

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19792

研究課題名(和文) アジア人及び高齢者を対象としたMRI対応画像誘導小線源治療用アプリケーションの開発

研究課題名(英文) Development of MRI-compatible brachytherapy applicator for elderly asian gynecologic cancer patients

研究代表者

上 蘭 玄 (Uezono, Haruka)

神戸大学・医学研究科・助教

研究者番号：60546480

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：現在使用しているものよりも小さく、高齢者の狭腔でも適用出来るように試作品を作製した。しかしこの間の臨床経験から、研究計画のままのサイズでは線源間の距離が短く、組織内照射を併用した場合には200%以上の高線量域を生じることが判明した。本アプリケーションを実際の治療に用いる際には、遠隔操作が可能な治療装置と接続して照射を行うため、線源はユニット内を正確に移動する必要がある。接続は概ね安定することを確認した。今後臨床応用するに当たっては、接続部分に関して治療装置の製造・販売を行っている企業との協力関係が必須である。しかし現段階ではうまくいっておらず今後も同社との連携を働きかける必要がある。

研究成果の概要(英文)：We conducted a study to verify the safety of the prototype applicator. On physical experiment, we confirmed the radiation effect to the surrounding tissue was equal to that of commercially available applicator. However, extremely high dose area was found to happen probably due to the short distance between each needle. The applicator will be connected to remote after loading system (RALS) in clinical practice. Hence the connection needs to be certain so that the radioactive seed can be carried through the unit without any interruption. We have found the connection was smooth. To make it commercially available, collaboration with RALS trader is essential. We are going to build up a collaborative relationship with the company, which has not yet been carried out at the moment.

研究分野：婦人科癌、高精度放射線治療

キーワード：子宮頸癌 画像誘導小線源治療 アプリケーター

1. 研究開始当初の背景

(1) MRI、CT を用いた子宮頸癌に対する画像誘導小線源治療 (Image guided brachytherapy; IGBT) は、ウィーン医科大学の Richrad Pötter らにより 1990 年代末より開発された、比較的新しい治療方法の一つである。近年では MRI を用いて正確に治療前・治療中の腫瘍形態やサイズ、子宮傍組織への浸潤等を把握し (図 1) high risk clinical target volume (HRCTV) という新しいターゲットの概念を作り出し、広く受け入れられている。物理学的な側面からもその研究は多岐に及び、欧州放射線腫瘍学会 (European society of Therapeutic radiation Oncology) を通じて多くのガイドラインを提唱してきた。腔内照射のみで対応できない腫瘍には積極的に組織内照射を併用、良好な治療成績を残しており、既に欧米では定着している。

(2) IGBT の大きな特徴は、画像上、特に MRI 上で正確に子宮頸部及び病変を把握した上で治療計画を行うことであり、MRI に対応した組織内照射併用可能なアプリーケーターも開発されている。タンデム・オボイドを使用する定型的な腔内照射に加えて組織内照射を併用することにより、より複雑な形状の腫瘍に対しても自由に線量分布を作ること可能となる。従って個々のニーズにあった個別化治療を行うにあたり、アプリーケーターは必要不可欠な機器である。しかし現在市販されているアプリーケーターは基本的に欧米人患者への使用を想定して作製されており、体格の小さな日本人およびアジア人には不適合のことが多い。特に高齢化が進んだ日本では、75 歳以上の高齢子宮頸癌患者の根治的放射線治療が日常的に行われているが、これらの患者層においては体格が小さい上に膣や子宮が高度に萎縮しており、市販されているアプリーケーターを使用出来ず、そのため従来から行っている定型的な治療に留めざるを得ないことをしばしば経験する。

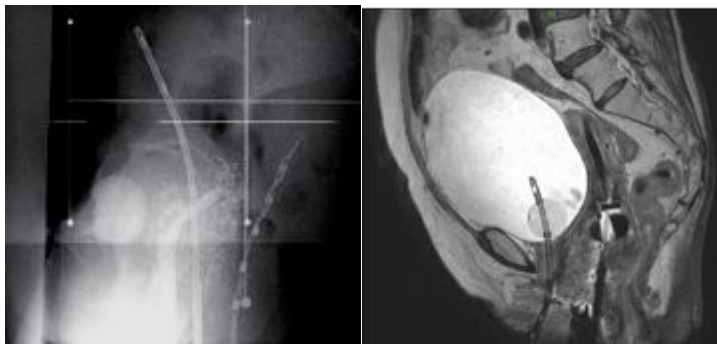


図 1: アプリーケーター挿入後の X 線画像 (左) と MRI 画像 (右) (当該施設症例)。従来の X 線画像や CT 画像と比べ、病変の進展範囲がより明瞭に描出可能である。

2. 研究の目的

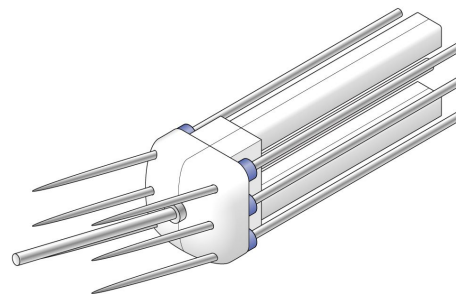
(1) 本研究は、日本人を始めとして体格の小さい、高齢者を含んだアジア人患者に広く適合し、MRI の施行及び組織内照射の併用も可能である新規アプリーケーターの開発を行い、最終的に広く臨床に応用することを目的とするものである。

(2) 従来通りの X 線を用いた 2 次元の腔内照射であれば、当該施設でも使用してきたステンレス製のアプリーケーターで対応可能である。しかし実際の治療は進歩を重ねており、前述したとおり欧米では MRI を用いた IGBT が一般的となっている。日本においては CT の導入は進んでいるものの、MRI をルーチンで行っている施設はほとんどない。他のアジア地域、特に東南アジアなどでも同様と言える。しかし、今後の世界の趨勢を考えると MRI を用いたより個別化された治療が増加すると予想され、これらのニーズに応えることは重要な課題と考えた。

3. 研究の方法

複数の大きさの試作品アプリーケーターを、3D プリンターを用いて作製する。それによって得られる線量分布の妥当性を、ファントムを用いて検証する。膣円蓋部で固定するオボイド部分は、高齢者の狭膣を想定し、25x25x20 (縦 x 横 x 奥行) mm のものを作製する。必要に応じて組織内照射を併用できるようにするため、組織内照射用ニードル通路 (2mm 径) を 8 か所配置し、またオボイド中心にはタンデム通路 (4mm 径) を確保する (図 2)。オボイド部は MRI 対応、組織内照射併用対応、膣円蓋部に挿入後、可変拡張可能なものを原則とする。素材はプラスチックを中心とするが、強度の高いものを選択する。試作品を婦人科内診用トレーナ内に挿入して物理学的な検証実験を行う。

その後動物実験を通して生物学的安全性を



確認したのち、院内倫理委員会の承認を得たうえで実際の症例に対して安全性を評価する feasibility study を行う。20 例の症例を通じて安全性の評価を行う予定とする。

図 2: 中心部分には、子宮腔内に挿入する手

タン製タンデムの経路(4mm 径)を確保し、両側には組織内照射用ニードルの通路(2mm 径)を配置する。

4. 研究成果

(1) まず 3D プリンターを用いて試作品を作製し、安全性に関する検証を行った。現在使用しているものよりも小さく、高齢者の狭腔でも適用出来るように作製した。婦人科内診用トレーナ内に挿入して行った物理学的な検証実験では、アプリケーション周辺の組織に及ぼす線量の影響は、従来使用しているアプリケーションと比べて問題となるような差異は見られなかった。しかしこの間の臨床経験から、研究計画のままのサイズでは線源間の距離が短すぎ、特に組織内照射を併用した場合に 200%以上の高線量域の発生が必発であることが明らかになり、これに関する改善の必要性が明らかにされた。

(2) 本アプリケーションを実際の治療に用いる際には、遠隔操作が可能な後方充填型密封小線源治療装置(当該施設では microSelectron® HDR)と接続して照射を行うため、線源は安全かつ確実にこの一連のユニット内を移動する必要がある。これに関して実験を繰り返したところ、接続は概ね安定することを確認した。今後本アプリケーションを市場に流通させることを想定するにあたっては、接続部分に関しては小線源治療装置の製造・販売を行っている企業との協力関係が必須である。しかし現段階ではうまくいっておらず今後も同社との連携について働きかける必要がある。本アプリケーションを臨床応用するにはこれらの問題点を解決することが必須であり、今後も研究を継続してゆく。

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 0 件)

[学会発表](計 4 件)

Ryo Nishikawa, Kenji Yoshida 他
One-year Experience of MRI based Image Guided Adaptive Brachytherapy for Cervical Cancer. 第 75 回日本医学放射線学会総会、2016/4/14-4/17、パシフィコ横浜(神奈川県)

Ryo Nishikawa, Kenji Yoshida 他
Change in the ADC value during the period of whole pelvic radiotherapy for cervical cancer. 日本放射線腫瘍学会第 29 回学術大会、2016/11/25-11/27、国立京都国際会館(京都府)

藤本健士郎、吉田賢史 他

当院における子宮頸部腺癌の根治的放射線治療の治療成績の検討、第 314 回公益社団法人日本医学放射線学会関西地方会、2016/11/5、ホテルエルセラーン大阪(大阪府)

Kenji Yoshida 他

Assessment of parametrial response by growth pattern in patients with international Federation of Gynecology and Obstetrics Stage B and A cervical cancer; Analysis of patients from a prospective, multicenter trial (EMBRACE). American Society for Radiation Oncology 2016 Annual Meeting, 2016/9/25-9/28, ボストン(米国)

Kenji Yoshida 他

Comparison of dosimetric parameters in the treatment plannings of magnetic resonance imaging based intracavitary image guided adaptive brachytherapy with and without optimization in combination with external beam radiotherapy using Japanese specific central shielding technique. American Society for Radiation Oncology 2016 Annual Meeting, 2016/9/25-9/28, ボストン(米国)

[図書](計 1 件)

Kenji Yoshida 他

InTechOpen, Radiotherapy. (Chapter 5. Image Guided Adaptive Brachytherapy for Cervical Cancer Using Magnetic Resonance Imaging: Overview and Experience.) 2017, 89-104

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:

番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上 菌 玄 (UEZONO, Haruka)
神戸大学・大学院医学研究科・特命助教
研究者番号：60546480

(2) 研究分担者

吉 田 賢 史 (YOSHIDA, Kenji)
神戸大学・大学院医学研究科・特命准教授
研究者番号：80351906

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()