

厚生労働科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

分担研究報告書

手術安全管理を目的とした Surgical Cockpit System に関する研究

分担研究者 小山 博史 東京大学大学院医学系研究科 特任教授
(前：京都大学医学部附属病院医療情報部 助教授)

研究要旨：本研究は、ロボット工学と情報科学を用いた安全な遠隔マイクロサージャリーシステムの開発を目的としている。本年度は、微細血管神経吻合再建手術を研究対象とし、京都大学医学部附属病院医療情報部で開発した Surgical Cockpit System (以下 SCS) と東大工学部光石研究室で開発された遠隔ロボット微細手術装置を組み合わせ、両者を Japan Giga Bit Network を用いて接続した実験システムを用い新しい手術の安全管理手法の開発を行った。その結果、現在の手術法では実現不可能なマスタースレーブ型ロボット機構の特徴を最大限に利用した術野への斥力生成手法による安全操作手法を開発した。

A. 研究目的

ロボット技術が腹部外科や心臓外科領域へ臨床応用されている中で安全性を強化するシステムの開発が求められている。本研究は、現在の管腔下手術の安全性を情報科学技術とロボット工学を融合させ、ロボット技術の特徴を生かした手術に対する新しい安全管理支援手法を開発することを目的としている。特にその中でも近未来のユビキタスネットワーク情報社会で普及が期待されているマスター・ロボット外科手術における手術安全管理手法を開発する。

B. 研究方法

京都大学医学部附属病院医療情報部で研究開発中の次世代手術環境統合システムである Surgical Cockpit System と東京大学大学院工学系研究科で開発しているマスター・ロボット技術を用いた遠隔ロボットティック微細手術システム間を Japan Giga Network で接続し、径1mmの人工血管の吻合に関する手術の安全性を支援する機能について検討を行った。

C. 実験結果

本実験は、東京-京都間の約400km離れた遠隔のロボットティック微細手術の実験としては国内外での成功例は極めて少なく、未来の高速ネットワークを用いた医療システム(マイクロロボット外科手術)の実現可能性を初めて示した。安全管理手法として現在研究されているものには、機械工学的な手法としてフェイルセーフ機能があるが、ロボットの異常な動作による危険を回避するものであり、手術操作自体の安全管理を目的としていない。また、術野の裏に隠れた血管や神経などを Augmented Reality 技術で投影することで手術の安全性を高める試みも報告されているが、両者共に操作動作自体の安全性を直接向上させている訳ではない。手術操作は、まず視覚情報を基に外科医が操作方法を決定している。こ

の一連の動作を、外科操作における視覚行動モデル手法を用いてモデル化した。そのモデルをもちい、マスター・スレーブロボット技術でしか実現できない安全管理手法を解析した結果、視覚的に接触した場合傷害をきたす領域への傷害発生リスクを最小限度にする手法として、視覚的危険部位の認識、危険部位の領域の定義、その領域への斥力発生による操作動作制御による安全性を向上させるアルゴリズムを開発した。

D. 考察

本研究は、現在行われている手術支援方法として仮想臓器を実際の術野に投影させる Augmented Reality 技術を用いた手術支援方法の手法とは異なり、SCS という新しい統合型手術支援システムの新しい機能として外科医自身による術中の手術操作動作をマスターマニピレータでの危険部位への斥力発生による動作制御手法を導入した手術の新しい安全管理手法である。本機能は特に手術顕微鏡を用いる微細血管吻合や神経吻合等の手術では有用であるという専門医の意見があった一方、斥力の程度やその範囲について術式に応じて変化させることが重要であるとの指摘があった。今後、微細外科手術装置への機能として組み込む上では、特に手術中にインタラクティブに斥力生成範囲を容易に定義できるユーザインタフェースの開発が重要である。また、術野の映像の実時間での画像解析が可能となれば、手術の手順を先ずシナリオとして準備し、それに依りて事前に斥力を定義することで手術の安全性を向上させる手法も実現可能とすることができ、新しい手術安全管理機能への拡張へつながる基幹技術として位置付けられる。

E. 結論

マスタースレーブ型ロボット手術や管腔下外科手術を安全に施行するための手術操作機構、特に触覚提示機能の追加と術野のみの映像

だけでなく周辺映像，立体的な術野空間を認知する機能を支援する機能として手術操作で損傷を受けてはいけない部位への斥力の追加による力覚を用いた安全管理手法を開発し，その有用性を示した。

F. 健康危険情報

研究に使用した装置は，患者個人が特定できるデータは使用しなかった。

G. 研究業績

1. ○Yoshihiro Kuroda, Megumi Nakao, Silke Hacker, Tomohiro Kuroda, Hiroshi Oyama, Masaru Komori, Tetsuya Matsuda and Takashi Takahashi, Haptic Force Feedback with an Interaction Model between Multiple Deformable Objects for Surgical Simulations, Eurohaptics2002, pp.116-121, July 2002
2. M. Nakao, H. Oyama, M. Komori, T. Matsuda, G. Sakaguchi, M. Komeda and T. Takahashi, "Haptic Reproduction and Real Time Visualization of a Beating Heart for Cardiovascular Surgery Simulation", International Journal of Medical Informatics (Elsevier Science), Vol. 68, Issue 1-3, pp. 155-163, 2002.
3. 中尾恵, 黒田知宏, 小山博史, 小森優, 松田哲也, 坂口元一, 米田正始, 高橋隆, 適応型物理モデルを用いた手術アプローチ検討支援システム, 日本 VR 医学会雑誌, Vol.1, No.1, pp.49-57, 2002
4. ○今西勁峰, 中尾恵, 黒田知宏, 小山博史, マスタースレーブ型ロボット手術を支援する力覚ナビゲーションインターフェースの開発, 日本バーチャルリアリティ学会(第7回大会論文集), pp.279-280, 東京, Sep, 2002
5. ○藤原香織, 黒田知宏, 小山博史, 高橋隆. 外科手術における看護師支援システムの提案. ヒューマンインタフェースシンポジウム 2002 論文集, 3425, pp.755-758, 札幌, Sep 2002
6. ○Yoshihiro Kuroda, Megumi Nakao, Silke Hacker, Tomohiro Kuroda, Hiroshi Oyama, Masaru Komori, Tetsuya Matsuda and Takashi Takahashi, An Interaction Model between Multiple Deformable Objects for Realistic Haptic Force Feedback in Surgical Simulations, Proceedings of Computer Assisted Radiology and Surgery, p.55-59, June 2002
7. 中尾 恵, 小山博史, 小森 優, 松田 哲也, 高橋 隆, 心臓手術シミュレーションに要する心拍動の視覚及び力覚提示に関する研究, 日本バーチャルリアリティ学会論文誌, Vol.7, No.3, pp. 413-420, 2002
8. M. Nakao, T. Kuroda, H. Oyama, M. Komori, T. Matsuda, T. Takahashi, Combining Volumetric Soft Tissue Cuts for Interventional Surgery Simulation, MICCAI2002, pp.178-185, Sep 2002
9. ○中尾恵, 黒田知宏, 小山博史, マウスによる手術プラン入力手法, ヒューマンインタフェースシンポジウム 2002 論文集, pp.301-304, Sep 2002
10. ○堀 謙太, 田中勝弥, 黒田知宏, 小山博史, 割澤伸一, 光石 衛. ネットワーク医療支援における多視点映像選択インタフェースの検討. ヒューマンインタフェースシンポジウム 2002 論文集, 3311, pp.661-668, 札幌, Sep 2002
11. ○Kenta Hori, Tomohiro Kuroda, Hiroshi Oyama, Yasuhiko Ozaki, Takehiko Nakamura, Takashi Takahashi: "Effect of Video Streaming Delay on Telemedicine based on the Surgical Cockpit System", Computer Assisted Radiology and Surgery, pp.224-229, June, 2002
12. M. Nakao, T. Kuroda, H. Oyama, M. Komori, T. Matsuda, T. Takahashi, Planning and training of minimally invasive surgery by integrating soft tissue cuts with surgical views reproduction, Proceedings of Computer Assisted Radiology and Surgery, pp.13-18, June 2002
13. 中尾 恵, 黒田 知宏, 小山博史, 小森 優, 松田 哲也, 坂口 元一, 米田 正始, 高橋 隆, 心臓血管外科における VR シミュレーションシステム, 医療情報学, Vol.21, No.5, pp.315-323, 2001
14. ○小山博史, 高橋隆. 医療情報のシステム化. 21世紀の大学病院. からだの科学 増刊号 2002, 183-188.
15. ○小山博史, 堀謙太, 黒田知宏, 高橋隆. 医療と人工現実感. 情報処理 2002, 43(5),493-498.
16. ○小山博史, 野崎和彦, 中村威彦, 高橋隆, 橋本信夫, 脳神経外科解剖教育のための Virtual Reality 技術の応用. 顕微鏡

- 手術のための脳神経外科解剖 XiV. 2002, 21-28.
17. ○ Oyama H., Kuroda T, Hori K, Nakamura T, Takahashi T, Efficacy of a Virtual Reality Simulator for Evaluating the Aptitude of Medical Students. *General Medicine* 2001, 2(1), 17-23.
 18. 小山博史. オーバービュー診療の分散化とチーム医療. *現在医療* Vol34 No3 118-224, 2002.
 19. 中尾 恵, 小山 博史, 小森 優, 松田 哲也, 高橋 隆; "軟組織の形状・物理特性に基づいたリアルタイム切開シミュレーション手法と医用実測データの適用", 日本バーチャルリアリティ学会 第 6 回論文集, pp.417-420, 2001
 20. Megumi Nakao, Masaru Komori, Hiroshi Oyama, Tetsuya Matsuda, Genichi Sakaguchi, Masashi Komeda, Takashi Takahashi; "Haptic Reproduction and Interactive Visualization of a Beating Heart Based on Cardiac Morphology ", *Proceedings of the 10th World Congress on Medical Informatics*, pp.924-928, 2001.
 21. Augmented Reality による脳針生検支援システム. 中島義和, 小山博史, 澤田晃, 室井克信. *JAMIT Frontier* 2000, 東京, p.29-34, 2000.
 22. ○小山博史. バーチャルリアリティ技術の医療応用. *Bit*, Vol. 32, No.6, p19-24, 2000.
 23. ○小山博史. 助台 良之, 白潟 宏之, リアルタイムボリュームレンダリング法を用いた触覚提示型脳腫瘍手術シミュレーションのシステム設計, *MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY*, Vol. 18, No. 4, 401-402, 2000.
 24. ○小山博史. Sensible Human Project Data の医療応用. *MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY*. Vol. 18, No. 6, 789-793, 2000.
 25. ○小山博史. バーチャルリアリティの医療応用. *PharmaMedica*, Vol. 19, NO.1, 29-35, 2000.

厚生労働科学研究費補助金（がん克服線略研究事業）

分担研究報告書

マイクロ・マシンの医療応用に関する研究

分担研究者 小林寿光 国立がんセンター中央病院内視鏡部医長

研究要旨

カテーテルなどの内腔に挿入可能な微細内視鏡が開発されたが、微細化のために内視鏡としての先端屈曲機構が省略されている。この微細内視鏡の先端にある保護用金属キャップを磁性ステンレスにすることで、1kOeの磁力を利用して内視鏡先端の屈曲ができることが示された。先端の磁性体キャップは微小であるため屈曲力は弱いため、素材と形状を今後検討すると共に、その結果を微細内視鏡の開発にも還元する必要があると考えられた。

A. 研究目的

医療に応用可能なマイクロマシン技術を開発、検討して、実際に臨床応用の可能なマイクロマシンの基礎となる概念、技術の開発を行う。応用する動力源は磁力を用い、その特徴を生かして医療用マイクロマシンの開発を行う。

マイクロモーターなどのマイクロマシン技術を応用すれば、これまで以上に微細な医療器具が開発できる可能性がある。微細な動力源は確かに有意義ではあるが、微細であることで発生する動力は必然的に微力であると共に、現状では不安定である。

これらの問題は、ある程度大きな動作を必要とすると共に常に確実であるべき医療において、非常に大きな問題と考えられる。また、高度な技術を応用した機器は、必然的に高価格となり、医療の標準化にはそぐわない。

磁力は、対象物と完全に非接触で、磁性体やコイルに動力を与えると共に、熱や電気を発生させたり、これらの物体の位置を検出することもできる。対象となる磁性体やコイルは非常に単純であるが、適切な磁場が与えられた場合の動作は確実で、被誘導物の故障は

それらが破壊されなければ発生しない。また被誘導物自体は特殊な構造を要さず、基本的に安価である。

このような磁気の特徴を生かし、微細なカテーテルや内視鏡に用いて確実な動作を可能とする微細な被誘導機構を開発すると共に、医療用マイクロマシンとして機能させ、医療用器具としての適性を検証する。

本年度は開発された微細内視鏡の誘導機構として、その先端の保護用金属キャップを磁性ステンレスにすることで磁気誘導を行い、微細内視鏡の誘導方法としての磁気の有効性に関する検討を行った。

B. 研究方法

カテーテルなどの内腔に挿入することを目的に、外径0.8mmの微細内視鏡が開発された。この内視鏡開発において、これまで以上の微細化に大きく貢献した概念の一つは、既に誘導されているカテーテルに挿入することを原則とすることで、これまでの内視鏡の必須機構であった先端の屈曲機構を省略することであった。

しかし既に誘導されたカテーテルに挿入するとしても、微細内視鏡をカテーテルから大きく

突出させて診断・治療を行う場合には、内視鏡を何らかの形で誘導できることが望ましい。そこで内視鏡の先端に保護のために一体化されることの多い金属キャップを、磁性ステンレスに変更することで(図1)、微細内視鏡先端の屈曲が可能であるかを検証した。

磁性ステンレスキャップは、外径 0.8mm、内径 0.5mm、長さ 5mm のものを、 $\phi 0.8\text{mm}$ の微細内視鏡の先端に装着した(図2)。磁気誘導装置は4極磁気誘導装置の1/2モデルを使用し(図3)、磁極間 47cm、磁極径 60mm で約 1kOe の磁力を発生させた。

磁場勾配を利用した磁気吸引力によって、磁性体キャップの装着された微細内視鏡の先端を、左右に約 30 度ずつ屈曲することが可能であった。

磁気吸引力の強さは磁性体の種類に依存すると共に体積に大きく影響される。そこでネオジウム鉄ボロン磁石、白金磁石、純鉄の磁気吸引力を、サイズを変え測定した(図4)。

微細内視鏡に使用可能な外径 1mm 以下では、1kOe の磁場をかけても、材質にかかわらず吸引力は 1g 以下であった。

(倫理面への配慮)

今回は臨床試験等に行っていないが、今後患者等に適用する場合は倫理審査委員会の許諾をもって行うなど、倫理面への配慮を充分行う。

D. 考察

微細内視鏡に使用可能な磁性体の体積を考えた場合、発生可能な磁気吸引力は非常に微弱である。磁気装置を大型化して磁力を強化すれば確かに吸引力は増加するが、強力な磁場を発生させるにはMRIに近い環境が必要であり、また大型の装置を微細内視鏡の誘導

のためだけに導入するのも非現実的である。

他研究で開発されている、胃がんの内視鏡的粘膜切除(EMR: endoscopic mucosal resection)時に、病変を把持、固定、牽引する磁気アンカーの駆動装置が発生可能な磁力は、0.5~0.6kOe/10cm を基本としている。また 0.6kOe あれば通常のガイドワイヤーの誘導や、消化器内視鏡でも先端にネオジウム磁石のキャップを装着すれば自由に屈曲、誘導できる。そこで微細内視鏡においても、0.5~0.6kOe を使用可能な磁気強度と考えるべきである。

微細内視鏡では微細化のために、通常の内視鏡のように先端に磁気キャップを被せることができない。また先端に内視鏡の一部として装備するため、内視鏡のレンズやイメージファイバーを収容するために、内部に空洞を作製して環状構造とする必要がある。このことで一層磁性体の体積が減少する。更に、内視鏡の屈曲に対する抗力は外径に対して二乗に近い変化を示すのに対して、磁性体の体積は外径の三乗であるため、細径化を行うと磁性体の体積は急激に低下する。

今回は微細な磁性ステンレスのキャップを装着していたが、1kOe の磁力で先端を左右に約 30 度ずつ屈曲することができた。これを純鉄又はプラチナ磁石、ネオジウム磁石に変更することで、さらなる屈曲力が期待される。しかし磁石はその加工性に問題があると共に、純鉄と共に医療器具としては腐食が問題となる。

今回の屈曲実験は4極電磁石を使用したのが、一方向への牽引であった。これを三次元電磁石を使用することで、近位側への牽引を追加すれば、更に強く屈曲することが期待できる。

今回対象としている微細内視鏡は、カテーテルなどの内腔に挿入されることを前提としているため、強靱な構造である必要がある。このこ

とは先端の屈曲に対してはネガティブな因子であり、微細内視鏡としての性能、耐久性の向上を追求することは、磁気による屈曲に対しては逆効果となる。

そこで今後の微細内視鏡の開発において、既に挿入されているカテーテルの内腔に挿入するための性能を追求した微細内視鏡以外に、先端の屈曲を磁気で行うことをも念頭に置いた微細内視鏡を別に開発することも検討を要すると考えられる。

今後は、微細内視鏡の先端のキャップとして使用可能な各種磁性体の吸引力を更に測定すると共に、その形状とも併せて検討し、必要に応じて微細内視鏡の開発にも還元していく必要があると考えられる。

E. 結論

微細化のために屈曲機構を省略した微細内視鏡においても、先端に磁性ステンレスからなるキャップを一体化で装備すれば、磁気を利用して誘導できることが示された。しかしより有効な誘導には、磁性体や微細内視鏡自体に更なる検討を要すると考えられた。

図1 微細内視鏡の構造（標準的構造）

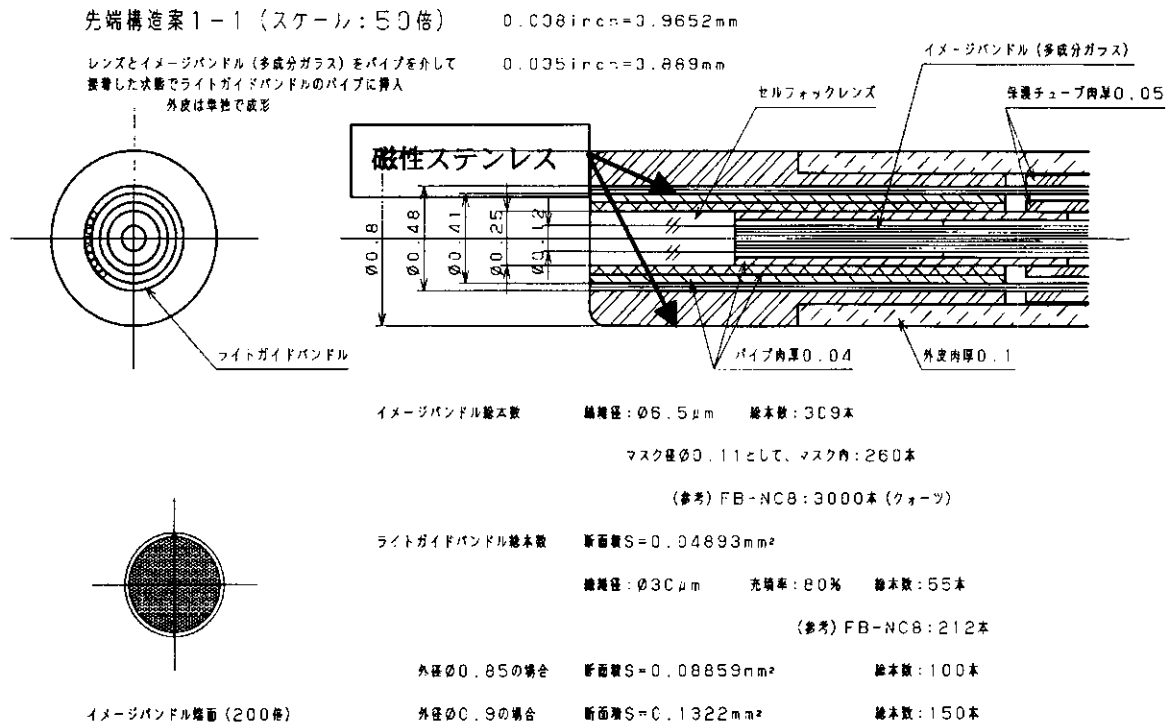


図2 カテーテルに挿入された微細内視鏡

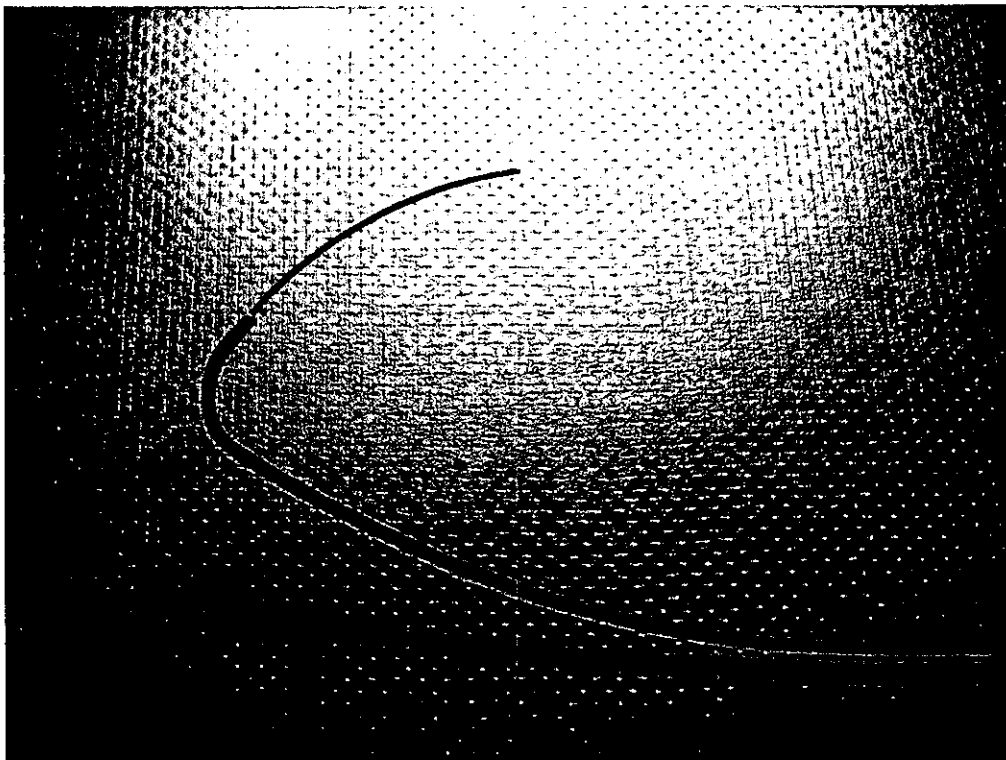


図3 4極磁気誘導装置 (1/2モデル)

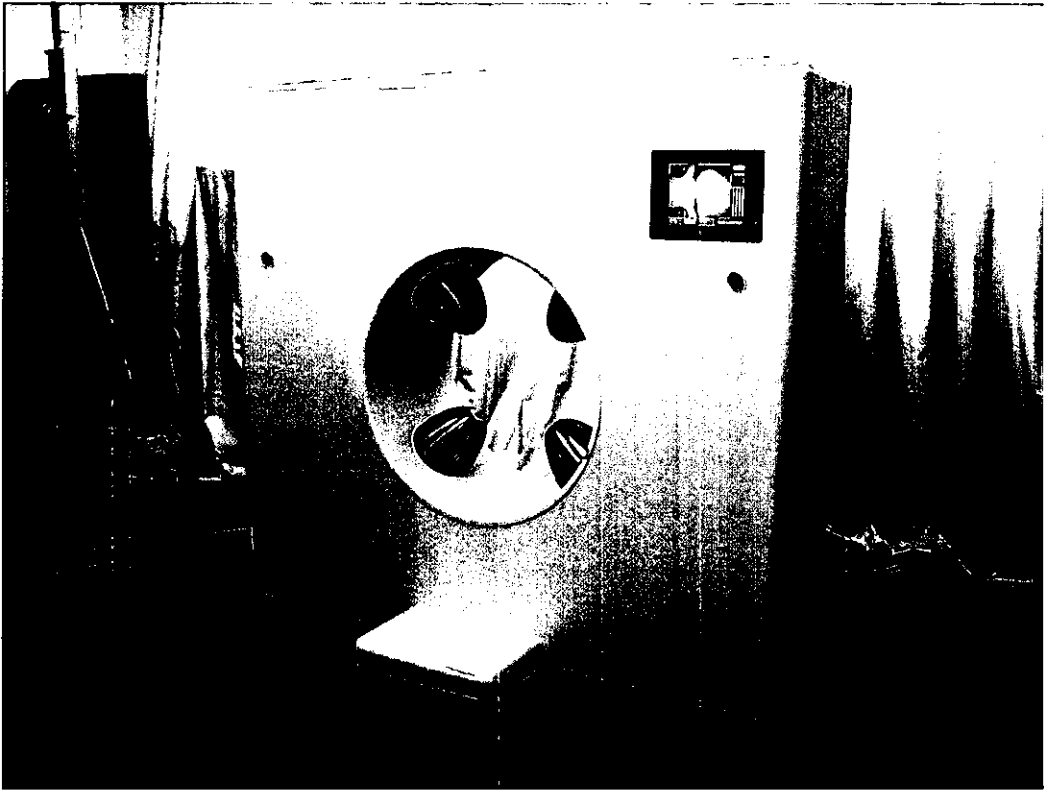
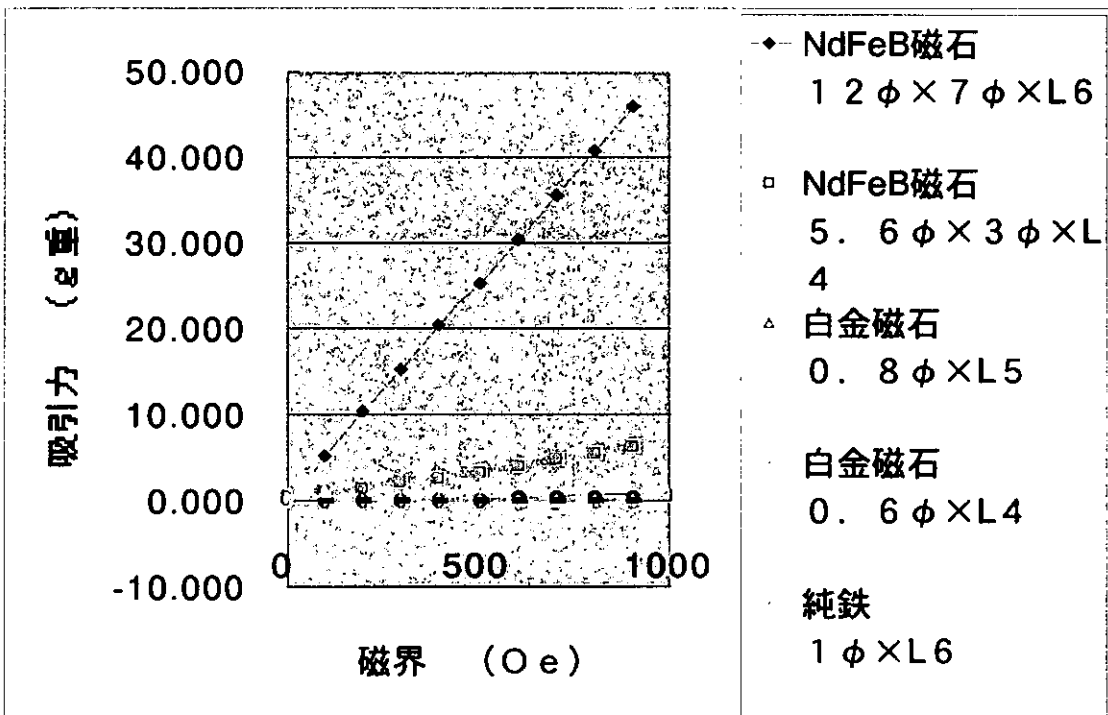
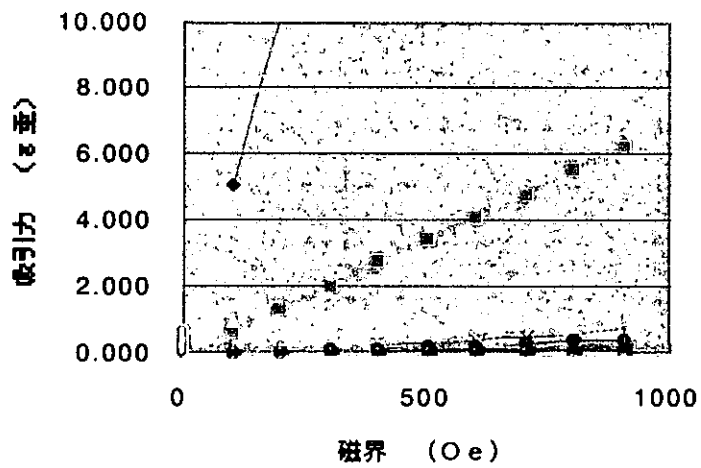
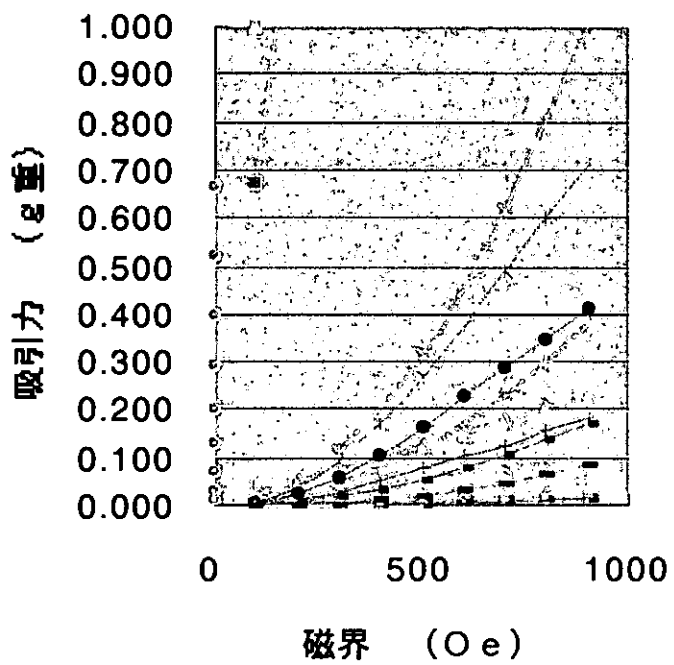


図4 各種磁性体に対する磁気吸引力





- ◆ NdFeB磁石
1 2 φ × 7 φ × L6
- NdFeB磁石
5. 6 φ × 3 φ × L4
- △ 白金磁石
0. 8 φ × L5
- 白金磁石
0. 6 φ × L4
- 純鉄
1 φ × L6
- 純鉄
0. 8 φ × L5
- 純鉄



- ◆ NdFeB磁石
1 2 φ × 7 φ × L6
- NdFeB磁石
5. 6 φ × 3 φ × L4
- △ 白金磁石
0. 8 φ × L5
- 白金磁石
0. 6 φ × L4
- 純鉄
1 φ × L6
- 純鉄

F. 健康危険情報
なし。

小林寿光. CT発見病変の取扱い. 第10回
日本気管支学会気管支鏡認定医・指導医大
会. 2003年2月22日 仙台

G. 研究発表

1. 論文発表

Sobue T, Kobayashi T, et al. Screening for
lung cancer with low-dose helical computed
tomography: Anti-Lung Cancer Association
Project. J Clin Oncol 20:911-920.2002.

2. 学会発表

Kobayashi T. CT applications in
combination with bronchoscopy. Innovative
Achievements in Cancer Imaging, The 33rd
International Symposium of the Princes
Takamatsu Cancer Research Fund. Nov.
12-14, 2002, Tokyo, Japan

H. 知的所有権の取得状況

特許取得(特許出願)

内視鏡の誘導方法(特願 2002-16371)

磁気アンカー遠隔誘導システム(特願
2002-268239)

磁界発生装置(特願 2002-315402)

内視鏡用把持装置及び内視鏡処置具導入方
法(特願 2003-095348)

胃がんの進行度に応じた適切な手術法の確立に関する研究

分担研究者 笹子 充 国立がんセンター中央病院第一領域外来部長

研究要旨 SM 胃がんでは分化型で深達度が SM1 にとどまり、潰瘍性の変化がない病変以外は5-30%程度の頻度でリンパ節転移を伴うため、手術の適応とされている。最も好発部位である胃角近傍の病変に対しては幽門保存胃切除が適応され、術後も比較的 QOL のよい状態を維持できるようになった。しかし、胃体中部の病変では近位側残胃が小さくなるために幽門保存胃切除が適応できず、胃垂全摘を余儀なくされることが多かった。一方、同部位の粘膜病変に対しては、リンパ節郭清を伴わない分節胃切除が行われることがあったが、適応はきわめて限定されていた。胃体中部の SM 早期胃癌に対してリンパ節郭清を伴う分節胃切除を開発し、これらの病変に対して幽門保存胃切除同様の良好な QOL と胃垂全摘と同等の根治性を持たせることが可能となった。

A. 研究目的

従来 D2 郭清を施行するために胃垂全的を受けてきた胃体中部の早期胃癌に対して必要かつ十分な郭清（幽門上リンパ節以外は完全な D2 が実施可能）を施行し、かつ根治度の低下を起こさない術式を開発すること。

B. 研究方法

通常幽門保存胃切除で幽門下動静脈を温存する術式を応用し、5-10cm の幽門前庭部を温存して容量を確保する手術を実施した。幽門下動静脈は確実に温存し、10cm 程度の幽門前庭部を温存しても血流障害を起こさないようにした。右胃動脈は胃壁への第1分枝より遠位で結紮切離する。これにより迷走神経肝枝より分枝する幽門枝は同部位まで完全に温存される。2群リンパ節である総肝動脈リンパ節、腹腔動脈リンパ節、脾動脈幹リンパ節、左胃動脈リンパ節はすべて通常通りに郭清する。ただし、迷走神経肝枝、腹腔枝は温存しながら郭清を実施する。近位部の残胃は病変の一に応じて1/4あるいは1/5のみ温存する。

術後第4病日に必ず水溶性造影剤による経口透視撮影を実施し、残胃の収縮、排出運動を観察評価し、胃内容排出の遅延がないことを確認する。第10病日までは入院し臨床的に胃内容排出機能障害がないことを確認するようにした。

（倫理面への配慮）

従来の幽門保存胃切除において温存する幽門前庭部を徐々に大きくすることで結果的に開発された術式であり、研究的意図というよりは術式における工夫の域を出ないわずかな変更を積み上げたものである。患者には幽門保存胃切除と同じ位置づけで本術式に関しての説明を行ない、術式の利点、可能性のある合併症、後遺症等については十分な説明を実施している。

C. 研究結果

今までに7例に幽門前庭部を5cm以上温存する本術式を実施した。全例術後透視では胃内容は移設は良好で、臨床的にも胃内容停滞症状はなく、10-14病日に退院した。外来に於いて初年度は3-4回の診察を行っているが、自覚症状はなく良好な QOL を

保っている。

D. 考察

従来胃体中部の早期胃癌に対しては胃垂全摘が行われ、術後の患者は小さな残胃とダンピング症状に苦しめられる運命にあった。実際切除標本を見ても口側断端に近い位置に病変があり、不必要に長い肛門側の胃が気になり、この様な病変にこれだけ大きな胃を犠牲にしなければならないのかが、常に気にかかる場所であった。本術式は幽門保存胃切除における幽門前庭部の温存範囲を拡大しただけであり、胃の排出機能等は全く同じように保たれることが判明した。また、本術式の確立には幽門下動静脈の温存が不可欠であり、これらの脈管を温存しながら完全に幽門下リンパ節を郭清する手技の確立が本術式の確立に貢献した。従来の郭清を伴わない分節胃切除と比較すると適応が広くでき、仮に SM がんの診断が誤診であり、結果的に T2 病変であっても根治性を損なうことなく実施できることは大きな利点である。将来、早期胃癌において10年生存率などが評価され、問題がないことが判明した場合には本術式は T2 病変にも適応拡大できる可能性を持っている。

E. 結論

本術式は従来胃垂全摘が行われ、小さな残胃とダンピング症状に苦しめられる運命にあった胃体中部の早期胃癌患者に根治性を損なうことなく、良好な QOL をもたらすことが推定され、今後症例を蓄積してしかるべき評価を行いたい。

F. 健康危険情報

該当するもの無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Sasako, M., Mann, B.: 5 Gastric cancer. In: Advanced Surgical Practice, Majid, A.A., Kingsnorth, A.N., eds. Greenwich Medical Media, San Francisco, U.S.A., pp. 63-72, 2003.

(2) Yamamura, Y., Nakajima, T., Ohta, K., Nashimoto, A., Arai, K., Hiratsuka, Sasako, M.,

M., Koderu, Y., Goto, M.: Determining prognostic factors for gastric cancer using the regression tree method. *Gastric Cancer*. 5: 201-207, 2002.

(3) Sasako, M.: Chapter 5: The Stomach. In: *Surgical Anatomy of the Abdomen*, Lange, J.F., Kleinrensink, G.J., eds. Elsevier, Maarsse, The Netherlands, pp. 57-66, 2002.

(4) Kubo, M., Sasako, M., Gotoda, T., Ono, H., Fujishiro, M., Saito, D., Sano, T. and Katai, H.: Endoscopic evaluation of the remnant stomach after gastrectomy: proposal for a new classification. *Gastric Cancer*. 5: 83-89, 2002.

(5) McCulloch, P., Taylor, I., Sasako, M., Lovett, B., Griffin, D.: Randomised trials in surgery: problems and possible solutions. *B. M. J.*, 324: 1448-1451, 2002.

(6) 笹子三津留: 早期胃癌に対する縮小手術 噴門側胃切除術. 国立がんセンター編 新癌の外科一手術手技シリーズ3 胃癌. 笹子三津留、編、メジカルビュー社: 東京、pp. 78-85, 2002.

(7) 阪眞、笹子三津留: 早期胃癌に対する縮小手術 幽門保存胃切除術. 国立がんセンター編 新癌の外科一手術手技シリーズ3 胃癌. 笹子三津留、編、メジカルビュー社: 東京、pp. 66-77, 2002.

(8) 笹子三津留: 手術に必要な局所解剖学. 国立が

んセンター編 新癌の外科一手術手技シリーズ3 胃癌. 笹子三津留、編、メジカルビュー社: 東京、pp. 2-13, 2002.

2. 学会発表

(1) Sasako, M.: Management of gastric cancer. 18th World Congress of Digestive Surgery/9th Hong Kong International Cancer congress, Hong Kong, China, 2002. 12.

(2) Sasako, M.: Symposium: Lymphadenectomy for gastric cancer. Randomized controlled trials (RCT) in Japan-trials in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). 18th World Congress of Digestive Surgery/9th Hong Kong International Cancer congress, Hong Kong, China, 2002. 12.

(3) 笹子三津留 (司会): 第102回日本外科学会定期学術集会ワークショップ5 「外科における Randomized Controlled Trial」. 第102回日本外科学会定期学術集会、京都、2002. 4.

(4) 片井均、衛藤剛、深川剛生、佐野武、笹子三津留: 早期胃癌に対する機能温存・縮小手術の導入—エビデンスに基づいた—. 第57回日本消化器外科学会総会、京都、2002. 7.

(5) 笹子三津留: 特別セッション5 達人に学ぶ手術手技: 胃 私の伝えたい胃手術の手技. 第64回日本臨床外科学会総会、東京、2002. 11.

厚生労働科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

分担研究報告書

陽子線治療における線量集中性の改善に関する研究

分担研究者 徳植 公一 筑波大学臨床医学系助教授

研究要旨

陽子線治療による線量分布の改善が実際の臨床にどのように寄与するかを検証するために、肝細胞癌に対して陽子線治療を施行した症例について検討した。

研究目的

線量集中性を向上させようとする試みは、放射線治療の歴史そのものであり、今後も放射線治療の発展に寄与するものと思われる。通常の X 線の治療においては、画像診断技術、照射技術の進歩を背景として、定位放射線治療、強度変調照射などの空間的に種々の方向から標的に放射線を集中させる技術が進歩し、腫瘍に対する線量集中性は向上している。これらの方法は腫瘍径が小さければ広範囲から放射線を集中することとなるために線量の集中性は向上するが、腫瘍径が大き

くなるにつれ、また、腫瘍の形状が複雑になればなるほど線量集中性は低下するという側面を持っている。これに対して、陽子線治療はブラッグピークという物理的特性を利用して、腫瘍の局在にブラッグピークとを一致させることにより放射線を集中させる治療法である。このため、腫瘍径が大きくなっても線量集中性が X 線の場合ほど低下しない、腫瘍の形状が複雑であってもその形状に一致した線量分布を実現できる、照射体積内の線量分布が均質であるという利点を持つ。そこで、陽子線治療の臨床的有効性を

検討するために、肝細胞癌を取り上げて、線量集中性の向上がもたらす影響について考察した。

肝細胞癌は、主として長期にわたる肝炎ウイルスの罹患による慢性肝炎、肝硬変を基に発生する腫瘍である。この特徴は肝全体の機能が低下すること、高頻度に肝内転移を生じること、肝硬変を基にして多源性発癌を発生することである。従って肝細胞癌の治療法として求められることは、高い局所制御率に加えて肝機能を温存できる治療法であること、肝内転移、多源性発癌に対して繰り返し治療ができることである。現在では手術、肝動脈的塞栓療法、エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法を病態に応じて組み合わせ選択されている。しかし、これらの治療にはそれぞれ限界がある。すなわち、腫瘍径が 3cm を超える腫瘍に対しては一般に肝動脈的塞栓療法、エタノール注入療法の効果は期待できず、ラジオ波焼灼療法においても腫瘍径が 5cm を超える場合に効果を期

待できない。また、門脈腫瘍塞栓に対しては上記治療法は一般に困難である。このように現在の標準的な治療では困難と考えられる症例に対して陽子線治療を施行した結果を解析して、肝細胞癌の治療における線量集中性の意義について検討した。

研究方法

筑波大学においては高エネルギー加速器研究機構のビームを用いて 1983 年 4 月より 2000 年 7 月までに 700 症例の患者に対して陽子線治療を施行した。このうち肝細胞癌は 236 例と全体の約 3 分の 1 を占めている。ここでは 1998 年までに陽子線治療を行い、5 年の経過観察を行った 163 症例（肝障害度 I 期 56 例、II 期 83 例、III 期 22 例）についての治療成績について検討した。検討項目は、全体の局所制御率、肝動脈塞栓療法を併用した場合、および併用しない場合の局所制御率、生存期間、予後因子、有害反応の発生率とした。生存率については

Kaplan-Meier 法、予後因子の多変量解析については Cox の比例ハザードモデルを用いた。物理研究用のビームであることから陽子線治療に使用できるマシンタイムに制限があり、陽子線線量については種々のスケジュールが用いられた。これまで 50Gy10 分割 (10 例)、68.8Gy16 分割 (11 例)、72Gy16 分割 (63 例)、78Gy20 分割 (11 例)、これらの線量をビームの使用制限から変更した 68 例などの種々のプロトコールに沿って治療を行ってきた。これらの線量は Linear Quadratic Model を用いて a/b 値を 10 と仮定して計算した場合の 2Gy 等価線量はそれぞれ 62.5 Gy、82.0 Gy、87.0 Gy、90.4 Gy に相当する線量である。

陽子線治療開始の 3 ヶ月以内に経動脈的塞栓術、あるいは経皮経肝エタノール注入を施行した例は、陽子線治療と一連の治療と考えて、初回治療例と定義した。手術成績との比較のために、肝障害度が I 期、腫瘍径が 5 cm 以下、

初回症例の 24 例についての生存期間を求めた。また、照射野外に発生した病変は新病変と定義し、その発生率は Kaplan-Meier 法を用いて求めた。

倫理面への配慮

今回の研究においては、陽子線治療の肝細胞癌に対する有効性を後ろ向き試験で検討したもので倫理的な問題はないと思われる。実際の患者様の治療に当たっては、実験的治療であるとの前提のもとに、陽子線医学利用センター内でその適応について各科の医師が集まり個別に検討した。医療上適応と考えられた場合には、患者様本人にその有効性、有害反応について同意文書をのちに説明して、文書による同意を得た。

研究成果

治療成績は、163 例の肝癌に対して全体として 24.7% の 5 年生存率、29.0 ヶ月の生存期間中央値が得られた。単変量解析では、肝障害度、AFP 値、

初回治療であることが予後因子として認められ、多変量解析では肝障害度が唯一の強固な予後因子であった。肝障害度別の治療成績はI期で5年生存率 44.3%、生存中央値 56.3 ヶ月、II期で5年生存率 16.9%、生存中央値 23.2 ヶ月、III期で5年生存率 4.5%、生存中央値 13.9 ヶ月であった。5年局所制御率は83.2%で、肝動脈塞栓療法を併用した群で82.8%、併用しない群で83.7%であった。初回症例臨床病期I期での予後良好群で61.5%の5年生存率が得られた。線量別では、50Gy10分割、68.8Gy16分割、72Gy16分割、78Gy20分割の局所制御率はそれぞれ83.3%、100%、94.3%、100%であった。急性期有害反応は軽微で、グレード3以上の晩期有害反応は2例（胆管狭窄一例、消化管出血一例）に生じたのみであった。

経過観察中に5年で84.8%の症例で新病変が発生した。

結論

肝細胞癌の治療法として、手術、経動脈的塞栓術、経皮経肝エタノール注入という三大治療が標準的治療として定着している。このなかで放射線治療がどのように貢献できるかということを探索しているのが現在の放射線治療の状況である。門脈腫瘍塞栓については陽子線治療を含む放射線治療が唯一の治療法といえるが、それ以外についてのコンセンサスはない。肝臓全体に照射する場合は肝臓の耐容線量が30Gyと低いために十分な線量の投与ができなかったため、腫瘍の制御ができなかったというのが過去の経験である。しかし、近年の画像診断技術の発展と照射技術の進歩により、肝臓の局所照射が可能となり、種々の治療がなされてきた。このような背景から、筑波大学では1983年より、肝細胞がんに対して陽子線治療を用いた高線量の局所照射を開始した。その結果は、陽子線により安全に高線量を投与することができ、5年局所制御率が83.2%と高く、肝障害度がI期

の症例で腫瘍径が5 cm以下という群を選べば5年生存率で61.5%と肝癌研究会における手術成績と同等の成績が得られた。このデータから陽子線治療は肝細胞癌の有効な治療となりうるものであり、手術に替わる治療になりうることが示された。

肝臓の局所照射を行う場合、二つの考え方がある。一つは、照射方法を対向二門照射、一門照射のように放射線の通り道にある正常の肝臓はその機能を失うが、それ以外の肝は100%温存されるために、結果として照射されない肝臓の体積を増やそうとする考え方である。もう一つ種々の方向から放射線を腫瘍に集中させようとする考えである。この方法は広く正常の肝臓に放射線をばらまく方法であり、肝臓にある程度の耐容線量があることを前提としている方法である。一般には肝硬変をベースとして発生する肝細胞癌では、その耐容線量が低下していると考えられるため、肝硬変の程度に応じた耐容線量の評価も必要であ

る。陽子線治療はブラッグピーク以遠の線量をゼロにするところができるために、周囲の肝組織に放射線をばら撒くことなく、集中性を確保することができる。このため本陽子線治療のデータは、肝細胞癌の照射における治療体積、照射線量との関係並びに肝の耐容線量と照射体積との関係を明確にする基本データとして役立つと考えられる。

肝細胞癌においては、高率に肝内転移を生じ、肝硬変をベースとして新たに肝細胞癌が発生する。このため、繰り返して治療ができる治療法が求められる。これまでの症例で27例の患者に繰り返し陽子線治療を施行しているが、この照射に伴う副作用は認めない。陽子線治療は腫瘍に限局して治療を行うことができ正常組織を温存できるために、新たに生じた腫瘍に対しても、前回の入射方向を避けるようにして繰り返し照射することが可能である。これに対してX線治療の場合にはすでに広く薄く肝が照射さ

れているために、耐容線量の考え方は複雑である。陽子線治療のデータはこれらのことを考える上での基本情報を提供するものである。

研究危険情報

特になし

研究発表

1. Tokuyue K, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Ikeda H, Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Okada S. Small-field radiotherapy in combination with concomitant chemotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiat Oncol* in press.
2. Shioyama Y, Tokuyue K, Okumura T, Kagei K, Sugahara S, Ohara K, Akine Y. Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* in press.
3. Kagei K, Tokuyue K, Okumura T, Ohara K, Shioyama Y, Sugahara S, Akine Y. Long-term results of proton beam therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol*

Biol Phys 55: 1265-1271, 2003.

4. Ohara K, Tanaka Y, Tsunoda H, Sugahara S, Hashimoto T, Kagei K, Tokuyue K, Akine Y, Yoshikawa H, Itai Y. Nonoperative assessment of nodal status for locally advanced cervical squamous cell carcinoma treated by radiotherapy with regard to patterns of treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 354-361, 2003.

学会発表

1. 徳植公一、幡多政治、橋本孝之、影井兼司、菅原信二、大原潔、水本斎志、大城佳子、秋根康之。巨大肝細胞癌に対する陽子線治療。日本放射線腫瘍学会第15回学術大会 2002/11/22 東京
2. 影井兼司、徳植公一、菅原信二、幡多政治、塩山善之、橋本孝之、大原潔、秋根康之。筑波大学新施設における陽子線治療の初期臨床報告。日本放射線腫瘍学会第15回学術大会 2002/11/22 東京
3. 橋本孝之、徳植公一、奥村敏之、塩山善之、菅原信二、影井兼司、幡多政治、大原潔、秋根康之。肝細胞癌に対する複数回陽子線治療施行例の治療成績。日本放射線腫瘍学会第15回学術大会 2002/11/22 東京

4. 大原潔、菅原信二、橋本孝之、影井兼司、幡多政治、徳植公一、秋根康之. 頸癌放射線治療後の初再発形式と判定基準値を下げて画像評価したリンパ節転移との解析. 日本放射線腫瘍学会第15回学術大会 2002/11/22 東京
5. 菅原信二、徳植公一、奥村敏之、影井兼司、轟健、田中直見、大原潔、橋本孝之、幡多政治、板井悠二、秋根康之. 食道癌の陽子線治療成績. 第40回日本癌治療学会 2002/10/18 東京
6. Nakayama H, Tokuyue K, Komatsu Y, Ishikawa H, Akine Y, Nakada Y. Stereotactic radiotherapy for patient with non-small cell lung cancer that had initial symptom from intracranial metastasis. 21th ESTRO annual meeting 2002/9/17-21 Praha.
7. Ohara K, Tanaka YO, Tsunoda H, Sugahara S, Hashimoto T, Kagei K, Tokuyue K, Yoshikawa H, Akine Y, Itai Y. Patterns of failure after radiotherapy for locally advanced cervical cancer in relation to the nodal status assessed non-surgically under tight criteria. 21th ESTRO annual meeting 2002/9/17-21 Praha.
8. 徳植公一、松井里奈、橋本孝之、塩山善之、影井兼司、菅原信二、大原潔、秋根康之、田中直見. 筑波大学における肝細胞癌に対する陽視線治療成績. 第38回日本肝癌研究会 2002/5/23-24 東京

分担研究者 野村 和弘 国立がんセンター中央病院 病院長

研究要旨 悪性脳腫瘍、特にグリオーマにおいて良好な治療成績を得るには手術による切除率の向上、術後の神経機能の温存・再生、術後補助療法の3因子を考える必要がある。本研究は術後神経機能の温存・再生を手術の最重要目標として設定し、手術実施時における有効性、安全性について検討することとした。平成14年度は、脳における機能分野を機能的MRIにより判定し、それと腫瘍局在との関係を把握する事で手術への有効性を確かめた。さらに、この技術の術中ナビゲーションシステムへの統合による手術摘出率の向上、手術安全性の確保、手術時間の短縮などに役立てる事を確認した。一方、研究協力者施設において、術後の神経機能の温存・回復を目標に脳機能マッピング、モニタリング法の有効性について検討した。

A. 研究目的

悪性脳腫瘍、特にグリオーマにおいて良好な治療成績を得るには手術による切除率の向上、術後の神経機能の温存・再生、術後補助療法の3因子を考える必要がある。本研究は術後神経機能の温存・再生を手術の最重要目標として設定し、さらに摘出率の改善を図るために、術中、腫瘍浸潤部を、傾向色素にて可視化して手術実施の有効性について検討することを目的とした。

B. 研究方法

1) 術前手術シミュレーション立体画像の作成

手術前に3D-CTの作成法：通常の血管撮影を終了した時点で、腫瘍の存在と同部位の主幹動脈にカテーテルを留置し5倍希釈した造影剤を2cc/secの速度で80-100cc注入しながらHelical CT(X-version, Toshiba Medical System)での撮影を行う。この画像情報をZIO M900 Quadra (ZIO), Work stationにて再構成し3D画像を得る。

2) 術前の神経機能マッピングと術中モニタリングとしてSEPによる術中中心溝の同定、MEPによる運動機能モニタリングを実施する。

C. 研究結果

1) 3D画像から、腫瘍の解剖学的局在、周囲血管との関係、手術時のapproachの方向からの術野の透視、立体視画像の構成が可能となった。さらにその造影濃度と流出速度を利用

して動静脈の区別も可能となった。

2) functional mapping, functional monitoringを実施し、従来広く使われている中心溝の推定法とMEGによった中心溝の位置について検討した。その結果、共同研究施設山形大学脳神経外科の自験例30例において、両者が一致した症例は僅かに30%であった。

D. 考察

1) 術前シミュレーションにより、手術のイメージ体験を、仮想現実を用いて行えることは、手術における各症例の特異性、病変への安全到達性を事前に検討可能であり手術での摘出率の向上に重要であるばかりでなく、患者への手術説明にも明確な説明が可能となることにより、患者の同意決定に非常に役立つものと考えられる。また、山形大学での機能マッピングと従来法との間に、30%程度の一致しか得られていない事実は、術前、術中における最大限の腫瘍局在部における機能情報を集積し、術中のモニタリングによって確認しつつ手術を行うことが、患者のQOLを保つ上で如何に重要かを示している。

E. 結論

悪性腫瘍においても手術摘出率はその予後に関係する。特に補助療法を実行する場合に、摘出率の確保は、補助療法の有効性を確保する意味でも重要である。山形大学での実績では、悪性星細胞腫の治療で、1994年以降の摘出率の