

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08702

研究課題名(和文)高精度放射線治療における治療計画品質評価法、及び自動治療計画法の開発

研究課題名(英文) Developments of the evaluation criteria of the quality of treatment plans and automatic treatment planning algorithms for high-precision radiotherapy

研究代表者

杉本 聡 (Sugimoto, Satoru)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00373316

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：近年、放射線治療の高精度化が進み、従来と比較して腫瘍に放射線を集中すると同時にまわりの正常組織への被曝を低く抑える治療が可能になってきている。放射線治療の高精度化に伴い、放射線治療の治療計画が複雑化し、その品質の評価が難しくなるとともに、治療計画作成の時間が増してきている。そこで、本研究では高精度放射線治療の品質評価法を開発し、それに基づいた自動治療計画法を開発することを目指した。

品質評価法に関しては採用した方法の計算時間が予想以上にかかることが判明し、自動治療計画には組み入れることができなかったが、乳房全体に対する高精度な照射法に対して半自動的に治療計画を作成する手法を開発することができた。

研究成果の概要(英文)：Recent advancement of radiation therapy irradiation technique has enabled us to concentrate more radiation dose to malignant tumors and spare exposure to surrounding normal tissues simultaneously than before. The advancement of radiation therapy has induced the complication of treatment plans, which makes the evaluation of the quality of them difficult, and the increase of the time cost of making them. The purposes of this study are the developments of the quality evaluation criteria for treatment plans and automatic treatment planning algorithms referring them for high-precision radiotherapy.

We developed the semi-automatic treatment planning algorithms for high-precision whole-breast irradiation techniques. The quality evaluation criteria we adopted turned to take much time to calculate than expected and, therefore, we could not implement them into the automatic treatment planning algorithms.

研究分野：放射線治療物理学

キーワード：高精度放射線治療 自動治療計画 全乳房照射 フィールド・イン・フィールド法 線量不確かさ

1. 研究開始当初の背景

近年、放射線治療は高精度化が急速に進んでおり、以前に比べて腫瘍に対して放射線を集中して照射し、まわりの正常組織への被曝を低く抑えることが可能になってきている。その結果、腫瘍の制御率の向上と正常組織の有害事象の減少が同時に実現できるようになってきた。一方、放射線治療の高精度化に伴い、以前に比べて放射線治療の治療計画が複雑化し、その品質の評価が難しくなっている。さらに治療計画の複雑化により治療計画の作成時間も増えることとなった。このような状況の中、複雑な治療計画の品質を定量的に評価する方法、治療計画の作成時間を短縮する方法が求められていた。

2. 研究の目的

放射線治療の高精度化に伴う治療計画の複雑化に対応するために、高精度な放射線治療の治療計画の品質を定量的に評価する方法を開発し、それに基づいて品質の高い治療計画を自動的に作成する方法の開発を目的とした。具体的には以下の3点の研究を実施した。

(1) 前立腺に対する連続回転型強度変調放射線治療における治療時の患者のセットアップ、及び治療装置の機械的な統計的不確かさによる吸収線量への影響の評価

連続回転型強度変調放射線治療 (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT) は高精度放射線治療の一つで治療時に治療装置のガントリーを連続的に回転させ様々な方向からビームを照射し、同時に照射野の形を変形させる。それにより腫瘍とそのまわりの正常組織に照射される放射線の強度を変調させ、腫瘍に線量を集中しつつ、正常組織への被曝を低く抑えることが可能となる。VMATのような高精度放射線治療においては腫瘍への線量集中度が高いため、近くに放射線に弱い正常組織 (リスク臓器) があると、線量の勾配が急峻になる。線量勾配が急峻な部分では小さい位置ずれによって腫瘍への線量が大きく減少したり、正常組織への線量が大きく増大したりする可能性がある。そこで、治療時の患者のセットアップ、及び治療装置の機械的な統計的不確かさによる線量分布への影響を評価することを目的とした。

(2) 全乳房接線照射に対する Electric irregular surface compensation 法の治療計画の自動化

乳癌に対する腫瘍摘出手術後の放射線治療は再発率を低減することが分かっており、標準治療の一環として行われている。術後の乳房全体に対する放射線治療では肺への被曝線量を抑えるため、接線照射と呼ばれる斜め上と斜め下から肺を可能な限り避けて入射するビームを使用した治療計画が用いられる。乳房の形は丸みを帯びており、ビームが通過する厚さが入射位置によって大きく

変化するため、単純な照射法では乳房全体に不必要に高い線量が照射される部分を作らず、一様に線量を投与することは難しい。不必要に線量が高い領域は有害事象の原因となるため、最小限に抑えることが望ましい。そこでこれまでさまざまな手法が開発されてきた。その一つである Electric irregular surface compensation (ISC) 法ではビームが通過する体厚に合わせてビームの強度 (フルエンス) を変化させることによって一様な線量分布を実現する。(Emmens DJ and James HV, Br. J. Radiol. 83 (2010) 159) ISC 法では単純に体厚のみを考慮するため、計算されたフルエンスをそのまま用いると線量の不必要に高い領域 (ホットスポット) ができる。これまでは線量の高い領域のフルエンスを手作業で弱めることによって、ホットスポットを取り除いていたが、それを自動化することにより治療計画作成時間を短縮することを目的とした。

(3) 全乳房接線照射に対するフィールド・イン・フィールド法の治療計画の自動化

フィールド・イン・フィールド (FIF) 法も ISC 法と同様に全乳房照射に対して一様な線量分布を実現させるための方法の一つである。FIF 法では通常の接線照射における2門のビームに加えて、2門のビームを用いた場合に生じるホットスポットを覆う照射野を持つビームを作成する。このビームをサブビームと呼び、サブビームはホットスポットを隠しているため、ホットスポットへの線量に寄与しない。サブビームを元の2門に加えて、元の2門のビームの照射量 (ビームウェイト) の一部をサブビームに与えることにより、ホットスポットの線量を抑える方法が FIF 法である。通常 FIF 法のサブビームの作成は手作業で行われるが、これを自動化することにより、治療計画作成時間を短縮することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 前立腺に対する VMAT における治療時の患者のセットアップ、及び治療装置の機械的な統計的不確かさによる吸収線量への影響の評価

患者のセットアップ、及び治療装置の機械的な統計的不確かさによる吸収線量への影響を調べるために Jin らが開発した Uncertainty Map 法 (Jin H et al., Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. **78** (2010) 920) を用いた。Jin らが開発した Uncertainty Map 法は固定の多門照射を用いた強度変調放射線治療 (Intensity Modulate Radiation Therapy, IMRT) を対象としていたが、連続的に回転しながら強度変調を行う VMAT に適用できるように拡張して用いた。患者のセットアップの不確かさとしては空間的に直交した3並進方向 (左 - 右、頭 - 足、腹 - 背) の治療計画からの位置のずれによるもの、及びビーム中心 (アイソセン

ター)を通るそれら3方向の軸のまわりの回転による治療計画からのずれを考慮した。治療装置の機械的な不確かさとしては患者のセットアップと同様の並進3方向とコリメータ角の不確かさを考慮した。Uncertainty Map 法ではこれらの不確かさの統計量である平均値と標準偏差を入力として用い、不確かさの分布を正規分布と仮定して、治療時の線量分布の不確かさを統計的に評価する。Uncertainty Map 法を過去にVMATを用いて治療を行った前立腺癌の患者4名の治療計画の線量分布に適用し、患者のセットアップ、及び治療装置の機械的な不確かさが引き起こす線量分布の不確かさの分布(Dose Uncertainty Map)を評価した。

(2) 全乳房接線照射に対するISC法の治療計画の自動化

ISC法の治療計画の自動化に関してはフルーエンスの調節を行う部分の自動化を行った。

入力としては医師によって照射野の形が決定された、全乳房に対する2門のビームによる接線照射法を用いた治療計画を用いる。ISC法によるフルーエンスの計算には治療計画装置(Varian Eclipse Ver. 13.6 (Varian, USA))に実装されている機能(Irregular Surface Compensator)を用いた。2門のビームに対してそれぞれISC法によるフルーエンス(EclipseではTransmission Factor (TF)となっている)を計算する。治療計画装置によって計算されたフルーエンスは、医師によって作成された照射野の形によらず、患者の体を透過する場所全てに対して計算され、有限となる。そのため、照射野外の部分のフルーエンスを0にする必要がある。また、治療計画装置は体を通過しない部分(体外)のフルーエンスを計算しないので、呼吸性移動を考慮するためのフラッシュの部分にフルーエンスを与える必要がある。これらの処理はこれまで治療計画作成者が医師によって作成された照射野を参考にして手作業で行っていたが、医師が作成した照射野を元に照射野外の部分のフルーエンスを0にし、フラッシュの部分のフルーエンスをあらかじめ決めておいた値(TF=0.5とした)に設定するコードを作成した。

上の処理を行った後のフルーエンスを用いて治療計画装置上で線量計算を行い、3次元線量分布を求める。線量分布上で線量が閾値より高い場所(ホットスポット)を3次元的に同定する。それぞれのホットスポットとビームの線源位置をつなぐ直線とビームのアイソセンター面における照射野との交点より、照射野のどの位置にそのホットスポットが対応するかを求める。それぞれのホットスポットに対して、2つのビームからの線量の寄与を計算し、その点の線量が閾値以下になるように照射野内の対応する位置のフルーエンスを小さくする。小さくする割合(減弱率)はそれぞれのビームのホットス

ポットへの線量の寄与に比例するようにした。全てのホットスポットの点に対してフルーエンスの減弱率の計算を行い、照射野のそれぞれの位置に対して最大の減弱率を求め、それを用いてフルーエンスを弱める。弱めたフルーエンスを用いて3次元線量分布を再計算する。最初のフルーエンスの計算後の処理は全てEclipse Scripting API For Research (ESAPI)で実装し、治療計画装置上でスクリプトを一つ走らせることによって実行できるようにした。

上のスクリプトを過去に全乳房照射を行った患者6名(右3名、左3名)に適用し、自動的にホットスポットが消去可能か検証を行った。

(3) 全乳房接線照射に対するFIF法の治療計画の自動化

FIF法の治療計画の自動化に関しては、サブビームの照射野の作成と、ビームウェイトの調節の部分の自動化を行った。

入力としてはISC法の場合と同様に医師によって作成された全乳房照射に対する2門のビームからなる接線照射法を用いた治療計画となる。まず、2門のビームからなる治療計画に対して線量計算を行い、3次元線量分布を求める。その線量分布からISC法の場合と同様に線量が閾値より高い領域、ホットスポットを3次元線量分布上で同定する。そしてホットスポットとビーム線源を結ぶ直線とアイソセンター面に投影した照射野との交わりを求め、ホットスポット領域を照射野上に投影する。元の2門のビームを複製し、2門のサブビームを作成する。新たに作成した2門のサブビームの照射野の形状を、照射野に射影されたホットスポット領域を覆うように変更する。メインビームからサブビームに移行するビームウェイトはホットスポットの線量が閾値以下になるように、ISC法の場合と同様に決定する。ISC法の場合は照射野上の各点でフルーエンスの減弱率を求めたが、FIF法の場合はそれぞれのビームに対する最大の減弱率をサブビームのビームウェイトとした。減弱率に基づいてビームウェイトを調節後、サブビームを加えた4門のビームの治療計画に対して再び3次元線量計算を行う。これらのホットスポットの同定から、サブビームの追加、照射野の形成、ウェイトの調節、線量再計算までの処理をISC法の場合と同様にESAPIを用いて治療計画装置上で一つのスクリプトとして作成した。

FIF法のスクリプトに関しては人体を模した模型(人体ファントム、Rando Phantom, Radiology Support Devices, USA)に対して作成した治療計画に適用し、実際にホットスポットを消去できるかを検証した。

4. 研究成果

(1) 前立腺に対するVMATにおける治療時の患者のセットアップ、及び治療装置の機械的

な統計的不確かさによる吸収線量への影響の評価

4名の患者に対して Dose Uncertainty Map を計算した結果、最大の線量の不確かさは処方線量の約2~3%となった。不確かさが大きくなる領域は一様に現れるわけではなく、ターゲットである前立腺と近傍にあるリスク臓器である直腸、膀胱との境界領域の線量不確かさが大きくなる傾向があることが分かった。これはターゲットとリスク臓器の間はターゲットに線量を集中しつつ、リスク臓器への線量を低く抑える必要があるため、線量勾配が大きくなり、患者や治療措置の機械的な位置ずれに対して線量の変化が大きくなるためと考えられる。この結果は Dose Uncertainty Map が治療計画の位置ずれに対する不確かさの指標となりうることを示しており、これを自動治療計画のアルゴリズムに組み入れることにより、線量の不確かさに対して頑健な治療計画を作成できる可能性がある。しかしながら、現在のところ Dose Uncertainty Map の計算に多くの時間がかかるため、自動治療計画のアルゴリズムに組み入れることはできていない。今後は Dose Uncertainty Map 法の計算の高速化を図り、現実的な時間で線量不確かさの情報を自動治療計画に反映し、線量不確かさに頑健な治療計画を自動的に作成することを目指す予定である。

(2) 全乳房接線照射に対する ISC 法の治療計画の自動化

図1に医師によって照射野の形が決定された左の乳房に対する2門の接線照射の治療計画に対し、ISC法を用いて体厚を考慮したフルエンスを計算した際の線量分布の1例を示す。線量は処方線量に対する相対線量で示してある。図から見て取れるようにISC法で計算されたフルエンスをそのまま用いた場合は処方線量より線量が高いホットスポット領域が乳頭部、及び乳房の肺側の領域に現れているのがわかる。図でホットスポットと示してある部分は線量が処方線量の107%より高い領域を示してある。この治療計画に対して、ホットスポットに対する線量閾値を107%として、3次元的にホットスポットを同定し、フルエンスの減弱率を計算し、フルエンスの減弱を行った後、3次元線量分布を計算した結果が図2に示してある。この例では元の治療計画では最大の線量が処方線量の109.9%となっていたが、フルエンス減弱後はそれが106.9%となった。

左右3例ずつ6症例のフルエンス減弱前の最大線量の平均は処方線量の111.7% (109.7%–115.8%)であったのに対し、自動的にフルエンスを減弱した後の最大線量の平均は処方線量の106.2% (104.3%–107.0%)となった。これに対してターゲットのD95 (ターゲットの体積全体の95%に対する最低線量)の変化の平均は-2.2% (-10.0%–0.1%)となった。この結果は自動的にフル

ーエンスを減弱するアルゴリズムによって平均的にはターゲットに照射すべき線量を担保しつつ、不必要に高い線量が照射されているホットスポット領域を消去できることを示している。しかしながら、D95が10%も小さくなった症例もあり、今回用いたアルゴリズムでは対応が難しいものがあることも分かった。

今回のアルゴリズムを実行するのに必要な時間は1例あたり5分以下であり、これまで手作業で約10–30分程度かかっていた時間を大幅に短縮できることになる。

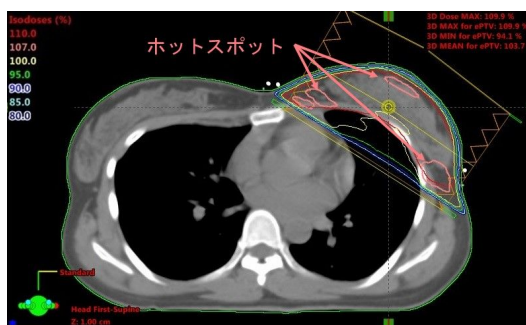


図1 元の線量分布

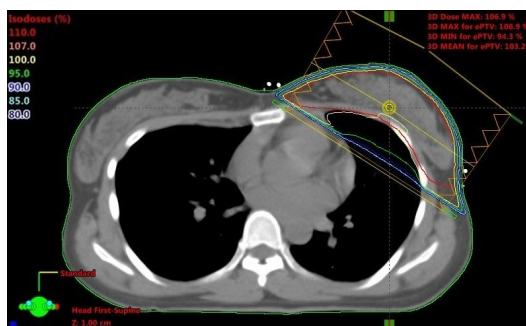


図2 自動的にフルエンス減弱後の線量分布

(3) 全乳房接線照射に対する FIF 法の治療計画の自動化

2門の接線照射法を用いた治療計画を人体ファントムの左乳房に対して作成し、3次元線量計算を行った。この場合も図1の場合と同様に乳頭部にホットスポット領域が生じた。ISC法の場合と同様にホットスポットに対する線量閾値を107%とした。自動的にホットスポット位置を3次元的に同定し、ホットスポットの位置に基づいてサブビームを作成し、ビームウェイトの調整を行ったFIF法を用いた治療計画に対して3次元線量計算を行った。その結果、元の治療計画の最大線量が110.1%に対して、自動的に作成したFIF法を用いた治療計画では最大線量が107.2%となった。ターゲットに対するD95に変化はなかった。人体ファントムは実際の人体に比べて形状が単純ではあるが、自動的にFIF法の治療計画を作成するアルゴリズムを用いて、ターゲットに投与が必要な線量を担保しつつ、最大線量を抑えることができた。自動的にFIF法を用いた治療計画を作成するの

に必要な時間は5分以下であり、この方法を用いることにより治療計画作成時間を短縮できることが期待できる。

(4) 研究成果のまとめ

本研究課題では高精度放射線治療の治療計画に対する品質評価法の開発とそれに基づいた自動治療計画法の開発を目的とした。品質評価法の開発に関しては Uncertainty Map 法を VMAT の治療計画に適用し、治療計画の品質評価に使える可能性があることを示すことができたが、計算コストが大きいため自動治療計画に組み入れることは実現できなかった。

自動治療計画に対しては乳房に対する ISC 法、FIF 法の治療計画の重要な部分を自動化し、治療計画の品質を保ちつつ、治療計画作成時間を短縮できることを示すことができた。现阶段では治療計画の一部のみの自動化にとどまっているが、今後は他の部分に関しても可能な限り自動化を進める予定である。今回の場合は全乳房照射に対して自動化のアルゴリズムを適用したが、他の治療部位に関しても同様のアルゴリズムが適用できる。高精度放射線治療の治療計画の自動化に関しては IMRT、VMAT の自動治療計画の方法が開発され、既に商用化されているものもある。しかしながら IMRT、VMAT に比べて、ISC 法、FIF 法は治療時間が短く、呼吸性移動を考慮する必要がある場合などには有用な治療法となる。そのためこれらの治療計画作成の自動化は患者によりよい治療を提供する、治療計画者の負担を軽減するという観点から意義あることである。

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 1 件)

- T. Inoue, J. Widder, L.V. van Dijk, H. Takegawa, M. Koizumi, M. Takashina, K. Usui, C. Kurokawa, S. Sugimoto, A.I. Saito, K. Sasai, A.A. van't Veld, J.A. Langendijk, E.W. Korevaar, Limited Impact of Setup and Range Uncertainties, Breathing Motion, and Interplay Effects in Robustly Optimized Intensity Modulated Proton Therapy for Stage III Non-small Cell Lung Cancer, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 96, 2016, 661-669, (DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.2454>)

[学会発表](計 5 件)

- S. Sugimoto, H. Watanabe, T. Kawabata, Feasibility study of a semi-automatic treatment planning algorithm for breast irradiation using

the field-in-field technique, 8th Japan-Korea Meeting on Medical Physics, 2017

- S. Sugimoto, H. Watanabe, T. Kawabata, Semi-automatic fluence modification method to reduce hot spots for electronic irregular surface compensation, AAPM 59th Annual Meeting & Exhibition, 2017
- S. Sugimoto, T. Inoue, C. Kurokawa, K. Usui, Deblurring measured radiation profile using a Gaussian expansion method with a regularization term of first derivative, 第 111 回日本医学物理学学会学術大会、2016 年
- T. Inoue, S. Sugimoto, C. Kurokawa, H. Nagata, T. Kawabata, K. Ito, A.I. Saito, Y. Horikawa, K. Sasai, Evaluation of the statistical dose-uncertainty in prostate VMAT, 第 111 回日本医学物理学学会学術大会、2016 年
- 杉本聡、黒河千恵、井上達也、臼井桂介、照射野プロファイルの Gaussian 基底展開とその応用の検討、第 110 回日本医学物理学学会学術大会、2015 年

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉本 聡 (SUGIMOTO, Satoru)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：00373316