

表2、年齢別にみた肺癌手術の在院死亡率（30日死亡率）

	総数	69歳以下	70-79歳	80歳以上
開胸肺全摘	414	5.0 % (2.2 %)	7.7 % (3.3 %)	*
開胸2葉切除	370	2.3 % (1.8 %)	1.4 % (1.4 %)	*
開胸1葉切除	4,997	0.84 % ^a (0.40 %)	1.7 % ^a (0.75 %)	2.1 % (0.71 %)
胸腔鏡下1葉切除	766	0 % ^b (0 %)	1.1 % (0.37 %)	3.9 % ^b (2.0 %)
開胸区域切除	327	0.70 % (0 %)	0 % (0 %)	*
開胸肺部分切除	409	1.0 % (0 %)	0 % (0 %)	*
胸腔鏡下肺部分切除	480	0 % (0 %)	1.8 % (1.2 %)	0 % (0 %)

* 症例数が50例未満にて死亡率は算定せず。a: P = 0.0056,
b: P = 0.0105

研究要旨

治療成績の最も悪い消化器癌である膵癌の治療対象患者が高齢化してきているが、その予後の悪さ故に高齢者に対してはなおさら選択すべき治療法を考えねばならない。そこで今回、EBM の観点から、膵癌治療における randomized controlled trial (RCT) が行われた報告のみを対象として検討を加えた。膵癌によく伴う閉塞性黄疸に対してはメタルステントが有用であり、閉塞予防のための抗生剤投与は不要である。手術術式では定型的膵頭十二指腸切除と幽門輪温存膵頭十二指腸切除とでは有用性に差は無い。術後合併症として最も多い膵液ろうに対してはオクトレオチド投与が薦められる。また場合によっては膵（管）空腸吻合を行わない方法も考慮されてもよい。術後栄養補給のルートとしては中心静脈栄養よりも経腸栄養の方が良い。術後補助療法では全身化学療法のみ、または局所免疫科学療法が期待できる。進行、転移性膵癌に対してはゲムシタビンが、切除不能膵癌に対しては新規薬剤であるマリマスタット、NSC-631570（ウクレイン）が有効性の期待ができる。末期の癌性疼痛のコントロールに関してはアルコールを用いた腹腔神経叢ブロックが有効である。RCT が全てではなく、その質の高さが問題であることはいままでのまではないが、膵癌に対し世界的に consensus を得られた治療法がほとんど無い現在、広く情報を求める姿勢が重要と考えられる。

A. 研究目的

最近報告された我が国での 1999 年度膵癌全国登録者数は 1457 例であり、USA では 2000 年において 23800 人が膵癌と診断されている。そして膵癌の発症年齢は 60 歳代に最も多く次第に高齢化していく傾向にある。他の消化器癌同様、膵癌手術対象患者も今後高齢化が予想される。ところが、ここ最近患者数は増加しているにもかかわらず治療成績は不満足なものであり、欧米では全膵癌患者のうち 10～15% が根治切除と思われる手術を受けるが生存期間中央値はわずか 10～18 ヶ月で、その 5 年生存率は 17～24% とされている。現在このような惨憺たる膵癌の治療成績を向上すべく様々な試みが行われている。手術や放射線治療といった局所療法と化学療法、免疫療

法といった全身療法を組み合わせた集学的治療が選択されることが多いが、その結果は相反していたり、信頼性に欠けるものも多く見られる。今回、EBM の観点から、膵癌治療における RCT が行われた報告のみを対象として検討を加えた。

B. 研究方法

膵癌治療を扱った英語論文で 1992 年 1 月から 2002 年 8 月までに出版されたものから PubMed を用いて pancreatic cancer、human、randomized controlled trial をキーワードとして組み合わせて検索した。集められた論文は 131 件あったが、そこから治療に関わるもののみを 106 件拾い出しそれらの結果、結論を modified Sackett's original evidence based approach に準じて分類した。エビデ

ンスのレベルは以下の通りである。Level I : 明確な結論の得られた大規模無作為化試験、false-positive 或いは false-negative のリスクの低いもの。Level II : 明確な結論が得られない小規模無作為化試験、false-positive や false-negative のリスクが中等度から高度のもの。Level III : 非無作為化試験で同時期の対照群を用いたもの。Level IV : 非無作為化試験で historical control を用いたもの。Level V : 症例報告、非比較試験、専門家の意見。このエビデンスレベルを用いて最近の consensus conference で提唱されている以下のような判定の程度を付加した。なお大規模無作為化試験とは 1000 人以上を対象として行ったものに限定した。A : 少なくとも二つの Level I の研究で支持されている。B : 一つの Level I の研究で支持されている。C : Level II の研究でのみ支持されている。D : 少なくとも一つの Level III の研究で支持されている。E : Level IV または Level V のエビデンスで支持されている。

C. 研究結果

[膵癌の疫学、生物学に関して] β -カロテン、 α -トコフェロールの摂取は膵癌の発生と死亡に影響しない (B)。アンドロゲンレセプターブロッカーは膵癌治療に有効な可能性がある (C)。[閉塞性黄疸に対する胆道ステントに関して] 切除不能例に対してプラスチックステントは外科的バイパス手術より有利とはいえない (C)。手術不能例に対して伸縮性メタルステントはプラスチックステントよりすぐれている (C)。ステントの閉塞予防のために抗生剤の併用は効果が無い (C)。[手術手技に関して] 膵頭十二指腸切除において合併症のリスク軽減のために膵(管)空腸吻合を行わないことも有意義である (C)。幽門輪温存手術と定型的手術とで合併症率、死亡率に差がない

(C)。切除不能膵癌での胃空腸バイパスにおいて isoperistaltic と antiperistaltic とでは有効性に差が無い。[術後管理に関して] 膵切除後の合併症防止に対しオクトレオチドは薦められる (C)。フィブリン膜はろう孔の予防に有効ではない (C)。膵切除後ルーチンに中心静脈栄養を行うことは薦められない (C)。膵頭十二指腸切除後では経腸栄養の方が静脈栄養よりもすぐれている (C)。[膵切除後の補助療法に関して] 術中照射と体外照射では差がない (C)。切除可能膵癌においては術後補助放射線化学療法は生存率に寄与しない (C)。局所免疫化学療法は生存率に寄与する (C)。化学療法のみは生存率に寄与する (C)。[進行 and/or 転移性膵癌の治療に関して] ゲムシタビンまたはゲムシタビンとシスプラチンの併用は生存期間の延長や QOL の改善に有用である (C)。[切除不能膵癌に対する治療に関して] 局所化学(免疫)療法は全身化学療法よりすぐれている (C)。オクトレオチドと 5-FU 又は 5-FU とロイコボリン併用とでは効果に差はない (C)。5-FU、ロイコボリン、シスプラチン併用には緩和効果は無い (C)。5-FU 持続投与とそれに MMC を併用したものとでは生存率に差はない (C)。新規薬剤であるマリマスタット、NSC-631570 (ウクレイン) は有効性が期待できる (C)。[癌性疼痛のコントロールに関して] アルコールを用いた腹腔神経叢ブロックは有効である (C)。

D. 考察

日本における膵癌全国登録調査報告 (1999 年度症例の要約) によれば登録者数は 1457 人である。切除例の累積 5 年生存率は 18.9% であり姑息例は 1.1%、単開腹例は 1.1%、非手術例は 0.9% である。患者年齢層は 60 台が 34.2% と最も多く、続いて 70 台の 30.6% である。1999 年度の登録患者中、

切除例は 39.4%、姑息例は 18.5%、単開腹例は 4.2%、非手術例は 35.3%、剖検例 2.6% である。非手術の理由は 83.1%が癌の過進展による。Stage 分類では I は 2.1%、II は 4.2%、III は 10.6%、IV a は 15.8%、IV b は 21.6% である。早期術後合併症は膵液瘻が 4.5%と最も多い。晩期合併症では糖尿病が 12.3%と最も多い。膵癌の治療はいまだ色々な試みが行われているところである。それらは最良の反応や最長の生存を得るためにしばしば集学的治療を必要とする。手術や放射線治療といった局所的アプローチと微小転移を防ぐための全身療法の組み合わせが、切除可能及び切除不能患者に対し考慮されるべきである。これらの方法をどのようなスケジュールで、タイミングで、どのような薬剤をとったことはまだ研究中である。我が国においては今村を主任研究者とする研究班(「共通プロトコールによる膵がん治療」の評価)が組織されている。それによれば、遠隔転移のない Stage IV の膵癌の治療方針は、日本の外科医は積極的手術を選択し、欧米の外科医は化学療法や放射線療法を選択する傾向にあるが、両者とも臨床試験の成績に裏打ちされたものではない。そこで手術療法と保存的療法の優劣を科学的に適切に評価するための臨床試験研究を行うことになっている。現在情報源から検索されるいくつかのデータは曖昧であったり、相反していたりしていることが多く、今日まだ集学的治療のスタンダードとしてコンセンサスをえているものは無く多くのことが残されているのが現状である。

E. 結論

現在膵癌の 7 割近くを占める 60 歳台以上の高齢者の治療に当たっては、ほとんどの対象が進行、転移性膵癌であることを考え、EBM に基づいて治療法を選択すべき

である。また積極的治療を行わず緩和医療に入る場合でもデータに基づいた方法を検索する必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 五味隆、大歳雅洋、玉置信行、桃井寛仁、金谷誠一郎、片山哲夫、和田康雄：TS-1 と少量 CDDP 併用が有効であった進行再発胃癌の 3 症例 癌と化学療法 301-304: 29, 2002
- 2) Haga Y, Wada Y, Takeuchi H, Sameshima H, Kimura O, Furuya T: Estimation of surgical costs using a prediction scoring system. Arch Surg 481-485:137,2002
- 3) Kanaya S, Gomi T, Momoi H, Tamaki N, Isobe H, Katayama T, Wada Y, Ohtoshi M: Delta-shaped anastomosis in totally laparoscopic Billroth I gastrectomy: new technique of intraabdominal gastroduodenostomy. J Am Coll Surg 284-287:195,2002
- 4) 金谷誠一郎、玉置信行、桃井寛仁、五味隆、片山哲夫、和田康雄、大歳雅洋：鼠径部における筋膜の層構造 臨外 1027-1032:57,2002
- 5) 和田康雄、芳賀克夫：EBM に基づく高齢者肝癌外科治療－ガイドライン作成をめざして 外科 1689-1696:64,2002

2. 学会発表

- 1) 玉置信行、桃井寛仁、五味隆、金谷誠一郎、片山哲夫、和田康雄、大歳雅洋：胃内分泌細胞癌の 1 例 第 171 回近畿外科学会(大阪) 2002
- 2) 和田康雄、大歳雅洋、実光章、西川秀文、高原祥子、坪野光彦：進行再発乳癌に対する weekly paclitaxel (short premedication) の検討 第 10 回日本乳癌学会総会(名古屋) 2002

3) 芳賀克夫、和田康雄、竹内仁司、木村修、古谷卓三、鮫島浩文：E-PASS scoring system を用いたリスク別段階的医療費支払い方式（RBPS）の提唱 第102回日本外科学会定期学術集会（京都）2002

4) 金谷誠一郎、入江隆三郎、桃井寛仁、磯部尚志、片山哲夫、和田康雄、大歳雅洋：腹腔鏡下幽門側胃切除における体内器械吻合の実際 第64回日本臨床外科学会総会（東京）2002

5) 芳賀克夫、和田康雄、竹内仁司、木村修、古谷卓三：E-PASS scoring system を用いた医療技術評価およびリスク別医療費支払い方式の提唱 第64回日本臨床外科学会総会（東京）2002

6) 金谷誠一郎、玉置信行、桃井寛仁、磯部尚志、五味隆、片山哲夫、和田康雄、大歳雅洋：腹腔鏡下幽門側胃切除におけるD2リンパ節郭清－開腹術と同等の quality を求めて 第57回日本消化器外科学会総会（京都）2002

7) 芳賀克夫、和田康雄、竹内仁司、木村修、古谷卓三：E-PASS scoring system を用いた消化器外科術後在院死亡率の予測：LECS の提唱 第57回日本消化器外科学会総会（京都）2002

8) 五味隆、玉置信行、入江隆三郎、桃井寛仁、磯部尚志、金谷誠一郎、片山哲夫、和田康雄、大歳雅洋：経胆嚢管胆道ドレナージチューブ固定法の工夫 第15回日本内視鏡外科学会総会（東京）2002

9) 金谷誠一郎、玉置信行、入江隆三郎、桃井寛仁、磯部尚志、五味隆、片山哲夫、和田康雄、大歳雅洋：胃癌に対する完全鏡視下幽門側胃切除－定型手術に向けた工夫 第15回日本内視鏡外科学会総会（東京）2002

10) 玉置信行、桃井寛仁、五味隆、金谷誠一郎、和田康雄、大歳雅洋：スコア化による高齢者消化器外科手術のリスク評価 第

27回日本外科系連合学会学術集会（岡山）2002

H. 知的財産権の出願・登録状況： なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

高齢者における肺手術に関する研究

分担研究者 池田豊秀

A. 研究目的

高齢者では生理機能が減弱し諸臓器予備力が低下している。呼吸器外科、特に肺手術において切除による更なる機能低下が残存肺機能、ひいては術後の QOL に与える影響は甚だ大きく、縮小手術が選択されることも少なくない。それ故、高齢者の手術では機能温存の工夫と侵襲の低減が望まれる。このような背景を考慮し、

- 1) 新しい縮小手術法の開発とその安全性・妥当性を明らかにする
- 2) 現在行われている肺動脈塞栓症に対する周術期予防法の妥当性をエビデンスに基づいて明らかにする
- 3) 肺機能温存を可能にする気管・気管支形成術への応用を目指したハイブリッド型人工気管開発の3点を目的に研究を行った。

B. 研究方法

1) 縮小手術術式の開発

胸膜面より比較的深部に位置し従来手術時に肺門剥離を要すると考えられた腫瘍に対し、予め胸部 CT で切開線を決め胸腔鏡下に超音波凝固切開装置を用いて肺末梢より肺門側へ区域・亜区域切除を行う *simultaneously stapled (sub-)segmentectomy* を考案し、臨床応用すると共にその安全性および成績を検討した。

2) 周術期肺塞栓症予防法

MEDLINE を用いて、周術期肺動脈塞栓症の予防に関する文献検索を行い、Sackett らに準じたエビデンスレベル、判定の程度のカテゴリを行って各予防法の妥当性を検討し

た。

3) ハイブリッド型人工気管

気管上皮細胞を温度応答性培養皿で培養し、細胞シートを作成してシートのまま人工血管に再接着させる。

C. 研究結果

1) 縮小手術術式の開発

原発性肺癌 5 例（腺癌 4 例、扁平上皮癌 1 例）、転移性肺腫瘍 3 例に *simultaneously stapled (sub-)segmentectomy* を施行した。平均年齢 71 ± 12 歳、手術時間は平均 193 分、出血量は平均 41ml、胸腔ドレーン留置期間は平均 3 日で、術後重篤な合併症なく平均 13 日で退院した。術後断端再発例はない。

2) 周術期肺塞栓症予防法

周術期肺血栓塞栓症予防法には、未分画ヘパリン、低分子ヘパリン（本邦では保険適応なし）、弾性ストッキング、エアー式間歇的下肢圧迫法、下大静脈フィルターがある。未分画ヘパリンに関する大規模無作為臨床試験はないもののその有用性は周知の事実である。低分子ヘパリンやエアー式間歇的下肢圧迫法の有用性は大規模無作為臨床試験に裏付けられた十分なエビデンスがある。弾性ストッキングも大規模無作為臨床試験に裏付けられた十分なエビデンスがある。下大静脈フィルターには未だ十分なエビデンスはない。

3) ハイブリッド型人工気管

温度応答性培養皿を用いて気管上皮細胞シートの作成までは可能となったが、人工血管への接着が困難を極めていている。

D. 考察

1) 縮小手術術式の開発

胸腔鏡手術の際、比較的胸膜面より深部に位置する腫瘍では縮小手術が不可能か、技術的に困難を伴う肺門剥離を要する区域・亜区域切除を選択せざるを得ない。このような症例を対象に開発した、肺門剥離を最小限にとどめた *simultaneously stapled (sub-) segmentectomy* は他に類を見ない新しい手技であり、高齢者に限った症例ではないものの安全性および有用性が上記結果の如く示された。特に高齢者では耐術能や残存肺機能を考慮し縮小手術が選択されることが少なくないため、今後本法の応用が期待される。

2) 周術期肺塞栓症予防法

周術期肺塞栓症は肺機能を伴う呼吸器外科手術では極めて深刻な合併症である。特に、元来肺をはじめ諸臓器機能が低下している高齢者では一度発症するとこれをきっかけに生命にかかわる全身状態の悪化を起しかねない。このため、最近では周術期の予防が重要視され、施設毎に様々な方法をとっているのが現状である。今回これらの方方法について文献的に考察を行ったが、本邦での検討は皆無に等しくこの分野での調査・研究が望まれる。また、本邦での周術期肺塞栓症予防に関するガイドラインの作成が必要である。

3) ハイブリッド型人工気管

気管上皮細胞による人工気管内腔面の被覆およびそれらの維持に必要な血管の誘導が必須であることが示唆されている。本研究では、温度応答性培養皿で培養した気管上皮細胞をシート状に回収し、人工血管内腔面に被服することで繊毛運動や粘液エスカレーター機能を有する上皮組織再生を目指した。しかし、培地上では人工血管内面への接着が不十分であり、血管誘導を目指し

た異所的な移植を先行させ血管網の侵入・発達を確認後に細胞シートを移植する戦略で研究を進めたい。

E. 結論

1) 縮小手術術式の開発

胸腔鏡下 *simultaneously stapled sub-segmentectomy* は安全で有効な縮小手術手技である。

2) 周術期肺塞栓症予防法

周術期肺塞栓症予防に、未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、弾性ストッキング、エアーストッキング、エアー式間歇的下肢圧迫法は十分なエビデンスをもって有用である。下大静脈フィルターには現時点では十分なエビデンスはない。

1) ハイブリッド型人工気管

温度応答性培養皿を用いて気管上皮細胞シートを作成できた。しかし、人口材料への単純な接着はできなかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1) Congress of Endoscopic and Laparoscopic Surgeons of Asia, 2002, Sep 19 2002, Tokyo. T Ikeda, et al: Video-assisted Thoracic Surgical Non-Rib Spreading Simultaneously Stapled Sub-segmentectomy

2) 第64回日本臨床外科学会総会 平成14年11月13日 東京. 池田豊秀、他: Video-assisted Thoracic Surgical Non-Rib Spreading Simultaneously Stapled Sub-segmentectomy の臨床的検討

研究成果の刊行に関する一覧

発表者名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Haga Y, Wada Y, et al	Estimation of surgical costs using a prediction scoring system Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress.	Arch Surg	137(4)	481-5	2002
芳賀克夫	DRG/PPS、クリティカル・パスと患者重症度評価法.	国立熊本病院医学雑誌	2	21-6	2002
芳賀克夫、宮崎久義	DRG/PPS とクリティカルパス	カレントセラピー	20(8)	14-8	2002
岡 義雄、芳賀克夫	EBM に基づく高齢者胃癌外科治療ーガイドライン作成をめざして	外科	64(10)	1191-9	2002
山下眞一、芳賀克夫	EBM に基づく高齢者乳癌外科治療ーガイドライン作成へ向けての文献的考察	外科	64(11)	1317-21	2002
和田康雄、芳賀克夫	EBM に基づく高齢者肝癌外科治療ーガイドライン作成をめざして	外科	64(12)	1689-95	2002
木村正美、芳賀克夫	英語論文にみる高齢者大腸癌外科治療のエビデンス	外科	65(1)	89-95	2003
芳賀克夫、井上範子、他	EBM に基づく院内感染予防策	医療マネジメント学会雑誌	3(3)	484-487	2003
山下眞一	EBM に基づく高齢者乳癌外科治療ガイドライン	国立熊本病院学会雑誌	2	27-31	2002
五味隆、和田康雄、他	TS-1 と少量 CDDP 併用が有効であった進行再発胃癌の 3 症例	癌と化学療法	29	301-4	2002
Kanaya S, Wada Y, et al	Delta-shaped anastomosis in totally laparoscopic Billroth I gastrectomy: new technique of intraabdominal gastroduodenostomy.	J Am Coll Surg	195	284-7	2002
金谷誠一郎、和田康雄、他	鼠径部における筋膜の層構造	臨床外科	57(8)	1027-32	2002

研究成果の刊行に関する一覧

発表者名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
川元俊二、 <u>木村正美</u> 、他	肝切除後肝不全に対する新しい治療戦－ N-scetylcysteine 投与による治療報告－	日消外会誌	35(9)	1546-50	2002
兼田博、 <u>木村正美</u> 、他	地方郡部における乳癌治療の変遷.	乳癌の臨床	17	301-5	2002
<u>木村正美</u> 、兼田博、他	手術後 16 年目に脳転移をきたした乳癌の 1 例.	日臨外会誌	63(11)	2642-5	2002
<u>木村正美</u> 、森崎哲朗、他	胃全摘術後、再建小腸の多発憩室による通過障害をきたした食道胃衝突癌の 1 例.	消化器外科	26(1)	111-6	2003
井上光弘、 <u>木村正美</u> 、他	地方郡部における小児鼠径ヘルニア日帰り手術の実際－アンケート調査による評価.	臨床外科	58(1)	109-12	2003

20020264

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
P46-P47「研究成果の刊行に関する一覧」をご参照ください