

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860558

研究課題名(和文)非穿孔式内視鏡的全層切除とセンチネルリンパ節理論の融合による胃癌低侵襲手術の確立

研究課題名(英文) Establishment of minimally invasive surgery for gastric cancer by nonexposed endoscopic wall-inversion surgery and sentinel node navigation surgery

研究代表者

後藤 修 (Goto, Osamu)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：00589658

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：新しい胃癌縮小手術の確立を目的とし、まず生体ブタを用いて非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術(Nonexposed endoscopic wall-inversion surgery:NEWS)とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術(Sentinel node navigation surgery:SNNS)に関する慢性実験を行い、その実行可能性と安全性について明らかにした。その上で、内視鏡治療適応外と診断された早期胃癌症例に対するNEWS+SNNSの実行可能性に関する探索的臨床研究を開始した。さらに、既存の手術検体を解析しNEWSにおける適切な切除マージンの目安を設定した。各結果を英語論文化した。

研究成果の概要(英文)：To establish a new method of minimally invasive surgery for gastric cancer, we conducted a porcine survival study of nonexposed endoscopic wall-inversion surgery (NEWS) with sentinel node navigation surgery (SNNS), and demonstrated the feasibility and safety of this combined surgery. After that, we started a pilot study of NEWS with SNNS for early gastric cancer which was candidate for surgery. Furthermore, to set an optimal surgical margin in the resection of gastric cancer by NEWS, the histological length of subepithelial lateral extent in surgically resected submucosal early gastric cancers was retrospectively investigated. The obtained results were reported at domestic or international congress and published in international journals.

研究分野：医歯薬学

キーワード：胃癌 低侵襲 内視鏡 腹腔鏡 センチネルリンパ節 縮小手術 全層切除

1. 研究開始当初の背景

本邦において胃癌は粗罹患率、粗死亡率ともに悪性新生物の中で第2位に位置する主要な疾患の一つである。近年の内視鏡診断技術の向上や機器開発の進歩により早期の段階での発見率が向上し、内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic submucosal dissection: ESD)に代表される内視鏡治療技術の開発によって、より低侵襲な方法での治療が望める疾患となりつつある。しかし、現状では内視鏡治療が困難、もしくは根治の得られない胃癌に対しては、外科的胃切除が標準治療となる。「胃癌治療ガイドライン」では、定型的な胃切除は幽門側胃切除術もしくは胃全摘術と規定されており、ダンピング症候群や胃停滞感、摂食量の低下など、術後の生活の質(Quality of life: QOL)の低下が積年の課題となっている。腹腔鏡下胃切除術は術創が極めて小さくなるため、術後疼痛の減少という面でメリットをもたらすが、この場合の低侵襲性は術後短期的なものに限られ、術後 QOL の向上には寄与しない。また、腹腔鏡下に病変を切除する際には自動縫合器を用いるため、分節切除や局所切除によってできるだけ切除範囲を縮小しようとしても、病変から十分な距離を確保する必要上、結果的に切除範囲が病変の範囲に比し広くならざるを得ず、胃変形による停滞感で結果的には術後 QOL を損なう、というジレンマが起こりうる。

胃機能温存を目的として、経口内視鏡を用いて最小範囲で胃壁全層を切除する腹腔鏡内視鏡合同切除術(Hiki N, et al. Surg Endosc 2008; 22: 1729-35)という手法も開発されたが、この場合、内腔から管腔を穿孔させて病変を切除するため、管腔内外の交通が避けられない。したがって、胃内容物の流出による腹腔内汚染や癌細胞の腹腔内播種の可能性がある以上、おのずとその適応病変は潰瘍のない粘膜下腫瘍(submucosal tumor: SMT)などの非上皮性腫瘍に限定せざるを得ない状況にある。

本研究代表者は、内視鏡と腹腔鏡を併用して管腔を穿孔させずに胃壁の全層を任意の範囲で局所切除する非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術(Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery: NEWS)の考案に携わり(Goto O, et al. Gastric Cancer 2011; 14: 183-7)、平成 23 年度文部科学省科学研究費「若手研究(B)」の助成の下動物実験を行い、倫理委員会の承認を得た後、臨床導入に成功した。NEWS は、潰瘍のない SMT のみならず潰瘍を伴う SMT や、ESD 適応病変であるが腫瘍を確実に一括切除するには技術的に困難な高度癒痕早期胃癌に対しても最小範囲の局所全層切除が実現する画期的な手法として臨床への普及が期待されている。

しかし、現実的には、この NEWS 単独では適応となる早期胃癌はごく少数に限られる。内視鏡治療適応外病変に対して定型的なり

ンパ節郭清と NEWS を組み合わせたとしても、郭清に伴う血管処理によって残された胃壁が壊死する可能性は否定できない。転移リンパ節の部位が不明である以上、リンパ節転移の可能性のある早期胃癌に対してはやはり定型的なリンパ節郭清を行い、その郭清範囲に依じて大きく胃を切除せざるを得ない、というのが現状である。このうち、実際にリンパ節転移が陽性である頻度は 1-2 割にすぎないため、言い換えれば内視鏡治療適応外病変の 8-9 割に対して過剰な胃切除と不要なリンパ節郭清が行われていることになる。

本研究代表者は東京大学医学部附属病院で SMT に対する NEWS の臨床導入を終えた後、慶應義塾大学医学部腫瘍センター低侵襲療法研究開発部門に異動した。慶應義塾大学の一般・消化器外科は世界的にも胃癌の腹腔鏡手術における草分け的存在であり、特にセンチネルリンパ節(SN)理論を指標とした胃癌縮小手術の臨床研究において世界をリードしており(Kitagawa Y, et al. Gastric Cancer 2005; 8: 103-10)、1999 年より臨床研究として施行している胃癌センチネルリンパ節生検はすでに 500 例を超える。SN 理論とは、腫瘍から直接リンパ流を受けるリンパ節である SN に転移がなければそれより下流のリンパ節には転移がないとする考え方であり、乳癌、悪性黒色腫のみならず、胃癌に対しても慶應義塾大学を中心として精力的に臨床応用が試みられている。この理論に基づいて SN 転移陰性の判断の下行われる SN 流域切除(SN basin dissection: SNBD)は、いわば「最小範囲のリンパ節郭清手技」であり、阻血による術後の胃壁壊死が最小限に抑えられることが期待できる。現状ではこの sentinel node navigation surgery(SNNS)に腹腔鏡下胃局所切除や分節切除を組み合わせているが、前述の如く胃変形による摂食障害が無視できない QOL 低下をもたらしている現状においては、より小さい範囲での局所全層切除が望まれているところである。ESD に SNNS を組み合わせた手法も報告されているが(Bok GH, et al. Endoscopy 2012; 44: 953-6)、SNBD が必要な病変は粘膜下層深部浸潤癌も多く含まれるため、切除断端の垂直方向が腫瘍陽性となる危険性が無視できず、確立された治療法とはなりにくいと考えられる。

慶應義塾大学医学部腫瘍センターは、NEWS に SNNS を導入することによって、NEWS の対象となりうる病変が拡大できる、すなわち SN 理論上リンパ節転移陰性と考えられる早期胃癌に対しても内視鏡的局所切除が可能になると考えた。一方、一般・消化器外科は、SNNS に NEWS を導入することによって、周術期のみならず術後の QOL までも最大限に維持することができる理想的な局所切除が可能になると考えた。十分な議論の末、本研究代表者は一般・消化器外科からの快諾を得て、本研究を立案するに至った。

2. 研究の目的

NEWS と SNNS による胃癌縮小手術の確立を目的とした。まず、非臨床試験として生体ブタを用いて NEWS+SNBD に関する慢性実験を行い、その安全性について明らかにすることとした。次に、臨床試験として内視鏡治療適応外と診断された早期胃癌症例に対して NEWS+SNBD に関する探索的臨床研究を行い、その実行可能性と有用性について明らかにすることとした。

3. 研究の方法

(1)生体ブタを用いた NEWS+SNBD の安全性および実行可能性の検証

NEWS、SNNS それぞれ単独での実行可能性および安全性については基礎研究や実臨床において確認されているが、NEWS+SNBD に関する検討、特にその安全性については臨床導入前に確認しておく必要があったため、まず本手技の安全性を担保するための動物実験を行った。

動物倫理委員会からの承認を得た後本実験を開始した。20-30kg の生体ブタを全身麻酔下に仰臥位とし、十分麻酔が効いていることを確認後、腹腔鏡処置用のポートおよび内視鏡を挿入、径 3cm の仮想病変を設定し粘膜側にマーキングを行った。次に、内視鏡を用いて病変周囲の粘膜下層にトレーサーとしてのインドシアニングリーン(ICG)を 0.5ml ずつ 4 箇所局注した後、染色されたリンパ管と SN を腹腔鏡下に同定し、SN を含むリンパ流域を切除、回収した。その後、内視鏡ガイド下に腹腔鏡で漿膜側にもマーキングを行い、内視鏡で病変周囲の粘膜下層に局注、腹腔鏡でマーキング外側の漿膜筋層を全周性に切開し、病変を内反させながら健常部の漿膜筋層を直線状に縫合し、最後に内視鏡でマーキング外側の粘膜・粘膜下層を全周性に切開して病変を切離し、経口的に回収した(図 1)。ポートを抜去し、創部を縫合して処置を終了した後覚醒させ、術後 7 日間飼育した後、安楽死させた。

図 1. NEWS+SNBD の実際.

SN 流域は病変部位により異なるため、仮想病変を上部/中部/下部の各条件につき前壁/後壁/大弯/小弯の 4 種類設定することとしたが、ブタの胃は小弯が極めて短いため上部・下部病変は前壁/後壁/大弯の 3 種類とし、計 10 頭 10 病変を設定した。主要評価項目を術後 7 日目の生存率、副次的評価項目を手技完遂率、偶発症発生率(胃壁壊死、縫合不全、腹膜炎など)、手術時間、出血量を評価した。

(2)NEWS+SNBD の探索的臨床研究

(1)で本手技の安全性を確認した上で、NEWS+SNBD の臨床導入を開始した。倫理委員会からの承認を得た後、内視鏡治療適応外と

術前診断された前治療歴のない腫瘍長径 4cm 以下の単発性早期胃癌症例のうち同意の得られた 20 歳以上の患者を対象とし、手技の実行可能性および有用性に関する探索的臨床研究を行った。SN の同定に関してはより精度の高いラジオアイソトープを用いた同定法と色素法とを併用することとした。

研究期間内に知りえる評価項目として手技完遂率、偶発症発生率、腹腔内播種の有無(腹腔内洗浄液の細胞診による評価)、術後 QOL 等について解析した。

(3)NEWS における適切な切除範囲設定に関する検討

胃癌に対する NEWS+SNBD の臨床試験が開始される中、原発巣切除の際に適切な切除マージンを確保する必要があったことから、NEWS+SNBD の対象となる早期胃癌の上皮下側方進展距離の検討を行うこととした。具体的には、過去に手術にて切除された腫瘍長径 4cm 以下の粘膜下層浸潤胃癌 60 例 595 切片を用いて、粘膜上皮下に側方進展している距離を測定し、その分布について解析を行った。

4. 研究成果

(1)生体ブタを用いた NEWS+SNBD の安全性および実行可能性の検証

手術時間平均 170.2 分、腫瘍長径平均 4.1cm の仮想病変は全て一括切除された。中部小弯病変で術中穿孔をきたしたが手技は完遂しえた。術中出血はいずれも少量であった。郭清された SN 流域は右胃大網動脈流域 5 例、左胃大網動脈流域 2 例、右胃動脈流域 2 例、左胃動脈流域 1 例、後胃動脈流域 1 例(重複含む)であった。全頭とも術後経過良好で観察期間を終え、明らかな胃壁壊死、縫合不全、腹膜炎等の所見を認めなかった(表 1)。

表 1. NEWS+SNBD 慢性実験結果.

No.	病変部位	SN	SN 流域	時間 (分)	生存	合併症
1	中部前壁	4d, 6	r-GEA	253	1 週間	なし
2	中部大弯	4d, 6	r-GEA	189	1 週間	なし
3	中部後壁	3b, 4d, 6	r-GEA, r-GA	203	1 週間	なし
4	中部小弯	3b	r-GA	180	1 週間	なし
5	下部前壁	4d, 6	r-GEA	130	1 週間	なし
6	下部大弯	4d, 6	r-GEA	141	1 週間	なし
7	下部後壁	7	l-GA	140	1 週間	なし
8	上部前壁	4sa	l-GEA	140	1 週間	なし
9	上部大弯	4sa	l-GEA	173	1 週間	なし
10	上部後壁	11p	p-GA	153	1 週間	なし

実験結果を国内外の主要な学会で発表した。また、英語論文化し Gastric Cancer 誌に受理された(Goto O, et al. Feasibility of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery with sentinel node basin dissection as a new surgical method for early gastric cancer: a porcine survival study. Gastric Cancer 2015; 18: 440-5)。

(2)NEWS+SNBD の探索的臨床研究

当該年度末までに計7例に対して十分な説明と同意の下 NEWS+SNBD が施行され、重篤な合併症なく本術式を完遂しえた。ポート抜去前の腹腔内洗浄液細胞診は全例で class II であった。経過観察中央値 8.1 ヶ月において全例で明らかな経口摂取障害なく無再発生存を確認した。初回症例を国内外の主要な学会で発表した。また、英語論文化し Gastric Cancer 誌に受理された(Goto O, et al. First case of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery with sentinel node basin dissection for early gastric cancer. Gastric Cancer 2015; 18: 434-9)。

(3)NEWS における適切な切除範囲設定に関する検討

平均年齢 64.7 歳、男性 48 例・女性 12 例、平均腫瘍径 24.4mm であった。595 切片における側方伸展距離は中央値 0.3mm(0-12.3mm)で、99%分位点は 8.8mm であった(図2)。以上より、早期胃癌に対する NEWS+SNBD においては内視鏡で視認しえた腫瘍境界から 1cm 程度のマージンを確保することで原発巣の一括完全切除が期待できることが示唆された。

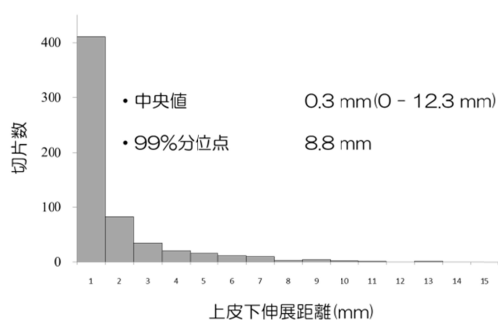


図 2. 径 4cm 以下の粘膜下層浸潤癌における上皮下進展距離.

解析結果を国内外の主要な学会で発表した。また、英語論文化し Gastric Cancer 誌に受理された(Goto O, et al. Estimation of subepithelial lateral extent in submucosal early gastric cancer: retrospective histological analysis. Gastric Cancer 2014 [In press])。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計7件)

1. Goto O, et al. Feasibility of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery with sentinel node basin dissection as a new surgical method for early gastric cancer: a porcine survival study. Gastric Cancer(査読有)2015; 18: 440-5 DOI: 10.1007/s10120-014-0358-y.
2. Goto O, et al. First case of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery with sentinel node basin dissection for early gastric cancer. Gastric Cancer(査読有) 2015; 18: 434-9. DOI: 10.1007/s10120-014-0406-7.
3. 後藤修ら. 医学と医療の最前線 胃粘膜下腫瘍へのアプローチ. 日本内科学会雑誌(査読無) 2015; 104: 128-32.
4. Goto O, et al. Estimation of subepithelial lateral extent in submucosal early gastric cancer: retrospective histological analysis. Gastric Cancer (査読有)2014 [In press]. DOI: 10.1007/s10120-014-0427-2.
5. Goto O, et al. Expanding indications for ESD: submucosal disease (SMT/ carcinoid tumors). Gastrointest Endosc Clin N Am(査読無) 2014; 24: 169-81. DOI: 10.1016/j.giec.2013.11.006.
6. 後藤修ら. スキルアップ ESD 胃病変に対する全層切除のアプローチ. 消化器内視鏡(査読無) 2014; 26: 1304-6.
7. 後藤修ら. 【消化管癌内視鏡治療の最前線】胃内視鏡治療の最前線 非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術(NEWS) 新しい胃癌低侵襲手術確立への挑戦. 医学のあゆみ(査読無)2014; 250: 947-52.

〔学会発表〕(計15件)

1. 前畑忠輝、後藤修ら. NEWS とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の融合による新しい胃癌縮小手術. 第 87 回日本胃癌学会総会, 2015/3/4-6, 広島県広島市, リーガロイヤルホテル広島.
2. 後藤修ら. SM 胃癌に対する内視鏡的全層切除術における適切な切離断端距離の検討. 第 11 回日本消化管学会総会学術集会, 2015/2/14-15, 東京都新宿区, 京王プラザホテル.
3. 竹内裕也、後藤修ら. 早期胃癌に対するセンチネルリンパ節理論に基づいた低侵襲治療法の開発. 第 11 回日本消化管学会総会学術集会, 2015/2/14-15, 東京都新宿区, 京王プラザホテル.
4. 前畑忠輝、後藤修ら. プタ切除胃を用いた非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術(NEWS)トレーニング. 第 99 回日本消化

- 器内視鏡学会関東支部例会，2014/12/6-7，東京都千代田区，シェーンバッハ・サボア。
5. Goto O, et al. Histological analysis of subepithelial extent of submucosal early gastric cancer in 60 surgical cases. Asian Pacific Digestive Week 2014/11/22-25, Bali, Indonesia, Bali Nusa Dua Convention Centre.
 6. 後藤修、竹内裕也ら。NEWSによる胃SMT治療とセンチネルリンパ節理論との融合による早期胃癌治療の試み。第88回日本消化器内視鏡学会総会，2014/10/23-26，兵庫県神戸市，神戸国際展示場。
 7. 後藤修、前畑忠輝ら。全層切除時代の早期胃癌範囲診断 - 側方伸展距離に関する病理学的検討。第88回日本消化器内視鏡学会総会，2014/10/23-26，兵庫県神戸市，神戸国際展示場。
 8. Goto O, et al. Clinical cases of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery with sentinel node basin dissection as a new concept of minimally invasive surgery for early gastric cancer. United European Gastroenterology Week 2014/10/18-22, Vienna, Austria, Austria Center Vienna.
 9. 竹内裕也、後藤修ら。腹腔鏡・内視鏡合同手術(LECS)による胃粘膜下腫瘍，早期胃癌に対する低侵襲治療。第98回日本消化器内視鏡学会関東支部例会，2014/6/14-15，東京都千代田区，シェーンバッハ・サボア。
 10. Goto O, et al. Novel full-thickness resection technique for gastric submucosal tumors and cancers. JGES-ASGE Joint Symposium 2014/5/15-17, Fukuoka, Japan, Fukuoka International Congress Center.
 11. 後藤修、竹内裕也ら。胃SMTに対するNEWS治療成績と早期胃癌に対するNEWS+SNNS前臨床試験。第87回日本消化器内視鏡学会総会，2014/5/15-17，福岡県福岡市，福岡国際会議場。
 12. Goto O, et al. Feasibility of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery (NEWS) with sentinel node navigation surgery (SNNS) as a new method of minimally invasive local resection for early gastric cancer: a porcine survival study. Digestive Disease Week 2014/5/2-6, Chicago, USA, McCormick Place.
 13. 竹内裕也、後藤修ら。胃粘膜下腫瘍、早期胃癌に対する腹腔鏡・内視鏡合同手術による超低侵襲治療への試み。第86回日本胃癌学会総会，2014/3/21，神奈

川県横浜市，パシフィコ横浜会議センター。

14. 竹内裕也、後藤修ら。胃粘膜下腫瘍、早期胃癌に対する腹腔鏡・内視鏡合同手術(LECS)による超低侵襲治療への挑戦。第10回日本消化管学会総会学術集会，2014/2/15，福島県福島市，福島ビューホテル。
15. Goto O, Takeuchi H, et al. New concept of minimally-invasive gastrectomy for early gastric cancer: feasibility of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery (NEWS) with sentinel node navigation surgery (SNNS) in a porcine survival model. United European Gastroenterology Week 2013/10/14, Berlin, Germany, ICC Berlin.

〔図書〕(計2件)

1. 後藤修ら。イラストと写真で見る内視鏡医と外科医のコラボレーション手術(腹腔鏡・内視鏡合同手術研究会編)。センチネルリンパ節ナビゲーション手術と融合させた胃癌に対するNEWS。74-9, 2015。メジカルビュー社。
2. 清水伸幸、後藤修ら。胃外科のすべて(胃外科・術後障害研究会編)。第13章最新のトピックス NEWS-腹腔鏡内視鏡合同による胃全層切除(新規内視鏡治療)。329-34, 2014, メジカルビュー社。

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

後藤 修 (GOTO OSAMU)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：00589658