

令和元年6月24日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10538

研究課題名(和文) 腹腔鏡拡大視効果による手術解剖を中心とした直腸局所解剖と生理学的機能評価

研究課題名(英文) Local anatomy of rectum and functional evaluation after rectal cancer surgery

研究代表者

肥田 侯矢 (Hida, Koya)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：40447983

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：これまで短期間の成績しか報告されていなかった直腸癌術後の排尿機能、性機能、排便機能に関して、多施設共同研究を実施し、100例を超えるアンケート調査の結果を集計し2年間のデータを解析、報告した。直腸癌の予後に関しては、局所再発の因子に関して解析を行い、2017年に韓国との国際共同研究結果を報告した。骨盤MRIに関してはその診断能に関して、感度と特異度の関係について検討を行った。骨盤解剖については3D構築による可視化を行い、現在論文投稿を行っている。また、大腸癌化学療法の副作用軽減について牛車腎気丸の有用性についてレビューを報告し、大腸癌ステージ別のサーベイランスの有用性についても報告を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

直腸癌術後の機能に関しては、QOLの低下が、癌の根治とどこまで両立するかが永遠の課題でありその具体的な経過を報告したことは患者本人の治療方針決定に大きなサポートとなると考えられる。また、直腸癌の術後再発の可能性が高くなる因子を抽出することで、個別化された術後の経過観察の重要性を認識することが可能となる。術前MRIの診断能に関しては術前評価の可能性を認識し、骨盤筋肉の3D再構築により手術のナビゲーションが可能となってくる。術後のサーベイランスに関しては、論文が大腸癌治療ガイドラインにも引用され、大腸癌治療に大きな一石を投じることとなった。

研究成果の概要(英文)：A multi institute study on the urinary, sexual and defecate function after rectal cancer surgery was conducted, and the results of two year follow up data were reported. About the prognosis of rectal cancer, we analyzed the factors of local recurrence and reported the results of an international collaborate study with Korea in 2017. The relationship between sensitivity and specificity was investigated for the diagnosis of pelvic MRI. The anatomy of the pelvis was visualized by 3D construction of pelvic muscles using cadaver. In addition, we reported a review on the usefulness of Goshajinki-gan to prevent the adverse effects of chemotherapy for colon cancer. A new surveillance strategy categorized by cancer stage was also reported as a useful method.

研究分野：消化器外科

キーワード：直腸癌 腹腔鏡下手術

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

直腸癌に対する手術には直腸間膜全切除(TME)や側方リンパ節郭清などの術式がある。これらの術後に引き起こされる排便・排尿・性機能障害は、患者の術後 QOL に大きな影響を与える。機能障害は様々な因子によって引き起こされる事が知られているが、特に手術による直接的な骨盤内自律神経の障害や排便を司る筋肉群の損傷・喪失が大きな原因を占めると考えている。

直腸癌に対する腹腔鏡下手術は、拡大視効果による深い骨盤内の自律神経や膜構造の詳細な観察が可能であり、2011年時点での本邦の大規模データベースによると直腸癌手術の約40%に行われておりさらに広く普及しつつある。しかしながら、術後の機能障害についての報告もまだ少なく結果にもバラツキがあり、開腹手術に比較して悪い報告をしているものすらある。

我々の腹腔鏡下 TME 術後の男性患者の性機能の前向き調査の検討(2011年米国外科学会発表、Colorectal Dis 2013)では、詳細な手術画像の検討により、骨盤内自律神経に微細な損傷を来していた症例が35%(8/23)に認められ、その原因の多くは骨盤内解剖の理解不足によるものであった。また、最も影響を受けやすい男性精機能のアンケート調査の結果からは、全体としての結果はこれまでの開腹手術を基盤にした報告に比較して良好であったが、このような微細な損傷は術後の一過性の機能低下に関連している事がわかった。この結果からも、よく見えるようになったからこそ臨床外科解剖学の理解の重要性が更に高まったと考えられる。

腹腔鏡の拡大視効果による直腸周囲の自律神経系や筋膜構成を含む鮮明な映像は直腸手術に大きなインパクトを与えた。この腹腔鏡下の視野における新しい解剖学的知見を我々はLap-enhanced surgical anatomy と呼び、開腹手術と異なり画像の保存が容易な点も相まって外科解剖学の繊細性や客観性を高める事になった。

従来の肉眼・組織解剖学における骨盤内外科解剖の理解に対しても外科側からの要求が高まるようになり、近年この領域も注目を集め数多くの研究がなされている。「今まで手術中にはあまり良く見えなかったのが、注目されてこなかった骨盤の奥深い解剖が、腹腔鏡により鮮明に見えるようになり、その重要性が評価されるようになってきた」のである。我々も解剖学教室の協力を得て、献体解剖による骨盤内解剖の詳細な再検討を始めた。献体の保存方法も従来より生体に近い形で保存する事も可能になってきており(Thiel法)、ホルマリン固定材料よりアーチファクトの少ない検討が可能になると期待される。

手術の精度を向上させるには、これらの外科解剖学の向上に加え、個々の患者の解剖や癌の浸潤程度を現す画像診断学を切り離す事はできない。外科解剖学の理解の向上に伴い、手術を行う上でのナビゲーションとなるべき画像診断の果たす役割はさらに重要性を増している。京都大学放射線科では、3テスラMRI装置によるマルチショット echo planar imaging (EPI)を用いて骨盤部の細い神経を描出することが可能になってきており、さらに局所励起法を組み合わせたより精度の高い神経描出法が研究されている。

これらの3方向からのアプローチを組み合わせることにより外科医は目的地(目的とする手術)に達する為のより細かい地図(どこを剥離、切離したら良いのか)を手に入れる事になり、より安全で効率的な手術ができ、更に根治性と機能温存を両立させる事ができるのではないかと考えた。

### 2. 研究の目的

(1) 膀胱性機能、排便機能に関わる下部直腸肛門管周囲の骨盤内外科解剖(自律神経組織、筋膜・肛門挙筋・内外括約筋・尾骨肛門靭帯・直腸尿道筋などの構造物の微細解剖)を、実際の腹腔鏡下直腸手術時に得られる画像情報と肉眼・病理組織解剖学(献体、切除標本)画像診断(骨盤MRI・CT)の3方向から interactive に検討し直すこと。

(2) 個々の患者において術中の上記の構造の損傷部位・喪失部位(意図的、非意図的)を検討し、患者アンケートから得られる膀胱性機能・排便機能のQOL評価とどのように相関するかを検討すること。

(3) 手術情報を単施設でなく、多施設の共同データベースに蓄積することで、手術方法や患者情報と手術成績の関連を分析し、大腸癌の日常診療にエビデンスを加えていくこと。

### 3. 研究の方法

#### (1) 腹腔鏡画像の検討

直腸癌の腹腔鏡手術症例において、患者の同意が得られた場合には全例動画を撮影・保存している。術後の機能に関わる重要な骨盤内外科解剖(骨盤内自律神経や筋膜・内外括約筋・肛門挙筋・尾骨筋、直腸尿道筋、尾骨肛門靭帯など)の温存状況を詳細に検討し、(2)で得られた所見と比較・対応させる。また、手術時の上記構造物の温存の程度と(4)で得られた術前後の患者の排尿・排便・性機能と対比させて自律神経の解剖学的・生理学的性質を検討する。

#### (2) cadaver および切除標本による解剖学的所見の検討

解剖学教室・病理学教室の協力を得て、cadaver・手術切除標本における骨盤臓器の詳細な解剖を行う。上記の骨盤内の重要な外科解剖構造が標本においてどのような形態をとっているかを詳細に観察する。preliminary の検討では、特にホルマリン固定により膜構造は生体とは異なって見えることが多かった。すなわち、従来の解剖学の知見と生体の解剖(外科解剖)とは異なっており、特に腹腔鏡手術に際しては「固定されていない」「拡大視された」解剖の知識が必要である。一方で、骨盤の筋群の付着部位など立体的な解剖学的構造を理解するためには骨標本など cadaver における解剖が重要となる。

また、直腸尿道筋と周囲組織（内外括約筋、直腸縦走筋） 齒状線との位置関係など、特に低位直腸の標本において組織学的に詳細に評価を行う。

の画像的評価・生理的評価と対比を行う。

（3）MRI、CT による排便に関わる筋群および神経の評価

CT および MR で術前・術後の肛門挙筋及び内外括約筋を同定してその差を比較し、アンケートにおける排便機能と対比を行う。また、術前 MRI により腫瘍と神経の関係を評価し、神経の温存状況との関連を評価する。

（4）機能予後評価（臨床情報データベース作成）

国際的に validate されたアンケートを用いて術前、術後 6,12,24 ヶ月後に機能予後調査を行う。すでに我々は、直腸癌手術の患者に対し、「腹腔鏡下大腸手術後における排便・排尿・性機能状態のアンケートおよび生理学検査による調査(NCT00451165)」としてアンケート調査と残尿測定を行ない、単施設での結果として報告してきた。現在さらにこれを多施設に拡大して、「直腸癌手術後における生活の質の調査(UMIN000008227)」として全9施設（京都大学 大阪赤十字病院 兵庫県立尼崎病院 京都医療センター 北野病院 滋賀県立成人病センター 西神戸医療センター 天理よろづ相談所病院）前向きの観察研究を展開している。この調査研究は「ヘルシンキ宣言」および我が国の「個人情報保護に関する法律」等を踏まえた上での、腹腔鏡下大腸手術後の被験者に対する疫学研究に位置付けられ、「疫学研究に関する倫理指針（平成17年6月29日改正）」および「臨床研究に関する倫理指針（平成16年12月28日改正）」を遵守して行なっている。なお、京都大学大学院医学研究科医の倫理委員会、および参加各施設の倫理委員会に申請し、承認されている。

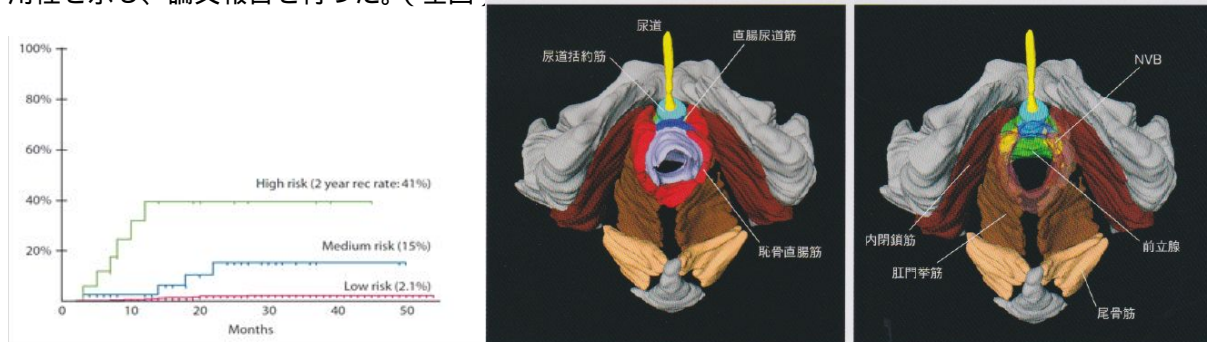
（5）多施設共通データベースの作成による大腸癌診療の評価

これまで個々の診療機関で行われてきた手術データの収集を、多施設共同のデータベースを作成することで共通の基盤に集めることを可能とし、さらにWEB上の入力とすることで、日常の診療成績をリアルタイムに評価していく診療評価型レジストリを目指す。

#### 4. 研究成果

（1）直腸癌術後の排尿機能、性機能、排便機能に関して、多施設共同研究を実施し、100例を超えるアンケート調査の結果を、集計した。これまで短期間の成績しか報告されてきていなかったが、2年間というこれまでにない長期のデータを解析することで、直腸癌の治療戦略の決定に寄与することが期待される。アンケートは術前から前向きに行っており、術後の変化を経時的に評価を行った。2018年の日本外科学会で、排尿機能及び排便機能の報告を行い、2019年外科学会で性機能の報告を行い、現在論文作成を行っている。術中画像による神経温存状況、切除標本の評価については写真の中央判定を行い、分析を行っている。

（2）直腸癌の予後に関しては、局所再発の因子に関して解析を行い、韓国との国際共同研究として研究結果を報告した。下部直腸癌のみに限定した解析を行い、局所再発予測モデルを作成した。この局所再発予測モデルを用いて、別集団による validation を行い、予測モデルの有用性を示し、論文報告を行った。（左図）



（3）大腸癌の多施設共同データベースに関しては、9つの施設と共同して、共通のデータベースを使用して、統合データを作成した。3年間のデータ統合を行い、2800例の大腸癌の臨床データを集計、データクリーニングを行った。データベースの効率化をはかるため、REDCapを利用したWEBデータベースを構築し、2018年からは匿名化データのクラウド管理を開始した。1年間で約1000例のデータ集積を行い、現在追跡を行っている。

（4）骨盤のMRIに関してはその診断能に関してシステムティックレビューを行い、感度と特異度の関係について考察を行った。

（5）解剖に関しては、直腸癌症例の画像データや解剖データを利用して筋肉の3次元構築を行い、複雑な構造を可視化できるようなシステムを考案、現在論文投稿を行っている。（右図）

（6）そのほか大腸癌に関して、化学療法の副作用軽減に関して牛車腎気丸の有用性についてレビューを報告し、ステージ別のサーベイランスの有用性に関する報告を行った。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5件)

1: Proposal of a stage-specific surveillance strategy for colorectal cancer patients: A

retrospective analysis of Japanese large cohort.  
Okamura R, **Hida K**, Nishizaki D, Sugihara K, Sakai Y.  
Eur J Surg Oncol. 2018 Apr;44(4):449-455.

2: Goshajinkigan for reducing chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis.

Hoshino N, Ganeko R, **Hida K**, Sakai Y.  
Int J Clin Oncol. 2018 Jun;23(3):434-442.

3: A New Prediction Model for Local Recurrence After Curative Rectal Cancer Surgery: Development and Validation as an Asian Collaborative Study.

**Hida K**, Okamura R, Park SY, Nishigori T, Takahashi R, Kawada K, Choi GS, Sakai Y.  
Dis Colon Rectum. 2017 Nov;60(11):1168-1174.

4: Short-term outcomes of laparoscopic surgery for colorectal cancer in the elderly versus non-elderly: a systematic review and meta-analysis.

Hoshino N, Fukui Y, **Hida K**, Sakai Y.  
Int J Colorectal Dis. 2019 Mar;34(3):377-386.

5: Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and computed tomography for lateral lymph node metastasis in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis.

Hoshino N, Murakami K, **Hida K**, Sakamoto T, Sakai Y.  
Int J Clin Oncol. 2019 Jan;24(1):46-52.

〔学会発表〕(計 3件)

2018 日本外科学会総会 奥村

2018 日本外科学会総会 村上

2019 日本外科学会総会 坂本

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

(1)研究分担者 (連携研究者)

研究分担者氏名: 磯田裕義

ローマ字氏名: ISODA HIROYOSHI

所属研究機関名: 京都大学医学部医学研究科

部局名: 放射線診断学

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 20309214

(2)研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。