

氏 名 谷 総一郎

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士甲第781号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第1項

学 位 授 与 年 月 日 平成29年 3月10日

学 位 論 文 題 目 Three-dimensional quantitative assessment of ablation margins based on registration of pre- and post-procedural MRI and distance map

(術前・術後 MRI の画像レジストレーションとディスタンスマップを用いた、アブレーションマージンの3次元定量的評価)

審 査 委 員 主査 教授 村田 喜代史

副査 教授 杉原 洋行

副査 教授 野崎 和彦

## 論文内容要旨

*整理番号	789	(ふりがな) 氏名	(たに そういちろう) 谷 総一郎
学位論文題目	Three-dimensional quantitative assessment of ablation margins based on registration of pre- and post-procedural MRI and distance map (術前・術後 MRI の画像レジストレーションとディスタンスマップを用いた、アブレーションマージンの3次元的定量評価)		
<p>【目的】肝腫瘍の治療法として、アブレーションは肝切除に対する低侵襲的な代替法として広く行われている。アブレーションにおいて、マージンが適切であったか確認するために術後造影 MRI が広く使われ、局所再発の可能性を早い段階で知るのに役立っているが、術前後の画像を比較しアブレーションマージンを定量的に評価するのは未だに困難を伴う。このため、申請者と共著者は非剛体画像レジストレーションと3Dディスタンスマップを用いた3次元的評価法を開発し、有用性を検討した。</p> <p>【方法】2008年から2012年にかけてBrigham and Women's 病院放射線科にて行われた、MRI、CT、もしくはPET/CTガイド下経皮的肝アブレーション208例から、根治目的か、所定の期間内に画像検査を受けているか、治療域が肝の辺縁や他の治療域に近すぎないか、といった、マージンを適切に評価するための基準を満たした21例に対し、今回開発した評価手法を術前後のMR画像に適用して有用性を検討した。術前後のMR画像に対し、信号強度を元に非剛体画像レジストレーション法を使って肝臓の位置合わせを行った。腫瘍とアブレーション領域を医療画像ソフトウェア3DSlicer上で手動的に指定した。腫瘍および腫瘍に10mmのマージンを加えたtarget volumeに対するアブレーション領域のカバー率を各々percent tumor coverage, target volume coverageとした。また、アブレーション領域とtarget volumeの一致度をDSC (Dice Similarity Coefficient)とした。さらに、腫瘍とアブレーション領域の距離を立体表示されたアブレーション領域上にカラーで投影したものを3Dディスタンスマップとした。長期フォローアップ時の画像検査にて局所再発を認めた症例では、その画像を術後画像にレジストレーションし、再発腫瘍と不十分なアブレーション領域との3次元的距離を定量的に求めた。</p> <p>【結果】画像レジストレーションの誤差 (Target Registration Errors, TRE) は術前後の画像間で約2.23 mmであった。再発症例と非再発症例の平均腫瘍径は各々3.5cmと1.5cm、平均腫瘍体積は各々21.7cm<sup>3</sup>と2.5cm<sup>3</sup>であり、再発症例の腫瘍が有意に大型であった。percent tumor coverage は再発症例で平均99.6%であったのに対し、非再発症例では全て100%であり有意差を認めた。target coverage は再発症例で平均81.9%、非再発症例では平均89.7%であり有意差を認めなかった。また、DSC は再発症例で平均0.67%であったのに対し、非再発症例では平均0.52%であり有意差を認めた。</p>			

3D ディスタンスマップによれば、再発を認めた 5 症例では腫瘍がアブレーション領域により完全にカバーできていないか、最小マージンが 0 mm であることが確認された。そのうち 2 例では 0mm の最小マージンの部位から離れた場所で再発を認めた。

【考察】過去の文献に倣い、10mm のマージンを加えたものを target volume としたが、実際には解剖学的な制約から完全にこの領域をアブレーションでカバーすることは難しいことが多い。3D ディスタンスマップを用いた今回の研究では、再発症例は全て最小マージンが 0mm であり、数 mm のマージンが取れていれば再発はなかった。従って、肝腫瘍に対するアブレーション治療における最小マージンは 10mm より小さい可能性もある。また局所再発の予測能では、距離を元にしたアブレーション領域の評価は体積を元にした percent tumor coverage に比較して優れていた。percent tumor coverage は最小マージンの距離を反映しないため、非常に薄いマージンがあっても 100% となってしまうことが関連している可能性がある。

5 例の再発症例におけるディスタンスマップによる評価では、3 例で不完全なアブレーション領域と再発腫瘍が一致して認められたが、2 例では離れた場所に再発腫瘍を認めた(局所再発は、アブレーション域の中、もしくは接した位置で見られた再発肝腫瘍と定義した)。腫瘍に接した比較的大きな血管が局所再発の危険因子として知られているが、離れた部位に局所再発を認めた症例でこうした血管の存在が見られた。このような症例では血管の存在が腫瘍細胞の遺残や肝内転移に大きく関与した可能性が考えられた。加えて、アブレーション後の肝臓に局所的な萎縮や炎症や肝再生などによる局所的な変形が起っていた場合、画像レジストレーション不十分である可能性もある。今回のマージン評価法においては全体の正確なレジストレーションが重要であるが、レジストレーションの誤差 (TRE) や MRI のスライス厚 (2.0-4.0mm) が評価に影響を与えた可能性がある。

再発症例の腫瘍径は非再発のものと比較し大きかった。多数報告されている通り、腫瘍径が大きいものはアブレーション域による完全な腫瘍のカバーが難しいという傾向が現れている。

今回の研究ではアブレーションマージンと再発腫瘍の関係が焦点であったため、アブレーション域が明確でないなど、今回の評価方法が単純に適用できない可能性のある症例は除外基準を設けて除外した上で検討を行ったため、結果的に少ないサンプル数となった。

小さいサンプルサイズや、アブレーション方法、腫瘍の不均一性、用手的なセグメンテーションによるバイアスなどは本研究のリミテーションである。

評価方法の完全な自動化、腫瘍やアブレーション方法を絞った前向き研究、術中のマージン評価、超音波エコーへの応用、MR 温度画像との組み合わせなど今後行い本研究を発展させていきたいと考えている。

【結論】非剛体レジストレーションと 3D ディスタンスマップによって、経皮的肝臓アブレーション後のアブレーションマージンの評価が定量的に可能であった。この方法により、アブレーションの直後から局所再発の可能性を予測でき、早期の追加治療につながる可能性がある。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	789	氏名	谷 総一郎
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>本論文では、肝腫瘍の低侵襲治療法として行われているアブレーション法において、そのマージンが適切であるかどうかを評価する手法として、MR画像の非剛体画像レジストレーションと3Dディスタンス・マップを用いた三次元的評価法を開発し、21例の臨床例において、その有用性について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) 非剛体画像レジストレーションの誤差は、<math>2.23 \pm 0.95</math> mmと微小であった。</li><li>2) 腫瘍がアブレーション領域に含まれる割合を示す容積指標よりも、腫瘍とアブレーション領域辺縁との距離を三次元的に表示した距離指標の方が、局所再発の予測に関して高い診断能を示した。</li><li>3) 再発症例の平均腫瘍体積は <math>21.7</math> cm<sup>2</sup> で、非再発症例 (<math>2.5</math> cm<sup>2</sup>) に比べて有意に大きかった。</li><li>4) 5例において局所再発を認めたが、全例、腫瘍がアブレーション領域に完全にカバーされていないか、腫瘍とアブレーション領域の最小マージンが <math>0</math> mmであった。</li><li>5) 3Dディスタンス・マップを用いた三次元的評価法によって、アブレーション・マージンが定量的に評価でき、アブレーション直後の応用によって、早期の追加治療ができる可能性が示唆された。</li></ol> <p>本論文は、肝腫瘍のアブレーション法について新たな知見を与えたものであり、また、最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 596字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 29年 1月 24日)</p>			