

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

「QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究」
に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 吉田茂昭

平成17年(2005)年3月

目 次

I. 総括研究報告書	
QOLの向上をめざした治療法の開発研究	3
吉田茂昭	
II. 分担研究報告書	
1. 固形がんに対する根治的臓器温存療法の開発	9
吉田茂昭	
2. 頭頸部がんに対する機能温存手術法の開発	11
林 隆一	
3. 乳がんに対する機能温存手術法の開発	16
井本 滋	
4. 各種骨盤臓器がんに対する機能温存手術の確立	17
名川弘一	
5. 直腸がんに対する肛門機能温存の開発	19
齋藤典男	
6. 泌尿器科領域がんに対する機能温存療法の開発と評価	23
松岡直樹	
7. 骨軟部悪性腫瘍に対する患肢温存療法の開発	25
内田淳正	
8. がん患者のQOL向上をめざした形成外科的治療法の開発	28
中塚貴志	
9. 子宮体がんにおけるリンパ管・細静脈吻合術による 術後下肢リンパ浮腫改善予防手術の Phase I/II Study	30
佐々木寛	
10. 直腸がん手術における神経再生チューブを用いた神経機能再建	32
山岸久一	
11. がん患者のQOL向上をめざしたIVR技術の開発	33
荒井保明	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	39

総括研究報告書

QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究

主任研究者 吉田茂昭 国立がんセンター東病院

研究要旨

今年度は研究の初年度にあたることから、これまで各班員が行ってきた研究成果を総括する中で、新たな方向性を探ることとした。様々な成果が示されたが、中でも、①下咽頭がんの部分切除による喉頭機能温存術の開発（喉頭温存手術の適応拡大）、②前立腺浸潤を伴う進行下部直腸癌に対する膀胱温存手術の開発、③食道がんに対する根治的放射線化学療法後の再発例あるいは治療不十分例に対する内視鏡的サルベージ治療の開発、④神経再生管の開発とその臨床応用、⑤IVR技術の多施設共同臨床試験の開始などは今後の展開が大いに期待された。

分担研究者氏名及び所属施設

吉田茂昭 国立がんセンター東病院
林 隆一 国立がんセンター東病院
井本 滋 国立がんセンター東病院
名川弘一 東京大学大学院医学系研究科
斉藤典男 国立がんセンター東病院
松岡直樹 国立がんセンター中央病院
内田淳正 三重大学医学部
佐々木寛 東京慈恵会医科大学
中塚貴志 埼玉医科大学
山岸久一 京都府立医科大学大学院医学研究科
荒井保明 国立がんセンター中央病院

A. 研究目的

多くのがん治療においては有害事象を避けられない。このため、がん患者は常にQOLを犠牲にしながら根治を得ていると言える。また、不幸にして非根治となった場合は、がんの病勢進行に伴う様々な身体症状の出現が、がん患者のQOLを著しく障害し、精神的な苦痛を一層助長する結果を招来する。本研究はこの様ながん患者の身体機能の低下に由来するQOLの障害を最小限にとどめるための様々な治療法を開発することによって、がん患者の社会的復帰、あるいは日常生活の質の向上に寄与することを目的としている。

B. 研究方法

研究の方向性は以下の二点に大別される。一つは、切除可能例に対して根治性を犠牲にせず機能温存や臓器温存を可能とする治療法の開発であり、他の一つは、がんの治療あるいは病勢進行に伴って損なわれる患者のQOLの障害を最小化するための各種治療法の開発である。

これらは、いずれも日常診療の中での問題意識や創意工夫を基盤として発想されるいわゆる臨床研究の範疇であり、基本的には薬剤開発に準拠して、第I相試験に相当するfeasibility試験から、第II相試験に相当する有効性と安全性の検証試験、更には第III相試験に相当する生命予後を検証する比較試験へと相別に評価を行う。但し、第III相の部分については、当班のみでは人的資源も限られることから、他の研究グループとの共同研究とする予定である。

（倫理面への配慮）

本研究においては多くの開発的研究成果や工夫について臨床導入が図られる予定である。係る場合は、各施設における倫理審査委員会の承認を得ると共に、従来の標準的治療法との利点欠点、他の治療選の可能性、当該治療法を選択しなかった場合の不利益のないこと等を明記した文書による同意を取得する。ま

た、重篤な有害事象あるいは予想外の有害事象をみた場合は、直ちに当該施設長および各プロトコールに定める効果安全性評価委員会に報告し、研究続行の可否を決定する。

C. 研究成果

今年度は研究初年度にあたることから、これまでの研究成果を総括する中で新たな方向性を探ることとした。

1. 機能温存、臓器温存療法の開発

1) 頭頸部がんの機能温存手術

これまで下咽頭がんに対する喉頭温存手術は、喉頭の切除を伴わないものを対象としてきたが、最近、喉頭の部分切除を伴う症例への適応拡大を図り、良好な成績を得ている。今年度は現在までに喉頭部分切除を行った20例について retrospective study を行い、15例(75%)では誤嚥なく喉頭の温存が可能であること。喉頭の温存ができなかった5例中2例は発声管を作成することにより音声の温存は可能であることを明らかにした。喉頭の部分切除を要する症例に対しては、披裂喉頭蓋ヒダの再構築、広い下咽頭腔の再建が誤嚥の回避に必要であるが、これに関しては前腕皮弁が標準的な再建方法の一つであること、この皮弁を裏側から顎二腹筋の中間腱につり上げ披裂喉頭蓋ヒダの高まりを再建すると良いことが明らかにされた。

2) 乳がんの縮小手術

1999年から2003年までにセンチネルリンパ節生検を行った618例中458例が腋窩温存となった。これらの前向き研究によりリンパ節再発のリスクは低く(1.3%)、再発しても追加切除によりほぼ根治可能であることを確認した。また、これらの治療成績は同じ病期の historical control とほぼ同様であることを明らかにした。

3) 骨盤内悪性腫瘍に対する機能温存手術

進行下部直腸癌に対する術前放射線療法が術後の排尿、排便、性機能に与える影響について、アンケート調査に基づく定量的評価を試みたところ、術後の排尿、排便、性機能障害の頻度は有意に低く、満足度も高い状況であると評価された。

泌尿器系臓器浸潤を伴う進行下部直腸癌症例では、骨盤内臓全摘術(TPE)が標準手術とされている。しかし Double stoma などにより、

術後のQOLはかなり低下する。そこで、術前・術中に直腸癌の前立腺浸潤と診断された7例について直腸前立腺合併切除術(Bladder-sparing surgery)を施行し、膀胱の温存を試みた。対象7例の排尿、排便機能の温存状態には浸潤の程度や切除範囲により差が認められたが、TPEの場合を対照とした場合にはQOL上のメリット(自排尿の可能性、瘻孔の容易な管理など)は十分に評価し得た。

一方、1985年1月から2004年8月に国立がんセンター中央病院で根治手術が行われた前立腺がん778例、膀胱がん393例を対象とし、性機能温存の有無、術後の評価の状況を retrospective に検討したところ、圧倒的多数に対して、機能温存よりも根治を優先した治療選択が行われており、性機能に対するインタビューもほとんど行われていなかった。泌尿器科領域の悪性腫瘍に対する神経温存手術への積極的な取り組みと有効性の評価が強く求められた。

4) 機能的患肢温存術

原発性および転移性骨軟部悪性腫瘍患者が、より正常に近い患肢機能を獲得するには、安全な腫瘍縮小手術の開発が求められる。今年度は、腫瘍の切除縁を縮小するための補助療法として、転移性骨腫瘍に対する磁性体温熱療法と原発性および転移性骨腫瘍に対する光線力学療法の臨床での有効性(feasibility)を検討し、両者とも良好な局所制御を可能とすることを明らかにした。

5) 根治的非外科療法の開発

がんに対する根治的臓器温存療法は、患者の生活の質を維持できる点で一つの究極的な目標と言える。現在、食道がんではT1からT4まで、あらゆる病期について放射線化学療法(5-FU+CDDP+RT)が適応され、外科切除と同等またはそれ以上の治療成績を示しているが、原発巣の制御が頭打ちである点に課題を残している。この点を解決すべく、表層性の再発病巣や治療不十分な原発巣に対して、粘膜切除やアルゴンダイレーザーを用いた光線力学的治療などの内視鏡的治療を応用し、良好な成績(1年生存率63%)を得ている。

また、頭頸部進行がんを対象とした放射線化学療法(TS-I+CDDP+RT)の第I/II相試験を試みたところ、対象17例中16例に癌巣の消失を認め、新たな臓器温存療法の可能性

が示唆された。

2. 外科切除、病勢進行などに伴う QOL の障害を最小化する治療法の開発

1) 二次的下顎再建術の開発

頭頸部がん手術で下顎骨を合併切除した場合、咀嚼・構音・嚥下などの機能が傷害されるばかりでなく、個人の識別ともなる顔面の形態に変形を生じる。このため、下顎再建は患者の QOL を著しく向上させる。一次再建については、最近、遊離組織移植術が導入され、著しい治療成績の向上が得られるようになったが、以前に何らかのがん治療を受けた後に、下顎に変形を生じる場合（例えば、放射線照射後の下顎骨壊死や金属プレート再建後のプレート露出など）には、組織の線維化や創部の瘢痕形成、軟部組織の拘縮などにより再建に難渋する場合が少なくない。52 例の retrospective study を行うと、この場合には遊離組織移植術、特に遊離骨弁・骨皮弁を可及的に応用することで、良好な成績を示し得ることが示されたが、患者個々の背景がかなり異なっており、詳細な要因解析の必要性が明らかにされた。

2) リンパ浮腫の予防手術

婦人科領域の悪性腫瘍手術では広汎リンパ節郭清が必須であるが、術後高率（27.2%: 189/694）に下肢リンパ浮腫が出現し QOL を著しく低下させる。これを予防すべく、平成 15 年に新たな術式（後腹膜リンパ節各生後にリンパ管・細静脈吻合を加える）を考案したが、今年度は倫理審査委員会の承認を得て、第 II 相試験（目標症例数 22 例）を開始した。平成 16 年 10 月時点で 7 例に施行しているが、術後 4-14 ヶ月の時点ではリンパ嚢胞、リンパ浮腫ともに出現を見ていない。

3) 神経再生の臨床応用

局所進行腹部悪性腫瘍の手術に際して、根治性を追求すれば神経合併切除を余儀なくされ、術後の機能障害による患者 QOL の低下が避けられない。このジレンマを解決すべく、末梢神経を再建する神経再生チューブを開発した。犬を用いた動物実験できわめて良好な成績を確認し、臨床導入を試みた。これまで腹部悪性腫瘍で手術を行った 9 例に対して神経合併切除部位を神経再生チューブにて再建したところ、3 ヶ月以内に神経切除による生涯の改善開始傾向が認められた。この機能改

善の一部は共同筋の運動機能補完の関与もあるが、神経再生による改善も大と考えられ、臨床的にも有用と評価し得た。

4) QOL 向上をめざした IVR 技術の開発

IVR はがんの支持緩和療法の有力な方法論として普及しつつあるが、その有効性と安全性の評価については臨床試験による評価が不可欠である。今年度は①椎骨転移の疼痛に対する経皮的椎体形成術、②難治性腹水に対する経皮的腹腔-静脈シャント造設術、③上部消化管閉塞症例に対する経頸部食道胃管挿入術について臨床試験（①、②は第 I / II 相試験、③は第 II 相試験）を開始した。

D. 考察

本研究班はがん患者の身体的 QOL の向上を目的とした各種の根治的、あるいは姑息的治療法の実現を行おうとするものであるが、QOL 向上は全てのがん患者の希求するところであり、可及的に速やかな普及が求められる。しかし、広く普及を図るには開発した治療法の妥当性、再現性、安全性、有効性などを検証する臨床試験が不可欠である。

得られた成績をみると、各課題の進展状況は大きく異なっており、手技の安定化や feasibility の検証が必要なきわめて初期段階にあるものから、多数例の prospective study による評価が求められるものまで様々である。例えば、前立腺浸潤を伴う進行下部直腸癌症例に対する膀胱温存手術は未だ数例の経験であり、術後の機能再建についても検討の余地を残している。また、二次的下顎再建についても、創の状況、移植組織片の選択、再建手技等々個別の要因が複雑に絡んでいることから、標準的モデルの設定を模索している段階である。患肢温存手術も然りである。

これに対して、下咽頭がんに対する喉頭機能温存術の適応拡大、進行下部直腸癌に対する術前放射線療法、食道がんの根治的放射線療法後の内視鏡的サルベージ療法などについては手技的に既に安定していることから、多数例を用いた後期第 II 相試験により有効性（近接効果）と安全性の確認が求められる。この点、リンパ浮腫の予防手術や、IVR 手技のうちの①椎骨転移の疼痛に対する経皮的椎体形成術、②難治性腹水に対する経皮的腹腔-静脈シャント造設術、③上部消化管閉塞症例

に対する経頸部食道胃管挿入術については既に臨床試験として取り組んでおり、今後の評価スケジュールが確定している。従って、これらについては時間の経過に伴い、結果の集積が期待できる。なお、センチネルリンパ節生検に基づく乳房温存手術については NO 乳がんの予後（全生存率、無再発生存率）がきわめて良いことから、確定的な判断は大規模臨床試験によらなければならないが、乳房切除の可否を無作為化することには同意が得られないことから、多施設からの登録制による大規模な prospective study を計画中である。

神経再生チューブについては、未だ初期開発段階ではあるが、今後様々な領域において応用が期待できる。特許その他解決すべき課題は残されているが、安全性と有効性の評価が得られた後は、当班内の共同課題としてその臨床応用を取り上げていく予定である。

なお、本研究班では外科的治療などの手技に係わる側面については、臨床試験に先立って DVD ライブラリーなどを作成し、技量の共有化を図る予定である。

E. 結論

機能温存手術や臓器温存療法はがん患者の身体的 QOL の向上に寄与し得るが、手技の安定化（標準化）と根治性の評価が課題である。また、手術や病勢の進行によって招来される患者 QOL の障害についても、これを軽減する様々な支持療法の開発が可能である。この場合、生存を endpoint としていないことから第 II 相比較試験でも有効性評価が可能である。その意味で臨床試験の合理的な設定が課題となる。

F. 健康危険情報

今年度の研究期間中に健康危険情報は入手されなかった。

G. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表に記載。

H. 知的財産権の出願・登録情報（予定を含む）

1. 特許取得

荒井保明：経頸静脈経肝的腹腔-静脈シャント造設術に用いる TTPVS カテーテル（製造企

業より日、米、独、伊、仏に申請中)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

固形がんに対する根治的臓器温存療法の開発

分担研究者 吉田茂昭 国立がんセンター東病院長

研究要旨

食道がんに対する根治的放射線化学療法（5-FU+CDDP+RT）は、あらゆる病期において手術例に匹敵あるいは凌駕する治療成績を挙げている。本療法では臓器温存が可能であり、QOLの障害を最小化し得る点に大きな利点を有しているが、原発巣の制御が頭打ちであり、治療後の遺残・再発が大きな障害となっていた。しかし、これらに対して内視鏡的治療とりわけ光線力学的治療が有効であり、両者を併用した集学的非外科療法により、臓器温存を維持し得ることを明らかにした。また、手術不能頭頸部がんに対する放射線化学療法（TS-1+CDDP+RT）の早期臨床試験で、きわめて高いCR率（94%）を得たことから、頭頸部がんの領域においても臓器温存療法が可能であることが強く示唆された。

A. 研究目的

これまで、外科手術は固形がんに対する唯一の根治療法であったが、最近では（放射線）化学療法の進歩により、進行がんにおいても手術を行うことなく根治を可能とする臓器温存療法が現実のものとなりつつある。臓器の温存は患者の生活の質を維持できる点でがん治療における一つの究極的な目標と言える。

本研究では放射線化学療法をはじめとする非外科的手法による根治的臓器温存療法の開発により、がん治療における患者QOLの向上に貢献することを目的とするものである。

B. 研究方法

現在、がんの非外科的療法としては放射線療法、化学療法、内視鏡治療、局所破壊療法が行われているが、前二者は基本的に進行がんを、後二者は早期がんを対象としている。本研究においては前者を主療法、後者を補助療法として位置づけ、両者を効率的に駆使することで、根治性の増強を図ることとしている。なお、現時点において根治性が期待される対象疾患（高感受性がん）としては、食道がん、頭頸部がん、乳がん、直腸がん、消化管悪性リンパ腫などを想定している。

C. 研究成果

1. 食道がんの根治をめざした集学的非外科療法の開発

国立がんセンター東病院では開院以来、食道がんに対して5-FU+CDDP+RTによる根治的放射線化学療法を行っているが、2年以上の転帰が確定した連続205例の治療成績は次の様にまとめられる。

1) 手術適応とならないStage IV (n=63)でも根治例が得られる（5年生存率：16%）。

2) 一般的に手術適応としているT2、T3例 (n=53)の生存率は同時期に施行された手術例と同等（ないし良好）である（5年生存率：50%）。

3) T1例の治療成績も手術例と同等である（3年生存率：73.9%）。

以上の成績から放射線化学療法はT1からT4まであらゆる病期について有効と結論されるが、特に、治療前後における患者の平均体重をみると、手術ではマイナスとなるのに対し放射線化学療法ではプラスとなる点で、後者の患者QOL上のメリットは明らかである。しかし、放射線化学療法には晩期毒性や局所再発（原発巣の制御が頭打ちとなる）など、解決すべき課題が少なくない。晩期再発については照射法の改良により対応中であるが、

局所再発後の化学療法の治療成績は絶望的であり、有効な治療法の開発が求められている。

局所再発例を詳細に検討すると、その大部分は表層からの再発であり局所的な対応が可能である。現在まで粘膜表層の遺残再発例 (n=21) に対して内視鏡的粘膜切除を試み、60%の3年生存率を得ているが、平成15年からはより深部(粘膜下層付近)の再発例(n=13)に対して内視鏡的光線力学的治療(フォトリン静注+アルゴンダイレーザ照射)を試みたところ、良好な成績(1年生存率:63%)が得られることが明らかとなった。

2. 頭頸部進行がんに対する根治的放射線化学療法の開発

手術適応とならない Stage III、IVの局所進行例に対する放射線化学療法として、これまでは5-FU+CDDP+RTが標準的に用いられてきたが、癌巢の消失率(CR率)は40%内外、5年生存率は35%程度にとどまっておられ、治療効果の限界が明らかであった。わが国において新規開発された経口抗癌剤TS-1は手術不能進行胃がんに対する高い有効性(単剤療法で奏効率40%)が確認されており、特にCDDPとの併用療法(第I/II相試験)では76%と驚異的な奏効率が報告された。これを受けて平成15年より本併用療法の頭頸部がんに対する有効性と安全性を探索的に検討する第I/II相試験を試みた。その結果、推奨用量はTS-1: 60 mg/m²、CDDP: 80mg/m²と結論されたが、本試験に登録された17例のうち1例を除き全例が最終的にCRと判定され、その高い抗腫瘍効果が明らかとなった。現在、その再現性を確認すべく後期第II相試験を計画中である。

D. 考察

最近の多施設共同研究により、食道がんに対する放射線化学療法が手術療法に匹敵する治療成績を挙げ得ることが次々と明らかにされ、両者のいずれが標準的治療となるかを明らかにすべきであるとの主張もある。しかし、術後の再発例に対する化学療法の有効性がきわめて限定的であるのに対して、放射線化学療法後の遺残・再発例に対しては内視鏡的治療や外科的切除によるサルベージ治療が可能であること、臓器温存のメリットがきわめて大きいことが明らかにされ、放射線化学療法

を先行する考え方が次第に大勢を占めつつある。従って、内視鏡的なサルベージ治療は臓器温存を貫徹し得る点で、今後更に臨床的な有用性を増すものと考えられる。適応基準や具体的方法論を早急に固め prospective study (第II相試験)による有効性の評価が急がれるところである。

TS-1とCDDPを併用した放射線化学療法は、頭頸部がん以外には適応されていないが、得られた結果をみると、その抗腫瘍効果は著しいものがあり、手術不能例においても根治的臓器温存療法が可能であることを強く示唆している。今後は第I/II相試験で得られた成績の再現性を多数例によって確認することが当面の課題であるが、後期第II相試験についてはJCOGの頭頸科グループと共同して実施することとしている。現在プロトコールコンセプトが承認され、本プロトコールの作成に着手しているところである。

E. 結論

放射線化学療法を中心とする集学的非外科療法は根治的臓器温存療法の主力として位置づけ得る。また、食道がんの放射線化学療法後の遺残再発例に対する内視鏡的治療の応用は、臓器温存療法を維持し得る点できわめて有意義であり、今後の更なる展開が期待される。

また、手術不能頭頸部がんに対するTS-1とCDDPを併用した放射線化学療法は、早期臨床試験においてきわめて高い抗腫瘍効果(CR率:94%)を示しており、根治的臓器温存療法の可能性を強く示唆している。今後は多数例による後期第II相試験により、その再現性を検討すべきである。

F. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表に記載。

頭頸部がんに対する機能温存手術法の開発

分担研究者 林 隆一 国立がんセンター東病院頭頸科医長

研究要旨

下咽頭がんに対する喉頭温存手術の適応を、披裂から披裂喉頭蓋ヒダの切除を要する、すなわち喉頭の部分切除を伴い症例に対して適応を拡大した。20例中15例（75%）に喉頭温存が可能であった。喉頭の切除範囲別にみると披裂から披裂喉頭蓋ヒダの切除例10例は全例喉頭温存が可能であり、輪状軟骨の上方部分を切除した症例を加えても14例中13例（93%）の症例で喉頭が温存された。最も広い切除となった症例では披裂から披裂喉頭蓋ヒダに加え喉頭蓋および仮声帯の切除を要したが誤嚥なく常食の摂取が可能であり音声も温存された。これは、放射線治療による制御が困難とされる喉頭固定のあるT3症例に対しても適応する余地ができ、下咽頭がん治療において喉頭温存の可能性が広がるものと考えられる。

A. 研究目的

下咽頭がんに対する喉頭温存手術は従来一側の梨状陥凹、後壁、頸部食道を切除することで根治切除となる症例で、喉頭の切除を伴わないものを適応としてきた。それら症例の喉頭温存率は85%と良好であった。その結果をもとに披裂から披裂喉頭蓋ヒダの切除を要する、すなわち喉頭の部分切除を伴い症例に対して適応を拡大した。

B. 研究方法

切除範囲の適応として健側の披裂部の温存が可能で輪状弓部を全層切除しないことを条件とした。輪状軟骨弓部の全層切除を要する症例では、誤嚥の回避が困難であり生理的音声の温存が困難とされているためである（図1）。再建材料としては前腕皮弁を第1選択とした。頭頸部領域は形態が機能を担うことが多く、披裂喉頭蓋ヒダの再構築には薄くしなやかな皮弁がよいと判断したた

めである。

（倫理面への配慮）

手術に際しては他の治療についても十分な説明を行い同意を得た。データの公表にあつては、患者のプライバシーには十分に配慮する。集積結果に際しては登録番号のみとし、データの配布に際しては、登録番号も排除し守秘性を厳守している。

C. 研究結果

2003年までに下咽頭がん扁平上皮がんにて喉頭の部分切除を伴う喉頭温存手術を行った症例は20例であった。男性18例、女性2例、平均年齢58歳（44-76）であった。亜部位別には梨状陥凹18例、輪状後部、後壁が各1例であった。

20例中15例（75%）に喉頭温存が可能であった。喉頭の切除範囲別にみると披裂から披裂喉頭蓋ヒダの切除例10例は全例喉頭温存が可能であ

り、輪状軟骨の上方部分を切除した症例を加えても14例中13例(93%)の症例で喉頭が温存された。最も広い切除となった症例では披裂から披裂喉頭蓋ヒダに加え喉頭蓋および仮声帯の切除を要したが誤嚥なく常食の摂取が可能であり音声も温存された。

喉頭の温存が不可能であった症例の内訳は輪状軟骨の全層切除を要した3例、両側披裂を切除した症例が1例であった(表1)。喉頭温存が不可能であった5例の内訳は発声管の形成が2例、原発巣再発3例(内1例は発声管形成症例と重複)、誤嚥のためにPEGを作成した症例が1例であった(表2)。

D. 考察

下咽頭がんに対する喉頭温存手術の意義として多重がんの問題が挙げられる。頭頸部扁平上皮がんが多重がん発生が多いことはよく知られている。1962年から1991年までの30年間に国立がんセンター頭頸科を受診した未治療の頭頸部扁平上皮がん2527例の多重がん発生についての調査¹⁾では、同時性多重がんは全多重がんの約25%を占め、発生部位では食道が30%と最も頻度が高い。とくに下咽頭・頸部食道がんではその12%(49/408)に食道がんの発生を認めており、食道がん症例の15%に頭頸部領域に表在がんが認められている。下咽頭がんは近年増加傾向にある²⁾。また下咽頭がん、食道がんに対しては近年、化学療法併用放射線治療が行われており同時性多重がんの場合、下咽頭から食道までの広汎な照射野を設定することは難しく、外科療法による機能保持がもとめられる。

従来、下咽頭がんに対する喉頭温存手術は喉頭の切除を伴わないものに対して実施されてきた。今回の切除範囲の適応として健側披裂ないしは輪状軟骨弓部の全層切除を要する症例は本術式の適応から除外したが、喉頭温存が不可能であった症例はいずれも除外基準に該当するものであり、適

応基準は妥当であったと考えられる。気道に硬性再建を併用することにより喉頭の温存が可能であったとする報告³⁾もあり、今後は再建術式の改良また過去の喉頭摘出症例の病理学的検索を行い喉頭温存手術の適応をより明確にしていく。

E. 結論

今回の検討で披裂から披裂喉頭蓋ヒダ、輪状軟骨上部までの切除であれば喉頭温存手術は安全に行えることが示唆された。これは、放射線治療による制御が困難とされる喉頭固定のあるT3症例に対しても適応する余地ができ、下咽頭がん治療において喉頭温存の可能性が広がるものと考えられる。喉頭温存率が良好であった理由として披裂喉頭蓋ヒダの形態の再構築を行ったことが誤嚥回避につながったと考えている。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

①山_光男、林_隆一、他：頸部郭清術の範囲—喉頭癌の場合—、JOHNS、20(9):1420-1421. 2004.

②櫻庭 実、林_隆一、他：特集 下咽頭・頸部

食道の再建 喉頭温存手術における下咽頭再建、形成外科、47(11):1227-1233.2004.

③松浦一登、林_隆一、他：当科で経験した下眼瞼悪性腫瘍2症例—malar flapと硬口蓋粘膜膜を用いた眼瞼再建—、頭頸部外科、14(2):197-201.2004.

④木股敬裕、林_隆一、他：【総説】国立がん

センターにおけるチーム医療の現状、頭頸部癌、30(3):401-406.2004.

⑤松浦一登、林 隆一、他：舌扁平上皮癌一次治療症例（274 例）の手術治療成績、頭頸部癌、

30(4):550-557.2004.

⑥上條朋之、林 隆一、他：頸部食道がんの治療成績とその検討、頭頸部腫瘍、30(1):61-66. 2004.

⑦Sang-Chul Lim, R.Hayashi, et al. Predictive Markers for Late Cervical Metastasis in Stage I and II Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue, Clinical Cancer Research, 10:166-172.2004.

⑧林 隆一、海老原 敏：ビデオシンポジウム 頸胸部領域における先端的外科手術 下咽頭がんにおける喉頭を温存した外科療法、日気食会報、55(2):142-143.2004.

⑨櫻庭 実、林 隆一、他：頭頸部再建術後の全身合併症の検討、耳鼻と臨床、50(補 1):72-76.2004.

⑩木股敬裕、林 隆一、他：頭頸部再建における穿通枝皮弁の適応、日本マイクロ誌、17: 290-294.2004.

2. 学会発表

①2004.01 第14回日本頭頸部外科学会（東京）
「頭頸部腫瘍治療の controversy」

②2004.02 第14回日本気管食道科学会認定医大会「下咽頭癌の治療の実際と治療成績」

③2004.06 第28回頭頸部腫瘍学会（福岡）「中咽頭癌の治療戦略」

④2004.11 第56回日本気管食道科学会総会（東京）「下咽頭癌の治療戦略」

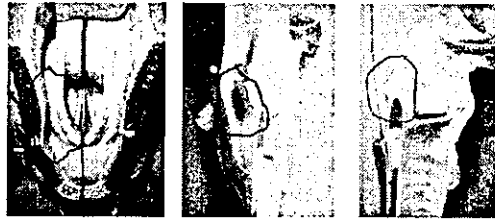
文献

- 1) 斎川雅久：頭頸部多重癌の予後を改善する方策. JOHNS 13: 1281-1285, 1997.
- 2) 吉野邦俊：下咽頭癌、頭頸部腫瘍 犬山征夫編、CLIENT21 380 頁、2001、中山書店、東京.
- 3) ML.Urken：reconstruction of the laryngopharynx after hemicricoid/hemithyroid cartilage resection. Arch Otolaryngol. 123; 1213-1222. 1997.

図表

『図 1 切除範囲のシェーマ』

原発巣切除のシェーマ



披裂喉頭蓋ヒダの切除 健側の披裂および患側の輪状軟骨弓部から輪状軟骨板の部分は温存

『表 1 喉頭の切除範囲と喉頭温存』

喉頭の切除範囲と喉頭温存

切除範囲	症例数	喉頭温存例数(%)
Fol-Ary	10	10 (100)
Fol-Ary-C	4	3 (75)
Fol-Ary-E	1	1 (100)
Fol-Ary-E-F	1	1 (100)
Hemi	2	— (—)
Ary-Ary	1*	— (—)
C	1*	— (—)
計	20	15 (75)

*:発声管症例

Fol:披裂喉頭蓋ヒダ、Ary:披裂、C:輪状軟骨、E:喉頭蓋
F:仮声帯、Hemi:喉頭半切

『表 2 喉頭非温存症例の内訳』

喉頭非温存症例

非温存の理由	症例数
原発巣再発	3
咽瘻-PEG	1
発声管	2*
計	6

*:1例原発巣の再発有り

分担研究課題「乳がんに対する機能温存手術法の開発」

分担研究者 井本 滋 国立がんセンター東病院 乳腺科医長

研究要旨

早期乳がん患者に対する優しい医療を具体化するために低侵襲手術の開発を行う。まず、センチネルリンパ節生検の臨床的意義を検討する。1999年から2003年までのセンチネルリンパ節生検のみの症例は458例であり腋窩リンパ節再発は1.3%であった。次に、I期乳がんにおけるラジオ波焼灼治療の臨床試験を計画した。現在、倫理審査委員会にて審査中であるが、次年度から試験を開始する。

A. 研究目的

マンモグラフィ検診の普及と日本人女性の乳がん罹患率の上昇から、今後さらに早期乳がんの増加が予想される。そこで、がん治療の質を落とさずQOLの向上をめざした乳がん患者に優しい治療法の開発は重要である。当センターでは1998年から腋窩リンパ節郭清に替わるリンパ節転移診断法としてセンチネルリンパ節生検の臨床研究を続けている。本年度は、センチネルリンパ節生検の臨床的意義の評価を行うとともに、2cm以下のI期乳がん患者を対象としたラジオ波焼灼治療の臨床試験を計画して、早期乳がんに対する新たな低侵襲治療の構築をめざす。

B. 研究方法

センチネルリンパ節生検について、1998年1月からfeasibility studyを200例の症例について行い、色素とアイソトープによる併用法の手技を確立した。1999年7月以降、臨床的リンパ節転移陰性乳がんを対象として、センチネルリンパ節転移陰性、即ちpN0(sn)であれば、腋窩リンパ節郭清を省略するobservational studyを行っている。2003年12月末までのpN0(sn)症例458例について所属リンパ節再発を検討した。また、I期乳がんに対するラジオ波焼灼の臨床試験を計画中である。本試験は、将来の臨床応用への第一歩であり、ラジオ波焼灼法の手技の確立と安全性の評価、ならびに臨床病理学的効果判定の検討を行うものである。

(倫理面への配慮)

色素および微量のアイソトープを用いたセンチネルリンパ節生検について、国立がんセンター倫理審査委員会にて承認を得た後に、手技の精度、安全性、および被曝

の安全性について検討した。センチネルリンパ節生検のみの治療は、リンパ節郭清に伴う後遺症と局所再発の可能性を文書にて説明し同意を得て実施している。ラジオ波焼灼治療は、実験的治療法であることからその施行内容を十分に説明して同意を得る。また、ラジオ波焼灼後は、乳房部全切除を施行して現時点での標準的な外科治療を行う。

C. 研究結果

2003年末までに、6例(1.3%)にセンチネルリンパ節生検後の腋窩リンパ節再発を認めた。また、feasibility studyの際のリンパ節郭清を施行したリンパ節転移陰性乳がん症例群と2000年までのセンチネルリンパ節転移陰性のセンチネルリンパ節生検のみ症例群との術後健存期間の比較から生命予後が同等であることを報告した。

D. 考察

腋窩リンパ節再発の原因としては、悪性度の高い乳がんにおけるリンパ管内腫瘍塞栓、センチネルリンパ節生検の手技による偽陰性、センチネルリンパ節の病理診断による微小転移の見落とし、術後補助療法の不十分、が考えられた。しかし、当初予測された再発よりもその頻度は低く、顕性化しない微小リンパ節転移の可能性も示唆された。生命予後の同等性から、pN0(sn)症例は、腋窩リンパ節再発の可能性を説明した上でリンパ節郭清を省略すべきである。

E. 結論

腋窩リンパ節郭清はリンパ節転移陽性例に限るべきである。早期乳がんセンチネルリンパ節生検はすでに標準手技であるが、術後長期のQOL評価と予後の評価をさらに進めていく。また、次年度はラジオ波焼灼治療の臨床試験についても報告する。

各種骨盤臓器がんに対する機能温存手術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 下部進行直腸癌に対する術前放射線照射について、術後の排便機能、排尿機能および性機能に関するQOLの評価を行った。その結果、排尿機能・性機能に大きな障害は認められなかった。排便機能に関しては、非照射直腸癌症例よりも排便回数が多い傾向が認められたが、日常生活に大きな支障をきたすほどの障害は認められなかった。

A. 研究目的

下部直腸癌に対する術前放射線療法は局所再発制御のために有用な補助療法と考えられている。術前放射線療法が施行された下部進行直腸癌症例の術後の排便機能および排尿・性機能の評価を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1987年から2002年の間に下部進行直腸癌に対して術前放射線療法を施行し、その後手術を施行した200例を対象とした。照射の適応は、深達度がA1以深で、遠隔転移がなく、腫瘍下縁が腹膜翻転部より尾側にある直腸癌とした。照射方法は、1987年から2000年9月までは対向2門で総線量50Gy(2Gy×25回)、2000年9月以降は対向4門で総線量50.4Gy(1.8Gy×28回)の照射を行った。照射の4週間後に手術を施行し治癒手術が可能であった169例

について郵送法にてアンケート調査を行い、排尿機能・性機能に関する評価を行った。施行したアンケートは、排便機能に関してはWexnerスケールおよびSwedish Rectal Cancer Trial(進行直腸癌に対する短期高線量術前照射)施行後の機能評価に用いられたスケール(Darlbergら)を用いた。また排尿機能の評価にはIPSS(International Prostate Symptom Score)、性機能評価にはIIEF(International Index of Erectile Function)を用いた。

(倫理面への配慮)

アンケート調査の内容は外部に漏出することが無く、個人情報完全に保護されるように配慮した。

C. 研究結果

術後経過観察期間は3カ月から16年で観察期間中央値は6.4年であった。術後の

排便回数は平均 27.6 行/週であった。Wexner Incontinence Score では平均 2.85 であり、便の Incontinence を訴える症例は少なかった。術後排尿機能に関しては、IPSS score 平均 11.1 で、前立腺肥大症例の平均 IPSS score 17 をカットオフ値とすると、21%の患者に排尿障害が認められた。男性性機能については IIEF index による評価で、勃起機能、射精機能および満足度について大きな障害は認められなかった。

D. 考察

下部進行直腸癌においては、側方リンパ節、特に中直腸根リンパ節への転移が多い。一方、排尿機能および性機能に関係する骨盤神経叢は、この中直腸根リンパ節に近接している。したがって癌の根治性を目指して側方リンパ節の完全郭清が行われた場合、骨盤神経叢が障害される可能性が高く、排尿機能・性機能が障害される。これが下部進行直腸癌治療のジレンマである。これを解決する方策として、術前放射線療法が採り入れられた。本研究では、この術前放射線療法が術後 QOL に及ぼす影響を評価したものである。今回の結果は、放射線療法が行われた症例についての評価であり、今後、放射線療法を行わなかった症例との比較が必要である。

E. 結論

下部進行直腸癌に対する術前放射線療法について、術後の排尿機能・性機能・排便機能の評価を行った結果、術前照射療法は QOL の観点から有効で安全な補助療法であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Watanabe T, Kiyomatsu T, Kanazawa T, Tada T, Komuro Y, Tsurita G, Muto T, Nagawa H. Chemoradiotherapy for rectal cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* 9(6):475-483 (2004).

2) Kinoshita H, Watanabe T, Yanagisawa A, Nagawa H, Kato Y, Muto T. Pathological changes of advanced lower-rectal cancer by preoperative radiotherapy.

Hepatogastroenterology 51(59):1362-1366 (2004).

2. 学会発表

当科における下部直腸癌に対する術前放射線療法の治療成績と後期合併症。大腸肛門病学会総会，2004，久留米。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

厚生科学研究費補助金 (第3次対がん総合戦略研究事業)
分担研究報告

直腸がんに対する肛門機能温存の開発

分担研究者 齋藤 典男 国立がんセンター東病院手術部長

研究要旨

Double Stoma が必要な骨盤内臓器全摘術(TPE)の適応となる前立腺・精嚢浸潤を伴う直腸進行癌例に対し、Bladder-Sparing Surgery による尿路再建、肛門括約筋部分温存による肛門温存、またそれらの組合せなどの手術を導入し、TPE の回避が可能となった。これらにより自己排尿や自己排便が可能となり、Stoma 数の減少や Stoma-less の状況になるため術後 QOL の向上が期待された。

A. 研究目的

泌尿器臓器、とくに前立腺や精嚢、またはその両臓器浸潤を伴う可能性のある下部直腸進行癌症例の外科手術では、標準治療として骨盤内臓器全摘術(TPE)が施行されることが多い。そして排尿および排便経路の変更のため Double Stoma が必要となることも多く、手術後の QOL は著しく低下する場合も多い。このため本研究において Stoma の減少もしくは Stoma-less を目指した術式の改良および導入を行い、従来の TPE の適応例における術後 QOL の向上を目指すものである。

B. 研究方法

従来の標準手術では TPE の適応となる前立腺、精嚢、または両臓器浸潤が考えられる下部直腸進行癌症例において、可能な限り膀胱温存や肛門機能温存を計る手術術式を実施する。これらはある意味で縮小手術であるが、実際には TPE を行うことよりも複雑で高い難易度の手術となる。このためインフォームドコンセントを十分に行い、承諾の得られた症例のみに実施する。これらの手術法の外科手術的安全性、腫瘍学的妥当性、および術後の各残存臓器機能の評価を行う。実際に施行する術式は Bladder-Sparing Surgery、肛門括約筋部分温存手術、またこれら

両術式を Combination した手術法であり、Combination 例では Stoma-less となる。外科的安全性では周術期の合併症を、腫瘍学的妥当性では Surgical margins や Local control の状況、そして機能評価として術後の排尿機能、排便機能について分析を行う。

C. 研究結果

術前・術中の所見で前立腺、または精嚢および前立腺に癌浸潤と判断された7例の下部直腸進行癌症例に対し、精嚢・前立腺全摘とリンパ節郭清を伴う直腸切除または直腸切断の同時手術を施行した。全症例ともに、標準治療では TPE の適応であった。周術期合併症として縫合不全、感染、出血などを認めたが重篤なものはなく、手術関連死亡例も認められなかった。全例で温存した膀胱には癌浸潤を認めず、また全症例で cancer-free の surgical margins が得られた。7例中4例には尿道括約筋の温存が可能であり、3例は癌浸潤や癌の近接のため尿道括約筋は切除された。このため尿路再建として4症例に残存膀胱・尿道吻合が行われ、3例にはカテーテルを使用する膀胱瘻を造設した。この3例は、従来の標準治療では回腸導管造設を要する症例であった。排便経路に関しては7例中2例に肛門括約筋部分温存による結腸・肛門吻合が行われ、5例は直

腸切断による永久の Stoma となった。従って Stoma-less 2 例、Single stoma 2 例、膀胱瘻と Stoma 3 例となった。膀胱・尿道吻合例では、全例で腹圧排尿による自己排尿が可能であった。膀胱コンプライアンスは低下していた。膀胱瘻例では面倒な装具が不要で、管理は比較的容易であった。肛門括約筋部分温存術では自己排便が可能であり、全くの失禁例を認めなかった。術後の平均観察期間は 18 ヶ月であるが、現在のところ局所再発を認めない。

D. 考察

前立腺・精嚢浸潤が疑われる下部直腸進行癌症例では、現在も TPE が標準治療であろう。この場合、尿路変更として回腸導管や回腸を用いた Neobladder が考えられるが、現状では容易なこともあり、まだ回腸導管が主流といえる。しかも Neobladder の場合には尿道括約筋が温存されていることが必要であり、これが切除された場合には主に回腸導管や一部で尿管皮膚瘻が尿路変更法として用いられている。いずれにしても Neobladder 以外は、尿路の永久 stoma となる。しかし、尿道括約筋に癌が浸潤するか隣接する症例は比較的少ない。尿道括約筋の切除が必要とされる場合、殆どの症例で肛門括約筋の温存も不可能であり、排便経路も直腸切断による永久 stoma となり、Double stoma が必須となる。しかしながら過去の TPE 症例の切除標本を検索すると、TPE の切除 line でなくとも腫瘍が十分に切除可能となる症例もかなり多く認められる。このため、TPE の一歩手前の手術法も考慮しなければならない。Double stoma 症例では術後 QOL の低下を認めることは事実であり、これを可能な限り回避し得る手術法の臨床導入が必要である。今回実施した Bladder-Sparing Surgery や肛門括約筋温存術では Stoma の数の減少や Stoma-less の状況が可能となり、また症例数は少ないものの外科的および腫瘍学的安全性が示唆され、残存機能による QOL の改善も期待された。今後も

症例を重ね、長期の予後や機能および QOL 評価を行う必要があるものと考えられた。

E. 結論

標準治療では TPE による Double stoma を要する前立腺・精嚢浸潤を伴う下部直腸進行癌症例において、慎重な症例選択と Bladder-Sparing Surgery による尿路再建や肛門括約筋部分温存手術、およびそれらの組合せなどで Stoma 数の減少や Stoma-less の状況が可能になることが示された。またこれらの手術法の導入により、Double stoma による術後 QOL の低下の改善にも多大な恩恵をもたらすものと考えられた。

F. 健康機器情報

特記すべき事はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

K. Koda, N. Saito, K. Oda, N. Takiguchi, H. Sarashina, M. Miyazaki. Evaluation of lateral lymph node dissection with preoperative chemoradiotherapy for the treatment of advanced middle to lower rectal cancers. *Int J Colorectal Dis* 19:188-194,2004.

N. Saito, M. Ono, M. Sugito, M. Ito, M. Morihiro, C. Kosugi, K. Sato, M. Kotaka, S. Nomura, M. Arai, T. Kobatake. Early results of intersphincteric resection for patients with very low rectal cancer an active approach to avoid a permanent colostomy. *Dis Colon & Rectum* 47:459-466, 2004.

齋藤典男、小野正人、杉藤正典、伊藤雅昭、鈴木孝憲、小林昭広、超低位直腸進行癌における肛門温存機能の試み、大腸癌・炎症性腸疾患—専門医から学ぶ最新治療—、東京（(株)メディカルビュー）:94-107,2004.

齋藤典男、鈴木孝憲、杉藤正典、骨盤外科の発展に向けて、京都府立医科大学雑誌 113(10):683-691,2004.