

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461889

研究課題名(和文)肺・肝臓癌に対する機能的画像を用いたオーダーメイド放射線治療法の開発

研究課題名(英文)Order-made radiation therapy using functional imaging for lung and liver cancer

研究代表者

木村 智樹(Kimura, Tomoki)

広島大学・病院(医)・講師

研究者番号：90379876

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：1)肺機能画像：本研究の目的は肺機能画像と放射線肺臓炎の線量分布解析との相関を前向きに検証することである。Grade 3以上の放射線肺臓炎は、全肺に対する機能肺の割合が低い症例ほど、機能肺に対して照射された肺線量が低値でも発生し、機能肺の割合と放射線肺臓炎の発生に有意な相関を認めた。2)肝機能画像：EOB-MRIより描出した肝機能画像を肝定位照射を施行した20例の治療計画画像に融合し、機能肝を避ける計画をIMRTを用いて行った。機能肝を融合せずに行った計画と比較して、機能肝を避ける計画の方が、肝線量の有意な低下を認めた。

研究成果の概要(英文)：1)Functional lung imaging:The purpose of this study was to prospectively investigate clinical correlations between dosimetric parameters associated with radiation pneumonitis (RP) and functional lung imaging.Regarding the functional lung ratio and RP incidence, more than grade 3 RP was observed significantly more frequently in patients with a lower functional lung ratio.  
2)Functional liver imaging: The aim of this study is to evaluate the ability of EOB-MRI-guided stereotactic body radiation therapy (SBRT) planning by using IMRT techniques in sparing the functional liver tissues during SBRT for HCC.Twenty HCC patients were enrolled, and compared the liver dose between an anatomical plan optimization based on the total liver and a functional plan based on the functional liver.Compared with anatomical plans,functional plans significantly reduced liver dose including functional liver. EOB-MRI-guided SBRT planning using the IMRT may preserve functional liver tissues in HCC patients.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：肺癌 肝臓癌 肺機能画像 肝機能画像 放射線治療

## 1. 研究開始当初の背景

2009年の最新がん統計によると死亡数の多い部位第1位から3位は肺、胃、肝臓である。いずれも手術が第一選択の治療法であるが、高齢化に伴い手術非適応の患者が増加している。そのうち放射線治療の役割が比較的高い肺、肝臓は患者の状態に応じた低侵襲な照射法の開発が急務である。機能画像を治療計画に応用し、より安全なオーダーメイド放射線治療の実現は極めて重要である。

肺癌の放射線治療計画に機能的画像を用いる試みとして、肺換気情報である4次元CTによる肺機能画像に肺血流情報である肺血流シンチやCTによる肺灌流画像を加味することは従来報告がなく、独創的と考えられる。これを実際のIMAT治療に応用することは世界初の試みであり、低肺機能患者でも放射線肺臓炎のリスクを軽減することが期待できる。一方、HCCの放射線治療計画においてEOB造影MRIを正常肝の機能画像として用いる試みは現時点で報告はなく、本研究で有効性が明らかとなれば、再治療の多いHCCのSBRTにおける安全性向上や治療前の残存肝予備能予測により適応の厳格化に貢献できる点で独創的と考えられる。

以上の研究により、各患者の状態に応じたオーダーメイド放射線治療が期待でき、今後ますます増加する高齢者に対しても低侵襲での高精度放射線治療が可能となると思われる。

## 2. 研究の目的

本研究では、肺・肝臓癌の放射線治療において、患者毎の残存肺・肝機能に応じた正常肺・肝への線量低減により安全性を向上することを目的とし、機能的画像を用いたオーダーメイド放射線治療法の開発を行う。肺機能画像として4次元CTによる肺換気画像と肺血流シンチを、肝機能画像としてガドキセト酸ナトリウム(Gd-EOB-DTPA)造影MRI(以下、EOB-MRI)を用いて高機能領域を描出する。この高機能領域への照射線量を現行の高精度放射線治療により選択的に低減させ、実臨床において有害事象の低減につながるか否かを検証する。本研究の有効性が実証されれば、今後本格化する高齢化社会において患者毎の予備能に応じたオーダーメイド放射線治療の実現に貢献すると考える。

## 3. 研究の方法

初年度(H26年)には、肺、肝機能画像の精度向上を検討した。肺機能画像については呼吸による空気層の経時的变化を画像処理にて肺換気情報を、これに肺血流シンチまたはCTによる肺灌流画像による肺血流情報を加味することで精度向上を図る。肝機能画像についてはSBRT後の委縮などにより変化したEOB造影MRI画像を画像処理にて治療計画時CTでの線量分布図との整合性を改善する。

次年度以降(H27-28年)には精度を向上させた肺、肝機能画像を用いて実際の高精度放射

線治療計画CTと融合させ治療計画を行う。またそれぞれの機能画像の有用性の検証は実際の肺癌、HCC患者を対象とした臨床研究プロトコルにおいて前向きに検証を行う。この過程で放射線肺臓炎の予測因子や定位照射後の残存肝予備能予測といった新たな指標を算出する。

## 4. 研究成果

### 1) 肺機能画像について

肺機能画像の臨床的有用性について検討を行った。前向き研究として登録された進行肺癌60例を対象とし、通常照射での放射線治療計画において肺機能画像を融合し、以下の結果を得た。

- ・各患者の全肺に対する機能肺体積の割合とCOPD国際ガイドラインの重症度分類に相関を認めた。
- ・Grade 2,3以上の放射線肺臓炎は、全肺に対する機能肺の割合が低い症例ほど、機能肺に対して20Gy以上照射された体積の割合(FV20%)及び機能肺の平均肺線量(FMLD)が低値でも発生し、機能肺の割合と放射線肺臓炎の発生に有意な相関を認めた。

### 2) 肝機能画像について

EOB-MRIより描出した肝機能画像を肝定位照射を施行した20例の治療計画画像に融合し、機能肝を避ける計画をIMRTを用いて行った。機能肝を融合せずに行った計画と比較して、機能肝を避ける計画の方が、肝V20Gyや平均肝線量の有意な低下を認めた。

## 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7件)

1. Uranchimeg Tsegmed, Tomoki Kimura, Takeo Nakashima, Yuko Nakamura, Toru Higaki, Nobuki Imano, Yoshiko Doi, Masahiro Kenjo, Shuichi Ozawa, Yuji Murakami, Kazuo Awai, Yasushi Nagata. Functional Image-guided Stereotactic Body Radiation Therapy Planning for Hepatocellular Carcinoma Patients. Medical Dosimetry, 2017, in press. (査読有)
2. Yoshiko Doi, Tomoki Kimura, Takeo Nakashima, Keiichi Onishi, Yuki Takeuchi, Ikuno Nishibuchi, Tomoyuki Okabe, Yuji Murakami, Yasushi Nagata. Functional Image-Guided Radiotherapy Planning in Volumetric Modulated Arc Therapy for Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. Advances in Radiation Oncology, 2017, in press. (査読有)
3. Tomoki Kimura, Yoshiko Doi, Takeo Nakashima, Nobuki Imano, Hideo Kawabata, Ikuno Nishibuchi, Tomoyuki Okabe, Masahiro Kenjo, Shuichi Ozawa, Yuji

- Murakami, Yasushi Nagata. Combined ventilation and perfusion imaging correlate with the dosimetric parameters of radiation pneumonitis in radiotherapy planning for lung cancer. *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2015; 93: 778- 787. ( 査読有 )
4. Yuko Nakamura, Tomoki Kimura, Toru Higaki, Yukiko Honda, Daisuke Komoto, Takuji Yamagami, Makoto Iida, Yasushi Nagata, Yohji Honda, Hiroshi Aikata, Kazuaki Chayama, Kazuo Awai. Clinical utility of gadoxetate disodium-enhanced hepatic MRI for stereotactic body radiotherapy of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 2015; 33: 627- 635. ( 査読有 )
  5. Tomoki Kimura, Shigeo Takahashi, Ippei Takahashi, Ikuno Nishibuchi, Yoshiko Doi, Masahiro Kenjo, Yuji Murakami, Yohji Honda, Hiroshi Aikata, Kazuaki Chayama, and Yasushi Nagata. The time course of dynamic computed tomographic appearance of radiation injury to the cirrhotic liver following stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE* 2015; 10(6):e0125231. ( 査読有 )
  6. Tomoki Kimura, Hiroshi Aikata, Shigeo Takahashi, Ippei Takahashi, Ikuno Nishibuchi, Yoshiko Doi, Masahiro Kenjo, Yuji Murakami, Yoji Honda, Hideaki Kakizawa, Kazuo Awai, Kazuaki Chayama, Yasushi Nagata. Stereotactic body radiotherapy for patients with small hepatocellular carcinoma ineligible for resection or ablation therapies. *Hepatology Research* 2015; 45: 378–386 ( 査読有 )
  7. Yohji Honda, Tomoki Kimura, Hiroshi Aikata, Takashi Nakahara, Noriaki Naeshiro, Mio Tanaka, Daisuke Miyaki, Yuko Nagaoki, Tomokazu Kawaoka, Shintaro Takaki, Akira Hiramatsu, Koji Waki, Masaki Ishikawa, Hideaki Kakizawa, Masahiro Kenjo, Kazuo Awai, Yasushi Nagata, Kazuaki Chayama. Pilot Study of Stereotactic Body Radiation Therapy Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization for Small Hepatocellular Carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 2014; 61(129): 31-36, 2014. ( 査読有 )

〔学会発表〕(計 4 件)

1. 木村智樹、中島健雄、齊藤明登、竹内有樹、高橋一平、西淵いくの、村上祐司、西尾禎治、永田 靖. 肺機能画像は放射線肺臓炎の線量分布パラメータに相関する. 第 57 回日本肺癌学会学術集会、2016 年 12 月 20 日 (福岡)
2. Tomoki Kimura, Yoshiko Doi, Takeo Nakashima, Akito Saito, Yasushi Nagata. Functional lung imaging correlates with DVH parameters of radiation

pneumonitis. The 4th Taiwan-Japan Radiation Oncology Symposium, Jun 4-5, 2016. (Taipei)

3. Tomoki Kimura, Takeo Nakashima, Akito Saito, Yuki Takeuchi, Ippei Takahashi, Ikuno Nishibuchi, Yuji Murakami, Teiji Nishio, Yasushi Nagata. Combined ventilation and perfusion imaging correlates with the dosimetric parameters of radiation pneumonitis in radiation therapy planning for lung cancer. The 58<sup>th</sup> annual ASTRO Meeting, September 28, 2016. (Boston, USA)
4. Uranchimeg Tsegmed, Tomoki Kimura, Takeo Nakashima, Yuko Nakamura, Toru Higaki, Nobuki Imano, Yoshiko Doi, Masahiro Kenjo, Shuichi Ozawa, Yuji Murakami, Kazuo Awai, Yasushi Nagata. Gd-EOB-DTPA Enhanced MRI Guided Stereotactic Body Radiation Therapy Planning for Patients With Hepatocellular Carcinoma. The 57<sup>th</sup> annual ASTRO Meeting, October 20, 2015. (SanAntonio, USA)

〔図書〕(計 1 件)

1. Tomoki Kimura. 「Chapter 15. Liver Cancer (Hepatocellular carcinoma)」 *Stereotactic Body Radiation Therapy, Principles and Practices*. Nagata Y, ed. Springer, 177-185, 2015.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 出願年月日：  
 国内外の別：

○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：

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・大学院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・大学院医歯薬保健学研究院・講師  
研究者番号：10403528