

200823044A

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」

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江角 浩安
平成21(2009)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導入	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	16
井本 滋	
4. 胃がん腹膜播種に対する新たな治療法の確立	18
名川 弘一	
5. 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	20
齋藤 典男	
6. 転移性骨腫瘍に対する低侵襲手術の開発	25
内田 淳正	
7. 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	29
佐々木 寛	
8. 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	32
萩原 明郎	
10. がん患者のQOL向上をめざしたIVR技術の開発	34
荒井 保明	
11. 食道癌化学療法・放射線療法の感受性予測とその臨床応用	37
土岐 祐一郎	
12. 切除不能膵がんの病態に応じた化学放射線療法の開発	40
古瀬 純司	
13. 内視鏡を用いた予後ならびにQOLを格段に向上させる画期的ながん診断治療体系の確立	43
武藤 学	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	47
---------------------	----

I . 総括研究報告書

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、従来であれば人工膀胱人工肛門を必要とする癌に対する機能温存手術の試み、IVRを用いたQOL回復法、再生医学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。

研究分担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	杏林大学医学部附属病院
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
佐々木寛	東京慈恵会医科大学柏病院
萩原明郎	同志社大学生命医科学部
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	杏林大学医学部附属病院
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こと以外の領域で、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

前述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。しかし、がんセンター東病院の解析例では、表在がんでも腫瘍の厚みが $1500\mu\text{m}$ 以上は頸部リンパ節転移がみられた。内視鏡治療の適応範囲を検討する必要がある。下咽頭がん T1/2 症例は 38 例であった。一次縫合可能な範囲は、梨状陥凹がん：1 側の梨状陥凹+披裂喉頭蓋ヒダ+喉頭蓋の患側基部、輪状後部がん：輪状後部から 1 側の梨状陥凹内側、後壁がん：粘膜欠損が 2~3cm 径で後壁に欠損が限局、以上のような場合と考えられた。術後合併症は 13 例に認め、縫合不全の 6 例のうち瘻孔閉鎖術、喉頭全摘術を各 1 例要した。肺炎の 2 例中 1 例は胃瘻を造設した。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 19 日であった。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 38 例中 30 例 (78%) であった。

病理学的に完全切除された症例で安全域について検討した。粘膜面での安全域に関しては、非再発例は平均 2.3mm ($0.075-8.0$)、再発例では 1.6mm ($0.13-3.0$) であった。一方、深部方向の安全域に関しては、非再発例は平均 2.0mm ($0.13-8.8$)、再発例では 0.25mm ($0.13-0.38$) であった。いずれも局所再発例で安全域が少ない傾向が見られたが統計学的有意差は認めなかった。切除標本が縮小することや断端組織の控滅を考慮すると、一次縫合が可能な T1/2 症例において安全域は少なくとも 5mm 程度が必要と考えられた。

狭帯領域内視鏡 (NBI) により検出される Intraepithelial papillary capillary loop (IPCL) は腫瘍性病変に特徴的に見られ、頭頸部の多重がんや表在がんを治療する上で、この本態及び分子的成り立ちを明らかにしていく事が必要であり、現在多施設共同研究として解析中である。現在、17 例の新鮮例が集積されており、解析中である。これらの研究結果を基に、早期病変の進行を阻止するか minimal invasive treatment の確立を目指す。

食道癌では化学療法・放射線療法が汎用されるが無効例では QOL の障害が著しく今後効率的運用には感受性予測が必要になる。昨年、感受性予測を網羅的遺伝子解析、機能画像診断という 2 つ

の方法で行ったが、今回、網羅的遺伝子解析をさらに発展させ感受性遺伝子の同定を試みた。DNA チップのデータより感受性遺伝子を普遍的因子 (無効例と有効例で平均で差のある遺伝子) と特異的因子 (無効例もしくは有効例の一部で大きく変動する遺伝子) という 2 つの方法で同定した。前者においては 199 遺伝子の普遍的感受性因子を用いて約 80% の精度で効果を予測することができた、一方後者では 16 遺伝子の特異的因子の候補を同定した。後者の一つのサイトケラチン 18 を詳細に検討したところ、単一遺伝子としては最も強い予後因子で、生検の免疫染色でも化学療法の効果と一致した。

食道癌に対する治療後の難治性狭窄に対する有効な治療法はこれまでになく、食事がとれないばかりか精神的な苦痛も患者に与えてきた。われわれは、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) を開発し臨床応用している。長期間 (中央値 6 ヶ月) にわたる内視鏡的パルーン拡張術でも効果の認められない計 29 例の難治性食道狭窄に対し RIC 法を行い、55% ($16/29$) 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

乳房温存療法 (乳房部分切除+術後照射) による 10 年乳房内再発率は約 10% である。昨年度までに、乳房部分切除を伴うラジオ波焼灼治療の安全性と妥当性に関する臨床試験を行い、30 例中 26 例 (87%) で全腫瘍細胞の壊死を報告した。以上から、乳管内進展の少ない乳がんではラジオ波焼灼治療によって、外科的切除と同等の局所制御が可能と考えられた。文献的考察を踏まえてセンチネルリンパ節の微小転移率は 18% から 59% であり、その場合の非センチネルリンパ節における転移陽性率は 6% から 57% であった。以上から、センチネルリンパ節に微小転移を認めた場合はリンパ節郭清が必要である。

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

術前・術中の所見で前立腺、または精囊および前立腺に癌浸潤と判断された 18 例の下部直腸進行癌症例に対し、精囊・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 18 例を含め、ともに標準治療では TPE の適応であった。しかし本研究期間中の TPE 例は、本手術施行のため 2 例と減少した。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。直腸切断の膀胱・尿道吻合例で、尿瘻を 4 例中 3 例 (95%) に認めた。全症例で cancer-free の surgical margins が得られた。18 例中 14 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 14 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 18 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、8 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 4 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るが、カテーテル交換が必要であった。肛門括約筋部分温存術例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 38 ヶ月で 4 年生存率は 81%を示したが、局所再発 2 例中 1 例は術後 61 ヶ月で尿道吻合部付近の再発であり、再切除により膀胱瘻とした。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 25 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 7 例、片側尿管膀胱吻合 2 例、両側尿管膀胱吻合 11 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。

一方、子宮頸部・体部癌に関しては、本研究で考案した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。後腹膜開放・閉鎖の無作為化試験の登録は、平成 21 年 9 月 1 日よ

り開始された。参加施設は、新潟県立がんセンター新潟病院、兵庫県立がんセンター、富山県立中央病院、広島市立広島市民病院、四国がんセンター、佐賀大学医学部付属病院、済生会滋賀県病院、長崎大学医学部付属病院、千葉県がんセンター、国立病院機構呉医療センター、札幌鉄道病院、東京慈恵会医科大学附属柏病院である。平成 21 年 2 月 28 日現在 59 例登録された。現在まで有害事象は認められていない。150 例登録予定である。

4. 転移性骨腫瘍治療法の開発

転移性骨腫瘍患者 21 人 (23 病巣) に磁性体温熱療法を行った。その結果 10 病巣で著明な骨形成を認め有効であることが示された。8 病巣で腫瘍の進行の停止が確認され、21 人中 20 人 (95%) で磁性体温熱療法は有効性が示された。局所疼痛は 23 病巣中 21 病巣 (91%) で軽減した。腫瘍局所制御にお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。治療後の副作用を全く認めない点に置いて放射線治療群より有用と考えられた。転移性骨腫瘍の積極的治療は QOL を著しく向上させる。これは患者さんが残された時間をできるだけ長く社会参加することができることを意味する。そのために、できるだけ侵襲の少ない方法で、有効な治療法を開発することは意義深い。磁性体温熱療法は転移性骨腫瘍の有力な一方法となりうる可能性を示唆した重要な研究である。これまでにわれわれが開発したアクリジンオレンジ光力学療法との併用も可能でありさらなる展開が期待される。

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、ゲムシタピンによる第Ⅱ相試験を JCOG 試験として計画され、1月から2007年2月までに予定症例数50例が登録された。2008年9月10日の解析による結果、主な重篤な有害事象(Grade 3/4)は好中球減少62%、白血球減少32%、血小板減少18%、疲労12%、胆道感染10%、食欲低下8%、悪心6%であった。1年生生存割合64.8%、生存期間中央値1.25年と期待値を上回る結果が得られた。

S-1併用化学放射線療法が、多施設共同研究として計画され、2007年11月に予定症例数60例が登録された。2008年12月の中間報告ではイベント数は不十分ではあるが、生存期間中央値は16ヶ月を超え、その有用性が示唆された。

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。アクチゲニンの細胞障害性を *in vitro* の系で評価したところ、遺伝的背景の差異に関わらず、ほぼ全ての細胞株において天然物由来の粗抽出物が、アクチゲニン含量に従った生物活性を持つことが認められた。またその活性は、通常栄養状態では観察されず、栄養飢餓でのみ見られた。

さらに、マウス背皮下へのゼノグラフトモデルにおいて、腫瘍細胞の生着が見られた10種類中8

種類の細胞株のうち、1株において顕著な抑制効果を、また3株において抑制の傾向を認めている。(現在実施中)。

また、ゲムシタピンとの併用効果を2つの細胞株(Capan1, PSN1)のゼノグラフトモデルにおいて評価したところ、それぞれ単剤においても抗腫瘍性が見られたが、併用によって最も大きな腫瘍の増殖抑制効果が得られた。一方、臨床導入のための前臨床試験として急性、亜急性毒性試験をほぼ終了した。早期の臨床導入をスーパー特区のプロジェクトの一部として計画している。

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 経静脈・腹腔内併用療法の第Ⅱ相臨床試験を実施した。腹膜播種を伴う胃癌を対象として、主要評価項目は1年全生存率、副次的評価項目は奏効率、癌性腹水に対する効果および安全性とした。40例を集積し、中央値7(1-23)コースの化学療法を施行した。1年全生存率78%、奏効率56%、腹水減少62%、細胞診陰性化86%であった。有害事象(Grade 3/4)は好中球減少(38%)、悪心嘔吐(8%)であった。

本研究により、腹膜播種を伴う胃癌に対するS-1+Paclitaxel 経静脈・腹腔内併用療法の有用性および安全性が確認された。

大腸癌などの腹膜転移は腹膜広範切除による生存期間延長が期待されるが、あまり注目されていない。その理由は、手術操作による腹膜剥離面が術後癒着を引き起し術後QOLが悪いこと、腹膜剥離面は癌細胞着床がしやすく腹膜転移切除部位に腹膜転移再発し、長期延命効果効果が少ない。これに対し本研究では癒着防止と腹膜転移を同時予防する素材の開発を目的とした。新規開発の素材Aは動物実験で腹膜再生と癒着防止効果を、また素材BはIN VITROの実験でがん細胞着床阻害効果を認めた。この素材AとBを発展させれば、腹膜転移にする腹膜広範囲切除手術に於いて、腹膜癒着防止効果と腹膜再発予防効果により、術後QOL向と延命効果の実現が期待できると考えられる。

7. I VRを用いたQOLの改善法の開発

経頸静脈経肝の腹腔一静脈シャント造設術についての第Ⅰ/Ⅱ相試験(JIVROSG-0201)、経皮的椎体形成術についての第Ⅰ/Ⅱ相試験(JIVROSG-0202)、がんによる消化管通過障害に対する経皮経食道胃管挿入術についての第Ⅱ相試験(JIVROSG-0205)、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)、悪性腫瘍による大静脈症候群に対するステント治療についての第Ⅱ相試験(JIVROSG-0402)を完遂した。いずれの結果も、当該IVRが緩和治療における標準的治療となる可能性を示すものであった。これを検証するための第Ⅲ相試験の基本デザインを作成し、これに基づき各IVRについての第Ⅲ相試験プロトコール作成に着手した。

D. 考察

各々の研究に対する問題点はあるが、この班研究全体の問題点をまとめる。頭頸部がん、食道がん治療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。今後問題になる頭頸部・食道領域の多発癌に対する対応策として、上皮内の血管病変に注目した共同研究が始まり間もなく中間的な研究結果がまとまる。具体的な班員を中心とした臨床試験に発展することを期待している。

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或いは治療技術の臨床導入の時点で十分な協力体積が出来ることが必須である。幸い、がんセンター東病院を中心とした早期臨床導入の開発プロジェクトがスーパー特区に採用されたので、臨床導入への弾みがつくと考えられる。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。

数年を掛けて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。また子宮頸部・体部癌手術法に関する無作為化臨床試験も順調に症例集積が行われている。比較試験の段階になった場合にはこの班の班員にとどまらず行うべきであり、本班が臨床試験を支援する形を考えたい。この点に関しては、IVRの臨床試験に対する本研究班のスタンスと同じである。

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。また、極めて早期の咽頭がんの概念を明らかにし内視鏡手治療EMRの適応の範囲を纏めた。より進展した頭頸部癌治療で下顎骨再建法を確立した。

2. 食道がんの放射線化学療法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)の有効性と安全性を確認した。

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術式を開発しその有効性と安全性を確かめた。

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確認し、これを無作為化比較試験を始め症例集積が順調に行われている。

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。また、ゲムシタピンとの併用の顕著な有効性が確認されたので臨床導入を検討中である。

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。消化管通過障害などの緩和医療の新技术の有効性と安全性を確認し、緩和医療技術の確立を行った。

がん患者の改善すべきQOLの低下は個別的なものである。病変の部位、程度、特徴により病変そのものによるQOLの低下も、治療に伴う解剖学的喪失或いは機能的喪失は異なる。苦痛を伴わない方法で、何の機能も失うことなく治癒する病気であればこの研究分野は本来不必要である。QOL向上なるもの一般解を求める事は難しい。本研究班では、極めて広い意味での緩和医療の技術を色々と適用可能にすることが目的の一つであると考えている。別の言い方をすれば、治療法を緩和医療の観点から作り直す作業であると言える。

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

1. 江角浩安 ARK5
出願番号[特願 2002-247761]
2. 江角浩安 抗がん剤及び抗癌用薬理組成物
出願番号[特願 2003-004814]
3. 江角浩安 抗ナイセリア菌組成物
出願番号[特願 2002-014242]
4. 萩原明郎（新規の手術用シール材の開発として特許を申請する予定ですが申請前のため公知の事実になることを避ける必要があり、そのため詳細は記載できません）
5. 荒井保明 経頸静脈経肝的腹腔—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

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

研究分担（代表）者 江角 浩安 国立がんセンター東病院長

研究要旨

本研究では、がん組織の特異的代謝、生物反応に着目し、がん組織に特異性が高く正常組織に対しては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。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と協同的に抗腫瘍活性を示すことを確認した。マウスの急性亜急性毒性はゲムシタビン単独と抽出物併用と同等であった。

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性が悪くなる。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

牛蒡子水を水にて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口的に1ヵ月間、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。

マウスを用いゲムシタビン単独、抽出物単独、両者併用で急性亜急性毒性を調べた。体重、食餌量、全身状態はもとより肝機能腎機能、骨髄機能について検討し最終的に病理組織学的検討を行った。

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ビンとの併用効果と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。

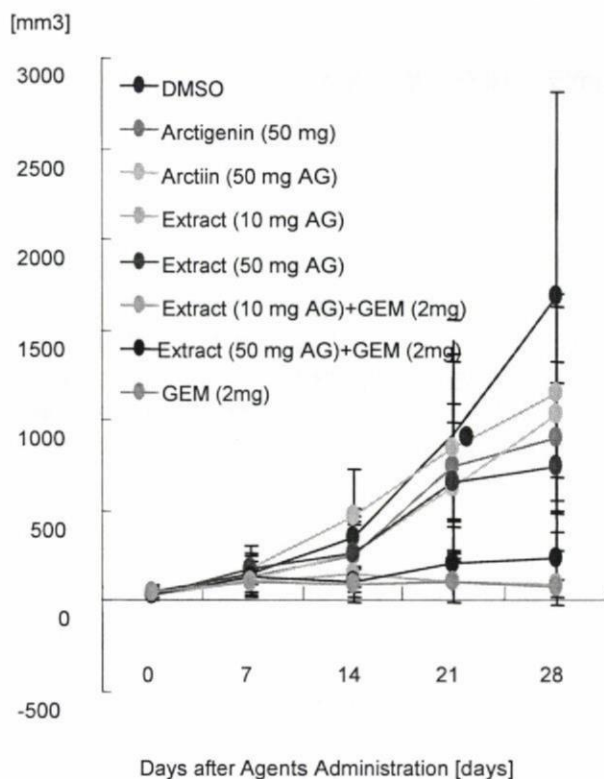


Fig 1. Tumor Size

臨床導入の準備のため急性亜急性毒性試験を行った。病理組織を含めた最終結論はまだ結論できないが、ゲムシタピンと併用してもゲムシタピン単独群と大きな変化はなかった。

D. 考察

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。

毒性に関しては特にゲムシタピンの毒性を増強することはなさそうである。

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。

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。

抽出液はゲムシタピンと共に臨床的に安全に使用しうるものと考えられた。

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
 1. ARK5 出願番号[特願 2002-247761]
 2. 抗がん剤及び抗癌用薬理組成物
出願番号[特願 2003-004814]
 3. 抗ナイセリア菌組成物
出願番号[特願 2002-014242]
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究要旨

近年、頭頸部がんにおける多重がん発生の認識の普及と内視鏡技術の進歩に伴い、中下咽頭の早期病変や表在がんが発見される機会が増加している。このような早期の腫瘍性病変に対する診断・治療法は確立されたものはなく、内視鏡的治療の適応や早期の腫瘍性病変に対する安全な外科治療を確立することが必要である。また、多重がんの高危険度患者における発がん予防、治療法の確立が求められている。本研究では下咽頭がんを対象として切除・一次縫合の適応、進達度とリンパ節転移について解析を行った。これにより下咽頭表在がんおよび早期のがんに対する一定の治療指針が示されたと考えられる。内視鏡をガイドとした手術も開発されてきており、内視鏡的手術、内視鏡をガイドとした経口的手術、頸部切開による喉頭温存手術、それぞれの適応を明確にしていく必要がある。狭帯領域内視鏡 (NBI) により検出される Intraepithelial papillary capillary loop (IPCL) は腫瘍性病変に特徴的に見られ、頭頸部の多重がんや表在がんを治療する上で、この本態及び分子的成り立ちを明らかにしていく事が必要であり現在解析中である。

A. 研究目的

近年、頭頸部がんにおける多重がん発生の認識の普及と内視鏡技術の進歩に伴い、中下咽頭の早期病変や表在がんが発見される機会が増加している。とくに下咽頭がんでは初診時での Stage III/IV 症例が約 80% を占めることから、早期の腫瘍性病変に対する診断・治療法は確立されたものはない。また、頭頸部領域には多重がんが好発することを考慮すると、表在がんに対する内視鏡的治療の適応や早期の腫瘍性病変に対する安全な外科治療を確立することがもめられる。また、咽頭領域の多重がんのコントロールは今後の大きな課題となると予想される。内視鏡的切除を繰り返すのは限界があり、多重がんの高危険度患者における病変の取り扱いに関して発がん予防、治療法の確立が求められている。狭帯領域内視鏡 (NBI) により検出される早期病変には Intraepithelial papillary capillary loop (IPCL) と呼ばれる上皮内の毛細血管網の拡張ないし増生が腫瘍性病変に特徴的に見られる。今後、頭頸部の多重がんや表在がんを治療する上でも、この血管増生を伴う病変の性格、本態及び分子的成り立ちを明らかにしていく事が必要である。

B. 研究方法

1. 下咽頭がんに対する切除・一次縫合の有用性に関する解析

頸部切開を用いた下咽頭部分切除術は内視鏡的粘膜切除 (EMR) や内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) 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り、切除範囲を調節できることが利点といえる。また、明視下に止血が可能である。1992年1月から2007年12月までに切除後一次縫合を行った下咽頭がん T1/2 症例を対象に解析を行った。

2. 下咽頭表在がんにおけるリンパ節転移の解析

下咽頭がんの現在の TNM 分類での T1/2 は表面的な大きさにより規定されている。リンパ節転移は多くのがん腫において、深部浸潤との相関が指摘されており T 分類に反映されている。しかし、下咽頭がんで進達度とリンパ節転移の相関を解析した報告は少ない。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解析を行った。

3. 内視鏡をガイドとした経口腔的な下咽頭がん切除術式の開発

咽頭領域での内視鏡操作は食道や胃と異なり解剖学的に複雑な構造を有しており、とくに ESD は経口的に鉗子で補助を要することがある。そのため内視鏡をガイドとして活用し、経口的に下咽頭の腫瘍をより簡便に切除する術式の開発

に参加してきた。平成21年5月18日オリンパス八王子研究所において、内視鏡をガイドとした手術の研修および切除に用いる針状メスの開発に関してブタを用いて実験を行った。

4. 食道及び頭頸部領域早期がん病変における上皮内血管拡張・血管増生に関わる因子の探索

1) 前向きに収集した生検材料、手術により摘出された試料を用いた血管作動因子、血管新生因子遺伝子の発現解析及び免疫組織化学的染色を用いた発現解析

NBI拡大観察でIPCLの形態変化(拡張、増生、蛇行、口径不同、形状不均一等)を認める食道および頭頸部領域(中・下咽頭)の表在がんを対象とし、腫瘍部および非腫瘍部から試料を採取、毛細血管構造の病理組織学的所見の比較、血管新生や血管拡張に関する遺伝子の発現解析を行う。

2) 過去の切除標本を用いた、咽頭部早期及び進行がん病変での血管作動因子、血管新生因子遺伝子の発現解析及び免疫染色を用いた発現解析

各々の試料に相当する、組織学的に正常と判断される部分を対照として、病変組織よりRNAを抽出しDNAチップを用いた発現解析をする。免疫組織化学的染色に関してはRNA抽出をした部分に近接する部分を用い、市販の抗体を用いて免疫組織化学的染色を行う。

(倫理面への配慮)

研究1、研究2に関しては過去のデータをもとに解析するものである。研究4に関しては倫理審査委員会にて承認を得た。プロトコー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。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。個々の症例の集積に際しては各施設の登録番号のみとし、集積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。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. 下咽頭がんに対する切除・一次縫合の有効性に関する解析

下咽頭がんT1/2症例は38例であった。一次縫合可能な範囲は、梨状陥凹がん：1側の梨状陥凹+披裂喉頭蓋ヒダ+喉頭蓋の患側基部、輪状後部がん：輪状後部から1側の梨状陥凹内側、後壁がん：粘膜欠損が2~3cm径で後壁に欠損が限局、以上のような場合と考えられた。術後合併症は13例に認め、縫合不全の6例のうち瘻孔閉鎖術、喉頭全摘術を各1例要した。肺炎の2例中1例は胃瘻を造設した。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19日

であった。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30例中38例(78%)であった。

病理学的に完全切除された症例で安全域について検討した。粘膜面での安全域に関しては、非再発例は平均2.3mm(0.075-8.0)、再発例では1.6mm(0.13-3.0)であった。一方、深部方向の安全域に関しては、非再発例は平均2.0mm(0.13-8.8)、再発例では0.25mm(0.13-0.38)であった。いずれも局所再発例で安全域が少ない傾向が見られたが統計学的有意差は認めなかった。切除標本が縮小することや断端組織の控滅を考慮すると、一次縫合が可能なT1/2症例において安全域は少なくとも5mm程度が必要と考えられた。

2. 下咽頭表在がんにおけるリンパ節転移の解析

リンパ節転移を認めたもっとも薄い症例は隆起型：4000 μ m、潰瘍型：1500 μ 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。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 μ 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。

3. 内視鏡をガイドとした経口腔的な下咽頭がん切除術式の開発

内視鏡をガイドとした手術では、内視鏡を操作する者(スコーパー)と手術者の連携が必要である。針状メスは針先の長さの調節が可能となれば操作性に優れる。新たな、湾曲型の鉗子の開発が必要と考えられた。

4. 食道及び頭頸部領域早期がん病変における上皮内血管拡張・血管増生に関わる因子の探索

現在、17例の新鮮例が集積されており、現在解析中である。

D. 考察

本研究より下咽頭表在がんおよび早期のがんに対する一定の治療指針が示されたと考えられる。表在がんの内視鏡的切除では、リンパ節に対する対応が問題であったが、深部浸潤と脈管侵襲との関係から頸部転移の高危険群が抽出された。現在、咽頭がんに対する内視鏡的切除はその適応を拡大させているが、腫瘍の部位や大きさにより手技的、また適応として制限される場合もあり、長時間の麻酔や止血に難渋することも経験される。とくに内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)は部位や切除範囲によって、経口的な鉗子での補助が必要となる。切除の操作も経口的に行うことができ手術が完了すれば手技は単純

化されることから、経口腔的な下咽頭がん切除術式の開発を行っている。喉頭鏡はすでに開発されており、さらに針状メス、湾曲型の鉗子が導入されれば、将来的に咽頭の表在がんや早期の腫瘍に対する1つの外科治療として確立するものと考えられる。表在がんや早期の下咽頭がんに対して内視鏡的切除の適応が困難な症例、また機器や人的な問題により実施が難しい場合でも、従来の外科手技において一定の対応ができることも示された。下咽頭がんは初診時進行している症例が多く、このような早期の腫瘍に対する外科治療のまとまった報告はなされていなかった。一次縫合の可能な粘膜欠損の範囲が提示され、その喉頭温存率も78%と良好であり、合併症も許容できるものであった。今後、内視鏡機器の進歩や食道・頭頸部領域の多重がん発生についての認識が広まることにより、表在がん、それに伴って早期の腫瘍が検出される機会が増加すると予想され、機能を保持した外科療法はより重要になると考えられる。内視鏡的手術、内視鏡をガイドとした経口的手術、頸部切開による喉頭温存手術、それぞれの適応を明確にしていかなければならない。また、病理組織学的な解析からも多重がんの予防や治療法の開発を行っていく必要がある。

E. 結論

今後、増加すると予想される下咽頭の表在がんおよび早期のがんに対する、切除・一次縫合の適応および表在がんにおけるリンパ節転移について解析を行った。内視鏡的切除および頸部切開による下咽頭部分切除はいずれも有用な治療法である。腫瘍の部位や進展に応じて適切に治療法を選択することが、根治性を確保すると同時に機能温存につながる。内視鏡をガイドとした手術も開発されてきており、今後は、内視鏡的手術、内視鏡をガイドとした経口的手術、頸部切開による喉頭温存手術、それぞれの適応を明確にしていく必要がある。また、狭帯領域内視鏡(NBI)により検出される Intraepithelial papillary capillary loop (IPCL) の本態及び分子の成り立ちを明らかにしていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ugumori T, Hayashi R, et al., Prospective Study of Early Detection of Pharyngeal Superficial Carcinoma with the Narrowband Imaging Laryngoscope. *Head and Neck* 31(2):189-94, 2008.

- 2) Zhang S, Hayashi R, et al., Total Microvessel Perimeter per Tumor Area Is a Predictor of Radiosensitivity in Early-Stage Glottic Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*[Epub ahead of print], 2008.
 - 3) Sakuraba M, Hayashi R, et al., Three-dimensional reconstruction of supraglottic structures after partial pharyngolaryngectomy for hypopharyngeal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 38(6):408-13, 2008.
 - 4) Sakuraba M, Hayashi R, et al., A new flap design for tongue reconstruction after total or subtotal glossectomy in thin patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*[Epub ahead of print], 2008.
 - 5) 櫻庭 実, 林 隆一, 他, 特集マイクロサージャリーを用いた形成外科手術 穿通枝皮弁を用いた頭頸部の再建 *Head and Neck Reconstructuin with a perforator flap*, *メディカル・サイエンス・ダイジェスト* 34(2)増大号:19-22, 2008
 - 6) 林 隆一, 総論 8.頭頸部疾患 233.中咽頭癌(悪性リンパ腫を除く)、今日の耳鼻咽喉科頭頸部外科治療指針第3版 医学書院 456-458, 2008
 - 7) 櫻庭 実, 林 隆一, 他, 遊離空腸移植における切除と再建の連携-再建の立場から-, *頭頸部癌* 34(3):245-248, 2008.
 - 8) 竹村博一, 林 隆一, 他, 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、*頭頸部癌* 34(1):47-51, 2008.
 - 9) 大幸宏幸, 林 隆一, 他, 頭頸部再建における切除と再建の連携-切除の立場から-, *頭頸部癌* 34(4):465-468, 2008.
2. 学会発表
- 1) Hayashi R, Sakuraba M, et al., Surgical treatment for Carcinoma of the base of the tongue. 3rd European conference on head and neck oncology Zagreb 71, 2008.
 - 2) 林 隆一, 清田尚臣, 他, 手術後の化学放射線療法: Aduvant chemoradiotherapy の適応と位置づけ, 第32回日本頭頸部癌学会, 93, 2008.

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

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。広範な乳管内進展を伴わない2cm以下の乳がんを対象としたラジオ波焼灼治療の第II相臨床試験を計画した。Primary endpoint は部分切除との比較における乳房変位率である。腋窩リンパ節郭清の個別化に向けて、センチネルリンパ節に微小転移を認めた場合の非センチネルリンパ節転移について検討した。

A. 研究目的

乳がんの治療は、外科治療、薬物治療、放射線治療の集学的治療によって行われている。本研究は、早期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指して、1) ラジオ波焼灼治療に関する臨床試験、2) センチネルリンパ節生検の臨床的意義の検討、を行なう。

B. 研究方法

1) 広範な乳管内進展を伴わない2 cm以下の乳がんを対象としたラジオ波焼灼治療の第II相臨床試験を計画した。Primary endpoint は部分切除との比較における乳房変位率であり、secondary endpoint は乳房内再発率とFACTBによるQOL評価である。目標症例数は30例である。2) センチネルリンパ節に2 mm以下の微小転移を認めた場合における非センチネルリンパ節転移について、自験例と報告例から検討した。

(倫理面への配慮)

説明文を用いて十分な説明の上で同意を得る。データ解析に当たっては、個人が識別されることのないように情報の集積と管理には厳重な注意を払う。本分担研究では患者およびその家族が不利益を被る可能性は小さいが、人権には十分に配慮する。

C. 研究結果

1) 乳房温存療法(乳房部分切除+術後照射)による10年乳房内再発率は約10%である。昨年度までに、乳房部分切除を伴うラジオ波焼灼治療の安全性と妥当性に関する臨床試験を行い、30例中26例(87%)で全腫瘍細胞の壊死を報告した。以上から、乳管内進展の少ない乳がんではラジ

オ波焼灼治療によって、外科的切除と同等の局所制御が可能と考えられた。

2) 文献的考察を踏まえてセンチネルリンパ節の微小転移率は18%から59%であり、その場合の非センチネルリンパ節における転移陽性率は6%から57%であった。以上から、センチネルリンパ節に微小転移を認めた場合はリンパ節郭清が必要である。

D. 考察

1) ラジオ波焼灼治療はその対象を限定することで、従来の乳房切除と同等の治療効果と、整容性とQOLの向上が期待される。また、焼灼治療では腫瘍特異抗原を保持されるため、宿主の免疫能を保持した新たな免疫療法の開発が考えられる。現在、乳がん患者の治療前後における免疫動態に関する基礎研究を進めているが、本研究の対象症例についても検討していく。

2) 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た。しかし、リンパ節に微小転移を認めた場合は、リンパ節郭清を省略することで腋窩リンパ節に再発する可能性がある。センチネルリンパ節生検のみの症例における腋窩リンパ節再発の長期予後について検討していく。

E. 結論

早期乳がんに対する機能を温存する治療法として、ラジオ波焼灼治療に関する臨床試験は重要である。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行われるようになったが、センチネルリンパ節に微小転移を認めた場合はリンパ節郭清が推奨される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kurosumi M, Takatsuka Y, Watanabe T, Imoto S, Inaji H, Tsuda H, Akiyama F, Sakamoto G, Ikeda T, Noguchi S: Histopathological assessment of anastrozole and tamoxifen as preoperative (neoadjuvant) treatment in postmenopausal Japanese women with hormone receptor-positive breast cancer in the PROACT trial. J Cancer Res Clin Oncol 2008;134:715-722.
2. Wada N, Imoto S: Clinical evidence of breast cancer micrometastases in the era of sentinel node biopsy. Int J Clin Oncol 2008;13:24-32.
3. Tanaka K, Imoto S, Wada N, Sakemura N, Hasebe T: Invasive apocrine carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 57 cases. Breast J 2008;14:164-168.
4. Hasebe T, Yamauchi C, Iwasaki M, Ishii GI, Wada N, Imoto S: Grading system for lymph vessel tumor emboli for prediction of the outcome of invasive ductal carcinoma of the breast. Hum Pathol 2008;39:427-436.
5. Hasebe T, Imoto S, Yokose T, Ishii G, Iwasaki M, Wada N: Histopathologic factors significantly associated with initial organ-specific metastasis by invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective study. Hum Pathol 2008;39: 681-693.
6. Imoto S, Wada N, Sakemura N, Hasebe T, Murata Y: Feasibility study on radiofrequency ablation followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients. The Breast 2009 (in press)
1. 井本 滋, 伊東 大樹, 伊美 建太郎, 伊坂 泰嗣, 中山 英里, 酒村 智子: 乳癌治療における SNNS の問題点. 外科 2008 ; 70 : 396-399.
2. 長谷部 孝裕, 井本 滋: リンパ節転移癌診断. 病理と臨床 2008 ; 26 : 1066-1072.
3. 酒村 智子, 井本 滋: 乳癌の予後予測因子. 臨床外科 2009; 64 : 11-14.
4. 井本 滋: センチネルリンパ節生検. これからの乳癌診療, 福田 護, 池田 正, 佐伯 俊昭, 鹿間 直人編 金原出版, 東京, 2008: pp31-34.

2. 学会発表

1. Imoto S, Aiko T, Kitagawa Y, Kitajima M: Multi-center prospective study on sentinel node navigation surgery in early breast cancer. Presented at the 6th International Sentinel Node Conference February 18, 2008.
2. Imoto S, N. Wada, N. Sakemura, Y. Murata, T. Hasebe, Kitajima M, Aikou T, Kitagawa Y: Feasibility study on radiofrequency ablation therapy followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients. 2008ASCO (publication only) June 2008.
3. Imoto S, N. Wada, N. Sakemura, Y. Murata, T. Hasebe: Feasibility study on radiofrequency ablation therapy followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients. Presented at the 31th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 13, 2008.
1. 井本 滋: 現在 (いま)、リンパ節郭清を考える. 第 62 回手術手技研究会主題 I (口演) 2008 年 5 月 10 日.
2. 井本 滋: 乳癌外科治療の今とこれから. 第 108 回日本外科学会定期学術集会国際シンポジウム 2008 年 5 月 15 日.
3. 井本 滋: 乳癌における低侵襲治療の現状. 第 33 回日本外科系連合学会シンポジウム 2008 年 6 月 12 日.
4. 井本 滋, 和田 徳昭: 早期乳癌における非郭清と非切除治療の現状と課題. 第 46 回日本癌治療学会総会パネルディスカッション 2008 年 11 月 1 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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 経静脈・腹腔内併用療法の第II相臨床試験を実施した。腹膜播種を伴う胃癌を対象として、主要評価項目は1年全生存率、副次的評価項目は奏効率、癌性腹水に対する効果および安全性とした。40例を集積し、中央値7(1-23)コースの化学療法を施行した。1年全生存率78%、奏効率56%、腹水減少62%、細胞診陰性化86%であった。有害事象(Grade 3/4)は好中球減少(38%)、悪心嘔吐(8%)であった。

本研究により、腹膜播種を伴う胃癌に対する S-1+Paclitaxel 経静脈・腹腔内併用療法の有用性および安全性が確認された。

A. 研究目的

本研究では、S-1+Paclitaxel 経静脈・腹腔内併用療法の第II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

腹膜播種を伴う胃癌を対象として、S-1+PTX 経静脈(iv)、腹腔内(ip)併用療法の有用性および安全性を確認するための第II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、腹膜播種または腹水細胞診陽性の胃癌症例を対象とした。審査腹腔鏡後に腹腔ポートを造設し、21日を1コースとして S-1 80mg/m² (day1-14)と PTX 50 mg/m² iv, 20 mg/m² ip (day1,8)を反復投与した。主要評価項目は1年全生存率、副次的評価項目は奏効率(RECIST)、癌性腹水に対する効果(腹水量、腹水細胞診)および安全性とした。

(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まないようにする。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

予定症例数40例の登録を終了した。患者背景は、年齢62(29-86)歳、男性/女性26/14例、PS 0/1/2 23/15/2例、切除不能/遺残再発 27/13例であった。腹膜播種の程度は、P1/P0CY1 34/6例、旧規約 P1/P2/P3 9/5/2例であり、随伴所見は腹水貯留21例、水腎症9例、腸管狭窄6例、卵巣転移6例であった。化学療法は中央値7(1-23)コースを施行し、1年全生存率78%、奏効率(RECIST)56%、腹水減少62%、細胞診陰性化86%であった。有害事象(Grade3以上)は好中球減少(38%)、悪心嘔吐(8%)であった。

D. 考察

腹膜播種を伴う胃癌患者の予後は極めて不良である。軽度の腹膜播種症例ではS-1+CDDPを始めとするS-1ベースの併用療法の有用性が報告され、中等量の癌性腹水を有する症例ではMTX+5-FU時間差療法の腹水に対する有効性が報告されている。しかし、これらの治療成績は依然として満足すべきものではなく、十分なエビデンスのある標準化学療法は存在しないのが現状である。本研究では、腹膜播種を有する胃癌患者を対象として、新規化学療法であるS-1+Paclitaxel 経静脈・腹腔内併用療法を行なった。その結果、既存の治療の

成績を遥かに超える1年全生存率78%という成績が得られ、癌性腹水に対する有効性も確認された。また、有害事象も認容されうる範囲内であった。今後の更なる検討により、胃癌腹膜播種の治療における飛躍的進歩につながる事が期待される。

E. 結論

胃癌腹膜播種に対して、S-1+Paclitaxel 経静脈・腹腔内併用療法の第II相臨床試験を行った結果、安全性および有効性が確認された。

F. 研究発表

1.論文発表

1.Yamada J, Kitayama J, Tsuno NH, Yamashita H, Miyato H, Soma D, Otani K, Kamei T, Ishigami H, Hidemura A, Kaisaki S, Takahashi K, Nagawa H: Intra-peritoneal administration of paclitaxel with non-animal stabilized hyaluronic acid as a vehicle--a new strategy against peritoneal dissemination of gastric cancer. Cancer Lett 272(2):307-315, 2008

2.学会発表

1. 石神浩徳, 名川弘一 他: 腹膜播種を伴うスキルス胃癌に対する腹腔内化学療法. 第63回日本消化器外科学会定期学術総会, 2008年7月16日, 札幌
2. 石神浩徳, 名川弘一 他: 胃癌腹膜播種の制御を目指した新規治療戦略 -S-1+Paclitaxel 経静脈・腹腔内併用療法の第II相試験-. 第46回日本癌治療学会総会, ワークショップ17 進行・再発胃癌に対する標準化学療法のコンセンサスは得られたか, 2008年10月31日, 名古屋

3. Ishigami H, Nagawa H et al: Phase II study of weekly intravenous and intra- peritoneal paclitaxel combined with oral S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. 2009 Gastro- intestinal Cancers Symposium, January 15-17, 2009, San Francisco

4. 石神浩徳, 名川弘一 他: 腹膜播種を伴う胃癌に対する S-1+Paclitaxel 経静脈・腹腔内併用療法の第II相試験. 第81回日本胃癌学会総会, ワークショップ7 臨床試験, 2009年3月5日, 東京.

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

研究分担者 齋藤典男 国立がんセンター東病院

研究要旨

臨床的に前立腺を主とした下部尿路系臓器に浸潤す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、精嚢および膀胱三角部付近に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。そして排尿と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を主とした下部尿路系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難易度の高い手術となる。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。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。

患者に十分な理解が得られるように説明し、同意には同意書を併用して説明した医師の署名と患者本人の署名を得た。同意書の一部は患者本人で、他の一部はカルテに保管した。

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 18 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 18 例を含め、ともに標準治療では TPE の適応であった。しかし本研究期間中の TPE 例は、本手術施行のため 2 例と減少した。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。直腸切断の膀胱・尿道吻合例で、尿瘻を 4 例中 3 例(95%)に認めた。全症例で cancer-free の surgical margins が得られた。18 例中 14 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 14 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