



放射線治療用マウスピースの開発と画像誘導放射線治療を用いた患者ポジショニング精度評価に関する研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2024-03-11 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 坂本, 昌隆 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000114

浜松医科大学 博士論文

放射線治療用マウスピースの開発と画像誘導放射線治療を
用いた患者ポジショニング精度評価に関する研究

2023 年 2 月

浜松医科大学医学系研究科

光医工学共同専攻

E20003 坂本 昌隆

目次

第1章 緒言

1-1 放射線治療の役割	----- 4
1-2 放射線治療における標的定義	----- 4
1-3 患者セットアップエラー	
1-3-1 系統誤差と偶発誤差	----- 6
1-3-2 セットアップマージンの算出	----- 6
1-4 画像誘導放射線治療(IGRT)	
1-4-1 IGRT の定義と位置照合方法	----- 8
1-4-2 IGRT に利用される画像取得装置	----- 9
1-5 放射線治療における熱可塑性シェル固定	----- 10
1-6 放射線治療における口腔内スペーサーの利用	----- 11
1-7 頭部および頭頸部の患者固定における問題点	----- 13

第2章 本研究の目的	----- 13
------------	----------

第3章 方法

3-1 新しい放射線治療専用マウスピースの設計	----- 13
3-2 マウスピース素材の X 線減弱の評価	----- 13
3-3 マウスピースに使用する歯科用印象材の評価	
3-3-1 歯科用印象材の種類による CT 値の変化	----- 15
3-3-2 歯科用印象材の種類による X 線質の変化	----- 16
3-4 MRI 撮像によるマウスピースの体動抑制機能の評価	----- 16
3-5 MRI 撮像によるマウスピースの舌圧迫機能の評価	----- 17
3-6 マウスピースによる患者固定精度の評価	
3-6-1 患者群	----- 17
3-6-2 患者固定システム	----- 17
3-6-3 IGRT とセットアップエラーの記録	----- 18
3-6-4 セットアップエラーの解析と PTV マージンの評価	----- 18
3-6-5 統計解析	----- 19

第4章 結果

4-1 開発した放射線治療用マウスピースの特徴	----- 19
4-2 マウスピース素材による X 線減弱について	----- 19
4-3 マウスピースに使用する歯科用印象材について	----- 19

4-4 マウスピースの体動抑制機能について	----- 20
4-5 マウスピースによる舌圧迫機能について	----- 20
4-6 マウスピースによる患者固定精度について	----- 21
第5章 考察	----- 21
第6章 結論	----- 27
参考文献	----- 28
図・表	----- 31
謝辞	----- 52
研究業績	----- 52

第1章 緒言

1-1 放射線治療の役割

放射線治療は手術、化学療法と並び、がん治療における三本柱の一つであり、その目的は、腫瘍に放射線を集中的に照射するとともに、周囲の正常組織への影響を出来る限り低減させることで、腫瘍の局所制御と患者の生活の質(quality of life: QOL)とのバランスを適切に取りながら、がんを根治あるいは症状の緩和を行うことである。この目的のために、様々な症例に応じて照射部位や範囲、照射技術、処方線量と分割回数など、最適な放射線治療計画を立案し、それを適切に実施していくことが求められる。

1-2 放射線治療における標的定義

放射線治療計画を立案するにあたり、治療を行う標的体積を三次元的に抽出する必要がある。医療分野には様々なイメージングシステムが利用されているが、放射線治療では主にコンピュータ断層撮影 X 線装置(computed tomography: CT, 以下, X 線 CT 装置)が利用される。X 線 CT 装置により取得された患者の三次元的な画像データより、必要な標的体積や周囲の正常組織の描出が行われる。

放射線治療における標的体積の定義は国際放射線単位測定委員会(International Commission on Radiation Units and Measurement: ICRU)Report 50¹⁾および Report 62²⁾に示されている。さらに、近年では体幹部定位放射線治療(stereotactic body radiotherapy: SBRT)や強度変調放射線治療(intensity modulated radiotherapy: IMRT)などの高精度な照射技術の普及に伴って、新たに Report 83³⁾も公表されており、日本放射線腫瘍学会(Japanese Society for Radiation Oncology: JASTRO)が発刊している放射線治療計画ガイドライン 2020⁴⁾でも説明されている。Fig.1 には放射線治療計画を立案する際の各標的体積の概念図を示す。

肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

腫瘍の存在位置やその進展の程度が肉眼的に確認できる体積を示す。GTV は臨床的な所見や様々なモダリティにより得られた医用画像を基に決定され、TNM 分類に用いられる基準と一致していることが推奨されている。

臨床的標的体積(clinical target volume: CTV)

GTV に対して、治療が必要とされる潜在的な悪性腫瘍の領域を加味した体積から決定される。腫瘍の境界部分が肉眼的に明らかでない場合においては、GTV にその領域を加えて CTV と定義する。

体内標的体積(internal target volume: ITV)

CTV に対して、心拍、呼吸、嚥下や蠕動などの予想される体内臓器の動きによる影響を考慮した範囲(internal margin: IM)を考慮して付加する体積のことを示す。ITV は CTV と IM を含んだ体積として定義されている。

計画標的体積(planning target volume: PTV)

ITV に対して、患者ポジショニングに関する位置誤差を考慮した範囲(setup margin: SM)を付加した体積を示す。SM は毎回の治療における患者ポジショニングの再現性や放射線治療システムに由来した幾何学的精度を考慮して設定される必要があり、治療施設毎に設定が異なる。実際の臨床現場では、腫瘍制御と正常組織の有害事象リスク等を考慮して、放射線治療医が決定している。PTV は CTV に処方線量が確実に照射されるように設定されなければならない領域である。

危険臓器(organ at risk: OAR)

治療計画の立案や処方線量の決定に大きく関わってくる可能性がある正常組織を示す。OAR には脊髄神経や腸管に代表されるような、その臓器の一部が障害を受けると臓器自体が機能不全になってしまう「直列臓器」と、肺や腎臓に代表されるような、その臓器の一部が障害を受けても残りの部分で機能を補うことができる「並列臓器」に分類される。

計画的危険臓器体積(planning organ at risk volume: PRV)

放射線によって重篤な有害事象が生じる可能性のある OAR に対して、治療期間を通じての患者ポジショニングによる誤差を考慮した範囲を付加した体積を示す。PRV は特に直列臓器で重要とされ、PTV と PRV が重複するような症例では、処方線量や分割回数の検討を行い、どちらの線量制約を満たすことを優先させるべきなのかを考慮に入れて治療計画が立案される。

放射線治療では、これらの標的体積への照射が正確に実施されるように、最適な患者固定具を利用することや画像誘導放射線治療(image-guided radiotherapy: IGRT)を行うことで、患者ポジショニングの再現性を高める工夫が行われている。また、SM を縮小させることができれば、正常組織へ照射される線量を減らすとともに、標的体積への線量増加による腫瘍制御率の向上や有害事象の低減にも繋がる。

1-3 患者セットアップエラー

1-3-1 系統誤差と偶発誤差

放射線治療では、治療計画から照射までの各プロセスにおいて、治療位置や患者体位に依存した不確かさが生じる。これらの不確かさは、個々の要素では小さくとも関係する全ての不確かさを合成した場合では、治療精度に影響を与える「エラー」となる可能性があることに注意が必要である。

この「エラー」には、その過程において固有に生じる系統誤差(systematic error)と照射の段階で生じる予測することが困難な偶発誤差(random error)に分類される。

系統誤差の要因には、治療計画過程における標的臓器の描出、CT 装置や治療システムの機械的精度、生理的運動や治療期間中の体重減少や体形変化などの患者側の要因等が挙げられる。また、偶発誤差の要因には、患者固定方法の再現性、患者の予期せぬ体動、患者ポジショニングに関するプロトコルからの逸脱等が挙げられる。

Fig.2 は系統誤差と偶発誤差の処方線量への影響を示している。偶発誤差は異なるタイミングで異なる方向に作用するために CTV への積算線量分布をボケさせる(blurring)こととなる。一方、系統誤差は一定の期間において同じ方向に作用するために CTV への積算線量分布を変位させることとなり、結果的に CTV の一部が低線量域となってしまう。「セットアップエラー(setup error: SE)」とは、治療計画のための X 線 CT 撮影と照射の間に生じる治療位置の変位を示しており、先に述べた系統誤差と偶発誤差の両者から構成されている。

1-3-2 セットアップマージンの算出

放射線治療では、一回線量が 2.0 Gy から 3.0 Gy 程度の通常分割照射(合計 30 分割程度)が広く普及している。IGRT では、これらの照射分割毎において照射直前に位置照合画像の取得を行い、分割毎のセットアップエラーを計測し、治療寝台位置を調整することで照射位置の誤差を補正している。放射線治療における治療計画の立案では、この患者ポジショニングに関する位置誤差を考慮したセットアップマージン(setup margin: SM)を適切に設定することが重要である。SM は患者個々に設定することは難しく、過去に治療が行われた複数の症例データのセットアップエラー記録を基に、治療部位や使用した固定システム毎に分類してレトロスペクティブに評価されている。SM は PTV マージンとも呼ばれている。(以下、本研究では PTV マージンと名称を統一する。)

PTV マージンの算出方法には、van Herk らの提案する方法⁵⁾や Stroom らの提案する方法⁶⁾が引用されている。前者は CTV の形状が球体または楕円体であると想定し、研究対象とした症例の CTV の 90%に対して少なくとも処方線量の 95%以上のカバーレッジが得られるマージンサイズを算出する理論式を提供している。また、後者は研究対象とした症例の CTV の 99%以上において、少なくとも処方線量の 95%以上のカバーレッジが得られるマージンサイズを算出する理論式を提供している。これらの理論式は式(1)および式(2)で表される系

統誤差や偶発誤差を基に算出されている。

$$\Sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (\mu_i - \bar{\mu})^2} \quad (1)$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\sigma_i)^2} \quad (2)$$

式(3)には, van Herkらの理論式を示す。

$$PTV \text{ margin} = 2.5\Sigma + 0.7\sigma \quad (3)$$

式(4)には, Stroomらの理論式を示す。

$$PTV \text{ margin} = 2.0\Sigma + 0.7\sigma \quad (4)$$

ここでは, 患者個々において治療期間中に生じる毎回のセットアップエラーの平均値 μ_i を患者個々の系統誤差と定義し, 患者個々に生じた系統誤差の標準偏差(standard deviation: SD)を Σ として式(1)に示している。また, $\bar{\mu}$ は患者個々に生じた系統誤差(μ_i)の平均, n は患者数を示している。一方, 患者個々において治療期間中に生じる毎回のセットアップエラーの標準偏差 σ_i を患者個々の偶発誤差と定義し, 患者個々に生じた偶発誤差の二乗和平方根(root mean square: RMS)を σ として式(2)に示している。

治療計画の立案においては, 実施する照射技術や固定方法に応じてこれらのマージン算出方法を利用して, 必要なSMを検討しておく必要がある。van Herkらの提案する方法⁵⁾の特徴は, 無限の患者数および分割回数を想定した場合にその誤差が正規分布に近似できるという仮定に基づいて提案された計算式を利用するもので, その概念は全ての治療部位や照射方法に適用可能である。しかし, 計算式は標的が球状であることを想定しており, 算出されるPTVアップマージンには回転誤差の成分が考慮されていない。また, Stroomらの提案する方法⁶⁾は, 体内における標的体積の回転誤差も考慮したシミュレーションに基づいて提案された計算式を利用するものであるが, 対象が肺野領域や骨盤部領域に限定されており, 全ての治療部位に適用できるかは明確にされていない。KatariaらはIGRTの位置照合結果を基として治療部位別に両者の計算方法の適用について検討しており, 胸部や腹部領域では呼吸運動等による変化の影響を受けるため, 実際のセットアップエラーと両者の計算方法より求めたPTVマージンとの間に乖離が生じたのに対して, 頭部や頭頸部領域では患者固定具を使用していることで日内変動の影響も小さく, PTVマージンの評価にはどちらの計算方法も適用可能であったと述べている⁷⁾。本研究では, 各患者の治療分割毎(頭部固定におけるマ

ウスピース未使用群で 21 ± 4 分割, 頭部固定におけるマウスピース使用群で 31 ± 4 分割, 頭頸部固定におけるマウスピース未使用群で 33 ± 4 分割, 頭頸部固定におけるマウスピース使用群で 31 ± 4 分割)において照射直前に取得した正面および側面方向のX線位置照合画像より計測されたセットアップエラーの平均値とSDを基に, 式(1)から式(3)に示すPTVマージンの評価に幅広く利用されているvan Herkらの提案する方法⁹⁾を用いて各固定方法におけるPTVマージンを算出し, マウスピース使用の有無による患者固定精度の違いを評価した.

1-4 画像誘導放射線治療

1-4-1 IGRT の定義と位置照合方法

放射線治療の目的は, 標的に対して腫瘍の局所制御が得られる十分な線量を投与することと共に, 周囲の正常組織への放射線の影響を可能な限り低減させることであり, そのためには, 正確な位置照合によって標的に対して正確に照射を行うことが求められる. これを実現するために画像誘導放射線治療(image-guided radiotherapy: IGRT)が利用されており, これは照射直前の X 線撮影より得られた画像を基にしてセットアップエラーを修正することができ, 照射回毎の位置照合精度を向上させることができる照射技術である.

IGRT の定義として, 画像誘導放射線治療の臨床施行のためのガイドライン 2019⁸⁾(以下, IGRT ガイドライン 2019)では, 「IGRT とは二方向以上の二次元画像, 三次元画像, または三次元患者体表面情報に基づいて治療時の患者位置変位量を三次元的に計測, 修正し, 治療計画で決定した照射位置を可能な限り再現する照合技術」とされている. また, 放射線医療技術学叢書(33)⁹⁾では, 「IGRT とは二次元, 三次元または四次元画像を治療期間中に繰り返し取得し, 患者の治療位置や標的位置を正確に確認, 特定すると共に標的の変化をモニタし, 適切な放射線治療を実施するプロセス」とされている.

IGRT での位置照合方法について, IGRT ガイドライン 2019⁸⁾では以下の通りに分類している.

体表面の位置情報による位置照合

治療計画のために X 線 CT 装置などで取得された三次元的な患者の体表面情報と, 照射時に治療室内で取得された三次元的な患者の体表面情報を可能な限り一致させるために必要な位置調整量を算出する方法

骨構造の位置情報による位置照合

治療計画のために X 線 CT 装置などで取得された画像データより描出した骨構造と, 照射時に治療室内で取得された X 線画像上の骨構造を可能な限り一致させるために必要な位置調整量を算出する方法

腫瘍の位置情報による位置照合

治療計画のために X 線 CT 装置などで取得された画像データより描出した腫瘍と、照射時に治療室内で取得された CT 画像データから描出した腫瘍の位置を可能な限り再現させるために必要な位置調整量を算出する方法

1-4-2 IGRT に利用される画像取得装置

利用する放射線治療システムによって様々な画像取得装置がある。IGRT ガイドライン 2019⁸⁾で明記されている機器的要件として、位置照合装置が放射線照射装置と同室に設置されており、治療寝台の位置座標情報を共有していること、位置照合装置が骨構造、金属マーカー、腫瘍の位置情報、または三次元的な患者体表面情報を基に患者ポジショニングの変位量を計測するための患者位置情報を取得できるシステムであること、さらに、ソフトウェアなどを用いて基準位置と比較して治療寝台移動量を計測できることとされている。このような照合画像を取得する装置には以下のものが挙げられる。

(a) 二方向以上の透視が可能な装置

(天井・床取付け型 kV-X 線撮影装置、ガントリ取付け型 kV-X 線撮影装置)

(b) 画像照合可能な CT 装置

(c) 画像照合可能な超音波装置

(d) 画像照合可能な MRI 装置

(e) 位置照合可能な患者体表面情報取得装置

(光学システムにより三次元患者体表面情報を取得する装置)

kV-X 線撮影装置には、治療装置一体型 X 線装置や治療室内設置型の X 線管装置およびフラットパネルディテクタ(flat panel detector: FPD)を用いて kV-X 線画像を取得できるものがある。治療装置一体型の代表的なものとして、Varian 社の On-Board Imager(OBI)のように治療装置の本体部に X 線装置と FPD が搭載されており、治療装置と連動して任意の角度からの X 線撮影が可能なものがある(Fig.3)。kV-X 線画像による位置照合では骨構造や基準マーカーなどが鮮明に描出可能であることから、位置照合精度の向上に有用である。

画像照合可能な CT 装置には、治療装置の本体部に搭載された X 線装置と FPD から成るシステムを用いたコーンビーム X 線 CT 撮影装置(cone beam computed tomography: CBCT)や治療室内に独立して X 線 CT 装置を設置するシステム(以下、同室 CT システム)がある。近年では前者のシステムが広く普及しており、後者のシステムを導入している医療施設は減少傾向である。どちらのシステムも患者の三次元画像取得が可能であり、体内の軟部組織や

重要臓器の位置関係を把握するとともに、骨構造、基準マーカー、臓器の輪郭に対する照合が可能である。Fig.4には、広く普及している CBCT システムの一つである Varian 社の OBI を用いた CBCT を示す。

画像照合可能な超音波診断装置には、他の IGRT 装置に比べて、軟部組織の描出に優れること、比較的到低コストであること、放射線による被ばくが無く人体に非侵襲であることなどの特徴があるが、近年ではあまり利用されていない。

画像照合可能な MRI 装置とは、近年注目されている MRI 装置と放射線治療装置を融合した放射線治療システムに搭載されている位置照合装置である。治療直前および照射中にも MR 画像の取得が可能であり、MR 画像を確認しながら腫瘍と周囲臓器との位置関係をリアルタイムに把握できる。また、治療期間中の腫瘍形状や位置の変化に適応させ、治療計画を調整する適応放射線治療(adaptive radiotherapy: ART)にも不可欠な放射線治療システムとして、国内でも導入を検討する施設が増加している。MRI 位置照合装置を搭載した治療装置には、コバルト 60 照射装置と従来の外部放射線治療装置の 2 種類がある。

位置照合可能な患者体表面情報取得装置には、構造化照明などの光学式イメージング技術を用いて治療時の患者体表面情報を取得し、治療計画のために撮影した X 線 CT 画像より描出した体表面情報や CT 画像データ上の体輪郭との位置照合が可能である。この装置のメリットは画像取得に伴う放射線被ばくがないこと、位置照合がリアルタイムで可能であるため、照射中の患者の体動モニタリングにも利用可能であることなどが挙げられる。現在、複数の医療機器メーカーより様々な仕様の体表面位置照合装置が提供されている。

IMRT などの高精度放射線治療を行うためには、今や IGRT 技術は欠かせないものとなっている。これらの照射技術により、標的に対する正確な照射が可能になり、線量増加を目的とした PTV マージンの縮小や正常組織の線量低減などに繋がることが期待できる。

1-5 放射線治療における熱可塑性シェルの固定

放射線治療における患者ポジショニングの再現性は非常に重要である。正確な照射技術を実現するためには、照射毎、あるいは照射中の患者の動きを最小限に抑えることが求められる。頭部および頭頸部領域の放射線治療では、熱可塑性プラスチック(以下、シェル)が一般的に利用されており、最新エビデンスに基づくハンドブックやガイドラインでは、中枢神経、副鼻腔領域や頭頸部領域の放射線治療においては、シェルを用いた患者固定を行うことが推奨されている^{4, 10, 11)}。シェルには加温器やホットプレート等で加熱することで軟化し、常温に戻ると硬化する特徴があり、この特徴を利用して患者の体表面形状に沿った固定具の作成に利用されている。Fig.5には作成前後での熱可塑性シェルの成型例を示す。

放射線治療ではシェル以外にも様々な固定具が利用されている。頭部や頭頸部をサポートする補助具には、汎用性の高い既製品を利用する場合や吸引バッグなどを用いて患者個別に作成されるものがある。また、放射線治療で用いられる固定具にはプラスチックや発泡ポリスチレンなどの放射線減弱率の低い素材で製作されたものもある。これは、固定具の存在によって治療用の X 線ビームが減弱されることで、病巣部への線量低下となるリスクを避けることを目的としている。Fig.6 には後頭部の形状や素材の異なる汎用枕の例を示す。Fig.7 には熱可塑性シェルと吸引バッグを併用した頭頸部固定システムの例を示す。放射線治療における患者ポジショニングの不確かさを低減させるためには、これらの固定具や補助具を積極的に利用することで、照射毎あるいは照射期間中の患者ポジショニングの再現性を向上させる工夫が行われている。

ただし、シェルなどでの固定精度を高めることが良質な放射線治療の提供に繋がるとは限らない。患者ポジショニングには治療位置の再現性や固定性と共に患者の快適性や安全性、取り扱いの簡便性も求められる。また、シェルによる固定方法は閉塞感を強く感じる患者や鼻閉の患者に対して難しい場合がある。

Contesini らは、放射線治療に使用する熱可塑性シェルの準備手順や患者個々の特徴がセットアップエラーに与える影響について頭頸部 IMRT を受けた 29 症例を対象とした前向き研究を行い、患者の解剖学的状態の快適性が低下することと治療体位の再現性の低下が結びつけられることを報告している¹²⁾。

Nixon らは、頭頸部放射線治療を受ける患者の熱可塑性シェル固定について、シェル装着に対して抱く精神的不安の治療経過に伴う変化とその軽減に有用な対処方法について報告しており、約 70%の患者が治療初期よりシェル装着に対する精神的不安を抱き、約 22%の患者は治療期間が進んでも一定の不安が継続していたことを報告している。また、シェル装着に対する不安が改善されなかった要因として、閉所に対する恐怖心や放射線治療に伴う有害事象の増加があり、シェル装着に対する不安を軽減するための定期的スクリーニングの実施や効果的な介入方法の研究が必要と述べている¹³⁾。

頭部領域は体幹部よりも可動域の少ない解剖学的構造であることから、シェルにより固定を行うことで治療位置のセットアップエラーが比較的少ない。一方、頭頸部領域は可動範囲の広い解剖学的構造であり、これらの固定システムを利用してもシェル内部では回転や捻じれが発生し、十分な治療位置のセットアップ精度を得られない場合もある。また、正確で安全な放射線治療を実施するため、シェルによる固定では患者への十分な説明やコミュニケーションと共に治療目的に応じた工夫や検討を行い、固定精度と患者の快適さのバランスを考慮する必要がある。

1-6 放射線治療における口腔内スペーサーの利用

頭頸部の放射線治療では口腔内スペーサーが用いられる。この口腔内スペーサーは、舌の

下方への圧迫，上顎歯肉や硬口蓋および下顎骨等の正常組織の線量低減を目的として利用されており，放射線治療計画に関するガイドライン等でもその使用が推奨されている^{4, 10, 11)}。

口腔周囲の唾液腺は，耳下腺，顎下腺，舌下腺が含まれる大唾液腺と口腔内の粘膜下に多数存在する小唾液腺に分類され，唾液を分泌する役割を有している．大唾液腺が口腔内細胞の刺激により唾液を分泌するのに対して，小唾液腺は常に唾液を分泌させて口腔内環境を正常に保つ働きを担っている．舌の背側にある小唾液腺からは味覚を促進する消化酵素やタンパク質が分泌されている．また，舌は飲食時の咀嚼や嚥下や発声を補助する役割も担っている．

放射線治療期間中に口腔内に出現する有害事象として口腔粘膜炎がある．頭頸部領域の放射線治療を行う際に口腔内スペーサーを使用してリスク臓器の線量低減を図ることで，口腔粘膜炎の軽減や食事摂取時の疼痛緩和に繋がることは，患者の QOL の観点からも有益であることが放射線治療看護に関する文献でも述べられている^{14, 15)}．Hollows らは，口腔領域の放射線治療において顎顔面補綴技術に用いる素材で作成された口腔内スペーサーを使用した結果，治療部位周囲の正常組織への線量を低減でき，初期有害事象である口腔内乾燥や粘膜炎の低減，口腔内の快適さの改善と摂食サポートに繋がること，晩期有害事象である放射線齦歯と骨壊死のリスクを低減できることが患者の QOL 維持に繋がることを報告している¹⁶⁾。

Kil らは，頭頸部放射線治療を行う際にマウスピース型の口腔内スペーサーの使用を拒否，または装着が困難だった症例において，患者自身が舌を口外に突き出すことで舌と咽頭収縮器に照射される放射線量を有意に低減させることができたと報告している．また，粘膜炎，口腔内乾燥，味覚の変化だけでなく，放射線治療期間中や治療後の発話の変化や嚥下障害を最小限に抑えるためには，舌や咽頭への放射線量を下げることが重要であると述べている¹⁷⁾。

口腔内スペーサーの利用は重粒子線治療においても利用されている．Ikawa らは，頭頸部重粒子線治療において，舌の上方圧迫および下方圧迫のための 2 種類のマウスピース型の口腔内スペーサーを使用した場合の舌の照射線量を線量体積ヒストグラム(dose volume histogram: DVH)により解析している．その結果，マウスピースを使用して舌の位置を調整することにより舌の照射線量が減少でき，治療期間中の舌粘膜炎の軽減が可能であると報告している¹⁸⁾．これらの報告は，放射線治療期間中の口腔内の有害事象の低減にはマウスピース等の口腔内スペーサーを使用することが有用であることを示している．

口腔内スペーサーの使用方法は施設毎で異なり，医療機器メーカーから販売されている既製品を利用するだけでなく，他の検査で使用しているマウスピースを口腔内スペーサーとして代用する場合や自施設で歯科用印象材等を使って独自に作成する場合もある．Fig.8 には口腔内スペーサーの臨床使用例を示す．

1-7 頭部および頭頸部の患者固定における問題点

熱可塑性シェルを用いて頭部や頭頸部の固定を行ったとしても、その内部で mm 単位のセットアップエラーが生じることが知られている。IAEA Human Health Series No.31¹⁹⁾ では、放射線治療で使用する患者固定具の固定精度について報告しており、頭部および頭頸部領域における熱可塑性シェルによる固定精度にはそれぞれ 1.6-3.2 mm および 3.1-8.0 mm 程度の不確かさが存在していると示されている。また、口腔内スペーサーは各施設で独自に作成されることが多く、作成するには時間と労力を要するという欠点がある。既製品を使用する場合においても、口腔内有害事象の程度によっては治療期間に装着が困難となる場合もあり、症例個々の汎用性は低い。さらに、口呼吸が困難であるため、嘔吐時の誤嚥性肺炎や鼻閉のある患者に対しての呼吸困難などのリスクがある。

シェルや補助具を適切に使用して患者の安全性と固定精度を求めるとともに、固定精度とスタッフの作業効率を考慮した患者ポジショニングの方法を検討することは、最良の放射線治療をより多くの患者に提供するための課題である。

第2章 本研究の目的

本研究の目的は、頭部および頭頸部領域の放射線治療における熱可塑性シェル固定と口腔内スペーサーの有する様々な問題点を解決するための新しい放射線治療専用マウスピースを開発し、その基礎特性および臨床的な有用性を評価することである。

第3章 方法

3-1 新しい放射線治療用マウスピースの設計

本研究では、新たに開発するマウスピースが満たす要件として、患者の治療位置セットアップの再現性、舌の下方圧迫の機能、口呼吸が可能な構造、患者個々に作成が容易であること、緊急時の脱着が容易であること、比較的安価であることとした。マウスピースの形状は、研究協力者のシューダテクトロン株式会社の委託協力のもと、コンピュータ支援設計(computer aided design: CAD)を利用して三次元(three-dimensional: 3D)プリンターにより試作し、試着および問題点の抽出を繰り返し行い検討した。マウスピースの素材には生体適合素材であるポリプロピレン樹脂を使用し、生体適合性等の安全性評価試験を受けて問題ないことを確認した。

3-2 マウスピース素材の X 線減弱の評価

マウスピース本体による X 線減弱の影響を評価するため、マウスピースと同じ素材のポリプロピレン樹脂シートを水等価ファントム(Tough Water Phantom, 京都科学社) 300 mm 厚

中に設置し，シート厚の違いによる水吸収線量の変化を X 線エネルギー毎に比較した．照射条件は線量校正に用いる基準的な条件(照射野サイズ 100×100 mm²，照射モニタユニット値(以下，MU) 200 MU，線源線量計間距離(source-chamber distance: SCD) 1000 mm)とし，比較対象の X 線エネルギーは 3 種類(4, 6, 10 MV)とした．ポリプロピレン樹脂シートの厚みを 3 種類(3, 6, 9 mm)に変化させて，水等価ファントム内にポリプロピレン樹脂が無い場合の水吸収線量に対する各厚みの樹脂シートを挿入して測定された水吸収線量の相対値の変化について，異なる測定深(30 mm および 50 mm)に電離箱線量計を設置して測定して比較した．測定にはファーマ形電離箱線量計 TN30013(PTW 社)および電位計 RAMTEC Smart(東洋メディック社)を使用した．計測の幾何学的配置図を Fig.9 に示す．

放射線治療分野における水吸収線量 $D_{w,Q}$ の評価方法は標準計測法 12²⁰⁾に示されており，国家標準に対してトレーサビリティの取れた水吸収線量校正定数($N_{D,w}$)を用いて，以下の式(5)および式(6)より算出される．

$$M_Q = \bar{M}_Q^{\text{raw}} \cdot k_{\text{TP}} \cdot k_s \cdot k_{\text{pol}} \cdot k_{\text{elec}} \quad (5)$$

$$D_{w,Q} = M_Q \cdot N_{D,w} \cdot k_{Q,Q_0} \quad (6)$$

ここで， $\bar{M}_Q^{\text{raw}}$ は線質Qにおける補正前の電離箱線量計の表示値の平均， k_{Q,Q_0} は基準線質 Q_0 (⁶⁰Co γ 線)と評価対象としている X 線の線質Qに対する電離箱線量計の応答の違いを補正するための係数を示しており，標準計測法 12²⁰⁾に示される値を引用した．

温度気圧補正係数 k_{TP} は電離箱線量計校正時の基準測定条件に対する測定時の電離箱内の空気の温度および気圧による質量変化を補正するための係数であり，式(7)より算出した．

$$k_{\text{TP}} = \frac{(273.2+T)}{(273.2+22.0)} \cdot \frac{101.33}{P} \quad (7)$$

ここで，温度 $T(^{\circ}\text{C})$ および気圧 $P(\text{kPa})$ は測定時の電離箱内の温度と気圧を示している．

イオン再結合補正係数 k_s は電離箱線量計の電離容積内で照射によって発生したイオン対が再結合することにより，その指示値が異なる現象を補正するための係数である．外部放射線治療装置より出力されるパルス放射線では，式(8)に示す 2 点電圧法によるイオン再結合補正を行うことが標準計測法 12²⁰⁾でも推奨されており，本研究でもこの方法により算出した．

$$k_s = a_0 + a_1 \left(\frac{M_1}{M_2} \right) + a_2 \left(\frac{M_1}{M_2} \right)^2 \quad (8)$$

ここで、 M_1 は常用印加電圧(-300 V)における電離箱線量計の表示値の平均、 M_2 は常用印加電圧の2分の1に設定した印加電圧(-150 V)における電離箱線量計の表示値の平均、定数 a_0 、 a_1 および a_2 は常用印加電圧とその2分の1以下の印加電圧の比ごとに与えられているパルス放射線のイオン再結合補正係数の計算に用いる定数であり、標準計測法¹²²⁰⁾より引用した。

極性効果補正係数 k_{pol} は電離箱線量計への印加電圧の極性の違いにより、その指示値が異なる現象を補正するための係数であり、式(9)より算出した。

$$k_{pol} = \frac{|\bar{M}_{raw}^+| - |\bar{M}_{raw}^-|}{2|\bar{M}_{raw}|} \quad (9)$$

ここで、 $\bar{M}_{raw}^+$ および $\bar{M}_{raw}^-$ は正および負それぞれの印加電圧での電位計の表示値の平均、 $\bar{M}_{raw}$ は通常使用する極性での電位計の表示値の平均である。

電位計校正定数 k_{elec} は電位計の表示値(rad)を電荷(nC)に換算するための校正定数である。本研究では、電離箱線量計と電位計が接続された状態で一体校正されたものを使用しており、 k_{elec} を1.0として計算した。

本研究では、Fig.9に示す測定配置における測定より得られた電離箱線量計の測定値から、上記の式を用いて水吸収線量を算出した。測定には5回計測の平均値を用いた。Table 1には水吸収線量の算出に用いた各パラメータとその値を示す。

3-3 マウスピースに使用する歯科用印象材の評価

3-3-1 歯科用印象材の種類によるCT値の変化

新しく開発したマウスピースは市販の歯科用印象材を併用する機能を有している。歯科用印象材は、素材の種類によってX線CT画像上のCT値が異なり、治療計画に用いる画像上で発生するアーチファクトが標的体積やリスク臓器のコンツールリングの妨げになることがある。本研究では、市販されている6種類の歯科用印象材をX線CT装置にて撮影し、各歯科用印象材のCT値を比較し、併用に最適なものを選択した。撮影にはX線CT装置SOMATOM go. Open Pro (SIEMENS 社)を使用した。比較に用いた歯科用印象材は、Exafine (Putty Type) (GC 社)、Fusion II (Wash Type) (GC 社)、Fusion II (Monophase Type) (GC 社)、Fusion II (Heavy Body Type) (GC 社)、Aroma Fine Plus (GC 社)、Correct Plus (Pentron 社)の計

6 種類とした。Table 2 には本研究で比較に用いた歯科用印象材と素材の一覧を示す。

3-3-2 歯科用印象材の種類による X 線質の変化

歯科用印象材の CT 値の違いが治療用 X 線ビームの線質に与える影響について、水等価ファントム中に 10 mm 厚の板状に成形した 2 種類の歯科用印象材をそれぞれ設置して X 線 CT 装置で撮影し、治療計画装置において深部量百分率(percentage depth dose: PDD)を求めて比較した。治療計画装置および計算アルゴリズムは Eclipse AAA version 11.0.31(バリアンメディカルシステムズ社)を使用した。CT 画像の撮影スライス厚は 1.0 mm、計算グリッドは 1.0 mm に設定した。計画時の照射条件は基準的な条件(照射野サイズ 100×100 mm²、照射 MU 200 MU、線源表面間距離(source-surface distance: SSD) 1000 mm)とし、比較対象の X 線エネルギーは 4 MV-X 線とした。比較に用いた歯科用印象材は Exafine (Putty Type)、Fusion II (Wash Type)の 2 種類とした。比較に用いた水等価ファントムの幾何学的配置図を Fig.10 に示す。

3-4 MRI 撮像による体動抑制機能評価

本研究で開発したマウスピースは熱可塑性シェルと併用して使用することを想定している。これはマウスピースを装着した状態で熱可塑性シェルを作成する際に、マウスピースの把持部の形状が熱可塑性シェルに模られることで、マウスピース把持部と熱可塑性シェルが一体固定となり、固定具内部での体動抑制に繋がることを想定して設計したためである。マウスピースの有無による固定具内部での体動の違いについて、頭部シェルを装着した状態で磁気共鳴画像(magnetic resonance image: MRI)を撮像し、撮像中の口頭指示により頭部を上下左右に動かした場合のシェル内部での体動を評価し、マウスピースの有無で比較した。体動による変位量の指標として、頭尾方向は頭部を上下に動作させた場合の前額面における最大変位量、左右方向は頭部を左右に動作させた場合の正中線の最大変位量とした。Fig.11 および Fig.12 に変位量計測時の指標とした解剖学的構造を示す。MRI は、MR 装置 Discovery MR750w 3.0T(GE 社)を使用し、Body コイルを用いて上顎部を中心とした矢状断面および横断面の Multiphase T2 画像を撮像した。変位量の計測にはオープンソース画像解析ソフトウェア Image-J version 1.37(National Institutes of Health)を用いた。

頭部シェル固定には、頭部および頭頸部放射線治療に一般的に用いられる熱可塑性シェル(U-Frame 2.4 mm 厚, Klarity 社)およびカーボンファイバー製の標準ベースプレート(MT20100CF, CIVCO 社)を用いた。

本研究における MRI 撮像については、浜松医科大学臨床研究倫理審査会(IRB)の承認を得て、健康な成人ボランティア 5 名を研究対象とした(研究番号: 20-212)。マウスピースの有無による体動抑制の違いについては、計測データから対応のある t 検定によって有意誤差を

算出した。統計解析ソフトウェアには SPSS Statistics version 27(IBM 社)を用いた。すべての p 値 は $p < 0.05$ を有意であるとみなした。

3-5 マウスピースによる舌圧迫機能評価

頭部シェルを装着した状態で撮像された MRI の矢状断面の T2 画像より、マウスピースの舌圧迫機能の有無を評価した。舌圧迫の評価指標として、硬口蓋から舌中央部の辺縁までの距離を計測した。計測には体動抑制評価と同様のソフトウェアを用いた。Fig.13 にマウスピースによる舌圧迫効果の評価に用いた計測時の解剖学的構造を示す。

3-6 マウスピースの固定精度評価

3-6-1 患者群

熱可塑性シェルにマウスピースを併用した固定方法の固定精度について、2020年1月から2022年4月までに当施設で頭部および頭頸部領域に対してIMRTを受けた患者を対象として、臨床治療時に取得したIGRTの位置照合データを基にレトロスペクティブに評価した。上記の期間中に治療を受けた頭部領域の患者43名、頭頸部領域の患者55名を対象症例に登録した。マウスピースの装着は、上顎洞癌などの副鼻腔領域や舌癌などの口腔周囲の頸部リンパ節領域を照射範囲とする症例において、口腔内リスク臓器の線量低減が必要であると放射線治療専門医が判断した症例に対して実施した。登録患者の統計内訳をTable 3に示す。本研究は、浜松医科大学臨床研究倫理審査会(IRB)により承認を得て実施した(研究番号: 22-142)。

3-6-2 患者固定システム

頭部領域の患者固定には頭部用熱可塑性シェル(IMRT Reinforced Style 20 Mask Type-S, CIVCO社)と汎用枕(Silverman Headrests, CIVCO社)を専用支持台(Overlay Board Type-S CIVCO社)に設置して使用した。同様に、頭頸部領域の患者固定には頭頸部用熱可塑性シェル(IMRT Reinforced Style 27 Mask Type-S, CIVCO社)と患者の頭頸部形状に成形した吸引バッグ(Head & Neck Vac-Lok, CIVCO社)を専用支持台(Overlay Board Type-S, CIVCO社)に設置して使用した。放射線治療用マウスピースは、頭部および頭頸部領域の症例において口腔周囲のリスク臓器の線量低減が必要であると放射線治療専門医が判断した症例に対して使用し、装着方法は全症例において舌圧迫を行う装着方法に統一した。Fig.14に頭部固定および頭頸部用熱可塑性シェルと放射線治療用マウスピースを併用した固定システムの装着例をそれぞれ示す。

3-6-3 IGRT とセットアップエラーの記録

全患者において、毎回のIMRT照射前に壁面に設置されたアライメントレーザシステムと患者体表面に記したアイソセンター位置を表す十字のスキンマークを用いて、治療寝台上で患者をCT治療計画座標と同じ位置へ設置した。患者の設置後、IMRT照射前に正面および側面2方向からのkV-X線撮影を行った。X線画像のレジストレーションは計画用CT画像より再構成されたリファレンスとなる2方向の位置照合画像(digital reconstructed radiography: DRR)に、その場で取得された2方向のkV-X線平面画像をそれぞれ重ね合わせ、頭蓋および椎体などの骨構造を基に手動で行った。2つの画像間の並進3方向(left-right: LR, cranio-caudal: CC, anterior-posterior: AP)および寝台回転角度(yaw)のセットアップエラーを算出し、治療寝台を自動的に移動させることで位置補正を行った。位置補正の際にコンソールモニタに "オフセット" の値として表示された3つの並進方向および寝台回転角度のセットアップエラーを記録した。回転誤差(rollおよびpitch)の補正については、本研究で使用した治療寝台による補正に適用できないため、オフセット値の記録は並進方向およびyawのみに限定した。セットアップエラーを補正した後、IMRTによる治療を行った。以上の作業は2名以上の診療放射線技師によって行われた。

3-6-4 セットアップエラーの解析と PTV マージンの評価

各患者のセットアップエラー記録より、3つの並進方向(LR, CC, AP)および寝台回転角度(yaw)の平均値、中央値および標準偏差(SD)を算出した。また、3つの並進方向のセットアップエラーを基に空間的な方向における変位量の大きさを示す三次元ベクトル変位量(以下, 3D error)を式(10)により算出した。

$$\text{Three dimensional (3D) error} = \sqrt{\overline{SE}_{LR}^2 + \overline{SE}_{CC}^2 + \overline{SE}_{AP}^2} \quad (10)$$

ここで、 $\overline{SE}_{LR}$ はLR方向のセットアップエラーの平均値、 $\overline{SE}_{CC}$ はCC方向のセットアップエラーの平均値、 $\overline{SE}_{AP}$ はAP方向のセットアップエラーの平均値を示している。

各患者群に必要なPTVマージンについて、治療分割回数におけるセットアップエラーの平均値とSDを、それぞれの患者の系統誤差(μ_i)および偶発誤差(σ_i)と定義し、固定方法およびマウスピースの有無で分類した各患者群における系統誤差(Σ)および偶発誤差(σ)を式(1)および式(2)で算出し、式(3)に示すvan Herkらの理論式⁵⁾を用いて算出して比較した。

3-6-5 統計解析

研究期間中に当施設で頭部および頭頸部領域に対してIMRTを受けた患者において、マウスピースを使用した群とマウスピースを使用していない群それぞれのIGRTの位置照合結果に有意差があるかをマン・ホイットニーのU検定にて評価した。統計解析ソフトウェアにはSPSS Statistics version 27(IBM社)を使用した。すべてのp値は $p < 0.05$ を有意であるとみなした。

第4章 結果

4-1 開発した放射線治療用マウスピースの特徴

本研究で開発したマウスピースの構造を Fig.15 に示す。マウスピースの基本構造は装着時の把持部、歯科用印象材固定部、舌圧迫部から構成されている。マウスピースは、装着の再現性を向上させる目的のため、歯科用印象材を用いて患者個々に歯型を作成できる構造をしている。また、印象材がマウスピースに固着し易いように、歯科用印象材固定部から舌圧迫部にかけて凸部を設けた。マウスピース中央部には患者の口呼吸および緊急時の発声を可能とすることを目的として空気孔を設けた。マウスピース本体の寸法は、治療期間中に想定される開口障害によって装着困難になることを想定し、左右方向の寸法を 5 cm 以下、頭尾方向の寸法を 3 cm 以下となるように設計した。その結果、マウスピース本体の寸法は頭尾方向が 2.1 cm、左右方向が 4.0 cm、歯科用印象材を塗布することで頭尾方向が約 3.0 cm、左右方向が約 5.0 cm となった。

本マウスピースは本体を 180 度反転させて使用することもできる。これにより舌圧迫が不要な症例には口腔内に空間を設けて使用することが可能である。舌圧迫の有無の違いによるマウスピースの使用例を Fig.16 に示す。さらに、Fig.17 に示すように、開発したマウスピースと熱可塑性シェルの併用する際にマウスピース把持部とシェルが一体となる構造となり、患者ポジショニング精度の向上に繋がるように設計されている。

4-2 マウスピース素材の X 線減弱について

Fig.18 には、厚みの異なるポリプロピレン樹脂シートを水等価ファントム中に設置し、シート厚の違いによる X 線減弱の影響を評価した結果を示す。ポリプロピレン樹脂シート厚が増加しても相対線量の変化は小さく、最大でも 10 MV-X 線の測定深 50 mm において +0.32%であった。

4-3 マウスピースに使用する歯科用印象材について

比較対象とした各歯科用印象材の CT 画像と CT 値を Fig.19 に示す。

CT 画像の表示は、ウインドウ処理によって幅広いレンジを有する CT 画像のある特定の

濃度域を 256 階調に変換して表示されている。ウインドウ処理にはウインドウ幅(window width: WW)とウインドウレベル(window level: WL)という 2 つのパラメータがあり、前者は対象となる濃度域の幅を表し、後者は対象となる濃度域の中心の CT 値を示している。放射線治療計画では人体組織を水と仮定して線量計算が行われることから、本研究では各歯科用印象材の入った容器を水で満たすことで、歯科用印象材が人体内部に設置されていることを想定し、放射線画像読影において軟部組織の評価を行う際に用いられているウインドウ設定条件(WW: 400, WL: 40)に統一して評価を行った。

アレジネート素材(Fig.19 a)のものはシリコン素材のものに比べて CT 値が低かった。また、同じシリコン素材でも種類により CT 値が異なった。歯科用印象材によるアーチファクトは最も CT 値が高い Correct Plus (Fig.19 c)において強く発生しており、歯科用印象材周囲にハレーションの発生や水組織の CT データの欠損が認められる。一方、それ以外の歯科用印象材では画像上で大きな違いは認められなかった。歯科用印象材による X 線質への影響について、Fig.20 に 2 種類の歯科用印象材による PDD 変化の比較した結果を示す。Exafine (Putty Type) (Fig.19 b)が最大で-2.90%の線量変化が生じるのに対して、Fusion II (Wash Type) (Fig.19 d)では-0.94%と小さかった。

4-4 MRI 撮像による体動抑制機能の評価

マウスピースの有無による固定具内部での体動の違いについて、MRI で撮像した矢状断面および横断面の Multiphase T2 画像から計測した体動による最大変位量と統計的解析を行った結果について、Fig.21 および Fig.22 にその箱ひげ図を示す。上下動作による固定具内部での位置変位量は、マウスピースを使用しない場合で 5.76 ± 1.54 mm であるのに対して、マウスピースを使用した場合で 1.72 ± 0.92 mm になった。同様に、左右動作による固定具内部での位置変位量は、マウスピースを使用しない場合で 6.32 ± 1.86 mm であるのに対して、マウスピースを使用した場合で 1.80 ± 0.42 mm になった。また、これらの結果を対応のある t 検定により有意誤差を算出した結果、それぞれ $p = 0.006$ および 0.003 となり、マウスピースの使用有無による位置変位量の違いに有意差を認めた。

4-5 MRI 撮像による舌圧迫機能の有無

マウスピースによる舌圧迫機能の有無について、MRI で撮像した矢状断面 T2 画像において、舌圧迫機能の評価指標とした距離の計測を行った。その結果、評価指標とした硬口蓋から舌中央部の辺縁までの距離は、マウスピースを使用しない場合には閉口状態のため硬口蓋と舌表面が接しているのに対して、マウスピースを装着することで 28.42 ± 4.52 mm の距離を保つことができた。

4-6 マウスピースによる固定精度の評価

本研究では頭部領域の IMRT を受けた患者 43 人(1171 の画像セット数), 頭頸部領域の IMRT を受けた患者 55 人(1876 の画像セット数)の IGRT の位置照合データを解析した.

Table 4 および Table 5 は, 各並進移動と寝台回転角度のセットアップエラーおよび van Herk らの理論式⁵⁾より算出した各並進方向の PTV マージンを示す. Fig.23 および Fig.24 には, 各並進移動と寝台回転角度のセットアップエラーのヒストグラムを示す.

頭部固定におけるマウスピース未使用群のセットアップエラーは, LR, CC, AP および yaw でそれぞれ 0.0 ± 1.0 mm, -0.2 ± 1.5 mm, -0.9 ± 1.1 mm および $0.2 \pm 0.7^\circ$, 3D error は 0.9 mm, PTV マージンは LR, CC および AP でそれぞれ 2.4 mm, 3.0 mm および 2.5 mm であった. それに対して, マウスピース使用群では 0.0 ± 1.1 mm, 0.0 ± 1.1 mm, -0.3 ± 1.1 mm および $0.2 \pm 0.7^\circ$, 3D error は 0.3 mm, PTV マージンは LR, CC および AP でそれぞれ 2.3 mm, 2.5 mm および 2.3 mm であった. 2つの患者群のヒストグラムは, LR および yaw の中央値および標準偏差に違いはなかったが, マウスピース使用群における CC の標準偏差が 1.5 mm から 1.1 mm に減少し, AP の中央値が -1.0 mm から 0.0 mm に変位した. マン・ホイットニーの U 検定の結果, 頭部固定では LR および yaw で 2つの患者群間に有意差は認められなかったが, CC および AP でマウスピース使用群に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.05$). 算出した PTV マージンは LR および AP でわずかに減少し, CC では 0.5mm 減少した.

頭頸部固定におけるマウスピース未使用群のセットアップエラーは, LR, CC, AP および yaw でそれぞれ -0.3 ± 1.5 mm, 0.2 ± 1.6 mm, -0.4 ± 1.9 mm および $0.1 \pm 0.5^\circ$, 3D error は 0.5 mm, PTV マージンは LR, CC および AP でそれぞれ 3.9 mm, 3.7 mm および 4.7 mm であった. それに対して, マウスピース使用群では -0.4 ± 1.3 mm, -0.2 ± 1.4 mm, -0.3 ± 1.6 mm および $0.0 \pm 0.5^\circ$, 3D error は 0.5 mm, PTV マージンは LR, CC および AP でそれぞれ 2.7 mm, 3.0 mm および 3.3 mm であった. 2つの患者群のヒストグラムは, 中央値に違いはなかったが, マウスピース使用群における LR, CC および AP の標準偏差がそれぞれ 1.5 mm から 1.3 mm, 1.6 mm から 1.4 mm および 1.9 mm から 1.6 mm へ減少した. マン・ホイットニーの U 検定の結果, 頭頸部固定では全ての並進方向および寝台回転角度において統計学的な有意差が認められた ($p < 0.05$). 算出した PTV マージンは全ての並進方向で減少し, 特に LR および AP では 1 mm 以上減少した.

第5章 考察

開発したマウスピースの特徴

放射線治療における口腔内スパーサーの利用については, これまでにもいくつか報告があり, 近年では利用が増加している 3D プリンターを用いて施設独自にマウスピース型の口

腔内スペーサーを作成している報告もある。Huang らは、頭部および頭頸部放射線治療の治療計画用 CT 画像データを基に 3D プリンターで作成したシリコン製マウスピースを利用することで、咬合面が良好に一致すること、口内反射を誘発せずに舌固定が可能なこと、病変部の線量集中性と正常組織の線量低減に有用であることを報告している²¹⁾。マウスピース型の口腔内スペーサーには、PreciseBite(CIVCO 社)や BiteLok(Klarity 社)のような既製品を利用する場合や歯科用印象材を用いて患者個々に作成する場合がある。既製品には歯型で固定を行うとともにシェルと一体固定が可能な機能を有するものもあるが、適応症例や治療期間中の口腔内環境の変化に対する汎用性は低い。

口腔内スペーサーの利用に関する多くの報告が各症例に応じて施設独自で作成されているのに対して、本研究で開発したマウスピースは歯科用印象材を用いることで患者個々の開口の程度に合わせたサイズの調整や治療部位に応じて舌の圧迫方向の調整が容易に可能であること、舌圧迫を目的とした使用だけではなく固定精度を向上させる目的としても使用が可能であること等、汎用性が高い特徴がある。また、マウスピースはパーツ等が無いシンプルな構造であり、放射線治療医師のみならず、医学物理士や診療放射線技師でも容易に取り扱うことができる。

歯科用印象材固定部から舌圧迫部にかけて設けられた凸部は、歯科用印象材がマウスピースに固着し易く設計されており、症例に応じて印象材をマウスピース側面にも固着することが可能であり、この部分に歯科用印象材を固着できることは、舌の横方向への圧迫にも有用であると考ええる。

マウスピース把持部は熱可塑性シェルと併用する際に一体固定される構造をしている。これは、マウスピースを装着して熱可塑性シェルを作成する際に、把持部の形状がシェルに模られて溝が形成されているため、それ以降の装着時にマウスピース把持部が形成された溝に収まり一体固定されるものである。これは患者がシェルを装着する際の寝台回転方向(yaw)の動きを抑制するとともに、把持部がシェル装着位置のガイドの役割をすることで、セットアップエラーの低減にも繋がると考えられる。

さらに、市販のマウスピースがクリップ等のパーツによってシェルと一体固定される構造であるのに対して、本マウスピースはシェルを装着するのみでマウスピースとシェルが一体固定されるため、緊急時にもシェル固定を解除するのみで容易に着脱が可能である。また、マウスピース中央部に設けられた空気孔は、患者の口呼吸および緊急時の発声が可能であるだけでなく、鼻閉のある患者が装着時に嘔吐した場合でも空気孔が嘔吐物の排泄経路となる。これは誤嚥リスクの低減に繋がり、医療安全の面からも有用であると考ええる。

マウスピース素材による X 線減弱について

放射線治療における固定具の使用目的は、治療体位を安定して保持することと、毎回の治療位置の再現性を担保することである。しかし、固定具自身による X 線減弱によって十分

な線量投与が行えなければ、いかに優れた固定精度を有していても最適な固定具とはいえない。本マウスピースの素材には生体適合素材であるポリプロピレン樹脂が用いられており、生体に対する安全性試験でも承認が得られたものである。ポリプロピレンは、酸やアルカリ、油に対して浸食されにくい特徴を有し、医療機器をはじめとして、包装材料、実験器具、容器、繊維、自動車部品等に幅広く使用されている。

本研究では、3種類のX線エネルギー(4, 6, 10 MV)に対するマウスピース素材のX線減弱による影響を評価した。その結果、10 MV-X線を用いた場合の測定深50 mmにおける樹脂シートが無い場合に測定した水吸収線量に対する9 mm厚の樹脂シートを挿入して測定した場合の水吸収線量の相対値において最大で0.32%の変化が認められた。一般的にポリプロピレンの比重(0.91 g/cm^3)は水に比べて小さいとされている。樹脂シートのような低密度物質がX線ビーム軸上に存在することにより、測定に用いた水等価ファントムの実効深が減少し、各測定深における積算線量がわずかに増加する結果になったと考える。この影響はX線エネルギーが高い程顕著になることがX線線量計算の不均質補正法に関する医学物理ガイドラインでも述べられている²²⁾。しかし、本研究で開発したマウスピース本体における樹脂素材の厚みは2 mm程度であり、その厚みにおける水吸収線量の相対値の変化が小さいことを考えると、本マウスピースの素材によるX線減弱への影響は小さい。

マウスピースに使用する歯科用印象材について

マウスピースをはじめとする口腔内スペーサーを作成する際に、治療毎の患者ポジショニングの再現性の向上を目的として、歯型の形成に歯科用印象材が利用される。この歯科用印象材には、寒天素材やアルギン酸塩を主成分とするアルジネート素材、シリコン素材のものが利用されている。この歯科用印象材の種類の違いによって、X線CT画像上のCT値が異なり、治療計画に用いる画像上にストリーク状アーチファクトが生じる。アーチファクトは治療計画における標的体積やリスク臓器の輪郭描出を行う際の組織境界の決定を困難にする問題が生じる。また、X線高吸収域の近傍の画像データが欠損することで、線量計算精度にも影響を与える場合がある。

本研究では、市販されている複数の歯科用印象材について、CT画像上でのアーチファクトの有無およびCT値の違いを比較した。その結果、アレジネート素材のAroma Fine Plus (Fig.19 a)のCT値が359 HU(Hounsfield Unit)と最も低かった。しかし、アレジネート素材の歯科用印象材は作成時に水分を多く含ませるため、シリコン素材に比べて硬度に乏しい、また、水分の蒸発に伴う収縮もあることから十分な固定精度が得られないことが考えられる。その一方で、シリコン素材の歯科用印象材は信頼性の高い印象採得が可能であるとして、歯科医療分野でも利用されている²³⁾。本研究において5種類のシリコン素材を比較した結果、同じシリコン素材でも最小値450 HUから最大値3574 HUまでCT値が大きく異なった。また、歯科用印象材によるアーチファクトは最もCT値が高いCorrect Plus(Fig.19 c)において

強く認めることから、CT 値の高い歯科用印象材は放射線治療用のマウスピースとの併用には適さないと考える。

次に、板状の歯科用印象材を内部に設置した水等価ファントムに入射した高エネルギーX線の PDD 変化を治療計画装置において比較した結果、歯科用印象材の前後において Exafine (Putty Type) (Fig.19 b)が最大-2.90%の線量変化が生じるのに対して、Fusin II (Wash Type) (Fig.19 d)では-0.94%と小さかった。本研究で用いた線量計算アルゴリズムは、肺などの低密度領域においては臨床上問題ない精度が得られる一方で、骨や金属などの高密度領域においては線量計算誤差を生じることが知られている²²⁾。その要因として、線量計算モデルのカーネル開放が水を基準としており、組織の違いに関わらず水組成に基づく CT 値および相対電子密度による計算が行われるアルゴリズム原理であることが挙げられる。このように、高密度物質の存在はアーチファクトによる CT 値の不確かさを生じるだけでなく、計算アルゴリズムにおける線量計算の不確かさの要因にも繋がり、計画線量と実際の投与線量に誤差を生じる可能性があることに注意が必要となる。Fusion II (Wash Type) (Fig.19 d)は Exafine (Putty Type) (Fig.19 b)に比べて CT 値が低いとともに X 線の線質への影響も小さい。また、シリコン素材であることから高い固定精度を得られることから、放射線治療用マウスピースとの併用に適していると考ええる。

マウスピースによる体動抑制機能について

マウスピースと熱可塑性シェルを併用することで治療位置セットアップ精度の再現性が向上することが報告されている。Willner らは、頭頸部放射線治療を実施した 29 症例にマウスピースと頭頸部ヘッドレストを併用した固定システムを使用した場合の治療位置セットアップ精度についての前向きな研究を行った結果、生じたセットアップエラーは最大で 3.1 mm であり、マウスピースの使用は正確な治療位置セットアップ精度と再現性の向上に有用であることを報告している²⁴⁾。Doi らは頭頸部 IMRT におけるマウスピース使用の有用性について、皮膚と頭部シェルのマークに基づくセットアップと CBCT による骨構造を指標としたセットアップ間の治療毎の位置照合データを解析した結果、マウスピースを使用した群のセットアップエラーが 2.42 mm と小さく、セットアップの偶発誤差や系統誤差の低減に有用であったと報告している²⁵⁾。

本研究では、開発したマウスピースの把持部が熱可塑性シェルと併用する際に一体になることで、熱可塑性シェル内部での患者の体動がどの程度抑制できるかを複数のボランティアを対象として MRI を撮像して評価した。その結果、マウスピース未使用群に比べてマウスピース使用群で上下方向および左右方向とも有意に体動が抑制されていた。

本研究では撮影者の口頭指示により意図的に体動を生じさせており、臨床における放射線治療やこれまでのマウスピースやバイトブロック等の口腔内スペーサーの利用に関する報告とは異なる条件下で行われている。しかし、本研究の結果は意図的に発生させた体動に

対しても十分な固定精度を有しており、本マウスピースと熱可塑性シェルの併用した固定システムを使用することで、照射中の不用意な動作によるセットアップエラーの低減に繋がると考える。

マウスピースの舌圧迫機能について

頭部および頭頸部領域の放射線治療において、口腔内のリスク臓器の線量を低減し、副作用の発生リスクを下げることは、患者の QOL の向上の観点からも大きなメリットがある。本研究では、開発したマウスピースの舌圧迫機能によりどの程度の舌圧迫が可能であるかを健常なボランティア 5 名を対象として MRI を撮像して評価した。その結果、マウスピースの舌圧迫により硬口蓋から舌表面までおよそ 30 mm の距離を形成することができた。上顎や副鼻腔領域の放射線治療では口腔領域が高線量域に含まれる場合がある。そのような場合でも、本マウスピースを使用することで治療部位と舌表面との距離を保ち、リスク臓器の線量低減に繋がると考える。

マウスピースの患者固定精度について

本研究では、新しく開発した放射線治療専用マウスピースと熱可塑性シェルの併用した固定方法の患者固定精度について、臨床治療時に取得した IGRT の位置照合結果を後ろ向きに解析し、マウスピースの有無によるセットアップエラーの違いと各固定方法を用いた場合に確実に腫瘍へ投与線量を処方するために必要とされる PTV マージンを算出し比較した。

マウスピースを使用することにより、頭部固定では CC および AP のセットアップエラーが低減した。算出した PTV マージンは、マウスピース使用群においてわずかに低減し、CC では 0.5 mm の減少が認められた。頭頸部固定では全ての並進方向と yaw の寝台回転角度においてセットアップエラーが低減された。また、算出した PTV マージンは、マウスピース使用群において全ての並進方向で減少した。特に、LR および AP 方向の PTV マージンは 1 mm 以上の減少が認められた。頭頸部領域は頭部領域に比べて骨格を構成している骨構造が多く可動域が広い。Park らは限局性頭頸部癌の放射線治療を実施した患者 11 名の患者固定において、頸椎レベルでのセットアップエラーの違いについて CBCT 画像データを用いて評価している。その中でも特に頭蓋骨と上位頸椎の固定に注意を払う必要があることを指摘している²⁶⁾。本研究においては、頭頸部固定にマウスピースを併用することによって、固定具内部における頭蓋骨や上位頸椎の位置が定まったことが、マウスピース使用群におけるセットアップエラーの低減に繋がったものと考ええる。

熱可塑性シェルとマウスピースを併用することでセットアップエラーの低減に有用であるという報告はいくつかある。Wang らは、頭頸部領域の定位放射線治療における熱可塑性シェルによる患者固定にカスタムクッションとマウスピースを併用した固定システムに必

要な PTV マージンサイズについて、2 方向からの kV-X 線画像および CBCT 画像データでの位置照合結果を基に評価を行っている。その結果、並進方向のセットアップエラーは、LR, CC および AP でそれぞれ 0.3 ± 1.9 mm, -0.8 ± 1.6 mm および -0.8 ± 1.3 mm, 回転方向のセットアップエラーは、yaw, roll および pitch でそれぞれ $0.1 \pm 0.9^\circ$, $-0.1 \pm 0.7^\circ$ および $-0.1 \pm 0.4^\circ$ であったと報告しており、熱可塑性シェルによる頭部固定にマウスピースを併用することで、セットアップエラーの低減に繋がると述べている²⁷⁾。Masi らは、頭部定位放射線治療を実施した患者 40 名の CBCT 画像データより、熱可塑性シェルとマウスピースを併用した頭部固定精度について評価を行っている。その結果、マウスピースを併用しない場合の 3 つの並進方向のセットアップエラーが LR, CC および AP でそれぞれ 0.9 ± 1.4 mm, 0.1 ± 2.7 mm および 0.6 ± 1.4 mm であったのに対して、マウスピースを併用することでそれぞれ 0.5 ± 1.3 mm, 0.2 ± 2.4 mm および 0.0 ± 1.7 mm に減少したと報告している²⁸⁾。また、統計的有意性は観察されなかったが、これらのセットアップエラーは高精度放射線治療においては無視できない変位量であると述べている²⁸⁾。Tryggestad らは、頭部定位放射線治療における熱可塑性シェルによる患者固定精度について、複数の異なる固定システムを用いた場合のセットアップエラーの違いを比較している。その結果、頭頸部固定用の熱可塑性シェルによる固定方法に市販マウスピース(Precise Bite, CIVCO 社)を併用することで、各並進方向および寝台回転角度のセットアップエラーは、LR, CC, AP および yaw でそれぞれ 0.34 ± 0.7 mm, -0.34 ± 1.2 mm, -0.56 ± 0.9 mm および $0.0 \pm 0.9^\circ$ と安定したセットアップ精度を有していたと報告している²⁹⁾。

本研究で評価した各並進方向および寝台回転角度のセットアップエラーと算出した PTV マージンは、マウスピースを併用することによって、これらの先行研究と同程度の結果が得られており、本研究で開発した放射線治療用マウスピースを熱可塑性シェルによる患者固定に利用することで、患者固定精度の向上に繋がることが示された。また、先行研究で述べられている口腔内の正常組織の線量低減を目的として使用されてきた従来までの口腔内スペーサーや固定精度の向上を目的として使用されてきたマウスピースとは異なり、本研究で開発した放射線治療用マウスピースはどちらの用途にも利用可能な機能を有していることは、新規性のある患者ポジショニングツールであると考えられる。

患者セットアップエラーを補償するための PTV マージンの設定は、標的体積の腫瘍制御と正常組織の有害事象発生を考慮して、臨床的バランスの取れた安全な範囲を付加する必要がある。脳腫瘍に対する定位放射線治療では、頭部 MRI で描出された標的体積に対して等方的に 1 mm のマージンを付加し、その体積を PTV に設定して照射が行われる。この PTV マージンのサイズの違いによっては、周囲の正常組織の有害事象発生のリスクが高くなる。Kirkpatrick らは転移性脳腫瘍の定位放射線治療を実施した 49 症例の治療後の経過観察データを基に脳腫瘍の局所再発率と放射線壊死の発生率を評価し、最適な PTV マージン設定について検討している。その結果、PTV マージンを 1 mm および 3 mm に設定した場合の脳腫瘍の局所再発率は両群とも低いのに対して、放射線壊死の発生率は PTV マージンを 3 mm

に設定した場合において高かったと報告している³⁰⁾。脳腫瘍に対する定位放射線治療は、処方線量が高く分割回数が少ない特徴がある。わずかなセットアップエラーでも投与線量への影響は大きい。また、一回線量が増えると照射時間も通常分割照射に比べて長くなる。このような治療においても、本研究で開発したマウスピースを併用することで固定精度を担保するとともに照射中の体動を抑制し、標的体積への十分な線量投与を行うことができると考える。

ただし、本研究におけるセットアップエラーの評価は3つの並進方向および yaw 回転のみを解析したものであり、roll および pitch 方向の回転角度への影響については評価していない。3つの並進方向および3つの回転角度の評価を行うことで、マウスピースの併用によるセットアップエラーの低減効果をさらに詳細に評価できると考えており、この点は今後の研究における検討を予定している。

第7章 結論

本研究では、頭部および頭頸部領域の放射線治療において患者固定に用いられている熱可塑性シェルや口腔内の正常組織の線量低減目的に利用されている口腔内スペーサーが臨床的に抱えている問題に対応するため、新しい放射線治療専用のマウスピースを開発し、その基礎特性を評価した。

その結果、本研究で開発したマウスピースは歯科用印象材を調整することで症例ごとのカスタマイズが可能であり、パーツ等の無いシンプルな構造は作成や取り扱いも容易である特徴を有している。また、熱可塑性シェルによる頭部固定に併用する際に、マウスピース把持部の形状が熱可塑性シェルに固定されることで、固定具内部での体動抑制に繋がることや口腔内スペーサーに必要とされる舌圧迫機能も有していることが確認された。

マウスピースの素材や併用する歯科用印象材による治療用 X 線ビームへの影響が小さいことは、治療計画における線量計算や照射時の線量投与の不確かさを低減することにも繋がる。さらに空気孔を有する構造は口呼吸を可能とし、誤嚥や呼吸困難のリスク低減に繋がることから、医療安全面でもメリットがある。

臨床的な有用性評価では、本研究で開発したマウスピースと熱可塑性シェルを併用した固定方法の患者ポジショニング精度について、実臨床で取得した放射線治療患者の画像位置照合データを基に評価した。その結果、熱可塑性シェルの固定に本研究で開発したマウスピースを併用することは患者ポジショニング精度の向上に繋がることが確認された。今後は脳腫瘍の定位放射線治療においても本研究で開発したマウスピースを利用し、その患者ポジショニング精度評価を行うことや、患者体表面情報取得装置を用いて実際の照射中に生じる固定具内部での体動抑制効果の詳細な評価を行うことを予定している。

本研究でも利用している画像誘導放射線治療(IGRT)は、患者ポジショニング精度を補償する照射技術として、近年の放射線治療に欠かすことのできないものになっている。その一方

で、頻回な位置照合画像の取得が放射線被ばく線量の増加に繋がるリスクがあることも事実である。本邦では2020年4月の医療法施行規則の一部改正に伴って、医用放射線の使用に関する線量管理と記録が義務化されており、適正な医用放射線の利用が改めて注目されている。現在、放射線治療分野に求められている対応は、治療計画に利用するX線CT装置の線量管理と記録のみに留まっているが、将来的にはIGRTに利用する位置照合装置の線量管理と記録についても義務化され、IGRT利用の最適化が求められることが予想される。IGRT利用の最適化においては、位置照合画像取得のための撮影条件の見直しや撮影頻度を検討するだけでなく、患者セットアップ精度を補償するために患者固定方法の見直しや患者固定具を工夫する取り組みも、臨床放射線治療においては重要である。

本研究の結果は、熱可塑性シェールと口腔内スぺーサーを用いた患者固定が抱える問題点の低減に有用であり、今後の高精度で安全な放射線治療を提供することに繋がるものである。

参考文献

1. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 50 Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU, 1993.
2. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62 Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU, 1999.
3. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 83 Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). ICRU, 2010.
4. 日本放射線腫瘍学会, 放射線治療計画ガイドライン 2020 年版. 東京 : 金原出版株式会社, 2020.
5. van Herk M, Remeijer P, Rasch C et al. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. Int. J. Radiat Oncology Biol. Phys 2000; 47(4): 1121–1135.
6. Stroom JC, Heijmen, BJM. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. Radiotherapy and Oncology 2002; 64(2002): 75–83.
7. Kataria T, Abhishek A, Chadha P et al. Set-up uncertainties: Online correction with X-ray volume imaging. J Cancer Res Ther 2016; 12(1): 28-35.
8. 日本医学物理学会 日本放射線技術学会 日本放射線腫瘍学会. 画像誘導放射線治療臨床施行のためのガイドライン 2019 (略称: IGRT ガイドライン 2019), 2019.
9. 日本放射線技術学会放射線治療分科会. 放射線医療技術学叢書(33) 放射線治療における位置照合とセットアップの実際. 京都 : 日本放射線技術学会, 2015.

10. 日本放射線腫瘍学会 日本放射線腫瘍学研究機構. 臨床放射線腫瘍学. 東京 : 南江堂, 2012.
11. 大西洋, 唐澤久美子, 唐澤克之 他. がん・放射線療法 2017 改訂第 7 版. 東京 : 秀潤社, 2017.
12. Contesini M, Guberti M, Saccani R et al. Setup errors in patients with head-neck cancer (HNC), treated using the Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) technique: how it influences the customised immobilisation systems, patient's pain and anxiety. *Radiation Oncology* 2017; 12(1): 72.
13. Nixon JL, Brown B, Pigott AE et al. A prospective examination of mask anxiety during radiotherapy for head and neck cancer and patient perceptions of management strategies. *J Med Radiat Sci* 2019; 66(3): 184-190.
14. 丹生健一, 佐々木良平, 鈴木志津枝 他. カラーアトラス 目で見て学ぶ放射線療法の有害事象 多職種チームで実践する治療と患者支援. 東京 : 日本看護協会出版社, 2011.
15. 平田秀紀, 角美奈子, 後藤志保 他. すぐに役立つがん放射線治療看護入門. 東京 : 金原出版株式会社, 2018.
16. Hollows P, Hayter JP, Vasanthan S. The Leicester radiotherapy bite block: an aid to head and neck radiotherapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001; 39(1): 49-51.
17. Kil WJ, Kulasekere C, Derrwaldt R et al. Decreased radiation doses to tongue with stick-out tongue position over neutral tongue position in head and neck cancer patients who refused or could not tolerate an intraoral device (bite-block, tongue blade, or mouthpiece) due to trismus, gag reflex, or discomfort during intensity-modulated radiation therapy. *Oncotarget* 2016; 7(33): 53029-53036.
18. Ikawa H, Koto M, Ebner DK et al. A custom-made mouthpiece incorporating tongue depressors and elevators to reduce radiation-induced tongue mucositis during carbon-ion radiation therapy for head and neck cancer. *Pract Radiat Oncol* 2018; 8(2): e27-e31.
19. International atomic energy agency. Accuracy Requirements and Uncertainties in Radiotherapy: IAEA HUMAN HEALTH SERIES No. 31. IAEA, 2016.
20. 日本医学物理学会編. 外部放射線治療における水吸収線量の標準計測法 (標準計測法 12). 東京 : 通商産業研究所, 2012.
21. Huang YM, Lee JC, Chu CM et al. Three-Dimensional Printed Silicone Bite Blocks for Radiotherapy of Head and Neck Cancer—A Preliminary Study. *Applied Sciences* 2020; 10(5): 1688.
22. Japan Society of Medical Physics. JSMP Guideline of Tissue Inhomogeneity Corrections for Photon Dose Calculations. JSMP, 2011.
23. Shakila F, Quader S, Shamsuzzaman M et al. A Comparative Study on Accuracy and Reproducibility of Alginate and Addition Reaction Silicone as an Impression Materials. *Update*

- Dental College Journal 2013; 3(2): 28-33.
24. Willner J, Hädinger U, Neumann M et al. Three dimensional variability in patient positioning using bite block immobilization in 3D-conformal radiation treatment for ENT-tumors. *Radiotherapy and Oncology* 1997; 43(3): 315-21.
 25. Doi H, Tanooka M, Ishida T et al. Utility of intraoral stents in external beam radiotherapy for head and neck cancer. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 2017; 22(4): 310-18.
 26. Park ET, Park SK. Setup uncertainties for inter-fractional head and neck cancer in radiotherapy. *Oncotarget* 2016; 7(29): 46662-46667.
 27. Wang H, Wang C, Tung S et al. Improved setup and positioning accuracy using a three-point customized cushion/mask/bite-block immobilization system for stereotactic reirradiation of head and neck cancer. *J Appl Clin Med Phys* 2016; 17(3): 180-189.
 28. Masi L, Casamassima F, Polli C et al. Cone beam CT image guidance for intracranial stereotactic treatments: comparison with a frame guided set-up. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 2008; 71(3): 926-33.
 29. Tryggestad E, Christian M, Ford E et al. Inter- and Intrafraction Patient Positioning Uncertainties for Intracranial Radiotherapy: A Study of Four Frameless, Thermoplastic Mask-Based Immobilization Strategies Using Daily Cone-Beam CT. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 2011; 80(1): 281-290.
 30. Krikpatrick JP, Wang Z, Sampson JH et al. Defining the optical planning target volume in image-guided stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91(1): 100-108.

図・表

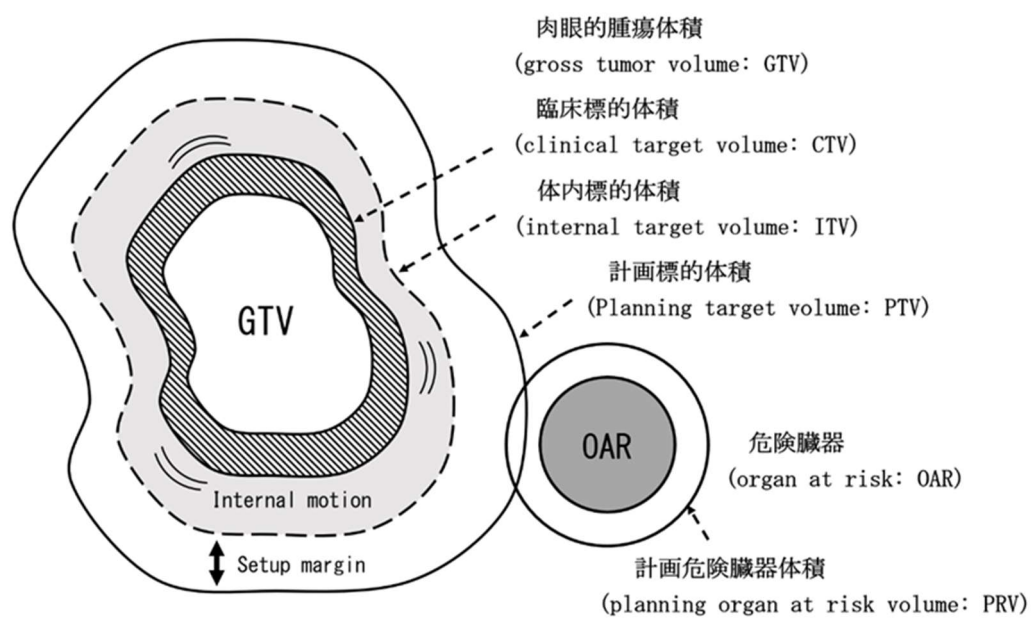


Figure 1 放射線治療計画に用いられるさまざまな体積の意味

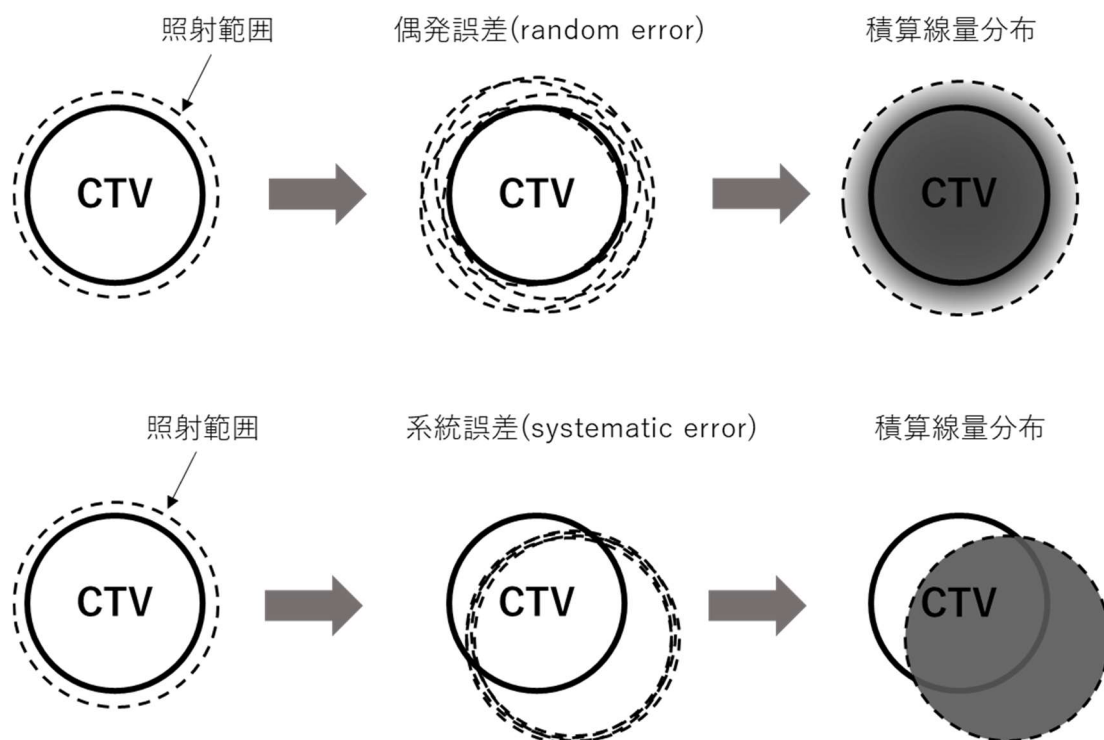


Figure 2 系統誤差と偶発誤差の積算線量への影響

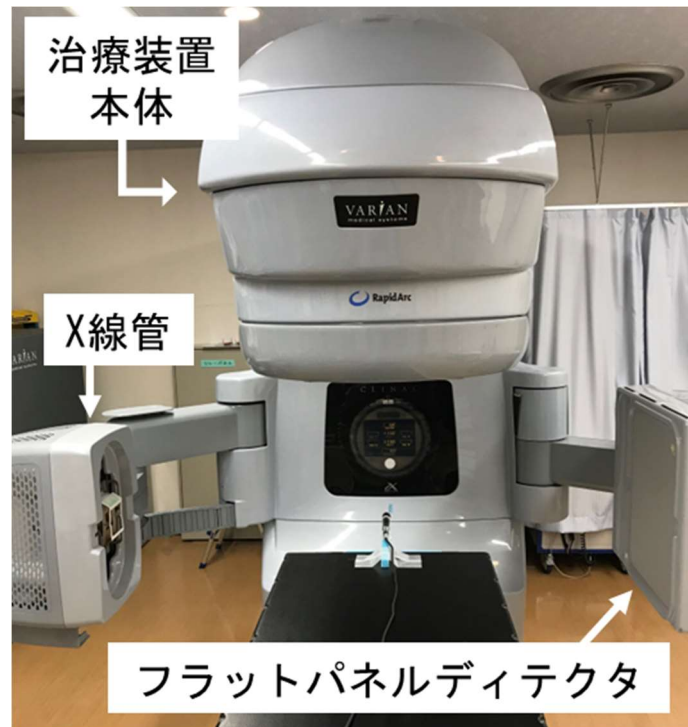


Figure 3 放射線治療装置一体型の kV-X 線画像取得装置



Figure 4 治療装置に搭載された CBCT システム

治療装置本体の回転に伴って X 線管およびフラットパネルディテクタが回転動作(黄色矢印)することによって、コンビーム CT 撮影が可能である。



作成前

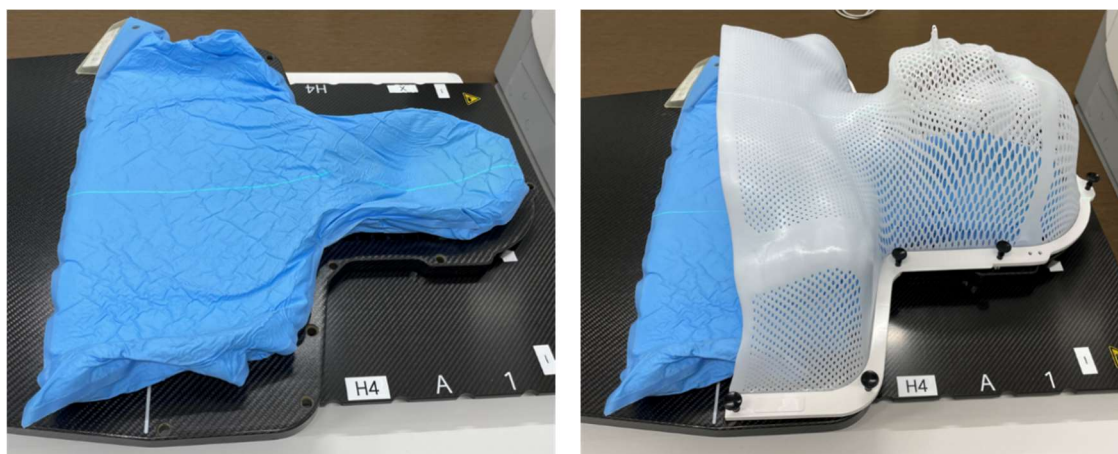


作成後

Figure 5 熱可塑性シェルの成型例



Figure 6 形状や素材の異なる汎用枕



吸引バッグ

吸引バッグ+熱可塑性シェル

Figure 7 熱可塑性シェルと吸引バッグを併用した固定システム

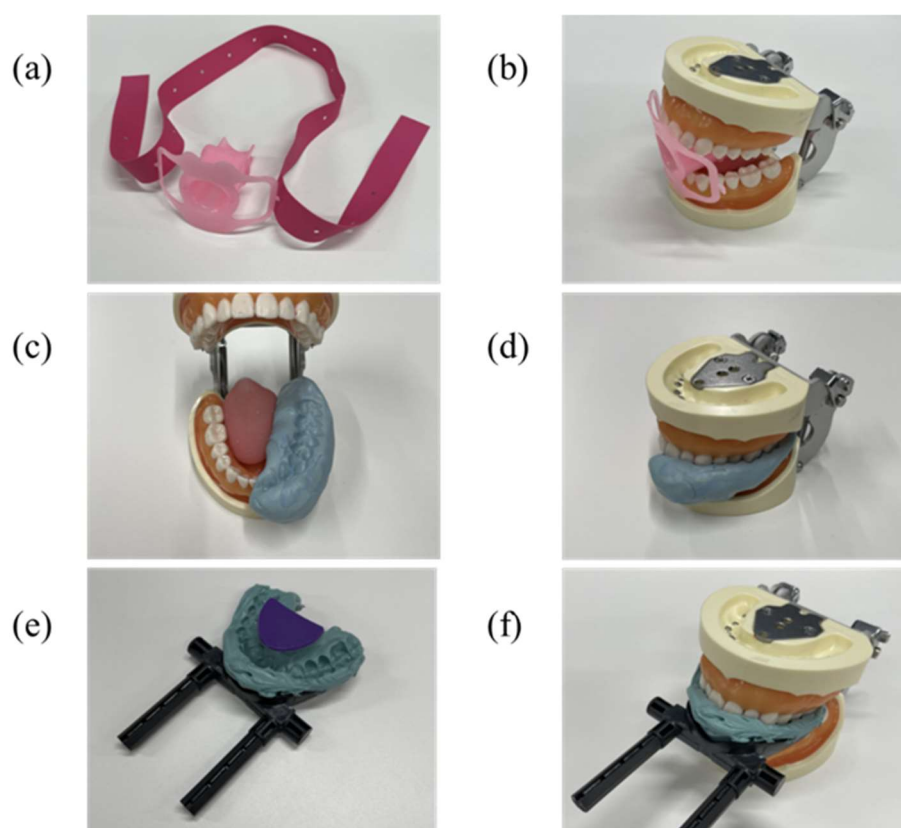


Figure 8 口腔内スペーサーの臨床使用例

(a) 内視鏡用マウスピース (b) 内視鏡用マウスピースの装着例 (c) 歯科用印象材による舌の側方圧迫例 (d) 閉口時の歯科用印象材の装着例 (e) 固定精度向上を目的としたマウスピース (f) 固定精度向上を目的としたマウスピースの装着例

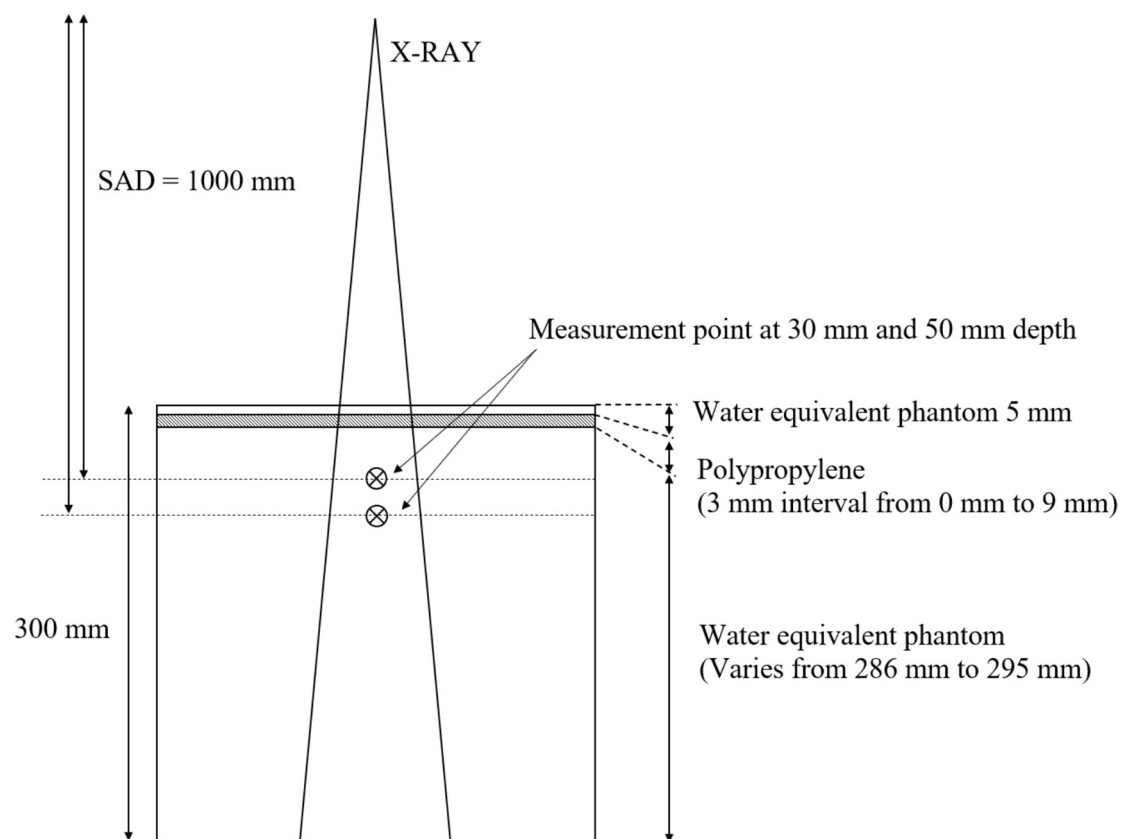


Figure 9 マウスピース素材の X 線減弱測定 幾何学的配置図

ポリプロピレン樹脂シートは 5 mm 深に設置し，計測毎に 3 mm 間隔で最大 9 mm 厚まで変更させた．電離箱線量計は水等価ファントム 30 mm 深および 50 mm 深にそれぞれ設置して水吸収線量の計測を行った．

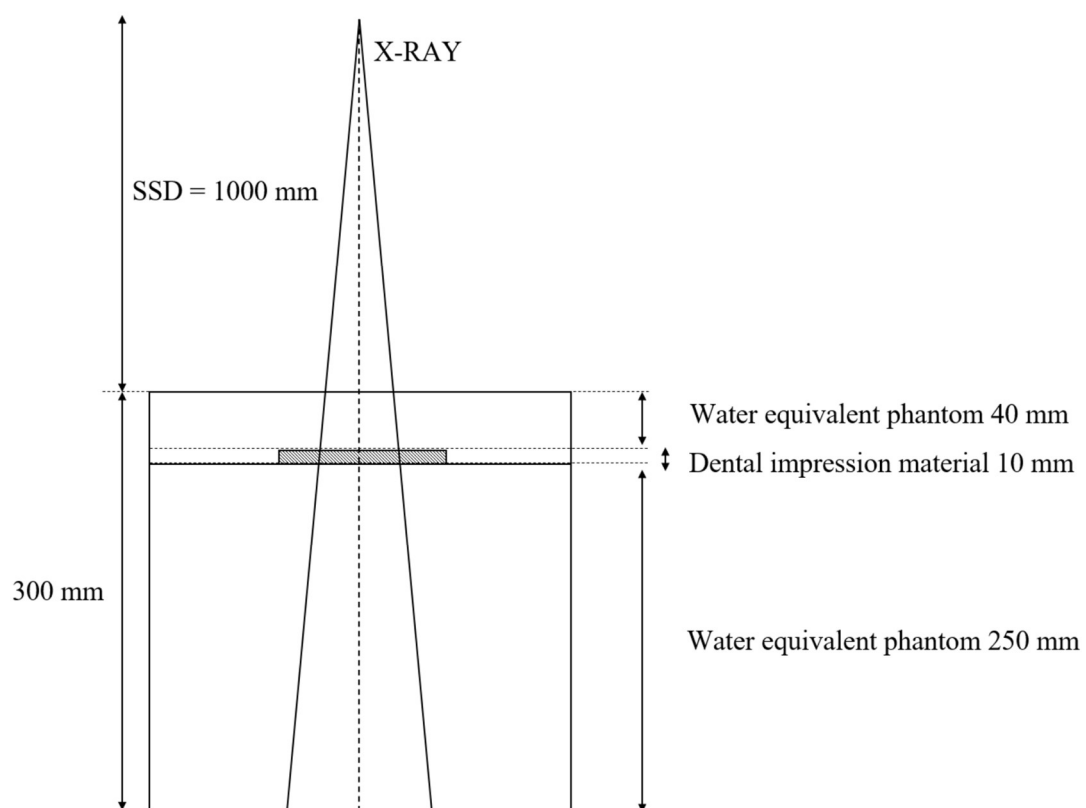


Figure 10 歯科用印象材の違いによる治療用 X 線の線質変化 測定配置図

2 種類の歯科用印象材は 10 mm 厚の板状に成形し、水等価ファントムの 40 mm 深にそれぞれ設置した。水等価ファントムを X 線 CT 装置で撮影し、治療計画装置で X 線ビーム軸上の深部量百分率(PDD)を求めて比較した。

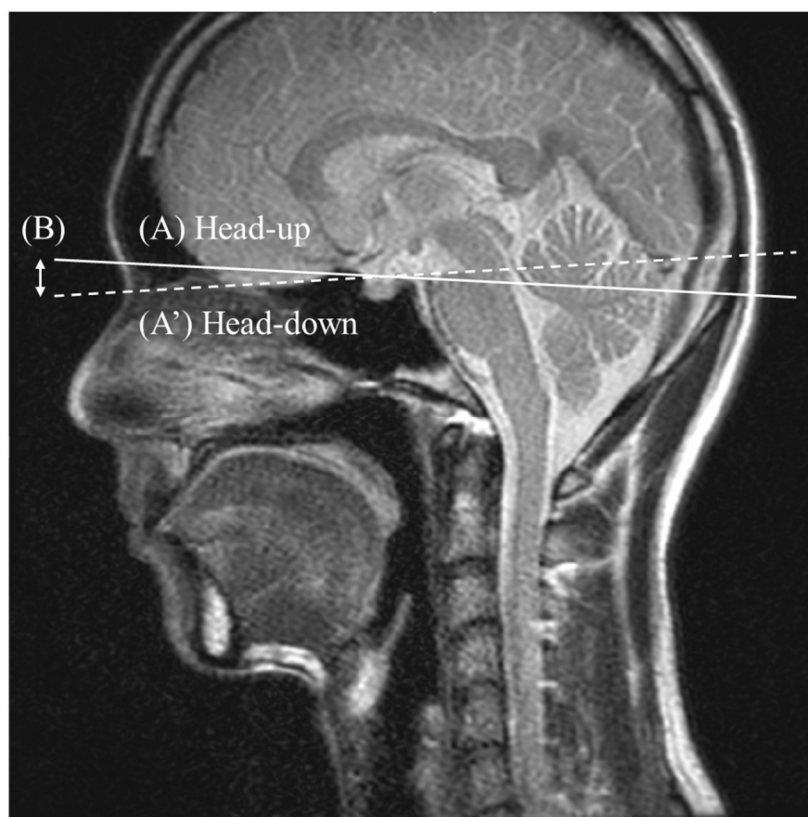


Figure 11 MRI 撮像による頭尾方向の体動抑制機能評価の解剖学的指標

頭部を上方へ動作させた時の前床突起と鞍背を結んだ線（A 線）および頭部を下方へ動作させた時の前床突起と鞍背を結んだ線（A'線）との前額面での距離（B 線）の距離の変化について，体動による位置変位量として評価した．

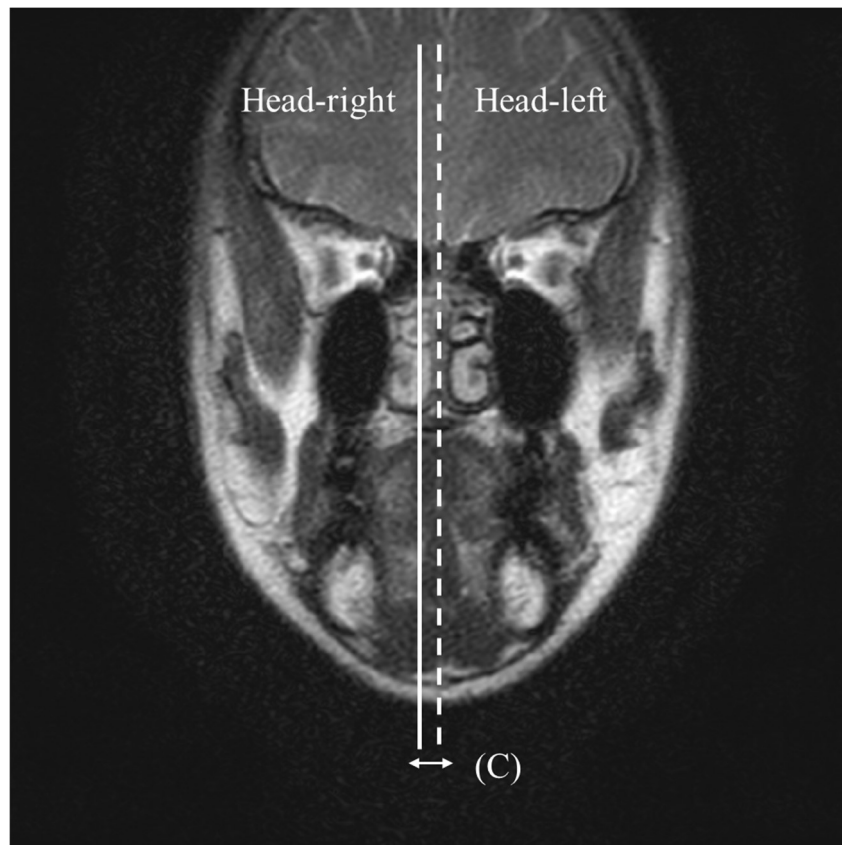


Figure 12 MRI 撮像による左右方向の体動抑制機能評価の解剖学的指標

実線は口頭指示によりシェル内部で顔を右に動かした際の正中線の位置，破線は顔を左に動かした際の正中線の位置を示す．矢印（C 線）の距離の変化について，体動による位置変位量として評価した．

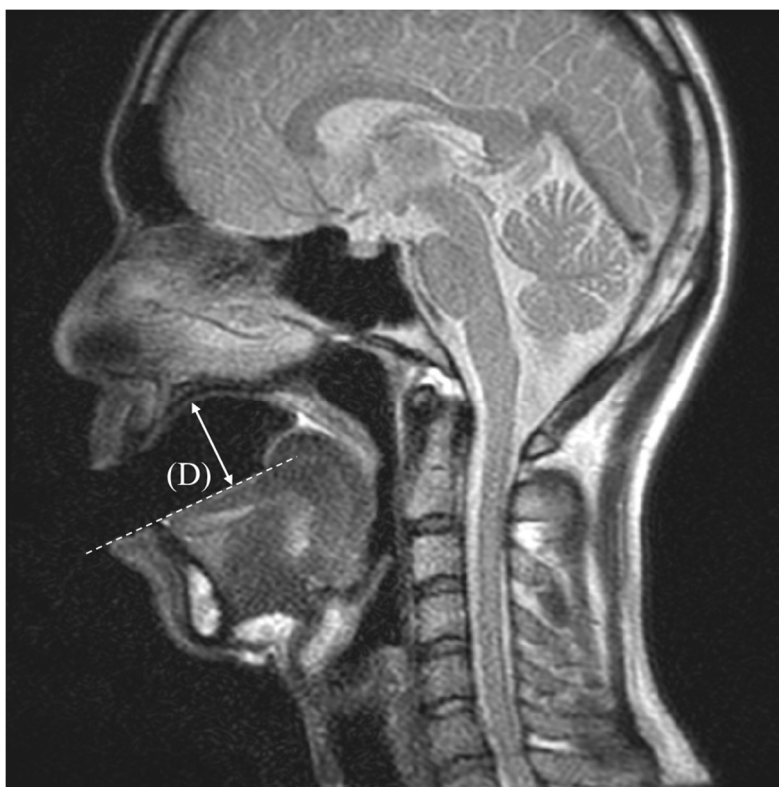


Figure 13 マウスピースによる舌圧迫機能評価の解剖学的指標

マウスピースの舌圧迫機能の評価指標には，硬口蓋から舌表面までの距離（D 線）を計測した．

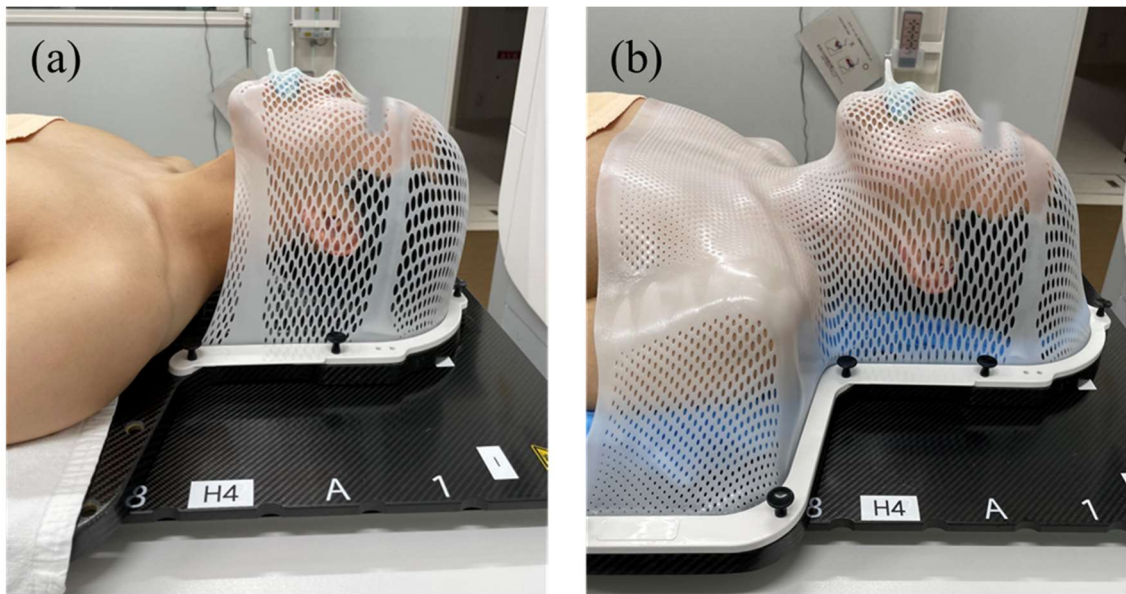


Figure 14 マウスピース固定精度評価におけるシェルとマウスピースの併用例

- (a) 頭部用の熱可塑性シェル固定にマウスピースを併用した固定システム
- (b) 頭頸部用の熱可塑性シェル固定にマウスピースを併用した固定システム

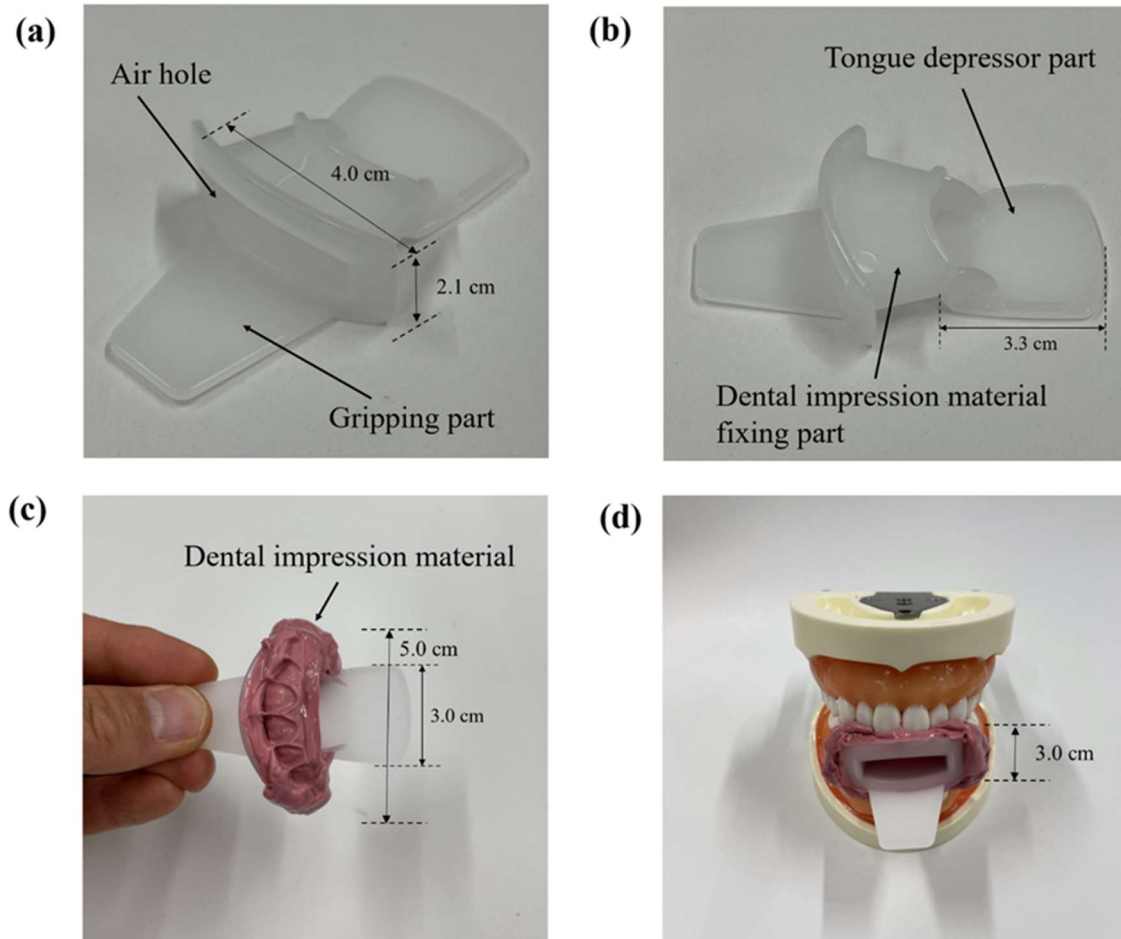


Figure 15 開発したマウスピースの構造

(a, b) は把持部，歯科印象材固定部，舌圧迫部から構成されているマウスピースの構造を示している．(c) は歯科用印象材を用いて歯型を作成することでマウスピースの装着が容易となる機能を示しており，歯科用印象材固定部および舌圧迫部には凸部を設け，印象材が固着し易い構造となっている．(d) はマウスピースに設けられた空気孔を示しており，装着時には口呼吸が可能な構造となっている．

マウスピース本体の寸法は，頭尾方向が 2.1 cm，左右方向が 4.0 cm に設計されている．また，歯科用印象材を塗布した状態では頭尾方向が約 3.0 cm，左右方向が約 5.0 cm となる．

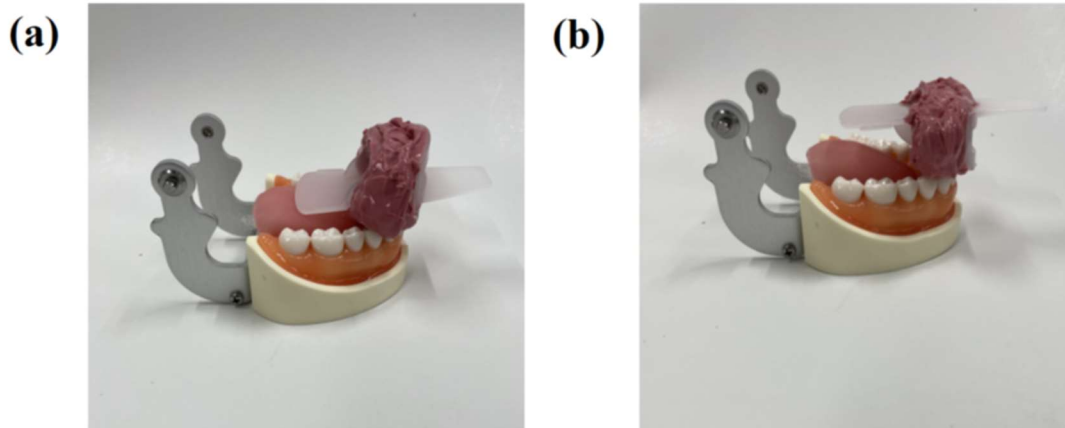


Figure 16 舌圧迫の有無によるマウスピース装着方向の違い

(a) 舌圧迫が必要な場合はマウスピースの舌圧迫部を利用して舌を尾側へ圧迫することが可能である. (b) 舌圧迫が不要な場合はマウスピースを裏返して装着することで口腔内に空間を設けることができる.

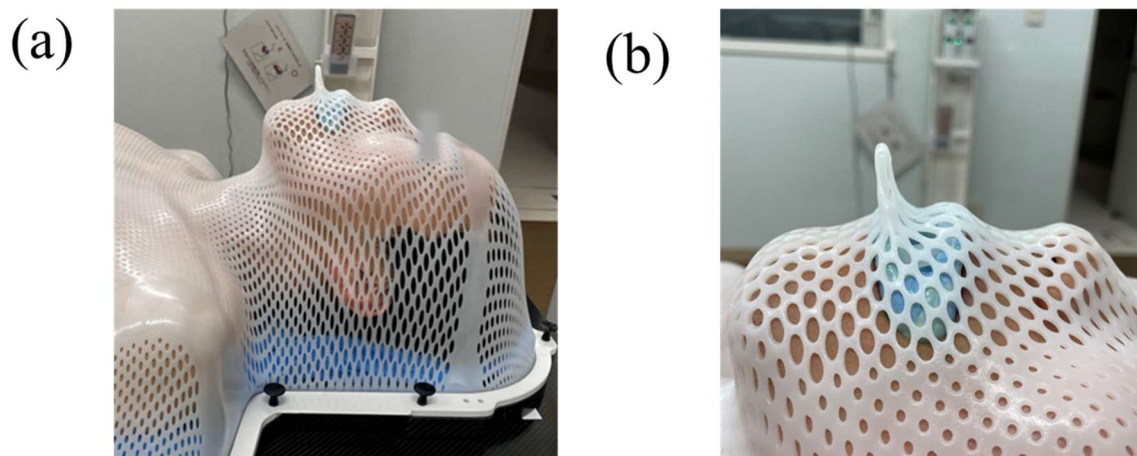


Figure 17 マウスピース把持部と熱可塑性シェルの一体固定

- (a) 熱可塑性シェルとマウスピースを併用した固定システムの全体図
- (b) 熱可塑性シェルとマウスピース把持部が一体となる構造部

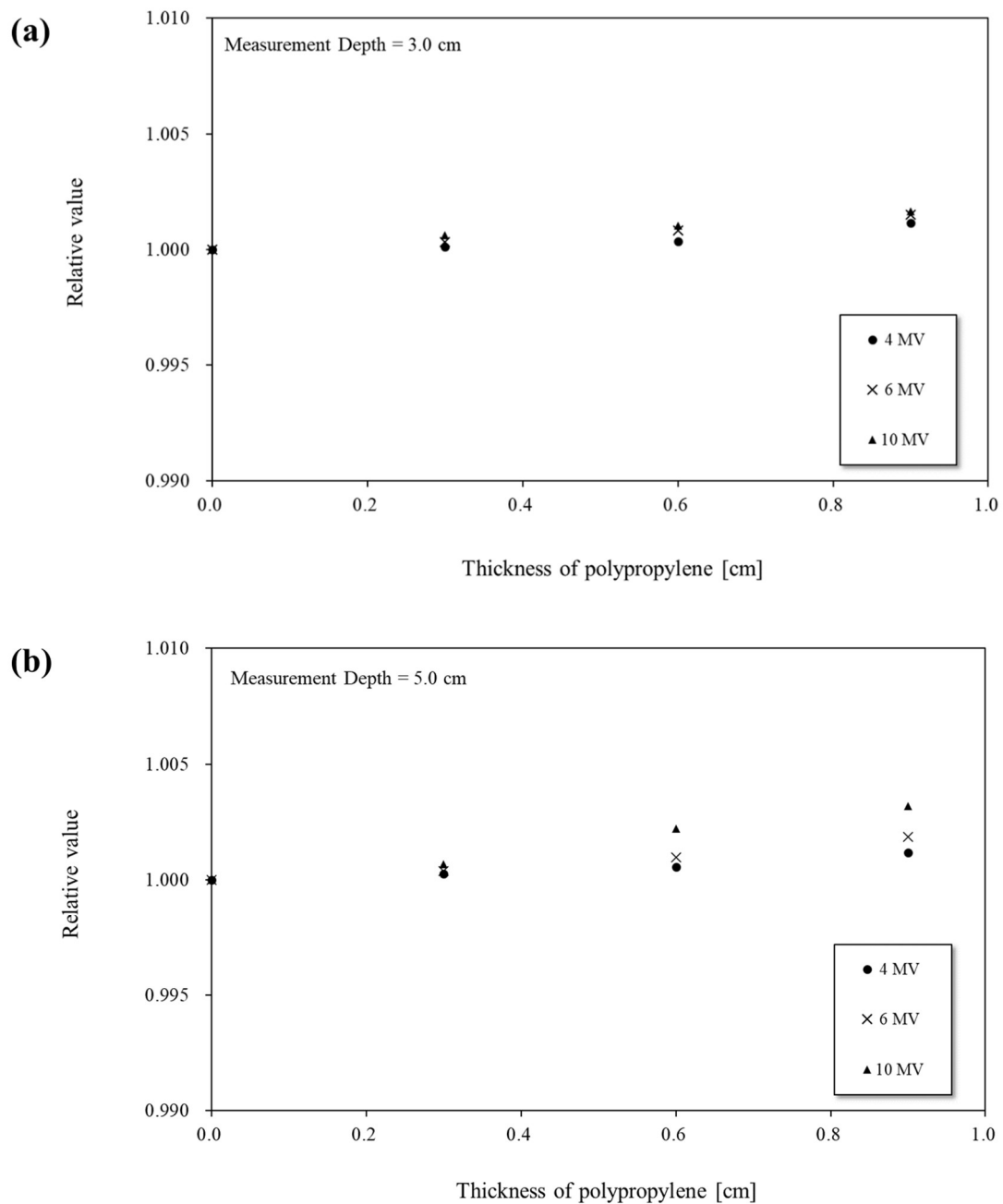


Figure 18 マウスピース素材の X 線減弱について

(a)は 30 mm 深での計測結果, (b)は 50 mm 深での計測結果を示している. 丸印 (●) は 4 MV-X 線, 十字 (×) は 6 MV-X 線, 三角 (▲) は 10 MV-X 線の結果をそれぞれ示しており, 各値はマウスピース素材 0 mm 厚の場合に測定された水吸収線量に対する各樹脂シート厚を挿入した場合に測定された水吸収線量の相対値である.

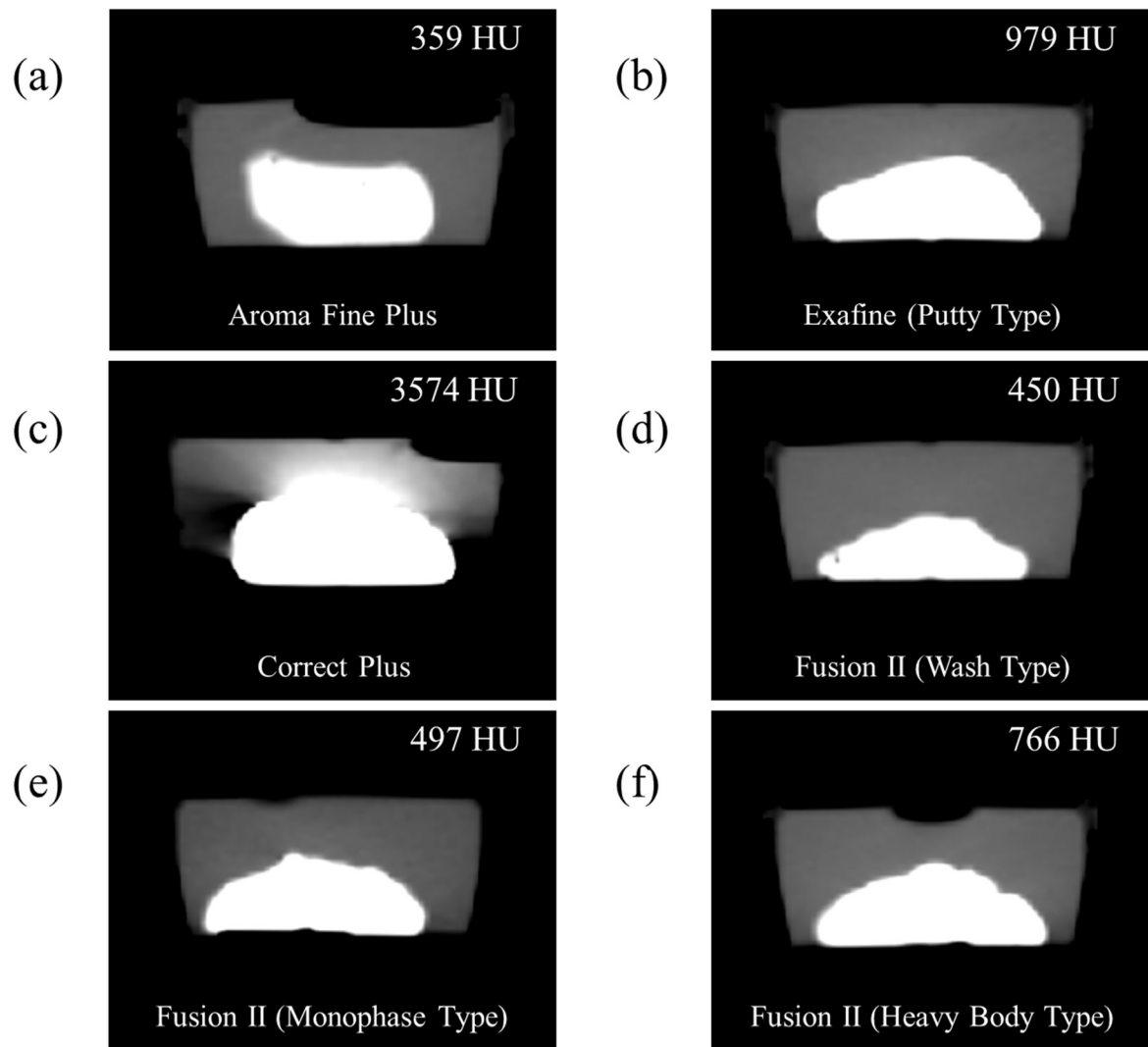


Figure 19 各歯科用印象材の CT 画像と CT 値

各 CT 画像の右上部および下部にはそれぞれの CT 値および歯科用印象材の種類を示す。各歯科用印象材を設置している容器内は水で満たされており、各 CT 画像は人体軟部組織の画像診断に用いられるウインドウ設定条件(window width: 400, window level: 40) に統一して示している。

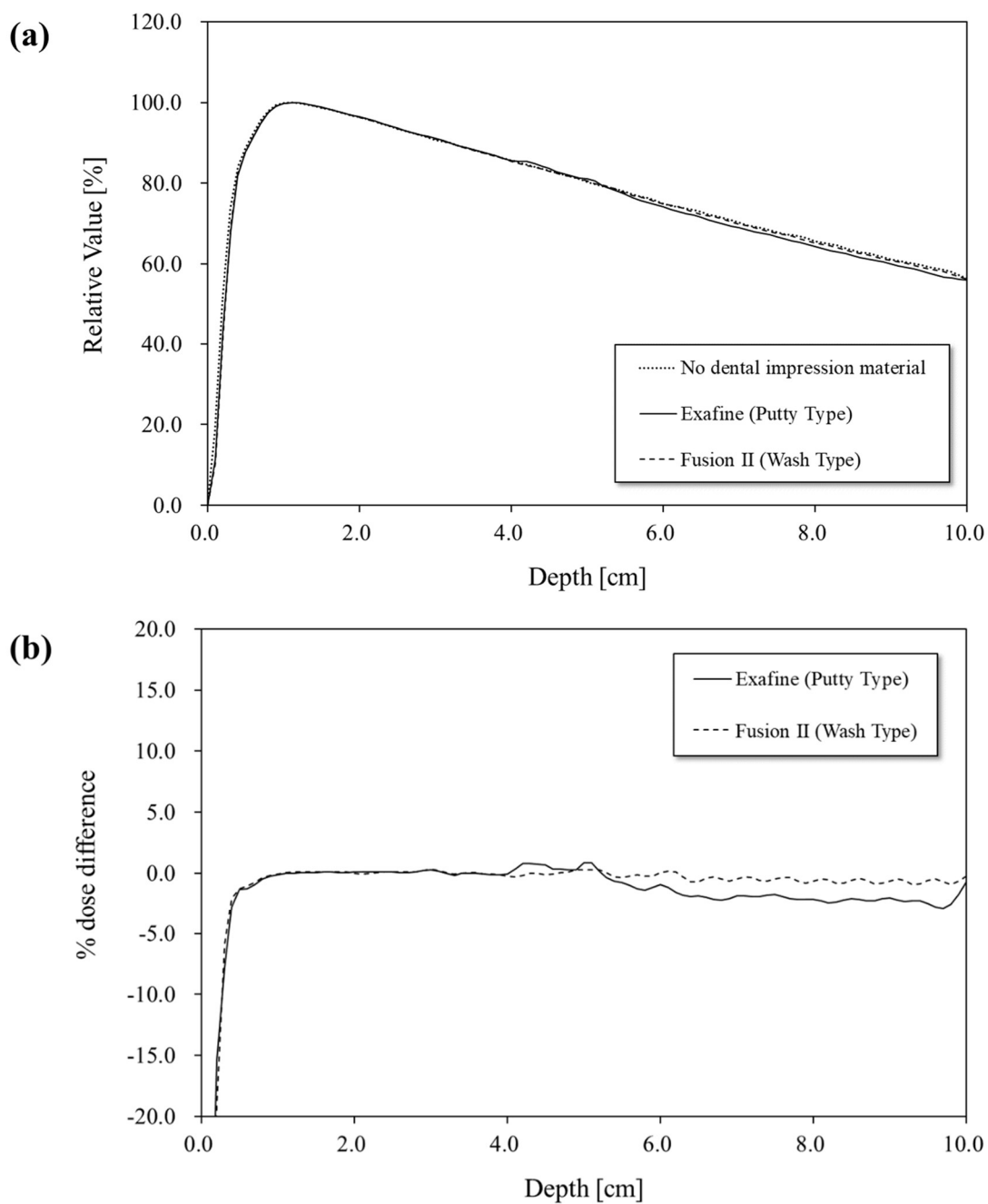


Figure 20 2種類の歯科用印象材による深部量百分率(PDD)の変化

(a) 図中の破線は歯科用印象材が無い場合の深部量百分率(PDD), 粗い破線は Fusion II (Wash Type) (450 HU), 実線は Exafine (Putty Type) (979 HU) の PDD を示している. (b) 図中の実線は印象材が無い場合の水吸収線量に対する Exafine (Putty Type)がある場合の水吸収線量の相対値, 破線は印象材が無い場合の水吸収線量に対する Fusion II (Wash Type)がある場合の水吸収線量の相対値を示している. 各曲線は 100 mm 深まで 1 mm 間隔でプロットしており, 最大線量深で正規化されている.

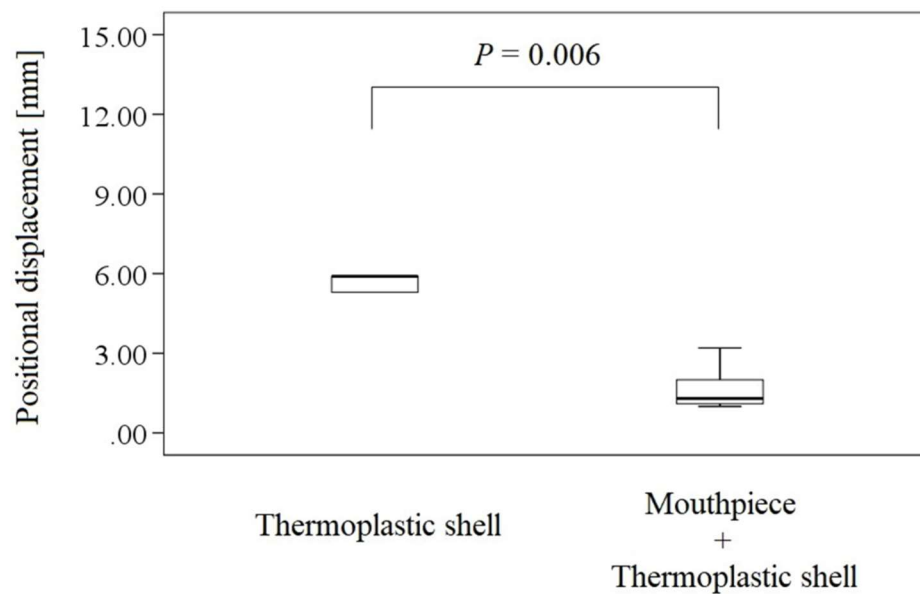


Figure 21 マウスピースの体動抑制機能評価（頭尾方向）

図の上部には、マウスピース有無による上下方向の体動抑制の違いを対応のある t 検定により評価した統計学的有意差を示す。

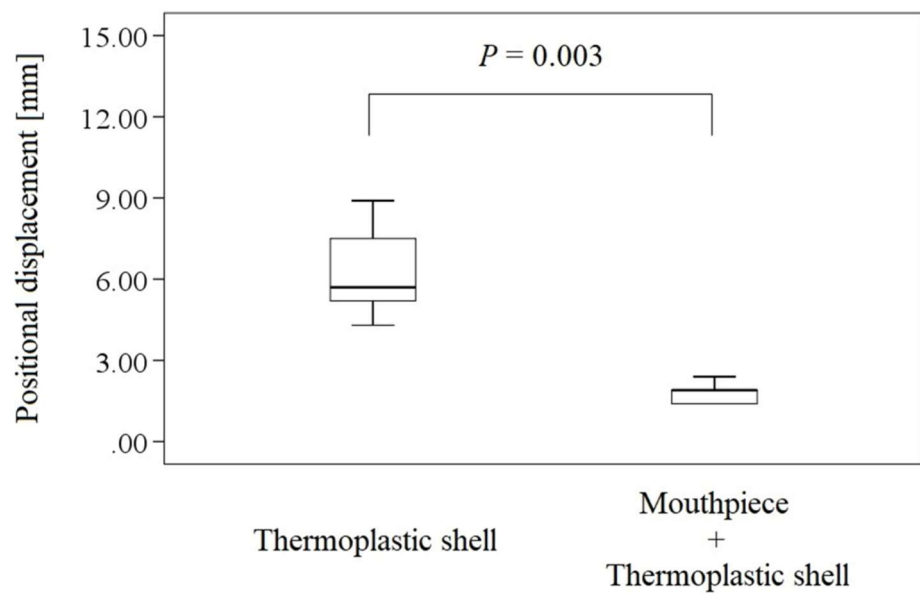


Figure 22 マウスピースの体動抑制機能評価（左右方向）

図の上部には、マウスピース有無による左右方向の体動抑制の違いを対応のある t 検定により評価した統計学的有意差を示す。

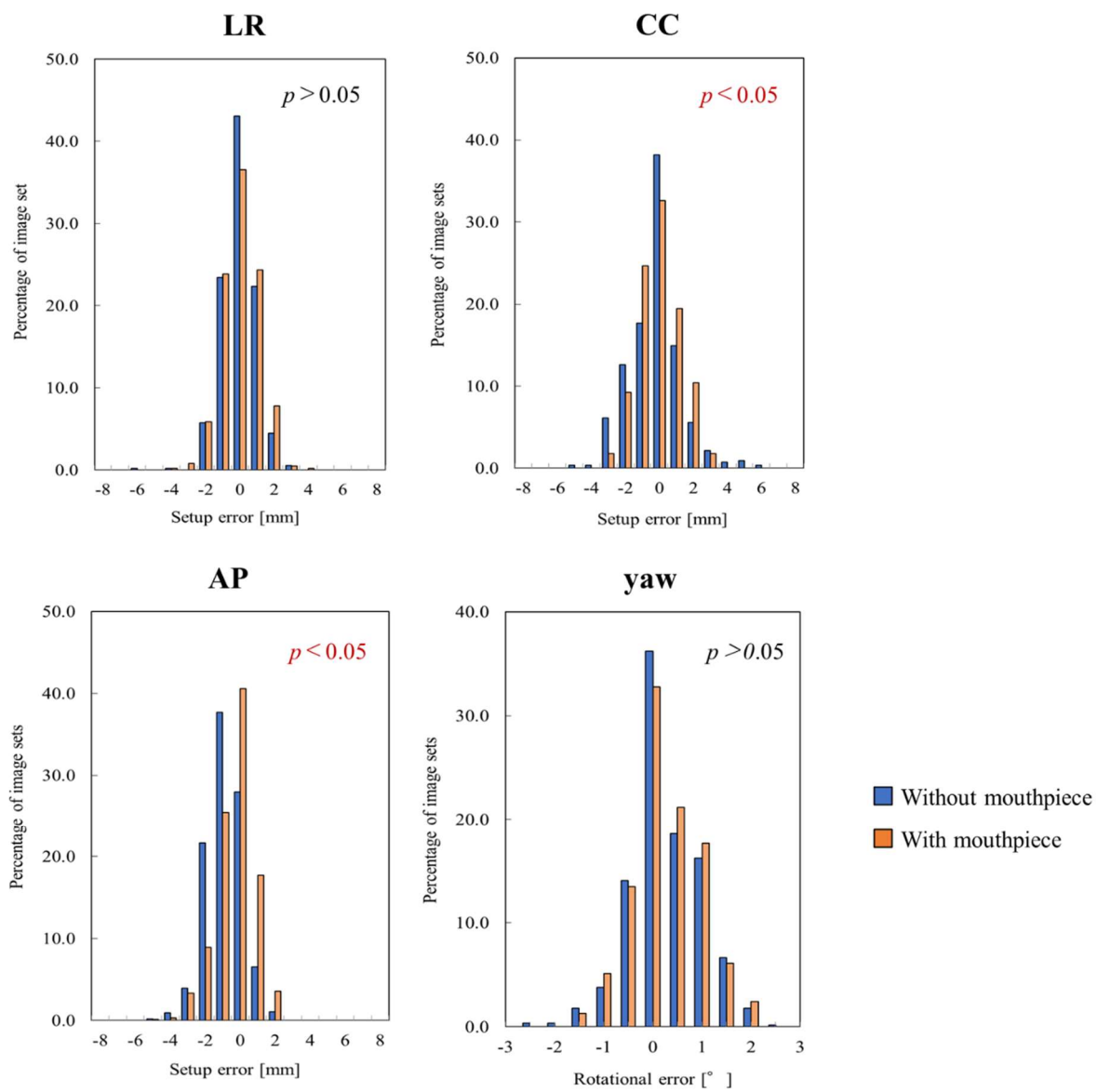


Figure 23 頭部固定におけるマウスピース有無でのセットアップエラーの違い

図中の文字は統計学的有意差を示す．凡例はマウスピース使用の有無を示す．

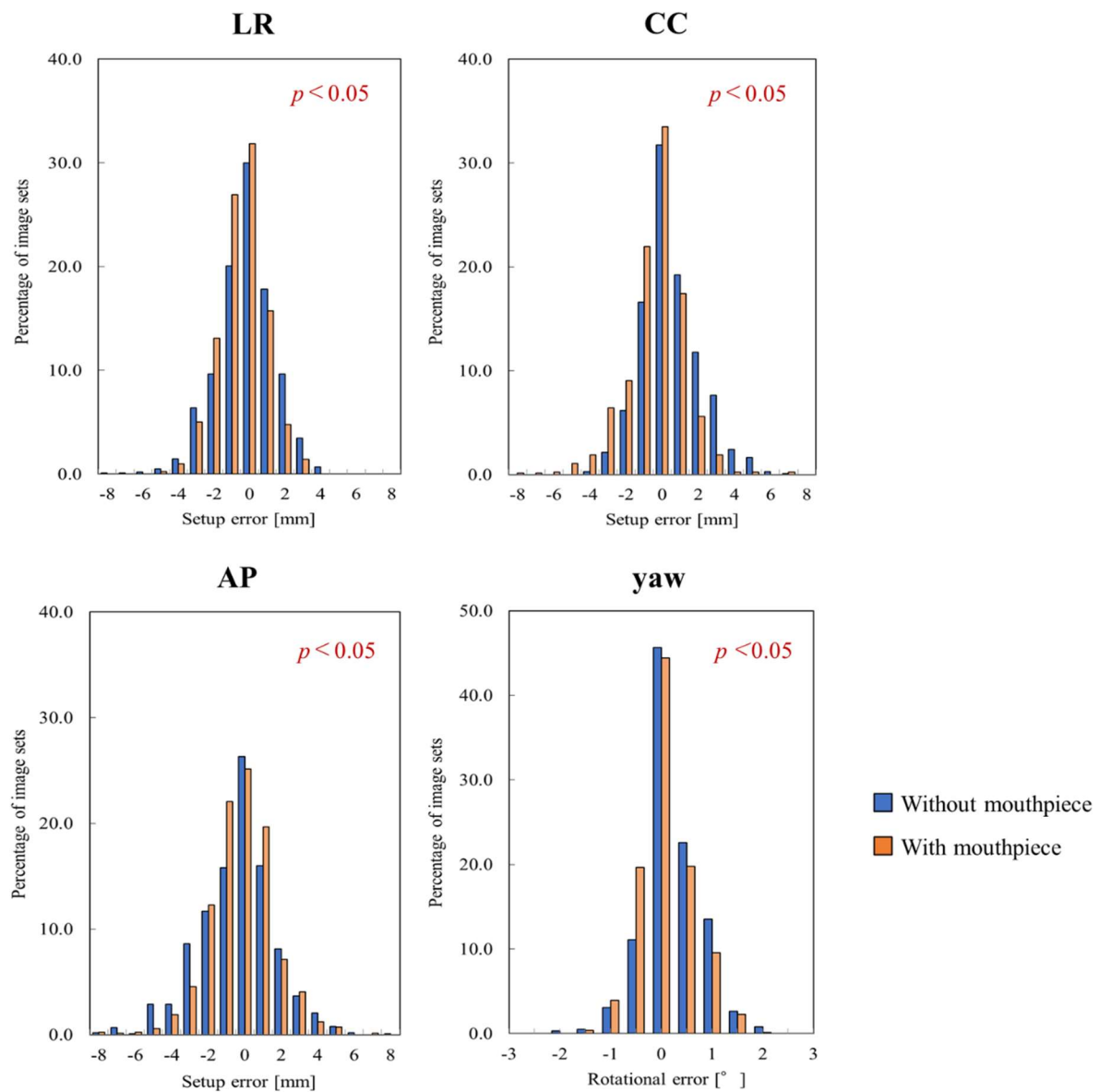


Figure 24 頭頸部固定におけるマウスピース有無でのセットアップエラーの違い

図中の文字は統計学的有意差を示す．凡例はマウスピース使用の有無を示す．

Table 1 水吸収線量の算出に用いた各パラメータ

表には X 線エネルギーごとの各パラメータの値を示す.

Quantity	Value (Energy)
$N_{D,w}$: Absorbed dose to water calibration factor	0.05361 [Gy/nC]
k_{Q,Q_0} : Beam quality conversion factor	0.9962 (4 MV)
	0.9911 (6 MV)
	0.9770 (10 MV)
k_{TP} : Temperature and pressure correction factor	1.0129
k_s : Ion recombination correction factor	1.0022 (4 MV)
	1.0039 (6 MV)
	1.0036 (10 MV)
k_{pol} : Polarity correction factor	0.9983 (4 MV)
	0.9991 (6 MV)
	0.9987 (10 MV)
k_{elec} : Electrometer calibration factor	1.000

Table 2 歯科用印象材の種類

表には各歯科用印象材の提供メーカー，製品名および素材を示す.

Mfr.	Name	Material
GC	Exafine (Putty Type)	Silicon
GC	Fusion II (Wash Type)	Silicon
GC	Fusion II (Monophase Type)	Silicon
GC	Fusion II (Heavy Body Type)	Silicon
GC	Aroma Fine Plus	Alginate
Pentron	Correct Plus	Silicon

GC Corp.: Tokyo. Pentron: Orange, CA, USA.

Table 3 対象症例の内訳

Patient Fixation system	Age Median (range)	Sex		Primary site	RT-dose [Gy] Median (range)	
Head Shell	46 (17-71)	Male	15	Brain	23	54.0 (36.0-60.0)
		Female	8			
Head Shell + Mouthpiece	62 (33-84)	Male	16	Maxillary sinus	9	64.5 (50.0-70.0)
		Female	4	Paranasal sinus	5	
				Olfactory nerve	2	
				Hard palate	3	
				Frontal sinus	1	
Head & neck Shell	71 (48-83)	Male	28	Nasopharynx	3	67.2 (60.0-70.0)
		Female	3	Oropharynx	9	
				Hypopharynx	16	
				Larynx	2	
				Parotid gland	1	
Head & neck Shell + Mouthpiece	65 (40-85)	Male	20	Maxillary sinus	3	63.8 (47.0-70.0)
		Female	4	Parotid gland	1	
				Buccal mucosa	1	
				Maxillary gingiva	3	
				Mandibular gingiva	1	
				Paranasal sinus	2	
				Tongue	8	
				Oropharynx	4	
				Hypopharnx	1	

Table 4 頭部固定におけるセットアップエラーと PTV マージンの比較

		Translation [mm]			Rotation [°]	
		LR	CC	AP	3D error	yaw
Without Mouthpiece (N=23)	Average	0.0	-0.2	-0.9	0.9	0.2
	Median	0.0	0.0	-1.0	—	0.0
	SD	1.0	1.5	1.1	—	0.7
	Systematic error : Σ	0.7	0.9	0.8	—	—
	Random error : σ	0.8	1.1	0.8	—	—
	PTV margin	2.4	3.0	2.5	—	—
With Mouthpiece (N=20)	Average	0.0	0.0	-0.3	0.3	0.2
	Median	0.0	0.0	0.0	—	0.0
	SD	1.1	1.1	1.1	—	0.7
	Systematic error : Σ	0.7	0.8	0.7	—	—
	Random error : σ	0.8	0.9	0.8	—	—
	PTV margin	2.3	2.5	2.3	—	—

Table 5 頭頸部固定におけるセットアップエラーと PTV マージンの比較

		Translation [mm]			Rotation [°]	
		LR	CC	AP	3D error	yaw
Without Mouthpiece (N=31)	Average	-0.3	0.2	-0.4	0.5	0.1
	Median	0.0	0.0	0.0	—	0.0
	SD	1.5	1.6	1.9	—	0.5
	Systematic error : Σ	1.2	1.1	1.4	—	—
	Random error : σ	1.3	1.2	1.6	—	—
	PTV margin	3.9	3.7	4.7	—	—
With Mouthpiece (N=24)	Average	-0.4	-0.2	-0.3	0.5	0.0
	Median	0.0	0.0	0.0	—	0.0
	SD	1.3	1.4	1.6	—	0.5
	Systematic error : Σ	0.8	0.9	1.0	—	—
	Random error : σ	1.0	1.0	1.3	—	—
	PTV margin	2.7	3.0	3.3	—	—

謝辞

本研究において、多くのご指導を賜りました浜松医科大学放射線腫瘍学講座 中村和正教授に深く感謝申し上げます。

本研究において、論文執筆に有益なご助言をいただいた浜松医科大学放射線腫瘍学講座の皆様、臨床データ取得にご協力いただいた浜松医科大学医学部附属病院放射線部の皆様に深く感謝申し上げます。

本研究でのマウスピース開発を進めるにあたり、ご協力いただいたショーダテクトロン株式会社 鈴木朗文氏、鈴木宗裕氏に深く感謝申し上げます。

研究業績

学術発表

1. 坂本昌隆, 小西憲太, 中村和正 他. 新しい放射線治療用マウスピースを利用した頭部固定における体動抑制と舌圧迫について. 日本放射線腫瘍学会第 34 回学術大会, 2021 年 11 月.
2. 坂本昌隆, 小西憲太, 中村和正 他. 新しい放射線治療用マウスピースを併用した頭部固定法の固定精度について. 日本放射線腫瘍学会第 35 回学術大会, 2022 年 11 月.

学術論文

1. Sakamoto M, Konishi K, Nakamura K et al. A newly developed patient fixation system using a dedicated mouthpiece and dental impression materials for head and neck radiotherapy: a preliminary study. Journal of Radiation Research 2022; 63(5): 749–757.