

厚生科学研究補助金（がん克服戦略研究事業）

平成11年度 分担研究報告書

新しいがん外科手術法の開発に関する研究

主任研究者名 森谷宜皓
(国立がんセンター中央病院)

厚生科学研究費補助金(厚生科学特別研究事業)
(総括) 研究報告書

新しいがん外科手術法の開発に関する研究

主任研究者名 森谷宜皓 (国立がんセンター中央病院)

研究要旨：早期胃がんに対する幽門温存術の評価を行った。イタリア、フランスの胃がん臨床試験の運営会議に出席しオランダの経験を踏まえ助言した。屍体で前立腺周囲を剖出し側方到達による前立腺全摘術を開発した。SC coil を用いた前立腺局在診断法を開発し96%の神経血管束浸潤正診率を得た。進行大腸がんの鏡下腸切除 vs 開腹術の比較試験に32例が登録され侵襲度などが検討された。局所再発がんに対し骨盤壁切除を行い45%の5生率を得た。直腸がん間膜内進展の検討を行い至適切除はRsで3cm、Rbで2cmと設定できた。

研究組織

- | | | |
|---------|--------------|----|
| 1. 森谷宜皓 | 国立がんセンター中央病院 | 医長 |
| 2. 笹子充 | 国立がんセンター中央病院 | 部長 |
| 3. 杉原健一 | 東京医科歯科大学医学部 | 教授 |
| 4. 渡邊昌彦 | 慶応義塾大学医学部 | 講師 |
| 5. 藤元博行 | 国立がんセンター中央病院 | 医長 |
| 6. 荒井陽一 | 倉敷中央病院 | 部長 |

A.研究目的

初回手術における病巣の完全切除が固型がんに対する外科治療の rationale である。同時に切除は、程度の差はあるが、単一または複数の臓器廃絶や機能欠損を回避できない治療法でもある。従って採用術式の腫瘍学的効果、発生しうる合併症、術後機能障害の評価や手術法の功罪の検証を科学的に行い、固型がんの進行度に応じた過不足ない新しい術式を確立することは極めて重要である。本年度は3年度に当たる。本研究の目的は、胃がん、前立腺がん、大腸がんなど我が国における common cancer を対象とし、1) en-bloc 郭清や切除断端の確保など局所根治性の高い進行がんに対する新しい術式の確立、2) 内視鏡や鏡下手術における新しい器具の開発、安全性や教育システムの確立、3) 既存の手術法を科学的に再検討し、evidence-based surgery の確立を計ることにある。

同時に、消化器がんに対するリンパ節郭清の意義に関する研究班 ” 外科的療法の国際比較による客

観的評価” で行われたオランダでの胃がん、直腸がんに対する臨床試験の追跡調査を行い最終的結論出すことにある。

B.研究方法

1. 胃がんに関して

1) 胃がんに対するD2リンパ節郭清の意義に関する臨床試験

オランダ、ライデン大学との共同研究で標準手術(D2)と縮小手術(D1)の比較試験が1989年から1993年にかけてオランダ人胃がん患者を対象に行われ治癒切除適格例711例(D1=380例、D2=331例)の最終生存率が出た。この結果を踏まえてイタリアとフランスで同様の比較試験が開始ないし検討されている。

2) 早期胃がんに対する幽門保存胃切除(PPG)の評価

1993年より1997年の5年間に国立がんセンター中央病院で外科的切除を受けた早期胃癌症例651例中、死亡例、術後他がんに罹患し治療を受けた症例を除いた620例に現在の身体状況に関するアンケート調査を行った。住所変更で配達されなかったアンケート23通、回答が来なかったのが43例で、回答は554例(89%)から得られた。このうち、幽門側胃切除後B-1再建211例とPPG67例を比較した。

2. 鏡下腸切除に関して

郭清手技の定型化が進んだところで、進行がんを対象とした鏡下腸切除の有用性に関する臨床試験を

開始した。ただし本法の特殊性を考慮して、適応を決定した。深達度については他臓器浸潤を認めるもの、Ra直腸癌では鉗子操作によって癌細胞の散布の危険性があり除外した。また横行結腸病変は中結腸動脈根部郭清が困難であり除外した。短期予後の評価項目は手術時間、術中副損傷、出血量、術後合併症、摂食開始、入院期間、有熱期間、排便時期、鎮痛剤使用量などとした。さらにWBC,CRP,IL-6,NK活性についても併せて検討した。腹腔鏡下手術においては、下部直腸の病変に対し肛門側断端を確保して切除することは技術的に極めて困難である。われわれは超低位前方切除を腹腔鏡下に行うため、病変より直視下に十分な距離をとって肛門側から括約筋間に直腸を剥離する新しい方法を開発した。

3. 前立腺がんに関して

前立腺がんの局在診断に synergy cardiac coil を用い新しいMRI撮像法について検討した。剖検屍体を用い Denonviller fascia, perineal body と神経血管束、尿道前立腺移行部の研究を行い側方到達法による新しい前立腺全摘術を試みた。

4. 直腸がんに関して

直腸がん肛門側壁内進展を検討した。直腸間膜が完全に切除された連続38例を対象とし、術中に切除線までの距離を測定し、ホルマリン固定後の距離と比較し収縮率を算出した。切除標本は腸管軸方向に5mm間隔で全割し、非連続進展癌巣を観察し肛門側進展距離を測定した。

オランダで行われた直腸癌に対する日本式手術即ち自律神経温存術式を受けた47例の手術侵襲及び合併症などの feasibility の検討は終了した。本年度は術後2年目の排尿、性機能と48ヶ月時点での遠隔成績を検討し最終結論が出た。

過去15年間に局所再発癌に対し開腹手術を施行した120例の手術侵襲、術後合併症、遠隔成績を検討した。

(倫理面への配慮)

1) 新しい術式の採用には根治性、合併症、QOL に関し説明し同意を得る。

2) 臨床比較試験に際してはプロトコール、倫理審査、開示文書と同意の取得を義務づける。

C. 研究結果

1. 胃がんに関して

1) オランダのD1対D2リンパ節郭清の遠隔成績すでに平均経過観察期間7年の時点で遠隔成績を発表したが、その後の追跡では生存率の差がさらに大

きくなる傾向を認めている。Overallの生存に関しては、現時点では有意差ではないが、後層別とはいえ、ステージⅢa(1987年版TNM分類)での両群間の差は20%以上と大きくなってきている。また、リンパ節転移個数を用いる1997年版のTNM分類では、D1とD2の直接比較を妨げるstage migrationがほとんどおこらないことが判明した。このステージを用いた評価ではステージⅢaにおける再発率の差は30%に達している。イタリアとフランスにおける臨床試験の現況は以下の通りである。イタリアでの臨床試験はすでに終了したphase I / II試験で、D2手術の術死率が3%にとどまったことから、phase III試験において一部の参加者が無作為割付を嫌う傾向が出た。平成11年9月に笹子も参加して臨床試験の運営会議が行なわれ、参加者の意思の確認、本試験の重要性の確認などが行われた。その結果、再び登録数がのびる傾向を認めている。平成11年末までに55例を登録している。平成12年には参加医師を一部当院へ招聘し、手術および術後管理の研修を積んでもらう予定である。フランスではプロトコールが完成し、ようやく登録可能な体制となった。平成12年から登録が本格的になると考えている。この二つの臨床試験は、基本的内容が同一であることから、両方が終了後にmeta-analysisをする予定である。

2) 早期胃がんに対する幽門保存胃切除(PPG)の評価

PPGの有効性の検討が行われた。胃中部早期がんの部位別リンパ節転移頻度は小弯:5.2%、大弯:3.7%、幽門上:0.4%、幽門下:1.0%などで幽門上下へのリンパ節転移頻度は少なく深達度診断の精度は95%以上と良好であることも示された。早期ダンピングに関しては、PPGは食後30分以内の下痢が有意に少なかったが他は差はなかった。後期ダンピングでは有意差を認めなかった。逆に胃のうつ滞症状は有意にPPGに多かった。また、異常な放屁はPPGで有意に少なかった。また、術前体重に対する相対体重はPPGで平均93%でB-1の90%に対して有意に良好であった。全体的にはPPGは良好なQOLを示していた。PPGにおいては迷走神経肝枝・幽門枝は全例温存されているが、腹腔枝の温存は67例中35例のみで温存されていた。腹腔枝温存例では、便通が術前と同じで良好なものの数が有意に多いこと、腹痛の経験が有意に少ないことが分かった。

2. 鏡下腸切除に関して

腹腔鏡下手術群(LC)15例、開腹手術群(OS)

17例が比較され両群間に背景因子に有意差は認められなかった。手術時間に有意差はなく、出血量はLC群の方が有意にOS群より少なかった。術後経過においては経口摂取、入院期間、創長で有意差を認めたが、有熱期間と鎮痛剤使用量では有意差は認められなかった。術後合併症、白血球数の変動、NK活性、IL-6について有意差は認められなかったが、CRPの正常化時期（第1, 4病日）においては有意にLC群の方が早かった。以上よりLC群はOS群に比して短期予後が良好であることが示唆された。新しい超低位前方切除術は先ず全周性に直腸を剥離し、断端を閉鎖した後、前壁側は腹膜反転部まで、後壁は仙骨前面、側方は骨盤神経直腸枝に至るまで肛門側より剥離を進めておく。その時点でトロッカーを穿刺し気腹後、腹腔鏡下に下行結腸を後腹膜より剥離・授動、上直腸動静脈を切離する。さらに直腸を骨盤に向けて側方靭帯を切離しながら、肛門側に剥離をすすめ肛門側からの剥離面と繋げる。全周性に剥離面が繋がった段階で、肛門より直腸を引き出し切除する。

3. 前立腺がんに関して

synergy cardiac coilは比較的狭い範囲を対象に解像度を向上させる目的で開発されたbody coilである。直腸内coilに比較し低侵襲かつ前立腺変形が全くない。局在診断率は62%、神経血管束浸潤については96%と高い正診率が得られ前立腺がんの神経血管束浸潤の診断精度が高く切除ラインの決定において極めて有用と考えられた。屍体を用いた前立腺周囲の剖出改めて行い次のことが明かとなった。Denonviller spaceは、前立腺被膜、前葉、後葉、直腸筋層のいずれの層でも剥離が可能で、より完全な摘出を行うためには、直腸筋層面で剥離を行うことが必要と考えられた。更にperineal bodyと前立腺尖部の構造に着目した。この部位は前立腺-尿道のまさに移行部に相当した。しかし、その周囲の剥離は困難であり、このことは術式上剥離が困難になった時点で、前立腺-尿道移行部に到達したことを意味し、術式の改良につながるものと判断された。この剖出所見を元に根治性の高い側方到達法による新しい前立腺全摘術を開発した。本術式は出血や直腸損傷などの術中トラブルを最小限にする手術法であることも確認された。

4. 直腸がんに関して：

肛門側への進展は5例（26%）に認めた。RS2例、Rb3例であった。進展様式は粘膜下リンパ管浸潤2例、間膜内リンパ節転移2例、粘膜内直接進展1例であった。組織学的進展距離（14mm, 4mm,

8mm, 2.5mm）と収縮率値（58%、70%、80%、33%）から算定した肛門側進展距離はRS症例で24mmと5.7mm、Rb症例で10mm, 7.5mmであった。至適肛門側切離距離をRSがんで30mm、Raより肛門側のがんで20mmと設定できた。

オランダ人直腸がん患者47例の肛門縁からの平均距離は5cmと低く下部直腸がんが多くを占めた。術式の内訳は28例が低位前方切除術、18例が直腸切断術、1例がHartmann手術であった。2年目の時点での排尿機能についてのアンケート調査27名からの回答があった。18%が排尿回数に変化があると答えたが6ヶ月時点の28%に比較し低率であった。重篤な失禁や排尿困難は全く認めなかった。男性性機能は平成8年度に報告した術後6ヶ月（術前より性生活のあった19例の温存率は射性90%、勃起93%）と2年後の時点での成績の間には差を認めなかった。他病死5例を除く42例全例の予後が判明した。局所再発を3例（7%）、遠隔再発は9例（21%）に認めた。これまでのところがん死例（7例）は全て遠隔再発例である。全体としての生存率は70%であった。

骨盤内再発癌120例中74例（62%）は治癒的切除が39例（33%）は姑息切除が残り7例は試験開腹ないし人工肛門造設に終えた。術式では腫瘍切除、直腸切断、括約筋温存術などのlimited surgeryが40例（35%）に採用され、骨盤内臓全摘術（35例）、仙骨合併骨盤内臓全摘術（TPES, 38例）などのmajor surgeryが65%に採用された。TPESは1985年から採用した術式である。手術侵襲をmajor surgeryでみると平均手術時間はTPE570分、TPES747分と有意にTPESの手術時間が長いが平均出血量（3300ml vs 3370ml）、在院期間、術後合併症頻度は両群間に差は無く、経験とともにTPESのlearning curveに改善が認められ、安定した術式となった。仙骨切断レベルは第2仙骨下縁までに留め、第2仙骨神経は術後QOLの面から温存すべきである。最も頻度の高い切断部位はS3上縁で23例（61%）を占め、次いでS4（7例、18%）、S2下縁（5例、13%）と続く。仙骨切断レベルと術後合併症頻度には相関関係を認めなかった。これより高位の仙骨前面再発に対しては仙骨表層切除に留めるべきである。一例に本術式を採用し良好な結果を得た。120例全体の5年生存率は30%であった。CEA陰性39例の5年生存率は50%、CEA陽性78例の5年生存率は20%で有意に不良であった。予後に与える重みを12の臨床病理学的事項を用いて多変量解析を行った。その結果、治癒的切除群にお

いては疼痛の範囲（会陰・臀部限局 vs 下腿にまで放散）、CEA 値（5ng 以上 vs 以下）仙骨浸潤の有無の三項目が有意な予後左右因子であることが判明した。

D. 考察

がん外科治療において術後生存率と機能的予後の向上が期待できる新しい手術法の開発は急務と言える。同時に社会的要求度の高い術後入院期間の短縮と早期社会復帰が可能な手術法でなければならない。この研究班では 1) 局所根治性の高い新しい術式の開発、2) 鏡下手術における新しい器具の開発と安全性の確立、3) 既存手術法を再評価し evidence-based surgery の確立を研究目標としている。我が国の common cancer である肺がん、胃がん、前立腺がん、大腸がんを対象に 3 つの研究目標を遂行することは意義深いと考える。

オランダでの比較試験は 5 年の時点では D2 郭清の有効性を証明できなかった。本試験のように生存曲線が途中で交差する場合の評価は難しく、Kaplan-Meier 法を用いて Log rank 検定をするという方法論は正しくないとする見解が多い。平均観察期間が 10 年まで観察し、最終レポートを出すのが、この際は解析方法を十分に考慮して発表する予定である。イタリア、フランスでの同様の比較試験においてはオランダでの貴重な経験が大いに活かされている。平成 12 年には参加医師を一部へ招聘し、手術および術後管理の研修を積んでもらう予定である。フランスではプロトコールが完成し、ようやく登録可能な体制となった。平成 12 年から登録が本格的になると考えている。この二つの臨床試験は、基本的内容が同一であることから、両方が終了後に meta-analysis をする予定である。

大腸がんに対する腹腔鏡下腸切除が普及するためには誰もが安全に行える基本術式を早急に確立しなければならない。大腸とりわけ結腸の血管構築は鏡下手術の利点が生かされる解剖学的特徴を有している。従って遠隔成績の低下を起こさない範囲で進行がんへの適応の拡大を計り、開腹術との功罪に関する比較試験を行うことは腹腔鏡下腸切除の適応とその限界の検証にとって不可欠の過程と考える。肺がん、大腸がん鏡下手術の評価と新しい手術器具の開発は本研究班の大きなテーマとしている。この過程で安全な手順の確立、手術室の管理・運営上の問題を明らかにし、遠隔治療や教育が可能なテレサージャリーについても検討する予定である。前立腺がんは我が国において確実に増加の一途をたどっている。中でも局所前立腺がんに対する治療法

の確立は極めて重要である。pT2-T3 前立腺がんつまり局所前立腺がんに対しては前立腺全摘術を施行した場合の切除断端陽性率は 20%—40%と報告されている。また最近登場した超高感度 PSA 値による評価では実に手術のみでは 50%以上が不完全切除であったと報告されている。こうした成績を受け、米国を中心として局所前立腺がんに対しては放射線治療など非切除療法が採用される傾向にある。従って前立腺被膜を露出することなく、かつ神経血管系も十分切除できる新しく開発した前立腺全摘術の有効性が確立されれば切除に対するこのような評価は一変する可能性がある。

直腸がん手術において至適肛門側切離距離は以前は腸管壁の距離が重視されていたが TME の概念が導入されてからは肛門側での腸間膜切離距離が問題となっている。これまでもこの問題の研究報告はあるが prospective ではなく局所根治性のない症例が含まれていたり、全割されていないなど問題を含んでいた。症例集積中であるが、現時点では至適肛門側切離距離を RS がんで 30mm、Ra より肛門側のがんで 20mm と設定できる。

オランダ人直腸がん患者に対する自律神経温存術を用いた pilot study の 48 ヶ月時点での成績が判明した。2 例を除き側方郭清は採用していない。しかし、所謂 TME と比較すると郭清範囲の広い骨盤神経や上下腹神経叢の合併切除を 10 例近く行っている。排尿及び男性性機能に関するアンケート調査はこれまでの欧米からのどの報告よりも良好で有ることが示されており、わが国の自律神経温存術の有効性を明らかにしたと考える。局所再発 4 例の内訳を見ると発生部位については中部直腸の一例を除き何れも腫瘍下縁が肛門管にかかる下部直腸がんであったことは注目される。次に組織型をみると何れも予後の悪いと言われる低分化腺がんであった。

欧米では直腸がんに対するリンパ節郭清効果は懐疑的に評価されている。その理由の一つとして、高度な動脈硬化や肥満が骨盤内リンパ節郭清を遂行するにあたり可成りの負の要因になっていることがオランダ人直腸がん患者の手術経験から推測された。特に高度動脈硬化例では郭清により出血量は増加し、術後合併症に直接関連してくると感じられた。こうした状況の中、日本式自律神経温存術の欧米人患者に対する適格性が合併症と術後排尿・性機能障害の面から検討されオランダ側から論文として発表された意義は大きく、自律神経温存術を確認し誤った損傷を回避するわが国の自律神経温存法が欧米においても普及する可能性がある。

直腸がんに対する術式として、側方郭清を伴う自律神経温存術 (D3) と直腸間膜切除 (TME) はどちらが合理的な術式であるのか? 生存率、術後合併症、長期機能的予後の観点から功罪を論ずる必要があり、国際的な共同研究と通して提起された研究課題と言える。現在多くの日本の外科医は D3 郭清の成績は TME に比較し根治度が高く、成績の良い手術法と考えているが科学的証明は全くない。D3 手術は程度の差はあるものの機能障害は必発する。従ってこうした D3 による負の効果を上回るだけの生存率における優位性が有るかどうかの科学的検証が不可欠であると考え。一方では、オランダにおける胃がんに関する RCT の結果が問い掛けているように手術法をテーマとした臨床試験では手術の質の管理が正否の鍵を握る極めて重要な要素となる。この点を十分認識し開始したい。

CEA、仙骨浸潤の有無、疼痛の範囲が有意な予後因子であることが判明した。つまり、骨盤内での再発巣の拡がり診断において画像診断のみでなく臨床症状、特に疼痛の拡がりを正確に認定することにより骨盤内再発巣の拡がりをおよそ推定することが可能であることを示唆している。会陰や臀部などの S4 以下の神経支配領域の疼痛であれば手術適応があるが下肢に至る痛みは S2 以上の高さでの仙骨神経叢への浸潤を示唆する所見であり、下肢の浮腫は腸骨血管領域に及ぶ再発巣の広がりを示す症状である。これらの所見があれば手術適応はまずない。CT、MRI などの画像診断は進歩したが、再発巣の診断は切除、放射線治療等による医原性修飾が加わり既存構造が切除破壊されるため診断指標が消失したり、癒痕組織のため正確な診断には制約が加わる。側方骨盤壁への進展は CT、MRI を用い、仙骨のどの高さまで再発巣が達しているのか、内閉鎖筋、仙棘靭帯、仙結節靭帯と再発巣の関係はどうかなどの点を注意深く診断することが重要である。骨盤内局所再発癌のほとんどは軟性ないし骨性の骨盤壁に接するか直接的な浸潤を示ため、再発巣を十分な surgical margin を確保しながら切除するためには再発巣周囲の骨盤壁を積極的に合併切除することが重要である。従って fixed recurrent tumor (FRT) に対する仙骨合併骨盤内臓全摘術は手術侵襲および遠隔成績から見て妥当な術式である結論できる。

E. 結論

1. 早期胃がんに対する PPG の評価を行い、全体として QOL は良好であった。
2. イタリア、フランスの胃がん臨床試験の運営会

議に出席しオランダの経験を踏まえ助言した。

3. 進行大腸がんの鏡下腸切除 vs 開腹術の比較試験に 30 例が登録され鏡下手術の短期予後が良好であることが示唆された。
4. 屍体で前立腺周囲を剖出し、臨床例で側方到達による根治性の高い前立腺全摘術を開発した。
5. SC coil を用いた前立腺局在診断法を開発し 96 % の神経血管束浸潤正診率を得え切除ラインの決定に有用であることが示された。
6. 直腸がん間膜内進展の検討を行い至適切除は Rs で 3cm、Rb で 2cm と設定できた。
7. 局所再発がんに対し骨盤壁切除を積極的に行い 45% の 5 生率を得た。

F. 研究発表 (論文)

- 1) Maas k., Moriya Y., Kenter G., Trimboos B., van de Velde C.: Plea for preservation of the autonomic nerves. *Lancet*, 354: 772-773 (1999)
- 2) Kubota K., Akasu T., Nakanishi T., Sugihara K., Fujita S., Moriya Y.: Perianal Paget's disease associated with rectal carcinoma: A case report. *Jpn.J. Clin. Oncol.*, 28: 347-350 (1998)
- 3) Koga H., Moriya Y., Akasu T., Fujita S.: The relationship between prognosis and CEA-dt after hepatic resection in patients with colorectal carcinomas. *Eur.J.Surg.Oncol.*, 25:292-296(1999)
- 4) Havenga K., Enker WE., Norstein J., Moriya Y., Heald RJ., van Houwelingen HC., van de Velde CJH.: Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 411 patients. *Eur.J.Surg.Oncol.*, 25:368-374(1999)
- 5) Yamazaki Y., Yamamoto A., Wada T., Ishikawa M., Moriya Y., Nakanishi, Y.: A case of metastatic extramammary Paget's Disease that responded to combination chemotherapy. *J.Derma* 26:311-316(1999)
- 6) Nakanishi Y., Ochiai A., Yamauchi Y., Moriya Y., Yoshimura K., Hirohasji S.: Clinical implications of lymph nodes micrometastases in patients with colorectal cancer. *Oncology*, 57: 276-280(1999)

- 7) Okano K, Yamamoto J., Moriya Y., Akasu T., Kosuge T., Sakamoto M., Hirohashi S. : Macroscopic intrabiliary growth of liver metastases from colorectal cancer. *Surgery*, 126: 829-834(1999)
- 8) Yamamoto J., Kosuge T., Shimada K., Yamasaki S., Moriya Y., Sugihara K.: Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases. *Am.J.Surgery*, 178:275-281(1999)
- 9) Hermans J., Bonenkam JJ., Boon MC., Bunt AMG., Ohyama S., Sasako M., van de Velde CJH. :Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: Meta analysis of randomized trials. *Classic Papers Current Comments* 3: 281-288(1999)
- 10) Sano T., Sasako M., Katai H., Maruyama K.: Randomized controlled trials on adjuvant therapy for gastric cancer. Japanese experience: In: Multimodality therapy for gastric cancer appendix: Database of the cancer institute hospital, pp7-16(1999)
- 11) Bonenkam JJ., Hermans J., Sasako M. van de Velde CJH. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *New England J.Med.*, 340: 908-914(1999)
- 12) Nakajima T., Nishimoto A., Kitamura M., Kito T., Iwanaga T., Okabayashi K., Goto M., Sasako M. :Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomized trial. *Lancet*, 354:273-277, 1999
- 13) Bonenkam JJ., Sasako M. van de Velde CJH. :Surgery for gastric cancer(The authors reply). *New England J.Med* 341:538-539(1999)
- 14) Sasako M. :Surgical management: the Japanese experience. In: Management of upper gastro-intestinal cancer, pp107-122(1999)
- 15) Hermans J., Bonenkam JJ., Sasako M., van de Velde CJH. :Stage migration in gastric; Its influence on survival rates. *Chirurgische Gastro-enterologie* 15 :249-252(1999)
- 16) Sugihara K.: Ulcerative colitis and carcinogenesis. *Asian Med.J.*, 42:232-238(1999)
- 17) Iida S., Akiyama Y., Ichikawa W., Yamashita T., Nomizu T., Nihei Z., Sugihara K., Yuasa Y. : Infrequent germ-line mutation of the E-cadherin gene in Japanese familial gastric cancer kindreds. *Clin.Cancer.Res.*, 5:1445-1447 (1999)
- 18) Uetake H., Ichikawa W., Takechi T., Fukushima., Nihei Z., Sugihara K. :Relationship between intratumoral dehidropyrimidine dehidrogenase activity and gene expression in human colorectal cancer. *Clin.Cancer Res.*, 5:2836-2839(1999)
- 19) Murayama Y., Sugihara K. SHBG gene is a key gene of hormone dependent cell growth in MCF-7 breast cancer cells. *Pro.Am.Assoc. Cancer.Res.*, 40: 159(1999)
- 20) Murayama Y., Hammond GL., Sugihara K. : The shbg gene and hormone dependence of breast cancer: a novel mechanism of hormone dependence of MCF-7 human breast cancer cells based upon SHBG. *Breast Cancer*, 6:338-343(1999)
- 21) Yanagisawa Y., Akiyama Y., Iida S., Ito E., Nomizu T., Sugihara K., Yuasa Y., Maruyama K. Methylation of the hMSH1 promoter in familial gastric cancer with microsatellite instability. *Int J Cancer*, 85:50-53(1999)
- 22) Horie S., Tobisu K., Fujimoto H., Doi N., Kakizoe T. Urinary incontinence after non-nerve-sparing radical prostatectomy with neoadjuvant androgen deprivation. *Urology*, 53: 561-567(1999)
- 23) Fujimoto H., Wakao F., Moriyama N., Tobisu K., Sakamoto M., Kakizoe T. Alveolar architecture of clear cell renal carcinomas (<5.0cm) show high attenuation on dynamic CT scanning. *Jpn.J.Clin.Oncol.*, 29:198-203(1999)
- 24) Watanabe M., Ohgami M., Teramoto., T., Hibi T., Kitajima M. :Laparoscopic ileocecal for crohn's disease associated with intestinal stenosis and ileorectal fistula. *Jpn.J.Surger.*, 29: 446-448(1999)
- 25) Watanabe M., Kitajima M. :Monopolar electrocautery with spray coagulation in laparoscopic colectomy. *Min Invas Ther & Allied Technol*, 8:73-76(1999)
- 26) Chiba Y., Kubota T., Watanabe M., Otani Y., Teramoto T., Matsumoto Y., Koya K., Kitajima M. :Antitumor activity of delocalized lipophilic cation, MKT-077 in human carcinomas obtained from fresh surgical specimens.

- Jpn.Society Clin.Oncol., 4:65-68(1999)
- 27) Yasui N., Watanabe M., Iwao Y., Sakaguchi AA, Tahara T., Teramoto T., Mukai M., Hibi T., Kitajima M. :Brief clinical report
-laparoscopically assisted bowel resection for primary mucosa- associated lymphoid tissue lymphoma of the cecum. *Surgical Laparoscopy, Endoscop Percutaneous Techniques*, 9:156-159(1999)
- 28) Ishihara M., Kubota T., Watanabe M., Kawano Y., Narai S., Yasui N., Otani Y., Teramoto T., Kitajima M. :Combined antitumor activity of mitomycin C, 5-fluorouracil and interleukin -2 against human colon cancer cells. *Anticancer Res.*, 19:313-316(1999)
- 29) Nishibori H., Watanabe M., Narai S., Kubota T., Matsubara C., Teramoto T., Kitajima M.: An interaction between human colon carcinoma cells and hepatocytes activates transforming growth factor- β 1 in vivo. *Cancer Letters*, 142:83-89(1999)
- 30) Kobayashi N., Kubota T., Watanabe M., Watanabe Y., Otani Y., Teramoto T., Kitajima M.: Pyrimidine nucleoside phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase respectively. *J Infect Chemother.*, 5:144-148(1999)
- 31) Ishihara M., Kubota T., Watanabe M., Kawano Y., Narai S., Yasui N., Otani Y., Teramoto T., Kitajima M. :Pyrimidine nucleoside phosphorylase and dihydro- pyrimidine dehydrogenase indicate chemo- sensitivity of human colon cancer specimens to doxifluridine and 5-fluorouracil, respectively. *J.Infect. Chemother.*, 5 144-148(1999)
- 32) Ishihara M., Kubota T., Watanabe M., Kawano Y., Narai S., Yasui N., Otani Y., Teramoto T., Kitajima M. Interferon γ increases the antitumor activity of mitomycin C against human colon cancer cells in vitro and in vivo. *Oncol.Reports*, 6:621-625(1999)
- 33) Igarashi N., Kubota T., Otani Y., Matsuzaki SW., Watanabe M., Teramoto T., Kumai K., Tamaki K., Tarzawa K., Kobayashi T., Kitajima M. :Preventive effect of matrix metallo- proteinase inhibitor, R-94138, in combination with mitomycin C or cisplatin on peritoneal dissemination of human gastric cancer cell line TMK-1 in nude Mice. *Jpn.Cancer Res.*, 90:116-121(1999)
- 34) Isshiki S., Togayachi A., Kudo T., Niihara S., Watanabe M., Kubota T., Kitajima M., Shiraishi N., Sasaki K., Andoh T., Narimatsu H. : Cloning Expression and characterization of a novel UDP-galactose: β -N-Acetylglucosamin β 1,3-Epithelia and tumor cells derived therefrom. *J.Biol.Chem.*, 274: 12499-12507 (1999)
- 35) Ishikawa Y., Kubota T., Otani Y., Watanabe M., Teramoto T., Kumai K., Kitajima M., Takeuchi T., Okabe H., Fukushima M. : Dihydropyrimidine dehydrogenase activity and messenger RNA level may be related to the antitumor effect of 5-fluorouracil on human tumor xenografts in nude mice. *Clin.Cancer.Res.*, 5:883-889(1999)
- 36) Arai Y., Okubo K., Aoki Y., Maekawa S., Okada T., Maeda H., Ogawa O., Kato T. : Patient-reported quality of life after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J.Urol.*, 6:78-86(1999)
- 37) Arai Y., Okubo K.: Correction of dermal contour defect with collagen injection: a simple management technique for difficult stoma care. *J.Urol.*, 161:601-602 (1999)
- 38) Maeda H., Shichiri Y., Kinoshita H., Okubo K., Okada T., Aoki Y., Maekawa S., Arai Y. :Urinary diversion for pelvic actinomycosis: a long-term follow-up. *Int.J.Urol.*, 6:111-113 (1999)

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）
（分担）研究報告書
新しいがん外科手術法の開発

主任研究者 森谷宜皓 国立がんセンター

研究要旨：進行直腸がんおよび骨盤内局所がんに対する根治性の高い新しい手術法の開発は急務である。そこで、再発癌を早期に診断し、直腸癌局所再発に対し局所治療法を積極的に採用し、再発がんの治療成績向上を目的とし検討した。

A.B.目的と方法：

進行直腸がんおよび骨盤内局所がんに対する根治性の高い新しい手術法の開発は急務である。欧米と我が国ではリンパ節郭清に対する考え方が基本的にことなる。すなわち欧米ではリンパ節転移は全身病の一部との認識がある。一方我が国ではがん外科においてリンパ節郭清は極めて重要な要素となっている。しかし郭清効果に関する科学的証明はなされておらず、郭清効果の科学的検証が必要である。骨盤内局所再発は直腸がん再発様式の中で重要な位置をしめ、手術、放射線が主たる治療法となっているが標準的治療法は未だ確立していない。そこで、再発癌を早期に診断し、直腸癌局所再発に対し局所治療法を積極的に採用し、再発がんの治療成績向上を目的とする。以下の3項目を検討した。

1. 日本式手術を受けたオランダ人直腸がん患者47例の機能的予後と遠隔成績を検討した。
2. 直腸がんに対するD3 vs TMEの無作為化比較試験に向けてのプロトコールなどの準備に取り掛かった。
3. 1983年から1997年の間に局所再発癌に対し開腹手術を施行した120例の手術侵襲、術後合併症、遠隔成績を検討した。

C.D結果と考察：

1. 術後2年目の時点での排尿と男性性機能に関するアンケート調査結果は次のようであった。排尿については27名から回答があった。採用術式別には全く差を認めなかった。18%に排尿回数の変化を認めたが治療を要する排尿困難や失禁は全く認めず排尿については満足すべき結果であった。男性性機能は平成8年度に報告した術後6ヶ月（術前より性生活のあっ

た19例の温存率は射性90%、勃起93%）と2年後の時点での成績の間には差を認めなかった。術後48月時点で局所再発を3例（7%）に、遠隔転移再発を9例（21%）に認めた。全体としての再発率は70%であった。

2. D3 vs TMEに関する全体会議やアンケート調査の結果はこの比較試験の必要性つまり科学的根拠に基づく側方郭清の有効性の証明の必要性を認めるとの意見が多数を占めた。しかし、予防的側方郭清を検証するのか側方リンパ節転移例を含めた対象とするのかの問題、郭清を有効とする生存率の差をどれくらいに設定するのかと言ったsample sizeに関連する問題などは全体会議では意見の一致には至らなかった。同時に、この臨床試験そのものに反対する意見もあった。意見の一致を見なかった課題に対しアンケート調査を実施した。その結果予防的側方郭清効果を検証し、有効とする生存率の差を10%にするとの提案を行った。直腸がん外科治療の本幹に関わる重大なテーマであるためさらに議論し、その意義を十分理解した後多数施設の参加のもとに開始する必要があることが確認された。

3. 再発癌120例中74例（62%）は治癒的切除が39例（33%）は姑息切除が残り7例は試験開腹ないし人工肛門造設に終えた。術式では腫瘍切除、直腸切断、括約筋温存術などのlimited surgeryが40例（35%）に採用され、骨盤内臓全摘術（35例）、仙骨合併骨盤内臓全摘術（TPES, 38例）などのmajor surgeryが65%に採用された。TPESは1985年から採用した術式である。

手術侵襲をmajor surgeryでみると平均手術時間はTPE570分、TPES747分と有意にTPESの手術時間が長いが平均出血量（3300ml vs

3370ml)、在院期間、術後合併症頻度は両群間に差は無く、経験とともにTPESのlearning curveに改善が認められ、安定した術式となった。仙骨切断レベルは第二仙骨下縁までに留め、第二仙骨神経は術後QOLの面から温存すべきである。最も頻度の高い切断部位はS3上縁で23例(61%)を占め、次いでS4(7例、18%)、S2下縁(5例、13%)と続く。仙骨切断レベルと術後合併症頻度には相関関係を認めなかった。これより高位の仙骨前面再発に対しては仙骨表層切除に留めるべきである。一例に本術式を採用し良好な結果を得た。

120例全体の5年生存率は30%であった。CEA陰性39例の5年生存率は50%、CEA陽性78例の5年生存率は20%で有意に不良であった。予後に与える重みを12の臨床病理学的事項を用いて多変量解析を行った。その結果、治癒的切除群においては疼痛の範囲(会陰・臀部限局vs下腿にまで放散)、CEA値(5ng以上vs以下)仙骨浸潤の有無の三項目が有意な予後左右因子であることが判明した。

骨盤内での再発巣の拡がり診断において画像診断のみでなく臨床症状、特に疼痛の拡がりを正確に認定することにより骨盤内再発巣の拡がりがある程度推定することが可能である。会陰や臀部などのS4以下の神経支配領域の疼痛であれば手術適応があるが下肢に至る痛みはS2以上の高さでの仙骨神経叢への浸潤を示唆する所見であり、下肢の浮腫は腸骨血管領域に及ぶを再発巣の広がりを示す症状である。これらの所見があれば手術適応はまずない。CT、MRなどの画像診断は進歩したが、再発巣の診断は切除、放射線治療等による医原性修飾が加わり既存構造が切除破壊されるため診断指標が消失したり、癒痕組織のため正確な診断には制約が加わる。MRIは再発癌の診断に対しCTより優れていることが示された。側方骨盤壁への進展はCT、MRIを用い、仙骨のどの高さまで再発巣が達しているのか、内閉鎖筋、仙棘靭帯、仙結節靭帯と再発巣の関係はどうかなどの点を注意深く診断することが重要である。骨盤内局所再発癌のほとんどは軟性ないし骨性の骨盤壁に接するか直接的な浸潤を示ため、再発巣を十分なsurgical marginを確保しながら切除するためには再発巣周囲の骨盤壁を積極的に合併切除することが重要である。

E. 結論

fixed recurrent tumor(FRT)に対する仙骨

合併骨盤内臓全摘術は手術侵襲および遠隔成績から見て妥当な術式である結論できる。

F. 研究発表(論文)

- 1) Kubota K., Akasu T., Nakanishi T., Sugihara K., Fujita S., Moriya Y.: Perianal Paget's disease associated with rectal carcinoma: A case report. *Jpn.J. Clin. Oncol.*, 28: 347-350(1998)
- 2) Koga H., Moriya Y., Akasu T., Fujita S.: The relationship between prognosis and CEA-dt after hepatic resection in atients with colorectal carcinomas. *Eur.J.Surg.Oncol.*, 25:292-296(1999)
- 3) Maas k., Moriya Y., Kenter G., Trimboos B., van de Velde C. :Plea for preservation of the autonomic nerves. *Lancet*, 354: 772-773(1999)
- 4) Havenga K., Enker WE., Norstein J.,Moriya Y., Heald RJ., van Houwelingen HC., van de Velde CJH.: Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *Eur.J.Surg.Oncol.*,25:368-374(1999)
- 5) Yamazaki Y., Yamamoto A., Wada T., Ishikawa M., Moriya Y., Nakanishi,Y. :A case of metastatic extramamary Paget"s Disease that responded to combination chemotherapy. *J.Derma* 26:311-316(1999)
- 6) Nakanishi Y., Ochiai A., Yamauchi Y., Moriya Y., Yoshimura K., Hirohasji S.: Clinical implications of lymph nodes micromestases in patients with colorectal cancer. *Oncology*, 57: 276-280(1999)
- 7) Okano K., Yamamoto J., Moriya Y., Akasu T., Kosuge T., Sakamoto M., Hirohashi S. : Macroscopic intrabiliary growth of liver metastases from colorectal cancer. *Surgery*, 126: 829-834(1999)
- 8) Yamamoto J., Kosuge T., Shimada K., Yamasaki S., Moriya Y., Sugihara K.: Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases. *Am.J.Surgery*, 178:275-281(1999)

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）
（分担）研究報告書
新しいがん外科手術法の開発
胃がんの進行度に応じた適切な手術法の確立に関する研究
分担研究者 笹子三津留 国立がんセンター

研究要旨 当研究グループでは、胃がんに対する適切なリンパ節郭清の検討（ヨーロッパとの共同研究）および自律神経温存手術（幽門保存胃切除および自律神経温存噴門側胃切除）の評価・確立を目指して研究を進めてきた。

A.研究目的

ヨーロッパにおけるD2郭清の評価

1) オランダのD1対D2リンパ節郭清の遠隔成績

オランダとの共同研究は平均観察期間7年の時点で最終遠隔成績を発表し、全体としてはnegative studyであった。しかし、術死を除外すると各subset analysisにおいてD2群が有意の成績を示したことは（詳細はすでに報告済み）、術死が少ないわが国における郭清の意義を示唆する結果であったといえる。さらにその後の追跡では生存率の差がさらに大きくなる傾向を認めている。Overallの生存に関しては、現時点では有意差ではないが、後層別とはいえ、ステージⅢa（1987年版TNM分類）での両群間の差は20%以上と大きくなってきている。また、リンパ節転移個数を用いる1997年版のTNM分類では、D1とD2の直接比較を妨げるstage migrationがほとんどおこらないことが判明した。このステージを用いた評価ではステージⅢaにおける再発率の差は30%に達している。また、pN2症例はD1郭清を受けた群ではほぼ全症例が死亡したのかかわらず、D2郭清群で20%が生存しているというきわめて興味深い結果が出ている。本試験の結果のように、生存曲線が途中で交差する二つの治療法の評価は難しく、Kaplan-Meyer法を用いてLog rank検定をするという方法論は正しくないとする見解が多い。平均観察期間が10年まで観察し、最終レポートを出す、この際は解析方法を十分に考慮して発表する予定である。

2) イタリアとフランスにおける臨床試験

イタリアでは、オランダにおいてD2が高い術後在院死亡率を示したことから、まずphase I/II試験の形で臨床試験を行った。参加者を

10施設以内に限定し、トリノ周辺の比較的小地域で実施した。その結果、D2手術の術死率が3%にとどまり、高い評価を得た。しかし、逆にD2を安全に行えるという自信をえたため、phase III試験において一部の参加者が無作為割付を嫌う傾向があり、参加を辞退する施設も出た。それは、D1に割り付けられたときに、ステージングがより不正確になること、不十分な局所治療に終わる懸念が強いという理由により、低い死亡率で手術をやれることがわかっているD2拡大郭清をせず、あえてD1をやることに抵抗が強くなったことによる。この事態の解決のため、平成11年9月に笹子も参加して臨床試験の運営会議が行なわれ、参加者の意思の確認、本試験の重要性の確認などが行われた。その結果、再び登録数がのびる傾向を認めている。平成11年12月末までに55例を登録しており、術後在院死はD1群で心筋梗塞による1例、D2群には認めていない。平成12年には参加医師を一部当院へ招聘し、手術および術後管理の研修を積んでもらいう予定である。

フランスではプロトコールが完成し、ようやく登録可能な体制となった。平成12年から登録が本格的になると考えている。この二つの臨床試験は、基本的内容が同一であることから、両方が終了後にmeta-analysisをする予定である。

1.自律神経温存噴門側胃切除

適応としては、噴門近傍に位置する早期胃がんでEMRの適応から外れる病変を噴門側胃切除の適応としている。なお、EMRの適応は、分化型腺癌、粘膜内がん、最大径3cm以下、病巣内に潰瘍性変化を認めない、の条件を満たすものである。

適応の根拠は当院にて切除を受けたC領域

早期胃がん 258 例において、m がんで 1.8%、sm がんで 11.2% にリンパ節転移を認めたが、4 番、5 番、6 番、10 番には転移を認めず、脾摘を伴わない噴門側胃切除で十分と思われた。

術式の問題点として胃全摘に対する噴門側胃切除のメリットが、残胃の貯留能、胃内容排出調節能、キャスル内因子分泌能、胃酸分泌能、などの温存といえる。また、噴門消失による後遺症は胃内用の逆流と食道下部での食物の停滞である。これらに影響を与える術式上の要因としては、間置空腸長、残胃の大きさ、迷走神経温存法、幽門括約筋の処理などである。

2. 胃角近傍の早期胃がんに対する幽門保存胃切除 (PPG) の評価

適応としては、胃角近傍の早期胃がんで、幽門から最低 2cm の幽門前庭部が温存でき、近位部では約 1/3 の胃が温存できる病変に対して 1994 年から、PPG を行っている。

適応の根拠として胃の中部、ことに胃角付近に存在する早期胃がんでは、幽門上リンパ節 (5 番リンパ節) に転移することが、0.6% と低く、同部の郭清を省略し、幽門を温存する PPG が可能である。理論的には PPG は幽門側胃切除の最大の後遺症であるダンピング症候群の予防が可能な術式である。

術式の問題点は迷走神経幽門枝の温存は残胃の機能にどう影響するか。残存幽門の大きさが残胃の機能や術後の QOL にどう影響するか、迷走神経腹腔枝の温存は QOL にどう影響するか、などである。

B. 研究の方法

1. 自律神経温存噴門側胃切除

1988 年以降に国立がんセンター中央病院外科で噴門側胃切除を受けた 42 症例を解析した。食道内逆流の有無は、臨床症状 (胸焼けやこみ上げ)、内視鏡所見を検討した。残胃の貯留能・排泄機能については、体重の変化、ダンピング症状の有無、内視鏡あるいは X 線検査時の胃内残渣量、鬱滞症状から評価した。また、平均赤血球容積、ヘモグロビン値からキャスル内因子の分泌能を評価した。間置空腸長、幽門形成の有無、迷走神経の温存、残胃の大きさとこれら結果との相互関係を評価し理想の術式を考察した。

2. 胃角近傍の早期胃がんに対する幽門保存胃切除 (PPG) の評価

1993 年より 1997 年の 5 年間に国立がんセ

ンター中央病院で外科的切除を受けた早期胃癌例 651 例中、QOL アンケートに回答した幽門側胃切除後 B-1 再建 211 例と PPG 67 例を比較した。アンケートは 3 択からの選択で、早期ダンピング症状については消化器外科学会の定める早期ダンピングの規準 (全身症状 11 項目、腹部症状 7 項目)、後期ダンピングについては、冷汗、全身倦怠感、手指振戦、めまい、失神・痙攣の 5 項目を診断基準とした。また、胃内容停滞症状として摂食不良、もたれ感、げっぷ、胸やけなど 9 項目について調査した。また、体重変化や胃切除患者の最大の悩みといわれている異常放屁についても調査した。

C. 研究結果

1. 自律神経温存噴門側胃切除

残胃の大きさからみると、術後 1 年目の体重は、残胃が全胃の 3/5 以上の大きさの場合 (30 例) 平均体重が術前値の 88%、全胃の 1/2 (10 例) あるいは 2/5 (2 例) の場合は 90% と差がなかった。術後 1 年目ですでに平均赤血球容積が $100 \mu 3$ 以上に上昇した例は前者で 4 例 (13%)、後者で 3 例 (25%) より少ない傾向にあった。血漿アルブミン値には全く差がなかった。間置空腸長は 20cm 以上が 18 例、20cm 未満が 24 例であった。逆流症状のあった 4 例中 3 例は間置空腸の長さが 15cm、1 例は 28cm で、長さとの関係はなかった。一方、間置空腸部での通過障害が前者では 4 例 (22%) にみられ、後者では 1 例もなく有意差であった ($p < 0.05$)。残胃内容の鬱滞は幽門形成無し 19 例中 1 例、形成有り 23 例中 5 例に見られ、2 群間の差はなかった。ダンピング症状の発生は、幽門形成無し 19 例中 1 例、形成無し 23 例中 3 例に認めたが有意差ではなかった。

2. 胃角近傍の早期胃がんに対する幽門保存胃切除 (PPG) の評価

早期ダンピングに関しては、PPG は食後 30 分以内の下痢 ($p < 0.001$) が有意差に少なかったが、他では差はなかった。後期ダンピング症状では有意差を認めたものはなかった。逆に胃のうつ滞症状である食物の反芻は有意に PPG に多かった ($p < 0.001$)。また、胃切除患者に最も多い愁訴と言われる異常な放屁は PPG で有意に少なかった ($p = 0.006$)。また、術前体重に対する相対体重は PPG で平均 93% で B-1 の 90% に対して有意に良好であった ($p = 0.006$)。全体的には PPG は良好な QOL を示していた。

PPGにおいては迷走神経肝枝・幽門枝は全例温存されているが、腹腔枝の温存は67例中35例のみで温存されていた。腹腔枝温存例では、便通が術前と同じで良好なもの数が有意に多いこと (p=0.007)、腹痛の経験が有意に少ないこと (p=0.022) が分かった。

D.E. 考察、結論

1. 自律神経温存噴門側胃切除

自律神経を温存し、幽門形成を行わない噴門側胃切除術は目標としている機能温存をある程度達成しているが、十分とは言えない。QOLの評価法自体が問題を含んでいることもその原因の一部であり、まず多施設共同での評価法の確立が望まれる。また、神経を温存したにもかかわらず、十分機能が温存されていない症例があることから、神経周囲での電気メスの使用を控えた手術を行い、評価する必要があると思われる。最近では、バイポーラー電気メスの使用を試みている。

2. 胃角近傍の早期胃癌に対する幽門保存胃切除 (PPG) の評価

PPGは概ね良好なQOLをもたらす術式といえるが、胃内容停滞に関与する因子の解析を行い、術式を改善する必要がある。また、迷走神経の機能については、今後も症例数を増やして、検討していく必要がある。なお、当院ではすでに200例以上のPPGが行われているが再発は1例(1%以下)で経験している。10年生存率での評価を念頭に観察を続け、治癒率において従来の術式と遜色がないことも確認する必要がある。

F. 研究発表

- 1) Hermans J., Bonenkam JJ., Boon MC., Bunt AMG., Ohyama, S., Sasako M., van de Velde CJH. :Adjuvant therapy after curative resection or gastric cancer: Meta analysis of randomized trials. Classic Papers Current Comments 3: 281-288(1999)
- 2) Sano T., Sasako M., Katai H., Maruyama K.:Randomized controlled trials on adjuvant therapy for gastric cancer: Japanese experience : In:Multimodality therapy for gastric cancer appendix:Database of the cancer institute hospital, pp7-16(1999)
- 3) Bonenkam JJ., Hermans J., Sasako M. van de Velde CJH. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. New England J.Med., 340: 908-914(1999)

- 4) Nakajima T., Nishimoto A., Kitamura M., Kito T., Iwanaga T., Okabayashi K., Goto M., Sasako M. :Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomized trial. Lancet, 354:273-277, 1999
- 5) Bonenkam JJ., Sasako M. van de Velde CJH. : Surgery for gastric cancer(The authors reply). New England J.Med 341:538-539(1999)
- 6) Sasako M. :Surgical management: the Japanese experience. In: Management of upper gastrointestinal cancer, pp107-122 (1999)
- 7) Hermans J., Bonenkam JJ., Sasako M., van de Velde CJH.:Stage migration in gastric; Its influence on survival rates.Chirurgische Gastroenterologie 15:249-252(1999)

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）
（分担）研究報告書
「新しいがん外科手術法の開発」
泌尿器科癌に関する新しい手術法の開発に関する研究
分担研究者 藤元 博行 国立がんセンター

研究要旨 Stage C前立腺がんに対する根治的前立腺全摘では、高率に外科切除断端陽性となる。このため、もはや stage C前立腺がんに対する根治手術の適応はないとする意見が多い。前立腺がんはもともと進行が遅く、mass reductionに終わっても強力な補助療法として内分泌療法があり、患者の術後QOLの低下が享受できる範囲ならこの手術はacceptableと考えると、我々は積極的にstage C症例に対しても手術を導入してきた。その過程で、完全切除を目指すための新しい手術術式の確立を試行錯誤してきた。今年度の研究でほぼ完全な手術術式を確立した。このための基礎研究として献体による解剖を行い、Denonviller fascia, perineal bodyと神経血管束、尿道前立腺移行部の研究を行った。

A.研究目的

献体による解剖を行い、前立腺周囲の構造について検討した。Denonviller spaceは従来指摘されたごとく、前立腺被膜、前葉、後葉、直腸筋層のいずれの層でも剥離が可能であった。より完全な摘出を行うためには、直腸筋層面で剥離を行うことが必要と考えられた。更にperineal bodyと前立腺尖部の構造に着目した。結果的にはperineal body周囲は肛門挙筋の腱状の収束であり、特別な構造物は認められなかった。この部位は前立腺-尿道のまさに移行部に相当した。しかし、その周囲の剥離は困難であり、このことは前立腺全摘時に直腸筋層面で剥離をすすめ、剥離が困難になった時点で、前立腺-尿道移行部に到達したことを意味し、術式の改良につながるものと判断された。

B.研究方法

a神経血管束の完全切除のため、前立腺から肛門挙筋を剥離し、更に直腸固有筋膜を露出する。次に固有筋膜を切開し、そのまま直腸筋層を露出する。前立腺後面正中では直腸との間にmedial fusionが有り、容易には左右を貫通することはできない。直腸筋層の露出は可及的広範囲を行うが、敢えて左右を貫通することに固執することは無用な直腸損傷を来す可能性がある。さらに末梢に剥離を進める

とperineal bodyのため、それ以上の剥離が困難となる。この部位が前立腺と尿道の移行部になる。尿道と神経血管束との間を剥離し、尿道後面に鉗子を通し、尿道をテープで保持する。この処理で前立腺-尿道の移行部は完全に把握されたことになる。

神経血管束の末梢側を直腸筋層の深さを見ながら結紮、切断する。(国立がんセンター original 側方到達法により拡大前立腺全摘除術と命名)

b.尿道を切断した後、直腸筋層の深さを参考に前立腺尖部をperineal bodyから剥離する。前立腺尖部を剥離すると自動的にDenonviller fascia後葉に到達する。そのまま逆行性に直腸筋層から剥離を進めると容易に前立腺後面は前立腺からもっとも離れた層で剥離される。

C.研究結果

97年10月から99年10までに施行した前立腺全摘除術のSurgical margin陽性率を比較した。この間、4人の泌尿器科医またはその指導により手術が行われた。本班会議により、より確実なsurgical marginの確保を目指して、新しい手術法を確立する試みが施行された結果、pT2症例において、surgical margin陽性例/全体の症例数は0/10(0%)であった。またpT3症例では3/12(25%)であった。一方、従来の手術

法がなされたpT2症例では8/37(21.6%)、pT3症例では16/34(47.1%)であり、より確実なsurgical marginを確保しようとする新しい手術法は明らかに良い成績であった。更に本年度の研究で直腸筋層を露出することにより安全、確実にsurgical marginを確保しながら、尿道機能を損なわない手術法が確立された。

D.考察

側方到達法による拡大前立腺全摘除術は、以下のメリットがあり、被膜外浸潤陽性の前立腺がん(pT3前立腺がん)に対して、もっとも高率に完全切除の可能性をもたらし、また術中のトラブルを最小限にすることができる方法である。

E.結論

- 完全なNVBの切除と末梢側の止血が可能
- 前立腺後面でもっとも前立腺から離れた層で剥離される
- 直視下であり直腸損傷の可能性がない
- 前立腺が可動性を得るため良い視野の確保が可能

F.研究発表

- 1) Horie S., Tobisu K., Fujimoto H., Doi N., Kakizoe T. Urinary incontinence after non-nerve-sparing radical prostatectomy with neoadjuvant androgen deprivation. Urology, 53:561-567(1999)
- 2) Fujimoto H., Wakao F., Moriyama N., Tobisu K., Sakamoto M., Kakizoe T.: Alveolar architecture of clear cell renal carcinomas(<5.0cm) show high attenuation on dynamic CT scanning Jpn.J.Clin.Oncol., 29:198-203(1999)

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）

（分担）研究報告書

新しいがん外科手術法の開発

直腸癌の腸管壁および腸間壁内肛門側進展に関する prospective study

分担研究者 杉原健一 東京医科歯科大学

研究要旨：既存の手術法を科学的に見直し、evidence-based surgery の確立

A.研究目的

1) 直腸癌肛門側至適切離距離の研究

直腸がん局所再発防止目的で欧米では直腸間膜全切除が標準術式となりつつある。しかし、直腸癌の肛門側切離距離に関してはコンセンサスがいまだ得られていない。またこれまでの直腸癌肛門側進展の研究ではすべてホルマリン固定標本における進展距離であり、生体での進展距離を予測できない。

2) 下部直腸癌 (T1,T2) に対する新しい縮小手術の試み

下部早期浸潤直腸癌に対しては低位前方切除術ないしは直腸切断術が行われている。それらのリンパ節転移率は10%であり、術後には排便機能障害を伴う。

B.研究方法

1) 直腸癌肛門側至適切離距離の研究

1997年12月から1999年5月まで手術を施行された直腸癌のうち、直腸腸間膜が直腸固有筋膜で包まれた状態でcircumferentialに完全切除された連続38症例を対象とした。術中に切離縁までの距離を測定し、ホルマリン固定後び距離と比較し、収縮率を算出した。切除標本は腸管軸方向に5mm間隔で分画し、顕微鏡にて非連続進展癌巣を観察した。また、肛門側進展距離を測定した。

2) 下部直腸癌 (T1,T2) に対する新しい縮小手術の試み

術前に内視鏡的超音波検査(EUS)でM₁(内視鏡的一括切除できない病変)またはSM₁癌と診断された腹膜翻転部以下の直腸癌に対して、後方直腸局所切除術+直腸間膜部分切除を試みた。全割切除標本において脈管浸襲またはリンパ節転移を認めた場合のみ追加切除を施行する方針とした。

C.研究結果

1) 直腸癌肛門側至適切離距離の研究

ホルマリン固定後の収縮率は上部直腸癌(腹膜翻転部より口側;21例)で0.66、下部直腸癌(腹膜翻転部より肛門側;17例)で0.36であった。腸間膜内非連続進展を17例(45%)に認めた。肛門側非連続進展は5例(13%)にみられ、上部直腸では3例(14%)でありその最大進展距離は生体に換算して(固定票での距離X収縮率の逆数)24mm、下部直腸では2例(12例)で最大進展距離は11mmであった。

2) 下部直腸癌 (T1,T2) に対する新しい縮小手術の試み

この2年間に9例が本治療方針の対象となった。肛門縁から腫瘍までの距離は4cm~8cmで、すべて隆起型(Is,IIa)であった。術前診断M₁は3例で切除標本でもいずれもm癌であった。術前診断SM₁癌は6例あり、組織診断ではm癌1例、sm癌4例、mp癌1例であった。sm癌のうちly+であった1例とmp癌にリンパ節郭清を伴う追加切除(APR)を追加した。sm癌例では追加切除標本の直腸間膜内にリンパ節転移1個を認めた。その他の症例は経過観察中(3年~1年)であり、再発を認めていない。

E.考察

1) 直腸癌肛門側至適切離距離の研究

直腸癌では直腸間膜をcircumferentialに完全切除することは必須である。一方、肛門側至適切離距離は上部直腸では3cm、下部直腸では2cmと考える。

2) 下部直腸癌 (T1,T2) に対する新しい縮小手術の試み

癌治療においては腫瘍学的予後の改善が最重要課題ではあるが、直腸癌外科治療では術後のQOLとのバランスで治療法を選択すべきである。早期浸潤直腸癌ではリンパ節転移率

が10%前後であり、また、その転移も近傍リンパ節に限られていることから、後方直腸局所切除術+直腸間膜部分切除も下部直腸癌の一部に適応されうる術式と考える

F.研究発表

- 1) Sugihara, K.: Ulcerative colitis and carcinogenesis. Asian Med.J., 42:232-238(1999)
- 2) Iida S., Akiyama Y., Ichikawa W., Yamashita T., Nomizu T., Nihei Z., Sugihara K., Yuasa Y. : Infrequent germ-line mutation of the E-cadherin gene in Japanese familial gastric cancer kindreds. Clin.Cancer.Res.,5:1445-1447 (1999)
- 3) Uetake H., Ichikawa W., Takechi T., Fukushima., Nihei Z., Sugihara K. :Relationship between intratumoral dehidropirimidine dehidrogenase activity and gene expression in human coloretal cancer. Clin.Cancer Res., 5:2836-2839(1999)
- 4) Murayama Y., Sugihara K. SHBG gene is a key gene of hormone dependent cell growth in MCF-7 breast cancer cells.Pro.Am.Assoc. Cancer.Res., 40: 159(1999)
- 5) Murayama Y., Hammond GL., Sugihara K. : The shbg gene and hormone dependence of breast cancer:a novel mechanism of hormone dependence of MCF-7 human breast cancer cells based upon SHBG. Breast Cancer, 6:338-343(1999)
- 6) Yanagisawa Y., Akiyama Y., Iida S., Ito E., Nomizu T., Sugihara K., Yuasa Y., Maruyama

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）

（分担）研究報告書

新しいがん外科手術法の確立

進行大腸癌に対する腹腔鏡下腸切除術の有用性に関する研究

分担研究者 渡邊昌彦 慶應大学医学部

研究要旨 腹腔鏡下手術の低侵襲性に関して開腹術と比較検討を行うことで、進行大腸癌が適応と成るか否かを明らかにすることを目的とした。それを通じて、安全に施行するための方法を確立、一般化に要する手術器械の開発や改良、周辺機器も多様性から手術室の管理・運営上の問題を明らかにしようと考えた。また、本法は多数の人が同時に離れた場所でも手術をみることができると、将来的に遠隔治療や教育が可能であり、本研究ではテレサージャリーの可能性についても検討した。

A.B.研究の目的と方法

われわれは早期癌を対象に1992年から腹腔鏡下手術を導入した。平成11年までに98例の早期癌に本法を施行した。内訳はm癌34例、sm癌64例であった。占居部位別には局所切除はC：5例（15%）、A：8例（24%）、T：14例（41%）、S：7例（20%）、部分切除はC：3例（5%）、A：9例（14%）、T：11例（17%）、S：25例（39%）、R：8例（13%）に行った。したがって腹腔鏡下手術は大腸全域に施行可能であることが明らかとなった。局所切除はm癌及びsm1癌であり、部分切除はsm2-3癌もしくはm癌のうち結節集簇様病変であった。局所切除の82%はIIaおよび結節集簇様病変であり、腸管切除は隆起型が48%、IIaが18%、IIa+IIcが14%であった。その間に安全な腸管の剥離方法、視野展開法、合理的なトロッカー穿刺部位や皮切位置、吻合法などを検討し定型的な方法をほぼ確立した。短期予後に関しては経口摂取の開始時期（1.4日）、入院期間（7.7日）、創痛の程度、合併症（6.0%）などについて検討し本法の低侵襲性を実証した。その結果、早期大腸癌において本法が低侵襲下に安全に施行し得ることが明らかになった。以上、郭清手技の定型化が進んだところで、進行癌を対象とした本法の有用性に関する臨床試験を開始した。ただし本法の特殊性を考慮して、適応を決定した。深達度については他臓器浸潤を認めるもの、Ra直腸癌では鉗子操作によって癌細胞の散布の危険性があり除外した。また横行結腸病変は中結腸動脈根部郭清が困難であり除外した。短期予後の評価項目は手術時間、術中副損傷、出

血量、術後合併症、摂食開始、入院期間、有熱期間、排便時期、鎮痛剤使用量などとした。さらにWBC,CRP,IL-6,NK活性についても併せて検討した。

C.D.結果と考察

1992年6月より1999年12月までに301例（男性；191例、女性；110例）平均年齢62歳の大腸癌に対して腹腔鏡下手術を施行した。病期の内訳は228例（75.7%）がDukes Aで、Dukes B：32例（10.6%）、Dukes C：36例（12.0%）、Dukes D：5例（1.7%）であった。術後経過は経口摂取が平均1.4日と開腹手術に比し大幅に短縮され、術後平均在院日数も10.8日と早期退院が可能であった。開腹移行は6例（2.0%）で、3例は早期癌を適応としていた時期のmp癌で、2例はsi症例であった。また1例は術中副損傷による出血で開腹下に止血した。根治手術後の再発は7例（Dukes A：2例、Dukes B：1例、Dukes C：4例）に認め、内3例は死亡した。5年生存率はmediann-follow upが32カ月（1-93カ月）でDukes A：99.3%、Dukes C：95.5%であった。

無作為臨床比較試験は本来ならば多施設共同の臨床試験を行うべきであるが、現状では施設間差が大きくそれは困難である。そこで手術の質が均一な当施設のみで無作為試験を平成10年度研究結果報告書で記載した条件下に行った。腹腔鏡下手術群（LC）15例、開腹手術群（OS）17例が比較され両群間に背景因子に有意差は認められなかった。手術時間に有意差はなく、出血量はLC群の方が有意にOS群より少なかった。術後経過においては経口

摂取, 入院期間, 創長で有意差を認めましたが, 有熱期間と鎮痛剤使用量では有意差は認められなかった. 術後合併症, 白血球数の変動, NK活性, IL-6について有意差は認められなかったが, CRPの正常化時期(第1, 4病日)においては有意にLC群の方が早かった. 以上よりLC群はOS群に比して短期予後が良好であることが示唆された. しかし, 免疫能の低下, 侵襲のマーカーについては有意差はなく, さらに症例を増やして検討する余地があるものと考えられた. 長期予後に関しては, 創部再発も含め詳細に追跡検討していくべきであろう.

E. 結論

腹腔鏡下手術の低侵襲性に関して開腹術と比較検討を行うことで, 進行大腸癌が適応と成るか否かを明らかにすることを目的とした. それを通じて, 安全に施行するための方法を確立, 一般化に要する手術器械の開発や改良, 周辺機器も多様性から手術室の管理・運営上の問題を明らかにしようと考えた. また, 本法は多数の人が同時に離れた場所でも手術をみることができるため, 将来的に遠隔治療や教育が可能であり, 本研究ではテレサージャリーの可能性についても検討した.

F. 研究発表

- 1) Watanabe M., Ohgami M., Teramoto, T., Hibi T., Kitajima M. :Laparoscopic ileocecal for crohn's disease associated with intestinal stenosis and ileorectal fistula. Jpn.J.Surger., 29:446-448(1999)
- 2) Watanabe M., Kitajima M. :Monopolar electrocautery with spray coagulation in laparoscopic colectomy. Min Invas Ther & Allied Technol, 8:73-76(1999)
- 3) Chiba Y., Kubota T., Watanabe M., Otani Y., Teramoto T., Matsumoto Y., Koya K., Kitajima M. :Antitumor activity of delocalized lipophilic cation, MKT-077 in human carcinomas obtained from fresh surgical specimens. Jpn.Society Clin.Oncol., 4:65-68 (1999)
- 4) Yasui N., Watanabe M., Iwao Y., Sakaguchi AA., Tahara T., Teramoto T., Mukai M., Hibi T., Kitajima M. :Brief clinical report- laparoscopically assisted bowel resection for primary mucosa- associated lymphoid tissue lymphoma of the cecum. Surgical Laparpscopy, Endoscopy Percutaneous Techniques,9:156-159(1999)
- 5) Ishihara M., Kubota T., Watanabe M., Kawan Y., Narai S., Yasui N., Otani Y., Teramoto T., Kitajima M. :Combined antitumor activity of mitomycin C,5-fluorouracil and interleukin-2 against human colon cancer cells. Anticancer Res., 19:313-316(1999)
- 6) Nishibori H., Watanabe M., Narai S., Kubota T., Matsubara C., Teramoto T., Kitajima M. : An interaction between human colon carcinoma cells and hepatocytes activates transforming growth factor- γ 1 in viro. Cancer Letters,142:83-89(1999)
- 7) Kobayashi N., Kubota T., Watanabe M., Watanabe Y., Otani Y., Teramoto T., Kitajima M. : Pyrimidine uncleside phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase respectively. J Infect Chemother., 5:144-148(1999)
- 8) Ishihara M., Kubota T., Watanabe M., Kawano Y., Narai S., Yasui N., Otani Y., Teramoto T., Kitajima M. :Pyrimidine uncleside phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase indicate chemosensitivity of human colon cancer specimens to doxifluridine and 5-fluorouracil, respectively. J.Infect. Chemother., 5 144-148(1999)
- 9) Ihihara M., Kubota T., Watanabe M., Kawano Y., Narai S., Yasui N., Otani Y., Teramoto T., Kitajima M. Interferon β increases the antitumor activity of mitomycin C against human colon cancer cells in vitro and in vivo. Oncol.Reports,6:621-625(1999)
- 10) Igarashi N., Kubota T., Otani Y., Matsuzaki SW., Watanabe M., Teramoto T., Kumai K., Tamaki K., Tanzawa K., Kobayashi T., Kitajima M. :Preventive effect of matrix metalloproteinase inhibitor, R-94138, in combination with mitomycinC or cisplatin on peritoneal dissemination of human gastric cancer cell line TMK-1 in nude Mice. Jpn.Cancer Res.,90:116-121(1999)
- 11) Isshiki S., Togayachi A., Kudo T., Nihihara S.,Watanabe M., Kubota T., Kitajima M., Shiraishi N., Sasaki K., Andoh T., Narimatsu H. :Cloning Expression and characterization of a novel UDP-galactose: γ -N-Acetylgulucosamin γ 1,3-Epithelia and tumor cells derived therefrom.J.Biol.Chem., 274:12499-12507(1999)
- 12) Ishikawa Y., Kubota T., Otani Y., Watanabe

M., Teramoto T., Kumai K., Kitajima M.,
Takeuchi T., Okabe H., Fukushima M. :
Dihydropyrimidine dehydrogenase activity
and messenger RNA level may be related to
the antitumor effect of 5-fluorouracil on
human tumor xenografts in nude mice.
Clin.Cancer.Res.,5:883-889(1999)