

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告（5単位）

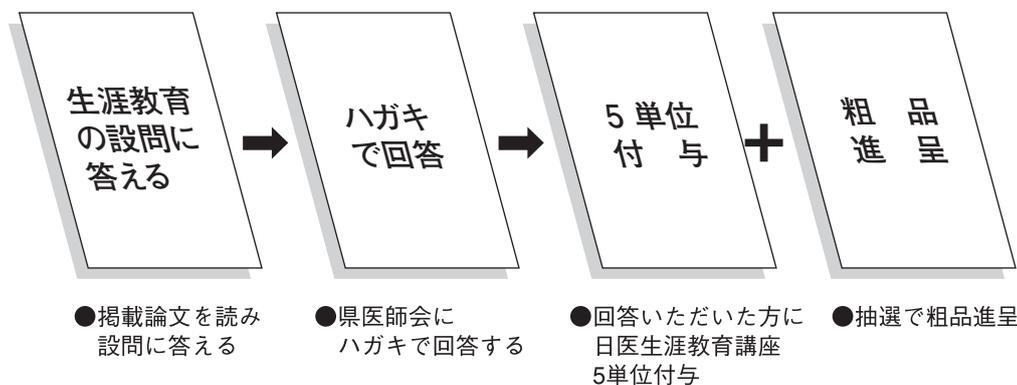
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

沖縄県医師会では、自己学習の重要性に鑑み、本誌を活用することにより、当制度のさらなる充実を図り、生涯教育制度への参加機会の拡大と申告率の向上を目的に、新たな試みとして、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文の末尾の設問に対しハガキで回答（ハガキは本巻末にとじてあります）された方には日医生涯教育講座5単位を付与することに致しております。

つきましては、会員の先生方より一層のご理解をいただき、是非ハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多い会員、正解率が高い会員につきましては、粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、抽選とさせていただきますので予めご了承ください。

広報委員会



新生児脳低温療法について

琉球大学医学部附属病院 周産母子センター

吉田朝秀、長崎拓、比嘉利恵子、安里義秀

同 小児科 太田孝男

【要旨】

新生児低酸素性虚血性脳症はすべての分娩において起こりうる予後不良な疾患である。近年、従来の呼吸循環管理、痙攣や脳浮腫に対する薬物療法に加えて脳蘇生、脳保護を目的とした新生児脳低温療法が行なわれている。脳温を34℃前後に保つ事で、低体温による重篤な合併症を回避しつつ脳細胞の死滅を最小限に留める事を目指している。当院では重症新生児仮死の4例に施行し、3例で良好な経過を得ている。低酸素性虚血性脳症の最大の防止法はハイリスク分娩と仮死児出生を予見し適切な蘇生を行なう事であるが、それらの努力に関わらず発症した場合に新生児脳低温療法は有効な治療手法となりうる。

はじめに

未熟児新生児医療が始まって以来、適切な体温管理は最も大切な要素の一つといえる。我々の先達が未熟児を救命するために保育器での体温管理を始めてから、低体温の防止は未熟児新生児医療の常識となり、新生児の疾患に低体温を用いる方法は長く省みられることが無かった。

本稿で紹介するのは新生児仮死に続発する低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法である。新生児のタブーに触れる治療法でありながら、1990年代前半に国内外で報告されはじめ、現代の多彩な支持療法に支えられて海外はもとより国内でも広がりを見せている治療戦略である。

症のHIEになる児は出生1,000人に対して2～4人といわれている。さらに重症のHIEの児の15～25%は死亡し、生存しても25～30%は永続的な脳障害をのこす。周産期管理の向上により発症は減少しているとはいえ、新生児集中治療の対象疾患の中でも最も重篤で予後の悪い疾患の一つである¹⁾。

新生児の脳保護・脳蘇生を目標とした新生児脳低温療法は出生前後の一次的脳障害機転（虚血と再灌流による循環障害）が避けられなかった場合にその後続く二次的脳障害（遅発性神経細胞壊死、アポトーシス）を防止する事を目的としている。（図1）

脳低温療法の目的

成熟した新生児の脳障害の原因となる代表的な疾患は、低酸素性虚血性脳症（Hypoxic-ischemic encephalopathy: HIE）である。多くは仮死に続発して心臓と脳の循環の破綻から低酸素や脳虚血が起こり、新生児の死亡と神経学的予後を悪化させる。新生児仮死は出生1,000人に対しておよそ20人程度発症し、重

新生児低酸素性虚血性脳症の病態

HIEによる神経細胞障害は、酸素とグルコース供給の途絶によるアデノシン3リン酸（ATP）の低下や、虚血後再灌流により発生する神経伝達物質（興奮性アミノ酸等）の放出、free radical産生が複雑に関与している。（図1）

また神経細胞は時間的経過をもって壊死に陥ることが知られている。低酸素虚血時には神経

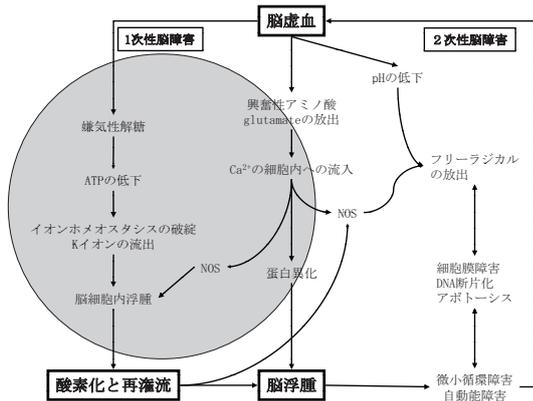


図1. HIEの発症と進展の概略図

細胞、グリア細胞、周囲の血管などが障害され、蘇生後の再灌流以後は神経細胞がより選択的に障害される (selective neuronal death)。

脳低温療法により期待される効果には、脳内熱貯留の防止、脳内興奮性神経伝達物質放出の抑制、シナプス機能抑制による遅発性神経細胞死の防止、脳内毛細管内圧低下による脳浮腫と頭蓋内圧亢進の防止、脳内酸素消費量の低下による低酸素への抵抗力増大、全身酸素消費量の低下と全身の臓器保護、フリーラジカル活性の抑制などが挙げられる^{1, 2, 3)}。

実際の方法

日本で標準化された治療方法はまだないが、いくつかの施設でパイロット的に行なわれている方法⁴⁾や厚生労働科学研究班(大野ら)が提唱している方法¹⁾をもとに当院で実際に行なっている管理方法を紹介する。

脳低温療法は脳への有害事象の発生(低酸素、虚血)から引き続いて二次的障害が進行する前に可能な限り早期に導入する必要がある。

表1. HIEにおける脳低温療法の適応基準

<p>新生児仮死による低酸素性虚血性脳症(HIE)を前提として</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 在胎35週、かつ出生体重2000g以上 2) Apgar score 6 (5分値) 以下でsarnat分類*Ⅱ度以上 3) 蘇生に10分以上の人工換気を要する 4) 血中乳酸値 8~20mmol/L or 臍帯血or動脈血pH7.1未満 5) 治療開始が6時間以内 6) 脳波上高度の活動性低下 7) 保護者の同意書あり <p>* sarnat 分類・・・臨床症状の程度による分類。 (上記 3)-5)は、2項目以上該当すること)</p> <p>適応除外条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 心機能低下 2) 出血傾向 3) 血小板数 5万/μ1以下 4) 遷延性肺高血圧症 5) 先天奇形 6) 6時間以内に開始できないもの 7) 担当医が不適当と判断した時

新生児の脳の温度(脳温)を安全に速やかに低下させ、低体温による合併症を起こさないように管理しなくてはならず、その適用には厳密な制限がある。

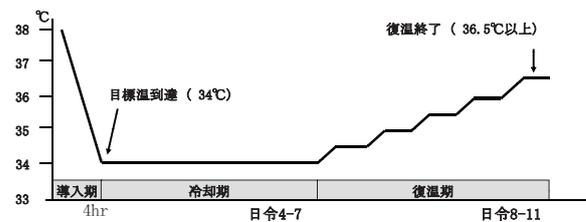
対象の選択基準と除外基準を表1に示す¹⁾。

脳低温療法の分類

いわゆる低体温療法は目標とする温度によって mild hypothermia (35~33℃)、moderate hypothermia (33~30℃)、deep hypothermia (30℃以下)、profound hypothermia (15℃以下) に分類される²⁾。新生児において最も有効な温度は未だ確立されていないが、より安全性を優先する観点から脳温は前額深部温度や鼻腔温を指標にして34℃に冷却しつつ核温(直腸温)を35℃前後に保ち、心機能の低下や末梢循環障害、凝固異常、免疫力低下などの有害な作用を最小限にするようにしている。

脳低温療法の実際：治療のプロトコール

体温のコントロールには以下の様なプロトコール(図2)があり、呼吸循環動態を安定させ、合併症を回避するため様々な補助療法を行なう。



検査&モニタリング
血液(生化学、血算、免疫、凝固、ガス、CRP)、超音波(脳血管血流速度波形、心機能)、脳波、ECG、SpO2、観血血圧、鼻腔温、直腸温、末梢深部温
補助療法
人工換気、鎮静、昇圧剤、血管拡張剤、輸血、抗生剤、経管栄養、高カロリー輸液

図2. 新生児脳低温療法のプロトコール

【低温導入期】

受傷から低温を導入するまでの期間は6時間以内が望ましい。それを超えると二次的脳障害も進行し治療効果が失われる。重症仮死の従来型の管理を行ないながら適応基準、除外基準を基に速やかに導入するかどうか決定する。

呼吸管理は鎮静下での人工呼吸管理を原則と

し、過換気は脳血流の低下を招くため避ける。観血的動脈圧連続測定を行ない平均血圧50mmHg以上に保つ。鎮静・筋弛緩を必要に応じてパンクロニウム、やミダゾラムを用いて行なう。

体温のモニタリングと温度制御は脳温を直接測定する事が困難であるため前額深部温や鼻咽頭温により代用する。この指標は脳を灌流してきた内頸静脈球部温によく追従する。そのほか、足底深部温、表面皮膚温、直腸温をモニタリングする。温度は鼻咽頭温で35℃までは1～2時間で低下させ、循環状態を再評価しながら34℃まで徐々に下げる。頭部冷却中に核温(直腸温)を37℃以上に保つ事は困難なため35℃程度とし、さらに末梢皮膚温は32～33℃程度までは許容する。(軽度脳低温+軽度低体温) (図3)

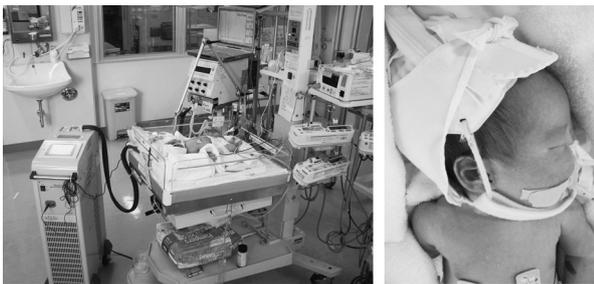


図3. 脳低温療法の全景(左)とクーリングキャップ自動制御式頭部冷却水灌流装置(Medi Cool MC-2100、Mac8)を用いて鼻咽頭温を設定温34℃にオートコントロールする。通常は±0.1℃程度に維持できる。

【低温維持期】

熱喪失が生じると、核温を維持するため熱産生が増加する。新生児はシバリングによらない熱産生(褐色脂肪細胞、肝臓)が主であるが、生後12時間以内、仮死、HIE児では障害されていることがあり極端な低体温に陥りやすい。

34℃程度の低体温では直接心筋障害は起こらないと考えられているが、肺出血やPPHN(遷延性肺高血圧症)を若起させる可能性があり、心エコーを用いた心機能の観察は12から24時間ごとに施行する。心拍は徐脈となりやすく、体温が28℃になると心室性不整脈が出

現するとされており注意を要する。脳浮腫を警戒しての水分制限を行うが、循環血漿量も低下するため極端な水分制限をしてはならない³⁾。

低体温の影響と合併症

低体温では低K血症が起こるが、復温により改善するので導入期と復温時の電解質管理は慎重に行う。肝臓、脾臓への捕捉により血小板数は低下するが、血小板機能は低下しないとされる。連日凝固系の検査を行ない、凝固因子活性の抑制による出血傾向をきたす場合は凝固因子の補充、輸血、復温を検討する。

免疫系の抑制については白血球遊走能と食食能の低下、IgGの減少、CD4/CD8の低下、サイトカイン産生抑制により感染症の発症リスクが上昇する。成人例ではとくに腸内環境の悪化からBacterial translocationをきたしたり、人工換気による肺障害、肺炎による予後の悪化が問題となる²⁾。新生児では軽度低体温が主流であり、また出生直後の腸管内が無菌である事が有利に働いているのか、感染症による予後の悪化を問題とする報告は少ない。

冷却期間中の栄養

筋弛緩が行われているため腸の蠕動も弱い。経静脈的栄養は積極的に行う。

神経学的評価と復温開始の目安

脳波により脳受傷による抑制と機能回復の評価を行ない、頭部エコーでは前大脳動脈血流速度波形のRI(resistance Index: 0.6以上)を目安として脳浮腫や脳血管自動能の回復を評価する。NIRS(near infrared spectroscopy)によるrSO₂測定を行なう事もある。脳低温療法児では低温療法中にrSO₂が上昇し低温により脳内酸素代謝が低下していることが示唆される。

二次的脳障害(second energy failure; ATPは急性期が過ぎた頃に再び枯渇するため脳神経細胞が死に至る。)を防ぐために個々に低温維持期間を設定する。

【復温期】

頭部超音波検査で脳室の描出があり、原則として前大脳動脈血流速度波形のRIが0.6以上



となった時点で復温を開始するが、低温維持期は最小3日間、最大7日間とし、それ以降は復温を開始する。脳エコーや全身の所見が再び悪化しない事を確認しながら0.5℃/dayのペースで徐々に復温する。(ステップアップ法)途中で馴らしのため一日復温しないでおくこともある。冷却中に偏在していた細胞外液や電解質が復温により回復してくるため冷却期と同様に厳密な輸液、電解質管理が必要である。核温が36℃になるまで鎮静し、36.5℃以上で治療終了とする。

フォローアップ:

退院後も発達の評価、脳波、MRI、ABR等を施行し神経学的異常が認められれば、適切にリハビリテーションを行なう。

倫理面への配慮:

安全性、有効性の評価が定まっていない治療法であるため医療倫理面での配慮(インフォームドコンセント、倫理委員会への申請など)が必要である。治療中止の判断を下す場合(両親の希望、重度の脳出血の出現など)も急激な復温は、脳循環やバイタルの悪化の可能性があるため復温期間をおくなど慎重な対応が必要である。

考案

新生児脳低温療法は重度のHIEを発症した新生児に対する、脳蘇生と脳保護を指向した治療手技であり、その有効性が認められつつある^{5, 6)}。

当院では2004年9月に本治療法について当院倫理委員会より承認を得て以来、約2年間に新生児仮死症例(アプガール5分値6点以下)を33例経験し、適応基準、除外基準に照らした後に重症新生児仮死の4例に本治療法を行った。(図4)いずれも従来の手法では永続的中枢神経障害が予想される重症例であり、仮死となった理由は胎盤早期剥離3例、母体褐色細胞腫合併による仮死1例であった。この4症例のうち1例は治療導入後に遷延性肺高血圧症が悪化し、途中で復温を余儀なくされ、後にてんかんを発症したが、他の3例はプロトコール通り

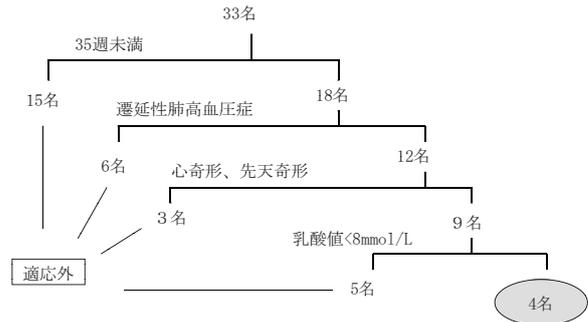


図4 適応と対象児
平成16年9月からの2年間に入院した、アプガースコア6点(5分)以下の児33名の内、4名が脳低温療法の適応となった。

に治療を行ない神経学的な後遺症をきたす事無く良好な経過をたどっている。

新生児脳低温療法の適応基準には乳酸値の上限や治療導入までの制限時間が定められている。これはHIEの発症した新生児の中には現在の管理方法では効果が期待できない“重症すぎる”群や、手遅れの群が存在すること示している。Gruckmanらの行なった多施設共同研究によれば、選択的脳低温療法(34~35℃)は生後18ヶ月時における生存者数は有意に減少しないが、中等度のHIE群では有意な効果があったとされている⁶⁾。現在の冷却維持温度(34℃)は安全性、治療効果のバランスから定められており、将来より重症な児や軽症な児に対してより最適な温度設定が細分化される可能性がある。今のところ新生児仮死全例に脳低温療法を施行することを支持する研究は無いが、少なくとも出生直後の過剰な体温の上昇を避けることは推奨されている⁹⁾。

新生児で施行する際に不利な面としては、成人で可能な生体情報計測(スワンガンツカテ、脳温、脳圧直接測定など)が困難であり脳循環動態の把握が難しい事が挙げられる。しかし、過度の低体温(33℃以下)を避ける事で合併症の少ない管理が可能である事が明らかになってきている⁵⁻⁸⁾。本治療法の安全性を高めるためには呼吸、循環、免疫、脳神経、内分泌代謝、血液凝固などの経時的かつ横断的な観察が必要であり、施行可能な施設には限りがある。

しかし、国内における統一された手法が確立すれば、今後の適応症例の増加とともに経験が蓄積され、今以上に一般的な治療法になるであろう。なお、沖縄県内では現在、琉球大学医学部附属病院、沖縄県立中部病院、沖縄県立南部医療センター・こども医療センターで施行可能な状態にあり施行症例も年々増えてきている。

新生児の脳を守るためには、ハイリスク分娩のスクリーニング、分娩経過から抑制された児が娩出することを予想して適切な蘇生が行なわれることが最も大切である。娩出直後の新生児に対する心肺蘇生法⁹⁾の習熟はHIE発症防止、悪化の防止に決定的な意味を持つ。新生児仮死はどのような分娩にも起こりうるため、すべての産科医と助産師、周産期に関わる医師、看護師への普及が望まれる。今回紹介した新生児脳低温療法は、それらの努力が払われてもなお不幸にして発症した突発的かつ重篤なHIEにたいする最後の砦と位置づけられるべきであろう。

参考文献

- 1) 大野勉ら.新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法の有効性・安全性に関する研究：試験実施計画書, Neonatal Research Network.URL:http://nrn.shiga-med.ac.jp/ 2004.
- 2) 新井達潤: 脳蘇生と低体温療法, 真興交易医書出版部, 東京, 7-45, 1997.
- 3) Stevenson, DK. et al. Fetal and neonatal brain injury. Mechanisms, management and the risks of practice. 3rd ed. Cambridge University Press, UK, 2003, 715-734.
- 4) Ohno T, Kimoto H, Shimizu M, Nozawa M, et al:Brain hypothermia in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. The 6th World congress of perinatal medicine, Osaka 2003.
- 5) Gunn AJ, et al. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. Pediatrics.102: 885-892.1998.
- 6) Gluckman PD, Wyatt JS, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial.Lancet. 365: 663-670, 2005.
- 7) Shankaran S,et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.

Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med. 353: 1574-1584.2005.

- 8) Wyatt JS, et al. Determinants of Outcomes After Head Cooling for Neonatal Encephalopathy.Pediatrics 119: 912-921, 2007.
- 9) 田村正徳 (監約) : AAP/AHA 新生児蘇生テキストブック第一版: The American Academy of Pediatrics and American Heart Association. Illinois.2006.

著者紹介



琉球大学医学部附属病院
周産母子センター
吉田 朝秀

生年月日：
昭和44年12月6日
出身地：
沖縄県 那覇市
出身大学：
琉球大学医学部
平成7年卒業

略歴

平成9年4月～平成10年6月
県立八重山病院小児科
平成11年4月～平成13年3月
埼玉県立小児医療センター 未熟児新生児科
平成13年4月～
現職 (助教)

専攻・診療領域

小児科、新生児学

その他・趣味

写真撮影

QUESTION!

次の問題に対し、ハガキ (本巻末綴じ) でご回答いただいた方に、日医生涯教育講座5単位を付与いたします。

- 問題：新生児脳低温療法について正しいものを一つ選んでください。
- A. 出生直後であれば重症脳室内出血に有効である。
 - B. 出生直後であれば髄膜炎に有効である。
 - C. 超低出生体重児にも行なわれる。
 - D. 直腸温を30度以下に冷却して管理する。
 - E. 2次性神経細胞死の防止を目的とする。

CTガイド下肺生検と肺腫瘍ラジオ波凝固療法

琉球大学医学部附属病院 放射線科長 村山 貞之、神谷 尚

【要 旨】

末梢肺結節の良悪性の組織を決定する方法であるCTガイド下肺細胞診・組織診の適応と具体的手技や成績について解説した。また、CTガイド下穿刺法を応用して当院で行っている肺腫瘍ラジオ波凝固療法の適応と具体的方法及び治療成績も示した。

I. はじめに

胸部単純X線写真やCTにより発見された肺結節の良悪性の組織を決定する方法には、気管支鏡下生検と経皮的針生検がある。針生検には、X線透視下、超音波検査下、およびCTガイド下などの方法があるが、本篇ではCTガイド下肺細胞診・組織診の位置づけと、その具体的手技や成績に関して、文献的考察を含め解説する。また、このCTガイド下穿刺法を応用した肺腫瘍ラジオ波治療の当院での現況についても紹介する。

II. CTガイド下肺生検

1) 適応

細胞診・組織診の方法はさまざまであり、最近では胸腔鏡下手術により、術前の組織診なしに結節を摘出する施設も多いと思う。経皮的生検を行っている病院でも適応はまちまちであり、胸膜側の小さな結節であっても気管支鏡を優先して行う施設もあれば、最初からCTガイド下生検・細胞診を行う施設もあると思われる。重要なことは、組織学的診断法の必要性とその方法の選択に、患者の年齢、肺機能、病変の局在、画像による経過等を十分考慮することが重要である¹⁾。一例を挙げれば、全身状態の良好な患者の胸膜近傍にある非充実性腫瘍に対し、

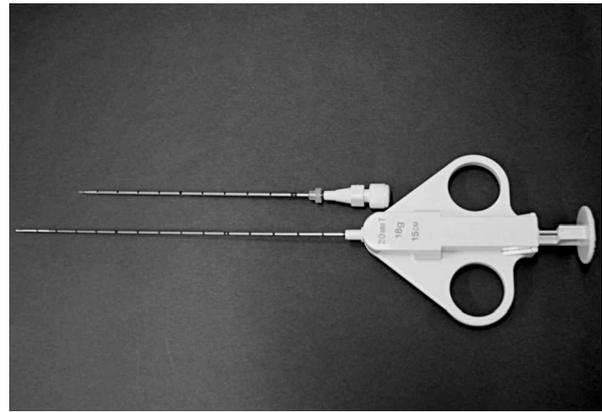
胸腔鏡による部分切除と術中迅速組織診を行うことは通常であり、あえて術前に経皮細胞診・生検を施行する必要はないように思われる²⁾。一方、手術に耐えるだけの残存肺機能はないが、病変が肺門側に存在し、胸腔鏡下手術を行っても根治的には葉切除が適応となる場合では、術前にその病変が悪性であることの確定は必要と思われる。以上の例などから考えて、孤立性の肺結節に経皮的生検による組織診断が必要になる場合は以下のごとくである。

- 1) 径1cm以上の、悪性が充分考えられる末梢性肺結節が存在し、良悪性の鑑別診断がその他の検査では困難で、試験的胸腔鏡下手術を患者が拒否する場合
- 2) 臨床経過や画像所見において強く悪性腫瘍が疑われるが、病期が進行しており手術は行えず、化学療法や放射線療法を行う場合
- 3) 病期は早期と思われるが、患者の全身状態から手術に耐えられず、定位放射線療法やラジオ波焼灼療法などの非侵襲的治療の対象となる場合
- 4) 転移性肺腫瘍と思われるが、増大速度が遅い、あるいは単発で形状が原発性肺癌と似ている場合

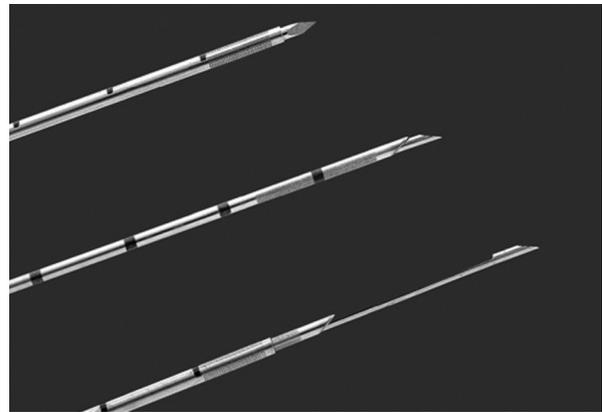
2) 検査手技

次にCTガイド下生検の手技について説明する。最近ではCT画像をほぼreal timeの動画で観察するCT透視機能を備えたCT装置が普及してきている。琉大病院でも、CT透視を用いて生検を行っている。検査には穿刺する役とCT透視を操縦する役の2名の放射線科医で行う。既に撮影されたCTを元に、穿刺時の患者の体位（背臥位、腹臥位、側臥位）を決定する。検査時の刺入位置決定のため、浅い呼吸下でのCT撮影を行い、結節が現れるスライスを記録する。だいたいの穿刺位置が決定したら、体位方向に平行に並んだ数本の針金を置き再撮影し、最適な穿刺部位を決定する。CTで穿刺部位から結節の部位までの距離と同部位の胸壁の厚みを計測する。23Gカテラン針で胸膜直下まで麻酔する。カテラン針のみ留置した状態で再度CTを撮影する。カテラン針をランドマークとして、生検針の刺入方向の補正を行う。生検針は、主に18-21Gのsemi-auto生検針を用いている。Semi-auto生検針は、外針と内針の二重構造になっており、まず外針先を結節の表面に命中させ、内針を手動で結節内に押し込む。このときCT装置の操縦役は穿刺針の先端を描出することに徹する。また、穿刺役は患者の呼吸を穿刺針の延長上に腫瘤が来るように調整させることが重要である。透視下で穿刺針が腫瘤に命中したことを確認し、患者に安静を指示し、深呼吸しないように注意し、1cm以上十分に押し込む。手元にあるノズルを強く押すことで、バネがはずれ瞬間的に外針が内針にかぶり組織片を採取することができる。比較的廉価な専用針が開発されている（図1）。外針先が結節の表面に当たった後が全自動になっている商品名バイオプティガン（バード社）もあるが、やや高価で肺生検針としては扱いにくい面もあるので、最近ではsemi-auto針が主流である。また、吸引生検針で細胞診のみを行う方法もある。以前の職場の九州大学附属病院ではこの方法を用いていた。詳細に紹介すると、まず肝生検用に開発されたMajima針（トップ社）の21Gを用い、

図1 semi-auto経皮生検針



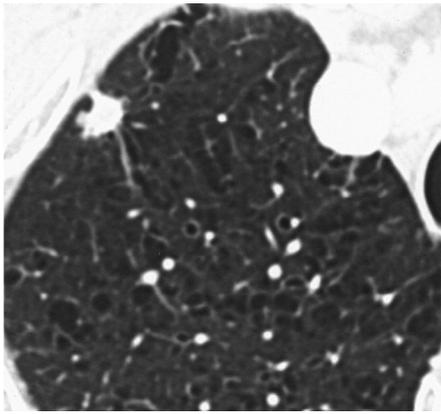
A. ディスポ製品（クイックコア生検針 BostonScientific社）の全体像。右端のノズルで、針の出入りを調節する。



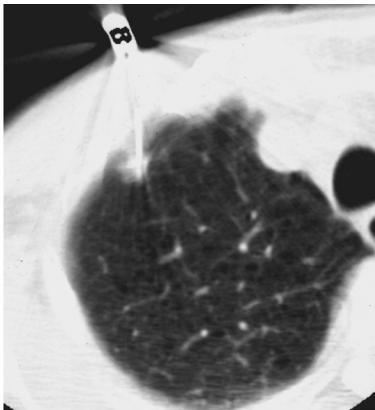
B. 外針と内針の二重構造になっており、腫瘤内に進めた内針の溝に充満した組織を、外針が切離し収納する仕組みになっている。

透視下に腫瘤まで穿刺する。CTのテーブルを出し、Majima針の内針を抜き、逆流防止用の針金を挿入したら、CT透視の操縦役が20ccの注射器と延長チューブを連結したものを穿刺針に連結し、20ccの陰圧をかけながら、患者に呼吸停止の合図し吸引細胞診・組織診を行う。穿刺針を抜去後、CT検査室にあらかじめ連絡しておいたcytologistが顕微鏡を準備し待機しているので、採取したサンプルが十分に診断に値するか、迅速にギムザ染色で判断してもらっていた（図2）³⁾。必要に応じて、組織診用のサンプルの採取を追加する。Cytologistが判断してくれるため、ほとんどの場合、穿刺は1～2回ですみ、合併症の軽減にもつながっていた。琉大病院では、人手不足で、このon-site cytologistはいないので、組織片採取を主に行い、後日の病理診断に委ねている。

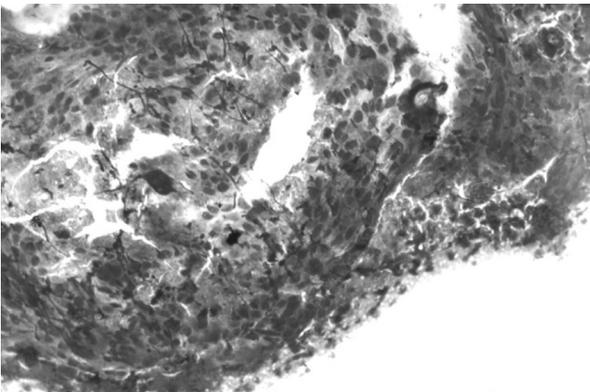
図2 68歳、男性。低分化扁平上皮癌。



A. 右上葉に径9mmの結節を認める。



B. 生検針が結節に命中しているのが、CT透視下画像に描出されている。



C. 迅速ギムザ染色にてclass Vの診断を得た。

3) 成績

悪性を悪性と診断できた、または良性を良性と診断できた総合的な正診率は85～95%との報告がほとんどである^{4,5)}。診断能に影響を与える因子として、被検者の状態（肺気腫の有無、呼吸停止の良否）、腫瘍の局在（皮膚から腫瘍までの距離、胸膜側か肺門側か、肺尖部か肺底

部か）、検査医の熟練度、腫瘍の性状（サイズ、充実性か非充実性か、壊死の有無、空洞の有無）などが考えられる。腫瘍のサイズと正診率との関連に関しては、径1.5cm以上と径1.5cm未満では正診率に有意差が見られるという報告⁶⁾があるものの、径1cm以上と径1cm未満でも有意差は見られなかったとする報告^{7,8)}もみられる。また、径1cm以下でも十分な正診率が得られるとする報告もあり、熟練した術者が行うと差がないように思われる⁹⁾。また、非充実性の肺腺癌では、結節に命中しても全く手応えがないので（充実性の結節の時は明らかに針が当たった抵抗感がある。）、CT透視下にて結節内部に明らかに穿刺針が到達したことを確認することが重要であるが、このような非充実性の肺結節と充実性との正診率の比較に関しても差は見られていない⁹⁾。むしろ、結節に広範な壊死がある場合、結節中心を穿刺すると壊死組織のみ採取され、確定診断に至らないことがあり、注意を要する。まとめると、CT透視が導入されて、以前にはチャレンジしなかったような微小な結節にも生検が行われ、しかも高い診断能を得ることができている。

施設によって頻度は異なるものの、経皮細胞診・生検の合併症の問題がある。気胸、肺出血、脳空気塞栓、腫瘍細胞の播種が挙げられる。気胸は検査後のCT撮影では半数以上の症例にみられる高頻度の合併症であるが¹⁰⁾、ほとんどの症例で胸腔ドレナージを必要とする事はなく、経過観察のみで改善する。2000年に全国の放射線科医を中心に肺生検研究会が発足し、特に合併症について前向き調査を行った。約5年で全国から9,783例の症例が収集され、そのうち重篤な合併症は64例であり、6例に脳空気塞栓(0.061%)、6例に腫瘍細胞の播種(0.061%)が生じている¹¹⁾。空気塞栓は、息止め下の生検では胸腔内圧が上昇するため、穿刺時に肺血管内に空気が流入していくことが原因のひとつであることがわかってきているので、穿刺時は浅い呼吸で行うべきである。また、生検が原因、誘因で7例の死亡例(0.07%)



も報告された。合併症があることをよく被験者に説明をする必要があるが、概して安全な手技といえる。

Ⅲ. 肺腫瘍のラジオ波凝固療法

1) 歴史

経皮的ラジオ波凝固療法 (Radiofrequency ablation therapy 以下 RFA) は肝腫瘍に対して広く行われており、保険診療になっている。60℃以上に達する組織内誘導加温による組織壊死を図り、組織を死滅させる方法である。肺への RFA の応用は、1995 年に Goldberg らが実験的に正常肺に対して行い、高熱が肺組織に及ぼす影響を確かめたのが最初である¹²⁾。肺腫瘍に対しては、Goldberg らと琉球大学放射線医学講座の大学院生であった Asai らが家兔肺に VX2 腫瘍を植え込み、RFA を行い良好な腫瘍制御効果を示したのが最初である^{13,14)}。肺腫瘍に対してのアプローチとしては前述した CT ガイド下経皮生検を用いることで確立された。正常肺は空気が多く、組織の密度は非常に低い。これは充実性の腫瘍部分のみが加温できることを意味し、実は肺腫瘍は理論的にも RFA の非常にいい適応である。2000 年に Dupuy らが肺癌臨床例の RFA を報告して以来¹⁵⁾、日本においても多施設でこの方法による肺腫瘍治療が行われるようになってきている。

2) 適格基準

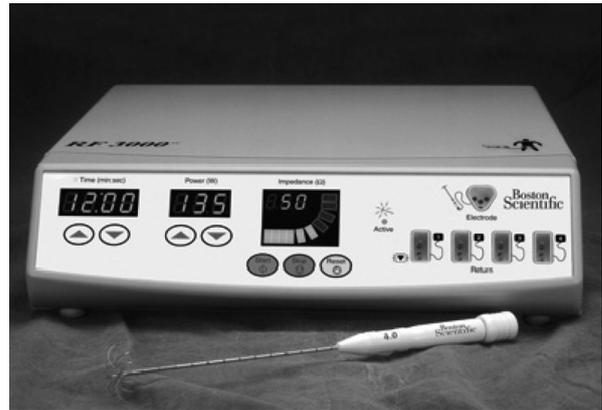
現在、肺の RFA は長期成績が明らかになっていない方法なので、治療対象は、患者の全身状態が悪く根治切除が困難な症例に限って行われることが多い。原発巣、転移巣に対して行われるが、転移性肺癌も原発巣及び他の転移巣が制御されていることが原則である。大きな腫瘍の場合は一度の治療では根治が難しいことを理解してもらった上で腫瘍の volume reduction の意味で行う可能性はあるが、根治が期待できる 3cm 以内の大きさが適格と考えられる。胸膜に接する腫瘍は根治を目指す、胸膜壊死に陥らせ難治気胸を作ることになるので禁忌であ

る。その他、心臓ペースメーカー留置患者も禁忌である¹⁶⁾。

3) RFA システムと治療方法

肺の RFA で使用するシステムはジェネレーター・患者の熱傷予防及び体内でのラジオ波の伝導を効率的に行うための対極板・及び電極針からなる (図 3)。電極針の形状に展開型と単

図 3 ラジオ波治療システム



Boston Scientific 社製のラジオ波発生装置と展開型の LeVein 電極針

針型がある。各社から展開径、針径、針長の異なるものが用意されているので、対象病変によって選択して用いる。われわれは、主に展開型の LeVein 針 (Boston Scientific 社) (以下 LVN) を使用している。単針型は、腫瘍に針を差し込めば、即座に加温が可能であるのに対して、LVN は針径が太く穿刺の際に抵抗があることや針の展開時には周囲構造に気を使う必要があるという欠点がある。しかし、展開してしまえば凝固範囲が把握でき safety margin の確認が容易であるという利点があるので、我々の施設では LVN を主に用いている。

穿刺の手順は次のごとくである。まず、患者に対しては、加温を発生するための電極板を両側大腿に貼る。また、通電中は痛みや熱感が発生するので除痛剤と精神安定剤を投与する。電極針の刺入までは CT ガイド下生検の手順と同じである。電極針が対象病変に到達すれば針を展開し、CT で凝固範囲と病変との位置関係を

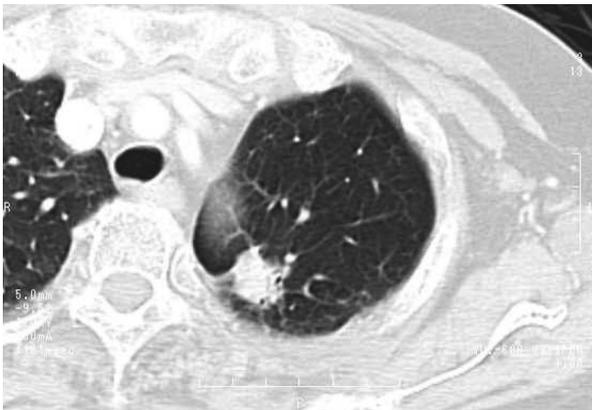
確認し通電を開始する(図4)。通電を始めるとラジオ波の出力がワットで表される。2cm径のLVNで20W、3cm径のLVNで30Wからスタートし、1分で10Wずつ上昇させるパターンを用いている。次第にワット数を上げていくと、突然ワット数が減じていく。これをroll-offといい、腫瘍の充実部分が加温により壊死に陥り通電できなくなったことを示し、一回目の治療の終了である。これを二回行うのが一箇所の治療としている。5mmのsafety margin確保を目指して行い、一箇所のablationで不十分と考えられる場合には数箇所をablationし、必ず病変全体をカバーする。なかなかroll-offしない場合があり、出力をどんどん上げざるをえないこともあるが、最高は100W程度に留めている。また、患者の疼痛、熱感の訴えに応じて適宜出力を加減する。

4) 局所制御効果

RFA後の治療効果の判定は、主に病変の大きさ、形状による。治療後の腫瘍は凝固壊死状態であり、周囲に浮腫が生じるため、直後は逆に大きくなる。その後、制御されていけば縮小していくが、制御されていても大きさが変化しないこともある(図4)。しかし、半年以上の経過で病変が増大するものは、再発と考えていい。

RFAの局所制御効果、生存率についての報告はさまざまあるが、最も信頼できる報告は2006年の岡山大学のHirakiらの128例342結節に対しての報告で、1年の無再発生存が原発癌で72%、転移癌で84%、2年で60%と71%、3年で58%と66%と良好な成績が示されている。我々の施設では現在までに原発性腫瘍4症例4結節、転移性腫瘍2症例7結節の計6例11結節に施行しており、原発性の1例の

図4 79歳、男性。原発性腺癌に対するRFA治療



A.左肺尖部に径1.5cmほどの充実性肺癌を認める。



C.一週間後のCTでは結節は増大し、周囲にすりガラス陰影の領域も生じている。



B.腹臥位からのアプローチにより、RFA治療を施行。肺癌内に展開型のLeVein針を挿入し、この状態で通電する。



D.一年後のCTでは結節の大きさは治療前と変化なく、癌は制御されていると判断された。



再発以外の局所制御は良好である。合併症は気胸が5例、皮下気腫1例で、重篤な合併症は生じていない。他施設での制御効果を見ると、大体80%程度であり、我々の施設の成績も他施設のそれと遜色ないと思われる¹⁶⁾。

5) 現在までの問題点と今後の展開

LVNによるRFA治療の問題点の一つは単針型のCool-tips (Radiomics社)が加温温度が計測できるのに、温度計測ができないことである。そのため、前述したroll-offを得ることにより治療効果を判定しなければならない。Roll-offを得るためにむやみに出力を上げていわけではないのではなく、患者の疼痛、熱感が強い場合は難しい。基本的に全身麻酔を行わない手技であることに利点があるので、確実な疼痛・熱感管理を行う方法を見出す必要がある。肺腫瘍に限らず、RFA治療は病変が太い脈管に近傍に存在するとcooling effectにより、必要な温度まで上昇できないという欠点がある。この点の改良も必要である。

現在肺腫瘍のRFA治療は保険診療ではない。われわれの施設では臨床研究として倫理審査委員会の了承のもと行ってきた。また、厚生労働省のがん研究「がん治療におけるIVRの技術向上と標準化に関する研究班(稲葉班)」の研究員に名を連ね、症例の報告も行ってきた。また、RFA談話会にも出席し、技術的な向上を図ってきている。さらに本年度からは、今後の保険診療を目指して厚生労働省指導のもと「高度医療」に申請中である。早期肺癌の根治治療を手術を行わずにできる方法として、病変部に放射線を集光して治療を行う定位放射線治療がある。現在までの好成績の実績を経て保険診療になっており、本院でも高性能の治療装置がこの6月に導入されたため今後行っていく。この治療法と比べてのメリットとしてRFA治療では当然のことながら治療後の放射線肺臓炎が生じないことである。放射線肺臓炎がリスクになる肺線維症の症例や肺機能が極端に悪い患者などにはRFA治療が有利と思われる。

現在、早期肺癌治療は様々な方法があるが、まとめると以下の如くである。標準的根治術は肺葉切除術+リンパ節郭清術であるが、行われている症例は、4人に1人に過ぎない¹⁷⁾。4人に3人が受けている治療のうち、手術療法は、主にVATSによる単純肺葉切除、部分肺切除がある。非手術による方法としては、保険診療の定位放射線治療、高度医療の粒子線治療とこのRFA治療、あるいはその他冷凍手術治療などの試験的治療などがある。患者の全身状態、手術の希望の有無などにより、どの治療法を選択するか、患者と十分に話し合い検討する必要がある。

IV. おわりに

CT透視下肺生検は、安全に良悪性の鑑別ができる方法である。適応の3番目に示した「病期は早期と思われるが、患者の全身状態から手術に耐えられず、定位放射線療法やラジオ波焼灼療法などの非侵襲的治療の対象となる」症例が今後増えていくのは間違いないので、この生検法の臨床的重要性はゆるぎないものと思われる。また、肺RFAも、今後の高齢化社会では、一つの治療法として確立されていき、保険診療になっていくと思う。両手技ともある程度の熟練が必要であるが、琉大病院放射線科は、それが行える施設であると自負している。適応のある症例があるときは、是非紹介願いたい。

参考文献

1. Klein JS, Zarka MA: Transthoracic needle biopsy: an overview. *J Thorac Imag* 12: 232-249, 1997.
2. Mitruka s, et al. Diagnosing the indeterminate pulmonary nodule: percutaneous biopsy versus thoracoscopy. *Surgery* 118: 676-684, 1995.
3. Santambrogio L, et al. CT-guided fine-needle aspiration cytology of solitary pulmonary nodules. *Chest* 112: 423-425, 1997.
4. Ohno Y, et al. Transthoracic CT-guided biopsy with multiplanar reconstruction image improves diagnostic accuracy of solitary pulmonary nodules. *Eur J Radiol* 51: 160-168, 2004.



5. Hirose T, et al. Computed tomographic fluoroscopy-guided transthoracic needle biopsy for diagnosis of pulmonary nodules. Jpn J Clin Oncol 30: 259-262, 2000.
6. Li H, et al. Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung. AJR 167:105-109, 1996.
7. 加藤卓, 他: 径1cm以下の肺腫瘍性病変に対するCTガイド下針生検の有用性の検討. 臨床放射線 45: 85-92, 2000.
8. 村山貞之, 他: 末梢型肺腫瘍性病変における経皮的CT透視下細胞診の評価. 肺癌 39: 624, 1999.
9. 添田博康, 他: 経皮的CT透視下細胞診と病理組織診断の一致率の検討. 肺癌 40: 520, 2000.
10. Bungay HK, et al. Pneumothorax post CT-guided lung biopsy: a comparison between detection on chest radiographs and CT. Brit J Radiol 72: 1160-1163, 1999.
11. Tomiyama N, et al. CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. Eur J Radiol. 59:60-64, 2006.
12. Goldberg SN, et al. Radiofrequency tissue ablation in the rabbit lung: efficacy and complications. Acad Radiol. 2:776-84, 1995.
13. Goldberg SN, et al. Radio-frequency tissue ablation of VX2 tumor nodules in the rabbit lung. Acad Radiol. 1996 Nov;3 (11) :929-35.
14. Asai T, et al. Radiofrequency thermal coagulation therapy for lung tumor; an experimental study. Ryukyu Med J 17:203-209, 1997.
15. Dupuy DE, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. AJR 174:57-9, 2000.
16. 松岡利幸, 他: 肺癌に対するCTガイド下経皮的ラジオ波凝固療法. 臨床放射線 49:493-500, 2004.
17. De Gregorio Ariza MA, et al. Radiofrequency ablation of primary and secondary lung tumors: is the promise of this scalpel-free technique now a reality? Arch Bronconeumal 44: 55-57, 2008.

著者紹介



琉球大学医学部放射線医学分野
教授

村山 貞之

出身地:

鹿児島市

出身大学:

九州大学

略歴

- 現職 琉球大学医学部放射線医学分野 教授
- 1981年 九州大学医学部医学科卒業・九州大学放射線科入局
- 1987年 米国 Tulane (チューレーン) 大学医学部放射線科 Clinical Research Fellow
- 1988年 同上 Research Assistant Professor (MRIの研究: Dr. Robinson指導)
- 1989年 米国 Washington 大学医学部放射線科 Clinical Fellow (胸部放射線診断学の研究: Dr. Godwin指導)
- 1990年 九州大学放射線科帰学 (以下、胸部診断グループ・スタッフ)
- 1997年 九州大学医学部附属病院放射線科 講師
- 1999年9月より 現職

専攻・診療領域

放射線医学・画像診断

その他・趣味

野鳥撮影

QUESTION!

次の問題に対し、ハガキ(本巻末綴じ)でご回答いただいた方に、日医生涯教育講座5単位を付与いたします。

問題: 間違っているのはどれか。

- 1) CTガイド下肺生検の合併症で最も頻度が高いのは気胸である。
- 2) CTガイド下肺生検の正診率は、90%程度である。
- 3) 肺腫瘍ラジオ波焼却術は、高温により腫瘍の壊死を起こさせる。
- 4) 肺腫瘍ラジオ波焼却術は、通常全身麻酔下で行われる。

CORRECT ANSWER!
7月号 (Vol.44) の正解

1. 論文：漏斗胸に対する外科治療の変遷とNuss手術について

問題：間違っているのはどれか？

- 1) 漏斗胸は約400～1,000人に1人の最も多い小児の胸郭変形である。
- 2) 胸郭変形以外の臨床症状は運動不耐症・呼吸器症状や心電図異常や精神的劣等感の形成などがある
- 3) 手術術式として、胸骨翻転術・胸骨挙上術・Nuss手術がある。
- 4) 手術は整容的意味しか持たない。

正解 4)

2. 論文：橋本病—甲状腺機能低下症

問題：以下の記述で正しいのはどれか。三つ選べ。

- a. TSH受容体抗体 TRAbには甲状腺刺激抗体 TSAbとブロッキング抗体 TSBAbがある。
- b. 甲状腺刺激抗体 TSAbはバセドウ病の原因である。
- c. ブロッキング抗体 TSBAbは甲状腺機能低下症の原因である。
- d. 橋本病の患者はすべて甲状腺機能低下症である。
- e. 甲状腺機能低下症の患者にはすべて甲状腺腫がある。

正解 a.b.c.

