

201019050A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江角 浩安

平成23 (2011) 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	1
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	6
江角 浩安	
2. QOLの向上をめざした頭頸部がんに対する診断・治療法の開発研究	9
林 隆一	
3. 乳癌における複合的な機能温存療法の開発	12
井本 滋	
4. 直腸がん・骨盤内悪性腫瘍に対する所機能温存手術の開発に関する研究	14
齋藤 典男	
5. Robotic surgeryを用いた婦人科がん術後下肢リンパ浮腫予防手術の開発	20
佐々木 寛	
6. がん患者のQOL向上をめざしたIVR技術の開発研究	22
荒井 保明	
7. 切除不能腺がんの病態に応じた治療法の検討	25
池田 公史	
8. 予後ならびにQOLを向上させる画期的な消化管がん診断治療法の開発	27
武藤 学	
9. 放射線性皮膚炎に対する標準的支持療法の確立に関する研究	29
全田 貞幹	
10. がん患者のQOLの評価指標の開発	31
宮下 光令	
11. 上部消化管術後障害をもつがん患者の活力とQOL向上をめざす<食>リハビリテーション開発	33
小松 浩子	

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 理事長付

研究要旨

本研究プロジェクトは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、リンパ浮腫など合併症を最小限にする治療法、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回復法など臨床試験に繋ぎうる基盤技術を開発確立した。難治癌の根治を目指した低毒性抗腫瘍薬の臨床導入などを行った。また、QOL評価の指標を確立する意味で国際的評価法の日本語版の開発、看護ケアの視点からの評価法の検討を新しく取り入れ、更に患者・家族の視点からのQOL・治療法の評価の準備を進めた。

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
齋藤典男	国立がん研究センター東病院
佐々木寛	東京慈恵会医科大学柏病院
荒井保明	国立がん研究センター中央病院
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
全田貞幹	国立がん研究センター東病院
宮下光令	東北大学大学院医学系研究科
小松浩子	慶應義塾大学看護医療学部

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の向上をめざしたがん治療法の開発をめざし、基盤的な技術・概念を生み出し、臨床導入を行う事を目的とする。基本的には1) 根治性を犠牲にせず治療に伴い失われる生体機能の最小化を可能とする機能温存、臓器温存を含めた新しい治療法の開発、2) がんの治療あるいは進展に伴って損なわれた生体機能、生活の質の回復・向上のための治療法の開発、3) がん治療やがんの進行の後にも残された機能の活用によるQOL向上の技術開発、4) がん治療に伴い傷害されるQOLは、臓器や進行度、治療法により多岐にわたるがQOLの評価法の開発を各研究課題と同時進行させることで、個別性を越えた評価を目指す。

B. 研究方法

上に掲げた目的を達成するため

- 1, 腹水を有する肺癌に対する化学療法の開発、及び牛蒡子エキスの第一相、第二相試験の準備をする。
- 2, 食道、頭頸部領域早期がん発生メカニズム、下咽頭がん喉頭温存手術における表在進展の取り扱いおよび喉頭温存の基準を明らかにする。
- 3, 骨盤内臓全摘術回避し機能温存・再建手術の開発、適応、判断法を開発する。
- 4, 婦人科がん術後下肢リンパ浮腫予防手術の開発をリンパ管吻合、ダビンチの導入で行う。
- 5, 肺癌の術後機能温存療法の開発のため、抗腫瘍免疫動態の解明、新たな免疫療法を検討する。
- 6, IVRに関する臨床試験、有痛性骨盤内腫瘍ラジオ波凝固療法の第I/II相試験、有痛性骨腫瘍経皮的セメント注入術第II相試験を行う。
- 7, 術後、放後後消化管狭窄の安全かつ効果的な手技の標準化を目指す。
- 8, 上部消化管術後障害がん患者の<食>リハビリテーションプログラムを作成する。
- 9, 開発された治療法の評価指標にQOL指標を適用し、QOL指標の測定方法を確立する。

(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ー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) 乏血管性の腫瘍組織の特徴を標的とした低毒性の新規抗腫瘍薬候補としてアルクチゲニンを見出し、臨床導入の準備をしてきたが、アルクチゲニンの含量が高い牛蒡子エキスを調製する方法を確立した。さらに、この牛蒡子エキスを用いた臨床試験を計画した。牛蒡子エキスは、クラシエにてGMPグレードの顆粒剤を準備し提供を受けることとした。このエキスを用いて、人の腫瘍細胞株10種のゼノグラフトでの抗腫瘍性の検討、2週間の連続投与の毒性試験、ゲムシタビンあるいはTS-1との併用の毒性試験を行った。すべてで、毒性は認められなかった。また、PANC-1, Capan1, MiaPacaIIでは、アルクチゲニンの含量から予想される抗腫瘍性を認めた。また、ゲムシタビンあるいはTS-1との併用では、明確な併用の増強効果を認めた。また、牛蒡子エキスの人での吸収試験を予備的に行った。牛蒡子は、予定している投与量でアルクチゲニンとともにアルクチゲニングルクロン酸抱合体が血中に認められ、特にグルクロン酸抱合体は24時間後にも認められ腸肝循環の存在も示唆された。これらの前臨床試験の結果に基づきPhase I/IIプロトコルを準備し、倫理審査委員会の審査中であるが、5月には患者登録が始まる。

進行膵がんでは、腹痛や腰背部痛などのがん性疼痛を伴いやすい。膵がん患者のオピオイドの使用状況について調査し、ゲムシタビン療法(GEM)への影響について検討した。切除不能浸潤性膵管がん患者のうち、2007年1月～2008年12月の間に、GEMを施行した患者132例を対象とした。GEM治療前にオピオイドを必要とした群(使用群)は51例(39%)であり、必要としなかった群(非使用群)は81例(61%)であった。オピオイドの副作用は、嘔気27.6%、食欲低下20.7%、便秘48.3%、眠気13.8%であり、GEM1コース目の副作用発現率(嘔吐/嘔気/食欲低下)は、オピオイド使用群(27/37/43%)、非使用群(3/16/19%)であった。がんの増悪までの期間と生存期間[中央値(範囲)]はそれぞれオピオイド使用群で38(3-218)日と101(15-267)日、非使用群で81(3-510)日と255(25-606)日であり、オピオ

イド使用群で有意に短かった。GEM治療前にオピオイドを必要とする進行膵がん患者では、非使用者に比べGEMによる副作用の消化器症状が高頻度であり、予後も不良であり、膵がん患者のQOLを保つためには、支持療法へのさらなる介入、そしてより副作用の少ないオピオイドの使用が望ましい。

2) 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下。その要点は、1) MET, CXCR7, CD44 については非腫瘍性の扁平上皮細胞に比較して、扁平上皮癌細胞では有意に高い発現を示した。2) 微小血管密度(MVD)は、NBIを用いた内視鏡検査により検出され得る病変である Basal cell hyperplasia から有意に上昇した。3) 検索を終えた5症例のうち1例(20%)の腫瘍部においてp53遺伝子の変異を認めた。

咽頭がんにおける喉頭音損の基準の開発に関しては、41例に対してDual Source CT装置で撮影し、そのうち18例で病理組織学的評価を行った。DECT画像は、腫瘍、非骨化軟骨、ヨード造影剤を識別し、腫瘍浸潤部分は橙色、浸潤を受けていない非骨化軟骨や正常軟部組織は灰色となり、両者を明瞭に区別可能な画像が得られた。また、経口腔的な下咽頭がん切除術式の開発に関しては、今年度は新たな針状メスを開発した。先端のボール状構造を有し切開が容易になった。

京都大学附属病院および国立がんセンター東病院において、2002年6月から2008年4月までに経口腔的内視鏡的治療を行った頭頸部表在癌は104例148病変であった。97%が男性で、年齢中央値は63歳(42-88)であった。89例(86%)に食道癌の既往または同時性重複があった。25例(25%)に頭頸部癌の既往または同時性重複があった。86例がEMRキャップ法で切除され、19例がESDで切除されていた。合併症は、5例(4.8%)に発生したが、2例は皮下気腫で自然軽快し、2例が後出血を来したが止血可能であった。1例が誤嚥性肺炎を来したが内科的治療で改善した。機能障害を残した症例は1例もなかった。観察期間中央値48ヶ月での疾患原因別5年生存率は97%(93-100)であった。96例(92%)は無再発であった。5例に局所再発があったが、再内視鏡切除で根治可能であった。3例がリンパ節転移を来したが、1例は食道進行がん合併例で、2例は原発不明頸部リンパ節転移の治療例であった。これまで難治癌であった咽頭癌は、新しい内視鏡診断技術(NBI)により早期発見が可能となり、経口腔的内視鏡知慮は、安全かつ機能温存がかなうような新しい治療法となりうる可能性がある。リンパ節転移症例は、表在癌自体が原因になったかは不明であり、今後は、内視鏡的治療の適応をしっかりと決める必要があると考える

3) 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200症例である。2010年6月30日までに200症例の登録が終了した。現在経過観察中である。この次の段階として、de Vinci Surgical Systemを用いたQOLを考慮した手術術式の開発を行う事を計画し、必要なトレーニングを受け準備した。現在までに9例の経験を積んだ。どの様に展開できるのか検討中である。レトロスペクティブな解析で大腿ソケイリンパ節温存を行ったリンパ節郭清術は婦人科がんでは再発率を上げることなく下肢リンパ浮腫を従来の郭清法に比し1/6に発生率を減らすことができることが分かった。

4) 尿路浸潤直腸がん切除術後の膀胱・尿道吻合部縫合不全防止策として粘膜抜去回腸 flap を工夫し臨床試験を準備した。2010年12月までに術前・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27例の初発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。また同期間に、直腸癌術後骨盤内再発の4例に対し本法を施行した。術後合併症では吻合部の縫合不全、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31例中13例(41.9%)であった。このうちもっとも問題となる合併症は膀胱尿道吻合(CUA)の縫合不全(41.7%・10/24)であり、とくに、APR群のCUAの縫合不全(80%,4/5)であった。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。しかし合併症、とくに膀胱尿道吻合の縫合不全率が高いことは重大な問題である。このうち肛門非温存例では、吻合部の背部支援組織がないこともあり、縫合不全が生じ易くなることが考えられる。このため今後その防止対策が重要と考えられ、対策の一つとしてFlap手術の付加を考慮した施設内臨床試験の実施を検討している。

5) 乳癌患者における腫瘍免疫応答の解析を行い、進行症例ではTregが有意に高値で、Treg抑制を標的とした免疫療法は有望と考えられた。乳がん患者37人と健常者21人の末梢血単核球を用いて、CD4+CD25+CD127low/-である制御性T細胞(Treg)の分布を解析した結果、乳がん患者でTregは有意に高かった(4.2%対2.5%)。また、乳がん50例の免疫染色の結果、HLA class Iとclass IIの発現低下を認め、早期乳がん群38例と進行再発乳がん

群12例との比較では腫瘍周囲CD68陽性細胞の有意な増加(53%対92%)とCD163陽性腫瘍細胞の有意な増加を認めた(16%対75%)を認めた。ラジオ波焼灼治療では、壊死した腫瘍を樹状細胞が貪食することで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。そこで、まず乳がん患者の免疫動態を検討したが、乳がん患者においてM2マクロファージを介する抗腫瘍免疫能の抑制が示唆された。今後、ラジオ波焼灼治療や術前薬物療法における免疫動態について解析を進め、現行の治療並びにラジオ波焼灼治療における抗腫瘍免疫学的な意義やM2マクロファージを標的とした治療戦略について検討する。

6) 頭頸部領域での化学放射線治療における皮膚ケアにより治療完遂率の改善が見られ、標準手順書を準備中である。

皮膚炎のgradeにあわせて、処置方法を洗浄、保湿を軸として系統的に行う「皮膚炎管理プログラム」を開発した。本管理方法の有用性を検証するために「皮膚炎管理プログラムを用いた頭頸部放射線治療患者管理：前向き介入試験」

(UMIN000001579)を2009年2月より開始し、集積予定数120例で2010年3月に集積をした。113名が解析対象となった。患者背景は年齢中央値63歳(範囲:22-87), 男/

女; 93/20, 根治/術後治療; 80/33, 化学放射線療法/放射線単独療法; 68/45, 照射量中央値は根治70Gy, 術後66Gyであった。RT完遂割合は100%で口内炎/粘膜炎(診察)Gr.3割合は38.1%、皮膚炎Gr.2/3割合はそれぞれ61.1%/4.4%であった。RT後皮膚炎回復割合は2週間/1カ月でそれぞれ81.4%/97.5%であった。多変量解析にて両側頸部照射(P<0.01)と2.1Gy/fr以上(p=0.04)が皮膚炎悪化に関与していることが示唆された。

本試験の結果を受けて、各薬剤やケア方法を本管理プログラムに上乘せすることによる更なる皮膚炎抑制効果を検証するため皮膚炎管理プログラム±ステロイド製剤の臨床第III相比較試験を立案する予定である

7) 術後、放後消化管狭窄の安全かつ効果的な手技の標準化を目指す。

食道癌手術或いは化学放射線治療後の難治性狭窄に対する有効な治療法は確立されていない。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でその有効性、安全性が証明される必要がある。一方、一般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。今後検討が必要であろう。

8) 上部消化管術後障害に関する発生状況と治療・ケアの実態把握のため、診療録調査、インタビューで、逆流性食道炎、小胃症候群、下痢等、嚥下障害、摂食困難、食欲不振等の日常生活・社会への復帰に影響を検討した。

上部消化管の術後障害に関して、多様な国際間比較が可能な多言語の標準化尺度が開発されている。これらを効率的に活用し、複数の研究結果を統合できるような研究が今後望まれる。

診療録調査により、術直後から退院、1ヶ月目、2ヶ月目の食道がん術後患者の調査を実施した。今回は症例数が少ないが、国際的な標準尺度をふまえ、縦断的な構造化された日常診療としてのアセスメントの蓄積は、現在報告されておらず、上述のような先駆的な外来看護の取り組みによるデータの蓄積は貴重な試みであり、その意義は大きい。

9) がん患者の主観的 QOL を測定する尺度として EORTC-QLQ のがん患者の QOL の評価指標として国際的に標準的に用いられている尺度である EORTC-QLQ の HCC18 (肝細胞癌特異的モジュール)、PAN26 (膵臓癌特異的モジュール)、BIL21 (胆道癌特異的モジュール)、HDC29 (大量化学療法特異的モジュール) の日本語版の開発を行っている。

EORTC QLQ-HCC18 日本語版の国際的妥当性・信頼性を検討した。アジア・欧米諸国の対象者 235 名に調査を依頼し 220 名 (94%) から有効回答を得た。その結果、原版の妥当性・信頼性は概ね検証されたものの一部構成概念妥当性が検証されず下位尺度の構成を検討する必要性が示唆された。EORTC QLQ-PAN26 日本語版の信頼性・妥当性の検証および EORTC QLQ-PAN26 を用いた QOL の関連要因の検討のため、患者 75 名を対象とした質問紙調査を行った。一部の項目の信頼性・妥当性には再検討の必要があるが、尺度としては実施可能性が高いことが示された。EORTC QLQ-BIL21 日本語版の作成のため、順翻訳および逆翻訳を行った。今後は患者を対象としたパイロットテストを行い、国際的な計量心理学的検討に参加することにより信頼性・妥当性の検証を行う。EORTC QLQ-HDC29 日本語版の作成のため尺度項目の日本語表現について EORTC と協議を重ね修正を行った。次年度以降もこれらの日本語版尺度の作成および信頼性・妥当性の検討をすすめ尺度の日本語版を確定する。

10) 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。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、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、有痛性骨腫瘍に対する経皮的セメント注入術の第 II 相試験行うと共とともに、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は、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を行った。症状緩和の IVR 技術に関しては、骨セメントを初め保険収載されるめどが立った。

D. 考察

1) 本来低毒性の薬物療法が出来ればがん治療に伴う QOL の低下の一部は防ぐことが出来る。生薬、牛蒡子に見出したアクチゲニンは、がん組織微小環境に依存した特異的活性を示すためにこの可能性がある。膵臓がんなど低酸素の強い腫瘍や、多くの腫瘍の低酸素部分に働き抗腫瘍性を発揮すると期待される。長い準備が必要であったが、リン主試験が開始されることになったのは一歩前進といえる。

2) ストーマの回避・減少は QOL 向上に大いに貢献するが、これまでの経験のごとく、合併症が少ないわけではない。回腸フラップを含めた今後の工夫は安全性の向上に寄与すると思われる。また、婦人科領域の骨盤外科手術後の下肢リンパ浮腫葉極めて大きな問題である。臨床試験の結果に期待した。また、ダヴィンチを含めた新しい技術の導入は、より高度なかつ安定した QOL の改善につながる可能性もあり大いにチャレンジすべきものである。

3) 頭頸部癌に関しては NBI の導入により早期がんが発見され、組織学的な診断基準が確立できた。異時性多発がん発生メカニズムを明らかにし、進行がんへの進展を臨床的予防として食い止める方法の開発が期待できる。一方、十分な診断基準、内視鏡治療の基準が確立されない限り安全に何処でも安定した結果は得られない。十分に慎重な保存的治療の適応の検討も必要であることは言うまでもない。

4) 上部消化管術後の様々な生活への障害、社会復帰の阻害要因の解析と、その現実的対策は多くのがん術後患者の要望でもあるが、食欲を含めて対処法が出来れば社会的な効果は大きい。看護の視点からの新しい解析の試みは、まだ始まったばかりであり今後大いに詳細にかつ慎重に検討する必要があるがその進展に期待したい。別に進行している、グレリンの研究班とも共同しこの問題に有効な対策を講じる必要がある。

5) 症状緩和の IVR は、順調に成果を挙げており、具体的に保険診療につながっている。手技の安定化、全国へ広げていくことなど新しい段階に入っているのかもしれない。

6) QOL の研究を推進する上で、QOL の尺度の日本語版が開発されていない。この研究班で日本語版のバリデーションまで行えば他の研究班の研究推進にも寄与すると期待される。この目的のために本年は着実に進歩した。

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。

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。しかし、保存的治療法の適用の範囲や決定法など問題もあることも明らかになった。

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。更に進んだ、免疫治療法の開発など新しい試みを入れより高い完治性を求める必要がある。

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。合併症などの対策にまだ問題が残っている。

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修了した。経過観察中である。

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を高濃度で含有する牛蒡子エキスの前臨床試験を終わり臨床試験を開始することになった。

7. 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。

がん患者の保持すべきあるいは改善すべき QOL 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 QOL 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。その意味では、医療側からの視点での研究が中心であった。本年度からは、看護の視点を活用し、より患者側からの評価を取り入れることを試みた。また、国際的な QOL の評価尺度を導入するための準備を開始した。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として行ってきた。今後は、更に進んで、患者側からの評価をよりいっそう取り入れた試みが必要であり、この後の研究の中でその部分を強化する必要がある。

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

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]

荒井保明 腹腔-静脈シャント用ステント申請手続き中

武藤 学、江副 康正、堀松 高博 生体検査装置および生体検査方法 特願 2011-040279 2011 年 2 月 25 日

全田貞幹 看護師が DeCoP を用いる場合に技術料を取得できるか申請中

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

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 理事長付

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を進めるが、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、薬事登録されている牛蒡子から、アクチゲニンを安定して多く含む粗抽出物の調製法を企業とともに確立し、GMPグレードで準備した。この製剤を用い、抗腫瘍性、安全性に関し前臨床試験を行った。その結果アクチゲニン含量に比例して抗腫瘍性を示すこと、2週間の連投で毒性を示さないことを確認した。さらに、初歩的なヒトでの薬力学的解析で血中にアルクチゲニン及びアルクチゲニンのグルクロン酸抱合体がマウスで抗腫瘍性を示す血中濃度と比較し十分な濃度で検出される事を確認した。臨床導入のためにI/I相試験の準備をした。

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

牛蒡子を水にて10-60分細かく砕いた後、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ニンの含量を液体ク

ロマトグラフィー、マススペクトログラフィーで測定し、生物活性はすい臓がん細胞株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PANC-1, PSN 1, CAPAN 2, CAPAN 1, Su8686, MiaPaCa 2, CFPAC, BxPc3, AsPc 3の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、ゾンデを用いて経目的に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。

膵臓がん以外の腫瘍細胞にも効果があるのか否かを検討するためにSW480, SKOV, MKN45を用いた。

マウスを用いゲムシタピン単独、TS-1単独、抽出物単独、ゲムシタピンあるいはTS-1と抽出物併用で抗腫瘍性の検討を行った。

乏血管性腫瘍内部で予想される低酸素低栄養状態での腫瘍細胞生存のメカニズムを検討するため、特にそのエネルギー代謝の側面から嫌氣的エネルギー産生の可能性を検討した。

C. 研究成果

アルクチゲニンの代わりに臨床導入しようと計画している牛蒡子エキスには、物理化学的測定によりアルクチゲニンとその配糖体がほぼ半量

ずつ含まれている。このGMPグレードの製剤を用いて、PSN1、CAPAN2、PANC1、CAPAN1、SU8686、MiaPaCa2、CFPAC、BxPc3、AsPc3の9種類の膵がん細胞株ノゼのグラフトに対する抗腫瘍効果を検討した。その結果は下の図に示す。エキスは、10 μ g および、50 μ g のアルクチゲニンを含む量で経口投与した。

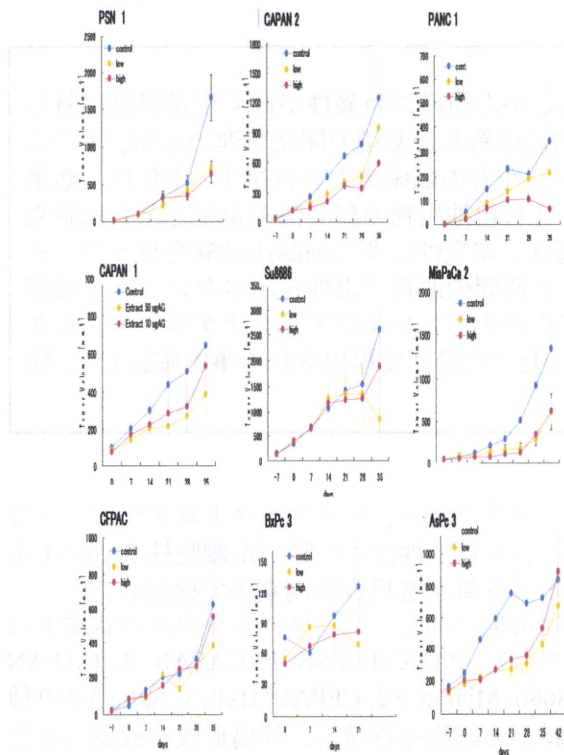


Fig.3 Anti-Tumor Effects of Arctigenin on Various Pancreatic Cell Xenografts

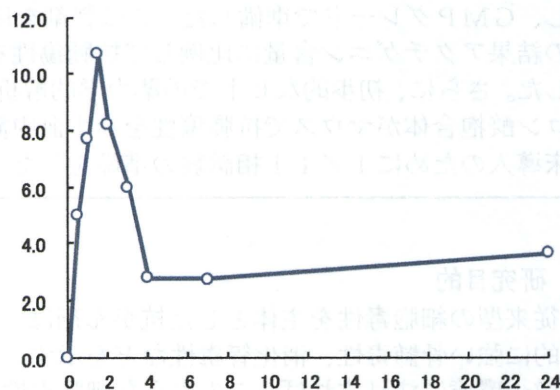
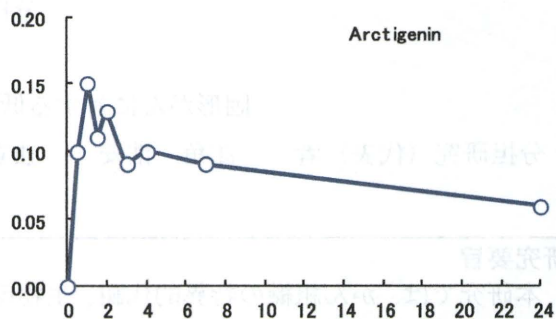
PSN1, CAPAN2, PANC1, CAPAN1, MiaPaCa2 では明瞭な抗腫瘍性が認められた。しかしこれらの検討でも、必ずしも効果の用量依存性は認められなかった。細胞株によって抗腫瘍性は異なるが、多くの細胞株でそれなりの抗腫瘍性を示した。

臨床導入の準備のため2週間反復投与毒性試験を行った。アルクチゲニンを含むゴボウシエキスをマウスに投与し、投与後経時的に血液学的変化、血液生化学的变化、肝臓機能、腎臓機能および病理解剖的検査を行って毒性を評価した。

特記すべき毒性は認められなかった。

アルクチゲニン含有エキスの投与による前進的な影響を評価するために体重の変化を見たが、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。

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。



前半の図はアルクチゲニン後半のものはアルクチゲニングルクロン酸抱合体である。アルクチゲニンの血中最高濃度は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コ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。

本来、ほ乳動物細胞はグルコースを嫌氣的に分解し更に出来たピルビン酸をTCAサイクルに炭素さを二つ宛アセチル CoA の形で運びこれを酸素を用いて完全に二酸化炭素と水まで酸化しエネルギーを得ている。エネルギーは、基本的には ATP の形で蓄えられる。がん細胞および増殖の速い細胞は大量のエネルギーを消費するが、恐らくその反応の早さが原因で、完全酸化による少ない基質からの効率の良いエネルギーの産生ではなく、かなり効率は劣るが、単位時間あたりの ATP 産生量の多い嫌氣的解糖を主なエネルギー代謝系としていると考えられている。このため、ワールブルグ効果と呼ばれる、がん細胞は酸素を与えてもグルコースの消費量が落ちないと言う特徴を持つと信じられてきた。言い方を変えると、がん細胞は単位細胞あたりの酸素消費量が少ないといえる。ところが、多くのヒトのがんでは酸素濃度が

極度に低く、酸素濃度にすれば 1%以下は勿論平均して 0.5%程度以下であるという報告もある。組織の酸素濃度は、供給と消費の結果である。上に述べたごとくがん細胞が細胞あたりの酸素消費量が低いことを考えれば、腫瘍の低酸素は供給不足による。ここに我々が、癌組織では低酸素だけではなく低グルコース（低栄養）という特徴があると主張してきた理由があり、実際に大腸がん、胃がん組織を用いて実証してきた。

この様な低酸素低グルコース環境でがん細胞が何故にエネルギーバランスを保ちうるのか、一部は壊死に陥るとしてもそのような環境でどの様に生き延びているのかを生化学的に検討してきた。その結果これまでの研究で、がん細胞にはフマル酸還元酵素活性があること、がん細胞のミトコンドリアはフマル酸依存性の膜電位を形成し、この膜電位はシアンに感受性がないことを明らかにしてきた。本年度は更に、ミトコンドリアの電子伝達系の補酵素であるキノンの生合成系の酵素およびその複合体が低酸素低グルコース条件で大きく変化することを見いだした。極めて合目的なことである。

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、おそらくは体内で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る事、しかし全ての腫瘍ではない事から、アルクチゲニンの適応に関わるバイオマーカーを探し出す必要が示唆された。現在この問題に各種の臓器がん細胞の遺伝子変化を exome の形で解析を進めているが、或いは組織レベルの問題である可能性もあり、低酸素の程度、腫瘍組織の血液灌流の程度などの詳細な検討が必要がある。

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 2 週間の連続投与でも特記すべき毒性は認められなかった。

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。

また、各種の毒性試験、ヒトでの初歩的な吸収試験から十分に臨床導入に耐えられるものとして臨床 I/II 相試験のプロトコールを作成し、がんセンター東病院にて 5 月より臨床試験を開始することになっている。

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

QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究

研究分担者 林 隆一 所属 国立がん研究センター東病院

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。画像診断技術の開発による軟骨浸潤の診断能の向上は、喉頭がん、下咽頭がんでの臨床病期の決定に寄与するばかりでなく、喉頭温存手術の適応など術式の選択もより明確にすることができる。表在がんにおける IPCL 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は、この領域における一次的、二次的発癌の解明、さらには治療法と予防法の開発へと繋がると考えている。

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。頭頸部領域には多重がんが好発することを考慮すると、早期病変に対する非侵襲的で機能を保持した外科治療の有用性は高い。とくに音声の温存と直結する喉頭がん、下咽頭がんの正確な進展評価は喉頭温存手術の適応を決定する上で重要である。しかし、軟骨浸潤の評価は必ずしも容易でなく Dual Energy CT を用いて評価を試みた。

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、本態及び分子の成り立ちを明らかにしていく必要がある。

B. 研究方法

1. 喉頭癌と下咽頭癌による喉頭軟骨浸潤評価
治療前の喉頭癌と下咽頭癌を対象とし、128列 Dual Source CT 装置を使用して Dual Energy モード (2管球を 100kV と 140kV に設定) で撮影した。Workstation 上で、通常の CT 画像として仮想 120kV 画像を (通常 CT)、さらに DECT ヨード強調像と仮想非造影 CT を重ね合わせて Dual energy ヨードマップ画像 (DECT 画像) を作成し、声帯に平行に 2mm スライス厚で画像再構成を行った。

2. 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) 昨年までに報告した、Affymetrix HG-U133A により約 2 万遺伝子を対象とした発現解析から得られた発がんに関わる候補遺伝子について検証を行った。新たに 12 症例の非腫瘍部と腫瘍部から生検組織を採取して、laser microdissection system (LMD) を使用して非腫瘍部と腫瘍部からそれぞれ total RNA を採取し、real time RT-PCR により発現を検討した。
2) IPCL の変化による微小血管密度 (microvascular density; MVD) の上昇が NBI で検出され得る病変、前がん性病変から扁平上皮がんに至るまでの各段階から順に認められるか否かについて検証を行った。我々が昨年発表した診断基準¹⁾に基づいて、normal squamous epithelium、basal cell hyperplasia、dysplasia、squamous cell carcinoma-in-situ、squamous cell carcinoma、invasive の生検組織、合計 62 病変を用いて、抗 CD34 抗体を用いた免疫組織化学的染色により MVD を計測して解析を試みた。
3) 先に述べた 12 症例のうち 10 例の腫瘍部と非腫瘍部から、LMD を用いて genomic DNA を採取し、p53 遺伝子の exon5 から 8 までの変異の有無について調べた。

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 施行時は鉗子で補助を要することがある。そのため内視鏡をガイドとして活用し、経口腔的に下咽頭の腫瘍を切除するための針状メスの開発に参加し臨床に導入した。

(倫理面への配慮)

研究1に関しては通常の検査内で実施可能なものである。研究2に関しては倫理審査委員会にて承認を得た。研究3に関しては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。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で対応可能な番号のみと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. 喉頭癌と下咽頭癌による喉頭軟骨浸潤評価

41例に対してDual Source CT装置で撮影し、そのうち18例で病理組織学的評価を行った。DECT画像は、腫瘍、非骨化軟骨、ヨード造影剤を識別し、腫瘍浸潤部分は橙色、浸潤を受けていない非骨化軟骨や正常軟部組織は灰色となり、両者を明瞭に区別可能な画像が得られた。

2. 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) MET, CXCR7, CD44については非腫瘍性の扁平上皮細胞に比較して、扁平上皮癌細胞では有意に高い発現を示した。

2) 微小血管密度(MVD)は、NBIを用いた内視鏡検査により検出され得る病変であるBasal cell hyperplasiaから有意に上昇した。

3) 検索を終えた5症例のうち1例(20%)の腫瘍部においてp53遺伝子の変異を認めた。

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

今年度は新たな針状メスを開発した。先端のボール状構造を有し切開が容易になった。現在までに3例に対して内視鏡ガイド下に針状メスを用いた切除を行った。いずれも下咽頭がんの症例であった。

D. 考察

早期の頭頸部がんを非侵襲的な外科治療で機能を保持し根治することは、早期病変の発見機会の増加にともない重要性は高まっている。そのためには正確な病期診断が必要となる。従来、喉頭を構成する軟骨への浸潤は加齢に伴う骨化の修飾があり評価が困難であったが、DECT画像と病理所見はほぼ一致し、喉頭癌と下咽頭癌の軟骨浸潤診断に有用である可能性が示唆された。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、手技的に制限される場合もあり、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を行っている(ELPS)。今年度は針状メスの先端部分の改良を行いボール状にすることで操作性を改良した。今後も症例を重ね咽頭

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していく。咽頭の扁平上皮内癌では様々な遺伝子の高い発現が認められ、それらは互いに相互作用するものが含まれていることから、協調して発がんに向けて機能していることが示唆される。殊に扁平上皮内がんでは血管の増生、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微小血管増生と上皮下組織の炎症像と対比しても関連があることは十分に考えられる。その中でも、HGF-METシグナルは血管増生にも関与することが示されており、血管内皮細胞の遊走能の変化、扁平上皮細胞の形質の変化がどのように連結しているのかについて*in vitro*の解析を行う予定である。さらに、高発現を示した個々の遺伝子の発現の意味を病理組織像との対比を行ないつつ、高発現の意義を解明して行く予定である。またMVDの上昇がNBIで検出され得る病変から認められたことは、経過観察を必要とする患者の選定を考えさせるものであり、今後の検討が必要と考えている。以上を総合的に検証し、発癌過程の解明とその予防法の開発に取り組む。

E. 結論

Dual Energy CTは軟骨浸潤の評価に有用で病期診断の精度向上に寄与する可能性がある。内視鏡をガイドとした経口腔的な切除(ELPS)など低侵襲な手術法を開発することが早期の腫瘍性病変に対する治療として重要である。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予想されるが、HGF-METシグナルをはじめとして、それらの遺伝子の高発現が相互に血管増生と腫瘍細胞の形質の変化の連動に寄与している可能性を示唆する。

F. 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) 篠崎 剛、林 隆一、他、原発不明癌に対するNBIの有効性についての検討、第111回日本耳鼻咽喉科学会、2010.5.20-5.22(仙台)

2) 久野 博文、女屋 弘明、林 隆一、他、口腔悪性腫瘍の下顎骨浸潤：3T-MRI、3D-sequenceによる評価の有用性、第34回日本頭頸部癌学会、2010.6.10-11(新宿)

3) 篠崎 剛、林 隆一、他、下咽頭がんの重複がんについての検討、第48回日本癌治療学会、2010.10.28-10.30(京都)

4) 藤井 誠志、矢野 友規、林 隆一、他、咽頭の扁平上皮癌の発生メカニズムの解明、第21回消化器癌発生学会、2010.11.18(軽井沢)

厚生労働省科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

「QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究」班
分担研究課題「乳癌における複合的な機能温存療法の開発」
分担研究者 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。乳管内進展を伴わない2cm以下の乳がんを対象にラジオ波焼灼治療の第II相臨床試験を行い13例が登録された。一過性の疼痛以外有害事象はなく、観察期間中央値1年で乳房内の再発を認めなかった。また、乳がんの新たな治療戦略を検討するために乳がん患者の治療前後の免疫動態について検討を進めている。

A. 研究目的

早期乳がんは画像診断に基づく手術が標準治療であるが、術後の整容性は必ずしも満足できるものではない。本年度も、乳管内進展を伴わない早期乳がんにおけ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相臨床試験を進めた。また、新たな乳がんの治療戦略を検討するために乳がん患者の治療前後の免疫動態について検討を行った。

B. 研究方法

1)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は乳房内再発とFACTBによるQOL評価である。目標症例数は30例である。

2)当教室と国立がん研究センター東病院臨床開発センターがん治療開発部先端医療開発室との共同研究として乳がん患者の治療前後の抗腫瘍免疫能について検討した。

(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)15例の適格症例のうち13例の同意を得てラジオ波焼灼治療を施行した。有害事象として一過性の患側乳房痛を認めたが、数回の鎮痛剤投与で軽快した。皮膚熱傷等、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た。観察期間中央値1年で乳房内の再発を認めなかった。

2)乳がん患者37人と健常者21人の末梢血単核球を用いて、CD4+CD25+CD127low/-である制御性T細胞(Treg)の分布を解析した結果、乳がん患者でTregは有意に高かった(4.2%対2.5%)。また、乳がん50例の免疫染色の結果、HLA class Iとclass IIの発現低下を認め、早期乳がん群38例と進行再発乳がん群12例との比較では腫瘍周囲CD68陽性細胞の有意な増加(53%対92%)とCD163陽性腫瘍細胞の有意な増加を認めた(16%対75%)を認めた。

D. 考察

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相臨床試験での病理学的完全腫瘍焼灼率は93%(28例中26例)であった。13例での中間解析として、ラジオ波焼灼治療は放射線治療を併用することで乳房部分切除と同等の局所コントロールが期待される。今後、乳房の整容性とQOLについて解析を進めていく。一方、ラジオ波焼灼治療では、壊死した腫瘍を樹状細胞が貪食することで腫瘍特異抗原に対する抗腫瘍免疫能の賦活化が期待される。そこで、まず乳がん患者の免疫動態を検討したが、乳がん患者においてM2マクロファージを介する抗腫瘍免疫能の抑制が示唆された。今後、ラジオ波焼灼治療や術前薬物療法における免疫動態について解析を進め、現行の治療並びにラジオ波焼灼治療における抗腫瘍免疫学的な意義やM2マクロファージを標的とした治療戦略について検討する。

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る。乳がん患者の治療前後の免疫動態の解明を進めて新たな免疫療法を探索する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Aihara T, Takatsuka Y, Imoto S, et al. Phase III randomized adjuvant study of tamoxifen alone versus sequential tamoxifen and anastrozole in Japanese postmenopausal women with hormone-responsive breast cancer: N-SAS BC03 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121:379-87.

Shishido-Hara Y, Kurata A, Imoto S, et al. Two cases of breast carcinoma with osteoclastic giant cells: are the osteoclastic giant cells pro-tumoural differentiation of macrophages? *Diagn Pathol.* 2010;5(55)(Online).

井本 滋:センチネルリンパ節生検と腋窩リンパ節郭清. *コンセンサス癌治療* 2010;9:76-7.

井本 滋, 菅間 博, 和田 徳昭:「悪性腫瘍の術中病理診断を効果的に活用するどこを検索すべきか、どう対応すべきか」乳癌. *臨床外科* 2011;66:454-56.

井本 滋:ラジオアイソトープ (RI) 法を用いた乳癌センチネルリンパ節生検手技. *手術* 2011;65:409-12.

2. 学会発表

Imoto S, Kitajima M, Aikou T, Kitagawa Y, and on behalf of investigators of the Japanese Society for Sentinel Node Navigation Surgery: Multi-center prospective study on sentinel node navigation surgery in early breast cancer. Presented at the 6th International Sentinel Node Conference, November 19, 2010.

Imoto S, Isaka H, Sakemura N, Ito H, Imi K, Tazaki E: Phase II study on radiofrequency ablation for early breast cancer patients. Presented at the 4th Scientific Meeting of the Japan-Hungary Surgical Society, November 20, 2010.

Imoto S, Isaka H, Sakemura N, Ito H, Imi K, Tazaki E: Phase II study on radiofrequency ablation for early breast cancer patients. Presented at the 12th. St. Gallen International Breast Cancer Conference, March 11, 2011.

井本 滋, 伊坂 泰嗣, 伊東 大樹, 伊美 建太郎, 田崎 英里, 酒村 智子, 和田 徳昭:ラジオ波焼灼による早期乳癌の低侵襲治療に関する臨床試験. 第110回日本外科学会定期学術集会口演 2010年

4月10日.

井本 滋, 伊坂 泰嗣, 伊東 大樹, 伊美 建太郎, 田崎 英里, 酒村 智子:早期乳癌に対するラジオ波焼灼後のMRマンモグラフィによる経過観察の有用性. 第48回日本癌治療学会総会口演 2010年10月29日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

骨盤内他臓器浸潤悪性腫瘍における機能温存・再建手術の開発 —TPEの回避を目指して—

研究分担者 齋藤典男 国立がん研究センター東病院 消化管腫瘍科下部消化管外科

研究要旨

Double Stomaが必要な骨盤内臓器全摘術（TPE）の適応となる前立腺・精嚢浸潤を伴う直腸進行癌例に対し、Bladder-Sparing Surgeryによる尿路再建、肛門括約筋部分温存による肛門温存やこれらの組合せの手術を導入し、多くの症例でTPEの回避し得るの可能性を認めた。その結果、自己排尿や自己排便が可能で、Stoma-lessやStoma数が減少するためQOLの向上が期待された。これらの症例の腫瘍学的予後や術後機能を追跡調査中であるが、現在のところ比較的良好な結果を示している。しかし周術期合併症が比較的多く、その予防対策が必要である。

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。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。また直腸癌術後骨盤内再発においても、本手術法が可能であれば実施する。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。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、ヘルシンキ宣言および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。同意者のみに本手術を施行した。

C. 研究結果

2010年12月までに術前・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27例の初発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18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。また同期間に、直腸癌術後骨盤内再発の4例に対し本法を施行した。APR術後2例、低位前方切除（LAR）後2例であり、初回APR例では再発巣および前立腺切除とCUA:1例、再発巣・前立腺切除と膀胱瘻造設（CS）:1例であった。初

回 LARR では、APR と CUA:1 例、SPO と CUA:1 例であった。これらの手術法では、手術関連死亡は認めなかった。術後合併症では吻合部の縫合不全、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 31 例中 13 例 (41.9%) であった。このうちもっとも問題となる合併症は CUA の縫合不全 (41.7%:10/24) であり、とくに、APR 群の CUA の縫合不全 (80%, 4/5) であった。全症例で Cancer-free の surgical margin が得られた。初発例の 27 例中 22 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 22 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 5 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 27 例中 18 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 18 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。膀胱の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。Wexner Score の中央値は、11.0 (0-16) を示した。術後の観察期間中央値は 36 ヶ月での 5 年生存率は 83% を示した。局所再発は 3 例 (12%) に認められ 1 例は本手術法の関与が示唆される症例で、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。再発で最も多いものは肺 (28%) であり、次いで肝 (16%)、次いで局所 (12%)、骨 (12%) の順であった。このため 5 年無病生存率は 42% と低置を示した。

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 以外で腫瘍の根治的切除が可能であ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。しかし合併症、とくに膀胱尿道吻合の縫合不全率が高いことは重大な問題である。このうち肛門非温存例では、吻合部の背部支援組織がないこともあり、縫合不全が生じ易くなることが考えられる。このため今後その防止対策が重要と考えられ、対策の一つとして Flap 手術の付加を考慮した施設内臨床試験の実施を検討している。また無病生存率の向上のため、遠隔転移制御を目的とした強力な補助化学療法の使用も必要と考えられる。これらを含めて更に症例を重ね、今後の長期的な腫瘍学的および機能的予後、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。しかし十分な治療成績とはいえ、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

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. Saito N, Suzuki T, Tanaka T, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Minagawa N, Nishizawa Y, Nakajima K, Koda T. Rectal Resection Combined with Radical Prostatectomy in men with Lower Rectal Cancer Involving Lower Urinary Tract. 24th Biennial Congress of the International Society of University Colon & Rectal Surgeons. Seoul Korea:215, 2010.3.
2. Ito M, Saito N, Koda T, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y. Evaluation of Diverting stoma Closure after Intersphincteric Resection for Very Lower Rectal Cancer. 24th Biennial Congress of the International Society of University Colon & Rectal Surgeons. Seoul Korea:192,2010.3.

3. Nishizawa Y, Ito M, Nishizawa Y, Kobayashi A, Sugito M, Saito N. Quality of Sexual Function after Rectal Cancer Treatment. 24th Biennial Congress of the International Society of University Colon & Rectal Surgeons. Seoul Korea:152,2010.3.
4. Nishigori H, Ito M, Nishizawa Yuji, Nishizawa Yusuke, Kobayashi A, Sugito M, Saito N. Nodal Staging in Colorectal Cancer: The Relationship between the Status of Metastatic Lymph Nodes and Prognosis of Patients with Colorectal Cancer. 24th Biennial Congress of the International Society of University Colon & Rectal Surgeons. Seoul Korea:124,2010.3.
5. Shiomi A, Ito M, Saito N, Hirai T, Ohue M, Kubo Y, Takii Y, Sudo T, Kotake M, Moriya Y. Diverting Stoma in Rectal Cancer Surgery -A Prospective Multicenter Study from Japanese Cancer Centers. 24th Biennial Congress of the International Society of University Colon & Rectal Surgeons. Seoul Korea:227,2010.3.
6. Nishizawa Y, Saito N, Ito M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y. The association between anal function and histological neural change after preoperative chemoradiotherapy followed by ISR. 15th Congress of the European Society of Surgical Oncology (ESSO), Bordeay/France:813,2010.9.
7. Saito N, Tanaka T, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y. Preliminary experience with bladder preservation for lower rectal cancer involving lower urinary tract. 15th Congress of the European Society of Surgical Oncology (ESSO),Bordeay/France:878,2010.9.
8. Nakajima K, Takahashi S, Saito N. Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor:proposal of duration operative time-based decisional model. Fifth Annual Meeting of the European Society of Coloproctology ,Sorrento, Italy:23,2010.9.
9. Kobayashi A, Saito N, Sugito M, Ito M, Nishizawa Y, Nakajima K, Koda T. Impact of extranodal cancer deposits without nodal structure in patients with advanced rectal cancer . Fifth Annual Meeting of the European Society of Coloproctology, Sorrento,Italy:42,2010.9.
10. Saito N, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Nakajima K, Koda T. Factor associated with prognosis in patients undergoing intersphincteric resection for very low rectal cancer. Fifth Annual Meeting of the European Society of Coloproctology,Sorrento,Italy:44,2010.9.
11. Nishizawa Y, Saito N, Ito M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y. Male sexual dysfunction after rectal cancer surgery. Fifth Annual Meeting of the European Society of Coloproctology, Sorrento, Italy:8-9,2010.9.
12. 錦織英知、伊藤雅昭、西澤祐吏、神山篤史、三宅亮、甲田貴丸、中嶋健太郎、渡辺和宏、皆川のぞみ、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、リンパ節転移個数による大腸癌 Stage 分類の再構築、第 72 回大腸癌研究会、久留米:42, 2010. 1.
13. 渡辺和宏、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、西澤祐吏。皆川のぞみ、中嶋健太郎、甲田貴丸、神山篤史、錦織英知、肺転移からみた大腸癌のリンパ節転移と予後の検討、第 72 回大腸癌研究会、久留米:68, 2010. 1.
14. 三宅亮、伊藤雅昭、西澤祐吏、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、原発性小腸癌 11 例における臨床経過と治療成績、第 72 回大腸癌研究会、久留米:94. 2010. 1.
15. 西澤祐吏、伊藤雅昭、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、腹腔鏡下 ISR の手技と短期治療成績、第 15 回千葉内視鏡外科研究会、千葉県:40, 2010. 1.
16. 小林昭広、伊藤雅昭、西澤雄介、杉藤正典、齋藤典男、腹腔鏡下大腸切除に伴う偶発症の検討、第 46 回日本腹部救急医学会総会、富山:2010. 3.
17. 齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、西澤祐吏、皆川のぞみ、中嶋健太郎、渡辺和宏、甲田貴丸、錦織英知、神山篤史、超低位直腸癌に対する ISR の適応に関する再検討、第 110 回日本外科学会定期学術集会、名古屋:102, 2010. 4.
18. 伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、直腸がんに対する腹腔鏡下手術の将来展望、第 110 回日本外科学会定期学術集会、名古屋:275, 2010. 4.
19. 西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、渡辺和宏、中嶋健太郎、甲田貴丸、齋藤典男、