

厚生労働科学研究費補助金

がん克服戦略研究事業

がん治療のための新技術の開発

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 垣添 忠生

平成15（2003）年 4月

## 目 次

I. 総括研究報告	
がん治療のための新技術の開発	1
垣添忠生	
II. 分担研究報告	
1. がん治療のための新技術の開発（外科治療分野）	9
浅村尚生	
2. 医療用マイクロマシンの開発に関する研究	14
荒井賢一	
3. 陽子線によるがん治療	17
荻野 尚	
4. 手術安全管理を目的としたSurgical Cockpir Systemに関する研究	19
小山博史	
5. マイクロ・マシンの医療応用に関する研究	22
小林寿光	
6. 胃がんの進行度に応じた適切な手術法の確立に関する研究	29
笹子 充	
7. 陽子線治療における線量集中性の改善に関する研究	31
徳植 公一	
8. 悪性脳腫瘍のための新技術の開発	38
野村和弘	
9. 泌尿器科がんに関する新しい手術法の開発に関する研究	40
藤元博行	
10. 進行直腸癌および局所再発癌に対する合理的な手術法の開発	43
森谷宜皓	
11. 直腸がんに対する腹腔鏡下手術の有用性に関する研究	46
渡邊昌彦	
III. 研究成果の刊行に関する一覧	別冊
IV. 研究成果の刊行物・別刷	別冊

分野6 新しい治療法の開発に関する研究  
研究テーマ がん治療のための新技術の開発

主任研究者 垣添 忠生 国立がんセンター 総長

研究要旨 「がん治療のための新技術の開発」を、物理的手法による新しい治療技術の開発と、新しい外科手術法の開発の二つの方向から進めた。前者は磁気誘導システム、マイクロ・マシーン、陽子線をとあげた。後者は伝統的な開放手術での工夫、腹腔鏡手術の工夫を試みた。その結果、次の成果をあげた。1) 3次元磁気誘導装置を用いて微細内視鏡の屈曲機能を実現し、特許出願を行なった。2) マイクロマシーンに発熱素子を付し、交流磁場下での発熱機構の確認、マシンの移動コントロールに成功した。3) 肝臓がんの陽子線治療において、新しい治療計画ソフトを開発した。また5cm以上の巨大肝がんも線量集中性を落すことなく治療が可能であった。4) 骨盤内臓全摘手術の安全な手術手技を確立し、良好な遠隔成績を得た。5) 東京一京都間で遠隔ロボット手術の実験に成功した。6) 直腸がんの根治手術が腹腔鏡下でも安全に施行し得た。

分担研究者

浅村 尚生	国立がんセンター中央病院	医長
荒井 賢一	東北大学電気通信研究所	教授
荻野 尚	国立がんセンター東病院	医長
小山 博史	東京大学付属病院	特任教授
小林 寿光	国立がんセンター中央病院	医員
笹子 充	国立がんセンター中央病院	部長
徳植 公一	筑波大学臨床医学系	助教授
野村 和弘	国立がんセンター中央病院	病院長
藤元 博行	国立がんセンター中央病院	医長
森谷 宜皓	国立がんセンター中央病院	部長
渡邊 昌彦	慶応大学付属病院	講師

タを使用した。スパイラル型磁気マイクロ・マシーンに磁気を利用した。ワイヤレス発熱機構を搭載し、発熱マシンを実現した。

2) カテーテルなどの内腔に挿入することを目的に、外径0.8mmの微細内視鏡を開発した。この内視鏡開発において、これまで以上の微細化に大きく貢献した概念の一つは、既に誘導されているカテーテルに挿入するを原則とすることで、これまでの内視鏡の必須機構であった先端の屈曲機構を省略することであった。しかし既に誘導されたカテーテルに挿入するとしても、微細内視鏡をカテーテルから大きく突出させて診断・治療を行う場合には、内視鏡を何らかの形で誘導できることが望ましい。そこで内視鏡の先端に保護のために一体化されることの多い金属キャップを、磁性ステンレスに変更することで微細内視鏡先端の屈曲が可能であることを検証した。

3) 主として順方向計画(forward planning)を用いている陽子線治療の遅れを改めるため、陽子線治療計画に逆方向計画を導入する一助としてナビゲーションシステムの構築を試みた。順方向計画は、計画者の経験により治療パラメータを入力し、試行錯誤によって最適と思われる解を見出すものであり、そのため、1) 試行錯誤による計画時間の不確定性と低作業効率、2) 計画結果が計画者の経験に依存、3) 最良の計画である妥当性の欠如、が欠点として指摘される。ナビゲーションにより試行錯誤の排除と効率化、ならびに計画の普

A. 研究目的

がん治療のための新技術の開発として、物理的手法の応用と、手術手技の開発という二つの方向からとり組む。物理的手法としては磁気誘導システム、マイクロ・マシンの開発、陽子線による放射線治療を発展させる。また、根治性の向上など手術手技上の工夫により治療成績、QOLの向上をはかる。

B. 研究方法

1. 物理的手法による新しい治療技術の開発を目的として、磁気誘導システム、マイクロ・マシーン、陽子線をとあげた。
- 1) ワイヤレス駆動マシンの運動をシミュレーションするためのソフトウェア開発を行った。計算には東北大学流体力学研究所のスーパーコンピュー

適性と妥当性の確保を開発の目的とした。線量分布計算は、UNIXマシン上で動作するものであるが、今回のナビゲーション機能を実現させる為にWindowsPC上に線量分布計算ソフトを移植し、治療計画ナビゲーションシステムの構築を試みた。

4) 通常のX線照射は腫瘍径が大きくなるにつれ、また、腫瘍の形状が複雑になればなるほど線量集中性は低下するという側面を持っている。これに対して、陽子線治療はブラッグピークという物理的特性を利用して、腫瘍の局在にブラッグピークを一致させることにより放射線を集中させる治療法である。筑波大学において高エネルギー加速器研究機構のビームを用いて2000年7月までに700症例の患者に対して陽子線治療を施行した。このうち肝細胞がんは236例と全体の約3分の1を占めている。ここでは1998年までに陽子線治療を行い、5年の経過観察を行った163症例（肝障害度I期56例、II期83例、III期22例）についての治療成績について検討した。陽子線線量については種々のスケジュールが用いられた。これまで50Gy10分割（10例）、68.8Gy16分割（11例）、72Gy16分割（63例）、78Gy20分割（11例）で、これらの線量はLinear Quadratic Modelを用いてa/b値を10と仮定して計算した場合の2Gy等価線量はそれぞれ62.5 Gy、82.0 Gy、87.0 Gy、90.4 Gyに相当する線量である。

2. 新しい外科手術法の開発は、伝統的な開放手術での工夫、腹腔鏡手術の工夫によった。

1) 1983年以来2001年末までに再発巣の切除目的で開腹手術が行われた局所再発直腸癌166例を対象とし、局所切除後の再発例は除外した。99例は切除断端陰性（R0）手術が行われ、48例は断端陽性ないしは遠隔転移のため非治癒切除に終わった。残り19例は再発巣の予想以上の進展のため単開腹手術や人工肛門造設のみに終わっている。原発直腸がんに対する術式は肛門括約筋温存術か直腸切断術が行われている。うちTPES（total pelvic exenteration with distal sacrectomy: 仙骨合併骨盤内臓全摘術）を採用した57例を対象に手術侵襲として手術時間、出血量、合併症率を検討し、8項目の予後因子を用いて多変量解析を行った。本術式がFRT（fixed recurrent tumor: 骨盤壁に固定浸潤する再発巣）

に対し何故許容される術式となったかを1983年から1992年までの前期と、1993年から2001年間での後期にわけて手術侵襲の面より検討した。遠隔成績は無再発生存率、疾患特異的生存率、局所制御率の面より検討した。TPESの手術適応を1. 再発巣は単発で骨盤内に限局し、かつS2下縁を越えない。2. 肺転移を有せず、肝転移は2個までとする。3. 下肢の浮腫や下肢に放散する疼痛を認めない。4. 初回手術として側方郭清を伴うD3手術が行われてない症例、とした。

2) 勃起神経温存を希望しない局所前立腺がん患者に対して広汎前立腺切除法を適応した。術後合併症ならびに治療成績について検討を行った。

3) 腹腔鏡下手術が行われた直腸がん根治切除例70例（男性40例、女性30例）、平均年齢59.1歳、body mass index: 22.4を対象とした。腫瘍占居部位はRs33例、Ra18例、Rb19例で観察期間の中央値は23ヶ月であった。術式は前方切除65例、腹会陰式直腸切断術4例、ハルトマン1例であった。これらの術後の短期予後、病理学的検索結果、再発について検討した。

4) 京都大学医学部附属病院医療情報部で研究開発中の次世代手術環境統合システムであるSurgical Cockpit Systemと、東京大学大学院工学系研究科で開発しているマスター・ロボット技術を用いた遠隔ロボットティック微細手術システム間をJapan Giga Networkで接続し、径1mmの人工血管の吻合に関する手術の安全性を支援する機能について検討を行った。

（倫理面での配慮）

すべての臨床試験は、参加施設の倫理審査委員会を通り、患者自身から文書による同意を得ているものであり、ヘルシンキ宣言を遵守した研究である。

## C. 研究結果

物理的手法による新しい治療技術の開発

1) スパイラル型磁気マイクロマシンの最適設計を行うために、3次元の流体解析を行い、実機実験との比較によりマシンの泳動速度、周辺流体から受ける負荷、推進力を正確にシミュレートできることを明らかにした。磁性体に交流磁界を印加することにより渦電流損失に起因する発熱が起こることを利用して、マシンに金属磁性体ロッドある

いは感温フェライトロッドを装着し、移動機構と発熱機構を兼ね備えたマシンを作成した。実験の結果、生卵の白身の中に置かれた直径0.8mmのマシンは、5分間の磁界印加によりマシン周辺5mmφ程度の白身を固めることができることを示し、蛋白質を短時間に凝固させる能力を有していることを示した。

- 2) 磁場勾配を利用した磁気吸引力によって、磁性体キャップの装着された微細内視鏡の先端を、左右に約30度ずつ屈曲することが可能であった。磁気吸引力の強さは磁性体の種類に依存すると共に体積に大きく影響される。そこでネオジウム鉄ボロン磁石、白金磁石、純鉄の磁気吸引力を、サイズを変え測定した。微細内視鏡に使用可能な外径1mm以下では、1kOeの磁場をかけても、材質にかかわらず吸引力は1g以下であった。
- 3) 陽子線の最適照射条件を、評価要素2次元マップ(評価マップ)を用いて表示させた。すなわち、物理的に照射可能なすべてのガントリー角度・寝台角度に対して評価要素(重要臓器干渉・病巣の厚さ(水等価厚)・病巣の深さ(水等価厚)・病巣の形状投影面積)について2次元画像上に展開して、インターフェースを表示させた。評価マップの複合組み合わせによる定量的評価、ならびに評価マップで想定された最適条件の範囲の線量分布自動計算機能を可能とした。すなわち、1で表示されたパラメータより複数の任意パラメータを選択し、複数パラメータで最適と思われる角度(ガントリー・寝台)を認識できるものである。現状では、ひとつの計画に対する線量分布計算には10分以上を要する。夜間などの作業の行われないうちにあらかじめ設定しておいた照射条件の計算範囲を一挙に計算を行っておく機能を設け、翌日に各種計算結果の相互比較が一挙に可能となるように拡張性を持たせた。
- 4) 陽子線による $r_y$ 治療成績は、163例の肝がんに対して全体として24.7%の5年生存率、29.0ヶ月の生存期間中央値が得られた。単変量解析では、肝障害度、AFP値、初回治療であることが予後因子として認められ、多変量解析では肝障害度が唯一の強固な予後因子であった。肝障害度別の治療成績はI期で5年生存率44.3%、生存中央値56.3ヶ月、II期で5年生存率16.9%、生存中央値

23.2ヶ月、III期で5年生存率4.5%、生存中央値13.9ヶ月であった。5年局所制御率は83.2%で、肝動脈塞栓療法を併用した群で82.8%、併用しない群で83.7%であった。

## 2. 新しい外科手術の工夫

- 1) 局所再発直腸がん48例(84%)にR0手術が行えた。9例は断端陽性でこのうち3例には20Gyの開創照射をおこなった。前期の平均出血量は4229ml、一方後期では2500ml( $p=0.00207$ )に有意な減少が見られた。一方、手術時間、入院期間には差は認めなかった。仙骨切断レベルはS3上縁が23例、S410例、S2下縁が9例であった。S2仙骨神経は腹腔側操作時に必ず確認し、ペッセルループを用いマークし必ず温存するように心がけている。57例中1例も下肢の運動障害は生じなかった。術後機能上の問題としてはS3以下の仙骨神経切除に起因する疼痛である。モルヒネ系経口剤の投与が全例必須であったが投与期間は症例により大きく相違した(2ヶ月から1年以上まで)。手術死亡例はなかった。仙骨切断レベルと術後合併症には相関を認めなかった。全体の合併症率は58%であった。骨盤死腔炎は前期では72%であったが後期には23%と有意に減少した。8項目の予後因子を用いて多変量解析を行ったところ、断端陰性(relative risk:3.39  $p=0.0045$ )とCEA陰性(relative risk:2.76  $p=0.0257$ )が有意な予後改善因子であることが判明した。遠隔成績をKaplan-Meierを用い算出した。全体の3年無再発、疾患特異的生存率、及び局所制御率は54%、48%、57%であった。全体の5年無再発、疾患特異的生存率及び局所制御率は36%、31%、41%であった。次にR0症例に限ってみると、3年及び5年生存率は62%、42%であった。断端陽性例には4年生存例は無かった。18例のCEA陰性例の5年生存率は54%、39例のCEA陽性例では39%( $p=0.028$ )であった。5例の肝転移合併例のうち、3例は13、26、96ヶ月の現在無再発生存中である。13例に発癌以外の側方転移を認めた。うち6例は生存中で3例は64、68、123ヶ月の現在無再発生存中である。27例に再々発を見た。13例は肺再発、12例は局所再々発であった。
- 2) 2002年末時点で64例の局所背咽喉前立腺がん

対して広汎前立腺切除法を適応した。治療成績は PSA failureをもって検討したところ、pT2-3bpN0M0 症例では PSA failure を認めた症例は認めなかった。PSA failure を来した症例は pT4 の2例と pN1 の2例のみであった。

- 3) 腹腔鏡下直腸切断手術は70例中68例に施行され、開腹移行率は2.9%であった。開腹に移行したのは術中仙骨静脈叢からの出血と術中に直腸間膜に広範にがんが散在した2例であった。流動食および固形食摂取開始は各々中央値で第1病日(1-18)、第3病日(2-24)であった。術後入院期間の中央値は第8病日(6-34)で術後合併症は13例(18.6%)に認められ、その内訳は縫合不全6例、腸閉塞3例、骨盤内膿瘍2例、直腸膿瘍、小腸穿孔性腹膜炎、口側腸管壊死、吻合部狭窄が各々1例であった。短期予後については、上部直腸がんと下部直腸がんとの間で有意な差は認められなかった。また再手術は8.6%に施行されたが、術死は認められなかった。Stage 0: 9例、Stage I: 42例、Stage II: 9例、Stage III: 9例、Stage IV: 1例で、摘出リンパ節個数は平均14.3個で断端は全て陰性であった。再発はRs1例、Rb1例であった。
- 4) 東京-京都間の約400km離れた遠隔地間のロボットティック微細手術の実験としては国内外での成功例は極めて少なく、未来の高速ネットワークを用いた医療システム(マイクロロボット外科手術)の実現可能性を初めて示した。手術操作は、まず視覚情報を基に外科医が操作方法を決定している。この一連の動作を、外科操作における視覚行動モデル手法を用いてモデル化した。そのモデルをもち、マスタ・スレーブロボット技術でしか実現できない安全管理手法を解析した結果、視覚的に接触した場合傷害をきたす領域への傷害発生リスクを最小限度にする手法として、視覚的危険部位の認識、危険部位の領域の定義、その領域への斥力発生による操作動作制御による安全性を向上させるアルゴリズムを開発した。

#### D. 考察

##### 1. 物理的手法による新しい治療技術の開発

- 1) これまで本プロジェクトでは、マイクロマシンを動作させることを主目的としてきた。平成14年

度はさらにそれを発展させ、動作解析、マシンに対する発熱機構の付与、磁気トルクによる屈曲、の3点について検討を行った。磁気を利用してワイヤレスでエネルギー供給できるメリットを生かすことで、これらの動作を実現した。

- 2) 微細内視鏡に使用可能な磁性体の体積からすると、発生可能な磁気吸引力は非常に微弱である。磁気装置を大型化して磁力を強化すれば吸引力は増加するが、強力な磁場を発生させるにはMRIに近い環境が必要であり、また大型の装置を微細内視鏡の誘導のためだけに導入するのも非現実的である。他研究で開発されている、胃がんの内視鏡的粘膜切除(EMR: endoscopic mucosal resection)時に、病変を把持、固定、牽引する磁気アンカーの駆動装置が発生可能な磁力は、0.5~0.6 kOe/10cmを基本としている。また0.6kOeあれば通常のガイドワイヤーの誘導や、消化器内視鏡でも先端にネオジウム磁石のキャップを装着すれば自由に屈曲、誘導できる。そこで微細内視鏡においても、0.5~0.6kOeを使用可能な磁気強度と考えるべきである。今回は微細な磁性ステンレスのキャップを装着していたが、1kOeの磁力で先端を左右に約30度ずつ屈曲することができた。これを純鉄又はプラチナ磁石、ネオジウム磁石に変更することで、さらなる屈曲力が期待される。
- 3) 順方向計画(forward planning)を用いている陽子線治療計画に逆方向計画(inverse planning)を導入する一助としてナビゲーションシステムの構築を試みた。その結果、照射物理パラメータの2次元評価マップの表示ならびにその複合要素計算表示により視覚的に最適照射角度が選択可能となった。
- 4) 肝細胞がんにおいては、高率に肝内転移を生じ、肝硬変をベースとして新たに肝細胞がんが発生する。このため、繰り返して治療ができる治療法が求められる。これまでの症例で27例の患者に繰り返し陽子線治療を施行しているが、この照射に伴う副作用は認めていない。陽子線治療は腫瘍に限局して治療を行うことができ正常組織を温存できるために、新たに生じた腫瘍に対しても、前回の入射方向を避けるようにして繰り返し照射することが可能である。

## 2. 新しい外科手術の工夫

- 1) 直腸がん局所再発の治療法は再発巣の発育進展様式により大きく異なる。問題は局所再発がんの大多数を占めるFRTに対する術式である。画像診断と術中所見を総合して再発巣の発育進展を考えてみると再発巣周囲の瘢痕のため残存骨盤内臓器や仙骨などの骨盤壁と固定していると判断せざるを得ない症例がほとんどである。こうした瘢痕組織内に微小病巣がすでに散在していることも多い。また3割近くは仙骨などへの直接浸潤をすでに画像上明らかに起こしている。したがって切除断端を陰性にするためには再発巣に隣接する周囲臓器を合併切除することが不可欠となる。その結果FRTに対する合理的な標準術式としてTPESを採用するに至った。この術式に対する経緯を見ると当初は15時間以上の手術時間で出血量も10,000ml以上で悲惨なものであった。その後手術内容や手術適応などに症例毎に検討を加え反省する中で手際良い仙骨合併骨盤内臓全摘術が確立し、最近では10時間以内、2,000ml~3,000mlの出血量で手術が遂行出来るようになった。
- 2) 本邦では性機能障害に対する負担感は欧米と比較して、軽度であることが特徴であり、逆にがんに対する外科手術の過大な期待がある。一般的に被膜外に伸展あるいはそれ以上の前立腺がんに対する前立腺全摘除術は治療が不成功に終ることが多く、もはや適応外とされている。しかし前立腺周囲を広範囲に切除する術式を確立し、さらに実際に優れた治療効果があることを確認しつつある。実際には膀胱頸部に浸潤していない局所前立腺がん(pT2a-pT3b)症例でPSA failureを来した症例は今のところ観察されていない。この治療成績は驚愕すべきデータである。なぜなら、被膜内に限局した前立腺がんに対する前立腺全摘除術で10%にPSA failureが観察されるからである。
- 3) 直腸がんに対する腹腔鏡下手術は、その良好な拡大視効果が発揮され機能温存と低侵襲性を両立させることが可能であった。安全性も結腸がんと同様に証明され新しいがんの治療法として確立し得るものと考えられた。しかし、縫合不全率が比較的高いことから、手術手技の向上と新しい吻合器などの開発が今後の課題と考えられた。また、進行直腸がんに対する適応拡大は現在のところ慎重

に考慮すべきであろう。

- 4) 遠隔ロボット操作は、SCSという新しい統合型手術支援システムの新しい機能として外科医自身による術中の手術操作動作をマスターマニピレータでの危険部位への斥力発生による動作制御手法を導入した手術の新しい安全管理手法である。本機能は特に手術顕微鏡を用いる微細血管吻合や神経吻合等の手術では有用であるという専門医の意見があった一方、斥力の程度やその範囲について術式に応じて変化させることが重要であるとの指摘があった。

## E. 結論

体内に挿入した小型医療器具を体外から磁場をかけて自由に動かす原理を開発した。肝臓がんの陽子線治療においては、線量プロトコルの開発をし、実例でも陽子線治療の有効性、安全性を確認した。直腸がん局所再発症例に対する骨盤内臓全摘手術の安全な手術手技を確立した。局所進行前立腺がんに対する広汎切除術式は有望である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 論文発表

- 1) Nomoto, K., Maekawa, M., Sugano, K., Ushima, M., Fukayama, N., Fujita, S., and Kakizoe, T.: Methylation status and expression of human telomerase reverse transcriptase mRNA in relation to hypermethylation of the p16 gene in colorectal cancers as analyzed by bisulfite PCR-SSCP. Jpn. J. Clin.Oncol. 32: 3-8, 2002.
- 2) Yamamoto, H., Ochiya, T., Tamamushi, S., Toriyama- Baba, H., Takahama, Y., Hirai, K., Sasaki, H., Sakamoto, H., Saito, I., Iwamoto, T., Kakizoe, T. and Terada, M.: HST-1/FGF-4 gene activation induces spermatogenesis and prevents adriamycin-induced testicular toxicity. Oncogene 21: 899-908, 2002.
- 3) Niwakawa, M., Tobisu, K., Fujimoto, H., Matsuoka, N., Kakizoe, T.: Medically and economically appropriate follow-up schedule for prostate cancer

- patients after radical prostatectomy. *Int. J. Urol.* 9: 134-140, 2002.
- 4) Okada, S., Tanaka, K., Sato, T., Ueno, H., Saito, S., Okusaka, T., Sato, K., Yamamoto, S. and Kakizoe, T.: Dose-response trial of lactoferrin in patients with chronic hepatitis cancer. *Jpn. J. Cancer Res.* 93: 1063-1069, 2002.
  - 5) Lee, J-J., Takei, M., Hori, S., Inoue, Y., Harada, Y., Tanosaki, R., Kanda, Y., Kami, M., Makimoto, A., Mineishi, S., Kawai, H., Shimosaka, A., Heike, Y., Ikarashi, Y., Wakasugi, H., Takaue, Y., Hwang, T-J., Kim, H-J. and Kakizoe, T.: The role of PGE2 in the differentiation of dendritic cells: how do dendritic cells influence T-cell polarization and chemokine receptor expression? *Stem Cells* 20: 448-459, 2002.
  - 6) Akasu, T., Yokoyama, T., Sugihara, K., Fujita, S., Moriya, Y. and Kakizoe, T.: Peroral sustained-release indomethacin treatment for rectal adenomas in familial adenomatous polyposis: a pilot study. *Hepato-Gastroenterology* 49: 1259-1261, 2002.
  - 7) Tsukioka, Y., Matsumura, Y., Hamaguchi, T., Koike, H., Moriyasu, F. and Kakizoe, T.: Pharmaceutical and biomedical differences between nicellar doxorubicin (NK911) and liposomal doxorubicin (Doxil). *Jpn.J.Cancer* 93:1145-1153, 2002.
  - 8) Kawai, K., Tani, K., Yamashita, N., Tomikawa, S., Eriguchi, M., Fujime, M., Okumura, K., Kakizoe, T., Clift, S., Ando, D., Mulligan, R., Yamauchi, A., Noguchi, M., Asano, S. and Akaza, H.: Advanced renal cell carcinoma treated with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene therapy: A clinical course of the first Japanese experience. *Int. J. Urology* 9: 462-466, 2002.
  - 9) Mizumura, Y., Matsumura, Y., Yokoyama, M., Okano, T., Kawaguchi, T., Moriyasu, F. and Kakizoe, T.: Incorporation of the anticancer agent KRN5500 into polymeric micelles diminishes the pulmonary toxicity. *Jpn. J. Cancer Res.* 93: 1237-1243, 2002
  - 10) Asamura, H., Suzuki, K., Kondo, H. and Tsuchiya, R. Mechanical vascular division on lung resection. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.* 21: 879-882, 2002.
  - 11) Takei, H., Asamura, H., Suzuki, K., Kondo, H. and Tsuchiya, R.: Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 124: 285-292, 2002.
  - 12) Takei, H., Suzuki, K., Asamura, H., Kondo, H. and Tsuchiya, R.: Successful pulmonary resection of lung cancer in a patient with partial anomalous pulmonary venous connection: report of a case. *Surg.Today*, 32: 899-901, 2002.
  - 13) Suzuki, K., Asamura, H., Kusumoto, M., Kondo, H. and Tsuchiya, R. : "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann. Thorac. Surg.* 74: 1635-1639, 2002.
  - 14) Oshiro Y, Kusumoto M, Moriyama N, Kaneko M, Suzuki K, Asamura H, Kondo H, Tsuchiya R, Murayama S.: Intrapulmonary lymph nodes: thin-section CT features of 19 nodules. *J. Computer Assisted Tomography*: 26:553-7, 2002.
  - 15) Yano, S., Kusumoto, M., Asamura, H., Tsuchiya, R, and Moriyama, N. : A case of mycobacterium avium complex infection showing solitary pulmonary mass. *Radiat. Med.*, 20: 147-50, 2002.
  - 16) Nakagawa K, Asamura, H., Matsuno Y, Suzuki K, Kondo H, Tsuchiya R. : Thymoma: A clinicopathologic study based on the WHO classification. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, in print
  - 17) Asamura, H., Suzuki, K., Matsuno, Y, and Tsuchiya, R.: A Clinicopathological Study of Resected Subcentimeter Lung Cancers: A Favorable Prognosis for Ground Glass Opacity (GGO) Lesions. *Ann. Thorac. Surg.*, in print
  - 18) Ishiyama, K., Sendoh, M. and Arai, K. I. : Magnetic micromachines for medical applications. *J. Magnetism and Magnetic Materials*, 242-245: 1163-1165, 2002.
  - 19) Kuroda, Y., Nakao, M., Hacker, S., Kuroda, T., Oyama, H., Komori, M., Matsuda, T. and Takahashi, T.: Haptic force feedback with an interaction model between multiple deformable objects for surgical simulations. *Eurohaptics 2002*, pp.116-121, 2002.
  - 20) Nakao, M., Oyama, H., Komori, M., Matsuda, T.,



- Sakaguchi, G., Komeda, M. and Takahashi, T.: Haptic reproduction and real time visualization of a beating heart for cardiovascular surgery simulation. *Int J Medical Informatics (Elsevier Science)*, 68: 155-163, 2002.
- 21) Kuroda, Y., Nakao, M., Hacker, S., Kuroda, T., Oyama, H., Komori, M., Matsuda, T. and Takahashi, T.: An Interaction model between multiple deformable objects for realistic haptic force feedback in surgical simulations. *Proceedings of Computer Assisted Radiol. & Surg.*: 55-59, 2002
- 22) Nakao, M., Kuroda, T., Oyama, H., Komori, M., Matsuda, T. and Takahashi, T.: Combining volumetric soft tissue cuts for interventional surgery simulation. *MICCAI 2002*, pp.178-185, 2002
- 23) Hori, K., Kuroda, T., Oyama, H., Ozaki, Y., Nakamura, T. and Takahashi, T.: Effect of video streaming delay on telemedicine based on the surgical cockpit system, *Computer Assisted Radiol. & Surg.*, pp.224-229, 2002
- 24) Sobue, T., Moriyama, N., Kaneko, M., Kusumoto, M., Kobayashi, T., Tsuchiya, R., Kakinuma, R., Ohmatsu, H., Nagai, K., Nishiyama, H., Matsui, E. and Eguchi, K.: Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: Anti-Lung Cancer Association Project. *J. Clin. Oncol.* 20: 911- 920, 2002.
- 25) Sasako, M., Mann, B.: 5 Gastric cancer. In: *Advanced surgical practice*, Majid, A. A., Kingsnorth, A.N., eds. Greenwich Medical Media, San Francisco, U.S.A., pp. 63-72, 2003.
- 26) Yamamura, Y., Nakajima, T., Ohta, K., Nashimoto, A., Arai, K., Hiratsuka, Sasako, M., M., Kodera, Y., Goto, M.: Determining prognostic factors for gastric cancer using the regression tree method. *Gastric Cancer.* 5: 201-207, 2002.
- 27) Sasako, M.: Chapter 5: The Stomach. In: *Surgical Anatomy of the Abdomen*, Lange, J. F., Kleinrensink, G-J., eds. Elsevier, Maarssen, The Netherlands, pp. 57-66, 2002.
- 28) Kubo, M., Sasako, M., Gotoda, T., Ono, H., Fujishiro, M., Saito, D., Sano, T. and Katai, H.: Endoscopic evaluation of the remnant stomach after gastrectomy: proposal for a new classification. *Gastric Cancer.* 5: 83-89, 2002.
- 29) McCulloch, P., Taylor, I., Sasako, M., Lovett, B. and Griffin, D.: Randomised trials in surgery: problems and possible solutions. *B. M. J.* 324: 1448-1451, 2002.
- 30) Tokuuye, K., Sumi, M., Kagami, Y., Murayama, S., Ikeda, H. and Ikeda, M., Okusaka, T., Ueno, H. and Okada, S. : Small-field radiotherapy in combination with concomitant chemotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiation Oncol.*, in press.
- 31) Shioyama, Y., Tokuuye, K., Okumura, T., Kagei, K., Sugahara, S., Ohara, K. and Akine, Y.: Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* in press.
- 32) Kagei, K., Tokuuye, K., Okumura, T., Ohara, K., Shioyama, Y., Sugahara, S. and Akine, Y.: Long-term results of proton beam therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 55: 1265-1271, 2003.
- 33) Ohara, K., Tanaka, Y., Tsunoda, H., Sugahara, S., Hashimoto, T., Kagei, K., Tokuuye, K., Akine, Y., Yoshikawa, H. and Itai, Y.: Nonoperative assessment of nodal status for locally advanced cervical squamous cell carcinoma treated by radiotherapy with regard to patterns of treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 354-361, 2003.
- 34) Tanaka, M., Shibui, S., Kobayashi, Y., Nomura, K. and Nakanishi, Y: A graft-versus-tumor effect in a patient with ependymoma who received an allogeneic bone marrow transplant for therapy-related leukemia. *J Neurosurg,* 97 : 474-476, 2002.
- 35) Kaneko, S., Nomura, K., Yoshimura, T. and Yamaguchi, N. : Trend of brain tumor incidence by histological subtypes in Japan : estimation from the Brain Tumor Registry of Japan, 1969-1993. *J. Neuro-oncol* 60: 61-69, 2002.
- 36) Yoshimura, K., Arai, Y., Fujimoto, H., Nishiyama, H., Ogura, K., Okino, T., Ogawa, O.: Prognostic

- Impact of Extensive Parenchymal Invasion Pattern in pT3 Renal Pelvic Transitional Cell Carcinoma. *Cancer* 94: 3150-3156, 2002.
- 37) Fujimoto, H., Okajima, E., Kawashima, K. and Kakizoe, T.: Clinicopathological statistics on registered prostate cancer patients in Japan: 2,000's report from Japanese Urological Association. *Int. J. Urol.*, in press
- 38) Kubo, M., Sakamoto, M., Fukushima, N., Yachida, S., Nakanishi, Y., Shimoda, T., Yamamoto, J., Moriya, Y., and Hirohashi, S.: Less aggressive features of colorectal cancer with liver metastases showing macroscopic intrabiliary extension. *Pathol. Int.* 52: 514-518, 2002.
- 39) Aoki, S., Nakanishi, Y., Akimoto, S., Moriya, Y., Yoshimura, K., Kitajima, M., Sakamoto, M. and Hirohashi, S.: Prognostic significance of laminin-5  $\gamma$  2 chain expression in colorectal carcinoma. *Dis. Col. Rec.* 45:1520-1527, 2002.
- 40) Steup, W.H., Moriya, Y., and van de Velde, C. J.: Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. *Eur. J. Cancer.* 38: 911-918, 2002.
- 41) Yamamoto, S., Watanabe, M., Hasegawa, H. and Kitajima, M.: Prospective Evaluation of Laparoscopic Surgery for Rectosigmoidal and Rectal Carcinoma. *Diseases of Colon & Rectum* 45: 1648-1654, 2002
- 42) Watanabe, M., Hasegawa, H., Yamamoto, S., Baba, H. and Kitajima, M.: Laparoscopic surgery for satge 1 colorectal cancer: long-term outcome. *Surgical Endoscopy.*, in press.
- 43) Hasegawa, H., Kabeshima, Y., Watanabe, M., Yamamoto, S. and Kitajima, M.: Randomised controlled trial of laparoscopic versus open colectomy for advanced colorectal cancer. *Surgical Endoscopy.*, in press.
3. 磁界発生装置 (特願2002-315402)
4. 内視鏡用把持装置及び内視鏡処置具導入方法 (特願2003-095348)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 特許出願

1. 内視鏡の誘導方法 (特願2002-16371)
2. 磁気アンカー遠隔誘導システム (特願2002-268239)

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

分担研究報告書

がん治療のための新技術の開発（外科治療分野）

分担研究者名：浅村尚生 国立がんセンター中央病院呼吸器外科医長

研究要旨. がんの外科治療の侵襲を、根治性を損なうことなく軽減することはがん外科の最も重要な課題であり、近年の内視鏡外科発展の背景である。しかし、現行の内視鏡外科では依然技術的制約があり、繊細で正確な外科手技を可能にするためには新たな技術革新が必要である。がん外科領域において、いかなる症例を対象として、いかなる手技を対象として、ロボット外科技術が適応可能かを検討した。

A. 研究目的	治手術の方法と適応が設定されている。このうちすでに内視鏡手術による根治術が行われている手技について、ロボット外科の特性、制約を考慮した場合、安全に遂行が可能と思われる手技、適応、想定しうるアクシデント（出血など）等の有害事象について検討を行う。
現行の内視鏡手術（特にがんに対する根治手術）はロボット外科の技術で補完することが可能であるのか、可能であるとすればどのような手術手技に、どのようながんを対象として応用することができるのかを検討する	

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

諸種の臓器のがんに対しては、現在概ね根 現段階は、まだロボット外科の適応につい

での検討を行っているところであるが、将来臨床の現場で本術式を施行するに際しては、施行対象疾患を限定してプロトコールのもとにこれを行うこと、十分な説明と同意を得るために必要となる説明文書の作成を行うことを確認し、患者の倫理面へ十分配慮することを確認した。

### C. 研究結果

がんに対する外科治療において、根治性のみならず、術後の QOL にも配慮することが近年重要性を増している。そのためには外科治療の低侵襲性が大きな課題である。その点、体腔鏡を用いた手術方法はその低侵襲性が大きな利点であり、今後一層改良が加えられるべき外科手技といえる。しかし実際には、体腔鏡によってえられる画像が 2 次元であり深度認識などが困難であること、体腔鏡で用いられる手術器具に運動制限があつて複雑な手技が出来ないこと、などの技術的制約があり、特に複雑ながん

の外科治療手技においては問題となっている。これを解決するために、ロボット遠隔操作によるより精密度の高い手術方法の開発が可能であるかを検討した。現在利用可能なロボット外科手術器具によれば、内視鏡画像を 3 次元で表示できること、自在にどのディメンションにも器具先端を動かせることなどから、がん外科における応用に期待がもたれる。当面、ロボット外科技術の応用対象は比較的早期のがんで、切除範囲の比較的小さいがんであると考えられる。そこで肺腫瘍について、径 1 cm 以下の肺がんがその浸潤性という観点から対象となりうるかを検討した。国立がんセンター中央病院において過去 10 年間に切除された肺腫瘍は 51 例あり、このうち中心型（肺門型）を除く 48 例が末梢発生であった。この 48 例うち 28 例が組織学的に肺胞上皮がんでありリンパ節転移、脈管浸潤などの所見を有していなかったが、20 例の充

実性腫瘍では、3例にリンパ節転移を認め

2例に再発がみられた。このことから、腫瘍径が小さくとも充実性の肺がんについては依然浸潤傾向があり局所切除は推奨されないこと、したがってロボット外科の技術の適応については慎重であるべきことが示唆された。

#### D. 考察

ロボット外科の技術は、3次元的な内視鏡画像認知や優れたそうさせという観点から、がんの外科手術においてもきわめて有用な環境を提供するものと考えられる。がんに対する手術においても、低侵襲でQOLを重視した術式の開発が次第に重要性を増してきており、そのためにもロボット外科の特性を利用した新しいがん手術法の開発は、今後きわめて重要と考えられる。対象として比較的浸潤性増殖が認め難いものを選んで当初はその術式としての可否を検討することが必要である。

#### E. 結論

今後ロボット外科技術をがんの根治術に応用してゆくためには、視野の拡大、牽引力の増強、組織把持力の増強、などのメカニクス上の改良が必要であるとともに、手術視野を大きく変更することなく腫瘍組織と臓器の摘出をおこなう手技手順についての見直しをはかる必要がある。さらに、本技術の臨床適応を可能にする診療にかかわる制度上の環境整備も重要な課題である。

#### F. 健康危険情報

新しい技術であるロボット外科の実地臨床への応用については、機械動作の安定性、光学系の安定性などが、体腔内操作の安全性に直結する重要な点である。このような観点から、第一相的な臨床試験によってその安全性を十分検討する必要があるものと考えられる。

#### G. 研究発表

1. 論文
1. Asamura H, Suzuki K, Kondo H, Tsuchiya R. Mechanical vascular division in lung resection. **Eur J Cardio-thorac Surg** 2002; 21:879-82
  2. Takei H, Asamura H, Suzuki K, Kondo H, Tsuchiya R. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2002;124:285-92
  3. Takei H, Suzuki K, Asamura H, Kondo H, Tsuchiya R. Successful pulmonary resection of lung cancer in a patient with partial anomalous pulmonary venous connection: report of a case. **Surg Today** 2002;32:899-901
  4. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, Kondo H, Tsuchiya R. "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. **Ann Thorac Surg** 2002;74:1635-9.
  5. Oshiro Y, Kusumoto M, Moriyama N, Kaneko M, Suzuki K, Asamura H, Kondo H, Tsuchiya R, Murayama S. Intrapulmonary lymph nodes: thin-section CT features of 19 nodules. **J Computer Assisted Tomography** 2002;26:553-7.
  6. Yano S, Kusumoto M, Asamura H, Tsuchiya R, Moriyama N. A case of mycobacterium avium complex infection showing solitary pulmonary mass. **Radiat Med** 2002;20:147-50
  7. Nakagawa K, Asamura H, Matsuno Y, Suzuki K, Kondo H, Tsuchiya R. Thymoma: A clinico-pathologic study based on the WHO classification. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 2003, in

print

8. **Asamura H**, Suzuki K, Matsuno Y, Tsuchiya R. A Clinicopathological Study of Resected Subcentimeter Lung Cancers: A Favorable Prognosis for Ground Glass Opacity (GGO) Lesions. **Ann Thorac Surg**, 2003, in print

2003, “Staging of thymoma”, “A clinicopathological study of resected subcentimeter lung cancer: a favorable prognosis of ground glass opacity lesion”

2. 学会発表

1. **IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) Workshop for consensus meeting (Non-small cell lung cancer)**, 2002, Bruges, “Salvage surgery for non-small cell lung cancer”
2. **7<sup>th</sup> International Conference on Screening for Lung Cancer**, New York, NY, 2002, “Surgical outcome of resected subcentimeter lung cancer”
3. **39<sup>th</sup> Annual Meeting of Society of Thoracic Surgeons**, San Diego, CA,

厚生科学研究費補助金（がん克服研究事業）

平成14年度 分担研究報告書

医療用マイクロマシンの開発に関する研究

分担研究者：荒井 賢一 東北大学電気通信研究所 教授

〔研究要旨〕

医療用マイクロマシンの開発のための基礎検討として、以下の3点に関する検討を行った。1)流体中あるいは生体組織中をワイヤレスで推進するマイクロマシンの駆動原理として、スパイラル形状をもとにした回転による推進機構について解析し、その動作シミュレーションを行った。2)がん組織中に侵入し、発熱するマイクロマシンの実現を目指して、ワイヤレスでのエネルギー伝達機構を検討した。3)磁気を利用した先端屈曲機構について検討した。

A. 研究目的

生体内で動作する医療用マイクロマシンを実現するための基礎的研究として、動作シミュレーション、ワイヤレスエネルギー伝達機構、先端屈曲機構に関する検討を行った。

B. 研究方法

- 1)ワイヤレス駆動マシンの運動をシミュレーションするためのソフトウェア開発を行った。シミュレーションは有限体積法を用いた厳密なものであり、計算には東北大学流体力学研究所のスーパーコンピュータを使用して行った。
- 2)スパイラル型磁気マイクロマシンに磁気を利用したワイヤレス発熱機構を搭載し、発熱マシンを実現した。発熱素子として、パーマロイロッドおよび感温フェライトロッドを用いた。
- 3)細径カテーテルの先端に磁石あるいは

針状磁性体を装着し、外部から直流磁界を印加することにより磁気トルクを発生させ、ワイヤレスで能動屈曲させ得ることを示した。屈曲量と材料の持つ磁気異方性との関連について特に詳細に検討した。

（倫理面への配慮）

現在の研究は基礎研究の段階にとどまっており、人体あるいは動物を利用した実験の予定はないため、倫理面への特段の配慮は行っていない。また、実験の今後の発展を考えても、我々が医学的実験を行う予定はなく、倫理面の配慮が必要な実験を行う予定はない。

C. 研究結果

- 1)我々が既に開発したスパイラル型磁気マイクロマシンの最適設計を行うために、3次元の流体解析を行い、実機実験との比較によりマシンの泳動速度、周辺流体から受ける負荷、推進力を正確にシミュレートできることを明らかにした。今年度開発したソフトウェアを使用することにより、より短時間で正確な動作シミュレーションが可能となった。この解析により、直径0.5mm程度の微小なマシンが泳動可能であることが示され、実機実験によってその正当性が確認された。この結果は原著論文として発表した。
- 2)磁性体に交流磁界を印加することにより渦電流損失に起因する発熱が起こることを利用して、マシンに金属磁性体ロッドあるいは感温フェライトロッドを装着し、移動



機構と発熱機構を兼ね備えたマシンを作成した。実験の結果、生卵の白身の中に置かれた直径 0.8mm のマシンは、5 分間の磁界印加によりマシン周辺 5mm φ 程度の白身を固めることができることを示し、蛋白質を短時間に凝固させる能力を有していることを示した。この結果は、原著論文として発表した。

3) 昨年に引き続き、磁気トルクを利用した能動屈曲機構について検討した。この機構では屈曲のトルクを磁気トルクとして発生させており、その量は印加磁界と磁性材料の有する磁気異方性により決定される。そのため、屈曲のためには必ずしも永久磁石は必要ではなく、形状磁気異方性などの大きな異方性を有する軟磁性材料の適用も可能であることを示した。

#### D. 考察

1) 今年度開発に成功した三次元解析手法は、従来のソフトウェアに比べて計算時間が短く、さらに計算精度が向上している。これを用いることで、実際のマシン試作を行わずともマシン設計を行うことが可能であり、コンピュータの中での実験が可能であることを示す結果である。これによりマシンの最適設計を行うことが極めて容易になると考えられる。

2) マシンが体内を移動した後、医師の治療・診断等の補助を行うためには、マシン自身が何らかの機能性を持つ必要がある。しかしながらワイヤレス駆動という優れた特徴を生かすためには、付与する機能性もワイヤレスでなくてはならない。磁気を利用することでワイヤレスエネルギー伝達が可能であり、交流磁界印加により磁性体を発熱させることができる。これまでの実験で、蛋白質を凝固させることが可能な発熱が得られており、医学への応用が期待される。エネルギー伝達効率を向上させること

により、小さな外部磁界印加でより大きな発熱量を実現するために、今後も引き続き検討を行う。

3) 内視鏡あるいはカテーテルを体内の分岐した管腔または急角度に曲がった管腔に挿入するために先端部を屈曲させる機構の開発が望まれている。これまでの研究結果をもとに、今年度は磁性材料の特性と屈曲トルクの関係について検討を行った。実験結果で述べたようにトルク発生のために最も重要な材料特性は磁気異方性であり、これを視野に入れた設計を行う必要がある。

#### E. 結論

これまで本プロジェクトでは、マイクロマシンを動作させることを主目的としてきた。平成 14 年度はさらにそれを発展させ、動作解析、マシンに対する発熱機構の付与、磁気トルクによる屈曲、の 3 点について検討を行った。磁気を利用してワイヤレスでエネルギー供給できるメリットを生かすことで、これらの動作を実現した。来年度以降もこれら研究をさらに発展させ、生体内で動作するマイクロマシン全般に関する検討をひきつづき行う。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

・石山和志、荒井賢一、「磁気トルクにより屈曲するガイドワイヤの試作と評価」、電気学会論文誌 A, vol.122-A, No.3, pp.343-347, (2002).

・仙道雅彦、石山和志、荒井賢一、城条雅之、佐藤文博、松木英敏、「発熱素子を組み込んだ磁気マイクロマシンの試作」、日本応用磁気学会誌, vol.26; pp.629-632, (2002).

・山崎彩、仙道雅彦、石山和志、早瀬敏幸、荒井賢一、「直径 0.5mm の泳動型磁気マイ

クロマシンの泳動特性解析」、日本応用磁気学会誌、vol.26, pp.645-648, (2002).

・仙道雅彦、石山和志、荒井賢一、「ゲル中駆動用磁気マイクロマシンの試作と複数個駆動」、日本応用磁気学会誌、vol.26, pp.649-652, (2002).

・仙道雅彦、石山和志、山口正洋、荒井賢一、「スパイラル型磁気マイクロマシンの始動特性」、日本応用磁気学会誌、vol.26, pp.653-656, (2002).

・K. Ishiyama, M. Sendoh, K. I. Arai, "Magnetic micromachines for medical applications," Journal of Magnetism and Magnetic Materials, vol.242-245, pp.1163-1165, (2002).

厚生科学研究費補助金(がん克服戦略研究事業)

分担研究報告書

陽子線によるがん治療

分担研究者 荻野 尚 国立がんセンター東病院陽子線治療部長

研究要旨 順方向計画(forward planning)を用いている陽子線治療計画に逆方向計画(inverse planning)を導入する一助として陽子線治療計画ナビゲーションシステムの構築を試みた。順方向計画は、計画者の経験により治療パラメータを入力し、試行錯誤によって最適と思われる解を見出すものであり、そのため、1)試行錯誤による計画時間の不確定性と低作業効率、2)計画結果が計画者の経験に依存、3)最良の計画である妥当性の欠如、が欠点として指摘される。ナビゲーションにより試行錯誤の排除と効率化、ならびに計画の普遍性と妥当性の確保を開発の目的とした。その結果、照射物理パラメータの2次元評価マップの表示ならびにその複合要素計算表示により視覚的に最適照射角度が選択可能となった。

A. 研究目的

本研究班においては今まで主として呼吸性移動に関する研究を行ってきた(4次元治療計画、呼吸同期照射の精度評価)。この分野においては陽子線治療がX線治療を凌駕する領域であった。しかし、近年のX線治療では強度変調放射線治療(intensity modulated radiotherapy; IMRT)の出現により、治療計画に逆方向計画(inverse planning)が導入され、主として順方向計画(forward planning)を用いている陽子線治療は遅れをとっている。本研究は陽子線治療計画に逆方向計画を導入する一助としてナビゲーションシステムの構築を試みた。順方向計画は、計画者の経験により治療パラメータを入力し、試行錯誤によって最適と思われる解を見出すものであり、そのため、1)試行錯誤による計画時間の不確定性と低作業効率、2)計画結果が計画者の経験に依存、3)最良の計画である妥当性の欠如、が欠点として指摘される。ナビゲーションにより試行錯誤の排除と効率化、ならびに計画の普遍性と妥当性の確保を開発の目的と

した。

B. 研究方法

我々の線量分布計算は、UNIX マシン上で動作するものであるが、今回のナビゲーション機能を実現させる為に WindowsPC 上に線量分布計算ソフトを移植し、治療計画ナビゲーションシステムの構築を試みた。線量分布計算を行う前に、各種治療パラメータを物理的に照射可能な全方向から求め、さらに線量分布計算を行った後に計算結果の相互比較の表示を行えるように構築した。

(倫理面への配慮)

データは国立がんセンター倫理審査委員会承認のプロトコールに基づいた治療が行なわれたものを使用した。また画像データから患者を特定できるものを排除した。

C. 研究結果

1. ある評価に基づく最適照射条件を、評価要素2次元マップ(評価マップ)を用いて表示さ

せた。すなわち、物理的に照射可能なすべてのガントリー角度・寝台角度に対して評価要素(重要臓器干渉・病巣の厚さ(水等価厚)・病巣の深さ(水等価厚)・病巣の形状投影面積)について2次元画像上に展開して、インターフェースを表示させた。

2. 評価マップの複合組み合わせによる定量的評価、ならびに評価マップで想定された最適条件の範囲の線量分布自動計算機能を可能とした。すなわち、1で表示されたパラメータより複数の任意パラメータを選択し、複数パラメータで最適と思われる角度(ガントリー・寝台)を認識できるものである。現状では、ひとつの計画に対する線量分布計算には10分以上を要す。夜間などの作業の行われない時間にあらかじめ設定しておいた照射条件の計算範囲を一挙に計算を行っておく機能を設け、翌日に各種計算結果の相互比較が一挙に可能となるように拡張性を持たせた。

3. 照射条件最適化機能を設けた。自動計算機能により網羅的に計算された線量分布を用いて、2次元マップ上に表示されたDVH(dose-volume histogram)などの治療評価基準を参照しながら、最適照射条件を確認出来るような拡張性を持たせた。

#### D. 考案

本ナビゲーションシステムはまだ完成はしていない。しかしながら、2次元評価マップの表示ならびにその複合要素計算表示により視覚的に最適照射角度が選択可能となった。

#### E. 結論

順方向計画(forward planning)を用いている陽子線治療計画に逆方向計画(inverse planning)を導入する一助としてナビゲーションシステムの

構築を試みた。その結果、照射物理パラメータの2次元評価マップの表示ならびにその複合要素計算表示により視覚的に最適照射角度が選択可能となった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1 論文発表

1) 荻野 尚:陽子線治療の現況. 血液・腫瘍科 44:213-217, 2002

##### 2 学会発表

1) Ogino T, Kawashima M, Nihei K, Ishikura S, Shimbo M, Nishio T, Katsuta S, Kawasaki S, Ikeda T: Targeting accuracy of respiration-gated proton beam irradiation for hepatocellular carcinoma. 2<sup>nd</sup> International conference on translational research in radiation oncology 2003/3/16.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし