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 flap2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更法として用いられる。Neobldder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の一歩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、合併症の減少対策などが必要とされる。更に症例を重ね、長期の予後、機能、QOLの評価を行う必要性を認めた。

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り治療成績の改善が期待される。

F. 研究発表

1.論文発表

1. Ito M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Tsunoda Y, Saito N. Relationship between multiple numbers of stapler firings during rectal division and anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection. Int J Colorectal Dis. 23; 703-707, 2008.
2. Tsunoda Y, Ito M, Fujii H, Kuwano H, Saito N. Preoperative Diagnosis of Lymph Node Metastases of Colorectal Cancer by FDG-PET/CT. Jpn J Clin Oncol. 38(5); 347-353, 2008.
3. Kojima M, Ishii G, Atsumi N, Fujii S, Saito N, Ochia i A. Immunohistochemical detection of CD133 expression in colorectal cancer: A clinicopathological study. Cancer Sci 99(8); 1578-1583, 2008.
4. Kosugi C, Saito N, Murakami K, Koda K, Ono M, Sugito M, Ito M, Ochiai A, Oda K, Seike K, Miyazaki M. Positron emission tomography for preoperative staging in patients with locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma in lymph node metastasis. Hepato-Gastroenterology 55; 398-402, 2008.
5. I to M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Tsunoda Y, Saito N. Influence of learning curve on short-term results after laparoscopic resection for rectal cancer. Surg Endosc 23; 403-408, 2009.
6. Ito M, Saito N, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Tsunoda Y. Analysis of Clinical Factors Associated with Anal Function after Intersphincteric Resection for Very Low Rectal Cancer. Dis Colon Rectum (in press).

1. 齋藤典男, 杉藤正典, 伊藤雅昭, 小林昭広, 西澤雄介. 6. 大腸がんの治療と成績 5)

術前放射線化学療法，大腸がん 改訂3版 医薬ジャーナル，東京，小平進編 62-65, 2008.
2. 小林昭広，齋藤典男，杉藤正典，伊藤雅昭，西澤雄介．低位前方切除術における器械吻合のコツ，臨床外科 63(2); 209-213, 2008.
3. 伊藤雅昭，角田祥之，甲田貴丸，藤井博史，齋藤典男．PET/CT が大腸癌手術にもたらす治療選択の可能性－画像と手術の接点，臨床放射線 53(4); 508-516, 2008.
4. 皆川のぞみ，伊藤雅昭，杉藤正典，小林昭広，齋藤典男．恥骨直腸筋および hiatal ligament を意識した腹腔鏡下 TME，手術 62(4); 495-502, 2008.
5. 伊藤雅昭，齋藤典男，杉藤正典，小林昭広，西澤雄介．直腸癌手術における直腸の切離と吻合－開腹手術と腹腔鏡下手術－，消化器外科 31(8); 1289-1298, 2008.
6. 西澤雄介，小林昭広，伊藤雅昭，杉藤正典，米山泰生，西澤祐吏，皆川のぞみ，渡辺和宏，齋藤典男．腹膜再発に対する外科治療，外科 70(8); 867-870, 2008.
7. 小林昭広，杉藤正典，伊藤雅昭，西澤雄介，齋藤典男．腹腔鏡下（超）低位前方切除における完全気腹下斜め IO 吻合，手術 62(10); 1443-1448, 2008.
8. 伊藤雅昭，齋藤典男．超低位直腸癌に対する術前放射線化学療法の功罪，外科治療 100; 87-88, 2009.1
9. 齋藤典男，鈴木孝徳，田中俊之，杉藤正典，伊藤雅昭，小林昭広，西澤雄介，米山泰生，西澤祐吏，皆川のぞみ．7．多臓器合併切除，外科 71(2); 169-175, 2009.2.
10. 齋藤典男，伊藤雅昭，杉藤正典，小林昭広，西澤雄介，米山泰生，西澤祐吏，皆川のぞみ，下部直腸進行癌に対する術前照射療法の治療成績，臨床外科 64(3),317-324,2009.
11. 齋藤典男，杉藤正典，伊藤雅昭，小林昭広，西澤雄介，肛門括約筋部分温存手術による下部直腸癌手術，手術 63(2); 163-168, 2009.2.

学会発表

1. Ito M, Sugito M, Nishizawa Y, Kobayashi A, Saito N. Identification of factors affected by a lerning curve for laparoscopic rectal resection. SAGES; 194, 2008.7.
2. Nishizawa Y, Ito M, Sugitou M, Saito N. Retrospective study Comparing laparoscopic and open resection for transverse colon cancer. SAGES; 194, 2008.7.
3. 齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、鈴木孝憲、田中俊之、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、渡辺和宏、甲田貴丸、 前立腺浸潤に伴う下部直腸がんに対する機能温存手術の妥当性について－TPE の回避について－、第 108 回日本外科学会定期学術集会 109(2);379, 2008.5.
4. 西澤雄介、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、横行結腸癌に対する腹腔鏡手術の検討、第 108 回日本外科学会定期学術集会 109(2);402, 2008.5.
5. 角田祥之、伊藤雅昭、本村　裕、黒沼俊充、下村真菜美、林恵美子、吉川聡明、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、中面哲也、齋藤典男、大腸癌の免疫療法を目指した癌特異的抗原 HSP105 に対する患者末梢血中 T 細胞の検討、第 108 回日本外科学会定期学術集 109(2);583, 2008.5.
6. 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、直腸癌側方リンパ節転移症例 45 例の長期予後の検討、第 108 回日本外科学会定期学術集会 109(2);664, 2008.5.
7. 伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、齋藤典男、腹腔鏡下直腸癌手術における現状の課題とその対策、第 108 回日本外科学会定期学術集会 109(2);105, 2008.5.
8. 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、大腸癌術後早期炎症反応が長期予後に与える影響の解析、第 108 回日本外科学会定期学術集 109(2);553, 2008.5.
9. 甲田貴丸、伊藤雅昭、西澤雄介、齋藤典男、大腸癌再発診断、治療に対する PET/CT の貢献度、第 47 回千葉核医学研究会 2008.5.
10. 西澤雄介、伊藤雅昭、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、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 47 回千葉核医学研究会 2008.5.
11. 高橋進一郎、木下平、小西大、中郡聡夫、後藤田直人、齋藤典男、杉藤正典、大津敦、土井俊彦、再発形式から見た大腸癌肝転移切除、補助化学療法のタイミング、第 63 回日本消化器外科学会総会 41(7);280(1002), 2008.7.
12. 伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、齋藤典男、低位直腸癌に対する腹腔鏡下手術の現状と将来展望、第 63 回日本消化器外科学会総会 41(7);298(1020), 2008.7.
13. 齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、矢野匡亮、米山泰生、皆川のぞみ、西澤祐吏　　、下部直腸癌における肛門括約筋部分温存手術の現状、第

63回日本消化器外科学会総会
41(7);303(1025), 2008.7.

14. 渡辺和宏、小林昭広、永井完治、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、齋藤典男、大腸癌の肺転移手術症例122例の検討、第63回日本消化器外科学会総会 41(7);343(1035), 2008.7.
15. 小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、直腸癌術後骨盤内再発の外科治療症例の検討、第63回日本消化器外科学会総会 41(7);490(1212), 2008.7.
16. 中嶋健太郎、小林昭広、杉藤正典、伊藤雅昭、肛門管腺癌手術症例の検討、第63回日本消化器外科学会総会 41(7);522(1244), 2008.7.
17. 矢野匡亮、塩見明生、角田祥之、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を疑う直腸癌に対する機能温存術式の可能性、第63回日本消化器外科学会総 41(7);544(1266), 2008.7.
18. 西澤雄介、齋藤典男、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、渡辺和宏、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、下部直腸癌におけるｓｍ・ｍｐ癌の転移・再発の検討、第69回大腸癌研究会;36, 2008.7
19. Ito M. Saito N, Nishizawa Y, Sugito M, Kobayashi A. Relationship between multiple numbers of stapler firings during rectaldivision and anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection. 11th WCES 21, 2008.9.
20. Yoneyama Y, Ito M, Sugitou M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Tsunoda Y, Yano M, Nishizawa Y, Minagawa N, Watanabe K, Nakajima K, Kouda T, Saito N. Urinary function after laparoscopic surgery for rectal cancer. 11th WCES 49, 2008.9.
21. Ito M, Sugito M, Nishizawa Y, Kobayashi A, Yoneyama Y, Nishizawa Y, Minagawa N, Saito N. Identification of factors affected by a lerning curve for laparoscopic rectal reseption. 11th WCES 131, 2008.9.
22. Nishizawa Y, Saito N, Sugitou M, Ito M, Kobayashi A. Retrospective study comparing laparoscopic and open resection for transverse colon cancer. 11th WCES 228, 2008.9.
23. Saito N, Suzuki T, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Tanaka T, Nishizawa Y, Yano M, Yoneyama Y, Nishizawa Y, Minagawa N. Function preserving surgery for lower rectal cancer involving lower urinary tractin male patients. 22th ISUCRS; 50, 2008.9.
24. 小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、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、腫瘍の存在部位および進行度に対応した内外肛門括約筋切除を伴う肛門温存手術、第63回日本大腸肛門病学会学術集会 61(9);611, 2008.9.
25. 伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、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、肛門内圧の観点より評価したISR術後肛門機能、第63回日本大腸肛門病学会学術集会61(9);632, 2008.9.
26. 伊藤雅昭、齋藤典男、小嶋基寛、皆川のぞみ、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、米山泰生、西澤祐吏、ISRにおける術前放射線化学療法の功罪、第63回日本大腸肛門病学会学術集会 61(9);635, 2008.9.
27. 渡辺和宏、小林昭広、永井完治、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、中嶋健太郎、甲田貴丸、齋藤典男、大腸癌の肺転移手術（R0)症例113例の検討、第63回日本大腸肛門病学会学術集 61(9);652, 2008.9.
28. 西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、齋藤典男、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、渡辺和宏、下部直腸癌に対する低侵襲手術としての局所切除の位置付け、第63回日本大腸肛門病学会学術集会 61(9);679, 2008.9.
29. 米山泰生、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、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、腹腔鏡下直腸切除術における骨盤形態計測の意義、第63回日本大腸肛門病学会学術集会61(9);706, 2008.9.
30. 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、米山泰生、西澤祐吏、中嶋健太郎、渡辺和宏、甲田貴丸、落合淳志、小嶋基寛、当院における内肛門括約筋切除術の病理組織学的剥離面陽性例の検討、第63回日本大腸肛門病学会学術集会 61(9);744, 2008.9.
31. 甲田貴丸、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、渡辺和宏、中嶋健太郎、櫻庭実、齋藤典男、直腸癌術後全周瘢痕性肛門狭窄に対し臀溝皮弁の肛門形成術が有効であった1例、第63回日本大腸肛門病学会学術集会61(9);784, 2008.9.
32. 西澤祐吏、伊藤雅昭、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、S状結腸癌の部位別における手術方法（再建方法・血管処理）の検討、第63回日本大腸肛門病学会学術集会 61(9);822, 2008.9.
33. 中嶋健太郎、小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、渡辺和宏、甲田貴丸、当院における痔ろう癌手術治療成績、第63回日本大腸肛門病学会学術集会 61(9);927, 2008.9.

34. 高橋進一郎、木下平、小西大、中郡聡夫、後藤田直人、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、黒木嘉典、那須克宏　　、大腸癌肝転移術前患者を対象としたPET/CTの有効性に関する研究、第４６回日本癌治療学会 43(2);133, 2008.10.
35. 齋藤典男、鈴木孝憲、田中俊之、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、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、下部尿路浸潤を伴う下部直腸進行癌における機能温存術、第４６回日本癌治療学会 43(2);134, 2008.10.
36. 伊藤雅昭、齋藤典男、鈴木孝憲、杉藤正典、田中俊之、小林昭広、西澤雄介、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、渡辺和宏、３Ｄマノメトリーによる ISR 術後括約筋欠損の視覚化、第４６回日本癌治療学会 43(2);159, 2008.10.
37. 伊藤雅昭、齋藤典男、鈴木孝憲、杉藤正典、田中俊之、小林昭広、西澤雄介、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、渡辺和宏、３Ｄマノメトリーによる ISR 術後括約筋欠損の視覚化、第４６回日本癌治療学会 43(2);163, 2008.10.
38. 西澤祐吏、伊藤雅昭、藤井誠志、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、直腸癌に対する術前放射線化学療法により生じる神経変性の病理学的評価、第４６回日本癌治療学会 43(2);163, 2008.10.
39. 伊藤雅昭、齋藤典男、皆川のぞみ、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、米山泰生、西澤祐吏、ISR の治療成績と将来展望、第 70 回日本臨床外科学会総会;291,2008.11.
40. 小林昭広、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、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、齋藤典男、着脱式クランプを用いた直腸癌に対する腹腔鏡下前方切除、第 70 回日本臨床外科学会総会 518,2008.11.
41. 小林信、伊藤雅昭、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、田中俊之、鈴木孝憲、齋藤典男、人工肛門閉鎖術の創閉鎖における真皮縫合の Pilot study、第 70 回日本臨床外科学会総会;602,2008.11.
42. 伊藤雅昭、齋藤典男、山本聖一郎、伴登宏行、瀧井康公、久保義郎、平井孝、森谷宜皓、Follow-up Study Group 大腸癌術後フォローアップにおける経済効率の評価～大腸癌に対する合理的フォローアップ標準化のための臨床試験～、第 70 回大腸癌研究会;43,2009.1.
43. 西澤祐吏、伊藤雅昭、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、TME 施行後の男性性機能に関する検討、第 70 回大腸癌研究会;77,2009.1.

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

骨軟部悪性腫瘍の機能的患肢温存のための新技術開発—転移性骨腫瘍での応用

研究分担者　　内田淳正　　三重大学教授

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。これまで、われわれは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てきた。本年度はさらに症例数を増やしてその有効性の検証とその限界を明らかにした。

A．研究目的

四肢に発生した悪性骨軟部腫瘍は腫瘍広範切除術が標準的治療法であるが、腫瘍周囲の正常組織を同時に切除することにより術後の患肢機能は著しく障害され、ＱＯＬが低下する。患肢機能を向上させるため、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を目指すのが本研究の目的である。

B．研究方法

四肢骨に転移した骨腫瘍に対して磁性体温熱療法を行う。骨髄内に金属性髄内釘を挿入し、それを磁性体として外部より交流時場を負荷する。磁場負荷により磁性体が発熱し、転移性腫瘍に温熱療法を行う。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。

D.　考察

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。

E.　結論

磁性体温熱療法による転移性骨腫瘍の低侵襲治療法の有効性が示された。四肢発生の転移性骨腫瘍の治療において高度な運動機能を早期に回復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) Nakamura T, Kusuzaki K, Matsubara T, Matsumine A, Murata H, Uchida A. A new limb salvage surgery in cases of high-grade soft tissue sarcoma using photodynamic surgery, followed by photo- and radiodynamic

therapy with acridine orange. J Surg Oncol. 97:523-8, 2008
2) Hori K, Sudo A, Wakabayashi H, Matsumine A, Kusuzaki K, Uchida A. Asymptomatic disseminated carcinomatosis of bone marrow presenting as hyperphosphatasia: report of a case. Acta Gastroenterol Belg. 71:271-4, 2008
3) Shintani K, Matsumine A, Kusuzaki K, Morikawa J, Matsubara T, Wakabayashi T, Araki K, Satonaka H, Wakabayashi H, Iino T, Uchida A. Decorin suppresses lung metastases of murine osteosarcoma. Oncol Rep. 19:1533-9, 2008.
4) Nakamura T, Kusuzaki K, Matsubara T, Matsumine A, Uchida A. Foreign-body granulomas in the trunk and extremities may simulate malignant soft-tissue tumors: report of three cases. Acta Radiol. 49:80-3,2008.
5) Nakamura T, Kusuzaki K, Matsubara T, Satonaka H, Shintani K, Wakabayashi T, Matsumine A, Uchida A. Histiocytic osteolysis secondary to hyperbilirubinaemia: a case report. J Orthop Surg (Hong Kong) 16:263-6, 2008
6) Matsubara T, Kusuzaki K, Matsumine A, Satonaka H, Shintani K, Nakamura T, Uchida A. Methylene blue in place of acridine orange as a photosensitizer in photodynamic therapy of osteosarcoma. In Vivo 22:297-304, 2008
7) 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. 25:251-5, 2008.
8) Takenaka S, Ueda T, Naka N, Araki N, Hashimoto N, Myoui A, Ozaki T, Nakayama T, Toguchida J, Tanaka K, Iwamoto Y, Matsumine A, Uchida A, Ieguchi M, Kaya M, Wada T, Baba I, Kudawara I, Aoki Y, Yoshikawa H. Prognostic implication of SYT-SSX fusion type in synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective analysis in Japan. Oncol Rep. 19:467-76,2008
9) Niimi R, Matsumine A, Kusuzaki K, Kuratsu S, Araki N, Aoki Y, Ueda T, Kudawara I, Myoui A, Ieguchi M, Hashimoto N, Yoshikawa H, Uchida A. Usefulness of limb salvage surgery for bone and soft tissue sarcomas of the distal lower leg. J Cancer Res Clin Oncol. 134:1087-95,2008
10) Okuyama N, Matsumine A, Kosugi R, Wakabayashi H, Uchida A. Matrix metalloproteinase-1 is a crucial bone metastasis factor in a human breast cancer-derived highly invasive cell line. Oncol Rep. 20:1497-504, 2008
11) Matsumine A, Kusuzaki K, Nakamura T, Nakazora S, Niimi R, Matsubara T, Uchida K, Murata T, Kudawara I, Ueda T, Naka N, Araki N, Maeda M, Uchida A. Differentiation between neurofibromas and malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1 evaluated by MRI. J Cancer Res Clin Oncol. [Epub ahead of print], 2008
12) Matsubara T, Kusuzaki K, Matsumine A, Murata H, Satonaka H, Shintani K, Nakamura T, Hosoi H, Iehara T, Sugimoto T, Uchida A. A new therapeutic modality involving acridine orange excitation by photon energy used during reduction surgery for rhabdomyosarcomas. Oncol Rep. 21:89-94, 2008
13) Nakamura T, MatsumineA, Kato H, Kusuzaki K, Nishimura K, Kato H, Murata T, Shiraishi T, Oda Y, Tsuneyoshi M, Uchida A. Malignant melanoma with a rhabdoid phenotype exhibiting numerous solid tumor masses; A case report. Oncol Rep. in press, 2008
14) Nakamura T, Matsumine A, Yamakado K, Nakazora S, Kusuzaki K, Matsubara T,Takaki H, Nakatsuka A, Takeda K , Abo D, Shimizu T, Uchida A. Lung radiofrequency ablation in patients with pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas: An initial experience. Cancer in press, 2008
15) 松峯昭彦，中村知樹，楠崎克之，中空繁登，新美塁，内田淳正．【整形外科疾患に対する最新画像診断】 シンチグラフィー骨・軟部腫瘍診断、治療効果判定におけるタリウムシンチグラフィーの有用性．関節外科．27：197-204，2008
16) 松峯昭彦，楠崎克之，松原孝夫，中村知樹，内田淳正．Current Organ Topics 骨軟部腫瘍 悪性骨軟部腫瘍における Minimally Invasive Surgery の話題．癌と化学療法 35：420-423，2008
17) 新谷健，松峯昭彦，森川丞二，松原孝夫，楠崎克之，内田淳正．分子レベルからみた整形外科疾患 Decorin による骨肉腫の肺転移抑制．整形・災害外科 51：372-373，2008
18) 村田耕一郎，中村知樹，松峯昭彦，楠崎克之，内田淳正．非定型的な画像所見を示した骨肉腫の 2 例．中部日本整形外科災害外科学会雑誌 51：79-80，2008
19) 濱口貴彦，松峯昭彦，松原孝夫，楠崎克之，内田淳正．足関節に発生した骨形成を伴う

色素性絨毛結節性滑膜炎の１例．中部日本整形外科災害外科学会雑誌 51：551-552, 2008

20) 今西隆夫，松峯昭彦，中村知樹，楠崎克之，式田年春，内田淳正．Plexiform schwannoma の２例．中部日本整形外科災害外科学会雑誌 51：853-854，2008

21) 中村知樹，松原孝夫，松峯昭彦，楠崎克之，内田淳正．【上肢の外科　最近の進歩】上肢悪性腫瘍に対する手術の成績と問題点 上肢悪性腫瘍に対する治療の工夫．別冊整形外科 54：226-230，2008.

２．学会発表

54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society

- Akinobu Nishimura, Koji Akeda, Takao Matsubara, Katsuyuki Kusuzaki, Akihiko Matsumine, Yuichi Kasai, Takefumi Gemba, Atsumasa Uchida. Transfection of Naked NF kappa B Decoy Oligodeoxynucleotide Suppresses Pulmonary Metastasis by Murine Osteosarcoma in the Alginate-encapsulated Tumor Spheroid Model.
- Kentaro Araki, Hiroki Wakabayashi, Ken Shintani, Akihiko Matsumine, Katsuyuki Kusuzaki, Atsumasa Uchida. Decorin suppresses the bone metastasis in breast cancer cell line
- Takao Matsubara, Koji Akeda, Akinobu Nishimura, Katsuyuki Kusuzaki, Akihiko Matsumine, Ken Shintani, Haruhiko Satonaka, Yuichi Kasai, Takefumi Gemba, Atsumasa Uchida. Injection of Naked Decoy Oligodeoxynucleotide against Nuclear Factorkappa B into a Murine Osteosarcoma in a Spontaneous Pulmonary Metastasis Mode

7th. Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting

- T. Nakamura, K. Kusuzaki, R. Niimi, S. Nakazora, T. Matsubara, A. Matsumine, H. Murata, A. Uchida; A new Limb Salvage Surgery in Cases of High-Grade Soft Tissue Sarcoma using Photodynamic Surgery, followed by Photo- and Radiodynamic Therapy with Acridine Orange
- Tomoki Nakamura, Katsuyuki Kusuzaki, Rui Niimi, Shigeto Nakazora, Takao Matsubara, Akihiko Matsumine, Hiroaki Murata and Atsumasa Uchida. Impact of Lung RFA On Multi-Adjuvant Treatment In Patients With Pulmonary Metastases From Musculoskeletal Sarcoma
- Haruhiko Satonaka, Katsuyuki Kusuzaki, Takao Matsubara, Ken Shintani, Toru Wakabayashi, Tomoki Nakamura, Akihiko Matsumine, Atsumasa Uchida. IN VIVO ANTITUMOR EFFECT OF PHOTODYNAMIC THERAPY WITH ACRIDINE ORANGE USING FLASH WAVE LIGHT ON MOUSE OSTEOSARCOMA.
- R. Niimi, A. Matsumine, K. Kusuzaki, T. Nakamura, S. Nakazora, S. Kuratsu, N. Araki, Y. Aoki, T. Ueda, I. Kudawara, A. Myoui, M. Ieguchi, N. Hashimoto, H. Yoshikawa, A.Uchida. Limb Salvage Surgery for Bone And Soft Tissue of The Distal Lower Leg
- Akihiko Matsumine, Katsuyuki Kusuzaki, Tomoki Nakamura, Rui Niimi, Shigeto Nakazora, Takao Matsubara, Haruhiko Satonaka, Atsumasa Uchida. Novel Hyperthermia for Metastatic Bone Tumors with Magnetic Materials.
- Takashi Tajima, Takeshi Morii, Kazuo Mochizuki, Yasunori Fujioka, Kazuhiko Satomi, Akihiko Matsumine. SIGNIFICANCE OF THE EXPRESSION OF LRP AND PPAR-γ IN LIPOMATOUS SOFT TISSUE TUMORS
- Shigeto Nakazora, Akihiko Matsumine, Tomoki Nakamura, Rui Niimi, Katsuyuki Kusuzaki, Atsumasa Uchida. Total Femoral Replacement after Resection of Malignant Musculoskeletal Tumors

第１１０回中部日本整形外科災害外科学会

- 今西隆夫，松峯昭彦，楠崎克之，中村知樹，式田年晴，内田淳正．Plexiform schwannoma の２例．
- 小寺秀樹、松峯昭彦、中村知樹、新谷健、楠崎克之、内田淳正．下腿血管腫より発生した骨原発類上皮性血管内皮腫の１例
- 中村知樹、松峯昭彦、楠崎克之、内田淳正．急速な臨床経過を示した多発性悪性軟部腫瘍
- 加藤弘明、中村知樹、松原孝夫、松峯昭彦、内田淳正、楠崎克之．仙骨部に発生した endodermal cyst の１例
- 中村知樹、楠崎克之、松峯昭彦、内田淳正．悪性骨軟部腫瘍に対する病巣内切除の補助療法としてのアクリジンオレンジ治療法の有効性

第２３回日本整形外科学会基礎学術集会

- 荒木健太郎，若林弘樹，新谷健，松峯昭彦，楠崎克之，内田淳正．デコリンによる乳癌細胞株における骨転移抑制効果
- 里中東彦，楠崎克之，松原孝夫，新谷健，中村知樹，松峯昭彦，内田淳正．高骨転移能

を有する癌細胞株に対するアクリジンオレンジ光線力学的療法の殺腫瘍細胞効果

- 西村明展、 明田浩司，松原孝夫，楠崎克之，松峯昭彦，笠井裕一，玄番岳践，舛田浩一，内田淳正．骨・軟部腫瘍における分子・細胞標的 NF-kappa Bデコイ導入はマウス骨肉腫の肺転移を抑制する　マウス骨肉腫三次元培養システムでの検討
- 明田浩司，西村明展，楠崎克之，松峯昭彦，笠井裕一，舛田浩一，内田淳正．マウス骨肉腫細胞を用いたアルジネート三次元培養システムの開発と自然肺転移モデルへの応用

第２８回セラミックインプラント研究会

- 中村知樹、松峯昭彦、中空繁登、新美塁、松原孝夫、楠崎克之、内田淳正．主題：当科における良性骨軟部腫瘍治療後骨欠損部に使用したリン酸カルシウム骨ペースト使用例の術後成績

第 41 回日本整形外科学会　骨・軟部腫瘍学術集会

- 國分直樹，松峯昭彦，中村知樹，内田淳正，楠崎克之，西村啓介，下野吉樹，中野貴司，神谷齊，村田哲也．多発性皮膚扁平上皮癌が発生した interferon γ receptor 欠損症の１例
- 内藤陽平，明田浩司，中村知樹，河野稔文，松峯昭彦，笠井裕一，内田淳正，長尾賢治，田畑務，西村啓介，加藤裕也，村田哲也．転移性腰椎絨毛癌の１例
- 濱口貴彦，松峯昭彦，中村知樹，楠崎克之，西村啓介，加藤裕也，村田哲也，内田淳正．当院における滑膜肉腫の治療成績
- 西村明展，明田浩司，松原孝夫，楠崎克之，松峯昭彦，笠井裕一，玄番岳践，舛田浩一，内田淳正．NF-κB デコイ導入によるマウス骨肉腫の肺転移抑制効果　アルジネート三次元培養システムでの検討
- 明田浩司，西村明展，楠崎克之，松峯昭彦，笠井裕一，舛田浩一，内田淳正．マウス骨肉腫細胞を用いたアルジネート三次元培養システムの開発
- 新美塁，松峯昭彦，中村知樹，楠崎克之，内田淳正．下腿近位部に発生した骨・軟部腫瘍に対する腫瘍用人工膝関節置換術の治療成績　平均 13 年の検討
- 中村知樹，楠崎克之，中空繁登，里中東彦，松原孝夫，松峯昭彦，内田淳正．高悪性度原発性軟部肉腫に対するアクリジンオレンジ治療法の治療成績

第 46 回日本癌治療学会

- 松峯昭彦、中村知樹、松原孝夫、中空繁登、新美塁、楠崎克之、内田淳正．ワークショップ「骨転移に対する治療戦略」：転移性骨腫瘍に対する磁性体温熱療法
- 川井章，上田孝文，平賀博明，生越章，石井猛，杉浦英志，松峯昭彦，中山富貴，下瀬省二，田仲和宏，横山良平．全国骨・軟部腫瘍登録電子化の歩みと今後の展望

第 81 回日本整形外科学会学術集会

- 松峯昭彦、楠崎克之、中村知樹、松原孝夫、中空繁登、内田淳正．光線力学的療法または磁性体温熱療法による転移性骨腫瘍による転移性骨腫瘍に対する minimal invasive surgery

G．知的財産権の出願・登録状況

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

子宮体癌における術後下肢リンパ浮腫改善予防手術の開発と確立

研究分担者　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
子宮頚癌・体癌のリンパ節郭清例において、術後後腹膜閉鎖か開放かの無作為化試験で150例の予定症例の登録が開始され、現在64例に達した。

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と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。

昨年度作成された無作為化試験のプロトコールに基づき症例登録を開始する。プロトコールの概要は子宮頚癌・体癌の手術例で、骨盤内リンパ節郭清が施行された例に対し、中央登録で無作為に後腹膜開放にするか閉鎖にするかを患者さんの同意書をもらった後に行う。

図１にシェーマを示す。目標症例は両側第１種の過誤を5%、検出力を80%として計150例である。症例登録期間は２年間で経過観察３年間とする。データセンターは京都府立医科大学大阪研究所である。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の承認を得て、且つ患者さんの同意を得た上で、更にまた患者登録に際しては記号化し、個人を特定できないよう配慮している。

C. 研究結果

リンパ管・細静脈吻合術は、15 例に達した。佐賀大学附属病院７例、東京慈恵会医科大学附属柏病院８例。そのうち最長は５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。

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。

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。リンパ管の吻合方法も参加２施設で一部異なっている。しかし、リンパ管・細静脈の吻合ができた例では全例リンパ浮腫は認められず、運動も可能である。また、ストッキングの使用もなしでよく、患者さんのＱＯＬは極めて良好である。

後腹膜閉鎖か開放かの比較試験では、順調に症例登録がなされている。今後２年間で予定通り終了できるものと予想される。

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。子宮頚癌および体癌における後腹膜開放術の術後リンパ浮腫改善に関する無作為化比較試験は順調に登録されている。

F．研究発表

1.論文発表

1. Hiroaki Itoh, Motoki Iwasaki, Yoshuaki Nakajuma, Yoko Endo, Tomoyuki Hanaoka, Hiroshi Sasaki, Tadao Tanaka, Bin Yang, Shoidhiro Tsugane. A case-control study of the association between urinary cadmium concentration and endometriosis in infertile Japanese women. Science of the Total Environment ;402:171-175 2008.
2. Harue Tada, Satoshi Teramukai, Masanori Fukushima, Hiroshi Sasaki. Risk factors lower limb lymphedema after lymph node dissection in patients with ovarian and uterine carcinoma. BMC Cancer 9:47 2009.

1. 比留間　理枝子、上出　泰山、安西　範晃、松本　隆万、小竹　譲、和知　敏樹、篠﨑英雄、多田　聖朗、神谷　直樹、佐々木　寛. 子宮頸癌における Irinotecan Hydrochloride と Nedaplatin　併用化学療法 癌と化学療法 35；4：607-610　2008.
2. 小田　瑞恵、中島　弘一、石塚　康夫、髙野浩邦、佐々木　寛、田中　忠夫. 子宮体部 1）子宮内膜細胞診—吸引器具の実際 産婦人科治療 96；5：940-943、2008.
3. 田中　尚武、平田　哲士、鈴木　博、佐々木寛. 子宮体部　3）ソフトサイト　ソフトサイトのより採取された子宮内膜癌細胞の特徴所見 産婦人科治療 97；1：80-83、2008.
4. 福田　貴則、佐々木　寛. 卵巣癌の腹腔鏡下手術 産婦人科の実際　57；11：1768-1771 2008.
5. 佐々木　寛 婦人科がん手術後の下肢リンパ浮腫の予防 産科と婦人科　76；1：94-96 2009.

2.学会発表

佐々木　寛

シンポジウム、リンパ浮腫の予防と治療

第 35 回日本マイクロサージャリー学会学術集会　2008 年 11 月　新潟

第 35 回日本マイクロサージャリー学会学術集会プログラム・抄録集　71 頁　2008 年 11 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

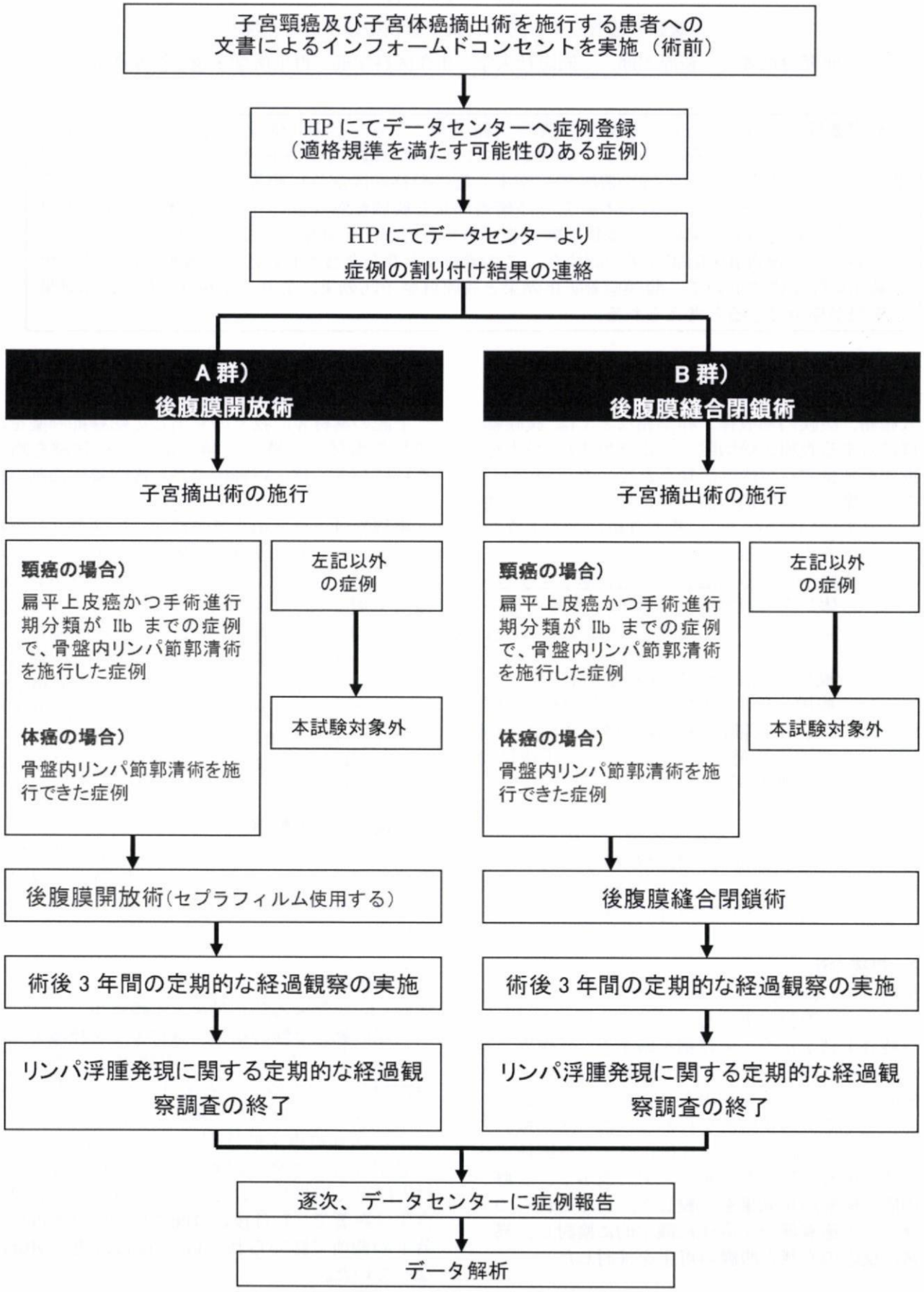
2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

図1　シェーマ


子宮頸癌及び子宮体癌摘出術を施行する患者への
文書によるインフォームドコンセントを実施（術前）
HPにてデータセンターへ症例登録
（適格規準を満たす可能性のある症例）
HPにてデータセンターより
症例の割り付け結果の連絡
A群）
後腹膜開放術
B群）
後腹膜縫合閉鎖術
子宮摘出術の施行
子宮摘出術の施行
頸癌の場合）
扁平上皮癌かつ手術進行期分類がIIbまでの症例で、骨盤内リンパ節郭清術を施行した症例
体癌の場合）
骨盤内リンパ節郭清術を施行できた症例
左記以外の症例
本試験対象外
頸癌の場合）
扁平上皮癌かつ手術進行期分類がIIbまでの症例で、骨盤内リンパ節郭清術を施行した症例
体癌の場合）
骨盤内リンパ節郭清術を施行できた症例
左記以外の症例
本試験対象外
後腹膜開放術（セプラフィルム使用する）
後腹膜縫合閉鎖術
術後3年間の定期的な経過観察の実施
術後3年間の定期的な経過観察の実施
リンパ浮腫発現に関する定期的な経過観察調査の終了
リンパ浮腫発現に関する定期的な経過観察調査の終了
逐次、データセンターに症例報告
データ解析

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

腹膜の癒着防止と再生、及び腹膜転移予防材の開発

研究分担者　　萩原明郎　　同志社大学　生命医科学部　再生医学・遺伝情報研究室

研究要旨：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。

A. 研究目的

大腸癌、腹膜偽粘液種、卵巣癌などでは 腹膜転移に対する腹膜広範切除（＋化学療法） が生存期間を延長する可能性が知られている。 しかしこの治療は、特に消化器外科領域 ではあまり注目されてはいなかった。 その理由は次のようなが原因と考えられる。

① 手術操作による剥離面では術後癒着を引き起し、自体が術後障害を引き起す。 腹膜を広範囲に切除する手術では、術後のQOLが悪すぎる。

② 手術操作の剥離面には癌細胞が着床しやすいので、腹膜広範囲切除を行って腹膜転移巣を切除しても、手術部位が腹膜転移再発の好発部位となりすぐに再発する。したがって手術による長期の延命効果が得られない。

そこでこの二つの問題に対し、①瘢痕形成や癒着防止と腹膜再生を再生医療の方法を用いて解決すること、②同時に腹膜転移を予防する手段を開発すること、の二つの課題を同時に解決する素材の開発を本研究の目的とした。

B. 研究方法

検討（I）腹膜癒着防止効果と腹膜再生

ラットの腹膜を傷害し、これに新規の素材Ａ（特許申請予定のため詳細を略する）を作用させた（素材Ａ群）。対照として通常汎用されている癒着防止フィルムを作用させた群（フィルム群）と、全く癒着防止処置を行わない群（無治療群）を作成した。7日後と14日後にラットを犠牲死せしめ、癒着の程度を癒着スコアで表示し、各群の間で癒着防止効果を比較した。またそれらのラットの癒着部分を病理組織学的に検討し、異常な反応の有無と腹膜の再生を検討した。

検討（II）腹膜転移予防素材の開発

上記の素材Ａに我々の見出した転移抑制薬を添加した素材 B（特許申請予定のため詳細を略する）につき、IN　VITROでがん細胞着床抑制実験を行った。

癌細胞はマウス由来癌細胞 B-16 メラノーマ細胞を用いた。底に素材Ａを置いたシャーレ、あるいは素材Ｂを置いたシャーレ、またシャーレの底に何も置かないシャーレを作成した。この中にがん細胞を均一の密度となるように播種した状態でがん細胞を培養した。素材A,素材B、通常のシャーレ底の各部分につき、その一定面積上で発育しているがん細胞を採取し、経日的にMTTアッセイで生がん細胞数を定量し、通常のシャーレ上、素材Ａ上、素材Ｂ上に生着しているがん細胞数を比較した。

（倫理面への配慮）

動物実験に際しては、同志社大学および京都府立医科大学にいて定められた動物実験規定に従い研究を立案計画し、この規定を順守しつつ実験を行った。

C. 研究結果

検討(Ｉ)腹膜癒着防止効果と腹膜再生

上記の動物実験の結果、素材Ａは腹膜障害部の癒着を有意に防止した。この癒着防止効果は、無治療群との比較はもとより、従来の癒着防止フィルム群と比較しても優れていた。

また病理組織学的検討でも、有害性を示唆する異常な反応は全く認められず、14 日後には素材Ａは全く消失していた。素材Ａ群では、腹膜の再生は顕著で、7 日後には既に腹膜中皮の再生が若干の個所で認められ、14 日後には更に明瞭になっていた。

検討（Ⅱ）腹膜転移予防素材の開発

通常のシャーレに比較して、素材B上に発育してくるがん細胞数は有意に小であった。しかし素材Bの培養液上に浮遊する生癌細胞は有意に大であった。

D. 考察

検討（I）の結果から、素材Aは腹膜障害部の癒着を有意に防止し、腹膜再生の足場となり腹膜が再生されることが判った。さらにこの素材Aは、生体内で14日以内に完全に消失し、長期に残存しないことが明らかになった。

これらのことから、素材Aを用いれば腹膜広範切除後の癒着を防止でき、術後のQOLを向上させることが可能であると考えられた。

検討（Ⅱ）で述べた素材Bは、未だ十分に検討はできていないので確定的なことは言えないが、この素材Bはがん細胞を刹す効果よりも、がん細胞を殺さずただがん細胞が着床する過程を阻害する効果が大である可能性が考えられる。

E. 結論

今後この素材AとBを用いれば、、大腸癌の腹膜転移、婦人科癌の腹膜転移、腹膜偽粘液種などの悪性腫瘍の腹膜転移に対し、広範囲の腹膜切除を施行する外科治療に於いて、腹膜再生の足場となって腹膜を再生し癒着防止効果をしめしつつ、手術による腹膜剥離面への腹膜転移再発を予防することが可能であろうと考えられる。その結果、これら素材Aと素材Bを発展させれば、腹膜広範切除術後の腹膜癒着を防止して術後のQOLを向上させ得る一方で、腹膜転移再発を防止して長期の延命効果が期待できると考えられた。

F. 研究発表

1.論文発表

1) Yuen Nakase, Akeo Hagiwara et al. Intra-thoracic esophageal replacement by in situ tissue-engineered esophagus. J. of thoracic and cardiovascular surgery 136. 850-859. 2008

2.学会発表

口腔粘膜の抗瘢痕性を利用した食道再生. 萩原明於、中瀬有遠 ほか. 第109回日本外科学会定期学術集会（2008年5月16日、長崎）、日本外科学会雑誌 第109巻（2.臨時増刊号）、頁587、2008

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1.特許取得

特許出願予定あり

（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）

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

がん患者のQOL向上をめざしたIVR技術の開発

研究分担者　　荒井保明　国立がんセンター中央病院　放射線診断部部長

研究要旨

経頚静脈経肝的腹腔—静脈シャント造設術についての第Ⅰ/Ⅱ相試験(JIVROSG-0201)、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

A. 研究目的

Interventional radiology(以下 IVR)は画像誘導下に経皮的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、これまで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った。本研究の目的は、このような背景の下に、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、「難治性腹水に対する経皮的腹腔-静脈シャント造設術」、「有痛性椎骨転移に対する経皮的椎体形成術」、「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」、「切除不能悪性大腸狭窄に対するステント治療」、「悪性腫瘍による大静脈症候群に対するステント治療」についての臨床試験を行うとともに、緩和 IVR の標準化のための第Ⅲ相試験の検討を行った。

B. 研究方法

各 IVR 治療についての臨床試験は、JIVROSG (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)の臨床試験として行い、症例登録は大学病院医療情報ネットワー(UMIN)内のホームページに研究者限定サイト (http://jivrosg.umin.jp/)を設け、ここからのオンライン登録とした。

各臨床試験の概要は以下の如くである。

①経頚静脈経肝的腹腔—静脈シャント造設術についての第Ⅰ/Ⅱ相試験(JIVROSG-0201)

（概要）難治性腹水に対し、頚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、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として評価。

②経皮的椎体形成術についての第Ⅰ/Ⅱ相試験（JIVROSG-0202）

（概要）有痛性椎骨転移に対し、経皮的に骨セメントを注入することにより疼痛軽減を図る治療法について、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として評価。

③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)

（概要）抜去不能の胃管・イレウスチューブの経鼻留置を回避するために頚部食道を直接穿刺してチューブを留置する治療法について、PE：臨床的有効性、SE：有害事象の発現頻度、手技の実行性として評価。

④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、経肛門的にステントを留置する治療法について、PE：臨床的有効性、SE：有害事象の発現頻度、手技の実行性として評価。

⑤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)

（概要）悪性腫瘍による大静脈症候群に対し、大静脈の狭窄部にステントを挿入する治療法について、PE：臨床的有効性、SE：有害事象の発現頻度、手技の実行性として評価。

⑥各 IVR について、第Ⅲ相試験のプロトコール骨子について検討した。

（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。個人情報の保護については、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

①経頚静脈経肝的腹腔—静脈シャント造設術についての第Ⅰ/Ⅱ相試験(JIVROSG-0201)：登録33 症例についての最終解析が完了。臨床的に許容される安全性を有し、臨床的有効率 67%であった。

②経皮的椎体形成術についての第Ⅰ/Ⅱ相試験（JIVROSG-0202）：登録 33 症例についての最終解析が完了。臨床的に許容される安全性を有し、臨床的有効率 73% であった。なお、本試験の結果は、厚生労働省「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、有痛性骨転移に対する経皮的骨セメント注入術に関する臨床データとして活用された。

③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)：登録33症例についての最終解析が完了。臨床的有効率 91% で、有害事象は臨床的に許容される範疇であり、手技の実行性は 100% であった。

④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)：登録 33 症例についての最終解析が完了。臨床的有効率 81%で、有害事象は臨床的に許容される範疇であり、手技の実行性は 97% であった。

⑤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)：登録 28 症例についての最終解析が完了。臨床的有効率 71%で、Grade3 以上の有害事象発現頻度 7.1%、手技の実行性 100%であった。

⑥平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「緩和ケアにおける IVR の確立についての研究」と共同して検討を行った。当該症状に対する緩和治療としての標準的治療が必ずしも確立していない点、予後の限られた症例に対する臨床試験参加による不利益の可能性を排除しなくてはならない点、当該症状の緩和だけでなく総合的な QOL を評価する必要がある点、などを中心に多くの議論を重ねた。最大の問題点であった、割付後の患者希望によるクロスオーバーを含む他治療への変更を確実に許容し、なおかつ両群の比較可能性を担保する方法としては、プロトコール治療継続期間中の QOL 曲線の AUC (Area under the curve)を比較することして解決を得た。この結果、第Ⅲ相試験の基本デザインを、「試験治療を当該IVR、対照治療を当該IVR以外のすべての治療とし、PE を当該症状の改善値、SE を包括的 QOL 評価値として、割付治療継続期間中の累積値（AUC に該当）を比較して、試験治療群の優越性を評価するランダム化比較試験」とした。

D. 考察

緩和 IVR は海外でも行われているものの前向き臨床試験による評価は皆無である。本研究は、がん患者の QOL 向上に大きく寄与する可能性のある IVR 技術を、多施設共同前向き臨床試験で評価したものであり、これらの IVR の有効性と安全性について信頼性の高いデータが得られたことは、本研究の大きな成果であるとともに、がん患者の QOL 向上を目指した治療法の発展に大きな意義をもつと考えられる。また、これらの結果から示された IVR の有効性は、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り、エビデンスに基づく緩和治療への IVR の導入、ならびに標準的治療として確立するための道筋を示したと言える。今後、各IVRについて、基本デザインが検討された第Ⅲ相試験での検証を通じて、緩和治療における位置づけが明確にされることが期待される。

E. 結論

多施設共同研究として、経頚静脈経肝的腹腔—静脈シャント造設術についての第Ⅰ/Ⅱ相試験、経皮的椎体形成術についての第Ⅰ/Ⅱ相試験、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、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、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相試験を完遂し、これらの IVR の安全性、有効性等に関する信頼

性の高いデータを得た。その有効性は、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。また、これらの IVR の緩和治療における標準的治療としての可否を検討するためのり、第Ⅲ相試験の基本デザインを構築された。

F. 研究発表

1.論文発表

1) 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 31:86-90, 2008
2) Miyake M, Tateishi U, Arai Y, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging findings of soft tissue perineurioma. Radiat Med 26:368-71, 2008
3) Morimoto T, Iinuma G, Arai Y, et al. Computer-aided detection in computed tomography colonography: current status and problems with detection of early colorectal cancer. Radiat Med 26:261-9, 2008
4) Satake M, Uchida H, Arai Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with lipiodol to treat hepatocellular carcinoma: survey results from the TACE study group of Japan. Cardiovasc Intervent Radiol 31:756-61, 2008

2.学会発表

1) Arai Y, Inaba Y, Sone M, Saito H, et al. Phase I/II study of trans-jugular trans-hepatic peritoneal venous shunt (TTPVS). Society of Interventional Radiology Annual meeting 2008, 3, Washington DC
2) Inaba Y, Arai Y, Yamaura H, et al. Phase II clinical study on stent therapy for unresectable malignant colorectal stenosis. American Society of Clinical Oncology GI-symposium, 2008, 1, San Francisco

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

経頚静脈経肝的腹腔—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

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

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

研究分担者　　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。後者の手法により今後さらに新たな感受性遺伝子が同定される可能性がある。

A. 研究目的

食道癌は我が国において死亡率第6位、罹患率10 位と代表的難治癌の一つである。また、手術のリスク、技術難度が高く、さらに術後の QOL の障害も極めて大きいという問題点を持っている。しかし一方、化学療法・放射線療法など非観血的治療が効きやすいという特性があり、例えば、消化器癌の中で唯一化学放射線療法で根治の可能性がある、術前化学療法が標準的治療として認知されている、など、日常診療でこれらの非観血的治療が幅広く行われている。しかし、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は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。

食道癌など消化管の癌では内視鏡的生検により比較的容易に腫瘍サンプルを入手することが可能である。これを用いて腫瘍の生物学的特性より感受性を予測するという試みが近年盛んである。特に DNA チップは人における約 30000 の全遺伝子の mRNA の発現を一度に解析することを可能にし、予後予測など様々な形で臨床応用されている。我々はこれまでに横浜 DNA チップ研との共同で大腸癌の肝転移予測、肝細胞癌の再発予測などを開発してきた。そこで今回、進行食道癌にて術前化学療法を行った症例の治療前生検サンプルを用いて感受性予測を試みた。

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。また検証用に別のサンプルセット 10 例（Acegene 社）＋20 例(Agilent 社)を用いて解析した。化学療法は FAP 療法(CDDP70mg/m2, day1, ADM30mg/m2, day1, 5Fu1000mg, day1-7)の評価を RECIST に基づき、有効（CR, PR）, 無効（SD, PD）の 2 群に分類した。

食道癌術前化学療法感受性因子について以下の 2 つの方法で解析した。2)普遍的因子（無効例と有効例で平均で差のある遺伝子）、2)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: 片方の群での平均 2 倍（もしくは 1/2）を越える症例が対照群で存在する遺伝子という 2 つの方法で同定した。

（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、患者のインフォームドコンセントを得ている。また、個人情報保護については、連結匿名化を行い、個人情報管理責任者がこれを管理する。

C. 研究結果

無効群と有効群に発現の差のある遺伝子を検索したところ 2 群間の差の大きい感受性遺伝子 199 遺伝子が同定された。次にこの 199 遺伝子を用いて Weighted voting、Leave-one-out cross validation 法で予測式を作成し、82%の精度の感受性予測式を作成することができた。これを新しい prospective study で 10 例に応用したところ 80%の効果で感受性予測が可能であった。しかし、Agilent 社の tip に変えたところこの遺伝子セットでは 70%弱の精度しか得られなかった。また、199 遺伝子の中から 17 遺伝子を用いて PCR とアレイの発現量を調べたがそう考えられたのは約半数のみであった。

特異的因子としては、無効群で高発現している遺伝子のみ 16 遺伝子（抵抗性遺伝子）が同定された。抵抗性遺伝子を術前未治療と術前化学療法後の切除標本で発現を比較すると有意（p=0.0011）に化学療法後に高発現されており、獲得耐性に関係している可能性が示唆された。引き続いて耐性遺伝子の一つサイトケラチン 18 について免疫組織染色にて検討した（n=210）。非癌部食道は CK18 を発現しないが、弱いものを含めると 42%の症例で CK18 の発現を認めた。CK18 を発現する症例は発現しない症例に比べて有意に予後不良(p<0,001)で、また、化学療法の効果と相関する傾向を認めた。

D. 考察

今回我々は普遍的感受性因子と特異的感受性因子という２つの方法で化学療法感受性遺伝子を同定した。前者は個々の遺伝子の影響は少ないが多数の遺伝子を集めることにより感受性予測が可能になる。しかし、PCR や他のキットでの再現性を得にくいという問題点があった。今後、解析遺伝子数を減らした臨床用ミニチップの開発を横浜 DNA チップ研との共同研究で進めている。　また、特異的因子は腫瘍はそれぞれに異なる原因遺伝子により耐性を獲得していると仮定することにより、異常の頻度は低いがその変動が大きい遺伝子を同定しようと試みた。興味深いことにこれらの遺伝子は化学療法後に高発現されており、獲得耐性に強く関係していることが示唆された。特に CK18 は食道癌における新しい予後因子感受性因子としてその臨床応用が広く期待される。

E. 結論

DNA チップを用いた遺伝子発現解析により、食道癌の化学療法の感受性予測の可能性が示された。また、幾つかの新しい分子標的が同定された。

F. 研究発表

1.論文発表
（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. Yoshioka A.,Miyata H., Doki Y., Yasuda T.,Yamasaki M., Motoori M., Okada K., Matsuyama J., Makari Y., Sohma I., Takiguchi S., Fujiwara Y., Monden M. The activation of Akt during preoperative chemotherapy for esophageal cancer correlates with poor prognosis. Oncol Rep 19 1099-1107,2008..
2. Miyata H.,Doki Y., Yasuda T., Yamasaki M., Higuchi I., Makari Y., Matsuyama J., Hirao T., Takiguchi S., Fujiwara Y., Monden M. Evaluation of clinical significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in superficial squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus. Diseases of the Esophagus 21 144-150,2008..
3. Higuchi I,Yasuda T., Yano M., Doki Y., Miyata H., Tatsumi M., Fukunaga H., Takiguchi S., Fujiwara Y., Hatazawa J., Monden M. Lack of fludeoxyglucose F 18 uptake in posttreatment positron emission tomography as a significant predictor of survival after subsequent surgery in multimodality treatment for patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg.　136(1)：205-212,2008..
4. Makino T.,Doki Y., Miyata H., Yasuda T., Yamasaki M., Fujiwara Y., Takiguchi S., Higuchi I., Hatazawa J., Monden M. Use of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography to evaluate responses to neo-adjuvant chemotherapy for primary tumor and lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. Surgery 144(5)：793-802,2008.
5. Akita H.,Doki Y., Yano M., Miyata H., Miyashiro I., Ohigashi H., Ishikawa O., Nishiyama A., Imaoka S. Effects of neoadjuvant chemotherapy on primary tumor and lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma: additive association with prognosis. Dis Esophagus 19 (in press)

2. 学会発表

1. 牧野知紀、土岐祐一郎、宮田博志、山崎誠、吉岡節子、瀧口修司、藤原義之、西田俊朗、門田守人.：食道扁平上皮癌に対する化学放射線療法の組織効果予測における p53 遺伝子診断の意義. 第 108 回日本外科学会定期学術集会、2008. 5. 15-. 5. 17（長崎）
2. 山崎誠、土岐祐一郎、松山仁、宮田博志、瀧口修司、藤原義之、門田守人.：食道癌生検組織の p53 遺伝子変異による術前化学療法の効果予測. 第 108 回日本外科学会定期学術集会、2008. 5. 15-. 5. 17（長崎）
3. 土岐祐一郎、宮田博志、山崎誠、瀧口修司、藤原義之、牧野知紀、中島清一、西田俊朗、門田守人.：予後を基準にした食道癌術前化学療法の治療効果評価の意義. 第 62 回日本食道学会学術集会、2008. 6. 21-. 6. 22（東京）
4. 牧野知紀、山崎誠、竹政伊知朗、土岐祐一郎、竹野淳、本告正明、宮田博志、瀧口修司、藤原義之、中島清一、西田俊朗、門田守人.：食道癌感受性予測における common pahtway と specific pahtway よりのアプローチ. 第 62 回日本食道学会学術集会、2008. 6. 21-. 6. 22（東京）
5. 牧野知紀、土岐祐一郎、山崎誠、宮田博志、瀧口修司、藤原義之、中島清一、西田俊朗、門田守人.：進行食道癌に対する放射線化学療法の組織効果予測における p53 遺伝子診断の意義の検討. 第 63 回日本消化器外科学会定期学術総会、2008. 7. 16-. 7. 18（札幌）
6. 宮田博志、土岐祐一郎、山崎誠、中島清一、瀧口修司、藤原義之、西田俊朗、門田守人.：食道癌におけるオートファジー・マーカーとしての LC3 発現の意義. 第 62 回日本食道学会学術集会、2008. 6. 21-. 6. 22（東京）
7. 山崎誠、土岐祐一郎、宮田博志、瀧口修司、中島清一、藤原義之、西田俊朗、門田守人.：進行食道癌に対する導入化学療法の有用性の検討. 第 62 回日本食道学会学術集会、2008. 6. 21-. 6. 22（東京）
8. 山崎誠、宮田博志、瀧口修司、中島清一、藤原義之、西田俊朗、森正樹、土岐祐一郎.：生検組織の P53 変異解析による食道癌術前化学療法の治療効果予測診断. 第 61 回日本胸部外科学会定期学術集会、2008. 10. 12-. 10. 15（福岡）

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

切除不能膵がんの病態に応じた化学放射線療法の開発

研究分担者　古瀬純司　杏林大学医学部内科学腫瘍科

研究要旨

膵がんは治療選択上、切除可能、局所進行、遠隔転移に分けられ、局所進行がんは膵がんの約３分の一を占める。局所進行がんに対する治療は、化学放射線療法(CRT)、ゲムシタビン(GEM)化学療法など一定のコンセンサスがなく、欧米の臨床試験でも異なった結果が報告されている。局所進行がんのみを対象としたGEMによる第Ⅱ相試験では１年生存割合50%以上、生存期間中央値15ヶ月と良好な成績が得られた。また新しい化学放射線療法の開発を目的に S-1 併用化学放射線療法の第Ⅱ相試験では高い忍容性が得られ、有効性も期待できる結果であった。今後、これらを組み合わせて、より効率的かつ効果的な化学放射線療法の確立を目的として、S-1化学放射線療法を始めから行う群とGEM導入化学療法後S-1化学放射線療法を行う群によるランダム化比較試験を計画している。

A. 研究目的

膵がんは５年生存率が約 5%と最も予後不良のがん種であり、予後改善には有効な治療の開発が大きな課題となっている。膵がんは切除可能例、遠隔転移は認めないが局所の進展により切除不能と判断される局所進行例および遠隔転移例に大別される。局所進行例は膵がんの約３分の一を占め、化学放射線療法が標準治療とされてきたが、膵がんの標準治療薬であるゲムシタビンが登場して以来、全身化学療法が適応されることも多く、治療選択についてコンセンサスが得られていない状況である。また、様々な化学放射線療法の試みも行われ、局所進行膵がんにおけるより有効な治療開発及び標準治療の確立が求められている。本研究では、局所進行膵がん患者を対象としたJCOGで行われたゲムシタビンによる前向きの臨床第Ⅱ相試験および国立がんセンターを中心に行われたS-1併用による化学放射線療法の第Ⅱ相試験の結果を解析し、今後の治療開発における課題と方針を検討した。

B. 研究方法

局所進行膵がんはUICC分類のstage Ⅲ、すなわち局所で主要脈管への浸潤のため切除不能であるが、明らかな遠隔転移を認めない膵がんと定義した。臨床試験における主な適格基準は、前治療がない、病理組織学的に浸潤膵管がんであることが確認されている、PS 0-2、主要臓器機能が保たれている、本人から文書にて同意が得られている、などである。

ゲムシタビンを用いた第Ⅱ相試験では GEM 1000mg/m^2、第１、８、15 日に静脈内点滴投与し、１コース４週として可能な限り継続した。主要評価項目は1年生存割合とし、50例を目標症例数に設定した。

S-1 併用化学放射線療法は、第Ⅰ相試験の結果に基づき、S-1　80mg/m^{2}を放射線治療開始日から最終日まで、放射線照射日（計 28 回）に２分割して、経口投与する。体外照射放射線療法は１回線量 1.8Gy、１日１回、週５回照射、計 28 回、総線量 50.4Gy を行った。主要評価項目は生存期間であり、60 例を目標症例数とした。

（倫理面への配慮）

本研究における治療に際しては、患者には文書を用いて十分な説明を行い、患者自身による同意を本人より文書で取得した。データの取り扱いに関して、直接個人を識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報の保護を遵守した。

C.　研究結果

1. ゲムシタビンによる第Ⅱ相試験

本試験は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。