

令和 2 年 5 月 8 日現在

機関番号：34408

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11534

研究課題名（和文）口腔癌3次元画像誘導小線源治療におけるリアルタイム線量評価システムの構築

研究課題名（英文）Establishment of real time dose evaluation system for 3D image guided interstitial brachytherapy of oral cancer

研究代表者

秋山 広徳 (AKIYAMA, Hironori)

大阪歯科大学・歯学部・講師

研究者番号：20448111

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：口腔癌小線源治療における正確な線量評価のために以下のことを行った。

1. 放射線に対する反応が人体と同じとなる材料（人体等価材）を用いた、実寸大の模型の作製のための3Dプリンタによる鋳型の作製および材料開発を行った。
2. 人体等価材を用いた研究に備え、実測と正確なシミュレーションを行った。具体的には、商業ベースで利用可能なシミュレーションソフトを用いて実際の患者の正確な線量計算を行った。さらに、下顎骨遮蔽材の効果の実測およびシミュレーションを行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔癌の小線源治療の問題点は、1. 手技が煩雑であること。2. 人体をすべて水とみなして線量計算がされており、不正確であることである。本研究の結果、両者を一気に解決できることが示された。すなわち、1を人体等価リアルサイズファントムを利用して事前に手技のシミュレーションを行うことで大幅に改善し、2を実測と正確なシミュレーション計算を行うことで解決する。この結果、本手技が広く用いられることや、腫瘍などの実際の正確な線量が判明することが期待される。

研究成果の概要（英文）：The following research was performed for accurate dose evaluation in oral cancer brachytherapy.

1. To produce real size phantom with material that reponse radiation the same as human body (human body equivalent material) we developed mould using 3D printer and material for the phantom.
2. For the research using human body equivalent material, we conducted actual measurement and accurate simulation. Specifically, accurate dose calculations for actual patients were performed using simulation software available on a commercial basis. Furthermore, the effect of the mandible shielding material was measured and simulated.

研究分野：口腔癌小線源治療

キーワード：口腔癌 小線源治療 人体等価材 3Dプリンタ ファントム 実測 不均質補正シミュレーション

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

口腔癌に対する高線量率小線源治療は、自験例で3年局所制御率88%(Akiyama et al. *J Radiat Res.* 2012)と高い治療効果を示している。これは腫瘍内もしくはその周囲にプラスチック製チューブ(アプリケーション)を刺入・配置し、その内部を遠隔操作方式で米粒大の放射線源が腫瘍まで移動することで施行される。そのため医療従事者および付添者の被曝が無く、線量分布の自由度が高いという利点を有している。

しかし、

- (1) 現在の手法では線量投与時に腫瘍や危険臓器(顎骨)の位置が加味されていない。
- (2) 組織をすべて水とみなして線量計算されている。

ことから、真の患者線量(腫瘍や危険臓器である顎骨にどれだけ照射されたか)が全く不明であるという課題がある。我々は、1に対しては、腫瘍を画像上で可視化し、腫瘍と顎骨への投与線量を調節しながら線量投与の最適化をはかる3次元画像誘導小線源治療を行い対応してきている。(Yoshida, Akiyama et al. *J Radiat Res.* 2014)。しかし2の問題は未解決であり、真の腫瘍線量あるいは危険臓器(顎骨)線量が不明であり、Evidence-basedな治療とは言い難い側面が存在するのが現状である。

## 2. 研究の目的

我々がこれまで行ってきた3次元画像誘導高線量率小線源治療の成果をもとに、本研究では腫瘍や顎骨に照射された線量を実測および、これらの密度を考慮したシミュレーション(不均質補正シミュレーション)を行った。その結果、未だ明らかではない抗腫瘍線量や顎骨耐容線量確定へと展開するための基盤となる環境整備やデータ収集を目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) リアルサイズ人体等価口腔ファントムの開発

環境整備として、患者口腔を忠実に再現した3Dプリンタによるリアルサイズ人体等価口腔ファントムおよび新規顎骨遮蔽材を開発する。3Dプリンタを用いて実際の人体のデータより作成したリアルサイズ人体等価口腔ファントムを作製し、顎骨や空気などを考慮した線量計算がシミュレーション可能な環境を整える。

( ) ボランティア(無歯顎者および補綴物のない有歯顎者)を開口状態にてCT撮像する。その際、撮像体位を工夫し、3Dプリンタ出力時に、顎骨と舌が分離可能なデータを取得する。CTデータをDICOM形式で保存後、3D形式(STL形式)に変換し、3Dプリンタにて出力する。この場合の材料はプラスチックとする。

### ( ) 自在成型型人体等価材の開発

上記で作製したプラスチック製ファントムを鋳型にして、顎骨や舌相当部に流し込む自在成型型人体等価材を作成する。等価材の要件として、CT値が人体各部位と近似していることとした。ボランティアのCTデータを取得し、皮質骨、海綿骨、舌のCT値を測定する。それぞれとCT値が近似しており、かつ自在成形可能な材料を開発する。基本となる素材としては、シリコンとカルシウムとし、その配合を工夫することで近似したCT値を目指す。

(2) データ収集として、自在型人体等価材および顎骨遮蔽材に実際の放射線を照射し、どの程度効果を持つかを実測する。特に、顎骨遮蔽材として、新規材料である、柔軟性のあるタングステンゴムを用いた。さらに、不均質補正シミュレーションを行い、その効果を確認する。これらによって、人体等価材や新規顎骨遮蔽材の品質保証を行うとともに、今までの人体を水と仮定した場合の線量計算と比較して、実際の腫瘍線量や放射線遮蔽材の遮蔽効果がどの程度であるのかが明らかにされる。

## 4. 研究成果

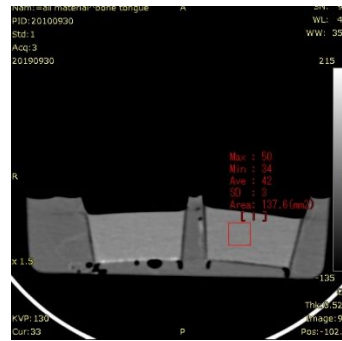
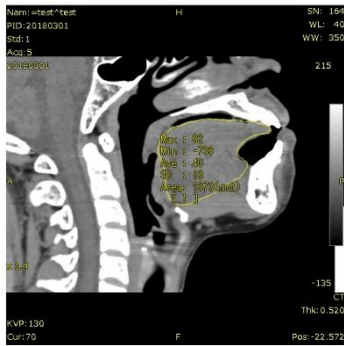
### (1) リアルサイズ人体等価口腔ファントムの開発

ボランティアのCT撮像における体位を工夫することで、3Dプリンタでの出力時に従来は不明瞭であった舌と顎骨の境界が明らかにすることが可能となった。これにより、ファントムの原型となる、患者実寸大で、舌、顎骨が区別できるプラスチック模型の開発に成功した(右図)。これを鋳型とすることで、リアルサイズ人体等価口腔ファントムへの道が開けることとなった。

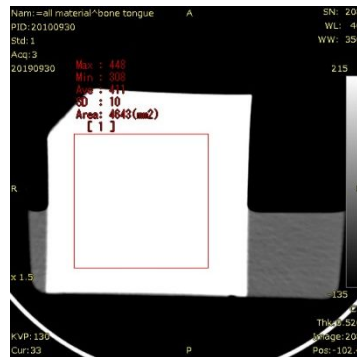


## (2) 自在成型型人体等価材の開発

放射線に対する反応が人体と同じとなる材料（人体等価材）を開発した。健常成人のCT画像から軟組織として舌を選択し、CT値を取得した（CT値40/下図左）。これに類似したCT値をも持ち、かつ自在成形可能な材料を開発した（CT値42/下図右）。



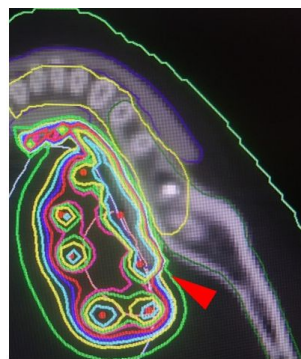
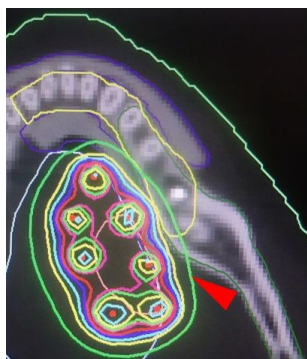
骨として海綿骨のCT画像からCT値を取得し（CT値430/下図左）、それに類似するCT値を持つ材料を開発した（CT値411/下図右）。



これらの材料は、流動性をもちある条件で固化する性質をもつ（自在成型人体等価材）。そのため、プラスチック製ファントムを鋳型にして、流し込むことによりリアルサイズ人体等価口腔ファントムが作製できる（現在進行中）。

## (3) 鉛やシリコン顎骨遮蔽材の影響確認

従来汎用されてきている顎骨遮蔽材がどの程度、有用であるかを確認した。商業利用可能な不均質補正シミュレーションソフト（Oncentra ACE）を用いて、患者データを用いた顎骨遮蔽材の影響を検証した。遮蔽材としてシリコンを用いた場合（下図左）は、50%等線量曲線（矢頭）が顎骨の中央付近にまで入ってきている。一方、遮蔽材として鉛を使用した場合、（下図右）は、50%等線量曲線（矢頭）が皮質骨相当部のみ到達している。このことから、鉛遮蔽材の有用性が視覚的に確認できた。



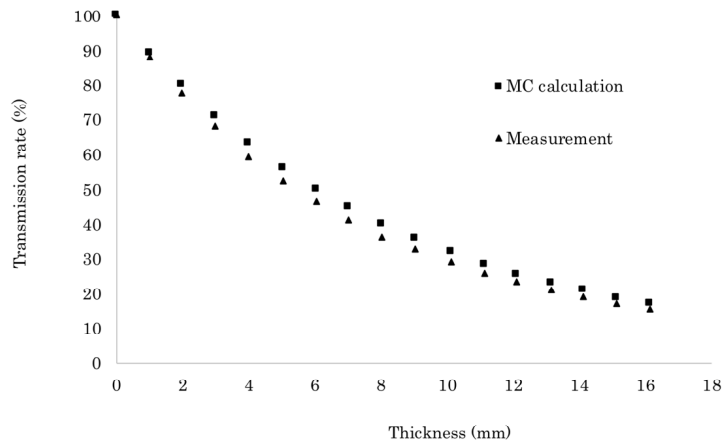
なお、本件検討ではこのほか、線量容積ヒストグラムを用いた定量的な評価も行い、

1. 鉛遮蔽材により、顎骨の最大線量はシリコン遮蔽材の場合と比べ50%程度に低下する。
2. いずれの遮蔽材を用いても腫瘍線量には影響しない。

ことを明らかにした。

#### (4) 柔軟性のあるタングステンゴム遮蔽材の効果確認

遮蔽材としての鉛は有用であるが、毒性や口腔内適合性の問題がある。それを克服するために、新たな遮蔽材として、柔軟性のあるタングステンゴムが有望である。そこで、本材料の遮蔽材として効果を実測とモンテカルロシミュレーションで確認した(下図)。



これにより、厚みがおよそ5 mm程度で、線量が半減することが明らかとなった。本遮蔽材は柔軟性を有し、各患者に状況に応じた使用が可能である。

以上より、本研究により

1. 口腔ファントム用人体等価材の開発

2. 顎骨遮蔽材、特にタングステンゴムの有用性の確認

ができ、今後は、ファントムを作製し、タングステンゴムを装着した状態での実測やシミュレーションを行い、より臨床に近い形での検証を行う予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yoshida Ken, Kotsuma Tadayuki, Akiyama Hironori, Yamazaki Hideya, Takenaka Tadashi, Masui Koji, Tsujimoto Yutaka, Murakami Naoya, Uesugi Yasuo, Shimbo Taiju, Yoshikawa Nobuhiko, Yoshioka Hiroto, Nakata Mio, Arika Takumi, Takaoka Yuji, Tanaka Eiichi, Tselis Nikolaos	4. 巻 11
2. 論文標題 A new implant device to prevent edema-associated underdosage in high-dose-rate interstitial brachytherapy of mobile tongue cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Contemporary Brachytherapy	6. 最初と最後の頁 573 ~ 578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/jcb.2019.91225	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Monzen Hajime, Tamura Mikoto, Kijima Kenta, Otsuka Masakazu, Matsumoto Kenji, Wakabayashi Kazuki, Choi Min-Geon, Yoon Do-Kun, Doi Hiroshi, Akiyama Hironori, Nishimura Yasumasa	4. 巻 66
2. 論文標題 Estimation of radiation shielding ability in electron therapy and brachytherapy with real time variable shape tungsten rubber	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 29 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2019.09.233	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Akiyama H, Pesznyak C, Bela D, Ferenczi O, Major T, Polgar C, Takacsi-Nagy Z	4. 巻 52
2. 論文標題 Image guided high-dose-rate brachytherapy versus volumetric modulated arc therapy for head and neck cancer: A comparative analysis of dosimetry for target volume and organs at risk	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Radiology and Oncology	6. 最初と最後の頁 461 ~ 467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2478/raon-2018-0042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Akiyama H, Major T, Polgr C, Takacsi-Nagy Z	4. 巻 9
2. 論文標題 Dose-volume analysis of target volume and critical structures in computed tomography image-based multicatheter high-dose-rate interstitial brachytherapy for head and neck cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Contemp Brachytherapy	6. 最初と最後の頁 553 ~ 560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/jcb.2017.72581	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kotsuma T, Yamazaki H, Masui K, Yoshida K, Shimizutani K, Akiyama H, Murakami S, Isohashi F, Yoshioka Y, Ogawa K, Tanaka E	4. 巻 37
2. 論文標題 Brachytherapy for Buccal Cancer: From Conventional Low Dose Rate (LDR) or Mold Technique to High Dose Rate Interstitial Brachytherapy (HDR-ISBT)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 :6887-6892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.12151	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida Ken, Yamazaki Hideya, Kotsuma Tadayuki, Akiyama Hironori, Takenaka Tadashi, Masui Koji, Yoshioka Yasuo, Uesugi Yasuo, Shimbo Taiju, Yoshikawa Nobuhiko, Yoshioka Hiroto, Arika Takumi, Tanaka Eiichi, Narumi Yoshifumi	4. 巻 1
2. 論文標題 Edema worsens target coverage in high-dose-rate interstitial brachytherapy of mobile tongue cancer: a report of two cases	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Contemp Brachytherapy	6. 最初と最後の頁 66 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/jcb.2017.65163	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 秋山広徳 吉田 謙 山崎秀哉 武中正 隅田伊織 門前 一 宮尾 守 増井浩二 辻本 豊 奥村大樹 吾妻宏紀 新保大樹 吉岡裕人 古妻理之 田中英一 小滝真也 清水谷公成
2. 発表標題 舌癌画像誘導高線量率組織内照射における下顎骨遮蔽材の腫瘍や顎骨線量への影響
3. 学会等名 第43回 日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋山広徳、森 悠衣、覚道健治、中嶋正博、小滝真也、四井資隆、清水谷公成
2. 発表標題 舌癌高線量率組織内照射後急性期粘膜反応からみた周術期口腔機能
3. 学会等名 第32回日本口腔リハビリテーション学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋山広徳, Pesznyk Csilla, Bela Dalma, Major Tibor, Polgr Csaba, 吉田謙, 古妻理之, 清水谷君公成, Takcsi-Nagy Zoltan
2. 発表標題 同一CTデータを用いた頭頸部癌画像誘導小線源治療と強度変調放射線治療の線量分布比較
3. 学会等名 第30回 日本放射線腫瘍学会 学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 秋山広徳, 清水谷公成
2. 発表標題 口唇癌画像誘導高線量率組織内照射法の初期経験-治療成績とdose-volume-histogram-
3. 学会等名 第36回 日本口腔腫瘍学会 総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hironori Akiyama, Tibor Major, Zoltan Taacsi-Nagy, Janos Fodor, Csaba Polgr.
2. 発表標題 Dose volume analysis of target and critical structures in CT image based head and neck multicatheter high-dose-rate interstitial brachytherapy.
3. 学会等名 Hungarian Society of Radiation Oncology (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	吉田 謙  (Yoshida ken)  (10463291)	大阪医科大学・医学部・准教授   (34401)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山崎 秀哉 (Yamazaki Hideya)  (50301263)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授(特任)  (24303)	
研究分担者	古妻 理之 (Kotsuma Tadayuki)  (00641870)	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター(臨床研究センター)・研究員  (84414)	
研究分担者	辻本 豊 (Tsujimoto Yutaka)  (90773135)	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター(臨床研究センター)・研究員  (84414)	
研究分担者	隅田 伊織 (Sumida Iori)  (10425431)	大阪大学・医学系研究科・助教  (14401)	
研究分担者	門前 一 (Monzen Hajime)  (10611593)	近畿大学・医学部・准教授  (34419)	
研究分担者	田中 英一 (Tanaka Eiichi)  (10324774)	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター(臨床研究センター)・研究員  (84414)	
研究分担者	武中 正 (Takenaka Tadashi)  (80626771)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教  (24303)	
研究分担者	清水谷 公成 (Shimizutani Kimishige)  (80121820)	大阪歯科大学・歯学部・教授  (34408)	