

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 25日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791312

研究課題名（和文） 肺癌術前患者に対する細径気管支鏡下水溶性造影剤注入による
CTリンパ管造影法の開発研究課題名（英文） Computed tomography lymphography by transbronchial injection of
iopamidol to identify sentinel nodes in preoperative non-small cell lung cancer patients

研究代表者

滝沢 宏光 (HIROMITSU TAKIZAWA)

徳島大学・病院・講師

研究者番号：90332816

研究成果の概要（和文）：新たな術前センチネルリンパ節(SN)同定法として、経気管支水溶性造影剤注入によるCTリンパ管造影(CTLG)を開発した。臨床病期I期非小細胞肺癌21例にCTLGを行った。21例全てで目的気管支へ到達し、腫瘍を含む亜区域末梢肺へ造影剤の注入が可能であった。CTLGに起因する有害事象は認めなかった。SNは20例で同定でき（同定率95.2%）、SN個数は平均1.7個(1-4)であった。リンパ節転移陽性症例2例において、転移リンパ節はいずれもSNに含まれていた。CTLGは安全に行うことができる術前SN同定法である。

研究成果の概要（英文）：We have developed a novel computed tomography lymphography (CTLG) by transbronchial injection of a water-soluble extracellular CT contrast agent of iopamidol to identify sentinel nodes(SNs) in preoperative non-small cell lung cancer(NSCLC) patients. Twenty-one patients with clinical stage I NSCLC were enrolled in the study. The ultrathin bronchoscope accessed targeted bronchus, and iopamidol was delivered into the peritumoral area in all patients without any complications. SNs were identified in 20 of 21 patients (95.2%), and the average number of SNs was 1.7 (range: 1-4). Pathologic examination revealed metastatic lymph nodes in two patients. These metastatic lymph nodes were included in the SNs. CTLG by transbronchial injection of iopamidol was a safe and useful method to identify SNs in preoperative patients with NSCLC.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2010年度 | 1,900,000 | 570,000 | 2,470,000 |
| 2011年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,100,000 | 930,000 | 4,030,000 |

研究分野：医歯薬学

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：肺癌，センチネルリンパ節，CT，リンパ管造影，気管支鏡

1. 研究開始当初の背景

従来肺癌に対する標準的な外科治療は肺葉切除以上の手術と縦隔リンパ節郭清であったが、近年小型末梢肺癌発見契機が増加し、

肺葉切除未満の手術の有用性が議論されている。肺癌は早期にリンパ行性転移を起こし、小型末梢肺癌でも肺門縦隔リンパ節への転移を認めることがまれではない。肺葉切除未

満の手術の適応に際しては、肺門縦隔リンパ節への転移がないことが条件であるが、PET/CT を含む術前の画像診断によるリンパ節転移診断には限界があり、術中の組織診断が不可欠である。実際すべてのリンパ節をサンプリングして診断することは不可能で、術者ごと、施設ごとの判断で数個のリンパ節を術中組織診断しているものと考えられる。しかし、肺癌のリンパ行性転移のルートは多彩でスキップ転移の頻度も高く、術中リンパ節転移診断の精度には疑問がある。

センチネルリンパ節 (SN) は原発巣からのリンパ流が最初に流入するリンパ節で、SN に癌の転移がない場合は、それ以遠のリンパ節にも転移はないという仮説に基づき SN 生検法が考案され、乳癌の外科治療ではすでに臨床応用され普及している。リンパ流のトレーサーとしては一般に色素、ラジオアイソトープ (RI) などが用いられる。肺癌領域では SN 生検は発展していないが、その理由は概ね以下の理由による。[色素法]: 炭粉沈着のあるリンパ節では色素の視認が困難。[RI 法]: 術前にトレーサーを注入する際の経皮的な肺へのアプローチは侵襲を伴い、胸膜播種の危険性もある。また RI 使用は様々な制限及び許可が必要で汎用性に劣る。

一方、術前の SN 評価法は水溶性造影剤を用いた CT リンパ管造影 (CTLG) が考案され、一部の施設にて乳癌の術前 SN 評価のために用いられている。肺癌領域では 2004 年 Suga らが 9 例の肺癌症例に対して CT ガイド下に腫瘍近傍に水溶性造影剤を経皮注入し行った CTLG について報告しているがそれに続く報告はない (Suga K, et al. *Invest Radiol* 2004; 39:313-324)。腫瘍近傍に造影剤を注入する同法は、穿刺部位が腫瘍に近いと胸膜播種の危険性が高まり、離れると本来の CTLG の意義が薄れるというジレンマを内包している。

当科では診断未確定の小型末梢肺腫瘍に対して、積極的に CT ガイド下気管支鏡生検を行い高い術前診断率を得ている。またスリガラス陰影を含む診断未確定の小型末梢肺腫瘍に対して血管塞栓用コイルを用いた CT ガイド下気管支鏡コイルマーキングを開発し、フックワイヤー法より気胸や出血、空気塞栓症などの危険性の低い安全な方法として患者に提供している。これらの方法は細径気管支鏡を用い、高い精度で目的気管支に到達することが可能となっている (目的気管支

への到達率 100%, 94/94) が、最近 thin-slice CT 画像から構築した Virtual bronchoscopy 画像をナビゲーションとして用いることで経験年数の浅い医師でも短時間で確実に目的気管支に到達できるようになった。

これらの実績を踏まえ、前述のリンパ節転移診断の問題に対する 1 つの解決法として、細径気管支鏡を用いた水溶性造影剤注入による CTLG を考案した。同法の概略は以下の通りである。thin-slice CT 画像から Virtual bronchoscopy 画像を構築し、それを real-time に気管支鏡画像と並べて表示することによりナビゲーションとする。細径気管支鏡を用いて病巣の存在する目的気管支に少量の水溶性造影剤を注入した後、任意の時間に CT を撮影し SN とリンパ流経路の同定を行う。

2. 研究の目的

臨床病期 IA 非小細胞肺癌症例を対象に同意を得た症例に対して Virtual bronchoscopy ナビゲーションによる細径気管支鏡下水溶性造影剤注入による CTLG を行い、同法の安全性を検証する。得られた CTLG 画像から SN を特定し、その同定率を求める。得られた画像から 3 次元構築し周囲構造物との立体的位置関係の理解に利用する。

3. 研究の方法

【対象】

当科にてリンパ節郭清を伴う肺葉切除または区域切除を行う臨床病期 IA 非小細胞肺癌症例のうち文書で同意が得られた症例を対象とする。ヨード造影剤にアレルギーを有する患者、喘息患者を除外した。

【方法】

Virtual bronchoscopy ナビゲーションによる細径気管支鏡下水溶性造影剤注入による CTLG

① 予め thin-slice CT 画像から Broncho-Navi (オリンパス社) を用いて病変に達する気管支までの経路をナビゲーション画像として作成する。

② IVR-CT 室にて通常径気管支鏡にて観察を行った後に、①で作成したナビゲーション画像を参考にしながら細径気管支鏡の先端を目的気管支まで到達させる。さらに細径気管支鏡のチャンネルを通して血管塞栓コイル留置用マイクロカテーテルをさらに腫瘍近

傍まで誘導する。

③目的気管支に到達していることを透視にて確認する。

④水溶性造影剤 (iopamidol) 2-3ml をマイクロカテーテルを通して目的気管支に注入し、透視にて確認を行う。

⑤造影剤注入後、30 秒後および 5 分後に胸部 CT を撮影する。

SN の同定

CTLG 前後の CT 画像をワークステーション上に表示し、目視による比較と肺内、肺門及び縦隔リンパ節について最大 CT 値の測定を行う。CTLG 前後で最大 CT 値が 30HU 以上上昇したリンパ節を SN と定義した。SN は 3D-CT 上で周囲の血管、気管支との位置関係を明示し、術中にサンプリングし別に保存した。

手術

原則的に ND2a のリンパ節郭清を行い、CTLG にて同定した SN を別に保存しておいた。

組織学的評価

SN として摘出したリンパ節 HE 染色による評価を行った。

4. 研究成果

臨床病期 IA 非小細胞肺癌 21 例に CTLG を行った。平均年齢 65.7 歳 (47-76 歳), 男/女: 8/13, 平均腫瘍径 2.1cm, 右上葉/右中葉/右下葉/左上葉/左下葉: 8/1/6/5/1, 葉切除/区域切除: 18/3, 腺癌/扁平上皮癌: 17/4, であった。術後 2 例にリンパ節転移が判明した (Table 1)。

21 例全てで目的気管支へ到達し、腫瘍を含む亜区域末梢肺へ造影剤の注入が可能であった。CTLG に起因する有害事象は認めなかった。SN は 20 例で同定でき (同定率 95.2%), SN 個数は平均 1.7 個 (1-4) であった。SN は同定できた 20 例において、全例において 1 群に認め、2 群に認めるものが 5 例 (25%) であった。リンパ節に加え、リンパ管が明瞭に造影される症例も認めた。2 例にリンパ節転移を認めたが、転移リンパ節はいずれも SN に含まれていた (Table 2)。

SN への造影剤の流入が良好であると、CT 画像上に明瞭に SN を確認することができ、3D-CT を合成することで術中のナビゲーション画像としても有用であった (Figure 1, 2)。また一部の症例では、リンパ管が明瞭に描出

されるものも認められた (Figure 3)。

Table 1 Patient characteristics

| | | CTLG (n = 21) |
|----------------------|------------------|---------------|
| Mean age | | 65.7 ± 6.5 |
| Gender | male | 8 |
| | female | 13 |
| Mean tumor size (cm) | | 2.1 ± 0.6 |
| Tumor location | Rt. U/M/L | 8/1/6 |
| | Lt. U/L | 5/1 |
| Surgical method | Lobectomy | 18 |
| | Segmentectomy | 3 |
| Histologic type | Adenoca. | 17 |
| | Squamous cell ca | 4 |
| Pathologic N | N0 | 19 |
| | N1 | 1 |
| | N2 | 1 |

Table 2 Tumor location and stations of SNs

| Tumor Location | Segment | SN station | | | | | | | | | | |
|----------------|---------|------------|---|---|---|---|---|----|----|----|----|--|
| | | 2 | 3 | 4 | 5 | 7 | 8 | 10 | 11 | 12 | 13 | |
| RUL | 1 | | | | | | | | ★ | ★ | | |
| | 1 | | | | | | | | | | | |
| | 2 | | | | | | | | | | | |
| | 2 | | | | | | | | | | | |
| | 3 | | | | | | | | | | | |
| | 3 | | | | | | | | | | | |
| RML | 4 | | | | | | | | | | | |
| RLL | 8 | | | | | | | | | | | |
| | 8 | | | | | | | | | | | |
| | 8 | | | | | | | | | | | |
| | 8 | | | | | | | | | | | |
| | 9 | | | | | | | | | | | |
| LUL | 1+2 | | | | | | | | | | | |
| | 1+2 | | | | | | | | | | | |
| | 1+2 | | | | | | | | | | | |
| | 4 | | | | | | | | | | | |
| LLL | 6 | | | | | | | | | | | |
| | 9 | | | | | | | | | | | |

■ SN ★ Metastatic lymph node

CTLGは安全に行うことができる術前SN同定法であり、根治的区域切除の可否を決定するリンパ節転移診断において、サンプリングすべきリンパ節を示す有用な検査である。

Figure 1

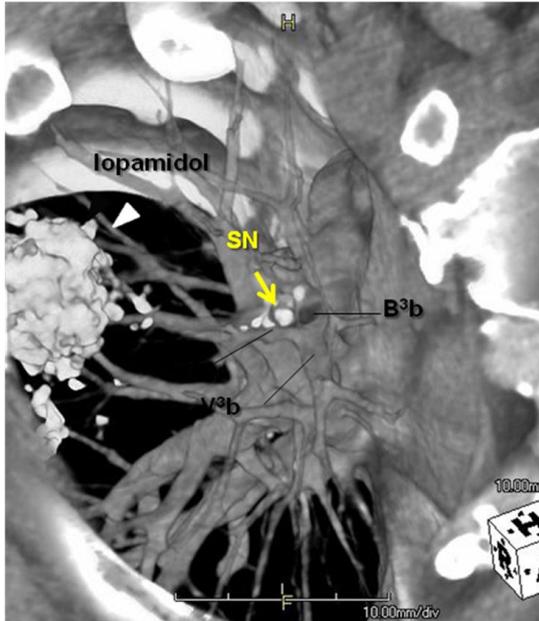


Figure 2

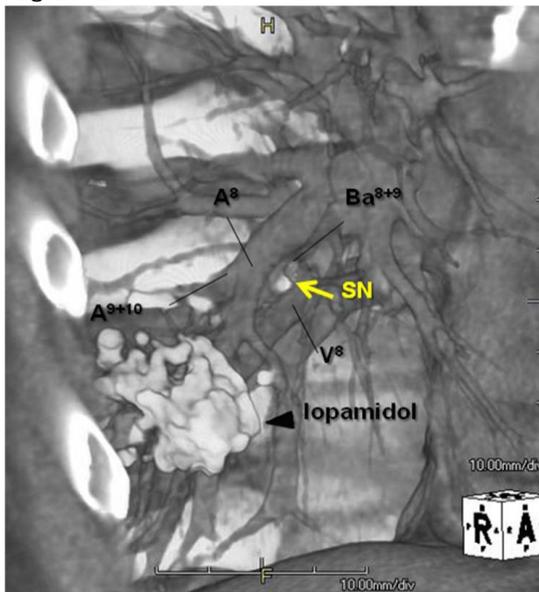


Figure 3



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1件)

① Hiromitsu Takizawa, Kazuya Kondo, Hiroaki Toba, Koichiro Kajiura, Abdellah Hamed Khalil Ali, Shoji Sakiyama, Akira Tangoku. Computed tomography lymphography by transbronchial injection of iopamidol to identify sentinel nodes in preoperative non-small cell lung cancer patients: a pilot study. The Journals of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2011, in press, 査読有, DOI:10.1016/j.jtcvs.2012.03.040

[学会発表] (計3件)

① 滝沢宏光. 術前CTリンパ管造影と術中ICG蛍光法による肺癌センチネルリンパ節同定法の確立, 第29回日本呼吸器外科学会総会, 2012.5.18, 秋田県民会館(秋田市)

② 滝沢宏光, 経気管支水溶性造影剤注入によるCTリンパ管造影—区域切除におけるSentinel node navigation surgeryに向けて—, 2011.10.12, 第64回日本胸部外科学会学術集会, 名古屋国際会議場(名古屋市)

③ Hiromitsu Takizawa, Computed tomography lymphography by transbronchial injection of a water-soluble extracellular CT

contrast agent to identify the sentinel lymph nodes in preoperative NSCLC patients. 2011.7.6, 14th World Conference on Lung Cancer, Amsterdam RAI, The Netherlands

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

滝沢 宏光 (TAKIZAWA HIROMITSU)

徳島大学・病院・講師

研究者番号：90332816

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：