

博士（医 学） 猪 村 帝

学 位 論 文 題 名

Insertion and fixation of fiducial markers for set-up and tracking of lung tumors in real-time tumor-tracking radiotherapy (RTRT) and histopathological consideration of fiducial markers inserted in lung parenchyma

(肺腫瘍に対する動体追跡照射法における照射精度の検証および
金製標識の挿入に伴う肺組織の病理学的变化の検証)

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【背景】肺癌などの体幹部病変への定位放射線照射においては、空間的座標精度の向上に加えて時間的精度をも改善する4次元治療計画が提唱されている。動体追跡放射線照射法(the real-time tumor-tracking radiation therapy、以下RTRT)は、より直接的に腫瘍の呼吸性変動を可視化し時間的な変化の要素を考慮した精度の高い定位放射線照射方法であり、肺組織へ挿入された標識を基準として病巣をリアルタイムに追跡することにより、動きを持つ体幹部病変への定位放射線照射を±1mmの精度で行なうことが可能である。RTRTシステムでは少なくとも3個の標識を利用することで病変の大きさの設定が可能となるが、肺組織における設定の正確さについての評価はまだ充分になされていない。また、標識挿入後の病理学的变化についてはまだ充分に検証がなされていない。

【目的】本研究では、気管支鏡を用いて病変近傍の肺組織内に挿入された標識を利用した照射設定の信憑性を検証するために、RTRT施行中および終了後の経過観察も含めた期間での標識の定着率、脱落率および変動の推移を評価した。また、標識挿入後の病理所見を検討し、標識の肺組織への安全性の検証を行った。

【対象】文書で同意の得られた、末梢肺組織に病変を有する肺癌患者57人に対して、気管支鏡を用いて挿入された直径1.5mmの154個の標識を対象とした。病理所見の検証については、文書で同意の得られた、末梢肺組織に病変を有し胸腔鏡補助下肺部分切除術(video-assisted thoracoscopic surgery、以下VATS)を施行した7人の患者、RTRTが施行された後に手術を施行された肺癌患者および剖検症例を対象とした。

【方法】研究1では、標識挿入時、治療計画CT施行時、RTRT開始時・終了時およびそれ以後の経過観察時における胸部エックス線画像またはCT画像を再検討し、標識の定着あるいは脱落を確認した。さらに、1) CTの水平面画像において、任意の標識と最も近接している胸壁との2次元的な距離(2-dimensional distance between a marker and a chest wall、以下DMC)、2) RTRTシステムにおける2種類の直交するエックス線画像を用いて、任意の2個の標識間の3次元的な距離(3-dimensional distance between 2 implanted markers、以下DIM)を計測して、標識の変動の評価を行った。研究2では、標識を含んでいる部位の

hematoxylin-eosin (H-E) 染色および Elastica-Masson 染色を行って、組織学的な検証を行った。また、3次元放射線治療計画システムを使用して、挿入された標識近傍への照射量の計測を行った。

【結果】研究 1 では、脱落した 50 個の標識のうち、38 個 (76%) が挿入してから 7 日以内に脱落していたのに対して、残り 12 個 (24%) はそれ以降に脱落していた ($P < 0.001$)。また、左上葉に挿入された標識の保持率は他の部位に挿入されたものに比べて有意に低かった ($P = 0.02$)。脱落した標識の DMC は保持されていた標識の DMC よりも有意に大きく ($P = 0.01$)、DMC が大きくなるほど脱落しやすい傾向が認められた ($P = 0.01$)。DIM 測定誤差については、95% (189/198) の測定結果が $\pm 2\text{mm}$ 以内で、80% (158/198) が $\pm 1\text{mm}$ 以内の誤差であり、5% (9/198) で $\pm 2\text{mm}$ より大きな誤差が認められた。DMC に関して 5~15mm に及ぶ大きな変位が認められたのは、主に RTRT 終了以降の経過観察期間であった。本研究においては、対象となった患者のうち、1人の患者で標識挿入後に気胸が認められたが、床上安静のみで自然軽快し、RTRT が試行された。研究 2 では、VATS の 1 日前あるいは 2 日前に標識が挿入された症例の病理所見としては、少量のフィブリンの析出および終末細気管支や肺胞内の少量の出血を認めた。VATS の 5 日前あるいは 7 日前に標識が挿入された症例では、僅かな線維性変化の出現と II 型肺胞上皮細胞の過形成が認められた。標識挿入から 242 日経過した症例では、標識の周辺では軽度の線維性変化を呈しており、標識およびその周辺での照射線量は約 20Gy と算出された。標識挿入から 134 日経過していた剖検症例では、標識の近傍で重度の線維性変化が認められ、標識およびその周辺での照射線量は約 40Gy と算出された。肺水腫、出血、びまん性肺胞傷害などを疑わせる所見は認められなかった。

【考察】研究 1 の結果は標識が挿入された気管支の内腔径が重要な要因であることを示唆するものである。さらに、挿入後に生じる何らかの局所的な反応、すなわち組織の浮腫性変化や炎症反応が惹起され、標識が挿入された気管支の中枢側に狭窄や閉塞を生じることで、標識の定着が完成されることが推測される。また、DIM がほとんど $\pm 2\text{mm}$ 以内の範囲に収束しているのに対して、DMC では大きな変位を呈している標識が多数存在した。標識間の空間的な配置がほとんど変わらないまま、複数の標識がほぼ同程度に、ある一定方向に向かって変位している可能性が挙げられる。この要因としては、照射終了後に標的病変の大きさに変化が生じたり、照射による肺実質の線維化により胸壁との距離が変化したことが考えられる。研究 2 では、挿入から 5 日目あるいは 7 日目の病理所見で、軽度の線維性変化の出現および II 型肺胞上皮細胞の過形成が認められた。標識が挿入された末梢側気管支あるいは肺組織内でこのような組織学的な変化が生じるとすれば、隣接した気管支内腔の狭窄・閉塞を来たし得る可能性が考えられ、標識の脱落を防ぐ要因になることが予想される。一方で、200 日以上もの長期間にわたって標識が肺実質内に存在していた症例においても、標識留置に伴って生じる線維性変化や器質的变化が軽度であり、剖検症例に関しても、肺水腫、出血、びまん性肺胞傷害などといった所見は認められず、標識そのものが肺実質に有害な影響を与えていた可能性は低いものと推測される。

【結論】標識の挿入は可能な限り胸壁に近い箇所に行い、標識近傍の組織での線維性変化が出現する時期を的確に把握することが、照射精度の高い RTRT を施行するために重要であると考えられる。また、本研究で使用した金製標識は比較的安全に人体に利用し得る素材であることが推測される。

学位論文審査の要旨

主査 教授 西村正治

副査 教授 玉木長良

副査 教授 秋田弘俊

副査 教授 白土博樹

学位論文題名

Insertion and fixation of fiducial markers for set-up and tracking of lung tumors in real-time tumor-tracking radiotherapy (RTRT) and histopathological consideration of fiducial markers inserted in lung parenchyma

(肺腫瘍に対する動体追跡照射法における照射精度の検証および
金製標識の挿入に伴う肺組織の病理学的变化の検証)

肺癌などの体幹部病変への定位放射線照射においては時間的精度をも改善する 4 次元治療計画が提唱されている。動体追跡放射線照射法 (the real-time tumor-tracking radiation therapy、以下 RTRT) は肺組織へ挿入された標識を基準として病巣をリアルタイムに追跡することにより、動きを持つ体幹部病変への定位放射線照射を $\pm 1\text{mm}$ の精度で行える。RTRT システムでは少なくとも 3 個の標識を利用することで病変の動きの把握が可能となるが、肺組織における設定の正確さについての評価はまだ充分になされていない。また、標識挿入後の病理学的变化についてはまだ充分に検証がなされていない。

本研究では、気管支鏡を用いて病変近傍の肺組織内に挿入された標識を利用した照射設定の信憑性を検証するために、RTRT 施行中および終了後の経過観察も含めた期間での標識の定着率、脱落率および変動の推移を評価した。また、標識挿入後の病理所見を検討し、標識の肺組織への安全性の検証を行った。

文書で同意の得られた、末梢肺組織に病変を有する肺癌患者 57 人に対して、気管支鏡を用いて挿入された直径 1.5mm の 154 個の標識を対象とした。病理所見の検証については、文書で同意の得られた、末梢肺組織に病変を有し胸腔鏡補助下肺部分切除術 (video-assisted thoracoscopic surgery、以下 VATS) を施行した 7 人の患者、RTRT が施行された後に手術を施行された肺癌患者および剖検症例を対象とした。

研究 1 では、標識挿入時、治療計画 CT 施行時、RTRT 開始時・終了時およびそれ以降の経過観察時における標識の定着あるいは脱落を確認した。さらに、1) CT の水平面画像におい

て、任意の標識と最も近接している胸壁との 2 次元的な距離 (2-dimensional distance between a marker and a chest wall、以下 DMC)、2) RTRT システムにおける 2 種類の直交するエックス線画像を用いて、任意の 2 個の標識間の 3 次元的な距離 (3-dimensional distance between 2 implanted markers、以下 DIM) を計測して、標識の変動の評価を行った。研究 2 では、標識を含んでいる部位の組織学的な検証を行い、3 次元放射線治療計画システムを使用して、挿入された標識近傍への照射量の計算を行った。

研究 1 では、脱落した 50 個の標識のうち、38 個 (76%) が挿入してから 7 日以内に脱落し、DMC が大きくなるほど脱落しやすい傾向が認められた。一方、DIM の変位が $\pm 2.2\text{mm}$ 以内に収束することが判明し、RTRT の照射設定の信頼性が高いことが推測された。研究 2 では、1) 標識挿入 5 日～7 日後において線維性変化の出現が認められたこと、2) 標識挿入 134 日後の剖検症例において肺水腫やびまん性肺胞傷害などの所見は認められなかつたことが判明し、標識保持における線維性変化の重要性および標識の安全性が示唆された。

審査にあたり、副査玉木教授から、1) 動体追跡放射線照射法 (RTRT) 後の標識の変位の原因、2) 放射線照射量と組織学的变化との関連性について、副査秋田教授から、1) DMC および DIM を検証した結果の clinical target volume (CTV) margin 設定への寄与、2) 病理所見に基づいた適切な RTRT 開始時期について、副査白土教授から、1) DMC 測定の際の石灰化病変と胸壁との距離測定の意義、2) 左上葉の保持率が低いことについて、主査西村教授から、1) 挿入する標識の総数および照射に利用する標識の個数、2) 背景疾患と病理学的変化との関連性について質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は概ね適切に解答した。

この論文は、肺腫瘍に対する RTRT における照射精度の信憑性の検証、金製標識の挿入に伴う肺組織の病理学的变化および肺組織に対する安全性の検証を世界に先駆けて行ったものである。その成果は高く評価され、今後本法が世界に普及していくことが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位などを併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。