

- A, Oji Y, Oka Y, Kanakura Y, Morita S, Sakamoto J, Sugiyama H: WT1 peptide vaccination post allo HSCT against hematological malignancies Fifth International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Torino, April 16, 2011.
- 67) Tsuboi A, Hosen N, Nishida S, Kawakami M, Nakata J, Morita S, Sakamoto J, Oka Y, Oji Y, Sugiyama H: Reduced dose of WT1 vaccine for myelodysplastic syndrome - Phase I clinical study -. Fifth International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Torino, April 16, 2011.
- 68) Tsuboi A, Oka Y, Kyo T, Katayama Y, Elisseeva O A, Kawakami M, Nishida S, Morimoto S, Murao A, Nakajima H, Hosen N, Oji Y, Sugiyama H: Long-term WT1 peptide vaccination for the patients with acute myeloid leukemia. Fifth International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Torino, April 16, 2011.
- 69) Oji Y, Berneman Z N, Keilholz U, O'reilly R, Saglio G, Wagner N, Heike Y, Lundin E, Aozasa K, Pauwels P, Anguille S, Cilloni D, Ohashi H, Waelput W, Fukuda M, Tatsumi N, Oka Y, Sugiyama H: Standardization of WT1 Immunohistochemical Staining and Evaluation of WT1 Positivity in Solid Cancers. Fifth International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Torino, April 15, 2011.
- 70) Sugiyama H: WT1 peptide immunotherapy for hematopoietic malignancies, BTG 2011, Singapore, March 18, 2011. (招待講演)
- 71) 橋本直哉、坪井昭博、千葉泰良、木嶋教行、吉峰俊樹、岡芳弘、杉山 治夫: 膠芽腫に対するWT1ペプチドワクチン療法における長期生存例と予後予測因子、第23回日本バイオセラピー学会学術集会総会、大阪、2010年12月9日
- 72) 橋井佳子、太田秀明、岡芳弘、杉山 治夫: 同種造血幹細胞移植後の難治性小児血液腫瘍患者に対するWT1ペプチドワクチンを用いた免疫療法、第23回日本バイオセラピー学会学術集会総会、大阪、2010年12月9日
- 73) 杉山 治夫: WT1ペプチドがん免疫療法のコンセプト、第48回日本癌治療学会学術集会、京都、2010年10月29日
- 74) 杉山 治夫: がんワクチン-WT1ペプチドと樹状細胞ワクチン-, 第48回日本癌治療学会学術集会、京都、2010年10月28日
- 75) Hosen N, Kishida S, Matsuoka Y, Ichihara H, Aoyama Y, Mugitani A, Kawakami M, Yamagami T, Murakami M, Tamaki H, Nakao T, Fuji S, Nakajima H, Hino M, Oka Y, Sugiyama H: MMSC-1 as a novel target molecule for monoclonal antibody therapy against multiple myeloma, The 72nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Yokohama, 2010年9月26日
- 76) Nannya Y, Kueokawa M, Ueda Y, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Shibayama H, Niimi K, Emi N, Motoji T, Sasaki K, Usuki K, Ogawa H, Sakura T, Ohyashiki K, Ozawa K, Kasai M, Miyazaki Y, Morita Y, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F: Clinical significance of WT1 mRNA expression level in patients with myelodysplastic syndrome (MDS), The 72nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Yokohama, 2010年9月26日
- 77) Hosen N, Kishida S, Matsuoka Y, Ichihara H, Mugitani A, Aoyama Y, Kawakami M, Yamagami T, Murakami M, Fuji S, Tamaki H, Nakano T, Oka Y, Hino M, Sugiyama H: Clonogenic myeloma progenitor cells reside in the CD19-CD38++ plasma cell population, The 72nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Yokohama, 2010年9月25日
- 78) 木嶋教行、保仙直毅、香川尚己、橋本直哉、杉山 治夫、吉峰俊樹: Brain tumor stem cell 4 はグリオブラストーマ前駆細胞に発現し、腫瘍の進展に寄与する、第69回日本癌学会学術総会、大阪、2010年9月24日
- 79) 橋本直哉、坪井昭博、千葉泰良、岡芳弘、木下学、香川尚己、木嶋教行、藤本康倫、吉峰俊樹、杉山 治夫: 悪性グリオーマに対するWT1ワクチン療法; 治療反応性予測因子としてのDTHとmethionine PET、第69回日本癌学会学術総会、大阪、2010年9月24日
- 80) 福田茉莉、尾路祐介、中塚伸一、岡芳弘、坪井昭博、保仙直毅、西田純幸、辰巳直也、青笹克之、杉山 治夫: ウィルムス腫瘍遺伝子WT1の腫瘍血管内皮細胞における発現、第69回日本癌学会学術総会、大阪、2010年9月24日
- 81) 西田純幸、武田裕、小井戸薫雄、岡芳弘、込田英夫、本間定、大草敏史、森正樹、土岐祐一郎、川瀬一郎、田尻久雄、杉山 治夫: 切除不能・再発進行膵臓癌に対するゲムシタビン併用WT1ペプチドワクチン療法第I相臨床試験、第69回日本癌学会学術総会、大阪、2010年9月24日

- 82) 土肥聡、大野智、京哲、杣源一郎、杉山 治夫、井上正樹：子宮体癌におけるWT1蛋白発現と血管新生の関連性、第69回日本癌学会学術総会、大阪、2010年9月24日
- 83) Oka Y, Sugiyama H : WT1 peptide vaccine for the treatment of malignancies, The 72nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Yokohama, 2010年9月24日
- 84) 坪井昭博、川上学、保仙直毅、西田純幸、岡芳弘、尾路祐介、杉山 治夫 : MDSに対するWT1ペプチドワクチン療法第I相臨床試験、第72回日本血液学会学術集会、横浜、2010年9月24日
- 85) 岡芳弘、杉山 治夫 : WT1ペプチドがんワクチン療法、第69回日本癌学会学術総会、大阪、2010年9月22日
- 86) 高木さやか、尾路祐介、中村三千代、福田茉莉、中塚伸一、青柳さやか、辰巳直也、朝長毅、三好新一郎、根津理一郎、青笹克之、杉山 治夫 : eEF2lgG抗体は、胃癌、大腸癌、乳癌、非小細胞肺癌の早期診断に有用なマーカーである、第69回日本癌学会学術総会、大阪、2010年9月22日
- 87) 岡芳弘、村尾綾子、坪井昭博、田中ゆきえ、藤木文博、中島博子、西田純幸、保仙直毅、白方俊章、尾路祐介、杉山 治夫 : 固形癌患者の骨髄中にはWT1特異的CD8+T細胞が末梢血に比較して高頻度に、また、未熟な状態で存在する、第2回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会、松山、2010年8月28日
- 88) 橋井佳子、太田秀明、松村梨紗、吉田寿雄、楠木重範、宮下恵実子、大菌恵一、坪井昭博、尾路祐介、保仙直毅、岡芳弘、杉山 治夫 : 同種造血幹細胞移植後の難治性小児血液腫瘍患者に対するWT1ペプチドワクチンを用いた免疫療法、第2回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会、松山、2010年8月28日
- 89) 前田哲生、保仙直毅、佐多弘、松井崇浩、南亮太、福島健太郎、坪井昭博、岡芳弘、織谷健司、杉山 治夫、金倉譲：同種骨髄移植後にWT-1 peptide vaccinationを施行した難治性急性白血病の2症例、第2回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会、松山、2010年8月28日
- 90) 坪井昭博、保仙直毅、岡芳弘、西田純幸、尾路祐介、中田潤、川上学、森本創世子、杉山 治夫 : MDSに対するWT1ペプチドワクチン療法 第I相臨床試験、第2回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会、松山、2010年8月28日
- 91) 藤木文博、岡芳弘、川勝真衣、坪井昭博、原田ゆきえ、保仙直毅、西田純幸、白方俊章、中島博子、辰巳直也、尾路祐介、杉山 治夫 : WT1特異的ヘルパーT細胞免疫反応とWT1ペプチドワクチンによる臨床効果は相関する、第2回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会、松山、2010年8月28日
- 92) 杉山 治夫、田中ゆきえ、川上学、坪井昭博、岡芳弘 : AMLやMDS患者における、WT1特異的CTLのT細胞レセプターの使用頻度の偏在、第2回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会、松山、2010年8月28日

G. 知的所有権の取得状況

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

体幹部定位照射における新しい計画・照射技術の開発に関する研究

研究分担者 永田 靖 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 放射線腫瘍学教授

研究要旨

前立腺癌、頭頸部癌へのIMRTおよびVMAT治療技術の開発と臨床導入を行った。IMRT/VMATの自由度の高い線量分布により、良好な腫瘍制御と有害事象低減が得られた。VMATでは、IMRTと同等以上の線量分布作成と問題であった治療時間の短縮が得られ、臨床導入による有用性が示唆された。

I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療において3cm以上の腫瘍における局所制御率が有意に低かったことから、今後はD95処方によりPTV内線量を確保し、その上で少なくともT2以上（3cm以上）の病変には線量増加による局所制御率の改善が必要と思われた。

A. 研究目的

まず強度変調放射線治療（Intensity modulated radiotherapy: IMRT）は照射野内の線量強度を不均一にすることで複雑な線量分布を達成し、標的への根治線量を保持しつつ正常臓器への線量低減を図る照射法である。強度変調回転照射（Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT）はIMRTの進化形であり、ガントリを回転させつつ照射する事で、IMRT同様、自由度の高い線量分布を作成可能で、IMRTに比し、効率のよい短時間での治療が可能である。本研究期間に、我々は、前立腺癌に対する固定多門IMRTの導入と治療成績評価および治療効率向上のための1回転VMATの検討を行った。また、頭頸部癌に対するIMRTとVMATの比較、および上咽頭癌におけるVMATの治療成績、従来の3次元治療と比較しての有用性について検討した。

次にI期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療は臨床的に広く拡大しつつあるが、治療技術の進歩に伴い、線量計算法が従来の放射線の1次散乱までを評価する方法（Clarkson法など）から2次散乱以降まで評価する方法（Superposition法など）へシフトしている。当院では従来よりSuperposition法を採用しており、その治療成績について解析した。

B. 研究方法

1. IMRTについての研究

まず以下、4つの項目について検討した。

①前立腺癌に対する固定多門IMRTの治療成績の検討

2008年7月-2011年12月にIMRTを施行した局在性

前立腺癌104例の治療成績を解析した。IMRTの照射線量は、低リスク群74 Gy/37fr、中間～高リスク群78 Gy/39frとした。

②前立腺癌に対する固定多門IMRTと1回転VMATの比較

両者の治療計画を作成し、線量分布、MU値、治療時間、計画時間を比較した。

③頭頸部癌に対する固定多門IMRTと2回転VMATの比較

両者の治療計画を作成し、線量分布、MU値、治療時間、計画時間を比較した。

④上咽頭癌に対する2回転VMATの治療成績の検討

次に2004年3月から2011年12月まで広島大学病院でSuperposition法を用いた定位放射線治療を施行したI期非小細胞肺癌55例58病変（組織確定）を対象とした。主に6MV X線を用いたnon-coplanar8門照射にて、アイソセンタ処方48Gy/4回の定位放射線治療を行い、以下の項目を検討した。

- 1) PTV（planning target volume）の95%を照射する線量（D95）
- 2) 全生存率、局所無再発生存率、局所制御率
- 3) 再発形式
- 4) 有害事象
- 5) 全生存率と局所制御率に影響する因子の解析

（倫理面への配慮）

C. 研究結果

1. IMRTについての研究

①前立腺癌に対する固定多門IMRTの治療成績

観察期間中央値27カ月にて、PSA再発は高リスク群の1例のみであった。Grade 2以上の晩期有害事象は、尿路3%、直腸3%と低率であった。

②前立腺癌に対する固定多門IMRTと1回転VMATの比較

1回転VMATでは、固定多門IMRTと同等の線量分布、MU値の低減、治療時間の短縮が得られた。治療時間は旧システム固定多門IMRTでの約4分が約1分へ大幅に短縮可能であった。

③頭頸部癌に対する固定多門IMRTと2回転VMATの比較

2回転VMATでは、固定多門IMRTと同等以上の線量分布、MU値の低減、治療時間の短縮が得られた。治療時間は旧システム固定多門IMRTでの約20分が約5分へ大幅に短縮可能であった。

④上咽頭癌に対する2回転VMATの治療成績の検討

観察期間中央値18ヶ月にて、2年全生存/無再発生存/局所領域制御率は82%/54%/92%であった。Grade 2の晩期口内乾燥は13%と低率であった。

2. 体幹部定位照射についての研究

対象の観察期間中央値は34カ月（4-96ヶ月）、年齢中央値は78歳（46-90歳）であった。

- 1) D95中央値は41.7Gy（32.2-45.9Gy）であった。
- 2) 3年全生存率、局所無再発生存率、局所制御率はそれぞれ75.7%（95%CI; 62.8-88.5%）、62.5%（95%CI; 48.5-76.5%）、83.0%（95%CI; 72.1-93.9%）であった。
- 3) 再発形式は局所再発10例（18.2%）、リンパ節再発6例（10.9%）、遠隔転移15例（27.3%）であった。特に局所再発のみは7例（12.7%）であった。
- 4) CTCAE ver4.0にて評価し、Grade 3以上の肺臓炎は4例（7.3%）で、うち1例（1.9%）がGrade 5であった。その他のGrade 3以上の有害事象は認めなかった。
- 5) 単変量解析（log-rank testによる）を行い、腫瘍径が3cm以上で有意に局所制御率が低下した（ $p=0.0189$ ）。その他、PTV線量、性別、手術適応の有無、組織型では全生存率、局所制御率も有意な因子は認めなかった。

D. 考察

IMRT、VMATにより、良好な腫瘍制御を保持しつつ、前立腺癌の直腸出血や上咽頭癌での口腔乾燥など従来法で問題となっていた晩期有害事象の程度、発症の低減が得られ、その有用性が示唆された。また、IMRTでの問題であった治療時間延長、MU高値などはVMAT導入により改善し、患者苦痛低減、スループット向上が得られ、また二

次発癌低減が期待できる。

肺癌に対する当院単施設の成績は3年全生存率、局所制御率とも、同線量で実施された多施設前向き試験（JCOG0403）の成績（3年全生存率 76%、局所制御率 86%）とほぼ同等であった。また、有害事象もGrade 3以上の肺臓炎は7.3%と、比較的安全に施行可能であった。単変量解析で唯一、3cm以上の腫瘍における局所制御率が有意に低かったことから、今後はD95処方によりPTV内線量を確保し、その上で少なくともT2以上（3cm以上）の病変には線量増加による局所制御率の改善が必要と思われた。

E. 結論

IMRT・VMAT治療システムの開発、導入により、良好な腫瘍制御、有害事象低減が得られた。

VMATではIMRTで問題となっていた治療時間延長が解消され、臨床的有用性が示された。

I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療は比較的安全に施行可能であったが、今後は3cm以上の腫瘍に対する線量増加を計画する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nagata Y.: Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for early stage lung cancer. *Cancer Research and Treatment*. 2013; 45(3):155-161.
- 2) Kimura T., Takahashi S., Kenjo M., Nishibuchi I., Takahashi I., Takeuchi Y., Doi Y., Kaneyasu Y., Murakami Y., Honda Y., Aikata H., Chayama K., Nagata Y.: Dynamic computed tomography appearance of tumor response after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: How should we evaluate treatment effects? *Hepatol Res*. 2013; 43: 717-27.
- 3) Honda Y., Kimura T., Aikata H., Kobayashi T., Fukuhara T., Masaki K., Nakahara T., Naeshiro N., Ono A., Miyaki D., Nagaoki Y., Kawaoka T., Takaki S., Hiramatsu A., Ishikawa M., Kakizawa H., Kenjo M., Takahashi S., Awai K., Nagata Y., Chayama K.: Stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28:530-6.
- 4) Takahashi S, Kimura T, Kenjo M, Nishibuchi I, Takahashi I, Takeuchi Y, Doi Y, Kaneyasu Y, Murakami Y, Honda Y, Aikata H, Chayama K, Nagata Y.: Case reports of portal vein thrombosis and bile duct stenosis after stereotactic body

- radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* in press, 2013.
- 5) 永田 靖: 【特集 高精度放射線治療のピットフォール】はじめに, 臨床放射線, 58(5):649-650, 2013.5.
 - 6) 高橋一平, 木村智樹, 廣川淳一, 土井歆子, 権丈雅浩, 兼安祐子, 村上祐司, 小澤修一, 永田靖: 【特集: 広がる放射線治療】I期非小細胞癌に対する定位放射線治療, 映像情報Medical. 45(11):856-860.2013.10
 - 7) 高橋一平, 柏戸宏造, 権丈雅浩, 北台靖彦, 田利 晶, 麻奥英毅, 兼安祐子, 木村智樹, 村上祐司, 永田 靖: 胃MAL Tリンパ腫に対する放射線治療成績, 臨床放射線, 58(12):1755-1760, 2013.11.
 - 8) 今野伸樹, 木村智樹, 勝田 剛, 土井歆子, 岡部智行, 権丈雅浩, 兼安祐子, 村上祐司, 小澤修一, 永田 靖: 早期肺がんに対する体幹部放射線照射の進歩と展望. 腫瘍内科, 13(1): 59-65, 2014.1.
 - 9) Murakami Y, Nagata Y, Nishibuchi I, Kimura T, Kenjo M, Kaneyasu Y, Okabe T, Hashimoto Y, Akagi Y. Long-term outcomes of intraluminal brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for superficial esophageal cancer. *Int J Clin Oncol.*, 2012, 17(3): 263-271.
 - 10) Matsuo Y, Shibuya K, Narabayashi M, Sakanaka K, Ueki N, Miyagi K, Norihisa Y, Mizowaki T, Nagata Y, Hiraoka M. Dose-volume metrics associated with radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.*, 2012, 83(4): 545-549.
 - 11) Kaneyasu Y, Kita M, Okawa T, Maebayashi K, Kohno M, Sonoda T, Hirabayashi H, Nagata Y, Mitsuhashi N. Treatment outcome of medium dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix: comparison with low dose rate intracavitary brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2012, 84(1): 137-145.
 - 12) 木村智樹, 西淵いくの, 村上祐司, 権丈雅浩, 兼安祐子, 永田 靖. 4次元照射と呼吸同期照射. 肺癌, 2012, 52(2): 174-181.
 - 13) Kimura T, Togami T, Takashima H, Nishiyama Y, Ohkawa M, Nagata Y. Radiation pneumonitis in patients with lung and mediastinal tumours: a retrospective study of risk factors focused on pulmonary emphysema. *British Journal of Radiology*, 2011, 85(1010): 135-141.
 - 14) Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, Karasawa K, Hayakawa K, Niibe Y, Takai Y, Kimura T, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Kozuka T, Arimoto T, Hara R, Itami J, Araki T. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Operable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: Can SBRT Be Comparable to Surgery?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011, 81(5): 1352-1358.
 - 15) Norihisa Y, Mizowaki T, Takayama K, Miyabe Y, Matsugi K, Matsuo Y, Narabayashi M, Sakanaka K, Nakamura A, Nagata Y, Hiraoka M. Detailed dosimetric evaluation of intensity-modulated radiation therapy plans created for stage C prostate cancer based on a planning protocol. *International Journal of Clinical Oncology*, 2011, 17(5) :505-511.
 - 16) Kimura T, Nishibuchi I, Murakami Y, Kenjo M, Kaneyasu Y, Nagata Y. Functional image-guided radiotherapy planning in respiratory-gated intensity-modulated radiotherapy for lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2012, 82(4):e663-e670.
 - 17) Matsuo Y, Shibuya K, Nagata Y, Norihisa Y, Narabayashi M, Sakanaka K, Ueki N, Mizowaki T, Hiraoka M. Preliminary report of late recurrences, at 5 years or more, after stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(2):453-456.
 - 18) Nagata Y. Letter to editor. In reply to Drs. Atalar, Caglar, and Ozyar. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2012, 82(2), 521.
 - 19) Nagata Y, Wulf J, Lax I, Timmerman R, Zimmermann F, Stojkovski I, Jeremic B. Stereotactic radiotherapy of primary lung cancer and other targets. Results of consultant meeting of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011, 79(4):660-669.
 - 20) Matsuo Y, Nakamoto Y, Nagata Y, Shibuya K, Takayama K, Norihisa Y, Narabayashi M, Mizowaki T, Saga T, Higashi T, Togashi K, Hiraoka. Characterization of FDG-PET images after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Radiother Oncol.* 201, 97(2):200-204.
 - 21) Matsuo Y, Shibuya K, Nagata Y, Takayama K, Norihisa Y, Mizowaki T, Narabayashi M, Sakanaka K, Hiraoka M. Prognostic Factors in Stereotactic Body Radiotherapy for Non-Small-

- Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011, 79(4): 1104-1111.
- 22) Zimmermann F, Wulf J, Lax I, Nagata Y, Timmerman RD, Stojkovski I, Jeremic B. Stereotactic Body Radiation Therapy for Early Non-Small Cell Lung Cancer. Front Radiat Ther Oncol, 2010, 42, 94-114.
2. 学会発表
- 1) Nagata Y, Kimura T, Murakami Y, Kenjo M, Kaneyasu Y, Doi Y, Takahashi I, Ozawa S: Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan. Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 55th annual meeting(ASTRO). 2013.9.22-24, Atlanta, USA.
- 2) Murakami Y, Takahashi I, Hirokawa J, Doi Y, Kaneyasu Y, Kenjo M, Kimura T, Ozawa S, Nagata Y: Twenty Years Treatment Results Of Radiation Therapy For T1N0M0 Esophageal Cancer. Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 55th annual meeting(ASTRO). 2013.9.22-24, Atlanta, USA.
- 3) Doi Y, Kimura T, Nakashima T, Takahashi S, Takahashi I, Hirokawa J, Kenjo M, Ozawa S, Murakami Y, Nagata Y: Functional Image-Guided Radiotherapy Planning in Volumetric Modulated Arc Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma Patients with Pulmonary Emphysema. Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 55th annual meeting(ASTRO). 2013.9.22-24, Atlanta, USA.
- 4) Nagata Y: Stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer. The 3rd International Medical Symposium of Dong-A University. 2014.2.7-8, Busan, Korea.
- 5) Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, Shioyama K, Onimaru R, Kunieda E, Ishikura S. Stereotactic body radiation therapy for T1N0M0 non-small cell lung cancer: first report for inoperable population of a phase II trial by Jaran Clinical Oncology Group(JCOG 0403). Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 54th annual meeting(ASTRO), 2012.10.28-31, Boston, USA.
- 6) Kimura T, Takahashi S, Nishibuchi I, Takahashi I, Takeuchi Y, Doi Y, Kenjo M, Kaneyasu Y, Murakami Y, Nagata Y. The treatment results and dosimetric analysis of stereotactic body radiation therapy (SBRT) with transarterial chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma (HCC). Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 54th annual meeting(ASTRO), 2012.10.28-31, Boston, USA.
- 7) 永田 靖, 木村智樹, 村上祐司, 権丈雅浩, 兼安祐子, 西淵いくの, 土井敏子, 高橋重雄, 高橋一平, 竹内有樹. 体幹部定位放射線治療の現状と未来 肺癌. 第71回日本医学放射線学会総会, 2012.4.12-15, 横浜市.
- 8) 永田 靖. 放射線療法: IMRT最前線. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2012.7.26-28, 大阪市.
- 9) Kimura T, Nishibuchi I, Murakami I, Kenjo M, Kaneyasu Y, Nagata Y. Dynamic CT appearance of tumor response and radiation injury of the liver after stereotactic body radiation therapy(SBRT) for hepatocellular carcinoma(HCC). Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 53rd annual meeting(ASTRO), 2011.10.2-6, Miami, Florida, America.
- 10) Murakami Y, Nishibuchi I, Kimura T, Kenjo M, Kaneyasu Y, Nagata Y. Treatment results of chemoradiotherapy with a dose of ≥ 60 Gy and an elective nodal irradiation for stage I esophageal squamous cell carcinoma. Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 53rd annual meeting(ASTRO), 2011.10.2-6, Miami, Florida, America.
- 11) Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, Shinoyama Y, Onimaru R, Kunieda E, Ishikura S. A phase II trial of stereotactic body radiation therapy for operable T1N0M0 non-small cell lung cancer: Japan clinical oncology group(JCOG0403). ASTRO's 52nd Annual Meeting, 2010.10.31-11.4, San Diego, America.
- 12) Nagata Y. Current status of SBRT in Japan. Workshop of the German-Japanese Radiological Affiliation. 2010.5.21-23, Tokyo, Japan.
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

死亡率ゼロを目指す膵頭十二指腸切除術と術後管理法の開発に関する研究
－膵液瘻発生率ゼロを目指した安全な膵頭十二指腸切除法の開発－

分担研究者 高橋 進一郎 国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 病棟医長

研究要旨

血流温存を考慮した膵消化管吻合法、感染対策等よりなる包括的膵液瘻防止対策を考案し実施した結果、膵液漏（ISGPF BまたはC）発生率は43.6%から17%、治療関連死亡は2.1%から0%へ改善を見た。しかし包括的対策後に膵液瘻となったほぼ全ての症例はsoft pancreasでありsoft pancreas症例では更なる膵液瘻対策を要する。一方Soft pancreasの定義は定まっておらず個人、施設による差が大きい。CT perfusion imageによる血液通過時間（MTT）の測定は触感による膵硬度、組織学的線維化と正の、膵液瘻発生割合とは負の相関があり膵硬度の定量化、soft pancreasの定義策定に有用な可能性はある。また、Soft pancreasにおける適切な膵切離法を検討するため超音波凝固切開装置（LCS）による切離とメスによる切離を比較したところメスによる切離において膵液瘻が有意に少なく膵液瘻減少に有効な可能性が示唆された。今後は多施設による前向きの臨床試験が望まれる。

A. 研究目的

膵頭十二指腸切除は膵頭部、乳頭部領域癌に対し唯一根治が期待できる治療であるが術後合併症発生率30-50%、死亡率3-5%と手術に伴うリスクが高い。膵頭十二指腸切除後の重篤な合併症、術後死亡の多くは膵液瘻に起因するため膵液漏減少は膵頭十二指腸切除の安全性向上に不可欠である。本研究は手術手技・周術期管理方法の改善により膵頭十二指腸切除患者の膵液瘻防止、死亡率低下、術後残院期間の短縮を計ることを目的とした。

B. 研究方法

1. 包括的対策による膵液瘻減少を目指した前向き研究：膵頭十二指腸切除患者における膵液漏発生率、在院死亡率、術後在院期間の検討：膵液漏減少を目指した以下の方策を膵頭十二指腸切除患者全例に適用し膵液漏発生率、在院死亡率、術後在院期間の調査を行った。また上記アウトカムにつき包括的対策導入前の195例と包括的対策後の212例を比較した。

- ①柿田式密着吻合に膵管空腸吻合を付加した柿田式変法
- ②逆行性感染を防ぐためのブレイクドレン使用及びドレンの可及的早期抜去
- ③術中術野汚染に対する5ℓ生食による閉創前洗浄

④緑膿菌を含むグラム陰性桿菌をターゲットとした抗生剤の使用（PIPC 3日間使用）

2. 膵腸吻合部ドレーン抜去基準確立に向けた研究：膵液漏を見逃さずかつ逆行性感染を増やさないドレン抜去基準の検討を行った。術後1・3・5・7日目のドレン排液amylase値、排液量、細菌培養と膵液漏発生の相関からドレン抜去基準を検討した。また上記検討で明らかとなったドレン抜去基準の妥当性について前向きに検討した。

3. Soft pancreas症例における適切な膵切離法の検討：膵切離面末梢分枝膵管からの膵液漏出は膵液瘻の主要な原因の一つであり膵切離法が膵液瘻発生に関与している可能性がある。膵切離以外の術式、周術期管理法を定型化し前向きに症例集積を開始した2010年1月より2013年6月の期間に施行されたsoft pancreasに対する膵頭十二指腸切除93例を対象に、超音波凝固切開装置切離（LCS）とメスによる膵切離による膵液瘻発生率を比較した。LCS切離かメス切離かの選択は術者判断となり、術者により両者の割合は異なるが参加した5名の外科医はどちらの切離法も施行した。

4. CT perfusion imageを用いた膵線維化診断：膵

膵非腫瘍部の硬さ (soft pancreas) は膵液瘻発生の強い予測因子である。しかし膵臓の硬さの定量化に関する方法論は定まっていない。一方膵の硬さは膵臓の線維化と強い相関関係を持っていることから、膵の線維化を定量することにより硬さの定量化が可能と考えられる。そこでCT perfusion imageを用いて膵内の血流動態を調べることにより膵線維化の定量化が可能か前向き研究を行った。膵頭十二指腸切除予定20例について320列MDCTを用いたCT perfusion imageにより動脈血流量 (arterial flow ; AF)、血液通過時間 (mean transit time ; MTT) を測定した。膵断端の顕微鏡学的な線維化割合 (fibrosis ratio)、腺組織割合 (grand ratio)、脂肪組織割合 (fat ratio)、微小血管密度 (micro vessel density) を画像解析装置により算出しAF、MTTとの相関を検討した。またAF、MTTと術後膵液瘻の相関を検討した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理審査に従って本研究を実施する。
プライバシーの保護と患者識別：本試験研究者は個人情報保護のため最大限の努力を払う。

C. 研究結果

1. 包括的対策導入前に膵頭十二指腸切除を施行した195例と包括的対策後に施行した212例において患者背景 (年齢、Body mass index、手術時間、出血量、主膵管径、soft pancreasの割合、術前減黄処置、術式) に有意差を認めなかった。対策前と比較し対策後では膵液漏 (ISGPF B/C) 発生率が43.6% (85例) から17.0% (36例) に有意に減少を認めた。在院死亡率も2.1%から0%に改善した。ドレン感染が46%から22%に減少したことが膵液瘻減少の主な要因と考えられた。また膵液瘻発生が認められた94%はsoft pancreasであった。

2. 術後1・3・5・7日目のドレン排水amylase値、排水量、細菌培養と膵液瘻発生の相関からドレン抜去基準を検討した結果、『術後3日目 ドレンamylase < 1,000U/L、POD3 ドレン細菌培養(-)』の条件がpositive predictive value 90%以上、正確度80%以上で膵液瘻無しもしくはISGPF Aの膵液瘻を予測可能であった。上記ドレン抜去基準を満たした場合術後4もしくは5日目にドレンを抜去する方針とし198例を前向きに調査したところ、感度83.5%、特異度79.4%、positive predictive value 95.1%、正確度 82.8%と比較的正確・安全に抜去

が可能であった。

3. メス群 (27例)、LCS群 (66例) の背景、膵液瘻発生割合、合併症発生割合を比較検討した。2群間で原疾患、BMI、手術時間、出血量、主膵管径、ASA PS、減黄処置法、門切の有無等、背景に有意差を認めなかった。メス群、LCS群の膵液瘻 (ISGPF B以上) 発生割合は4%、42% ($p < 0.01$) とメス群で有意に膵液瘻発生割合が低かった。またgrade III以上の合併症割合もメス群で有意に低かった (15% vs. 45%, $p < 0.01$)。LCS膵切離はSoft pancreasにおける膵液瘻予測因子であった。

4. 血液通過時間 (MTT) は膵の線維化 ($r = 0.72$)、微小血管密度 ($r = 0.59$) と正の相関を示した。膵液瘻症例では膵液瘻が無かった症例と比較しMTTが有意に低値 (12.4 vs. 43.0 s) であった。一方脂肪組織割合 (fat ratio) はAF ($r = -0.29$)、MTT ($r = 0.25$) と有意な相関を示さなかった。

D. 考察

包括的膵液漏減少対策により膵液瘻発生割合は大幅に減少をした。減少の原因は、膵管空腸吻合のクオリティが向上し不完全な吻合がほぼ無くなった事と膵空腸吻合周囲への感染が減少したことが考えられる。閉鎖ドレンの導入、洗浄量の増加、起炎菌のスペクトラムを考慮した抗生剤の変更により感染率は半減した。当初はドレンからの逆行性感染に重点を置いていたが現在は術中の腸管からの腹腔内汚染により重点を置くべきであると考えている。感染は末梢膵管からの微小な膵液漏も活性化させ容易に吻合部の破綻に導くため今後も更なる感染頻度の低下をめざす必要がある。

包括的対策導入後膵液瘻認める症例はsoft pancreas症例にほぼ限定されてきた。Soft pancreasは脆弱なことから膵切離面や針孔から容易に膵液瘻に至るとともに膵外分泌機能が高く分泌量が多く消化力が高いためGradeの高い膵液瘻になりやすい。そこで今後はSoft pancreasでも膵液瘻を起こさない技術や対策が必要となる。

膵切離面末梢分枝膵管からの膵液漏出は膵液瘻の主要な原因の一つと考えられている。主膵管と消化管が漏れなく吻合されていたとしても、末梢分枝膵管から漏出した膵液に感染が加わることでより吻合破綻を伴う重篤な膵液瘻へと増悪する可能性がある。近年、膵切離に超音波凝固切開装置 (LCS) を用いて末梢分枝膵管を凝固密封し同部からの膵液瘻を防止する試みが多くの施設で行われ

ているが、その効果は明らかにされていない。そこでsoft pancreasを対象にLCSを用いて膵切離した症例とメスにより膵切離した症例の膵液瘻発生割合を比較した。その結果、LCSによる膵切離症例ではメスによる膵切離症例よりも有意に膵液瘻発生割合が高く期待される効果と反することが判明した。LCS切離は末梢分枝膵管に対する一時的な凝固密封効果はあるかもしれないが、おそらく凝固部位は組織壊死し創傷治癒機転が働かず膵切離面と消化管壁との密着吻合が完全でない可能性が高い。Soft pancreasにおいてはLCS切離に対してメス切離に優位性があると考えられるが、今後多施設による検証を要すると考えられる。

膵液瘻リスクの定量化に関する方法論は定まっておらず、施設間、研究間での比較可能性が担保されないことから、膵液瘻臨床研究の足かせとなっている。最も強いリスク因子は膵の硬さ (soft pancreas or hard pancreas) であるが、硬さの診断法・定量化も現在まで標準的なものは全く存在しない。膵の硬さは膵臓の線維化と強い相関関係を持っていることから、膵の線維化を定量化することにより硬さの定量化が可能と考えられる。Perfusion CTは臓器の単位体積・単位時間あたりに流れる血液量を画像化が可能である。膵の血液通過時間

(MTT) により膵の線維化を定量化できる可能性がある。MTT、AFと膵液瘻発生割合、組織学的所見の相関を検討したところ、MTTの延長は術後膵液瘻(-)と有意に相関しており、組織学的には膵の線維化と有意な相関を示した。術者による硬さの術中診断 (hard) もMTTの延長と強い相関を示しており、MTT値による膵の線維化・硬さの定量化が可能であることが示された。今後は、MTTによるsoft pancreasの閾値、定義の設定が目標となる。

今後は膵液瘻リスクの定量化をベースとして比較可能が担保された中で、膵液瘻ゼロを目指した多施設共同研究が行われるべきと考える。

E. 結論

複合的な膵液漏の原因を個別に特定し、包括的な対策を行うことにより膵液漏発生率減少、治療関連死亡率低下を得ることが可能であった。今後は、未だ満足すべき頻度ではないSoft pancreasの膵液瘻減少を目指しさらなる検討を行う予定である。研究間の比較可能性を担保するため、膵液漏リスクの定量化は不可避であり、Perfusion CTによるMTT値の測定が一助になる可能性がある。今後は膵液漏に関する多施設共同研究を施行し高いレベルのエビデンスを創出していく必要があると考え

られる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Satoi S, Yamaue H, Kato K, Takahashi S, Hirono S, Takeda S, Eguchi H, Sho M, Wada K, Shinchi H, Kwon AH, Hirano S, Kinoshita T, Nakao A, Nagano H, Nakajima Y, Sano K, Miyazaki M, Takada T. Role of adjuvant surgery for patients with initially unresectable pancreatic cancer with a long-term favorable response to non-surgical anti-cancer treatments: results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013, Epub ahead of print
- 2) Sugimoto M, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Kinoshita T, Shibasaki H, Nomura S, Konishi M, Kaneko H. Risk factor analysis and prevention of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy with stapler use. J Hepatobiliary Pancreat Sci., 2013, 20(5): 538-544.
- 3) Sugimoto M, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Shibasaki H, Konishi M. Schematic pancreatic configuration: a risk assessment for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. J Gastrointest Surg., 2013, 17(10): 1744-1751.
- 4) Kobayashi S, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T. Infection control for prevention of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. Hepatogastroenterology .2013, 60(124): 876-82.
- 5) 高橋進一郎, 小西 大, 池田公史, 大野 泉, 小林達伺. Borderline resectable の膵癌とは何か詳しく教えてください(Q&A). 膵・胆道癌 FRONTIER 2013, 3巻1号: 34-6.
- 6) Shirakawa H, Kinoshita T, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M. Compliance with and effects of preoperative immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci., 2012 ;19(3):249-58.
- 7) Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Kobayashi T, Mitsunaga S, Nakachi K, Ikeda M. Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment. J Hepatobiliary Pancreat Sci., 2011, 18(4):567-74.
- 8) Fujita T, Nakagohri T, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M, Kojima M, Kinoshita T. Evaluation of

the prognostic factors and significance of lymph node status in invasive ductal carcinoma of the body or tail of the pancreas. *Pancreas*. 2010 Jan, 39(1): e48-54.

2. 学会発表

- 1) 高橋進一郎, 小西 大, 木下敬弘, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 杉本元一. (VF)メスと超音波凝固切開装置による膵切離の比較検討: soft pancreas におけるメス切離の優位性. 第113回日本外科学会定期学術集会 2013年4月11日-13日, 福岡サンパレス.
- 2) 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. (PS)膵頭十二指腸切除術後の膵液瘻対策とドレーン早期抜去の試み. 第113回日本外科学会定期学術集会 2013年4月11日-13日, マリンメッセ福岡.
- 3) 高橋進一郎, 小西 大, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 芝崎英仁, 杉本元一. (VS)Soft pancreas膵空腸吻合におけるメス膵切離の優位性. 第75回日本臨床外科学会総会 2013年11月21日-23日, 名古屋国際会議場/愛知.
- 4) 高橋進一郎, 小西 大, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 芝崎英仁, 杉本元一. 全員討論会「膵切除術後の感染防止対策」 6. ドレーン培養の詳細と膵液瘻の相関. 第40回日本膵切研究会 2013年8月30日-31日, サポートホール高松/香川.
- 5) 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. 膵頭十二指腸切除術後の周術期合併症と遠隔期合併症対策についての検討. 第112回日本外科学会定期学術集会2012年4月12-14日, 幕張メッセ.
- 6) 杉本元一, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 高橋進一郎, 木下敬弘, 小西 大, 木下平. (ミニポヅウム)膵体尾部切除術後膵液瘻における危険因子の検討と対策. 第24回日本肝胆膵外科学会 2012年5月30日-6月1日, 大阪国際会議場
- 7) 高橋進一郎, 小西 大, 木下敬弘, 後藤田直人, 加藤祐一郎. 膵液漏減少を目指した膵空腸吻合の工夫. 第74回日本臨床外科学会総会. 2012年11月29日-12月1日, 京王プラザホテル/東京
- 8) 北口和彦, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 高橋進一郎, 小西 大. 浸潤性膵管癌における術後膵液瘻と長期予後及び再発様式に関する検討. 第74回日本臨床外科学会総会. 2012年11月29日-12月1日, 京王プラザホテル/東京
- 9) 小林 信, 高橋進一郎, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬之.(冊子通りに記載), 小西 大, 木下平. (ミニポヅウム)膵頭十二指腸切除術後膵液瘻の危険因子と対策 <感染管理の重要性>. 第23回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2011年6月8日, 東京・京王プラザホテル
- 10) 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. (ミニポヅウム)膵頭十二指腸切除術における術前減黄の功罪-長期例と短期例との比較検討-. 第23回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2011年6月10日, 東京・京王プラザホテル
- 11) 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. (ミニポヅウム)膵体尾部切除術後膵液瘻における危険因子の検討. 第23回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2011年6月10日, 東京・京王プラザホテル
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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周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
- 15) 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
- 16) 吉川 清, 小西 大, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 高橋進一郎, 木下平. (要望演題)膵尾側切除における膵切離の工夫とその成績. 第65回日本消化器外科学会総会 2010年7月14日, 下関
- 17) 小林 信, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 高橋進一郎, 中郡聡夫, 小西 大, 木下平. (ポスター)膵頭十二指腸切除術後ドレーン抜去基準の検討. 第65回日本消化器外科学会総会 2010年7月15日, 下関
- 18) 檜垣栄治, 後藤田直人, 小林 信, 小西 大, 中郡聡夫, 高橋進一郎, 加藤祐一郎, 木下平. (ポスター)膵頭十二指腸切除術後におけるSSI 起炎菌の検討. 第65回日本消化器外科学会総会 2010年7月15日, 下関

G. 知的所有権の取得状況

1.特許取得
該当なし

2.実用新案登録
該当なし

3.その他
該当なし

Stage II/III食道がんに対する新しい化学放射線療法の開発に関する研究

－臨床病期II/III（T4を除く）食道がんに対するS-1+CDDPを同時併用する
化学放射線療法の第I/II相試験に関する研究－

研究分担者 大津 敦 国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター長

研究要旨

食道がんに対するS-1の保険適用承認申請を前提としたS-1+シスプラチン+放射線照射同時併用（CRT）の第I/II相試験を医師主導治験として実施した。対象例は臨床病期II-IIIとし、第II相試験部分のprimary endpointはCR率と設定。2007年5月から登録開始。第I相試験でレベル1を推奨用量と決定し、2009年3月から第II相試験の登録を開始したが、症例集積が伸び悩んだため、中間解析をクリアした44例で登録を終了した。2013年に実施した独立効果判定委員会でのprimary endpoint CR率は60%と従来の5-FU+シスプラチン（FP）によるCRTを上回ることはできなかったが、3年生存率66%、無増悪生存率49%と従来のCRTを上回る良好な成績が得られた。

A. 研究目的

本研究は、食道がんに対するS-1の保険適用承認申請を前提とした医師主導治験を、S-1+シスプラチン+放射線照射同時併用の第I/II相試験として計画し実施することを目的とした。対象例は臨床病期II-IIIとし、第II相試験部分のprimary endpointはCR率と設定した。

B. 研究方法

対象は臨床病期II-IIIの胸部食道がん初回治療で、75歳以下PS0-1、臓器機能保持症例で書面でのインフォームドコンセントが得られた症例。治療法は、S-1: 40-80mg/m²を2週間内服、2週間休薬、シスプラチンをday 1に75 mg/m²投与を4週毎に繰り返し、放射線照射は1.8Gyを計28回総量50.4Gy照射とした。第I相試験部分のprimary endpointは各投与レベルでのDLT発生率。第II相部分のPrimary endpointはCR率（独立した効果判定委員会にて判定）、secondary endpointは全生存期間、無増悪生存期間、有害事象の頻度とした。第II相試験部分の目標症例数75例。参加施設は医師主導治験に対応可能な4施設とした。

本試験デザインをもとに医薬品医療機器総合機構相談を実施、各施設の倫理審査委員会承認後、治験届を提出し、2007年5月より登録を開始した。

（倫理面への配慮）

本試験は医師主導治験として、GCPに準拠して行われ、各施設の倫理審査委員会での承認を取得している。患者へのインフォームドコンセントは書面での同意を必須としている。

C. 研究結果

第I相試験部分では計12例登録。レベル1を推奨容量に決定し第II相試験へと移行し、2009年3月から登録を開始。しかし、他の臨床試験結果から本ステージでの治療が術前化学療法が主流となり、CRT自体の症例数が減少したことで集積が遅れた。成22年度からは、登録の促進を図るため、新たに1施設を追加し、さらにホームページへの掲載やJCOG食道外科グループへの支援依頼、症例選択基準の年齢を70歳から75歳に引き上げなどを行い、症例の集積促進を図った。しかし、その後も集積が伸び悩み、中間解析の症例数をクリアした合計44例の登録で平成23年9月に関係者で協議の上、登録を終了することとした。

本試験全体では安全性に大きな問題はなく治療関連死亡も発生していない。さらに、以前のFPによるCRT（JCOG9906）で5%にみられた晩期毒性による死亡も観察期間中央値が3年を超える現時点まで1例も発生していない。2013年に独立効果判定委員会にて画像効果判定を実施したが、primary endpointのCR率は60%とヒストリカルコントロールのJCOG9906とほぼ同様のCR率であり、本試験での期待CR率を達成することができなかった。しかし、観察期間中央値3.5年での登録44例全体での3年生存率66%、無増悪生存率49%と従来のJCOG9906での45%、33%を大きく上回る良好な成績が得られている。現在CRT後のサルベージ治療などに関するデータを解析中である。

D. 考察

本試験では、症例集積が伸び悩み、中間解析症例数をクリアした44例で最終的に登録を打ち切っ

ている。集積不良は、試験開始直後に他の試験結果で本ステージのCRT希望症例自体が減少したことが大きな要因であった。

本試験でのprimary endpointである独立効果判定委員によるCR率は60%と、90%信頼区間下限値(44%)が閾値(57%)を上回ることができず、本試験の最終結果はnegativeと判定された。すなわち、S-1を組み入れた本治療レジメンが従来のFPによるCRTを超える可能性は極めて低く、次のステージの試験へ進むことは否定された。一方で、生存成績は従来のJCOG9906での成績を上回る極めて良好な結果が得られている。CR率はほぼ変わらないにもかかわらず生存成績が良好であった要因としては、本治療レジメンで適用した多門照射法への変更や照射量の減量、画像診断の発達による対象例の差異、サルベージ治療の発達など様々な要因が考えられるため、本治療レジメンを推奨することにはつながらない。しかし、今回の生存成績は、現在の本ステージでの標準治療である術前化学療法(FP)＋外科手術の成績とほぼ同等であり、CRT自体の成績は治療オプションとして十分なデータと考えられる。

E. 結論

食道がんに対するTS-1の保険適用承認申請を前提としたTS-1+シスプラチン+放射線照射同時併用の第I/II相試験を医師主導治験として実施した。他の臨床試験結果での標準治療の変化から症例集積が遅れ、中間解析の症例数を越えた44例の登録時点で本試験への登録を打ち切りとした。最終解析では、生存成績は良好であったが、primary endpointのCR率は期待値に達せず、次のステージの試験への移行は断念した。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Kaneko K, Yano T, Minashi K, Kojima T, Ito M, Satake H, Yajima Y, Yoda Y, Ikematsu H, Oono Y, Hayashi R, Onozawa M, Ohtsu A. Treatment strategy for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma synchronously combined with esophageal cancer. *Oncology*. 2013, 84(1):57-64.
- 2) Yano T, Muto M, Minashi K, Iwasaki J, Kojima T, Fuse N, Doi T, Kaneko K, Ohtsu A. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study. *Int J Cancer*. 2012, 131(5):1228-34.
- 3) Yano T, Muto M, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Kaneko K, Ohtsu A. Long-term results

of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy*, 2011, 43(8):657-663.

- 4) Kato K, Muro K, Minashi K, Ohtsu A, Ishikura S, Boku N, Takiuchi H, Komatsu Y, Miyata Y, Fukuda H; Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Phase II Study of Chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and Cisplatin for Stage II-III Esophageal Squamous Cell Carcinoma: JCOG Trial (JCOG 9906). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(3):684-90.
- 5) Tahara M, Araki K, Okano S, Kiyota N, Fuse N, Minashi K, Yoshino T, Doi T, Zenda, Kawashima M, Ogino T, Hayashi R, Minami H, and Ohtsu A. Phase I trial of combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) in patients with locally advanced or recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2011, 22(1):175-80

2.学会発表

- 1) 宮本 英明,小島 隆嗣, 矢野 友規, 全田 貞幹, 布施 望, 吉野 孝之, 土井 俊彦, 金子 和弘, 秋元 哲夫, 大津 敦 臨床病期I期食道癌に対する予防照射を加えた根治的放射線療法の治療成績 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 大阪 2012年。
- 2) 鳩貝 健, 矢野 友規, 小島 隆嗣, 依田 雄介, 柳下 淳, 大野 康寛, 池松 弘朗, 金子 和弘, 大津 敦 当院における食道癌の根治的放射線療法後の局所遺残・再発病変に対する光線力学療法後の長期予後の検討 第66回日本食道学会学術集会 長野 2012年。

G. 知的所有権の取得状況

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

頭頸部癌に対する革新的診断と治療技術の開発に関する研究

研究分担者 矢野友規 国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 医長

研究要旨

頭頸部癌が、NBIなどの内視鏡技術の進歩により早期発見が可能になってきた。早期診断された表在癌に対しては、臓器温存治療である内視鏡治療が行われている。内視鏡切除後の長期成績、ハイリスク症例へのサーベイランスや治療介入の意義について当院への遡及的検討で明らかにした。さらに新しい診断機器として、消化管癌も含めて、アミノレブリン酸を用いた光線力学診断についても取り組んでいる。

A. 研究目的

頭頸部癌は、進行癌で発見されることが多い。狭帯域内視鏡(NBI)が開発され、早期発見が可能になり頭頸部表在癌が見つかるようになってきた。本研究事業では、1)NBIによって見つかるようになった表在癌、特に転移のリスクがある上皮下に浸潤した癌に対する内視鏡治療の治療成績、2)ハイリスク症例へのNBIを用いた頭頸部領域スクリーニングの意義、3)消化管も含めてさらなる早期指摘診断能向上を目的とした新規技術開発を目的にアミノレブリン酸(SALA)を用いた光線力学診断の研究を進めてきた。

B. 研究方法

1),2)は当院での治療例に対する遡及的検討を行い、3)はアミノレブリン酸を用いた光線力学診断を頭頸部及び消化管の早期癌の切除標本で評価した。1) 食道癌患者を中心にNBI内視鏡を用いた中下咽頭のスクリーニングを行い、表在癌を診断した。表在癌に対する治療として、内視鏡的粘膜切除術(ER)を、頭頸科との協力の下、全身麻酔下に行った。切除された標本は、病理医により、切除断端、上皮浸潤の有無、脈管侵襲の有無などが評価される。切除後には、化学放射線療法などの追加治療は行わず、3-6ヵ月毎のNBI内視鏡、頸部診察またはCTなどで慎重な経過観察を行った。本研究では、治療による合併症、再発転移の有無、疾患特異生存率、全生存率を評価した。2)2006年頃から食道癌症例全例に対して治療前及び治療中の内視鏡検査時にNBIを用いて頭頸部領域のスクリーニングを導入した。表在癌が見つかった場合は、食道癌が完治した後に内視鏡治療を行った。頭頸部領域のサーベイランス及び内視鏡治療導入前後で、食道癌症例における頭頸部表在癌発見頻度と

異時性頭頸部進行癌の発見頻度を比較し、その意義を明らかにする。3) 内視鏡治療開始予定時間3時間前に5ALA20mg/kg服用後に内視鏡切除を行う。切除標本に対してFUJIFILM社製410nmのレーザー搭載内視鏡システムを用いて、赤色蛍光を画像化しPDDを行い、病変部分の蛍光強度を、positive・negativeの2段階で評価する。Primary endpointは、蛍光強度と病理結果の一致割合、Secondary endpointは、有害事象、レーザーによる組織障害。

(倫理面への配慮)

研究は、当センター倫理審査委員会の承認を得たプロトコールを遵守して行った。全ての患者には文書による説明をし、同意書に患者本人から署名をもらって治療をしている。

C. 研究結果

1) 当院にて2002年6月から2010年7月までに内視鏡治療が施行された頭頸部表在癌139例のうち、頭頸部癌に対する前治療歴がなく、病理学的に上皮浸潤癌と診断された39症例39病変。合併症は、誤嚥性肺炎1例、後出血1例、皮下気腫1例、一時的な気管切開術施行8例(20%)。内視鏡治療からの観察期間中央値45ヶ月で、治療後再発は、局所再発5例認めたが、いずれも救済治療可能であった、リンパ節または遠隔転移は認めなかった。死亡例は7例認めたが、いずれも他病死で3年及び5年全生存率は85%,72%であるが、疾患特異生存率はいずれも100%であった。2) NBI導入前(1992年-2000年)328例と導入後372例(2006年-2008年)を比較検討した。導入前は治療前に指摘された同時性表在癌の頻度が1例(0.3%)だったのに対して、導入後では14例

(3.8%) 認めた。いずれの群も観察期間中央値5年を経て、発見された異時性頭頸部癌は導入前3.9%、導入後8.5%で導入後で有意に多かった。さらに、導入前は、多くの症例が進行頭頸部癌で症状が出てから発見されており、頭頸部癌による死亡例も6例(2.4%)認めたのに対してNBI導入後の症例では異時性頭頸部進行癌が発見された症例は認めなかった。

3) 各臓器2例ずつ全8例登録され、全例合併症なく内視鏡切除が施行された。頭頸部の1例を除いて全例が切除標本で癌と診断され、癌7例中positiveと評価されたのは2例、非癌と診断された1例はnegativeと評価され、一致率は3/8 (37.5%)。組織学的にレーザーによる組織障害は1例も認めなかった。全身的な有害事象は、軽度の肝機能障害のみで日光過敏症は認めなかった。

D. 考察

頭頸部表在癌はNBI導入後に発見された疾患であり、歴史が浅く、その治療適応や治療の意義は明確にはなっていない。上皮内癌は理論上リンパ節転移リスクがないと考えられ、内視鏡治療などの局所治療が可能と考えられている。一方で、内視鏡切除後に上皮下浸潤癌であることが明らかになることも経験されるようになった。食道癌では、リンパ節転移を予防するために放射線治療や外科手術を追加しているが、頭頸部癌ではそのいずれも、侵襲が大きく、最も多い転移部位が頸部リンパ節であることもあって追加治療を行わずに慎重に経過観察している。今回の検討では、治療後に転移を認めた症例はなく内視鏡治療単独も根治的な治療になり得るが、今後更に長期間での経過観察データが必要になり、追加治療の要否については更なる検討が必要と考えた。さらに、頭頸部表在癌の発見や治療介入が、臨床的に意義があることなのか否かは評価が難しい。今回の我々の検討では、NBIによるサーベイランス導入前には約3%の症例で食道癌は治癒したが頭頸部進行癌で亡くなっていたのに対して、サーベイランスと治療介入を行った期間では、頭頸部癌死亡例は認めなかった。もちろん、直接比較した試験では様々なバイアスの存在するが、異時性進行頭頸部癌の抑制に繋がっている可能性は示唆された。一方、新しい診断機器の開発を目指して行った5ALAPDDの生体外で切除標本にレーザーを照射して蛍光を確認する研究は、蛍光陽性率が低く不満足な結果に終わった。その要因としては、①内視鏡切除術は1時間近い時間を要し、治療中に病変部に持続的な光の暴露されることによってphotobleachingをおこし蛍光物質が失活される可能性、②病変部に

5ALAが取り込まれていない可能性が考えられた。いずれの要因も生体内でreal timeに画像化してみなければ解決しないため、今後は生体内での試験を行う予定である。

E. 結論

頭頸部表在癌に対するNBIを用いた診断と内視鏡治療の意義、その成績を明らかにすることが出来た。さらなる診断能の向上を目指し、新しい機器開発への取り組みを継続していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kaneko K, Yano T, Minashi K, Kojima T, Ito M, Satake H, Yajima Y, Yoda Y, Ikematsu H, Oono Y, Hayashi R, Onozawa M, Ohtsu A. Treatment strategy for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma synchronously combined with esophageal cancer. *Oncology*. 2013;84(1):57-64. Epub 2012/11/07.
- 2) Yano T, Yoda Y, Satake H, Kojima T, Yagishita A, Oono Y, Ikematsu H, Kaneko K. Radial incision and cutting method for refractory stricture after nonsurgical treatment of esophageal cancer. *Endoscopy*. 2013;45(4):316-9. Epub 2013/01/25.
- 3) 矢野友規, 小田柿智之, 森本浩之, 依田雄介, 大野康寛, 金子和弘. 【食道表在癌の診断と治療】 食道癌ESD up-to-date. *日本消化器病学会雑誌*. 2013;110(10):1731-7.
- 4) Horimatsu T, Muto M, Yoda Y, Yano T, Ezoe Y, Miyamoto S, Chiba T. Tissue damage in the canine normal esophagus by photoactivation with talaporfin sodium (laserphyrin): a preclinical study. *PloS one*. 2012;7(6):e38308. Epub 2012/06/22.
- 5) Yano T, Muto M, Minashi K, Iwasaki J, Kojima T, Fuse N, Doi T, Kaneko K, Ohtsu A. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: A phase II study. *Int J Cancer*. 2012;131(5):1228-34. Epub 2011/10/26.
- 6) Yano T, Muto M, Yoshimura K, Niimi M, Ezoe Y, Yoda Y, Yamamoto Y, Nishisaki H, Higashino K, Iishi H. Phase I study of photodynamic therapy using talaporfin sodium and diode laser for local failure after chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiation oncology (London, England)*. 2012;7:113. Epub 2012/07/25.
- 7) Yoda Y, Yano T, Kaneko K, Tsuruta S, Oono Y, Kojima T, Minashi K, Ikematsu H, Ohtsu A. Endoscopic balloon dilatation for benign fibrotic

- strictures after curative nonsurgical treatment for esophageal cancer. *Surgical endoscopy*. 2012;26(10):2877-83. Epub 2012/05/01.
- 8) 矢野友規. 食道がん化学放射線療法後 遺残再発例に対するサルベージ光線力学療法. *光ファイアランス*. 2012;23(6):37.
- 9) Muto M, Satake H, Yano T, Minashi K, Hayashi R, Fujii S, Ochiai A, Ohtsu A, Morita S, Horimatsu T, Ezoe Y, Miyamoto S, Asato R, Tateya I, Yoshizawa A, Chiba T. Long-term outcome of transoral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(3):477-84. Epub 2011/06/28.
- 10) Tu CH, Muto M, Horimatsu T, Taku K, Yano T, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Ohtsu A, Yoshida S. Submucosal tumor appearance is a useful endoscopic predictor of early primary-site recurrence after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*. 2011;24(4):274-8. Epub 2010/11/23.
- 11) Yano T, Muto M, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Kaneko K, Ohtsu A. Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy*. 2011;43(8):657-63. Epub 2011/05/31.
- 12) 矢野友規. 【食道癌-基礎・臨床研究の進歩-】食道癌の治療 レーザー療法. *日本臨床*. 2011;69(増刊6 食道癌):374-9.
- 13) Muto M, Minashi K, Yano T, Saito Y, Oda I, Nonaka S, Omori T, Sugiura H, Goda K, Kaise M, Inoue H, Ishikawa H, Ochiai A, Shimoda T, Watanabe H, Tajiri H, Saito D. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1566-72. Epub 2010/02/24
- 14) Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, Minashi K, Yano T, Sano Y, Chiba T, Ohtsu A. Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for the differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(3):477-84. Epub 2010/03/02.
- 15) Hayashi T, Muto M, Hayashi R, Minashi K, Yano T, Kishimoto S, Ebihara S. Usefulness of narrow-band imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(6):537-41. Epub 2010/02/06.
- 16) 矢野友規, 金子和弘, 三梨桂子, 大津敦. 手技の解説 上部消化管内視鏡検査における頭頸部腫瘍の早期診断法. *Gastroenterological Endoscopy*. 2010;52(5):1440-50.
2. 学会発表
- 1) Satake H, Yano T, Minashi K, T. Kojima, Fukuda D, Mochizuki S, Yoda Y, Kaneko K, Muto M Long-term results of endoscopic resection (ER) for patients with superficial head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Digestive Disease Week 2010, New Orleans*
- 2) Satake H, Yano T, et al. Clinical outcome after Endoscopic Resection for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma invading the subepithelial layer. *19th UEG Week 2011, Stockholm*
- 3) Takeda Y, Yano T, et al. The safety analysis of repeated endoscopic resection for metachronous multiple superficial head and neck squamous cell carcinoma. *21st UEG Week 2013, Berlin*.
- 4) Morimoto H, Yano T, et al. Clinical impact of surveillance and early intervention for head and neck squamous cell carcinoma in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *21st UEG Week 2013, Berlin*.
- 5) Satake H, Yano T, et al. Clinical outcome after endoscopic resection for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma invading the subepithelial layer. *21st UEG Week 2013, Berlin*.
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

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、オートラジオグラムで陽性コロニーを得た。

本研究では、昨年度に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とは対照的に、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

- 1) 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.
 - 2) 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.
 - 3) 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.
 - 4) 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.
 - 5) Saijo N, Preface for JCOG review series, 2011, 41(10):1155.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) Saijo N, Advanced in personalized therapy for lung cancer. Future Science Group, Future Medicine, 2011, 2-5.
 - 9) 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.
 - 10) Saijo N, Problems involved in the clinical trials for non-small cell lung carcinoma. Cancer Treat Rev. 2011, in press.
 - 11) Saijo N, Critical comments for roles of biomarkers in the diagnosis and treatment of cancer. Cancer Treat Rev, 2012, 38:63-67.
 - 12) 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.
 - 13) Saijo N, Present status and problems on Molecular targeted therapy of cancer. Cancer Res and Treat, 2012, in press.
- G. 知的所有権の取得状況
- 1.特許取得
該当なし
 - 2.実用新案登録
該当なし
 - 3.その他
該当なし

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。

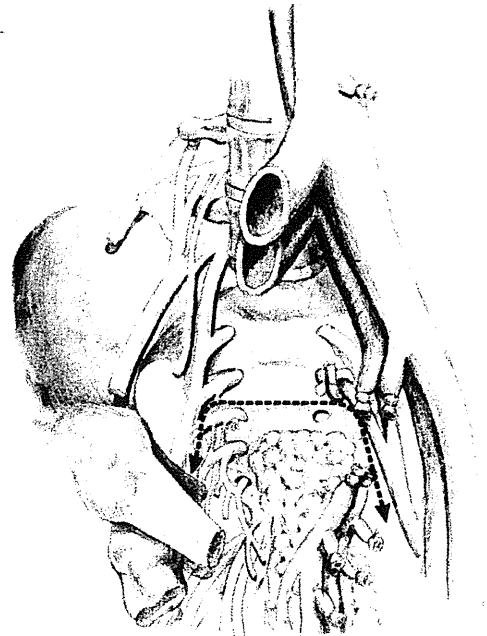
B. 研究方法

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は可能であった。

症例3：62歳男性直腸切断術後、局所再発巣はS1下縁に及ぶためS1仙骨部分切除を伴うTPESを実施。術後中等度の左側跛行を残したが、社会復帰可能であった。術後2年目単発肺転移巣が出現し根治的肺切除を行い、TPES後6年の現在再発なく生存中である。

症例4：低位前方切除術後の再発に対し、約2年間に及ぶ化学療法が他院で行われた。その間抗がん剤のコストは数百万円に達していた。本術式の適応と判断されTPESが実施された。double stomaでのQOLの低下が心配されたが、抗がん剤の副作用（しびれ、手足症候群）に比較すれば許容できQOLは著しく向上した。

4）再々発様式と術後QOL

64%に再発を来した。うち骨盤内は20%であったが肺転移が56%と高率で治療成績向上のためには肺転移例の対策が不可欠である。また本術式ではdouble stomaでの生活となりQOL低下が危惧される。しかし、再発や拡大手術などを経験したこのpopulationでは必ずしも、double stomaでの生活はQOL低下に結びつかず、長期生存例の多くは職場復帰し、生活は満足と答えている。また神経切除に伴う術後疼痛は一定期間高度で、術後6ヶ月ないし一年間の緩和ケアが必要であった。歩行に関してはS2以下の仙骨神経が両側温存されていれば支障はないが、S1やS2仙骨神経が切除されると歩行補助器が必要となる。

5）初回手術腹腔鏡下腸切除の症例：ラパロの普及は目覚ましいが最近の連続3症例はいずれも初回手術としてラパロで低位前方切除術が行われた症例であった。再発様式は側方骨盤壁再発ではなく何れも仙骨前面再発の形式をとっていた。側方転移などのリンパ管侵襲ではなく、radial margin, circumferential resection margin 不足が原因と思われる再発であった。

D. 考察

直腸癌局所再発に対する欧米における治療法は術前chemoradiation+切除＋術中照射などを組み合わせたmultimodality therapyが標準とされている。集学的治療を行っても要の治療はR0手術ができるかどうかである。また局所再発癌に対し重粒子線治療が有効なことが最近報告されているが、論文発表は調べた限り不明である。5年生存率50%以上が報告されている治療法は仙骨合併骨盤内臓全摘術のシリーズ以外にない。適応拡大を試みた症例の検討をおこなった。効果の得られた症例も

あったが合併症を引き金に二次癌を誘発したと思われる症例もあった。この研究の独創的な点は骨盤壁固定浸潤癌に対する手術適応と安全で合理的な手術法の開発を行ったことである。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。ラパロ低位前方切除術後の再発を連続3例経験し、radial marginやcircumferential resection margin不足、あるいは肛門側切除断端までの距離不足が原因と思われる症例であり、局所再発癌外科治療を通じてラパロのpitfallを指摘していく必要がある。

E. 結論

1. 骨盤壁固定浸潤再発癌に対する仙骨合併骨盤内臓全摘術79例に実施し、手術適応の確立と適応の拡大を図った。
2. 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。
3. 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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shiomi A, Ito M, Saito N, Ohue M, Hirai T, Kubo Y, Moriya Y. Diverting stoma in rectal cancer surgery. A retrospective study of 329 patients from Japanese cancer centers. *Int J Colorectal Dis* 2011, 26(1): 79-87.
- 2) Hamaguchi T, Shirao K, Moriya Y., Yoshida S, Kodaira S, Ohashi Y, The NSAS-CC Group. Final results of randomized trials by the National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer (NSAS-CC). *Cancer Chemother Pharmacol* . 2011, 67:587-596.
- 3) Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Inada R, Takawa M, Moriya Y. Short-Term outcomes of laparoscopic intersphincteric resection for lower rectal cancer and comparison with open approach. *Digestive Surgery(Dig Surg)* 2011, 28: 404-409.
- 4) Matsumoto T, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Cecal schwannoma with laparoscopic wedge resection: Report of case. *Asian J Endosc Surg* 2011, 4: 178-180.
- 5) Moriya Y. Intersphincteric resection for very low rectal cancer. R.Schiessel and P. Metzger (eds), *Inters phincteric resection of low rectal tumors*, Springer New York, in press

2. 学会発表

- 1) Moriya Y. Lateral lymph node dissection in rectal cancer treatment : myths and eality, Fifth International Conference – Russian School of Colorectal Surgery - , Moscow(Russia), 23-24, June 2011
- 2) Moriya Y. 1. Nerve-sparing surgery with lateral node dissection for low rectal cancer (Lecture) 2.