

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2016～2019
課題番号：16K10490
研究課題名(和文) 食道癌における根治的非開胸食道切除の低侵襲性を短期的・長期的に検証する臨床研究

研究課題名(英文) Evaluation of minimally invasiveness after radical nontransthoracic esophagectomy for esophagus cancer

研究代表者
瀬戸 泰之 (Seto, Yasuyuki)
東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：00260498
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)：本研究は根治的食道癌手術における周術期成績、術後血中サイトカイン、術後呼吸機能、体成分分析、術後QOL調査を前方視的に行い、非開胸手術群と開胸手術とで比較検討した。周術期成績において、非開胸での食道癌手術は従来の開胸手術にくらべ、手術時間が長くなるものの、術後肺炎の発生率は有意に減少し在院期間の短縮化が認められた。術後血中サイトカインに関しては、非開胸手術群において開胸群と比較して軽減されていることが示され、術前後の呼吸機能では、非開胸手術後の呼吸機能は開胸手術後と比較して保持されることが示された。さらに術後QOLに関しても非開胸手術は開胸手術と比較してより良好であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通して、ロボット支援下非開胸食道癌全摘術は、食道癌手術後の最も重篤な合併症である術後肺炎の減少に寄与するだけでなく、呼吸機能の保持、長期的な術後QOLの保持が保持されることが示された。我々は食道癌に対する根治的食道切除の低侵襲手術の1型として非開胸手術の有用性を提唱してきており、2018年4月には食道悪性腫瘍に対し、ロボット支援下手術が保険収載されるにまで至っている。

研究成果の概要(英文)：In the present prospective study, we compared perioperative outcomes, postoperative serum cytokine levels, and postoperative respiratory function in the nontransthoracic esophagectomy (NTTE) and transthoracic esophagectomy (TTE) groups, who underwent radical surgery for esophageal cancer. Although the operation time was longer, the incidence of postoperative pneumonia was significantly lower, and the length of postoperative hospital stay was shorter, in the NTTE group than in the TTE group, suggesting that robot-assisted transmediastinal radical esophagectomy can be effective as a minimally invasive surgery for esophageal cancer. The present study revealed that postoperative serum cytokine levels decreased significantly more in the NTTE group than in the TTE group. Respiratory function was better preserved after the NTTE than after the TTE. Moreover, NTTE is associated with better postoperative QOL compared to TTE.

研究分野：消化管外科学

キーワード：根治的食道手術 低侵襲手術 非開胸手術 ロボット支援下手術 術後QOL

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食道癌に対する根治的食道切除は近年においても術後合併症、術後死亡の多い手術の一つであり、食道切除後の術後合併症率は約40%、術後死亡率は約3%とも報告されている。また食道癌術後には筋力低下、生理機能低下によるADLの喪失やQOLの低下、時には10kgを超える栄養障害に伴う体重減少をしばしば経験する。食道癌において、右開胸開腹食道亜全摘・領域リンパ節郭が標準的な手術法であるが、われわれは、開胸操作、片肺分離換気下での手術操作が食道癌手術における侵襲の増大、術後機能低下の大きな一因になっており、この侵襲が術後の様々な機能低下、QOL低下につながる可能性があると考えている。低侵襲性、根治性、長期成績に関して現時点では研究段階ではあるものの、胸腔鏡下食道切除術など様々な手術法が報告され、標準手術と比較して術後疼痛の軽減や肺活量の回復が早いなどの利点が報告されている。当科においても従来通りの右開胸開腹による食道切除に加え、2011年11月より当院の治験審査委員会で既に承認されている自主臨床試験として開胸操作、片肺分離換気を行わないロボット支援下非開胸食道亜全摘術を開発・導入し、根治性は担保しつつ低侵襲手術の確立、術後機能、術後QOLの向上を目指し、同術式実施症例を積み重ねてきた。そして、同術式の短期周術期成績を集計し、従来の開胸手術と比較する研究を実施した。この研究における解析では、新規の非開胸術式において術後肺炎発症の低下、術後在院日数の短縮を認め、さらにリンパ節郭清、腫瘍の治癒切除率といった病理学的な点において、従来手術と同等の成績が示されている。

2. 研究の目的

本研究はさらにロボット支援下食道亜全摘術の低侵襲性を生理学的、栄養学的に評価するものである。すなわち、本術式を採用した患者群において経時的な血清サイトカイン値の推移から示唆される生理学的な低侵襲性、アンケート調査から示唆されるより良好な術後生理機能、栄養状態、QOLを証明することができれば、本術式の有用性のより確かな位置付けとなるものと思われる。完全非開胸での食道癌根治手術は、現時点では本邦においては限られた施設でしか行われておらず、国内外でも生理学的評価、術後生活機能等を評価した研究は存在しない。

3. 研究の方法

本研究は東京大学医学部附属病院胃食道外科を受診した後述の条件に含まれる患者を研究対象とし、対象患者募集期間は2年間とする。術前・術後の血清中炎症性サイトカイン測定、EORTC QLQ-C30・EORTC OES18によるQOL調査、呼吸機能検査を行い、急性期の侵襲度、長期的な術後機能を従来通りの右開胸開腹食道亜全摘術とロボット支援

下非開胸食道亜全摘術とで比較検討するものである。

研究対象者は外来診察時に研究代表者より右開胸開腹食道亜全摘術、ロボット支援下非開胸食道亜全摘術に関して口頭で説明をうける。手術予定日の2日前に入院し、研究代表者より術式について口頭・書面にて説明を受け、患者の自由意志によりいずれかの術式を選択してもらい書面にて同意を得た後、本研究に関する説明を口頭・書面にてうける。本研究に同意が得られた患者は手術日までの期間内に採血、In bodyによる体脂肪率、骨格筋量等の体成分分析、握力測定を行う。また研究協力者はEORTC QLQ-C30・EORTC OES18を患者に配布し、手術日までに回答してもらい回収する。手術当日は研究代表者が患者に説明し同意が得られた手術を行う。研究協力者は手術直後から術後1週間までの期間、血清サンプルを採取し、BD社フローサイトメーターにより血清中炎症性サイトカイン(IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL12p70, TNF-)の測定を東京大学医学部附属病院胃食道外科研究室にて行う。退院後は術後3、6、12、18、24ヶ月に外来通院して

もらい、それぞれの時点で体成分分析、握力測定を行うとともに研究代表者がEORTC QLQ-C30・EORTC OES18とともに返信用封筒も手渡し、記入後に研究協力者宛に郵送で返信してもらう。また術後6ヶ月の受診時は呼吸機能検査も行う。以上、手術前後で収集したデータを開胸群60例、非開胸群20例に分けて比較検討を行う。

本研究で用いるアンケート調査票はEORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-OES18である。EORTC QLQ-C30はGlobal health statusと5つの機能尺度(Physical, Role, Social, Emotional, Cognitive)と9つの症状尺度(Fatigue, Nausea and Vomiting, Pain, Dyspnoea, Insomnia, Appetite loss, Constipation, Diarrhoea, Financial difficulties)から成り、EORTC QLQ-OES18は9つの症状尺度(Eating, Reflux, Pain, Trouble swallowing saliva, Choked when swallowing, Dry mouth, Trouble with taste, Trouble with coughing, Trouble talking)と1つの機能尺度(Dysphagia)から成るアンケートであり、EORTC QLQ-C30はすべての癌患者に対して、EORTC QLQ-OES18は食道癌患者専用のQOL評価法として妥当性が証明されているものである。

本研究の適応症例は下記の通りである。

本研究は病理学的に食道癌の診断がなされた患者のうち、以下の基準を満たす患者を対象とする。

研究への同意が得られた患者。根治切除(R0手術)が可能な症例。同意取得年齢が20歳以上、85歳未満。PS(ECOG Performance status)が0または1。主要臓器機能が十分に保持されている。認知症がなく言語的コミュニケーションが可能な患者。また除外基準は以下の通りである。

頭頸部、消化管に手術既往のある患者。もしくは同時手術を行う患者。主治医により本研究の対象として不適格と判断された患者。

4. 研究成果

(1) 患者背景

2015年4月から2017年3月までに60人の食道癌患者が本研究に参加し、全員が解析対象となった。非開胸手術は全症例が頸部吻合であり、開胸手術と比較して有意に頸部吻合の割合が多かった($p<.0001$)。また病理病期診断に両群で有意差は認めないものの、臨床的及び病理学的壁深達度(cT、pT)に関しては開胸群で有意に進行症例が多かった($p=0.0043, 0.01$)。サブグループ解析としてpT3以上の患者を除いたpT0-2の患者で比較検討したところ、開胸手術群で有意に女性が多く($p=0.038$)、腫瘍の組織型に有意差を認めた($p=0.080$)。

(2) 周術期成績

非開胸手術群において、開胸手術群と比較して有意な手術時間の延長($p<.0001$)を認めたものの、出血量は有意に少なかった($p=0.0004$)。術後合併症は、非開胸手術群で術後肺炎を認めた症例はなく、開胸手術群と比較して有意な肺炎の減少(0% vs. 31.4%; $p=0.002$)を認めた一方で、非開胸手術群の吻合部狭窄の発症率は開胸手術群と比較して有意に頻度が高かった(56% vs. 25.7%; $p=0.03$)。さらに、有意差は認めないものの、縫合不全の発症率が非開胸手術群で32%、開胸手術で11.4%と非開胸手術群において頻度が高かった($p=0.10$)。しかし、術後在院日数中央値は非開胸手術群で18日、開胸手術群で25日と非開胸手術群で有意に短かった($p=0.0002$)。pT0-2の患者のみのサブグループ解析においても全患者の周術期成績と同様、有意な手術時間の延長($p<.0001$)、出血量の減少($p=0.031$)、入院期間の短縮($p=0.0021$)を認めた。術後合併症に関しては、有意な術後肺炎の減少($p=0.0022$)を認めた一方、吻合部狭窄が非開胸手術群63.6%、開胸手術群36.8%と非開胸手術群で発症頻度が高かったが有意差は認めなかった($p=0.12$)。

(3) 血清サイトカインの検討

全患者における IL-6 は術後第 1、第 3、第 5、第 7 病日において非開胸手術群の方が開胸手術群と比較して有意に低かった(それぞれ $p=0.005, 0.0007, 0.022, 0.020$)。サブグループでも術後第 1、第 3、第 5、第 7 病日において非開胸手術群の方が開胸手術群と比較して有意に低かった(それぞれ $p=0.0014, 0.0007, 0.046, 0.023$)。全患者における IL-8 は術直後、術後第 1 病日において非開胸手術群の方が有意に低く ($p=0.003, 0.001$)、サブグループでは術直後、術後第 1、第 3、第 5 病日において非開胸手術群の方が有意に低かった(それぞれ $p=0.0037, 0.0017, 0.0068, 0.047$)。そして全患者、サブグループの IL-10 は術直後において非開胸手術群の方が有意に低かった(それぞれ $p=0.041, 0.027$)。

(4) 術後呼吸機能の検討

開胸手術群において、術後 6 ヶ月時点で食道癌再発により死亡した患者が 2 例、転医したために呼吸機能検査を行わなかった患者が 1 例いたため、非開胸手術群 25 例と開胸手術群 32 例において検討した。また、pT0-2 の患者 (非開胸手術群 22 例、開胸手術群 19 例) においてサブグループ解析を行なった。

全患者における術前の VC、%VC、FVC、FEV1.0 は両群間で有意差は認めなかった。両群において、術前と比較して術後 6 ヶ月の VC、%VC、FVC が有意に減少した(非開胸手術群; それぞれ $p=0.0004, <.0001, 0.0014$ 。開胸手術群; それぞれ $p<.0001, <.0001, <.0001$ 対応のある t 検定)。さらに、開胸手術群で術後の FEV1.0 が有意に減少したのに対し ($p<.0001$)、非開胸手術群においては有意な減少は認めなかった ($p=0.372$)。サブグループでは、開胸手術群の術前 VC、FVC が有意に低かった ($p=0.023, 0.030$)。両群において、術前と比較して術後 6 ヶ月の VC、%VC、FVC が有意に減少した(非開胸手術群; それぞれ $p=0.0006, <.0001, 0.0018$ 。開胸手術群; それぞれ $p<.0001, <.0001, <.0001$ 対応のある t 検定)。また、開胸手術群で術後の FEV1.0 が有意に減少したのに対し ($p<.0001$)、非開胸手術群においては有意な減少は認めなかった ($p=0.42$)。

VC、%VC、FVC、FEV1.0 が開胸手術群でそれぞれ 20.2%、21.5%、20.5%、13.7%の減少を認めたのに対し、非開胸手術群ではそれぞれ 6.3%、9.4%、5.8%、1.0%の減少であり、いずれのパラメータにおいても開胸手術群で有意に減少率が大きかった(それぞれ $p<.0001, <.0001, <.0001, <.0001$)。サブグループにおいてもいずれのパラメータの減少率も開胸手術群において有意に大きかった(それぞれ $p<.0001, <.0001, <.0001, <.0001$)。

(5) QOL の検討

全患者の術後 3 ヶ月、術後 6 ヶ月における QOL 調査率はそれぞれ、91.7%、86.2%であり、サブグループでは術後 3 ヶ月、術後 6 ヶ月ともに 90.0%だった。

全患者の術前 QOL スコアにおいて、非開胸手術群で Global health status、Cognitive のスコアが有意に高く、Fatigue、Appetite loss、Diarrhea、taste のスコアが有意に低かった(それぞれ $p=0.0018, 0.0049, 0.017, 0.045, 0.018, 0.026$)。術後 QOL スコアにおいては、術後 3 ヶ月、術後 6 ヶ月ともに、Global health status、Physical、Role、Emotional、Social のスコアが非開胸手術群で有意に高く、症状尺度では Pain、Dyspnea、Reflux のスコアが非開胸手術群で有意に低かった。開胸手術群における Dyspnea、Reflux のスコアは術後 6 ヶ月に至るまで上昇を認め、Emotional のスコアに関しては、両群ともに術後 6 ヶ月に至るまでスコアの上昇を認めた。

サブグループでは、非開胸手術群の術前 Global health status が有意に高かったが ($p=0.015$)、その他のスコアは有意差を認めなかった。術後 3 ヶ月、6 ヶ月ともに非開胸手術群の Physical、Emotional、Pain、Taste のスコアが有意に高く、Global health status、Role、Social、Fatigue、

Dyspnea、Reflux のスコアは術後 6 ヶ月において非開胸手術群で有意に高かった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yoshimura Shuntaro, Mori Kazuhiko, Yamagata Yukinori, Aikou Susumu, Yagi Koichi, Nishida Masato, Yamashita Hiroharu, Nomura Sachiyo, Seto Yasuyuki	4. 巻 32
2. 論文標題 Quality of life after robot-assisted transmediastinal radical surgery for esophageal cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Surgical Endoscopy	6. 最初と最後の頁 2249 ~ 2254
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00464-017-5918-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sugawara K, Yoshimura S, Yagi K, Nishida M, Aikou S, Yamagata Y, Mori K, Yamashita Y, Seto Y	4. 巻 34
2. 論文標題 Long-term health-related quality of life following robot-assisted radical transmediastinal esophagectomy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgical Endoscopy	6. 最初と最後の頁 1602-1611
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi:10.1007/s00464-019-06923-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----