

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861572

研究課題名(和文) 頭頸部癌のIMRTにおける口腔乾燥症に対する客観的な画像評価法の確立

研究課題名(英文) Establishment of an objective image assessment method for xerostomia induced by IMRT for head and neck cancer

研究代表者

島本 博彰(Shimamoto, Hiroaki)

大阪大学・歯学部附属病院・助教

研究者番号：30448112

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：頭頸部癌患者の放射線治療開始前、30Gy照射時、終了後1ヶ月時における各大唾液腺のCTおよびMRI画像について、CT画像で各唾液腺の体積、CT値、造影率を、MRI画像でT1強調画像、T2強調画像、拡散強調画像の信号変化率を算出した。結果、経時的な唾液腺体積の減少、CT値の減少、造影率の増加、T1強調画像における信号低下、T2強調画像における信号上昇、拡散強調画像におけるADC(apparent diffusion coefficient)値の上昇を認めた。これらの画像パラメータと唾液分泌量との間にある程度の関連を認めため、口腔乾燥症に対する客観的な画像評価法を確立できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：CT and MRI were performed in head and neck cancer patients treated with radiation therapy (RT) before RT, at 30 Gy during RT and one month after RT. Each major salivary gland volume, CT value and contrast enhanced ratio on the CT images and signal change rate on the T1 weighted MR images, the T2 weighted MR images and the diffusion weighted MR images were calculated. As a result, temporal decrease of the volumes and the CT values, the increase of the contrast enhanced ratios, the signal decrease on the T1 weighted images, the signal increase on the T2 weighted images, and the increase of the ADC (apparent diffusion coefficient) value on the diffusion weighted images were shown. An objective image assessment method for xerostomia induced by RT might be able to establish because some association were found between these imaging parameters and saliva flow.

研究分野：歯科放射線

キーワード：放射線治療 頭頸部癌 IMRT 口腔乾燥症

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌に対する放射線治療は、形態および機能温存の目的やその良好な治療成績から広く行われているが、唾液腺が照射野に含まれる場合、唾液分泌障害による口腔乾燥症は必発の有害事象であり、治療中のみならず治療後も続くため、患者のQOLに大きな影響を与える。さらに、唾液分泌障害により味覚障害、齶蝕や歯周病の増加、咀嚼嚥下障害等も生じてくる。近年、強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy; IMRT) が頭頸部癌にも応用されるようになってきた。従来の放射線照射法では腫瘍の形状が不整形で複雑な場合、腫瘍周囲の正常組織や臓器にも腫瘍と同じ線量が照射されてしまい、腫瘍制御率を高率に維持しながら合併症を低く抑えることが困難であった。IMRTは照射野内の放射線の強度を変化させる照射方法で、本法により腫瘍への線量を担保しつつ唾液腺を含む正常組織への線量を減少させることにより、唾液分泌障害を軽減することが可能となった。

Eisbruchらは唾液分泌障害を軽減するために、IMRTにより耳下腺の平均吸収線量を26グレイ以下に抑えることを推奨している (Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;45(3):577-87.)。しかしながら、唾液分泌量には耳下腺だけではなく顎下腺や舌下腺、さらには小唾液腺の平均吸収線量も関与している (下図)。また、Wangらは耳下腺および顎下腺の平均吸収線量と、耳下腺および顎下腺の放射線治療前後での体積縮小率の間には正の相関があると報告している (Laryngoscope. 2009;119(10):1966-74.) (下図)。

唾液分泌障害による口腔乾燥症の評価方法にはアンケートによる患者の自覚的評価や安静時唾液量測定 (吐唾法、ワッテ法)、刺激唾液量測定 (ガムテスト、サクソテスト)、口腔水分計による口腔粘膜の水分測定等があるが、口腔乾燥症の画像的な評価に関する報告はこれまでほとんどない。Teshimaらは従来の照射法において、唾液分泌量とCT画像における耳下腺の放射線治療前後での体積縮小率の間での正の相関を報告した (Jpn J Clin Oncol. 2010;40(1):42-6.) (下図)。しかしながら、IMRTにおける唾液分泌量の変化と唾液腺の体積変化との関連性について従来の照射法と比較して経時的に評価した報告は世界的に見ても存在しない。

また、Houwelingらは耳下腺および顎下腺の平均吸収線量と、耳下腺および顎下腺のT2強調MR画像の信号強度との間に正の相関があると報告している (Radiother Oncol. 2011;100(3):386-9.) (下図)。さらにHouweling、DirixらはT1強調画像、T2強調画像、ダイナミック造影MR画像、拡散強調画像における放射線治療前後での耳下

腺および顎下腺の信号変化を報告している (Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71(5):1365-71.)。以上の報告より、CTおよびMR画像を用いて唾液腺の信号強度を測定することで、唾液分泌量を客観的に評価できると考えられる (下図)。



### 2. 研究の目的

頭頸部癌のIMRTにおける治療前、中、後の唾液分泌量を測定する。

CTおよびMR画像を用いて放射線治療によって生じる唾液腺の体積および信号強度の変化を測定し、唾液分泌量との関連性を経時的に評価する。

より口腔乾燥症の発現および経過を明らかにし、さらに口腔乾燥症の客観的な画像評価法を確立することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 口腔乾燥症のアンケートの記入、安静時吐唾法、ガムテストによる唾液量の測定および口腔水分計による口腔粘膜の水分測定

自覚的評価として、口腔乾燥度や唾液粘調度についてアンケート項目をVisual analog scale法にて患者自身にアンケート用紙を記入してもらった。

他覚的評価である唾液量測定方法は、安静時唾液量測定として吐唾法、刺激唾液量測定としてガムテスト、および口腔水分計を用いて測定した。安静時吐唾法は患者が座ったまま咀嚼せず安静な状態で、自然に流出する唾液をコップに採取し、コップに溜まった唾液量を測定した。ガムテストは無味のガムをかみながら10分間唾液を採取する方法で、自然に流出する唾液をコップに採取し、コップに溜まった唾液量を測定した。口腔水分計は(株)ライフのMucus (管理医療機器:クラス)を用いた。これはコンデンサーの原理を応用したもので、口腔粘膜に含まれる水分量に依存する静電容量を計測し、測定した静電容量を数値化して表示する機器で、客観的に水分量を測定できる。口腔粘膜、舌粘膜にプローベを約2秒間接触させて27mA (80mW)の微小電気をプローベに流して粘膜下約50μmの静電容量を測定することで、口腔粘膜内の水分量を測定する。本製品は短時間で正確な測定が可能で、患者への負担もなく日常診療で口腔乾燥症の診断に非常に有効な機器である。口腔乾燥症の自覚的、他覚的評価は以下の図のような時期に行った。



(上向き矢印は画像評価時期を示す)

## (2)CT およびMR 画像による唾液腺の評価 (放射線治療による唾液腺の体積や信号強度の変化)

唾液腺の画像評価に関してはCTおよびMRIを用いて行った。CTでは各唾液腺に関して体積、CT値および造影率(造影前後でのCT値の変化率)を算出した。MRIではT1強調画像、T2強調画像および拡散強調画像を撮像する。指標マーカーを装着した状態で撮像し、T1強調画像およびT2強調画像ではマーカーの信号強度と各唾液腺の信号強度比を用い、拡散強調画像ではADC値を算出して評価した。画像評価時期は上図の上向き矢印の時期とした。

## (3)照射方法による唾液分泌量、唾液腺体積や信号変化の比較

放射線治療装置はONCOR Impression Plus (Siemens社)を用いた。照射方法はIMRTあるいは従来法である3次元原体照射を用いた。そこで、耳下腺と顎下腺の平均線量をこれら2方法で比較し、さらに照射法の違いによって自覚的、他覚的な唾液分泌量と、CTおよびMR画像による放射線治療前後での唾液腺の体積や信号強度の変化率が異なるかどうかについても検討した。

## 4. 研究成果

### (1)口腔乾燥症のアンケートの記入、安静時吐唾法、ガムテストによる唾液量の測定および口腔水分計による口腔粘膜の水分測定

放射線治療を施行した合計35例(3次元原体照射:30例、IMRT:5例)について、口腔乾燥症のアンケート、吐唾法、ガムテストおよび口腔水分計を用いた測定を経時的に行った。その結果、吐唾法およびガムテストでは照射期間中において比較的早期に唾液量は減少し、照射終了後は経時的に増加したものの、照射前の唾液量にまで回復することなく終了後1年以内にプラトーに達した。アンケートのVAS値は唾液量と相関していた。口腔水分計の計測値は唾液量との関連性が乏しく、特に照射期間中に唾液量は減少している場合でも計測値が上昇している場合も認められた。これは照射中の粘膜炎による浮腫性変化を反映していると考えられた。

### (2)CT およびMR 画像による唾液腺の評価 (放射線治療による唾液腺の体積や信号強度の変化)

各唾液腺の画像評価に関しては、CTおよびMRIを用いて放射線治療の開始前、30Gy照射時、終了後1ヶ月時点のデータが全例で得られた。CT画像上で各唾液腺の体積、CT値および造影率(造影前後でのCT値の変化率)を、MRIではT1強調画像、T2強調画像および拡散強調画像における信号変化率を算出した。その結果、経時的な唾液腺体積の減少、CT値の減少、造影率の増加、T1強調画像における信号低下、T2強調画像における信号上昇、拡散強調画像におけるADC

値の上昇が認められた。これら画像パラメータと唾液分泌量との間にある程度の関連を認めた。今後、終了後3-24ヶ月での画像データを蓄積し、各種画像パラメータと唾液分泌量との長期的な関連性について引き続き検討する。

### (3)照射方法による唾液分泌量、唾液腺体積や信号変化の比較

IMRT症例に関しては、耳下腺線量を減少できた症例を認めたものの、症例数が5例と少なく、3次元原体照射症例との唾液分泌量、唾液腺体積や信号変化の比較に関しては今後さらに症例数を蓄積させる必要がある。

## 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6件)

Murakami S, Verdonschot RG, Kataoka M, Kakimoto N, Shimamoto H, Kreiborg S. A standardized evaluation of artefacts from metallic compounds during fast MR imaging. Dentomaxillofac Radiol. 査読有. 2016;45(8):Epub.

10.1259/dmfr.20160094

島本博彰、柿本直也、Jira Kitisubkanchana、辻本友美、隅田伊織、中谷温紀、内山百夏、村上秀明、古川悠平. 口腔癌の化学放射線療法による白血球減少症に対する Cepharanthine および Z-100 投与の臨床効果:動注化学療法と静注化学療法の比較. 歯科放射線. 査読有. 2015; 55(1):60-67.

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. 2015;16(3):233-43.

10.1120/jacmp.v16i3.5374

ほか3件

[学会発表](計23件)

Shimamoto H, Sumida I, Majima M, Senda Y, Usami A, Iwamoto Y, Marutani K, Okahata R, Tsujimoto T, Kakimoto N, Murakami S. Radiation-induced changes of ADC values for the head and neck organ. The 67th Annual Session of the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology. 2016.09.29. Hyatt Regency

Scottsdale Resort and Spa,  
Scottsdale, Arizona, USA  
島本博彰、隅田伊織、岩本悠里、千田  
百合絵、丸谷佳右、岡畑諒子、宇佐  
美亜衣、辻本友美、柿本直也、村上秀  
明. 頭頸部放射線治療前後における  
各臓器の ADC 値の変化: 吸収線量との  
関係. 日本歯科放射線学会第 57 回学  
術大会. 2016.06.18. 大阪国際会議場、  
大阪

Tsujimoto T, Shimamoto H, Kakimoto  
N, Murakami S, Furukawa S.  
Postoperative radiotherapy for oral  
cancer patients with high risk of  
recurrence. The 20th International  
Congress of Dentomaxillofacial  
Radiology. 2015.08.27.

CentroParque Convention and  
Conference Center, Santiago, Chile  
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-ONCOR Impression Plus 導入後. 日  
本歯科放射線学会第 56 回学術大会.  
2015.06.07. 仙台市戦災復興記念館、  
仙台

辻本友美、丸谷佳右、岡畑諒子、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. 口腔癌患者新鮮  
例に対する外部放射線治療成績  
-ONCOR Impression Plus の初期使用経  
験. 日本歯科放射線学会第 34 回関西  
九州合同地方会. 2014.12.06. 長崎ブ  
リックホール、長崎

ほか 18 件

## 6 . 研究組織

### (1) 研究代表者

島本 博彰 (SHIMAMOTO, Hiroaki)

大阪大学・歯学部附属病院・助教

研究者番号 : 3 0 4 4 8 1 1 2