

13-17 がんにおける体腔鏡手術の適応拡大に関する研究

主任研究者 大分大学医学部 北 野 正 剛

研究成果の要旨

がんに対する体腔鏡手術は、急速に普及しその適応が拡大している。本研究二期目はわが国で罹患率の高い胃がん・前立腺がんに対する体腔鏡手術の適応と治療成績について検討した。初年度は、参加 15 施設を対象に胃がん・前立腺がんに対する体腔鏡手術の適応に関するアンケート調査を行い、その現状と問題点を明らかにした。2 年目は、参加 25 施設の経験症例（早期胃がん 1622 例、進行胃がん 279 例、前立腺がん 640 例）を集積し長期成績から根治性と安全性について検討した。その結果、それぞれの病期別無再発 5 年生存率は従来の開腹下手術に比べ同等以上の良好な結果を示した。胃がんに対する体腔鏡手術の術中偶発症や術後合併症の発生率は開腹手術との間に差を認めず、安全性に問題ないことが示された。前立腺がんに対する体腔鏡手術は術中偶発症の発生頻度が高く安全な手技の確立が急務であると思われた。動物を用いた基礎研究では、二酸化炭素気腹の方が開腹操作に比べ免疫能への傷害が少なく、その結果リンパ節転移・腹膜播種・肺転移が開腹操作に比べ少ないことを示した。しかしながら、肝転移に関しては二酸化炭素気腹で増強することが示された。これは、門脈血流量の減少に起因している可能性が考えられたが、今後さらなる検討が必要である。低侵襲治療として急速に進歩を遂げた体腔鏡手術は、国民の福祉のためにも、その適応拡大は急務である。がん治療としての安全な術式の確立とその標準化、さらにはその基礎となる内視鏡外科腫瘍学の体系化など今後の課題である。

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
北 野 正 剛	大分大学医学部 教授	胃がんにおける体腔鏡手術の適応拡大に関する研究
宇 山 一 朗	藤田保健衛生大学医学部 助教授	胃癌における体腔内手術の適応拡大に関する研究
杉 原 健 一	東京医科歯科大学 教授	胃がんにおける体腔鏡手術の適応拡大に関する研究
谷 川 允 彦	大阪医科大学 教授	胃癌の研究
寺 地 敏 郎	東海大学医学部 教授	前立腺癌における体腔鏡手術の適応拡大に関する研究
東 原 英 二	杏林大学医学部 教授	前立腺癌における体腔鏡手術の適応拡大の研究
安 達 大 史*1	国立札幌病院 医師	肺癌に対する胸腔鏡下リンパ節郭清の評価と適応拡大に関する研究
竹 尾 貞 徳	九州医療センター 外科医長	胸腺腫に対する胸腔鏡下拡大胸腺摘出術の確立に関する研究
山 下 眞 一*2	国立熊本病院 外科医長	E-PASSを用いた鏡視下手術の適応の研究

*1平成15年4月1日～平成16年3月31日

*2平成15年4月1日～平成16年3月31日

総括研究報告

I 研究目的

1991 年以降、体腔鏡手術は、その手技の進歩と外科医の研鑽により、がんの診療・治療に広く応用されている。近年、その適応も早期がんから進行がんにも拡大されているが、まだ限定された施設で比較的少数の医師により行われているのが現状である。この理由として、体腔鏡手術で行うリンパ節郭清や広範囲切除とその再建などの安全な手技の確立が不十分であること、がんに対する内視鏡外科の根治性・安全性・有用性に関する評価が必ずしも十分ではないこと、さらにはその根拠となる基礎研究が少ないことに起因している。本研究は、進行がんに対する体腔鏡手術の確立めざし、適応と手技の現況およびその治療成績を明らかにすることを目的とした。さらに、がんの増殖・進展に対する体腔鏡手術の影響を明らかにするため、動物実験による基礎研究を行った。

II. 研究成果

二期目の初年度は、胃がん・前立腺がんに対する体腔鏡手術の適応に関するアンケート調査を行い、その現状把握と問題点を明らかにした。2 年目は、それらの体腔鏡手術症例を集積し長期成績を解析して、がんに対する体腔鏡手術の根治性と安全性について検討した。

さらに体腔鏡手術の適応拡大に関する基礎実験として、がんの発育・進展に対する二酸化炭素気腹の影響について検討した。

A. 胃がんに対する体腔鏡手術

(1) 適応に関する検討

胃がんに対する腹腔鏡下手術の現状調査は、参加 15 施設を対象に行われ、これまでの合計手術件数は 2038 例であった。胃がんに対する腹腔鏡下手術は、その導入にあたって 69%の施設で障害を感じており、その主な理由は手技、人員、器具に関することであった。

次に、腫瘍側因子からみた適応について検討した。早期胃がんに対する腹腔鏡下胃切除術 (LAG) のリンパ節郭清範囲は、D1+ α が最も多く約 80%の施設で行われていた。D2 が 53%、D1+ β が 26%の施設で行われており、手技の上達とともにその郭清範囲が広がっていると考えられる。その適応は、病変の局在や大きさにかかわらず、術前診

断 N0 または N1 までとしていた。一方、進行胃がんに対する LAG のリンパ節郭清範囲は、80%の施設で D2 郭清が行われ病変の局在が胃中部から下部の幽門側胃切除が行われる範囲内に限られていた。病変の深達度は T2(ss) までとし、術前診断 N0 かまたは N1 までとしていた。

患者側からみた適応では、年齢や体型は制限を設けていない施設が多かった。27%の施設で開腹手術の既往がある症例に制限をもうけ、また 50%の施設で臓器機能異常があるときに制限を設けていた。開腹手術の既往としてはリンパ節郭清を伴う手術、腹膜炎の手術、広範囲癒着例に適応制限を設けていた。臓器機能不全としては、呼吸機能 (全身麻酔可能範囲)、肝機能 (Child A まで)、心機能 (EF>50%) に適応制限を設けていた。

手術手技に関しては全施設とも気腹法で行っており、80%の施設で腹腔鏡補助下に、33%の施設で助手補助下に行われていた。腹腔鏡は 53%の施設で斜視型硬性鏡を、46%の施設でフレキシブル型腹腔鏡を使用していた。リンパ節郭清は、93%の施設で超音波凝固切開装置を用いて行っていた。吻合は、66%の施設で自動吻合を、14%の施設で手縫い吻合を、20%の施設で状況に応じ自動吻合と手縫い吻合の併用で行っていた。

胃がんに対する LAG の評価としては、約 57%の施設が手技的にむづかしいと考えており、とくに No.6, 11p, 12a, 14v のリンパ節郭清や吻合手技が困難と考えている施設が多かった。また、早期胃がんに対しては根治性・安全性・低侵襲性ともに維持されと考えている施設が 80%以上を呈していた。しかしながら、進行がんに対しては約半数の施設が根治性・安全性・低侵襲性については不明と考えていた。

(2) 治療成績

1. 早期胃がん

登録症例の総数は 1622 例であり、男女比は 2 対 1、平均年齢 63 歳であった。早期胃がんに対する体腔鏡手術の内訳は、胃楔状切除術 96 例、胃内粘膜切除術 35 例、幽門側胃切除術 1218 例、幽門保存胃切除術 131 例、噴門側胃切除術 76 例、胃全摘術 66 例であった。リンパ節郭清を伴う胃切除術 1491 例を用いて解析した。

リンパ節郭清は、D1 が 4%、D1+ α が 31%、D1+ β が 46%、D2 が 19%であり、組織学的根治度は、A が 97%、B が 3%だった。60%が m がん、40%は sm がんであり、5%に n1 リンパ節転移、2%に n2 リンパ節転移を認めた。その結果、病期は IA が 93%、IB が 5%、II が 2%であった。

経過観察期間の中央値は 23 ヶ月と短いものの、再発はわずか 6 例であり、全体の 5 年生存率は 99.4%と良好な結果を示した。また、組織学的病期別 5 年生存率は、IA が 99.6%、IB が 100%であり、開腹下手術と同等の良好な成績といえる。再発形式は、n2 症例の 2 例にリンパ節再発、n2 症例の 1 例に創転移、n0 症例の 3 例に肝転移、腹膜播種、異時性残胃がんの可能性が否定できない局所再発であった。局所再発 26%、血行性転移 15%、リンパ節再発 14%であった。無再発生存率という観点からも従来の開腹手術と同等の結果であり根治性は十分維持されているといえる。

一方、術中偶発症と術後合併症に関しても検討を行った。術中偶発症は、33 例 (2%) に生じており、そのうち 14 例が開腹術へ移行した。術中偶発症の内訳は、61%が出血、15%が他臓器損傷、12%が機器トラブルだった。出血の好発部位は、左胃動静脈が 35%、脾門部が 30%だった。術式別にみると噴門側胃切除術において比較的合併症が多かった。術後合併症は、180 例 (12%) に生じており、その内訳は、吻合部の狭窄・通過障害 25%、縫合不全 16%、創感染 12%、腹腔内膿瘍 17%、膵液漏 8%、呼吸器合併症 6%だった。

2. 進行胃がん

進行胃がんに対する体腔鏡手術は、1995 年から始められており、登録症例数は 272 例であった。男女比は 2 対 1、平均年齢 65 歳である。40 例 (16%) に胃全摘術が施行されていた。

リンパ節郭清は、D0 が 1%、D1 が 1%、D1+α が 10%、D1+β が 20%、D2 が 68%であり、組織学的根治度は、A が 67%、B が 29%、C が 4%だった。55%が mp がん、26%は ss がん、19%が se がんであり、36%に n1 リンパ節転移、15%に n2 リンパ節転移を認めた。その結果、病期は、IB が 44%、II が 32%、IIIA が 18%、IIIB が 4%、IV が 2%であった。

経過観察期間の中央値は 20 ヶ月であり、再発は 14 例に再発を認めた。全体の無再発 5 年生存率は 91.0%と良好な結果を示した。また、組織学的病期別では、IB が 98.7%、II が 91.2%、IIIA が 58.0%であり、開腹下手術と同等の良好な成績といえる。

再発形式は、再発症例の 36%に肝転移、43%に腹膜播種、14%にリンパ節転移であり、体腔鏡手術に特有な再発形式はなかった。無再発生存率という観点からも従来の開腹手術と同等の結果であり根治性は十分維持されているといえる。

術中偶発症は、7 例 (33%) に生じており、そのうち 3 例が開腹術へ移行した。術中偶発症の内訳は、71%が出血

と最も頻度が高かった。出血部位は、左胃動静脈、右胃動脈、門脈の枝、左胃大網動脈根部、短胃動脈からの出血を 1 例ずつに認めた。術後合併症は、32 例 (12%) に生じており、その内訳は、縫合不全 21%、創感染 16%、イレウス 16%、膵液漏 13%、吻合部の狭窄・通過障害 9%、呼吸器合併症 2%だった。このように従来の開腹下手術の術中偶発症や術後合併症の発生率と差はなく、同等の安全性を有しているといえる。

B. 前立腺がんに対する体腔鏡手術

(1) 適応に関する検討

前立腺がんに対する腹腔鏡下手術は、班員 5 施設の現状調査で行われ、その施設での合計手術件数は 342 例であった。この内訳は T2 症例が最も多く、次は T1 症例の順であった。その導入にあたっては約 60%の施設で障害を感じており、手技上難易度が高いことを原因とする施設が多かった。導入に際して全施設で術者の条件を設けており、開腹下前立腺摘出術を 60 例以上、他の腹腔鏡下手術の経験数 20 例以上としている施設が多かった。

腫瘍側からみた適応は、全施設とも T 分類では T2 までで遠隔転移やリンパ節転移のない症例を適応としていた。すなわち、臨床病期分類上は B までである。一方、患者側因子としては 4 施設において 75 歳以下を制限としていた。また、3 施設において手術既往のある症例を適応外と考えていた。

手術のアプローチでは、5 施設中 4 施設で後腹膜アプローチと腹腔内アプローチの複合アプローチを行っており、平均手術時間 251-300 分、平均出血量 401-700g であった。

腹腔鏡下前立腺摘出術の手技の評価として、5 施設中 3 施設で難しい手術と考えていた。困難な操作としては、膀胱前立腺切離、前立腺尖部切離、神経温存、尿道膀胱吻合をあげていた。全ての施設で根治性・安全性は維持されと考えていたが、2 施設で低侵襲性に疑問をもっていた。

以上のごとく、前立腺がんに対する腹腔鏡下手術は手技的にむづかしく、安全な手術手技の確立が望まれている。

(2) 治療成績

班員以外の 4 施設に協力いただき、合計 9 施設の経験症例を集積して長期成績を検討した。登録症例数は 640 例であり、平均年齢 66 歳、診断時の PSA 値は、0.2 未満が 1%、0.2-4.0 が 7%、4.0-10 が 55%、10-20 が 25%、20-30 が 5%、30-40 が 3%、40-50 が 2%、50 以上が 2%であった。手術のアプローチは、経腹膜到達法が 44%、腹膜外到達

法が30%、複合到達法が26%であった。摘出標本のgleason scoreは、2-4が12%、5-7が86%、8-10が2%であり、N0が77%、N1が1%、NXが22%であった。断端陰性64%、陽性36%であり、cap(-)が63%、cap(+)が37%であった。その結果、pT分類による病期は、T0が3%、T2aが21%、T2bが45%、T3aが25%、T3bが5%、T4が1%であった。

経過観察期間の中央値は14ヶ月であり、再発は65例(10%)に認めた。全体の無再発5年生存率は82.3%と良好な結果を示した。また、病期別無再発5年生存率は、T0が92.9%、T2aが84.2%、T2bが86.9%、T3aが75.1%、T3bが84.3%であり、開腹下手術と同等に良好な成績といえる。

再発形式は、PSA再発が86%、局所再発が8%、骨転移が6%であり、体腔鏡手術に特有な再発形式はなかった。無再発生存率という観点からも従来の開腹手術と同等の結果であり根治性は十分維持されていた。

術中偶発症は、60例(10%)と多く、その内訳は、出血(DVC)30%、出血(DVC以外)20%と出血が約半数を占めていた。さらに発生頻度の高い術中偶発症は、膀胱損傷17%、小腸損傷5%だった。術中偶発症の発生頻度は、アプローチによる有意差はなく2001年以前の発生頻度が高く、2002年以降には減少していた。また、リンパ節転移を有する症例、病期が進んでいる症例に対する手術で術中偶発症の発生頻度が高かった。一方、術後合併症は72例(11%)に生じており、その内訳は、縫合不全26%、創感染14%、リンパ嚢腫12%、腸閉塞8%、骨盤腔内血腫・膿瘍4%であった。今後、前立腺がんに対するより安全な手技の確立が望まれている。

以上のように、がんに対する体腔鏡手術の適応、根治性、および安全性について検討した。その結果、胃がん・前立腺がんの根治性については、比較的良好な結果であった。また、術中偶発症や術後合併症の観点から、開腹手術と同等の安全性が得られていることも示された。今後さらに、がんに対する体腔鏡手術の有用性を明らかにするために、多施設共同の無作為化比較試験、基礎研究としての内視鏡外科腫瘍学の確立などが急務であると思われる。

C. 内視鏡外科腫瘍学

進行がんに対する体腔鏡手術の適応拡大を実践していくため、①体腔鏡手術の適応拡大と手術侵襲に関する基礎研究、②体腔鏡手術操作によるがんの増殖・進展におよぼす影響に関する基礎研究、を進めてきた。

(1) 体腔鏡手術の手術侵襲に関する研究

体腔鏡手術の特徴は、体壁損傷が少なく、体腔内の温度や湿度などの環境変化が小さいということである。動物を用いた基礎研究によって腹壁損傷が少ないほど血中サイトカインの誘導が少ないことが示され、手術侵襲における腹壁損傷の程度の重要性が示された。また、腹膜中皮細胞の形態学的検討により、開腹後は腹腔内環境の変化が大きく腹膜中皮細胞の傷害も大きいことが判明した。さらに開腹操作による腹腔内NK活性の低下も示された。すなわち、手術侵襲の原因として、臓器の損傷のみならず、外界との交通による体腔内環境の変化や腹壁損傷の程度も関与していることが示され、体腔鏡下手術の低侵襲性を裏付けるものとなった。

一方、二酸化炭素気腹の短所として腹腔内圧の上昇に伴う門脈血流量の低下がラットを用いた実験系で観察された。10cmH₂Oの腹腔内圧を加えると、正常ラットでは門脈血流が約80-90%に低下したが、肝硬変ラットでは約60-70%に低下することを示した。肝硬変を有する患者に対する腹腔鏡下手術の適応は慎重にする必要がある。臨床研究から体腔鏡手術の低侵襲性に関する検討がなされた。とくに症例数の多い大腸がんを対象として症例対照研究を行った。その結果、適応拡大した体腔鏡下手術においても、早期回復、早期離床、術後の熱型、術後の白血球の変動などの低侵襲性が維持されることが判明した。さらに単一施設による無作為化比較試験においても同様の結果が得られた。

(2) 体腔鏡手術が進行がんの増殖・進展に

およぼす影響

マウスを用いた動物実験によってリンパ節転移、腹膜播種、血行性転移に対する二酸化炭素気腹の影響を開腹操作と比較した。

① リンパ節転移

手術操作によるリンパ節転移への影響は骨盤腔内へのがん細胞移植モデルを用い検討した。その結果、二酸化炭素気腹群は、開腹群に比べリンパ節転移の総個数および遠隔リンパ節への転移個数が少なかった。操作後、開腹群では脾臓から採取したNK細胞活性が低下するのに比較し、二酸化炭素気腹群ではNK活性が維持されていた。以上のように、免疫能への影響が少ない二酸化炭素気腹の方がリンパ節転移が少ない可能性を示した。

② 腹膜播種

漿膜浸潤大腸がんのモデルとして人大腸がん細胞塊を盲腸部に逢着するマウスモデルを用い、開腹と二酸化炭素気腹を比較した。その結果、開腹群では大きな腹膜播種結節が多く観察された。一

方、二酸化炭素気腹群ではコントロール群と差を認めなかった。その機序として、開腹群では操作後5日めに細胞間接着蛋白であるE-カドヘリンの発現が減少したことが関与していると推測された。

③ 血行性転移

血行性肺転移モデルとしてがん細胞のマウス尾静注肺転移モデルを用いた。その結果、開腹操作群で肺転移の増強効果が観察されたが、二酸化炭素気腹では増強効果がみられなかった。この原因として開腹操作群の方が二酸化炭素気腹群に比べ、血中サイトカイン(IL-6やTNF- α)の誘導が高く、そのことが血行性肺転移に関与しているものと思われた。

一方、血行性肝転移モデルとして、マウス脾注肝転移モデルを用いた。その結果、気腹群はコントロール群に比べ、肝転移個数の増加とcancer index(個数 $\times$ 直径)の増加が観察された。個々の肝転移結節の大きさには影響を及ぼさなかった。気腹群による肝転移増強効果は、門脈血流の減少による血管内皮細胞の障害とそれに伴う接着蛋白の誘導に関与するものと推測された。

早期がんに対する低侵襲治療として急速に進歩を遂げた体腔鏡手術は、国民の福祉のためにも、その適応拡大は急務であると考えている。安全な手技の確立や腫瘍学の立場からみた妥当性の検証、さらにその標準化を行うこと、そしてその基礎となる内視鏡外科腫瘍学を体系化すること、など今後の課題は山積している。

III. 倫理面への配慮

本研究における倫理面の配慮については、以下のように行い、研究を進めた。

1) 対象患者の人権擁護のため、得られた結果は学会や学術雑誌で発表する以外、研究組織外には公表しない。また、学会や学術雑誌で発表する際には、対象者のプライバシーに関わる情報は一切含まない。

2) 治療法の選択にあつたては自己決定権を最重要とし、がんに対する体腔鏡手術の長所と短所およびその危険性と対処法を十分説明した上で書面にて同意をとった。