

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 7 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010 年～2012 年

課題番号：22591385

研究課題名（和文）肺機能的画像を用いた肺癌に対する高精度放射線治療計画法の開発

研究課題名（英文）Development of Functional Image-Guided Radiotherapy Planning in Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Lung Cancer

研究代表者

木村 智樹 (KIMURA TOMOKI)

広島大学・病院・講師

研究者番号：90379876

研究成果の概要（和文）：肺癌患者8例でシミュレーション研究を行い、肺機能画像の併用により IMRT 及び IMAT のいずれの計画においても肺線量の軽減が図れることが実証できた。その後、至適機能画像撮影法の検討として、院内倫理委員会承認のもと、実際の肺癌患者の了承を得た上で症例登録を行った。各患者に対して施行した通常CT、4次元CT及び肺血流シンチグラフィ及び呼吸機能検査を通じて各患者の肺気腫の状態と呼吸機能のデータ収集を行い、実際の放射線治療計画と対比し、現在も症例集積中である。

研究成果の概要（英文）：We performed a simulation study in eight lung cancer patients, and concluded functional image-guided radiotherapy planning based on low attenuation area (LAA) in IMRT or IMAT appeared to be effective in preserving a functional lung in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). After that, Hiroshima University Hospital Review Board approved this study, and we collected data of 4D-CT, pulmonary perfusion image, pulmonary function of lung cancer patients who received radiotherapy to determine optimal functional imaging.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2010 年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 2011 年度 | 800,000 | 240,000 | 1,040,000 |
| 2012 年度 | 100,000 | 30,000 | 130,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 2,200,000 | 660,000 | 2,860,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：放射線腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

本格的な高齢化社会を迎えた本邦において、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease; COPD）の有病率は増加傾向にある。2000 年から 2001 年にかけて行われた全国調査では、40 歳以上の有病率は 8.6%、推定約 530 万人であることが示された。COPD の最大の危険因子である喫煙は肺癌の危険因子でもあるため、両者は併発することが多

い。このような肺癌患者はその低肺機能のため手術適応となりにくく、放射線治療の役割が非常に重要である。しかし COPD は放射線治療にとっても放射線肺臓炎の危険因子であるため、正常肺への照射線量の軽減が重要となる。現在、放射線治療計画において最も用いられている放射線肺臓炎の指標は、全肺野に対して 20Gy 以上照射された肺体積の割合（V20）であるが、一般に化学療法を併用

した III 期非小細胞肺癌の場合、V20 が 25% を超えると重篤な放射線肺臓炎の頻度が増すと報告されている。しかし、COPD を合併する患者では正常肺の占める割合は低く、従来の全肺野に対する V20 のみでは十分な放射線肺臓炎の指標とはなりにくい。本研究代表者が COPD の主な原因である肺気腫 (pulmonary emphysema; PE) を有する患者に対して放射線治療を行い、肺気腫の程度が増すほど肺臓炎の頻度や重症度が増すことを報告した (文献 3、4、図 1、2) が、このような患者には、全肺野ではなく、本来の肺機能を有する正常肺 (Functional lung) の体積を基にした新たな指標が必要である。例えば Functional lung に 20Gy 以上照射された肺体積の割合 (Functional V20; FV20) やその平均線量 (Functional mean lung dose; FMLD) である。

このような指標を求めるためには様々な肺機能画像を用いて低肺機能部分を描出し、正常肺を描出する必要がある。肺機能画像としては 4 次元 CT による肺機能画像、酸素造影 MRI、肺血流・換気シンチグラムなどが挙げられる。それぞれの肺機能画像における低肺機能領域の描出能及び放射線治療計画における CT 画像との融合に際して、最も有効な方法を比較検討する。

また、本研究は現行の体幹部定位放射線照射 (Stereotactic Body Radiation Therapy: SBRT)、強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) 及び新治療技術の強度変調アーク放射線治療 (IMAT: Intensity Modulated Arc Therapy) などの高精度放射線治療計画に応用可能であり、効率的な正常肺の線量低減が期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、低肺機能肺癌患者の正常肺への放射線照射体積を減少させ安全性を向上する目的で、各種肺機能画像を用いた高精度放射線治療計画法の開発を行う。まず、放射線治療計画に最適な肺機能画像の検証を行い、描出された低肺機能領域を治療計画装置上で認識させ、正常肺への照射線量を低減させる計画を立案することが可能となる。これは現行の強度変調放射線治療及び新治療技術の強度変調アーク放射線治療に応用可能であり、肺癌放射線治療の安全性の向上に貢献するものと考えられる。

3. 研究の方法

初年度には、高精度放射線治療計画に最適な肺機能画像撮像法について検討する。検討する撮像法は、①4 次元 CT による肺機能画像 ②酸素造影 MRI である。まず、院内倫理委員会の承認を経た上で、正常非喫煙ボランティア及び COPD の国際ガイドライン (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; GOLD) の診断基準を満たす患者各 5 名において、①-②の撮像法における低肺機

能領域の描出能を他の呼吸機能画像モダリティ (肺気腫計測ソフト、肺血流シンチグラムなど) と比較検討する。

次年度には最適と思われた撮像法を実際の高精度放射線治療計画 CT と融合させ、治療計画のシミュレーションを行う。この過程で正常肺を関心領域として設定し、治療計画を行い、FV20 及び FMLD などの放射線肺臓炎の危険性を予測する新たな指標を算出する。

4. 研究成果

平成22年9月6日付けで所得した本研究に対する院内倫理委員会での承認のもと、実際の肺癌患者の了承を得た上で症例登録を継続した。その後、至適画像撮影法の検討として、各患者に対して施行した通常CT、4次元CT及び肺血流シンチグラフィ及び呼吸機能検査を通じて、肺気腫計測ソフトなどを用いた各患者の肺気腫の状態と呼吸機能のデータ収集を行った。また同時に、実際の放射線治療計画装置上で、4次元CTを用いて種々のCT閾値による肺機能画像も作成し、上記データとの対比を行うことにより、至適画像撮影法を検討している。平成24年度末現在、登録症例は48例に及んだが、更なるデータ集積による精度向上を目的として、平成24年10月付けで本研究の2年間の延長を申請し了承を得た。症例集積を継続し、60例をめどにデータ解析を行い、その結果を学会発表及び論文として発表する予定である。一方で、平成23度施行した8例の肺癌患者でのシミュレーション研究であるが、肺機能画像をそれぞれの患者ごとに作成し、強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) 及び強度変調アーク放射線治療 (IMAT: Intensity Modulated Arc Therapy) での治療計画に組み込んだ。肺機能画像の併用により IMRT 及び IMAT のいずれの計画においても肺線量の軽減が図れることが実証できたが、低線量域が増大する傾向のあるなどの課題も浮き彫りになった。

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) Tomoki Kimura, Shigeo Takahashi, Masahiro Kenjo, Ikuno Nishibuchi, Ippei Takahashi, Yuki Takeuchi, Yoshiko Doi, Yuko Kaneyasu, Yuji Murakami, Yoji Honda, Hiroshi Aikata, Kazuaki Chayama, Yasushi Nagata. Dynamic Computed Tomography Appearance of Tumor Response after Stereotactic Body Radiation Therapy for hepatocellular

- Carcinoma -How should we evaluate treatment effects? - Hepatology Research. In press. 査読有.
- 2) Yohji Honda, Tomoki Kimura, Hiroshi Aikata, Tomoki Kobayashi, Takayuki Fukuhara, Keiichi Masaki, Takashi Nakahara, Noriaki Naeshiro, Atsushi Ono, Daisuke Miyaki, Yuko Nagaoki, Tomokazu Kawaoka, Shintaro Takaki, Akira Hiramatsu, Masaki Ishikawa, Hideaki Kakizawa, Masahiro Kenjo, Shoichi Takahashi, Kazuo Awai, Yasushi Nagata and Kazuaki Chayama. Stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma. Journal of Gastroenterology and Hepatology 28:530-536, 2013. 査読有.
 - 3) Takahisa Eriguchi, Atsuya Takeda, Yohei Oku, Satoshi Ishikura, Tomoki Kimura, Shuichi Ozawa, Takeo Nakashima, Yukinori Matsuo, Mitsuhiro Nakamura, Yasuo Matsumoto, Sadanori Yamazaki, Naoko Sanuki, Yoshinori Ito. Multi-institutional comparison of treatment planning using stereotactic ablative body radiotherapy for hepatocellular carcinoma -- benchmark for a prospective multi-institutional study. Radiation Oncology 2013, 8:113 (4 May 2013). 査読有.
 - 4) Tomoki Kimura, Taro Togami, Hitoshi Takashima, Yoshihiro Nishiyama, Motoomi Ohkawa, Yasushi Nagata. Radiation Pneumonitis in Patients with Lung and Mediastinal Tumors: A retrospective study of risk factors focused on pulmonary emphysema. British J. Radiol: 85; 135-141, 2012. 査読有.
 - 5) Tomoki Kimura, Ikuno Nishibuchi, Yuji Murakami, Masahiro Kenjo, Yuko Kaneyasu, Yasushi Nagata. Functional Image-Guided Radiotherapy Planning in Respiratory-Gated Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Lung Cancer Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys: 82; e663-e670, 2012. 査読有.
 - 6) Yuji Murakami, Yasushi Nagata, Ikuno Nishibuchi, Tomoki Kimura, Masahiro Kenjo, Yuko Kaneyasu, Tomoyuki Okabe, Yasutoshi Hashimoto and Yukio Akagi. Long-term outcomes of intraluminal brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for superficial esophageal cancer. Int.J. Clin. Oncol 17: 263-271. 2012. 査読有.
 - 7) Tatsushi Inoue, Shinichi Yachida, Hisashi Usuki, Tomoki Kimura, Masanobu Hagiike, Keiichi Okano, and Yasuyuki Suzuki. A pilot feasibility study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 in patients with locally advanced gastric cancer featuring adjacent tissue invasion or JGCA-bulky-N2 lymph node metastases. Annals of Surgical Oncology: 19: 2937-2945, 2012. 査読有.
 - 8) Eisuke Murakami, Hiroshi Aikata, Daisuke Miyaki, Yuko Nagaoki, Yoshio Katamura, Tomokazu Kawaoka, Shintaro Takaki, Akira Hiramatsu, Koji Waki, Shoichi Takahashi, Tomoki Kimura, Masahiro Kenjo, Yasushi Nagata, Masaki Ishikawa, Hideaki Kakizawa, Kazuo Awai and Kazuaki Chayama. Hepatic arterial infusion chemotherapy using 5-fluorouracil and systemic interferon- α for advanced hepatocellular carcinoma in combination with or without three-dimensional conformal radiotherapy to venous tumor thrombosis in hepatic vein or inferior vena cava. Hepatology Research. 42: 442-453, 2012. 査読有.
 - 9) 木村智樹、西淵いくの、村上祐司、権丈雅浩、兼安祐子、永田 靖： 第 51 回日本肺癌学会シンポジウム 4 肺癌に対する高精度放射線治療の現状「4 次元照射と呼吸同期照射」肺癌学会誌 52(2)：174-181, 2012. 査読有.
 - 10) 木村智樹、西淵いくの、村上祐司、権丈雅浩、兼安祐子、永田 靖： COPD を有する肺癌における 肺機能画像を用いた IMRT の試み. 癌の臨床 57(3)：109-115, 2011. 査読有.
- [学会発表] (計 12 件)
- 1) Tomoki Kimura, Shigeo Takahashi, Ikuno Nishibuchi, Ipeei Takahashi, Yuki Takeuchi, Yoshiko Doi, Masahiro Kenjo, Yuko Kaneyasu, Yuji Murakami, Yasushi Nagata. The treatment results and dosimetric analysis of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) with Transarterial Chemoembolization (TACE) for Hepatocellular Carcinoma (HCC). Proceedings of the 54th annual ASTRO Meeting, October 28- 31, 2012. (Boston), USA. Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 84, Suppl, S326, 2012.
 - 2) Shigeo Takahashi, Tomoki Kimura, Ikuno Nishibuchi, Ipeei Takahashi, Yuki Takeuchi, Yoshiko Doi, Masahiro Kenjo,

- Yuko Kaneyasu, Yuji Murakami, Yasushi Nagata. Portal Vein and Bile Duct Toxicity Following Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Hepatocellular Carcinoma (HCC). Proceedings of the 54th annual ASTRO Meeting, October 28- 31, 2012. (Boston), USA. Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 84, Suppl, S331, 2012.
- 3) Yuji Murakami, Yasushi Nagata, Ippei Takahashi, Yoshiko Doi, Masahiro Kenjo, Yuko Kaneyasu, Tomoki Kimura. Treatment Results of Definitive Radiation Therapy for Elderly Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Proceedings of the 54th annual ASTRO Meeting, October 28- 31, 2012. (Boston), USA. Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 84, Suppl, S312, 2012.
 - 4) Yoshiko Doi, Masahiro Kenjo, Ippei Takahashi, Yuki Takeuchi, Shigeo Takahashi, Ikuno Nishibuchi, Yuko Kaneyasu, Yuji Murakami, Tomoki Kimura, Yasushi Nagata. The Frequency of Adverse Events by Radiation Therapy for Atomic Bomb Survivors with Cancer. Proceedings of the 54th annual ASTRO Meeting, October 28- 31, 2012. (Boston), USA. Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 84, Suppl, S538, 2012.
 - 5) Nakamura Y, Kimura T, Higaki T, Kaichi Y, Tatsugami F, Date S, Awai K. Imaging findings of liver parenchyma after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: Evaluation by gadoxetate disodium-enhanced hepatic MRI. 98th Scientific Assembly and Annual Meeting RSNA 2012, November 25- 30, 2012 (Chicago). USA.
 - 6) Yuji Murakami, Yasushi Nagata, Ikuno Nishibuchi, Tomoki Kimura, Masahiro Kenjo, Yuko Kaneyasu. Outcomes of chemoradiotherapy with a high irradiation dose using a 3D radiation treatment planning system for esophageal cancer. 2011 ASCO Gastrointestinal cancers Symposium. Jananuary 20- 22, 2011 (San Francisco). USA.
 - 7) Tomoki Kimura, Ikuno Nishibuchi, Yuji Murakami, Masahiro Kenjo, Yuko Kaneyasu, Yasushi Nagata. Dynamic CT Appearance of Tumor Response and Radiation Injury of the Liver after Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Hepatocellular carcinoma (HCC). Proceedings of the 53th annual ASTRO Meeting, October 2- 6, 2011. (Miami), USA. Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 81, Suppl, S356, 2011.
 - 8) Yuji Murakami, Ikuno Nishibuchi, Tomoki Kimura, Masahiro Kenjo, Yuko Kaneyasu, Yasushi Nagata. Treatment Results of Chemoradiotherapy with a Dose of ≥ 60 Gy and an Elective Nodal Irradiation for Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Proceedings of the 53th annual ASTRO Meeting, October 2- 6, 2011. (Miami), USA. Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 81, Suppl, S309, 2011.
 - 9) Ikuno Nishibuchi, Tashiro S, Shima H, Tomoki Kimura, Yuji Murakami, Masahiro Kenjo, Yuko Kaneyasu, Yasushi Nagata. The Dynamics of Histone Variant H2A.Z upon DNA Damage Proceedings of the 53th annual ASTRO Meeting, October 2- 6, 2011. (Miami), USA. Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 81, Suppl, S23-24, 2011.
 - 10) Tomoki Kimura, Ikuno Nishibuchi, Yuji Murakami, Masahiro Kenjo, Yuko Kaneyasu, Yasushi Nagata. Functional Image-guided Radiotherapy Planning in Respiratory-gated Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Lung Cancer Patients with Pulmonary Emphysema. Proceedings of the 52th annual ASTRO Meeting, October 31- November 4, 2010. (San Diego), USA. Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 78, Suppl, S723, 2010.
 - 11) Ikuno Nishibuchi, Tomoki Kimura, Takeo Nakashima, Yusuke Ochi, Yuji Murakami, Masahiro Kenjo, Yuko Kaneyasu, Yasushi Nagata. Time-Adjusted Internal Target Volume (TTV) based on Four-Dimensional Computed Tomography (4D-CT) for Radiotherapy Planning of Lung Cancer. Proceedings of the 52th annual ASTRO Meeting, October 31- November 4, 2010. (San Diego), USA. Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 78, Suppl, S535, 2010.
 - 12) Masahiro Kenjo, Kazuhiko Sugiyama, Fumiyuki Yamasaki, Yuji Murakami, Tomoki Kimura, Ikuno Nishibuchi, Yuko Kaneyasu, Kaoru Kurisu, Yasushi Nagata. Sequential Chemoradiotherapy with 24 Gy of Cranial Irradiation for Intracranial Germinoma diagnosed with MRI. Proceedings of the 52th annual ASTRO Meeting, October 31-

November 4, 2010. (San Diego), USA.
Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 78,
Suppl, S169, 2010.

[図書] (計 6 件)

- 1) 木村智樹 「外耳道癌」臨床放射線腫瘍学、日本放射線腫瘍学会、日本放射線腫瘍学研究機構編、南江堂、p228-231, 2012.
- 2) 木村智樹. 「唾液腺腫瘍」放射線治療計画ガイドライン 2012. 日本放射線科専門医会、日本放射線腫瘍学会、日本医学放射線学会編、メディカル教育研究社、p106-110, 2012.
- 3) Tomoki Kimura. 「Chapter 4. Involved-Field Radiation Therapy (IF-RT) for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)」Modern Practices in Radiation Therapy. Natanasabapathi G, ed. InTech, p59-66, 2012.
- 4) 木村智樹. 「唾液腺腫瘍」 癌・放射線治療 2010、篠原出版、p738-746, 2010.
- 5) 木村智樹. 「唾液腺腫瘍」 癌・放射線治療別冊 2010、篠原出版、p40-41, 2010.
- 6) 永田 靖、木村智樹. 「肺 (体幹部定位照射)」 癌・放射線治療別冊 2010、篠原出版、p48-49 , 2010.

[その他]

ホームページ等
特記なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村 智樹 (KIMURA TOMOKI)
広島大学・病院・講師
研究者番号：90379876

(2) 研究分担者

永田 靖 (NAGATA YASUSHI)
広島大学・医歯薬保健学研究院・教授
研究者番号：10228033

村上 祐司 (MURAKAMI YUJI)
広島大学・医歯薬保健学研究院・講師
研究者番号：10403528

(3) 連携研究者

()

研究者番号：