

機関番号 : 12601

研究種目 : 基盤研究 (B)

研究期間 : 2008~2010

課題番号 : 20390325

研究課題名 (和文) 強度変調原体照射法と治療中の同時 CT 撮影による高精度放射線治療法の開発

研究課題名 (英文) Volumetric modulated arc therapy (VMAT) and in-VMAT cone beam CT

研究代表者

中川 恵一 (NAKAGAWA KEIICHI)

東京大学・医学部附属病院・準教授

研究者番号 : 80188896

研究成果の概要 (和文) : 打抜き原体照射法に、線量率変調を取り入れた、「強度変調原体照射法 (VMAT)」を完成した。また、VMAT 治療中にコーンビーム CT を撮影する「同時 CT 撮影」を開発した。治療時間については、従来型の IMRT では 5 分~10 分を要するのに対して、2 分程度に短縮できることを実証した。同時 CT 撮影による位置決め精度の定量的な評価を行った結果、前立腺がんの場合、治療中の位置に対する治療前の位置のズレの平均と標準偏差は、左右、腹背、頭尾方向でそれぞれ、 0.1 ± 0.2 mm, -0.3 ± 0.4 mm, -0.4 ± 0.6 mm であることを確認した。

研究成果の概要 (英文) : The authors established volumetric modulated arc therapy (VMAT) which is combined avoidance technique and dose-rate modulation. Three-dimensional tumor position during M was developed in-VMAT kilovoltage (kV) cone-beam CT (CBCT) to ensure treatment quality. Treatment time required for VMAT was about 2 min while 5~10 min in conventional IMRT. The mean and standard deviation of displacements at the time of pre-treatment against the intreatment position of all the six days for the patient were 0.1 ± 0.2 mm, -0.3 ± 0.4 mm, -0.4 ± 0.6 mm in lateral, vertical, and longitudinal directions.

交付決定額

(金額単位 : 円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	6,500,000	1,950,000	8,450,000
2009 年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2010 年度	2,700,000	810,000	3,510,000
年度			
年度			
総計	12,800,000	3,840,000	16,640,000

研究分野 : 放射線治療学

科研費の分科・細目 : 放射線科学

キーワード : 強度変調原体照射法、同時 CT 撮影、高精度放射線治療、放射線治療、定位放射線治療、画像誘導放射線治療

1. 研究開始当初の背景

人口の急速な高齢化に伴って、がんの患者数が急増しており、現在、国民の 2 人に 1 人弱が、がん罹患する時代となっている。一方、わが国では、これまで、がん治療手段の

うち、放射線治療の占める割合が世界的にみて非常に低く、米国の 66% に対して 25% にとどまっている。しかし、がんの欧米化や患者の高齢化が進み、10 年後には、この割合が 50% となると予想されている。

局所療法である放射線治療では、がん病巣に放射線量をいかに集中するかが最も重要であるが、わが国では、欧米と比べて放射線治療を支える理工系人材（医学物理士など）が不足している。この結果、米国で主流となっている、強度変調放射線治療（IMRT）を通常の臨床現場で行うことには無理があり、日米の放射線治療技術の格差が拡がりつつある。しかも、IMRTは、照合や再現性が困難な傾向があり、国内外から、より効率的で、照合可能な強度変調放射線治療技術の導入を求める声が高まっていた。

回転原体照射は、筆者らが、世界で初めてコンピュータ制御化を実現したことが、長くわが国の標準的な高精度治療法であった。前回の科研費研究では、原体照射に線量率とガントリー回転速度の変調を負荷した「強度変調原体照射」を開発したが、この技法は全世界的に臨床応用が広がっている。（世界的には、volumetric modulated arc therapy (VMAT) と呼称）

また、筆者らは世界で最初に、治療計画用CTをリニアック室に設置する（同室CT）ことを開発した。この方式ではCT寝台を180度回転させることに伴う機械的な誤差を考慮する必要があったため、さらに高精度な腫瘍位置決めを実現することを目的に、治療ビームそのものを用いた高エネルギーX線CT（リニアック-CT）装置を開発した。この装置では、患者を治療位置から移動することなく、肺腫瘍などを高精度に位置決めし、その直後に治療できる。これらの研究によって初めて原体照射を高精度に実施できるようになった。ただし、高エネルギーX線ビームを用いたCTは肺腫瘍を容易に検出できる性能を有したが、コントラスト比が小さい腫瘍については輪郭抽出が困難であり、適応に限界があった。

筆者らの一連の研究を基礎に、リニアックに診断用X線管と平面検出器を付加することにより、治療位置で患者のコンベームCT画像を撮影できる装置が（オンボードCTつきリニアック）が開発されている。この装置では、治療用X線照射ポートと診断用コンベーム撮像ポートが直交配置されており、治療直前に患者の腫瘍と臓器の位置情報を3次元的に取得し、位置決めを行う。具体的には、治療計画用CT上の腫瘍位置と治療直前のコンベームCT上の腫瘍位置を重ね合わせ、位置ずれ量を計算することにより、寝台を移動する。治療直後にコンベームCT画像を再取得することにより、治療前後に腫瘍位置がずれたかどうかを評価することも可能である。

そして、強度変調原体照射による高精度治療中に、オンボードコンベームCT画像を撮影できれば、治療中の患者体内の3次元情

報が得られると期待されていた。

2. 研究の目的

原体照射法に、打抜照射の発想と線量率変調を取り入れた、「強度変調原体照射法（Intensity Modulated Arc Therapy, IMAT）」と治療中にコンベームCTを撮影する「同時CT撮影」を組み合わせて、新しい高精度放射線治療法を完成させ、その有用性を治療時間、線量分布、位置決めの視点で定量的に評価する。

治療時間については現在の最先端治療手法である多門強度変調照射法（Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT）の5分～10分に対して2分程度に短縮できることを実証する。線量分布については、腫瘍内の線量均一度および重要臓器への線量を上記IMRTと比較し、IMATの優位性を実証する。さらにIMRTに比べIMATでは体内の中線量領域の体積が大きく減少することを治療計画で実証する。

位置決めについては、我々が世界で初めて提案・開発した治療中のコンベーム同時CT撮像技術をさらに発展させ、IMAT照射中のコンベーム同時CT撮像を実現する。本研究開発が実現すれば、1回転の原体照射中に、IMRT以上の線量分布が得られ、同時に、照射中の位置情報の検証が行うことが可能となる。さらに、この技術を肺がんのような運動する腫瘍にも適用する基礎として、コンベームCTを用いた呼吸位相情報の取得にも着手する。

こうした多面的な研究の成果によって、わが国の臨床現場の環境にマッチした世界最高レベルの高精度放射線治療が普及することが期待できる。

3. 研究の方法

多門強度変調照射法（Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT）と強度変調原体照射の線量分布、腫瘍内の線量均一度および重要臓器への線量をDVHを用いて評価し、実際の治療に要する時間を比較した。

我々の強度変調原体照射（VMAT）治療装置には、治療毎の位置合わせを行う為に、照射ビームと直交する方向にkVのCBCT（コンベームCT）がガントリーに搭載されているが、これにより、患者さんのSet up後に撮影したCBCT画像と、治療計画で用いられたCT画像を比較し、そのずれ分だけ寝台位置を補正することで、治療計画において設定された照射位置条件に合わせる事ができる。VMAT治療中のCBCT同時撮影により、治療中の時間平均された腫瘍の位置を直接観測し、この治療中CBCT同時撮影技術を用いて、VMAT治療中の腫瘍位置に対する治療前と治療後の相対的な位置ずれの大きさを検証した。

前立腺がん患者に対して、1回のVMAT治療につき4回のCBCT撮影を週1回の頻度で

6週間行った。CBCT撮影は、位置合わせ前、位置合わせの直後且つ治療前、治療中、治療直後の計4回行った。まず、位置合わせを行う為、患者さんのset up後にCBCTを1回転撮影し、そのCBCT画像と計画CT画像とのズレ分だけ寝台位置を補正した。位置合わせは、計画CTとCBCTの画像を、骨による自動マッチングで大まかに合わせた後、前立腺内の石灰化をmanualで合わせ込むことによって行った。

4. 研究成果

(1) 治療中CBCT同時撮影技術の開発

放射線治療において、理想的な線量分布を実現するために、逆計算を用いて空間的に変調された照射強度分布を求める手法として、IMRT(Intensity Modulated Radiation Therapy;強度変調放射線治療)が普及しつつある。その中でも最も治療精度が高く、治療時間を短縮する方法の一つとして、放射線射出部分(ガントリ)を連続回転させ、角度ごとの照射強度や照射形状を逆計算により最適化する強度変調原体照射である。我々は、本研究において、VMAT治療中に治療用MV放射線と直交軸に設置された診断用kVエックス線を同時に曝射し、CBCT画像を取得する方式を開発した。この治療中CBCT同時撮影技術を用いて、VMAT治療中の腫瘍位置に対する治療前と治療後の相対的な位置ずれの大きさを世界で初めて検証した。(K. Nakagawa *et al.*, Radiotherapy and Oncology, Vol.90 (2009)p422 and Acta Oncologica, First published on 25 July, (2009)) (図1参照)

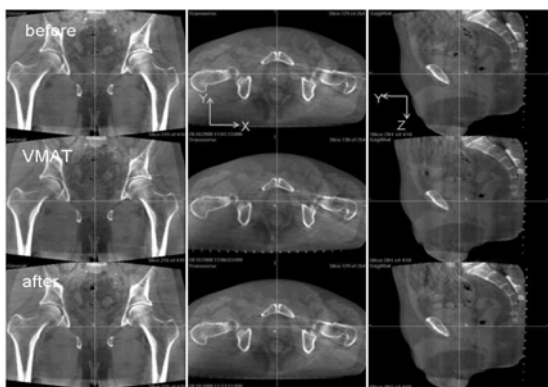


図1. 前立腺がん患者のVMAT治療前(上)、治療中(中)、治療後(下)のCBCT画像の比較

(2) 画像を用いた呼吸曲線の取得方法の開発

肺腫瘍患者に対するより高精度な治療のために、呼吸位相ごとのCTが近年開発されている。その為の呼吸位相取得法として、我々は、外部装置を用いず、画像のみから呼吸曲線を取得する独自の方法を開発した。また、既存の、画像を用いた呼吸曲線取得法の

ように横隔膜やマーカー等の特別な形状を抽出することなく、画像上の選択領域における相互相関値の画像間での変化をdetectする方法は、腫瘍の位置や投影の範囲に因らずに呼吸曲線を取得できる点で、大きな優位性がある。まず、肺腫瘍患者に対してのVMAT施行中に、治療beamと直交方向に照射できる診断用KVCTを用いて、二次元投影画像を取得する。撮影した二次元投影画像の連続する二枚において、まず一枚目の投影画像上に二枚目との相互相関値を計算するための矩形領域(縦、横の長さは数パターン)を複数個設定した。そして、二枚目の画像上で頭尾方向に矩形領域を動かし、一枚目との相互相関値が最大になる位置を算出した。この位置を基準に次の投影画像との間で同じ事を繰り返した。これを全投影画像において繰り返すことを行い、それぞれの矩形領域においてその移動pixel値による呼吸曲線を得た(図2)。この時、設定した矩形領域によって、呼吸曲線が明瞭に得られる時相がまちまちであるため、設定した全ての矩形領域において得られる呼吸曲線を足し合わせることによって、ほとんど全ての時相において明瞭な呼吸曲線を得る事が可能となった。

目で横隔膜の動きを追って吸気時ピーク検出したものをリファレンスとし、これに対して、計算により得られた呼吸曲線の吸気時ピーク検出率を算出することによって、この呼吸曲線取得方法を評価した。(サンプルとして、右肺、左肺においてそれぞれ上葉、中葉、下葉に腫瘍がある方2人ずつ計12人の治療前のCBCT投影画像を用いた。)

回転撮影の為、正確な横隔膜の移動を見ていくわけではないが、回転治療中の呼吸曲線の取得と、それを用いた位相分けにおいては上記の方法で問題ないことが示された。

また、SNに強いこの方法を用いると、横隔膜が映っていない患者さんでも呼吸曲線が取得でき、画像を用いた既存の方法よりもより高精度に、臓器の呼吸性移動を検出できることが確認できた。

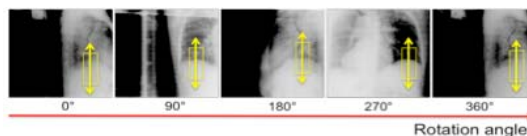


図2. VMAT中に撮影された投影画像上での相互相関法による呼吸曲線取得法の概念図。segmentは相互相関値の計算領域で、投影画像毎のsegmentの連続した位置変化により呼吸曲線を取得した。

(3) 強度変調原体照射+同時CT撮影の臨床応用

強度変調原体照射法と治療中の同時CT撮影による高精度放射線治療法に関する臨

床応用を、東大病院放射線科で行った。ステージ B ないし C の 15 例の前立腺癌を対象とした。In-house 再構成プログラムにより得られた治療直前と治療中の CBCT 画像を治療計画装置 (Pinnacle3 ver. 9.0) に転送し、治療計画装置のフュージョン機能 (相互相関法) を用いて画像のずれを 6 軸方向で検討した。

治療中の位置に対する治療前の位置のズレの平均と標準偏差は、左右、腹背、頭尾方向でそれぞれ、 0.1 ± 0.2 mm, -0.3 ± 0.4 mm, -0.4 ± 0.6 mm であった。同様に、治療中の位置に対する治療後の位置のズレの平均と標準偏差は、左右、腹背、頭尾方向でそれぞれ、 0.2 ± 0.3 mm, -0.8 ± 0.7 mm, -0.3 ± 0.6 mm であった。我々は VMAT 治療中に対する、治療前と治療後の位置ずれの大きさを、kV CBCT を用いて、世界で初めて検証したことになる。

個別の患者では X, Y, Z 軸それぞれの治療中に生じるずれは、5mm 以上のずれが観測されたケースも数例見られたが、概ね 3mm 以内であった。回転軸のずれは Yaw, Pitch, Roll とも 0.5 度以内で収まっていた。強度変調原体照射法と治療中のコーンビーム CT 撮影を同時に施行することが可能となり、治療前に撮影された CBCT 画像と比較することで初めて Intra-fraction motion を解析することができた。確認した治療中の誤差量の多くは PTV マージン 5mm 内であり、患者によってはさらに小さなマージンを設定することが可能となることも示唆された。

(4) 強度変調原体照射の評価

治療時間については現在の最先端治療手法である多門強度変調照射法 (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT) の 5 分 ~ 10 分に対して 2 分程度に短縮できることが確認された。線量分布についても、強度変調原体照射の優位性が認められ、臨床応用が広がっている。

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 10 件)

1: Nakagawa K, Kida S, Haga A, Masutani Y, Yamashita H, Imae T, Tanaka K, Ohtomo K, Iwai Y, Yoda K. Cone beam computed tomography data acquisition during VMAT delivery with subsequent respiratory phase sorting based on projection image cross-correlation. J Radiat Res (Tokyo). 2011;52(1): 112-3. PubMed PMID: 21293076. 査読有

2: Yamashita H, Okuma K, Wakui R,

Kobayashi-Shibata S, Ohtomo K, Nakagawa K. Details of recurrence sites after elective nodal irradiation (ENI) using 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) combined with chemotherapy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma—a retrospective analysis. Radiother Oncol. 2010;Feb;98(2): 2011, 255-60. Epub Nov 11. PubMed PMID: 21074880. 査読有

3: Yamashita H, Kida S, Sakumi A, Haga A, Ito S, Onoe T, Okuma K, Ino K, Akahane M, Ohtomo K, Nakagawa K. Four-dimensional measurement of the displacement of internal fiducial markers during 320-multislice computed tomography scanning of thoracic esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Feb 1;79(2):588-95. Epub 2010 Aug 1. PubMed PMID: 20678869. 査読有

4: Yamashita H, Haga A, Hayakawa Y, Okuma K, Yoda K, Okano Y, Tanaka K, Imae T, Ohtomo K, Nakagawa K. Patient setup error and day-to-day esophageal motion error analyzed by cone-beam computed tomography in radiation therapy. Acta Oncol. 2010 May;49(4):485-90. PubMed PMID: 20230211. 査読有

5: Nishio T, Miyatake A, Ogino T, Nakagawa K, Saijo N, Esumi H. The development and clinical use of a beam ON-LINE PET system mounted on a rotating gantry port in proton therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Jan 1;76(1):277-86. PubMed PMID: 20005459. 査読有

6: Nakagawa K, Shiraishi K, Kida S, Haga A, Yamamoto K, Saegusa S, Terahara A, Itoh S, Ohtomo K, Yoda K. First report on prostate displacements immediately before and after treatment relative to the position during VMAT delivery. Acta Oncol. 2009;48(8):1206-8. PubMed PMID: 19863231. 査読有

7: Haga A, Nakagawa K, Shiraishi K, Itoh S, Terahara A, Yamashita H, Ohtomo K, Saegusa S, Imae T, Yoda K, Pellegrini R. Quality assurance of volumetric modulated arc therapy using Elekta Synergy. Acta Oncol. 2009;48(8):1193-7. PubMed PMID: 19863228. 査読有

8: Haga A, Nakagawa K, Shiraishi K, Itoh S, Terahara A, Yamashita H, Ohtomo K, Saegusa S, Imae T, Yoda K, Pellegrini R. Quality assurance of volumetric modulated arc therapy using Elekta Synergy. Acta Oncol. 2009 Jul 29;1-5. PubMed PMID: 19639466. 査読有

9: Nakagawa K, Shiraishi K, Kida S, Haga A, Yamamoto K, Saegusa S, Terahara A, Itoh S, Ohtomo K, Yoda K. First report on prostate displacements immediately before and after treatment relative to the position during VMAT delivery. Acta Oncol. 2009 Jul 25:1-2. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19634051. 査読有

10: Nakagawa K, Haga A, Shiraishi K, Yamashita H, Igaki H, Terahara A, Ohtomo K, Saegusa S, Shiraki T, Oritate T, Yoda K. First clinical cone-beam CT imaging during volumetric modulated arc therapy. Radiother Oncol. 2009 Mar;90(3):422-3. Epub 2008 Dec 4. PubMed PMID: 19062117. 査読有

[学会発表] (計5件)

1. A. Haga, T. Matsuura, S. Kida, S. Itoh, N. Saotome, K. Shiraishi, A. Sakumi, J. Kotoku, A. Terahara, and K. Nakagawa. Tracking Volume Change during IMRT treatment using non-rigid registration. ESTRO 29, CCIB, Barcelona, SPAIN, September 12-16, 2010

2. A. Haga, S. Kida, Y. Okano, S. Itoh, T. Matsuura, N. Saotome, A. Sakumi, J. Kotoku, K. Shiraishi, K. Nakagawa, Y. Iwai, Comparison of treatment planning systems in Elekta Volumetric Modulated Arc Therapy (Elekta VMAT) - prostate cancer study, AAPM 52, Pennsylvania Convention Center, Pennsylvania, USA, July 18-22, 2010

3. A. Haga, K. Nakagawa, K. Shiraishi, S. Itoh, S. Saegusa, T. Imae, K. Sasaki, S. Kida, A. Terahara, and K. Yoda. Influence of gantry angle, multi-leaf collimator (MLC), and jaw position errors to dose distribution in Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT). AAPM 51, Anaheim Convention Center, Anaheim, USA, July 26-30, 2009

4. Akihiro Haga, K. Nakagawa, K. Shiraishi, K. Ohtomo, Y. Okano, T. Oritate, K. Yoda, Physical aspects of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) using Elekta Synergy and ERGO++ treatment planning system. ESTRO 27, Goteberg Convention Center, Goteberg, Sweden, September 14-18, 2008

5. Akihiro Haga, K. Nakagawa, K. Shiraishi, K. Ohtomo, Y. Okano, T. Oritate, K. Yoda, R. G. Pellegrini, Physical aspects of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) using Elekta Synergy and ERGO++ treatment planning system. ASTRO 50, Boston Convention & Exhibition Center,

Boston, America, September 21-25, 2008

[図書] (計3件)

1: 中川恵一, PHP研究所、がんの正体、2010, 191

2: 中川恵一, 朝日出版社、死を忘れた日本人、2010, 255

3: 中川恵一, 山下英臣, 中外医学社、癌放射線治療ハンドブック (改訂3版)、2011, 99

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 呼吸同期用信号生成装置

発明者: 中川恵一

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2009-257060

出願年月日: 21年11月10日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中川 恵一 (NAKAGAWA KEIICHI)

東京大学・医学部附属病院・準教授

研究者番号: 80188896

(2) 研究分担者

寺原 敦朗 (TERAHARA ATSURO)

東邦大学・医学部附属病院・教授

研究者番号: 80237007

山下 英臣 (YAMASHITA HIDEOMI)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 70447407

白石 憲史郎 (SHIRAISHI KENSHIRO)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 40447404

井垣 浩 (IGAKI HIROSHI)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：90361344

増谷 佳孝 (MASUTANI YOSHITAKA)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：20345193

西尾 禎治 (NISHIO TEIJI)
国立がん研究センター東病院・臨床開発
センター粒子線生物学・室長
研究者番号：40415526

五味 勉 (GOMI TSUTOMU)
北里大学・医療衛生学部・講師
研究者番号：10458747

(3)連携研究者 なし