

- 癌の治療戦略. 第 66 回日本消化器外科学会総会
2011年7月14日 名古屋
- 106) 海藤章郎, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大, 木下 平. 当院における膵全摘術 10 例の短期治療成績の検討. 第 66 回日本消化器外科学会総会第 66 回日本消化器外科学会総会 2011年7月15日 名古屋
- 107) 杉本元一, 後藤田直人, 小嶋基寛, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大, 落合淳志, 木下 平. 悪性黒色腫膵転移の一切除例. JDDW2011 第 19 回日本消化器関連学会週間 第 9 回日本消化器外科学会大会 2011年10月22日 福岡
- 108) 門田一晃, 高橋進一郎, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 小西 大, 木下 平. 局所進行膵体尾部癌に対する腹腔動脈合併膵体尾部切除術の検討. JDDW2011 第 19 回日本消化器関連学会週間 第 9 回日本消化器外科学会大会 2011年10月23日 福岡
- 109) 加藤祐一郎, 小西 大, 高橋進一郎, 木下敬弘, 後藤田直人, 木下 平. 分枝型 IPMN の手術適応と縮小手術の可能性. 第 73 回日本臨床外科学会総会 2011年11月17日 新宿
- 110) 杉本元一, 高橋進一郎, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 小西 大, 木下 平. 膵頭十二指腸切除術における膵液瘻防止対策とドレーン早期抜去に向けた検討. 第 73 回日本臨床外科学会総会 2011年11月17日 新宿
- 111) 後藤田直人, 小西 大, 高橋進一郎, 木下敬弘, 加藤祐一郎, 木下 平. ハーモニック FOCUS を用いた簡便な膵切離と主膵管非拡張例における膵管空腸吻合法の工夫. 第 73 回日本臨床外科学会総会 2011年11月18日 新宿
- 112) 戸田孝祐, 小西 大, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 高橋進一郎, 木下 平. 膵頭十二指腸切除術における減黄措置および術前黄疸が術期合併症に与える影響. 第 73 回日本臨床外科学会総会 2011年11月18日 新宿
- 113) 杉本元一, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大, 木下 平. 80 歳以上の高齢者における膵頭十二指腸切除術後感染症とその対策. 第 24 回日本外科感染症学会総会 2011年12月1日 三重県志摩市
- 114) Satake H, Yano T, Minashi K, Kojima T, Yoda Y, Y Oono, H Ikematsu, Kaneko K, S. Fujii, Muto M, Clinical outcome after Endoscopic Resection for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma invading the subepithelial layer. UEGW 2011, Stockholm.
3. 日本語著書・総説
- 1) 渡辺俊一. インフォームドコンセントのための図説シリーズ 肺がん [改訂 4 版]. 医薬ジャーナル社. 西條長宏, 加藤治文 (編集). 12 肺がんの治療-⑥特殊な治療-c) ラジオ波熱凝固療法, 2011, pp158-161. 大阪.
- 2) 渡辺俊一. 肺癌診療 Q&A 一つ上を行く診療の実践. 中外医学社. 弦間昭彦 (編著). 5 (治療方針) -B [非小細胞癌]- 1 0 (隣接臓器合併切除の適応をどのように考えますか?), 2011, pp160-163. 東京.
- 3) 渡辺俊一 (監修), 他 (監修). 国立がん研究センターのがんの本-肺がん-治療・検査・療養. 小学館. 藤本耕一 (編集). 2011, pp1-151. 東京.
- 4) 渡辺俊一. 癌診療指針のための病理診断プラクティス-肺癌. 中山書店. 青笹克之 (総編集), 松原修 (専門編集). 2 章 診断のための基本知識 [病理診断の参考事項] 肺癌の広がり (病期) - TNM 分類, 2011, pp51-57. 東京.
4. セミナー, 招請講演, 教育講演, シンポジウム等
- 1) 渡辺俊一. 肺がん手術の基本と応用, みんなで学ぼう肺がん手術上達のコツ Vol.4, セミナー, 東京都, 2011年12月
- 2) 渡辺俊一. 高度不全分葉症例に対する肺葉切除のテクニック ~小開胸下でも安全・確実に行える根治手術のコツ~, 第 64 回日本胸部外科学会定期学術集会, ランチョンセミナー, 名古屋市, 2011年10月
- 3) 渡辺俊一. 気管支・血管形成術, Learning Expertise In Thoracic Surgery 2011, 招請講演, 東京都, 2011年9月
- 4) 渡辺俊一. 国立がん研究センター中央病院に於ける肺がん治療の変遷と現況 ~外科治療を中心として~, 第 50 回日本肺癌学会東北支部会・第 37 回日本呼吸器内視鏡学会東北支部会 共催, ランチョンセミナー, 山形市, 2011年7月
- 5) 光富徹哉, 渡辺俊一. ハイリスク症例に対する肺葉切除のテクニック -合併症を防ぐコツ-, 第 28 回日本呼吸器外科学会総会, ランチョンセミナー, 別府市, 2011年5月
- 6) 渡辺俊一. 高度不全分葉時の左上葉切除術: 安全・確実かつ肺瘻のない手術のポイント, 第 4 回 General Thoracic Surgical Forum, 招請講演, 東京都, 2011年2月
- 7) 鈿持広知, 仁保誠治, 伊東猛雄, 石川雄一, 多田弘人, 関根郁夫, 渡辺俊一, 吉村雅裕, 山本信之, 尾下文浩, 久保田馨, 永井完治. 高悪性度神経内分泌癌に対するシスプラチン+イリノテカンを用いた術後補助化学療法のパilot study. 第 52 回日本肺癌学会総会, ワークショップ, 大阪市, 2011年11月
- 8) 渡辺俊一. Superior sulcus tumor(SST)に対する trimodality therapy: 治療成績および開胸アプローチ法の選択について, 第 28 回日本呼吸器外科学会総会, ビデオシンポジウム, 別府市, 2011年5月

H：知的所有権の取得状況

1. 特許取得

- 1) 特願 2011-223670：荷電粒子線装置
- 2) 特願 2011-223669：荷電粒子線装置
- 3) 特願 2011-103181：荷電粒子線装置
- 4) 特許第 4797140 号：荷電粒子線照射装置
- 5) 特許第 4774495 号：荷電粒子線照射装置
- 6) 特願 2011-188117：画像生成装置、方法、およびプログラム
- 7) 登録 352605（台湾／2011 年）：荷電粒子線照射装置
- 8) 登録 960823（韓国／2011 年）：荷電粒子線照射装置
- 9) 11008101.5-1269（ヨーロッパ／2011 年）
Charged particle dose simulation device, charged particle beam irradiation device, charged particle dose simulation method, and charged particle beam irradiation method
- 10) 13/267510（アメリカ／2011 年）荷電粒子線量シミュレーション装置、荷電粒子線照射装置、荷電粒子線量のシミュレーション方法、及び荷電粒子線照射方法
- 11) 20110102155（韓国／2011 年）荷電粒子線量シミュレーション装置、荷電粒子線照射装置、荷電粒子線量のシミュレーション方法、及び荷電粒子線照射方法
- 12) 201110296962.2（中国／2011 年）荷電粒子線量シミュレーション装置、荷電粒子線照射装置、荷電粒子線量のシミュレーション方法、及び荷電粒子線照射方法
- 13) 100136077（台湾／2011 年）荷電粒子線量シミュレーション装置、荷電粒子線照射装置、荷電粒子線量のシミュレーション方法、及び荷電粒子線照射方法
- 14) 特願 2007-41498
「癌の悪性度を分類する方法、装置およびプログラム」
発明者：松尾久美子、上甲 剛、楠本昌彦、渡辺俊一、吉田幸弘、土屋了介、鎌江春憲、田中悠子
共願人：国立がんセンター総長、メド・ソリューション株式会社
出願日：平成 19 年 2 月 21 日
- 15) 特願 2006-336432
「縦隔リンパ節郭清で切除される領域を複数の区域にセグメンテーションする装置およびプログラム」
発明者：田中悠子、上甲剛、楠本昌彦、渡辺俊二、土屋了介、佐藤嘉伸、山本宗主、山本修司、畦元将吾、榎本潤
共願人：国立がんセンター総長、メド・ソリューション株式会社 株式会社 AZE
出願日：平成 18 年 12 月 9 日 補正手続書提出日：平成 19 年 8 月 9 日（発明者追加のため）
- 16) 特願 2006-336431
「肺を肺区域の単位に自動的にセグメンテーションする装置およびプログラム」

発明者：田中啓介、上甲剛、楠本昌彦、渡辺俊二、土屋了介、佐藤嘉伸、山本宗主、山本修司、畦元将吾、榎本潤

共願人：国立がんセンター総長、メド・ソリューション株式会社 株式会社 AZE

出願日：平成 18 年 12 月 13 日 補正手続書提出日：平成 19 年 8 月 9 日（発明者追加のため）

2. 実用新案登録

なし

3. その他

受賞

- 1) 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会、「治療計画用 CT 画像のマルチファクト除去法の研究」、優秀演題賞、2011 年 11 月
- 2) 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会、「線量勾配を考慮した新しい線量分布検証法の開発」、優秀演題賞、2011 年 11 月
- 3) The 6th JSMP-KSMP/11th AOCMP Meeting, “Experimental evaluation of a spatial re-sampling technique to improve the dosimetric calculation accuracy of pencil-beam for in proton therapy,” Yange Investigator Award, October, 2011.
- 4) 第 101 回日本医学物理学会学術大会、「多施設線量管理用物理 QC システムの開発」、大会長賞、2011 年 5 月
- 5) 肺癌診療ガイドライン(2010 年版) 日本肺癌学会作成協力者
- 6) 小児がん診療ガイドライン(2011 年版) 日本小児がん学会
- 7) Ewing 肉腫ファミリー腫瘍

Ⅲ. 分担研究報告

分子標的治療薬を中心とする革新的がん治療法の評価法に関する研究

研究分担者 西條長宏 近畿大学医学部 特任教授

研究要旨

EGFR変異を有する肺がんでEGFR-TKI治療後検出されるT790M変異がEGFR-TKI治療前の時点で既に微量に存在するか否かを検討した。超高感度検出法としてコロニーハイブリダイゼーション（CH）法を用い、治療前の非小細胞がん42検体中33検体（78%）でT790M変異を認めた。他の検査用法による検出率は低かった。T790M高度陽性患者の予後はその他の患者に比べてTTFが長かった。

A. 研究目的

EGFR変異例でEGFR-TKI治療体制化後にみられるT90M変異が治療することによるselectionあるいは、inductionで生じるのかを明らかにする。

B. 研究方法

EGFRに一時変異のある治療前患者の腫瘍サンプルからPERで増幅し、ベクターに組み込み大腸菌に導入する。これをプレートに捲き、膜にコロニーを転写しRIラベルしたT790M検出グローブとハイブリダイズさせ、オートジオグラムで陽性コロニーを得た。

本研究では、昨年度で紹介したコロニーハイブリダイゼーション法により、がん組織内のEGFRに活性化型変異を有する肺がん組織を対象として、EGFR-TKI治療前におけるT790M点変異の有無を調べており、その結果、全38例中30例でT790M陽性（79%）を認めた。今回、これらの患者のT790Mの有無と治療成功期間（TTF; Time to Treatment Failure）の相関を、①変異陰性（N=8）および陽性（N=30）の患者の2群間、②一次変異としてEGFRのエクソン19における欠失変異（N=22）、L858R点変異（N=13）、その他の変異（N=3）をもつ3群の患者の間、③変異陰性患者（N=8）、T790Mの発生率の低い陽性患者（コロニーハイブリダイゼーションにおける陽性コロニーの比率 = 0 ~0.5%、N=23および発生率の高い陽性患者（同 $\geq 0.5\%$ 、N=7）の3群間で比較した。

C. 研究結果

(1) 全38症例中30例（79%）でT790M陽性を認めたが、従来の変異検出法として頻用されるScorpion-Arms法を用いたところ、変異陽性症例は認められなかった。このことは、コロニーハイブリダイゼーション法の検出感度（ $\sim 0.01\%$ ）が、Scorpion-Arms法の1%前後とされる感度を大きく凌ぐことによると考えられた。(2) T790M陽性を示した30例のうち、全コロニーに対する陽性コロニーの比が、23例においては $\leq 0.2\%$ と比較的低値であったのは対照的に、残

り7例は $\geq 0.5\%$ と飛びぬけて高値を示した。このことから、陽性患者はT790Mの発生率の低い群と高い群に二極化する可能性が示唆された。(3) 変異陰性および陽性の患者のTTF（中央値）はそれぞれ10ヶ月および8ヶ月であり、両者間に統計的有意差はなかった。また、一次変異としてEGFRのエクソン19における欠失変異、L858R点変異、その他の変異をもつ3群の患者のTTFは8~12ヶ月となり、3群間に有意差を認めなかった。変異陰性患者、T790Mの発生率の低い陽性患者、発生率の高い陽性患者の3群間で比較した場合、TTFはそれぞれ7ヶ月、7ヶ月、41ヶ月とT790Mの発生率の高い陽性患者が他の2群よりも有意に長く（ $p=0.0097$ および 0.0019 ）、EGFR-TKI治療前の患者におけるT790Mが予後良好因子であることを示唆した。

D. 考察

コロニーハイブリダイゼーションで検討したT790M変異の頻度は治療前のサンプルであっても、約80%と高く、T790M変異は治療前より存在する潜在性変異であり、EGFR-TKI治療による選択により他の手法によっても検出されるようになると示された。また、T790Mの存在頻度の上昇に伴うTTFの延長は予想と反するものであったが、最近同様の報告もみられている。

E. 結論

高感度コロニーハイブリダイゼーション法の導入により、活性化変異の存在する患者におけるT790M二次変異は治療前より存在するとともに変異率の高さが予後良好となると示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

76) Sato Y, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Minami H, Laird Nan M, Katori N, Saito Y, Ohnami S, Sakamoto H, Sawada J, Saijo N, Yoshida T and Tamura T., Genome-wide Association Study on Overall Survival of Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients

- Treated with Carboplatin and Paclitaxel., J of Thorac Oncol,2011, 6(1),132-138.
- 77) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. International association for the study of lung cancer/ american thoracic society/ european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J.Thorac Oncol,2011, 6(2) :244-285.
- 78) Takeda K, Negoro S, Tanaka M, Fukuda H, Nakagawa K,Kawahara M, Semba H, Kudoh S, Sawa T, Saijo N and Fukuoka M., A phase II study of Cisplatin and Irinotecan as induction chemotherapy followed by concomitant thoracic radiotherapy with weekly low-dose irinotecan in unresectable, stage III, Non- Small Cell Lung Cancer: JCOG9706.,Jpn J Clin Oncol, 2011,41(1):25-31.
- 79) Fujisaka Y, Sugiyama T, Saito H, Nagase S, Kudoh S, Endo M, Sakai H,Ohashi Y and Saijo N., Randomised, phase III trial of epoetin-b to treat chemotherapy-induced anaemia according to the EU regulation., British Journal of Cancer,2011,105:1267-1272.
- 80) Saijo N, Preface for JCOG review series, 2011, 41(10):1155.
- 81) Thongprasert S, Duffield E, Saijo N, Wu YL, Yang JC, Chu DT, Liao M, Chen YM, Kuo HP, Negoro S, Lam KC, Armour A, Magill P, Fukuoka M. Health-Related Quality-of-Life in a Randomized Phase III First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients from Asia with Advanced NSCLC (IPASS).J Thorac Oncol, 2011, 6(11):1872-1880.
- 82) Nishio M, Yamanaka T, Matsumoto K, Kimura H, Sakai K, Sakai A, Sone T, Horiike A, Koizumi F, Kasahara K, Ohira T, Ikeda N, Saijo N, Arai T, Nishio K. Serum Heparan Sulfate Concentration is Correlated with the Failure of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Patients with Lung Adenocarcinoma,J Thorac Oncol, 2011, 6(11): 1889-1894.
- 83) Saijo N, Advanced in personalized therapy for lung cancer. Future Science Group, Future Medicine, 2011, 2-5.
- 84) Douillard J-Y, Kim ES, Fukuoka M, Saijo N, Kim S-W, Cufer T, Sellers MV, Armour AA, Shepherd FA. A meta-analysis of efficacy and quality of life data from four randomized clinical trials of gefitinib versus docetaxel in patients with pretreated advanced NSCLC. Journal of clinical oncology: J of Thorac Oncol.2011, in press.
- 85) Saijo N, Problems involved in the clinical trials for non-small cell lung carcinoma. Cancer Treat Rev. 2011, in press.
- 86) Saijo N, Critical comments for roles of biomarkers in the diagnosis and treatment of cancer. Cancer Treat Rev, 2012, 38:63-67.
- 87) Goto K, Ichinose Y, Ohe Y, Yamamoto N, Negoro S, Nishio K, Itoh Y, Jiang H, Duffield E, McCormack R, Saijo N, Mok T, Fukuoka M., Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status in Circulating Free DNA in Serum: From IPASS, a Phase III Study of Gefitinib or Carboplatin/Paclitaxel in Non-small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol, 2012,7(1):115-121.
- 88) Saijo N, Present status and problems on Molecular targeted therapy of cancer. Cancer Res and Treat, 2012, in press.
- G. 知的財産等の出願・登録状況
なし

高精度陽子線治療のための新技術開発

研究分担者 西尾 禎治 国立がんセンター東病院・臨床開発センター・粒子線医学開発部・室長
 協力研究者 西岡 史絵 国立がんセンター東病院・臨床開発センター・粒子線医学開発部
 ・リサーチレジデント

研究要旨

陽子線は高い線量集中性を示す物理特性を持っているが、現在の陽子線治療の方法では、この特性を十分に活かしきれていない。この特性を十分に活かした陽子線治療の実現には、腫瘍への確に照射するための技術・実際に照射された位置を確認するための技術・照射方法を正確にシミュレートするための技術が必須である。これらの技術を統合したシステムの構築により、高精度陽子線治療を患者へ提供することが出来る。そこで、高精度陽子線治療の一つである、陽子線ワンショット照射の研究を実施する。

A. 研究目的

現在、コンピュータ技術を駆使することで、複雑な腫瘍形状に対して高い線量集中性、更に高中低リスクの腫瘍への線量投与を制御可能な強度変調X線治療（IMRT）が世界的に普及している。その一方、陽子線治療や炭素線治療は、その歴史が浅いこともあり、古くから用いられている照射技術のままの治療が実施されている現状があり、X線治療と同様の先端技術を駆使した革新的な照射法へ進化を遂げる必要がある。

高い線量集中性を示す物理特性を利用した高精度陽子線治療を実現するには、1. 照射技術（陽子線スキヤニング照射法、強度変調陽子線照射法）2. シミュレーション技術（高性能治療計画装置及び高精度線量計算アルゴリズム）3. 位置確認技術（腫瘍位置決めシステム、照射領域可視化システム）の“3つの先端技術”が必要である。当センターにおいて、我々がこれまで取り組んできた、“3つの先端技術”の研究開発成果を集結させて一つに統合することで、世界に類を見ない最先端陽子線治療技術を実現する（図1参照）。その一つとして、動く腫瘍に対して短時間で的確な陽子線治療を実施する、陽子線ワンショット照射法の確立を目指す。

現在、呼吸性移動を伴う腫瘍、肺や肝臓などに対する陽子線治療では呼吸同期照射法が実施されている。レーザー変位計などの外部計測器を用いて呼吸に伴う腹部の変動を呼吸波形として出力し、照射前にシネマモードの透視画像を撮影することで、呼吸フェーズに対応した腫瘍位置の確認を行う。その確認後、陽子線を呼吸波形のフェーズに同期（呼気に同期）させて照射する。この場合、陽子線照射中、腫瘍位置は間接的に外部計測による呼吸波形を信頼して実施される。陽子線の呼吸同期照射法では、照射中に腫瘍位置を直接的に観ていない、複数回の呼吸フェーズに同期させた照射によって照射時間が長い、といった問題点があり、陽子線の照射精度を悪化する要因となる。

陽子線呼吸同期照射の問題点を解決する手法として、陽子線ワンショット照射法を考案した。図2に考案した陽子線ワンショット照射法の概念図を示す。陽子線ワンショット照射法は、大強度の陽子線を発生させる、陽子線照射中の腫瘍位置を直接的に観測する、を主軸要素に構成した。大強度の陽子線は、当センターのサイクロトン加速器が持つ性能を発揮させることで、10cm照射野で5Gy/secの大強度陽子線が照射可能である。

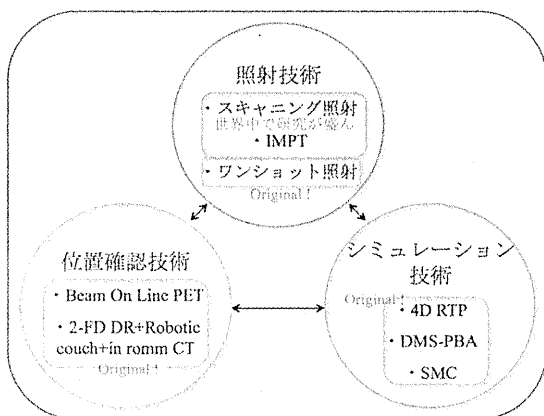


図1：“3つの先端技術”の研究開発の概念図。

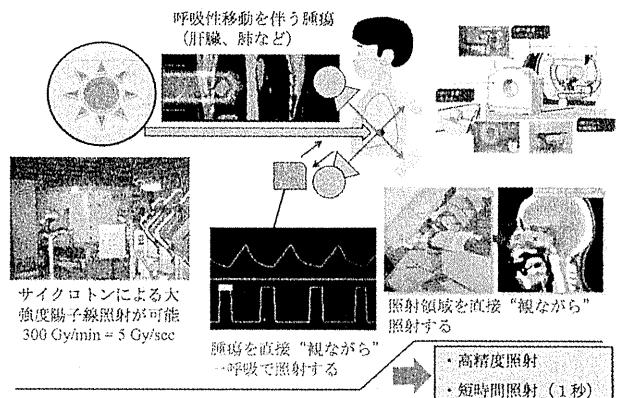


図2：陽子線ワンショット照射法の概念図。

本年度は、呼吸性移動によって動く腫瘍に対し、大強度陽子線を加速器から発生させ、僅か数秒間での陽子線照射、則ち、陽子線ワンショット照射法を実現するために、最も重要である腫瘍位置を捕らえる技術開発について、その技術の考案から試験機器の構築とその基本試験の実施を目的とする。

B. 研究方法

陽子線ワンショット照射法の主軸要素の一つである、陽子線照射中の腫瘍位置を直接的に観測するために考案した、プロトタイプ腫瘍位置透視画像同期陽子線照射システムのご概念図を図3に示す。被写体に乗せる可動テーブルとその両脇にX線管球とフラットパネル検出器で構成される。X線管球とフラットパネル検出器の間の距離は位置分解能や計測率の性能を評価するために変更可能になっている。

陽子線ワンショット照射においては、透視画像より腫瘍位置を認識し、陽子線のオン-オフを高速で制御する性能を有する必要がある。そこで、透視画像撮影の最大可視領域が125mm×125mm、最小解像度が100 μ mの浜松ホトニクス株式会社製の高フレームレートフラットパネル検出器(C10900D)を採用することで、プロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムの構築を実施した。

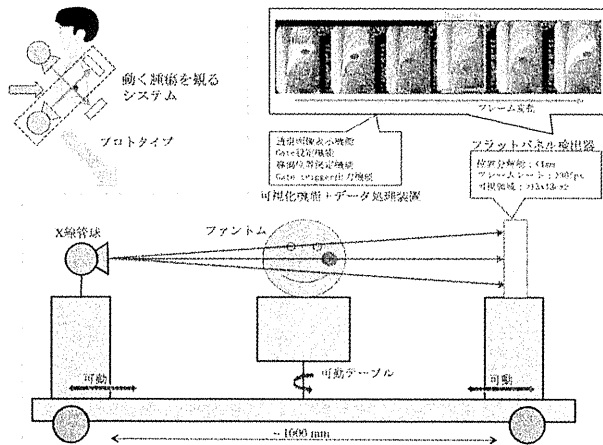


図3：プロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムのご概念図。

C. 研究結果

図4にプロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システム用に構築された、陽子線照射同期用装置の高フレームレートフラットパネル検出器とその制御系の画像を示す。図4中の右下の画像は、宇宙線を主とするバックグラウンド測定を実施した結果であり、計測フレームレートとして37fps (frame per second) のスペックがあることを確認した。

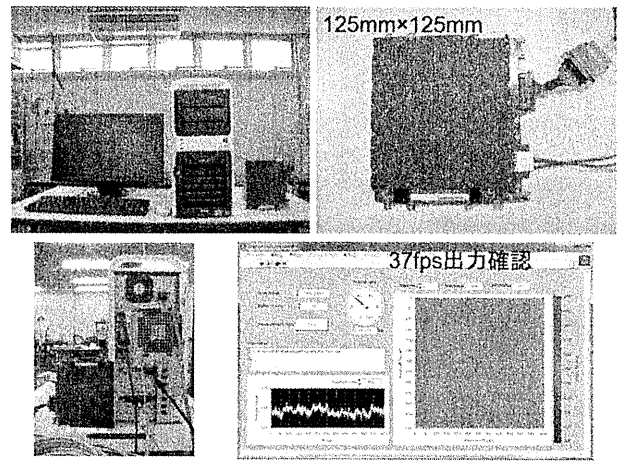


図4：高フレームレートフラットパネル検出器(C10900D)とその制御系の画像。

図5に示す検出器駆動電源及び回路系の配置を含めたフラットパネル検出器の設置台の設計図面を作成し、設置台の製作を開始した。

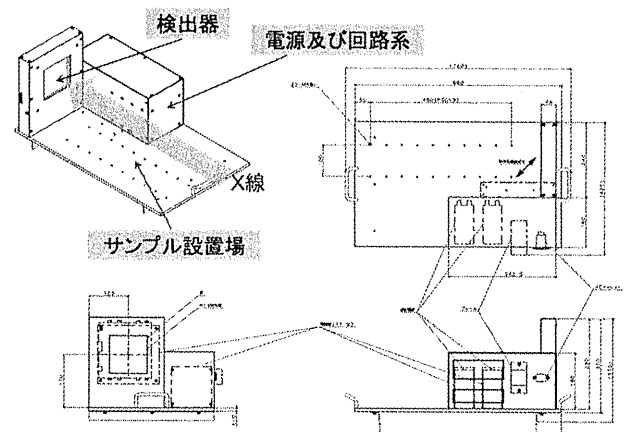


図5：検出器駆動電源及び回路系の配置を含めた高フレームレートフラットパネル検出器の設置台の設計図面。

D. 考察

本研究において考案した、陽子線ワンショット照射法は、大強度陽子線の発生と陽子線照射中の腫瘍位置の直接的観測を必要とする。

陽子線照射中の腫瘍位置の直接的観測については、プロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムの構築を開始し、高フレームレートフラットパネル検出器の基本性能試験を実施したが、高いフレームレートとX線照射時間と量の相関による画質コントラストの検証などを実施する必要がある。また、高フレームレートフラットパネル検出器からの画像データ処理機能及び陽子線照射トリガー出力機能の整備を実施していかなければならない。プロトタイプ装置から臨床利用の実器への拡張を検討して行く必要もある。

現在、まだ多くの研究開発要素が残っているが、考案した陽子線ワンショット照射法は新規性と発展性を兼ね備えており、その研究成果は呼吸変動を伴う腫瘍に対する高精度陽子線治療を多くの患者へ提供することに貢献すると思われる。

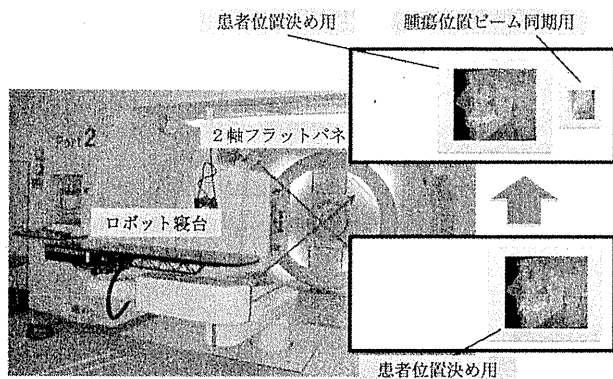


図6：検出器の実臨床装置を想定した場合の既存の患者位置決め用フラットパネル検出器と本開発による陽子線照射同期用高フレームレートフラットパネルの配置図。

E. 結論

呼吸変動を伴う腫瘍に対する高精度陽子線治療を実現するために、陽子線ワンショット照射法の実現において最も必要とされる透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムのプロトタイプ装置の構築とその基本性能試験を実施した。今年度の研究目的は十分に達成された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) A. Miyatake, T. Nishio, T. Ogino, "Development of activity pencil beam algorithm using measured distribution data of positron emitter nuclei generated by proton irradiation of targets containing ^{12}C , ^{16}O and ^{40}Ca nuclei in preparation of clinical application," *Med. Phys.*, 2011, 38(10), 5818-5829.
- 2) S. Zenda, M. Kawashima, T. Nishio, R. Kohno, K. Nihei, M. Onozawa, S. Arahira, T. Ogino, "Proton beam therapy as a nonsurgical approach to mucosal melanoma of the head and neck: a pilot study," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, 81 (1), 135-139.
- 3) S. Yamaguchi, M. Ishikawa, G. Bengua, K. Sutherland, T. Nishio, S. Tanabe, N. Miyamoto, R. Suzuki, H. Shirato, "A feasibility study of a molecular-based patient setup verification method using a parallel-plane PET system," *Phys. Med. Biol.*, 2011, 56, 965-977.
- 4) M. Kawashima, R. Kohno, K. Nakachi, T. Nishio, S. Mitusnaga, M. Ikeda, M. Konishi, S. Takahasi, N. Gotohda, S. Arahira, S. Zenda, T. Ogino, T. Kinoshita, "Dose-volume histogram analysis of the safety of proton beam therapy for unresectable hepatocellular carcinoma," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2011 79(5), 1479-1486.
- 5) R. Kohno, K. Hotta, T. Matsuura, K. Matsubara, S. Nishioka, T. Nishio, M. Kawashima, T. Ogino, "Proton dose distribution measurements using a MOSFET detector with a simple dose-weighted correction method for LET effect," *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, 2011, 12(2), 326-337.

2. 学会発表

- 115) T. Nishio, "Proton treatment planning system in National Cancer Center Hospital East," Pre-congress, Symposia, Lecture, the 6th JSMP-KSMP/11th AOCMP Meeting, Fukuoka, September 29 – October 1, 2011.
- 116) Y. Egashira, T. Nishio, T. Matsuura, S. Kameoka, M. Uesaka, "Experimental evaluation of a spatial re-sampling technique to improve the dosimetric calculation accuracy of pencil-beam for in proton therapy," Young Investigator Symposium, the 6th JSMP-KSMP/11th AOCMP Meeting, Fukuoka, September 29 – October 1, 2011.
- 117) S. Nakamura, H. Takei, Y. Aoyama, S. Akita, H. Asai, Y. Kamikubo, J. Yokosawa, K. Maruyama, S. Tomori, T. Nishio, Y. Sugama, R. Noguchi, K. Hayakawa, "A New System To Confirm Of Raster-scanning Irradiation Accuracy For Proton Therapy," the 6th JSMP-KSMP/11th AOCMP Meeting, Fukuoka, September 29 – October 1, 2011.
- 118) Y. Sugama, S. Tomori, S. Nakamura, T. Nishio, "Relationship between sensitive volume of ionization chamber and beam spot size in measurement of the proton pencil beam dose distribution," the 6th JSMP-KSMP/11th AOCMP Meeting, Fukuoka, September 29 – October 1, 2011.
- 119) Y. Egashira, T. Nishio, T. Matsuura, S. Kameoka, M. Uesaka, "Spatial re-sampling of pencil beams to improve the dose-calculation accuracy in proton therapy," 2011 Joint AAPM/COMP Meeting, Vancouver, July 31 – August 4, 2011.
- 120) Y. Egashira, T. Nishio, S. Kameoka, T. Matsuura, M. Uesaka, "A spatial re-sampling method to improve the accuracy of pencil beam dose calculation for proton therapy," PTCOG 50, Philadelphia, May 12 – 14, 2011.
- 121) J. Inoue, M. Tachibana, T. Ochi, T. Morita, T. Tachikawa, T. Asaba, T. Nishio, T. Ogino, "Development of advanced control system for pencil beam scanning," PTCOG 50, Philadelphia, May 12 – 14, 2011.
- 122) H. Miyanaga, Y. Nakano, M. Yamada, T. Nishio, T. Ogino, "A calculation method of the beam scanning speed for line scanning method," PTCOG 50, Philadelphia, May 12 – 14, 2011.
- 123) T. Tachikawa, T. Asaba, T. Ochi, M. Yamada, H. Miyanaga, T. Nishio, T. Ogino, "3D irradiation of pencil beam for proton therapy," PTCOG 50, Philadelphia, May 12 – 14, 2011.
- 124) 西尾禎治, "陽子線治療における Beam ON-LINE PET システムの有用性", 平成 23 年度次世代 PET 研究会, 2012 年 1 月 27 日
- 125) 西尾禎治, "X 線・陽子線治療用 QA ツールの研究開発", 第 20 回都島 IGRT セミナー 現場から市場へ～物理士主導型開発品のビジネス展望～, 2012 年 1 月 6 日
- 126) 西尾禎治, "陽子線の線量測定", 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会、ランチョンセミナー, 2011 年 11 月 17 日-19 日
- 127) 宮永裕樹, 中野能行, 山田学, 西尾禎治, "陽子線スキャンニング治療計画の症例データへのシミュレーション評価", 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会, 2011

年 11 月 17 日-19 日

- 128) 西尾禎治、“陽子線での EBT2 及び EBT3 の使用経験”、日本放射線腫瘍学会課題別研究がフカ研究会、2011 年 11 月 17 日
- 129) 西尾禎治、“医学物理士の役割”、第 5 回がんプロアカデミアンボシカム-立教大学理学部医学物理士養成プログラム公開講演会、2011 年 11 月 12 日
- 130) 西尾禎治、“国立がん研究センター東病院の陽子線治療施設運用について”、第 26 回粒子線がん治療等に関する施設研究会、第 35 回普及用小型医療加速器を用いた粒子線がん治療施設普及方策検討会、2011 年 11 月 7 日
- 131) 西尾禎治、“陽子線治療と医学物理士”、中国・四国広域がんプロ養成プログラム 医学物理士コースセミナー、2011 年 9 月 17 日
- 132) 西尾禎治、“高精度陽子線治療”、神戸大学がんプロフェッショナル養成プログラム講演、2011 年 7 月 29 日
- 133) 西尾禎治、“Beam ON-LINE PET system を用いた標的原子核破碎反応による線量照射誘導陽子線治療の研究”、第 1 回 OpenPET 研究会、2011 年 7 月 25 日
- 134) 西尾禎治、“標的原子核破碎反応による線量照射誘導陽子線治療”、RCNP 核データ研究戦略検討会、2011 年 6 月 28-29 日
- 135) 西尾禎治、“陽子線治療における ON-LINE PET”、第 10 回化学放射線科学研究会、2011 年 6 月 18 日
- 136) 西尾禎治、“最新の医学物理関連の話題”、第 19 回広島大学病院放射線治療講演会、2011 年 5 月 26 日
- 137) 宮武彩、西尾禎治、荻野尚、“アクティベートインシブルム法による用船照射領域可視化シミュレーションの研究”、日本医学物理学会第 101 回学術大会 WEB 開催、2011 年 5 月 9-20 日
- 138) 西尾禎治、宮武彩、中川恵一、“Beam ON-LINE PET system を利用した腫瘍の線量応答性の研究”、日本医学物理学会第 101 回学術大会 WEB 開催、2011 年 5 月 9-20 日
- 139) 戸森聖治、飯塚正樹、須釜裕也、竹中重治、渡邊哲也、武居秀行、西尾禎治、浅羽徹、川畑徹、丸山浩一、“陽子線治療のラスタースキヤンク照射法におけるビーム走査の精度確認の技術の開発”、日本医学物理学会第 101 回学術大会 WEB 開催、2011 年 5 月 9-20 日
- 140) 河野良介、堀田健二、全田貞幹、松原佳奈、丹正亮平、西岡史絵、西尾禎治、河島光彦、荻野尚、“頭頸部がんの陽子線治療計画に対する簡易モンテカルロ法による線量計算”、日本医学物理学会第 101 回学術大会 WEB 開催、2011 年 5 月 9-20 日
- 141) 西尾禎治、“PET を利用した高精度陽子線治療技術”、平成 23 年度日本非破壊検査協会特別講演会、2011 年 4 月 22 日

G：知的所有権の取得状況

4. 特許取得

- 17)特願 2011-223670：荷電粒子線装置
- 18)特願 2011-223669：荷電粒子線装置
- 19)特願 2011-103181：荷電粒子線装置
- 20)特許第 4797140 号：荷電粒子線照射装置
- 21)特許第 4774495 号：荷電粒子線照射装置
- 22)特願 2011-188117：画像生成装置、方法、およびプログラム
- 23)登録 352605（台湾／2011 年）：荷電粒子線照射装置
- 24)登録 960823（韓国／2011 年）：荷電粒子線照射装置
- 25)11008101.5-1269（ヨーロッパ／2011 年）Charged particle dose simulation device, charged particle beam irradiation device, charged particle dose simulation method, and charged particle beam irradiation method
- 26)13/267510（アメリカ／2011 年）荷電粒子線量シミュレーション装置、荷電粒子線照射装置、荷電粒子線量のシミュレーション方法、及び荷電粒子線照射方法
- 27)20110102155（韓国／2011 年）荷電粒子線量シミュレーション装置、荷電粒子線照射装置、荷電粒子線量のシミュレーション方法、及び荷電粒子線照射方法
- 28)201110296962.2（中国／2011 年）荷電粒子線量シミュレーション装置、荷電粒子線照射装置、荷電粒子線量のシミュレーション方法、及び荷電粒子線照射方法
- 29)100136077（台湾／2011 年）荷電粒子線量シミュレーション装置、荷電粒子線照射装置、荷電粒子線量のシミュレーション方法、及び荷電粒子線照射方法

5. 実用新案登録 なし

6. その他 受賞

- 8) 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会、「治療計画用 CT 画像のマルチファクト除去法の研究」、優秀演題賞、2011 年 11 月
- 9) 日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会、「線量勾配を考慮した新しい線量分布検証法の開発」、優秀演題賞、2011 年 11 月
- 10) The 6th JSMP-KSMP/11th AOCMP Meeting, “Experimental evaluation of a spatial re-sampling technique to improve the dosimetric calculation accuracy of pencil-beam for in proton therapy,” Yange Investigator Award, October, 2011.
- 11) 第 101 回日本医学物理学会学術大会、「多施設線量管理用物理 QC システムの開発」、大会長賞、2011 年 5 月

高精度放射線治療を含む臨床研究における精度管理システムの開発

研究分担者 角 美奈子 国立がん研究センター中央病院 放射線治療科医長

研究要旨

本研究は、高精度放射線治療を含む臨床研究に必要な精度管理を目的としたシステムの開発を行っている。本年度は高精度放射線治療のひとつである強度変調放射線治療の新技术であるVMAT導入のために開発した精度管理システムを、運用し評価することを計画した。臨床応用において前立腺癌の臨床試験計画を対象に治療計画および精度管理評価を実施し、問題点の抽出と改善を実施した。

VMATの導入は照射時間のみでなく検証時間の短縮も可能とし、治療装置の1台あたりに実施可能な症例数の増加をもたらした。全骨盤照射への応用は照射時間が従来法の40%以下に短縮し、治療時間が比較的長いことの患者負担と、精度管理時間の課題の解決に有用であった。

臨床試験実施上問題となる治療時間及び品質管理・品質保証に要する時間の最適化について、新たなシステムの導入による効率化の可能性を前立腺癌において実現した。今後は他臓器の臨床試験計画においてシステム検証と開発を行うとともに、さらなる効率化を重点的に検討していく必要がある。

A. 研究目的

放射線治療における技術開発は、治療効果の向上とともに副作用の低減を目標としている。新技术の成果を検証するためには、十分に検討された臨床試験による検証とともに、治療の質を担保するために評価可能な精度管理が重要である。とくに高精度放射線治療では、治療効果と副作用の評価には、治療の品質管理・品質保証の実施状況の把握と検証が必須となっている。

本研究は、高精度放射線治療を含む臨床研究に必要な精度管理を目的としたシステムの開発を行っている。本年度は高精度放射線治療のひとつである強度変調放射線治療（Intensity modulated radiotherapy以下、IMRT）の新技术導入にともない開発した精度管理システムを、運用し評価することを計画した。臨床応用において前立腺癌の臨床試験計画を対象に、治療計画および精度管理評価を実施し、問題点の抽出と改善を実施した。

B. 研究方法

これまでの本研究により、IMRT精度管理に要する時間は従来の1/2に短縮された。今年度はIMRTの新技术であるVolumetric Modulated Arc Therapy（以下、VMAT）に対する精度管理のシステム開発と臨床応用を計画した。VMATの臨床応用とともに新たな精度管理システムの運用により、IMRTの臨床応用に要する時間の短縮をはかり治療実施症例数の増加が可能であるか、検討した。

IMRTの臨床応用に関する評価として、前立腺癌を対象とした線量増加試験における精度管理システムの評価を計画した。臨床的評価として、三次元原体照射（以下、3DCRTおよびIMRTによる急性および遅発性有害事象について比較検討した。また、前立腺癌高リスク症例で実施している全骨盤照射へのVMATの応用について、臨床応用に際し課題となる治療計画と精度管理の評価方法を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究においては、臨床研究においては施設のIRBに審査を依頼し了承の下研究を行うこととしている。また個人を特定可能とする情報は情報収集の範囲外とし、情報管理には十分な配慮を尽くして行っている。

C. 研究結果

①VMATにおける精度管理過程の検証

IMRTの精度管理については、日本放射線腫瘍学会QA委員会の“多分割コリメータによる強度変調放射線治療の機器的精度確保に関するガイドライン”およびAmerican Society for Radiation Oncologyで作成されたSafety consideration for IMRTに準拠しシステム化した。従来のIMRTと新たな技術であるVMATの精度管理および治療実施に要する時間を、前立腺癌局所照射を例に示す（表）。

表 IMRT精度管理と実施に要する時間
（前立腺癌）

	従来のIMRT	VMAT
照射門数	5 門	1 アーク (360度回転)
照射時間	約 4 分	1 ～ 2 分
検証時間	平均 3 時間	1 ～ 1.5 時間

VMAT導入では精度管理システムも変更が必要となり、回転照射の精度管理対策を強化した精度管理システムを構築した。昨年度までの研究により従来の1/2の精度管理時間となっているIMRTの検証であるが、VMATの導入は照射時間のみでなく検証時間の短縮も可能とした。検証と治療に要する時間の短縮は実際の治療実施可能患者数の増加に直結し、治療装置の1台あたりに実施可能な症例数の増加をもたらした。

②前立腺癌局所照射の臨床評価

前立腺癌のIMRT症例において、直腸および膀胱の有害事象について評価した。従来実施していた3DCRT72Gy (206症例)とIMRT72Gy (76症例)およびIMRT78Gy (19症例)を比較し、有害事象の発生率をNCI-CTCを用いて検討した。急性期の直腸炎は症状を認めない症例が3DCRTで2%であったのに対しIMRT72Gyで37%、IMRT78Gyで47%と増加し、頻尿も症状を認めない症例が3DCRTで5%であったのに対しIMRT72Gyで16%、IMRT78Gyで26%と増加するなど、副作用の軽減に有効であることが明らかとなった。遅発性有害事象の代表である血尿や直腸出血の頻度も低減している。今後VMATを応用しさらにリスク臓器線量の低減のために画像誘導放射線治療を導入し、線量増加試験を計画している。

③全骨盤照射へのVMATの応用

前立腺癌高リスク症例で実施している全骨盤照射のIMRTでは、治療時間が比較的長いこと、患者負担と、精度管理の時間が課題であった。VMATの導入でこれらの課題の解決を試みた。

臨床応用に際し課題となった治療計画評価については、前立腺の線量を従来の7照射野を用いたIMRTと同様とすることを目標とし、直腸・膀胱の線量が従来と同等ないし低減するよう最適化した。標的体積内の線量についてはHomogeneity IndexやConformity Indexを用い数値化した検討も実施した。精度管理の評価方法についても新たにシステム化したVMAT対応の検証を実施した。これらの検討の結果、全骨盤照射にVMATを用いたIMRTを可能とし、照射時間が従来法の40%以下に短縮し、臨床応用が容易となり臨床試験実施が可能となった。

D. 考察

放射線治療では新たな治療方法や治療装置技術などの技術開発とともに、精度管理内容も変化しており、①新たな精度管理対象の発生、②精度管理内容の複雑化、③精度管理項目中における重要性の位置づけの変化が生じる。そこで新たな技術の導入の度に精度管理体制を検討し対応しているのが現状である。新たに開発された技術の評価を的確かつ迅速に推進するには、安全性や有効性など治療成績の評価を適切に実施する臨床研究が必要であるが、放射線治療では効果及び安全性に品質管理・品質保証が直接関与しており、精度管理結果は臨床研究の一部として十分に評価検討される必要がある。

新たな技術開発の臨床応用の進展により治療時間及び品質管理・品質保証に要する時間の増加が大きな負担となっており、評価に必要な臨床試験の実施上も解決が必要な問題点となっている。本研究では、高まる臨床的需要に応えるべく新たなIMRT技術であるVMATを臨床応用するとともに精度管理システムを開発し、治療および検証時間の短縮を実現した。今後、これらの研究成果を進行中の脳腫瘍領域の臨床試験で応用するとともに、さらなる効率化を重点的に検討していく必要がある。

E. 結論

高精度放射線治療は、効果的かつ副作用の少ない治療を実施するためには必要不可欠な手段となっている反面、有用性の検証や治療の標準化過程における位置づけの検討などが不十分である。これらの課題の解決には臨床試験による情報の蓄積が必要であるが、臨床試験実施上問題となる治療時間及び品質管理・品質保証に要する時間の最適化について、新たなシステムの導入による効率化の可能性を前立腺癌において実現した。今後は他臓器の臨床試験計画において、さらなるシステム検証と開発を予定する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hashimoto K, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Sumi M, Mayahara H, Kayama T, Shibui S. Comparison of clinical outcomes of surgery followed by local brain radiotherapy and surgery followed by whole brain radiotherapy in patients with single brain metastasis: single-center retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(4): 475-480.
- 2) Sekine I, Sumi M, Ito Y, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Kubota K, Tamura T. Phase I Study of Concurrent High-Dose Three-Dimensional Conformal Radiotherapy with Chemotherapy Using Cisplatin and Vinorelbine for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82(2): 953-959.
- 3) Minami-Shimmyo Y, Ohe Y, Yamamoto S, Sumi M, Nokihara H, Horinouchi H, Yamamoto N, Sekine I, Kubota K, Tamura T. Risk factors for treatment-related death associated with chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012; 7(1): 177-182.

2. 学会発表

角美奈子、日本放射線腫瘍学会 第24回学術大会 (神戸、2011/11/18) シンポジウム7「小児腫瘍に対する放射線治療の現状」小児腫瘍に対する放射線治療の現状と問題点 (photonの立場から)

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

肺癌診療ガイドライン(2010年版) 日本肺癌学会 作成協力者

小児がん診療ガイドライン(2011年版) 日本小児がん学会

Ewing肉腫ファミリー腫瘍

切除不能肺悪性腫瘍に対するラジオ波凝固治療法に関する研究

研究分担者 渡辺 俊一 国立がん研究センター中央病院 呼吸器腫瘍科・呼吸器外科 医長

研究要旨

外科切除不能、放射線治療非適応と判断された原発性ならびに転移性肺悪性腫瘍を対象として局所麻酔下にラジオ波熱凝固療法（radiofrequency ablation: RFA）を施行し手技確立と安全性を検討した。現在までのところ重篤な合併症はみられず、良好な局所制御率を得ている。本治療法は外科切除不能、放射線治療非適応と判断された原発性あるいは転移性肺悪性腫瘍に対して高い局所制御能と安全性を有する有望な局所療法と考えられる。

A. 研究目的

臨床病期IA期の原発性肺癌で、腫瘍学的には手術により根治が望めるものの、高齢であったり、間質性肺炎(IP)を合併して低肺機能であるがために手術も定位放射線治療もできないといった患者が少なからず存在する。また転移性肺腫瘍で、その局在から手術では肺の切除量が多くなり適応外となる症例もしばしば遭遇する。このように従来はやむなくbest supportive careに回っていた患者を救済する目的で本研究を開始した。

B. 研究方法

治療は入院のうえ行う。局所麻酔の後、CT透視下に病変の位置を同定、穿刺針を挿入し焼灼を行う。CTを撮像し病変周囲に全周性にスリガラス上の濃度上昇（surrounding GGA）が生じたことを確認して終了とする。治療終了後にCTにて気胸、出血の有無を確認する。翌日のレントゲンにて問題がなければ退院とする。その後外来にて定期的にCT、採血による経過観察を3か月ごとに3年間以上行う。本試験は自由診療として行われ、有害事象のための費用ならびに入院費用は全て保険適応外で全額患者負担となる。前日入院し手技翌日退院の標準入院パターンで約25-30万円程度の患者負担となる。

（倫理面への配慮）

“切除不能肺悪性腫瘍に対するラジオ波凝固治療の臨床試験”の実施計画書を院内倫理審査委員会に図り、2007年3月に承認を得ている。患者、家族には治療施行前に研究の目的、予想される合併症等の説明を十分行い承諾書に署名していただいたのち施行している。

C. 研究結果

これまでに88病変に対してRFA治療を施行した。年齢は18～93歳（中央値75歳）、男性52例、女性17例。原発性肺癌23例、転移性肺腫瘍46例。腫瘍径0.7～6.5cm（中央値2.0cm）、同時に治療された結節数は

最大3病変（2症例）。複数回RFAが行われた症例は17例（25%）。手術非適応の理由としては低肺機能が最も多かった(42%)。中間観察期間は2.6年。RFA治療後局所再発は15例（22%）、15結節（17%）に認められ、うち6例、6結節に局所再発巣に対する再RFAが施行された。治療後合併症は28例（40%）に認められ、うち24例は気胸ですべて保存的に軽快していた。治療関連死亡例はなかった。在院日数は2～12日（中央値3日）であった。

D. 考察

肺線維症あるいは間質性肺炎など、従来放射線治療では治療適応外とされた症例に対してもラジオ波熱凝固療法は問題なく施行しうることも確認できた（それらの増悪例は現在のところ認めない）。局所制御率も83%と比較的良好であった。またラジオ波熱凝固療法は焼灼後の局所再発症例に対しても繰り返し施行が可能であった。気胸に関しては、手技の安定化に伴いドレナージを必要とするものの頻度はかなり減少した。これまでのところ生命危機に瀕するような重篤な合併症はなく、本治療法は比較的安全な局所療法と考えられる。本治療法は外科切除不能、放射線治療非適応と判断された原発性あるいは転移性肺悪性腫瘍に対して高い局所制御能と安全性を有する有望な局所療法と考えられる。引き続き今後は長期的予後の検討を行っていく必要がある。

E. 結論

これまでのところ重篤な合併症はなく、また放射線治療と違い、再発や再々発に対しても繰り返し治療が可能である点も大きな利点である。従来はやむなく緩和ケアに回っていた患者を救済することができ、可能性があり、本研究の社会的貢献度は相当高いと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshida A, Tsuta K, Watanabe S, Sekine I, Fukayama M, Tsuda H, Furuta K, Shibata T.

- Frequent ALK rearrangement and TTF-1/p63 co-expression in lung adenocarcinoma with signet-ring cell component. Lung Cancer, 2011, 72(3):309-315.
- 2) Shiba N, Kusumoto M, Tsuta K, Watanabe H, Watanabe S, Tochigi N, Arai Y. A case of malignant pleural mesothelioma with osseous and cartilaginous differentiation. J Thorac Imaging, 2011, 26(1):W30-W32.
 - 3) Wei S, Asamura H, Kawachi R, Sakurai H, Watanabe S. Which is the better prognostic factor for resected non-small cell lung cancer: the number of metastatic lymph nodes or the currently used nodal stage classification? J Thorac Oncol, 2011, 6(2):310-318.
 - 4) 渡辺俊一. 肺癌 (特集 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). 臨床外科, 2011, 66 (4) : 458-463.
2. 日本語著書・総説
- 5) 渡辺俊一. インフォームドコンセントのための図説シリーズ 肺癌 [改訂4版]. 医薬ジャーナル社. 西條長宏, 加藤治文 (編集). 12 肺癌の治療—⑥特殊な治療—c) ラジオ波熱凝固療法, 2011, pp158-161. 大阪.
 - 6) 渡辺俊一. 肺癌診療 Q&A 一つ上を行く診療の実践. 中外医学社. 弦間昭彦 (編著). 5 (治療方針) -B [非小細胞癌]-10 (隣接臓器合併切除の適応をどのように考えますか?), 2011, pp160-163. 東京.
 - 7) 渡辺俊一 (監修), 他 (監修). 国立がん研究センターのがんの本—肺癌—治療・検査・療養. 小学館. 藤本耕一 (編集). 2011, pp1-151. 東京.
 - 8) 渡辺俊一. 癌診療指針のための病理診断プラクティス—肺癌. 中山書店. 青笹克之 (総編集), 松原修 (専門編集). 2 章 診断のための基本知識 [病理診断の参考事項] 肺癌の広がり (病期). —TNM 分類, 2011, pp51-57. 東京.
3. 学会発表
- 1) Watanabe S. Infection diseases: Management of postoperative BPF, The 6th Meeting of Asian Thoracic Surgical Club, Invited presentation, Busan, Korea, 2011 Sep
 - 2) Watanabe S. Early Lung Cancer: When is lobectomy best?, 14th World Conference on Lung Cancer, Invited presentation, Amsterdam, Netherland, 2011 July
 - 3) Watanabe S. Intraoperative nodal assessment : Pro intraoperative sampling, The 1st Joint ESTS-IASLC-JACS Workshop on Segmentectomy, Invited presentation, Marseille, France, 2011 June
 - 4) 櫻井裕幸, 渡辺俊一, 吉田朗彦, 蔦幸治, 浅村尚生. ALK 融合遺伝子陽性非小細胞癌切除例の臨床病理学的検討. 第 52 回日本肺癌学会総会. 一般演題, (口演), 大阪市, 2011 年 11 月
 - 5) 中村彰太, 河内利賢, 櫻井裕幸, 渡辺俊一, 蔦幸治, 浅村尚生. 術前に fluorescence in situ hybridization (FISH) 解析で確診をえた肺原発性肉腫の 1 切除例, 第 160 回日本肺癌学会関東支部会, 東京都, 2011 年 3 月
 4. セミナー, 招請講演, 教育講演, シンポジウム等
 - 9) 渡辺俊一. 肺癌手術の基本と応用, みんなで学ぼう肺癌手術上達のコツ Vol.4, セミナー, 東京都, 2011 年 12 月
 - 10) 渡辺俊一. 高度不全分葉症例に対する肺葉切除のテクニック ~小開胸下でも安全・確実に行える根治手術のコツ~, 第 64 回日本胸部外科学会定期学術集会, ランチョンセミナー, 名古屋市, 2011 年 10 月
 - 11) 渡辺俊一. 気管支・血管形成術, Learning Expertise In Thoracic Surgery 2011, 招請講演, 東京都, 2011 年 9 月
 - 12) 渡辺俊一. 国立がん研究センター中央病院に於ける肺癌治療の変遷と現況 ~外科治療を中心として~, 第 50 回日本肺癌学会東北支部会・第 37 回日本呼吸器内視鏡学会東北支部会 共催, ランチョンセミナー, 山形市, 2011 年 7 月
 - 13) 光富徹哉, 渡辺俊一. ハイリスク症例に対する肺葉切除のテクニック —合併症を防ぐコツ—, 第 28 回日本呼吸器外科学会総会, ランチョンセミナー, 別府市, 2011 年 5 月
 - 14) 渡辺俊一. 高度不全分葉時の左上葉切除術: 安全・確実かつ肺瘻のない手術のポイント, 第 4 回 General Thoracic Surgical Forum, 招請講演, 東京都, 2011 年 2 月
 - 15) 鈎持広知, 仁保誠治, 伊東猛雄, 石川雄一, 多田弘人, 関根郁夫, 渡辺俊一, 吉村雅裕, 山本信之, 尾下文浩, 久保田馨, 永井完治. 高悪性度神経内分泌癌に対するシスプラチン+イリノテカンを用いた術後補助化学療法の pilot study. 第 52 回日本肺癌学会総会, ワークショップ, 大阪市, 2011 年 11 月
 - 16) 渡辺俊一. Superior sulcus tumor(SST)に対する trimodality therapy : 治療成績および開胸アプローチ法の選択について, 第 28 回日本呼吸器外科学会総会, ビデオシンポジウム, 別府市, 2011 年 5 月
- G. 知的財産等の出願・登録状況
1. 特許取得
- 【特許出願中】
- 1) 特願 2007-41498
「癌の悪性度を分類する方法、装置およびプログラム」
発明者: 松尾久美子、上甲 剛、楠本昌彦、渡辺俊一、吉田幸弘、土屋了介、鎌江春憲、田中悠子
共願人: 国立がんセンター総長、メド・ソリューション株式会社
出願日: 平成 19 年 2 月 21 日
 - 2) 特願 2006-336432
「縦隔リンパ節郭清で切除される領域を複数の区域にセグメンテーションする装置およびプログラム」
発明者: 田中悠子、上甲剛、楠本昌彦、渡辺俊一

二、土屋了介、佐藤嘉伸、山本宗主、山本修司、
畦元将吾、榎本潤

共願人：国立がんセンター総長、メド・ソリューション株式会社 株式会社 AZE

出願日：平成 18 年 12 月 9 日 補正手続書提出

出日：平成 19 年 8 月 9 日（発明者追加のため）

3) 特願 2006-336431

「肺を肺区域の単位に自動的にセグメンテーションする装置およびプログラム」

発明者：田中啓介、上甲剛、楠本昌彦、渡辺俊二、土屋了介、佐藤嘉伸、山本宗主、山本修司、
畦元将吾、榎本潤

共願人：国立がんセンター総長、メド・ソリューション株式会社 株式会社 AZE

出願日：平成 18 年 12 月 13 日 補正手続書提出

出日：平成 19 年 8 月 9 日（発明者追加のため）

precision-guided surgery(PGS:精密誘導手術)を誘導する技術の開発に関する研究

研究分担者 伊関 洋 東京女子医科大学先端生命医科学研究所 教授

研究要旨

悪性脳腫瘍の5年生存率を向上させるために、5アミノレブリン酸による光線力学的診断法とタラポルフィンによる光線力学治療による化学ナビゲーション・治療の研究を行っている。解剖学的情報（形態・位置）と機能的情報と組織学的情報を統合し、客観性・再現性のある最大限の摘出と最小限の侵襲による治療の質の高い手術治療の実現である。悪性脳腫瘍患者に対するME2906およびPNL6405CNSによる光線力学療法に関する臨床試験（課題番号：CCT-B-2003）（医師主導治験）を東京女子医科大学・東京医科大学のIRBの承認を受け、平成21年2月18日に厚生労働大臣への治験計画届書等を届出。治験を開始し、27症例の登録を完了した。現在平成24年3月のPMDA事前面談に向けて遂行中である。

A. 研究目的

悪性脳腫瘍の5年生存率は、GIV単独では7%程度、GIII+GIVを併せても18%であり、極めて予後が悪い。5年生存率を向上させるためには、言語や運動機能を温存しながら、最大限の摘出を図る必要がある。これを精密治療技術で実現する。光線力学診断だけでなく光線力学療法の臨床研究の実施と医療機器の医師主導治験を実施する。覚醒下手術の標準化を目的にAwake surgeryのガイドラインを、日本awake surgery研究会として策定する。

B. 研究方法

悪性脳腫瘍の5年生存率は、GIV単独では7%程度、GIII+GIVを併せても18%であり、極めて予後が悪い。5年生存率を向上させるためには、言語や運動機能を温存しながら、最大限の摘出を図る必要がある。覚醒下手術の高度均てん化を目的に、麻酔科などの関連学会と共同でAwake surgeryのガイドラインを作成する。腫瘍摘出の意思決定のために必要な病理診断の迅速化を目的とした術中フローサイトメトリーによる、悪性脳腫瘍迅速診断技術を開発する。術中MRI・ナビゲーションによる症例の検討と、医師主導治験を引き続き実施する。

（倫理面への配慮）

5-ALAと同様に、光線力学療法のためのレザフィリンを悪性脳腫瘍へ適用する臨床研究について、本学倫理委員会の承認を受けている。医師主導治験については、東京女子医科大学・東京医科大学のIRBの承認を受け、平成21年2月18日に厚生労働大臣への治験計画届書等を届出。同年3月21日より、治験を開始し、平成23年3月までに症例登録を完了した。

C. 研究結果

「術中MRI・ナビゲーション」

2000年3月から2010年6月までに、術中MRIを使用した脳神経外科手術は、860例(機械トラブルにより3

例中断)であった。その内訳は、神経膠腫691例、下垂体腺腫32例、海綿状血管腫54例、その他83例であった。術中MRIを用いたグリオーマ摘出術の手術成績は、平均的出率91%(2001-2001:導入期)、95%(2003-2004:積極摘出期)、89%(2008-2009:成熟期)であった。予想外の事態への対応としては、術中腫瘍内出血、Bar破損による金属遺残の描出による、残留物摘出があった。2011年8月末で1000症例を実施している。

「覚醒下手術」

覚醒下手術時の情報統合ツールとして、IEMAS2を作成した。初代機より、無線化を行ない、配線を最小化した。又、覚醒下手術ガイドラインを策定し、麻酔科と共同で、学会のガイドラインとして発行するところまで来た。

「ケミカルナビゲーション (PDD/PDT)」

PDD・PDT用の三次元ハイビジョンビデオ顕微鏡を開発し、蛍光検出下でのマイクロ操作を可能とし、5-ALA（臨床研究）とレザフィリン（医師主導治験中）にて、臨床応用中である。

「術中フローサイトメトリーによる、悪性脳腫瘍迅速診断技術の開発」

病理診断の困難さは、凍結切片による診断では、スピードと正確性が求められるだけではなく、アーチファクトの影響も存在する。また、Randomize studyにおいて中央病理判定と各施設判定が16%異なるという報告もある。この問題点に対処するためには、摘出組織を迅速解析し、腫瘍組織と正常組織の判別・腫瘍悪性度の数値化と、迅速病理診断との併用により、診断精度を向上させる必要がある。術中フローサイトメトリーにより、腫瘍細胞のDNA Aneuploidy(DNA量が正常と異なる腫瘍細胞)の検出により、正常と腫瘍の悪性度を検出できるシステムを開発中である。

「GIIの治療成績」

2000から2010年間の術中MRIを使用し、90%以上摘出し得たGII 151症例を解析し、GIIの5年生存率

(97%)において、Johns Hopkins 170症例(95%)、UCSF 216例(97%)と遜色ない成績を実現した。

「ガイドライン」

Awake surgeryのガイドライン：日本語版（各関連学会学会誌投稿準備）。英文版を脳神経外科学会機関誌Neurologia medico-chirurgicaに投稿,2012年に発刊予定。

D. 考察

病理診断の困難さは、凍結切片による診断では、スピードと正確性が求められ、アーチファクトの影響も存在する。術中フローサイトメトリーにより、腫瘍細胞のDNA Aneuploidy(DNA量が正常と異なる腫瘍細胞)の検出により、腫瘍境界領域の腫瘍の有無が確実に診断できる可能性が高い。

薬剤と機器による複合デバイスの医師主導治験実施により、制度や運用の問題点を抽出し、その対策の検討が可能となった。

GIIの10年間の症例解析により、最大限の摘出が5年生存率の最大化に貢献する可能性が高い。

E. 結論

悪性脳腫瘍の治療プロセスにおける手術による物理的切除および光線力学診断の支援手段としてビデオ蛍光顕微鏡・3Dビューワ・ナビゲーション画像重畳表示システムの開発を行い、手術室環境下で適切に動作することを確認した。今後はこれらのシステムの臨床環境での使用症例数を増やし、定量的評価を行うことで有用性を示す。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshimitsu K, Maruyama T, Muragaki Y, Suzuki T, Saito T, Nitta M, Tanaka M, Chernov M, Tamura M, Ikuta S, Okamoto J, Okada Y, Iseki H, Wireless Modification of the Intraoperative Examination Monitor for Awake Surgery, Neurologia medico-chirurgica, June, 2011, Vol. 51, No. 6, pp.472-476.
- 2) Hayashi M, Chernov M, Tamura N, Taira T, Izawa M, Yomo S, Nagai M, Cheng-Siu C, Pavel I, Tamura M, Muragaki Y, Okada Y, Iseki H, Takakura K, "Stereotactic radiosurgery of essential trigeminal neuralgia using Leksell Gamma Knife model C with automatic positioning system", Neurosurg Rev, 2011,34, 497-508.

2. 学会発表

- 1) Takashi Suzuki, Yasuo Sakurai, Kyojiro Nambu, Kitaro Yoshimitsu, Yoshihiro Muragaki, Hiroshi Iseki, Automatic surgical phase estimation using multiple channel video data for post-operative incident analysis, M2CAI 2011 - 2nd Workshop on Modeling and Monitoring of Computer Assisted Interventions, 22 Sep, Toronto Canada, 2011.

- 2) Iseki H, Muragaki Y, Maruyama T, Ikuta S, Yoshimitsu K, Tamura M, Okamoto J, Chernov M Clinical trial center and medical instrument evaluation center for new medical instrument pharmaceutical affair approval 7th Asian conference on computer-aided surgery, pp.56, 2011.
- 3) Ikuta S, Muragaki Y, Maruyama T, Suzuki T, Yoshimitsu K, Okamoto J, Akimoto J, Iseki H, Current situation and problems of investigator-initiated medical instrument trials 7th Asian conference on computer-aided surgery, pp.61, 2011.

G. 知的財産等の出願・登録状況

なし

早期胃癌に対する合理的治療法の開発に関する研究

研究分担者 佐野 武 公益財団法人がん研究会有明病院 消化器外科 上部消化管担当部長

研究要旨

早期胃癌に対する合理的な治療法開発の一環として、正確な深達度診断のための拡大内視鏡検査の開発を企画した。粘膜下層浸潤胃癌（T1b）で特異的に見られると考えられる大型不規則血管（caliber variation, CV）を、赤外線およびNarrow bandによる拡大内視鏡にて診断し、切除胃の病理標本との詳細に比較する。50名の早期胃癌患者を対象とする第2相試験のプロトコールを作成した。

A. 研究目的

早期胃癌に対して低侵襲治療を適用するには正確な深達度診断が求められる。特に粘膜内癌（T1a）と粘膜下層癌（T1b）の識別は、内視鏡治療、手術あるいは縮小リンパ節郭清の適応決定のための重要な因子であるが、従来の内視鏡や超音波内視鏡（EUS）の診断精度には限界がある。赤外線拡大内視鏡

（ME-IRI）およびNarrow-band imaging併用拡大内視鏡（ME-NBI）を用いてT1bの診断精度の改善を目指した。

B. 研究方法

拡大内視鏡で大型不規則血管（caliber variation, CV）を認める症例ではT1b浸潤の可能性がきわめて高く、ME-IRIを用いるとそのpoolingの発色パターンにより診断できる可能性がある。これを検討するため、前向き第2相試験を計画した。早期胃癌患者50例に対し、通常の内視鏡観察の後、ME-IRI監視下にICGを静注して標的病変付近の蛍光を観察する。IRIの発光が認められた部位ではME-NBI画像に切り替えて撮像し、静止画像と動画をファイリングする。2人以上の医師により診断を行い、手術後の切除標本病理結果と正確に対比する。

（倫理面への配慮）研究に使用する器機、薬剤ともに広く臨床に用いられており、安全性には問題がない。研究は施設倫理委員会の承認を得て行われ、患者への十分な説明の後に文書による同意を得て実施される。

C. 研究結果

我々はME-NBIによる検討により、CVを認めるT1b病変では、VEGFの強発現および粘膜浅層にsmooth muscle Actin陽性血管が認められることを報告してきた。CVがT1b浸潤に関連した腫瘍血管である可能性があり、これを内視鏡的に診断できれば有用である。

本年度は、内視鏡器機および画像ファイリングシステムに関してオリンパス社と協議を行い、プロトコールを完成させてがん研有明病院倫理審査委員会に提出した。承認を待って試験を開始する予定である。

D. 考察

ME-IRIとME-NBIの併用によりCVの存在を確実に診断でき、かつそれがT1bの浸潤診断に対して非常に高い特異度・陽性反応的中率を示せば、無駄な診断的内視鏡切除を省略することが可能となる。

E. 結論

早期胃癌に対する合理的な治療法開発の一環として、正確な深達度診断のための赤外線およびNarrow bandを用いた拡大内視鏡検査を開発すべく臨床研究を開始した。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産等の出願・登録状況

なし

泌尿器科がんに関する新しい手術法の開発に関する研究

研究分担者 藤元 博行 国立がん研究センター中央病院泌尿器・後腹膜腫瘍 科長

研究要旨

表在性、並びに浸潤性膀胱癌の治療成績向上を目的として経尿道的膀胱腫瘍切除術においてBIOPLAR SOFT++モード、出力は180W エフェクト6ソフト凝固を使用して凝固を行うことで凝固深度をコントロールすることが可能であることを確認した。

A. 研究目的

泌尿器科癌手術に対するアウトカム向上を目的として前立腺全摘を中心に研究を重ねてきた。その中であらたな凝固方法であるソフト凝固がもつ特徴を膀胱癌の治療にも応用できるのではと考え深度を調節した凝固が可能か検討を開始した。もし膀胱壁に対して深度をコントロールした凝固が可能であるとすると新たな治療法の開発につながる可能性がある。

B. 研究方法

膀胱壁に対してソフト凝固により凝固深度を調節が可能かどうかを検討を開始した。まず膀胱癌に対する診断と治療をかねて行われる経尿道的膀胱腫瘍切除術の同様の環境、つまり灌流液を満たした容器のなかに牛肉をおき、経尿道的膀胱腫瘍切除術で凝固に使用されるデバイスを用い、ジェネレーターとしてERBE社VIOシステムを利用した。このジェネレーターにはソフト凝固や通常の凝固の他に、経尿道的切除に特有のBIPOLAR SOFT++モードがあり、それらの設定を変えて凝固を実施した。それぞれのモードでエフェクトとよばれる凝固の強さをコントロールするパラメーターと全体のワット、並びに通電時間を変化させ、凝固深度が最も深層に到達する設定を検討した。

つぎに通常の膀胱癌に対する経尿道的膀胱腫瘍切除術においてまず腫瘍を筋層まで切除。次に検討された設定でソフト凝固を実施した。その後、凝固された組織を浅筋層と深筋層にわけて切開して採取。周囲脂肪織が確認されるまで切開し病理学的に凝固の深達度を確認した。

（倫理面への配慮）

今回使用したERBE社BIPOLAR SOFT++は既に医療機器として承認されている。治療においてはその内容を説明して同意を得て実施された。

C. 研究結果

経尿道的膀胱腫瘍切除における環境を再現するため、灌流液を容器に貯め、そのなかで牛肉に対して凝固通電を行い、断面を確認して凝固の状態を確

認した。この手術においては非通電性灌流液を利用したモノポーラー凝固と、生理食塩水を通電体として用い、内視鏡外筒とデバイスの間に電流を流すことでバイポーラーとして切開凝固する2つのモードがある。通常の内視鏡凝固モードで使用されるモノポーラー電極を用いて、出力設定や電極のデバイスを変更しながら通電を行い、熱変性部の深さを計測したが、いずれも約2mm程度の変化しか得られなかった。次にバイポーラー電極でソフトモードを使用して生理食塩水内での通電を行ったが、出力設定によっては最深5.5mmの熱変性を得ることができた。更に経尿道的手術専用モードであるBIPOLAR SOFT++モードを使用し、最も深く凝固できる至適設定を探るべく検討も行った。いろいろパラメータ並びに凝固デバイスを変えて実験したところ凝固の広がりやコントロールするエフェクトと呼ばれる設定で比較的ゆっくり凝固されるエフェクト6、出力は180W通電15秒が最も深部へ凝固が達する設定との結果が得られた。

この結果をもとに浸潤性膀胱癌が疑われる症例に適用して効果のほどを検討した。通常の手技を用いて腫瘍を筋層まで切除したのち、BIOPLAR SOFT++モード、出力は180W エフェクト6、電流密度を低下させる目的でボール電極による凝固を実施。凝固した組織に対して通常の切除で浅筋層と深筋層にわけて切除を行った。顕微鏡的には深筋層まで十分な熱変性が加わっていることを確認した。

D. 考察

膀胱癌に対する経尿道的膀胱腫瘍切除は診断とともに治療の目的も兼ねる。近年、highグレード表在性膀胱癌においては1度のみ切除では不十分で2nd TURが推奨されている。また浸潤性膀胱癌に対する標準治療は膀胱全摘であるが侵襲が大きく高齢者では困難なこともある。経尿道的膀胱腫瘍切除において膀胱筋層に対する凝固深度をコントロールすることで、最初の切除における残存腫瘍の頻度を減らすことが可能かもしれない。実際、浸潤癌に対する内視鏡切除で膀胱全摘した場合には20%位には残存腫瘍がないことも知られており、凝固深度をコントロ

ールすることでこれらの問題に対する新たな可能性があると思われる。

E. 結論

経尿道的膀胱腫瘍切除術においてBIOPLAR SOFT++モード、出力は180W エフェクト6ソフト凝固を使用して凝固を行うことで凝固深度をコントロールすることが可能である可能性が高い。このことにより浸潤性膀胱癌の治療成績を向上させる可能性がある。今後、膀胱全摘が予定されて症例に於いて今回の検討を元に検討を重ねる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujimoto H, Nakanishi H, Miki T, Kubota Y, Takahashi S, Suzuki K, Kanayama H, Mikami K and Homma Y. Oncological outcomes of the prostate cancer patients registered in 2004: Report from the Cancer Registration Committee of the JUA. International Journal of Urology, 2011, 18(12): 876-881.

2. 学会発表

- 1) 藤元博行: 「摘出は困難」と言われた手術に挑むーきれいな開腹手術の伝承ー.[スキルアップ企画]. 第99回日本泌尿器科学会総会, 2011.
- 2) 藤元博行: ハイリスク前立腺癌に対する手術療法. [シンポジウム]. 第76回日本泌尿器科学会東部総会, 2011.

G. 知的財産等の出願・登録状況

なし

局所再発癌に対する合理的な手術法の開発

研究分担者 森谷 亘皓 国立がん研究センター中央病院 下部消化管外科 科長

研究要旨

根治的治療法は完全切除である。FRTに対するTPESは一括切除かつ切除断端の確保が可能な合理的術式である。TPESを82例に実施し、適応拡大をした症例の成績に言及した。抗がん剤治療に比較し治療コストも低く、QOLが向上した症例も経験された。Double stomasでの生活ではあるが長期生存例は職場復帰しほぼ満足な生活の質を保っていた。

A. 研究目的

直腸癌局所再発の唯一の根治的治療法は再発巣の完全切除である。骨盤内進展程度と遠隔転移の有無により治療方針特に手術適応が決定される。骨盤壁固定浸潤再発癌（fixed recurrent tumor, FRT）に対して仙骨合併骨盤内臓全摘術（total pelvic exenteration with distal sacrectomy, TPES）は、一括切除かつR0手術が可能な発育進展様式に適合した手術法である。今日まで積極的に採用してきた。過大な手術侵襲やダブルストーマでの生活を余儀なくされるなどの理由により術式の評価は必ずしも確立していない。そこで侵襲度と合併症の軽減を図る術式の改良、遠隔成績、病理組織学的検討を行い、FRTに対するTPESの意義の確立と適応の拡大を図ることを目的とする。

B. 研究方法

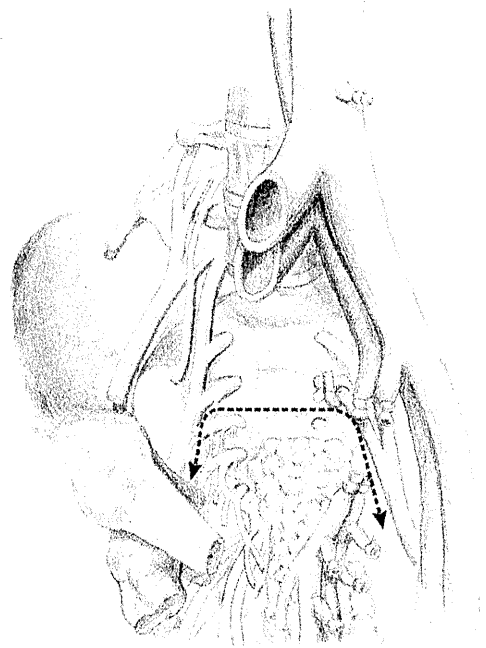
1985年～2011年の期間、外科治療をうけた局所再発直腸癌208例で、手術術式の内訳は、試験開腹または人工肛門造設が17例、再発巣切除・低位前方切除・腹会陰式直腸切断術（以下、Limited surgery；LS）62例、骨盤内臓全摘（以下、TPE）45例、骨盤内臓全摘・仙骨合併切除（以下、TPES）84例である。TPEの一例に小線源治療を行い手術適応の拡大を行った。手術時間、出血量、合併症から見た手術侵襲、摘除標本の病理学的検討、予後因子、仙骨切断レベルとの遠隔成績に及ぼす関係などを検討した。倫理面への配慮は以下の如く行った：TPESは超拡大手術の範疇に入る。また術後はダブルストーマで生活することになる。したがって説明と同意には多くの時間を割当、分かり易い言葉で、家族の同席のもとに手術や合併症の内容とその対応策、遠隔成績を説明した。自己決定権が行使できる環境を患者および家族に提供するため、拡大手術以外の、例えば放射線化学療法や集学的治療法などについても、知りうる限りの情報を与えるように努め、この手術療法に強い希望がある患者のみにTPESを実施した。

C. 研究結果

1) 手術適応の確立

FRTに対する手術適応を確立した。：1. 骨盤内に限局する単発再発巣 2. Sciatic notchやsacral

promontoryなど高位に再発巣が進展していない。3. 外腸骨動静脈やソケイリンパ節に転移、浸潤を疑わせる下肢浮腫や下肢に放散する疼痛がない。4. 切除可能肝転移例は適応から除外しない。5. 75歳以下で手術内容や術後QOLが理解できる。6. 高位仙骨切除は行わずS2仙骨下縁にとどめる（下図参照）以上6項目を適応基準とした。65 Gy照射例やS1下縁に浸潤が及ぶなど適応外の4例にも適応を拡大し外科治療を実施した。



2) 適応を拡大した症例について

症例1：両側側方郭清後の局所再発。再発癌に対し45 Gyの術前照射後にTPESを実施した。側方郭清後の手術野は予想以上の高度繊維化に覆われ内腸骨動脈静脈と再発巣の進展範囲の認識が全く不可能で、S2仙骨上部で切断を行ったが残念ながらR2に終えた。側方郭清後の郭清領域での再発は手術適応から除外すべきと考えられた。

症例2：仙骨神経叢高位（S1, S2神経）への浸潤を認めたため再発巣を可及的に切除し神経周囲遺残癌巣に対して4本のアフターローディングチューブを装着し術後小線源治療+外照射を行った。早期に肺転移の出現を見たが7カ月間の疼痛のコントロール