

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861243

研究課題名(和文) 光線力学診断を利用した新しい肺マーキング法の開発および臨床展開

研究課題名(英文) A NOVEL LESS-INVASIVE FLUORESCENCE MARKING TECHNIQUE FOR IDENTIFICATION OF SMALL LUNG NODULES USING PHOTODYNAMIC DIAGNOSIS ENDOSCOPE SYSTEM

研究代表者

早稲田 龍一 (Waseda, Ryuichi)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：20579651

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：手で触知する事が困難であろう小肺結節(肺癌等)や手による触知を使用できない胸腔鏡下手術において肺の局所切除を施行するためには病変を視覚化する必要であり、本研究の目的は、理想的(既存の方法より有効かつ安全)な方法、すなわち新しい肺マーキング法の確立であった。平成25年度研究では実験動物を使用し、光線力学診断用内視鏡システムとビタミンB2を利用した蛍光による経気管支鏡的マーキング法を優れた描出力、十分な描出時間、安全性を兼ね備えた理想的なマーキング法として確立した。平成26年度研究では、より臨床での状況を想定し、同じく実験動物を使用し、手技の改良および有用性・安全性の評価を行い良好な成績を得た。

研究成果の概要(英文)：When performing sublobar resection for small lung nodules, accurate identification of the location and extent of target lesion is essential. Especially in thoracoscopic surgery, we have to visualize the target without palpation. There are various marking procedures for small lung nodules, but each method has disadvantages and complications. The aim of this study was to invent an ideal lung marking method which was more accurate and more safe compared to previous ones. In 2014, we invented a novel less-invasive marking technique using this fluorescence technique using photodynamic diagnosis endoscope system and vitamin B2 in porcine experimental model. The fluorescence marking from this technique had sufficient visualization with enough time and substantial safety. In 2015, we modified and evaluated this technique with further clinical setting using another porcine experimental model. From the results, the prominent efficacy and safety of this new technique was demonstrated.

研究分野：胸部外科

キーワード：胸部外科 新手術手技 手術ナビゲーション 肺癌

1. 研究開始当初の背景

肺切除術における肺切除範囲の縮小術式として、区域切除と部分(楔状)切除がある。術式の適応は様々であり、確定診断のない肺結節の切除生検、転移性肺腫瘍に始まり、肺癌手術としても近年増加傾向にある低悪性度の小型肺癌や肺葉切除を避けたい高齢者や低呼吸機能例にも適応となる。これらの術式では臓側胸膜による境界がある肺葉切除と異なり、術中に切除線の設定が必要であるため、肺葉内における結節の局在が明らかであることが必要不可欠である。さらに対象が悪性腫瘍である場合は、腫瘍の浸潤範囲を考え、十分な切除マージンを確保する必要がある、より厳密な局在診断が要求される。通常開胸手術では、触診で病変の局在診断を行い、切除線の決定が可能であるが、低侵襲手術として急速に普及しつつある鏡視下手術では触診を使用できないため、何らかの形で病変局在を視覚化する必要がある。さらに近年増加傾向にある小型肺癌の中でも、CT上、すりガラス成分主体の病変では、触診しても局在診断の困難なものがあり、これらに対しても病変局在の視覚化が必要である。このように、病変局在を適切に視覚化する必要性は極めて高いものと考えられる。現在、病変局在を視覚化する代表的な方法は、術前にマーキング専用針をCTガイド下、経皮的に病変近傍に留置する針マーキングがある。針マーキングは手技自体、簡便であり、臨床的に最も普及しているが、病変局在の表現力は、主に針の刺入点の情報のみであり、病変の3次元の拡がりを表現できないため、3次元で切除マージンを確保を目指すには表現力が不足していると考えられる。また、経皮的肺穿刺に伴う合併症として気胸や血胸は少なからず発生し、稀であるが心臓内に空気が流入し、空気塞栓による重篤な脳梗塞や心筋梗塞の到った報告もあり、否定的な意見も少なくない。以上からこれらの問題点のない、新しい理想的なマーキング法の開発が必要と考えられる。

2. 研究の目的

理想的なマーキングに求められる要素は十分な病変局在の表現力(3Dの拡がりまで)、簡便・安価であること、なにより安全で合併症のないことが挙げられる。我々は、これまで光線力学診断を利用した新しい肺区域同定法の開発(H23、24年度科研費、若手B)に取り組み、光線力学診断(PDD)用内視鏡システムと光感受性物質としてビタミンB2を使用した新しい肺区域同定法を動物実験で開発し、有用性・安全性を証明し報告してきた。本法の特徴は、図3に示すように、強い黄緑色蛍光による明確で正確な描出力、ビタミンB2のアレルギーや中毒がなく、組織障害もない安全性である。これらの特徴は、肺マーキングにも非常に有用と考えられる。すなわち、肺穿刺に伴う合併症を回避すべく、気管支鏡を使用し対象とな

る胸膜直下に経気道的にビタミンB2水溶液を注入し、胸膜外より本システムにより蛍光を認識して病変の局在を視覚化できると考える。1点だけのマーキングでは針マーキングと同様、病変の拡がりは表現できないが、安全性が高く遺残しても問題ないため、複数のマーキングが可能であり、3点のマーキングにより病変の拡がりを表現できると考えられる。本システムは1操作で通常光観察も可能となるため、鏡視下手術への導入は容易であり、加えて、ビタミンB2は極めて廉価(10mg注射液、60円)である。以上の点からは、十分な病変局在の表現をもった、簡便・安価な、合併症の可能性が極めて少ない、理想的なマーキングが実現可能と思われる。今回、理想的な肺マーキング法としてビタミンB2を光感受性物質としてPDD内視鏡を利用した蛍光法による肺マーキングの臨床導入を目指し、研究・評価を行う。

3. 研究の方法

本法によるマーキングの臨床導入を目指す際には、マーキングから手術までの時間経過を想定したマーキング手技の確立が必要となる。まずは第1段階(Phase1)として麻酔動物(ブタ)を使用し最適なマーキング手技、すなわち気管支鏡下での対象胸膜下へのビタミンB2を到達させる方法、最適な注入量、持続時間を評価・検討する。次いで、より臨床に近い状況を想定した第2段階(Phase2)として、仮想対象病変に対し、実際に複数のマーキングを行った後に、マーキングをガイドに肺切除を施行し、本法に対する評価・検討を加える。最終段階として、一連の研究により確立した手技および有用性・安全性を示し、院内の倫理委員会・臨床試験センター承認を受けたのち、臨床応用につづる。

4. 研究成果

Phase1 方法

麻酔動物(ブタ)の使用したPDD内視鏡システムとビタミンB2による肺マーキング手技の確立

成豚(30kg)を使用、気管切開下・全身麻酔とし右開胸下にマーキング手技・評価を行った。蛍光観察用内視鏡としてTRICAM PDD・D-Lightシステム(Karl Storz)を使用、蛍光物質としてビタミンB2の50倍希釈水溶液を使用した。マーキング手技は細径気管支鏡下に仮想対象病変周囲の胸膜下まで注入用カテーテルを到達させ薬液を注入、病変を囲むようにマーキングを施行した。胸膜外からの蛍光認識の可否、マーキング部位の拡がりおよび蛍光輝度を経時的に測定、輝度測定には画像解析ソフトROI'S(浜松ホトニクス)を使用した。安全性は注入後2週間のfollow upおよび摘出肺の病理所見で評価した。

Phase1 結果

計12頭、前葉3、後葉9の仮想病変に対

し計 36 カ所のマーキングを施行。胸膜外からの蛍光観察で 36 カ所全て同定可能であった(図 1)

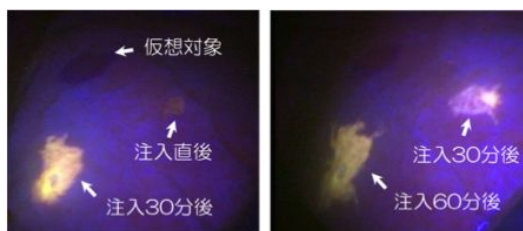


図 1

1 回のビタミン B2 水溶液の注入量は 0.1-0.2ml、マーキング部位の直径(mm)は 5.3 ± 0.9 (注入後 0 分) / 5.5 ± 1.1 (15 分) / 5.5 ± 1.3 (30 分) / 5.7 ± 1.2 (60 分)、蛍光輝度は 136.2 ± 10.1 (注入後 0 分) / 145.5 ± 10.5 (15 分) / 157.1 ± 8.3 (30 分) / 163.3 ± 7.0 (60 分) であり、いずれの測定時でも非蛍光部輝度 40.2 ± 5.3 と比較し有意に高輝度であった(図 2)。また、安全性評価において follow up 中に明らかな合併症はなく、病理学的にも特記すべき所見はなかった。

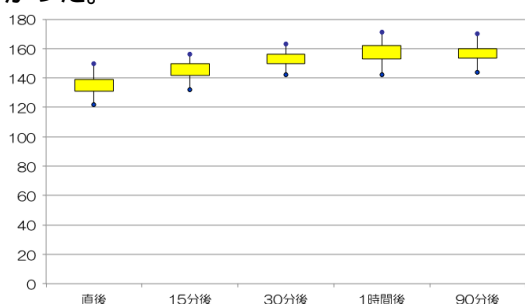


図 2

以上より、本マーキング法の蛍光は描出力・持続時間は十分であり、加えて理論上アレルギー・中毒が存在しないビタミン B2 を経気道的に注入するため、極めて安全でマーキングとなりうると考えられ、複数のマーキングを行なう事が可能であり、より精密な病変の視覚化が可能と考えられる。本手技の複数マーキングによる有用性および安全性を Phase2 にて評価した。

Phase2 方法

これまで同様ブタ(30Kg)右肺を使用。まず全身麻酔・通常換気下にバリウム 0.3-0.5ml を無作為に肺実質に穿刺・注入し標的病変を作成、Phase1 と異なり閉胸下で X 線透視下に標的病変の位置を確認、病変を取り囲む 3 点を想定し、各点まで細径気管支鏡を通じて細径カテーテルを胸膜下に到達させ、ビタミン B2 水溶液を注入。3 点のマーキングが終了後、分離肺換気とし、胸腔内に胸腔鏡用ポートを挿入。マーキングの可否を確認し、その後開胸しマーキングを基に肺部分切除を施行する(肺切離は自動縫合器、電気メスによる切離を適宜選

択)。評価項目として、マーキングの可否、手技に要した時間(秒)、切除マージン(最短距離を評価、cm)、マーキングに伴う合併症の有無を検討した。Phase2 結果

6 頭のブタを使用し、6 標的病変に対して 18 箇所のマーキングを施行した。6 病変の分布はブタ右後葉の種々の場所に分布、その病変を囲むようにマーキングを施行でき、すべてのマーキング部位に蛍光を認識可能であった(図 3)。

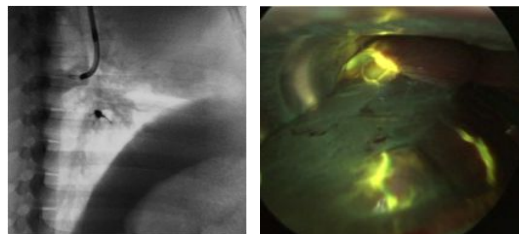


図 3

1 個あたりのマーキングに要した時間は平均 243 秒(183-314)秒で、各 3 点のマーキングに要した時間は平均 769 秒(12.8 分)であった。また標的病変から切除断端までの距離は平均 1.1cm(0.7-1.4)cm で、全例で切離線に標的病変の露出を認めることなく、切除標本内に標的病変を確認することができた(図 4)。またマーキング手技中の合併症は認めなかった。

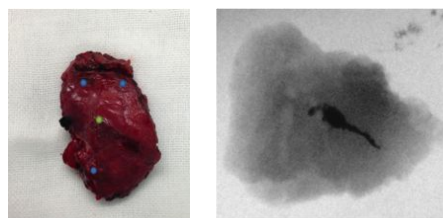


図 4

以上より、本法によるマーキングは臨床を見据えた状況においても、十分施行可能で、安全・有用な方法と考えられた。ただ、切除マージンに関しては、対象病変の性質を考慮する必要性およびマーキングはあくまで肺表面の情報であるため深さの担保は難しい点があり、実臨床では切離ラインの工夫や術式選択を加味する必要があると思われる。

現状では既存のマーキング法にかわる有用・安全なマーキングとして臨床導入・評価を進めていく。

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0件)

〔学会発表〕(計3件)

田中伸廣, 早稲田龍一

光線力学診断 (Photodynamic diagnosis; PDD)を利用した新しい肺マーキング法に関する実験的研究-生体での臨床応用に向けて-

第115回日本外科学会定期学術集会

2015年4月16日~18日

名古屋国際会議場(愛知・名古屋)

Ryuichi Waseda

A novel less-invasive fluorescence marking technique for identification of small lung nodules using photodynamic diagnosis endoscope and vitamin B2: experimental study
The 14 th World Congress of Endoscopic Surgery, the European Association for Endoscopic Surgery

2014年6月25日~28日

パリ(フランス)

早稲田龍一

光線力学診断を利用した新しい経気管支鏡的マーキング-肺穿刺を伴わない安全で理想的なマーキングを目指して-

第36回日本呼吸器内視鏡学会学術集会

2013年6月20日~21日

大宮ソニックシティ・パレスホテル大宮(埼玉)

6. 研究組織

(1)研究代表者

早稲田 龍一 (WASEDA, Ryuichi)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号: 20579651