

2011/8048A (別刷 4分冊あり)

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江角 浩安

平成24(2012)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 | 7 |
| 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 | 10 |
| 林 隆一 | |
| 3. 乳癌における複合的な機能温存療法の開発 | 13 |
| 井本 滋 | |
| 4. 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 | 15 |
| - TPEの回避を目指して - | |
| 齋藤 典男 | |
| 5. Robotic surgeryを用いた婦人科がん術後下肢リハ [®] 浮腫予防手術の開発 | 18 |
| 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 | 20 |
| 荒井 保明 | |
| 7. 進行肝胆膵がんの病態に応じた治療法の検討 | 23 |
| 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 | 24 |
| 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 | 26 |
| 全田 貞幹 | |
| 10. がん患者のQOLの評価指標の開発 | 28 |
| 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 | 30 |
| 小松 浩子 | |
| 12. がん患者・家族のQOL向上に資する相談・支援のあり方に関する研究 | 36 |
| 木下 寛也 | |

| | |
|---------------------|----|
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 39 |
|---------------------|----|

I. 総括研究報告書

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としている。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。皮膚ケアを積極的に行い、化学放射線治療、分子標的薬治療の副作用の低減と完遂率を上げる方法を作った。難治癌の根治を目指した本研究組織で開発した低毒性抗腫瘍薬 GBS-01 の第一相臨床試験を行い、高い安全性と有効性を確認した。QOL評価指標確立の為に国際的評価法の日本語版の開発、看護ケアからのがん治療の評価法、患者・家族の視点からのQOL・治療法の評価を進めた。

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研究所 |
| 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附属柏病院 |
| 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 |
| 木下寛也 | 国立がん研究センター東病院 |

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、個別性を超えた評価を目指す。

B. 研究方法

上に掲げた目的を達成するため

1, 腹水を有する膵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, 乳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。
- 10, 患者・家族相談支援の方法開発のための研究を行う。

(倫理面への配慮)

- 1) IVR,再生医学、臓器温存、研究的要素を含む診療に関しては、ヘルシンキ宣言を遵守して作成したプロトコルを各施設倫理審査委員会(IRB)の承認を得た上で試験を遂行している。また、個人情報保護法に対応し、被験者の人権を損なうことのないよう配慮している。
- 2) GBS-01 臨床試験は国立がん研究センター倫理審査委員会にてプロトコルの審査を受けた後UMIN臨床試験登録を行い、患者には十分な

説明の後文書で同意を得た。

- 2) 遺伝子解析を含む研究に関しては、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) アルクチゲニン高含有牛蒡子エキス GBS-01 臨床第一相試験

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 (GBS-01, 特許申請中)。臨床試験を行うために GBS-01 は、クラシエ製薬にて GMP グレードの顆粒剤を製造し提供を受けることとした。このエキスを用いた前臨床試験は昨年度に報告した。

平成 23 年度は臨床試験の体制を国立がん研究センター東病院で準備し患者登録を 6 月より開始した。臨床試験第一相部分は牛蒡子エキスに換算し一日、1g (レベル 1)、2.5g (レベル 2)、4g (レベル 3) とした。アルクチゲニンアルクチインの総量はアルクチゲニンに換算しエキスの 10% である。各レベル 3-6 名の登録とし、有害事象が無ければレベルアップとした。投与は入院中には食前経口投与とし、退院後は食前或いは食間とした。4 週間連続投与を 1 コースとして、PD 或いは重篤な副作用が出現するまで投与を継続した。レベル 1, 2, 3 ともに、重篤な有害事象は無く、報告の時点でレベル 3 の症例をさらに 3 名追加中である。期待通り、低毒性であった。PK データを血中濃度推移、尿中排泄量の測定で行った。レベル 1, 2, 3 ともに投与量の 50% 以上がアルクチゲニン或いはそのグルクロン酸抱合体として尿中に回収され、この範囲では吸収の限界は無いと考えられた。血中濃度推移からは、first pass で大部分がグルクロン酸抱合されることが分かった。血中濃度のピークはアルクチゲニンが約一時間、グルクロン酸抱合体が 1.5 時間であった。アルクチゲニンの最高濃度は、数百 ng/ml で、グルクロン酸抱合体は数十 μ g/ml であった。グルクロン酸抱合体が 50-100 倍濃度が高かった。血中半減期は約 10 時間であった。

抗腫瘍効果は、RECIST Ver1.1 で評価可能病変の測定を行った。有害事象報告は CTCAE Ver 4.0-JCOG を用いた。

1 コース終了時の判定はレベル 1、レベル 2、レベル 3 の最初の 3 例すべて SD であった。2 コース終了時は、レベル 1 では 3 例ともに PD であった、レベル 2 では 2 コース終了時には 2

例は PD であったが、1 例は PR となりこの例は PR が 6 コース目まで継続している。レベル 3 では 1 コース目が 3 例ともに SD、2 コース終了時一例では SD が継続しており、他の例は経過観察中である。この結果、GBS-01 は高い安全性と臨床効果が観察された。牛蒡子は、日局に収載された生薬であり、これを抗がん剤として使用するためには適応拡大試験が必要と考えこの臨床試験を開始した。今回の結果を踏まえて、医師主導治験を目指すことにし臨床第 2 相前期の結果を踏まえ後期からは企業治験への引き渡しも考えることとした。

2) ソラフェニブによる手足症候群に対する尿素配合軟膏の予防投与の有効性を検討

対象期間にソラフェニブを開始した 91 例のうち、尿素配合軟膏の処方量が評価可能な 74 例を解析対象とした。尿素配合軟膏の処方量の中央値は 1 日当たり 2.9g で、高用量群は 38 例、低用量群は 36 例だった。患者背景では有意差を認めなかった。手足症候群の Grade 2 以上の発現頻度は、高用量群と低用量群が 42.1% vs. 61.1% ($p=0.105$) と高用量群で良好な傾向が見られた。また、手足症候群 Grade 2 発現までの期間は延長する傾向 ($p=0.149$) が示唆された。ソラフェニブの RDI の平均値は 71.1% vs. 59.6% と高用量群で有意に高く ($p=0.043$)、奏効率はほぼ同等で、TTP は 98 日 vs. 77 日 ($p=0.694$) だった。

ソラフェニブによる手足症候群に対し、尿素配合軟膏の予防投与が有効である可能性が示唆された。

3) Dual Energy CT による軟骨浸潤の評価が有用であることが分かった

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。昨年度より継続し Dual Energy CT による軟骨浸潤を評価した。72 例に対して Dual Source CT 装置で撮影し、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。

4) 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

MET, CXCR7, CD44, GPR116, GPR161, IL7R, LOXL2, MMP2, NTRK2 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。これらの遺伝子発現の関与が示唆された。

5) 早期乳がん患者を対象に QOL の向上を目指した低侵襲治療を開発する。まず、研究分担者が以前所属し現・国立がん研究センター東病院で

行ったセンチネルリンパ節生検に関する多施設共同前向き試験の結果、登録された1107例の5年無再発生存率と全生存率は94%と91%であり、センチネルリンパ節生検による腋窩手術の個別化の妥当性が検証された。

- 6) 食道癌 CRT 後の DOC 投与例では、Grade 3 以上の間質性肺障害が 10 % と高い発症率であった。V20 が 20 % を超える症例や MLD が 10 Gy を超えるような食道癌 CRT 症例では、DOC 投与後の重篤な間質性肺炎合併のリスクを考慮して対応する必要があると考えられた。
- 7) 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 2011 年 12 月までに本手術法を 29 例の原発直腸癌症例に実施した。これらの症例に関し、術後の機能評価を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。また QOL の評価には、SF36、国際前立腺症状スコア (IPSS) の QOL スコア、および本邦の大腸癌研究会で開発された m-FIQL などを用い手行った。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により、TPE の回避および局所の根治性の確保が可能になることが示唆された。その結果、Stoma 数の減少や Stoma のない状況も可能となり、QOL の改善にも大きな影響を与えるものと推察された。
- 8) 子宮頸癌・体癌リンパ節郭清症例を対象とした後腹膜開放 VS 閉鎖の無作為化試験は、予定全症例 200 例の登録が終了し、治療後 3 年間の経過観察中である。2012 年 6 月 30 日に試験は終了予定である de Vinci Surgical System を用いた婦人科癌に対する QOL を考慮した Robotic Surgery は、計 19 例 (子宮頸癌 8 例 (I b1 期 4 例、I a2 期 1 例、I a1 期 1 例、O 期 2 例)、子宮体癌 8 例 (I b 期 7 例、I c 期 1 例)、異型内膜増殖症 2 例、粘膜下筋腫 1 例) に施行された。da Vinci 下リンパ管血管吻合の術式を倫理委員会で承認を得たので今後症例登録を行う。
- 9) 頭頸部放射線治療 (RT) において皮膚炎は grade3 が 20-70% 発生する有害事象の一つだが、その皮膚炎管理プログラムを作成することを目的とした。その詳細は分担研究報告書にゆだねるが、概略は清潔を保つことと保湿である。このプログラムを用い前向き臨床第 II 相試験を行い有効性が示された。
- 10) がん患者の QOL 向上に寄与する可能性をもつ緩和 IVR についての多施設共同臨床試験を前年度に継続し行った。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 相試験については、症例登録終了を受け解析を行なった。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を継続するとともに、有痛性骨盤内腫瘍に対するラジオ波凝固療法の第 I/II 相試験を継続して行なった。
- 11) 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。HCC18 は肝細胞がん根治術後の患者 127 名 (回収率 99.2%) の QOL の関連要因の検討では、抑うつあり、Child-Pugh 分類 B/C、KPS80 未満の患者は QOL の点数が低かった。PAN26 の分析対象者は 75 名であった。KPS が悪い群は殆どの尺度で QOL が統計的に有意に悪く、尺度化成功率は 100% であった。クロンバックの α 係数は 0.39~0.65 であり、再テスト信頼性の κ 係数は全対象者で 0.22~0.64 であった。PAN26 と FACT-Hep の多くの類似尺度間で想定通りの相関がみられた。関連要因の検討では、膵頭部癌および黄疸処置をうけた患者、化学療法中の患者、抑うつありの患者は QOL が悪い尺度がみられた。BIL21 に関しては日本語版が確定した。HDC29 は前処置に大量化学療法を行った骨髄異形成症候群 12 名、急性骨髄性白血病 21 名、再生不良性貧血 1 名、急性リンパ性白血病 14 名、計 48 名の調査が終了した。
- 12) 根治術を受けた食道がん患者の活力と栄養摂取を高めるリハビリテーションプログラムの作成に着手した。今年度は、患者に対する指導の実態を調査し、その結果、一般的な指導とともに、症状を有する患者に対する専門的なケアの実態が明らかになった。これらを踏まえて介入研究を行う準備として DVD 教材作成を行った。
- 13) 病院外に設置した「がん患者・家族総合支援センター」において、2011 年 4 月 1 日から 2011 年 9 月 31 日までの相談 265 件について、相談員による相談内容の記載を意味単位として抽出し、意味内容の類似性から分類し、サブカテゴリーとカテゴリーを作成した。17 のカテゴリーと 39 のサブカテゴリーが同定された。こ

これらの分析結果を参考に、今後、がん患者・家族の相談への対応を専門家で検討し、相談員の教育と実務に生かせる資料を作成する。すぐ近隣おいんが居がたそう段支援センターと比較すると内容に大きな差があることが明らかになった。

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。転移性腺がん患者を対象にしたGBS-01の臨床第一相試験では、GBS-01の高い安全性、低毒性が示された。臨床効果の評価はこれからの第二相試験、三相試験を待たなければならないが、数例の第一相試験で長期のPR、多くのSD症例が観察されたことは大いに評価できる。今後、POCの取得に向けた研究、臨床情報を交えた患者選択基準の設定などいわゆるTRを推進していく必要がある。また、より広い範囲の腫瘍を対象にした研究も期待される。
- 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が、或いは全く別のアプローチも模索すべきものかもしれない。婦人科領域の骨盤外科手術後の下肢リンパ浮腫は極めて大きな問題である。臨床試験の結果に期待したい。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症例登録が始まったのは期待できる。しかし、高額な医療費をどうするかは別の問題である。
- 3) 頭頸部癌に関してはNB I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。この過程で本研究班が果たした役割は大きい。異時性の多発がん発生の分子メカニズムを遺伝子発現解析で明らかにする試みは今のところ十分には成功していないように見えるが、或いは単一の分子機構を想定することが元々現実に合わないのかもしれない。
- 4) 上部消化管腫瘍術後、医療側が十分には把握していない様々な生活への障害、社会復帰の障害要因があることが看護の目を見た調査から明らかになりつつある。食欲不振、体重の減少など患者にとっては医師が考える以上に深刻な問題である。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るが、新しい切り口が出てくるのが期待できる。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ものもある。
- 6) QOLの尺度の日本語版の開発は順調に進んでいる。一部はバリデーションまで終了した。他の領域のものも他の研究班の研究推進の為に大いに進める必要がある。
- 7) 全国に院内相談支援センターが設置されているが、患者や家族のニーズをどの位満たしているのか？院内での相談支援に対するアンケートなどは解析されているが、潜在的ニーズはどのようなものがあるのかと言う点に関しては、十分に解析されては居ない。その意味では、院外設置型と院内設置型で大きく相談内容が異なることは潜在的ニーズを解明する上で新しい切り口である。大いに期待した。

E. 結論

1. アルクチゲニン高含有牛蒡子エキスが高い安全性と、転移性腺癌に有効性を示すことが分かった。
2. 喉頭を温存した下咽頭部分切除の適応、切除範囲を決定するためにDual Energy CTによる軟骨浸潤の評価が有用である
3. ソラフェニブ治療時に皮膚ケアを積極的に行えば皮膚有害事象の発生を抑制できることが分かった。
4. 同様に化学放射線療法を行うときに積極的に皮膚ケアを行うことにより治療完遂率が上昇することが分かった。
5. IVR技法の臨床導入は順調に進んでいる。
6. 上部消化管手術後の患者は、多様な悩みを抱えているが医療側は十分に把握していない。新たな視点でのアプローチが必要である。

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。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が、医療側の視点での研究が中心であった。患者側からの評価を、国際的なQOLの評価尺度も導入することで充実する必要がある。本研究班では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、患者側からの評価をよりいっそう取り入れた試みを強化する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

(研究の刊行に関する一覧表に記載)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 特願 2009-079590 アクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法 江角浩安など
- 2) PCT/JP2010/051701 アクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法 江角浩安など
- 3) 特願 2010-505497 アクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法 江角浩安など
- 4) 特願 2010-215118 アルクチゲニン含有ゴボウシ抽出物およびその製造方法 江角浩安など
- 5) 特願 2012-069964 抗癌剤 江角浩安、池田公史など
- 6) 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、米に申請中（荒井保明）

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅱ.分担研究報告書

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、局方収載されている牛蒡子から、アクチゲニン高含有エキス（GBS-01）の臨床第 I/II 相試験を行った。その結果、第 I 相レベル 3（一日エキス 4 g、アルクチゲニン 400mg 相当）4 週連続投与までは期待通り極めて低毒性で、明らかな有害事象はみられなかった。第 I 相継続中であるが、レベル 2 では有効性を示す症例もあった。薬物動態解析によれば、投与量に応じた吸収と体内分布が得られ、高い生物学的利用率であった。新規候補物質 angelmarin の類縁化合物でより有望なものを開発した。

A. 研究目的

従来型の細胞毒性を主体とした抗がん剤は、必然的に強い骨髄毒性、消化管毒性などを示す。腫瘍微小環境に注目すれば、このような細胞毒性の強い抗がん剤は、酸素供給や栄養供給の欠乏している腫瘍組織では毒性が極端に低くなり酸素栄養供給が豊富な正常組織に比較するといっそう腫瘍選択性が悪くなる。腫瘍微小環境中で生存増殖するため、腫瘍細胞は特殊な代謝をしていることを明らかにしてきた。この特殊性に注目し栄養供給と酸素供給が低い時に毒性を示し高い時には毒性のない物質を探し出してきた。これらは酸素栄養供給の豊富な正常組織では毒性が低く正常組織に対し低毒性の抗腫瘍薬といえる。このような薬剤の候補としてキガマイシン、アクチゲニンなどを見いだしてきたが、これらの臨床導入を図ることを目的とした。昨年度からは特に、既に局方薬として登録されている牛蒡子にアクチゲニンが多く含まれる事に注目し、牛蒡子抽出液によりアクチゲニンと同じ効果を得られるか否かを検討し、早期の臨床導入を目指している。本年度は、前臨床試験を一層進めるために抗腫瘍性と急性及び亜急性毒性を検討し、さらに初歩的吸収薬力学的解析を行った。

B. 研究方法

局方に収載されている牛蒡子を用い、アルクチゲニン高含有牛蒡子エキス（GBS-01）を開発した。この開発は、クラシエ製薬株式会社、富山大学との共同研究として行い 2009、2010 と PTC 出願も含めて特許申請をし、審査請求も行っている。この製剤を用いた、臨床第 I 相試験を国立がん研究センター東病院、中央病院の共同の臨床試験として開始した。臨床第 I/II 相試験は倫理審査委員会の審査を受けた後、UMIN 登録を行い開始した。臨床部分は班員の池田を中心に行い、臨床試験支援室、フェーズ 1 センターの全面的支援の下に行

っている。PK、TR の部分は江角の研究室で行った。臨床試験デザインの概略を纏める。

対象患者は本薬剤開発当初からの基本コンセプトである栄養飢餓耐性解除は乏血性の腫瘍で効果があると期待される。現時点で、的確な灌流状態、組織栄養状態、低酸素状態の非侵襲的検査法、或いは代替生体マーカーは存在しないので、典型的乏血管性腫瘍である膵癌患者を対象にすることにした。進行・再発膵癌に関してはゲムシタピン、S-1 が標準的治療法となっている。本臨床試験の対象者はこれら標準的治療に不応性となった患者とした。

本試験のエンドポイントは、以下の通り。

Primary endpoint

第 I 相部分：DLT の発現頻度

第 II 相部分：奏効割合

Secondary endpoints

第 I 相部分：有害事象発生割合、薬物動態学的パラメータ (C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$, AUC)

第 II 相部分：有害事象発生割合、無増悪生存期間、全生存期間

臨床的仮説と予定登録数設定根拠

本試験の臨床的仮説は、「ゲムシタピン不応膵癌患者に対する GBS-01 の推奨用量はどの用量か？」および「ゲムシタピン不応膵癌患者に対して GBS-01 が有効かつ安全かどうか？」である。

第 I 相部分については、通常のフィボナッチの変法（3+3 コホート）を採用し、各投与量レベル 3-6 名とした。

第 II 相部分については、第 I 相部分で決定された推奨用量レベルにおいてそのレベルでの症例数が合計 17 名とした。17 名中で 1 名も腫瘍縮小効果が得られない場合、奏効割合の正確な 95%信頼区間（0-0.195）の上限は 20%を下回る。今後の開発戦略を考える上で 20%の奏効割合が否定されるようであれば単剤での開発は難しく、他の抗がん剤と

の併用や新たにアルクチゲニンの化学合成品などを用いた開発を考慮する必要があると考えられるためである。

抗腫瘍効果は、RECIST Ver1.1 で評価可能病変の測定を行った。有害事象報告は CTCAE Ver 4.0-JCOG を用いた。

血中アルクチゲニン濃度の測定

薬物動態試験を行うため、血中のアルクチゲニンおよびアルクチゲニングルクロン酸抱合体の測定を行った。経口投与後 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 12, 24 時間後にヘパリン採血をした。血漿からは 12 倍量のメタノールにて抽出をした。蒸発乾固した後 HPLC-UV あるいは HPLC-MS でアルクチゲニン、アルクチゲニングルクロン酸抱合体を分離定量した。同様の薬物動態解析を 7 日間連続投与後、8 日目内服時にも行った。さらに、投与 5 日目の内服前の測定も行った。排出に関しては、投与 1 日目および 8 日目の 24 時間蓄尿により尿中排出量の測定を行った。

C. 研究成果

1) アルクチゲニン高含有牛蒡子エキス GBS-01 臨床第一相試験

平成 23 年度は臨床試験の体制を国立がん研究センター東病院で準備し患者登録を 6 月より開始した。臨床試験第一相部分は牛蒡子エキスに換算し一日、1g (レベル 1)、2.5g (レベル 2)、4g (レベル 3) とした。投与は入院中には食前経口投与とし、退院後は食前或いは食間とした。4 週間連続投与を 1 コースとして、PD 或いは重篤な副作用が出現するまで投与を継続した。レベル 1, 2, 3 とともに、重篤な有害事象は無かった。レベル 3 の症例をさらに 3 名追加中である。開発のコンセプトである正常組織には毒性を示さないという低毒性はほぼ証明された。血中濃度推移、尿中排泄量の測定で行った。レベル 1, 2, 3 とともに投与量の 50% 以上がアルクチゲニン或いはそのグルクロン酸抱合体として尿中に回収され、1 知日 4g までは吸収の限界は無いと考えられた。血中濃度推移から、アルクチゲニンは first pass で大部分が肝臓でグルクロン酸抱合されることが分かった。血中濃度のピークはアルクチゲニンが約一時間、グルクロン酸抱合体が 1.5 時間であった。アルクチゲニンの最高濃度は、数百 ng/ml で、グルクロン酸抱合体は数十 μ g/ml であった。グルクロン酸抱合体の方が 50-100 倍濃度が高かった。血中半減期は約 10 時間であった。PK に関する簡単なまとめをレベル 1 までのものに関して記載する。レベル 2, 3 は現在集計中である。

Level-1 (牛蒡子エキス 1 g) における特徴

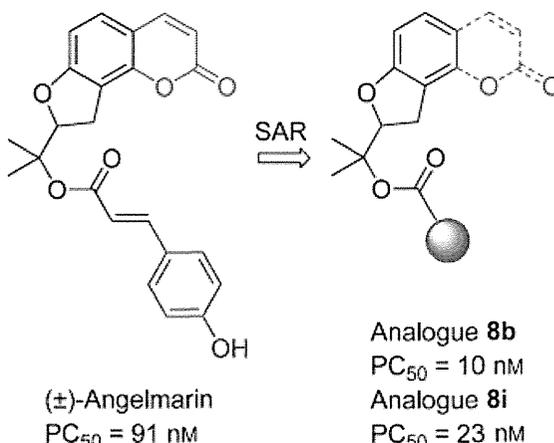
1. 暴露量の指標 (AGG)
 - ① AUC : $188.40 \pm 116.28 \mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$
 - ② Tmax : $1.31 \pm 0.59 \text{ hr}$
 - ③ Cmax : $18.49 \pm 6.76 \mu\text{g/mL}$
 - ④ Trough (Cmin) : $2.21 \pm 1.55 \mu\text{g/mL}$
 - ⑤ t1/2 : $10.08 \pm 3.35 \text{ hr}$
2. PK 的特徴
 - ① Cl_{tot}/F : $5.74 \pm 1.85 \text{ L/hr}$ (2 週目平均)
 - ② Vd/F : $96.02 \pm 79.53 \text{ L}$ (1 週目平均)

抗腫瘍効果

1 コース終了時の抗腫瘍効果の判定はレベル 1, レベル 2, レベル 3 の最初の 3 例すべて SD であった。2 コース終了時は、レベル 1 では 3 例ともに PD であった、レベル 2 では 2 コース終了時には 2 例は PD であったが、1 例は PR となりこの例は PR が 5 コース目まで継続している。レベル 3 では 1 コース目が 3 例ともに SD, 2 コース終了時一例では SD が継続しており、他の例は経過観察中である。この結果、GBS-01 は高い安全性と臨床効果が観察された。

新規候補化合物の探索

アルクチゲニン、キガマイシンに続く新しい臨床導入可能な化合物の探索を行っているが、以前伝統薬から発見した Angelmarin (新規化合物、特開 2007-031412) の類縁体をオーストラリア Griffith 大学 Mark J. Coster 准教授とともに合成、生物活性を検定し約十倍の活性のものを得た。



ChemMedChem, 7, 766-770, 2012

この化合物は PANC-1 細胞のゼノグラフトで弱いながらも抗腫瘍性があった。今後より最適化と他の腫瘍系での検討が必要である。

D. 考察

牛蒡子のアルクチゲニン高含有エキス GBS-01 は、臨床第一相の限られた症例数の中でも単剤でゲムシタピン耐性、S-1 耐性の膵がん転移巣に抗腫瘍性を示した。抗腫瘍剤として大いに期待が持てる結果である。また本研究班の主要な研究課題である患者の QOL を考慮した治療法の開発という面では、GBS-01 は、開発のコンセプトにある如く低毒性であり、投与中の患者が副作用で苦しむと言うことは現在の投与量の中ではなかった。その意味で、本研究班の目的に沿った開発になっている。臨床効果に関してはまだ開発初期であり今後の第 II 相、第 III 相さらには併用療法による根治を目指した治療法の開発が必要である。

新しい候補化合物の探索は、今後得られたシズ化合物から派生物質の開発の形で続けていく必要がある。また、これらのクラスの抗腫瘍効果のメカニズム、標的分子の同定も一層活発に行う必要があり、これらの研究がアルクチゲニン臨床試験の TR と相まって、新しい患者選択のバイオマーカーの開発にもつながると考えられる。

E. 結論

牛蒡子のエキス GBS-01 は、高い安全性と臨床的抗腫瘍性を示した。生物学的利用能は高く、経口投与でもアルクチゲニンの約半分以上は吸収され尿中にそのまま或いはグルクロン酸抱合体として排泄された。将来的なエキスから、アルクチゲニン或いはその派生物質単体の開発は十分に可能であることが分かった。牛蒡子は、日局に収載された生薬であり、これを抗がん剤として使用するためには適応拡大試験が必要と考えこの臨床試験を開始した。今回の結果を踏まえて、医師主導治験を目指すことにし臨床第 2 相前期の結果を踏まえ後期からは企業治験への引き渡しも考える必要がある。

Angelmarin の派生物質は、血清の存在に影響を受けにくく新しい候補化合物となり得ることが分かった。

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)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 特願 2009-079590 アクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法 江角浩安など
- 2) PCT/JP2010/051701 アクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法 江角浩安など
- 3) 特願 2010-505497 アクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法 江角浩安など

- 4) 特願 2010-215118 アルクチゲニン含有ゴボウシ抽出物およびその製造方法 江角浩安など
- 5) 特願 2012-069964 抗癌剤 江角浩安、池田公史など

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究要旨

頭頸部表在がんに対する認識の普及や内視鏡治療の適応拡大により、咽頭狭窄などの長期合併症についても報告されるようになってきた。これに対して創傷被覆材であるPGAシートの応用の可能性について検討した。6例中2例に脱落を認めたが機能障害の原因となるような癒痕拘縮はなく下咽頭粘膜欠損に対する応用の可能性が示唆された。咽頭扁平上皮内がんでは様々な遺伝子の高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、協調して発癌に向けて機能していることが示唆される。p53遺伝子の変異の頻度は33.3%で食道の扁平上皮内がんにおける頻度と差異はない。咽頭扁平上皮がんの発がんにも食道がんと同様、p53遺伝子変異が関係していることが示唆された。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。

A. 研究目的

近年、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。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ることが知られており、これら血管増生を伴う病変の性格、本態及び分子的成り立ちを明らかにしていく事は、今後の多重がんの発生や咽頭がんに対する予防法を確立する上で必要である。

表在がんに対する治療としては内視鏡的切除が一般的に行われるが、広範囲の切除や複数回の切除により咽頭狭窄を併発することも経験される。創傷被覆材であるPGAシートの下咽頭粘膜欠損への応用の可能性について口腔・中咽頭がんにおいて評価を行った。

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。昨年度より継続し Dual Energy CTによる軟骨浸潤の評価を行った。

B. 研究方法

1. 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癌に関わる9つの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) RNAを抽出した12症例全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。

2. 口腔・中咽頭粘膜欠損に対するPGAシートの評価と下咽頭粘膜欠損への応用の可能性
口腔・中咽頭がん口内法切除症例において一次縫合が困難な症例に対してPGAシートを使用し、生着の状況、疼痛、合併症について評価した。

3. 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。

(倫理面への配慮)

研究1に関しては倫理審査委員会にて承認を得た。研究2、研究3に関しては通常の診療内で実施できるものである。治療方法については各患者に説明し同意を得た。プロトコルスタデイ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. 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, GPR116, GPR161, IL7R,

LOXL2、MMP2、NTRK2 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) 12 症例のうち 4 例(33.3%)の腫瘍部において p53 遺伝子の変異を認めた。
2. 口腔・中咽頭粘膜欠損に対する PGA シートの評価と下咽頭粘膜欠損への応用の可能性
口腔がん 4 例（硬口蓋、臼後、頬粘膜、口腔底）、中咽頭がん 2 例（軟口蓋）の計 6 例に PGA シートを用いた。6 例中 2 例にシートの脱落を認めた。脱落を認めなかった 4 例では疼痛コントロールは良好であったが、脱落例では頻回の鎮痛薬の投与を必要とした。いずれの症例も機能障害を伴うような癒痕拘縮は認めなかった。
3. 喉頭癌と下咽頭癌による喉頭軟骨浸潤評価
72 例に対して Dual Source CT 装置で撮影し、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ている。

D. 考察

1. 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
これまで確認できた MET、CXCR7、CD44 以外にも、今年度はさらに 6 つの遺伝子が扁平上皮癌細胞において高発現を示していることが分かった。それらの中には、chemokine receptor である IL7R、G protein receptor である GPR116、GPR161 も含まれていた。さらに浸潤能を獲得することに関係する MMP family である MMP2 の高発現も認められた。また乳癌の転移に関係する LOXL2 も高発現することから、現時点では早期病変と診断されているが、転移能を有する病変であることが示唆される。また EMT に関係する NTRK2 も高発現を示した。昨年までの結果と合わせて、血管の増生、炎症状態の形成に関連する遺伝子の発現も認められている。さらに今年度に同定した高発現を示す遺伝子からは、血管増生、炎症の惹起とともに扁平上皮癌細胞の遊走能、転移能獲得といった形質の変化が連動して起こっていることが示唆される。p53 遺伝子の変異の頻度は 33.3%であったが、これはこれまでに報告されている食道の扁平上皮内癌における頻度と差異はない。即ち、咽頭扁平上皮癌の発癌にも食道癌と同様に p53 遺伝子変異が関係していることが示唆される。
2. 口腔・中咽頭粘膜欠損に対する PGA シート

の評価と下咽頭粘膜欠損への応用の可能性
脱落を認めた 2 例の原因は、1 例は術後出血、1 例は技術的な要因と考えられた。口腔中咽頭がんの切除では深部の切除は筋層に達するため欠損部の形態は深くなりシートの接着が難しいものとなり、また出血の危険性も高くなる。そのために脱落を生じたと考えられる。機能障害を伴うような癒痕拘縮を認めなかったことは下咽頭領域への応用が期待されることである。下咽頭がん内視鏡治療では ESD においても筋層に達することは少なく出血の可能性も少ないことから今後も症例を重ねて検討する。

3. 喉頭癌と下咽頭癌による喉頭軟骨浸潤評価
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おり、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。

E. 結論

1. 頭頸部領域早期がん病変における上皮内血管拡張・血管増生に関わる因子の探索
咽頭の表在性の早期扁平上皮癌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、高発現を示す遺伝子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ことを示唆している。
2. 口腔・中咽頭粘膜欠損に対する PGA シートの評価と下咽頭粘膜欠損への応用の可能性
下咽頭領域の表在がん内視鏡切除後の粘膜欠損への応用の可能性が示唆された。
3. 喉頭癌と下咽頭癌による喉頭軟骨浸潤評価
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。

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) Hayashi R. Sponsored Symposium. Multimodal approaches for tongue cancer-Japanese proposal. JSHNO. Surgical treatment for advanced tongue cancer. 3rd Congress of IAEO. 2011.07.14-07.17(Singapore)
 - 2) Hayashi R. Partial laryngectomy after failure of definitive radiotherapy for early glottis larynx cancer. The 2nd congress of Asian Society of Head and Neck Oncology. 2011.10.06-10.09 (Goa)

- 3) 林 隆一、頭頸部癌に対する喉頭を温存した外科療法、広島頭頸部腫瘍研究会、2011.11 (広島)

G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

研究要旨

早期乳がん患者を対象に QOL の向上を目指した低侵襲治療を開発する。まず、研究分担者が以前所属し現・国立がん研究センター東病院で行ったセンチネルリンパ節生検に関する多施設共同前向き試験の結果、登録された 1107 例の 5 年無再発生存率と全生存率は 94%と 91%であり、センチネルリンパ節生検による腋窩手術の個別化の妥当性が検証された。次に、乳管内進展を伴わない 2cm 以下の乳がんにおけるラジオ波焼灼治療の第 II 相試験を進め、現在までに 17 例が登録され全例無再発であった（観察期間中央値 18 ヶ月）。さらに、担がん患者では制御性 T 細胞が健常者に比べ有意に上昇し、その背景には M2 マクロファージによる免疫抑制が示唆された。

A. 研究目的

早期乳がん患者を対象に QOL の向上を目指した低侵襲治療を開発する。分担研究者はセンチネルリンパ節生検法を確立し、その手技の標準化を行った。現在、乳管内進展を伴わない早期乳がんにおける究極の温存療法として、ラジオ波焼灼治療の第 II 相試験を進めている。また、新たな乳がんの治療戦略を探索するために、乳がん患者の治療前後における免疫動態を解析した。

B. 研究方法

- 1)平成 10 年からセンチネルリンパ節生検の開発を進めている。以前所属した現・国立がん研究センター東病院で平成 16 年 7 月から 17 年 10 月まで多施設共同前向き試験（同研究責任者）としてセンチネルリンパ節生検を登録しその予後を解析した。
- 2)乳管内進展を伴わない 2 cm 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大 II 相臨床試験を進めている。Primary endpoint は焼灼後の乳房変位率であり、secondary endpoint は乳房内再発と FACTB による QOL 評価である(目標症例数 30 例)。
- 3)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、免疫組織染色による免疫担当細胞、腫瘍細胞の解析と FACS による制御性 T 細胞を計測した。

(倫理面への配慮)

研究 1)から 3)は倫理審査委員会で承認されている。説明文を用いて十分な説明し同意を得る。連結可能匿名化あるいは、個人が識別されないように情報の集積と管理に厳重な注意を払って解析を行う。各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、人権に十分配慮する。尚、

遺伝子解析研究には該当しない。

C. 研究結果

- 1)センチネルリンパ節生検が施行された 1107 例の内、isolated tumor cells を含む転移陰性が 848 例、micrometastases 以上の転移陽性が 259 例であった。局所再発は各々3%と4%で、遠隔転移再発は3%と9%であった（観察期間中央値 62 ヶ月）。全症例の 5 年無再発生存率と全生存率は 94%と 91%であった。
- 2)現時点で 17 例が登録された。皮膚熱傷などの重篤な有害事象はなく、観察期間中央値 18 ヶ月で全例無再発生存中である。
- 3)0 から IIA 期の早期乳がん 38 例と IIB から IV 期の進行乳がん 12 例では腫瘍周囲の CD68 陽性免疫担当細胞と CD163 陽性あるいは CCR4 陽性の腫瘍細胞の有意な増加を認めた。末梢血単核球分画における制御性 T 細胞は、健常者 21 例 2.5%に対して乳がん患者 37 例 4.2%と有意に高かった。一方、手術症例 36 例において同細胞は 4.2%から 3.5%と術後は有意に低下した。

D. 考察

- 1)早期乳がんにおけるセンチネルリンパ節生検によって、リンパ節郭清の個別化が実現し郭清に伴うリンパ浮腫などの後遺症が改善された。
- 2)ラジオ波焼灼治療の対象となる乳管内進展を伴わない症例は少ないが、メスを入れない代替療法として有望である。今後、ラジオ波焼灼治療による制御性 T 細胞の動態についても検討する。
- 3)M2 マクロファージによる宿主の免疫応答の抑制が示唆された。CCR4 あるいは M2 マクロファージを標的とした新規治療戦略の開発が望まれる。

E. 結論

早期乳がんにおけるセンチネルリンパ節生検とラジオ波焼灼治療は、その適格症例において QOL を向上させ患者に優しい医療を実現する上で重要である。

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) 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.
- 2) Imoto S, Sakemura N, Ito H, Imi K, Isaka H, Tazaki E, Kamma H, Wada N, Nakatsura T: Immune suppression of regulatory T cells and M2 macrophage in breast cancer patients. Presented at AACR 102nd Annual Meeting, April 4, 2011.
- 3) Imoto S: Phase II study on radiofrequency ablation for early breast cancer patients. Presented at the INTERNATIONAL SURGICAL WEEK, August 29, 2011.
- 4) Imoto S, Sakemura N, Ito H, Imi K, Isaka H, Kamma H, Nakatsura T: T: Immune suppression of regulatory T cells and M2 macrophage in breast cancer patients. Presented at 8th International Symposium on Minimal residual Cancer, September 22, 2011.
- 5) Imoto S, Sakemura N, Ito H, Imi K, Isaka H, Kamma H, Wada N, Nakatsura T: Immune suppression of regulatory T cells and M2 macrophage in breast cancer patients. Presented at the 34th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 7, 2011.
- 6) 井本 滋, 酒村 智子, 伊東 大樹, 伊美 建太郎, 伊坂 泰嗣, 田崎 英里, 和田 徳昭, 菅間 博, 中面 哲也: 乳癌患者における腫瘍免疫応答の解明と腫瘍免疫学との融合を目指した治療戦略. 第 110 回日本外科学会定期学術集会 2011 年 (誌上発表) .
- 7) 井本 滋, 愛甲 孝, 神野 浩光, 武井 寛幸, 津川 浩一郎, 津田 均, 増田 慎三, 元村 和由, 坂本 純一, 北島 政樹: センチネルリンパ節転移陽性乳癌に郭清は必要か? 第 19 回日本乳癌学会学術総会 2011 年 9 月 2 日.
- 8) 井本 滋, 伊美 建太郎, 伊東 大樹, 酒村 智子, 伊坂 泰嗣, 菅間 博, 和田 徳昭, 中面 哲也: 乳癌患者における制御性 T 細胞と M2 マクロファージによる免疫抑制. 第 70 回日本乳癌学会学術総会 2011 年 10 月 3 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

「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。今後のより長期的な腫瘍学のおよび機能的な予後やQOLの調査、周術期の合併症対策の検討、無病生存率の向上、などの必要性が認められた。

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)が施行されている。TPEでは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。本研究では可能な限り自然排尿・排便経路の確保を目的とし、手術術式を改良して根治性を低下させずにStoma-less症例を増加させる手術を試み、その妥当性、術後機能、およびQOLについて検討する。

B. 研究方法

従来ではTPEの適応である臨床的に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。これらはTPEなど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。またQOLの評価には、SF36、国際前立腺症状スコア(IPSS)のQOLスコア、および本邦の大腸癌研究会が開発されたm-FIQL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

2011年12月までに本手術法を29例の原発直腸癌症例に実施した。手術の内訳は肛門括約筋温存(SPO)と膀胱尿道吻合(CUA):19例、直腸切断(APR)とCUA:5例、APRと膀胱瘻(CS):5例、であり、結果としてStoma-less:19例、One Stoma:5例、Stoma+CS:5例となった。Surgical marginsは全例で陰性であり、これらの5年生存率は約80%を示した。しかし主に遠隔転移再発（肺転移が最多）のため、無病5年生存率は48%であった。手術関連死は認めなかったが、CUAの24例中10例(42%)に縫合不全を認めた。特にAPR+CUA例では、5例中4例(80%)にCUAの縫合不全を認めた。術後の1年以上経過例の排尿機能では、全例に自排尿が可能で、IPSSスコアは9(中央値)を示した。またIPSSのQOLスコアも2(中央値)を示した。SPO例の排便機能は、以前の報告と同様であり、m-FIQLスコアは55(中央値)を示した。また本手術例全体のSF-36によるQOL調査ではPCS(身体的健康)は国民標準偏差によりも低い傾向を示すが、MCS(精神的健康)はほぼ同等である傾向を示した。

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。また TPE となる症例では多くが肛門括約筋も温存されず、排便経路変更のため永久人工肛門が造設される。従って TPE の殆どの症例では Double stoma となり、QOL の低下も否めない。しかし近年の肛門括約筋温存手術の進歩は目覚ましく、Intersphincteric resection (ISR) などの究極的肛門温存手術も施行されるようになった。このため前立腺浸潤を伴う下部直腸進行癌症例においても、ISR の手術法と Radical prostatectomy の手術法の組み合わせにより根治性の確保が可能であれば、TPE を回避(Double stoma の回避)する手術法として臨床導入する必要がある。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 の改善も期待される。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計画している。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、今後のより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が認められる。

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により、TPE の回避および局所の根治性の確保が可能になることが示唆された。その結果、Stoma 数の減少や Stoma のない状況も可能となり、QOL の改善にも大きな影響を与えるものと推察された。しかしまだ十分な治療成績とはいえず、今後の治療法の改善、合併症対策、などが必要である。

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) 齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、中嶋健太郎、甲田貴丸、神山篤史、錦織英知、大柄貴寛、佐藤雄、邑田悟、横田満、：超低位直腸癌における治療方針の検討、第 111 回日本外科学会定期学術集会、紙上開

催、第 112 巻臨時増刊号(1.2) ;228,2011.5/26-28.

- 2) 齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、：基調講演：究極的肛門温存手術である Intersphincteric resection の現状、第 111 回日本外科学会定期学術集会、紙上開催、第 112 巻臨時増刊号(1.2) ;290,2011.5/26-28.
- 3) 西澤雄介、伊藤雅昭、小林昭広、杉藤正典、甲田貴丸、中嶋健太郎、齋藤典男、：直腸・肛門管癌に対する ISR の治療成績、第 111 回日本外科学会定期学術集会、紙上開催、第 112 巻臨時増刊号(1.2) ;291, 2011.5/26-28.
- 4) 西澤祐吏、中村達雄、本多通孝、齋藤典男、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、：直腸癌 I S R 術後における肛門括約筋再生に関する研究、第 111 回日本外科学会定期学術集会、紙上開催、第 112 巻臨時増刊号(1.2) ;292, 2011.5/26-28.
- 5) 大柄貴寛、齋藤典男、伊藤雅昭、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、：下部直腸癌に対する内肛門括約筋切除 (ISR)術後の肛門機能評価 (術後 5 年以上での肛門機能アンケート調査)、第 111 回日本外科学会定期学術集会、紙上開催、第 112 巻臨時増刊号(1.2) ;430, 2011.5/26-28.
- 6) 神山篤史、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、田中俊之、悦永徹、中嶋健太郎、甲田貴丸、錦織英知、齋藤典男、：3T MRI を用いた直腸癌に対する深達度評価の検討、第 111 回日本外科学会定期学術集会、紙上開催、第 112 巻臨時増刊号(1.2) ;543, 2011.5/26-28.
- 7) 齋藤典男、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、杉藤正典、：下部直腸進行癌における究極的肛門温存手術—その実際、予後と機能は？—[専門医に求められる手術手技-達人に学ぶ-]、第 66 回日本消化器外科学会総会、名古屋 ;192,2011.7/13-15.
- 8) 小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、中嶋健太郎、甲田貴丸、錦織英知、神山篤史、邑田悟、：側方郭清を伴う直腸癌手術の長期成績、第 66 回日本消化器外科学会総会、名古屋 ;377,2011.7/13-15.
- 9) 佐藤雄、伊藤雅昭、井尻敬、甲田貴丸、中嶋健太郎、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、横田秀夫、齋藤典男、：コンピューターグラフィック技術を老いよした三次元肛門管イメージングの開発、第 66 回日本消化器外科学会総会、名古屋 ;422,2011.7/13-15.
- 10) 中嶋健太郎、伊藤雅昭、錦織英知、神山篤史、甲田貴丸、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、：直腸癌手術における合併症—縫合不全、狭窄、粘膜脱の治療方法と防止策、第 66 回日本消化器外科学会総会、

- 名古屋 ;550,2011.7/13-15.
- 11) Saito N, Nishizawa Y, Sutigo M, Ito M, Kobayashi A, Kohyama A, Nishigori H, oogara T, Sato Y, Murata S, Yokota M.: Local therapy for high-risk T1 rectal cancer. 6th ESCP, Copenhagen, Denmark, Colorectal Dis. 13 (Supple 6) ;20,2011.9/21-24.
 - 12) Nishizawa Y, Fujii S, Saito N, Ito M, Nakajima K, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y.: Differences in tissue degeneration between preoperative chemotherapy and preoperative chemoradiotherapy for colorectal cancer. 6th ESCP, Copenhagen, Denmark, Colorectal Dis. 13 (Supple 6) ;22,2011.9/21-24.
 - 13) Nishigori H, Ito M, Nishizawa Y, Kobayashi A, Sugito M, Saito N.: The utility of an anal drain to prevent postoperative anastomosis leakage. 6th ESCP, Copenhagen, Denmark, Colorectal Dis. 13 (Supple 6) ;39,2011.9/21-24.
 - 14) Ohgara T, Saito N, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y.: Long-term results of anal function after intersphincteric resection for low rectal cancer. 6th ESCP, Copenhagen, Denmark, Colorectal Dis. 13 (Supple 6) ;54,2011.9/21-24.
 - 15) Sato Y, Ijiri T, Kobayashi T, Yokota H, Ito M.: Semi-automatic segmentation tool for anal sphincter muscles. 23rd SMIT, Tel Aviv, Israel ;46,2011.9/13-16.
 - 16) 齋藤典男, 杉藤正典, 伊藤雅昭, 小林昭広, 西澤雄介, 酒井康之, 駒井好信, 神山篤史, 錦織英知, 大柄貴寛, 佐藤雄, 邑田悟, 横田満, : 下部尿路系浸潤を伴う局所進行直腸癌に対する機能温存再建手術について, 第49回日本治療学会, 名古屋, 46(2) ;775,2011.10/27-29.
 - 17) 大柄貴寛, 齋藤典男, 西澤雄介, 小林昭広, 伊藤雅昭, 杉藤正典, : 下部直腸癌に対する内肛門括約筋切除 (ISR)術後5年以上での肛門評価, JDDW2011 第19回消化器関連学会週間, 福岡 ;2011.10/20-23.
 - 18) 小林昭広, 齋藤典男, 杉藤正典, 伊藤雅昭, 西澤雄介, 神山篤史, 錦織英知, 佐藤雄, 邑田悟, 大柄貴寛, 横田満, 合志健一, 塚田祐一郎, 河野眞吾, 山崎信義, : 低位直腸癌の肛門括約筋温存手術における手術前化学放射線療法と手術単独群の長期成績, 第73回日本臨床外科学会総会, 東京, 72 (増刊) ;331, 2011.11/17-19.
 - 19) 錦織英知, 小林昭広, 齋藤典男, 杉藤正典, 伊藤雅昭, 西澤雄介, 神山篤史, 大柄貴寛, 佐藤雄, 邑田悟, 横田満, : 肛門括約筋温存手術の成績と今後の方向性, 第73回日本臨床外科学会総会, 東京, 72 (増刊) ;370, 2011.11/17-19.
 - 20) 邑田悟, 伊藤雅昭, 西澤雄介, 小林昭広, 杉藤正典, 齋藤典男, : FDG-PET/CT を用いた直腸癌術前のリンパ節転移診断の検討, 第73回日本臨床外科学会総会, 東京, 72 (増刊) ;989, 2011.11/17-19.
 - 21) 齋藤典男, 伊藤雅昭, 西澤祐吏, 藤井誠志, 小嶋基寛, 落合淳志, 杉藤正典, 小林昭広, 西澤雄介, 神山篤史, 錦織英知, 大柄寛, 佐藤雄, 邑田悟, 横田満, : 超低位進行直腸癌に対する術前補助療法について, 第66回日本大腸肛門病学会学術集会, 東京, 64(9) ;596, 2011.11/25-26.
 - 22) 伊藤雅昭, 齋藤典男, 杉藤正典, 小林昭広, 西澤雄介, : ISR の治療成績とその問題点, 第66回日本大腸肛門病学会学術集会, 東京, 64(9) ;628, 2011.11/25-26.
 - 23) 西澤祐吏, 齋藤典男, 藤井誠志, 伊藤雅昭, 西澤雄介, 小林昭広, 杉藤正典, : 直腸癌術前化学放射線療法と単独化学療法における組織変性の検討, 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会, 横浜 ;2011.7/22.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし