

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16757

研究課題名(和文)膵臓癌に対する非侵襲高精度放射線治療を目指した動態解析に関する研究

研究課題名(英文) Research on dynamic analysis for non-invasive high-precision radiotherapy for pancreatic cancer

研究代表者

佐々木 誠 (SASAKI, Makoto)

京都大学・医学研究科・技術職員

研究者番号：60725604

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)：膵臓癌患者に対して、呼気息止め強度変調回転放射線治療を行う場合、全息止めの約8割で膵臓癌の位置を患者の腹壁に置いた体外マーカにて代用できた。また、膵臓癌が2 mm以上動く場合は、体外マーカとの間に強い相関がみられた。一方、体外マーカで代用できない2割に関しては、膵臓癌の位置を補償する領域(マージン)の設定が必要である。

合計810回の治療直前に取得したのCone-beam CT画像と治療計画CT画像を比較すること(画像照合)によって位置誤差を評価し、最適なマージンを算出した。しかしながら、画像照合には観察者変動が含まれるため、画像照合経験年数に依存しない自動画像照合システムの開発が求められる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵臓癌のように呼吸性に動く腫瘍に対して放射線治療を行う場合、日本国内では呼吸性移動対策として息止め法が最も使用される。息止め法における課題は、体内の膵臓癌の位置再現性と治療中の位置変動の評価である。これらは、腹部内に体内マーカを刺入し、X線透視を用いて評価することが多いが、侵襲性を伴う。したがって、体内マーカの代わりに体外マーカを用いて、非侵襲的に膵臓癌の位置再現性や位置変動を評価できれば、患者の身体的かつ、金銭的なメリットは大きい。

本研究では、膵臓癌の位置再現性は約8割の息止めで、また治療中の変動は約9割で体外マーカによる代用が可能であることを示した。

研究成果の概要(英文)：When performing volumetric modulated arc therapy (VMAT) for patients with pancreatic cancer, in about 80% of total breath-holds (BH), the localization of pancreatic cancer could be represented by that of the external markers placed on the patient's abdominal wall. Moreover, a strong correlation was observed between the movement of pancreatic cancer and the external marker in 60% of BH sessions in which the movement of pancreatic cancer exceeded 2 mm. For the 20% that cannot be substituted with the external marker, it found that a region that compensates for the movement of pancreatic cancer (margin) was necessary.

Positioning errors were assessed by comparing treatment planning CT images with a total of 810 cone-beam CT images acquired before VMAT (image matching). Consequently, the optimal margins were calculated. However, image matching included observer variations. Therefore, an automatic image matching system that does not depend on the image matching experience should be developed.

研究分野：放射線科学

キーワード：膵臓癌 強度変調回転放射線治療 呼気息止め法 体内マーカ 体外マーカ 至適マージン 観察者変動

1. 研究開始当初の背景

膵臓癌は多くの患者にとって致死的な疾患である。膵臓癌の根治療法は外科的手術が第一選択であるが、診断された時点で切除可能な割合は 15-20% であり、切除不能局所進行膵臓癌に対する治療法としては、化学放射線治療が推奨されている。近年、放射線治療装置の照射部が患者の周りを回転しつつ、照射野形状を連続的に変化させる強度変調回転放射線治療 (volumetric modulated arc therapy; VMAT) が広く臨床現場で普及し、膵臓周辺の放射線感受性の高い正常臓器 (organs at risk; OARs) に対する有害事象発生を避けつつ、膵臓癌に十分な線量を照射することが可能となった。一方、膵臓癌は呼吸性移動を生じるため、VMAT を安全に施行するためには、呼吸性移動対策が必要となる。現在、日本国内において、最も用いられている呼吸性移動管理法は「息止め法」であるが、放射線治療装置の機器的な制限から、VMAT の照射時間は最短でも 1 分を要するため、照射は複数回に分割され、その都度息止めをしなければならない。したがって、息止め法では息止め時の膵臓癌の位置の再現性と息止め中の膵臓癌の動きの把握が重要となる。現在、息止め照射を行う場合、患者の腹壁に置いた赤外線反射マーカを体外マーカとし、患者の呼吸信号を可視化することによって、呼吸停止位置の参考としている。一方で、体内の膵臓癌の動きを正確に捉えるためには、金属マーカなどを体内マーカとして膵臓癌周辺に留置し、X 線透視や CT 画像を用いてその動きを連続的に評価する必要がある。しかしながら、金属マーカの体内留置は侵襲性を伴い、さらに追加の費用も発生する。また、X 線透視や CT スキャンによる患者の被ばく増加が懸念されるため全ての膵臓癌患者を対象とするのは現実的ではない。したがって、体内マーカを留置することなく、体外マーカのみで、息止め時の膵臓癌の位置再現性と息止め中の膵臓癌の位置の変位を把握することは患者にとって非常に有益となる。

2. 研究の目的

体内マーカおよび体外マーカの息止め時における位置再現性および VMAT 照射中の両マーカの位置変位を解析する。また、体内マーカと体外マーカの相関関係を評価し、呼吸息止め膵臓 VMAT において、息止め中の膵臓癌の動きの指標として体外マーカを使用することの実現可能性を見出す。最終的には体内マーカを留置していない患者に対して、体外マーカの監視のみで息止め VMAT 照射中の膵臓癌の位置精度が体内マーカを留置した患者の位置精度と同程度になることを証明する。

3. 研究の方法

体内マーカとして膵臓癌周辺に金属マーカを留置し、呼吸息止め VMAT 照射を受けた膵臓癌患者 13 名を対象とした。

(1) 呼吸息止め時の体内マーカと体外マーカの位置再現性の評価

息止め直後の kV-X 線透視画像から、MATLAB により開発した自作ソフトウェアを用いて、体内マーカの位置を算出した。同時に、患者の腹部表面に配置した赤外線反射マーカを体外マーカとして使用し、呼吸息止め時の体外マーカの位置再現性を評価した。

(2) 呼吸息止め VMAT 中の体内マーカと体外マーカの位置変位量の評価

呼吸息止め VMAT 照射中の体内マーカの動きを評価するために、VMAT 中に得られた全ての kV-X 線透視画像から、自作のソフトウェアを用いて体内マーカの位置を算出した。息止め中のマーカの位置変位量は、息止め直後の体内マーカの位置を基準とし、基準位置と各 kV-X 線透視画像上で検出される体内マーカの位置の差とした。同様に、体外マーカの位置変位量も算出した。

(3) 体内マーカと体外マーカの相関解析

(1), (2) の結果から、それぞれの体内マーカと体外マーカの相関解析を実施した。ピアソン相関係数 (r) を算出し、 $|r| < 0.4$; 弱い相関、 $0.4 \leq |r| < 0.7$; 適度な相関、 $|r| \geq 0.7$; 強い相関と定義した。また、回帰係数 (a) を算出し、 $a > 1$ の場合は体内マーカの変位が体外マーカの変位より大きいことを示す。得られた結果から、膵臓息止め VMAT 照射において、体外マーカは膵臓癌の動きの指標として使用することが可能であるか評価を行った。

4. 研究成果

(1) 患者 13 名の合計 1235 回の息止め直後の kV-X 線透視画像を解析した。kV-X 透視線画像の x 軸は、治療装置の角度に応じて、患者の左右 (LR) 方向と腹背 (AP) 方向の合成値として、y 軸は頭尾 (SI) 方向として算出された。一方、外部マーカは AP 方向の位置再現性のみが算出された。これらの結果、体内マーカの位置再現性の平均値 \pm 標準偏差は、 0.6 ± 1.5 mm (x 軸)、 -0.1 ± 2.2 mm (y 軸) であった。一方、体外マーカの位置再現性は 0.8 ± 2.2 mm であった。1235 回の息止めのうち、体外マーカの位置が ± 2 mm 以内であるにもかかわらず、19.1% の息止め回では体内マーカの y 軸の位置が基準位置から ± 2 mm 以上変位していた。

(2) 体内マーカの検出が困難であった患者 3 名を除く患者 10 名の合計 697 回の息止め中の kV-X 線透視画像(合計 157754 画像)を解析した。この結果、息止め中の体内マーカの変動は 0.8 ± 0.7 mm (y 軸)であり、体外マーカの変動は 0.5 ± 0.5 mm であった。また、体内マーカの y 軸における初期位置からの変位は 93.2%で ± 2 mm 以内であり、体外マーカの初期位置からの変位は 98.7%で ± 2 mm 以内であった。さらに、体外マーカが初期位置から ± 2 mm 以内の変位の場合に体内マーカも ± 2 mm 以内の変位であった割合は全体の 93.8%であった。

(3) 体内マーカと体外マーカの変位に関して、全息止め回数 697 回のうち 54%は弱い相関、30%は適度な相関、そして 16%に強い相関がみられた (図 1(a))。弱い相関が得られた息止め回においては、体内マーカと体外マーカの両方マーカの変位が ± 2 mm 以内であった割合は 96.1%であった。一方で、体外マーカが 2 mm 以上変位した息止め回では、その 60%において、両マーカ間には強い相関が観察された (図 1(b))。さらに、体外マーカが ± 2 mm 以上変位し、かつ体内マーカと体外マーカ間に強い相関関係あった場合の 70%で回帰係数 (a) > 1 を示した。

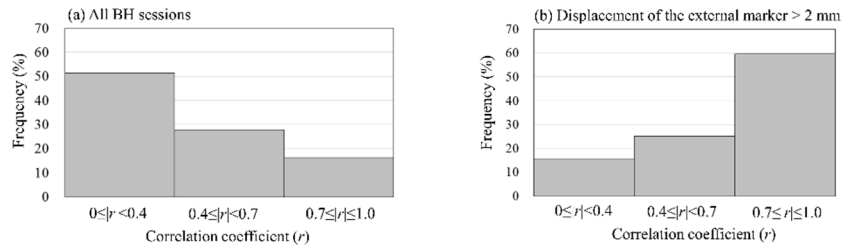


図 1 体内マーカと体外マーカの相関係数

以上の結果から、息止め中に関しては、大半の場合、膵臓癌の動きの代用を体外マーカにて行うことは可能であることを示した。特に、図 2 に示すように、 ± 2 mm を超えて大きく動く場合には、膵臓癌の動きと体外マーカの間には強い相関が多くみられた。一方で、息止め位置の再現性に関しては、膵臓癌の位置と体外マーカ位置に乖離がみられる場合が約 2 割存在するため、これを補償する領域 (マージン) の設定が必要であるという結論に至った。したがって、マージンを算出するための研究を実施し、以下にその概要と得られた成果を示す。

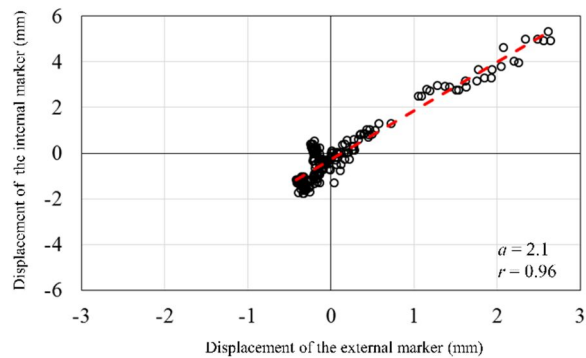


図 2 強い相関を示した 1 例

(4) 補償領域 (マージン) 算出のための研究

方法 1 人当たり 15 日間の放射線治療を受けた 54 名の膵臓癌患者を対象とした。膵臓癌の放射線治療では病期分類に従って治療計画が異なるため、治療計画用 CT における膵臓癌の位置と VMAT 開始直前に撮影した位置確認用 Cone-beam CT (CBCT) の膵臓癌の位置の合わせ込み (画像照合) にも放射線治療計画を反映させるべきである。これらの観点から、腫瘍のみに対して画像照合を行う場合 (GTV 照合) と腫瘍とその周辺にある正常組織も含めて画像照合を行う場合 (PTV 照合) の 2 群に分類し、治療計画用 CT と CBCT 間の膵臓癌の位置誤差を後方視的に算出した。最終的に、放射線治療分野では使用頻度の高いマージン算出式 (van Herk 式¹⁾) を使用して、膵臓癌の位置再現性を担保するための最適マージンをそれぞれの照合に関して、算出した。

成果 合計 810 回の CBCT 画像 (GTV 照合 285 回、PTV 照合 525 回) の解析結果を図 3 に示す。図 3 (a-c) には画像照合における治療計画用 CT と CBCT 間の膵臓癌の位置誤差を示す。位置誤差が 5 mm 以上を示したのは SI 方向が最も多く、GTV 照合で 12.6%、PTV 照合で 4.8%であった (図 3 (e))。

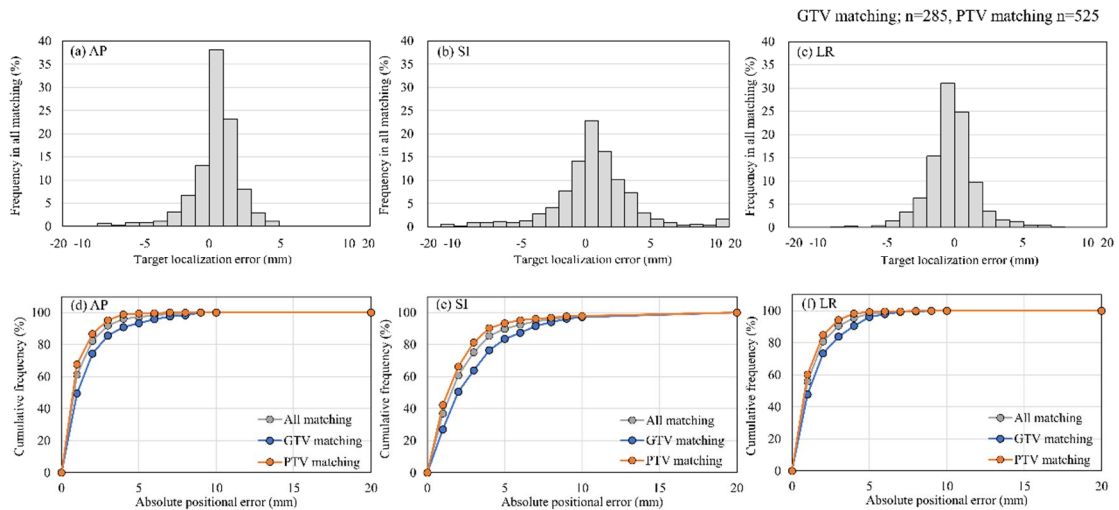


図3 治療計画用 CT と CBCT 間の膵臓癌の位置誤差

これらから算出した GTV 照合と PTV 照合の最適なマージンサイズはそれぞれ、AP 方向で 3.7 mm と 2.7 mm、SI 方向で 5.4 mm と 4.1 mm、LR 方向で 3.9 mm と 3.0 mm であった。以上の結果から、PTV 照合に比べて、GTV 照合ではマージンサイズを大きくする必要性が示された。

また、画像照合に関しては、観察者間による位置誤差の変動が懸念される。そのため、本研究の事前検討として画像照合経験年数による位置誤差の変動を評価した結果、特に PTV 照合では、画像照合の経験年数が大きい群（経験年数の中央値 10 年）と経験年数が小さい群（経験年数の中央値が 3.5 か月）の画像照合結果に統計学的有意差が示された。一方で経験年数が 6 か月を超えると経験年数 10 年の観察者と比較しても、有意な差はみられなかった。（図 4）

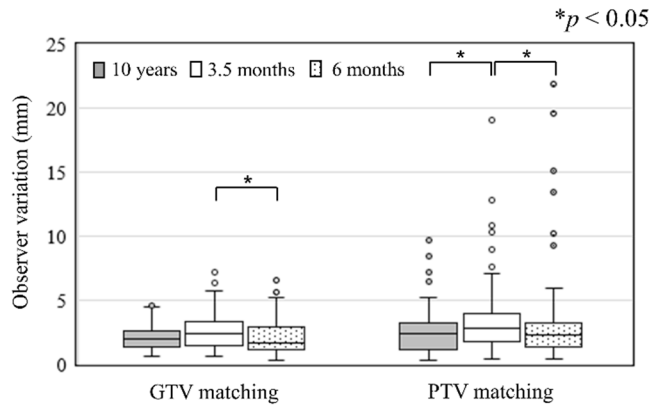


図4 経験年数による観察者間変動

このことから、観察者間の変動を小さくすることによって、さらに正確なマージンの設定が可能になる考えられる。したがって、今後は画像照合の経験年数に依存しない、人工知能を取り入れた自動画像照合システムを開発することが求められる。

< 引用文献 >

(1) van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. Semin Radiat Oncol 2004;14:52–64.

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 Makoto Sasaki, Mitsuhiro Nakamura, Tomohiro Ono, Ryo Ashida, Michio Yoshimura, Manabu Nakata, Takashi Mizowaki, Naozo Sugimoto	4. 巻 61
2. 論文標題 Positional repeatability and variation in internal and external markers during volumetric-modulated arc therapy under end-exhalation breath-hold conditions for pancreatic cancer patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 755-765
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rraa054.	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 Makoto Sasaki, Mitsuhiro Nakamura, Ryo Ashida, Manabu Nakata, Michio Yoshimura, Takashi Mizowaki	4. 巻 in press
2. 論文標題 Assessing target localization accuracy across different soft-tissue matching protocols using end-exhalation breath-hold cone-beam computed tomography in patients with pancreatic cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Sasaki Makoto
2. 発表標題 Observer variation in the target matching between groups of radiation therapist with different experience of radiation therapy in image-guided radiotherapy for pancreatic cancer
3. 学会等名 the 77th annual meeting of the Japanese Society of Radiological Technology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木 誠
2. 発表標題 外部マーカを用いた呼吸性移動管理のピットフォール それでも外部マーカを使用するための戦略
3. 学会等名 第146回放射線治療かたろう会（招待講演）
4. 発表年 2021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
---------	---------