

## 「第28回北里腫瘍フォーラム」

## 腹腔鏡下大腸癌手術は低侵襲といえるか

中村 隆俊, 佐藤 武郎, 内藤 正規, 小倉 直人, 山梨 高広,  
三浦 啓寿, 筒井 敦子, 渡邊 昌彦

北里大学医学部外科学

腹腔鏡下手術は、切開創が小さく整容性に優れ、拡大視効果により詳細な解剖の把握が可能な低侵襲な術式である。しかし、本術式はすべての大腸癌に対して適応となっているわけではない。結腸癌では、欧米の大規模比較試験により、短期予後は腹腔鏡手術が優れており、長期予後は同等であると報告された。本邦では、大腸癌治療ガイドラインの見解として腹腔鏡下でのD3郭清は難度が高いためcStage II~IIIに対しては標準となる術式ではないとされている。直腸癌に対しての腹腔鏡下手術の適応は、機能性と根治性を十分に考慮する必要がある、慎重に決定されなければならない。腹腔鏡下手術の件数は現状では低侵襲性であるとの認識から急速に増加しており、各施設で安全に普及させていく必要がある。

**Key words:** 低侵襲手術, 腹腔鏡下手術, 短期・長期予後

## はじめに

1990年に初めて腹腔鏡下で大腸癌手術が施行されて以来、早期癌から進行癌に適応が拡大してきている。腹腔鏡下手術が普及する理由は、開腹手術との比較で術後疼痛の低減や術後腸閉塞の減少、術後入院期間の短縮、早期の社会復帰が可能であることなど術後のquality of lifeが良好であることが挙げられている<sup>1-7</sup>。これまで、進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術について、多くの腹腔鏡下手術と開腹手術との大規模臨床試験が海外で行われてきた。そして、本邦でも本年中には1,057例(腹腔鏡下手術529例, 開腹手術528例)が登録された大規模臨床試験の長期予後の結果が報告されようとしている<sup>8</sup>。腹腔鏡下大腸癌手術の低侵襲性を考える上で、海外の無作為比較試験(randomized controlled trial: RCT)を紹介し、本邦での短期の成績および大腸癌治療ガイドライン、内視鏡外科学会ガイドラインでの腹腔鏡下手術の適応を含めて概説する<sup>8-14</sup>。また、北里大学外科大腸グループの腹腔鏡下手術の治療成績を報告する<sup>11-20</sup>。

## 海外での結腸、直腸S状部癌に対する大規模臨床試験

## 1. Clinical outcomes of surgical therapy group study (COST study)

アメリカとカナダの48施設で1995年~2001年に集積された横行結腸と直腸を除外した大腸癌863例を対象としたRCTの結果では、入院日数は腹腔鏡下手術が短く( $P < 0.001$ )、鎮痛剤の使用日数も短期間であった( $P < 0.001$ )。術後30日以内の死亡率、合併症率、再入院率、再手術率は同等であった。長期予後では、再発率は開腹群21.8%、腹腔鏡群19.4%で有意差はなく、無病5年生存率にも両群間に有意差は認められなかった。再発形式は腹腔鏡群に腹膜播種が多いということはなく両群間に差はなかった。しかし、本試験の開腹手術への移行率(開腹移行率)は21%であり高率であった<sup>1-3</sup>。

## 2. Colon cancer laparoscopic or open resection trial (COLOR study)

オランダやスウェーデンなどのヨーロッパ7か国29施設によるRCTである。対象症例は、1997年から2003年に集積された横行結腸とStage IVを除くT1~3の結腸癌1,076例である。開腹移行率は17%であった。短期予後では、腹腔鏡下手術が術後疼痛や腸管蠕動の回復、術後在院日数が開腹手術より優れており低侵襲性が明

らかとなった。術後合併症率、手術死亡率は両群間で有意差は認められなかった。長期予後では、両群の再発形式に差はなく、無再発生存率、全生存率、局所再発率、遠隔転移率についても両群間に有意差はみられなかった<sup>4,5</sup>。

### 3. Medical research council's conventional versus laparoscopic-assisted surgery in colorectal cancer trial (CLASICC study)

イギリスの27施設で施行されたRCTで、1996年から2002年の間に集積された794例(結腸癌と直腸癌)を対象とした。開腹移行率は、結腸癌では25%、直腸癌34%で高率であった。結果は、創長が短い点は優れていたものの腸管蠕動の開始や経口摂取開始日などは両群間に有意差はなかった。腹腔鏡群の術後合併症率、手術死亡率は開腹手術と同等であり、腹腔鏡群の安全性が示された。結腸癌に限定すると腹腔鏡群の短期予後、術後3年無再発率、全生存率ともに開腹手術と同等であった<sup>6,7</sup>。

## 日本における腹腔鏡下大腸癌手術の臨床研究

### 1. Short-term surgical outcomes from a randomized controlled trial to evaluate laparoscopic and open D3 dissection for stage II/III colon cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0404 (JCOG: JAPAN Clinical Oncology Group).

本邦で行われたJCOG0404は、2004年から症例登録が開始され、2009年に登録が終了した進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に関するRCTである<sup>8</sup>。対象症例は、国内30施設から1,057例(腹腔鏡下手術529例、開腹手術528例)のcStage II/IIIの結腸、直腸S状部癌である。また、本試験の特徴はpStage IIIの場合は術後の補助抗癌剤を統一したことである。開腹移行率は5.4%であった。短期予後では、腹腔鏡下手術は開腹手術と比較して出血量が少なく( $P < 0.001$ )、腸管運動の開腹が早く( $P < 0.001$ )、入院期間は短かった( $P < 0.001$ )。また、創関連合併症も少なかった( $P = 0.007$ )。しかし、腹腔鏡下手術では手術時間が有意に延長した( $P < 0.001$ )。長期成績については2015年中に報告される予定である。

### 2. 大腸癌治療ガイドライン、内視鏡外科診療ガイドライン

内視鏡外科診療ガイドライン2014年版<sup>21</sup>では、結腸癌に対して腹腔鏡下手術は推奨されている。適応となる占居部位と病期は、盲腸、上行結腸、S状結腸および直腸S状部の癌はc Stageにかかわらず適応となる。横行結腸、下行結腸の場合は、術者の習熟度に応じて慎重に適応を決定する。適応を慎重に検討すべき併存症

と既往症については、次のように記載されている。すなわち、慢性の呼吸・循環器疾患を併存する患者では腹腔鏡手術の意義を勘案して慎重に適応を決定する。また、高度肥満や開腹歴のある患者では施設の習熟度に応じて適応を決定する。開腹手術に比して短期予後、長期予後が劣らないかについては、盲腸、上行結腸、S状結腸および直腸S状部の癌ではc Stageに関わらず短期予後は良好であり、安全性と長期成績は同等である。また、高齢者に対する腹腔鏡手術の適応については、短期予後は良好で、長期成績も同等であるが、高齢者特有の併存疾患を勘案し慎重に適応を検討する。直腸癌に対しての本法の推奨度は腹腔鏡手術を考慮してもよいとされている。しかし、開腹手術と比較した腫瘍学的安全性は確立されていないことは留意しておく必要がある。現状では適応となる病期は明らかにされていないが、臨床病期0/Iの直腸癌では技術的安全性は確認されている。習熟度に応じて十分なインフォームドコンセントのもとに適応を決定する。短期成績では、手術時間は長いと報告されているが、低侵襲性と整合性では優れている。開腹手術に比較して長期成績は劣るという報告は現在までにはないが、今後は質の高い臨床試験による評価が必要であるとしている。

大腸癌治療ガイドライン2014版<sup>22</sup>では、結腸癌および直腸S状部癌の腹腔鏡下手術に関してcStage II/IIIに対して個々の手術チームの習熟度を十分に考慮して適応を決定する。また、横行結腸癌、高度肥満例、高度癒着例も高難度であることに留意する。直腸癌に対する腹腔鏡下手術の有効性と安全性は十分に確立されており、適正に計画された臨床試験として実施することが望ましいとしている。

## 北里大学医学部外科大腸グループの臨床結果

### 1. cT2までの直腸癌に対する腹腔鏡下手術の有用性: A single-center experience of 137 cases

1998年2月から2010年12月までに施行したcT2までの直腸癌で腹腔鏡下手術を施行した137例を対象とした。腹腔鏡下直腸癌手術の手術成績、侵襲性、安全性および再発率、再発形式、長期予後について検討した。結果は、観察期間の中央値は64か月(9~156か月)であった。開腹移行率は2.8%(4/141)であった。術後合併症は37例(27%)に認められ、縫合不全が10例(7.9%)と最多で、腸閉塞が10例(7.3%)であった。再発率は6.6%であった。肺転移、肝転移が多かったが、ポート部再発は認められなかった。病理病期別10年無再発生存率、全生存率はpStage 0がそれぞれ100%、100%、pStage Iが96.7%、96.7%、pStage IIが100%、100%、pStage IIIが94.7%、94.7%であった。結論は、cT2までの直腸癌に対する腹腔鏡下手術の手術成績、

侵襲性、安全性は良好であり、無再発生存率や全生存率も良好な成績であった。以上よりcT2までの直腸癌に対する腹腔鏡下手術は低侵襲であり長期予後の成績からも妥当な術式であることが明らかとなった<sup>17</sup>。

2. pStage II, III結腸癌に対する腹腔鏡下手術の短期、長期予後の検討

腹腔鏡下手術を施行した結腸癌症例のうち、1998年1月から2006年12月の間に手術を施行したpStage II結腸癌105例、pStage III結腸癌症例148例(合計253例)を対象とした。手術成績、侵襲性、安全性および再発率、再発形式、長期予後について検討した。結果として、観察期間の中央値(範囲)は67か月(7~149か月)であった。開腹移行率は2%(5例)であった。術後合併症は23例(9%)に認められ、創感染11例(4.3%)が最多で、腸閉塞が5例(1.9%)であった。再発は66例(26%)に認め

られ、肝転移および肺転移が多かったが、ポート部再発は認められなかった。10年無再発生存率、全生存率は、pStage IIが92.9%、93.3%、pStage IIIA, Bが82.7%、82.9%、pStage IIICが70.3%、68.6%であった(Figure 1, 2)。結論は、pStage II, IIIの結腸癌に対する腹腔鏡下手術の治療成績、侵襲性、安全性は良好であり、全生存率、無再発生存率も良好であった。以上より、pStage II, III結腸癌に対する腹腔鏡下手術は、低侵襲であり長期予後の治療成績からも妥当な術式であることが明らかとなった<sup>18</sup>。

3. 肥満結腸癌に対する腹腔鏡下手術 (A Case-Matched Control Study)

Body mass index (BMI) が25 kg/m<sup>2</sup>以上の肥満患者に対する腹腔鏡下結腸癌手術の成績を、臨床病理学的に背景の同じBMIが24 kg/m<sup>2</sup>以下の腹腔鏡下結腸癌手術例

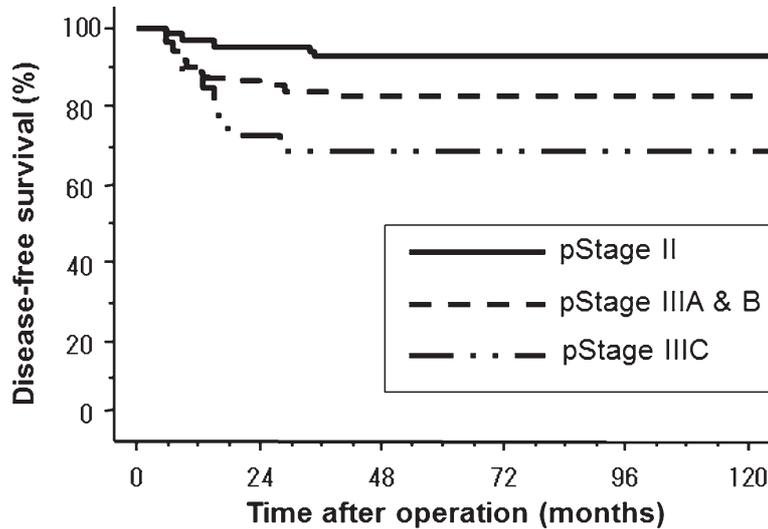


Figure 1. Disease-free survival by TNM Stage in patients with colon cancer

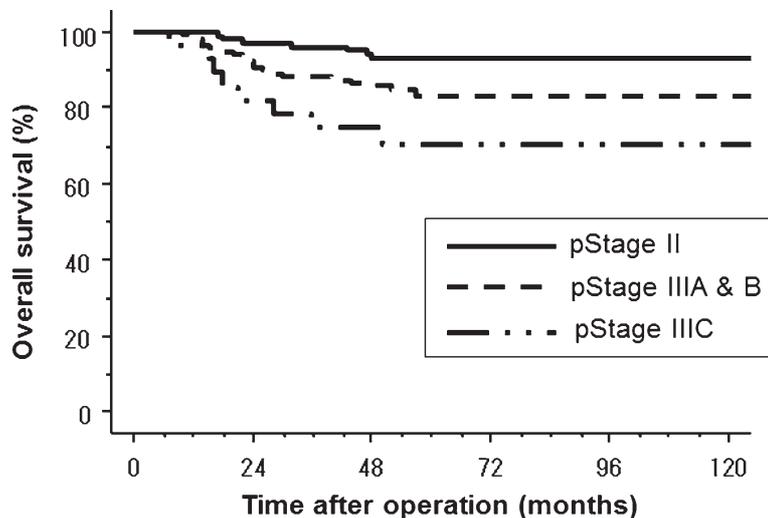


Figure 2. Overall survival by TNM Stage in patients with colon cancer

と比較し、BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上の肥満患者に対する腹腔鏡下結腸癌手術の妥当性について検討した。対象と方法は、1995年から2006年までの間に、pStage I~IIIの結腸癌のうち腹腔鏡下手術を施行した症例で、性別、占居部位、手術日(±5年)、pTNM StageがマッチングできたBMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上の結腸癌患者(肥満群) 140例と、BMI 24 kg/m<sup>2</sup>以下の結腸癌患者(標準群) 140例の計280例の治療成績を比較検討した。結果は、肥満群と標準群の観察期間の中央値は、それぞれ60か月と58か月で有意差は認められなかった。手術時間は、肥満群は標準群に比べ有意に延長した(P < 0.0001)。開腹移行率は、肥満群で1.4% (2/140例)、標準群では2.1% (3/140例)で有意差は認められなかった。術後に肺血栓塞栓症例はなく、術死も認められなかった。術後合併症の発生率は、肥満群では15% (21/140例)、標準群では6% (9/

140例)で有意差を認めた(P = 0.034)。創感染は、肥満群では標準群に比べ有意に多かった(P = 0.0346) (Table 1)。初発再発形式には、両群間に有意差はなく、ポート部再発も認められなかった。pStage I, IIの無再発生存率および全生存率は、肥満群で98.6%, 98.8%, 標準群では97.8%, 97.8%で、両群間に有意差は認められなかった。また、pStage IIIの場合でも、無再発生存率および全生存率は、肥満群で77.2%, 79.4%, 標準群では83.4%, 84.9%であり、両群間に有意差は認められなかった。結論としては、長期的な治療成績は両群間で差異がなかったことから、肥満結腸癌患者への腹腔鏡下手術は手術時間が延長し、創感染が多いことを除けば、長期予後の成績としては妥当な術式であることが明らかとなった<sup>19</sup>。

**Table 1.** 手術時間, 術中出血量, 在院日数, 術後合併症 (Nakamura, et al. *Surg Today* 2013; 43: 763-8.<sup>19</sup>より引用)

	標準群	肥満群	P-value
手術時間(分)	175 (80~380)	210 (85~380)	<0.001
術中出血量(ml)	25 (0~360)	30 (0~720)	NS
在院日数(日)	9 (4~50)	8 (4~57)	NS
術後合併症	標準群	肥満群	P-value
創感染	0	10	0.035
腸閉塞	4	3	NS
術後出血	3	4	NS
縫合不全	2	3	NS
腹腔内膿瘍	0	1	NS
計	9 (6%)	21 (15%)	0.034

NS, not significant

**Table 2.** 手術時間, 術中出血量, 在院日数, 術後合併症 (Nakamura, et al. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1200-4.<sup>20</sup>より引用)

	若年者群	高齢者群	P-value
手術時間(分)	195 (120~345)	190 (85~380)	NS
術中出血量(分)	20 (0~720)	20 (0~325)	NS
在院日数(日)	9 (4~26)	10 (5~44)	NS
術後合併症	若年者群	高齢者群	P-value
創感染	2	2	NS
腸閉塞	2	4	NS
術後出血	1	1	NS

NS, not significant

#### 4. 高齢者に対する腹腔鏡下結腸癌手術の低侵襲性

高齢者に対する腹腔鏡下結腸癌手術の長期的な治療成績は未だ不明確である。年齢75歳以上の高齢者に対する手術成績を臨床病理学的に背景の同じ64歳以下の手術成績と比較し、高齢者に対する腹腔鏡下結腸癌手術の妥当性について検討した。対象は、1995年から2006年までの間に、pStage I～III結腸癌のうち腹腔鏡下手術を施行した症例で、性別、占居部位、pTNM Stageをマッチングできた75歳以上結腸癌患者(高齢者群)74例と、64歳以下結腸癌患者(若年者群)74例の治療成績を比較検討した。結果は、高齢者群は若年者群に比べてAmerican Society of Anesthesiologists (ASA) scoreが高かった(P = 0.0001)。高齢者群と若年者群の観察期間の中央値は、76か月と66か月で有意差は認められなかった。術後合併症率は、高齢者群では11%(8/74例)、若年者群は9%(7/74例)で有意差は認められなかった(Table 2)。術後再発率は、高齢者群では18%(13/74例)、若年者群は9%(7/74例)で有意差は認められなかった。初回再発形式には、両群間に有意差はなかった。pStage I, IIの無再発生存率および全生存率は、高齢者群で100%, 95.6%, 若年者群が100%, 95.8%で、両群間に有意差は認められなかった。pStage IIIでは、高齢者が76.7%, 88.5%, 若年者群は78.9%, 88.5%で、両群間に有意差は認められなかった。結論としては、単一施設での検討ではあるが、腹腔鏡下結腸癌手術における術後合併症と長期的な治療成績は高齢者群と若年者群で同等であった<sup>20</sup>。

#### おわりに

多くの施設からの臨床試験と当科での治療成績から、短期予後は腹腔鏡下手術の有用性が明らかとなったものの、すぐに全ての施設が腹腔鏡手術を導入する必要があるわけではない。手術法の選択肢の1つとして位置付けをし、安全に普及させていく必要がある。そのため、本邦では日本内視鏡外科学会により2001年に技術認定制度委員会が発足し、2004年から消化器一般外科の技術認定審査が開始された。内視鏡下手術を安全かつ適切に施行する技量を有し、指導するに足る技量を有している医師を認定することが目的である。大腸癌の審査対象の占居部位はS状結腸切除である。この制度の導入により内視鏡外科医全体の技術が向上することで、安全に施設内での習熟度が増し、施設間格差が少なくなると考えられる。最後に腹腔鏡手術は低侵襲であることは明確であるが、常に現状での手術手技に満足せずに繰り返し反省し、患者さんにとって更なる低侵襲性を追及し続ける前向きな姿勢が重要である。そのためには、充実した教育システムの構築や手術手技の定型化が急務であると考えている。

#### 文 献

1. Weeks JC, Nelson H, Gelber S, et al. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 321-8.
2. Clinical outcomes of surgical therapy study group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-9.
3. Fleshman J, Sagent DJ, Green E, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007; 246: 655-62.
4. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 477-84.
5. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 44-52.
6. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3061-8.
7. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1718-26.
8. Yamamoto S, Inomata M, Katayama H, et al. Short-term surgical outcomes from a randomized controlled trial to evaluate laparoscopic and open D3 dissection for stage II/III colon cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. *Ann Surg* 2014; 260: 23-30.
9. Miyajima N, Fukunaga M, Hasegawa H, et al. Results of a multicenter study of 1,057 cases of rectal cancer treated by laparoscopic surgery. *Surg Endos* 2009; 23: 113-8.
10. Watanabe M, Hasegawa H, Yamamoto S, et al. Laparoscopy surgery for Stage I colorectal cancer. *Surg Endos* 2003; 17: 1274-7.
11. Nakamura T, Mitomi H, Ohtani Y, et al. Comparison of long-term outcomes of laparoscopic and conventional surgery for advanced colon and rectosigmoid cancer. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 351-3.
12. Nakamura T, Kokuba Y, Mitomi H, et al. New technique of laparoscopic colectomy with the LAP Disc and 5-mm flexible scope. *Surg Endosc* 2006; 20: 1501-3.
13. Nakamura T, Kokuba Y, Mitomi H, et al. Comparison between the oncologic outcome of laparoscopic surgery and open surgery for T1 and T2 rectosigmoid and rectal carcinoma: matched case-control study. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1094-7.
14. Nakamura T, Sato T, Miura H, et al. Feasibility and outcomes of surgical therapy in very elderly patients with colorectal cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014; 24: 85-8.
15. Nakamura T, Onozato W, Mitomi H, et al. Retrospective, matched case-control study comparing the oncologic outcomes between laparoscopic surgery and open surgery in patients with right-sided colon cancer. *Surg Today* 2009; 39: 1040-5.
16. Nakamura T, Mitomi H, Ihara A, et al. Risk factors for wound infection after surgery for colorectal cancer. *World J Surg* 2008; 32: 1138-41.

17. Nakamura T, Tsutsui A, Miura H, et al. Clinical usefulness of laparoscopic surgery for clinical stage 0/I cancer in the rectum: a single center experience in 137 patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014; 24: 361-5.
18. Nakamura T, Mitomi H, Onozato W, et al. Short-and long-term outcomes of laparoscopic surgery in patients with pathological stage II and III colon cancer. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1947-50.
19. Nakamura T, Miura H, Ikeda A, et al. Laparoscopic surgery for colon cancer in obese patients: a case-matched control study. *Surg Today* 2013; 43: 763-8.
20. Nakamura T, Mitomi H, Onozato W, et al. Oncological outcomes of laparoscopic surgery in elderly patients with colon cancer: a comparison of patients 64 years or younger with those 75 years or older. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1200-4.
21. 日本内視鏡外科学会. 技術認定習得者のための内視鏡外科診療ガイドライン2014年版. 日本内視鏡外科学会編, 日本内視鏡外科学会, 東京, 2014.
22. 大腸癌治療ガイドライン医師用2014年版. 大腸癌研究会編, 金原出版, 東京, 2014.

## Is laparoscopic surgery for colorectal cancer minimally invasive?

Takatoshi Nakamura, Takeo Sato, Masanori Nito, Naoto Ogura, Takahiro Yamanashi,  
Hirohisa Miura, Atsuko Tsutsui, Masahiko Watanabe

Department of Surgery, Kitasato University School of Medicine

Laparoscopic surgery requires only a small incision, thereby providing better cosmetic results, and is a minimally invasive technique that facilitates an understanding of detailed anatomy because it can also provide magnified images. This procedure is not indicated for all cases of colorectal cancer. In Western countries, large controlled studies of colon cancer have reported that laparoscopic surgery provides better short-term outcomes than open surgery, with similar long-term outcomes. In Japan, guidelines for the treatment of colorectal cancer recommend that laparoscopic D3 dissection should not be used as a standard treatment for clinical stage II or III disease because of its technical difficulty. The indications for this technique in rectal cancer should be carefully determined, taking into full consideration functionality as well as radicality. The use of laparoscopic surgery is rapidly increasing because of its minimal invasiveness. As the technique becomes more widely used, it is necessary to ensure that safety is maintained in each hospital.

**Key words:** minimally invasive, laparoscopic colorectal surgery, short- and long-term outcome