

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592763

研究課題名(和文) 口腔癌に対する放射線治療時の放射線性口内炎軽減システムの開発

研究課題名(英文) Reduction system of radiation mucositis on radiotherapy for oral cancer

研究代表者

古川 惣平 (FURUKAWA, Souhei)

大阪大学・歯学研究科(研究院)・教授

研究者番号：80173524

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：口腔癌に対する外部照射の放射線治療時に生じる放射線性口内炎を軽減する事が本研究の目的である。その放射線性口内炎を客観的に評価する方法として、口腔内カメラによる写真とIDEAL法を用いたMRI画像を併せたスコアリングシステムを考案した。

次に、口腔内に装着する放射線遮蔽装置を考案した。材料は、鉛をプラスチックで覆ったものであった。各患者の歯形を採得し石膏模型を作成した後、義歯作成の手順と同様に装置を作成した。現在のところ、12名の患者にこの装置を装着して放射線治療を行い、良好な結果を得た。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to reduce the radiation mucositis on the radiotherapy for the oral cancers. First of all, we invented a new scoring system using the photo taken with an intra-oral camera and the MR image using IDEAL method.

Then, we invented a new appliance of radiation shield, which was set in the mouth. The materials of the new appliance were the lead (Pb) covered with the plastics. After the impression of the patient teeth, we made a plaster model. Using the plaster model we made the new appliance according to the method of making the denture.

Until now we have applied this new appliance to 12 patients and evaluated the radiation mucositis using the new scoring system above. And, it was suggested that the new appliance could reduce the radiation mucositis.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：放射線治療 防護装置 MRI

## 1. 研究開始当初の背景

口腔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い。また、歯科医師のみで口腔癌の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い。このような環境の中で、口腔癌の放射線治療における治療成績に関する研究は多く認められるものの、放射線性口内炎防止のためにマルチリーフコリメータにより照射野を工夫したり、放射線防護剤を投与したりするなどについての研究は散見されるものの、口腔癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) 時の口腔内装着型の放射線遮蔽装置についての報告はない。

これまで応募者らは、二十数年にわたって二千例以上の口腔癌に対して放射線治療を行ってきたが、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。また、舌癌に対して小線源による組織内照射法を用いた放射線治療を数多く経験しこれらの治療成績の報告も行っている。特に、小線源が患側の下顎骨と近接し同部の骨髄線量が過大になることを回避するため、舌癌病巣と患側下顎骨の間に「スペーサー」と名付けた口腔内装着型の線量軽減装置を開発し、近接骨の骨髄線量を低下させることに成功し、放射線性骨髄炎や放射線性骨髄壊死の発生を極めて少なくした報告を行ってきた。

さらに、線源と組織・臓器の間隔を空ける (距離をとる) ことのみが目的であったシリコン製のスペーサーに、エックス線減弱係数が高い鉛を内部に装填し、飛躍的に骨髄線量を減少させることに成功している。この組織内照射用の鉛装填のスペーサーにヒントを得て、同様の装置を外部照射の放射線治療時の有害事象の減少に応用できないかと本研究を着想したのが研究開始当初の背景である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、口腔癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) 時に生じる放射線性口内炎の評価について、特殊なパノラマカメラと IDEAL 法による MRI 画像を用いた客観的評価方法を確立し、その上で口腔内に装着する「放射線性口内炎軽減装置」を考案し、口腔粘膜の吸収線量を減少させ、患者の疼痛を軽減することにより放射線治療完遂率を高め、放射線治療による口腔癌の局所制御率の向上を図ることであった。

## 3. 研究の方法

### (1) 口腔内カメラを用いたデジタル解析

視診による観察医師の主観的評価は客観性に欠ける。患者の訴えは客観性を有しない。

口腔内という特殊性に鑑み、口腔内に挿入可能な小さいサイズで、体温程度の温度と口腔内の湿度によって影響を受けない、色温度校正機能を有する口腔内用のカメラを購入し、撮影した画像をデジタル処理する。特に色温度を意識し、客観的な色調の取得と、これによる画像解析を行った。

### カメラの改造

購入した口腔内用カメラは、360°全方向を 0.1 秒未満で撮影可能な特殊システムを有していた。CCD 素子を小型モータで回転させながら 1024 フレームのデータを取り込む形式を採用していた。まずこのシステムを口腔内に設置できるように、本体部分を取り出し、口腔内設置時に安全な防湿・防滴カバーを作成した。

### 画像処理アルゴリズムの作成

得られた画像には、距離の違いによる歪みが生じ、光量の変化による色温度が部分的に異なっていた。撮影時に、校正用の色見本となるものを同時に写し込むことによって色温度の相違をキャンセルし、拡大率を補正し面積を正確に測定できるようなアルゴリズムを作成した。

### MR 画像との比較

撮影され補正された画像と、MR 画像を比較した。IDEAL 法による MRI 水画像是、ほぼ正確に水 ( $H_2O$ ) を信号強度として反映している。以前に、当科で不使用の乳房用コイルを改造し、口腔内設置型の MRI 用コイルを作成したが、これを用いて高解像度スキャンを行った。この信号強度の分布と、撮影された画像を比較した。さらに、患者の VAS 法による疼痛のスコアと比較検討した。

### (2) 放射線治療計画シミュレーションソフトウェアによる吸収線量の推定

今回使用した放射線治療計画シミュレーションソフトウェアでは、CT スキャンによる断面画像において自動的に骨や各種軟部組織の分離ができるのみならず、仮想の構造物を CT 画像に模擬的に設置することが可能であった。さらにその仮想の構造物の厚さ / 原子番号 / 密度を任意に設定することが可能であった。

本検討では、口腔内で装着可能な範囲で、適切な材質 (厚さ / 原子番号 / 密度) を設定し、実際の照射前のある程度の範囲までシミュレーションした。

原子番号が 82 で密度が  $11\sim 12\text{ g/cm}^3$  の鉛、原子番号が 22 で密度が  $4.5\text{ g/cm}^3$  のチタン、原子番号が 14 で密度が  $2.4\text{ g/cm}^3$  のシリコン、原子番号が 13 で密度が  $2.7\text{ g/cm}^3$  のアルミニウムを材質として用いた。これは成型・加工のしやすさと、歯科用金属としての利用度から選択したものである。

### (3) ファントムにおける吸収線量測定

ヒト乾燥下顎骨に軟部組織ポーラスを用いて「ヒト下顎骨部ファントム」を作成した。このファントムをまず臨床機の放射線治療

装置に設置し、口腔粘膜における吸収線量を、シャロウタイプ吸収線量計による測定とガラス線量計により測定した。次に、片側下顎骨の内面に、シミュレーションの結果から得られた装置のプロトタイプを設置し、同様に口腔粘膜における吸収線量を測定した。

ヒト乾燥下顎骨を用いたファントムを作成し、放射線性口内炎軽減装置を挿入する前後での吸収線量を比較した。

#### (4)臨床応用

倫理委員会の承認を得たので、患者に臨床応用した。書面によるインフォームドコンセントを得た後、患者口腔内の歯列の印象を採得し、石膏模型を作成した。石膏模型上にて、上記基礎実験で得られた結果を基に、各自カスタムメイドの放射線性口内炎軽減装置を作成し、装着した。装着時の口腔粘膜における吸収線量を、皮膚面と同等と考え、皮膚面にて測定した。

放射線性口内炎の客観的評価方法に基づき、放射線性口内炎の評価を行い、放射線性口内炎軽減装置の効果を確認した。

## 4. 研究成果

### (1)口腔内カメラを用いたデジタル解析カメラの改造

CCD素子を小型モータで回転させながら1024フレームのデータを取り込むシステムを口腔内に設置できるように、本体部分を取り出し、口腔内設置時に安全な防湿・防滴カバーを作成した。この結果、口腔内で自由にかつ安全に撮影できるカメラが完成した。

#### 画像処理アルゴリズムの作成

得られた画像には、距離の違いによる歪みが生じ、光量の変化による色温度が部分的に異なっていた。撮影時に、校正用の色見本となるものを同時に写し込むことによって色温度の相違をキャンセルし、拡大率を補正し面積を正確に測定できるようなアルゴリズムを作成した。

#### MR画像との比較

撮影され補正された画像と、MR画像を比較した。この結果、色温度が赤に近づくほど、IDEAL法によるMRI水画像は高信号を呈した。

### (2)放射線治療計画シミュレーションソフトウェアによる吸収線量の推定

腫瘍の線量を60 Gyとし、鉛、チタン、シリコン、アルミニウムを材料とした場合のシミュレーションを行った。その結果、鉛のみに有意な遮蔽効果があり、厚みは少なくとも12 mm必要であることがわかった。

### (3)ファントムにおける吸収線量測定

ヒト乾燥下顎骨に軟部組織ボラスを用いて「ヒト下顎骨部ファントム」を作成した。このファントムをまず臨床機の放射線治療装置に設置し、口腔粘膜における吸収線量を、シャロウタイプ吸収線量計による測定とガ

ラス線量計により測定した。次に、片側下顎骨の内面に、シミュレーションの結果から得られた装置のプロトタイプを設置し、同様に口腔粘膜における吸収線量を測定した。

ヒト乾燥下顎骨を用いたファントムを作成し、放射線性口内炎軽減装置を挿入する前後での吸収線量を比較した。

その結果、先のシミュレーション通り、鉛のみに有意な遮蔽効果があり、厚みは少なくとも10-15 mm必要であることがわかった。

#### (4)臨床応用

倫理委員会の承認を得たので、患者に臨床応用した。書面によるインフォームドコンセントを得た後、患者口腔内の歯列の印象を採得し、石膏模型を作成した。石膏模型上にて、上記基礎実験で得られた結果を基に、各自カスタムメイドの放射線性口内炎軽減装置を作成し、装着した。装着時の口腔粘膜における吸収線量を、皮膚面と同等と考え、皮膚面にて測定した。

鉛の厚みを15 mmとし、プラスチックで覆うと装置自体の厚みが20 mmを越えた。この装置を口腔内に装着すると、一部の患者が苦痛を訴えた。さらに、遮蔽側の反対側には口内炎が生じ、この口内炎と装置の接触による疼痛の訴えが大きかった。

今後は、遮蔽効率をさらに高め、口腔内装着時にも患者の疼痛の訴えない装置を作成する必要があると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計16件)

Comparison of the T2 Relaxation Time of the Temporomandibular Joint Articular Disk between Patients with Temporomandibular Disorders and Asymptomatic Volunteers.  
Kakimoto N, Shimamoto H, Chindasombatjaroen J, Tsujimoto T, Tomita S, Hasegawa Y, Murakami S, Furukawa S.

AJNR Am J Neuroradiol. 2014 Apr 17. accepted, in press

Evaluation of imaging performance of megavoltage cone-beam CT over an extended period.

Sumida I, Yamaguchi H, Kizaki H, Yamada Y, Koizumi M, Yoshioka Y, Ogawa K, Kakimoto N, Murakami S, Furukawa S.  
J Radiat Res. 2014 Jan 1;55(1):191-9.

Temporomandibular joints in patients with rheumatoid arthritis using magnetic resonance imaging.

Uchiyama Y, Murakami S, Furukawa S.  
Clin Rheumatol. 2013 Nov;32(11):1613-8.

Contrast-enhanced multidetector computerized tomography for odontogenic cysts and cystic-appearing tumors of the

jaws: is it useful?

Kakimoto N, Chindasombatjaroen J, Tomita S, Shimamoto H, Uchiyama Y, Hasegawa Y, Kishino M, Murakami S, Furukawa S.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013 Jan;115(1):104-13.

CT and MR imaging features of a case of calcifying epithelial odontogenic tumor.

Uchiyama Y, Murakami S, Kishino M, Furukawa S.

JBR-BTR. 2012 Sep-Oct;95(5):315-9.

Dose reduction trial from 60 Gy in 10 fractions to 54 Gy in 9 fractions schedule in high-dose-rate interstitial brachytherapy for early oral tongue cancer.

Akiyama H, Yoshida K, Shimizutani K, Yamazaki H, Koizumi M, Yoshioka Y, Kakimoto N, Murakami S, Furukawa S, Ogawa K.

J Radiat Res. 2012 Sep;53(5):722-6.

Perineural spread of adenoid cystic carcinoma in the oral and maxillofacial regions: evaluation with contrast-enhanced CT and MRI.

Shimamoto H, Chindasombatjaroen J, Kakimoto N, Kishino M, Murakami S, Furukawa S.

Dentomaxillofac Radiol. 2012

Feb;41(2):143-51.

Electron beam radiotherapy for tongue cancer using an intra-oral cone.

Kakimoto N, Murakami S, Nakatani A, Yoshioka Y, Shimizutani K, Furukawa S.

Oral Oncol. 2012 May;48(5):463-8.

ほか 8 件

〔学会発表〕(計 8 件)

第 53 回日本歯科放射線学会総会・放射線治療懇話会. 2012 年 6 月 2 日. 口腔癌に対する強度変調放射線治療の初期経験. 柿本直也、岡畑諒子、丸谷佳右、辻本友美、片岡観精、富田世紀、島本博彰、隅田伊織、中谷温紀、内山百夏、笹井正思、北森秀希、村上秀明、古川惣平

13th ECDMFR. 2012 年 6 月 14 日. Usefulness of IDEAL in oral and maxillofacial MR imaging S. MURAKAMI, Y. FUJINAMI, N. KAKIMOTO, H. SHIMAMOTO, M. KATAOKA, S. TOMITA, A. NAKATANI, Y. UCHIYAMA, T. SASAI, I. SUMIDA, T. TSUJIMOTO, S. FURUKAWA

Special symposium at Paris KECO. 2012 年 6 月 18 日. Usefulness of radiation therapy. Murakami-S

第 22 回日本歯科医学会総会. 2012 年 11 月 11 日. 口腔癌原発巣の画像診断. 村上秀明  
2013 Chonnam National University Special Seminar. 2013 年 9 月 29 日. Radiation therapy for tongue cancer .

Murakami-S, Kakimoto-N, Fuchihata-H, Kishino-M.

ほか 4 件

〔図書〕(計 1 件)

お口の健康 全身元気 - 各世代の最新歯科医療 - 2013 年 6 月 1 日 口腔癌とリンパ節の画像診断 村上秀明

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

古川 惣平 (FURUKAWA, Souhei)

大阪大学・歯学研究科・教授

研究者番号: 8 0 1 7 3 5 2 4

(2) 研究分担者

村上 秀明 (MURAKAMI, Shumei)

大阪大学・歯学研究科・准教授

研究者番号: 0 0 2 6 3 3 0 1

柿本 直也 (KAKIMOTO, Naoya)

大阪大学・歯学研究科・講師

研究者番号: 5 0 3 2 4 7 9 4

内山 百夏 (UCHIYAMA, Yuka)

大阪大学・歯学研究科・助教

研究者番号: 8 0 3 2 2 1 7 1