

20030146

厚生労働科学研究費補助金

がん克服戦略研究事業

分野7 『がん患者のQOLに関する研究』

「機能を温存する外科療法に関する研究」

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 海老原 敏

平成16(2004)年 4月

目 次

I. 総括研究報告	
機能を温存する外科療法に関する研究	1
海老原 敏	
II. 分担研究報告	
1. 頭頸部がんに対する機能温存手術の改良と開発に関する研究	15
海老原 敏	
2. がん切除後の機能ならびに形態の再建に関する研究	17
波利井 清紀	
3. 腓腫瘍に対する縮小手術による機能温存に関する研究	19
木下 平	
4. 骨盤臓器がんに対する機能温存療法の確立に関する研究	21
名川 弘一	
5. 直腸がんにおける肛門機能温存と再建に関する研究	22
齋藤 典男	
6. 婦人科がんの内視鏡下手術療法の確立に関する研究	24
佐々木 寛	
7. 泌尿器がんに対する機能温存療法の確立に関する研究	26
黒川 公平	
8. 乳がん手術における腋窩リンパ節郭清に伴う合併症を 避けるためのSLM生検の開発確立に関する研究	28
野口 昌邦	
9. リンパ節生検後と腋窩リンパ節郭清後の乳がん患者の術後後遺症、 QOLおよび生命予後に関する研究	30
井本 滋	
10. リンパ節郭清に伴う四肢のリンパ浮腫に対する外科療法の開発に関する研究	31
光嶋 勲	
11. 骨軟部悪性腫瘍における患肢温存術の確立に関する研究	32
内田 淳正	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	33

厚生労働科学研究費補助金(がん克服戦略研究事業)
総括研究報告書
機能を温存する外科療法に関する研究
主任研究者 海老原 敏 国立がんセンター東病院名誉院長

研究要旨

頭頸部:本研究で開発した下咽頭がんの喉頭浸潤例に対する喉頭・下咽頭を部分切除し、それぞれを再建する手術は、術式としてほぼ確立したものとなったが、さらに適応の拡大し、下咽頭 T4 症例でもこの術式に成功した。また従来、喉頭全摘しか根治治療としての方法がなかった両側仮声帯、室に浸潤する喉頭がん症例に対し、喉頭の後壁のみを温存して喉頭機能を温存する術式も喉頭瘻の閉鎖に成功した。

頸・胸部食道がん切除には胸部食道の再建が必須である。外科的には、胃管の吊り上げ術や有茎腸管(結腸や空腸)の移行術が、がん切除と同時にされるが、胃管や有茎腸管の壊死による再建の失敗が起こる。本研究では、このような再建不成功例の二次再建法を開発、検討した。

膵臓:膵腫瘍特に通常型膵がんへの移行が知られている膵管内腫瘍に対する手術適応、機能温存縮小手術の妥当性に関して当該切除症例を検討した。現行の手術適応の妥当性が確認され、縮小手術の適応の妥当性が確認された。また機能温存の根拠が PFD 試験のデータで示された。

骨盤臓器:下部直腸がんの手術においては、腫瘍が肛門に近い場合には、十分なセーフティー・マージンが確保出来ないため、永久人工肛門の造設が必要となる。術前放射線療法は、セーフティー・マージンを縮小し、さらに腫瘍から肛門までの直腸壁自体の長さに影響を与えないことから、永久人工肛門を回避し、括約筋温存術の適応拡大に有用であることが明らかとなった。

標準治療では永久人工肛門の必要な直腸切断術となる下部直腸がん例に対し、術前放射線化学療法(45Gy、low dose 5-Fu 静注)併用の肛門括約筋部分温存手術を行い肛門機能温存を試みた。Safety surgical margins が得られ、遊離がん細胞の消失、有効な組織学的変化も認められ、許容範囲内の肛門機能も保持された。本手術法の適応拡大も可能と考えられ、下部直腸がんの大半の症例が永久人工肛門から解放される。

婦人科がんの後腹膜リンパ郭清術後に発生する下肢リンパ浮腫を予防する新しい術式を考案した。その術式は、鼠径部後腹膜腔でリンパ管細静脈吻合を行う方法で、本年度 4 例施行し、良好な術後経過である。

がん治療において機能温存は極めて重要な課題の一つである。骨盤臓器がんにおいては性機能及び排尿機能の温存が重要であり、泌尿器科では勃起神経の温存術が行われ、大腸がん、婦人科がんにおいては排尿機能温存のための骨盤神経温存術が積極的に行われている。しかし、現在行われている温存術は肉眼的解剖所見に基づく神経温存術で、主観的判断による部分が少なくない。これを克服するためには、機能的解剖に立脚した客観的な評価に基づいた温存術が行われなくてはならない。このために、電気生理学的手法を用いて、勃起神経あるいは膀胱を支配するであろう骨盤神経を電気刺激し、この反応を利用して神経温存を評価するシステムを確立し、臨床応用を図る。

乳房：腋窩リンパ節転移のない症例に腋窩リンパ節郭清を省略することにより、乳がん患者さんの QOL を高めることができる。乳がんの腋窩リンパ節転移の有無を正確に診断する方法としてセンチネルリンパ節生検が注目されており、その妥当性および安全性を検討した。

乳がんにおけるセンチネルリンパ節生検の臨床的意義を検証するために、センチネルリンパ節生検施行例のうち、腋窩リンパ節郭清を施行した郭清群とセンチネルリンパ節生検のみ施行した非郭清群について予後を検討した。その結果、術後 3 年健存率は 94%と 93%であり差がなかった。センチネルリンパ節転移陰性であれば、上肢機能を温存しつつ患者の生命予後に影響しないことが示唆された。

リンパ浮腫：今回は局麻下の予防的リンパ管細静脈吻合術の効果について検討した。その結果、浮腫発生前または浮腫発生後 5 ヶ月以内の早期の例に対して、リンパ管細静脈吻合術は浮腫を予防できることがわかった。

骨軟部組織：骨軟部腫瘍の患肢温存術における補助療法として磁性体温熱療法、アクリジンオレンジ光力学療法は臨床応用でその有効性が示された。

分担研究者

1. 海老原敏 国立がんセンター東病院名誉院長
2. 波利井清紀 杏林大学医学部 教授
3. 木下 平 国立がんセンター東病院 部長
4. 名川弘一 東京大学医学部 教授
5. 齋藤典男 国立がんセンター東病院 部長
6. 佐々木寛 東京慈恵会医科大学 助教授
7. 黒川公平 群馬大学医学部 講師
8. 野口昌邦 金沢大学医学部 助教授
9. 井本 滋 国立がんセンター東病院 医長
10. 光嶋 勲 岡山大学医学部 教授
11. 内田淳正 三重大学医学部 教授

A. 研究目的

頭頸部：喉頭を温存する外科療法について検討した。これまで、進行舌がんに対する喉頭温存療法、下咽頭がんで喉頭に浸潤のない症例に対する喉頭温存手術を開発してきた。本年は進行した喉頭がん・下咽頭がんに対する喉頭温存手術術式の改良とこれまでの温存例の長期経過後の機能の変化を観察する。さらに喉頭に浸潤した下咽頭がんに対して喉頭・下咽頭を部分切除し、この欠損を前腕皮

弁で再建し、喉頭の機能を温存する術式を開発した。その術式を施行した症例の経過を追跡する。また、喉頭がんの放射線治療による根治が困難と考えられる症例に対する喉頭温存手術を開発する。

頸・胸部食道がん切除には胸部食道の再建が必須であり、外科的には、胃管の吊り上げ術や有茎腸管(結腸や空腸)の移行術が切除と同時にされる。しかし、移行した胃管や腸管の壊死による再建の不成功例もしばしば見られ、頸・胸部食道がん手術の重大な合併症の一つとなっている。

本研究は、再建不成功例の二次的再建法の開発と術式の検討を目的に行った。

膀胱:膀胱がんに対する機能温存縮小手術の適応と妥当性を検討し、手術適応に関する画像診断の役割を明らかにする。

骨盤臓器:下部直腸がん患者を対象に、括約筋温存ならびにがんの根治性の面から術前放射線療法が有効か否かを検討することを目的とした。実際には、注腸造影検査にて、腫瘍下縁から肛門までの距離を測定し、放射線療法施行前後で、この距離に変化が無いかどうかを比較検討した。すなわち、放射線照射による肛門側断端距離(セーフティ・マージン)の縮小が、実際に括約筋温存術の適応拡大に有用であるか否かを明らかにすることを目的とした。

標準治療では永久人工肛門造設を要する直腸切断術の適応となる超低位の下部直腸進行がん症例において、可能な限り肛門機能を温存する治療法としての肛門括約筋部分温存手術の臨床導入とその評価を検討してきた。今回は本手術法の適応拡大や腫瘍学的安全性の改善などを目的とし、術前放射線科化学療法(Neoadjuvant therapy)を併用した肛門括約筋部分温存手術を実施して、その安全性や結果について検討することを主な目的とした。また、得られた結果を手術単独群と比較した。

婦人科がん術後下肢リンパ浮腫を発生させない新術式を考案し、その効果を実証することを目的と

した。

従来のがん根治術に伴う神経温存では、手術時の神経温存が術後の機能回復と必ずしも結びつかないことが報告されている。今回の研究は、神経の温存を陰茎あるいは膀胱の圧上昇という客観的データに基づいて判断することを特徴とする。

乳房:センチネルリンパ節生検により腋窩リンパ節転移の有無を判定し転移のない症例に対して、腋窩リンパ節郭清を省略することにより、それに伴う患肢の浮腫、麻痺、運動障害などの合併症をなくし、ひいては入院期間の短縮と医療費の軽減が期待される。また、センチネルリンパ節生検は、通常の腋窩リンパ節郭清で得られる以上に正確に腋窩リンパ節転移の状況を知ることができることから、術後の補助療法の適応が正確となり、患者の生存率の向上が期待される。そこでセンチネルリンパ節生検の有効性および安全性を検討する。

1998年から2000年までのセンチネルリンパ節生検施行例について、腋窩リンパ節郭清を行い腋窩リンパ節転移陰性乳がんであったSNB+ALND群97例と術中迅速病理診断にてセンチネルリンパ節転移陰性のためセンチネルリンパ節生検のみ施行したSNB群116例について予後の同等性を比較検討した。

リンパ浮腫:分担研究者光嶋の施設は治療に必要なマイクロサージャリーの技術と多数のリンパ浮腫の臨床例が集積されており、その外科的、または保存的臨床治療法を確立するに恵まれた環境にある。そこで、臨床とともに基礎的な見地から、総合的にリンパ浮腫の発生機序を解明し、外科的治療法とその適応を確立し、マッサージ、持続圧迫療法などの術後の保存的治療法をも確立することを目的とした。

骨軟部組織:骨軟部悪性腫瘍の患肢温存術において、術後機能の改善向上のための補助療法としての磁性体温熱療法、アクリジンオレンジ光力学療法の有用性を臨床的に検討する。上記補助療法

の併用により腫瘍縮小手術が可能となり、より機能的な患肢の温存が達成できることを明らかにする。

B. 研究方法

頭頸部:頭頸部がんにおいては、これまで開発された機能温存手術の適応と限界について検討し、長期経過例での機能の変化を調査する。臨床例でのみ実施できることであり、一年間に来院した適応症例について術式の工夫を行った。

1992年から2002年の間に東大病院および関連施設で行った二次再建症例(一次再建不成功例)は10症例(男性9例、女性1例、平均65歳)であった。これらを対象とし、一次再建の内容、二次再建の術式および結果などを検討した。

一次再建の内容:胃管吊り上げ術の不成功例7例では、吊り上げた胃管の遠位部の壊死が5例、胃管の全壊死が2例に見られた。有茎結腸の移行術の不成功例は3例で、移行結腸の遠位部の壊死2例、全壊死1例であった。10症例はいずれも移行した胃・腸管遠位部の血管吻合による血流の確保(いわゆる super-charge)は、行われていなかった。

膀胱:通常型膀胱がんへの移行が知られる膀胱内腫瘍は縮小手術のよい適応疾患である。当施設における膀胱内腫瘍切除例を検討し、手術適応の妥当性、縮小手術の適応の妥当性を検討。縮小手術で温存される機能の評価を手術前後のPFD試験で検討する。膀胱内腫瘍の悪性度診断におけるFDG-PETの有用性を検討する。

骨盤臓器:下部直腸がん症例に術前放射線療法を施行する。放射線照射前後に注腸造影検査を行い、腫瘍下縁から肛門までの距離を測定した。放射線照射前後で、この距離に変化が認められるか否かを検討した。

併用した術前放射線科化学療法では、術前照射として45Gy(1回1.8Gy、25回照射)の腫瘍を含めた小骨盤腔内照射を行った。術前照射中に併用した化学療法は、5-Fuを用いて low dose 5-Fu療法と

ほぼ同等の2500mg/body/weekの持続的静脈内投与法で実施した。肛門括約筋部分温存手術は、このNeoadjuvant therapyの終了後2週間で実施した。手術時には全例に一時的人工肛門を造設し、手術後3~6ヶ月で人工肛門閉鎖を行った。このNeoadjuvant therapy併用の肛門括約筋部分温存手術例において、術中の直腸・肛門内洗浄細胞診を行った。検体採取は洗浄開始時、1,000ml洗浄時、および2,000ml洗浄終了時とした。切除標本における検索では、surgical margins(aw, ew)の測定、腫瘍の組織学的変化の程度について検討した。また周術期における合併症、および一時的人工肛門閉鎖後における肛門機能(排便機能)などについて、以前の手術単独群の結果と比較した。排便機能の評価については、アンケート調査や肛門内圧検査を用いた。

術後下肢リンパ浮腫が発現する高危険群のうち、子宮体がんにおける傍大動脈リンパ郭清と骨盤内リンパ郭清を同時に行なった症例を対象とした。倫理委員会の承認とかつ患者さんの同意を文書でいただいた上で、平成15年度は4例に新術式を実施した。術式は後腹膜リンパ郭清術終了直後に、下肢からくるリンパ管の切断端の中で、左右内側および外側大腿上節の末梢側のリンパ管断端を吻合用リンパ管として用い、外側大腿鼠径部の腹壁下面にある細い静脈(下腹壁静脈の枝)と吻合する。吻合は1本につき6ヶ所づつ針付10-0ナイロン糸で吻合した。

対象疾患は、膀胱がん・前立腺がん、子宮がんおよび直腸がんである。手術時の評価は、膀胱神経・勃起神経が温存されたと判断されたところで、刺激電極を目標部位に置き30秒間の刺激を行い、膀胱内圧および陰茎海綿体内圧を評価した。

乳房:色素法およびガンマプローブ法を併用する方法により、センチネルリンパ節を同定し、生検する。生検されたセンチネルリンパ節は多数切片を作製し、凍結組織検査を行い、転移があれば、腋窩リ

リンパ節郭清を行い、転移がなければ、腋窩リンパ節郭清を省略する。術後の H&E 染色ならびに免疫組織染色で転移が発見された場合は二期の腋窩リンパ節郭清を行うか、放射線療法を受ける。腋窩リンパ節郭清を省略した症例において、腋窩リンパ節再発や生存率を検討すると共に、合併症や経済効果を検討する。

1998 年からセンチネルリンパ節生検の仮説を検証する目的で、200 例の feasibility study を施行した。その結果、センチネルリンパ節生検の同定率と正診率が 96%と 98%であった。1999 年 7 月からセンチネルリンパ節生検結果に基づいて、腋窩リンパ節郭清の有無を決める observational study を行っている。本年度は、2000 年までのセンチネルリンパ節生検施行例のうち、feasibility study にて pN0 乳がんであった SNB+ALND 群 97 例と observational study で術中迅速病理診断にて pN0(sn)であったセンチネルリンパ節生検のみ群 116 例について、その生命予後を比較検討した。

リンパ浮腫:これまでの 13 年間に下肢リンパ浮腫 270 例に各種の治療を行い、109 例に対し局麻下の吻合術を行ったが、28 症例は下肢の浮腫発生初期または片側下肢の浮腫例の健側に対しての局麻下リンパ管細静脈吻合術であった。今回はこのような予防的または早期吻合術の適応に関しこれまでに得られた結果を検討した。症例の内訳: 吻合術がなされたのは合計 28 症例(男 9 例、女 19 例)で、浮腫なし例:16 例、浮腫例:12 例(ほとんどの例が軽度で、浮腫が発生してからの期間は 1-5 ヶ月(平均 2.2 ヶ月))であった。1 次性浮腫 6 例、2 次性 22 例であった。リンパ管の吻合数は 1-3 本(平均 1.3 本)で、術後の経過観察期間は 1 ヶ月 - 6 年(平均 22 ヶ月)であった。すでに浮腫が発生している例に対しては術前後の圧迫療法がなされた。

骨軟部組織:四肢骨へのがん転移患者 6 名の病的骨折および骨折準備状態に対して髄内釘挿入後磁性体温熱療法を行い、腫瘍の局所制御効

果を画像(X 線、CT、MRI)で経時的に評価した。20 例の骨軟部悪性腫瘍の患肢温存術において、アクリジンオレンジ光力学療法を補助療法として腫瘍辺縁切除術あるいは腫瘍内切除と併用しその有効性を術後の患肢機能で評価した。一部の症例では小線量の放射線照射(5Gy)も併用した。

(倫理面への配慮)

手術等治療に関しては、治療法によって得られる利益、不利益さらにはその他の治療法について十分な説明をした上で同意を得て行っている。センチネルリンパ節生検についても同様に十分な説明の上で同意を得ている。神経の電気刺激の研究では、患者への説明文書を作成し、文書による同意を得ている。また、研究に同意しない場合でも不利益とならないことを明記している。

C. 研究結果

頭頸部:下咽頭がんに対する喉頭温存術式はその後も症例を重ね計 20 例を越えたが、いずれも喉頭機能は、誤嚥なく、音声は症例により嗄声が残るが日常生活には支障ないものであった。一年以上経過観察例で、1 例に局所再発、1 例は誤嚥のため、計 2 例に喉頭全摘を行った。最長 9 年の観察例では軽度の皮弁萎縮を認めるが、機能の低下は認められなかった。本年はさらに甲状軟骨に浸潤のある T4N0 の下咽頭梨状陥凹がん症例に、甲状軟骨をほぼ半側切除して、下咽頭・喉頭を前腕皮弁で再建し、経口摂取が可能となった。T4 症例を前年報告したが、その後一年を経過し、機能上の問題は観察されなかった。

喉頭がん症例のうち、従来喉頭全摘のみが唯一の根治療法であった前方型の transglottic 型のがん症例に対して喉頭の後壁のみを残した部分切除を行い喉頭温存に成功したが、本年は両側の仮声帯、室に拡がる喉頭がん再発症例に対して同様に喉頭の後壁のみ残した切除を行い、誤嚥もなく経口摂取

可能であった。前年喉頭瘻が開いた状態であるが、二次的に閉鎖する予定と報告した症例は、局所皮弁と支持組織としてのチタンメッシュを併用することにより大きな喉頭気管瘻を閉鎖し職場復帰を果たしている。

二次再建に用いた手術法は、遊離空腸移植 8 例（胸骨前経路：5 例、胸骨後経路：3 例）、super-charge を併用した有茎空腸移行術 1 例、super-charge を併用した結腸移行術 1 例（この症例は遊離空腸移植を用いた二次再建例で、空腸が壊死に陥ったため胸骨後経路で結腸を吊り上げ、super-charge を追加し治癒した症例である）、有茎広背筋移行による再建 1 例であった。遊離空腸移植による再建例のうち、2 例では移植空腸が非常に長くなったため 2segments にし、2ヶ所で血管吻合を行うという新しい術式を採用した。移植床血管として、動脈は内胸（7 例）、胸肩峰（2 例）、頸横（1 例）動脈が使われ、静脈は内胸（6 例）、橈側皮静脈（2 例）、その他（3 例）であった（複数の血管吻合あり）。

二次再建を行った 10 症例では、術後合併症なく経過した症例が 7 例、合併症のあった症例が 3 例であった。合併症では、遊離空腸移植の 1 例が動脈血栓により壊死（有茎結腸移行で再建、結果は良好）、1 例で咽頭空腸吻合部に瘻孔形成（瘻孔閉鎖と大胸筋皮弁による被覆で結果は良好）、広背筋皮弁による再建例で難治性瘻孔形成（経口摂取不可能なまま再発死亡）であった。最終的には 10 例の二次再建例中、9 例が経口摂取が可能となり、良好な結果であった。

膵臓：当施設（国立がんセンター東）における膵管内腫瘍切除例 47 例について検討した。切除適応は主膵管型ではすべての症例が切除適応、分枝型では嚢胞が 3.0cm 以上、壁在結節、主膵管の 7mm 以上の拡張のいずれかを認める症例を切除適応としてきた。47 例の切除標本の検索の結果、腺腫 18 例、非浸潤がん 5 例、微小浸潤がん 5 例、浸潤がん 19 例で、切除例中、過形成などの非腫瘍性病変は

1 例もなかった。予後を見ると微小浸潤がんまでの症例に再発例は 1 例もなく、全例無再発生存中であるが、浸潤がんの予後は通常型膵がんと同様 5 年生存率 18%と極めて予後不良であった。切除術式を検討すると、1 例浸潤がんの診断がつかず縮小手術である部分切除（下膵頭切除）が行われ、術後浸潤がんであることが判明後膵頭十二指腸切除術を追加した症例があるが、この症例を除外すると縮小手術は全例微小浸潤がん以下の悪性度の症例に行われ、予後良好なこの症例群 28 例中 16 例（57.1%）に十二指腸温存膵頭切除術、膵中央切除術、脾温存膵尾切除術、膵部分切除術（下膵頭切除術）が行われていた。

縮小手術の機能的評価に関しては PFD 試験で検討した結果、縮小手術 8 例で術前 66.8 ± 14.7 、術後 60.3 ± 14.8 に対し、通常の膵頭十二指腸切除術 5 例では術前 63.9 ± 23.8 、術後 41.2 ± 17.9 と $p = 0.06$ と有意差には至らないが良好な傾向を呈した。

浸潤がん成分の確実な診断は CT、MRI では未だ不確実なため、FDG-PET の画像を検討した。PET 検査が行われた浸潤がん 8 例、非浸潤がん 10 例では SUV の cut-off 値を 1.8 に設定すると、sensitivity は 80.0%、specificity は 87.5%となることが判明した。

骨盤臓器：術前放射線療法を施行した 9 例の下部直腸がん症例につき検討した。術前放射線療法施行前の、腫瘍下縁から肛門までの平均距離（範囲）は、 5.8 ± 2.9 (1.2-10.0)cm であった。一方、術前放射線療法施行後の平均距離（範囲）は 6.4 ± 3.0 (1.8-10.5)cm であり、術前放射線療法施行前の平均距離と有意な差は認められなかった。

Neoadjuvant therapy 併用の肛門括約筋部分温存手術を 29 例に実施した。肛門括約筋部分温存手術の術式の内訳は、内肛門括約筋全摘：14 例、内肛門括約筋亜全摘：11 例、内肛門括約筋全摘＋外肛門括約筋部分合併切除：4 例、であった。これらの全症例において cancer free の surgical margins

が得られ、平均の ew は 3.7 ± 3.0 mm、平均の aw は 13.5 ± 9.9 mm であった。これらの surgical margins は手術単独群 (20 例) の結果と差は認めず、むしろ aw の長い症例もしばしば認めた。術中の直腸・肛門内の洗浄細胞診では、洗浄開始時のがん細胞陽性率は Neoadjuvant 併用群で有意に低率 (7%) であった。腫瘍部の組織学的変化では 93% に Grad I b 以上の症例を認め、有効であると考えられた。周術期の合併症では手術関連死亡例を認めなかったが、35% の症例で感染に起因する骨盤内膿瘍や吻合部縫合不全を認めた。人工肛門閉鎖後の排便機能では種々の程度の排便機能障害や肛門内圧の低下を伴うものの全例に自己排便が可能であった。これらは手術単独群に比べて、相違を認めなかった。

子宮体がんで傍大動脈と骨盤内リンパ郭清を同時に行なった直後、あと腹膜を閉鎖する前に、平井式ケント開窓鉤で左右鼠径部皮膚を吊り上げ固定し、鼠径部腹壁の細静脈を検索しやすくする。ついでマイクロサージャリー用顕微鏡下で鼠径部腹壁の下腹壁静脈の分岐で直径 1.5mm 程度の細静脈を 1cm の長さで遊離し、外腸骨静脈外側のリンパ管でもっとも太くリンパ流の良好のリンパ管を 1 本選び、これと遊離した細静脈を端々吻合した。ついで外腸骨動脈の内側リンパ管 1 本と細静脈を端々吻合し、他のリンパ管は結紮した。4 例中 3 例は上記術式を完遂できたが、他の 1 例は左側は上記術式が行えたが、右側は骨盤内リンパ郭清時鼠径部腹壁静脈の損傷が強く、右側リンパ管 2 本は外腸骨静脈に直接吻合した。吻合に要した時間は 100 分間、90 分間、150 分間、110 分間であった。その術式に伴う出血はなく、血液がリンパ管に逆流することはなかった。下肢リンパ浮腫はリンパ管細静脈吻合ができた 3 例は、術後 4 ヶ月の時点では出現を見ない。しかし、リンパ節郭清時腹壁下面の腹壁静脈の枝を損傷した例では吻合する適切な細胞脈がなく、太い静脈に吻合せざるを得なかった 1 例の右側下肢では、術後 1 ヶ月でリンパのう胞と一過性下肢リンパ浮腫が出現

した。一方この症例の左側下肢は、2 本のリンパ管細静脈吻合ができており、術後 3 ヶ月を経て下肢リンパ浮腫やリンパのう胞の出現はない。

現在までに神経温存例を 50 例エントリーした。内訳は泌尿器科がん 3 例、男性直腸がん 22 例、女性直腸がん 6 例および子宮頸がん 19 例であった。がんの進行による除外例は 4 例である。泌尿器科がん 2 例、男性直腸がん 15 例、女性直腸がん 6 例および子宮頸がん 15 例が試験を終了した。術後経過の観察から、膀胱機能、勃起能の術中判定が的確であったものは、82.3% ($28/34$) であった (除外 4 例)。

乳房: 1996 年より 2000 年までセンチネルリンパ節生検の feasibility study を行った結果、センチネルリンパ節生検は腋窩リンパ節転移の状態を正確に診断できることが明らかとなった。そのため、2000 年より、センチネルリンパ節生検で転移を認めない症例を対象に腋窩リンパ節郭清の省略を開始している。

現在までに腋窩リンパ節郭清の省略を試みた症例は 99 例である。その 95 例でセンチネルリンパ節が同定され、術中、70 例に転移を認めず、腋窩リンパ節郭清を省略したが、その 2 例は術後に転移を認めたため、放射線療法が行われた。残りの 68 例は経過観察中であるが、現在の時点で腋窩リンパ節再発を認めていない (observational study)。

2003 年 5 月時点で、SNB+ALND 群 9 例と SNB 群に再発を認めた。3 年健存率は SNB+ALND 群が 94%、SNB 群が 93% で差を認めなかった。臨床病理学的因子を用いた多変量解析では、低分化型腺がんのみ有意な再発危険因子であった。SNB 群は 5 例 (4%) に腋窩リンパ節再発を認めた。この内、3cm 以上の腫瘍 4 例、低分化型腺がん 5 例、脈管侵襲陽性 4 例、ホルモン感受性陰性 2 例と悪性度が高かった。腋窩リンパ節のみの再発 3 例は腋窩リンパ節郭清を行った後、2 年間再々発を認めず健存中である。

リンパ浮腫: 浮腫例のほとんどの症例で術後下肢周径の減少が得られた。浮腫なし例のうち 1 例のみ

術後6年目に浮腫の発生が見られた。

骨軟部組織: 磁性体温熱療法 of 臨床応用では転移性骨腫瘍6例中4例(67%)に有効性が認められた。明らかな副作用はみられなかった。アクリジンオレンジ光力学療法を20例の原発性骨腫瘍の辺縁切除術と併用した。その結果90%の患者で良好な局所制御が可能であることが示された。

磁性体温熱療法やアクリジンオレンジ光力学療法を骨軟部腫瘍の腫瘍切除術と併用することにより安全な手術が可能であり、機能的な患肢を温存することができると考えられる。

D. 考察

頭頸部: 下咽頭、喉頭をそれぞれ部分切除し前腕皮弁で再建する術式はほぼ確立できたが、前年は下咽頭梨状陥凹 T4N0 症例に対し甲状軟骨をほぼ半側切除して前腕皮弁で再建し気道、音声、嚥下機能を温存した。症例はその後一年経過し、鼻呼吸、会話、摂食機能ともに保たれている。

前年喉頭がんで根治療法として喉頭全摘をせざるを得なかった声門上、声門、声門下に拡がる transglottic 型に対する喉頭機能温存手術に成功した。それに続き、両側の仮声帯・室に拡がる喉頭がん症例に対する喉頭温存術に成功した。喉頭がんの進展形式を見るとがんの浸潤が喉頭の後壁に及ぶことは極めてまれであることから多くの症例で喉頭を温存することが可能になると考えられる。さらに症例を重ね、術式の安全性を確認する必要がある。未治療症例に対して施行する場合は局所皮膚や喉頭の枠組を構成する甲状軟骨、輪状軟骨ともに放射線によるダメージを受けていないため、より安全に施行できるものと考えられる。

頸・胸部食道がん切除後に一次再建が不成功に終わった10症例に対して、2次再建手術を行った。再建材の選択では、すでに胃管や結腸などが一次再建で使われているので、10例中、8例で遊離空腸移植による再建が選択された。1例で空腸が壊死に

陥り、1例で瘻孔を形成したが、最終的にはすべての症例で経口摂取が可能となった。有茎腸管の移行(空腸1例、結腸2例)ではすべてに super-charge が行われた。また、移植空腸が頸部食道と上腹部の間に長く移植された2例では、上部と下部の2ヶ所で空腸血管を左右の内胸動静脈と吻合した。このように、移植空腸(あるいは結腸)の血行を確保するために super-charging は積極的に行った方が安全と考える。また、多くの症例で胸骨前皮下に空腸が移植されたが、経縦隔経路より感染や壊死の発見が早く、安全な経路として推奨できる。しかし、皮下に移植した空腸は術後、数ヶ月経過すると異常に膨隆することが知られており、われわれの症例でも胸部皮下に長く移植した空腸では全例で異常な膨隆が見られた。この原因として、食物の残留による空腸壁の圧迫と、皮下という圧力に対する抵抗の少ない部位に移植されたため膨隆すると思われた。

膵臓: 当施設(国立がんセンター東)での膵管内腫瘍に対する切除適応は切除例すべてが腫瘍性病変であることより妥当であると考えられた。腺腫を切らない努力も必要であるが、現時点では非浸潤がん、微小浸潤がんと腺腫の鑑別は不可能であり今後の問題と考えられた。縮小手術の機能的な根拠に関してはさらに症例を追加して証明する必要がある。縮小手術は微小浸潤がん以下の症例に適応されるべきであることはその予後から明確であり、浸潤部分を確実に診断する画像診断の開発が急務である。FDG-PET は新しい検査法として可能性のあるものとする。

骨盤臓器: 下部直腸がんの手術においては、腫瘍から離れた肛門側にがんの直腸壁内浸潤が認められることがあるため、腫瘍の肛門側の切離線を決定する際には、十分なセーフティー・マージンを確保する必要がある。しかし、腫瘍が肛門に近い場合には、十分なセーフティー・マージンが確保出来ないため、永久人工肛門の造設が必要となる。こ

れまでの研究で、術前放射線療法は直腸壁内浸潤を縮小し、セーフティー・マージンを縮小できることを明らかにしてきた。しかし、放射線療法による影響で、腫瘍から肛門までの直腸壁自体の長さに変化が生じると相対的に括約筋温存術の適応拡大にはならない可能性がある。今回の検討で、術前放射線療法により腫瘍から肛門までの直腸壁自体の長さに変化が生じないことが明らかとなった。すなわち、術前放射線療法が、永久人工肛門を回避し、括約筋温存術の適応拡大に有用であることが明らかとなった。

以上の結果から、下部直腸がんの多くの症例が永久人工肛門から解放されるものと考えられ、また局所再発の control も良好となることが期待される。合併症の減少及び肛門機能改善のための対策も必要と考えられる。

従来、下肢リンパ浮腫の予防的手術は、骨盤内リンパ節郭清を大網で被う術式がなされていたが、その効果は限定的であった。大網の大きさ長さが各人で異なり、かつ固定が必要であり、運動により位置の変化がおこる可能性もあることが制限となっている。本研究で考案した術式は、鼠径部のリンパ管断端とその近くにある腹壁の細静脈を端々吻合することで、吻合が切れる危険が非常に少ない利点がある。また、太くリンパ流の多いリンパ管を直視下で選択でき、吻合する細静脈の大きさも適切に選べることから、リンパ液を静脈内に環流することが確実性高くできる利点がある。直径 1.5mm 程度の細静脈を用いると逆流防止弁があり、リンパ管内への血液の逆流は起こらないと考えられる。事実 4 例全て、血液逆流は行っていない。しかし、1 例でやむをえず太い静脈につないだ場合、吻合部からの血液漏出に伴うリンパのう胞や静脈圧が高く、リンパ液の環流が不十分なため、下肢リンパ浮腫が起こったものと考えられる。したがって、本術式では、リンパ管を細静脈に吻合することが重要な注意点である。このためには、骨盤内リンパ節郭清時に鼠径部の腹壁静脈叢を破壊

しないように気をつけることが必要と考えられる。術後下肢リンパ浮腫の出現例の術後月数の中央値は 2.4 ヶ月であり、リンパ管細静脈吻合ができた例は術後 3 ヶ月を経ても全例下肢リンパ浮腫もリンパのう胞もないことから、新術式は効果的な予防術式になりうるものと予想される。今後確認のためには、統計的有意差を計算できる例数を重ねる必要がある。

膀胱機能、勃起能の術中判定が的確性 82.3 % (28/34) は、満足できる結果と思われるが、これが神経温存率の向上に必ずしも結びついていないことが問題である。一つの理由として、術開始時の神経の同定は極めて重要で、温存評価の根幹をなすものであるが、神経同定不十分例が若干存在した。この神経同定の改善を目指し、一本の電極で曖昧刺激と、厳密な刺激が可能な複合電極を試作し、使用を開始した。これにて、開始時の神経同定が容易になり、より確実に目標設定が可能となった。更に、装置の普及を図る目的で、性能的に満足で安価な装置を試作し、臨床応用を開始しつつある。

射精を司る神経の走行に関する知見では解剖学的考察を行っている段階であり、今後臨床的検証に入る予定である。

乳房：腋窩リンパ節郭清省略のためのセンチネルリンパ節生検は、ほぼ、確立された (observational study) 。イタリアで行われたセンチネルリンパ節生検と腋窩リンパ節郭清を比較する無作為比較臨床試験でも生存率に差を認めず、センチネルリンパ節生検群で腋窩リンパ節再発を認めていないことから、センチネルリンパ節生検は試験段階から実用段階に入ったものと考えられる。

腋窩リンパ節再発の原因として、腫瘍の悪性度以外に、色素およびアイソトープによる lymphatic mapping の失敗、センチネルリンパ節の術中見逃しや微小転移の見落とし、および術後補助療法の欠如が考えられる。今回、予後の同等性の点からセンチネルリンパ節生検は標準的リンパ節転移診断法

であることが示された。しかし、現時点では腋窩リンパ節再発の可能性を十分に説明してリンパ節郭清の省略を行うべきである。

リンパ浮腫: 下肢のリンパ浮腫発生前または浮腫発生後 5 ヶ月以内の早期の例に対して本術式を行えば、リンパ浮腫を予防できる可能性がある。

骨軟部組織: 四肢の腫瘍広範切除術に際して術後の機能を良好に保つことは患者の QOL を高く維持するために必要である。そのため安全な手術を行うための補助療法の開発は重要である。本研究の磁性体温熱療法やアクリジンオレンジ光力学療法を骨軟部腫瘍の腫瘍切除術と併用することにより安全な手術が可能であり、機能的な患肢を温存することが示された。

TNF- α 徐放システムも全身副作用を抑制することにより臨床応用が可能と考えられ、腫瘍の局所制御に有効となるものと考えられる。

E. 結論

頭頸部: 下咽頭がん症例に対して、喉頭と下咽頭を部分切除し、その欠損を自己組織の遊離移植により再建する術式の術後機能に関する安全性、機能の良好さは、術式が普及されつつある。また適応の拡大も計ることができたが、今後はこの技術の普及をいかにするかが問題となる。

進行喉頭がんに対する喉頭温存手術で新しい術式を開発し 2 例に施行し、その結果はその後の経過も良好で予期以上のものであった。

頸・胸部食道がん切除後には、胃管吊り上げ術や有茎腸管(結腸や空腸)の移行術が、食道外科医により同時に(一次再建)行われる。しかし、このような一次再建が不成功に終わった症例では、頸部や胸部・上腹部に瘻孔が残り食物の摂取が不可能となる。このような症例に対して二次再建法を開発した。

開発した再建法では遊離空腸移植術が好成績であり、施行 8 例中 7 例(1 例は動脈血栓のため壊死、

super-chargingした有茎結腸移行術で再建成功)で経口摂取が可能となった。

遊離空腸移植は、胃や結腸が一次再建に使われた場合にも有用な再建材であり、自由度が高く、長い瘻孔間の再建にも適していることが分かった。

腓臓: 腓腫瘍特に腓管内腫瘍は adenoma-carcinoma sequence により様々な悪性度の腫瘍が存在する。微小浸潤がん以下の状況では縮小手術の適応があり、機能的にも有用と考えられた。しかし一旦浸潤がんになるとその予後は不良であり、診断上この浸潤がん部分を確実に診断できる画像診断の確立は急務であるが、FDG-PET の有用性が示唆された。

骨盤臓器: 下部直腸がんの手術において、術前放射線療法は永久人工肛門を回避し排便機能温存のために有用である。

下部直腸進行がんにおいて Neoadjuvant therapy 併用の肛門括約筋部分温存手術は、安全に実施可能な治療法である。このため肛門括約筋部分温存手術の適応拡大や、良好な局所コントロールの得られる可能性が高く、多くの症例で永久人工肛門の回避が可能と考えられる。

後腹膜腔でのリンパ管細静脈吻合は、術後下肢リンパ浮腫の出現を予防できる可能性が示唆された。今後さらに 22 例まで症例を重ね、統計的有意差を確認する予定である。

臨床試験の進行に伴い、温存判定の的確さは保証されたが、温存は必ずしも改善されてはいない。更なる改善と装置の広い普及が必要である。また、射精神経の走行に関しては、この 1 年以内に結論を出したい。

乳房: センチネルリンパ節生検により、腋窩リンパ節転移のない症例に腋窩リンパ節郭清を省略することができる。

センチネルリンパ節転移陰性であれば、腋窩リンパ節郭清は省略可能である。センチネルリンパ節生検を早期乳がんを導入することで、乳がんの外科治

療の質を落とさずに上肢機能を温存して患者に優しい医療が実現可能となる。今後、長期経過観察による乳がん患者の QOL 評価と予後の評価をさらに進めていく必要がある。

リンパ浮腫: 今回までの治療経過ですでに手術後の浮腫の著明な改善例と浮腫発生の手術による予防的な効果がでており、今後さらに浮腫の予防、手術の低侵襲化に向けた手術法の改良が期待できる。

骨軟部組織: 磁性体温熱療法、アクリジンオレンジ光力学療法、サイトカイン徐放システムは基礎的研究および臨床応用でその有効性が示された。骨軟部腫瘍の患肢温存術に有効な補助療法であることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakuraba M., Kimata Y., Ota Y., Uchiyama K., Kishimoto S., Harii K., Ebihara S., Simple Maxillary Reconstruction Using Free Tissue Transfer and Prostheses. Plastic and Reconstruction Surgery. 111(2):594-598, 2003.
- 2) Kimata Y., Sakuraba M., Hishinuma S., Ebihara S., Hayashi R., Asakage T., Nakatsuka T., Harii K., Analysis of the Relations Between the Shape of the Reconstructed Tongue and Postoperative Functions After Subtotal or Total Glossectomy. Laryngoscope. 113:905-909, 2003.
- 3) Nakatsuka T., Harii K., Asato H., Takushima A., Ebihara S., Kimata Y., Yamada A., Ueda K., Ichioka S., Analytic Review of 2372 Free Flap Transfers for Head and Neck Reconstruction Following Cancer Resection. Journal of Reconstructive Microsurgery. 19(6):363-368, 2003.
- 4) 木股敬裕、桜庭実、菱沼茂之、海老原敏、大山和一郎、林隆一、鬼塚哲郎、小室哲、朝蔭孝宏、中塚貴志、波利井清紀 中咽頭前壁がんにおける切除範囲、再建方法における術後機能評価 頭頸部腫瘍 29(1):1-8, 2003
- 5) Ueda K, Harii K. Comparative study of topical use

- of vasodilating solutions. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 37(4):201-207, 2003.
- 6) Nakatsuka T., Harii K., Asato H., Takushima A., Ebihara S., Kimata Y., Yamada A., Ueda K. Analytic review of 2372 free flap transfers for head and neck reconstruction following cancer resection. J Reconstr Microsurg. 19(6):363-368, 2003.
 - 7) Takushima A., Harii K., Sugawara Y., Asato H. Anthropometric measurements of the endoscopic eyebrow lift in the treatment of facial paralysis. Plast Reconstr Surg. 111(7):2157-2165, 2003.
 - 8) Takushima A., Harii K., Asato H. Endoscopic dissection of recipient facial nerve for vascularized muscle transfer in the treatment of facial paralysis. Br J Plast Surg. 56(2):110-113, 2003.
 - 9) 多久嶋亮彦、朝戸裕貴、波利井清紀 遊離皮弁による広範囲外鼻欠損に対する再建 形成外科 46(9):881-890, 2003.
 - 10) Nakagohri T., Kinoshita T., et al. Survival benefits of portal vein resection for pancreatic cancer. Am J Surg. 186:149-153, 2003.
 - 11) Nakagohri T., Kinoshita T., et al. Mucin-producing intrahepatic cholangiocarcinoma with portal vein thrombus. Hepato-Gastroenterology 50:2194-2195, 2003.
 - 12) Watanabe I., Kinoshita T., et al. Advanced pancreatic ductal cancer : fibrotic focus and β -catenin expression correlate with outcome. Pañcreas. 26:326-333, 2003.
 - 13) Furuse J., Kinoshita T., et al. Intraoperative and conformal external-beam radiation therapy with protracted 5-Fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. Cancer 97:1346-1352, 2003.
 - 14) 木下 平 膝温存脾動脈幹リンパ節郭清 手術 57:1607-1610, 2003.
 - 15) Uchida H., Shinoura N., Kitayama J., Watanabe T., Nagawa H., Hamada H. 5-Fluorouracil efficiently enhanced apoptosis induced by adenovirus-mediated transfer of caspase-8 in DLD-1 colon cancer cells. J Gene Med 5(4):287-299, 2003.
 - 16) Shida D., Kitayama J., Yamaguchi H., Okaji Y., Tsuno NH., Watanabe T., Takuwa Y., Nagawa H. Lysophosphatidic acid (LPA) enhances the metastatic potential of human colon carcinoma DLD1 cells through LPA1. Cancer Res 63(7):1706-1711, 2003.
 - 17) 齋藤典男、小野正人、杉藤正典、川島清隆、伊藤雅昭 超低位直腸進行がんにおける究極の肛門機能温存術、手術、金原出版(東京)、57(6):737-742, 2003.

- 18) Koda K., Mitasaki N., Sarashina H., Suwa T., Saito N., et al., A randomized controlled trial of postoperative adjuvant immunochemotherapy for colorectal cancer with oral medicines. *International Journal of Oncology* 23:165-172, 2003.
- 19) Koda K., Saito N., et al., Natural killer cell activity and distant metastasis in rectal cancers treated surgically with and without neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Am Coll Surg.* 197(2):254-260, 2003.
- 20) 齋藤典男、小野正人、杉藤正典、伊藤雅昭 大腸がんの診断と治療—最新の研究動向—XI.大腸がんの治療戦略 外科療法 下部直腸進行がんと永久人工肛門回避の新しい手術、日本臨牀(東京) 61 巻増刊号 7:421-425、2003.
- 21) Sagae S., Sasaki H., Nishioka Y., Terasawa K., Kudo R., Reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 202:117-121, 2003.
- 22) Maitoko K., Sasaki H., Gonadotropin - releasing hormone agonist inhibits estrone sulfatase expression of cystic endometriosis in the ovary. 2004. *Fertility and Sterility*. In print.
- 23) 佐々木寛 リンパ節郭清—適応と範囲— 産科と婦人科 80:595-9、2003.
- 24) 佐々木寛 婦人科骨盤内手術における神経温存と問題点 泌尿器外科 16:679-82、2003.
- 25) 佐々木寛 悪性腫瘍手術 産科と婦人科 71:61-6、2004.
- 26) 佐々木寛 リンパ浮腫と感染症 がんサポート 3:108-12、2004.
- 27) Kurokawa K., Suzuki T., Suzuki K., Terada N., Ito K., Yoshikawa D., Arai Y. and Yamanaka H., Preliminary results of a monitoring system to confirm the preservation of the cavernous nerves. *Int J Urol.*, 10:136-140, 2003.
- 28) Kurokawa K., Ito K., Yamamoto T., Takechi H., Miyamoto S., Suzuki K. and Yamanaka H., Comparative study on the prevalence of clinically detectable prostate cancer in cases with and without bladder cancer. *Urology*, 63: 268-272, 2004.
- 29) 黒川公平、鈴木和浩、山中英壽 骨盤内神経温存確認装置の開発とその応用: 勃起神経、排尿を司る神経の温存と射精神経温存 泌尿器外科 16: 661-670, 2003.
- 30) 黒川公平、伊藤一人、鈴木和浩 PSA 診断の進歩と課題、泌尿器科疾患の最新医療. 406- 410、吉田修、東間紘、村井勝編、先端医療技術研究所、東京、2003.
- 31) 鈴木啓悦、頼川晋、中島淳、大山力、出村孝義、深貝隆志、黒川公平、荒井陽一、吉田英機 触知不能・触知可能がんおよび visible・invisible tumor の臨床的・生物学的な違い. *ウロロジービュー*、1: 60-66、2003.
- 32) Kaiho Y., Nakagawa H., Takeuchi A., Ito A., Satoh M., Kurokawa K., Arai Y., Electrostimulation of sympathetic nerve fibers during nerve-sparing laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in testicular tumor. *Int. J. Urol.*, 10: 284-286, 2003.
- 33) Terada N., Arai Y., Kurokawa K., Ohara H., Ichioka K., Matui Y., Yoshimura K., Yamanaka H., Terai A., Intraoperative electrical stimulation of cavernous nerves with monitoring of intracorporeal pressure to confirm nerve sparing during radical prostatectomy: Early clinical results., *Int. J Urol*, 10: 251-256, 2003.
- 34) Noguchi M. Radiofrequency ablation treatment for breast cancer to meet the next challenge: How to treat primary tumor without surgery. *Breast Cancer* 10:1-3, 2003.
- 35) Noguchi M. Is it necessary to perform prospective randomized studies before sentinel node biopsy can replace routine axillary dissection? *Breast Cancer* 10:179-187, 2003.
- 36) Noguchi M. Minimally invasive surgery for small breast cancer. *J Surg Oncol* 84:94-101, 2003.
- 37) 野口昌邦 日本における乳癌センチネルリンパ節生検の動向、外科 65:1701-1708, 2003.
- 38) 野口昌邦 乳癌に対する低侵襲療法、北陸外科学会雑誌、22:1-5, 2004.
- 39) 野口昌邦 センチネルリンパ節生検(概説)、「乳癌の最新医療」(小山博記、霞富士雄監修、先端医療技術研究所、東京、2003)、pp124-129.
- 40) 野口昌邦 乳癌センチネルリンパ節生検に関する臨床試験とその意義、外科、65:1326-11332, 2003.
- 41) 野口昌邦 乳癌に対する低侵襲手術とその問題点、外科、65:593-597, 2003.
- 42) 野口昌邦 センチネルリンパ節生検をめぐる Controversy. *癌と化学療法*、31:163-167、2004.
- 43) Imoto S., et al. Tumor cells in lymph vessels and lymph nodes closely associated with nodal metastasis by invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer Sci.* 94(6): 508-514, 2003.
- 44) Imoto S., et al. Prognostic significance of the intra-vessel tumor characteristics of invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective study. *Virchows Arch.* 444: 20-27, 2004.
- 45) Imoto S., et al. Evaluation of intraoperative frozen section diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2004(in press).

- 46) 井本 滋 他 各臓器癌における SNNS の現状とその成績「乳癌」日本外科学会誌 104(11): 773-777, 2003.
- 47) 井本 滋 他 センチネルリンパ節生検と腋窩リンパ節郭清の功罪—概論—日本臨牀 61(Suppl.8): 326-329, 2003.
- 48) 井本 滋 乳癌のセンチネルリンパ節微小転移の意義 外科 66, 2004(in press).
- 49) 井本 滋 他 乳癌の SNNS:臨床応用の現況と多施設共同試験 臨床外科 59, 2004(in press).
- 50) Koshima, I., Nanba, Y., Tsutsui, T., Takahashi, Y., Itoh, S., Long-term follow-up after lymphaticovenular anastomosis for lymphedema in the legs. *Reconstr. Microsurg.* 19(4): 209-215, 2003.4.
- 51) 光嶋 勲, 伊藤聖子, 筒井哲也, 高橋義雄, 難波裕三郎 特集 子宮頸がん治療の controversy 下肢リンパ浮腫の予防と治療 産科と婦人 5: 629-633, 2003.5.
- 52) 光嶋 勲, 難波裕三郎 先端外科医療の最前線 超微小血管吻合術と低侵襲再建術—キメラ型組織移植術の開発—医学のあゆみ 205(9): 728-732, 2003.5.
- 53) 光嶋 勲, 藤津美佐子, 高橋義雄, 筒井哲也, 難波裕三郎 リンパ浮腫の治療. 特にリンパ管細静脈吻合に関して. 手術 57(10): 1189-1192, 2003.9.
- 54) 光嶋 勲 リンパ浮腫 TEXT 形成外科 南山堂 333-337, 2004.
- 55) Kasai Y., Takegami K., Matsumine A., Kawamoto M., Uchida A., Superelastic Ti-Ni alloy wire intramedullary nails for metastatic femoral pathologic fracture: A case report. *J Surg Oncol.* 83:123-127, 2003.
- 56) Iida K., Nobori T., Matsumine A., Isaka A., Seto M., Shiraishi T., Uchida A., Effect of retinoblastoma tumor suppressor gene expression on chemosensitivity of human osteosarcoma cell line. *Oncology Rep.* 10:1961-1965, 2003.
- 57) Nishimoto K., Kusyzaki K., Matsumine A., Seto M., Fukutome K., Maeda M., Hosoi S., Uchida A., Surrounding muscle edema detected by MRI is valuable for diagnosis of intramuscular myxoma. *Oncology Rep.* 11:143-148, 2004.
2. 学会発表
- 1) 岡崎睦, 朝戸裕貴, 多久嶋亮彦, 中塚貴志, 波利井清紀 下咽頭・頸部食道領域における再発がん、上部消化管との重複がん症例の再建法の検討 シンポジウム、第 27 回日本頭頸部腫瘍学会、金沢、2003.
- 2) 木下 平, 小西 大 膣消化管吻合術後の合併症と対策 第 15 回日本肝胆膵外科学会、金沢、2003 年 5 月.
- 3) 木下 平, 小西 大, 他 膣がん治療切除例に対する術中照射の意義の評価のための多施設共同研究 第 15 回日本肝胆膵外科学会、金沢、2003 年 5 月.
- 4) Nagawa H. Evidence based surgical treatment for rectal cancer. 9th Congress of the Asian Federation of Coloproctology, Nov. 28, Seoul, 2003.
- 5) Nagawa H. Biological research for colorectal cancer on a cellular, molecular and metabolic basis. 9th Congress of the Asian Federation of Coloproctology, Nov. 28, Seoul, 2003.
- 6) 齋藤典男, 小野正人, 杉藤正典, 伊藤雅昭 下部直腸がんにおける直腸切断術の回避の可能性について、第 26 回日本医学会総会:345(2003).
- 7) 齋藤典男, 小野正人, 杉藤正典, 伊藤雅昭, 幸田圭史, 小杉千弘, 佐藤和典, 小高雅人, 野村 悟, 荒井 学, 小島誉也 下部直腸進行がん治療における Neoadjuvant therapy について 日本外科学会雑誌第 104 巻臨時増刊号:135(2003).
- 8) 齋藤典男, 小野正人, 杉藤正典, 伊藤雅昭, 小杉千弘, 佐藤和典, 小高雅人, 野村 悟, 荒井 学, 小島誉也, 肛門管および近傍の進行直腸がんに対する肛門括約筋部分温存手術とその評価、日本消化器外科学会誌 36 巻 7 号:388(2003).
- 9) 小島誉也, 小野正人, 杉藤正典, 伊藤雅昭, 小杉千弘, 佐藤和典, 小高雅人, 野村 悟, 荒井 学, 齋藤典男 肛門括約筋温存術及び腹会陰式直腸切断術の遠隔転移様式と局所再発率の比較検討 日本消化器外科学会誌 36 巻 7 号:401(2003).
- 10) 伊藤雅昭, 小野正人, 杉藤正典, 齋藤典男 肛門管近傍の下部進行直腸がんに対する内肛門括約筋切除の予後および術後排便機能の短期的評価、日本大腸肛門病会誌第 58 回総会抄録号:515(2003).
- 11) 佐々木寛 子宮がん 平成 15 年度厚生労働省がん研究助成金によるシンポジウム Jan. 6, 2003.
- 12) Tada H., Sasaki H., Teramukai S. Para-aortic lymph node dissection as a risk factor related to the lower leg lymphedema after lymph node dissection in gynecological malignancies. *Proceedings of American Society of Clinical Oncology* 22: 461, 2003.
- 13) Isonishi S., Niimi S., Sasaki H., Ochiai K., Yasuda M., Tanaka T. Survival benefit of systemic lymphadenectomy in drug - resistant advanced ovarian cancer (Stage III-IV). *Proceedings of American Society of Clinical Oncology* 22:483, 2003.

- 14) 黒川公平、鈴木和浩、武井智幸、田中俊之、荒井陽一、山中英壽 電気生理応用神経温存術の意義と展望 第 13 回日本性機能学会東部総会、2003.3、東京
- 15) 黒川公平 骨盤内機能温存手術の評価 新潟県骨盤内機能温存学術講演会 4.11.20,新潟
- 16) 黒川公平、鈴木和浩、武井智幸、岡崎 浩、中俊之、中村純一、浅尾高行、桑野博行、竹吉 泉、森下靖雄、山中英壽、荒井陽一 上下腹神経(SHN)あるいは腰内臓神経の電気刺激は陰茎海綿体内圧(ICP)を上昇させかつ陰茎を収縮させる 第 91 回日本泌尿器科学会 4.3.2003 徳島
- 17) 光嶋 勲 第 30 回日本マイクロサージャリー学会リンパ管細静脈吻合術 生中継、平成 15 年 11 月 13 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
特記すべきことなし

頭頸部がんに対する機能温存手術の改良と開発に関する研究

分担(主任)研究者 海老原 敏 国立がんセンター東病院名誉院長

研究要旨

本研究で開発した下咽頭がんの喉頭浸潤例に対する喉頭・下咽頭を部分切除し、それぞれを再建する手術は、術式としてほぼ確立したものとなったが、さらに適応の拡大し、下咽頭T4症例でもこの術式に成功した。また従来、喉頭全摘しか根治治療としての方法がなかった両側仮声帯、室に浸潤する喉頭がん症例に対し、喉頭の後壁のみを温存して喉頭機能を温存する術式も喉頭瘻の閉鎖に成功した。

A. 研究目的

喉頭を温存する外科療法について検討した。これまで、進行舌がんに対する喉頭温存療法、下咽頭がんで喉頭に浸潤のない症例に対する喉頭温存手術を開発してきた。本年は進行した喉頭がん・下咽頭がんに対する喉頭温存手術術式の改良とこれまでの温存例の長期経過後の機能の変化を観察する。さらに喉頭に浸潤した下咽頭がんに対して喉頭・下咽頭を部分切除し、この欠損を前腕皮弁で再建し、喉頭の機能を温存する術式を開発した。その術式を施行した症例の経過を追跡し、喉頭がんの放射線治療による根治が困難と考えられる症例に対する喉頭温存手術を開発する。

B. 研究方法

頭頸部がんにおいては、これまで開発された機能温存手術の適応と限界について検討し、長期経過例での機能の変化を調査する。臨床例でのみ実施できることであり、一年間に来院した適応症例について術式の工夫を行った。

C. 研究結果

下咽頭がんに対する喉頭温存術式はその後も症例を重ね計20例を越えたが、いずれも喉頭機能は、誤嚥なく、音声は症例により嚙声が残るが日常生活には支障ないものであった。一年以上経過観察例で、1例に局所再発、1例は誤嚥のため、計2例に喉頭全摘を行った。本年はさらに甲状軟骨に浸潤のあるT4N0の下咽頭梨状陥凹がん症例に、甲状軟骨をほぼ半側切除して、下咽頭・喉頭を前腕皮弁で再建し、経口摂取が可能となった。即ちT4症例にも適応が拡大できた症例を昨年報告したが、その後一年を経過し、機能上の問題は観察されなかった。

喉頭がん症例のうち、従来喉頭全摘のみが唯一の根治療法であった前方型のtransglottic型のがん症例に対して喉頭の後壁のみを残した部分切除を行い喉頭温存に成功したが、本年は両側の仮声帯、室に広がる喉頭がん再発症例に対して同様に喉頭の後壁のみ残した切除を行い、誤嚥もなく経口摂取可能であった。現在喉頭瘻が開いた状態であるが、二次的に閉鎖する予定と報告した症例は、局所皮弁と支持組織としてのチタンメッシュを併用することにより大きな喉頭気管瘻を閉鎖し職場復帰を果たしている。

D. 考察

下咽頭、喉頭をそれぞれ部分切除し前腕皮弁で再建する術式はほぼ確立できたが、昨年は下咽頭梨状陥凹T4N0症例に対し甲状軟骨をほぼ半側切除して前腕皮弁で再建し気道、音声、嚥下機能を温存した。症例はその後一年経

過し、鼻呼吸、会話、摂食機能ともに保たれている。

昨年喉頭がんで根治療法として喉頭全摘をせざるを得なかった声門上、声門、声門下に広がるtransglottic型に対する喉頭機能温存手術に成功した。それに続き、両側の仮声帯・室に広がる喉頭がん症例に対する喉頭温存術に成功した。喉頭がんの進展形式を見るとがんの浸潤が喉頭の後壁に及ぶことは極めてまれであることから多くの症例で喉頭を温存することが可能になると考えられる。さらに症例を重ね、術式の安全性を確認する必要がある。未治療症例に対して施行する場合は局所皮膚や喉頭の枠組を構成する甲状軟骨、輪状軟骨ともに放射線によるダメージを受けていないため、より安全に施行できるものと考えられる。

E. 結論

下咽頭がん症例に対して、喉頭と下咽頭を部分切除し、その欠損を自己組織の遊離移植により再建する術式の術後機能に関する安全性、機能の良好さは、術式が普及されつつある。また適応の拡大も計ることができたが、今後はこの技術の普及をいかにするかが問題となる。

進行喉頭がんに対する喉頭温存手術で新しい術式を開発し2例に施行し、その結果はその後の経過も良好で予期以上のものであった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakuraba M., Kimata Y., Ota Y., Uchiyama K., Kishimoto S., Harii K., Ebihara S., Simple Maxillary Reconstruction Using Free Tissue Transfer and Prostheses. Plastic and Reconstruction Surgery. 111(2):594-598, 2003.
- 2) Kimata Y., Sakuraba M., Hishinuma S., Ebihara S., Hayashi R., Asakage T., Nakatsuka T., Harii K., Analysis of the Relations Between the Shape of the Reconstructed Tongue and Postoperative Functions After Subtotal or Total Glossectomy. Laryngoscope. 113:905-909, 2003.
- 3) Nakatsuka T., Harii K., Asato H., Takushima A., Ebihara S., Kimata Y., Yamada A., Ueda K., Ichioka S., Analytic Review of 2372 Free Flap Transfers for Head and Neck Reconstruction Following Cancer Resection. Journal of Reconstructive Microsurgery. 19(6):363-368, 2003.

- 4) 木股敬裕、桜庭実、菱沼茂之、海老原敏、大山和一郎、林隆一、鬼塚哲郎、小室哲、朝蔭孝宏、中塚貴志、波利井清紀 中咽頭前壁癌における切除範囲、再建方法における術後機能評価 頭頸部腫瘍 29(1):1-8, 2003.

2.学会発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

がん切除後の機能ならびに形態の再建に関する研究

分担研究者 波利井清紀 杏林大学医学部形成外科教授

研究要旨

頸・胸部食道がん切除には胸部食道の再建が必須である。外科的には、胃管の吊り上げ術や有茎腸管(結腸や空腸)の移行術が、がん切除と同時にされるが、胃管や有茎腸管の壊死による再建の失敗が起こる。本研究では、このような再建不成功例の二次再建法を開発、検討した。

A. 研究目的

頸・胸部食道がん切除には胸部食道の再建が必須であり、外科的には、胃管の吊り上げ術や有茎腸管(結腸や空腸)の移行術が切除と同時にされる。しかし、移行した胃管や腸管の壊死による再建の不成功例もしばしば見られ、頸・胸部食道がん手術の重大な合併症の一つとなっている。本研究は、再建不成功例の二次的再建法の開発と術式の検討を目的に行った。

B. 研究方法

1992年から2002年の間に東大病院および関連施設で行った二次再建症例(一次再建不成功例)は10症例(男性9例、女性1例、平均65歳)であった。これらを対象とし、一次再建の内容、二次再建の術式および結果などを検討した。一次再建の内容:胃管吊り上げ術の不成功例7例では、吊り上げた胃管の遠位部の壊死が5例、胃管の全壊死が2例に見られた。有茎結腸の移行術の不成功例は3例で、移行結腸の遠位部の壊死2例、全壊死1例であった。10症例はいずれも移行した胃・腸管遠位部の血管吻合による血流の確保(いわゆるsuper-charge)は、行われていなかった。(倫理面への配慮)

本研究は臨床症例の分析および手術法の検討である。手術法は血管吻合による遊離腸管移植が中心となり、すでに手術法として確立されたものを応用している。したがって、インフォームド・コンセントを充分に行えば倫理面への特別な配慮は必要ない。

C. 研究結果

二次再建に用いた手術法は、遊離空腸移植8例(胸骨前経路:5例、胸骨後経路:3例)、super-chargeを併用した有茎空腸移行術1例、super-chargeを併用した結腸移行術1例(この症例は遊離空腸移植を用いた二次再建例で、空腸が壊死に陥ったため胸骨後経路で結腸を吊り上げ、super-chargeを追加し治癒した症例である)、有茎広背筋移行による再建1例であった。遊離空腸移植による再建例のうち、2例では移植空腸が非常に長くなったため2segmentsにし、2ヶ所で血管吻合を行うという新しい術式を採用した。移植床血管として、動脈は内胸(7例)、胸肩峰(2例)、頸横(1例)動脈が使われ、静脈は内胸(6例)、橈側皮静脈(2例)、その他(3例)であった(複数の血管吻合あり)。

二次再建を行った10症例では、術後合併症なく経過した

症例が7例、合併症のあった症例が3例であった。合併症では、遊離空腸移植の1例が動脈血栓により壊死(有茎結腸移行で再建、結果は良好)、1例で咽頭空腸吻合部に瘻孔形成(瘻孔閉鎖と大胸筋皮弁による被覆で結果は良好)、広背筋皮弁による再建例で難治性瘻孔形成(経口摂取不可能なまま再発死亡)であった。最終的には10例の二次再建例中、9例が経口摂取が可能となり、良好な結果であった。

D. 考察

頸・胸部食道がん切除後に一次再建が不成功に終わった10症例に対して、二次再建手術を行った。再建材の選択では、すでに胃管や結腸などが一次再建で使われているので、10例中、8例で遊離空腸移植による再建が選択された。1例で空腸が壊死に陥り、1例で瘻孔を形成したが、最終的にはすべての症例で経口摂取が可能となった。有茎腸管の移行(空腸1例、結腸2例)ではすべてにsuper-chargeが行われた。また、移植空腸が頸部食道と上腹部の間に長く移植された2例では、上部と下部の2ヶ所で空腸血管を左右の内胸動静脈と吻合した。このように、移植空腸(あるいは結腸)の血行を確保するためにsuper-chargingは積極的に行った方が安全と考える。また、多くの症例で胸骨前皮下に空腸が移植されたが、経縦隔経路より感染や壊死の発見が早く、安全な経路として推奨できる。しかし、皮下に移植した空腸は術後、数ヶ月経過すると異常に膨隆することが知られており、われわれの症例でも胸部皮下に長く移植した空腸では全例で異常な膨隆が見られた。この原因として、食物の残留による空腸壁の圧迫と、皮下という圧力に対する抵抗の少ない部位に移植されたため膨隆すると思われた。

E. 結論

頸・胸部食道がん切除後には、胃管吊り上げ術や有茎腸管(結腸や空腸)の移行術が、食道外科医により同時に(一次再建)行われる。しかし、このような一次再建が不成功に終わった症例では、頸部や胸部・上腹部に瘻孔が残り食物の摂取が不可能となる。このような症例に対して二次再建法を開発した。

開発した再建法では遊離空腸移植術が好成績であり、施行8例中7例(1例は動脈血栓のため壊死、super-chargingした有茎結腸移行術で再建成功)で経口摂取が可能となった。

遊離空腸移植は、胃や結腸が一次再建に使われた場

合にも有用な再建材であり、自由度が高く、長い瘻孔間の再建にも適していることが分かった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueda K, Harii K.: Comparative study of topical use of vasodilating solutions. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 37(4):201-207. 2003.
- 2) Nakatsuka T, Harii K., Asato H, Takushima A, Ebihara S, Kimata Y, Yamada A, Ueda K.: Analytic review of 2372 free flap transfers for head and neck reconstruction following cancer resection. J Reconstr Microsurg. 19(6):363-368 2003.
- 3) Takushima A, Harii K., Sugawara Y, Asato H.: Anthropometric measurements of the endoscopic eyebrow lift in the treatment of facial paralysis. Plast Reconstr Surg. 111(7):2157-2165. 2003.
- 4) Takushima A, Harii K., Asato H.: Endoscopic dissection of recipient facial nerve for vascularized muscle transfer in the treatment of facial paralysis. Br J Plast Surg. 56(2):110-113. 2003.
- 5) 多久嶋亮彦、朝戸裕貴、波利井清紀:遊離皮弁による広範囲外鼻欠損に対する再建。形成外科 46(9):881-890. 2003.

2. 学会発表

- 1) 岡崎睦、朝戸裕貴、多久嶋亮彦、中塚貴志、波利井清紀:下咽頭・頸部食道領域における再発癌、上部消化管との重複癌症例の再建法の検討。シンポジウム、第27回日本頭頸部腫瘍学会、金沢、2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし