

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：72602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861176

研究課題名（和文）術中超音波ナビゲーションシステムを用いた系統的肝切除手術の開発

研究課題名（英文）Navigation using real-time intraoperative ultrasonography in anatomic liver resection

研究代表者

三瀬 祥弘（Mise, Yoshihiro）

公益財団法人がん研究会・その他部局等・副医長

研究者番号：00436601

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000 円

研究成果の概要（和文）：肝切除手術中に、超音波検査の探触子の位置と方向を磁気センサーにより感知し、探触子で観察している超音波画像と同じ断面のCT画像リアルタイムに並列表示させるシステムを構築しその精度の向上を目指した。エコーVolume データを蓄積し機械学習により門脈左右分岐部の位置を推定する手法を採用することにより、初期位置合わせを容易にし得た。しかし、症例により超音波画像とCT画像のずれの程度がばらつく問題は未だ解決されておらず、今後さらに症例を蓄積し、微細な解剖の差異や変異に対応できるよう、機械学習を進めることで推定精度を向上させる必要がある。

研究成果の概要（英文）：We aimed to develop a navigation system using real-time intraoperative ultrasonography that synchronizes with preoperative images of computed tomography. By accumulating ultrasound volume data, fast detection of the bifurcation of the right and left branches of the portal vein has become available. However, the discrepancy between the ultrasound and computed tomography images is still large in some cases. Further machine learning to deal with anatomical differences among patients is needed to improve the accuracy of the navigation system.

研究分野：肝胆膵外科

キーワード：肝切除術 術中ナビゲーション 解剖学的肝切除術

## 1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌は、本邦男性死因の第3位・女性死因の第4位を占め、最近では年間死亡数が3万5千人にのぼる。肝細胞癌治療の3本柱は、手術治療、ラジオ波焼灼療法、肝動脈塞栓療法であるが、腫瘍の局所制御において最も根治性の高い治療は、肝切除手術である。肝細胞癌に対する手術治療成績はこの30年間で飛躍的な進歩を遂げ、1980年に8%と報告された手術死亡率は2010年の集計では0.7%に改善し、切除後の5年生存率は54%と長期成績も年々向上している。しかし、治癒的切除にもかかわらず5年で70%を越える高い再発率は、未だ解決されていない問題である。

肝細胞癌は門脈へ浸潤し、経門脈性に肝内転移を形成しながら進展する特性を有する。そのため、腫瘍の存在する肝区域に向かう門脈枝とその灌流領域を切除して、潜在的な門脈浸潤と肝内転移を切除する系統的切除は、非系統的切除に比べ有意に長期生存・再発率を改善すると報告されている。また、この系統的切除によって無血管野を離断する事により、出血を最小限に留めることが可能となる。手技は、1) 切除する門脈を術中超音波ガイド下に穿刺し、染色薬を注入する。2) 肝表に現れた染色領域を切離線に設定する。3) 術中超音波で適宜方向を確認しながら、切除する門脈に向かい肝実質を離断する。という手順で行われる。しかし、門脈支配領域は肝表でのみ染色され、肝内で正確に支配領域境界を切離しているかを確認する事は出来ず、複雑な脈管構造を頭の中で立体構築しながら肝切離を行うには熟練を要する。実際にこの系統的肝切除手術は、日本肝胆膵外科学会の高度技能専門医修練カリキュラムで、最も難易

度の高い「高難度手術」に分類される。

肝切除シミュレーションソフトは、複雑な肝の脈管構造を3次元画像として表示するのみでなく、脈管の支配領域を瞬時に算出する機能を有する。このソフトにより、従来は描出できなかった肝亜区域以下の門脈支配領域の描出とその容積を術前に評価することが可能となり、肝機能が不良な症例で小範囲の系統的切除を目指す際に有効となる。我々は肝シミュレーションソフトを用いた手術支援を先進医療「肝切除手術における画像支援ナビゲーション」として2008年に申請し、その有効性が評価され2012年4月から保険収載された。

2003年に、肝細胞癌に対する経皮的ラジオ波焼灼治療のナビゲーションとして、Real-time Virtual Sonography (RVS) が日立アロカメディカル社で開発された。これは超音波検査のプローブ位置を磁気センサーで感知し、観察している超音波画像と同じ断面のCT/MRI画像をリアルタイムに並列表示するシステムであり、穿刺精度と安全性を高めると報告されている。我々は日立アロカメディカル社の協力のもと、RVSを肝切除手術に応用する自主臨床試験「Real-time Virtual Sonographyを用いた肝切除ナビゲーションの探索的研究」を2012年2月より行い、実臨床での安全性を確認した。しかし、術前CT/MRI画像と術中超音波画像との空間的位置合わせが困難であり、症例によって連動させる画像間のズレが生じることが明らかとなった。国内外を通して、超音波ナビゲーションシステムを肝切除手術中に応用したとする報告はなされていない。

## 2. 研究の目的

本研究は、術中超音波ナビゲーションシス

テムを用いて、より正確で簡便な系統的肝切除手術の確立を目指す。系統的肝切除は肝細胞癌に対する根治的手術とされるが、肝実質内で正確に門脈支配域境界を切離しているかを確認することは困難で、その手技には熟練を要する。肝シミュレーションソフトは門脈支配域を詳細に CT 画像上に描出可能で、我々はソフトを用いた術前評価の有効性を報告してきたが、肝シミュレーションソフトで得られた門脈支配域 CT 画像と術中超音を連動させ、術者の経験に依らず門脈支配域に沿った正確な切離ラインをナビゲートできるシステムの確立を目的とする。

### 3. 研究の方法

東京大学医学部附属病院で肝切除手術を行う症例を対象とする。同意の得られた対象患者に対し、日立アロカメディカル社と共同開発を行っている RVS を用いて、肝切除シミュレーションソフトで得られた門脈支配領域 CT 画像と術中超音波画像を連動させる。本研究では、より多くの症例で適切な位置合わせ法について検討を行う。画像間のズレの程度を評価する指標としては、両画像でとらえられる腫瘍と脈管の位置を比較する。平成 25 年度の症例蓄積後、十分な改善が期待できない場合は RVS に組み込まれたソフトの改良を行う。

### 4. 研究成果

画像を連動させるための初期の位置合わせに時間を要する問題、設定した位置と表示される位置が大きく乖離する事が課題となったが、エコーVolume データを蓄積し機械学習により門脈左右分岐部の位置を推定する手法を採用することにより、初期の位置合わせに要する時間を大幅に短縮する事が可能となった。しかし、症例により超音波画像と CT 画像のずれの程度がばらつく問題は未だ解決されてお

らず、今後さらに症例を蓄積し、微細な解剖の差異や変異に対応できるよう、機械学習を進めることで推定精度を向上させる必要がある。また、その先の解決すべき課題としては、肝の変形への対応が挙げられる。現状では、肝を授動せず生理的位置に固定した状態で検証を進めてきたが、実臨床では、肝離断の最中に肝を授動することにより肝臓は大きく変形しうる。また、肝障害の程度により肝の柔らかさが症例により異なる点も本課題に取り組む際の大きな障壁となり得る。今回の研究期間では手つかずの課題となったが、引き続き臨床での RVS 活用を目指し研究を進める。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 7 件)

1. 寺澤無我、石沢武彰、井上陽介、三瀬祥弘、高橋祐、齋浦明夫. ICG 蛍光イメージングの臨床応用 手術 2016 : 70 巻 2 号 163-168 査読無

2. Mise Y, Passot G, Wang X, Chen HC, Wei S, Brudvik KW, Aloia TA, Conrad C, Huang SY, Vauthey JN. A Nomogram to Predict Hypertrophy of Liver Segments 2 and 3 After Right Portal Vein Embolization. J Gastrointest Surg. 2016 Apr 12. [Epub ahead of print] 査読有

3. Mise Y, Aloia TA, Conrad C, Huang SY, Wallace MJ, Vauthey JN. Volume regeneration of segments 2 and 3 after right portal vein embolization in patients undergoing two-stage hepatectomy. J Gastrointest Surg. 2015 : 19(1) 133-141 査読有

4. Mise Y, Satou S, Shindoh J, Conrad C, Aoki

T, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Three-dimensional volumetry in 107 normal livers reveals clinically relevant inter-segment variation in size. HPB 2014: 16(5) 439-447 査読有

5. Lim C, Vibert E, Azoulay D, Salloum C, Ishizawa T, Yoshioka R, Mise Y, Sakamoto Y, Aoki T, Sugawara Y, Hasegawa K, Kokudo N. Indocyanine green fluorescence imaging in the surgical management of liver cancers: current facts and future implications. J Visc Surg 2014: 151(2) 117-124 査読有

6. Mise Y, Tani K, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Virtual liver resection: computer-assisted operation planning using a three-dimensional liver representation. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013 : 20(2) 157-164 査読有

7. 三瀬祥弘、佐藤彰一、石沢武彰.【ナビゲーションサージャリー最前線】肝臓癌手術肝臓治療におけるナビゲーションサージャリーの現状と展望 消化器外科 2013 : 36 巻 4 号 431-437 査読無

〔学会発表〕(計 5 件)

1. Mise Y, Inoue Y, Ishizawa T, Takahashi Y, Saiura A. Aggressive surgery for advanced colorectal liver metastases in the era of a multidisciplinary approach. American college of surgeons clinical congress 2015. 2015 年 10 月 4 日

2. Miyata A, Mise Y. Detection of invisible liver tumors using real-time virtual sonography. Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association 2015 Annual meeting. 2015 年 3 月 11 日

3. Mise Y, Shindoh J, Satou S. How did virtual hepatectomy change liver surgery? -1194 virtual hepatectomy experience in liver resection and living donor liver transplantation. American college of surgeons clinical congress 2014. 2014 年 10 月 26 日

4. 佐藤彰一、三瀬祥弘、青木琢. 術中超音波画像の 3 次元データ再構築を利用した肝切除ナビゲーション. 第 68 回日本消化器外科学会総会 2013 年 7 月 17 日

5. 佐藤彰一、三瀬祥弘、青木琢. 術中超音波プローブの位置を 3 次元シミュレーション画像にリアルタイムに表示する肝切除ナビゲーション. 第 25 回日本肝胆膵外科学会学術集会 2013 年 6 月 14 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三瀬祥弘 (MISE, Yoshihiro)

がん研有明病院 副医長

研究者番号 : 436601

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者

宮田明典 (MIYATA, Akinori)