

E. 結論

WT1ペプチド免疫療法は、安全性が高く、十分な臨床効果が期待される、がんの新しい治療法になりうると考えられる。

F. 研究発表

1. Izumoto S, Tsuboi A, Oka Y, Suzuki T, Hashiba T, Kagawa N, Hashimoto N, Maruno M, Elisseeva OA, Shirakata T, Kawakami M, Oji Y, Nishida S, Ohno S, Kawase I, Hatazawa J, Morita S, Sakamoto J, Sugiyama H, Yoshimine T. Phase II clinical trial of Wilms tumor 1 peptide vaccination for patients with recurrent glioblastoma multiforme. J Neurosurg, 2008; 108: 963-971.
2. Li Z, Oka Y, Tsuboi A, Fujiki F, Harada Y, Nakajima H, Masuda T, Fukuda Y, Kawakatsu M, Morimoto S, Katagiri T, Tatsumi N, Hosen N, Shirakata T, Nishida S, Kawakami Y, Uda K, Kawase I, Oji Y, Sugiyama H. Identification of a WT1 protein-derived peptide, WT1187as an HLA-A*0206-restricted, WT1-specific CTL epitope" is currently at the following stage of production. Microbiol Immunol, 2008; 52: 551-8.
3. Fujiki F, Oka Y, Kawakatsu M, Tsuboi A, Nakajima H, Elisseeva OA, Harada Y, Li Z, Tatsumi N, Kamino E, Shirakata T, Nishida S, Taniguchi Y, Kawase I, Oji Y, Sugiyama H. A WT1 protein-derived, naturally processed 16-mer peptide, WT1332, is a promiscuous helper peptide for induction of WT1-specific Th1-type CD4+ T cells. Microbiol Immunol, 2008; 52: 591-600.
4. Ohta H, Hashii Y, Yoneda A, Takizawa S, Kusuki S, Tokimasa S, Fukuzawa M, Tsuboi A, Murao A, Oka Y, Oji Y, Aozasa K, Nakatsuka S, Sugiyama H, Ozono K. WT1 (Wilms' tumor 1) peptide immunotherapy for childhood rhabdomyosarcoma, Pediatric Hematology and Oncology, in press.

G. 知的財産等の出願・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

ナノバイオ・ウイルス製剤と放射線の相互作用機構に関する研究

研究分担者 藤原 俊義 岡山大学医学部・歯学部附属病院 遺伝子・細胞治療センター・准教授

【研究要旨】

テロメライシン (Telomelysin, OBP-301) は、テロメラーゼ構成成分である *hTERT* 遺伝子のプロモーターを用いて作成した腫瘍融解ウイルスである。本研究では、局所療法としてのテロメライシン腫瘍内投与の抗腫瘍活性を増強するために、局所放射線療法との併用効果を検討し、さらにその作用機構の解析を行う。本年度は、テロメライシンによる放射線感受性増強の分子機構をさらに詳細に検討し、テロメライシン感染細胞では放射線によるDNA損傷の修復が遅延して γ H2AXタンパク質発現が遅延することを確認した。また、ヒト非小細胞肺癌およびヒト食道癌細胞株を用いた *in vivo* の系で、テロメライシンの局所投与と放射線治療の相乗効果を明らかにした。これらの結果は、テロメライシンの第II相臨床試験における前臨床研究として重要である。

A. 研究目的

テロメライシンはテロメラーゼ活性を標的とする固形癌治療を目的とした生物製剤であり、生体内で自立性を持って増殖することによる従来の抗癌剤にない抗腫瘍効果の増強が期待できる。本研究は、培養細胞レベルおよびマウスモデルにおけるテロメライシンと放射線の併用効果の検討とその相互作用機構の解析を行い、その研究成果を理論的根拠として進行固形癌に対する臨床研究（臨床試験）を推進することを目的としている。

B. 研究方法

- 1) ヒト食道癌細胞株TE8、SEG1を用いて、*in vitro*におけるテロメライシンと放射線の併用効果を検討した。0~10 MOI (multiplicity of infection)のテロメライシンを感染させた後24時間に放射線照射し、5日後に生細胞数をXTTアッセイにて測定した。また、Hoechst染色にてアポトーシス細胞を観察した。
- 2) テロメライシン感染が放射線によるDNA障害の修復に及ぼす影響を検討した。A549細胞にテロメライシンを10MOIで感染させ、24時間後に3Gyの放射線を照射し、DNA修復に関与する蛋白質の発現をウェスタンブロットにて解析し、E1B55kDaを持たない腫瘍融解ウイルスOnyx-015および野生型アデノウイルスと比較検討した。
- 3) ノードマウスの背部皮下にA549、TE8、SEG1細胞を移植し、3Gyの放射線治療の直後に 10^8 plaque forming units (PFU)のテロメライシンを腫瘍内投与、これを2日おきに3回繰返して腫瘍増殖を比較検討した。さらに、腫瘍を摘出して、組織学的

的検討を行った。

- 4) 放射線化学療法との併用を考え、5-FUおよびシスプラチン (CDDP) との併用効果も検討した。(倫理面への配慮)

自立的な増殖力及び感染力を保持しているテロメライシンを用いた研究は「大臣確認実験」となるため、平成16年8月に「第二種使用等拡散防止措置確認申請書」を作成、学内の担当部署での検討の後に文部科学省に申請し、研究計画実施の承認を得ている。

C. 研究結果

1) テロメライシンと放射線の併用効果 (*in vitro*)

テロメライシン (Telomelysin, OBP-301) は、テロメラーゼ構成成分である *hTERT* 遺伝子のプロモーターを用いて作成した腫瘍融解ウイルスである。TE8、SEG1細胞にテロメライシンを感染させ、24時間後に放射線照射すると、Combination Index (CI)においてA549肺癌細胞と同様に容量依存性に相乗効果が認められた。また、放射線単独に比べて、テロメライシン併用で明らかにアポトーシス細胞が増加した。

2) テロメライシン感染が放射線によるDNA障害の修復に及ぼす影響の検討

放射線による細胞の二重鎖DNA障害によりMre11/Rad50/NBS1 (MRN)蛋白質複合体が誘導され、ATMのリン酸化を促すことでDNA修復が進む。テロメライシンの感染によりアデノウイルスのE1B55kDa蛋白質が誘導され、MRN複合体の分解を促進することでATMのリン酸化を阻害した。この機能は野生型のアデノウイルスと同等であり、

E1B55kDaを欠失したOnyx-015より強力であった。また、テロメライシン感染細胞では放射線によるDNA損傷の修復が遅延して、DNA損傷を認識する γ H2AXタンパク質発現が遅延することを確認した。

3) *In vivo*ヌードマウスモデルにおけるテロメライシンと放射線治療の相乗効果の検討

ヌードマウスの背部皮下に移植したA549、TE8、SEGI腫瘍にテロメライシンの腫瘍内投与と放射線治療を行ったところ、いずれの腫瘍においても、それぞれの単独に比べて有意に強い抗腫瘍効果が認められた。また組織学的には、放射線単独より強力な組織破壊と無細胞間質の増加が観察された。

4) テロメライシンと抗癌剤の併用効果

テロメライシンは、Combination Index (CI)において*in vitro*で5-FUおよびシスプラチン (CDDP) との相乗効果を示した。

D. 考察

米国において、テロメライシンは23例の各種進行固形癌患者に単独投与され、本年度で安全性を確認する第I相臨床試験が終了した。本研究により、テロメライシンと放射線治療は*in vitro*および*in vivo*において相乗効果を示しており、その分子機構としてアデノウイルスE1B55kDaタンパク質発現が放射線によって生じるDNA障害の修復を阻害することが明らかになった。これは既存の腫瘍融解ウイルスであるE1B55kDaを持たないOnyx-015に勝る効果であり、臨床応用での強力な抗腫瘍活性が期待できる。今後は、このテロメライシンによる放射線感受性増感機能を理論的根拠として、臨床研究プロトコールを作成し、早期の臨床応用を検討していく予定である。

E. 結論

テロメライシンと放射線は相乗的に作用し、抗腫瘍活性の増強が認められた。

F. 研究発表

【英文】

1. Kurihara Y, Watanabe Y, Onimatsu H, Kojima T, Shirota T, Hatori M, Liu D, Kyo S, Mizuguchi H, Urata Y, Shintani S, [Fujiwara T](#). Telomerase-specific virotherapeutics for head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2009; (in press).
2. Ouchi M, Kawamura H, Urata Y, [Fujiwara T](#). Antiviral activity of cidofovir against telomerase-specific replication-selective oncolytic adenovirus, OBP-301 (Telomelysin). *Invest New Drug* 2009; (in press).
3. Maida Y, Kyo S, Sakaguchi J, Mizumoto Y,

- Hashimoto M, Mori N, Ikoma T, Takakura M, Urata Y, [Fujiwara T](#), Inoue M. Application of telomerase-specific replication-selective adenovirus to cytological diagnosis of gynecologic cancers. *Int J Oncol* 2009; (in press).
4. Ikeda Y, Kojima T, Kuroda S, Endo Y, Sakai R, Hioki M, Kishimoto H, Uno F, Kagawa S, Watanabe Y, Hashimoto Y, Urata Y, Tanaka N, [Fujiwara T](#). A novel antiangiogenic effect for telomerase-specific virotherapy through host immune system. *J Immunol* 2009; 182: 1763-1769.
5. Nakajima O, Matsunaga A, Ichimaru D, Urata Y, [Fujiwara T](#), Kawakami K. Telomerase-specific virotherapy in animal model of human head and neck cancer. *Mol Cancer Ther* 2009; 8: 171-177.
6. Kyo S, Takakura M, [Fujiwara T](#), Inoue M. Understanding and exploiting hTERT promoter regulation for diagnosis and treatment of human cancers. *Cancer Sci* 2008; 99: 1528-1538.
7. Endo Y, Sakai R, Ouchi M, Onimatsu H, Hioki M, Kagawa S, Uno F, Watanabe Y, Urata Y, Tanaka N, [Fujiwara T](#). Virus-mediated oncolysis induces danger signal and stimulates cytotoxic-T-lymphocyte activity via proteasome activator upregulation. *Oncogene* 2008; 27: 2375-2381.
8. Hashimoto Y, Watanabe Y, Shirakiya Y, Uno F, Kagawa S, Kawamura H, Nagai K, Tanaka N, Kumon H, Urata Y, [Fujiwara T](#). Establishment of Biological and Pharmacokinetic Assays of Telomerase-Specific Replication-Selective Adenovirus (TRAD). *Cancer Sci* 2008; 99:385-390.
9. Hioki M, Kagawa S, [Fujiwara T](#), Ikeda Y, Kojima T, Sakai R, Uno F, Teraishi F, Shirakiya Y, Watanabe Y, Hashimoto Y, Urata Y, Tanaka N, [Fujiwara T](#). Combination of oncolytic adenovirotherapy and Bax gene therapy in human cancer xenografted models. Potential merits and hurdles for combination therapy. *Int J Cancer* 2008; 122: 2628-2633.
10. Yokoyama T, Iwado E, Kondo Y, Aoki H, Hayashi Y, Georgescu MM, Sawaya R, Hess KR, Mills GB, Kawamura H, Hashimoto Y, Urata Y, [Fujiwara T](#), Kondo S. Autophagy-inducing agents augment the antitumor effect of telomerase-selved oncolytic adenovirus OBP-405 on glioblastoma cells. *Gene Ther* 2008; 15: 1233-1239.

αGalCer+IL2刺激自家単核球療法の臨床開発

研究分担者 平家 勇司 国立がんセンター中央病院・臨床試験・治療開発部 医長

研究要旨

αGalCer+IL2刺激単核球を用いた治療研究を実施するため、臨床使用可能な細胞培養システムを開発すると共に、それを用いて培養した治療用細胞製剤の物性試験・安全性試験を行なった。3回以上の連続培養にて、臨床応用に必要な細胞量が確保されるとともに、「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」に準拠した細胞製剤製造がえられた。

A. 研究目的

昨年度まで、臨床使用可能なαGalCer+IL2刺激単核球製剤の製造方法の確立並びに物性試験・安全性試験を行ってきた。本年度は、GMPの考え方に沿って、3回以上の培養試験を行うとともに、培養システム並びに培養細胞が、平成20年2月に出された、「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」に準拠していることを確認することを目的とした。

B. 研究方法

αGalCer+IL2刺激単核球を培養するため、独自に開発した培養システムを用いて、臨床スケールでの培養システムの検証を3回以上行うと共に、培養細胞の物性試験、安全性試験を行った。検証は、「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」に沿って行い、昨年までのデータで不足しているものを、追加の健康者アフエレーシス血を用いた培養の中で確認した。さらに、臨床応用を想定して、培養細胞保存法の検討と、細胞製剤の安定性試験を行った。

（倫理面への配慮）

ボランティア検体の採取と解析方法を含む研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を得て研究を行った。採血に際しては、当日のボランティアの状態を診察し、文書による説明を行ったうえで同意の署名を得た。動物実験に関しては、国立がんセンター動物実験倫理委員会規定を遵守し実施した。

C. 研究結果

最適培地と最適培養液を組み合わせで作成した、独自の培養システムを用いて、ボランティア

アフエレーシス血を用いた、臨床応用を想定した培養細胞製剤の試験培養を行った。数回の培養試験にて決定した条件を用いて、3回以上の試験培養を行った。

培養細胞の全細胞の増殖倍率は、平均して7倍であり、臨床応用で投与する必要細胞数が確保された。NK細胞有意に増殖が得られるドナーと、NKT細胞有意に増殖がえら得るドナーに分かれ、NKT細胞優位に増殖する系において、IFN γ 産生量がより高かった。これらの結果は、これまで行った、培養方法基礎検討結果と同じであった。培養細胞は、ヒト腎がん細胞株並びにK562に対する殺細胞効果を示した。

「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」に従って、細胞製剤調整工程を検証するとともに、培養細胞を製剤と見立てた安全性試験を行った。エンドトキシンテスト、無菌テストを含め、培養したすべての細胞が、試験を合格した。培養後の凍結細胞の長期保存試験、安定性試験は、現在も続行中である。

D. 考察

本年度は、独自に開発した培養液と培養バッグから構成した新たな培養システムを用いて、新たに制定された「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」に準じた細胞培養方法の確立・検証及び培養細胞製剤の物性・安全性試験を行った。今回計画している細胞療法は、治験ではないため、指針に準拠する義務はないものの、平成20年3月に定められた高度医療制度の下での臨床研究を行うためには、使用する細胞製剤の質を保証することが重要となる。さらに、将来的な（医師主導を含む）治験も視野に入れた場合、本年度の研究は重要な意味をもつと考えられる。

今後は、現細胞療法の臨床試験を実施すると共に、今回の研究によって確立された培養システム最適化プロセス、並びに遺伝子導入細胞製剤を用いた治験・臨床研究実施システムから学んだことを参考にして、新たに開発した遺伝子導入細胞製剤を含む細胞療法の臨床研究を展開していきたいと考えている。

E. 結論

本研究を行うために確立した、独自の培養液・培養バッグからなる培養システムを用いて治療用培養製剤製造を用いることで、新たに制定された、細胞製剤に関する指針に準拠した、治療用培養細胞製剤の製造が可能であった。今後は、医師主導の治験を含め、細胞療法の確立に向けた臨床試験が行えるよう、その前段階としての高度医療制度を用いた臨床研究を行えるように、体制を整えていきたいと考えている。

F. 研究発表

1. Fuji S, Heike Y, et al. Preengraftment serum C-reactive protein (CRP) value may predict acute graft-versus-host disease and nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 510-517
2. Iizuka A, Heike Y, et al. Interleukin (IL)-4 promotes T helper type 2-biased natural killer T (NKT) cell expansion, which is regulated by NKT cell-derived interferon-gamma and IL-4. *Immunology* 2008; 123: 100-107
3. Imataki O, Heike Y, Makiyama H, et al. Insufficient ex vivo expansion of Valpha24(+) natural killer T cells in malignant lymphoma patients related to the suppressed expression of CD1d molecules on CD14(+) cells. *Cytotherapy* 2008; 10: 497-506
4. Kanda Y, Heike Y, et al. Allo-SCT using reduced-intensity conditioning against advanced pancreatic cancer: a Japanese survey. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 99-103
5. Maruyama D, Heike Y, et al. Stromal cells in bone marrow play important roles in pro-inflammatory cytokine secretion causing fever following bortezomib administration in patients with multiple myeloma. *Int J Hematol* 2008; 88: 396-402
6. Morita-Hoshi Y, Heike Y, Kawakami M, et

al. Functional analysis of cytomegalovirus-specific T lymphocytes compared to tetramer assay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 515-521

7. Yamasaki S, Heike Y, Mori S, et al. Infectious complications in chronic graft-versus-host disease: a retrospective study of 145 recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced- and conventional-intensity conditioning regimens. *Transpl Infect Dis* 2008; 10: 252-259
8. Fuji S, Heike Y, et al. Intensive glucose control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective matched-cohort study. *Bone Marrow Transplant* 2009

G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得：細胞洗浄用バッグに関し、特許申請予定
2. 実用新案登録：該当事項なし
3. その他：該当事項なし

切除不能肺悪性腫瘍に対するラジオ波凝固療法に関する研究

研究分担者 渡辺 俊一 国立がんセンター中央病院 第一領域外来部肺科医長

研究要旨

外科切除不能と判断された原発性ならびに転移性肺悪性腫瘍を対象として局所麻酔下にラジオ波熱凝固療法（radiofrequency ablation: RFA）を施行し手技確立と安全性を検討する。

A. 研究目的

臨床病期IA期の原発性肺癌で、腫瘍学的には手術により根治が望めるものの、高齢であったり、間質性肺炎（IP）を合併して低肺機能であるがために手術も定位放射線治療もできないといった患者が少なからず存在する。また転移性肺腫瘍で、その局在から手術では肺の切除量が多くて適応外となる症例もしばしば遭遇する。このように従来はやむなくbest supportive careに回っていた患者を救済する目的で本研究を開始した。

B. 研究方法

治療は入院のうえ行う。胸膜直下の病変の場合、手技前日に入院の上であらかじめ硬膜外麻酔を挿入する。局所麻酔の後、CT透視下に病変の位置を同定、穿刺針を挿入する。ジェネレーターの出力を10Wより開始し、毎分5Wずつ上昇させる。焼灼によって組織が加熱脱水を生じ、インピーダンスが急激に上昇し電流が流れにくくなる状態（ブレイクと呼ぶ）まで通電を続ける。ブレイクしない場合には15分程度の通電を続けた後に、CTを撮像し病変周囲に全周性にスリガラス上の濃度上昇（surrounding GGA）が生じたことを確認して終了とする。病変の大きさに応じて複数回に渡って穿刺を行い、病変全体がもれなく焼灼されるようにする。治療終了後にCTにて気胸、出血の有無を確認する。翌日のレントゲンにて問題がなければ退院とする。その後外来にて定期的にCT、採血、PET等による経過観察を行う。本試験は自由診療として行われ、有害事象のための費用ならびに入院費用は全て保険適応外で全額患者負担となる。前日入院し手技翌日退院の標準入院パターンで約25万円程度の患者負担となる。

（倫理面への配慮）

“切除不能肺悪性腫瘍に対するラジオ波凝固療法の臨床試験”の実施計画書を院内倫理審査委

員会に図り、2007年3月に承認を得ている。患者、家族には治療施行前に研究の目的、予想される合併症等の説明を十分行い承諾書に署名していただいたのち施行している。

C. 研究結果

平成21年1月末までに延べ60例のRFAを施行した。これまでのところ気胸でドレナージを要した例が存在するのみでその他の重篤な合併症はなく、死亡例も存在しない。胸膜に近接した病変については、硬膜外麻酔を併用し疼痛コントロールは比較的良好である。

D. 考察

現在最長で2ヶ月程度の経過である。気胸に関しては、手技の安定化に伴いドレナージを必要とするものの頻度は初期に比べてかなり減少した。これまでのところ重篤な合併症はなく、本治療法は比較的安全な局所療法と考えられるが、今後は長期予後の評価が必要である。さらに肺線維症あるいは間質性肺炎など、従来の放射線治療では治療適応外とされた症例に対してもラジオ波熱凝固療法は問題なく施行しうることも確認できた（増悪例なし）。またラジオ波熱凝固療法は焼灼後の局所再発症例に対しても繰り返し施行が可能であり、実際われわれも再RFA施行例をすでに経験している。このように従来はやむなく緩和ケアなどに回っていた患者を救済することができる可能性があるため、本研究の社会的貢献度は相当高いと思われる。

E. 結論

ラジオ波を用いて悪性腫瘍の局所制御を行う方法は、肝臓を中心に広く受け入れられつつある。しかし肺に関しては、空気を多く含む臓器であるがゆえにその応用は遅れているのが実情である。本研究結果からは本治療法は外科切除不能と判断された原発性あるいは転移性肺悪性腫瘍に対して高い局所制御能と安全性を有する有望

な局所療法と考えられる。今後は中・長期的予後の検討と気胸の頻度を極力減らす手技の確立を行う予定である。

F. 研究発表

1. Watanabe S, Suzuki K, and Asamura H. Superior and basal segment lung cancers in the lower lobe have different lymph node metastatic pathways and prognosis. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1026-31.
2. Ishizumi T, Tateishi U, Watanabe S, and Matsuno Y. Mucoepidermoid carcinoma of the lung: High-resolution CT and histopathologic findings in five cases. *Lung Cancer* 2008; 60:125-31.
3. Kawaguchi T, Watanabe S, Kawachi R, Suzuki K, and Asamura H. The Impact of Residual Tumor Morphology on Prognosis, Recurrence, and Fistula Formation after Lung Cancer Resection. *Journal of Thoracic Oncology* 2008; 3:599-603.
4. Kawachi R, Watanabe S, Suzuki K, and Asamura H. Clinical application of costal coaptation pins made of hydroxyapatite and poly-L-lactide composite for posterolateral thoracotomy. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2008; 34:510-513.

G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。） 〈特許出願中〉

1. 特願2006-336432 「縦隔リンパ節郭清で切除される領域を複数の区域にセグメンテーションする装置およびプログラム」
発明者：田中悠子、上甲剛、楠本昌彦、渡辺俊一、土屋了介、佐藤嘉伸、山本宗主、山本修司、畦元将吾、 榎本潤
共願人：国立がんセンター総長、メド・ソリューション株式会社 株式会社AZE
出願日：平成18年12月9日 補正手続書提出日：平成19年8月9日（発明者追加のため）
2. 特願2006-336431 「肺を肺区域の単位に自動的にセグメンテーションする装置およびプログラム」
発明者：田中啓介、上甲剛、楠本昌彦、渡辺俊一、土屋了介、佐藤嘉伸、山本宗主、

山本修司、畦元将吾、榎本潤

共願人：国立がんセンター総長、メド・ソリューション株式会社 株式会社AZE

出願日：平成18年12月13日 補正手続書

提出日：平成19年8月9日（発明者追加のため）

陽子線治療における革新的新技術の開発

研究分担者 荻野 尚 国立がんセンター東病院・臨床開発センター・粒子線医学開発部・部長

研究要旨

陽子線は高い線量集中性を示す物理特性を持っているが、現在の陽子線治療の方法では、この特性を十分に活かしてきれていない。この特性を十分に活かした陽子線治療の実現には、腫瘍への確に照射するための技術・実際に照射された位置を確認するための技術・照射方法を正確にシミュレートするための技術が必須である。これらの技術を統合したシステムの構築により、治療室内において、治療直前または治療中の患者の状態に合わせた照射条件での適応治療：Dose volume adapted proton therapy (DAPT)を実現する。それによって、最先端技術を駆使した高精度の陽子線治療を患者へ提供することが出来る。

A：研究目的

最先端技術の研究開発を行い、DAPT を実現するためのシステムを構築し、患者へ高精度の陽子線治療を提供することが目的である。本年度は、患者体内における陽子線の照射された位置の確認システムと照射方法を正確にシミュレートするシステムの構築と実用化を目的とした。

B：研究方法

B-1：患者体内で照射された領域を確認するシステム：Dose volume delivery guided proton therapy (DGPT)

開発された回転ガンポートに設置した beam on-line PET system (BOLPs-RGp)を利用し、陽子線照射による患者体内原子核の核破砕反応により生成されるポジトロン放出核の activity 測定から照射領域を可視化する。これまで頭頸部、肺、肝臓、前立腺及び脳の約 50 症例の患者に対し、日々の治療において BOLPs-RGp を利用した照射領域の可視化を実施した。初回の治療で取得される可視化画像をレファレンスとし、日々、測定される画像と比較検証を実施する。

B-2：照射方法を正確にシミュレートするシステム：高速高精度モンテカルロ線量計算アルゴリズム

構築された 48CPU の並列計算機システムにおいて、高精度の計算が可能なフルモンテカルロ計算アルゴリズムとして Geant4 を搭載させ、実臨床の線量計算で利用しているペンシルビームアルゴリズムとの計算結果の比較検証を実施する。

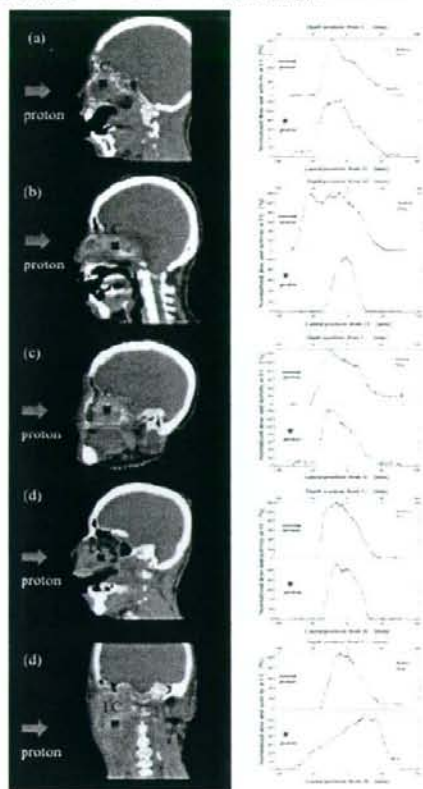
C：研究結果

C-1：患者体内で照射された領域を確認するシステム：Dose volume delivery guided proton therapy (DGPT)

陽子線治療を実施した 50 症例について 1000 枚以上の可視化画像を得た (Fig.1 参照)。頭頸部 (副鼻腔腫瘍) の陽子線治療においては、治療途中での腫瘍の変化に対応した照射領域の可視化画像の変化を観測でき、18 症例中 3 症例で速やかに再計画ヘフィードバックをすることが出来た。壊死した肝臓腫瘍の場合においては、腫瘍内で生成されたポジトロン放出核の washout 効果が優位的に遅いことが観測された。

C-2: 照射方法を正確にシミュレートするシステム
 ム: 高速高精度モンテカルロ線量計算アルズム

Fig.1: The calculated dose distribution (left figure) and the measured activity distribution (right figure) in 5 cases involving tumors of the head and neck.



構築した 48CPU の並列計算機を利用することで、フルモンテカルロ計算アルゴリズムである Geant4 での線量分布計算が、従来数日間の計算時間を要したものが、数時間の計算時間で実施可能となった。Fig. 2 は頭頸部に対する、臨床で利用しているペンシルビーム法と GEANT4 での陽子線線量分布計算結果である。この GEANT4 での計算は 2 時間を要した。

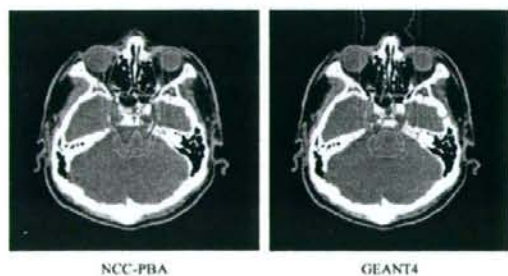


Fig.2: Proton dose distribution calculated by NCC pencil beam algorithm (left) and Monte Carlo algorithm GEANT4 (right).

D: 考察

患者体内で照射された領域を確認するシステムにおいては、BOLPs-RGp を利用することで、日々の治療で腫瘍への確な陽子線照射が来ているかを確認でき、様々な疾患の患者に対して高精度の陽子線治療を提供来ている。また、患者ごとの線量感受性から個別の処方線量を決定できる可能性もある。陽子線治療における BOLPs-RGp の日々の臨床利用において、治療期間中の腫瘍の線量集中と重要臓器の線量低減の担保、また、線量感受性を判断出来る可能性を秘めていることを示唆できた。照射方法を正確にシミュレートするシステムにおいては、並列計算機システムを利用することで、これまでの線量計算時間を大幅に短縮でき、また、モンテカルロ計算についても、臨床の中で実用可能な計算時間まで近づきつつある。また、NCC-PBA の計算精度が弱いとされる不均一物質が複雑に入り組んだ小領域のみに GEANT4 の計算を適応させ、線量計算時間の高速化と高精度化の実現を目的とする、双方の計算アルゴリズムを組み合わせた Hybrid (PBA-GEANT4) アルゴリズムの研究も実施している。これらの成果は、これまでの陽子線治療の精度を向上させる点において非常に意義があると考えられた。今後、照射領域の確認及び線量計算の精度を更に向上させ、これらのシステムを統合させることで、患者へ高精度の陽子線治療を提供することが期待出来る。

E: 結論

患者へ高精度の陽子線治療を提供するため、DAPT のコアである、患者体内における陽子線の照射された位置の確認システムと照射方法を正確にシミュレートするシステムの構築と実用を行い、今回の研究目的は十分に達成されつつある。

F: 研究発表

1. Nishio T, Miyatake A, Inoue K, Katsuta S, Gomi-Miyagishi T, Kohno R, Kameoka S, Nakagawa K, Ogino T. Experimental veri-

fication of proton beam monitoring in a human body by use of activity image of positron-emitting nuclei generated by nuclear fragmentation reaction. Radiol Phys Technol 2008; 1(1): 44-54.

2. Nishio T, Miyatake A, Ogino T, Nakagawa K, Saijo N, Esumi H. The development and clinical use of a beam ON-LINE PET system mounted a rotating gantry port in proton therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys (in submission).

G: 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
 - (ア) 特願 2007-009524: 荷電粒子線照射装置
 - (イ) 特願 2007-009541: 荷電粒子線照射装置
 - (ウ) 特願 2007-009544: 荷電粒子線照射装置、及び荷電粒子線照射方法
2. 実用新案登録
 - (ア) なし
3. その他
 - (ア) 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

高精度放射線治療を含む臨床研究における精度管理システムの開発

研究分担者 角 美奈子 国立がんセンター中央病院 放射線治療部医長

研究要旨

高精度放射線治療の臨床応用を効率よく進めるためには、安全性や治療成績の評価を適切に実施し、新たな治療方法の応用が有用な対象を選択していく必要がある。本研究では臨床研究に必要な放射線治療に関する適切な精度管理を目的としたシステムの開発を行うことを目的としている。本年度は①放射線治療計画画像および治療計画情報管理のシステム化および②放射線治療精度管理のシステム化について検討した。

本年度の成果により、放射線治療計画画像・治療計画情報および放射線治療精度に関し情報管理がシステム化された。

これまでの本研究により、放射線治療の計画画像取得より治療計画作成・計画精度管理までの情報管理についてシステム化と管理が可能となり、今後は治療実施内容の検証について検討することにより、治療計画より実施までの情報管理システムが構築されることが期待される。

A. 研究目的

定位放射線照射や強度変調放射線治療および画像誘導放射線治療などは、高精度放射線治療として臨床応用においても現在もっとも資本や人的資源が集中されている分野のひとつである。高精度放射線治療の臨床応用を効率よく進めるためには、安全性や治療成績の評価を適切に実施し、新たな治療方法の応用が有用な対象を選択していく必要がある。

本研究では画像誘導放射線治療を対象に、臨床研究に必要な画像情報と放射線治療計画・治療の融合に関する適切な精度管理を目的としたシステムの開発を行うことを目的としている。

B. 研究方法

本研究の目的を達成するためには、画像情報

と放射線治療計画および治療実施の

安全な連携に関する因子を解析し臨床研究上適切な精度管理を目的としたシステムの構築が必要と考える。具体的な精度管理が必要な項目として、①治療計画画像情報取得時の患者位置情報管理、②治療計画装置上での情報管理、③治療実施時の情報管理、④治療の効果および副作用の追跡など治療結果に関する情報管理を一元的に精度管理可能なシステム開発を検討している。

本年度は昨年度の①治療計画画像情報取得時の情報管理につづき、②治療計画装置上での情報管理について検討を行った。

画像誘導放射線治療(Image guided radiation therapy、以下 IGRT)を応用して実施している頭頸部癌と前立腺癌の強度変調放射線治療(Intensity modulated radiotherapy、以下 IMRT)

において、画像情報と放射線治療計画・治療の安全な融合に関する因子を解析し、臨床研究上適切な精度管理を目的としたシステム構築を検討した。

②-1 放射線治療計画画像および治療計画情報管理のシステム化では、放射線治療計画画像の取得より放射線治療計画の立案・検証に関して発生する画像と数値データの情報管理をシステム化し、放射線腫瘍医・物理士・技師による情報の管理と status が管理可能であるか検証した。

②-2 放射線治療精度管理のシステム化では、IMRT の QA/QC の過程について、放射線物理学的データ管理を含む情報および精度管理のシステム化について要件定義を行い、管理システムを構築することとした。

（倫理面への配慮）

本研究においては、臨床研究においては施設の IRB に審査を依頼し了承の下研究を行うこととしている。また個人を特定可能とする情報は情報収集の範囲外とし、情報管理には十分な配慮を尽くして行っている。

C. 研究結果

①放射線治療計画画像および治療計画情報管理のシステム化

放射線治療計画画像および治療計画で作成した線量分布図・照射位置照合画像とともに腫瘍や Risk 臓器の線量評価情報について、治療計画より治療実施の各段階において必要な画像情報を一元管理可能なシステムを開発した。匿名化などの個人情報管理について現在検討中であり、今後の臨床試験において本システム臨床応用を検討中である。現在計画中の前立腺癌についての臨床試験を対象に臨床応用を開始し、多施設を対象とした臨床試験の情報管理

システムとして対応可能となるよう開発を進める予定である。

②放射線治療精度管理のシステム化

IMRT の治療計画より QA/QC の過程について、標的体積および Risk 臓器の線量制約とその遵守状況について管理システムを構築した。さらに、QA/QC 過程に関し、検証方法と検証内容について画像情報をふくめ管理システムの要件定義とシステム化を進行中である。今後、臨床試験の情報管理に使用しシステムとしての完成度を高めることを予定している。

IMRT などの複雑な照射方法の臨床応用では、放射線腫瘍医・物理士・放射線治療技師ともに複数の担当者が存在し、適切にコミュニケーションを図る必要がある。

現在構築中の情報システムでは情報の status が各職種で把握可能であることを目指し開発の要件に組み入れているが、今後の臨床応用によりその実効性について検証を重ねていく予定である。

D. 考察

放射線治療においては精度管理が治療実施内容に影響しうる点で、その評価には透明性が確保される必要がある。本研究の目的である

放射線治療情報管理システムの開発は、今後の放射線治療の進歩に重要な役割を果たすことが期待される。例として、新規技術開発により得られた新たな放射線治療方法を臨床応用する際に必要となる

安全性の担保と治療成果の検証において、情報管理が確立していることは臨床研究の検証時間短縮にも寄与すると考える。

今後は放射線治療情報管理のシステム化の視点より、放射線治療過程の情報管理として実際に実施された治療が計画された治療内容に一致していることの確認が可能なシステム構築必要と考える。

E. 結論

本年度の成果により、放射線治療計画画像・治療計画情報および放射線治療精度に関し情報管理がシステム化された。これまでの本研究により、放射線治療の計画画像取得より治療計画作成・計画精度管理までの情報管理についてシステム化と管理が可能となった。今後は、治療実施内容の検証について検討することにより、治療計画より実施までの情報管理システムが構築されることが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

Uno T, Sumi M, et al., Changes in patterns of care for limited-stage small-cell lung cancer: results of the 99-01 patterns of care study-a nationwide survey in Japan. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 71:414-419.

Fujimoto N, Sumi M, et al., Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. Radiotherapy and Oncology. 2009 (in press)

Sekine I, Sumi M, et al., Local control of regional and metastatic lesions and indication for systemic chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. Oncologist.2008; 13: 21-27.

2. 学会発表

相川亜子, 角美奈子, 他. 日本放射線腫瘍学会第21回学術大会(札幌、2008/10/16~18). 前立腺癌 IMRT 施行時における直腸・膀胱の体積変動が及ぼす影響について。

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

体幹部定位照射における新しい計画・照射技術の開発

研究分担者 永田 靖 広島大学病院放射線治療部教授

研究要旨

京都大学における237例に対する体幹部定位放射線照射における局所制御率はT1腫瘍で90%、T2腫瘍で88%、転移性腫瘍で86%であった。再発は遠隔転移が23%で最頻であり、局所再発が5%、領域リンパ再発が8%であった。有害事象として1例（0.5%）のGrade 5の肺臓炎以外は軽度であった。広島大学で新規導入予定のシステムは、4次元CTの撮像可能な多列CTシミュレータ、呼吸同期照射およびVMATが可能な画像誘導放射線治療装置である。

A. 研究目的

近年早期肺癌に対して、高精度照射技術を用いた体幹部定位放射線照射（いわゆるピンポイント照射）は広く普及しつつある。本研究では、早期肺癌に対する体幹部定位放射線照射における精度の向上に貢献するために、長期的な過去（京都大学）の治療成績の分析を行う。また広島大学において、新たに四次元治療に対応した放射線治療システム構築を行う。

B. 研究方法

京都大学における1998年より2007年までの10年間にわたる237例に対する体幹部定位放射線照射による治療成績を解析した。237例の内訳は原発性肺癌133例、転移性肺癌81例、組織未確定肺腫瘍23例であった。治療方法は、体幹部定位放射線照射用フレーム（いわゆるボディフレーム）を用いて、6-MVのX線で1回線量（愛想センター評価）12-14Gyで合計4回を1-2週間以内に照射した。毎回の照射前に、治療位置照合を行った。また広島大学においては、平成21年に新規に放射線治療装置システムを導入する。そのシステムを構成するためには、腫瘍の動態が観察できる4次元CT画像が撮像可能な多列CTと、かつ治療中に腫瘍および患者体内の撮像が可能である画像誘導放射線治療装置が不可欠である。また新規システムでは、最新のIMRT技術であるVMATの利用も可能となる。

（倫理面への配慮）

本研究においては、倫理面に十分配慮して行っている、

C. 研究結果

237例の内訳はリンパ節や遠隔転移を伴わない原発性肺癌が133例、原発巣が制御されかつ他臓器転移を伴わない転移性肺癌81例、そして種々の理由で組織学的な確定診断に至らなかった臨床的な肺癌23例であった。原発性肺癌、組織未確定肺腫瘍と一部の転移性肺腫瘍の合計196例は48Gy/4分割で照射されていた。転移性肺癌においては60Gy/5分割や56Gy/4分割が用いられた。局所制御率はT1腫瘍で90%、T2腫瘍で88%、転移性腫瘍で86%であった。3年粗生存率はT1腫瘍で69%、T2で80%であった。再発パターンは遠隔転移が23%であり、局所再発が5%、領域リンパ再発が8%であった。合併症として重篤なGrade 5の肺臓炎は1例（0.5%）のみであった。その他の合併症としては、軽度の肺臓炎、肋骨骨折、胸痛、皮膚炎が見られたのみであった。広島大学で新規導入予定のシステムは、4次元CTの撮像可能な多列CTシミュレータ、呼吸同期照射およびVolumetric modulated arc therapy (VMAT)が可能な画像誘導放射線治療装置である。新システムでは肺癌の呼吸性移動のより詳細な観察が可能となり、早期・進行期肺癌に対する体幹部定位放射線照射の精度向上が期待できる。またVMAT法を用いて強度変調放射線治療を行うこと

により、前立腺癌や頭頸部癌、脳腫瘍等に対する臨床応用が可能となるのみならず、中皮腫、小児癌、骨腫瘍等への適応拡大も可能となる。

D. 考察

体幹部定位照射は、現在までに国内120施設以上で実施されるまでに普及している。我々の施設の治療成績の解析結果でも、長期的な有効性と安全性とが確認された。今後は、縦隔近傍肺癌に対する最適な照射分割法の決定、定位照射前後の追加治療、再発時の後治療、等の検討が必要である。現在国内では多施設共同研究JCOG0403が症例集積を終了し、経過観察中である。現在までの途中経過において、特に予期せぬ有害事象はみられておらず、2年後の結果解析が待たれる。

一方で、導入予定の新システムを用いることによって、四次元CT画像撮影が可能となるのみならず、四次元治療計画も可能となり、進行期症例や呼吸機能の悪い症例への適応拡大や、肺癌以外の疾患への適応拡大が期待される。

E. 結論

10年間にわたる経過観察により、体幹部定位照射の長期的な有効性と安全性とが確認された。他方で、縦隔近傍肺癌への対応、追加治療の必要性、後治療の選択、等の未解決な問題点もある。また新システムを用いた四次元治療計画によって、進行期肺癌症例や肺癌以外の疾患への体幹部定位放射線照射の適応拡大も期待されている。

F. 研究発表

1. Zhu SY, Mizowaki T, Norihisa Y, Takayama K, Nagata Y, Hiraoka M. Comparisons of the impact of systematic uncertainties in patient setup and prostate motion on doses to the target among different plans for definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2008; 13: 54-61.
2. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Sakamoto T, Samamoto M, Mizowaki T, Yano S, Hiraoka M.

Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 72: 398-403.

3. Chvetsov AV, Palta JJ, Nagata Y. Time-dependent cell disintegration kinetics in lung tumors after irradiation. *Phys. Med. Biol.* 2008; 53: 2413-2423.
4. Teshima T, Numasaki H, Shibuya H, Nishio M, Ikeda H, Ito H, Sekiguchi K, Kamikonya N, Koizumi M, Tago M, Nagata Y, Masaki H, Nishimura T, Yamada S. Japanese structure survey of radiation oncology in 2005 based on institutional stratification of patterns of care study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 72: 144-152.
5. Sakamoto T, Oya N, Shibuya K, Nagata Y, Hiraoka M. Dose-response relationship and dose optimization in radiotherapy of postoperative keloids. *Radiother. Oncol.* 2009; in press.

G. 知的財産等の出願・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

precision-guided surgery (PGS:精密誘導手術) を誘導する技術の開発

研究分担者 伊関 洋 東京女子医科大学先端生命医科学研究所・教授

研究要旨 悪性脳腫瘍の5年生存率を向上させるために、5アミノレブリン酸による光線力学的診断法とタラポルフィンによる光線力学治療による化学ナビゲーション・治療の研究を行っている。解剖学的情報（形態・位置）と機能的情報と組織学的情報を統合し、客観性・再現性のある最大限の摘出と最小限の侵襲による治療の質の高い手術治療の実現である。悪性脳腫瘍患者に対するME2906およびPNL6405CNSによる光線力学療法に関する臨床試験（課題番号：CCT-B-2003）が採択された（医師主導治験）。

A. 研究目的

悪性脳腫瘍の5年生存率は、GIV単独では7%程度、GIII+GIVを併せても18%であり、極めて予後が悪い。5年生存率を向上させるためには、言語や運動機能を温存しながら、最大限の摘出を図る必要がある。これを精密治療技術で実現する。光線力学診断だけではなく光線力学療法の臨床研究の実施と医療機器の医師主導治験を実施する環境を整備する。

B. 研究方法

悪性脳腫瘍の5年生存率は、GIV単独では7%程度、GIII+GIVを併せても18%であり、極めて予後が悪い。5年生存率を向上させるためには、言語や運動機能を温存しながら、最大限の摘出を図る必要がある。5-ALAの術中蛍光組織診断の可能性について、昨年度のスペクトログラムによる5-ALAによる病理診断結果による蛍光情報の郡分け（腫瘍、境界、非腫瘍）に続き、蛍光強度分布と組織診断の基礎研究を実施した。臨床研究により、レザフィリンが脳腫瘍へ選択的に集中し、光線力学効果による腫瘍組織のみが壊死すること、が示唆されている。新たな悪性脳腫瘍の手術戦略として、術中MRIと(DWI)ナビゲーションで95%以上摘出し、光線力学診断で100%摘出を目指す。次に、PDレーザー664nmによる光線力学治療で、境界内のレーザーの到達深度数mmにある残存腫瘍細胞治療する。具体的には、手術摘出予定時間の約24時間前に、レザフィリン静注後、光線力学診断で、残存腫瘍を表面からそぎ落とし、全摘出を目指す。さらに励起されなくなった時点で、境界内数mm内に残存する腫瘍細胞に光線力学治療を実施する。

（倫理面への配慮）

5-ALAと同様に、光線力学療法のためのレザフィ

リンを悪性脳腫瘍へ適用する臨床研究について、本学倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

5-ALA(5アミノレブリン酸)が腫瘍細胞に取り込まれ代謝されPp IXになり、405nmのレーザー光により630nmの赤い励起光を発するspectrogramの情報(蛍光強度分布)と病理組織学的診断情報とを比較検討を実施した。その前提として、組織標本と蛍光計測との位置合わせを工夫した。組織の歪み以外には問題となる変形や収縮が起こらない新鮮凍結切片法によって標本作製し、比較的容易に位置あわせを可能とした(Fig.1.)。

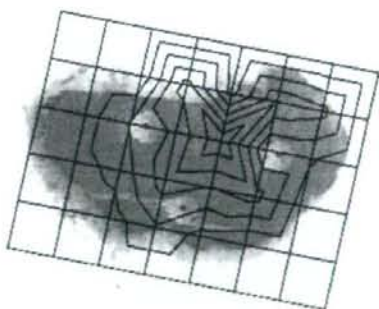


Fig.1. 蛍光強度分布の等高線と組織標本

強度分布とピーク波長分布の相関性については、5/12切片で認められた(腫瘍と境界。非腫瘍。腫瘍～境界。境界～非腫瘍。境界～非腫瘍)。

ピーク波長と病理診断の対応でみると、腫瘍：636(nm)/636。腫瘍～境界：636-633/636。境界：626-627。非腫瘍：627-629/636/629-635/636/626-630。境界～非腫瘍：636-630/636-

631。

蛍光強度は、腫瘍2000-30000(a.u.)/2000-60000/腫瘍～境界：2000-60000/4000-50000。境界：600-1400。非腫瘍：1000-2500/2000-50000/1000-4500/0-1000/。境界～非腫瘍：2000-34000/3000-40000

悪性脳腫瘍に対するレザフィリンと半導体レーザーによる光線力学療法の臨床研究を実施した。自験例4例と東京医大(共同研究者秋元)で実施された臨床研究を調査し、治験薬概要書に反映させた。悪性脳腫瘍17例の無増悪生存(PFS)期間の中央値は3.7ヶ月であり、6ヶ月PFS率は31.4%であった。10例の悪性神経膠腫(GBM)症例のPFS期間中央値は、3.7ヶ月、6ヶ月PFS率は28%であった。

神経機能を温存しながら、機能領域に存在する浸潤性腫瘍細胞の“全摘出”と機能領域近傍の悪性脳腫瘍の再発予防という目標を達成するために、悪性脳腫瘍患者に対するME2906およびPNL6405CNSによる光線力学両方に関する臨床試験(課題番号：CCT-B-2003)が11月20日に採択された。

D. 考察

蛍光の強かった場所と弱かった場所に、細胞の集積具合や核の性状的に見て明らかな違いは見られなかった。病理診断での境界(浸潤)組織は、一様でないピーク波長分布を持ち、631[nm]～635[nm]のピーク波長は、スペクトルの混合によるものなのか、組織内の酸性度の変化等の環境の変化によって同一の蛍光物質のピーク波長のシフトが原因であるかは不明。腫瘍から非腫瘍への過渡領域にはこうしたピーク波長の変化が観測された。5-ALAの投与からの時間経過、腫瘍の性質、患者の代謝の活発さ、出血や血管による血液の存在、など様々な条件の違いにより、蛍光強度主体の計測で明確な線引きを行うことはピーク波長と異なり困難であった。

レザフィリンによるPDTが施行されたGBMの多くは再発例であり、腫瘍が機能領域またはその周辺に位置している治療困難な症例であったことが、無増悪生存(PFS)期間の中央値に強い影響を与えと考えられる。

E. 結論

蛍光スペクトル画像と病理組織所見を付き合わせるにより、自動診断技術の基礎技術として、蛍光強度分布の等高線と組織全体としての診断結果を検証した。

レザフィリンの臨床研究の調査から、PDTが施行されたGBMの多くは再発例であり、腫瘍が機能

領域またはその周辺に位置している治療困難な症例であったことを考慮すると、良好な成績と考えられた。

F. 研究発表

Chie Shinohara, Yoshihiro Muragaki, Takashi Maruyama, Satoru Shimizu, Masahiko Tanaka, Yuichi Kubota, Mitsuteru Oikawa, Rhoichi Nakamura, Hiroshi Iseki, Osami Kubo, Kintomo Takakura and Tomokatsu Hori: Long-term Prognostic assessment of 185 Newly Diagnosed Gliomas-Grade III Glioma Showed Prognosis comparable to That of Grade II Glioma, Jpn J Clin Oncol 2008;38(11)730-733
H. Iseki, R. Nakamura, Y. Muragaki, T. Suzuki, M. Chernov, T. Hori, K. Takakura: Advanced computer-aided Intraoperative Technologies for Information-guided Surgical Management of Gliomas: Tokyo Women's Medical University Experience. Minim Invas Neurosurg 2008;51:285-291

G. 知的財産等の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

がん治療のための革新的新技術の開発研究

研究分担者 森谷亘皓 国立がんセンター中央病院 外科

研究要旨：直腸癌骨盤壁固定浸潤再発癌（FRT）に対する仙骨合併骨盤内臓全摘術の手術適応、安全かつ合理的な手術法を開発し78例に採用した。5年生存率50%以上の良好な成績が得られ、国内外から注目されている。手術侵襲の軽減策として出血量減少を図る手術手順と小腸会陰瘻防止手術法を開発した。肺転移が56%と最も多い。肺切除例の3年生存率は60%であった。TPESにより局所制御が出来れば肺転移後の生存延長が期待できる。

f 2症例ではR0手術により良好な予後が期待できる。R0切除、CEA値陰性、再発巣周囲線維化が有意な予後改善因子であったdouble stomaでの生活であるが長期生存例の多くは職場復帰し、生活は満足と答えている。

A. 研究目的

直腸癌局所再発の唯一の根治的治療法は再発巣の完全切除である。骨盤内進展程度と遠隔転移の有無により手術適応が決定される。骨盤壁固定浸潤再発癌（FRT）に対して仙骨合併骨盤内臓全摘術（TPES）は、発育進展様式に見合った術式であり、積極的に採用してきた。手術侵襲が過大でダブルストーマでの生活を余儀なくされるなどの理由により評価は必ずしも確立していない。そこで侵襲度と合併症の軽減を図る術式の改良、遠隔成績、病理組織学的検討を行い、FRTに対するTPESの意義を確立を目的とする。

B. 研究方法

1985年～2008年の期間、外科治療をうけた局所再発直腸癌189例で、手術術式の内訳は、試験開腹または人工肛門造設が15例、再発巣切除・低位前方切除・腹会陰直腸切断術（以下、Limited surgery；LS）

56例、骨盤内臓全摘（以下、TPE）40例、骨盤内臓全摘・仙骨合併切除（以下、TPES）78例で、この78例を対象とした。手術時間、出血量、合併症から見た手術侵襲、摘除標本の病理学的検討、予後因子、仙骨切断レベルとの遠隔成績に及ぼす関係などを検討した。倫理面への配慮は以下の如く行った：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で生活することになる。したがって説明と同意には多くの時間を割当、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、この手術療法に強い希望がある患者のみにTPESを実施している。

C. 研究結果

1) 手術適応の確立

FRTに対する手術適応を確立した。：1. 骨盤内に限局する単発再発巣 2. Sciatic notchやsacral promontoryなど高位に再発巣が進展しない。3. 外腸骨動脈静脈やソケイリンパ節に転移、浸潤を疑わせる下肢浮腫や下肢に放散する疼痛がない。4. 切除可能肝転移例は適応から除外しない。5. 75歳以下で手術内容や術後QOLが理解できる。以上5項目を適応基準とした。

2) 術後合併症と予後因子

仙骨切断レベルは高位：1例、中位：46例、下位：30例であった。合併症を48例62%に認め、37例は会陰創の感染で7例がpelvic sepsisに移行し、糖尿病合併の一例は

在院死となった。切断レベルと会陰感染には相関認めなかった。4例の小腸会陰瘻はいずれも by-pass や ileostomy 造設などの再手術が必要で、一例は在院死となった。小腸会陰瘻防止目的で回腸一回腸吻合は functional anastomosis とし上位腸間膜に吻合部の固定を行い会陰感染→縫合不全→小腸会陰瘻の防止を図り良好な結果を得た。再発巣周囲線維化の程度 (f 分類)、分化度、放治有無、初回術式、術前CEA値、根治度、出血量、を用い多変量解析を行った。R0 切除、CEA値陰性、再発巣周囲の線維化が有意な予後改善因子であった。

3) 再々発様式

再々発を 53 例 68% (局所 18 例、遠隔 35 例) に認めた。うち遠隔転移のみの例が 3 分の 2 で、肺転移再発が 30 例、86% と大半を占めた。再々発時に肺切除術を施行した症例の 3 年生存率は 60% であった。TPES により局所コントロールが出来れば肺転移巣治療による生存期間の延長が期待できる。

4) 術後 QOL

本術式では double stoma での生活となり QOL 低下が危惧される。しかし、再発や拡大手術などを経験したこの population では必ずしも、double stoma での生活は QOL 低下に結びつかず、長期生存例の多くは職場復帰し、生活は満足と答えている。また神経切除に伴う術後疼痛は一定期間高度で、術後 6 ヶ月ないし一年間の緩和ケアが必要であった。歩行に関しては S2 以下の仙骨神経が両側温存されていれば支障はないが、S1 や S2 仙骨神経が切除されると歩行補助器が必要となる。

D. 考察

直腸癌局所再発に対する欧米における治療法は術前 chemoradiation+切除+術中照射などを組み合わせた multimodality therapy が標準とされている。集学的治療を行っても要の治療は R0 手術である。また局所再発癌に対し重粒子線治療が有効なことが最近報告されているが、論文発表は調べた限り不明である。5 年生存率 50% 以上が報告されている治療法は仙骨合併骨盤内臓全摘術のシリーズ以外にない。再発様式を検討すると肺再発が最も高い。うち半数は手術適応のある肺転移である。したがって、術後肺転移に対する

治療法を確立できれば治療成績の更なる向上が期待できる。この研究の独創的な点は骨盤壁固定浸潤癌に対する手術適応と安全で合理的な手術法の開発を行ったことである。

E. 結論

1. 骨盤壁固定浸潤再発癌に対する仙骨合併骨盤内臓全摘術の手術適応、安全で合理的な手術法を開発し 78 例に実施し、5 年生存率 50% 以上の良好な成績が得られ、国内外から注目されている。
3. 静脈性出血量減少を図る手術手順と小腸会陰瘻防止手術法を開発した。
4. 多変量解析を行った。R0 切除、CEA 値陰性、再発巣周囲の線維化が有意な予後改善因子であった。
5. double stoma での生活であるが長期生存例の多くは職場復帰し、生活は満足と答えている。

F. 研究発表

1. Kusters M, C.J.H. van de Velde, R.G.H. Beet-Tan, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Moriya Y.: Patterns of local recurrence in rectal cancer: A single-center experience. Ann Surg Oncol 16:289-296, 2009
2. Ishiguro S, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Kusters M, Moriya Y.: Pelvic exenteration for clinical T4 rectal cancer: oncologic outcome in 93 patients at a single institution over a 30-year period. Surgery 145(2): 189-195, 2009
3. Kusters M, Sc Geerard L Beets, C.J.H. van de Velde, Regina Beets-Tan, Marijnen C, Harm Rutten H, Putter H, Moriya Y.: A comparison between the treatment of low rectal cancer in Japan and the Netherlands, with focus on the patterns of local recurrence. Annals of Surgery Oct 8 2008 in press

死亡率ゼロを目指す膵頭十二指腸切除術と術後管理法の開発

研究分担者 木下 平 国立がんセンター東病院 病棟部長

研究要旨

膵切除術特に膵頭十二指腸切除術は侵襲も大きく、膵液の漏出という特殊なリスクのある手術であり、術後合併症から手術死亡に至る確率が他の手術に比し高い現状がある。膵、胆道がんでの安全性の高い手術、術後管理は重要で、当センターのようなhigh volume centerでの安全性の高い手法の開発を目指す。

A. 研究目的

死亡率ゼロを目標とした膵頭十二指腸切除術の安全性の高い術式、術後管理の開発を目的とする。

膵切除術特に膵頭十二指腸切除術は侵襲も大きく、膵液の漏出という特殊なリスクのある手術であり、術後合併症から手術死亡に至る確率が他の手術に比し高い現状があり、術式、術後管理は施設間での違いが大きく、安全性の高い術式、術後管理の開発が必要である。当センターは年間50症例以上の膵頭十二指腸切除術を行っているhigh volume centerであり、安全性の高い手法が開発されれば均てん化にもつながる。

B. 研究方法

我々はこれまでに様々な術式の改良（動脈処理先行、膵空腸密着吻合の採用、膵管空腸粘膜吻合術の採用、膵管、胆管チューブドレナージの廃止など）を加え手術を安全なものにしてきたが、さらに最近では閉鎖吸引式ドレナージの導入により膵液漏の早期限局化、感染防止による活性化防止を可能にしている。難治がんの王者である膵がんの極めて低い治療成績を考えると手術死亡率ゼロへの挑戦は重要で、この技術が均てん化できれば現在治療の中心である外科医療に対する貢献は極めて大きいと考えられる。これまで吻合法の改良による安全性の向上に取り組んで来た。今年度は閉鎖式持続吸引ドレナージの導入による膵液瘻、SSI(Surgical Site Infection)の発生率低下効果につき検討した。

（倫理面への配慮）

日常診療として行われる切除手術であり、手術の必要性、内容、危険性などについては十分な説明と同意のもとに行われており、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

今年度は2005年1月から2007年12月の3年間の膵頭十二指腸切除症例を検討した。2006年10月からドレナージ法を開放式から閉鎖式持続吸引に変更した効果を検討

した。2005年1月から2006年10月までの前期症例は70例で、それ以降の後期症例は59例であった。この症例群で術中、術後経過に関わる因子をretrospectiveに検討した。

年齢、性別、原疾患、併存疾患、手術時間、出血量、主膵管径、膵実質硬度といった背景因子に差を認めなかった。膵液瘻に関してはISGPFの定義に基づき、臨床上問題となるGradeB/Cの発生頻度は前期に比し後期で有意に減少（54%から34%： $p=0.032$ ）、ドレーン交換の頻度も後期で有意に減少（66%から41%： $p=0.008$ ）、ドレーン抜去までの日数も有意に減少（中央値18日から8日： $p=0.005$ ）、術後入院日数も同様に有意に減少（中央値27日から16日： $p=0.001$ ）していた。

持続吸引ドレナージにより膵液漏れが起こっても早く限局化され、逆行性感染が予防されて結果と考えられた。

D. 考察

閉鎖吸引式ドレナージの導入により膵液漏の早期限局化、感染防止による活性化防止を可能にしている事が本年度の解析で明らかになった。膵頭十二指腸切除後の入院日数の中央値が16日というのは日本ではかなり短いと考えられる。術後難治がんの王者である膵がんの極めて低い治療成績を考えると手術死亡率ゼロへの挑戦は重要で、吻合、郭清などの手術手技、今回検討したドレナージ法、術後管理の方法などを総合した技術が均てん化できれば、現在、これら難治癌の治療の中心である外科治療に対する貢献は極めて大きいと考えられる。

E. 結論

死亡率ゼロを目標とした膵頭十二指腸切除術の安全性の高い術式、術後管理の開発を目的に行っている本研究の成果として閉鎖吸引式ドレナージの導入が膵液漏の早期限局化、感染防止による活性化膵液漏の発生の低下により致命的合併症への進展を防止出来ることが判明した。