

平成 30 年 10 月 26 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10016

研究課題名(和文)小児放射線治療のための位置姿勢保持装置の開発

研究課題名(英文)Development of immobilization device for pediatric radiotherapy

研究代表者

藤 浩(Fuji, Hiroshi)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・放射線診療部・医長

研究者番号：70426435

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：小児の小児放射線治療を正確に安全に行いつつ、不快感なく行うためにカスタマイズされた頭部支持器具と頭部の高精度、高速位置計測装置の開発を行った。従来の頭部前面を覆うタイプの固定具のよりも不快感がすくない頭部支持具の作成方法の改善を行った。頭部位置の高速、高精度計測は体表情報を収集することで実現しており、従来の患者位置計測のようなX線の被曝は回避できる。位置計測装置の試作機は2台作られた。これらの試作機の臨床的な評価を行うためには、小児の患者にとって受け入れられような機構への改善作業を行い、この高速、高精度位置計測装置の知財取得の手続きを行っている

研究成果の概要(英文)：Immobilization during radiotherapy is an essential component for highly precise radiotherapy. However, the standard fixation device used in adulthood is hard to be applied for childhood. We conducted this research to develop new head immobilization method for pediatric patients who are reluctant to be introduced tight plastic mask covering face. This new technique consists of customized head support and high-speed precise motion measurement system. We had improved in method to make customized head support. High-speed precise motion measurement was achieved by continuous surface data collection, avoiding X-ray exposure. Two experimental model of motion measurement system were made. Before implementing this system to bed side and clinical evaluation, the acceptance of machine among childhood needs to be improved. New patent for this motion measurement system is under consideration.

研究分野：放射線治療学

キーワード：固定具 高精度放射線治療 小児放射線治療

1. 研究開始当初の背景

小児がんに対する放射線治療

小児がんは化学療法、手術、放射線治療を組み合わせる集学的治療が行われることが多く、およそ2割の患者が放射線治療を受けている。小児がん治療において、放射線治療は根治的な役割を担う一方で、成長障害、中枢神経の高次機能障害、二次がんなど、原疾患治療後の患者の生存率やQOLに大きな影響を及ぼす合併症の要因でもある。近年普及してきた粒子線治療、強度変調放射線治療は線量集中性の高い治療方法であるため、標的以外の正常臓器の線量を減らすのに有効な方法である。これらの治療技術を小児の放射線治療に提供することができれば、従来よりも致命的な合併症やQOLの悪化を軽減できると期待されている。

頭部腫瘍（頭頸部や中枢神経の腫瘍）は、小児がん全体のおよそ1/4を占めている。頭部腫瘍の放射線治療では、照射の標的体積に中枢神経、感覚器、粘膜などが近接もしくは含まれることが多い。これらの臓器は放射線による急性障害、重篤な晩期障害を生じやすい臓器である。したがってこれらの正常臓器の線量を減らせるような高精度放射線治療を提供できるようにする意義は大きい。

小児放射線治療時の位置姿勢保持の課題

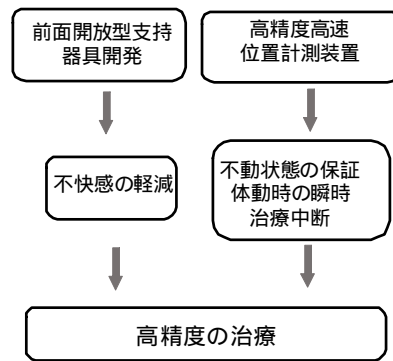
高精度放射線治療を提供するためには、照射する放射線のビームを厳密に制御することに加え、患者の位置と姿勢を正確に再現させ、治療中それを保持する必要がある。小児の患者は位置や姿勢を保持することの協力が得にくく、高精度放射線治療提供の障壁となっている。頭部の腫瘍では、他の部位よりも動かしやすいこと、放射線による障害が起きやすい臓器が近接していることなどから、他の部位に比べ、積極的に位置姿勢の方法がとられてきた。一般的には顔面全体を抑え付ける全頭部密着型の固定具が用いられている。全頭部密着型固定具は熱可塑性の合成樹脂製で、加熱して、柔らかい状態で顔面にかぶせることで、個々の患者の顔面の形状にあうマスクができ、装着すると頭部の動きが制限できる。この全頭部密着型固定具を装着しても、強い痛みを生じることはないが、圧迫感や作成時の不安感を生じやすく、小児では導入しにくい。全頭部密着型固定具を嫌がる小児では、放射線治療のための麻酔が行われる。放射線治療中の麻酔は患者を遠隔的にしか観察できない上、固定具による気道の圧迫などの危険を伴うこと、小児がんの放射線治療は10-30回と長期間、頻回となるため、麻酔環境が整備され、熟練の麻酔医がいる施設以外では、実施しにくい。

新規小児放射線治療位置決め装置

前面開放型支持器具：従来の頭部固定具では顔と頭部の前面に密着するような固定具を用いることにより、頭部の位置を姿勢を再現

させ、放射線治療中の頭頸部の動きを制限する。このような従来の全頭部密着型固定具と異なり、主に後頭部に接せる枕をカスタマイズする方法がある。この方法でも頭部の位置を再現させ、治療中の運動を制限することができる。このような固定方法では、顔の前面がほぼ開放されているので、小児の受け入れが大幅に改善する。このような前面開放型の固定具では、固定具作成時、装着時の苦痛や圧迫感が軽減する。また固定具による気道の圧迫するリスクも低くなる。しかし、このような全面開放型の頭部固定の位置再現性や変位を制限する性能は、従来の頭部固定具に比べて劣ると考えられる。

図1 新規小児放射線治療位置決め装置



高精度、高速の位置計測装置を併用すれば、このような前面開放型の頭部固定の問題を解決できる可能性がある。高精度、高速の位置計測装置を用いて、変位が限度内であることを保証したり、変位時にすぐに治療を中断することができれば、前面開放型固定具の固定性能が低くても、臨床上の問題が軽減できる。治療中断により治療時間を長くなることが懸念されるが、前面開放型が受け入れない患者の治療や麻酔下での治療に時間を要することもあり、前面開放型固定具の使用が治療時間を短くする可能性がある。

X線非利用型の位置計測装置

高精度、高速の位置計測装置としては、主にX線を利用する装置が普及している。X線利用型の位置計測装置では、患者の体内の臓器や骨格の位置を計測し、患者の位置や姿勢のずれを計測できる。しかし小児の検査としては許容しにくい線量のX線の被曝を伴う。X線を用いない位置姿勢の観察方法として三次元スキャナによる体表計測法や、磁場式位置計測装置などが製品化されている。しかしこれらの装置の実臨床における評価はさだまっていない。このような背景から、X線非利用型の十分な性能を持つ位置決め装置を開発すれば、前面開放型の固定具による従来よりも不快感の少ない、高精度治療を実現できると考えられた。

2. 研究の目的

小児がんの放射線治療時に用いる固定法の問題点を明らかにし、前面開放型と高精度、高速位置決め装置による不快感の少ない位置決め技術を開発する。

3. 研究の方法

A. 既存の放射線治療位置決め方法の分析

全頭部密着型の固定方法や既存の位置計測装置の問題点を明らかにする。

前面開放型支持器具の使用法の改善

前面開放型支持器具では、支持する器具の頭部顔との接触や圧迫は、最小限となる。一方で、枕については、個々の患者の後頭部に密に接触するような形状になるものを個別作成する。本研究ではこの患者個別枕の効率的な作成方法、患者個別枕の固定性能の向上を図る開発を行う。

磁気式位置計測装置は、X線非利用型位置計測装置のなかでも安価な位置計測装置である。本研究における位置計測装置の性能を規定するうえで、最低限必要な性能として、磁場式位置計測装置の性能を分析する。

B. 前面開放型支持器具の使用法の改善

従来の全頭部密着型の固定具と比較して、普及していない前面開放型で利用するカスタマイズの頭部支持具の使用法を改善する。

C. 新規位置計測装置の試作

確立された前面開放型固定による固定技術を(A)用いたうえで、必要な位置計測の性能(B)に試作機を作成する。試作機による臨床研究の問題点を明らかにする。

D. 新規位置計測装置の商品化の実現性評価

試作機の性能をもとに、新規計測装置の商品化の実現の可能性について、市場性、新規性などの点から分析する。

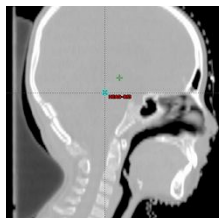
4. 研究成果

A. 既存の放射線治療位置決め方法の分析

全頭部密着型の固定具の評価

全頭部密着型の固定の性能をしるために、固定具使用状態のCT画像を定量的に評価した。その結果、全頭部密着型の固定法では、頭部

図2. 全頭部密着型固定具使用時の子頭部の接着面



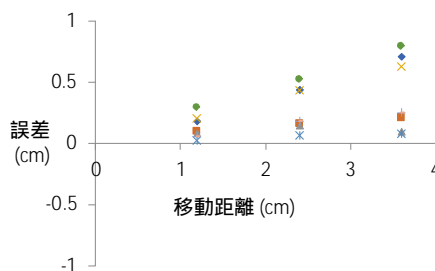
の前面については固定具(マスク)が密着しているが、後頭部のについては、枕が密着していない例が多いことが分かった(図1)。この原因として、全面密着型の枕では、汎用

の枕を用いていることが考えられた。汎用の枕は、成人でも用いられているものと同じであるが、小児では頭の大きさ、頸椎の長さが成人と異なることから、枕部分の密着が不十分となることが分かった。全頭部密着型では、患者の前面を背側に押し付けるかたちになっている。この時、枕部分の密着が不十分であると、後頭部を支持する面積が小さく、苦痛を生じることが分かった。

X線非利用型位置計測装置の評価

実験の結果、磁気式位置計測装置は、周辺の

図3 磁気式位置計測機における変位量と誤算の関係



金属の影響を大きく受けることが分かった。図3は磁気式位置計測装置を使って、患者移動時の実際の移動量と誤差の関係を示したものである。計測装置の配置によって、3.6 cm移動した場合の誤差が8 mmにも及ぶことが分かった。このような誤差の大きい計測装置では、わずかな変位量を計測には適さず、患者の位置を再現させる目的で使用するの難しい。患者が大幅に動いていないことを担保する装置として利用することが、進められる。新規の位置計測装置では、磁気式位置計測装置の性能を上回るとは、十分可能であると、判断された。

B. 前面開放型支持器具の使用法の改善

前面開放型では後頭部の枕をカスタマイズすることから、従来の全頭部密着型よりも、後頭部の接地面積が広く、患者の苦痛が減ることも期待された。このため前面開放型固定用のカスタマイズの枕を効率的に使用するため、カスタマイズ枕の作成方法を改善した。カスタマイズ作成時間を短縮する技術、作成した枕が寝台上で動きにくくする技術を開発した。またカスタマイズ枕の利点は、全頭部密着型の使用時にも生かすことができるので、全頭部密着型固定法でも、カスタマイズ枕が利用できる方法を開発した。

C. 新規位置計測装置の試作

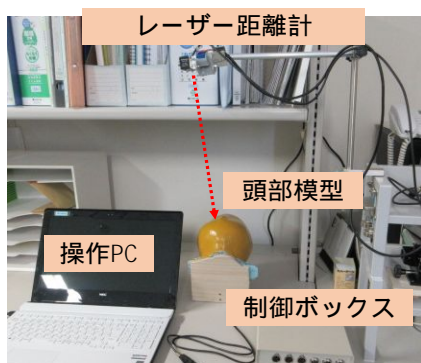
試作機第一号

試作機第一号は、三角測距式レーザー距離計を用いて、患者の変位を計測する装置である。三角測距式レーザー距離計は計測装置から、体表までの距離を0.1mmの精度で計測できる。計測時間は0.01秒である。三角測距式レーザー距離計と制御装置、パソコンを組み合わせ

せることで、0.2 秒ごとに変位量を算出できる（図4）。変位量は数値、グラフで表示される。計測精度、変位量算出速度は、実用上、十分であり、既存の X 線非利用型の位置計測装置と比べても実用上の問題はない。試作機一号は、既存の位置計測装置が治療室の天井に設置されるのと異なり、患者から 40 cm 以内に配置される。計測装置自体は 100 cm 程度で位置決め作業や治療に差し支えることもない。

しかしながらボランティアで試用したところ、小児の放射線治療時に使用するためには解決しなければならない問題がわかった。位置計測装置は治療中の不動状態を保つための装置であり、装置稼働時に患者が気を取られたり、不快感を生じさせることがあってはならない。しかし試作機第一号では機械が露出し、計測用の光が見えてしまう。その結果、患者の動きが促されたり、不安感を強くすることが懸念された。このような問題を解決するために、装置の筐体の作成を意匠の専門家に依頼した。しかし筐体を使っても改善しない実用的な問題が二つ見つかった。一つは位置を計測時に駆動音が発生することである。小児の放射線治療を受ける患者が装置の異音により、落ち着かない、動いてしまうという事態は本装置の使用目的からすると大きな問題となる。筐体による消音を期待していたが、十分な消音効果を得ることはできなかった。もう一つは筐体を使うことで、装置自体が大きくなってしまいうことである。大きな計測器が患者の顔面前面の設置されると、患者に威圧感を与えるということが懸念され

図4 三角測距式レーザー距離計



た。試作機とは言え、位置決め作業に支障をきたすようなものでは臨床研究には向かないと判断された。

試作機第二号

試作機第二号は三角測距式より小型で、計測用の光が見えないタイムオブフライト（TOF）型の距離計測器を採用した。制御装置にディスプレイが装着できるためパソコンは必要なく、大幅に小型化ができた。小型の距離計を採用することで、駆動音が減少することを期待した。TOF 型の距離計の問題は、

計測精度であった。TOF 型距離計の公称の計測精度は 1 mm であり、三角測距式よりも精度が低い。さらに TOF 型距離計では、突発的に 2-3mm 程度の計測量のエラーが起きることが分かった。これを解決するため、距離算出のアルゴリズムの修正をおこなった。

D. 新規位置計測装置の商品化の実現性評価

本研究の試作品作成により実現可能な機能があきらかになったが、一方でこの研究期間に X 線を用いない位置決め装置が普及し、その性能が明らかになった。2017 年 4 月に行われた日本医学放射線学会において、非 X 線利用型の放射線治療時の位置計測装置の性能が示された。本製品は本研究で開発する位置決め装置と同じく、レーザーや赤外線など X 線以外の光線の走査により対象の三次元情報を得るというものであり、仕様上は位置ずれ計測速度が 0.1 秒未満、計測精度が 1mm 未満と実用的なものである。この製品が本研究の位置決め装置の計測手法と類似の方法であることから、この製品との比較を含め、本研究の開発予定の新規位置計測装置の商品化の可能性について、検討した。以下の三つの項目について検討した。1) 既存の商品化されている X 線非利用型の位置決め装置と本研究の位置決め装置との機能的な優劣。2) 医療機器開発導入の専門家による市場性、経済性に基いた本研究位置決め装置の商品化の可能性の評価、3) 本研究の位置決め装置の知財取得の可能性。

既存製品との機能的比較

既存の X 線非利用型の位置決め装置 2 製品と本研究の位置決め装置の機能的な優劣を知るために、位置決め装置の計測精度、計測時間について評価した。以下に既存の X 線不使用体表計測位置決め装置製品 A、製品 B のカタログ性能と本研究で試作したレーザー型と TOF 型の位置決め装置用デバイスの性能を比較した表を示す。

表1 既存製品仕様と試作機のデバイスの性能比較

項目	製品 A	製品 B	レーザー型	TOF 型
計測精度	1 mm	1 mm	0.1 mm	1 mm

このように本研究の位置決め装置のデバイスの性能は、既存製品と比較して、劣っているとはいえ、臨床研究として評価する価値はあると、判断された。

人を対象とした臨床的評価

製品 A, 製品 B についてはメーカーの仕様とは別に、臨床的評価による学術報告が行われている。これらの報告に示された性能と TOF 型計測装置の人を対象にした位置決め性能

を比較した。実測値と計測値の誤差の平均と標準偏差は製品 A では 0.1-1.8mm と 2.8mm-4.0mm、製品 B では 0.0-2.0 mm と 1.4mm-2.3mm であった。これに対し試作機の変位量計測誤差は平均 1.28mm、標準偏差 1.35mmと小さく、位置決め装置としては有望であった。また計測時間も実用上問題ないことが明らかになった(表 2)。そのため更に高性能な計測デバイスと非臨床的データと臨床的データの乖離の原因を調べ、精度の向上を目指すこととした。

表 2 既存製品の試作機の変位量計測誤差

項目	製品 A	製品 B	TOF 型
平均	0.0-2.0	0.1-1.8 mm	1.28 mm
標準偏差	1.4-2.3 mm	2.8-4.0 mm	1.35min
変位量 算出時間	1 min	Seconds	<0.1 sec

市場性の評価

医療機器開発市場導入の専門家から以下のような評価を受けた。

1. 小児を対象とした装置として商品化するほどの市場性はない。
2. 医療者である装置利用者、対象となる患者の視点からは、レーザー光線の安全性が懸念される。

しかしこれらの意見は小児医療に必要な機器を開発するという本研究目的と放射線治療領域では、日常的にクラス 2 レーザー(本試作機も同じ)を利用していることなどの理由から参考意見にとどめることとした。

本研究開発による知財取得

知的財産取得の可能性について知るために顧問弁理士に出願前先行技術評価を依頼した。その結果知財取得の可能性があると判断されたが、医療機器の特許申請については、人を対象とした性能評価が必要となることが多いので、そのデータの追加を求められた。これについては 示すように、試作機により人のデータを収集することができたため、このデータを含めて、特許取得のための施設内職務発明の申請をおこなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 23 件)

Hishiki T, Fuji H, The role of pulmonary metastasectomy for hepatoblastoma in children with metastasis at diagnosis: Results from the JPLT-2 study. J Pediatr Surg. 査読あり. 2017.52(12):2051-2055 doi:10.1016/j.jpedsurg.2017.08.031.

Mizumoto M, Fuji H, Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: a Japanese national survey. Cancer

Sci. 査読あり.2017;108:444-447

doi: 10.1111/cas.13140.

Mizumoto M, Fuji H, Proton beam therapy for pediatric malignancies: a retrospective observational multicenter study in Japan. Cancer Med. 査読あり 2016;5:1519-25 doi: 10.1002/cam4.743.

Harada H, Fuji H, Dose escalation study of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer. Cancer Sci. 査読あり 2016;107:1018-21

doi: 10.1111/cas.12955

Hu M, Terashima K: An update on the clinical diagnostic value of -hCG and FP for intracranial germ cell tumors. Eur J Med Res. 査読あり 2016 :21:10

doi: 10.1186/s40001-016-0204-2

Lindsay H, Terashima K, Preservation of KIT genotype in a novel pair of patient-derived orthotopic xenograft mouse models of metastatic pediatric CNS germinoma. J Neurooncol. 査読あり 2016 ;128(1):47-56

doi: 10.1007/s11060-016-2098-9

Ogiwara H, Kiyotani C, Terashima K, Morota N. Second-look surgery for intracranial germ cell tumors. Neurosurgery. 査読あり 2015;76(6):658-61

doi: 10.3171/2014.11.PEDS14334

Iwama J, Terashima K, Neoadjuvant chemotherapy for brain tumors in infants and young children. J Neurosurg Pediatr. 査読あり 2015;15(5):488-92

doi: 10.3171/2014.11.PEDS14334

Ogiwara H, Terashima K, Apparent diffusion coefficient of intracranial germ cell tumors. J Neurooncol. 査読あり 2015;121(3):565-71

doi: 10.1007/s11060-014-1668-y.

Uno T, Terashima K. Successful treatment of kaposiform hemangioendothelioma with everolimus. Pediatr Blood Cancer. 査読あり 2015;62(3):536-8 doi: 10.1002/pbc.25241

[学会発表](計 41 件)

Fuji H, Target volumes, dose prescriptions and chemotherapy / what's new? : Japanese Concep Paediatric radiation oncology society 2017.

鈴木康之, 小児の検査・処置における Monitoerd anesthesia care : 安全で快適な麻酔管理 . 日本臨床麻酔学会第 37 回大会, 2017

Fuji H, Radiotherapy quality management system for conducting nationwide clinical trilas an intstrument established by the Japan Children's Cancer Group. 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, 2016

藤 浩, 小児がんに対する放射線治療後骨関節障害, 第 28 回日本小児整形外科学会学術集会 2017

藤 浩, Retrospective analysis of clinical outcomes of pediatric tumors after whole-lung irradiation. 日本放射線腫瘍学会第 29 回学術大会, 2016

Terashima K, MicroRNA 372-373 in cerebrospinal fluid is potential tumor-derived biomarkers for CNS Germ Cell Tumors. 21st International Conference on Brain Tumor Research and Therapy,, 2016)

Terashima K, Areas of Non-Consensus Challenging the Management of Intracranial Germ Cell Tumours (ICGCT). 17th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, 2016

Terashima K, Management of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. Management of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. The 2nd Asian Central Nervous System Germ Cell Tumor Symposium, 2016

田中英之,丸山智之,鳴海知秋,内藤りょう,黒崎栄治,堀口弘 藤 浩, 放射線治療における磁気式位置測定装置の位置測定精度分析. 日本放射線腫瘍学会 2016

糟谷周吾, 田村高子, 伊東祐之, 藤原愛, 山田美紀, 鈴木康之: リニアック・MRI の麻酔. 日本小児麻酔学会第 22 回大会, 2016

糟谷周吾, 小児放射線治療の麻酔/鎮静 — 国立成育医療研究センターでの実際—. 日本放射線腫瘍学会 第 29 回学術大会 2016

鈴木康之, 小児の検査麻酔管理の重要性. 日本麻酔科学会第 63 回学術集会 2016

〔図書〕(計 10 件)

糟谷周吾, 克誠堂出版, MRI 検査のための鎮静・全身麻酔. 蔵谷紀文(監), 小原崇一郎, 釜田峰都(編), ポイントで学ぶ小児麻酔 50 症例, 2017; 239-247

藤 浩, 学研メディカル秀潤社.小児腫瘍:小児骨肉腫, 大西洋編 がん・放射線療法 2017.2017, 1152-1156

藤 浩, 学研メディカル秀潤社.小児腫瘍:小児がんの陽子線治療, 大西洋編 がん・放射線療法 2017 2017, 1140-1142

寺島慶太 総合医学社: 81.脳神経腫瘍.五十嵐隆編, 小児科診療ガイドライン - 最新の治療指針 - 第 3 版,, 2016;349-353

寺島慶太, 日本臨床社, 脳腫瘍の危険因子-遺伝的素因. 脳腫瘍学 -日本臨床増刊号,2016; 72-76

藤 浩,日本放射線腫瘍学会編,患者さんと家族のための放射線治療 Q&A2015 年版, 金原出版, 2015

藤 浩,放射線治療の種類と適応, 日本小児血液・がん学会編. 小児血液・腫瘍学, 診断と治療社, 2015. 165-168

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤 浩 (Fuji Hiroshi)

国立成育医療研究センター・放射線治療科・部長

研究者番号: 70426435

(2)研究分担者

松本 公一 (Matsumoto Kimikazu)

国立成育医療研究センター・小児がんセンター・センター長

研究者番号: 516742

(3)研究分担者

千葉 敏雄 (Chiba Toshio)

日本大学・

研究者番号: 20171944

(2)研究分担者

糟谷 周吾 (Kasuya Shuugo)

国立成育医療研究センター・麻酔科・部長

研究者番号: 30589396

(2)研究分担者

鈴木 康之 (Suzuki Yasuyuki)

国立成育医療研究センター・麻酔科・統括部長

研究者番号: 60179265

(2)研究分担者

寺島 慶太 (Terashima Keita)

国立成育医療研究センター・脳神経腫瘍科・部長

研究者番号: 70649681