17-5　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薬学総合研究科　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、非常に大きい。特に、摂食会話という複雑な機能と外貌を有する頭頚部領域や、乳がん切除後などの胸壁領域、そして四肢領域においては、適切な再建術が術後機能の維持のため不可欠となっている。しかし、いずれの領域においても手術手技が多様で標準化されていないこと、術後合併症が多いこと、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。

本研究ではそれらの領域における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。頭頚部領域における再建では始めての多施設協同研究を行い、合併症を中心とした施設間の治療成績のばらつきが明らかとなった。今後の詳細な分析と同時に、より良い再建手技の一般化が望まれる。一方、顔面神経麻痺や四肢の軟部組織欠損に対する再建材料の開発や再建アルゴリズムの提案、同様に下咽頭・頚部食道欠損、胸壁欠損に対する再建アルゴリズムが過去の症例の検討により新たに示唆された。今後の臨床への導入が期待される。

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
木 股 敬 裕	岡山大学大学院　教授	頭頚部領域の再建手技確立を目指した研究
丸　山　優	東邦大学医学部　教授	患肢温存を目指した形成再建手技の研究
朝 戸 裕 貴	東京大学医学部　助教授	下咽頭・頚部・胸部食道再建手技の確立
多久嶋亮彦	杏林大学医学部　助教授	がん切除後の顔面形態の再建
桜 井 裕 之	東京女子医科大学　講師	乳房・胸壁がん切除後の形成再建手技の確立
櫻　庭　実	国立がんセンター東病院　医長	機能を考慮した口腔がん切除後の再建法の開発
兵藤伊久夫	愛知県がんセンター　医長	口腔癌再発後の遊離皮弁による再建術の検討
栗 田 智 之	大阪府立成人病センター　主任	頭頚部再建における合併症の予防と対策

研究報告

１　研究目的

がん切除後欠損に対する再建術の必要性は、「早期の社会復帰と QOL の維持と向上」が強く求められる現在、ますます大きくなってきている。特に、頭頚部、四肢、そして乳腺領域における再建の意義は大きい。本研究の目的は、これらの領域において機能・形態回復を目指した再建手技に留まらず、より確実・安全な手技を確立するのが目的である。今年度の研究は、頭頚部領域の再建における多施設の実態調査、四肢領域における新たな移植組織の開発、がん切除後の顔面神経麻痺に対する標準的再建手技の確立、胸壁再建手技の解析、口腔がん切除後再建患者における嚥下・会話機能評価などを行った。

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。

木股らは、各施設で様々な再建が行われていると同時に治療成績に大きなばらつきが生じていること、EBM に値するような研究が少ないことなどの現状を踏まえ、再

建外科領域で始めての多施設協同研究を行った。全国10施設の協力の基に、咽喉頭頚部食道摘出術＋再建術症例に絞った周術期の調査を行った。過去10年間における症例数は764例に及び、空腸移植による再建が93%を占めていた。つまり、本切除範囲における空腸移植はほぼ確立したことになる。術前治療に関して、化学療法や放射線治療を併用する施設、手術治療のみの施設と分かれた。頚部郭清手技に関しても、根本的頚部郭清から保存的頚部郭清まで、やはり施設間で治療方針が大きく異なっていた。手術時間は、最短平均が480分から最長平均878分と、また出血量でも最小平均 400cc から最大平均1000cc と大きなばらつきが認められ、それらは手術件数に比例していた。術後局所合併症に関しても、3%から30%と差が生じ、さらに再建術日からの入院日数（術後加療追加症例は除く）では、局所合併症を伴わない群で、最短平均21.1日から最長平均64.5日と差が生じた。一方、術後局所合併症を伴う群においても、最短平均38.7日から最長平均255.0日と大きな差が生じた。

その他の多数のデータと伴に、今回の研究で施設間の治療成績に大きな差があることが認められたが、総合的な結果として手術から退院までの入院日数に全てが表れている。施設側や患者側の状況があると予想されるが、多くの解決すべき問題がある。一方、合併症が生じたにも関わらず、一施設では平均38.7日で退院させているのは驚くべきことである。これは合併症の早期発見と早期処置が徹底されていると言わざるを得ない。

一方、統計的には、術後局所合併症（膿瘍・瘻孔）と手術時間、ドレーンの種類との関係が認められた。血栓形成と術後の抗凝固療法や血管拡張剤との関係は認められず、必要性を認められなかった。また、術前放射線治療と膿瘍形成との関係は認められたが、瘻孔との関係は認められなかった。今回の結果を踏まえて、施設間の利点・欠点を補い、また新たに合併症の詳細、リハビリの開始時期、術後の管理方法などの定義付けを行っており、来年度からは前向き研究を施行する予定である。

丸山は、大腿二頭筋短頭を含む複合皮弁を、機能再建・皮膚軟部組織欠損再建への応用に関する研究を行い、患肢温存を念頭においた大腿二頭筋短頭の臨床解剖、採取挙上法、各種再建への応用の可能性について検討した。その結果、以下の特徴を確認した。すなわち、(1)吻合に適する血管柄と対側に長い運動神経（12cm以上）を持つこと、(2)外側大腿筋間中隔と一体に採取するため筋体を確実に縫着できること、(3)筋線維の走行がparallelであること、(4)腸脛靭帯や皮島を含めて挙上できる等、豊富なバリエーションとコンビネーションが可能であること、(5) 筋肉採取瘢痕は目立たず機能的損失が少ないこと、(6)顔面や上肢の再建では2チームによる同時進行手術が可能であることである。そしてこれらの、特徴的な神経血管の走行や筋肉組織の性質、周囲組織との関連性などの詳細な解剖学的な研究により、将来、顔面神経麻痺の一期的再建、外傷や患肢温存手術後の四肢機能・皮膚軟部組織再建に充分応用できることを明らかにした。

朝戸は、下咽頭・頚部・胸部食道癌の再建手技の確立を目指し、移植腸管の縫着法の開発と、より安定した血流の獲得を目指した2対血管柄の吻合法の開発、そして下咽頭癌と上部消化管との重複癌症例における再建術式選択に関するフローチャートを考案した。具体的には、空腸移植時に咽頭側断端で、移植空腸の咽頭後壁相当部に縦割を入れ、食道側断端では食道断端に2箇所の縦割を入れる術式を考案した。この術式により、咽頭空腸吻合部では、空腸の後壁側に縦方向の強い緊張が、前壁側には縦方向の弱い緊張がかかる。これにより移植空腸全体のたるみを防ぎながら、縫合不全が多いとされる前壁側（舌根部側）の圧を減じ咽頭空腸吻合部の縫合不全の頻度が減少させた。また、空腸食道吻合部は、Z形成様の効果により術後の遅発性拘縮がなくなり、空腸食道吻合部の狭窄と嚥下障害を減少させた。 さらに、血栓による空腸壊死の頻度を下げるべく、血管吻合を２組行い（本術式は、本研究の班友・栗田の術式と類似している）、より安全な遊離空腸移植手技の開発を行った。

胸部食道癌の二次再建法については、即時再建の未遂と腹腔内癒着による再建臓器の制限、遊離組織移植のための移植床血管の制限、手術既往や消化液の刺激による瘢痕形成など、再建が困難な症例が多いが、遊離空腸移植による再建を第一選択とし、欠損が長くて不可能な場合には、右半結腸間置、小腸吊り上げ（いずれも遠位端の supercharge 追加を基本とする）、２segment 遊離空腸、腸管以外の（有茎、遊離）皮弁・筋皮弁の順で優先的に再建を行うのが好ましいとする結果が得られた。現在までに経験した症例を基に、欠損の位置と長さと腹腔内再建材料の状態により、適切な再建術式を考案しアルゴリズムとして公表した。

多久嶋は、耳下腺領域などのがん切除後に生じる顔面神経麻痺に対する標準的治療の確立に関する研究を行った。まず平成17年度は、がん切除後に残存する表情筋を利用した顔面神経の再建、即ち一次再建を行った症例を対象とし、過去の症例を分析することのより、以下のような再建術式を提案した。１）顔面神経のみの欠損：大

耳介神経や腓腹神経などの神経移植。２）神経・皮膚・軟部組織欠損：神経移植に遊離皮弁移植を組み合わせた再建。３）神経・皮膚・軟部組織の欠損＋表情筋欠損：神経移植と同時に、神経・血管柄付き遊離筋肉移植による再建。そして、これらの再建の際に、より犠牲の少ない手技の開発を示唆した。

桜井は、過去の 43 例にも及ぶ胸壁欠損再建症例において、胸骨・肋骨などの硬組織と皮膚軟部組織の欠損範囲を分類し、それぞれに対し有茎皮弁、遊離皮弁、骨付皮弁などの自家組織移植とメッシュやプレートなどの人工物を組み合わせた再建プロトコールの開発を行った。まず、胸壁の全層欠損例における硬性胸郭再建は、肋骨３本以上の切除もしくは 10cm 以上の胸壁全層欠損例に対してのみ適応が有り、それ以下の小範囲欠損に対しては皮膚軟部組織再建のみで十分と判断した。また硬性再建の材料としても、骨やプレートなどを用いた強固な再建よりも、筋膜もしくは人工メッシュなどを用いた支持性再建のみで十分な症例が多いと結論づけた。そして、現時点での再建術式の選択のアルゴリズムを示した。

桜庭は、下顎骨の区域切除を伴う口腔癌切除 42 例について、切除範囲・再建方法・残存歯牙の状態を分類し、術後の摂食会話機能評価についての検討を行った。下顎骨切除範囲は①頤部を含む群（前方切除群）と、②頤部を含まない群（側方切除群）の２群に分け、また下顎骨の再建方法は①下顎プレート＋軟部組織移植群、②軟部組織の移植のみで再建した群、③血管柄付き骨移植にて再建した群とした。残存する歯牙の状態には、Eichner の分類を用いて検討した。その結果、食事内容に大きく影響するのは切除範囲よりも、残存する咬合支持域であることを確認した。また、骨再建群が他の群に比べて硬いものの咀嚼が可能な傾向を認めた。以上の結果により、術後機能の向上を図るためには咀嚼のための歯牙の再建が重要であり、より良い咀嚼機能を得るためには、骨移植による下顎再建に骨結合性インプラントの併用などの新しい手技の開発の必要性を示唆した。

兵藤は、口腔・咽頭癌再発後の Salvage 手術 27 症例に関して、予後・術後合併症に関する研究を行った。再発時の病期分類は II 期 4 例、III 期 1 例、IV 期 22 例であり、初回治療にて放射線が 50Gy 以上行われていた症例が 24 例、初回治療が手術症例もしくは 50Gy 以下の症例が 3 例であった。予後としては、術後 2 年の平均生存率は、全体で約 30%。II 期＋III 期で約 70%、IV 期で約 25%と厳し意結果が得られた。また、術後早期合併症としても、頸部感染が 44%、残存組織壊死 15%、皮弁部分壊死 7%、皮弁全壊死 3%（重複含む）となった。再発癌の予後は不良で、放射線治療、化学療法、手術等が既治療として行われているため創治癒遅延が起こりやすく術後早期合併症の頻度も高いことが判明し、今後の課題として残った。

栗田は、朝戸らと類似した方法で、下咽頭・頸部食道の欠損に対し複数茎の血管柄を有する腸管の移植研究の手技の開発を行ってきた。そして一対の血管吻合のみの群（41 症例）と、複数茎の血管吻合を施行した群（44 症例）とを術後の合併症に関して、比較検討した。その結果、明らかに術後の局所合併症が減少することを実際に証明した。

３　倫理面の配慮

以上のすべての研究において、従来の手術手技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ているので、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) Kimata,Y., Sakuraba, M., et al., Free Vascularized Nerve Grafting for Immediate Facial Nerve Reconstruction Laryngoscope, 115:331-336,2005.
2) Kimata,Y., Sakuraba, M., et al., Functional reconstruction with free flaps following ablation of oropharyngeal cancer Int J Clin Oncol,10:229-233,2005.
3) Kosugi C., Kimata Y., et al., Rectovaginal fistulas after rectal canxer surgery: Incidence and operative repair by gluteal-fold flap repair. Surgery,137:329-336,2005.
4) Hayashi, A., Maruyama, Y., Neurovascularized free short head of the biceps femoris muscle transfer for one-stage reanimation of facial paralysis. Plast. Reconstr. Surg. 115: 394-405, 2005.
5) Okazaki M, Asato H, Sarukawa S, Okochi M. A revised method for pharyngeal reconstruction using free jejunal transfer.　Ann Plast Surg 2005; 55: 643-647
6) Okazaki M, Asato H, Takushima A, Nakatsuka T, Ueda K, Harii K. Secondary reconstruction of failed esophageal reconstruction Ann Plast Surg 2005; 54: 530-537.

7) Takushima, A., Asato, T., et al., Revisional operations improve results of neurovascular free muscle transfer for treatment of facial paralysis. Plast Reconstr Surg. 116: 371-380. 2005.
8) Takushima A., et al.: Choice of osseous and osteocutaneous flaps for mandibular reconstruction. Int.J.Clin.Oncol. 10:234-242, 2005.
9) Takushima A., et al.: Double vascular pedicled free jejunum transferfor total esophageal reconstruction. Journal of Reconstructive Microsurgery 21(1):5-10. 2005.
10) Sakurai, H., Traber, DL., et al., Atrial Naturiuretic Peptide Release Associated with Smoke Inhalation Modifies Physiological Responses to Thermal Injury in Sheep. Burns, 31:737-43.2005.
11) Sakurai, H., Nozaki, H., Reconstruction of the Pharyngoesophagus with Voice Restoration. Int J Clin Oncol, 10:243-6,2005.
12) Sakurai H, Nozaki H, et al., Total Face Reconstruction with One Expanded Free Flap. Surgical Technology International. 2005;14:329-33.
13) Sakuraba M, Kimata Y, et al., Pelvic ring reconstruction with the double-barreled vascularized fibular free flap. Plast Reconstr Surg.116:1340-1345, 2005.
14) Nakayama, B., Hyodo, I., et al., Successful upper alveolar reconstruction for gingival cancer using a fibular osteoadipofascial flap without osseointegrated implants. Ann Plast Surg, 54:323-327,2005.
15) Goto M, Hyodo I, et al. Loss of p21WAF1/CIP1 expression in invasive fronts of oral tongue squamous cell carcinomas is correlated with tumor progression and poor prognosis. Oncol Rep. 14(4):837-46. 2005.
16) Goto M, Hyodo I, et al. Prognostic significance of late cervical metastasis and distant failure in patients with stage I and II oral tongue cancers. Oral Oncol. ;41(1):62-9. 2005.

日本語

1. 木股敬裕、難波雄三郎、他：摂食・会話機能を考慮した口腔再建ーより良い術後機能を求めてー.　頭頚部癌 31：313-318, 2005.
2. 木股敬裕.　私の前外側大腿皮弁挙上法. 形成外科 48：1093-1098. 2005.
3. 丸山　優、澤泉雅之：「2004 皮弁分類」に関する私見(4). 形成外科 48: 757-764, 2005.
4. 林　明照、丸山　優、佐藤二美：逆行性前外側大腿皮弁の挙上法. 形成外科 48: 1105-1112, 2005.
5. 林　明照、丸山　優：筋弁・筋膜皮弁による膝関節部の再建. 形成外科 ADVANCE シリーズⅠ-2 四肢の形成外科最近の進歩、第 2 版、児島忠雄編、克誠堂出版、145-156, 2005.
6. 岡田恵美、丸山　優：整容面に配慮した皮弁　外鼻の再建. PRPARS 6: 27-34, 2005.
7. 土谷一晃、丸山　優：悪性軟部腫瘍に対する血管柄付き組織移植による再建. 関節外科 24: 864-870, 2005.
8. 多久嶋亮彦、他：顔面神経麻痺の再建　－ 神経移植と筋移植 －. PEPARS 3: 51-58, 2005.
9. 多久嶋亮彦、他：先天性顔面神経麻痺の再建。　形成外科 48(8):891-899, 2005.
10. 桜井裕之、他：日本形成外科学会「2004 皮弁分類」について.　形成外科、48: 717-728, 2005.
11. 櫻庭実、木股敬裕、他 ： 腓骨皮弁を用いた下顎再建の現状と最近の工夫。日本ﾏｲｸﾛｻｰｼﾞｬﾘｰ学会会誌 18(1):36-43, 2005.
12. 櫻庭実、木股敬裕、他 ：るいそう患者における舌全敵・亜全敵術後の再建の工夫　－2 皮島腹直筋皮弁の応用－。形成外科 48(5):549-554, 2005.
13. 櫻庭実、木股敬裕、他 ： 遊離空腸移植後の術後合併症についての検討。頭頚部癌 31(3):352-356, 2005.
14. 門田英輝、櫻庭実、他 ： 頭頚部癌再建症例における術後全身合併症の検討－上気道閉塞, 脳梗塞, 消化管出血, 肺梗塞について－。頭頚部癌 31(4):570-575, 2005.
15. 門田英輝、櫻庭実、他 ：胃切除が舌・中咽頭癌再建症例の嚥下機能に及ぼす影響について. 日本ﾏｲｸﾛｻｰｼﾞｪﾘｰ学会誌 18:364-369, 2005.
16. 伊地知圭、兵藤伊久夫、他.　原発不明頚部リンパ節転移症例の検討.　日本耳鼻咽喉科学会会報 108 (11) pp1083-1090, 2005.
17. 兵藤伊久夫, 長谷川泰久, 他.　がん治療における再建外科領域の最近の進歩　機能向上をめざした口腔再建の戦略.　日本癌治療学会誌 40(2) p287, 2005.
18. 兵藤伊久夫, 寺田聡広, 他.　口腔癌患者の術後感染に関する検討.　日本マイクロサージャリー学会会誌(18)2 , p130, 2005.

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. pp529-538, Quality Medical Publishing, INC. St. Louis, 2005.

日本語

1. 木股敬裕、他：舌・口腔・咽頭再建.　先端医療シリーズ 35　耳鼻咽喉科・頭頸部外科学の最新医療、加我君孝、小宗静男編. pp33-38 先端医療技術研究所. 東京、2005.
2. 多久嶋亮彦、他：顔面神経麻痺の動的再建. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学の最新医療　先端医療シリーズ 35: 19-23, 2005.
3. 多久嶋亮彦、他：皮弁を用いた足底の再建. 形成外科 ADVANCE シリーズ I-2, pp 192-201, 克誠堂出版, 東京, 2005.