

13 - 7 がん外科治療における形成再建手技の確立に関する研究

主任研究者 岡山大学大学院医歯学総合研究科 木 股 敬 裕

研究成果の要旨

がんの外科的治療後の組織欠損に対する形成外科的手技の必要性は、「がん患者の QOL の維持と向上」が強く求められる現在、ますます大きなものになりつつある。特に、摂食会話という複雑な機能と外貌を有する頭頸部領域の広範囲切除には、適切な再建術が術後機能と顔面形態の維持のため不可欠となっている。しかし、術後の局所合併症が多いこと、手術手技が多様で標準化されていないこと、再建方法によっては高侵襲になることなどが課題として残っている。

本研究では、頭頸部がん切除後の欠損を中心とし、術後合併症が少なく、低侵襲で、更に機能的な再建手技の開発・確立を目指し研究を行った。その結果、口腔癌、上顎癌における再建後の局所合併症の実態とその原因についての解明を実証した。更に、顔面軟部組織欠損、下咽頭・頸部食道欠損、舌亜全摘・全摘後の欠損に対する最適な再建手技の確立と、再建困難な症例に対する大綱の有効性を証明した。一方、下顎骨の低侵襲再建手技の開発を目的として、骨移植を必要としない新しい骨延長器の開発を行い、今後の臨床応用が期待できる。

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
木 股 敬 裕	*1 国立がんセンター中央病院 医長 *2 岡山大学大学院医歯学総合研究科教授	口腔癌切除後の再建における感染の制御に関する研究
波利井清紀	杏林大学医学部 教授	顔面軟部組織再建手技の標準化について
野 崎 幹 弘	東京女子医科大学 主任教授	下咽頭・頸部食道再建術式の標準化と合併症の回避への対策
鳥 居 修 平	名古屋大学医学部 教授	困難な再建症例に対する大綱の利用
山 田 敦	東北大学医学部 教授	上顎がん切除後の二次再建術式の標準化について
小林誠一郎	岩手医科大学 教授	口腔癌切除後の再建における手術侵襲への対策
兵藤伊久夫	愛知県がんセンター 医長	頭頸部癌患者術後機能評価に基づく再建法の確立
栗 田 智 之	大阪府立成人病センター 主任	頭頸部再建における合併症の予防と対策

*1：平成 16 年 4 月 1 日～平成 16 年 9 月 30 日

*2：平成 16 年 10 月 1 日～

総括研究報告

1 研究目的

頭頸部がん切除後の再建術の必要性は、「術後の QOL の維持と向上」が強く求められると共に、ますます大きなものになりつつある。しかし、他部位の再建に比べ創

部が汚染される可能性が高く局所合併症が多いこと。遊離組織移植や筋弁・筋皮弁などの手技が開発されてきたが、その手術法や適応などが多様で一定の評価がなされていないのが問題となって来た。本年度の研究では、過去に開発してきた手技を評価すると同時に、合併症回避のための方策や感染の制御などについて研究し、再建手

術法の標準化を目指す。

2 研究成果

本年度の研究成果において班員ごとに要約する。

木股は、頭頸部がん切除後の欠損には、再建術が不可欠であるが、創部の汚染に伴う局所合併症につながる事が多い。その現状や患者さんに与える影響に関して調査した。対象は、過去 21 年間の舌がん切除後一次再建 329 症例で、男性 240 例、女性 89 例、平均年齢 56 歳 (20 ~ 87)、初回治療例が 207 例、再発治療例は 122 例である。切除範囲は、舌部分切除 11、口部舌半切 26、舌半切 84、口部舌垂全摘 26、舌垂全摘 131、舌全摘 52 例で、主な合併切除範囲は中咽頭側壁 118、下顎骨切除 94 例であった。明らかに瘻孔を形成したものの、皮下・深部膿瘍形成、血腫について評価し、更に手術日から創部が閉鎖するまでの日数 (創部治癒期間) を調査した。その結果、瘻孔形成が 73 例 (22.2%) に、膿瘍形成が 145 例 (44.1%) と高頻度に起きていることを確認した。更に、膿瘍を形成すると創部が治癒するのに 25.5 日 (中央値) を要し、また瘻孔を形成すると 36 日 (中央値) かかり、患者さんにとっても医療経済的にも問題があることを示した。その原因として、術前放射線療法、下顎合併切除、移植皮弁の血流障害、死腔充填方法などが統計的に考えられ、新たな対策方法の必要性が示唆された。

波利井らの今年度の研究対象は、皮膚・軟部組織欠損を合併する耳下腺がん切除後の動的再建法の確立である。1992 年から 2001 年に行われた皮膚・軟部組織弁を付加した神経血管柄付き遊離筋肉移植術による再建例は、10 症例であった。使用した筋皮弁の内訳は広背筋皮弁と前鋸筋皮弁の連合皮弁 6 例、広背筋皮弁 4 例 (うち、筋肉皮膚穿通枝皮弁 3 例) であった。顔面麻痺の再建には広背筋の胸背神経を移植床の顔面神経断端 (同側あるいは交叉縫合) に縫合し、同時に移植した前鋸筋や広背筋穿通枝皮弁を皮膚欠損の被覆あるいは陥凹の充填に用いた。本術式の利点は、広背筋と皮弁間の自由度が大きいこと、前鋸筋を同時移植できること、そして長い胸背神経を対側の健常顔面神経枝に交叉縫合できることである。再建に用いた広背筋の機能回復は術後約 1 年で見られているが、一般的なベルやハント後の陳旧麻痺や脳腫瘍手術後の麻痺症例などに比べて「自然に近い笑い」表情は得られにくかった。この原因として、一次再建例では術後の放射線照射の影響や、数回の手術による周辺の癒痕組織の影響などが考えられ、今後さらなる研究が必要であると報告した。

野崎は、下咽頭・頸部食道がん切除後に生じた組織欠損に対し、術後の摂食・音声機能から最も適した術式の開発を行った。対象は、梨状陥凹を原発亜区域とする下咽頭癌症例 8 例とし、この内全周性切除が行われ遊離空腸移植により再建した 4 例と、咽頭後壁が温存され遊離前腕皮弁により再建を行った 4 例とを摂食会話機能において比較検討した。術後 6 ヶ月を経過した時点での食道発声能力に関しては、遊離空腸を用いた全周性再建群の 4 症例では、全例全く食道発声ができなかった。これに対して、前腕皮弁によるパッチ状再建群では 2 例に内容を知っていれば他人がわかる程度の食道発声が可能であった。流動物を用いた食物通過時間では、全周性再建群では 4.6 ± 4.1 秒であったのに対して、パッチ状再建群においては 1.6 ± 0.6 秒と良好な通過が認められた。さらに、固形物の通過時間に関しても、全周性再建群では 79 ± 32 秒であったのに対して、パッチ状再建群では 33 ± 29 秒と良好な通過が認められた。一方、合併症として、摂食機能の回復に大きな影響を及ぼす瘻孔の発声頻度は、遊離空腸による再建症例は 3.3% に対して、前腕皮弁による瘻孔形成が 50% と高い傾向にあった。以上の結果より、梨状陥凹型の下咽頭がんにおいては、咽頭後壁を温存し前腕皮弁などによりパッチ状の再建を行う方が機能的には優れているものの、瘻孔形成の頻度をいかに少なくするかが今後の課題と考えられた。

鳥居は、再建困難な症例に対する大網の適応のカテゴリーを不良な移植床、充填、長い血管茎、Bridge flap、感染、Patch、Vascularized vessel graft に分類した。具体的には、放射線照射後や感染創などの血行不良な移植床、複雑な形態の死腔充填、長い血管茎を要するもの、bridge flap 症例を良い適応とした。そして、困難な再建症例の代表である頭蓋底手術、脳外科手術後の感染、頭蓋骨欠損などに対し、大網とチタンメッシュプレートによる再建について検討した。症例は 8 例で、年齢は 22 歳から 66 歳である。感染あるいは人工骨による失敗例が大部分で硬膜再建をしたものもある。術式は大網を 2 葉にしてメッシュプレートの内側と外側に充填し、敷き詰めた。経過は良好で、追跡期間は 1 年 9 ヶ月から 4 年 5 ヶ月で結果は再発、露出は認められなかった。人工物の併用は手術時間の短縮、手術侵襲の軽減につながるが、長期成績に不安を残す。しかし高齢者、予後の不良な悪性腫瘍患者には良い適応となることが多いと考える。更に大網を再生医療として利用することを念頭に基盤実験も行った。大網、皮下脂肪から幹細胞を取得、分離、増殖させ、マウスに移植して、骨、脂肪、軟骨へ分化す

ることを確認した。これは大網の利用により、骨形成が期待できることを示唆する。また脂肪分化に関しては年齢にかかわらず、誘導可能になったが、骨分化に関しては高齢化するほど分化能が低下する傾向にあった。

山田は、上顎悪性腫瘍切除後の二次再建の標準化を目指し、過去9年間の遊離皮弁による上顎二次再建の20症例を調査した。平均年齢は57歳、腹直筋皮弁が10皮弁、肋骨付き広背筋皮弁が6皮弁、広背筋と前外側大腿皮弁がそれぞれ2皮弁であった。術後長期経過観察ができたのは15症例で、その内5症例が再発死亡していた。19症例中7症例に術後感染を生じたが、皮弁部分壊死などなく切開排膿洗浄後全症例治癒した。前期再建症例群で術前創部洗浄を施行しなかった10症例中6症例に術後感染を起こした。後期再建症例群では術前1週間創部洗浄を施行した4症例に、1症例術後感染を生じた。術前の細菌検査でMRSA陽性症例に対し、術前1週間の創部洗浄とムピロシムカルシウム軟膏塗布した5症例では、すべて術後感染はなかった。眼窩底を再建した3症例で、すべてチタンメッシュを使用した術後の感染症例はなかった。硬組織の再建には、血管柄付肋骨による再建症例が6症例あり、4症例に術後感染を合併したが、すべて骨感染もなく生着した。10症例に開口障害があり、9症例に於いて15mmの開口障害の改善が得られていた。眼窩底の再建には、チタンメッシュが有効であったと報告した。

合併症を抑えた術式や術後機能を考慮した術式の開発も重要であるが、移植部位の犠牲を最小限に抑えるような低侵襲手術の開発も不可欠である。そこで、小林は下顎骨切除症例に対し、骨移植よりも残存下顎骨を延長し再建する方法に着手して来た。昨年度試作したBone transport用延長プレートは、下顎角部を含む骨欠損に適用される2次元骨延長器であり使用範囲が限定される。そこで、本年度は、下顎骨の様々な部位の欠損に使用でき、3次元骨延長器を可能とする汎用性の高い骨延長器(3 dimensional bone transport device; 3DBTD)を開発し、口腔癌切除後の再建における手術侵襲を軽減することを目的とした。汎用型3次元骨延長器の要件は、骨欠損部を支持するプレート(supporting plate; SP)が下顎骨の湾曲に合わせて成形可能であることと、移動プレート(transport plate; TP)を含む延長機構が様々な湾曲に適合することである。以上を考慮し、SPの成形が容易になるようSP、TP、固定プレート(fixation plate; FP)、牽引装置、牽引ワイヤーを各々独立した部品とし、装着時組み立て方式を採用

した。また、SPに溝を作成し、これをガイドとしてローラーを装着したTPがワイヤー牽引で滑走するようにした。このようにして試作した3DBTDは、様々な骨欠損に対応できる汎用型となった。試作したSPの曲げ強度は、市販のReconstruction plateと比べ長幅方向で同等以上であるが、短幅方向で若干劣っていた。これは、SPが溝部分を有することと材質によるものであり、今後の改良を要する点としている。TPの滑走については、実際の屍体下顎骨モデルを用いた試行で良好な結果が得られており、デザインの細部を改良すれば、十分臨床応用可能な汎用型3次元Bone transport用骨延長器が作成できると報告している。今後の臨床応用が期待される。

兵藤は、舌垂全摘・全摘再建後の14症例に対し術後嚥下透視による機能評価を行い、嚥下評価方法が舌欠損に対する標準的再建方法の開発に有用であることを確認した。対象は2002年4月から2003年9月までに遊離皮弁で再建した舌垂全摘・全摘14例である。デザイン及び逢着の工夫として、皮弁は隆起型とし口蓋と接触、咽頭後壁と接触、喉頭挙上による食道入口部の開大が行えるようにした。全例経口摂取可能であったが、6例で気管口の閉鎖が行えなかった。うち3例では閉鎖可能であったが再発がみられたため閉鎖しなかった。術後嚥下透視において、全例で皮弁と咽頭後壁の接触はできていた。大胸筋皮弁による再建を施行した1例で口蓋との接触は不十分であった。また喉頭挙上により食道入口部の開大は全例十分に行えていた。これらの結果より、嚥下透視検査は、簡便で客観的な評価が可能のため、これを用いることにより普遍的な再建方法の確立が期待できると報告した。

栗田は、遊離空腸による下咽頭頸部食道再建手術における合併症を減らすために、2対の血管を吻合することにより血行再建を確実にし、更に十分に採取した腸間膜弁を死腔に充填する方法を開発した。その結果、空腸壊死、術後瘻孔ともに認められず、従来法より明らかに合併症を減らすことができたと報告した。また、感染を伴うことが多い血管柄付き骨移植による下顎骨再建に対しても、長母趾屈筋を利用した死腔重点方法を開発し、やはり従来法より合併症が減少し、その有効性を報告した。

3 倫理面の配慮

以上の研究においては、従来手術法による再建の術後評価はもとより、新しい手術法の開発も含まれるので、患者および家族に十分な説明を行い、文書によりインフォームドコンセントを得た上で研究を進めている。

研究成果の刊行発表

雑誌

外国語

1. Sakuraba M., Kimata Y., et al., Importance of additional microvascular anastomosis in esophageal reconstruction after salvage esophagectomy. *Plast Reconstr Surg*, 113:1934-1938, 2004.
2. Sawada T., Kimata Y., Et al., Versatile lotus petal flap for vulvoperineal reconstruction after gynecological ablative surgery. *Gynecologic Oncology*, 95:330-335,2004.
3. Kimata Y., Sakuraba M., et al., Free Vascularized Nerve Grafting for Immediate Facial Nerve Reconstruction. *Laryngoscope*, 115:331-336,2005.
4. Takushima A., Harii K., et al., Neurovascular free-muscle transfer for the treatment of established facial paralysis following ablative surgery in the parotid region. *Plast Reconstr Surg*. 113:1563-1572. 2004.
5. Ueda K., Harii K. : Prevention of denervation atrophy by nerve implantation. *Journal of Reconstructive Microsurgery* 20(7):545-553. 2004 .
6. Asai S., Torii S., et al., One-stage reconstruction of infected cranial defects using a titanium mesh plate enclosed in an omental flap. *Ann Plast Surg*, 52: 144-147, 2004.
7. Ino K., Torii S., et al, Midkine, a heparine-binding cytokine, plays key roles in intraperitoneal adhesions. *Biochemical and Biophysical research Communications*. 317:108-113, 2004.
8. Nakayama B., Torii S., et al.:Reconstruction using a three-dimensional orbitozygomatic skeletal model of titanium mesh plate and soft tissue free flap transfer following total maxillectomy. *Plast Reconstr Surg* 114: 631, 2004.
9. Kayano S., Yamada A., et al. Significant association between nonsyndromic oral clefts and arylhydroxylase receptor nuclear translocator (ARNT) *American Journal of Medical Genetics*, 130A: 40-44,2004.
10. Kanno K., Yamada A., et al. Association between nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate and the glutamic acid decarboxylase 67 gene in Japanese population. *American Journal of Medical Genetics*, 127A:11-16, 2004.
11. Kimura H., Kobayashi S. A case with recurrent fistula at the subclavian region caused by the residual pacemaker

leads. *J Iwate Med Assoc* 56:247-248,2004.

12. Hyodo I., Bin Nakayama., et al., The gastrocnemius with soleus bi-muscle flap. *British Journal of Plastic Surgery*, 57: 77-82, 2004.

日本語

1. 木股敬裕、桜庭実、他：頭頸部再建における穿通枝皮弁の適応、*日本マイクロサージェリー学会誌*、17：290-294、2004.
2. 木股敬裕、桜庭実、他． 国立がんセンターにおけるチーム医療の現状． *頭頸部癌*30:401-406,2004.
3. 桜庭実、木股敬裕、他． 喉頭温存手術における下咽頭再建．*形成外科*47:1227-1233,2004.
4. 桜庭実、木股敬裕、他． 頭頸部再建術後の全身合併症の検討． *耳鼻と臨床*50:72-76,2004.
5. 岡崎睦、朝戸裕貴、多久嶋亮彦、中塚貴志、波利井清紀：4． 下咽頭癌の治療一切除範囲と再建－3）上部消化管との重複癌症例の再建．*耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 76:530-536、2004.
6. 多久嶋亮彦、百澤明、三鍋俊春、朝戸裕貴、岡崎睦、波利井清紀：二次的頸部食道再建法の選択 *形成外科*47(11)：1195-1205、2004.
7. 桜井裕之、野崎幹弘：下咽頭・頸部食道の再建、*形成外科*47：1207-1213、2004.
8. 亀井譲、鳥居修平：大網採取、*形成外科*、47：51-56、2004.
9. 中山敏、亀井譲、鳥居修平ほか：血管柄付き腓骨および腓骨皮弁による頭頸部癌切除後の中顔面再建術、*日本マイク学会誌*、17：320-328,2004.
10. 亀井譲、鳥居修平：頭頸部再建 顎顔面腫瘍切除後の再建手技、*カレントセラピー*、22:1203-1206.2004.
11. 菅野貴世志、山田 敦：陥没乳頭に対する非観血的治療(ニプレット™の使用経験)． *日本形成外科学会誌*、24:357-361、2004.
12. 長尾宗朝、小林誠一郎、他． 後頭動脈を血管柄とした局所皮弁により閉鎖した嚢胞性二分頭蓋の一例． *日本頭蓋顎顔面外科学会誌*、20：245-249、2004.
13. 柏克彦、小林誠一郎． 褥創の外科手術の適応と実際． *形成外科*、47： S118-S125、2004.
14. 小林誠一郎、木村裕明、他． 漏斗胸手術． *カレントセラピー*、22：1240-1244、2004.
15. 小林誠一郎． 小児の形成外科最近の進歩． *小児保健研究*、64：170-174、2005.
16. 兵藤伊久夫、長谷川泰久． 下咽頭癌の治療 切除範囲

13 - 7 がん外科治療における形成再建手技の確立に関する研究

と再建・喉頭半切除．耳鼻咽喉科・頭頸部外科
76 : 515-519, 2004.

17. 赤羽 誉、栗田智之、他：下咽頭癌の治療 - 切除範囲と再建 - 2) 再建法と術後嚥下機能評価、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、7 : 522-527、2004.

書籍

外国語

1. Kimata Y., Deep circumflex iliac artery perforator flap Perforator flaps : Anatomy, Technique & Clinical Applications. Edited by, Phillip N. Blondeel. Quality Medical Publishing, INC. St. Louis, in press, 2005.

日本語

1. 鳥居修平 腫瘍切除後の四肢の再建、TEXT 形成外科学 2 版 波利井清紀監修、森口隆彦、鳥居修平、中塚貴志編集、南山堂、378-381, 2004.