

<特集「各科領域における低侵襲・機能温存手術の現状と今後の展望」>

消化器外科領域における低侵襲・機能温存手術の 現状と今後の展望

阪倉 長平, 國場 幸均, 中西 正芳, 大辻 英吾

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器外科学*

Recent advances of minimally invasive and function-preserving surgery for the disease of digestive tract

Chouhei Sakakura, Yukihiro Kokuba, Masayoshi Nakanishi and Eigo Otsuji

Department of Digestive Surgery,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

低侵襲・機能温存手術は21世紀の外科領域において最も強く希求される場所である。1980年代の拡大手術、その後の定型手術の時代を経て、現在は低侵襲手術・機能温存手術が21世紀における外科学のキーワードとされている。さらに医用工学によるナビゲーションや放射線治療、再生医療の進歩、加えて近年の社会的要望とも相まって、低侵襲・機能温存手術は急速に変貌、進化しつつある。

低侵襲手術は内視鏡手術に代表されるものであり、手術器具の進歩や解剖学の理解の向上、術者や助手やスコピストの連携による手技の定型化が進められており、本邦における標準治療となりつつある。従来は小さい傷から開腹手術と同様の手術を行うことを主たる目標としていたが、その後、腹腔鏡手術の特性である拡大視効果や特殊波長での画像処理により従来の開腹手術では困難な精緻な手術が可能となっている。

機能温存手術は、臓器摘出にともなう機能欠損をさまざまな手法を用いて補う手術である。術前放射線化学療法との併用、さらに再生医療の応用や分子生物学的診断による切除範囲や廓清範囲の最適化により癌の根治性と機能温存の両立が可能になりつつある。再生医療はさまざまな領域で既に実用化されており、さらにiPS細胞の開発や幹細胞研究の進歩と相まって、外科治療の方向性を大きく変えつつある。消化器外科領域において低侵襲・機能温存手術は今後さらに発展し、その重要性を増すものと考えられた。

キーワード：腹腔鏡手術，機能温存手術，肛門温存手術，神経再生。

Abstract

Recently, minimally invasive and function preserving operation makes surprising progress. It is being assumed that the minimally invasive surgery and the function keeping operation are key words of the surgery study in the 21st century through the age of the extended operation in the 1980's and the fixed

form operation afterwards now. The navigation by the medical engineering, the radiation therapy, the regenerative medicine, and the medical engineering advance, and a social demand in recent years and the aspects are waited additionally, and in addition, low-invasive and function keeping operation rapidly is transfigured, and evolving.

The minimally invasive surgery is the one, for example, the endoscopic procedure, the laparoscopy-assisted surgery starts from the art of the gallbladder removal, and it is rapidly widespread to various internal organs now as the minimally invasive surgery. In a digestive organs surgical area, the adjustment is being expanded to benign and the malignant disorder such as a gullet, stomachs, and large intestines. The gallbladder, the stomach, and the art of a large bowel resection under the laparoscope assistance come to be enforced in a lot of facilities, and the safety, the radical cure, and utility have come to be discussed in recent years. As for the radical cure to safety and the early stage cancer, it is from which the adjustment is being expanded to the advanced cancer without inferiority compared with a past abdominal section.

The function keeping operation is an operation supplemented the function loss because of the organs removal with using various techniques. Chemoradiotherapy is used together, and, in addition, coexisting of the radical cure and the function keeping of cancer is becoming possible because of applying of the regenerative medicine, the range of excision by a molecular biology diagnosis, and making of the range of lymphnode dissection. The regenerative medicine waits for advancement and the aspect, and is changing the directionality of surgical treatment of development and the stem-cell research of the iPS cell greatly in other areas.

In this text, the current state of minimally-invasive and function preserving operation in a digestive organs surgical area, the laparoscopic surgery in a stomach cancer and a large cancer of intestine in this department, current states of the function keeping operation, and the views in the future are outlined.

Key Words: Laparoscope, Colorectal cancer, Gastric cancer, Minimal invasive surgery, Function preserving surgery.

Abbreviations: LAC: Laparoscope assisted colectomy,
LADG: Laparoscope assisted distal gastrectomy.

はじめに

近年、低侵襲・機能温存手術は目覚ましい進歩を遂げている。1980年代の拡大手術、その後の定型手術の時代を経て、現在は低侵襲手術・機能温存手術が21世紀における外科学のキーワードとされている(図1)。さらに医用工学によるナビゲーションや放射線治療、再生医療、医用工学の進歩、加えて近年の社会的要望とも相まって、低侵襲・機能温存手術は急速に変貌、進化しつつある。

低侵襲手術は内視鏡手術に代表されるものである。腹腔鏡手術は胆嚢摘出術に始まり、現在ではさまざまな臓器に対して低侵襲手術として急速に普及している(図2, 3)。消化器外科領域では、食道、胃、大腸、などの良性・悪性疾患に対して適応が拡大されつつある。近年、腹腔鏡補助下食道、胃、大腸切除術が多くの施設

で施行されるようになり、その安全性、根治性、有用性が論じられるようになってきた。安全性と早期癌に対する根治性については従来の開腹術に比べて遜色なく、進行癌に対してもその適応が拡大されつつある¹⁻⁵⁾。

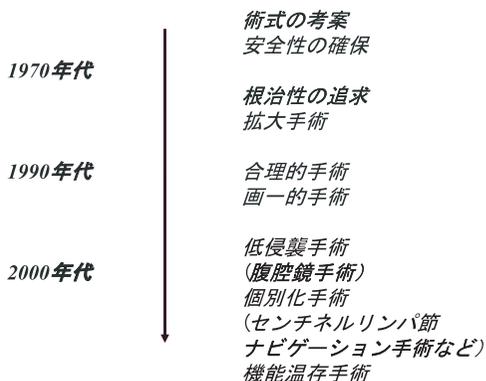


図1 消化器外科における手術術式の変遷
—低侵襲、機能温存手術の普及—

腹腔鏡手術とは

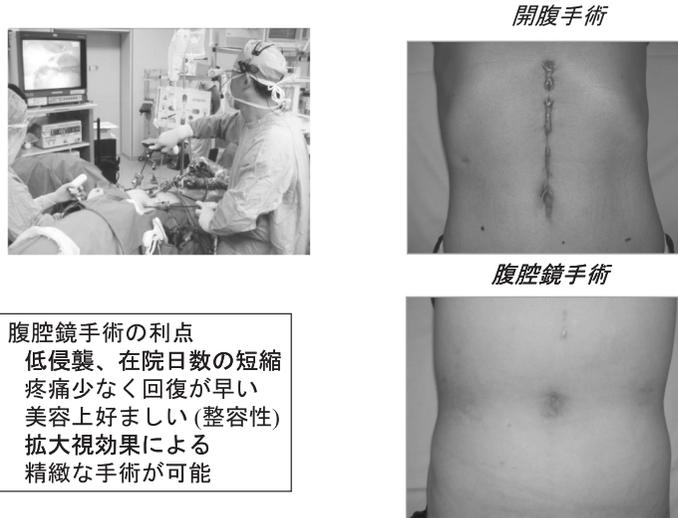
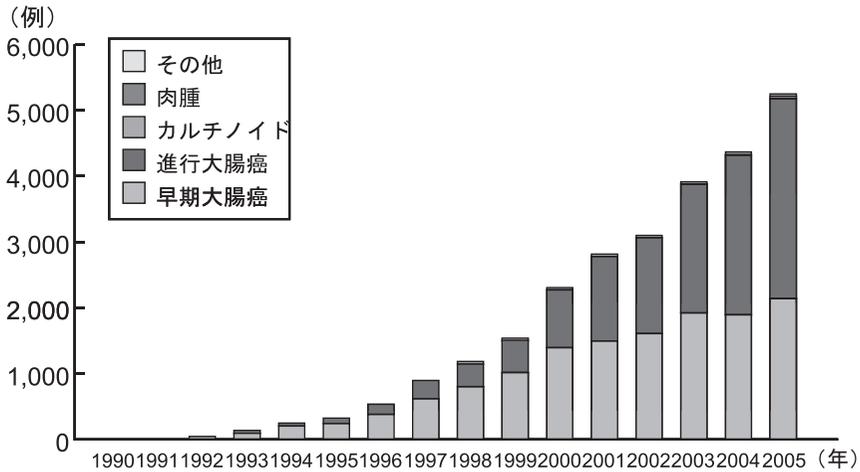


図2 腹腔鏡手術の特徴



長期予後に関する海外ランダム試験：腹腔鏡手術と開腹手術に差なし (Lacy AM, Lancet; COST group, N Engl J Med, 2004)

図3 国内腹腔鏡下大腸手術症例数の年次推移 (日本内視鏡外科学会集計)

機能温存手術は、臓器摘出にとまなう機能欠損をさまざまな手法を用いて補う手術である。術前放射線化学療法併用の併用、さらに再生医療の応用や分子生物学的診断による切除範囲や廓清範囲の至適化により癌の根治性と機能温存の両

立が可能になりつつある。再生医療は皮膚科や眼科や歯科では既に実用化されており、他の領域においてもiPS細胞の開発や幹細胞研究の進歩と相まって、外科治療の方向性を大きく変えつつある。また分子生物学の進歩に伴って、癌

転移関連遺伝子の遺伝子異常を指標としたリンパ節転移予測による治療法選択, すなわち外科的腸管切除の必要性の遺伝子診断の試みも行われている。

本稿では, 消化器外科領域における国内外での低侵襲・機能温存手術の現状, 当科における胃癌・大腸癌における腹腔鏡下手術と機能温存手術の現状と今後の展望について概説する。

国内外における胃癌に対する 腹腔鏡下手術の状況

近年, 胃癌に対する腹腔鏡下手術が多くの施設で施行されるようになり, その安全性, 根治性, 有用性が論じられるようになった。LADGは, 一般的に安全性と早期癌に対する根治性については従来の開腹術に比べて遜色ないとされている。さらに最近では腹腔鏡補助下胃全摘術 (laparoscope assisted total gastrectomy, LATG), 腹腔鏡補助下噴門側胃切除術 (laparoscope assisted proximal gastrectomy, LAPG) も次第に普及しつつある。さらに一部の先進的施設においては進行癌や化学療法後症例に対しても腹腔鏡手術が実施されている。

胃癌に対する腹腔鏡手術が開発されて15年以上が経過した。2004年4月改訂第2版胃癌治療ガイドラインでは, 日常診療と臨床研究として治療方法の選択肢を病期別に記載されている⁶⁾。この胃癌治療ガイドラインではT1N0, T1N1, T2N0への腹腔鏡補助下切除は臨床研究とされ, 腹腔鏡手術は未だ普遍的な治療法とさええず, 日常診療というよりは臨床研究として研究されている現状, と記載されている。我が国では1991年より始まった腹腔鏡下胃手術は, 第8回全国アンケート調査によると2005年までに12626例に行われている。2006年に日本内視鏡外科学会が行ったアンケート調査において腹腔鏡下手術4327例の検討では, 合併症率が吻合部狭窄3.2%, 創部感染1.3%, 縫合不全2.2%とされ, 全体の合併症が約10%と開腹手術と同等な成績を示した。また腹腔鏡下手術が開腹手術と比較して低侵襲性を含めて優位であることを示した報告も多く, 一般に普及しつつ

ある⁷⁾。平成14年度には保健診療報酬に収載されている。

これまでの無作為化比較試験や症例対照研究では, 手術時間, 廓清リンパ節数で有意差なく, 出血量, 在院日数などで腹腔鏡下手術が優れているとの報告も散見されるが内容は様々である。国内外の代表的な症例対照研究を表1に示す。RCTは症例数が少ないので今後の進展が待たれるところである。

2007年厚生労働省がん研究助成金北野班による胃癌に対する腹腔鏡手術の多施設共同研究の結果が報告された。1994~2003年に16施設から早期胃癌に対する腹腔鏡胃切除術1294例が登録された。このうちLADG1185例, LAPG54例, LATG55例であった。手術時間はLADG253分, LAPG229分, LATG271分, 術後合併症はそれぞれ12.7%, 7.4%, 10.9%であった。観察期間の中央値は36ヶ月で無再発5年生存率はStage1A 99.8, Stage1B 99.7, Stage2 85.7%であった。

現時点では, 腹腔鏡下手術の有用性に関するエビデンスレベルの高い立証はないが, これまでに行われた多くの臨床研究から早期胃癌に対する有用性は明らかとなっている。胃癌に対する腹腔鏡下手術に関する主な研究報告は, 症例数が少ない研究が多いことから, 今後, その有用性を統計学的に立証するべくエビデンスレベルの高い, 多施設によるランダム化比較試験が望まれており, 現在は進行癌に対する適応拡大が問題になっている。

当院における腹腔鏡下胃切除術

当院でLADGを開始した2000年8月から2006年12月までの期間に腹腔鏡手術は(HALSは除外)120例施行されている(図4)。当院におけるLADGの適応は壁進達度がSM以浅の早期胃癌とした。また原則として術中リンパ節転移陽性と判断された症例は, 開腹手術に変更とした。腹腔鏡補助下胃切除症例数の年次変化(2000~2008)を図4に示す。2000年8月から順次, 症例数は増加していた。手術時間:4時間55分~8時間17分, 年齢:51歳~88歳, 在

表1 胃癌治療ガイドラインにおける腹腔鏡補助下胃切除術の位置づけ (2004年4月改訂第2版)

	No	N1	N2	N3
T1(M) >2.0cm	IA EMR (分割切除) EMR (切開剥離法) EMR 不完全例に対する レーザー治療など	IB 腹腔鏡補助下切除	II	IV 拡大手術 (合切・郭清) 減量手術 化学療法 (全身・局所) 温熱化学療法
T1(SM)	IA 局所・文節切除 腹腔鏡下局所切除 腹腔鏡補助下切除			
T2	IB 腹腔鏡下補助切除	II 術後補助化学療法	IIIA 術後補助化学療法	
T3	II 術後補助化学療法 術前化学療法	IIIA 拡大手術 (郭清) ¹⁾ 術後補助化学療法 術前化学療法	IIIB 拡大手術 (郭清) 術後補助化学療法 術前化学療法	
T4	IIIA 化学療法 術前化学療法 術後補助化学療法 放射線療法	IIIB 拡大手術 (合切・郭清) 化学療法 術前化学療法 術後補助化学療法		
H1,P1,CY1, M1,再発				

1) 拡大手術 (郭清): 拡大リンパ節郭清を意図した拡大手術
 拡大手術 (合切・郭清): 他臓器合併切除と拡大郭清を行う拡大手術

表2 国内外で進められている胃癌に対する腹腔鏡手術と開腹手術の症例対象研究

著者 (年/国)	Lee,et al (2006/韓国)	Tanimura,et al (2006/日本)	Ziqiang,et al (2006/中国)	Kawamura,et al (2007/日本)
症例数(LADG/ODG)	136/120	50/50	44/58	87/101
病期	進行癌がそれぞれ16例と90例	I・IIがそれぞれ45例と44例	III・IVがそれぞれ18例と36例	I・II ^a
リンパ節郭清度	—	全例D2	D2がそれぞれ36例と49例	D2がそれぞれ53例と67例
リンパ節郭清個数	31±11/40±18*	29±10/30±13	30±17/33±19	45±16/43±16
手術時間(分)	158±32/149±31*	247±43/177±44*	282±33/227±22*	280±48/274±64
出血量(g)	49±38/126±72*	115±130/440±248*	139±83/331±206*	108±129/240±193*
排ガス日	3.8±1.3/4.4±1.1*	2.5±0.6/3.7±1.0*	4.1±0.8/5.3±1.0*	—
術後在院日数	早期癌 7.6±2.9/11.1±4.4* 進行癌 7.8±4.3/11.9±5.8*	10.5±1.9/20.6±6.3*		
開腹移行度	0	0	1	0
術後合併症	11(8.1%)/15(12.5%)	—	6(14%)/10(17%)	5(6%)/19(19%)
観察期間中央値(月)	—	—	14(7-21)	16/20
再発	—	—	2/3	0/0

LADG:腹腔鏡補助下幽門側胃切除術、ODG:開腹幽門側胃切除術、^a LADGに病期III Aが一例、*有意差有

院日数 12~32 日, 出血量 0~210 cc であった。
 開腹移行の原因は, 癒着, 腓浸潤, 術前点墨
 が広範囲に拡大, 進行癌 (第2群, 第3群リン
 パ節転移陽性) などであった。合併症の内訳は,
 創感染, 腓炎, 皮下気腫などであった。腹腔鏡
 下胃切除術は当院においても大きな問題なく導

入されており, さらにその適応を拡大するもの
 と考えられた。

国内外における大腸癌に対する 腹腔鏡下手術の現状

国内外において腹腔鏡補助下大腸切除術

表3 海外で進められている大腸癌に対する腹腔鏡手術と開腹手術の RTC

名前	Barcelona	COST	COLOR	CLASICC	JCOG 0404	Leung, et al
対象	結腸がん、肛門縁から 15cm以上	結腸がん	左側ないし右側結腸がん	大腸がん	盲腸、上行結腸、S状結腸、直腸S状部	直腸S状部
施設数	単独 (スペイン)	48 (米国およびカナダ)	29 (スウェーデン、オランダ、スペイン、イタリア、フランス、英国、ドイツ)	27 (英国)	26 (日本)	2 (香港)
登録症例数	219	872	1,248	794	888 (2008年7月)	403
登録期間	1993~1998	1994~2001	1997~2003	1998~2002	2004~	1991~2002
結果	病期Ⅲは腹腔鏡手術の生存率が良好	開腹=腹腔鏡	未発表	開腹=腹腔鏡	症例登録中	開腹=腹腔鏡

COST ; Clinical Outcomes of Surgical Therapy

COLOR ; Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection

CLASICC ; Conventional vs Laparoscopic-Assisted Surgery in Patients With Colorectal Cancer

JCOG ; Japan Clinical Oncology Group

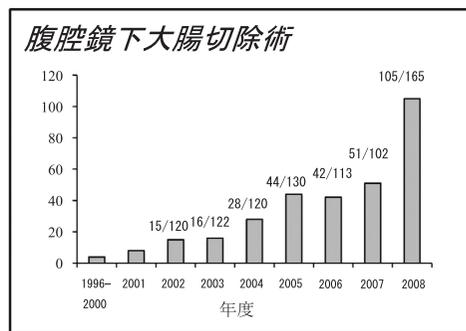
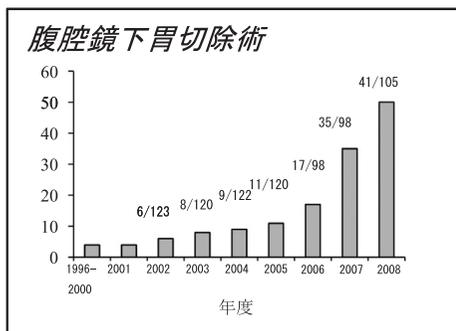


図4 当院における腹腔鏡補助下胃・大腸切除術施行症例数の経時的変化 (1998~2008) A. LADG B. LAC

(laparoscope-assisted colectomy; LAC) も、広く行なわれつつある。日本内視鏡外科学会が行った第8回アンケート発表によると、2005年末までに本邦における小腸大腸疾患に対する腹腔鏡下腸切除総数は36,917件で、そのうち良性疾患14,803件、悪性疾患26,818件であった。悪性疾患のうち最も多いのが早期大腸癌で14126例、次いで進行大腸癌12411例、カルチノイド101例などであった(図3)。

早期癌と進行癌の割合は、1993年では早期癌が悪性疾患の90.3%を占めていたのに対して、進行癌はわずかに8.9%であった。その後、徐々に進行癌の割合が増加して2003年には両者が逆転し、早期癌49.2%に対して進行癌50%

までになった。リンパ節廓清も1998年にはD3廓清18.8%であったのに対して、2003年では37.2%まで増加した。施設別にみても進行癌に対してD3廓清を施行している施設が62%にまで達しており、LACが広く普及し、進行癌に対する標準化手術として確立しつつあると思われる。

癌治療においてはLAC特有の問題点があげられる。第一に視診、触診による腹腔内の十分な検索ができないために術中の正確な病期診断の困難性があげられる。すなわち視野から離れた範囲の結節やリンパ節転移、術前の画像診断では描出不可能であった肝転移や少量の腹水を見逃す可能性がある。しかし、正確な画像診断

の進歩により、この問題はある程度克服されるであろう。第二に炭酸ガスの気腹により癌細胞に与える生物学的悪性度の影響も懸念される。実験的に炭酸ガスが気腹によって癌細胞の接着を促進してその結果肝転移が促進されたという報告はあるが、これまでの再発例の検討では、肝転移がLACに特別多いといった報告はない。第三にリンパ節廓清度の低下が危惧された。D3廓清では主幹動脈の根部を露出して結紮切離を要するために高度な技術を要するが、開腹手術と比較して廓清したリンパ節個数が減少したとの報告はみられず、これは技術的向上により解決される。

大腸癌に対する腹腔鏡手術のエビデンス

1990年代半ばより海外で進められている大腸癌に対する腹腔鏡手術と開腹手術のRCTを表2に示す。また現在までの長期成績が報告された3つのTrialの概要と結果を表1にまとめた。2002年のスペインのLacyらの報告では腹腔鏡手術は再発率、癌死亡率、全死亡率において独立した危険減少因子であり、その差はstageⅢの開腹手術の治療成績不良によるものと考察されている。2004年の米国、香港からの報告では腹腔鏡手術と開腹手術との間にどのstageにおいても再発率、全死亡率に差は認めず同等との結果であった。しかしこれらのRCTは症例数が少なく、術後補助療法の規定がなかったり、開腹手術移行率や合併症発生率が高いなどの問題点も指摘されている。

我が国におけるエビデンス

前述の背景をうけて我が国でも、厚生労働省科学研究費補助金に基づき、Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の臨床研究として2004年10月より『進行大腸がんに対する腹腔鏡手術と開腹手術の根治性に関するランダム化比較試験 (JCOG0404)』(研究代表者 北野正剛教授)が開始されている。予定登録症例数は818例、登録期間3年間、追跡期間5年の非劣勢試験である。腫瘍進達度はT3、T4(他臓器浸潤を除く)、主占拠部位は盲腸、上行結腸、S状結腸、

直腸S状結腸の病変を対象とし、ランダム化割付因子は登録施設と腫瘍占拠部位(右側/左側)の2因子である。このRCTは海外で報告されたRCTの問題点を克服すべく以下の様な特徴を有している。

1. 対象は早期ガンを除外し進行癌に限定
 2. リンパ節廓清をD3と規定
 3. 補助化学療法はstage3に限定して5FU/LV静注療法と規定
 4. 試験への参加施設及び手術を施行する手術担当責任医の基準を規定
 5. 全施行症例の手術写真を中央判定委員会にて審査
- など臨床試験の高い質の確保を目指している。

大腸癌に対する 腹腔鏡手術の位置づけ

本稿に示した我が国の他施設共同班研究と海外のRCT結果に基づくエビデンスから現時点における腹腔鏡手術の位置づけを結腸癌と直腸癌に分けて示す。結腸癌に対しては深達度T2までは腹腔鏡下手術が受け入れられており、T3/T4に関しては根治性に関する長期成績が十分に明らかにされていないために、わが国の大規模RCTの結果が期待される場所である。

一方、直腸癌においては、現時点ではT1、あるいはT2までが受け入れられつつあるが、直腸の切離、吻合手技の安全性や側方廓清を踏まえた適応の問題点があり、現在、腹腔鏡下大腸切除研究会(代表:渡辺昌彦教授)が中心となり直腸癌に対するPhase 2 Studyが開始されたところである。

当院における腹腔鏡下大腸切除術

当院でLASを開始した1998年4月から2008年12月までの期間に大腸切除を施行した308例である。コントロールとしては同時期の開腹大腸切除症例433例とした。当院におけるLASの適応は壁進達度がSI以外の結腸癌、腹腔鏡下で良好な視野を得ることの可能なMP以浅の直腸癌および大腸良性疾患とした。また腹腔内悪

性腫瘍の手術既往例は基本的には禁忌としたが腹部良性疾患は禁忌とはしなかった。

LASの手術操作が安定するまでは、基本的には手術担当者を外科医3名の固定とし、そのうちの2人が術者あるいは第一助手とした。手術方式としては全方向に約30度まで傾斜を可能とするように患者を手術台に固定し、カメラポート以外に4か所のトラカールを挿入して気腹法でおこなった。結腸癌では小切開法による体外吻合とし、直腸癌については直腸切断術以外ではアンビルを挿入する自動吻合器を用いたdouble stapling techniqueとした¹¹⁾。LASのリンパ節郭清に関しては第3群郭清を標準予定術式とした。

臨床病理学的因子の検討では大腸癌取り扱い規約に準じた¹²⁾。合併症の有無と合併症の詳細な検討、さらに在院日数と術後生存日数をもって安全性及び術後予後の評価とした。

対象となったLAS 308例の内訳は大腸癌293例、LST (lateral spreading tumor) 6例、良性疾患が9例であった。平均年齢は 65.2 ± 5.2 才。年度ごとの症例数は2000年までが1例、2001年4例、2002年13例、2003年15例、2004年18例、2005年57例、2006年32例、2007年60例、2008年118例であり、症例数は、年度ごとに増加していた(図4)。また最近では胃切除後などの上腹部手術既往例も手術適応に含まれている。

開腹移行の原因としては、癒着、腫瘍の腹壁への直接浸潤などであった。合併症は、創感染、腹腔内膿瘍、皮下気腫、イレウスなどであった。縫合不全は約5%に認めた。また1症例では、大腿静脈内に無症候性の血栓を認めた。術後観察期間は短いものの、再発例を認めなかった。

近年の機能温存手術の進歩

機能温存手術は、臓器摘出にともなう機能欠損をさまざまな手法を用いて補う手術である。術前放射線化学療法の併用、さらに再生医療の応用や分子生物学的診断による切除範囲や廓清範囲の至適化により癌の根治性と機能温存の両

立が可能になりつつある。近年は癌の根治と患者のQOLの両立が目指されており、様々な新しい手技が開発されている。本稿では特に下部消化管手術での自然肛門温存直腸癌手術である内肛門括約筋を合併切除術、さらに再生医学を応用した性機能、膀胱機能温存を目指した新しい試みなどについて概説する。

自然肛門温存直腸癌手術 (内肛門括約筋合併切除)

直腸癌症例に対して、括約筋を温存して自然肛門を温存すること、すなわち人工肛門を避ける事は患者の術後QOLからも極めて重要である。しかし肛門管にかかる下部進行直腸癌では、今日でも直腸切断術により、人工肛門が造設されるのが現状である。これに対して近年内肛門括約筋を合併切除し、根治性と肛門温存を両立させる新しい術式である内肛門括約筋切除術(intersphincteric resection; ISR)が究極の肛門温存術式として注目されている¹³⁾¹⁴⁾(図5~7)。

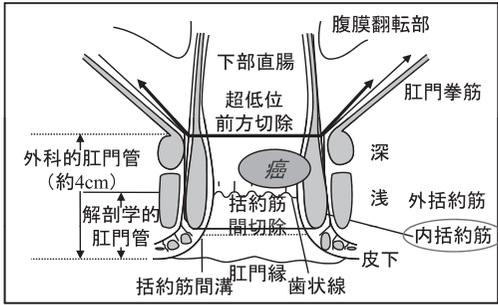
下部進行直腸癌に対して術前化学療法にて肛門側断端の距離を確保したのちに腹腔鏡下手術と経肛門吻合、場合によっては肛門括約筋合併切除を行なっている。手術術式を図6にて示す。腹腔鏡下に血管処理、腸管切離をおこなったのちに直腸周囲の剥離を行ない、ついで肛門側の操作にうつり、切離線を連続させる。病変を切除したのちに経肛門吻合を行う。本術式は腹腔鏡手術の低侵襲性と肛門温存の長所を併せ持った術式である。

本術式の長期腫瘍学的成績を無作為試験で検討した報告はないが、Chamlouらの報告では括約筋間切除を行った90例のうちで5年生存率82%、5年無再発生存率75%と良好である¹⁵⁾。機能面の成績も良好であり、症例を適切に選択することでQOLと根治性が両立できる術式であり今後さらに普及してゆくものと考えられる。適切な手術症例の選択と縫合不全を生じないことが良好な肛門機能の温存と回復に重要であると考えられる。

本術式を施行した一例を示す。症例は47歳

肛門温存術式の理解に必要な肛門管の解剖と
内肛門括約筋合併切除の意義

模式図

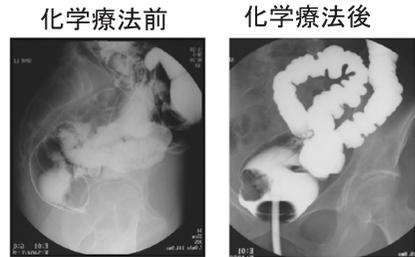
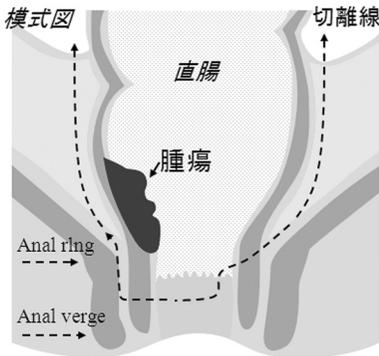


肛門管にかかる下部進行直腸癌では、今日で直腸切断術により、人工肛門が造設されるのが現状

内肛門括約筋を合併切除し、根治性と肛門温存を両立させる新しい試み
究極の肛門温存術式として注目されている

図5 近年の肛門温存術式の進歩：内肛門括約筋合併切除

下部進行直腸癌に対して
術前化学療法後に
腹腔鏡下手術、経肛門吻合
(内肛門括約筋合併切除)



効果判定：PR

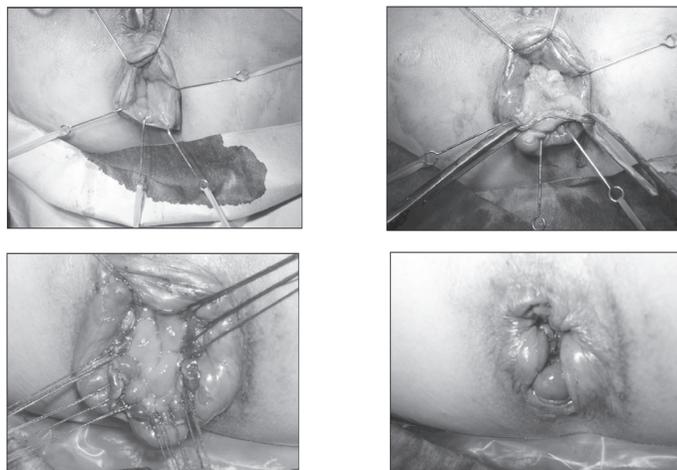
症例：47歳 男性
下部進行直腸癌に対して
化学療法施行後に本術式を施行

図6 我々の肛門温存術式：内肛門括約筋合併切除・経肛門吻合 (1)

男性、全周性の下部進行直腸癌に対して化学療法施行後に本術式を施行した。術後1年目で排便回数2~3回/日と肛門機能も良好であった。術後3年で無再発生存中である¹⁶⁾。

術前放射線化学療法

本治療法は放射線や抗がん剤であらかじめ、癌を縮小させて摘出部分を最小限に抑えることを目的としている。その後低位前方切除術や超低位前方切除術、さらにISR (内肛門括約筋切



術後1年後には排便回数2-3回/日、肛門機能良好

図7 我々の肛門温存術式：内肛門括約筋合併切除・経肛門吻合（2）

除)などによる手術で自然肛門を温存する。基本的に2期,3期の下部直腸がんに対しては,再発・転移を予防する見地からリンパ節郭清が行われ,前にあげた手術法で自然肛門の温存が図られている。そのなかで,癌のある部位が肛門から1cm以内の場合には,放射線化学療法による術前治療も行われている。具体的には術前治療に用いる放射線の線量は1回当たり1.8グレイで総線量は45グレイ。抗がん剤は,TS1など様々な種類の抗癌剤が併用されている。これまでの文献によると局所制御効果は高く,予後に関してはcontroversialであるとされる¹⁷⁾¹⁸⁾。当科でも下部直腸癌への術前放射線化学療法を積極的に施行している。

有害事象に関しては遅発性の肛門括約筋の機能障害障害による肛門機能障害や骨頭壊死や瘻孔などが報告されている。国内でも放射線照射により括約筋機能が低下することが国立がんセンター東病院をはじめとするいくつかの施設の研究で明らかになっている。肛門の内括約筋と外括約筋は,それぞれ異なる働きを持っており,両方がひとつになって肛門機能が実現されている。内括約筋は無意識のうちに働いて便の漏出を抑えており,外括約筋は意識的に排便を

抑えているときに働いている筋肉で,放射線治療を行った後ISRを実施すると,内括約筋が削除され,機能の低下した外括約筋だけが残り,肛門機能も低下せざるを得ない。晩期障害を回避する新たな試みが待たれる。

再生医学を応用した新しい試み

人体の組織で,胎生期にしか形成されず,その組織が欠損した場合に(たとえば四肢切断など),再度生えてくることのない組織の機能回復の方法を研究する新しい医学の分野である。再生医療は皮膚科や眼科や歯科では既に実用化されており,他の領域においてもiPS細胞の開発や幹細胞研究の進歩と相まって,外科治療の方向性を大きく変えつつある。実際に消化器外科手術に再生医学の手法が応用させるのは少ないのが現状である。我々は,京都大学再生医学研究中村先生との共同研究で,進行直腸癌手術に神経再生デバイスを臨床応用している(図8,9)。

神経再生デバイスを応用した新しい進行直腸癌の手術術式

我々は神経再生デバイスを応用した新しい進

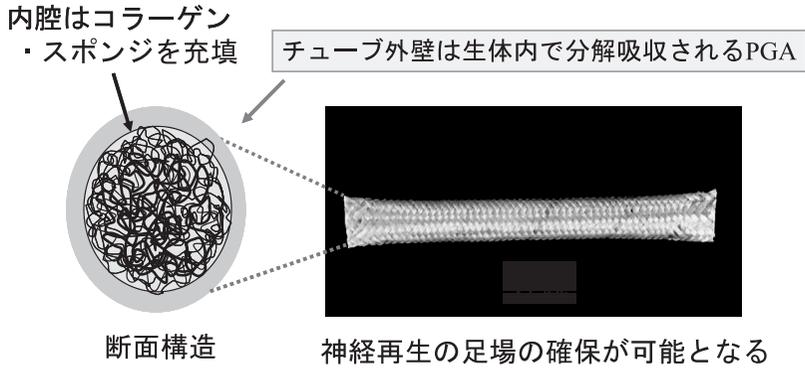
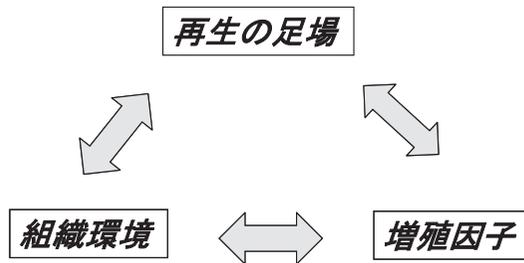


図8 神経再生デバイス（チューブ）の外観と構造



生体内に本来備わっている再生環境を利用する

図9 In situ tissue engineering の概念（2000年 中村らによる）

行直腸癌の手術術式を開発した。直腸癌に対する拡大手術における神経合併切除の際に、しばしば膀胱機能性機能障害が問題となる。我々は再生医療を応用した神経再生デバイスを臨床応用している。これにより癌の根治と機能温存の両立を目指している。神経再生デバイスの外観と構造を図8に示す。チューブ外壁は生体内で分解吸収されるPGA、内腔はコラーゲン・スポンジを充填している。これにより神経再生の足場の確保が可能となる。本術式はいわゆる in situ tissue engineering の概念を応用している。すなわち生体内に本来備わっている再生環境を利用するもので、2000年に中村らによって提唱された新しい概念である（図9）¹⁹⁾²⁰⁾。

神経再生デバイスの臨床応用した症例を示す。症例は48歳男性、下部直腸癌に対して超低

位前方切除術及び神経合併切除、神経再生デバイスによる神経再建術を施行神経伝達速度、膀胱内圧、残尿量、勃起能、射精能の経時的変化を測定した。手術前後の膀胱・性機能を比較検討した。ニューロメーターと呼ばれるカテーテルを膀胱内に挿入して膀胱粘膜に電気刺激を加え、その伝達速度と閾値を測定する。ニューロメトリーを用いた刺激閾値の回復を確認している²¹⁾。

このように進行直腸癌手術に伴う膀胱機能障害・性機能障害の克服を目指して神経再生デバイスを臨床応用し、良好な結果を得た。今後は肛門括約筋の再生、消化管の再生、iPS細胞の実用化など、再生医学を応用した機能温存手術がさらに発展すると考えられる。

考 察

近年、低侵襲・機能温存手術は目覚ましい進歩を遂げている。低侵襲手術は内視鏡手術に代表されるものであり、消化器外科領域では、食道、胃、大腸、などの良性・悪性疾患に対して適応が拡大されつつある。近年、腹腔鏡補助下食道、胃、大腸切除術が多く施設で施行されるようになり、その安全性、根治性、有用性が論じられるようになってきた。進行癌に対してもその適応が拡大されつつある¹⁻⁵⁾。

機能温存手術は、臓器摘出にともなう機能欠損をさまざまな手法を用いて補う手術である。術前放射線化学療法との併用、さらに再生医療の応用や分子生物学的診断による切除範囲や廓清範囲の至適化により癌の根治性と機能温存の両立が可能になりつつある。上部ではバウチ造設下部消化管では肛門温存や神経温存による膀胱機能、性機能温存などが挙げられる。

腹腔鏡補助下胃・大腸切除術は早期癌や良性疾患だけでなく進行癌の治療法として着実に普及しつつある¹⁻⁷⁾。消化器癌に対する腹腔鏡補助下切除術の問題点を論ずる場合、安全性、低侵襲性、経済性、長期予後が問題になる。組織学的深達度と組織学的リンパ節転移は術前診断とほぼ同じであったが、術中初めて進行癌であることが明らかとなる症例もあり、より正確な術前診断が必要であると考えられた。

安全性に関しては、術中、術後の合併症の有無に関して検討した。特に問題となるのは術中臓器損傷、出血、縫合不全などであり、致命的な合併症になりうる可能性もある。当科においては腹腔鏡手術導入後も合併症は、開腹手術と大差ないようである。LASは比較的長い時間を要するため、一定の外科医チームを組んで手術を行うことを推奨する報告がある。当院においても可及的に固定の外科医チームを組んで手術を行うようにしている。

低侵襲性を論ずる場合、過去に施行された開腹術との比較では客観的評価は困難である。渡邊らの開腹術とのrandomized control trial(RCT)では、術中出血量と経口摂取開始時期に有意差

があり、腹腔鏡手術群で入院期間が短かった。さらに血中IL6、NK活性、白血球数、CRP値の検討では術後1、4日目のCRPのみ有意差あり、それ以外は有意差なしと報告している。一方小沢らは炎症性サイトカインの検討から腹腔鏡手術群の低侵襲性を示している。エビデンスの面でまだ不十分であるが術後患者の活動性の高さをみれば低侵襲性は明らかと考えられる²²⁻²⁴⁾。

腹腔鏡下胃・大腸切除術は、内視鏡的切除不能な早期癌や内視鏡的切除後のsm massive症例に対する、従来の開腹術に取って代わる治療法であるとされる。現在ではその手技は確立し、結腸のどの部位に対しても安全に施行可能である。しかし、大腸早期癌のリンパ節転移率は10%前後であり、リンパ節郭清という観点からすれば90%の手術は不要であることになる。最近sm浸潤度以外のリンパ節転移の新しい危険因子の検索が詳細になされており、癌の先端所見(Budding)などがリンパ節転移危険因子であることが明らかになっている。これらを指標とした大腸癌治療ガイドラインの変更が予定されている。ESD適応の拡大については今後の多施設共同研究の結果が待たれている。これに伴って消化器外科手術適応も順次変わってゆくものと考えられる。

遠隔成績に関しては、欧米では腹腔鏡手術と開腹手術では同等であったとの報告がある⁸⁻¹⁰⁾²⁶⁾。我が国では早期癌及びMP癌では開腹術と同じであるといえるが、ss以深の進行癌に関しては未だ明らかでない。我々の症例の観察期間はまだ十分ではないが、現在全例生存中である。ポートサイト再発は1例も認めていない。胃癌や大腸癌においては多施設のRCTが行われているが腹腔鏡手術と開腹手術では予後に差はないようである。

最近では保険診療(DPC)の点で在院日数の短縮が重要となっており、近年の高齢化と国民医療費の増大に対する医療費抑制と効率的運用が望まれている。腹腔鏡下大腸手術の医療経済効果についても議論がなされている。下部消化器領域において広く行われている腹腔鏡下大腸

手術の経済効果を従来の開腹手術と比較した。平成20年4月から9月に当院にて手術を施行した大腸癌患者62例を対象とした。腹腔鏡下手術が49例(79%)、開腹手術が13例(21%)に施行された。入院日数中央値は開腹手術症例に対し、腹腔鏡下手術症例は有意に短かった($P < 0.01$)。また平均入院保険点数中央値は開腹手術症例が151,526点に対し、腹腔鏡下手術症例が143,952点と有意に低値であった($P = 0.04$)。術後合併症発生率には有意差を認めなかった。腹腔鏡下手術と開腹手術では術後合併症に有意差を認めなかったが、腹腔鏡下手術症例は有意に在院日数が短く、入院保険点数は低値の傾向にあった。腹腔鏡下手術はその低侵襲性により多くの症例で早期離床、早期退院が可能であると考えられた。患者背景が異なるため比較は困難であるが、大腸癌に対する腹腔鏡下手術は医療費の効率的運用に貢献しうると考えられた。LASが施行された症例の多くは在院日数が10~15日前後であり、満足すべき結果となった。また経年的に在院日数は減少してい

る。

おわりに

消化器癌に対する外科治療の中心となる低侵襲・機能温存手術は大きく変貌しようとしている。これは『患者にやさしい低侵襲治療』を望む社会のニーズとそれを実践させようとする腹腔鏡手術の登場に帰するところが大きい。

当院における腹腔鏡補助下胃・大腸切除術施行症例の臨床病理学的因子、安全性、短期予後について検討した。術後観察期間は短いものの再発例を認めなかった。腹腔鏡手術は当院においても大きな問題もなく導入されている。現時点で腹腔鏡手術は早期胃癌、進行結腸癌や直腸癌において標準治療として受け入れられている。今後は我が国のRCTによるEBMの確立、講習会やアニマルラボによるトレーニングシステムの整備、学会レベルでの技術認定制度の取り組みが必要であり、さらに安全性、長期成績に加えて医療経済も考慮した総合的な評価が腹腔鏡手術の標準化には必要であろう。

文

- 1) 長谷川博俊, 渡邊昌彦, 北島政樹. 【大腸癌 最新の進行大腸癌治療戦略】低侵襲性治療 腹腔鏡下大腸切除術の適応と限界. 臨消内科 2000; 15: 1601-1605.
- 2) 奥田準二, 豊田昌夫, 谷川允彦. 【鏡視下手術の成績と評価】大腸進行癌. 外科 2002; 64: 1024-1028.
- 3) 市原隆夫, 高田壮豊, 福本 聡, 黒田嘉和. 手術手技 腹腔鏡下大腸切除術のセンターライン 横行結腸とRb領域直腸癌に対する腹腔鏡手術. 手術 2003; 57: 1537-1543.
- 4) 渡邊昌彦. 早期大腸癌に対する腹腔鏡下大腸切除の進歩. 日消病会誌 2004; 101: 495-501.
- 5) 國場幸均, 大辻英吾, 渡邊昌彦. 外科手術における新しいテクニック—腹腔鏡下直腸低位前方切除術. 臨床外科 2008; 63: 157-163.
- 6) 胃癌研究会編. 胃癌取り扱い規約(第6版) 東京: 金原出版, 2004.
- 7) 谷川允彦, 野村栄治, 馬淵秀明, 李 相雄, 吉中亮二. 胃癌に対する腹腔鏡補助下幽門側胃切除術. 外科 2007; 69: 630-636.

献

- 8) Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM, Visa J. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. Lancet 2002; 359: 2224-2229.
- 9) The clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Study Group: A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J 2004; 350: 2050-2059.
- 10) Leung KL, Kwok SPY, Lam SCW, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomized trial. Lancet 363: 1187-1192, 2004.
- 11) Cohen Z, Myers E, Langer B, Taylor B, Railton RH, Jamieson C. Double stapling technique for low anterior resection. Dis Colon Rectum 1983; 26: 231-235.
- 12) 大腸癌研究会編. 大腸癌取り扱い規約(第6版). 東京: 金原出版, 1997.
- 13) Shirouzu K, Ogata Y, Araki Y, Kishimoto Y, Sato Y. A new ultimate anus-preserving operation for extremely low rectal cancer and for anal canal cancer.

- Tech Coloproctol 2003; 203-206.
- 14) Saito N, Ono M, Sugito M, Ito M, Morihira M, Kosugi C, Sato K, Kotaka M, Nomura S, Arai M, Kobatake T. Early results of intersphincteric resection for patients with very low rectal cancer: an active approach to avoid a permanent colostomy. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1324.
 - 15) Chamlou R, Parc Y, Simon T, Bennis M, Dehni N, Parc R, Tiret E. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 916-921.
 - 16) Sakakura C, Nishio M, Miyagawa K, Miyashita, A, Nagata H, Kin S, Fukuda K, Nakase Y, Hagiwara A, Nakanishi M, Okamoto K, Kokuba Y and Otsuji E. Laparoscope-assisted superlow anterior resection combined with inter sphincteric rectal dissection for very low advanced rectal cancers combined with preoperative chemotherapy. *Heparogastroenterology* (in press.)
 - 17) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
 - 18) Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123.
 - 19) Hori Y, Nakamura T, Matsumoto K, Kurokawa Y, Satomi S, Shimizu Y. Experimental study on in situ tissue engineering of the stomach by an acellular collagen sponge scaffold graft. *ASAIO J* 2001; 47: 206-210.
 - 20) Inada Y, Hosoi H, Yamashita A, Morimoto S, Tatsumi H, Notazawa S, Kanemaru S, Nakamura T. Regeneration of peripheral motor nerve gaps with a polyglycolic acid-collagen tube: technical case report. *Neurosurgery* 2007; 61: E1105-1107.
 - 21) Hagiwara A, Nakashima S, Itoh T, Sakakura C, Otsuji E, Yamagishi H, Okajima S, Kusuzaki K, Hase H, Kubo S, Soh J, Miki T, Toba T, Nakamura T, Shimizu Y. [Clinical application of PGA-tube for regeneration of intrapelvic nerves during extended surgery for intrapelvic recurrent rectal cancer] *Gan To Kagaku Ryoho* 2002; 29: 2202-2204. Japanese.
 - 22) Ozawa A, Konishi F, Nagai H, Okada M, Kanazawa K. Cytokine and hormonal responses in laparoscopic-assisted colectomy and conventional open colectomy. *Surg Today* 2000; 30: 107-111.
 - 23) Fukushima R, Kawamura YJ, Saito H, Saito Y, Hashiguchi Y, Sawada T, Muto T. Interleukin-6 and stress hormone responses after uncomplicated gasless laparoscopic-assisted and open sigmoid colectomy. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: S29-34.
 - 24) 大塚幸喜, 樋口太郎, 佐々木章, 池田健一郎, 板橋哲也, 藤澤健太郎, 旭 博史, 斎藤和好. 大腸癌に対する腹腔鏡補助下大腸切除術後の活動性と侵襲性の客観的評価. *日内外会誌* 2004; 9: 295-303.
 - 25) 白石憲男, 安達洋祐, 北野正剛. 術後 QOL の評価と低侵襲手術. *Surgery Frontier* 2002; 9: 322-325.
 - 26) Kojima M, Konishi F, Okada M, Nagai H. Laparoscopic colectomy versus open colectomy for colorectal carcinoma: a retrospective analysis of patients followed up for at least 4 years. *Surg Today* 2004; 34: 1020-1024.

著者プロフィール



阪倉 長平 Chouhei Sakakura

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器外科学・准教授

履 歴：昭和61年3月 京都府立医科大学医学部医学科 卒業

平成4年4月 京都大学ウイルス研究所 特別研究生（細胞制御部門）

平成6年3月 京都府立医科大学医学部医学科 大学院 卒業

平成6年8月 米国シアトルワシントン大学米国 NCI-日本学術振興会癌研究協力事業派遣研究員

平成8年1月 京都府立医科大学 第一外科 助手

平成12年1月 京都府立医科大学 消化器外科 学内講師

平成18年4月 京都府立医科大学医学部医学科 講師

平成21年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器外科学 准教授
(現在に至る)

専門領域：消化器外科学，外科腫瘍学，分子生物学，再生医学，内視鏡外科学

1. 新しい癌抑制遺伝子 RUNX3 の細胞分化・癌化機構の解明と予防・診断への応用
2. 直腸癌手術における神経再生デバイスをを用いた膀胱機能・性功能・肛門機能温存術式の基礎的・臨床的研究（京都大学再生研との共同研究）
3. 腹腔鏡手術における安全で合理的な手術術式の確立などを行っています。

- 代表論文：1. Li QL*, Ito K*, Sakakura C*, Fukamachi H*, Inoue K, Chi XZ, Lee KY, Nomura S, Lee CW, Han SB, Kim HM, Kim WJ, Yamamoto H, Yamashita N, Yano T, Ikeda T, Itoharu S, Inazawa J, Abe T, Hagiwara A, Yamagishi H, Ooe A, Kaneda A, Sugimura T, Ushijima T, Bae SC, Ito Y (These authors are equally contributed). Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer. *Cell* 2002; 109: p113-124.
2. Sakakura C, Yamaguchi-Iwai Y, Satake M, Bae SC, Takahashi A, Ogawa E, Hagiwara A, Takahashi T, Murakami A, Makino K, Ito Y. Growth inhibition and induction of differentiation of t(8;21) acute myeloid leukemia cells by the DNA-binding domain of PEBP2 and the AML1/MTG8 (ETO)-specific antisense oligonucleotide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: p11723-11727.
3. Sakakura C, Igarashi Y, Anand JK, Sadozai KK, Hakomori S. Plasmalopsychosine of human brain mimics the effect of nerve growth factor by activating its receptor kinase and mitogen-activated protein kinase in PC12 cells. Induction of neurite outgrowth and prevention of apoptosis. *J Biol Chem* 1996; 271: 946-52.
4. Sakakura C, Hasegawa K, Miyagawa K, Nakashima S, Yoshikawa T, Kin S, Nakase Y, Yazumi S, Yamagishi H, Okanoue T, Chiba T, Hagiwara A. Possible involvement of RUNX3 silencing in the peritoneal metastases of gastric cancers. *Clin Cancer Res* 2005; 11: p6479-88.
5. Hagiwara A, Takahashi T, Kojima O, Sawai K, Yamaguchi T, Yamane T, Taniguchi H, Kitamura K, Noguchi A, Seiki K, and Sakakura C. Prophylaxis with carbon-adsorbed mitomycin against peritoneal recurrence of gastric cancer. *Lancet* 1992; 339: p629-631.
6. Sakakura C, Miyagawa K, Fukuda KI, Nakashima S, Yoshikawa T, Kin S, Nakase Y, Ida H, Yazumi S, Yamagishi H, Okanoue T, Chiba T, Ito K, Hagiwara A, Ito Y. Frequent silencing of RUNX3 in esophageal squamous cell carcinomas is associated with radioresistance and poor prognosis. *Oncogene*. 2007; 26: p5927-5938.