

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04907

研究課題名(和文) 高線量率画像誘導放射線治療装置を用いた新規照射技術の開発

研究課題名(英文) Experimental and clinical study of high dose rate radiotherapy using flattening filter free (FFF) mode of linear accelerator.

研究代表者

永田 靖 (Nagata, Yasushi)

広島大学・医歯薬保健学研究科(医)・教授

研究者番号：10228033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 6,900,000円

研究成果の概要(和文)：通常のリニアックに搭載されているフラットニングフィルターを排除した高線量率モード(Flattening Filter Free: FFF) modeを持つ外部放射線治療装置を用いれば、最大で2400MU/分での高線量率で照射が可能となった。この高線量率照射における皮膚及びビルトアップ領域線量等の物理学的検証について基礎実験による評価を行った。

また高線量率体幹部定位照射の臨床応用をまず早期肺癌に次いで肝臓癌に対して開始した。他方で高線量率強度変調回転放射線治療の前立腺癌、頭頸部癌への臨床応用を開始し、食道癌に対する強度変調回転放射線治療を開始した。

研究成果の概要(英文)：Experimental study of high dose rate radiotherapy using flattening filter free (FFF) mode of linear accelerator measuring surface skin dose and dose within build-up area was performed. On the other hand, development of a new treatment planning system considering time factor was started using PHITS simulation algorithm.

In clinical application of high dose rate radiotherapy using flattening filter free (FFF) mode of linear accelerator, stereotactic body radiotherapy (SBRT) was applied for early stage lung cancer and liver cancer. Functional images of MRI using Gd-EOB-DTPA was also used for SBRT of liver cancer. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) using high dose rate radiotherapy with flattening filter free (FFF) mode was applied for prostate and head & neck cancer. Volumetric multiple arc therapy (VMAT) was applied for esophageal cancer using high dose rate.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線腫瘍学 体幹部定位照射 強度変調放射線治療 画像誘導放射線治療 高線量率放射線治療

1. 研究開始当初の背景

近年の高精度放射線治療計画および照射技術の進歩は、前立腺癌や頭頸部癌などの様々な領域で任意の線量分布を作成する強度変調放射線治療(以下 IMRT)を可能とし、早期肺癌病巣に対してピンポイントで放射線を集中して照射する体幹部定位照射を達成した。しかし、放射線治療計画において最も重要な標的(ターゲット)照射においては、従来より 500-600MU/分の線量率で X 線を照射しているのが現状である。そのために通常の体幹部定位照射では、1 方向からの照射線量を投与するためには約 20-30 秒を必要とする。そのため、特に呼吸性移動を伴う肺・縦隔病変を正確に照射するためには呼吸停止法、呼吸制限法や呼吸同期法等の工夫が必要であった。また通常の固定多門照射を用いた IMRT においては実照射時間は約 200 秒と長い。また強度回転放射線治療(以下 VMAT)においては照射時間が短縮されたがそれでも約 60 秒が必要である。そのため、これら照射法を用いても呼吸性移動や照射時間中の患者の体動を勘案する必要があった。

近年開発され 2013 年に当院に導入された通常のリニアックに搭載されているフラットニングフィルターを排除した高線量率モード(Flattening Filter Free: FFF) mode を持つ外部放射線治療装置(パリアン社製 TrueBeam)を用いれば、最大で 2400MU/分での高線量率で照射が可能となった。この照射法を用いると最短で従来の 4 分の 1 の時間で照射が終了できる。しかし、この照射技術の安全性については、十分に検証されているとは言えない。そのため本研究では、この高線量率照射法の物理的、基礎的検討により、まずその安全性を検証する。ついで、体幹部定位照射や VMAT の臨床応用における有用性について検討する。

2. 研究の目的

まず高線量率照射に関する物理的基礎的な研究を行う。特に、表面線量や周囲線量への影響を物理ファントムを用いて確認する。次に体幹部定位放射線照射を高線量率を用いて短時間でを行う技術を開発する。また新たな強度変調放射線治療(IMRT)技術である強度変調回転照射(VMAT)に応用して短時間照射による VMAT を実用化する。他方ではこれらの短時間照射や照射分割法等の時間因子を考慮した新規治療計画法を開発する。最終的にはこれらの高線量率照射法の精度保証を行い、肝臓癌や食道癌等への高精度放

射線治療の臨床応用を開始する。

3. 研究の方法

(1) 高線量率照射における皮膚及びビルドアップ領域線量の物理学的検証

FFFのビーム質の変化(X線エネルギースペクトルの変化)が患者に与える影響にはまだ不明な点が多い、例えば、高線量率ビームでは、ビルドアップ領域の相対線量が増加するとの報告があるが、このような報告はビーム軸上におけるnon-IMRTビームに関してのみで、IMRTやVMATにおける軸外の表面線量及びビルドアップ領域の線量については、定量的な報告がない。そこで、我々は日本原子力研究開発機構を中心に開発されたモンテカルロコードPHITSを用いて、高線量率モードにおけるエネルギースペクトル変化と表面線量及びビルドアップ領域の線量を定量的に評価する。また、肝動脈化学塞栓術(TACE)後の体幹部定位放射線治療(SBRT)を行う際には、TACEにより腫瘍に取り込まれた造影剤(リピオドール)が残存する状態で照射が行われる場合が多い。リピオドールは高原子番号のヨウ素が主成分であるため、放射線物理学の理論上はリピオドール中では線量増強効果があるはずであるが、現状の放射線治療計画の計算アルゴリズムでは、この効果を定量評価できないため、PHITSを用いて、この物理的線量増強効果を評価する。

(2) 高線量率体幹部定位照射の基礎的検討

本研究では、高線量率照射を用いた体幹部定位照射の有用性について基礎的に検討する。現在、小型肺腫瘍に対する定位照射は呼吸停止で行っている。これは以前の我々の検討で、吸気呼吸停止と比較して呼気呼吸停止の方が安楽で体位再現性に優れることが判明したことによる。しかし、正常肺への影響を考慮すると吸気呼吸停止の方が肺胞の拡大によって、その影響は低く抑制できる可能性があるため、再現性が良好であれば更なる有害事象の軽減にも寄与できる。今回、高線量率照射により照射時間の短縮が可能となり、吸気呼吸停止において再現性がどの程度向上するかを検討する。

(3) 高線量率強度変調回転放射線治療の基礎的検討

高線量率照射を用いた強度変調回転放射線治療の有用性について基礎的に検討する。固定多門強度変調放射線治療(IMRT)では、各標的や正常臓器に対して設定した線量制

約を達成するようコンピュータが照射野内のビーム強度を不均一に調整することで、従来の3次元治療では達成困難であった複雑な線量分布が作成可能である。IMRTの進化形である強度変調回転照射(VMAT)では、IMRTと同等以上の線量分布を達成しつつ治療時間短縮が可能となった。本検討では、高線量率照射装置によるフラットニングフィルターフリー(FFF)モードでの高線量率VMATにてさらなる治療時間短縮および線量分布改善が得られるか否かを検証する。過去にIMRTが施行されている前立腺癌および頭頸部癌の画像データを用いてシミュレーションスタディーを行い、高線量率VMATと従来法VMATでの治療計画との間の所要計画時間、線量分布優位性、時間短縮効果を比較検討する

(4) 時間因子を考慮した次世代放射線治療計画法の開発

現在、臨床で用いられている治療計画装置では、処方線量を単純加算した3次元線量分布のみが表示可能である。一方、種々な治療計画の比較検討に際しては線量分割を加味したBED(Biological effective dose)が用いられる。本研究ではこれらの時間因子を加味した線量分布と従来の物理学的線量分布との差を検証する事を目的とする。この四次元線量分布作成のための計算モデルをモンテカルロコードPHITSを用いて開発する。具体的には治療前のCTデータを中間時点のCTデータセットに対して前述した備品の治療計画用コンピュータ(PHITS)上で複数の生物学的関数及び α/β 値を用いて生物学的等価線量(BED)を作成する。次いで腫瘍線量とリスク臓器線量とを個別に評価しうる新しい次世代線量計算アルゴリズムを作成する。

(5) 高線量率照射法の体幹部定位照射への肝臓癌への臨床応用

高線量率照射により呼吸停止での強度変調回転放射線治療が可能となることから、肝細胞癌への定位照射において肝機能温存を目的とした機能画像を用いた治療計画を強度変調回転放射線治療の手法を応用して施行することを検討する。機能画像として、肝特異性のMRI造影剤であるガドキセト酸ナトリウム(Gd-E0B-DTPA, 以下E0B)によるMRI画像を用いる。最終的に前向き試験にて照射前の肝機能に応じた正常肝に対する耐容線量閾値やSBRT後の残存肝予備能予測の確立を目指す。備能予測の確立を目指す。

(6) 高線量率強度変調回転放射線治療の食道癌への臨床応用

食道癌に対するIMRTの報告は散見されるが、VMAT技術の使用、食道の体内移動対策、高線量率照射の全てを併用した報告はない。本研究では、食道癌の制御率向上と放射線治療後の晩期心毒性低減のために、高線量率照射装置を用いた強度変調回転照射技術を開発する。食道の体内移動の正確な把握、最適な超短時間強度変調放射線治療技術の開発をすることで、高齢者・低肺機能患者をも含めた全ての患者に高精度治療を提供することが可能となる。

4. 研究成果

高線量率照射における皮膚及びビルトアップ領域線量の物理学的検証については、既に基礎実験による評価を終了した。また高線量率体幹部定位照射の基礎的検討についても、基礎実験による評価を行った。高線量率強度変調回転放射線治療の基礎的検討についても、基礎実験による評価を行った。時間因子を考慮した次世代放射線治療計画法の開発に関しても、研究を開始した。高線量率照射装置を用いた新規照射法の精度保証においては、既に呼吸性移動を伴う早期肺癌次いで肝臓癌への臨床応用を開始した。また、肺および肝のSBRTを高線量率VMAT実施した照射について、毎日の治療前に撮影したCBCT画像とIGRTの結果を元に、線量分布の再計算を行い、日々の照射野精度保証を行う研究を行っている。食道癌に対する臨床応用を開始できる段階まで到達した。

(1) 高線量率照射における皮膚及びビルトアップ領域線量の物理学的検証

高線量率照射における皮膚及びビルトアップ領域線量の物理学的検証については、既に基礎実験による評価を終了した。また表面線量測定用平行平板形電離箱専用タフウォーターファントムの加工を行い、FFFビームと通常のビームで皮膚線量にどのような違いがでるか比較測定を行った。これらの基礎検討の結果に基づき、リピオドールなどの造影剤が腫瘍内に含まれる場合の物理的線量増加効果についてPHITSによるシミュレーションを行った。FFFビームとFFビームによる散乱エックス線のエネルギースペクトルへの影響、散乱電子への影響に基づく物理的線量増加効果の違いに関する定量評価も行った。

(2)高線量率体幹部定位照射の基礎的検討

小型肺腫瘍に対する定位照射における呼吸性移動対策を検証した。以前の我々の検討で、吸気呼吸停止と比較して呼気呼吸停止の方が安楽で体位再現性に優れることから、現在は呼気呼吸停止を用いているが、正常肺への影響を考慮し吸気呼吸停止での再現性を検討した。一部の患者で吸気停止を試みたが、再現性が安定せず、かえって治療計画 CT 取得に時間を要する結果であった。本治療の対象群に高齢者が多いことから、吸気停止のコーチングによる理解が不十分であった可能性がある。本事項は引き続いての検討課題である。

(3)高線量率強度変調回転放射線治療の基礎的検討

・前立腺癌、上咽頭癌の過去の治療データを用い、高線量率 VMAT (FFF 法) と従来法 VMAT (FF 法) における線量分布、照射時間を比較した。前立腺癌では、通常分割照射における線量分布、治療時間ともに FFF 法の優位性は認めなかったが、1 回線量を増加した短期照射においては治療時間短縮が得られた。上咽頭癌において FFF 法では FF 法に比し線量分布は劣化、治療時間短縮も認めなかった。現時点では、FFF 法を用いた線量分布作成に計画装置が十分に対応できていないこと、ガントリの回転速度に制限があるため、高線量率照射の利点が生かし切れていないことが要因と考えた。今後、ガントリ回転速度の高速化、計画装置の進歩により改善される可能性はある。

(4)時間因子を考慮した次世代放射線治療計画法の開発

時間因子を考慮した次世代放射線治療計画法の開発に関しても、研究を開始した。まずは、照射ビームの分割により治療時間が伸びても治療計画装置上での物理線量に違いはないことを確認した。また放射線の生物学的効果の変化による物理的線量増加効果への影響について、PHITSを用いたシミュレーションによる検討を行った。今後は、この成果を線量分割や照射線量率の違いに基づく生物学的影響の変化に対応させ、腫瘍線量とリスク臓器線量とを個別に評価しうる線量評価アルゴリズムへの応用を目指す。

(5)高線量率照射法の体幹部定位照射への肝臓癌への臨床応用

まず、肝細胞癌への定位照射における強度変調回転放射線治療について検討した。実際に定位照射を行った10例の検討で高線量率照射によって、従来法の線量分布を維持

しつつ、スルーボットの向上が可能であることを確認した。続いて、肝機能温存を目的とした機能画像（肝特異性のMRI造影剤であるガドキセト酸ナトリウム：Gd-EOB-DTPA，以下EOB）を用い、高機能部を強度変調放射線治療で温存する治療計画を検討した。20例の計画で、EOB-MRIを用いて高機能部を温存した計画の方が、有意に正常肝への線量を低減可能であることを示した。

(6)高線量率強度変調回転放射線治療の食道癌への臨床応用

・本検討では、肺線量を許容値に抑えつつ、標的への線量集中と心臓線量低減を目的として、胸部中下部食道癌 12 例に対し自動治療計画ソフト Auto-Planning を用いた VMAT (AP-VMAT) のシミュレーションスタディを施行した。前立腺癌、頭頸部癌の基礎的検討から FFF 法の優位性は示されず FF 法を使用した。AP-VMAT では肺野線量 (V20、V5) を許容値に抑えつつ、3DCRT に比し有意に心臓、左心室、心外膜、胸膜の高線量域の低減と標的線量への線量集中の改善を達成した。本検討において構築した AP-VMAT パラメータを用いることで治療計画における労力の著明な軽減が得られるとともに、胸部中下部食道癌に安全かつ有効な VMAT 施行が可能と考えた。この結果をもって、2018 年 5 月より胸部中下部食道癌への VMAT の臨床使用を開始した。

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 40 件)

Kawahara D, Ozawa S, Murakami Y, Kimura T, Nagata Y et al. Relative biological effectiveness study of Lipiodol based on microdosimetric-kinetic model. Phys Med. 査読有.46.2018.89-95.

doi: 10.1016/j.ejmp.2018.01.018

Kimura T, Nagata Y, et al. Phase I study of stereotactic body radiation therapy for centrally located stage IA non-small cell lung cancer (JROSG10-1). International Journal of Clinical Oncology. 査読有.22.2017.849-856
doi.10.1007/s10147-017-1125-y

Kawahara D, Ozawa S, Murakami Y, Nagata Y, et al. Evaluation of beam modeling for small fields using a flattening filter-free beam, Radiological Physics and Technology. 査読有. 10(1).

2017.33-40.
doi: 10.1007/s12194-016-0365-2.
Miura H, Ozawa S, Enosaki T, Kawakubo A, Hosono F, Yamada K, Nagata Y. Quantitative analysis for daily quality assurance of a gimbaled linac system using a feature point tracking, Journal of Applied Clinical Medical Physics, 査読有. 18(1). 2017.49-52.
doi: 10.1002/acm2.12004
Kawahara D, Ozawa D, Kimura T, Saito A, Nishio T, Nakashima T, Ohno Y, Murakami Y, Nagata Y. Marginal prescription equivalent to the isocenter prescription in lung stereotactic body radiotherapy: preliminary study for Japan clinical oncology group trial (JCOG1408). JRR. 査読有. 58(1). 2017.149-154.
Kimura T, Aikata H, Takahashi S, Takahashi I, Nishibuchi I, Doi Y, Kenjo M, Murakami Y, Honda Y, Kakizawa H, Awai K, Chayama K, Nagata Y. Stereotactic body radiotherapy for patients with small hepatocellular carcinoma ineligible for resection or ablation therapies. Hepatol Res. 査読有.45.2017.378-386.
doi: 10.1111/hepr.12359
Kenjo M, Yamasaki F, Takayasu T, Nosaka R, Murakami Y, Kimura T, Doi Y, Okabe T, Sugiyama K, Nagata Y. Results of sequential chemoradiotherapy for intracranial germinoma. Jpn J Radiology. 査読有.33.2017.333-343.
doi: 10.1007/s11604-015-0424-3
Lo SS, Slotman BJ, Lock M, Nagata Y, Guckenberger M, Siva S, Foote M, Tan D, Teh BS, Mayr NA, Chang EL, Timmerman RD, Sahgal A. The development of stereotactic body radiotherapy in the past decade: a global perspective. Future Oncol. 査読有. 11.2017.2721-2733.10.2217/fon.15.220
Kimura T, Ozawa S, Murakami Y, Nagata Y, et al. Combined Ventilation and Perfusion Imaging Correlates With the Dosimetric Parameters of .Int J Radiat Oncol Biol Phys. 査読有. 93.2017.778-787
Yen Hwa Lin, Ozawa S, Murakami Y, Kimura T, Nagata Y et al. Split-VMAT

technique to control the expiratory breath-hold time in liver stereotactic body radiation therapy. Physica Medica 査読有.40.2017. 17-23.
doi:https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.06.022
Kawahara D, Ozawa S, Kimura T, Murakami Y, Nagata Y, et al. Dosimetric impact of Lipiodol in stereotactic body radiation therapy on liver after trans-arterial chemoembolization. Med Phys. 査読有. 44(1).2017.342-348.
doi: 10.1002/mp.12028
Kawahara D, Ozawa S, Kimura T, Murakami Y, Nagata Y, et al. Energy spectrum and dose enhancement due to the depth of the Lipiodol position using flattened and unflattened beams. Rep Pract Oncol Radiother. 査読有.23(1), 2017.50-56.
doi: 10.1016/j.rpor.2017.12.004.
Doi Y, Murakami Y, Kenjo M, Imano N, Kimura T, Nagata Y. Evaluation of adverse events in atomic bomb survivors receiving curative-intent radiation therapy from 2005 to 2010. Radiother Oncol. 査読有. 118.2017.60-64.
doi:10.1016/j.radonc.2015.11.024.
Kimura T, Nagata Y, Eba J, Ozawa S, et al. A randomized Phase III trial of comparing two dose-fractionations stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable Stage IA non-small cell lung cancer or small lung lesions clinically diagnosed as primary lung cancer:: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1408 (J-SBRT trial) JJCO (in press) 査読有.
doi: 10.1093/jjco/hyw198.
Nagata Y, Shibata T, Ishikura S: In Regard to Nagata et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 査読有. 95(4):1320, 2016.7
Kawahara D, Ozawa S, Kimura T, Murakami Y, Nagata Y, et al. Availability of applying diaphragm matching with the breathholding technique in stereotactic body radiation therapy for liver tumors, Physica Medica. 査読有. 32: 557-561, 2016.
doi:10.1016/j.ejmp.2016.02.007
Kawahara D, Ozawa S, Murakami Y,

Nagata Y, et al. Impact of reduction of flux overlap region on kilovoltage cone-beam computed tomography image quality and patients' exposure dose, reports of practical oncology and radiotherapy. 査読有. 21.2016, 460-465

doi:10.1016/j.rpor.2016.04.005.

Miura H, Ozawa S, Hosono F, Sumida N, Yamada K, Nagata Y. Gafchromic EBT-XD film: Dosimetry characterization in high-dose volumetric modulated arc therapy, Journal of Applied Clinical Medical Physics, 査読有. 17(6). 2016.312-322.

doi: 10.1120/jacmp.v17i6.6281

Kimura T, Murakami Y, Nagata Y, et al. 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. 査読有. 10.2015.e0125231
doi: 10.1371/journal.pone.012523

[学会発表](計 30件)

Nagata Y. Update and Overview of SBRT for Early Stage Lung Cancer. IASLC 18th World Conference on Lung Cancer.2017.

Kimura T, Hioki K, Aikata H, Kubo K, Takahashi S, Takeuchi Y, Takahashi I, Nishibuchi I, Murakami Y, Chayama K, Nagata Y. Repeated stereotactic body radiotherapy for intra-hepatic recurrent hepatocellular carcinoma. ASTRO 2017 (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 59th the Annual Meeting)

Nagata Y. Current status of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in Japan. IASLC 17th World Conference on Lung Cancer. 2016.12.4-7, Vienna, Austria(Poster presentation)

Nagata Y. Current status of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Japan. 15th International Congress of Radiation Research.2015.

Murakami Y, Kimura T, Nagata Y. et al. Incidence and clinical features of metachronous esophageal cancer after definitive radiation therapy for esophageal cancer. American Society for Radiation Oncology 57th annual

meeting2015.

Murakami Y, Kawabata H, Takeuchi Y, Nishibuchi I, Okabe T, Kenjo M, Kimura T, Nagata Y. Clinical features of metachronous cancer in patients with esophageal cancer treated by definitive radiation therapy. 日本放射線腫瘍学会第28回学術大会.2015.

Kimura T. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer, and hepatocellular carcinoma:

Japanese experience. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015.

永田 靖. 肺縦隔疾患に対する放射線治療について. 第98回北九州肺縦隔疾患研究会.2015.

[図書](計 6件)

永田 靖, がん・放射線療法 2017 改訂第7版(学研メディカル秀潤社) 第7章 核領域の治療 胸部腫瘍 7-28「期肺癌に対する体幹部定位放射線照射」, 2017, 784-787

Nagata Y (編集). Springer Japan. Stereotactic Body Radiation Therapy.2015.254.

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

[その他]

ホームページ:

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/housya/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

永田 靖 (NAGATA, Yasushi)

広島大学 大学院医歯薬保健学研究科・教授

研究者番号: 10228033

(2)研究分担者

村上 祐司 (MURAKAMI, Yuji)

広島大学 大学院医歯薬保健学研究科・講師

研究者番号: 10403528

木村 智樹 (KIMURA, Tomoki)

広島大学病院・講師

研究者番号: 90379876

小澤 修一 (OZAWA, Syuichi)

広島大学 大学院医歯薬保健学研究科・特任准教授

研究者番号: 20360521