Y, Ogawa S, Imataki O, Chiba S, Kojima R, Hamaki T, Sakiyama M, Kami M, Makimoto A, Tanosaki R, Takaue Y, Hirai H; for the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group. 2005. A Prospective Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Pravastatin for the Treatment of Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Transplantation* 79: 372- 374

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）

分担研究報告書

NKT細胞を利用した新しいがん免疫療法の開発

分担研究者 若杉 尋 国立がんセンター研究所 分子腫瘍要学部長

研究要旨

ヒトV $\alpha$ 24陽性NKT細胞は、マウスにおけるV $\alpha$ 14陽性NKT細胞に相当し、腫瘍細胞に対して強力な抗腫瘍効果を発揮する。我々は以前より、 $\alpha$ -Galactocylceramide ( $\alpha$ -GalCer)を用いて、in vitroでのヒトV $\alpha$ 24陽性NKT細胞の誘導・増殖方法の開発を行ってきた。今回我々は、臨床応用を主眼に置いたFBSを含まない培養系で、G-CSF処理後の末梢血単核球を用い、V $\alpha$ 24陽性NKT細胞の効率の高い体外増殖について検討した。ヒト末梢血に含まれる様々の培養細胞集団中、CD14陽性細胞の数、および、それらの直接作用が、V $\alpha$ 24陽性NKT細胞の増殖に必須であること、また、培養過程でNK細胞がNKT細胞の増殖を阻害する可能性があることを見出した。V $\alpha$ 24陽性NKT細胞の体外増殖の改善は、NKT細胞を用いた細胞療法の発展のために必須である。

A. 研究目的

我々は、NKT細胞を利用した新しいがん免疫療法の開発を目指している。末梢血中には非常に少ない細胞集団であるV $\alpha$ 24陽性NKT細胞を体外において効率よく増殖するための培養方法の改善を本研究の目的とした。

B. 研究方法

＜培養細胞の調整＞

健康人、apheresisドナー、あるいは、担がん患者の末梢血から単核球成分(PBMC)を分離し、これを自己血漿入りAIM-V medium中、37°C 5%CO<sub>2</sub>環境下で12日間培養した。

＜陽性分画および陰性分画の準備＞

以下に示すマーカーで細胞を標識した後、anti-FITC 磁気ビーズ抱合抗体を2次結合させて、MACS分離カラムを使って細胞を分離し、陽性分画と陰性分画を得た(1次抗体; CD56-FITC, CD34-FITC, CD56-FITC, CD3-FITC, V $\alpha$ 24-FITC)。培養液中には、 $\alpha$ -GalCerとIL-2を、培養液中の最終濃度がそれぞれ100 ng/mL, 100 IU/mLとなるように調整して加えた。 $\alpha$ -GalCerは初日(day0)のみ、IL-2はday0から3日毎にday9まで添加した。V $\alpha$ 24およびV $\beta$ 11がともに陽性となった細胞をNKT細胞と定義して、その細胞の占める比率を評価した

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトの生体試料の採取を伴う時、倫理審査委員会の承認のもと行われた。

C. 研究結果

臨床応用を目指したヒトV $\alpha$ 24陽性NKT細胞体外培養の最適化について検討した。Va24+NKT細胞の体外増殖培養液は、5%自己血漿による培養が最も効率的であった。G-CSF投与前の末梢血では増殖比が約350倍であったのに比べ、G-CSF投与後では増殖比が約1900倍であり、G-CSF投与による増殖能の改善が示された。「G-CSF投与後の細胞」に「G-CSF投与後の血漿」を添加した場合にVa24+NKT細胞の増殖比が最も高く、G-CSF投与後の細胞および血漿のいずれもVa24+ NKT細胞の増殖に関与していることが分かった。G-CSF投与後末梢血由来のVa24+NKT細胞には、IL-3, IL-4, IL-7のレセプター発現が高く、G-CSF投与後の血漿中には、IL-3, IL-7, IL-13の濃度が高かった。末梢血中の細胞成分では、CD14+細胞割合を増やすほどVa24+NKT細胞増殖効率は高かった。以上、G-CSF投与は、ヒトVa24+NKT細胞増殖を改善させ、その因子は、細胞成分にも血漿成分にも存在し、また、CD14+細胞は機能的な増殖に関わることが示された。

D. 考察

V $\alpha$ 24陽性NKT細胞は、通常末梢血中にはほとんど存在せず、G-CSFを投与した場合でも末梢



血中に動員されることはない。このように、元来非常に少ない細胞群を用いた細胞免疫療法を開発するためには、対外培養による細胞増殖効率の改善は、非常に重要な課題である。今回の研究では、V $\alpha$ 24陽性NKT細胞の増殖効率改善のためには、CD14陽性細胞の比率が高いことが重要であり、CD56陽性細胞が並存することでV $\alpha$ 24陽性NKT細胞の増殖効率が低下することが観察された。また、対外増殖するV $\alpha$ 24陽性NKT細胞は、末梢血由来のcirculating V $\alpha$ 24陽性細胞であることが明らかとなったが、培養によるV $\alpha$ 24陽性NKT細胞増殖効率は培養前のV $\alpha$ 24陽性細胞の割合に相関しないことも分かった。つまり、培養の過程で、増殖効率に影響を与える他の因子の存在が示唆された。

V $\alpha$ 24陽性NKT細胞の増殖には、 $\alpha$ -GalCerの存在下にCD14陽性細胞がV $\alpha$ 24陽性細胞と相互に作用し合うことが必要で、この相互作用の頻度の増加がV $\alpha$ 24陽性NKT細胞の増殖の機会を増すと考えられる。これは、培養の初期の段階、すくなくとも3日目までに必要な条件で、それ以降にCD14陽性細胞が存在しても、もはやV $\alpha$ 24陽性NKT細胞は増殖できないことが判明した。これらCD14陽性細胞による作用は培養初期に、CD56陽性細胞による作用は培養中後期、すなわち9日以降に起こることが予想された。

#### E. 結論

V $\alpha$ 24陽性NKT細胞の増殖効率には、培養初期のV $\alpha$ 24陽性NKT細胞の数や性質だけでなく、培養過程における様々な細胞成分が大きく影響していることを明らかにした。今後の、NKT細胞療法において、これらの知見を利用した最適な培養方法の確立が望まれる。G-CSF処理末梢血由来のNKT細胞が、各種培養がん細胞に対する高い抗腫瘍活性を持つことから、このような抗腫瘍活性を有する細胞を用いた免疫療法の開発は、難治性がん患者の治療に役立つと考えられる。

#### F. 健康危険情報 該当なし

#### G. 研究発表

1. Matsuda, K. and Wakasugi H :  
Phosphocholine-containing  
glycoglycerolipids of Mycoplasma  
Fermentans as a pathogen of rheumatoid

- arthritis: possible role of Mycoplasma Fermentans GGPLs in the pathogenesis of neuroendocrine-immune abnormalities. *Recent Res Dev Neurosci*, 1:15-23, 2004.
2. Shimizu, A., Sasaki, H., Aoyagi, Y., Yoshida, M., Kato, K., Heike, Y., Ikarashi, Y., Shirakawa, K., Takaue, Y., Miyajima, A., Terada, M., Nagai, H. and Wakasugi, H. : The mouse natural killer T cell-associated antigen recognized by U5A2-13 monoclonal antibody is intercellular adhesion molecule-1. *Immunology Letters*. 92 227-235, 2004.
  3. Terme, M., Tomasello, E., Maruyama, K., Crepineau, F., Chaput, N., Flament, C., Marolleau, J.P., Angevin, E., Wagner, E.F., Salomon, B., Lemonnier, F.A., Wakasugi, H., Colonna, M., Vivier, E., and Zitvogel, L. IL-4 Confers NK Stimulatory Capacity to Murine Dendritic Cells: A Signaling Pathway Involving KARAP/DAP12- Triggering Receptor Express on Myeloid Cell 2 Molecules1 *J. Immunol.* 172: 5957-5966, 2004.
  4. Borg, C., Terme, M., Taieb, J., Menard, C., Flament, C., Robert, C., Maruyama, K., Wakasugi, H., Angevin, E., Thielemans, K., Le Cesne, A., Chung-Scott, V., Lazar, V., Tchou I, Crepineau, F., Lemoine, F., Bernard, J., Fletcher, J.A., Turhan, A., Blay, J.Y., Spatz, A., Emile, J.F., Heinrich, M.C., Mecheri, S., Tursz, T. and Zitvogel, L. Novel mode of action of c-kit tyrosine kinase inhibitors leading to NK cell- dependent antitumor effects. *J Clin Invest.* 114: 379-388, 2004.
  5. Borg, C., Terme, M., Taieb, J., Menard, C., Flament, C., Robert, C., Maruyama, K., Wakasugi, H., Angevin, E., Thielemans, K., Le Cesne, A., Chung-Scott, V., Lazar, V., Tchou, I., Crepineau, F., Lemoine, F., Bernard, J., Fletcher, J.A., Turhan, A., Blay J.Y., Spatz, A., Emile, J.F., Heinrich, M.C., Mecheri, S., Tursz, T. and Zitvogel, L. : NK cell activation by Dendritic Cells (DC) require The Formation of a Synapse

- leading to IL-12 Polarization in DC. J Clin Invest. 114:379-388, 2004.
6. Ikarashi, Y., Heike, Y., Shimizu, A., Imataki, O., Kanai, S., Yoshida, M., Iizuka, A., Morikawa, T., Takaue, Y. and Wakasugi, H.: Role Of Natural Killer T Cells In Anti-Tumor Immune Response. Extended Abstracts for the 34nd International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Tokyo, 2004.
  7. Heike, Y., Kami, M., Mori, S., Tanosaki, R., Miyakoshi, S., Taniguchi, S., Wakasugi, H. and Takaue, Y.: Allogeneic Immune-mediated anti-cancer effect with reduced-intensity stem cell transplantation. Extended Abstracts for the 34nd International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Tokyo, 2004.
2. 学会発表
    1. 第1回日本癌学会カンファレンス (長野) H16. 2. 26~H16. 2. 28  
体外で増殖・活性化したV $\alpha$ 14i NKT細胞の抗腫瘍活性: 五十嵐美徳、飯塚明、金田知詞、平家勇司、若杉尋  
ニディマクリンによるp21の発現誘導とG2期停止: 吉田光二、森川隆之、五十嵐美徳、若杉尋
    7. 第63回日本癌学会学術総会(福岡) H16. 9. 29~H16. 10. 1  
薬剤のみの前処置によるマウスミニ移植モデルの確立: 桑谷将城、五十嵐美徳、若杉尋
    8. 第34回日本免疫学会総会(札幌) H16. 12. 1~H16. 12. 3  
健常人ドナーおよびがん患者におけるV $\alpha$ 24陽性NKT細胞増殖効率の比較と培養液中のG-CSFが与える影響: 今滝修、平家勇司、桑谷将城、五十嵐美徳、高上洋一、若杉尋
    9. 第34回日本免疫学会総会(札幌) H16. 12. 1~H16. 12. 3  $\alpha$ -galactosylceramide投与後のV $\alpha$ 14iNKT細胞の増殖期におけるサイトカイン産生の増強: 五十嵐美徳、飯塚明、平家勇司、若杉尋
    10. 第34回日本免疫学会総会(札幌)
  2. 第8回基盤的癌免疫研究会総会(札幌)H16. 7. 15~H16. 7. 16  
PB SCT donorにおけるV $\alpha$ 24NKT細胞増殖の効率化G-CSF mobilizationの役割。今滝修、平家勇司、五十嵐美徳、飯塚明、桑谷将城、原田ゆきえ、高上洋一、若杉尋
  3. 第8回基盤的癌免疫研究会総会(札幌)H16. 7. 15~H16. 7. 16  
体外で $\alpha$ -galactosylceramideで増殖・活性化したマウス脾細胞の抗腫瘍活性 五十嵐美徳、飯塚明、桑谷将城、今滝修、平家勇司、若杉尋
  4. 第63回日本癌学会学術総会(福岡) H16. 9. 29~H16. 10. 1  
 $\alpha$ -galactosylceramideによって体外誘導されるNK細胞の抗腫瘍活性: 五十嵐美徳、飯塚明、平家勇司、吉田光二、若杉尋
  5. 第63回日本癌学会学術総会(福岡) H16. 9. 29~H16. 10. 1  
ヒトVa24陽性NKT細胞体外増殖の効率化を目指した細胞分離操作: 今滝修、平家勇司、原田ゆきえ、飯塚明、五十嵐美徳、白川一男、石田秀行、高上洋一、若杉尋
  6. 第63回日本癌学会学術総会(福岡) H16. 9. 29~H16. 10. 1  
PKC $\beta$ 11を発現させたHLE細胞におけるG H16. 12. 1~H16. 12. 3  $\alpha$ -galactosylceramideによりin vivo で誘導される遺伝子群と抗腫瘍効果の解析: 塚本信夫、五十嵐美徳、飯塚明、太田力、大木操、若杉尋
  11. The American Society of Hematology 46th Annual Meeting and Exposition. Dec, 4-7, 2004. Efficient ex vivo expansion of V $\alpha$ 24+ NKT cells from G-CSF-mobilized PBMC. Imataki, O., Heike, Y., Iizuka, A., Kuwatani, M., Ikarashi, Y., Takaue, Y and Wakasugi, H.

研究要旨

cT3-4N0M0, Gleason score 7-9の通常は前立腺全摘の適応外と認識されている局所進行性前立腺癌に対して広汎前立腺全摘を開発し、その治療効果を検討した。リンパ節転移、あるいは精嚢浸潤をみとめない症例に対しては根治が十分期待できる治療法であることを確認した。

B. 研究方法

神経温存を望まないcT3-4N0M0, Gleason score 7-9の局所進行前立腺癌に対して術前内分泌療法の後、広汎前立腺全摘を施行した。術中リンパ節転移が認められた場合にはこのようなhigh risk群では手術療法による根治は望めず、この段階で手術は中止とした。また症例は病理結果の如何に関わらず高感度PSAによる経過観察のみが施行された。PSA doubling timeを確認して上昇傾向が著名な場合には放射線治療などがsalvage therapyとして施行された。

（倫理面への配慮）

前立腺の局所治療として放射線治療があるが、この広汎全摘により仮に再発を来した場合でも放射線治療は可能であるが、逆に放射線治療のあとには手術療法は不可能である。前立腺全摘における術後副作用は近年では格段に改善しており、治療効果を考え合わせると放射線治療を先行させた場合に比較してこのような手術療法を先行されることによるデメリットは無視できる状況と考えられる。しかし手術療法が無駄な治療をうけることになるという危険性はある。このため適応された症例に対してはすべてこのようなメリット・デメリットをinformedされ、同意の後に手術は施行された。

C. 研究結果

2000年1月から2003年12月までに67例に対して本邦が適応された。3症例は術中迅速診によりリンパ節転移が確認されたため手術は中止され解析から除外された。64症例のPSA値は2.45-124.7ng/dl, Gleason score 7-9平均7.4

である。手術施行症例64例の全例における2年bNED率は79.7%、3年は79.7%であった。摘出標本における病理深達度別の成績としてはpT3bは2年bNED率は50%、pT4では60%であり、pT3aまでの成績と有意に不良であった。その危険因子の単変量解析をすすめたところ、初期PSA値20ng/dl以上でかつGleason score 9、手術摘出標本の病理でpT3b-4 pN+が因子として確認された。Cox hazard modelでは精嚢浸潤の有無が最も強い危険因子であることが判明した。

D. 考察

精嚢浸潤陽性である場合には以前から転移を来しやすいと認識されてきた。実際膀胱浸潤陽性の場合には精嚢浸潤の有無にかかわらずpT4と分類されるが、本手術療法による場合には膀胱頸部浸潤より精嚢浸潤が強い予後規定因子であることが判明した。今回の解析では一般的な前立腺全摘の予後規定因子である切除断端の状況は全く関係しなかったことは当然かと思われた。精嚢浸潤が陽性の場合に予後不良である原因としては既に細胞レベルでの転移を形成している可能性があると考えられた。

E. 結論

局所進行前立腺癌に対する広汎前立腺全摘は精嚢浸潤のない、あるいはリンパ節転移のない症例に対しては完治が期待できる治療法であることを確認した

F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Takahashi, A., Tsukamoto, T., Tobisu, K., Shinohara, N., Sato, K., Tomita, Y., Komatsubara, S., Nishizawa, O., Igarashi, T., Fujimoto, H., Nakagawa, H., Komatsu, H., Sugimura, Y., Ono, Y., Kuroda, M., Ogawa, O., Hirao, Y., Hayashi, T., Tsushima, T., Kakehi, Y., Arai, Y., Ueda, S. and Nakagawa, M.: Radical Cystectomy for Invasive Bladder Cancer: Results of Multi-institutional Pooled Analysis. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 34: 14-19, 2004.
- 2) Kitamura, H., Fujimoto, H., Tobisu, K., Mizuguchi, Y., Maeda, T., Matsuoka, N., Komiyama, M., Nakagawa, T. and Kakizoe, T.: Dynamic Computerized Tomography and Color Doppler Ultrasound of Renal Parenchymal Neoplasms: Correlations with Histopathological Findings. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 34: 78-81, 2004.
- 3) Nakagawa, T., Kanai, Y., Fujimoto, H., Kitamura, H., Furukawa, H., Maeda, S., Oyama, T., Takesaki, T., Hasegawa, T.: Malignant mixed epithelial and stromal tumours of the kidney: a report of the first two cases with a fatal clinical outcome. *Histopathology.* 44: 302-304, 2004.
- 4) Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association: Clinicopathological statistics on registered prostate cancer patients in Japan: 2000 report from Japanese Urological Association. *Int. J. Urol.* 12: 46-61, 2005.
- 5) 藤元博行: 局所進行性前立腺癌に対するホルモン療法と手術療法の併用療法. *日本臨床* 63: 271-278, 2005.
- 6) 藤元博行: 泌尿器科腫瘍外科の標準とすべき手技について(基調報告): 総論. *J. Endourol*, 2005 in press

### 2. 学会発表

- 1) 藤元博行: 全摘標本からみた画像診断の反省. 第92回日本泌尿器科学会総会, 2004.
- 2) 藤元博行: 手術成績および合併症を考慮して. 第92回日本泌尿器科学会総会, 2004.

- 3) 藤元博行: T1/G3症例へBCG投与の有効性について. 四国膀胱がんフォーラム, 2004.
- 4) 藤元博行: 回腸新膀胱 (Hautmann's method). 第31回尿路悪性腫瘍研究会, 2004.
- 5) 藤元博行: 本邦、前立腺がん症例に対する根治的前立腺全摘除術の可能性と限界. 日本放射線腫瘍学会第17回学術大会, 2004.
- 6) 藤元博行, 荒井陽一: 泌尿器科腫瘍外科の標準とすべき手技について. 第18回日本Endourology・ESWL学会総会, 2004.
- 7) 藤元博行: 術前内分泌療法併用根治的前立腺摘除の実際と治療成績. 第4回KANAZAWA国際交流泌尿器腫瘍学セミナー, 2004.
- 8) 藤元博行: 前立腺全摘 術中いかに前立腺と認識するか?. 神奈川県北部泌尿器
- 9) 藤元博行: ネオブラダー 手術手技について. 第24回泌尿器科手術手技研究会 2005
- 10) Fujimoto, H. : Wide resection of the prostate with neoadjuvant hormone therapy. THE 18TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM Controversies in Prostate Cancer Diagnosis and Treatment, 2005.

#### 研究要旨

高度進行胃がんに対して、術前化学療法後に根治手術を行う治療に関して3つの第II相試験を実施した。合計160例が治療を受け、132例が切除を受けた。切除居に見られた組織学的な腫瘍変性・壊死効果を検討した。全腫瘍量に対する変性組織量が1/3以上を有効とすると、投与全例に対する比率で、イリノテカン+シスプラチン療法で15%、TS-1単独療法で25%、TS-1+シスプラチン療法で48%であった。TS-1+シスプラチン療法では組織学的な腫瘍の完全消滅例を2例に認めた。リンパ節自体の変性などとの対比が今後の課題である。

#### A. 研究目的

術前化学療法後の胃がん根治手術例に於いて、腫瘍の組織学的変化を検討し、治療後の行うべき手術療法縮小の可能性を検討すること。

#### B. 研究方法

JCOG胃がん外科グループで行われた3つの第II相試験の切除標本における組織学的変化を検討した。今回は主病巣の評価のみを行った。

（倫理面への配慮）

総ての患者はこれらの臨床試験の意義、目的、参加のメリットデメリットなど十分な説明を受け文書による同意をしている。また、切除した腫瘍やリンパ節の組織学的検討は日常臨床の扱いとして行われているものであり、遺伝子評価などの特殊な検討は含まれていない。説明の範囲で行われた検討である。

#### C. 研究結果

160例の治療症例で、治療無効、有害事象当の理由で切除が行われなかった症例28例を除き、132例が切除を受けた。このうち情報のない3例を除いて129例で評価をした。胃癌取り扱い規約に準じた組織学的治療効果の評価では、Grade 0（全く効果を認めず）24例（19%）、Grade 1a（変性壊死域1/3以下）59症例（46%）、Grade 1b（変性壊死1/3以上2/3以下）16例（13%）、Grade 2（変性壊死領域2/3以上）28例（22%）、Grade 3（変性壊死90%以上）2例（2%）であった。ただし、今回のGrade 3はいずれも完全壊死、腫瘍消滅例で組織学的CRであった。臨床的腫瘍効果PRに匹敵するのはGrade 1b以上であり、治療法別に、

分母を治療を受けた総数でGrade 1b以上の比を%表示すると、イリノテカン+シスプラチン療法は15%、TS-1単独療法は25%、TS-1+シスプラチン療法は48%であった。

#### D. 考察

従来抗がん剤単独では治癒が得られない（CRがほとんどでない）といわれてきた胃がん症例でも、低頻度ではあるが組織学的CRが出ることが判明した。治療法により、組織学的効果はかなり異なっていた。胃がんの胃病変（主病巣）の化学療法効果を判定する場合、術前化学療法施行例では主病巣の画像変化で治療効果を判定するよりは、組織学的変化で判定の方が明快であり、実用的である。今後、リンパ節転移での組織学的効果と主病巣での効果の比較、相関関係の検討、リンパ節郭清の省略の可能性、リンパ節郭清時の周囲組織の摘出量などを検討し、術前化学療法後の適切な手術療法の在り方を検討していく必要がある。

#### E. 結論

胃がんにおいても、術前化学療法後に組織学的完全緩解例があることが判明し、術前化学療法後の縮小手術の可能性を探求する意義があることが判明した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ushijima, T. and Sasako, M.: Focus on gastric cancer. *Cancer Cell*, 5: 121-125, 2004.

- 2) Hartgrink, H.H., van de Velde, C.J.H., Putter, H., Bonenkamp, J.J., Klein Kranenbarg, E., Songun, I., Welvaart, K., van Krieken, J.H.J.M., Meijer, S., Plukker, J.T.M., van Elk, P.J., Obertop, H., Gouma, D.J., van Lanschot, J.J.B., Taat, C.W., de Graaf, P.W., von Meyenfeldt, M.F., Tilanus, H. and Sasako, M.: Extend Lymph Node Dissection for Gastric Cancer: Who May Benefit? Final Results of the Randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial. *J. Clin. Oncol.*, 22: 2069-2077, 2004.
- 3) Sano, T., Sasako, M., Yamamoto, S., Nashimoto, A., Kurita, A., Hiratsuka, M., Tsujinaka, T., Kinoshita, T., Arai, K., Yamamura Y. and Okajima, K.: Gastric Cancer Surgery: Morbidity and Mortality Results From a Prospective Randomized Controlled Trial Comparing D2 and Extended Para-Aortic Lymphadenectomy - Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *J. Clin. Oncol.* 22: 2767-2773, 2004.
- 5) Sasako, M.: Role of surgery in multidisciplinary treatment for solid cancers. *Int. J. Clin. Oncol.* 9: 346-351, 2004.
- 6) Degiuli, M, Sasako M, Calgalo, M, et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: Interim analysis of the Italian Gastric Cancer study.. 9: 346-351, 2003.
2. 学会発表
- 1) Sasako, M., Sano, T., Sairenji, M., Arai, K., Kinoshita, T., Yamamoto, S. and Ishizuka, N., Gastric Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG): Left thoraco-abdominal approach (LT) compared with abdominal and transhiatal approach (AT) for cardia or sub-cardia cancer. Results of a surgical randomized controlled trial (JCOG9502). 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), New Orleans, U.S.A., 2004. 6.
- 2) Sasako, M., Fukagawa, T., Katai, H. and Sano, T.: D2 dissection is regarded as standard treatment for curable advanced gastric cancer in Japan. XXXIV World Congress of the International College of Surgeons. Quito, Ecuador, 2004. 10.
- 3) Tsuburaya, A., Sasako, M., Furukawa, H., Fukushima, N., Fujitani, T., Tanemura, H. and Yamamoto, S., Gastric Cancer Surgical Study Group of JCOG: Preoperative adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: A multicenter phase II study by Japan Clinical Oncology (JCOG0001). 2005 Gastrointestinally Cancers Symposium: Multidisciplinary Approaches to Gastrointestinal Malignancies and Premalignancies, Hollywood, Florida, U.S.A, 2005.1

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
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

国立がんセンター中央病院 手術部長 森谷宜皓

研究要旨

現時点で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。1983年以來 213例の局所再発に対し開腹手術を行った。うち74例の fixed recurrent tumor に対して仙骨合併骨盤内臓全摘術を施行した。切除最大割面の肉眼形態を localized type (58%) と、irregular type (42%) 分類し比較検討した。localized type では、cancer-specific 5年生存率は61.8%、10年生存率は39.3%とまずまず良好な遠隔成績が得られた。一方、irregular mass type では5年、10年生存率ともに10.9%と有意に予後は不良であった (p=0.0015)。多変量解析を行ったところ断端陰性とCEA陰性が有意な予後改善因子であることが判明した。全体の5年疾患特異的5年生存率は40%であった。次に断端陰性60症例に限ると、3年及び5年生存率を67%、49%であった。断端陽性例には4年以上生存例は無かった。切除標本の肉眼形態は予後を良く反映しており、肉眼形態と術前MRI画像所見が相関すれば術前stagingの一助となると考えられた。更なる成績向上のために術後遠隔転移に対する化学療法の開発と術前staging法の確立が不可欠である。

A 研究目的

直腸癌骨盤内局所再発に対し長期生存が期待できる唯一の治療法は再発巣の完全切除である。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性再発から仙骨など骨盤壁や前方隣接臓器に浸潤を来たした fixed recurrent tumor (FRT) の形を取る再発までその程度は様々である。同時にこれらの局所状況に遠隔転移の有無が加わり、手術適応そのものを複雑にする。手術適応があれば再発巣の発育進展様式に見合った術式が採用されなければならない。これらのうちFRTに対し私共は仙骨合併骨盤内臓全摘術 (total pelvic exenteration with distal sacrectomy: TPES) を積極的に施行してきた。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していない。そこで手術侵襲度、合併症率、遠隔成績、摘除材料の病理組織学的検討、術後補助療法の開発を行い、FRTに対するTPESの意義を確立することを目的とする。

B 研究方法

1983年以來2004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213例である。原発直腸癌に対する局所切除後の再発例は除外した。124例は切除断端陰性 (R0) 手術が行われ、67例は断端陽性ないしは遠隔転移のため非治療切除に終わった。残り22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わっている。原発直腸癌に対する初回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75例であるが、うち69例を対象に、切除標本における肉眼所見に着目し、腫瘍最大割面の肉眼形態を1. 辺縁不正でいびつな形態の irregular mass type、2. 辺縁平滑で比較的類型型の round mass type、3. 数mmの小さな腫瘍が狭い範囲に散在する local diffuse type、4. 前回手術における吻合部周囲に限局し peri-anastomotic recurrence type の4群に分類した。この肉眼形態分類においては判定者に症例の予後や切除断端の情報を一切与えず、肉眼切除写真のみを使用して分類を試みた。TPESの手術適応を1. 再発巣は単発で骨盤内に限局し、かつ仙骨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ている。再発癌に対する手術であることや術後QOLを考慮しS1やS2の高位仙骨切除は行わない。

一例一例の検討から1990頃に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処理手順（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）を可及的に実施した。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（切除断端、血清CEA、疼痛域、腫瘍経、仙骨切断レベル、骨浸潤の有無、初回手術術式、側方転移の有無）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（N=18）と1993年から2004年間での後期（N=56）にわけて手術侵襲の面より検討した。手術内容は図1、図2に示した。

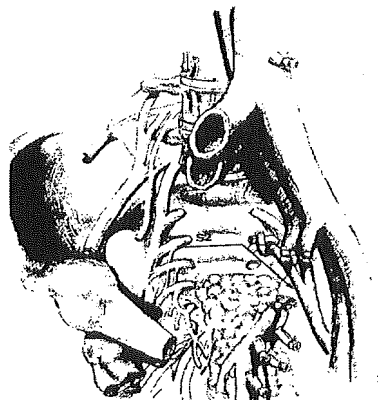


図1

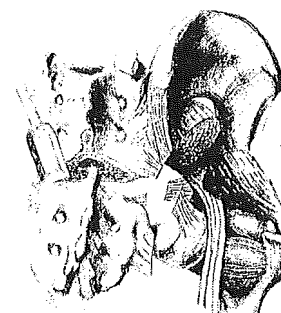


図2

### C. 研究成果

Irregular mass type は42%、round mass type は36%、localized diffuse type は13%、そしてperi-anastomotic type は9%の頻度であった。peri-anastomotic type には再々発症例はなかった。次に、後3者つまりround mass, localized diffuse, peri-anastomotic type を一括してlocalized type(58%)としてまとめ、irregular type (42%)と比較検討した。localized type では、cancer-specific 5年生存率は61.8%、10年生存率は39.3%とまずまず良好な遠隔成績が得られた。一方、irregular mass type では5年、10年生存率ともに10.9%と有意に予後は不良であった（ $p=0.0015$ ）。前期の平均出血量は4229ml（1800-16300ml）、一方後期では2102ml（560-

（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。自己決定権が行使できる環境を患者および家族に提供するため、拡大手術以外の、例えば放射線化学療法や集学的治療法などについても、知りうる限りの情報を与えるように努めた。そして、最近では拡大手術に対する患者の希望が明らかな症例のみを手術適応としている。

8468ml)（ $p=0.002$ ）に有意な減少が見られた。後期では3例において1000ml以下の出血量で手術を終えることができた。一方手術時間、入院期間には差は認めなかった。全例、日常生活に支障をきたすような下肢の運動障害は合併しなかった。3年以上の長期生存者の術後QOLを術前の生活、術前の職場への復帰からみると、ほぼ満足なQOLが保たれた。しかし、1例は放射線障害により回腸導管が破綻し、両側腎瘻にて9年間生活し、QOLは著しく低下した。後期ではまったく手術関連死はない。骨盤死腔炎は前期では72%であったが後期は30%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の結果は断端陽性とCEA陽性が有意な予後不良因子であった。

遠隔成績をKaplan-Meierを用い算出した。全



体の3年および5年の疾患特異的生存率は58%、40%であった。次に断端陰性症例(60例)に限った、3年及び5年生存率は67%、49%であった。断端陽性例には4年以上の長期生存例は無かった。60例中35例(58%)に再発が確認された。再発様式では圧倒的に肺転移再発(再々発例の68%)が多い。次いで局所再々発の12例である。

#### 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。そのうち議論の対象となっている局所再発はFRTである。欧米からの報告では術前chemoradiationを行い、切除+開創照射〔IORT〕を基軸とし、その後更に化学療法や放射線を行う集学的治療に関するものが多い。この底流にはchemoradiationのみでは十分な抗腫瘍効果は期待できないがIORTを併用することにより最大線量が照射でき、再発巣のみの限定した切除で、骨盤壁の合併切除を伴う拡大手術に見合った治療効果を期待しようとする考え方である。IORTの利点は、分割外照射2-3倍に匹敵する生物学的効果が得られ、かつ周囲正常組織を照射野から外しながら正確に再発巣のみに最大線量を照射できることである。つまり外照射のdose limitationをIORTでカバーし局所制御に必要な60-70Gyの照射をすることができる。123例の局所再発癌患者をIORTと手術で治療し、3年生存率39%、5年生存率20%であったとMayo Clinicから報告されている。オランダのMannaertsらは術前照射50.4Gy(既照射例には30Gy)を行った後に手術を行い、手術内容を3群(R0,R1,R2)に分けIORTを行った。完全切除R0には10Gy、顕微鏡的遺残R1には15Gy、肉眼的遺残R2には17.5Gyの術中照射を行った。全体の3年生存率は58%に達したが、R2症例の予後は不良であったと報告している。集学的治療を用いた欧米の報告は決して良好なものとは言えない。つまり生存率を有意に改善するような有効性の高い切除以外の治療法は未だ確立していない。集学的治療治療を行うに当たってもkey wordは病巣の完全切除である。

TPESなどの拡大手術に果敢にチャレンジした外科医はWaneboで“abdomino-sacral resection, ASR”の術式名で1981年に11例の成績を報告し

た。1999年のASR53例の報告を詳細に検討してみる。手術死亡率は8%、mean blood lossは8000ml以上で、mean operative timeも20時間前後と極めて長い。全例放射線照射という悪条件が加わっているとは言え手術侵襲は極めて高度である。全体の5年生存率は31%、無再発5年生存率は23%で、手術侵襲と遠隔成績から見て許容できる治療法とは言いがたい。S1などの高位仙骨切断が32例と全体の60%を占めている。つまりsacral promontoryやsciatic notchまで進展するよ高位再発まで手術適応が拡大されている。我々のTPES57例の報告と比較する。手術死亡率は3.5%で、出血量と手術時間の中央値はそれぞれ2500ml、682分でWaneboの成績とは顕著な差が認められる。彼らのシリーズでは全例術前放射線治療が行われ、骨盤内は照射量に比例し繊維化が起り、これが出血量の増加と手術時間の延長の一因と考えられる。しかし、米国の手術事情から判断すると初回手術はTMEかそれ以下の縮小手術が行われているためASRにおける切除線は、照射による繊維化はあるものの手術による癒痕はなく手術野に関しては処女地である。一方、我々のシリーズでは、初回手術としてTME以上の拡大手術が行なわれており、骨盤内は術後癒痕組織に覆われ、解剖学的指標の認識において照射による繊維化以上の困難さがある。加えて、約半数において再発癌に対して術前照射が行われており、こうした照射+郭清例における癒痕組織は極めて手術の遂行を困難にする。したがって症例の背景にある初回手術の郭清範囲の相違や照射の有無が手術侵襲の差を起したのではなく、主要な要因を手術適応の差に求めることができる。すなわち我々は高位再発癌を手術適応から除外している。高位仙骨切断は手術侵襲を増加し、合併症も重篤で、歩行障害も必発でQOLは著しく障害される。したがってTPESにおける仙骨切断レベルの上限をS2下縁までとし、両側の第2仙骨神経は温存している。その結果TPES術後のQOLはDouble stomasでの生活と仙骨神経切除に伴う一時的疼痛以外は極めて良好で、元の職場への復帰が可能であった。遠隔成績もWaneboらの成績より良好だが再々発様式をみると肺転移が多いことが特徴である。この肺再発防止策が今後重要となる。5-FUが唯一の効果的な抗がん剤であった20年前と比較

すると今日、多く有効な抗がん剤 (CPT-11, UFT, Capecitabine, Oxaliplatin) が開発された。したがって、局所制御率向上のためには骨盤壁の合併切除と IORT の併用の工夫が、肺転移再発抑制のためには強力な再発癌術後補助療法の開発が不可欠である。

文献的には初回手術術式、腫瘍径、症状の有無、CEA 値、周囲との固定程度、骨浸潤の有無などが予後因子として報告されている。Willet や Wanebo らは APR 後に比較し低位前方切除術後の成績が良好と報告しているが FRT に対して拡大手術をおこなった自験例では初回術式間に差を認めなかった。いづれの報告においても R0 手術が予後向上因子である。原発直腸癌においても指摘されているように、生物学的予後因子のみでなく surgeon-related factors が再発癌の外科治療に重みを持つ。したがって TPES や ASR は “experienced complex-treatment team” の構成が可能なセンター病院で行うべき手術である。Suzuki らは手術と病理学的所見より周囲組織との固定程度を 4 段階に分類し、また Valentini らは CT 所見から固定程度を推定し staging を試みている。今年度の研究で切除標本の肉眼形態は予後を良く反映していることが判明した。肉眼形態と術前 MRI 画像所見が相関すれば術前 staging の一助となると考えられた。予後を反映した術前 staging が確立すれば治療法の選択特に手術適応に関する基盤となるものと考えらる。

#### E. 結論

現時点で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。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、再発巣の完全切除率は 84% と効率でかつ安全性の高い術式となった。更なる成績向上のために術後遠隔転移に対する化学療法の開発と術前 staging 法の確立が不可欠である。

#### (論文発表)

1. Miyakura, Y., Sugano, K., Akasu, T., Yoshida, T., Maekawa, M., Saitoh, S., Sasaki, H., Nomizu, T., Konishi, F., Fujita, S., Moriya Y., Nagai H. Extensive but hemiallelic methylation of the hMLH1

promoter region in early-onset sporadic colon cancers with microsatellite instability. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2: 147-156, 2004.

2. Kubota, K., Akasu, T., Fujita, S., Sugihara, K., Moriya Y., Yamamoto, S.: Clinical and pathological prognostic indicators with colorectal mucinous carcinomas. Hepato-gastroenterol 51: 142-146, 2004.
3. Yamamoto, S., Fujita, S., Akasu, T., Moriya Y.: A Comparison of the complication rates between laparoscopic colectomy and laparoscopic low anterior resection. Surg. Endosc. 18:1447-1451, 2004.
4. Moriya Y., Akasu, T., Fujita, S., Yamamoto, S.: Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. Dis. Colon. Rectum. 47:2047-2054, 2004.
5. Moriya Y., Akasu T, Fujita S, Yamamoto S.: Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer. Surg. Oncol. Clin. N. Am, 14: 225-238, 2005

#### (学会発表)

1. Moriya Y. 1. What is indispensable and desirable for Asian Surgeons, 2. The Japanese Surgeons point of view, 1st international Conference in Perugia (Italy), Which consensus in Europe in the integrated treatment of rectal carcinoma. Italy, 3. 2-6, 2004
2. Moriya Y., Difference between TME and nerve sparing D3 surgery, Yonsei Colorectal Cancer Symposium. Korea, 5. 27-29, 2004.
3. Moriya Y., Surgery for rectal cancer using PC and video, Associazione per la Ricar Europea in Chirurgia Oncologica, VI International Symposium, Italy (Milano) 11. 27-30, 2004.
4. Moriya Y., Pre-congress symposium,

Surgical therapy of GI cancer:East meets West(Harvard Faculties vs Japan)  
Colorectal Cancer, World Congress of International Society for Digestive Surgery, Yokohama, 12.8-11, 2004

5. Moriya Y, Lateral Lymph Node Dessection: When & How? ,10th Congress of Asian Federation of Coloproctology, Singapore 3.24-26,2005

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
分担研究報告書  
進行難治がんに関する閉鎖循環を用いた治療法の開発

分担研究者 村田 智 日本医科大学付属病院 放射線科 講師

研究要旨

本研究は難治性悪性腫瘍の引き起こされる病態の改善から根治的治療まで新たな治療選択枝を提供し、低侵襲で効率的な治療法が可能となるがん治療のための新技術の開発を行ってきた。難治性骨盤内悪性腫瘍に対しは抗がん剤の治療効果を最大限に高め、姑息的治療から根治的治療へと導く新しいDrug delivery system (DDS)が完成し、現在臨床応用を施行している。

A. 研究目的

本研究は手術不能な難治性骨盤内悪性腫瘍に対し、病態の改善から根治的治療まで新たな治療選択枝を提供し、低侵襲で効率的な治療法が可能となるがん治療のための新技術の開発を目的とする。

B. 研究方法

1) 実験系からの研究（閉鎖循環下骨盤内抗がん剤灌流療法；NIPP）：(1)ブタにおける骨盤内灌流療法での注入速度・吸引速度の至適な速度差の検討。(2)ブタにおける骨盤内の血液中及び組織内の抗がん剤濃度の限界値の検討（正常組織が障害を受けない限界値の検討）。2)臨床試験：平成16年6月より平成17年3月までに再発・手術不能症例24人に対し計28回のNIPPのPhase 1 studyを施行し、CDDP（通常の最大投与量は100mg/m<sup>2</sup>）の投与量を150mg/m<sup>2</sup>から開始し3例行いCommon Toxicity Criteria of National Cancer Instituteに則ってCDDPの主な副作用である腎機能障害、末梢神経障害、耳鳴り等の聴器障害、消化器症状等の毒性試験を行った。Grade 3以上の毒性がないことが確認された場合、次の症例からは10 mg/m<sup>2</sup>を増加して続く3例に対し投与する。これを繰り返す。Grade 3以上の毒性が確認された場合、そのときの投与量がNIPP治療の最大投与量とした。

C. 研究結果

1) 実験系からの研究：(1)40kgのブタにおいて吸引速度を注入速度より毎分15ml早くすることで

灌流療法30分間における骨盤外への抗がん剤漏出量は28%となり、毎分30ml吸引速度を早くすることで抗がん剤漏出量は12%となることが判明した。(2)CDDP量を4mg/kgより始め、骨盤内組織（膀胱、子宮、筋肉）の障害度を病理学的に検討し、現在5mg/kgまでは障害がないことが確認された。2)臨床試験：現在、CDDP投与量は230 mg/m<sup>2</sup>に達しているがGrade 2以上の毒性は認められていない。

D. 考察

欧米で行われている骨盤内抗がん剤灌流療法は発達した骨盤内側副血行路を介して容易に骨盤外へ抗がん剤が漏出するため抗がん剤は通常量しか使用出来ないという問題点がある。我々の開発したNIPP療法は骨盤外への抗がん剤漏出量を減少させる工夫として骨盤内注入速度よりも骨盤外吸引速度を早く設定し骨盤内側副血行路を介して骨盤外へ抗がん剤が漏出するのを防ぎ、骨盤内抗がん剤濃度を減少させることなしに抗がん剤の骨盤外漏出量を著明に減少させることが可能であった。臨床試験でも大量の抗がん剤を用いているにもかかわらず副作用の軽減を実現させている。

E. 結論

NIPP療法は高濃度の抗がん剤を局所に曝露させ、全身系への抗がん剤漏出を抑える非常に優れたDDSであると推測された。

F. 健康危険情報 特になし