

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：84409

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17285

研究課題名（和文）Dual energy CTを用いた造影剤併用多時相4次元撮影技術開発と臨床応用

研究課題名（英文）Development of dual-phase contrast-enhanced dual-energy computed tomography

研究代表者

大平 新吾（Ohira, Shingo）

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター（研究所）・その他部局等・放射線腫瘍科技師

研究者番号：50792694

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：Dual-energy computed tomography (DECT)を膵臓癌・肝臓癌の放射線治療に応用することで、従来のCT画像よりも明瞭に腫瘍を描出し放射線治療の精度を向上させた。また、正常組織のヨードの取り込み量を定量的に測定することで、臓器の機能画像を生成した。高機能領域を極限まで温存する、新たな放射線治療戦略の道が開けた。さらに、四次元DECTを複数の造影相で撮像することを可能とし、自由呼吸下での呼吸性移動量の評価の精度を向上させた。いずれの成果も難治性である膵臓癌・肝臓癌に対する放射線治療において、有害事象の低減と治療効果の向上に貢献できると考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DECTの放射線治療への応用は未だほとんど探求されていない領域である。難治性癌の代表格である膵臓癌・肝臓癌に対して、DECTは腫瘍の描出能を向上し、機能画像に基づいた新たな治療計画を可能とした。これらの成果に加え、多時相四次元CTはこれまで報告がなく、学術的意義は大きい。さらに、本研究の成果は膵臓癌・肝臓癌の放射線治療において、有害事象の低減・治療成績向上に寄与できる可能性があるため社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：Dual-energy computed tomography (DECT) was applied for pancreatic and liver cancer radiotherapy. The virtual monochromatic images derived from DECT improved the image quality for target delineation. Moreover, the iodine density map could serve as the functional image, and the functional image based volumetric modulated radiotherapy formed a new treatment approach. The dual-phase four-dimensional DECT could evaluate the magnitude of respiratory motion at different phases. We believe that these results contribute for reducing radiation induced side effect and improving treatment outcome for patients with pancreatic and liver cancers.

研究分野：医学物理学

キーワード：Dual energy CT pancreatic cancer liver cancer radiotherapy functional image VMI

1. 研究開始当初の背景

放射線治療技術によって、腫瘍への高線量投与と、正常組織への線量低減の両方を達成できる回転型強度放射線治療(**volumetric modulated arc therapy; VMAT**)が臨床現場で利用可能となった。局所制御率と有害事象の低減が期待できるが、**VMAT** のピンポイント照射では、ターゲットの位置や大きさ、呼吸性移動量まで正確に把握しなければ、放射線照射範囲が過大または過少となり、期待する治療効果が得られないばかりか、予期しない有害事象が発生する可能性がある。

膵臓癌・肝臓癌はわが国におけるがんによる死亡者数のそれぞれ第 4 位、第 5 位の難治性癌であり、満足のいく治療成績をおさめられていない。膵臓・肝臓周囲には放射線感受性の高い臓器(胃や十二指腸など)が多数存在するため、放射線治療の果たす役割は限定的であったが、近年の技術革新により、腫瘍に対しての高線量投与と正常組織への線量低減の両方を遵守する高精度放射線治療が可能となった。

Dual-energy computed tomography (DECT)は 2 種類の異なるエネルギーの X 線を利用することで、腫瘍の描出能を向上させる仮想単色 X 線画像(**virtual monochromatic image; VMI**)など様々な画像を生成することができる。**DECT** によって生成されるヨード密度画像は腫瘍や正常組織に取り込まれるヨード量を定量的に評価することができるため、従来の **CT** 画像では得られなかった生理的情報を取得できる。腫瘍の位置・大きさ・呼吸性移動量を従来の **CT** よりも正確に評価でき、生理的情報に基づいたこれまでにない放射線治療戦略をとれる可能性があり、**DECT** に基づいた高精度放射線治療が期待されている。

2. 研究の目的

膵臓癌・肝臓癌に対する放射線治療において、**DECT** に基づいた **VMAT** 実現することで、正常組織を極限まで温存し、腫瘍に対して高線量投与できる手法を開発する。

3. 研究の方法

- (1) 我々の先行研究によって、膵臓癌の腫瘍の位置・大きさ・呼吸性移動量を正確に評価するために造影 4 次元 **DCET (CE-4D-DECT)**を世界に先駆けて開発した。低エネルギーの **VMI** を生成することで、従来の **CT** 画像よりも明瞭に腫瘍を描出することに成功したが、ノイズが増加するという課題があった。そこで、逐次近似再構成法を **CE-4D-DECT** に応用することで、画質の向上を試みた。画質を客観的・主観的の両側面から評価した。
- (2) **CE-4D-DECT** の利用は膵臓癌症例に限られており、肝臓癌に対する応用は未だ試みられていない。肝臓癌門脈腫瘍栓症例に対して、**CE-4D-DECT** を応用し、画質の改善と呼吸性移動量評価が可能となるか検討した。
- (3) 造影剤注入後約 **120-140** 秒後の後期相において **DECT** を撮影することで、肝臓に取り込まれるヨード量を定量的に評価することで、線維化を可視化することが可能となる。**3** 次元的に線維化を可視化することで、肝機能の高い領域を特定し、極限まで高機能肝を温存した **VMAT** の新たな治療戦略を開発する。
- (4) 膵臓癌の周囲には胃や十二指腸など多数の危険臓器が位置するために、**VMAT** を施行するには高度な治療計画技術を必要とする。そのため、治療計画の経験年数によって、同一患者に対しても治療計画の質が異なってしまう。本研究では、人工知能を利用することで、治療計画者に依存せず、腫瘍に対して高線量を投与しつつ、可能な限り危険臓器への線量を低

減する学習モデルの開発を試みる。

- (5) **CE-4D-DECT** の撮影は膵腫瘍を明瞭に描出できる早期相一回のみに限られていた。しかし、膵腫瘍の呼吸性移動量は決して一定ではなく、同じ患者であっても、呼吸の仕方や撮影タイミングによって呼吸性移動量が変化する可能性がある。2つの時相での**CE-4D-DECT**撮影を可能とする、**Dual phase CE-4D-DECT (DP- CE-4D-DECT)**を開発する。

4. 研究成果

- (1) 図1に膵臓癌と膵実質における2種類の逐次近似再構成法(**ASiR**, **ASiR-V**)の使用強度による客観的評価の違いを示す。使用強度が高いほどノイズが減少し(図1-A, B)、結果としてコントラストノイズ比が増加した(図1-C, D)。2名の放射線腫瘍医による主観的評価では、**ASiR-V 50%**を使用した**CE-4D-DECT**が最も高いスコアを獲得した。

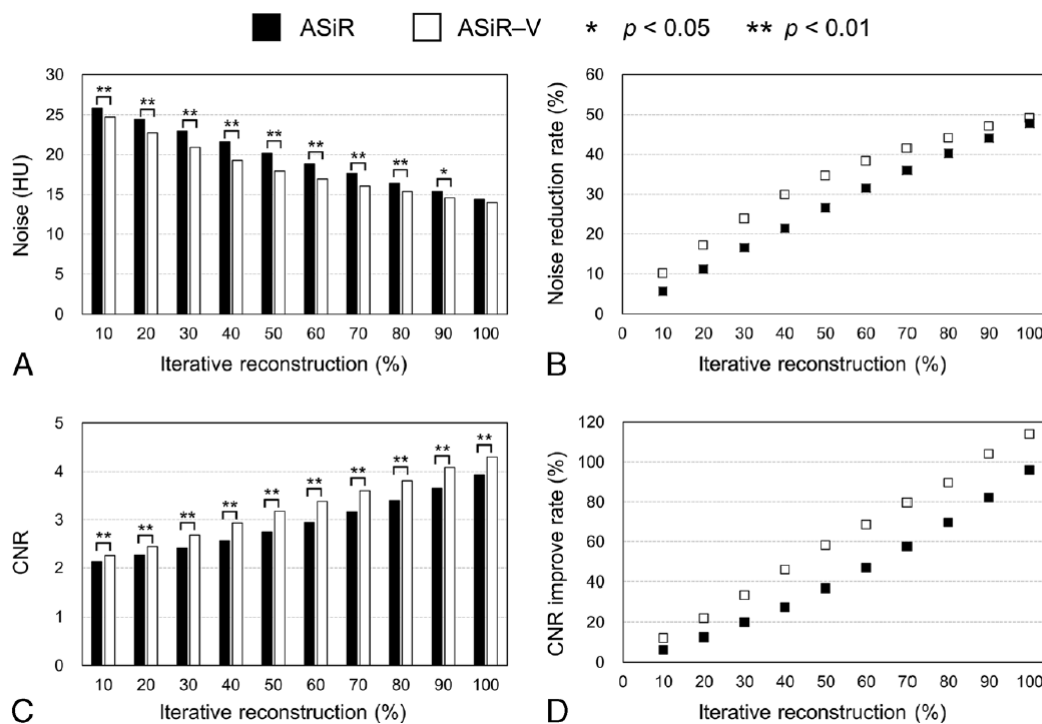


図1. 膵臓癌と膵実質における2種類の逐次近似再構成法の使用強度による客観的評価の違い

- (2) 図2に肝細胞癌門脈腫瘍栓に対して**CE-4D-DECT**を応用した一例を示す(60 keV VMI)。コントラストノイズ比が最大となった60 keVにおけるVMIは、従来のCT相当である77 keVにおけるVMIよりも客観的・主観的ともに画質を改善した。また、**CE-4D-DECT**による腫瘍の呼吸性移動量の評価を可能とし、横隔膜と腫瘍は生体内で異なる動きを示すことを明らかにした。本成果によって、肝臓癌の腫瘍の位置・大きさ・呼吸性移動量を従来のCTよりも正確に評価できる可能性がある。

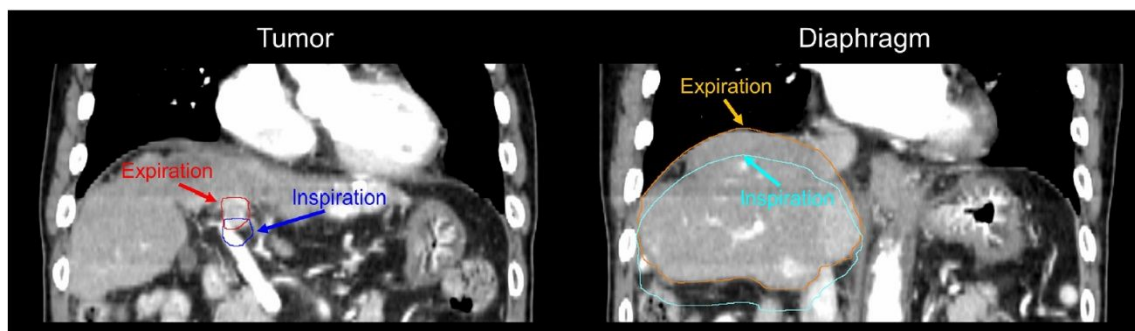


図 2 . 肝細胞癌門脈腫瘍栓に対して **CE-4D-DECT** を応用した一例

- (3) 図 3 に 77 keV における **VMI** と大動脈と組織に取り込まれたヨード密度比を示す。**VMI** では造影剤は均質に取り込まれているかのように見え、肝機能の高い領域と低い領域の区別は困難である。一方、ヨード密度比画像は明らかにヨード密度比の高い(線維化が進行している)領域を抽出することができた。ヨード密度比画像をもとに、高機能肝を温存する **VMAT** が可能となり、放射線に対する感受性が高い肝臓の有害事象の低減が期待できる。

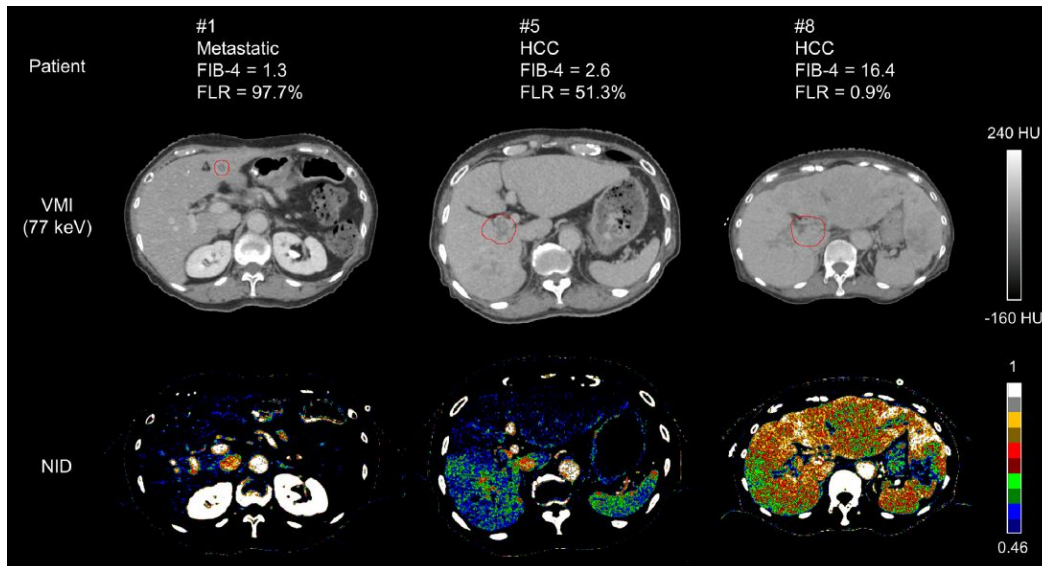


図 3. 77 keV における **VMI** と大動脈と組織に取り込まれたヨード密度比

- (4) 図 4 に学習モデルに登録する症例の腎臓平均線量への影響を示す。人工知能に学習させる症例によって、腎臓の平均線量が変化することが明らかとなった。経験豊富な良質な治療計画を蓄積し、学習モデルを開発することで、治療計画者に依存しない膵臓癌への **VMAT** が可能となる。

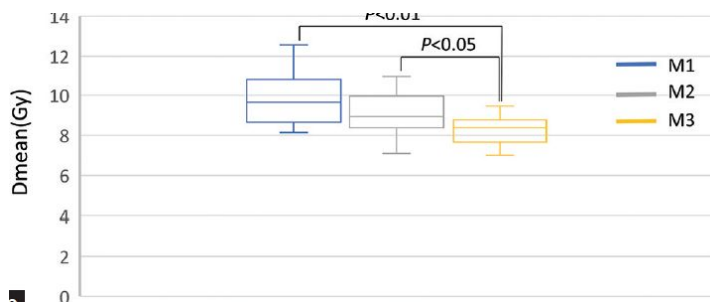


図 4. 学習モデルに登録する症例の腎臓平均線量への影響

- (5) 図 5 に **DP-CE-4D-DECT** の一例を示す。自由呼吸下での早期相と後期相における呼吸性移動量の評価が可能となった。同一患者であっても、2つの位相で呼吸性移動量の大きさが異なることが明らかとなった。本研究成果によって、従来の一回だけの **CE-4D-DECT** よりも正確な呼吸性移動量を評価できると考えられる。

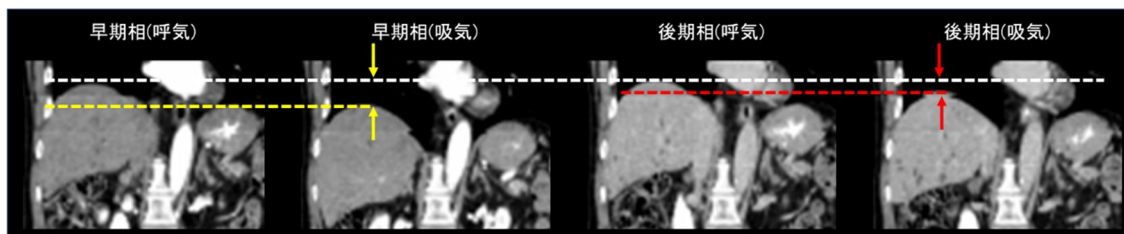


図 5. **DP-CE-4D-DECT** の一例

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ohira Shingo, Kanayama Naoyuki, Toratani Masayasu, Ueda Yoshihiro, Koike Yuhei, Karino Tsukasa, Shunsuke Ono, Miyazaki Masayoshi, Koizumi Masahiko, Teshima Teruki	4. 巻 145
2. 論文標題 Stereotactic body radiation therapy planning for liver tumors using functional images from dual-energy computed tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology	6. 最初と最後の頁 56 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2019.12.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ohira Shingo, Kanayama Naoyuki, Wada Kentaro, Ikawa Toshiki, Hirata Takero, Kishi Noriko, Karino Tsukasa, Washio Hayate, Ueda Yoshihiro, Miyazaki Masayoshi, Koizumi Masahiko, Teshima Teruki	4. 巻 16
2. 論文標題 Improvement of image quality and assessment of respiratory motion for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis using contrast-enhanced four-dimensional dual-energy computed tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0244079	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 Ohira Shingo, Kanayama Naoyuki, Wada Kentaro, Washio Hayate, Karino Tsukasa, Ueda Yoshihiro, Inui Shoki, Miyazaki Masayoshi, Koizumi Masahiko, Teshima Teruki	4. 巻 45
2. 論文標題 A Third-Generation Adaptive Statistical Iterative Reconstruction for Contrast-Enhanced 4-Dimensional Dual-Energy Computed Tomography for Pancreatic Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Computer Assisted Tomography	6. 最初と最後の頁 18 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RCT.0000000000000942	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ashida Reiko, Fukutake Nobuyasu, Takada Ryoji, Ioka Tatsuya, Ohkawa Kazuyoshi, Katayama Kazuhiro, Akita Hirofumi, Takahashi Hidenori, Ohira Shingo, Teshima Teruki	4. 巻 12
2. 論文標題 Endoscopic ultrasound-guided fiducial marker placement for neoadjuvant chemoradiation therapy for resectable pancreatic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Journal of Gastrointestinal Oncology	6. 最初と最後の頁 768 ~ 781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4251/wjgo.v12.i7.768	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kishi Noriko, Kanayama Naoyuki, Hirata Takero, Ohira Shingo, Wada Kentaro, Kawaguchi Yoshifumi, Konishi Koji, Nagata Shigenori, Nakatsuka Shin-ichi, Marubashi Shigeru, Tomokuni Akira, Wada Hiroshi, Kobayashi Shogo, Tomita Yasuhiko, Teshima Teruki	4. 巻 10
2. 論文標題 Preoperative Stereotactic Body Radiotherapy to Portal Vein Tumour Thrombus in Hepatocellular Carcinoma: Clinical and Pathological Analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-60871-0	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 Ono Shunsuke, Ueda Yoshihiro, Inui Shoki, Isono Masaru, Ohira Shingo, Murata Seiya, Miyazaki Masayoshi, Teshima Teruki	4. 巻 25
2. 論文標題 Dosimetric impact of baseline drift in volumetric modulated arc therapy with breath holding	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reports of Practical Oncology & Radiotherapy	6. 最初と最後の頁 703 ~ 708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rpor.2020.06.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ono Shunsuke, Ueda Yoshihiro, Ohira Shingo, Isono Masaru, Sumida Iori, Inui Shoki, Morimoto Masahiro, Ashida Reiko, Miyazaki Masayoshi, Ogawa Kazuhiko, Teshima Teruki	4. 巻 21
2. 論文標題 Detectability of fiducials' positions for real time target tracking system equipping with a standard linac for multiple fiducial markers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 153 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.13050	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 Ohira Shingo, Koike Yuhei, Akino Yuichi, Kanayama Naoyuki, Wada Kentaro, Ueda Yoshihiro, Masaoka Akira, Washio Hayate, Miyazaki Masayoshi, Koizumi Masahiko, Ogawa Kazuhiko, Teshima Teruki	4. 巻 85
2. 論文標題 Improvement of image quality for pancreatic cancer using deep learning-generated virtual monochromatic images: Comparison with single-energy computed tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 8 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2021.03.035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohira Shingo, Komiyama Riho, Koike Yuhei, Washio Hayate, Kanayama Naoyuki, Inui Shoki, Ueda Yoshihiro, Miyazaki Masayoshi, Koizumi Masahiko, Teshima Teruki	4. 巻 46
2. 論文標題 Dual-energy computed tomography image-based volumetric-modulated arc therapy planning for reducing the effect of contrast-enhanced agent on dose distributions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Dosimetry	6. 最初と最後の頁 328 ~ 334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meddos.2021.03.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Yoshihiro, Nitta Yuya, Isono Masaru, Ohira Shingo, Masaoka Akira, Karino Tsukasa, Inui Shoki, Miyazaki Masayoshi, Teshima Teruki	4. 巻 46
2. 論文標題 Customization of a model for knowledge-based planning to achieve ideal dose distributions in volume modulated arc therapy for pancreatic cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Physics	6. 最初と最後の頁 66 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jmp.JMP_76_20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 OHIRA SHINGO, IMAI YASUHIRO, KOIKE YUHEI, ONO SHUNSUKE, UEDA YOSHIHIRO, MIYAZAKI MASAYOSHI, KOIZUMI MASAHIKO, KONISHI KOJI	4. 巻 36
2. 論文標題 Evaluation of Stopping Power Ratio Calculation Using Dual-energy Computed Tomography With Fast Kilovoltage Switching for Treatment Planning of Particle Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 103 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.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 -

〔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
---------	---------