

201313022A

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江角 浩安

平成26(2014)年 5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 -----	9
江角 浩安	
2. QOL の向上をめざした頭頸部がん治療法の開発研究 -----	11
林 隆一	
3. 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 -----	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ンパ浮腫予防手術の開発 -----	19
佐々木 寛	
6. がん患者の QOL 向上をめざした IVR 技術の開発 -----	23
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 -----	26
池田 公史	
8. 予後ならびに QOL を向上させる画期的ながん医療開発 -----	28
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 -----	30
全田 貞幹	
10. がん患者の QOL の評価指標の開発 -----	31
宮下 光令	
11. 上部消化器術後障害をもつがん患者の活力と QOL 向上をめざすりハビリテーション開発 -----	34
― 胸部食道がん患者の術後機能回復促進プログラム (STEP プログラム) 開発 feasibility study ―	
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 -----	43
木下 寛也	
13. 遺伝子情報による治療最適化での患者 QOL の維持 -----	45
土原 一哉	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

# I. 総括研究報告



**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。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、ストーマの減少の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。化学放射線療法、分子標的薬により侵される皮膚ケアを積極的に行い、副作用の低減と完遂率を上げるプログラムを作った。本研究組織で開発した低毒性抗腫瘍薬候補の作用メカニズムを明らかにした。抗がん剤投与最適化のためのバイオマーカー検査法を開発した。QOL評価指標確立の為国際的評価法の日本語版の開発、看護ケア、リハビリプログラムの導入と、患者・家族の視点からのQOL・治療法の評価を進めた。また、相談支援のあり方に関する再検討を進めた。

研究分担者氏名・所属研究機関名

江角浩安 東京理科大学  
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  
土原一哉 国立がん研究センター  
早期・探索臨床研究センター

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事以外の領域で、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

1. 切除不能な進行膵がん患者に対する疼痛コントロールプログラムの開発とゲムシタピン不応性膵癌に対する莠子エキス GBS-01 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臨床的基準を明らかにする事により機能温存の促進を図る。また食道がん多発高危険度患者選択のための簡便な診断法・選別法を開発する。
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ランダム化比較試験を完成させ、さらにロボット手術の導入を行う。

5. 乳癌の術後機能温存療法の開発のため、ラジオ波焼灼療法の単施設第 II 相試験を行った。
6. I VRに関する臨床試験、有痛性骨盤内腫瘍ラジオ波凝固療法の第 I/II 相試験は継続、悪性大動脈症候群の比較試験は症例登録終了。
7. 根治術後胸部食道がん患者の、患者と医師・看護師連携のもと、セルフモニタリング・身体活動・栄養摂取での回復促進「術後機能回復促進介入プログラム (STEP プログラム)」を構築する。
8. 化学放射線療法、分子標的薬剤を含めた多くの薬剤でも皮膚症状が DLT になることがあり、積極的な管理プログラムが治療完遂率、QOL の向上に寄与するか否かを検討する。
9. HCC-18, PAN26, BIL21, HDC29, HFS-14 日本語版の開発に着手し一部は終了した。開発された評価指標の妥当性の検討を引き続き行う。
10. 患者・家族相談支援の方法開発のため、院外相談所などの特性を利用し、あり方の検討をする。
11. がん看護カウンセリングの有効性に係る研究を追加する。

(倫理面への配慮)

- 1) IVR, 再生医学、臓器温存、研究的要素を含む診療に関しては、ヘルシンキ宣言を遵守して作成したプロトコ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での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。
- 3) 遺伝子解析を含む研究に関しては、国立がん研究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。
- 4) 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行った。

#### C. 研究結果

- 1) がん細胞の微小環境への適応を標的にした新規抗癌剤アルクチゲニンを約 10% 含有する牛蒡子エキス GBS-01 の Phase II の症例登録を終わり経過観察している。GBS-01 の有効成分であるアルクチゲニンにはヒト膵がん細胞 MiaPaCa-2 の CD24, CD44, ESA 陽性のがん幹細胞集団に対する選択毒性が, *in vitro*, *in vivo* で認められた。アルクチゲニンは呼吸鎖複合体 I の阻害活性を持つことが明らかになったが、2 型糖尿病治療薬メトフォルミンと共通した性質であるメトフォルミンも最近各種がんに対する抗腫瘍効果が報告されている。また、がん発生予防にも期待が寄せられている。アルクチゲニンの癌予防効果に関しては報告がないがその配糖体であるアルクチンに関しては各種のがん発生に抑制効果を持つことが、動物実験では明らかにされている。今回認められた効果は、共通の作用である可能性が高い。アルクチゲニンおよびキガマイシン D, は共通の栄養飢餓耐性解除作用がある。アルクチゲニンは呼吸鎖に抑制的であるが、キガマイシンはそのような作用は全くない。しかし、グルコース欠乏条件選択的に細胞に活性酸素発生を誘導するという性質がある。これまで調べた殆ど全ての栄養飢餓耐性解除薬候補物質では共通の性質が有り、抗腫瘍効果が活性酸素で媒介されている可能性が高い。
- 2) 咽頭表在がんの遺伝子発現解析で血管増殖因子が高率に発生進展に関わる事が分かった。これを指標にした予防法・治療法の可能性が出てきた。一方頭頸部がんの治療では根治性と同時に機能温存が求められる。そのためには早期発見が必要であり、治療の低侵襲化が求められる。また、頭頸部がんは多重がんを高率に発生することから、がん予防の観点からの臨床研究も重要である。今まで進行がんとしてしか見つかることのなかった咽頭の扁平上皮がんが IPCL と称される表面の毛細血管の変化を利用する画像診断技術 (NBI) により、

表在性の早期扁平上皮がんとして見出されるようになった。発がんの初期過程に関わる IPCL と称される毛細血管増生を伴う早期扁平上皮病変の生物学的な性格、本態、病変の成り立ちを明らかにすることは、この領域における 1 次的、2 次的発がんの解明、さらには治療法と予防法の開発へと繋がると考えている。頸部郭清術は頸部転移に対する最も有効な治療法であるが、郭清範囲の拡大は術後の機能障害の原因となる。頸部郭清術後副神経麻痺の発生を軽減するために郭清範囲を縮小することが可能か検証する多施設共同研究を開始した。

3) 本研究の一環として行った後腹膜開放 vs 閉鎖無作為化試験は 221 人に呼び掛けを行い参加同意数は 200 人。東京慈恵会医科大学附属柏病院 74 例、新潟県立がんセンター新潟病院 52 例、兵庫県立がんセンター 1 例、富山県立中央病院 12 例、広島市立広島市民病院 6 例、四国がんセンター 8 例、佐賀大学医学部附属病院 1 例、済生会滋賀県病院 9 例、千葉県立がんセンター 12 例、JR 札幌病院 2 例、呉医療センター 23 例で計 200 例の症例が登録された。200 人中、中止例は 33 人であった。患者背景は後腹膜開放群 (A 群 100 例)、後腹膜閉鎖群 (B 群 100 例) で、頸癌：体癌比、年齢、足白癬、中止例、施設間全ての背景因子について、両群間で有意差を認めなかった。主エンドポイントの下肢リンパ浮腫については、A 群 100 例中 25 例に浮腫有り、B 群 100 例中 24 例に浮腫有り、後腹膜開放の相対危険度 0.96 で両群間に有意差は認められなかった。しかし、副エンドポイントのリンパ嚢胞発生については、A 群 100 例中 36 例に嚢胞があり、B 群 100 例中 54 例に嚢胞あり、後腹膜開放の相対危険度は 0.67 で有意差を認めた。

4) 2013 年 12 月までに本手術法を 32 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):20 例、直腸切断 (APR) と CUA:7 例、APR と膀胱瘻 (CS):5 例であり、結果として Stoma-less:20 例、Single Stoma:7 例、

Stoma+CS:5 例となった。Surgical margins は全例で陰性であり手術関連死を認めなかった。これらの 5 年生存率は約 76%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 59%であった。CUA の 27 例中 11 例 (41%) に縫合不全を認めた。特に APR+CUA 例では、7 例中 5 例 (71%) に CUA の縫合不全を認めた。術後 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 52 (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) は国民標準偏差よりも低い傾向を示すが、MCS (精神的健康) はほぼ同等であった。膀胱・尿道吻合の縫合不全対策として、吻合部に回腸 flap を付加した臨床試験を計画し、H25 年 2 月の研究倫理審査委員会承認され、現在、この臨床試験が進行中である。

5) I 期乳癌を対象にラジオ波焼灼治療の単施設第 2 相試験が進行中だが、焼灼の程度は MRI での評価が有用と分かった。単施設でのラジオ波焼灼治療の第 II 相試験において、乳房変位率は、6 ヶ月と 12 ヶ月で 0.27 と 0.29 であり変位は小さかった。観察期間中央値 34 ヶ月時点で全例無再発健存中であった。多施設共同での第 II 相試験は、2014 年 3 月時点で 1 step での完全焼灼率を検討する 9 例が登録され、採取された組織は NADH 染色法で全例が完全焼灼と判定された。現在、症例登録を継続中である。

6) 頭頸部領域での化学放射線治療における皮膚炎管理プログラム、皮膚炎 grading アトラス作成子前向き試験開始した。非固着性創傷被覆材モイスキンパッドを用いた保湿療法の開発を並行して始めた。一方、欧州 5 施設のセンチネルリンパ節転移陽性症例 675 例を元にロジスティック回帰分析から腋窩リンパ節 4 個以上の転移予測式を作成した。その因子は、施設によるリンパ節 4 個以上陽性症例の浸透率、腫瘍径、節外浸潤、センチネ

ルリンパ節の転移個数と非転移個数であった。次に、同 5 施設 367 例の internal validation と当院を含む日欧 8 施設 760 例の external validation を行った結果、それぞれの AUC は 0.766 と 0.774 であり、予測式の有用性が示された。

7) 頭頸部領域化学放射線治療の皮膚炎管理プログラムを看護師主導管理法として客観化するためアトラスの作成、学会レベルでの討論とツール作りを開始した。アトラスに必要な写真は 600 枚収集し Grading を行った結果 157 枚が典型的な写真として採用された。なかでも 9 名の患者 100 枚の写真は経時的な観察が可能であった。カラーコピーの色合いにより grading が変化することが明らかになり、PC 上での写真から刷本する時点で綿密な打ち合わせが必要であることが判明した。

8) 食道切除術後患者 8 割が「つかえ」を訴え、4 割がブジーを受けていた。約 4 割に反回神経麻痺が見られ狭窄を含めリハビリの必要性が高いことが分かった。H24 年度は「術後機能回復促進介入プログラム (STEP プログラム)」を構築した。STEP プログラムは術前からのセルフモニタリング、身体活動、摂食・嚥下に関するセルフケア指導及び退院後の看護師による外来フォロー (退院後 2 週目、3 ヶ月目、6 ヶ月目) から構成される。H25 年度は、STEP プログラムの①実行可能性の検討及び、②評価指標の開発、③STEP に関わる看護師に対する講習会の評価を試みた。結果は、28 名の患者が登録され、退院 2 週間までの高い参加率、継続率及びプログラムの高い理解度、継続希望で推移し、実行可能性が高いことが示唆された。今後の大規模研究に向けた評価指標として、身体活動、QOL、抑うつ等を検討し、術後の経時的な変化を確認した結果、年齢、抑うつ、術後のイベントなどが回復に影響を与えていることが示唆された。

9) 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  $\alpha$  係数は 0.39~0.65 であり、再テスト信頼性の  $\kappa$  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、腭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 に関してパイロットテストは問題なく終了し、国際的な計量心理学的検討研究に参加した。現在の症例集積数は 1 例である。EORTC QLQ-HDC29 日本版の分析対象者は 114 名であった。内的整合性を示すクロンバックの  $\alpha$  係数は 0.55 から 0.88 であり、併存妥当性は EORTC-QLQ-C30 とのスピアマンの相関係数で -0.68~0.58 であった。再テスト信頼性を示す級内相関係数は 0.71 から 0.93 であった。皮膚急性 GVHD の既往による違いでは、消化器症状、不安・心配、家族、皮膚、物事のドメインで有意な得点の差があった。FACT-BMT 日本版の分析対象者は 114 名であった。内的整合性を示すクロンバックの  $\alpha$  係数は 0.78 であり、併存妥当性は FACT-G とのスピアマンの相関係数で 0.33~0.87 であった。再テスト信頼性を示す級内相関係数は 0.45 から 0.90 であった。皮膚急性 GVHD の既往による違いでは、サブスケール全体の得点で有意な得点の差があった。EORTC QLQ-HDC29 日本版と FACT-BMT 間のスピアマンの相関係数は 0.33~0.87 であった。FACT-BMT を用いて造血細胞移植後の QOL への関連要因を検討した結果、移植後年数、入院回数、HADS の抑うつ・不安それぞれのドメインが有意に関連した。HFS-14 の分析対象者は 187 名であり、再調査の分析対象者は 80 名であった。内的整合性を示すクロンバックの  $\alpha$  係数は 0.87 であり、併存妥当性は Skindex-16、DLQI、EORTC-QLQ-C30 とのスピアマンの相関係数はそれぞれ 0.65、0.68、0.41~0.55 であった。再テスト信頼性を示す級内相関係数は 0.87 であった。臨床的妥当性を示す CTC-AE のグ

レード0・1と2・3の比較、出現部位が手足のいずれかかと両方であるケースの比較はそれぞれ有意な差がみられた(P=0.001)。Skindex-16、DLQIも同様に信頼性・妥当性を有することが示されたが、HFS-14のほうがQOL尺度との相関が高く、CTC-AEや出現部位などの臨床的妥当性においても大きな差が得られたことから、手足症候群に関連したQOLを測定する尺度としてはHFS-14が最も有用であると考えられた。

10) JIVROSGでQOL向上に寄与する可能性をもつと判断された5つの緩和IVRのランダム化比較試験を進行中。①有痛性骨盤内腫瘍に対するラジオ波凝固療法の第I/II相試験(JIVROSG-0204)、②難治性腹水に対するシャント治療の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0803)、③有痛性悪性骨腫瘍の疼痛緩和に対する経皮的骨形成術の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0804、④がんによる消化管通過障害に対する経皮経食道胃管挿入の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0805)、⑤悪性大静脈症候群に対する金属ステント治療の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0807)の5課題で有り、それぞれ進行中である。

11) 院外型がん患者・家族総合支援センターでの年間約800-1000件の相談をするとともに、地域の特に在宅医療の調整の方法を検討開始した。がん患者・家族に関する福祉従事者からの相談内容として合計10カテゴリーが同定された。【がん患者が在宅で利用出来る医療資源】としては、「がん患者の訪問診療・訪問看護を行える診療所、訪問看護ステーションを教えてください」、「がん患者の訪問リハビリテーションをしてもらえる施設を教えてください」、「自費で家事援助をしてもらえるサービスを教えてください」があげられた。【終末期がん患者が入院・入所できる施設】としては、「認知症を合併した終末期がん患者が入院・入所出来る施設を教えてください」、「中・長期的にがん患者の入院が可能な病院を教えてください」、「看

取りを受け入れてくれる地元の病院を教えてください」、「がん患者のレスパイト(介護者の休養のための一時的な入院・入所)を受け入れてくれる施設を紹介してほしい」があげられた。【がん患者・家族の精神心理的ケア】としては、「がん患者の精神的問題について相談できる医療機関を教えてください」、「患者家族の精神的な問題への対応を教えてください」、「がん患者の心理とそのケアについて教えてください」、「がんを告知されていない患者への対応を教えてください」、「アルコール依存を合併しているがん患者への対応を教えてください」があげられた。【がん患者のケアプラン作成】としては、「初めてがん患者を担当することになったので、ケアプランのポイントを教えてください」、「がん患者に必要な医療処置について教えてください」があげられた。【治療病院への連絡】としては、「退院してきた患者についての情報を得たいときに病院の誰に連絡をとればいいのか」、「患者・家族が病院に医師から詳しい説明を希望しているが、主治医に連絡をとってその旨を伝えてもいいか」、「どんな介護サービスを提供するのがいいか、病院の医師の意見を聞きたい」があげられた。【在宅医療に係る経済的問題】としては、「在宅医療に係る費用を教えてください」、「在宅医療に係る費用の助成制度について教えてください」があげられた。【がん患者の患者会、家族会】としては、「がん患者の患者会を教えてください」、「がん患者の家族会を教えてください」があげられた。【福祉従事者へ教育】としては、「福祉従事者へのがん医療・在宅医療に関する教育をお願いしたい」、「介護福祉専門員で終末期がん患者に関するケアマネジメントの勉強会を開催したいと考えているが、ポイント、資料等を教えてください」があげられた。【その他】としては、「非がんの緩和ケア、特に痛みについて対応してもらえる医療機関を教えてください」、「ショートステイを利用したいがん患者はどの程度いるかニーズを教えてください」があげられた。今後地域包括支



援センターが重要な役割を果たすと考えられるが、従来包括支援センターは癌患者を余り扱ってこなかった経緯があり、これらに対する対応策を具体的に提示することは重要なことであると考えられた。

#### D. 考察

1) 低毒性の薬物療法はがん治療に伴うQOLの低下予防の一助となり得る。生薬、牛蒡子に見出したアルクチゲニン高含有製剤 GBS-01 を用いたゲムシタビン不応性膵臓がん患者での Phase I/II 試験を行い、Phase I 部分を終了した。抗腫瘍効果はがん組織微小環境に依存して居ると考えていたが、予想通り副作用は軽微であった。吸収、排泄および薬力学的解析から、経口投与量の少なくとも50%吸収され尿中排泄された。血中に見られるのは大部分グルクロン酸抱合体であったが、十分な血中濃度を保ち高いバイオアベイラビリティを示した。効果に関しては、Phase I であり直接評価は出来ないが、PR, Long SD の症例が一例ずつ認められた。今後医師主導治験として第 II 相試験で効果が得られれば癌治療に朗報をもたらす可能性がある。更にその後、ゲムシタビン、S-1 等との併用試験を行う予定である。

2) ストーマの回避・減少は QOL 向上に大いに貢献するが、前立腺直腸合併切除術後の死腔が術後の回復を左右する。これをふさぐため粘膜剥去した回腸フラップは安全性の向上に寄与すると思われるが、臨床試験を計画中である。また、婦人科手術後の下肢リンパ浮腫の回避が出来れば術後の社会復帰、QOL の向上に大いに貢献する。臨床試験の結果により多施設の標準化に向けた試験を計画する。本年秋には結果が出る予定である。

3) NBI 導入で頭頸部早期がんの診断基準が確立できた。この治療として、内視鏡の導入を行ってきたが、更に喉頭鏡を併用しより確実な外科処置の出来る ELPS 手術 (Endoscopic laryngo-pharygealsurgery) を開発した。機器の開

発等も進めている。また、進行がんへの進展を臨床的予防として実践する方法の開発も急務である。

4) 食道がん術後患者の多くに消化管通過障害の症状と BMI の低下が認められた。食欲改善を含めリハビリテーション法の社会的なニーズは大きい。グレリンの研究班とも共同しこの問題に有効な対策を開発する。

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。

6) QOL の研究を推進する上で、QOL の尺度の日本語版が開発されていない。この研究班で日本語版のバリデーションまで行えば他の研究班の研究推進にも寄与すると期待される。本年からは新しく、手足口症候群の評価尺度 HFS-14 の日本語訳に取り組み、研究班の臨床部分でバリデーションを行う。皮膚全体の評価尺度も含めバリデーションを行えば、特に増加している分子標的薬の皮膚症状などの対策に役立つと考える。

7) 相談支援は診療連携拠点病院を中心に広がっているがまだニーズの掘り起こし、対処の方法に確立したものが無い。院外型では独特のニーズを満たしている。類型化することにより、よりよい相談支援の開発につながる。更に院外型である事を利用し、地域の在宅を含めた連携拠点としての機能を持つことが出来れば、特に終末期の医療に大いに貢献すると考えられる。

#### 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を示すことが分かった。有効性の検証のための医師主導治験を開始し、本研究班の役割は終わった。基礎的な部分での付随研究などとともに、メカニズムの研究は続けていく。
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。また、頭頸部の表在癌に対する内視鏡治療の適応範囲をほぼ確立することができたが、これを越えるも

のに対する喉頭鏡などを用いた ELPS の治療成績と評価始祖の有効性と安全性を確かめた。

3. 分子標的薬による治療や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。これらの皮膚ケアプログラムは、単に治療中の QOL の向上のみならず治療効果の上昇にも寄与する可能性が高い。
4. I V R 技法の臨床導入は順調に進んでいる。
5. 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。看護を含めた多様なアプローチが患者・家族の潜在的ニーズの掘り起こしに有効であろうと考えられた。院外相談支援施設を含めて新しい支店の取り組みが重要である。さらに、迫り来るがん多死時代に備えこれらを活用し、在宅・地域医療との連携を模索することが新しい時代の QOL の研究に必要である。

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。患者側からの評価をよりいっそう取り入れた試みを看護や、多職種の観点も取り入れ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

(研究成果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

(予定を含む。)

##### 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 (東京理科大学) 他
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 (東京理科大学) 他
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 (東京理科大学) 他
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 (東京理科大学) 他
5. 特願 2012-069964 抗癌剤  
江角浩安 (東京理科大学)、池田公史 (国立がん研究センター東病院) 他
6. PCT/JP2011/053468  
腹腔-静脈シャント用ステント  
荒井 保明 (国立がん研究センター)  
酒井 慎一 (株式会社パイオラックスメディカルデバイス)
7. 特願 2013 - 227301  
終末呼吸を利用する高精度なアルデヒド分解酵素活性遺伝子型判別方法、扁平上皮癌発生危険度 判定方法、扁平上皮癌発生危険度判定装置、及びプログラム  
武藤 学、青山 育雄 (京都大学)  
田中 克之、花田 真理子 (エフアイエス株式会社)
8. 融合遺伝子検出コンピュータープログラム  
土原 一哉 (予定)

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## II. 分担研究報告

## 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。我々が開発した栄養飢餓耐性制御薬としてのアルクチゲニンの臨床導入として、局方収載されている牛蒡子から、アルクチゲニン高含有エキス（GBS-01）の調製法を開発し、この臨床第1相試験を成功裏に終わり医師主導治験として第II相試験を開始し症例登録を終わった。この研究の過程で、アルクチゲニンはその生化学的作用点、生物学的効果から、メトフォルミンと高い類似性がある事が分かった。また、がん幹細胞様細胞に対する効果も *in vitro*, *in vivo* ともに証明出来、根治を目指す抗癌剤との併用療法の可能性が出てきた。臨床第II相試験を拡大し、POC取得の試験を行うための準備を開始した。また、アルクチゲニン、キガマイシンなどの細胞レベルでの抗腫瘍メカニズムに活性酸素の発生が関わっていることを見出した。

## 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、アル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ル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ル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。さらに最終的に医師主導治験として第II相試験に導出した。そこで本年は、特にアルクチゲニンの作用メカニズムと併用療法へと進むための理論的根拠を構築する。特に、がん幹細胞様細胞への効果を検討した。また、Antiausterity drug の作用メカニズムの解析を行う事を目的とする。

## 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）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、臨床試験として行いその結果を受けて臨床第II相試験は、医師主導治験として、治験届けを提出し、国立がん研究センター東、中央両病院およ

び癌研有明病院の三施設で行っている。

アルクチゲニンのがん幹細胞様細胞への効果の検討は、ヒト膵がん細胞株、MiaPaCa-2 および、CAPAN-1 細胞を用いて行った。がん幹細胞様細胞は、CD24、CD44、ESA 陽性細胞のFACSを用いた定量により行った。スフェロイド形成は、キットを用いて行った。動物個体でのがん幹細胞様細胞への影響は、ヌードマウスを用いたゼノグラフトを用いて行った。マウスの細胞は、H2。

## C. 研究成果

がん細胞の微小環境への適応を標的にした新規抗癌剤アルクチゲニンを約10%含有する牛蒡子エキス GBS-01 のPhase II の症例登録を終わり経過観察している。GBS-01の有効成分であるアルクチゲニンにはヒト膵がん細胞 MiaPaCa-2 のCD24、CD44、ESA 陽性のがん幹細胞集団に対する選択毒性が、*in vitro*, *in vivo* で認められた。スフェロイド形成をMIAPPaCa2細胞で検討すると、アルクチゲニンは顕著な抑制をし6 $\mu$ Mでほぼ完全に抑制した。また、Oct3/4, Nanog, SOX2の発現を検討すると、1-2 $\mu$ Mでほぼ完全に抑制した。

アルクチゲニンは呼吸鎖複合体Iの阻害活性を持つことが明らかになったが、2型糖尿病治療薬メトフォルミンと共通した性質である。メトフォルミンも最近各種がんに対する抗腫瘍効果が報告されている。また、がん発生予防にも期待が寄せられている。アルクチゲニンの癌予防効果に関しては報告がないがその配糖体であるアルクチンに関しては各種のがん発生に抑制効果を持つことが、動物実験では明らかにされている。今回認められた効果は、共通の作用である可能性が高い。

アルクチゲニンおよびキガマイシンは共通の栄養飢餓耐性解除作用がある。アルクチゲニンは

呼吸鎖に抑制的であるが、キガマイシンはそのような作用は全くない。しかし、グルコース欠乏条件選択的に細胞に活性酸素発生を誘導するという性質がある。これまで調べた殆ど全ての栄養飢餓耐性解除候補物質では共通の性質が有り、抗腫瘍効果が活性酸素で媒介されている可能性が高い。この活性酸素の発生メカニズムであるが、細胞内小器官としてはミトコンドリア分画に一致するが、キガマイシンの如く呼吸に全く作用しない化合物もあり、呼吸鎖以外のメカニズムも考え得る。

#### 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ビン耐性、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。臨床効果に関しては、第 II 相試験の結果を見なければならぬが、最近の研究でアルクチゲニンはがん幹細胞分画に効果があることが分かった。幹細胞は、癌組織の中で低酸素低グルコースのニッチに存在するという指摘もあることから、単に QOL の観点からだけではなくがんを根治するという画期的治療開発につながる可能性もある。また偶然であるが、世界的に注目され始めたメトフォルミンと極めて類似性が高いことが分かった。メトフォルミンは合成品であるが、アルクチゲニンはヒトが食していた植物に含有されている。生薬としての長い経験もあり、安全性としてはアルクチゲニンの方が勝っている可能性もあり今後の検討が必要である。

#### 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。将来的にはエキスから、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と考えられる。医師主導治験は既に臨床第 2 相前期試験として開始し症例登録を終わった。アルクチゲニンのがん幹細胞様細胞への効果ははっきりしたため、根治を目指す癌化学療法の可能性が出た。

#### 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 アル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 アル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 アル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



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）  
分担研究報告書  
QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究

QOLの向上をめざした頭頸部がん治療法の開発研究  
研究分担者 林 隆 一 国立がん研究センター東病院頭頸部外科

研究要旨

頭頸部がんの治療では根治性と同時に機能温存が求められる。そのためには早期発見が必要であり、治療の低侵襲化が求められる。また、頭頸部がんは多重がんを高率に発生することから、がん予防の観点からの臨床研究も重要である。今まで進行がんとしてしか見つかることのなかった咽頭の扁平上皮がんが IPCL と称される表面の毛細血管の変化を利用する画像診断技術(NBI)により、表在性の早期扁平上皮がんとして見出されるようになった。発がんの初期過程に関わる IPCL と称される毛細血管増生を伴う早期扁平上皮病変の生物学的な性格、本態、病変の成り立ちを明らかにすることは、この領域における1次的、2次的発がんの解明、さらには治療法と予防法の開発へと繋がると考えている。頸部郭清術は頸部転移に対する最も有効な治療法であるが、郭清範囲の拡大は術後の機能障害の原因となる。頸部郭清術後副神経麻痺の発生を軽減するために郭清範囲を縮小することが可能か検証する多施設共同研究を開始した。

A. 研究目的

頭頸部がんの治療では根治性と同時に機能温存が求められる。そのためには早期発見が必要であり、とくに高齢者に対しては治療の低侵襲化が求められる。また、頭頸部がんは多重がんを高率に発生することから、早期病変の解析からがん予防つなげることも重要である。本研究では頭頸部表在がんを対象として臨床病理学的解析を行った。また、頸部郭清範囲の縮小は機能保持、治療の低侵襲化につながることからその可能性について研究を行った。

1. 頭頸部表在がんの臨床病理学的病態解析と上皮内血管拡張・血管増生に関わる因子の探索

頭頸部表在性腫瘍病変において狭帯領域内視鏡(NBI)により検出される Intraepithelial papillary capillary loop (IPCL) と呼ばれる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で、多重がんの発生や咽頭がんに対する予防法を確立する。

2. QOL向上を目指した頸部リンパ節郭清術の開発

近年、副神経より頭側の上副神経領域(level IIb)へは転移率が低いとする報告が散見されるようになった。しかし、同部位への転移率は少数例での報告が認められるのみである。副神経に沿った level V 領域郭清の必要性についても議論のあるところであり、これら2領域の郭清の必要性を解析することで副神経麻痺を回避できる可能性が高まる。今後前向きな比較試験を実施する上で

も多施設で症例集積を行い、転移率を明らかにすることが必要である。

B. 研究方法

1. 頭頸部表在がんの臨床病理学的病態解析と上皮内血管拡張・血管増生に関わる因子の探索

昨年までに Affymetrix HG-U133A により約2万遺伝子を対象とした発現解析から得られた発がんに関わる候補遺伝子を得た。この生検組織を用いたマイクロアレイによる結果を、新たな解析ソフトウェア(GeneSpring 12.5GX)にて解析を行った。

2. QOL向上を目指した頸部リンパ節郭清術の開発

「頭頸部扁平上皮癌における level IIb 領域および level V 領域の転移状況の観察研究(多施設共同研究)」の前向き観察研究を計画した。口腔、中咽頭、下咽頭、喉頭の初回治療例を対象として、level IIb 領域および level V 領域の病理組織学的転移の頻度を算出する。術後1ヶ月、術後6ヶ月、12ヶ月時点で頸部郭清術後機能質問表を用い経時的に機能評価を行う。Primary endpoint は level IIb 領域および level V 領域の病理組織学的転移の頻度、level IIb 領域および level V 領域の後発転移の頻度、Secondary endpoint は副神経麻痺の頻度である。目標症例数は280例/5年の予定である。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言の倫理的精神に留意

し、厚生労働省・臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施した。研究1および研究2に関しては倫理審査委員会にて承認を得た。プロトコー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。データの公表にあつたては、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. 頭頸部表在がんの臨床病理学的病態解析と上皮内血管拡張・血管増生に関わる因子の探索  
がん細胞で有意に発現し、血管内皮細胞の VEGFR-1 に作用し、血管増生を促進する因子が同定された。その因子は、癌細胞では cell motility pathway 上にある。このことから、癌細胞の上皮と血管内皮細胞のクロストークが存在することが示唆される。当該因子は血中にも見出せることがわかっており、現在頭頸部表在がん患者を測定し、当該因子を中心とした頭頸部表在がんの予防法、治療法を計画中である。

### 2. QOL 向上を目指した頸部リンパ節郭清術の開発

2014年1月までに67例（男性59例、女性8例）が集積された。口腔35例、下咽頭14例、喉頭12例、中咽頭6例、level IIb 転移は2/48(4%)であった。2例の内訳は声門上がん(pT3N3)症例でIIa, IIb, III, IV領域に多発転移を認める症例と下歯肉がん(pT4bN2b) IIa, IIb, III領域に多発する症例であった。Level V領域には転移を認めなかった。術後1ヶ月時での副神経麻痺は32/48(67%)と高率に認めた。

### D. 考察

#### 1. 頭頸部表在がんの臨床病理学的病態解析と上皮内血管拡張・血管増生に関わる因子の探索

咽頭の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、協調して発がんに向けて機能していることが示唆される。昨年までに、見出した扁平上皮がん細胞において高発現を示す *c-Met* があるが、間質細胞は HGF を産生する。今回見出された遺伝子は、がん細胞が産生し、血管内皮細胞に作用する。IPCL の血管内皮細胞との扁平上皮癌細胞との相互作用の關係に着目して、発癌メカニズムの解明と予防法の開発が必要と考える。

#### 2. QOL 向上を目指した頸部リンパ節郭清術の開発

症例の集積を継続するとともに、術後6ヶ月、術後1年の機能評価を行い、副神経麻痺、日常生活における制限、満足度の変化を追跡する。

### E. 結論

咽頭の表在性の早期扁平上皮がんの形成に重要な IPCL の増生には、昨年までに見出した HGF, MEK-ERK-E1k-1, EZH2, VASH1 のカスケード以外に、今回見出された扁平上皮癌細胞が産生して血管内皮細胞に働く他の血管増生因子も重要な役割を担っていることが示唆される。

頸部郭清術後副神経麻痺の発生を軽減するために郭清範囲を縮小することが可能か検証する多施設共同研究を開始した。

### F. 健康危険情報

(総括研究報告書に記載)

### 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)

#### 2. 学会発表

1. 藤井 誠志, 矢野 友規, 三梨 桂子, 落合 淳志, 江角 浩安, 林 隆一. 上皮細胞と血管内皮細胞の形質変化による咽頭扁平上皮癌の発生機構. 第102回病理学会総会. 2013年6月6日~8日. 札幌市.

2. 藤井 誠志, 矢野 友規, 三梨 桂子, 金子和弘, 落合 淳志, 江角 浩安, 林 隆一. 咽頭表在性扁平上皮癌の発生におけるヒストン修飾の役割. 第72回日本癌学会学術総会. 2013年10月3日~5日. 横浜市.

### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

### 研究要旨

早期乳がんにおける低侵襲治療を推進するため、腋窩リンパ節郭清の省略と非切除治療の検討を行った。1) 欧州との多施設共同研究として、センチネルリンパ節生検の結果に基づく腋窩リンパ節転移4個以上症例の予測式を作成し評価した。2) 2009年から乳管内進展を伴わない2cm以下の乳がんを対象に単施設でのラジオ波焼灼治療の第II相試験を開始した。20例が登録され、primary endpointである焼灼後の乳房変形は小さく、観察期間中央値34ヵ月時点で全例無再発健存中であった。また、2013年より同様の症例を対象に多施設共同の第II相試験を開始した。Primary endpointは焼灼後1ヵ月時点での組織学的完全焼灼率である。

### 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推進する。センチネルリンパ節生検の結果に基づく非郭清の適応を拡大するため、腋窩リンパ節4個以上の転移予測式を作成した。乳管内進展を伴わない2cm以下の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相試験を進めた。

### B. 研究方法

1) 欧州12施設との共同研究として、2003年から2011年にセンチネルリンパ節生検を行い、センチネルリンパ節転移陽性かつリンパ節郭清を行った乳がん症例を解析して、臨床病理学的因子を用いたロジスティック回帰分析から腋窩リンパ節転移4個以上の予測式を作成し評価した。

2) 2009年にMRIを含む画像診断で乳管内進展を伴わない2cm以下の乳がんを対象に、LeVeen型ラジオ波電極針を用いたラジオ波焼灼治療の単施設での第II相臨床試験を行った。センチネルリンパ節転移陽性症例は除外した。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)。変位率は、焼灼前を規準として、焼灼後6ヵ月と12ヵ月時点での患側及び健側乳房の測定距離(例として乳頭胸骨陥凹間の距離)の対比の差を絶対値で加算した。2013年から同様の症例を対象にCool-tip型ラジオ波電極針を用いたラジオ波焼灼治療の多施設共同第II相臨床試験を開始した。Primary endpointは焼灼後1ヵ月時点での組織生検に基づく組織学的完全焼灼率である。2 step designによる目標症例は32例である。

(倫理面への配慮)

ラジオ波焼灼治療に関する2つの試験は、倫理審査

委員会での承認を得て実施中である。説明文を用いて十分な説明を行い同意を得る。連結可能匿名化によって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う。本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。腋窩リンパ節転移4個以上の予測は後向き観察研究であり、予測式の作成では人種を含む個人情報は一切含まれていないため、倫理的な問題は発生していない。また、遺伝子解析研究に該当しない。

### C. 研究結果

1) まず、欧州5施設のセンチネルリンパ節転移陽性症例675例を元にロジスティック回帰分析から腋窩リンパ節4個以上の転移予測式を作成した。その因子は、施設によるリンパ節4個以上陽性症例の浸透率、腫瘍径、節外浸潤、センチネルリンパ節の転移個数と非転移個数であった。次に、同5施設367例のinternal validationと当院を含む日欧8施設760例のexternal validationを行った結果、それぞれのAUCは0.766と0.774であり、予測式の有用性が示された。

2) 単施設でのラジオ波焼灼治療の第II相試験において、乳房変位率は、6ヵ月と12ヵ月で0.27と0.29であり変位は小さかった。観察期間中央値34ヵ月時点で全例無再発健存中であった。多施設共同での第II相試験は、2014年3月時点で1 stepでの完全焼灼率を検討する9例が登録され、採取された組織はNADH染色法で全例が完全焼灼と判定された。現在、症例登録を継続中である。

### D. 考察

乳がんではセンチネルリンパ節転移陰性に加えて、2mm以下のマイクロ転移陽性あるいは2個までの2mmを超えたマクロ転移陽性の症例でも非郭清が推奨されている。その理由は、サブタイプ別の分

子標的薬剤を含む薬物療法の普及と乳房並びに所属リンパ節への放射線治療による局所コントロールの成績に基づいている。本研究では郭清を要する症例が予測されることで、結果的により多くの症例で非郭清が安全に普及することが期待された。ラジオ波焼灼治療は、究極の非切除治療である。しかし、対象は全乳がん症例の4%と推計され症例集積に時間を要する。今後、2つの第II相試験の長期成績から、乳房温存手術に替わる治療法であることを検証していく。

#### E. 結論

早期乳がんにおけるラジオ波焼灼治療は、その適格症例が限定されるものの、QOLを向上させ患者に優しい治療法である。センチネルリンパ節生検の結果に基づいたリンパ節転移予測モデルは有用であり、非郭清症例の拡大に寄与するものと考えられた。

#### 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。

##### 2. 学会発表

Imoto S, Nakatsugawa N, Ito H, Imi K, Isaka H, Miyamoto K, Nakatsura T: Host-tumor immune response for breast cancer patients. Presented at AACR 104<sup>th</sup> Annual Meeting. April 07, 2013.

Imoto S: Would you have ever thought to ablate ...? Breast cancer. Presented at Interventional Oncology Sans Frontières. June 1, 2013.

井本 滋, 愛甲 孝, 北島 政樹: センチネルリンパ節転移陽性乳癌患者の腋窩治療. 第113回日本外科学会総会学術集会 2013年4月11日.

井本 滋, 酒村 智子, 伊東 大樹, 伊美 建太郎, 伊坂 泰嗣, 宮本 快介: 乳癌患者における腫瘍免疫応答の解明. 第21回日本癌学会学術総会. 2013年6月27日.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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）  
分担研究報告書

QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究

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

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することにより、従来のTPE適応の38例中32例(84%)にTPEの回避が可能であった。TPE回避例の5年生存率76%で、TPEの成績に比較して劣ることなく、自己排尿や自己排便が可能であり、Stoma-lessやStoma数の減少のため、QOLの向上も期待された。今後のより長期的な腫瘍学および機能的な予後やQOLの調査が必要である。また本術式の合併症として、尿路再建のための膀胱・尿道吻合の縫合不全率が高く、特に肛門非温存例で多く認められた。この対策のため ileal flap を用いた縫合不全対策の臨床試験が開始された。

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を実施する。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で開発された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

2013年12月までに本手術法を32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):20例、直腸切断(APR)とCUA:7例、APRと膀胱瘻(CS):5例、であり、結果としてStoma-less:20例、Single Stoma:7例、Stoma+CS:5例となった。Surgical marginsは全例で陰性であり手術関連死を認めなかった。これらの5年生存率は約76%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59%であった。CUAの27例中11例(41%)に縫合不全を認めた。特にAPR+CUA例では、7例中5例(71%)にCUAの縫合不全を認めた。術後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52(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)は国民標準偏差よりも低い傾向を示すが、MCS(精神的健康)はほぼ同等であった。膀胱・尿道吻合の縫合不全



対策として、吻合部に回腸 flap を付加した臨床試験を計画し、H25 年 2 月の研究倫理審査委員会で承認され、現在、この臨床試験が進行中である。

#### 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、現在では回腸導管が主流である。尿路再建の場合は尿道括約筋の温存が必要で、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、ISR の手術法と Radical prostatectomy の手術法の組み合わせで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されてよいと考えられる。今回実施した Bladder-Sparing Surgery と肛門括約筋温存術では、Stoma の数の減少や Stoma-less の状況が可能となった。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り難治性となる。このため、今後その防止対策が重要と考えらる。対策の一つとして Flap 手術の付加が考察され、施設内臨床試験が開始された。また遠隔転移制御を目的とした強力な補助化学療法の併用も必要と考えられ実施されつつある。今後、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を認る。

#### 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、などを行うことにより、TPE の回避と局所の根治性の確保が可能であることが示された。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. 健康危険情報

特になし

#### 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)

##### 2. 学会発表

- 1) 佐藤雄、小林昭広、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、錦織英知、菅野伸洋、大柄貴寛、横田満、河野眞吾、合志健一、塚田祐一郎、山崎信義、小嶋基寛、落合淳志、齋藤典男、局所進行下部直腸癌に対する前 FOLFOX 療法併用 ISR の 短期治療成績, 第 78 回大腸癌研究会, 2013/1/18, 第 78 回大腸癌研究会 (抄録集)38
- 2) 野口慶太、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、齋藤典男、細径鉗子を用いた腹腔鏡下 ISR 手術の妥当性, 第 78 回大腸癌研究会, 2013/1/18, 第 78 回大腸癌研究会 (抄録集)79
- 3) 伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、神山篤史、菅野伸洋、錦織英知、さらなる Reduced port surgery を目指した内視鏡下手術に特化したクリップシステム (TMJ) の開発とその臨床応用, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 120
- 4) 赤木由人、伊藤雅昭、齋藤典男、白水和雄、前田耕太郎、金光幸秀、幸田圭史、長谷和生、山中竹春、森谷宜皓、肛門近傍の下部直腸癌に対する肛門括約筋部分温存の多施設共同第 II 相試験, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 262
- 5) 齋藤典男、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、杉藤正典、長期観察による下部直腸癌における Intersphincteric Resection の意義, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 264
- 6) 神山篤史、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、菅野伸洋、錦織英知、佐藤雄、横田満、野口慶太、齋藤典男、さらなる低侵襲を目指した ISR の有用性の検討,

- 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 509
- 7) 佐藤雄、伊藤雅昭、井尻敬、秋田恵一、小林達伺、塚田祐一郎、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、横田秀夫、齋藤典男、高解像度 MR I および 3D 肛門管イメージングによる腹腔鏡下直腸癌手術シミュレーション, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 807
- 8) 野口慶太、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、齋藤典男、超高齢者への内肛門括約筋切除 (ISR) の適応の検討, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 960
- 9) 塚田祐一郎、伊藤雅昭、駒井好信、西澤雄介、小林昭広、酒井康之、杉藤正典、齋藤典男、直腸癌術後の排尿機能に影響を与える因子, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4/11-13, 第 113 回日本外科学会定期学術集会抄録集 981
- 10) Saito N, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Sugito M. Long-term results of intersphincteric proctectomy for very low-lying rectal cancer, 2013 ASCRS, 2013/4/27-5/1, 122
- 11) 伊藤 雅昭、齋藤 典男、杉藤 正典、小林 昭広、西澤 雄介、肛門近傍の下部進行直腸癌に対する肛門温存手術の治療戦略, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19, 第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 49
- 12) 塚田 祐一郎、伊藤 雅昭、錦織 英知、池田 公治、西澤 雄介、小林 昭広、杉藤 正典、齋藤 典男、腹腔鏡下低位前方切除術における術野展開と腸管切離の工夫, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19, 第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 86
- 13) 菅野 伸洋、伊藤 雅昭、杉藤 正典、小林 昭広、西澤 雄介、錦織 英知、横田 満、佐藤 雄、大柄 貴寛、齋藤 典男、腹腔鏡下 ISR の手技の定型化に向けて, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19, 第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 88
- 14) 小林 昭広、伊藤 雅昭、西澤 雄介、杉藤 正典、菅野 伸洋、横田 満、佐藤 雄、河野 眞吾、山崎 信義、齋藤 典男、腹腔鏡下側方郭清術の手技と短期成績: 定型化を目指して, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19, 第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 93
- 15) 齋藤典男、伊藤 雅昭、白水 和雄、前田 耕太郎、金光 幸秀、幸田 圭史、長谷 和生、森谷 亘皓、超低位直腸癌の標準化に向けた肛門温存手術(開腹・鏡視下)-多施設協同臨床試験・自験例の結果をふまえて-, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19, 第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 96
- 16) 合志 健一、齋藤 典男、西澤 雄介、小林 昭広、伊藤 雅昭、杉藤 正典、局所進行直腸癌に対する術前化学療法後の ISR の短期成績について, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19, 第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 133
- 17) 野口 慶太、西澤 雄介、小林 昭広、伊藤 雅昭、杉藤 正典、齋藤 典男、ISR 術後の長期排便機能の危険因子の検討, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19, 第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 144
- 18) 横田 満、西澤 雄介、小林 昭広、伊藤 雅昭、杉藤 正典、櫻庭 実、齋藤 典男、難治性直腸尿道瘻および直腸膣瘻に対する皮弁手術, 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7/17-19, 第 68 回日本消化器外科学会総会抄録集 193
- 19) Ito M, kobayashi A, Sugano N, Nishigori H, Nishizawa Y, Kobayashi A, Sugito M, Saito N. Ultimate less invasive laparoscopic surgery by using needle devices and nose for rectal., SAGES 2013, 2013/4/17-20, 187
- 20) 西澤祐吏、佐藤知行、伊藤雅昭、齋藤典男、鈴木康之、肛門機能不全に対する新たな治療コンセプトと神経機能の重要性, 第 69 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2013/11/7-8, 日本大腸肛門病学会誌 66(9)700
- 21) 合志健一、齋藤典男、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、肛門管近傍の進行直腸癌に対する術前化学療法後の手術成績について, 第 69 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2013/11/7-8, 日本大腸肛門病学会誌 66(9)724