

放射線治療用水性顔料スキンマーカの特性評価

Characteristic evaluation of water-based pigment skin marker for radiation therapy

宮崎 直人¹⁾, 酒井 優佑^{2)*}, 久保 和輝²⁾, 小坂 浩之²⁾, 中山 真一³⁾, 廣瀬 瑞樹⁴⁾, 川俣 宏昭¹⁾, 門前 一²⁾

1) 兵庫県立淡路医療センター 放射線部

2) 近畿大学大学院 医学研究科 医学物理学専攻

3) 岡山中央病院 放射線がん治療センター

4) (医師) 岡山中央病院 放射線がん治療センター

Key words: Skin marking, Water-based pigment marker, Radiation therapy, Safety material, Moisturizer

[Abstract]

Purpose: Skin markers are widely used in external radiation therapy to ensure the accuracy of the irradiation position. While some conventional skin markers contain harmful substance, HM skin marker is disclosed its components, ensuring safety. The purpose of this study is to clarify the characteristics intended for clinical use and desired attributes of the HM skin marker through animal experiments.

Methods: Using miniature pig, we investigated the characteristics of the HM skin marker such as writable distance, resistance to moisturizers, and removal method without damaging the skin after treatment or when misdrawn. Additionally, we evaluated the visibility of HM skin marker in five colors when illuminated with in-room lasers used for patient positioning.

Results: The total writable distance was approximately 17-18 m. When rubbed with a finger over moisturizer, the markings only slightly faded. Using baby oil, the markings could be easily removed. The black and dark brown markers showed excellent visibility when illuminated with the in-room lasers in even a darkened room.

Conclusion: The HM skin marker, which is disclosed its components, has excellent clinical characteristics including sufficient writable distance, high resistance to moisturizer, and ease of removal without damaging the skin. Therefore, the HM skin marker is suggested to be highly practical skin marker in the field of radiotherapy.

[抄録]

外部放射線治療で用いられる皮膚マーカには有害成分が含まれるものがある。そこで安全性が担保されているHMスキンマーカの臨床的な特性や希求要素を明らかにすることとした。ミニブタを用いて、筆記可能距離、保湿剤耐性、除去方法を調査した。さらに5色のマーカと位置合わせ用レーザーとの視認性について評価した。筆記可能総距離は17-18 m程度であった。保湿剤でもわずかに薄くなる程度であった。またベビーオイルにより容易に除去できた。黒色と焦げ茶色のマーカは視認性が良好であった。HMスキンマーカは成分が開示されており、保湿剤耐性や除去容易性などの特長を持ち、筆記可能距離も臨床使用可能であることが示唆された。

緒言

外部放射線治療では、一般的に患者を毎回正確な照射位置に配置するために、皮膚マーカを用いて患者の皮膚に照射位置などのマーキングを行う。これまで

は、油性マジックや、フクシン系のインクを自施設の薬剤部で調合した皮膚マーカ、メチルロザニリン塩化物を主成分としたマーカペンが国内外で広く用いられてきた。皮膚マーカは直接患者に触れるため、高い安全性が求められる。しかし、フクシン系の皮膚マーカにはレゾルシンや液体フェノールなどの皮膚刺激性が高い溶剤が含まれており、アレルギー反応や皮膚発疹を引き起こす可能性がある¹⁾。さらにメチルロザニリン塩化物を含む医薬品は遺伝毒性および発がん性のリスクが報告され²⁾、それに伴い2022年には日本でもその製造および販売が停止された。また皮膚マーカは、治療期間中の減退が照射位置の精度低下や、書き直しなどによる医療者の負担につながるため、長期間残る高い耐久性が求められる^{3,4)}。一般的な放射線治療の期間は1週間から1カ月程度であるが、油性マジックの平均耐久期間は3日程度である。このような背景から、近年、水転写シールや仮タトゥーなどの

MIYAZAKI Naoto¹⁾, SAKAI Yusuke^{2)*}, KUBO Kazuki²⁾, KOSAKA Hiroyuki²⁾, NAKAYAMA Shinichi³⁾, HIROSE Mizuki⁴⁾, KAWAMATA Hiroaki¹⁾, MONZEN Hajime²⁾

1) Department of Radiology, Hyogo Prefectural Awaji Medical Center

2) Department of Medical Physics, Graduate School of Medical Sciences, Kindai University

3) Division of Clinical Radiology Service, Okayama Central Hospital

4) Division of Clinical Radiology Service, Okayama Central Hospital

* E-mail : ysakai.kmsyo@gmail.com

Received April 16, 2024; accepted May 13, 2024

皮膚マーカーの使用が増加している⁵⁻⁷⁾。しかし、これらにおいても皮膚のかぶれ、含有物や添加物が開示されていないといった課題がある。そこで中山らの研究グループは、化粧品原料や食用素材を主原料とした成分が明確、かつ安全に使用できる新たな水性顔料マーカーペン（HMスキンマーカー、早川ゴム、広島）を開発した⁸⁾。HMスキンマーカーは高い安全性に加え、油性ペンよりも優れた耐久性を持ち、衣服へのインクのにじみも少ない。そのため従来の皮膚マーカーの代替として、放射線治療の臨床現場での活躍が期待されている。

放射線治療において、皮膚マーカーの実用上の有用性として具備すべき特性がいくつかある。放射線治療では、治療期間中に皮膚に保湿剤が塗布されることがあるため⁹⁾、保湿剤に対するマーキングの耐性は重要である。また治療期間の終了時、もしくはマーキングの誤記に際し、マーカーは速やかに除去できることが望ましい。さらに治療時においては、治療室内で皮膚マーキングと位置合わせ用レーザーが照合され、患者の位置合わせが行われる。しかし、レーザーの色や照合時の状況は施設ごとに異なり、それに応じて適切なマーカーの色も異なる。レーザーに対するマーキングの視認容易性は照射位置の精度を担保する上で重要である。

本研究の目的は、HMスキンマーカーの臨床での使用を想定した特性を明らかにし、マーカーとして希求される要素を満たすのかを示すことである。放射線治療用の皮膚マーカーにおけるこのような特性はこれまで報告されておらず、本研究ではヒトの皮膚と組織学的類似性や透過性の相関が高いミニ豚¹⁰⁻¹²⁾を使用して、これらに関する調査・実験を行った。

1. 方法

1-1 HMスキンマーカー

HMスキンマーカー（Fig.1）のインクは水・塗膜形成剤・着色剤などから構成されており、有毒な成分を含まない。Table 1にその成分構成を示す。含まれている全ての成分は日本では「医薬部外品成分2022」として承認されている¹³⁾。

1-2 インクの特性評価

動物は18カ月齢のゲッチングミニブタ（ハマグチラボプラス、大阪）を使用した。豚皮膚はヒト皮膚と組織学的に類似しており透過性の相関も高いことか



Fig.1 HM skin marker

The ink used is composed of cosmetic materials with confirmed safety.

Table 1 Composition of the HM skin marker ink

Component	Material	Mass composition ratio (%)
Solvent	Water	58.5
Film former	Styrene/acrylates copolymer	20
Coloring agent	Pigment dispersion	20
Thickener	Xanthan gum	0.2
Moisturizing and antibacterial agent	1,3-butylene glycol	1
Preservative agent	Methylparaben Ethylparaben Phenoxyethanol	0.3

ら、代替皮膚として広く使用されている¹⁰⁻¹²⁾。ケージ内で混合麻酔薬（メドミジン0.04 mg/kg・ミダゾラム0.3 mg/kg）を筋注によって投与した。実験中は、イソフルラン2%を持続的に吸引させた。

1-2-1 筆記性

マーカー1本当当たりの筆記可能な距離を検証するために、豚の胴体部に20 cm程度の直線を定規を使い描いた。これを筆圧をかけずに線がかすれ、完全に描けなくなるまで行い、その時点の距離を計測した。

1-2-2 耐保湿剤性

放射線治療中の患者は、患部周囲の皮膚の乾燥や炎症を防ぐために保湿剤を塗布することがある。HMスキンマーカーの保湿剤に対する耐性を検証するため、前項で豚の胴体部に描いた直線に対し、保湿剤（日本ゼトック、東京）を塗布した。保湿剤の上から指で摩擦し、減退の程度やかすれ・にじみなどの変化を目視で観察した。

1-2-3 拭き取り除去容易性

放射線治療終了後に不要になったマーキングや誤っ

て描かれたマーキングは、皮膚に刺激を与えず速やかに除去できる必要がある。前項の豚の胴体部に描かれた直線に、アルコール消毒液（以下、消毒液）、クレンジングオイル（カバーマーク、大阪）、ベビーオイル（ピジョン、東京）をそれぞれ塗布して除去容易性を調査した。各液体を染み込ませたガーゼを用いて筆記した直線を拭き取り、目視で残った線を観察した。

1-3 視認容易性

1-3-1 位置合わせ用レーザー

放射線治療では、治療室内の位置合わせ用レーザーと体表面のマーキングを基に照射位置を同定する。レーザーとマーキングを重ねたときのマーキングの視認容易性について検証した。男女1人ずつのボランティアの前腕に、黄色・だいたい色・焦げ茶色・黒色・紺青色の直線を描いた。各色のマーカは色成分を除いて原材料は全て同一である。一般的に、レーザー投光器は治療装置と共に治療室内に設置されている。レーザーの色は、赤色・青色・緑色を用いた。赤色（APOLLO cross red, LAP LASER, Lüneburg, Germany）と青色レーザー（Halcyon, Varian Medical Systems, CA, USA）は治療室内に設置されている投光器を、緑色レーザー（サンワサプライ、岡山）はレーザーポインターをそれぞれ用いた。観察はそれぞれの治療室内で目視で行った。緑色レーザーの評価は赤色レーザーと同室で行った。

室内の照度を全点灯・半点灯・消灯の3段階に変化させ、その際の照度を照度計（TM-209M, TENMARS ELECTRONICS, Taiwan）を用いて計測した。各点灯状態での室内の照度は次の通りであった。

赤色・緑色レーザー：

全点灯；247.0 lux, 半点灯；74.7 lux

全消灯；12.7 lux

青色レーザー：

全点灯；340.1 lux, 半点灯；101.3 lux

全消灯；7.9 lux

またマーキングから観察者までの距離は1 mと40 cmの2カ所とした。3人の観察者が各条件下でのマーキングの視認容易性を、5段階のスコア評価で行った。スコアは、1 = “識別不可能”, 5 = “レーザーと完全に分離して識別可能”として、1から5の間でそれぞれ点数を付けた。なお、他の試験項目の評価についても、全て同様の観察者が行った。

1-3-2 ボーラス

ボランティアの前腕に描いた5本のマーキング（黄色・だいたい色・焦げ茶色・黒色・紺青色の直線）の上にゲルポーラス（ポーラス材 MEDTEC, CIVCO Radiotherapy, IA, USA）を置いたときのポーラス越しの視認容易性について評価した。

1-4 倫理的配慮

本研究の全ての動物実験手技は、実験動物の管理と使用に関する指針に準じており、ハマグチラボプラス株式会社の動物実験規程に準じて行われ、岡山中央病院の倫理審査委員会（20230107）の承認を得て実施した。全てのボランティアおよび観察者は、研究参加前にインフォームドコンセントを実施し、自由意志に基づき参加した。

2. 結果

2-1 インクの特性評価

2-1-1 筆記性

Fig.2は、豚の胴体部に筆記したマーカを示して



Fig.2 Markings drawn by the HM skin marker on the pig's body

Approximately 20 cm-long markings were repeatedly drawn until the ink ran out.



Fig.3 Markings after rubbed with a finger over moisturizer, 10 minutes after they were drawn.

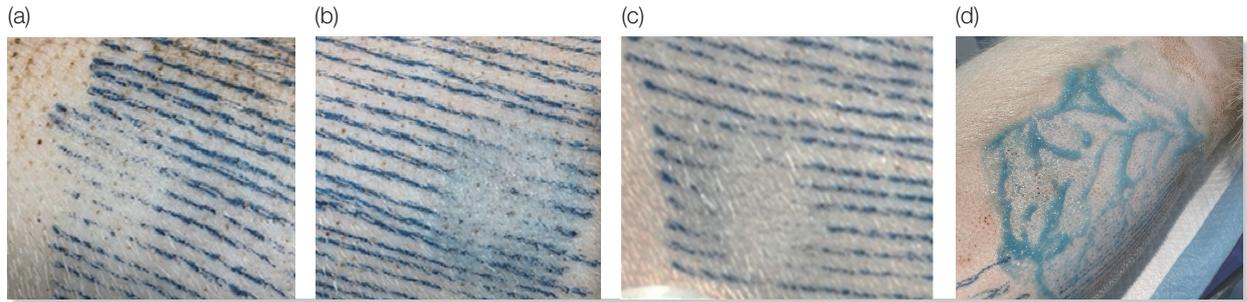


Fig.4 Markings after wiped with each solution

(a) Disinfectant (b) Cleansing oil (c) Baby oil (d) Echo gel mixed with baby oil



Fig.5 Visibility of skin markings drawn with a five-color marker under various conditions: Room light and illuminated laser

(a) Fully lit (247.0 lux) (b) Half lit (74.7 lux); Green laser (c) Off (12.7 lux); Red laser

いる。マーカー1本当たりマーキング可能な総距離は17~18m程度であった。またマーカーの連続使用により途中で何度かペン先が乾燥しかすれが生じたが、途中でキャップをして(リキャップ)待機することで再度筆記可能となった。

2-1-2 耐保湿剤性

Fig.3は、保湿剤の上からマーキングを指で摩擦したときの様子を示している。摩擦した中央部のマーキングはややにじみが生じたものの、完全には消失せず、わずかに薄くなる程度であった。

2-1-3 拭き取り除去容易性

Fig.4は、消毒液・クレンジングオイル・ベビーオイルでそれぞれ拭き取った後のマーキングを示す。ベビーオイルでマーキングが最もよく消え、次いで消毒液であった。一方で、クレンジングオイルは指でなでた際に周囲に広がり、ガーゼで拭き取った後も完全にマーキングを消すことはできなかった。またエコージェルに混ぜることで、各溶液がマーカー部から流れ落ちずとどめることができた。



Fig.6 Visibility of skin lines drawn with a five-color marker through a gel bolus

2-2 レーザー色との相性試験

Fig.5は、黄色・だいたい色・焦げ茶色・黒色・紺青色のマーカーで描かれたボランティアの前腕の直線を示す。全ての色の直線は明室下で十分に視認可能であった。現在、市販されているHMスキンマーカーの紺青色は、全消灯下における青色レーザー(5段階スケール:1)を除き、全ての条件下で視認容易性が高かった(4以上)。また焦げ茶色と黒色は全ての条件下で視認容易性は高かった(4以上)。一方で、黄色とだいたい色はほぼ全ての条件下で視認容易性は低かった(3以下)。

Fig.6は、ボラスを重ねたときの各色のマーキン

グを示しており、黄色以外は全て視認容易性が高かった。

3. 考 察

放射線治療の長い歴史の中で、皮膚マーカ―は重要な役割を果たしてきた⁷⁾。近年では、患者負担の軽減や治療行程の効率化の観点から、皮膚へのマーキングを行わないマーカ―レス化が注目されている^{14~16)}。しかし、現在の日本におけるマーカ―レスの普及率は2.4%と非常に低く、依然としてスキンマーカ―の重要性が高い¹⁾。現在、臨床現場では、その扱いやすさや入手のしやすさから、油性マジックが84.2%と最も使用率が高い¹⁾。しかし、油性マジックにおいても有害成分(キシレン)が含まれており、安全性への懸念がある¹⁾。このような背景から、安全性や耐久性、実用性を兼ね備えた皮膚マーカ―が長年にわたり求められてきた。HMスキンマーカ―は、化粧品原料を中心とした体に優しい成分で作られている。さらにポランティアの上腕部に描かれたマーキングの耐久性に関して、HMスキンマーカ―は油性マジックの2倍程度であったことが報告されている⁸⁾。本研究では、HMスキンマーカ―の実用性に関して、筆記性や保湿剤耐性、除去性などの臨床的特性を動物実験により詳細に調査を行った。また治療室内での位置合わせ用レーザーとの視認容易性についても、5色のマーカ―ペンを用いてさまざまな状況下で評価を行った。その結果、黒色と焦げ茶色のマーカ―が全ての条件下で位置合わせ用レーザーに対する視認容易性が高かった。マーカ―のカラーバリエーションについては、患者の要望(目立たない色が望ましいなど)やマーカ―の機能(複数のアイソセンターを区別するなど)の観点から、臨床現場では通常2色程度が必要とされる¹⁷⁾。現在は紺色のマーカ―ペンのみ販売されているが、焦げ茶色のマーカ―は肌の色になじみやすく、日常生活でも目立ちにくいことから有用であると考える。

筆記性に関しては、連続的なペンの使用により、中綿方式の毛細管現象を用いた本スキンマーカ―ではペン先の乾燥によるかすれが生じた。ただし、臨床でのマーキングは1回の使用で数cmから20cm程度の線を複数本描く程度であるため、臨床での使用においては十分な筆記性を有すると考えられる。

治療期間中のマーキングの保持は治療の精度を担保する上で重要であるが、治療終了後には多くの患者が早期にマーキングを除去したいと望んでいる¹⁷⁾。今回

の調査では、ベビーオイルがインクの除去に最も効果的であった。HMスキンマーカ―のインクは、汗や皮脂(油脂)に耐性があるため、これらの成分を多く含む除去剤では除去効果が低い。クレンジングオイルにはスクワランなどの不飽和脂肪酸(油脂)が含まれているため、除去効果が小さかったと考えられる。また強くこすった場合に線が薄くなったのは、HMスキンマーカ―に含まれる顔料インクが肌上で膜を形成するため、摩擦によりインクが除去されたものと推測される。ただし、通常、マーキング部位は放射線の照射範囲に含まれ、強い摩擦が加わる可能性は低いいため、実際の臨床状況においては問題にならないと考えられる。一方で、ベビーオイルは99%以上がミネラルオイルで構成されているため、良好な除去効果を示したものと思われる。ベビーオイルは、乳児の肌を使用することを想定しているため、放射線治療後の弱った皮膚にも刺激を与えることなく除去できる。

放射線治療では、皮膚の乾燥や炎症が起こりやすく、治療期間中には保湿剤の使用が推奨されている⁹⁾。通常、マーキングは照射部位の近くに描かれ、この部位に保湿剤を塗布するとマーキングが消失する原因となる。しかし、HMスキンマーカ―は、保湿剤に対して軽度にしみはするが消失はせず、再度マーキングするには十分な程度であった。ただし、ミネラルオイルはHMスキンマーカ―を除去する効果があるため、ミネラルオイルが多量に含まれている保湿剤には注意が必要である。

4. 結 語

HMスキンマーカ―は、成分が完全開示されており安全性が高く、優れた筆記性と保湿剤耐性を持ち、皮膚を刺激せずに速やかに除去することができた。また未販売の黒色と焦げ茶色のマーカ―は、治療時に患者の位置合わせに使用されるレーザーとの視認容易性が高かった。これらの特性から、HMスキンマーカ―は放射線治療現場において実用性に優れた皮膚マーカ―であることが示唆された。

利益相反

著者 門前一は、早川ゴム株式会社より奨学研究寄付を受けている。著者 門前一は2023年度科学研究費(23K07194)の助成を受けた。それ以外の共著者に開示すべき利益相反はない。

謝辞

本研究を進めるに当たり、実験にご協力いただきました早川ゴム株式会社 村上博美氏、近畿大学医学部 実験動物共同研究室 技術科長代理 水口信行氏にお礼申し上げます。

表の説明

Table 1 HMスキンマーカ-インクの成分構成

図の説明

- Fig.1 HMスキンマーカ-. インクは安全性が担保されている化粧品素材で構成されている。
- Fig.2 HMスキンマーカ-によって描かれた豚の胴体部におけるマーキング。インクが尽きるまで、20 cm程度の長さのマーキングが繰り返し描かれた。
- Fig.3 マーキング(筆記後10分)に保湿剤を塗布し、上から指でこすった後のマーキング。
- Fig.4 各溶液で拭いた後のマーキング (a) 消毒液 (b) クレンジングオイル (c) ベビーオイル (d) ベビーオイルを混合したエコージェル
- Fig.5 5色のマーカ-で描かれた皮膚マーキングの視認性: 部屋の明るさとレーザーの種類 (a) 全点灯 (247.0 lux) (b) 半点灯 (74.7 lux); 緑レーザー (c) 消灯 (12.7 lux); 赤レーザー
- Fig.6 5色のマーカ-で描かれた皮膚マーキングにゲルポーラスを重ねたときの視認性

参考文献

- 放射線治療かたろう会: マーキングの標準化へ向けた Working Group report. 2021.
- Health Canada: 2019. Important Safety Information. <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/health-canada-warns-canadians-potential-cancer-risk-associated-gentian-violet> (07 April, 2024, date last accessed)
- Morgan-Fletcher SL.: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50), ICRU report 62. Br J Radiol, 74, 294, 2001.
- American Association of Physicists in Medicine: physical aspects of quality assurance in radiation therapy. AAPM Report 13, 1984.
- Yabutani T, et al.: Verification of the portal skin mark for radiotherapy. Jpn. J. Radiol. Technol, 59, 1295-302, 2003.
- Wurstbauer K, et al.: Skin markings in external radiotherapy by temporary tattooing with henna: improvement of accuracy and increased patient comfort. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 50, 179-81, 2001.
- Rathod S, et al.: Skin markings methods and guidelines: a reality in image guidance radiotherapy era. South Asian J Cancer, 1(1), 27-9, 2012.
- Nakayama S, et al.: Development and evaluation of a novel water-based pigment marker for radiation therapy skin marking. Radiol Phys Technol, 16(4), 543-551, 2023.
- Sekiguchi K, et al.: The effectiveness of moisturizer on acute radiation-induced dermatitis in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer, 30(1):2-12, 2023.
- 藤堂浩明: 動物皮膚を介した薬物の皮膚透過性について. Drug Delivery Syst, 32(5), 411-417, 2017.
- Gray GM, et al.: Lipid compositions of cells isolated from pig, human, and rat epidermis. J Lipid Res, 16(6), 434-40, 1975.
- Wester RC, et al.: Percutaneous absorption of salicylic acid, theophylline, 2, 4-dimethylamine, diethyl hexyl phthalic acid, and p-aminobenzoic acid in the isolated perfused porcine skin flap compared to man in vivo. Toxicol Appl Pharmacol, 151(1), 159-65, 1998.
- Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau of Health, Labour and Welfare.: 2021. Standards for Quasi-drug Ingredients. <https://www.mhlw.go.jp/content/000839905.pdf> (07 April, 2024, date last accessed)
- Heinzerling JH, et al.: Use of surface-guided radiation therapy in combination with IGRT for setup and intrafraction motion monitoring during stereotactic body radiation therapy treatments of the lung and abdomen. J Appl Clin Med Phys, 21(5), 48-55, 2020.
- Batista V, et al.: Surface guided radiation therapy: An international survey on current clinical practice. Tech Innov Patient Support Radiat Oncol, 22, 1-8, 2022.
- Svestad JG, et al.: Surface-guided positioning eliminates the need for skin markers in radiotherapy of right sided breast cancer: A single center randomized crossover trial. Radiother Oncol, 177, 46-52, 2022.
- Asada H, et al.: Emotional experiences of skin markings among patients undergoing radiotherapy and related factors: a questionnaire-based cross-sectional study. Patient Prefer Adherence, 16, 1359-69, 2022.