



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	甲第2021号
学位記番号	第1426号
氏名	松井 琢哉
授与年月日	令和6年3月22日
学位論文の題名	Preoperative percutaneous needle indigo carmine and lipiodol mixture marking in lung segmentectomy (肺区域切除におけるインジゴカルミンとリピオドール混合液による術前経皮的針マーキング) European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2022, 62(4), ezac432
論文審査担当者	主査： 新実 彰男 副査： 瀧口 修司, 林 祐太郎

【背景および目的】

肺悪性腫瘍における肺区域切除は、特に早期の非小細胞肺癌に対して、肺機能を可能な限り温存しつつ癌を根治するための有用な治療選択肢として、近年肺葉切除にかわり標準治療の地位を確立しつつある。

肺区域切除が肺機能温存と癌治療効果を両立する上では、適切な切除マーシンの確保が重要である。不十分な切除マーシンは腫瘍の局所再発リスクを高め、過剰な切除マーシンは肺機能の温存効果を損なってしまう。しかし視認性や触知性に劣る小型で肺実質の深部に位置する腫瘍は、術中のマーシンの距離の推測が困難で、適切な区域間の切離ラインを決めるには技術的な工夫が必要である。そのため、このような腫瘍には肺機能を犠牲にしても十分な切除マーシンの確保を優先し、肺葉切除などの広範囲な切除が多く行われてきた。

我々は、肺実質の深部に位置する小さな腫瘍に対しインジゴカルミンとリピオドールの混合液（IL 混合液）による術前マーキングを行う事で腫瘍の局在を明確にし、術中のマーシンの距離の推測を容易にすることで、肺区域切除で適切な切除マーシンの確保が実現できないかと考え、実際の臨床で症例経験を積み重ねてきた。

本研究は、術前に IL 混合液を用いたマーキングを併用した肺区域切除の有効性と安全性を評価し、小型で深部に位置する肺悪性腫瘍の治療戦略として、この術前 IL 混合液マーキング併用肺区域切除がどのように寄与するかを検討し、臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

.....

【患者と方法】

本研究は後ろ向き試験であり、2013年1月から2020年3月迄の期間に、愛知県がんセンター病院で胸腔鏡下に肺区域切除を受けた患者を対象とした。患者をマーキング群（M群）と非マーキング群（non-M群）に分類し、各々の手術成績、切除マーシンの距離、周術期合併症、肺機能変化、局所再発率などを比較した。術前マーキングは手術前日または当日に、放射線科専門医によりリアルタイム computed tomography 透視下で経皮的に 23 ゲージ針を用いて、肺実質に少なくとも 0.5mL の IL 混合液を注入した。手術は 4 名の呼吸器外科専門医が行い、まず臓側胸膜上のインジゴカルミン色素を検索し、同定できない場合は術中 C アーム透視下でリピオドールの X 線不透過性病変を同定した。色素または術中透視で腫瘍が検出された場合を、局在化成功と定義した。

.....

【結果】

計 334 例の患者が研究対象に含まれ、69 例が M 群、265 例が non-M 群に分類された。M 群の局在化成功率は 96% で、その内 94% はインジゴカルミン色素の同定であったが、6% は術中透視を利用したリピオドールの確認が必要であった。

M 群は、腫瘍と肺表面間の距離が non-M 群に比べて有意に長く、最大腫瘍径が小さく、腫瘍の固形成分比率も低かった。これらは視認と触知が困難な腫瘍に対して、選択的にマーキングが施行されたことを示している。

マーキングによる合併症の発生率は低く、1 例の患者が III 度気胸で術前にドレナージを要したが、大部分の患者でマーキング関連の問題は報告されなかった。最も一般的な合併症は I 度気胸

で、全身麻酔や手術の妨げにはならなかった。これらの結果から、マーキングは適切な計画と技術により合併症リスクを最小限に抑え、安全に行うことが可能であることが示唆された。

手術成績に関しては、M群と non-M群の間で有意な差を認めなかった。具体的に、両群は手術時間、出血量、マージン距離、周術期合併症、術後肺機能変化などの主要な成績指標において差はなく、切離断端の局所再発率も同等であった。これはマーキングが手術の効率や安全性を損なわず、腫瘍の正確な局在化と適切なマージン確保に役立つことを示していた。

傾向スコアマッチングを用いた解析においても結果は変わらず、マーキングの有用性と実用性が証明された。

.....

【考察】

マーキングにより腫瘍が肺表面から明確に識別され、適切な切除マージンの確保が容易になることが示された。これは、特に視認や触診が困難な小型で深部に位置する腫瘍に対して、手術の精度と安全性を高めるのに有効である。術前 IL 混合液針マーキングは、小型で肺実質深部に位置する肺悪性腫瘍への手術において、適切な切除マージンの確保を容易にする実行可能な手段で、肺区域切除の適用を拡大する可能性を秘めた技術であることが示された。

しかし、本研究は単一施設で行われた後ろ向き試験で、比較的少数の患者に限定されているため、将来的には多施設での前向き試験が必要と考えられる。さらに、マーキングに関連した合併症、長期的な腫瘍学的予後など、さらなる詳細な検討が必要である。

この技術の臨床応用を最大限に活用するためには、適切な患者選択、マーキングのタイミングと方法、外科的アプローチの最適化が鍵になると考えられる。

論文審査の結果の要旨

【発表の概略】1995年のLung Cancer Study Groupの報告以来、非小細胞肺癌の標準術式は肺葉切除であったが、近年小型早期病変に対する外科治療戦略の見直しが進められ、日本発の前向き臨床試験結果（JCOG0802/WJOG4607L）から、区域切除が有効な治療法として注目されている。区域切除の有効性の担保には切除マージンが重要で、癌治療効果と肺機能温存効果を両立するため過不足無い適切な距離を確保する必要がある。この難易度は術中の腫瘍位置が正確に把握できるかによって、大きく影響を受けることが指摘されている。我々はインジゴカルミン色素とリピオドールの混合液（Mixture of indigo carmine and lipiodol; 以下MIL）を用いた術前MILマーキングを区域切除前に併用することで、視触診による腫瘍局在化が困難な腫瘍に対する適切なマージン確保に役立つのではないかと考え、後ろ向きに検討を行った。2013年1月から2020年3月迄に愛知県がんセンター病院で胸腔鏡下肺区域切除術を受けた334例を、術前MILマーキングの有無でマーキング群69例と非マーキング群265例に分類した。マーキング群の腫瘍径とConsolidation tumor ratioは非マーキング群と比較して小さく、逆に胸膜腫瘍間長が大きいことから、肺実質深部に位置し視認しづらく、小さくて固形成分比率が低いため触知困難な腫瘍が選択的に含まれていた。マーキングの実際は、96%が1回の穿刺で終了し、術当日に6割、前日に4割が施行され、色素による確認で90%、リピオドールによる確認で追加6%の計96%で腫瘍局在化に成功した。治療介入を要した合併症はドレーン留置を要した気胸1例のみで、手術の遅延や延期はなかった。周術期成績は両群のマージン距離に差は無い一方、マーキング群で切除肺容積が小さくなり、マーキングの有用性が示唆されたが、区域間切離に用いたステープル数はマーキング群で有意に多かった。両群の周術期合併症は術中・術後の全項目で差はなく、術後呼吸機能の推移も努力肺活量と1秒量ともに差はなかった。マッチング解析により患者背景を揃えたマーキング群45例と非マーキング群45例を比較したところ、周術期成績、周術期合併症、術後肺機能の推移に差は無かった。以上からマーキング群の腫瘍局在化率は高く、肺実質深部の小型病変に対し区域切除が行われたが、非マーキング群と同等の切除マージンが確保されていた。区域間切離に用いたステープル数を除き他の周術期評価項目に遜色は無く、術前MILマーキングを併用した区域切除は、肺悪性腫瘍に対して有効で実施可能な治療選択肢になり得る可能性が示唆された。

【審議の内容】主査の新実教授より、①現在の臨床における区域切除の増加割合について、②肺葉切除と比較した区域切除の臨床上的立ち位置、③MILマーキングは日本の他施設で実施されているか、④MILマーキングは保険適用を取得した手技か、⑤今回の研究結果を今度どのように発展させていく予定か、⑥前向きの無作為化比較試験を計画する場合にどのような課題があり得るかなど計10項目の質問があった。次に副査の瀧口教授より、①MILマーキングの肺実質への注入方法の実際について、②MILマーキングは肺実質ではなく肺胞に注入されるのではないかと、③日本で現在行われている他のマーキング法について、④MILマーキングと他のマーキングの比較検討がされているか、⑤マッチング解析の項目について、⑥マッチング解析の目的およびマッチング解析を行ったとしても正確な解析方法とはならない問題点についてなど計7項目の質問があった。同じく副査の林教授より、①マーキング対象とした腫瘍の性状について、②術前MILマーキング以外に手術成績に影響を与えた可能性のある因子について、③肺機能の検討で術後肺機能データに欠損がある理由について、④論文の制限項目（症例数・フォロー期間）について、⑤本研究は該当施設で倫理審査を経ているかなど計7項目の質問があった。いずれの質問に対しても概ね良好に回答することができ、本研究領域について深く理解するとともに、専門分野に関する知識を習得しているものと判断された。よって本論文の著者に博士（医学）の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 新実 彰男 副査 瀧口 修司 林 祐太郎