

④⑨ 上部直腸の剥離・授動 5

(④⑨). この際、骨盤内に小腸が落ち込んで剥離の妨げとなることがあるが、右下斜位を戻して血管処理が終了した大動脈前面のスペースに小腸を移動させることによって効率的に術野を確保できることが多い。肛門側の直腸切離線を意識しながら十分に直腸右側の腹膜を直腸子宮窩に向かって切離する(④⑦)。直腸後壁から後側壁を剥離する際には、岬角近傍で左右に分岐する下腹神経に注意してこれを温存する。このレベルより尾側では直腸固有筋膜をランドマークとしてこれを破らないように剥離を尾側へ進める(④⑧)。後壁左側の剥離は層を間違えると左内腸骨静脈などを損傷する危険性があるため深追いせず再度外側からアプローチすれば安全で確実に直腸左側の授動と腹膜の切開が完了する(④⑨)。このレベルまでで直腸の剥離を終了し安全に切離ができることもあるが、本例のように腫瘍占居部位がRaに近いRSの場合さらに後壁を剥離しておくことで直腸が十分に授動され安全に切離できる。

●評価の要点●

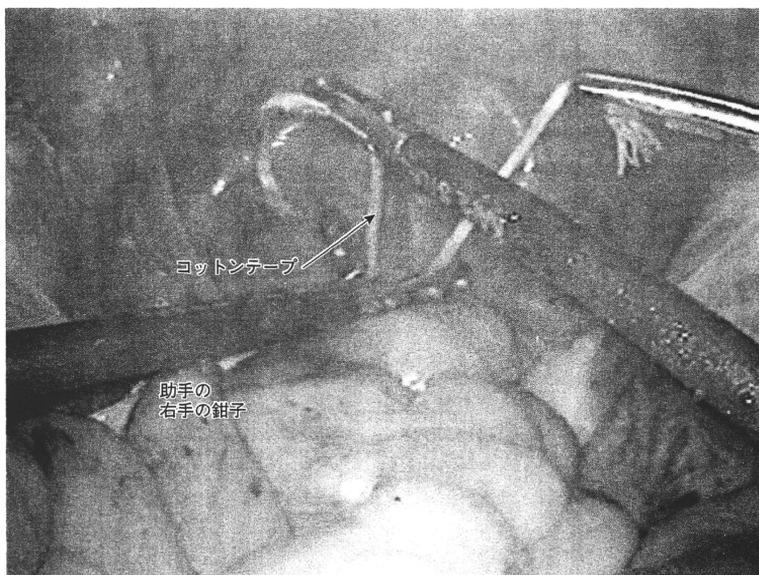
助手との連携によって後腹膜からの上部直腸の剥離・授動操作が適切な層で、しかも十分な範囲で行われていることが評価される。尿管、精巣/卵巣血管、自律神経、直腸固有筋膜を確実に意識しながら良視野で剥離・授動を行う。

N 下部直腸の剥離・授動

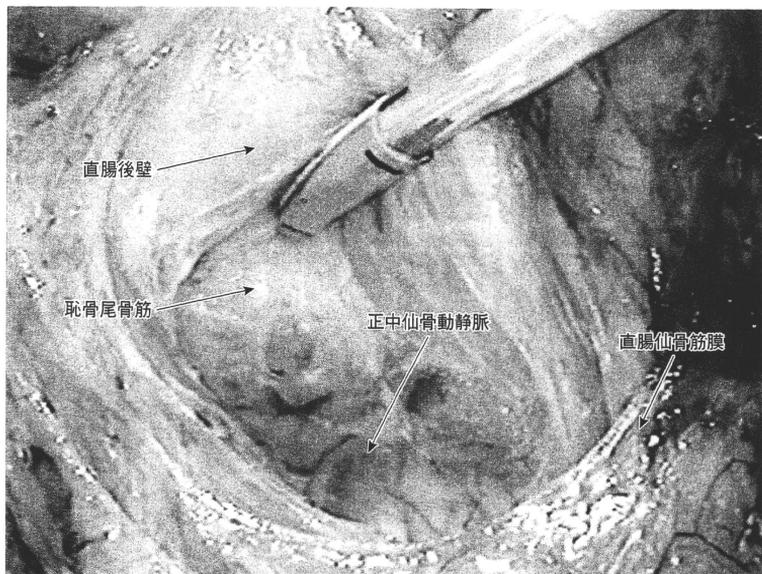
切離範囲内の直腸を全周性にコットンテープで縛った上で助手が牽引することによって愛護的で効率的な下部直腸の展開が可能となる (40)。助手が十分腹側に直腸を牽引しながら、術者は直腸固有筋膜に沿って後壁から広く尾側に向かって下部直腸を剥離する。この際、仙骨側に切り込むと仙骨静脈叢を損傷して大出血をきたす恐れがあるため常に直腸固有筋膜を腹側に確認しながら剥離を進めることがポイントである。第3～4仙椎の高さで直腸固有筋膜と下腹神経前筋膜が癒合した直腸仙骨筋膜が現れるが、これを直腸寄りで慎重に切離すると背側に正中仙骨動静脈を確認しながら容易に肛門挙筋(恥骨尾骨筋)に到達する (41)。骨盤内で子宮が術野の妨げとなる場合には腹壁外からナイロン糸を用いて子宮を吊り上げると良好な術野が得られる (42)。恥骨上より3横指頭側(膀胱の頭側)から直針を刺入して左右の固有卵巣索を牽引すると出血もなく妊孕性にも問題ない (43)。直腸子宮窩まで全周性に剥離を行うと、十分に直腸が授動された (44)。

O 直腸切離

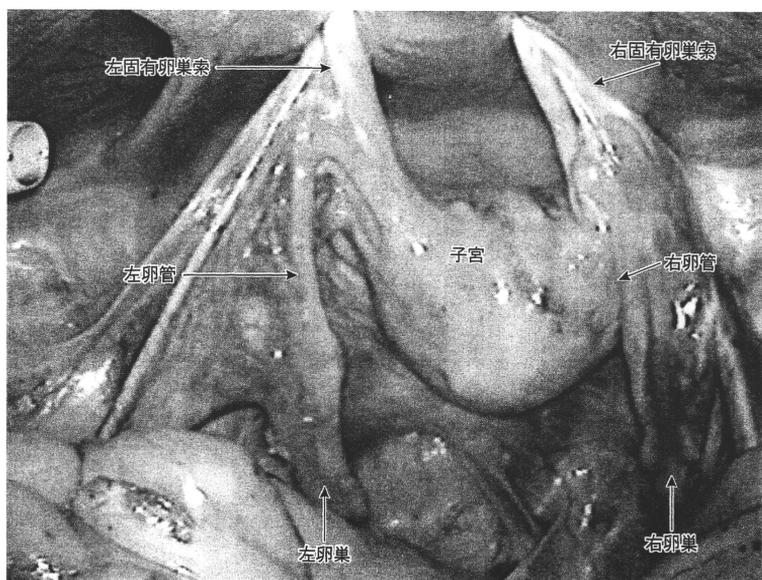
術前の点墨や術中内視鏡を参考に病変部位から3cm以上のdistal marginを確保して肛門側直腸切離線を決定する (45)。筆者らではできるだけ正確な切離線を得るためにピオクタニンを用いて切離線を直腸に描写したうえで、無駄なく適切な間膜処理に努めている (46)。助手は授動した直腸の左側のループに右手の鉗子を直腸左壁に接するように挿入して腹側に挙上する。左手の鉗子は直



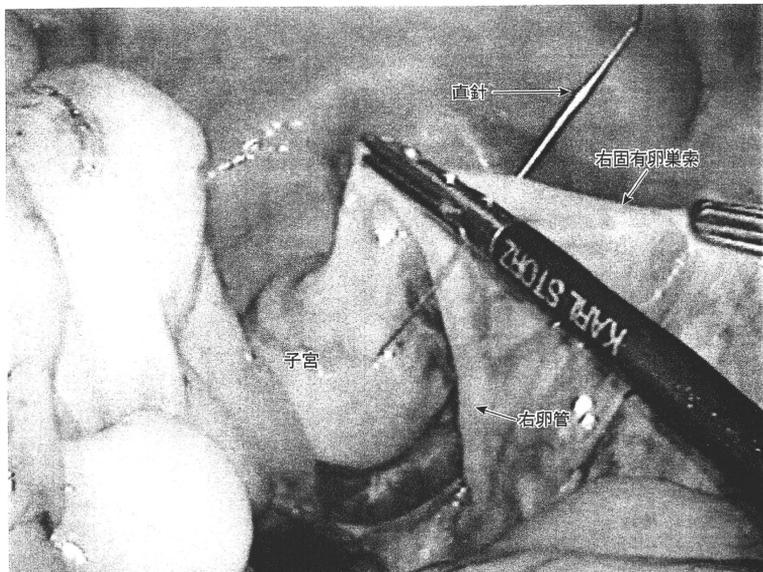
40 下部直腸の剥離・授動 1



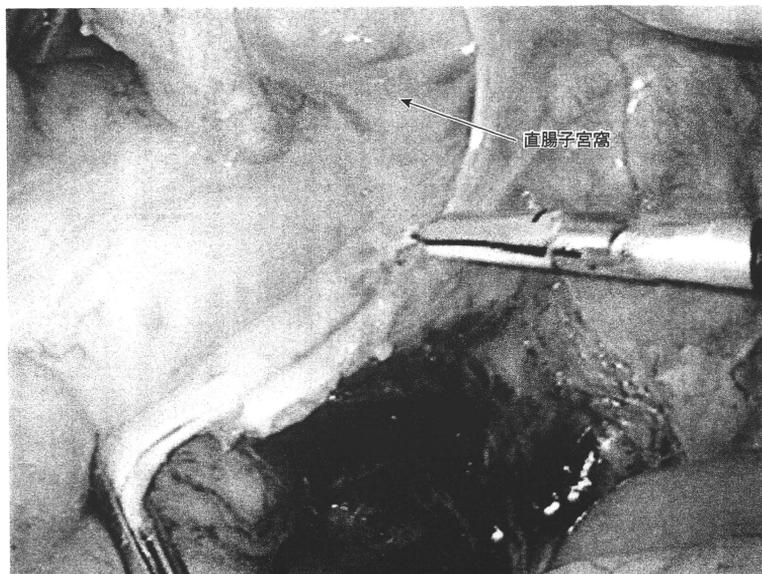
㊦ 下部直腸の剥離・授動 1



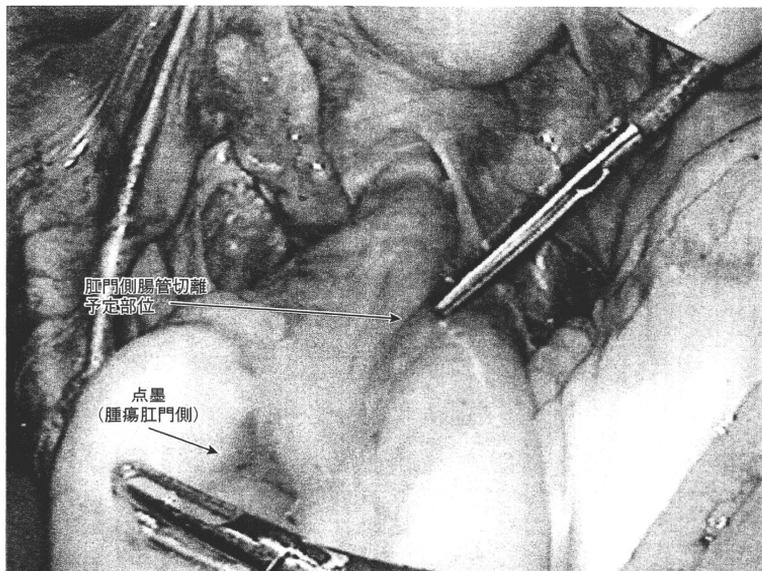
㊧ 下部直腸の剥離・授動 1



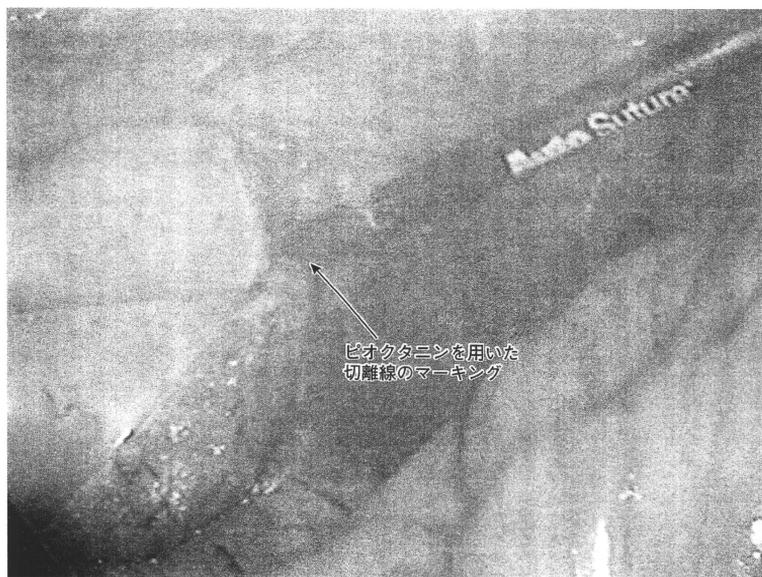
43 下部直腸の剥離・授動 2



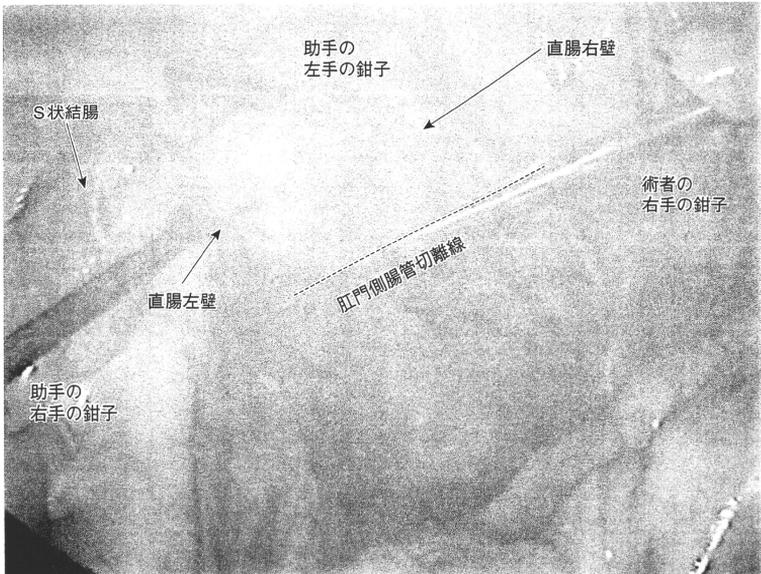
44 下部直腸の剥離・授動 2



45 直腸切離 1



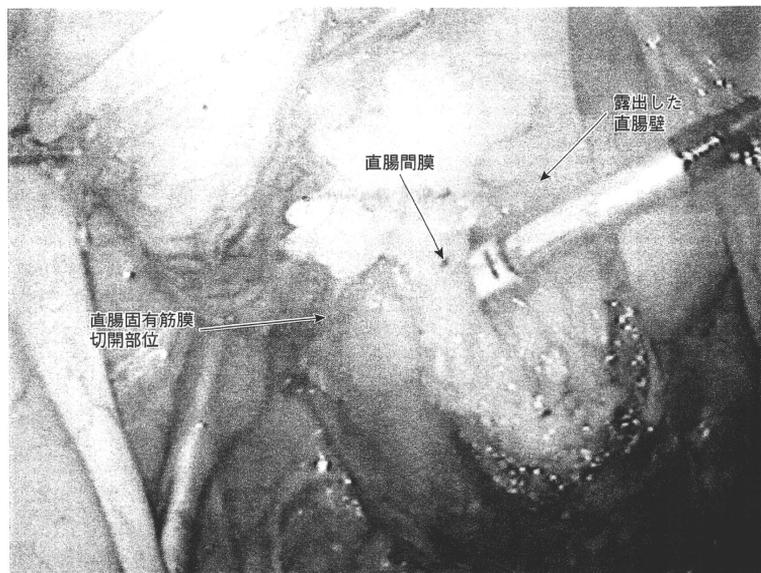
46 直腸切離 2



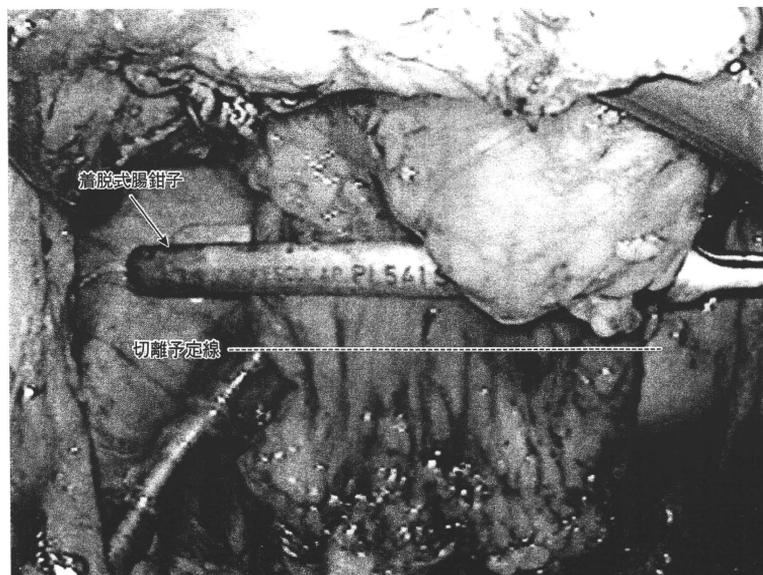
47 直腸切離 3



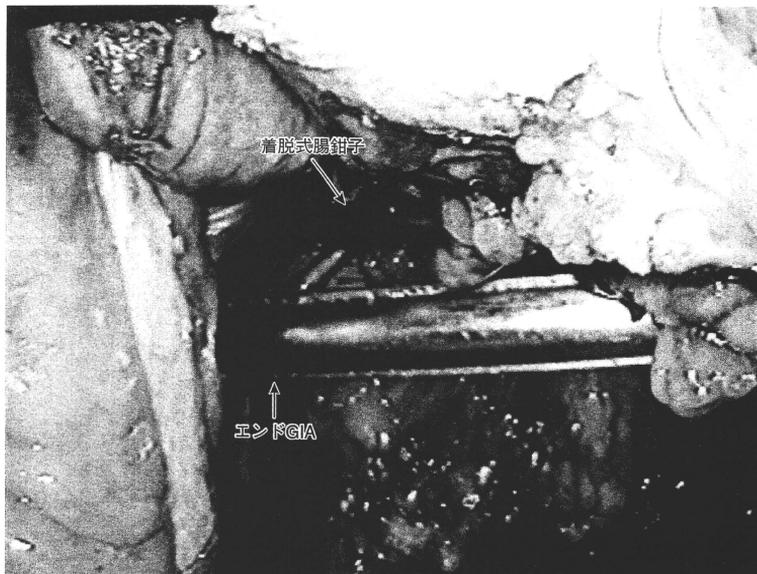
48 直腸切離 4



49 直腸切離 5



50 直腸切離 6



⑤ 直腸切離 7

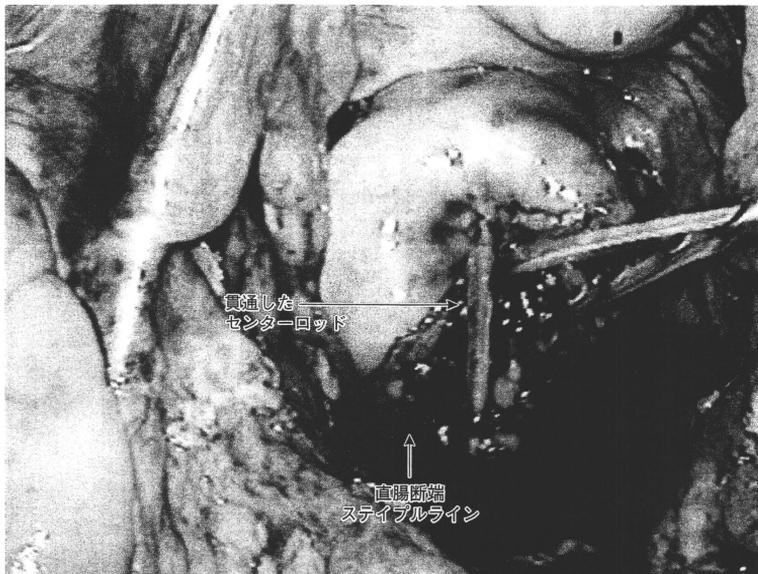
腸右側壁の切離予定部のやや口側を把持して腹側に牽引する (⑭)。右側壁，左側壁それぞれにつけたマーキングを結ぶ線で直腸固有筋膜を切開する (⑮)。直腸右側壁で直腸壁を慎重に露出して直腸間膜との境界を鈍的に剥離したうえで LigaSure Advance を用いて直腸間膜を右から左方向に切離する (⑯)。直腸後壁側壁が完全に露出されれば病変部と切離予定部の間に着脱式腸鉗子をかけて吻合部再発予防のため直腸洗浄を行う (⑰)。なお，直腸洗浄に着脱式腸鉗子を用いると，腸管壁が扁平に変形してステイプラーをかけやすくなる。右下腹部 12mm のポートからエンド GIA (60mm blue カートリッジ：コヴィディエン社) を挿入して直腸を切離する (⑱)。

● 評価の要点 ●

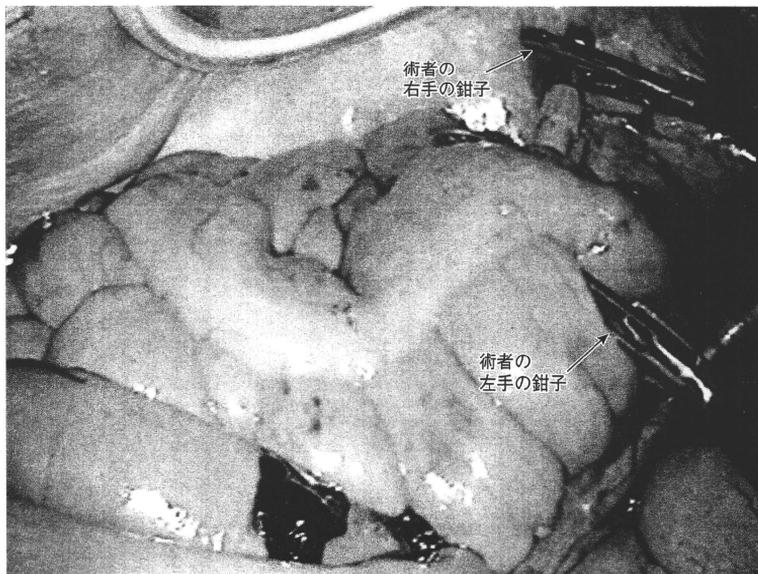
肛門側での直腸切離を適切な部位・範囲で，しかも適正な方法で行う。まず直腸間膜の処置を適切な部位で，しかも適切な方法で行い，管軸と直角な腸管切離が適切にできていることが評価の対象となる。

P 切除標本の摘出と腸吻合

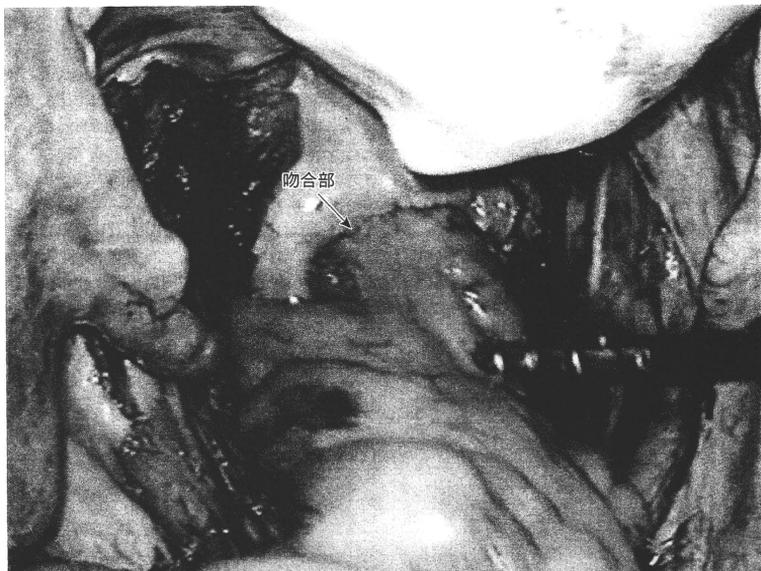
左下腹部のポート創を 3～5cm 程度に延長して小開腹創を作成する。創縁はラッププロテクターで保護して病変部を含む直腸を体外へ誘導する。体外で口側腸間膜と腸管を切離して標本を摘出し，口側腸管断端にアンヴィルを装着する。これを腹腔内へ戻しラッププロテクターに手術用手



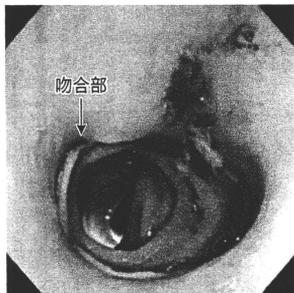
52 腸吻合 1



53 腸吻合 2

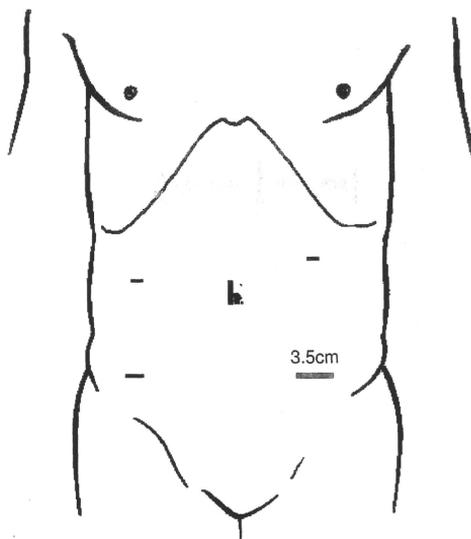


54 腸吻合 3



55 腸吻合 4

袋をかぶせて再気腹を行う。肛門よりサーキュラーステップラー（DST 31：コヴィディエン社）を挿入して直腸断端を貫通させ（52）、アンヴィルと接合させる。この際、術者左手で腸管断端の腹膜垂などを把持して持ち上げ、右手でアンヴィル先端を把持して方向を操作するとシャフトへの接合が容易に行える（53）。口側腸管に捻れや緊張がなく周囲の組織を巻き込んでいないことも確かめたのち double stapling 法で吻合する（54）⁵⁾。筆者らは全例に術中内視鏡を行い吻合部出血の有無を確認しながら leak test を行っている（55）。小腸や大網を整頓させて、10mm 以上のポート創はヘルニア予防のため腹膜・筋膜を縫縮する。ポート創から出血がないことを確認しながらポートを抜去し、すべての創を閉じて手術を終了する（56）。



50 閉腹

●評価の要点●

吻合の前に腸管血流が維持され、緊張なく、捻れ、介在物がないなどの確認操作を十分に行う。助手との協調作業で、センターロッド先端を遠位側直腸断端の適切な部位で打ち抜き、良視野でアンビルと吻合器本体の結合を手際よく行う。Air leak testなどで吻合部の確認を行うことも評価の対象となる。修復を要する吻合状態であったら残念ながら落第地雷となる。ポート抜去まで出血や副損傷の有無、異物の確認など手術終了時の確認作業を確実にを行う。

Q おわりに

当院で行っている腹腔鏡下前方切除術（D2 郭清）の手技についてビデオと術中写真を供覧しながら解説した。日本内視鏡外科学会技術認定取得者に求められる責務は術者として安全な内視鏡手術を遂行するとともに、後進に対する指導を行い内視鏡手術の健全な普及と進歩に貢献することである。術者と助手の役割を明確にして安全な手術を行うために、指導者から学び後進に日々教えている内容を技術認定制度の評価項目に即して記載したつもりである。本稿が読者の安全な内視鏡手術の一助となれば望外の喜びである。

■文献

- 1) 山川達郎. 内視鏡外科手術における技術認定制度の確立とそれによる新たな展開. 日鏡外会誌. 2003; 8: 101-4.
- 2) 奥田準二, 田中慶太郎, 李 相雄, 西口完二, 谷掛雅人, 吉川秀司, 豊田昌夫, 樫林 勇, 谷川允彦. 進行大腸癌に対する種々の工夫を加えた 3D-CT 画像に基づく腹腔鏡下ナビゲーション手術. 外科治療. 2001; 84: 1015-27.
- 3) 田中慶太郎, 奥田準二, 山本哲久, 川崎浩資, 谷川允彦. 腹腔鏡下大腸癌手術における支配血管分岐形態に基づく術前シミュレーション. 手術. 2005; 59: 1843-9.
- 4) 奥田準二, 谷川允彦. 腹腔鏡下大腸手術手技の最前線 S 状結腸・直腸 Rs 癌に対する腹腔鏡下手術. 外科治療. 2005; 92: 1136-48.
- 5) 田中慶太郎, 奥田準二, 野村栄治, 李 相雄, 近藤圭策, 徳原孝哉, 清水徹之介, 米田浩二, 茅野新, 山本誠士, 西田司, 谷川允彦. 自動縫合器, 自動吻合器の種類と特徴. 臨外. 2009; 64: 22-6.

概 論

内視鏡外科治療の現況と展望

猪股雅史¹ 北野正剛¹ 白石憲男²

Current status and perspectives of endoscopic surgery

¹Masafumi Inomata, ¹Seigo Kitano, ²Norio Shiraishi¹Department of Surgery I, ²Center for Community Medicine,
Oita University Faculty of Medicine

Abstract

In these twenty years, an endoscopic surgery has been widely applied to the patients as the treatment of benign and malignant diseases in the various fields, such as digestive surgery, respiratory surgery, endocrine surgery, urological surgery, and gynecological surgery. It has been generally accepted that the endoscopic surgery is less invasive and more beneficial compared with the conventional surgery in retrospective multicenter studies. In near future, with rapid advances of instruments and techniques, the establishments of EBM by prospective clinical trials, further education and training systems, and technical overcome in NOTES, SPS, and robotics, would be needed to be more widely accepted for the endoscopic surgery as extremely less invasive therapy.

Key words: endoscopic surgery, randomized controlled trial, natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES), single port endoscopic surgery (SPS), guideline for endoscopic surgery

はじめに

内視鏡外科手術は、1987年に腹腔鏡下胆嚢摘出術が初めて行われて以来、痛まず・傷が小さく・早く家に帰れる低侵襲手術(minimally invasive surgery)として注目を集め、患者のQOLを重視する近年の医療、社会のニーズに合致し、この20年間で驚くほどの急速な発展を遂げた。その適応も、当初は胆石症や自然気胸、鼠径ヘルニアなど良性疾患が主体であったが、1990年代前半より胃癌・大腸癌・肺癌などをはじめとした悪性疾患にも適応拡大されてきた。

また腹部外科をはじめ、呼吸器外科、乳腺・甲状腺、泌尿器科、婦人科、整形外科などの幅広い領域においてその普及が遂げられている。

本稿では、急速に普及してきた内視鏡外科手術20年の歩みを振り返り、その現況と将来展望について述べたい。

1. 我が国の内視鏡外科手術の動向

内視鏡外科手術の動向は、日本内視鏡外科学会が2年に1度行っている全国規模のアンケート調査に示されている。最新報告である第9回アンケート調査結果(2008年実施)¹⁾によると、

大分大学医学部 第1外科 ²同 地域医療学センター

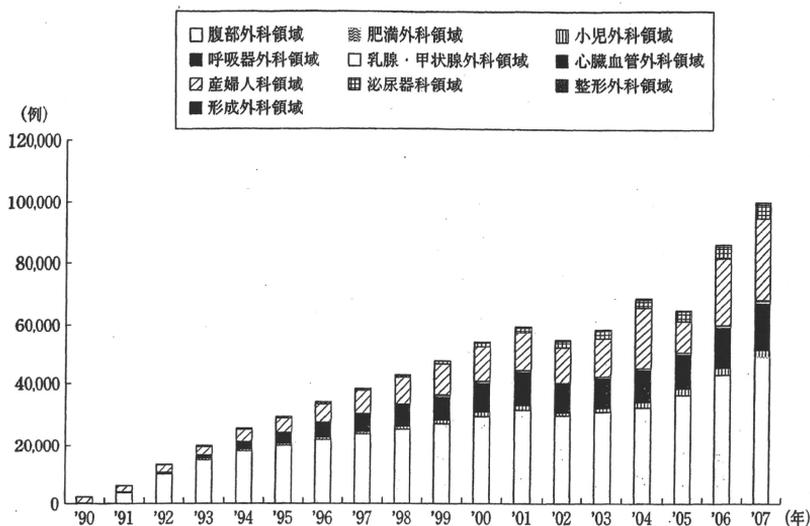


図1 各領域別の内視鏡外科手術症例数の推移
(9th Nationwide Survey, 2008, JSES)

1990年に我が国で内視鏡外科手術が開始されて以来初めて、2007年に年間100,000例の施行件数を超えるようになり、1990年から2007年末までに合計807,500例が施行されている。腹部外科領域が450,000例で56%を占め、呼吸器外科領域が124,000例で15%、産婦人科領域が178,000例で22%を占め、以下泌尿器科領域が27,000例、小児外科領域が17,000例、乳腺・甲状腺外科領域が5,000例、整形外科領域が3,200例、心血管外科領域が1,800例、形成外科領域が1,500例である(図1)。

2. 各領域の内視鏡外科手術の動向

a. 腹部外科領域

最も施行件数が多い腹部外科領域に関して、2007年の1年間に49,000例、1990年から2007年末までに総数で450,000例あまりの手術が施行されている。2007年においては胆嚢疾患つまり腹腔鏡下胆嚢摘出術がその半数近くを占めているが、近年は胃・大腸疾患が顕著に増加しており、2007年の1年間に胃癌・胃粘膜下腫瘍

などの胃疾患に対する手術が5,000例に、大腸癌を主体とする大腸疾患に対する手術が13,000例を超える症例に施行されている(図2)。胆嚢摘出術の開腹下あるいは腹腔鏡下の施行症例数の比率を年次別にみると、2007年には腹腔鏡手術が22,000例、開腹手術が5,000例で81%の症例に内視鏡外科手術が行われている。胆嚢摘出術については既に内視鏡外科手術が標準と考えられる。食道疾患に対する内視鏡外科手術の症例数の推移は、2007年末までの総手術件数は7,245例で、2007年の1年間は1,147例に施行されている。肝疾患に対しては、2007年末までの総手術件数は3,497例で、2007年の1年間は475例に施行され、このうち肝細胞癌が約300例、肝嚢胞が100例である。脾疾患に対しては2007年末までの総手術件数は509例で、2007年の1年間は100例に施行され、その大部分は良性あるいは良悪性境界病変に対するの施行である。

b. 呼吸器外科領域

呼吸器外科領域の内視鏡外科手術は、2007

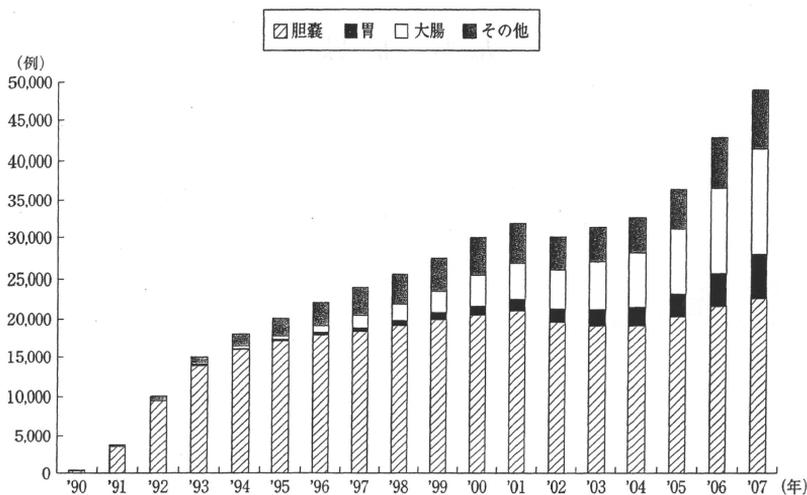


図2 腹部外科領域の疾患別症例数の推移
(9th Nationwide Survey, 2008, JSES)

年末までの総手術件数 124,000 例で、その内訳は良性肺疾患 60,800 例、悪性肺疾患 42,384 例、胸膜・胸壁疾患 5,815 例、縦隔疾患 7,074 例であった。2007 年の 1 年間には 14,585 例の施行であり、良性疾患 7,464 例、悪性疾患 7,121 例に施行されている。

c. 乳腺・甲状腺外科領域

乳腺外科領域における内視鏡外科手術の症例数は、2007 年末までの手術件数が 3,109 例であり、良性疾患 694 例、悪性疾患 2,415 例、2007 年の 1 年間にはそれぞれ 149 例、693 例に施行され、徐々に症例数が増加してきた。甲状腺外科領域の内視鏡外科手術は、2007 年末までの手術件数はバセドウ病 212 例、良性腫瘍 1,230 例、悪性腫瘍 246 例で、2007 年の 1 年間にはそれぞれ 23 例、58 例、52 例に施行されている。

d. 産婦人科領域

産婦人科領域の内視鏡外科手術の 2007 年末までの総手術件数は 178,000 例で、そのうち良性卵巣腫瘍が 31% と最も多く、子宮内膜症 21%、子宮筋腫 11% であった。2007 年の 1 年間には 21,633 例に対して施行されている。

e. 泌尿器科領域

泌尿器科領域においては 2007 年末までの総手術件数は 26,103 例で、2007 年の 1 年間には 4,455 例に施行され、このうち尿管疾患が 2,900 例 (64%)、副腎疾患が 785 例 (17%)、前立腺癌 770 例 (17%) である。

3. 手術術式の開発

各領域においてこの 20 年間に様々な術式の開発や改良がなされてきた。我が国で発生頻度の高い胃癌において、1991 年から我が国独自の新しい術式が開発されている²⁻⁴⁾。Ohgami らの開発した腹腔鏡下胃局所切除術 (LWR)²⁾、Ohashi らの腹腔鏡下胃内粘膜切除術 (IGMR)³⁾ はリンパ節転移がないと判断される症例に対して、また著者らが開発した腹腔鏡補助下幽門側胃切除術 (LADG)⁴⁾ は D1+ α あるいは D2 リンパ節郭清を伴う術式であり、その施行症例は年々倍加している。大腸癌に対する腹腔鏡下手術は、安全な剥離と確実なリンパ節郭清を行うために、様々なアプローチ法が開発されてきた⁵⁾。通常の開腹手術と同様に腸管外側から剥

離を行い、腸管の授動を十分行った後にリンパ節郭清を行う外側アプローチ法、内側の血管根部をまず処理しリンパ節郭清を行ってから外側の腸管付着部を切離する内側アプローチ法、側腹部から後腹膜を剥離し後腹膜下筋膜の前面と腸間膜の間にスペースを作り血管根部に到達する後腹膜アプローチ法、剥離に先行して後腹膜側に安全なスペースを確保する後腹膜先行アプローチ法など癌の進行度や施設に応じて選択されている。食道癌においては、胸腔鏡下操作に加えて、胃管作製など腹部操作を腹腔鏡にて行う術式も進められている。副腎摘出術においては、経腹的前方到達法、経腹的側方到達法、後腹膜の側方到達法などが開発され、気腹法や吊り上げ法、あるいはハンドアシスト法などが使い分けられている。

4. 悪性腫瘍に対する内視鏡外科手術の評価

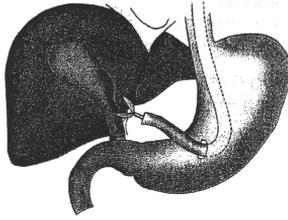
各術式の定型化と普及に伴い、その有用性を客観的に評価する必要がある。食道・胃・大腸の各領域とも、特に悪性腫瘍に関して国内外で開腹・開胸手術との症例対照研究がなされている⁹⁾。短期成績において、低侵襲性や安全性を示す結果が数多く報告されているが、長期成績に関しては、いまだ十分に明らかにされておらず、国内外でEBMの観点から満足できる報告は少ない。このようななか、我が国では厚生労働省がん研究助成金(北野班)にて、2001年度より、食道癌・大腸癌・肺癌、2003年度より胃癌・前立腺癌に対する内視鏡外科手術の適応拡大について多施設共同研究を行ってきた^{7,8)}。この研究班では、内視鏡外科の先進的17施設から我が国最大規模の遠隔成績を含めた臨床データを集計・解析し、現時点での長期成績が明らかにされている。これによると、食道癌に対する内視鏡外科手術は355例が登録されており、術中合併症は13.9% (神経損傷11.3%, 気道損傷1.4%), 術後合併症は28.9% (呼吸器合併症11.6%, 縫合不全9.0%)であった。根治手術292症例中、再発は69例(23.6%)で、再発部位はリンパ節9.0%, 肺4.7%, 局所3.8%, 骨

1.4%, 胸膜0.7%であった。病期別5年生存率は、stage I: 95%, stage II: 63%, stage III: 45%であった。胃癌に対する内視鏡外科手術は1,892例が登録されている。早期癌は1,622例で、術中合併症(出血など)は2.2%, 術後合併症(吻合部狭窄や縫合不全など)は12.1%であった。5年無再発生存率は、m癌では99.8%, sm癌では98.0%であり、開腹手術と同等あるいはそれ以上と考えられる。大腸癌は2,036例(結腸癌1,495例, 直腸癌541例)が登録されており、結腸癌は、術中合併症1.4%, 術後合併症12.6%, 根治手術1,481例中61例(4.1%)に再発を認め、その形式は、肝2.4%, 腹膜0.4%, 肺0.4%, リンパ節0.3%, 局所0.2%という内訳である。5年生存率は、stage I, II, IIIの順に、95%, 86%, 74%を示している。このretrospective multicenter studyの報告⁹⁾から、我が国の結腸癌および直腸癌の治療成績は、合併症・再発率・再発形式・5年生存率のいずれも従来の開腹手術と比較してほぼ同等と考えられる。

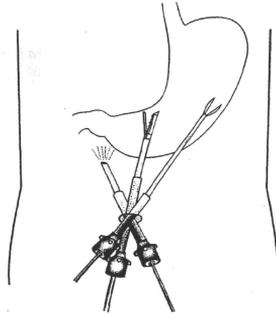
5. 内視鏡外科手術の課題と克服

a. EBMの確立

我が国の内視鏡外科手術の更なる進歩のためには、悪性腫瘍に対する長期成績に関して質の高い臨床研究が必要である。臨床研究が最も進んでいる大腸癌領域では、2004年秋より厚生労働科学研究費補助金による班研究プロジェクト(JCOG0404)として「進行大腸癌における開腹手術と腹腔鏡下手術の根治性に関するランダム化比較試験(RCT) (第III相試験)」¹⁰⁾をスタートさせている。2009年3月に目標症例数1,050例の登録を完了し、現在追跡を行っており、この世界最大規模の手術療法RCTの結果は国内外から注目されている。胃癌においても、2007年にスタートした厚生労働省がん研究助成金(片井班)による早期癌に対する安全性試験(第II相試験)の登録が完了しており、現在、安全性と根治性に関する開腹手術とのRCT(第III相試験)が開始されている。これらの臨床研究により、我が国から世界に発信しうるエビデンスレベルの高い研究成果の報告が期待されている。



NOTES
(経管腔的内視鏡外科手術)



SPS
(単孔式腹腔鏡手術)

図3 新しい内視鏡外科手術

b. 内視鏡外科腫瘍学の発展

手術に伴う生体反応や腹腔内の損傷治癒、更に炭酸ガスの使用が、癌の増殖・浸潤・転移などの生物学的動向にどのように影響を与えるか、十分には解明されていない。著者らは、この新しい分野を「内視鏡外科腫瘍学」¹¹⁾と位置付け、炭酸ガス気腹が腹膜播種・肝転移・リンパ節転移・創転移へどのような影響を与えるか動物転移モデルを用いて検討してきた¹²⁾。臨床研究と基礎研究との両サイドからのアプローチが内視鏡外科の進歩に重要な役割を果たしている。

c. 新しい技術や機器の開発

1) センチネルリンパ節ナビゲーション手術

早期癌の治療はいかに根治性を高めるかということから、いかに患者のQOLを向上させるかということに重きを置く方向となっている。sentinel node navigation surgery (SNNS) によるリンパ節郭清の必要性を術中に判断し、必要のない予防的リンパ節郭清を省くことにより、侵襲をより小さくすることが可能となる。現在、早期胃癌に対する腹腔鏡下手術において、SNNSの臨床応用へ向けた研究が進行中である¹³⁾。

2) NOTES

経管腔的内視鏡外科手術 (natural orifice transluminal surgery: NOTES) は数年前に傷のない手術として登場し内視鏡医、外科医のみならず、メディアからも大きく注目を浴びている。

経胃的あるいは経膈的アプローチで胆嚢摘除と胃部分切除などが行われた¹⁴⁾。しかしながら、まだ技術面で解決すべき点が多々あるため NOTES 研究会に登録された全症例件数は 23 例にとどまっている。国内外の医療機器メーカーがこぞってこの分野に期待し、研究開発を進めている現況をみると将来の低侵襲手術として大いに期待される。

3) SPS (single port endoscopic surgery)

SPSは単孔式腹腔鏡手術と呼ばれ、我が国では2009年から注目されている新たな手術法である(図3)。臍下部など2-3cmの皮膚切開から、腹腔鏡と操作用鉗子2-3本を用いて行う手術である。かなり以前より少数例の報告があったが、通常の腹腔鏡下手術に比べて微細な手術操作が難しくその意義が理解されなかった。しかし、NOTESが登場し、より傷の小ささを求める流れの中で、現在使用可能な器具のみで完遂できるSPSであれば、との思いで登場したものと考えている。日に日に施行する施設が増加している¹⁵⁾。

d. 内視鏡外科手術のトレーニングと

技術認定

内視鏡外科手術の普及によって、卒後・卒前教育および研修における内視鏡外科手術のプログラムは必要不可欠となった。現在、ドライラボやバーチャルリアリティ・シミュレーター、

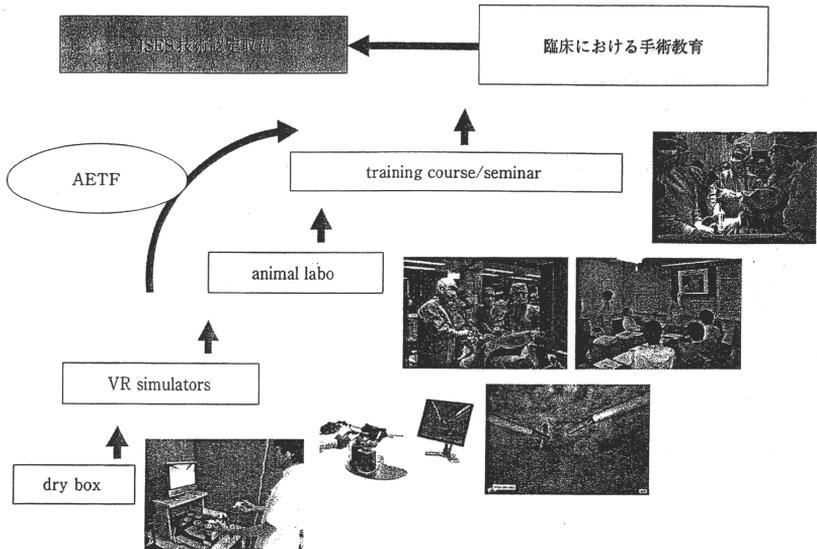


図4 内視鏡外科手術のトレーニング

アニマルラボ、各種セミナーなど、学会や研究会が企業とタイアップして、様々な形式で進められている(図4)。国内にとどまらずアジア地域全般の内視鏡外科手術の安全な普及を目的にAETF(Asian Endosurgeon Task Force)やSLS(Surgical Leader's Summit)などのトレーニンググループが実績をあげている。更に2004年より日本内視鏡外科学会による技術認定制度¹⁹⁾が発足し、各領域における内視鏡外科手術の指導者の認定と育成に重要な役割を果たしている。近い将来は、内視鏡外科の診療に必須のものとなりえるかもしれない。

e. 内視鏡外科診療ガイドライン

内視鏡外科手術の急速な進歩と普及によって、各領域ごとに、我が国における現時点での適応や従来手術との位置づけを明確にするニーズが出現してきた。2008年に日本内視鏡外科学会

は内視鏡外科診療ガイドラインを作成し、安全な普及と発展に貢献が期待されている。今後は本ガイドラインの評価とともに定期的な内容の更新が必要と考えられる。

おわりに

外科治療はこの20年間で大きく変貌を遂げてきた。これは‘患者にやさしい治療’を実践させる内視鏡外科手術の登場と患者主体の治療を求める社会のニーズに帰するところが大きい。今後は、外科医にやさしいインターフェースの開発やロボットなど効率の良い新たな機器の登場、更には長期成績を踏まえたエビデンスの確立、教育・トレーニングシステムの構築、医療経済の評価と効率化など、立ちはだかる問題点を慎重に克服することにより、低侵襲手術として更なる発展が期待される。

■ 文 献

- 1) 内視鏡外科手術に関するアンケート調査—第9回集計結果報告—, 日内視鏡外会誌 13: 499-611, 2008.
- 2) Ohgami M, et al: Laparoscopic wedge resection of the stomach for early gastric cancer using a lesion-lifting method. Dig Surg 11: 64-67, 1994.
- 3) Ohashi S: Laparoscopic intraluminal (intragastic) surgery for early gastric cancer. A new concept in laparoscopic surgery. Surg Endosc 9: 169-171, 1995.
- 4) Kitano S, et al: Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. Surg Laparosc Endosc 4: 146-148, 1994.
- 5) 小西文雄: 腹腔鏡下大腸手術(腹腔鏡下大腸切除研究会編), p6-8, 医学書院, 2002.
- 6) 猪股雅史ほか: 悪性腫瘍への腹腔鏡下手術の現況. 外科治療 90(1): 7-13, 2004.
- 7) 北野正剛ほか: 厚生労働省がん研究助成金[がんにおける体腔鏡手術の適応拡大に関する研究]第2回アンケート調査結果報告; 食道がん・大腸がん・肺がん, 2002.
- 8) 北野正剛ほか: 第4回アンケート調査結果報告; 胃がん・前立腺がん, 2004.
- 9) Kitano S, et al: A multicenter study on laparoscopic surgery for colorectal cancer in Japan. Surg Endosc 20: 1348-1352, 2006.
- 10) Kitano S, et al: Randomized controlled trial to evaluate laparoscopic surgery for colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. Jpn J Clin Oncol 35: 475-477, 2005.
- 11) 北野正剛, 白石憲男: 内視鏡外科における癌の増殖・進展・転移. 日外会誌 101: 526-530, 2000.
- 12) 猪股雅史ほか: 内視鏡外科における基礎研究の進歩. 医学のあゆみ 220: 612-616, 2007.
- 13) Kitagawa Y, et al: Sentinel lymph node mapping in esophageal and gastric cancer. Cancer Treat Res 127: 123-139, 2005.
- 14) 北野正剛, 田尻久雄: NOTES(経管腔的内視鏡手術)—体表面に創を作らない新しい低侵襲手術: 世界の現状とわが国の基礎・臨床研究への取組み, 医学のあゆみ 230: 1035-1039, 2009.
- 15) Yasuda K, Kitano S: Single port surgery: review of the literature and our initial experience. Asian J Endosc Surg 2: 29-35, 2009.
- 16) 山川達郎: 内視鏡外科手術における技術認定制度の確立とそれによる新たな展開. 日鏡外会誌 8: 101-104, 2003.

Activation of nuclear factor kappa B and induction of migration inhibitory factor in tumors by surgical stress of laparotomy versus carbon dioxide pneumoperitoneum: an animal experiment

Anwar Tawfik Amin · Norio Shiraiishi · Shigeo Ninomiya · Masaaki Tajima · Masafumi Inomata · Seigo Kitano

Received: 21 February 2009 / Accepted: 16 June 2009 / Published online: 16 July 2009
© Springer Science+Business Media, LLC 2009

Abstract

Background Surgical trauma may be associated with enhanced tumor growth and establishment. The authors studied the effect of carbon dioxide (CO₂) pneumoperitoneum versus laparotomy on tumor necrosis factor- α (TNF α), migration inhibitory factor (MIF) expression, and nuclear factor kappa B (NF κ B) activity in human gastric cancer.

Methods Nude mice were inoculated intraperitoneally with human gastric cancer cells (MKN45). Then laparotomy, CO₂ pneumoperitoneum, and anesthesia alone were performed randomly. Tumor growth and associated TNF α and MIF expression and NF κ B activity were determined.

Results Total tumor weight, especially at the anterior abdominal wall, was higher after laparotomy than after CO₂ pneumoperitoneum ($p < 0.05$). The mRNA expression of TNF α was higher 24 and 48 h after laparotomy than after CO₂ pneumoperitoneum ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively). At all the examined time points, MIF mRNA expression also was higher after laparotomy than after CO₂ pneumoperitoneum ($p < 0.05$ until 1 week or $p < 0.01$ at 2 weeks). The NF κ B protein was more activated after laparotomy than after CO₂ pneumoperitoneum 6 h subsequent to surgical procedures.

Conclusion After CO₂ pneumoperitoneum, tumors have less TNF α and MIF expression and less NF κ B activity than

after laparotomy. This may be associated with less tumor growth, supporting minimal invasive techniques in gastrointestinal oncologic surgery.

Keywords Laparotomy · MIF · NF κ B · Pneumoperitoneum · TNF α · Tumor growth

Surgery is the most effective method for the treatment of malignant tumors. However, surgical trauma seems to be associated with enhanced incidence of tumor growth and establishment [1–4]. At the same time, the mechanisms by which surgical trauma may have an impact on tumor growth and progression still are unclear.

Laparoscopic surgery, accepted as a minimally invasive procedure, recently has been adapted for gastrointestinal cancers [5–7]. Although few clinical studies have shown the oncologic feasibility of laparoscopic surgery, several animal studies mostly have shown that laparoscopic procedures are associated with significantly less increase in tumor growth and metastasis than open surgery [1–4]. However, a more precise conception regarding the ability of laparoscopic techniques to treat malignant tumors still is needed [1–3, 5].

A few animal and clinical studies have evaluated the induction of adhesion molecules, inflammatory response, cytokines, and growth factors such as TNF α and vascular endothelial growth factor (VEGF) after laparoscopic and open surgery [3, 4, 7, 8]. These factors may act as indicators for the extent of surgical stress and may modify the biologic activity of dormant cancer cells after surgery. However, these factors have not been evaluated in the tumors after surgery. It is known that these factors are regulated by DNA-binding proteins such as nuclear factor kappa B (NF κ B) [1, 2, 9].

A. Tawfik Amin (✉) · N. Shiraiishi · S. Ninomiya · M. Tajima · M. Inomata · S. Kitano
Department of Gastroenterological Surgery, Oita University
Faculty of Medicine, 1-1 Idaigaoka, Yufu, Oita 879-5593, Japan
e-mail: anwar71@med.oita-u.ac.jp;
anwartawfik2010@yahoo.com

A. Tawfik Amin
South Egypt Cancer Institute, Surgery Department, Assiut
University, Assiut, Egypt