

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21102

研究課題名(和文)四次元画像誘導放射線治療の高精度化のための新たな腫瘍未来位置予測モデルの開発

研究課題名(英文) Development of a novel prediction model for the dynamic tumor tracking toward the high-accurate four-dimensional image-guided radiotherapy

研究代表者

椋本 宜学 (Mukumoto, Nobutaka)

京都大学・医学研究科・特定職員

研究者番号：50736618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：患者呼吸波にはベースラインドリフトと呼ばれる治療中の継続的な位置変化が見られ、治療開始時に作成した腫瘍未来位置予測モデルでは、時間経過に伴い正確な予測が困難になる。高精度四次元動体ファントムを開発することで患者呼吸波を高精度に再現し、治療中の呼吸変化を含めた精度検証を実施した。新腫瘍未来位置予測モデルは、治療中の腫瘍位置情報を基にモデルを更新することで、呼吸変化による腫瘍未来位置予測の不確定性を低減可能であるが、治療中の腫瘍位置情報取得間隔が2秒以上の場合、呼吸波のピークが捉えられず、予測モデルの精度が担保できない危険性も明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Patient's respiratory motion will be changed due to the baseline drift. The accuracy of a prediction model for the dynamic tumor tracking will be decreased as the treatment time elapsed. We have developed four-axis moving phantom which enables to reproduce the patient's respiratory motion including the baseline drift with high accuracy. The novel prediction model for the dynamic tumor tracking improved the prediction accuracy by updating the model using the real tumor position during beam delivery. However, the sampling interval greater than 2 seconds have a risk for creating the low-accurate prediction model.

研究分野：医学物理学・放射線技術学

キーワード：医学物理学 呼吸性移動対策 動体追尾 品質保証 精度検証 動体ファントム

1. 研究開始当初の背景

難治性である肺癌、膵臓癌をはじめとする胸腹部腫瘍に対する放射線治療では、腫瘍の呼吸性移動範囲を包含する照射法が一般的だが⁽¹⁾、正常組織の被曝線量増大による有害事象の発生が問題視されており、腫瘍の制御に必要な線量が十分に投与できないことがあった⁽²⁾。この問題を解決する次世代放射線治療として、四次元画像誘導放射線治療の実現が強く望まれてきた(図 1)。

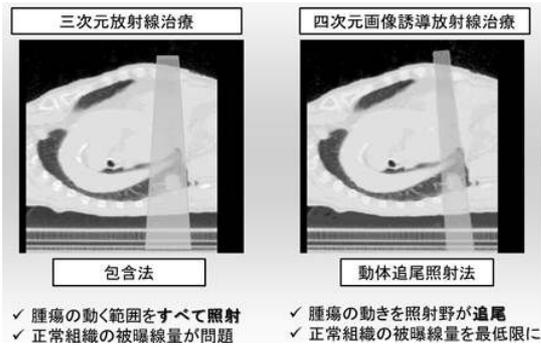


図 1. 四次元画像誘導放射線治療の概略図

四次元画像誘導放射線治療の1つである動体追尾照射法は、リアルタイム画像処理技術・高精度照射位置補正システムを融合させることで、腫瘍に限局した照射を可能とする次世代の照射技術である。申請者の所属する研究室は、新たな四次元画像誘導放射線治療装置(Vero4DRT)を三菱重工業株式会社と共同開発し、平成 23 年 9 月には世界で初めて Vero4DRT を用いたリアルタイムモニタリング下での動体追尾照射の臨床応用に成功した(Matsuo, Mukumoto et al. Radiother Oncol 2014)。申請者は同装置の臨床応用に向けた機械精度検証から治療計画法の考案等、四次元画像誘導放射線治療の実現に向けその中核として研究開発に携わってきた(Mukumoto et al. Med Phys 2012)。また、平成 24 年度の医用原子力技術研究振興財団研究助成「動体追尾照射における QA/QC プロトコルの確立」(京都大学 棕本宜学)では、動体追尾照射の精度(品質)を管理・保証するためのシステムを開発した(Mukumoto et al. Med Phys 2013)。

動体追尾照射には画像処理時間を含むシステムの遅延時間が存在し⁽³⁾、この遅延時間を補償するため腹壁移動量等の外部呼吸信号から腫瘍の未来位置を予測する手法が用いられている。外部呼吸信号による間接的腫瘍追尾は、画像処理時間、検出精度、皮膚被曝線量の点で X 線透視による直接的腫瘍追尾より優れているが、照射位置の信頼性が問題となっていた。申請者は、照射中モニタリング画像と照射実績ファイルを基に照射位置精度を検証可能なシステムを開発し、呼吸性移動による 10 - 30 mm の腫瘍の照準誤差を動体追尾照射により 3 mm に低減可能であることを明らかにした(Mukumoto et al. Radiother Oncol 2014)。放射線治療における呼

吸性移動対策では、呼吸性移動による照射範囲の拡大を 5 mm 以下に低減することが求められているが⁽⁴⁾、動体追尾照射においても、不安定な呼吸等が原因で実現困難な場合がある。

動体追尾照射の照射位置精度は腫瘍未来位置予測モデルの精度に依存することがわかっており⁽⁵⁾、さらなる高精度化のためには腫瘍未来位置予測モデルの精度改善が必要不可欠である。

<引用文献>

- (1) Keall PJ, Mageras G, and Balter J, et al., "The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76", Med Phys, 2006;33:3874-3900.
- (2) Matsuo Y, Shibuya K, Nakamura M, et al., "Dose-volume metrics associated with radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for lung cancer", Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:e545-e549.
- (3) Depuydt T, Verellen D, Haas O, et al., "Geometric accuracy of a novel gimbals based radiation therapy tumor tracking system", Radiother Oncol. 2011;98:365-372
- (4) 日本医学物理学会, 日本高精度放射線外部照射研究会, 日本放射線技術学会, 日本放射線腫瘍学会, "呼吸性移動対策を伴う放射線治療に関するガイドライン", 2012.
- (5) Mukumoto N, Nakamura M, Yamada M, et al., "Intrafractional tracking accuracy in infrared marker-based hybrid dynamic tumour-tracking irradiation with a gimballed linac." Radiother Oncol 2014;111:301-305.

2. 研究の目的

本研究は四次元画像誘導放射線治療のさらなる高精度化実現のため、新たな腫瘍未来位置予測モデルの開発を目的とした。

- (1) 四次元放射線治療の品質管理を目的とした高度線量精度検証システムの開発
 - ・ 新腫瘍未来位置予測モデルの臨床的有用性を実証するための、照射位置精度、線量精度の検証が可能な高精度動体ファントムの開発。
- (2) 四次元画像誘導放射線治療実施例を対象とした呼吸動態の解析
 - ・ 動体追尾照射を実施した症例において腫瘍未来位置予測モデル作成時に取得した腹壁および腫瘍の呼吸波のログファイルを基に、呼吸波の振幅、周期、運動軌道、速度分布、加速度分布等の特徴量の解析。
- (3) 多種多様な呼吸波に対応する新たな腫瘍未来位置予測モデルの開発
 - ・ 前項の腹壁運動の特徴量と腫瘍位置の相関性に基づく新たな腫瘍未来位置予測モデルの開発。

- (4) 新腫瘍未来位置予測モデルの照射位置精度、線量精度の検証
- 新たな腫瘍未来位置予測モデルの照射位置精度ならびに線量精度を検証する。開発した精度検証のための動体ファントムを用いて呼吸波を高精度に再現し、新腫瘍未来位置予測モデルの精度を検証する。

3. 研究の方法

動体追尾照射を実施した症例において腫瘍未来位置予測モデル作成時に取得した腹壁および腫瘍の呼吸波のログファイルを基に、呼吸波の振幅、周期、運動軌道、速度分布、加速度分布等の特徴量を明らかにし、新たな腫瘍未来位置予測モデル開発のための基礎データを取得した。また、遅延時間を考慮し同期をずらした場合の腹壁と腫瘍の運動の相関性の変化を明らかにした。データの多様性のため、治療実施症例のデータ追加を適宜実施し、共同研究施設であり動体追尾照射を実施している先端医療センター病院（現神戸中央市民病院）からもデータの提供を受け、京都大学医学部附属病院で治療対象者がいない場合でも症例の蓄積を行った。

同時に、新腫瘍未来位置予測モデルの照射位置精度ならびに線量精度を検証するための4軸動体ファントムを開発し、高精度に再現した患者呼吸波を用いて、三次元強度変調放射線治療の線量分布に及ぼす影響を定量的に明らかにした（図2）。

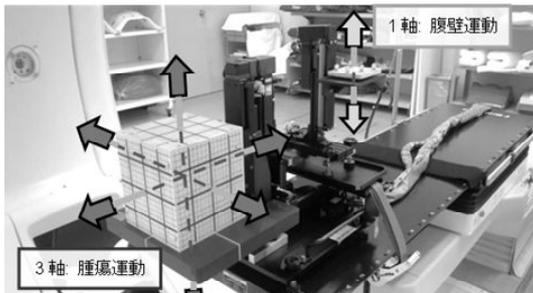


図2. 三次元の腫瘍の動き、一次元の腹壁の動きを高精度に再現可能な4軸動体ファントム

照射位置精度は、X線透視の曝射タイミングと同期させた照射実績ファイルから算出し(Mukumoto et al. Radiother Oncol 2014)、画像中のターゲット位置検出には過去に開発したマーカー検出ソフトウェアを利用した。また、4軸動体ファントムに線量検証用の均質ファントムを搭載し、放射線感受性フィルムを用いて腫瘍位置予測誤差が線量分布に及ぼす影響を検証した。

開発した四次元放射線治療の品質管理を高精度に実施可能な線量精度検証システムを用いて、臨床導入した新たな腫瘍未来位置予測モデルに対し、臨床使用時における取得条件とその精度を定量的に明らかにした。患者呼吸波にはベースラインドリフトと呼ばれる治療中の継続的な位置変化が見られ、治

療開始時に作成した腫瘍未来位置予測モデルでは、時間経過に伴い正確な予測が困難になる。開発した高精度四次元動体ファントムを用いることで患者呼吸波を高精度に再現し、治療中の呼吸変化を含めた精度検証を実施した。

4. 研究成果

開発した高精度4軸動体ファントムが、三次元の腫瘍の動きと一次元の腹壁の動きを0.05 mm以内の精度で再現可能であることを明らかにした（図3）。

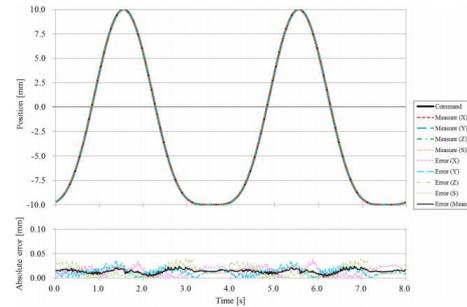


図3. 高精度4軸動体ファントムの指令値と実測値及びその絶対差（縦軸）三次元の腫瘍の動き、一次元の腹壁の動きを高精度に再現

高精度に再現された患者固有の呼吸波を用いて、三次元強度変調放射線治療の線量分布に及ぼす影響を定量的に明らかにした。腫瘍の呼吸性移動による動態下において、三次元強度変調放射線治療では呼吸性移動量に相関して線量精度が低下するが、四次元強度変調放射線治療による不確定性の低減が可能であった（図4）。

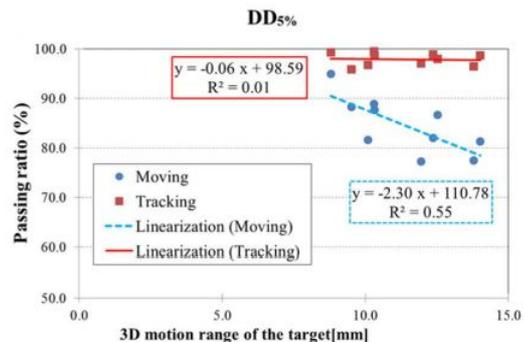


図4. 三次元の腫瘍の動きの増大（横軸）に対する、線量精度[線量差5%以内である割合]（縦軸）の非動体追尾時の低下（点線）と動体追尾時の堅牢さ（実線）

また、開発した高精度四次元動体ファントムを用いることで、患者呼吸波が高精度に再現可能となり、治療中の呼吸変化を含めた精度検証が実施可能となった。臨床導入した新たな腫瘍未来位置予測モデルは、治療中の呼吸情報を含めて更新することが可能で、治療中の呼吸変化にも対応した高い精度の動体追尾照射が可能である。一方、更新された予測モデルの精度は腫瘍位置情報の取得間隔に依存し、2秒以上の取得間隔では予測モデ

ルの精度が担保できない危険性も明らかにした。取得間隔が1秒以下の予測モデルでは、予測モデル作成時の推定精度と照射時の実精度は1mm以内で一致するが、2秒以上の取得間隔では、呼吸波の初期位相によって最小誤差が観測される初期位相ではモデル作成時の推定精度と照射時の実精度はよく一致するが、初期位相が変化して評価点が変わることで、最大3.6mmの予測誤差の増大が観測された(図5)。

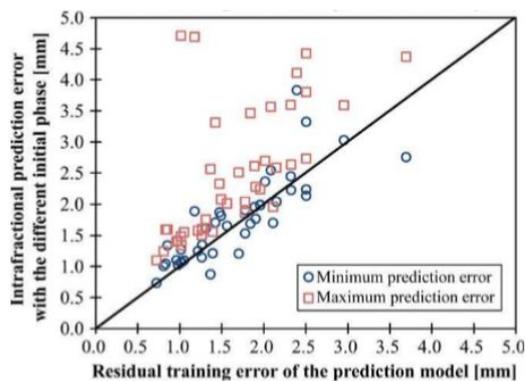


図 5. 2 秒間隔の腫瘍位置情報を基に更新した腫瘍未来位置予測モデルの精度。モデル作成時の推定精度(横軸)に対する照射時の実精度(縦軸)。

これは、予測モデル作成時に存在する腫瘍位置情報が離散的であるため、取得間隔が長いと呼吸波のピークが捉えられず、予測モデルの精度を担保するための呼吸情報(振幅、周期等)が限定的にしか得られず、限られた腫瘍位置でのみ精度が担保され、想定外の腫瘍位置では精度が増悪するモデルが作成されてしまうためである(図6)。

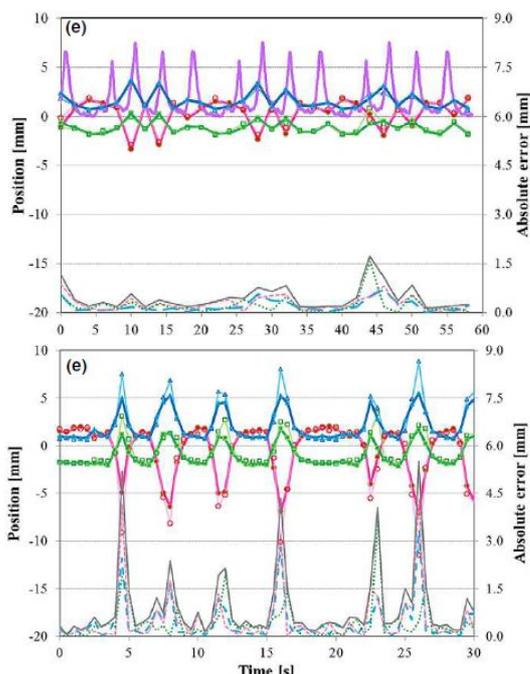


図 6. 2 秒間隔の腫瘍位置情報を基に更新した腫瘍未来位置予測モデルのモデル作成時の推定精度(上図)と照射時の実精度(下図)。呼吸波のピーク位置で誤差が増大。

本研究により、新たな腫瘍未来位置予測モデルは、治療中の腫瘍位置情報を基に更新することで、呼吸変化による腫瘍未来位置予測の不確定性を低減可能であることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

- (1) Mukumoto N(1 番目/14 名), et al., Development of a four-axis moving phantom for patient-specific QA of surrogate signal-based tracking IMRT. Med. Phys., 査読有, 2016, 43, 6364-6374. DOI: 10.1118/1.4966130
- (2) Mukumoto N(1 番目/8 名), et al., Impact of sampling interval in training data acquisition on intrafractional predictive accuracy of indirect dynamic tumor-tracking radiotherapy. Med. Phys., 査読有, 2017, 44, 3899-3908. DOI: 10.1002/mp.12351

〔学会発表〕(計 1 件)

- (1) Nobutaka Mukumoto, Mitsuhiro Nakamura, Mami Akimoto, Yuki Miyabe, Kenji Yokota, Yukinori Matsuo, Takashi Mizowaki, Masahiro Hiraoka.: "Impact of Different Sampling Interval in Training Data Acquisition on the Prediction Accuracy in Surrogate Signal-based Dynamic Tumor Tracking with a Gimbaled Linac." ASTRO's 57th Annual meeting. (20151018-20151021). Henry B. González Convention Center, San Antonio, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

棕本宜学 (MUKUMOTO, Nobutaka)

京都大学・医学研究科・特定職員

研究者番号: 50736618