

14-11 低位直腸がん手術における肛門温存療法の開発に関する研究

主任研究者 国立がんセンター東病院 齋藤典男

研究成果の要旨

本研究では、標準治療では永久人工肛門を要する直腸切断術の適応となる外科的肛門管および近傍の超低位直腸癌例に対し、新たに肛門機能を温存する治療法について検討した。これまでの検討で、新しい手術法である肛門括約筋部分温存術について解剖学的および臨床病理学的にその可能性について確認された。今回の研究では、本治療法の適応が解剖学的および病理組織学的所見からより明確にされた。また本研究参加施設で本術式の Pilot study が行われ、手術的および腫瘍学的安全性が確認された。このため多施設協同臨床試験実施のためのプロトコルを作成し、国立がんセンター倫理委員会の承認を得られ、症例登録の開始が可能となった。Pilot study の結果より、本手術後の排便機能が明らかになった。殆どの症例で continence が保持されるが、様々な排便機能障害を伴うことが判明した。排便機能障害のメカニズムも臨床例と動物実験モデルで解析され、対応策やバイオフィード療法を含む改善策が検討され、肛門機能障害を改善する可能性を認めた。本術式の適応拡大のための補助療法が pilot 的に実施され、その安全性と可能性が示された。これらの治療法の開発により、超低位直腸癌に対する新たな治療戦略が期待される。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
齋藤 典男	国立がんセンター東病院 手術部長	肛門括約筋部分温存術の適応・手術手技の確立と予後の研究
森谷 宜皓	国立がんセンター中央病院 手術部 部長	肛門括約筋温存術の適応拡大と術後肛門機能評価法に関する研究
望月 英隆	防衛医科大学校 教授	肛門温存療法適応例の選択準備の確立に関する研究
白水 和雄	久留米大学医学部 教授	低位直腸がんに対する新しい肛門温存術式の開発に関する研究
前田 耕太郎	藤田保健衛生大学医学部 教授	低位直腸がんに対する肛門温存療法に関する解剖および手術手技の研究
幸田 圭史	千葉大学大学院医学研究院	肛門温存手術後の排便障害に関する新直腸(neorectum)機能の解析
平井 孝	愛知県がんセンター 副部長	直腸癌における安全な肛門温存のための環周性癌微小浸潤の三次的病理学的検討
池田 陽一	国立病院機構九州医療センター 医長	直腸がん手術における QOL を考慮した集学的治療についての検討

総括研究報告

1 研究目的

本研究の目的は、低位直腸進行がん手術において可能な限り肛門機能を温存するための治療法の開発にある。下部直腸、とくに外科的肛門管およびその近傍に存在する進行がんでは永久人工肛門(永久 stoma)を要する直腸切断術が標準的治療であり、本邦の専門施設においても下部直腸がんの 20%前後の症例に実施されている。永久人工肛門の管理法は向上しているものの、患者に与える精神的および社

会的負担は大きい。このため永久人工肛門を可能な限り回避し、肛門機能を温存する治療法の開発が望まれる。

昨年度は新しい手術法である肛門括約筋部分温存術(内肛門括約筋切除、外肛門括約筋部分切除など)の可能性につき検討し、従来の直腸切断術の適応例の多くで肛門括約筋部分温存手術の成立することが解剖学的および臨床病理学的に確認された。そこで今年度の主な研究は、以下の項目について検討することにした。肛門括約筋部分温存手術の確立に向けて安全性(解剖学的、臨床学的、および腫

瘍学的)の確認、本手術式の適応と限界および改良についての検討、本手術による術後肛門(排便)機能およびQOLの経時的評価、括約筋切除量と排便機能における臨床的および動物実験の評価、術後排便機能障害における改善対策の検討、新たな本治療法の適応拡大のための、補助療法併用治療法の検討、究極的な肛門温存となる縮小治療法の局所切除の適応例の検討、などである。本手術法の解剖学的安全性の確認では、剖検体と永久人工肛門例である腹会陰式直腸切断術(APR)症例の切除標本を用いて直腸肛門部の解剖学的検討を行った。また臨床的安全性の確認および術後排便機能については、本研究参加各施設においてPilot studyおよび多施設協同臨床試験を実施することにした。多施設協同臨床試験では、各施設の倫理委員会で承認が得られ次第、症例登録を行うことにした。術後肛門機能の経時的評価では、アンケート調査、QOL調査、肛門内圧測定を用いて術後3ヶ月、6ヶ月、1年、2年で検討することにした。排便機能に関して動物実験では、ミニブタおよびラットなどで実験モデルを作製し、腸管運動や括約筋切除量などが排便機能に与えられる影響を調査した。新しい治療法では本法の適応拡大のためにpilot的に術前の放射線化学療法の併用を試み、有効性と安全性について基礎的に検討した。究極的肛門温存法である局所切除に関しては、過去の下部直腸mp癌症例を集積して臨床病理学的に詳細に検討し、局所切除の適応基準について解明することにした。

以上の研究を行うことにより、下部直腸進行がん症例における新しい治療法、とくに肛門温存療法が確立されるものと考えられる。標準治療では永久stomaを要する多くの症例で、stomaより解放され、QOLの向上も期待できる。

2 研究成果

A. 解剖学的検討および括約筋温存の適応

剖検体5例とAPR19症例の切除標本を用いた直腸・肛門部の解剖学的検討では、直腸の外縦筋が外肛門括約筋や肛門挙筋に融合するように連続している症例が多く、これらの融合の形態には個人差が認められた。これは内肛門括約筋切除を実施する場合の適応と剥離層に深く関連し、本法を考慮する際の重要な解剖学的事項として考えられた。また解剖学的所見より、内肛門括約筋切除(ISR)はa.内肛門括約筋切除全(Total ISR):括約筋間溝より切離し、口側の内肛門括約筋を全て切除、b.内肛門括約筋垂全摘(Subtotal ISR):括約筋間溝と歯状線の間で切離し、内肛門括約筋が部分的に温存、c.内肛門括約筋部分切除(Partial ISR):歯状線口側2cm以内の外科的肛門管を切

離し、内肛門括約筋を部分的に切除、の3種類の分類が妥当と考えられた。ISRの適応について、再度、最近の直腸切断術62症例の切除標本を用いて検討した。腫瘍下縁が下部直腸(Rb)で外科的肛門管に浸潤を認めない症例が26例(41.9%)、また腫瘍下縁が外科的肛門管に存在するが浸潤が内肛門括約筋以浅である症例が18例(29%)であった。これらの44症例(71%)は、ISRで根治性が損なわれないものと判断された。腫瘍が内肛門括約筋以深に浸潤する危険因子は、歯状線から腫瘍下縁の距離が1cm未満($P=0.033$)、腫瘍肛門側sm先進部の組織型が高分化または中分化腺癌以外($P=0.044$)、などであった。とくに歯状線から腫瘍下縁までの距離が1cm以上で、腫瘍最大径が5cm未満の症例では、内肛門括約筋を超えて浸潤する症例は皆無であり、ISRの良い適応と考えられた。また肛門側断端の検討では、括約筋間溝から内肛門括約筋を完全切除した場合、全例で肛門側margin 2cm以上が確保された。腫瘍肛門側に5mm以上の粘膜下進展を認めた症例は7例(11.3%)で、腫瘍型が5cm未満の症例では粘膜下進展を認めなかった($P=0.033$)。肛門側粘膜下進展に関する危険因子は肛門側sm先進部で組織型が低分化、脈管侵襲陽性、budding陽性、のいずれかの因子を有する症例であった。これらのrisk factorのない症例は、ISRの良い適応と考えられた。より安全な肛門温存手術を確立するため、環周性癌微小浸潤の三次元的病理組織学的検討を行った。直腸切断術症例の切除標本を用い、腫瘍から肛門側切離縁までを5mm間隔の連続縦切片を作成した。とくに肛門挙筋、外肛門括約筋、内肛門括約筋などへの進展についてHE染色だけではなく抗サイトケラチン抗体(AE1/AE3)を一次抗体として免疫染色を行い、微小癌浸潤の有無について検索した。固有筋層までの深達度であった症例においては、直接的な浸潤以外に外肛門括約筋、肛門挙筋への連続性のない微小浸潤を認めなかった。またa2症例では剥離面5mmまで腫瘍浸潤を認めるが、ISR想定切離線での癌露出を認めなかった。しかし手術操作で剥離したため直接的に肛門挙筋に接していないが、殆ど間膜のない部位であり術中の剥離時には腫瘍の露出が生じないよう肛門挙筋の部分的合併切除も考慮すべきと考えられた。

B. Pilot study

本研究参加8施設より集計されたPilot studyによる内肛門括約筋切除(ISR)例は220症例であり、内訳はPartial ISR(Conventionalな結腸・肛門吻合とほぼ同義):34例、Subtotal ISR:120例、Total ISR:47例、外肛門括約筋部分合併切除:19例であった。これらの症例は、いずれも従来の適応ではAPRが標準術式となる症例であった。手術関

連合併症の頻度は 22%の症例に認められたが、重篤な合併症は4%の症例にのみであった。主な合併症は縫合不全(肛門吻合、pouch など)、感染症および感染による膿瘍形成、吻合部狭窄、であった。また、手術関連死亡率は0.5%(1 例)であり、外科手術手技的に安全な術式と考えられた。合併症のため術式変更が余儀なくされた症例の割合は4%(8 例)であり、APR への移行が6 例、ハルトマンが2 例であった。220 症例の Tumor stage は T1:42 例、T2:76 例、T3:101 例、T4:1 例であり、T2,T3 の割合が高かった。切除標本の病理組織学的検索では 220 症例中 218 例(99.1%)で cancer-free の十分な surgical margins が得られ 2 例(0.9%)は cancer-free ではあったが surgical margins は(±)となった。本法では一時的人工肛門の造設が全例に行われ、術式変更例を除いた 212 例中 180 例(84.9%)に一時的人工肛門閉鎖が終了した。現在 180 例が自然肛門より排便を行っている。今後の閉鎖予定例が 24 例で、現在のところ閉鎖不能例は 8 例(3.8%)であった。閉鎖不能の要因は残存肛門括約筋不全:3 例、吻合部狭窄:3 例、瘻孔(膈、膀胱):2 例、の内訳であった。

stoma 閉鎖終了 180 症例において、十分に検索し得た症例の経時的排便機能の結果を、kirwan の continence status 分類に従って以下に示す。stoma 閉鎖後 3 ヶ月では、排便機能の不良な Grade4 (major soiling) ~ Grade5 (incontinence)が約 27%の症例に認められ、このうち 7 例(8%)は innocence であった。Grade3 は 45%の症例に認められ、機能の大幅に良好な Grade1(perfect)も 15 例(17%)に認められた。この Grade1 は、殆どが Partial ISR 症例であった。stoma 閉鎖後 6 ヶ月では Grade5 の状況を示す症例は 2%程度と減少し、Grade1 ~ 3 の症例は 81%に認められるようになった。しかし Grade4 は、やはり 17%程度の症例に認められた。stoma 閉鎖後 1 年では Grade5 の incontinence 症例は認めなくなり、Grade1 の perfect 例が 36%の症例で認められた。Perfect 例の殆どは、やはり partial ISR 症例であった。しかし 1 年でも、Grade4 の症例は減少傾向を示すものの 12%の症例に認められた。閉鎖後 2 年では Grade4 ~ 5 の症例は殆ど認められず、排便状況のかなりの改善傾向が示された。これらの結果が示すように、stoma 閉鎖後 1 年で殆どの症例において continence が得られた。

これらの Pilot study の結果は、本手術法の安全性を示すものと判断された。このため多施設協同臨床試験が可能と考えられ、プロトコルを作成して国立がんセンターの倫理委員会に提出し、2005 年 3 月に承認が得られた。

C. 多施設協同臨床試験

対象は肛門縁より 5 cm以内に腫瘍下縁が存在する超低

位直腸癌例で、根治手術が可能と見込まれる症例である。情報開示により同意の得られた症例のみ登録する。本臨床試験前半の 30 例で安全性を確認し、試験継続可能と判断された場合に追加 60 例を登録し、本手術後の局所再発率を評価する。前半の主要評価項目は治療完遂率(根治切除下での肛門温存率)、治療関連死割合、合併症発生率、である。本試験後半における主要評価項目は 3 年局所無再発率、残存排便機能、3 年無再発生存率、肛門使用率、QOL 調査、とした。本臨床試験は、2005 年 4 月 1 日より国立がんセンター中央病院、同東病院で症例登録が可能となった。

D. 術後排便機能とその改善

Pilot study の一部の症例で、内肛門括約筋切除量(Total ISR:21 例、Subtotal ISR:34 例、Partial ISR:13 例)と術後排便機能の関連を検討した。「便とガスの識別能」は、Partial ISR 群と Subtotal ISR 群は stoma 閉鎖後 6 ヶ月で大幅に良好であり、Total ISR 群でも stoma 閉鎖後 12 ヶ月では 94%の症例で良好であった。「Urgency が毎日ある」症例は Total ISR 群では stoma 閉鎖後 1 ヶ月で 71%という高率の症例に認められたが、12 ヶ月では 14%程度の症例のみでかなり減少した。一方、Partial ISR と Subtotal ISR 群では stoma 閉鎖後 1 ヶ月で各々 33%、40%であり、12 ヶ月では共に 0%であった。「排便回数が 1 日 9 回以上」の頻便症例は、stoma 閉鎖後 1 ヶ月で Partial ISR 群:67%、Subtotal ISR 群:64%、Total ISR 群:69%と各群ともに高率であった。しかし Partial ISR 群と Subtotal ISR 群では順調に減少し、12 ヶ月では各々 0%、9%と著明に改善を認めた。Total ISR 群では改善は遅く 12 ヶ月で 27%の症例に、24 ヶ月でも 15%の症例に認められた。「Day soiling が 1 週間に 1 回以上ある」症例は stoma 閉鎖後 1 ヶ月で Partial ISR 群:40%、Subtotal ISR 群:70%、Total ISR 群:93%に認められた。12 ヶ月では Partial ISR 群:25%、Subtotal ISR 群:22%、と低率になるものの、Total ISR 群では 53%の割合で認め 24 ヶ月でも 38%と高率であった。この結果は、内肛門括約筋切除量と機能障害の関係をよく反映するものと考えられた。「Night soiling が 1 週間に 1 回以上ある」症例は、stoma 閉鎖後 1 ヶ月で各群ともに 80%前後の高率の割合で認められた。しかし Partial ISR 群で 6 ヶ月で 25%と減少し、Subtotal ISR 群と Total ISR 群では 12 ヶ月でも 60%前後の症例に認めた。この機能障害は、24 ヶ月でも Subtotal、Total の両群で 40%前後の症例に認められた。これらの結果が示すように Total ISR では日中および夜間の soiling が、Subtotal ISR では夜間の soiling が遷延した。下部内肛門括約筋の温存は、Day soiling の消失に大きく関与するものと考えられた。また Total ISR で

は Subtotal ISR や Partial ISR に比較して排便機能の回復が遅れ、機能障害が遷延する傾向であった。一方、ミニプタを用いた動物実験でも、昨年度に報告したように外肛門括約筋範囲と最大肛門静止圧は負の相関を示した。25%以内の外肛門括約筋切除では、肛門機能障害は比較的小さいことが解明されている。臨床における肛門機能障害では、最大肛門管収縮圧の低下と新直腸からの便排出困難による残便感、頻便、便漏れ(soiling)があると考えられた。このような排便機能障害の改善を目的とし、ハルソンカテーテルを用いた排便機能訓練(バイオフィードバック療法)を行い、臨床的に検討した。12Fr のハルソンカテーテルを肛門縁より 5 cm 挿入し、ハルソンに空気を最大耐容量まで注入した。肛門括約筋を収縮させ、ハルソンの排出を耐えさせることを行い、次いで空気を抜き、初発便意発現量 + 20ml の空気量のハルソンで排出の訓練を行った。状況により空気量を増減し、肛門を意識しないで弛緩させ、腹圧をかけて排出させる排泄法を教育した。2 週に 1 回の割合で外来で指導し、4 回を 1 クールとしてトレーニングを行った。評価項目は直腸肛門機能検査、Wexner score による便漏れの評価、肛門筋電図検査、QOL(short form 36)の調査、などとした。本法を 5 例に施行し、直腸肛門機能において肛門管静止圧では平均 17.1 cm H₂O の上昇、肛門管随意圧で平均 26.9 cm H₂O の上昇、直腸最大耐容量で平均 15ml の上昇の結果を得た。また、5 例中 3 例に排便回数の減少と Wexner score の改善を認めた。一方、術後排便機能障害は、吻合部口側結腸の腸管運動異常も関与することを昨年度に報告した。とくに吻合に用いる結腸の新直腸の運動状況が、術後の排便機能障害に関与した。このため新直腸の機能温存することを目的とし、下腸間膜根部(IMA 根部)より下行する自律神経に着目し、術中にこの神経を温存した群と切離した群における新直腸機能の差異を検討した。またラットを用いた動物実験で、自律神経を切離した新直腸をもつモデルを作成し、術後の排便状況の変化を追跡した。この研究には、ジッツマークを用いた大腸分画の内容通過時間の測定、および同一個体での大腸蠕動波伝播の内圧モニターによる分析、などを用いた。結果では、IMA 根部から下行する自律神経を切離すると、新直腸の運動障害を招くことが示された。新直腸は S 状結腸や下行結腸を用いて作成されるため、IMA 根部の切離により新直腸は長い脱神経腸管から形成される。IMA 根部切離群は温存群に比べ、より上位の腸管から新直腸に達する蠕動波は少なく、多くは新直腸で消失した。これに伴い腸管内容通過時間も新直腸の上位腸管の左側結腸で停滞し、通過時間の延長を認めた。長い脱神経腸管を用いた新直腸の不規則な攣縮様の収

縮が認められ、不規則収縮波を伴う症例では Soiling、Urgency などの重要な排便障害が高頻度に出現した。またラットモデルを用いた検討でも、外部神経を切離した新直腸では攣縮様の無秩序収縮が出現し、これは術後経時的に回復することが認められた。これらの一連の機序はアセチルコリンと一酸化窒素(NO)のバランスが時間とともに変化することが関与する可能性を認めた。これらの結果は、術後の排便機能障害の改善対策を考慮するための、有用な情報であった。

E. 補助療法併用治療

肛門括約筋部分温存手術において微小癌浸潤や微小転移および術中 implantation を考慮した腫瘍学的な安全性の向上を目指し、Pilot study の一部の症例で放射線化学療法を用いた Neoadjuvant therapy を行った。放射線化学療法は、術前に小骨盤腔を照射野とした 45Gy の分割照射(5 回/週、1.8Gy/1 回、5 週間)と low dose 5-Fu(250 mg/m²/日、持続静脈内投与、5 週間)の併用で行われた。38 例に実施し、Neoadjuvant therapy による重篤な合併症を認めなかった。肛門括約筋部分温存手術は、Neoadjuvant therapy の終了後、平均 2 週間で実施した。手術中に特に問題となる事象は認めなかったが、術中出血量が多くなる傾向を示した。また術中の腫瘍を含めた直腸・肛門の腸管内洗浄細胞診の検討で、手術単独群(21 例)の癌細胞陽性率:62%に対し、Neoadjuvant therapy 群:6%であった。Neoadjuvant therapy 群で、腸管洗浄細胞診陽性率の有意な減少を認めた(P<0.05)。切除標本の病理組織学的検索で、全例 cancer-free の Surgical margins が得られ、Radial margin は 3.7 ± 2.9 mm、Distal margin が 13.1 mm ± 9.4 mmであった。腫瘍消失例は 38 例中 5 例に認められ、Complete pathological response 率は 13%であった。局所制御に関しては、手術単独群と比較して特に差異を認めずその効果は不明であった。術後観察期間が短いため、長期観察における検討が必要である。これより Neoadjuvant therapy の併用は本手術の安全性の向上と適応拡大に寄与するものと推測された。しかし感染を主とした合併症が多い傾向にあり、その予防のための工夫が必要と考えられた。

F. 究極的肛門温存療法の局所切除

下部直腸 mp がん症例において、良好な肛門機能温存が保持できる局所切除の適応例について当研究参加 9 施設より症例集積を行って分析した。根治度 A の 787 症例の下部直腸 mp がん症例が集積され、臨床病理学的諸因子とリンパ節転移との関連を logistic regression model による単変量および多変調解析を用いて検討した。下部直腸

mp がん症例のリンパ節転移頻度は 23%であり、単変量解析におけるリンパ節転移関連因子は、昨年度報告した。さらに詳細にこれらの解析を行った結果、局所切除の適応となる下部直腸がん症例は、ly0、v0、bd0～1、の各因子を満たすことが重要であることが示された。

G. その他

下部直腸癌において肛門温存療法を開発および実施する際、直腸癌の分子生物学的悪性度を把握することも重要となる。悪性度に関与する一つの因子として、DNA ミスマッチ修復遺伝子の異常が知られている。DNA ミスマッチ修復遺伝子の異常は、マイクロサテライト異常(MSI)をもって検出される。そこで MSI とより正確な解析法として蛍光プライマーとオートシーケンサーを用いた MSI 解析法を開発し、直腸癌の発生、進展への関与について検討した。最近切除された非家族性大腸癌 121 例の切除標本を用い、MSI を locus 数 (MSI-H,L)、および波形(Type1,2)によって分類し、解析した。直腸癌における MSI 陽性率は 24%であったが Type1 における MSI 陽性例は認めなかった。他の因子との関連も検討した結果、直腸癌の発生、進展には、MSI-L あるいは Type2 と密接に関連することが示された。

これらの研究結果により肛門機能温存が不可能であった超低位直腸・外科的肛門管の進行がん症例において、多くの症例で肛門機能温存手術が可能であることが示され、QOL の向上に大きく関与すると推測された。

3 倫理面への配慮

- I. 肛門括約筋部分温存術の臨床応用に際し、以下の項目について説明し、十分な理解と希望および承諾の得られた症例に本法を実施した。

根治性について

標準治療である直腸切断術に比較して、本法では根治性の劣る可能性もあること。放射線化学療法を術前に行うこともあること。

術後排便機能について

直腸切断術では永久人工肛門が必要であり、新しい術式では一時的人工肛門が必要で、一時的人工肛門閉鎖という2回の手術を必要とすること。十分に満足する排便機能は保証できず、一時的人工肛門が永久人工肛門となる可能性もあること。

手術法について

新しい術式であり、長期的な腫瘍学的、機能的予後が判明していないこと。

患者の人権・プライバシーは保護され、治療の選択は自由であること。

- II. 臨床解剖における研究では、解剖慰霊祭に参列して剖検体の霊を弔った。
- III. 過去の切除標本を用いた研究では、いずれも切除標本より作製したプレパラートによる retrospective study であり、倫理的に問題はないものとした。
- IV. 動物実験に関しては、各施設における動物実験倫理委員会の承諾を得て実施した。
- V. 「個人情報の保護に関する法律」の第 50 条第 1 項では、学術研究用に供する場合、法による義務等の規定は適用しないとされている。しかし同法第 3 項により個人情報の適正な取り扱いを求められているため、本研究において個人情報の取り扱いには十分配慮した。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. K. Koda, N. Saito, et al. Evaluation of lateral lymph node dissection with preoperative chemo-radiotherapy for the treatment of advanced middle to lower rectal cancers. *Int J Colorectal Dis* 19:188-194, 2004.
2. N. Saito, et al. Early results of intersphincteric resection for patients with very low rectal cancer an active approach to avoid a permanent colostomy. *Dis Colon & Rectum* 47:459-466, 2004.
3. C. Kosugi, N. Saito, et al. Rectovaginal Fistulas after Rectal Cancer Surgery: Incidence and Surgical Repair by Gluteal-Fold Frap Repair. *Surgery* 137:329-335, 2005.
4. Yamamoto, S., Moriya, Y., et al. A Comparison of the complication rates between laparoscopic colectomy and laparoscopic low anterior resection. *Surg Endosc* 18:1447-1451, 2004.
5. Moriya, Y., Yamamoto, S., et al. Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. *Dis Colon Rectum* 47:2047-2053, 2004.
6. Ueno H., Mochizuki H., et al. Preoperative parameters expanding the indication of sphincter preserving surgery in patients with advanced low rectal cancer. *Annals of Surgery* 239: 34-42, 2004.
7. Ueno H., Mochizuki H., et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 127: 385-394, 2004.
8. Ueno H., Mochizuki H., et al. A new prognostic staging system for rectal cancer. *Annals of Surgery* 240: 832-839, 2004.
9. K. Maeda, et al. Irrigation volume determines the efficacy of "Rectal Washout". *Dis Colon & Rectum* 47(10):1706-1710, 2004.
10. K. Maeda, et al. "On table" positioning for optimal access for cancer excision in the lower rectum. *World J Surg* 28(4):416-419, 2004.
11. D. Tsuchida, K. Koda, et al. Central effect of mu opioid agonists on antral motility in conscious rats *Brain Research* 22; 1024: 244-250, 2004.
12. I. Iizuka, K. Koda, et al. Defecatory malfunction due to motility disorder of the neorectum after anterior resection for rectal cancer. *Am J Surg* 188:176-180, 2004.
13. H. Fukuda, K. Koda, et al. Pappas, and Toku Takahashi Impaired gastric motor activity after abdominal surgery in rats. *Neurogastroenterology and Motility* (in press).
14. Ikeda Y., et al. Distribution of synchronous and metachronous multiple colorectal cancers. *Hepato-Gastroenterology*, 51:443-6, 2004.

日本語論文

1. 齋藤典男,他,超低位直腸進行癌における肛門温存機能の試み,大腸癌・炎症性腸疾患 - 専門医から学ぶ最新治療 - 東京((株)メディカルビュー):94-107,2004.
2. 齋藤典男,他,骨盤外科の発展に向けて、京都府立医科大学雑誌:113(10):683-691, 2004.
3. 伊藤雅昭,齋藤典男,他,肛門近傍の超低位直腸癌に対する括約筋部分温存術 - 内肛門括約筋切除術(I S R)における手術手技 - 手術 58(11):1827-1834,2004.
4. 藤田伸,森谷亘皓,他直腸癌側方郭清に意義はあるか - 意義ありとする立場から Frontiers in Gastroenterology, 9:120-127,2004.
5. 山本聖一郎,森谷亘皓,他直腸癌に対する自律神経温存手術,手術 58:1819-1825,2004.
6. 森谷亘皓,他,Fixed Recurrent Tumor に対する仙骨合併骨盤内臓全摘術,臨床外科 59: 1571-1576,2004.
7. 三好正義,望月英隆,他,下部直腸(Rb)癌pT3症例における予後規定因子に関する検討 - 特に筋層外浸潤距離に着目して. 日本消化器外科学会雑誌 38: 1-6, 2005.
8. 前田耕太郎,他,早期直腸癌に対する局所切除術,臨床外科 59(13):1523-1527,2004.
9. 前田耕太郎,他,直腸癌に対する標準手術 - 経肛門的直腸腫瘍局所切除術、外科治療 60:502-507,2004.
10. 平井 孝,他,直腸癌に対する側方郭清、大腸肛門外科の要点と盲点第2版 :126-130,2004.
11. 平井 孝,他,直腸癌に対する補助放射線療法、大腸肛門外科の要点と盲点第2版 :121-121,2004.