

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19837

研究課題名(和文)放射線治療における体内臓器移動の定量化に関する研究

研究課題名(英文)Quantitative evaluation for interfractional organ motion in radiation therapy.

研究代表者

小林 和馬 (Kobayashi, Kazuma)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・レジデント

研究者番号：00747610

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：現在の放射線治療における課題の一つに、照射毎に移動・変形する体内臓器に付与される線量の時空間的な合算が困難であることが挙げられる。我々は混合ガウス分布に基づいた点群間の対応推定のアルゴリズムを応用し、照射毎の体内臓器の幾何学的変化や照射線量の違いを定量的に評価する手法を開発した。これによって照射線量の時空間的な合算が可能となり、更に重篤な晩期有害事象の発現部位が推定できる可能性が示された。現在、この手法を更に発展させ、解剖学的標準化に基づいた三次元統計解析手法の開発を行っている。

研究成果の概要(英文)：One of the limitations in the current practice of radiotherapy is that the cumulative, sub-volume doses of organs at risk over the course of fractionated treatment are difficult to be assessed. To quantify the interfractional topographic and dosimetric changes, we adopted a surface-based non-rigid registration by a Gaussian mixture model to document the changing patient anatomy. The proposed method enabled spatiotemporal summation of irradiated radiation doses and predicted the location-by-location difference in the severity of late radiation injury. We will develop the method to establish three-dimensional statistical analysis based on the anatomical standardization for predicting clinical effects in radiation therapy.

研究分野：放射線治療

キーワード：放射線治療 非剛体レジストレーション 有害事象評価 時空間的線量合算

1. 研究開始当初の背景

放射線治療の臨床的な効果は、腫瘍に対して高い線量を付与する一方で、リスク臓器に対する線量を可及的に低減させることで最大化される。近年の情報処理技術の革新によって、最新の高精度放射線治療では腫瘍形状に合わせた「ピンポイント」な線量分布を作成することが可能となり、がんによっては手術と同等かそれ以上の治療成績を上げられるようになってきた。しかしながら、こうした「ピンポイント」な放射線治療では、従来法と比較して、治療期間中の解剖学的な変化が線量分布に対して及ぼす影響が大きくなる可能性がある。例えば、経時的な腫瘍の縮小や臓器の変形は、計画された線量分布と実際の照射線量との間に変位を生じさせ、腫瘍線量を過大評価したり、逆にリスク臓器への実際の線量を過小評価したりしてしまう危険性を与える。すなわち、体内臓器の移動や変化を定量的に把握することは、高精度放射線治療において必要不可欠な基盤技術であり、その確立が待たれていた。

2. 研究の目的

腫瘍や臓器の移動や変形を追跡し、定量化する方法の基礎となりうるのが、非剛体レジストレーションである。レジストレーションとは、二つの対象物間の位置を合わせる処理であり、それぞれの類似度が最も良く一致するような変換関数を求める操作を言う。体内臓器のように柔軟に変形する対象に対しては、自由度の高い非剛体レジストレーションを上手く適用する必要がある。そこで、我々は腫瘍やリスク臓器が放射線治療中に変形する様子を優れた精度で定量化することを目的に、臓器の表面形状に基づいた非剛体レジストレーション法の構築を行った。これを基にして、腫瘍やリスク臓器の放射線治療中の移動、変形に応じた時空間的な線量合算を優れた精度で計算する方法論の確立を目指した。

3. 研究の方法

我々は、混合ガウス分布に基づいて点群間の対応を推定するアルゴリズムを応用し、腫瘍やリスク臓器の放射線治療中の移動、変形に応じた時空間的な線量合算を計算する方法を確立した。このアルゴリズムでは、医師が入力した輪郭を元に臓器の表面を抽出し、変換のパラメータを調整することによって、平均の誤差を 1mm 以内に抑えた非剛体レジストレーションが可能となった。

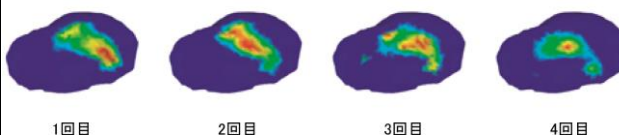
本手法を各種の臨床データに当てはめることによって、放射線治療中の体内臓器の移動、変形に応じた時空間的な線量合算を行う方法の構築に取り組んだ。

4. 研究成果

(1) 婦人科小線源治療における高線量域の時空間的線量合算

臓器の形状に基づいた非剛体レジストレーションを実際の臨床データに当てはめることによって、子宮頸がんの小線源治療における正常組織への時空間的な線量合算のモデルを構築した (Kobayashi et al. *Radiotherapy and Oncology*, 2015)。

子宮頸がん腔内照射における膀胱表面の高線量域の分布の変化

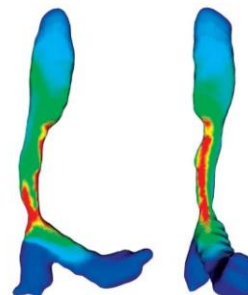


本研究によって、従来からの線量評価指標である Dose-volume histogram (DVH) の単純合算が、分割照射において正常組織に照射される線量を過大評価する傾向が定量的に示された。

(2) 気管がん腔内照射における晩期有害事象の発現部位の推定

続いて、本手法によって推定される線量の時空間的合算が、実際の有害事象の発現部位の推定を可能にするかどうかを検証した (Kobayashi et al. *Journal of Contemporary Brachytherapy*, 2016)。

気管狭窄部位と照射線量の関係



臨床データとして気管がんに対する腔内照射が施行された後、放射線治療の晩期有害事象としての気管狭窄が発現した一例を解析した。有害事象の発現後の気管に対して、非剛体レジストレーションにより照射線量を重ね合わせて可視化したところ、重篤な気管狭窄が発現した部位に対して、より高線量が付与されていたことが判明した。

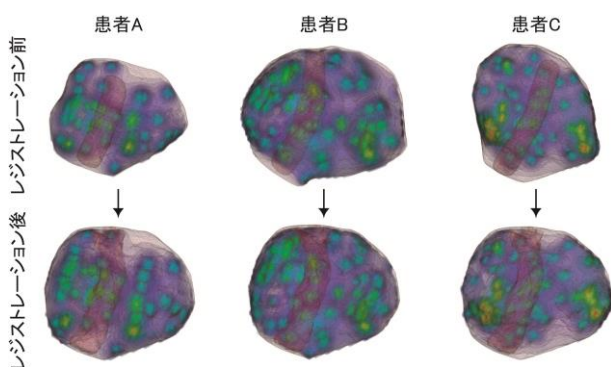
すなわち、提案手法による照射線量の時空間的合算によって、将来の有害事象の発現部位を予測できる可能性が示された。

(3) 解剖学的標準化に基づいた三次元統計解析法の構築

更に、患者ごとに異なる形状を有するターゲットに対して、特定の臨床的アウトカムと関連する画像情報や線量分布の空間的なパターンを、患者集団から統計学的に検出するための技術の開発を行った。

非剛体レジストレーションの手法を応用することで、複数の患者間で異なるターゲットの形状を、解剖学的に標準化したテンプレートに当てはめた。これにより、患者ごとに異なる画像情報や線量分布が共通座標上で表現され、互いに数学的な演算を実行することができた。

前立腺がんI-125永久刺入術後に対する解剖学的標準化

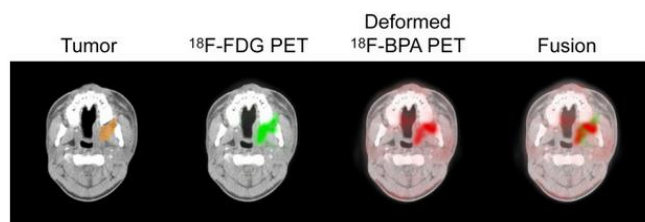


患者毎に異なる前立腺および前立腺内部の線量分布を、解剖学的に標準化したテンプレートに当てはめることが可能となる。これにより、患者毎の空間的情報が共通座標上に表現される。

上記に例示した患者データに対しては、次元削減手法である主成分分析と線形回帰を応用することによって、術後の尿道症状に関連する傾向性の高い前立腺内の亜部位を同定し、国際学会にて発表した (Kobayashi et al. International Congress of Radiation Research, 2015)。現在、テンソル回帰などを利用した手法へ発展させ、より汎用性のある三次元統計解析手法の開発を行っている。

(4) BPA の体内分布と F-FDG PET で示される腫瘍の高活動部位との関連性の検討

更に、臓器の輪郭情報に基づいて画像同士の非剛体レジストレーションを可能にする手法を開発した。これを用いることによって、次世代の放射線治療装置として注目されている BNCT (ホウ素中性子捕捉療法) の効果発現に必須のホウ素運搬体である BPA の体内分布が、F-FDG の集積に反映される腫瘍の高活動性部位と空間的に有意に関連していることを示した (Kobayashi et al. Applied Radiation and Isotopes, 2016)。



BNCT は細胞単位の生物学的性質に基づいて腫瘍選択性を発揮するが、こうした知見は将来の PET-guided BNCT への発展に貢献する可能性がある。

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 3 件)

- ① Kobayashi, K., Kurihara, H., Watanabe, Y., Murakami, N., Inaba, K., Nakamura, S., Wakita, A., Okamoto, H., Umezawa, R., Takahashi, K., Igaki, H., Ito, Y., Yoshimoto, S., Shigematsu, N., Itami, J., 2016. In vivo spatial correlation between 18F-BPA and 18F-FDG uptakes in head and neck cancer. *Appl. Radiat. Isot.* 115, 138–146.
- ② Kobayashi, K., Murakami, N., Inaba, K., Wakita, A., Nakamura, S., Okamoto, H., Sato, J., Umezawa, R., Takahashi, K., Igaki, H., Ito, Y., Shigematsu, N., Itami, J., 2016. Dose reconstruction technique using non-rigid registration to evaluate spatial correspondence between high-dose region and late radiation toxicity: a case of tracheobronchial stenosis after external beam radiotherapy combined with endotracheal brachytherapy. *J. Contemp. Brachytherapy* 8, 156–163.
- ③ Kobayashi, K., Murakami, N., Wakita, A., Nakamura, S., Okamoto, H., Umezawa, R., Takahashi, K., Inaba, K., Igaki, H., Ito, Y., Shigematsu, N., Itami, J.: Dosimetric variations due to interfraction organ deformation in cervical cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2015, 117:555–558.

[学会発表] (計 3 件)

- ① 小林和馬、島聖、土田圭祐、柏原大朗、原田堅、梅澤玲、高橋加奈、稲葉浩二、村上直也、井垣浩、伊藤芳紀、伊丹純: 臨床的アウトカムと関連する線量分布の空間パターンを統計学的に抽出するための方法論. 日本放射線腫瘍学会第 29 回学術大会, 2016.
- ② Kobayashi, K., Murakami, N., Nakamura, S., Wakita, A., Okamoto, H., Kitaguchi, M., Harada, K., Sekii, S., Takahashi, K., Inaba, K., Ito, Y., Igaki, H., Itami, J.: A population-based

voxel-wise statistical model to investigate heterogeneous intra-organ sensitivity to radiation: applied to prostate cases. 15th International Congress of Radiation Research, 2015.

③ Kobayashi K, Murakami N, Nakamura S, Wakita A, Okamoto H, Tsuchida K, Kashihara T, Harada K, Kitaguchi M, Sekii S, Umezawa R, Takahashi K, Inaba K, Igaki H, Ito Y, Itami J: Spatial correspondence between radiation pneumonitis and dose distribution after stereotactic radiotherapy for lung cancer. 28th Annual Meeting of Japanese Society for Radiation Oncology, 2015.

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

- 出願状況（計 0 件）
- 取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 和馬 (Kobayashi Kazuma)
国立がん研究センター中央病院・放射線治療
科・がん専門修練医
研究者番号：00747610