

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17160

研究課題名（和文）可変型マルチチャンネルアプリータを用いた強度変調小線源治療法の開発

研究課題名（英文）Development of an intensity-modulated brachytherapy system using a variable multi-channel applicator

研究代表者

千葉 貴仁（Chiba, Takahito）

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医学物理士

研究者番号：20804868

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、患者毎に最適な線量分布を容易に作成可能とするため、患者個々の膣形状に可変して密着し、その内部の任意位置に線源配置可能なオールインワンで様々な症例に対応可能な可変型マルチチャンネルアプリータを開発した。同時に開発した婦人科骨盤モデルを用いてアプリータの臨床的機能評価を行い、その有用性を示した。これにより患者にも手技者にも有益な新しいアプローチでの小線源治療が可能となる。また、アプリータ開発過程で婦人科超線源治療における問題点である線量評価方法の関わる線量合算システムを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この可変型かつ自由な線源配置を可能としたアプリータを用いた強度変調小線源治療システムは、これまでにない全く新しい手法である。本システムを確立すれば、常にその時の患者状態に最適なアプリータ形状と任意の線量分布作成が容易となり、従来の小線源治療法では不可能であった治療時の患者状態に応じて腫瘍制御と副作用低減の両方に最適なさらに複雑な線量分布で治療を行う「強度変調小線源治療」の容易な実現が可能となり、より高精度な小線源治療の治療戦略を大きく発展させることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, a variable multichannel applicator was developed for use in a variety of cases, which can be adapted to the vaginal shape of each patient and adheres to the vagina, allowing the source to be placed at any position inside the vagina. The clinical functionality of the applicator was evaluated using a gynecological pelvic model developed at the same time and its usefulness was demonstrated. This enables a new approach to brachytherapy that is beneficial to both patient and operator. In the process of developing the applicator, a dose accumulation system was also developed to address a problem in gynecological brachytherapy, namely the dose evaluation method.

研究分野：放射線治療

キーワード：小線源治療 婦人科腫瘍 可変型マルチチャンネルアプリータ

1. 研究開始当初の背景

婦人科腫瘍に対する治療では、放射線物質(線源)を配置可能なアプリケータという器具を腔内に挿入する小線源放射線治療法が標準治療として広く用いられる。しかし、アプリケータは欧米人を基準に作られた定型形状であるため、腔口が狭い日本人では、挿入可能なサイズ・種類が限られ、再発が頻発する腔奥側で腔壁と密着不足となり易い。その場合、腫瘍には予定線量の7割程度しか投与されず、腫瘍の制御率低下に繋がるということが報告されている¹⁾。また、既存のアプリケータでは内部の線源配置可能位置も限られるため、この腫瘍線量不足を補いながら周辺臓器線量の低減を行う強度変調が難しく、患者個別に最適な線量分布で治療を行うことが困難である(図1)。そのため、近年では3Dプリンティング技術を用いて患者個別にアプリケータを設

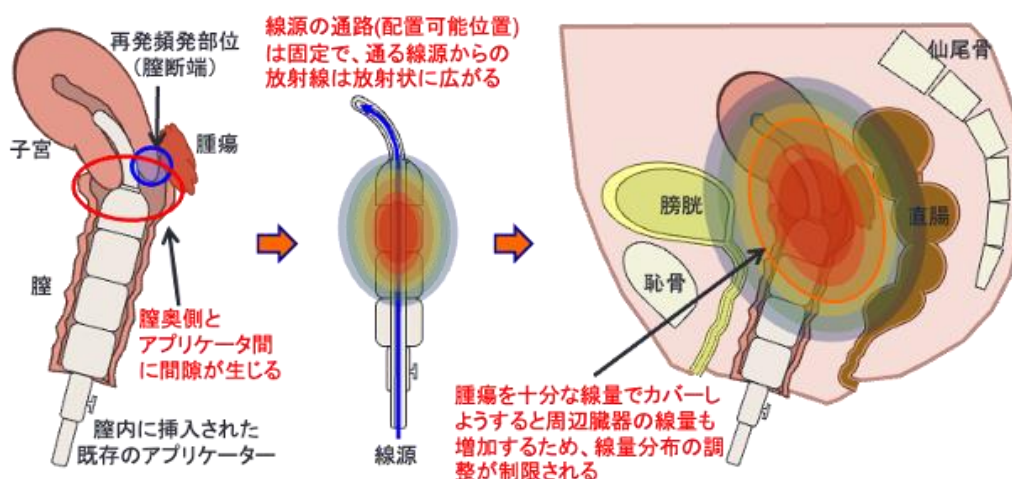


図1. 既存のアプリケータの線量分布作成における問題点

計・作成することで、任意の線量分布を作成する強度変調小線源治療を試みた報告もある²⁾が、アプリケータの制作時間・コスト・労力の面から考えて全例適用は現実的ではない。また、複数回治療を行う中で腫瘍形状変化や毎回の治療時の周辺臓器状態に応じて、アプリケータ形状や線量分布を再調整することは不可能である。これらの問題解決のために、治療時の患者の腫瘍・周辺臓器状態に合わせてフレキシブルに成形できるアプリケータと任意の線量分布を容易に作成できる新たな強度変調小線源治療システムが依然として求められている。

そこで、我々は症例によらずその時の患者状態に合わせて可変し、内部の任意位置に線源配置可能な可変型マルチチャンネルアプリケータを開発し導入することで、決まった形状・線源位置で可能な限り適した線量分布を目指す既存の手法とは異なるアプローチで、容易に患者毎に最適な強度変調小線源治療システムを構築できると考えた。本法の確立により、症例によらず腫瘍制御率の向上と副作用低減が容易に可能となり、より高精度な小線源治療の治療戦略を大きく発展させることが期待できる。

2. 研究の目的

本研究は、子宮頸癌や膣癌などの婦人科腫瘍において、症例毎に最適な線量分布による小線源放射線治療実現に向け、汎用性の高い可変型マルチチャンネルアプリケータを用いた容易な強度変調小線源治療システムを構築することである。婦人科領域の小線源治療において最適な線量分布作成における技術的課題の一つである、アプリケータの腔密着不足と線源配置位置が制限されているという技術的課題に対し、症例に合わせて形状が可変かつ自由な線源配置を可能とする汎用性の高い可変型マルチチャンネルアプリケータを用いる。この可変型かつ自由な線

源配置を可能としたアプリーケータを用いた強度変調小線源治療システムは、これまでにない全く新しい手法である。本システムを確立すれば、常にその時の患者状態に最適なアプリーケータ形状と任意の線量分布作成が容易となり、従来の小線源治療法では不可能であった治療時の患者状態に応じて腫瘍制御と副作用低減の両方に最適なさらに複雑な線量分布で治療を行う「強度変調小線源治療」の容易な実現が可能となり、より高精度な小線源治療の治療戦略を大きく発展させることが期待できる。

3. 研究の方法

(1) アプリーケータの腔密着度向上及び実用性の向上

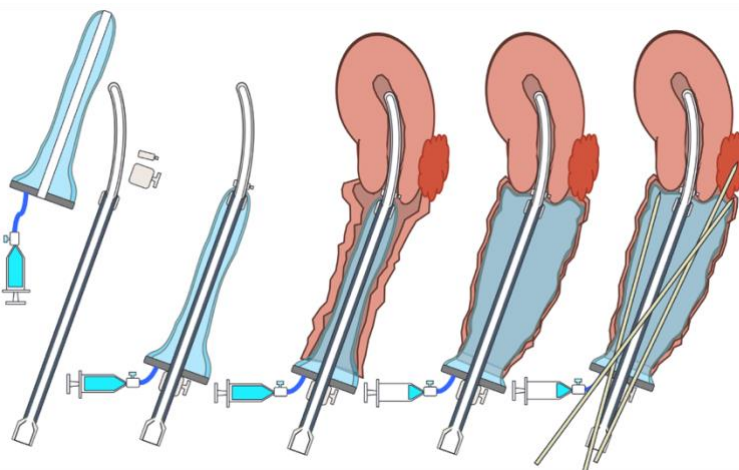
本研究では腔とアプリーケータの密着度をどれだけ高めることができるかが鍵となり、それによって臨床成績が変化する。そのため、様々な症例での密着度を評価しアプリーケータの形状や材質を検討した。

① アプリーケータ密着度評価用腔モデルおよび可変型女性骨盤部モデルの作成

既に小線源治療を施行した、複数症例の CT 画像から再現性の高い腔モデルを 3D プリンターで作成した。婦人科医の意見も聞きながら形状・固さの再現性を高め、実際の治療時と同じアプリーケータ挿入前後の CT を撮影し、症例 CT と比較することで再現性を確認した。本法の有用性評価のために、腔モデルと同様に直腸や膀胱などの周囲臓器モデルも作成した。

② 可変型マルチチャンネルアプリーケータの開発

下図のように伸展性の強いゴム状カバーを既存のアプリーケータに被せ、中に膨らむ注入剤を入れる形で本体を開発した。腔モデルへの密着度を評価しながらより密着性の高く、かつ挿入針に対する強度を確認しながらアプリーケータ形状及び材質を重点的に検討した。注入材は漏れ出した際の安全性を考慮し、人体に吸収される臨床用スペーサーゲルなどを検討した。刺入針は、挿入し易さや固定具合を確認しながら形状を改良した。これら開発物品は、小線源治療手技の経験が乏しい医師でも容易に使用できる仕様を目指し、「密封小線源治療 診療・物理 QA ガイドライン」に則して臨床利用に適するよう開発した。



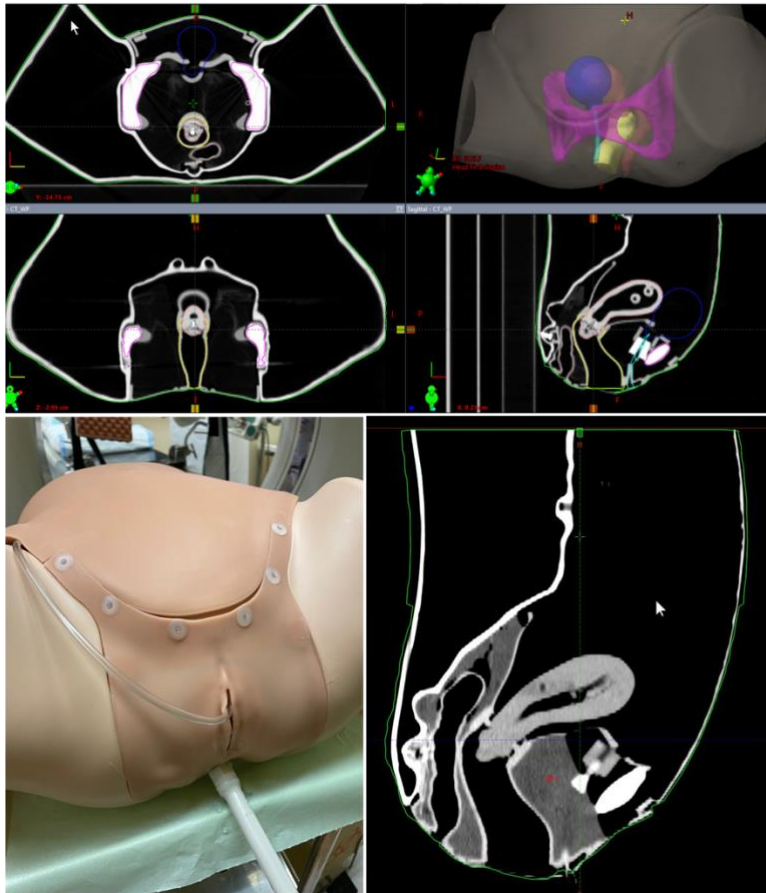
(2) 本法の有用性及び汎用性の評価

様々な症例・臓器状況における線量分布を、実際の治療装置に接続した本システムで作成し、従来のアプリーケータと比較評価し、改善していく。評価方法は、過去の文献で主に用いられている、腫瘍・腔・直腸・膀胱への線量を用いた。実際の臨床機と接続し、様々な症例及び患者状態（周辺臓器状態）で最適な任意線量分布作成し、本法の臨床的有用性を明らかにした

4. 研究成果

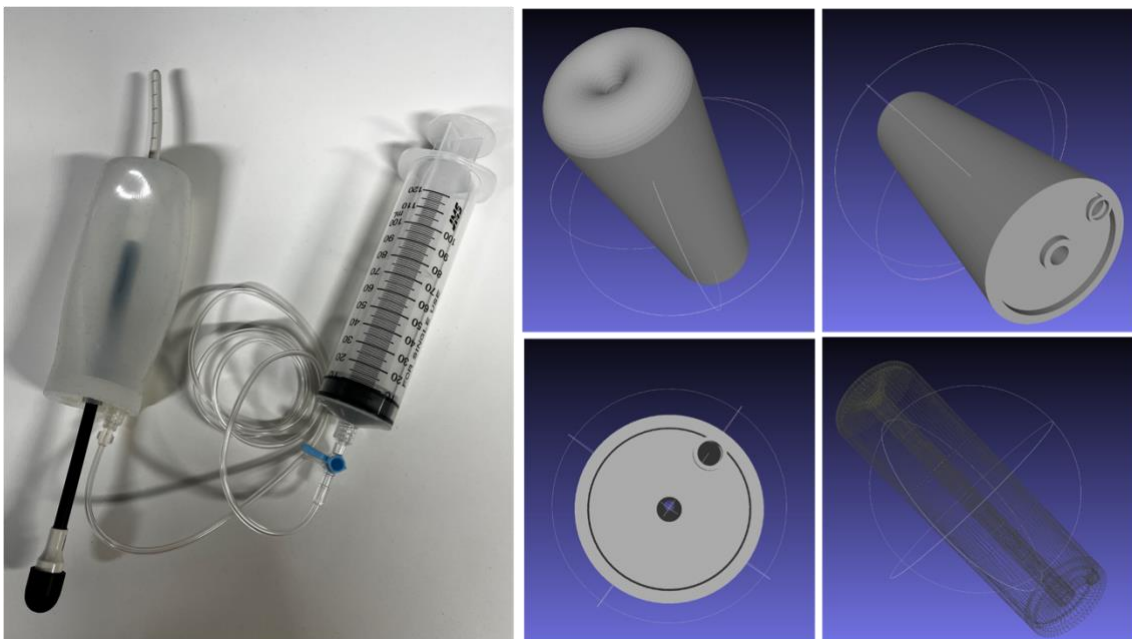
(1) アプリケータ密着度評価用膣モデルおよび可変型女性骨盤部モデルの作成

下図に示すように各臓器容量が可変で、各種医療用画像が取得可能なモデルを開発した。



(2) 可変型マルチチャンネルアプリケータの開発

アプリケータの臨床的機能評価を行い、改良と再機能評価を繰り返しを行い、アプリケータを完成させた。本研究により、オールインワンで様々な症例に対応可能な可変型マルチチャンネルアプリケータを開発した。これにより患者にも手技者にも有益な新しいアプローチでの小線源治療が可能となる。本研究の成果は現在論文化中である。



また、アプリケーション開発過程で婦人科超線源治療における問題点である線量評価方法の関わる線量合算システムを開発し、(下図) その成果は論文投稿中である。

RAL'S Dose Calculation Sheet for Individual Patient										Cell Information																
Patient Information										Must Input (every 1)			Automatic Calc. (Must Check every 1)													
Patient Name	患者 1	Site	子宮頸部	External Indication	External Indication	Total Dose (Gy)	200.0	200.0	15	###	3000.0	###	3000.0	Date	CTV ₁₀₀	GAS	EQD2 = 200 * n / (1.12 + n / 2)									
Patient ID	000000001	Purpose	根治	EBRT WP	EBRT CS	2000.0	200.0	10	###	2000.0	###	2000.0	at / J. Sol	10	3											
Technician	野内	Pathology	腸中上段癌	EBRT CS	2000.0	200.0	10	###	2000.0	###	2000.0	###	2000.0	Compliance	Rectum	Bladder	Small Bowel	Small Int.								
Appliator	T&O フレックサー	Spacer	なし	CS dose contribution (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	Goal (Gy)	9500	9500	9500	9500									
Dr. in charge	aaa	Duration of the series of EBRT	Start Date	23/01/01	End Date	23/02/01							Tolerance (Gy)	7500	9500	7500	7500									
Number of Fraction										1	2	3	4	5	6	7	8	Total	Remaining Dose (Gy)							
Treatment Day										24/01/01	24/01/02	24/01/04	24/01/05	24/01/06					6	100	0					
Plan Name										Plan1	Plan2	Plan3	Plan4	Plan5	Plan6											
OncoLogist										aaa	aaa	ccc	bbb	aaa	bbb											
Prescribed Dose (Gy)										600.0	600.0	600.0	600.0	600.0	600.0				3600.0	(Gy)						
Volume of CTV ₁₀₀ (cc)										40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0				Ave. 40.0	(cc)						
V100% @ Body (cc)										100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0				Ave. 100.0	(cc)						
Physical dose (Gy)										Rectum D ₁₀₀	327.0	492.7	439.0	419.0	327.0	492.7				2497.5						
										Bladder D ₁₀₀	370.0	483.6	430.0	473.0	481.0	483.6				2771.2						
										Sigmoid D ₁₀₀	445.0	422.0	391.5	368.0	445.0	422.0				2403.5						
										Small Bowel D ₁₀₀	310.0	304.1	300.0	320.0	320.0	304.1				1858.1						
										CTV ₁₀₀ D ₁₀₀	640.0	626.8	646.9	700.0	640.0	626.8				3880.5						
										CTV ₁₀₀ V ₁₀₀ (%)	93.7	92.4	95.9	97.4	93.7	92.4				Ave. 94.2	(%)					
EQD2 converted dose (Gy)										Rectum D ₁₀₀ (EQD2)	410.1	781.2	648.8	602.5	410.1	781.2	0.0	0.0		3633.9						
										Bladder D ₁₀₀ (EQD2)	495.8	757.9	627.8	731.3	751.3	757.9	0.0	0.0		4122.0						
										Sigmoid D ₁₀₀ (EQD2)	663.1	609.3	541.7	491.6	663.1	609.3	0.0	0.0		3577.9						
										Small Bowel D ₁₀₀ (EQD2)	378.2	367.3	360.0	396.8	396.8	367.3	0.0	0.0		2264.4						
										HR-CTV ₁₀₀ (EQD2)	874.7	849.7	887.8	991.7	874.7	849.7	0.0	0.0		5328.3						
Total Dose WP + BT (EQD2) (Gy)										Rectum D ₁₀₀ total (EQD2)	3410.1	4191.3	4840.1	5442.7	5852.7	6633.9	6633.9	6633.9		9533.9	-133.9	866.1				
										Bladder D ₁₀₀ total (EQD2)	3495.8	4253.7	4881.5	5612.8	6364.1	7122.0	7122.0	7122.0		878.0	1378.0					
										Sigmoid D ₁₀₀ total (EQD2)	3663.1	4272.3	4814.0	5305.6	5968.7	6577.9	6577.9	6577.9		-77.9	922.1					
										Small Bowel D ₁₀₀ total (EQD2)	3378.2	3746.5	4105.5	4502.3	4899.1	5266.4	5266.4	5266.4		713.6	1733.6					
										HR-CTV ₁₀₀ total (EQD2)	3874.7	4724.4	5612.2	6603.9	7478.5	8328.3	8328.3	8328.3								
CS dose is considered for total dose below										CS dose contribution (%)																
										WP+CS+BT	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Total Dose WP + CS + BT (EQD2) (Gy)										Rectum D ₁₀₀ total (EQD2)	5410.1	6191.3	6980.1	7640.7	7992.7	8633.9	8633.9	8633.9		9833.9	-133.9	866.1				
										Bladder D ₁₀₀ total (EQD2)	5495.8	6253.7	6881.5	7612.8	8364.1	9122.0	9122.0	9122.0		9122.0	866.1	422.0				
										Sigmoid D ₁₀₀ total (EQD2)	5663.1	6272.3	6814.0	7305.6	7968.7	8577.9	8577.9	8577.9		8577.9	-1077.9					
										Small Bowel D ₁₀₀ total (EQD2)	5378.2	5746.5	6105.5	6502.3	6899.1	7266.4	7266.4	7266.4		7266.4	866.1	-264.4				
										HR-CTV ₁₀₀ total (EQD2)	5874.7	6724.4	7612.2	8603.9	9478.5	10328.3	10328.3	10328.3								

<引用文献>

- 1) Richardson S et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78: 276-279.
- 2) Rajni Sethi et al., Journal of Contemporary Brachytherapy, 2016

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 Takahito Chiba
2. 発表標題 Dosimetric effects of air pockets around vaginal cylinder in HDR-Brachytherapy with heterogeneity corrected dose calculation
3. 学会等名 第121回日本医学物理学学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 千葉貴仁
2. 発表標題 婦人科HDR小線源治療における患者線量管理ツールの開発と初期運用報告
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会小線源治療部会第23回学術集会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------