

原 著

肺末梢小型腫瘍の胸腔鏡下生検におけるカラー コラーゲンマーキングの有用性の検討

野守 裕明¹⁾ 堀尾 裕俊¹⁾ 森永正二郎²⁾
小林龍一郎³⁾ 冬野玄太郎³⁾ 末舛 恵一¹⁾

要旨: 肺末梢小型腫瘍 (10 mm 以下) 21 例の胸腔鏡下生検においてカラーコラーゲンによるマーキングの有用性を検討するため, 同法の導入前後における胸腔鏡下の局在診断率を比較した. カラーコラーゲンは注射用コラーゲンにメチレンブルーを混入した色素マーカーである. 胸腔鏡下で腫瘍の局在診断のできた症例は同マーキング法の導入前の 6 例では 2 例 (33%), 導入後の 15 例では 14 例 (93%) で, マーキング群で有意に局在診断率が高かった ($p < 0.01$). 10 mm 以下の肺末梢腫瘍の胸腔鏡下生検における局在診断法としてカラーコラーゲンによる術前マーキングは有用である.

キーワード: 胸腔鏡下生検, 肺癌, マーキング, 局在診断, 肺末梢小型腫瘍

video-assisted thoracoscopic biopsy, lung cancer, marking, localization, small pulmonary nodule

緒 言

肺末梢小型腫瘍に対する確定診断法として, 近年胸腔鏡下生検が積極的に行われるようになった¹⁾⁻⁹⁾. しかし胸腔鏡下での局在診断は意外と難しく, 腫瘍の位置が不明の場合は触診に頼るため小開胸を要し, 患者の受ける侵襲は開胸生検と同等になってしまうことが少なくない¹⁰⁾. そのため我々は以前, 注射用コラーゲンにメチレンブルーを混入して作製したカラーコラーゲンによるマーキング法を開発した¹⁾. 今回, 胸腔鏡下の肺末梢小型腫瘍の局在診断におけるカラーコラーゲンによるマーキング法の有用性を検討するために, 10 mm 以下の肺末梢腫瘍において同マーキング法の導入前後における局在診断率と小開胸併用率を比較した.

症例と方法

症例は 1993 年 2 月より行った胸腔鏡下生検 70 例中, 腫瘍の最大径が CT にて 10 mm 以下であった 21 例である. 男性は 12 例, 女性は 9 例で, 平均年齢は 54 歳であった. 胸腔鏡下生検前にすべての症例に気管支鏡下生検 (平均 1.2 回) が行われ, そのうち 3 例には CT ガイド下経

Table 1 Characteristics of the patients

Without	Without marking	Marking with colored collagen
Number of cases		
Male/Female	6	15
Mean age	3/3	9/6
Mean \pm SD (mm) of the nodule	58	47
	8.3 \pm 2.0	8.0 \pm 1.8
Diseases (Number of cases)		
Primary lung cancer	2	3
Metastatic lung cancer	1	4
Tuberculosis	3	2
Non-specific inflammation	0	3
Others	0	3

皮針生検も行われたが, すべて診断不可能であった. Table 1 に症例を示す. 胸腔鏡下での腫瘍の局在診断方法はカラーコラーゲン導入前の 6 例では視診, 超音波²⁾, エンドフィンガー³⁾あるいは胸壁孔からの指の挿入による触診で行った. 1995 年 5 月以降の 15 例に対しては全例カラーコラーゲンによる術前マーキングを併用して行った.

カラーコラーゲンの作製は最近の 1 年間は以前報告した方法¹⁾に加え, キシロカインを追加混入して行った. すなわち 3% 注射用コラーゲン (Koken, Co., Ltd, Tokyo) 1 ml, メチレンブルー 150 mg, 非イオン性造影剤 (iohexol, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd, Tokyo) 1.4 ml, 10% キシロカイン 0.6 ml (最終濃度: 2%) を混ぜ, 計 3 ml のカラーコラーゲンを作製し, 3 回分に分注し, 1

〒108 0073 東京都港区三田 1 4 17

東京都済生会中央病院

1) 呼吸器外科

2) 同 病理科

3) 同 呼吸器内科

(受付日平成 9 年 6 月 4 日)

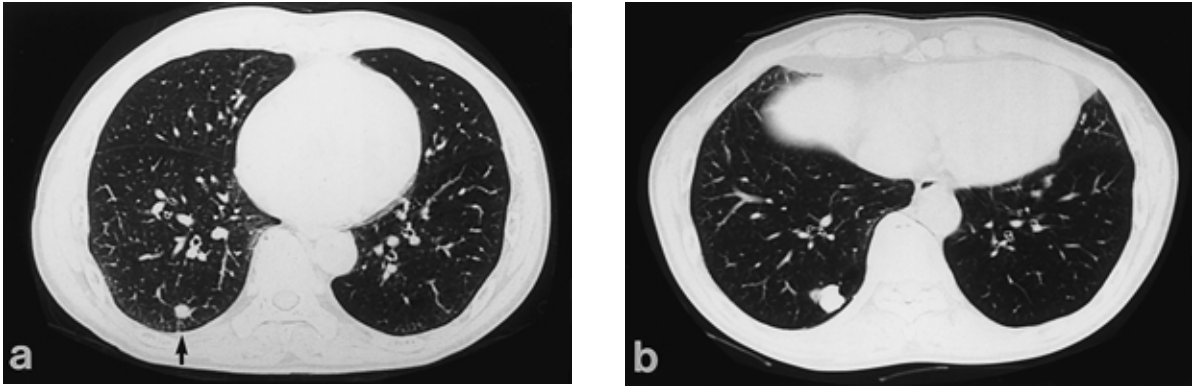


Fig . 1 (a) Pulmonary nodule 7 mm in diameter (arrow) in the right lower lobe . (b) The nodule was marked by contrast medium, colored collagen.

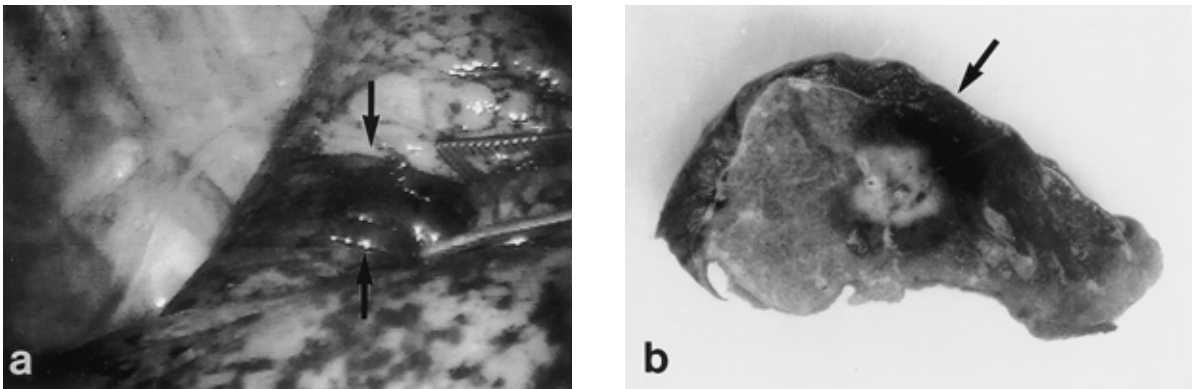


Fig . 2 (a)Thoracoscopic findings. The nodule was marked with colored collagen(arrows) . (b)Resected specimen. Adenocarcinoma was diagnosed. The arrow shows colored collagen.

回に 1 ml のカラーコラーゲンをマーキングに用いた .

マーキングの方法は CT ガイド下で 22 あるいは 23 G のカテラン針の針先を腫瘍自体あるいはその胸膜側に当て、注射器で引いて血液の逆流がないことを確認後、カラーコラーゲンを 1 ml 注入した (Fig . 1) . マーキング後 2 日以内に胸腔鏡下生検を行った . マーキングの際の患者へのインフォームドコンセントは (1) 腫瘍が小さいためマーキングの必要性があること , (2) マーキングに用いる注射用コラーゲンは他分野で臨床的に広く用いられており毒性がないこと , (3) 我々のウサギ肺による肺への注入実験においても合併症のなかったこと¹⁾ , 等を説明して行った .

有意差検定は χ^2 検定で行い、危険率 0.05 以下を有意差ありとした .

成 績

カラーコラーゲンのマーキングにより胸腔鏡下で腫瘍の位置は青色の色素としての確に示された (Fig . 2) . 診断結果は原発性肺癌 5 例 , 転移性肺癌 5 例 , 結核性腫

Table 2 Pathologic diagnosis of pulmonary nodules

Disease	Number of cases	Size of the nodule (mm)	
		Mean \pm SD	Range
Primary lung cancer	5	9.2 \pm 1.3	7 10
Metastatic lung cancer	5	8.2 \pm 1.6	6 10
Tuberculosis	5	7.4 \pm 1.7	6 10
Non-specific inflammation	3	7.3 \pm 3.1	4 10
Others	3	8.3 \pm 1.5	8 10
Total	21	8.2 \pm 1.7	4 10

瘍 5 例 , 非特異的炎症性腫瘍 3 例 , その他 3 例であった (Table 2) . 原発性肺癌の組織型は腺癌 4 例 , 扁平上皮癌 1 例で、病理病期は全例 T 1 N 0 M 0 であった . それらの腫瘍の平均値と標準偏差値は全例で 8.2 \pm 1.7 mm , 原発性肺癌では 9.2 \pm 1.3 mm , 転移性肺癌では 8.2 \pm 1.6 mm , 非癌腫瘍では 7.7 \pm 1.9 mm であり、各疾患の間で有意差はなかった . CT ガイド下経皮的針生検で診断不可能であった 3 例の内訳は 10 mm の肺腺癌 1 例 , 6 mm の結核性腫瘍 2 例であった .

Table 3 Results of nodule localization and frequency of mini-thoracotomy

	Nonmarking (N = 6)	Marking by color collagen (N = 6)	Difference
Number of cases (%)			
Nodule localization under thoracoscopy	2 (33%)	14 (93%)	p < 0.01
Mini-thoracotomy for biopsy	5 (83%)	3 (20%)	p < 0.01

胸腔鏡下での腫瘍の局在診断率と生検のために小開胸を要した頻度を Table 3 に示す。カラーコラーゲンによるマーキングを行わなかった 6 例中、小開胸を加えず胸腔鏡下にて腫瘍の局在診断のできた症例は 2 例 (33%) であった。一方、同マーキング使用群では 15 例中 14 例 (93%) に胸腔鏡下で腫瘍の局在診断ができ、カラーコラーゲン使用群に有意に局在診断率が高かった ($p < 0.01$)。同マーキング群でカラーコラーゲンの存在が確認できなかった 1 例は高度の炭粉沈着を伴った肺で、青色の色素が周囲肺の黒色と識別できなかった症例である。胸腔鏡下生検のために小開胸を要した症例はカラーコラーゲン非使用群では 5 例 (83%) であり、カラーコラーゲン使用群では 3 例 (20%) で、有意に小開胸併用の頻度が低かった ($p < 0.01$)。カラーコラーゲン非使用群で小開胸を要した理由は腫瘍の局在診断不能 4 例、局在診断はできたが腫瘍が肺門に近く安全な肺楔状切除のため小開胸を要した症例が 1 例であった。カラーコラーゲン使用群で小開胸を要した 3 例の理由は前述した炭粉沈着高度の肺 1 例、高度胸膜癒着 1 例、腫瘍にマーキングはされていたが腫瘍が縦隔に近く、切離線を確認するため小開胸を行った症例が 1 例であった。

カラーコラーゲンのマーキングによる合併症は 15 例中、疼痛 2 例、軽度の気胸 2 例、カラーコラーゲンを混じた痰を伴う咳嗽 6 例であった。疼痛の 2 例はキシロカインを混入していないカラーコラーゲンをを用いた症例であり、疼痛の原因は注入時に胸腔内に漏出したカラーコラーゲンによる胸膜刺激であった。キシロカイン混入のカラーコラーゲンを使用した 8 例では疼痛の合併例はなかった。

考 察

肺末梢小型腫瘍は検診精度の向上、胸部 CT の普及、helical CT 等の医療機器の進歩に伴ってかなり小さなものまで存在診断は可能となったが^{11,12)}、10 mm 以下で石灰化、娘病巣、周囲の浸潤影を伴わない腫瘍においては画像所見のみでは良悪性の予測さえも困難である。また 10 mm 以下の腫瘍の場合、気管支鏡下生検での診断は

困難を極め、今回検討した 21 例を含め、我々の施設では気管支鏡で確定診断のできた径 10 mm 以下の肺末梢腫瘍はなかった。一方、気管支鏡で診断できない肺末梢腫瘍に対し経皮的針生検が行われるが、一般的に同方法は偽陰性率が 3~11% あり¹³⁾、Layfield らは 10 mm 以下の悪性腫瘍では診断率は 60% に低下すると報告している¹⁴⁾。また柏原らは結核腫では大きさが 10 mm 以上であってもその診断率は 56% のみと報告している¹⁵⁾。さらに経皮的針生検の最も頻度の高い合併症として気胸が挙げられ¹³⁾⁻¹⁵⁾、正診率向上のため針を太くするとさらに気胸の合併率が高くなる。今回の検討でも 10 mm 以下の肺腫瘍 3 例に CT ガイド下経皮的針生検を試みたが診断不可能であった。そのため我々は胸腔鏡導入以来、末梢性小型肺腫瘍の診断の手順として次の方法をとってきた。すなわち (1) 気管支内腔に他の病変が存在するか否かを調べるため最初に気管支鏡検査を行い腫瘍の生検も試みる、(2) それで診断できない場合には、胸腔鏡下生検にリスクのある症例には念のため経皮的針生検のステップを踏むが、リスクの少ない症例には積極的に胸腔鏡下生検を行う。胸腔鏡下生検が全身麻酔を必要とし患者にある程度の精神的、肉体的苦痛を与えることを考えると、同手順は診断法として確実な上に患者のインフォームドコンセントを得やすいものと思われる。

肺腫瘍が 10 mm 以下と小さな場合、胸腔鏡下での腫瘍の局在診断は困難なことが多い。腫瘍の存在部位が不明の場合には触診のため小開胸を要するが、その場合の患者の受ける侵襲は開胸生検とそれほど変わらなくなり、胸腔鏡下生検の低侵襲性の利点は皆無になると言っても過言ではない。そのため腫瘍の局在診断法の一つとしてフックワイヤーによるマーキング法が報告されているが⁹⁾、その欠点として (1) 気胸の高度合併率、(2) 胸腔鏡下で片肺換気とした時に肺が縮小するため針の位置が腫瘍からずれる、(3) 胸腔鏡下生検直前の CT 室の予約が必要であり CT 検査の混雑している一般病院では不便である、等が挙げられる。一方、色素マーキング法としてメチレンブルーを溶解した生食で腫瘍をマーキングする方法が報告されているが⁹⁾、同方法の欠点として (1) 注入後、色素が速やかに周囲組織に拡散し消失するため、1 時間以上経過するとマーキングの部位が不明瞭となる、(2) そのためフックワイヤー法と同様に術直前の CT 室の予約が必要である、等が挙げられる。

そのため我々は以前、注入部位に長期間留まるコラーゲンの特徴を利用して注射用コラーゲンにメチレンブルーを溶解したカラーコラーゲンを開発した¹⁾。カラーコラーゲンは拡散せず注入局所に長期間留るため、胸腔鏡前の時間的余裕がある上に、色素が拡散しないため極めて局所的にマーキングされ生検部位がより明らかにな

る利点がある。今回 10 mm 以下の肺腫瘍の胸腔鏡下生検において、カラーコラーゲンによるマーキングは有意に腫瘍の局在診断率を向上し、その結果小開胸を要する症例を減少させた。

注射用コラーゲンは既に皮下、声帯、尿道等に美容あるいは機能回復目的で臨床的に用いられ安全性が証明されている物質である¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。皮下に注射用コラーゲンを注入した動物実験によると注入部周囲に 5 日目まで炎症細胞浸潤が認められ、1~3 週間において新生血管を伴った線維芽細胞が出現し、6 カ月後には炎症所見は消失しコラーゲン塊として存在する事が報告されている¹⁹⁾。我々のウサギ肺を用いた実験においてもカラーコラーゲンを肺に注入した後、10 日目まで合併症なく注入部位に留まることが証明されている¹⁾。そのためカラーコラーゲンは肺腫瘍のマーキング材料として安全性の高い物質である。

カラーコラーゲンによるマーキングの初期の合併症として生食に溶解したメチレンブルーの報告⁶⁾と同様にカラーコラーゲンが胸腔内に漏出した場合の疼痛があったが、キシロカインを 2% の濃度で混入してからは疼痛の合併症はなくなった。但し、唯一の欠点として炭粉沈着高度の肺ではカラーコラーゲンの青色と炭粉の黒色の識別が困難のため炭粉沈着高度肺においてマーキング部位が不明瞭になることが判明した。

以上より 10 mm 以下の肺末梢腫瘍の胸腔鏡下生検における腫瘍の局在診断法としてカラーコラーゲンによる術前マーキングは有用であることが示された。

文 献

- 1) Nomori H, Horio H: Colored collagen is a long-lasting point marker for small pulmonary nodules in thoracoscopic operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1070-1073.
- 2) 野守裕明, 堀尾裕俊: 胸腔鏡下超音波による肺腫瘍の局在診断とリンパ節の評価. *胸部外科* 1996; 49: 534-538.
- 3) Nomori H, Horio H: Endofinger for tactile localization of pulmonary nodules during thoracoscopic resection. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 44: 50-53.
- 4) 野守裕明, 堀尾裕俊: 胸腔鏡下肺生検. *Medicina* 1995; 32: 1836-1837.
- 5) 堀尾裕俊, 野守裕明: 小型末梢性肺腫瘍に対する胸腔鏡下生検の検討. *日胸外会誌* 1996; 44: 1059-1064.
- 6) 野守裕明, 堀尾裕俊: 開胸あるいは胸腔鏡下生検で診断し得た末梢小型肺癌の検討. *日胸外会誌* 1997; 45: 146-148.
- 7) 野守裕明, 堀尾裕俊, 末舛恵一: 開胸あるいは胸腔鏡下生検を要した肺小腫瘍性病変の検討. *日胸外会誌* 1997; 45: 1552-1556.
- 8) Wicky S, Mayor B, Cuttat JF, et al: CT-guided localizations of pulmonary nodules with methylene blue injections for thoracoscopic resections. *Chest* 1994; 106: 1326-1328.
- 9) Gossot D, Miaux Y, Guermazi A, et al: The hook-wire technique for localization of pulmonary nodules during thoracoscopic resection. *Chest* 1994; 105: 1467-1469.
- 10) Nomori H, Horio H, Fuyuno G, et al: Respiratory muscle strength after lung resection with special reference to age and procedures of thoracotomy. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1996; 10: 352-358.
- 11) Kuriyama K, Tateishi R, Doi O, et al: Prevalence of air bronchograms in small peripheral carcinomas of the lung on thin-section CT. *AJR* 1991; 156: 921-924.
- 12) 森 清志, 太田 斉, 横山晃貴, 他: 孤立性肺野小型病変の診断. *日胸疾会誌* 1995; 33: 695-699.
- 13) Sisler GE: Malignant tumors of the lung. Role of video-assisted thoracic surgery. *Chest Surg Clin North Am* 1993; 3: 307-317.
- 14) Layfield LJ, Coogan A, Johnston WW, et al: Transthoracic fine needle aspiration biopsy. Sensitivity in relation to guidance technique and lesion size and location. *Acta Cytol* 1996; 40: 687-690.
- 15) 柏原光介, 中村博幸, 深井祐治, 他: 末梢型孤立性腫瘍陰影に対する経皮的針穿刺吸引細胞診の有用性. *日胸疾会誌* 1993; 31: 1426-1431.
- 16) Charriere G, Bejot M, Schnitzler L, et al: Reactions to bovine collagen implant. Clinical and immunologic study in 705 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1203-1208.
- 17) Ford CN, Martin DW, Warner TF. Injectable collagen in laryngeal rehabilitation. *Laryngoscope* 1984; 94: 513-518.
- 18) Shortliffe LMD, Freiha FS, Kessler R, et al. Treatment of urinary incontinence by the periurethral implantation of glutaraldehyde cross-linked collagen. *J Urol* 1989; 141: 538-541.
- 19) Knapp TR, Luck E, Daniels LR. Behavior of solubilized collagen as a bioimplant. *Surg Res* 1977; 23: 96-105.

Abstract

Usefulness of Marking with Colored Collagen to Localize
Small Pulmonary Nodules for Thoracoscopic Biopsy

Hiroaki Nomori¹⁾, Hirotohi Horio¹⁾, Shojiroh Morinaga²⁾, Ryuichiro Kobayashi³⁾,
Gentarou Fuyuno³⁾ and Keiichi Suemasu¹⁾

Departments of Surgery¹⁾, Pathology²⁾, and Medicine³⁾, Saiseikai Central Hospital

We examined the usefulness of marking with colored collagen to localize small pulmonary nodules (less than 10 mm in diameter) for thoracoscopy. Before using colored collagen, 2 of 6 lesions (33%) could be localized. It was possible to localize 14 of 15 lesions (93%) for thoracoscopy after marking with colored collagen, a percentage that is significantly higher than localization without such marking ($P < 0.01$). Thus, marking using colored collagen is useful to localize pulmonary nodules less than 10 mm in diameter for thoracoscopy.