

令和 2 年 12 月 23 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16438

研究課題名(和文) 生体吸収性金属を用いたアーティファクトフリー画像誘導放射線治療マーカーの開発

研究課題名(英文) Development of a novel bio-degradable fiducial marker for radiation therapy

研究代表者

王 天縁 (WANG, Tianyuan)

神戸大学・医学部附属病院・特命技術員

研究者番号：90757288

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、医学工学連携チームにより生体適合性合金を用いて性能とコストが優れる放射線治療用金属マーカーを開発した。生体吸収性マーカーの特色は、高精度定位放射線治療の課題であるX線、CT、MRI等撮像時のアーチファクト発生を防止し、生体内で安全に吸収され消失すると共に、既存の金マーカーと比較した圧倒的な低コスト化を実現でき、性能が優れる国産医療機器を提案可能である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の生体吸収性マーカーの有効性・安全性が検証されることで、広く臨床で使用されている既存の金マーカーを置き換えることが可能となり、市場の水平的な展開が可能となる。さらに、粒子線治療や、ひいてはバイオマテリアルを用いる一般整形外科領域へとターゲットを広げ、バイオマテリアルを用いるあらゆる領域への発展が可能となる。本研究に係る生体吸収性マーカーは、既存の医療技術を凌駕し、新たな医療技術の標準化を実現する可能性を秘めている。

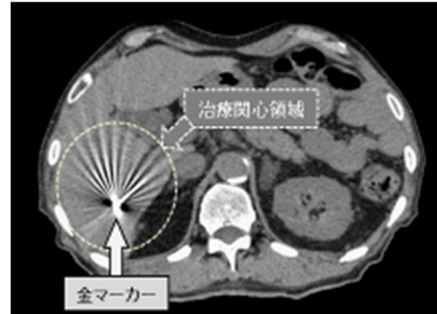
研究成果の概要(英文)：Demands of less invasive stereotactic radiotherapy have emerged, especially for non-small lung cancer, liver cancer, and prostate cancer. In this method, the application of a fiducial marker is a key to achieve accurate targeting even if a tumor moves by respiratory fluctuation. In this research, we propose a new fiducial marker made of alloy, as a domestic medical device. The fiducial marker has been evaluated of its potencies, especially excellent visibility and less artifact compared to the gold marker. In addition, bio-compatibility of the fiducial marker has been investigated by cell toxicity experiment and animal experiments. The results showed excellent bio-compatibility in a 12-week observation period. With the outcome of these exploitations, we proposed a novel bio-degradable fiducial marker for radiation therapy.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線治療用マーカー 生体吸収性材料

1. 研究開始当初の背景

近年、手術に根治性が匹敵する体幹部高精度定位放射線治療が注目されつつあり、早期肺がん、肝臓がんの治療においてめざましい治療成績を示している。この高精度放射線治療は、体内腫瘍の動きや位置精度がミリ単位で求められるため、腫瘍近傍に目印となる金属マーカーを留置し、そのマーカーの動きを模擬的に追跡することによって、高精度な動態追尾治療を実施している。現在臨床現場で幅広く使用されるマーカーとして、金 (Au) マーカーが挙げ



肝臓に留置した金マーカーは視認性は良好だが、アーティファクトが強く生じる場所に、腫瘍病変が見逃す可能性がある。

られる。原子番号の高い金では、X線画像やCT等での視認性は優れているが、フォトンスタベーションなど物理的な要因による画像アーティファクトの影響は避けられず、この金属アーティファクトはCTを用いた放射線治療計画や治療後再診時の画像診断を困難にさせている。具体的には、(1)放射線治療計画時に、マーカーに近接する腫瘍が正確に描出できないため、それに基づいた治療線量の不確実性が残る；(2)埋植した金マーカーは治療後長期的に体内残存し、生体中で異物反応を起こす可能性は低いものの、治療後再診時において、マーカー近傍再発病巣に対する正確な画像診断を妨げる欠点が挙げられる。また、貴金属である金マーカーを留置するための費用が非常に高額である。そのため、従来金マーカーの問題点を解決すべく、より機能性に優れ、且つ低コストの治療マーカーの必要性が非常に高まっている。その問題の解決策として、金の代替素材を用いたマーカーが開発されつつ、その例としてCarbon製マーカーやpolymer製マーカーなどが挙げられるが、いずれでも有効なアーティファクトの軽減効果と優れる視認効果の両立は出来ていない。

2. 研究の目的

本研究開発は医工連携共同研究の中で発案する生体吸収性金属を用い、高精度放射線治療・再発診断に障壁を残さない世界初の生吸収性放射線治療マーカーの開発を目指す。従来治療マーカーの問題点を解決すると共に、マーカー留置治療による高額な費用を削減し、将来的に広く臨床応用することが期待される。

3. 研究の方法

本研究は適切な吸収性金属素材を神戸大学工学部と共同研究の中で検討し、臨床治療装置での視認性・アーティファクトの評価を行い、また生体への副作用を調べるための動物実験を行い、臨床応用に向けた研究開発を遂行した。

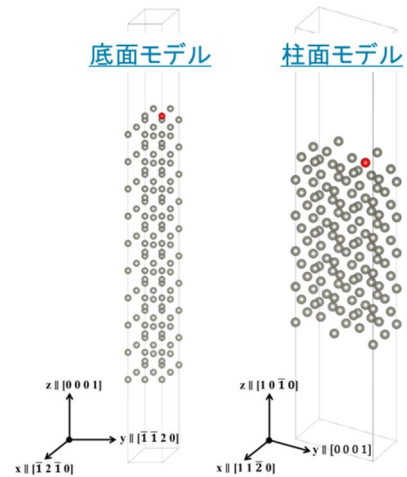
物理・化学特性に基づく吸収性金属素材選定を、共同研究者の神戸大学工学研究科が持つ金属ライブラリの中から検討する。手術用生体吸収性金属クリップ開発の既往知見を基に、

生体吸収性金属マグネシウムをベースにしたマーカーを初めに試作した。マーカーサイズに関して、低侵襲的な留置を想定するために、径を1mm以下、長さを10mmで試作した。

4. 研究成果

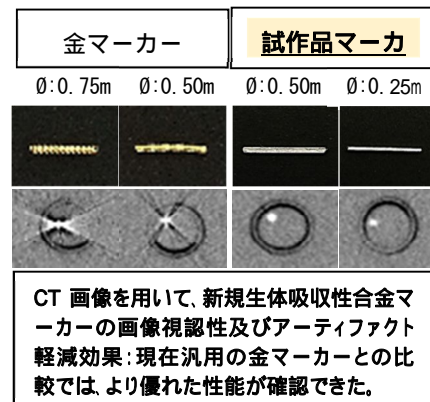
(1) 吸収性金属素材検討

金属元素に対してその他の元素と置換した原子モデルを作成し、仕事関数の計算を行い試作品金属の分解性に作用する元素添加の影響について調査した。計算の結果(右図) 試作品金属元素では底面より、柱面の方が仕事関数が高い値を示すため、イオンになりやすく、分解性が低いことが示唆された。また、生体内に存在するとされている各種元素について元素の添加による仕事関数の変化を計算したところ、全ての元素添加モデルで仕事関数が低下する結果を得た。この計算結果を元に、添加する元素の種類を検討した。



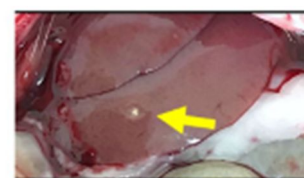
(2) 画像アーチファクトと視認性評価

視認性評価のための自製作ファントムの図面設計および製作の実施計画の策定を行った。ファントム装置に留置するためにポリメタクリル酸メチル樹脂 (PMMA) を用いたケースを作成し、水密度透過物質を入れ、その中にマーカーを留置し、ファントム内に設置した。人体組成に近い組織密度模型の中心部に自作ファントムのみを留置した際のCT画像を撮影し、アーチファクトの初期評価を行った。自作用性ファントムを用いて、既に販売されている金マーカー (VISICOIL) および試作品マーカーの視認性を評価した。その結果、CT装置において亜鉛マーカーの視認性を確認し、金マーカーで見られる、アーチファクトが無く、我々の亜鉛マーカーのアーチファクト低減効果が非常に優れている良好な視認性がえられた。



(3) 生物学的有効性・安全性の評価

試作品マーカー(長さ10mm 径約1mm)スクリュー型および金マーカー (VISICOIL)(長さ10mm、径1.1mm) コイル型をラットの肝臓(左葉)に埋植し(右図)、継続的(埋植後1週間、1か月、3か月)に生体安全を確認した。埋植後各時点の剖検像において、金



マーカーおよび試作品マーカーにおいて同程度の繊維化様の形態を確認した。そのため、コラーゲンを選択的に染色するピクロシリウスレッド染色も行ったが、繊維化の程度は同程度である

と判定した。埋植後各タイムポイントの血清内、金属元素濃度を測定したところ、穿刺したのみのコントロールラットと同程度であった。また、血清内クレアチニン、ALP、GOT、GPT においても試作品マーカーがコントロールとおよび金マーカーと差がないことが明らかとなった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. Tianyuan Wang, Takeaki Ishihara, et al. Application of dual-energy CT to suppression of metal artefact caused by pedicle screw fixation in radiotherapy: a feasibility study using original phantom. *Physics in Medicine & Biology*, 62(15),p.6226. (2017)

〔学会発表〕(計 4 件)

1. Tianyuan Wang, et al. A newly developed bio-degradable fiducial marker for image-guided radiotherapy. The 31th Annual Meeting of the Japanese Society for Radiation Oncology, Kyoto, Japan, 2018

2. Tianyuan Wang, et al. Novel implementation of Dual Energy CT for the suppression of implant artifact by pedicle screws fixation in photon radiotherapy. 2018 World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, Prague, Czech Republic, 2018

3. Tianyuan Wang, et al. Clinical implementation of monoenergetic image for the suppression of implant artifacts in photon radiotherapy. The 30th Annual Meeting of the Japanese Society for Radiation Oncology, Osaka, Japan, 2017

4. Tianyuan Wang, et al. Novel application of Dual Energy CT in radiotherapy. The 5th International Symposium of Training Plan for Oncology Professionals, Osaka, Japan, 2017

〔図書〕(計 1 件)

Yasuo Ejima, Tianyuan Wang (8th) et al. *New Paradigms of Radiotherapy for Bone Metastasis*.

Radiotherapy, (ISBN 978-953-51-3150-2) Intech Book, (2017)

6 . 研究組織

(1)研究協力者

研究協力者氏名：佐々木 良平

ローマ字氏名：Sasaki Ryohei

所属研究機関名：神戸大学医学部附属病院

部局名：放射線腫瘍学分野

職名：教授

研究者番号(8桁): 30346267

研究協力者氏名：向井 敏司

ローマ字氏名：Mukai Toshiji

所属研究機関名：神戸大学大学院工学研究科

部局名：機械工学専攻材料物理講座

職名：教授

研究者番号(8桁): 40254429

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。