

平成22年 4月 1日現在

研究種目：若手研究(スタートアップ)

研究期間：2008～2009

課題番号：20890153

研究課題名(和文)

赤外光胸腔鏡を用いた新しい区域切除術の開発

研究課題名(英文)

Development of a novel method of segmentectomy using infrared thoracoscopy with indocyanine green

研究代表者

三崎 伯幸 (MISAKI NORIYUKI)

香川大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50452678

研究成果の概要(和文)：

インドシアニングリーンと赤外光カメラを用いて、これまでにない手術時の血流の有無に沿った肺の切除の方法を開発した。まず投与量と観察される境界領域が区域間と同一であることの証明を行い、倫理委員会の承認のもと、すべての症例に十分な説明行い承諾いただいた上で、実際の手術で検証し、肺を含気させることなく簡便かつ確実に区域の同定が可能であり、臨床応用可能であることを確かめた。

研究成果の概要(英文)：

We investigated of development of a novel method of identifying adjacent lung segments according to blood flow using indocyanine green (ICG) with infrared thoracoscopy (IRT). We decide the dose of ICG from the study, and proved the transition zone reflecting by this method as the intersegmental plane. We attempted a clinical trial of segmentectomy using this method under the approval of Kagawa university hospital review board, and informed consent obtained from all patients. IRT with ICG makes it possible to identify the target segment very easily and quickly without the need for inflation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,320,000	396,000	1,716,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,520,000	756,000	3,276,000

研究分野：呼吸器外科

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：区域切除、赤外光、胸腔鏡、インドシアニンググリーン

1. 研究開始当初の背景

原発性肺癌の標準的手術は肺葉切除術であるが、近年の画像技術の発達により末梢型

小型肺癌で発見される症例が増加しており、標準手術では肺切除領域の面から過大侵襲であると考えられる症例に対して積極的縮

小手術として肺区域切除術を用いる施設が増加している。また、高齢者人口の増加に伴い肺気腫を合併し肺機能の面から肺葉切除は困難であるが、縮小手術は可能な症例も増加している。しかし、肺区域切除術を行う際に問題となるのは、どこに区域間が存在するのかを明確に同定することである。

これまでの区域間の同定の方法は、気管支の走行を中心として領域を決定したり（換気法）、肺静脈は肺動脈の血管構造から肺を剥離したりして行ってきた（肺剥離法）。換気法の代表的な方法は、片側換気から対象となる気管支を同定し、両側換気に戻す方法で、簡便な一方、含気した肺が視野の妨げとなり、胸腔鏡下手術のように視野が限局された手術では、手術操作に支障を来すことがある。また肺気腫の著しい症例では collateral air drift の影響により区域間が不鮮明になるなどの欠点がある。肺剥離法は、同定時での肺気腫の影響は少ないものの、技術的に煩雑であったり、剥離後の肺瘻のコントロールに難渋したり、また方法によっては技術的に開胸下でのみ可能で、近年増加している鏡視下手術に適さないものもある。

2. 研究の目的

気管支と肺動脈は伴走して走行していることが知られており、血流の評価が可能であれば、空気の影響を受けない区域間の同定が可能となる。我々の使用する赤外光胸腔鏡は 805 nm と 940 nm の二波長赤外光を照射し対象から反射する 805 nm を赤・緑色に 940 nm を青色に変換する。805 nm 波を吸収するインドシアニングリーン（ICG）を静注した際の赤外光胸腔鏡（infrared thoracoscopy: IRT）は血流豊富で ICG の多い部位は濃青色、血流過小で ICG の少ない部位は白色に描出する。

我々は、ICG 併用 IRT を用いて血流量の差を客観的に評価し、気腫肺の切除ラインや肉

眼的に同定困難な肺腫瘍を決定する試みを行ってきた。対象区域の肺動脈を結紮切離した後に、ICG 併用 IRT を行い正常血流と疎血となっている部位の境界を同定すれば、肺動脈の走行から対象区域間を同定することが可能となり、特に高度肺気腫症例においても collateral air drift の影響を受けない安定した区域間の同定が可能と考えた。本研究の目的は、肺動脈の血流を選択的に遮断し、疎血部と正常部との血流の差をインドシアニングリーン併用赤外光胸腔鏡下に観察して区域間を同定する胸腔鏡下区域間同定法の確立および臨床応用である。

3. 研究の方法

(1) 正常動物モデルでの ICG 併用 IRTS の区域間同定の正当性の検討を行った。

【対象・方法】①対象は、ビーグル犬 6 頭。術前に無作為に振り分け前葉と後葉の設定された区域を同定できるかを検証した。対象区域は前葉のうち最初に背側へ分枝する枝の支配領域を、人の呼称で S2 とし、後葉のうちの最初の腹側の枝の支配領域を S8、最初の背側の枝の支配領域を S6 とし、3 領域に設定し、各 2 頭ずつ行い再現性を確認した。

②手術：ビーグル犬にキシラジンとケタミンを用いて導入麻酔を行い、double lumen チューブを挿入して、術中はセボフルンで維持麻酔を行った。術側を開胸し、剥離を行い術前に設定した対象区域を支配する肺動脈を結紮して、対象区域を疎血にした。赤外光胸腔鏡で観察下に 25mg のインドシアニンググリーンを静脈注射し、正常部の青と疎血部の白の境界をマーキングし、肺の全摘を行った。

③標本の固定：摘出された標本は、ハイツマンの固定法に従って固定を行った。すなわち、ポリエチレングリコール 400 : 50%、95% エチルアルコール : 25%、37%ホルムアルデヒド : 10%、水 : 15%で作成した固定液を摘出し

た肺の気管支にカニューラを通じて注入し、同じ固定液が入った容器に、肺門部を下にして浸して伸展固定を行った。次に肺をスタンドにつらし、エアーコンプレッサーを用いて乾燥させた。

④画像診断：手術中にマーキングした境界線と、対象とする区域の支配気管支の走行を確認するために Computed Tomography (CT) 撮影を行ない、three-dimension (3-D) CT に再構成し、疎血部領域の気管支の走行を確認した。ヘマトキシ-エオジン染色を行い、光学顕微鏡下で、細部の内部構造の正当性を評価した。

(2) 肺気腫モデルでの区域間同定の検証および投与量の決定、ICG 併用 IRT を用いた区域切除術の臨床応用の治験。

①対象とする犬 6 頭にキシラジンとケタラルを筋肉内投与し、気管内挿管を行い気管支鏡下に対象区域支とその周囲領域へ、ブタエラスターゼを注入し肺気腫モデルを作成した。

②投与後 4 週間で開胸手術を行い、正常モデルと同様に S2、S6、S8 の各群 2 頭ずつで区域間の同定を ICG 併用 IRT を用いて行い、③全摘した後に伸展固定乾燥肺を作成し、CT 画像評価を行った。ICG は正常モデルと同様の 25mg を使用した。肺気腫モデルは正常モデルに加えて、7mm 厚の薄切標本作製し、X 線撮影を行い、X 線写真と実体顕微鏡をもとに、対象区域と、隣接区域とを末梢まで同定し、詳細な内部構造に従った境界の同定を行った。

(3) 臨床研究：正常モデルおよび肺気腫モデルの結果を受けて香川大学医学部倫理委員会に ICG 併用 IRTS 下肺区域切除術を申請し認可を得た。本研究は当初 2 群間比較を行う予定であったが、人に対する効果が確立されていないとし pre-clinical study として

case study を行うことにした。

①肺腫瘍の症例で、術前の画像診断から区域切除術が適切であると判断し、かつアレルギーの無い症例に対してインフォームド・コンセントを行い本研究に対して同意を得た。

②切除予定の症例の全例で術前の胸部 CT で 3D-CT に再構成し対象区域の支配動脈を確定した。

③開胸下で術前に設定した肺動脈を結紮し、IRT 観察下に 3.0mg/kg の ICG を末梢静脈ルートから急速注射した。モニター上で同定される区域間にマーキングを行い、その後区域切除術を施行した。マーキング位置と腫瘍が近接する場合は、マージンを最優先とし、マーキングには必ずしもこだわらないこととした。

④出血量、手術時間、合併症の有無、染色性、染色時間の検討を行うことで胸腔鏡下手術支援装置としての有用性を確認した。

4. 研究成果

(1) 全例全区域で良好な境界を成す染色結果を得られた。当初 12 頭の計画であったが、各群 2 頭が終了した時点の、得られた結果でのコントラストが非常に鮮明であったため 6 頭で終了とした。3D-CT でも同様に区域がはっきりと同定されていることが判定でき、HE 染色での顕微鏡所見でもマーキング位置と区域間の既存構造との一致性を確認した。これらの結果を第 61 回胸部外科学会総会 シンポジウムで発表し、JTCVS 2009;138:613-8 に誌上発表した。

(2) 肺気腫モデルでも正常モデルと全く同様に区域間の同定が可能であり、染色のコントラストは非常に鮮明であり、肺気腫を合併していても観察に重点を置いた現時点での投与量の変更は必要ないと判断した。画像、組織検査でも区域間の一致性は正常モデル

と全く変わりなかった。

(3) 臨床治験では原発性肺癌症例 6 例、転移性肺癌 2 例、炎症性肺腫瘍 1 例に行った。全例で区域間の観察は良好であった。ほぼ動物モデルと同様に観察可能であり、操作性にも問題は無かった。手術時間は平均 150 分で、出血量は 75.4cc と、同時期に当科で行われている区域切除 8 例と変わらない結果であった。ICG 投与から染色開始までは平均 13 秒で、最大濃度までが 28 秒、区域間としての観察可能時間は 3 分 30 秒であった。マーキングは可能であったが、腫瘍が大きい場合で、腫瘍から近接した部位では早期に区域間が分からなくなった。大きい腫瘍では症例選択などの工夫が必要と思われた。中間報告として、第 62 回日本胸部外科学会総会の優秀演題で発表し、現時点での報告として 2010 年の米国胸部外科学会 : Annual meeting of The American Association for thoracic surgery (AATS) で presentation を予定し、その後に JTCVS に掲載予定である。

今後は、Hard 面として IRT の検出能力の向上を目指し、画質面の向上と投与量の減少を目指したい。Soft 面では、さらに臨床治験を進めるために、現在は Phase II 試験を計画中である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① N. Misaki, SS. Chang, M. Gotoh, Y. Yamamoto, K. Satoh, H. Yokomise, A novel method for determining adjacent lung segments using infrared thoracoscopy, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 査読有, 138, 2009, 613-8

[学会発表] (計 2 件)

- ① 三崎 伯幸、張 性洙、後藤 正司、井

貝 仁、垂水 晋太郎、松浦 奈都美、横見瀬 裕保、インドシアニンググリーン併用赤外光胸腔鏡を用いた区域間同定法の臨床治験、第 62 回日本胸部外科学会総会 優秀演題、2009 年 10 月 12 日、横浜

- ② 三崎 伯幸、張 性洙、後藤 正司、山本 恭通、佐藤 功、横見瀬 裕保、インドシアニンググリーン併用赤外光胸腔鏡を用いた新しい区域同定法の開発、第 61 回 胸部外科学会総会 シンポジウム、2008 年 10 月 15 日、福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三崎 伯幸 (Misaki Noriyuki)

香川大学・医学部・助教

研究者番号 : 50452678