

市川総合病院外科学講座

プロフィール

1. 教室員と主研究テーマ

教授	松井 淳一	膵・胆道癌に対する各種外科手術の術後における膵、胆道の機能の検討 膵・胆道癌に対する外科的手術を中心とした集学的治療 各種消化器癌に対する集学的治療
准教授	原田 裕久	虚血肢血管再生に対するエストロゲンの効果に関する基礎的検討 移植血管の内膜増殖抑制に関する基礎的検討 腹部大動脈瘤ステントグラフト治療における患者背景と予後因子の検討 人工血管内シャントの遠隔期狭窄を規定する因子の臨床的検討
講師	和田 徳昭	乳癌センチネルリンパ節転移陽性症例における腋窩手術の予後に対する影響
	江口 圭介	IIIA 期(N2)原発性肺癌に対する外科治療における役割
	瀧川 穰	肝胆膵領域癌に対する EUS を用いた診断と手術を中心とした集学的治療 膵切除後の残膵に対する経過観察と残膵病変の検討 単孔式腹腔鏡下手術の開発、展開
助教	浅原 史卓	大腸 mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) の臨床病理学的背景と予後因子の検討
	小倉 正治	食道扁平上皮癌における CXCL-8/CXCR-2 network の臨床的意義
	冠城 拓示	臥位と左側臥位とを併用した胸腔鏡下食道切除術の有効性についての検討
	関本 康人	ミニブタ腸骨動脈における生体吸収性ポリ-L-乳酸スキャフォールドと金属ステント留置後の比較検討
	藤山 芳樹	

2. 成果の概要

1) 膵・胆道癌に対する各種外科手術の術後における膵、胆道の機能の検討と集学的治療

膵癌に対して、膵頭十二指腸切除術や膵体尾部切除術など定型的手術に加えて、門脈・動脈合併切除を伴う拡大切除術、あるいは幽門輪温存膵頭十二指腸切除術、脾および脾動静脈温存膵体尾部切除術などの機能温存手術を行っている。特に、膵頭十二指腸切除術においては、膵管空腸粘膜吻合法、ならびに今永法消化管再建を工夫し良好な術後成績である。膵切除術後残存膵の形態、機能などを内視鏡を中心に検索している。その手術成績、および術後内視鏡検討結果を第 26 回日本肝胆膵外科学会・学術集会(和歌山)、第 41 回日本膵切研究会(東京)、第 70 回日本消化器外科学会総会(浜松)などで発表した。膵癌術後を中心にジェムシタピン(GEM)、S-1、あるいは門脈注入化学療法などによる集学的治療を行い膵癌、胆道癌の治療成績の向上を図っており、現在慶應義塾大学外科を中心として多施設研究を行っている。

2) 虚血肢血管再生に対するエストロゲンの効果に関する基礎的検討

オス・メスおよび卵巣摘除後のメスのマウス大腿動脈を切離し、虚血肢モデルを作成した。同モデルにおいて、各群における血管再生の度合いの差異を病理学的あるいは分子生物学的に検討し、またこの性差のメカニズムとして女性ホルモンであるエストロゲンの関与を検討した。結果、メスに比較してオスの、また卵巣摘除によってエストロゲンが枯渇したメスの血管再生は抑制されており、血管再生におけるエストロゲンの促進効果が示唆された。

J Surg Res. 178(2), 2012

3) 膵切除後の残膵に対する経過観察と残膵病変の検討

近年の膵臓外科治療の進歩により長期生存例が多くなり残膵に二次的な病変を発症する症例も散見されるが、その臨床的意義は明らかではない。今回我々は第 41 回日本膵切研究会で残膵の追跡と残膵病変に関するアンケート調査を行い、91 施設(回収率 61.9%)から回答が得られ、2009~2013 年の膵切除総数 15,777 例中 212 例(1.3%)の残膵切除症例が集計され解析を行った。膵切除後の経過観察は間隔が 3-4 ヶ月 77%、期間 5 年以上 83%で、CT を中心に詳細に行われていた。残膵病変は初回切除より中央値 33 ヶ月で切除され、病理は浸潤性膵管癌 50%、IPMN 由来浸潤癌 21%、IPMN17%であった。手術は 85%に

残膜全摘が行われ、全合併症率 36%、1 例を除く全例が軽快退院された。残膜病変に対する積極的な残膜切除は難治度が高いものの根治的に安全に施行され、術後短期成績も良好であった。上記得られた結果に関して第 70 回日本消化器外科学会総会シンポジウム、第 46 回日本膵臓学会大会パネルディスカッションにて発表した。

4) IIIA 期 (N2) 原発性肺癌に対する外科治療における役割

縦隔リンパ節に転移を伴う N2 原発性肺癌の手術適応はいまだ議論があるところである。5 年生存率の比較では、放射線及び化学療法の成績との有意な差は認められないが、手術ではより長期の 10 年生存率 20-30%が確認されている。また縦隔リンパ節の転移が single station である場合、multiple station の転移よりも手術成績が良好という報告もあり、高齢者など全身化学療法が難しい症例の治療にはむしろ手術の方が適応できる場合もあり、N2 肺癌治療における外科治療の適切な役割について検討していく必要がある、治療成績の向上のための導入放射線化学療法を呼吸器内科、放射線科と共同で開始した。

5) 大腸 mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) の臨床病理学的背景と予後因子の検討

大腸の神経内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, 以下 NEC) の発生頻度は原発性大腸癌の 0.2%程度とされ、2010 年の WHO 分類では、腺癌と NEC の両成分を有する腫瘍のうち、各々の成分がいずれも 30%以上を占めるものは mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) と定義される。過去の報告例において、医中誌で「大腸」、「結腸」、「直腸」、「MANEC」を、PubMed では「colorectal」、「colon」、「rectum」、「MANEC」を検索語として検索を行い、2010 年の WHO 分類に従って診断された報告例のうち、腫瘍局在、TNM 分類 (UICC 第 7 版に準拠)、腫瘍径および生存期間について確認可能であった大腸 MANEC の 38 例について検討を行った。検討した各項目と生存期間について、単変量解析では Logrank test を、生存期間に関係する項目に対する多変量解析では Cox 比例ハザードモデルを用い、p 値が 0.05 未満を有意差ありと判定した。単変量解析にて腫瘍局在、腫瘍の深達度、リンパ節転移および遠隔転移の有無、および腫瘍径において、生存期間に有意差を認めたが、多変量解析においては有意差を認めたのは腫瘍径およびリンパ節転移であった。

6) 食道扁平上皮癌における CXCL-8/CXCR-2 network の臨床的意義

食道扁平上皮癌の予後は不良であり、治療には手術、化学療法、放射線療法といった集学的治療法が選択されるが抵抗性を示す症例も少なくない。ケモカインである CXCL-8 は、その receptor である CXCR-2 と結合して癌細胞に発現し、腫瘍細胞の血管新生、増殖浸潤、活性化に働くが、食道扁平上皮癌での臨床的意義は不明である。本研究では、食道扁平上皮癌における CXCL-8、CXCR-2 の発現の有無を検討し、予後予測における臨床マーカーとしての有用性、新規治療としての可能性につき検討した。CXCL-8、CXCR-2 双方を発現する例では腫瘍進行例が多く、特に術前から炎症、凝固能が活性化されていた。また食道癌再発や予後に強く関係しており、CXCL-8-CXCR-2 による network が食道扁平癌の悪性度、進行度に関与している可能性が示唆された。CXCL-8、CXCR-2 は、食道扁平上皮癌患者の予後を予測する上で有力なマーカーとなりうる可能性があり、今後 CXCL-8-CXCR-2 network を阻害する分子標的薬の開発による新たな治療戦略が期待される。

Clinical significance of CXCL-8/CXCR-2 network in esophageal squamous cell carcinoma. Surgery 2013; 154: 512-520.

7) ミニブタ腸骨動脈における生体吸収性ポリ-L-乳酸スキャフォールドと金属ステント留置後の比較検討

生体吸収性ポリ-L-乳酸スキャフォールドである Igaki-Tamai ステント (ITS) は金属ステント (BMS) の諸問題を解決できる可能性のある、次世代のデバイスとして期待されている。今回、ミニブタ 5 頭の両側腸骨動脈に ITS と BMS をそれぞれ留置し、留置前後および留置 6 週間後に血管撮影検査と血管内超音波検査 (IVUS) を行い評価した。IVUS による評価で、留置 6 週間後の狭窄率は両群間で有意差を認めず、新生内膜増殖は ITS 群で有意に減少した。一方、血管リモデリングは ITS 群で有意に陰性であり、ITS のステント拡張力が BMS と比較して劣るためと考えられた。また、病理組織学的評価も行い、血管壁炎症スコアおよび損傷スコアは両群間で有意差を認めなかった。短期的成績において、ITS は BMS と同等の成績が得られたが、ステント拡張力は BMS より劣るため、留置する病変を選択して使用することが望ましいと考えられた。

8) 臥位と左側臥位とを併用した胸腔鏡下食道切除術の有効性についての検討

食道癌根治術は、非常に大きな侵襲を伴う手術手技である。侵襲の低減化を目指して、胸腔鏡下食道切除術 (thoracoscopic esophagectomy: TE) が臨床導入されており、多くの研究グループがその有用性を報告している。当初、左側臥位での TE (TE in the left lateral decubitus position: LD-TE) が一般的であったが、その後、腹臥位での TE の有用性が報告された。腹臥位 TE では、中下縦隔操作での術野

展開に優れ、また術中肺損傷を低減できるという利点があるものと考えられた。一方で、LD-TE にも上縦隔郭清の確実性などの利点があるものと考えられる。当初慶應義塾大学医学部外科学教室では、LD-TE を採用してきたが、両体位の利点を生かすべく、左側臥位と腹臥位とを併用したハイブリッド体位での胸腔鏡補助下食道切除術 (TE in the hybrid position: hybrid-TE) を考案し臨床導入してきた。LD-TE 施行例 (33 例) と、hybrid-TE 施行例 (45 例) を、その手術成績に関して retrospective に比較検討した。両群を比較すると、hybrid-TE 群で有意に cStage III 以上の症例が多かったが、生存期間に両群に有意差はなかった。手術時の縦隔郭清リンパ節個数は hybrid-TE 群で有意に多かった。術後の縦隔リンパ節再発は、有意差は認めなかったが hybrid-TE 群に少ない傾向であった。hybrid-TE では、より徹底した縦隔郭清が可能となり、生存成績向上に寄与している可能性が示唆された。術後 1 日目の酸素化は hybrid-TE 群で良好であった。術後反回神経麻痺が hybrid-TE 群で有意に多かったが、術後肺炎に関しては両群で有意差なく、その他の合併症、手術関連死亡に関しても両群で有意差を認めなかった。hybrid-TE では中下縦隔操作における術中肺損傷の低減化がもたらされたものと考えられた。

9) 乳癌センチネルリンパ節転移陽性症例における腋窩手術の予後に対する影響

2008 年 1 月から 2015 年 12 月までに、SLN 生検が成功した cT1-4N0M0 浸潤性乳癌は 452 例で、この内 SLN 転移陽性であった 91 例を腋窩郭清群(郭清群; 66 例)と腋窩温存群 (温存群; 25 例) に分けて患者背景、予後を後ろ向きに検討した。両群間の臨床的背景に差を認めなかった。SLN 転移径が測定できた症例は郭清群 34 例でその内マクロ転移 23 例、平均転移径 $4.5 \pm 3.6\text{mm}$ 、温存群 25 例ではマクロ転移 5 例、平均転移径 $1.4 \pm 1.5\text{mm}$ で、有意に温存群で小さかった ($p < 0.01$)。観察期間中央値 47 カ月 [3-97 カ月] で、再発を郭清群、温存群でそれぞれ 6 例、3 例、全死亡をそれぞれ 3 例、1 例に認めた。いずれも腋窩リンパ節再発は認めなかった。Kaplan-Meier による健存、全生存曲線ともに両群間に Log-rank test で有意差を認めなかった。3 年健存率は郭清群 90% [95%CI 82-99%]、温存群 90% [67-100%] であった。SLN 転移径以外の患者背景に差はなく、観察期間が短い郭清群と比較し温存群は腋窩再発もなく予後も同等であった。

3. 学外共同研究

担当者	研究課題	学外研究施設		
		研究施設	所在地	責任者
松井 淳一	浸潤性膵管癌切除症例に対する門注療法および TS-1 を用いた術後補助化学療法の第 II 相試験	慶應大学医学部一般・消化器外科	東京都新宿区	北川 雄光
松井 淳一	第 41 回日本膵切研究会アンケート「膵切除術後の残膵病変」への回答	日本膵切研究会施設会員	日本各地	施設長
松井 淳一	胆道癌切除例に対する TS-1 術後補助化学療法の Feasibility 試験	慶應大学医学部一般・消化器外科	東京都新宿区	北川 雄光
松井 淳一	根治切除後膵癌・胆道癌症例に対する TS-1 の隔日投与方法の有効性・安全性の検討 Feasibility Study	慶應大学医学部一般・消化器外科	東京都新宿区	北川 雄光
松井 淳一	膵全摘患者に対する前向き実態調査	近畿大学 外科学肝胆膵部門	大阪狭山市	竹山 宜典
松井 淳一	膵頭十二指腸切除術後膵液瘻 grade C の危険因子の同定 —前向き観察多施設共同研究—	和歌山県立医科大学第 2 外科	和歌山市	山上 裕機
和田 徳昭	センチネルリンパ節転移陽性乳癌における腋窩治療の最適化に関する研究	日本乳癌学会学術委員会 班研究	東京都江東区	井本 滋

担当者	研究課題	学外研究施設		
		研究施設	所在地	責任者
小倉 正治	臨床病期 I B/II/III 食道癌 (T4 を除く) に対する術前 CF 療法/術前 DCF 療法/術前 CF-RT 療法の第 III 相比較試験 (JCOG1109)	国立がん研究センター	東京都中央区	井垣 弘康
小倉 正治	消化管・肝胆膵原発の切除不能・再発神経内分泌癌 (NEC) を対象としたエトポシド/シスプラチン療法とイルノテカン/シスプラチン療法のランダム化比較試験	国立がん研究センター	東京都中央区	奥坂 拓志 加藤 健 朴 成和
小倉 正治	食道癌におけるフィブリノゲンとアルブミンの予後予測因子としての有用性に関する多施設共同前向き研究	慶應義塾大学医学部一般・消化器外科	東京都新宿区	北川 雄光

4. 研究活動の特記すべき事項

学会・研究会の主催

主催者名	開催年月日	学会・研究会名	会場	開催地
原田 裕久	2015. 12. 12	第 166 回血管外科症例検討会	東京歯科大学水道橋校舎	東京都千代田区

シンポジウム

シンポジスト	年月日	演題	学会名	開催地
関本 康人	2015. 7. 11	AVG 流出路静脈狭窄に対するステント留置術の検討	第 35 回日本静脈学会総会	奈良市
瀧川 穰	2015. 7. 17	Redo pancreatotomy after resection of pancreatic cancer: A study of 87 cases	第 70 回日本消化器外科学会総会	浜松市
関本 康人	2015. 11. 28	高齢者に対する腹部大動脈ステントグラフト内挿術の検討	第 77 回日本臨床外科学会総会	福岡市

学術学会に相当しない団体が開催するセミナー・研究会・カンファレンス等における発表・講演

講演者	年月日	演題	会合の名称	開催地
江口 圭介	2015. 10. 15	呼吸器外科の診療	市川リレーションシップカンファレンス	市川市
和田 徳昭	2015. 11. 14	本邦におけるセンチネルリンパ節生検をともなう腋窩手術のアンケート調査 ー乳癌学会班研究ー	第 17 回 SNNS 研究会学術集会	横浜市

小倉 正治	2016. 2. 13	背側の受けを意識した腹腔鏡下 胃切除での幽門下リンパ節郭清	第 21 回千葉内視鏡外科 研究会	千葉市
-------	-------------	----------------------------------	----------------------	-----