

伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、鈴木孝憲、田中俊之、齋藤典男、肛門近傍の超低位直腸癌に対する括約筋部分温存術、一内肛門括約筋切除術（ISR）における手術手技一、手術58(11):1827-1834,2004.

C. Kosugi, N. Saito, Y. Kimata, M. Ono, M. Sugito, M. Ito, K. Koda, M. Miyazaki. Rectovaginal Fistulas after Rectal Cancer Surgery: Incidence and Surgical Repair by Gluteal-Fold Frap Repair. Surgery (in press).

C. Kosugi, N. Saito, K. Murakami, K. Koda, M. Ono, M. Sugito, M. Ito, A. Ochiai, K. Oda, K. Seike, M. Miyazaki. Positron emission tomography for preoperative staging in patients with locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma in lymph node metastasis: correlation with histopathologic characteristics of lymph node. World Journal of Surgery (in press).

2. 学会発表

齋藤典男、鈴木孝憲、小野正人、杉藤正典、伊藤雅昭、佐藤和典、西澤雄介、小高雅人、野村 悟、小島誉也、荒井 学、角田祥之、原発直腸癌における骨盤内臓全摘術の検討と回避の可能性について、第104回日本外科学会定期学術集会 125,2004.

佐藤和典、角田祥之、荒井 学、小島誉也、野村 悟、小高雅人、西澤雄介、伊藤雅昭、杉藤正典、小野正人、齋藤典男、下部直腸 mp 癌に対する局所切除術の検討、第104回日本外科学会定期学術集会 641,2004.

小杉千弘、齋藤典男、幸田圭史、小野正人、杉藤正典、伊藤雅昭、小田健司、清家和裕、森廣雅人、横山航也、清水公雄、外岡亨、西村真樹、崔 玉仙、塩入誠信、高野重紹、守屋智之、宮崎勝、PET による大腸癌術前リンパ節転移検出能に関する検討、第104回日本外科学会定期学術集会 516,2004.

N. Saito, T. Suzuki, M. Ono, M. Sugito, M. Ito.

Nover bladder sparing surgery for patients with rectal carcinomas involving the prostate and seminal vesicle. The 20th ISUCRS, 2004.

M. Ito, M. Ono, M. Sugito, N. Saito. Detection of the different risk for the recurrence after curative resection of colorectal carcinoma. The 20th ISUCRS, 2004.

A. Kobayashi, N. Saito, M. Ono, M. Sugito, M. Ito. Indication for salvage surgery in locally recurrent rectosigmoid cancer. The 20th ISUCRS, 2004.

N. Saito, M. Sugito, M. Ito, A. Kobayashi, T. Suzuki, T. Tanaka. An active approach to avoid abdominoperineal resection in very low rectal cancer patients. 第50回国際外科学科 36,2004.

小高雅人、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、野村 悟、下部直腸癌に対する括約筋部分温存直腸切除術の治療成績、第61回大腸癌研究会 34,2004.

田中俊之、鈴木孝憲、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、佐藤和典、西澤雄介、小高雅人、野村 悟、齋藤典男、直腸癌前立腺浸潤における直腸前立腺合併切除、第14回骨盤外科機能温存研究会 26,2004.

西澤雄介、齋藤典男、小野正人、杉藤正典、伊藤雅昭、佐藤和典、小高雅人、野村 悟、下部進行直腸癌に対する肛門括約筋温存手術とその評価、第59回日本消化器外科学会 361(1087),2004.

伊藤雅昭、杉藤正典、小野正人、佐藤和典、西澤雄介、齋藤典男、下部直腸癌に対する腹腔鏡補助下低位前方切除及び内肛門括約筋切除術への展開、第59回日本消化器外科学会 407(1133),2004.

伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、鈴木孝憲、田中俊之、佐藤和典、西澤雄介、唐木洋一、小高雅人、齋藤典男、肛門近傍の下部直腸癌に対する腹腔鏡補助下内肛門括約筋切除術、第42回日本癌治療学会総会 492,2004.

西澤雄介、齋藤典男、鈴木孝憲、杉藤正典、伊藤雅昭、田中俊之、佐藤和典、小高雅人、野村 悟、小島 誉也、荒井 学、角田祥之、矢野匡亮、塩見明生、 他臓器浸潤を伴う原発直腸癌における機能温存手術, 第 42 回日本癌治療学会総会 494,2004.

伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、
腹肛門式直腸切除術における内肛門括約筋温存度による分類とその排便機能からみた妥当性, 第 59 回日本大腸肛門病学会 518,2004.

C. Kosugi, N. Saito, K. Koda, M. Ono, M. Sugito, M. Ito, K. Oda, K. Seike, K. Shimizu, M. Nishimura, M. Miyazaki, Preoperative staging colorectal carcinoma in lymph node metastasis with positron emission tomography. 19thWC-ISDS 160, 2004.

M. Kotaka, N. Saito, M. Sugito, M. Ito, A. Kobayashi, K. Satou. Preoperative radiochemotherapy and intersphincteric resection for the very low rectal carcinoma. 19thWC-ISDS 223,2004.

K. Sato, N. Saito, M. Sugito, M. Ito, A. Kobayashi, T. Suzuki, T. Tanaka, Y. Nishizawa, M. Kotaka, Y. Karaki, Curability and functional results after intersphincteric resection in very low rectal cancer. 19thWC-ISDS 169,2004.

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

なし

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

泌尿器科領域癌に対する機能温存療法の開発と評価
分担研究者 松岡 直樹 国立がんセンター中央病院泌尿器科

研究要旨 国立がんセンター中央病院における前立腺がん、膀胱がんに対する男性性機能温存手術の現状を評価し、今後取り組むべき問題点を解析する。

A. 研究目的

前立腺がんでは欧米では性機能温存手術が標準術式である。またさらに低侵襲で性機能にも影響の少ない治療として小線源療法が広く行われるようになって来た。膀胱がんでは近年前立腺温存膀胱全摘術に関する報告が見られている。しかし我が国では文化的背景の相違もあり、性機能より根治性を重視する傾向が強い。また性機能の評価が正確に行われていない要素もある。国立がんセンター中央病院において過去に行われた手術を振り返り、現状を把握する。

B. 研究方法

1985年1月～2004年8月に前立腺がん、膀胱がんに対し根治的手術のなされた症例778例、388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。

（倫理面への配慮）国立がんセンター中央病院では原則的に初診時に包括的同意書を取得しており、研究対象者は個人に関するデータを研究目的で使用される可能性につき同意している。また本研究では個人としてのプライバシーを全く侵害しない形で行った。

C. 研究結果

前立腺がんでは陰茎海綿体神経を温存したのは38例（4.9%）であった。うち両側温存が10例、片側温存が28例、神経温存のためにmargin陽性となった症例が1例あった。性機能に関するインタビューが全く行われていないのは7例であった。性機能に関するインタビューの行われた症例のうち両側温存の症例の80%で、片側温存の症例の67%で術後僅かながらでも勃起を認めた。膀胱がんでは神経を温存したのは106例（27.3%）であった。うち両側温存が60例、片側温存が46例、神経温存のためにmargin陽性となった症例はなかった。性機能に関するインタビューが全く行われていないのは42例であった。性機能に関するインタビューの行われた症例のうち両側温存の症例の85%で、片側温存の症例の67%で術後僅かながらでも勃起を認めた。

D. 考察

前立腺がんでは根治性を損なうことを恐れ神経温存を行っている症例は僅かであった。しかし近年温存を試みる症例が増える傾向にある。恐らく前立腺がんでは根治との兼ね合いで神経を温存した事

に対する担当医の意識が強いため、性機能に関するインタビューを行った症例が比較的多かった。一方、膀胱がんでは比較的多数の症例で神経温存を試みているが、性機能に関する評価を行っていない症例が多かった。両疾患ともインタビューを行った症例も経時的に定期的にインタビューを行っているわけでもなく、また内容も機能を評価するに十分でない記載が多く、医療者側の性機能温存に対する意識の低さも大きな問題と思われた。

E. 結論

これまで前立腺がんに対する性機能温存手術は根治性との兼ね合いからあまり行われてこなかったが、近年増加する傾向にある。膀胱がんに対しては比較的神経温存手術を多数行って来た。しかし、術後の機能評価という面では不十分であり、医療者側の自覚の問題も大きい。また今後どういう形で評価を行うかの方法論も重要と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

古賀寛史、内藤誠二、伊藤一人、山中英寿、宇佐美道之、福井巖、塚本泰司、松岡直樹、藤元博行：局所進行前立腺がんに対する内分泌放射線併用療法におけるQOLの検討. 西日本泌尿器科 66 255-262,2004

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

骨軟部悪性腫瘍に対する患肢温存療法の開発
分担研究者 内田 淳 正 三重大学教授

研究要旨

骨軟部悪性腫瘍に対して安全で機能的な患肢温存術を達成することを目的とした磁性体温熱療法、アクリジンオレンジ光線力学療法の補助療法を開発し、その有効性を示した。

A. 研究目的

四肢の悪性骨軟部腫瘍の安全な外科的腫瘍切除に際して腫瘍周囲の正常の筋肉、神経、血管組織を合併切除する必要がある。そのため患者の運動機能が著しく障害され日常生活動作が制限されQOLが低下する。

本研究の目的は四肢の運動器腫瘍に対して有効な補助療法を用いた最小侵襲の患肢温存術確立し、患者が正常に近い運動機能を回復し健全な社会復帰できることにある。

B. 研究方法

骨軟部悪性腫瘍患者の患肢温存術に際して、腫瘍切除範囲を縮小し、アクリジンオレンジ光線力学療法を術中に併用、あるいは術後に磁性体温熱療法を併用することにより、それらの有効性を患肢機能で評価する。また、転移性骨腫瘍においては低侵襲手術による局所制御法としての効果を検討した。

これらの治療研究について方法の妥当性、情報管理、発生する可能性のある不利益等に対して十分に配慮がなされていることが三重大学医学部倫理委員会では了解され、研究の遂行が承認されている。患者に対する十分な説明と同意のもと納得のいく治療が配慮されている。

C. 研究結果

転移性骨腫瘍12例中9例（75%）に磁性体温熱療法は有効性を認めた。局所疼痛や腫瘍局所制御における効果は長期間維持されていた。患者の活動性はADL評価で著しい向上がみられた。温熱療法中に軽度の痛みを訴える例がみら

れたが、それ以外の副作用は認められなかった。

アクリジンオレンジ光力学療法を22例の原発性骨腫瘍の辺縁切除術と3例の転移性骨軟部腫瘍併用した結果90%以上の患者で良好な局所制御がえられた。特に副作用はみられなかった。

D. 考 察

四肢に発生した骨軟部腫瘍の治療において腫瘍広範切除術は標準的治療となってきた。患肢温存術に際して術後の機能を良好に保つことは患者のQOLを高く維持するために必要である。そのため腫瘍切除で安全な手術を行うための補助療法の開発は重要である。本研究の磁性体温熱療法やアクリジンオレンジ光力学療法を骨軟部腫瘍の腫瘍切除術と併用することにより安全な手術が可能であり、機能的な患肢を温存することが示された。明らかな副作用もなく安全性の高い治療法であることも示され、今後の展開が期待されている。

E. 結 論

磁性体温熱療法およびアクリジンオレンジ光力学療法は臨床応用でその有効性が示された。骨軟部腫瘍の患肢温存術に有効な補助療法であり、これらの併用により機能的な患肢を温存する手術が可能となることが示された。

G. 研究発表

論文発表

1. The expression and prognostic significance of bone morphogenetic

- protein-2 in patients with malignant fibrous histiocytoma
J Bone Joint Surg 86B:607-612 2004
Asano N Yamazaki T Seto M
Matsumine A Yoshikawa H Uchida A
2. Calcium hydroxyapatite ceramicimplants in bone tumor surgery
J Bone Joint Surg 86B:719-725 2004
Matsumine A Myoui A Kusuzaki K
Araki N Seto M Yoshikawa H
Uchida A
 3. Thrombin Inhibitor, Argatroban, Prevents Tumor Cell Migration and Bone Metastasis
Oncology 67:166-173 2004
Asanuma K Wakabayashi H Hayashi T
Okuyama N Seto M Matsumine A
Kusuzaki k Uchida A
 4. New cell lines chondrocytic phenotypes from human chondrosarcoma
Virchow Arch 444:577-586 2004
Kudawara I Araki N Myoui A Kato Y
Uchida A Yoshikawa H
 5. Metastatic bone disease: pathogenesis and strategies for treatment
J Orthop Sci 9:415-420 2004 Uchida A
A Wakabayashi H Okuyama N
Matsumine A Kusuzaki K
 6. Metastasis of malignant peripheral nerve sheath tumor to free vascularized myocutaneous flap
Oncol Rep 13:295-297 2005
Fukuda A Kusuzaki K Hirata H
Matsubara T Seto M Matsumine A
Uchida A
 7. Periosteal Ewing's sarcoma treated by photodynamic therapy with acridine orange
Oncol Rep 13-279-282 2005
Yoshida K Kusuzaki K Matsubara T
Matsumine A Kumamoto T Komada Y
Naka N Uchida A
 1. Expression of Methlthioadenosine Phospholyrase in Osteosarcoma
Miyazaki S, Matsumine A, Kusuzaki K, Matsubara T, Okamura A, Okuyama T, Seto M, Shiraishi T, Nobori T, Uchida A
50th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (March 7-10,2004)
 2. Prevention of Bone Metastasis in Human Breast Cancer by The Thrombin Inhibitor
Asanuma K, Wakabayashi H, Okuyama N, Seto M, Matsumine A, Kusuzaki K, Asanuma K, Uchida A
50th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (March 7-10,2004)
 3. ECM Remodeling Causes Carpal Tunnel Syndorome
Hirata H, Nagakura T, Tsujii T, Morita A, Yoshida T, Fujisawa K, Uchida A
50th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (March 7-10,2004)
 4. Roles of Tenascin C, PG-E2 and MMP2 in CTS
Tsujii M, Hirata H, Nagakura T, Morita A, Yoshida T, Fujisawa K, Uchida A
50th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (March 7-10,2004)
 5. Osteogenetic Protein-1 Stimulates The Production and Accumulation of Proteoglycan by Tendon Cells
Yamada M, Masuda K, Uchida A
The 15th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium(June 24-26,2004)
 6. Management and Outcome on Preventing Falls in Our Hospital
Hioki Y, Kaneko T, Mizutani N, Uchida A
International Society for Fracture Repair Symposium
(June 29-July 1,2004 Yokohama, Japan)
 7. Small leucine-rich proteoglycan, decorin expression as a biomarker of outcome in soft tissue tumor
Matsumine A, Kusuzaki K, Ueda T, Okamura A, Uchida A
40th Annual Meeting of American Society

学会発表

of Clinical Oncology (June,2004 New Orleans, LA)

8. Long-term follow-up study of calcium hydroxyapatite ceramic implants in bone tumor surgery
Matsumine A, Myoui A, Kusuzaki K, Araki N, Ueda T, Seto M, Okuyama N, Yoshikawa H, Uchida A
5th Meeting of Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (April, 2004 Izmir, Turkey)
9. Survival and revision of tumor knee prosthesis
Tomoda R, Okuyama N, Matsumine A, Kusuzaki K, Seto M, Uchida A
5th Meeting of Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society (April, 2004 Izmir, Turkey)

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）
平成16年度分担研究報告

がん患者のQOL向上をめざした形成外科的治療法の開発
分担研究者 中塚 貴志 埼玉医科大学形成外科教授

研究要旨

がん治療後の下顎変形に対する再建に焦点を当てこれまでの再建結果を分析し、その問題点と良好な結果を得るための対策を検討した。

A. 研究目的

広範囲がん切除後の再建に遊離組織移植術が導入され、頭頸部、食道、四肢胸壁など種々の領域で良好な成績を挙げている。しかしがん治療の成績向上とともに社会復帰を果たす患者数は著明に増加しており、単に“がん”からの解放だけでなく、いかに良好なQOLを得るかが重要視されている。そこで、従来はともすれば放置されてきたがん治療後の変形、特に顔面の形態・機能面から重要な位置を占める下顎の2次再建例を分析し、再建法の適否に検討を加えた。

B. 研究方法

1981年から2002年までの21年間に経験したがん治療後に生じた下顎変形・醜形症例で、遊離骨皮弁により再建を行った52症例に対し、移植組織別に術後成績を分析し、その問題点および適応に関し検討を加えた。

(倫理面への配慮)

今回はカルテなどの記録を介して行ったretrospectiveな調査であり、患者さんの人権などに対する配慮は不必要であった。

C. 研究結果

下顎骨自体の再建には、古くは腸骨が用いられていたが、ついで肩甲骨、そして最近では腓骨の使用が増加していたまた、広範囲の組織欠損などのため、2つの皮弁を組み合わせなければならない症例が14例、また軟部組織の全層欠損例も

14例に達した。合併症では皮弁完全壊死が7例:13.5%、部分壊死が1例:2%に瘻孔形成が3例:6%に認められた。同時期に行った下顎の即時再建例153例と比較すると、皮弁完全壊死率は高いが瘻孔形成率は低い傾向にあった。

D. 考 察

がん治療後の2次再建例では、既往の手術や放射線照射の影響で、組織の癒着拘縮や線維化による創傷治癒能力の低下があり、血流の良い組織を用いた再建が望ましい。その点からも遊離組織移植による再建が第一選択とされるが、先行する治療のため組織移植に適した移植床血管が欠損部近隣に存在するとは限らず、再建を困難にしていた。さらに今後は、大きく変位した残存下顎の位置を如何に正確に復元するかに工夫が必要と思われた。

E. 結 論

下顎2次再建において、近年では遊離腓骨（皮）弁を用いた再建が多用されており、良好な成績を収めている。

今後は本術式が多くの症例で第一選択となると考えられる。

G. 研究発表

論文発表

1. 中塚貴志：口腔・下咽頭癌切除後の再建術式 カレントセラピー 22:17-21, 2004

学会発表

1. 中塚貴志：「放射線治療と頭頸部再建
第4回埼玉県放射線腫瘍研究会 2004年3
月 さいたま市

中塚貴志：「マイクロサージャリーにおけ
る問題点・注意点」 第9回徳島形成外科
集談会 2004年8月 徳島市

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

平成16年度分担研究報告書

子宮体癌におけるリンパ管・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

分担研究者 佐々木 寛 東京慈恵会医科大学附属柏病院 産婦人科 助教授

研究要旨：婦人科癌の後腹膜リンパ郭清術後に発生する下肢リンパ浮腫を予防する新しい術式を考案した。その術式は鼠径部後腹膜腔でリンパ管細静脈吻合を行う方法で、本年度4例施行し良好な術後経過である。

A. 研究目的

昨年度考案した婦人科癌術後下肢リンパ浮腫を発生させない新術式の効果を実証することを目的とした。

B. 研究方法

術後下肢リンパ浮腫が発現する高危険群のうち、子宮体癌における傍大動脈リンパ郭清と骨盤内リンパ郭清を同時に行った症例を対象とした。倫理委員会の承認とかつ患者さんの同意を文書でいただいた上で、新術式を実施した。術式は後腹膜リンパ郭清術終了直後に、下肢からくるリンパ管の切断端の中で、左右内側および外側大腿上節の末梢側のリンパ管断端を吻合用リンパ管として用い、外側大腿鼠径部の腹壁下面にある細い静脈（下腹壁静脈の枝）と吻合する。吻合は1本につき6ヶ所ずつ針付10-0ナイロンで吻合した。

C. 研究結果

平成16年度までに8例に対して新術式を実施した子宮体癌で傍大動脈と骨盤内リンパ郭清を同時に行った直後、後腹膜を閉鎖する前に、平井式ケント開窓鉤で左右鼠径部皮膚を吊り上げ固定し、鼠径部腹壁の細静脈を検索しやすくする。この際、両側大腿上節の郭清は行わない方が、吻合に適した細静脈を選別しやすかった。ついでマイクロサージャリー用顕微鏡下で鼠径部腹壁の下腹壁静脈の分岐で直径1.5mm程度の細静脈を1cmの長さで遊離し、外腸骨静脈外側のリンパ管でもっとも太くリンパ流の良好のリンパ管を1本選び、これと遊離した細静脈を端々吻合した。ついで外腸骨動

脈の内側リンパ管1本と細静脈を端々吻合し、他のリンパ管は結紮した8例中7例は上記術式を完遂できたが、他の1例は左側は上記術式で行えたが、右側は骨盤内リンパ郭清時鼠径部腹壁静脈の損傷が強く、右側リンパ管2本は外腸骨静脈に直接吻合した。吻合に要した時間は90分間～150分間であった。その術式に伴う出血はなく、血液がリンパ管に逆流することはなかった。下肢リンパ浮腫はリンパ管細静脈吻合ができた7例は、術後4ヶ月～最長18ヶ月の時点では出現を見ない。しかし、リンパ節郭清時腹壁下面の腹壁静脈の枝を損傷した例では吻合する適切な細静脈がなく、太い静脈に吻合せざるを得なかった1例の右側下肢では、術後1ヶ月でリンパのう胞と一過性下肢リンパ浮腫が出現した。一方この症例の左側下肢は、2本のリンパ管細静脈吻合ができており、術後3ヶ月を経て下肢リンパ浮腫やリンパのう胞の出現はない。また、術後12ヶ月後には、右側下肢リンパ浮腫がみられた患足は浮腫の改善がみられた。

D. 考察

本研究で考案した術式は、鼠径部のリンパ管断端とその近くにある腹壁の細静脈を遊離し、リンパ管と端々吻合することで、吻合が切れる危険が非常に少ない利点がある。また、太くリンパ流の被いリンパ管を直視下で選択でき、吻合する細静脈の大きさも適切に選べることから、リンパ液を静脈内に還流することが確実性高くできる利点がある。直径1.5mm程度の細静脈を用いると逆流防止弁があり、リンパ管内への血液の逆流は起こらないと考えられる。事実8例全て、血液逆流は起こっていない。し

かし、1例でやむをえず太い静脈につないだ場合、吻合部からの血液漏出に伴うリンパのう胞や静脈圧が高いため、リンパ液の還流が不十分なため、下肢リンパ浮腫が起こったものと考えられる。したがって、本術式では、リンパ管を細静脈に吻合することが重要な注意点である。このためには、骨盤内リンパ節郭清時に鼠径部の腹壁静脈そうを破壊しないように気をつけることが必要と考えられる。症例の少ない時は形成外科医に交替する前に大腿鼠径上節の郭清を行っていたが、全くその郭清を行わない方が、より容易に細静脈を発見しやすく吻合しやすいことが判明した。また、マイクロサージャリーのできる形成外科医であれば必ず吻合が可能との意見を形成外科より得ており、汎用な術式になるものと考えられた。明年度から他施設に広げて研究を行う予定である。

E. 結論

後腹膜腔でのリンパ管細静脈吻合は、術後下肢リンパ浮腫の出現を予防できる可能性が示唆された。今後さらに22例まで症例を重ね、統計的有意差を確認する予定である。と同時に他施設での実証予定である。

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

Maitoko K, Sasaki H. Gonadotropin-releasing hormone agonist inhibits estrone sulfatase expression of cystic endometriosis in the ovary, FERTILITY AND STERILITY 83:322-6,2004.

佐々木寛. 婦人科悪性腫瘍における機能温存手術と今後の動向.
看護技術 50:16-20,2004.

上田和、山田恭輔、佐々木寛、田中忠夫.
開腹法—横切開か縦切開か—産婦人科の実際 53:1747-55,2004.

2. 学会発表

佐々木寛. Cancer SurgeryとしてのEndoscopic Surgeryの遠隔成績評価、Open Vs Endoscopic Surgery開腹、膣式、腹腔鏡下、広汎子宮全摘出術の三者の比較 第17

回日本内視鏡外科学会総会 シンポジウム
2004年11月 横浜

高倉聡、山田恭輔、佐々木寛、田中忠夫. 婦人科癌の後腹膜リンパ節郭清術後の下肢リンパ浮腫の発現率とその予防手術法 第27回日本産婦人科手術学会誌 シンポジウム
2004年11月 東京

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
なし

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

直腸癌手術における神経再生チューブを用いた神経機能再建 に関する研究

分担研究者 山岸 久一 京都府立医科大学病院長

研究要旨：悪性腫瘍手術で隣接神経の合併切除は術後 QOL の点では機能障害が問題である。この問題に対し末梢神経を再建する神経再生チューブを開発した。ポリ乳酸チューブをコラーゲンスポンジで充填した神経再生チューブは神経再生の足場を提供する。犬の神経を切除し神経再生チューブで再建した。6～12 月後には、形態学的にも電気生理学的にも知覚神経と運動神経の刺激伝達機能が再生し、脚の運動機能や膀胱・性機能も再生した。直腸癌等で神経合併切除症例に神経再生チューブを臨床応用し、術後 3 月以内に改善傾向が認められた。癌手術後の QOL 改善に神経再生チューブは有用な手段と考えられる。

A. 研究目的

局所進行直腸癌の如き腹部悪性腫瘍の手術では、根治性を追及して広範囲切除をすれば神経合併切除の必要が高くなり、神経合併切除による機能障害に基づく術後 QOL 悪化を来す。他方術後の QOL を追及すれば、切除範囲が狭くなり残存した部位から癌が再発する危険が高くなる。この部位の癌の手術にはこの矛盾が存在する。本研究の目的は、この矛盾を解決するべく、末梢神経を再建する神経再生チューブを開発し、神経合併切除により癌の根治性を追求し、かつ神経再生チューブを用いて切除神経を再生して術後の QOL の改善を行うことである。

B. 研究方法

神経再生チューブはポリ乳酸繊維チューブをコラーゲンスポンジで充填した構造を持つ。本件研究の方法は、予め当大学の動物実験計画および臨床研究計画を審査する機関により審査され、その結果、動物愛護面や倫理的な見地から妥当と判断された。本研究は、この計画に沿って実行した。【動物実験】動物実験では、犬を用い、ヒトの後脚の坐骨神経に相当する神経と、膀胱・性機能を支配する下腹神経に相当する神経を切除し、切除箇所を神経再生チューブにより再建した。6～12 月後に再建神経の再生状態を検討した。

【臨床応用】直腸癌骨盤内再発に対する骨盤内臓全摘術で左閉鎖神経を切除した例、進行直腸や後腹膜腫瘍で下腹神経を切除した症例等の計 9 例で、神経切除部位を神経再生チューブで再建した。

C. 研究結果

【動物実験】後脚の進行再生実験では、12 月後以内に、形態学的に神経の切除個所が神経再生チューブにより再生した。電気生理学的機能にも求心的神経伝達（知覚神経伝達）と遠心的神経伝達（運動神経伝達）が再生した。下腹神経の再生実験では、膀胱機能と性機能も再生した。【臨床応用】神経障害症状は術後 3 月以内に改善傾向の開始を認めた。

D. 考察

術後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る。

E. 結論

直腸癌などの腫瘍に対する根治的神経合併切除後の QOL 改善に、神経再生チューブは有用な手段となりうると考えられる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Hagiwara A, Kin Shuichi, Nakase Yuen, et al. Successful clinical application of PGA-tube for regeneration of peritoneal nerve removed during surgery for malignant tumor. J Kyoto Pref. Univ. Med. Vol 113, No. 12, 863-866, 2004.

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（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

がん患者のQOL向上をめざしたIVR技術の開発

分担研究者 荒井保明 国立がんセンター中央病院 放射線診断部 部長

研究要旨

がん患者のQOL向上をめざしたIVR技術を開発・評価するために、多施設共同臨床試験組織を構築し、3種類の新たなIVR技術を取り上げ臨床試験を開始した。各試験ともに進行中であり評価には至っていないが、順調に進捗し、技術であるIVRを科学的に評価するための臨床試験方法が明示された。

A. 研究目的

Interventional radiology(以下IVR)は画像誘導下に経皮的な手技により治療を行うものであり、その迅速性、低侵襲性から、がん治療、特にQOLを考慮したがん治療における高い有効性が期待されている。しかしながら、新しく、かつ技術に依存する治療法であるため客観的データに乏しく、標準的治療として導入するためのエビデンスが不十分である。本研究の目的は、このような背景の下に、IVRによる新しい治療法について臨床試験を行い、その安全性・有効性を科学的に評価し、QOLを考慮したがん治療におけるIVRのエビデンスを確立することにある。本年度は、新しいIVRとして、骨転移に伴う疼痛に対する治療法としての「経皮的椎体形成術」、体腔液貯留による苦痛に対する治療法としての「難治性腹水に対する経皮的腹腔-静脈シャント造設術」、消化管閉塞における経鼻チューブ留置による苦痛に対する治療法としての「経頸部食道胃管挿入術」を取り上げ、その臨床試験を開始した。

B. 研究方法

がん治療におけるIVR臨床試験組織JIVROSG(Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)により臨床試験を開始した。構成は、参加研究組織33施設(日本IVR学会認定指導医所属)、グループ代表者1名(本分担研究者)、プロトコル委員11名、効果・安全性評価委員会4名(Medical Oncologist 2名、日本IVR学会認定指導医

2名)、統計顧問1名(生物統計学専門家)で、グループ事務局とデータセンターをグループ代表者所属施設に置き、症例登録は大病院医療情報ネットワーク(UMIN)内のホームページ(<http://jivrosg.umin.jp/>)の研究者限定サイトからのオンライン登録とした。また、臨床試験の実施方法はJCOG(Japan Clinical Oncology Group)における臨床試験を雛形とした。さらに、安全性評価を目的とする第I相試験の方法については薬物療法における第I相試験の概念を模し、3例を一段階として4週の観察期間をおき、重篤な有害事象頻度1/3以下を確認後次段階に進み、3段階9例の終了時点で第II相試験に進むための安全性を最終評価する方法を採用した。各IVRについての臨床試験概要は以下の如くである。

①経頸静脈経肝的腹腔-静脈シャント造設術についての第I/II相臨床試験(JIVROSG-0201)

概要：難治性腹水に対し、頸静脈から肝静脈を介して腹腔に至る専用のカテーテル(TTPVSカテーテル)を挿入留置し、腹水をこのカテーテルを介して直接右房に還流する治療法についての第I/II相試験。primary endpoint(PE)：安全性の評価、secondary endpoints(SE)：臨床的有効性の評価、有害事象の発現頻度と程度。参加施設数12。予定登録数：33例。

②経皮的椎体形成術についての第I/II相臨床試験(JIVROSG-0202)

概要：疼痛を伴う椎骨転移に対し経皮的に骨

セメント（オステオポンド）を注入することにより疼痛軽減を図る治療法についての第Ⅰ/Ⅱ相試験。

PE：臨床的有効性。SE：有害事象の発現頻度、手技の実行性の評価。参加施設数：15。参加施設数：16。予定登録数：33例。

③がんによる消化管通過障害に対する経皮経食道胃管挿入術についての第Ⅱ相臨床試験（JIVROSG-0205）

概要：抜去不能の胃管・イレウスチューブの経鼻留置を回避するために頸部食道を直接穿刺してチューブを留置する治療法についての第Ⅱ相試験。

PE：臨床的有効性。SE：有害事象の発現頻度、手技の実行性の評価。参加施設数：12。予定登録数：33例。

（倫理面への配慮）

すべての臨床試験で、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、これをプロトコールに明記し、文書を用いた説明と患者本人からの文書による同意取得を必須とした。また、すべてのプロトコールは、日本血管造影・IVR学会倫理委員会にて承認され、さらにその後に参加施設の施設倫理審査委員会あるいはIRBにて承認を得ることを必須とした。個人情報の保護については、試験の信頼性を確保するためオンライン登録時にのみ個人情報を使用し、以後はすべて試験番号－症例登録番号のみで運営することとした。なお、オンライン登録時に使用された患者個人情報は不正なアクセスへの対策が講じられたUMINインターネット医学研究データセンターのコンピュータ内に保存され、このデータへのアクセス権限は、グループ代表者、研究代表者、データセンター代表者、グループ内UMIN担当者、UMIN内JIVROSG担当者の5名のみが有し、試験遂行に必要な場合にのみアクセスすることとし、かつそのアクセスもすべて記録保存されるシステムとした。

C. 研究成果

①経頸静脈経肝的腹腔－静脈シャント造設術についての第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験
登録例数14例。第Ⅰ相試験部分を終了し、第Ⅱ相試験部にて登録継続中。

②経皮的椎体形成術についての第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験

登録例数25例。第Ⅰ相試験部分を終了し、第Ⅱ相試験部にて登録継続中。

③がんによる消化管通過障害に対する経皮経食道胃管挿入術についての第Ⅱ相臨床試験
登録例数18例。第Ⅰ相試験部分を終了し、第Ⅱ相試験部にて登録継続中。

なお、新しい試みであった第Ⅰ相試験の方法については安全性ならびに運用上大きな問題を認めなかった。

D. 考察

がん治療におけるIVRについては、大きな期待が持たれているものの、海外も含めこれまで臨床試験による評価は極めて乏しい。このため、本研究により始められた多施設共同臨床試験によるIVRの評価は、先進的であり、かつ意義の大きなものと考えられる。また、技術であるIVRの臨床試験を行うにあたって、がん薬物療法の手法を導入し、技術についての第Ⅰ相試験の新たな方法を開始し、臨床試験でこれを実践し得た点も本研究の重要な成果のひとつと考えられる。個々の試験については、未だ症例登録中であるため評価できないが、若干の遅れはあるものの概ね順調な症例登録が進められており、終了時には目的とした評価が十分に行えるものと予測される。今後は、症例集積を継続するとともに、臨床試験としてのQC/QAの維持、向上が重要な課題と考えられる。また、第Ⅱ相試験終了後には、本研究で示された結果に基づき、これら新たなIVR治療の標準的治療としての可否を評価するための臨床試験を行う必要があり、その方法論についての検討も重要な課題と思われる。

E. 結論

がん患者のQOL向上をめざしたIVR技術の開発として、新たなIVR治療を臨床試験により評価するため、多施設共同研究として、①経頸静脈経肝的腹腔－静脈シャント造設術についての第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験、②経皮的椎体形成術についての第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験、③がんによる消化管通過障害に対する経皮経食道胃管挿入術についての第Ⅱ相臨床試験を開始した。いずれも試験継続中であり最終評価には至っていないが、新たなIVRの臨床試験方法を提示、実践することができ、今後Ⅰ

VRを標準的治療として導入するための手順を明示することができた。

F.健康危険情報

G.研究発表

1.論文発表

- 1) Tateishi U, Nestor L. Muller, Johkoh T, Onishi Y, Arai Y, Satake M, Matsuno Y, Tobinai K: Primary mediastinal lymphoma. characteristic features of the various histological subtypes on CT. J Comput Assist Tomogr, 28: 782-789, 2004
- 2) Inaba Y, Kamata M, Arai Y, Matsueda K, Aramaki T, Takaki H: Cervical oesophageal stent placement via a retrograde transgastric route. The British Journal of Radiology, 77: 787-789, 2004
- 3) Inaba Y, Arai Y: Transcatheter arterial embolization for external iliac artery hemorrhage associated with infection in postoperative pelvic malignancy. J Vasc Interv Radiol 15:283-287, 2004
- 4) 荒井保明: 緩和医療における狭窄対策. 臨床消化器内科 19(1): 81-89, 2004
- 5) 荒井保明: 大腸癌肝転移に対する肝動注化学療法の位置づけ. 大腸疾患 NOW 2005, (監修: 武藤徹一郎、編集: 渡辺英伸、杉原健一、多田正大) 日本メディカルセンター: 93-99, 2005
- 6) 荒井保明: 消化器癌肝転移に対する動注化学療法. 臨床消化器内科 20(2): 189-197, 2005

H.知的所有権の出願・登録状況

1.特許取得

経頸静脈経肝的腹腔一静脈シャント造設術に用いるTT PVSカテーテルについて、製造企業より日、独、伊、仏、米に申請中。

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

研究成果報告

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌 (外国語)

発表者氏名	論文タイトル	発表誌	巻号	ページ	出版年
Sano Y, <u>Yoshida S</u> , et al.	A novel endoscopic device for retrieval of polyps resected from the colon and rectum.	Gastrointest Endosc	59(6)	716-719	2004
Okuno T, <u>Yoshida S</u> , et al.	Early colon cancers detected by FDG-pet: a report of two cases with immunohistochemical investigation	Hepatogastr oenterology	51(59)	1323-1325	2004
Gono K, <u>Yoshida S</u> , et al.	Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging.	J Biomed Opt	9(3)	568-577	2004
Sano Y, <u>Yoshida S</u> , and the Japan Polyp Study Workgroup.	A multicenter randomized controlled trial designed to evaluate follow-up surveillance strategies for colorectal cancer: the Japan Polyp Study.	Dig Endosc	16(4):	376-378	2004
Fu KI, <u>Yoshida S</u> , et al	Chromoendoscopy using indigo-carmine dye-spraying with magnifying observation. Is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions? A prospective study	Endoscopy	36(12)	1089-1093	2004
Machida H, <u>Yoshida S</u> , et al	Narrow band imaging for differential diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study	Endoscop	36(12):	1094-1098	2004
Muto M, <u>Yoshida S</u> , et al.	Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites.	Cancer	101(6)	1375-1381	2005

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌 (外国語)

発表者氏名	論文タイトル	発表誌	巻号	ページ	出版年
Muto M, Ohtsu A, <u>Yoshida S.</u>	Treatment strategies for esophageal stricture before or after chemoradiotherapy for advanced esophageal cancer	Digestive Endoscopy	16:	55-58	2004
Sano Y, <u>Yoshida S.</u> , et al	Optical/digital chromoendoscopy during colonoscopy using narrow band imaging system.	. Dig Endosc (in press)			2005
Fu KI, <u>Yoshida S.</u> , et al	Hazards of endoscopic biopsy for flat adenoma before endoscopic mucosal resection: a case report. Dig. Dis. Sci. Hazards of endoscopic biopsy for flat adenoma before endoscopic mucosal resection: a case report.	. Dig Endosc (in press)			2005
Muto M, <u>Yoshida S.</u> , et al.	Narrow Band Imaging; The Japanese Experience	Clinical Gastroenterology and Hepatology (in press)			2005
Muto M, <u>Yoshida S.</u> , et al.	Risk of multiple squamous cell carcinomas both in the esophagus and the head and neck region	Carcinogenesis (in press)			2005
Sang-Chul Lim, <u>R.Hayashi.</u> , 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
Hasebe T, Sasaki S, <u>Imoto S.</u> , Ochiai A	Histological characteristics of tumor in vessels and lymph nodes are significant predictor of progression of invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective study	Hum Pathol	35	298-308	2004

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌 (外国語)

発表者氏名	論文タイトル	発表誌	巻号	ページ	出版年
Hasebe T, Sasaki S, <u>Imoto S</u> , Ochiai A	Prognostic significance of the intra-vessel tumor characteristics of invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective study	Virchows Arch	444	20-27	2004
Wada N, <u>Imoto S</u> , Hasebe T, Ochiai A, Ebihara S, Moriyama N	Evaluation of intraoperative frozen section diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer	Jpn J Clin Oncol	34	113-117	2004
<u>Imoto S</u> , Wada N, Murakami K, Hasebe T, Ochiai A, Ebihara S	Prognosis of breast cancer patients treated with sentinel node biopsy in Japan	Jpn J Clin Oncol	34	452	2005
Watanabe T, Kiyomatsu T, Kanazawa T, Tada T, Komuro Y, Tsurita G, Muto T, <u>Nagawa H</u> .	Chemoradiotherapy for rectal cancer: current status and perspectives.	Int J Clin Oncol	9(6)	475-483	2004
Kinoshita H, Watanabe T, Yanagisawa A, <u>Nagawa H</u> , Kato Y, Muto T.	Pathological changes of advanced lower-rectal cancer by preoperative radiotherapy.	Hepatogastr oenterology	51(59)	1362-1366	200
K. Koda, <u>N. Saito</u> , et al.	Evaluation of lateral lymph node dissection with preoperative chemo-radiotherapy for the treatment of advanced middle to lower rectal cancers.	Int J Colorectal Dis	19	188-194	2004
<u>N. Saito</u> , et al.	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
C. Kosugi, <u>N. Saito</u> , et al.	Rectovaginal fistulas after rectal cancer surgery: incidence and surgical repair by gluteal-fold flap repair.	surgery			in press

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌 (外国語)

発表者氏名	論文タイトル	発表誌	巻号	ページ	出版年
C. Kosugi, <u>N. Saito</u> , et al.	Positron emission tomography for preoperative staging in patients with locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma in lymph node metastasis: correlation with histopathologic characteristics of lymph node.	World Journal of Surgery			in press
Asano N, Yamazaki T, Seto M, Matsumine A, Yoshikawa H, <u>Uchida A</u>	The expression and prognostic significance of bone morphogenetic protein-2 in patients with malignant fibrous histiocytoma	J Bone Joint Surg	86B	607-612	2004
Matsumine A, Myoui A, Kusuzaki K, Araki N, Seto M, Yoshikawa H, <u>Uchida A</u>	Calcium hydroxyapatite ceramic implants in bone tumor surgery	J Bone Joint Surg	86B	719-725	2004
Asanuma K, Wakabayashi H, Hayashi T, Okuyama N, Seto M, Matsumine A, Kusuzaki K, <u>Uchida A</u>	Thrombin Inhibitor, Argatroban, Prevents Tumor Cell Migration and Bone Metastasis	Oncology	67	166-173	2004
Kudawara I, Araki N, Myoui A, Kato Y, <u>Uchida A</u> , Yoshikawa H	New cell lines chondrocytic phenotypes from human chondrosarcoma	Virchow Arch	444	577-586	2004
<u>Uchida A</u> , Wakabayashi H, Okuyama N, Matsumine A, Kusuzaki K	Metastatic bone disease: pathogenesis and strategies for treatment	J Orthop Sci	9	415-420	2004
Fukuda A, Kusuzaki K, Hirata H, Matsubara T, Seto M, Matsumine A, <u>Uchida A</u>	Metastasis of malignant peripheral nerve sheath tumor to free vascularized myocutaneous flap	Oncol Rep	13	295-297	2005
Yoshida K, Kusuzaki K, Matsubara T, Matsumine A, Kumamoto T, Komada Y, Naka N, <u>Uchida A</u>	Periosteal Ewing's sarcoma treated by photodynamic therapy with acridine orange	Oncol Rep	13	279-282	2005