

巻頭言	古川博之	1
特集	小児の先天性嚢胞性肺疾患に対する胸腔鏡手術	加賀基知三 ほか	2
	肺癌に対する診断法の現況	北田正博 ほか	8
	ロボット支援下肺切除術	宮島正博 ほか	14
カレントトピックス	急性・慢性心不全診療ガイドライン 各分野のガイドラインを紐解く	安斉俊久	18
	肺癌診療ガイドライン—外科領域を中心に—	渡辺敦	23
	肝癌診療ガイドライン（2017年版）の改訂ポイント	横尾英樹 ほか	27
	胃癌治療ガイドライン（2018年版）について	海老原裕磨 ほか	31
	『各分野のガイドラインを紐解く』大腸癌治療ガイドライン（2019年版）	角泰雄 ほか	36
—乳癌診療ガイドライン(2018年版)のエッセンスと改訂ポイントの解説—	高橋将人 ほか	41	
症例報告	5年間完全奏効を維持しているHER2陽性再発乳癌の1例	奈良美也子 ほか	46
	馬蹄腎を伴う直腸癌に対して、腹腔鏡下高位前方切除を施行した1例	佐野修平 ほか	51
	肝転移巣破裂をきたした再発胃癌の1例	田中茉莉子 ほか	55
	術前診断が困難であった腸間膜炎性偽腫瘍の一例	合地美香子 ほか	60
	100歳超の急性胆嚢炎に対し腹腔鏡下胆嚢提出術を施行した2症例	武田智宏 ほか	64
	Systemic hyperkalemiaと胸骨切開前の			
	人工心肺開始で5度目の手術を完遂出来た1例	小林大太 ほか	69
乳頭状内皮増殖を伴った脾リンパ管腫の1例	倉谷友崇 ほか	74	
Publication Report	非虚血性心筋症による機能性僧帽弁逆流症に対する僧帽弁手術周術期の			
	Preload Recrutable Stroke Work Relationshipの変化の検討	石垣隆弘 ほか	79
	包括的高度慢性下肢虚血を伴うハイリスク症例に対する			
	下肢神経ブロック麻酔下末梢バイパス術の安全性と有効性	菊地信介 ほか	80
ブタ心停止ドナー肝に対する人工心肺併用体外循環下摘出および機械灌流保存の有効性の検討				
.....	萩原正弘 ほか	84	
学会	第32回代用臓器・再生医学研究会		88
	北海道外科学会会則		93
	投稿規定		97
編集後記	山下啓子	104

平時の外科医と有事の外科医

古 川 博 之

新型コロナウイルス感染（以下、コロナ感染）に関しましては、感染でお亡くなりになられた方々の冥福を祈ると同時に、感染に罹患された方々に心からお見舞い申し上げます。また、感染の対応に携わっている方々あるいはそれをサポートしている方々に、心から感謝と敬意の意を表明したいと思います。

私も病院長という立場から旭川市でコロナ感染第1例目を確認された翌日、2月23日に感染対策会議を招集し、25日には感染病床として13床を確保、26日には発熱外来をオープンさせました。元々、旭川市の感染者用ベッドは市立旭川病院の6床しかなく、第1例目以降、あっという間にこのうちの5床が埋まりました。当病院にはICUと一般病棟に2床ずつ計4床があるだけで、病床の不足が懸念されたため、コロナ感染専用1病棟を空けて、個室9床を感染用に準備しました。実際、最大5名までの患者を収容し旭川が病床不足にならずに済みました。また、ICUには、ECMO（人工肺）対応のため北見からの患者さんを受け入れました。

こういった決断は、これまで繰り返し培ってきた手術における decision making にたとえる事ができるよう

に思います。外科医は、一旦、手術を始めると終わるまでは手を休めることができませんし、手術中の様々な問題にも自分で対処するしかありません。突然、大量出血など予期せぬできごとで襲われ、瞬時の決断に迫られます。外科医は、その訓練を10年、20年と重ねながら一人前になっていくわけですが、危機状況への対応、その決断の仕方やスピードを合わせて学んでいるとも言えます。その意味において、今回のようなコロナ感染という危機的状況が生じた時も、外科医にとって、対応はそれほど難しくないのかもしれない。

今回の日本政府や各都道府県の知事の対応を見てみると、現場を経験したことがあるか、どうか、はっきりと分かれているのが一目瞭然です。平時にはそれなりにこなしていても、有事には役に立たないのです。残念ながら日本には、有事に対応できない官僚が多いのが現状です。我々も、いつものようにルーティーン手術を正確にこなす平時の外科医にあるべきはもちろんです。いざという時に平常心をもってきっちり対応できる有事の外科医にいつでもなれるよう訓練を積みたいものです。

コロナ感染、力を合わせて乗り切りましょう！

小児の先天性嚢胞性肺疾患に対する胸腔鏡手術

加賀基知三 樋田 泰浩 加藤 達哉 藤原(黒田) 晶
椎名 伸行 氏家 秀樹 佐々木明洋 山崎 洋 若狭 哲

要 旨

先天性嚢胞性肺疾患で最も頻度の高い先天性肺気道奇形は、出生時の呼吸障害やその後の肺炎の併発のために外科的治療の対象となる。無症候性の先天性肺気道奇形の手術適応や適切な手術時期は明確ではない。一方、小児に対する胸腔鏡手術は低侵襲であると報告されているものの、成人と比較すると難易度は高い。小児に対する胸腔鏡手術が広く行われるようになると、適切な手術時期の決定はさらに複雑になるだろう。本疾患はまれな疾患であり、臨床的に小児外科と呼吸器外科の間(はざま)に存在するため、両領域の協力が必要である。本稿では現時点での論点を概説する。

Key Words: 先天性嚢胞性肺疾患, 先天性肺気道奇形, 胸腔鏡手術

はじめに

先天性嚢胞性肺疾患 (Congenital cystic lung disease, CCLD) は、気管支閉鎖症 (Bronchial atresia) や肺葉性肺気腫を含む気管支閉鎖群、先天性嚢胞性腺腫様肺奇形 (Congenital cystic adenomatoid malformation, CCAM) または、先天性肺気道奇形 (Congenital pulmonary airway malformation, CPAM)、肺分画症 (Pulmonary sequestration)、そして気管支原性嚢胞 (Bronchogenic cyst) に代表される前腸重複嚢胞群に分けられる。最も頻度の多い CPAM は、出生直後の呼吸障害やその後の肺炎の合併のため、(図 1) また頻度はまれであるものの、悪性腫瘍の発生あるいは鑑別が困難なために、

外科的切除、基本的には肺葉切除の対象となる。現状では、疾患が小児外科領域と成人呼吸器外科領域の間に位置していることもあり、手術時期、適切な手術アプローチについてはいまだ明確ではない。本稿では、呼吸器外科の視点からその論点について概説する。

CCAM / CPAM について

CCAM (Congenital cystic adenomatoid malformation) の病名は 1949 年に Chin と Tang により命名され、1977 年に Stocker により病理学的分類が報告された¹⁾。近年では広い疾患概念を含んだ CPAM (congenital pulmonary airway malformation) という用語が一般的になりつつあるが、いまだに両者混合して使用されている。Stocker が提唱した嚢胞の大きさによる Stocker 分類を、1994 年に自ら改変し発生基盤を基準にした

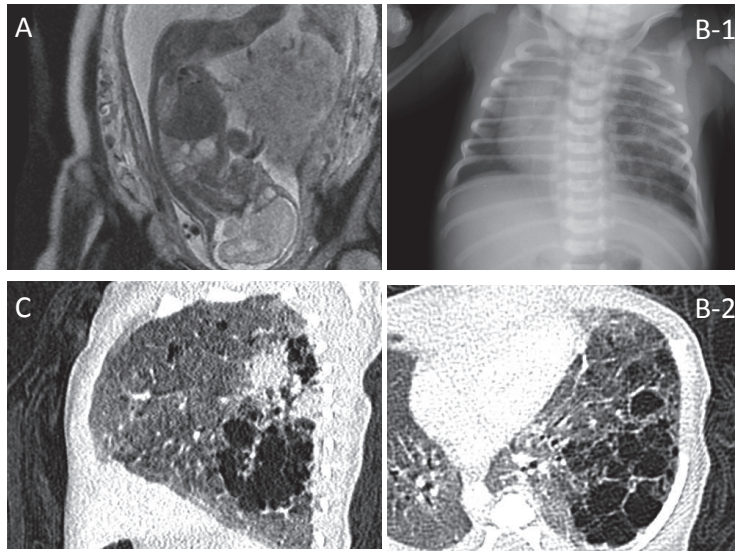
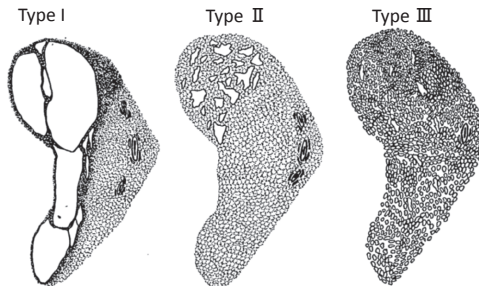


図1 CPAMの画像所見

A：MRIによるCPAMの胎児診断，B：出生後左CPAMによる呼吸不全症例の胸部単純x線写真（B-1）およびCT（B-2），C：無症候性CPAMにて待機中に肺炎を併発した症例

Stocker CCAM分類¹CPAM分類²

Type 0（気管）	嚢胞の最大径が0.5cmと小さく，偽重層線毛上皮を有する。粘液産生性上皮や気管軟骨も存在するが，骨格筋は存在しない。
Type I（気管支）	2～10cmの薄い隔壁を有する単発あるいは多発性の嚢胞。偽重層線毛円柱上皮を有しており，粘液産生性上皮を一部に認める。平滑筋や弾性線維もある。（CCAM Type I）
Type II（細気管支）	0.5～2cmで，線毛上皮により覆われる。嚢胞はtype 1より小さく0.5～2cmで，線毛上皮により覆われる。粘液産生性上皮はない。（CCAM Type II）
Type III（肺動脈）	嚢胞は微細（0.5cm以下）で，粘液産生性細胞はない。複数の肺葉を占め，充実性腫瘍との鑑別が必要となる。（CCAM Type III）
Type IV（肺胞）	多くは末梢肺葉，胸膜近くに位置し，薄い隔壁を持つ嚢胞よりなる。組織学的には線毛のない扁平な肺胞上皮類似の上皮細胞に被覆される。粘液産生性細胞や骨格筋細胞はない。

図2 Stocker分類およびCPAM分類（文献1，2より引用）

CPAM分類（Type 0型～Type IV型の5型）を作成し，現在はこの概念が一般的である²⁾（図2）。多くの場合は一つの肺葉内にとどまるが，不全分葉症例では複数の肺葉にまたがることもある。また，他の先天性嚢胞性疾患との鑑別は術前には必ずしも容易ではなく，各々の疾患が重複した報告例もある。本疾患は出生直後の呼吸障害やその後の反復性の呼吸器感染症などをきっかけに診断されてきたが，近年では超音波やMRI

などの出生前検査で発見される機会が多くなった。嚢胞による圧排のために正常肺の成長が妨げられる場合には，母体の経皮的嚢胞羊膜腔シャントチューブ挿入・留置が行われる場合がある（図3）。

出生時の嚢胞増大による呼吸障害の場合は緊急手術を要するが，17～71%は無症状である³⁻⁵⁾。無症候性であっても早期の手術が望ましいとされるが，その適応や適切な手術時期については論議の多いところで

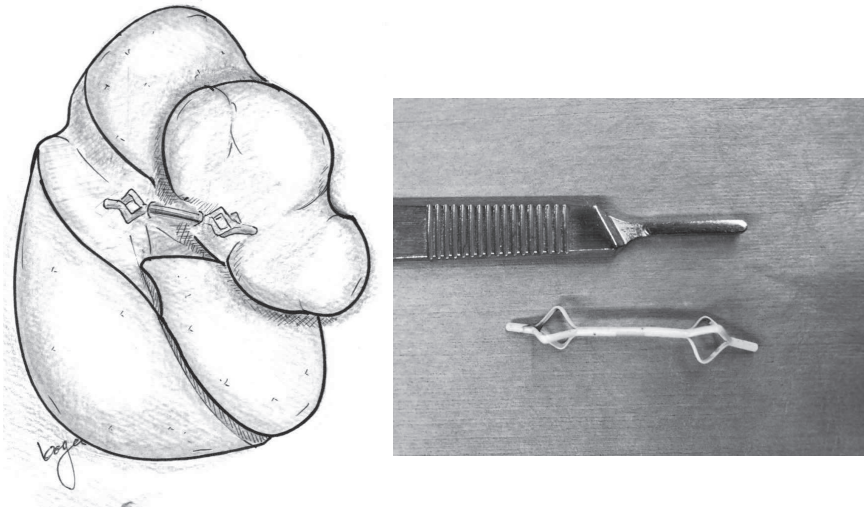


図3 右上葉CPAMと経皮的嚢胞羊膜腔シャントチューブ
胎児期にCPAMと診断。母体の経皮的嚢胞用水腔シャントを施行し、呼吸不全なく出生。シャントチューブの1本が逸脱し気胸を生じ、出生後9日目に胸腔鏡下に右上葉切除およびシャントチューブ摘出を施行した。

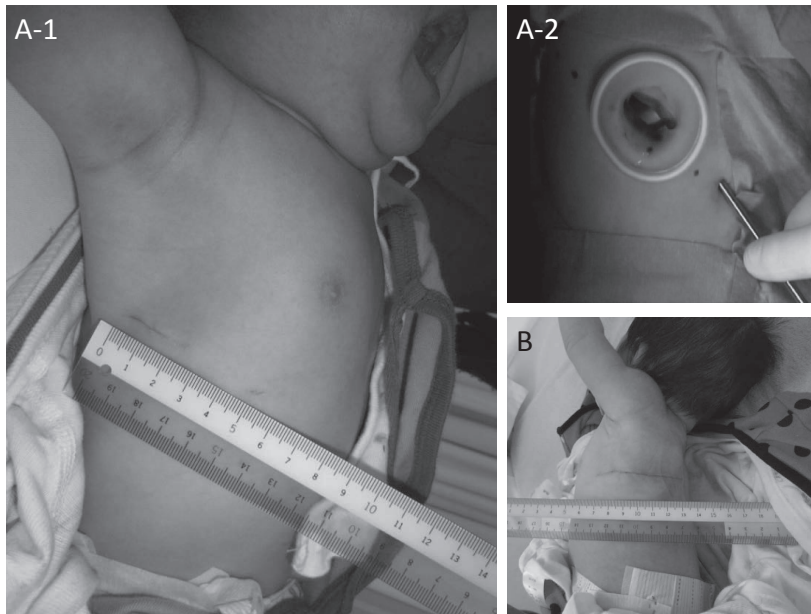


図4 小児嚢胞性肺疾患に対する胸腔鏡手術ならびに開胸手術の創部
A：無症候性CPAMにて術後8か月目に待機手術。2cmの創(A-1)と3mmのカメラポートによるone window & puncture method (A-2)，B：胸腔鏡手術から開胸に移行した症例。創部長6cm。

あり後述する。まれではあるが肺芽腫などの悪性疾患の発生すること、または鑑別が困難⁶⁾なことも早期手術を推奨する根拠となっている。

胸腔鏡下肺葉切除(図4)

小児に対する胸腔鏡下肺葉切除は、2000年の

Rothenbergによる報告⁷⁾をはじめとして近年散見されるようになった。成人と同様に、その低侵襲における優位性が強調される。小児期における胸腔鏡手術はまた、手術後の胸部の非対象性、側彎の発生、肩関節の動きの制限において優位性がある⁸⁾など、成人の場合とは異なる利点も報告されている。

しかし、小児における胸腔鏡手術は、肋間が狭く操作性が制限される、病変に比して胸郭が小さく視野が不十分なために、成人より難易度が高い。開胸への移行率は、1.4～33.0%⁹⁻¹⁷⁾で、施設や時代によってばらつきがある。開胸移行のリスクファクターとして、低体重¹²⁾や先行する肺炎の存在、術前の呼吸器症状の既往¹⁰⁾、片側肺換気の可否¹⁸⁾、不完全分葉¹⁶⁾などが挙げられる一方、体重、年齢、切除肺葉では有意差を認めないと報告されている¹⁶⁾。胸腔鏡手術の技術は経験数に依存する面が大きく、小児手術においてもlearning curveがあり¹⁶⁾、低年齢や低体重の場合であればなおさらである^{19, 20)}。

手術時期に関する論点

出生直後の呼吸不全に対しては、胸腔鏡や開胸のアプローチにかかわらず緊急手術をすることに異論はないが、無症候性CPAMに対する手術の適正な時期については議論の余地がある。日本小児呼吸器外科研究会では、さまざまな討論を経て、乳児期のなるべく早期(1～6か月)が適切であるとの合意に達した。新生児期においてはアプローチにかかわらず、全身麻酔を含めたリスクが存在する。大規模なデータベースを使用したWagenaarらのコホート研究¹⁷⁾の結果では、月齢3未満ではより高い輸血率、死亡率、そして開胸移行率を示している。一方で、待機の間には発生する併存症もリスクとなる^{4, 21-23)}。経過観察された無症候性CPAMの86%が1か月から13年の経過(年齢中央値2年)で肺炎、呼吸障害そして自然気胸などの症状を発生する。⁵⁾

しかし、近年胸腔鏡手術による肺葉切除の報告が増えたことにより、その適応や手術時期の決定はさらに複雑となった。新生児、乳児における胸腔鏡手術は胸郭の小ささ、片側肺換気が困難なことから成人より困難で、体格に比して嚢胞性病変が大きい場合にはさらに困難を極める。許容できるのであればある程度成長するまで待機したいジレンマに悩まされる。

Reismannら¹¹⁾の研究は、乳児における先天性嚢胞性肺疾患の胸腔鏡手術の完遂率が病変の大きさに関連していることを指摘した唯一の報告である。術前のCTスキャンやMRIから計算された、最大胸郭の横径に対する嚢胞性病変の相対的比率が胸腔鏡手術完遂群ではより低いと結論づけた(図5)。体格に対する病変の大きさに関するわれわれの臨床データもこれを支持す

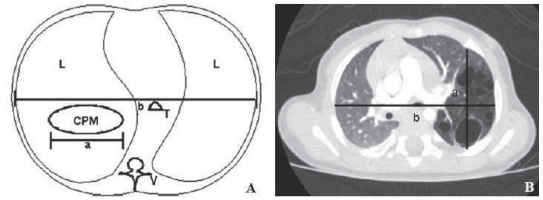


図5 体格に対する嚢胞の大きさを評価するパラメーター(文献11より引用)
最大横径(b)に対するCPAMの大きさを(a)を評価パラメーター(a/b)とすると、胸腔鏡手術群で統計学的有意に低い。

るもので、ここでは詳細は割愛するが、適切な手術時期の決定に影響を及ぼす無視できない要素であると考えている。

残存肺の代償性肺臓成長からみた手術時期

適切な手術時期決定に関して無視できない要素として、肺葉切除後の残存肺の代償性肺臓成長の最適化がある。肺葉切除後の残存肺の呼吸機能は、早期手術と待機手術ではどちらの方がより改善するのか。生後12ヶ月で肺葉切除した15症例の手術5年後の肺活量と一秒量は、正常と同程度であったとの報告がある²⁴⁾。また、2歳未満あるいは2歳以上で肺葉切除を受けた小児の努力肺活量と一秒量には有意差はなく、早期手術がかならずしも有利ではないと結論するものもある²⁵⁾。Komori²⁶⁾らは、核医学イメージングを使って肺容量を評価したところ、残存肺の代償性肺胞性増殖は1歳未満で起こり、1歳以上の患者においては主に過膨張が起こると報告した。総じて先天性嚢胞性肺疾患の小児に対する最適な手術年齢は、1年未満であるという報告が多い^{24, 27)}。いずれにしても肺葉切除が選択されるのであれば、残存呼吸機能の点からは早ければ早い方がよいであろうが、これらの研究には病変の大きさに関する要素は含まれていない。大きな病変の場合には、正常肺の圧迫が長期間に及べば成長が妨げられるかもしれないが、逆に病変が相対的に小さい場合には、より長い手術待機期間を許容できる可能性がある。

小児嚢胞性肺疾患に対する適切な手術時期は一律ではなく、低侵襲である胸腔鏡手術を前提に考えると、病巣の大きさも考慮して検討がなされるべきと考える。

おわりに

小児に対する胸腔鏡手術はわが国においては、一部の施設で行われているのみである。技術の進歩によっても適応や適切な手術時期は変化するものと考えられ

るが、本疾患は症例数が少ないために症例の集積に時間を要する。小児外科と呼吸器外科との協力が必要と考えている。

文 献

- 1) Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol.* 1977 Mar; 8 (2): 155-71.
- 2) Stocker JT. CYSTIC LUNG DISEASE IN INFANTS AND CHILDREN. *Fetal and Pediatric Pathology.* 2009 2009/01/01; 28 (4): 155-84.
- 3) van Leeuwen K, Teitelbaum DH, Hirschl RB, et al. Prenatal diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation and its postnatal presentation, surgical indications, and natural history. *J Pediatr Surg.* 1999 May; 34 (5): 794-8; discussion 98-9.
- 4) Tsai AY, Liechty KW, Hedrick HL, et al. Outcomes after postnatal resection of prenatally diagnosed asymptomatic cystic lung lesions. *Journal of pediatric surgery.* 2008 Mar; 43 (3): 513-7.
- 5) Wong A, Vieten D, Singh S, et al. Long-term outcome of asymptomatic patients with congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatr Surg Int.* 2009 Jun; 25 (6): 479-85.
- 6) Priest JR, McDermott MB, Bhatia S, et al. Pleuropulmonary blastoma: a clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer.* 1997 Jul 1; 80 (1): 147-61.
- 7) Rothenberg SS. Thoracoscopic lung resection in children. *Journal of pediatric surgery.* 2000 Feb; 35 (2): 271-4; discussion 74-5.
- 8) Lawal TA, Gosemann JH, Kuebler JF, et al. Thoracoscopy versus thoracotomy improves midterm musculoskeletal status and cosmesis in infants and children. *The Annals of thoracic surgery.* 2009 Jan; 87 (1): 224-8.
- 9) Diamond IR, Herrera P, Langer JC, et al. Thoracoscopic versus open resection of congenital lung lesions: a case-matched study. *J Pediatr Surg.* 2007 Jun; 42 (6): 1057-61.
- 10) Vu LT, Farmer DL, Nobuhara KK, et al. Thoracoscopic versus open resection for congenital cystic adenomatoid malformations of the lung. *Journal of pediatric surgery.* 2008 Jan; 43 (1): 35-9.
- 11) Reismann M, Gossner J, Glueer S, et al. Thoracoscopic resection of congenital pulmonary malformations in infants: is the feasibility related to the size of the lesion? *World J Pediatr.* 2012 Aug; 8 (3): 272-4.
- 12) Lau CT, Leung L, Chan IH, et al. Thoracoscopic resection of congenital cystic lung lesions is associated with better post-operative outcomes. *Pediatr Surg Int.* 2013 Apr; 29 (4): 341-5.
- 13) Kunisaki SM, Powelson IA, Haydar B, et al. Thoracoscopic vs open lobectomy in infants and young children with congenital lung malformations. *J Am Coll Surg.* 2014 Feb; 218 (2): 261-70.
- 14) Rothenberg SS, Shipman K, Kay S, et al. Thoracoscopic segmentectomy for congenital and acquired pulmonary disease: a case for lung-sparing surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2014 Jan; 24 (1): 50-4.
- 15) Kulaylat AN, Engbrecht BW, Hollenbeak CS, et al. Comparing 30-day outcomes between thoracoscopic and open approaches for resection of pediatric congenital lung malformations: Evidence from NSQIP. *J Pediatr Surg.* 2015 Jun 20.
- 16) Laje P, Pearson EG, Simpao AF, et al. The first 100 infant thoracoscopic lobectomies: Observations through the learning curve and comparison to open lobectomy. *J Pediatr Surg.* 2015 Nov; 50 (11): 1811-6.
- 17) Wagenaar AE, Tashiro J, Satahoo SS, et al. Resection of pediatric lung malformations: National trends in resource utilization & outcomes. *Journal of pediatric surgery.* 2016 Sep; 51 (9): 1414-20.
- 18) Seong YW, Kang CH, Kim JT, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy in children: safety, efficacy, and risk factors for conversion to thoracotomy. *The Annals of thoracic surgery.* 2013 Apr; 95 (4): 1236-42.
- 19) Rothenberg SS, Kuenzler KA, Middlesworth W, et al. Thoracoscopic lobectomy in infants less than 10 kg with prenatally diagnosed cystic lung disease. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A.* 2011 Mar; 21 (2): 181-4.
- 20) Rothenberg SS, Middlesworth W, Kadennhe-Chiweshe

- A, et al. Two decades of experience with thoracoscopic lobectomy in infants and children: standardizing techniques for advanced thoracoscopic surgery. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2015 May; 25 (5): 423-8.
- 21) Adzick NS. Open fetal surgery for life-threatening fetal anomalies. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2010 Feb; 15 (1): 1-8.
 - 22) Delacourt C, Hadchouel A, Khen Dunlop N. Shall all congenital cystic lung malformations be removed? the case in favour. *Paediatr Respir Rev*. 2013 Sep; 14 (3): 169-70.
 - 23) Hall NJ, Chiu PP, Langer JC. Morbidity after elective resection of prenatally diagnosed asymptomatic congenital pulmonary airway malformations. *Pediatric pulmonology*. 2015 Jul 29.
 - 24) Beres A, Aspirot A, Paris C, et al. A contemporary evaluation of pulmonary function in children undergoing lung resection in infancy. *Journal of pediatric surgery*. 2011 May; 46 (5): 829-32.
 - 25) Keijzer R, Chiu PP, Ratjen F, et al. Pulmonary function after early vs late lobectomy during childhood: a preliminary study. *J Pediatr Surg*. 2009 May; 44 (5): 893-5.
 - 26) Komori K, Kamagata S, Hirobe Set al. Radionuclide imaging study of long-term pulmonary function after lobectomy in children with congenital cystic lung disease. *Journal of pediatric surgery*. 2009 Nov; 44 (11): 2096-100.
 - 27) Naito Y, Beres A, Lapidus-Krol E, et al. Does earlier lobectomy result in better long-term pulmonary function in children with congenital lung anomalies? A prospective study. *Journal of pediatric surgery*. 2012 May; 47 (5): 852-6.

Summary

Video-assisted Thoracoscopic Surgery for Congenital Cystic Lung Diseases in Children

Kichizo Kaga, Yasuhiro Hida, Tatsuya Kato,
Aki Fujiwara-Kuroda, Nobuyuki Shiina, Hideki Ujiie,
Akihiro Sasaki, Hiroshi Yamasaki, Satoru Wakasa

Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Congenital pulmonary airway malformation (CPAM), bronchopulmonary sequestration, congenital lobar emphysema, and bronchogenic cysts show overlapping histopathological, imaging and clinical features, and are usually categorized as congenital cystic lung diseases (CCLD). CPAM is the most common type of CCLD, and immediate surgery must be performed at birth to avoid respiratory failure secondary to compression by the expanded cystic lung. However, the optimal timing for elective surgery for asymptomatic CPAM remains unclear. Thoracoscopic surgery is less invasive in children but technically more challenging than in adults. Determining the optimal timing will become an issue as thoracoscopic surgery in children is more widely performed. Interdisciplinary coordination between thoracic and pediatric surgery departments is essential to ensure the appropriate application of video-assisted thoracoscopic surgery in children.

肺癌に対する診断法の現況

北田 正博 安田 俊輔 阿部 昌宏 吉田 奈七 岡崎 智
石橋 佳 伊藤 茜 氏家菜々美 中坪 正樹 吉野 流星

要 旨

ドライバー遺伝子の変異，転座やPD-L1陽性細胞の解析，各種薬物療法（抗癌剤，分子標的治療，免疫チェックポイント阻害剤等）の進歩が肺癌診療を大きく変えているが，未だ予後不良例も少なくない。非小細胞肺癌の治療法選択は肺癌の進行度とbiologyにより決定するため，精度の高い診断が求められる。治療の一環としての手術療法を担う外科医にとって診断や病期分類に熟知する事は肺癌手術の安全性，効率性を図る上で重要である。本稿は，肺癌の検出や質的診断法，確定診断と病期診断，肺癌取り扱い規約によるTNM分類，手術適応などの現状を述べる。また，胸膜播種性病変の精度向上を目的としたアミノレプリン酸(5ALA)併用の光線力学的診断について紹介する。

Key Words：肺癌，TNM分類，光線力学的診断，アミノレプリン酸(5ALA)

はじめに

2019年の予測肺癌罹患数は大腸癌，胃癌に次ぐ第3位の123000人であり，50歳以上で急激に発生率が増加し，生涯罹患率は男性7.4%，女性3.1%とされている。死亡数は76000人と第1位であり，予後不良癌であるが，ドライバー遺伝子の変異，転座やPD-L1陽性細胞の解析，各種薬物療法（抗がん剤，分子標的治療，免疫チェックポイント阻害剤等）の進歩が近年の肺癌診療を大きく変えてきた。各治療法の選択は進行度，悪性度も含めて検討，決定する為，精度の高い診断力が求められている。治療の一環としての手術を担う外科医に

とつても診断に熟知することは重要である。本稿では，肺癌診断や手術適応などについて，肺癌診療ガイドラインを基に解説するとともに，胸膜播種性病変検出の精度向上を目的とした光線力学的診断法を紹介する。

肺癌の検出と質的画像診断

肺癌検診も含め最初に行う検査は胸部X線であるが，肺癌検出感度は60-80%とされている。X線で異常を認めた場合，病変の局在診断や状態の評価に胸部CT（Computed tomography）を撮影するが，検出感度は94%，特異度73%程度である。良悪性の鑑別には高分解能CT（High-resolution CT：HRCT）が推奨される。高分解能CTは高周波協調で再構成した2mm以下のスライス厚であり結節周囲の血管，葉間隔壁，胸膜との関係描出など

有用な情報が得られ、スピキュラや胸膜陥入像を伴う結節像、辺縁部の境界明瞭なすりガラス陰影、不正な境界を有する空洞清野結節の場合は肺癌を疑い確定診断を行う¹⁻²⁾。診断困難症例、肺気腫や肺線維症など悪性腫瘍高リスク群に生じた非特異的な充実性結節の場合は造影CT、MRI、FDG-PET/CTの撮影を検討する。3D-CT (Synapse Vinsent®等)は病変部位や肺血管、気管支の走行をより正確に把握する事により、手術の安全性、効率性を高めることを目的に施行機会が増加してきた。検出感度40%程度であるが喀痰細胞診を行うこともある。肺癌検診でも50歳以上、喫煙指数(1日の喫煙本数×喫煙年数:BI)600以上の人に喀痰細胞診が推奨されている。喀痰細胞診で発見されたX線陰性肺癌は長期生存例の割合が高いと報告されている³⁾。

肺癌の確定診断

癌の確定診断は病理診断である。気管支内視鏡下の経気管支肺生検(Transbronchial lung biopsy: TBLB)を行うことが多い。中枢気道の前浸潤性病変や早期癌が疑われる場合、白色光に自家蛍光(autofluoresense)観察/狭帯域光観察(narrow band imaging)の併用が有効である事も報告されている⁴⁾。末梢肺病変におけるTBLBの感度は、全体で57%、2.0cm以上で65%、2.0cm未満で35%程度である⁵⁾。更に仮想気管支鏡によるナビゲーション(Virtual bronchoscopic navigation: VBN)を併用することで診断率が73%に向上した⁶⁾。診断困難例における経皮的肺生検は、腫瘍細胞播種や空気塞栓、気胸などの合併症を忌避し、慎重な適応の施設も多く、優先して胸腔鏡補助下(Video-assisted thoracic surgery: VATS)外科的生検を行う事がある。外科的生検は、術中病理診断可能な典型的症例はそのまま標準手術に移行できるが、組織型のみならず、癌と診断されても浸潤癌か非浸潤癌の診断が困難なすりガラス状陰影(Ground Glass Opacity: GGO)病変例もあり、二期的手術になる可能性も良く話した上で施行することが重要である。肺は転移の多い臓器であり、原発性と転移性の鑑別も重要な情報である。免疫染色が有用であるが、サイトケラチン染色の他、各臓器特異的マーカー染色(例えば、大腸癌のCDX-2, villin, SATB2, 乳癌のGATA-3, GCDPF-15, ERなど)も有用である。また、薬物療法決定のためにドライバー遺伝子(EGFR遺伝子変異(Epidermal Growth Factor

Receptor), ALK融合遺伝子(Anaplastic Lymphoma Kinase), ROS1融合遺伝子(c-Ros oncogene 1), BRAF遺伝子変異(human gene that encodes a protein B-Raf)変異検査, PD-L1(Programmed cell death protein-ligand 1)発現状況診断を併せて行う事も必要である⁷⁾。縦隔リンパ節の病理診断は、以前は縦隔鏡検査を行っていたが、近年は超音波内視鏡下経気管支的肺生検(EBUS-TBLA)や超音波内視鏡下穿刺吸引法(EUS-FNA)などを行う施設も増え、感度90%、特異度100%というデータで一致している。遠隔転移診断にはCT以外に骨シンチや脳MRIを撮影し、より正確な診断目的にFDG-PET/CTを撮影する施設も増加した。但し、FDG-PET/CTは感染性疾患、IgG4関連疾患などの肉芽腫性疾患、副腎腺腫、しばしば肺門リンパ節も疑陽性になり注意を要する。

肺癌の病期診断

画像診断や組織診断による確定診断後、TNM分類による病期決定と手術療法も含めた治療方針を検討する。肺癌取扱い規約第8版は、第7版に比べUICC-TNM分類に準じて、T因子で大幅な改定が行われた⁸⁾(Table1)。T因子は腫瘍最大径によって規定されるが、第7版では2, 3, 5, 7cmであった最大径の分類基準が1, 2, 3, 4, 5, 7cmと細分化された。また、腫瘍の最大径をCTにて計測する際に、すりガラス状陰影を含めた腫瘍の最大径ではなく、画像上充実性陰影を示す部分の最大径を腫瘍の最大径として計測する事になった。「肺癌取扱い規約」では、腫瘍全体の最大径を「病変全体径」、充実性陰影の最大径を「充実成分径」と命名定義し、後者がT因子を決定する際に用いられる。臓側胸膜浸潤はT因子に影響を及ぼすが、区域切除も含めた縮小手術の適応決定に関与するところである。胸膜浸潤度の術中肉眼的診断正診率は60%台との報告もあり⁹⁾、精度の高い診断法が求められている。M分類では第7版のM1b分類が二分され、胸腔外の1臓器単発転移はM1b、多発転移はM1cと改まった。胸水細胞診陽性例はM1aに分類される。胸腔内洗浄細胞診(pleural lavage cytology: PLC)は開胸時(PLC-pre)、閉胸時(PLC-post)に生理食塩水注入後回収する安全な検査である。PLC-preの陽性率は1.5~5.3%、PLC-postの陽性率は2.5~13.1%であり、PLC陽性群の5年生存率は陰性例に比べ優位に予後不良と報告されている。またPLC-post陽性例は悪性胸

表 1

<p>T—原発腫瘍</p> <p>TX：原発腫瘍の存在が判定できない，あるいは喀痰または気管支洗浄液細胞診でのみ陽性で画像診断や気管支鏡では観察できない</p> <p>T0：原発腫瘍を認めない</p> <p>Tis：上皮内癌（carcinoma in situ）：充実成分径 0cm かつ病変全体径\leq3 cm</p> <p>T1：腫瘍の充実成分径\leq3cm，肺または臓側胸膜に覆われている，葉気管支より中枢への浸潤が気管支鏡上認められない（主気管支に及ばず）</p> <p>T1mi：微小浸潤性腺癌：部分充実型を示し，充実成分径\leq0.5cm かつ病変全体径\leq3 cm</p> <p>T1a：充実成分径\leq1cm でかつ Tis・T1mi には相当しない</p> <p>T1b：充実成分径$>$1cm でかつ\leq2cm</p> <p>T1c：充実成分径$>$2cm でかつ\leq3cm</p> <p>T2：充実成分径$>$3cm でかつ\leq5cm，または充実成分径\leq3cm でも以下のいずれかである 主気管支に及ぶが気管分岐部には及ばない，臓側胸膜に浸潤 肺門まで連続する部分的または一側全体の無気肺か閉塞性肺炎がある</p> <p>T2a：充実成分径$>$3cm でかつ\leq4cm</p> <p>T2b：充実成分径$>$4cm でかつ\leq5cm</p> <p>T3：充実成分径$>$5cm でかつ\leq7cm，または充実成分径\leq5cm でも以下のいずれかである 壁側胸膜，胸壁（superior sulcus tumor を含む），横隔神経，心膜のいずれかに直接浸潤 または 同一葉内の不連続な副腫瘍結</p> <p>T4：充実成分径$>$7cm，または大きさを問わず横隔膜，縦隔，心臓，大血管，気管，反回神経，食道，椎体，気管分岐部への浸潤，同側の異なった肺葉内の副腫瘍結節</p> <p>N—所属リンパ節</p> <p>NX：所属リンパ節評価不能</p> <p>N0：所属リンパ節転移なし</p> <p>N1：同側気管支周囲かつ/または同側肺門，肺内 LN への転移，原発腫瘍の直接浸潤を含む</p> <p>N2：同側縦隔かつ/または気管分岐下リンパ節への転移</p> <p>N3：対側縦隔，対側肺門，同側あるいは対側の前斜角筋，鎖骨上窩リンパ節への転移</p> <p>M—遠隔転移</p> <p>M0：遠隔転移なし</p> <p>M1：遠隔転移がある</p> <p>M1a：対側肺内の副腫瘍結節，胸膜，心膜の結節，悪性胸水（同側・対側），悪性心嚢水</p> <p>M1b：肺以外の一臓器への単発遠隔転移がある</p> <p>M1c：肺以外の一臓器または多臓器への多発遠隔転移がある</p>
--

日本肺癌学会編：肺癌取扱い規約第 8 版。金原出版より引用

水例より予後は良いが，大部分は 5 年以内に再発するため，PLC 陽性は悪性胸水の前段階と考えられている¹⁰⁻¹¹⁾。

病期による手術適応

臨床病期 I - II A 期小細胞癌に対する標準治療は外科的切除であり肺葉切除以上が推奨されている。I A 期，最大径 20m 以下の症例や非浸潤癌の症例に対しては区域切除も認められている。T3-T4N0-1 症例（II B または III A 期）は可能であれば手術を推奨されているが，術前治療（primary systemic therapy：PST）後 PR 以上症例に対する手術も増加傾向である。PST は抗癌剤治療が標

準的であるが，今後，臨床試験を経て分子標的治療や免疫チェックポイント阻害剤使用例が増加する可能性もある。T4 肺癌臓器浸潤例（大血管，左房，食道，椎体等）は手術後の予後不良例も多く，慎重な適応決定が必要となる。N2 の III A 期症例の手術適応も検討対象であるが，術前 N2 診断例の病理一致率は高くなく，43% が n0 または n1 であったという報告もあるため¹²⁾，可及的 EBUS，EUS，縦隔鏡などによる病理学的確定診断が求められる。中枢気道への腫瘍進展や肺門リンパ節転移症例による気管支，肺動脈浸潤症例に対する肺全摘回避目的の気管支形成術，肺動脈形成術は手術死亡率や合併症発生率も安定化した。同一肺葉内転移（PM1）

または同一肺葉内多発原発性肺癌を疑う症例、異時性肺癌症例に対する手術は検討価値があるが、他肺葉内結節で肺内転移を疑う症例は非適応である。手術適応を決める際には、病変病期のみならず、呼吸機能、循環器機能の他、全身状態、年齢などを総合的に評価する事が重要である。特に呼吸器機能に関しては、術後予測1秒量が800ml以下になる場合、肺葉切除は危険であり、縮小手術または照射を検討するべきである。光線力学的療法(Photodynamic Therapy: PDT)は中心型早期肺癌の中で腫瘍全体にレーザー照射が可能な長径1.0cm以下の病変に対し行う施設もある。当初、耐術能のない症例に対して探索的に行われていたが、現在は1.0cm以下の早期病変に対する寛解率は83-100%と良好である¹³⁾。末梢型肺癌に対するPDTの臨床試験も行われおり、耐術困難症例に対する治療として期待されている。

胸膜播種診断-光学的診断の研究

胸膜播種は画像による胸膜小結節の存在や悪性胸水にて診断され、TNM分類ではM1aである。IV期症例には薬物療法主体の治療となるが、術前M0と診断された症例で手術時にはじめて胸膜播種が発見される事は稀有ではない。術中診断不可能であった微小な播種性病変(dry small dissemination)が早期の肺癌術後胸腔内再発に関与する一因子と考えられる。また、肺癌胸膜浸潤が胸膜播種を誘発するため術中胸膜浸潤因子(PL因子)の診断精度向上が期待されている。旭川医科大学呼吸器センターでは光感受性物質であるアミノレブリン酸(5ALA)と自家蛍光に着目した光線力学的診断法の研究を行っている。自家蛍光はミトコンドリアやリソソームが光を吸収した際に起こる光の自然放出であり、発生源は、collagen, nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate(NADPH)等が報告されている¹⁴⁾。正常組織では405nm前後の青色励起光に反応し、520nmの緑色自家蛍光が観察されるが、悪性病変部位では粘膜上皮の肥厚、自家蛍光物質の減少により緑色自家蛍光減弱による蛍光色調変化の結果、赤紫調を呈する。しかし、自家蛍光観察単独では、色調の変化が弱く、病変境界が不明瞭、血液中に含有するポルフィリン代謝物質の影響¹⁵⁾などの問題点もあった。そこで悪性病変自体の色調を強調する事を目的に光増感物質であるアミノレブリン酸(5ALA)の使用を検討した。5ALAはポルフィリン合成経路物質でありヘモグロビンの前駆体である。体

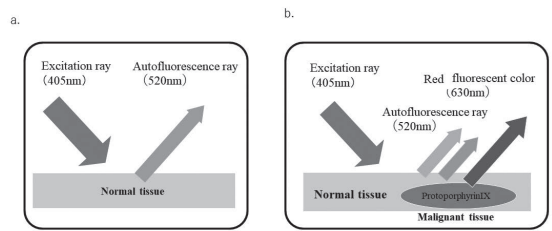


図1

- a. 自家蛍光観察システムの原理
b. 5ALAと併用した自家蛍光観察システム

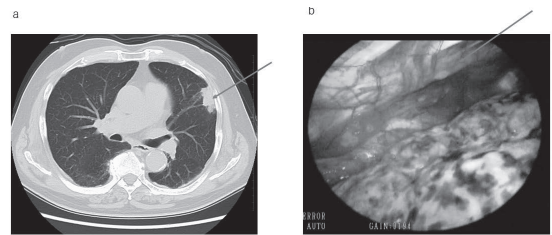


図2

- a. 左上葉肺癌症例 胸部CT写真、左上葉の腫瘍を示す
b. 同症例の5ALAを併用光学的診断、胸膜播種を呈していた。

外から経口投与した5ALAは、正常細胞内ではヘムに代謝されるが、酵素活性が変化した癌細胞では蛍光物質であるProtoporphyrin IX (PpIX)が選択的に蓄積され、630nm前後の赤色蛍光を発する¹⁶⁾。図1にそのシステムを示す。現在、5ALAを用いた局在診断は、脳腫瘍等の脳神経外科領域¹⁷⁾、膀胱癌等の泌尿器科領域¹⁸⁾で保険適応となっているが、胸腹部臓器では未だ臨床研究段階である¹⁹⁾。

5ALAと自家蛍光を利用した 光学的診断の結果と考察

2017年1月より2019年4月まで臓側胸膜近傍に腫瘍が存在する肺癌症例82例に本手技を施行した。平均年齢69歳、男性47例、女性35例、手術開始4時間前に20mg/kgの5ALAを経口投与し、開始直後に自家蛍光観察システム装着胸腔鏡を用いた胸腔内の観察を行った。本研究は旭川医科大学倫理委員会承認されている。1) 胸膜播種病変：原発性肺癌手術例82例中6例に胸膜播種病変を認め、術中病理診断でM1aと診断された。全て術前画像診断でM0と診断された症例であった。6例中、白色光で可視確認困難で本手技のみで診断された例が2例あった。術前診断T2N1M0で紹介され、手術時に本法で播種(M1a)と診断された腺癌症例を示す(図2)。2) 肺癌胸膜浸潤因子：p10とp11+p12で分けた場合、

腺癌に限ると感度は93.9%，特異度74.3%であった。感度がやや低いのは、胸膜近傍の腫瘍であるため、p10でも蛍光観察可能例が多かった影響である。本手技は、さらなる解析手段の向上が必要であるが、肺癌の微小播種病変の発見や肺癌胸膜浸潤診断に有効な検査法になると考える。

最 後 に

以上、肺癌の診断を中心に述べてきた。外科手術に携わる者であればこそ、より診断に精通する事が肝要であり、それが手術適応決定や、手術の安全性、効率性に寄与するものとする。

文 献

- 1) Lee SM, Park CM, Goo JM, et al. Invasive pulmonary adenocarcinoma versus preinvasive lesions appearing as ground-glass nodules differentiation by using CT features. *Radiology*. 2013; 268: 265-273.
- 2) MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017; 284: 228-243.
- 3) Bechtel JJ, Petty TL, Saccomanno G. Five year survival and late outcome of patients with X-ray occult lung cancer detected by sputum cytology. *Lung Cancer*. 2000; 30: 1-7.
- 4) Zhnag J, Wu J, Yang Y, et al. White light, autofluorescence and narrow band imaging bronchoscopy for diagnosing airway pre-cancers and early cancer lesions: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2016; 8: 3205-3216.
- 5) Rivera MP, Mehta AC, Wahidi NM. Establishing the Diagnosis of Lung Cancer: Diagnosis and Management of LUNG Cancer, 3rd: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013; 143: 142s-165s.
- 6) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/ American thoracic society/ European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011; 6: 244-285
- 7) Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014; 311: 1998-2006
- 8) 日本肺癌学会. 臨床, 病理, 肺癌取り扱い規約第8版, 2017.
- 9) 滝沢宏光, 坪井光弘, 梶浦耕一郎, 他, 肺癌の術中胸膜浸潤診断の正確性についての検討. *日本呼吸器外科会誌*. 2015; 29:576-581.
- 10) Sintani Y, Ohta M, Iwasaki T, et al. Intraoperative pleural lavage cytology after lung resection as an independent prognostic factor for staging lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 137: 835-839.
- 11) Aokage K, Yoshida J, Ishii G, et al. The impact on survival of positive intraoperative pleural lavage cytology in patients with non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139: 1246-1252.
- 12) Puri V, Crabtree TD, Bell JM, et al. National cooperative group trials of “high-risk” patients with lung cancer are they truly “high-risk”? *Ann Thorac Surg*. 2014; 97: 1678-1683.
- 13) Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, et al. Outcome of photodynamic therapy using NPe6 for bronchogenic carcinomas in central airways > 1.0cm in diameter. *Clin Cancer Res*. 2010; 16: 2198-2204.
- 14) Wanders LK, East JE, Uitentuis SE, et al. Diagnostic performance of narrowed spectrum endoscopy, autofluorescence imaging, and confocal laser endomicroscopy for optical diagnosis of colonic polyps: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013; 14:1337-1347.
- 15) Ohsaki Y, Sasaki T, Kitada M, et al. Observation of Zn-photoporphyrin red Autofluorescence in human bronchial cancer using color-fluorescence endoscopy. *BMC Cancer*. 2017; 17: 289-296.
- 16) Ali AH, Takizawa H, Kondo K, et al. 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis of pleural malignant tumor. *Lung Cancer*. 2011; 7: 48-54.
- 17) Roessler K, Becherer A, Donat M, et al. Intraoperative tissue fluorescence using 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is more sensitive than contrast MRI or amino acid positron emission tomography ((18)F-FET PET) in glioblastoma surgery. *Neurol Res*. 2012; 34: 314-317.

- 18) Zaak D, Sroka R, Khoder W, et al. Photodynamic diagnosis of prostate cancer using 5-aminolevulinic acid-first clinical experiences. *Urology*. 2008; 72: 345-348.
- 19) Kitada M, Ohsaki Y, Yasuda S, et al. Photodynamic diagnosis of pleural malignant lesions with a combination of 5-aminolevulinic acid and intrinsic fluorescence observation systems. *BMC Cancer*. 2015; 15: 174-180.

Summary

Current status of diagnostic methods for lung cancer

Masahiro Kitada, Shunsuke Yasuda, Masahiro Abe,
Nana Yoshida, Satoshi Okazaki, Kei Ishibashi, Akane Ito,
Nanami Uziie, Masaki Nakatubo, Ryusei Yoshino

Department of Respiratory Center, Asahikawa Medical University

Analysis of driver gene mutations, translocations and analysis of PD-L1-positive cells, as well as advances in various drug therapies (anticancer drugs, molecular targeted therapy, immune checkpoint inhibitors, etc.) have changed the practice of lung cancer treatment significantly, but some cases still have poor prognoses. The choice of treatment for non-small cell lung cancer is determined by the degree of lung cancer progression and biology, so a highly accurate diagnosis is required. Familiarity with diagnosis and staging is important for surgeons to ensure the safety and efficiency of lung cancer surgery. This paper describes the current status of detection and qualitative diagnosis of lung cancer, definitive diagnosis and staging, TNM classification based on the lung cancer handling regulations, and indications for surgery. We will also introduce photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid to improve the diagnostic accuracy for pleural disseminated lesions.

ロボット支援下肺葉切除術

宮島 正博 榎 龍之輔 高橋 有毅 多田 周
鶴田 航大 新井 航 進藤 悠真 渡辺 敦

要 旨

2018年4月からロボット支援下手術の保険適用が広がり、呼吸器外科領域においても適用され、ロボット支援下手術件数が急速に増加している。肺癌に対するロボット支援下手術は死亡率、合併症率、在院日数において開胸手術よりも良好で、VATSとほぼ同等であったとの報告が認められるがロボット手術ならではの問題点も報告されている。論文ではロボット支援下肺葉切除術の最近の話題を提供する。

Key Words: 呼吸器外科, ロボット支援下手術, 肺切除術, ポート位置, 肋間動脈損傷

はじめに

日本では2012年に前立腺癌に対する手術が健康保険収載されてから急速にロボット導入施設が増え、当院でも前立腺癌、腎癌に対してはロボット支援下手術が行われてきた。2018年4月より肺悪性腫瘍(肺癌, 転移性肺腫瘍等)に対する「胸腔鏡下肺悪性腫瘍手術肺葉切除又は1肺葉を超えるもの(ロボット支援)」が保険収載され、呼吸器外科においてもロボット支援下胸部外科手術(Robot-assisted Thoracic Surgery: RATS)症例が急激に増加している¹⁻⁵⁾。今回、RATS肺葉切除術について考察を加える。

1) RATSの利点

RATSの大きな利点は高精度の3Dがもたらす精細

な視野と、狭い手術野で精緻な動きを可能にするロボットアームのもたらす良好な操作性にある。また、腹腔鏡下手術では一般的であるが、二酸化炭素ガス(CO₂)による胸腔～縦隔への加圧もさらに良好な術野をもたらす⁶⁾、出血量の減少にも寄与すると考えられている⁷⁾。また、VATSではカメラ操作を助手が行うため、その力量によっては術者の望む術野を確保できず、術者がストレスを感じることもあるが、RATSでは術者自身が操作を行うため、結果的に手術の安全性に寄与するものと思われる。RATSは新しい術式であり、高質な大規模ランダム化試験等の研究は少ない。

RATSの手術創の大きさ、操作孔の数は施設間で多少異なるが、総じてVATSと大きな相違はないと思われる。整容性での優位性は高くないと考えられるが、手術時間、術中出血量、ドレーン留置期間、入院期間、術後合併症等の周術期成績はVATSと同等かそれ以上とする報告が多い⁸⁾。Parkら⁹⁾の原発性肺癌325例の

治療成績を見てみるとRATSは死亡率、罹患率ともにVATSと比較して非劣性を示した。

2) RATSの課題と展望

外科医にとって斬新で興味深いRATSであるが、課題も多い。まず、機器の課題としてはda Vinciには触覚がないことがあげられる。当科のこれまでの約80症例の経験でも、気管支損傷や肺損傷などを経験しており、特に慣れないうちは慎重に組織を把持することが重要である。VATSの画像と比較し視野や色調の差異があると思われ、特に先端が鋭利な鉗子を用いて剥離する際には注意を払う必要がある。しかし、ある程度の鏡視下手術の経験を積んだ術者であれば、習熟するにつれ視覚の補正により安全に手術を遂行できると思われる。また、通常の手術では血管等の結紮は術者の手に直接伝わる触覚により力加減がコントロールされるが、RATSではこれらの感覚が全く伝わらず、誤って血管あるいは糸を破断してしまうというリスクもある。現状では、鏡視下操作に習熟した執刀医によりRATSが施行されているため、視覚情報のみの操作で大きな支障はでていないが、保険収載を機に症例数が増加しており、様々なレベルの術者が執刀することが予想される。この点からも、手術の安全性、質を担保するため触覚があることが望ましく、徐々に開発されつつある^{10,11)}。

また、導入直後はカニューラの配置やアームの干渉など特有の問題が生じることが多い。中村らは4アーム法は術者の負担が増加するため、導入初期は3アーム法が無難であるが、熟練とともに4アーム法を行うと操作性が向上し、特に3rdアームはリンパ節郭清時の視野展開に有用であると報告している¹²⁾。しかし日本人の小さな体型では、4アーム法はしばしばアームの干渉を生じるため注意を要する。また、当科においてRATS導入後の第3例目と第4例目において、カニューラ設置時には問題なかったものの、設置後、一定時間が過ぎた後に背側カニューラ挿入部に近接する肋間動脈損傷による出血を経験した。肋間動脈が手術中のカニューラの干渉などにより損傷されたと考え、カニューラ位置の変更を検討した。背側のカニューラを1肋間頭側にし、かつ棘突起より60mm以上離して設置することとした。以後肋間動脈からの50ml以上の出血は認めていない^{13,14)}。

Cerofolioら¹⁵⁾も聴診三角部位のカニューラ設置で

はlateral側にポートを作成することが肋間動脈からの出血回避に有用であると述べている。助手カニューラの配置に関しては、ロボットアームの尾側ポートからアシストする方法と、第4,5肋間の腹側からのアシストする方法が良く報告されるが、ロボット用手術器具と干渉しないという点では第4,5肋間からのアシストが有利であると思われる。

Kimらはda Vinci S systemから改良されたda Vinci Xi systemによって助手アシストに頼らずに、術者による肺門部の操作が可能であると考え、”five on a dice approach”というカニューラ配置で手術を行い有効であったと報告している¹⁶⁾。

現時点での一番の課題はコストであり、RATSの保険収載はされたもののVATSと比較し1件当たり約300,000円～500,000円の減収との報告があり、保険点数の再検討が必要であると考え¹⁷⁾。この克服にはロボットおよびその周辺機器の価格の低下とその根拠となるRATSのVATSに対する優越性を示す臨床試験が求められている。昨今の厳しい病院経営状況を鑑みれば、このことは普及の妨げとなる。しかし、RATSには外科医にとってこれらの課題を補って余り得るほどの潜在的操作の優位性・魅力があり、多少時間は要すると思われるが、今後機器の進歩と共に、さらに発展、普及していく手技と考えられる。

3) RATSの成績

Veronesiらは肺癌手術において開胸術も含めて検討し、ロボット手術では根治性、安全性はVATSと同等で、VATSよりも操作性、ラーニングカーブの長さでは勝るが、高いコスト、利用できる器具が限定されていること、手術時間の長さが欠点であるとしている¹⁸⁾。

また、Kentらは米国の2008～10年の3年間にわたるデータベースを用いて肺癌に対する開胸、VATS、ロボット手術について多数例のコホート群で比較し、ロボット手術は死亡率、合併症率、在院日数において開胸手術よりも良好で、VATSとほぼ同等であったと報告している¹⁹⁾。米国では最近同様の大規模データベースを用いてロボット手術の有効性を検討した報告が相次いでいる^{20,21)}。

4) RATSの教育

ロボット支援下手術の増加に伴い、若手呼吸器外科医にどのように教育を行うのが懸念される。現在普

及しているdaVinciシュミレーターは非常に実践に近いトレーニングが可能となっており、呼吸器外科臨床教育において非常に有用と考える。

また、Cerfolioらは手術を約20の小手技ごとに分解し、それぞれのパートごとに達成度を評価し、ビデオレビューなどを行い指導することにより、VATSと比較して手術成績を落とすことなくレジデントにRATS lobectomyを指導することができ、またその成績も年度ごとに改善していることを報告している²²⁾。RATSではダブルコンソールや遠隔操作などの技術を使用することにより、今までにない教育の方法が可能となっており今後の動向が注目される。

実際に米国では開胸もVATSも執刀したことのない外科レジデントがRATS lobectomyで初めての肺葉切除を執刀するという事態も起きており、その成績には特に問題がないとの報告も見受けられる²³⁾。

おわりに

RATSには課題点もあるが、外科医にとってこれらの課題を補って余り得るほどの操作の優位性・魅力があり、多少時間は要すると思われるが、今後機器の進歩と共に、さらに発展、普及していく手技と考えられる。さらに経験、情報を蓄積しRATSの有効性を検討していく必要がある。

文献

- 1) Cerfolio RJ, Bryant AS, Skylizard L, et al. Initial consecutive experience of completely portal robotic pulmonary resection with 4 arms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 740-746
- 2) Dylewski MR, Ohaeto AC, Pereira JF. Pulmonary resection using a total endoscopic robotic video-assisted approach. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 23: 36-42
- 3) Park BJ, Flores RM, Rusch VW. Robotic assistance for video-assisted thoracic surgical lobectomy: technique and initial results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 54-59
- 4) Cerfolio RJ. Total port approach for robotic lobectomy. *Thorac Surg Clin* 2014; 24: 151-156
- 5) Wei B, Eldaif SM, Cerfolio RJ. Robotic Lung Resection for Non-Small Cell Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25: 515-531
- 6) Nakamura H, Taniguchi Y. Robot-assisted thoracoscopic surgery: current status and prospects. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 61: 127-132
- 7) Okamura R, Takahashi Y, Dejima H, et al. Efficacy and hemodynamic response of pleural carbon dioxide insufflation during thoracoscopic surgery in a swine vessel injury model. *Surg Today*. 2016; 46: 1464-1470
- 8) Swanson SJ, Miller DL, McKenna RJ Jr, et al. Comparing robot-assisted thoracic surgical lobectomy with conventional video-assisted thoracic surgical lobectomy and wedge resection: results from a multihospital database (Premier). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 147: 929-937
- 9) Park BJ, Melfi F, Mussi A, et al. Robotic lobectomy for non-small cell lung cancer (NSCLC): long-term oncologic results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 383-389
- 10) Saracino A, Deguet A, Staderini F, et al. Haptic feedback in the da Vinci Research Kit (dVRK): A user study based on grasping palpation and incision tasks. *Int. J. Med. Robot. Comput. Assist. Surg* 2019; 15: e1999
- 11) Zhao B, Nelson CA. A sensorless force-feedback system for robot-assisted laparoscopic surgery. *Comput Assist Surg (Abingdon)*. 2019; 24: 36-43
- 12) ロボット手術マニュアル, 鳥取大学医学部附属病院低侵襲外科センター, Medical View, 東京; 2012: 94-113
- 13) Helm EJ, Rahman NM, Talakoub O, et al. Course and variation of the intercostal artery by CT scan. *Chest*. 2013; 143: 634-639
- 14) Choi S1, Trieu J, Ridley L. Radiological review of intercostal artery: Anatomical considerations when performing procedures via intercostal space. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2010; 54: 302-306
- 15) Cerfolio RJ, Bryant AS, Minnich DJ. Starting a robotic program in general thoracic surgery: why, how, and lessons learned. *Ann Thorac Surg*. 2011; 91: 1729-36; discussion 1736-1737
- 16) Kim MP, Chan EY. "Five on a dice" port placement for robot-assisted thoracoscopic right upper lobectomy using robotic stapler. *Asvide* 2017; 4: 582

- 17) Park BJ, Flores RM. Cost comparison of robotic, videoassisted thoracic surgery and thoracotomy approaches to pulmonary lobectomy. *Thorac Surg Clin* 2008; 18: 297-300
- 18) Veronesi G. Robotic surgery for the treatment of early-stage lung cancer. *Curr Opin Oncol*. 2013; 25: 107-114
- 19) Kent M, Wang T, Whyte R, et al. Open, video-assisted thoracic surgery, and robotic lobectomy: review of a national database. *Ann Thorac Surg*. 2014; 97: 236-242
- 20) Adams RD, Bolton WD, Stephenson JE, et al. Initial multicenter community robotic lobectomy experience: comparisons to a national database. *Ann Thorac Surg*. 2014; 97: 1893-1898
- 21) Farivar AS, Cerfolio RJ, Vallières E, et al. Comparing robotic lung resection with thoracotomy and video-assisted thoracoscopic surgery cases entered into the Society of Thoracic Surgeons database. *Innovations (Phila)*. 2014; 9: 10-15.
- 22) Cerfolio RJ, Cichos KH, Wei B, et al. Robotic lobectomy can be taught while maintaining quality patient outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 ; 152: 991-997
- 23) Cerfolio RJ, Ferrari-Light D. How to get the most out of your trainees in robotic thoracic surgery-"the coachability languages". *Ann Cardiothorac Surg*. 2019; 8: 269-273

Summary

Robot-assisted thoracic surgery for lung cancer

Masahiro Miyajima, Ryunosuke Maki, Yuki Takahashi,
Makoto Tada, Kodai Tsuruta, Wataru Arai, Yuma Shindo,
Atsushi Watanabe

Department of Thoracic Surgery, Sapporo Medical University

From April 2018, 12 new types of robot-assisted surgery became covered by national health insurance, including 3 types of respiratory surgery. A recent meta-analysis concluded that RATS was a non-inferior alternative

to VATS for lung resection with regard to perioperative outcomes, and might even prove superior with respect to length of stay and chest tube drainage duration, though problems specific to the robotic surgery were also reported.

In this paper, we discuss recent issues concerning the pros and cons of robot-assisted thoracic surgery for lung cancer.

急性・慢性心不全診療ガイドライン 各分野のガイドラインを紐解く

安齊 俊久

要 旨

心不全とは、ポンプとしての心臓の機能が低下し、体が要求する血液を十分に送り出せなくなることによって起こる労作時息切れや呼吸困難などの一連の症状をさす症候群である。一度発症すると、治療により一時的には安定化するものの、やがては急性増悪を繰り返すようになり、一般的には良性疾患と考えられているものの予後はがんと同様に不良である。先進国においては、心不全患者が増加の一途をたどっており、急性増悪による入退院をいかに防ぐかが喫緊の課題となっている。急性心不全の多くは慢性心不全の急性増悪であることから、2018年に改訂されたガイドラインでは、これまで二つに分かれていた急性心不全と慢性心不全のガイドラインが、急性・慢性心不全診療ガイドラインとして統合され、左室駆出率 (LVEF) による分類に基づき、これまでのエビデンスに添った診断・治療法について詳細に記載された¹⁾。

Key Words: 心不全, 左室駆出率, バイオマーカー, ナトリウム利尿ペプチド

心不全の疫学と左室駆出率による分類

心不全は、心筋梗塞や高血圧、弁膜症、心筋症など様々な疾患が原因となって生じる。高血圧や心筋梗塞をはじめとした虚血性心疾患、弁膜症は年齢とともに増加することから、人口の高齢化進行とともに心不全患者数は年々増加している。心不全は、左室収縮能

の指標である左室駆出率 (LVEF) によって、LVEF の低下した心不全 (HFrEF)、保たれた心不全 (HFpEF)、軽度低下した心不全 (HFmrEF)、改善した心不全 (HFrecEF) に分類される (表1)。加齢とともに左室拡張機能は低下するため、収縮不全よりも拡張不全を主体とした HFpEF が人口の高齢化とともに増加しており、有効な薬物療法も未だに開発されていないことから大きな問題となっている。

最新ガイドラインにおける HFpEF の概念

臨床的に心不全の兆候があり、 $LVEF \geq 50\%$ 、かつ BNP あるいは NT-proBNP 値の上昇を認め、心工

北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室

本論文要旨は、2020年1月11日に行われた第27回日本外科学涯教育セミナー (北海道地区) において講演されたものであり、日本外科学会雑誌第121巻第3号 (2020年5月発行) にも掲載されている。

表1 左室駆出率 (LVEF) による心不全の分類
(文献1より引用)

定義	LVEF	説明
LVEFの低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF)	40%未満	収縮不全が主体。現在の多くの研究では標準的心不全治療下でのLVEF低下例がHFrEFとして組み入れられている。
LVEFの保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF)	50%以上	拡張不全が主体。診断は心不全と同様の症状をきたす他疾患の除外が必要である。有効な治療は十分に確立されていない。
LVEFが軽度低下した心不全 (heart failure with midrange ejection fraction; HFmrEF)	40%以上 50%未満	境界型心不全。臨床的特徴や予後は研究が不十分であり、治療選択は個々の病態に応じて判断する。
LVEFが改善した心不全 (heart failure with improved ejection fraction, improved; HFpEF improvedまたはheart failure with recovered EF; HFrecEF)	40%以上	LVEFが40%未満であった患者が治療経過で改善した患者群。HFrEFとは予後が異なる可能性が示唆されているが、さらなる研究が必要である。

コー、心臓カテーテル検査のいずれかで左室肥大や左房拡大あるいは左室拡張機能の障害が示唆されればHFpEFと診断する²⁾。現在では、心不全症例の約半数がHFpEFを占め、一般的な先進国においては、成人の約1.1%がHFpEFに罹患していると推測されている³⁾。高齢者、女性に多く⁴⁾、高血圧、心房細動を高率に合併し、欧米においては、肥満、糖尿病、慢性腎臓病 (CKD)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) などの併存症を有する特徴が知られているが、本邦におけるHFpEF入院患者を対象とした多施設登録研究 (JASPER研究) の結果では、肥満や糖尿病、COPDの合併率は欧米に比較して低い一方で、心房細動の合併率が高く、また、低アルブミン血漿など低栄養を高頻度に認め、そうした症例の予後は不良であることが明らかにされている⁵⁾。

米国オウムステッド郡における疫学研究によると、1987年から2001年の15年間でHFpEFの割合は38%から54%へと有意に増加しており、HFrEFによる心不全入院数が15年間で有意な変化を認めない中、HFpEFによる入院数は著しく増加している⁶⁾。治療法として、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA) の有効性がこれまでの無作為比較試験で検証されてきたが、いずれも生命予後を改善するには至っていない。その理由として、併存症の存在により病態が多様であること以外に、CKDやCOPDによる症状を心不全と誤って診断していた一群が試験対象に含まれていた可能性も考えられている。実際に、スピロラク톤のHFpEFに対する有効性を検討したTOPCAT研究では、BNPあるいはNT-proBNP高値によってエントリーされた群に限って解析すれば、スピロラク톤によって長期

予後は有意に改善したことが示されている⁷⁾。

HFpEFは、疾患概念が確立してまだ10年程度と日が浅いため、病態が十分に解明されていないが、最近では、各種併存症によって生じる微小血管炎症を背景とした微小循環障害や心筋肥大・線維化などが関与している可能性が考えられている⁸⁾。

心不全の診断

図1に示すように、症状、既往、患者背景、身体所見、心電図、胸部X線などにより心不全が疑われた場合には、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) またはN末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP値) といったバイオマーカーの測定によるスクリーニングを行う。BNPが100pg/ml以上、NT-proBNPが400pg/ml以上の場合には、心不全の存在が強く疑われ、心エコーなどによる精査が推奨されている¹⁾。

外科手術前に、労作時息切れや動機、呼吸困難などの症状を有するために心機能評価を要する場面は多いが、循環器内科依頼前にBNPあるいはNT-proBNPを測定し、スクリーニングすることが望ましい。バイオマーカー値が正常範囲であれば、心不全合併の可能性は非常に低いといえる。

心エコーにおいて、LVEFを測定し、40%未満の場合にはHFrEFと診断されるが、50%以上の場合には、何らかの拡張機能障害の有無を確認し、これらの所見を有する場合にHFpEFと診断される。

BNPならびにNT-proBNPは、左室拡張末期の壁応力増大に応じて分泌されるため、左室肥大を呈し、左室内腔の拡大を認めないHFpEFでは、左室拡張末期圧の上昇を十分に反映しない可能性があり、また、肥満患者においては、脂肪組織に存在しているナトリウム利尿ペプチドのクリアランス受容体増加に伴いBNPが低下するため、過小評価には十分な注意を要する。また、今後、アンジオテンシン受容体・ネプリライシン阻害薬 (ARNI) が心不全患者に対して本邦でも使用される見込みであるが、ARNIはBNPの分解を司るネプリライシンの作用を阻害することにより、血中のBNPを増加させるため、ARNIで治療中の心不全患者における重症度判定には、NT-proBNPが用いられる。

冠動脈疾患の関与を鑑別する上では、冠動脈CTあるいは冠動脈造影が必要である。また、併存症を多く有することから、労作時呼吸困難の原因として、肥満、COPD、CKDなどに関する評価を行い、運動耐容能低

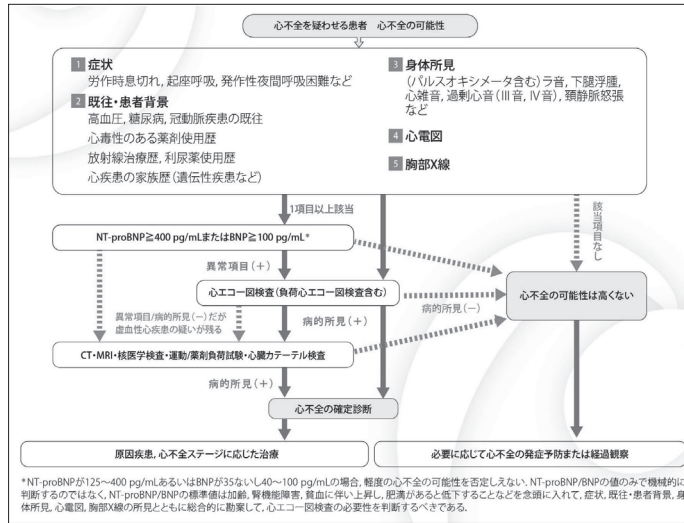


図1 心不全の診断フローチャート

症状や心電図、胸部X線で心不全が疑われた場合には、NT-proBNPまたはBNP測定によるスクリーニングが有効である。
（文献1より引用）

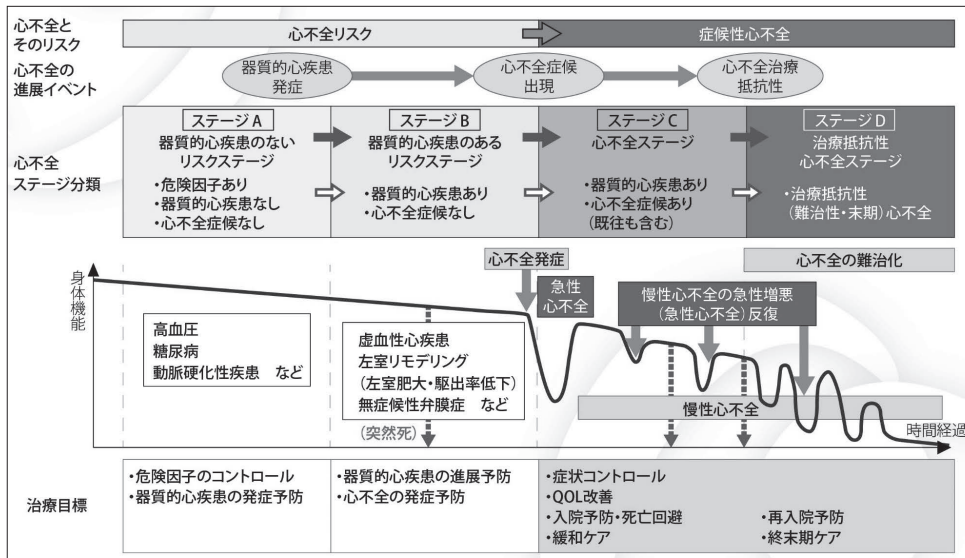


図2 心不全とそのリスクの進展ステージ

ステージはAからDに向かって一方的に進むため、ステージの進展をいかに防ぐかが重要となる。
（文献1より引用）

下の客観的評価のためには、心肺運動負荷試験（CPX）を考慮する。

心不全の予防

心不全を予防するためには、高血圧や心筋梗塞などの原因疾患に対して適切な治療を行うことがまず重要である。心筋梗塞を万が一発症してしまった場合には、心臓の障害を最小限にするため、できるだけ早期に治療を行う必要がある。ただし、心筋梗塞後に心臓

の機能障害が残ってしまった場合でも、すぐに息切れなどの症状が出現することは少ない。これは、低下した心機能を代償するために、神経体液性因子の賦活化をはじめとした様々な生体の反応が生じるからであるが、弱った心臓に長期にわたって負荷が加わると、心臓の機能はさらに低下し、塩分の摂取過多や感染症、過労、ストレスなどを契機として、労作時の息切れや呼吸困難などの心不全症状が出現するようになる。これを防ぐためには、症状が出現する以前からの生活管

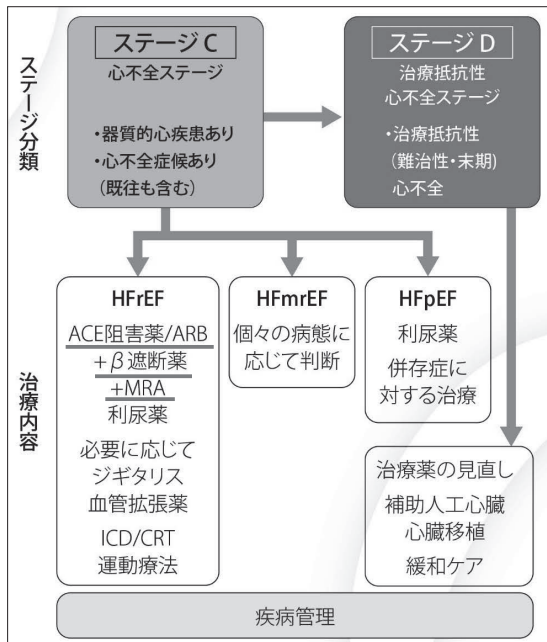


図3 心不全の治療戦略アルゴリズム

ステージC、Dの有症候性の心不全患者に対しては、左室駆出率 (LVEF) に応じて治療戦略を立てる。HFrEF: LVEFの低下した心不全、HFmrEF: LVEFの軽度低下した心不全、HFpEF: LVEFの保たれた心不全、ACE: アンジオテンシン変換酵素、ARB: アンジオテンシン受容体拮抗薬、MRA: ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、ICD: 植込み型除細動器、CRT: 心臓再同期療法。(文献1より引用)

理や薬物治療が非常に大切である。また、症状出現後に病状が進行すると、急性増悪といわれる急激な心不全の悪化により入退院を繰り返すようになってしまう場合がある。

こうした心不全の進展を予防するために、心不全の進行の程度をステージで表記し、ステージ毎に治療戦略を練ることが推奨されている (図2) ¹⁾。器質的心疾患がなく、高血圧、糖尿病、動脈硬化性疾患などの危険因子のみを有している場合をステージA、無症候性ながらも器質的心疾患を有している場合をステージB、器質的心疾患を有し、心不全症候が出現した場合をステージC、様々な治療を行っても入退院を繰り返す治療抵抗性の状態をステージDとしている。心不全のステージは悪化の方向にしか向かわないことから、ステージの進展をいかに予防するかが最も重要である。

心不全の治療

治療にあたっては、図3に示すようにLVEFによって心不全患者を分類し、HFrEFであれば、ACE阻害薬

あるいはARB、β遮断薬、MRAならびに利尿薬によって治療を行い、必要に応じてジギタリス、血管拡張薬などが投与される。また、心臓突然死のリスクが高い場合には、植込み型除細動器 (ICD)、左脚ブロック合併例で低左心機能を認める場合には、心臓再同期療法 (CRT) などの医療機器を用いた治療が考慮される。心不全回復期あるいは安定期には、心機能改善、再入院防止のため運動療法などの心臓リハビリテーションも行われる¹⁾。

HFmrEFならびにHFpEFに対しては、生命予後を改善するエビデンスを有する治療法が存在しないため、肺うっ血、併存症に対する治療を個々の病態に応じて実施することになる。うっ血に対しては利尿薬の投与を中心に行い、高血圧や心房細動、冠動脈疾患などの併存症を認める場合には、それらに対して適切な治療を行う¹⁾。

再入院予防において重要なセルフケア

心不全増悪因子としては、塩分・水分制限の不徹底、血圧上昇、感染などが多くを占めるため、塩分摂取量は1日6g未満とし、体重が1日で1kg以上あるいは1週間で3kg以上増加する場合や血圧を自己測定して高値が続く場合には、早めに医療機関を受診するように指導する。また、感染予防のため、インフルエンザの予防接種をはじめ一般的な衛生管理を指示する。

おわりに

心不全は様々な循環器疾患の終末像ともいえるが、終末期に至る前の段階で適切な治療を行うことが最も重要であり、器質的心疾患がない段階および器質的心疾患があるものの症状を呈していない段階における治療が、心不全パンデミックに対する最も重要な対策と考えられる。

文献

- 1) 日本循環器学会/日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). 2018年3月 http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf.
- 2) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of

the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200.

- 3) Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47: 320-332.
- 4) Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. *Arch Intern Med* 2008; 168: 418-424.
- 5) Nagai T, Yoshikawa T, Saito Y, et al. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Japanese Patients Hospitalized for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction- A Report From the Japanese Heart Failure Syndrome With Preserved Ejection Fraction (JASPER) Registry. *Circ J* 2018; 82: 1534-1545.
- 6) Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251-259.
- 7) Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383-1392.
- 8) Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J* 2018; 39: 2780-2792.

Summary

Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure

Toshihisa Anzai

Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Heart failure is a syndrome consisting of dyspnea on exertion or respiratory distress due to disturbed pump function of the heart. It is caused by an imbalance between the supply of the blood flow and the demand of the whole body. Once it becomes symptomatic, the stage of heart failure keeps worsening, although the symptoms can be

improved temporarily by treatment. The mortality of heart failure is as high as that for cancer; however, heart failure is considered a benign disease in general. Recently, the incidence of heart failure is increasing dramatically in Western countries and it is a major socioeconomic problem. To reduce the number of hospital admissions due to heart failure is an urgent issue. Since most of cases of acute heart failure requiring admission are due to acute exacerbation of chronic heart failure, the previously separated Japanese guidelines for acute heart failure and chronic heart failure were combined and revised in 2018. In the newest guideline, heart failure is classified by the left ventricular ejection fraction and evidence-based treatments for each category are described precisely.

肺癌診療ガイドライン —外科領域を中心に—

渡辺 敦

要 旨

肺癌診療ガイドラインの目的は肺癌，胸膜中皮腫，胸腺腫患者の予後の延長と生活の質の向上をめざして，これら疾患の診断や治療に関する推奨を明らかにし，日々の診療に役立てることである。肺癌に関して効果的・効率的な診断・治療法を体系化し，効果的な保健医療を確立するために2003年初版が作成された。2018年版には，全領域でアウトカムに対する全般的なエビデンスの質の評価に世界標準としてのGRADEシステムを取り入れ，最新の情報を体系的にレビューした上で作成された。今回，そのトピックを外科治療に重点を置き概説する。

Key Words: 非小細胞性肺癌，胸膜中皮腫，胸腺腫，GRADE

I はじめに

肺癌診療ガイドライン2018年版では，評価法がMINDS2007からGRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) システムに変更された。このシステムでは，CQ (clinical question) を明確化し，アウトカムに対する全体的な質の評価のためにシステマティック・レビューを行う。さらに，ガイドラインパネル会議で推奨文を決定する。今回，肺癌診療ガイドラインから非小細胞性肺癌，胸膜中皮

腫，胸腺腫に関して外科治療を中心にガイドライン2018年版(2019年改訂)¹⁾の要点を述べる。

II 非小細胞肺癌

1) 診断

まず，肺癌の進行度に関しては，UICC肺癌取扱い規約第8版²⁾でT因子において腫瘍径は，充実部の径となったことを理解する必要がある。肺癌の検出のためにPET/CT，血清腫瘍マーカー測定を行わない(CQ2,3)。T因子診断のために胸部造影CTを行い，縦隔浸潤，胸壁浸潤，腫瘍周囲の無気肺の鑑別には，胸部MRIを施行する(CQ19)。N因子診断のために胸部造影CT，FDG-PET/CTを行う。FDG-PET/CTでは感度77%，特異度90%となる。さらに，転移の有無で治

札幌医科大学 呼吸器外科

本論文要旨は，2020年1月11日に行われた第27回日本外科学会生涯教育セミナー(北海道地区)において講演されたものであり，日本外科学会雑誌第121巻第3号(2020年5月発行)にも掲載されている。

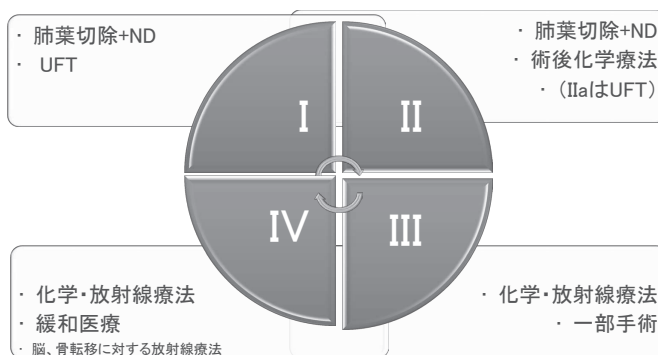


図1 非小細胞性肺癌におけるステージ別治療法

療法が異なる症例では、画像検査で縦隔リンパ節転移を疑う場合、超音波内視鏡検査 (EBUS-TBNA, EUS-FNA) による病理学的診断を行う (CQ20)。この場合感度は90%、特異度はほぼ100%まで上がる。M因子診断のためにFDG-PET/CT、頭部造影MRIを行う (CQ21)。FDG-PET/CTの脳転移の感度は25%程度にとどまる。治療方針を決めるための分子診断には、非扁平上皮癌ではEGFR遺伝子変異検査、ALK融合遺伝子検査、ROS1融合遺伝子検査、BRAF遺伝子変異検査、PDL1-IHCを施行し、扁平上皮癌ではPDL1-IHCを施行する (CQ22)。この際、治療開始までの時間を短縮するために検査項目に優先順位をつけず、同時に行う (CQ23)。

2) 外科治療

肺癌の治療には、他の領域と同様化学療法、放射線療法、外科的療法がある (図1)。

I, II期に対する標準手術は、肺葉切除以上の術式を行う (CQ 3)。IA期、最大腫瘍径2cm以下の症例、肺葉切除に耐術不能な症例には縮小手術を行う (CQ4, 5)。前者では5年生存率90%、後者では3年生存率65%程度となり、非外科治療よりも良好である。リンパ節の系統的郭清は正確な病期診断の観点から行う (CQ9)。その治療に関する効果に関しては明らかにされていない。臨床病期ⅢA期の治療方針は、呼吸器外科医、内科医、放射線治療医を含めた集学的治療グループで検討する (CQ6)。臨床病期ⅢA期T4N0-1非小細胞肺癌に対して、外科切除を行う (CQ 8)。可能であれば肺全摘を避け気管支・肺動脈形成を行う (CQ12)。気管支・肺動脈形成術後の局所コントロール、術後生存率は肺全摘と同等とされている。

同時性異時性結節に関しては、エビデンスレベルは低い、同一肺葉内結節で、転移 (PM1) もしくは多発肺癌を疑うcN0症例に対しては手術を行う (CQ13)、他肺葉内結節で、多発原発性肺癌を疑う症例に手術を行う (CQ14)、異時性多発肺癌に対しては、耐術能があれば外科治療を行うよう推奨ないし提案されている (CQ16)。

到達法に関しては、胸腔鏡手術で行うよう提案され (CQ17) ている。VATSと開胸手術の比較では、手術時間、出血量、ドレーン留置期間、在院日数、肺瘻の遷延、不整脈、肺炎、手術死亡、局所再発率、遠隔期成績は同等とされている。

ロボット支援肺葉切除術は推奨度決定不能とされた (CQ18)。肺尖部胸壁浸潤癌に対しては術前化学放射線療法後に外科治療を実施する集学的治療を行う (CQ44)。術前治療のORR61%、完全切除率68%、全例の5年生存率56%との報告がある³⁾。

3) 周術期治療

臨床病期I-ⅢA期 (第8版) に対して、術前プラチナ製剤併用療法に関しては、I-II期では行わず、Ⅲ期に対しては行うよう提案された (CQ25)。術後補助化学療法術後病理病期I A/ I B/ II A期 (第8版) 完全切除、腺癌症例に対して、UFTを使用する (CQ27)。IB期で11%、全体で3%の上乗せ効果が見られた⁴⁾。術後病理病期II-ⅢA期 (第8版) 完全切除例に対して、シスプラチン併用化学療法を施行する (CQ29)。EGFR遺伝子変異陽性の術後病理病期I B-ⅢA期完全切除例に対してEGFR-TKIによる治療は、生存延長効果が現時点で示されておらず、本邦では保険適用外であることから行わない (CQ30)。

4) 転移性病変

脳転移に関しては、多発性脳転移に対して、全脳照射を行うよう推奨する、また、4個以下で腫瘍径3 cm程度までであれば定位手術的照射を行うよう推奨する(CQ87)。骨転移に関しては、症状を有する骨転移に関しては、分割照射を推奨する(CQ77)。20Gy/5回、30Gy/10回などの分割照射を行う。病的骨折の危険性が高い、または脊椎転移が脊髄圧迫を生じている骨転移に対しては、放射線治療を行う(CQ79)。

Ⅲ 胸膜中皮腫

悪性胸膜中皮腫の治療の際には、IMIG (International Mesothelioma Interest Group) 病期分類とWHO分類⁵⁾による組織分類を総合的に評価することが必要である。全国がん(成人病)センター協議会の生存率共同調査では5年生存率はⅠ期14.6% (n=48)、Ⅱ期4.5% (n=22)、Ⅲ期8.0% (n=50)、Ⅳ期0.0% (n=70)といずれも予後不良であった⁶⁾。中皮腫の確定診断には、血清の可溶性メソテリン関連ペプチド(SMRP)値、胸水ヒアルロン酸によっては行わない(CQ3,4)。内科的胸腔鏡下生検は胸膜中皮腫の診断には有用であるが、亜型までは診断できないため、確定診断のためには可能なかぎり全身麻酔胸腔鏡下胸膜生検を行い、PS不良例で腫瘍形成のある中皮腫症例においては、CTガイド下針生検も行う(CQ5)。胸腔鏡胸膜生検は、One port、将来的に予定される治療術の皮膚切開線上にポートを置き、十分な大きさで全層の胸膜の採取を行う(CQ7)。

悪性胸膜中皮腫の外科治療では、胸膜肺全摘術(EPP)と胸膜切除/肺剥皮術(P/D)が施行されている。後者の急性期成績は良好であったとの報告もあるが、遠隔成績に差はなくいずれの術式を施行するかに関しては明確な根拠がない。組織型に対する適応に関しては、肉腫型に外科療法を行わないよう提案された(CQ2)。また、2相型に外科療法を行うよう提案された(CQ3)。手術中の局所療法に関しては、勧めるだけの明確な根拠がない(CQ4)。EPP術後には、片側胸郭照射(3D-CRTやIMRTなど)を行う(CQ5,7)。

Ⅳ 胸腺腫

胸腺上皮性腫瘍が疑われる場合、重症筋無力症、赤芽球癆、低 γ グロブリン血症を併存することがあり血清抗アセチルコリン受容体抗体の測定、血球算定、血清 γ グ

ロブリンの測定を行う(CQ1, 2, 3)。胸腺上皮性腫瘍で切除不能と判断される、術前治療を計画する、および他疾患との鑑別が必要な場合、経皮針生検を行い、切除可能と判断される場合は、経皮針生検は行わない(CQ7)。臨床病期Ⅰ-Ⅲ期胸腺上皮性腫瘍切除手術において、腫瘍の完全切除および胸腺摘出術を行う(CQ2, 5)。我が国の完全切除されたⅠ-Ⅱ期胸腺腫208例の解析では術後照射施行86例、非施行122例の局所再発率は4.7%と4.1%といずれも低値であった⁷⁾。このため、完全切除されたⅠ-Ⅱ期胸腺腫に対して、術後放射線治療は行わない(CQ10)。肉眼的完全切除が可能な臨床病期Ⅳ期胸腺上皮性腫瘍に対しても、外科切除を施行するよう提案された(CQ8)⁸⁾。完全切除されたⅠ期胸腺癌に対しては、術後放射線治療を行わない、完全切除されたⅡ-Ⅲ期胸腺癌に対しては、術後放射線治療を行うよう提案された(CQ11)。顕微鏡的または肉眼的不完全切除となった症例には術後放射線治療または術後化学放射線療法を行う(CQ12)。胸腺上皮性腫瘍に対し根治的治療が行われた場合、胸腺腫の場合10年以上、胸腺癌の場合5年以上の定期的な経過観察を行なう(CQ23)。切除可能な再発胸腺上皮性腫瘍に対して、外科切除を含めた集学的治療を行う(CQ24)。

術中迅速病理診断に関しては、確定診断が未定の場合に、十分な組織量が採取されているか確認する場合や胸部手術中に偶然発見された縦隔腫瘍の確認のために行う場合は適応があるが、リンパ芽球性リンパ腫とリンパ球の豊富な胸腺腫との鑑別やB3型胸腺腫と胸腺癌、A型胸腺腫と間葉系腫瘍の鑑別は非常に困難であり、有用性は限られる⁹⁾。

V おわりに

肺癌診療ガイドライン2018年版に沿って、肺癌、胸膜中皮腫、胸腺腫の外科診療に関する概略を述べた。実診療においてはガイドラインを十分に理解し、適切な診療を行うことが重要である。

文 献

- 1) 肺癌診療ガイドライン 2018年版 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 日本肺癌学会(編集), 金原出版2018
- 2) 肺癌学会. 肺癌取扱い規約 第8版, 金原出版.2017
- 3) Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al. Phase II trial of

preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol.* 2008; 26(4): 644-9.

- 4) Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(22): 4999-5006.
- 5) Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian CW, et al; International Mesothelioma Interest Group; International Academy of Cytology; Papanicolaou Society of Cytopathology. Guidelines for the cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed-type malignant mesothelioma. Complementary statement from the International Mesothelioma Interest Group, also endorsed by the International Academy of Cytology and the Papanicolaou Society of Cytopathology. *Acta Cytol.* 2015; 59(1): 2-16.
- 6) 全がん協生存率調査. 全国がん(成人病)センター協議会の生存率共同調査(2018年2月集計). <https://kapweb.chiba-cancer-registry.org>
- 7) Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76(3): 878-84.
- 8) Hamaji M, Kojima F, Omasa M, Sozu T, Sato T, Chen F, Sonobe M, Date H. A meta-analysis of debulking surgery versus surgical biopsy for unresectable thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Apr; 47(4): 602-7.
- 9) Detterbeck FC, Moran C, Huang J, et al. Which way is up? Policies and procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of thymic malignancy. *J Thorac Oncol.* 2011; 6(7 Suppl 3): S1730-8.

Summary

Medical practice guidelines for primary lung cancer, pleural mesothelioma and thymoma: what surgical treatments are recommended?

Atsushi Watanabe

Department of Thoracic Surgery
Sapporo Medical University School of Medicine and Hospital

Medical practice guidelines for primary lung cancer have been published since 2003. The Guideline Committee of the Japan Lung Cancer Society (JLCS) published the Medical Practice Guidelines (2018) for Lung Cancers, Malignant Pleural Mesothelioma and Thymic Tumors in Japanese as Chapter 3 of the Medical Practice Guidelines According to Evidence-Based Medicine by the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system. In this paper, the recommendations for clinical diagnosis, treatment and postoperative management are reviewed. This report summarizes the recommendations concerning each topic addressed by these JLCS guidelines, especially for surgical treatment.

肝癌診療ガイドライン（2017年版）の改訂ポイント

横尾 英樹 萩原 正弘 高橋 裕之
岩田 浩義 今井 浩二 松野 直徒 古川 博之

要 旨

肝癌診療ガイドラインは2005年に初版が刊行され、以後4年ごとに改訂を重ね2017年に第4版となる改訂版が出された。2017年版ではそれまでのEvidence Based Medicine (EBM)の手法による策定がGrading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) システムを導入することで実臨床に近いものとなった。治療アルゴリズムは従来、肝障害度、腫瘍数、腫瘍径の3つのファクターによって治療が決められていたが、今回の改訂では肝予備能 (Child-Pugh分類)、肝外転移の有無、脈管侵襲の有無、腫瘍数、腫瘍径の5つのファクターによって治療法が定められた。肝細胞癌に対する肝移植適応基準はミラノ基準内あるいはミラノ基準外でも腫瘍径5cm以内かつ腫瘍個数5個以内かつAFP 500 ng/ml以下 (5-5-500基準) が新基準として追加記載、薬物療法に関してはラムシルマブの登場により2019年12月に補訂版に追加記載されホームページ上に公開されている。

Key Words: The Japan Society of Hepatology, Hepatocellular Carcinoma, 肝癌診療ガイドライン2017

はじめに

肝癌診療ガイドラインは2005年に初版が刊行され、以後4年ごとに改訂を重ね2017年に第4版となる改訂版が出された。2017年版の特徴としては2013年版までEvidence Based Medicine (EBM) の手法で策定されてきたものがGrading of Recommendation

Assessment, Development and Evaluation (GRADE) システムが導入されたことである。これによりエビデンスとコンセンサスを考慮した内容となり推奨度と強度の2つのファクターによって4つのカテゴリーにわけられ推奨度を決定している。2017年の改訂ではClinical Question (CQ) が大改訂13個、微修正または改訂なしが30個、新設12個の55個の新たなCQが設定された。その後、新たな知見を加えた補訂版が2019年12月以降に肝癌研究会ホームページ上で閲覧できるようになっている。

本稿ではそれぞれの改訂ポイントについて簡単に述べることとする。

旭川医科大学 外科学講座肝胆膵・移植外科学分野

本論文要旨は、2020年1月11日に行われた第27回日本外科学涯教育セミナー（北海道地区）において講演されたものであり、日本外科学会雑誌第121巻第3号（2020年5月発行）にも掲載されている。

それぞれの改訂ポイント

1. 診断およびサーベイランス

CQ1のサーベイランスは推奨されるかという問いに対しては2つの論文を根拠に強く推奨されるとされた^{1, 2)}。B, C型慢性肝炎, 非ウイルス性肝炎などの高危険群は6ヶ月毎, さらに肝硬変を伴った超高危険群に対しては3~4ヶ月毎の超音波検査と腫瘍マーカー (AFP, AFP-L3, PIVKA-II) の測定を強く推奨している。注意しなければならないのはダイナミックCTで早期造影効果のない1.5cm以上の腫瘍の場合は追加で造影超音波検査やGd-EOB-DTPA造影MRI (以下, EOB-MRI) を施行し, 肝細胞癌かどうかを見極める必要があり, 何もせずに経過観察することは避けた。早期肝細胞癌の診断ではEOB-MRIが強く推奨され³⁾, 経動脈性門脈造影下CT (CTAP) と肝動脈造影下CT (CTHA) が削除された。

2. 治療アルゴリズム

2013年版では肝障害度, 腫瘍数, 腫瘍径の3つのファクターによって治療が決められていたが, 今回の改訂では肝予備能 (Child-Pugh分類), 肝外転移の有無, 脈管侵襲の有無, 腫瘍数, 腫瘍径の5つのファクターによって治療法が定められた。Child-Pugh分類AまたはBで肝内病変がない, もしくは良好にコントロールされている肺転移, 副腎転移, リンパ節転移, 播種病変に関しては切除を含む局所療法が選択されることもあることが弱い推奨としてあげられている。一方, 肝外転移がなく脈管侵襲を伴う腫瘍の場合は塞栓, 切除, 動注, 分子標的薬のいずれでもよいこととなった。Child-Pugh分類Cでミラノ基準以内であれば肝移植が強く推奨されることは従来通りであるが, 2019年8月に腫瘍径5cm以内かつ腫瘍個数5個以内かつAFP500ng/ml以下 (5-5-500基準) が保険収載されたため2019年12月の補訂版にて治療アルゴリズムやその解説, CQ14に追加記載された⁴⁾。

3. 予防

C型慢性肝炎を背景とした肝細胞癌では従来のインターフェロンに加え, DAA治療も12週間の内服ではほぼSVRが得られるという理由により追記されることとなった⁵⁾。また, ウイルス性, 非ウイルス性を問わない発癌予防策として弱い推奨ながらコーヒー摂取, 多価不飽和脂肪酸の摂取が発癌リスクを減少させる可能性があることが記載された^{6, 7)}。

4. 手術

肝切除の適応として個数が3個以下, 大きさの制限はなく一次分枝までの門脈侵襲は強い推奨とされた。ただし, 肝静脈, 胆管腫瘍栓に関しては報告がさまざままで推奨として記載されるまでには至らなかった。腹腔鏡下肝切除も広く行われるようになってきたことからその適応についてのCQが追加され, 肝前領域 (S2, 3, 4, 5, 6,) の5cm以下の単発腫瘍が強く推奨されるとした。また, アルゴリズムの項でも述べたが, 補訂版ではCQ29の肝細胞癌に対する肝移植の適応基準で5-5-500基準が追加記載された。

5. 穿刺局所療法 (RFA), 肝動脈塞栓 (化学) 療法 (TACE)

2013年版では「先行するTACEによってRFAの予後向上に寄与するかについては十分なエビデンスがない」とされていたが, 2017年版では比較的大型の腫瘍に焼灼療法を適用する場合には, TACEとの併用で予後改善が期待できることが弱く推奨されている⁸⁾。TACEに関しては2017年版から推奨文の適応にBCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) Stageが用いられ, 腫瘍数4個以上, Child-Pugh分類A~B, PS0でBCLC Stage Bの手術不能かつ穿刺局所療法の適応にならない多血性肝細胞癌をTACEの適応として強く推奨している。再塞栓療法の時期については腫瘍マーカーの上昇は除外された。

6. 薬物療法, 放射線治療

2008年にSHARP試験により外科切除や肝移植, 局所療法, TACEが適応とならない切除不能進行肝細胞癌でPS良好かつ肝予備能が良好なChild-Pugh分類A症例に対してソラフェニブの有効性が示され, 2017年にソラフェニブ耐性の症例にに対してはレゴラフェニブの有効性が, さらにレンパチニブがソラフェニブの比較試験において非劣性が示された。今回の改訂ではそのことが反映された記載となっている^{9, 10, 11)}。さらに補訂版では切除不能進行肝細胞癌に分子標的薬を行うか, というCQ43にREACH-2試験の結果を受け¹²⁾, ソラフェニブ治療後画像進行または副作用にて中止した, Child-Pugh分類Aで血清AFP400ng/mL以上の症例にラムシルマブによる治療が強い推奨として追加記載された。放射線治療の適応は他の局所療法の適応困難な肝細胞癌, およびTACE不応例を含む様々な局所再発例で, 特に骨転移, 脳転移に関しては強い推奨として追加されている。

7. 治療後のサーベイランス・再発予防・再発治療
根治治療後の再発予防ではウイルス感染に起因する肝細胞癌において、肝切除後や穿刺局所療法後の抗ウイルス療法は再発抑制や生存率の向上に寄与する可能性があることが弱く推奨されている。肝移植後の再発抑制では肝移植後のmTOR阻害薬を用いた管理は肝細胞癌の再発を抑制する可能性があることが弱く推奨されている¹³⁾。

おわりに

2017年版のガイドラインが出てからもうすでに3年が経過しようとしているが、その間、新しい知見が次々と報告され、例えば、肝細胞癌の肝移植は5-5-500基準がミラノ基準にとってかわり、薬物療法についてもラムシルマブが登場し大きく治療が前進した。今後も肝臓に対する治療が変化中、この変化にキャッチアップしていく意味でもガイドラインの公開や改訂の方法にもさらなる改善が必要と考えられる。

文 献

- 1) Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. : Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417-422
- 2) Chen JG, Parkin DM, Chen QG, et al. : Screening for liver cancer: results of a randomized controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003; 10: 204-209
- 3) Di Martino M, Marin D, Guerrisi A, et al. : Intraindividual comparison of gadoxetate disodium enhanced MR imaging and 64-section multidetector CT in the Detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Radiology*, 256: 806-816, 2010
- 4) Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, et al. : Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule - a retrospective study. *Transpl Int*. 2019; 32:356-368
- 5) Ogata F, Kobayashi M, Akuta N, et al. : Outcome of All-Oral Direct-Acting Antiviral Regimens on the Rate of Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1-Related Chronic Liver Disease. *Oncology* 2017; 93: 92-98
- 6) Aleksandrova K, Bamia C, Drogan D, et al. : The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 1498-1508
- 7) Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, et al. : Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1468-1475
- 8) Morimoto M, Numata K, Kondou M, et al. : Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2010; 116: 5452-5460
- 9) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. for SHARP Investigators Study Group. : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390
- 10) Bruix J, Qin S, Merle P, et al. : Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56-66
- 11) Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. : Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018; 391:1163-1173
- 12) Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 282-296
- 13) Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C, et al. : Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation* 2016; 100: 116-125

Summary

Revised Points of Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma in 2017

Hideki Yokoo, Masahiro Hagiwara, Hiroyuki Takahashi,
Hiroyoshi Iwata, Koji Imai, Naoto Matsuno,
Hiroyuki Furukawa.

Division of HBP and Transplant Surgery, Department of
Surgery, Asahikawa Medical University

The first edition of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma was published in 2005. The guidelines have been revised every four years, and the fourth edition was issued in 2017. In the 2017 edition, the guidelines became closer to actual clinical practice by introducing the Grading of Recommendation Assessments, Development and Evaluation (GRADE) system, though previous guidelines were only based on the evidence-based medicine (EBM) method. Conventionally, the treatment algorithm was determined based on three factors: liver damage, tumor number, and tumor size. In this revision, however, treatment is determined based on five factors: liver functional reserve (Child-Pugh classification), extrahepatic metastasis, vascular invasion, tumor number, and tumor size. A new indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma, the 5-5-500 rule (tumor size <5cm in diameter, tumor numbers <5, and AFP value <500 ng/ml), was added to the Milan criteria. In drug therapy, ramucirumab was added, and the revised edition with this additional information was published on its website in December 2019.

胃癌治療ガイドライン (2018年度版) について

海老原裕磨^{1, 2)} 七戸 俊明¹⁾ 倉島 庸¹⁾ 村上 壮一¹⁾ 平野 聡¹⁾

要 旨

胃癌治療ガイドライン第5版が2018年1月に刊行され、日常臨床に治療アルゴリズムが改訂された。主な改訂点は、高度リンパ節転移 (Bulky N) 症例に対する術前化学療法の推奨とM1 (StageIV) 胃癌に対する治療アルゴリズムの記載、新しい内視鏡的根治度 (eCura) 分類の記載である。本稿では、胃癌治療ガイドライン第5版の改訂点ならびに次回以降のガイドラインに掲載される可能性のある腹腔鏡下胃切除術、食道胃接合部癌ならびにロボット支援腹腔鏡下胃切除術の最新知見につき解説する。

Key Words : Japanese gastric cancer treatment guidelines, Gastric cancer, Laparoscopic surgery, Perioperative chemotherapy

1. はじめに

胃癌治療ガイドライン第5版が2018年1月に刊行された¹⁾。主な改訂点は、高度リンパ節転移 (Bulky N) 症例に対する術前化学療法の推奨、M1 (StageIV) 胃癌に対する治療アルゴリズムについての記載、内視鏡治療の適応と根治度評価の記載である。第5版では、2017年3月までに報告された臨床試験の結果が反映されており、外科手術におけるランダム化比較試験や内視鏡的切除の前向き検証試験の結果に基づいて作成させている。今回、胃癌治療ガイドライン第5版の改訂

点ならびに腹腔鏡下胃切除術、食道胃接合部癌およびロボット支援腹腔鏡下胃切除術につき解説する。

2. 高度リンパ節転移 (Bulky N) 症例に対する術前化学療法

進行胃癌に対する術前化学療法は、治療によるdown stageをはかり、微小転移を消滅せしめることを目的とした治療法である。本法は、術後補助化学療法に比べコンプライアンスが良く、治療強度を高く保てることで奏効率が高く、切除率の向上や腫瘍縮小による他臓器合併切除の回避が期待できる。日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) にてBulky N2 (腹腔動脈周囲に大きなリンパ節転移を伴う症例)、もしくは大動脈周囲リンパ節転移を伴う進行胃癌症例に対し、術前S1+CCDDP併用 (SP) 療法の第II相試験 (JCOG0405試験) が行われ、R0切除率は82%、病理学的奏効率51%であり、3年および5年全生存率 (OS) が59%、

1)北海道大学大学院医科学院・医学研究院 消化器外科学教室II

2)北海道大学病院 低侵襲外科診断治療学寄附研究部門

本論文要旨は、2020年1月11日に行われた第27回日本外科学涯教育セミナー (北海道地区) において講演されたものであり、日本外科学会雑誌第121巻第3号 (2020年5月発行) にも掲載されている。

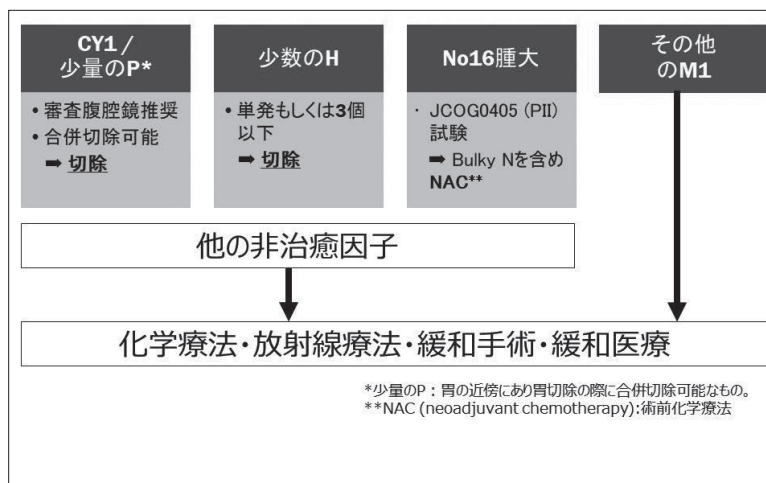


図1 M1 (Stage IV) 別の治療アルゴリズム (文献1を改変)

53%と良好な結果であった²⁾。また、SP療法にドセタキセルを上乗せした第II相試験 (JCOG1002試験) では、病理学的奏効率50%、R0切除率は84.6%であり、ドセタキセルの上乗せ効果は確認できなかった。以上の結果より、今回の改訂にて高度リンパ節転移 (Bulky N) 胃癌症例に対し、術前化学療法 (SP) 後の外科的切除を弱く推奨すると記載された。

3. M1 (Stage IV) 胃癌に対する治療アルゴリズム

従来の胃癌治療アルゴリズムでは、M1 (Stage IV) 胃癌に対しては「化学療法・放射線療法・緩和手術・対症療法」とされており、根治を目指した外科治療の適応について記載されていなかったが、第5版において新たな治療アルゴリズムが記載された (図1)。

1) 腹膜転移症例

洗浄腹水細胞診陽性例、腹膜播種が胃近傍に少数認められるのみで合併切除可能である場合には、術後補助化学療法を行うことにより25%程度の5年生存率が得られるとの報告があり³⁾、外科的切除を“弱く推奨する”と記載された。また、術前に腹膜播種の比較的高い胃癌症例および術前化学療法の適応となり得る進行した胃癌症例に対して、治療方針の決定のために審査腹腔鏡を行うことを“弱く推奨する”と記載されている。

2) 大動脈周囲リンパ節 (16 a2/b1) 転移症例

大動脈周囲リンパ節転移No.16a2-b1の範囲において1cm以上に腫大したリンパ節を認める場合には、前述のBulky N2と合わせてBulky Nというカテゴリーに分類され、他の治癒因子がなければ術前化学療法後の

外科的切除を“弱く推奨する”と記載されている。

3) 肝転移症例

肝転移個数が、単発もしくは3個以下であれば、5年生存率が30%程度見込めることもあり⁴⁾、同時性・異時性に関わらず、他の治癒因子を認めない場合には、肝切除を“弱く推奨する”と記載されている。

4) 切除不能胃癌に対するconversion治療について

当初切除不能進行癌と診断されたが、化学療法もしくは放射線療法が奏功し、遺残のない治癒切除 (R0切除) が可能と判断され、転移巣を含めた原発巣を外科的に切除する (外科的治療に治療方針が変更される) conversion治療に対する関心が高まっている。また、術中に肉眼的または顕微鏡的に癌遺残を認めても、術前に切除可能と判断した場合にはconversion治療として扱われる。現在、切除不能進行胃癌に対するconversion治療に対して、有効性を示す明確なエビデンスが得られていないものの、今後、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤などを用いた集学的治療として大きな役割を担う可能性が高いと考えられる。

4. 内視鏡的根治度について

従来のガイドラインでは内視鏡的切除の根治性につき、治癒切除、適応拡大治癒切除、非治癒切除と分類されていたが、第5版では以下のように新しい内視鏡的根治度 (eCura) という分類が導入された (図2)。

1) 内視鏡的根治度 A (eCura A) : 腫瘍切除断端陰性で一括切除、リンパ節転移の可能性が1%未満と推定され、外科的胃切除と同等の長期成績が得られるもの。

eCura A	<ul style="list-style-type: none"> • UL(-), 分化型優位, 脈管侵襲なし • UL(+), 3cm以下, 分化型優位, 脈管侵襲なし 切除後は、年1-2回の内視鏡フォロー
eCura B	<ul style="list-style-type: none"> • UL(-), 未分化型優位, 脈管侵襲(-) • 3cm以下分化型優位SM1(500μ以下), 脈管侵襲なし 切除後は、年1-2回の内視鏡フォローとCT検査
eCura C	<ul style="list-style-type: none"> • eCura C-1 側方断端のみABから外れる • eCura C-2 いずれも当てはまらないもの 切除後は、追加外科切除

図2 内視鏡的根治度と内視鏡的切除後の治療方針（文献1を改変）

2) 内視鏡的根治度B (eCura B)：腫瘍切除断端陰性で一括切除，リンパ節転移の可能性が1%未満と推定されるが，外科的胃切除と同等の長期成績が得られていないもの。

3) 内視鏡的根治度C (eCura C)：それ以外のもの。
eCura C-1→分化型優位の癌で一括切除が得られているものの側方断端または分割切除のみがeCuraA/Bから外れる場合。eCura C-2→eCuraA,B,C-1のいずれも当てはまらないもの。

今後，胃癌患者の高齢化に伴い内視鏡的切除症例数の増加が予想される。また，本改訂により内視鏡的根治度ごとに追加治療法が選択できるようになった。

5. 腹腔鏡下手術について

早期胃癌に対する腹腔鏡補助下幽門側胃切除(LADG)において，JCOG0912試験の短期成績ではLADG群，開腹群ともに良好な術後短期成績を示しており，合併症率も同等であった⁵⁾。そのため，胃癌治療ガイドラインでも第4版で初めてcStage I胃癌症例に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術が日常診療の選択肢となり得ると明記され，現在の第5版に至っている⁶⁾。JCOG0912試験は，2010年より登録が開始されprimary endpointを5年OSとしており現在，長期成績を追跡中であり，本試験の結果が次回のガイドラインに反映されることが考えられる。

また，近年の内視鏡的切除症例数の増加とともに早期胃癌に対する内視鏡的切除後の追加切除としての腹腔鏡下胃切除術(LG)の必要性も高まっている。著者ら⁷⁾は，LG施行に際し先行治療に内視鏡的粘膜下

層剥離術(Endoscopic submucosal dissection: ESD)を行った群とESD非施行群をpropensity score matching analysisを用いて比較検討し，術中・術後の経過に差を認めず，ESD施行後の追加切除としてのLGは安全で妥当なものであることを証明した。早期胃癌に対するESDと追加のLGを組み合わせた治療戦略が，今後のガイドラインに掲載される可能性もある。一方，進行胃癌に対する腹腔鏡下手術を対象とした臨床試験の報告は少ないが，腹腔鏡下胃切除研究会(JLSSG)0901試験では進行胃癌に対するD2リンパ節郭清を伴う腹腔鏡下幽門側胃切除術の合併症率が5.8%とその安全性が報告されている⁸⁾。本試験は，2009年に登録が開始されており，II相部で安全性，III相部で長期成績を検証するデザインとなっており，長期成績を追跡調査中である。Kawaseら⁹⁾は，進行胃癌に対する腹腔鏡下手術の成績を集計し，その妥当性を報告している。

6. 食道胃接合部癌について

食道胃接合部癌は，先進国を中心に増加傾向にあるが，その治療方針は未だ定まっていないのが現状である。一般に，Siewert分類を用いた場合には，type Iに対しては食道切除を，type IIIに対しては主に胃全摘が選択されるが，type IIに対する術式には様々な議論がある。そのため，日本食道学会と日本胃癌学会は，共同で2012～2013年にかけて食道胃接合部領域に発生した長径4cm以内の腺癌・扁平上皮癌を対象にリンパ節転移状況の調査を行い，食道胃接合部癌に対するリンパ節郭清範囲の暫定的な基準が提示され

た⁶⁾。また、日本食道学会と日本胃癌学会合同の「食道胃接合部癌に対する縦隔リンパ節および大動脈周囲リンパ節の郭清効果を検討する介入研究が」が行われ、上・中縦隔郭清は組織型を問わず食道浸潤長が4cmを超える症例で適応となり、右開胸アプローチでの手術が推奨された¹⁰⁾。本結果は、次のガイドラインに反映されると考えられる。当教室では、食道浸潤長が4cmを超えない食道胃接合部癌 Siewert type II に対し十分な口側断端を確保した食道切離、ならびに徹底した下縦隔郭清、さらに良好な術野のもと確実な胸腔内吻合を行うことを目的に胸腔鏡・腹腔鏡を用いた左胸腔・腹腔同時アプローチによる手術 (Minimally invasive abdominal and left thoracic approach; MALTA) を導入している¹¹⁾。本法は胸腔鏡による左胸腔アプローチを併用することにより、横隔膜を切開せずに精度の高い下縦隔郭清が可能となり、横隔神経損傷やヘルニアなどの合併症が軽減できる点で有用な術式と考えている。

7. ロボット支援腹腔鏡下胃切除術について

手術支援ロボットはストレスの少ない、より複雑で細やかな手術手技を可能としており、また、3次元で正確な映像情報を取得できるため、安全、かつ侵襲の少ない手術が可能となる。従って、ロボット支援手術は、現行の内視鏡下手術の利点をさらに向上させ得る、次世代の外科治療と考えられる。本邦におけるロボット胃癌手術は、2008年に藤田保健衛生大学で第1例目の胃切除術が行われた¹²⁾。胃癌に対するロボット支援腹腔鏡下胃切除術 (RG: Robotic gastrectomy) と腹腔鏡下胃切除術 (LG: Laparoscopic gastrectomy) を比較した報告は、retrospectiveのものが多く、ほぼ全ての論文でRGにおいて手術時間の延長、ならびに出血量の減少、同等の術後合併症率と結論している¹³⁾。Kimら¹⁴⁾がRGとLGを比較した多施設での前向き比較試験では434例 (RG: 223例, LG: 221例) の検討を行っているが、既存の報告と同様にLGに対するRGの優位性は証明できなかった (RG vs LG; 手術時間, 221 vs 178 min, $P < 0.00$; 術後在院日数, 6 vs 6 days, $P = 0.862$; 術後合併症率, 11.9 vs 10.3%, $P = 0.619$; コスト, \$13432 vs \$8090, $P < 0.001$)。一方、進行胃癌に対する2群郭清においてSudaら¹⁵⁾はRGがLGに比べ、術後合併症率が低下したと報告している (RG vs LG; 2.3 vs 11.4%, $P = 0.009$)。また、Leeら¹⁶⁾は、高

BMI (Body mass index) 症例において2群郭清による術後合併症を軽減できたとしRGの優位性を報告している。一方、長期成績における前向き試験結果の報告はなく、Obamaら¹⁷⁾はpropensity score-matchを用いた比較試験でRGとLGで長期成績に有意差がなかったと報告している。胃癌に対するRGの優位性につきJCOG臨床試験が予定されており、今後のガイドラインに掲載されるものと考えられる。

おわりに

今回、胃癌治療ガイドライン第5版の改訂点につき概説した。胃癌治療の進歩は日進月歩であり、今回の胃癌治療ガイドライン改定前にもウェブ速報版として最新のエビデンスが掲載されるので、注視されたい。

文 献

- 1) 日本胃癌学会(編): 胃癌治療ガイドライン, 第5版, 金原出版, 東京, 2014
- 2) Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg* 2014; 101: 653-660
- 3) Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, et al. Long-term follow up of patients who were positive for peritoneal lavage cytology: final report from the CCOG0301 study. *Gastric Cancer* 2012; 15: 335-337
- 4) Oki E, Tokunaga S, Emi Y, et al. Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study (KSCC1302). *Gastric Cancer* 2016; 19: 968-976
- 5) Katai H, Sasako M, Fukuda H, et al. Safety and feasibility of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG 0703). *Gastric Cancer* 2010; 13: 238-244
- 6) 日本胃癌学会(編): 胃癌治療ガイドライン, 第4版, 金原出版, 東京, 2014
- 7) Ebihara Y, Okushiba S, Kurashima Y, et al. Totally laparoscopic gastrectomy for gastric cancer after endoscopic submucosal dissection: a propensity score matching analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2015;

- 400: 967-972
- 8) Inaki N, Etoh T, Ohyama T, et al. A Multi-institutional, Prospective, Phase II Feasibility Study of Laparoscopy-Assisted Distal Gastrectomy with D2 Lymph Node Dissection for Locally Advanced Gastric Cancer (JLSSG0901). *World J Surg* 2015; 39: 2734-2741
 - 9) Kawase H, Ebihara Y, Shichinohe T et al. Long-term outcome after laparoscopic gastrectomy: a multicenter retrospective study. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402: 41-47
 - 10) Kurokawa Y, Takeuchi H, Doki Y, et al. Mapping of Lymph Node Metastasis From Esophagogastric Junction Tumors: A Prospective Nationwide Multicenter Study. *Ann Surg*. 2019; doi: 10.1097/SLA.0000000000003499
 - 11) Ebihara Y, Kurashima Y, Murakami S, et al. Minimally invasive abdominal and left thoracic approach for Siewert type II adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: novel technique for simultaneous combined use of laparoscopy and thoracoscopy. *J Minim Access Surg*. 2018; doi:10. 4103/jmas. JMAS_228_17.
 - 12) Isogaki J, Haruta S, Man-I M, et al. Robot-assisted surgery for gastric cancer: experience at our institute. *Pathobiology* 2011; 78: 328-333
 - 13) Duan BS, Zhao J, Xie LF et al. Robotic verse laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A pooled analysis of 11 individual studies. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2017; 27: 147-153
 - 14) Kim HI, Han SU, Yang HK et al. Multicenter prospective comparative study of robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2016; 263: 103-109
 - 15) Suda K, Man IM, Ishida Y et al. Potential advantages of robotic radical gastrectomy for gastric adenocarcinoma in comparison with conventional laparoscopic approach: A single institutional retrospective comparative cohort study. *Surg Endosc* 2015; 29: 673-685
 - 16) Lee J, Kim YM, Woo Y et al. Robotic distal subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer patients with high body mass index: Comparison with conventional laparoscopic distal subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy. *Surg Endosc* 2015; 29: 3251-3260
 - 17) Obama K, Kim YM, Kang DR et al. Long-term oncologic outcomes of robotic gastrectomy for gastric cancer compared with laparoscopic gastrectomy. *Gastric Cancer* 2018; 21: 285-295

Summary

Gastric cancer treatment guidelines 5th edition

Yuma Ebihara^{1, 2)}, Toshiaki Shichinohe¹⁾,
Yo Kurashima¹⁾, Soichi Murakami¹⁾ and Satoshi Hirano¹⁾

- 1) Department of Gastroenterological Surgery II, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan
- 2) Division of Minimally Invasive Surgery, Hokkaido University Hospital

The 5th edition of the Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines was published in 2018 and new evidence to support surgery for gastric cancer was established. The guidelines were first written in a textbook style and have been transformed to the evidence-based medicine style based on rapidly emerging significant evidence. In the latest edition, the sections on surgery, endoscopy and chemotherapy include new recommendations and clinical questions. Based on the results of a multicenter prospective study, the expanded indications in the 4th edition of the Gastric Treatment Guidelines changed to absolute indications in the 5th edition. The use of laparoscopic surgery has now spread widely in Japan and the number of patients who undergo laparoscopic surgery is expected to increase in the future. Some phase-III trials may support the use of laparoscopic distal gastrectomy for clinical stage I gastric cancer. Recently, there have been several advances such 3D high-definition imaging, multifunctional forceps with freely moving joints, and forceps with a filter to stop shaking in robotic gastrectomy, which may resolve the issues currently existing in laparoscopic surgery. In the future, robotic surgery may be listed in the gastric cancer treatment guidelines.

『各分野のガイドラインを紐解く』 大腸癌治療ガイドライン (2019年版)

角 泰雄

要 旨

昨年改定された『大腸癌治療ガイドライン2019年版』は、内視鏡治療・外科治療・薬物療法、すべての大腸癌治療に関する領域での変更が加えられた。今回の講演では、外科治療領域のなかで特に重要と思われる腹腔鏡下手術・側方リンパ節郭清・括約筋間直腸切除術を中心に、引用された臨床試験の結果等を参考に新しいガイドラインについて解説する。今回の改訂では、JCOG0404試験ならびにJCOG0212試験などの国内で行われた大規模な前向き臨床試験の結果が加えられたことによって、これまでのガイドラインより明確な指針が示されてきたと考える。また、薬物療法領域に関しては、切除不能再発大腸癌に対する一次治療の新たなアルゴリズムが提示されることとなり、臨床医にとって非常にわかりやすいものとなっている。

Key Words: 大腸癌, 外科治療, 薬物療法

はじめに

昨年改定された『大腸癌治療ガイドライン2019年版』は、内視鏡治療・外科治療・薬物療法、すべての大腸癌治療に関する領域で変更が加えられている。外科治療領域のなかで特に重要と思われる部分を、引用された臨床試験の結果等を参考に新しいガイドラインについて解説する。

旭川医科大学外科学講座消化管外科学分野

本論文要旨は、2020年1月11日に行われた第27回日本外科学涯教育セミナー(北海道地区)において講演されたものであり、日本外科学会雑誌第121巻第3号(2020年5月発行)にも掲載されている。

外科治療領域

(1) 腹腔鏡下手術

大腸癌に対する腹腔鏡下手術は、1993年に渡辺ら¹⁾によって初めて論文報告されてから30年近くが経過している。その件数も増加し、日常診療においてはかなりの割合となってきている。日本内視鏡外科学会が行っているアンケート調査結果²⁾によると、大腸癌に対する腹腔鏡下手術件数の推移は、2006年あたりから急激に増加していて特に進行癌に対する件数が増加している。しかし、大腸癌手術件数全体に対する腹腔鏡下手術の割合は、2014年までは右肩上がりで増加していたが、ここ数年は約70%前後で落ち着いてき

た感がある。直腸癌に限ってみてみると、こちらはまだまだ右肩上がりであり上昇してきている。大腸癌に対する腹腔鏡下手術に関する臨床試験としては、海外での大規模ランダム化比較試験³⁻⁶⁾があり、これまではこれらの試験結果を参考にしてきた。これらの試験では、結腸癌・直腸S状部癌に対する腹腔鏡下手術の有効性について開腹手術との比較が検討されており、侵襲性や安全性といった短期成績はいずれも腹腔鏡下手術の方が優れており、再発率・生存率では同等という結果であった。一方、日本ではJCOG0404試験 (Stage II/III大腸癌に対するD3郭清を伴った腹腔鏡下手術 vs. 開腹手術の無作為化比較試験) の結果が2016年に公表された⁷⁾。このJCOG0404試験の結果では、低侵襲性や安全性に関する短期成績に関しては腹腔鏡下手術の方が優れていた。しかし、主要評価項目である長期成績では非劣性を証明することはできなかった。しかし、両群とも5年生存率が90%を超える結果であり、無再発生存率も同様に80%前後と非常に良好な成績であった。これらの結果を受け、これまでStage Iを腹腔鏡下手術の適応との記載からチームの習熟度を考慮して適応を決めるように記載変更された。他の試験と比べると非常に良好な結果ではあったが、統計学的に非劣性を証明できなかったことから、あくまで標準治療は開腹手術であり腹腔鏡下手術は治療選択肢の1つとして位置付けられている。また、サブグループ解析において、直腸S状部癌・cN2・肥満症例・T4症例などで腹腔鏡下手術の予後に影響を与える傾向にあり、これらを考慮して慎重に適応を決定する必要がある。さらに注目すべきサブグループ解析のひとつに施設間格差に関する解析である。合併症率に関して、開腹手術群も腹腔鏡下手術群ともに施設間格差は認められたが腹腔鏡下手術群では一部の施設で大きく差があるという結果であった。また、5年生存率に関しては、開腹手術群では一律92%であり施設間格差は認めませんでした。腹腔鏡下手術群では施設間格差 (87.9%-95.4%) が生じていました。このことから進行癌に対する腹腔鏡下手術の適応には、チームの力量を十分に吟味した上で決定していただきたい。直腸癌も多くのランダム化比較試験で対象外であり、直腸癌を対象としたランダム化比較試験は少ないのが現状である。直腸癌に対する海外の代表的な4つの臨床試験のうち、COLOR II試験・COREAN試験は生存率・剥離断端陰性率ともに差を認めなかったが、ALaCaRT試験・

ACOSOG Z6051試験では、外科剥離面陽性率は腹腔鏡下手術群で高率であった⁸⁻¹³⁾。直腸癌に対する腹腔鏡下手術は、局所が非常に観察しやすく一見開腹手術よりも優れている印象がある。しかし、他の部位よりも局所再発率が高く、手術手技も低位になればなるほど難しくなることから、局所進行癌や肥満症例・癒着症例など腹腔鏡下操作が難しい症例や腫瘍学的に播種を起こさせる危険のあるものには十分に注意する必要がある。

(2) 側方リンパ節郭清

いわゆる予防的側方リンパ節郭清に関しては、術前に化学放射線療法を施行することで側方リンパ節郭清を省略する欧米とは異なり、我が国においては化学放射線療法を行わずに側方リンパ節郭清を施行してきた経緯がある。2016年までのガイドラインで参考となっているデータは、大腸癌研究会のプロジェクト研究の結果である¹⁴⁾。このプロジェクト研究の適応のもと側方郭清を施行すると、骨盤内再発リスクが50%減少し、5年生存率が8-9%改善すると予測された。しかし、このデータは後方視的な検討であり、登録症例数も約600例とエビデンスレベルとしてはそれほど高くはない。この大腸癌プロジェクト研究の結果は、今回のガイドラインにおいても、術前術中に側方リンパ節転移陽性の場合の側方リンパ節郭清が必要かどうかというCQ (Clinical Question) でも参考文献として引用されている。この研究では、T3/T4症例を後方視的にpropensity score-matchし検討したものである。結果は、側方リンパ節郭清を行った方が予後がよいというものであった。しかし、この結果には当然のことながらselection biasがかかっていることは否定できない。今回の改訂では、JCOG0212試験 (Stage II/IIIの下部直腸癌への直腸間膜切除術士側方リンパ節郭清の無作為化比較試験) の結果を受けて記載の変更が行われている¹⁵⁾。JCOG0212試験は、術前画像検査にて側方リンパ節陰性と判断されたStage II/III症例に対するTME (直腸間膜全切除; 側方リンパ節郭清省略) の非劣性試験である。コントロール群がTME (直腸間膜全切除) + 側方リンパ節郭清術で、対象群がTMEというデザインで、主要評価項目は無再発生存率 (Relaps-free survival) であった。結果としては、主要評価項目であるRelaps-free survivalにおいて非劣性は残念ながら証明できなかったが、副次的評価項目である全生存率、無局所再発生存率のいずれにも有意差はなく、側

方郭清の生存改善効果は限定的であることも示唆された⁹⁾。また、骨盤側方部の再発率がTME単独群で優位に高いという結果から、『局所制御の観点から側方領域に腫大したリンパ節が存在しない症例においても側方郭清を一律に省略することは推奨されず、局所制御や生存改善に関して側方郭清に期待される効果の程度を認識し、手術リスク・術後機能障害とのバランスを総合的に考慮して適応を決定すべき』との記載になっている。しかし、このJCOG0212試験において、術前の側方リンパ節陽性の判断となるリンパ節の大きさはCT画像において10mmであった。最近報告されてきているの研究では、リンパ節転移陽性の基準はもう少し小さくなる可能性が示唆されている。今後の課題としては、側方リンパ節転移の術前診断の精度が非常に重要であり、その精度や診断基準の確立という点が挙げられる。

(3) 括約筋間直腸切除術

2016年版までは適応基準に関する具体的な記載ではなく、『癌の組織型や壁深達度などの腫瘍側要因、年齢や括約筋のトーンなどの患者側要因だけでなく、術者の経験、技量を考慮して慎重に適応を決定する』とのコメントであった。今回の改定では、『T2/3では2cm以上・T1では1cm以上の肛門側断端の確保と、低分化型は除外』と具体的な記述となり、括約筋のトーンが落ちてきている症例も適応からの除外が望ましいとの記載も加えられている。海外の14論文のsystematic reviewでは、縫合不全発生率9.1%。R0切除率97.0%、局所再発率6.7%であり、許容される結果であると報告されている¹⁶⁾。しかし、大腸癌研究会のアンケート調査による2,125例の検討では、5年生存率は大腸癌全国登録の下部直腸癌症例と同等であったが、5年局所再発率(吻合部再発含む)は11.5%と比較的高率であった。また、明らかに壁深達度が深くなるにつれ局所再発率は高くなるため(T1で4.2%、T2で8.5%、T3で18.1%、T4で36.0%²⁸⁾、適応の判断には精度の高い術前深達度診断が重要であると考えられる¹⁷⁾。ガイドライン上も強調されていることは、外科剥離面の確保が重要であり、挙筋浸潤の有無の診断が非常に重要であるという点である。この点を十分に検討した上で適応の慎重な判断が求められる。また、経肛門的アプローチ(ta TME: transanal TME)による剥離面確保の取り組みも始まっており、研究結果の報告が待たれるところである。

薬物療法領域

(切除不能再発大腸癌に対する薬物療法)

これまでは、強力な治療の適応となるかならないかで分類されていたが、今回の改訂では次の3つに分けられることとなった。適応となる(fit)・適応に問題がある(vulnerable)・適応とならない(frail)の3つである。また一次治療開始前にRAS遺伝子とBRAF遺伝子検査の実施の必要性が記載され、左右の部位と抗EGFR抗体薬に関する記載も追加された。治療アルゴリズムをみてみると、fitの患者に関しては、一次治療の基本は抗VGFRA抗体が中心で、抗EGFR抗体の使用はRAS/BRAF野生型の左側に有用ということになった。2次治療の選択では、一次治療でオキサリプラチンを使用した場合、2次治療ではIRI+BEV、AFL、RAMなど様々であるが、イリノテカンベースの場合は、2次治療はオキサリプラチンに変更というアルゴリズムになっている。今回のガイドラインで記載された治療アルゴリズムによって、切除不能再発大腸癌に対する薬物療法の1次治療のレジメン選択が比較的容易になった印象がある。

おわりに

直腸癌の外科治療において2つの大規模な前向き臨床試験の結果が出たことによって、ガイドライン上においてある程度明確な指針が示されてきたと考える。

文 献

- 1) 渡邊昌彦, 大上正裕, 寺本龍生, 他. 早期大腸癌に対する腹腔鏡下大腸切除. 手術 1993; 47: 651-658
- 2) 内視鏡外科手術に関するアンケート調査—第14回集計結果報告—. 日本内視鏡外科学会雑誌 2018; 23: 721-890
- 3) Weeks JC, Nelson H, Gelber S, et al. Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Study Group: Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. JAMA 2002; 287: 321-328
- 4) Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, et al. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR): Laparoscopic surgery versus open surgery

- for colon cancer: short-term outcomes of a randomized trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 477-484
- 5) Schwenk W, Haase O, Neudecker J, et al. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 20: CD003145. Review
 - 6) Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. MRC CLASICC trial group: Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicenter, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1718-1726
 - 7) Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, et al. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 35: 261-268
 - 8) Kang SH, Park JW, Jeong SY, et al. Open vs laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 637-645
 - 9) Van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. COlorectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group: Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 210-218
 - 10) Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. COLOR II Study Group: A randomized trial of laparoscopic versus open surgery. *N Engl J Med* 2015; 372: 1324-1332
 - 11) Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. Open vs laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 767-774
 - 12) Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, et al. ALaCaRT Investigators: Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer. *JAMA* 2015; 314: 1356-1363
 - 13) Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: The ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 1346-1355
 - 14) Ozawa H, Kotake K, Hosaka M, et al. Impact of lateral pelvic lymph node dissection on the survival of patients with T3 and T4 low rectal cancer. *World J Surg* 2016; 40: 1492-1499
 - 15) Fujita S, Mizusawa J, Kanemitsu Y, et al. Colorectal Cancer Study Group of Japan Clinical Oncology Group: Mesorectal excision with or without lateral lymph node dissection for clinical stage II/III lower rectal cancer (JCOG0212): a multicenter, randomized controlled, noninferiority trial. *Ann Surg* 2017; 266: 201-207
 - 16) Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99: 603-612
 - 17) 山田一隆, 緒方俊二, 佐伯泰愼, 他: 「第84回大腸癌研究会アンケート調査報告」括約筋間直腸切除術 (ISR) の適応と長期成績. 大腸疾患NOW2017-2018. 東京: 日本メディカルセンター: 2017; 125-130

Summary

Understanding the JSCCR Guidelines 2019 for the Treatment of Colorectal Cancer

Yasuo Sumi

Division of Gastrointestinal Surgery, Department of Surgery, Asahikawa Medical University

The Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer were revised for all colorectal cancer treatments, including endoscopic treatment, surgical treatment, and systematic therapy, last year. In this presentation, I will introduce these new guidelines based on the results of clinical studies, focusing on laparoscopic surgery, lateral lymph node dissection, and intersphincteric resection, which is particularly important for the surgical

treatment. Because the results of large domestic prospective clinical trials such as the JCOG0404 and JCOG0212 studies were included, these new guidelines became much clearer than the previous ones. Regarding systematic therapy, a new algorithm for first-line treatment of unresectable colorectal cancer helps clinicians to better understand how to employ this therapy.

ー乳癌診療ガイドライン (2018年版) の エッセンスと改訂ポイントの解説ー

高橋 将人

要 旨

乳癌診療ガイドラインは、2、3年に一度改訂されてきた。最新刊の2018年度版では、①治療編、②疫学・診断編の2刊構造となっている。

外科治療と疫学の変更ポイントとして、乳房温存手術における断端陽性の定義、センチネルリンパ節転移を認める患者に対する腋窩郭清省略、遺伝性乳癌卵巣癌症候群における対側リスク低減乳房切除術について解説した。

放射線治療の項目では、腋窩リンパ節転移の個数により乳房切除後放射線治療(PMRT)が必要かどうかを判断することを記載した。

薬物治療においては、術後内分泌療法至適投与期間、dose-dense化学療法、術後トラスツズマブ、ベルツズマブ併用療法、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)4/6阻害薬について記載した。

乳癌診療を専門としない外科医を対象に、彼らが診療する乳癌患者の治療選択に役立つ講演をすることが今回の目的であった。

Key Words: 乳癌, ガイドライン, 改訂, 益と害のバランス

はじめに

乳癌診療ガイドラインは、標準的な治療の情報を均てん化するために2から3年に一度改訂を継続してきた。最新刊の2018年度版では、①治療編、②疫学・診断編の2刊構造となっており、日本乳癌学会ホーム

ページ上で無料公開され、また金原出版より製本として発売されている¹⁾。①治療編は薬物療法、外科療法、放射線療法、②疫学・診断編は疫学・予防、検診・画像診断、病理診断で構成されている。最新の知見に遅れないためにWEB改訂を行っているが、大改訂の前に2018年発刊後のWEB改訂をまとめた追補2019が発表されている。

さらに、2018年版ガイドラインに基づく情報を一般の方によりわかりやすく解説するために、患者さんのための乳がん診療ガイドライン2019年度版が発

国立病院機構北海道がんセンター 乳腺外科

本論文要旨は、2020年1月11日に行われた第27回日本外科学会生涯教育セミナー(北海道地区)において講演されたものであり、日本外科学会雑誌第121巻第3号(2020年5月発行)にも掲載されている。

刊されている²⁾。作成委員・評価委員および協力者は94名に及ぶ。

外科療法と疫学予防

乳癌薬物療法がいかに進歩したとしても、初期治療における外科治療の有用性は揺るぎないものがある。臨床試験等によるdataの蓄積において治療形態が徐々に変化しており、ガイドラインのCQをもとに解説していく。

1) 乳房温存手術における断端陽性の定義

乳房温存手術における断端陽性であるが、以前は5mm以内にがん細胞を認めれば断端陽性と判定していた。外科療法CQ2に記載されている通り現在世界で採用されている断端陽性の定義は切除面でがんの露出があることとされている³⁾。断端陽性の場合に外科的切除を必要とするかどうかに関しては、断端状況、癌の性質等を考慮した臨床医の総合判断が必要とされる。

2) センチネルリンパ節転移を認める患者に対する腋窩郭清省略

臨床的リンパ節転移陰性の症例に対して、ラジオアイソトープや色素などを用いて描出されたセンチネルリンパ節を術中に検索することにより、それに転移がなければ安全に腋窩郭清が省略可能であることが、臨床試験で証明され標準治療として確立された。さらに日常臨床でセンチネルリンパ節転移陽性症例に追加郭清を行わず経過観察した症例でも、局所再発はそれほど高くないことが判明した。

ACOSOG Z0011やAMAROSなどのランダム化試験で安全性を検証したところ、放射線治療と標準的な術後補助療法を行うという条件下では、温存療法、乳房切除、放射線あり、なしの組み合わせで腋窩郭清省略可能なグループが判明した^{4,5)}。したがってたとえセンチネルリンパ節に転移を認めても、条件次第では腋窩郭清を省略可能であるとガイドラインに記載できるエビデンスが確立した。

外科療法CQ4には、4a：微小転移の場合腋窩リンパ節郭清省略を強く推奨すると記載されており、マクロ転移のある場合でも放射線治療を行うことを条件に腋窩リンパ節郭清の省略が弱く推奨されている(図1)。

3) 遺伝性乳癌卵巣癌症候群における対側リスク低減乳房切除術

遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)のエビデンスが集積され、乳癌既発症者における対側リスク低減乳房

外科療法

CQ4 センチネルリンパ節に転移を認める患者に対して腋窩リンパ節郭清省略は勧められるか?

4a: 微小転移の場合

腋窩リンパ節郭清省略を強く推奨する

推奨の強さ:1, エビデンスの強さ:中, 合意率:83%

4b: マクロ転移の場合

4b-1: 乳房温存療法の場合 腋窩リンパ節郭清省略を弱く推奨する

4b-2: 乳房切除放射線なしの場合 腋窩リンパ節郭清省略しないことを強く推奨する

4b-3: 乳房切除放射線ありの場合 腋窩リンパ節郭清省略を弱く推奨する

2015年版では4aが推奨グレードB,4b1-3合わせてC1であった

図1 センチネルリンパ節転移患者への腋窩郭清省略

疫学・予防

CQ3 BRCA1またはBRCA2遺伝子変異をもつ女性にリスク低減乳房切除術は勧められるか?

3a: 未発症者における両側リスク低減乳房切除術(BRRM)

乳癌未発症者におけるBRRMは、本人の意志に基づき実施することを弱く推奨する

3b: 既発症者における対側リスク低減乳房切除術(CRRM)

乳癌既発症者におけるCRRMは、本人の意志に基づき遺伝カウンセリング体制などの環境が整備されている条件で実施を強く推奨する

2015年版では3a,3bともC1であった

図2 HBOCに対する対側リスク低減乳房切除

切除術(CRRM)が生存率を改善することが判明した⁶⁾。前回までは推奨グレードC1すなわち実施を検討してもよいという表現であったのに対して、遺伝カウンセリング体制などの環境を必要とするが、CRRMを強く推奨するという大きな変更点となった(図2)。

2020年の診療報酬改定により上記の条件でCRRMが保険適用となった。エビデンス総体の評価および患者の益と害に基づく評価に基づき改訂された本ガイドラインの果たした役割は少なくない。未発症HBOCの方に対するリスク低減乳房切除手術は、生存率改善効果のエビデンスはまだ確立されていないため、現時点では保険適用とされず今後の検討となった。

放射線療法

乳癌治療における放射線治療の役割は大変大きい。その中で乳房温存治療を行った場合に温存乳房への照射が標準治療であることは一般外科医にもよく知られている。放射線療法CQ5に腋窩リンパ節1～3個転移陽性の患者に対する領域放射線療法は一概には推奨しないが、リスクが高い患者において弱く推奨すると記載されるようになった⁷⁾。

今回このCQを紹介した理由は、腋窩リンパ節転移

4個以上の乳房全切除術後患者には領域リンパ節を含めた乳房切除後胸壁照射 (PMRT) を行うことが既に標準であり、1～3個の転移であった場合に状況を考慮してPMRTを行うかどうかを決定するという考え方を紹介したかったからである。

薬物療法

1) 術後内分泌療法至適投与期間

乳癌術後内分泌療法が確立された当初は2年間のタモキシフェンの投与がされていたが、その後、タモキシフェン、アロマターゼ阻害薬ともに5年間の投与が標準である時代が続いていた。最近ホルモン療法の長期投与成績などが確認されてきており、タモキシフェン、アロマターゼ阻害薬ともに、10年間の投与が考慮されるようになってきた。

具体的には、3a: タモキシフェン5年投与後にタモキシフェン5年の追加投与を行うことを強く推奨する。3b: タモキシフェン5年投与後に閉経している場合、アロマターゼ阻害薬5年の追加投与を行うことを強く推奨する。3c: アロマターゼ阻害薬5年投与後にアロマターゼ阻害薬5年までの追加投与を行うことを推奨すると記載された⁸⁾。

アロマターゼ阻害薬を長期に投与する場合には、骨粗鬆症などへの対策が必要になることがあり注意が必要である。

2) dose-dense 化学療法

乳癌は化学療法への感受性が割と高めであるため、進行癌症例には術後化学療法を行うことで再発や死亡のリスクが軽減されることがエビデンスとして確立されていた。標準的な化学療法の投与方法は3週毎投与方法であるが、dose-dense療法(3週毎の化学療法をG-CSFサポート化に2週毎に短縮する方法)を用いることで、無病生存期間(DFS)、全生存期間(OS)が延長することが証明された⁹⁾。薬物療法CQ11に再発リスクが高くかつ十分な骨髄機能を有する症例には、原発乳癌術後化学療法としてG-CSF併用のdose-dense化学療法を行うことを強く推奨する(推奨の強さ:1, エビデンスの強さ:強, 合意率 92%)と以前より強い推奨で記載されるようになった。

ただし、ベグフィルグラスチムの添付文書「がん化学療法剤の投与開始14日前から投与終了後24時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない」と使用上の注意に記載されている。

薬物療法

追補2019年版

CQ10

HER2陽性浸潤性乳癌に対して術後化学療法に抗HER2療法を併用することは推奨されるか?

10a:

HER2陽性浸潤性乳癌に対して術後化学療法を行う場合、トラスツズマブを併用することを強く推奨する

10b:

再発リスクの高いHER2陽性浸潤性乳癌に対して術後化学療法を行う場合、トラスツズマブとペルツズマブを併用することを強く推奨する

2015年版、2018年版では10bに関する記載はなし

図3 術後トラスツズマブ/ペルツズマブ併用療法

薬物療法

追補2019年版

CQ15

閉経後ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌に対する一次内分泌療法として、何が推奨されるか?

15a:

アロマターゼ阻害薬単剤の投与を強く推奨する

15b:

アロマターゼ阻害薬とサイクリン依存性キナーゼ4/6阻害薬の併用を行うことを強く推奨する

15c:

フルベストラント500mg単剤の投与を強く推奨する

2015年版ではaのみが記載

図4 転移再発乳癌に対する閉経後一次内分泌治療

3) 術後トラスツズマブ、ペルツズマブ併用療法

HER2陽性転移再発乳癌において、トラスツズマブとペルツズマブの併用療法は無再発生存期間(PFS)とOSを延長することが証明され、現在この両者を転移再発の一次治療として使用することは標準療法となっている。

今回は再発リスクの高いHER2陽性乳癌症例に対して、トラスツズマブに別の抗HER2抗体であるペルツズマブを併用することで再発リスクを低下させることができることが確立されたため、2019年追補版に10bの記載が追加となった(図3)¹⁰⁾。

4) サイクリン依存性キナーゼ(CDK)4/6阻害薬

ホルモン受容体陽性HER2陰性転移再発乳癌に対する閉経後の一次内分泌治療としては、以前はアロマターゼ阻害薬のみが推奨されていた。これらのカテゴリーの症例に内分泌療法とサイクリン依存性キナーゼ(CDK)4/6阻害薬を併用することで、アロマターゼ阻害薬単独と比較して、PFSが約2倍に延長することが国際共同第III相試験で証明された¹¹⁾。この結果をもとにガイドラインCQの記載変更がなされたが、益と害とのバランスを考慮して、閉経後の一次内分泌治療

は3者が並列記載されるようになった(図4)¹²⁾。

また2次治療としてのフルベストラントとCDK4/6阻害薬の併用がフルベストラント単独投与との比較で、PFSおよびOSの延長効果が報告され、CDK4/6阻害薬の位置づけが高まった¹³⁾。

おわりに

乳癌診療を体系的に学ぶためには教科書が有用であるが、最新知見の記載には時間を要する。ガイドライン至上主義への反発は理解できるが、患者の治療選択に迷った場合、道標として益と害が考慮されたガイドラインの有用性は大きい。

今回乳癌診療ガイドラインのエッセンスと改訂のポイントを日本外科学会生涯教育セミナーで解説し、乳癌診療の方向性が見えるように講演の内容をまとめた。乳癌診療を専門としない外科医師の先生方に少しでも役立つものとなるのであれば幸いである。

文 献

- 1) 日本乳癌学会: 乳癌診療ガイドライン①治療編②疫学・診断編 2018年版, 金原出版, 2018
- 2) 日本乳癌学会: 患者さんのための乳がん診療ガイドライン 2019年版, 金原出版, 2019
- 3) Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, et al: Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol* 32: 1502-6, 2014
- 4) Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama* 305: 569-75, 2011
- 5) Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 15: 1303-10, 2014
- 6) Li X, You R, Wang X, et al: Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Cancer Res* 22: 3971-81, 2016
- 7) McGale P, Taylor C, Correa C, et al: Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 383: 2127-35, 2014
- 8) Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al: Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med* 375: 209-19, 2016
- 9) Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, et al: Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 x 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 385: 1863-72, 2015
- 10) von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al: Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 377: 122-131, 2017
- 11) Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al: Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 375: 1925-1936, 2016
- 12) Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al: Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 388: 2997-3005, 2016
- 13) Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al: The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2019

Summary

The essence and the revised points of the breast cancer treatment guidelines (2018 version)

Masato Takahashi

Department of Breast Surgery, NHO Hokkaido Cancer Center

The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer have been revised every few years. The latest, 2018, edition has two volumes: (1) treatment and (2) epidemiology and diagnosis.

The revised points in surgical treatment and epidemiology are discussed, including definitions of positive margins in breast-conserving surgery, omission of axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastasis, and contralateral risk-reducing mastectomy (CRRM) in hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndromes.

In the radiotherapy section, it is stated that the number of axillary lymph node metastases should be used to determine whether post-mastectomy radiotherapy (PMRT) is necessary.

For drug treatment, the optimal administration periods for postoperative endocrine therapy, dose-dense chemotherapy, postoperative combination treatment with trastuzumab and pertuzumab, and cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors for metastatic breast cancer are described.

The purpose of this presentation is to help surgeons who do not specialize in breast cancer care to select the appropriate treatments for their breast cancer patients.

5年間完全奏効を維持しているHER2陽性再発乳癌の1例

奈良美也子 押野 智博 萩尾加奈子 高崎 恵美 山下 啓子

要 旨

症例は初発時68歳，女性。右乳癌にて乳房全切除術と腋窩リンパ節郭清を施行。浸潤性小葉癌（ER陰性HER2陰性）にて術後化学療法を施行した。術後7年目に右前胸部に皮膚腫瘍が出現，左乳房腫瘍，右肺門リンパ節腫大なども認めた。皮膚腫瘍と左乳房腫瘍の生検で浸潤性小葉癌（ER陰性HER2陽性）と診断された。既往の右乳癌と細胞形態が類似していることから右乳癌の転移が疑われた。7年前の右乳癌手術検体のHER2を再評価しHER2遺伝子増幅を認めたため，ER陰性HER2陽性乳癌の再発と診断した。トラスツズマブ+ベルツズマブ+ドセタキセルによる治療を開始，1か月後には皮膚腫瘍や左乳房腫瘍が縮小した。副作用によりドセタキセルは2回のみで投与中止したが，6か月後にはCT上，再発病巣は消失して完全奏効（CR）と判定した。その後2年間CRを維持していたため薬物療法を中止し，以後3年間，再発徴候なく経過している。

Key Words：HER2陽性再発乳癌，抗HER2療法，完全奏効

はじめに

トラスツズマブ，ベルツズマブなどの抗HER2療法薬はHER2陽性乳癌の治療を飛躍的に改善させた。現在，CLEOPATRA試験の結果からHER2陽性転移再発乳癌の一次治療としてトラスツズマブ+ベルツズマブ+ドセタキセルが標準治療となっている¹⁾。今回我々は，5年間完全奏効（CR）を維持しているHER2陽性再発乳癌の1例を経験したので報告する。

症 例

初発時68歳，女性
主訴：右乳房のしこり

既往歴：なし

家族歴：姪が乳癌

現病歴・経過：2006年3月，右乳房腫瘍を自覚し前医を受診，右乳癌の疑いで当科紹介となった。精査で浸潤性乳癌 T2N1M0 Stage IIBと診断，右乳房全切除術と腋窩リンパ節郭清（Level III）を施行した。術後病理診断は浸潤性小葉癌，浸潤径3cm，n(67/79)，ER陰性，PgR陰性，免疫組織化学（IHC）法でHER2陰性（スコア1+）であった（図1a）。

術後，化学療法としてFEC（フルオロウラシル，エピルピシン，シクロホスファミド）4コース，ドセタキセル4コース，および放射線療法（胸壁，鎖上，内胸領域）を施行した。術後7年目の2013年2月の定期受診時，採血にてCEAの上昇を認め，同年10月にはCA15-3の上昇とともに，右前胸部皮膚腫瘍が出現した。全身CTでは左乳房腫瘍と，両側腋窩リンパ節，

令和元年8月27日受付 令和元年12月11日採用
北海道大学病院 乳腺外科

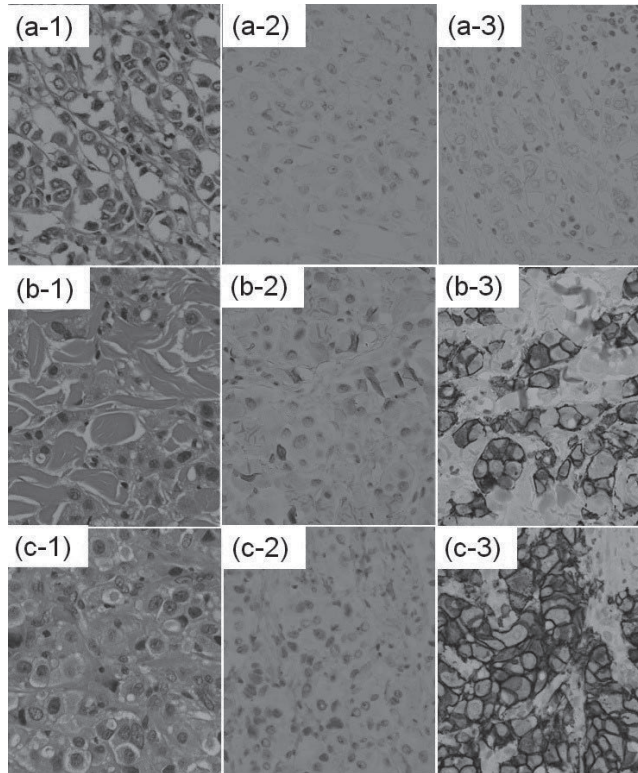


図1

a) 右乳癌手術検体病理所見

異型の強い大型核と好酸性胞体を有する細胞が、充実胞巣状に増殖していた。E-cadherin陰性で浸潤性小葉癌の所見であった。ER陰性、IHC法でHER2スコア1+であった。(a-1) H.E.染色×40, (a-2) E-cadherin染色×40, (a-3) HER2染色×40。

b) 右皮膚腫瘍(再発巣)針生検病理所見

大小不同のある類円形の核を有する腫瘍細胞が、個在性、索状に膠原繊維間に浸潤性に増殖し、浸潤性小葉癌の所見。ER陰性、IHC法でHER2スコア3+。(b-1) H.E.染色×40, (b-2) E-cadherin染色×40, (b-3) HER2染色×40。

c) 左乳房腫瘍(再発巣)針生検病理所見

類円形核と明瞭な核小体、好酸性の比較的広い胞体を有する腫瘍細胞が胞巣状、索状に浸潤性に増殖し、E-cadherin陰性で浸潤性小葉癌の所見。ER陰性、IHC法でHER2スコア3+。(c-1) H.E.染色×40, (c-2) E-cadherin染色×40, (c-3) HER2染色×40。

左鎖骨上窩リンパ節、右肺門リンパ節腫大を認めた(図2a)。内臓転移は認めなかった。

右乳癌の再発を疑い皮膚腫瘍と左乳房腫瘍の生検を施行した。皮膚腫瘍、左乳房腫瘍ともに浸潤性小葉癌、ER陰性、PgR陰性、IHC法でHER2陽性(スコア3+)であった(図1b)。2006年の右乳癌手術検体と細胞形態が類似していたことより右乳癌の再発が疑われたため、2006年の右乳癌手術検体のHER2の蛋白発現と遺伝子増幅を再評価した。IHC法でスコア2+, Dual color in situ hybridization (DISH)法でHER2遺伝子増幅を認めた(図3)。既往の右乳癌はER陰性HER2陽性乳癌であり、皮膚腫瘍や左乳房腫瘍は右乳癌の再発と診断した。

2013年11月より再発一次治療としてトラスツマ+ペルツズマブ+ドセタキセルによる治療を開始した。治療開始1か月後(1コース終了後)に皮膚腫瘍と左乳房腫瘍は著明に縮小(図2b)、ドセタキセルによる手足症候群出現のため3コース目よりトラスツマブ+ペルツズマブのみとした。治療開始2か月後に腫瘍マーカーは陰転化し、治療開始6か月後には左乳房腫瘍と右肺門リンパ節転移は縮小を認め、CRと判定した(図2c)。その後も腫瘍マーカーの上昇を認めず、画像上CRを維持していたため2016年5月を最終投与とした。以後2年間は3か月毎の診察と腫瘍マーカーの計測、半年毎のCT検査を行った。2018年4月以降は、原発性肺腫瘍疑いの診断で内科にて腫瘍マ

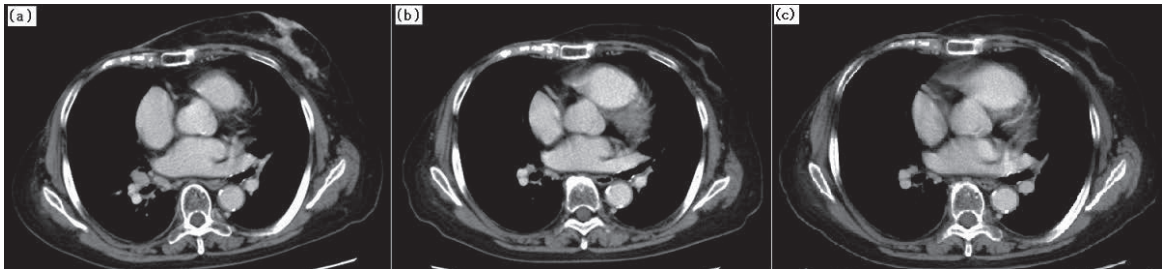


図2 CT所見

- a) 再発時:左乳房に造影効果を伴う腫瘍, 両側腋窩リンパ節, 左鎖骨上窩リンパ節, 右肺門リンパ節腫大所見を認める。
 b) 治療開始2年後(2015年10月):左乳房腫瘍と右肺門リンパ節は縮小を維持していた。
 c) 治療開始5年後(2018年10月):治療終了後も縮小を維持していた。

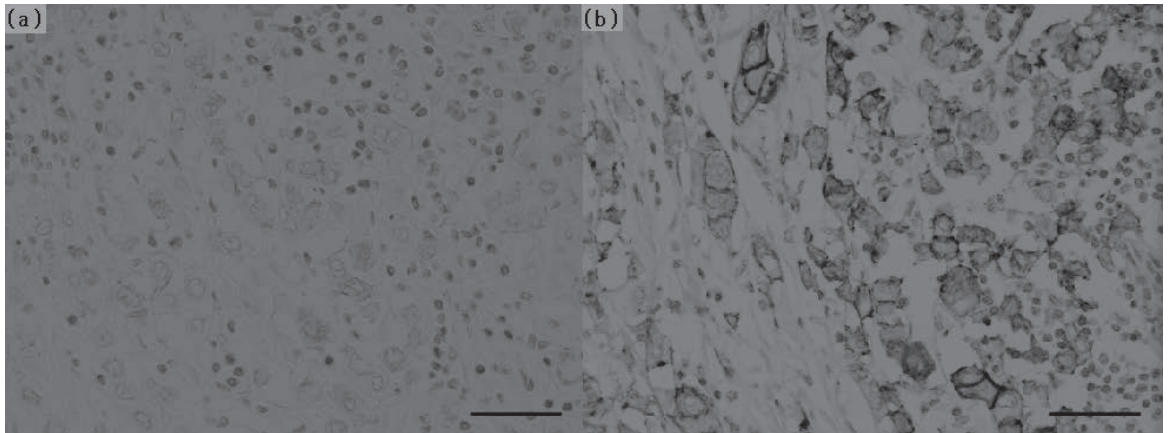


図3 右乳癌手術検体のHER2蛋白発現(免疫染色所見)

- a) 2006年右乳癌手術時。
 抗HER2抗体はclone CB11を用いていた(HER2染色×40)。
 b) 2013年再発時の再評価。
 抗HER2抗体は4B5を用いた(HER2染色×40)。

カーの計測とCT検査を行なっていることもあり、当科は一年毎の経過観察としたが、再発の所見なく経過している。

考 察

HER2陽性転移再発乳癌に対する抗HER2療法薬は、トラスツズマブが2001年に、さらにCLEOPATRA試験の結果を踏まえて2013年にペルツズマブが承認された。現在、HER2陽性転移再発乳癌の一次治療としてトラスツズマブ+ペルツズマブ+ドセタキセルが標準治療となっている¹⁾。

抗HER2療法の普及によりHER2検査における精度管理が一層重要視されるようになった。2006年頃は複数のメーカーから性能の異なる抗体や検出系が市販されていたが、2007年に作成されたAmerican Society

of Clinical Oncology (ASCO) / College of American Pathologists (CAP) のガイドラインでは、従来用いていた検査判定の基準が変更され、より厳密な判定基準が作成された。2013年にASCO/CAPガイドラインが改訂され、IHC法によるHER2蛋白発現の検査、ISH法によるHER2遺伝子増幅の検査の判定基準が変更となったが、2018年の再改訂ではIHC法によるHER2スコア2+の定義が変更され、ISH法によるHER2遺伝子コピー数の比とコピー数から5つのグループに分類し、各々のアルゴリズムに沿ってHER2を評価することに変更されている²⁾。本邦では2015年に日本病理学会より出された「胃癌・乳癌HER2病理診断ガイドライン」に基づいて判定がなされている³⁾。

本症例においてHER2の評価が異なった原因として、HER2の検出方法の違いが考えられた。2006年右

乳癌手術時、抗HER2タンパク抗体はclone CB11を用いていたが、2013年再発時は4B5を用いた。HER2の検出方法が確立していれば、2006年手術時にER陰性HER2陽性乳癌と診断され、術後にトラスツズマブを使用し再発を防げた可能性はあったと考えられた。

これまでHER2陽性転移乳癌に対してトラスツズマブを使用してCRを得られた症例報告も散見される。三好ら⁴⁾のトラスツズマブ単独療法を行ったHER2陽性再発乳癌11例の検討や、笠原ら⁵⁾のHER2陽性転移・再発乳癌8例の検討などの報告から、長期CR症例の特徴としてER陰性、転移部位はリンパ節が多く内臓転移は少ないことがあげられる。Niikuraら⁶⁾のトラスツズマブを一次治療として2年以上施行しているHER2陽性転移再発乳癌108例の検討でも、57例のCR症例のうちER陰性症例が65%を占めていた。本症例もER陰性で再発時に内臓転移は認めなかった。また術後化学療法でトラスツズマブを使用していないこと、さらに再発一次治療でトラスツズマブとペルツズマブを併用したことよりCRを得られやすかったと推測された。

転移乳癌でCRとなった症例における薬物療法の至適投与期間や治療中止の可否については、いまだ明確な基準が存在しない。European Society For Medical Oncology (ESMO)⁷⁾やASCO⁸⁾のガイドラインでは病状進行や治療による副作用を認めるまで抗HER2療法の継続を推奨しているが、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁹⁾のガイドラインでは至適投与期間の記載は認めなかった。Niikuraら⁶⁾の報告では57例のCR症例のうち病状進行なくトラスツズマブを中止し、その後も再発の所見なく生存している症例を23例認めた。治療期間の中央値は5.1年で、治療中止の際は医師の助言により中止した症例が最多であった。抗HER2療法終了後の再々発で抗HER2療法と化学療法を再開し再度CRを得た症例⁴⁾を認めることから、病状や身体的・経済的負担を考慮のうえ抗HER2療法を中止することも選択肢のひとつと考えられた。本症例の場合、治療をいつまで続けるべきか判断に苦慮したが、再発一次治療開始半年後にはCRが得られたため、トラスツズマブ+ペルツズマブを2年半行い、CRが持続していたため治療を中止した。

HER2陽性転移再発乳癌のCR症例においては、抗HER2療法の至適投与期間や治療中止の可否はまだまとまった報告がないこと、また初発時ペルツズマブを使用していない症例においては再発時にペルツズマブ

の併用によりCRとなる症例もあると推測されるため、今後も症例の集積・検討が必要である。

結 語

今回我々は5年間CRを維持しているHER2陽性再発乳癌の1例を経験した。本症例は、初回手術時HER2陰性と診断されたため術後薬物療法としてトラスツズマブを使用しなかった。術後7年で再発をきたしたが、HER2陽性乳癌であることが判明したためトラスツズマブとペルツズマブによる抗HER2療法を行いCRとなった。

本論文の要旨は第108回北海道外科学会(2018年9月16日、札幌)で発表した。

文 献

- 1) 日本乳癌学会/編：乳癌診療ガイドライン 治療編。2018年版，金原出版，東京，2018，p130-134
- 2) Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 2018 ; 36 : 2105-2122
- 3) 日本病理学会編：胃癌・乳癌HER2病理診断ガイドライン 第1版，金原出版，東京，2018
- 4) 三好 哲太郎，山本 尚人，長嶋 健，他.Trastuzumab / Taxanes 併用療法にて緩解後，Trastuzumab 単独維持療法を施行したHER2陽性再発乳癌II例の検討. 乳癌の臨床 2010 ; 25 : 112-113
- 5) 笠原 里紗，渡邊 健一，富岡 伸元，他.抗HER2療法により1年以上完全奏効を持続したHER2陽性転移・再発乳癌8例の検討. 乳癌の臨床 2017 ; 32 : 393-397
- 6) Naoki N, Akihiko S, Yumi F, et al. Durable complete response in HER2-positive breast cancer: a multicenter retrospective analysis. Breast Cancer Res Treat 2018 ; 167 : 81-87
- 7) Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012 ; 23 : viii11-19
- 8) Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, et al. Systemic

therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2014 ; 32 : 2078–99

- 9) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Breast Cancer Version 3.2015, (Accessed August 28,2018,at <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>)

Summary

A case of HER2-positive recurrent breast cancer maintaining a clinical complete response for 5 years

Miyako Nara, Tomohiro Oshino, Kanako Hagio,
Emi Takazaki, Hiroko Yamashita

Department of Breast Surgery, Hokkaido University Hospital

A 68-year-old woman underwent right breast mastectomy and axillary dissection for breast cancer. A pathological diagnosis of invasive lobular carcinoma (estrogen receptor-negative, HER2-negative) was made. She received adjuvant chemotherapy and postmastectomy radiotherapy. Seven years after surgery, a skin tumor in the right front chest, a lump in the left breast and lymph node swelling of bronchopulmonales appeared. Based on biopsies of the skin tumor and left breast lump, a pathological diagnosis of metastatic lobular carcinoma (estrogen receptor-negative, HER2-positive) was made. The primary breast tumor was re-diagnosed as HER2-positive following in situ hybridization. The patient received anti-HER2 therapy with trastuzumab and pertuzumab along with docetaxel. The tumors in the skin and the left breast regressed one month later. A computed tomography scan showed no recurrent lesions in her body six months after the administration of the treatment. She continued to receive anti-HER2 therapy alone with trastuzumab and pertuzumab for another two years. Three years after stopping the treatment, the patient is alive and free of detectable tumors.

馬蹄腎を伴う直腸S状部癌に対して 腹腔鏡下高位前方切除術を施行した1例

佐野 修平 山田 健司 腰塚 靖之 西越 崇博 志智 俊介
芝木泰一郎 柳田 尚之 池上 淳 稲垣 光裕 赤羽 弘充

要 旨

症例は55歳、男性。健診で便潜血陽性を指摘され、精査の結果、直腸S状部癌(cT2N0M0, cStage I)と診断された。腹部CTにて馬蹄腎を認めたが、下腸間膜動脈(IMA)、尿管、精巣動静脈はいずれも馬蹄腎の腹側を走行していた。手術は腹腔鏡下高位前方切除(D2 郭清)を施行した。癒合腎の隆起によって内側アプローチの剥離操作やIMA根部周囲の処理に難渋したが、尾側の直腸後腔の層から頭側へ剥離を連続させることで後腹膜下筋膜を背側に温存し、安全に内側アプローチを完了できた。馬蹄腎を伴った左側結腸切除はIMAや尿管、精巣動静脈、神経の走行に異常がみられることがあり、術前の精査が重要である。特に腹腔鏡手術において癒合腎の隆起によって内側アプローチが困難な場合には、癒合腎付近での剥離に固執せずに尾側の直腸後腔から頭側に剥離を連続させていくことで安全に施行できると考えられた。

Key Words: 馬蹄腎, 大腸癌, 腹腔鏡下手術

はじめに

馬蹄腎は0.25%の頻度で発症する先天性異常といわれている。馬蹄腎を伴った左側結腸切除はIMAや尿管、精巣動静脈、神経の走行に異常がみられることがあり、注意が必要である。特に腹腔鏡手術では癒合腎の隆起によってIMA周囲の剥離層への正確なアプローチが妨げられることがある。今回われわれは馬蹄腎を伴った直腸S状部癌に対して、安全に腹腔鏡下高位前方切除術を施行しえたので報告する。

症 例

患者: 55歳, 男性。

主 訴: 便潜血陽性。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 健診で便潜血陽性を指摘され、当院消化器内科を受診。精査の結果直腸S状部癌の診断で手術治療目的に当科に紹介となった。

入院時現症: 身長163 cm, 体重56.4 kg, BMI 21.2 kg/m²。腹部は平坦, 軟, 圧痛なし, 手術痕なし。

入院時血液検査所見: 血算は異常なし。Cre 0.76 mg/dl, BUN 10.1 mg/dl と腎機能は正常であり, 他生化学において異常なし。CEA 1.3 ng/ml, CA19-9 7.7

令和元年8月27日受付 令和2年1月6日採用
旭川厚生病院 外科

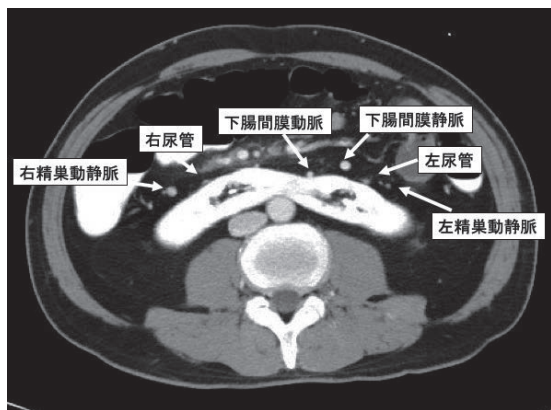


図1 腹部造影CT画像

下腸間膜動脈根部周囲で癒合する馬蹄腎を認めたが、下腸間膜動脈、尿管、精巣動静脈はいずれも馬蹄腎の腹側を走行していた。

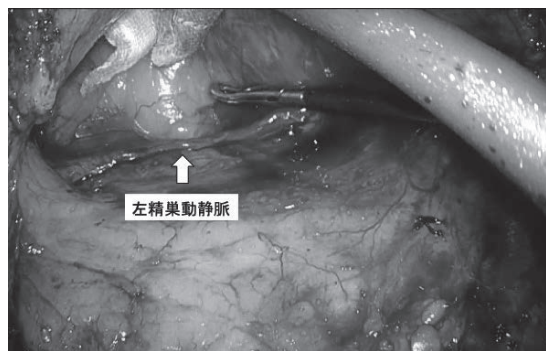


図2 術中画像

左精巣動静脈を背側に温存した。

U/mlと腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。

腹部造影CT検査所見：直腸S状部に造影効果を伴う壁肥厚を認め、深達度はT2 (MP)と考えられた。周囲リンパ節腫大や遠隔転移を示唆する所見はなかった。IMA根部周囲で癒合する馬蹄腎を認めたが、IMA、尿管、精巣動静脈はいずれも馬蹄腎の腹側を走行していた(図1)。さらに3D-CTを用いて動脈、静脈は再確認したが、明らかな走行異常は認めなかった。

下部消化管内視鏡検査所見：直腸S状部に30 mm大の2型病変を認めた。生検にてmucinous adenocarcinomaの診断であった。

以上から馬蹄腎を伴った直腸S状部癌(cT2N0M0, cStage I)と診断し、腹腔鏡下高位前方切除術(D2郭清)を施行した。

術中所見：5ポートで腹腔内操作を開始し、岬角からIMA根部に向かって内側アプローチを開始したが、

馬蹄腎に伴う後腹膜の脂肪の隆起によって後腹膜下筋膜を背側に温存する層で剥離することに難渋した。正しい剥離層を見つけるために岬角の高さで、上下腹神経を確認し、後腹膜下筋膜から直腸後腔を広く剥離し、そこから頭側に剥離を連続させた。癒合腎の隆起により、IMA根部周囲の剥離は困難であった。左結腸動脈の分岐を確認し、その末梢でIMAをクリッピング、切離し、D2郭清とした。尿管は後腹膜の脂肪に埋もれており、確認できなかったが、精巣動静脈が背側に温存できていることを確認した(図2)。その後の直腸間膜の剥離・授動は問題なく終了した。腸管切除し、Double stapling technique法で吻合した。

病理組織学的所見：RS, Type2, mucinous adenocarcinoma, 30x25 mm, pT3 (SS), INFc, Lyl1aV0, Pn1a, pN1b (3/12), pPM0 (60 mm), pDM0 (85 mm), pRM0, cM0, pStage III bであった。

術後経過：術後3日目に食事開始、10日目に退院となった。現在術後補助化学療法を導入し、6ヶ月経過しているが、再発なく外来にてフォロー中である。

考 察

馬蹄腎は胎生期に両側腎が腎下極で癒合した先天性奇形であり、その発生頻度は約0.25%である。また、男性の方が女性よりも約2倍発生しやすいといわれている¹⁾。腹腔鏡下左側結腸切除において、IMA根部の郭清や、内側アプローチの剥離の際に、癒合腎とそれによる腎盂尿管系、血管系の破格が手術自体に影響を及ぼす恐れがある。

医学中央雑誌において1985年から2018年までの期間で「大腸癌」「馬蹄腎」で検索(会議録除く)した結果、自験例を含め10例の報告があった²⁻¹⁰⁾。男性4例、女性6例であり、全例腹腔鏡で手術を行っており、S状結腸切除が5例、高位前方切除が5例であった。全例内側アプローチで開始しており、IMAの走行は癒合腎の腹側を走行していたが、一例でIMA根部が十二指腸と馬蹄腎狭部に挟まれており、視野確保困難のため小開腹下でリンパ節郭清をしている⁴⁾。尿管は全例で正常な走行であった。性腺血管、上下腹神経についても記載のあった報告に関しては全例で正常な走行であった。最も破格が多かったのは、腎動脈であり、7例で何らかの破格を認めていた。左右いずれかの総腸骨動脈から過剰腎動脈が分岐していたのが5例であり、腹部大動脈から直接過剰腎動脈が分岐していたのが2例

表 馬蹄腎を伴う大腸癌手術の本邦報告例

著者	発行年	年齢	性別	部位	術式・郭清	アプローチ	IMA	尿管	性腺血管	神経	腎動脈
赤本	2009	56	女性	S状結腸	S状結腸切除・D3	内側アプローチ	腹側	正常	正常	記載なし	右総腸骨動脈から腎臓部へ過剰腎動脈
島藤	2010	72	女性	S状結腸	S状結腸切除・D3	内側アプローチ	腹側	正常	正常	記載なし	右総腸骨動脈から腎臓部、大動脈から左腎下極への過剰腎動脈
田中	2013	73	男性	S状結腸	S状結腸切除・D3	内側アプローチ	腹側	正常	正常	記載なし	正常
Maeda	2014	58	男性	直腸RS	高位前方切除・D3	内側アプローチ	腹側	正常	正常	正常	Aorta (IMA根) から、腰部に過剰腎動脈
細谷	2014	70	男性	直腸RS	高位前方切除・D2	内側アプローチ	腹側	正常	記載なし	正常	左総腸骨動脈から左腎へ過剰腎動脈
大谷	2014	47	女性	S状結腸	S状結腸切除・D3 (LCA温存)	内側アプローチ	腹側	正常	正常	記載なし	右総腸骨動脈から腎臓部へ過剰腎動脈
島谷	2015	75	女性	S状結腸	S状結腸切除・D3	内側アプローチ	腹側	正常	正常	記載なし	大動脈から腎臓部、右総腸骨動脈から右腎、左総腸骨動脈から左腎へ3本の過剰腎動脈
森	2017	73	女性	直腸RS	高位前方切除・D3	内側アプローチ	腹側	正常	正常	正常	正常
細川	2018	64	女性	S状結腸	高位前方切除・D3 (LCA温存)	内側アプローチ	腹側	正常	正常	正常	大動脈から腎下極へ過剰腎動脈
佐野	2019	55	男性	直腸RS	高位前方切除・D2 (LCA温存)	内側アプローチ	腹側	正常	正常	正常	正常

LCA：左結腸動脈

であった。過剰腎動脈に関しては、Köllnら¹¹⁾によって3つのタイプに分類されている。①左右1本ずつ大動脈から直接分岐するタイプ(15%)、②左右と峡部に数本ずつあり、いずれも大動脈から直接分岐する型タイプ(65%)、③左右と峡部にある数本のうち一部が総腸骨、内腸骨、IMAあるいは仙骨正中動脈から分岐するタイプ(20%)である。IMA根部の郭清の際には特に大動脈から直接分岐するパターンにおいて、過剰腎動脈の損傷に注意して慎重に操作すべきであり、特に術前の画像検査による解剖の把握が重要であると考えられる。

本症例は馬蹄腎による後腹膜の隆起によって内側アプローチでIMA根部の後腹膜下筋膜を背側に温存する層で剥離を進めることに難渋した。術前検査では過剰腎動脈を含め、尿管の破格はなかったが、もし後腹膜下筋膜の背側を走行する過剰腎動脈があった場合、背側の層に切り込むことにより過剰腎動脈を損傷するリスクがあることに留意した。岬角尾側で直腸後腔を広く剥離し、そこから頭側に剥離層を連続させることで副損傷なく、尿管、精巣動静脈も温存した。本症例は術前診断で深達度はT2(MP)としたため、左結腸動脈分岐後のIMA切離でD2郭清とし、安全に内側アプローチを完了できた。術前診断からD3郭清が必要な馬蹄腎を伴う左側結腸癌の場合は腹腔鏡操作での剥離が困難であれば、小開腹もしくは開腹移行し、直視下にIMA根部を同定し、安全に切離することも必要であると考えられる。

ま と め

馬蹄腎を伴う腹腔鏡下左側結腸切除は腎盂尿管系、血管系の破格がないか術前精査で十分に把握しておくことが必要である。また、馬蹄腎の隆起によって内側アプローチの剥離が困難な場合は直腸後腔を広く剥離し、頭側へ連続させることで安全に行うことができる。

文 献

- Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al : Campbell Walsh Urology. 8 th, Saunders, Philadelphia, 2002, 1903-1906
- 赤本伸, 齊藤修, 奥本龍, 他. 馬蹄腎を合併したS状結腸癌に対して腹腔鏡下S状結腸切除術を施行した1例. 日本内視鏡外科学会雑誌 2009; 14: 461-465
- 鳥越貴, 厚井志, 中山善, 他. 腹腔鏡下S状結腸切除術を施行した馬蹄腎並存S状結腸癌の1例. 日本外科系連合学会誌 2010; 35: 616-620
- 田中俊, 池田篤, 迫裕, 他. 腹腔鏡下S状結腸切除術と直視下D3リンパ節郭清を施行した馬蹄腎合併S状結腸癌の1例. 日本内視鏡外科学会雑誌 2013; 18: 601-608
- Maeda Y, Shinohara T, Nagatsu A, et al: Laparoscopic resection aided by preoperative 3-D CT angiography for rectosigmoid colon cancer associated with a horseshoe kidney. Asian Journal of Endoscopic Surgery 2014; 7: 317-319
- 細谷智, 穂坂美, 坂本友, 他. 3D-CTが有用であった交叉性異所性融合腎を併存した直腸癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 2014; 75: 754-758
- 大谷剛, 石村健, 若林久. 腹腔鏡下S状結腸切除術を施行した馬蹄腎を合併したS状結腸癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 2014; 75: 140-143
- 鳥谷建, 渡辺一, 奈良智, 他. 腹腔鏡下S状結腸切除術を施行した馬蹄腎並存S状結腸癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 2015; 76: 2760-2763
- 森至, 高野道, 西澤雄, 他. 腹腔鏡下高位前方切除を行った馬蹄腎を伴う直腸S状部癌の1例. 臨床外科 2017; 72: 349-353
- 細川慎, 上野剛, 宮本匠, 他. 腹腔鏡下に切除した馬蹄腎併存S状結腸癌の1例. 日本臨床外科学

会雑誌 2018; 79: 528-531

- 11) Kölln CP, Boatman DL, Schmid JD, et al. Horse- shoe kidney : a review of 105 patients. J Urol 1972 ; 107 : 203-204

Summary

Laparoscopic high anterior resection for a case of rectal cancer in a patient with horseshoe kidney

Shuhei Sano, Kenji Yamada, Yasuyuki Koshizuka,
Takahiro Nishikoshi, Shunsuke Shichi, Taiichirou Shibaki,
Naoyuki Yanagida, Sunao Ikeue, Mitsuhiro Inagaki,
Hiromitsu Akabane

Department of Surgery, Asahikawa-Kosei General Hospital

A 55-year-old male was positive for fecal occult blood on medical examination and, as a result of careful examination, he was diagnosed with rectal sigmoid carcinoma (cT2N0M0, cStage I). Abdominal CT showed a horseshoe kidney, but the inferior mesenteric artery (IMA), the ureter, and the testicular artery and vein were all on the ventral side of the kidney. We performed laparoscopic high anterior resection of the cancer with D2 lymphadenectomy. The swelling of the fused kidney made resection via the medial approach and treatment around the IMA root difficult, but by keeping the retroperitoneal fascia on the dorsal side with continuing ablation from the layer of the posterior rectum cavity to the anterior side, we were able to complete the inner approach safely. Patients with horseshoe kidney may show abnormalities in the inferior mesenteric artery, ureter, testicular arteries and veins, and the nerve tract, so careful preoperative scrutiny before laparoscopic colectomy is imperative.

肝転移巣破裂をきたした再発胃癌の1例

田中茉莉子¹⁾ 山本 康弘²⁾ 岡村 幹郎³⁾
長谷川公治¹⁾ 西川 祐司⁴⁾ 古川 博之¹⁾

要 旨

症例は60代男性。早期胃癌の診断で、前医で腹腔鏡補助下胃全摘術を施行した。最終診断はStage IIBの進行癌であったため、S-1内服を1年間行った。術後1年半後の腹部CTにて脾門部に嚢胞性病変が出現し、PET-CTにて集積を認めたため、胃癌再発の診断で腹腔鏡補助下腓体尾部切除術を施行した。病理検査で胃癌の脾門部リンパ節転移の診断となった。退院5日後に、突然の右側腹部痛にて当院に救急搬送され、肝転移巣破裂の診断で緊急開腹止血術を施行した。その後全身化学療法を施行したが、肝転移巣の増大を認め癌死した。肝生検の結果、胃癌の肝転移の診断であった。転移性肝癌の破裂は稀であり、文献的考察を加えて報告する。

Key Words : 肝転移破裂, AFP産生胃癌, Metastatic liver tumor rupture,
Spontaneous liver rupture, AFP-producing gastric cancer

緒 言 症 例

肝腫瘍の腹腔内破裂は致死性病態であり、迅速な診断および対応が必要とされる。しかし、転移性肝癌の自然破裂は肝細胞癌に比べ稀であり¹⁾、その機序や治療法についても不明な点が多い。

今回我々は、胃癌再発巣の切除後に肝転移が急速増大し腹腔内破裂を起こした1症例を経験したので、報告する。

60歳代男性

主訴：右側腹部痛

既往歴：虚血性心疾患にて経皮的冠動脈形成術後（アスピリン、クロピドグレル硫酸塩内服中）

現病歴：心窩部不快感を主訴に近医を受診し、上部消化管内視鏡検査にて噴門直下に0-I型病変を認めた。術前診断はU, Less, Type 0-IIc+ I, T1b (SM), N0, H0, P0, M0, cStage IAの早期胃癌の診断で、前医で腹腔鏡補助下胃全摘術（D1+8a, 9）を施行した。病理組織学的検査にてwell differentiated papillary adenocarcinoma, U, post, pType 0-I+IIc, pT3 (SS), int, INFa, ly1, v1, pN1 (3番陽性 1/36), pPM0, pDM0, M0, Stage IIBの進行癌であったため（図1）、

平成28年12月14日受付 令和2年1月7日採用

1) 旭川医科大学外科学講座

2) 小林病院 外科

3) 社会医療法人社団カレスサッポロ

時計台記念病院・時計台クリニック

4) 旭川医科大学病理学講座 腫瘍病理分野

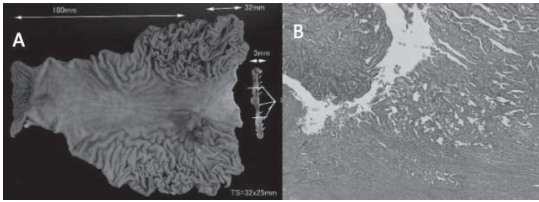


図1 摘出標本(胃)

A: マクロ像 胃体部に隆起性病変を認める。
 B: HE染色(×10) 隆起性病変の大半が乳頭状腺癌の組織像を示しており、浸潤先進部と粘膜内進展先で低分化腺癌の組織像に変化している。

表1 入院時血液検査所見

Table 1. 入院時血液検査所見				
血算	凝固系	生化学	腫瘍マーカー	ウイルスマーカー
WBC 16700/μl	PT-INR 1.03	TP 4.5g/dl	CEA 3.3ng/ml	HBs-Ag (-)
RBC 2.58 × 10 ⁶ /μl	PT活性 95%	Alb 2.9g/dl	CA19-9 3U/ml	HBs-Ab (-)
Hb 7.4g/dl	PT 13.5sec	T-Bil 0.3mg	AFP 4ng/ml	HBc-Ab (+)
HCT 24.0%	APTT 32.1sec	AST 130IU/l		HCV-Ab (-)
Plt 13.9 × 10 ⁴ /μl	Fbg 181mg/dl	ALT 77IU/l		
		γ-GTP 17mg/dl		
		ALP 195IU/l		
		AMY 102IU/l		
		LDH 277IU/l		
		BUN 14mg/dl		
		Cre 1.04mg/dl		
		Na 138mEq/l		
		K 3.8 mEq/l		
		Cl 107mEq/l		
		CRP 0.1mg/dl		

術後補助学療法としてS-1内服を1年間行った。術後1年6ヶ月後の腹部CTにて脾門部に嚢胞性病変を認め、PET-CTで集積を認めたため、脾門部リンパ節再発と診断した。他に明らかな再発転移を認めなかったため、前医で腹腔鏡補助下脾体尾部切除術を施行した。病理組織学的検査にて、well differentiated papillary adenocarcinomaの結果であり、胃癌脾門部リンパ節再発の診断となった。術後GradeAの腓液漏を認めたが、保存的に治癒し第28病日に前医を退院した。術後5日目、12日目に腓液漏評価のCTを撮影しているが、新たな再発病変は指摘されていなかった。退院後5日後に突然の右側腹部痛にて当院に救急搬送された。

初診時現症：身長161cm，体重48.8kg，血圧65/59mmHg，脈拍115回/分，呼吸数18回/分，SpO₂ 87% (room air)，顔面蒼白，末梢冷感を認めた。腹部は膨隆し，右上腹部から側腹部にかけて圧痛および腹膜刺激症状を認めた。

血液検査所見(表1)：Hb 7.4 g/dlと貧血および、AST 130U/l，ALT 77 IU/lと軽度の肝逸脱酵素の上昇を認めた。腫瘍マーカーは上昇を認めなかった。また、感染症はB型肝炎の既感染であった。

腹部CT検査(図2)：肝表面に液体貯留および、肝

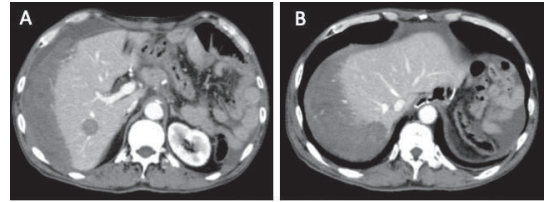


図2 来院時腹部CT検査

A: 肝表面に液体貯留および、被膜下血腫を認め、血腫内は一部高吸収であり、活動性出血が示唆される。肝S6にて径20mmの低吸収腫瘍を認める。
 B: 肝S7にて径25mmの低吸収腫瘍を認め、肝被膜下血腫と連続している。

被膜下血腫を認めた。一部高吸収であり、活動性の出血が示唆された。また、肝S7にて径25mm，S6にて径20mmの低吸収腫瘍を認めた。腹腔内出血による出血性ショックと考えられたが、肝被膜下血腫を認めたこと、その血腫がS7の腫瘍と連続しているように見えたこと、他に明らかな出血源を認めなかったことより、肝腫瘍破裂による腹腔内出血と診断した。ショック状態であり、当院で緊急のInterventional Radiology (IVR) が施行できなかったため、緊急手術の方針となった。

手術所見：逆L字切開で開腹。腹腔内に多量の凝血塊，血性腹水を認め2L程吸引した。肝右葉の横隔膜下の肝被膜が破裂し血腫を形成していた。血腫で覆われS7の腫瘍は確認できなかった。血腫を一部除去するとにじみ出る出血あり，同部をソフト凝固にて電気焼灼止血した。さらにシート状生物学的組織接着閉鎖剤(タココンプ®)を貼付し，10分圧迫止血を行った。止血終了後，腹腔内を洗浄し，19Frの閉鎖式吸引ドレーン(マルチチャネルドレーナージセット®)を右横隔膜下に留置し手術終了とした。手術時間は2時間31分，出血量は2460mlであった。

術後経過：術中，術後に赤血球濃厚液 560ml，新鮮凍結血漿 480mlを輸血したが，術翌日に貧血の進行を認めた。ドレーン性状も血性となったため，再出血を疑い血管造影検査を施行した。上腸間膜動脈造影および腹腔動脈造影にて明らかな腫瘍濃染像や血管外漏出像は認めなかった。肝S7の腫瘍からの出血が疑われていたため，A7末梢に，多孔性ゼラチン粒(ジェルパート®) 1.0mmで肝動脈塞栓術(transarterial embolization; TAE)を施行した。さらに赤血球濃厚液 560ml，新鮮凍結血漿 480ml，血小板15単位を輸血しその後は貧血の進行を認めなかった。術後9日目の

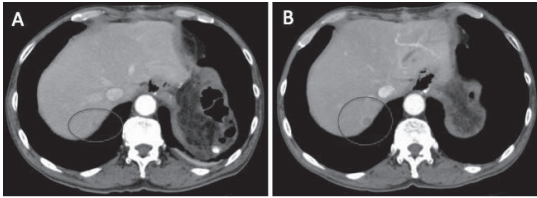


図3 2回目術後腹部CT検査

A：術後5日目CT 肝S7に径8mmの低吸収腫瘍を認める。
B：術後12日目CT 肝S7の低吸収腫瘍は径16mmと増大を認め、ring enhancementを伴っている。

腹部CTでは、肝被膜下血腫の縮小を認め、S7の腫瘍はTAEの影響で不明瞭となっていたが、S6の腫瘍は径27mmと増大を認めた。前医画像を取り寄せ検討すると、再発巣切除後5日目の腹部CTで不明瞭ではあるが肝S7に径8mmの低吸収腫瘍を認め、術後12日目にはring enhanceを伴っており、径16mmと増大を認めていたことが確認された(図3A, 3B)。いずれの腫瘍も前医では指摘されていなかった。以上より胃癌肝転移と判断し、全身化学療法の方針となった。S-1による術後補助化学療法後早期の再発であったため、S-1 不応例と判断し4週ごとのCPT-11+CDDP療法を行った。術後17日目より、CPT-11 (70mg/m², Day1,15)+CDDP (80mg/m², Day1)を開始し、4コース目終了後の評価CTでは腫瘍の縮小を認めた。CTCAE ver 4.0でGrade3の好中球減少を繰り返していたため、2週ごとのCPT-11単剤(150mg/m²)に変更とした。しかし、2コース終了後に右側胸部痛が出現し、血液検査にてAFP 191ng/dlと著明な上昇を認めた。腹部CTにて、既存のS7病変の増大及び、S4に新出病変を認め、確定診断のため、術後175日目に肝生検を施行した。肝生検の結果、管状～乳頭状増殖像を示す異型細胞を認め、腺癌との結果であった(図4)。免疫染色ではCK7が一部陽性、CK20は陰性、CAM5.2が一部陽性であり、原発巣の病理所見とも類似しており、胃癌の転移像として矛盾しない結果であった。AFP染色、HepPar1染色も施行したが、いずれも陰性であった。その後再度4週ごとのCPT-11+CDDP、次いでweekly Paclitaxelと化学療法を変更したが、肝転移巣の増大および血中AFP値の上昇を認め、Best supportive careの方針となり、術後275日目に永眠された。

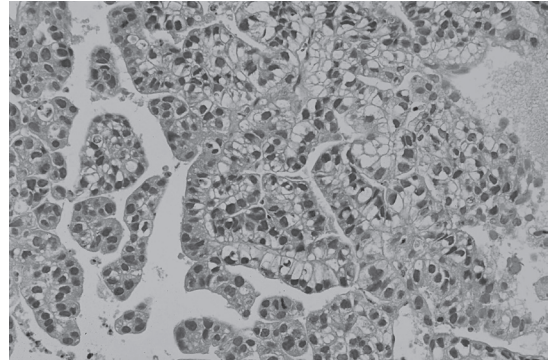
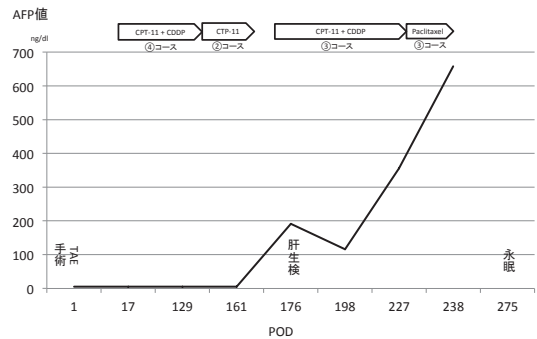


図4 病理組織像(肝)

HE染色(×20倍)核クロマチンが増加し、管状～乳頭状増殖像を示す異型細胞を認める。一部の異型細胞では淡明な胞体を有し、淡明細胞癌の像を呈する。肝細胞様癌様成分は認められなかった。



考 察

本症例は、胃癌再発巣切除後早期に肝転移が出現し、急速増大を来し破裂に至った稀な一例である。

転移性肝癌の破裂は比較的稀であり¹⁾、一般的に vascularityが乏しく、線維性に硬い被膜を有しているため、肝細胞癌に比べ破裂しにくいと考えられている。胃癌の肝転移が破裂して腹腔内出血を生じた症例報告としては、「spontaneous liver rupture」「metastatic liver rupture」「Gastric cancer」をkey wordとしてPubMedで検索出来る症例を検討すると、1989年～2019年の30年間で4例であり、いずれもAFP産生胃癌の肝転移もしくはhepatoid adenocarcinomaの症例であった^{2,5)}。本症例は腫瘍の増大とともに血中AFP値が上昇したが、組織学的には証明できずAFP産生腫瘍の確定診断とは至らなかった。AFP産生腫瘍の場合でも、腫瘍の一部のみがAFP染色陽性を呈することが多いため⁶⁾、本症例は生検検体での診断であり、sampling errorであった可能性も否定できないと考えている。

肝腫瘍が破裂する機序に関しては、仮説として、腫瘍の急速増大と血流不足による腫瘍内壊死、腫瘍内出血による腫瘍内圧上昇や⁷⁾、腫瘍浸潤や塞栓による肝静脈閉塞による排出路の閉塞、凝固異常^{7,8)}などが挙げられている。また、肝表面にある腫瘍や、肝外に突出しているもの、大きなものは破裂しやすい傾向にあると報告されているが^{9,10)}、本邦における肝細胞癌破裂1160例の検討では、破裂症例のうち28%が5cm未満、1.7%が2cm未満の小さな腫瘍であり、小さなものでも破裂のリスクはあると考えられる¹¹⁾。本症例では、短期間に急速増大を認めたこと、肝表面に存在していたこと、抗血小板薬を内服中であり腫瘍内出血を生じやすかったことなどが原因となり、破裂に至った可能性が考えられた。

本症例は脾門リンパ節単発の再発であり、根治切除が可能と考えられたため外科的切除が選択されたが、現行のガイドラインでは再発胃癌に対しては全身化学療法が第一選択とされている。外科的侵襲に伴い、感染防御機構としての免疫能のみならず、抗腫瘍免疫も変化するとされており、手術侵襲により血管内皮の接着因子の発現が増強・活性化され転移が促進されるとの報告も存在する¹²⁾。本症例においても、再発巣切除後にそれまで指摘されなかった肝転移が出現、急速増大していることから、再発巣切除時の外科的侵襲が病勢の悪化に関与している可能性が考えられ、進行再発胃癌の外科的切除の決定に関しては、切除可能症例であっても慎重に検討する必要があると考えられた。また、肝腫瘍の腹腔内破裂は致死的な病態であり、迅速な診断と治療が肝要である。本症例では緊急IVRが行えなかったため開腹止血が選択されたが、過去の肝腫瘍破裂の報告では、TAEが有効であったとの報告が複数存在する^{2,3,13)}。TAE+外科切除を推奨する報告もあるが⁴⁾、多発肝転移や遠隔転移を有する症例では外科的切除の適応となり難しく、また、後に全身化学療法を施行する可能性を考えると、侵襲が少なく肝予備能低下を来さない治療が選択されるべきであり、TAEが第一選択となると考えられる。

結 語

再発胃癌の肝転移巣が腹腔内破裂をきたした稀な一例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。本症と診断後は可及的速やかにTAEを施行し、まず出血性ショックからの離脱を図り、全身状態の改善を待つて、各種化学療法の導入を考慮するべきである。

文 献

- 1) Chen ZY, Qi QH, Dong ZL. Etiology and management of hemorrhage in spontaneous liver rupture: a report of 70 cases. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 1063-6
- 2) 竹田 治彦, 喜多 竜一, 金坂 卓, 他. 肝転移巣の自然破裂により腹腔内出血をきたした胃原発hepatoid adenocarcinomaの1剖検例. *日消誌* 110: 1625-163, 2013
- 3) Sohma T, Hanano T, Miyamoto H, et al. Spontaneous rupture of metastatic α -fetoprotein-producing gastric cancer of the liver. *Hepatol Int* 2: 258-261, 2008
- 4) Yoshida H, Mamada Y, Tani N, et al. Ruptured Metastatic Liver Tumor from an α -fetoprotein-producing Gastric Cancer. *J Nippon Med Sch* 72: 236-241, 2005
- 5) Yamamoto E, Katou H, Shigehara F, et al. A Surgical Case of AFP-Producing Gastric Cancer Discovered by Rupture of Liver Metastatic Lesion. *Gan To Kagaku Ryoho*. Dec; 45(13): 1955-1957, 2018
- 6) Liu X, Cheng Y, Sheng W, et al. Clinicopathological Features and Prognostic Factors in Alpha-Fetoprotein-Producing Gastric Cancers: Analysis of 104 Cases. *J Surg Oncol* 102: 249-255, 2010
- 7) Zhu LX, Wang GS, Fan ST. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 83: 602-607, 1996
- 8) Chearanai O, Plengvanit U, Asavanich C et al. Spontaneous rupture of primary hepatoma: report of 63 cases with particular reference to the pathogenesis and rationale of treatment by hepatic artery ligation. *Cancer* 51: 1532-1536, 1983
- 9) Kanematsu M, Imaeda T, Yamawaki Y, et al. Rupture of hepatocellular carcinoma: predictive value of CT findings. *Am J Roentgenol* 158: 1247-1250, 1992
- 10) Choi BG, Park SH, Byun JY, et al. The findings of ruptured hepatocellular carcinoma on helical CT. *Br J Radiol* 74: 142-146, 2001
- 11) Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, et al. Prognostic Impact of Spontaneous Tumor Rupture in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* 259: 532-542, 2014
- 12) Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, et al. Atrial

natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 112: 4086-4091, 2015

- 13) Sakai M, Oguri T, Sato S, et al. Spontaneous Hepatic rupture due to Metastatic Tumor of Lung Adenocarcinoma. Intern Med 44: 50-54, 2005

Summary

A CASE OF RECURRENT GASTRIC CANCER WITH SPONTANEOUS RUPTURE OF LIVER METASTASES.

Mariko FURUKORI¹⁾, Yasuhiro YAMAMOTO²⁾,
Mikio OKAMURA³⁾, Kimiharu HASEGAWA¹⁾,
Yuji NISHIKAWA⁴⁾, Hiroyuki FURUKAWA¹⁾

1) Division of Gastroenterological and General Surgery, Department of Surgery, Asahikawa Medical University

2) Department of Surgery, Kobayashi Hospital

3) Department of Surgery, Ogasawara Clinic Sapporo Hospital

4) Division of Tumor Pathology, Department of Pathology, Asahikawa Medical University

Here we present the case of a 60-year-old man with Stage IIB stomach cancer. One and a half years after hand-assisted laparoscopic total gastrectomy, he underwent distal pancreatectomy due to metastasis to the splenic hilar lymph node. He experienced sudden right-side abdominal pain approximately one month later and was diagnosed with a ruptured hepatic metastasis for which he underwent emergency laparotomic hemostasis. Although systemic chemotherapy was administered, enlarged metastatic foci were present in the liver and the patient died. A liver biopsy confirmed the diagnosis of liver metastasis from gastric cancer. We report on these findings and present a literature-based discussion as ruptures of metastatic liver cancer are rare.

術前診断が困難であった腸間膜炎症性偽腫瘍の一例

合地美香子¹⁾ 長谷川公治¹⁾ 大谷 将秀¹⁾
宮本 正之¹⁾ 谷 誓良¹⁾ 庄中 達也¹⁾ 湯澤 明夏²⁾
武井 英博²⁾ 松野 直徒³⁾ 古川 博之³⁾ 角 泰雄¹⁾

要 旨

炎症性偽腫瘍(inflammatory pseudotumor:以下, IPT)は, 形質細胞や炎症細胞浸潤を伴った限局性病変で肺や肝臓, 脾臓などの実質臓器に発生することが多い。今回, 術前診断が困難であった腸間膜炎症性偽腫瘍の一例を経験したので, 文献的考察を含めて報告する。症例は60歳代男性, 腹痛のため前医を受診した。左上腹部に腫瘤を触知し腹部CT検査で腹腔内腫瘤を認め, 精査を目的に当院を紹介受診した。造影CT検査では空腸近傍に84×63×90mmの境界明瞭で内部の造影効果が不均一な腫瘤を認めた。FDG-PET/CT検査では同病変にSUVmax4.7→5.9の異常集積を認めた。画像所見より小腸腫瘍(GISTまたは悪性リンパ腫疑い)の術前診断で手術の方針となった。開腹しTreitz靭帯から約5cm肛門側の空腸間膜内に約10cm大の腫瘤を認め, 約20cmの空腸を合併切除し摘出した。組織学的所見では腫瘍は線維性に肥厚した被膜に包まれたリンパ節に相当しIPTの診断となった。

Key Words: 炎症性偽腫瘍, 腸間膜腫瘍, inflammatory pseudotumor

はじめに 症 例

炎症性偽腫瘍(inflammatory pseudotumor:以下, IPT)は, 形質細胞や炎症細胞浸潤を伴った限局性病変で肺や肝臓, 脾臓などの実質臓器に発生することが多い^{1, 2)}。画像所見は非特異的なため悪性腫瘍との鑑別が問題となる³⁾。今回, われわれは術前診断が困難であった腸間膜炎症性偽腫瘍の一例を経験したので報告する。

症例:60歳代, 男性。

主訴:腹痛。

既往歴:高血圧, 脂質異常症。開腹歴はない。

現病歴:腹痛で前医を受診した。左上腹部に腫瘤を触知し腹部CT検査で腹腔内腫瘤を認めるため, 精査を目的に当院を紹介受診した。

現症:身長170cm, 体重72kg, BMI24.9, 左上腹部に鶏卵大の腫瘤を触知し, 圧痛は認めなかった。

血液生化学検査所見:WBC 7160/ μ L, CRP <0.10 mg/dLと炎症反応の上昇はなく, CEAとCA19-9は基準範囲内であったが, sIL-2R 5037.0 U/mlと軽度上昇を認めた。

令和元年11月14日受付 令和2年1月23日採用

1)旭川医科大学 外科学講座消化管外科学分野

2)旭川医科大学 病院病理部

3)旭川医科大学 外科学講座肝胆膵・移植外科学分野

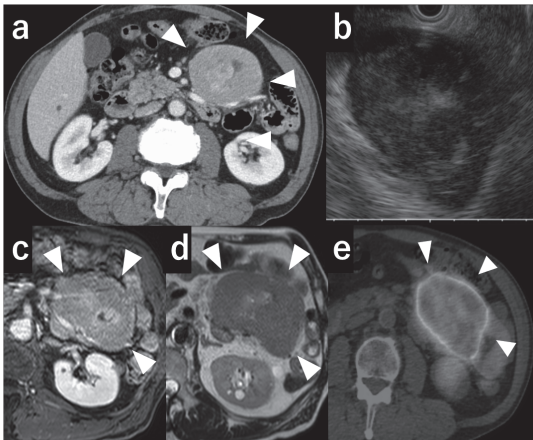


図1 画像所見

a) 造影CT検査, b) EUS検査,
c-d) MRI検査 (T1WI, T2WI), e) FDG-PET/CT検査

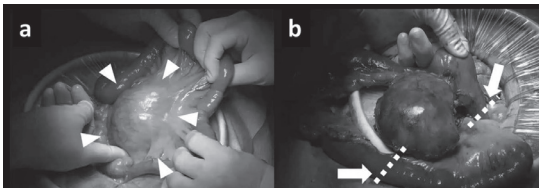


図2 手術所見

a) 腸間膜内腫瘍, b) 腸管切除ライン (矢印)

腹部造影CT検査所見：空腸近傍に $84 \times 63 \times 90$ mmの境界明瞭で内部の造影効果が不均一な腫瘍を認めた(図1-a)。腫瘍と空腸の境界は一部不明瞭であった。

超音波内視鏡検査(EUS)所見：十二指腸水平脚まで観察したが腫瘍は確認できず、EUSでは辺縁明瞭で内部不均一な低エコー腫瘍を認めた(図1-b)。播種のリスクを考えFNAは施行しなかった。

MRI検査所見：腫瘍は境界明瞭でT1WI, T2WIともに中間信号を呈し、T2WIでは中心部に高信号を呈していた(図1-cd)。

FDG-PET/CT検査所見：空腸近傍の腫瘍性病変に $SUV_{max} 4.7 \rightarrow 5.9$ の異常集積を認めた(図1-e)。

画像所見より小腸腫瘍(GISTまたは悪性リンパ腫疑い)の術前診断で手術の方針となった。

手術所見：上腹部正中切開で開腹し腹腔内を観察したところ、Treitz靭帯から約5cm肛門側の空腸間膜内に約10cm大の腫瘍を認め、約20cmの空腸を合併切除し摘出した。腸管を機能的端端吻合し手術終了とした(図2)。

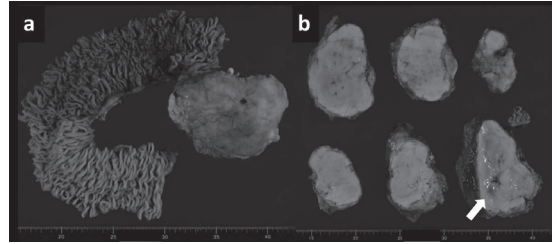


図3 摘出標本

a) 腸間膜内に $11.5 \times 8.2 \times 6.5$ cm大の腫瘍
b) 一部出血・壊死様部分を伴う軟らかい乳白色調充実性腫瘍

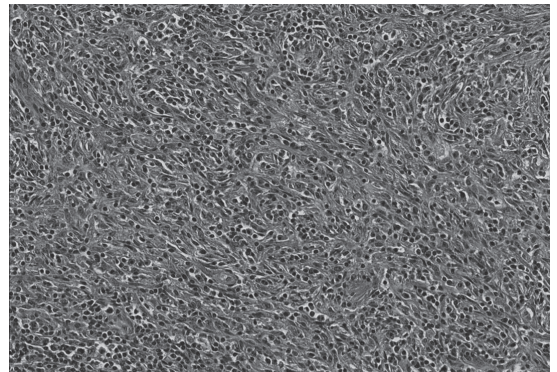


図4 組織学的所見 (H.E.染色, $\times 200$)
線維増生と短紡錘形細胞の増殖を認めた。

摘出標本所見： $11.5 \times 8.2 \times 6.5$ cm大で、一部出血・壊死様部分を伴う軟らかい乳白色調充実性腫瘍であった(図3)。

組織学的所見：腫瘍は線維性に肥厚した被膜に包まれたリンパ節に相当し、小型リンパ球がびまん性に浸潤し、リンパ球間には線維増生と短紡錘形細胞の増殖が認められた。腫瘍は空腸の口側断端から1cmの漿膜面にわずかに附着していた。免疫組織化学染色では、拡大した濾胞間領域にはCD3陽性T cellとCD20陽性B cellが混在して見られた。その他EBER-ISHは陰性で、Warthin-Starry染色・Grocott染色・Ziehl-Neelsen染色で細菌・真菌・抗酸菌は認められなかった。c-kit遺伝子変異は認められなかった。以上よりIPTと診断された(図4)。

術後経過：術後経過は良好で術後11日目に退院した。術後1年6カ月現在、再発は認められていない。

考 察

IPTは肺での発生が多いが、中枢神経から消化管に至るまで全身のほぼすべての部位で発生することが報

告されている⁴⁾。腹部では肝臓、脾臓、胃、小腸、結腸、大腸、腸間膜などでの発生が見られる⁵⁾。腸間膜原発では小児および若年成人に発生する傾向があり⁶⁾、症状としては貧血、体重減少、発熱、下痢、嘔吐などがみられ、腹部腫瘤を触知することが多い⁵⁾。

組織学的には、形質細胞やリンパ球、好酸球などの炎症細胞と核異型を伴わない紡錘細胞の混在を特徴とし、腫瘍内に壊死や出血、限局性の石灰化、有糸分裂活性を示すことがある⁷⁾。IPTはその多彩な病理学的所見から、plasma cell granuloma, benign myofibroblastoma, inflammatory myofibroblastic tumor (以下、IMT) などのさまざまな名称で呼ばれていた⁴⁾。近年、このような病変のうち筋線維芽細胞を主な構成細胞としている病変をIMTと呼び、IPTと区別されるようになってきた⁸⁾。しかし、IMTにも炎症細胞浸潤の著明な反応性ないし炎症性の腫瘍様病変も存在するため従来の病理学的検索のみではIMTとIPTを明確に区別することは容易ではないとされている⁹⁾。IPTの原因は不明で、EBウイルスや寄生虫などによる感染や外傷、異物、自己免疫反応の他に悪性腫瘍が関与していると考えられている^{4, 6, 10)}。本例では、病理学的所見においてEBウイルスをはじめ細菌・真菌・抗酸菌の感染は認められなかった。また外傷や開腹の既往もなく本例の原因ははっきりしなかった。

画像所見は線維化と細胞浸潤の量を反映するため多様で非特異的である⁶⁾。超音波検査ではさまざまなエコーパターンを示し、病変は辺縁明瞭もしくは不明瞭な低エコーまたは高エコーを示す⁶⁾。また、造影CT検査でも様々な所見を示し、均一もしくは不均一な低～高吸収域で示され、石灰化や壊死の所見を認めることもある⁶⁾。MRI検査ではT1WIおよびT2WIにおいて線維性の変化を反映して低信号を示す⁶⁾。本症例では、T1WI, T2WIともに中間信号を呈し、これは細胞密度が高いため線維性の変化があまり反映されなかったと考えられた。また中心部のT2WI高信号は内部壊死を反映していると考えられた。FDG-PET/CT検査では数例の報告ではあるが、いずれも陽性所見を示している¹⁰⁾。鑑別診断として、石灰化線維性偽腫瘍、炎症性筋腫、結節性筋膜炎などの良性腫瘍⁶⁾の他にリンパ腫、転移性腫瘍、軟部肉腫、GISTなどの悪性腫瘍¹¹⁾も挙げられるが、画像所見が非特異的なため画像診断は困難である。生検で組織診断を行った例¹²⁾もあり、悪性腫瘍との鑑別のためには生検による組織診断が必要であるが病変部位によっては生検が難しく、術前に確定診断

を行うことは困難なことが多い。そのため治療としては、悪性腫瘍に準じた外科的切除を行う¹³⁾が、完全切除ができなかった場合、補助療法としてステロイドや抗炎症剤、化学療法剤が使用された例もあるが、効果は認められていない⁶⁾。また、経過観察により自然退縮した例もありこれは炎症を反映していると考えられる¹⁴⁾。IPTは良性疾患であり外科的切除後の予後は良好である¹⁰⁾が、腸間膜原発のIPTの再発率は15-37%であり、再発は通常1年以内に認められる¹⁵⁾。本例では、画像上生検は難しいと判断され、またFDG-PET/CT検査で病変部にFDGの集積を認めたため、悪性腫瘍を疑い開腹手術で腸管の合併切除を施行した。また、今後再発の可能性を考慮し経過観察する必要があると考えられる。

結 語

術前診断が困難であった腸間膜炎性偽腫瘍の一例を経験した。IPTは稀な疾患で悪性腫瘍との鑑別が困難なため、可能であれば外科的切除が原則と考えられる。

文 献

- 1) Coffin CM, Watterson J, Priest JR, et al. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(8): 859-872
- 2) Imabun S, Namba M, Kina M, et al. Inflammatory pseudotumor of the abdomen : report of a case. *Surg Today* 1998; 28(11): 1172 - 1174
- 3) Park SB, Cho KS, Kim JK, et al. Inflammatory pseudotumor (myoblastic tumor) of the genitourinary tract. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191(4): 1255-1262.
- 4) Narla LD, Newman B, Spottswood SS, et al. Inflammatory pseudotumor. *Radiographics* 2003; 23(3): 719-729
- 5) 千葉庸夫, Ibarahim Mohamed. 横行結腸にみられた inflammatory pseudotumor の1例. *日小外会誌* 1997; 33(1): 74-78
- 6) Patnana M, Sevrakov AB, Elsayes KM, et al. Inflammatory pseudotumor: the great mimicker. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198(3): W217-227.

- 7) Rack A, Belohradsky BH, Grantzow R, et al. Inflammatory pseudotumor (IPT)-surgical cure of an inflammatory syndrome. *Eur J Pediatr* 2016; 175 (7): 903-908
- 8) 久岡正典, 橋本洋. 【筋線維芽細胞の病理】炎症性筋線維芽細胞性腫瘍. *病理と臨床* 2003; 21 (4): 413-418
- 9) 久岡正典, 橋本洋. 【炎症性偽腫瘍】炎症性筋線維芽細胞性腫瘍における最近の知見. *病理と臨床* 2007; 25 (5): 421-426
- 10) 石田隆, 篠崎浩治, 寺内寿彰, 他. 直腸癌術後リンパ節再発との鑑別を要した腸間膜炎症性偽腫瘍の1例. *日臨外会誌* 2016; 77 (8): 2011-2015
- 11) Levy AD, Rimola J, Mehrotra AK, Sobin LH. From the archives of the AFIP: benign fibroustumors and tumorlike lesions of the mesentery: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2006; 26 (1): 245-264
- 12) Treissman SP, Gills DA, Lee CLY, et al. Omental-mesenteric inflammatory pseudotumor. cytogenetic demonstration of genetic changes and monoclonality in one tumor. *Cancer* 1994; 73 (5): 1433-1437.
- 13) 大島有希子, 矢崎伸樹, 湯目玄, 他. 直腸に発生した炎症性偽腫瘍の1例. *日臨外会誌* 2017; 78 (12): 2710-2716
- 14) Sugiyama K, Nakajima Y. Inflammatory myofibroblastic tumor in the mediastinum mimicking a malignant tumor. *Diagn Interv Radiol* 2008; 14 (4): 197-199
- 15) Vaughan KG, Aziz A, Meza MP, Hackam DJ, et al. Mesenteric inflammatory pseudotumor as a cause of abdominal pain in a teenager: presentation and literature review. *Pediatr Surg Int* 2005; 21 (6): 497-499

Summary

A Case of inflammatory pseudotumor of the mesentery that was difficult to diagnose preoperatively

Mikako Gochi¹⁾, Kimiharu Hasegawa¹⁾,
 Masahide Otani¹⁾, Masashi Miyamoto¹⁾,
 Chikayoshi Tani¹⁾, Tatsuya Shonaka¹⁾,
 Sayaka Yuzawa²⁾, Hidehiro Takei²⁾,
 Naoto Matsuno³⁾, Hiroyuki Furukawa³⁾,
 Yasuo Sumi¹⁾

- 1) Division of Gastrointestinal Surgery, Department of Surgery, Asahikawa Medical University
- 2) Department of Diagnostic Pathology, Asahikawa Medical University Hospital
- 3) Division of Hepato-Biliary-Pancreatic and Transplant Surgery, Department of Surgery, Asahikawa Medical University

Inflammatory pseudotumor (IPT) is a localized lesion with plasma cell and inflammatory cell infiltration that often occurs in the lung, liver, or spleen. We report a case of an inflammatory pseudotumor of the mesentery that was difficult to diagnose preoperatively. A 60-year-old man was examined in the hospital because of enterogastritis. A mass was palpable on the upper left abdomen, and abdominal CT showed an intraabdominal mass. FDG-PET/CT showed FDG uptake by the same lesion. An operation was performed with a diagnosis of a small intestine tumor (suspected GIST). At laparotomy, a tumor about 10 cm in diameter was found in the mesentery of the jejunum. A laparotomy was performed for excision of the tumor together with about 20 cm of the jejunum. Histological examination revealed an inflammatory pseudotumor of the mesenteric lymph node.

100歳超の急性胆嚢炎に対し 腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した2症例

武田 智宏¹⁾ 長尾 知哉²⁾ 室田 千晶¹⁾
城田 誠¹⁾ 斉藤 琢巳¹⁾ 紀野 泰久¹⁾

要 旨

急性胆嚢炎はガイドラインで早期胆嚢摘出を中心とした治療が推奨されているが、高齢者では併存症などから治療選択や手術実施時期の判断が難しい。2例の100歳超の急性胆嚢炎症例に対し手術を行い良好な経過を得た。

症例1) 102歳，男性。肺炎で入院加療中に急性胆嚢炎が疑われ当科紹介。併存症や年齢を考慮し抗生剤治療を行ったが胆嚢周囲膿瘍に至り，穿刺ルートも確保できなかったことから緊急で腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した。術後1か月で療養目的に転院となった。

症例2) 102歳，女性。発熱，嘔吐，黄疸を主訴に受診。腹部CTで壊疽性胆嚢炎およびMirizzi症候群が疑われた。高度肝機能障害を認めたため，ドレナージで全身状態を改善させた後に腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した。内視鏡的乳頭切開術を施行し総胆管結石を排石し，40日目に施設へ退院となった。2例ともまず保存的加療を先行し，1例目は緊急手術，2例目は待機手術を行った。超高齢であっても適切にリスク評価の上，胆嚢摘出を行うことが重要と考えられた。

Key Words: 急性胆嚢炎，超高齢，腹腔鏡下胆嚢摘出術

はじめに

急性胆嚢炎はガイドラインで早期胆嚢摘出を中心とした治療が推奨されているが，高齢者では併存症などから手術選択や実施時期の判断が難しい。今回，100歳超の超高齢患者への急性胆嚢炎症例を経験したので報告する。

症 例 1

患者：102歳，男性。

主訴：発熱。

既往歴：ペースメーカー植え込み後。

現病歴：肺炎治療で入院していたが，第28病日に発熱を認め，腹部超音波検査および腹部CTで急性胆嚢炎が疑われ紹介となった。

紹介時所見：腹痛の自覚はなく，右季肋部圧痛は認めなかった。日常生活動作（ADL）は，入院前は自立していたが，肺炎加療中に低下しほぼ寝たきりの状態であった。血液検査ではWBC 11900/μl，CRP

令和2年1月21日受付 令和2年2月20日採用

1) 札幌徳洲会病院 外科

2) 札幌徳洲会病院 外科・乳腺外科

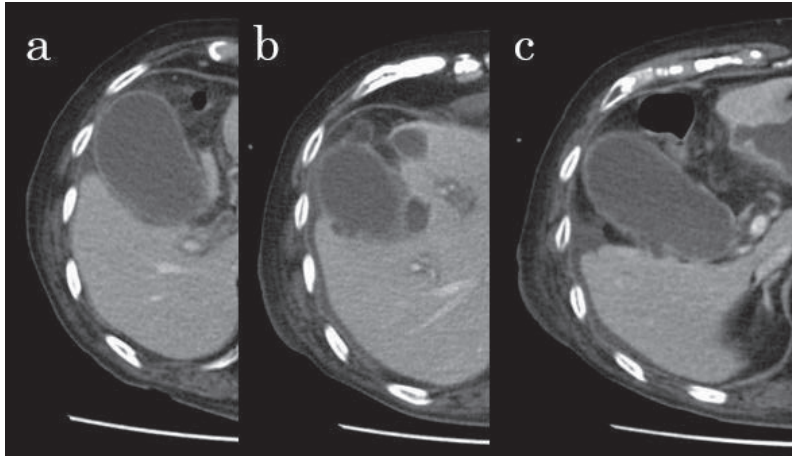


図1 腹部CT (症例1)

- a) 第28病日では胆嚢の腫大, 胆嚢壁肥厚, 周囲脂肪織濃度上昇を認めた。
b) c) 第36病日では胆嚢周囲膿瘍, 胆嚢壁の造影効果不良を認めた。

16.65mg/dlと炎症反応の上昇を認めた。腹部超音波検査で胆嚢の腫大および壁肥厚を認め、内腔には胆泥が貯留していた。腹部CTで胆嚢の腫大, 胆嚢壁肥厚, 周囲脂肪織濃度上昇を認めた (図1a)。

入院後経過：急性胆嚢炎Grade Iと診断した。肺炎は改善していたが、ADLや超高齢であることを考慮し抗生薬治療を選択した。しかし、その後の腹部CTで胆嚢壁の造影効果不良と胆嚢周囲膿瘍を疑う所見を認め (図1b/c)、急性胆嚢炎Grade IIと診断した。経皮経肝胆嚢ドレナージ (以下PTGBD) を検討したが穿刺ルートが確保できず、緊急で腹腔鏡下胆嚢摘出術 (以下Lap-C) を行った。

手術所見：右季肋部およびダグラス窩に緑色腹水を認めた。胆嚢は大網に覆われており鈍的に剥離すると全体が壊疽性変化を認め穿孔していた。胆嚢管と胆嚢動脈をそれぞれ切離し、胆嚢を肝床部から切離して摘出した (図3a/b)。手術時間は2時間21分、出血量は15mlであった。

摘出標本所見：粘膜面は全域で黒緑色に変化し、全層壊疽を疑う所見であった。

病理組織学的所見：胆嚢粘膜上皮は融解、脱落していた。間質には炎症細胞浸潤や壊死を認め、壁構造は不明瞭であり壊疽性胆嚢炎の像であった。悪性所見は認めなかった。

術後経過：術後7日で退院可能な状態となったが、ADLの回復に時間を要するため、術後31日に施設へ退院となった。

症例 2

患者：102歳、女性。

主訴：発熱、嘔吐、黄疸。

既往歴：左下肢切断術後、慢性心不全、認知症。

現病歴：施設入所中に発熱、嘔吐、黄疸を認め受診した。

入院時現症：39℃の発熱と右上腹部の圧痛を認めた。

血液検査所見：AST 661U/l, ALT 435U/l, LDH 1185U/l, ALP 1628U/l, T-Bil 7.7mg/dl, CRP 23.06mg/dl, WBC 26500/ μ lと肝胆道系酵素および炎症反応の上昇を認めた。また、PT-INR 1.51と高度肝機能障害を認めた。

腹部超音波検査：胆嚢は腫大し、壁肥厚を認めた。血流信号が乏しく、壊疽性胆嚢炎が疑われた。頸部に9mm大の胆石と、体部に胆泥を認めた。

腹部造影CT：胆嚢腫大と周囲脂肪織濃度上昇、胆嚢粘膜の造影効果不良域があり壊疽性胆嚢炎が疑われた (図2a)。

MRCP：肝内胆管は全体に拡張し、肝門部で腫大した胆嚢による総胆管圧迫が認められ、Mirizzi症候群の合併が疑われた (図2b)。

入院後経過：急性胆管炎・胆嚢炎Grade IIIと診断し、第1病日にPTGBD、第2病日に内視鏡的逆行性胆道ドレナージ (ERBD) を施行した。その際に、明らかな総胆管結石は認めなかった。抗生薬投与とドレナージにより肝胆道系酵素上昇、炎症反応、肝機能障害は改善し、第3病日より食事を開始した。胆汁培養

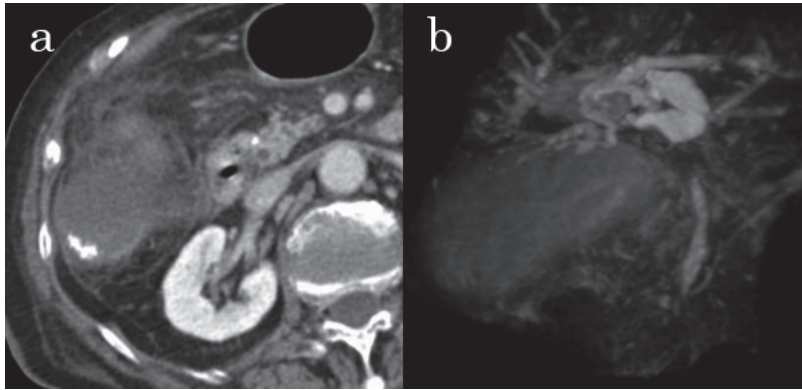


図2 腹部CTおよびMRCP (症例2)

- a) 胆嚢腫大と周囲脂肪織濃度上昇，胆嚢粘膜の造影効果不良域があり壊疽性胆嚢炎が疑われた。
b) 肝内胆管は全体に拡張し，肝門部で腫大した胆嚢による総胆管圧迫が認められ，Mirizzi症候群の合併が疑われた。

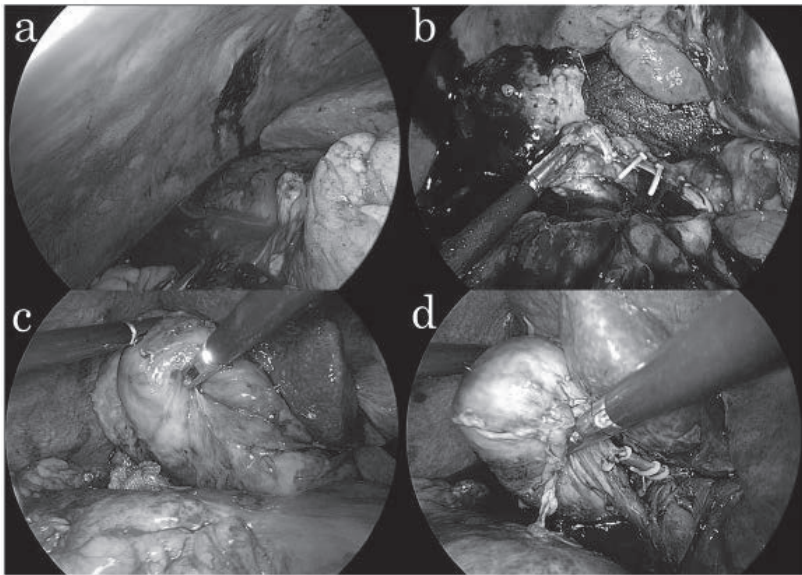


図3 術中所見

- a) b) 症例1：胆嚢は全体が壊疽し所々穿孔していた。CVSを作成し胆嚢管，胆嚢動脈をそれぞれクリップして切離した。
c) d) 症例2：胆嚢壁は全体が壊疽していた。CVSを作成し胆嚢管，胆嚢動脈をそれぞれクリップして切離した。

は陰性であった。第9病日に腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した。

手術所見：肝下面で胆嚢を覆うように大網が癒着していた。胆嚢壁は全体が壊疽していた。Critical view of safetyを確保し胆嚢動脈と胆嚢管を切離した後，胆嚢床より切離して摘出した(図3)。手術時間は2時間7分、出血量は71mlであった。

摘出標本所見：粘膜面は全域で黒緑色に変化し，全層壊疽を疑う所見であった。

病理組織学的所見：粘膜脱落，出血，筋層の変性壊死を認め，壊疽性胆嚢炎の像であった。悪性所見は認

めなかった。

術後経過：胆嚢摘出部に膿瘍を形成したが抗菌薬投与で軽快した。術後27日にERBDステント抜去目的に行った内視鏡的逆行性胆管造影で総胆管結石を認め，内視鏡的乳頭切開術を施行し総胆管結石を排石した。術後40日に施設へ退院となった。

考 察

急性胆嚢炎は日常診療で遭遇する機会が多い急性疾患である。高齢化に伴い，85歳以上または90歳以上とされる超高齢者に対する急性胆嚢炎治療を行う機会

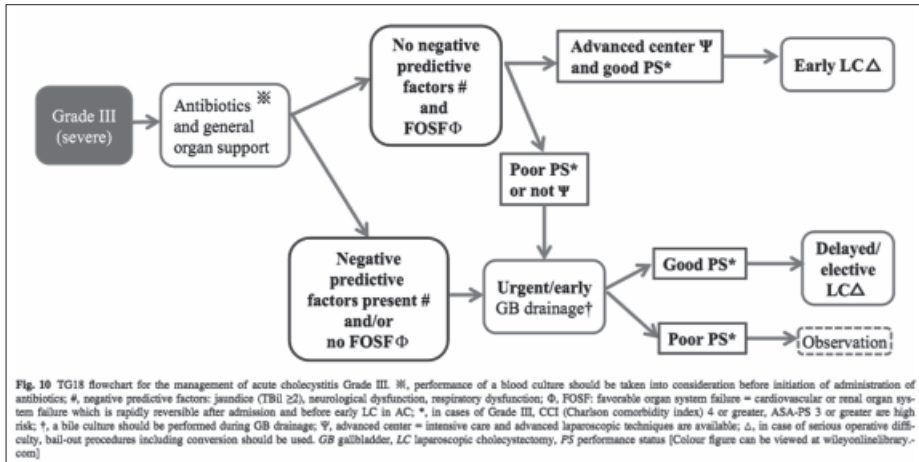


図4 急性胆嚢炎(重症)フローチャート

も増加している。超高齢患者の場合、免疫能低下や認知機能低下による訴えの乏しさから重篤化しやすいことや、併存症による耐術能低下により治療方針決定に難渋することも多い。

本症例はいずれもTokyo Guidelines (以下TG) 18¹⁾への改定前であり、TG13²⁾に則り治療を行った。いずれの症例も超高齢者であり、症例1に関してはペースメーカー植え込み状態、症例2に関しては認知症によるperformance statusの低下を認めていたが、TG13には耐術能に関する具体的な記載はない。2症例とも比較的良好な経過を辿ったが、超高齢患者の場合、手術侵襲から全身状態が改善することが可能であるか、全身麻酔が可能かによって治療方針を決定する必要があると考える。

TG18では重症度別に手術危険因子が治療方針選択の基準とされている。手術の危険因子として、チャールソン併存疾患指数(Charlson comorbidity index: 以下CCI)、米国麻酔科学会による術前状態分類(American Society of Anesthesiologists physical status classification: 以下ASA-PS)、臓器障害の種類(治療反応性臓器障害または致死性臓器障害)を用いている。今回経験した2症例に関して、以上の手術危険因子による評価とTG18版フローチャート³⁾との整合性を検討した。

症例1に関しては、経過中にGrade IからIIと重症化し、早期のLap-Cを施行した。TG18に準拠すると、CCI 0, ASA-PS3(ペースメーカー植え込み)であり、高リスクに該当するため、炎症反応の鎮静化後に待機的Lap-Cが推奨されている。本症例のように、ドレナージが困難である場合でも、前述の指標を用いて耐術能

評価したうえで治療法を考慮することが重要である。

症例2に関しては、CCI 1(認知症)、ASA-PS2となった。Grade IIIかつ致死性臓器障害(総ビリルビン ≥ 2 mg/dl)のため早期/緊急胆嚢ドレナージが必要であり、本症例でもドレナージを先行している。ドレナージ後はPhysical Status(以下PS: 併存疾患と全身状態)によって方針が分かれ、PS良好であればLap-Cだが、不良であれば保存的加療が選択される。本症例ではPS良好に該当するため、待機的Lap-Cが妥当であり、実際の治療と合致した。Grade IIIの急性胆嚢炎は、全身状態が非常に悪化した症例群であり、併存疾患、全身状態および臓器不全の種類などの患者背景を十分にかつ慎重に判断した上で、治療法を選択するべきである。¹⁾(図4)。

Yetkinらは70歳未満と70歳以上の高齢者を比較し、腹腔鏡下胆嚢摘出術は術後合併症を増やすことなく安全に施行可能であるものの、80歳以上では開腹移行率や術後合併症が多くなるため、熟練した外科チームが手術を行うことを推奨している⁴⁾。医学中央雑誌で「胆嚢摘出術」「100歳」で1980年から2020年の範囲で検索したところ、100歳超の急性胆嚢炎で手術を施行した症例は自験例を除き会議録ではあるが3例の報告があった^{5,6)}。2例はLap-Cであったが、1例は腹腔鏡下から開腹移行となっていた。いずれの症例も術後経過は良好であり、平均在院日数は10日間であった。自験例では高齢に伴うADLの低下などのため在院日数が長くなったが、当時のガイドラインに沿った治療介入によって軽快し退院可能になった。

結 語

今回、100歳超と超高齢患者への急性胆嚢炎症例を経験した。ガイドラインを参考に、適切に耐術能を評価して治療する必要があると考えた。

文 献

- 1) 高田忠敬 編：－TG18新基準掲載－急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン2018. 第2版, 東京：医学図書出版株式会社；2018
- 2) 高田忠敬 編：－TG13新基準掲載－急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン2013. 第2版, 東京：医学図書出版株式会社；2013
- 3) Kohji Okamoto, Kenji Suzuki, Tadahiro Takada et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci(2018)25: 55-72
- 4) Yetkin G, Uludag M, Oba S et al. Laparoscopic cholecystectomy in elderly patients. JSLS 13: 587-591, 2009
- 5) 松川秀, 白鳥敏夫, 釘宮睦博, 他. 100歳を超える超高齢者の急性胆嚢炎に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術の検討. 日本内視鏡外科学会雑誌 2013；18：694
- 6) 高橋瑞奈, 道免寛充, 山吹匠, 他. 100歳以上の超高齢者に対する胆嚢摘出術の2例. 日本臨床外科学会雑誌 2013；74：3504-3505

Summary

Two cases of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in patients over 100 years old

Tomohiro Takeda¹⁾, Tomoya Nagao²⁾, Takumi Saito¹⁾, Chiaki Murota¹⁾, Makoto Shirota¹⁾ and Yasuhisa Kino¹⁾

- 1) Department of Surgery, Sapporo Tokushukai Hospital
- 2) Department of Surgery, Breast Oncology, Sapporo Tokushukai Hospital

We successfully managed two cases of acute cholecystitis including surgery for patients over 100 years of age.

Case 1. The patient was a 102-year-old man who developed acute cholecystitis during hospitalization with

pneumonia. We treated him with antibiotics in consideration of comorbidity and age, but a peribiliary abscess was formed, so we performed emergency laparoscopic cholecystectomy (Lap-C).

Case 2. The patient was a 102-year-old woman complaining of fever, vomiting and jaundice. Computed tomography (CT) showed gangrenous cholecystitis and Mirizzi syndrome. Because of severe liver dysfunction, we performed gallbladder and biliary drainage first, and performed Lap-C after general improvement.

The guidelines for acute cholecystitis recommend treatment based on early cholecystectomy. In elderly patients, however, comorbidities and physical status make judgment of the treatment option and the timing of surgery difficult. In both cases, conservative treatment was performed first and had a good course. This was followed by emergency surgery in the first case and elective surgery in the second case. In such cases it is important to assess the risks appropriately and to perform LC, even if the patient is very old.

Systemic hyperkalemia と胸骨切開前の人工心肺開始で 5度目の手術を完遂出来た1例

小林 大太¹⁾ 中西仙太郎²⁾ 伊勢 隼人²⁾ 石川成津矢²⁾ 紙谷 寛之²⁾

要 旨

41歳男性。ファロー四徴症などに対して4度の手術の既往がある。肺動脈弁位人工弁機能不全と肺動脈狭窄による右心不全が進行したため手術適応とした。両下腿には高度なリンパ浮腫・うっ血性潰瘍と陰嚢水腫が見られた。4度にわたる手術で胸骨下の癒着が高度と予想したこと、実際にも過去の手術で胸骨切開時に大動脈を損傷していることから、胸骨切開前に人工心肺を開始することとした。しかし両鼠経部の腫脹が高度のため大腿動静脈へのアプローチは困難と考えた。そこで右内経静脈経由右房脱血、左鎖骨下動脈送血で体外循環を開始した後、胸骨を切開した。その際、大動脈を損傷したが、循環動態の悪化をきたすことなく手術を継続できた。高度の癒着のため大動脈遮断を回避し、systemic hyperkalemiaを併用した低体温心室細動下、に予定通りre-Rastelli手術を完遂できた。先天性心疾患に対する小児期手術の成績が向上したことに伴い成人期での再手術例が増加している。胸骨切開時や癒着剥離時の大血管損傷を回避すること、万が一損傷した場合の対処法などの戦略をあらかじめ立てておく必要がある。胸骨切開前の人工心肺開始と低体温併用systemic hyperkalemiaによりre-Rastelli手術を完遂できたので報告する。

Key Words : systemic hyperkalemia, 胸骨切開前の人工心肺, re-Rastelli術

はじめに

小児先天性心疾患の手術成績の向上に伴い成人期に再手術が必要となる例が増えている。開心術後の再手術は組織の癒着等もあり安全に手術を施行するのは困難な事もある。本症例では胸骨切開前に人工心肺を開始したことで胸骨切開時の大動脈損傷に対処できた。また全身高カリウム法と低体温心室細動で心筋保護を

図りつつ大動脈遮断を回避して予定の術式を完遂できたため報告する。

症 例

41歳男性。

主訴：呼吸困難，下腿浮腫

現病歴：ファロー四徴症等のため、4度の手術歴があった。(詳細後述)。肺動脈弁位人工弁機能不全と肺動脈分岐部狭窄の進行による右心不全が顕著となったため手術適応と判断した。

既往歴：ファロー四徴症，気管支喘息

令和元年10月25日受付 令和2年2月25日採用

1)製鉄記念室蘭病院・心臓血管外科

2)旭川医科大学 外科学講座 心臓大血管分野

表1 Previous Operation

手術年齢	術式	アプローチ	体外循環	デバイス
1歳7か月	Blalock-Taussig 手術	詳細不明		
5歳6か月	Rastelli 手術			CEP弁20mm
22歳	Re-Rastelli 手術 +三尖弁輪縫縮術	胸骨正中切開	右大腿動静脈+SVC	SJM21mm +Devega 法
34歳	三尖弁置換術	右開胸	右大腿動静脈	SJM29mm

SVC：上大静脈

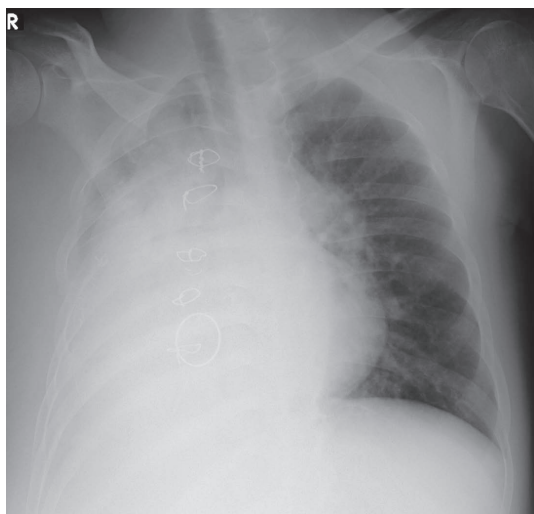


図1 Preoperative chest X-ray shows massive heart.

家族歴：特記事項なし

手術歴：全て他院で施行。1歳7か月に右modified Blalock-Taussig 手術を行った。5歳6か月にRastelli手術を行った。22歳時右心不全症状が再燃し右大腿動脈送血及び右大腿静脈・上大静脈脱血にて体外循環を確立し胸骨正中切開アプローチで再Rastelli手術及び三尖弁輪縫縮術 (HEMASHIELD®24mmとSJM機械弁21mmのComposite graft, De Vega法)を行った。その手術の際に胸骨正中切開時に上行大動脈損傷したエピソードがあった。34歳時に右大腿動静脈送脱血にて体外循環を確立し右開胸アプローチで三尖弁置換術 (SJM 機械弁21mm) が施行された (表1)。

現症：身長162.7cm, 体重92.2kg, BMI34.8, 血圧100-120/55-68mmHg, 脈拍数60回/分, 体温36.4℃, SpO₂: 93-95% (室内気)

身体所見：陰嚢水腫と両下腿リンパ浮腫・うっ血性

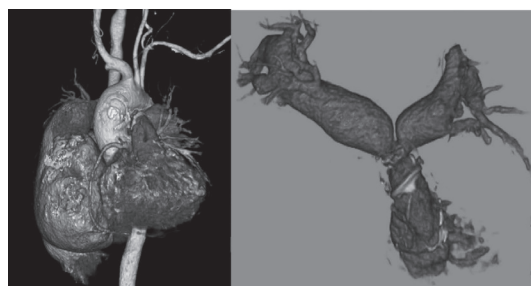


図2 left: Preoperative 3D-CTA shows the right subclavian artery occludes.
right: Preoperative 3D-CTA shows severe pulmonary artery stenosis.

潰瘍を認めた。

血液検査：PT-INR 2.8 (ワーファリン内服中) ALP1326U/L, γ -GTP202U/L, NT-proBNP 3392pg/mlと高値認めるがその他特記すべき異常なかった。

胸部X線写真：心拡大著明 (図1)。

入院時心電図：心房細動で、心室性期外収縮が散発していた。

入院時造影CT：巨大な右心房、圧排され容積が縮小した右肺を認め、胸水・腹水が大量に貯留していた。肺動脈は左右分岐部レベルで高度狭窄していた (図2右)。

手術戦略

3度目の手術の胸骨正中切開時に大動脈を損傷していることから、胸骨正中切開は回避したいところではあるが正中切開以外のアプローチ法で肺動脈形成及び肺動脈弁置換術を行う事は困難であり、正中切開を選択した。体外循環をあらかじめ確立する事としたが以前の手術でBTシャントをおいた右鎖骨下動脈は閉塞していた。(図2左)。両大腿動静脈は両鼠径の高度リ

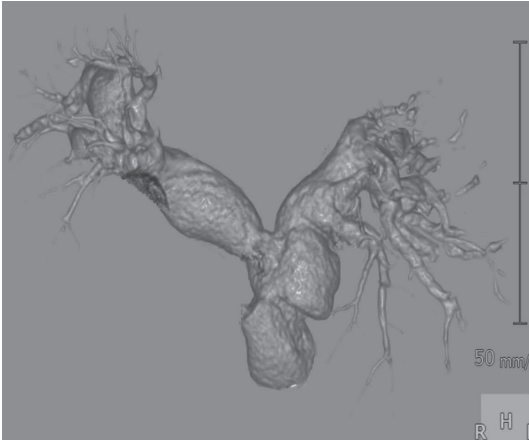


図3 Postoperative 3D-CTA shows pulmonary artery stenosis is improved.

ンパ浮腫のため手術操作困難であることを予想した。全身麻酔導入後、皮膚切開の前に右内頸静脈から右房に脱血管(New next. Gen 25Fr 31.8cm :Medtronic : Minneapolis)を挿入し、送血は左鎖骨下動脈に人工血管(Gelweave8mm, Terumo, Japan)を吻合して行う事とした。

術 中 所 見

胸骨正中切開を行った際に小開腹して6.5Lの腹水を吸引した。正中切開を行っている際に大動脈を損傷したが体外循環が開始されていたため、出血点を手指で圧迫しつつ手術を継続した。大動脈と肺動脈の癒着が高度であったため、大動脈遮断は行わない方針とした。直腸温15°Cの超低体温循環停止法を用いることとした。体温が28°Cになった時点で短時間循環停止として大動脈損傷部を直接縫合にて修復した。また無名静脈についても損傷が見られたためウシ心膜パッチを使用し修復した。肺動脈分岐部の再建は循環停止下で行う予定であったため、直腸温16°Cの超低体温とした。体温低下に伴いVfとなった。また血中カリウム濃度を11mEq/Lまで高めるハイパーカレミア法も併用(人工心肺のリザーバー内にKCL原液を少量ずつ投与し目標カリウムとなるように調節)し心筋保護とした。しかし肺動脈を切開したところ、循環停止を行わなくても視野は良好であったため、人工心肺の低流量を維持したまま循環停止せずに手術を続行した。肺動脈分岐部はウシ心膜を使用して形成を行った。また人工血管(J Graft30mm, Japan LifeLine, Tokyo, Japan)と機械弁(SJM25mm, St. Jude Medical, Minnesota, USA)を使用しComposite Graftを作成し中枢は右室流出路に

縫合し、末梢は形成した肺動脈分岐部と縫合した。復温と同時にKをdilutional ultrafiltrationにて補正を行った。直腸温28°Cで自己心拍が再開し、人工心肺からの離脱は容易であった。十分に止血を確認した後に閉胸し手術を終了した。手術時間：8時間15分。人工心肺時間：4時間5分。心室細動時間：2時間31分。出血量：28302ml(回収血含む)、輸血：MAP42単位、PC120単位、FFP62単位。

術 後 経 過

術後の血行動態は安定しており、術後2日目に気管チューブを抜去し人工呼吸器を離脱した。術後、BUN・Cre値が上昇し乏尿となったため持続的血流ろ過透析を必要としたがその後腎機能改善し、6日で透析を離脱した。術後の造影CTで肺動脈の狭窄を認めず(図3)経胸壁心エコーでは肺動脈弁位機械弁の機能に問題を認めなかった。胸水貯留は遷延し1日1000m程度の排液が継続した。また入院時体重92kgであったが、術後最低62kgまで低下した。その後利尿剤等の調整を行い78kg(入院時-14kg)の状態で術後42日目にリハビリ継続目的に転院となった。転院時は歩行練習中、経口摂取可能であったが3ヵ月後に下腿蜂窩織炎を契機に敗血症から多臓器不全になり死亡した。

考 察

近年、先天性心疾患に対する治療成績向上により成人期に再手術が必要になる症例が増えている。平松らは15歳以上の先天性心疾患に対する手術は全年齢の先天性心疾患に対する手術の30%程度であり、そのうち再手術は76%であったと報告している¹⁾。またJanaらは全心臓手術の10%が成人期先天性心疾患に対する手術であり、そのうち44%が再手術であり、ファロー四徴症については全手術が再手術症例であったと報告している²⁾。

一方、再手術は初回手術に比べてリスクが高い。Vidaらは初回手術の周術期死亡率が1.2%であったのに対し再手術例では4.4%であったと報告している³⁾。理由はさまざまであるが、心大血管の高度癒着に基づく心大血管損傷もその一つであろうと推測できる⁴⁾。実際にも再手術症例では心外導管や心大血管と胸骨との癒着が高度である症例も多い。またチアノーゼによる側副血行路が著名に発達している例もあり、剥離操作に伴う出血、その止血操作やその結果として手術時

間が延長する例がある。1日目に剥離のみを行い、2日目に開心術を行った例すら存在する¹⁾。このように再手術で大量出血が予想される例には大腿動静脈から予め体外循環を確立したり、体温を18度以下まで低下させる超低体温循環停止法を用いるなどの工夫がなされている¹⁾。

本論文で提示した症例は過去に4度の手術歴があることから心外導管や心大血管と胸骨との癒着が高度と予想した。実際にも前回の手術では胸骨切開時に大動脈を損傷した。そこで胸骨切開前に体外循環を開始することとした。ただし送脱血路として利用できる血管は限られていた。右鎖骨下動脈はBTシャント後に閉塞していた。両大腿動脈は2度の手術操作及び高度浮腫のために操作困難と考えた。以上から送血路として左鎖骨下動脈を選択した。脱血は皮膚切開前に右内頸静脈経由で右房にカニューレを挿入した。実際に、胸骨切開時に上行大動脈と無名静脈を損傷したが、すでに体外循環が始まっていたので、循環動態の悪化をきたすことなく手術を続行でき、予定の術式を完遂できた。Inabaらも胸骨正中切開前の人工心肺開始が有用であった例を報告している。⁴⁾

次に心筋保護について考察する。大動脈遮断困難な例においてカリウム全身投与による手術症例の報告が上がっている^{5,6)}。血清カリウム値を8~10mEq/Lに保つように静脈貯血槽内にKCLを投与する事で心内操作が終了するまで心停止を得ることができると述べられている⁵⁾。Horiらは既往歴に冠動脈バイパス術のある患者の弁手術をカリウム全身投与で行ったが、血清カリウム濃度を7.3mEq/L以上に保つ事によって心停止を維持する事ができると報告している。⁶⁾我々は古川らの報告を参考に、心筋保護をより確実にする目的で血清K値を11mEq/Lに保ち、さらに直腸温16度の超低体温とした⁷⁾。心内操作中には心拍動を完全に抑制できた。またカリウム低下と復温に伴い、自己心拍は自然に回復した。我々の方法は心筋保護の観点から有用であった。

低体温併用全身カリウム法に伴うデメリットとして、冷却と復温に伴い人工心肺時間が延長すること、心拍動再開に先んじて結成カリウム濃度を適正範囲に戻すためにultrafiltrationなどの手段が必要になることなどが考えられる。本症例では術後にCHDFを要する腎障害をきたしたが一過性であった。主に低体温、長時間の人工心肺、大量輸血によると考えている。全身

高カリウム法に直接関連した合併症とは考えていない。

終 わ り に

先天性心疾患の5度目となる再手術を体外循環確立の工夫にて予定術式を完遂する事が出来た。胸骨切開前の人工心肺開始と低体温併用全身高カリウム法は、高度癒着が予想される例や大動脈遮断を回避したい例には有効な選択肢である。

文 献

- 1) 平松健司：成人先天性心疾患の外科治療の特徴：心臓，2017；Vol.49 No. 4: 348-351
- 2) Jana Popelova, Roman Gebauer, Stepan Cerny, et al：Operations of adults with congenital heart disease – Single center experience with 10 years results, *Cor et Vasa*, 2016; 58(3): 317-327
- 3) Vida VL, Berggren H, Brawn WJ, et al, Risk of surgery for congenital heart disease in the adult: a multicentered European study, *Ann Thorac Surg*, 2007 Jan; 83(1): 161-8
- 4) Yu Inaba, Tsutomu Ito, Sachiko Hayashi, et al, Surgical Strategy for Thoracic Aortic Pseudoaneurysm with Sternal Adherence, *Annals of Vascular Diseases* 2016; 9(3): 235–239
- 5) 松本年史, 浅井裕一, 菊池洋一, 体外循環中の低体温による臓器保護効果, *臨床体温*, 2012：30巻1号：28-33
- 6) Hori D, Noguchi K, Nomura Y, Cardiac protection with systemic hyperkalemia in reoperations with patent grafts, *Ann Thorac Surg*. 2012 Aug; 94(2): 641-3

Summary

Re-Rastelli operation as 5th cardiac surgery via a cardiopulmonary bypass prior to resternotomy and systemic hyperkalemia: report of a case

Daita Kobayashi¹⁾, Sentaro Nakanishi²⁾, Hayato Ise²⁾, Natsuya Ishikawa²⁾, Hiroyuki Kamiya²⁾

- 1) Department of Cardiac Surgery, Steel Muroran Medical University, Japan

2) Department of Cardiac Surgery, Asahikawa Memorial Muroran Hospital, Japan

A forty-one-year-old male with a history of 4 cardiac operations due to tetralogy of Fallot was referred to our institute because of stenosis of the pulmonary artery and a mechanical prosthesis in the pulmonary valve position. During the previous operation, the ascending aorta was injured because of its dense adhesion to the sternum. This prompted us to establish cardiopulmonary bypass prior to re-sternotomy. However, there were only very limited alternatives for cannulation because both inguinal regions were massively edematous and the right subclavian artery was occluded sometime after the previous BT shunt. After the induction of general anesthesia, a venous cannula was percutaneously inserted into the right atrium via the right internal jugular vein before skin incision. Then a vascular prosthesis was anastomosed to the left subclavian artery through which an arterial cannula was inserted prior to sternotomy. Dense adhesion prompted us to avoid aortic cross clamping. We adopted hyperkalemic ventricular fibrillation along with systemic hyperkalemia for myocardial protection. A re-Rastelli operation was successfully performed and the patient was transferred to a rehabilitation hospital on postoperative day 42.

乳頭状内皮増殖を伴った脾リンパ管腫の1例

倉谷 友崇^{1,2)} 市之川正臣¹⁾ 村川 力彦¹⁾
松本 讓¹⁾ 大野 耕一¹⁾ 平野 聡²⁾

要 旨

症例は55歳，男性。2014年に健診の腹部超音波検査で脾臓内に2.5cm大の腫瘤性病変を指摘された。特に症状なく，脾嚢胞等の良性疾患と考えられ経過観察されていた。2017年11月には5.0cm大に増大し悪性の可能性も否定できず，用手補助腹腔鏡下脾臓摘出術を施行した。5.0×4.5×4.0cm大の中心部に癒痕を伴う分葉状腫瘍で，乳頭状内皮増殖を伴った脾リンパ管腫の病理診断となった。免疫染色では，CD31・CD34・ERG陽性，D2-40は極一部で弱陽性，CD8陰性，Ki-67は1%以下，p53蛋白陰性であった。術後は良好に経過され，術後8日目に退院となった。術後2年2か月経過し，現在無再発生存中である。乳頭状内皮増殖を伴った脾リンパ管腫は本症例を含めて6例の報告を認めるのみで，良悪性の判定は未だ定まっていない。病態の解明には今後更なる症例の蓄積が必要であり，本症例の転帰に関しても引き続き注意深い経過観察が重要である。

Key Words：脾リンパ管腫，乳頭状内皮増殖，用手補助腹腔鏡下脾臓摘出術

緒 言 症 例

脾腫瘍は原発性，転移性，非腫瘍性病変に分けられる。そのうち原発性脾腫瘍はリンパ系腫瘍，非リンパ系腫瘍，腫瘍類似性病変に分けられ，今回認められたリンパ管腫は，非リンパ系腫瘍に分類される¹⁾。脾リンパ管腫の中で，乳頭状内皮増殖を伴ったものは我々が文献を渉猟した限りでは過去に5例の報告があるのみである。

今回，非常に稀な乳頭状内皮増殖を伴った脾リンパ管腫の1例を経験したので，文献的考察を加えて報告する。

患者：55歳，男性

主訴：なし

現病歴：2014年に受けた健診の腹部超音波検査で2.5cm大の脾腫瘍を指摘された。特に症状なく，脾嚢胞などの良性疾患と考えられ経過観察されていた。3年後の2017年11月に超音波検査を再検したところ脾腫瘍は5.5cm大へ増大し，悪性の疾患も疑われたため手術目的に当科へ紹介となった。

既往歴：51歳時に狭心症で経皮的冠動脈形成術後，脂質異常症，腰椎椎間板ヘルニア

家族歴：特記事項なし

生活歴：機会飲酒，1日30本35年間の喫煙歴あり

入院時現症：身長166.6cm，体重63.0kg，BMI

令和2年3月10日受付 令和2年4月10日採用

1)JA北海道厚生連 帯広厚生病院 外科

2)北海道大学大学院医学院・医学研究院 消化器外科学教室II

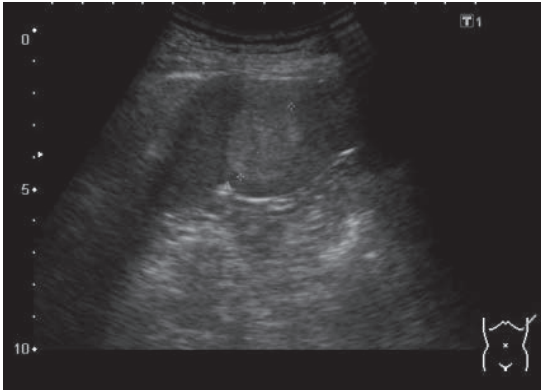


図1 2014年時の腹部超音波検査所見
脾臓内に脾実質と比較し高エコー領域を認めた。
大きさは25mmであった。

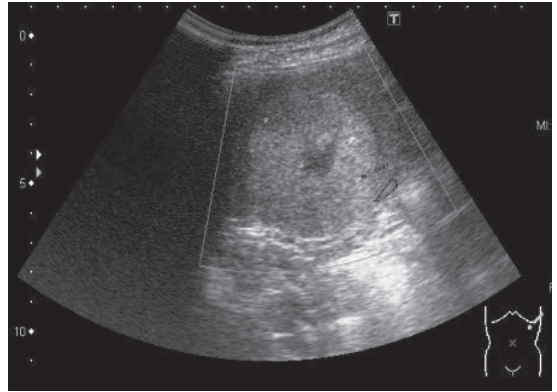


図2 2017年時の腹部超音波検査所見
病変は55mmへ増大した。
内部に一部低エコー領域を認めた。

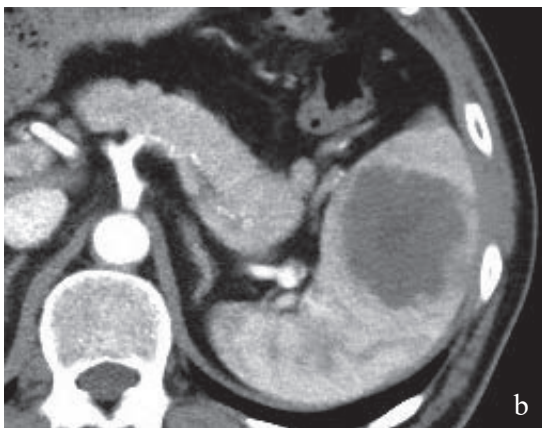
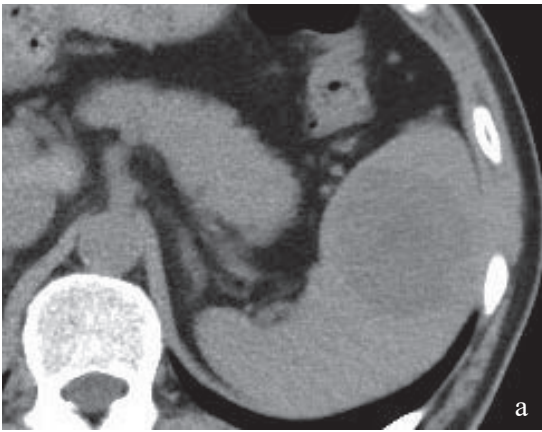


図3 2017年CT所見
a) 単純CT, b) 造影CT動脈相, c) 造影CT門脈相, d) 造影CT平衡相
脾臓内に動脈相から平衡相にかけて、一様に造影効果の乏しい約5cmの分葉状の腫瘍性病変を認めた。
腫瘍の辺縁は比較的明瞭であった。

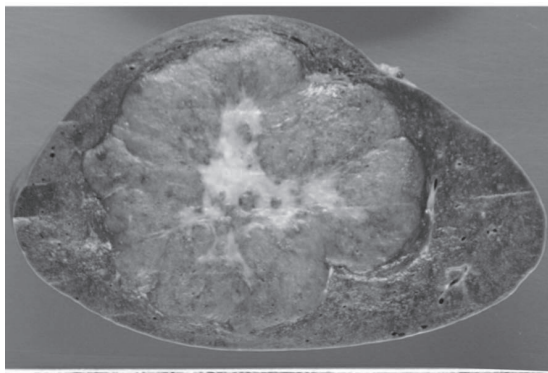


図4 切除標本
中心部に癒痕を伴う5.0×4.5×4.0cm大の
分葉状の腫瘍を認めた。

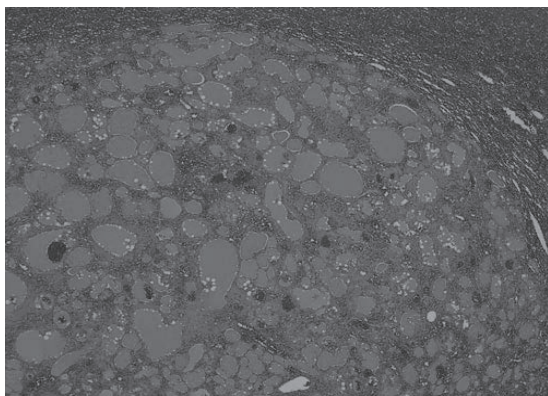


図5 病理組織学的所見 (HE染色40倍)
中心部に癒痕を伴う5.0×4.5×4.0cm大の
分葉状の腫瘍を認めた。

22.7. 腹部平坦、軟、圧痛・自発痛なし。腫瘤触知なし。腹部に手術痕なし。

入院時血液検査所見：特に異常所見は認めず、ヘモグロビンも13.3g/dLと正常範囲内であった。腫瘍マーカーは未採取であった。

腹部超音波検査所見：脾臓内に脾実質と比較して高エコーの腫瘤像を認めた。2014年には2.5cm大であったが、2017年には5.5cm大へ増大していた。腫瘤の内部に一部低エコー領域を認めた(図1, 2)。

腹部造影CT検査所見：脾臓内に動脈相から平衡相にかけて、一様に造影効果の乏しい約5cm大の分葉状の腫瘍性病変を認めた。腫瘍の辺縁は比較的明瞭であった(図3)。

以上の検査結果から、脾内に発生した腫瘍性病変と診断し、増大傾向にあることから悪性の可能性も否定

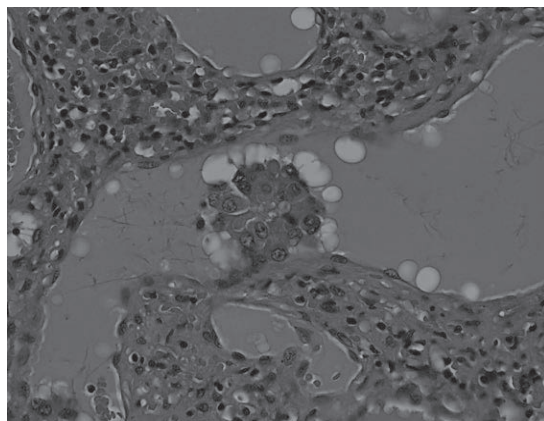


図6 病理組織学的所見 (HE染色400倍)
管腔構造内に内皮細胞が乳頭状突出する像が散見された。

できなかったため、手術の方針となった。鑑別診断としては、過誤腫、悪性リンパ腫、転移性脾腫瘍などが考えられた。

手術所見：右半側臥位に体位をとり、4ポート(臍上+左肋骨弓に沿って剣状突起下から外側へ順に3ポート)で腹腔鏡下に手術を開始した。脾下極からの出血コントロールに難渋したため左側腹部に8cmの皮切を加え、用手補助腹腔鏡下手術へ移行した。手術時間は3時間57分、出血量は950mlであった。

切除標本肉眼所見：中心部に癒痕を伴う5.0×4.5×4.0cmの分葉状の腫瘍を認めた(図4)。

病理組織学的所見：HE染色では弱拡大で脾実質内に多数の大小の管腔構造を認めた(図5)。扁平な内皮細胞で裏装された大小の管腔が増生しており、個々の管腔内には蛋白様の液状物質が含まれていた。強拡大では管腔構造内に内皮細胞が乳頭状突出する像が散見された。(図6)。免疫染色では、CD31・CD34・ERGが陽性、D2-40は極一部で弱陽性、CD8は陰性、Ki-67は1%以下、p53蛋白陰性であった。

術後は良好に経過され、術後8日目に退院となった。術後2年2か月経過し、現在無再発生存中である。

考 察

リンパ管腫は、胎生8週頃までに形成される原始リンパ嚢(両側頸部、腸間膜根部、両側坐骨静脈部)より発生すると考えられている。側頸部の原始リンパ嚢は最も初期に形成され、サイズも大きいため、頸部リンパ管腫が全体の75%と最も多い。成因としては静脈へのドレナージ不良による貯留嚢胞、中枢側リンパ

表1 乳頭状内皮増殖を伴った脾リンパ管腫の報告例

報告年	報告者	年齢	性別	症状	脾臓の大きさ (重さ)	腫瘍の大きさ	免疫染色	転帰
1975	Hamoudiら	13	F	腹満感	- (850g)	6cm	-	1年 無再発生存
1980	Chanら	15	F	腹満感 腹痛	6cm (-)	-	-	-
1983	Feigenbergら	66	M	高血圧	33×29×13cm (3640g)	15cm	-	1年 無再発生存
1991	Schmidら	27	F	貧血	- (2420g)	-	-	1年2か月 無再発生存
2003	Takayamaら	76	M	息苦しさ	6.5×4.6×4.0cm (-)	3.9×2.9cm	Ki-67:陰性 P53蛋白:陰性	2年 無再発生存
2020	自験例	55	M	なし	7.0×5.5cm (314g)	5.0×4.5×4.0cm	Ki-67:1%以下 P53蛋白:陰性	2年2か月 無再発生存

-: 記載なし

系との交通のない胎生期のリンパ管の遺残、胸腺由来のものなどが挙げられている²⁾。腹腔内臓器での発生は比較的稀であり、なかでも脾臓に発生することは非常に稀である。

リンパ管腫は病理組織学的には1層の内皮細胞で被われた壁の薄いリンパ管が実質をなす腫瘍であり、リンパ管腔の広さによって、毛細状capillary、海綿状cavernous、嚢胞状cysticの3型に分類され、多くは嚢胞状である^{3, 4)}。自験例は大小様々な管腔から構成されており、毛細状や海面状に特徴的な所見を有するものの、肉眼的に中心部癭痕を伴う充実性腫瘍を形成している点や組織学的に内皮細胞の管腔内乳頭状突出が目立つ点で一般的なリンパ管腫とは異なり、非典型的であった。癭痕形成は膨張性増殖による虚血性変化ではないかとTakayamaらは推測している⁵⁾。

PubMedで、「splenic lymphangioma」と「papillary endothelial proliferation」をキーワードに期間を設定せずに検索すると、2003年のTakayamaらの論文⁵⁾が検索された。同論文では、1例の報告と共に過去4例の報告をレビューしているが、それ以降の報告がないことから、本報告は第6例目の報告となる⁵⁻⁹⁾。6例の臨床的集計では男女比は1対1で、年齢は13～76歳まで認められた(表1)。自覚症状を伴わないものは自験例のみで、腹満感や息苦しさ、貧血を伴うものを多く認めた。重量が3,640gと巨大脾腫を呈した症例の報告もあった。自験例は無症状であったものの増大傾向にあり、悪性の可能性も否定できないため手術の方針とした。転帰に関しては、自験例を除くと観察期間が最長で2年までの報告しか無いものの、転移や再発の報告はない。

リンパ管腫は良性的の疾患であるが、乳頭状内皮増殖を伴う症例についての良悪性の判断に関しては明確な基準が見出されていない。Takayamaらの報告例では、p53蛋白、Ki-67は共に陰性であった。本症例でも追加免疫染色を行ったが、p53蛋白は陰性で、Ki-67は1%以下であった。免疫染色の結果から増殖能は高くないことが示唆されるが、Hamoudiら⁶⁾やFeigenbergら⁸⁾は乳頭状増殖を形成する上皮細胞の核多形性や時に細胞分裂像を認めることから、悪性転換の可能性を指摘している。本疾患の転帰に関し、更なる追跡および検討が必要である。

結 語

非常に稀である乳頭状内皮増殖を伴った脾リンパ管腫の1例を経験した。自験例を含めても過去に6例の報告があるのみで、良悪性の判断に関しては未だ結論が定まっていない。今後、更なる症例の蓄積が必要であり、本症例の転帰に関して引き続き注意深く経過観察していくことが重要である。

なお、本論文の要旨は第113回日本臨床外科学会北海道支部総会(2018年7月、旭川)において発表した。謝辞

本症例における病理診断に関して御指導を賜りましたJA北海道厚生連帯広厚生病院病理診断科の菊池慶介先生に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 香川哲也, 小林達則, 上山聰, 他. 胃癌・大腸癌に合併した転移性脾腫瘍との鑑別が困難であった脾過誤腫の1例. 臨外2014; 69: 1521-1524

- 2) 佐伯暢生, 寺田友紀, 佐川公介, 他. 成人に発症したリンパ管腫の2症例. 頭頸部外 2009 ; 19 : 205-211
- 3) 亀山眞一郎, 伊志嶺朝成, 村山良太, 他. 用手補助腹腔鏡下脾臓摘出術を施行した脾リンパ管腫の1例. 日内視鏡外学会誌 2007 ; 12 : 561-564
- 4) 柴田耕治, 塩見正哉, 東島由一郎, 他. 増大傾向を認めた脾リンパ管腫の1例. 日消外会誌 2007 ; 40 : 1933-1937
- 5) Takayama A, Nakashima O, Kobayashi K, et al. Splenic lymphangioma with papillary endothelial proliferation . *Pathol Int* 2003 ; 53 : 483-488
- 6) Hamoudi AB, Vassy LE, Morse TS. Multiple lymphangioendothelioma of the spleen in a 13-year-old girl. *Arch Pathol* 1975 ; 99 : 605-606
- 7) Chan KW, Saw D. Distinctive, multiple lymphangiomas of spleen. *J Pathol* 1980 ; 131 : 75-81
- 8) Feigenberg Z, Wysenbeek A, Avidor E, et al. Malignant lymphangioma of the spleen. *Isr J Med Sci* 1983 ; 19 : 202-204
- 9) Schmid C, Beham A, Uranüs S, et al. Non-systemic diffuse lymphangiomatosis of spleen and liver. *Histopathology* 1991 ; 18 : 478-480

Summary

A CASE OF SPLENIC LYMPHANGIOMA WITH PAPILLARY ENDOTHELIAL PROLIFERATION

Tomotaka KURAYA^{1,2)}, Masaomi ICHINOKAWA¹⁾,
Katsuhiko MURAKAWA¹⁾, Joe MATSUMOTO¹⁾,
Koichi ONO¹⁾, Satoshi HIRANO²⁾

1) Department of Surgery, Obihiro Kosei Hospital

2) Department of Gastroenterological Surgery II ,Division of Surgery, Faculty of Medicine, Graduate School of Medicine, Hokkaido University

A 55-year-old man presented with a splenic tumorous lesion 2.5 cm in diameter revealed by ultrasonography in a medical checkup. Since the lesion was assumed to be benign, he was followed-up as an outpatient. Ultrasonography performed 3 years after the initial

diagnosis showed that the lesion had enlarged to 5.0 cm in diameter. As it was possibly malignant, hand-assisted laparoscopic splenectomy was performed. The lobulated tumor with a scar in the center was 5.0 x 4.5 x 4.0 cm in size. The pathological diagnosis was splenic lymphangioma with papillary endothelial proliferation. Immunohistochemically, it was positive for CD31, CD34, and ERG, and for D2-40 in a fraction. It was negative for CD8 and p53, and Ki-67 was under 1%. The postoperative course was uneventful. He was discharged on postoperative day 8, and is alive without any evidence of recurrence 2 years and 2 months after the surgery.

Including our case, only six patients have been reported to have splenic lymphangioma with papillary endothelial proliferation. Because it has not been determined whether the tumor is benign or malignant, accumulation of cases of the disease is necessary. At this time, careful observation is essential even after radical resection.

非虚血性心筋症による機能性僧帽弁逆流症に対する 僧帽弁手術周術期の Preload Recrutable Stroke Work Relationship の 変化の検討

石垣 隆弘¹⁾ 新宮 康栄¹⁾ 加藤 伸康¹⁾ 若狭 哲¹⁾
加藤 裕貴²⁾ 大岡 智学¹⁾ 久保田 卓¹⁾ 松居 喜郎¹⁾

Perioperative Changes of the Slope in the Preload Recrutable Stroke Work Relationship by a Single-Beat Technique After Mitral Valve Surgery in Functional Mitral Regurgitation With Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy

Takahiro Ishigaki, Yasushige Shingu, Nobuyasu Katoh, Satoru Wakasa, Hiroki Katoh, Tomonori Ooka, Suguru Kubota, Yoshiro Matsui

General Thoracic and Cardiovascular surgery. 2020; 68(1):30-37.

本 文

左室前負荷と仕事量の関係(傾き)を表した slope in the preload recruitable stroke work relationship (以下Mw)は前負荷によらない優れた心収縮能評価である。低心機能患者における周術期のMwの変化を以下の2術式で比較した。

対象は16例の機能性僧帽弁逆流症を伴う非虚血性拡張型心筋症による非代償性心不全の患者。10例に僧帽弁形成術と左室形成術(MVP+LVP群)、6例に当科で開発した僧帽弁置換術と乳頭筋タギング(MVR+PMTA群)を行った。Mwは経胸壁心エコーによる一心拍法で評価した。脳性ナトリウム利尿ペプチ

ド(BNP)値は化学発光免疫法で測定した。

両群の術前心機能に差なし。左室駆出率(LVEF)とMwはMVP+LVP群では周術期に有意な変化を示さなかった一方、MVR+PMTA群では、術前に比べて6か月後に有意に増加した。6か月後のBNP値はMVR+PMTA群で有意に低かった。術後のLVEFではなくMwがBNP値と有意な相関を認めた。したがって、MVR+PMTAでより心機能の回復が得られる可能性がある。

1) 北海道大学病院 循環器呼吸器外科

2) 北海道大学病院 先進急性期医療センター

包括的高度慢性下肢虚血を伴うハイリスク症例に対する 下肢神経ブロック麻酔下末梢バイパス術の安全性と有効性

菊地 信介¹⁾ 山口 卓哉²⁾ 三宅 啓介¹⁾ 内田 大貴¹⁾ 古屋 敦宏¹⁾
飯田 高史²⁾ 黒澤 温²⁾ 笹川 智貴²⁾ 国沢 卓之²⁾ 東 信良¹⁾

Effectiveness and Safety of Ultrasound Guided Lower Extremity Nerve Blockade in Infragenicular Bypass Grafting for High Risk Patients With Chronic Limb Threatening Ischaemia

Shinsuke Kikuchi, Takuya Yamaguchi, Keisuke Miyake, Daiki Uchida, Atsuhiko Koya, Takafumi Iida,
Atsushi Kurosawa, Tomoki Sasakawa, Takayuki Kunisawa, Nobuyoshi Azuma

Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019 Aug; 58 (2) : 206-213

はじめに

高齢化社会を迎え、加えて糖尿病をはじめとした生活習慣病の蔓延により、末梢動脈疾患 (peripheral artery disease: PAD) の罹患率が世界的に上昇している。特に PAD の最重症例である包括的高度慢性下肢虚血 (chronic limb-threatening ischemia: CLTI) は、冠動脈疾患、脳血管疾患などの動脈硬化疾患を高率に合併し、さらに慢性腎不全、栄養障害、歩行障害が加わることで、その予後は極めて不良である。CLTI の 40% が 80 歳以上と報告されるように、ハイリスクとされる背景疾患に高齢化が加わることで、CLTI に対する血行再建術は、近年、低侵襲である血管内治療 (endovascular therapy: EVT) の台頭により、多くの症例が EVT で治療されている。しかし、2017 年のヨーロッパ血管外科学会から提唱されたガイドラインでは、長期生命予後や良質な大伏在静脈の存在下では末梢バイパス術が

第一選択と示された。さらにエビデンスが蓄積され、EVT もしくは末梢バイパスによる血行再建の適応については、生命予後 (patient risk)、足部重症度 (limb severity)、動脈解剖学的条件 (anatomic complexity) の観点から、患者毎に適応を決定する方針と最新のガイドラインで方向付けされた。低侵襲性という点で、ハイリスク患者に対しては EVT が好まれる傾向にあるが、足部重症度、動脈解剖学的条件を加味すると、末梢バイパス術が適切である場合も少なくない。しかし、ハイリスク故に従来の全身麻酔下末梢バイパス術は、その侵襲性により回避されてしまう現状から、我々は CLTI 症例に対して、安全かつ低侵襲な末梢バイパス術を施行するために、従来全身麻酔で行っていた末梢バイパス術を下肢神経ブロック麻酔で行うことに対して、その安全性と有用性を検討した。

方 法

2012 年 1 月から 2017 年 12 月の 6 年間に旭川医科大学病院にて、CLTI 239 肢に対して自家静脈を用いた末梢バイパス術が施行された。その内 67 肢が下肢

1) 旭川医科大学外科学講座 血管呼吸腫瘍病態外科学分野
2) 旭川医科大学 麻酔・蘇生学講座

神経ブロック麻酔下に末梢バイパスが施行された。同期間に172肢が気管挿管を要する全身麻酔下 (General anesthesia: GA) で末梢バイパス術が行われたが、下肢神経ブロック麻酔との比較検討のため、inflow障害に対する非解剖学的バイパスなど、全身麻酔でのみ施行可能な術式が含まれた14肢については、解析対象から除外した。本研究では、67肢の下肢神経ブロック麻酔下末梢バイパス術症例と158肢のGA下末梢バイパス術を研究対象とした。

CLTIに対する血行再建適応は、虚血による安静時痛、足部潰瘍・壊死症例とし、Wound Ischemia foot Infection (WIFI)分類に基づき重症度が決定された。末梢バイパス選択基準は、大腿膝窩病変に加え、膝下3分岐以下末梢病変がTASC C-Dと判定され、カテーテル治療が困難とされる動脈病変、自家静脈が使用可能な症例、さらにCLTI発症時に歩行能を保持していた症例を対象とした。膝下膝窩動脈以下の動脈再建に対するバイパス術には自家静脈が使用された。

下肢神経ブロック麻酔の選択基準は、併存疾患をもとに執刀外科医により決定された。尚、下肢神経ブロック麻酔の特徴から、自家静脈は基本的には麻酔肢である患肢の大伏在静脈もしくは小伏在静脈の採取とし、必要時には上肢静脈を局所麻酔もしくは腕神経叢ブロックにて採取した。下肢神経ブロック麻酔は、超音波ガイド下で施行された (Ultrasound guided lower extremity nerve blockade: UGNB)。麻酔導入の際には、デクスメトミジンを用いて鎮静し、仰臥位にて超音波ガイド下で大腿神経及び坐骨神経ブロックにはレボピピカインを用いた。鼠径部切開を有する症例では、患者疼痛や不随意運動に対して必要に応じてフェンタニル (25-50ug) を用いた。採取静脈などの制限により、下肢神経ブロック麻酔で末梢バイパス術が困難と判断された症例については、GAを選択した。

麻酔法における二群間比較は、Propensity score matching法を用いて背景疾患を一致させたモデルを用いて行った。解析項目は、手術時間、補液量、輸血量、カテコラミン使用量、血圧変動などの術中因子、補液量、輸血量、食事や飲水開始時期などの術後因子、術後30日以内合併症発生率とした。

結 果

UGNBの適応について、全67例を透析群39例、非透析群28例に分けて検討した結果、透析群33例

(85%)、非透析群13例 (54%) が心疾患を理由に選択され、特に透析例で大半を占めた。心疾患は、心駆出率 (EF) 45%未満の低心機能、心不全症例、重症大動脈弁狭窄症、不安定狭心症に内訳され、透析群、非透析群共にEF値低下症例に対するUGNB選択が多かった。心疾患以外の併存疾患では、COPD等の呼吸不全症例、脳梗塞後遺症を伴う症例等が挙げられた。

UGNB下バイパス手術全例で、GAに移行すること無く完遂することができた。60例 (93%) がSingle vein graftで留置され、そのうち56例 (93%) が患側 (麻酔側) からの大伏在静脈を使用していた。一方で、Spliced vein graftは7例 (10%) に留まり、大伏在静脈と上肢静脈を組み合わせての使用例が多かった。グラフトの中枢吻合部は大腿動脈が41例 (61%)、膝窩動脈が26例 (39%) に選択され、末梢吻合部は51例 (76%) で足部動脈が選択された。

UGNBの有効性の評価については、propensity scoreを算出した結果、UGNB、GAの二群からそれぞれ56例が合致し比較検討に進めた (Table)。本モデルでは、年齢中央値が72歳、男性60%、糖尿病77%、透析55%、虚血性心疾患56%、WIFI分類最重症例 (ステージ4) 60%であり、実臨床に近似していた。両群共に、手術時間は410分程度 (足部デブリドマン、骨切断含む)、出血量に差は認められなかった。麻酔導入の際に生じる血圧低下はGAで顕著であり、術中最低血圧が 55 ± 14 mmHgまで低下したが、UGNBでは 74 ± 14 mmHgに留まった (導入前収縮期血圧に有意差なし)。これらの血行動態の変化に伴い、術中補液量はUGNBで 1831 ± 990 mlに対して、GAでは 2335 ± 931 mlと有意に多かった ($P < 0.01$)。加えて、エフェドリン、フェニレフリンの使用量は、それぞれ 5.0 ± 6.7 vs. 13.3 ± 14.3 mg、 0.2 ± 0.2 vs. 0.5 ± 0.6 mgとUGNBに比べてGAで倍量の昇圧剤を要した ($P < 0.01$)。

術後管理におけるUGNBの有効性は以下の項目で証明された。食事及び飲水開始が有意にUGNB群で早期であったことに伴い、術後補液量は 1633 ± 1704 vs. 2356 ± 1753 mlとUGNB群で有意に少量であった ($P < 0.01$)。術後カテコラミン投与期間は、 1.6 ± 2.2 vs. 2.3 ± 1.7 日とUGNB群で短期間である傾向が認められた ($P = 0.08$)。術後30日以内死亡、大切断は両群に認められなかった。早期グラフト閉塞は、UGNB群5例 (8.9%)、GA群4例 (7.1%) と同等であっ

Table
二群間における術中、術後麻酔関連因子と手術関連合併症の比較 (Propensity matching 後)

	神経ブロック麻酔 (56肢)	全身麻酔 (56肢)	P値
術中因子			
手術時間 (分)	411 ± 118	416 ± 154	0.86
補液量 (ml)	1831 ± 990	2335 ± 931	<0.01
出血量 (ml)	298 ± 286	284 ± 280	0.80
輸血量 (ml)	254 ± 341	380 ± 386	0.07
カテコラミンインデックス*	2.9 ± 4.6	5.9 ± 6.5	<0.01
エフェドリン (mg)	5.0 ± 6.7	13.3 ± 14.3	<0.01
フェニレフリン (mg)	0.2 ± 0.2	0.5 ± 0.6	<0.01
麻酔導入前平均動脈血圧 (mmHg)	102 ± 16	103 ± 19	0.65
麻酔導入後最低平均動脈血圧 (mmHg)	74 ± 15	55 ± 14	<0.01
術後因子			
術後補液量 (ml)	1633 ± 1704	2356 ± 1753	0.03
アルブミン投与量 (ml)	109 ± 260	209 ± 393	0.12
輸血量 (ml)	179 ± 217	167 ± 229	0.77
カテコラミン投与期間 (日)	1.6 ± 2.2	2.3 ± 1.7	0.08
飲水開始期間 (日)	0.7 ± 0.6	1.9 ± 1.9	<0.01
食事開始期間 (日)	1.1 ± 0.4	2.3 ± 1.9	<0.01
術後30日以内合併症			
死亡	0	0	1.00
大切断	0	0	1.00
グラフト閉塞	5 (8.9%)	4 (7.1%)	0.73
心臓関連イベント	8 (14.3%)	24 (42.9%)	<0.01
心電図異常	7 (12.5%)	14 (25.0%)	0.07
心不全	4 (7.1%)	15 (26.8%)	<0.01
急性冠症候群	0	0	1.00
脳梗塞	2 (3.6%)	1 (1.8%)	0.50
肺炎	0 (0%)	3 (5.4%)	0.08
虚血性腸炎	2 (3.6%)	0	0.15
手術創部合併症	7 (12.5%)	8 (14.3%)	0.78
せん妄	10 (17.9%)	32 (57.1%)	<0.01
NEECHAM急性混乱スケール	24.6 ± 4.8	21.7 ± 4.6	<0.01
入院期間 (日)	55 ± 63	69 ± 67	0.30

*カテコラミンインデックス = (ドパミン [μ g/kg/min] X 1) + (ドブタミン [μ g/kg/min] X 1) + (ノルエピネフリン [μ g/kg/min] X 100) .

た ($P=0.73$)。一方で、心血管関連イベントの発生率はUGNB群8例 (14.3%) vs. GA群24例 (42.9%) とUGNB群で有意に抑制された ($P<0.01$)。急性冠症候群の発生は両群共に発生しなかったが、上室性不整脈を主とする心電図異常、術後急性心不全の発症が本項目の有意差に寄与していた。さらにUGNB群の術後せん妄発生が有意に抑制された (NEECHAM混乱・錯乱状態スケール: UGNB群 24.6 ± 4.8 vs. GA群 21.7 ± 4.6 $P<0.01$)。大切断回避生存率、救肢率、グラフト開存率、創傷治癒率を含めた中長期成績については、両群で有意差を認めなかった。

考 察

ハイリスクであるCLTI患者を対象とする末梢バイパス術において、術中及び術後患者管理成績の比較検討から、UGNBがGAに比較して低侵襲であることが示された。本論文ではUGNBによりGAを回避することで、患者が得られる具体的な利点を示し、高齢化と複雑な背景疾患を合併するハイリスク症例に向けて、安全性と有効性を証明することができた。

末梢バイパス術においてGAを回避するという点では、脊椎・硬膜外麻酔も一般的に行われる麻酔法である。脊椎・硬膜外麻酔と下肢神経ブロック麻酔に対する無作為比較対象試験では、下肢神経ブロック麻酔では出血合併症の発生率が有意に低い報告がなされている。一般的には脊椎・硬膜外麻酔における出血合併症は0.1%、膿瘍形成は0.02%程度と知られているが、血管外科手技においてはヘパリンなどの使用から、これらの発生率はさらに高まることが予想される。加えて、神経ブロック麻酔の利点は抗血小板剤を使用してもなお行える点にある。脊椎・硬膜外麻酔においても、抗血小板剤の使用が出血合併症のリスクを上昇させないとの報告がある一方で、慢性腎不全合併例ではその薬効の蓄積、血小板機能異常により、出血リスクが上昇することが知られており、特にPADの中でもCLTI症例を対象とする場合は、脊椎・硬膜外麻酔における出血合併症リスクを受容して選択することは難しい。高齢者、さらに虚血心疾患や慢性腎不全などのハイリスク症例に対する末梢バイパス術の麻酔は、脊椎・硬膜外麻酔と比較して、抗血小板剤を継続した上でも施行可能な下肢神経ブロック麻酔が有用であると考えている。

術後せん妄発症を抑制できた点も、下肢神経ブロッ

ク麻酔の大きな利点である。末梢バイパス術を必要とする対象症例の背景を考慮すると、せん妄の発生は、臨床成績の低下、医療介入の増加、入院期間の延長などが危惧され、CLTI治療において明らかに悪影響を与える。高齢化社会となった今、せん妄をはじめとする精神的な合併症についても配慮しなければならない時期を迎え、血管外科医は患者個人の背景を見据えて、様々な麻酔や術式を含めた治療選択肢を持つべきである。

結 語

下肢神経ブロック麻酔は、末梢バイパス術を行う上で安全に施行可能であり、さらに全身麻酔を回避することで、ハイリスクであるCLTI症例に対する術中及び術後管理において有用であることが示された。

ブタ心停止ドナー肝に対する人工心肺併用体外循環下摘出 および機械灌流保存の有効性の検討

萩原 正弘¹⁾ 松野 直徒¹⁾ 孟 怜童¹⁾ 古郡茉里子¹⁾
渡邊 賢二¹⁾ 庄中 達也¹⁾ 今井 浩二¹⁾ 小原 弘道²⁾
西川 祐司³⁾ 古川 博之¹⁾

Applicability of Combined Use of Extracorporeal Support and Temperature-Controlled Machine Perfusion Preservation for Liver Procurement of Donors After Cardiac Death in Pigs

M. Hagiwara, N. Matsuno, L.T. Menga, M. Furukori, K. Watanabe, T. Shonaka, K. Imai, H. Obara,
Y. Nishikawa, and H. Furukawa

Transplantation Proceedings, 48, 1234e1238 (2016).

Introduction

心停止ドナー (Donation after circulatory death: DCD) からの移植片使用は、ドナープールの拡大に著しく貢献する。しかし温阻血障害は重篤であり臓器を回復させるための新しい保存方法の開発が必要とされる。バルセロナ大学の肝臓移植グループは2007年にuncontrolled DCDに対してNormothermic ECMO (NECMO) を装着して摘出したのちに行った肝臓移植10例について報告した。一方、短時間の冷却保存でさえ、DCD肝臓の肝細胞、Kupffer細胞および内皮細胞障害を引き起こすことが示されている。このためDCD肝移植片の低温保存の限界を考慮して、温度を制御できる機械を使用することにより、最高22°

Cまでの復温灌流保存の研究結果が報告されている。すなわち適切に制御されたシステムを使用した再加温による機械灌流 (Machine perfusion: MP) 保存は肝細胞および洞様毛細血管障害に対する保護効果があるというものである。今回、我々は60分温阻血障害肝に対して摘出前in situ ECMOに加え、復温に伴うsubnormothermic MP (SNMP) の有用性についてブタを用いて検討したので報告する。

Method

20～25kgのブタを6頭使用。塩化カリウム注射により心停止を誘発後、腹部大動脈および下大静脈に16 Frカニューレを挿入。これらは500mLの重炭酸ナトリウム、500mLの低分子量デキストラン、500 mLの代用血漿製剤の輸液後に、膜型人工肺回路 (ECMO) に接続。ECMOは、体外回路および膜酸素化システムにより構成されている。さらに、ダイアライザーをこのシステムに直接追加した (図1)。心停止60分後、

1) 旭川医科大学 外科学講座 肝胆膵・移植外科学分野
2) 首都大学東京 システムデザイン学部 機械システム工学科
3) 旭川医科大学 病理学講座 腫瘍病理学分野

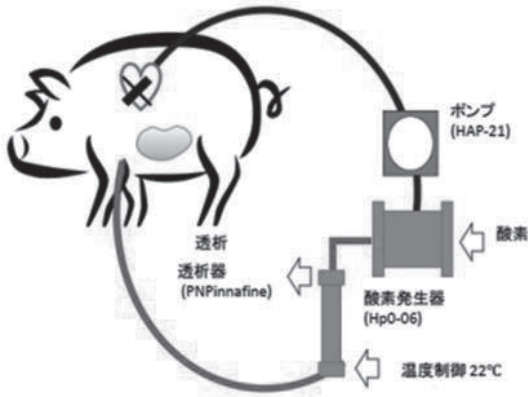


図1

ダイレクトダイアライザー（直接透析器）によるSNECMOは、体外回路と膜酸化システムで構成。透析器はこのシステムにおいて直列で併用した。

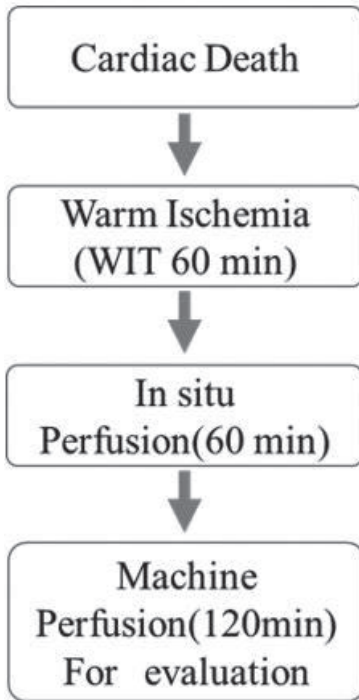


図2

心停止後の実験プロトコル。心停止60分後に60分間、ブタ肝臓に22°CでECMOを用いて灌流。次に、肝臓を機械灌流により4時間灌流。WIT=温阻血時間。

ECMOを開始しポンプ流量1.2L/mL、温度22°Cに維持された状態で60分間のECMOの最後に、横隔膜下にて腹部大動脈を遮断。肝臓に大動脈から1Lのユーロコリンズ溶液を灌流し、4°Cの冷却保存を行った。

肝臓を摘出後、門脈と腹腔動脈にカニューレを挿入し、肝臓を灌流保存システムに接続。その後、肝臓を機械で灌流し、22°C～25°Cまで再加温して4時間灌流した。機械保存中、graft viabilityの評価を行った(図2)。

灌流保存装置

灌流保存システムは、門脈、肝動脈、および灌流液管理用の3系統の循環システムで構成されている。門脈または肝動脈の各システムには、ローラーポンプ、流量計、および圧力センサーが装備されている。両方のシステムは制御することができ、流量と圧力も継続的にモニターされる。

実験群

- Group1 (n=2) 60分ECMO (-), 240分低温灌流保存
 - Group2 (n=2) 60分ECMO (-), 240分復温灌流保存
 - Group3 (n=2) 60分ECMO (+), 240分復温灌流保存
- 移植片の viability 評価

MP保存の2時間後に灌流保存液を採取し、ASTおよびLDH、ならびにヒアルロン酸を測定した。さらにMP中の門脈圧および肝動脈圧を評価して肝生検を行った。

倫理的考慮事項

研究プロトコルは、旭川医科大学の施設内動物管理使用委員会(許可番号14172)によって承認された。

Results

SNECMO中のPHは、Group3で正常レベルに回復した。AST、ALT、およびLDHは、低値であった(各群においてそれぞれ、ASTが、2899、2292、972 IU/L、ALTが、134、140、72IU/L、ならびにLDHが、4354、4455、1855IU/L)(図3)。保存中の門脈圧および肝動脈圧は、Group1と比較してGroup3でスムーズに低下した。Group2の肝生検では、ディッセ腔が著しく拡大していることが示された。Group3では、肝細胞の軽度脂肪変性および腫脹も示された(図4)。

Discussion

DCDは、ドナープールの中でその割合が最も急速に増大してきている。DCD腎移植片の臨床移植への使用が成功した後、肝臓、膵臓、肺などの腎外臓器の使用に関心が移っている。しかしDCDからの肝移植は、必ずしも良好な移植後の結果を示さなかった。例えば虚血性胆道狭窄の発症は、DCD肝移植後の合併

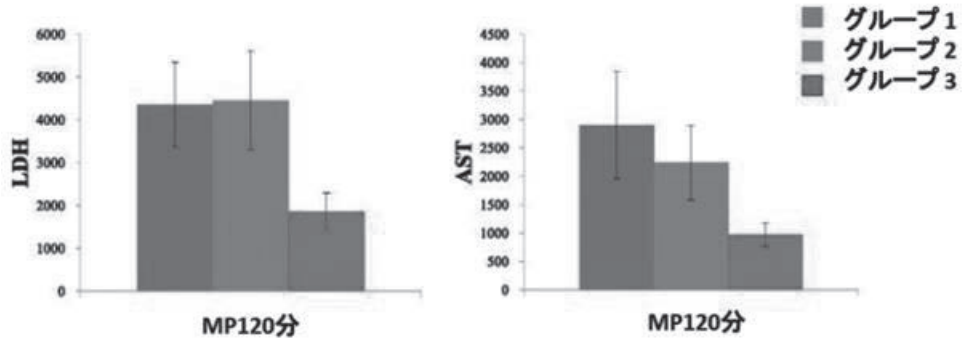


図3

機械灌流後の逸脱酵素による評価。LDHおよびASTレベルは、SNECMOにおいて低下した。

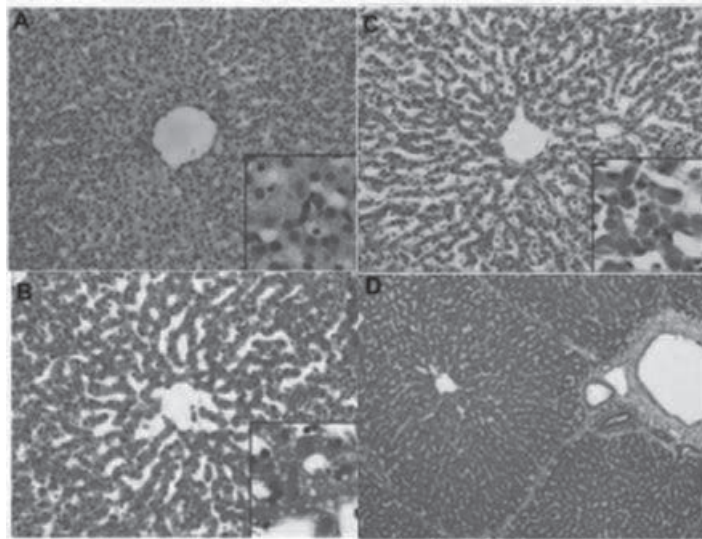


図4

肝臓灌流後の肝生検。

A, 正常な肝臓組織。B, Group1。C, Group2。D, Group3。Group3では、ディッセ腔の増大は見られなかった。より良い整合性を示した。

症の主要原因となっている。DCD肝臓は温阻血の初期に、すでに低酸素および低灌流に陥り重度の組織損傷を受けている。さらに冷保存障害は細胞機能を不可逆とする可能性がある。2002年にバルセロナのHospital Clinicはドナーに対してNECMOを用いた臨床研究を行い、ドナーからの臓器を回復させ、移植可能なことを報告した。すなわち、この研究ではNECMOは心停止後に腹部臓器を酸素化再灌流するのに使用され、臓器機能は評価され、臓器提供者数を増加させる可能性が示唆された。2007年には初めての10名のuncontrolled DCDからのヒト肝移植でNECMOを用い

て実施された。この10例のDCD肝移植の結果は無機能および肝動脈血栓がそれぞれ1例であり予想以上に良い成績を取めた。このように冷阻血を回避するための酸素化常温機械灌流の使用は損傷を受けた移植片を改善するだけでなく、機能回復の可能性があることが示唆された。Fondevilaらはブタの90分間DCD肝移植モデルにおいて死体内NECMOと常温灌流保存との併用で顕著な効果を報告した。この全経過における37℃での酸素化血液の再循環は細胞エネルギー負荷を改善し、組織損傷を軽減し、肝臓の移植後移植片機能を改善することを示唆した。しかしながら常温機械

灌流保存は、生理的状态で継続的に移植片の改善に必要な基質を提供するものの、血液ベースの灌流液の使用は類洞細胞の微小循環不全、回路内凝固、および細菌増殖のリスクが高くなる可能性がある。また常温灌流保存には大型機械による十分な代謝サポートが必要となりコスト的に高価となる。さらに臨床臓器移植ではドナー病院からの搬送のため冷保存時間が必要になる。一方、複数の研究では20℃で行われたSNMPはDCDおよび脂肪性ラットモデルにおいて、血管収縮の軽減に加えて、代謝を抑制することが可能であったという報告がある。Matsunoらは60分間の温阻血時間に加えMPを使用して4℃から22℃に復温灌流保存する事により、4時間の総阻血時間でブタ肝臓の移植に成功した。本研究では60分温阻血後のin situにおけるECMOおよびSNMPの併用が移植肝グラフトの機能を改善することが示された。臨床応用へ向けてより長時間の保存などさらなる研究が必要である。

結 語

心停止後の臓器摘出前のNECMOと摘出後復温灌流保存は移植肝の臓器回復および機能回復の可能性が示唆された。

学 会 抄 録

第32回 代用臓器・再生医学研究会総会／ 日本バイオマテリアル学会北海道ブロック第4回研究会

日 時：2020年2月15日（土）13：00～16：30

会 場：札幌医科大学 教育棟I 1階D102講義室

会 長：山崎 健二（北海道循環器病院 先進医療研究所）

【特別講演1】

医工学研究による未来医療創造への挑戦

早稲田大学理工学術院 先進理工学研究科 共同
先端生命医科学専攻

創造理工学部 総合機械工学科 先進理工学研究科
生命理工学専攻

TWIns 先端生命医科学センター

岩 崎 清 隆

医療機器開発では、アイデアの創出、実現する技術の探索、プロトタイプ開発、試作を重ねることによるProof of Conceptの取得、製品仕様の決定、そして、非臨床試験、治験による評価を経て承認取得につながるものであり、また、承認後も実臨床での患者さんにより効果的、安全に使用するための改良がなされ、それぞれのステージにおいて、一貫して医工連携は必須である。我々は、現場の最前線で治療に挑んでいる医師と多くの共同研究を行い、明日の実臨床をより良くする現実に根差した医工学研究を推進している。

最先端の治療機器を開発し、患者さんに迅速に届けるためには、技術開発に加え、開発する医療機器の特徴を踏まえて、予測されるリスクを自ら創造的に考え、期待される有効性がどのような患者さんや医師によるどのような使用方法で発揮されるのかを分析し、それらのリスクと期待される有効性を評価する評価機器を創造的に開発していくことが必要となる。我々は、実臨床での期待される有効性とリスクの分析に基づいた病態の解剖学的特徴や力学的特徴を模した非臨床試験機器を開発し、最先端医療機器の効率的な開発の促進、さらには、先進的非臨床試験による科学的根

拠に基づく承認審査の合理化・迅速化に寄与する研究を推進している。

また、医療機器では医師の治療手技も治療成績向上に重要であり、他の治療方法がない患者さんに対する効果的治療法の開発に取り組んでいる。実臨床においては、どこまで治療したらよいのか、いつ次の治療をしたらよいのか決断の根拠が求められる場面も少なくなく、治療指針の決断の根拠となる医工学研究にも取り組んでいる。

さらに、損傷した膝前十靭帯を再建する生体由来脱細胞化腱を開発している。脱細胞化組織は、細胞成分を除去した細胞外マトリクスからなる組織であり、生体本来の組織構造を兼備しているという、人工的に合成、製造する手法では成し得ない特徴を有している。本脱細胞化組織は体内で自己細胞が浸潤して自己組織化するというこれまでの医療機器にない新しい価値を生む治療機器となり得る。

本講演では、最新の我々の取り組みについて紹介し、医工学研究の展望について述べたい。

【一般演題1】

大動脈弁位置埋込式軸流型血液ポンプの拍動性評価と今後の展開

東海大学札幌教養教育センター

岡 本 英 治

弘前大学理工学研究科

矢 野 哲 也

東北大学加齢医学研究所

井 上 雄 介

白 石 泰 之

山 家 智 之

北海道大学

三田村好矩

【背景と目的】大動脈弁位置埋込み式軸流ポンプ“Valvo Pump”の研究において、外径12mm×長さ63mmの軸流ポンプに高分子弁を合体させたtrans-valve軸流ポンプを開発しin vitro実験で評価した。

【方法】trans-valve軸流ポンプを、左心室を模擬した拍動式モータ駆動人工心臓流出弁位置に設置し、両ポンプを稼働し、左室仕事量と拍動性を評価した。

【結果】trans-valve軸流ポンプは回転数16800rpm以上で機能し、回転数26400rpmで、流体エネルギーで+62.5%の血行動態改善に対し、左心室仕事量が21%減少した。拍動性は、SHE(Surplus Hemodynamic Energy)で、通常の軸流ポンプ循環補助の-97%の減少に対し-15.4%となった。

【考察と結語】今後、遠心ポンプは磁気浮上技術・長期循環補助という方向性に対し、軸流型血液ポンプは小型化による短期使用カテーテル式ポンプが一つの方向である。その中で、本研究の軸流ポンプより小さい第2世代軸流ポンプの開発は難しく、小型化を目指すには軸シールをもつ第1世代ポンプへと進むものと考えている。

【一般演題2】

血液ポンプ用磁性流体シール：長期耐久性の検討

北海道大学

三田村好矩 西村生哉

徳島大学

関根一光

東海大学札幌教養教育センター

岡本英治

【目的】羽根車とモータが直結する連続流血液ポンプでは軸シールが必要である。血液ポンプ用磁性流体シールを開発し、その耐久性を検討した。

【方法】シールドを持つ磁性流体シールを開発した。ポンプに設置した磁性流体シールに2種類のシールド(大空洞シールドと小空洞シールド)を使用した。水を使用し、シールの耐久性試験を行った。

【結果】小空洞シールドを持つシールは長寿命を示した(207+日)。これに対し、大空洞シールドを持つシールは、28, 32, 31日にシール漏れが見られた。

ポンプを後負荷に接続すると、水はシールド空洞内に流入し、空洞内の空気圧と水圧が等しくなった時、水の流入は停止する。小空洞シールドでは水は空洞内にある磁性流体とは混合しなかった。これに対し、大空洞シールドでは水

は空洞内に流入し、磁性流体と混合した。

【結語】最適に設計されたシールドの使用は、磁性流体の流出及び液体との混合を防ぎ、磁性流体シールの寿命を延長する。

【一般演題3】

国産植込型補助人工心臓EVAHEARTの海外展開

北海道循環器病院 先進医療研究所

山崎健二

中国医学科学院阜外医院

胡盛寿

华中科技大学同济医学院附属协和医院

(武汉协和医院)

董念国

福建医科大学附属协和医院

陈良万

EVI

本村禎

University of Louisville

Mark Slaughter

東京大学心臓血管外科学講座

小野稔

東北大学心臓血管外科学講座

齋木佳克

大阪大学心臓血管外科学講座

戸田宏一

東京女子医科大学心臓血管外科

齋藤聡

聖隷浜松病院心臓血管外科

立石実

早稲田大学先端生命医学センター

岩崎清隆 梅津光生

EVAHEARTは拍動効果を持ち補助能力が高いこと、せん断応力が小さく血液障害が少ないこと、長期信頼性が高くデバイス血栓症が少ない等の利点を持つ。現在中国臨床治験が実施されておりその概要を報告する。

中国は人口14億人の大国であり、心不全患者数も400万人以上存在すると言われている。一方で心臓移植数は年間250例程度に留まり、植込型補助人工心臓治療の需要は高いがいまだ薬事承認を得たデバイスは存在しない。EVAHEARTは中国において2015年型式試験開始、2016年に「革新型医療機器」の指定を受けた。2017年中国治験施設団が来日し、VAD研修・各種トレーニングを研修し

た。また北京郊外の中国国立循環器病研修センターにてEVAHEARTの長期慢性動物実験を実施し、1年超の長期生存を得た。中国FDAに臨床治験申請し、2018年1月より多施設臨床治験が開始された。対象は心臓移植適応の慢性心不全症例で、現在までに拡張型心筋症13例、虚血性心筋症2例、弁膜症による重症心不全1例の計16症例を実施した。術前は全例NYHA IV度 (INTERMACS profile 2, 3) で3カ月後には全例NYHA I度に改善した。心係数CIは術前 $1.5 \pm 0.63 \rightarrow$ 術後 2.3 ± 0.49 L/mim/m², mPAPは術前 $45 \pm 11 \rightarrow$ 術後 19 ± 4 mmHg, PCWは術前 $17.6 \pm 6 \rightarrow 10 \pm 3.8$ mmHg, CVP術前 $15.4 \pm 4 \rightarrow 8 \pm 2.9$ mmHgへと改善した。全例において良好な脈圧(31.2 ± 10.8 mmHg)が観察された。BNP値(平均)は術前6020 \rightarrow 術後560pg/mlへと改善した。全例が生存・退院した。有害事象は肺炎1例、出血再開胸1例であった。

2019年8月に中国FDAより薬事承認を得た。

米国治験はEVAHEART (270例)とHeartMate 3 (135例)のランダムイズドコントロールスタディーを計画している。プライマリエンドポイントは6カ月、24カ月時点での survival free from

- (1) Disabling stroke (Modified Rankin Score >3), or
- (2) Reoperation to replace the pump, or
- (3) Severe RHF

で、sub studyとしてvon Willebrand Factor (vWF)の障害度を比較検討する予定である。

【一般演題4】

自己組織からなる新規組織工学心臓弁の開発

旭川医科大学

武 輪 能 明

バイオチューブ株式会社

中 山 泰 秀

国立循環器病研究センター 人工臓器部

武 輪 能 明 西 中 知 博

【目的】生体内組織形成術という人工物を体内に留置した際の結合組織によるカプセル化反応を応用して組織工学的に心臓弁(バイオバルブ)を作製し、大動物を用いて性能や組織構造を評価した。

【方法】鋳型を成ヤギ背部の皮下に埋入し4-8週間後に摘出して鋳型のみを抜き、バイオバルブを得る。3Dプリンターで鋳型を製作し、通常弁置換術用、大動脈根部置換用、経カテーテル的弁移植術用の3種を作製し、成ヤギの大動脈や肺動脈に移植し性能を評価した。

【結果】弁は移植後良好に機能し最長で3年を超えた。終了後の観察では、血栓形成や石灰化も無く弁葉構造はよく保たれていた。組織学的には血液接触面は血管内皮様細胞で覆われ、結合組織内には細胞が侵入し、移植後数週間レベルで正常弁組織に似た構造に変化していた。

【結語】バイオバルブは自己弁に近い性能を持ち、生きたグラフトとして生着する可能性も有り、成人や小児の代用弁として有望である。

【一般演題5】

臨床応用を目指した心停止ドナー腎に対する低温機械灌流保存の有効性の検討

旭川医科大学移植医工学治療開発講座

榎 本 克 朗 松 野 直 徒

小 山 光 貴 畑 中 望 美

佐 武 由 康 鳥 海 あ す か

小 原 弘 道

旭川医科大学外科学講座肝胆膵移植外科分野

松 野 直 徒 佐 武 由 康

古 川 博 之

首都大学東京 機械システム工学

小 原 弘 道

【目的】マージナルドナーからの移植臓器に対して有効とされる機械灌流保存技術を、国内企業とともに開発した装置で、ブタ腎を用いて実験した。

【方法】体重30kgのブタを用い、腎動、静脈30分間遮断し摘出、5時間UW液による単純冷却保存(CS)ののち、さらに17時間のCSあるいは灌流保存装置(中央精工, 旭川)、および専用回路(泉工医科工業, 東京)を用い17時間低温灌流保存(HMP)を行い、最後にドナー全血を動脈より400ml/30分で再灌流させ、腎静脈から採血、尿量を測定比較した。

【結果】再灌流直後からクレアチニン(Cr)、尿素窒素は有意差をもってHMP群は低値であった。尿量はCS群ではほぼ0mlに対してHMP群では6, 7ml/30分で尿中Crも測定された。

【結語】心停止ドナーからの腎保存は、我が国で行われている単純冷却保存に比較し、本装置システムを用いた保存方法の方が、海外の報告同様有効であった。現在、多施設臨床研究へと進めている。

【一般演題6】

ポリカプロラクタンを用いた自己再生型小口径グラフトの
*in vivo*機能評価

旭川医科大学 外科学講座 心臓大血管外科学分
野

小山 恭平 若林 尚宏
紙谷 寛之

【目的】小口径人工血管グラフトの創出は、心臓血管外科学分野における最重要課題の一つである。本研究では、生体分解性ポリマーであるポリカプロラクタン(PCL)でグラフトを作成し、その有用性をラット*in vivo*モデルで評価した。

【方法】ヘパリン修飾を施した内径約1mmのPCLグラフトを作成した。ラットの腹部下行大動脈にグラフトを移植し、2週間後に摘出したグラフトのHE染色および免疫蛍光染色(CD31, aSM)を行った。

【結果】レシピエントラット全てが2週間生存し、グラフトの開存が認められた。摘出されたグラフト内部には細胞の移入が観察され、グラフト内腔にはCD31陽性細胞が、またグラフト内部にaSM陽性細胞が認められた。

【結語】PCLグラフトの短期開存性が示された。2週間以内に内皮細胞の生着やグラフト内部の再細胞化が誘導されることが明らかとなり、小口径グラフトとしての有用性が期待できる。

【一般演題7】

術後虚血性脊髄障害モデルに対する骨髄間葉系幹細胞静脈投与の治療効果の検討

札幌医科大学医学部 心臓血管外科学講座

安田 尚美 三上 拓真
内山 博貴 黒田 陽介
原田 亮 奈良岡 秀一
鎌田 武 川原田 修義

札幌医科大学 医学部附属フロンティア医学研
究所 神経再生医療学部門

安田 尚美 佐々木 祐典
本望 修

【目的】胸部大動脈瘤術後の合併症の中で、虚血性脊髄障害は最も重篤なものであるが、確立された治療法はない。一方、外傷性脊髄損傷に対しては骨髄間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell: MSC)の経静脈的投与により機能回復が得られることが報告されている。今回我々は、虚血性脊髄障害モデルにMSCを経静脈的投与し、その治療効果を検討した。

【方法】ラット(SD, オス)に挿管し、全身麻酔下に左開胸して一定時間下行大動脈を遮断することにより脊髄虚血を誘導した。行動学的解析はBasso-Beattie-Bresnahan(BBB)スコアを用いて後肢の運動機能の評価した。モデル作成後1日目にMSC(対照群には細胞なしの培養液1ml)を経静脈的に投与し、以降28日目まで観察を行った。

【結果】行動学的解析では、MSC投与群で、モデル作成後3日、7日、14日、21日、28日に有意な運動機能回復を認めた。

【結語】MSCの経静脈的投与は虚血性脊髄障害に対して治療効果を有する可能性があることが示唆された。

【一般演題8】

金銀クラスター／ローズベンガル含有キトサンナノゲル複合体の光線力学的特性

北海道大学大学院歯学研究院歯周・歯内療法学教室

浜本 朝子 加藤 昭人
宮田 さほり 薺 佳奈子
宮治 裕史 菅谷 勉

関西大学化学生命工学部

齋田 慧 川崎 英也

【目的】抗菌の光線力学療法への応用をめざして、金銀ナノクラスター(径、2.2nm)と有機色素ローズベンガル、およびキトサンナノゲルの複合体を創製し、抗菌性を評価した。

【方法】金銀ナノクラスターとキトサンをpH6.5の水溶液で混合後、ローズベンガル水溶液を混合し、複合体を得た。蛍光スペクトルによるRET発生の検証と、¹O₂検出プローブによる評価を行った。次に*S. mutans*懸濁液へ複合体を添加後、白色LEDを照射し、嫌気培養後に濁度測定した。

【結果】複合体の¹O₂生成効率率はローズベンガル単独の1.7倍で、金銀ナノクラスターの光励起によってローズベンガルの発光が観測され、RETイベントの発生が示唆された。複合体の添加により*S. mutans*の濁度が濃度依存的、照射時間依存的に減少した。

【結語】金銀クラスター／ローズベンガル含有キトサンナノゲル複合体は細菌増殖抑制効果を発揮した。

【一般演題9】

リン酸化プルラン含有根管充填シーラーの封鎖性と根尖病巣の治療効果

北海道大学 大学院歯学研究院歯周・歯内療法学教室

大 鷲 理 紗 河 野 通 俊
下 地 伸 司 菅 谷 勉

北海道大学 大学院歯学研究院 生体材料工学教室

吉田 靖 弘

1. はじめに

濡れた歯や骨に接着し、体内での分解特性を制御できれば、生体硬組織の治療は革新的に発展する。しかし、生体接着の中で最も実用化の進んだ歯質接着材料でさえ、濡れた歯面には接着せず、高齢者に多く認められる根面う蝕に使用できないなど改善が切望されている。そこで我々は、歯質接着理論を基に、生体硬組織に接着し、分解特性を制御可能な新しい医療用素材『リン酸化プルラン』を開発した。本研究では、リン酸化プルラン含有根管充填シーラーを作製して、歯面との辺縁封鎖性ならびに根尖病巣への治療効果を評価した。

2. リン酸化プルラン

プルランは、グルコースのみからなる多糖類の一種で、グルコース3分子が α 1-4結合したマルトトリオースが α 1-6結合で繋がった構造を持つ水溶性の多糖である。食品添加物に指定され、日本薬局方(製造専用)として薬のカプセルにも使用されている。リン酸化プルランは、天然多糖類プルランにリン酸基を導入し、生体硬組織無機成分への接着性を付与した多糖誘導体である。ヒアルロン酸、コラーゲンなど体内埋植用の生体吸収性材料は数種類と限られており、特に濡れた生体硬組織に接着する材料はリン酸化プルランしかない。体内埋植用としては、薬事認可に必要な無菌性、非発熱性を担保する製造法も確立した。粉体や溶液として添加可能であり、造膜性も高く、既存のフィルム・シート製剤と多層構造も形成できる。製品設計上、有利な点が多く、ヒアルロン酸やコラーゲンに替わる日本発世界初の高機能素材として幅広い用途展開が期待できる。

3. リン酸化プルラン含有根管充填シーラー

リン酸化プルランを歯科で多用されているMTAセメントに添加し、歯の根管治療に用いられる根管充填シーラーを作製した。象牙質(歯の内部にある組織)への接着性を比較したところ、リン酸化プルラン含有根管充填シーラーは、エアー乾燥、ペーパーポイント乾燥および湿性象牙質とのいずれの接着面でも漏洩は認められず、市販のレジン系根管充填シーラーを超える高い辺縁封鎖性を有することが示唆された。イヌを用いて根尖病巣の治療効果を比較したところ、6週間後で既に、半数が治癒(正常)、残りが治癒傾向(縮小)であった。これに対して、市販品は2製品とも治癒(正常)は1例も認められなかった。

4. おわりに

リン酸化プルラン含有根管充填シーラーについては、同じく歯内療法用材料の覆髄材1製品が既に認可済みであり、

実用化の可能性は極めて高い。リン酸化プルランは先駆け審査指定制度に選定された医療機器にも使用されており、今後の幅広い展開が期待される。

【特別講演2】

再生医療応用を目指す金属材料の生体機能化

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

塙 隆 夫

金属材料は高い力学的信頼性から多くの医療用デバイスに使用され、体内埋入型デバイスの約70%以上、整形外科では95%以上を占めている。しかし、金属材料は人体内に存在しないため、金属材料自体を合金設計や加工熱処理によって生体適合化・機能化することは困難か不可能である。そのため、金属の長所である優れた機械的性質を維持したまま、金属表面を生体適合化・機能化するためには、表面処理が有効な手段となる。最近、再生医療において、材料表面の機能によって細胞機能や組織を誘導するような表面が理想的であるとの認識が広まってきた。MRIアーチファクトを防止する低磁性Zr合金の研究開発、骨形成と抗菌性を両立するデュアルファンクション表面の創出、幹細胞分化を促進する微細周期構造表面、金属の3Dプリンティングである積層造形などを具体例として、金属材料の再生医療の足場材料への応用をも可能にする金属の生体機能化について考える。

「北海道外科学会」会則

(名称)

第1条 本会は北海道外科学会と称する。事務局を北海道大学大学院医学研究院外科学講座消化器外科学教室Ⅰにおく。

(目的)

第2条 本会は外科学の進歩並びに普及を図り、併せて会員の親睦を図ることを目的とする。

(会員)

第3条 本会の会員は、次のとおりとする。

(1) 正会員

正会員は医師並びに医学研究者であって本会の目的に賛同する者とする。

(2) 名誉会員

北海道外科学会の進歩発展に多大な寄与をした者の中から会長が理事会及び評議員会の議を経て推薦した者とする。

(3) 特別会員

本会对して、特別の功労があった者の中から会長が理事会及び評議員会の議を経て推薦した者とする。

(4) 賛助会員

賛助会員は本会の目的に賛同する個人又は団体とする。

(入会)

第4条 入会を希望するものは、氏名、現住所、勤務先を入会申込書に記入の上会費を添えて本会事務局に申し込むものとする。

(異動)

第5条 住所、勤務先等に変更があったとき、または退会を希望するものは、その旨を速やかに事務局へ届け出るものとする。

(役員)

第6条 本会に下記の役員を置き、任期は各1年とする。ただし再任を妨げない。

会長 1名、副会長 1名、理事 若干名、評議員 若干名、幹事 若干名、監事 2名

(1) 会長は理事会及び評議員会の議を経て定められ、会務を統括する。また、秋季研究集会を開催する。

(2) 副会長は理事会及び評議員会の議を経て定められ、会長を補佐し、次期会長となる資格をもつ。

(3) 理事、評議員、幹事及び監事は共に会長の委嘱によって定められ、理事及び評議員は重要な件を議し、幹事は会務を分掌し、監事は会計を監査する。

(役員の辞任、解任)

第7条 役員を辞任しようとする者は、書面にて、その旨を会長に届け出なければならない。

(1) 会長は、拡大理事会の決議を経て、評議員総会の出席者の3分の2以上の賛成により辞任の届け出を受理する。

第8条 役員が次の各号のいずれかに該当するときは、拡大理事会の議を経て、評議員総会の出席者の3分の2以上の賛成により、当該役員を解任することができる。

(1) 心身の故障のため職務の執行に堪えないと認められるとき。

(2) 職務上の義務違反その他役員としてふさわしくない行為があると認められたとき。

前項の規定により解任する場合は、当該役員にあらかじめ通知するとともに、解任の議決を行う前に、本人が希望すれば当該役員に弁明の機会を与えなければならない。

(集会及び事業)

第9条 本会は年に1回研究集会を開催し、その他の事業を行う。

(会計)

第10条 本会の経費は正会員及び賛助会員の会費並びに寄付金を以て当てる。会計年度は1月1日より12月31日

までとする。

(会費)

第11条 本会正会員及び賛助会員は、所定の会費を納入しなければならない。2年以上会費未納の場合は退会とみなす。但し退会しても既納の会費を返付しない。

(会誌)

第12条 本会は別に定めるところにより会誌を発行する。

(議決機関)

第13条 評議員会を最高議決機関とする。会員は評議員会に出席して意見を述べることができる。

(会則変更)

第14条 本会会則は評議員会の議を経て変更することができる。

細則

- (1) 集会開催の細目については、会員多数の賛同を得て、会長がこれを決定する。
- (2) 集会において演説する者は、会長の指示に従い、会員以外の者も会長あるいは会頭の承認があるときは演説することができる。
- (3) 評議員は67歳(年度始め)を越えて再任されない。
- (4) 本会の会費は、下記の通りとし事務局に納入するものとする。
正会員：年額 5,000円 賛助会員：年額 個人5,000円 団体10,000円
- (5) 学術集会発表での演者は、北海道外科学会会員でなければならない。
- (6) 評議員の会費は7,000円とする。
- (7) 名誉会員並びに特別会員は会費納入の義務を負わない。
- (8) 特別な理由(道外(国内・国外)留学生)がある場合、その期間の学会費を免除する。

付則

- (1) 本規則は昭和45年1月1日より施行する。
- (2) 本規則(改正)は平成5年1月23日より施行する。
- (3) 本会則(改正)は平成10年2月28日より施行する。
- (4) 本会則(改正)は平成11年1月23日より施行する。
- (5) 本会則(改正)は平成12年2月12日より施行する。
- (6) 本会則(改正)は平成14年2月2日より施行する。
- (7) 本会則(改正)は平成14年9月14日より施行する。
- (8) 本会則(改正)は平成15年2月1日より施行する。
- (9) 本会則(改正)は平成22年10月9日より施行する。
- (10) 本会則(改正)は平成24年9月1日より施行する。
- (11) 本会則(改正)は平成28年2月28日より施行する。
- (12) 本会則(改正)は平成29年9月16日より施行する。
- (13) 本会則(改正)は平成30年9月15日より施行する。

北海道外科学会申し合わせ事項

1. 名誉会員，特別会員，について

- 1) 名誉会員は，会長を務め，本会理事を通算6年以上務め現役を退いた方。
- 2) 特別会員は，評議員を通算10年以上勤め，それ以降継続している会員が67歳になった時点で推薦する。
- 3) 特別会員は，評議員を通算10年以上務め，それ以降，一般会員として継続した会員が67歳になった時点で推薦をする。

付則

- (1) 本規則(改正)は，1998年9月5日より施行する
- (2) 本規則(改正)は，2017年9月16日より施行する
- (3) 本規則(改正)は，2018年9月15日より施行する

2. 評議員推薦について

- 1) 大学医学部及び医科大学では講師以上。(1998/9/5)
- 2) 市中病院では副院長クラス又は部長，主任医長，外科のトップ。(1998/9/5)
- 3) 新たな評議員推薦においては，原則として外科医が5～6名以下の施設では評議員1名，7名以上の施設では評議員2名とするが，複数の診療科を有する施設においてはこの限りではない。(2002/2/2)
- 4) 本会の5年以上の入会者であること。(2003/2/1)
- 5) 例外においては理事会にて承認。(2003/2/1)

3. 評議員について

- 1) 評議員は，4回連続して評議員会を欠席した場合は，評議員の資格を失う。(1999/9/4)
但し，理事会，評議員会でやむを得ない事情と判断された場合は，この限りではない。(2002/2/2)
- 2) 評議員の交代は認めない。継続の意思がない場合は辞退し，新規に推薦の手続きをすること。(2008/2/23)

4. 演者について

- 1) 演者は本学会会員でなければ発表できない。但し，他科の演者は必ずしも会員でなくても良い。(2002/9/14)
- 2) 研修医が発表する際には会員登録なしで会費も無料で発表させる。プログラム内，研修医には* (アスタリスク) をつけ研修医であることを明示する。(2008/2/23)

5. 一般会員(正会員)について

- 1) 一般会員(正会員)は，70歳以降については，本人の申し出により会費を免除することができる。(2018/9/15)

評議員に関する細則

(2007/ 2/10)

1. 評議員となり得るものは次の全ての資格を満たすものとする。
 - 1) 正会員
 - 2) 評議員になる時点で医学部卒業後10年以上であり、連続5年以上の会員歴を有し、会費を完納しているもの。
 - 3) 大学医学部及び医科大学では講師以上。市中病院では副院長クラス又は部長、主任医長、外科の長。
 - 4) 新たな評議員推薦においては、原則として外科医が5～6名以下の施設では評議員1名、7名以上の施設では評議員2名とするが、複数の診療科を有する施設においてはこの限りではない。
 - 5) 評議員3名の推薦を得たもの。
 - 6) 評議員新規申請時の学会活動業績基準として以下のいずれかを満たす。

主要論文

申請前5年間に北海道外科学会雑誌に掲載された論文(原著、症例報告など問わず)が筆頭著者、共著者を問わず1編以上あること。

主要学会発表

申請前5年間に北海道外科学会総会で最低5回は筆頭演者、共同演者として発表しているか、あるいは司会、座長、コメンテーターをつとめていること。

2. 評議員は理由なく連続して4回評議員会を欠席した場合その資格を失う。但し、理事会、評議員会でやむを得ない事情と判断された場合は、この限りではない。一度、資格を失った評議員に対しては、本人が任期更新手続きの書式に則って再申請書類を提出し、理事会、評議員会で審査して資格を有すると承認されれば、評議員としての資格を再交付する。
3. 評議員の任期は1年とし、再任をさまたげない。
4. 評議員の資格更新手続きは4年毎(承認された理事会の4年後の理事会で審査)に行う。(2009/10/3改正)
5. 評議員の資格更新を希望するものは所定の書類を理事会に提出しなければならない。
評議員資格更新時の学会活動業績基準として以下のいずれかを満たす。
 - 1) 前回更新後の4年間、あるいは新規評議員は更新期限前の4年間に筆頭著者、共著者を問わず外科に関する論文が最低1編はあること。
 - 2) 前回更新後の4年間、あるいは新規評議員は更新期限前の4年間に筆頭演者、共同演者問わず、北海道外科学会で最低4回は発表しているかあるいは司会、座長、コメンテーターをつとめていること。
6. 評議員になることを希望するものは所定の書類と推薦状を理事会に提出しなければならない。
7. 理事はその任期中は評議員の資格を有するものとする。
8. 評議員は67歳(年度始め)を越えて再任されない。
9. 評議員の会費は7,000円とする。

北海道外科雑誌投稿規定

2012年12月改訂

一般事項：

1. 投稿原稿は原著論文、症例報告、Publication Report、特集、カレントトピックスとする。
 - (1) 原著論文、症例報告に関しては年に一度優秀演題を選出し、北海道外科学会にて表彰することとする。
 - (2) 特集、カレントトピックスに関しては依頼原稿とする。
 - (3) Publication Report は、過去数年以内に執筆し公表された英文論文一編（原著・症例報告を問わない）に関して著者自身が日本語要旨を作成し紹介するものである。その際図表を転載するには著者本人が初出雑誌等に転載許可をとることとする。
2. 著者ならびに共著者は原則として本会会員に限る。非会員でも投稿は可能であるが、非会員の場合はその旨を明記し、本会会員の推薦を得ること。
3. 原稿は他の雑誌に未掲載のものとし、他誌との二重投稿は認めないものとする。
4. 投稿論文は編集委員長が選任した査読員2名による査読を受け、採否が決定される。採用原稿は毎年6月と12月に発行される本誌に掲載する。
5. 著者校正は1回とする（原則として字句の訂正のみとし、大きな変更をしないこと）。
6. 英文抄録については、原則として事務局が専門家に依頼して英文の文法についてのみ校正を行う。
7. 原稿体裁・投稿料：原著論文は本文・図・表を含めた刷り上がり4頁、症例報告は3頁、Publication Report は2頁まで無料とし、超過分は1頁につき7千円を著者負担とする（依頼原稿はこの限りではないが、原著論文と同程度の枚数を目安に作成すること）。上記頁数を著しく超過する場合には、著者負担の有無にかかわらず原稿は受理出来ない場合がある。図・表は4枚まで無料とし、超過分は実費を著者負担とする（依頼原稿はこの限りでない）。

	刷り上がり 頁数	総文字数 (目安)	要旨	英文抄録	文献数
原著論文	4頁	6,000字 程度	400字以内	200語以内	30以内
症例報告	3頁	4,000字 程度	400字以内	200語以内	15以内
Publication Report	2頁	3,200字 程度以内	なし	なし	なし
	1頁	1,200字 程度以内	なし	なし	なし

※刷り上がり頁数は題名・要旨・本文・文献・図表・および図の説明を含めたものである。

※目安として、テキストのみの場合1頁2,000文字、一般的な大きさの図表は360文字と換算される（但し文字数の多い

表や縦長のものはその限りではない）。

※総文字数は、本文と文献を指す。

※依頼原稿：特集、カレントトピックスの原稿体裁は原著論文を目安とする。

8. 別刷は30部を無料進呈し、これを超える別刷はその実費を別途請求する。

9. 別頁に定める「患者プライバシー保護に関する指針」を遵守し、原稿（図表を含む）に患者個人を特定できる情報が掲載されていないことを確認しなければならない。

10. 掲載後の全ての資料の著作権は北海道外科学会に帰属するものとし、他誌などに使用する場合は本編集委員会の同意を必要とする。

11. Secondary Publication について

本誌は International Committee of Medical Journal Editors の “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication” <http://www.icmje.org/index.html> の III.D.3. Acceptable Secondary Publication を遵守した場合にこれを認める。本誌に掲載された和文論著を外国語に直して別の雑誌に投稿したい際は、Secondary publication 許可申請書に両原稿を添えて申請すること。別の雑誌に掲載された外国語論著を和文に直して本誌に掲載希望の場合には、両原稿に先方の編集委員長の交付した Secondary publication 許可書を添えて投稿すること。（元の原稿が既に掲載されている場合には、その頁のコピーまたは抜き刷り、別刷りで代用可。）

原稿作成上の注意事項：

投稿原稿は、原則として印刷物ではなくデジタルデータのみとする。本文を Microsoft Word ファイル形式あるいはテキストファイル形式で作成し、図・写真は Microsoft PowerPoint ファイルあるいは JPEG ファイル、TIFF ファイルで作成すること。

原稿の形式は以下の通りとし、各項目（1～7）の順に改頁し、通し頁番号を付ける。文字数は左表を参照のこと。

1. 表紙

(1) 表題

(2) 著者名

（複数施設の場合は右肩に1), 2) …で区別する）

(3) 所属施設名・科名

（省略しないこと。複数施設の場合は右肩に1), 2) …で区別する）

(4) Publication Report の場合

原題, 著者名, 出典雑誌, 巻, 号, 頁

(5) Corresponding author

氏名, 住所, 電話番号, FAX 番号, e-mail アドレス

(6) 別刷所要数

を記載すること。

2. 論文要旨

400字以内の要旨にキーワード(5つ以内, 日本語・英語どちらでも可)および欄外見出し(running title, 15字以内)を付すこと。

3. 本 文

(1) 原稿は当用漢字および新かなづかいで分かり易く記載する。学術用語は日本医学会医学用語委員会編「医学用語辞典」による。外人名, 雑誌名などは原語を用いるが, 日本語化した外国語はカタカナを用い, 無用な外国語の使用は避ける。

(2) テキストファイルはA4サイズで作成し, 文字サイズは12ポイント, 1ページ30行, 1行35文字とする。

(3) 外国語および数字は半角文字とする。固有名詞以外で文中にある場合は小文字始まりとする。

(4) 句読点にはコンマ(,)句点(.)を用いる。

(5) 引用文献は引用順に番号をつけ, 本文中の引用箇所には角括弧([1], [2,3], [4-6]等)で記す。

(6) 図1, 図2のように挿入順にアラビア数字で番号を付し, 本文にはその挿入箇所を指定すること(括弧で括る)。

4. 英文抄録

日本語要旨に合致した英文抄録を, 表題, 著者名, 所属, 要旨の順に200語以内で作成する。

5. 文 献

本文中に付した引用番号順に配列する。著者名は3名まで列記し, それ以上は, 邦文では「他」, 英文では「et al.」と記載する。

(1) 雑誌の場合

著者名, 論文題名, 雑誌名, 西暦年: 巻: 最初頁-最後頁

例1) 角浜孝行, 赤坂伸之, 熱田義顕, 他. 小児開心術における陰圧吸引補助脱血法の無輸血手術に与える効果. 北外誌 2007; 52: 17-21

例2) Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, et al. Effect of body mass index on short-term outcomes after colectomy for cancer. J Am Coll Surg 2009; 208: 53-61

(2) 単行本の場合

著者名, 題名, 編集者, 書名, (必要あれば版数), 発行地: 発行所: 西暦年: 最初頁-最後頁

例1) 福田篤志, 岡留健一郎. 胸郭出口症候群と鎖骨

下動脈盗血症候群. 龍野勝彦, 他編集, 心臓血管外科テキスト. 東京: 中外医学社; 2007; 504-507

例2) Costanza MJ, Strilka RJ, Edwards MS et al. Endovascular treatment of renovascular disease. In: Rutherford RB, ed. Vascular Surgery. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005; 1825-1846

6. 表

本文中に挿入された順に表1, 表2のようにアラビア数字で番号を付し, それぞれの表にタイトルをつけること。改行した後に表本体を記載, 表中で使用した略語は表の下に説明を記載すること。

7. 図(絵・写真)

本文中に挿入された順に図1, 図2のようにアラビア数字で番号を付し, それぞれの図にタイトルをつけること。1行改行し図の説明を簡潔に記載すること。

原稿送付と必要書類:

1. 投稿に際しては作成した原稿データをCD-R, DVD-R, あるいはUSBフラッシュメモリに保存して事務局宛に郵送すること(返却はしないこととする)。

2. 原稿本文はMicrosoft Word書類あるいはテキスト書類で作成する。

3. 図のファイル形式はJPEGあるいはTIFFとし, ファイル本体あるいはPowerPoint書類で提出する。画像ファイルの大きさは最低B7サイズ(91mm×128mm)とし, 解像度は写真およびグレースケールの図は300dpi以上, 絵(ラインアート)は600dpi以上とする。PowerPointで作成した図表はPowerPointファイルで提出してもかまわない。

4. 二重投稿および著作権誓約書

巻末の誓約書に著者および共著者全員が自筆署名した上で提出する。

5. 利益相反宣誓書

臨床研究に関する論文は, 利益相反関係(例: 研究費や特許取得を含む企業との財政的関係, 当該株式の保有など)の有無を巻末の宣誓書に署名の上, 提出すること。利益相反関係がある場合には, 関係する企業・団体名を論文本文の最後に明記すること。

6. 投稿論文チェックリスト

論文を上記の要領で作成し, かつ, 巻末のチェックリストに従って確認してから投稿すること。

宛先: 〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学医学部 消化器・総合・乳腺・内分泌外科学講座
北海道外科雑誌編集委員会事務局

メールアドレス: hokkaido-j-surg@sapmed.ac.jp

誓 約 書

北海道外科雑誌

編集委員会御中

令和 年 月 日

著者名（共著者全員自筆署名）

.....

.....

.....

.....

下記投稿論文は，その内容が他誌に掲載されたり，現在も他誌に投稿中でないことを誓約いたします。また掲載後のすべての資料の著作権は北海道外科学会に属し，他誌への無断掲載は致しません。

記

<論文名> _____

利益相反（Conflict of Interests）に関する情報公開について

下段の括弧のいずれかに丸印をつけ、共著者を含め、著者全員が署名した上で、提出してください。

北海道外科雑誌へ投稿した下記論文の利益相反の可能性のある金銭的・個人的関係（例：研究費・特許取得を含む企業との財政的關係，当該株式の保有など）については，次の通りであることを宣誓いたします。

論文題名：

- () 利益相反の可能性のある金銭的・個人的関係はない。
- () 利益相反の可能性のある金銭的・個人的関係がある（ある場合は，関係した企業・団体名の全てを以下に宣誓・公開してください。紙面が不足する場合は裏面に記入してください）。

筆頭著者署名 _____

共著者署名 _____

共著者署名 _____

共著者署名 _____

共著者署名 _____

共著者署名 _____

共著者署名 _____

共著者署名 _____

「北海道外科雑誌」論文投稿チェックリスト

【各項目を確認し、チェックマークを入れてください】

- 共著者を含め北海道外科学会の会員ですか（非会員の方が含まれている場合は氏名を明記してください）
-

- 非会員には本会会員の推薦が必要です。どなたの推薦ですか（推薦者自署）
-

- 論文形態は何ですか
 原著 症例報告 その他

- 要旨字数は規定内ですか（400字以内，Publication Reportを除く）

- キーワードは5個以内ですか

- 欄外見出しは15字以内ですか

- 英文抄録は200語以内ですか

- 原稿枚数は規定内ですか

- 冗長でなく，簡潔な文章になっていますか

- 引用文献の書式および論文数は規定に沿っていますか（原著30箇以内，症例15箇以内）

- 頁番号を付していますか

- 患者プライバシー保護の指針を厳正に遵守していますか

- 必要書類はそろっていますか
 誓約書 利益相反宣誓書

*このリストも原稿とともに郵送願います

患者プライバシー保護について

日本外科学会を含める外科系学会より症例報告を含む医学論文における患者プライバシー保護に関する指針が提示されております。本誌へ投稿の際には下記の「症例報告を含む医学論文及び学会研究発表における患者プライバシー保護に関する指針」を遵守する様、お願い致します。

「症例報告を含む医学論文及び学会研究発表における患者プライバシー保護に関する指針」

医療を実施するに際して患者のプライバシー保護は医療者に求められる重要な責務である。一方、医学研究において症例報告は医学・医療の進歩に貢献してきており、国民の健康、福祉の向上に重要な役割を果たしている。医学論文あるいは学会・研究会において発表される症例報告では、特定の患者の疾患や治療内容に関する情報が記載されることが多い。その際、プライバシー保護に配慮し、患者が特定されないよう留意しなければならない。

以下は外科関連学会協議会において採択された、症例報告を含む医学論文・学会研究会における学術発表における患者プライバシー保護に関する指針である。

- 1) 患者個人の特定可能な氏名、入院番号、イニシャルまたは「呼び名」は記載しない。
- 2) 患者の住所は記載しない。但し、疾患の発生場所が病態等に関与する場合は区域までに限定して記載することを可とする。(神奈川県、横浜市など)。
- 3) 日付は、臨床経過を知る上で必要となることが多いので、個人が特定できないと判断される場合は年月までを記載してよい。
- 4) 他の情報と診療科名を照合することにより患者が特定され得る場合、診療科名は記載しない。
- 5) 既に他院などで診断・治療を受けている場合、その施設名ならびに所在地を記載しない。但し、救急医療などで搬送元の記載が不可欠の場合はこの限りではない。
- 6) 顔写真を提示する際には目を隠す。眼疾患の場合は、顔全体が分からないよう眼球のみの拡大写真とする。
- 7) 症例を特定できる生検、剖検、画像情報に含まれる番号などは削除する。
- 8) 以上の配慮をしても個人が特定化される可能性のある場合は、発表に関する同意を患者自身（または遺族か代理人、小児では保護者）から得るか、倫理委員会の承認を得る。
- 9) 遺伝性疾患やヒトゲノム・遺伝子解析を伴う症例報告では「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省及び経済産業省）（平成13年3月29日、平成16年12月全部改正、平成17年6月29日一部改正、平成20年12月1日一部改正）による規定を遵守する。

北海道外科学会学会賞・奨励賞のご案内

北海道外科学会は、対象論文を北海道外科雑誌第47巻以後の投稿論文に限って、北海道外科学会学会賞、奨励賞を授与することとなっております。選考の概要に関しては下記の通りです。

会員の皆様には今後とも当雑誌に奮ってご投稿をお待ちしております。

編集委員会

1. 選考対象論文と選考対象者

選考対象論文については各巻ごとの1および2号に掲載された論文の中から特集などの依頼論文を除いた投稿論文のすべてとして、学会賞、奨励賞を選考する。

選考対象者となりうる著者とは、1各論文の筆頭著者であること、2北海道外科学会会員として登録されていること、3受賞年度まで年会費を完納しかつ表彰式に出席できること、を原則とする。

2. 選考過程および表彰

各巻2号が発刊された後に最初に開催される編集委員会の7日前までに、すべての対象論文に対し編集委員および編集幹事の投票による評価を行い、上位高得点の論文を候補論文とする。

編集委員会にて被推薦論文内容を検討した後に、賞の対象とする論文を承認し、北海道外科学会理事会へ推薦する。同理事会は各賞の該当論文を決定し、会長が理事会開催後の評議員会にて表彰するとともに次号の本誌にて受賞者を紹介(筆頭著者名、論文発表時所属施設名、論文題目名、発表巻号頁、発表年)する。

3. 受賞の内訳とその対象数

各巻の論文の中から、原則として、学会賞については原著あるいはこれに準ずる論文から1編、奨励賞については症例報告あるいはこれに準ずる論文から1編の計2編が選択される。

4. 問い合わせ先

北海道外科雑誌編集委員会

委員長 竹政 伊知朗

事務局幹事 信岡 隆幸

事務局 札幌医科大学 消化器・総合、乳腺・内分泌外科学講座

〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目

TEL：011-611-2111 (内線32810)

FAX：011-613-1678

編 集 後 記

新型コロナウイルスの流行が世界を変えてしまいました。皆様方も対応にご尽力、ご苦労されていることと思います。4月から開始した学生の臨床実習は資料の提示とWEB meetingで行っています。学生さんからは、外科に興味があるので手術実習を楽しみにしていたのに残念、との声が聞かれます。こちらとしても手術の楽しさ、診療や腫瘍学のおもしろさをアピールするチャンスなのに... 寂しい限りです。また、地方会は若手の大事な研修の場です。学生セッションも盛り上がり、軌道にのりつつあったHOPESは1年延期となりました。

一方、病院内や学会などの委員会のほとんどはWEB会議となり、報告事項だけの会議はメール審議となりました。家族と過ごす時間が増えた方も多いのではないのでしょうか。

(H.Y)

編 集 委 員

東 信良, 紙谷 寛之, 川原田修義, 角 泰雄,
武富 紹信, 竹政伊知朗, 平野 聡, 古川 博之,
松居 喜郎, 山下 啓子, 渡辺 敦

(五十音順)

編 集 顧 問

安倍十三夫, 葛西 眞一, 加藤 紘之, 久保 良彦,
小松 作蔵, 佐々木文章, 笹嶋 唯博, 佐野 文男,
田辺 達三, 藤堂 省, 平田 公一, 水戸 廻郎

(五十音順)

令和2年6月20日印刷

令和2年6月20日発行

北 海 道 外 科 雑 誌

第 65 卷 1 号

発 行 北海道外科学会

編 集 北海道外科雑誌編集委員会

(委 員 長 竹 政 伊 知 朗)

(事 務 局 札幌医科大学 消化器・総合, 乳腺・内分泌外科学講座)

(事務局幹事 信 岡 隆 幸)

印 刷 所 有限会社たけはらプリントメディカアート

札幌市中央区南12条西13丁目2-10

TEL 011-561-9305

The Hokkaido Journal of Surgery

Volume 65 June 2020 Number 1

Preface	Hiroyuki FURUKAWA	1
Topics		
Video-assisted Thoracoscopic Surgery for Congenital Cystic Lung Diseases in Children	Kichizo KAGA et al	2
Current status of diagnostic methods for lung cancer	Masahiro KITADA et al	8
Robot-assisted thoracic surgery for lung cancer	Masahiro MIYAJIMA et al	14
Current Topics		
Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure	Toshihisa ANZAI	18
Medical practice guidelines for primary lung cancer, pleural mesothelioma and thymoma: what surgical treatments are recommended?	Atsushi WATANABE	23
Revised Points of Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma in 2017	Hideki YOKOO et al	27
Gastric cancer treatment guidelines 5th edition	Yuma EBIHARA et al	31
Understanding the JSCCR Guidelines 2019 for the Treatment of Colorectal Cancer	Yasuo SUMI	36
The essence and the revised points of the breast cancer treatment guidelines (2018 version)	Masato TAKAHASHI	41
Case Reports		
A case of HER2-positive recurrent breast cancer maintaining a clinical complete response for 5 years	Miyako NARA et al	46
Laparoscopic high anterior resection for a case of rectal cancer in a patient with horseshoe kidney	Shuhei SANO et al	51
A CASE OF RECURRENT GASTRIC CANCER WITH SPONTANEOUS RUPTURE OF LIVER METASTASES.	Mariko FURUKORI et al	55
A Case of inflammatory pseudotumor of the mesentery that was difficult to diagnose preoperatively	Mikako GOCHI et al	60
Two cases of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in patients over 100 years old	Tomohiro TAKEDA et al	64
Re-Rastelli operation as 5th cardiac surgery via a cardiopulmonary bypass prior to re sternotomy and systemic hyperkalemia: report of a case	Daita KOBAYASHI et al	69
A CASE OF SPLENIC LYMPHANGIOMA WITH PAPILLARY ENDOTHELIAL PROLIFERATION	Tomotaka KURAYA et al	74
Publication Reports		
Perioperative Changes of the Slope in the Preload Recrutable Stroke Work Relationship by a Single-Beat Technique After Mitral Valve Surgery in Functional Mitral Regurgitation With Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy	Takahiro ISHIGAKI et al	79
Effectiveness and Safety of Ultrasound Guided Lower Extremity Nerve Blockade in Infragenicular		
Bypass Grafting for High Risk Patients With Chronic Limb Threatening Ischaemia	Shinsuke KIKUCHI et al	80
Applicability of Combined Use of Extracorporeal Support and Temperature-Controlled Machine Perfusion Preservation for Liver Procurement of Donors After Cardiac Death in Pigs	Masahiro HAGIWARA et al	84
Proceedings		
The 32th Meeting of Society of Organ Substitution and Regeneration Medicine		88
Postscript	Keiko YAMASHITA	104
