

## 論文の内容の要旨

論文題目 原発不明がん診療における画像ガイド下経皮的針生検の成績

氏名 久保 貴俊

### <序文>

原発不明がんは転移性悪性腫瘍であることが組織学的に証明されている腫瘍のうち、治療前の評価期間中に原発巣を同定できないものと定義される。本邦での原発不明がんによる死亡数は全悪性新生物死亡数の2%程度であり、稀な悪性腫瘍ではない。原発不明がんは早期から播種や広範な転移を生じ進行が早く、予後は生存期間中央値が概ね6~9ヶ月とされていることから、迅速に過不足なく検査を行い、治療介入することが重要である。

原発不明がん診療では良性疾患の除外や原発巣の同定・推定、また治療方針の決定のために、生検による病理学的評価が不可欠である。生検により原発巣が同定できた症例では生存期間中央値が有意に延長するとの報告があり、原発巣の探索のための病理学的評価には臨床的な意義がある。病理学的評価の際には免疫組織化学染色（immunohistochemistry：IHC）法など様々な手法が用いられる。

生検ではこれらの病理学的評価に耐えうる質の高い検体採取が重要となる。くわえて、原発不明がんが疑われる患者は全身状態が良好でないことも多く、低侵襲性かつ安全な組織採取法が望ましい。また、早急な治療方針決定、治療介入開始が求められるため、生検は迅速に施行される必要がある。原発不明がんの診療において重要な役割を果たす生検ではあるが、生検法についてはエビデンスに乏しい。実際の診療ではしばしば経験的に生検法が選択され、消化管以外の病変に対しては手術生検、画像ガイド下経皮的針生検のいずれかを用いることが一般的であるが、より侵襲の大きい手術生検がコミュニティスタンダードとされていることも少なくない。

一方、画像ガイド下経皮的針生検はComputed tomography（CT）などのガイド下に生検針を用いて検体採取を行う生検法であり、安全性が高く、迅速かつ低侵襲に施行可能な、診断能の高い生検法として報告されている。これらの特徴から、画像ガイド下経皮的針生検は原発不明がんの生検法として望ましい可能性があるが、原発不明がん診療においてのエビデンスは乏しい。

### <当研究の検討課題>

本研究では、原発不明がん診療における生検法としての画像ガイド下経皮的針生検の診断能や安全性、迅速性などを評価し、原発不明がん診療における位置づけを検討した。

本研究は、東京大学では審査番号2561-（9）、研究課題「医用画像の診断に関する包括的な後ろ向き研究」、国立がん研究センターでは審査番号2018-049、研究課題「がん診療における各種画像検査・IVRの有用性・安全性等に関する研究」として、施設倫理委員会に承認された。

<画像ガイド下経皮的針生検の検討：国立がん研究センター中央病院症例での検討>

※方法

2011年4月1日から2014年3月31日までの期間に、国立がん研究センター中央病院放射線診断科 IVR センターで画像ガイド下経皮的針生検を施行した症例のうち、原発不明がんが疑われて生検を施行された症例を対象とした。

画像ガイドとしてはUS、CT、CT透視、透視、またはそれらを併用した。生検は、原則として局所麻酔下に施行した。生検針は骨生検針、コア生検針を対象病変に応じて使い分けた。検体採取回数は1~4回程度であった。

画像ガイド下経皮的針生検の診断成功割合を主要評価項目とした。診断成功は、追加手術生検を行わずに、画像ガイド下経皮的針生検の結果のみで臨床的な治療方針を決定することができた症例と定義した。副次的評価項目として、生検結果の病理学的分類、生検対象病変の部位とサイズ、技術的成功割合、生検の迅速性、生検の安全性を評価した。

※結果

89人が対象となり、平均年齢（標準偏差（SD））は62.6歳（11.2歳）、男性46人・女性43人であった。16.9%がPS 2以上であった。最終的に68.5%の症例で原発巣が同定され、原発不明がんと診断された症例は24.7%であった。

診断成功割合は98.9%（95%信頼区間（CI）：93.9 - 99.8%）であった。

病理学的分類項目では、上皮性が59.6%と多かった。主な生検部位は後腹膜腔（22.5%）、肝臓（21.3%）であり、対象病変の平均サイズ（SD）は47.7mm（30.8）であった。技術的成功割合は100%（95%CI：95.9- 100%）であった。施設紹介日から画像ガイド下経皮的針生検が初回施行された日までの日数は中央値（四分位範囲）5日（2, 9）であった。1例で経カテーテル的動脈塞栓術を要する腰動脈出血が生じたが、生検に関連した死亡症例はなかった。

<画像ガイド下経皮的針生検の検討：東京大学医学部附属病院症例での検討>

※方法

2011年4月1日から2014年3月31日までの期間に、東京大学医学部附属病院放射線科で画像ガイド下経皮的針生検を施行した症例のうち、原発不明がんが疑われて生検を施行された症例を対象とした。

画像ガイドとしてCT、CT透視のみを使用した点を除き、生検法や評価項目は国立がん研究センター中央病院症例での検討と同様であった。

※結果

10人が対象となり、平均年齢（SD）は65.6歳（10.7歳）、男性6人・女性4人であった。60%がPS 2以上であった。最終的に70%の症例で原発巣が同定され、原発不明がんと診断された症例は30%であった。

診断成功割合は100%（95%CI：72.2 - 100%）であった。

病理学的分類項目では、上皮性が40%、悪性リンパ腫およびその他の血液腫瘍が40%と多か

った。主な生検部位は骨（70%）であり、対象病変の平均サイズ（SD）は44.1mm（16.8）であった。技術的成功割合は100%（95%CI：72.2 - 100%）であった。施設紹介日から画像ガイド下経皮的針生検が初回施行された日までの日数は中央値（四分位範囲）11日（5, 14.5）であった。重症合併症例はなかった。

#### <手術生検との比較>

##### ※方法

2011年4月1日から2014年3月31日までの期間に国立がん研究センター中央病院で原発不明がんが疑われた症例のうち、放射線診断科IVRセンターで画像ガイド下経皮的針生検を施行された症例を画像ガイド下経皮的針生検症例の対象とし、手術生検を施行された症例を手術生検症例の対象とした。

2群間で患者背景、生検部位とサイズ、診断成功割合、生検の迅速性、IHC法の数、麻酔法、生検の安全性を比較した。

連続変数に対してはWelchのt検定、順位・尺度変数に対してはFisherの正確性検定を行った。患者背景の最終診断分類はカイ二乗検定を用いて評価を行った。いずれの検定においても有意水準は両側5%未満とした。

##### ※結果

89人が画像ガイド下経皮的針生検、27人が手術生検の対象となった。平均年齢、男女割合に有意差は認めなかった。画像ガイド下経皮的針生検では68.5%で、手術生検では63.0%で原発巣が同定され、疾患の分類は両群で有意差を認めなかった（ $p=0.18$ ）

画像ガイド下経皮的では表在性病変が19.1%、手術生検では55.6%であり、手術生検の方が有意に表在性病変の割合が高かった（ $p=0.0004$ ）。対象病変の平均サイズは両群で有意差は認めなかった（ $p=0.09$ ）。診断成功割合は画像ガイド下経皮的針生検で98.9%（95%CI：93.9 - 99.8%）、手術生検で100%（95%CI：87.5 - 100%）であり、有意差を認めなかった（ $p=1.0$ ）。生検までの平均日数（SD）は、画像ガイド下経皮的針生検で6.5日（5.4）、手術生検で21.3日（15.4）であり、有意に画像ガイド下経皮的針生検で短かった（ $p<0.0001$ ）。用いたIHC法の平均数は両群で有意差はなかった（ $p=0.40$ ）。全身麻酔を用いた症例は画像ガイド下経皮的で0%、手術生検で37.0%であり、画像ガイド下経皮的針生検は全身麻酔を用いた症例が有意に少なかった（ $p<0.0001$ ）。手技関連重症合併症割合は画像ガイド下経皮的針生検で1.1%、手術生検で0%であり有意差を認めなかった（ $p=1.0$ ）。

#### <考察>

本研究では、原発不明がん疑い症例に対する画像ガイド下経皮的針生検は高い診断能と十分な安全性を有しており、手術生検との比較でも有意差は認めなかった。

進行がはやく予後不良な原発不明がんにおいて、可能な限り早急な治療方針決定・治療介入を行うことが望ましい。本研究では生検までの平均日数は画像ガイド下経皮的針生検が手術生検に比して有意に短かく、より早急な治療方針決定・治療介入につながる可能性がある。

麻酔法の検討では、画像ガイド下経皮的針生検は有意に全身麻酔の使用率が低いことが示された。原発不明がん症例では全身状態が不良であることも多く、全身麻酔使用割合がより少ない画像ガイド下経皮的針生検は手術生検に比して好ましい可能性がある。

患者背景は画像ガイド下経皮的針生検と手術生検で有意差はなかったものの、対象となった病変は手術生検では表在性病変が有意に多かった。一般的に表在性病変に対する手術生検は迅速に施行可能かつ全身麻酔を使用せずに行うことができるため、この対象病変の分布の差が「画像ガイド下経皮的針生検は手術生検に比して生検施行までの日数が有意に短く、また全身麻酔の使用割合が有意に少ない」という結果に及ぼす影響は少ないものと考えられる。

#### <本研究の限界>

本研究では生検の対象となった症例を後向きに解析しているため、患者の選択にバイアスがある。また、2施設での研究であり施設間格差が考慮されておらず、対象患者数が100名程度と限定的である。加えて診断成功割合が高く、重症合併症発生割合が低いことから、診断失敗・重症合併症発生症例の詳細な分析や発生因子の検討が困難であった。また、手術生検との対比では全生存期間についての評価は行っておらず、より迅速かつ低侵襲に生検が施行可能なことが実際の臨床的な予後改善につながるかは示されていない。

今後はより症例数・施行施設数の多い研究によるさらなる評価が必要である。

#### <結論>

原発不明がん疑い患者に対する生検法として画像ガイド下経皮的針生検は十分かつ手術生検と同等な診断能と安全性を有しており、特に生検の迅速性や必要な麻酔による侵襲性については手術生検より優れていた。本研究の結果からは、画像ガイド下経皮的針生検は原発不明がん疑い患者に対する生検法として手術生検に先んじて活用されるべきと考える。