

論文内容要旨

題目 Diagnosis of visceral pleural invasion using confocal laser endomicroscopy during lung cancer surgery

(共焦点レーザー内視鏡を用いた肺癌手術における臓側胸膜浸潤診断)

著者 Toru Sawada, Hiromitsu Takizawa, Mariko Aoyama, Naoya Kawakita, Naoki Miyamoto, Shinichi Sakamoto, Mika Takashima, Daisuke Matsumoto, Hiroaki Toba, Yukikiyo Kawakami, Mitsuteru Yoshida, Kazuya Kondo, Akira Tangoku

令和3年発行 Journal of Thoracic Disease に掲載予定

内容要旨

【背景】肺癌は悪性腫瘍による死亡の主要な原因の1つであり、正確な病期診断は治療方針決定のための重要なプロセスである。肺癌の病期分類は2017年に改訂されT因子は細分化されたが、その中でも臓側胸膜浸潤(Visceral pleural invasion; VPI)はT因子を決定する重要な予後因子である。従来肺癌に対する標準術式は肺葉切除および縦隔肺門の系統的リンパ節郭清であったが、近年、画像診断の進歩により小型肺癌が発見される機会が増加したため、より切除範囲を縮小した区域切除が肺癌の根治と呼吸機能の温存の観点から有用であると報告されるようになった。そして、区域切除の非劣勢を検証する第Ⅲ相試験(JCOG0802/WJOG4607L)の結果によっては、区域切除が2cm以下の肺癌に対する標準術式の1つになる可能性がある。2cm以下の肺癌であってもVPIが予後因子であることに変わりはないが、VPIを術前画像診断や術中に診断する方法がないため、術式に反映させることができないことが問題である。

【目的】共焦点レーザー内視鏡(Confocal laser endomicroscopy; CLE)による術中のVPI診断が可能か検証した。

【方法】2018年4月から2019年8月の間に徳島大学病院で原発性肺癌に対して胸腔鏡下手術を行った患者を対象とした。適格基準は、胸部CTで腫瘍が胸膜に接しており、術中に腫瘍による胸膜変化を認めた症例とした。胸膜内癒着を認めた症例は除外した。35例の摘出肺に対して、正常部と腫瘍部の胸膜にCLEのプローブを接触させて観察し動画を記録した。初期数症例のCLE画像におい

## 様式(8)

て、正常胸膜では規則的な白色の網目状構造が観察され、VPIのある胸膜ではその構造物が消失することを確認した。臨床病理学的な情報を知らされていない3名の呼吸器外科医が、記録されたCLE動画に基づき白色網目状構造の欠損割合を0%, 25%, 50%, 75%, 100%の5段階から選択した。この結果と病理学的VPI診断からROC曲線を描き、CLEによるVPI診断基準となる白色網目状構造の欠損割合を設定した。設定されたカットオフ値のvalidation studyを15症例の術中CLE観察において実施した。

**【結果】**3名の評価者の白色網目状構造の欠損割合評価におけるAUC(Area Under the Curve)は0.86-0.91であり、VPIの診断基準として50%以上の白色網目状構造の欠損をカットオフと設定し検証したところ、感度、特異度、陽性予測値、陰性予測値、および正診率は83.3-100.0%, 57.7-73.1%, 35.3-41.7%, 95.0-100.0%, および75.0-78.1%であった。50%以上の白色網目状構造の欠損をVPIの診断基準と設定したvalidation studyでは、感度100%, 特異度83.3%, 正診率86.7%であった。

**【まとめ】**CLEによる術中VPI診断は簡便で非侵襲的に実施でき、正診率が高い。本法は小型肺癌に対する術式決定に有用となる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1508</b> 号	氏名	澤田 徹
審査委員	主査 島田 光生 副査 西岡 安彦 副査 常山 幸一		

題目      *Diagnosis of visceral pleural invasion using confocal laser endomicroscopy during lung cancer surgery*

(共焦点レーザー内視鏡を用いた肺癌手術における臓側胸膜浸潤診断)

著者      Toru Sawada, Hiromitsu Takizawa, Mariko Aoyama, Naoya Kawakita, Naoki Miyamoto, Shinichi Sakamoto, Mika Takashima, Daisuke Matsumoto, Hiroaki Toba, Yukikiyo Kawakami, Mitsuteru Yoshida, Kazuya Kondo, Akira Tangoku

令和3年8月発行 Journal of Thoracic Disease  
 第13巻第8号 4742ページから4752ページに発表済  
 (主任教授 滝沢宏光)

要旨      肺癌の病期診断は治療方針決定のために重要で、中でも臓側胸膜浸潤(Visceral pleural invasion; VPI)はT因子を決定する重要な予後規定因子である。肺癌に対する標準術式は肺葉切除および縦隔肺門の系統的リンパ節郭清であるが、今後、2cm以下の小型肺癌では区域切除が標準術式の1つになる可能性がある。一方、小型肺癌においてもVPI症例の予後は不良で、術前や術中にVPIを診断する方法がないため術式決定に反映できないのが現状である。

申請者らは、共焦点レーザー内視鏡(Confocal laser endomicroscopy; CLE)を用いて術中に非侵襲的にVPI診断が可能

かどうかについて、胸腔鏡下切除を行った原発性肺癌患者の中で、CT上腫瘍が胸膜に接し、胸膜癒着がなく、術中に胸膜変化を認められた症例を対象として検討した。まず35例の摘出肺に対して、正常部と腫瘍部の胸膜にCLEのプローブを接触させて観察・記録した動画を用い、CLE所見と病理学的所見の対比、評価者3名によるCLE所見に基づくVPI診断基準の設定、診断基準に基づく感度、特異度、正診率を検討し、次に50%以上の白色網目状構造の欠損をVPIの診断基準とし15症例で術中にCLE観察を行い前向き検証を行った。

得られた結果は以下の如くである。

- 1) CLEで臓側胸膜を観察すると、正常胸膜においては規則的な白色の網目状構造を認め、網目状構造は組織学的所見との対比で胸膜の外弾性膜であることが確認された。VPIのある胸膜をCLEで観察すると網目状構造は消失していた。
- 2) CLEによるVPIの診断基準として、50%以上の白色網目状構造の消失をカットオフとしたところ、感度、特異度、陽性予測値、陰性予測値および正診率は、それぞれ83-100%、58-73%、35-42%、95-100%および75-78%であった。
- 3) 50%以上の白色網目状構造の欠損をVPIの診断基準と設定した前向き検証では、感度100%、特異度83%、正診率87%であった。

以上から、CLEによるVPI診断は侵襲なく簡便に行え、高い正診率で縮小手術の適応を決定できる有用な診断方法であることが示唆された。

本研究は術前だけでなく術中にも診断が難しい肺癌の胸膜浸潤診断における新たな可能性を示しており、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。