

置関係を決定し、操作性と安全性が損なわれず撮像が可能なレイアウトを検討し、装置の構成を決定する。

## 2. 磁気シールドの検討

X線透視装置の漏れ磁界の影響を確認するため、実施予定の動物実験施設が保有するCアームを用いて、磁界発生コイルを接近させながら撮像してその画像を取得し、透視装置における許容磁界強度を確定する。あわせて、アクティブに漏れ磁界を打ち消すキャンセルコイルの効果を確認する。

次に、決定された超電導電磁石の仕様を基に、縮小スケールモデルの常電導電磁石を製作し、磁界の強度、分布を実測することで、実際の超電導電磁石の磁界の分布を推測する。さらに微細内視鏡モデルを用いて操作性の確認を行う。

次に、様々な形状の磁気シールドを模擬的に製作し、上記の常電導電磁石に設置してその効果を実測により確認する。

以上より磁気シールドの形状、大きさを決定する。

## 3. 装置の試作および動物実験の実施

ここまでに検討し決定された項目を基に超電導誘導装置を試作する。そしてその装置をもって動物実験施設においてブタを用いた動物実験を実施し、X線透視下での誘導が可能かどうか検証をする。

(倫理面の配慮)

動物実験を実施するにあたり、動物愛護の観点から実験は必要最小限の数に留めるものとする。

## C. 研究結果

### 1. 磁界発生部の仕様、装置のレイアウト構成の決定

磁界発生部は、漏れ磁界低減と、低い通電電流で離れた場所に効率よく磁界を作用させるため、鉄芯を入れた構造とした。また磁極の直径は200mmとした。

また、X線透視装置はX線発生部と撮像部を鉛直に配して位置を固定し、ブタを動かすことによって誘導を行うレイアウトとした。これにより、被誘導物を移動することで、磁極への接近によって、被誘導物の磁性体が吸引力あるいは回転力によって移動し誘導される。磁界発生部は基本的に位置は固定するが、ブタを移動することによって撮像の視野からはずれる可能性を考慮して、磁界発生部も移動できる構造とした。

### 2. 磁気シールドの検討

動物実験施設が保有するX線透視装置を用いて、撮像面に近接させたソレノイドコイルから磁界を発生させて透視画像に対する影響を調査した(図1)。



図1 実験の様子

まず無印加の状態ですべて透視画像を確認し（図2）、次にコイルを撮像面と平行に設置し、撮像面と垂直な磁界のベクトルが最大となるようにした。このとき透視画像は撮像面での磁界の強度が0.8 Oe で画像が若干回転するような歪みが生じ、1.8 Oe で明らかな歪みを確認した。さらに、4.7 Oe では中心の小さな領域を除いてフォーカスが合わないぼけた画像となった（図3）。

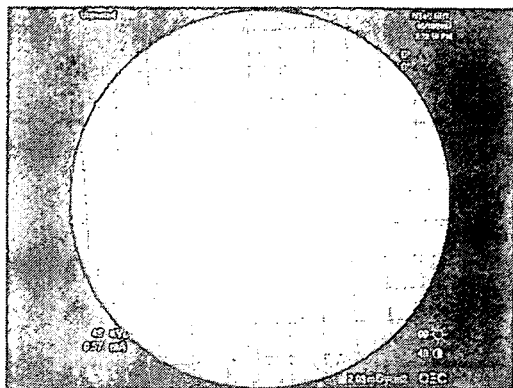


図2 無印加時の画像

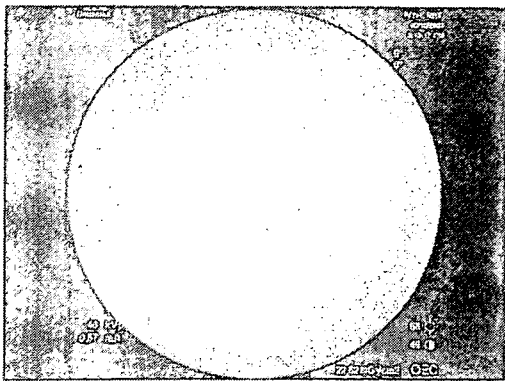


図3 4.7 Oe 時の画像

また、コイルを撮像面に対し垂直に設置し、撮像面と平行な磁界のベクトルが最大となるようにした場合は、撮像面のコイル

に最も近い端部で5 Oe のときに、波状の歪みを確認した。

以上より、撮像面に対し垂直な磁界の成分の影響が大きいこと、そして実用的に透視装置を使用するために、撮像面表面で垂直な磁界成分を2 Oe 以下にする必要性を確認した。

また、漏れ磁界を、逆向きの磁界を発生させて打ち消すキャンセルコイルを使用した実験も同時に行い、効果があることが確認できた。

次に、縮小スケールモデルの常電導型電磁石を製作し、磁界測定を行った。超電導電磁石の1/2スケールモデルとして、磁極直径100 mm、磁極間隔150 mm、50 A 通電で発生磁界約4 kOe の常電導電磁石を用いて、磁界の測定と、あわせて微細内視鏡モデルの屈曲実験を行い操作性を確認した。

また、2倍の電流を通電し、超電導電磁石と同等以上の磁界（約6 kOe）を発生させて漏れ磁界の実測を行った。測定点は、1/2モデルで磁極間隔中心から250 mm のところで、これはフルスケールでおおよそX線透視装置の撮像面の位置に当たる位置と推測される。結果は最大で820 Oe であった。

次に、この1/2モデルを用いて、模擬的に様々な形状の磁気シールドを製作し、キャンセルコイルとも組み合わせてその効果を実測した。（表1）

測定は、電磁石の磁極上に鉄板で製作した模擬シールドを固定し、フルスケールで

X線透視装置の撮像面と推測される高さでの、撮像面に垂直な磁界（Z方向）の強度を測定した。

シールドHおよびLについては、組み合わせたキャンセルコイルの調整で、Z方向の磁界を0にすることが可能であった。

シールド 形状	Z方向磁 界 Oe	シールド 形状	Z方向磁 界 Oe
A	540	G	199
B	652	H	87
C	325	I	210
D	236	J	163
E	258	K	233
F	202	L	78

表1 各種磁気シールドのZ方向磁界

### 3. 装置の試作および動物実験の実施

以上の実験結果から、磁気誘導装置の仕様を最終決定し、試作を行った。

超電導電磁石(図4)は、幅1110mm、高さ510mm、奥行225mm、重量は約350kgとなっている。発生磁界は、30A通電で磁極表面中心において約2.5kOeである。また、磁極の中心軸上で、表面から100mm離れたところで約1.4kOeの磁界を発生する。

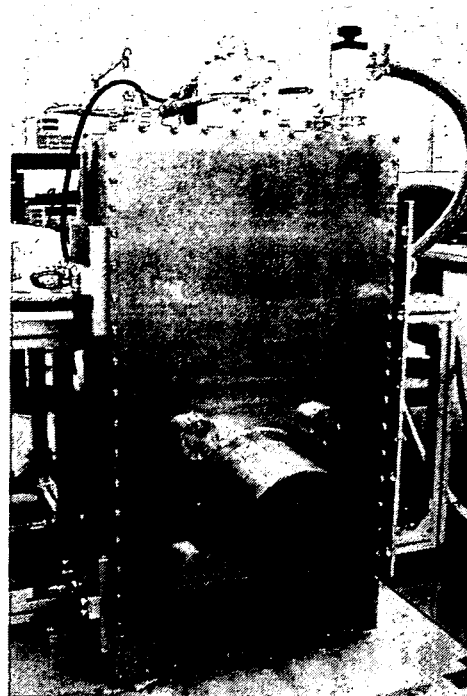


図4 超電導電磁石外観（縦置状態）

超電導電磁石は、体軸方向に移動させることができる架台を介してベッドに固定される。ベッドの天板上にはアクリル板が置かれ、簡単な構造でブタを動かせる構造となっている。また、ベッドには磁気シールド板が各所に取り付けられ、漏れ磁界対策とX線透視装置の保護を行っている。さらに、撮像部の周囲にシールドおよびキャンセルコイルがセットされている。

これらは分割して輸送、動物実験施設で組み立てができるようにユニット化されている。

この装置を用いて、2007年12月に動物実験施設においてブタを用いた動物実験が実施された。

X線透視装置との併用については、磁界発生部が磁極表面で約1.6kOeの発生磁

界までは、キャンセルコイルの調整で挿入された微細内視鏡を識別することができた(図5)。しかしながらそれ以上は識別が困難であった。

また、微細内視鏡の誘導については、時間は要したがその先端の向きを変えることができたのを透視画像で確認した。

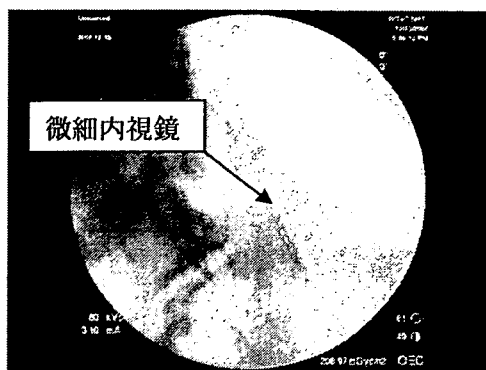


図5 1.6 kOe 時の透視画像

#### D. 考察

動物実験の結果から、磁気誘導装置と X 線透視装置の併用は、基本的に可能であることが実証できた。一定の磁界強度以上で透視画像に影響が出たが、磁気シールドの厚みや、キャンセルコイルの発生する磁界の範囲、均一性などを最適化することによって解決できると考えられる。

また、微細内視鏡の誘導については、自由空間に置かれた場合と実際に管腔内に挿入された場合では様態が大きく異なり、実験の段階でより実際の条件に近いモデルを用いることが重要であると考えられた。

#### E. 結論

今年度開発試作した超電導磁気誘導装置は、動物実験施設に搬入、設置可能な装置という制限のもとで、X 線透視装置による透視下での誘導が基本的に可能であることが示された。今後は、より高磁界においても安定した透視画像が得られるための、磁気シールドやキャンセルコイルなど個々の要素の最適化と、誘導の操作性と確実性を高める磁界発生部の開発を継続して行っていく。

#### F. 研究発表

なし。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nomori H, <u>Kobayashi T</u> , et al.	Sentinel node navigation segmentectomy for clinical stage IA non-small cell lung cancer	The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	133(3)	780-785	2007
井上啓史, <u>執印太郎</u> , 他.	蛍光スペクトラム解析に基づく膀胱癌診断の試みー光線力学技術の膀胱癌治療への応用ー	Japanese Journal of Endourology and ESWL	20(1)	50-55	2007
井上啓史, <u>執印太郎</u> , 他.	膀胱癌の光力学的診断	Japanese Journal of Endourology and ESWL	20(1)	112-120	2007

# Sentinel node navigation segmentectomy for clinical stage IA non-small cell lung cancer

Hiroaki Nomori, MD, PhD,<sup>a</sup> Koei Ikeda, MD, PhD,<sup>a</sup> Takeshi Mori, MD,<sup>a</sup> Hironori Kobayashi, MD,<sup>a</sup> Kazunori Iwatani, MD,<sup>a</sup> Koichi Kawanaka, MD, PhD,<sup>b</sup> Shinya Shiraishi, MD, PhD,<sup>b</sup> and Toshiaki Kobayashi, MD, PhD<sup>c</sup>



From right to left: Drs Nomori, Mori, and Ikeda.  
The Bronze statue is Dr Shibasaburo Kitasato

**Objective:** Intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes was conducted to determine the final indication for segmentectomy for clinical T1 N0 M0 non-small cell lung cancer.

**Methods:** Between April 2005 and July 2006, 52 patients with clinical T1 N0 M0 non-small cell lung cancer were prospectively treated by segmentectomy with sentinel node identification. The day before surgery, technetium-99m tin colloid was injected into the peritumoral region. After segmentectomy and lymph node dissection, sentinel nodes identified by measuring radioactive tracer uptake were examined for intraoperative frozen sections, which were serially cut 2 to 3 mm in thickness. When sentinel node metastasis was observed, segmentectomy was converted to lobectomy.

**Results:** Sentinel nodes were identified in 43 (83%) patients. The average number of sentinel nodes was  $1.6 \pm 0.9$  (range: 1–5) per patient. Of 3 patients with metastatic sentinel lymph nodes, 2 underwent lobectomy and 1 larger segmentectomy. None of the other 40 patients had metastatic sentinel lymph nodes and therefore they were treated with segmentectomy. Pathologic staging with permanent sections was N0 in all of the 40 patients. On the other hand, in 9 patients whose sentinel nodes could not be identified, intraoperative frozen sections were required for  $5.4 \pm 2.3$  lymph nodes, which was significantly more than  $1.6 \pm 0.9$  in the 43 patients with sentinel node identification ( $P < .001$ ).

**Conclusion:** Sentinel node identification is useful to determine the final indication of segmentectomy for clinical T1 N0 M0 non-small cell lung cancer by targeting the lymph nodes needed for intraoperative frozen section diagnosis.

From the Departments of Thoracic Surgery<sup>a</sup> and Radiology,<sup>b</sup> Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Honjo, Kumamoto, Japan; and the Department of Assistive Diagnostic Technology,<sup>c</sup> National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan.

This work was supported, in part, by Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan.

Received for publication Aug 20, 2006; revisions received Oct 7, 2006; accepted for publication Oct 23, 2006.

Address for reprints: Hiroaki Nomori, MD, PhD, Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, 1-1-1 Honjo, Kumamoto 860-8556, Japan (E-mail: hnomori@qk9.so-net.ne.jp).

J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133:780-5  
0022-5223/\$32.00

Copyright © 2007 by The American Association for Thoracic Surgery

doi:10.1016/j.jtcvs.2006.10.027

In 1995, the Lung Cancer Study Group<sup>1</sup> conducted a prospective randomized controlled trial of limited resection versus lobectomy for clinical T1 N0 M0 non-small cell lung cancer (NSCLC) and concluded that the former was inferior to the latter regarding local recurrence and survival. However, the limited resection group in the study included both segmentectomy and wedge resection, and the curability for T1 N0 M0 NSCLC differed between the two procedures. On the other hand, there have been several reports describing that survivals were similar between patients treated with segmentectomy and those with lobectomy.<sup>2-7</sup>

The most important issue regarding segmentectomy versus lobectomy is whether postoperative local recurrence is increased. Whereas Warren and Faber<sup>8</sup> reported local recurrence in 15 (22.7%) of 66 patients after segmentectomy versus 5 (4.9%) of 103 patients after lobectomy, other authors reported that local recurrence after segmentectomy with complete dissection of hilar and mediastinal lymph nodes was equal to that after lobectomy.<sup>3-6</sup> However, for determining the final indication for segmentectomy, intraoperative frozen sections must be examined for all of the hilar

**Abbreviations and Acronyms**

CT	= computed tomography
FDG-PET	= fluorodeoxyglucose–positron emission tomography
NSCLC	= non–small cell lung cancer
SN	= sentinel node
SPECT	= single photon emission computed tomography

and lobe-specific mediastinal lymph nodes to confirm the intraoperative N staging to be N0.<sup>3-6</sup>

A sentinel node (SN) is defined as the first lymph node within the lymphatic basin reached by lymph draining from the primary lesion. Recently, SNs have been identified by a radioactive tracer with or without dye during surgery for melanoma, breast cancer, gastrointestinal cancer, and lung cancer to reduce lymph node dissection.<sup>9-14</sup> We<sup>13,14</sup> previously reported that SN identification with technetium-99m tin colloid could establish the first site of nodal metastasis in NSCLC.

In the present study, we used SN identification to target the lymph nodes submitted for intraoperative frozen section diagnosis, which might determine the indication of segmentectomy. In addition, unlike Tsubota,<sup>3</sup> Okada,<sup>4</sup> Yoshikawa,<sup>5</sup> and their associates, who proposed that the indication for segmentectomy was T1 N0 M0 NSCLC less than 2 cm in size, we proposed that it was T1 N0 M0 NSCLC without size limitation. Because SN identification served as the final indication of segmentectomy, we named the procedure “sentinel node navigation segmentectomy.”

**Patients and Methods****Eligibility**

The study protocol for SN navigation segmentectomy was approved by the Ethics Committee of Kumamoto University Hospital in March 2005. Informed consent was obtained from all patients after discussing the risks and benefits of the proposed surgery with their surgeons.

**Patients**

Between April 2005 and July 2006, 103 patients with NSCLC underwent surgical treatment. Of these, 73 patients had stage c-T1 N0 M0 cancer according to the findings of both computed tomography (CT) and fluorodeoxyglucose–positron emission tomography (FDG-PET). SN navigation segmentectomy was prospectively performed when (1) c-T1 N0 M0 NSCLC was identified in the peripheral lung; (2) the tumor on CT was more than 2 cm away from the pulmonary vein running at the boundary of the affected segment; (3) intraoperative frozen sections of SN showed no metastasis; (4) the surgical margin was intraoperatively found to be more than 2 cm from the tumor; and (5) tumors located centrally within the inner one third of the lung or in the right middle lobe were excluded. The stage of disease was based on the

**TABLE 1. Lymph node nomenclature**

N2 node	N1 node
Superior mediastinal	Hilar
No. 1. Highest mediastinal	No. 10. Hilar
No. 2. Paratracheal	No. 11. Interlobar
No. 3. Pretracheal	No. 12. Lobar
No. 4. Tracheobronchial	
Aortic	Intrapulmonary
No. 5. Botallo	No. 13. Segmental
No. 6. Para-aortic	No. 14. Subsegmental
Inferior mediastinal	
No. 7. Subcarinal	
No. 8. Paraesophageal	
No. 9. Pulmonary ligament	

TNM classification of the International Union Against Cancer.<sup>15</sup> The lymph node nomenclature used was according to the lymph node map of Naruke and associates,<sup>16</sup> which was approved by the Japan Lung Cancer Society (Table 1).

**Administration of Radioactive Colloid**

The day before surgery, a 23-gauge needle was introduced into the peritumoral region under single photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) system guidance, which incorporates a gantry-free SPECT with dual-head detectors (Sky-light; ADAC Laboratories, Milpitas, Calif) and an 8 multidetector CT scanner (Light-Speed Ultra; General Electrics, Milwaukee, Wis). Technetium tin colloid (6–8 mCi) suspended in a 1- to 1.5-mL volume was injected in a single shot. SPECT/CT was performed 5 minutes after the injection and the next morning just before the operation.

**SN Identification**

The radioactivity of the resected lymph nodes was counted with a handheld gamma probe (Navigator; Auto Suture Japan, Tokyo, Japan). The radioactivity was measured for a 10-second period. SN was defined as any node for which the count was more than 5 times the radioactivity of the resected tissue with the lowest count.

**SN Navigation Segmentectomy**

Under thoracotomy, SN navigation segmentectomy was performed as follows: (1) Pulmonary arteries and bronchi of the affected segments were cut at the hilum; (2) pulmonary veins along the boundary of segments were isolated from the center to periphery; (3) the affected segments along the pulmonary veins were resected with staplers; (4) the hilar and systematic mediastinal lymph nodes were dissected; (5) the radioactivity of dissected lymph nodes was counted for SN identification; (6) SNs were examined by intraoperative frozen sections, which were serially cut 2 to 3 mm in thickness; (7) if the intraoperative frozen sections of the SN showed no metastasis, the operation was completed with segmentectomy; (8) if the sections of the SN showed metastasis, lobectomy was performed; and (9) if the SN could not be identified because radioactivity of the lymph nodes was low, all of the hilar and lobe-specific mediastinal lymph nodes were submitted for

**TABLE 2. Sites of segmentectomy**

Segment	No. of patients	Segment	No. of patients
<b>Right</b>		<b>Left</b>	
<b>Upper lobe</b>		<b>Upper lobe</b>	
S1	3	S1 + 2	4
S2	2	S3	2
S1 + S2	2	S1 + 2 + 3	9
S3	2	S4 + 5	7
S3 + S2b	1		
S2 + S3a	1		
<b>Lower lobe</b>		<b>Lower lobe</b>	
S6	4	S6	3
S7 + 8	1	S8	1
S8	1	S8 + 9	2
S9 + S10	2	S9 + 10	1
S7-10	1	S10	1
S6 + S9 + S10	1	S8-10	1
<b>Total</b>	<b>21</b>		<b>31</b>

Right upper lobe: S1, apical; S2, anterior; S3, posterior. Right lower lobe: S6, apical; S7, medial; S8, anterior; S9, lateral; S10, posterior. Left upper lobe: S1+2, apical posterior; S3, apical anterior; S4, superior lingular; S5, inferior lingular. Left lower lobe: S6, apical; S8, anterior; S9, lateral; S10, posterior.

intraoperative frozen section. Lobe-specific lymph nodes were defined as follows: No. 3 and No. 4 for the right upper lobe, No. 5 for the left upper lobe, and No. 7 for the lower lobe of both sides.<sup>17</sup>

**Primary End Points of the Study**

Primary end points of the study are as follows: (1) Can SN identification diagnose pathologic N stage during segmentectomy? (2) Are the survival and local recurrence after SN navigation segmentectomy similar to those after lobectomy?

**Statistical Analysis**

All data were analyzed for significance by the 2-tailed Student *t* tests. All values in the text and tables are given as mean ± SD.

**Results**

Operative procedures for the 73 patients with c-T1 N0 M0 were lobectomy in 12 patients, segmentectomy in 52, and wedge resection in 9. The reasons for conducting lobectomy in the 12 patients were as follows: (1) tumors in the right middle lobe in 5 patients; (2) tumors located centrally in 5 patients; (3) multiple lesions in the same lobe in 1 patient; and (4) thoracoscopic lobectomy as requested by the patient. As a result, 52 patients were consecutively enrolled for SN navigation segmentectomy. Table 2 shows the sites of segmentectomy for the 52 patients. The average number of dissected lymph node stations and lymph nodes per patient was 6 ± 1.8 stations and 12.5 ± 5.9 lymph nodes, respectively. Among the 52 patients, SNs could be identified in 43 (83%). The time needed for SN identification was within 5

**TABLE 3. Characteristics of patients with and without sentinel node identification**

	Sentinel lymph node	
	Identifiable	Nonidentifiable
Mean age (y)	69 ± 7	71 ± 7
Sex		
Male	26	8
Female	17	1
Mean tumor size (cm)	1.9 ± 0.7	2.1 ± 0.7
Histologic type		
Adenocarcinoma	37	6
Squamous cell carcinoma	4	2
Adenosquamous carcinoma	2	1
No. of lymph nodes submitted for intraoperative frozen diagnosis	1.6 ± 0.9	5.4 ± 2.3*
Pathologic TNM		
T1 N0 M0	39	9
T2 N0 M0	1	0
T1 N1 M0	1	0
T2 N1 M0	1	0
T1 N2 M0	1	0
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>9</b>

\**P* < .001.

minutes in each patient. The characteristics of the 43 patients with SN identification and of the 9 patients without are shown in Table 3. Average tumor size on CT was 1.9 ± 0.7 cm (range: 0.8–3.0 cm) and 2.1 ± 0.7 cm (range: 1.4–3.0 cm) in the patients with and without SN identification, respectively. Seventeen (40%) of the 43 patients with SN identification and 4 (44%) of 9 patients without had tumors larger than 2 cm. Pathologic tumor stages in the 43 patients with SN identification were T1 N0 M0 in 39, T2 N0 M0 in 1, T1 N1 M0 in 1, T2 N1 M0 in 1, and T1 N2 M0 in 1, whereas the stage in all 9 patients without SN identification was p-T1 N0 M0. The tumors in 2 patients were pathologically classified as T2; one tumor was spread over the pleura and the other was more than 3 cm in size in the permanent section. The average number of lymph nodes submitted for intraoperative frozen section examination was significantly less in the 43 patients with SN identification (1.6 ± 0.9 [range: 1–5] per patient) than in the 9 patients without SN identification (5.4 ± 2.3 [range: 3–10] per patient) (*P* < .001).

Table 4 shows the SN identified in the hilar lymph node stations. The number of stations having SN increased in numeric order from No. 10 to 13 stations. In the mediastinal lymph node stations, the SN was identified in 15 of the 43 patients (35%). Eleven of the 15 patients had SNs in both the hilar and mediastinal lymph node stations, whereas the remaining 4 patients had SNs only in the mediastinum. The distribution of mediastinal SNs is shown in Table 5, which



**TABLE 4. Sentinel lymph node mapping in the hilar lymph node stations**

Station	Sentinel nodes	
	No. of patients	Percent
10	7/3	16.3
11	7/43	16.3
12	12/43	27.9
13	22/43	51.2

was lobe-specific; that is, 3 of the 10 patients with primary tumor in the right upper lobe had SN in No. 3 or 4 stations; 3 of the 9 patients with primary tumor in the right lower lobe had SN in No. 7, 3, or 4 stations; 8 of the 18 patients with primary tumor in the left upper lobe had SN in No. 5 station; and 2 of the 6 patients with primary tumor in the left lower lobe had SN in No. 7 station.

In 3 (7%) of the 43 patients with SN identification, metastasis was found in the SN by intraoperative frozen section (Table 6). For 2 of the 3 patients (patients 1 and 2), operative procedures were converted to lobectomy. The operative procedure for the remaining patient (patient 3) was converted from posterior apical segmentectomy to larger segmentectomy (upper division segmentectomy, but not to upper lobectomy), because of his age (80 years old). Pathologic N stages were N1 in 2 patients and N2 in 1 patient. Although both patients 1 and 2 had metastasis only in the SN, patient 3 had metastasis in both SN (No. 5) and non-SN (Nos. 12 and 13). Tumors in all of the other 40 patients were classified as p-N0 by permanent sections.

There were no complications associated with radioisotope injection necessitating tube drainage, such as bleeding or severe pneumothorax. One patient had empyema 3 days after segmentectomy, which was cured by drainage and antibiotics on the 23rd postoperative day. There were no the other major complications associated with segmentectomy, including prolonged air leakage of more than 5 days. The postoperative follow-up was performed by chest and abdominal CT and brain magnetic resonance imaging every 3 months after the operation. No patients were lost to follow-up. The mean follow-up period after surgery in the 52 patients was 8 months (range: 1–15 months). Postoperative recurrence occurred in 1 patient, who underwent an apical segmentectomy of the right lower lobe for adenosquamous carcinoma 2.9 cm in size. The recurrence was at 5 months after segmentectomy, at the extraregional lymph node for tumor in the right lower lobe, that is, at the interlobar lymph node (No. 11) between the right upper lobe and middle lobe, and treated by completion pneumonectomy. During the segmentectomy of this patient, No. 13 and No. 4 were identified as SNs, which showed no metastasis in intraoperative frozen sections. The patient is now alive 11 months

**TABLE 5. Sentinel nodes at the mediastinum in each lobe**

Tumor location	Station of mediastinal SN	No. of patients	Percent
RUL	3 or 4	3/10	30.0
RLL	3 or 4	2/9	22.2
	7 and 3	1/9	11.2
LUL	5	8/18	44.4
LLL	7	2/6	33.3

SN, Sentinel node; RUL, right upper lobe; RLL, right lower lobe; LUL, left upper lobe; LLL, left lower lobe.

after the completion pneumonectomy without recurrence. The other 51 patients are also now alive without recurrence.

**Discussion**

The present study shows that the SN navigation segmentectomy using radioisotope tracers could increase the accuracy of intraoperative N staging and could serve as the final indication for segmentectomy. In the 3 patients with N1 or N2 disease, intraoperative frozen sections of SNs showed metastasis, which suggested the need for lobectomy. In 9 segmentectomy-treated patients whose SNs could not be identified, all hilar and lobe-specific lymph nodes were required for diagnosis, a significantly larger number than in the 43 patients whose SNs could be identified. SN identification therefore could determine a final indication for segmentectomy by targeting the lymph nodes needed for intraoperative frozen section diagnosis. In addition, serial sections of SNs during surgery might find micrometastasis more easily than single section in each of a larger number of lymph nodes.

Although the postoperative follow-up period is still short, 1 patient had local recurrence 5 months after segmentectomy. The recurrence site of this patient, however, was the extraregional lymph node. In addition, the histologic type of this patient was adenosquamous carcinoma, which is known to have poorer prognosis than other types of NSCLC.<sup>18,19</sup> We therefore consider that the patients with clinical T1 N0 M0 NSCLC of high malignant grade, such as adenosquamous carcinoma, large cell neuroendocrine carcinoma, adenocarcinoma with high FDG uptake on PET, and NSCLC with high carcinoembryonic antigen serum level, would be preferably treated by lobectomy rather than segmentectomy, even if the intraoperative lymph node staging is N0.

Skip metastasis to the mediastinal lymph nodes has been reported to occur in 20% to 40% of patients with NSCLC,<sup>17,20</sup> which could be because some lymphatic flow from the lung goes directly to the mediastinum through the pleura and not to the hilar lymph node stations.<sup>21</sup> The present study showed that SNs were identified in the mediastinum in 15 (35%) of 43 patients and the lymphatic route to each mediastinal lymph node station was lobe-specific.

GTS

TABLE 6. Patients who were converted to major lung resection

Patient No.	Age/sex	Histologic type	Planned segmentectomy	SN with metastasis	Converted procedure	Pathologic TNM
1	70/M	Ad	Apical segment of RLL	No. 13	Lobectomy	T1 N1 M0
2	72/M	Ad	Apical segment of RLL	No. 11	Lobectomy	T2 N1 M0
3	80/M	Ad	Posterior apical segment of LUL	No. 5	Upper division segmentectomy	T1 N2 M0

SN, Sentinel node; Ad, adenocarcinoma; RLL, right lower lobe; LUL, left upper lobe.

Therefore, to determine the intraoperative indication for segmentectomy without using SN identification, not only hilar lymph nodes but also lobe-specific mediastinal lymph nodes should be submitted for intraoperative frozen section diagnosis. The SN identification can target the lymph nodes among those.

The identification rate of SNs was 83% in the present study, as it was in the data of previous reports by several authors, that is, 63% to 82%.<sup>12-14</sup> We<sup>14</sup> previously reported the results of SN identification in 104 patients with clinical stage I NSCLC. Of the 104 patients, 15 patients had N1 or N2 disease. Although SN could be found to have metastases during the operation in 13 (87%) of those 15 patients, it produced false negative results in the remaining 2 patients. One of the 2 patients had T2 tumor and metastasis in the No. 12 nodal station, and the other had T1 tumor and metastasis in the No. 14 nodal station, which could not be identified as SN by our procedure because of its intrapulmonary location. We therefore believe that SN could be identified by our procedure in most of the patients with T1 N0 M0 NSCLC.

Although it has been reported that 20% to 25% of patients with clinical stage I disease have mediastinal lymph node metastasis,<sup>22,23</sup> the present study showed only 3 (6%) of 52 patients with N1 or N2 disease. Our procedure for lymph node dissection was systematic and then yielded  $6 \pm 1.8$  nodal stations and  $12.5 \pm 6$  lymph nodes to be dissected per patient. The low number of patients with N1 or N2 disease in the present study is probably due to the institutional setting; that is, most lung cancers in our patients were found by routine CT examination, resulting in a higher rate of early-stage NSCLC than usual.

The Lung Cancer Study Group study in 1995 (the only prospective randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 NSCLC) reported that limited resection was inferior to lobectomy regarding death rate and local recurrence.<sup>1</sup> However, the study included a significant number (33%) of wedge resections in the limited resection group and did not analyze the results of segmentectomy. In addition, compared with clinical staging in 1995 when the Lung Cancer Study Group study was reported, it is now more accurate because of improved CT and FDG-PET technology. Therefore, a prospective randomized trial of lobectomy versus segmentectomy should be performed for c-T1 N0

M0 NSCLC. The SN navigation segmentectomy, which can target lymph nodes for intraoperative frozen section diagnosis, is a reasonable procedure for determining the final indication of segmentectomy.

#### References

1. Lung Cancer Study Group, Ginsberg RH, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:615-23.
2. Jensik RJ, Faber LP, Milloy FJ, Monson DO. Segmental resection for lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1973;66:563-72.
3. Tsubota N, Ayabe K, Doi O, Mori T, Namikawa S, Taki T, et al. Ongoing prospective study of segmentectomy for small lung tumors. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:1787-90.
4. Okada M, Yoshikawa K, Hata T, Tsubota N. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg.* 2001;71:956-61.
5. Yoshikawa K, Tsubota N, Kodama K, Ayabe H, Taki T, Mori T. Prospective study of extended segmentectomy for small lung tumors: the final report. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1055-9.
6. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Yokouchi H. Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114:347-53.
7. Harada H, Okada M, Sakamoto T, Matsuoka H, Tsubota N. Functional advantage after radical segmentectomy versus lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:2041-5.
8. Warren WH, Faber LP. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma: five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:1087-93.
9. Tafta L, Lannin DR, Swanson MS, Eyk JJV, Verbanac KM, Chua AN, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg.* 2001;233:51-9.
10. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma. *Ann Surg.* 1999;230:453-65.
11. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Watanabe M, et al. The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am.* 2000;80:1799-809.
12. Liptay MJ, Masters GA, Winchester DJ, Edelman BL, Carrido BJ, Hirschtritt TR, et al. Intraoperative radioisotope sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:384-90.
13. Nomori H, Horio H, Naruke T, Orikasa H, Yamazaki K, Suemasu K. Use of technetium-99m tin colloid for sentinel lymph node identification in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:486-92.
14. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K. In vivo identification of sentinel lymph nodes for clinical stage I non-small cell lung cancer for abbreviation of mediastinal lymph node dissection. *Lung Cancer.* 2004;46:49-55.
15. Sobin LH, Wittekind CH, editors. UICC: TNM classification of malignant tumors. 6th ed. New York: John Wiley & Sons; 2002.

16. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76:832-9.
17. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:S17-24.
18. Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, Nonomura A, Watanabe Y. A clinicopathologic study of resected cases of adenosquamous carcinoma of the lung. *Chest.* 1996;109:9889-94.
19. Nakagawa K, Yasumitsu T, Fukuhara K, Shiono H, Kikui M. Poor prognosis after lung resection for patients with adenosquamous carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:1740-4.
20. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H. Prognosis of completely resected pN2 non-small cell lung carcinomas: what is the significant node that affects survival? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118:270-5.
21. Riquet M, Hidden G, Debesse B. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97:623-32.
22. Seely JM, Mayo JR, Miller RR, Muller NL. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal node metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology.* 1993;186:129-32.
23. Heavey LR, Glazer GM, Gross BH, Francis IR, Orringer MB. The role of CT in staging radiographic T1N0M0 bronchogenic cancer. *AJR.* 1986;146:285-90.

## 特集2：膀胱腫瘍に対する新しい手術戦略

井上啓史 濱口卓也 辛島 尚 西川宏志 鎌田雅行 深田 聡 阪倉直樹 渡邊裕修  
 香西哲夫 片岡真一 倉林 睦 大舘祐治 執印太郎

## 蛍光スペクトラム解析に基づく膀胱癌診断の試み —光線力学技術の膀胱癌治療への応用—

**要旨** 【目的】膀胱癌に対する5-アミノレブリン酸 (5-ALA) 膀胱内注入による蛍光スペクトラム解析に基づく定量的な光学的診断の有用性の検討。

【対象と方法】膀胱癌12例を対象とした。5-ALA溶液で膀胱内暴露後、分光器分析機能内蔵紫色半導体レーザー装置を用いて、蛍光スペクトラムより各部位の5-ALA蛍光強度と自家蛍光強度の比 (R/G ratio) を定量し、有用性の検討を行った。

【結果】各部位におけるR/G ratioと病理診断との比較によって算出したcut-off値0.962をもとに全検体を定量的診断したところ、感度95.5%、特異度70.7%と肉眼的蛍光診断と比較して診断精度は改善した。

【結語】蛍光スペクトラム解析に基づく定量的診断が、光学的診断の診断精度および再現性の向上に寄与する可能性が示唆された。

**Abstract Purpose :** To report our clinical experience of photodynamic diagnosis (PDD) using the quantitative analysis of 5-aminolevulinic acid (5-ALA) -induced fluorescent spectrum for bladder cancer.

**Materials and Methods :** In 12 patients with bladder

cancer, 5-ALA solution was instilled intravesically. The levels of the fluorescence were quantified as a ratio (R/G ratio) of fluorescence of 5-ALA-induced PpIX to autofluorescence using the violet laser diode apparatus built-in analysis feature of fluorescent spectrum, and were evaluated for diagnosis.

**Results :** The cut-off value was calculated to be 0.962 on the basis of the comparison of R/G ratio with pathological diagnosis in each lesion. The diagnostic accuracy of quantitative PDD was improved (sensitivity : 95.5%, specificity : 70.7%) compared to conventional PDD.

**Conclusion :** The quantitative analysis of fluorescent spectrum may improve the reproducibility and precision in PDD.

**Key words :** 光学的診断, 5-アミノレブリン酸, 膀胱癌

### 緒言

表在性膀胱癌は、全膀胱癌の約70%を占め、そのうち約70%が臨床病期Ta、約20%がT1、約10%が上皮内癌 (carcinoma in situ (CIS)) であるといわれる<sup>1)</sup>。経尿道的膀胱腫瘍切除術 (transurethral resection of bladder tumor (TURBT)) によって膀胱温存が可能で、生命予後も良好である。しかしTURBT後の膀胱内再発は低異型度のTa症例で50-70%、高異型度のT1症例では80%以上で、浸潤性癌への進展も各々5%、50%と高率である<sup>2-4)</sup>。この表在性膀胱癌における膀胱内再発は微小病変や平坦病変などの手術時に内視鏡的に視認しがたい病変の残存が大きく関与

井上啓史・濱口卓也・辛島 尚・西川宏志・鎌田雅行・執印太郎：高知大学医学部臨床医学泌尿器科学講座  
 〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮  
 TEL 088-880-2402, FAX 088-880-2404  
 深田 聡・阪倉直樹・渡邊裕修：独立行政法人国立病院機構高知病院泌尿器科  
 香西哲夫・片岡真一：医療法人近森会近森病院泌尿器科  
 倉林 睦・大舘祐治：高知大学医学部基礎医学病理学講座

するといわれている。我々はこれらの残存病変を検出すべく、膀胱癌に対して5-アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid (5-ALA)) の膀胱内注入による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光学的診断 (photodynamic diagnosis (PDD)) を行い、初期経験を報告している<sup>9)</sup>。この報告で、従来の白色光源下診断と比較して、感度は有意に良好だが、特異度が低く、疑陽性が多いという結果であった。そこで今回、この特異度の改善を目的として、蛍光強度を視覚的に評価するこれまでのPDDに対して、蛍光スペクトラムの解析に基づいて蛍光強度を定量的に評価するPDDを膀胱癌12症例において試行し、その有用性を検討した。

PDD, 定量的PDD, さらにこれら光力学技術の治療への応用に関する考察を加えて報告する。

## 対象および方法

### 1) 倫理的配慮

光学的診断としては、医療用具や薬剤の輸入・使用、同意、人権の擁護に関しては既報<sup>9)</sup>のごとく2004年2月24日高知大学医学部倫理委員会の承認を得て、同年9月27日より実施した。

### 2) 対象症例

本学附属病院、独立行政法人国立病院機構高知病院および医療法人近森会近森病院において2006年2月-同年8月に膀胱腫瘍と診断され、経尿道的膀胱生検または経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) の適応である12症例を対象として膀胱癌の定量的光力学診断を施行した。男性11症例、女性1症例で、年齢は中央値76.0 (55-88) 歳であった。初発例は5症例、再発例全7症例は前治療がTURBTのみであった。臨床病期に関しては、Tis 1例、Ta 4例、T1 2例で、N分類およびM分類は全症例N0およびM0であった (Table 1)。

### 3) 機器

定量的光力学診断で用いる装置はm&m株式会社製の5-ALA/PDD用・分光器内蔵型紫色半導体レーザー装置 (Violet Laser Diode (VLD) -M1) を用いた。VLD光の中心波長は405±2nmで、先端出力は140mWである。このVLD光照射および蛍光スペクトル計測兼用2連ファイバー

Table 1 患者背景

症例数			12	
年齢			中央値 76.0 歳 (55-88歳)	
性別	男 性		11	
	女 性		1	
病 歴	初 発		5	
	再 発		7	
前治療	TURBT		7	
	TURBT+IAC		0	
	TURBT+IVC		0	
	TURBT+SC		0	
臨床病期	T	is	1	
		a	4	
		1	2	
		2a	0	
		2b	0	
		3a	0	
	N	0	12	
		1	0	
	M	0	12	
		1	0	
	生検検体	合 計	114検体	
		1症例あたり	中央値 10.0検体 (7-12検体)	
TURBT	: 経尿道的膀胱腫瘍切除術			
TURBT+IAC	: 同術後に動注化学療法			
TURBT+IVC	: 同術後に抗癌化学療法剤またはBacilleCalmette-Guérin (BCG) の膀胱内注入療法			
TURBT+SC	: 同術後に全身抗癌化学療法			

により微弱な蛍光スペクトルを計測し、即時に5-ALAによる蛍光強度 (R: I<sub>636nm</sub>: 636nm) と自家蛍光強度 (G: I<sub>505nm</sub>: 505nm) の比 (R/G比) を分光器駆動用ノートパソコンに表示、保存が可能である。これにより生検の際に、観察、蛍光スペクトル計測、組織採取という一連の操作が容易となっている。この診断装置一式は薬事申請準備中である。

またこの定量的診断の補助として用いる光力学診断装置は既報と同様であり<sup>9)</sup>、Karl Storz Endoscopy Japan株式会社製の専用ビデオカメラシステム (Endovision TELECAM SL/IPM-PPD System)、光源 (D-Light AF System) および光学視管 (PDD telescope 30°) を用いた。D-Light AF Systemの光源には300W xenon lampが使用され、励起光は380-440nmの青色光がで、先端出力は50mWである。この光源は従来の白色光 (white light (WL)) モードおよび蛍光を励起する青色光 (blue light (BL)) モードが即時に選択、切換え可能である。これに

よって本診断装置の特徴といえる両モードでの同一病巣の容易な観察が可能となっている。また膀胱生検やTURBTに用いる他の機器は従来のものを用いた。

#### 4) 薬剤

光感受性物質5-ALA (Lyophilized 5-aminolevulinic acid hydrochloride Medac GmbH (Wedal, Germany)) 1.5gを8.4%重炭酸ナトリウム sodium hydrogen carbonate ( $\text{NaHCO}_3$ ) 50mlで溶解し、pH調節 (中央値pH 8.0 (pH 7.8-8.0)), ろ過 (0.22  $\mu\text{m}$  filter) の後、原則として術前120-150分前に膀胱内注入し術直前にこれを排出した。

#### 5) 方法

硬膜外麻酔または全身麻酔下で、碎石位にて内視鏡を挿入し、白色光および青色光の両光源モードにより観察した。生検は従来の系統的生検に準じて、膀胱の各7領域 (膀胱頸部、三角部、後壁、両側壁、頂部、前壁) および前立腺部尿道から、主に赤色蛍光を発光励起した膀胱粘膜もしくは白色光源下に異常所見がある膀胱粘膜を組織採取した。またこの領域に腫瘍がある場合には腫瘍組織を採取した。この検体採取の直前に、生検部位における蛍光スペクトルを計測した。

また組織採取の際、励起光の照射に伴い蛍光強度が減衰する現象 (photobleaching現象) を避けるため、初回観察時の蛍光強度が軽度の場合には一期的に蛍光スペクトル計測および生検を行い、以後は蛍光強度が軽度な順序で二期的に行った。生検後、白色光源下および青色光源下で腫瘍を切除した。組織検体はいずれも病理診断を行った。

#### 6) 評価項目

定量的光力学診断の有用性は、5-ALA/PDD用・分光器内蔵型紫色半導体レーザー装置 (Violet Laser Diode (VLD) -M1) の分光器駆動用ノートパソコンに表示される5-ALAによる蛍光強度 ( $R: I_{636\text{nm}}$ : 636nm) と自家蛍光強度 ( $G: I_{505\text{nm}}$ : 505nm) の比 (R/G比) と経尿道的膀胱生検で得られた検体の病理診断との対応にて評価し、診断精度として感度、特異度を求めた。次にROC曲線 (receiver operative characteristic (ROC) curve) を描き曲線下面積 (area under the curve (AUC)) を求め、定量的光力学診断の診断能力を評価した。さらに肉眼分類別、病歴

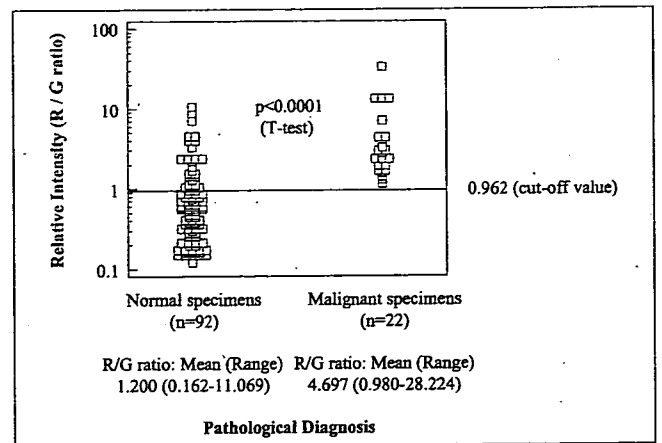


Fig. 1. 全12症例全114検体におけるR/G比のcut-off値5-ALA/PDD用・分光器分析機能内蔵紫色半導体レーザー装置 (Violet Laser Diode (VLD) -M1) (m&m株式会社) を用いて、各部位の蛍光スペクトラムより5-ALAによる蛍光強度 ( $R: I_{636\text{nm}}$ : 636nm) と自家蛍光強度 ( $G: I_{505\text{nm}}$ : 505nm) の比 (R/G ratio) を定量し、肉眼的蛍光強度診断との比較検討を行った。R/G比の平均値は、病理学的に正常と診断した92検体においては1.200で、病理学的に悪性と診断した22検体においては4.697であった。各部位におけるR/G ratioを病理学的診断による良性悪性に大別しcut-off値0.962を算出した。

別における比較検討も行った。

## 結果

### 1) 全病変における蛍光強度と自家蛍光強度との比 (R/G比) (Fig. 1)

評価可能な12症例より得られた全114検体 (1症例あたり中央値10.0 (7-12) 検体) の内、上皮内癌 (carcinoma in situ (CIS)) 1検体 (0.8%) および中等度以上の異形成<sup>3)</sup> 1検体 (0.8%) を含む22検体 (検体陽性率19.3%) が悪性と病理学的に診断された。また全114検体の内、検体採取時に青色光源下 (BLE) 所見により赤色蛍光励起を認めた検体は50検体 (43.9%) であった。全病変における蛍光強度と自家蛍光強度との比 (R/G比) は、平均値 (範囲) が1.870 (0.162-28.224) で、良性92検体では1.200 (0.162-11.069)、悪性92検体では4.697 (0.980-28.224) であった。病理診断における良性および悪性に関するcut-off値は0.962であった ( $p < 0.0001$  (T-test))。

### 2) 診断精度および診断能力 (Fig. 2, Table 2)

前述のcut-off値0.962を基準とした診断精度は、全病変に

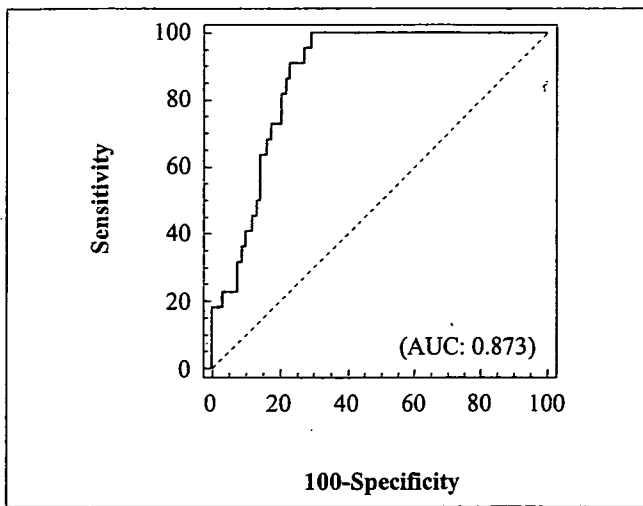


Fig. 2 全12症例全114検体におけるROC曲線およびAUC  
定量的光力学診断の診断能力を、ROC曲線よりAUCを算出し、  
評価した。AUCは0.873であった。

Table 2 診断精度

定量的光力学診断	感度 (%)	特異度 (%)
全病変における診断結果 (114検体)	95.5	70.7
肉眼分類別診断結果		
隆起病変 (22検体)	93.3	28.6
非隆起病変 (92検体)	100.0	74.1
乳頭状病変 (15検体)	12.5	71.4
非乳頭状病変 (99検体)	100.0	74.1
病歴別診断結果		
初発症例の病変 (52検体)	92.3	74.4
再発症例の病変 (62検体)	100.0	67.9

cut-off value : 0.962

において感度95.5%、特異度70.7%で、AUCは0.873あった。

肉眼分類に基づいて、隆起病変部検体 (22検体) と非隆起病変部検体 (92検体) で比較した場合、定量的光力学診断の感度は隆起病変93.3%、非隆起病変100.0%で、特異度は各々 28.6%、74.1%であった。また乳頭状病変部検体 (15検体) と非乳頭状部検体 (99検体) で比較した場合、感度は乳頭状病変12.5%、非乳頭状病変100.0%で、特異度は各々 71.4%、74.1%であった。

病歴に基づいて、初発症例 (5症例, 52検体)、再発症例 (7症例, 62検体) で比較した場合、定量的光力学診断の感度は初発症例92.3%、再発症例100.0%で、特異度74.4%、67.9%であった。

## 考 察

近年、ヘムの前駆物質で内因性のポルフィリン物質である5-アミノレブリン酸 (5-ALA) が光学的診断 (photodynamic diagnosis (PDD)) における光感受性物質として報告され、さらに光源装置を中心としたPDDシステムの開発によって、光学的診断が盛んに行われるようになった。

泌尿器科領域においては1994年Kriegmair Mら<sup>5)</sup>により、膀胱癌68症例 (299生検検体) において、感度100.0%、特異度68.5%であったと初めて報告され、その後欧米を中心に大規模臨床試験が行われ、数多くの報告がみられるようになった。Zaak Dら<sup>7)</sup>による膀胱癌713症例1414回 (3834生検検体) という現時点で最多症例でのPDDの検討でも、感度は97.0%と有意に高かったが、特異度は65.0%と報告しており、PDDの精度は概ね感度90%以上、特異度70-90%と、比較的疑陽性率が高い<sup>8)</sup>。我々が報告した膀胱癌18症例におけるPDDの初期経験<sup>5)</sup>でも、感度は89.5%、特異度は58.5%で、従来の白色光源下診断 (感度51.3%、特異度88.7%) と比較して、感度は有意に良好だが、やはり特異度が低かった。

そこで今回、この特異度の改善を目的として、蛍光強度を視覚的に評価するこれまでの視覚的PDDに対して、蛍光スペクトラムを解析して5-ALAによる蛍光強度 (R :  $I_{636nm}$  : 636nm) と自家蛍光強度 (G :  $I_{505nm}$  : 505nm) の比 (R/G比) に基づいて評価する定量的PDDを試行した。本検討において定量的PDDの診断精度は、感度95.5%、特異度70.7%で、既報<sup>5)</sup>の結果である従来の白色光源下診断の感度51.3%、特異度88.7%はもとより、視覚的PDDの感度89.5%、特異度58.5%を著明に向上した。診断能力の指標としたAUCに関しても、白色光源下診断0.713、視覚的PDD0.846と比較して、定量的PDDは0.873と高く、その診断能力の高さが示された。また既報<sup>5)</sup>で示した結果のうち、非隆起病変における特異度 (57.5%) および病歴に基づいた初発症例における特異度 (54.1%) は特に重大な問題点であった。しかし、今回PDDを定量評価することで、これらは各々 74.1%、74.4%と白色光源下診断の結果 (87.2%、91.9%) には及ばないものの大幅に改善することができた。これまでの膀胱癌に対する定量的光学的診断としては唯一、Zaak Dら<sup>9)</sup>が膀胱癌25症例 (53生検検体)

を対象として検討を行っている。彼らは蛍光強度の計測システムを考案し、赤色蛍光強度を青色励起光強度で補正した値をもって診断し、その結果、感度には影響を与えることなく疑陽性率を30%にまで減少しえたと報告している。また他科領域でも、本検討と同様の5-ALA/PDD用・分光器内蔵型紫色半導体レーザー装置を用いて、脊髓腫瘍の切除術の際、術中蛍光スペクトラムの計測が行われ、残存腫瘍の確認における有用性が報告されている<sup>10)</sup>。

このように、5-ALAを用いた光学的診断は単なる診断に留まらず、局在診断、腫瘍範囲の同定、さらには外科的切除の補助としての役割をも担う。実際、従来の白色光源診断下での経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) では術後4-6週目に32-54%の症例に残存腫瘍を認めると報告されている<sup>11-14)</sup>。これに対して光学的診断法を用いたTURBT (PDD補助下TURBT) では、腫瘍残存率は4.5-32.7%とその有用性が示されている<sup>15-17)</sup>。さらに、Filbeck Tら<sup>18)</sup>は、膀胱癌191症例においてPDD補助下TURBTを行い、白色光源診断下TURBTとの比較検討を行っている。その結果、無再発生存率は蛍光90.9% (12ヶ月, 24ヶ月), 85.0% (48ヶ月) で、白色光78.6% (12ヶ月), 69.9% (24ヶ月), 60.7% (48ヶ月) と有意差を認め ( $p < 0.001$ )、さらに多変量解析にてPDD補助下TURBTはこれ自身が独立した予後改善因子であり、Hazard ratioは0.29 (95%CI 0.15-0.56) であると報告している。つまりPDD補助下TURBTは、膀胱内再発を制御しうる可能性があると考えられた。

また1996年、Kriegmair Mら<sup>19)</sup>を初めとして、近年、標的膀胱癌組織に選択的に集積する光感受性物質に特異的な波長 (5-ALAに対しては、主に514nmまたは635nm) の励起光を標的組織に照射することで、抗腫瘍効果をえる真の光学的治療 (photodynamic therapy (PDT)) も施行されている。この抗腫瘍効果は、励起光により組織内の酸素が変化した一重項酸素 ( $^1O_2$ )、スーパーオキシド ( $\cdot O_2^-$ )、ヒドロキシラジカル ( $\cdot OH$ )、過酸化水素 ( $H_2O_2$ ) などの活性酸素が腫瘍細胞や腫瘍血管内皮細胞に直接障害を惹き起こし、さらにこれらに起因する炎症細胞浸潤を介する腫瘍免疫によるものであるとされ、全身性かつ長期効果が見込まれている。実際、これまでの報告における有効性も治療初期 (3-4ヶ月) で60-100%、後期 (1.5-3年) で29-54%と比較的高く、副作用もPDD同様で膀胱刺激症状が主であ

り、光線過敏症を主とする光毒性反応は認めていない<sup>20,21)</sup>。

今後、PDD補助下TURBTおよびPDTが表在性膀胱癌に対する標準的治療の一選択肢となりうるものと考えられた。

## 結 語

表在性膀胱癌の診断法として、5-ALAを用いた光学的診断の安全性や有用性が広く認められてきている。しかし、診断における特異度の改善が急務とされ、蛍光スペクトラムに基づく定量的診断はその有望な対策の一つと考えられた。今後さらに症例を重ねるとともに、長期観察の上、膀胱内再発率についても検討する予定である。

## 文 献

- 1) Ro JY, Staerkel GA, Ayala AG (1992) Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 19 : 435-453
- 2) Althausen AF, Prout GR Jr, Daly JJ (1976) Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol* 116 : 575-580
- 3) Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H (1982) Prognostic parameters in superficial bladder cancer : an analysis of 315 cases. *J Urol* 127 : 250-252
- 4) Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. (1983) Superficial bladder cancer : progression and recurrence. *J Urol* 130 : 1083-1086
- 5) 井上啓史, 辛島 尚, 鎌田雅行, 他 (2006) 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) 膀胱内注入による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光学的診断. *日本泌尿器科学会雑誌* 97 : 719-729
- 6) Kriegmair M, Baumgartner R, Knuechel R, et al. (1994) Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. *Urology*. 44 : 836-841
- 7) Zaak D, Hungerhuber E, Schneede P, et al. (2002) Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions. *Cancer* 95 : 1234-1238
- 8) D'Hallewin MA, Bezdetsnaya L, Guillemin F. (2002)



- Fluorescence detection of bladder cancer : a review.  
Eur Urol 42 : 417-425
- 9) Zaak D, Frimberger D, Stepp H, et al. (2001) Quantification of 5-aminolevulinic acid induced fluorescence improves the specificity of bladder cancer detection. J Urol 166 : 1665-1668
- 10) 荒井隆雄, 谷 諭, 磯島 晃, 他 (2006) Intraoperative photodynamic diagnosis for spinal ependymoma using 5-aminolevulinic acid : technical Note. No Shinkei Geka 34 : 811-817
- 11) Klän R, Loy V, Huland H (1991) Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 146 : 316
- 12) Köhrmann KU, Woeste M, Kappes J, et al. (1994) Der Wert der transurethralen Nachresektion beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom. Akt Urol 25 : 208
- 13) Schwaibold HE, Treiber U, Kuebler H, et al. (2000) Second transurethral resection detects histopathological changes worsening the prognosis in 25% of patients with T1 bladder cancer. J Urol suppl 163 : 153, abstract 680
- 14) Vögeli TA, Grimm MO, Ackermann R (1998) Prospective study for quality control of TUR of bladder tumors by routine 2nd TUR (ReTUR) . J Urol suppl 159 : 143, abstract 543
- 15) Riedl CR, Daniltchenko D, Koenig F, et al. (2001) Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. J Urol 165 : 1121-1123
- 16) Kriegmair M, Zaak D, Rothenberger KH, et al. (2002) Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy. J Urol 168 : 475-478
- 17) Filbeck T, Pichlmeier U, Knuechel R, et al. (2002) Clinically relevant improvement of recurrence-free survival with 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis in patients with superficial bladder tumors. J Urol 168 : 67-71
- 18) Filbeck T, Pichlmeier U, Knuechel R, et al. (2003) Reducing the risk of superficial bladder cancer recurrence with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis. Results of a 5-year study. Urologe A 42 : 1366-1373
- 19) Kriegmair M, Baumgartner R, Lumper W, et al. (1996) Early clinical experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamic therapy of superficial bladder cancer. Br J Urol 77 : 667-671
- 20) Jichlinski P, Leisinger HJ (2001) Photodynamic therapy in superficial bladder cancer : past, present and future. Urol Res 29 : 396-405
- 21) Pinthus JH, Bogaards A, Weersink R, et al. (2006) Photodynamic therapy for urological malignancies : past to current approaches. J Urol 17 : 1201-1207

## 原著論文

井上啓史 濱口卓也 辛島 尚 西川宏志  
香西哲夫 片岡真一 倉林 睦 大畑祐治

鎌田雅行 深田 聡 阪倉直樹 渡邊裕修  
執印太郎

## 膀胱癌の光力学的診断

**要旨** 【目的】膀胱癌に対する5-アミノレブリン酸(5-ALA)膀胱内注入による光力学的診断の有用性の検討。

【対象と方法】膀胱癌38例を対象とした。5-ALA溶液で膀胱内暴露後、白色および蛍光光源を用いて観察し、経尿道的膀胱生検を行った。本診断の精度は蛍光励起の強度とその部位の病理診断との対応およびROC曲線下面積(AUC)で評価し、従来の白色光源下診断と比較検討した。

【結果】全301生検検体において本診断の感度90.3%、特異度62.1%であった。全症例( $p < 0.008$ )、再発症例( $p = 0.004$ )、非隆起病変( $p = 0.001$ )、非乳頭状病変( $p = 0.001$ )において、本診断のAUCが従来の白色光源下診断のAUCを有意に上回った。副作用は軽度の膀胱刺激症状を認めた。

【結語】本診断は安全で、CISや異形成などの平坦病変の検出や再発症例の検査法として有用であると考えた。

**Abstract** Purpose: To report our clinical experience of photodynamic diagnosis (PDD) with intravesically

applied 5-aminolevulinic acid (5-ALA) for bladder cancer.

**Materials and Methods:** In 38 patients with bladder cancer, prior to transurethral biopsy, 5-ALA solution was instilled intravesically. The levels in images of the fluorescence were compared with the pathological results. The area under the receiver operative characteristic curve (AUC) in PDD was also compared with that in white light endoscopy.

**Results:** In the 301 specimens, the sensitivity and specificity of PDD were 90.3% and 62.1%, respectively. The AUC in PDD was more than that in white light endoscopy in not only all cases but also in recurrent cases and non-polypoid, non-papillary lesion. Procedures were well tolerated only with mild bladder irritability.

**Conclusion:** PDD with intravesically applied 5-ALA is safe, and effective in detecting especially non-polypoid and non-papillary lesion of bladder cancer, such as CIS and dysplasia.

**Key words:** 光力学的診断, 5-アミノレブリン酸, 膀胱癌

井上啓史・濱口卓也・辛島 尚・西川宏志・鎌田雅行・執印太郎：  
高知大学医学部臨床医学泌尿器科学講座  
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮  
TEL 088-880-2402, FAX 088-880-2404  
深田 聡・阪倉直樹・渡邊裕修：独立行政法人国立病院機構高知病  
院泌尿器科  
香西哲夫・片岡真一：医療法人近森会近森病院泌尿器科  
倉林 睦・大畑祐治：高知大学医学部基礎医学病理学講座  
論文受領日，2006年10月2日；論文採用日，2007年1月5日

## 緒言

表在性膀胱癌において、経尿道的膀胱腫瘍切除術(TURBT)により膀胱温存が可能で、生命予後は極めて良好だが、術後の膀胱内再発は高率で<sup>1)</sup>、これには微小病変や平坦病変などの手術時に内視鏡的に視認しがたい病変の残存が起因している。我々はこれら残存病変を検出すべく、

膀胱癌18症例に対して5-アミノレブリン酸 (5-ALA) の膀胱内注入による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断を行い、初期経験を報告した<sup>2)</sup>。今回この光力学的診断を膀胱癌38症例に施行し、有用性および副作用について、従来の白色光源下診断との比較検討を行った。

## 対象および方法

### 1) 倫理的配慮

本検討は、医療用具や薬剤の輸入・使用、同意、人権の擁護に関しては既報<sup>2)</sup>のごとく2004年2月24日高知大学医学部倫理委員会の承認を得て、同年9月27日より実施した。

### 2) 対象症例

本学附属病院、独立行政法人国立病院機構高知病院および医療法人近森会近森病院において2004年9月-2006年3月に膀胱腫瘍と診断され、経尿道的膀胱生検または経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) の適応である38症例を対象として膀胱癌の光力学的診断を施行した。男性29症例、女性9症例で、年齢は中央値71 (44-85) 歳であった。初発例は24例で、再発例14例の内7例は前治療がTURBTのみで、術後補助療法としては、動注化学療法1例、膀胱内注入療法4例、全身化学療法を行った症例2例であった。臨床病期に関しては、Tis 10例、Ta 11例、T1 15例、T2bおよびT3bが各1例で、N分類およびM分類は全症例N0およびM0であった (Table 1)。

### 3) 機器

光力学的診断装置は既報と同様であり<sup>2)</sup>、Karl Storz Endoscopy Japan株式会社製の専用ビデオカメラシステム (Endovision TELECAM SL/IPM-PPD System)、光源 (D-Light AF System) および光学視管 (PDD telescope 30°) を用いた。D-Light AF Systemの光源には300W xenon lampが使用され、励起光は380-440nmの青色光で、先端出力は50mWである。この光源は従来の白色光 (white light (WL)) モードおよび蛍光を励起する青色光 (blue light (BL)) モードが即時に選択、切り換え可能であり、両モードでの同一病巣の観察が容易である。また膀胱生検やTURBTに用いる他の機器は従来のものを用いた。

### 4) 薬剤

光感受性物質5-ALA (Lyophilized 5-aminolevulinic acid hydrochloride Medac GmbH (Wedal, Germany)) 1.5gを8.4%重炭酸ナトリウム sodium hydrogen carbonate (NaHCO<sub>3</sub>) 50mlで溶解し、pH調節 (中央値pH 8.0 (pH 7.8-8.0))、ろ過 (0.22 μm filter) の後、原則として術前120-150分前に膀胱内注入し術直前にこれを排出した。

### 5) 方法

硬膜外麻酔または全身麻酔下で、碎石位にて内視鏡を挿入し、白色光および青色光の両光源モードにより観察した。生検は従来の系統的生検に準じて、膀胱の各7領域 (膀胱頸部、三角部、後壁、両側壁、頂部、前壁) および前立腺部尿道から、主に赤色蛍光を発光した膀胱粘膜または白色光源下に異常所見がある膀胱粘膜を、またこの領域に腫瘍がある場合には腫瘍組織を採取した。この検体採取の際、青色光源下蛍光膀胱鏡 (blue light endoscopy

Table 1 患者背景

症例数	38			
年齢	中央値 71歳 (44-85歳)			
性別	男性	29		
	女性	9		
病歴	初発	24		
	再発	14		
前治療	TURBT	7		
	TURBT+IAC	1		
	TURBT+IVC	4		
	TURBT+SC	2		
臨床病期	T	is	10	
		a	11	
		1	15	
		2a	0	
		2b	1	
		3a	0	
		3b	1	
		N	0	38
			1	0
		M	0	38
		1	0	
生検検体 1症例あたり	合計 中央値 8.0検体	301検体 (7-12検体)		

TURBT : 経尿道的膀胱腫瘍切除術

TURBT+IAC : 同術後に動注化学療法

TURBT+IVC : 同術後に抗腫瘍化学療法剤またはBacille Calmette-Guérin (BCG) の膀胱内注入療法

TURBT+SC : 同術後に全身抗腫瘍化学療法

(BLE)) における蛍光励起の程度および従来の白色光源下膀胱鏡 (white light endoscopy (WLE)) における肉眼的所見により、既報の通り<sup>2,3)</sup>、各検体を各々半定量的に評価した。BLE所見は、赤色蛍光励起の程度よりBLE 0 (蛍光励起なし)、BLE 1 (励起軽度)、BLE 2 (励起中等度)、BLE 3 (励起高度) の4段階に大別した。WLE所見は、従来の系統的生検において組織採取を行う程度の異常か否かの観点を中心とした肉眼的悪性度の程度よりWLE 0 (異常所見なし)、WLE 1 (軽度異常)、WLE 2 (中等度異常)、WLE 3 (高度異常) の4段階に大別した。また組織採取の際、青色励起光の照射に伴い蛍光強度が減衰する現象 (photobleaching現象) を避けるため、初回観察時の蛍光強度が軽度の部位 (BLE1) は一期的に生検を行い、以後はBLE2, BLE3, BLE0の順序で二期的に生検を行った。その後は白色光源下および青色光源下で腫瘍を切除した。組織検体はいずれも病理診断を行った。

## 6) 評価項目

各診断の診断精度は、各半定量的評価のBLE1以上、WLE1以上を陽性として、その部位の生検検体の病理診断との対応的中精度、感度、特異度を求めた。各診断の診断能力は、ROC曲線 (receiver operative characteristic (ROC) curve) を描き曲線下面積 (area under the curve (AUC)) を求め、Wilcoxon 検定にて有意差検定を行い比較検討した。さらに肉眼分類別、病歴別における比較や異型度との関連性や本診断法、特に5-ALA膀胱内注入に起因する副作用も評価した。

## 結 果

### 1) 全病変における診断結果 (Table 2, Fig. 1)

評価可能な38症例より得られた全301検体 (1症例あたり中央値8 (7-12) 検体) の内、上皮内癌 (carcinoma in situ (CIS)) 24検体 (8.0%) および中等度以上の異形成<sup>3)</sup>

Table 2 診断精度

青色光源下蛍光膀胱鏡 (BLE) 診断	的中精度 (%)	感度 (%)	特異度 (%)
全病変における診断結果	73.8	90.3	62.1
肉眼分類別診断結果			
隆起病変 (68検体)	88.2	96.6	33.3
非隆起病変 (233検体)	69.5	84.6	63.7
乳頭状病変 (51検体)	86.3	97.7	14.3
非乳頭状病変 (250検体)	71.2	86.3	64.1
病歴別診断結果			
初発症例の病変 (185検体)	75.4	88.8	64.2
再発症例の病変 (116検体)	70.8	94.3	59.2
BLE所見で、BLE 1 (蛍光励起軽度) 以上を陽性とした			
白色光源下膀胱鏡 (WLE) 診断	的中精度 (%)	感度 (%)	特異度 (%)
全病変における診断結果	80.4	73.4	85.3
肉眼分類別診断結果			
隆起病変 (68検体)	89.7	100.0	22.2
非隆起病変 (233検体)	77.7	49.2	88.7
乳頭状病変 (51検体)	86.3	100.0	0.0
非乳頭状病変 (250検体)	79.2	58.8	88.8
病歴別診断結果			
初発症例の病変 (185検体)	82.1	75.3	87.7
再発症例の病変 (116検体)	77.4	68.6	81.7

WLE所見で、WLE 1 (軽度異常) 以上を陽性とした