

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 18 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462917

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Preventing complications from high-dose rate brachytherapy during the treatment of mobile tongue cancer via the application of a modular lead-lined spacer

研究代表者

村上 秀明 (Murakami, Shumei)

大阪大学・歯学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00263301

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：舌癌に対して、後装填方式による小線源を用いた組織内照射による放射線治療を行う際、舌癌病巣に近接する歯肉や下顎骨の線量が大きくなり、重篤な副作用が出現していた。本研究では、新しい材料と作成方法による新型防護装置を考案し、正常組織への線量を大幅に減弱することが可能となった。本装置を舌癌患者20名に応用したところ、急性の副作用は全く起こらず、本装置の有用性が明になった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to point out the advantages and drawbacks of high-dose rate brachytherapy in the treatment of mobile tongue cancer and indicate the clinical importance of modular lead-lined spacers when applying this technique to patients. First, all basic steps to construct the modular spacer are shown. Second, we simulate and evaluate the dose rate reduction for a wide range of spacer configurations. With increasing distance to the source absorbed doses dropped considerably. Significantly more shielding was obtained when lead was added to the spacer and this effect was most pronounced on shorter (i.e. more clinically relevant) distances to the source. In conclusion, the modular spacer represents an important addition to the planning and treatment stages of mobile tongue cancer using HDR-ISBT.

研究分野：歯科放射線学

キーワード：放射線治療 組織内照射 舌癌

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 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く、また、歯科医師のみで口腔癌に対する小線源による組織内照射に取り組んでいる施設は国外でもほとんどない。このような現状の中で、口腔癌の放射線治療における治療成績の向上に関する研究は多く認められ、その副作用に関する報告は散見されるが、この副作用を防御する装置についての報告は、現在のところ認められない。

(2) これまで我々は、25年以上にわたって2000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(Radiother Oncol. 2003、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、舌癌の小線源を用いた組織内照射による放射線治療で、腫瘍に対する高い局所制御率を認める一方、下顎骨への吸収線量の増加のため下顎骨骨髄炎が発生したり骨髄壊死に陥ってしまったりする症例を少なからず経験している。研究代表者が舌癌の小線源による放射線治療を始めた頃は、低線量率のイリジウム製のワイヤを用いていたが、下顎骨の線量を考慮に入れず照射を行っていたため、高頻度で下顎骨骨髄炎や骨髄壊死を経験した。その後、スペーサと呼ばれる歯科用印象剤を用いたシリコン製の装置を舌癌原発巣と下顎骨の間に挿入し、その間の距離をとることで、下顎骨の吸収線量を軽減させ、この効果で下顎骨骨髄炎や骨髄壊死の頻度は減少した。しかしながら、スペーサを用いた現在でもこれらの有害事象は出現している。さらには、舌癌の組織内照射後は、その被曝線量の大きさから、隣接部位の歯の抜去が禁忌となっていて、歯科医療界でも問題となっている。

一昨年より応募者らが所属する施設にIMRT装置が導入され、これを使った外部照射を口腔癌に対して始めた。この装置に付属するソフトウェアを用いて、舌癌原発巣と下顎骨の間に放射線減弱係数の高い材料を挿入した場合の下顎骨吸収線量を概算計算すると、50%程度に、すなわち30~35 Gyに減弱できる可能性が示唆された。しかしながら、このソフトウェアは外部照射専用のもので、小線源を用いた組織内照射の場合を、正確にかつ詳細にシミュレートできていない。正確にシミュレートするにはMonte Carlo法を用いた計算が必須である。もしくは線量を実測必要がある。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究では、舌癌に対する小線源を用いた組織内照射の際に、舌に隣接する下顎骨等の臓器・組織の吸収線量を大幅に軽減させる装置を開発し、その最適な材料と形状を追求することを目的とした。

これにより、舌癌の小線源組織内照射時の下顎骨骨髄炎や骨髄壊死の頻度や程度を減少させることが可能となると考えた。

(2) 具体的には、1)小線源を用いた組織内照射専用の放射線治療計画ソフトウェアを用いて、下顎骨の吸収線量を低減させるには、どのような材料が適切で、どのような形態の新型装置が効果的かを明らかにすること、2)臨床と照合し、適切な新型装置の形状と材質を明らかにすること、即ち、新型装置は短時間ではあっても口腔内に直接装着するので、口腔内での安定性と安全性が必要不可欠である。さらに、小線源を用いた組織内照射の治療計画は、CTデータを用いて行うので、例えば鉛を新型装置の材料として用いると、金属アーチファクトによって治療計画そのものが立案できなくなる。これらの矛盾を解決できる方法を追及すること、3)ファントム上で、新型装置を適用した場合の下顎骨線量の低減効果を明らかにすること、即ち、乾燥頭蓋骨(下顎骨)を用いて、舌癌の状態を再現し、候補となる新型装置を模擬舌癌と下顎骨の間に挿入し、実際と同じ状況で照射を行い、線量計を用いて下顎骨および周辺隣接組織の吸収線量を測定し、最も効果的な新型装置を追及すること、を研究目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 計算機上でのシミュレーション  
今回購入予定のワークステーションに、購入予定の小線源放射線治療三次元計画ソフトウェアであるEPIDoseをインストールした。その計算機上で、種々の金属材料を舌癌原発巣と下顎骨の間に挿入したとした場合の下顎骨の線量分布図を作成し、下顎骨の各部位での吸収線量を評価した。舌癌は辺縁に発生するのが90%を超えるので、辺縁部に発生するものとし、大きさを下記のごとくと仮定した。

### ・Single-plane 法

腫瘍の厚さ：1 cm、腫瘍の長径：5 cm、腫瘍の深さが3 cm

### ・Double-plane 法

腫瘍の厚さ：2 cm、腫瘍の長径：5 cm、腫瘍の深さが3 cm

以上の線源配置で、評価線量ポイントを外側線源より5 mm 外方としたときの腫瘍線量が60 Gyとなるように設定した。

次に、腫瘍の長径や深さと同じ長さで、厚みを変えた新型装置を仮定設定する。厚みは、5 mm から5 mm 刻みで3 cm までの6種類とする。

放射線治療計画ソフトウェアEPIDoseにおいて、設置する物体の実効原子番号を、理科年表より可能性のある金属材料の実効原子番号を入力し、線量分布図を作成した。

(2) 新型装置の材料として、原子番号が大きいものが放射線(ガンマ線)を減弱する効果が高いので選択すべき所であるが、口腔内

に装着することを考慮すれば、鉛のような口腔内で安定性の低いものはそのままでは使えない。さらに、小線源を用いた組織内照射の治療計画は、新型装置を挿入している状態でのCT画像データを使用する。ところが大きな実効原子番号の材料では、金属アーチファクトが大きく出現し、腫瘍の位置や、線源が通過するチューブの位置すら把握できない可能性がある。そこで、新型装置の外装一層を歯科用レジンで作成し、その内部に溶かした金属を流し込み、成形したものを装填した。鉛を溶解機で液状とし、レジンの融点以下の状態でレジン外装部の内部に流し込んだ。さらに、銀を新型装置の形状に鑄造し、その外装をレジンで覆った。鉛の溶解以外の操作・手技は、すでに当院が備えている歯科用技工装置や鑄造機を使用した。技術的に、金属部が口腔内に露出しないことが可能となったので、計算機上でMonte Carlo法を用いてシミュレートした。

#### 4. 研究成果

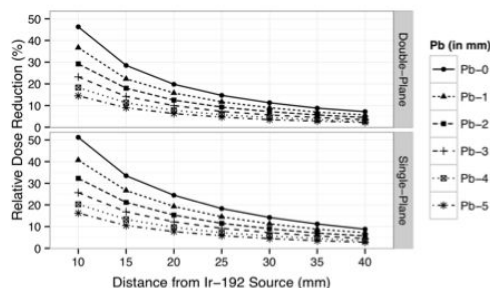
##### (1) Monte Carlo法によるシミュレーション

###### ・Single-plane法

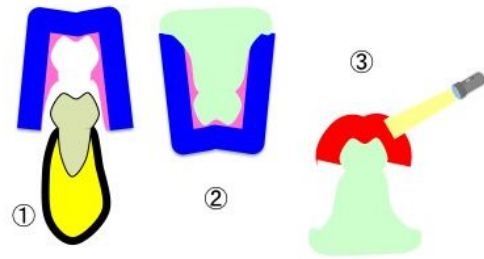
外側の線源より5 mm 外側のポイントで60 Gyとした際、装置を挿入しない場合は、10 mmのポイントで31 Gy、20 mmのポイントで15 Gy、30 mmのポイントで9 Gyとなった。鉛の厚さを2 mmとした装置を挿入した場合、10 mmのポイントで19 Gy、20 mmのポイントで9 Gy、30 mmのポイントで5 Gyとなった。また、鉛の厚さを5 mmとした装置を挿入した場合、10 mmのポイントで10 Gy、20 mmのポイントで5 Gy、30 mmのポイントで3 Gyとなった。

###### ・Double-plane法

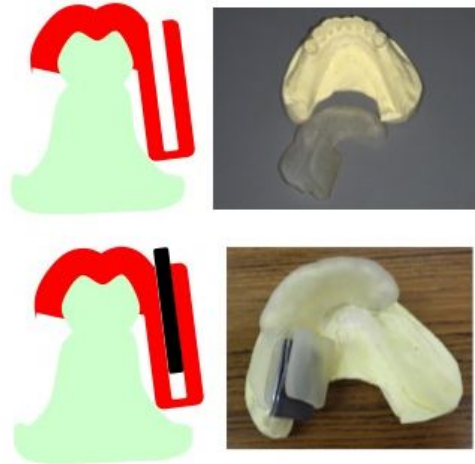
外側の線源より5 mm 外側のポイントで60 Gyとした際、装置を挿入しない場合は、10 mmのポイントで28 Gy、20 mmのポイントで12 Gy、30 mmのポイントで7 Gyとなった。鉛の厚さを2 mmとした装置を挿入した場合、10 mmのポイントで18 Gy、20 mmのポイントで8 Gy、30 mmのポイントで4 Gyとなった。また、鉛の厚さを5 mmとした装置を挿入した場合、10 mmのポイントで9 Gy、20 mmのポイントで4 Gy、30 mmのポイントで2 Gyとなった。



(2) 下顎骨線量低減装置の作成方法  
まず、患者の歯列の印象を、アルジネート印象剤で採得する。次に、液状の硬石膏を印象剤に流し込み、歯列模型を作成する。

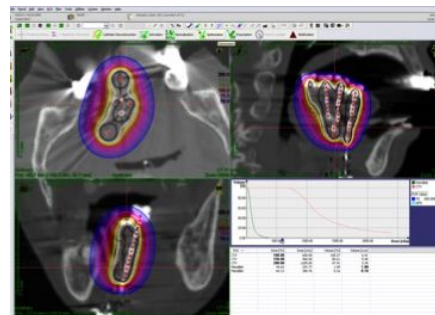


次に、保持部の作成のため、シート状レジンを歯列に圧接し、光照射によって硬化させる。次に、防護部の作成のため、塊状レジンを下顎骨舌側に構築し、光照射によって硬化させる。硬化後に、歯科用スタンプバーにて、溝を掘り、鉛を流し込むか、厚みの決まった既成の鉛板を挿入する。



最後に、溝にレジンを流し込み、光硬化により完成する。

(3) 患者応用時の線量分布  
患者へ応用した際の線量分布と装置を装着した図を示す。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

Murakami S, Verdonschot R, Kakimoto N, Sumida I, Fujiwara M, Ogawa K, Furukawa S. Preventing complications from high-dose rate brachytherapy during the treatment of mobile tongue cancer via the application of a modular lead-lined spacer. PLOS ONE [査読有り] Accepted, in press

Shimamoto H, Sumida I, Kakimoto N, Marutani K, Okahata R, Usami A, Tsujimoto T, Murakami S, Furukawa S, Tetradis S. Evaluation of the scatter doses in the direction of the buccal mucosa from dental metals. J Appl Clin Med Phys. [査読有り] 16(3):5374. DOI: 10.1120/jacmp.v16i3.5374.

Sumida I, Yamaguchi H, Kizaki H, Yamada Y, Koizumi M, Yoshioka Y, Ogawa K, Kakimoto N, Murakami S, Furukawa S. Evaluation of imaging performance of megavoltage cone-beam CT over an extended period. J Radiat Res. [査読有り] 55(1):191-9. DOI: 10.1093/jrr/rrt100.

〔学会発表〕(計11件)

Murakami S, Kakimoto N, Fuchihata H, Kishino M. Radiation therapy for tongue cancer. 2013 Chonnam National University Special Seminar

村上秀明. 口腔腫瘍放射線治療に必要な放射線物理. 口腔放射線腫瘍教育研修会

柿本直也, 隅田伊織, 村上秀明, 古川惣平. 舌癌高線量率組織内照射における造影 CT based prescription の試み. 第55回日本歯科放射線学会学術大会

村上秀明. シンポジウム「口腔癌の放射線治療戦略」. 第69回日本口腔科学会学術集会

辻本友美, 宇佐美亜衣, 島本博彰, 隅田伊織, 中谷温紀, 内山百夏, 北森秀希, 柿本直也, 村上秀明, 古川惣平. 口腔癌患者に対する術後放射線治療成績. 日本歯科放射線学会. 第56回学術集会

村上秀明, 柿本直也, 笹井正思, 中谷温紀, 島本博彰, 辻本友美, 岡畑諒子, 丸谷佳右, 岩本悠里, 古川惣平. 高線量率組織内照射による舌癌放射線治療時の新しいスペーサ. 日本歯科放射線学会. 第56回学術集会

Tsujimoto T, Shimamoto H, Kakimoto N, Murakami S, Furukawa S. POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY FOR ORAL CANCER PATIENTS WITH HIGH RISK OF RECURRENCE. 2015 ICDMFR, The

20th International Congress of Dento-Maxillo-Facial Radiology

Tomita S, Murakami S, Tsujimoto T, Shimamoto H, Kakimoto N. A MODULAR SPACER FOR THE TREATMENT AND 3D-CT PLANNING OF TONGUE CANCER USING INTERSTITIAL BRACHYTHERAPY. 2015 ICDMFR, The 20th International Congress of Dento-Maxillo-Facial Radiology

村上秀明. 口腔癌の診断と治療. 第45回教育研修会(2016年口腔四学会合同研修会)

Shimamoto H, Sumida I, Marutani K, Okahata R, Tsujimoto T, Tomita S, Kakimoto N, Murakami S, Furukawa S. Evaluation of scatter dose from dental materials in head and neck radiation therapy. 2013 ICDMFR, The 19th International Congress of Dento-Maxillo-Facial Radiology

Shimamoto H, Sumida I, Okahata R, Tsujimoto T, Kakimoto N, Murakami S, Furukawa S. Evaluation of scatter doses from dental metals. 64th AAOMR

〔図書〕(計1件)

監修: 淵端孟, 祖父江鎮雄, 西村康, 村上秀明, 第3版 歯科医学の基礎、永末書店

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

村上秀明 (MURAKAMI, Shumei)  
大阪大学・大学院歯学研究科・准教授  
研究者番号: 00263301

(2) 研究分担者

柿本直也 (KAKIMOTO, Naoya)  
大阪大学・歯学部附属病院・講師  
研究者番号: 50324794

内山百夏 (UCHIYAMA, Yuka)  
大阪大学・大学院歯学研究科・助教  
研究者番号: 80322171

辻本友美 (TSUJIMOTO, Tomomi)  
大阪大学・大学院歯学研究科・助教  
研究者番号: 00263301

(3) 連携研究者

なし