

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08132

研究課題名(和文)患者体内の非剛体性変化に対するマージンレス高精度適応放射線治療システムの開発

研究課題名(英文)Development of margin-less adaptive radiotherapy for patient organ deformations

研究代表者

椋本 宜学 (Mukumoto, Nobutaka)

大阪公立大学・大学院医学研究科・病院講師

研究者番号：50736618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：難治性である進行がんにおいては、放射線感受性の高いリスク臓器が標的に広範囲に近接することが多く、体内の非剛体性変化に対して拡張領域であるマージンを付与するため空間的に線量を増加したい領域と低減したい領域が重複する。本研究では高精度放射線治療装置Elekta社製Unityを新たに導入し、軟部組織に対して高コントラストな体内画像が得られる高磁場MR画像誘導即時適応放射線治療を可能にした。初期治療計画を単純化し、日々の非剛体性変化に対して直接適応させることで、拡張領域を排除した新たな高精度放射線治療システムを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性である進行がんにおいては、放射線感受性の高いリスク臓器が標的に広範囲に近接することが多く、体内の非剛体性変化に対して拡張領域であるマージンを付与するため空間的に線量を増加したい領域と低減したい領域が重複する。本研究により、難治性である進行がんにおいて問題となる腫瘍およびリスク臓器の治療期間内の非剛体性変化に対して、基準計画を高品質に適応させることが可能になれば、治療成績の向上が期待される。

研究成果の概要(英文)：Dose distribution for targets and organs at risk is overlapped extensively due to the uncertainties of inter-fractional internal variation in advanced intractable cancers. We installed novel high-precision radiotherapy system, Elekta Unity, to adapt the dose distribution for the inter-fractional internal variation using high contrast daily MR images. We developed the novel high-precision radiotherapy system to adapt the dose distribution to the inter-fractional internal variations using the reference plan with high extendibility by decreasing the plan complexity of volumetric-modulated arc therapy.

研究分野：医学物理学

キーワード：高精度放射線治療 適応放射線治療 医学物理 放射線治療

1. 研究開始当初の背景

早期がんに対する放射線治療の成績は、照射技術の革新的な進歩により格段に向上してきた。しかし、さらなる抗腫瘍効果を得るためには、リスク臓器の位置不確かさに関わらず、腫瘍に対して理想的な線量を投与可能にする革新的な照射技術の開発が必要になる。

回転型強度変調放射線治療(Volumetric-modulated arc therapy: VMAT)は、標的およびリスク臓器の線量を空間的に変調することで、患者体内にて任意の線量分布を実現する高度な照射技術である。しかし、難治性である進行がんにおいては、増大した腫瘍径、転移性リンパ節腫大の存在、予防照射領域の拡大により、放射線感受性の高いリスク臓器が標的に広範囲に近接することが多い。治療計画時にはさらに日々の固定精度や照射位置の不確かさなどの剛体性変化や変形などの非剛体性変化を包含できるよう、標的およびリスク臓器の存在する範囲をマージンとして拡張して線量分布を制御するため、空間的に線量を増加したい領域と低減したい領域が重複することになる(図1)。

日々の標的およびリスク臓器の剛体性変化は、患者体内の標的およびリスク臓器の位置を画像化する画像誘導放射線治療(Image-guided-radiotherapy: IGRT)の技術を利用した高精度放射線治療によって低減可能であるが、標的やリスク臓器の変形といった非剛体性変化に弱いため、位置誤差を完全には補正できずに残差が生じることになる。そのためIGRTを利用してもなお、治療計画時にはマージンの付与が不可欠であり、理想的な線量分布には空間的な矛盾が生じることとなり、物理的に実現不可能となる。

近年、放射線治療の分野では、日々の体内構造変化を考慮する適応放射線治療が臨床応用されつつある。しかし、技術的な問題、品質保証上の問題から、あらかじめ作成しておいた複数の治療計画のうち最も近い計画を適応させる方法、治療期間中の線量分布を非線形に合算して実投与線量を評価する方法、新たに治療計画用CTを撮像して治療計画を再作成する方法が主である。適応放射線治療には、2つの異なる3D画像に対して単一ベクトルで照合する剛体画像位置合わせとは異なり、画像内の特徴量から各体積における対応点を検出することで非線形の3Dベクトル分布を算出する変形画像位置合わせ技術が用いられる。標的およびリスク臓器の変形が大きい場合には治療計画を修正する必要があるが、変形画像の作成、輪郭情報・線量分布の写し込みの際に変形画像位置合わせが利用されている。計画者は再現された初期治療の線量分布を基に、日々の治療の合算線量を考慮しながら治療計画を再作成するが、計画再作成に伴う人的・時間的コストのために治療計画の変更は数日後となる。

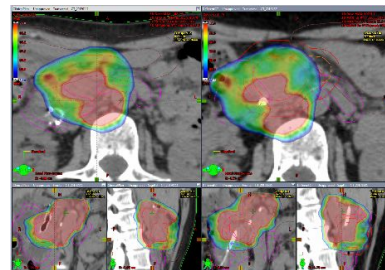


図1. 臓器変形に対してマージンを付与して作成した膵癌 VMAT 線量分布。リスク臓器の線量低減のため低線量(淡色)となり高線量(濃色)領域が減少(左図)。変形した標的、リスク臓器に対し線量分布が不一致となる様子が観測(右図)。

2. 研究の目的

本研究は、日々の腫瘍およびリスク臓器の非剛体性変化に対して、照射野形状を変化させることで治療計画の品質を担保したまま直接治療計画を適応させるシステムを開発することを目的とする。本システムが実現すれば、拡張領域の削減により腫瘍とリスク臓器が空間的に分離可能となる。腫瘍局所への線量増加、リスク臓器への線量低減が可能になれば、腫瘍とリスク臓器の境界領域において線量分布が革新的に向上することになり、腫瘍の制御率向上と障害発生率低減につながり、治療成績のさらなる向上が期待される。

3. 研究の方法

高磁場 MR 画像誘導即時適応放射線治療において蓄積した症例の日々の非剛体の体内構造変化に対し、初期治療計画用 CT 画像に全輪郭を合成することで日々の体内変化を解析可能にした。膵臓癌に対し、50Gy/10fr で高磁場 MR 画像誘導即時適応放射線治療を実施した臨床データを用いて、治療計画の品質を高く保ったまま初期治療計画の単純化する方法を実証した。はじめに、RayStation を用いて、標的およびリスク臓器の基準輪郭に対し、適応放射線治療の基準計画となる、Elekta 社 VersaHD の初期 VMAT 治療計画を立案した。ガントリー回転角度当たりの MLC 移動距離(MLC 速度[cm/deg])に制限をかけない計画(約 0.875 cm/deg)から、0.1-0.75 cm/deg まで MLC 速度制限をかけて単純化した計画を作成し、初期治療計画の複雑性(MU/Gy)と線量体積ヒストグラム(Dose-volume histogram: DVH)の線量体積指標を比較した。次に、各初期基準治療計画を用いて、日々の体内臓器変化に適応させた。各基準治療計画、ならびに適応治療計画において最適化パラメータは同一とし、適応治療計画では、基準計画の線量分布と MLC 形状を基に、基準計画から MLC 速度制限を解除し、コスト計算に用いる標的およびリスク臓器を適応対象の輪郭と置き換えて MLC 形状を適応させ、治療計画の品質と適応拡張性を評価した。

また、Python コードを用いて、照射中の標的位置モニタリング画像である MR 装置の非公開独自フォーマットで出力されたシネ MRI 画像の解析を可能にする、基盤システムを開発した。

4. 研究成果

高精度放射線治療装置 Elekta 社製 Unity を新たに導入し、高磁場 MR 画像誘導即時適応放射線治療を可能にした。高磁場 MR 画像誘導即時適応放射線治療では、軟部組織に対して高コントラストな体内画像が得られるため、高品質な即時適応放射線治療が可能になった。

院内倫理委員会の審査を経て、高精度放射線治療症例に対する画像データの蓄積およびデータ解析を可能とした。MR 装置は内部容量の問題で、2 か月分の治療患者データしか保持できない。そのため、Windows サーバー機能を有した大容量 NAS 上に MR 装置と直接通信可能な DICOM サーバーを構築した。また、DICOM サーバー上の MR データに対して、Python コードを用いて、MRI データの DICOM ヘッダ情報を基に、患者、治療日、撮影シーケンス毎にラベル化し、自動階層化するシステムを構築した。DICOM サーバー上の MRI データを自動階層化するシステムにおいて、これまでに MR 画像誘導即時適応放射線治療を実施した 66 名、約 1,200,000 枚以上の MR データを蓄積した。

図 2 に MLC 速度制限をかけて単純化した膵臓癌 50Gy/10fr の初期基準治療計画を示す。

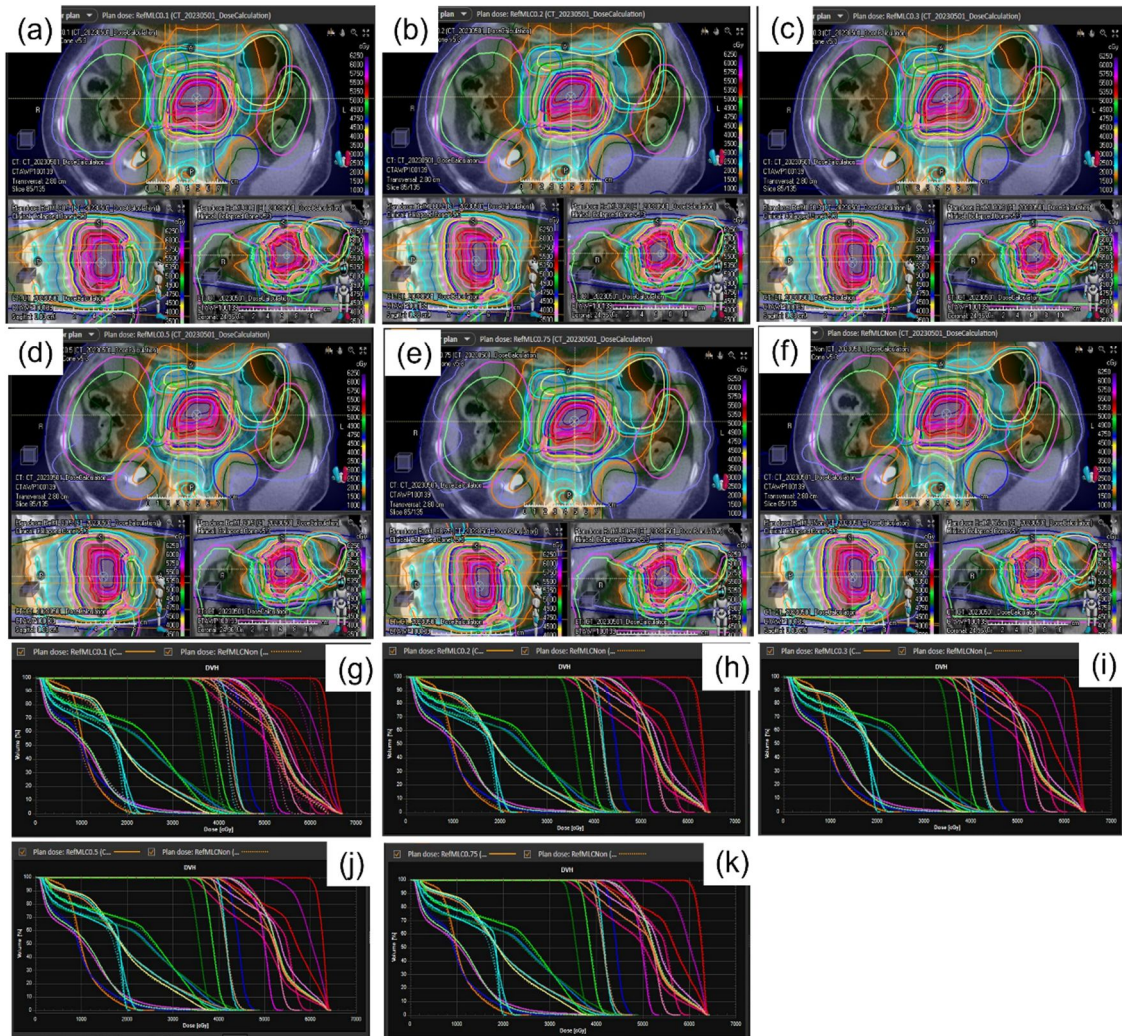


図 2. MLC 速度制限を変化させた膵臓癌 50Gy/10fr の初期 VMAT 治療計画。MLC 速度制限 (a) 0.1cm/deg、(b) 0.2cm/deg、(c) 0.3cm/deg、(d) 0.5cm/deg、(e) 0.75cm/deg、(f) 約 0.875cm/deg の線量分布。MLC 速度制限なし(約 0.875cm/deg、点線)と比較した MLC 速度制限 (g)-(k) 0.1-0.75cm/deg の DVH。(g) 0.1cm/deg のみ標的の辺縁線量低下、中心線量増大、リスク臓器との重複領域での線量増大が観測。

同一最適化パラメータを用いて線量分布を最適化した結果、MLC の速度制限の強さに依存して計画の複雑性(MU/Gy、1fr 当たりの MU 値/1 回線量)は低下したが(図 3)、大幅な MLC 速度制限(0.1cm/deg)をかけた場合、計画が理想的な DVH に収束せず、特に標的とリスク臓器の境界付近で線量分布の強度変調が不足し、治療計画の品質が低下することが明らかになった。

計画の複雑性と計画の品質に関して報告した¹⁾。

1. Hernandez V, Hansen CR, Widesott L, Bäck A, Canters R, Fusella M, Götstedt J, Jurado-Bruggeman D, Mukamoto N, Kaplan LP, Koniarová I, Piotrowski T, Placidi L, Vaniqui A, Jornet N. What is plan quality in radiotherapy? The importance of evaluating dose metrics, complexity, and robustness of treatment plans. Radiother Oncol. 2020;153:26-33.

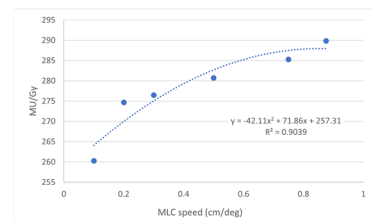


図 3. MLC 速度制限(cm/deg)と計画複雑性(MU/Gy)の関係。

図4に治療期間中の、腫瘍照合IGRTに基づいた、日々の体内構造の変化と基準計画の線量分布に基づいたDVHの変化を示す。標的とリスク臓器の位置関係および形状は、腫瘍位置照合を実施しても日々変化していることが明らかになった。IGRTによる腫瘍位置照合により、標的のDVHに大きな変化はなかったが、リスク臓器との境界部で線量変化が生じた。9回目の治療日の体内構造変化が最も大きく、基準計画の線量分布に対し、DVH上で大きな差が患側された。

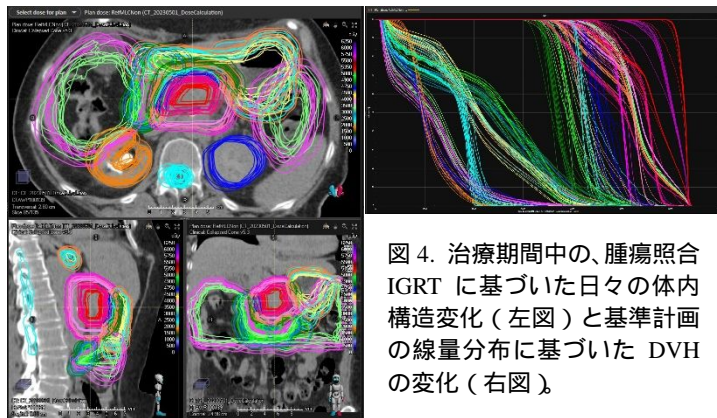


図4. 治療期間中の、腫瘍照合IGRTに基づいた日々の体内構造変化(左図)と基準計画の線量分布に基づいたDVHの変化(右図)。

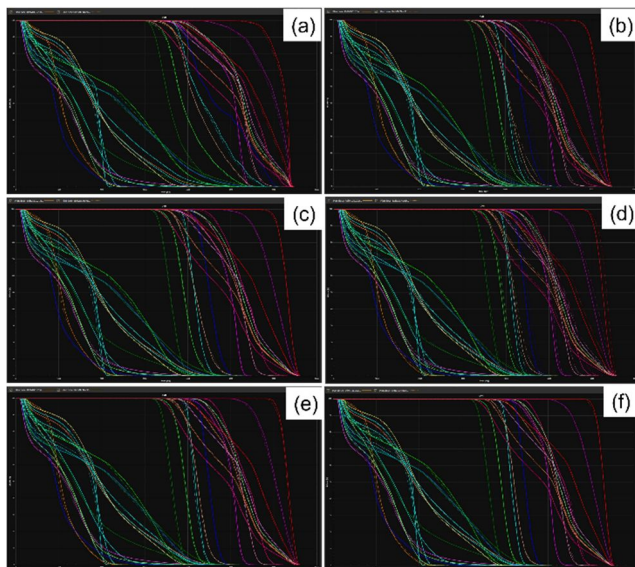


図5. 治療日9の体内構造に対する基準計画の適応(実線:MLC速度制限0.2cm/deg、点線:MLC速度制限なし)。適応のための継続最適化試行回数(a)0回、(b)5回、(c)10回、(d)15回、(e)20回、(f)最終回(MLC速度制限0.2cm/deg:25回、MLC速度制限なし:26回)とDVH図。

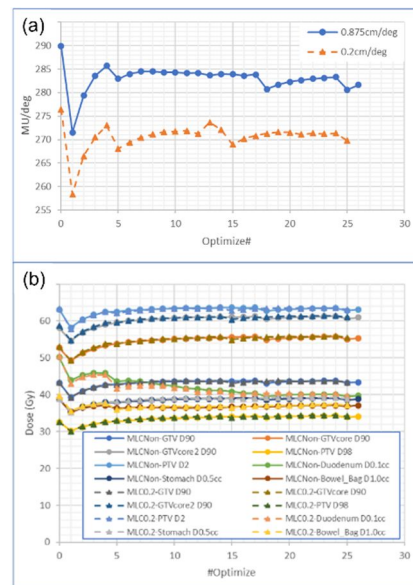


図6. 治療日9の体内構造に対する基準計画の適応(実線:MLC速度制限0.2cm/deg、点線:MLC速度制限なし)。適応のための継続最適化試行回数と(a)計画の複雑性(MU/Gy)、(b)線量体積指標の変化。

図5、図6に患者体内構造変化が最も大きかった9回目治療日の標的およびリスク臓器体積に対して、MLC速度制限の異なる初期基準治療計画から適応させた計画の線量分布から得られたDVHならびにMU値、線量体積指標の変化を示す。腫瘍照合IGRTでは補正しきれなかった標的およびリスク臓器の位置変化、形状変化により、基準計画と比べ大きな線量変化が観測された。照射野形状を体内構造変化に適応させることで、初期基準治療計画におけるMLC速度制限の有無にかかわらず、適応治療計画でも基準計画と同等の品質を得ることができたが、基準計画作成時にMLC速度制限をかけた計画では、制限なしの計画に比べ、適応時にMLC速度制限を解除しても計画の複雑性(MU/Gy)が全体的に減少し、平均±SDで $4.4 \pm 0.5\%$ 減少することが明らかになった(図6(a))。また、膵臓癌の標的と広範囲に接し、放射線感受性も高く線量制約の遵守が厳しく求められる十二指腸の線量制約($D_{0.1cc} < 40\text{Gy}/10\text{fr}$)に対し、基準計画でMLC速度制限(0.1cm/deg)をかけた適応計画の方が線量制約をはやく達成し、適応拡張性の面でも有用性が明らかになった(図6(b))。

また、照射中に体内構造変化を視認可能な、MR装置非公開独自フォーマットで出力されたシネMRI画像に対し、Pythonコードを用いて数値解析を可能とする基盤システムを開発した。膵臓癌照射中の腫瘍の呼吸性移動として、呼気と吸気の終末期において1cmの呼吸性移動が観測された(図7)。治療期間中の日々の体内構造変化を適応させても、腫瘍の呼吸性移動や体動などの照射中の動きへの対応は重要である。マージンレスな高精度放射線治療の実現のためには治療計画のリアルタイム補正が必要であり、適応の拡張性を上げるためには、初期治療計画の品質を高く保ったまま、治療計画の複雑性を低減することが必要であると考えられる。

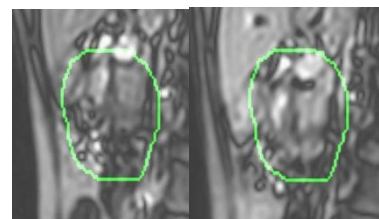


図7. 膵臓照射中の呼吸性移動。呼気(左図)と吸気(右図)で、1cmの呼吸性移動が観測。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hernandez Victor, Hansen Christian R?nn, Widesott Lamberto, B?ck Anna, Canters Richard, Fusella Marco, G?tstedt Julia, Jurado-Bruggeman Diego, Mukumoto Nobutaka, Kaplan Laura Patricia, Koniarov? Irena, Piotrowski Tomasz, Placidi Lorenzo, Vaniqui Ana, Jornet Nuria	4. 巻 153
2. 論文標題 What is plan quality in radiotherapy? The importance of evaluating dose metrics, complexity, and robustness of treatment plans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology	6. 最初と最後の頁 26 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2020.09.038	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3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 De-Jun Zhou, Mitsuhiro Nakamura, Nobutaka Mukumoto, Keiko Shibuya
2. 発表標題 Reconstruction of Magnetic Resonance Volume with Biplanar Images for Magnetic Resonance -Guided Adaptive Radiotherapy with Generative Adversarial Networks
3. 学会等名 22nd Asia-Oceania Congress on Medical Physics, 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 棕本宜学、井口治男、柴田祐希、家永晃功、坂田元徳、長畑智政、佐原朋広、辰己大作、山崎仁美、遠藤弘子、棕本直希、松田尚悟、澁谷景子
2. 発表標題 Elekta Unityを用いた安全・高精度なMR画像誘導即時適応放射線治療
3. 学会等名 第1回日本 MR 画像誘導適応放射線治療研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 棕本宜学
2. 発表標題 大阪公立大におけるMR-guided Adaptive Radiotherapy
3. 学会等名 第21回九州放射線治療システム研究会（招待講演）
4. 発表年 2022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
--	---------------------------	-----------------------	----

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