

食道癌に対する内視鏡手術の有用性に関する臨床的検討

学位論文内容の要旨

【背景と目的】食道癌は頸部、胸部、腹部の3領域に高率にリンパ節転移をきたすことと解剖学的位置が要因となって、本疾患に対しては、操作が3領域に及ぶ高侵襲な手術が必要とされている。従来行われてきた開胸・開腹手術は疼痛などによる呼吸抑制や喀痰排出障害を招き、術後の回復の遅れや社会復帰後の Quality of Life (QOL) を低下させることが問題であった。これに対し内視鏡手術は小さな創で施行でき前述の問題を改善させると考えられ、多くの領域に応用され始めている。本研究では食道癌に対する治療法のうち、近年開発された内視鏡手術に注目し、手術の侵襲性と根治性および術後の QOL に着目して、従来予想されてきた有用性について検証することを目的とした。本検討は従来の開胸・開腹手術症例を比較の対照群として手術の侵襲性と癌の根治性を評価した課題 I と、内視鏡手術症例のみを対象群として呼吸機能検査およびアンケート調査を行い術後の QOL を評価した課題 II に分けて行った。

【対象と方法】課題 I では同一施設、同一術者によって執刀された 98 例の胸部食道癌に対する食道切除術について後向き研究を行った。従来の開胸・開腹手術（開胸・開腹群）が 30 例、内視鏡手術（内視鏡群）が 68 例であった。開胸・開腹群と内視鏡群の間で術中・術後成績、術後の合併症、術後の短期成績、病理学的所見、術後の累積生存率を比較した。

課題 II では内視鏡群 68 例のうち無再発生存中の 37 例を評価の対象とした。呼吸機能検査は術前、術後 3 ヶ月、術後 12 ヶ月目に行い%VC、FEV1.0/FVC の経時的推移について検討した。アンケート調査は、健康関連 QOL 尺度として SF-36 日本語版 version2 を用い、術後 12 ヶ月目に郵送法で行った。8 つの健康概念を示す得点および身体的健康と精神的健康の 2 つのサマリースコアを日本人の国民標準値と比較した。

【結果】課題 I では開胸・開腹群と内視鏡群と比較して、術中出血量、術中・術後輸血施行症例、術中・術後輸血量、手術部位感染率、吻合部狭窄率が内視鏡群で有意に少なかった。術後気管内挿管日数、術後入院日数は内視鏡群で有意に短かった。両群の 3 年生存率はそれぞれ 36.7%, 71.5%、5 年生存率はそれぞれ 26.7%, 61.5%であり、内視鏡群で有意に良好であった。病理学的リンパ節転移陽性例では内視鏡群で有意に生存率が高かったが、陰性例では両群間に有意差を認めなかった。課題 II では、呼吸機能検査のうち%VC が内視鏡手術後 3 ヶ月の時点では術前と比べ有意に低下したが、術後 12 ヶ月の時点では術前と比べると有意差を認めないまでに回復していた。FEV1.0/FVC は術後 3 ヶ月、術後 12 ヶ月とも術前と比べ有意差を認めなかった。SF-36 日本語版 version2 を用いたアンケート調査では内視鏡手術後の体の痛みは国民標準値を有意に上回った。

全体的健康感および日常役割機能（精神）では国民標準値を有意に下回った。身体的および精神的サマリースコアは国民標準値との間に有意差を認めなかった。

【考察】課題 I では術中・術後成績では出血量、輸血施行症例および輸血量が、術後合併症では手術部位感染、吻合部狭窄が内視鏡群で有意に少なく、短期成績では術後気管内挿管日数、術後入院日数が有意に短かった。特に出血量とそれに伴う輸血施行症例および輸血量の減少に関しては拡大視効果という内視鏡手術のメリットがもたらすものであり内視鏡手術の低侵襲性を示唆するものと考えられた。一方、内視鏡手術後の生存率については、開胸・開腹手術と同等の成績が報告されているが、扁平上皮癌の占める割合が 90%以上の報告に限ってみると、同一施設内で手術された症例の累積生存率を開胸・開腹手術と比較検討したものは 2 施設から報告されているに過ぎない。今回の報告は同一施設内での成績を比べた 3 番目の報告にあたる。我々の検討では開胸・開腹群に対し内視鏡群の累積生存率は有意に高かった。病理学的リンパ節転移の有無による生存率比較では、病理学的リンパ節転移陽性例で開胸・開腹群に比べ内視鏡群は有意に良好な成績であった。その要因として術後合併症率が低いため全身状態の早期回復が生体免疫反応を保持し、手術中の循環性腫瘍細胞に対しより強い殺細胞効果を発揮し得た可能性が考えられた。一方、我々の検討では開胸・開腹群に対し内視鏡群で出血量およびそれに伴う輸血施行症例、輸血量が有意に少なかった。近年、同種間輸血の有無が生存率に影響を及ぼすとの報告が相次いでおり、その機序として同種間輸血が循環性腫瘍細胞の着床に関与する可能性が高いことが推測されている。我々の検討を含め 3 施設の報告とも単一施設の **historical control study** ではあるが、臨床的な背景からはランダム化比較試験を行うことは困難である。癌に対する内視鏡手術の根治性についてはさらなる追跡調査が必要ではあるが、現時点で開胸・開腹手術に対して非劣性であり、術中・術後成績、術後合併症、短期成績の結果からは内視鏡手術は低侵襲であると示されたことから、内視鏡手術は有用な手術手技であると考えられた。課題 II では、呼吸機能検査については術後 3 ヶ月の%VC は術前に比べ有意に減少したものの、術後 12 ヶ月の時点では術前と比べ有意差を認めないまでに回復していた。開胸創の縮小が胸郭のコンプライアンス低下の防止に寄与し、拘束性換気障害を軽減したのと考えられた。SF-36 日本語版 version2 を用いたアンケート調査については、精神的健康サマリースコアについては国民標準値と差のない結果であったが、全体的健康感、日常役割機能（精神）については国民標準値と比べ有意に低下していた。この原因として、原病に対する再発の不安などが影響しているものと推測された。体の痛みが国民標準値よりも有意に高得点すなわち痛みがむしろ少なかったことについては、内視鏡手術が筋層を離断しないため、予想されたほど術後疼痛を感じなかった、もしくは健常人が普段感じる体の痛みにも達しなかったものと推測された。身体的および精神的サマリースコアは国民標準値と同等であり、内視鏡手術は患者が食道癌の手術に対して抱く消極的な姿勢を改善できるものと考えられた。

【結論】食道癌に対する内視鏡手術の癌の根治性については現時点では開胸・開腹手術に劣らない成績が得られた。一方で手術の侵襲性については開胸・開腹手術より優れていた。さらに呼吸機能を含めた術後の QOL についても 12 ヶ月後には術前値に復し、活力ある社会生活が可能となっていた。以上より食道癌に対する内視鏡手術は有用であり標準手術となり得るものと考えられた。

学位論文審査の要旨

| | | | |
|----|-----|----|----|
| 主査 | 教授 | 武藏 | 学 |
| 副査 | 准教授 | 平野 | 聡 |
| 副査 | 教授 | 白土 | 博樹 |
| 副査 | 教授 | 藤堂 | 省 |
| 副査 | 教授 | 岩永 | 敏彦 |

学位論文題名

食道癌に対する内視鏡手術の有用性に関する臨床的検討

従来、食道癌に対して行われてきた開胸・開腹手術は、術後の呼吸抑制や喀痰排出障害をきたし、術後回復の遅れや術後の生活の質(QOL)の低下が問題となってきた。しかるに近年急速に普及した内視鏡手術では累積生存率などの手術成績の維持・向上に加え、これらの問題を減少させ得ることが期待された。本論文では、同一施設で同一術者によって執刀された98例の胸部食道癌に対する内視鏡手術の有用性について、開胸・開腹手術例を歴史的対照群として術中・術後成績、合併症発生頻度、病理学的所見、累積生存率、病理学的リンパ節転移の有無別の累積生存率などを比較すると共に、QOLからみた内視鏡手術の評価も後方視的に検討した。その結果、内視鏡手術群(68例)は開胸・開腹手術群(30例)に比較して、術中出血量、術中・術後輸血施行例数、術中・術後輸血量、手術部位感染率、吻合部狭窄率、術後気管内挿管日数、術後入院日数が有意に少ない結果で、両群の3年生存率は各々71.5%、36.7%、5年生存率は各々61.5%、26.7%と内視鏡手術群で有意に良好な成績が得られた。病理学的リンパ節転移陰性例の生存率には両群で有意差を認めなかったが、病理学的リンパ節転移陽性例では内視鏡手術群で有意に生存率が高い結果であった。一方、68例の内視鏡手術例の内、無再発生存中の37例に対する呼吸機能検査およびSF-36日本語版を用いたQOLアンケート調査では、肺活量は術前に比較して術後3か月に有意に低下したが、術後12か月には術前に比して有意差を認めないまでに回復していた。またQOLアンケート調査でも「疼痛」が標準よりも低い以外は国民標準値との間に有意差を認めず、以上から胸部食道癌に対する内視鏡手術は標準治療となり得るものと結論している。

審査会での質疑応答では、白・博樹教授より本研究が開胸・開腹手術を歴史的対照群とした後ろ向き研究であり、手術器具の改良、支持療法の進歩などの影響が無視できないこと、およびQOLアンケート調査で対照を国民標準値としたことの限界についての指摘がなされた。申請者は病期診断の再検討でも両群に差は無かったが、CT検査における解像度改善などの診断機器や手術器具の進歩は無視できないことを含め、後方視研究およびアンケート調査の限

界について誠実に回答した。藤堂省教授からは胃癌と大腸癌における内視鏡手術例と開腹手術例の比較検討報告では両者間で生存率に差が無かったが、本研究では内視鏡手術群が有意な生存率の高さを示した理由についての質問があり、生存率の比較検討のためにはメタアナリシスが必要との指摘があった。これに対し申請者は内視鏡群では術後合併症が少なく、術後の回復が早いために腫瘍免疫能の低下が軽微なこと、同種間輸血が循環性腫瘍細胞の着床・増殖に影響することが報告されているが、内視鏡手術では輸血施行例、術中・術後輸血量が有意に少なかったことの関与を回答した。岩永敏彦教授からは内視鏡手術の短所と思われる内視鏡手術手技習熟の困難さについて、平野聡准教授からは助手の左手を胸腔内に挿入する特徴的な手術法についての質問があったが、申請者は内視鏡手術術式を示して具体的に回答した。武蔵学教授からは食道癌における内視鏡手術と開胸・開腹手術の前方視無作為化比較試験の有無、術後の具体的な免疫能の比較研究についての質問があったが、申請者は前方視無作為化比較試験の報告は無いこと、免疫能の比較検討はほとんどなされていないことを回答した。以上のように、なされた質問に対して申請者は本研究で得られた知見、文献を引用しておおむね的確に回答した。指摘された本研究の限界の克服のためには、今後の大規模な前向き臨床試験が必要と思われる。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過程における研鑽や取得単位などとも併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。