

M., Minagawa N., Nishizawa Y.  
Rationale for intersphincteric resection  
in patients with very low rectal cancer.  
15th World Congress of The  
International Association of Surgeons  
and Gastroenterologists.  
Hepatp-Gastroenterology 52 Supplement  
1:A182 (2005.9).

- 10) 齋藤典男、鈴木孝憲、杉藤正典、伊藤雅昭、田中俊之、小林昭広、小高雅人、小島誉也、唐木洋一、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、皆川のぞみ、西澤祐吏、骨盤内全摘適応例の進行下部直腸癌における排尿・排便経路の再建、第43回日本癌治療学会総会：288 (2005.10).
- 11) 角田祥之、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、鈴木孝憲、田中俊之、小高雅人、唐木洋一、小島誉也、塩見明生、矢野匡亮、西澤祐吏、皆川のぞみ、齋藤典男、大腸癌術前リンパ節診断におけるPET-CTの有用性、第43回日本癌治療学会総会：414 (2005.10).
- 12) 小林昭広、杉藤正典、伊藤雅昭、小高雅人、唐木洋一、小島誉也、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、西澤祐吏、皆川のぞみ、齋藤典男、内肛門括約筋部分温存下部直腸癌術後の難治性直腸尿道瘻に対する大腿薄筋を用いた修復術の経験、第60回日本大腸肛門病学会総会、日本大腸肛門病会誌 58(9)：599 (2005.10).
- 13) 伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、齋藤典男、超低位直腸癌に対する肛門温存術により、真の肛門温存は立っていきうるか？ 第60回日本大腸肛門病学会総会、日本大腸肛門病会誌 58(9)：603 (2005.10).
- 14) 角田祥之、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、齋藤典男、CT, PET 及び PET-CT における大腸癌術前リンパ節診断能の比較検討、第60回日本大腸肛門病学会総会、日本大腸肛門病会誌 58(9)：611 (2005.10).
- 15) 塩見明生、伊藤雅昭、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、低位前方切除術における縫合不全と局所再発の関連についての検討、第60回日本大腸肛門病学会総会、日本大腸肛門病会誌

58(9)：652 (2005.10).

- 16) 齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、鈴木孝憲、田中俊之、小高雅人、唐木洋一、小島誉也、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、皆川のぞみ、西澤祐吏、超低位直腸進行癌における肛門括約筋部分温存手術、第67回日本臨床外科学会総会：250 (2005.11).
- 17) 小島誉也、小林昭広、西澤祐吏、皆川のぞみ、矢野匡亮、塩見明生、角田祥之、唐木洋一、伊藤雅昭、杉藤正典、齋藤典男、カーブドカッターを用いた超低位前方切除術の経験、第67回日本臨床外科学会総会：267 (2005.11).
- 18) 田中俊之、鈴木孝憲、伊藤雅昭、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、櫻庭実、泌尿器科領域における形成外科的手術手技2例の経験、第70回日本泌尿器学会東部総会：165 (2005.9).

#### 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

泌尿器科領域がん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

泌尿器科領域がんに対する機能温存療法の開発と評価

### A. 研究目的

前立腺がんの治療において QOL の観点から男性機能の温存は重要な意味を持つ。現在まで前立腺全摘術における神経温存の適応につきまびらかにした研究はない。国立がんセンター中央病院における過去の症例から神経浸潤の危険因子を抽出し、神経温存術の適応につき検討する。

### B. 研究方法

1992年2月から2005年7月に国立がんセンター中央病院にて系統的な前立腺生検の後根治手術を施行した349例（手術時年齢36歳から84歳 中央値66歳）を対症とした。時期により6カ所生検を89例に、8カ所生検を211例に、12カ所生検を49例に行った。術前臨床情報として生検前のPSA値、直腸指診（DRE）並びに経直腸エコー（TRUS）の所見、生検の陽性core数、陽性coreの中でがんが直腸側端に存在するかどうか、Gleason score、臨床病期を用い、前立腺全摘標本における神経血管束（NVB）浸潤、その近傍の被膜外浸潤、もしくは被膜浸潤の有無を予測する因子を検討した。これらは診療録に基づき retrospective に行った。倫理面への配慮としては対象から包括的同意を取得しており、またデータの処理は匿名化して行った。

### C. 研究結果

計698NVBのうちNVB浸潤もしくはその近傍の被膜外浸潤を有したのは127NVB、NVB近傍の被膜浸潤を有したのは219NVB、近傍に浸潤なく安全に温存可能であったと思われるのは352NVBであった。各術前臨床情報について神経温存危険因子として、DRE陽性、TRUS陽性、生検における陽性core数

50%以上、coreの直腸側端にがんが存在すること、臨床病期T3a以上があげられた。また陽性core数が33%以下では温存可能なNVBが多かった。DRE陽性、TRUS陽性、陽性core数50%以上、直腸側端陽性のいずれかを満たすという条件では、温存が危険な346NVBのうち78%を予測できた。逆に温存可能NVBの41%がこの条件を満たした。一方で神経温存の適応として、DRE陰性、TRUS陰性、陽性core数33%以下、直腸側端陰性いずれをも満たすこととすると、温存可能NVBのうち59%が温存され、逆に温存危険なNVBのうち20%が温存されることとなった。適応を当該NVB側に陽性coreのないもののみとすると、温存可能NVBのうち33.5%が温存でき、温存危険なNVBの6%が温存されることとなる。

### D. 考察

極力根治性を損なわずに男性機能を温存するために、DRE陰性、TRUS陰性、温存側の生検coreにがんが存在しない症例を神経温存の適応と考える。この基準では温存されるNVBの2.9%にNVB浸潤もしくは近傍の被膜外浸潤が、11.6%にNVB近傍の被膜浸潤が予想される。また温存可能NVBの3分の2は温存されないことになる。患者の性功能温存の意思と取り残しのリスクを十分検討した上で、実際の適応を決めることが重要である。性功能を温存して再発におびえ苦しむのと機能は犠牲にしてもがんが煩わされずに生活するのとどちらがQOLが良いのか。検討を要する。

### E. 結論

今回の検討ではDRE陰性、TRUS陰性、温存側の生検coreにがんが存在しないこと

を NVB 温存術の適応とした場合、取り残しのリスクは低く、許容しうるものと考えられた。

**F. 健康危険情報**

**G. 研究発表**

第 94 回日本泌尿器科学会総会（2006 年 4 月 12 日から 15 日）において発表の予定である。

**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機能的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機能的患肢温存術を安全に達成するため、磁性体温熱療法とアクリジンオレンジ光線力学療法の併用による腫瘍縮小手術を開発し、その有効性を示した。

**A. 研究目的**

四肢に発生した悪性骨軟部腫瘍の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腫瘍広範切除術が標準的治療法である。本手術後には患肢の運動機能が著しく障害され、日常生活動作の制限によるQOLが低下する。本研究の目的は四肢原発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患肢温存術を確立し、患者がより高度の運動機能を回復し健全な社会復帰ができることにある。

**B. 研究方法**

骨軟部悪性腫瘍患者の患肢温存術において、腫瘍の切除範囲を縮小し辺縁切除術あるいは腫瘍内切除術とし、アクリジンオレンジ光線力学療法を術中にさらに術後に放射線の少線量照射あるいは磁性体温熱療法を併用した。本方法の有効性を局所再発率および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. 研究成果**

転移性骨腫瘍14例中6例で著明な骨形成を認め有効であることが示された。7

例で腫瘍の進行の停止が確認された。14例中13例（93%）で磁性体温熱療法は有効性であった。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。その有効性は姑息的手術群と比較しても統計学的に有意であった。

アクリジンオレンジ光力学療法を32例の悪性骨軟部腫瘍の辺縁切除術と5例の難治性良性腫瘍に応用した結果、原発性悪性腫瘍では局所再発率4、5%と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。転移性腫瘍や良性腫瘍でも良好な局所制御が示された。

**D. 考察**

四肢発生の悪性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。しかし、術後の機能をより良好に保つ方法については未だ不十分である。正常組織の切除を最小限にとどめ、高度な運動機能を保持することは患者のQOLを高く維持するために必要である。そのため安全な縮小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線力学療法を悪性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の単独および両者併用による患肢温存術の有効性が示された。高度運動機能を温存することにより患者のQOLが一層高まることが明らかとなった。

## F. 研究発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Clinical trial of photodynamic therapy using Acridine Orange with/without low dose radiation as new limb salvage modality in musculoskeletal sarcomas  
Anticancer Research 25:1225-1236 2005  
Kusuzaki K, Murata H, Matsubara T, Miyazaki S, Okamura A, Seto M, Matsumine A, Hosoi H, Sugimoto T, Uchida A.
- 4) Cytological properties of stromal cells derived from giant cell tumor of bone (GCTSC) which can induce osteoclast formation of human blood monocytes without cell to cell contact  
J Orthop Res 23:979-987 2005  
Nishimura M Yuasa K Mori K Miyamoto N Ito M Tsurudome M Nishio M Kawano M Komada H Uchida A Ito Y
- 5) Intraneural metastasis of a synovial sarcoma to a peripheral nerve  
J Bone Joint Surg 87B:1553-1555 2005  
Matsumine A Kusuzaki K Hirata H Fukutome K Maeda M Uchida A.
- 6) Tenascin-C levels in pseudosynovial fluid of loose hip prosthesis  
Scand J Rheumatol 34:464-468 2005  
Hasegawa M, Sudo A, Hirata H, Kinoshita N, Yoshida T, Uchida A.
- 7) Clinical outcome of a novel photodynamic therapy technique using acridine orange for synovial sarcoma  
Photochemistry & photobiology 81:705-709 2005  
Kusuzaki K, Murata H, Matsubara T, Miyazaki S, Shintani K, Seto M, Matsumine A, Hosoi H, Sugimoto T, Uchida A.

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

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

下顎骨切除後の下顎再建プレートと遊離組織移植を併用した再建方法に新たな工夫を加え、従来より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。

頭頸部腫瘍切除に伴う下顎区域切除後の再建において、下顎骨再建用プレートは古くから主たる選択肢の一つとしてされてきた。しかし、人工物であるがゆえにチタン製など組織親和性の高いプレートが出現しても感染や露出などの危険性は避けられない問題であった。

そこで下顎再建プレートに伴う術後合併症を軽減する目的で腹直筋皮弁の筋膜を利用した新しい再建方法を考案し、臨床に応用したのでその結果に検討を加える。

#### B. 研究方法

1998年から2005年2月までの間に頭頸部癌切除に伴い下顎骨の区域切除を行い、下顎再建用プレートと遊離腹直筋皮弁を用いて再建を行った症例7例に本法を応用した。年齢は49歳から75歳まで平均63歳で、下歯肉癌が4例、舌癌が2例、頬粘膜癌が1例であった。

手術方法としては、下顎骨の再建にはチタン製下顎再建プレートを用い、軟部組織の再建に腹直筋皮弁を使用した。腹直筋皮弁には、皮弁周囲の筋膜を付着させ、その筋膜で再建プレートを被覆するようにした。

#### (倫理面への配慮)

腹直筋皮弁は従来から用いられ、頭頸部の再建材としては確立されたものである。今回は周囲の筋膜を補足的に採取するだけであるが、十分な術前説明を行い、患者さんの人権などには充分配慮した。

#### C. 研究結果

術後の血栓形成などによる血管再吻合もなく、皮弁は全例で生着した。

術後合併症は、1例で口腔内に感染を生じたが保存的治療で短期間に閉鎖した。術後経過観察期間は、最長8年、最短2ヶ月であるが、これまでプレートの露出や難治性瘻孔などの合併症は生じていない。また、皮弁採取部にもヘルニアなどの合併症は生じていない。

#### D. 考察

下顎再建用プレートの術後合併症（感染、露出、瘻孔形成など）に対する予防策として、これまでは遊離筋皮弁や有茎筋皮弁の筋体でプレートを包み込む方法が報告されてきた。確かに筋体は血流に富み、創治癒を促進させる効果は期待できるが、欠点として容量が大きすぎるため必ずしも満足のいく形態は得にくいこと、また長期的には筋体の萎縮によるプレートの露出も危惧されることなどが挙げられる。

これに対し、今回われわれの考案した筋膜を利用する方法は、血行が温存された強固でかつ薄い筋膜組織を利用することにより、形態の良好な再現が比較的容易であり、プレートを密着性に被覆することができ、長期的な変性萎縮も筋肉に比べはるかに少ないことが期待できる。

金属プレートによる下顎再建法は、血管柄つき自家骨移植法などに比べはるかに侵襲も少なく手術時間の短縮も得られるので、主に高齢者や予後不良症例などに多用されている。さらに今後は症例を重ね、本法の安全性が高まれば、下顎再建における適応は拡大されることが考えられる。

#### E. 結論

頭頸部再建の中でも特に機能と形態両面からの復元を要求される下顎骨切除後の下顎再建法の改良を目指して新たな工夫を行い、良好な結果を得ることができた。

#### 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
- 2) 濱尾綾、加賀谷雅之、重松久夫、鈴木正二、福田正勝、馬越誠之、相浦靖晴、猪野照夫、市岡滋、中塚貴志、坂下英明：当科における遊離組織移植術を用いた口腔顎顔面再建手術の検討 明海大学歯学雑誌 34:1-9, 2005.
- 3) Eguchi T, Nakatsuka T, Mori Y, Takato T.: Total reconstruction of the upper lip after resection of a malignant melanoma. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg., 39:45-47, 2005
- 4) Takushima A, Harii K, Asato H, Momosawa A, Okazaki M, Nakatsuka T.: Choice of osseous and osteocutaneous flaps for mandibular reconstruction. Int J Clin Oncol. 10:234-242, 2005.
- 5) Okazaki M, Asato H, Sarukawa S, Takushima A, Nakatsuka T, Harii K.: Availability of end-to-side anastomosis to the external carotid artery using short-thread double-needle microsuture in free flap transfer for head and neck reconstruction. Ann Plast Surg. 56:171-175, 2006.

##### 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
- 2) 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

- 3) 中塚貴志：「マイクロサージャリーをやさしく行うためのコツとポイントー頭頸部再建を中心にー」第40回日本形成外科学会中部支部学術集会 特別講演 2005年7月 名古屋市

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）  
分担研究報告書

婦人科領域がん患者のQOL向上をめざした外科療法の開発  
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

開発した子宮体癌用の下肢リンパ浮腫予防手術新術式が他施設で施行可能か検証した。各施設とも1例目の手術時間が長い欠点があったが施行は可能であった。また新たに子宮頸癌用の予防術式を開発し試みた。

A. 研究目的

本研究で考案した子宮体癌用の下肢リンパ浮腫予防手術法が他施設で施行が可能か検証することを目的とした。

また新たに子宮頸癌用の予防手術の開発を目的とした。

B. 研究方法

他施設においても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。他施設での形成外科医と婦人科医が上記術式を施行できるか検証する。

また今年度新たに子宮頸癌用の下肢リンパ浮腫予防手術の開発をこころみた。骨盤内リンパ節郭清が施行された症例に対し、後腹膜を開放にし、かつリンパ節郭清部をデキソンメッシュで被う術式であり、それにより下肢リンパ浮腫の発生減少がおこるか検討した。対象は1997～1998年の後腹膜閉鎖症例43例でHistorical Controlを用いた。

後腹膜開放群は、2001～2002年間に手術された34例で、リンパ浮腫の有無は患者さんのアンケートにより調べた。

C. 研究結果

佐賀大学医学部附属病院で婦人科腫瘍医と形成外科医により子宮体癌の1症例にリンパ管・細静脈吻合術が施行された。婦人科医により子宮全摘・両側卵巣卵管切除および傍大動脈～骨盤内リンパ節郭清術が行われた後、形成外科医に交替した。その骨盤内リンパ郭清は、両側大腿鼠径部リンパ節を残して術者の交替が行われた。婦人科での手術時間は4時間30分であった。形成外科医によりリンパ管・細動脈吻合は、右側のみ2ヶ所行われ、5時間11分かかった。全手術時間は9時間41分であったが出血量は330mlで輸血はなかった。

術後pT2bN<sub>1</sub>M<sub>0</sub>、FIGOstage IIIcのため術後にcarboplatin, taxol療法6コース施行し、初回手術より7ヶ月経過し、無病かつ両側下肢リンパ浮腫を認めていない。

次に子宮頸癌症例に対しての骨盤内リンパ節郭清後の下肢リンパ浮腫発生率はデキソンメッシュ使用後腹膜開放群で23.5%(8/34)であった。一方、閉鎖群では53.5%(23/43)であった。下肢リンパ浮腫発生の平均時期は開放群で2年1ヶ月、閉鎖群で1年7ヶ月で両者間に有意差は認めなかった。浮腫の程度はGrade3が開放群で4.8%、閉鎖群で11.5%であったが有意差はなかった。年齢別の下肢リンパ浮腫の発生率は40才未満で開放群12.5%、閉鎖群58.3%であった。40～50才は開放群で23.8%、閉鎖群で60%であり、P=0.04と有意差を両群にみとめた。しかし、50才以上ではリンパ浮腫の発生には両群間の有意差をみとめなかった。放射線治療の有無による下肢リンパ浮腫発生



率は開放群で照射あり44.4%照射なし15.8%で有意差をP=0.002をみとめた。また閉鎖群でも照射あり70.0%、照射なし46.3%と有意差P=0.04をみとめた。しかし、照射した例では、後腹膜閉鎖群、開放群とも下肢リンパ浮腫の発生には有意差をみとめなかった。

#### D. 考察

本研究で開発した子宮体癌用の術中リンパ管・細静脈吻合術は、新しく始める施設では手術時間が非常に長くなるため、両側のリンパ管を吻合することは困難であった。したがって汎用にするためには形成外科医の訓練が必要と考えられた。

このため、汎用にできる容易な予防手術法を考案する必要が生じた。

本研究協力者により報告された方法の中で下肢リンパ浮腫を予防でき、かつ容易な術式を選択したところ、リンパ郭清の施行された部位の後腹膜を開放にし、目の粗いデキソン膜で被い流出リンパ液を腹腔内に逃がし、腸管、腸間膜、大網よりリンパ液を吸収させる方法が現時点でもっとも有用と判断した。後方視的に検討したところ Historical Controlではあるが、後腹膜リンパ節郭清術後に後腹膜を開放することにより、術後のリンパ浮腫を軽減することが判明した。しかし、その効果は放射線照射で減弱されることがあきらかであった。

これら成績は今後前方視的に無作為化試験が必要であり、次年度開始予定である。

#### E. 結論

術中リンパ管・細静脈吻合術は汎用になりにくい。しかし、後腹膜開放デキソンメッシュ被膜法は、下肢リンパ浮腫予防術式になりうる可能性がある。

#### 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

- 1) Tsukino H , Hanaoka T , Sasaki H , Motoyama H , Hiroshima M , Tanaka T , Kabuto M , Niskar AS , Rubin C , Patterson Jr. DG , Turner W , Needham L , Tsugane S , Associations between serum levels of selected organochlorine compounds and endometriosis in infertile Japanese women,

Environmental Research 99 : 118-125, 2005

- 2) Tsuchiya M , Nakao H , Katoh T , Sasaki H , Hiroshima M , Tanaka T , Matsunaga T , Hanaoka T , Tsugane S , Ikenoue T , Association between endometriosis and genetic polymorphisms of the estradiol-synthesizing enzyme genes *HSD17B1* and *CYP19*, Human Reproduction 20 : 974-978, 2005

- 3) 山田恭輔、上田和、斎藤元章、斎藤絵美、茂木真、高倉聡、新美芳樹、佐々木寛、落合和徳、田中忠夫. 卵巣癌腫瘍減量手術における消化管合併切除、産婦人科手術 16 : 53-59, 2005

##### 2. 学会発表

多田聖郎、肥留間理枝子、上出泰山、安西範晃、松本直樹、松本隆万、和知敏樹、篠崎英雄、神谷直樹、佐々木寛、田中忠夫. レゼクトスコープ(TCR)施行中の体動により子宮穿孔遅発性腸穿孔をきたし、カッティンググループの破損も生じた一例。第45回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 2005年7月 兵庫県宝塚市

斎藤元章、高倉聡、飯田泰志、永田知映、上田和、斎藤絵美、大浦訓章、山田恭輔、岡本愛光、佐々木寛、落合和徳、田中忠夫. Fetus in uteroで化学療法を施行し生児を得た子宮頸癌合併症妊娠の1例 第57回日本産科婦人科学会総会 2005年4月 京都

佐々木寛、高倉聡、山田恭輔、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新規予防手術法 第57回日本産科婦人科学会総会 2005年4月 京都

藤井恒夫、占部智、山本弥寿子、向井啓司、熊谷正俊、竹原和宏、新甲さなえ、佐々木寛、田中忠夫、端晶彦、星和彦. 子宮内膜増殖症と類内膜腺癌の診断における簡易型子宮内膜組織診の有用性について 子宮内膜細胞診との比較 第57回日本産科婦人科学会総会 2005年4月 京都

#### 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

再生医療技術に基づく機能再建療法の開発とがん治療への応用

分担研究者 山 岸 久 一 京都府立医科大学医学研究科消化器外科学教授

### 研究要旨

癌に対する手術の根治性を損なわず、かつ癌の術後の QOL を高める目的で、末梢神経や食道を再生する試みを行った。末梢神経は神経再生チューブ（人工神経）により臨床応用可能な機能再生が動物実験で明らかになり、癌手術において臨床応用を行った。食道については、動物実験の結果、ほぼ臨床応用可能な水準までの性能が達成された。

#### A. 研究目的

食道癌や直腸癌などの胸腹部の癌に対する手術では、根治性を追及すれば周囲の神経や広範囲の食道などの合併切除の必要が高くなり、他方術後の QOL を追及すればこれらの合併切除による機能障害に基づく術後 QOL の悪化が避けられない。癌手術のこのようなジレンマを解決することを目的として、報告者らは末梢神経を再建する神経再生チューブや食道再生の足場を開発した。合併切除により癌の根治性を追求し、かつ神経再生や食道再生を行なって術後の QOL を改善する試みを行なった。

#### B. 研究方法

(1) 末梢神経再生：神経再生チューブは、生体内分解性のポリ乳酸とコラーゲンスポンジのチューブである。【動物実験】ヒト脚の坐骨神経や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、6～12月後に神経再生状態を検討した。【臨床応用】臨床応用例は直腸癌で神経を切除した計8例で、神経切除部位を神経再生チューブで再建した。

(2) 食道再生：自己口腔粘膜細胞と羊膜、コラーゲンスポンジ、PGA不織布を使用した。【動物実験】イヌ口腔粘膜を羊膜上に培養したものをコラーゲンスポンジとPGA不織布の上に重ね、これを円筒形に形成

し大網で包み腹腔内に留置した。2週間後に自己組織で形成された人工食道ができる。これを横隔膜を通して胸腔内に導入し、下部胸部食道を切除してこの人工食道を吻合した。

#### C. 研究成果

(1) 末梢神経：【動物実験】6～12月後、神経切除個所が形態学的に再生し、電気生理学的機能的にも末梢と中枢の間の求心的・遠心的神経伝達機能が再生していた。更に後脚の運動機能や膀胱・性機能も再生した。【臨床応用】臨床症例の計8例で切除神経による神経障害症状は、切除術後3～6月以内に改善傾向が認められた。

(2) 食道再生：【動物実験】大網で包んで2週間後に形成された人工食道は、チューブ状の組織で内側が口腔粘膜細胞で覆われている。人工食道を本来の食道と吻合した場合も縫合不全などはみとめず、また長期経過においても狭窄をみとめなかった。

#### D. 考察

(1) 末梢神経：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、神経再生チューブは癌手術における根治性と QOL を両立させる有用な手段となりうる可能

性が示唆された。

(2) 食道再生：イヌの食道切除後の再建に自己由来組織で形成された人工食道を使用することができた。再建のために正常消化管を犠牲としないので手術侵襲の軽減や術後 QOL の向上を期待できる可能性が示唆された。

#### E. 結論

神経再生や食道再生は、癌の手術における根治性を損なうことなく、同時に術後 QOL の温存・改善に有用な手段となり得ると考えられた。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Tissue engineering of small intestinal tissue using collagen sponge

scaffolds seeded with smooth muscle cells.

Nakase Y, Hagiwara A, Nakamura T, Kin S, Nakashima S, Yoshikawa T,

Fukuda K, Kuriu Y, Miyagawa K, Sakakura C, Otsuji E, Shimizu Y, Ikada Y,

Yamagishi H.

Tissue Engineering 12(2), 2006

##### 2. 学会発表

第 105 回外科学会総会

腹部悪性腫瘍手術における神経再生チューブによる神経再生

萩原明於, 吉川徹二, 金修一, 中瀬有遠, 栗生宜明, 福田賢一郎, 阪倉長平,

大辻英吾, 山岸久一, 中村達男, 清水慶彦  
日本外科学会雑誌 106, p. 149, 2005

第 26 回 炎症・再生医学会

in situ Tissue Engineering と末梢神経

の再生医療の現状

中村達雄, 萩原明於, 稲田有史, 金丸眞一, 糸井真一, 遠藤克昭, 茂野啓示,

吉谷信, 中田顕, 福田正順

炎症・再生 25, p. 285, 2005

第 30 回日本外科系連合会

自己平滑筋細胞を接種した collagen scaffold による消化管の再生

中瀬有遠, 萩原明於, 金修一, 中島晋, 吉川徹二, 宮川公治, 栗生宜明,

福田賢一郎, 阪倉長平, 大辻英吾, 筏義人, 中村達雄, 山岸久一

日本外科系連合学会誌 30, p. 348, 2005

第 43 回癌治療学会総会

自己平滑筋細胞を接種したコラーゲンスポンジを足場とした消化管の再生

中瀬有遠, 萩原明於, 金修一, 中島晋, 吉川徹二, 宮川公治, 栗生宜明, 阪倉長平,

大辻英吾, 筏義人, 中村達雄, 山岸久一  
日本癌治療学会誌 40, p. 675, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

##### 1. 特許予定

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

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行った。2試験が登録完了、1試験が登録中であり、最終評価には至っていないが、IVRを臨床試験により科学的に評価できることが示された。

### 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。昨年度に引き続き、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、その臨床試験を継続して行った。

### 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)により臨床試験を行った。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、症例登録は大学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（オステオボンド）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一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一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/予定症例数25/33。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/予定症例数33/33。症例登録を終了し、結果解析中。

#### 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/予定症例数33/33。症例登録を終了し、結果解析中。

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

えられる。また、技術である I V R 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、症例登録中 1、結果解析中 2 であり、最終結果には言及できないが、最終的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、残る 1 試験で症例集積を継続するとともに、症例登録が終了した 2 試験の結果をまとめるとともに、I V R の臨床試験における重要な点、問題点を整理し、臨床試験環境の整備に役立てる予定である。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 I V R 治療を標準的治療として導入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 Q O L 向上をめざした I V R 技術の開発として、新たな I V R 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。未だ最終評価には至っていないが、新たな I V R の臨床試験方法を提示、実践することができ、I V R を標準的治療とする過程の一部を確率することができた。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Y. Shimizu, Y. Arai, et al.: Late

complication in patients undergoing pancreatic resection with intraoperative radiation therapy: Gastrointestinal bleeding with occlusion of the portal system. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 20: 1235-1240, 2005

2) A. Hosokawa, Y. Arai, et al.: Hepatic Hemangioma Presenting Atypical Radiologic Findings: A Case Report. *Radiation Medicine* 23: 371-375, 2005

3) U. Tateishi, Y. Arai, et al.: Prediction of Lung Adenocarcinoma Without Vessel Invasion: A CT Scan Volumetric Analysis. *Chest* Nov 128: 3276-83, 2005

4) U. Tateishi, Y. Arai, et al.: MRI features of extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Skeletal Radiol.* Oct 12: 1-7, 2005

5) U. Tateishi, Y. Arai, et al.: Incidence of multiple primary malignancies in a cohort of adult patients with soft tissue sarcoma. *Jpn J Clin Oncol.* Aug 35: 444-52, 2005

6) U. Tateishi, Y. Arai, et al.: Myxoinflammatory Fibroblastic Sarcoma: MR Appearance and Pathologic Correlation. *AJR Am J Roentgenol* Jun 184: 1749-53, 2005

7) G. Iinuma, Y. Arai, et al.: Recent Advances in Radiology for the Diagnosis of Gastric Carcinoma. The Diversity of Gastric Carcinoma. Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. M. Kaminishi, K. Takubo, K. Mafune (Eds.) Springer: 221-232, 2005

8) U. Tateishi, Y. Arai, et al.: Glut-1 Expression and enhanced glucose metabolism are associated with tumor grade in bone and soft tissue sarcomas: a prospective evaluation by [F-18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (in press)

- 9) 荒井保明：消化器癌肝転移に対する動注化学療法. 臨牀消化器内科 20:189-197, 2005
- 10) 楠本昌彦、荒井保明、他：肺腫瘍病変に対する生検の適応についての考え方－肺癌術前に確定診断は全例に必要なか－. IVR 20:58-59, 2005
- 11) 荒井保明：序文－臨床試験技術習得のススメ. IVR 20:p42, 2005
- 12) 荒井保明、佐竹光夫、他：癌緩和医療における Interventional radiology (IVR). 癌の臨床 51:213-220, 2005
- 13) 荒井保明：IVR (インターベンショナル・ラジオロジー). がん看護 10: 261-266, 2005
- 14) 荒井保明：大腸癌・肝動注化学療法. 総合臨床 54:2081-2082, 2005
- 15) 荒井保明、山本清一郎：臨床研究に必要な統計「以前」の知識. IVR 会誌 20: 371-375, 2005
- 16) 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 93-99, 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 T T P V S 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



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌 (外国語)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Muto M, <u>Yoshida S</u> , et al.	Endoscopic mucosal resection in the stomach using the Insulated-Tip needle knife.	Endoscopy	37	178-82	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	50(7)	1324-7	2005
Muto M, <u>Yoshida S</u> , et al.	Narrow band imaging: a new diagnostic approach to visualize angiogenesis in superficial neoplasia.	Clinical Gastroenterology and Hepatology	3(7)	16-20	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	26(5)	1008-12	2005
Yano T, <u>Yoshida S</u> , et al.	Distribution and prevalence of colorectal hyperplastic polyps using magnifying pan-mucosal chromoendoscopy and its relationship with synchronous colorectal cancer: A prospective study.	J Gastro Hepatol	20(10)	1572-7	2005
Katada C, <u>Yoshida S</u> , et al.	Local recurrence of squamous cell carcinoma of the esophagus after EMR.	Gastrointest Endoscopy	61(2)	219-25	2005
Yano T, <u>Yoshida S</u> , et al.	Photodynamic therapy as salvage treatment for local failures after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer.	Gastrointestinal Endoscopy	62	31-6	2005
Tahara M, <u>Yoshida S</u> , et al.	Clinical impact of criteria for complete response (CR) of primary site to treatment of esophageal cancer.	Jpn J Clin Oncol	35	316-23	2005
Fu KI, <u>Yoshida S</u> , et al.	Pneumoscrotum: a rare manifestation of perforation associated with therapeutic colonoscopy.	World Gastroenterol	11(32)	5061-3	2005
Fu KI, <u>Yoshida S</u> , et al.	Incidence and localization of lymphoid follicles in early colorectal neoplasms.	World J Gastroenterol	11(43)	6863-6	2005
Wada N, <u>Imoto S</u> , et al.	Correlation between concordance of tracers, order of harvest, and presence of metastases in sentinel lymph nodes with breast cancer.	Ann Surg Oncol	12	497-503	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	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugawara Y, Akechi T, Okuyama T, Matsuoka Y, Nakano T, Inagaki M, <u>Imoto S</u> , et al.	Occurrence of fatigue and associated factors in disease-free breast cancer patients without depression	Support Care Cancer	13	628-36	2005
Hasebe T, Sasaki S, <u>Imoto S</u> , et al.	Primary tumour-vessel tumour-nodal tumour classification for patients with invasive ductal carcinoma of the breast	Br J Cancer.	92	847-56	2005
Wada N, <u>Imoto S</u> , et al.	Predictors of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes of breast cancer patients with positive sentinel lymph node	Eur J Surg Oncol	32	29-33	2005
Komuro Y, Watanabe T, Hosoi Y, Matsumoto Y, Nakagawa K, Suzuki N, <u>Nagawa H</u> .	Prognostic significance of Ku70 protein expression in patients with advanced colorectal cancer	Hepato-Gastroenterology	52(64)	995-8	2005
Kosugi C, <u>Saito N</u> , et al.	Rectovaginal fistulas after rectal cancer surgery: Incidence and operative repair by gluteal-fold flap repair.	surgery	137(3)	329-36	2005.5
Wakatsuki K, <u>Saito N</u> , et al.,	Effects of Irradiation Combined with Cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) Suppository in Rabbit VX2 Rectal Tumors.	World journal of Surgery	29(3)	388-95	2005.3
Koda K, <u>Saito N</u> , et al.	Denervation of the neorectum as a potential cause of defecatory disorder following low anterior resection for rectal cancer.	Dis Colon & Rectum	48(2)	210-17	2005.2
Matsushita H, <u>Saito N</u> , et al.,	A new method for isolating colonocytes from naturally evacuated feces and its application to colorectal cancer diagnosis.	Gastroenterology	129	1918-27	2005.12
Kosugi C, <u>Saito N</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.	HEPATO-GASTROENTEROL			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	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kobayashi A, <u>Saito N</u> , et al.	Indication for salvage surgery in locally pelvic recurrences of rector sigmoid colon and rectal cancers.	Dis Colon & Rectum			in press
Fukuda A, <u>Uchida A</u> , et al.	Metastasis of malignant peripheral nerve sheath tumor to free vascularized myocutaneous flap	Oncol Rep	13	295-7	2005
Yoshida K, <u>Uchida A</u> , et al.	Periosteal Ewing's sarcoma treated by photodynamic therapy with acridine orange	Oncol Rep	13	279-82	2005
Kusuzaki K, <u>Uchida A</u> , et al.	Clinical trial of photodynamic therapy using Acridine Orange with/without low dose radiation as new limb salvage modality in musculoskeletal sarcomas	Anticancer Research	25	1225-36	2005
Nishimura M, <u>Uchida A</u> , et al.	Cytological properties of stromal cells derived from giant cell tumor of bone (GCTSC) which can induce osteoclast formation of human blood monocytes without cell to cell contact	J Orthop Res	23	979-87	2005
Matsumina A, <u>Uchida A</u> , et al.	Intraneural metastasis of a synovial sarcoma to a peripheral nerve	J Bone Joint Surg	87B	1553-55	2005
Hasegawa M, <u>Uchida A</u> , et al.	Tenascin-C levels in pseudosynovial fluid of loose hip prosthesis	Scand J Rheumatol	34	464-68	2005
Kusuzaki K, <u>Uchida A</u> , et al.	Clinical outcome of a novel photodynamic therapy technique using acridine orange for synovial sarcoma	Photochemistry & photobiology	81	705-9	2005
Eguchi T, <u>Nakatsuka T</u> , et al.	Total reconstruction of the upper lip after resection of a malignant melanoma.	Scand J Plast Reconstruct Surg Hand Surg.	39	45-47	2005
Takushima A, <u>Nakatsuka T</u> , et al	Choice of osseous and osteocutaneous flaps for mandibular reconstruction.	Int J Clin Oncol.	10	234-42	2005
Okazaki M, <u>Nakatsuka T</u> , et al	Availability of end-to-side anastomosis to the external carotid artery using short-thread double-needle microsuture in free flap transfer for head and neck reconstruction.	Ann Plast Surg	56	171-75	2005