

試作した親子式気管支鏡のスペックについて親内視鏡を表 1、子内視鏡は表 2 に示す。また、親子式気管支鏡の外観を図 1～3 に示し、肺モデルでの子内視鏡像を図 4 に示す。

表 1：親内視鏡スペック

視野角[°]	90 (直視)
観察深度[mm]	2～50
湾曲角[°]	U：210、D：130
チャンネル径[mm]	φ 3.35
軟性部外径[mm]	φ 6.17
有効長[mm]	600
全長[mm]	900

表 2：子内視鏡スペック

視野角[°]	45
観察深度[mm]	1～7
湾曲角[°]	U：210、D：90
チャンネル[mm]	φ 1.15
軟性部外径[mm]	φ 2.79
有効長[mm]	850
全長[mm]	1300
親内視鏡からの最大突出量[mm]	102.5

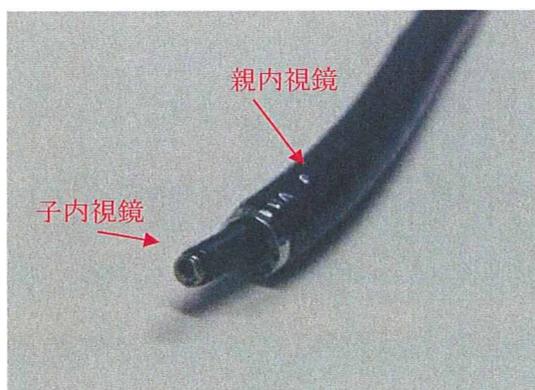


図 1 先端部外観



図 2 先端部外観



図 3 操作部外観

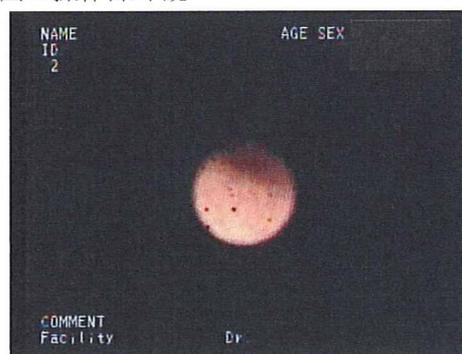


図 4 子内視鏡像 (PVK-1070Z、EPK-1000 使用)

2. 体腔内手術装置

手術ユニットの把持鉗子部機構として、昨年度では細径ワイヤとプーリを使いワイヤの牽引動作を鉗子の開閉動作に変換した。本年度は、牽引動作をプーリで回動運動に変換したのち、ギア機構を用い減速し、把持部の開閉動作をするというものである。

(特許出願番号 2009-239338)

昨年のプーリ式では、寸法の都合上、減速機構を盛り込むことは難しかった。しかし今回、噛む歯の部分だけを残した扇型のギアとすることで、限られた寸法の中で減速機構を盛り込むことを検討した。(図 5 参照)

机上検討モデルを作成し、昨年のモデルと比較した。実験方法としては、片側の把持部中間部分に負荷用の錘をかけ、ワイヤで牽引して閉じる直前の引張力量を測定した。その結果を図6に示す。

測定結果からおよそ3.6倍の把持力が発生できることがわかった。

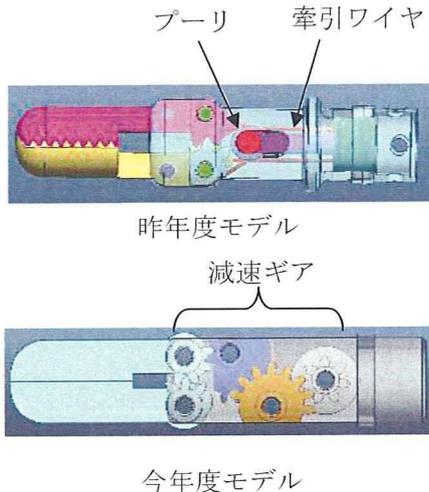


図5 把持鉗子先端部構造モデル

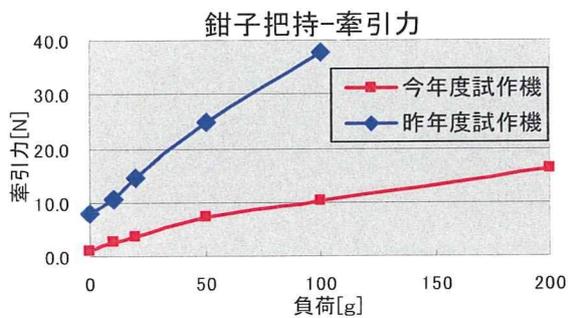


図6 把持力試験

また、本年度はアーム先端部の応答性の向上を目指して、従来の内視鏡では減摩剤やワイヤ保護コイルなどで摩擦を低減するような手法が採用されているが、湾曲部内での摩擦力の低減を目的に、ベアリングガイドによるワイヤの誘導を検討した。基礎検討として先端湾曲部と根元湾曲部からなる検討モデルを作成し、根元側湾曲部の湾曲角を変化させた時の先端湾曲（今回は 90° に設定）に

必要な力量の測定を行った。

測定方法の模式図を図7に、測定結果を図8に示す。

その結果、約 57%の低減ができることがわかった。

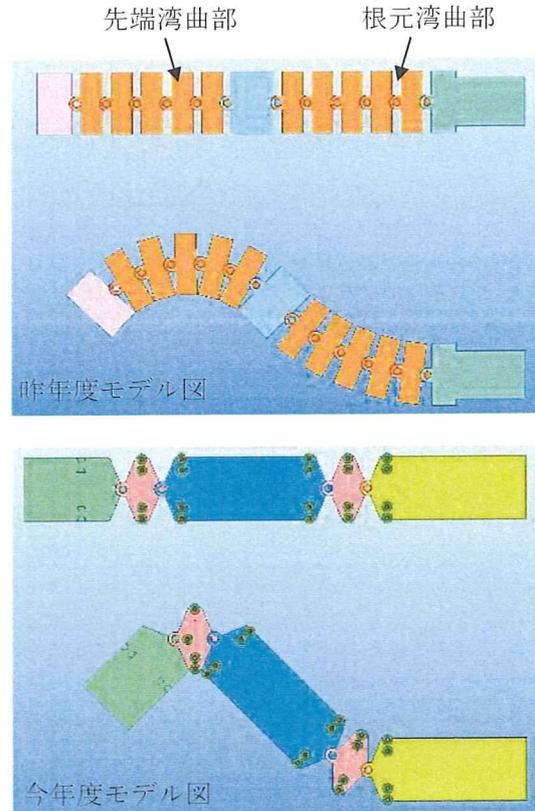


図7 先端部構造モデル

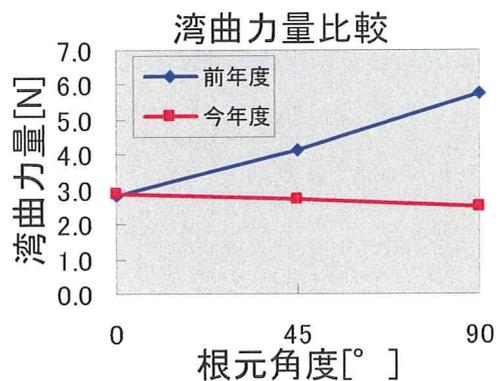


図8 湾曲力量試験

D. 考察

1. 親子式気管支鏡

単独の気管支鏡で末梢へアクセスしよう

とすると、気管支中枢の内腔に対して挿入部外径が小さいため、軟性である気管支鏡では操作が安定しにくい。そもそも、末梢へアクセスしようと細径気管支鏡を使用すると、挿入部が柔らかいため、進退、回動の力が内視鏡先端に伝わりにくい。比較的内腔の広い気管支中枢でのアクセスルートを確認するために、親内視鏡をオーバーチューブ的に使用し、末梢部へのアクセスはより細径な子内視鏡を用いることで、より容易に末梢へのアクセスが可能になると期待される。

今回の親子内視鏡では、限られた軟性部外径の中でチャンネル径を優先したことで、光学性能においては特に子内視鏡の解像度や、観察範囲が従来の内視鏡よりも劣る結果になったが、末梢においては、組織が近く、内腔も狭いため、観察範囲は小さくても、十分である可能性がある。解像度については今後検討を進めるとともに、他の蛍光観察などの技術と合わせることで、解像度をカバーするなどの検討も必要になる可能性もある。

2. 体腔内手術装置

軟性内視鏡の技術をベースとした機器として開発を行っているが、把持鉗子部機構に関しては、単純なプーリとワイヤだけでは限界があり、今回検討した機構のように、減速ギアを利用することで把持力が大幅に改善され、ストロークが大きくなったことで、可撓部が撓んだ際など、牽引ワイヤにたるみが生じるような場合でも、牽引力が伝わりやすくなり、把持動作の応答性の向上が期待される。

先端アームに関するワイヤ牽引機構の摩擦低減化については、今回検討した機構単体の基礎検討では効果が期待できるが、従来の構造に比べ配置が難しいと考えられ、さらなる検討が必要である。

今後は適切なワイヤの検討や、ワイヤ、ベアリングの配置、ギアの検討をさらに進める

ことで、先端の応答性を向上させる。

E. 結論

末梢肺がん診断、治療システムとして親子方式を採用した軟性気管支鏡の検討を行い、診断用親子式気管支鏡の試作機を作製して机上検討を行った。

今後は機器の検証が済んだあと、他のシステムとあわせ、実際に末梢肺がんの診断、処置が可能かを探る必要がある。

軟性内視鏡を基本とした新たな体腔内手術装置を開発するための基礎検討として、昨年度、明確になった課題のうち、把持鉗子部及び先端アーム機構の改良検討を行い、机上のモデル実験で効果が期待できる結果が得られた。今後は、検討結果の装置への応用や残りの課題を解決しながら、複数の手術ユニットを用いた複雑な内視鏡下手術が可能な装置をめざして、開発を進めて行く。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

出願中の特許：2件

出願番号 2009-239338 (国立がんセンターとの共同出願)

出願番号 2010-036347 (国立がんセンターとの共同出願)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

以上

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
佐久間一郎	精密治療のための手術支援ロボット技術開発	木村廣道	ニーズとシーズの出会いを探る医療イノベーション日本の実力	かんき出版	東京	2009	286-290
中馬広一	転移性脊椎腫瘍による脊髄麻痺	日本臨床腫瘍学会編	新臨床腫瘍学、第2版.	南江堂	東京	2009	797-800
木下貴之, 他	センチネルリンパ節生検一色素法とRI法	福富 隆志	改訂2版 乳癌診療ハンドブック	中外医学社	東京	2009	154-168
木下貴之, 他	腋窩リンパ節センチネルリンパ節生検一色素法とRI法	戸井 雅和	みんなに役立つ 乳癌の基礎と臨床	医薬ジャーナル社	東京	2009	418-429
大山優・角美奈子	中枢神経系腫瘍	佐藤隆美・藤原康弘・古瀬純司・大山優	がん治療エッセンシャルガイド:	金原出版	東京	2009	120-146

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
Shiono S, Kawamura M, Sato t, Okumura S, Nakaima J, Yoshino I, Ikeda N, Horio H, Akiyama H, Kobayashi K, for the Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan	Pulmonary Metastasectomy for Pulmonary Metastases of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas	Annals of Thoracic Surgery	88(3)	856-860	2009
Usuda J, Tsunoda Y, Ichinose S, Ishizumi T, Ohtani K, Maehara S, Ono S, Tsutsui H, Ohira T, Okunaka T*, Furukawa K, Sugimoto Y, Kato H, Ikeda N	Breast cancer resistant protein (BCRP) is a molecular determinant of the outcome of photodynamic therapy (PDT) for centrally located early lung cancer	Lung Cancer	67(2)	198-204	2010
Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Hayashi H, Ohtani K, Maehara S, Ono S, Kajiwara N, Uchida O, Tsutsui H, Ohira T, Ikeda N, Kato H	Management of Multiple Primary Lung Cancer in Patients with Centrally Located Early Cancer Lesions	Journal of Thoracic Oncology	5(1)	62-68	2010

Shimada Y, Tsuboi M, Saji H, Miyajima K, Usuda J, Uchida O, Kajira N, Ohira T, Hirano T, Kato H, <u>Ikeda N</u>	The Prognostic Impact of Main Bronchial Lymph Node Involvement in Non-Small Cell Lung Carcinoma	Suggestions for a Modification of the Staging System ; Ann thorac Surg	88(5)	1583-1588	2009
Shimada Y, Ishii G, Nagai K, Atsumi N, Fujii S, Yamada A, Yamane Y, Hishida T, Nishimura M, Yoshida J, <u>Ikeda N</u> , Ochiai A	Expression of podoplanin, CD44, and p63 in squamous cell carcinoma of the lung	Cancer Science	100(11)	2054-2059	2009
Kajiwara N, Akata S, Uchida O, Usuda J, Ohira T, Kawate N, <u>Ikeda N</u>	Cine MRI enables better therapeutic planning than CT in cases of possible lung cancer chest wall invasion	Lung Cancer			in press
<u>Ikeda N</u> , Nagase S, Ohira T	Individualized Adjuvant Chemotherapy for Surgically Resected Lung Cancer and the Roles of Biomarkers	Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery	15(3)	144-149	2009
高橋豊, 北野崇夫, 中田陵賀, 藤井和彦, 萩村恵理子, 野里健司, 松尾雅基, <u>池田恢</u>	市立堺病院放射線治療部門での2008年の医学物理業務	市立堺病院医学雑誌 (医学雑誌発行計画の食い違いにより、2009年に発行されたものが2008年出版として扱われた。)	11 巻	34-45	2008
<u>佐久間一郎</u>	医療機器の審査と安全, 学会の立場から	第48回日本生体医工学会大会プログラム・抄録集		2	2009
長倉俊明, <u>佐久間一郎</u> , 堀内邦雄, 高橋誠, 生田幸士, 伊関洋, 石原謙	今のME 産業活性化策は10年後に有効性を評価できるか? —ME 産業活性化研究会—	第48回日本生体医工学会大会プログラム・抄録集		39	2009
<u>中馬広一</u>	がん骨転移、脊髄麻痺に関するエビデンスと新しい知見	Jpn J Cancer Chemother	36(3):	389-393	2009
<u>中馬広一</u>	骨転移	消化器外科	32(5)	968-972	2009
<u>Kinoshita T</u> , Iwamoto E, et al.	Radiofrequency ablation as local therapy for arly breast arcinomas.	Breast Cancer			in press
Hasebe T, <u>Kinoshita T</u> , et al.	p53 expression in tumor-stromal fibroblasts is closely associated with the nodal metastasis and utcome of patients with invasive ductal arcinoma who received eoadjuvant therapy.	Human PATHOLOGY	41	262-270	2010
Akagi T, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Clinical and pathological features of intracystic papillary carcinoma of the breast.	Surgery Today	39(1)	5-8	2009

Shien T, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Comparison among different classification systems regarding the pathological response of preoperative chemotherapy in relation to the long-term outcome.	Breast Cancer Res Treat	113	307-313	2009
Shien T, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Clinicopathological features of tumors as predictors of the efficacy of primary neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer.	World Journal of Surgery	33	44-51	2009
Yonemori K, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Immunohistochemical expression of PTEN and phosphorylated Akt are not correlated with clinical outcome in breast cancer patients treated with trastuzumab-containing neo-adjuvant chemotherapy.	Med Oncol	26	344-349	2009
Akashi-Tanaka S, <u>Kinoshita T</u> , et al.	21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients.	The Breast	18	171-174	2009
Akashi-Tanaka S, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Whole-breast volume perfusion images using 256-row multislice computed tomography :visualization of lesions with ductal spread.	Breast Cancer	16	62-67	2009
Yoshida M, <u>Kinoshita T</u> .	A case of ductal carcinoma in situ of the breast.	Jpn J Clin Oncol	39(2)	132	2009
Hojo T, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Primary small cell carcinoma of the breast.	Breast Cancer	16	68-71	2009
Shien T, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Usefulness of preoperative multidetector-row computed tomography in evaluating the extent of invasive lobular carcinoma in patients with or without neoadjuvant chemotherapy.	Breast Cancer	16	30-36	2009
Tamura N, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Tumor histology in lymph vessels and lymph nodes for the accurate prediction of outcome among breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy.	Cancer Science	100(10)	1823-1833	2009
Hasebe T, <u>Kinoshita T</u> , et al.	p53 expression in tumor stromal fibroblasts is associated with the outcome of patients with invasive ductal carcinoma of the breast.	Cancer Science	100(11)	2101-2108	2009
Shien T, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer.	ONCOLOGY REPORTS	21	827-832	2009
木下貴之.	乳癌	治療	91(10)	2476-2482	2009

木下貴之, 菊山みずほ, 他	術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検の現状と展望	乳癌の臨床	24(1)	71-76	2009
木下貴之.	術前薬物療法; 最近の知見	Pharma Medica	27(2)	21-25	2009
木下貴之.	乳癌治療における画像診断の役割ー術前化学療法と画像診断ー	日獨医報	54(2)	136-142	2009
菊山みずほ, 木下貴之	若年男性乳癌の1例	手術	63(11)	1735-1739	2009
Sanuki-Fujimoto N, Sumi M, Ito Y, Imai A, Kagami Y, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Ikeda H.	Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses.	Radiotherapy and Oncology	91	433-437	2009
Sekine I, Sumi M, Ito Y, Tanai C, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T.,	Gender Difference in Treatment Outcomes in Patients with Stage III Non-small Cell Lung Cancer Receiving Concurrent Chemoradiotherapy.	Jpn J Clin Oncol.	39	707-712	2009
小山良, 土田敬明, 他	CTガイド下気管支鏡検査で確定診断が得られた類上皮血管内皮腫の1例	気管支学	32	67-71	2010

第19講座 ②

精密治療のための 手術支援ロボット技術開発

東京大学大学院 工学系研究科 精密機械工学専攻 教授
佐久間一郎

1 コンピュータ外科 ～術者の新しい目と手の開発～

私たちの取り組みは、MRI（核磁気共鳴画像法）や超音波診断装置などを使って身体内部の情報を得、それを工学技術でいう「設計」によって治療に活かす医療機器の開発です。可視化情報に基づく治療戦略といえはいいでしょうか。微細領域をピンポイントで治療する、見えない壁で危険な部位の周囲を保護するなど、コンピュータ技術やロボット技術といった精密誘導装置を使いながら実現したいと考えています。

2 精密手術用機器とは

日本コンピュータ外科学会のガイドラインWG2005に基づいて精密手術用機器の分類をしましょう。精密手術用機器は、大きく2種類に分かれます。ロボットマニピュレータとナビゲータです。ロボットマニピュレータで有名なのは、米国Intuitive社が開発したda Vinciシステムです。これは術者の動作と同じ動作を、遠隔操作で縮小・拡大するもので、体内の深部を手術するときには有効です。手術前の計画に合わせて人工股関節を入れる部位の骨の切削をする機器もあり、術者に指示された軌跡どおりに動作します。この方式の手術ロボットが世界で最初に実用化されました。

一方、手術ナビゲータには、術前画像と患者空間の対応関係を用いる画像ベース、骨格などの患者の解剖構造をもとに、術前画像なしで手術ナビゲーションを行う画像フリーの方式があります。またナビ情報提示手法としては単なるコンピュータ画面を用いるものの他に、患部に物理手段でナビ情報を呈示（非侵襲）する能動ポインタ、ナビ情報により患部に作用（侵襲）するロボットナビなどがあります。

3 日本は手術ロボットの先進国

手術ロボットに関する研究は、欧米よりも早い時期に日本で多くの研究者がかなり先駆的な研究を行っています。東京大学の土肥健純先生と、正宗賢先生らは、1995年に世界初のMRIのなかで使う針刺しのロボットを開発しました。米国からはその約5年後に関連した報告が出てくる状況でした。

私たちも国産初の医療用ロボットを開発しました。2002年6月に厚生労働省より認可を受けた内視鏡手術支援ロボットです。これは内視鏡手術をするときに、内視鏡を持つ助手のかわりにロボットがそれを動かすというもので、臨床応用まで進んでいます。

4 企業との協業と実用化の壁

私たちは内視鏡マニピュレータの開発で、日本で開発された手術用ロボットシステムとしては初の臨床研究を行いました。その後、日立製作所が製品化を行いました。しかし、保険収載されないなどビジネス化の段階で頓挫し、発売には至りませんでした。また、日立製作所は前述の土肥先生、正宗先生の技術をベースに脳神経外科用の機器も開発し、2003年には世界ではじめて信州大学で臨床応用までもっていきっていますが、実用化の段階となるとビジネスにはつながっていません。

日本の経営者は、医療機器に対して警戒心が強く、事故が発生したと

きのことを懸念されます。「絶対に事故は起きない」と断言できないのが医療機器です。万が一の事故に対する恐怖感、承認申請プロセスの不透明さ、保険収載の目処など、種々の問題が実用化への壁として存在します。

⑤ 医療機器の製品化を阻む壁

医薬品の開発では、ある程度の基礎開発が進めば、臨床試験に入り薬物の組成は変化させないまま試験を行います。これに対し医療機器は、臨床研究を行いながら機器の設計を調整しなければなりません。薬事法改正後、昨年、高度医療評価制度が導入されるまでは、この部分を可能とする行政上の仕組みがありませんでした。

さらに日本には強い完璧性を求める傾向があります。安全イコール「事故ゼロ」が頭に浮かびます。しかし、「安全」に対する国際規格では「許容できる範囲のリスクに押さえ込むことである」という定義がなされていて、決して「事故ゼロ」を指してはいません。こうした国民性や定義の違いから、安全性に対する非常に厳しいチェックが入り、1件でも事故を起こすとどうしようかということで、先ほどの議論になります。

もう1点、「学」サイドから言わなければいけないことがあります。それは、機器の開発の良い面だけでなく、危険の面もきちんと分析することが大切だということです。良い面と危険の面、両方を伝える科学的なコミュニケーションは非常に重要だと考えています。

⑥ 医療機器開発を阻む3つの「不安」

東京女子医科大学の伊関洋先生は、医療機器開発には3つの不安があると言います。

1つ目は、企業の側から考えたときの「怖い」という問題です。医療機器の開発と発売には何が起きるかわからないという不安があります。

ここでも科学的なリスクアセスメントを確保することが重要だと思います。

2つ目は、審査の側の「遅い」という問題です。承認申請までたどり着いたとしても、審査がいつまでかかるかわからないという不安があります。ただし、これについては政策の進展から改善が期待できると思います。

3つ目は、「見えない」ことへの不安です。どこまで開発を進めれば医療機器として認められるかという問題です。これには、経済性を加味した規制科学による医療機器の評価系の明確化、ベネフィット（利益）を重視したリスク・ベネフィットバランスの可視化、薬事につながる新規治療機器に関する評価系の確立によって対処できるのではないかと伊関先生は考えています。

7 医療機器のリスクアセスメント

工学的な視点から考えると、リスクアセスメントが重要です。新規の医療技術に対するリスク評価には未知の部分が多く研究課題もあります。前述の内視鏡の手術ロボットの開発では、地道なリスク解析と改良が必要でしたが、これは学术论文が出しにくい世界です。通常、「何ができるか」を書くのが論文ですが、リスクアセスメントの性質は「何ができないか」を考えることです。開発した技術が対応できないことや、想定しうるリスクに十分な対策がなされていることを示す研究が必要になります。そうすると、医療機器の開発では、発想を180度転換する教育も必要になります。

8 実用化に必要な知識の教育

実用化に必要な知識を研究したり、教育したりするには、いくら教科書を眺めていてもだめです。実際のケーススタディや先端的な医工連携

研究から学ぶことが重要だろうと思います。また、新規技術に対する臨床研究を実施する際に求められる安全性評価手法の研究開発や、規制当局との密接な連携を通じた新たな評価手法の構築が必要でしょう。

こうした人材の育成をどう実現させるかを考えるのも「学」の使命だろうと思います。東京大学では、2008年から医学部・工学部・薬学部の連携でGlobal COEのプログラムをスタートさせました。これは大学院の博士課程の学生を対象にしたプログラムで、特に医療関連分野における国際社会を扇動できる人材を育成するためのものです。現在はカリキュラムを設計する段階にありますが、グローバルな目を持ち、先端技術を知った人材の育成に力を入れています。

3 転移性脊椎腫瘍による脊髄麻痺

1. 疫 学

悪性腫瘍による死亡患者の2.5%が転移性脊椎腫瘍による脊髄圧迫症状(MSCC: malignant spinal cord compression)のために1度以上の入院を経験する。MSCCの頻度はがん腫で異なり、骨髄腫、肺がんで高い(7.9~13%)。成人の悪性脊椎腫瘍は転移性骨腫瘍が多く、がん患者の剖検時の検討では、脊椎・硬膜外転移巣は30~60%、硬膜圧迫が5%に確認される。罹患率の高い乳がん、肺がん、前立腺がんはMSCCの50~60%を占める。

2. 脊椎骨転移とMSCCの病態

脊椎骨転移は血行性もしくは周囲からのがん浸潤で発生する。豊富な毛細血管網と緩徐な血流を持つ造血髄は血行性転移の成立に適していると考えられ、骨の血流量は心拍量の10%程度にすぎないものの、肺、肝に次いで骨・骨髄転移の発生頻度は高く、成人では造血髄が多い脊椎、骨盤に集中する。脊椎骨転移の好発部位は小動脈が多く分布する椎体後半から椎弓根への移行部とされ、終板直下の血流が緩徐になる部分に好発する。また、逆流防止弁を持たないBatson傍脊椎静脈叢を介する転移経路は、骨盤や腹部のがん症例で、肺転移成立前の脊椎転移を起こす。骨転移はがん細胞と骨組織反応様式の違いで、溶骨型、造骨型、混合型、骨梁間型に分類される。最近の病理学的検討によると、骨梁間型34%、造骨型25%、溶骨型17%、混合型9%と骨梁間型が多く、骨転移発症初期の基本病態と考えられているが多くの無症状である。脊髄麻痺の発生は、骨外腫瘍や骨折を起こしやすい溶骨型、混合型に多い。

3. 臨床像と症状

a) 脊椎転移の部位

転移発生の好発脊椎レベルは、腰椎、下部胸椎、上部胸椎、仙骨、頸椎の順番で、胸椎の転移が多い。また、脊髄を中心に脊椎の横断面を前方要素(腹側-椎体)、外側要素、後方要素(椎弓)に分類して、転移性、浸潤性腫瘍の発症、進行の機序や神経症状が説明される(図1)。前方要素の脊椎転移は最も多いタイプでSCC原因の86%を占め、腫瘍が脊髄を前方から圧迫し脊髄前角神経路を障害するので、下肢の運動障害、歩行障害が起きやすい。椎弓根の消失(ペディクルサイン、ウイंकサイン)などの単純X線所見が出現し、椎体から後方要素の骨転移が側方より脊髄を圧迫して、対側の運動麻痺、同側知覚障害、障害レベルの神経根の刺激痛が初期症状となる。

b) MSCCの症状

MSCCの臨床症状の特徴は疼痛と神経障害で、背部痛約90%、運動低下76%、膀胱障害50%、知覚障害50%とされる。錐体路障害による筋力低下と支配神経レベルの知覚障害などの神経学的診断から、病巣レベルを推測することができる。しかし、不全麻痺で発見されても、30%弱は24時間以内に完全麻痺へと増悪する。

症状、異常検査所見の中で麻痺増悪に関わる因子として、歩行障害、深部反射亢進、X線検査による圧迫変形、骨転移の存在、骨転移診断後1年以上が経過した症例、60歳以下の症例の6つの因子が麻痺発生に強く関与することが報告されている。因子をまったく持たない場合4%の麻痺発生の危険性であるが、6因子をすべて持つ症例では、MSCC発生危険率が88%ときわめて高まる。麻痺発生後の迅速な治療が不可欠で、発症から放射線治療開始まで2週間以内の症例は、2週間以後の

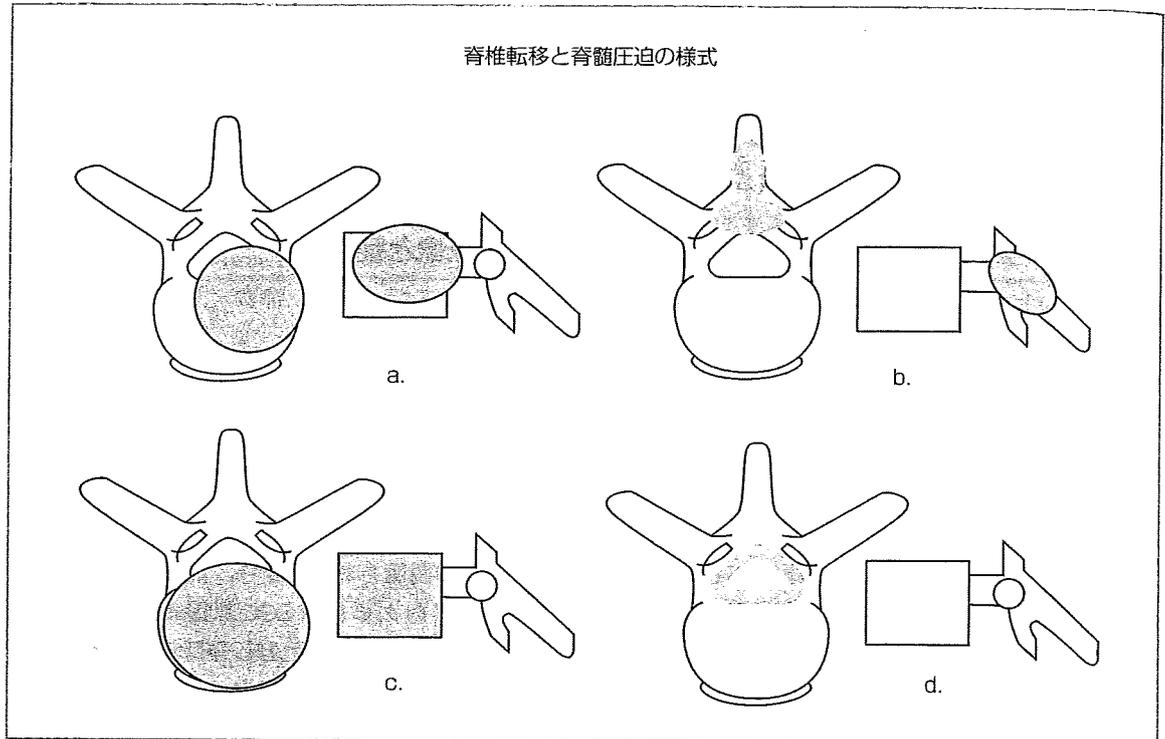


図1 転移性脊椎腫瘍の発生部位による分類

- a : 前方要素（椎体）から硬膜外への増大
- b : 後方要素（椎弓，棘突起）からの硬膜外への増大
- c : 腫瘍は椎体全体を占め，圧迫骨折を契機に脊髄を圧迫して麻痺
- d : 骨転移を認めない硬膜外病変。その他傍脊柱発生の腫瘍からの浸潤，側方からの侵入

症例に比較して機能温存性は高い。2/3の患者が麻痺とがんと関連性を知らず，患者や診断者の認識不足や病院連携の不備などが治療開始の遅れの大きな原因である(図2-②)。

4. 検査と診断

脊椎転移は単純X線撮影，骨シンチグラフィでスクリーニングされるが，骨梁間型や高齢者の骨粗鬆症例では診断感度は低く，CTやMRIによる精査を必要とする。運動，知覚異常，膀胱直腸括約筋の障害についての問診と神経学的診察でレベル診断を行い，MRI画像，造影CT画像撮像を追加してレベルが一致することを確認して麻痺のレベル，病態診断を行う。PETやPET-CT検査も参考になるものの有用性は定まっていない。

5. 治療

MSCCの治療は，放射線療法，手術療法，緩和治療の組み合わせで行われる。症状が軽微で緊急度が低いと，放射線療法でも治療成績は良好である。進行性，重篤な麻痺症例では緊急的治療が必要で，麻痺高度，増悪例では手術も考慮される。

a) 放射線療法

治療目的は，①除痛，②病的骨折の予防，③脊髄圧迫症状改善である。通常30Gy10回分割外照射で，除痛効果80%と骨再生は2~3ヵ月後65~85%が観察される。治療後の機能維持効果は治療開始時の運動機能状態に左右され，独歩可能症例90%，支持歩行症例65%，不全麻痺40%，完全麻痺15%の歩行機能回復が期待でき，ステロイド

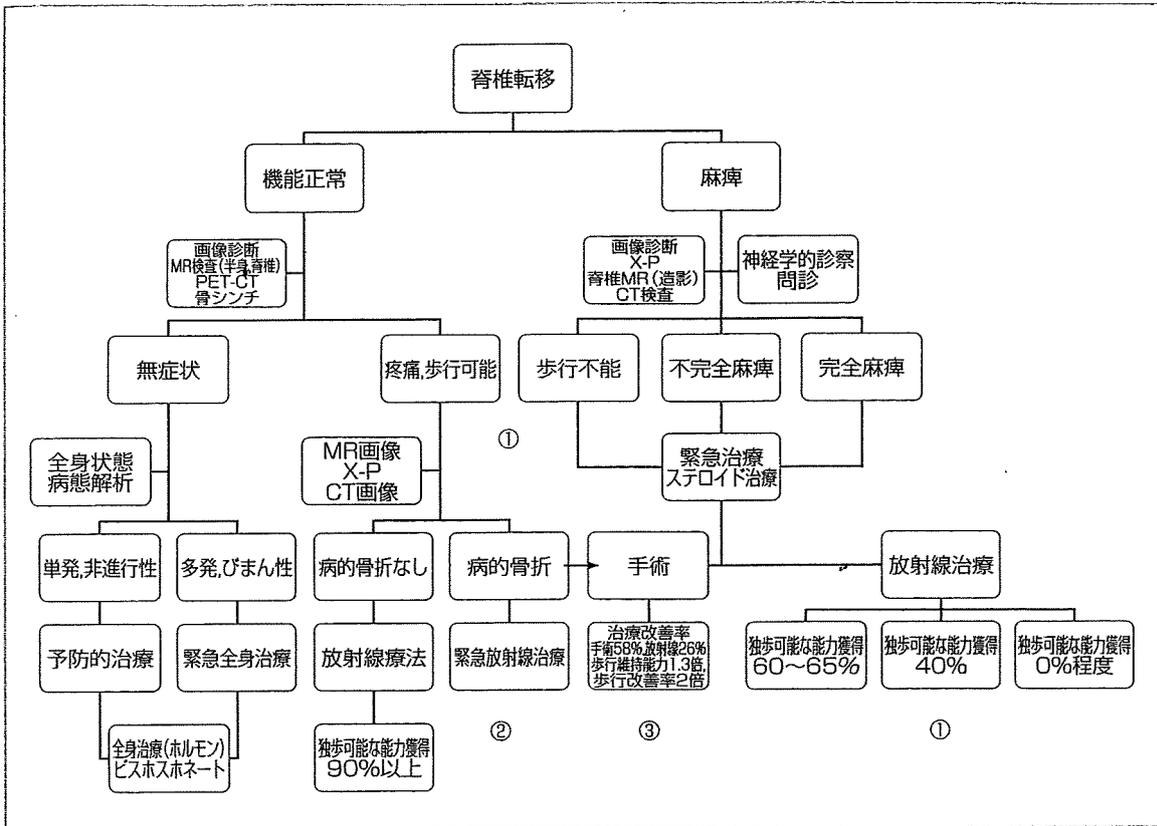


図2 MSCCの重症度と治療方針

- ①麻痺重篤度と放射線治療後の機能成績
- ②治療後の機能成績低下に関する危険因子
- ③手術療法成績と有害事象頻度と手術治療の有用性に関する第Ⅱ相臨床試験の結果

を併用することで麻痺の進行を防止しつつ、放射線療法を行うと成績は向上する(図2-①)。緊急照射などの迅速な対応、薬物療法の奏効性が高いがん腫では、化学放射線療法併用で機能温存率は高い。6ヵ月以上の予後が予想され、溶骨性病変で十分な骨形成を望む場合、より抗腫瘍効果の高い治療が考慮されることもある。

(1) 放射線療法スケジュールに関する研究

患者経済、身体的負担軽減や麻痺改善率向上を目的に1回線量増強、短期間スケジュールについて研究がなされたが、照射スケジュールによる差は認められていない。

(2) 予防照射と照射後のMSCC再燃に対する手術、放射線再治療

症状の軽微な時期の予防的治療の機能成績は良好であるが、脊椎転移がMSCCへ進展するリスク

は最大20%で、脊椎転移巣すべてに照射する予防的照射が推奨できる根拠はない。

放射線療法後にMSCCが再燃した場合、救済策として手術療法がすすめられることが多い。照射後の再発病変は放射線抵抗性であり、照射後脊髄炎のリスクから一般に再照射はすすめられていない。しかし、再燃例は予後の不良な症例が多く、手術によるリスクも高く、手術も標準的治療とはいえない。再度追加放射線療法に関する症例報告では、麻痺進行の再防止が確認され、放射線障害発生も少ないとされる。再照射は、放射線療法医と症例のリスクと予後を考慮した検討が不可欠である。

b) 手術療法

MSCC外科治療の目的は脊髄除圧と脊椎支持性

を保つことであり、治療障害因子である骨破壊や圧迫変形が強い不安定な脊椎転移例は、脊椎外科医、放射線治療医ともに手術が必要と考えている。一般に、転移性脊椎腫瘍は椎体、椎弓根に局限することが多いことから、手術方法は3つに分類され、①脊椎椎弓切除と後方固定による脊椎支持性再建と術後照射を併用した緩和的後方固定(椎弓切除・後方固定)法、②前方の腫瘍と椎体を切除し、欠損部に骨移植や人工椎体で置換し、前方固定機材で固定する椎体切除・前方固定法、③局所根治性を高めた脊椎腫瘍を一塊切除し、前方と後方ともにインスツルメントで再建する前方・後方固定方法がある。

緩和的後方固定術は、脊椎腫瘍をほとんど処理することなく脊髄圧迫を解除し、麻痺の不良因子である脊椎の変形や不安定性を修復しつつ、術後に放射線治療を併用しての腫瘍の制御が不可欠である。侵襲(合併症発生率は10%)が低い後方固定術は予後予測で6ヵ月から1年以内、多発転移の症例にも行えるなど適応は広い。一方、椎体の転移性腫瘍の切除は前方側方からのアプローチが必要で、腫瘍切除操作中の大量出血や長時間手術となりやすく、手術侵襲は大きい(合併症発生率は25~35%)。放射線治療抵抗性の甲状腺がん、腎臓がんなどで1年から数年以上の予後が予測される単発転移による高度なMSCCの救済治療として実施され、麻痺改善率、局所根治性ともに優れ、再発も少ない。さらに、椎体一塊に切除する全椎体切除術も開発され、2~3年内の再発率は10~20%と局所制御性は向上するものの、高度な手術技術のため実施可能な施設は限定される。

予後予測スコア、罹患椎体数、骨外病変進展状況を参考にリスク-ベネフィットを考慮した手術適応や最適手術方法が選択され、安全性は高まり、約10%であった死亡率は時代とともに低下して2.5%である。前向き研究2報、比較試験1報、12報の後ろ向き研究に基づく総説によると、手術療法の麻痺改善率は70%、疼痛改善率85%で、放射線治療単独と比較したメタアナリシスの結果では、歩行機能維持率は手術群85%と放射線治療64%、麻痺例の治療改善率は手術58%、放射線26%と手術群が優れ、ランダム化比較試験でも手

術併用群が歩行能力維持期間125日(放射線治療単独群35日)、疼痛コントロール率ともに優れ、麻痺改善率は38%(放射線治療19%)と手術療法は機能温存には不可欠な治療であることが示されている(図2-③)。

照射中に麻痺が進行する症例もあるが、追加手術治療で30%が救済される。しかし、術後照射群12%、術前照射群39%で放射線治療後の手術は合併症が多い。

c) 薬物療法

麻痺発生初期に大量 dexamethasone 100 mg を投与すると、中等量 dexamethasone 10 mg 静脈投与より麻痺増悪の防止効果が高いものの、重篤な合併症発生が約10%と高く有意な結論は得られていない。麻痺症例に対するステロイド併用治療は、非投与群より明らかに機能改善効果は認められ、併用することが推奨されるが、麻痺のない症例に対する予防的ステロイド投与は必要とされない。

※参考文献

- 1) Loblaw DA, Perry J, Chambers A et al : Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression : the Cancer Care Ontario Practice guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol* 23 : 2028-2037, 2005
- 2) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL et al : Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 39 : 1255-1257, 1989
- 3) Klimo P, Thompson CJ, Kestle JRW et al : A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol* 7 : 64-76, 2005
- 4) Patchell R, Tibbs PA, Regine F et al : Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 366 : 643-648, 2005
- 5) Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T et al : Surgical strategy for spinal metastases. *Spine* 26 : 298-306, 2001

E. センチネルリンパ節生検 —色素法と RI 法—

Halsted 法に始まる近代的な乳癌の外科手術は、胸筋切除から胸筋温存へ、乳房全切除から乳房温存へと変遷してきた。腋窩リンパ節転移の治療として腋窩リンパ節郭清は標準的外科治療として行われてきた¹⁾。1990 年代前半から、乳癌におけるセンチネルリンパ節生検は欧米を中心にその同定法と診断法について検証が進められてきた。センチネルリンパ節は腫瘍からのリンパ流を直接受けるリンパ節と定義される (図 4-34)。センチネルリンパ節に組織学的に転移を認めなければ、腋窩リン

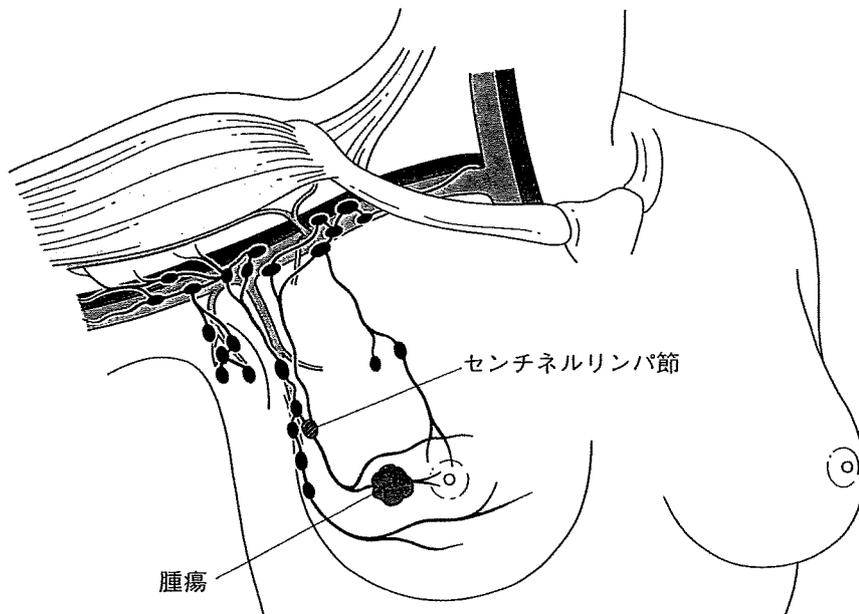


図 4-34 腫瘍からのリンパ流を受けるセンチネルリンパ節

パ節郭清を行わずにセンチネルリンパ節生検のみの腋窩リンパ節非郭清が可能となるかもしれない。今日でも腋窩リンパ節郭清は早期乳癌以外の標準的な外科治療に位置付けられる。腋窩リンパ節郭清による利点は、①癌の局所コントロールが可能になること、②リンパ節転移は最も重要な予後因子であり正確な病期診断ができること¹⁾、③リンパ節転移の有無によって術後の補助化学内分泌療法が選択されること¹⁾、などが挙げられる。反面、最近では組織学的リンパ節転移陰性であっても腫瘍本体の悪性度などによって補助化学内分泌療法は選択されること¹⁾や早期乳癌症例では4人中3人が実際に腋窩リンパ節転移がないという事実も明らかである。また、腋窩リンパ節郭清に伴う術後の患側上肢の後遺症(浮腫、疼痛、挙上障害、知覚障害、だるさなど)は今日でも対症療法しかなく、患者のQOLを著しく低下させている。

乳癌におけるセンチネルリンパ節生検は、1993年にKragが放射性薬剤を用いて²⁾、1994年にGiulianoが色素法を用いて報告して以来³⁾、この仮説の正当性・信頼性を検証する臨床研究が進められてきた。センチネルリンパ節生検におけるfeasibility studyの結果の代表的な結果を示す(表4-6)⁴⁻¹⁰⁾。90%以上の同定率と95%以上の正診率、さらに腋窩リンパ節転移陽性症例の約半数がセンチネルリンパ節転移のみであるという事実から、この仮説は実証されたものと考えられ、本邦においても急速に普及してきた。現在、臨床的リンパ節転移陰性乳癌を対象として腋窩リンパ節郭清とセンチネルリンパ節生検とを比較する第Ⅲ相臨床比較試験(ACOSOG-Z0010, -Z0011, NSABP-B32, EORTC10981)が実施されておりその結果が逐次報告され、標準的手技としての確立を目指しつつある。本邦においても日本乳癌学会が主体となり保険収載を目指した多施設共同試験「臨床的腋窩リンパ節転移陰性の原発性乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の安全性に関する多施設共同臨床試験」が施行されている。

表 4-6 センチネルリンパ節生検の feasibility study

報告者	年	方法	症例数	同定率	正診率	敏感度	センチネルのみ リンパ節転移
Giuliano ⁴⁾	1997	IB	107	93%	100%	100%	67% (28/42)
Galimberti ⁵⁾	1998	CA	241	99%	98%	95%	36% (39/109)
Borgstein ⁶⁾	1998	CA	130	94%	99%	98%	59% (26/44)
Cox ⁷⁾	1998	S+IB	466	94%	100%	99%	—
Krag ⁸⁾	1998	S	443	93%	97%	89%	53% (60/114)
Veronesi ⁹⁾	1999	CA	376	99%	96%	93%	44% (73/168)
Hill ¹⁰⁾	1999	S+IB	492	93%	95%	89%	61% (69/114)
Imoto	1999	RI+IC	56	96%	98%	96%	48% (13/27)

CA: technetium-99m (^{99m}Tc)-colloidal albumin

S: ^{99m}Tc-sulfur colloid

RI: ^{99m}Tc-human serum albumin and ^{99m}Tc-tin colloid

IB: isosulfan blue

IC: indigocarmine

1 実施基準

センチネルリンパ節生検では、放射性製剤や色素を用いてセンチネルリンパ節を同定する。センチネルリンパ節生検で用いられる色素によるアレルギー反応は数%発生することが報告されている¹¹⁾。従って色素の投与は十分に注意して行うべきである。放射性製剤による患者の被曝線量は、現行の核医学検査をはるかに下回る線量であるため、これの投与に伴う有害事象は極めて稀であると考えられる。まずセンチネルリンパ節生検+腋窩リンパ節生検すなわち feasibility study を施行することは、標準治療の範囲内であり患者の不利益にはならない。推奨される feasibility study の成績は、少なくとも 30~50 例程度の症例に実施し、同定率 95% 以上、偽陰性率 5% 以下を目標に腋窩郭清を省略する observation study に進むのが妥当とされている。

センチネルリンパ節生検を行う場合には、この方法について特別なイ

ンフォームドコンセントが必要である。内容としては、①試験的な段階にあるリンパ節転移診断法であること、②実施方法、③発生しうる有害事象とその頻度、④患者の利益と不利益、⑤実施に関する費用は研究者あるいは高度医療制度下では患者負担となること、⑥observation study ならば施設あるいは個人での成績、など説明して被験者の同意を得る必要がある。

2 適応基準

- ①臨床的リンパ節転移陰性乳癌である。
- ②インフォームドコンセントが得られている。
- ③色素にアレルギー反応の既往がない。
- ④腫瘍径に関しての基準はないが、早期乳癌（腫瘍径 2 cm 以下）から開始して適応を拡げてゆくのが安全であるとする。
- ⑤放射線照射に既往のある乳房やⅢB 乳癌、炎症性乳癌は適応にすべきではない。

3 方法

1) 準備

センチネルリンパ節生検を始めるにあたって、各診療部門の十分な理解と連携が求められる。センチネルリンパ節生検は、施設内倫理審査委員会あるいはこれに準ずる委員会で承認を経てから実施されるべきである。現時点ではセンチネルリンパ節生検は健康保険の適応ではないので、高度医療制度に登録した場合には混合診療が認められるため患者に費用の請求ができるが、それ以外は実施に関する費用は研究者負担であり診療請求することはできない。

2) 試薬（色素）

- ①indigocarmine*