

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10005

研究課題名(和文)細胞機能局在に基づいた陽子線治療後残肝機能評価モデルの開発

研究課題名(英文) Development of an evaluation model of residual liver function after proton beam therapy based on cell function localization

研究代表者

荻野 浩幸(Ogino, Hiroyuki)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・高度医療教育研究センター教授

研究者番号：60315885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞癌に対する陽子線治療の安全な施行をめざし、陽子線治療に伴う肝臓内の機能局在を評価するとともに、安全かつ正確な陽子線治療を行うために金マーカー留置術の安全性と有効性を評価したところ、陽子線照射による肝機能はMRIにより明確化できることが判明した。また、25G細径針によるマーカー留置術は麻酔なしでも施行可能であることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the functional localization in the liver associated with proton beam therapy with the goal of safely performing proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. As a result, it was found that liver function by proton beam irradiation can be clarified by MRI signal change. In addition, safety and effectiveness of gold marker indwelling surgery was evaluated for safe and accurate proton therapy. As a result, it became clear that marker placement with a 25 G small diameter needle can be performed without anesthesia

研究分野：放射線医学

キーワード：肝細胞癌 陽子線治療

## 1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌に対する陽子線治療の有用性と安全性は広く知られているが、肝細胞癌の多くが肝硬変患者に発生し、硬変肝となった場合の肝臓の放射線耐容線量は高くないため、ブラッグピークを用いて照射野を形成することで照射体積を最小限にすることができる陽子線治療を用いても時に肝機能不全に陥る可能性がある。残肝機能の評価法としては外科的切除時にインドシアニングリーンを用いた肝体積によりなされることが多いが、肝硬変による機能低下の程度は肝臓の部位により異なるため、局所における放射線に対する反応を知ることは肝不全発生を避けるためにも重要である。Gd-E O B -DTP は肝細胞にとりこまれることでMRIの信号強度を上昇させるにより周囲とのコントラストを明確にする肝細胞特異性の高い造影剤であるが、その取り込み能により肝臓の局所的な機能を評価することで陽子線治療時の最適な照射法を開発することを本研究の主目的とした。

また、肝腫瘍は横隔膜下に存在し、呼吸とともに移動する一方で、通常の透視装置や単純写真では肝腫瘍の位置を正確に把握することができないため、肝腫瘍の位置を正確に把握し、安全に照射するための照射法が必要となる。金を肝臓内に刺入することで肝臓の動きと肝腫瘍の動きを把握する方法は一部では行われていたが一般的ではなく、その安全な留置方法も明らかとなっていない。そこで正確な病変の位置把握のための安

全なマーカー留置法についても検討した。

## 2. 研究の目的

肝細胞がん陽子線治療後の肝機能悪化例の発生を防ぐため、Gd-E O B -MRI 画像を治療計画用CTにフュージョンすることで失われる肝機能を予測し、治療前にビーム方向を考慮する際のモデル構築を行うことを目的として陽子線治療後の信号変化を解析した。照射後の信号変化により残存肝機能の予測を行い、放射線誘発性肝障害の発生を予防することを目的として本研究を行った。

また、呼吸移動のある肝臓に対する照射位置精度を高めるために金マーカーをもちいることで照射誤差を減らす方法の安全性と有効性についても検討した。

## 3. 研究の方法

陽子線治療を施行した肝細胞癌患者200例に対する治療後の肝機能、照射された腫瘍サイズの変化、腫瘍マーカーの変動のデータ収集を行った。治療前には肝機能評価としてインドシアニンググリーン法とアシアロシンチを行った。Gd-E O B -MRIについては治療前、治療後1か月、3か月、6か月、9か月、12か月目に施行し、肝細胞相における照射部位の信号変化について検討した。

放射線治療位置確認用マーカーとして市販されているもののうち、刺入時の疼痛緩和を目指して25G針を用いた留置術を全例に施行し、疼痛評価と有効性を検討した。

## 4. 研究成果

治療開始前E O B -MRIは多くの患者において

肝臓内の信号強度の変化にムラがあり、低信号を呈している領域は肝臓の線維化の影響によるものと推測しているが、同部は肝細胞数が減少していることが推定され、結果として肝機能の少ない領域と定された。EOB-MRIと治療計画のフュージョン評価では、症例によって出現する線量に若干のばらつきはあるものの、治療計画時の30%–40% (20-30 Gy E) 程度の線量にはほぼ合致してEOBの取り込み能が減弱することが明らかとなった。

照射前に施行したICGおよびアシアロシンチによる肝機能評価に基づき検討したところ照射されない10GyE領域を肝体積から腫瘍体積を差し引いた35%以上を残すことで、照射後の肝不全発生を抑えることができることが判明し、残肝体積に基づき陽子線治療を施行することの妥当性が判明した。

同時に行った腫瘍サイズの評価において治療前と比較し病変部のサイズに一過性の腫大を認めた症例が約5%、AFPが一過性に上昇した症例が10%、PIVKA-IIが一過性に上昇した症例が約40%あることが判明した。いずれの症例もさらなる経過観察により腫瘍サイズの縮小や腫瘍マーカーの低下が無治療で観察された。これらの腫瘍サイズの増大および腫瘍マーカー上昇の変化は、治療後の経過観察時の効果判定を行う際に、腫瘍残存あるいは再発との評価がなされる可能性があり、本来経過観察でよい患者に対する過剰な治療がおこなわれる懸念があることが判明した。

25G針を用いた金マーカー留置術は施行全例で成功し、局所麻酔なしでの疼痛評価でも十分に施行可能であることが判明した。いずれの症例においても呼吸同期照射を行う

際に腫瘍位置の同定に有効であり、本法は有効かつ安全な方法であることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

1. Shimamura Y, Sasaki S, Shimohira M, Ogino H, Yuki D, Nakamae K, Hara M, Shibamoto Y. New technique of percutaneous CT fluoroscopy-guided marking before video-assisted thoracoscopic surgery for small lung lesions: feasibility of using a 25-gauge needle without local anesthesia.

査読あり Br J Radiol. 2018

2. Nakajima K, Iwata H, Ogino H, Hattori Y, Hashimoto S, Nakanishi M, Toshito T, Umemoto Y, Iwatsuki S, Shibamoto Y, Mizoe JE. Acute toxicity of image-guided hypofractionated proton therapy for localized prostate cancer. 査読あり, pp353-360 Int J Clin Oncol 2018

3. Hashimoto S, Sugie C, Iwata H, Ogino H, Omachi C, Yasui K, Mizoe JE, Shibamoto Y. Recovery from sublethal damage and potentially lethal damage : Proton beam irradiation vs. X ray irradiation. 査読あり, Strahlenther Onkol pp 343-351, 2018

[学会発表](計3件)

1. Ogino H, Iwata H, Hattori Y, Hashimoto S, Nakajima K, Sasaki S, Shibamoto Y. Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinomas after proton

- beam therapy. European congress of radiology 2018 ( 国際学会 ) 2018年
2. Ogino H, Iwata H, Hattori Y, Hashimoto S, Nakajima K, Sugie C, Shibamoto Y Evaluation of prostate fiducial marker placement using 22-gauge needle without local anesthesia. European congress of radiology 2018 ( 国際学会 ) 2018年
3. Yoshida M, Ogino H, Iwata H, Hattori Y, Hashimoto S, Nakajima K, Senoo K, Kuwabara Y, Sasaki S, Hara M, Sekido Y, Mizoe J.E., Shibamoto Y Transient Increases of Serum AFP and PIVKA-II Levels After Proton Therapy Do Not Necessarily Indicate Progression of Hepatocellular Carcinoma. 59<sup>th</sup> American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Annual Meeting ( 国際学会 ) , 2017年

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

荻野浩幸 ( OGINO Hiroyuki )

名古屋市立大学, 大学院医学研究科,

研究員

研究者番号 : 60315885

### (2)研究分担者

芝本雄太 ( SHIBAMOTO Yuta )

名古屋市立大学, 大学院医学研究科,

教授

研究者番号 20144719

岩田 宏満 ( IWATA Hiromitsu )

名古屋市立大学, 大学院医学研究科,  
研究員

研究者番号 40611588

原 真咲 ( HARA Masaki )

名古屋市立大学, 大学院医学研究科,  
研究員

研究者番号 50244562