

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15630

研究課題名(和文)腫瘍動態に頑強な四次元放射線治療システムの開発

研究課題名(英文)Development of high-robust four-dimensional radiotherapy system for respiration-induced tumor motion

研究代表者

椋本 宜学 (Mukumoto, Nobutaka)

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号：50736618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：強度変調放射線治療では、腫瘍動態下において意図せぬ線量が投与される危険性がある。本研究では、四次元線量評価を可能とするシステムを用いて、腫瘍と治療装置の動態下における線量誤差が、処方線量、Arc数の増加に伴い分散されることで、実投与線量分布への影響が小さくなることを明らかにした。臨床導入した新たな最適化モデルにより回転型強度変調放射線治療の照射野形状を単純化することで、治療計画の品質を大きく低下させることなく呼吸による腫瘍動態に頑強な計画が立案可能であることを明らかにした。欧州放射線腫瘍学会の医学物理Workshopを通じて治療計画の質と複雑性、頑強性に関する実情調査と提言書の作成に貢献した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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強度変調放射線治療では、腫瘍動態下において意図せぬ過大線量や過小線量が投与される危険性がある。本研究は、腫瘍動態下における線量分布の不確定性を明らかにすること、および腫瘍動態に頑強な四次元治療計画法を開発することを目的とした。難治性の胸腹部腫瘍に対しては強度変調放射線治療の恩恵が大きいが、線量の不確かさを危惧して臨床適応が進んでこなかった。本研究により四次元放射線治療の頑強性が向上し、治療の質が向上することで治療成績への貢献が期待される。また、国際協力を経た最新の研究成果の社会還元は重要な活動である。

研究成果の概要(英文)：Dose distribution using volumetric-modulated arc therapy will be changed due to the respiratory motion. By using the novel four-dimensional dose calculation system, it was revealed that the dose uncertainty could be decreased by increasing the prescribed dose and arc number. By using the novel optimization model with simplified aperture shape algorithm, it was revealed that the dose uncertainty could be decreased by using the simplified aperture while plan quality did not so much change. I contributed for the survey and white paper for the plan quality, complexity, and robustness via the Medical Physics Workshop in European Society for Radiotherapy and Oncology.

研究分野：医学物理学・放射線技術学

キーワード：高精度放射線治療 呼吸性移動 Interplay効果 医学物理 放射線治療 VMAT 頑強性 単純化

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

放射線治療の照射技術が革新的な進歩を遂げる一方、患者体内の腫瘍動態による位置の不確定性は照射精度を著しく低下させる要因となる¹⁾。難治性である肺癌、膵臓癌をはじめとする胸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⁾。また、肺癌や肝臓癌等に対する体幹部定位放射線治療では、照射範囲を腫瘍に限局して高線量を投与することで高い腫瘍の制御率を実現しているが、近年、さらなる制御率向上のために、線量増加が求められている。また、膵臓癌においては周囲を放射線感受性の高い正常組織に囲まれているため、通常の放射線治療では腫瘍に十分な線量が投与できない問題がある。強度変調放射線治療は、様々な方向から極小照射野を複雑に組み合わせることで、患者体内に任意の線量を分布させる照射技術であり、その性質から高い照射精度が要求される(図1)。

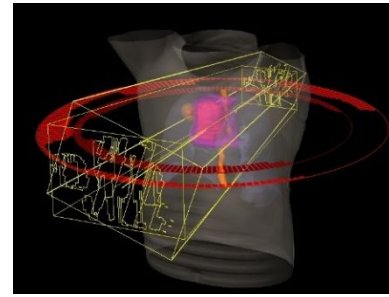


図1. 回転型強度変調放射線治療の照射野の一例。複雑な形状の照射野を組み合わせることで腫瘍/正常組織間の線量差の大きい線量分布を実現する。

強度変調放射線治療では時系列的に不均一に放射線が照射されるため、ある瞬間において腫瘍内では照射部と非照射部が存在する。腫瘍の非照射部に対しては、異なる方向や異なる照射門から補うことで、最終的に腫瘍に対して均一な線量が投与されるよう計画されるが、照射されるタイミングが異なるため、腫瘍が呼吸性移動を伴う場合は静止状態では照射されるはずの理想的な線量分布が実現不可能となる。腫瘍の呼吸性移動が10mm以上ある場合には、腹部圧迫、息止め、呼吸同期、動体追尾等の呼吸性移動対策が必要とされるが^{1,3)}、専用の治療装置・外部装置の必要性や、年齢、呼吸機能や患者状態等が要因で、呼吸性移動対策が実施不可能な患者が多く存在する。特に呼吸機能の低い高齢者等では、その必要性の高さにも関わらず適応外になってしまう事例が多い。

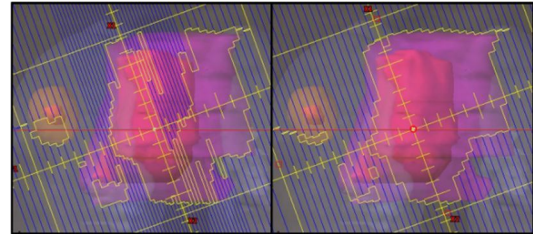


図2. MLC高詳細化による照射野複雑性への影響。2.5mm幅MLC(左図)、5mm幅MLC(右図)による肺癌に対する回転型強度変調放射線治療の照射野の一例。高詳細MLCにより照射野の複雑性が向上。

強度変調放射線治療における腫瘍動態が問題視され始めた頃に比べ⁴⁾、照射野を整形するMLCが高詳細化されたこと(図2)、患者の負担軽減・腫瘍制御率の向上を目的として分割回数を減らした定位放射線治療の臨床的意義が高まったことにより、腫瘍動体が線量分布に与える影響を定量的に明らかにし、それを低減する四次元放射線治療システムが求められている。

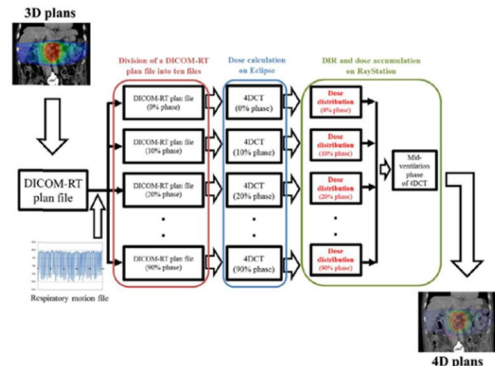
2. 研究の目的

本研究では、照射時に特殊な治療装置や外部装置を用いることなく、腫瘍動体に頑強な四次元放射線治療システムを確立することである。既存の静止状態を想定した治療計画装置では考慮できていない、腫瘍の動体と治療装置の動体による照射位置の照準誤差が線量分布に与える影響を定量的に明らかにし、それを低減するシステムを構築することで、治療計画時に推定された患者体内線量分布と動態下で実投与される線量分布間の乖離を低減する。

3. 研究の方法

(1) 腫瘍の動体と治療装置の動体による照射誤差が線量分布に与える影響の定量評価

回転型の強度変調放射線治療において、患者固有の呼吸波を基に3Dの治療計画に時間軸を導入することで4DCTの位相画像に対応した治療装置の出力と照射角度、照射野形状の情報を分離した。得られた各位相画像上での4D実投与線量分布を变形位置合わせ技術を利用して基準位相画像に合算した(図3)。



回転型強度変調放射線治療を用いて定位放射線治療を施行した肺癌患者10例における腫瘍線量の動的評価、および回転型強度変調放射線治療を施行した膵臓癌患者11例における臨床標的線量およびリスク臓器線量の動的評価を実施した。

4D線量分布の動的評価では、回転型強度変調放射線治療において、処方線量およびarc数、初期位相が線量分布の不確かさに与える影響を評価した。

図3. 4D線量分布評価システムの概要。回転型強度変調放射線治療の計画情報から患者呼吸波を基に分離、变形位置合わせ技術を用いて合算。

(2)腫瘍動体に頑強な四次元放射線治療システムの確立

動的に照射野形状を変化させる回転型強度変調放射線治療において、複雑に組み合わせられる極小照射野を単純化することで、腫瘍動体に頑強な治療計画を作成した。得られた治療計画の品質（線量分布の評価指標）の変動、ならびに動態下での腫瘍の線量分布変化を動体ファントムならびにフィルムを用いて評価した。

4. 研究成果

(1)腫瘍の動体と治療装置の動体による照射誤差が線量分布に与える影響の定量評価

肺癌患者に対する回転型強度変調放射線治療では、処方線量、arc 数ごとが増大することで照射時間が延長する。肺癌患者の回転型強度変調放射線治療における動態下の線量不確かさは、照射中の呼吸数が増大することで各位相における MU 値のばらつきが減少し、腫瘍の平均線量のばらつきも低減されることを明らかにした⁵⁾ (図 4)。

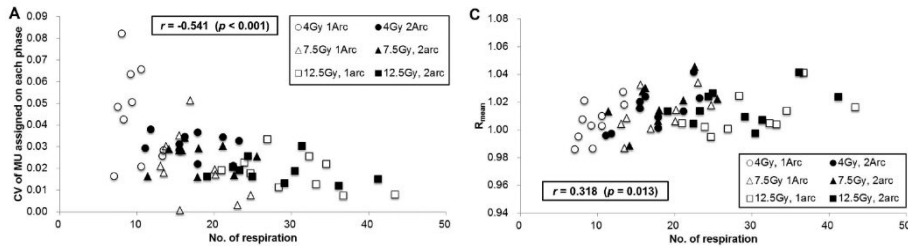


図 4. 肺癌回転型強度変調放射線治療における呼吸数と 4D 線量分布変化。A: 各位相における MU のばらつき。B: 腫瘍平均線量変化

膵臓癌患者に対する回転型強度変調放射線治療では、臨床標的の線量分布の不確かさは患者呼吸波およびその初期位相を考慮することで 4D 線量評価可能であることを示した⁶⁾。臨床標的の線量不確かさは 1 arc の計画で $\pm 1.0\%$ 、2 arc の計画で $\pm 0.2\%$ であり、1 arc の計画では初期位相の違いにより各位相の MU 値がばらつき、線量分布の不確かさに変化があることが明らかになった ($p < 0.05$)。一方で、リスク臓器の線量は初期位相の違いが観測されず、1 arc の計画で $\pm 0.5\%$ 、2 arc の計画で $\pm 0.9\%$ の変動であった (図 5)。

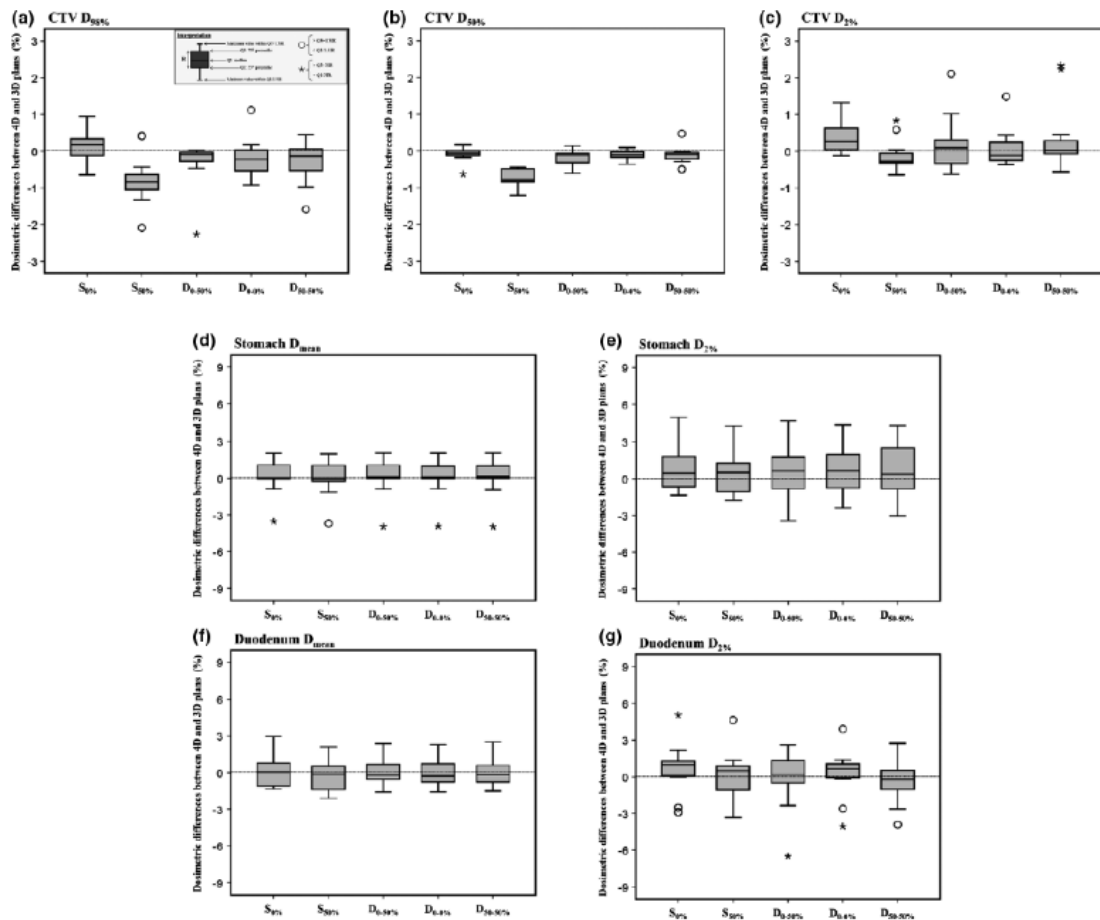


図 5. 膵臓癌回転型強度変調放射線治療における arc 数と初期位相の違いによる臨床標的およびリスク臓器の 4D 線量分布変化。

(2)腫瘍動体に頑強な四次元放射線治療システムの確立

回転型強度変調放射線治療における呼吸動態への頑強性向上のため、照射野形状を単純化する新たなシステムを臨床導入した。照射野形状の単純化は同一線量分布を得るために必要な MU 値の変化で評価することが可能である。最適化の過程で照射野形状の単純化を図ることにより、MU 値が低減する一方、照射野形状単純化は強度が強すぎると治療計画の品質の低下（治療計画上の線量分布の悪化）を引き起こすことが明らかになった（図 6）。低度の単純化であれば治療計画の質には影響を及ぼさず、腫瘍動態に対する頑強性が向上することを明らかにした（図 7）。

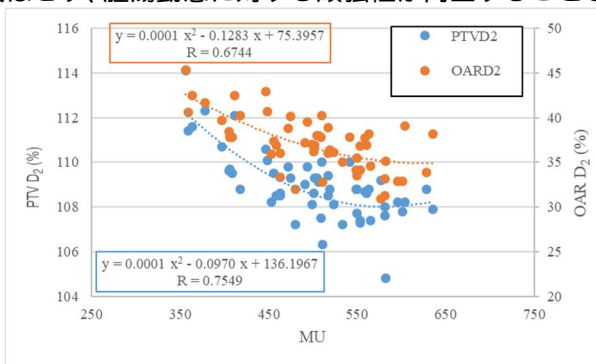


図 6. 回転型強度変調放射線治療における照射野形状単純化による MU 値の変化と治療計画の品質の変化。照射野形状を単純化すると MU 値が低下するが、低度の単純化であれば治療計画の品質（D95 処方における標的およびリスク臓器の最大線量）は大きく変化しない。高度の単純化では MU 値が大きく低下し、治療計画の品質も二次関数的に低下する。

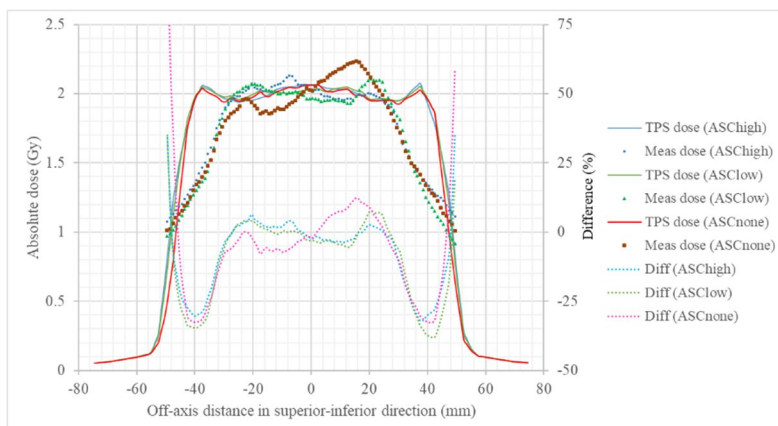


図 7. 動態下での線量分布検証結果。6cm φ の腫瘍内にて、動態下では Interplay 効果による 5% を超える線量増減が観測される（ASCnone）。一方で、照射野形状の単純化により腫瘍内の線量分布変化は低減することが明らかになった（ASClow, ASChigh）。

本研究成果は 3rd ESTRO Physics workshop: Science in development の Plan Quality assessment: dose distribution metrics and robustness にて報告し、高い評価を得た。ESTRO Physics workshop は、特定の研究課題に関して世界中から少数の研究者を集めて最先端の研究成果を報告し合い、その成果と現状の課題に関してひざを突き合わせて討論することで新たな成果を生み出すことを目的としている。Workshop を通じて治療計画の質と複雑性、頑強性に関して、実情調査の実施と提言書を作成することが決定し、本研究代表者も調査項目の内容決定に関与する 15 人のうちの 1 人として、また提言書作成に関与する 6 人のうちの 1 人として貢献した。

<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. 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.
4. T. Bortfeld, S.B. Jiang, E. Rietzel, “Effects of motion on the total dose distribution,” *Semin Radiat Oncol*, 14, 41–51 (2004).
5. Shintani T, Mukumoto N, *et al.*, “Investigation of 4D dose in volumetric modulated arc therapy-based stereotactic body radiation therapy: does fractional dose or number of arcs matter?,” *J Radiat Res*, 61, 325–331 (2020).
6. Sasaki M, Mukumoto N, *et al.*, “Variation in accumulated dose of volumetric modulated arc therapy for pancreatic cancer due to different beam starting phases,” *J Appl Clin Med Phys*, 20, 118–126 (2019)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shintani Takashi, Nakamura Mitsuhiro, Matsuo Yukinori, Miyabe Yuki, Mukumoto Nobutaka, Mitsuyoshi Takamasa, Iizuka Yusuke, Mizowaki Takashi	4. 巻 61
2. 論文標題 Investigation of 4D dose in volumetric modulated arc therapy-based stereotactic body radiation therapy: does fractional dose or number of arcs matter?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 325 ~ 334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrz103	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 Sasaki Makoto, Nakamura Mitsuhiro, Mukumoto Nobutaka, Goto Yoko, Ishihara Yoshitomo, Nakata Manabu, Sugimoto Naozo, Mizowaki Takashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Variation in accumulated dose of volumetric modulated arc therapy for pancreatic cancer due to different beam starting phases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 118 ~ 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.12720	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Nobutaka Mukumoto
2. 発表標題 Robustness of dose distribution for intra- and inter-fractional motion
3. 学会等名 3rd ESTRO Physics workshop: Science in development (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobutaka Mukumoto, Mitsuhiro Nakamura, and Takashi Mizowaki
2. 発表標題 Improvement of the robustness to the interplay effect due to respiratory-induced tumor motion in VMAT using MLC aperture shape smoothing
3. 学会等名 第119回日本医学物理学学会学術大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----