

がん治療のための革新的新技術の開発研究

分担研究者 若杉 尋 国立がんセンター研究所分子腫瘍学部長

研究要旨

強力な抗腫瘍活性を発揮する NKT 細胞を用いた新しいがんの細胞免疫療法を開発するために、末梢血中に少数しか存在しない NKT 細胞を体外で IL-2 と α -galactosylceramide (α -GalCer) による増殖培養法の確立を行ってきた。しかしながら、NKT 細胞の増殖率には個人差があり、殆ど NKT 細胞の増殖しない場合もある。今回、われわれはがんの細胞免疫療法に応用を目標として、NKT 細胞をよりに効率的に体外で増殖する増殖培養法の改善を行った。効率よく NKT 細胞を増殖培養できるような培養条件の設定および NKT 細胞の増殖を規定する遺伝的要因について解析を行なった。その結果、培地の組成を変えることによって NKT 細胞の増殖率を改善できることや IL-4 が NKT 細胞の増殖率を規定する因子の一つであることを明らかとした。

A. 研究目的

抗腫瘍活性を有する NKT 細胞を用いた新しいがんの細胞免疫療法を開発を目的とする。ヒト末梢血中に非常に少ない集団である $V\alpha 24$ T 細胞レセプター陽性 NKT 細胞 ($V\alpha 24^+$ NKT 細胞) を、体外で効率よく活性化・増殖する培養法の改善および NKT 細胞の増殖率を規定する遺伝的因子を明らかにし、NKT 細胞の増殖率の改善することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

ヒト $V\alpha 24^+$ NKT 細胞培養用培地の開発：健康人末梢血から単核球を分離し、各種組成の異なる培地にて 100ng/ml の α -GalCer および 100IU/ml の IL-2 存在下にて培養した。14 日後に抗 $V\alpha 24$ および $V\beta 11$ モノクローナル抗体を用いて $V\alpha 24^+$ NKT 細胞を同定し、増加率を算定した。NKT 細胞の増殖を規定する因子の同定：各種の遺伝的に均一な純系マウス (C57BL/6, BALB/c, C3H/He, DBA/2 マウス等) の脾細胞を 50ng/ml の α -GalCer および 100IU/ml の IL-2 の存在下で 4 日間培養し、CD1d/ α -GalCer テトラマーを用いてマウス NKT 細胞を同定し、増殖率を算定した。また培養上清中の IL-4 および IFN- γ を ELISA 法にて測定した。また、脾細胞の培養中に抗 IL-4 モノクローナル抗体を加えた中和試験および外因的に IL-4 を加えて脾臓細胞を培養し、NKT 細胞の増殖率の改善について解析した。(倫理面への配慮) ヒトの生体試料を用いた実験は、国立がんセンター倫理審査委員会の承認の基に実施した。また動物実験は国立がんセンター動物実験倫理委員会規定に基づき、実施した。

C. 研究結果

ヒト $V\alpha 24^+$ NKT 細胞の体外での効率的な増殖法

を確立するために、組成の異なる培地 17 種類を解析した。培地によって、 $V\alpha 24^+$ NKT 細胞の増殖率に 30 倍の差があることが明らかとなった。

NKT 細胞の体外での増殖率を規定する因子を明らかにするために、各種の純系マウスの脾細胞を α -GalCer と IL-2 の存在下で培養した。NKT 細胞の増殖率はマウス系統によって異なっていた。特に C3H/He マウスの NKT 細胞の増殖率は著しく低下していた。また C3H/He マウスでは培養上清中の IL-4 の産生量が著しく低下して、各種の純系マウスの NKT 細胞の増殖率と培養上清中の IL-4 の産生量が相関することが明らかとなった。また、抗 IL-4 モノクローナル抗体を添加することによって NKT 細胞の増殖の抑制が認められた。さらに、NKT 細胞の増殖が著しく低い C3H/He マウスの脾細胞に IL-4 をさらに加えて培養することによって NKT 細胞の増殖率が改善した。

D. 考察

$V\alpha 24^+$ NKT 細胞はヒト末梢血中には非常に少ないために、 $V\alpha 24^+$ NKT 細胞を用いた細胞免疫療法を開発するには、体外での効率の良い増殖培養法の確立および増殖率の個人差を少なくすることが重要な課題となる。

培地の組成を改良することによって NKT 細胞の増殖率が改善できることを明らかとした。今後、効率の良いエフェクター細胞 (NKT 細胞のみならず) の増殖培養法の確立には培地の組成の改善が必要であることが考えられる。

ヒト $V\alpha 24^+$ NKT 細胞の体外での増殖効率は個人差が非常に大きいため、患者によって目標とする NKT 細胞数を得ることが困難な場合が想定される。NKT 細胞の体外での増殖率を規定する因子を明らかにすることによって、NKT 細胞が増殖率の低い患者においても、NKT 細胞による細胞免疫療

法が可能になると考えられる。増殖率を規定する因子を明らかにするために、遺伝的に均一な各種系統の純系マウスを用いて体外でのNKT細胞の増殖率を系統間で比較することによって、IL-4の産生量とNKT細胞の増殖率が相関することを明らかとした。NKT細胞自身の産生するIL-4がNKT細胞の増殖因子の一つであり、また増殖を規定する因子であることは非常に興味深いと考えられる。今後、NKT細胞の体外での増殖培養に α -GalCerとIL-2に加えて、IL-4を増殖因子として、加えて検討する必要がある。

E. 結論

NKT細胞による新しい細胞免疫療法の開発するために、NKT細胞の体外での効率の良い増殖培養法の改善について検討を行った。既存の培地以外に、培地の組成の改良によってNKT細胞の増殖率が改善されることが明らかとなった。またNKT細胞の増殖率を規定する因子としてIL-4が重要な役割を果たすことが明らかとなった。培養条件の改良および増殖率を規定する遺伝的要因を明らかにすることによって、より効率的なNKT細胞の増殖培養法が確立され、臨床応用に必要なNKT細胞数を得ることが可能になると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ota, T., Takeda, K., Akiba, H., Hayakawa, Y., Ogasawara, K., Ikarashi, Y., Miyake, S., Wakasugi, H., Yamamura, T., Kronenberg, M., Raulet, H. D., Kinoshita, K., Yagita, H., Smyth, J. M. and Okumura, K.: IFN- γ -mediated negative feedback regulation of NKT cell function by CD94/NKG2. *Blood*. 106:184-192, 2005.
2. Nishikawa, H., Kato, T., Tawara, I., Takemitsu, T., Saito, K., Wang, L., Ikarashi, Y., Wakasugi, H., Nakayama, T., Taniguchi, M., Kuribayashi, K., Old, L. J. and Shiku, H.: Accelerated chemically induced tumor development mediated by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in wild-type hosts. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 102:9253-925, 2005.
3. Ikarashi, Y., Iizuka, A., Koshidaka, Y., Heike, Y., Takaue, Y., Yoshida, M., Kronenberg, M., and Wakasugi, H.: Phenotypical and functional alterations

during the expansion phase of invariant V α 14 natural killer T (V α 14i NKT) cells in mice primed with α -galactosylceramide. *Immunology*. 116:30-37, 2005.

4. Hosokawa, M., Kadota, R., Shichijo, S., Itoh, K., Dmitriev, I., Krasnykh, V., Curiel, D.T., Takue, Y., Wakasugi, H., Takashima, S., Heike, Y.: Cell Cycle Arrest and Apoptosis Induced by SART-1 Gene Transduction. *Anticancer Res*. 25:1983-1990, 2005.
5. Ikarashi, Y., Iizuka, A., Heike, Y., Yoshida, M., Takaue, Y., and Wakasugi, H.: Cytokine production and migration of in vitro-expanded NK1.1⁻ invariant V α 14 natural killer T (V α 14i NKT) cells using α -galactosylceramide and IL-2. *Immunol. Lett.* 101:160-167, 2005.
6. Fujii, H., Seki, S., Kobayashi, S., Kitada, T., Kawakita, N., Adachi, K., Tsutsui, H., Nakanishi, K., Fujiwara, H., Ikarashi, Y., Taniguchi, M., Mitchell, K., Ikemoto, M., Nakajima, Y., Arakawa, T., and Kaneda, K.: A murine model of NKT cell-mediated liver injury induced by alpha-galactosylceramide/D-galactosamine. *Virchows Arch*. 446:663-673, 2005.
7. Kuwatani, M., Ikarashi, Y., Mineishi, S., Asaka, M., and Wakasugi, H.: An irradiation-free nonmyeloablative bone marrow transplantation model: importance of the balance between donor T-cell number and the intensity of conditioning. *Transplantation*. 80:1145-1152, 2005.
8. Harada, Y., Imataki, O., Heike, Y., Kawai, H., Shimosaka, A., Mori, S., Kami, M., Tanosaki, R., Ikarashi, Y., Yoshida, M., Wakasugi, H., Saito, S., Takaue, Y., Takei, M. and Kakizoe, T.: Expansion of α -galactosylceramide-stimulated V α 24⁺ NKT cells cultured in the absence of animal materials. *J. Immunother.* 28:314-321, 2005.
9. Ota, T., Takeda, K., Akiba, H., Hayakawa, Y., Ogasawara, K., Ikarashi, Y., Miyake, S., Wakasugi, H., Yamamura, T., Kronenberg, M., Raulet, H. D., Kinoshita, K., Yagita, H., Smyth, J.

- M. and Okumura K.: IFN- γ -mediated negative feedback regulation of NKT cell function by CD94/NKG2. *Blood*. 106:184-192, 2005.
10. Nishikawa, H., Kato, T., Tawara, I., Takemitsu, T., Saito, K., Wang L., Ikarashi, Y., Wakasugi, H., Nakayama, T., Taniguchi, M., Kuribayashi, K., Old L. J. and Shiku, H.: Accelerated chemically induced tumor development mediated by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in wild-type hosts. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 102:9253-925, 2005.
 11. Ikarashi, Y., Iizuka, A., Koshidaka, Y., Heike, Y., Takaue, Y., Yoshida, M., Kronenberg, M., and Wakasugi, H.: Phenotypical and functional alterations during the expansion phase of invariant V α 14 natural killer T (V α 14i NKT) cells in mice primed with α -galactosylceramide. *Immunology*. 116:30-37, 2005.
 12. Hosokawa, M., Kadota, R., Shichijo, S., Itoh, K., Dmitriev, I., Krasnykh, V., Curiel D.T., Takue, Y., Wakasugi, H., Takashima, S., Heike, Y.: Cell Cycle Arrest and Apoptosis Induced by SART-1 Gene Transduction. *Anticancer Res*. 25:1983-1990, 2005.
 13. Ikarashi, Y., Iizuka, A., Heike, Y., Yoshida, M., Takaue, Y., and Wakasugi, H.: Cytokine production and migration of in vitro-expanded NK1.1⁻ invariant V α 14 natural killer T (V α 14i NKT) cells using α -galactosylceramide and IL-2. *Immunol. Lett*. 101:160-167, 2005.
 14. Fujii, H., Seki, S., Kobayashi, S., Kitada, T., Kawakita, N., Adachi, K., Tsutsui, H., Nakanishi, K., Fujiwara, H., Ikarashi, Y., Taniguchi, M., Mitchell K., Ikemoto, M., Nakajima, Y., Arakawa, T., and Kaneda, K.: A murine model of NKT cell-mediated liver injury induced by alpha-galactosylceramide/D-galactosamine. *Virchows Arch*. 446:663-673, 2005.
 15. Kuwatani, M., Ikarashi, Y., Mineishi, S., Asaka, M., and Wakasugi, H.: An irradiation-free nonmyeloablative bone marrow transplantation model: importance of the balance between donor T-cell number and the intensity of conditioning. *Transplantation*. 80:1145-1152, 2005.
 16. Harada, Y., Imataki, O., Heike, Y., Kawai, H., Shimosaka, A., Mori, S., Kami, M., Tanosaki, R., Ikarashi, Y., Yoshida, M., Wakasugi, H., Saito, S., Takaue, Y., Takei, M. and Kakizoe T.: Expansion of α -galactosylceramide-stimulated V α 24⁺ NKT cells cultured in the absence of animal materials. *J. Immunother*. 28:314-321, 2005.
2. 学会発表
 1. 第9回基盤的癌免疫研究会総会（東京）
H17.7.14~H17.7.15
体外で増殖させたNKT細胞の移入後のサイトカイン産生能と末梢への移住：河上千尋、五十嵐美徳、飯塚明、平家勇司、牧本敦、高上洋一、若杉尋
 2. 第64回日本癌学会学術総会（札幌）
H17.9.14~H17.9.16
同種造血幹細胞移植後の腫瘍抗原特異的免疫回復解析：平家勇司、森田百合子、細川麻美、森慎一郎、金成元、福田隆浩、田野崎隆二、飛内賢正、三浦修、若杉尋、高上洋一
 3. 第64回日本癌学会学術総会（札幌）
H17.9.14~H17.9.16
PKC β II を発現させたHLE細胞におけるグニディマクリンのp21長期発現誘導によるG₂期停止：吉田光二、森川隆之、五十嵐美徳、若杉尋
 4. 第64回日本癌学会学術総会（札幌）
H17.9.14~H17.9.16
ST1571 (Glivec) によるNK依存性抗腫瘍効果の誘導：丸山宏二、若杉尋
 5. 第64回日本癌学会学術総会（札幌）
H17.9.14~H17.9.16
血管擬態を呈するヒトIBC, PNETモデルマウスに対するCOX-2プロモータ導入アデノウイルスベクターによる遺伝子治療：小田慶太郎、若杉尋、吉田光二、平家勇司、五十嵐美徳、森川隆之、白川一男、橋本大定
 6. 第64回日本癌学会学術総会（札幌）
H17.9.14~H17.9.16
体外で増殖・純化したinvariantV α 14 (V α 14i) NKT細胞の移入後の機能と肺転移抑制：五十嵐美徳、飯塚明、平家勇司、吉田光二、高上洋一、若杉尋
 7. 第64回日本癌学会学術総会（札幌）
H17.9.14~H17.9.16
G-CSF投与後の末梢血単核球成分由来V α 24陽性NKT細胞の増殖効率改善とCD14陽性細胞上のCD1d分子発現の関係：今滝修、平家勇司、飯塚明、五十嵐美徳、高

上洋一、若杉尋

8. 日本免疫学会総会・学術集会（横浜）
H17.12.13~H17.12.15
NKT細胞由来 IL-4 による NK 細胞の機能的な
変化：五十嵐美德、飯塚明、河上千尋、
平家勇司、高上洋一、若杉尋
9. 日本免疫学会総会・学術集会（横浜）
H17.12.13~H17.12.15
体外での NKT 細胞増殖における IL-4 による
促進作用：飯塚明、五十嵐美德、平家勇司、
北川昌伸、廣川勝いく、若杉尋、高上洋一

分担研究者 藤元博行 国立がんセンター中央病院泌尿器科医長

研究要旨

広汎前立腺全摘における morbidity を軽減させる方法を検討した。この手術はある程度の出血が以前より術中の印象とし輸液量と出血に相関がある印象があった。この点を検討したところ、前立腺尖部の処理までに 1000cc を超える輸液がなされた場合には優位に出血量の増加につながった。静脈圧の上昇が原因と考えられた。

さらに本研究にともない、順次、手術手技を改良してきた。尿道膀胱吻合法と尿道カテーテル抜去の方法、皮膚切開の最小化である。現在、このような効果により、入院期間も平均 16 日から 9 日まで低下するに至った。

A. 研究目的

現状における前立腺全摘の今後の方向性について、以前から本研究班で取り組んでいる

1. ある程度の進行癌に対しても根治を可能とする手術療法の確立と適応条件の検討
2. 本手術のより低侵襲性の確立、そして術後の morbidity を低く保つ手技を確立することが総合的に求められている。今回、広汎な切除を行う、広汎前立腺全摘における術後の morbidity を軽減させるために研究してきた点について検討した。

B. 研究方法

この手術での出血は静脈性出血であるが、静脈圧に関与すると考えられる輸液量と出血量を左右する可能性がある。尖

部処理までは少量の出血であるのに関らず、全体の出血量が多くなるのではとの懸念のために術開始直後から多めの輸液が施行される傾向があり、前半の過剰な輸液が静脈圧を高くし、逆説的に後半の出血量を増加させている可能性を感じていた。今回 2005 年に当院全体で行った 113 例の前立腺全摘除術を対象に前立腺尖部処理までの輸液量が全体の出血量に影響するかを検討した。また順次、術式を改良してきた内容についてどのような結果に至っているか 2000 年症例との比較で検討した。

（倫理面への配慮）

出血量の検討は retrospective な研究であり、特に患者がうける不利益はない。手術療法の改良は順次、行われたが、これまでの手術療法に比較して急激でかつ大きな変更は無く、少しずつ改良が行わ

れたことにより、特に患者に不利益が発生する危険は稀であると判断した。しかし手術に先立ち、これらの方法を適応することによるメリットとデメリットは十分説明され、同意のもとに手術は施行された。

C. 研究結果

出血量と術中輸液の検討では広汎前立腺全摘にとどまらず、2005年症例の全例を検討した。113例の前立腺全摘除術を対象に前立腺尖部処理までの輸液量が全体の出血量に影響するかを検討したところ尖部処理までの輸液量が1000ml未満(n=31)と1000ml以上(n=82)で平均出血量がそれぞれ594mlと854mlであった(p<0.005)。明らかに過剰な輸液は出血量を増加することが判明した。

一方2004年4月から、広汎前立腺全摘においても、より morbidity を軽減させる手術手技を順次改良中である。その中心は尿道膀胱吻合と尿道カテーテル抜去の方法、皮膚切開の最小化である。皮膚切開は7センチ程度で閉腹は埋没縫合、組織反応が少ないモノフィラメント糸10針による尿道吻合を実施し確実に吻合することで術後5日目での尿道留置カテーテルの抜去を可能している。2000年との比較で1週間目の吻合不全率は以前の30%から14%にまで低下し、尿道狭窄、カテーテル抜去後の尿閉も0%となっている。このような術後状態の改良により、入院期間も平均16日から9日まで低下す

るに至っていた。

D. 考察

本研究では広汎な切除による根治性の向上に関する研究と、広汎な切除術を施行しても、術後の morbidity の軽減による患者の QOL 向上に関する研究を併せて行ってきた。通常がんの手術療法において、より広汎な切除は術後 morbidity の悪化につながる傾向がある。今回、広汎な切除を行う前立腺全摘を施行しても、術中輸液量のコントロール、確実な尿道吻合、それによる尿道カテーテルの早期抜去、最小の皮膚切開により、術後の morbidity は確実に減少させることに成功していた。尿道カテーテルを早期に抜去することにより、尿道括約筋が長期の尿道カテーテル留置により開いた状態で周囲と癒着しないこと、尿道括約筋への阻血が最小限になり、このことが術後早期の尿禁制の回復につながっていると考えられた。

このように広汎前立腺全摘ではこれまでの研究により、確実に治療成績を向上させるとともに広汎に切除を行っても morbidity を軽減させることが可能となっていた。

E. 結論

過剰な輸液量は出血量の増加に関与していることを確認した。広汎前立腺全摘においても尿道膀胱吻合と尿道カテーテル抜去の方法、皮膚切開の最小化によ

り、入院期間も9日まで低下するに至った。

F. 健康危険情報 [該当する場合]

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uchida, T., Baba, S., Irie, A., Soh, S., Masumori, N., Tsukamoto, T., Nakatsu, H., Fujimoto, H., Kakizoe, T., Ueda, T., Ichikawa, T., Ohta, N., Kitamura, T., Sumitomo, M., Hayakawa, M., Aoyagi, T., Tachibana, M., Ikeda, R., Suzuki, K., Tsuru, N., Suzuki, K., Ozono, S., Fujimoto, K., Hirao, Y., Monden, K., Nasu, Y., Kumon, H., Nishi, K., Ueda, S., Koga, H. and Naitoh, S.: TRANSREDTAL HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND IN THE TREATMENT OF LOCALIZED PROSTATE CANCER: A MULTICENTER STUDY. Acta Urol.Jpn. 51: 651-658, 2005.
- 2) 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

- 3) 藤元博行: 本邦、前立腺癌症例に対する根治的前立腺全摘除術の可能性と限界. 臨床放射線 50(5): 593-601, 2005

2. 学会発表

- 1) 藤元博行: 根治的前立腺摘除術; 尖部処理、神経温存の工夫(ビデオシンポジウム). 第93回日本泌尿器科学会総会, 2005.
- 2) 藤元博行: 病期C前立腺癌に対する根治的前立腺全摘除術(卒後・生涯教育プログラム). 第93回日本泌尿器科学会総会, 2005.4
- 3) 藤元博行: 前立腺癌早期診断の功罪. 港区医師会内科医会, 2005.
- 4) 藤元博行: 直腸固有筋膜、腱中心を意識した前立腺の処理がもたらすもの. 第15回骨盤外科機能温存研究会, 2005.7
- 5) 藤元博行: 前立腺癌の手術治療. 第41回日本泌尿器科学会群馬地方会, 2005.11
- 6) 藤元博行: 前立腺全摘除術手技のレクチャーと成績. 泌尿器科学術講演会, 2006.
- 7) 藤元博行: 広汎前立腺全摘. 第2回前立腺癌フォーラム, 2006.3

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

がん治療のための新技術の開発研究

早期胃がんに対する機能温存手術としての幽門保存胃切除術の
術式確立と改善に関する研究

分担研究者 笹子 三津留 国立がんセンター中央病院 第一領域外来部長

研究要旨

胃角部付近に発生する早期胃がんに対して幽門保存胃切除術（以下 PPG）が開発されているが、未だ臨床的には問題が多く残る術式である。ことに胃の鬱滞症状が強い症例が問題としてあげられている。当院で本術式を受けた患者と以前に同じ部位の早期胃がんに対して幽門側胃切除を受けた患者の状態を比較し、本術式の問題点を検討した。

A. 研究方法

対象：1995年より2000年までに国立がんセンター中央病院で幽門温存胃切除を受けた236名と1993年から1999年の期間に幽門側胃切除・ビルロートI法再建（以下B-I）を受けた患者285名。

方法：術後3年目以降の内視鏡検査所見を逆流性食道炎、残胃内食物残渣、残胃炎、残胃内胆汁逆流について、両群間を比較した。逆流性食道炎はロサンジェルス分類、その他については久保らの提唱したRGB分類を用いて行った。術後胆石症の発生を腹部超音波検査を用いて比較した。術後3年以上経過時にアンケート調査を行い、相対的体重、術後のダンピング症状、胃内容排出遅延症状について、比較検討した。アンケートは消化器外科学会の提唱した症状に関するものである。アンケートでは症状有無を、しばしば、時々、稀に、の3段階で評価してもらい、「しばしば経験する」と答えた患者の頻度を比較した。

B. 研究結果：

- 1) 内視鏡所見：食道炎、残胃炎、胃内食物残渣、胃内胆汁逆流の総てに関して、両群間における差は認めなかった。
- 2) 術後胆石：術後の胆石発生ではPPG11.1%、B-I18.6%とPPG群で胆石発症は有意に少なかった（ $p<0.05$ ）。
- 3) 相対体重：術前値で現体重値を除いた相対体重は、PPGでは 94.0 ± 7.3 Kg、B-I群では 90.2 ± 9.1 Kg、でPPG群の体重減少はB-I群に比して有意に（ $p<0.0001$ ）少なかった。
- 4) 早期ダンピング症状：早期ダンピング症状とされる食後30分以内のめまい、頭痛、腹鳴、下痢の頻度はPPG群が有意に少なかった。
- 5) 後期ダンピング症状：冷汗、めまい、失神、倦怠感、手指振顫の頻度は両群間で全く差がなかった。
胃内容鬱滞症状：両群間で持続膨満

感、胃もたれ、食物反芻、胸焼け、ゲップ、持続腹痛の頻度には差を認めなかった。PPG群で胃内容鬱滞に関与する因子を多変量解析で検討したところ、年齢（65歳以上、未満）（ $p=0.057$ ）、幽門下動静脈の温存（ $p=0.08$ ）、BMI 27以上・以下（ $p=0.017$ ）、の3点が鬱滞に影響する因子として認められた。

C. 考察

PPGはB-Iに比して術後の早期ダンピング症状が少なく、体重維持に優れることから、消化吸收機能を十分温存できる術式といえる。しかし、一方で残胃炎などの頻度はB-1と大きな差はなく、鬱滞の影響が残胃炎の炎症として発現する場合があると想定できた。胃内容鬱滞は高齢者、BMI27以上の肥満者、幽門下動静脈切除例に有意に多く、高齢者や高度肥満患者では術後の徹底した食事指導が重要と思われた。また、可能な限り幽門下動静脈を温存することが良好な排出機能の確保に有用と思われた。

D. 研究発表

論文発表

- 1) Saka, M, Mudan, S.S, Katai, H, Sano, T, Sasako, M and Maruyama, K: Pancreaticoduodenectomy for advanced gastric cancer. Gastric Cancer, 8: 1-5, 2005
- 2) Sasako, M, Fukagawa, T, Katai, H and Sano, T: Surgical resection of the stomach with lymph node dissection. In: Upper Gastrointestinal Surgery,

Fielding, J.W.L, Hallissey, M.R, eds. Springer-Verlag, London, pp. 335-347, 2005

- 3) Etoh, T, Katai, H, Fukagawa, T, Sano, T, Oda, I, Gotoda, T, Yoshimura, K, Sasako, M: Treatment of early gastric cancer in the elderly patient: Results of EMR and gastrectomy at a national referral center in Japan, Gastrointestinal Endoscopy, 62: 868-871, 2005

学会発表

- 1) Tsuburaya, A, Sasako, M, Furukawa, H, Fukushima, N, Fujitani, K, Tanemura, H, 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 Group (JCOG0001). 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium: Multidisciplinary Approaches to Gastrointestinal Malignancies and Premalignancies, Hollywood, Florida, U.S.A, 2005. 1.
- 2) Sasako, M: Attractive regimen for neo-adjuvant chemotherapy of gastric cancer. 6th International Gastric Cancer Congress, Yokohama, Japan, 2005. 5.
- 3) Sasako, M, Iwasaki, Y, Sano, T, Tsuburaya, A, Furukawa, H, Tanaka, Y, Yamamura, Y, Tsujinaka, T, Yamamoto,

S: Preoperative adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: Results of JCOG0001 study. 6th International Gastric Cancer Congress, Yokohama, Japan, 2005. 5.

4) Sasako, M, Sano, T, Katai, H, Fukagawa, T, Saka, M: Surgical treatment of advanced gastric cancers with poor prognosis. 18th Asia Pacific Cancer Conference, Seoul, Korea, 2005. 7.

5) Iwasaki, Y, Sasako, M, Sano, T, Yamamoto, S, Sato, A, Tsujinaka, T, Fukushima, N, Nashimoto, A, Arai, K, Kinoshita, T: Phase II study of preoperative S-1 and cisplatin in patients with clinically respectable type 4 and large type 3 gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 0210). 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium: Multidisciplinary Approaches to the Prevention, Diagnosis, and Therapy of GI Cancers(ASCO), San Francisco, U.S.A., 2006. 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

がん治療のための革新的新技術の開発研究

分担研究課題：進行直腸癌および局所再発癌に対する合理的な手術法の開発

分担研究者 国立がんセンター中央病院 手術部長 森谷宜皓

研究要旨

現時点で直腸癌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年から2005年末までに248例の局所再発に対し開腹手術を行った。うち79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。切除最大断面の肉眼形態を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R0手術とCEA陰性が有意な予後改善因子である。最近10年間52例の手術時間、出血量、入院日数の中央値は702分、2068ml、33.5日で、重篤な合併症や手術死はなかった。5年疾患特異的5年生存率は41%であった。R044症例に限ると、3年及び5年生存率を67%、50%であった。R陽性例には3年以上生存例は無かった。R044例の再発様式では圧倒的に肺転移再々発が多い。更なる成績向上のために術後肺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。欧米では術中照射を含めた集学的治療が標準的であるが成績を左右する最も重要な因子はR0手術である。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進展状況に遠隔転移の有無と程度が加わり、治

療方針特に手術適応を複雑にする。手術適応があれば再発巣の発育進展様式に見合った合理的な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)をこれまで積極的に施行してきた。本術式は超拡大手術の範疇に入り、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年以来2005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248例である。なお原発直腸癌に対する局所切除後の再発例は除外した。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。79例にTPESを採用した。TPESの手術適応を

1. 再発巣は単発で骨盤内に限局し、かつ仙骨S 2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などとしている。

再発癌に対する手術であることと術後QOLを考慮しS 1やS 2の高位仙骨切除は行わない。うち69例を対象に、切除標本における肉眼所見に着目し、腫瘍最大断面の肉眼形態を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円型の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た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。

一例一例の検討から1990頃に出血量と合

併症防止の目的で手術手順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）を確立し可及的に実施した。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、仙骨浸潤の有無、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。本術式が専門施設において安定した標準的術式になっているか否かを最近10年間の52症例を用い手術侵襲と遠隔成績から検討した。

倫理面への配慮

TPESは超拡大手術の範疇に入る。また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、最近ではこの術式に対して患者の強い希望がある症例のみを手術適応としている。

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)。

最近10年間52例の手術時間、出血量、術後入院日数の中央値は702分、2068ml、33.5日で極めて安定した術式となってきた。うち4例は1000ml以下の出血量で手術が遂行できた。合併症の内訳は骨盤死腔炎が57%と最も多い。この合併症は会陰創を開放することにより入院日数は延長するが保存的に治癒し、以前にあった小腸会陰瘻の合併はなかった。仙骨切除レベルがS2におよび当該神経の切除を行わざるを得なかった4例においてはリハビリが必要で跛行が残った。しかし全例、日常生活に支障をきたすような高度な下肢運動障害はなく全例社会復帰は可能であった。3年以上の長期生存者では全例術前同様の生活に復帰が可能でほぼ満足なQOLが保たれた。8項目の予後因子を用いた多変量解析でR0手術とCEA陰性が有意な予後改善因子であることが示された。

最近10年間52例の遠隔成績を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%、41%であった。次にR0症例(44例、再発巣完全切除率85%)に限った、3年及び5年生存率は67%、50%であった。断端陽性例には3年以上の長期生存例は無かった。44例中27例(61%)に再発が確認された。再発様式では圧倒的に肺転移再発(18例で全体40%、再々発例の67%)が多い。1980年代の肺再発は両側多発肺転移の形をほぼ全例取り外科治療の適応は全くなかったが、18例中6例(33%)は2個までの転移個数で肺切除術を行いえた。次いで局所再々発の6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。うち難治癌の範疇に入る局所再発は骨盤壁に浸潤ないし固定したFRT(fixed recurrent tumor)である。放射線治療や化学療法の単独治療ではQOLや生存率の向上の報告はこれまでない。欧米からは術前化学放射線治療を行い、次に切除+開創照射(IORT)、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報告が多い。この戦略の底流には化学放射線治療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

とする考え方がある。IORT の利点は、分割外照射 2 - 3 倍に匹敵する抗腫瘍効果が得られ、かつ周囲正常組織への放射線障害を極力避け、再発巣のみに正確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 - 70 Gy の照射が可能である。Mayo Clinic から 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% であったと報告されているが、化学放射線治療学的治療を用いた欧米の報告はこのように決して良好なものとは言えず、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 などの局所再発癌に対する拡大手術に果敢にチャレンジした外科医は Wanebo で、1999 年に 53 例を報告した。手術死亡率は 8%、出血の中央値は 8000ml 以上で、手術時間の中央値も 20 時間前後と極めて手術侵襲は大きい。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術式とは言いがたい。手術侵襲の大きな理由は S1, S2 などの高位仙骨切断が 60% を占めるなど適応の拡大にある。TPES 52 例の我々のシリーズと比較する。手術死亡はなく、手術時間、出血量、術後入院日数の中央値は 702 分、2068ml、33.5 日で Wanebo の成績とは顕

著な差が認められる。一般に骨盤内再発癌に対する切除は初回手術に比較し難度の高い内容となるが、その原因は骨盤内の癒痕形成である。欧米のシリーズでは全例術前放射線治療が行われ、照射を原因とした繊維化が起り、これが手術侵襲の増加になる。しかし、米国の手術事情から判断すると初回手術は total mesorectal excision (TME) かそれ以下の縮小手術が行われているため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、経験的には照射による繊維化以上の困難さがある。加えて、約半数において術前照射も行われており、こうした照射 + 郭清例においては厚い癒痕組織のため手術の遂行は極めて困難になる。従って、Wanebo 報告と我々の手術侵襲の差の原因は手術適応に求めることができる。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ため、我々は高位再発癌を手術適応から除外している。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 TPES 成績向上にとって重要となる。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, 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。現在 FOLFOX, FOLFIRI の肺転移抑制効果を検討中である。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再発癌手術後の予後因子として報告されているが決定的な因子はない。いつれの報告においても RO 手術の遂行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、こうした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は原発癌以上に重みを持つと考えられている。従って、TPES 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。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。

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肺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。

F. 研究発表

論文発表

- ① 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
- ② Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y.: Safety of laparoscopic intracorporeal rectal transection with double-stapling technique anastomosis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 15:1-5, 2005
- ③ Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y.: Postsurgical surveillance for recurrence of UICC stage I colorectal carcinoma: Is follow-up by CEA justified? Hepato-

- gastroenterology 52: 444-449, 2005
- ④ Matsushita H, Matsumura Y, Moriya Y, Akasu, T, Fujita S, Yamamoto S, Onouchi S, Saito N, Sugito M, Ito M, Kozu T, Minowa T, Nomura S, Tsunoda H, Kakizoe T.: A new method for isolating colonocytes from naturally evacuated feces a clinical application to colorectal cancer diagnosis. Gastroenterology 129:1918-1927, 2005
- ⑤ 森谷亘皓, 上原圭介, 山本聖一郎, 赤須孝之, 藤田伸. 骨盤内臓全摘術 (total pelvic exenteration, TPE), 手術 59: 833-840, 2005
- ⑥ 森谷亘皓. 進展様式に基づいた消化器癌手術のこつと工夫 -7. 進展様式に基づく直腸癌術式の選択と手術のコツ-, 日外会誌, 106:302-305, 2005
- ⑦ 藤田伸, 山本聖一郎, 赤須孝之, 森谷亘皓. 側方郭清, 予防的側方郭清と治療的側方郭清, 外科治療, 28: 799-805, 2005
- ⑧ 森谷亘皓. 最新のがん手術 -特集対がん戦略最前線-, Ever 遙か, 2:7-10, 2005
- ⑨ 上原圭介, 山本聖一郎, 赤須孝之, 藤田伸, 森谷亘皓. 仙骨合併骨盤内臓全摘術, 手術 59: 1149-1153, 2005
- ⑩ 太田裕之, 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 森谷亘皓. 腹腔鏡下結腸切除後に肺塞栓症をきたした1例 -症例報告-, 日本内視鏡外科学会誌 10:566-570, 2005
2. 学会発表
- ① Moriya Y. Lateral Lymph Node Dissection: When & How? ,10th Congress of Asian Federation of Coloproctology, Singapore 2005.3. 24-26
- ② 森谷亘皓, 《講演》がん専門病院における麻酔科医不足の原因と対策を考える-麻酔医不足に外科医はどう対応すべきか?- , 第105回日本外科学会定期学術集会, 名古屋. 2005.05
- ③ 森谷亘皓, 《基調講演》側方郭清は有効か? 臨床試験が答えを出す.-直腸がんに対する側方郭清は必要か?- 第105回日本外科学会定期学術集会, 名古屋. 2005.05
- ④ 森谷亘皓, 《講演》局所再発直腸癌の治療, 第5回兵庫大腸癌治療研究会, 神戸 05.20, 2005
- ⑤ 森谷亘皓, 《講演》局所再発直腸癌に対する外科治療, 第32回東北・大腸癌研究会イブニングセミナー, 岩手, 9.9.2005
- ⑥ 森谷亘皓, 《特別発言》 パネルディスカッション(1):直腸癌骨盤内再発の診断と治療の標準化を目指して, 第60回日本大腸肛門病学会総会, 東京, 10.28-29, 2005
- ⑦ Moriya Y. Pre-operative parameters for rectal cancer surgery, Total pelvic exenteration with distal

sacrectomy for fixed recurrent tumor
of rectal cancer, Autonomic nerve
preservation surgery with lateral
node dissection for low rectal
cancer, 4th Jakarta Digestive Week,
Jakarta 11.25-26, 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

がん治療のための革新的新技術の開発研究

「難治性がんに対する抗がん剤灌流療法の基礎研究と開発」

分担研究者 村田 智 日本医科大学放射線医学

研究要旨：本研究は手術不能な難治性骨盤内悪性腫瘍および肝悪性腫瘍に対し、薬剤流入路である動脈と、薬剤流出路である静脈を制御することで標的領域を閉鎖循環下に管理し、標的領域に高濃度の抗がん剤露と抗がん剤の全身漏出の阻止を可能とする新しい drug delivery system (DDS)の開発を目的とし、基礎実験および臨床試験を行った。

主な研究内容は以下の2点。

- I. 骨盤内悪性腫瘍に対する閉鎖循環下抗がん剤灌流療法（Negative-balance isolated pelvic perfusion: NIPP）の基礎から臨床試験。
- II. 肝腫瘍に対する低侵襲的抗がん剤灌流療法の基礎的研究。

A. 研究目的

I. 骨盤内悪性腫瘍に対する閉鎖循環下抗がん剤灌流療法 (NIPP) の基礎から臨床試験。

本研究は手術不能な難治性骨盤内悪性腫瘍に対し、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。

II. 肝腫瘍に対する低侵襲的抗がん剤灌流療法の基礎的研究。

本研究は、最小限の副作用で最大限の治療効果が期待できる非侵襲的閉鎖循環下抗がん剤灌流療法の開発および治療システムの完成を目的として行われた。

B. 研究方法

I. 骨盤内悪性腫瘍に対する閉鎖循環下抗がん剤灌流療法 (NIPP) の基礎から臨床試験。

手技) 左右の大腿動静脈に2本の9Fr. シースと2本の6Fr. シースを挿入する。ヘパリン投与後(120U/kg)、シースと心肺循環装置(ポンプ)をチューブで繋ぎ灌流システム

を作成する。2本のバルーンカテーテルを大動脈分岐部直上と下大静脈内総腸骨合流部直上に位置するように挿入・膨張させ大動静脈を閉塞する。両側大腿部をタニケットで加圧し下肢への血流を一時的に遮断する。遮断後ポンプを用いて抗癌剤を注入、吸引し、これを30分間連続して行う。NIPP療法では抗がん剤の骨盤外漏出量を減少させるために抗がん剤の注入速度よりも吸引速度を必ず早くする。治療中は補液(輸血を含む)を30ml/min以上で投与する。抗癌剤灌流療法後、直ちに血液浄化装置を用いて骨盤内の抗癌剤を除去し(約60分)、バルーンおよびタニケットを解除する。

1. 基礎研究

1.1. 骨盤内プラチナ濃度と骨盤外漏出量との関係

動物実験でのIPP(注入速度=吸引速度)とNIPP(注入速度<吸引速度)との比較

1.2. CDDP 投与方法における骨盤内濃度と 骨盤外漏出量との関係

動物実験での NIPP の投与回数による影響

1.3. CDDP 投与方法における骨盤内組織内濃度差と腎組織内への CDDP 漏出量

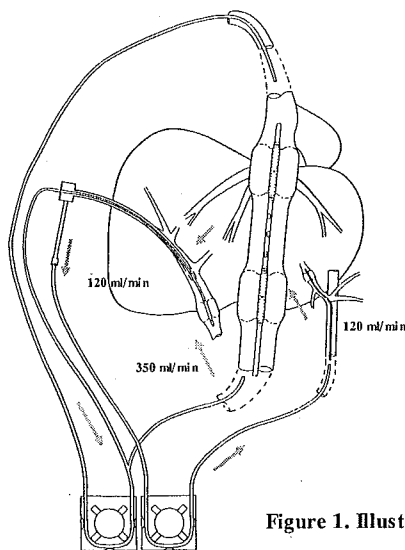
「腺がんを如何にして治すか」のための戦略

2. 臨床試験

動物実験・pilot study を終え、平成 16 年 6 月から平成 17 年 8 月までの期間に手術不能な難治性骨盤内悪性腫瘍症例 27 人に対し計 34 回の NIPP の Phase 1 study を施行した。CDDP (通常の最大投与量は $100\text{mg}/\text{m}^2$) の投与量を $150\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 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。

II. 肝腫瘍に対する低侵襲的抗がん剤灌流療法の基礎的研究。

過去の研究成果から門脈血を効率よく全身系へ戻す新たな医療機材を開発し、ブタ 6 匹 (体重 40 kg) に対し低侵襲的な IVR の技術のみを用いた同療法の実験を行った。実験内容は肝動脈・門脈・下大静脈をバルーンカテーテルにて閉塞して肝の閉鎖循環システムを作成し人口心肺装置 3 台を使用して 30 分間の抗がん剤灌流実験を行い、循環動態に及ぼす影響と抗がん剤灌流後の肝・腎・消化管等の障害の有無及び障害の程度の検討を行った。



実験内容は肝動脈・門脈・下大静脈をバルーンカテーテルにて閉塞して肝の閉鎖循環システムを作成し人口心肺装置 3 台を使用して 30 分間の抗がん剤灌流実験を行い、循環動態に及ぼす影響と抗がん剤灌流後の肝・腎・消化管等の障害の有無及び障害の程度の検討を行った。

Figure 1. Illustration of new isolated liver perfusion

C. 研究結果

I. 骨盤内悪性腫瘍に対する閉鎖循環下抗がん剤灌流療法 (NIPP) の基礎から臨床試験。

1. 基礎研究

1.1. 動物実験での IPP (注入速度=吸引速度) と NIPP (注入速度<吸引速度) との比較

15匹のブタを用いて In-out flow rate 差を3つに分け 0 (IPP), 15 (NIPP 5%), 30 (NIPP 10%) ml/min に定め、CDDP(5mg/kg)を投与した。

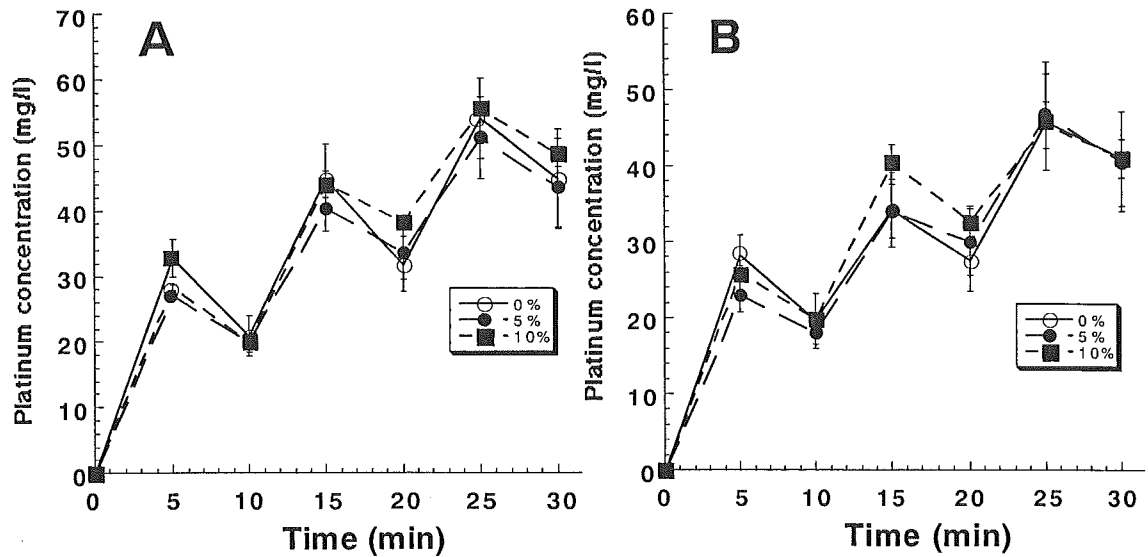


Figure 1. Platinum concentrations in the pelvic circulation

同等量の抗がん剤を用いた場合、骨盤内の抗がん剤濃度差に有意差は認めない。

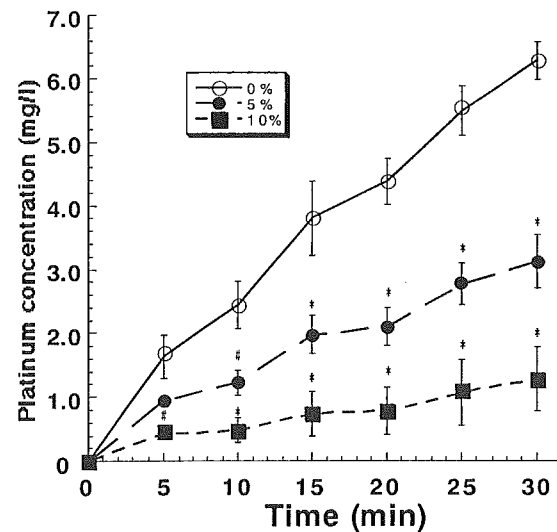


Figure 2. Comparison of systemic venous platinum concentration

#: Significantly different from equal aspirated volume group. (P<0.05) *: Significantly different