

200924029A

厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業

「QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究」
に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江角 浩安
平成22(2010)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	14
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	22
内田 淳正	
7. 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	24
佐々木 寛	
8. 再生医学の手法を用いたがん治療における QOL の改善の研究	27
萩原 明郎	
10. がん患者の QOL 向上をめざした IVR 技術の開発研究	28
荒井 保明	
11. 上部消化管術後体重減少に対するグレリンの予防効果の検討	31
土岐 祐一郎	
12. 切除不能膀胱がんの病態に応じた化学放射線療法の開発	34
池田 公史	
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	36
武藤 学	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	41
---------------------------	----

I . 総括研究報告書

QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究

研究代表者 江角浩安 国立がん研究センター東病院 院長

研究要旨

本研究プロジェクトは厚生労働省第3次対がん十カ年戦略分野6に求められる基盤的な技術・概念を生み出し、臨床導入の最初の部分を行う事を目標とする。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。

分担研究者氏名及び所属施設

江角浩安 国立がん研究センター東病院
林 隆一 国立がん研究センター東病院
井本 滋 杏林大学医学部付属病院
名川弘一 東京大学大学院医学系研究科
齋藤典男 国立がん研究センター東病院
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 国立がん研究センター中央病院
土岐祐一郎 大阪大学大学院医学系研究科
池田公史 国立がん研究センター東病院
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を目的とした。より具体的には、1) 切除可能例に対して根治性を犠牲にせず機能温存、臓器温存を可能とする治療法の開発、2) がんの治療あるいは浸潤に伴って損なわれる様々なQOLを向上するための治療法の開発、3) 難治のがんに対する低毒性の薬物療法の開発を目標にしている。

B. 研究方法

上に掲げた目的を達成するため

1. 頭頸部癌、食道癌を対象とした再建法の開発、機能温存を目指した根治的治療法の開発
2. 術後の整容、リンパ浮腫を考慮した乳がん治療法の開発
3. リンパ浮腫、人工肛門を最小化する骨盤内広範進展がんの治療法の開発
4. 患肢温存を目指した骨腫瘍治療法の開発
5. 再生医学を用いた再建法の臨床応用
6. 脾がん、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
8. グレリンを用いた食欲不振に対する薬物療法

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 μ 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。このため以下の検討を行った。

1) 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を解析中である。平成20年12月1日より現在までに、20例の新鮮例が集積されている。

2) 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) のような内視鏡的手技は必要でなく、頸部切開を要するものの深部の切除が確実であり、切除範囲を調節できる。そのため内視鏡治療では対応が難しい深部浸潤の高度な症例やリンパ節転移の高危険群に適応可能である。2007年までに行った下咽頭部分切除1次縫合症例39例について経過観察を行った。観察期間は中央値39.7ヶ月 (3.4~79) で38例が生存 (1例は他因死) 局所制御率は82%と良好な結果であった。不完全切除を17例に認めた。いずれも断端に上皮内進展を認めるものであった。うち6例に局所再発を認め、4例はEMR、1例は再部分切除、1例はEMR+部分切除にて対応が可能であった。

3) 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は経口腔的に鉗子で補助を要することがあり、とくに熟練した内視鏡技術が必要となる。しかし、経口腔的にビデオガイドの手術が可能であれば、従来の喉頭鏡手術の手技に準じて切除が可能である。針状メスおよび湾曲型の鉗子を開発し臨床に導入した。

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その有効性と安全性を確認してきた。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。一方、臨床では内視鏡的拡張マルチ径バルーンが広く使用されているが、様々な有害事象と共に、有効性に関しても十分な検討が成されていない。理論的考察と今後の臨床研究の準備を進めた。

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

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認めた。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。整容上の検討をするため、広範な乳管内進展を伴わない2cm以下の乳癌を対象としたラジオ波焼灼治療の第II相臨床試験を進めている。Primary endpointは乳房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。乳房温存療法後の整容性に関する客観的な評価は極めて困難だが、治療前後の乳房変位率を3名の医師が独立して計測し、その測定値の信頼性を検討している。

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、または精嚢および前立腺に癌浸潤と判断された本年9月までに、このような23症例に対してTPEの回避を目的に膀胱を温存した前立腺全摘併用の直腸切除・切断術を実施した。23例中13例に肛門括約筋部分温存による肛門機能温存を、また18例には膀胱尿道吻合による自然排尿経路を確保した。平均手術時間:495分、平均術中出血量:2200mlで、術後合併症は37%と高いが手術関連死亡は認めず、surgical marginsは全例陰性で、手術自体の安全性は認められた。これら症例の術後排便・排尿機能では、許容範囲内の結果が得られた。現在までに局所再発を2例に認めているが、以前のTPE例に比べて局所抑制の低下は認めない。また、現時点で5年生存率は77%と良好な結果を示している。

膀胱・前立腺・精嚢のみならず、尿管・尿管膀胱移行部 (UBJ部) など上部尿路系への浸潤を疑わせる進行大腸癌も同様に経験する。これらに対し

て患側腎機能を温存し、さらに通常の自排尿を可能とする再建術を施行してきた。1997年より2009年現在まで、進行性大腸癌（再発を含む）において上部尿路浸潤を疑わせ、尿管またはUBJ部を合併切除し尿管を再建した33例（盲腸癌1例、S状結腸癌6例、直腸癌11例、再発症例15例）。泌尿器科系浸潤臓器は延べ数で尿管27例、膀胱15例、精囊4例であった。再建方法は尿管欠損部の長さによって変更している。尿管尿管吻合4例、一側尿管膀胱吻合13例、両側尿管膀胱吻合5例、Psoas hitch法17例、Boari flap2例、尿管小腸膀胱吻合2例である。全例腎機能は保持されているが高度な排尿障害例を両側尿管膀胱吻合の3例に経験している。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22年3月末現在194例登録された。現在まで有害事象は認められていない。200例登録予定である。

大腿ソケイ部リンパ管・静脈吻合術を15例（慈恵医大8例、佐賀大7例）に対して実施した。患者年齢は35～73才（中央値56才）PSは全例0であった。臨床病期はⅠ期10例、Ⅱ期1例、Ⅲ期4例であった。15例中13例が上記手術が完遂できた。他1例は右側のみで残り1例は全く吻合できなかった。観察期間は11～66ヶ月（平均42.3ヶ月）で全例無病生存。術後下肢リンパ浮腫は、吻合できた13例中3例に一過性かつGradeⅠのリンパ浮腫を認めた。その内2例は術後直後、1例は術後50ヶ月に出現したが消失し、現在は認めていない。本年度さらにda Vinci Surgical Systemによるリンパ管静脈吻合をブタに試み、吻合可能なことが示唆された。

4. 転移性骨腫瘍治療法の開発

我々が中村ビニター株式会社と共同開発した交流電磁場発生装置（Ver.1）は、臨床応用するには十分な電磁場が発生することが検証できたが、一方患肢を挿入する磁場コイルのサイズが小さいために、転移性骨腫瘍の好発部位である四肢近位部（つまり股関節周囲や肩関節周囲）の病変には対応できないうえに、発生電磁場強度を可変調節

することが出来なかった。そこで我々は中村ビニター株式会社との共同研究により、発生電磁場強度を可変調節でき、磁場コイルのサイズを大きくした交流電磁場発生装置（Ver.2）を開発した。

5. 再生医学を用いた再建法の臨床応用

1) アルギン酸膜ソフトカプセルでVEGF-Cを徐放化した剤形の核を寒天培地の外層で包んだ二層構造のVEGF-C担体を開発した。このVEGF-C担体をラットの腹腔内に大網で被覆して留置し、1週間後に犠牲死・剖検した。寒天培地内に、ポドプラニンやライブ1で特異的に染色されるリンパ管内皮細胞と考えられる細胞が嚢胞や細管状に浸潤している所見が確認された。寒天培地は動物細胞では殆ど消化・分解されないため、通常の状態ではこの層内へ自然に細胞が増殖浸潤することはない。それでこの層内へ浸潤した細胞は新生した細胞と考えられ、上記の所見は新生リンパ管と考えられた。

2) リンパ組織が再生する足場としてコラーゲンを用い、これにVEGF-Cとリンパ組織細切片を封入し、更にアルギン酸ソフトカプセルで包んでVEGF-Cを徐放化したペレットを作成した。ラットを用い、リンパ系組織を一部切除した腋窩にこのペレットを埋め込んでリンパ管再生実験を行った。その結果、ペレット周囲にはポドプラニンで染色される嚢胞や細管状のリンパ管の分布密度が高く、ペレット周囲にリンパ管新生が生じたと考えられた。一方、ペレットに封入したリンパ組織片は新生傾向が比較的低く、この原因はペレット深部への血流再開に時間がかかるためと考えられた。

6. 膵がん、腹膜播種など難治癌の薬物療法の開発

1) 腹水を有する膵癌患者においては腹水を有さない患者と比べて予後は不良である。国立がんセンター東病院におけるretrospectiveな検討では、転移を有する膵癌で腹水のない患者の生存期間中央値が6.37ヶ月であったのに対し、腹水を有する患者の生存期間中央値は4.17ヶ月であった。ゲムシタピンとS-1を併用することで、腹水のコントロール、遠隔成績の向上を目的とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を計画し、国立がんセンター中央病院と杏林大学の3施設で、治療成績を明らかにする予定。

2) 膵癌は体重減少、倦怠感や疼痛、炎症性マーカーの上昇などの悪液質様症状を伴いやすく、その原因のひとつはIL-6ではと考えた。全身化学療法が予定されている膵癌患者を対象として、

IL-6と相関する臨床症状を検討した。IL-6と強い相関関係を示すものは、C反応性蛋白 (CRP) の上昇、倦怠感の増悪、低アルブミン血症、貧血など、悪液質様症状であり、なかでも、CRP 2.0mg/dL以上であれば、IL-6の血中濃度は著明に高値であった。IL-6が高値である患者の予後を類推するため、国立がんセンター中央病院と共同で、1次治療にゲムシタピン単剤療法を施行された進行・転移性膵癌患者330例を対象として、CRP 2.0mg/dL以上の患者集団の予後を検討した。その結果、CRP <2.0 mg/dL の集団 (n=232) の生存期間中央値7.6カ月に比べ、CRP ≥ 2mg/dL の集団 (n=98) では3.7カ月 (ハザード比2.549, 95%CI : 1.898-3.187) と、CRP が高値であれば予後不良であった。以上の結果から、過剰なIL-6の生理作用は、病状悪化の機序として有力であり、予後にも影響していると示唆された。抗IL-6療法とゲムシタピンを併用することで、膵癌の症状改善、ゲムシタピンの治療期間の延長や生存期間の延長を期待して、第I/II相臨床試験が、国立がんセンター東病院と中央病院の2施設で、治験として行っている。

従来型の細胞毒性を主体とした抗がん剤は、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毒性が低く正常組織に低毒性の抗腫瘍薬といえる。候補としてキガマイシン、アクチゲニンなどを見いだしたが、その臨床導入を目的とした。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。*in vitro* 評価系では、細胞の遺伝的背景に関わらず、全ての細胞株で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かくにんできた。マウス背皮下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8種類の細胞株で程度の差はあるが、抗腫瘍性を確認できた。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、併用によって大きな腫瘍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、亜急性毒性試験を終了した。

2週間までの投与では、投与予定量の10倍まで経口投与しても肝臓、骨髄、腎臓の毒性は認められなかった。また、ゲムシタピンと同時投与してもゲムシタピンの毒性を増強しなかった。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プロトコルの検討を開始した。

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、PS 0-2で主要臓器機能が保たれているP1またはCY1胃癌患者を対象とした。審査腹腔鏡後に腹腔ポートを造設し、S-1 80mg/m² (day 1-14, q21)とPTX 50mg/m² iv, 20mg/m² ip (day1, 8)を反復投与した。治療効果は内視鏡、CT、腹水細胞診および審査腹腔鏡により判定した。化学療法の主要評価項目は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。40例が登録され、年齢 62(29-86)歳、PS 0/1/2 23/15/2例、切除不能/遺残再発 27/13例であった。P1/POCY1 34/6例、腹水貯留 21例、水腎症 9例、腸管狭窄 6例、卵巣転移 6例。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。初発例 27例中 16例に対して手術を施行した。f Stage IB/II/IIIA/IIIB/IV 1/1/3/3/8例、根治度はCurB 13例、CurC 3例 (播種遺残 2例、断端陽性 1例) であり、組織学的効果は gradela/1b/2 6/6/4例であった。本治療は2009年9月に高度医療として承認された。

パクリタキセル経静脈・腹腔内投与+シスプラチン腹腔内持続投与併用療法の第I相臨床試験を行っている。PS 0-2で主要臓器機能が保たれているP1またはCY1胃癌のうち、既にS-1が投与されて無効となったか、有害事象により内服継続が困難となった症例、または、原病のため内服ができない症例を対象とした。28日を1コースとして、隔週ごとにパクリタキセル経静脈投与、腹腔内投与およびシスプラチン腹腔内持続投与を行う。用量はパクリタキセル経静脈投与を100mg/m²、シスプラチン腹腔内投与を30mg/m²に固定し、パクリタキセル腹腔内投与を20mg/m²から10mg/m²毎に40mg/m²まで増量する設定とした。5例が登録され、安全性を評価中である。

7. 上部消化管術後体重減少に対するグレリンの予防効果の検討
胃全摘術後患者に21名をランダム割り付けし、術

後経口摂取再開後グレリン3mg/kgもしくはプラセボ生理食塩水を1日2回を10日間投与した。有害事象としてグレリン投与群に軽度の発汗を1例に認めたので試験を中止し各群10例で評価した。約30%の食事摂取カロリーの増大 (13.8 vs 10.4 kcal/kg/day P=0.030) 食欲VASscoreの改善 (5.7 vs 3.9 cm, P=0.032) および体重減少の抑制 (-1.4% vs -3.7%, P=0.044) を認めた。今後より大きな臨床試験として有効性を証明する予定である。

8. I V Rを用いたQ O Lの改善法の開発 緩和IVRの臨床試験の継続

多施設共同臨床試験として開始されている3つの緩和IVRに関する臨床試験（有痛性骨盤内腫瘍に対するラジオ波凝固療法第I/II相試験、有痛性骨腫瘍に対するラジオ波凝固療法第I/II相試験、有痛性骨腫瘍に対する経皮的セメント注入術第II相試験）を継続して行った。また、緩和IVRの第III相試験を開始した。第II相試験が完了した緩和IVR（難治性腹水のシャント治療、有痛性骨腫瘍に対する経皮的セメント注入術、消化管閉塞に対するPTEG、大腸狭窄に対するステント治療、大静脈症候群に対するステント治療）について、QOLを主要評価項目とし既存の治療法に対する優越性を評価する第III相試験（ランダム化比較試験）を開始した。

D. 考察

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遺伝子発現解析を中心とした共同研究が進んでいる。この研究の中で、多発癌進展予防の分子標的が見出される事を期待している。

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。現時点で出来る技術の範囲内での臓器温存、機能温存に関しては頭頸部がん、直腸癌、尿路系浸潤を伴う大腸がんなどで十分に成果を挙げ、かつて主流であったマイルスの手術から、日本中の主要ながん治療病院では肛門温存を目指すISRが主流となってきた。本研究班の成果と言える。

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。実際今年度の研究で、胃全摘によるグレリンの欠乏に基づく食欲不振に対し、グレリンの予防投与により少数の集団ながら予防効果が認められた。他の疾患による食欲不振でもグレリンの効果があるのか否かなど今後の展開が期待される。本研究班で行う研究の範囲を超えており、グレリンの研究に関しては独自の研究費獲得を目指す事となった。今後の本研究班では、グレリンの研究結果も見ながら別の方法での摂食障害緩和の道も探索したい。

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。しかし依然として、広範な切除術後の死腔の解決など課題も多い。一部の術式は比較試験として臨床試験が行われるべき段階にも来ている。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この報告書が出るころには症例登録は完遂していると考えられる。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としてもがん臨床研究事業などでの独自の研究費獲得を目指す必要がある。

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術治療EMRの適応の範囲を纏めた。より進展した頭頸部癌治療での下顎骨再建法を確立した。

2. 食道がん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。整容性に関する検討はこれからである。

4. 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、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。機能に関する評価は今後の問題である。

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、無作為化比較試験の症例集積がほぼ終了した。

6. 新しい作用機序を持った低毒性抗腫瘍薬アクチゲニンを高濃度で含有する牛蒡子エキスの前臨床試験をほぼ終わり臨床導入を検討中である。

7. 腹膜播種を伴う胃がんの治療として S1、PTX の併用療法が有効である事を示し高度医療として評価段階に入った。

8. 胃がんによる胃全摘患者に対しグレリン補助療法が食欲不振改善、体重減少抑制に有効である事を確認した。より大きな臨床試験に移行予定である。

9. I V R 治療評価のため、多施設共同研究組織を運営し、緩和医療の新技術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。

がん患者の保持すべきあるいは改善すべき Q O L の低下は個別性が高い。病変の部位、程度、特徴により病変そのものによる Q O L の低下も、治療に伴う解剖学的喪失或いは機能的喪失も異なる場合が多い。本研究班では、機能を保持する事、失われた機能を再建する事、代償する事などを中心に研究してきた。個別の要素的技術は開発しその有効性と安全性の証明も一部は出来た。しかし、各々の方法の Q O L を指標とした評価は必ずしも成されていない。今後は評価法も含めて検討される必要がある。一方、低侵襲性の診断法、治療法の開発は、及び発症予防なども別の切り口を持った本研究班の研究課題である。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である。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。

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

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

江角浩安 アルクチゲニン高含有ゴボウシエキス
及びその製造方法

出願番号[2010-505497]

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

Ⅱ. 分担研究報告書

固形がんに対する低毒性治療薬の開発と臨床導入

分担研究（代表）者 江角 浩安 独立行政法人 国立がん研究センター東病院 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牛蒡子の粗抽出物が、アクチゲニン含量に比例して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、さらに臨床導入する場合に併用薬として想定されるゲムシタピンと併用する事に依る毒性の増強のない事、抗腫瘍性は増強する事、初歩的なヒトでの薬力学的解析で血中にゲムシタピン及びゲムシタピンのグルクロン酸抱合体が十分な濃度で検出される事を確認した。

A. 研究目的

従来型の細胞毒性を主体とした抗がん剤は、必然的に強い骨髄毒性、消化管毒性などを示す。腫瘍微小環境に注目すれば、このような細胞毒性の強い抗がん剤は、酸素供給や栄養供給の欠乏している腫瘍組織では毒性が極端に低くなり酸素栄養供給が豊富な正常組織に比較するといっそう腫瘍選択性が悪くなる。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。この特殊性に注目し栄養供給と酸素供給が低い時に毒性を示し高い時には毒性のない物質を探し出してきた。これらは酸素栄養供給の豊富な正常組織では毒性が低く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。昨年度からは特に、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、早期の臨床導入を目指している。本年度は、前臨床試験を一層進めるために抗腫瘍性と急性及び亜急性毒性を検討し、さらに初歩的吸収薬力学的解析を行った。

B. 研究方法

牛蒡子の水にて10-60分処理し、細かく砕いた後、50%エタノールにより抽出をした。破碎するまでの時間を変化させ抽出液中のアクチゲニン、およびその配糖体であるアクチインの含量を液体クロマトグラフィー、マススペクトログラフィーで測定し、生物活性をすい臓がん細胞株PANC-1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9種類の膵がん細胞を移植し、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ピン単独、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

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。用いた腫瘍系はPSN1、CAPAN2、PANC1、CAPAN1、SU8686、MiaPaCa2、CFPAC、BxPc3、AsPc3の9種類の膵がん細胞株である。

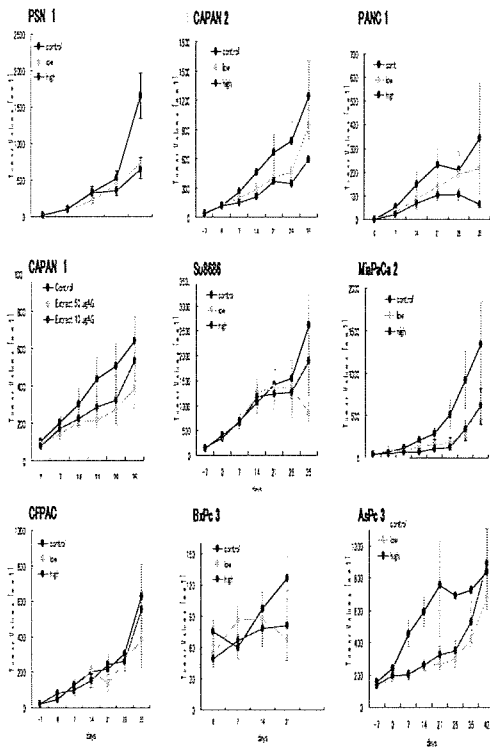


Fig.3 Anti-Tumor Effects of Arctigenin on Various Pancreatic Cell Xenografts

細胞株によって抗腫瘍性は異なるが、多くの細胞株でそれなりの抗腫瘍性を示した。

臨床導入の準備のため急性亜急性毒性試験を行った。アルクチゲニンを含むゴボウシエキスをマウスに単回投与し、投与後経時的に血液学的変化、血液生化学的变化、および病理解剖的検査を行って毒性を評価した。

血液学的検査

投与前、投与後1週間、2週間、3週間に採血を行い、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量(HGB)、ヘマトクリット値(HCT)、白血球数(WBC)、血小板数(PLT)を測定した。

併用および単回投与ともWBCがアルクチゲニンの濃度依存的に増加する傾向がみられた。RBC、HGB、HCT、PLTは両投与方法とも薬剤濃度依存的変化は顕著には見られなかった。

血液生化学的検査

試験終了日に採血し、血しょう中の総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、尿素窒素、クレアチニン、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、ナトリウム、カリウム、クロールを測定した。

生化学的指標において各群間に有意な差は見られなかった。

病理解剖学的検査

採血後、各群の心臓、肺、胸腺、肝臓、脾臓、腎臓、膵臓、骨髄(大腿骨)、食道、胃・十二指腸、回腸、空腸、結腸、直腸を採取し重量測定を行っ

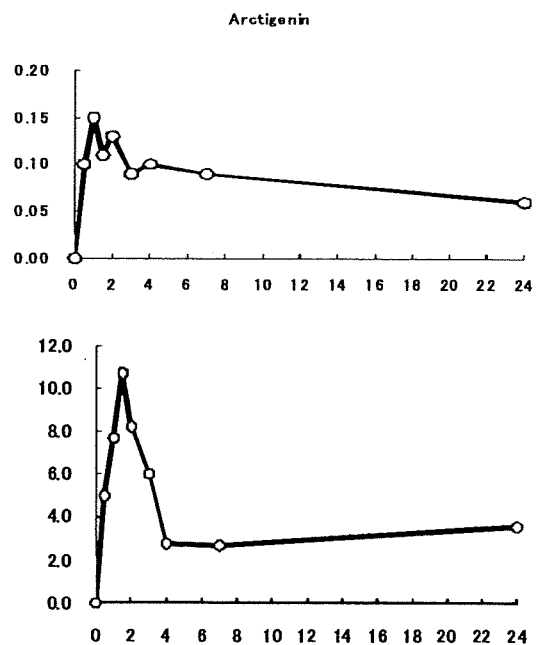
た後、代表例1匹の臓器を固定した。

全例の心臓、肺、胸腺、肝臓、脾臓、腎臓、膵臓、骨髄(大腿骨)、食道、胃・十二指腸、回腸、空腸、結腸、直腸を肉眼観察したが、特に異常は見られなかった。また、病理組織切片においても異常は見られなかった。

体重

アルクチゲニン含有エキスの投与による体重減少はみられず、コントロール群と同様の体重変化を示した。体重については、連日投与によってもコントロール群との差がないことを確認している。

1グラム中アルクチゲニンを68.1mgアルクチインを59.3mg含むエキスを670mg内服し、経時的に採血の後アルクチゲニンとその代謝物の血中濃度を調べた。61歳男性一人だけの結果である。



上の図はアルクチゲニン舌のものはアルクチゲニングルクロン酸抱合体である。アルクチゲニンの最高濃度は1時間後であったがグルクロン酸抱合体はその30分後に最高濃度を示した。グルクロン酸抱合体も培養細胞で活性を示すが、それ自体で活性を示すのかベーターグルクロニダーゼにより分解されアルクチゲニンになって活性を示すのかは不明である。

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、精製アルクチゲニンで得られた結果と同じく、アルクチゲニンの濃度に依存した抗腫瘍効果が得られた。アル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。この点に関しては、アルクチンを投与する事によりどの様な効率でアルクチゲニンに転換されるのかなど詳細な検討が必要である。

本年度の研究で、アルクチゲニンは幅広い腫瘍に効果がありそうである事、しかし全ての腫瘍ではない事、またデータは示していないがゼノグラフトでの効果と、その細胞株の *In vitro* での感受性とは相関しない事から、組織構築の違いによる可能性が示唆された。

毒性に関しては、抗腫瘍効果を示す十倍量の投与をしても殆ど毒性を示さず、ゲムシタビンとの併用でも毒性の増強は見られなかった。さらに亜急性の毒性試験を追加している。

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。

問題は POC に繋がるようなバイオマーカーを如何に設定するのかと言う点である。別に行っている研究からは、組織の代謝がメタボローム解析で変化する事が分かっているが、これをヒトの腫瘍で証明する事は極めて難しい。MRI 等を駆使して POC をとる必要があると思われる。

抽出液はゲムシタビ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

江角浩安 アルクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法

出願番号[2010-505497]

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と同時に、咽頭、食道領域における多重がんに関する高危険度患者群に対して治療法と予防法の確立が求められている。本研究では内視鏡を用いた経口腔的な切除(ELPS 内視鏡的咽喉頭手術)を3例の下咽頭がん症例に対して行った。術者は両手を使うことが可能であり解剖の複雑な部位にも対応できること、切除範囲の調節が容易であること、内視鏡をガイドとして使用するため、従来この領域で用いられていた硬性喉頭鏡に比べワーキングスペースが広いことなどが長所として挙げられる。3例の経験では手技面での習熟がさらに必要なこと、鉗子の把持力不足や針状メスがやや短いなど機器の改良、内視鏡を行う消化器科医との連携の強化が必要と考えられた。咽頭の扁平上皮がんが表面の毛細血管の変化を利用した画像診断技術(NBI)により、表在性の早期扁平上皮がんとして見出されるようになった。NBIにより検出される IPCL (Intraepithelial papillary capillary loop) と称される毛細血管増生を伴う早期扁平上皮病変の生物学的な性格、本態、病変の成り立ちを明らかにすることが、この領域における発がんの解明、さらには治療法と予防法の開発へと繋がる。

A. 研究目的

近年、咽頭がんハイリスク群の抽出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。とくに早期の下咽頭がんに対する診断・治療法は確立されたものはない。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とめられる。また、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、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. 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、とくに咽頭がんに対する ESD 施行時は鉗子で補助を要することがある。そのため内視鏡下にビデオガイドで経口腔的に咽頭の腫瘍を切除する術式を試みた。本

術式は ELPS (内視鏡的咽喉頭手術) といわれ針状メスを経口腔的に挿入し腫瘍を切除する。術者は左手に鉗子、右手に針状メスを持つことになり通常の手術と同様両手を使用することができる。切除の様子は消化器科医が内視鏡を経口的に挿入しモニターに描出する。

2. 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

内視鏡像により咽頭の表在性の扁平上皮がんと判断される患者より、非腫瘍部と腫瘍部から生検組織を採取し、それを OC compound に入れて凍結する。凍結切片にて組織像を確認して、それより total RNA を抽出する。これらの試料を用いて、Affymetrix HG-U133A により約 2 万遺伝子を対象とした発現解析を行った。

(倫理面への配慮)

研究1に関しては、本研究で使用した針状メスは医療用としてすでに承認を得ているものである。研究2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. 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

現在までに3例に対してELPSを行った。

年齢・性	原発部位	T	pT	切除断端	手術時間(分)	備考
61M	下咽頭後壁	Tis	Tis	判定不能	62	
64M	下咽頭後壁	T1	T2	水平断端陽性 垂直断端陽性	171	追加切除
63M	下咽頭輪状陥凹	Tis	Tis	水平断端陽性	125	

全例下咽頭がんで、T分類は上皮内がんかT1であった。1例は術前T1と評価していたが粘膜下浸潤が高度であり、最終的にはpT2と診断された。この症例に対しては追加切除を行った。

2. 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

咽頭の扁平上皮内がん5サンプルと非腫瘍性扁平上皮3サンプルを対比させて発現解析を行った結果、1) 扁平上皮内がんで発現が高い遺伝子には多様性が存在する、2) 進行食道がんで高い発現が確認されている遺伝子が扁平上皮内がんで高い発現を示す、ことが認められた。他に、chemokine及びchemokine receptor、basal cell marker、EMT related protein、proteaseが高発現を示し、血管新生に関わるIL familyも高い発現を示した。

D. 考察

咽頭がんに対する内視鏡切除はその適応を拡大させているもののESDは手技的にも難しいことから、内視鏡をガイドとした経口腔的な下咽頭がん切除術式(ELPS)の開発を行っている。長所としては、術者は両手を使うことが可能であり通常の手術同様に行うことができ解剖の複雑な部位にも対応できること、切除範囲の調節が容易であること、内視鏡をガイドとして使用するため、従来この領域で用いられていた硬性喉頭鏡に比べワーキングスペースが広いことなどが挙げられる。3例の経験では手技面での習熟がさらに必要なこと、鉗子の把持力不足や針状メスがやや短いなど機器の改良、内視鏡を行う消化器科医との連携の強化が必要と考えられた。咽頭の扁平上皮内がんでは様々な遺伝子の高い発現が認められることから、それらが協調して発がんに向けて働いていることが示唆される。

殊に扁平上皮内がんで炎症状態の形成に関連する遺伝子の発現が見られることは、上皮内がんにおける上皮組織の病理組織像と対比しても関連があることが示唆される。今後はこれらの遺伝子の個々の発現の意味を病理組織像との対比を行なって進めて行き、発がん過程の解明とその予防法の開発に取り組む。

E. 結論

針状メスと鉗子を用いた経口腔的な切除は、耳鼻科・頭頸科医にて施行可能であり、今後はESDにかわる手技となる可能性がある。また従来頸部切開にて切除していた腫瘍の一部も本術式で対応できると考えられる。咽頭がんにおける上皮内血管拡張・血管増生に関わる因子の探索では咽頭の表在性の早期扁平上皮がんの形成には多様な遺伝子の発現によるネットワークが関与していることが示唆された。

F. 研究発表

(研究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

(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

分担研究報告書

乳がんに対する機能温存療法の開発

研究分担者 井本 滋 杏林大学 外科

研究要旨

早期乳がん患者を対象に機能を温存し QOL の向上を目指した低侵襲治療を開発する。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相臨床試験を行った。Primary endpoint は部分切除との比較による乳房変位率である。本年度8例が登録され、ラジオ波焼灼に伴う有害事象は一過性の患側乳房痛のみであり、最長11ヵ月経過観察時点で乳房内再発を認めなかった。

A. 研究目的

乳がんは、手術、薬物、放射線の集学的治療によって治癒を目指す時代にある。本研究は、早期乳がんに対する乳房部分切除と同等の根治性が期待される非切除治療の開発を目指して、ラジオ波焼灼治療の第II相臨床試験を計画した。

B. 研究方法

センチネルリンパ節転移陰性であり、広範な乳管内進展を伴わない2cm以下の乳がんを対象に、LeVeen型ラジオ波電極針を用いたラジオ波焼灼治療の第II相臨床試験を開始した。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 は乳房内再発とFACTBによるQOL評価である。目標症例数は部分切除に伴う乳房変位率とラジオ波焼灼治療による乳房変位率との差の検定から30例に設定した。

(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

本年度10例の適格症例のうち、8例の同意を得てラジオ波焼灼治療を施行した。焼灼時並びに焼灼後の有事事象は一過性の患側乳房痛で、数日間の鎮痛剤にて軽快した。皮膚熱傷等の重篤な合併症は認めなかった。焼灼後3ヵ月毎に、MRIと超音波検査によって乳房内再発の有無を検討し、焼灼後1ヵ月から11ヵ月の経過観察時点で乳房内再発を認めていない。

D. 考察

乳房部分切除と術後照射による乳房温存療法後の10年乳房内再発率は5-10%である。以前行った乳房部分切除を伴うラジオ波焼灼治療の第I相臨床試験の結果から、病理学的完全腫瘍焼灼率は87%(30例中26例)であり、初期の手技的な焼灼の失敗例を除いた場合の病理学的完全腫瘍焼灼率は93%(28例中26例)であった。ラジオ波焼灼治療は放射線治療を併用することで、乳房温存療法と同等の治療効果が予測され、部分切除に伴う整容性の低下を予防し、QOLの向上が期待される。一方、焼灼治療では切除と異なり腫瘍特異抗原に対する抗腫瘍免疫能の腑活化が期待されることから、ラジオ波焼灼治療を含む乳がんのさまざまな初期治療の前後における免疫動態に関する基礎的検討を進めている。

E. 結論

早期乳がんに対するラジオ波焼灼治療は、機能を温存しQOLを向上させる治療法として有望であり、臨床試験による検証を進めることが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(研究の刊行に関する一覧表に記載)

2. 学会発表

- 1). Imoto S, Takatsuka Y, Fujiwara Y, Inaji H, Ikeda T, Cataliotti L, Buzdar A, Noguchi S: PROACT: a randomized study comparing anastrozole with tamoxifen as neoadjuvant and adjuvant treatment in postmenopausal women with locally advanced breast cancer – a Japanese subgroup analysis. Primary Therapy of Early Breast Cancer 11th. International Conference in St.Gallen. March 12, 2009.
- 2.) Imoto S, Isaka H, Sakemura N, Ito H, Imi K, Tasaki E, Wada N, Hasebe T: Phase I and II studies on radiofrequency ablation for early breast cancer patients. European Breast Cancer Conference, March 25, 2010.
- 3). 井本 滋:センチネルリンパ節生検. 第 17 回日本乳癌学会総会教育セミナー 2009 年 7 月 3 日.
- 4). 井本 滋, 愛甲 孝, 北島 政樹, 武井 寛幸, 和田 徳昭, 千葉 明彦, 柄川 千代美, 元村 和由, 増田

研究要旨

胃がん腹膜播種に対する S-1+Paclitaxel 経静脈・腹腔内併用療法および奏効例に対する胃切除について検討した。P1 または CY1 初発胃がん 60 例を対象とし、併用化学療法により、腹水細胞診が陰性化し、播種が消失または縮小した症例を手術適応と判断した。60 例中 32 例に手術を施行した。手術症例の背景は、年齢 57(29-86)歳、POCY1/P1: 6/26 例であった。総合的進行度では down-staging が 19 例(59%)で得られ、根治度 B が 23 例(72%)で達成された。重篤な合併症は認めなかった。無再発生存期間中央値 20.1 ヶ月、生存期間中央値(MST) 34.5 ヶ月であった。一方、切除に至らなかった 28 例では、MST 13.5 ヶ月であった。集学的治療の有用性が示唆された。

A. 研究目的

本研究では、S-1+Paclitaxel 経静脈・腹腔内併用療法および奏効例に対する胃切除について検討することにより、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

P1 または CY1 初発胃がん 60 例を対象とした。審査腹腔鏡により P1 または CY1 を確認した後、胃切除は施行せず、腹腔ポートを造設した。S-1+Paclitaxel 経静脈・腹腔内併用療法を施行し、肉眼的根治が望める状態にまで奏効した症例を手術適応と判断した。その具体的条件は、腹水細胞診が陰性化し、画像診断上明らかな非治癒因子を認めないこととした。更に腹腔鏡により腹膜播種に対する奏効を確認した上で、開腹手術に移行した。術後は可及的速やかに化学療法を再開した。非切除例では化学療法を増悪まで継続した後、二次治療に移行した。

(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

60 例中 32 例に手術を施行した。手術症例の背景は、年齢 57(29-86)歳、POCY1/P1: 6/26 例、旧規約 P1/P2/P3: 5/5/16 例であった。術前に中央値 3 (1-16)コースの化学療法を施行した。術式は胃全摘/幽門側胃切除: 28/4 例、合併切除臓器は脾/膵/結腸/付属器: 15/3/7/4 例、リンパ節郭清は D2/D1+β: 22/10 例であった。総合的進行度では down-staging が 19 例(59%)で得られ、根治度 B が 23 例(72%)で達成された。組織学的には grade 1b 以上の奏効が 18 例(56%)で確認された。術後、縫合不全および膵液瘻を各 2 例に合併したが、保存的に軽快した。術後再発・増悪を 20 例に認め、無再発生存期間中央値 20.1 ヶ月、生存期間中央値(MST) 34.5 ヶ月、2 年生存率 61%であった。一方、切除に至らなかった 28 例では、MST 13.5 ヶ月であった。

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い、奏効例に対しては胃切除を施行した。その結果、無再発生存期間中央値 20.1 ヶ月、生存期間中央値(MST) 34.5 ヶ月、2 年生存率 61%という良好な成績が得られた。

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ことを期待される。

E. 結論

腹膜播種を伴う胃癌に対して、S-1+Paclitaxel 経静脈・腹腔内併用療法と胃切除による集学的治療は安全かつ有効である。

F. 研究発表

(研究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

(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

直腸がん・骨盤内悪性腫瘍に対する諸機能温存手術の開発に関する研究

研究分担者 齋藤典男 国立がん研究センター東病院

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直腸進行癌症例では、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、上記各手術法の腫瘍学的妥当性と許容範囲内の術後機能が認められたが、今後の手術法の改善と合併症対策が必要とされる。

A. 研究目的

泌尿器臓器、とくに前立腺、精囊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いき、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。術後の機能については、アンケート調査、生理検査（尿流、肛門内圧など）、Wexner Score および Kirwan Grade などを用いた。

（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、およびその周囲臓器に癌浸潤と判断された 25 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膀胱温存を行った。これらは標準治療では 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 3 例と減少した。実施された術式は肛門括約筋温存（SPO）および膀胱尿道吻合（CUA）が 16 例、直腸切断（APR）および CUA:4 例、APR と膀胱瘻（CS）は 5 例であった。これらの手術法では、平均手術時間:495(416-628)分、術中出血量:2200(1470-6172)ml、在院日数(中央値):25(20-38)日、であった。手術関連死亡は認められなかった。術後合併症では吻合部の縫合不