

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：14401
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2019
課題番号：17K11667
研究課題名（和文）舌癌に対する組織内照射の放射線治療におけるCT・MR画像ベースの防護装置の作製

研究課題名（英文）New spacer for ISBT of tongue cancer using CT and MRI data

研究代表者
村上 秀明（Murakami, Shumei）

大阪大学・歯学研究科・教授

研究者番号：00263301
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：舌癌に対する組織内照射法を用いた放射線治療は、切らずに治すことができるため、形態のみならず機能を温存することが可能である。この組織内照射法では、舌癌に隣接する歯肉や下顎骨の線量が大きくなり、副作用の発生が多くなる。これまで、この副作用発生を防止する装置が開発されてきたが、どれも徒手にて行うため、正確さに欠けていた。今回は、CTやMRIの画像を用いて、三次元プリンタにてスペーサを作成し、正確さや防護効果の高さを検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
舌癌に対して、切らずに治すことができる放射線治療は注目をされ始めた。しかしながら、放射線治療による副作用に対する不安のため、外科的切除術を受ける患者は少なくない。今回の研究では、その副作用を防護する装置を、CTやMRI画像をベースに、三次元プリンタを用いて作成した。その結果、徒手で作成するより、短時間で正確にでき、さらには副作用の防護効果が高いことが証明された。これによって、放射線治療を選択する患者が増え、舌癌治療後も高いQOLでの生活が可能になると考えられた。

研究成果の概要（英文）：The radiation therapy using the interstitial brachytherapy technique can preserve not only the configuration but also many functions of the tongue. In this type of therapy, the gingiva and the mandible adjacent to the tongue receive a high dose, so some complications may occur in the gingiva and the mandible. To attenuate the high dose a device called a spacer has been invented. Since doctors made the spacer manually, the width of the spacer lacked accuracy. In this research, we invented a new method to make the spacer automatically using a 3D-printer based on the CT and MRI data. The accuracy was evaluated and the effectiveness of the attenuation was measured. Eventually, this method was considered to be very accurate and useful.

研究分野：放射線治療

キーワード：舌癌 放射線治療 副作用

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

舌癌が原因で毎年約 4,000 名が死亡するが、舌癌の推定発生数は年間 12,000 人程度との報告があり、決して少なくない疾患である。舌癌患者の多くは摘出手術を受け、その機能と形態を失い、特に発音や味覚などに障害が発生し、術後の QOL は明らかに低下する。

一方、放射線治療、特に組織内照射を用いれば、局所制御率は手術と勝るとも劣らず、何よりもその機能と形態を温存できることが大きな利点である。しかしながら、この放射線治療を選択する患者は 5% にも満たない。その最大の理由は、放射線治療による正常組織の重篤な副作用とされ、この副作用の防止が望まれている。

ところで、舌癌のみを対象に放射線治療を行っている施設は、国内外とも極めて少なく、また、歯科医師のみで舌癌に対して高線量率小線源を用いた組織内照射による放射線治療に取り組んでいる施設は国外でもほとんどなく、当然ながら副作用を防止しようとする研究は行われていないのが現状であった。

これまで応募者らは、25 年以上にわたって 2,000 例以上の口腔癌に対して放射線治療を行い、その治療成績を報告し (Anticancer Res. 2006)、歯科医師としての立場から、特に口腔内に出現する有害事象についての研究を数多く行ってきた (Oral Radiol 2008)。

ただし実際の臨床では、原発巣の高い局所制御率を認める一方、正常組織への大きな吸収線量のため、照射中は軟組織に炎症が発生し、晩発的に下顎骨壊死や軟組織潰瘍を認める症例を少なからず経験してきた。

昨年度まで頂戴していた科学研究費補助金による私どもの研究「舌癌に対する小線源放射線治療時の下顎骨線量低減装置の開発」では、モンテカルロ法により、鉛挿入のスペーサによって下顎骨の吸収線量が大幅に減少することが明らかになり、日本歯科放射線学会にて発表し (最優秀ポスター賞)、論文発表 (Murakami-S.ら Preventing complications from high-dose rate brachytherapy when treating mobile tongue cancer via the application of a modular lead-lined spacer. PLoS ONE, 2016) を行ったところ、NHK や民放各局で研究成果が放映され、新聞五大誌にも掲載され、その関心の高さが窺えた。

しかしながら、鉛挿入の新型スペーサの作製はマニュアルで正確性を欠き作製に時間がかかるため、これらをなんとか改善できないかと今回の研究課題を着想した。

2. 研究の目的

舌癌に対する高線量率の小線源を用いた組織内照射による放射線治療の際に、下顎骨や歯肉といった照射部位に隣接する正常組織の吸収線量を軽減させ、副作用を防止する装置を、CT 画像と MRI 画像をベースとして正確に設計し、三次元プリンタを用いて簡便に作製することが研究目的であった。

本法によって、副作用防護装置を正確かつ簡便に作製し、舌癌に対する高線量率小線源を用いた組織内照射による放射線治療時の副作用の頻度や程度を減少させることを目標とし、副作用を理由に放射線治療を回避する患者数を減少させ、QOL の高い舌癌に対する治療を提供することを最終目標とした。

3. 研究の方法

まず、過去に舌癌に対して高線量率の組織内照射による放射線治療を施行したなかで、従来の徒手による方法でスペーサと呼ばれる放射線低減装置を作製した症例 50 例を対象とし、レトロスペクティブに研究を始めた。

対象症例の、舌癌病巣を含む口腔をスキャンした CT 画像と MRI 画像を画像サーバから端末にオンライン転送し、患者氏名などの情報を匿名化した後、CD にデータを保存し、設置済みの放射線治療計画装置と研究室に設置の PC にデータを転送した。次に、外来に設置の放射線治療計画装置において、防護装置をシミュレートし、厚み 12 mm を上限として、舌癌病巣と照射対象領域を完全に覆うように装置を設計した。研究室に設置の PC にインストールされた医用画像処理ソフトウェア Analyze にて、放射線治療計画装置が自動的に作製したアウトラインを入力し、アウトラインの内部を、仮想の CT 値 5000 でピクセル置換した。この置換された仮想データを、科研費で購入した三次元プリンタに移入し、CT 値が 5000 の部分だけを構造物の対象とするような処理を施した。三次元プリンタで防護装置を作製した。完成した装置を石膏模型に装着したままで CT スキャンし、適合性を検討した。この CT データを、外来に設置の放射線治療計画装置に転送し、モンテカルロ法を用いて、遮蔽効果をシミュレートし、以前に行った放射線治療の結果と比較した。

三次元プリンタを用いて作製した装置と、徒手によって作成した装置を、石膏模型に装着し、実際の遮蔽効果、すなわち吸収線量の低減効果を比較した。

石膏模型に、三次元プリンタで作製した装置と徒手によって作成した装置を装着し、人体頭部を模した直径 25 cm の円筒容器の中央に設置し、純水で満たして、実験ファントムとした。このファントムを用いて、実際の治療装置を用いて放射線を照射した。放射線には、¹⁹²Ir による線を用いた。

設定した舌癌病巣に 60 Gy を照射した際の、隣接する下顎骨や近接する他の正常組織の吸収線

量を測定した。仮想の下顎骨表面、下顎骨内部、反対側の舌、反対側の下顎骨、両側の皮膚に、TLD 素子を設置し、吸収線量の測定を行った。

CT 画像と MRI 画像をベースとした三次元プリンタによる防護装置の有用性が明らかになったので、倫理委員会に付議し承認を得、患者に応用して、主観的・客観的評価を行った。

上記の方法に準じて、各個人のスペーサを三次元プリンタで作製し、患者に装着した。その際、隣接する下顎骨舌側歯肉の表面、頬側歯肉の表面、反対側(正常側)の下顎骨舌側歯肉の表面、両側の皮膚に TLD 素子を設置し、吸収線量の測定を行った。従来法(徒手)によって作成した装置を同時期に挿入し(もちろん、実際の照射は行わない)、2種類の装置による装着感や疼痛に関して、主観的な評価を行った。

4. 研究成果

【*in vitro* での検討】

<スペーサの厚さの検討>

徒手にて、ノギスで計測しながら作成した装置では、厚さを 10 mm としたが、舌側近心端歯頸部、舌側中央部歯頸部、舌側遠心端歯頸部、舌側近心端腫瘍中央部、舌側中央部腫瘍中央部、舌側遠心端腫瘍中央部、舌側近心端腫瘍深部、舌側中央部腫瘍深部、舌側遠心端腫瘍深部の 9 点における誤差は 4 mm にも及んだ。一方、三次元プリンタを用いて作製した装置の厚さの誤差は 0.5 mm 未満であった。

<スペーサの適合性の検討>

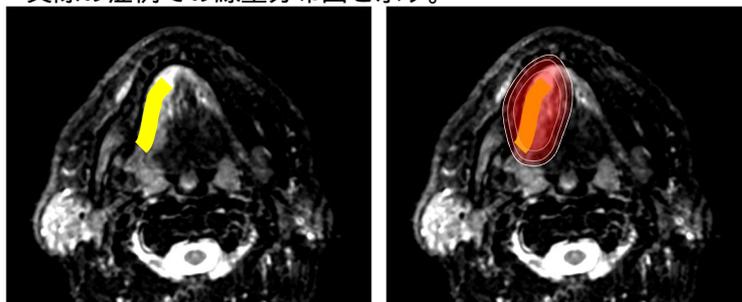
単位は mm	従来法	本法
舌側近心端歯頸部	3.9±1.9	2.9±0.3
舌側中央部歯頸部	4.2±2.2	2.9±0.2
舌側遠心端歯頸部	5.1±3.3	2.9±0.3
舌側近心端腫瘍中央部	4.1±3.8	3.0±0.2
舌側中央部腫瘍中央部	4.5±4.2	3.0±0.1
舌側遠心端腫瘍中央部	4.8±3.8	3.0±0.2
舌側近心端腫瘍深部	6.2±3.4	3.2±0.4
舌側中央部腫瘍深部	7.1±4.0	3.2±0.5
舌側遠心端腫瘍深部	6.5±4.0	3.2±0.5

従来法では、3 mm の厚さの粘着テープを模型に貼付し、これでブロックアウトした。このブロックアウト部に、圧接する方法でスペーサを作成した。各部位での適合性は、平均値は 3.9 mm から 7.1 mm と幅広く、標準偏差が大きいことを鑑みると、実際の症例ではスペーサが歯肉に接していたものもあったと推察される。

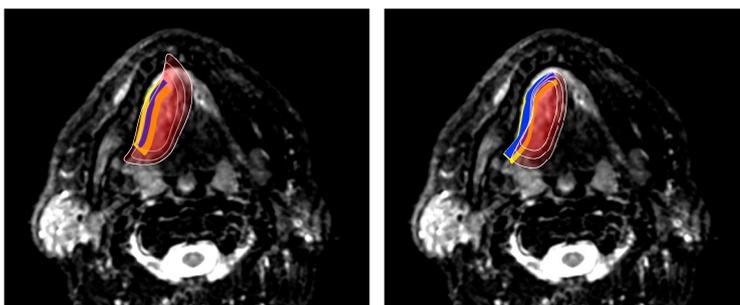
一方、本法では、3 mm のスペースをとるように作成したため、2.9 mm から 3.2 mm とほぼ 3 mm のスペースがあることが確認できた。さらに、標準偏差が小さく、正確に適合すると考えられた。

【*in vivo* での検討】

実際の症例での線量分布図を示す。



右側舌癌症例。左図は黄色は 12 mm のスペーサ。右図に線量分布図を示す。
 3 本の曲線は、内側より、腫瘍線量の 60 Gy、50 Gy、40 Gy を示す。
 スペーサはレジン製のため、ほとんど遮蔽効果は認められず、下顎骨の線量は大きい。



上図と同じ舌癌症例。左図は、従来法（徒手）にて約 12 mm の厚さのスペーサを作成し、中央に 2 mm の鉛プレート（青）を挿入した。遮蔽効果は高いが、下顎正中部や舌の腫瘍遠心部の線量が高い。右図は厚さ 8 mm の厚さのスペーサを作成し、中央に 4 mm の鉛プレート（青）を挿入した。2/3 の厚さで、自由な設計が可能のため、広い範囲をカバーできる。さらに、熔融した鉛を幅 4 mm の溝に流し込むことが可能で、遮蔽範囲のみなら遮蔽効果は高かった。

【患者へのアンケート】

三次元プリンタで作製したものと、従来法（徒手）によって作成した装置を同時期に挿入のみ行った。装着感と疼痛に関して VAS 法を用いた主観的評価を行った。（n = 17）

	従来法	本法
装着感	4.7±3.25	5.1±4.41
疼痛	8.1±2.04	5.9±3.22

装着感の平均値はやや上昇（改善）したものの、統計学的な有意差は認められなかった。
 疼痛の平均値は有意に減少（改善）し、本法の有用性が確かめられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kitamori Hideki, Sumida Iori, Tsujimoto Tomomi, Shimamoto Hiroaki, Murakami Shumei, Ohki Masafumi	4. 巻 58
2. 論文標題 Evaluation of mouthpiece fixation devices for head and neck radiotherapy patients fabricated in PolyJet photopolymer by a 3D printer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 90 ~ 98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2019.02.002	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 該当する
1. 著者名 Felemban Doaa, Verdonshot Rinus G, Iwamoto Yuri, Uchiyama Yuka, Kakimoto Naoya, Kreiborg Sven, Murakami Shumei	4. 巻 47
2. 論文標題 A quantitative experimental phantom study on MRI image uniformity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dentomaxillofacial Radiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/dmfr.20180077	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 該当する
1. 著者名 Andersen Tobias N, Darvann Tron A, Murakami Shumei, Larsen Per, Senda Yurie, Bilde Anders, Buchwald Christian v, Kreiborg Sven	4. 巻 -
2. 論文標題 Accuracy and precision of manual segmentation of the maxillary sinus in MR images- a method study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The British Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/bjr.20170663	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 該当する
1. 著者名 Hirose Katsutoshi, Okura Masaya, Sato Sunao, Murakami Shumei, Ikeda Jyun-Ichiro, Noda Yuri, Fukuda Yasuo, Morii Eiichi, Toyosawa Satoru	4. 巻 70
2. 論文標題 Gnathic giant-cell-rich conventional osteosarcoma with MDM2 and CDK4 gene amplification	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 1171 ~ 1173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13141	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 Andersen Tobias N, Darvann Tron A, Murakami Shumei, Larsen Per, Senda Yurie, Bilde Anders, Buchwald Christian v, Kreiborg Sven	4. 巻 91
2. 論文標題 Accuracy and precision of manual segmentation of the maxillary sinus in MR images? a method study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The British Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 663 ~ 663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/bjr.20170663	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 該当する

1. 著者名 Murakami Shumei, Verdonshot Rinus G., Kreiborg Sven, Kakimoto Naoya, Kawaguchi Asuka	4. 巻 81
2. 論文標題 Stereoscopy in Dental Education: An Investigation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Dental Education	6. 最初と最後の頁 450 ~ 457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21815/JDE.016.002	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 該当する

1. 著者名 Uchiyama, Y., Kreiborg, S., Murakami, S., Tsujimoto, T., Sumida, I.	4. 巻 37
2. 論文標題 Changes in the Submandibular Gland in Patients with Head and Neck Cancer After Radiation Therapy: A Preliminary Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3239-3242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.11686	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 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/anticanres.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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 村上秀明
2. 発表標題 包括的口腔がん治療最前線 口腔がんの放射線治療
3. 学会等名 大阪大学歯学部同窓会第96回学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上秀明
2. 発表標題 口腔領域の画像診断と放射線被曝
3. 学会等名 兵庫県同窓会講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Murakami Shumei
2. 発表標題 Current interstitial brachytherapy for tongue cancer
3. 学会等名 CNUUSD & CNUDH International Symposium: Dental Education & Science（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Murakami Shumei
2. 発表標題 Diagnostic imaging in oral and maxillofacial region
3. 学会等名 International forum between Chinese and Japanese Medicine（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Murakami Shumei
2. 発表標題 Change in volume and CT value of the submandibular gland after radiation therapy
3. 学会等名 2017 Symposium on 3D medical imaging (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村上秀明
2. 発表標題 舌癌に対する高線量率小線源治療
3. 学会等名 日本歯科放射線学会 第58回学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島本博彰、辻本友美、柿本直也、眞嶋みなみ、岩本悠里、千田百合絵、岡畑諒子、丸谷佳右、宇佐美亜衣、村上秀明
2. 発表標題 MRI画像の均質性に関する定量的な実験的研究
3. 学会等名 日本歯科放射線学会 第58回学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 村上秀明 (分担執筆)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 524
3. 書名 歯科放射線学 第6版	

1. 著者名 村上秀明 (分担執筆)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 884
3. 書名 口腔外科学 第4版	

1. 著者名 村上秀明 (分担執筆)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 439
3. 書名 放射線治療学	

〔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	内山 百夏 (Uchiyama Yuka) (80322171)	大阪大学・歯学研究科・助教 (14401)	