

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。これらの症例は、従来の標準治療では回腸導管造設を要する症例であった。排便経路に関しては初発の 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。膀胱・尿道吻合例では、全例で腹圧排尿による自己排尿が可能であった。膀胱コンプライアンスは低下していた。膀胱瘻例では面倒な装具が不要で、管理は比較的容易であった。肛門括約筋部分温存術では自己排便が可能であり、全くの失禁例を認めなかった。術後の観察期間中央値は 34 ヶ月であるが、第一例目に術後 61 ヶ月で尿道吻合部付近の再発を認めこれを再切除して膀胱瘻とした。またこれまでに尿管・尿管膀胱移行部の上部尿路系浸潤大腸癌 18 例に対し、腎機能を温存して自然排尿経路再建手術を実施した。再建法は尿管・尿管吻合 2 例、片側尿管膀胱吻合 2 例、両側尿管膀胱吻合 5 例、Psoas hitch 法 5 例、Boari flap 2 例、尿管小腸・膀胱吻合 2 例である。全例に腎機能は保持され、自然排尿経路も確保されたが、高度の排尿障害を 3 例に認めた。

D. 考察

前立腺・精嚢浸潤が疑われる下部直腸進行癌症例では、現在も TPE が標準治療である。尿路変更として回腸導管や回腸を用いた Neobladder が考えられるが、現状では容易なこともあり、回腸導管が主流である。Neobladder の場合は尿道括約筋が温存されることが必要で、これが切除された場合には回腸導管や尿管皮膚瘻が尿路変法として用いられる。Neobladder 以外は、尿路の永久 Stoma となる。尿道括約筋の切除が必要とされる場合、殆どの症例で肛門括約筋の温存も不可能で、排便経路も直腸切断による永久 Stoma となり、Double stoma が必須となる。過去の TPE 症例の切除標本を検索すると、TPE でなくとも腫瘍が十分に切除可能となる症例も多く認められる。このため、TPE の一步手前の手術法も考慮する必要がある。Double stoma 症例では術後 QOL の低下を認めることは事実で、可能な限り回避し得る手術法の臨床導入が必要である。今回実施した Bladder-Sparing Surgery や肛門括約筋温存術では Stoma の数の減少や Stoma-less の状況が可能となり、まだ症例数は少ないが外科的および腫瘍学的安全性が示唆され、残存機能による QOL の改善も期待された。一方、上部尿路系浸潤大腸癌症例において今回施行した術式は、腎機能を温存して術前と同様の QOL を保ちながら自然排尿経路の確保を目的とした手術法である。術後排尿機能は多くの症例で良好であったが、高度の排尿障

害も数例に認められた。このため、今後の更なる手術法の改善・改良が必要とされる。今後も症例を重ね、長期の予後や機能および QOL 評価を行う必要があるものと考えられた。

E. 結論

標準治療では TPE による Double stoma を要する前立腺・精嚢浸潤を伴う下部直腸進行癌症例において、慎重な症例選択と Bladder-Sparing Surgery による尿路再建や肛門括約筋部分温存手術、およびそれらの組合せなどで Stoma 数の減少や Stoma-less の状況が可能になることが示された。またこれらの手術法の導入により、Double stoma による術後 QOL の低下の改善にも多大な恩恵をもたらすものと考えられた。また上部尿路系浸潤癌例では、種々の手術法の導入と工夫により腎機能を保持した自然排尿経路の再建が可能であることが示された。しかし十分な治療成績とはいえず、今後の手術手技・術後リハビリテーションの改良による治療成績の改善が期待された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kobayashi A., Sugito M., Ito M., Saito N., Predictors of successful salvage surgery in local pelvic recurrences of rectosigmoid colon and rectal cancers. *Surgery Today* 37; 853-859.2007.10.

N. Saito, T. Suzuki, M. Sugito, M. Ito, A. Kobayashi, T. Tanaka, M. Kotaka, H. Karaki, T. Kobatake, Y. Tsunoda, A. Shiomi, M. Yano, N. Minagawa, Y. Nishizawa. Bladder-Sparing Extended Resection for Locally Advanced Rectal Cancer Involving the Prostate and Seminal Vesicles. *Surgery Today* 37; 845-852.2007.10.

小高雅人、杉藤正典、小林昭広、鈴木孝憲、田中俊之、齋藤典男、急性骨髄性白血病の寛解導入療法による骨髄抑制期に好中球減少性腸炎および急性虫垂炎を発症した 1 例、*日消外会誌* 40. 1); 124-128. 2007.

K. Seike, K. Koda, N. Saito, K. Oda, C. Kosugi, K. Shimizu, M. Miyazaki. Laser Doppler assessment of the influence of division at the root of the inferior mesenteric artery on anastomotic blood flow in rectosigmoid cancer surgery. *Int J Colorectal Dis* 22; 689-697.2007.

S. Takahashi, K. Nakai, N. Saito, M. Konishi, T. Nakagohri, N. Gotohda, M. Nishimura, J. Yoshida, T. Kinoshita. Multiple Resections for Hepatic and Pulmonary Metastases of Colorectal Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 37.3); 186-192.2007.

S. Fujita, N. Saito, T. Yamada, Y. Takii, K. Kondo, M. Ohue, E. Ikeda, Y. Moriya. Randomized, Multicenter Trial of Antibiotic Prophylaxis in Elective Colorectal Surgery. Archives of Surgery 142; 657-661.2007.

齋藤典男、杉藤正典、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、超低位直腸癌における肛門括約筋部分温存手術の適応と方法、消化器外科 30(9);1335-1343. 2007. 8.

伊藤雅昭、角田祥之、齋藤典男、大腸がんにおける PET/CT の有用性、Mebio 24(8);70-78, 2007.

2.学会発表

齋藤典男 (イブニングセミナー)、より安全な大腸癌手術の追及、第 107 回日本外科学会定期学術集会 108(1);69, 2007. 4.

塩見明生、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、小高雅人、角田祥之、矢野匡亮、西澤祐吏、皆川のぞみ、中嶋健太郎、渡辺和宏、鈴木孝憲、田中俊之、下部直腸肛門管癌に対する術前放射線化学療法 (CRT) が肛門括約筋温存手術術式に及ぼす影響、第 107 回日本外科学会定期学術集会 108(2);218, 2007. 4.

齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、西澤祐吏、皆川のぞみ、渡辺和宏、中嶋健太郎、超低位直腸進行癌の肛門温存手術における Neoadjuvant 併用群の中間解析、第 107 回日本外科学会定期学術集会 108(1);218, 2007. 4.

高橋進一郎、小西大、中郡聡夫、後藤田直人、齋藤典男、木下平、大腸癌肝転移 新旧 staging の比較検討 第 107 回日本外科学会定期学術集会 108(2);615, 2007. 4.

N. Saito, M. Sugito, M. Ito, A. Kobayashi, Y. Nishizawa, T. Suzuki, T. Tanaka, Y. Tsunoda, A. Shiomi, M. Yano, Y. Yoneyama, N. Minagawa, Y. Nishizawa, K. Watanabe, K. Nakajima, T. Koda, The ultimate sphincter-saving operation in patients with very low lying rectal cancer. 17th Joint Congress of Asia & Pacific Federations & 53rd Annual Congress of the Japan Section; 47.2007.6.

N. Saito, M. Sugito, M. Ito, A. Kobayashi, Y. Nishizawa, Intersphincteric resection for patients with very low rectal cancer ; As an alternative to abdominoperineal resection 2nd Colorectal Disease Symposium in tokyo;16,2007.6.

伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、肛門管近傍の低位直腸癌に対する内肛門括約筋切除術の治療成績、第 67 回大腸癌研究会;22. 2007. 7.

中嶋健太郎、池松弘朗、堀松高博、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、齋藤典男、大腸 sm 癌の治療成績、第 67 回大腸癌研究会 ;44, 2007. 7.

小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、角田祥之、矢野匡亮、塩見明生、西澤祐吏、皆川のぞみ、渡辺和宏、直腸癌手術における (T)ME および側方郭清の治療成績、第 62 回日本消化器外科学会定期学術総会 40(7);248(1036), 2007. 7.

齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、皆川のぞみ、西澤祐吏、渡辺和宏、局所進行直腸癌に対する TS-1/CPT-11 を用いた術前補助科学放射線療法第 I 相/II 相試験、第 62 回日本消化器外科学会定期学術総会 40(7);274(1062), 2007. 7.

伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、内肛門括約筋切除後の肛門機能評価と機能向上を目指す poste-rior anal canal repair の効果、第 62 回日本消化器外科学会定期学術総会 40(7);276(1064), 2007. 7.

渡辺和宏、小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、西澤祐吏、中嶋健太郎、下部進行直腸癌側方転移症例の検討、第 62 回日本消化器外科学会定期学術総会 40(7);318(1106), 2007. 7.

塩見明生、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、角田祥之、矢野匡亮、西澤祐吏、皆川のぞみ、渡辺和宏、術後機能から見た超低位直腸癌に対する術式選択—どこまで低位前方切除を選択すべきか—、第 62 回日本消化器外科学会定期学術総会 40(7);345(1133), 2007. 7.

皆川のぞみ、伊藤雅昭、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、西澤祐吏、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、恥骨直腸筋及び hiatal ligament を意識した腹腔鏡下 TME、第 62 回日本消化器外科学会定期学術総会 40(7);446(1234), 2007. 7.

矢野匡亮、小林昭広、杉藤正典、伊藤雅昭、鈴木孝憲、田中俊之、角田祥之、塩見明生、西澤祐吏、齋藤典男、下部直腸癌に対するカーブドクターを用いた(超)低位前方切除術、第62回日本消化器外科学会定期学術総会 40(7);448(1236), 2007. 7.

高橋進一郎、木下平、小西大、中郡聡夫、後藤田直人、杉藤正典、齋藤典男、那須克宏、黒木嘉典、大腸がん肝転移の診断 第62回日本消化器外科学会定期学術総会 40(7);620(1408), 2007. 7.

Saito N., Sugito M., Ito M., Kobayashi A., Tsunoda Y., Shiomi A., Yano M., Minagawa N., Nishizawa Y., Nakajima K., Watanabe K. Sphincter saving operation in very low rectal cancer patients with T4 tumor. 17th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists; A59-A60, 2007.9.

Kobayashi A., Saito N., Sugito M., Ito M., Nishizawa Y. Is lateral lymph node dissection for T3-4 lower rectal cancer necessary? 17th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists; A156, 2007.9.

Minagawa N., Saito N., Sugito M., Ito M., Kobayashi A. Comparison of functional result between intersphincteric resection and very low anterior resection for Low rectal cancer. 17th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists; A149-A150, 2007.9.

M. Ito, M. Shimomura, Y. Saito, Y. Tsunoda, N. Saito, T. Nakatsura. Analysis of Proteins associated with Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer. 第66回日本癌学会学術総会 ;93, 2007. 10.

Y. Saito, M. Ito, M. Shimomura, Y. Tsunoda, T. Nakatsura, N. Saito. Detection of tumor-specific expression in colorectal cancer specimens utilizing protemics. 第66回日本癌学会学術総会;99, 2007. 10.

Y. Nishimura, T. Kuronuma, Y. Tsunoda, M. Ito, N. Saito, T. Ohta, Hiroyoshi Kato, Kazushi Endo, Tetsuya Nakatsura. Anti-tumor immune response by neoadjuvant chemotherapy for the liver metastases of colorectal cancer. 第66回日本癌学会学術総会;213, 2007. 10.

Y. Tsunoda, Y. Motomura, T. Kuronuma, Y. Nishimura, M. Shimomura, E. Hayashi, T. Yoshikawa, M. Sugito, A. Kobayashi, Y. Nishizawa, N. Saito, M. Ito, T. Nakatsura. Detection of HSP105-Specific cytotoxic T Lymphocytes in Patients With Colorectal Carcinoma. 第66回日本癌学会学術総会 213, 2007. 10.

齋藤典男、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、西澤祐吏、皆川のぞみ、米山泰生、超低位直腸癌において肛門括約筋部分温存術は直腸切断術に劣るか? 第45回日本癌治療学会総会 2007. 10.

伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、内肛門括約筋切除後の肛門機能向上を目指す posterior anal canal repair の pilot study、第45回日本癌治療学会総会 2007. 10.

皆川のぞみ、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、鈴木孝憲、田中俊之、西澤雄介、角田祥之、西澤祐吏、超低位進行直腸癌における外肛門括約筋部分切除術の妥当性、第45回日本癌治療学会総会 2007. 10.

伊藤雅昭、ランチョンセミナー1、下部直腸癌に対する安全な手技の工夫 鏡視下手術における手技の実際、第62回日本大腸肛門病学会学術集会 60(9);51, 2007. 11.

伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、腫瘍学的安全性と良好な機能温存に配慮した内肛門括約筋切除術の手術手技および知用成績、第62回日本大腸肛門病学会学術集会 60(9);545, 2007. 11.

伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、齋藤典男、Evidenceに基づいた安全な腹腔鏡下直腸切除術、第62回日本大腸肛門病学会学術集会 60(9);553, 2007. 11.

小林昭広、杉藤正典、伊藤雅昭、齋藤典男、西澤雄介、角田祥之、矢野匡亮、塩見明生、西澤祐吏、皆川のぞみ、渡辺和宏、中嶋健太郎、甲田貴丸、腹腔鏡下(超)低位前方切除における完全気腹下の斜めI0吻合、第62回日本大腸肛門病学会学術集会 60(9);760, 2007. 11.

西澤雄介、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、塩見明生、渡辺和宏、下部直腸癌 T1High risk 症例の検討、第62回日本大腸肛門病学会学術集会 60(9);697, 2007. 11.

皆川のぞみ、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、塩見明生、西澤祐吏、渡辺和宏、中嶋健太郎、ISR術後長期経過例の排便機能状況について、第62回日本大腸肛門病学会学術集会60(9);693, 2007. 11.

伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、齋藤典男、直腸癌に対する腹腔鏡下手術における長手術時間に影響する因子、第20回日本内視鏡外科学会総会;393, 2007. 11.

小林昭広、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、齋藤典男、角田祥之、矢野匡亮、塩見明生、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、渡辺和宏、中嶋健太郎、甲田貴丸、腹腔鏡下(超)低位前方切除における完全気腹下の斜めI0吻合、第20回日本内視鏡外科学会総会;279, 2007. 11.

米山泰生、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、西澤祐吏、皆川のぞみ、渡辺和宏、中嶋健太郎、甲田貴丸、齋藤典男、腹腔鏡手術の低侵襲性が予後に影響を及ぼす可能性、第20回日本内視鏡外科学会総会;271, 2007. 11.

高橋進一郎、木下平、小西大、中郡聡夫、後藤田真人、齋藤典男、永井完治、大腸癌肝・肺転移に対する積極的切除、第69回日本臨床外科学会総会;493, 2007. 11.

三重野浩朗、高橋進一郎、小西大、中郡聡夫、後藤田真人、齋藤典男、木下平、化学療法後の大腸癌肝転移に対するPET診断についての検討、第69回日本臨床外科学会総会;495, 2007. 11.

伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、米山泰生、超低位直腸癌に対する術前放射線化学療法の功罪、第69回日本臨床外科学会総会;311, 2007. 11.

伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、米山泰生、齋藤典男、腹腔鏡下低位前方切除術において縫合不全を回避するための直腸切離法、第69回日本臨床外科学会総会;344, 2007. 11.

小林昭広、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、齋藤典男、角田祥之、矢野匡亮、塩見明生、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、中嶋健太郎、渡辺和宏、甲田貴丸、腹腔鏡下(超)低位前方切除における完全気腹下の斜めI0吻合、第69回日本臨床外科学会総会;554, 2007. 11.

西澤雄介、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、村上康二、小島基寛、大腸癌における18F-FDGを用いたRIガイド下リンパ節郭清術の基礎的研究と臨床応用、第69回日本臨床外科学会総会;314, 2007. 11.

角田祥之、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、塩見明生、矢野匡亮、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、中嶋健太郎、渡辺和宏、甲田貴丸、齋藤典男 18F-FDG PET/CT情報に基づいた原発性大腸癌手術に対する至適リンパ節郭清の可能性、第69回日本臨床外科学会総会;396, 2007. 11.

矢野匡亮、中嶋健太郎、渡辺和宏、皆川のぞみ、西澤祐吏、米山泰生、塩見明生、角田祥之、田中俊之、鈴木孝憲、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、齋藤典男、泌尿器系臓器への浸潤が疑われ合併切除(尿路再建)を施行した大腸癌51例の検討、第69回日本臨床外科学会総会;1011, 2007. 11.

皆川のぞみ、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、西澤祐吏、中嶋健太郎、安全な内肛門括約筋切除術における剥離ライン決定のために一病理組織学的剥離面陽性例の検討、第69回日本臨床外科学会総会;774, 2007. 11.

甲田貴丸、伊藤雅昭、角田祥之、杉藤正典、小林昭広、鈴木孝憲、西澤雄介、塩見明生、矢野匡亮、西澤祐吏、中嶋健太郎、齋藤典男、大腸癌再発診断、治療に対するPET/CTの貢献度、第69回日本臨床外科学会総会;495, 2007. 11.

渡辺和宏、小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、中嶋健太郎、甲田貴丸、大腸癌の肺転移手術症例124例の検討、第68回大腸癌研究会;28, 2008. 1.

甲田貴丸、伊藤雅昭、高橋進一郎、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、齋藤典男、化学療法が奏功し根治的切除が可能となった再発大腸癌の解析、第68回大腸癌研究会;37, 2008. 1.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 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

骨軟部悪性腫瘍に対する機能的患肢温存療法の開発 — 転移性骨腫瘍での応用 —
分担研究者 内田淳正 三重大学

研究要旨

四肢に発生した骨軟部悪性腫瘍に対して患肢温存術が積極的に行われている。高い機能を有する患肢を温存するためには、局所再発を来さず正常組織を可能な限り温存する安全な縮小手術が求められている。そのため、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、転移性骨腫瘍において有効性を示した。

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が、術後の患肢機能は著しく障害され、社会生活が制約を受ける。そのため、患肢機能を向上させる方法が検討されている。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

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、骨髄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。

（倫理面の配慮）

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. 研究結果

転移性骨腫瘍患者15人（17病巣）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（87%）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ついての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り、姑息的手術群と比較して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。

D. 考察

四肢発生の悪性骨軟部腫瘍の治療において、腫瘍広範切除術後の機能をより良好に保つことは患者のQOLを高く維持するために重要である。正常組織の切除を最小限にとどめることが高度な運動機能を保持することになる。切除縁を縮小することは局所再発の危険性を増大させる。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、腫瘍切除術の補助療法として今後の展開が期待される。

E. 結論

磁性体温熱療法およびアクリジンオレンジ光線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。四肢発生の骨軟部悪性腫瘍の治療において高度な運動機能を温存する方法が示された。患者のQOLの向上に繋がること明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hoki Y, Hiraku Y, Ma N, Murata M, Matsumine A, Nagahama M, Shintani K, Uchida A, Kawanishi S. iNOS-dependent DNA damage in patients with malignant fibrous histiocytoma in relation to prognosis. *Cancer Sci.* 98:163-168,2007 Erratum in: *Cancer Sci.* 2007;98:464.
- 2) Kusuzaki K, Murata H, Matsubara T, Satonaka H, Wakabayashi T, Matsumine A, Uchida A. Review. Acridine orange could be an innovative anticancer agent under photon energy. *In Vivo.*21:205-214,2007
- 3) Maeda M, Matsumine A, Kato H, Kusuzaki K, Maier SE, Uchida A, Takeda K. Soft-tissue tumors evaluated by line-scan diffusion-weighted imaging: influence of myxoid matrix on the apparent diffusion coefficient. *J Magn Reson Imaging.* 25:1199-1204,2007
- 4) Matsumine A, Kusuzaki K, Matsubara T, Shintani K, Satonaka H, Wakabayashi T, Miyazaki S, Morita K, Takegami K, Uchida A. Novel hyperthermia for metastatic bone tumors with magnetic materials by generating an alternating electromagnetic field. *Clin Exp Metastasis.*24:191-200,2007
- 5) Asanuma K, Yoshida K, Hayashi T, Akita N, Nakagawa N, Hamada Y, Nishioka J, Kamada H, Esteban C. Gabazza, Ido M, Uchida A, Suzuki K. Protein C inhibitor inhibits breast cancer cell growth, metastasis and angiogenesis independently of its protease inhibitory activity. *Int J Cancer* 121:955-965,2007
- 6) Matsumine A, Shintani K, Kusuzaki K, Matsubara T, Satonaka H, Wakabayashi T, Iino T, Uchida A. Expression of decorin, a small leucine-rich proteoglycan, as a prognostic factor in soft tissue tumors. *J Surg Oncol.*96:411-8,2007
- 7) Miyazaki S, Nishioka J, Shiraishi T, Matsumine A, Uchida A, Nobori T. Methylthioadenosine phosphorylase deficiency in Japanese osteosarcoma patients. *Int J Oncol.*31:1069-1076,2007
- 8) Hoki Y, Murata M, Hiraku Y, Ma N, Matsumine A, Uchida A, Kawanishi S. 8-Nitroguanine as a potential biomarker for progression of malignant fibrous histiocytoma, a model of inflammation-related cancer. *Oncol Rep.* 18:1165-9,2007
- 9) Niimi R, Matsumine A, Kusuzaki K, Inada Y, Kato Y, Maeda M, Uchida A. Primary osteosarcoma of the lung: a case report and review of the literature. *Med Oncol.* 2007 Oct 25

- 10) Satonaka H, Kusuzaki K, Matsubara T, Shintani K, Wakabayashi T, Nakamura T, Matsumine A, Uchida A. Flash wave light strongly enhanced the cytotoxic effect of photodynamic therapy with acridine orange on a mouse osteosarcoma cell line. *Anticancer Res.* 27:3339-44,2007
- 11) Kato H, Matsumine A, Wakabayashi T, Hasegawa M, Sudo A, Shintani K, Fukuda A, Kato K, Ide N, Orita S, Hasegawa T, Matsumura C, Furukawa M, Tasaki T, Sonoda H, Uchida A. Large-scale gene expression profiles, differentially represented in osteoarthritic synovium of the knee joint using cDNA microarray technology. *Biomarkers* 12(4):384-402, 2007
2. 学会発表
- 1) Toru Wakabayashi, Akihiko Matsumine, Takao Matsubara, Ken Shintani, Haruhiko Satonaka, Yutaka Nakoshi, Ryota Kubo, Takahiro Iino, Yohei Taneda, Aki Fukuda, Koji Akeda, Masahiro Hasegawa, Sudo Akihiro, Katsuyuki Kusuzaki, Atsumasa Uchida. Fibulin-3 suppresses the synthesis of cartilage matrix in chondrogenic cell line ATDC5 in vitro. 53rd Annual Meeting Orthopaedic Research Society Feb 11-14,2007.
- 2) Haruhiko Satonaka, Katsuyuki Kusuzaki, Takao Matsubara, Ken Shintani, Toru Wakabayashi, Akihiko Matsumine, Atsumasa Uchida. Photodynamic detection of mouse osteosarcoma in the soft tissues utilizing fluorovisualization effect of acridine orange. 53rd Annual Meeting Orthopaedic Research Society Feb 11-14,2007
- 3) Kusuzaki K, Matsubara T, Satonaka H, Wakabayashi T, Matsumine A, Uchida A. Acridine Orange could be an innovative anticancer agent under photon energy. 14th International Symposium on Limb Salvage Sept 11-14,2007
- 4) Atsumi S, Kusuzaki K, Matsubara T, Matsumine A, Uchida A. A case of Ewing's sarcoma of the scapula, accompanying with diffuse osteosclerotic lesion of the pelvis 14th International Symposium on Limb Salvage Sept 11-14,2007
- 5) Matsumine A, kusuzaki K, Matsubara T, Morita K, Takegami K, Uchida A. Novel hyperthermia for metastasis bone tumors with magnetic materials by generating an alternating electromagnetic field 14th International Symposium on Limb Salvage Sept 11-14,2007
- 6) Satonaka H, Kusuzaki K, Matsubara T, Shintani K, Wakabayashi T, Matsumine A, Uchida A. Extracorporeal Photodynamic Image Detection of Mouse Osteosarcoma in Soft Tissue Utilizing Fluorovisualization Effect of Acridine Orange. 14th International Symposium on Limb Salvage Sept 11-14,2007
- 7) Satonaka H, Kusuzaki K, Matsubara T, Shintani K, Wakabayashi T, Matsumine A, Uchida A. Flash Wave Light Strongly Enhanced the Cytotoxic Effect of Photodynamic Therapy with Acridine Orange on a Mouse Osteosarcoma Cell Line. 14th International Symposium on Limb Salvage Sept 11-14,2007
- 8) 松原孝夫、楠崎克之、里中東彦、若林徹、内田淳正。磁性体含有リン酸カルシウム骨ペーストを用いた転移性骨腫瘍に対する温熱療法 第108回中部日本整形外科災害外科学術集会 平成19年4月13-14

- 9) 松峯昭彦、松原孝夫、楠崎克之、里中東彦、若林徹、若林弘樹、内田淳正. 体外交流電磁場発生装置を用いた転移性骨腫瘍に対する磁性体温熱療法 第80回日本整形外科学会学術総会 平成19年5月24-27日
- 10) 松原孝夫、楠崎克之、松峯昭彦、里中東彦、新谷健、濱口貴彦、内田淳正. 前腕・手部悪性骨・軟部腫瘍に対する広範切除術と低侵襲手術の治療成績の比較 第80回日本整形外科学会学術総会 平成19年5月24-27日
- 11) 里中東彦、楠崎克之、松原孝夫、松峯昭彦、新谷健、若林徹、内田淳正. 骨・軟部肉腫に対するストロボ光を用いたアクリジンオレンジ光線力学的療法の抗腫瘍効果 第80回日本整形外科学会学術総会 平成19年5月24-27日
- 12) 渥美覚、松峯昭彦、楠崎克之、松原孝夫、若林弘樹、荒木健太郎、若林徹、里中東彦、村田哲也、白石泰三、前田正幸、多上智康、内田淳正. 骨軟化を伴う多発性骨腫瘍の1例 第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 平成19年7月12-13日
- 13) 松峯昭彦、楠崎克之、新美壘、松原孝夫、青木康彰、上田孝文、荒木信人、久保田郁夫、名井陽、中紀文、橋本伸之、角永茂樹、吉川秀樹、内田淳正. 仙骨脊索腫の外科的治療成績 第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 平成19年7月12-13日
- 14) 松原孝夫、松峯昭彦、楠崎克之、里中東彦、吉田格之進、濱口貴彦、内田淳正. 大腿骨遠位骨腫瘍に用いたセメントレスKLS Knee Systemの治療成績 第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 平成19年7月12-13日
- 15) 新美壘、松峯昭彦、楠崎克之、松原孝夫、青木康彰、上田孝文、荒木信人、久田原郁夫、倉都滋之、名井陽、家口尚、橋本伸之、吉川秀樹、内田淳正. 下腿遠位に発症した骨・軟部肉腫に対する患肢温存手術の有用性 第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 平成19年7月12-13日
- 16) 里中東彦、楠崎克之、松原孝夫、新谷健、若林徹、松峯昭彦、内田淳正. マウス骨肉腫に対するストロボ光を用いたアクリジンオレンジ光線力学的療法の in vivo における抗腫瘍効果 第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 平成19年7月12-13日
- 17) 若林徹、松峯昭彦、松原孝夫、里中東彦、若林弘樹、新谷健、荒木健太郎、内田淳正、楠崎克之、小林三希子、熊本忠史、前田正幸、多上智康. Ewinb 肉腫/PNET の治療成績の検討 第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 平成19年7月12-13日
- 18) 植村剛、楠崎克之、松原孝夫、内田淳正、稲田均、村田哲也. 上腕部に発生した Extranodal Follicular Dendritic Cell Sarcoma の1例 第40回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 平成19年7月12-13日
- 19) 若林徹、松峯昭彦、長谷川正裕、須藤啓広、楠崎克之、内田淳正. Fibulin-3 タンパクはマウス軟骨前駆細胞株: ATDC5 の分化を抑制する 第22回日本整形外科学会基礎学術集会 平成19年10月25-26日
- 20) 松原孝夫、明田浩司、楠崎克之、松峯昭彦、玄番岳踐、内田淳正. 悪性骨・軟部腫瘍に対する核酸製剤注入療法の開発 第22回日本整形外科学会基礎学術集会 平成19年10月25-26日
- 21) 里中東彦、楠崎克之、松原孝夫、中村知樹、松峯昭彦、内田淳正. マウス骨肉腫に対するアクリジンオレンジ光線力学療法の肺転移抑制効果 第22回日本整形外科学会基礎学術集会 平成19年10月25-26日

22) 松原孝夫、楠崎克之、松峯昭彦、里中東彦、中村知樹、内田淳正. アクリジンオレンジを用いた光線力学的療法の腫瘍外科手術への応用 第22回日本整形外科学会基礎学術集会 平成19年10月25-26日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

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

研究要旨

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。

A. 研究目的

癌切除後の広範囲組織欠損に伴う再建において遊離組織移植術が導入され、頭頸部・食道・体幹・四肢など種々の領域で良好な成績が挙げられている。しかし、集学的がん治療による治療成績の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、単に疾患としてのがんからの解放だけでなく、術後いかに良好なQOLを得ることができるかにも重点が置かれるようになってきている。

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用いられてきた選択肢の一つである。初期にはステンレス製が、最近ではより生体親和性が高いチタン製のプレートが使用されている。しかし、人工物・異物であるがゆえに、チタン製のプレートであっても術後感染や露出などの合併症の頻度は決して低いものではなかった。

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、臨床例を重ねたので、その結果に検討を加えた。

B. 研究方法

手術方法としては、下顎骨の連続性の再現にはチタン製プレートを使用し、並存する軟部組織の再建には腹直筋筋体と皮弁を当てるが、腹直筋皮弁に血行を保つように付着させた筋膜（腹直筋前鞘もしくは外腹斜筋筋膜）でプレートを被覆する。これによりプレートへの感染・術後の露出を防ぐ

効果を期待した。

1988年2月から2007年4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った11例の患者に本法を施行した。年齢は、49歳から75歳まで平均65歳で、原疾患は下歯肉癌が8例、舌癌が2例、頬粘膜癌が1例であった。

（倫理面への配慮）

腹直筋皮弁もチタン製下顎再建プレートも従来から用いられており、再建材としては確立されたものである。今回の方法は、それらを組み合わせた方法であり、腹直筋皮弁周囲の筋膜を付加的に採取するだけであるが、十分な術前説明を行い、解析に当たっても患者さんの人権やプライバシーには十分な配慮を行った。

C. 研究結果

術後の血栓形成などによる血管再吻合例や壊死例はなく、全例で皮弁は生着した。

術後合併症は、1例で皮弁に付加した筋膜で被覆できなかったプレート断端部分に感染を生じ、小範囲であるが治癒が望めずプレート抜去を余儀なくされた。しかし、他の10例では、術後観察期間が平均25.7ヶ月（3ヶ月から9年4ヶ月）になるが、プレートへの感染や露出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認めていない。

D. 考察

頭頸部癌切除に伴う下顎骨の再建では、血管柄付き遊離骨移植が機能的・形態的観点から第一選択とされることが多い。しかし、血管柄付き遊離骨移植術は患者さんに与える侵襲が大きく、手術時間も長くなり、また軟部組織移植だけの再建に比べ合併症の率が高いことが報告されている。

また一方で、平均寿命の延長とともに高齢者や合併症を有する患者の比率も増加している。そして全身状態の悪い症例、進行がん症例や高齢者では、できるだけ負担が少なくかつ安全・確実な再建方法の選択が強く望まれる。

一方、下顎骨欠損に金属プレートを用いる方法は、骨移植に比べはるかに侵襲が少なく手術手技も簡便である。しかし、異物であるがゆえに術後の感染や露出などの合併症が高率に生じることが報告されており、その適応は一般に予後不良症例や高齢者・全身状態不良症例などに限定される傾向にあった。

今回われわれの開発した方法の実施症例は、まだ 11 例と少数に過ぎないが、血行の保たれた筋膜でプレートを覆うことにより、被覆された部位での感染や露出の防止に有効であったといえる。また、筋膜は比較的強固な組織であり、長期的にもプレートの露出を防ぐことができると期待される。この結果は、下顎再建におけるプレート使用の安全性を従来の成績に比べ高めるものであり、侵襲の少ないプレートによる再建の適応を拡大しうると考えられる。また、骨移植術に比べ簡便な方法であり、再建術式の標準化にも適している。

E. 結論

頭頸部再建の中でも特に機能と形態双方の復元を要求される下顎骨区域切除後の下顎再建法の改良をめざして新たな再建法を開発し、良好な結果を得ることができた。

F. 研究発表

1.論文発表

①Okazaki M, Asato H, Takushima A, Sarukawa S, Nakatsuka T, Yamada A, Harii K.: Analysis of salvage treatments following of the failure of free flap transfer caused by vascular thrombosis in reconstruction for head and neck cancer. *Plast Reconstr Surg*, 119(4):1223-32, 2007

②中塚貴志 頭頸部癌領域 移植組織の壊死 *JOHNS* 23(6):1135-37, 2007

2.学会発表

①中塚貴志 安全かつやさしくマイクロサージャリーを行うためのポイント ―頭頸部再建を中心に― 第 34 回日本マイクロサージャリー学会 平成 19 年 10 月 18 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

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 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の phase I / II

study は予定22例中13例がなされた。登録症例全例に下肢リンパ浮腫をみとめていない。

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および後開腹開放法の予防効果の検討を目的とした。

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。佐賀大学附属病院との共同研究とした。

また今年度無作為化試験のプロトコールを作成する。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セプラフィルムで被う術式であり、それにより下肢リンパ浮腫の発生減少を確認する第3相試験のプロトコール作成を行ない、倫理委員会に答申する。

C. 研究結果

リンパ管・細静脈吻合術は、予定症例 22 例中 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。

この結果に基づき、セプラフィルムを用いた方法で全国 10 施設により無作為化試験を行なうプロトコールを作成した。

D. 考察

リンパ管・細静脈吻合術は、形成外科医の技術に左右されやすいが、2例を行なうことで容易に吻合が行なえることが佐賀大学附属病院と東京慈恵会医科大学附属柏病院の成績により判明した。一方、後腹膜開放か閉鎖かについての無作為化試験では、後腹膜開放するためにはセプラフィルムがデキソンメッシュより優れていると考えられる。本年度全国10施設との討論の結果、セプラフィルムを用いて後腹膜を開放する術式が、安全且つ効果的である可能性が示唆された。この成果をもとにプロトコールを作成し、新年度無作為化試験を行なう予定である。東京慈恵会医科大学の倫理委員会に既に承認を得ている。

E. 結論

術中リンパ管・細静脈吻合術は中間結果でリンパ浮腫ができにくい。後腹膜開放セプラフィルム被膜法は、下肢リンパ浮腫予防術式になりうる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, Nakanishi T, Sasaki H, Saji F, Iwasaka T, Hatae M, Kodama S, Saito T, Terakawa N, Yaegashi N, Hiura M, Sakamoto A, Tsuda H, Fukunaga M, Kamura T. Multicenter Phase Study of Fertility-Sparing Treatment With Medroxyprogesterone Acetate for Endometrial Carcinoma and Atypical Hyperplasia in Young Women. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 25;19:2789-2802,2007.
2. Takakura S, Saito M, Ueda K, Motegi M, Takao M, Yamada K, Okamoto A, Niimi S, Sasaki H, Tanaka T, Ochiai K. Irinotecan Hydrochloride (CPT-11) and Cisplatin as First-Line Chemotherapy After Initial Surgery for Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma. Int Surg.92: 202-208,2007.
3. Takao M, Okamoto A, Nikaido T, Urashima M, Takakura S, Saito M, Saito M, Okamoto S, Takikawa O, Sasaki H, Yasuda M, Ochiai K, Tnaka T. Increased Synthesis of indoleamine-2, 3-dioxygenase protein is positively associated with impaired survival in patients with serous-type, but not with other types of, ovarian cancer, ONCOLOGY REPORTS 17:1333-1339,2007.
4. Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S. Urinary Bisphenol-A Concentration in Infertile Japanese Women and Its Association with Endometriosis: A Cross-Sectional Study. Environmental Health and Preventive Medicine; 12;6:258-264,2007.
5. 佐々木 寛, 石塚 康夫. 卵巣がんの術前診断－卵巣癌の治療戦略;初回腫瘍減量手術の有効性と術中迅速病理診断の限界 産婦人科の世界 59;8:87-93、2007.
6. 佐々木 寛, 高野 浩邦, 篠崎 英雄, 石塚 康夫. 婦人科領域の細胞診断学における採取器具の診断上の留意点. 産婦人科治療 96; 1:94-99、2008.

7. 福田 貴則、江澤 正浩、安西 範晃、石塚 康夫、小竹 譲、池谷 美樹、茂木 真、篠崎 英雄、高野 浩邦、佐々木 寛. 当院における回転運動を使用した腹腔鏡下卵巣囊腫摘出術体腔内法について 日本産婦人科学会千葉地方部会雑誌 1;1:51-53、2008.

2. 学会発表

1. 石塚康夫、佐々木寛、安西範晃、福田貴則、小竹譲、池谷美樹、茂木真、篠崎英雄、高野浩邦、田中忠夫. Frequent expression of RET in Ovarian Cancer 第42回 日本婦人科腫瘍学会 2007年6月 東京 日本婦人科腫瘍学会雑誌 25;3:265 2007.
2. 茂木真、安西範晃、福田貴則、石塚康夫、小竹 譲、池谷美樹、篠崎英雄、高野浩邦、佐々木寛. 卵巣カルチノイドの1例 第42回 日本婦人科腫瘍学会 2007年6月 東京 日本婦人科腫瘍学会雑誌 25;3:266 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

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 萩原明郎 京都府立医科大学 外科学教室消化器外科学部門

研究要旨

（1）大動物を用いた食道再生の研究：大動物（イヌ）を用い、ヒト羊膜と口腔粘膜の癒痕形成防止効果を利用し長期に癒痕狭窄を起こさない食道の再生に成功した。またその成功率を80%まで高めることが出来た。今後この技術を臨床応用すれば、消化管を犠牲にせず食道が再生可能となり、食道がんに対する従来の手術方法に比較し術後のQOLが向上すると考えられた。（2）ヒト羊膜を用いた腹膜再生の研究：腹膜偽粘液腫などに対する従来の手術は広範囲に腹膜欠損を生じ腸管癒着などの術後QOLを悪化させる病態が必発である。動物実験で羊膜を用い、癒着を生じず腹膜の再生に成功した。今後臨床応用を行えばこれにより腹膜偽粘液腫などの手術において術後QOLを改善することが可能になると考えられる。

A. 研究目的

（1）大動物を用いた食道再生の研究：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向上を図る。（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従来の手術に比較して術後QOL改善を図る。

B. 研究方法

（1）大動物を用いた食道再生の研究：ヒト羊膜と口腔粘膜の癒痕形成防止効果を利用し、大動物（イヌ）を用い、in situ tissue-engineeringによって1年以上の長期間癒痕狭窄を起こさない食道を再生させる技術を開発する。（2）ヒト羊膜を用いた腹膜再生の研究：ヒト羊膜を用い、マウスの実験で癒痕や癒着を生じず腹膜を再生させる技術を開発する。

（倫理面への配慮）

「大動物（イヌ）を用いた食道再生の研究」及び「ヒト羊膜を用いた腹膜再生の研究」の動物実験は、当大学の動物実験委員会の認可の下に、動物実験施行手順に定められた手法に従い動物実験を行っている。

C. 研究結果

（1）大動物（イヌ）を用いた食道再生の研究：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。（2）ヒト羊膜を用いた腹膜再生の研究：羊膜を用いれば癒痕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ずずに腹膜を再生させる技術を、マウスを用いて開発した。

D. 考察と結論

（1）食道がんの従来の手術は食道を切除し、他の消化管を犠牲にして食道を再建していたが、本件究の成果を用いれば消化管を犠牲にせず食道が再生可能となり、食道がんに対する従来の手術方法に比較し術後のQOLが向上すると考えられた。（2）腹膜再生では、腹膜偽粘液腫などに対する従来の手術で、従来は腹膜欠損に起因するQOL悪化が高頻度に生じていたが、本研究成果応用すれば術後のQOLを改善することが可能になると考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

Yuen Nakase, Akeo Hagiwara, et al. Intrathoracic esophageal replacement by in situ tissue-engineered esophagus. J. Of Thoracic and Cardiovascular Surgery. (In Press)

2. 学会発表

萩原明於、全周性消化管再生としての全周性食道の再生—大動物の実験—、日本消化管学会学術総会（特別シンポジウム II）、2008年2月8日（大阪）

萩原明郎、ほか 再発あるいは高度浸潤直腸癌の拡大手術における神経再生チューブによる神経機能再建、日本消化器外科学会学術総会、2007年7月18日（東京）

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

P05009 国際特許分類 A61F9/00
PCT/JP2006/310806 「羊膜から本質的に構成される組織再建材料およびその使用」 発明者 栗生宣明、中瀬有遠、萩原明郎ほか3名

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

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。

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、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「経皮的椎体形成術についての第I/II相試験」の最終解析を行うとともに、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についての第I/II相試験」、下部消化管閉塞に対するステント治療である「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」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47施設(日本IVR学会

認定専門医所属)、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：安全性の評価。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：15。予定登録数：33例。

②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

(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。

③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)

概要：切除不能悪性大腸狭窄に対し、人工肛門造設を回避するために大腸狭窄部にステント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. 研究結果

研究結果は以下の如くである。

①経皮的椎体形成術についての第I/II相臨床試験

最終解析終了。圧迫にて止血された穿刺部からの出血とGrade2の低アルブミン血症以外には、手技との関連するGrade2以上の有害事象は認められず、疼痛軽減の奏効率はIVR1週後70%(95% C.I.:53-83%)で、4週後には83%に増加した。効果発現までの所要期間中央値は1日(平均2.4日)で、疼痛制御生存期間中央値は73日であった。

②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

症例登録完了。解析終了。手技的成功率は100%で、所要時間は53±30分。Grade2以上の有害事象として血液希釈によると考えられる低アルブミン血症(21%)、ヘモグロビン低下(18%)が見られたが、Grade3以上の有害反応や治療関連死亡はなかった。有効率は675%(95% C.I.:50-80%)であったが、有効例中の7例で術後10日以降にフィブリンシース形成による腹水の再貯留が見られた。

③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

症例登録完了。解析終了。手技的成功率は97%で、臨床的有効率は82%であった。無効例に疼痛によるステント抜去1、他部位閉塞1があったが、有効例における症状再燃はなかった。有害事象はGrade2-3の下痢(33%)、疼痛(15%)、出血(3%)、排尿困難(3%)を認めたが、Grade4の有害反応や治療関連死亡はなかった。

D. 考察

低侵襲治療とされるIVRについては、特にQOLを考慮したがん治療を行う上で、その有用性に大きな期待が持たれているが、海外も含めこれまで臨床試験による評価はほとんどない。このため、本研究にて行われている多施設共同臨床試験による緩和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の臨床試験に、がん薬物療法の手法を導入し、技術についての第I相試験の方

法論についても新たな方法を導入、実施している点も本研究の重要な成果のひとつと考えられる。この結果、技術的である I V R を臨床試験により科学的に評価し、薬物療法等と同様に、臨床試験を軸とする科学的な手順に則って、その位置づけを明確にしていくことが可能であることを示した点が、本研究の最も大きな成果であったと考えられる。本年度、研究結果の最終解析が終了した3つの臨床試験のうち、経皮的椎体形成術については、英文投稿中であるとともに、厚生労働省の「ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討会」において、早期導入品目に選定されるエビデンスのひとつとして活用され、本研究による臨床試験結果が機器の承認にも活用されたものとして評価される。今後、第II相試験により良好な結果が得られた IVR については、これを緩和医療における標準的治療とするための第III相試験の開始に向けて検討を進める予定である。くわえて、本研究から得られた知見に基づき、がん診療において I V R 技術をより有効に活用するための基盤整備ならびに臨床試験環境の整備を進める予定である。

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、②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、③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 相試験を行った。すべての研究が完了し、いずれも最終解析を終了し、公表手続きを進めており、①については、当該 IVR の承認にも良好な影響を及ぼした。総じて、技術である I V R を臨床試験により科学的に評価する道筋が示され、今後、これらの IVR をがん患者の Q O L 向上を重視したがん診療における標準的治療とするための第III相試験について検討を進める予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Arai Y, Takeuchi Y, Inaba Y, et al. Percutaneous catheter placement for hepatic arterial infusion chemotherapy. *Tech Vasc Interv Radiol*.10:30-7, 2007
- 2) Iguchi T, Arai Y, Inaba Y, et al. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy through a Port-Catheter System as Preoperative Initial Therapy in Patients with Advanced Liver Dysfunction due to Synchronous and Unresectable Liver Metastases from Colorectal Cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007 (in press)
- 3) Tateishi U, Hosono A, Arai Y, et al. Accuracy of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging of pediatric sarcomas. *Pediatr Hematol Oncol*. 29:608-12, 2007
- 4) Shimamoto H, Inaba Y, Arai Y, et al. Chest wall dissemination of nocardiosis after percutaneous transthoracic needle biopsy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 30:797-9, 2007
- 5) Ishizumi T, Tateishi U, Arai Y, et al. F-18 FDG PET/CT imaging of low-grade mucoepidermoid carcinoma of the bronchus. *Ann Nucl Med*.21:299-302, 2007
- 6) Maeda T, Tateishi U, Arai Y, et al. Primary hepatic angiosarcoma on coregistered FDG PET and CT images. *AJR Am J Roentgenol*. 188:1615-7, 2007
- 7) Maeda T, Tateishi U, Arai Y, et al. Unsuspected bone and soft tissue lesions identified at cancer screening using positron emission tomography. *Jpn J Clin Oncol*. 37:207-15, 2007
- 8) Sakamoto N, Monzawa S, Arai Y, et al. Acute tumor lysis syndrome caused by transcatheter oily chemoembolization in a patient with a large hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 30:508-11, 2007

2. 学会発表

- 1) Arai Y, et al: Phase I/II study of trans-jugular trans-hepatic peritoneal venous shunt (TTPVS)-Newly developed interventional treatment modality for the management of refractory ascites in cancer patients (JIVROSG-0201), Society of Interventional Radiology, Washington DC, 2008,3,19

- 2) Arai Y, et al: Phase I/II study of percutaneous vertebroplasty for painful malignant vertebral compression fracture (JIVROSG-0202), ASCO, Chicago, 2007,6,2
- 3) Inaba Y, Arai Y, et al: A phase II study of metallic stent placement in patients with unresectable malignant colorectal stenosis. Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG-0206), ASCO, Chicago, 2008, 6

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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。

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

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
分担研究者 土岐祐一郎 大阪大学大学院 消化器外科

研究要旨

食道癌において化学療法・放射線療法の感受性予測は、QOL の高い治療を実施するうえで必須である。今回、臨床材料を用いて遺伝子発現解析、画像診断という 2 つのアプローチにて化学療法・放射線療法の感受性予測を試みた。1) 生検サンプルを用いた網羅的遺伝子発現解析により、3 万遺伝子の中から 199 の感受性遺伝子を同定した。82% の精度で臨床的効果を予測することが可能であった。2) Perfusion CT にて腫瘍血流の豊富な腫瘍は感受性が高いという関連を見いだした。今後これらの知見をより大規模の前方視試験で検証することにより臨床応用が可能になると考えられた。

A. 研究目的

食道癌は手術侵襲が大きい、予後不良であるという特徴より、化学療法・放射線療法など手術以外の治療の果たす役割が大きい腫瘍である。その際、これら非手術療法の治療効果は症例間格差が大きいという特性があり、治療効果は臨床病期を凌ぐ重要な予後因子になっている。また、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こと、有効例では手術回避や縮小手術など QOL の高い治療を受けることができることなど、化学療法・放射線療法の治療効果は QOL に対して重要な影響を与えると考えられる。即ち、QOL の高い癌治療を行うには有効例にのみ化学療法・放射線療法を行うという感受性予測に基づいた個別化治療が必須になる。今回我々は食道癌において、内視鏡生検サンプルを用いた網羅的遺伝子発現解析にて化学療法・放射線療法の感受性予測を試みた。

化学療法・放射線療法の治療効果は最終的に癌細胞に細胞死を誘導することにより治療効果を発現する。その過程では DNA 修復、チェックポイント、細胞周期、薬物代謝、アポトーシスなど様々な現象が関与している。教室ではこれまでに遺伝子変異や mRNA 蛋白発現の検討により、p53, MLH1, GST-p, methalothionein, CDC25B, AKT, mTOR, Glut1 など様々な分子が食道癌の化学療法・放射線療法の感受性に関係することを報告してきた。しかし散発的に標的遺伝子の検討を行う

という手法では限界があり全遺伝子を対象とした包括的遺伝子解析の必要性が唱えられていた。我々は横浜 DNA チップ研究所との共同研究でヒト全遺伝子型オリゴヌクレオチドチップによる網羅的遺伝子解析を行い大腸癌肝転移予測、胃癌腹膜転移予測を可能にしている。この手法を食道癌の化学療法・放射線療法の感受性予測にも応用可能であると考えられる。

B. 研究方法

ヒト全遺伝子型オリゴヌクレオチドチップ (Acegene) を用いて食道癌化学療法施行症例 25 例の治療前内視鏡生検サンプルの mRNA より遺伝子発現を検討した。化学療法の評価は RECIST に基づき、有効 (CR, PR), 無効 (SD, PD) の 2 群に分類した。

(倫理面への配慮)

1) 遺伝子解析について

「網羅的遺伝子解析による感受性予測」研究はヒト癌組織の遺伝子発現解析を行う研究であり、遺伝子変異や胚細胞変異に関わるものではない。3 省合同のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 16 年 12 月 28 日全面改定) に準拠して行う。

2) 臨床研究について

本臨床研究はヘルシンキ宣言を準拠し大阪大学臨床研究倫理審査委員会にてその倫理的妥当性について審査を受けている。実施に際しては、担当医師が口頭と文章で説明し、患者のインフ