

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02758

研究課題名(和文) 微小空間画像による極低侵襲・マーカーレス実時間画像誘導放射線治療技法の開発

研究課題名(英文) Development of minimum invasive real-time markerless image guided radiotherapy technique using minimum space information.

研究代表者

清水 伸一 (Shimizu, Shinichi)

北海道大学・医学研究院・教授

研究者番号：50463724

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：動体追跡放射線治療は、体内特徴点情報をX線透視画像によって得ているため(1)治療用放射線とは別のX線被ばくが生じる(2)特徴点として金マーカ等の挿入が必要となる、等が問題となる。情報取得のためにX線透視する領域を極限まで微小とする、X線透視を用いずMRI技術で体内情報を得て用いる、などX線被ばくの低減もしくは排除を目標とした。動体追跡のため必要な体内情報をリアルタイムで取得するにはX線が未だ最適であるが、その範囲を限局する手法が本研究で模索された。また治療準備に際してX線を用いず、MRI画像データで臓器位置を描出する試みに成功し、今後の研究の推進に期待が持たれた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では実時間画像誘導陽子線治療データを用いることにより、治療中透視画像動画から、特徴点近傍のみを抽出した画像を作成し、この画像を用いて治療放射線制御シミュレーションを行うソフトウェア環境を構築や、実質的にMRIを用いた前立腺の尿道を中心とした特徴点のデータ抽出、可視化を成果として発表するなど、より患者負担の少ない放射線治療の実現に向けて必要な基礎的理論を構築、実証を行った。MRI画像を用いて放射線治療計画やゲーティング照射を行う海外製品が上市され始める中、日本国内企業との連携、国内製品への展開などを見据え、企業研究者と行った技術要素開発は社会的意義あるものであったと考える。

研究成果の概要(英文)：In the real-time tumor tracking radiotherapy, feature point information, that is used for gating, is obtained by fluoroscopic X-ray images. There still problems exist:1. X-ray exposure from diagnostic X ray that used for gating 2.insertion of a gold marker etc. as a feature pointReduce or eliminate X-ray exposure by making the observing area through diagnostic X-rays as small as possible to acquire target movement information or establishing the method of processing gating information obtained using MRI technology without using fluoroscopy were considered to be the goal of this study. X-rays are still optimal for acquiring organ motion information within human body necessary for gating treatment in real time, but a method for limiting the range was achieved in this study. In addition, we succeeded in trying to visualize the position of organs with MRI image data without using X-rays when preparing for treatment, and there were expectations for the promotion of future research.

研究分野：放射線治療学

キーワード：医学物理(学)

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

1999年、動体追跡装置を装備したX線治療装置によるがん放射線治療が開始された。続いて、2014年には陽子線を用いた動体追跡放射線治療も臨床応用が始まった。副作用のより少ない放射線治療が技術的に提供可能となり、多くのがん患者が同機能を用いた放射線治療を受けてきた。一方で、医療診断用に用いられる医療機器に由来するX線について被ばく量がより少ないものとなるよう社会的要請があり、被ばくの絶対量の低減、管理・記録が求められている。動体追跡放射線治療は、体内の特徴点をX線透視画像によって捉えることで実現しているため、(1)原理的に治療用の放射線とは別のX線被ばくが生じること(2)特徴点として金マーカ等の挿入が必要となる場合があること、等が留意すべき問題点として存在している。

研究開始当初時点では、がん治療に用いるX線は診断目的のものとは異なり、管理・記録の対象ではない。しかし将来的にこれら規制の対象範囲となってくる可能性がある。本研究のごとく、放射線治療においても極力X線被ばく量を少なくし、患者にとって侵襲が少なくより安全な放射線治療の提供ができるよう技術革新が求められている。

### 2. 研究の目的

陽子線治療ガントリー設置動体追跡装置の2軸X線透視装置を発展させ、現状より更に低侵襲で尚且つ腫瘍や体内臓器の空間的・時間的変動や呼吸性移動を考慮した実時間画像誘導放射線治療システムを創造する。

動体追跡装置では2方向X線透視画像から特徴点の3次元位置座標をリアルタイムに計算し、様々な呼吸位相から治療計画に用いたのと同じ呼吸位相を時間的に切り出しゲーティング治療を実現している。透視X線は治療放射線を照射する時間以外にも待機的に用いられ本来不要な被曝が生じている。特徴点の抽出・演算に新たなアイデアを付加し正常組織の線量負荷を大幅に低減する。さらに、動体追跡装置の元画像にはX線透視画像以外も利用可能であることから、ダイナミック核磁気共鳴画像(MRI)を用いてX線被曝の無い実時間画像誘導によるゲーティング照射を行うための手法構築および患者データを用いた実証実験を行う。

### 3. 研究の方法

1.透視X線被曝を極限までに低減するため、特徴点周囲に限った領域を精緻に観測して照射制御に必要なかつ十分な最小領域の情報を取得し実現する。現在までに行われている方法とは異なり、画像取得する領域、面積を最小限度に絞り込み、X線透視領域を限りなく狭くするための透視装置要件の検討、絞り機構の改良、観測すべき領域の過不足の無い設定および透視データを転送するフラットパネルの情報読み出し手法などを総合的に検討する。また、他の研究によって試行されている、秒間の観察回数を減じる手法も併用する。

2. 極小領域情報を用いたMRI実時間画像誘導放射線治療手法についてダイナミックMRI画像を用いてリアルタイムに治療放射線制御を行うための手法を構築し、さらに患者データを用いて実施可能性を検証する。さらに、1.の手法と平行して、ダイナミックMRI画像の取得する範囲、容積を極限まで限局することで従来と同じく実時間画像誘導照射が行える手法を開発する。MRI画像の取得すべきデータ範囲・空間を限定することで、データ取得時間を短くでき、秒間観察回数を増加し、現状の動体追跡技術で用いている30Hzに近づけることが可能となる。特徴点の認識、治療計画との同一性はマーカー認識マッチングスコアで評価しているが、将来的には機械学習手法により人間に特徴点・スコアとして理解できる形でなくとも照射放射線制御に利用可能であることが期待される。この点に関して解析的に手法探索を行う。

これらを踏まえ、実時間画像誘導陽子線治療時の透視画像データ、治療ログファイルを用いることにより2方向の治療中透視画像動画から、特徴点近傍のみを抽出した画像を作成し、この画像を用いて所定の治療放射線制御が可能かどうかシミュレーションを行うソフトウェア環境を構築する。

### 4. 研究成果

平成30年度は実時間画像誘導陽子線治療時の透視画像データ、治療ログファイルを用いる前段階として、4D-CTの容積データを扱うことのできるデジタルファントムの利用が可能となるよう環境を構築し、これを用いることで呼吸性移動を持った治療中の2方向X線透視画像から特徴点近傍のみを抽出した画像を作成し、この画像を用いて所定の治療放射線制御が可能かどうかシミュレーションを行うソフトウェア環境構築に着手した。同時に、金属マーカを用いずX線透視画像の特徴点のみを用いるゲーティング照射を行う手法につき特許出願を行った(特願2019-056069, 2019)。この環境を用いることにより次年度以降、透視X線被曝を低減し特徴点周囲に限った領域を精緻に観測して照射制御に必要なかつ十分な最小領域の情報についての研究を進めることが可能となる。同時に、正常組織の線量負荷を大幅に低減するために、リアルタイム観測回数の必要性を検討する臨床研究を泌尿器科領域で行い、また、正常組織への線量負荷およびその低減が与える影響を数値的に評価するための研究を実施した。

平成 31(令和元)年度は平成 30 年度に構築した研究体制と成果を用い、透視 X 線被曝を低減し特徴点周囲に限った領域を精緻に観測して照射制御に必要なかつ十分な最小領域の情報についての研究をダイナミック MRI 画像を用いて進めることを可能とし、製品実装し実現するための要件等の検討を行う想定であった。しかしながら MRI 機器構成に関して検討を進める過程に於いて実装側・研究機関の体制変更等の要素が発生し、一時的に研究項目に関して停滞が発生した。そのため、すでに陽子線治療機器に実装されている CBCT 装置によって取得した画像により体内臓器の位置情報を発展的に取得する機器開発・方法論構築を推進することとした。このことにより次年度以降に本機器から生成される画像を用いて発展的に人工知能、機械学習手法による照射が検討できる。

最終的に実時間画像誘導陽子線治療時の透視画像データ、治療ログファイルを用いることにより 2 方向の治療中透視画像動画から、特徴点近傍のみを抽出した画像を作成し、この画像を用いて所定の治療放射線制御が可能かどうかシミュレーションを行うソフトウェア環境を構築することとした。実質的に MRI を用いた前立腺の尿道を中心とした特徴点のデータ抽出、可視化を成果として発表するなど、より患者負担の少ない放射線治療の実現に向けて必要な基礎的理論を構築、実証を行った。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Nomura Yusuke, Xu Qiong, Shirato Hiroki, Shimizu Shinichi, Xing Lei	4. 巻 46
2. 論文標題 Projection domain scatter correction for cone beam computed tomography using a residual convolutional neural network	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 3142 ~ 3155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.13583	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nomura Yusuke, Xu Qiong, Peng Hao, Takao Seishin, Shimizu Shinichi, Xing Lei, Shirato Hiroki	4. 巻 47
2. 論文標題 Modified fast adaptive scatter kernel superposition (mfASKS) correction and its dosimetric impact on CBCT based proton therapy dose calculation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 190 ~ 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.13878	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Uchinami Yusuke, Suzuki Ryusuke, Katoh Norio, Taguchi Hiroshi, Yasuda Koichi, Miyamoto Naoki, Ito Yoichi M., Shimizu Shinichi, Shirato Hiroki	4. 巻 20
2. 論文標題 Impact of organ motion on volumetric and dosimetric parameters in stomach lymphomas treated with intensity modulated radiotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 78 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.12681	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Miyamoto Naoki, Maeda Kenichiro, Abo Daisuke, Morita Ryo, Takao Seishin, Matsuura Taeko, Katoh Norio, Umegaki Kikuo, Shimizu Shinichi, Shirato Hiroki	4. 巻 65
2. 論文標題 Quantitative evaluation of image recognition performance of fiducial markers in real-time tumor-tracking radiation therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 33 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2019.08.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wu Ping-Hsiu, Onodera Yasuhito, Recuenco Frances C., Giaccia Amato J., Le Quynh-Thu, Shimizu Shinichi, Shirato Hiroki, Nam Jin-Min	4. 巻 11
2. 論文標題 Lambda-Carrageenan Enhances the Effects of Radiation Therapy in Cancer Treatment by Suppressing Cancer Cell Invasion and Metastasis through Racgap1 Inhibition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1192 ~ 1192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11081192	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kwon Jihun, Rajamahendiran Rajalekha M., Virani Needa A., Kunjachan Sijumon, Snay Erin, Harlacher Max, Myronakis Marios, Shimizu Shinichi, Shirato Hiroki, Czernuszewicz Tomasz J., Gessner Ryan, Berbeco Ross	4. 巻 46
2. 論文標題 Use of 3-D Contrast-Enhanced Ultrasound to Evaluate Tumor Microvasculature After Nanoparticle-Mediated Modulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ultrasound in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 369 ~ 376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.09.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirayama Shusuke, Matsuura Taeko, Yasuda Koichi, Takao Seishin, Fujii Takaaki, Miyamoto Naoki, Umegaki Kikuo, Shimizu Shinichi	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 Difference in LET based biological doses between IMPT optimization techniques: Robust and PTV based optimizations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.12844	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirayama Shusuke, Matsuura Taeko, Ueda Hideaki, Fujii Yusuke, Fujii Takaaki, Takao Seishin, Miyamoto Naoki, Shimizu Shinichi, Fujimoto Rintaro, Umegaki Kikuo, Shirato Hiroki	4. 巻 45
2. 論文標題 An analytical dose averaged LETcalculation algorithm considering the off axis LET enhancement by secondary protons for spot scanning proton therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 3404 ~ 3416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.12991	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hoshina Rika, Matsuura Taeko, Umegaki Kikuo, Shimizu Shinichi	4. 巻 8
2. 論文標題 A Literature Review of Proton Beam Therapy for Prostate Cancer in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 48 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8010048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Journy N, Indelicato DJ, Withrow DR, Akimoto T, Alapetite C, Araya M, Chang A, Chang JH, Chon B, Confer ME, Demizu Y, Dendale R, Doyen J, Ermoian R, Gurtner K, Hill-Kayser C, Iwata H, Kim JY, Kwok Y, ... Shimizu S...	4. 巻 132
2. 論文標題 Patterns of proton therapy use in pediatric cancer management in 2016: An international survey	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology	6. 最初と最後の頁 155 ~ 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2018.10.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 清水 伸一
2. 発表標題 陽子線治療の現在・これから
3. 学会等名 第48回放射線による制癌シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 伸一
2. 発表標題 Overview about clinical indications of moving targets-state of the art photon and proton treatment
3. 学会等名 Visiting Professor Talk at Mayo Clinic (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 伸一
2. 発表標題 高リスク前立に対する陽子線治療・現状と可能性
3. 学会等名 日本泌尿器腫瘍学会第5回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉村 高明
2. 発表標題 Quantitative analysis of treatment process flow using real-time-image gated-spot-scanning proton-beam delivery log system
3. 学会等名 58th Annual Meeting for the Particle Therapy Co-operative Group (PTCOG) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 伸一
2. 発表標題 Prospective data registration in proton beam therapy nation-wide evaluation trial (PROTON-NET) using unified treatment protocols with central and onsite monitoring
3. 学会等名 Particle Therapy Co-Operative Group58(PTCOG) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 伸一
2. 発表標題 Four-dimensional Radiation Oncology, Real-time-image Guided Radiation therapy
3. 学会等名 The 6th GI-CoRE Summer School for Medical Physics 2019 and Hokkaido Summer Institute 2019 -Medical Physics School (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水伸一
2. 発表標題 スポットスキャニング陽子線治療における照射中線量分布モニタリング技術の開発
3. 学会等名 第83回日本核医学会北日本地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水 伸一
2. 発表標題 ハイリスク前立腺がんに対する強度変調放射線治療・陽子線治療・現状と可能性
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水 伸一
2. 発表標題 Clinical application of gated X-ray and particle beam therapy using real-time images
3. 学会等名 The 6th Taiwan-Japan Radiation Oncology Symposium (TJR0S)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水 伸一
2. 発表標題 Four-dimensional Radiation Oncology, Real-time-image Guided Radiotherapy
3. 学会等名 The 2nd GI-CoRE GSQ, GSB, & IGM JOINT SYMPOSIUM（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 清水 伸一
2. 発表標題 Analysis of Beam Delivery Times and Dose Rates for the Treatment of Mobile Tumors Using Real Time Image Gated Spot-Scanning Proton Beam Therapy
3. 学会等名 ASTRO (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水 伸一
2. 発表標題 実時間画像誘導技術と放射線治療
3. 学会等名 第55回生態応用科学研究セミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水 伸一
2. 発表標題 Four-year treatment experience and efficiency with real timeimagegated proton therapy (RGPT) and IGRT system
3. 学会等名 MD AndersonStanford Conference(post-ASTRO meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水 伸一
2. 発表標題 Overview about clinical indications of moving targets - state of the art photon and proton treatment
3. 学会等名 4D Treatment Workshop for Particle Therapy (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本 孝之
2. 発表標題 Dosimetric and beam delivery time analysis of pediatric intensity-modulated spot-scanning craniospinal proton irradiation with or without anterior vertebral body sparing
3. 学会等名 57th Annual Meeting for the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) and the 5th Annual Meeting of PTCOG (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本 直樹
2. 発表標題 Real-Time Volumetric Image Generation with CT Image Deformation Driven by Displacement of Internal Fiducial
3. 学会等名 2018 AAPM Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本 直樹
2. 発表標題 Real-time volumetric image generation with CT image deformation driven by displacement of internal fiducial markers
3. 学会等名 第116回日本医学物理学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉村 高明
2. 発表標題 北海道大学病院における強度変調陽子線治療(IMPT)の経験
3. 学会等名 第15回日本粒子線治療臨床研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉村 高明
2. 発表標題 Big Data Analysis of Treatment Process Time for the Real-time-image Gated-spot-scanning Proton-beam Therapy (RGPT) System
3. 学会等名 The 60th Annual meeting for American Society for Radiation Oncology (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 動体追跡装置とそれを備えた放射線治療システム、プログラム、および動体の追跡方法	発明者 清水伸一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-056069	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 粒子線治療システム	発明者 清水 伸一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、P2019-187993A	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 放射線照射計画装置、臨床判断支援装置およびプログラム	発明者 清水 伸一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、W02018/116354	取得年 2019年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	宮本 直樹 (Miyamoto Naoki) (00552879)	北海道大学・工学研究院・准教授  (10101)	
研究分担者	高尾 聖心 (Takao Seishin) (10614216)	北海道大学・大学病院・助教  (10101)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	梅垣 菊男 (Umegaki Kikuo)  (40643193)	北海道大学・工学研究院・特任教授  (10101)	
研究分担者	橋本 孝之 (Hashimoto Takayuki)  (60400678)	北海道大学・医学研究院・准教授  (10101)	
研究分担者	木下 留美子 (Kinoshtia Rumiko)  (70507582)	北海道大学・大学病院・助教  (10101)	
研究分担者	吉村 高明 (Yoshimura Takaaki)  (70807742)	北海道大学・保健科学研究院・助教  (10101)	
研究分担者	西岡 健太郎 (Nishioka Kentaro)  (80463743)	北海道大学・医学研究院・助教  (10101)	
研究分担者	加藤 徳雄 (Katoh Norio)  (80572495)	北海道大学・医学研究院・准教授  (10101)	
研究分担者	田口 大志 (Taguchi Hiroshi)  (90374454)	北海道大学・大学病院・助教  (10101)	
研究分担者	松浦 妙子 (Matsuura Taeko)  (90590266)	北海道大学・工学研究院・准教授  (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------