

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21194

研究課題名(和文) 超高線量率四次元動体追跡照射の高精度化に向けた新しい品質管理法の開発

研究課題名(英文) Development of the new quality assurance method for four-dimensional real-time tumor-tracking radiotherapy

研究代表者

椎木 健裕 (SHIINOKI, Takehiro)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30610456

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：肺・肝腫瘍に対して、腫瘍近傍に留置された金属マーカの位置を、透視画像を用いてリアルタイムに認識する新しい動体追跡システムを用いた四次元動体追跡照射の品質管理手法の開発を行った。動体追跡システムより出力されるログファイルを解析可能なソフトウェアを開発し、腫瘍の呼吸性移動を定量化することを可能とした。また、動体追跡システムと治療用X線により取得される連続画像を用いて、治療中の精度を検証するソフトウェアを開発し、治療精度は ± 3 mmの精度で実施可能であることを証明した。さらに、治療中の透視による被ばく線量計算システムを構築し、患者体内の被ばく線量を定量化、管理可能とした。

研究成果の概要(英文)：We developed the quality assurance method for respiratory-gated radiotherapy using new real-time tumor-tracking radiotherapy (RTRT) system. The RTRT system recognize the positions of the fiducial marker implanted near the liver and lung tumors in real time using two fluoroscopic images. We developed a software that can analyze the log file and made it possible to quantify respiratory motion of tumor. We also developed a software to verify accuracy during treatment using a log file and cine electronic portal image device and proved that treatment accuracy can be performed with an accuracy of ± 3 mm. In addition, the imaging dose calculation system during real-time tumor monitoring was constructed, making it possible to quantify and manage the imaging doses for each patient.

研究分野：医学物理学

キーワード：動体追跡放射線治療 品質管理法 呼吸性移動 ログファイル解析 医用画像解析 被ばく線量計算

1. 研究開始当初の背景

我が国における死因の第1位は、悪性新生物である。超高齢化社会の到来により、低侵襲な治療が選択されるようになり放射線治療のニーズは非常に高まっている。放射線治療は、定位放射線治療や強度変調放射線治療などの高精度放射線治療技術の導入により、前立腺がん、頭頸部がんにおいて腫瘍制御率の改善と有害事象の低減が図られてきた。

しかし、胸部や腹部など呼吸性移動を伴う腫瘍に対する放射線治療は、腫瘍が呼吸運動によって動く領域全てを含めて治療を行うため、腫瘍への放射線集中度は高まるものの、周囲の正常組織にも、余分な放射線投与が行われ、放射線による副作用が増加するという問題がある。さらに、コンピュータの助けを借りて、多葉絞りで形成された複数のビームを組み合わせることで放射線に強弱をつけ、正常組織へ線量低減させながら、腫瘍に集中的に照射できる放射線治療技術である強度変調放射線治療を、呼吸性移動を伴う部位へ施工すると、予定とは全く異なった放射線量を投与することになり、腫瘍の制御率の低下や正常組織に対する副作用が増加する問題がある。

現在、呼吸性移動を伴う腫瘍に対応する四次元放射線治療技術の1つとして、腹壁の動きを腫瘍の動きのサロゲートとして利用する呼吸同期照射がある。しかし、腹壁と腫瘍の動きに相関がない、治療完遂までに非常に時間が掛かるという問題がある。我々は、肺・肝腫瘍に対して、超高速に放射線の照射が可能である超高線量率照射能力を持つ医療用加速器と腫瘍近傍に留置された金属マーカの位置を透視画像を用いてリアルタイムに認識する新しい動体追跡システムを用い、金属マーカが特定の位置に来た時のみ超高線量率で放射線照射を行う超高線量率四次元動体追跡照射の臨床応用を目指している。超高速に大線量の放射線を呼吸性移動を伴う腫瘍に投与するため、治療の安全性・精度が非常に重要となる。しかし、超高線量率四次元動体追跡照射を高精度に安全に臨床応用するための品質保証法が確立しておらず、(1) 患者個別の腫瘍の呼吸性移動を考慮した治療計画に対する放射線投与線量、腫瘍追跡精度、放射線照射精度の担保、(2) 透視画像取得による被ばく線量の管理・最適化が必要となる。

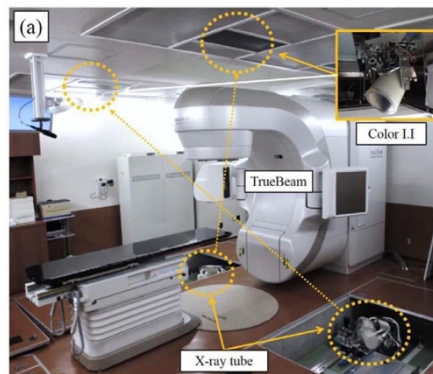


図1. 当院に導入された医療用加速器と新型動体追跡装置。2方向からの透視撮影により腫瘍の三次元位置を算出可能となっている

2. 研究の目的

呼吸性移動を伴う腫瘍に対する高精度放射線治療の実施は、照射範囲の拡大や投与線量分布が変化するなどの問題がある。これを解決するため、本研究では、呼吸性移動を伴う腫瘍に対して、リアルタイムに対応可能な新しい動体追跡システムと超高速に放射線を照射することが可能な超高線量率照射技術を融合させた新たな放射線治療技術(超高線量率四次元動体追跡照射)の臨床応用に向けた品質管理法の確立を行う。

上記の背景および研究成果を基に、本研究では、呼吸性移動を伴う肺・肝腫瘍へ超高線量率四次元動体追跡照射を臨床応用するための品質管理手法を確立し、呼吸性移動を伴う腫瘍に対する放射線治療の精度および安全性の向上を目指す。具体的には以下の4点に着手する。

- (1) 動体追跡システムを用いて取得される患者個別の肺・肝腫瘍の呼吸性移動を視覚化し、三次元座標を解析するソフトウェアを開発する。開発したソフトウェアを基に、肺・肝腫瘍の治療開始前、治療期間中、治療完遂までの呼吸性動体を明らかにし、統計的手法を用いて、腫瘍の呼吸性動体の特徴を定量化し、肺・肝の領域別に腫瘍の動きを分類化・データベース化する。
- (2) 分類化・データベース化した腫瘍動体データを使用し、超高線量率四次元動体追跡照射のシミュレーションを実施し、腫瘍に対する投与線量、動体追跡システムの追跡精度、治療用X線により取得可能な連続画像を用いた照射精度の検証法を確立する。
- (3) 上記(2)の超高線量率呼吸同期照射の際に取得する透視画像による被ばく量を定量化、

最適化し、治療中の患者被ばく線量を予測・管理可能にする。

3. 研究の方法

(1) 患者個別の肺・肝腫瘍の呼吸性移動の解析手法の開発と定量的解析

(1)-1. 呼吸性移動解析ソフトウェアの開発
動体追跡システムにて、治療前、治療中、治療期間中の腫瘍の呼吸性移動をモニタリングし、その動きの座標情報をログファイルとして記録する。このログファイルより、腫瘍の呼吸性移動の特徴を視覚化し、呼吸性移動の統計量を算出可能なソフトウェアを開発する。

(1)-2. 呼吸性移動の特徴別の分類化

開発したソフトウェアを用いて、腫瘍の発生部位別に呼吸性移動量、動体の特徴、治療を通じた呼吸運動の再現性をデータベース化し、臓器の領域に当てはめる。肺・肝腫瘍に対して放射線治療が実施されるそれぞれ 10 症例を対象とすることにする。

(2) 患者個別の超高線量率四次元動体追跡照射の品質管理手法の確立

(2)-1. 腫瘍に対する投与線量分布の検証

データベース化された患者個別の肺・肝腫瘍の呼吸性移動データを入力信号として、入力信号の動きを再現する機器である動体ファントムを駆動させ、これに対し、治療計画シミュレーションされた超高線量率四次元動体追跡照射を施行する。

動体ファントム上に設置された三次元放射線検出器によって腫瘍に対する投与線量を測定する。実測した投与線量分布情報から、患者体内予測線量分布を算出する手法を開発する。予測した線量分布を用いて、患者個別に腫瘍に投与される線量分布を Computed Tomography (CT)画像上で検証し、放射線治療の放射線量の妥当性を確認する。

(2)-2. 動体追跡システムの腫瘍追跡精度の検証

呼吸性移動データを入力した動体ファントムの移動量をレーザ変位計にて測定する。さらに、動体追跡システムの透視画像を用いて、動体ファントムの移動量を測定する。それぞれの移動量を比較し、動体追跡システムの腫瘍追跡精度を検証する。

(2)-3. 治療 X 線で取得される連続画像を用いた照射精度の検証

腫瘍がある特定位置にきた時のみ放射線を照射する超高線量率四次元動体追跡照射では、

治療用 X 線での画像から、金属マーカ位置座標を確認可能であれば、照射精度の検証も可能となる。治療時に治療用 X 線で取得される連続画像より、腫瘍付近に留置された金属マーカ位置座標を算出可能なソフトウェアを開発し、照射精度を検証する。

(3) 透視画像取得による被ばく量の定量化および最適化

診断用 X 線が測定可能な検出器および金属板を用いて、X 線管の各条件（電流/電圧/パルスレート）に対して、放射線量を算出する。取得される透視画像の画質を検証し、X 線管球条件と画質の最適化を行う。また、画質・被ばく線量・1 で分類化した患者個別の呼吸性移動データを用いた治療予測時間より、治療前に患者の被ばく量を予測するモデルを開発する。

4. 研究成果

動体追跡装置より出力されるログファイルを解析するソフトウェアを開発した。図 2 に、開発したソフトウェアの例を示している。動体追跡装置を用いて動体追跡治療を施行した肺がん 7 症例を対象とした。それぞれ治療期間中に取得した腫瘍の呼吸性移動のログデータを、開発したソフトウェアを用いて解析を行った。肺腫瘍の呼吸性移動はヒステリシス運動をしていることを確認した。肺腫瘍の平均呼吸性移動量は、左右方向 5.11 mm (2.58–9.99 mm)、腹背方向 7.81 mm (2.87–15.57 mm)、頭尾方向 11.26 mm (3.80–21.27 mm) となった。また、肺腫瘍の確率密度分布の再現性は、背腹、頭尾方向の呼吸性移動量が小さくなるにつれて、高くなることを明らかにした。頭尾方向の腫瘍の呼吸性移動の再現性は、治療が終わりになるにつれて、低くなることを明らかにし、治療終盤では、呼吸性移動の管理が必要であることがわかった。

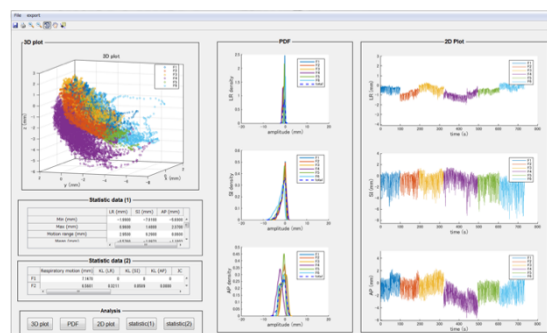


図 2. 開発した呼吸性移動解析ソフトウェアの概要の一部。治療期間中の腫瘍の呼吸性移動量とその変化に関して評価可能である。

次に、動体追跡装置を用いた動体追跡放射線治療を安全に臨床応用するための品質管理項目を開発した。品質管理項目として、(1)線量分布、(2)追跡精度、(3)遅延時間、(4)X線透視による被ばく線量測定とした。(1)–(4)の項目をファントムと呼ばれる装置を用いて測定を行い、米国医学物理学会のガイドラインの基準値内であるかを確認した。線量分布に関しては、動体追跡放射線照射を行うことで、呼吸性移動の影響を低減させることがわかった。また、腫瘍近傍に留置される金属マーカは、平均 0.4 mm 以内の追跡精度であることを確認した。また、医療用加速器と動体追跡装置の通信速度による遅延時間は、200 ms 以内であることを確認した。さらに、検出器による被ばく線量測定は、管電流・管電圧が大きくなるに連れて、被ばく線量が多くなるため、臨床使用に関しては注意が必要である。これらの項目の検証により、動体追跡放射線治療の臨床応用を開始した。

動体追跡治療の実臨床時の精度検証を行うことが非常に重要となる。我々は、動体追跡装置より記録されるログファイルと治療用 X 線より取得される治療時の連続画像を用いた動体追跡放射線治療精度検証法を開発した。図 3 に開発したソフトウェアの概要について示している。開発したソフトウェアを用いて、肺腫瘍に対して、動体追跡装置を用いて、動体追跡放射線治療を行った 3 症例に対して解析を行った。

治療中の intra-fraction, inter-fraction variation は、頭尾、腹背、左右方向で、3 mm 以内であることを明らかにし、本治療は、 ± 3 mm の精度で実施されることを、様々なモダリティの情報を用いて明らかにすることを可能とした。

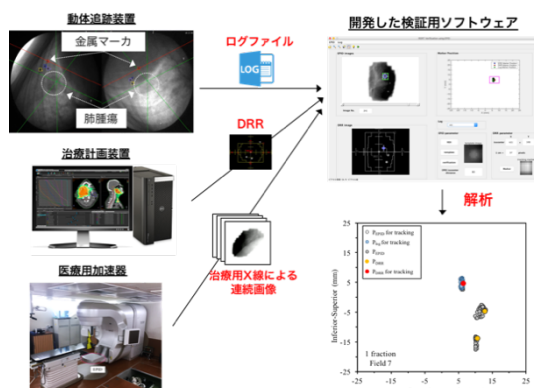


図 3. 開発した呼吸性移動解析ソフトウェアの概要の一部。様々なモダリティ情報を用いて、実臨床時の治療精度の検証が可能である。

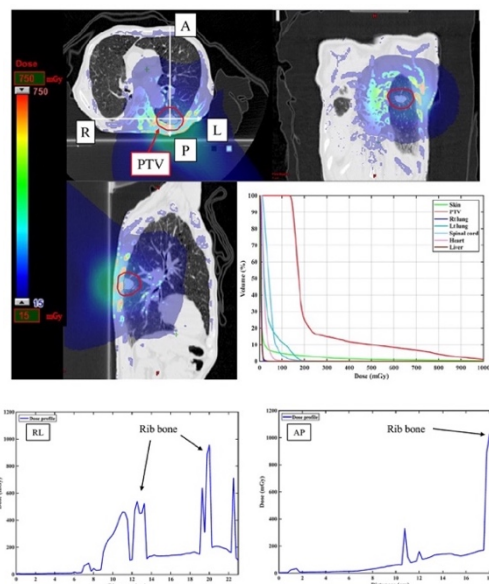


図 4. 開発した被ばく線量計算システムを用いて計算された被ばく線量分布図と各臓器の DVH. また、左右方向と腹背方向の線量プロファイルを示しており、骨構造の領域では、被ばく線量が増加していることが明らかとなった。

動体追跡装置は、腫瘍近傍に留置された金属マーカを、X 線透視画像を用い、確認しながら治療を実施する。そのため、X 線による被ばく線量が問題となる。そこで、被ばく線量計算システムを開発した。患者 CT 画像と放射線治療に必要な Digital imaging and communications in medicine (DICOM)-RT 情報を基に、患者個別に被ばく線量を計算可能とした。このことにより、患者の各臓器に対する被ばく線量を Dose volume histogram (DVH) 指標として評価可能となり、また、X 線透視による体内の被ばく線量を可視化することに成功した。図 4 に体内の線量分布図と DVH の一例を示す。このシステムを用いて、肺がんに対して、動体追跡放射線治療を行った 10 症例に対して、放射線治療中の X 線透視による被ばく線量を計算した。Planning target volume と呼ばれるターゲット領域に対しては、計画線量の 1.9% 増加になる可能性が示唆されたが、ターゲット周辺の臓器に対しては、副作用が起こるほどの高線量領域は確認されず、腫瘍モニタリングによる被ばく線量の観点からも、安全に治療が実施可能であることを証明した。

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 14 件）

- ① Shiinoki T, Onizuka R, Kawahara D, Suzuki T, Yuasa Y, Fujimoto K, Uehara T, Hanazawa H, Shibuya K. Estimation of patient-specific imaging dose for real-time tumour monitoring in lung patients during respiratory-gated radiotherapy. *Phys Med Biol*. 査読有り 63(6) 2018 065016. DOI: 10.1088/1361-6560/aab242
- ② 椎木健裕, 澁谷景子. 画像誘導・動体追跡放射線治療の臨床導入に向けた放射線治療技術の開発. *Bio Clinica* 査読有り 2017 32(7) 718-725
- ③ Shiinoki T, Kawamura S, Uehara T, Yuasa Y, Fujimoto K, Koike M, Sera T, Emoto Y, Hanazawa H, Shibuya K. "Evaluation of a combined respiratory-gating system comprising the TrueBeam linear accelerator and a new real-time tumor-tracking radiotherapy system: A preliminary study" [*JACMP*, 17(4), 2016]. *J Appl Clin Med Phys*. 査読有り 18(4) 2017 238. DOI: 10.1002/acm2.12125
- ④ Shiinoki T, Hanazawa H, Yuasa Y, Fujimoto K, Uehara T, Shibuya K. Verification of respiratory-gated radiotherapy with new real-time tumour-tracking radiotherapy system using cine EPID images and a log file. *Phys Med Biol*. 査読有り 62(4) 2017 1585-1599. DOI: 10.1088/1361-6560/aa587d
- ⑤ Shiinoki T, Kawamura S, Uehara T, Yuasa Y, Fujimoto K, Koike M, Sera T, Emoto Y, Hanazawa H, Shibuya K. Evaluation of a combined respiratory-gating system comprising the TrueBeam linear accelerator and a new real-time tumor-tracking radiotherapy system: a preliminary study. *J Appl Clin Med Phys*. 査読有り 17(4) 2016 202-213. DOI: 10.1120/jacmp.v17i4.6114
- ⑥ 椎木健裕, 澁谷景子 画像誘導・動体追跡放射線治療 カレントセラピー 査読有り 34(5): 2016 485 -490.

〔学会発表〕（計 33 件）

- ① T Shiinoki, D Kawahara, R Onizuka T Suzuki, Y Yuasa, K Fujimoto, T Uehara, H Hanazawa, K Shibuya. Estimation of Patient-specific Imaging Dose for Real-Time Tumor-

Tracking in Lung During Respiratory-Gated Radiotherapy. The 59th American Association of Physicist in Medicine.2017/7/30-8/3 Denver, (USA)

- ② T Shiinoki, A Sawada, T Uehara, Y Yuasa, M Koike, S Kawamura, K Shibuya. Feasibility study of markerless tracking using dual energy fluoroscopic images for real-time tumor-tracking radiotherapy system. The 58th American Association of Physicist in Medicine.2016/7/31-8/4 Washington, (USA)
- ③ T Shiinoki, S Kawamura, M Koike, Y Yuasa, T Uehara, K Fujimoto, H Hanazawa, K Shibuya. Dual modality verification for respiratory gating using new real-time tumor-tracking radiotherapy system. The 58th American Association of Physicist in Medicine.2016/7/31-8/4 Washington, (USA)
- ④ T Shiinoki, S Kawamura, H Hanazawa, S Park, T Uehara, Y Yuasa, M Koike, T Takahashi, K Shibuya. Reproducibility of tumor motion probability distribution function in stereotactic body radiation therapy of lung using real-time tumor-tracking radiotherapy system. The 57th American Association of Physicist in Medicine. 2015/7/12-16 Anaheim, (USA)
- ⑤ Shiinoki T, Uehara T, Kawamura S, Yuasa Y, Fujimoto K, Koike M, Shibuya K. Development of the tumor respiratory motion analysis tools using log files for four dimensional radiotherapy. The 15th International Conference on Radiation Research. 2015/5/25-2015/5/29 Kyoto (Japan)

〔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

椎木 健裕 (SHIINOKI, Takehiro)
山口大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：30610456

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

湯浅 勇紀 (YUASA, Yuki)
藤本 昂也 (FUJIMOTO, Koya)
鬼塚 亮太 (ONIZUKA, Ryota)