

腹腔鏡併用 Hybrid NOTES を利用した  
一期的 A 型食道閉鎖症根治術の開発

東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻

指導教員 岩中 督 教授

申請者 石丸 哲也

## 目次

I. 要旨 .....	1
II. 序文 .....	2
long-gap の A 型食道閉鎖症と根治術における課題 .....	2
外科手術の低侵襲化（腹腔鏡手術の誕生と現状） .....	10
小児内視鏡外科手術のあゆみと食道閉鎖症根治術への試み .....	12
さらなる低侵襲的治療：NOTES .....	15
本研究の目的 .....	17
III. 方法 .....	19
新術式のコンセプト .....	19
術前準備 .....	20
腹腔鏡操作による実験準備 .....	21
実験 1：NOTES 下全胃吊り上げ法の開発 .....	24
後縦隔経路による吊り上げ .....	24
右胸腔経路による吊り上げ .....	28
実験 2：NOTES 下食道吻合法の開発 .....	30
IV. 結果 .....	36
実験 1：NOTES 下全胃吊り上げ .....	36

後縦隔経路による吊り上げ .....	36
右胸腔経路による吊り上げ .....	40
実験 2 : NOTES 下食道吻合 (ex vivo 実験の結果もまじえて) .....	42
開胸検証 .....	45
V. 考察 .....	47
VI. 謝辞 .....	53
VII. 引用文献 .....	54

## 略語一覽

GERD	gastroesophageal reflux disease
NOTES	natural orifice transluminal endoscopic surgery
EUS	endoscopic ultrasonography

## I. 要旨

A型食道閉鎖症には一期的根治術が困難な long-gap 症例が多く、多段階手術が行われ長期入院を余儀なくされている。また、術後 GERD により逆流防止術の追加が必要となることも多いという課題がある。本研究では、腹腔鏡と経食道 NOTES のアプローチのみを用い、頸部切開も開胸も行うことなく一期的に A 型食道閉鎖症を根治する新術式を開発することを目的とした。

ブタを用いた feasibility study において、経食道ルートによる後縦隔経路の作成方法と、右胸腔経路による胃の吊り上げ方法を確立し、BraceBar™という軟性内視鏡用縫合デバイスを用いて NOTES 下食道食道吻合を実施した。

吻合手技の簡素化と安全性の向上など課題は残るものの、新術式は実現可能であることを実証することができた。

## II. 序文

### long-gap の A 型食道閉鎖症と根治術における課題

先天性食道閉鎖症は、発生頻度が 2,500 から 4,500 出生に 1 例程度と言われている代表的な新生児外科疾患であり、可及的早期に根治術（食道吻合）を行って経口摂取を可能とする必要がある[1]。気管食道瘻の有無とその位置によって 5 つの病型に分類されるが、全症例の約 10% を占める A 型食道閉鎖症（気管と食道の間に瘻孔がないもの）には、上部・下部食道盲端間の距離が長いために一次的吻合ができない long-gap 症例が多い（図 1） [2]。

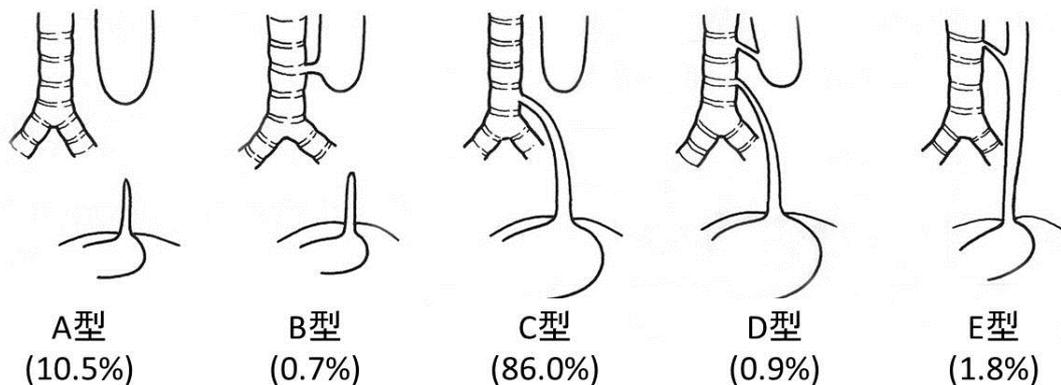
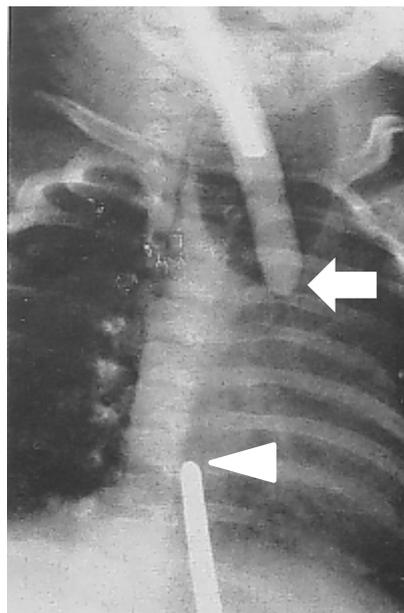


図 1: 食道閉鎖症の病型分類 (Gross 分類)

(文献 2 より引用, 一部改変)

long-gap の食道閉鎖症に対する治療法として様々な手法が現在までに開発されてきたが、食道延長術と代用食道を用いた食道置換術に大別することができる。古くから行われている代表的な食道延長術の 1 つである Howard 法[3]は、

上部食道に太くて強度のあるカテーテルを経口的に挿入し，盲端を押し込んで食道を伸展させるという処置を連日行うことによって食道を延長させるものである（図 2）．吻合部に緊張がかからない十分な長さが得られた時点で根治術（食道吻合）を行うのであるが，治療期間が長期化するだけでなく，根治術が終了するまでの数か月間は経口摂取を行うことができないため，食道吻合術後に経口摂取を開始しようとしても，生来経口摂取を行ったことがない患児が経口摂取を拒絶し，長期間に及ぶ摂食リハビリテーションを要することが少なくない [4, 5]．



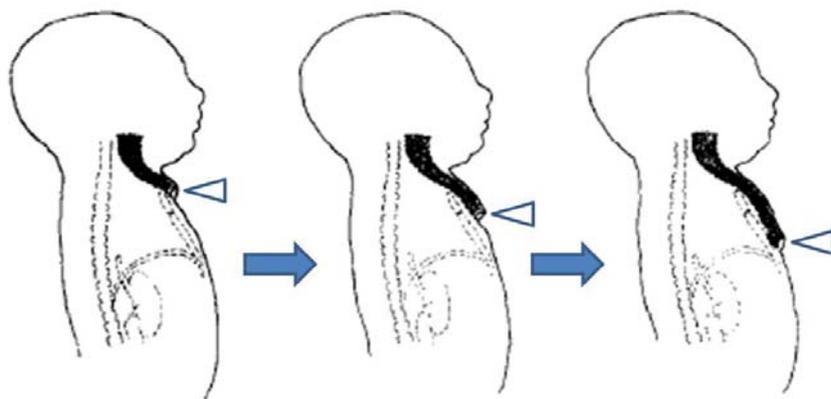
**図 2 : Howard 法施行中の透視画像**

（文献 3 より引用，一部改変）

経口的に上部食道盲端（矢印）まで挿入したカテーテルをさらに押し込むという処置を連日行って食道を延長させる．

図では経胃瘻的に下部食道盲端（矢頭）までブジーが挿入されている．本患児ではまだ 5 椎体近くの gap が観察される．

Kimura らが考案した食道延長術[5]は、上部食道盲端を前胸壁に皮膚瘻として開放し、数回に分けて皮膚瘻の位置を徐々に尾側へ移動させていくことで食道を延長していくものである(図3)。前胸壁に造設した皮膚瘻にパウチを装着して唾液やミルクを回収し、それを胃瘻から注入することによって食道延長中(根治術前)も経口哺乳が可能となり、嚥下機能を維持することができるため、食道吻合術後の経口摂取開始がスムーズに行えるというメリットがあるが、前胸壁に多数の創瘢痕が残るほか、多段階手術となるために治療が長期化するというデメリットが認められ、改善の余地が残されている。

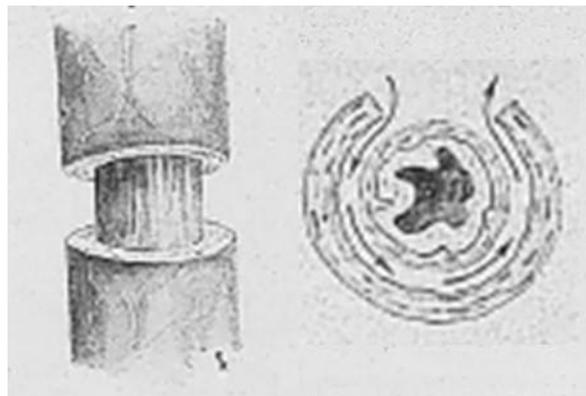


**図3 : Kimura 法のシェーマ**

(文献5から引用, 一部改変)

上部食道盲端を皮下トンネル経由で前胸壁に皮膚瘻(矢頭)として開放する。皮膚瘻を段階的に尾側へ移動させて食道を延長する。皮膚瘻にパウチを装着することで食道吻合前の経口訓練が可能となる。

また、Livaditis らは、食道外壁を環状切開（circular myotomy）して延長をはかる方法を考案した（図 4）[6]。Livaditis 法は術前の準備がいらぬものの、本法単独では延長できる距離に限界があり、また、切開を複数にすると虚血をきたす危険がある。術中の判断で即座に施行することが可能なため、前述した方法と組み合わせて用いられることも多いが、吻合部の縫合不全や狭窄が多いという報告や、筋層切開部が憩室様に拡張して嚥下困難、呼吸困難などを引き起こすという報告がある[7-9]。



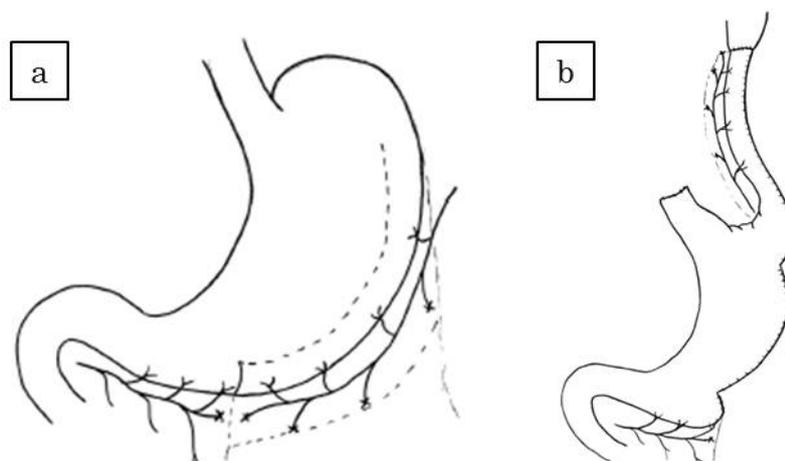
**図 4 : Livaditis 法**

（文献 6 より引用，一部改変）

食道筋層を環状切開して食道の延長をはかる

食道置換術に関しても様々な術式が考案されており、代用食道として用いられる臓器も胃[10-12]，小腸[13]，結腸[14]など様々である。それぞれの術式のシェーマを図に示したが（図 5-7），食道置換術は手技が煩雑で侵襲が大きくなるため，新生児期に胃瘻を造設して体重増加をはかった後に根治術を行うとい

う戦略がとられることが一般的であり，治療期間の長期化が避けられない．また，どの術式においても，術後早期には挙上した消化管の虚血や壊死，置換した臓器が胸腔内を占拠することによる呼吸障害，吻合部縫合不全を合併する可能性があり，晩期には消化液の逆流，挙上した消化管が拡張することによる通過障害を生じる可能性がある（表 1） [11, 15-18]．

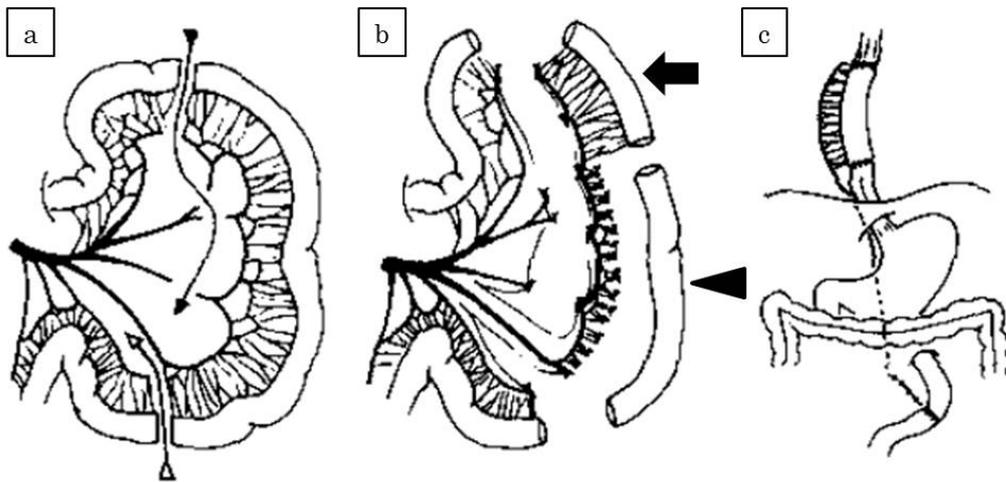


**図 5 : Reversed gastric tube のシエーマ**

(文献 17 から引用，一部改変)

(a) 点線のように大弯に沿って胃を切離し，胃管を作成する．

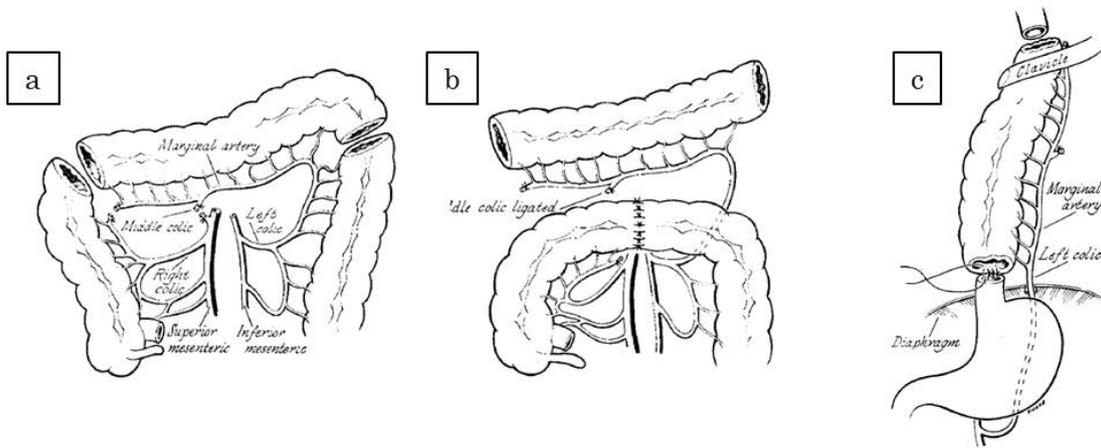
(b) 胃管を反転，挙上して上部食道と吻合する．



**図 6：空腸間置術のシエーマ**

(文献 13 から引用，一部改変)

- (a) 有茎空腸グラフトの作成.
- (b) 有茎空腸グラフト (矢印) の完成. 一部の小腸 (矢頭) は切除することとなる.
- (c) 空腸間置の完成.



**図 7：結腸間置術のシエーマ**

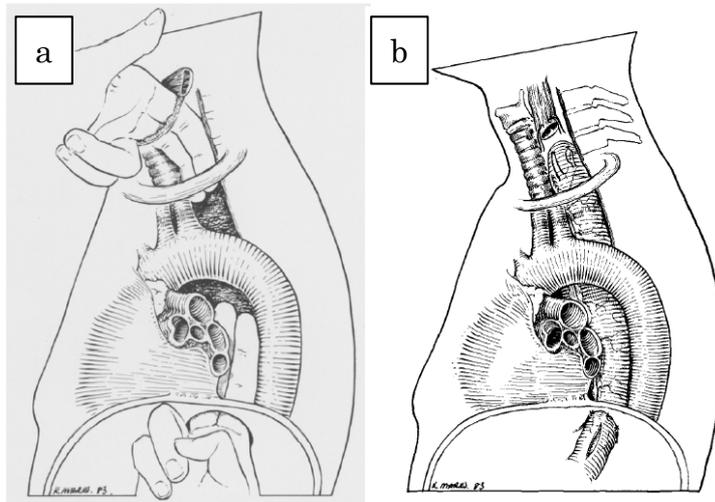
(文献 14 から引用，一部改変)

- (a) 有茎結腸グラフトの作成.
- (b) 有茎結腸グラフト (矢印) の完成.
- (c) 結腸間置の完成

食道置換の方法	メリット	デメリット
結腸	<ul style="list-style-type: none"> <li>十分な距離のグラフトを確保できる</li> <li>消化液の逆流が起きにくい</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>グラフトの虚血, 壊死に対する懸念がある</li> <li>吻合部縫合不全, 狭窄が起きやすい</li> <li>吻合が多い術式</li> <li>術後に挙上結腸が拡張する可能性がある</li> <li>食べ物が停滞しやすい</li> </ul>
空腸	<ul style="list-style-type: none"> <li>グラフト径が食道と同等である</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>グラフトの虚血, 壊死に対する懸念がある</li> <li>吻合が多い複雑な術式</li> <li>摂取物が停滞しやすい</li> </ul>
胃管	<ul style="list-style-type: none"> <li>十分な距離のグラフトを確保できる</li> <li>グラフトの血流が良好である</li> <li>摂取物の通過が早い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>胃管の縫合ラインが長い</li> <li>縫合不全, 狭窄のリスクが高い</li> <li>逆流性食道炎が生じることがある</li> </ul>
全胃吊り上げ	<ul style="list-style-type: none"> <li>グラフトの血流が良好である</li> <li>吻合部が1カ所で術式がシンプル</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>挙上胃が呼吸循環動態へ影響を与える懸念がある</li> <li>逆流性食道炎の発生が多い</li> </ul>

表 1：各種食道置換術のまとめ

食道置換術の中で現在広く行われているのは Spitz らが開発した全胃吊り上げ術である[11]. Spitz らの原法は, 開腹下に胃を剥離して食道裂孔を開大させた後, 頸部切開創を追加して後縦隔経路を作成し, この経路を用いて全胃を吊り上げた後, 頸部切開創で上部食道と胃を吻合するというものであり, 下部食道は切除して吻合には用いない (図 8) [11, 19]. この方法には, 他の食道置換術と比較して吻合の数が少なく, 手術手技が簡便で合併症も少ないというメリットがあるが, 小腸や大腸よりも体積の大きな全胃を後縦隔に吊り上げることによって生じる呼吸機能障害に対するリスクがある[20]. また, できる限り患儿本来の食道を温存して再建するべきだという意見もある[4, 10, 21-24]. 特に術後の胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease; GERD) の発生率は 15-30%と高率であり, 後日, 逆流防止術が追加されることも多い[15, 25].



**図 8 : Spitz 法 (全胃吊り上げ後縦隔再建) のシエーマ**

(文献 11 より引用, 一部改変)

- (a) 頸部切開創と開腹創から用指的に後縦隔経路を作成する.
- (b) 全胃を吊り上げ, 上部食道と胃を頸部切開創で吻合する.

我々はこのような long-gap の食道閉鎖症患者が抱える様々な問題を克服するために, 噴門形成術付加全胃吊り上げ食道再建術という独自の術式を long-gap 症例に対して行ってきた[26]. これは, 開腹して胃の剥離と食道裂孔の開大を行った後, 右開胸して右胸腔経路で全胃と下部食道を吊り上げて上部食道と端々吻合し, 同時に食道吻合部を覆うような形で噴門形成術も施行するという術式である. 本術式では, 患児の下部食道を残すことによってできる限り噴門機能を温存し, さらに噴門形成術を同時に行うことによって術後の GERD を予防している. 後縦隔経路で食道再建を行う前述の Spitz 法において同様の逆流防止術を同時施行しようとした場合, 噴門形成後の太く大きくなった胃噴門部を後縦隔へ吊り上げなければならず, 気道を圧迫して呼吸状態をさ

らに悪化させる可能性がある。我々が行っている噴門形成術付加全胃吊り上げという術式は、右胸腔経路で再建するからこそ可能である。A型食道閉鎖症の発生数自体が少ないために施行症例数は少ないが、現在までに開胸・開腹下で3例に施行し、手術時月齢と体重、手術時間はそれぞれ中央値10ヶ月（4-13ヶ月）、7.4kg（5.4-7.4kg）、355分（200-400分）であった。我々の経験では術後に一過性の摂食障害を呈することがあるだけであり、呼吸状態も含めて経過は良好である。現在のところ本術式を用いて新生児期に一次的根治術を行った経験はないが、より低侵襲な治療法を目指して改良を重ねており、月齢8ヶ月、体重6.0kgの児に対して、全く同様の術式を胸腔鏡と腹腔鏡のみで行うことに成功した（手術時間6時間）[27]。

### 外科手術の低侵襲化（腹腔鏡手術の誕生と現状）

1910年、Jacobaeusが初めてヒトの腹腔内を膀胱鏡で観察した。その後、安全弁付気腹針や自動気腹装置、トロッカーや手術器具など、現在の腹腔鏡手術で用いられている各種機器の開発が行われ、腹腔鏡手術の原型が形成された。

初の臨床例は1983年にSemmらが報告した虫垂切除術であり[28]、1987年にはMouretらによって腹腔鏡下胆嚢摘出術が施行された[29]。我が国においては、1990年に山川らによって腹腔鏡下胆嚢摘出術の第1例が行われている[30]。

当初は、気腹やトロッカー挿入などに関連した腹腔鏡手術特有の合併症によって手術の安全性が問題視されることもあったが、術式の工夫や新しい機器の開発によって安全な手術が施行できるように改良されていった。また、腹腔鏡手術には開腹手術とは異なる特殊な技能を習得する必要があるという難点があるものの、それを上回るだけの多くの利点（術後疼痛の軽減、入院期間の短縮、整容性の向上、手術創に関連した合併症の減少）が広く認知されるようになり、急速に普及していった。手術適応も良性疾患を中心に拡大され、近年では胃癌や大腸癌をはじめとする様々な悪性腫瘍に対しても腹腔鏡手術が行われるようになった。日本内視鏡外科学会が行った第10回アンケート調査の集計結果報告によると、2009年の1年間で腹部外科領域において合計60,807件の内視鏡外科手術が行われており、1990年以降、症例数は年々増加している(図9) [31]。

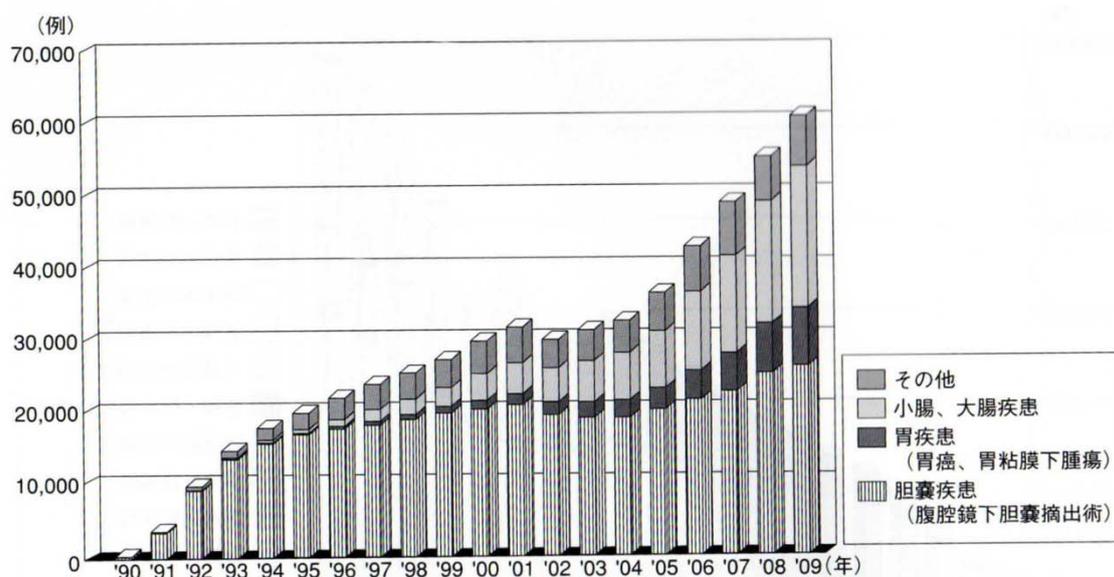


図9: 腹部外科領域における腹腔鏡下手術の疾患別総症例数の推移  
(文献31より引用)

## 小児内視鏡外科手術のあゆみと食道閉鎖症根治術への試み

小児外科領域では、1988年に初めて腹腔鏡下虫垂切除術が施行されたとされているが[32]、1991年にはすでに Valla らによって 465 例にも及ぶ大規模な腹腔鏡下虫垂切除術の成績が報告がされている[33]。また、同じく 1991 年には、異なる 3 施設から一斉に腹腔鏡下胆嚢摘出術の報告がされており、当時の腹腔鏡手術への関心の高さが窺える[34-36]。腹腔鏡手術の低侵襲性は成人領域に限らず小児領域においても受け入れられることとなるが、成人外科と異なる小児外科の特殊性（小児外科疾患は非常に多岐にわたること、各疾患の症例数が少ないこと、小児用の手術器械が十分ではないこと、体が小さくワークスペースが十分取れないことなど）によりその後の発展の様式は異なった。我々の教室においても古くから内視鏡下手術を導入し、術式の改良や合併症の軽減などに取り組みその成果を発表してきたが[37-53]、新しい手術器械の開発などテクノロジーの進歩の影響も受け、内視鏡下手術はこの約 20 年間で目覚ましい発展を遂げ広く普及した。現在では、虫垂切除術や胆嚢摘出術、噴門形成術[54, 55]のように成人と共通の術式から、Hirschsprung 病[56-58]や肥厚性幽門狭窄症[59-61]、鎖肛[62]のような小児外科特有の疾患に対する根治術に至るまで、多くの疾患に対して内視鏡下手術が適用されるようになっている。前述のアンケート調査によると、成人同様に腹腔鏡手術の手術件数は年々増加しており、2009

年には 2,500 件を超えるようになった (図 10) [31]. 胃食道逆流症に対して行われる腹腔鏡下噴門形成術など, 開腹手術に変わって標準術式となったものがある一方で, 高位鎖肛に対する腹腔鏡補助下鎖肛根治術のように, 内視鏡手術の低侵襲性が患児の術後 QOL を改善するであろうと期待されているものの, まだ標準化には至らず改良を重ねている術式もあるなど, 今後のさらなる発展も期待される分野である.

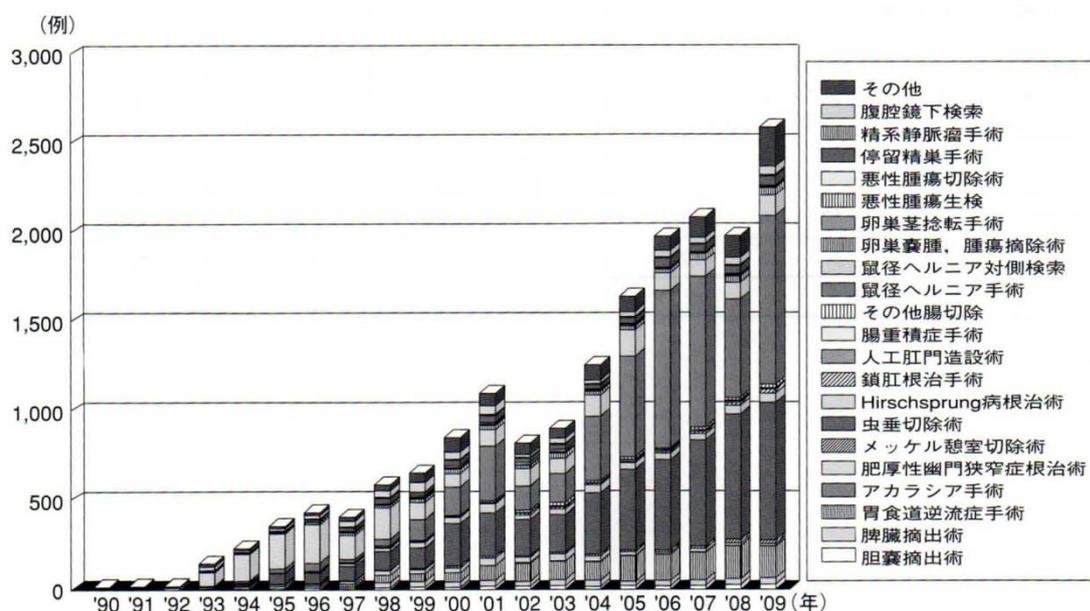


図 10 : 小児外科領域における内視鏡外科手術の疾患別総症例数の推移  
(文献 31 より引用)

食道閉鎖症に対する胸腔鏡下根治術は 1999 年に Lobe ら[63]により, さらに 2002 年には Bax ら[64]や Rothenberg ら[65]により発表された. 2005 年には Holcomb らが多施設共同で 104 例の後方視的検討を行い, 従来行われてきた開

胸手術と同等の結果が胸腔鏡下根治術でも得られたと報告している[66]。しかしながら胸腔鏡下食道閉鎖症根治術は、ワーキングスペースが小さい新生児の胸腔内で脆弱な食道を吻合するという難易度が高い手術であるため、第 1 例目が報告されて 10 年以上が経過する現在でさえ、標準術式として採用しているのはごく一部の施設に限られている。また、前述した報告は全て C 型の食道閉鎖症（上部食道が盲端に終わり、下部食道と気管の間に交通があるタイプ、図 1 参照）を対象としたものであり、long-gap の食道閉鎖症に対する胸腔鏡下手術は施行されていなかった。

近年、long-gap の食道閉鎖症に対する低侵襲な根治術として、前述した Spitz 法（全胃吊り上げ後縦隔再建）を開腹することなく腹腔鏡と頸部切開創からの操作で完遂するという報告が散見されるようになった[67-71]。さらにはこの術式を、新生児期に一次的根治術として施行することが可能であるという報告もされた[72]。しかし、この術式には頸部という露出機会の多い体表面に手術創が残るという整容性の問題がある。また、別の方法として、まず新生児期に胸腔鏡下で上・下部食道盲端それぞれに anchor suture をおき、これらを胸壁外へ誘導して連日ベッドサイドで牽引し続けることによって食道を延長したあと、後日、胸腔鏡下に食道吻合を行うという報告もある[73, 74]。しかしながらこの術式では、小さいながらも胸部に手術創が残り、胸部の手術創はたとえ小さか

ったとしても術後慢性疼痛の原因になる可能性がある[75]. そして何よりも, 胸腔鏡単独で long-gap の食道閉鎖症を一期的に根治することは不可能であり, 多段階手術を行わざるを得ないという課題が残っている.

### さらなる低侵襲的治療 : NOTES

腹腔鏡手術の誕生に端を発した外科手術の低侵襲化という潮流は, 2004 年, Kalloo らによる natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) という全く新しい手術アプローチの発表に至った[76]. これは, 口や肛門, 臍口などの人間に本来備わっている自然孔から軟性内視鏡を挿入し, 食道, 胃, 大腸などの消化管壁あるいは臍壁を意図的に穿孔させて胸腔や腹腔に到達した後, 腹腔内臓器や胸腔内臓器の手術を行うという方法である. 体表面に手術創が残らないという整容上の利点があるだけでなく, 感染や癒着など手術創に関連した合併症と術後疼痛をなくし, 在院日数のさらなる短縮を期待できる究極の低侵襲手術として注目されている. しかしながら, 今後 NOTES が臨床で安全に行われ広く普及するためには克服しなければならない多くの課題が存在しており[77-79], 摘出検体を用いた *ex vivo*, もしくは大動物を用いた *in vivo* での研究が盛んに行われている[80]. その中でも, 穿孔させた臓器を軟性内視鏡で閉鎖する方法の確立が急務であり, この課題が解決されない限り NOTES は成立し

ないため、既存の手術器具を組み合わせた新手法や新しいデバイスの開発が行われている[81-93]。しかし、いずれの方法にも、手技が煩雑であったり、安全性に難があったり、デバイスが大きすぎたりするなどの問題を抱えており、穿孔部を安全、確実かつ簡便に閉鎖できる新しい縫合方法やデバイスの開発が求められている。また、外科手術の中で頻繁に行われる消化管吻合に関しては、要求される動作が穿孔部の単純閉鎖よりも複雑であるため NOTES 下で行うことは一層難しく、すぐに臨床応用できるような NOTES 下の吻合方法は現在のところ存在していない。これまでに Kantsevov ら[94]と Bergstrom ら[95]による NOTES での gastrojejunostomy の報告があるが、ワーキングスペースが大きな胃内での手技であるために軟性内視鏡の自由度が高く、また、吻合部を容易に正面視することができるという好条件下で行われており、食道食道吻合や腸管吻合などのようにワーキングスペースが小さく内視鏡を反転することができないなどの動作制限があり、また、様々な手技を消化管の接線方向で行わなければならないという困難な状況下で行う吻合とは異なっている。さらには、Rolanda ら[96]による食道食道吻合の試みも報告されているが、胸壁に留置した1本のトロッカーから挿入した胸腔鏡と鉗子の補助下に吻合するものであった。

2007年に初めての NOTES 臨床報告例（経膈ルート胆嚢摘出術）[97, 98]が発表されて以来、成人領域では症例数が年々増加し、適応も徐々に拡大しつつ

ある。しかし、そのほとんどは穿孔部を直視下に縫合することが可能で感染のリスクが少ない経膈ルートによるものであり、術式は胆嚢摘出術や虫垂切除術などの簡便な摘出操作のみで完遂できるものが大半であるという現状である。また、腹腔鏡や胸腔鏡の補助下に行う hybrid NOTES によるものが主体であり、軟性内視鏡単独で手術を完遂する pure NOTES で行われる術式は非常に少ない [99-102]。

## 本研究の目的

我々は、前述したような long-gap の食道閉鎖症患者が抱える様々な問題を解消する低侵襲な治療法を探究してきており、前述の如く噴門形成術付加全胃吊り上げ右胸腔経路食道再建術という独自の術式を腹腔鏡と胸腔鏡のみを用いて行うことに成功した [27]。この術式は従来法のような開胸、開腹もしくは頸部切開を必要とせず、使用したポートの数も全部で 7 本である。また、噴門形成術を同時施行することによって術後に問題となることが多い GERD も防止するという画期的なものであり、前述した課題を克服する世界初の術式である。この術式が NOTES アプローチで施行可能となればさらなる低侵襲化が期待できると考えられるため、本研究では、long-gap の A 型食道閉鎖症に対する NOTES アプローチを用いた一期的根治術を開発することを目的とした。

具体的には、(1) NOTES アプローチを用いた全胃吊り上げ法と (2) NOTES  
下食道食道吻合合法の手技を確立し、頸部切開や開胸創のない新術式の完成を目  
指す。

### Ⅲ. 方法

本研究は、東京大学動物実験委員会および NOTES 研究会 (Japan NOTES) の承認を得たうえで行われた (動物実験委員会承認番号：医-P09-052, NOTES 基礎研究登録番号：6)。

体重約 40 kg のブタ合計 10 匹を用いて、NOTES 下全胃吊り上げ法と食道吻合法の実現可能性を検証した。また同時に、より確実な NOTES 下食道吻合法を確立することを目的として、ブタの摘出食道+胃を用いた *ex vivo* 吻合実験も実施した。術中に用いる手技の詳細は、実験ごとに得られる知見をもとにして改良を繰り返した。新術式のコンセプトを以下に示す。

#### 新術式のコンセプト

新術式のコンセプトは、噴門形成術を付加した下部食道付きの全胃を上縦隔まで吊り上げて食道と吻合するという術式を、腹腔鏡と経食道 NOTES のアプローチのみで完遂するというものである。再建経路に関しては、序文の中で紹介したように現在多くの施設で施行されている方法が Spitz 法[11]であるため、まずは後縦隔経路での再建を試みることにした。しかし、前述したように Spitz 法には、体積の大きな胃が後縦隔へ挙上されるために呼吸機能が影響を受ける、術後の胃食道逆流症の発生率が高い、患児本来の下部食道を切除しているとい

うデメリットがあるため、我々独自の方法（右胸腔経路再建）[26, 27]の実現可能性も同時に検証することとした。手順の概略は以下の通りである。

1. 術後 GERD の予防として噴門形成術を施行する。
2. 胃の吊り上げができるように胃を剥離する。
3. 経口内視鏡で食道を穿破し、縦隔あるいは右胸腔へ進入する。
4. 経口内視鏡を腹腔まで進め、胃を吊り上げるための縦隔あるいは右胸腔ルートを作成する。
5. 噴門形成術後の胃を経口内視鏡で上縦隔まで吊り上げる。
6. 食道を吻合する。

本研究では、上記工程 3-5 の開発を実験 1 で行い、工程 6 の開発に実験 2 で取り組んだ。

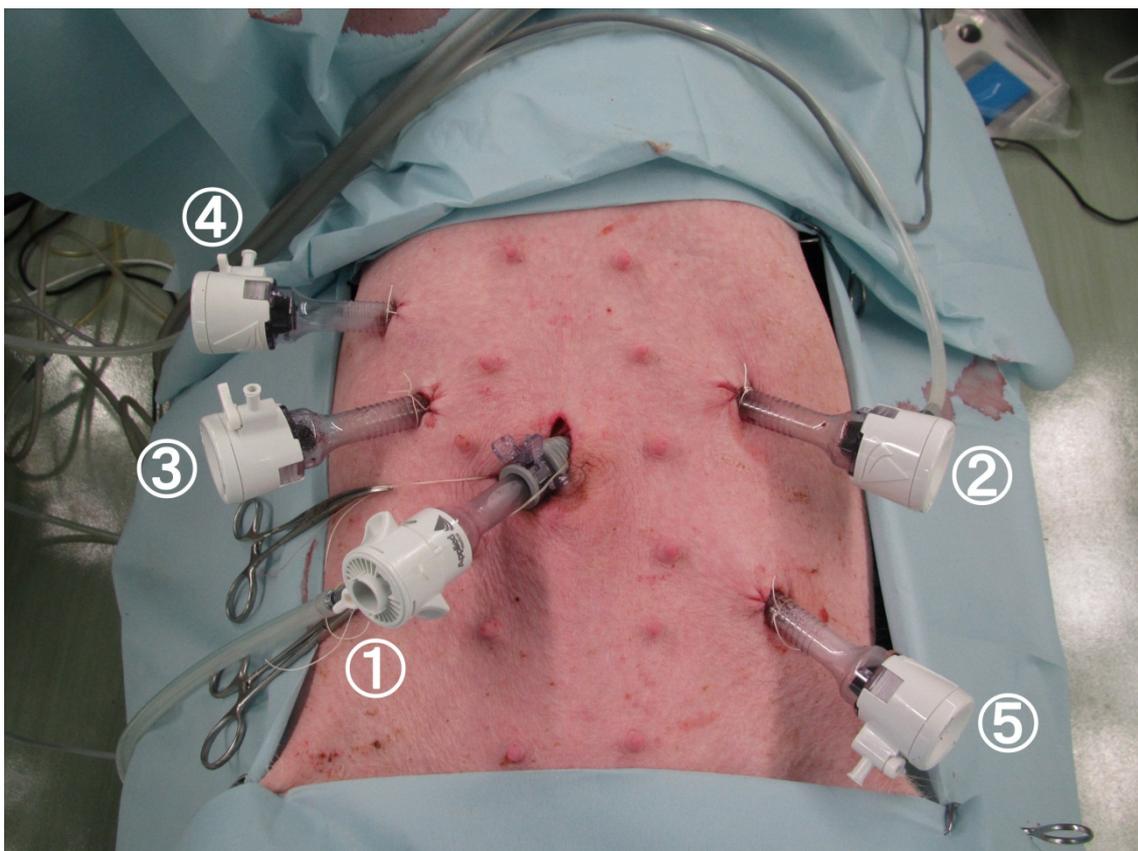
### 術前準備

1. ブタは手術の 24 時間前から絶食としたが、飲水は許可した。
2. 全身麻酔下に気管切開を施行し、人工呼吸管理とした。
3. 術中開胸による緊張性気胸防止のため、両側に胸腔ドレーンを挿入した。

## 腹腔鏡操作による実験準備

実験に先立ち、腹腔鏡操作で以下の準備を行った。先述したコンセプトの工程 1, 2 にあたるものである。

5本のトロッカーを以下のように配置(図 11)し、気腹圧は 8mmHg とした。



**図 11 : ポート配置**

- ① 12mm, 腹部中央, 10mm 径のフレキシブルスコープ用
- ② 12mm, ①の左やや頭側, 右手ワーキングポート
- ③ 12mm, ①の右やや頭側, 左手ワーキングポート
- ④ 12mm, 右季肋部, 肝臓拳上用
- ⑤ 12mm, 左上腹部もしくは左下腹部, 胃牽引用

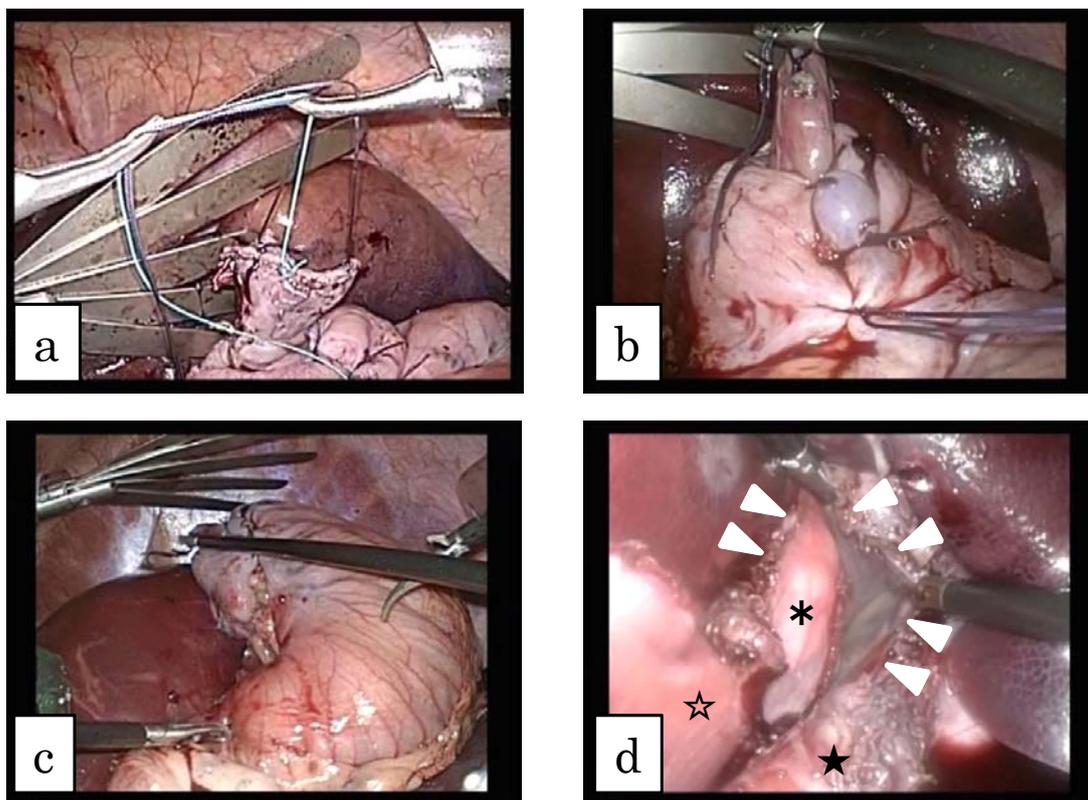
まず、腹部食道を露出して、Endo-GIA™ (Covidien Japan, Tokyo, Japan) を用いて胃食道接合部から 5cm 頭側の部位にて腹部食道を離断し、食道閉鎖症モデルとした。食道と胃を吊り上げる際に使用するための anchor suture を腹部食道の断端に 3 針かけた。吊り上げ後に下部食道と胃が脱落することを防止する目的で、継続して牽引が可能なように、中央の anchor suture だけは糸を長く残し、他の 2 本の糸と違う色のものを使用した (図 12a)。

次に、型のごとく Nissen の噴門形成術を施行した (図 12b)。続いて右胃動脈と右胃大網動脈、血管アーケードを温存し、SonoSurg™ (Olympus Medical Systems Corp., Tokyo, Japan) を用いて左胃動脈、短胃動脈を切離し、胃の小彎側、大彎側、後面を剥離した (図 12c)。

最後に、吊り上げ用ルートを作成を行った。後縦隔ルートの場合には、左右の横隔膜脚を切離して食道裂孔を開大させ、右胸腔ルートの場合には、左右の横隔膜脚を切離した後、さらに右縦隔壁側胸膜を広く切開しておいた (図 12d)。

ブタの胃はヒトと比較して小彎が短いという解剖学的特徴がある。胃の剥離だけでは余裕をもって上縦隔まで胃を吊り上げることが困難と予想される症例に対しては、やむを得ず肝十二指腸間膜を切離した。それでも長さが不十分な場合には、Endo-GIA で小彎に割を入れてさらなる食道の延長を図った。さらに、ブタの胃は壁が厚く全体的に大きいという特徴もある。左右横隔膜脚を切離し

て食道裂孔を開大させても胃を通過させることが困難と考えられる症例に対しては、Endo-GIA を用いて大彎側を一部切除し，胃を細径化した。



**図 12：腹腔鏡操作の術中写真**

- (a) 腹部食道断端に anchor suture をかけたところ. 中央の糸のみ意図的に色の異なるものを使用している.
- (b) Nissen の噴門形成術.
- (c) 胃の剥離が終了したところ. 大彎側の血管アーケードは温存されている.
- (d) 右横隔膜脚 (☆) と左横隔膜脚 (★) を切離したあと, 右縦隔壁側胸膜を切開したところ. 切開した胸膜 (矢頭) の奥に肺 (\*) が観察できる.

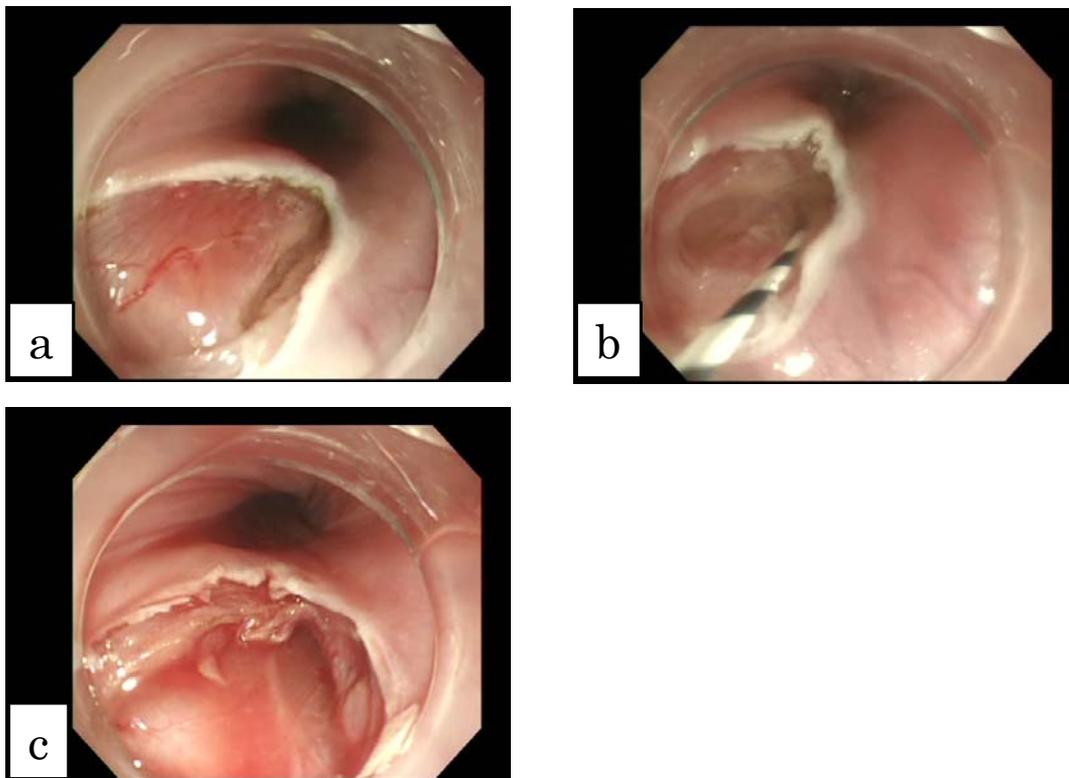
## 実験 1 : NOTES 下全胃吊り上げ法の開発

### 後縦隔経路による吊り上げ

ブタ 4 匹に対して以下の手法を試みた (第 1-4 回).

#### entry site の作成

1. 先端キャップを装着した 1 チャンネルの内視鏡 (GIF-Q260J; Olympus Medical Systems Corp.) を経口的に挿入し, 食道内へオーバーチューブを留置する.
2. 大動脈弓の拍動が観察できる中部食道の腹側を避け, 上部食道背側の粘膜下層へ生理食塩水を注入する.
3. 局注によって膨隆した食道粘膜を針状メスで切開し, 筋層を露出する (図 13a).
4. 6 時方向の食道筋層に針状メスで小孔を開けてガイドワイヤを通す (図 13b).
5. バルーンダイレーター (15-mm CRE™ Wireguided Balloon Dilator; Boston Scientific Corporation, Natick, MA) を用いて小孔を拡張して entry site を作成する (図 13c).



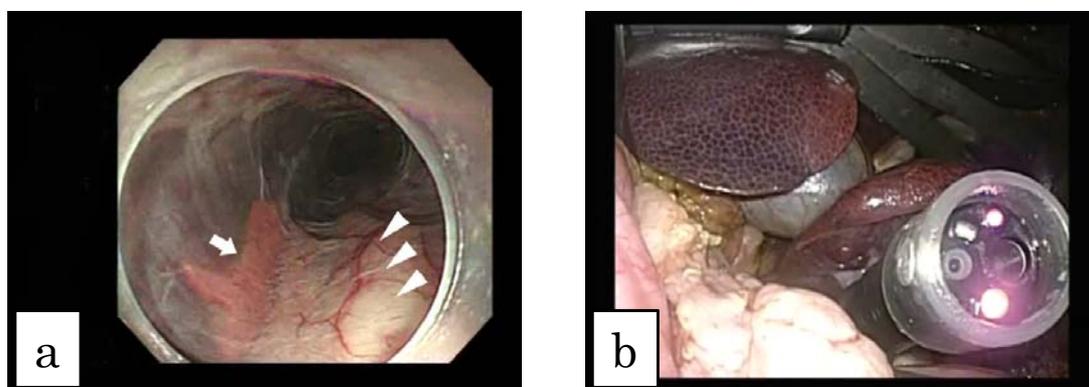
**図 13 : 後縦隔への entry site 作成**

- (a) 上部食道背側の粘膜を切開し，筋層を露出したところ.
- (b) 6時方向の筋層に小孔を開け，バルーン拡張用のガイドワイヤを挿入したところ.
- (c) バルーン拡張により作成した後縦隔への entry site.

## 吊り上げ経路の作成

吊り上げ用の後縦隔経路を作成する。

1. entry site を通って食道外（後縦隔）へ内視鏡を進める。
2. 内視鏡を尾側方向へ進め、食道から後縦隔を通り腹腔へ至る経路を作成する（図 14a, b）。



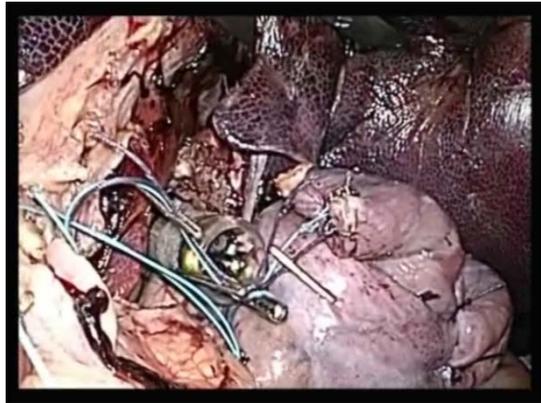
**図 14：後縦隔経路**

- (a) 左肺（矢印）と下行大動脈（矢頭）が確認できる。
- (b) 後縦隔を通して腹腔へ到達した経口内視鏡を腹腔鏡で観察している。後縦隔経路が完成した。

## 全胃吊り上げ（腹腔鏡補助下）

腹腔鏡の補助下に後縦隔経路による下部食道と胃の吊り上げを行う。

1. 腹腔へ到達した内視鏡で腹部食道の断端にかけておいた 3 本の anchor suture を把持する（図 15），
2. 腹腔鏡下に胃を食道裂孔方向へ押し込みつつ，腹部食道が十分に上部食道内へ引き込まれるまで，腹部食道断端を経口内視鏡で口側方向へ牽引する。



**図 15：全胃吊り上げ**

腹部食道断端の anchor suture を内視鏡で把持したところ。この後，内視鏡を引き抜き，腹腔鏡で補助しながら胃を吊り上げる。

## 右胸腔経路による吊り上げ

7匹のブタに対して以下の手法を試みた（第4-10回）。

### **entry site の作成**

後縦隔への entry site を作成する場合には6時方向の筋層を切開するが、右胸腔への entry site を作成する場合には4-5時方向の筋層を切開する。それ以外の手技は後縦隔経路の場合と同様である。

### **吊り上げ経路の作成**

右胸腔経路の場合には、術前に左気管支への片肺挿管として右胸腔内のスペースを確保しておく。

1. entry site を通って食道外（右胸腔）へ内視鏡を進める。
2. 右肺門の背側を通して腹腔まで内視鏡を進める。

### **全胃吊り上げ（腹腔鏡補助下）**

吊り上げの手法も後縦隔経路と同様である。吊り上げ完了後、中央の anchor suture 以外の2本を切除し、残した糸を口まで誘導して確保、吊り上げた食道の脱落予防に牽引する（図16）



**図 16 : 吊り上げ完了**

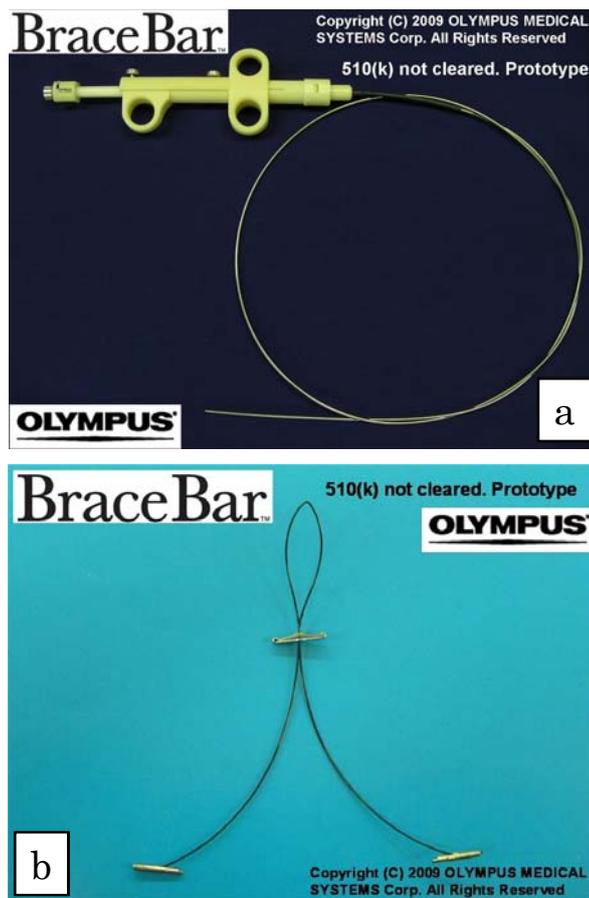
吊り上げた腹部食道が上部食道内まで引き込まれている。全胃吊り上げが完成した。

## 実験 2 : NOTES 下食道吻合法の開発

考案した NOTES 下食道吻合の手技が実現可能であるかどうかを，摘出したブタの食道+胃 3 検体を用いた *ex vivo* 実験でまず検証し，続いて *in vivo* 実験を 4 回施行した（第 7–10 回）。

この際，**BraceBar™**というオリンパスメディカルシステムズ社が開発中の軟性内視鏡用縫合デバイスを使用した。これは元来，大きな胃の穿孔部を縫合閉鎖する目的で開発されたものであるが[89]，その後の改良によって操作性が向上した試作品を使用した。**BraceBar™**の使用法など詳細を以下に示す。

**BraceBar™**には **applicator** と **suture unit** という 2 つの部品がある。**applicator** は中空の穿刺針であり可動性の外筒を持っている（図 17a）。**suture unit** は二股のナイロン糸と 3 つの金属片で構成されている。可動性の金属片が二股に分かれた糸を束ねるように存在しており，別れた糸の断端にはそれぞれに金属片（**T-tag**）が固定されている（図 17b）



**図 17 : BraceBar™**

- (a) applicator : 穿刺針と可動性の外筒からなる。写真上、穿刺針は格納されている。
- (b) suture unit : ナイロン糸が二股になるように束ねる可動性の金属片と、断端に固定された二つの金属片 (T-tag) からなる。

使用の際は、suture unit を applicator に装填しておき (図 18a), まず, 穿孔部の片側を applicator で穿刺して, 一つ目の T-tag を壁外に留置する (図 18b). 穿刺針を引き抜いた後, 対側壁を穿刺して二つ目の T-tag を壁外へ留置する (図 18c). applicator の外筒を押し込んで可動性の金属片を締めこみ, 二つの T-tag を引き寄せる (図 18d). これを複数回繰り返して穿孔部を閉鎖する (図 18e).

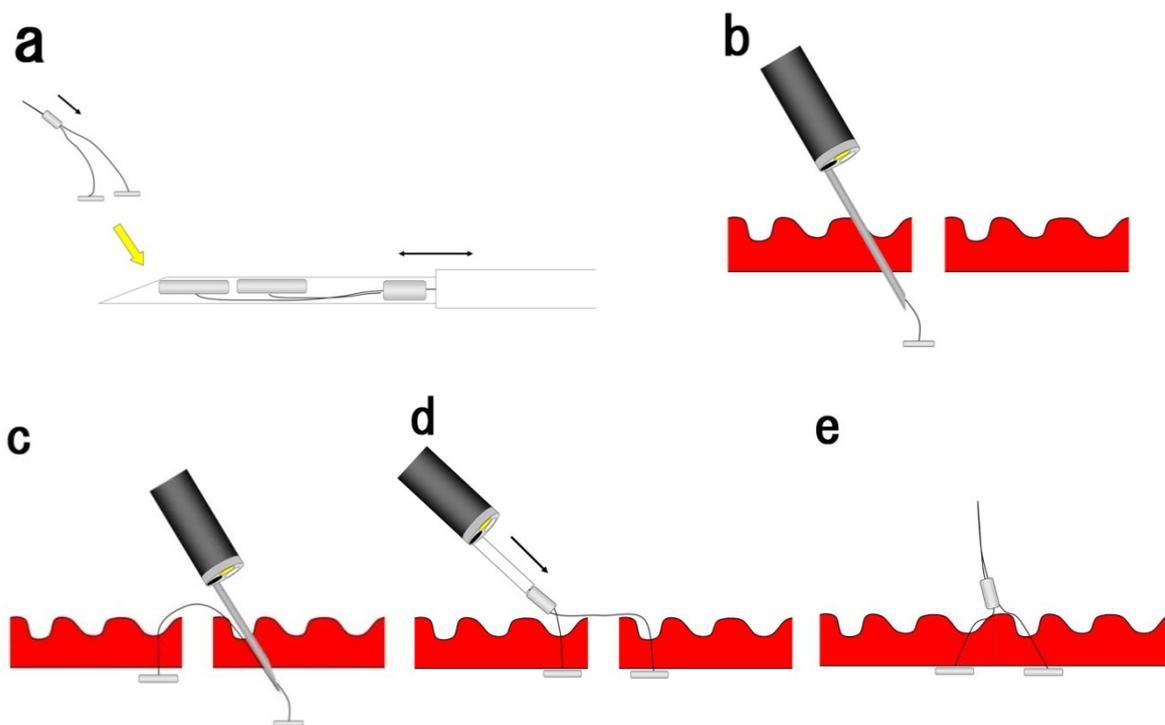


図 18 : BraceBar™を用いた全層縫合のシエーマ

- (a) suture unit を applicator に装填する.
- (b) 穿孔部の片側を applicator で穿刺し, 一つ目の T-tag を壁外に留置する.
- (c) 穿刺針を引き抜いた後, 対側壁を穿刺して二つ目の T-tag を留置する.
- (d) applicator の外筒を押し込み, 可動性の金属片で二つの T-tag を締めこむ.
- (e) 上記操作を複数回繰り返して穿孔部を閉鎖する.

吻合手技の詳細をシェーマと術中写真で示す。

1. 上部食道を穿刺して一つ目の **T-tag** を上部食道の壁外へ留置する  
(図 19a, b).
2. 上部食道内へ引き込んだ腹部食道の全層を **applicator** で穿刺して二つ目の **T-tag** を腹部食道内腔へ留置する (図 19c, d).
3. 二つの **T-tag** を締め込んだ後, **BraceBar™**の余分な糸を切離して以降の操作の妨げとなるのを予防する. 以上の操作を 4 回繰り返す, 上部食道と腹部食道を固定する (図 19e, f).

上記操作中, 外付けが可能で, 把持した組織を拳上することが可能な **EndoLifter™** (Olympus Medical Systems Corp.) を内視鏡に装着し (図 20a - c), この鉗子で腹部食道の断端を把持展開することで良好な視野を確保する. また, 腹部食道への穿刺の様子は, 左下腹部のトロッカーから挿入し, 胃前庭部前壁に開けた小孔を通して腹部食道まで到達した別の内視鏡で観察する.

4. 腹部食道の断端を内視鏡のチャンネルを通して挿入した鉗子で把持した後, 内視鏡のシャフトに沿ってテープ固定しておいたスネアで腹部食道の断端を焼灼切除し, 吻合口を作成する (図 21a, b).

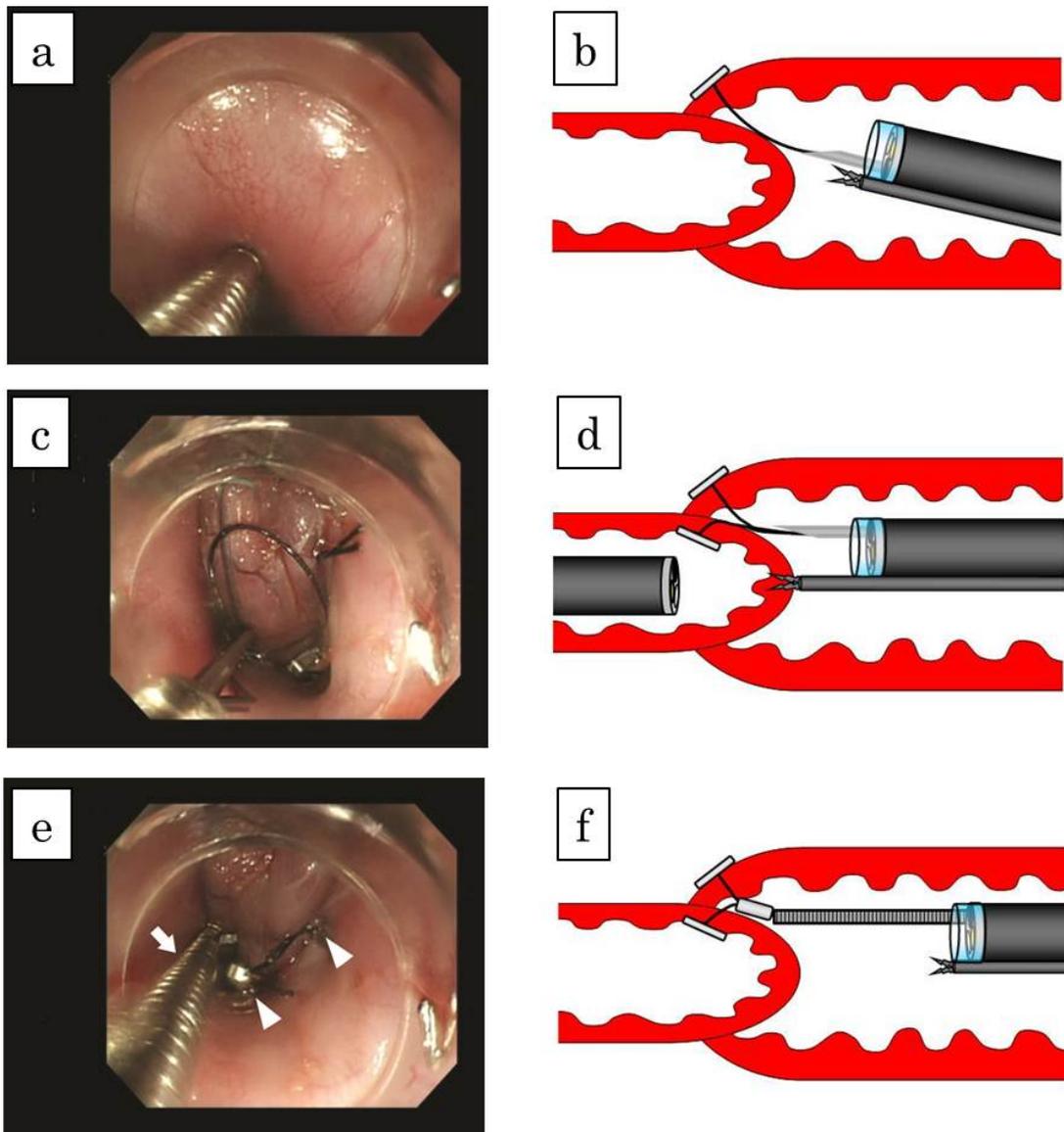


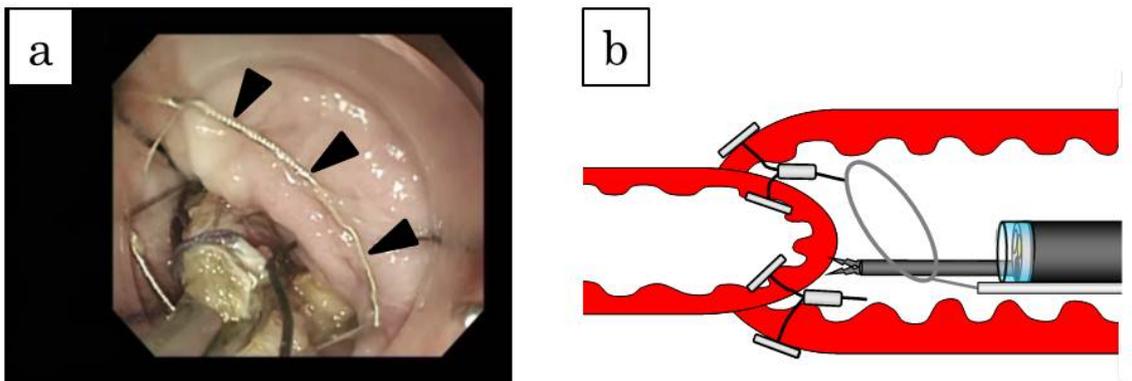
図 19 : BraceBar™を用いた食道固定

- (a) (b) 上部食道への穿刺．穿刺後，T-tag を壁外へ留置する．
- (c) (d) 下部食道への穿刺．穿刺後，T-tag を食道内腔へ留置する．下部食道は EndoLifter™で 12 時方向へ展開されている．穿刺の様子は経胃内視鏡で観察する．
- (e) (f) suture unit による食道固定．写真では，9 時方向の suture unit を applicator (矢印) で締めこんでいる．先に締めこんだ suture unit が 3 時と 6 時方向に観察できる (矢頭)．



**図 20 : EndoLifter™**

- (a) 内視鏡に外付けして使用する.
- (b) 鉗子を進めて組織を把持する.
- (c) 組織を把持したまま鉗子を拳上し，視野を展開する.



**図 21 : 吻合口の作成**

腹部食道断端を鉗子で把持し，スネア（矢頭）で盲端を焼灼切除して吻合口を作成する．

手術終了後，右開胸を行って実験結果の検証を行う．動物は実験終了後，安楽死させる．

#### IV. 結果

腹腔鏡操作による実験準備は全例合併症なく，約 2 時間で終了した。

##### **実験 1：NOTES 下全胃吊り上げ**

###### 後縦隔経路による吊り上げ

経食道 NOTES を行うにあたってはブタの解剖を正確に把握しておく必要がある。第 1 回実験のみ，右開胸した上で NOTES 操作を行い，適宜，経口内視鏡の様子を直視下に観察した。また，EUS（GF-UCT2000; Olympus Medical Systems Corp.）も使用して食道と大血管の位置関係などの把握を行った。その結果，経口内視鏡で食道 12 時方向に大血管の拍動が観察される部位よりも 2-3cm 口側かつ背側に entry site を作成すれば安全に食道外へ出られるという知見を得た。第 2 回実験以降は実験結果の検証以外の目的で開胸は行っておらず，また，EUS も施行しなかった。

**entry site の作成：**後縦隔経路による吊り上げを第 1 回から第 4 回実験にて試みた。当初は，粘膜下層への生食局注を行わずに，6 時方向の粘膜から筋層へ至る小孔を開けてバルーンで拡張するという entry site の作成方法をとっていた。しかし第 2 回実験では，6 時方向に開けた小孔が筋層を貫いていなかったために，

バルーン拡張したあと内視鏡を進めると、後縦隔ではなく粘膜下層へ迷入するという経験をした。その後、6時方向の筋層をバルーンで拡張しなおして後縦隔へ内視鏡を進めることができたが、この教訓を踏まえて第3回実験からは、粘膜下層に生食を局注したあと粘膜切開を行い、露出した筋層の6時方向に確実に小孔を開けてからバルーン拡張するという方法で後縦隔への entry site を作成するようにした (図 13)。

**後縦隔トンネルの作成：**entry site を通って食道外（後縦隔）へ内視鏡を進めた後、腹腔へ至る後縦隔トンネルを作成した。後縦隔は非常に疎な結合織で構成される空間であるので、小さな血管を電気メスで焼灼することもまれにはあったが、内視鏡からの二酸化炭素の送気、および内視鏡を押し進めることによる鈍的剥離で容易に剥離が可能であった。しかし、軟性内視鏡特有の問題であるが、解剖学的特徴点が乏しい後縦隔における作業では特に、容易に天地を誤認したり、尾側以外の方向へ内視鏡を押し進めたりするなどの問題が生じた。

第2回実験では、誤った方向へ内視鏡を押し進めた結果、胸膜を損傷して右開胸となり、縦隔内を経口内視鏡で剥離することが困難となった。しかし腹腔鏡の補助を用いることによって、最終的には吊り上げ経路を作成することができた。先行して行った腹腔鏡操作ですでに食道裂孔を開大させているので、後縦

隔トンネルの作成を進めていくと、理論的には経口内視鏡が直接腹腔内へ到達できると考えられるのであるが、実際は困難なことが多かった。そこで、ある程度内視鏡を進めた時点で気腹を再開し、腹腔鏡のライトを点灯してこれをガイドとすることが有効であり、食道から後縦隔を通過して腹腔へ至る後縦隔トンネルを完成させることができた（図 14a, b）。第 3, 4 回実験においては、entry site の作成から後縦隔トンネルの作成までを合併症なく行うことができ、再現性を確認することができた。

**後縦隔経路での吊り上げ：**上記方法で作成した後縦隔トンネルは非常に細く、後縦隔経路で吊り上げを行うためには後縦隔を拡張して胃が収まるだけのスペースを確保する必要がある。第 2, 3 回実験では、最大径 40 mm まで拡張が可能なボストンサイエンティフィック社製の食道拡張用バルーンや、クリエートメディック社製の内視鏡装着用 6 cm バルーンを用いて後縦隔の拡張を行い、その後吊り上げを試みたが成功しなかった。開胸検証の結果、ブタの後縦隔は狭く、拡張しても限界があることがわかった。また、ブタの胃は壁が厚くて全体的に大きいため、ブタを対象とした実験において後縦隔経路での全胃吊り上げは困難と判明した。以降、右胸腔経路での吊り上げを検証する方針へ変更した。

## 結果のまとめ（後縦隔経路による吊り上げ）

後縦隔経路による全胃吊り上げの結果のまとめを表 2 に示す。第 1 回実験は開胸下に EUS も使用して手技を行ったという実験条件の違いがあるものの、後縦隔経路の作成に関しては 4 回中 3 回成功した。第 2 回実験では前述したように胸膜を損傷したため、NOTES アプローチ単独では後縦隔経路を作成できず、腹腔鏡の補助を必要とした。第 3, 4 回実験の後縦隔経路作成に要した時間（内視鏡挿入から腹腔へ到達するまで）はそれぞれ 22 分と 38 分であった。

後縦隔経路での全胃吊り上げは、3 回試みたがいずれも不成功に終わった。

	後縦隔経路の作成	全胃吊り上げ
第1回	○ (開胸下, EUS使用)	×
第2回	×	×
第3回	○ (22分)	×
第4回	○ (38分)	未施行

表 2：後縦隔経路による全胃吊り上げの結果のまとめ

## 右胸腔経路による吊り上げ

**entry site の作成:** 第 4-10 回実験では, 右胸腔経路による吊り上げを試みた.

entry site 作成における後縦隔経路との変更点は, バルーン拡張用の小孔を 6 時方向ではなく 4-5 時方向に開けるようにした点だけであり, 小孔が食道の腹側に寄って食道周囲の大血管や気管, 気管支などを損傷しないように注意した.

しかし第 4 回実験では, 針状メスで筋層を切開中に始まった出血をコントロールすることができず, 失血死となった. 第 5, 6, 7 回実験においては合併症もなく円滑に右胸腔への entry site を作成することができたが, 第 8, 9, 10 回実験では, 右胸腔経路用として作成したはずの entry site がいずれも後縦隔へ開口していた. そこで一旦後縦隔へ内視鏡を進めた後, 後縦隔から右縦隔胸膜を切開して右胸腔へ進入した (図 22).



**図 22 : 後縦隔から右胸腔への entry site 作成**

後縦隔へ進めた内視鏡で右縦隔壁側胸膜を切開しているところ. 切開口から肺 (\*) が観察されている.

右胸腔経路での吊り上げ：内視鏡を右胸腔へ進めた後は、肺門の背側を通過して腹腔方向へ向かった。左片肺挿管をしているのでスペースは確保されており、また、後縦隔経路のように剥離操作を必要としないので容易に内視鏡を進めることができたが、後縦隔経路と同様、腹腔へ到達する際には腹腔鏡のライトガイドが非常に有用であった。

第5回から第10回実験まで計6回の吊り上げを試み、全ての回において下部食道と胃を吊り上げることに成功した(図16)。吊り上げに要した時間(経口内視鏡を挿入してから腹部食道を上部食道内に引き込むまで)の一覧を表3に示す。右胸腔へ直接進入することができた第5-7回実験では第8-10回と比較して短時間で吊り上げが完了しており、最短は30分であった。一方、entry siteが期せずして後縦隔へ開口していた第8-10回実験では、右胸腔へのentry siteを作成し直すなどの作業を行った分、時間がかかっていた。

	吊り上げ時間(分)	備考
第4回	—	Entry site作成時に大血管損傷(失血死)
第5回	77	
第6回	80	
第7回	30	
第8回	125	右胸腔へ直接入れず、後縦隔への誤進入となった。 後縦隔から右胸腔へ進入した。
第9回	94	
第10回	59	
Mean (range)	79 (30 – 125)	

**表3：右胸腔経路による吊り上げの結果のまとめ**

経口内視鏡を挿入してから腹部食道が上部食道内へ引き込まれるまでの時間を吊り上げ時間として記載した。

## 実験 2 : NOTES 下食道吻合 (ex vivo 実験の結果もまじえて)

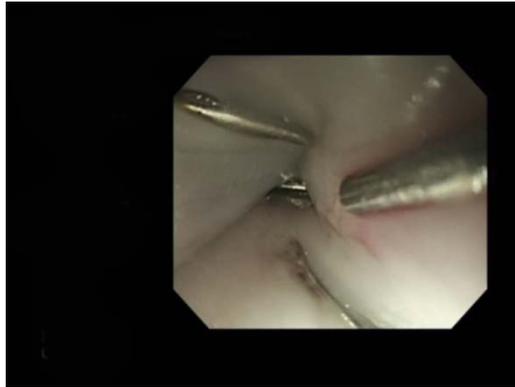
### ex vivo 実験

考案した NOTES 下食道吻合の手技が実現可能であるかどうかを, in vivo 実験に先立ち, 摘出したブタの食道+胃を用いた ex vivo 実験で検証した. 計 3 回の吻合手技を行い, 1, 2 回目にて, 吻合操作中に経口内視鏡から送気を行うと上部食道内へ引き上げた腹部食道が戻ってしまうため, anchor suture の牽引がきわめて重要であること, また, BraceBar™を穿刺する際の視野展開に難渋することが多く, EndoLifter™を有効活用する必要があるという知見を得た. これらを踏まえて行った 3 回目の吻合手技は 67 分で完成し, 考案した NOTES 下食道吻合が実現可能であるとの結果を得ることができた.

### in vivo 実験

ex vivo 実験の結果を踏まえ, 第 7 回から第 10 回実験 (in vivo) において BraceBar™を用いた食道食道吻合を試みた. BraceBar™の suture unit を用いて吊り上げた腹部食道の 12 時方向と対応する上部食道の 12 時方向を固定し, 同様の操作を 3 時, 6 時, 9 時方向で行った (図 19a - f). 合計 4 本の suture unit を用いて 2 本の食道を固定することに全 4 回の実験で成功した. 第 8 回と第 10 回実験においては, 左下腹部のトロッカーから経口内視鏡とは別の内視鏡を挿

入し，胃前庭部前壁に開けた小孔を通して腹部食道内まで進めた．この経胃内視鏡で食道内腔の様子を観察しながら腹部食道への穿刺と T-tag の留置を行った（図 23）．



**図 23：経胃内視鏡で観察した腹部食道内腔**  
腹部食道内腔に 4 つの T-tag が留置されていることを確認した．

吻合口作成に関しては，第 7 回実験のみ，針状メスを用いて盲端を切開するという方法を試みたが不成功に終わった．そこで第 8 回から第 10 回実験においては，スネアで腹部食道盲端を焼灼切除する方法を試み，第 8 回と第 9 回の計 2 回において成功し吻合を完成させることができた．吻合完成後，第 8 回実験では，経胃的に挿入した内視鏡が吻合口を通過して上部食道内へ到達する様子を経口内視鏡で観察することができた（図 24）．また，第 9 回実験では，経口内視鏡のチャンネルを通して挿入した鉗子が抵抗なく吻合口を通過することにより，吻合部の開存性を確認した．しかし第 10 回実験では，第 8 回実験同様に経胃内視

鏡を腹部食道から上部食道へ進めようとしたところ、吻合部が完全に離開していた。吻合部を詳細に観察したところ suture unit の糸が切断されており、吻合口作成時にスネアで糸を巻き込み、腹部食道盲端と一緒に焼灼したと判明した。

吻合に要した時間（BraceBar™の第一穿刺から吻合口完成まで）の一覧を表4に示した。最短は37分であった。

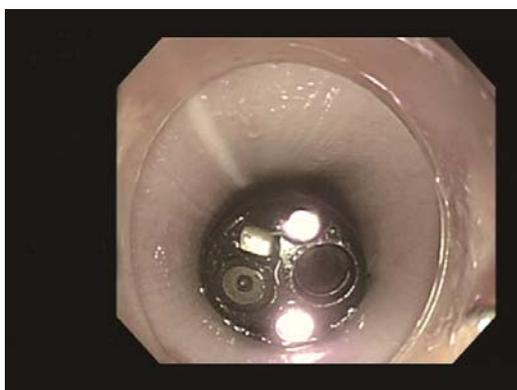


図 24 : 吻合の完成

経胃内視鏡が腹部食道を通り、吻合口を越えて上部食道へ到達した。

No	BraceBarによる食道固定	吻合口作成	時間(分)
第7回	○	×*	-
第8回	○	○	44
第9回	○	○	37
第10回	○	×†	78

表 4 : NOTES 下食道吻合の結果のまとめ

BraceBar™の第一穿刺から吻合口の完成までの時間を記載した。

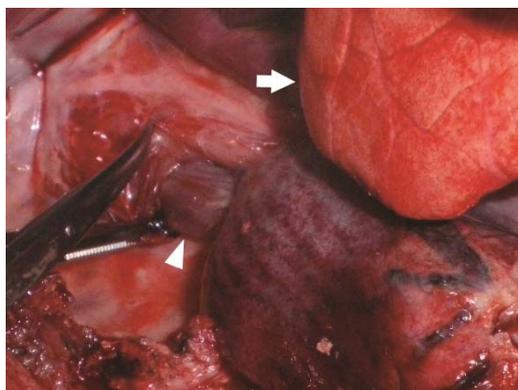
\* : 吻合口作成に針状メスを使用していた。

† : 吻合口作成時にスネアで BraceBar™の糸を切断し、吻合部が離解した。

## 開胸検証

後縦隔経路での吊り上げを試みた第 1 回から第 3 回までと、右胸腔経路での吊り上げに失敗した第 4 回実験の開胸検証の結果は、右胸腔経路での吊り上げを成功させるために必要なステップとして前述した。本項では、第 5 回以降の開胸検証の結果を記載する。

吊り上げた胃は全例、右肺門の背側を通っており、下部食道は上部食道の側壁から内腔へ入っていた (図 25)。また、食道周囲の臓器に損傷は認められなかった。第 8 回実験では、右胸腔内を生理食塩水で満たして経口内視鏡から送気するという簡易的なリークテストを行った。食道は送気により拡張が見られたが、胸腔内に気泡は出現しなかった。



**図 25 : 開胸による吻合部の観察**

吊り上げた胃は肺 (矢印) の背側を通り、腹部食道 (矢頭) は上部食道へ入っていた。

本症の最後に、各実験結果のまとめを表 5 として添付した。

表 5：実験結果のまとめ

実験 No.	腹腔鏡操作		NOTES操作				
	小彎切開	大彎切除	後縦隔経路の 作成	全胃吊り上げ (後縦隔経路)	右胸腔経路の 作成	全胃吊り上げ (右胸腔経路)	食道食道吻合
1	-	-	○	×	-	-	-
2	-	-	×	×	-	-	-
3	○	-	○	×	-	-	-
4	○	-	○	-	×	-	-
5	○	○	-	-	○	○	-
6	○	○	-	-	○	○	-
7	○	-	-	-	○	○	△ <sup>†</sup>
8	-	-	-	-	△ <sup>*</sup>	○	○
9	-	-	-	-	△ <sup>*</sup>	○	○
10	-	-	-	-	△ <sup>*</sup>	○	△ <sup>(3)</sup>

○：成功  
 ×：失敗  
 -：施行せず

合併症:

- (1) 後縦隔経路作成中の胸膜損傷
- (2) 大血管損傷による失血死
- (3) 吻合部離開

\*：右胸腔へ直接進入する予定であったが後縦隔への誤進入となった。  
 後縦隔から胸膜を切開して右胸腔へ進入した。

†：吻合口の作成はできず。

## V. 考察

A型食道閉鎖症には一期的根治術が困難な long-gap 症例が多く、多段階手術が行われ長期入院を余儀なくされている。また、術後 GERD が高率に発症するため逆流防止術の追加が必要となることも多い。本研究では、腹腔鏡と経食道 NOTES のアプローチのみを用い、頸部切開も開胸も行うことなく一期的に A型食道閉鎖症を根治する新術式を開発することによって、上記課題の解決に取り組んだ。序論で述べたように、我々は従来から、術後 GERD を予防することを目的として噴門形成術付加全胃吊り上げ右胸腔経路食道再建という術式を行ってきた。近年ではこの術式を胸腔鏡と腹腔鏡で行うことに成功したが、胸壁には小さいものの切開創が残る。一方で、Spitz の方法を腹腔鏡で行う報告が散見されるが、この方法では吊り上げ経路の作成と食道吻合を行うための頸部切開は避けられない。我々が今回提案した新術式は、噴門形成術付加全胃吊り上げ食道吻合を腹腔鏡と NOTES のアプローチのみで完遂するという方法であり、4 ないし 5 カ所のポート創が腹部に残るだけで上半身に創を作らない画期的な手法である。本研究では、「NOTES 下全胃吊り上げ法」と「NOTES 下食道吻合法」を開発することにより、新術式の実現可能性をブタにおいて実証することができた。

本研究で開発した術式が臨床応用可能となれば、long-gap の食道閉鎖症を一

期的に根治できる可能性があり、在院日数が短縮して患児やその家族に対する負担が軽減するだけでなく、医療経済的な側面からも有用である。また、噴門形成術も同時に行うため、術後の GERD を防止できるというメリットも有している。さらに、本研究で我々が取り組んだ NOTES 下食道吻合法は、食道切除術や結腸切除術後の再建など、成人領域の様々な術式にも応用が可能であり、現在では簡便な術式しか臨床応用されていない NOTES の適応を拡大させる可能性があると考えられる。現在、腹腔内疾患と比較すると胸腔内疾患への NOTES の取り組みは遅く、また、小児外科領域で NOTES に取り組んでいるという報告は非常にまれであるため、これらの領域に対しても意義がある。

しかしながら本研究にはいくつかの限界がある。まず、術式を確立して実現可能性を検証することを本研究の第一の目的としたために急性期実験となっており、吻合の長期的な確実性を検証できていないことである。さらに、NOTES 操作で使用した器械の多くが成人用のものであったため、食道閉鎖症が新生児疾患であるにもかかわらず対象としたブタを大きいもの（40kg）とせざるを得なかった。

続いては使用した手術器械の問題である。本研究の腹腔鏡操作で使用した器械に関しては、近年、小児用のラインナップも充実してきているために新生児においても同様の手技を施行可能と考えられる。しかし、前述したように、

NOTES 操作で使用した器械の多くが成人用のものであり、現時点では大きすぎて新生児に対して使用することは困難である。また、吻合に用いた **BraceBar™** は NOTES 下食道吻合を可能にする画期的なデバイスではあるものの、上部食道を盲目的に穿刺しなければならないという安全性の問題がある。そして、1 つの **suture unit** を留置するために必要な一連の操作（1 回目の穿刺から 2 つの **T-tag** を締め込むまで）は内視鏡を抜去することなく完遂可能であるが、次の **suture unit** を再装填するためには内視鏡を抜去しなければならないため、我々が開発した吻合法では同様の手技を 4 回繰り返す必要があり、操作性の改善に余地が残されている。

最後に、ヒトにおける **long-gap** の A 型食道閉鎖症と同様の解剖学的構造を持つ大動物モデルが存在しないことである。本研究では腹腔鏡下に下部食道を離断して食道閉鎖症モデルとしたが、この方法では中部食道が残存したままでありモデルとしては不完全である。完全なモデルの作成を目指して中部食道を切除しようとするならば開胸もしくは胸腔鏡下に縦隔胸膜を切開する必要があるが、このような縦隔構造の剥離はのちの NOTES 操作の支援になると考えられるため本研究では行わなかった。結果として上部食道の側壁から腹部食道が引き込まれることとなり、臨床例で行われている端々吻合とは異なる端側吻合を行うこととなった。また、現在多くの施設で行われている術式が **Spitz** 法（全胃吊り

上げ後縦隔再建)であるということを考慮すると、本研究の成果に汎用性を持たせるといった意味においては、後縦隔経路での再建も実現可能であると示せることが望ましかった。しかし、ブタの解剖学的特徴が原因で胃を後縦隔経路で吊り上げることができず、右胸腔経路による吊り上げしか成功させることができなかった。

本研究の最終的な目標は開発した新術式の臨床応用であるため、この点に関して全実験を通して得られた知見をもとに考察を加える。まず、腹腔鏡操作に関しては、本実験と同様の胃の剥離および噴門形成術がすでに実際の臨床において新生児、乳児に対して行われているため問題ない。続いて NOTES 下全胃吊り上げに関しては、臨床で行う場合、(1) 上部食道盲端を切開して内視鏡を後縦隔へ進めた後、(2) 右縦隔胸膜を切開して後縦隔から右胸腔へ出るという手順が想定される。(1)の手順に関しては第 3, 4 回実験で後縦隔経路の作成に成功しており、また、(2)に関しては第 8-10 回実験で後縦隔から右胸腔へ進入することに成功しているため、NOTES 下全胃吊り上げも手技的に可能と考えられる。しかし、NOTES 操作中には、内視鏡の位置や姿勢の誤認といった軟性内視鏡特有の問題が生じうる。実際、第 2 回実験では、内視鏡の進行方向を誤認したために胸膜損傷という合併症が生じた。この点に関しては、慎重な操作と豊富な経験に基づいた高い技術、術中透視の併用などで避けることができると

思われる。また、第 4 回実験においては、失血死という重大な合併症を経験した。実験終了後の検証の結果、entry site を作成する際、予定していた上部食道ではなく中部食道で切開を行ったために大血管を損傷したことが原因と考えられた。臨床応用に際しては、術前画像情報に基づいた綿密な計画が必須であり、術中 EUS の利用によってこのような合併症を防ぐことが可能であると思われる。最後に NOTES 下食道吻合に関しては、上部食道の盲目的穿刺という安全性の問題を克服しなければならない。この点に関しては、今回の動物モデルが前述したように端側吻合となっているのに対して、実際の臨床例では端々吻合が行われる。また、上部食道と下部食道の間に 2~3 : 1 程度の口径差が存在するという条件の違いがある。このような臨床症例の状況下では、BraceBar™留置の際、上部食道盲端を腸管長軸と平行に近い方向で穿刺することになるため、本実験のように腸管側壁を外方向へ穿刺するよりも安全な手技が可能となり、この工程も手技的には可能であると考えている。さらに手術時間に関しては、今回、腹腔鏡操作が約 2 時間、NOTES 下全胃吊り上げが中央値 79 分 (30-125)、NOTES 下食道吻合が中央値 44 分 (37-78) であり、各中央値を合計すると 4 時間 3 分となった。この合計時間には閉腹時間が含まれていないということを考慮しても、前述した当科での経験症例の手術時間 (開胸・開腹下 : 5 時間 55 分、腹腔鏡・胸腔鏡下 : 6 時間) と比較して遜色のないものであった。

今後の展望であるが、まず、より小さな動物を対象とした長期生存実験で、吻合の確実性や術後合併症の有無を検証する必要がある。また、より安全で確実かつ簡便な吻合方法、もしくは吻合デバイスの開発が必要である。そして、新生児でも使用可能なように手術器械の小型化も必要である。新たな吻合デバイスの開発や手術器械の小型化という問題の解決のためには医工連携、産学連携といった協力体制が必要となるが、より安全で確実、簡便な NOTES 下食道吻合を目指して、我々は既存のデバイスを用いた新手法の開発をすでに始めているところである。また、今回は気管食道瘻がない A 型食道閉鎖症を対象としたが、最終的には全食道閉鎖症の 8 割以上を占める C 型食道閉鎖症にも対象を広げたいと考えている。C 型食道閉鎖症の多くは long-gap でないため、現在胸腔鏡下に一次的根治術を行っている施設もあるが、これを NOTES アプローチのみで根治できるようになれば、体表に創が残らない究極の外科手術が現実のものとなる。しかし、C 型食道閉鎖症には A 型と違って気管食道瘻が存在するため、これを NOTES 下で結紮切離するという難題を克服しなければならない。重要な課題がまだ数多く残されているが、最終的なゴールである本術式の臨床応用へ向けて一つ一つ取り組んでいきたい。

## VI. 謝辞

本論文を書き終えるにあたり，研究の推進に終始適切な御助言および御指導をいただきました東京大学大学院医学系研究科生殖発達加齢医学専攻小児医学講座小児外科学教室，岩中 督教授に深謝いたします．また，実験中の技術的指導および数多くのアドバイスをいただきました東京大学医学部附属病院小児外科，川嶋 寛特任講師に厚く御礼申し上げます．また，休日であるにもかかわらず実験に参加，協力をしていただいた教室員の先生方に深く感謝申し上げます．

なお，本研究は 2009 年度科学研究費補助金，挑戦的萌芽研究 (No. 21659405) および，2011 年度科学研究費補助金，基盤研究 (C) (No. 23592626) により遂行されました．

## VII. 参考文献

1. Harmon CM, Corran AG: Congenital Anomalies of the Esophagus, in Grosfeld JL, O'Neil JA, Jr., Corran AG, et al (eds): Pediatric Surgery 6th edition. Philadelphia, ELSEVIER, 2006, pp 1051-1081
2. Gross RE: Surgery of Infancy and Childhood. Philadelphia, WB Saunders, 1953
3. Howard R, Myers NA: Esophageal atresia: A technique for elongating the upper pouch. Surgery 58:725-727, 1965
4. Bagolan P, Iacobelli Bd B, De Angelis P, di Abriola GF, Laviani R, Trucchi A, Orzalesi M, Dall'Oglio L: Long gap esophageal atresia and esophageal replacement: moving toward a separation? J Pediatr Surg 39:1084-1090, 2004
5. Kimura K, Soper RT: Multistaged extrathoracic esophageal elongation for long gap esophageal atresia. J Pediatr Surg 29:566-568, 1994
6. Livaditis A, Radberg L, Odensjö G: Esophageal end-to-end anastomosis. Reduction of anastomotic tension by circular myotomy. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 6:206-214, 1972
7. Otte JB, Gianello P, Wese FX, Claus D, Verellen G, Moulin D:

Diverticulum formation after circular myotomy for esophageal atresia.

J Pediatr Surg 19:68-71, 1984

8. Ricketts RR, Luck SR, Raffensperger JG: Circular esophagomyotomy for primary repair of long-gap esophageal atresia. J Pediatr Surg 16:365-369, 1981
9. Slim MS: Circular myotomy of the esophagus: clinical application in esophageal atresia. Ann Thorac Surg 23:62-66, 1977
10. Scharli AF: Esophageal reconstruction in very long atresias by elongation of the lesser curvature. Pediatr Surg Int 7:101-105, 1992
11. Spitz L: Gastric transposition via the mediastinal route for infants with long-gap esophageal atresia. J Pediatr Surg 19:149-154, 1984
12. Burrington JD, Stephens CA: Esophageal replacement with a gastric tube in infants and children. J Pediatr Surg 3:246-252, 1968
13. Saeki M, Tsuchida Y, Ogata T, Nakano M, Akiyama H: Long-term results of jejunal replacement of the esophagus. J Pediatr Surg 23:483-489, 1988
14. Howard R: Oesophageal atresia. Construction of a new oesophagus. Aust N Z J Surg 29:282-286, 1960

15. Holland AJ, Ron O, Pierro A, Drake D, Curry JI, Kiely EM, Spitz L: Surgical outcomes of esophageal atresia without fistula for 24 years at a single institution. *J Pediatr Surg* 44:1928-1932, 2009
16. Ron O, De Coppi P, Pierro A: The surgical approach to esophageal atresia repair and the management of long-gap atresia: results of a survey. *Semin Pediatr Surg* 18:44-49, 2009
17. Arul GS, Parikh D: Oesophageal replacement in children. *Ann R Coll Surg Engl* 90:7-12, 2008
18. Coopman S, Michaud L, Halna-Tamine M, Bonnevalle M, Bourgois B, Turck D, Gottrand F: Long-term outcome of colon interposition after esophagectomy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47:458-462, 2008
19. Spitz L: Gastric transposition for esophageal substitution in children. *J Pediatr Surg* 27:252-257; discussion 257-259, 1992
20. Davenport M, Hosie GP, Tasker RC, Gordon I, Kiely EM, Spitz L: Long-term effects of gastric transposition in children: a physiological study. *J Pediatr Surg* 31:588-593, 1996
21. Kimura K, Nishijima E, Tsugawa C, Matsumoto Y: A new approach for

- the salvage of unsuccessful esophageal atresia repair: a spiral myotomy and delayed definitive operation. *J Pediatr Surg* 22:981-983, 1987
22. Rescorla FJ, West KW, Scherer LR, 3rd, Grosfeld JL: The complex nature of type A (long-gap) esophageal atresia. *Surgery* 116:658-664, 1994
23. Foker JE, Linden BC, Boyle EM, Jr., Marquardt C: Development of a true primary repair for the full spectrum of esophageal atresia. *Ann Surg* 226:533-541; discussion 541-533, 1997
24. Lessin MS, Wesselhoeft CW, Luks FI, DeLuca FG: Primary repair of long-gap esophageal atresia by mobilization of the distal esophagus. *Eur J Pediatr Surg* 9:369-372, 1999
25. Shalaby R, Shams A, Soliman SM, Samaha A, Ibrahim HA: Laparoscopically assisted transhiatal esophagectomy with esophagogastroplasty for post-corrosive esophageal stricture treatment in children. *Pediatr Surg Int* 23:545-549, 2007
26. 川嶋寛, 内田広夫, 岩中督: 【最近の食道疾患あれこれ】 先天性食道閉鎖症に対する噴門形成術付加全胃吊り上げ食道再建術. *小児外科* 42:1251-1254, 2010

27. Iwanaka T, Kawashima H, Tanabe Y, Aoki T: Laparoscopic gastric pull-up and thoracoscopic esophago-esophagostomy combined with intrathoracic fundoplication for long-gap pure esophageal atresia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 21:973-978, 2011
28. Semm K: Endoscopic appendectomy. *Endoscopy* 15:59-64, 1983
29. Cuschieri A, Dubois F, Mouiel J, Mouret P, Becker H, Buess G, Trede M, Troidl H: The European experience with laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 161:385-387, 1991
30. 石川泰郎, 山川達郎, 酒井滋, 他: 腹腔鏡下胆嚢摘出術. 腹部救急診療の進歩 11:37-42, 1991
31. 北野正剛, 山下裕一, 白石憲男, 橋爪誠, 板東登志雄, 矢永勝彦, 渡邊昌彦, 北川雄光, 瀧口修司, 遠藤俊輔, 森川利昭, 玉木康博, 松本純夫, 四津良平, 明楽重夫, 寺地敏郎, 山縣正庸, 丸山優, 日本内視鏡外科学会: 内視鏡外科手術に関するアンケート調査 第 10 回集計結果報告. 日本内視鏡外科学会雑誌 15:565-679, 2010
32. Naffis D: Laparoscopic appendectomy in children. *Semin Pediatr Surg* 2:174-177, 1993
33. Valla JS, Limonne B, Valla V, Montupet P, Daoud N, Grinda A, Chavrier

- Y: Laparoscopic appendectomy in children: report of 465 cases. *Surg Laparosc Endosc* 1:166-172, 1991
34. Sigman HH, Laberge JM, Croitoru D, Hong A, Sigman K, Nguyen LT, Guttman FM: Laparoscopic cholecystectomy: a treatment option for gallbladder disease in children. *J Pediatr Surg* 26:1181-1183, 1991
35. Newman KD, Marmon LM, Attorri R, Evans S: Laparoscopic cholecystectomy in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 26:1184-1185, 1991
36. Holcomb GW, 3rd, Olsen DO, Sharp KW: Laparoscopic cholecystectomy in the pediatric patient. *J Pediatr Surg* 26:1186-1190, 1991
37. Uchida H, Kawashima H, Goto C, Sato K, Yoshida M, Takazawa S, Iwanaka T: Inguinal hernia repair in children using single-incision laparoscopic-assisted percutaneous extraperitoneal closure. *J Pediatr Surg* 45:2386-2389, 2010
38. Iwanaka T, Kanamori Y, Sugiyama M, Komura M, Tanaka Y, Kodaka T, Ishimaru T: Laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease in infants and children. *Surg Today* 40:393-397, 2010
39. Iwanaka T: Technical innovation, standardization, and skill

- qualification for pediatric minimally invasive surgery in Japan. *J Pediatr Surg* 44:36-42, 2009
40. Iwanaka T, Kawashima H, Uchida H: The laparoscopic approach of neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg* 16:259-265, 2007
41. Kudou S, Iwanaka T, Kawashima H, Uchida H, Nishi A, Yotsumoto K, Kaneko M: Midterm follow-up study of high-type imperforate anus after laparoscopically assisted anorectoplasty. *J Pediatr Surg* 40:1923-1926, 2005
42. Iwanaka T, Uchida H, Kawashima H, Nishi A, Kudou S, Satake R: Complications of laparoscopic surgery in neonates and small infants. *J Pediatr Surg* 39:1838-1841, 2004
43. Iwanaka T, Arai M, Kawashima H, Kudou S, Fujishiro J, Imaizumi S, Yamamoto K, Hanada R, Kikuchi A, Aihara T, Kishimoto H: Endosurgical procedures for pediatric solid tumors. *Pediatr Surg Int* 20:39-42, 2004
44. Iwanaka T, Arai M, Yamamoto H, Fukuzawa M, Kubota A, Kouchi K, Nio M, Satomi A, Sasaki F, Yoneda A, Ohhama Y, Takehara H, Morikawa Y, Miyano T: No incidence of port-site recurrence after

- endosurgical procedure for pediatric malignancies. *Pediatr Surg Int* 19:200-203, 2003
45. Iwanaka T, Arai M, Kawashima H, Kudou S, Fujishiro J, Matsui A, Imaizumi S: Findings of pelvic musculature and efficacy of laparoscopic muscle stimulator in laparoscopy-assisted anorectal pull-through for high imperforate anus. *Surg Endosc* 17:278-281, 2003
46. Iwanaka T, Arai M, Ito M, Kawashima H, Yamamoto K, Hanada R, Imaizumi S: Surgical treatment for abdominal neuroblastoma in the laparoscopic era. *Surg Endosc* 15:751-754, 2001
47. Iwanaka T, Arai M, Ito M, Kawashima H, Matoba K, Imaizumi S: Challenges of laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma with lymphadenectomy. A preliminary report. *Surg Endosc* 15:489-492, 2001
48. Iwanaka T, Arai M, Ito M, Kawashima H, Imaizumi S: Laparoscopic surgery in neonates and infants weighing less than 5 kg. *Pediatr Int* 42:608-612, 2000
49. Iwanaka T, Arya G, Ziegler MM: Mechanism and prevention of port-site tumor recurrence after laparoscopy in a murine model. *J Pediatr Surg* 33:457-461, 1998

50. Iwanaka T, Nagabuchi E, Arkovitz MS, Freeman L, Ziegler MM: The efficacy of diagnostic laparoscopic ultrasound. *Pediatr Surg Int* 12:505-508, 1997
51. Iwanaka T, Arkovitz MS, Arya G, Ziegler MM: Evaluation of operative stress and peritoneal macrophage function in minimally invasive operations. *J Am Coll Surg* 184:357-363, 1997
52. Ishimaru T, Uchida H, Yotsumoto K, Gotoh C, Yoshida M, Oguma E, Kishimoto H, Iwanaka T, Kitano Y: Recurrence of a congenital pancreatic cyst mimicking omental cyst after laparoscopic cyst resection. *Eur J Pediatr Surg* 19:53-54, 2009
53. Ishimaru T, Kitano Y, Uchida H, Kawashima H, Gotoh C, Satoh K, Yoshida M, Sugita A, Iwanaka T: Growth spurt-related recurrence after Nuss procedure. *J Pediatr Surg* 44:E13-16, 2009
54. Lobe TE, Schropp KP, Lunsford K: Laparoscopic Nissen fundoplication in childhood. *J Pediatr Surg* 28:358-360; discussion 360-351, 1993
55. Georgeson KE: Laparoscopic gastrostomy and fundoplication. *Pediatr Ann* 22:675-677, 1993
56. Georgeson KE, Fuenfer MM, Hardin WD: Primary laparoscopic

- pull-through for Hirschsprung's disease in infants and children. *J Pediatr Surg* 30:1017-1021; discussion 1021-1012, 1995
57. George C, Hammes M, Schwarz D: Laparoscopic Swenson pull-through procedure for congenital megacolon. *AORN J* 62:727-728, 731-726, 1995
58. Smith BM, Steiner RB, Lobe TE: Laparoscopic Duhamel pullthrough procedure for Hirschsprung's disease in childhood. *J Laparoendosc Surg* 4:273-276, 1994
59. Rothenberg SS: Laparoscopic pyloromyotomy: The slice and pull technique. *Pediatr Endosurg Inn Tech* 1:39-41, 1997
60. Castanon J, Portilla E, Rodriguez E, Gonzalez V, Silva H, Ramos A: A new technique for laparoscopic repair of hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg* 30:1294-1296, 1995
61. Alain JL, Grousseau D, Terrier G: Extramucosal pyloromyotomy by laparoscopy. *Surg Endosc* 5:174-175, 1991
62. Georgeson KE, Inge TH, Albanese CT: Laparoscopically assisted anorectal pull-through for high imperforate anus--a new technique. *J Pediatr Surg* 35:927-930; discussion 930-921, 2000
63. Lobe TE, Rothenberg S, Waldschmidt J: Thoracoscopic reapear of

esophageal atresia in an infant: a surgical first. *Ped Endosurg Innov Techniques* 3:141-148, 1999

64. Bax KM, van Der Zee DC: Feasibility of thoracoscopic repair of esophageal atresia with distal fistula. *J Pediatr Surg* 37:192-196, 2002
65. Rothenberg SS: Thoracoscopic repair of tracheoesophageal fistula in newborns. *J Pediatr Surg* 37:869-872, 2002
66. Holcomb GW, 3rd, Rothenberg SS, Bax KM, Martinez-Ferro M, Albanese CT, Ostlie DJ, van Der Zee DC, Yeung CK: Thoracoscopic repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: a multi-institutional analysis. *Ann Surg* 242:422-428; discussion 428-430, 2005
67. Stanwell J, Drake D, Pierro A, Kiely E, Curry J: Pediatric laparoscopic-assisted gastric transposition: early experience and outcomes. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 20:177-181, 2010
68. St Peter SD, Ostlie DJ: Laparoscopic gastric transposition with cervical esophagogastric anastomosis for long gap pure esophageal atresia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 20:103-106, 2010
69. Juza RM, Arca MJ, Densmore JC, Aiken JJ, Lal DR:

- Laparoscopic-assisted transhiatal gastric transposition for long gap esophageal atresia in an infant. *J Pediatr Surg* 45:1534-1537, 2010
70. Esteves E, Silva MC, Paiva KC, Chagas CC, Valamie RR, Loiola de Guimaraes R, Modesto BB: Laparoscopic gastric pull-up for long gap esophageal atresia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 19 Suppl 1:S191-195, 2009
71. Ure BM, Jesch NK, Sumpelmann R, Nustede R: Laparoscopically assisted gastric pull-up for long gap esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 38:1661-1662, 2003
72. Sharma S, Gupta DK: Primary gastric pull-up in pure esophageal atresia: technique, feasibility and outcome. A prospective observational study. *Pediatr Surg Int* 27:583-585, 2011
73. van der Zee DC: Thoracoscopic elongation of the esophagus in long-gap esophageal atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52 Suppl 1:S13-15, 2011
74. van der Zee DC, Vieirra-Travassos D, Kramer WL, Tytgat SH: Thoracoscopic elongation of the esophagus in long gap esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 42:1785-1788, 2007

75. Steegers MA, Snik DM, Verhagen AF, van der Drift MA, Wilder-Smith OH: Only half of the chronic pain after thoracic surgery shows a neuropathic component. *J Pain* 9:955-961, 2008
76. Kalloo AN, Singh VK, Jagannath SB, Niiyama H, Hill SL, Vaughn CA, Magee CA, Kantsevov SV: Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc* 60:114-117, 2004
77. ASGE, SAGES: ASGE/SAGES Working Group on Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery White Paper October 2005. *Gastrointest Endosc* 63:199-203, 2006
78. Rattner D, Kalloo A: ASGE/SAGES Working Group on Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery. October 2005. *Surg Endosc* 20:329-333, 2006
79. Rattner DW, Hawes R, Schwaitzberg S, Kochman M, Swanstrom L: The Second SAGES/ASGE White Paper on natural orifice transluminal endoscopic surgery: 5 years of progress. *Surg Endosc* 25:2441-2448, 2011
80. Flora ED, Wilson TG, Martin IJ, O'Rourke NA, Maddern GJ: A review

of natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) for intra-abdominal surgery: experimental models, techniques, and applicability to the clinical setting. *Ann Surg* 247:583-602, 2008

81. Sodergren M, Clark J, Beardsley J, Bryant T, Horton K, Darzi A, Teare J: A novel flexible endoluminal stapling device for use in NOTES colotomy closure: a feasibility study using an ex vivo porcine model. *Surg Endosc*, 2011
82. Sherwinter DA, Gupta A, Cummings L, Eckstein JG: Evaluation of a modified circular stapler for use as a viscerotomy formation and closure device in natural orifice surgery. *Surg Endosc* 24:1456-1461, 2010
83. Willingham FF, Gee DW, Sylla P, Kambadakone A, Singh AH, Sahani D, Mino-Kenudson M, Rattner DW, Brugge WR: Natural orifice versus conventional laparoscopic distal pancreatectomy in a porcine model: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 70:740-747, 2009
84. Hookey LC, Khokhotva V, Bielawska B, Samis A, Jalink D, Hurlbut D, Mercer D: The Queen's closure: a novel technique for closure of endoscopic gastrotomy for natural-orifice transluminal endoscopic surgery. *Endoscopy* 41:149-153, 2009

85. Sporn E, Bachman SL, Miedema BW, Loy TS, Calaluce R, Thaler K: Endoscopic colotomy closure for natural orifice transluminal endoscopic surgery using a T-fastener prototype in comparison to conventional laparoscopic suture closure. *Gastrointest Endosc* 68:724-730, 2008
86. Ryou M, Fong DG, Pai RD, Rattner DW, Thompson CC: Transluminal closure for NOTES: an ex vivo study comparing leak pressures of various gastrotomy and colotomy closure modalities. *Endoscopy* 40:432-436, 2008
87. Arezzo A, Repici A, Kirschniak A, Schurr MO, Ho CN, Morino M: New developments for endoscopic hollow organ closure in prospective of NOTES. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 17:355-360, 2008
88. McGee MF, Marks JM, Onders RP, Chak A, Jin J, Williams CP, Schomisch SJ, Ponsky JL: Complete endoscopic closure of gastrotomy after natural orifice transluminal endoscopic surgery using the NDO Plicator. *Surg Endosc* 22:214-220, 2008
89. Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E, Bakken TA, Deters JL, Knipschild MA: Endoscopic full-thickness closure of large gastric perforations by use of tissue anchors. *Gastrointest Endosc* 65:134-139, 2007

90. Ryou M, Pai RD, Sauer JS, Rattner DW, Thompson CC: Evaluating an optimal gastric closure method for transgastric surgery. *Surg Endosc* 21:677-680, 2007
91. Raju GS, Shibukawa G, Ahmed I, Brining D, Poussard A, Xiao SY, Coe J, Cropper M, Martin D, Hull J: Endoluminal suturing may overcome the limitations of clip closure of a gaping wide colon perforation (with videos). *Gastrointest Endosc* 65:906-911, 2007
92. Fong DG, Pai RD, Thompson CC: Transcolonic endoscopic abdominal exploration: a NOTES survival study in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 65:312-318, 2007
93. Pham BV, Raju GS, Ahmed I, Brining D, Chung S, Cotton P, Gostout CJ, Hawes RH, Kalloo AN, Kantsevov SV, Pasricha PJ: Immediate endoscopic closure of colon perforation by using a prototype endoscopic suturing device: feasibility and outcome in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 64:113-119, 2006
94. Kantsevov SV, Jagannath SB, Niiyama H, Chung SS, Cotton PB, Gostout CJ, Hawes RH, Pasricha PJ, Magee CA, Vaughn CA, Barlow D, Shimonaka H, Kalloo AN: Endoscopic gastrojejunostomy with survival

- in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 62:287-292, 2005
95. Bergstrom M, Ikeda K, Swain P, Park PO: Transgastric anastomosis by using flexible endoscopy in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 63:307-312, 2006
96. Rolanda C, Silva D, Branco C, Moreira I, Macedo G, Correia-Pinto J: Peroral esophageal segmentectomy and anastomosis with single transthoracic trocar: a step forward in thoracic NOTES. *Endoscopy* 43:14-20, 2011
97. Zornig C, Emmermann A, von Waldenfels HA, Mofid H: Laparoscopic cholecystectomy without visible scar: combined transvaginal and transumbilical approach. *Endoscopy* 39:913-915, 2007
98. Marescaux J, Dallemagne B, Perretta S, Wattiez A, Mutter D, Coumaros D: Surgery without scars: report of transluminal cholecystectomy in a human being. *Arch Surg* 142:823-826; discussion 826-827, 2007
99. Santos BF, Hungness ES: Natural orifice transluminal endoscopic surgery: progress in humans since white paper. *World J Gastroenterol* 17:1655-1665, 2011

100. Lehmann KS, Ritz JP, Wibmer A, Gellert K, Zornig C, Burghardt J, Busing M, Runkel N, Kohlhaw K, Albrecht R, Kirchner TG, Arlt G, Mall JW, Butters M, Bulian DR, Bretschneider J, Holmer C, Buhr HJ: The German registry for natural orifice transluminal endoscopic surgery: report of the first 551 patients. *Ann Surg* 252:263-270, 2010
101. Zorron R, Palanivelu C, Galvao Neto MP, Ramos A, Salinas G, Burghardt J, DeCarli L, Henrique Sousa L, Forgione A, Pugliese R, Branco AJ, Balashanmugan TS, Boza C, Corcione F, D'Avila Avila F, Arturo Gomez N, Galvao Ribeiro PA, Martins S, Filgueiras M, Gellert K, Wood Branco A, Kondo W, Inacio Sanseverino J, de Sousa JA, Saavedra L, Ramirez E, Campos J, Sivakumar K, Rajan PS, Jategaonkar PA, Ranagrajan M, Parthasarathi R, Senthilnathan P, Prasad M, Cuccurullo D, Muller V: International multicenter trial on clinical natural orifice surgery--NOTES IMTN study: preliminary results of 362 patients. *Surg Innov* 17:142-158, 2010
102. Rao GV, Reddy DN, Banerjee R: NOTES: human experience. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 18:361-370; x, 2008