

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462040

研究課題名(和文) 生体消化管吻合における新規縫合系の安全性と有効性に関する実験的研究

研究課題名(英文) An Experimental Study of the Safety and Efficacy of Absorbable Barbed Sutures in Laparoscopic Gastrectomy for Cancer

研究代表者

李 相雄 (Lee, Sang-Woong)

大阪医科大学・医学部・講師

研究者番号：40368080

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)：体腔内消化管再建における新規縫合系の有効性を検証した前向き試験では、胃癌242症例において消化管吻合部に関連する合併症を認めず、従来の縫合系に勝る安全性を確認した。胃癌術後の回復能力強化プログラム(ERAS)の安全性と有効性に関する前向き比較試験(主要評価項目：術後在院日数)では、根治切除可能な胃癌(従来群:C群75例、ERAS群:E群73例)を登録し、術後在院日数の中央値はC群10日、E群9日であり、E群の優位な在院日数の短縮を認めた。さらに重篤な術後合併症はE群で有意に少なく($p=0.04$)、胃癌手術におけるERASは安全に導入可能であり、身体機能の早期回復に有効であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Aim: To investigate the use of the novel barbed suture in gastrointestinal enterotomy closure. Methods: The barbed suture was used to close the entry hole for the linear stapler during intracorporeal reconstruction. Results: The enterotomy hole at 256 sites in 242 patients was closed using the barbed suture. There were no anastomosis-related complications. Conclusions: The use of the barbed absorbable suture for gastrointestinal closure is safe in laparoscopic gastrectomy.

Aim: To clarify the efficacy of the ERAS protocol in patients with gastric cancer. Results: We randomized 148 patients undergoing gastrectomy into an ERAS protocol group and a conventional protocol group. The hospital stay was significantly shorter in the ERAS protocol group. The ERAS protocol group had a significantly lower rate of postoperative complications of grade III or higher. Conclusions: The ERAS protocol is safe and efficient, and seems to improve the postoperative course of patients with gastric cancer.

研究分野：一般・消化器外科学

キーワード：胃癌 腹腔鏡下手術 体腔内消化管再建 新規縫合系 Barbed suture ERASプロトコール 回復能力強化プログラム

1. 研究開始当初の背景

内視鏡下手術は手術器機や手技の進歩とともに、導入当初には良性疾患、現在では大腸癌や胃癌、食道癌等の消化器癌における外科治療にまで広く応用されるようになってきた。腹腔鏡下手術の長所は、手術創が小さい、術後疼痛が少ない、腸管蠕動の回復が早い、入院期間が短縮される、などが挙げられる。一方、腹腔鏡下手術の短所としては、特有で高度な手術手技が要求されるため合併症が増加する可能性がある、ディスポ器材が多く手術に係る費用が高額である、などが挙げられる。内視鏡下手術の不経済性に関しては、ディスポ器材が多いこと、結紮・縫合手技の難度が高いために消化管再建は専ら自動縫合器が使用されていることなどが大きな要因とされている。

新規縫合系である barbed suture は、モノフィラメント吸収系の表面に一方向性の barb (あご、かかり、とげ状のもの) が形成された縫合系である。この縫合系の最大の特徴は全周性かつ一方向性の barb により縫合組織が均一に保持されるために縫合系が緩まず、縫合系に緊張を絶えず掛ける必要がない点である。系全体で組織が保持されているために縫合後の結紮操作が不要であり、内視鏡下手術の急速な普及に直面している外科医にとってはまさに夢の縫合系である。この縫合系を腹腔鏡下消化管再建で使用することにより鏡視下縫合の安全性向上と手術時間の短縮はもとより、自動縫合器の使用個数を減らすことができ、ひいては急激な増加傾向にある腹腔鏡下手術にかかる手術材料費の抑制に寄与することが期待される。

われわれは 2011 年に腹腔鏡下胃切除後に新規縫合系を用いた鏡視下胃十二指腸吻合を 6 例に行い、再建操作時間の延長がなく、吻合に要する自動縫合器が 1 個で済み、術後経過も良好であることを示し、ヒト消化管吻合への有用性を世界に先駆けて報告した。この新規縫合系の問題点は、消化管吻合に関する基礎実験が絶対的に不足しており、未だ消化管に対する安全性と有効性が確立されていない点にある。内視鏡下手術が趨勢を誇る昨今の外科学において、barbed suture は画期的な手術器材といえ、今後さまざまな臓器の内視鏡下縫合操作に利用されるものと思われる。このままなし崩し的に barbed suture の使用用途が拡大されるのは危険であり、基礎実験を含めたデータの蓄積、安全性・妥当性に関する臨床試験の遂行が必要と思われる。従来の手術縫合系とは全く異なるこの新規縫合系を腹腔鏡下消化管再建で使用することにより、自動縫合器の使用を最小限に抑え、増加の一途をたどる腹腔鏡下手術の医療資材を減らしうることが期待される。

2. 研究の目的

内視鏡下消化管外科手術の消化管再建での有効性が期待される barbed suture の基礎

実験を含めたデータの蓄積、安全性・妥当性に関する臨床試験を遂行し、ひいては消化管再建における自動縫合器の使用を最小限に抑えて増加の一途をたどる腹腔鏡下手術の医療資材を減らしうることが目的とした。さらに、新規縫合系を用いて消化管再建を行った症例の術後 QOL の優位性を評価する目的で体成分分析装置(InBody)を購入して臨床試験を立案実行した。

3. 研究の方法

実験動物を用いた基礎試験では、ウサギを実験動物に選択し、胃と小腸を対象にして、新規縫合系 barbed suture (V-Loc 180) および従来型縫合系 (Maxon) を用いた用手吻合、チタン製 staple 三列交互配列縫合器による器械吻合を行い、3 群間における吻合部の創傷治癒過程を、耐圧試験、collagen 量測定、周囲臓器との癒着程度、微細血管像、病理組織像により比較検討した。基礎実験と並行して臨床応用における新規縫合系の有効性を検証した前向き試験を立案実行した。

一方、当該研究費で購入した InBody および活動量計を用いて、胃癌術後の回復能力強化プログラム (ERAS プロトコル) の安全性と有効性に関する前向きランダム化比較試験を立案実行した。

4. 研究成果

実験動物を用いた基礎実験では耐圧試験で新規縫合系の優位性を確認できたが、collagen 量測定、病理組織学的評価では安定したデータが得られなかった。一方で、同時に行った臨床応用における新規縫合系の有効性を検証した前向き試験では、従来の縫合系に勝る消化管吻合の安全性を確認でき、同新規縫合系の腸管縫合への臨床使用が承認されるに至った。本前向き試験の結果に関しては論文化されている (Lee SW, Kawai M, Tashiro K, et al. Laparoscopic gastrointestinal anastomoses using knotless barbed absorbable sutures are safe and reproducible: a single-center experience with 242 patients. Jpn J Clin Oncol 2016;46:329-335)。

一方、当該研究費で購入した InBody および活動量計を用いて、胃癌術後の回復能力強化プログラム (ERAS プロトコル) の安全性と有効性に関する前向きランダム化比較試験を行い、以下の結果を得た。根治切除可能な胃癌症例を対象とし、術後在院日数を主要評価項目に設定した。ERAS プロトコルは術前下剤の廃止、術直前まで飲水許可、予防的腹腔ドレーンの廃止、術後早期経口摂取、予防的鎮痛剤内服等から成る。2013 年 7 月から 2015 年 6 月までに 148 例 (従来群: C 群 75 例、ERAS 群: E 群 73 例) を登録し、術後在院日数の中央値は C 群 10 日、E 群 9 日であり、E 群の優位な在院日数の短縮を認めた。さらに重篤な術後合併症は E 群で有意に少なかった。

た(p=0.04)。以上から、胃癌手術におけるERASは安全に導入可能であり、身体機能の早期回復に有効であると結論し、Gastric cancer誌に論文化されるに至った。この結果を踏まえて、胃癌手術における術前からのリハビリ介入ならびにアミノ酸投与による術後成績のさらなる改善を目指した臨床試験を実行中である。

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 4件)

Ryo Tanaka, Sang-Woong Lee(李相雄), Masaru Kawai, Keitaro Tashiro, Satoshi Kawashima, Syuji Kagota, Kotaro Honda, Kazuhisa Uchiyama(内山和久), Protocol for enhanced recovery after surgery improves short-term outcomes for patients with gastric cancer: a randomized clinical trial, Gastric Cancer(査読有) 2017, DOI:10.1007/s10120-016-0686-1

Sang-Woong Lee(李相雄), Masaru Kawai, Keitaro Tashiro, Eiji Nomura, Takaya Tokuhara, Satoshi Kawashima, Ryo Tanaka, and Kazuhisa Uchiyama(内山和久), Laparoscopic gastrointestinal anastomoses using knotless barbed absorbable sutures are safe and reproducible: a single-center experience with 242 patients, Japanese Journal of Clinical Oncology, (査読有) 46(4):329-335, 2016.04

李相雄, 河合英, 田代圭太郎, 田中亮, 革島悟史, 内山和久, 縮小手術のコツとピットフォール 完全腹腔鏡下幽門保存胃切除術、臨床外科、(査読有) 69(13):1472-1475, 2014.12

李相雄, 河合英, 田代圭太郎, 田中亮, 革島悟史, 内山和久, 腹腔鏡下幽門保存胃切除術、消化器外科、(査読有) 37(12):1785-1791, 2014.11

[学会発表](計 8件)

李相雄, 田中亮, 佐浦隆一, 革島悟史, 河合英, 田代圭太郎, 内山和久, 胃がん手術におけるERASに基づく周術期管理の安全性・有効性に関するランダム化比較試験、第32回日本静脈経腸栄養学会学術集会、2017年2月24日、岡山シンフォニーホール、岡山県・岡山市

Sang-Woong Lee(李相雄), Intracorporeal anastomosis after laparoscopic gastric resection, 15th WCES(World Congress of Endoscopic Surgery) ELSA2016(Endoscopic and Laparoscopic Surgeons of Asia), 2016年11月10日、Suzhou(China)

田中 亮, 李相雄, 河合英, 田代圭太郎, 革島悟史, 内山和久, 胃癌手術におけるERASプロトコールに沿った周術期管理の安全性・有用性に関する無作為比較試験、第88回日本胃癌学会総会、2016年3月18日、B-Con Plaza 別府国際コンベンションセンター、大分県・別府市

李相雄, 河合英, 田代圭太郎, 野村栄治, 徳原孝哉, 革島悟史, 田中亮, 本田浩太郎, 重里親太郎, 内山和久, 腹腔鏡下胃切除術におけるV-Locの安全性に関する単施設前向き観察登録研究、第88回日本胃癌学会総会、2016年3月18日、B-Con Plaza 別府国際コンベンションセンター、大分県・別府市

田中 亮, 李相雄, 河合英, 田代圭太郎, 革島悟史, 内山和久, 胃癌手術におけるERAS(Enhanced recovery after surgery)プロトコールに沿った周術期管理の安全性・有用性に関する無作為比較試験、第116回日本外科学会定期学術集会、2016年4月16日、大阪国際会議場、大阪府・大阪市

Sang-Woong Lee(李相雄), Secure techniques for intracorporeal reconstructions after distal Gastrectomy, TLDG Symposium, 2014年4月14日、Seoul(korea)

Sang-Woong Lee(李相雄), 河合英, 谷川允彦, 野村栄治, 田代圭太郎, 革島悟史, 田中亮, 内山和久, Benefits of intracorporeal reconstruction after laparoscopic distal gastrectomy, 第114回日本外科学会定期学術集会、2014年4月4日、国立京都国際会館、京都府・京都市

李相雄, 河合英, 田代圭太郎, 革島悟史, 田中亮, 野村栄治, 内山和久, 腹腔鏡下胃切除術におけるV-Loc180の有効性に関する単施設前向き観察登録研究、第26回日本内視鏡外科学会総会、2013年11月29日、福岡国際会議場、福岡県・福岡市

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

李 相雄 (Sang-Woong Lee)
大阪医科大学・医学部・講師
研究者番号：40368080

(2) 研究分担者

内山 和久 (UCHIYAMA Kazuhisa)
大阪医科大学・医学部・教授
研究者番号：80232867

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()