

21世紀の呼吸器外科学とその周辺

千葉大学大学院医学研究院
胸部外科学

吉野 一郎



はじめに

呼吸器外科とは、呼吸運動に関与する諸臓器およびその周辺の疾患に対する外科治療を行う診療科単位であり、肺、気管支、気管、縦隔、胸膜腔、胸壁、横隔膜、頸胸境界領域（胸郭入口・出口付近）を扱う外科である。その診療を向上させるべく行う学問体系を呼吸器外科学と称するわけであるが、その端緒は、肺結核の外科治療に始まり、閉鎖式麻酔の開発と肺癌の増加によって急速に発展し外科の一翼を担うようになった。近年では内視鏡手術の普及、肺癌に対する集学的治療に関する medical evidence の蓄積、良性進行性肺疾患に対する肺移植など、さらに発展の途上にある。このことから、疾患構成の変化、周辺技術・学問の発展と呼吸器外科の発展は密接に関連している。21世紀初頭の現在、既に疾患構成の変化、新しい技術の開発、学術的発見が相次いでおり、必然的に呼吸器外科診療とその研究の方向性にも影響を与えるものと考えられる。本編では、現実的問題を鑑みつつ近未来的展望を描いてみたい。

疾患構成の変化

WHOは1990年に2020年の世界の疾患構成を予測していた。そのベスト10に、呼吸器疾患として、慢性閉塞性肺疾患（COPD）（3位）、下気道感染症（4位）、肺がん（5位）、結核（7位）とランクされ、中で

も COPD と肺癌の増加が顕著であるとされていたが、実際、その予測に近付いていると言われている。わが国でも近い将来には、2人に1人が悪性腫瘍で死亡する時代が来ると予想されており、肺癌は、1998年にわが国の癌死因第一位となり（6万人/2005年）、今後も増え続けてさらに10年後には2倍近くになることが予想されている。この肺癌死亡者数激増の背景には、わが国の大きな問題である急速な高齢化がある。一般的に肺癌の発生頻度は、その地域の喫煙率とよく相関するが、わが国における喫煙率は低下傾向を示し、年齢調整死亡率は低下傾向を示しているにも関わらず粗死亡率では増加傾向を示している。肺癌は老化と強い関係がある。現在、大学病院などの基幹病院の呼吸器外科で扱う疾患の60-70%は腫瘍性疾患で、その多くは原発性肺癌である。わが国の COPD 患者は推定530万人に上るとされているが、実際は20万人程しか治療をうけていないそうである。疾患に対する啓蒙により、早期発見・治療が可能との見通しもある。

頻度的には少ないものの悪性中皮腫も急増している。地域性はあるものの、早稲田大学の村上先生の projection では、2025-2030年には年間1万人の死者を出す可能性が指摘されている。国が最近になってようやく行ったアスベストの全面輸入規制により、その後は急速に減少すると考えられるものの未だ標準治療が定まっていない。肺癌も悪性中皮

腫とともに死亡率の高い疾患であり、由々しき事態である。

COPD や間質性肺炎は、その診断基準や潜在的患者の存在から、正確な罹患率、死亡率は不明であるが、日常の呼吸器外科臨床の中でこれらを基礎疾患として有する患者は確実に増加してきているのではないかとと思われる。呼吸器外科医は急増する肺癌や悪性胸膜中皮腫の手術に追われるだけではなく、手術適応に頭を悩ませ、合併症に対応していかねばならない状況にある。

新しい技術の開発

光学技術の発達により、fiberoptic scope が医療に広く取り入れられるようになり、診断用内視鏡が発達するとともに、内視鏡手術に取り入れられた。古くは20世紀初頭に硬性鏡による結核治療が行われていたように、胸腔内は内視鏡手術に恰好の場である。分配換気麻酔により達成された豊かな working space と軟性鏡の導入により、VATS (video-assisted thoracic surgery) は1990年代に既に呼吸器外科手術の標準的技法の座に就いた。内視鏡手術関連の器具も多く開発されてきたが、体壁を貫いて臓器に触れる細長い器具が主体であり、その自由度はかなり制限される。米国 Intuitive 社が開発した手術支援装置 da Vinci は、高い自由度と3次元視が可能な手術ロボットであり、欧米では胆嚢摘出術、Nissen 胃大湾形成術、CABG における内胸動脈剝離術、前立腺全摘術など一部の内視鏡手術に導入されているが、VATS には十分応用可能ではあるものの (Yoshino, et al, J Thorac Cardiovasc Surg, 2002)、現状では標準的 VATS を凌駕する患者へのメリットは疑問である。最近注目されている NOTES (normal orifice transluminal endoscopic surgery) は、診断用の内視鏡器具

により、体壁を切開せず、胃や子宮より腹部や骨盤内臓器の摘出を行う新技術であるが、これに小型のロボットアームを搭載しようという研究も進んでいる。この技術は従来の内視鏡手術にも革命的な変化をもたらす可能性がある。

最近、仮想3次元画像 (virtual reality image) を手術のシミュレーションに応用しようとする試みがなされている。術前のCT画像などの再構成技術の応用であるが、内視鏡手術においては手で触れることができない病変や重要構造物の同定の補助手段として期待されている。リアルタイムに内視鏡画像と重畳させる技術も開発されつつある (Nakamoto, Int J Computer Assisted Radiology and Surg, 2006)。以上のような技術が駆使され導入された、よりintelligentなVATSが開発される可能性がある。

新しい学術的知見

多くの癌遺伝子、癌抑制遺伝子が発見され、変異、メチル化、欠失などゲノム異常や、浸潤・転移に関与する分子発現の異常などの知見が蓄積されてきた。多段階を経てとは言うものの、かくも多くの異常が、元は正常に分化していた細胞で引き起こされ得るものなのかといつも驚嘆の思いで見守っていた。最近、白血病の研究から「がん幹細胞説」が唱えられ、固形がんにも提唱されるようになった。損傷された肺組織の修復には臓器幹細胞が担当しているということから、肺発癌においても「幹細胞説」が当てはまるかもしれない。たばこ煙による持続的肺損傷と炎症、遺伝子障害を考えると、幹細胞の老化や失調による死滅が肺気腫を来し、幹細胞の変異・不死化が異常分化を起こして肺癌に繋がると理解され、多くの遺伝子・分子の異常に少し納得がいく。幹細胞の知見は再生医療にも注目されている

が、人工的に造られた当初のiPS細胞 (Takahashi, et al. Cell 2007) において癌遺伝子であるc-Mycが必要であったことから、幹細胞による組織再生と癌化は表裏一体であることが伺える。喫煙は流煙中の芳香族炭化水素や酸化ストレスによる遺伝子異常のみならず、多くの分子発現を変化させepithelial-mesenchymal transitionなどの分化異常を助長することが示唆されている (Yoshino, et al. Cancer 2007)。最近注目されている上皮成長因子受容体の変異を有する肺腺癌は、このような喫煙関連発癌とは異なり、別の幹細胞を起源としたものと推察される。

肺癌の臨床にみる大きな波

肺癌は罹患率と死亡率の比が1に近い癌種であり、手術適応となるのは40%に満たず、治癒する患者は手術を施行されたものの半分程度である。それでも高性能なCTの普及により早期発見例が増え、1999年時点での外科切除例の約60%はI期である。最近、小型肺癌に対する治療内容の見直しがなされつつあり、肺葉切除以下の縮小手術の適応評価に関する試験が開始されようとしている。手術非適応または拒否症例に限定されてはいるものの定位照射療法なども普及し、I期肺癌に対する治療選択肢が増えてきた。将来的に積極的縮小手術の対象となる患者は定位照射で治療され得る可能性もある。最近統計学的検証技法が洗練され、化学療法に関するmedical evidenceが次々と創生されている疾患でもある。化学療法は手術と比べ、施設や治療担当者間に治療上の質の差異が少なく、進行肺癌という予後不良な対象故に効果判定までの期間が比較的短く、かつCTによる効果判定が客観的に可能であるということで、臨床試験に非常に向いている疾患なのかもしれない。手術対象となる肺

癌患者でもかなりの症例は、その経過中に術後補助療法、導入療法+手術、再発時の化学療法、さらに分子標的治療を含めた2次・3次治療など、evidenceに基づいた、あるいはevidenceを創るための化学療法を受けようになってきた。治療効果予測因子 (EGFR変異、ERCC1発現量など) に基づいた個別化治療も現実味を帯びてきた。このように、量ともに化学療法の重要性が加速度的に増している。多くの固形がんがそうであったように、肺癌治療の黎明期には外科医が中心となって、診療・研究が行われてきたが、近年、診断、化学療法、基礎研究における内科医の貢献は目覚ましく、日本肺癌学会の会員も内科医が過半数を占めるようになった。呼吸器外科医は外科診療を安全、確実にを行い、後進の外科医を育てて行かなければならないが、それでも肺癌患者をtotal (診断、手術、化学療法、緩和) に診ることのできる力は患者にとって、なお望ましいものであろう。しかしながら、昨今の医師不足 (特に外科医不足) と患者急増の折、以前のように「診断から緩和まで」呼吸器外科医が担当することは益々困難になり、呼吸器内科医、臨床腫瘍医、緩和医療専門医と連携していく必要に迫られている。

最後に

とりとめもなく、21世紀の呼吸器外科とその周辺について述べた。呼吸器外科医が必要とされる時代がまだまだ続くことは疑いのないことであるが、academic positionにいる者として、さらに呼吸器外科学を発展させるべく周辺技術、学問の動きにアンテナを広げ、ぶれない立ち位置を築きつつもさまざまな変化に対応していきたい。そして若い医師に夢を与え、患者に喜ばれるような臨床・研究を展開できれば本望である。