

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22591387

研究課題名(和文) 機能画像を用いた低リスク肺癌高精度放射線治療の最適化に関する研究

研究課題名(英文) Study on optimization by using functional images for low-risk and high-precision radiotherapy for lung cancer

研究代表者

塩山 善之 (Shioyama, Yoshiyuki)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：10323304

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：肺癌に対する高精度放射線治療(強度変調放射線治療や定位放射線治療)において、従来の解剖学的画像(CT画像)のみを用いて最適化する治療計画と機能画像を融合したCT画像を用いて最適化する治療計画を比較検討した。機能画像を用いた治療計画は、治療後の肺機能低下を最小限に留める上で有用な方法であり、特に感受性の高い(リスクの高い)症例でその有用性が高いと考えられた。また、その最適化を行うにあたっては、同一平面ビームのみではなく、非同平面ビームを用いることで更に効果的なものとなる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In the high-precision radiotherapy (intensity modulated radiation therapy and stereotactic radiation therapy) for lung cancer patients, we quantitatively compared the dose distribution between the treatment plans optimized by using functional images and the treatment plans optimized by using anatomical images only. The optimization using functional images was considered to be useful in minimizing the decrease of pulmonary function, and this approach was thought to be more beneficial to the high-risk patients in particular. Furthermore, this functional-image-guided optimization was suggested to become more effective by using non-coplanar beams in addition to coplanar beams.

研究分野：内科系臨床医学

科研費の分科・細目：放射線科学

キーワード：肺癌 強度変調放射線治療 定位放射線治療 機能画像

1. 研究開始当初の背景

肺癌放射線治療において最も影響を受けやすい正常組織は肺組織であり、治療後の肺機能低下を最小限に留める必要がある。従来はCTの解剖学的画像情報のみを用いて計画していたため、正常肺組織をどの部分も一律に考え、照射される解剖学的肺容積のみを指標に治療計画が最適化されてきた。しかし現実には、肺癌患者の多くが、ベースに肺気腫などの慢性呼吸器疾患を持つこと、腫瘍による気管支狭窄や血管浸潤により血流や換気が低下した領域が見られることもあることもあり、機能上は肺全体を一律に考えることはできない場合が多い。

肺の機能評価に用いられる画像としては、肺SPECT血流シンチ・換気シンチなどが代表的であり、近年ではCTやMRIなどを用いて機能画像も得られるようになってきている。近年、このような肺の機能画像を放射線治療計画に応用し治療計画を最適化する基礎的な検討が行われているが、まだ確立した方法はなく、実際の有用性や臨床的意義については未だ不明な段階である。

2. 研究の目的

肺癌に対する高精度放射線治療(定位放射線治療や強度変調放射線治療)において、機能画像を用いることによる臓器機能温存上の意義を明らかにし、更なる低侵襲放射線治療法の確立を目指すこと。

3. 研究の方法

(1)体幹部定位照射のビーム方向決定における肺機能画像の有用性に関する検討: 肺野型小型肺癌に対してノンコプラナー固定多門照射法を用いて体幹部定位照射を行い、かつ、治療前に肺血流SPECT検査を行っていた10症例(IA期8例、IB期1例、術後再発例1例)を対象とした。各症例に対して実際の治療で使用されたプラン(Clinical SBRT plan)、解剖学的画像(治療計画CT)のみを用いて照射方向を最適化したプラン(Anatomical beam angle optimization SBRT plan: Anatomical BAO SBRT plan)、治療計画CT-肺血流SPECT融合画像を用いて最適化したプラン(Functional beam angle optimization SBRT plan: Functional BAO SBRT plan)の計3つのプランを線量処方50Gy/4回とし、その他マージン等の条件は同一と3次元治療計画コンピュータにて作成、肺に対する線量容積ヒストグラム(DVH)、線量機能容積ヒストグラム(DFH)、腫瘍に対するDVHを比較した。

(2) 局所進行肺癌に対する強度変調放射線治療における機能画像を用いたビームアングル最適化の有用性について検討(コプラナー照射): 局所進行肺癌に対して3次元原体照射を行い、かつ、治療前に肺血流SPECT検査を行っていた10症例(IIIA期3例、IIIB期3例、術後再発例4例)を対象とした。各症

例に対して解剖学的画像(治療計画CT)のみを用いて照射方向を決定(Beam angle optimization: BAO)し最適化したプラン(Anatomical coplanar BAO IMRT plan)、治療計画CT-肺血流SPECT融合画像を用いて照射方向を決定(BAO)し最適化したプラン(Functional coplanar BAO IMRT plan)の2つのプランを3次元治療計画コンピュータにて作成し、肺に対する線量容積ヒストグラム(DVH)、線量機能容積ヒストグラム(DFH)、腫瘍に対するDVHを比較した。全てのプランにおいて線量処方は63Gy/35回(D95処方)とし、その他マージン等の条件は同一とした。また、今回は照射方向の決定にはコプラナー15方向より6方向を選択した。

(3) 局所進行肺癌に対する強度変調放射線治療における機能画像を用いたビームアングル最適化の有用性について検討(ノンコプラナー照射): 局所進行肺癌で治療前の肺血流SPECT検査が得られた10症例について、治療計画CT-肺血流SPECT融合画像を用いてコプラナー11方向+ノンコプラナー6方向の計17方向より照射方向を決定し最適化したFunctional non-coplanar BAO IMRT planを3次元治療計画コンピュータにて作成し、治療計画CTを用いコプラナー方向のみから照射方向を選択し最適化したAnatomical coplanar BAO IMRT planと肺線量容積ヒストグラム(DVH)、線量機能容積ヒストグラム(DFH)、腫瘍のDVHを比較した。線量処方は全て63Gy/35回(D95処方)、マージン等の条件は同一とした。

(4) 局所進行肺癌10例、I期肺癌10例を対象として、解剖学的画像(治療計画CT)のみを用いて最適化した治療計画(Anatomical plan)と機能画像(治療計画CT-肺血流SPECT融合画像)を用いて最適化した治療計画(Functional plan)を作成した。それぞれの治療計画においてnormal-tissue complication probability (NTCP) モデルを用いて総血流損失割合(Total perfusion loss: TPL)を推定し比較した。

4. 研究成果

(1) Anatomical BAO SBRT planではClinical SBRT planと比較して、解剖学的肺組織に対して平均線量(中央値)で9.1%(70 cGy)、V5Gy、V10Gy、V20Gyで、それぞれ7.5%、2.6%、0.7%の低減が可能であった。Functional SBRT BAO planではAnatomical SBRT BAO planと比較して、機能肺(50%以上機能領域)、平均線量中央値で5.5%(40 cGy)、V5Gy、V10Gy、V20Gyで1.8%、1.3%、0.5%の低減が更に可能であった。

(2) Anatomical coplanar BAOとFunctional coplanar BAOでは0-2方向(中央値1方向)の異なったビーム方向が選択された。

Functional coplanar BAO IMRT plan は平均線量(中央値)で 60 cGy、V5Gy、V10Gy、V20Gy で 0.9%、1.9%、2.1%の低減が可能であり、機能肺(50%以上機能領域)の平均線量(中央値)で 180 cGy、V5Gy、V10Gy、V20Gy で 2.7%、4.5%、4.3%の低減が更に可能であった。

(3) Anatomical coplanar BAO と Functional non-coplanar BAO では 1-4 方向(中央値 3 方向)の異なる照射方向が選択され、Functional non-coplanar BAO IMRT plan は全肺平均線量(中央値)で 80cGy、V5Gy、V10Gy、V20Gy で 0.2%、1.0%、1.9%、機能肺(50%以上機能領域)の平均線量(中央値)で 210cGy、V5Gy、V10Gy、V20Gy で 3.3%、4.9%、5.7%の低減が更に可能であった。

(4) 血流損失を 50%で引き起こす線量を D50 とし、各 D50 レベルでの TPL を比較した結果、局所進行肺癌に対する強度変調放射線治療(IMRT)においては、D50 が 10~30Gy の時に Functional IMRT plan では Anatomical IMRT plan に比較して、平均で 4~5%の TPL の改善があり、D50 が低いほど改善率が高い傾向が認められた。また、I 期肺癌に対する定位放射線治療(SBRT)においては、Functional SBRT plan では、Anatomical SBRT plan に比較して、D50 が 4~20Gy の時に、平均で 1.0~1.6%の TPL 改善があり、D50 が低いほど改善率が高い傾向が認められた。更に、Functional SBRT plan では実際の治療で使用された計画(Clinical plan)に比べて 2~12%の TPL 改善が認められた。

肺癌の強度変調放射線治療や定位放射線治療において、解剖・機能融合画像を用いた治療計画の最適化は治療後の肺機能低下を最小限に留める上で有用な方法であり、特に感受性の高い(リスクの高い)症例でその有用性が高いと考えられる。また、その最適化を行うにあたっては、同一平面(コプラナー)ビームのみではなく、非同平面(ノンコプラナー)ビームを用いることで更に効果的なものとなる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 15 件)

Terashima K, Shioyama Y, Nomoto S, Ohga S, Nonoshita T, Yoshitake T, Ohnishi K, Asai K, Matsumoto K, Takayama K, Nakamura K, Terashima H, Honda H. A Case of Lung Cancer with Chest Wall Invasion Showed a Pathologically Complete response to Preoperative Thermo-chemo-radiotherapy. Thermal Medicine, 査読有, 2011; 27 : 25-30.

Terashima K, Shioyama Y, Nomoto S, Ohga S, Nonoshita T, Ohnishi K, Atsumi K, Yabuuchi H, Hirata H, Honda H. A case of radiation fibrosis appearing as mass-like consolidation after SBRT with elevation of serum CEA. Case Report in Medicine, 査読有, 2010, 986706.

Shinoto M, Shioyama Y, Sasaki T, Nakamura K, Ohura H, Toh Y, Higaki Y, Yamaguchi T, Ohnishi K, Atsumi K, Hirata H, Honda H. Clinical Results of Definitive Chemoradiotherapy for Patients With Synchronous Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Cancer. Am J Clin Oncol, 査読, 2011; 34: 362-366.

Ohnishi K, Shioyama Y, Hatakenaka M, Nakamura K, Abe K, Yoshiura T, Ohga S, Nonoshita T, Yoshitake T, Nakashima T, Honda H. Prediction of Local Failures with a Combination of Pretreatment Tumor Volume and Apparent Diffusion Coefficient in Patients Treated with Definitive Radiotherapy for Hypopharyngeal or Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. J Radiat Res, 査読有 2011; 52: 522-530.

Hatakenaka M, Shioyama Y, Nakamura K, Yabuuchi H, Matsuo Y, Sunami S, Kamitani T, Yoshiura T, Nakashima T, Nishikawa K, Honda H. Apparent Diffusion Coefficient Calculated with Relatively High b-Values Correlates with Local Failure of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Treated with Radiotherapy. Am J Neuroradiol, 査読有, 2011; 32(10): 1904-1910.

Asai K, Shioyama Y, Nakamura K, Sasaki T, Ohga S, Nonoshita T, Yoshitake T, Ohnishi K, Terashima K, Matsumoto K, Hirata H, Honda H. Radiation-Induced Rib Fractures After Hypofractionated Stereotactic Body Radiation Therapy: Risk Factors and Dose-Volume Relationship. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 査読有, 2012; 84(3):768-773.

Yoshitake T, Nakamura K, Shioyama Y, Sasaki T, Ohga S, Nonoshita T, Terashima K, Asai K, Matsumoto K, Honda H. Stereotactic Body Radiation Therapy for Stage I Non-small Cell Lung Cancer Patients with Chronic Respiratory Insufficiency Requiring

Domiciliary Oxygen Therapy. Anticancer Res, 査読有, 2012; 32(9): 4041-4044.

Shioyama Y, Nakamura K, Sasaki T, Ohga S, Yoshitake T, Nonoshita T, Asai K, Terashima K, Matsumoto K, Hirata H, Honda H. Clinical results of stereotactic body radiotherapy for Stage I small-cell lung cancer; a single institutional experience. J Radiat Res, 査読有, 2013; 54(1): 108-112.

塩山善之、篠藤 誠、松延 亮、松本圭司、吉武忠正、鎌田正、辻井博彦、本田浩. 重粒子線がん治療の現状と今後の展開. 福岡医学雑誌, 査読無, 2012; 103(4): 73 -81.

Hatakenaka M, Yonezawa M, Nonoshita T, Nakamura K, Yabuuchi H, Shioyama Y, Nagao M, Matsuo Y, Kamitani T, Higo T, Nishikawa K, Setoguchi T, Honda H. Acute cardiac impairment associated with concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: Magnetic resonance evaluation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 査読, 2012; 83(1): e67-73.

Magome T, Arimura H, Shioyama Y, Mizoguchi A, Tokunaga C, Nakamura K, Honda H, Ohki M, Toyofuku F, Hirata H. Computer-aided beam arrangement based on similar cases in radiation treatment-planning databases for stereotactic lung radiation therapy. J Radiat Res, 査読有, 2013; 54(3): 569-577.

Hirata H, Nakamura K, Kunitake N, Shioyama Y, Sasaki T, Ohga S, Nonoshita T, Yoshitake T, Asai K, Inoue K, Nagashima A, Ono M, Honda H. Association between EGFR-TKI Resistance and Efficacy of Radiotherapy for Brain Metastases from EGFR-mutant Lung Adenocarcinoma. Anticancer Res, 査読有, 2013; 33(4): 1649-1655.

Yoshitake T, Shioyama Y, Nakamura K, Sasaki T, Ohga S, Shinoto M, Terashima K, Asai K, Matsumoto K, Hirata H, Honda H. Definitive Fractionated Re-irradiation for Local Recurrence Following Stereotactic Body Radiotherapy for Primary Lung Cancer. Anticancer Res, 査読有, 2013; 33(12): 5649-5653.

Takayama K, Inoue K, Tokunaga S, Matsumoto T, Oshima T, Kawasaki M, Imanaga T, Kuba M, Takeshita M, Harada T, Shioyama Y, Nakanishi Y. Phase II study of concurrent thoracic radiotherapy in combination with weekly paclitaxel plus carboplatin in locally advanced non-small cell lung cancer: LOGIK0401. Chemother Pharmacol, 査読有, 2013; 72(6), 1353-1359.

塩山善之、中村和正、佐々木智成、大賀才路、吉武忠正、浅井佳央里、寺嶋広太郎、松本圭司、松尾芳雄、藪内英剛、本田浩. 肺癌の放射線治療. 画像診断. 査読無, 2014; 34(2): 199-205.

[学会発表](計 14件)

Shioyama Y, Ohga S, Yoshitake T, et al. Clinical Results of Stereotactic Body Radiotherapy for Stage I Small Cell Lung Cancer: A Single Institutional Experience. 52nd. Annual Meeting of American Society for Radiation Oncology (ASTRO), October 31-November 4, 2010, San Diego, USA.

塩山善之、松本圭司、大賀才路ら. I期非小細胞肺癌に対する定位照射における予後因子に関する検討. 日本放射線腫瘍学会学術大会第 23 回学術大会, 平成 22 年 11 月 18 - 20 日, 浦安市.

Shioyama Y, Matsumoto K, Yoshitake T, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Histologically Confirmed Stage I Non-small Cell Lung Cancer: Clinical Results and Prognostic Factors. 53rd. Annual Meeting of American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Oct. 2-6, 2011, Miami, USA.

Yoshitake T, Shioyama Y, Nakamura K, et al. Fractionated Re-irradiation For Local Recurrence Following Stereotactic Body Radiotherapy For Primary And Metastatic Lung Cancers. 53rd. Annual Meeting of American Society for Radiation Oncology (ASTRO), Oct. 2-6, 2011, Miami, USA.

塩山善之. 肺癌の定位放射線治療. 第 3 回放射線外科学会(招待講演), 平成 24 年 1 月 14 日, 大阪市.

Shioyama Y, Magome T, Nakamura K, et al. Predictive Role of Mean Electron

Density in Gross Tumor Volume for Local Control in Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Stereotactic Body Radiotherapy. The 6th S. Takahashi Memorial Symposium & The 6th Japan-US Cancer Therapy International Joint Symposium. July 11-12, 2012, Hiroshima, Japan.

Shioyama Y, Nakamura K, Yoshitake T, et al. Usefulness of Electron Density in Gross Tumor Volume as a Prognostic Factor in Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Stereotactic Body Radiotherapy. The 54th. Annual Meeting of American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), Oct.28-31, 2012, Boston, USA.

塩山善之、中村和正、馬込大貴、他. I期非小細胞肺癌の定位照射症例における腫瘍内電子密度とその予後因子としての意義. 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会, 2012年11月23日~25日, 東京都.

塩山善之. I期非小細胞肺癌に対する重粒子線治療. 第53回日本肺癌学会九州支部学術集会共催シンポジウム(招待講演), 2013年02月22日~23日, 那覇市.

Shioyama Y, Onishi H, Takayama K, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Stage-I Small-cell Lung Cancer: Clinical outcomes in a Japanese Multi-institutional Retrospective Study. The 55th. Annual Meeting of American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), Sep. 22-25, 2013, Atlanta, USA.

Asai K, Shioyama Y, Nakamura K, et al. Spontaneous pneumothorax after stereotactic body radiotherapy for lung tumor. The 55th. Annual Meeting of American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), Sep. 22-25, 2013, Atlanta, USA.

Onishi H, Shioyama Y, Matsumoto Y, et al. Japanese multi-institutional study of stereotactic body radiotherapy for more than 2000 patients with stage I non-small cell lung cancer. The 55th. Annual Meeting of American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), Sep. 22-25, 2013, Atlanta, USA.

塩山善之. 早期肺癌に対する定位照射. 第72回日本医学放射線学会総会(招待講演), 2013年04月11日~14日, 横浜市.

塩山善之. 早期肺癌に対する体幹部定位放射線治療. 第54回日本肺癌学会総会(招待講演), 2013年11月21日~22日, 東京都.

〔図書〕(計 3件)

塩山善之 他. 診断と治療社, 修ノートシリーズ 呼吸器研修ノート 第12章放射線治療 2- 小細胞肺癌, 2011, 761-765.

吉武忠正、塩山善之 他. MC メディカ出版, Textbook of Radiosurgery 放射線外科治療の進歩 第3章 各種放射線の特性, 2012, 16-19.

塩山善之 他. 金原出版日本放射線腫瘍学会編, 放射線治療計画ガイドライン 2012年版, 101-105.

〔産業財産権〕
出願状況(計 2件)

名称: 放射線ビームアングル決定システム、放射線ビームアングル決定方法及び放射線ビームアングル決定用コンピュータプログラム

発明者: 有村秀孝, 馬込大貴, 塩山善之
権利者: 有村秀孝, 馬込大貴, 塩山善之
種類: 特許
番号: 特願 2012 - 69606 号
出願年月日: 2012年3月26日
国内外の別: 国内

名称: 粒子線ビーム方向決定システム、粒子線ビーム方向決定方法及び粒子線ビーム方向決定用コンピュータプログラム

発明者: 有村秀孝, 垣内玄雄, 塩山善之他
権利者: 有村秀孝, 垣内玄雄, 塩山善之他
番号: 特許 PCT/JP2013/054549
出願年月日: 2013年02月22日
国内外の別: 国内

取得状況(計 0件)

〔その他〕
ホームページ等
該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

塩山 善之 (Shioyama, Yoshiyuki)
九州大学・大学院医学研究院・研究員
研究者番号: 10323304

(2)研究分担者

中村 和正 (Nakamura, Katsumasa)
九州大学・大学病院・准教授
研究者番号：20284507

研究分担者

有村 秀孝 (Arimura, Hidetaka)
九州大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号：20287353

研究分担者

吉武 忠正 (Yoshitake, Tadamasa)
九州大学・大学院医学研究院・講師
研究者番号：40452750

研究分担者

本田 浩 (Honda, Hiroshi)
九州大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：90145433
(平成23年度から)

研究分担者

畠中 正光 (Hatakenaka, Masamitsu)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号：404253413
(平成23年度まで)

研究分担者

阿部 光一郎 (Abe, Kouichirou)
東京女子医科大学・医学部・准教授
研究者番号：00380387
(平成24年度まで)