

論文の内容の要旨

論文題目 肝切除手術における術中ナビゲーションの発展に向けた研究：ICG 蛍光法を用いた系統的肝切除と術中エコーナビゲーション

氏名 宮田 明典

【背景】

肝悪性腫瘍に対する肝切除術は最も根治を期待できる治療法の一つである。しかし肝実質内の脈管や腫瘍が肉眼で確認できないため肝切除術の難易度は高い。近年 3D シミュレーションソフトが開発され、肝内脈管解剖や腫瘍の位置を自由な角度から視認することができるようになった。また、自由な切除シミュレーションが可能となり門脈の解剖学的分布に基づいた領域切除を行う系統的切除の正確な術前シミュレーションも可能となった。

しかし、この術前シミュレーションは術野に直接反映されるものではない。系統的切除を施行するための肝区域同定法として、術中エコーガイド下に門脈穿刺してインジゴカルミンを注入し肝表を染色する方法が行われているが、肝硬変症例や再肝切除症例ではインジゴカルミンによる肝表の染色が不十分になる場合が経験される。一方、近年 ICG 蛍光法を利用した染色法が開発された。ICG 蛍光法とは ICG が生体内の蛋白と結合し近赤外光(760 nm)照射下に 830 nm 前後にピークを示す蛍光を発する性質を利用し、赤外観察カメラで ICG を含む生体構造を描出する方法である。ICG 蛍光法による染色は肝表でコントラストが強く表示されるため、系統的切除の際に境界同定に有用であることが期待され、3D シミュレーションソフトを用いて綿密に計算された術前シミュレーションを術中に反映する術中ナビゲーションとして活用できる可能性がある。しかし、従来のインジゴカルミンによる染色法との比較は十分にされていない。

また、術中に肝実質内の解剖や腫瘍を同定する方法として術中エコーが用いられるが、肝臓に当てるエコーの向きや角度により描出される画像は変わるため誰でもすぐに習得できる方法ではない。この術中エコーの理解を助けるために、術前 CT 画像を再構成してエコーと同じ断面を表示した仮想エコー画像を作成し、この仮想エコー画像と術中エコー画像を並べて表示する Real time Virtual Sonography (RVS)が開発された。肝内脈管の解剖把握や、エコーのみでは認識しにくい腫瘍描出の手助けとなることが期待される。しかし RVS の問題点として、仮想エコー画像と実際のエコー画像との間に生じるずれがある。しかし、このずれに関する報告は少なく、その理由も定かではない。

本論文では術前シミュレーションを術野に反映する術中ナビゲーション法として ICG 蛍光法と RVS に着目し、ICG 蛍光法による肝系統的染色法の有効性と、術中 RVS の仮想エコー画像と実際のエコー画像の誤差に関して検討し、これらの術中ナビゲーションが肝切除術の質の向上に寄与する可能性を検討した。

【対象と方法、結果】

<研究 1：ICG 蛍光法による肝系統的染色法を用いた系統的肝切除の検討>

2012年2月から2014年7月までの期間に東京大学医学部附属病院において ICG 蛍光法による肝系統的染色法を用いた系統的肝切除を施行した 30 例を対象とし、従来のインジゴカルミンによる染色法と ICG 蛍光法による染色法の評価を行った。術中に穿刺予定門脈に 22G カテラン針を用いてエコーガイド下に穿刺し染色液を注入した。注入液は 2.5mg/ml の ICG (ジアグノグリーン注射用, 第一三共) 0.1 ml と、インジゴカルミン(インジゴカルミン注, 第一三共)5 ml の混合液とした。インジゴカルミンによる肝表面の色調変化を肉眼で観察し、その後 ICG 蛍光法による肝表面の染色を ICG 蛍光観察システム(PDE-neo; 浜松ホトニクス)で観察した。インジゴカルミンによる染色と ICG 蛍光法による染色の評価は、染色直後に術者へアンケートすることで行った。領域染色状態は以下の 3 段階に分類した。① “effective” : 染色領域境界を全周にわたり評価できる、② “fair” : 染色領域境界を部分的に確認できる、③ “poor” : 染色領域境界が不明瞭。

インジゴカルミンによる染色の結果、effective と判定されたのは 17 例 (57%)、fair と判定されたのは 13 例 (43%)であった。一方、ICG 蛍光法による染色の結果、30 例すべてで effective と判定された。インジゴカルミン染色または ICG 蛍光法による染色のどちらも poor と判定された症例はなかった。再肝切除の症例はインジゴカルミン effective 群の方が fair 群に比較して有意に少なかったが(46% 対 11%、 $P = 0.035$)、硬変肝の有無に関しては両群間に有意差を認めなかった。しかし、肝硬変症例では 2 例でインジゴカルミン染色が “fair” と診断されたが、いずれの症例も ICG 蛍光法では “effective” と判定された。

<研究 2 : Real time virtual sonography を用いた肝切除ナビゲーションシステムに関する検討>

2014年12月から2015年7月までに当院で施行された 100 例の開腹肝切除のうち、術中 RVS が施行された 33 例を対象とした。開腹後、円靱帯や肝鎌状間膜を切離、肝周囲の癒着があれば適宜剥離し、必要に応じて肝を授動した。引き続き RVS の操作を開始した。RVS 起動後、仮想エコー画像と実際のエコー画像の位置合わせが必要になるが、位置合わせは門脈前区域枝の分枝、門脈前区域枝と後区域枝の分岐、門脈左区域の分岐の三か所で行った。これに要した時間を位置合わせ所要時間として測定した。次に仮想エコー画像と実際のエコー画像のずれを「誤差」として測定した。誤差測定は門脈前区域、後区域、左肝の脈管分岐部で行った。また、位置合わせに用いた門脈分岐点と誤差測定点との間の距離が誤差に影響すると仮定し、位置合わせで用いた門脈分岐部と、誤差測定で用いた門脈の分岐との間の距離を測定した。

位置合わせ所要時間中央値は 105 秒(51-245 秒)であった。誤差中央値は肝前区域で 9.8 mm(2.4-37.6 mm)、肝後区域で 9.8 mm(2.7-71.5 mm)、左肝で 9.5 mm(0.9-37.6 mm)であった。位置合わせを施行した門脈分岐と誤差測定に用いた門脈分岐との距離と、誤差との相関を検討したところ、やや正の相関を認めた($r = 0.345$)。また、各々の症例に関して、肝前区域の誤差と肝後区域の誤差、肝後区域の誤差と左肝の誤差、肝前区域の誤差と左肝の誤差を比較したところ、3 組すべてで正の相関がみられた(肝前区域と肝後区域, $r = 0.574$ 、肝後区域と左肝, $r = 0.340$ 、肝前区域と左肝, $r = 0.345$)。症例毎の最大誤差の中央値は 13.9 mm (3.9-71.5 mm)であったため誤差が 14.0 mm 未満と 14.0 mm 以上の二つのグループに分類し、誤差の多寡に影響を及

ぼしうる患者因子や手術因子について関連を検討したが、全因子について統計学的有意差は見られなかった。

【考察】

研究1ではICG蛍光法を用いた肝系統的染色法が、特に再肝切除の症例において従来のインジゴカルミン染色より明瞭に染色境界を同定する方法であることが示唆された。再肝切除症例では肝臓の癒着を剥離する際に肝表面に癒着した組織が残り、本来の肝表面が露出されないことがある。従来のインジゴカルミン染色では肝表面の染色を肉眼で確認するため、肝表面が露出されなければ染色が不明瞭になる。一方、ICG蛍光法は数mmであれば深部の蛍光を確認することが可能であり、本研究では全例境界が明瞭に判別された。つまり、再肝切除症例の癒着剥離後のように肝表面に組織が付着している症例ではインジゴカルミン染色は不明瞭でも、ICG蛍光法では十分蛍光を確認できることが判明した。

研究2ではRVSに関して、仮想エコー画像とCT画像の誤差が約10mmであることを示した。一見この誤差は肝切除のナビゲーションとしては大きすぎると思われる。しかし、術中RVSの利点はCT画像から再構成された仮想エコー画像を実際のエコー画像と並べて表示し比較できる点にある。RVSは二つの画像を交互に見比べながら使用するため、腫瘍と周囲脈管の位置関係を仮想エコーと比較しながら確認する場合や、術前シミュレーションでの予定離断線を実際の術野で確認する場合においては十分に有用であると思われる。誤差が生じる理由に関して、まず術前CT撮影時からの肝臓の位置のずれが考えられる。RVSは術前CTと術中エコーを比較するため、術前CTからの位置のずれはRVSの誤差の原因となってしまう。肝臓は肝鎌状間膜、肝冠状間膜、三角間膜などによって固定されている。実際の手術では開腹後にこれらの靭帯や間膜を切離して肝臓の可動性を得てから肝臓を離断することになるが、それにより肝臓の位置が多少ずれることが予想される。もう一つの誤差の原因として肝臓のゆがみが考えられる。肝臓は柔らかく、エコープローブを当てることだけでも肝表面の凹みが生じ誤差の原因となる可能性がある。本研究では各々の患者において、二つの測定ポイントの誤差は正の相関を示した。これは肝臓の位置のずれや肝臓の柔らかさなど、何らかの患者因子に影響されて誤差が生じる可能性を示唆しているとも考えられるが、本研究では統計学的な有意差を示すことができなかったが、症例数が少なかったこともありさらなる検証が必要である。