

全、骨盤内膿瘍などが主に認められ、全体での術後合併症率は25例中9例(36%)であった。このうちもっとも問題となる合併症は、APR群のCUAの縫合不全(75%,3/4)であった。全症例でCancer-freeのsurgical marginが得られた。25例中20例には尿道括約筋の温存が可能であり、5例は癌浸潤疑いで尿道括約筋は切除された。このため尿路再建として20症例に残存膀胱・尿道吻合が行われ、5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25例中16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、9例は直腸切断による永久のStomaとなった。従ってStoma-less 16例、Single stoma 4例、膀胱瘻とStoma 5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、多くの失禁例を認めなかった。Wexner Scoreの中央値は、11.5(0-15)を示した。術後の観察期間中央値は40ヶ月で4年生存率は83%を示した。局所再発は2例に認められ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23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4例、片側尿管膀胱吻合13例、両側尿管膀胱吻合5例、Psoas hitch法7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。Neobladder以外は、尿路の永久Stomaとなる。尿道括約筋の切除が必要とされる場合、殆どの症例で肛門括約筋の温存も不可能で、排便経路も直腸切断による永久Stomaとなり、Double stomaが必須となる。過去のTPE症例の切除標本を検索すると、TPE以外で膀胱が切除可能である。症例も多く認められる。このため、TPEの一步手前の手術法も考慮する必要がある。Double stoma症例では術後QOLの低下を認

めることは事実で、可能な限り回避し得る手術法の臨床導入が必要である。今回実施したBladder-Sparing Surgeryや肛門括約筋温存術ではStomaの数の減少やStoma-lessの状況が可能となり、まだ症例数は少ないが外科的および腫瘍学的安全性が示唆され、残存機能によるQOLの改善も期待された。一方、上部尿路系浸潤大腸癌症例において今回施行した術式は、腎機能を温存して術前と同様のQOLを保ちながら自然排尿経路の確保を目的とした手術法である。術後排尿機能は多くの症例で良好であったが、高度の排尿障害も数例に認められた。このため、今後の更なる手術法の改善、合併症の減少対策などが必要とされる。更に症例を重ね、今後の長期的な腫瘍学および機能的予後、および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、今後の手術手技の改良や合併症の対策により治療成績の改善が期待される。

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
特になし
- 2.実用新案登録
特になし
- 3.その他
特になし

研究要旨

四肢長管骨の転移性骨腫瘍は、骨折による著しいQOL低下を防ぐために低侵襲で確実な外科的治療を行う必要がある。我々は、体外交流電磁場発生装置を用いた磁性体温熱療法を開発し、抗腫瘍効果、強度、安全性の検証などの基礎的な研究を進め、2002年3月より三重大学医学部倫理委員会の承認のもと、現在まで、18例(男8、女10)20肢を対象に治療を行った。全例、疼痛および患肢機能の改善が得られ、X線上8肢で明らかな溶骨性変化の縮小または骨形成を認めた。副作用は認めなかった。転移性骨腫瘍に対する磁性体温熱療法は、今後増え続けることが予想される転移性骨腫瘍の治療手段として有望な治療法である。

A. 研究目的

四肢長管骨の転移性骨腫瘍は、骨折による著しいQOL低下を防ぐために、低侵襲で確実な外科的治療を開発すること

B. 研究方法

対象患者：

術後3ヶ月以上の経過観察が可能であった18例(男8、女10)20肢を対象とした。年齢は41-80歳(中央値62歳)、経過観察期間は3か月-56か月(中央値11か月)である。治療部位は上腕骨8肢、大腿骨8肢、その他4肢であった。原発巣は肺癌、肝癌、腎癌、肉腫が各3例、その他6例である。

手術方法：

全身麻酔下で手術を行った。10肢には、腫瘍内病巣搔爬を行った後、金属固定材で補強し、磁性体含有リン酸カルシウムペーストを骨欠損部に充填した。10肢にはチタン製髓内釘を挿入するのみとした。

電磁場発生装置と交流電磁場に対する暴露方法：

18肢に対しては、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)を主に使用した。温熱療法は、交流電磁場発生装置のシリンダー状のコイル内で、1.5MHz/4kWの電磁場に15分間患肢を暴露することにより行った。温熱療法は術後1週より開始し、週3回、計10回行った。2肢に対

しては交流電磁場発生装置(Ver.2)を用いて治療を行った。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、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ものが交流電磁場発生装置(Ver.2)である。

(倫理面への配慮)

治療を受ける患者からの同意について：

本研究は、患者への十分なインフォームド・コンセントのもとおこなっている。すなわち、本研究の目的、方法のほか、研究協力の任意性と撤回の自由、厳密な匿名化、研究計画書や解析結果の開示、提供者にもたらされる利益および不利益、研究から生じる知的財産権の帰属および費用負担、研究期間、研究責任者の氏名と職名などを説明し理解を得た上で、同意書に署名を受ける。同意を得なかった患者には決してこの治療は行わない。対象者が同意不能または同意能力が疑われる知的、精神的障害者および未成年者は治療対象者から省く。

患者の人権擁護について：

三重大学医学部の倫理委員会において当該研究の妥当性関する審査を受けるべく、申請を行い既に承諾を得た(平成14年3月)。手術

は、骨軟部腫瘍治療を目的とし、この目的の範囲を越えて身体への負担・侵襲を加えることは一切行わない。治療に関する個人情報は、三重大学において連結可能匿名化を施し、個人識別情報、疾患関連個人情報に分離した後、個人識別情報管理者のみが個人識別情報に接することが出来ることとし、研究者には個人情報は決して提供されない。個人識別情報管理者は笠井 裕一（所属：三重大学医学部講師）とする。

その他の特記事項：

個々の患者の有する感染症のうち、HBV, HCV, HIV および梅毒についての検査を行っているが、本研究における実験者のバイオハザード対策として、これらの検査のうちひとつでも陽性を示した患者に対しては、嚴重な感染対策を行った後治療を行う。

C. 研究結果

全例術後疼痛および患肢機能の改善は得られた。X線 8 肢で明らかな溶骨性変化の縮小または骨形成を認めた。10 肢で 3 ヶ月以上病巣の進行が抑制された。副作用は認めなかった。

D. 考察

我々の開発した対外交流電磁場発生装置を利用した磁性体温熱療法は、転移性骨腫瘍に対して有効であることが明らかとなった。また、半分近くの症例で、温熱療法後に旺盛な骨形成を認めたことより、磁性体温熱療法には骨形成を促進する可能性が示唆された。また、特に問題となる合併症が発生しなかったことから、磁性体温熱療法は十分な安全性を有していると考えられた。

E. 結論

交流磁場による転移性骨腫瘍の温熱療法は①安全であること ②繰り返し実施できること ③低侵襲であること④コスト・ベネフィットが高いことが優れた点であり、今後増え続けることが予想される転移性骨腫瘍の治療手段

として有望な治療法であることが明らかとなった。

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

特になし

研究要旨

子宮頸癌・体癌リンパ節郭清症を対象とした、後腹膜開放 VS 閉鎖の無作為試験は、予定通り 18 症例の登録が終了した。また、de Vinci Surgical System を用いた婦人科癌に対する QOL を考慮した Robotic Surgery の臨床研究の準備が整った。

A. 研究目的

子宮体癌症例での下肢リンパ浮腫予防手術新術法としての後腹膜開放法の効果を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

本研究で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頸癌・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 180 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た。

C. 研究結果

1) 子宮頸癌、体癌のリンパ節郭清症例に対して無作為化試験「子宮頸癌および後腹膜開腹術の術後下肢リンパ浮腫改善に関する検討」を平成 20 年 8 月より開始した。参加施設は 12 施設で目標症例数は 2 年間で 180 例である。2010 年 3 月 31 日現在 20 カ月が過ぎ、適格登録症例は 190 例となった。そのうち中止症例が 8 例いるため、その後の脱落を見越して 200 例までのエントリーを予定している。各施設の登録数は以下のとおりであった。

■総登録数（2010 年 3 月 31 日現在）■

東京慈恵医科大学・参加：70 人・拒否 3 人・中止：2 人、新潟県立がんセンター・参加：47 人・拒否：3 人・中止：2 人、兵庫県立がんセンター・参加：1 人・拒否：0 人・中止：1 人、富山県立中央病院・参加：12 人・拒否：0 人・中止：0 人、広島市民病院・参加：6 人・拒否：0 人・中止：0 人、四国がんセンター・参加：7 人・拒否：2 人・中止：0 人、佐賀大学・参加：1 人・拒否：3 人・中止：0 人、済生会滋賀県病院・参加：9 人・拒否：2 人・中止：1 人、長崎大学・参加：0 人・拒否：0 人・中止：0 人、千葉県がんセンター・参加：12 人・拒否：1 人・中止：0 人、JR 札幌病院・参加：2 人・拒否：0 人・中止：0 人、呉医療センター・参加：23 人・拒否：7 人・中止：2 人。今後報告票の集計を行い、術後 3 年間の追跡調査を行い解析する予定である。

2) de Vinci Surgical System を用いた QOL を考慮した手術術式の開発を行うため米国 Florida Hospital の de Vinci training Center でのブタを用いた実習研修を受けた。さらに平成 21 年 12 月に東京医科大学産婦人科の兼任教授となり、実際の臨床での婦人科癌手術を de Vinci で行う準備を整えた。

D. 考察

1) 子宮頸癌、体癌のリンパ節郭清症例に対して無作為化試験「子宮頸癌および後腹膜開腹術の術後下肢リンパ浮腫改善に関する検討」は、10 症例の登録を残すのみで予定より 4 ヶ月早く終了するものと予想される。本研究は、下肢リンパ浮腫の発生率の減少に後腹膜の開放が効果があるかについての「無作為化試験であり、その結果は、エビデンスレベルが高く、世界的にも初のランダム化試験である。後腹膜の開放については極めて

容易な術式であり、汎用性が高いことから成果が得られれば下肢リンパ浮腫の発生を確実に減少できる可能性がある。

2) de Vinci Surgical System は米国では骨盤内の婦人科腫瘍の 60% や、泌尿器科の前立腺腫瘍 70% に応用され臨床で盛んに使用されている。その特徴は、従来の腹腔鏡下手術に比し、画面が三次元でかつ操作性が良く開腹手術により近い感覚で手術が可能である。今後 de Vinci Surgical System を代表としたこの Robotic Surgery は近い将来ますます発展することが考えられる。本研究で我が国独自の術式を de Vinci Surgical System で施行が可能か研究することは、今後の Robotic Surgery の基盤を作ることにもなるものと考えられる。

E. 結論

下肢リンパ浮腫のランダム化試験は順調に登録でき終了予定である。また Robotic Surgery を臨床で行える準備が整った。

F. 研究発表

(研究の刊行に関する一覧表に記載)

学会発表

佐々木 寛

婦人科がん術後下肢リンパ浮腫の予防手術

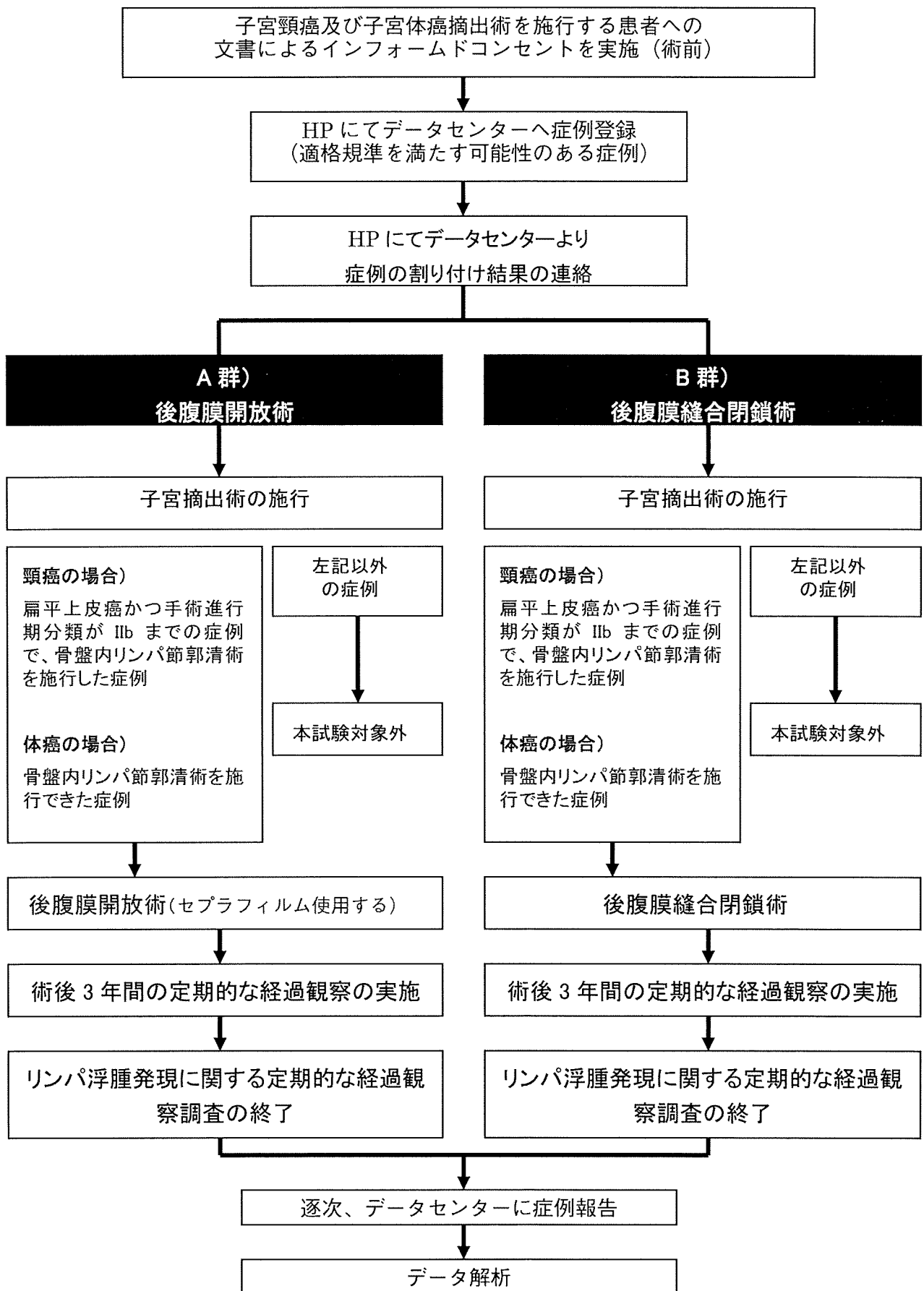
第 32 回日本産婦人科手術学会 2009 年
11 月 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1 シェーマ



研究要旨：乳癌や子宮癌の根治手術では、リンパ節徹底郭清が原因でリンパ液還流が損なわれ、上肢や下肢のリンパ浮腫を生じ、患肢機能障害により QOL が低下する。本研究は、この病態に対し VEGF-C によるリンパ管再生治療をラットを用いて試みた。①徐放化 VEGF-C によるリンパ管新生の確認実験では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の新生所見が確認された。②徐放化 VEGF-C によるリンパ管再生の基礎実験を行い、ペレット周囲にペレット周囲にリンパ管再生所見が認められた。

A. 研究目的

乳癌や子宮癌の進行度が高い症例に対する根治手術では、腋窩や鼠径部のリンパ節の徹底郭清が行われ、その後リンパ液還流が損なわれて上肢や下肢のリンパ浮腫を生じる場合がある。その場合には患肢機能が著しく損なわれて QOL が低下するが、このリンパ浮腫に対する治療は非常に困難である。本研究は、この病態を治療する新規で臨床応用可能な方法として、VEGF-C 自体を投与してリンパ管を再生する方法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

1) 徐放化 VEGF-C によるリンパ管新生の確認実験 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。

2) 徐放化 VEGF-C によるリンパ管再生の基礎実験 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。

（倫理面への配慮）本研究は、培養細胞と動物実験である。本動物実験は、当大学と動物実験施設の動物実験に関する倫理委員会の認可を受け、その動物実験の施行規則を順守して施行した。

C. 研究結果

1) 徐放化 VEGF-C によるリンパ管新生の確認実験 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。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) 徐放化 VEGF-C によるリンパ管再生の基礎実験 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。

D. 考察

動物実験によって、最初に「徐放化 VEGF-C によるリンパ管新生の確認実験」で徐放化 VEGF-C を生体内に埋め込む方法でリンパ管新生ができることが確認された。この実験を受けて「VEGF-C によるリンパ管再生実験」ではリンパ系組織を一部切除した腋窩に徐放化 VEGF-C を埋め込む方法によって実際にリンパ管再生が確認された。

E. 結論

今回の一連の実験により VEGF-C 自体を局所投与することにより、生体内でリンパ管を再生させる基礎的方法が確立された。

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。）なし

がん患者の QOL 向上をめざした IVR 技術の開発研究
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

研究要旨

がん患者の QOL 向上に寄与する可能性をもつ緩和 IVR について多施設共同臨床試験を行った。前年度より継続中の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 相試験を継続するとともに、試験が完了した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の5つの緩和 IVR について、既存の治療法に対する優越性を評価するためのランダム化比較試験の試験計画書を作成し、試験を開始した。

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。しかしながら、客観的なデータが乏しく、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、緩和に用いることのできる IVR (緩和 IVR) について、臨床試験を通じて安全性・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。今年度は、すでに進行中の緩和 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)を継続して行うとともに、すでに第 II 相試験の結果が得られている「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、標準的治療としての可能性を評価するための第 III 相試験について検討し、試験計画書を作成、試験を開始した。

B. 研究方法

いずれの臨床試験も、JIVROSG (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group) の臨床試験として行った。前年度より継続して行

った臨床試験の概要は以下の如くである。

①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(JIVROSG-0204)

(概要) 有痛性骨盤内腫瘍に電極針を経皮的に穿刺し、ラジオ波凝固療法を行う治療法について、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。目標症例数 33 例。

②有痛性骨腫瘍に対するラジオ波凝固療法第 I/II 相試験(JIVROSG-0208)

(概要) 有痛性骨腫瘍に電極針を経皮的に穿刺し、ラジオ波凝固療法を行う治療法について、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。目標症例数 33 例。

③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 (JIVROSG-0703)

(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: 臨床的有効性の評価、SE: 有害事象の発現頻度と程度として評価。目標症例数 33 例。

一方、緩和 IVR の標準的治療としての可能性を評価するための第 III 相試験については、第 II 相試験で示された成績と緩和医療における現状を考慮して、対象とする緩和 IVR を、「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」とし、倫理的観点、試験の実行可能性に重点を置いて5回のプロトコール検討

会議を行い試験計画書案を作成。JIVROSG プロトコール委員会ならびに全体会議での承認を得た後に、これを確定し、施設倫理審査委員会の承認を得て登録を開始した。

(倫理面への配慮)

すべての臨床試験で、ヘルシンキ宣言ならびに臨床試験倫理指針(平成21年以降)を遵守して試験計画書を作成するとともに、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、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一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システム内(継続中の試験では 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、第Ⅲ相試験では外部委託した臨床試験データ管理専門企業のコンピュータ)に保存され、このデータへのアクセス権限は、JIVROSG のグループ代表者、データセンター代表者、情報管理担当者、研究代表者、ならびに保管先の 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

継続試験の結果は以下の如くである。

①有痛性骨盤内腫瘍に対するラジオ波凝固療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験(JIVROSG-0204)

12例が登録され、第Ⅱ相部分にて症例登録を継続中。重篤な有害事象の発生はない。

②有痛性骨腫瘍に対するラジオ波凝固療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験(JIVROSG-0208)

30例が登録され、症例登録を継続中。重篤な有害事象の発生はない。

③有痛性骨腫瘍に対する経皮的セメント注入術の第Ⅱ相試験 (JIVROSG-0703)

27例が登録され、症例登録を継続中。重篤な有害事象の発生はない。

緩和 IVR の第Ⅲ相試験については、平成21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い、以下の結果を得た。

①試験デザインは既存治療に対する緩和 IVR の優越性を評価するランダム化比較試験とする。ただし、既存治療も標準化されたものではないため、試験群の治療を緩和 IVR、対照群の治療は「当該緩和 IVR を除くすべての治療」とする。

②主要評価項目は患者自らが記入するそれぞれの

症状の評価スコア、副次的評価項目は SF-8、EQ5D、有害事象の内容と頻度、生存期間を全試験で共通とする。

③緩和症例をランダム化割付することに対する倫理的配慮、ならびに試験実行性の観点から、割付後の患者希望による割付け治療の中止、対側治療への変更(クロスオーバー)を含む他治療への変更を許容する。同意説明文書にもこれを明記する。

④QOL に関わる項目の評価は、割付治療継続期間中の QOL の累積値(QOL 曲線の AUC: Area under the curve に該当)を用い、これを両群で比較する。

⑤症例数設定については、当該緩和領域には有効な治療法が乏しいため、「可能性のある治療法」を誤って棄却するリスクを少なくする観点から、仮説検定での有意水準を両側 10%、信頼係数 90%、検出力 70~80% で必要症例数を算定する。

以上の検討結果に基づき、「難治性腹水に対するシャント治療の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0803)」、「有痛性悪性骨腫瘍の疼痛緩和に対する経皮的骨形成術の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0804)」、「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の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0805)」、「切除不能悪性大腸狭窄に対するステント治療の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0806)」、「悪性大静脈症候群に対する金属ステント治療の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0807)」の試験計画書を完成した。各試験の予定症例数は 32~40 例であり、また、予定参加施設はそれぞれ 14、27、10、10、17 施設となっている。未だ、施設倫理審査委員会の承認が得られていない施設が多いが、平成21年10月より登録が開始され、これまでに6例が登録されている。

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するものであり、緩和 IVR の有効性と安全性について信頼性の高いデータが示され、かつ、がん患者の QOL 向上を目指した治療法の発展に有益な情報をもたらすことは、本研究の大きな成果と考えられる。特に、今年度より開始された既存治療とのランダム化比較試験は、当該 IVR が緩和治療における標準的治療となりうるかを検証するものであり、エビデンスに基づく緩和治療への IVR の導入、ならびに緩和における標準的治療を確立する上で大きく寄与するものと言える。くわえて、本研究で示された方法論は、他の緩和 IVR の検証ならびに緩和治療における位置づけにも

大きく役立つものと期待される。

E. 結論

多施設共同研究として、有痛性骨盤内腫瘍に対するラジオ波凝固療法の第 I/II 相試験 (JIVROSG-0204)、有痛性骨腫瘍に対する経皮的セメント注入術の第 II 相試験 (JIVROSG-0703) を継続するとともに、悪性難治性腹水、有痛性骨転移、上部消化管狭窄、切除不能悪性大腸狭窄、大静脈症候群に対する緩和 IVR 治療について、既存治療に対する優越性を評価するためのランダム化比較試験の試験計画書を作成し、試験を開始した。

F. 研究発表

1.論文発表

(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

(予定を含む。)

1.特許取得

経頸静脈経肝的腹腔一静脈シャント造設術に用いる TTPVS カテーテルについて、製造企業より日、独、伊、仏、米に申請。

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

研究要旨 上部消化管癌手術において体重減少は特異的かつ最も重篤な術後後遺症である。我々、胃切除によるグレリンの減少が術後の体重減少の原因であると仮定し、グレリンを補充することにより術後の体重減少を予防できるか否かを検証した。

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。グレリン投与群では約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。

グレリン投与により胃全摘術後早期の体重減少をある程度予防することができた。今後長期投与などの方法について更なる検討をする予定である。

A. 研究目的

経口摂取障害、体重減少は上部消化管癌手術に特異的な後遺症であり、胃癌術後患者の愁訴の中で最も高頻度かつ重症なものである。胃切除後の体重減少の原因としては、貯留能の減少、消化不良、逆流性食道炎、腸内細菌叢の変化、消化管ホルモンなど様々なものが想定されてきた。特に外科医は貯留能の減少を最も重要な要因と考え、外科的に貯留嚢(パウチ)を作成を試みた。しかし、その効果は限定的であり、食欲低下が主因であると考えられるようになった。確かに幾つかの食欲抑制性の消化管ホルモン(コレシストキニン、セクレチンなど)は胃切除後に上昇しているが、その程度、作用は軽微で積極的に術後体重減少の原因となっているとは考えにくいものであった。

グレリンは1999年に寒川らによって発見された胃より分泌される消化管ホルモンで、成長ホルモン分泌促、食欲中枢刺激、消化管運動分泌促進などの多岐にわたる作用で体重を増加させる。我々は胃癌手術周術期のグレリンについて検討し、術後早期に胃全摘術では約1/5~1/10、幽門側切除術では約1/2に減少することを報告した。以上より、胃切除術で減少したグレリンを補充することにより、術後の食欲、経口摂取量の低下を防ぎ、生理的に術後体重減少を予防することが期待される。

そこで今回、「胃切除術後患者に対するグレリンの臨床効果に関するランダム化第II相臨床試験」を行い胃全摘術後の体重減少に対しグレリン投与が有効であるか否かを検証しようと試みた。

B. 研究方法

大阪大学倫理審査委員会の承認を得て臨床試験「胃切除術後患者に対するグレリンの臨床効果に関するランダム化第II相臨床試験」を行った。症例選択基準は1. 胃癌で胃全摘術を施行した症例。2. 治癒切除が行われた症例。3. 年齢20歳から80歳以下の症例。4. 経口摂取が可能な症例。5. 文書による同意の得られている症例である。試験方法は、胃全摘術後経口摂取開始日(術後5~7日)よりグレリン(3 μ g/kg)もしくは生理食塩水の点滴静注を1日2回を10日間行った。評価項目は食事摂取量、体重、食欲(VAS)、体組成(DEXA)、基礎代謝などである。症例数はグレリン群10例、プラセボ群10例を予定した。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセントについて:無作為による比較試験の意義について説明の上、理解を求める。また、本試験に不参加の場合でも不利益を受けないこと、自由意志による参加であることを文書のみでなく口頭で説明する。

個人情報の保護について:本試験では個人情報管理責任者をおき、個人情報の管理を徹底する。登録患者の同定照会は、連結匿名化を行い、認識番号を用いる。直接患者を識別できる情報は、第三者には知りえない。

健康上の不利益が生じた場合について:被験者に健康被害が生じた場合は、健康被害状況、それに対する治療内容などについて十分な説明を行った上で、一般診療と同様に医師として最善をつくして適切な対処を行う。

C. 研究結果

グレリン群1例においてCTCAE gradelの発汗を認めたため投与を中止した。最終的には21例登録し20例(グレリン群10例、プラセボ群10例)にて解析を行った。背景(年齢、性、術前体重、術式、癌の進行度)に差を認めない。食グレリン投与群では約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。また、体組成ではグレリン群では除脂肪体重、基礎代謝はプラセボ群では有意に減少するがグレリン群では有意な減少は無かった。血液学的データでは投与前と比較して、グレリン群では、血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリドの上昇を認めるが、プラセボ群では認めなかった。

D. 考察

現在グレリンの臨床応用は呼吸不全、心不全、癌終末期など元々るいそうによりグレリンが高値を示しているところにさらにグレリンを投与するというモデルで、馴化による反応性の低下が懸念されるのに対し、上部消化管術後は手術でグレリンが低下している状態に対してグレリンを補充するというより生理的なモデルである。しかし、術式として迷走神経を切断していることがどの程度グレリンの効果発現に影響するか懸念されたが、少なくとも食欲に関する効果は維持されており、今後迷走神経切離による成長ホルモン、消化管運動に対する影響のより詳細な検討が必要であろう。

今回の試験では、胃全摘術後僅か10日間という期間においてグレリンの有効性を示すことができた。今後臨床応用における最大の問題はグレリンの長期投与である。術後の体重減少は3ヶ月から6ヶ月継続することより、今回の10日間投与では不十分であることが予想される。投与経路、経口剤など今後薬剤としての開発が期待される。

E. 結論

胃全摘術後の経口摂取障害、食欲低下、体重減少に対し、グレリン投与は有効であった。患者のQOLの改善に貢献するところは大きいと思われる今後の臨床応用が期待される。

F. 研究発表

(研究の刊行に関する一覧表に記載)

2.学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

①Adachi S., Takiguchi S., Yamamoto K., Yamasaki M., Miyata H., Fujiwara Y., Hosoda H.,

Kangawa K., Mori M., **Doki Y.**

Effects of ghrelin administration after total gastrectomy : A Prospective randomized placebo-controlled phase II study. International Symposium on Ghrelin 11/18~11/20, 2009 Tokyo Japan

②Yamamoto K., Takiguchi S., Miyata H., Adachi S., Yamasaki M., Fujiwara Y., Hosoda H., Mori M., Kangawa K., **Doki Y.**

Randomized phase II study of clinical effects of ghrelin after esophagectomy with gastric tube reconstruction. International Symposium on Ghrelin 11/18~11/20, 2009 Tokyo Japan

③足立真一、瀧口修司、山本和義、山崎誠、宮田博志、中島清一、藤原義之、森正樹、**土岐祐一郎**。胃全摘術後患者に対するグレリンの臨床効果と安全性に関する第II相臨床試験。：第109回 日本外科学会定期学術集会。：4/2~4/4, 2009 福岡

④山本和義、足立真一、宮田博志、瀧口修司、山崎誠、中島清一、藤原義之、西田俊朗、森正樹、**土岐祐一郎**。食道亜全摘胃管再建術における血漿グレリン濃度の経時的変化の検討。：第109回 日本外科学会定期学術集会 4/2~4/4, 2009 福岡

⑤山本和義、足立真一、宮田博志、瀧口修司、山崎誠、中島清一、藤原義之、西田俊朗、森正樹、**土岐祐一郎**。当科における食道癌周術期管理とグレリン臨床試験。：日本外科代謝栄養学会第46回学術集会 7/9~7/10, 2009 東京

⑥山本和義、足立真一、宮田博志、瀧口修司、山崎誠、中島清一、藤原義之、西田俊朗、森正樹、**土岐祐一郎**。食道切除胃管再建術後患者に対するグレリンの臨床効果に関するランダム化第II相試験。：第64回 日本消化器外科学会総会。：7/16~7/18, 2009 大阪

⑦足立真一、瀧口修司、山本和義、山崎誠、宮田博志、中島清一、藤原義之、西田俊朗、森正樹、**土岐祐一郎**。胃全摘術後患者に対する合成グレリンを用いた術後栄養管理の新たなアプローチ。：第64回 日本消化器外科学会総会。：7/16~7/18, 2009 大阪

⑧山本和義、足立真一、瀧口修司、宮田博志、山崎誠、中島清一、藤原義之、西田俊朗、森正樹、**土岐祐一郎**。当科における食道癌周術期管理とグレリン臨床試験。：第46回 日本外科代謝栄養学会学術集会。：7/9~7/10, 2009 東京

⑨山本和義、宮田博志、瀧口修司、足立真一、山崎誠、中島清一、藤原義之、西田俊朗、森正樹、**土岐祐一郎**。食道亜全摘胃管再建術における血漿グレリン濃度の経時的変化の検討。：第63回 日本食道学会学術集会 6/25~26, 2009 東京

⑩足立真一、瀧口修司、山本和義、山崎誠、宮田博志、中島清一、藤原義之、西田俊朗、森正樹、土岐祐一郎：グレリン産生細胞の胃内分布と循環グレリン値、ピロリ菌感染、胃癌分化度との関係について第81回日本胃癌学会総会 3/4～3/6, 2009 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
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

研究要旨

腹水を有する膵癌患者に対するゲムシタピン(GEM)の有効性及び安全性を検討した。対象は一次化学療法としてGEMが投与された腹水を有する膵癌患者80例である。腹水量は少量、中等量、大量に分類し、腹水の改善効果、生存期間および予後因子を検討した。抗腫瘍効果はCR 0例、PR 3例、SD 35例、PD 42例であり、奏効割合は3.7% (95% C.I. 0.8-10.6%)であった。腹水の消失・改善を14例(17.5%)で認めた。Grade 3以上の主な有害事象は白血球減少15例(18.8%)、食欲不振15例(18.8%)、貧血15例(18.8%)、好中球減少12例(15.0%)、悪心8例(10.0%)であった。生存期間中央値、1年生存割合、治療成功期間中央値はそれぞれ4.2ヶ月、16.5%、1.6ヶ月であった。多変量解析の結果、腹水量大量、CA19-9>1000U/mL、肝転移あり、ECOG PS 2が独立した予後不良因子であった。腹水を有する膵癌患者に対するGEMによる治療は十分とはいえず、更なる治療効果を期待して、ゲムシタピンとS-1の併用療法を計画し、多施設共同での第II相試験を開始した。

A. 研究目的

切除不能の膵がんに対する化学療法としては、ゲムシタピンによる治療が第一選択とされている。しかし、腹水を有する膵がんに対するゲムシタピン単剤による治療成績はまだ明らかにされていない。したがって、腹水を有する膵癌患者に対するゲムシタピン(GEM)の有効性及び安全性をretrospectiveに検討した。

B. 研究方法

対象は2001年4月から2007年2月までに一次化学療法としてGEMが投与された腹水を有する膵癌患者80例である。全例、組織生検または細胞診により腺癌であることが確認されている。GEMは1,000mg/m²を30分で点滴静注し、Day 1, 8, 15投与、28日を1コースとした。腹水量は、肝、脾周囲のいずれかのみ腹水を有する場合を少量、腹水が腹腔内で正中を越えて両側に連続して存在し、腹腔から骨盤腔まで連続に認める場合を大量とし、少量や大量に分類されない場合を中等量に分類した。抗腫瘍効果、腹水の改善効果、有害事象、生存期間および予後因子を検討した。

(倫理面への配慮)

これらの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することとしている。また、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、個人情報保護を遵守している。

C. 研究結果

腹水量は少量22例、中等量42例、大量16例であった。抗腫瘍効果はCR 0例、PR 3例、SD 35例、PD 42例であり、奏効割合は3.7% (95% C.I. 0.8-10.6%)であった。腹水の消失・改善を14例(17.5%)で認めた。Grade 3以上の主な有害事象は白血球減少15例(18.8%)、食欲不振15例(18.8%)、貧血15例(18.8%)、好中球減少12例(15.0%)、悪心8例(10.0%)であった。生存期間中央値、1年生存割合、治療成功期間中央値はそれぞれ4.2ヶ月、16.5%、1.6ヶ月であった。多変量解析の結果、腹水量大量、CA19-9>1000U/mL、肝転移あり、ECOG PS 2が独立した予後不良因子であった。

D. 考察

腹水を有する膵癌に対するゲムシタピン単剤での治療成績は、抗腫瘍効果、生存期間ともに極めて不良であり、単剤での成績は十分に満足できる成績ではない。さらなる治療法の開発が急務である。遠隔転移を有する膵がんを対象としたGEMとS-1併用療法の第II相試験では、奏効割合44%、無増悪生存期間中央値5.9ヶ月、生存期間中央値10.1ヶ月という良好な成績が示され、現在、GEMとS-1、GEMとS-1併用療法を比較した第III相試験も進行中である。腹水を有する膵癌に対しても、GEMとS-1併用療法であれば良好な治療成績が期待できるかもしれない、第II相試験を計画し、現在、

多施設共同研究として、施行中である。

E. 結論

腹水を有する膵癌患者に対する GEM による治療は十分とはいえない。今後、腹水を有する膵癌に対して、より有効な化学療法の開発が必要と考えられる。

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

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

研究要旨

手術後や放射線治療後の消化管狭窄は嚥下障害を来し QOL を著しく低下させたため、狭窄解除目的で内視鏡的バルーン拡張術が広く行われているが穿孔率も高い。その原因として、適切な拡張バルーンのサイズ選択や狭窄部にかかる圧に関しては十分な理解がされていないことが挙げられる。本研究では、プラスチック板で人工狭窄モデルを作成し、狭窄部にかかる hoop 圧を、圧測定器（AGS-H, Shimazu, JAPAN）を用いて反発力として測定した。同じ径の狭窄部に対し、同じ拡張圧で拡張すると、サイズの大きなバルーンほど狭窄部での hoop 圧は大きくなった。異なる径の狭窄部に対し、同一径のバルーンを用いた場合、拡張圧ごとの狭窄部での hoop 圧は変わらなかった。本研究によって、狭窄の程度とマルチ径バルーンのサイズによる拡張圧が科学的に示されたことより、バルーン拡張術の標準化が図られ、合併症を減らすことができることを期待できる。

A. 研究目的

手術後や放射線治療後の消化管狭窄は嚥下障害を来すため QOL を著しく低下させる。その治療には、内視鏡的バルーン拡張術が広く行われているが、穿孔率は施設によっては 10% を越える場合もあり、さらに QOL を悪化させてしまう。最近では、高い加圧ができるマルチ径バルーンが使用されてきているが、バルーンサイズと狭窄部に直接かかる hoop 圧に関する検証データは少なく、適切なバルーン選択法は科学的には証明されていない。本分担研究では、狭窄部にかかる hoop 圧を、拡張圧、狭窄部径そしてバルーンサイズを変えて測定し比較検討した。

B. 研究方法

プラスチック板で人工狭窄モデルを作成し、狭窄部にかかる hoop 圧を、圧測定器（AGS-H, Shimazu, JAPAN）を用いて反発力として測定した。食道拡張用バルーンはマルチ径バルーン COOK 社製ヘラクレスバルーンを用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は疑似モデルを使用した机上実験であるので、とくになし。

C. 研究結果

1) 同じ径の狭窄部に対し、同じ拡張圧で拡張すると、サイズの大きなバルーンほど狭窄部での hoop 圧は大きくなった。拡張圧をあげると、同一バルーンにおける狭窄部での hoop 圧は大きくなった（図 1）。2) 異なる径の狭窄部に対し、同一径のバルーンを用いた場合、拡張圧ごとの狭窄

部での hoop 圧は変わらなかった。これはサイズの異なるマルチ径バルーンを用いても同じ傾向であった（図 2）。

D. 考察

内腔が 2-3mm 程度の狭窄、または初回の拡張術の場合は、バルーンサイズが大きくなるにつれ同じ拡張圧でも狭窄部に高い hoop 力を引き出す。したがって穿孔のリスクを下げるためには、サイズの小さなバルーンを用いて、少ない圧で十分な拡張が得られるようにすべきである。また、難治性の狭窄の場合は、サイズの小さなマルチ径バルーンの最大加圧で拡張することが望ましい。一方、同じサイズのマルチ径バルーンで径の異なる狭窄部を拡張しても、加圧による十分な hoop 圧の増加は期待できないため、適切なサイズのバルーンを選択する必要がある。

E. 結論

これまでの内視鏡的バルーン拡張術は、施設によっては「大は小を兼ねる」的発想や、在庫の問題から 1 種類のサイズのバルーンしか採用しない場合も多く、狭窄径に合わせた適切なバルーンサイズが行われてきたとは言い難い。また、拡張圧に関しても十分な理解がないまま行われているのが現実である。本研究では、狭窄径ごとのマルチ径バルーンのサイズ選択と拡張圧に関して、科学的にデータが出されたことより、今後科学的なバルーン拡張術の標準化が図られ、合併症で苦しむ患者さんを減らすことができると期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

(研究成果の刊行に関する一覧表に記載)

2. 学会発表

- 1) Manabu Muto Narrow Band Imaging (NBI) in early detection of head and neck cancer and esophageal cancer 第22回国際がん研究シンポジウム (2009年5月)
- 2) 田中 英二、伊丹 淳、武藤 学、宮本 心一、江副 康正、堀松 高博、森田 周子、千葉 勉、坂井 義治 食道癌術後吻合部狭窄に対する我々の試み-radial incision and cutting(RIC)法- 第63回日本食道学会学術集会 一般演題 ポスター (P-21-2) (2009年6月)
- 3) 武藤 学、樋口 浩和、新田 孝幸、江副 康正、堀松 高博、森田 周子、宮本 心一、千葉 勉 内視鏡的食道拡張マルチ経バルーンの適切な選択法の検討 第63回日本食道学会学術集会 一般演題 ポスター (P-52-7) (2009年6月)

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍（外国語）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社 名	出版地	出版年	ページ

雑誌（外国語）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Momose I, Ohba S, Tatsuda D, Esumi H, et al.	Mitochondrial inhibitors show preferential cytotoxicity to human pancreatic cancer PANC-1 cells under glucose-deprived conditions.	Biochem Biophys Res Commun.	392(3)	460-6	2010
Nishio T, Miyatake A, Ogino T, Esumi H, et al.	The development and clinical use of a beam on-line pet system mounted on a rotating gantry port in proton therapy.	Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.	76(1)	277-86	2010
Tatemichi M, Ogura T, Esumi H.	Impact of inducible nitric oxide synthase gene on tumor progression.	Eur J Cancer Prev.	18(1)	1-8	2009
Tsuchihara K, Fujii S, Esumi H.	Autophagy and cancer: Dynamism of the metabolism of tumor cells and tissues.	Cancer Lett.	278(2)	130-8	2009
Tsuchihara K, Suzuki Y, Wakaguri H, Esumi H, et al.	Massive transcriptional start site analysis of human genes in hypoxia cells.	Nucleic Acids Res.	37(7)	2249-63	2009
Ichinoseki-Sekine N, Naito H, Tsuchihara K, Esumi H, et al.	Provision of a voluntary exercise environment enhances running activity and prevents obesity in Snark-deficient mice.	Am J Physiol Endocrinol Metab	296(5)	1013-21	2009
Hirayama A, Kami K, Sugimoto M, Esumi H, et al.	Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis Time-of-Flight mass spectrometry.	Cancer Res	69(11)	4918-25	2009
Sugiyama K, Yamaguchi M, Kuroda J, Esumi H, et al.	Improvement of radiation-induced healing delay by etanercept treatment in rat arteries.	Cancer Sci	100(8)	1550-5	2009
Tomitsuka E, Kita K, Esumi H.	Regulation of succinate-ubiquinone reductase and fumarate reductase activities in human complex II by phosphorylation of its flavoprotein subunit.	Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci	85(7)	258-65	2009

研究成果の刊行に関する一覧表

Li F, Awale S, Esumi H, et al.	Chemical constituents of propolis from myanmar and their preferential cytotoxicity against a human pancreatic cancer cell line.	J Nat Prod.	72(7)	1283-7	2009
Awale S, Miyamoto T, Linn TZ, Esumi H, et al.	Cytotoxic constituents of soyimida febrifuga from myanmar.	J Nat Prod	72(9)	1631-6	2009
Yasumura T, <u>Hayashi R</u> , et al.	Functional Outcomes and Reevaluation of Esophageal Speech After Free Jejunal Transfer in Two Hundred Thirty-Six Cases	Annals of Plastic Surgery	62(1)	54-58	2009
Tomidokoro Y, <u>Hayashi R</u> , et al.	Simultaneous squamous cell carcinoma with leiomyosarcoma of the larynx	Auris Nasus Larynx	36(2)	239-243	2009
Ando M, Hayashi R, et al.	Metastatic Neck Disease Beyond the Limits of a Neck Dissection: Attention to the 'Para-hyoid' Area in T1/2 Oral Tongue Cancer	Jpn J Clin Oncol	39(4)	231-236	2009
Kadota H, Hayashi R, et al.	Analysis of thrombosis on postoperative day 5 or later after microvascular reconstruction for head and neck cancers	Head and Neck	31(5)	635-641	2009
Shirasu M, Hayashi R, et al.	Dimethyl Trisulfide as a Characteristic Odor Associated with Fungating Cancer Wounds	BioSci Biotechnol Biochem	73(9)	2117-2120	2009
Sakuraba M, <u>Hayashi R</u> , et al.	A new flap design for tongue reconstruction after total or subtotal glossectomy in thin patients	J Plast Reconstr Aesthet Surg	62(6)	795-799	2009
<u>Imoto S</u> , Wada N, Sakemura N, et al.	Feasibility study on radiofrequency ablation followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients	The Breast	18	130-4	2009
Soma D, Kitayama J, <u>Nagawa H</u> , et al.	Different tissue distribution of paclitaxel with intravenous and intraperitoneal administration.	J Surg Res	155(1)	142-6	2009
Ishigami H, Kitayama J, <u>Nagawa H</u> , et al.	Phase I pharmacokinetic study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer.	Oncology	76(5)	311-4	2009
Soma D, Kitayama J, <u>Nagawa H</u> , et al.	Intraperitoneal administration of paclitaxel solubilized with poly(2-methacryloxyethyl phosphorylcholine-co n-butyl methacrylate) for peritoneal dissemination of gastric cancer.	Cancer Sci	100(10)	1979-85	2009