

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07634

研究課題名(和文) 肝がん治療支援システムの開発と遠隔診療体制の確立

研究課題名(英文) Development of a liver cancer treatment simulation system and establishment of a remote treatment system

研究代表者

廣岡 昌史(Hirooka, Masashi)

愛媛大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：30432785

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：肝悪性腫瘍を対象に申請者が開発した3D sim-Navigatorにおいて焼灼シミュレーション機能E-fieldを開発し、これを活用した局所療法手技を開発した。またVPNを活用し他院とのカンファレンスを行い、遠隔での治療実現に向けた基盤を作ることが目標であった。シミュレーション機能については焼灼範囲予測をほぼ正確に行えることを治療後CTより確認した。ICTを活用した基盤整備について、コロナ禍の中ネットワーク整備が困難を極めたが30病院とのVPN接続によるICT活用が可能となった。これにより遠隔診療の基盤が整備できた。今後これを活用し多くの医師が参画できる治療システムを構築する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発したE-fieldをはじめとした治療システムにより主観的な超音波画像システムにおいても客観的な治療シミュレーション、治療効果判定が可能になった。特に2次元断面でしか評価できなかった治療範囲が3次元的に容易に評価可能になったことは意義が大きい。さらにVPNによりネットワーク接続を行い学習効果やコロナ感染対策を行えたことも大きいと考えられた。

研究成果の概要(英文)：We developed the 3D sim-Navigator with E-field for malignant liver tumors, and developed a locoregional therapy technique using this function. The aim of this study was to establish a foundation for remote treatment by the conferences with other hospitals member through the VPN. First, we confirmed that the ablation area was correlated with low density area of CT accurately. Although it was extremely difficult to establish a network in the midst of the COVID-19 pandemic, we were able to use ICT through VPN connections with 30 hospitals. As a result, we were able to establish a foundation for remote medical care. In the future, we plan to use this system to build a treatment system in which many doctors can participate.

研究分野：消化器病

キーワード：肝腫瘍 シミュレーションシステム

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌は抗ウイルス療法の進歩により減少傾向にあるものの、我が国ではいまだ年間約4万人が肝細胞癌を発生し、約3万人が亡くなる予後不良のがんである(全がん死の約10%)。近年高危険群の囲い込みや画像診断の進歩に伴い早期発見される症例が増え、根治的治療を行える症例が増えている。日本肝癌研究会の第18回全国調査によれば、根治的治療が約60%の患者に行われている(肝切除31%、局所療法30%)。現在局所療法として世界中で広く普及しているラジオ波焼灼術(RFA)の問題点は、1) 2次元画像である超音波像を用いて穿刺を行うため治療針と病変・肝内脈管などの間の解剖学的な理解が難しい、2) 多くの症例で多数回の治療針穿刺による重ね焼(overlap法)や複数本の針で同時に穿刺し焼灼を行う焼灼方法(multi-needle法)が必要であるが、各治療針の穿刺方向や針間の距離を把握することが極めて困難、3) 任意の方向で複数回あるいは複数本の針を穿刺しているため焼灼前に焼灼範囲・形状を予測することが難しい、などがあげられる。これによりRFAの治療成績は施設間格差が著しく、RFA手技の標準化・均てん化は急務の課題である。肝切除はすでに画像支援ナビゲーションシステムを使用した肝切除術が行われ2012年4月には保険収載されている。これにより安全で効果的な切除が国内で広く行われるようになってきた。安全性の高い効果的な治療を行うためには臨床使用可能な精度の高いナビゲーションシステムの開発が必要である。前回の科学研究費課題(基盤C(15K09960)、期間:平成27~29年度)において申請者はreal-time virtual ultrasonographyを用いて新しい肝がん治療ナビゲーションシステム(3D Sim-Navigator)を産学連携で開発した(特許6078134号)。前回の課題期間中において本ナビゲーションシステムを活用することにより、生体内での各電極の位置関係を3次元的に把握し臨床活用が可能であることを実証し、国内外の学会や論文発表を通じて世界中に発信した(Hirooka M, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2017, Hirooka M, et al. PLoS One. 2016)。これに加え最近申請者は電極周辺に肝内で発生する電場の強さを擬似モニタリングすることにより、治療前に焼灼範囲を予測するソフト(E-field)を考案した。

### 2. 研究の目的

本研究ではエラストグラフィを用いて肝線維化量を推定し、E-fieldによる焼灼範囲予測を正確に行う方法を確認したい。さらに申請者は愛媛県、愛媛県医師会と協同で全愛媛県下にICTによる当院を中心とした愛媛県診療ネットワーク基盤(EMA-net)を整備するために活動し、これを普及させるための組織である愛媛県診療ネットワーク協議会の中心メンバーとして活動している。このEMA-netを利用し他院肝がん治療症例の画像データを当院に集約し、本システムで治療シミュレーションを行い、テレビ会議を活用して遠隔診療に発展させ、県下全ての施設において肝がん治療水準の向上、均てん化を行いたい。

### 3. 研究の方法

#### 焼灼範囲予測機能の確立

3D sim-Navigator上でUS-US fusionを施行。US volumeデータよりリアルタイムで表示されるB mode画像と一致する仮想Bモード像を並列させ、両画像上の腫瘍部に腫瘍よりも全周性に5mm以

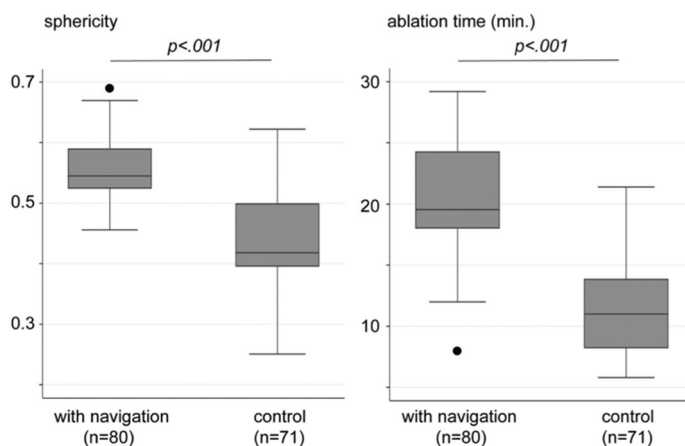
上広く球形のマーキングを行なった。穿刺を行なった後電極の履歴登録を行い、E-fieldにより焼灼予想範囲を表示させた。Multipolar ablationでは焼灼予測した領域が球形マーキングを完全にカバーするように電極を配置した。モノポーラの場合は球形マーキングを完全にカバーするように位置がえをして重ね焼きで焼灼した。マージンの定義は既報よりgrade A（全周性に5mm以上）、B（全周性に5mm未満）、C（遺残はないが焼灼不十分）、D（遺残あり）に分け、E-fieldによるマージンと治療後造影CTによるマージンの一致率、合併症の有無を評価した。これらについてE-fieldを使用した群と使用しなかった群で比較を行なった。

#### テレビ会議システムの活用

EMA-netを使用し他院RFA症例のDICOMデータを取得し当院の3D Sim-Navigatorを使い、術前シミュレーションを行う。これをネットワークを活用したテレビ会議でのカンファレンスを行い、治療装置の選択、穿刺ルート、焼灼方法などを討論する。同意が得られた患者に対してはモニターにより申請者が実際の治療風景を把握しながら、他院で治療を行う術者にリアルタイムに助言を行えるシステムを構築する。

#### 4. 研究成果

臨床背景に有意差は無かった。US-US fusion画像の開始から最初の穿刺までの時間の中央値は110秒であった。穿刺回数はナビゲーション群が対照群よりも有意に多くなった（ $P < 0.001$ ）。総治療時間の中央値は、ナビゲーション群が対照群よりも有意に長かったが許容できるものであった（19.6分vs.11分、 $P < 0.001$ ）。E-fieldにてgrade Aであった80例においてCTではgrade Aが76例、Bが3例、Cが1例であった。E-fieldにてgrade Bであった6例が全例CTでもgrade Bであった。CTとの一致率は $k=0.72$ （95%CI. 0.47-0.98）であった。重篤な合併症はみられなかった。真球率の中央値は、ナビゲーション群で0.55（0.52、0.59）、コントロール群で0.42（0.39、0.50）であり（ $P < 0.001$ ）、E-fieldの活用により理想的な焼灼域形状が得られたと考えられた。合併症に有意差は無かった。



さらにVPNを活用したテレビ会議にて、本法による治療法のプレゼンテーションを行なった。今後装置の普及により双方向の連携を行う予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hiraoka Atsushi、Hirooka Masashi、et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Prognostic factor of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in real world conditions?Multicenter analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 3719～3728
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cam4.2241	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hiraoka Atsushi、Hirooka Masashi、et al.	4. 巻 97
2. 論文標題 Early Relative Change in Hepatic Function with Lenvatinib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 334～340
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000502095	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hiraoka Atsushi、Hirooka Masashi、et al.	4. 巻 97
2. 論文標題 Important Clinical Factors in Sequential Therapy Including Lenvatinib against Unresectable Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 277～285
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000501281	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Koizumi Yohei、Hirooka Masashi、Hiraoka Atsushi、Ochi Hironori、Tanaka Takaaki、Yukimoto Atsushi、Imai Yuusuke、Watanabe Takao、Yoshida Osamu、Miyake Teruki、Matsuura Bunzo、Michitaka Kojiro、Joko Kouji、Abe Masanori、Hiasa Yoichi	4. 巻 66
2. 論文標題 Lenvatinib-induced thyroid abnormalities in unresectable hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 787～792
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1507/endocrj.EJ19-0140	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koizumi Yohei, Hirooka Masashi, Tamaki Nobuharu, Yada Norihisa, Nakashima Osamu, Izumi Namiki, Kudo Masatoshi, Hiasa Yoichi	4. 巻 14
2. 論文標題 New diagnostic technique to evaluate hepatic steatosis using the attenuation coefficient on ultrasound B mode	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0221548 ~ 0221548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0221548	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirooka Masashi, Koizumi Yohei, Imai Yusuke, Yukimoto Atsushi, Watanabe Takao, Yoshida Osamu, Abe Masanori, Hiasa Yoichi	4. 巻 45
2. 論文標題 Validation trial for efficacy of ultrasonographic measurement method to predict ascitic volume using virtual ultrasonography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 555 ~ 564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10396-018-0879-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirooka Masashi, Hiraoka Atsushi, Ochi Hironori, Kisaka Yoshiyasu, Joko Kouji, Michitaka Kojiro, Hiasa Yoichi	4. 巻 210
2. 論文標題 Transcatheter Arterial Chemoembolization With or Without Radiofrequency Ablation: Outcomes in Patients With Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Roentgenology	6. 最初と最後の頁 891 ~ 898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2214/AJR.17.18177	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Masashi Hirooka, Yohei Koizumi, Takaaki Tanaka, Kotarou Sunago, Atsushi Yukimoto, Yusuke Imai, Takao Watanabe, Osamu Yoshida, Masanori Abe, Yoichi Hiasa
2. 発表標題 Splenic stiffness measurement using the ultrasound fusion method
3. 学会等名 EASL The International Liver Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masashi Hirooka, Yohei Koizumi, Takaaki Tanaka, Kotarou Sunago, Atsushi Yukimoto, Yusuke Imai, Takao Watanabe, Osamu Yoshida, Masanori Abe, Yoichi Hiasa
2. 発表標題 Clinical utility of multipolar ablation with a three-dimensional simulator system for patients with hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 WFUMB (World Federation for Ultrasound in Medicine) congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 広岡昌史, 小泉洋平, 日浅陽一
2. 発表標題 US fusion法とE fieldを活用したラジオ波焼灼術
3. 学会等名 第92回日本超音波医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masashi Hirooka, Yohei Koizumi, Takaaki Tanaka, Kotarou Sunago, Atsushi Yukimoto, Yusuke Imai, Takao Watanabe, Osamu Yoshida, Masanori Abe, Yoichi Hiasa
2. 発表標題 Long-term outcomes of health-checkup patients with NAFLD in intermediate advanced fibrosis risk group
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣岡昌史、平岡淳、日浅陽一
2. 発表標題 US LI-RADSとCT/MRI LI-RADSによる肝悪性腫瘍診断能の検討
3. 学会等名 JDDW2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣岡昌史
2. 発表標題 新しい肝画像診断・報告システムLI-RADSを用いた超音波診療
3. 学会等名 第91回日本超音波医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関