

特集：最先端医療を支える解剖学

食道外科における最先端診断・手術手技開発と CAL

西野 豪志

徳島大学大学院 胸部・内分泌・腫瘍外科

(令和2年10月29日受付) (令和2年11月13日受理)

はじめに

食道癌は進行した状態で診断されることが多く、大動脈や気管・気管支などの周囲臓器に容易に浸潤をきたす予後不良な疾患である¹⁾。食道癌の気管・気管支浸潤の術前診断は、手術適応判断のために重要であるが、気管・気管支の内腔に露出のない浸潤診断は容易ではない。また食道癌の根治手術は、その他の消化器癌手術と比較すると侵襲が大きく、術後合併症の発症頻度や手術関連死亡の頻度が高い。食道癌の診断・治療の進歩により、長期的にみると手術成績、生命予後は改善しつつあるが、いまだ不十分であり、低侵襲な手術手技、正確な診断法の開発が望まれている。徳島大学クリニカルアナトミー教育・研究センター (CAL) では未固定遺体を用いた研究・手術トレーニングが可能である。動物実験と違って、実臨床に近い状況が再現できるため、新たな手術術式・診断技術の開発に非常に有用である。当科で、CALを利用して行った食道癌の新規診断・新たな手術術式の開発について述べる。

1. CAL を利用した超音波気管支鏡による気管・気管支浸潤の新たな診断法の開発

背景

胸部食道癌が進行し、気管・気管支に浸潤をきたした場合、根治手術の適応は困難である。そのため、食道癌診療ガイドラインでは、化学療法または化学放射線療法が推奨されている²⁾。

食道癌の大動脈への浸潤の診断は、造影CTにおけるPICUS角を用いた診断基準がある³⁾。一方、食道癌の気管気管支浸潤には、明確な診断基準がなく、従来、CT・気管支鏡検査などで総合的に診断されてきた。食道癌は、解剖学的に気管・気管支の膜様部に接することが多く、

腫瘍が大きければ浸潤がなくとも、膜様部を圧排する所見を認める⁴⁾。気管・気管支内腔に露出のある食道癌の浸潤の診断は容易であるが、内腔への露出がなく、気管気管支外膜のみに浸潤していた場合、従来の検査のみで正確に診断することは困難である。曖昧な浸潤の診断が、手術適応の誤りに繋がり、患者の予後を悪化させる可能性がある。そのため、正確な診断のための新たな modality と明確な診断基準が必要である。

超音波気管支鏡 Endobronchial ultrasonography (以下、EBUS)によって、正常の気管・気管支膜様部は、第1層 (高エコー) : 粘膜, 第2層 (低エコー) : 粘膜下層, 第3層 (高エコー) : 外膜として観察される⁵⁾ (図1)。外膜である第3層への浸潤を直接観察できるEBUSは食道癌の気管・気管支浸潤の診断に有用と考えられ、これまでにラジアル型EBUSを用いた報告がある⁶⁾。ラジアル型EBUSは20-30Hzの高周波で、主に中心型早期肺癌の深達度診断に用いられ、表層の病変の深達度診断に優位性がある。一方で、近年新たにコンベックス型EBUS (CP-EBUS) が、気管支壁外の縦隔リンパ節や腫瘍の診断のために開発され、2002年に臨床応用された。CP-EBUSは、先端にコンベックス型の超音波プローブを有し、水を充填したバルーンを通して、気管・気管支周囲組織を長軸方向に観察することが可能である⁷⁾。CP-

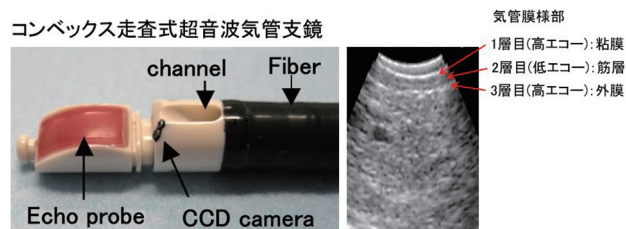


図1 超音波気管支鏡の外観と超音波像 (正常気管膜様部)

EBUSは12.5mHzと低周波のため、より深部の病変の描出に優位性が高い。これまで肺癌のリンパ節のStagingや、原発不明の縦隔腫瘍の診断に用いられてきた⁸⁾。食道癌に関しても、縦隔リンパ節転移の診断に用いた報告がある⁹⁾が、CP-EBUSを食道癌の気管・気管支浸潤の診断に用いた研究はこれまでにない。われわれは、CP-EBUSで気管・気管支膜様部外膜に相当する第3層が途絶・消失していれば食道癌の気管・気管支膜様部への浸潤を診断することができるという仮説を立てた。CALを利用し、気管外膜損傷モデル・食道腫瘍モデルを作成することにより、実臨床では確認することのできない気管膜様部外膜の損傷によるEBUS像の変化を観察し、気管・気管支浸潤の診断におけるCP-EBUSの有用性について検証した。

方法

CP-EBUSにおける気管膜様部の断層像の観察による外膜浸潤モデルによる超音波像と病理組織像の変化を比較する目的で、pre-clinicalに新鮮凍結遺体を用いたcadaver研究を行った。cadaver研究に際しては、徳島大学大学院医歯薬学研究所倫理委員会の承認(承認番号:2213-4)を得て行った。EBUS装置は、実験用のCP-EBUS(UC260FW;Olympus, 12.5mHz)と超音波プロセッサ(EU-ME1;Olympus)を用いた。

新鮮凍結遺体を前日から室温に戻し、解凍しておく。頸部を進展した体位とし、気管切開をおき、気管支鏡の挿入経路を確保する。気管切開孔から、正常の気管膜様部に対してEBUSによる観察を行い、気管膜様部が3層構造に観察できることを確認する。次いで、右第4肋間で開胸し、右肺全摘を行った後、食道と気管膜様部の生理的癒着を剥離したのち、気管膜様部外膜の10mm×10mmの範囲を電気メスで焼灼し、膜様部外膜損傷モデルを作成した。焼灼した部位を気管内腔からEBUSで観察した。食道壁の筋層へPhosphate Buffered Salineで希釈し、2%としたアガロースゲルを20ml注入し、食道腫瘍モデルを作成し、気管内腔からEBUSで観察する。またCT検査を行った。さらに、圧排された部分の気管膜様部外膜を電気メスで焼灼し、疑似食道腫瘍による浸潤モデルを作成し、CP-EBUSで観察した。気管・食道を摘出し、正常部位、外膜損傷部の部位を顕微鏡的に観察し、外膜の損傷状況を評価した。

結果

Cadaverを用いた正常気管の気管支鏡観察では、縦隔臓器が十分解凍されていることを確認し、気管膜様部に明らかな異常を認めず、生体と同様に観察可能であることを確認した(図2)。超音波気管支鏡では、気管膜様部の3層構造(内部から高・低・高エコー像)を明瞭に観察することができ、高エコーの第3層目が膜様部外膜に相当すると考えた。膜様部外膜損傷モデルを作成し、EBUSで観察したところ、焼灼前に確認できた第3層目の高エコー層が消失した。気管膜様部外膜が損傷されたことをEBUSで観察することができた(図3)。

次いで、食道筋層内に溶解したアガロースゲルを注入し、食道腫瘍モデルを作成した。同部位をEBUSで観察したところ、疑似食道腫瘍部を観察することができ、気管膜様部を焼灼した部では、第3層目の高エコー層がなく、気管壁と疑似食道腫瘍との境界が不明瞭であった(図4)。CT検査を行い、疑似食道腫瘍が、実際の進行食道癌と同様に、気管膜様部に接し、強く圧排していることを確認した。最後に気管・食道を摘出し、気管壁のHE染色で、気管外膜は、気管筋層の外側に存在する線維組織の層であり、気管膜様部焼灼部では、線維組織

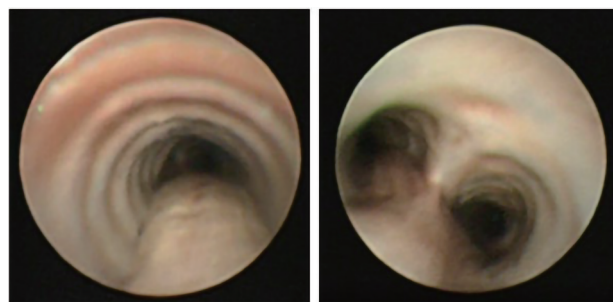


図2 CALでの気管支鏡像(正常気管膜様部)

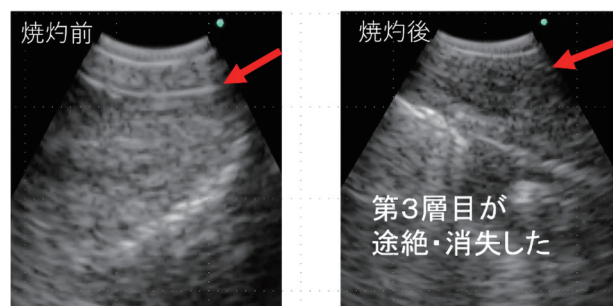


図3 CALでの超音波気管支鏡像(左:正常気管膜様部, 右:外膜焼灼による外膜損傷モデル)

が変性・消失していた（図5）。結果、EBUSで観察した第3層目が気管膜様部外膜に相当し、外膜の焼灼により第3層目が消失したことを確認した。このCadaver study から、第3層目が温存されている場合を T3、第3層目が消失した場合を T4と診断することは妥当であると結論づけた。

この結果を実臨床でも応用し、すでに50例以上の食道癌患者に検査を行っている。CT では T3と過少評価されている症例が多く、EBUSで浸潤ありと診断が修正される症例がある。浸潤ありと診断した場合、非手術治療となることが多いため、EBUSによる診断の正確性を評価することは困難であり、今後、EBUSによる診断法の適応による長期予後への影響を観察していく。

2. CAL を利用した縦隔鏡食道切除術の手術手技の開発・トレーニング

背景

食道癌の標準術式は、食道亜全摘、胃管再建、3領域リンパ節郭清であるが、侵襲が大きく、合併症や手術関連死亡の頻度が高い。近年、胸腔鏡手術の技術が進歩し、

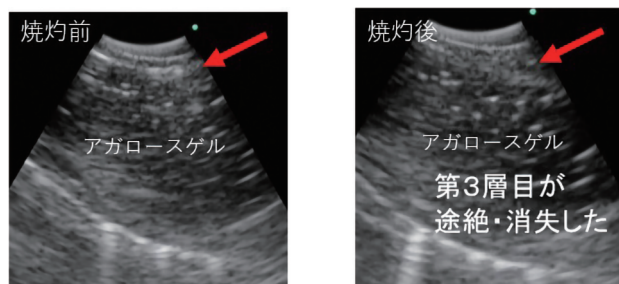


図4 CALでの超音波気管支鏡像（左：アガロースゲル注入による疑似食道腫瘍モデル, 右：外膜焼灼による外膜浸潤モデル）

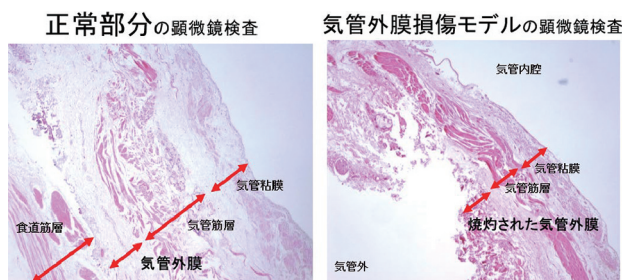


図5 切除標本の病理組織像（左：正常気管, 右：外膜浸潤モデル）

手術の低侵襲化が進んでいるが、手術時間は開胸手術より大幅に延長し、肺虚脱、圧排による術後肺合併症の増加が危惧されている¹⁰⁾。縦隔鏡下食道切除術は、胸壁を破壊することなく食道を切除でき、肺虚脱や圧排を要さないため、まさに低侵襲な術式である¹¹⁾。2018年には保険収載され、急速に全国的に広まりつつある。しかし、縦隔鏡下食道切除術は、経胸的な開胸手術や胸腔鏡手術とはアプローチ方法が全く異なり、安全・確実なリンパ節郭清には熟練を要する。当科では、新たな手術術式である縦隔鏡下食道切除術の安全性、根治性の担保のため、CALを利用した手術術式の開発、トレーニングを行ってきた。

方法

新鮮凍結遺体を前日から室温に戻し、解凍しておく。仰臥位・頸部伸展位の体位を取り、頸部に3cmの襟状切開をおき、広頸筋下に皮弁を作成し、単孔ポートを用いて10mmHgの圧で縦隔内に炭酸ガスを送気する。気縦隔に加えて、30度斜視鏡にクリアダイクターを装着したオリジナルの縦隔鏡を用いて、食道周囲の臓器を圧排しながら食道を剥離していく。左反回神経は頸部で確認したのち、縦隔鏡下に大動脈弓の反回部まで剥離し、リンパ節を郭清していく。気管分岐部のリンパ節郭清も縦隔鏡下に行い、縦隔鏡のみで食道全長の剥離、縦隔リンパ節郭清が安全に施行可能であることを確認する。また、平成28年7月に手術手技研修会「高難度手術トレーニング 食道切除術」を開催し、院外の指導医師と当院の指導医が若手医師に手術手技の指導を行った。

結果

CALを利用した縦隔鏡下食道切除術の手術術式の開発では、実臨床の手術と同様の手術手技を再現することができた。左反回神経、気管、大動脈など、手術時に損傷してはならない重要臓器を観察しながら、食道を全長にわたり安全に剥離することが可能であった（図6）。平成28年7月に開催した研修会では、岡山大学から講師を招聘し、事前に参加者の希望をもとに担当する手術手技を決定した。縦隔鏡下の反回神経周囲リンパ節郭清では、出血や神経損傷のないように注意しながら剥離を進めるよう指導したが、出血や神経損傷については、CALでは再現できないため、指導者がその都度、手術手技をフィードバックし、危険性のある操作については指導を行った。高難度手術である縦隔鏡下食道切除術の執刀を

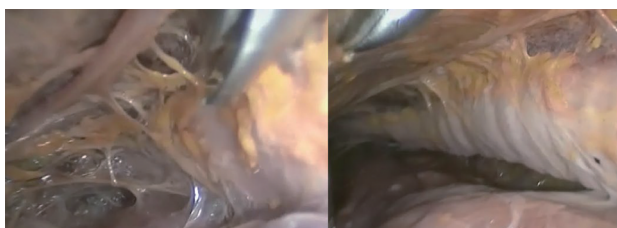


図6 CALでの縦隔鏡下食道切除術の術中写真

若手外科医にも経験してもらうことで手術治療に必要な知識を効果的に習得する非常にいい機会となった。

考察

食道癌の気管・気管支浸潤の診断は、適切な治療法の選択と生命予後の改善のために非常に重要である。気管・気管支内腔に露出するような症例の診断は容易であるが、露出に至っていない浸潤の診断は、従来のCT検査や気管支鏡検査では不十分である。今回、コンベックス型EBUSを用いて気管・気管支の膜様部に相当する第3層を直接的に観察し、その途絶の有無で浸潤を診断できることを、CALを利用したpre-clinicalモデルで検証した。

EBUSは、1992年にHurterら⁵⁾が細径超音波探触子を用いた気管支内腔からの断層観察を初めて報告し、以後、気管支病変に対するEBUSの有用性が認識されつつある。超音波プローブには、中枢型早期肺癌の深達度診断目的に使用される高周波数(20-30mHz)のラジアル型と、縦隔リンパ節や縦隔腫瘍などのより深部の病変を長軸方向に観察することができる低周波数(8-12.5mHz)のコンベックス型がある。高周波のラジアル型EBUSは気管粘膜の表層の観察に優れているが、膜様部外膜および食道癌の超音波観察には深部の観察が可能な低周波での観察が適していると考えられる。また、食道癌の辺縁部から最深部までを長軸方向に連続的に観察し、浸潤の程度と範囲が詳細に観察可能であるため、ラジアル型よりもコンベックス型が相応しいと考えた。本研究は、30度斜視の気管支鏡と一体化した低周波数(12.5mHz)のCP-EBUSを用いた。

一般的に、術前に明らかな食道癌の気管・気管支浸潤と診断された場合、基本的には根治手術の適応はなく、化学放射線療法が選択される。浸潤を受けた気管や気管支を合併切除することは基本的には不可能であるため、

術前のEBUSによる浸潤診断の正当性を病理学的に評価することは困難である。そこでわれわれは、Cadaverを用いて、外膜浸潤モデル、擬腫瘍モデルを作成し、EBUSの診断の妥当性について研究を行った。その結果、EBUSで3層目に観察される層が膜様部外膜に相当し、外膜浸潤により3層目が消失することをリアルタイムに確認することができ、さらに病理学的にも確認することに成功した。また、食道癌による圧排だけでも第3層目が不明瞭になる可能性を否定するため、アガロースゲルで偽食道腫瘍を作成し、膜様部を圧排した状態でEBUS観察を行った。結果、圧排のみでは第3層目は消失せず、外膜の傷害によってのみ消失することを確認し、より臨床像に近い状態を再現することができた。生体では確認不可能な現象について、Cadaverを用いて確認することができ、非常に有用であった。

縦隔鏡下食道切除術は、胸壁を破壊することなく食道を切除でき、肺虚脱や圧排を要さないため、まさに低侵襲な術式である¹⁾。当初は、盲目的に頸部と腹部操作だけで食道を引き抜く非開胸食道抜去術を安全に行うための手法として開発された。当科では、縦隔臓器を圧排するオリジナルのダイセクターを開発し、安全な食道周囲の血管処理、縦隔リンパ節のサンプリングを可能とし、開胸困難症例やpoor risk症例に対して、根治術として適応してきた。近年、縦隔内に炭酸ガスを送気して術野を確保する気縦隔法が開発され、より広い術野で縦隔操作が可能となり、根治的な縦隔リンパ節郭清を伴う食道癌根治術として確立されつつある。2018年には保険収載され、急速に全国的に広まりつつある。しかし、縦隔鏡下食道切除術は、経胸的な開胸手術や胸腔鏡手術とはアプローチ方法が全く異なり、気管・気管支・大動脈などの重要臓器に取り囲まれた狭い縦隔内での操作が必要のため、安全・確実なリンパ節郭清には熟練を要する。各施設で手術器具や手術操作の工夫がなされているが、いまだ定型的な方法が確立されていないのが現状である。

CALによる縦隔鏡下食道切除術の手術術式開発・トレーニングでは、実臨床の手術と同様の手術手技を再現することができ、非常に有用であった。気縦隔による縦隔のスペース確保に加えて、当科オリジナルであるクリアダイセクターを用いた臓器の圧排、牽引を併用することで、さらに有効な術野展開が可能であることを実感した。手術手技のトレーニングにも有用であったが、出血

や神経損傷などCALでは再現できないため、実際の生体をイメージしてトレーニングに臨む必要がある。難度の高い縦隔鏡下食道切除術を若手外科医が経験することによりモチベーションの向上、手術チームの意識向上に繋がると考えられる。今後も積極的にCALを利用させていただきたいと考えている。

結 語

CALを利用した食道癌の気管・気管支浸潤の新たな診断法、縦隔鏡下食道切除術の開発・トレーニングについて述べた。新たな診断法、手術手技の開発には、CALを用いた研究が非常に有用あり、今後も積極的に利用していきたいと考える。

謝 辞

CALにご献体いただいた方、徳島大学白菊会会員の尊いご遺志に対し敬意を表します。

文 献

- 1) Gamliel, Z., Krasna, M. J.: Multimodality treatment of esophageal cancer. *Surg Clin North Am.*, **85**: 621-630, 2005
- 2) Seto, Y., Chin, K., Gomi, K., Kozuka, T., *et al.*: Treatment of thoracic esophageal carcinoma invading adjacent structures. *Cancer Sci.*, **98**: 937-942, 2007
- 3) Picus, D., Balfe, D. M., Koehler, R. E., Roper, C. L., *et al.*: Computed tomography in the staging of esophageal carcinoma. *Radiology.*, **146**: 433-438, 1983
- 4) Nishimaki, T., Tanaka, O., Ando, N., Ide, H., *et al.*: Evaluation of accuracy of preoperative staging in thoracic esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.*, **68**: 2059-2064, 1999
- 5) Hurter, T., Hanrath, P.: Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. *Thorax.*, **47**: 565-567, 1992
- 6) Nishimura, Y., Osugi, H., Inoue, K., Takada, N., *et al.*: Bronchoscopic ultrasonography in the diagnosis of tracheobronchial invasion of esophageal cancer. *J Ultrasound Med.*, **21**: 49-58, 2002
- 7) Nakajima, T., Yasufuku, K., Yoshino, I.: Current status and perspective of EBUS-TBNA. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.*, **61**: 390-396, 2013
- 8) Yasufuku, K., Nakajima, T., Fujiwara, T., Yoshino, I., *et al.*: Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal masses of unknown etiology. *Ann Thorac Surg.*, **91**: 831-836, 2011
- 9) Liberman, M., Hanna, N., Duranceau, A., Thiffault, V., *et al.*: Endobronchial ultrasonography added to endoscopic ultrasonography improves staging in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.*, **96**: 232-236, 2013
- 10) Osugi, H., Takemura, M., Higashino, M., Takada, N., *et al.*: Video-assisted thoracoscopic esophagectomy and radical lymph node dissection for esophageal cancer. *Surg Endosc.*, **16**: 1588-93, 2002
- 11) Tangoku, A., Yoshino, S., Abe, T., Hayashi, H., *et al.*: Mediastinoscope-assisted transhiatal esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Endosc.*, **18**: 383-9, 2004

Development of states of the arts in diagnosis and treatment of esophageal cancer with cadaveric study in our Clinical Anatomy Lab

Takeshi Nishino

Department of Thoracic, Endocrine Surgery and Oncology, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Introduction :

Precise diagnosis of tracheobronchial invasion of advanced esophageal cancer is essential to select an appropriate treatment and to improve the prognosis, but it is difficult to make a precise diagnosis with conventional modalities. Esophageal cancer surgery is invasive with high mortality and morbidities rates. Therefore, less invasive and adequate treatment under the accurate diagnosis have been pursuing. Development of state of the arts in those area is very important but difficult to make with animals. Recent advances of cadaveric study realized them. Tokushima University Hospital Clinical Anatomy Lab (CAL) started cadaveric study since November 2016.

Methods :

We examined the usefulness of convex-probed endobronchial ultrasound (CP-EBUS) to diagnose tracheobronchial invasion of esophageal cancer.

Agarose gel was injected into the esophageal muscle layer to create the tumor model. The tracheal adventitia was cauterized with an electric scalpel to create the tracheal invasion model. The ultrasonic changes observed with CP-EBUS was compared with histopathologic findings.

We also trained and developed mediastinoscopic esophagectomy using a cadaveric study.

Results :

Cadaveric study confirmed that the third layer observed with CP-EBUS corresponded with the tracheal adventitia. And esophageal tumor was recognized well, the tracheal invasion model showed disappearance of the third layer and an interruption of the adventitia with CP-EBUS. They were confirmed with histopathology.

We could perform the mediastinoscopic esophagectomy in cadaver, retrieving the procedure same as real operation, with preserving the left recurrent laryngeal nerve, the trachea, the aorta, and etc.

Conclusion :

We examined the utility of diagnostic strategy of the tracheobronchial invasion of the esophageal cancer and developed the mediastinoscopic surgery using cadaver. There are many benefits in the cadaveric study and we will develop it for new strategy of diagnosis and treatment.

Key words : Esophageal cancer, Tracheobronchial invasion, Endobronchial ultrasound, Mediastinoscopic esophagectomy, Cadaveric study