

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09061

研究課題名(和文)内視鏡と腹腔鏡による新しい胃癌低侵襲手術の確立とその妥当性の検討

研究課題名(英文)Development of novel minimally-invasive surgery for gastric cancer using endoscopy and laparoscopy

研究代表者

後藤 修 (GOTO, Osamu)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師

研究者番号：00589658

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術(NEWS)+センチネルリンパ節ナビゲーション手術(SNND)の妥当性を理論的に証明するために以下の研究を行った。NEWS+SNNS計11例における治療成績を解析した。全例において手技を完遂、平均観察期間2.0年において全例無再発生存中であった。内視鏡治療直後の早期胃癌検体表面を用いて捺印細胞診を行った結果、癌幹細胞を含む癌細胞が接触により容易に遊離することが明らかとなった。生体ブタを用いて内視鏡治療前後の胃リンパ流変化を検討した結果、部位によってはリンパ流が改変される可能性があることが示唆された。胃癌モデルマウスでは医原性性腹膜播種を認めなかった。

研究成果の概要(英文)：To investigate the usefulness of nonexposed endoscopic wall-inversion surgery (NEWS) with sentinel node navigation surgery (SNNS), the following studies were conducted. 1. In 11 cases of NEWS+SNNS, the procedure was completed in all cases, and 2 years' survival was quite favorable without recurrence. 2. Stump cytology on the surface of resected early gastric cancers revealed that cancerous cells were easily detached from the surface. 3. An in-vivo porcine study showed that the lymphatic flows of the stomach could be changeable after endoscopic resection according to the location of the lesion. 4. An animal study using gastric cancer model mice failed to demonstrate iatrogenic cancer cell seeding by opening the stomach with spontaneously developed gastric cancer.

研究分野：医師薬学

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 腹膜播種

### 1. 研究開始当初の背景

腹腔鏡機器や内視鏡治療手技の開発が進むなか、外科的および内科的アプローチを融合させることで低侵襲性を確保することを目的として腹腔鏡内視鏡合同手術による局所切除のコンセプトが提案され、2014年に保険適応となった。しかし、本手技の行程において、管腔を意図的に開放させる術式を胃癌に適用した場合、胃液の漏出や癌部への手術器具の接触により医原性に腹膜播種を惹起する危険性が否定できないとされ、上皮性腫瘍に対しては本研究代表者らが考案した非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術(Nonexposed endoscopic wall-inversion surgery: NEWS)などの非開放性術式が推奨されることで学会レベルでのコンセンサスが得られている(図1)。さらに、リンパ節郭清範囲を可能な限り縮小させることができるセンチネルリンパ節ナビゲーション手術(Sentinel node navigation surgery: SNNS)をこのNEWSと融合させることで、リンパ節転移を否定できない早期胃癌に対しても理想的な機能温存・縮小手術が実現できると考えられ、研究代表者らは2014年より慶應義塾大学病院にてNEWS+SNNSの臨床導入を開始した。

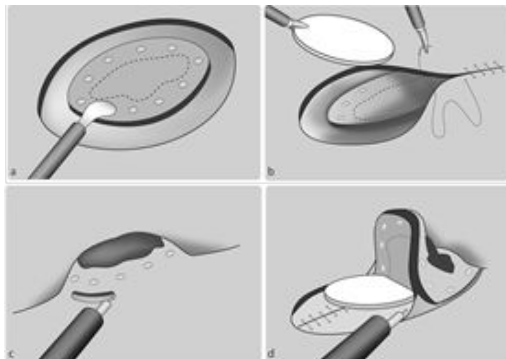


図1. NEWSのシエーマ

a. 漿膜筋層を腹腔鏡で切開。b. 病変を内反させながら漿膜筋層を縫合。c. 病変周囲の粘膜を内視鏡で切開。d. 粘膜下層を切除。

### 2. 研究の目的

本研究は、新しい胃機能温存・縮小手術であるNEWS+SNNSの妥当性を理論的に証明するために立案された。具体的には、(1)臨床試験として開始した本術式の治療成績の評価、(2)非穿孔式手術の必要性を実証するための切除後胃癌を用いた捺印細胞診の検討、(3)穿孔式手術による医原性播種の可能性を検討することを目的とした胃癌モデルマウスの悪性化と腹膜播種に関する基礎研究、(4)内視鏡治療後胃癌への本術式の適応拡大を目的とした内視鏡治療前後における胃リンパ流変化に関する動物実験を並行して遂行することとした。

### 3. 研究の方法

(1) 研究期間内に前向きに集積されたNEWS+SNNS症例において、完遂率、根治切除

率、合併症発生率、予後等の評価を行った。(2)内視鏡もしくは外科的に切除された胃癌の腫瘍露出部に対して捺印細胞診を行い、Class IV/Vと診断される割合およびその症例における臨床病理学的検討を行った。

(3)胃癌自然発生モデルマウス(*K19-Wnt1/C2mE: Gan*マウス)の胃に切開縫合処置を加え、腫瘍形成の有無、粘膜下浸潤の有無などを病理学的・分子生物学的に評価した。

(4)生体ブタを用いて、仮想病変に対する内視鏡的粘膜切除前後のリンパ流の分布を色素の粘膜下層局注によって解剖学的に比較検討した。

### 4. 研究成果

#### (1)NEWS+SNNS 治療成績の評価

本術式の治療成績の評価として、2018年3月までに施行されたNEWS+SNNS計11例における治療成績を解析した。対象は4cm以下のcT1N0単発胃癌とし、術中に色素等で同定したセンチネルリンパ節流域が1領域もしくは隣接する2流域に限定されかつ術中迅速病理診断にてセンチネルリンパ節転移が陰性とされた症例に対して本術式を施行した。

全例において手技を完遂、R0切除率は91%であった。1例で術後の胃排出遅延を認め術後第77病日に幽門側胃切除術が施行された。平均観察期間2.0年において全例無再発生存中であり、本手技の妥当性を確認し得た(表1)。本結果を含むNEWSの治療成績を国内外の学会で発表した。

表1. NEWS+SNNS 治療成績(平均観察期間2.0年)

平均年齢	62.0歳
性別	
男性	8
女性	3
占居部位	
上部	5
中部	4
下部	2
腫瘍径	20.9 mm
手技完遂率	100%
手術時間	330.6分
術中穿孔率	9%
一括切除率	91%
R0切除率	91%
永久標本でのLN転移率	0%
重篤な合併症出現率	9%
無再発生存率	100%
全生存率	100%

#### (2)切除後胃癌を用いた捺印細胞診の検討

内視鏡的粘膜下層剥離術にて切除された48例の早期胃癌検体を用いて捺印細胞診を施行し、Class IV/Vの検出率およびClass IV/V細胞における胃癌幹細胞マーカーの一つであるCD44v陽性率を解析した。結果、Class IV/V診断率は28%、うち癌幹細胞マーカーであるCD44v陽性細胞を34%に認め、癌幹細胞

を含む癌細胞が接触により容易に遊離することが明らかとなった(図2,図3)。一方、容易に腫瘍の遊離をきたす症例における臨床病理学的特徴は見いだせなかった。結果を国内外の学会に発表した。また、論文化し米国消化器内視鏡学会の official journal (Gastrointestinal Endoscopy) に受理された。

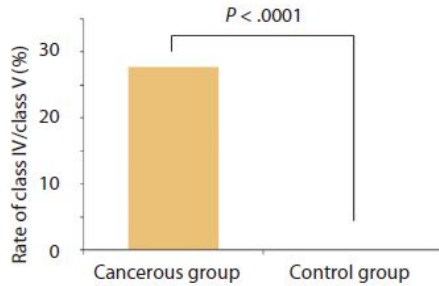


図 2. 早期胃癌表面を用いた捺印細胞診における ClassIV/V 検出率

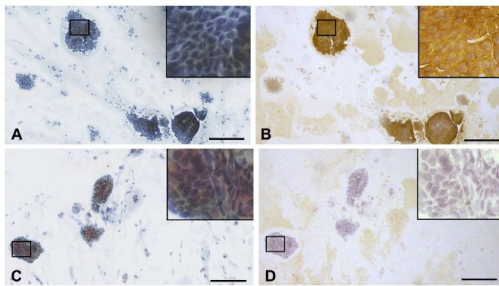


図 3. CD44v 陽性例(A, B)と陰性例(C, D) bar: 200 μm

### (3) 胃癌モデルマウスの悪性化と腹膜播種に関する基礎研究

腫瘍が形成された *Gan* マウスの胃を開放して腫瘍表面を腹腔内臓器に接触させたのち胃を閉鎖し経過観察を行ったが、腹腔内に明らかな腫瘍の播種巣は認めなかった。一方で、胃に切開縫合処置を加えた部位に原発巣に極めて類似した CD44v 陽性腫瘍の新規発生が認められた(図 4)。そこで、*Gan* マウスに腫瘍が自然発生する扁平上皮-腺上皮接合部に切開縫合処置を行い腫瘍の悪性化が生じるかどうかについて検討したが、腫瘍の明らかな高悪性化は認められなかった。

さらに、腫瘍細胞の安定化に寄与する CD44v を抑制する薬理作用を有する sulfasalazine を投与したところ、投与群で明らかな腫瘍形成抑制効果を認めた(図 5)。成果に関して英文化を終え、現在投稿を検討中である。

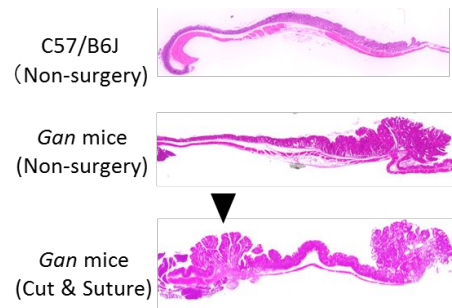


図 4. 切開縫合処置を行った *Gan* マウスの胃(下)とコントロール(上、中)

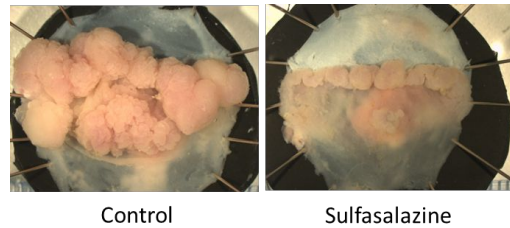


図 5. 切開縫合処置後 Sulfasalazine を投与した *Gan* マウスの胃(右)とコントロール(左)

### (4) 内視鏡治療前後における胃リンパ流変化に関する動物実験

内視鏡治療前後の胃リンパ流変化に関して、生体ブタ 12 頭を用いて内視鏡的粘膜切除前後のリンパ流の分布を解剖学的に比較検討した。結果、内視鏡治療前後でリンパ流の分布は小弯の 2 病変で変化を認めた(表 2)。内視鏡治療後でも概ね NEWS+SNNs が可能であることが示唆された一方で、部位によってはリンパ流が改変される可能性があるため、その適応は慎重にすべきと考えられた。現在英文化中である。

表 2. 内視鏡前後での胃リンパ流の変化

No	Location	Identified nodes	Node basin	Changes after endoscopic resection
1	U/Ant	none	L-GEA,L-GA	No
2	U/Gre	6,7,8a	RL-GEA,L-GA	No
3	U/Post	11p	Post-GA	No
4	U/Less	7,8a	R-GA,L-GA	No
5	M/Ant	6,7	R-GEA,L-GA	No
6	M/Gre	7,8a	L-GA,RL-GEA	No
7	M/Post	7	L-GA,L-GEA	No
8	M/Less	7,8a	R-GA,L-GA	Loss of R-GEA
9	L/Ant	6,7,8a	R-GEA,L-GA	No
10	L/Gre	6,8a	R-GEA	No
11	L/Post	6,7,8a	L-GA,R-GEA	No
12	L/Less	7,8a	R-GA,L-GA	R-GEA emerged

## 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 8 件)

1. Goto O, Takeuchi H, et al.(他11名) Potential for peritoneal cancer cell seeding in endoscopic full thickness resection for early gastric cancer.

Gastrointest Endosc 2018; 87: 450-6.  
( 査 読 有 ) doi:  
10.1016/j.gie.2017.08.036.

2. Takeuchi H, Goto O, et al.(他2名)  
Function-preserving gastrectomy  
based on the sentinel node concept in  
early gastric cancer. Gastric Cancer  
2017; 20(Suppl 1): 53-9. (査読有) doi:  
10.1007/s10120-016-0649-6.
3. Goto O, Takeuchi H, et al.(他2名)  
Hybrid surgery for early gastric  
cancer. Transl Gastroenterol Hepatol  
2016; 1: 26-31. ( 査 読 有 ) doi:  
10.21037/tgh.2016.03.23.

〔学会発表〕(計5件)

1. Goto O, et al. (他8名) Feasibility and  
efficacy of non-exposed endoscopic  
wall inversion surgery (NEWS): a  
retrospective analysis in 50 gastric  
lesions. Digestive Disease Week 2018,  
Washington D.C., USA.
2. Goto O, Takeuchi H, et al.(他12名)  
Easy detachment of cancer stem cells  
in early gastric cancers via contact  
with the tumor surface: a cytological  
analysis of 48 cases. Digestive  
Disease Week 2017, Chicago, USA.
3. Nohara K, Goto O, Takeuchi H, et al.(他  
4名) Gastric lymphatic flows may not  
drastically change before and after  
endoscopic submucosa dissection:  
In-vivo porcine survival models. 40th  
World Congress of the International  
College of Surgeons 2016. Kyoto,  
Japan.

〔図書〕(計1件)

1. 後藤修、竹内裕也ら(他2名). 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. メジカルピユ  
ー社.

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(信濃町)・講師  
研究者番号: 00589658

(2)研究分担者

竹内 裕也 (TAKEUCHI, Hiroya)  
浜松医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 20265838

(3)研究協力者

佐谷 秀行 (SAYA, Hideyuki)  
大島 正伸 (OSHIMA, Masanobu)  
野原 京子 (NOHARA, Kyoko)