

Researches and clinical aspects of minimally invasive surgery for lung cancer : Video-assisted and robot-assisted thoracic surgery

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/27811

【総説】

肺癌に対する低侵襲手術の基礎と臨床
—胸腔鏡下手術およびロボット支援手術

Researches and clinical aspects of minimally invasive surgery for lung cancer
— Video-assisted and robot-assisted thoracic surgery

金沢大学大学院医学系研究科心肺病態制御学
(外科学第一)

小 田 誠

はじめに

ビデオ内視鏡機器やハイビジョン等のモニタ画像および内視鏡用手術器具の開発、発展により、現在、外科手術は大きな変革期にある。呼吸器外科手術においても20cm～30cmの切開創からの開胸手術に代わり、内視鏡カメラを使用した小切開創(孔)からの胸腔鏡補助下手術(video-assisted thoracic surgery; VATS)が積極的に行なわれるようになってきた(図1,2)。一方、肺癌はわが国において悪性腫瘍による死亡の第一位であり、肺癌手術症例数は増加している。この中でもCT検診の普及などによりVATSの良い適応であると考えられる末梢小型肺癌患者数が増加している。

切除可能な肺癌に対する標準外科治療は今日でも「肺葉切除(または肺全摘)+リンパ節郭清」であるが、早期病期すなわちリンパ節転移の頻度が少ない臨床病期IA期肺癌¹⁾を中心にVATSが全国的に広く行われるようになってきている²⁾。日本胸部外科学会の集計によると2007年の1年間に施行された肺癌手術における肺葉切除は20647例であり、このうち10327例(50.0%)がVATSで施行された³⁾。しかし、肺癌診療ガイドラインでは肺癌に対するVATS手術が標準手術と比較して予後・侵襲性・安全性などの点で同等ないし優れているかどうかに関しては、肯定的な研究は多いものの確定的な結論はでておらず、行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(推奨グレードC)とされている⁴⁾。このように手術の安全性および根治性の面から今日でもVATSが肺癌手術として完全に受け入れられているわけではない。

本稿では肺癌に対する肺葉切除術におけるVATSおよび遠隔操作ロボット支援手術(robot-assisted thoracic surgery; RATS)の現況、基礎的臨床的研究および今後の展望について解説する。

I. 肺癌に対する胸腔鏡補助下手術

1. 胸腔鏡補助下肺葉切除術の定義

1992年にLewisらによって肺癌に対するVATS肺葉切除が初めて報告されたが⁵⁾、VATSあるいはVATS肺葉切除に関して国内外で統一された定義はない。米国のCancer and Leukemia Group B (CALGB)が肺癌に対するVATS肺葉切除の前向き認容性試験を行った際には、これの定

義として、①創は4～8cmのアクセス創と2箇所ポート用0.5cm創、②ビデオモニタ下の視野、③開胸器を使用しない、④肺動静脈、気管支を各々別個に処理、⑤肺門リンパ節の郭清またはサンプリングを施行するものとした⁶⁾。基本的にはVATSは小切開創から開胸器を使用しないで主たる操作をビデオモニタ下に行う手術である(図1,2)。

2. 肺癌に対する胸腔鏡補助下手術の現状

開胸手術と比較してVATSの利点としては、美容上創が小さいことだけでなく、術後疼痛の軽減、術後の胸腔ドレーン留置期間の短縮、在院日数の短縮、術後呼吸機能低下の軽減に有用であったとの報告が多い⁹⁾¹⁰⁾。また、術野を術者や一部の助手だけが覗ける開胸手術と異なり、VATSではビデオモニタ画面をみながら手術を行うことで、手術にかかわる者全員が同じ手術野を共有で

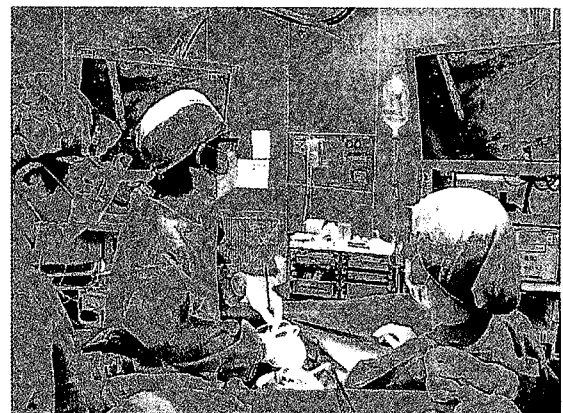


図1. 胸腔鏡補助下手術の実際

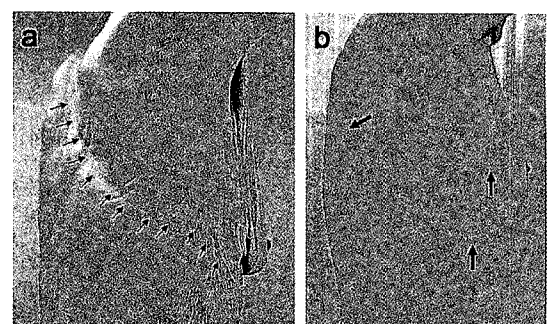


図2. 通常の開胸手術創と胸腔鏡補助下手術創
a) 通常の開胸手術創 b) 胸腔鏡補助下手術創

きることも利点の一つである。これにより若い外科医および学生の教育にも有用である。手術操作も拡大された視野の中で行われるので、細かい血管、リンパ管等も確認しやすくこれらを損傷する危険も少なくなる。

一方、欠点としては二次元画面を見ての手術であり立体感をつかみにくいことである。また、VATSでは直接臓器を触診することはできないので手術器具を通しての触覚だけしか得られないこと、同時にいろいろな角度から見て手術操作が行えないこと、手術野の展開が難しいことがあげられる。

早期病期の肺癌に対するVATS肺葉切除の長期成績に関しても開胸術と同等または良好な予後が報告されている^{11)~13)}。VATSに関する2つのメタアナリシスが報告されているが、Yanらは早期病期の非小細胞肺癌に対しては、開胸手術とVATSでは術後気漏遷延、不整脈、肺炎、手術関連死、局所再発率に差はなく、VATSは専門施設で行われるならば開胸手術にとって代わりうる術式であると述べている¹²⁾。他のメタアナリシスでもWhitsonらは開胸手術よりもVATSの方で術後合併症が少なく、胸腔ドレナージ期間および入院期間が短く、生存率が良いことを報告した¹¹⁾。われわれの成績もこれらに匹敵するものであった¹³⁾(図3)。

3. 肺癌に対する胸腔鏡補助下手術の基礎的研究

手術侵襲により免疫抑制が起こることが知られている¹⁴⁾。VATSでは開胸手術と比較して手術創が小さく、胸壁の破壊が少ないことから、手術周術期の免疫抑制が少ないことが予想される¹⁰⁾。われわれも周術期における炎症反応、細胞性免疫能に関してラットモデルを用いてVATSと開胸手術での比較検討を行った¹⁵⁾。周術期の血中IL-6、CD4+リンパ球、CD8+リンパ球の経時的変動から手術侵襲を規定した最も重要な因子は開胸かVATSかのアプローチ法の違い(創の大きさ)のみであり、肺切除術式には影響されなかった(図4)。悪性腫瘍に対する手術術式

としては、手術侵襲性に加えて抗腫瘍免疫抑制の観点から、開胸手術に比べて手術創の小さいVATSは術後の再発転移を低減できる可能性があるものと考えられる。

また、同研究においてラットに対する完全胸腔鏡下左肺全摘術モデルを確立し、手技の安全性を確認した¹⁵⁾(図5)。本研究で完成したラットに対するVATS肺切除モデルは今後他の研究にも応用可能である。

肺癌手術においてリンパ節郭清は予後予測因子として重要であるが、これにともなう神経損傷、脈管損傷、リンパ管損傷などの合併症や手術時間の延長が問題となる。系統的なリンパ節郭清を省略できる可能性の高いVATS対象症例では不要なリンパ節郭清範囲を判定することは特に重要である。その一助として、センチネルリンパ節(肺癌細胞が最初に到達するリンパ節)を同定し、そのリンパ節転移の有無によって系統的リンパ節郭清を省略するかどうか決定する術式(sentinel node navigation surgery; SNNS)が研究されている。われわれは、Vitamin B2が蛍光物質であることに着目し、SNNSのtracerとしてVitamin B2を用いることができるかを動物実験で検討した¹⁶⁾。Vitamin B2は470-800nm波長の励起光で黄緑色の蛍光を発する。成豚を用いた実験では4頭中3頭でセンチネルリンパ節の同定が可能であった(図6)。図7に示すように、通常センチネルリンパ節の同定に用いられるpatent blueとVitamin B2を混ぜ、肺内に打ち込んだところ、patent blueとVitamin B2は同じリンパ管を流れていることが確認された。Vitamin B2は主要臓器で一定量保持され、過剰分は尿中に排泄されるため安全である上に非常に廉価であり、SNNSに有用と考える。Vitamin B2は人間の体内では蛍光が弱くなるため、今後臨床応用していく上では、蛍光を強くするか、蛍光感知を強くする方法を研究していかなければならない。

4. 肺癌に対する胸腔鏡補助下手術の展望

術後IB期~IIIA期肺癌に対しては術後補助化学療法に

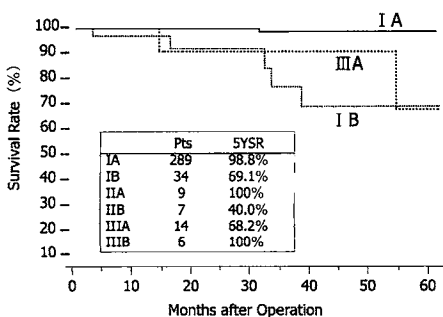


図3. 教室における肺癌に対する胸腔鏡補助下手術例の病期別の長期成績

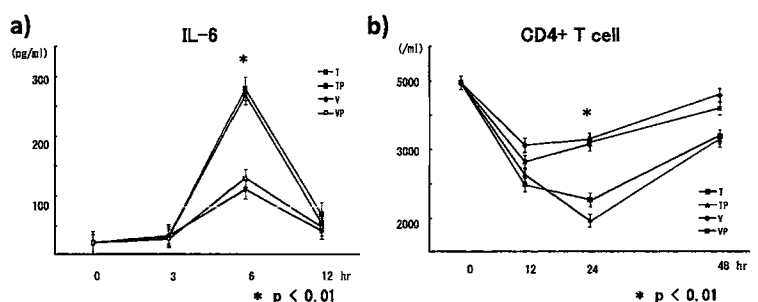


図4. 胸腔鏡補助下手術における手術侵襲と免疫抑制能に関する基礎的研究

ラットモデルを使用し周術期における手術侵襲を、胸腔鏡補助下手術と開胸手術を左肺全摘の施行の有無で各々2群、計4群に分けて比較検討した。

a) 手術侵襲の程度を反映する血中IL-6値は開胸手術の2群が胸腔鏡補助下手術の2群に比べ、術後6時間で有意に高値であった。一方、開胸手術の2群間では有意差は認めず、胸腔鏡補助下手術の2群間でも有意差は認めなかった。

b) 血中CD4+リンパ球数に関しては開胸手術の2群が胸腔鏡補助下手術の2群に比べ、術後24時間で有意に減少し回復が遅延する傾向にあった。一方、開胸手術の2群間では有意差は認めず、胸腔鏡補助下手術の2群間でも有意差は認めなかった。CD8+リンパ球数についても同様の結果が得られた。T, 開胸コントロール群; TP, 開胸肺全摘群; V, 胸腔鏡補助下コントロール群; VP, 胸腔鏡補助下肺全摘群(文献13より改変)

よる有意な生存率の向上が示されている。VATSでは術後早期の回復が得られることにより術後補助化学療法の開始時期が早められ、これにより再発転移の抑制効果が高まることが予想される。これらの検証のためには上記の実験系¹⁵⁾を用いた基礎的研究や臨床研究も必要である。臨床的には低侵襲手術がさらに普及していくためにはVATS用の3Dモニタ、使い易い手術器具のさらなる開発が必要であろう。また、進行病期の肺癌および気管支形成術などの複雑な術式に対するVATSの適用も今後の検討課題である。

II. 肺癌に対するロボット支援手術の基礎と臨床

1. ロボット支援手術とは

1994年より開発が進められていた外科手術用ロボット da Vinci surgical system (以下ダ・ヴィンチ) による外科手術は2009年の一年間だけでも全世界で20万件以上が報告されている。このうち泌尿器科手術が9万例以上(約45%)と最も多く、次いで産婦人科手術であり、消化器一般外科手術などでも行われている。心臓手術でも年間8000例以上が行われている^{17)~20)}。もともと弁膜症手術のような奥深い術野での精緻な作業を行うことを目的として開発された機械であり、特に縫合、結紮が容易にできる点が優れている。機構としては7自由度のサージカルアームを持ち、3次元の内視鏡画像と組み合わせることによりかなり巧緻な作業が可能となった²¹⁾。

2. 肺癌に対するロボット支援手術の現況

2002年に肺癌に対する最初のRATSが報告されて以来²²⁾、報告例は近年増加している^{23)~28)}(表1)。本邦でも2009年に開始されたが現在でも金沢大学付属病院を含めて数施設に限られている。肺癌に対する肺葉切除術においては、心臓手術などと比較して手術野が広いこと、臓器の再建がなく切除だけで終わることが多いことに加えて、ロボットシステムが高価であり維持費用がかかることがこれまでRATSが普及してこなかった一因と考える。

しかしながらダ・ヴィンチを用いたRATSはVATSと比較して3次元画面でより精緻な作業ができるとともに、利き手以外の手でも利き手とほぼ同等の動きが可能であり²⁹⁾、手術手技の習熟に要する期間(learning curve)が

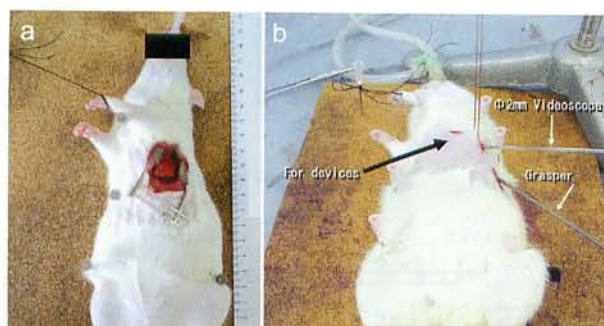


図5. ラットでの開胸手術および胸腔鏡下手術モデル
a) 通常の開胸手術モデル b) 胸腔鏡補助下手術モデル
(文献13より改変)



図6. 肺内に打ち込まれたVitamin B2が最初に流れ込むセンチネルリンパ節が同定された。(文献16より改変)

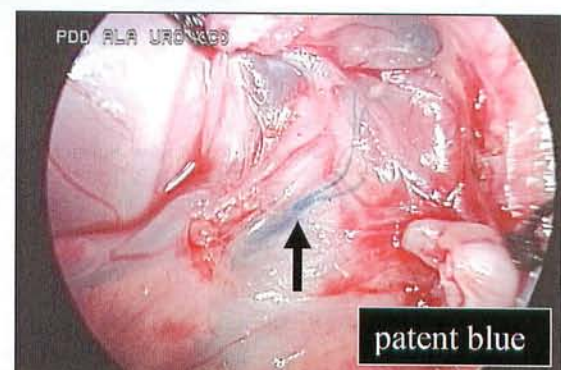


図7. patent blueとVitamin B2は同じリンパ管を流れており、Vitamin B2がリンパ管の中を流れてセンチネルリンパ節に入ることが確認された。(文献16より改変)

短く²⁴⁾、無理な姿勢での手術が避けられる利点がある。今後は多くの施設でRATSが導入されVATSにとってかわる手術となることも予想される。

3. 肺癌に対するロボット支援手術の基礎的研究

ロボット支援手術では奥深いところでの縫合結紮を伴う精緻な動作に優れていることから、呼吸器外科領域では気管支形成術に有用であると考えられる^{30),31)}。われわれもウサギ気道再建モデルを使用してダ・ヴィンチを用

いたRATS群、VATS群、直視下手術群の3群を比較検討した³¹⁾(図9)。RATS群は手術の精度、手術時間において優位にVATS群より優れており、直視下手術群と遜色のない結果であった。術後の病理組織学的検討においてもRATS群は吻合の質において有意にVATS群より優れており、直視下手術群と同等の結果であった。

4. 肺癌に対するロボット支援手術の今後の展望

呼吸器外科領域でさらにRATSが発展していくためには触覚センサーの開発、ロボットに対応した自動縫合器等の開発が必要である。新たな術式の開発およびロボットなどの参入により、今後の外科領域は従来とは全くコンセプトの違う手術方法が発展していくことが考えられる。

おわりに

肺癌に対する肺葉切除術における胸腔鏡補助下手術はこれまでの基礎的臨床的研究から開胸手術と比較して患者に低侵襲であり、肺癌患者の再発転移の抑制に関して

表1. ロボット支援下肺葉切除術の報告

First author	Year	Number of Patients	Operative time (min)	Chest tube duration (days)	Lengths of stay (days)	Morbidity (%)	Conversion rate (%)	Mortality (%)
Park ²⁴⁾	2006	34	218	3	4.5	9.3	4.0	0
Melfi ²⁴⁾	2008	107	220	3	5	NA	9.4	0.4
Gharagozloo ²⁹⁾	2009	100	216	NA	4	21	0	3
Giulianotti ²⁹⁾	2010	38	209	NA	10	10.5	15.7	2.6
Veronesi ²⁷⁾	2010	54	235	NA	4.5	20	13	0
Ninan ²⁸⁾	2011	74	150	NA	3	NA	NA	0

NA, not available

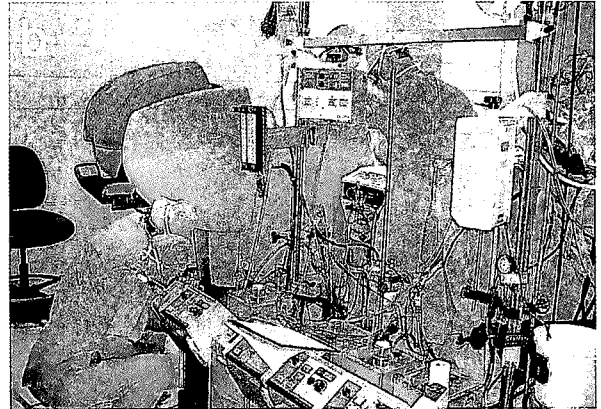
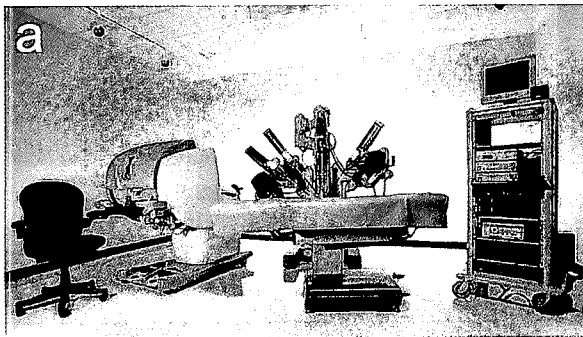


図8. ダ・ヴィンチサージカルシステム

- a) ダ・ヴィンチサージカルシステム (Intuitive Surgical社 (Sunnyvale, CA) のホームページより転用)
- b) 2002年に「胸部外科領域における遠隔操作ロボットの開発動向調査」にて筆者が文部科学省からの米国East Carolina大学医学部および同病院に派遣された時のダ・ヴィンチサージカルシステムを用いた動物実験研究

a) Perioperative Results

	Robot (n=6)	VATS (n=6)	Open (n=6)
Conversions	0	0	0
Complications	0	0	0
Time (min)	14.1 ± 2.6	33.5 ± 5.2	11.4 ± 2.3
Number of Stitches	12.0 ± 1.3	10.5 ± 0.8	12.0 ± 1.3
Suture Tears	0	0	0

b) Postoperative Results (8 weeks after operation)

	Robot (n=6)	VATS (n=6)	Open (n=6)
Complications	0	2	0
Strictures (Bronchoscopy)			
Strictures (Pathology)			
Stricture Rate (%)	8.3 ± 1.6	12.9 ± 1.6	8.4 ± 1.6

図9. 手術用ロボットを使用した気道再建における実験的研究。ウサギ気道再建モデルを使用し、手術用ロボット群 (da Vinci使用)、鏡視下手術 (VATS) 群、直視下手術 (Open) 群を比較検討した。

- a) 術中評価項目では、ロボット群は精度、時間において優位にVATS群より優れており、Open群と遜色ない結果であった。
- b) 術後評価項目でも、ロボット群は吻合の質において優位にVATS群より優れており、Open群と遜色ない結果であった。(文献31より改変)

も有利である可能性が示唆された。さらにロボット支援手術の導入など低侵襲手術の発展により、今後の外科手術は従来とはコンセプトの全く違う新たなる発展を遂げることが予想される。

謝 辞

本総説執筆にあたり、ご指導を賜りました金沢大学大学院医学系研究科循環医学専攻心肺病態制御学講座(外科学第一)渡邊剛教授に深謝いたします。また、今回執筆の機会を与えていただきました金沢大学十全医学会編集委員井関尚一教授ならびに関係方々に厚く御礼申し上げます。最後に研究および臨床に日々励んでいる呼吸器外科研究室をはじめ心肺病態制御学講座(外科学第一)、心肺・総合外科の各位に感謝いたします。

文 献

- 1) Oda M, Watanabe Y, Shimizu J, Murakami S, Ohta Y, Sekido N, Watanabe S, Ishikawa N, Nonomura A. Extent of mediastinal node metastasis in clinical stage I non-small-cell lung cancer: the role of systematic nodal dissection. *Lung Cancer* 22: 23-30, 1998
- 2) Watanabe S, Oda M, Tsunozuka Y, Go T, Ohta Y, Watanabe G. Peripheral small-sized (2 cm or less) non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node metastasis; clinicopathologic features and patterns of nodal spread. *Eur J Cardiothorac Surg* 22: 995-999, 2002
- 3) Ohta Y, Oda M, Wu J, Tsunozuka Y, Hiroshi M, Nonomura A, Watanabe G. Can tumor size be a guide for limited surgical intervention in patients with peripheral non-small cell lung cancer? Assessment from the point of view of nodal micrometastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122: 900-906, 2001
- 4) Wu J, Ohta Y, Minato H, Tsunozuka Y, Oda M, Watanabe Y, Watanabe G. Nodal occult metastasis in patients with peripheral lung adenocarcinoma of 2.0 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 71: 1772-1777, 2001
- 5) Oda M, Ishikawa N, Tsunozuka Y, Matsumoto I, Tamura M, Kawakami K, Watanabe G. Closed three-port anatomic lobectomy with systematic nodal dissection for lung cancer. *Surg Endosc* 21: 1464-1465, 2007
- 6) Ueda Y, Fujii Y, Kuwano H, Committee for Scientific Affairs: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2007. Annual report by Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 57: 488-513, 2009
- 7) 第4章 肺癌の外科治療④胸腔鏡手術。EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2005年版(日本肺癌学会編), 87頁, 金原出版, 東京, 2005
- 8) Lewis RJ, Sisler GE, Caccavale RJ. Imaged thoracic lobectomy: should it be done? *Ann Thorac Surg* 54: 80-83, 1992
- 9) Swanson SJ, Herndon JE 2nd, D'Amico TA, Demmy TL, McKenna RJ Jr, Green MR, Sugarbaker DJ. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802—a prospective, multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol* 25: 4993-4997, 2007
- 10) Whitson BA, D'Cunha J, Andrade RS, Kelly RF, Groth SS, Wu B, Miller JS, Kratzke RA, Maddaus MA. Thoracoscopic versus thoracotomy approaches to lobectomy: differential impairment of cellular immunity. *Ann Thorac Surg* 86: 1735-1744, 2008
- 11) Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg* 86: 2008-2016, 2008
- 12) Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27: 2553-2562, 2009
- 13) Oda M, Matsumoto I, Tamura M, Shimizu Y, Fujimori H, Sawada K, Ishikawa N, Watanabe G. Video-assisted thoracic surgery for clinical stage I lung cancer-Kanazawa experience. *J Thorac Oncol* 4S: S837, 2009
- 14) Ogawa K, Hirai M, Katsube T, Murayama M, Hamaguchi K, Shimakawa T, Naritake Y, Hosokawa T, Kajiwara T. Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery* 127: 329-336, 2000
- 15) Ito Y, Oda M, Tsunozuka Y, Matsumoto I, Ishikawa N, Kawakami K, Ota Y, Watanabe G. Reduced perioperative immune response in video-assisted versus open surgery in a rat model. *Surg Today* 39: 682-688, 2009
- 16) Matsumoto I, Ohta Y, Waseda R, Tamura M, Oda M, Watanabe G. Vitamin B2 as a tracer for intraoperative pulmonary sentinel node navigation surgery. *Anticancer Res* 30: 4109-4114, 2010
- 17) Ishikawa N, Sun YS, Nifong LW, Oda M, Watanabe Go, Chitwood WR. New instrument for robotic-enhanced skeletonized internal thoracic artery harvesting -Triangular hook. *INNOVATIONS* 2: 73-75, 2007
- 18) Ishikawa N, Watanabe G, Iino K, Tomita S, Yamaguchi S, Kamiya H, Higashidani K, Kawachi K, Inaki N. Robotic internal thoracic artery harvesting. *Surg Today* 37: 944-946, 2007
- 19) Ishikawa N, Watanabe G, Tomita S, Nagamine H, Yamaguchi S. Japan's first robot-assisted totally endoscopic mitral valve repair with a novel atrial retractor. *Art Organs* 33: 864-866, 2009
- 20) Ishikawa N, Watanabe G, Tomita S, Ushijima T, Yamaguchi S, Nishida S, Kikuchi Y, Kawachi K. Robotic skeletonized internal thoracic artery harvesting: The sliding fascia technique. *Art Organs* 34: 516-518, 2010
- 21) Ishikawa N, Watanabe G, Hirano Y, Inaki N, Kawachi K, Oda M. Origami using da Vinci Surgical System. *Surg Endosc* 21: 1252-1253, 2007
- 22) Melfi FM, Menconi GF, Mariani AM, Angeletti CA. Early experience with robotic technology for thoracoscopic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 21: 864-868, 2002
- 23) Park BJ, Flores RM, Rusch VW. Robotic assistance for video-assisted thoracic surgical lobectomy: technique and initial results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131: 54-59, 2006
- 24) Melfi FM, Mussi A. Robotically assisted lobectomy: learning curve and complications. *Thorac Surg Clin* 18: 289-295, 2008
- 25) Giulianotti PC, Buchs NC, Caravaglios G, Bianco FM. Robot-assisted lung resection: outcomes and technical details. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 11: 388-392, 2010
- 26) Gharagozloo F, Margolis M, Tempesta B, Strother E, Najam F. Robot-assisted lobectomy for early-stage lung cancer: report of 100 consecutive cases. *Ann Thorac Surg* 88: 380-384, 2009
- 27) Veronesi G, Galetta D, Maisonneuve P, Melfi F, Schmid RA, Borri A, Vannucci F, Spaggiari L. Four-arm robotic lobectomy for the treatment of early-stage lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140: 19-25, 2010
- 28) Ninan M, Dylewski MR. Total port-access robot-assisted pulmonary lobectomy without utility thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 38: 231-232, 2010
- 29) Ishikawa N, Watanabe G, Hirano Y, Inaki N, Kawachi K, Oda M. Robotic dexterity: Evaluation of three-dimensional monitoring system and non-dominant hand maneuverability in robotic surgery. *J Robotic Surgery* 1: 231-233, 2007
- 30) Ishikawa N, Sun YS, Nifong LW, Oda M, Ohta Y, Watanabe Go, Chitwood WR. Thoracoscopic robot-assisted bronchoplasty. *Surg Endosc* 20: 1782-1783, 2006
- 31) Waseda R, Ishikawa N, Oda M, Matsumoto I, Ohta Y, Inaki N, Hirano Y, Watanabe G. Robot-assisted endoscopic airway reconstruction in rabbits, with the aim to perform robot-assisted thoracoscopic bronchoplasty in human subjects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 134: 989-995, 2007