

MDCT of Invasive Colorectal Cancer

TABLE 2 Detection of Colorectal Lesions Using Conventional Surface Versus Vascular Views for Virtual Endoluminal Imaging with Lesions Categorized by Severity of Invasion

Severity of Colorectal Cancer	No. (%) of Lesions Detected on Virtual Endoluminal Images	
	Conventional Surface View	Vascular View
Early invasive		
With preparation	3/7 (42.9)	5/7 (71.4)
Advanced		
With preparation	17/17 (100)	17/17 (100)
Without preparation	2/3 (33.3)	6/6 (100)
Total	22/30 (73.3)	28/30 (93.3)

but all could be visualized on the vascular views. Invasive lesions larger than 2 cm are generally considered to have high potential for malignancy. However, even with the small lesions (≤ 2 cm), almost half were advanced colorectal cancers, so the use of the vascular approach allowed identification of most lesions that should be treated as a high priority (Table 1).

Of the 30 lesions, three of the seven early invasive colorectal cancer lesions were revealed on conventional surface virtual endoluminal images, whereas five of seven could be identified with vascular imaging. All 17 advanced colorectal cancer lesions in cases with preparation could be recognized on the surface and vascular virtual endoluminal images. This finding is especially noteworthy because among six advanced colorectal cancer lesions in patients without preparation, four (66.7%) were missed with the conventional surface approach, but all could be visualized on the vascular virtual endoluminal images (Table 2).

Discussion

Amin et al. [9] first described the merits of dynamic contrast-enhanced CT study with the air-insufflation technique for the detection of colorectal cancers. Subsequently, the same group reported the value of contrast-enhanced CT colonography for the improvement of colorectal polyp detection [10]. With contrast-enhanced CT studies, the advent of MDCT allows acquisition of images of the entire abdomen during a single breath-hold, which is regarded as the arterial-dominant phase. The resulting thinner-collimated transverse images with blood flow information provide better-quality MDCT colonographic data than conventional CT, and these

data should further increase the ability to detect not only colonic polyps but also invasive lesions more accurately. In addition, we can manipulate the 3D volumetric data on an image workstation with navigation software for virtual endoscopy or with various display modes including Hounsfield-transparency settings, such as the vascular views, to show information about the blood flow within and around the colorectal wall.

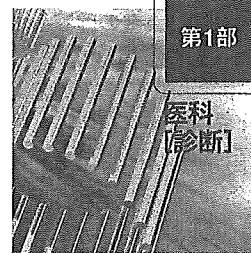
With conventional surface virtual endoluminal images of CT colonography, a surface is just that—a surface. However, as shown in this study, pooling of blood related to angiogenesis of invasive cancers and small vessels of the colorectal wall can be more clearly visualized with vascular views of within the colorectal wall. With the introduction of 16-MDCT scanners, the image quality of virtual endoluminal images is expected to improve even further; therefore, vascular views are going to be more and more in demand not only by radiologists and gastroenterologists, but also by patients who, we believe, will be happy that vascular views require no preparatory fasting, because vascular views are not confused by the absence or presence of stool.

Vascular views also have a great potential for using blood flow information to detect small invasive cancers with computer-aided diagnosis, which is expected to improve radiologists' and gastroenterologists' diagnostic performance enormously [11, 12]. We therefore believe that a focus on the blood supply with the vascular views should be used in conjunction with conventional surface virtual endoluminal images whenever diagnostic or screening contrast-enhanced MDCT is performed until safer contrast media are developed.

References

- McFarland EG, Brink JA, Loh J, et al. Visualization of colorectal polyps with spiral CT colonography: evaluation of processing parameters with perspective volume rendering. *Radiology* 1997; 205:701-707
- Hara AK, Johnson CD, Reed JE, et al. Detection of colorectal polyps with CT colonography: initial assessment of sensitivity and specificity. *Radiology* 1997;205:59-65
- Miao YM, Amin Z, Healy J, et al. A prospective single centre study comparing computed tomography pneumocolon against colonoscopy in the detection of colorectal neoplasms. *Gut* 2000; 47:832-837
- Johnson CD, Dachman AH. CT colonography: the next colon screening examination? *Radiology* 2000;216:331-341
- Berland LL, Smith JK. Multidetector-array CT: once again, technology creates new opportunities. *Radiology* 1998;209:327-329
- McCullough CH, Zink FE. Performance evaluation of a multi-slice CT system. *Med Phys* 1999; 26:2223-2230
- Plewes DB, Dean PB. Detectability of spherical objects by computed tomography. *Radiology* 1979;133:785-786
- Itoh S, Ikeda M, Mori Y, et al. Lung: feasibility of a method for changing tube current during low-dose helical CT. *Radiology* 2002;224:905-912
- Amin Z, Boulos PB, Lees WR. Technical report: spiral CT pneumocolon for suspected colonic neoplasms. *Clin Radiol* 1996;51:56-61
- Harvey CJ, Amin Z, Hare CMB, et al. Helical CT pneumocolon to assess colonic tumors: radiologic-pathologic correlation. *AJR* 1998;170:1439-1443
- Yoshida H, Masutani Y, MacEaney P, Rubin DT, Dachman AH. Computerized detection of colonic polyps at CT colonography on the basis of volumetric features: pilot study. *Radiology* 2002; 222:327-336
- Summers RM, Johnson CD, Pusanik LM, Malley JD, Youssef AM, Reed JE. Automated polyp detection at CT colonography: feasibility assessment in a human population. *Radiology* 2001; 219:51-59

肺腫瘍のCTガイド下 気管支鏡検査



小林寿光

国立がんセンター
がん予防・検診研究センター
検診技術開発部室長

土田敬明

国立がんセンター
中央病院内視鏡部
気管支内視鏡室医長

金子昌弘

国立がんセンター
中央病院内視鏡部
咽喉内視鏡室医長

開発の背景

CTガイド下気管支鏡検査の開発は、気管支鏡検査の限界を解決するための一つのアプローチと考えられる。気管支鏡検査は、合併症が少ないことから末梢肺野病変の確定診断のための第一選択検査であるが、病変を直視下にとらえることができずにX線透視下で病変に達する概念は血管カテーテル検査に近く、むずかしかった。さらに微小で淡い病変は、とくに縦隔に隠された場合など、X線透視下に位置を確定することはむずかしいため、生検もむずかしかった。

CTが普及してくると、理由のいかんを問わず微小で淡い病変が多数発見され、とくに限局性すりガラス状病変などが、病理組織学上は肺がんとして診断されることがあるなど、早期診断、治療を可能とする確定診断への要求が高まってきた。

これらの微小病変に対してCTガイド下経皮的肺針生検が施行されていたが、通常のCTを使用した場合には呼吸停止位置の再現性がないため、とくに微小病変ではむずかしく、簡易的ではあるがリアルタイムに近く病変を確認できるCT透視の開発は一つの解決法となった。また胸腔鏡下生検も確定診断手

技として施行されたが、良性疾患であった場合の侵襲には大きな問題があった。

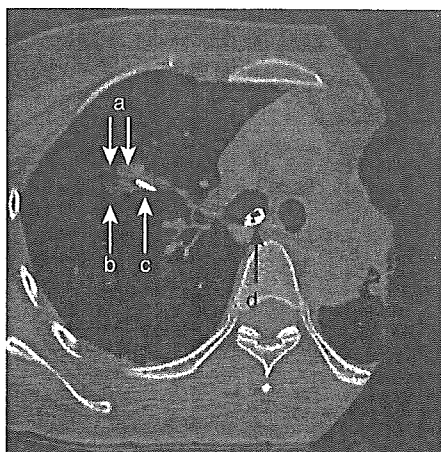
これらの背景下にCTガイド下気管支鏡検査は開発された。

開発の経過

まったく新規の手技の開発にあたり、専用の機器装置まで開発することはむずかしい。そこで、高分解能ヘリカルCTによるCT透視を、気管支内腔が確認できない末梢気管支内での誘導ガイドに使用して病変や検体採取器具の3次元的位置を確認する、CTガイド下気管支鏡検査が1995年から開始された。しかしCTのスライス面という二次元平面では、検査器具の方向が確認しづらいことから、初回の検査では外径3mmの超細径気管支鏡を使用して行なった。

このような誘導補助上のCT透視の限界から、初期では超細径内視鏡などを使用することもあったが、超細径内視鏡は先端の操作性が劣るとともに採取できる検体量が少なく、根本的な問題解決とはなりえなかった。その後、ヘリカルCTにCアームX線透視装置を併置して血管カテーテル検査を補助する、通称IVR-CT装置が開発されると、CTガイド下気管支鏡検査における誘導の問題は一つ

図1 高分解能CT下での病変と検査器具の位置の確認



a: 病変, b: 血管, c: 生検鉗子, d: 気管支鏡

の解決をみた。この装置の成功をうけて、内視鏡検査に特化した、ヘリカルCTに2方向X線透視装置を併置する多角的気管支鏡検査装置が開発されるにいたり、X線透視下気管支鏡検査の精度を向上して合併症を減ずるCTガイド下気管支鏡検査の基本型が完成したと考えられる。

以上の結果、径2cm以下または解剖学的に隠された位置にある肺腫瘍に対する検査として、1998年2月1日付で、高度先進医療の承認が得られた。

検査の方法

検査方法は基本的にX線透視下気管支鏡検査と同じであるが、病変への検査器具の到達を高分解能CTで確認する作業が追加される。局所麻酔下、経口的に挿入した気管支鏡でまず内腔を確認し、術前に高分解能CTで確認しておいた目的の気管支内に検体採取器具を挿入する。検査器具は多く鉗子を使用するが、これは末梢までの気管支の選択性のよさと、組織検体が採取できるためである。

末梢肺野では、術前のCT情報をもとに椎体や肺動静脈の走行を参考として病変の位置

を推定し、X線透視下に検査器具を誘導する。その後、患者をCT装置内に移動して病変と検査器具の三次元的な距離を確認し、病変に検査器具が到達していればそのまま生検操作に移る(図1)。生検操作や生検位置の微調節はCT透視下に行なってもよい。生検器具の位置が病変から離れていれば、患者をCT装置内からX線透視装置下に移動して、三次元的な位置のずれをX線透視下に補正する。その後、ふたたび患者をCT装置内に移すが、その操作を病変に到達するまでつづける。

いずれの場合でも、検体の採取部位を正確に高分解能CTで確認することが、検査の意義を高めるために重要であり、その点で、把持した病変の部位がピンポイントで確認できる鉗子は有用である。

結果

1995年12月の初回から2000年3月まで、190例、206病変に対して検査を施行した。患者は男性118名、女性72名で、年齢は23~84歳、平均45歳であった。病変の長径は0.5~6.0cmで、平均は1.66cmであった。大型の病変も一部含まれているが、縦隔に隠されたり淡かったりと、X線透視下で位置の確定できない病変である。気管支鏡の挿入から内腔の観察、生検などの後、気管支鏡の抜去までに要した平均時間は約45分であった。

検査で得られた確定診断は、肺腺がん77例、異型腺腫様過形成1例、腺腫様過形成1例、肺扁平上皮がん6例、他臓器がんの転移8例、がん4例、アスペルギルス症、アミロイドーシス1例、過誤腫5例、結核3例であった。病変への到達が高分解能CT上確認できなかったのは11例であり、残りは非特異的な結果であった。

合併症は葉間胸膜上の病変の生検時に発生した気胸の1例のみであったが、病変の状態と性状から気胸は高率に発生するとして、術

前および術中に承諾を得ていたものである。

検査の意義

CTガイド下気管支鏡検査の意義は、通常のX線透視下では位置の確定ができない病変を生検できること、通常のX線透視下気管支鏡検査に比較してより高い精度かつ安全に生検が施行できること、生検場所を特定できることから検査結果を再評価できること、開発された技術を他の医療手技に発展できることである。

そもそもX線透視下気管支鏡検査は、通常の病変においても診断率はけっして高いものではなく¹⁾、とくに2 cm以下の病変では診断率が50%をこえる報告はめずらしい²⁾。単に病変を可視化するのみで検査技術をなら補助しないCTの使用は、このような気管支鏡検査の限界の解決法とはならない。

悪性腫瘍の診断において重要なことは、「その可能性」を否定することであるが、病変の一部を採取した検体からつくられた病理標本上で、全体の一部にしかないかもしれない悪性組織を否定することにはむりがある。さらに限局性すりガラス状病変などのように、病理上悪性を示すが長期に変化しない病変も

あるなど、絶対的であるべき確定診断の意義自体にも限界がある。

診断率だけを考えれば、明らかにすぐれるのは経皮的肺針生検であるが¹⁾、気管支鏡下生検に第一選択の座を譲り渡しているのは、その合併症が理由と考えられる。気胸といえども、とくにドレナージを要すれば患者の負担は大きく、出血ではまれに、播種や空気塞栓では時に致死性である。CTを使用すると、良性を含むより危険度の低い病変が発見されるため、確定診断手技の侵襲はいつそう低く抑える必要がある。

CTガイド下気管支鏡検査は、高精度の診断の可能性を、より低侵襲で提供できる点で意義が大きい。さらに検体採取部位を高分解能CTで特定できるため、採取検体の病理診断が画像診断と矛盾しない場合には、良性診断が得られた場合にもその信頼度はより高いと考えられる。このような特徴は通常の病変に対する気管支鏡検査においても意義があり、CTガイド下気管支鏡検査の適応拡大が期待される。

CTガイド下気管支鏡検査は、末梢肺野病変に低侵襲かつ正確に到達する技術であるため、これをベースにした種々の発展が期待される。たとえば、微小肺野病変を切除すると

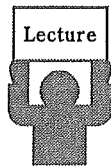
からだの科学 243

●特別企画 前立腺の病気 北村唯一／編

前立腺の病気は増えているか 富田京一
前立腺の病気にはどんなものがあるか 北村唯一
前立腺の病気になりやすい人はいるか 鈴木和浩・松井 博・大竹伸明
前立腺の症状チェックと検査にはどんなものがあるか 伊藤貴章
前立腺炎の治療 伊藤直樹・国島康晴
前立腺肥大症の治療 吉田正貴・前田善寛・里地 葉

前立腺がんの内分泌療法 川上 理
前立腺がんの放射線治療 石川 晃・白石憲史郎
前立腺がんの手術治療 近藤幸尋・鈴木康友・西村泰司
前立腺がんの遺伝子治療 福原 浩
前立腺がんの予後とQOL 赤倉功一郎
前立腺の病気を予防する 野々村祝夫

好評発売中!
定価●1250円



解説

CTガイド下極細径気管支鏡検査*

菅原明彦** 土田敬明**
金子昌弘** 小林寿光**

Key Words : bronchoscopy, X ray, CT, cancer, lung

気管支鏡検査の背景

わが国における肺がん患者数は年々増加しており、厚生労働省の人口動態統計によれば、2004年には6万人近くが肺の悪性新生物で亡くなっている。肺がんの5年生存率は25~30%程度といわれるが、早期発見ができれば外科治療によって比較的高い5年生存率が期待できる。胸部X線写真による検診はそのための早期発見を目的としたものであるが、肺がんの検出能にはおのずと限界があり、また、その技術格差も否定しえなかった。最近では肺野の分解能に優れ、縦隔や横隔膜に隠されたいわゆる死角の少ないヘリカルCTが検診に利用されるようになってきているが、その結果、これまでX線写真では見つけれなかった超早期、また、微小、淡い肺がんが、非腫瘍性病変に混じり発見されるようになってきた¹⁾。

このような病変の画像診断は高分解能CTで可能であるが、画像診断を確定診断としてしまうことには問題がある。侵襲のある外科治療に踏み出すためには、病変を生検して悪性腫瘍の確定診断を得る必要もある。そのための方法としては一般的に、X線透視下で気管支鏡と生検器具(生検鉗子、ブラシ、キュレットなど)を病変まで誘導し組織を採取する気管支鏡検査、体表から病変に向けて生検針を刺入し検体を採取する経皮的肺針生検と、胸部の数か所から内視鏡な

どの器具を挿入し病変から組織を採取する胸腔鏡下肺生検、さらに実際に通常の開胸手術に準じて病変を切除する開胸生検がある。

X線透視下気管支鏡検査は気道を介して病変に達するため低侵襲であり、肺野病変の標準的確定診断法として第一選択となることが多く、良性を含めたこれらの病変の確定診断法としては望ましいと考えられる。しかし、一般に末梢の細かい気管支分岐を選択して病変に到達するための気管支鏡操作は、病変が小さくなるほど難しくなり、検査を行うことがそのまま適切な検体を採取できることを示すわけではない²⁾³⁾。とくに肺尖部や胸膜直下など、多くの気管支分岐の先にある病変や、強く屈曲した気管支を経由する病変などでは難しいといわれる³⁾⁴⁾。また、気管支鏡自体の太さや構造的な制限から、到達が困難な場合もある。さらにCTでのみ発見されるような微小病変や淡い病変はそもそもX線透視では視認困難であり、X線透視下気管支鏡検査の適応自体が疑問ともなる²⁾。

そこで末梢肺野の小型病変に対しては、経皮的肺針生検や胸腔鏡下肺生検を行うことが多くなる²⁾。しかし、経皮的肺針生検では気胸や出血などの合併症の可能性があり、稀ではあるが穿刺経路などへのがん細胞の植込み⁵⁾や、空気塞栓の可能性もある。気胸自体は適切な処置を行えば問題ないが、胸腔チューブの挿入を行えば患者の苦痛や社会的制約は大きい。また、出血は

* CT-guided ultra-thin bronchoscopy.

** Akihiko SUGAWARA, Takaaki TSUCHIDA, M.D., Masahiro KANEKO, M.D. & Toshiaki KOBAYASHI, M.D.: 国立がんセンター[〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1]; National Cancer Center, Tokyo 104-0045, JAPAN

時として危険である。さらに播種や空気塞栓は生命を脅かす。胸腔鏡下といえども全身麻酔下で経皮的に内視鏡や切除器具を挿入すれば、決して侵襲が少ないとはいえない。また、病変が微小である場合や胸膜から離れている場合は、胸腔鏡を使用しても低侵襲な生検は容易ではない。

CT検診によりこれまで以上に微小で早期の悪性腫瘍が発見されても、良性疾患を含めた病変の危険度が診断侵襲の危険度を下回っているとすれば、早期発見を行うことの意義には大きな問題がある。その点で期待される気管支鏡検査には、とくにCT発見病変に対する位置の確定や機器の操作に問題があり、その解決法としてCTの利用やより細径の気管支鏡の利用が行われるようになった。

CTガイド下気管支鏡検査

気管支鏡検査中にX線透視によって病変の確認が難しいのであれば、検査中にもCTを使用すればよいのでは、というのがCTガイド下気管支鏡検査²⁾⁹⁾の発想であるが、もともとは極細径気管支鏡を使用した低侵襲な気管支鏡検査として施行された⁷⁾。当初はCT透視⁹⁾の可能なヘリカルCTのみを使用して行われていたが、X線透視装置とCT装置が併置されたIVR-CT装置が開発されると、CT画像という2次元平面での誘導の難しさが解消され、さらにCT透視下での誘導ではなく、標準的なX線透視下気管支鏡検査に対する上乘せ効果としてCTを位置の確認に使用する、CTガイド下気管支鏡検査となった。

CTガイド下気管支鏡検査によれば、X線透視下で不明瞭な病変であっても、CTで確認可能であれば検査難度を別にすれば検査を行うことができる²⁾⁹⁾。また、組織の採取時に生検器具が確実に病変に誘導されていることを高分解能CTで確認できるため、がん細胞が検出されなかった場合にはがんの可能性をより積極的に否定できると考えられる²⁾⁷⁾⁹⁾。また、CTの断層画像で器具と血管などの位置関係を把握しやすいため、出血や気胸の可能性を軽減できる。

CTガイド下気管支鏡検査の基本的な手順として、まず検査前に薄切りCTで病変の3次元的位置を確認し、X線透視下での誘導に参考となる解

剖学的構造物、たとえば椎体や肺動静脈を、関与気管支とともに確認しておく。気管支鏡は局所麻酔下に挿入し、通常気管支鏡検査に準じて気管支内腔の観察を行う。続いてX線透視下で気管支鏡および生検器具を病変があると推定された位置まで誘導する。生検器具が目的の位置に到達したと判断されたら、そのまま患者をCT内に移し、CT透視や薄切りCTによって病変と生検器具の3次元的位置関係を確認する。位置がずれている場合には、近ければそのままCT透視下に、遠ければX線透視装置に患者をいったん戻して位置のずれを3次元的に補正する。最終的に病変に到達したことを薄切りCTによって確認した後、CT透視下で組織を採取する²⁾⁹⁾。

この手順からもわかるように、通常気管支鏡検査に比較してCT内への患者の移動や撮影の時間が必要なことから、全体の検査時間が長くなるのが指摘されている⁹⁾。しかし、X線透視下に位置の確定ができない病変は、通常X線透視下気管支鏡検査では生検することが難しいことを考え、また、対象とする病変が異なっていることを考えれば、直接比較は難しいと考えられる。通常気管支鏡検査に比べるとCTを使用する術者の被曝も増えると考えられるが、これについては術者がCTのX線照射野内で操作を行うCTガイド下肺針生検と比較して、CTガイド下気管支鏡検査では術者がX線照射野から距離を取ることを考えれば、その被曝は比較的少ないと考えられる⁹⁾。また、上述のようにX線透視下気管支鏡検査では生検が難しい病変もあるため単純比較は難しく、X線透視下で位置の確定が難しい病変を時間をかけて確認することを考えれば、CTの使用は透視時間の短縮、つまり被曝の低減をもたらすとも考えられる。

一方、CTをガイドとして用いても気管支鏡操作技術を補助するわけではなく²⁾、通常病変でも到達が容易ではない気管支鏡検査では、そのまま検査を行うのは難しいことは事実である。さらにIVR-CT装置などの複雑な設備が必要となることから、どこの施設でも簡単に行える検査ではないという問題もある¹⁾。

このようにCTガイド下気管支鏡検査は、気道を通して低侵襲に行えるという気管支鏡検査の利

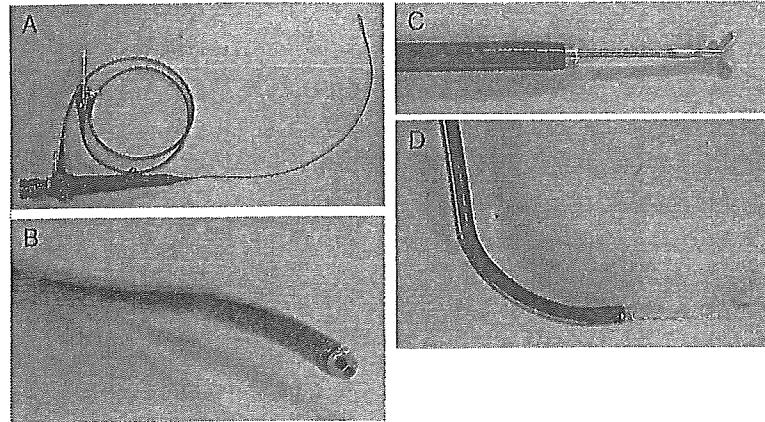


図1 極細径内視鏡の一例(PENTAX社製FB-8V)

挿入部外径2.8mm,有効長600mm,全長900mmで,1.2mm径の生検用チャンネルを有する。

A:全体の外観。B:挿入部先端。C:先端から出された生検用鉗子。

D:湾曲した挿入部から出されたブラシ。

点を保ちつつ,高分解能CTによって微小な病変とその中の生検部位を明確に確認することを可能とし,これらによって気管支鏡検査の対象を広げるとともに,検査の正確さや効果,安全性の向上に貢献している。ただし,病変への到達が難しいという問題は依然残されている。なお,当検査は現在高度先進医療として施行されている。

CTガイド下極細径気管支鏡検査

末梢肺野病変への到達が難しいという問題への対策のひとつとして,これまで以上に細い内視鏡,すなわち極細径気管支鏡(図1)を使用することは想像に難くない。通常の気管支鏡の挿入部外径は6mm前後であったが,最近では電子気管支鏡といえども5mm近い外径となってきた。さらにこれを3mmとする極細径気管支ファイバースコープが開発され,より末梢の気管支まで誘導することができる¹⁰⁾とともに,生検器具などを通すためのチャンネルも存在するため確定診断用検体の採取が可能である。

挿入性に関しては当然直視下で末梢気管支までの挿入と誘導が可能であり,たとえば外径5mm程度の気管支鏡と比較して外径2.8mmの極細径気管支鏡の挿入性では気管支回数にして最大5次,観察性では最大4次の違いがあったとの報

告¹⁰⁾がある。また,基本的なことではあるが,気管支鏡自体が細いため患者の苦痛が少ないという利点もある⁷⁾。

このような誘導操作を補助する極細径気管支鏡と,前述のCTによるガイドを組み合わせたものが,CTガイド下極細径気管支鏡検査である。CTガイドによって病変の位置を明確に確認でき,極細径気管支鏡によって通常径の気管支鏡では挿入が難しい場所にも挿入できるため,気管支鏡から病変までの生検器具の誘導距離が短縮され,術者の負担は大きく軽減される。

一方,問題点としては,極細径化の結果鉗子チャンネルが一層細径化し,使用できる鉗子のサイズが小さくなるため,一度に採取できる検体量が少なく,そのため複数回の採取が必要となることがある¹¹⁾。これについては極細径気管支鏡が病変近くまで挿入されていれば,採取を繰り返すことは容易である。しかし,病変が気管支に露出していれば検体採取は容易であるが,気管支壁を介した先に病変が存在する場合には,極細径気管支鏡に挿入可能な微細な鉗子で気管支壁を破壊して検体を得るのは難しい。

また,極細径気管支鏡では視野角が制限され解像度も低く,また,比較的柔らかいため気管支内壁との摩擦により回転操作のトルクを先端まで伝えにくくなり,先端の屈曲力も弱まるた

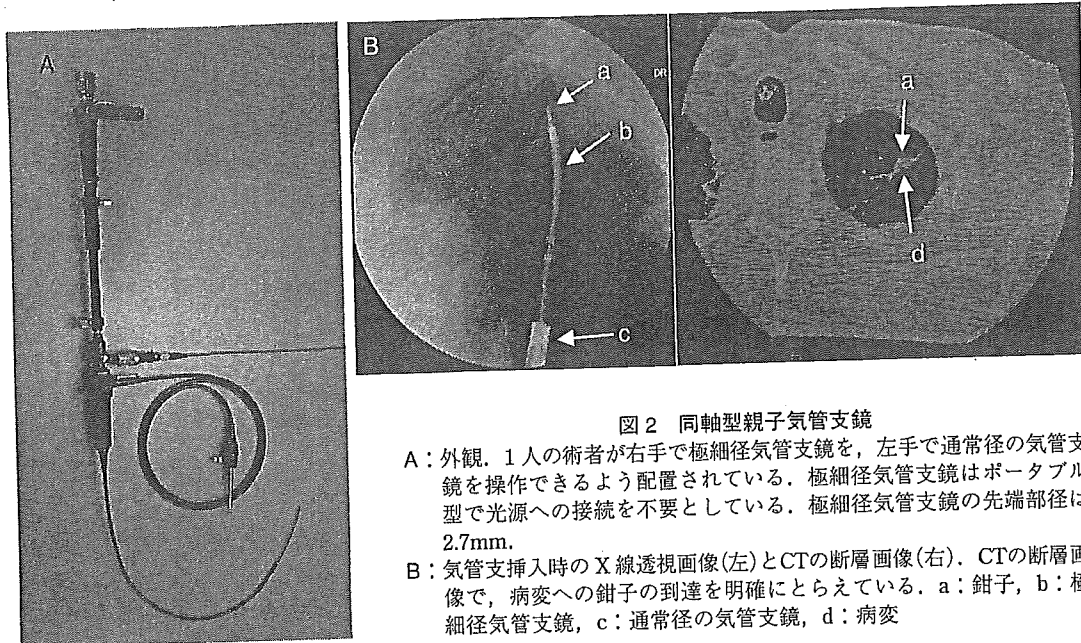


図2 同軸型親子気管支鏡

- A: 外観. 1人の術者が右手で極細径気管支鏡を, 左手で通常径の気管支鏡を操作できるように配置されている. 極細径気管支鏡はポータブル型で光源への接続を不要としている. 極細径気管支鏡の先端部径は2.7mm.
- B: 気管支挿入時のX線透視画像(左)とCTの断層画像(右). CTの断層画像で, 病変への鉗子の到達を明確にとらえている. a: 鉗子, b: 極細径気管支鏡, c: 通常径の気管支鏡, d: 病変

め, 通常径の気管支鏡に比べ操作性が低下する. 太い気管支内では気管支壁からの支えが得られないため, 気管・気管支内で極細径気管支鏡が不安定となる問題もある. また, 操作中に損傷を受けやすい.

これらの問題に対しては, 親となる気管支鏡の鉗子チャンネルに極細径気管支鏡を挿入して使用する, 同軸型親子気管支鏡も1999年に開発された(図2). この装置では極細径気管支鏡の操作部が親気管支鏡内に収まっているため, 極細径気管支鏡の回転操作のトルクを含め細かい操作を先端まで正確に伝えやすく, 特殊な接続機構を介して一体化するため極細径気管支鏡の損傷も防ぎやすくなる. 外側の通常径の気管支鏡を用いれば広い視野角かつ高い解像度で観察可能であり, 太い気管支内で極細径気管支鏡が不安定となる問題も解消される. 加えて操作は1人の術者によって可能となるなど利点も多いが, この方法によっても採取できる有効な検体量は限られており, 問題の十分な回答とはなりえなかった.

ところで極細径気管支鏡では末梢肺野病変まで多くの気管支分岐を通過する必要があり, 直視下のみでは気管支鏡の挿入方向や病変との位置関係を把握しにくい場合がある¹²⁾. しかし, 確

認のためX線透視やCTの撮影を繰り返すことは検査時間の制約からも困難である¹²⁾とともに, 気管支分岐を通常気管支より末梢まで直視できるという極細径気管支鏡の特徴を十分生かしていないことともなる. そこで検査に先立ち撮影した高分解能CT画像に基づいて, 病変までの気道ルートの仮想気管支内腔画像をコンピュータであらかじめ作成しておき, 検査中のガイドマップとして使用方法もある¹²⁾¹³⁾. 作成された仮想気管支内腔画像からは, CTの断層画像のみからは術者が理解しにくい気管支分岐の角度や気管支の走行方向, 形態的特徴など, 誘導に有用な情報を得ることができるとされる¹²⁾. また, X線透視やCTの撮影回数を省けるため検査時間が短縮可能で, 患者の苦痛の軽減にも繋がる¹³⁾.

ただし, 注意を要する点としては, CTの画像から仮想気管支内腔画像を作成するためにはCTの画像において画素の輝度値の閾値を適切に設定する必要があり, その調整が不十分であると分岐を描出できない場合や実在しない偽の分岐を作り出す可能性もあることである¹³⁾. また, 2次元の高分解能CTでも気管支内腔の確認は難しく, 仮想気管支鏡で実際に内腔を確認できるのは, 気管支拡張症例を除けば限られると考えられる. また, 通常気管支鏡検査のように病変

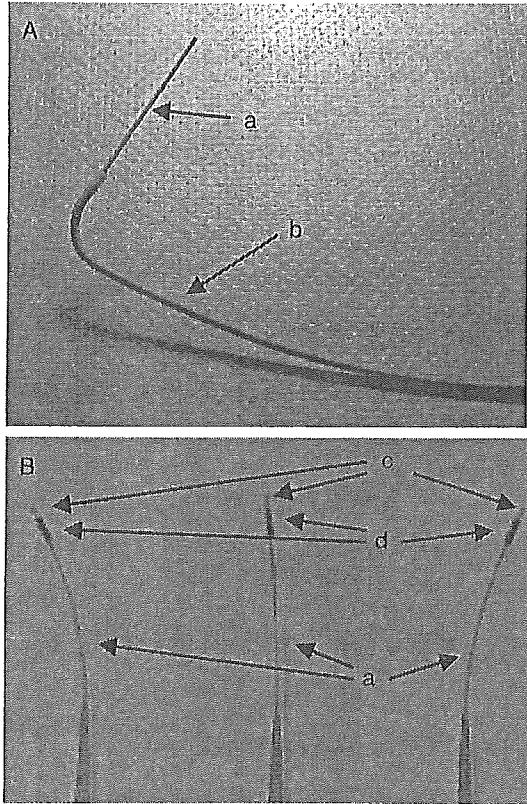


図3 外径1mmを切る微細内視鏡

- A: 5 Fr. のカテーテルに挿入した様子。微細内視鏡はカテーテル形状に沿って屈曲する。
 B: 先端に小型磁石を装着した微細内視鏡。磁場を加えて屈曲が可能となる。
 a: 微細内視鏡, b: カテーテル, c: 小型磁石, d: 連結部(熱収縮チューブを使用しているため、径が太くなっている)

に關与していない全体の気道系を觀察すれば、極細径気管支鏡のみでは相対的な解像度や視野角が十分ではないために、診断能の低下が懸念される。

ところでCTガイド下気管支鏡検査の形態として、CTの利用を単に通常のX線透視の補助とした場合には、通常のX線透視下気管支鏡検査に比較してなんらのマイナス点は発生しない。しかし、X線透視を使用せずにCT透視を多用すれば、X線被曝量がいたずらに増加する可能性がある。また、画像診断を含めた臨床上で悪性疾患と診断されていることを確認するために検査を行う場合は、単にX線透視下にブラインドで擦過細胞診を行えばよいとの考えもあり、CTのみ

を使用する検査形態での適応には配慮が必要である。このような点から、CTに極細径気管支鏡を組み合わせた検査は、通常のX線透視下気管支鏡検査とは異なる概念の気管支鏡検査であるかもしれない。

いずれにしても極細径気管支鏡は、これまで挿入が難しかった末梢肺野病変へも誘導を可能とし、それによって気管支鏡検査の対象をさらに広げ、また、患者の苦痛を減らすことに貢献していることも事実である。今後このような利点を十分生かすとともに、極細径化によって発生する問題を解決、また、補填するための研究開発も重要である。

将来のCTガイド下 極細径気管支鏡検査の可能性

内視鏡の細径化に関しては、外径1mmを切りカテーテルにも挿入可能な微細内視鏡の開発も進められている(図3)。微細化のためには先端の屈曲機構の装備は難しいが、すでに誘導されているカテーテルに挿入するのであれば屈曲機構を省略できる。また、カテーテル内壁と内視鏡外壁の間隙を利用することで、検体の採取なども可能と考えられる。さらに先端を誘導する必要があるれば、内視鏡先端の保護用に装着されている金属キャップを、たとえば磁性ステンレスに変更して体外から磁気を加えればよい(図3-B)。

磁気は体外から非接触で確実な動力を体内の磁性体に発生することができるため、医療器具の誘導に応用することも可能である。前述のようにたとえば内視鏡などの医療器具の先端に磁性体を装着し、体外から電磁石などを使用して磁気を加えて、その磁気をコントロールすれば医療器具の先端を誘導、屈曲することが可能となる。気管支鏡においてはまだ実用化されていないが、胃がんの内視鏡的切除時に病変を把持し、固定、牽引するための微細鉗子¹⁴⁾として、現在臨床試験中である。

このような誘導において常に存在する問題として誘導操作の難度があるが、磁気誘導とあわせてコンピュータ自動制御を行うことも期待される。この技術は現在までのところ基礎研究の段階にあり(図4)、病変や医療器具および経路の

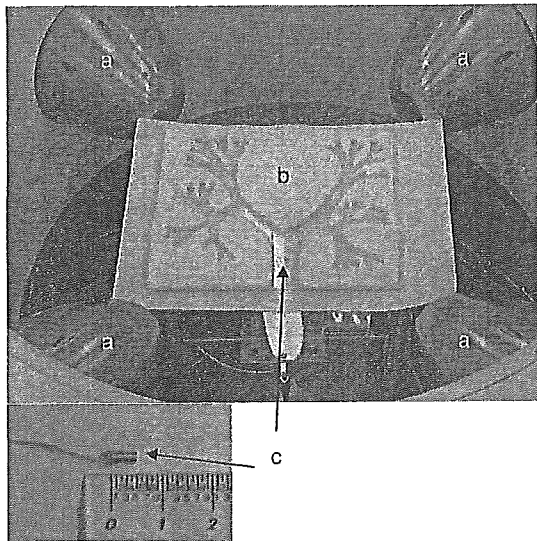


図4 コンピュータによる自動磁気誘導
2次元の気管支モデル上で、円筒形の磁性体チップを磁気により誘導する。磁性体チップの位置は気道の形状とともに画像上で計測され、その位置に応じて磁極から発生する磁気をコンピュータで自動的にコントロールし、磁性体チップを目的とする気管支末梢まで自動誘導する。
a: 磁極, b: 気管支モデル, c: 磁性体チップ

情報などのコンピュータ処理の方法や、磁力による医療器具の動作を安定に制御する方法、また、器具と生体組織の間の摩擦の問題への対応方法など解決すべき問題は多いが、単純な構造の磁性体を非接触で誘導できる点で期待される。

X線被曝の問題に関しては、MRIの利用¹⁵⁾もひとつの解決法である。まだ気管支鏡機器装置、とくに電子プロセッサなどとの電磁波干渉の問題もあるが、脳腫瘍の外科切除時に利用するため手術室内にMRIも導入され始め、決して不可能ではないと考えられる。ただし、微小病変やすりガラス状病変の検出には限界があると考えられる。

現状のCTガイド下気管支鏡検査で使用されるCTおよびX線透視装置を併置するような大規模な設備は容易には導入できないが、たとえばフラットパネルX線透視装置を回転させることによって簡易CT画像を撮影可能なコーンビームCTの技術が開発されてきており、この装置を用いれば透視と断層の両方の画像を得ることができ、利用も期待される。濃度分解能の制限からすりガラス状陰影などの検出に限界があるとはいえ、

縦隔や横隔膜等に隠された病変の検出には有用と考えられる。

おわりに

生検を行う微細な病変を検査中に確認する目的で、その早期発見に用いられるCTを使用し、操作技術の補助として極細径気管支鏡を使用するCTガイド下極細径気管支鏡検査は、経気道という低侵襲性を生かす点でも、昨今の病変の超早期発見に対するひとつの確定診断法として有益な対応法である。確かに解決すべき問題もあるが、開発された技術や装置は気道のみならず血管を介して他の領域の診断治療にも繋がると考えられ、今後の機器や技術、さらに新たな概念開発に期待される。

文 献

- 金子昌弘, 斉藤雄一, 土田敬明, ほか. わが国におけるCT肺癌検診 変遷と現状. 臨床放射線 2004; 49: 353.
- 小林寿光. 微小肺野病変に対するCTガイド下気管支鏡検査. 気管支学 1997; 19: 659.
- Mori K, Yanase N, Kaneko M, et al. Diagnosis of peripheral lung cancer in cases of tumors 2 cm or less in size. Chest 1989; 95: 304.
- 陳 俊雄, 矢野孝子, 阿久沢浩司, ほか. 径2 cm以下の肺野孤立性腫瘤陰影に対する気管支鏡検査の診断的意義. 日胸疾会誌 1996; 34: 266.
- Syfer AE, Walsh DS, Graeber GM, et al. Chest wall implantation of lung cancer after thin-needle aspiration biopsy. Ann Thorac Surg 1989; 48: 284.
- 小林寿光, 金子昌弘. CTガイド下気管支鏡下生検における末梢肺野小型病変の細胞組織診断[会]. 気管支学 1998; 20: 229.
- Kobayashi T, Shimamura K, Hanai K, et al. Computed tomography-guided bronchoscopy with an ultrathin fibroscope. Diagn Ther Endosc 1996; 2: 229.
- Katada K, Kato R, Anno H, et al. Guidance with real-time CT fluoroscopy: early clinical experience. Radiology 1996; 200: 851.
- 小林寿光, 金子昌弘. X線透視下に位置の確定できない末梢肺野病変に対するComputed Tomography

- ガイド下気管支鏡検査. 気管支学 1997; 19: 4.
- 10) 坂 英雄, 沖 昌英, 熊澤昭文, ほか. 極細径気管支鏡による肺末梢病変の診断. 気管支学 2000; 22: 617.
- 11) 土田敬明. 極細径気管支内視鏡による肺末梢病変の解析. 呼と循 2003; 51: 235.
- 12) 浅野文祐. 極細径気管支鏡検査とVirtual Bronchoscopy. 気管支学 2002; 24: 551.
- 13) 浅野文祐, 松野祥彦, 竹市直子, ほか. Virtual Bronchoscopy—極細径気管支鏡ナビゲーションとして—. 気管支学 2002; 24: 433.
- 14) Kobayashi T, Gotohda T, Tamakawa K, et al. Magnetic anchor for more effective endoscopic mucosal resection. Jpn J Clin Oncol 2004; 34: 118.
- 15) 大野良治, 野上宗伸, 東野貴徳, ほか. 呼吸器画像診断: 最近の進歩 MRI. 日胸 2004; 63: 556.

* * *

磁気を応用した微細鉗子・内視鏡の開発

菅原明彦 小林寿光

The development of magnetically operated microforceps and microendoscopes

Akihiko Sugawara, Toshiaki Kobayashi

Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center

Abstract

In minimally-invasive intraluminal diagnosis or treatment, catheters or endoscopes need a high degree of operator ability for guidance to appropriate routes, especially in small peripheral regions. Movable microstructures and assistant guiding technologies should be developed to make these procedures easier. The use of magnetism, which can give force to simple internal objects safely with no contact, is a possible option. To facilitate the realization of magnetic operation in clinical medicine, magnetically operated microforceps which assist endoscopic submucosal dissections in the stomach have been developed, and are being tested in clinical trials. As a next step, flexible microendoscopes which can be guided by magnetic force are being developed. Automated magnetic guidance is also being developed for future assistance in intraluminal procedures.

Key words: magnetic guidance, microforceps, microendoscope

はじめに

悪性腫瘍などの体内病変の正確な診断・治療は、その局所において行うことが重要であるが、そこに到達することが難しい場合や、到達のために侵襲的な手術を要する場合は問題である。これに対して消化管、血管、気道などの管腔を介した内視鏡やカテーテルによる手技は、最も低侵襲で局所に到達する方法であるとはいえ、特に末梢において適切な経路に沿って誘導するには高い技術を要する。この解決には微細な動作が可能な器具と、その器具の安定した操作を可能とする技術を開発する必要がある。

これまで形状記憶合金や水圧で医療器具を湾

曲する技術などが研究されていた^{1,2)}が、構造が複雑化して高価になるなど、使い捨てが原則のカテーテル検査などにはなじまない。この点で先端に磁石や強磁性体を装着した器具の誘導は、非常に単純な構造で安定した動力が期待され、体外から非接触で誘導が行えるなどほかでは得られない利点がある。

この誘導には磁気吸引力(磁気により牽引される力)と磁気トルク(磁気により磁石が回転する力)という、非常に身近な動力を利用する。しかし磁気による誘導はこれまでにカテーテル誘導の補助として研究されていた^{3,4)}が、実際の医療の現場で標準化するには至っていない。これは磁気を発生するための大型の機器を導入す

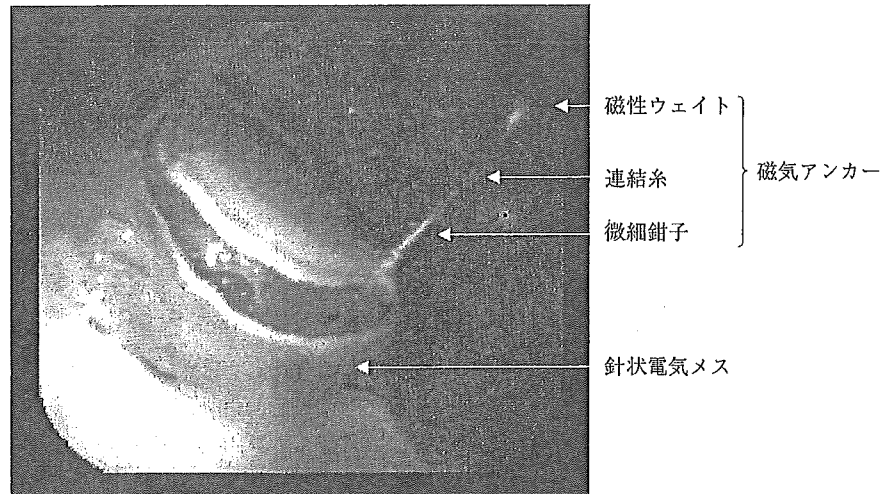


図1 磁気アンカーを使用した切除

磁気により挙上された磁性ウェイトに牽引された微細鉗子が、円周状に切開された胃粘膜(ブタ)を固定、展開している。

るには、誘導補助だけでは意義が明確ではなかったことに一因があると考えられる。そこで基礎開発の後に明確な意義をもって医療の現場で磁気誘導医療をまず具現化し、それを牽引力に一層高度な医療機器や技術を、微細加工技術やナノテクノロジーを生かして開発していくべきと考えられる。

1. 磁気を応用した微細鉗子 (磁気アンカー)

標準的な手術療法の代替ともなり得る経腔的な治療法として、早期胃癌の内視鏡的粘膜切除(endoscopic mucosal resection: EMR)⁵⁾または内視鏡的粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection: ESD)がある。この手技における問題は、経口的に挿入した内視鏡1台で操作を行うため、盲目的な操作となり切除が危険となることであるが、先端が絶縁された専用のITナイフ(insulation-tipped electrosurgical knife)⁶⁾などの開発によって問題は一部解決された。しかし手術時に助手がいらないどころか、左手による補助もできないという大きな問題が残っていた。

このような問題を根本的に解決する方法として、胃内腔の病変を把持した微細鉗子を、体外

に置いた磁気発生装置によって固定、牽引して、手術時の助手のように切除を補助する、磁気誘導微細鉗子(磁気アンカー)⁵⁾とその磁気駆動装置を開発した。磁気アンカーの基本構造は、胃粘膜の病変部に装着可能な微細鉗子と、十分な動力を発生する磁性ウェイトからなり、その間を糸で連結している(図1)。微細鉗子のみでは十分な牽引力を発生しないために一定の体積の磁性ウェイトが必要であるが、これは約1cmの外径があるために内視鏡先端の鉗子チャンネル外に保持して挿入することとした。胃内への挿入後は、微細鉗子を鉗子チャンネルから押し出すことで磁性ウェイトも外れ、微細鉗子で病変部を把持してロックする。微細鉗子先端形状は、確実かつ安全な動作のために、微細加工技術を用いて把持力を考慮して適正化している。体外に配置した磁気アンカー駆動装置の電磁石で磁界を印加することで磁性ウェイトが牽引され、微細鉗子とともに病変部を牽引する(図1)。これにより切除部が展開され、明確な切除線が規定されて安全な切除が可能となる。出血時も出血部位が明確に特定できるため止血操作も容易である。結果としてこのような手技に慣れていない医師でも、容易かつ短時間に切除することが可能となる。

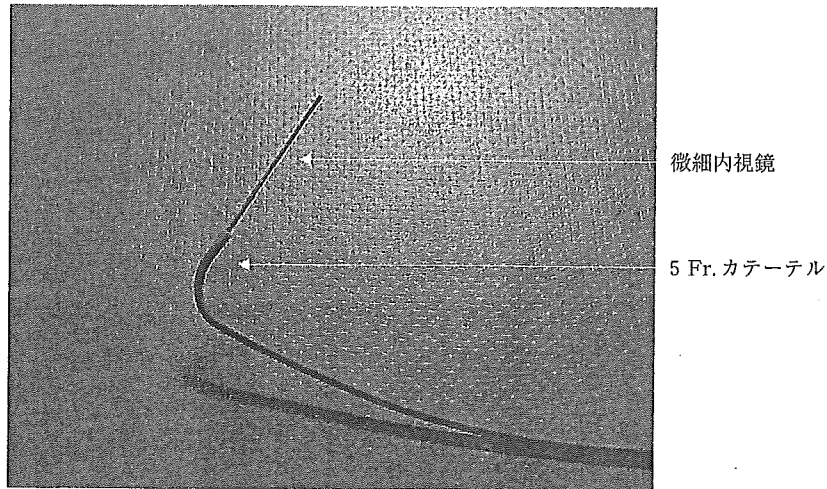


図2 外径1mmを切り、5 Fr.のカテーテルにも挿入可能な微細内視鏡
先端に磁石や強磁性体を装着すれば磁気誘導も可能である。

これまで磁気アンカー自体に各種改良を加えるとともに、磁気アンカー駆動装置も各種電磁石形状および組合せ方法を試作検証し、磁力の適正化と小型化、低消費電力化を果たし、また操作の簡易化も念頭に置いて臨床試験用装置の開発を行ってきた。現在、臨床試験を開始して症例を集積中である。

2. 磁気を応用した微細内視鏡

微細な消化管、血管、気管支などを介して早期病変の診断・治療を行うことを考えた場合には、内視鏡自体の微細化が有効である。しかし内視鏡を微細化することにより内視鏡先端の屈曲機構が装備できなくなり、また処置チャンネルも超細径化により存在意義がなくなるなどの問題が発生する。

そこで微細内視鏡を、既に病変に誘導されているカテーテルなどに挿入するものとするれば、先端の屈曲機構は必要なくなり、更にカテーテルなどの内壁と微細内視鏡との間隙を処置チャンネルとして利用すれば、微細内視鏡内に処置チャンネルを装備するより広い仮想処置チャンネルとすることができる。更にこれらのカテーテルを磁気誘導するすれば、微細内視鏡先端のステンレスキャップを磁性ステンレスとすれば磁気誘導することも可能である。この結果としてこ

れまで体内に挿入されていたカテーテルなどの管を、ほとんどすべて内視鏡化することができると考えられる。

以上のような概念で5 Fr.のカテーテルにも挿入可能な微細内視鏡の開発を行った(図2)。実際の開発における問題としてまずあげられることは、カテーテルなどの内壁と微細内視鏡の外壁が固着して抜去できなくなることである。これに関しては、微細内視鏡の表皮材質やコーティングなどによってこれまでに対策がされ、ほぼ解決されたと考えられる。次の懸案はカテーテルに挿入されることから、そのままガイドワイヤーとして使用されても折損しない、強靱性と耐久性を確保する必要があることである。この点に関しては各種試作を行っているが、引き続き研究開発を継続していく必要があると考えられる。

この微細内視鏡の概念を一歩進め、更なる微細化を行い、より低侵襲で正確、効果的な内視鏡治療も可能と考えられる。このためには、基本的な内視鏡の挿入部径を0.5mmと更に微細化することで、更に侵襲を低減して磁気誘導により病変に到達し、各種薬剤の投与やレーザー治療を行う微細内視鏡を開発する。対象病変としては初期には脳腫瘍を想定しているため、微細内視鏡の強靱性として要求されるレベルは一

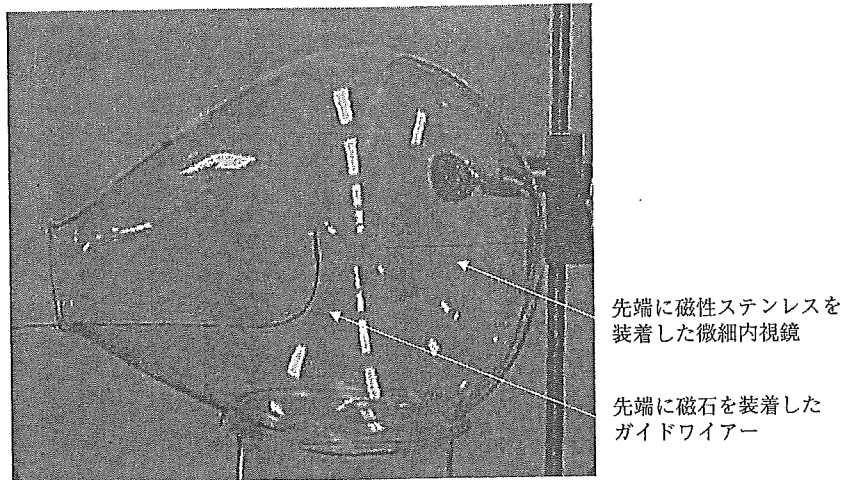


図3 磁気による被誘導物の屈曲

ガイドワイヤーでは十分な屈曲が得られているが、それより細径の微細内視鏡ではほとんど屈曲していない。このように、種々の因子が関与し開発には懸案も少なくない。

段下がり，開発が容易になると考えられる。しかし同時に微細化によって相対的な強磁性体の容積が減じ，磁気による屈曲力が減ずることも問題となる(図3)。これに関してはこれまでの磁気誘導の開発経過で得た経験を基にして，新たな概念を導入して微細内視鏡の基本仕様を作成した。更に現在，高い磁力を小型の装置で発生する目的で超伝導磁石を開発中である。この微細内視鏡治療機器装置に関しては，開発が進んだ時点で発表していく予定である。

3. コンピュータによる磁気自動誘導

医療器具や対象病変の微細化を進めると要求される操作も微細となり，現状においてさえ高度な技術が要求されている医師に，一層高い精度の操作が要求されると考えられる。この点で器具の自動誘導が実現できることが理想であるが，完全自動化されなくともこの技術は誘導補助に応用することも可能である。

これまでに磁気自動誘導の可能性を検証する基礎実験を行い，二次元気管支モデル内で各種条件を単純化することで誘導に成功している(図4)。これにはまず体内における被誘導物や病変，管腔経路の位置や形状を動画像から自動抽出して誘導ルートを探索し，これらに基づき

コンピュータにより体外の磁気駆動装置を制御することで自動誘導を行う。

理想的な磁気誘導は磁気的非直線性，体外電磁石の構造，配置，動作特性，被誘導物の磁気特性，求められる発生力，重力の影響など多岐にわたる項目を考慮していく必要があるが，現実的には被誘導物と管腔経路との干渉の方が大きな問題である。特に重力の存在は，血管内カテーテルなどのように液体中で使用するものでは無視できると考えられるが，気腔内では直接影響して摩擦力を生じるのみでなく，磁気によって対象物を三次元的に浮遊させる必要もあるなど，技術的にクリアすべき問題が多い。しかしこの基礎的開発は前述のように将来の自動誘導のみを目的とするわけではなく，必要に応じて開発された要素技術を誘導補助技術として応用していくなど，近い将来にも有用な技術開発であると考えられる。

おわりに

効果的な低侵襲診断・治療を開発して標準化していくためには，単に微細な医療器具とその操作技術を開発するのではなく，医療における必要性と開発する技術の意義を明確に把握し，適切な対象と形態を構築する必要がある。これ

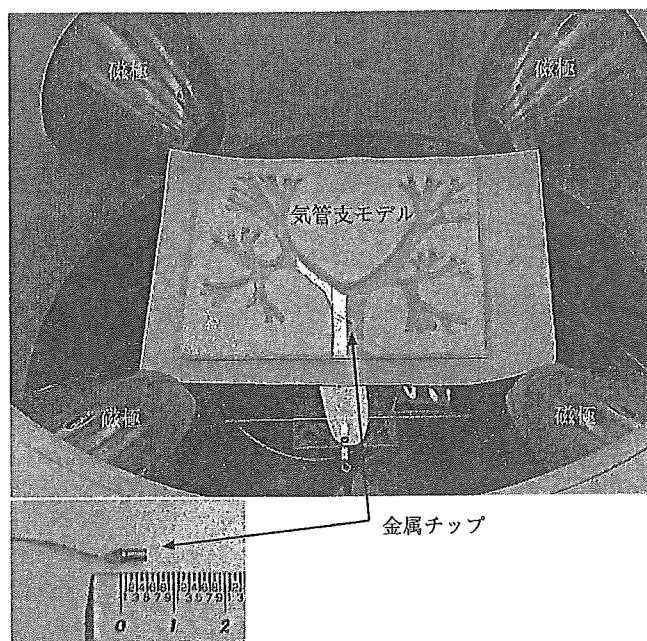


図4 単純化した条件下での磁気自動誘導
4極電磁石をコンピュータ制御することで、二次元平面(図では気管支モデル)上で磁気自動誘導を行うことが可能である。

まで医療において有用とは考えられていたが実験レベルの技術であった磁気誘導も、ようやく実用的医療技術としてのスタートラインに立ちその可能性を示し得る段階となったと考えられ

る。

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金、萌芽的先端医療技術推進研究事業によった。

■ 文 献

- 1) 水島昌徳ほか：形状記憶合金を用いた腸閉塞治療用能動カテーテル. J JSCAS 6: 23-29, 2004.
- 2) 生田幸士：マイクロナノロボティクスを用いた低侵襲医療. 日鏡外会誌 8: 36-40, 2003.
- 3) Faddis MN, et al: Novel, magnetically guided catheter for endocardial mapping and radiofrequency catheter ablation. Circulation 106: 2980-2985, 2002.
- 4) Ernst S, et al: Initial experience with remote catheter ablation using a novel magnetic navigation system: magnetic remote catheter ablation. Circulation 109: 1472-1475, 2004.
- 5) Rembacken BJ, et al: Endoscopic mucosal resection. Endoscopy 33: 709-718, 2001.
- 6) Gotoda T, et al: A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electro-surgical knife for rectal flat lesions: report of two cases. Gastrointest Endosc 50: 560-563, 1999.
- 7) 今川 敦ほか：Endoscopic Submucosal Dissection—一切開剥離術を習得する 処置具の特徴とその使い方. 消化器内視鏡 16: 717-722, 2004.
- 8) Kobayashi T, et al: Magnetic anchor for more effective endoscopic mucosal resection. Jpn J Clin Oncol 34: 118-123, 2004.

肺がん治療における陽子線・重イオン線治療

萩野尚

はじめに

陽子線ならびに重イオン線治療とは荷電重粒子線という放射線を用いた放射線治療のひとつである。荷電重粒子とはプラスに電荷した原子核であり、そのうち最も軽いものが陽子、ついでヘリウム、炭素、ネオン、シリコン、アルゴンなどがある。現在医療に用いられている粒子は陽子と炭素である。ところで、現在最も普及している放射線治療装置はリニアックで、この装置で発生させたX線を用いるが、X線の体内での吸収は表面に近いところで高く、深くなるにつれて徐々に減少する(図1)。ところが荷電重粒子線は体内に入射されても表面近くではあまり吸収されず、体内で次第に速度を落とし、止まる直前に一気にエネルギーを放出し、周囲の組織はそのエネルギーを

吸収する。これをブラッグピークと呼ぶ。病巣がこのピークの深さにあれば、周囲の正常組織への影響を最小限で済ますことが可能で、効率よく病巣部のみ放射線を照射することが可能となる。実際にはがん病巣はある程度の大きさがあるので荷電重粒子線を調整してピークの幅を拡げて使用する(これを拡大ブラッグピークと呼ぶ)。また、体表面から病巣部まで距離は一様でないため、このピーク深は治療毎に変えねばならないが、荷電重粒子線は加速エネルギーを変えることによってこの深さの調節が可能である。このような放射線ビームの加工はX線ではできず、荷電重粒子線が病巣部への線量集中性に優れていることは一目瞭然である。ただし、陽子線は電子の約1,800倍重い陽子を光速の60%くらいまで加速する必要があり、炭素は陽子のさらに12倍の重さであるので、

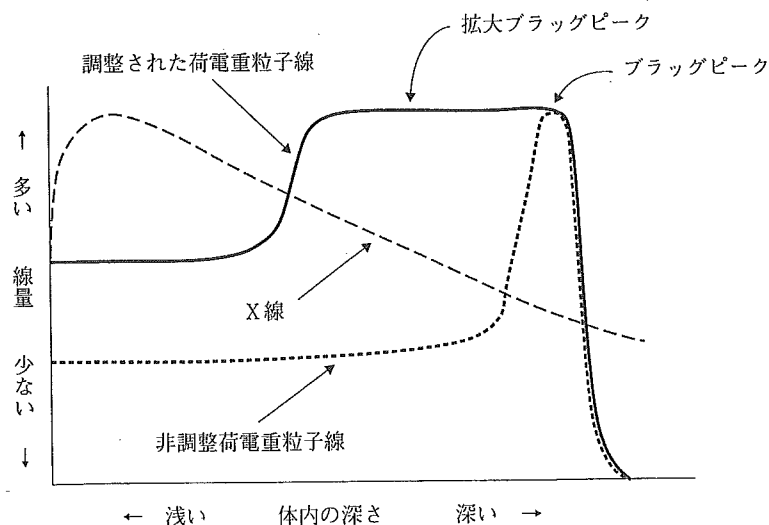


図 1 X線、荷電重粒子線、拡大ブラッグピークを形成した荷電重粒子線の深部線量分布曲線の比較

いずれも設備はリニアックより大型となるのが欠点である。陽子線と炭素イオン線の違いはその生物学的効果であり、陽子線に関してはX線とほぼ同等である。これに対して炭素イオン線は高い生物学的効果を持ち、その比は陽子線の約3倍と見積もられている。

I. 肺がん治療における陽子線・重イオン線治療の利点

陽子線・重イオン線治療では病巣のみを狙った効率の良い放射線治療が可能となるので、病巣部への線量増量により局所制御の向上が期待できる。放射線リスク臓器(肺・心臓・食道・脊髄)に近接していても安全に治療でき、さらに周囲の正常組織への線量を減らすことも可能で、その結果として副作用が少なく、外科治療では大きなリスクが予想される高齢者などについてもQOLの高い治療が可能となる。

II. 治療の方法

基本的にはリニアック等のX線治療と変わりはない。CT画像をもとに治療計画を立て、それに基づいて治療を実施するが、X線治療との違いは患者固有のコリメータ、ボラスといった器具を作製することである。これは荷電重粒子線を病巣の形や大きさに一致させて照射するための器具で、この製作に1~2日要する。また、毎回治療の直前に照射位置の確認のためにX線撮影を行い、位置ズレがある場合は補正を行う。これは荷電重粒子線治療がピンポイント照射であるために必須である。また、肺のように病巣の呼吸性移動がある部位への照射の際には呼吸同期装置を用いて、一定呼吸相の時のみビームが出射されるように工夫が施されている。1回の治療に要する時間は20~30分であり、そのうち正味の照射時間はたかだか1~5分程度である。

III. 今までの治療成績

1. 筑波大学における陽子線治療

筑波大学陽子線医学利用研究センターでは1983~2000年の間に51例の非小細胞肺癌患者が陽子線を用いて治療された¹⁾²⁾。治療は高エネルギー加速器研究機構の250MeV陽子線が用いられた。この施設は本来は物理研究用で、医療のための使用期間と時間を限定された形で臨床応用した結果である。臨床病期別ではI期;28例,II期;

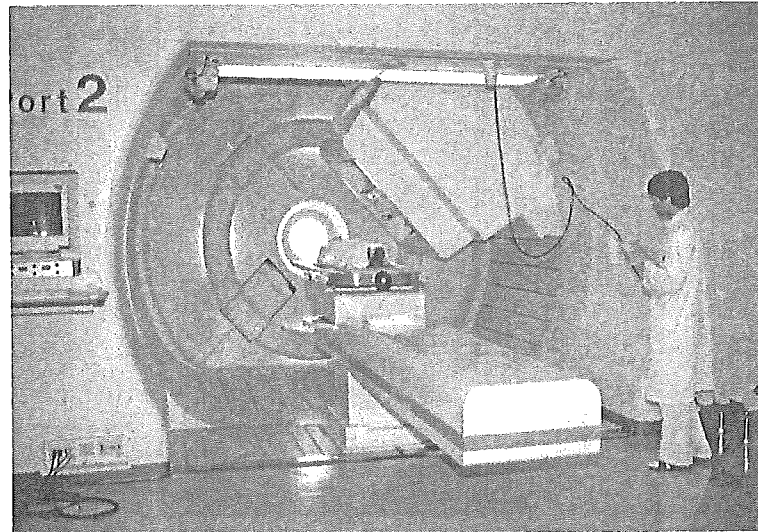
9例,III期;8例,IV期;1例,再発;5例であった。病理学的には扁平上皮癌;33例,腺癌;17例,大細胞癌;1例であった。総線量中央値76Gy(49.0~93.0Gy)が1回線量中央値3.0Gy(2.0~6.0Gy)で照射された。全症例の5年粗生存率はそれぞれ29%であった。I期に限るとIA期(cT1N0)9例とIB期(cT2N0)18例の5年粗生存率はそれぞれ70%,16%と有意にIA期の方が良好であった。IA期の治療成績は外科治療に匹敵するものである。しかし、IB期では照射野内局所再発が32%に、照射野外リンパ節再発が21%に、局所・領域再発が42%に認められ、線量増量や縦隔リンパ節照射の必要性が示唆された結果であった。

本研究は物理研究用の装置を使用期間と時間を限定された形で臨床応用した結果である。したがって、使用条件の厳しい中で行わざるを得ず、総線量や1回線量にばらつきがみられたのはやむを得ない。また、使用装置も垂直門と水平門という限られた角度からの使用しかできなかったという制約もあった。その中で通常の放射線治療に比べて10~25%の線量増量を行うと、特にIA期の治療成績をこれだけ引き上げることができる、ということを示した貴重な報告である。

2. ロマリンダ大学メディカルセンター(LLUMC)における陽子線治療

LLUMC(米国・カリフォルニア州)は1990年に世界で初めての病院設置型医療専用陽子線治療装置を導入した³⁾。この装置は250MeVの加速エネルギーを持ち、深部の腫瘍でも十分対応可能な能力があることと、回転ガントリー照射装置の採用により患者はベッド仰臥位のまま任意の方向から照射が可能である点で画期的である(図2)。

I~III A期の医学的手術不能非小細胞肺癌患者に対する陽子線治療の臨床試験が行われた⁴⁾。心肺機能の比較的良好な患者においてはX線45Gyによる原発巣+縦隔照射に引き続いて原発巣への28.8GyE(GyE:Gray Equivalentの意味で、X線γ線の生物線量に相当する放射線の量を指す。ちなみに、LLUMC,国立がんセンター東病院ではX線に対して陽子線の生物学的効果は1.1倍としているので物理線量×1.1がこのGyE量に相当する)が追加され(総線量73.8Gy)、心肺機能の悪い(呼吸機能;FEV1</=1.0L,鬱血性心不全)患者においては原発巣のみ51GyEの陽子線単独照射が行われた。1994~1998年の間に37例が



患者は寝台に仰臥位のままで、任意の方向からの陽子線照射が可能である。

図 2 国立がんセンター東病院の陽子線回転ガントリー照射室

治療され、臨床病期Ⅰ期；27例，Ⅱ期；2例，ⅢA期；8例，平均年齢72歳（54～87歳），平均腫瘍径3.6cm（1.5～8cm）であった。18例はX線＋陽子線，19例が陽子線単独での治療となった。観察期間中央値14月において，ステロイドを要する放射線肺臓炎を併発したのは2例のみであった。また，2年無病生存率は全体で63%，Ⅰ期86%，2年局所制御率は全体で87%であった。最近Ⅰ期のみの陽子線単独の治療成績が発表され⁵⁾，51GyE/10回/2週のプロトコルで22例，60GyE/10回/2週で46例が治療された。対象の平均年齢は72歳（52～87），男女比は30/38，ⅠA/ⅠB期は29/39，手術不能/手術拒否は63/5という内訳であった。観察期間中央値30月において，3年局所制御率は74%，3年粗生存率ならびに原病生存率はそれぞれ44%，72%であった。局所制御率はT1/T2で87%/49%，生存率は51GyE群/60GyE群で27%/55%とそれぞれ有意差があった。

Ⅰ期非小細胞肺癌に対する従来のX線による治療成績は2年粗生存率で5～43%，局所再発率は42～55%である。LLUMCの良好な治療成績は陽子線の線量集中性を利用した線量増量の結果であり，また，有害事象が極めて低値であるのは回転ガントリーによる最適な方向からのビームを用いているなどの照射技術の進歩が大きく関与しているものと思われる。

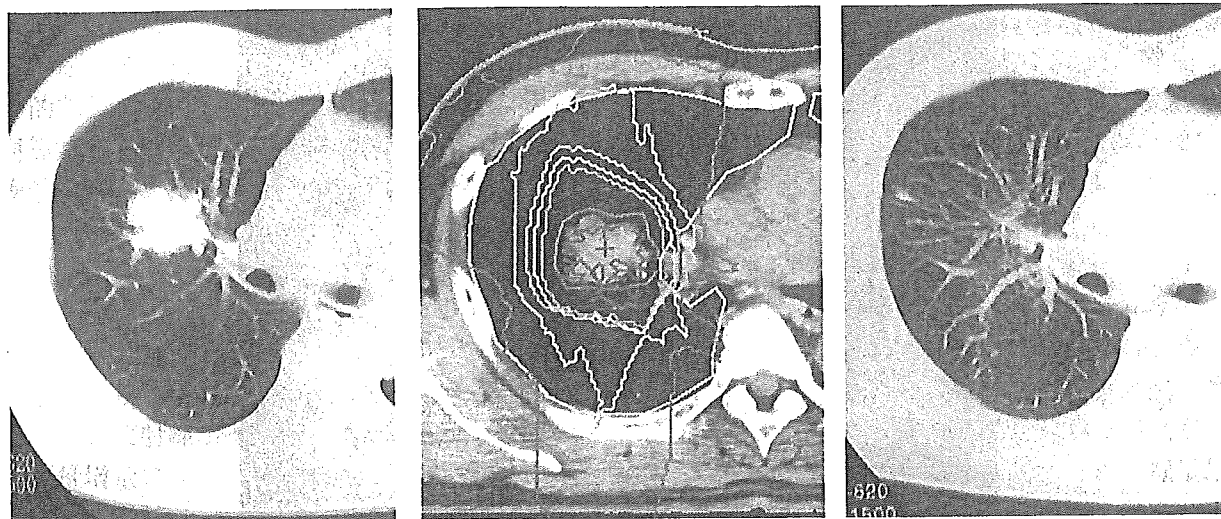
3. 国立がんセンター東病院における陽子線治療

国立がんセンター東病院はLLUMCに続く世

界で2番目となる病院設置型医療専用陽子線治療装置を導入し，1998年より臨床使用を開始した⁶⁾。LLUMC同様，回転ガントリー照射装置を設置している。また，呼吸同期照射を用いて治療を行っている。

Ⅰ期非小細胞肺癌に対しては最大耐容線量を求めるための線量増量臨床第Ⅰ相試験を実施した⁷⁾。対象は手術不能・不適非小細胞肺癌患者で，cT1-2N0M0，かつ腫瘍最大径5cm以下のものである。呼吸機能としてPaO₂が60Torr以上のものを適格とした。線量増量スケジュールは分割回数を20回/5週（週4回照射）に固定し，70GyEから開始し，80，88，94，98と5段階で上げる。1レベル最低3例を登録し，治療開始後90日以内の急性期有害事象が1/3以下であったら次のレベルへ進むこととした。レベル3（88GyE/20分割/5週）の安全性が確認され，レベル4（94Gy）において症例集積が困難となったため本試験は中止した。

尚，同じ対象に対してプラクティスとしては80～88GyE/20分割/4～5週を用いており，前述の第Ⅰ相試験と合わせて2003年10月までに治療された36例のⅠ期非小細胞肺癌患者を解析した⁸⁾。対象の年齢中央値は75歳（63～87），男女比は29/7，ⅠA/ⅠB期は17/19，手術不能/手術拒否は22/14という割合であった。線量増量試験症例も含むため，照射線量は70/80/88/94GyEが3/16/16/1例であった。観察期間中央値18月において，2年局所制御率93%，2年粗生存率は81%であった。



左：T2N0M0 非小細胞肺癌治療前。
 中：陽子線（3門照射）の線量分布図。
 右：80Gy 陽子線照射後。放射線肺臓炎
 を起こすことなく腫瘍は消失した。

図 3 陽子線治療前後の CT 画像と線量分布

表 1 I 期非小細胞肺癌に対する荷電重粒子線治療成績

施設	線質	線量・分割	症例数	局所制御率 (%)	生存率 (%)		
					全体	IA 期	IB 期
筑波大学	陽子線	Median 76Gy	28	57(5年)	30(5年)	70	16
ロマリンダ大学	陽子線	51~60GyE/10回/2週	68	74(3年)	44(3年)	NA	NA
国立がんセンター東病院	陽子線	70~94GyE/20回/4~5週	36	93(2年)	81(2年)	86	78
放医研	炭素イオン線	59.4~95.4GyE/18回/6週 68.4~79.2GyE/9回/3週	81	76(5年)	42(5年)	64	22

NA : not available

晩期有害事象として grade 3 の肺障害が 3 例に認められた。

4. 放医研における炭素イオン線治療

炭素イオン線は相対生物学的効果比が 3.0 と高く、放射線による亜致死障害からの回復が少ないため分割回数の少ない照射の有効性が示唆されている。I 期非小細胞肺癌に対して 1994 年から行われた 18 分割/6 週ならびに 1997 年から行われた 9 分割/3 週による線量増量試験の結果が報告されている⁹⁾。18 分割では 59.4~95.4GyE が、9 分割では 68.4~79.2GyE の間で線量増量が図られ、前者には 47 例、後者には 34 例が登録された。合計 81 例の年齢中央値は 72 歳 (47~85)、男女比は 60/21、IA/IB 期は 40/41 例であった。観察期間中央値 52.6 月において、5 年局所制御率 72%、5 年粗生存率、原病生存率はそれぞれ 42%、60% であっ

た。5 年生存率は IA 期 64%、IB 期 22% で有意差があった。また全体で 3 例の grade 3 の放射線肺臓炎を認めた。

以上の結果を表 1 にまとめた。

IV. 今後の方向性

肺癌に対する陽子線・炭素イオン線治療の転換点は LLUMC のような病院設置型医療専用治療施設の登場による。すなわち、フルタイム癌治療に使用可能、高エネルギー荷電重粒子線により深部臓器癌に適応可能、回転ガントリー等の採用により体幹部照射が容易、呼吸同期照射の採用による高精度照射という 4 つのキーワードが挙げられる。肺野末梢型の小型腫瘍に対する治療成績は外科治療に匹敵することがあきらかになりつつある。ただし、IA 期 (T1N0M0) については X 線