

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860402

研究課題名(和文)放射線治療における臓器位置不確定性を考慮した新規有害事象予測モデルの包括研究

研究課題名(英文)Development of a novel technique to estimate the effects of organ position uncertainties in radiotherapy

研究代表者

秋野 祐一(Akino, Yuichi)

大阪大学・医学系研究科・招へい研究員

研究者番号：00722323

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：肺がんや肝臓がんは呼吸により位置や形状が変化する。がんの放射線治療において、臓器が動くことにより投与される放射線の分布が悪化する事がある。本研究では呼吸性移動を伴う臓器に放射線治療を行う際に投与される線量分布を予測するシステムを開発した。まずMRIのシネ画像から腫瘍の3次元的な動きを解析する手法を開発した。次に、その動く臓器を追いかけて放射線を照射する追尾照射の精度を計測するシステムを開発した。さらに、腫瘍の動きと放射線照射の両方が時間とともに変化する場合に起こる影響を解析する方法を開発した。これらにより、臨床で用いられる手法で精度良く放射線を照射できるか予測することが可能になった。

研究成果の概要(英文)：When radiation is exposed to moving targets such as lung and liver tumors, respiratory motions often affect the delivered dose distribution. In this study, we developed a system which estimates delivered dose distribution for such tumors. First, we developed a technique to analyze three-dimensional tumor trajectory using cine-MRI images. Second, we developed a system to measure the accuracy of motion tracking system for moving targets. Finally, we developed a method to analyze the interplay effects, which is caused when both tumor position and beam delivery dynamically change. These techniques have enabled to estimate whether radiation is accurately delivered to the tumors which move with respiration.

研究分野：医学物理

キーワード：放射線治療 呼吸性移動 臓器位置不確定性 動体追尾照射 強度変調放射線治療

1. 研究開始当初の背景

近年、がん治療における放射線治療の重要性の認識が高まりつつある。特に高精度放射線治療に分類される IMRT (強度変調放射線治療) や SRT (定位放射線治療) といった技術により、腫瘍に限局して線量を投与することが可能になった。しかしその一方で、腫瘍の周囲で急激に線量が低下させる事が可能になったため、臓器の位置誤差が線量分布に与える影響は従来の治療法よりはるかに大きい。そのため治療時の位置精度が非常に重要である。

位置の不確かさにも、患者のセットアップ誤差、呼吸や腸管の蠕動運動といった治療中の生理的運動、患者体内臓器の日々の変形といったものがある。現在でも多くの施設では治療前のシミュレーションで撮影された1度きりの CT 画像を用いて線量分布の評価が行われている。高精度な治療を安全に実施するためには、臓器の動きとその線量分布への影響を適切に評価する手法を確立する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、シネ MRI をもちいて、治療中に予測される臓器の動きと不確定性を算出する手法を開発する。肝臓や膀胱、直腸などの正常組織のシネ MRI 画像を解析し、腫瘍の局所的な動きではなく臓器自体の三次元的な軌道、規律性を解析し、さらに臓器の運動情報と三次元線量分布を用いることにより、実際に正常組織に投与される線量を確率統計的に解析する手法を開発する。解析手法を統合し、臓器位置の不確かさを包括的に解析する方法を確立する。

3. 研究の方法

① シネ MRI を用いた腫瘍位置の三次元軌道解析

肝臓の呼吸性移動を動的に、かつ非侵襲的に計測するのは非常に難しい。広く用いられる四次元 CT (4DCT) は多くのスナップショットを取得した後並べ替えて再構成するため、本当の時間変化の情報を得ることはできない。また被曝があるため多数回撮像することも難しい。そこで我々はシネ MRI 画像を用いて肝臓の動きを計測する手法を開発した。冠状断と矢状断のシネ MRI 画像を、放射線治療と同じ体位・固定具を用いてそれぞれ 30 秒間撮像した。偏微分を用いて二次元的に変化の大きな点を特徴点として抽出し、Pyramidal Lucas-Kanade 法を用いてシネ画像の各フレーム間の運動ベクトルを解析した。シネ画像の 1 フレーム上で腫瘍の輪郭を多角形として描出し、各頂点の座標を近傍の運動ベクトルを用いてシフトさせ、全てのシネ画像上に腫瘍を描出する手法を開発した。(図 3-1)

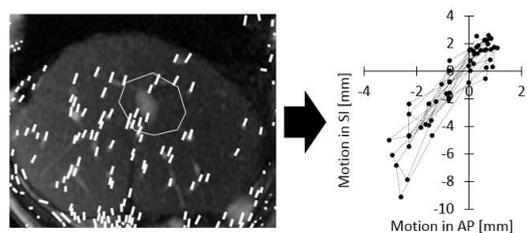


図 3-1. 肝臓のシネ MRI を用いた運動ベクトル算出

この手法で求められるのは二次元の腫瘍の軌道である。そこで、矢状断・冠状断それぞれの腫瘍の運動情報を 8 位相に分解し、冠状断より求めた左右方向の平均座標を各位相について求め、矢状断から求めた頭尾・腹背方向の運動情報の対応する位相に適用し、三次元軌道を構築した。

4DCT 上で医師により描出された腫瘍の中で、最も呼吸が安定する呼気位相の輪郭をシネ MRI より求めた三次元軌道で動かし、腫瘍の存在確率分布を解析する方法を開発した。

② 肝腫瘍の呼吸性移動が X 線治療の線量分布に及ぼす影響

シネ MRI より求めた方法で、腫瘍の存在確率分布を求めることが可能になった。臨床で用いられた線量分布に対し、腫瘍に実際に投与された線量を求める手法を開発した。腫瘍をボクセルに分解し、三次元軌道ベクトルだけシフトさせた座標の線量に存在確率のウェイトを乗算した線量の積算を各ボクセルについて計算し、DVH を評価した。実際にはセットアップエラーに相当する PTV マージンを加味して治療計画が作成されているため、ガウシアン乱数を用いて仮想のセットアップエラーを作成し、初期オフセットとして考慮した。(図 3-2)

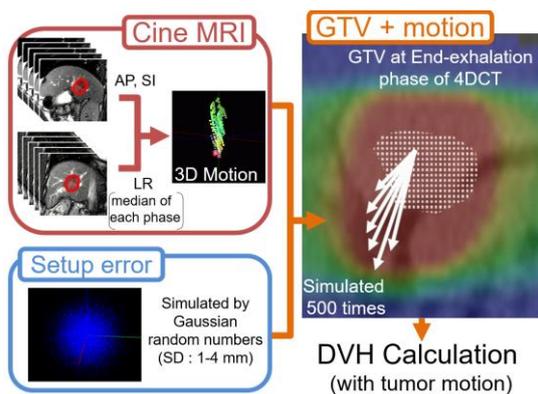


図 3-2. シネ MRI より求めた腫瘍の三次元軌道と仮想セットアップエラーを用いた線量分布予測

③ 肝腫瘍の呼吸性移動が陽子線治療の線量分布に及ぼす影響

臓器が呼吸で移動するのに対し、放射線のビーム照射側にも時間変化がある場合、両方のダイナミックな変化が影響し合い、治療計画

時と比べて予期しない大きな線量分布の悪化を招くことがある。この Interplay effects と呼ばれる現象が特に大きいと予想されるのが重粒子線治療である。その一つ、陽子線治療を Uniform scanning system を用いて行う場合、腫瘍の形状に合わせた拡大ブラッグピークを作成するため、レンジシフトで照射される深さを調節し、深い方から順番に照射を行う(図 3-3)。そのため、照射中に腫瘍の位置が変わると線量分布にムラができてしまう。

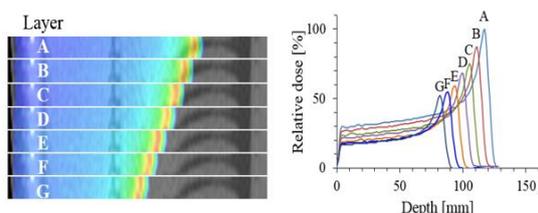


図 3-3. 拡大ブラッグピークを構成する個々の線量分布

腫瘍の動きが線量分布に与える影響を解析するため、X 線と同様に腫瘍をボクセルに分解して投与される線量を解析した。位置のオフセットを考慮し、更に各深さの線量分布を別々に計算することにより Interplay effects の影響を評価した。さらにレンジシフトで照射する深さを変更する際のインターバルを調節することにより、線量のムラを改善する方法を開発した。各エネルギーの線量が投与された呼吸位相のウェイトを積算し、ウェイトの大きい位相から照射が始まる場合は照射を遅らせることにより、均一に各呼吸位相に対してビームを照射することができる。(図 3-4)

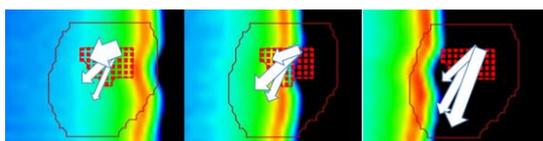


図 3-4. 各ブラッグピークに対する線量寄与解析

#### ④ 動体追尾照射の機械的追尾精度解析手法の開発

呼吸性移動を伴う臓器に対して、一部の放射線治療装置では腫瘍の動きに追従して照射を行う動体追尾照射の機能を有するものがある。しかし実際に腫瘍や周囲の危険臓器に投与される線量は、その追尾精度に依存する。この追尾精度を確かめるために、一般的にはフィルムを用いた方法が用いられる。しかしこの方法では積算線量を評価することしかできず、追尾誤差を時間軸で評価することができない。そこで、X 線ビームの追尾精度をリアルタイムに評価する方法を開発した。追尾用の金属マーカを貼り付けたプラスチックプレートプラスチックシンチレータ上に置き、動体ファントムを用いてシンチレ

ータ上で動かした。サイバーナイフシステムの動体追尾照射機能、Synchrony を用いて、プレート中央に仮想的に作成した標的を照射すると、暗室下では照射された座標のプラスチックシンチレータが青く発光する。この光をカメラで動画撮影した。座標計算と台形補正のために、プレート状で  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  の正方形の 4 隅に相当する位置に蓄光テープを貼り付け、動画の画像上で座標補正を行った。(図 3-5, 図 3-6)

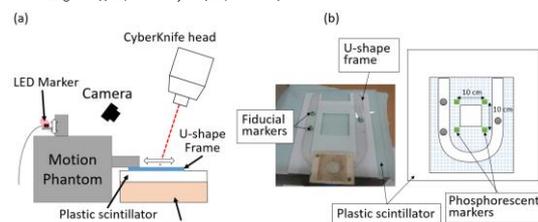


図 3-5. (a) 測定系の構成、(b) プラスチックフレーム

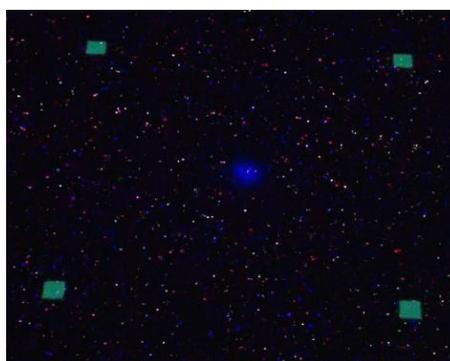


図 3-6. カメラで撮影されたシンチレーション光(中央青色)と座標補正用蓄光テープ(四隅の緑色)

#### ⑤ 強度変調放射線治療のフルエンス時間変化と呼吸性移動が引き起こす Interplay effects の解析手法開発

X 線治療で近年用いられる強度変調放射線治療においても、ビーム照射に時間変化があり、呼吸性移動のある臓器では Interplay effects が発生する。この影響を見積もるために、X 線照射時に治療装置から出力されるログファイルを解析した。20 ミリ秒ごとの MLC 座標からフルエンスマップを作成し、呼吸波形に合わせてフルエンスマップをシフトさせて積算することにより、臓器から見た相対的な積算フルエンスマップを作成した。このフルエンスマップを呼吸性移動なしのフルエンスマップから差分し、2次元の線量誤差マップを作成した。(図 3-7)

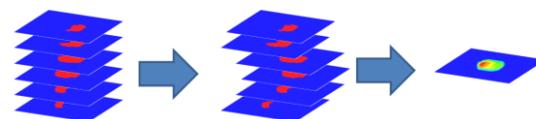


図 3-7. 呼吸性移動を加味した積算フルエンスマップの作成

放射線 1 ビームごとに三次元線量分布を作成し、ビーム射出側から誤差マップをレイトレーシングの原理で乗算し、各ビームの線量を再度積算することにより、誤差を考慮した線量分布を作成した。(図 3-8)

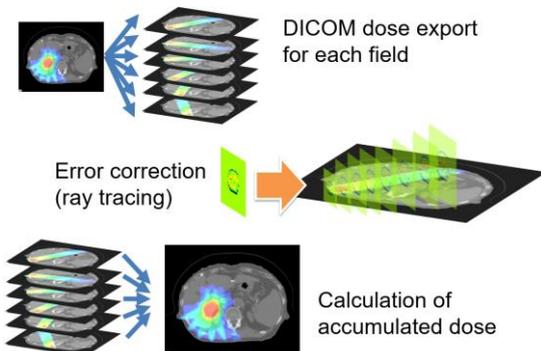


図 3-8. 三次元線量分布への誤差マップ乗算と積算線量計算

#### 4. 研究成果

##### ① シネ MRI を用いた腫瘍位置の三次元軌道解析

図 4-1 は本研究で開発した三次元軌道解析の精度を確かめるため、明瞭に描出されている血管の座標を本手法ならびに手動で解析した比較である。非常に良い精度で三次元軌道の解析が行われていることが分かる。この結果より、開発されたシネ MRI を用いた臓器の運動解析手法を用いることで、臓器の三次元的な運動情報を高い精度で得ることができると示された。

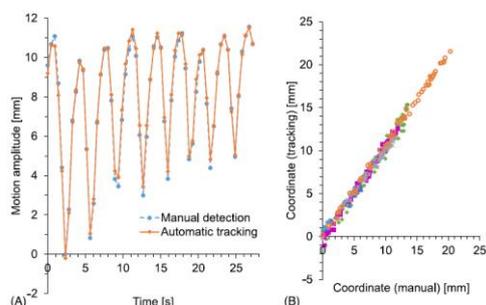


図 4-1. 手動と運動検出を用いた血管座標の比較

##### ② 肝腫瘍の呼吸性移動が X 線治療の線量分布に及ぼす影響

図 4-2 に示す例では Pt. 1 は呼吸は不安定だがシネ MRI で求めた振幅が概ね 4DCT で求めた振幅と一致していた例、Pt. 2 は呼吸は安定していたがシネ MRI で求めた振幅が 4DCT で求めた振幅より大きかった例である。Pt. 4 は 4DCT をベースとした治療計画では十分な線量を投与しているように見えるが、シネ MRI をベースとする動きを考慮した解析では 2 mm 程度のわずかなセットアップエラーから線量分布が大きく悪化していくことが分かる。

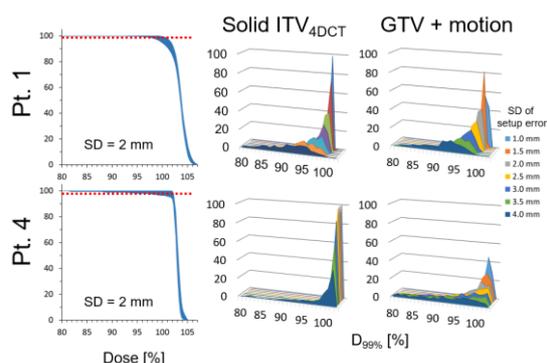


図 4-2. 4DCT から求めた ITV と GTV の三次元運動を考慮した場合の線量分布比較

##### ③ 肝腫瘍の呼吸性移動が陽子線治療の線量分布に及ぼす影響

図 4-3 に示すのは肝臓の陽子線治療において、インターバル補正あり・なしの場合の線量分布の最大・最小線量である。どちらも照射回数が増えるにつれて均一性が改善するが、補正ありの方が早期に収束し、最終的な均一性も改善されたことが分かる。本研究で開発した補正法を用いることにより、呼吸性移動とビーム照射の時間変化により生じる Interplay effects に対して、ビームのインターバル補正は効率的に均一性を向上させることが示された。

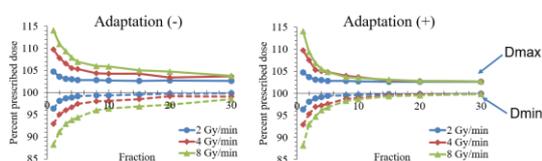


図 4-3. 陽子線治療にインターバル補正を用いた場合の均一性改善

##### ④ 動体追尾照射の機械的追尾精度解析手法の開発

図 4-4 に結果の一例を示す。不安定呼吸を模擬した波形では、仮想腫瘍の移動速度が速いポイントで大きな追尾誤差が観測され、誤差と速度には高い相関関係が認められた。この結果より、追尾誤差の主要因は追尾の遅延であり、不規則性には大きく依存しないと考えられる。

また誤差の積算ヒストグラム(図 4-5)が示すように、不安定呼吸の一時的な移動速度よりも全体の呼吸速度が追尾精度に大きく影響していることが示された。すなわち、患者にゆっくりとした呼吸を指導することにより動体追尾照射の精度を向上させることができると考えられる。

不安定呼吸モデル  
(周期 4 s、変動30%)

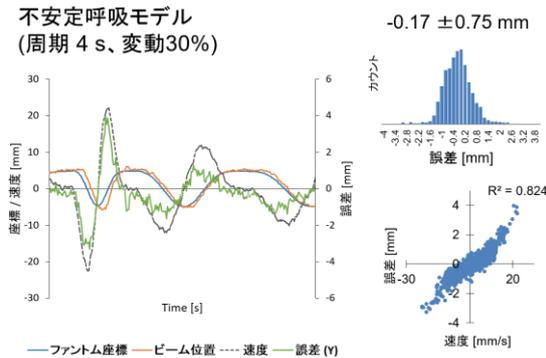


図 4-4. 動体追尾照射におけるファントムの動きと放射線照射部位の相関と誤差

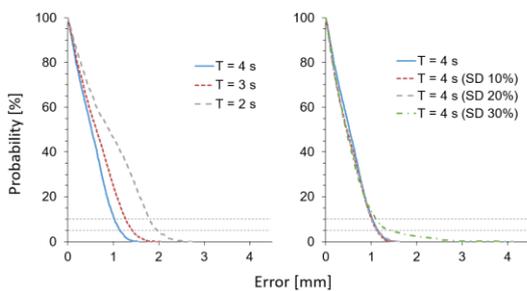


図 4-5. 追尾誤差を考慮した線量の確率分布ヒストグラム

⑤ 強度変調放射線治療のフルエンス時間変化と呼吸性移動が引き起こす Interplay effects の解析手法開発

図 4-6 に DVH 解析結果の一例を示す。PTV の線量は呼吸性移動によりカバーの悪化が認められたが、GTV の線量分布は治療計画時とほぼ変わらないカバーを維持していた。実際の臨床では呼吸性移動の影響が少なくなるように小セグメントの Step-and-shoot IMRT を使用している。解析結果では hot spot や cold-spot も観測されず、ターゲット内も均一に線量が投与されていることから、Interplay effects が十分抑えられていることが確認できた。

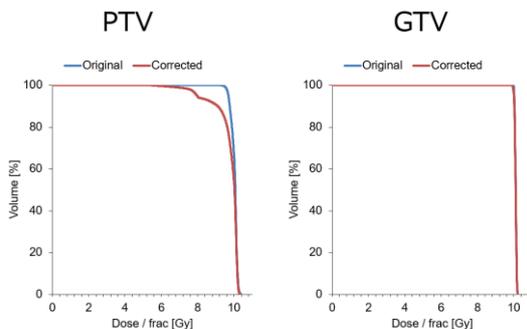


図 4-6. IMRT における Interplay effects を考慮した線量分布

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 3 件)

① Akino Y, Sumida I, Shiomi H, Miyamoto Y, Higashinaka N, Murashima Y, Ogawa K. Evaluation of tumor tracking accuracy of CyberKnife Synchrony System using a plastic scintillator. *Med Phys*, 査読無、Vol. 42, 2015, 3712.

DOI: 10.1118/1.4926162

② Akino Y, Das IJ, Wu H, Oh RJ, Inoue T. Respiratory motion management of liver cancer in uniform scanning proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 査読無、Vol. 90, No. 1, 2014, S915-S916.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.05.2598>

③ Akino Y, Oh RJ, Masai N, Shiomi H, Inoue T. Evaluation of potential internal target volume of liver tumors using sine-MRI. *Med Phys*, 査読有、Vol. 41, No. 11, 2014, 111704.

DOI: 10.1118/1.4896821.

[学会発表] (計 8 件)

① 秋野 祐一, 水野 裕一, 田中 義浩, 五十野 優, 正井 範尚, 山本 鋭二郎. 多施設データを用いたリニアック立ち上げ時ビームデータ妥当性確認システムの開発. 第 30 回高精度放射線外部照射部会学術大会, 2017. 3. 18 (仙台)

② Akino Y, Shiomi H, Oh RJ, Maruoka S, Sasaki J, Ogawa K. Estimation of interplay between respiratory motion and dynamic beam delivery in stereotactic body radiotherapy using treatment log files. *The 22th International Conference on Medical Physics*, 2016. 12. 9-12 (Bangkok, Thailand)

③ Akino Y, Maruoka S, Sasaki J, Shibatani S, Itonori R, Ogawa K. Development of automatic reporting system for treatment chart analysis based on trajectory log files. 第 112 回 日本医学物理学会学術大会, 2016. 9. 8-10 (沖縄)

④ 秋野 祐一, 隅田 伊織, 塩見 浩也, 東中直一, 村島 義一, 住 直樹, 岡本 義弘, 小川 和彦. プラスチックシンチレータを用いた Synchrony の追尾精度評価. サイバーナイフ研究会 第 10 回学術研究回, 2016. 3. 19 (大阪)

⑤ Akino Y, Sumida I, Miyamoto Y, Higashinaka N, Murashima Y, Ogawa K. Evaluation of tumor tracking accuracy of CyberKnife Synchrony System using a plastic scintillator. *The American Association of Physicists in Medicine 2015 Annual Meeting*, 2015. 7. 12-16 (Anaheim, CA,

U. S. A.)

⑥ Akino Y, Oh RJ, Masai N, Shiomi H, Suzuki O, Ogawa K, Inoue T. Evaluation of dosimetric impacts of respiratory motion on stereotactic body radiotherapy for liver tumor using cine-MRI. *15th International Congress of Radiation Research*, 2015. 5. 22-29 (Kyoto, Japan)

⑦ Akino Y, Oh RJ, Masai N, Shiomi H, Ogawa K, Inoue T. Evaluation of 3D tumor motion and potential internal target volume of liver tumor using cine-MRI. *第109回日本医学物理学会学術大会*, 2015. 4. 16-19 (横浜)

⑧ Akino Y, Das IJ, Wu H, Oh RJ, Inoue T. Respiratory motion management of liver cancer in uniform scanning proton beam therapy. *American Society for Radiation Oncology 2014 Annual Meeting*, 2014. 9. 14-17 (San Francisco, CA, U. S. A.)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

秋野 祐一 ( AKINO, Yuichi )

大阪大学大学院・医学系研究科・招聘研究員

研究者番号 : 00722323