

200720045A

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 江角 浩安  
平成20(2008)年 4月

## 目 次

### I. 総括研究報告

QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究	3
江角浩安	

### II. 分担研究報告

1. 固形がんに対する低毒性治療薬の開発と臨床	11
江角 浩安	
2. 頭頸部がんに対する機能温存手術法の開発	13
林 隆一	
3. 乳がんに対する機能温存療法の開発	17
井本 滋	
4. 胃がん腹膜播種に対する新たな治療法の確立	19
名川 弘一	
5. 直腸がんに対する機能温存手術の開発	21
齋藤 典男	
6. 骨軟部悪性腫瘍に対する患肢温存療法の開発	27
内田 淳正	
7. がん患者のQOL向上をめざした形成外科的治療法の開発	33
中塚 貴志	
8. 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	35
佐々木 寛	
9. 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	37
萩原 明郎	
10. がん患者のQOL向上をめざしたIVR技術の開発	39
荒井 保明	
11. 遺伝子診断による化学放射線療法感受性予測の臨床応用	43
土岐 祐一郎	
12. 切除不能肺がんの病態に応じた化学放射線療法による新しい治療法の開発	47
古瀬 純司	
13. 内視鏡を用いた予後ならびにQOLを格段にあげる画期的ながん診断治療体系の確立	51
武藤 学	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	55
---------------------	----

# I . 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 江角浩安 国立がんセンター東病院長

研究要旨

本研究プロジェクトは厚生労働省第3次対がん十カ年戦略分野6に求められる基盤的な技術・概念を生み出し、臨床導入の最初の部分を行う事为目标とする。基本的には1) 根治性を犠牲にせず機能温存、臓器温存を可能とする治療法の開発、2) がんの治療あるいは進展に伴って損なわれるQOLの向上のための治療法の開発、3) 難治がんに対する低毒性の薬物療法の開発を目標にしている。その結果、食道、頭頸部のがんに対する機能温存と根治性を両立した治療法、サルベージ法、リンパ浮腫などの傷害を最小限にする治療法、患肢温存骨腫瘍治療法、IVRを用いたQOL回復法、再生医学を用いた機能温存法、ISRを用いた機能温存法など臨床試験に繋ぎうる基盤技術を開発確立した。また、難治癌の根治を目指した低毒性抗腫瘍薬の開発など新しい方向も進めた。

分担研究者氏名及び所属施設

江角浩安	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	杏林大学医学部付属病院
名川弘一	東京大学大学院医学系研究科
齋藤典男	国立がんセンター東病院
内田淳正	三重大学医学部
中塚貴志	埼玉医科大学
佐々木寛	東京慈恵会医科大学柏病院
萩原明於	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
土岐祐一郎	大阪大学大学院医学系研究科
古瀬純司	杏林大学医学部付属病院
武藤 学	京都大学大学院医学系研究科

A. 研究目的

本研究プロジェクトは、厚生労働省第3次対がん十カ年戦略分野6の中で、医療経済、精神腫瘍、コミュニケーション患者支援に関わる事以外の領域で、QOLを重視した治療法の開発を探索的におこない、この研究班の中で生み出された基盤的な技術が、臨床の中で比較試験として臨床試験を行える様に臨床導入の最初の部分を行う事为目标とした。より具体的には、1) 切除可能例に対して根治性を犠牲にせず機能温存、

臓器温存を可能とする治療法の開発、2) がんの治療あるいは浸潤に伴って損なわれる様々なQOLを向上するための治療法の開発、3) 難治のがんに対する低毒性の薬物療法の開発を目標にしている。

B. 研究方法

上に掲げた目的を達成するため

1. 頭頸部癌、食道癌を対象とした再建法の開発、機能温存を目指した根治的治療法の開発
2. 術後の整容、リンパ浮腫を考慮した乳がん治療法の開発
3. リンパ浮腫、人工肛門を最小化する骨盤内広範進展がんの治療法の開発
4. 患肢温存を目指した骨腫瘍治療法の開発
5. 再生医学を用いた再建法の臨床応用
6. 膵がん、腹膜播種など難治癌の薬物療法の開発
7. IVRを用いたQOLの改善法の開発

を具体的なテーマとして取り上げた。その中で、再生医学など共通の基盤的技術を出来るだけ共有できるように努力することを心がけた。

### (倫理面への配慮)

1) IVR, 再生医学、臓器温存、研究的要素を含む診療に関しては、ヘルシンキ宣言を遵守して作成したプロトコルを各施設倫理審査委員会 (IRB) の承認を得た上で試験を遂行している。また、個人情報保護法に対応し、被験者の人権を損なうことのないよう配慮している。

2) 遺伝子解析を含む研究に関しては、大阪大学、国立がんセンター倫理審査委員会に研究プロトコルの審査を受けた上で実施した。

3) 動物実験に関しては各施設の動物実験に関する倫理審査委員会の承認を得た上でおこなった。

### C. 研究結果

#### 1. 頭頸部癌、食道癌を対象とした再建法の開発、機能温存を目指した根治的治療法の開発

拡大内視鏡や狭帯領域内視鏡 (NBI) をはじめとする消化器内視鏡の進歩により、中下咽頭領域において表在がんが発見される機会が増え、施設によっては内視鏡的粘膜切除 (EMR) が行われている。当院では 2002 年より咽頭表在がんに対し EMR を導入している。しかし、表在がんでも腫瘍の厚みが 1500  $\mu\text{m}$  以上の症例は頸部転移の危険性が高いことから、嚴重な経過観察が必要である。このような症例に対しては原則として喉頭を温存した下咽頭部分切除と一次縫合を行った。2002 年の咽頭がんに対する内視鏡的粘膜切除 (EMR) の導入から 2007 年 4 月までに下咽頭がんに対して切除後一次縫合を行った症例は 32 例を対象に検討を行った。男性 30 例、女性 2 例、平均年齢 67 歳 (53-79)、観察期間の中央値は 15 ヶ月 (3-71) であった。喉頭を温存した下咽頭部分切除と一次縫合は、局所制御率、喉頭温存率とも 84% と良好であり、下咽頭がんのとくに T1/2 症例に対する外科治療の 1 つとなる。梨状陥凹がんでは 1 側の梨状陥凹および披裂喉頭蓋ヒダおよび喉頭蓋基部までの切除であれば一次縫合が可能であり、輪状後部がんでは輪状後部の粘膜と 1 側の梨状陥凹内側、後壁がんでは粘膜欠損が 2-3cm で欠損が

後壁に限局していることが一次縫合の条件と考えられた。下咽頭がんが脈管侵襲陽性ないしは厚さ 1500  $\mu\text{m}$  以上の症例ではリンパ節転移のリスクが高く、厚さが 1500  $\mu\text{m}$  以下かつ脈管侵襲がない症例ではリンパ節転移の可能性が少ないことが明らかとなった。

一方、より進行した頭頸部癌に対しては再建を伴う手術が必要であるが、今年度は下顎骨の再建に関して検討を行った。その結果、頭頸部癌切除に伴い下顎骨を区域切除された場合の再建において、下顎の連続性を維持しつつかつ侵襲の少ない方法の開発・確立に努めた。具体的には、下顎再建プレートと遊離腹直筋皮弁を併用し、皮弁に付加した筋膜でプレートを被覆する再建方法であり、従来よりも短期的・長期的にも良好な術後結果に結びついている。

食道癌に対しては、放射線化学療法が手術と同等の治療成績をあげることが過去の研究で明らかになっているが、治療効果は症例間格差が大きいという特性があり、無効例においては予後改善が得られないだけでなく副作用や後遺症により QOL が著しく障害される。そこで、内視鏡生検サンプルを用いた網羅的遺伝子発現解析と perfusion CT による腫瘍血流評価という全く異なる手法にて化学療法・放射線療法の感受性予測を試みた。その結果、高感受性群と低感受性群に発現の差のある遺伝子を検索したところ 2 群間の差の大きい感受性遺伝子 199 遺伝子が同定された。次にこの 199 遺伝子を用いて Weighted voting、Leave-one-out cross validation 法で予測式を作成し、82% の精度の感受性予測式を作成することができた。これを新しい prospective study で 10 例に応用したところ 80% の効果で感受性予測が可能であった。また、PerfusionCT を用いて予測を試みた結果、血流速度、通過時間、血液量という 3 つのパラメーターの中で血流速度が腫瘍の縮小率と有意な正の相関 (血流の高い腫瘍ほど効きやすい) が得られた ( $p=0.0004$ )。血流速度の低い腫瘍は非切除例が多く有意に予後不良であった ( $p=0.0478$ )。

放射線化学療法後の障害の内、難治性食道狭窄に対する有効な治療法はなく、食事が取れないばかりか精神的な苦痛も患者に

与えてきた。このような難治性食道狭窄に対し、新しい狭窄解除術：放射状切開剥離術(Radial Incision and Cutting method: RIC法)を開発した。長期間(中央値6ヶ月)にわたる内視鏡的バルーン拡張術でも効果の認められない計21例の難治性食道狭窄に対しRIC法を行い、43%(9/21)で拡張術が不要になった。全例で食事内容の改善と食事時間の短縮が認められた。出血や穿孔などの有害事象は発生しなかった。RIC法は、これまで難治性の嚥下障害によって苦しんでいた患者に対する全く新しい画期的な治療法として期待できる。今後多くの施設を巻き込んだ比較試験が必要と考えられる。

## 2. 術後の整容、リンパ浮腫を考慮した乳がん治療法の開発

早期乳がんの外科治療は、乳房部分切除と腋窩リンパ節郭清が標準的治療であった。しかし、切除に伴う乳房の変形とリンパ節郭清に伴う術後後遺症は重要な課題である。そこで本研究では、1)センチネルリンパ節生検の臨床的意義の検討、2)I期乳がんに対するラジオ波焼灼治療の開発を目指した。その結果、2007年時点でセンチネルリンパ節生検のみ群456例の5年生存率は98%で、腋窩リンパ節の再発率は1.5%であった。腋窩リンパ節再発のみでリンパ節郭清を施行した7例において再々発は認めていない。2)ラジオ波焼灼治療は、適格症例34例中30例(88%)で同意が得られた。電極針の穿刺法、初期電圧と加圧条件など焼灼条件の確立を進めた結果、30例中26例(87%)で完全な腫瘍壊死を認めた。不完全焼灼4例の内訳は、電極針の穿刺失敗1例、焼灼条件の変更に伴う不完全焼灼1例、焼灼範囲を越えた乳管内進展病巣の存在2例であった。

## 3. リンパ浮腫、人工肛門を最小化する骨盤内広範進展がんの治療法の開発

前立腺・精嚢浸潤が臨床的に考えられる下部進行直腸癌症例では、骨盤内臓器全摘術(TPE)が標準でDouble Stomaとなることも多い。Double Stomaを回避するため、Bladder-sparing Surgeryと肛門括約筋部分温存術を組み合わせた新しい術式を試み、その腫瘍学および機能的な予後調査を行い本法の妥当性について検討し

た。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16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。また直腸癌術後骨盤内再発3例にも同様の膀胱温存手術を行った。これらは初発の16例は、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。16例中12例には尿道括約筋の温存が可能であり、4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12症例に残存膀胱・尿道吻合が行われ、4例にはカテーテルを使用する膀胱瘻を造設した。結果は、排便経路に関しては初発の16例中10例に肛門括約筋部分温存による結腸・肛門または肛門管吻合が行われ、6例は直腸切断による永久のStomaとなった。従ってStoma-less 10例、Single stoma 2例、膀胱瘻とStoma 4例となった。

一方子宮体部癌に関しては、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と後開腹開放法の予防効果の検討を目的とした。リンパ管・細静脈吻合術は、13例に達した。佐賀大学附属病院5例、東京慈恵会医科大学附属柏病院8例。そのうち最長は3年3ヶ月であるが、全例下肢リンパ浮腫の発生は見られていない。

昨年度子宮頸癌18例にデキソンメッシュによる後腹膜開放法を行なったが、メッシュによる合併症は2年目に入り、リンパ嚢胞5例、そのうち膿瘍による発熱3例をみとめた。本年度デキソンメッシュの替りにセプラフィルムを20例に使用した。その結果1例も嚢胞が生じなかった。

## 4. 患肢温存を目指した骨腫瘍治療法の開発

四肢に発生した骨軟部悪性腫瘍に対して縮小患肢温存術を行う。腫瘍切除に際して、その範囲を縮小し辺縁切除術あるいは腫瘍内切除術とし、可能な限り周囲の正常組織を温存する。周囲に拡大している可能

性のある微少病巣を除去するため、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を行う。また、骨髓内や骨周囲の微少病巣に対しては磁性体温熱療法を併用する。本方法の有効性を局所腫瘍再発率や増大率および患肢機能で評価する。その結果、転移性骨腫瘍患者15人に磁性体温熱療法を行った。その結果6人で著明な骨形成を認め有効であることが示された。7人で腫瘍の進行の停止が確認され、15例中13人で磁性体温熱療法は有効性が示された。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。その有効性は手術と放射線療法を併用した群と同等であった。

アクリジンオレンジ光力学療法を35例の悪性骨軟部腫瘍の辺縁切除術と7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6%で標準的広範切除術と同等であり、良好な局所制御が得られていると評価できた。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。

#### 5. 再生医学を用いた再建法の臨床応用

以下の二つの研究を行った。1) 大動物を用いた食道再生により、食道がんなどの従来の手術方法に比較し術後のQOLの改善された治療法の開発2) ヒト羊膜を用いた腹膜再生の研究：癒着を生じず腹膜を再生させ、腹膜偽粘液腫などに対する安全な手術法の開発。その結果、大動物(イヌ)を用い1年以上の長期にわたり食事摂取が出来る食道の再生に成功し、成功率を80%まで向上させた。また、ヒト羊膜を用いれば癒着や癒着を生ずることが軽減できる事に着目し、羊膜を用いて癒着を生ぜずに腹膜を再生させる技術を、マウスを用いて開発した。

#### 6. 膵がん、腹膜播種など難治癌の薬物療法の開発

画像診断上、切除不能の局所進行膵がんに対し、塩酸ゲムシタピン(GEM)とS-1を用いた導入全身化学療法を行い、続いて少量のゲムシタピンによる放射線化学療法を施行する新しい治療戦略の有効性と安全

性を preliminary に検証する目的で第II相臨床試験を実施した。2005年2月から2006年10月までに20例が登録された(年齢中央値: 63.5才 [33 - 75]、PS 0/1: 15/5、M F: 10/10)。導入 GEM+S-1 化学療法中、2例は原病増悪のため中止、18例は4コース完遂した。Grade 3/4 の好中球減少 9 例、血小板減少 2 例、発熱性好中球減少 1 例、Grade 3 の非血液毒性は 5 例(悪心、食欲不振)に認められた。薬剤の減量は 5 例で必要だった。4 コース後の評価において、2 例は増悪のため治療中止となり、16 例に対し CRT を施行した。CRT では Grade 3 以上の有害事象は認められず、全例休止期間なく完遂した。5 例で PR が得られ、奏効割合は 25%であった。6 ヶ月後の評価により 4 例で切除可能と判断され、開腹手術を施行した。4 例中 3 例で根治切除が行われ、1 例で pathological CR が確認された。主要評価項目の 6 ヶ月無増悪生存割合は 70%、OS 中央値は 14.4 ヶ月、PFS 中央値は 8.1 ヶ月であった。

従来の細胞毒性抗がん剤は、必然的に強い副作用を伴う。特に血流の乏しい膵がんや消化管のがんなどではこの傾向が強い。本研究では、がん組織の特異的代謝、生物反応に着目し、正常組織に対し低毒性の治療薬を開発することを目的とする。このような薬剤の候補としてキガマイシン、アクチゲニンなどを見いだしてきたが、これらの臨床導入を図ることを目的とした。本年度は特に、既に局方薬として登録されている牛蒡子にアクチゲニンが多く含まれる事に注目し、牛蒡子抽出液によりアクチゲニンと同じ効果を得られるか否かを検討し、早期の臨床導入の可能性を検討した。その結果、牛蒡子の粗抽出物は、精製アクチゲニンと同等の抗腫瘍活性を持つことが明らかになった。また、牛蒡子による抗腫瘍効果の主体は、アクチゲニンおよびアクチンであることが *in vitro* および *in vivo* の研究結果から明らかになった。また、アクチゲニンは、従来の抗がん剤とは、まったく異なる作用機序によって抗腫瘍効果を示すことから、従来の抗がん剤では、効果の薄かったがんに対して有効な治療薬となる可能性があることから、早期の臨床導入が望まれる。

一方、治療方法のない胃がん腹膜播種に対する新たな治療法の確立を目的として、S-1+Paclitaxel (PTX) 経静脈 (iv)・腹腔内 (ip) 併用療法の第 I 相臨床試験を実施した。主要臓器機能が保たれている PS 0-2 の P1, CY1, N3 症例 (n=9) を対象として、主要評価項目を安全性、副次的評価項目を PTX の血清中・腹水中濃度の推移とした。その結果、PTX ip の最大耐用量は 30 mg/m<sup>2</sup>、推奨投与量は 20 mg/m<sup>2</sup> に決定された。

#### 7. I V R を用いた Q O L の改善法の開発

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 JIVROSG (日本腫瘍 IVR 研究グループ) を運営し、緩和 IVR についての臨床試験を行った。本年度の成果として、「経皮的椎体形成術 (骨セメント) についての第 I / II 相試験 (JIVROSG-0202)」の結果が同 IVR 治療の早期導入へのエビデンスとして活用され、また、「難治性腹水に対する経皮的腹腔-静脈シャント造設術についての第 I / II 相試験 (JIVROSG-0201)」と「切除不能悪性大腸狭窄に対するステント治療についての第 II 相試験 (JIVROSG-0206)」が終了した。また、これらの試験により緩和 IVR 治療の臨床試験による評価体制が整い、標準的治療としての評価に向けての検討が可能となった。

#### D. 考察

各々の研究に対する問題点はあるが、ここでは先ずこの班研究全体の問題点をまとめる。頭頸部食道に関しては相互の技術移転、情報の共有が十分に行われてきたが、この班研究としては研究の範囲がやや広い。そのため班員相互の連携に関して十分に行われているとは言えない。頭頸部癌に関しては各診療施設で既に放射線治療医との間で協力体制が出来ていると考えられるが、一層目に見える形にする必要がある。膵臓がん、腹膜播種に対する治療法の開発では新しい治療薬の臨床導入の時点で十分な協力体制が出来ることが期待される。頭頸部癌・食道癌の治療法における再生医学の応用は将来的に極めて有望ではあるが残念ながらまだ実用化には至っていない。同様のことは骨盤内臓器の手術に関しても言えるが、今

少し時期を見る必要がある。

QOL を考える上で、従来あまり検討されてこなかった人工肛門の管理、術後リハビリ、治療中・治療後を含めた食事の改善などもこの班で検討を加える必要があると考えられる。今後の本研究班での課題としたい。

本年度を中心に行われ他、骨盤内臓器の広範囲浸潤がんに対する機能温存手術法の開発は一応その安全性、有効性が示された。今後は比較試験として臨床試験が行われるべきと考えられる。この体制を、本研究班の内部で行うか、独立して行うかは慎重に検討したい。

#### E. 結論

1. 喉頭を温存した下咽頭部分切除と一次縫合法とその条件を確立した。より進展した頭頸部癌治療での下顎骨再建法を確立した。下咽頭表在がんに対して内視鏡治療の適応と限界を明らかにした。

2. 食道がんの放射線化学療法の感受性に関わる因子を明らかにした。また、治療後の重要な障害である難治性食道狭窄に対する新しい狭窄解除術：放射状切開剥離術 (Radial Incision and Cutting method: RIC 法) を開発した。

3. I 期乳がんに対するラジオ波焼灼治療の有効性を明らかにした。

4. Double stoma を要する前立腺・精囊浸潤を伴う下部直腸進行癌症例において、Stoma 数の減少や Stoma-less の状況が可能になることが示された。

5. 後方視的研究で汎用の可能性が高い「後腹膜開放法」が下肢リンパ浮腫の予防効果があることを同定した。

6. 新しい作用機序を持った低毒性抗腫瘍薬アクチゲニンが、既存の伝統薬の形で臨床導入可能であることが明らかになった。

7. IVR 治療評価のため、多施設共同研究組織を運営し、①経皮的椎体形成術についての第 I / II 相臨床試験、を行い有効性を示し承認の道を開いた。



**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

研究の刊行に関する一覧表に記載。

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

1.特許取得

抗腫瘍剤 [特開 2007-31412] (江角浩安)

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

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

## Ⅱ. 分担研究報告書

固形がんに対する低毒性治療薬の開発と臨床導入

分担(主任)研究者 江角 浩安 国立がんセンター東病院長

研究要旨

従来型の抗がん剤は、治療中の患者の QOL を著しく低下させる。本研究では、がん組織の特異的代謝、生物反応に着目し、正常組織に対し低毒性の治療薬を開発することを目的とする。長期的には新しい薬剤の開発も進めるが、すでに従来の研究で見いだしている、アクチゲニン、キガマイシンなどの臨床導入を目指す。本年は、アクチゲニンを比較的多く含む薬事登録されている伝統薬の粗抽出物が、アクチゲニン含量に比例して同様の培養細胞への活性を示すこと、およびヌードマウスのゼノグラフトに対する抗腫瘍性を示すことを明らかにした。また、臨床導入する場合に併用薬として想定されるゲムシタビンの抗腫瘍活性を阻害しないことを確認した。

A. 研究目的

従来型の細胞毒性を主体とした抗がん剤は、必然的に強い骨髄毒性、消化管毒性などを示す。腫瘍微小環境に注目すれば、このような細胞毒性の強い抗がん剤は、酸素供給や栄養供給の欠乏している腫瘍組織では毒性が極端に低くなり酸素栄養供給が豊富な正常組織に比較するといっそう腫瘍選択制が悪くなる。腫瘍微小環境中で生存増殖するため、腫瘍細胞は特殊な代謝をしていることを明らかにしてきた。この特殊性を標的とした抗腫瘍薬の開発を進めてきたが、これらは酸素栄養供給の豊富な正常組織では相対的に毒性が低くなるため、結果として正常組織に対し低毒性の抗腫瘍薬といえる。このような薬剤の候補としてキガマイシン、アクチゲニンなどを見いだしてきたが、これらの臨床導入を図ることを目的とした。本年度は特に、既に局方薬として登録されている牛蒡子にアクチゲニンが多く含まれる事に注目し、牛蒡子抽出液によりアクチゲニンと同じ効果を得られるか否かを検討し、早期の臨床導入の可能性を検討した。

B. 研究方法

牛蒡子の水にて 10-60 分処理し、細かく砕いた後、50%エタノールにより抽出をした。破碎するまでの時間を変化させ抽出液中のアクチゲニン、およびその配糖体であるアクチインの含量を液体クロマトグラフィー、マススペクトログラフィーで測定し、生物活性をすい臓がん

細胞株 PANC-1、PSN-1 および Capan-1 を用いた栄養飢餓選択毒性測定法で検討した。

動物実験に関しては、ヌードマウスの背皮下に培養をした PSN-1 を移植し、腫瘍形成が確認された後、腫瘍の大きさに従って 2 群に分け、投与群と非投与群に各々薬剤あるいは対象となる溶媒 (2.5% DMSO) をゾンデを用いて経日的に 1 カ月間、胃内投与した。

腫瘍の増殖は、腫瘍モデルマウスの背皮下に形成された固形腫瘍の長径短径、および高さを計測し、容積を算出することによって評価した。

C. 研究成果

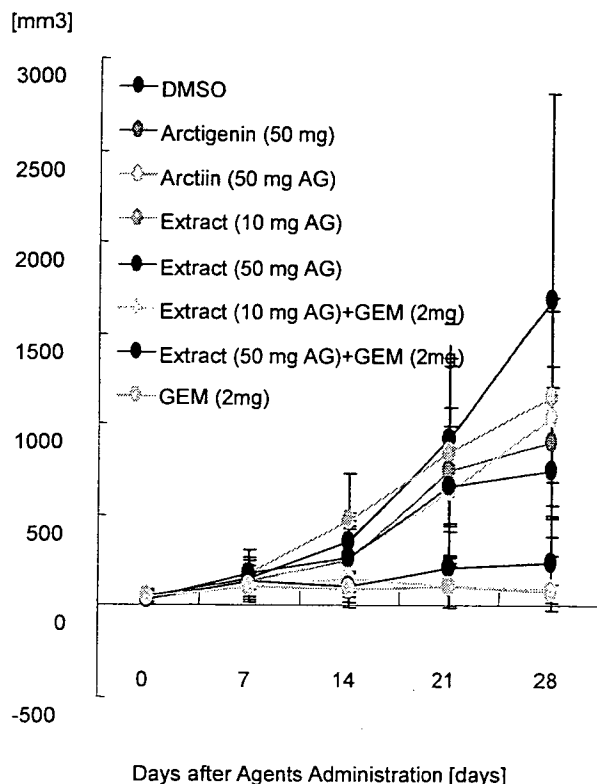
抽出条件を変えることによって、牛蒡子から 3 種類の粗抽出物を得た (Ex 1, Ex 2, Ex 3)。細胞を用いた検討の結果、各抽出物間でアクチゲニンの含量に従った抗腫瘍活性が見られた。また、前駆体であるアクチン画分には、これまでの精製品を用いた報告と同じく、効果は見られなかった。

アクチゲニンと *in vitro* の系で殺細胞性が見られなかったアクチインの含量がそれぞれ約 50% である粗抽出物 (Ex 3) を用いて、腫瘍モデルマウスにおける抗腫瘍性を評価したところ、*in vivo* でも *in vitro* の系と同様に、アクチゲニンの含量に依存した効果がみられた。また、アクチゲニン当量で同等のアクチゲニン (精製品) と粗抽出物では、粗抽出物の方がやや強い増殖抑制効果を示し、溶媒コントロール群に比べて腫瘍のサ

イズが約 50%に低下しているのが観察された。

さらに、すい臓がんに対する標準治療薬となっているゲムシタピンとの併用効果を同じ動物モデルを用いて調べたところ、極めて顕著な増殖抑制効果が得られた。

アクチゲニンとは、従来の抗がん剤とは、まったく異なる作用機序によって抗腫瘍効果を示すことから、従来の抗がん剤では、効果の薄かったがんに対して有効な治療薬となる可能性があることから、早期の臨床導入が望まれる。



#### F. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表に記載。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

抗腫瘍剤 [特開 2007-31412]

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### D. 考察1. Tumor Size

牛蒡子の粗抽出物を用いた検討の結果、培養細胞および腫瘍モデル動物において、精製アクチゲニンで得られた結果と同じく、アクチゲニンの濃度に依存した抗腫瘍効果が得られた。アクチゲニン当量で等しい精製品と粗抽出物では、粗抽出物の方がやや強い腫瘍増殖抑制効果を示したことから、*in vivo*においては、腸内細菌によって、アクチンもアクチゲニンに変換されて効果を発揮していることが示唆された。

また標準治療薬との併用については、本モデルにおいて、ゲムシタピン単剤でも顕著な抗腫瘍効果が見られたため、併用によって従来の効果が阻害されないことは明らかになったものの、その効果が相乗効果であるか相加効果であるかについては、今後、評価系を検討していく必要がある。

#### E. 結論

牛蒡子の粗抽出物は、精製アクチゲニンと同等の抗腫瘍活性を持つことが明らかになった。また、牛蒡子による抗腫瘍効果の主体は、アクチゲニンおよびアクチンであることが *in vitro* および *in vivo* の研究結果から明らかになった。

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手術部長

研究要旨

喉頭を温存した下咽頭部分切除と一次縫合は、局所制御率、喉頭温存率とも84%と良好であり、下咽頭がんのとくに T1/2 症例に対する外科治療の1つとなる。梨状陥凹がんでは1側の梨状陥凹および披裂喉頭蓋ヒダおよび喉頭蓋基部までの切除であれば一次縫合が可能であり、輪状後部がんでは輪状後部の粘膜と1側の梨状陥凹内側、後壁がんでは粘膜欠損が2-3cmで欠損が後壁に限局していることが一次縫合の条件と考えられた。下咽頭がんで脈管侵襲陽性ないしは厚さ1500 $\mu$ m以上の症例ではリンパ節転移のリスクが高く、厚さが1500 $\mu$ mでかつ脈管侵襲がない症例ではリンパ節転移の可能性が少ないことが明らかとなった。すなわち、下咽頭表在がんに対して内視鏡治療を行い、その腫瘍の厚みが1500 $\mu$ m以上の症例は頸部転移の危険性が高いことから、厳重な経過観察が必要である。

A. 研究目的

拡大内視鏡や狭帯領域内視鏡（NBI）をはじめとする消化器内視鏡の進歩により、中下咽頭領域において表在がんが発見される機会が増え、施設によっては内視鏡的粘膜切除（EMR）が行われている。当院では2002年より咽頭表在がんに対しEMRを導入しているが、上皮浸潤が高度な症例に対しては、原則として喉頭を温存した下咽頭部分切除と一次縫合を行っている。頸部切開を要するがEMRのような特殊な手技は必要でなく、深部の切除が確実であること、切除範囲を調節できることが利点といえる。下咽頭がんは初診時進行している症例が多くこのような外科治療の実施例は少なく、その妥当性や安全性に関しては明確にされていない。一方では、下咽頭の表在がんのリンパ節転移をはじめとする腫瘍の病態も、現在のところ明らかにされていない。下咽頭がん切除一次縫合の有用性、下咽頭表在がんの病態を明らかにすることが本研究の目的である。

B. 研究方法

1. 下咽頭部分切除と一次縫合の有用性の解析に関しては、2002年の咽頭がんに対する内視鏡的粘膜切除（EMR）の導入から2007年4月までに下咽頭がんに対して切除後一次縫合を行った症例は32例を対象に検討を行った。男性30例、女性2例、平均年齢67歳（53-79）、

観察期間の中央値は15ヶ月（3-71）であった。

2. 下咽頭表在がんの病態の解析に関しては、1992年から2006年までに下咽頭扁平上皮がん631例のうち、手術が選択されたT1/2症例64例と内視鏡治療症例29例を対象に1)腫瘍の厚さ2)肉眼型3)脈管侵襲の観点からリンパ節転移との相関について検討を行った。手術症例は男性55例、女性9例、平均年齢63歳（45-77）、観察期間の中央値は34ヶ月（1-112）、内視鏡治療症例は男性28例、女性1例、平均年齢64歳（42-78）、観察期間の中央値は12ヶ月（2-50）であった。

（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。データの公表にあたっては、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。プロトコルスタディの必要性が生じた場合は、各施設の倫理審査委員会に審査を依頼し、その上で研究を継続するものであり、またその際は十分なICを行うことを前提とする。以上より、本研究は倫理上の問題はないと考える。

## C. 研究結果

1. 亜部位別にはPC: 1例、PS: 25例、PW: 6例、T分類別にはT0: 2例、T1: 14例、T2: 16例であった。32例中24例に対して気管切開を行った。術後合併症は12例に認めた。その内訳は縫合不全4例、肺炎3例、狭窄1例、カニューレ抜去困難1例、創感染1例であった。縫合不全、肺炎、創感染の症例はいずれも保存的に軽快した。術後の入院期間の中央値は18日(11-93)であった。放射線治療の有無と術後合併症の発生には有意差を認めなかったが、術後の入院期間は放射線治療後の症例では長期化する傾向にあり(26日/17日)創治癒が遅延することを示している。全例生存しているが、原発巣再発、リンパ節再発を各1例認めた。喉頭温存率は32例中27例(84%)であった。

2. 手術症例64例の内訳はpT1:19例、pT2:45例であった。リンパ節転移を認めたもつとも薄い症例は隆起型:4000 $\mu$ m、潰瘍型:1500 $\mu$ mで表在型の症例にはリンパ節転移を認めなかった。脈管侵襲陽性症例40例中26例(65%)に転移を認めたが、脈管侵襲がない症例では24例中7例(29%)にリンパ節転移を認めたのみであった。

## D. 考察

1. とくにT1/2下咽頭がん症例に対する切除・一次縫合に関してまとまった報告はない。頸部切開を要するが深部の切除が確実であり、切除範囲の調節や止血も容易である。また郭清手術が必要なときに同一術野で行えるという利点もある。切除範囲の解析より一次縫合が可能な範囲は、梨状陥凹がんで1側の梨状陥凹および披裂喉頭蓋ヒダおよび喉頭蓋基部の切除範囲であれば一次縫合が可能であった。輪状後部がんでは輪状後部の粘膜と1側の梨状陥凹内側、後壁がんでは粘膜欠損が2-3cmで欠損が後壁に限局していれば一次縫合が可能と考えられた。放射線治療後の症例では縫合不全や創感染に注意する必要があるが、局所制御率、喉頭温存率とも84%と良好であり、下咽頭がん症例に対する外科療法の1つとして切除・一次縫合も有用な治療法の1つと考えられた。

2. 下咽頭がんにおける腫瘍の壁深達度の診断

基準は現在のところ確立されたものはない。今回の解析では下咽頭がんで脈管侵襲陽性ないしは厚さ1500 $\mu$ m以上の症例ではリンパ節転移のリスクが高く、厚さが1500 $\mu$ mでかつ脈管侵襲がない症例ではリンパ節転移の可能性が少ないことが明らかとなった。すなわち、下咽頭表在がんに対して内視鏡治療を行い、その腫瘍の厚みが1500 $\mu$ m以上ないしは脈管侵襲陽性である症例は頸部転移の危険性が高いことから、厳重な経過観察が必要と考えられた。今後は進達度診断の測定方法など各施設で統一していく必要がある。

## E. 結論

喉頭を温存した下咽頭部分切除と一次縫合は、確実性、術後機能ともに問題なく下咽頭がんのとくにT1/2症例に対する外科治療の選択肢の1つとなる。下咽頭表在がんに対して内視鏡治療を行い、厚さが1500 $\mu$ mでかつ脈管侵襲がない症例ではリンパ節転移の可能性が少なく経過観察でよいが、腫瘍の厚みが1500 $\mu$ m以上ないしは脈管侵襲陽性の症例では頸部転移の危険性が高いことから、厳重な経過観察が必要と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Daiko H, [Hayashi R](#), et al., Surgical Management of Carcinoma of the Cervical Esophagus. *Journal of Surgical Oncology* 96:116-172,2007.
- 2) Sarukawa S, [Hayashi R](#), et al., Immediate maxillary reconstruction after malignant tumor extirpation. *Science Direct* EJSO.33:518-523,2007.
- 3) Kawashima M, [Hayashi R](#), et al., Accelerated Radiotherapy and Larynx Preservation in Favorable-risk Patients with T2 or Worse Hypopharyngeal Cancer. *Jpn J Clin Oncol*,37(5):345-352,2007.
- 4) Kawashima M, [Hayashi R](#), et al., Influence of Delayed Tumor Clearance on Reliability of Complete Response Rate in Chemoradiotherapy for Head and Neck Cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 37(8):559-567,2007.

- 5) Shinozaki T, Hayashi R, et al., Palliative total pharyngo - laryngo - esophagectomy. *Auris Nasus Larynx*, 34:561-564,2007.
  - 6) 林 隆一、下歯肉癌 T3・T4 症例の手術治療、*JHONS*、23 (4) : 607-609、2007.
  - 7) 林 隆一、頭頸部癌に対する導入化学療法、*医学のあゆみ*、221 (4) : 261-263、2007.
  - 8) 林 隆一、各論 4.頭頸部腫瘍術後の機能回復 1) 口腔がん術後の咀嚼、耳鼻咽喉科、頭頸部外科、79(5)増刊:173-176、2007.
  - 9) 櫻庭 実、林 隆一、他、特集 上顎癌切除後の再建と形態の回復 チタンメッシュと遊離皮弁による眼窩底一次再建、形成外科、50 (8) : 869-875、2007
  - 10) 櫻庭 実、林 隆一、他、下顎再建の方法選択と問題点、日本マイクロサージャリー学会会誌、20 (3) : 287-292、2007
  - 11) 林 隆一、PART2 がんにはどのようなものがあるか 頭頸部がん、からだの科学、253 : 27-41、2007
  - 12) 林 隆一、B 手術療法とその看護 1.手術療法 5) 喉頭の手術 がん看護実践シリーズ 2 頭頸部がん眼科領域のがん、メヂカルフレンド社、99-102、2007
- 2.学会発表
- 1) 林隆一、山崎光男、宮崎眞和、鶴久森徹、大幸宏幸、櫻庭実、矢野智之、斎川雅久、海老原敏、口腔がん切除における当院での工夫、第 28 回頭頸部手術手技研究会 60,2007.
  - 2) 宮崎眞和、林隆一、櫻庭実、田代浩、河島光彦、田原信、海老原敏、口腔がんにおける手術治療の現状と今後、第 31 回日本頭頸部癌学会 75、2007.
  - 3) 櫻庭実、浅野隆之、矢野智之、林隆一、木股敬裕、頭頸部再建における皮弁の使い分け、第 31 回日本頭頸部癌学会 83、2007.
  - 4) 竹村博一、林隆一、櫻庭実、山崎光男、宮崎眞和、鶴久森徹、大幸宏幸、矢野智之、全田貞幹、斎川雅久、海老原敏、放射線、化学放射線療法施行後の遺残、再発症例に対する下咽頭喉頭全摘術の治療成績、第 31 回日本頭頸部癌学会 176、2007.
  - 5) 佐野壘、林隆一、山崎光男、宮崎眞和、鶴久森徹、大幸宏幸、林智誠、竹村博一、斎川雅久、当科における甲状腺髄様癌症例の検討、第 31 回日本頭頸部癌学会 130、2007.
  - 6) 土屋沙緒、櫻庭実、浅野隆之、矢野智之、山崎光男、宮崎眞和、鶴久森徹、大幸宏幸、林隆一、喉頭摘出後の大胸筋皮弁移植における一工夫-植皮術の積極的利用、第 31 回日本頭頸部癌学会 144、2007.
  - 7) 田中顕太郎、大幸宏幸、櫻庭実、林隆一、術後頸部リンパ漏に対するサンドスタチンの有効性の検討、第 31 回日本頭頸部癌学会 159、2007.
  - 8) 鶴久森徹、林隆一、櫻庭実、山崎光男、宮崎眞和、大幸宏幸、矢野智之、浅野隆之、斎川雅久、海老原敏、当院における代表的術式の手術時間と出血量の評価、第 31 回日本頭頸部癌学会 160,2007.
  - 9) 大幸宏幸、林隆一、山崎光男、宮崎眞和、鶴久森徹、大山和一郎、浅井昌大、櫻庭実、斎川雅久、胸部食道へ進展する頸部食道がんに対する術式の検討、第 31 回日本頭頸部癌学会 163,2007.
  - 10) 安藤瑞生、浅井昌大、大山和一郎、斎川雅久、林隆一、山崎光男、宮崎眞和、鶴久森徹、大幸宏幸、舌癌の頸部リンパ節転移の一形式に関する検討、第 31 回日本頭頸部癌学会 205,2007.
- G. 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

分担研究課題「乳がんに対する機能温存療法の開発」

分担研究者 井本 滋 杏林大学 外科

研究要旨

早期乳がん患者を対象に機能を温存し QOL の向上を目指した低侵襲治療を開発する。センチネルリンパ節生検のみで経過観察中の症例における腋窩リンパ節再発率は 1.5%であった。現在、再発後の長期予後について経過観察中である。ラジオ波焼灼治療後に乳房部分切除を伴う臨床試験を行い、その安全性と実行可能性を示した。現在、ラジオ波焼灼治療のみの臨床試験を計画中である。

A. 研究目的

早期乳がんの外科治療は、乳房部分切除と腋窩リンパ節郭清が標準的治療であった。しかし、切除に伴う乳房の変形とリンパ節郭清に伴う術後後遺症は重要な課題である。本研究は、乳がんに対して根治性を損なわずに機能を温存し QOL の向上を目指した低侵襲治療法の開発を目的として、1) センチネルリンパ節生検の臨床的意義の検討、2) I期乳がんに対するラジオ波焼灼治療の開発、を行っている。

B. 研究方法

1) 1998年から、約200例のバックアップ郭清を伴うセンチネルリンパ節生検の feasibility study を施行して、色素とアイソトープを併用したセンチネルリンパ節生検法を確立した。今回、1999年から2003年までにセンチネルリンパ節生検のみを施行した456例の腋窩リンパ節再発について検討した。2) 広範な乳管内進展を伴わないI期乳がんを対象としたラジオ波焼灼治療の臨床試験を行った。焼灼後に乳房部分切除を施行して乳癌組織の viability について検討した。

(倫理面への配慮)

併用法によるセンチネルリンパ節生検について、手技の精度と安全性、および被曝の安全性について報告している。センチネルリンパ節生検は、リンパ節郭清に伴う後遺症の予防と局所再発の可能性を含めて文書で説明し同意を得て実施する。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。ラジオ波焼灼後は、乳房部分切除を施行して現時点での標準的な外科治療を行うため、被験者が治療に伴う不利益を被ることはない。

C. 研究成果

1) 2007年時点でセンチネルリンパ節生検のみ群456例の5年生存率は98%で、腋窩リンパ節の再発率は1.5%であった。腋窩リンパ節再発のみでリンパ節郭清を施行した7例において再々発は認めていない。2) ラジオ波焼灼治療は、適格症例34例中30例(88%)で同意が得られた。電極針の穿刺法、初期電圧と加圧条件など焼灼条件の確立を進めた結果、30例中26例(87%)で完全な腫瘍壊死を認めた。不完全焼灼4例の内訳は、電極針の穿刺失敗1例、焼灼条件の変更に伴う不完全焼灼1例、焼灼範囲を越えた乳管内進展病巣の存在2例であった。

D. 考察

1) センチネルリンパ節生検によって、腋窩リンパ節郭清の個別化が実現し、腋窩リンパ節再発の可能性はあるものの、従来のリンパ節郭清と同等の予後が期待された。さらに、腋窩リンパ節再発後の長期予後の検討は、この方法が広く普及していく上で重要な課題である。2) ラジオ波焼灼治療は87%の症例で完全な腫瘍死が達成された。従来の切除治療に伴う10年乳房内再発率が10%であることから、放射線治療を併用す



ることで乳房切除と同等の治療効果が期待される。現在、切除を伴わないラジオ波焼灼治療のみによる臨床試験を計画中である。また、焼灼治療前後の抗腫瘍免疫能のモニタリングを行い、新たな免疫療法の開発を目指した基礎研究も来年度から開始する予定である。

## E. 結論

早期乳がんに対する機能温存手術として、センチネルリンパ節生検は標準的術式に位置づけられつつあり、ラジオ波焼灼治療は次世代の治療法として極めて有望である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yamauchi C, Hasebe T, Iwasaki M, Imoto S, Wada N, Fukayama M, Ochiai A: Accurate assessment of lymph vessel tumor emboli in invasive ductal carcinoma of the breast according to tumor areas, and their prognostic significance. Hum Pathol. 2007;38(2):247-259.
- 2) Imoto S, Wada N, Hasebe T, Ochiai A, Kitoh T: Serum *c-erbB-2* protein (ErbB-2) is a useful marker for monitoring tumor recurrence of the breast. Int J Cancer 2007;120(2):357-361.
- 3) Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y, Sugawara Y, Nakano T, Akechi T, Wada N, Imoto S, Murakami K, Uchitomi Y: Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. Cancer 2007;109(1):146-156.
- 4) Wada N, Sakemura N, Imoto S, Hasebe T, Ochiai A, Moriyama N. Sentinel node biopsy in primary breast cancer: Radioactive detection and metastatic disease. Eur J Surg Oncol 2007; 33(6):691-695.
- 5) 井本 滋: センチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節郭清の省略. Pharma Medica 2007; 24(11):19-21.
- 6) 井本 滋: 補助内分泌療法. 臨床外科 2007; 62(7): 893-896.
- 7) 井本 滋, 伊東 大樹: 手術の tips and pitfalls 「乳癌のセンチネルリンパ節生検」日外会誌 2007;108(5):281-283.
- 8) 田中 仁寛, 井本 滋, 和田 徳昭, 酒村 智子, 長谷部 孝裕: 術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検にて術中迅速病理診断が偽陰性となった浸潤性小葉癌の1例. 乳癌の臨床 2007; 22(5): 409-412.

### 2. 学会発表

- 1) Imoto S, Kitajima M, Aikou T, Kitagawa Y: Multi-center prospective study on sentinel node navigation surgery in early breast cancer. Presented at 2007ASCO. June 02, 2007.
- 2) Imoto S, Kitajima M, Aikou T, Kitagawa Y: Current Status of Sentinel Node Navigation Surgery in Breast Cancer. Presented at the International College of Surgeons, the 17th Joint Congress of Asia & Pacific Federations and the 53rd Annual Congress of the Japan section. June 10, 2007.
- 3) 井本 滋, 和田 徳昭, 田中 智子, 酒村 智子: I 期乳癌に対するラジオ波焼灼治療の臨床試験: 中間報告. 第15回クリニカル・ビデオフォーラム口演 2007年2月17日.
- 4) 井本 滋, 愛甲 孝, 北川 雄光, 北島 政樹: T1-2N0 乳癌における標準的なセンチネルリンパ節生検法の確立に関する多施設共同研究 (Sentinel Node Navigation Surgery 研究会): 第1報. 第107回日本外科学会定期学術集会シンポジウム 2007年4月12日.
- 5) 井本 滋, 和田 徳昭, 酒村 智子, 松原 伸晃, 田中 仁寛, 土屋 沙渚, 長谷部 孝裕: HE 染色診断による pN0(sn) 乳癌症例に対する免疫組織染色による ITC 同定の臨床的意義. 第15回日本乳癌学会総会口演 2007年6月29日.
- 6) 井本 滋, 和田 徳昭, 酒村 智子, 呉屋 朝幸: センチネルリンパ節生検による腋窩温存症例の長期予後. 第69回日本臨床外科学会総会シンポジウム 2007年11月29日.
- 7) 井本 滋 第3回乳癌低侵襲治療研究会 当番世話人 2007年6月30日.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

胃がん腹膜播種に対する新たな治療法の確立

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

胃がん腹膜播種に対する新たな治療法の確立を目的として、S-1+Paclitaxel (PTX) 経静脈 (iv)・腹腔内 (ip) 併用療法の第I相臨床試験を実施した。主要臓器機能が保たれている PS 0-2 の P1, CY1, N3 症例 (n=9) を対象として、主要評価項目を安全性、副次的評価項目を PTX の血清中・腹水中濃度の推移とした。その結果、PTX ip の最大耐用量は 30 mg/m<sup>2</sup>、推奨投与量は 20 mg/m<sup>2</sup>に決定された。本研究により、Paclitaxel の腹腔内推奨投与量が決定され、その安全性が確認された。

A. 研究目的

本研究では、S-1 及び Paclitaxel (PTX) の経静脈・腹腔内併用療法の第I相臨床試験を行うことにより、胃がん腹膜播種に対する新たな治療法を確立することを目的とした。胃がん腹膜播種においては、摂食困難等の症状を呈するため、今回の治療法を確立することによって、患者の QOL 向上に大きく寄与すると考えられる。

B. 研究方法

進行・再発胃癌 (n=9) を対象として、S-1+PTX 経静脈 (iv)、腹腔内 (ip) 併用療法の安全性を確認し、推奨投与量 (RD) を決定するための第I相試験を実施した。

Performance status (PS) 0~2 で主要臓器機能が保たれており、画像上明らかな腹膜播種や傍大動脈リンパ節転移を有する症例、あるいは腹腔洗浄細胞診陽性 (CY1) の胃癌症例を対象とした。化学療法は 21 日を 1 コースとして、S-1 を 80mg/m<sup>2</sup> (day1-14)、PTX iv を 50mg/m<sup>2</sup> (day1,8) に固定し、PTX ip を 20mg/m<sup>2</sup> (day1,8) から 10mg/m<sup>2</sup> 毎に増量した。用量制限毒性 (DLT) は Grade 4 の白血球減少、発熱を伴う Grade 3 以上の好中球減少、Grade 3 の血小板減少および Grade 3 の非血液毒性とした。

(倫理面への配慮)

1) 被験者の人権に対する配慮

本臨床試験は学内の IRB の承認を得て行われている。試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の個人情報保護に十分配慮するとともに、試験結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにする。本試験の目的以外に、本試験で得られた被験者のデータを使用しない。

2) 安全性・不利益への配慮

同意書には、有害事象発生時に速やかに適切な診察と処置を行うことを記載している。また、休薬期に腫瘍の著しい増大とそれに伴う症状が出現した場合は、試験の中止を考慮することも記載している。

C. 研究結果

レベル1 (PTX 20 mg/m<sup>2</sup> ip) の3例中1例に Grade 4 の白血球減少を認めたため、3例を追加したところ、DLTは出現しなかった。レベル2の3例中1例に Grade 3 の発熱性好中球減少、1例に Grade 3 の下痢を認めたため、PTX ip の最大耐用量 (MTD) は 30 mg/m<sup>2</sup>、RD は 20 mg/m<sup>2</sup>に決定された。PTX ip が直接の原因と考えられる重篤な有害事象は認めなかった。PTX 投与後の濃度測定では腹水中濃度は 72 時間以上、血清中濃度は 48 時間、有効濃度が保たれていた。

D. 考察

胃腹膜播種に対する化学療法の効果は依然として満足すべきものではない。Paclitaxel 腹腔内投与は高濃度が維持されるという利点があり、腹膜播種に対する治療効果が期待される。現在まで著効例の報告はみられるが、安全性を確認するための第I相試験は行われておらず、推奨投与量は不明であった。本研究で安全性が確認され、推奨投与量が決定されたことにより、第II相試験を実施することが可能となった。

E. 結論

胃がん腹膜播種に対して、S-1 及び Paclitaxel の経静脈・腹腔内併用療法の第I相臨床試験を行った結果、推奨投与量が決定され、その安全性が確認された。

## F. 研究発表

### 1.論文発表

Yamada J, Kawai K, Tsuno NH, Kitayama J, Tsuchiya T, Yoneyama S, Asakage M, Okaji Y, Takahashi K, Nagawa H : Plaunotol induces apoptosis of gastric cancer cells. *Planta Med* 73(10):1068-1073, 2007.

### 2.学会発表

- 1) 石神浩徳, 名川弘一他 : 進行・再発胃癌に対する S-1+Paclitaxel 経静脈・腹腔内併用療法の第 I 相臨床試験. 第 45 回日本癌治療学会総会, ワークショップ 1-抗癌剤腹腔内投与療法の現状, 2007 年 10 月 24 日, 京都
- 2) 石神浩徳, 名川弘一他 : 腹腔内化学療法後に切除した P1, CY1 胃癌の検討. 第 80 回日本胃癌学会総会, 2008 年 2 月 29 日, 横浜

## G. 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。

直腸がんおよび前立腺がんに対する機能温存手術の開発

分担研究者 齋藤典男 国立がんセンター東病院

研究要旨

前立腺・精嚢浸潤が臨床的に考えられる下部進行直腸癌症例では、骨盤内臓器全摘術（TPE）が標準で Double Stoma となることも多い。Double Stoma を回避するため、Bladder-sparing Surgery と肛門括約筋部分温存術を組み合わせた新しい術式を試み、その腫瘍学および機能的な予後調査を行い本法の妥当性について検討した。また上部尿路系浸潤大腸癌症例において様々な自然排尿経路再建手術を行い、各術式の術後機能を検討した。この結果、上記各手術法の妥当性と術後機能も許容範囲内であることが認められた。

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。また上部尿路系浸潤大腸癌症例でも、従来では自然排尿経路と片腎が犠牲になる例も多かった。このため本研究においてStoma-less やその減少、および自然排尿・排便経路の確保を目的とした種々の術式導入や改良を行い、各手術法の妥当性や術後機能について検討する。

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。また上部尿路系浸潤大腸癌症例においては、種々の自然排尿経路再建術を積極的に実施する。これらはある意味で縮小手術であるが、実際には TPE や他の標準手術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。また上部尿路系では尿管・膀胱吻合、Psoas hitch 法、Boari flap、尿管・小腸・膀胱吻合などによる

自然排尿経路再建手術を積極的に導入することである。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った。術後の機能や QOL 調査を SF36 および UCLA-PCI (Prostate Cancer Index) を用いて行うことにした。

(倫理面への配慮)

本研究においては、臨床試験に関する倫理指針を厳守した。新しい手術法や治療法の臨床応用に際し各施設での倫理委員会の承認をすでに得た。患者に以下の項目について十分な理解が得られるように説明する。同意には同意書を併用し、説明した医師の署名と患者本人の署名を得る。同意書の一部は患者本人で、他の一部はカルテに保管する。

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 16 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。また直腸癌術後骨盤内再発 3 例にも同様の膀胱温存手術を行った。これらは初発の 16 例は、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。16 例中 12 例には尿道括約筋の温存が可能であり、4 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