



|                     |                                                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | 放射線治療用病変識別マーカーの経皮的留置術に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]                                                               |
| Author(s)           | 森田, 亮                                                                                                   |
| Description         | 配架番号 : 2499                                                                                             |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                   |
| Degree Name         | 博士(医学)                                                                                                  |
| Dissertation Number | 甲第13819号                                                                                                |
| Issue Date          | 2019-12-25                                                                                              |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/76561">https://hdl.handle.net/2115/76561</a>                       |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> |
| Type                | doctoral thesis                                                                                         |
| File Information    | Ryo_Morita_abstract.pdf, 論文内容の要旨                                                                        |



## 学位論文内容の要旨

放射線医学分野 博士（医学） 氏名 森田 亮

### 学位論文題名

放射線治療用病変識別マーカーの経皮的留置術に関する研究

(Studies on percutaneous placement of fiducial markers for radiotherapy)

#### 1. 放射線治療用病変識別マーカーの経皮経肝的留置術に関する後ろ向き検討

【背景と目的】画像誘導放射線治療には呼吸性移動による照射の正確性低下と正常組織の照射増加の問題があり、その対策としてリアルタイム適合放射線治療（RAR）が行われる。RARでは腫瘍の体内での動きを、2方向のX線透視画像で、腫瘍近傍に留置された金マーカーを認識し追尾可能となる。金マーカーは真球・非真球に分類され、肝臓RARでの真球マーカーの技術的成功率・安全性に関する大規模な報告は存在しない。そのため、当院での肝臓の経皮経肝的真球マーカー留置に関して後ろ向きに検討した。

【対象と方法】1999年から2016年までに肝胆道系悪性腫瘍へのRARで、肝臓に直径2mmの真球マーカー留置を116回施行された100人の患者データを後ろ向きに評価した。技術的成功は意図した肝実質への留置、臨床的成功は計画されたRARの成功と定義され、逸脱を含む合併症も評価した。

【結果】技術的成功率は92.2%（107/116）、逸脱率は7.8%（9/116）、留置中（7）・処置後（2）で逸脱を生じた。肝外（4）・肝内血管（5）逸脱が発生も、逸脱に関連した合併症なく回収も行われなかった。臨床成功率は100.0%（115/115）で重大な合併症はなかった。

【考察】真球マーカー留置は非真球マーカーの報告と比較し、やや技術的成功率が低めで逸脱率が高い。針を刺し留置する単純な手技の非真球と比べて、真球マーカーは1.針穿刺後の太いシース留置、2.転がりやすい真球形状、との関連が推察される。しかし、非真球と比べ直径が約2倍と大きく視認性に優れ、複数個の留置が必要となる非真球と異なり肝臓RARが1病変1個のマーカーで追跡可能で、その観点からやや低い技術的成功率は許容される。また、シース挿入が必要だが手技関連の重篤な合併症なく留置手技は安全と考えられる。

【結論】RARのための真球マーカーの経皮経肝的留置術は技術的に実現可能であり、かつ非真球マーカーと比較しても妥当な技術的成功率と低い合併症率で実施可能である。

#### 2. 新しい放射線治療用病変識別マーカーの研究開発

【背景と目的】第1の研究結果と過去の非真球マーカー留置報告との比較から判明した非真球の欠点（複数回の穿刺を要する）、真球の欠点（球形で逸脱リスクが高く穿刺デバイスが太い）を解消し、低侵襲性で高い視認性を有し簡便に留置可能な理想的なマーカーを作

成する目的で第二の研究を行った。当教室で過去に作原らがリン酸カルシウム系骨補填剤 (CPC) と金粒子 (G) を混合したペースト状マーカー (G/CPC) の実現可能性について、AMED 受託研究「微粒子腫瘍マーカーとリアルタイム 3 次元透視を融合した次世代高精度粒子線治療技術の開発」にて研究し 18G×3cm 針と摘出豚肝臓を用い 33%以上の金濃度の G/CPC は X 線透視で視認可能で直視下に注入・留置可能と突き止めた。しかし、太く短い針での摘出臓器へのマーカー注入の実行可能性と X 線視認性を確認したのみで臨床応用を見据えた場合には 1. 18G 未満の長い細径針で注入可能か、2. 画像ガイド下に注入可能か、3. 生体肝臓でも実施可能か、4. 生体で病変識別マーカーとして利用可能か等の課題が明らかとなり、これらの課題を解決可能か検討するため動物での G/CPC 注入実験を行った。

【対象と方法】総計 14 頭の犬(雌 1 歳)を対象に超音波 (US) ガイド下/開腹下に標的臓器を細径針で穿刺し 33%金濃度の G/CPC を注入し放射線治療用マーカーとして使用可能か検討した。先行研究の作原らの AMED 研究成果に基づき、針は 20/22G×20cm 針を使用し 32 $\mu$ 以下の金粒子と CPC (32 $\mu$ 以下に篩化・未篩化)を 1:2 の割合で練和液に混合した G/CPC を用いた。対象臓器は肝臓 (8 頭)・脾臓 (2 頭)・胃壁 (2 頭)で、コントロール群 (2 頭)は開腹のみで注入は行わなかった。対象群を 20G/開腹 (3 頭)、20G/US (1 頭)、22G/開腹 (6 頭)、22G/US (2 頭)の 4 群に分け、注入可能性/留置可能性の評価、安全性評価(組織学的/血液学的検査)を行った。透視/CT で視認性、画像認識性能、マーカー追尾性能を評価した。

【結果】注入は総計 12 頭 82 回、注入可能性は 100% (82/82)、視認性は 85.4% (70/82)で、視認性不良 (12) 中 7 回で US 性能が悪く標的肝臓が描出されず腹腔内誤注入、5 回で胃壁内注入時の胃腔内誤注入が発生した。留置可能性は 20G/US 群 0% (0/10)で、腹腔内誤注入 (7)・胃壁内誤注入 (3)が発生し、全例で留置不能であった。他群では胃腔内誤注入例 (5)を除き全例で留置された。最も実臨床に即した 22G/US 群で注入可能性・留置可能性・視認性は全て 100% (6/6)で真球マーカーと同等な画像認識性能 (6/6)・追尾性能 (6/6)が実証され、また組織学・血液検査で留置による炎症反応・毒性を示唆する所見はなかった。

【考察】G/CPC は真球マーカーと同等の視認性を有し細径針で経皮的に注入可能で、安全に留置可能である。液状マーカーでは金ナノ粒子マーカー、金を含むゲル状マーカー (BioXmark™)があるが、注入後に硬化する性質や肝臓等の腹部臓器で追跡可能な視認性を有する液状マーカー報告はない。臓器保持性に関してもペースト状で注入され硬化する特性から留置後に逸脱する可能性は低いと推察された。

【結論】動物実験結果から、人での臨床研究を開始するのに十分な安全性・実現可能性があることが判明した。

【全体の総括と結論】真球マーカーは非真球より逸脱率がやや高いが、高い視認性と追跡性能を有し安全に留置可能である。また、開発した G/CPC は細径針で簡便に留置可能で、真球マーカーと同等な視認性を有し留置後の組織学的/血液学検査結果からも安全で、RAR が安全に実施可能な理想的な病変識別マーカーとなる可能性がある。