

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：34408

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K10373

研究課題名（和文）個別化された舌癌小線源治療への道-多様な口腔内環境を乗り越えて-

研究課題名（英文）The Road to Personalized Brachytherapy for Tongue Cancer : Overcoming Diverse Oral Environments

研究代表者

秋山 広徳 (AKIYAMA, Hironori)

大阪歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：20448111

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究で目指したものは、より現実に即した舌癌高線量率組織内照射の術前シミュレーションを可能にするシステムの開発である。その結果、以下の実績を残すことができた。1.患者自身を模擬したファントムの開発 2.下顎骨防護材の新規開発 3.舌癌組織内照射時の各組織や下顎骨防護材の構造や密度を考慮した線量計算（不均質補正線量計算） 4.線量計による実測 5.Virtual Reality（VR）を利用した刺入の実施である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

実際の患者を模擬したファントムやVirtual Reality（VR）を用いて、場所や時間を選ばずより実際に近い舌癌組織内照射の術前シミュレーションが可能となることが期待される。これにより、従来の初期癌に対する根治治療はもちろん、進行癌や緩和照射などへ適応が拡大している舌癌組織内照射の普及につながる。その結果、誰もが舌癌組織内照射を選択できる余地が広まり、多様な個別化された癌治療の可能性が拓けることが期待される。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to develop a more realistic preoperative simulation system for high-dose-rate interstitial brachytherapy for tongue cancer. As a result, the following achievements were made: 1. Development of a phantom that simulates the patient himself/herself, 2. Development of a new mandibular protector, 3. Actual measurements using a dosimeter, 4. Publication of a paper on dose calculation considering the density of the human body (heterogeneity-corrected dose calculation), 5. Implementation of insertion of virtual needles using Virtual Reality (VR)

研究分野：口腔癌小線源治療

キーワード：舌癌高線量率組織内照射 放射線等価リアルサイズ口腔下顎骨ファントム タングステン製下顎骨防護材 不均質補正計算 人工現実 複合現実 触覚認識

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

舌癌組織内照射(遠隔操作で、放射線を出す小さな粒を癌に送り込む治療)は、人体をすべて水とみなして計算され、評価は特定の1点でのみなされている。つまり人体各部位の構造や密度や硬さの違い、多様な口腔内環境の影響(下顎骨を防護するための遮蔽材など)の高密度物質など)は無視されている。このことは、医師が意図した線量が照射されていないことを示唆する。また下顎骨被曝量も不明である。医師が意図した線量を照射するには、人体各部位の認識や口腔内環境を考慮した計算を行う必要がある。

2. 研究の目的

舌癌組織内照射で、人体や下顎骨防護材の構造や影響を考慮した線量計算を試みる。また線量計を用いて線量実測を行い、計算結果の正確性を確認するための可能性を探る。さらに、Virtual Reality (VR) を用いてリアルな仮想線源配置を行う。これらにより、より現実に近い舌癌高線量率組織内照射術前シミュレーションを可能にするシステムの開発を行う。

3. 研究の方法

(1) 口腔内環境再現ファントムを作製する。

実際のヒトのデータから、3D プリンタより自作した実物大モデル(科研費 16K11534/ 研究代表者)を用いて、下顎骨や舌相当部をくり抜き鋳型とする。また、放射線骨等価・軟組織等価な材料を新規に開発する。

(2) 下顎骨防護のための遮蔽材を新規に開発する

研究分担者らが開発したタングステンゴムを用いて、舌癌組織内照射の下顎骨遮蔽材として有用かどうかを、実測およびモンテカルロ計算によって確認する。

(3) 人体各部位や下顎骨防護材などの構造や密度の影響を考慮した線量計算を行う。

新たに導入された密度を考慮した線量計算が可能な治療計画ソフトを使用して、より現実に近い不均質補正を行った線量計算を行う。

(4) 計算結果の正確性を確認するために、micriMOSFET 線量計(人体に挿入可能な極小線量計)を用いた、線量実測を行う。

(5) Virtual Reality (VR) を用いたリアルな仮想線源配置を行う。

作製したファントムに、熟練者のみならず、誰もが正確にアプリケータを刺入できる方策を求めて行う。まず、ファントムおよび線源誘導路配置用中空針を CT 撮影し、下顎骨、舌、舌防護材、腫瘍、中空針を VR 化する。VR 上で、ニードルを含めた各構造を所定の位置に配置する。

4. 研究成果

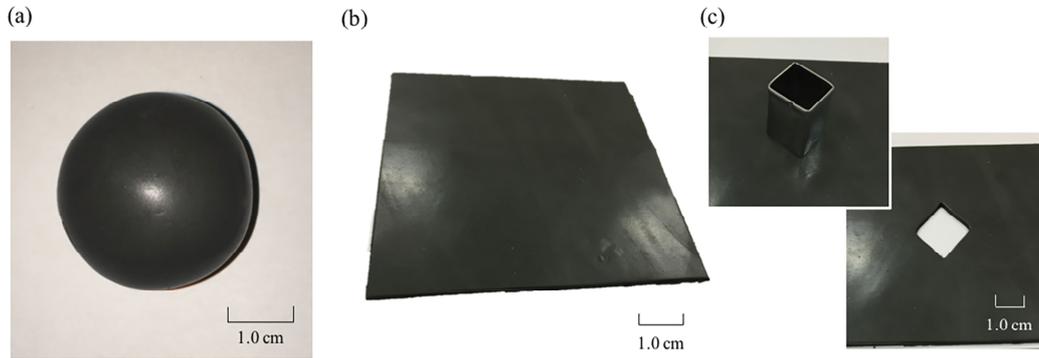
(1) 放射線等価リアルサイズ口腔下顎骨ファントムの作製に成功した。

健常ボランティアの CT 画像を取得し、そこから、近似の CT 値を持つ物質の探索を行った。人体では、舌 CT 値 40、海綿骨 CT 値 430、皮質骨 CT 値 1500 程度を取得した。これらに類似の CT 値を持つ物質を探索し、現時点では、舌相当物質として CT 値 46、皮質骨相当物質として CT 値 1494、海綿骨相当物質として CT 値 412 となる物質群を発見した。これらを放射線骨等価・軟組織等価材として採用し、ファントムを作製した(右図)。



(2) 下顎骨防護のための遮蔽材を新規に開発した。

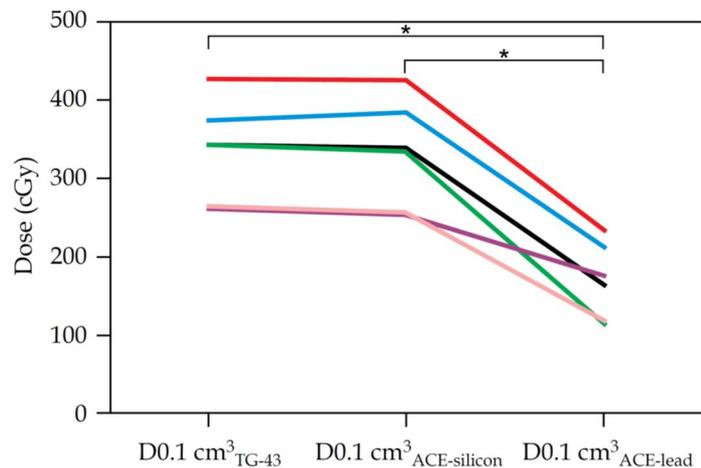
分担研究者らがタングステンゴムをベースとして熱可塑性タングステンシートを開発した(次図)。舌癌組織内照射の下顎骨遮蔽材として有用かどうかを、実測およびモンテカルロ計算によって確認した。その結果、十分実用に耐えられることを明らかにした。今後は、材料の毒性について検討し、臨床実験に入る予定である。



(Phys Med. 2019 Oct;66:29-35. doi: 10.1016/j.ejmp.2019.09.233. Epub 2019 Sep 21.)

(3) 不均質補正可能なソフトウェアでの線量計算を行った。

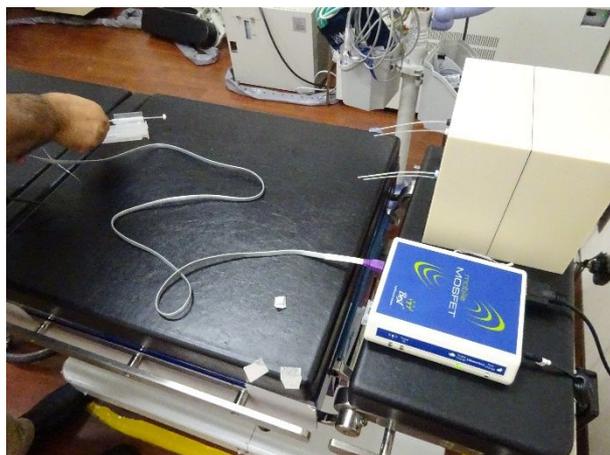
舌癌組織内照射で体や防護材の構造や密度を考慮した線量計算を行った。その結果、鉛製下顎骨防護材の効果が明らかになった。下顎骨線量は、防護材の密度をシリコンの設定にした場合と比較して、鉛設定の場合はおおよそ半減された。またその際に、腫瘍線量にはほぼ影響がなかった。右図は、6例で、防護材を水密度 (D0.1 cm³TG-43)、シリコン密度 (D0.1 cm³ACE-silicon)、鉛密度 (D0.1 cm³ACE-lead) とした場合の下顎骨歯槽骨最大線量である。水密度、シリコン密度を皮下して、鉛密度が有意に、約半減していた。



(J Contemp Brachytherapy.2022 Feb;14(1):87-95. doi: 10.5114/jcb.2022.113232. Epub 2022 Feb 4.)

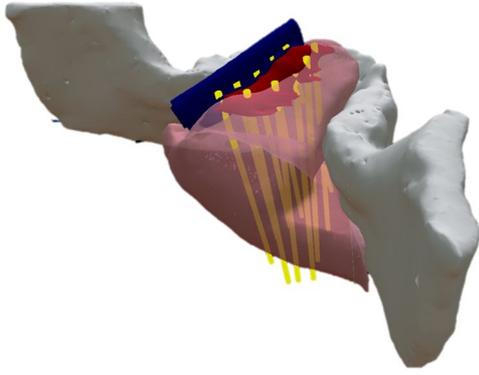
(4) micriMOSFET 線量計 (人体に挿入可能な極小線量計) を用いた線量実測を施行した。

自作のアクリル製ファントムと、高線量率組織内照射装置、および micriMOSFET 線量計を用いて実測を行った (右図測定風景)。その結果、照射装置の線量と、micriMOSFET 線量計の数値がほぼ一致することを確認した。これにより、micriMOSFET 線量計を(1)のファントムに挿入して線量実測ができることになり、コンピュータ上の計算のみでしか確認できなかった線量が、実測で確認できる環境が整った。今後は、(1)のファントムを用いて、(3)の不均質補正計算を行い、両者が一致するかの確認を行う予定である。



(5) Virtual Reality (VR) を用いたリアルな仮想線源配置を行った。

VR 上で、ニードルを含めた各構造を所定の位置に配置することに成功した (次図)。さらに、Augmented Reality を用いて、ファントムを VR を重ね合わせ、ファントムに実際に刺入することに成功した。しかし、実際の刺入ではニードルと、腫瘍や正常組織が接触した際に手指に伝わる触覚により、ニードルの方向をコントロールする。しかし、現状の VR よる刺入ではこれができない。すなわち、空を切るような刺入となり正確性が担保されない。そこで、単なる VR ではなく、腫瘍や、骨、筋、リンパ節、皮膚など、各種人体組織と、ニードルが接触あるいは、衝突



した際の感覚を手指に伝えることが可能なシステムのプロトタイプを開発した。触覚認識型 Virtual Reality (VR)シミュレーションシステムである。これをもとに、誰もがより実際に近い状態でのシミュレーションが可能となることが期待される。

今後は、上記を組み合わせることにより、実際の患者を模擬したファントムや Virtual Reality (VR) を用いて、場所や時間を選ばずより実際に近い舌癌組織内照射の術前シミュレーションが可能となることが期待される。これにより、従来の初期癌に対する根治治療はもちろん、進行癌や緩和照射などへ適応が拡大している舌癌組織内照射

の普及につながる。その結果、誰もが舌癌組織内照射を選択できる余地が広まり、多様な個別化された癌治療の可能性が拓けることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Ferenczi O, Major T, Frohlich G, Bela D, Todor S, Bukovszky B, Polgar C, Akiyama H, Takacsi-Nagy Z	4. 巻 57
2. 論文標題 Dosimetric comparison of postoperative interstitial high-dose-rate brachytherapy and modern external beam radiotherapy modalities in tongue and floor of the mouth tumours in terms of doses to critical organs	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Radiology and Oncology	6. 最初と最後の頁 516 - 523
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2478/raon-2023-0050	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 Shimbo T, Yoshida K, Nakata M, Kobata K, Ogawa T, Kihara A, Sato C, Horii A, Takeno S, Yoshioka H, Akiyama H, Nihei K.	4. 巻 26
2. 論文標題 KORTUC, a novel hydrogen peroxide-based radiosensitizer for the enhancement of brachytherapy in patients with unresectable recurrent uterine cervical cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncology Letters	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） 10.3892/ol.2023.13964	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 -
1. 著者名 Yoshida K, Kotsuma T, Takaoka Y, Tamenaga S, Yamazaki H, Nose T, Murakami N, Inaba K, Akiyama H, Masui K, Takenaka T, Kubota H, Tselis N, Masuda N, Yasojima H, Takeda M, Mano M, Nakamura S, Utsunomiya K, Tanigawa N, Tanaka E	4. 巻 15
2. 論文標題 HDR-brachytherapy for accelerated partial breast irradiation: Long-term experience from a Japanese institution	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Contemporary Brachytherapy	6. 最初と最後の頁 1 - 8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5114/jcb.2023.125579	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 Takacsi-Nagy Z, Ferenczi O, Major T, Akiyama H, Frohlich G, Oberna F, Revesz M, Poesz M, Polgar C	4. 巻 198
2. 論文標題 Results of sole postoperative interstitial, high-dose-rate brachytherapy of T1?2 tongue tumours	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Strahlentherapie und Onkologie	6. 最初と最後の頁 812 - 819
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00066-022-01901-w	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 Shimbo T, Nakata M, Yoshioka H, Sato C, Hori A, Kimura K, Iwamoto M, Yoshida K, Uesugi Y, Akiyama H, Nihei K.	4. 巻 15
2. 論文標題 New enzyme-targeting radiosensitizer (KORTUC II) treatment for locally advanced or recurrent breast cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	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) 10.3892/mco.2021.2388	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 -

1. 著者名 Yamazaki H, Masui K, Suzuki G, Yoshida K, Nakamura S, Isohashi F, Kotsuma T, Takaoka Y, Tanaka E, Akiyama H, Ishibashi N.	4. 巻 21
2. 論文標題 Reirradiation for recurrent head and neck carcinoma using high-dose-rate brachytherapy: A multi-institutional study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brachytherapy	6. 最初と最後の頁 341-346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brachy.2021.12.011	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 Akiyama H, Yoshida K, Takenaka T, Kotsuma T, Masui K, Monzen H, Sumida I, Tsujimoto Y, Miyao M, Okumura H, Shimbo T, Takegawa H, Murakami N, Inaba K, Kashihara T, Takacsi-Nagy Z, Tselis N, Yamazaki H, Tanaka E, Nihei K, Arijii Y	4. 巻 14
2. 論文標題 Effect of a lead block on alveolar bone protection in image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy for tongue cancer: Using model-based dose calculation algorithms to correct for inhomogeneity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Contemporary Brachytherapy	6. 最初と最後の頁 87 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/jcb.2022.113232	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 Nakata M, Yoshida K, Shimbo T, Yoshikawa N, Yoshioka H, Hori A, Sato C, Uesugi Y, Kogata Y, Masui K, Murakami N, Kashihara T, Akiyama H, Tselis N, Ohmichi M, Nihei K.	4. 巻 12
2. 論文標題 High-dose-rate interstitial brachytherapy with hypoxic radiosensitizer KORTUC II for unresectable pelvic sidewall recurrence of uterine cervical cancer: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Contemporary Brachytherapy	6. 最初と最後の頁 606 ~ 611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/jcb.2020.101695	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 Ferenczi O, Major T, Akiyama H, Frohlich G, Oberna F, Revesz M, Poesz M, Polgar C, Takacs-Nagy Z	4. 巻 20
2. 論文標題 Results of postoperative interstitial brachytherapy of resectable floor of mouth tumors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brachytherapy	6. 最初と最後の頁 376 ~ 382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brachy.2020.10.008	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 Yoshida K, Kotsuma T, Akiyama H, Yamazaki H, Takenaka T, Masui K, Tsujimoto Y, Murakami N, Uesugi Y, Shimbo T, Yoshikawa N, Yoshioka H, Nakata M, Arika T, Takaoka Y, Tanaka E, Tselis N.	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 H, Tamura M, Kijima K, Otsuka M, Matsumoto K, Wakabayashi K, Choi M-G, Yoon D-K, Doi H, Akiyama H, Nishimura Y.	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

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 秋山広徳, 吉田謙, 山崎秀哉, 古妻理之, 増井浩二, 清水谷公成
2. 発表標題 口腔内環境に対応した, 個別化された舌癌画像誘導高線量率小線源治療をシミュレートする
3. 学会等名 マイクロセレクトロンHDR研究会第16回学術研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋山広徳 小滝真也 蘭満莉乃 有地淑子
2. 発表標題 舌癌高線量率組織内照射54 Gy/ 9回法の妥当性の検証 ~急性期粘膜反応の観点から~
3. 学会等名 第77回 日本口腔科学会 学術集会
4. 発表年 2023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)	関西医科大学・医学部・准教授 (34417)	
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 (24303)	
研究分担者	隅田 伊織 (SUMIDA Iori) (10425431)	大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教員 (14401)	
研究分担者	門前 一 (MONZEN Hajime) (10611593)	近畿大学・医学部・教授 (34419)	
研究分担者	清水谷 公成 (SHIMIZUTANI Kimishige) (80121820)	大阪歯科大学・歯学部・名誉教授 (34408)	

6. 研究組織（つづき）

	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	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)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
ハンガリー	National Institute of Oncology	Semmelweis University		
ドイツ	Goethe University Frankfurt			