

令和 3 年 8 月 26 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17226

研究課題名（和文）肺癌に対する粒子線の深吸気息止め照射の頑健性と有効な方法を探る

研究課題名（英文）Examination of the deep inspiration breath-hold technique for lung cancer particle therapy.

研究代表者

入江 大介（Irie, Daisuke）

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50795888

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：X線による深吸気息止め照射を行った肺癌症例について、陽子線の線量分布をシミュレートした。腫瘍が存在する範囲、すなわち標的のうち処方線量の95%以上の線量が投与された体積の割合（% D95）を解析したところ中央値で96.0%（幅：85.4-99.6%）であった。その他、本研究の結果から深吸気息止めの再現性と陽子線治療に及ぼす影響の一端が示された。これらデータをさらに解析することで肺癌に対する深吸気息止めの陽子線治療の頑健性向上につながると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者らのこれまでの研究により、肺癌に対する粒子線治療では僅かな体型の変化や腫瘍の位置の変化により線量分布が影響を受け、標的への線量が低下しうることが示されていた。このような変化の大きな原因の一つである呼吸性移動に対し、深吸気息止め照射を行うことでこれを抑えようとするアイデアがある。本研究の結果から安全に粒子線の深吸気息止め照射を行うための基礎的なデータが得られた。この結果から粒子線の深吸気息止め照射のための方法論が進展することで、肺癌をはじめとした疾患に対しより精度の高い粒子線治療が可能になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Dose distributions of proton beams were simulated for lung cancer patients who underwent deep inhalation breath-hold irradiation with X-rays. The analysis of the percentage of the volume of the target, the area where the tumor exists, that received more than 95% of the prescribed dose (%D95) showed a median of 96.0% (range: 85.4-99.6%). The results of this study, including other results, show the reproducibility of deep inspiration breath-hold and some of its effects on proton therapy. Further analysis of these data will help to improve the robustness of proton therapy with deep inhalation breath-hold for lung cancer.

研究分野：放射線治療

キーワード：粒子線治療 肺癌 深吸気息止め照射 頑健性

1. 研究開始当初の背景

放射線治療の中でも最先端の技術の1つである粒子線治療は良好な線量集中性を誇り、標的に線量を投与しつつ、周囲の正常組織への線量は低減できるという優位性を持っている。特に肺癌に対しては、標的周囲の正常肺への余剰線量を抑えつつ標的に線量を投与することが可能なことから、有害事象を減らしつつ治療効果を挙げられるとして注目を集めている。しかし、粒子線治療はその物理特性ゆえに様々な要因からその線量分布が影響を受けることに注意が必要である。そのため、粒子線治療がそのような要因を乗り越えて標的に安全に十分な線量投与を行えるかどうかの研究、すなわち粒子線治療の頑健性についての研究が世界中で盛んになっている。

申請者らは2016年にI期肺癌に対する重粒子線治療において、日々の体内の解剖学的な変化が線量分布に大きな影響を与えうることを報告した(1)。この研究により人間の体内では毎回の治療ごとに胸壁などのビーム飛程上の解剖学的な変化や、腫瘍の変位を生じうること、そしてそれが高精度な粒子線治療では時に重大な誤差につながり得ることが示された。続いて申請者らは、同じくI期肺癌に対する重粒子線治療において肺内に経気管支的に留置した金属マーカーの変位量を測定することによって腫瘍の位置を照合する手法の有効性を解析した(2)。その結果からは肺内留置マーカーを用いて位置照合を行っても、12.5%の照射野では標的への重大な線量低下をきたすことが示された。以上の申請者らの研究により、肺癌に対する粒子線治療では胸壁などのビーム飛程上の解剖学的な変化や腫瘍の変位により線量分布が影響を受け、標的への線量低下を招きうることを示された。

一方で、肺癌に対する粒子線治療においては腫瘍の呼吸性移動の問題を克服するため、呼吸同期下に照射が行われている。ただし、この呼吸同期下照射では標的の拡大による周囲正常組織への余剰線量の増加や照射時間の延長による患者への負担と体動によるエラーの発生のリスクといったデメリットを抱えている。これらは周囲正常組織への余剰線量が低減できるという粒子線のメリットを損ねると同時に、微小な位置のずれによっても標的への線量が低下するという粒子線のデメリットと協働する危険性がある。

そこで、呼吸移動に対するその他の対策として息止め照射が挙げられる。これは照射の際に自発的に呼吸を止めることで呼吸移動を抑える方法である。しかし、前述のように肺癌に対する重粒子線治療では些細な解剖学的な変化により標的への線量が低下しうること、息止めによる胸壁や腫瘍の位置の再現性が不明であることなどを踏まえると、粒子線における深吸気息止め照射の頑健性を検証する必要がある。

肺癌に対する陽子線の息止め照射についてほぼ唯一と言える報告として、Gorgisyan Jらが進行肺癌症例に対してペンシルビームスキニング法(PBS法)での強度変調陽子線治療を深吸気息止め条件下でシミュレートしたというものがある(3)。しかし、この研究は照射に時間のかかるPBS法を想定しての解析であること、PBS法による強度変調陽子線治療を想定しているため線量分布が通常の陽子線治療と違うこと、標的マージンは全ての症例に対して固定の数値で設定されており、症例毎の最適な方法論が模索されていないなどの問題がある。対して本研究では、パッシブ法での陽子線照射を想定している。パッシブ法はPBS法に比べると標的の近位側への余剰線量が多くなるというデメリットがあり、日本国外の粒子線治療施設ではPBS法が多く採用されている。しかしパッシブ法は側方散乱が少ないという点に加え、照射時間が7秒程度と短いというメリットがあることから息止め照射との相性は良い。現時点ではPBS法での息止め照射は広く可能という状況ではないことから、肺癌に対する息止め陽子線治療の現実的な臨床への応用のために、パッシブ法での検証・解析が求められる。

2. 研究の目的

本研究の目的は以下の2つである。

(1) 肺癌に対する粒子線治療において、深吸気息止め照射を行なった場合に線量分布がどの程度保たれるか、標的への線量投与がどの程度頑健に行われるかを明らかにすること。

(2) 肺癌に対する粒子線治療において、深吸気息止め照射の有効な方法論を確立すること。

3. 研究の方法

X線による深吸気息止め照射を行った肺癌症例4例について、同日に撮影台に乗ったまま2回連続して撮影した胸部の深吸気息止め治療計画CT画像(再現性を踏まえ、より腫瘍が頭側にあるものをCT1、もう一方をCT2とする)と、治療計画CT撮影から14日以内に撮影された治療寝台上コーンビームCT画像(CBCT)から成るCT画像セット、延べ6セットの解析を行った。放射線治療計画ソフトウェアであるEclipse(Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA)上にCT1、CT2、CBCTの画像をそれぞれ取り込み、それぞれの画像同士を椎体の位置を基準にしてソフトウェア上で位置照合し統合した。統合した画像上でCT1とCT2の間の腫瘍の変位量及びCT1とCBCTの間の腫瘍の変位量をEclipseの測定機能を用いて測定した。

次に放射線治療計画支援ソフトウェアであるvelocity(Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA, USA)を用いてCT1の画像をCBCTにdeformable image matchingし、CT1の画質のま

ま CBCT を再現した画像(CBCT-reproduction image: CRI)を作成した(図1参照)。次にEclipse上でCT1を用いて陽子線の治療計画を作成した。なお、陽子線のビームデータは高井病院(奈良県天理市)の測定データを用いた。そうして作成された治療計画をCRI上に移して線量分布を再計算し、陽子線の深吸気息止め照射の線量分布をシミュレートした。こうして得られたパラメータの中から、臨床標的体積のうち処方線量の95%以上の線量が投与された体積の割合(%D95)を解析した。

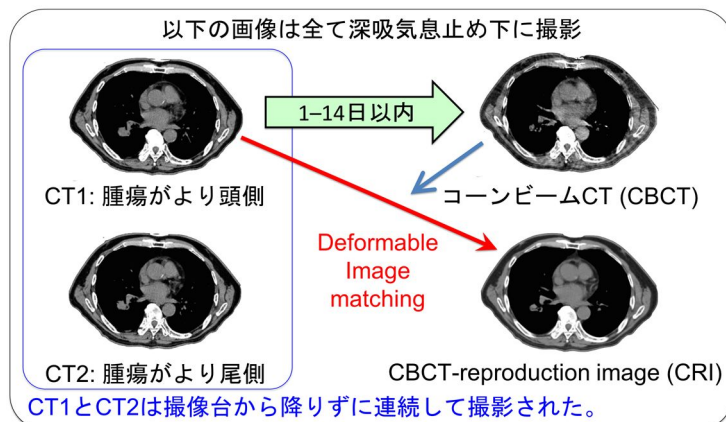


図1：本研究での画像の取得とCBCT-reproduction imageの作成方法の模式図

4. 研究成果

CT1とCT2の間の腫瘍の変位量を解析したところ、中央値で2.9 mm (幅:0.7-5.8 mm)であった。また、CT1とCBCTの間の腫瘍の変位量を解析したところ、中央値で3.4 mm (幅:0.6-8.3 mm)であった。両者の変位量の間に相関関係は見出されなかった($r^2 = 0.0566$)。

%D95を解析した結果、CT1では中央値で98.0% (幅:92.1-99.7%)、CRIでは中央値で96.0% (幅:85.4-99.6%)であった。

これら結果から、深吸気息止めの際の腫瘍の位置の再現性は事前評価が難しい可能性が示された。一方で、本研究で得られた深吸気息止めの精度においては臨床標的体積への目立った線量低下は見られなかった。以上により、肺癌に対しての陽子線での深吸気息止め照射による標的への線量投与について、一定の頑健性が担保され得ることが示された。本研究の限界として、解析したセット数が少ないことがあり、そのため深吸気息止め照射の有効性を本格的に論じるならば、さらに症例数を増やした上での追加研究が望まれる。しかし、パッシブビーム法での陽子線照射において深吸気息止め照射が有効な方法たり得ることを世界で初めて示した点が本研究の大きな成果であると言える。本研究を足掛かりに、パッシブ法での陽子線治療による現実的かつ安全な治療が推進されることが期待される。

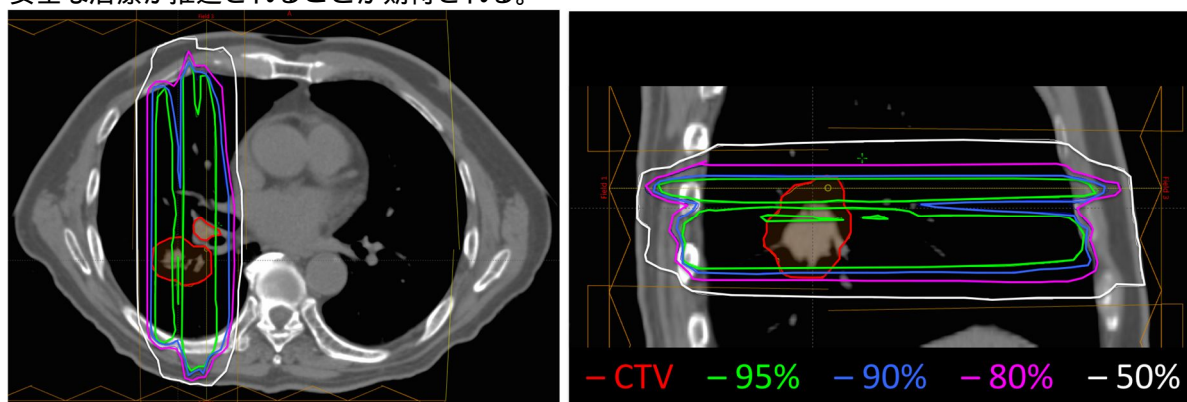


図2：本研究においてシミュレートされた陽子線深吸気息止め照射法での線量分布の一例

<引用文献>

- (1) Irie D, Saitoh JI, Shirai K, et al.: Verification of dose distribution in carbon ion radiation therapy for stage I lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 96(5): 1117-1123, 2016.
- (2) Shiba S, Saitoh JI, Irie D, et al.: Potential Pitfalls of a Fiducial Marker-matching Technique in Carbon-ion Radiotherapy for Lung Cancer. Anticancer Res., 37: 5673-5680, 2017.
- (3) Gorgisyan J, Munck Af Rosenschold P, Perrin R, et al.: Feasibility of Pencil Beam Scanned Intensity Modulated Proton Therapy in Breath-hold for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 99(5): 1121-1128, 2017

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

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

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
---------	---------