

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07667

研究課題名（和文）個別化放射線治療に貢献する投与線量分布の特徴量解析

研究課題名（英文）Feature value analysis of delivered dose distribution contributing to individualized radiotherapy

研究代表者

今江 禄一（Imae, Toshikazu）

東京大学・医学部附属病院・副診療放射線技師長

研究者番号：80420222

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、照射時の患者の形態や治療装置の動作を反映した線量分布（投与線量分布）を作成し、投与線量分布と治療計画との誤差についてその要因となる特徴量を明らかにすることを目的とした。研究期間内には、非剛体レジストレーションや深層学習を用いて投与線量分布を作成した。また、体幹部定位放射線治療について、治療効果と副作用、さらにレディオミクス解析を用いて特徴量を抽出し、特定の特徴量の臨床的有用性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、非剛体レジストレーションを用いた投与線量分布の作成や深層学習を用いた画質改善法の提案、体幹部定位放射線治療における治療効果と副作用、また、レディオミクス解析を用いて抽出した特徴量の臨床的有用性を示した。治療効果や副作用に直結する投与線量分布の作成や投与線量分布と治療計画の誤差要因の明確化、また、治療後の患者に対する詳細な解析結果は、今後の放射線治療の個別化や最適化に貢献する。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to reconstruct the dose distribution that reflects the patient's shape and the device movement during treatment, and to clarify the feature value that causes the error between the dose distribution and the treatment plan. We created the delivered dose distribution using non-rigid registration and deep learning approaches. In addition, we extracted feature values for the therapeutic and side effects of stereotactic body radiation therapy using radiomics analysis and clarified that specific feature values indicate clinical usefulness.

研究分野：放射線治療技術学

キーワード：放射線治療 個別化 投与線量分布 特徴量 形態変化

1. 研究開始当初の背景

放射線治療は悪性腫瘍に対する治療法の 1 つとして確立している。放射線治療を実施するためには治療計画を行う必要があり、計画用画像として X 線 CT (computed tomography) 画像が広く用いられている。治療計画は対象内の標的や臓器の位置を同定した上で効率的な照射法を選択し、標的には目標線量を投与し、周囲の正常組織への線量はできるだけ低減させることが基本となる。現状では、これら標的の目標線量と正常組織の線量制約はガイドラインや先行研究を参考にして決定されることが一般的である。

これまで疾患や病期で画一的に治療方針が決定されてきたが、近年の診断技術の発展および臨床情報の蓄積に伴って、患者の特性や遺伝子情報に基づいた各個人に最適な医療(個別化医療、テーラーメイド医療)が実現されつつある。放射線診断分野では患者から取得した医療画像の特徴量を抽出、かつ、多量の情報を系統的に扱うことによって、ゲノム情報や癌の病理、さらには定量的に予後を予測する試み[1]が行われており、これはレディオミクス (Radiomics) と呼ばれている。放射線治療分野においても蓄積した臨床情報に対して系統的に解析することで、個々の症例に最適な処方線量や照射範囲を選択し、期待される最大の治療効果と副作用の低減の達成、すなわち、個別化放射線治療の実現が期待されている。

放射線治療における照射技術の発展は目覚ましく、定位放射線治療や強度変調放射線治療 (intensity modulated radiotherapy: IMRT) などの高精度な照射法が開発され、臨床応用されている。特に、IMRT は照射野や線量率を複雑に制御することによって任意の線量分布を作成可能であり、標的に対する目標線量および正常組織に対する制約条件の達成を可能とする。しかし、治療装置の動作の複雑化に加えて、照射対象である患者の形態変化や日々の位置誤差が要因となり、計画と実際の投与線量分布には少なからず乖離が生じるのが現状である。個別化放射線治療の実施に向けて、有効かつ安全を担保するためには治療効果や副作用に直結する投与線量分布を正確に評価することが望ましいが、現状では投与線量分布が把握されておらず、計画と投与線量分布との誤差が生じる要因について明確になっていない。投与線量分布を含んだ多量の情報の蓄積を行った上で、計画と投与線量分布に誤差が生じる要因についてその特徴量を明らかにすることによって、各患者に適切な(個別化した)治療計画の作成が期待されている。

2. 研究の目的

本研究では、個別化放射線治療の実現およびその安全な運用に向けて、包括的に投与線量分布を評価した上で、計画と投与線量分布の誤差についてその要因となる特徴量を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

非剛体レジストレーションを用いた投与線量分布の作成および評価

本研究ではガントリ回転型の IMRT である VMAT (volumetric modulated arc therapy) を照射法に採用した。VMAT は照射時間の短縮や照射モニタユニットの減少が可能であることに加え、回転照射中に対象の投影画像を収集可能である。収集された投影画像から治療中の呼吸信号やコーンビーム CT (cone beam computed tomography: CBCT) 画像を取得することが可能である[2]。本研究では、体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radiation therapy: SBRT) を実施した限局性前立腺癌患者 20 症例を対象とし、VMAT による照射中に投影画像と照射制御パラメータを収集した。収集した投影画像から治療中の CBCT 画像を再構成し、治療中の CBCT 画像と照射制御パラメータならびに非剛体レジストレーション (deformable image registration: DIR) を用いて治療中の線量分布を作成し、治療計画の線量分布と比較した (Fig. 1)。また、体幹部における DIR の精度はアルゴリズムや変位量によって結果が異なるという報告[3]があるため、採用する DIR の精度を評価した。

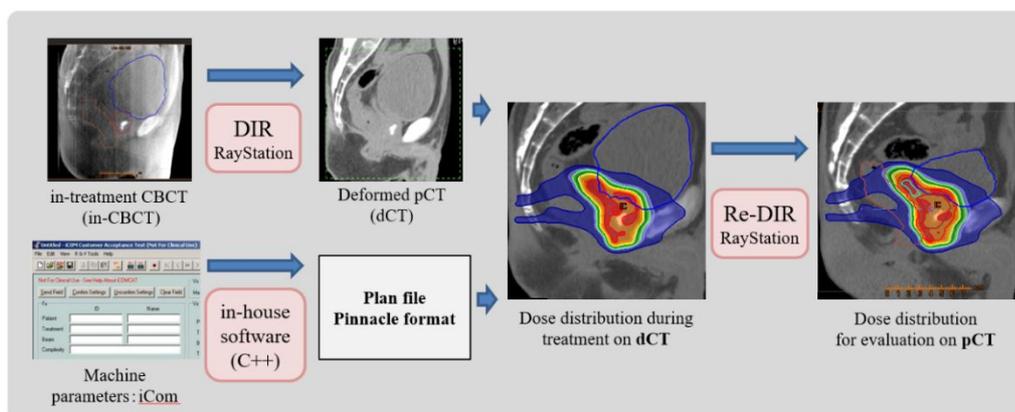


Fig. 1 非剛体レジストレーションを用いた投与線量分布の作成

深層学習を用いた CBCT 画像の画質改善

治療前および治療中の CBCT 画像の画質は低く、投与線量分布の作成の障壁であった。画像再構成法について既存の方法の再検討や機械学習・深層学習を用いた新たな画質改善法を検討した。深層学習の手法としてサイクル敵対的生成ネットワーク (generative adversarial networks: GAN) を採用した。CycleGAN は対でない (unpaired) 画像群、いわゆる教師なし学習によって画像ドメイン間の変換が可能である (Fig. 2)。対象は限局性前立腺癌を有する 20 症例とした。VMAT を用いた SBRT を実施し、照射中に取得した投影画像から治療中の CBCT 画像 (intra-treatment CBCT: iCBCT) を再構成した。計画用 CT 画像 (planning CT: PCT) と iCBCT により訓練された CycleGAN を用いて、iCBCT を画質改善した画像 (Synthesis PCT: SynPCT) を生成した。SynPCT に対して視覚評価や定量評価を行った。

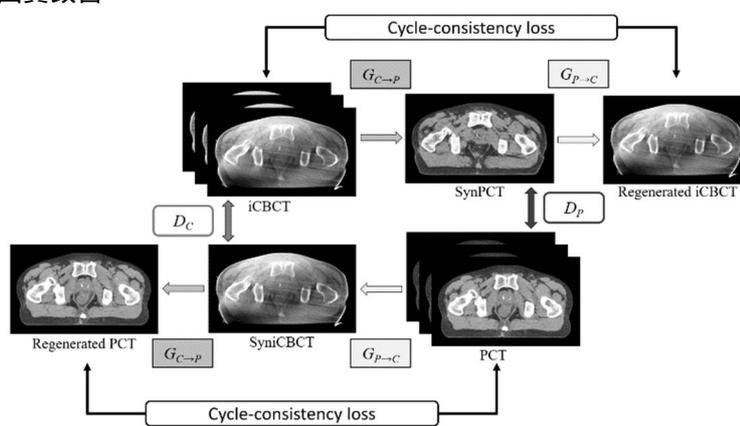


Fig. 2 深層学習を用いたの画質改善法

画質改善した治療前 CBCT 画像を用いた投与線量分布の作成および評価

深層学習を適用して画質改善した治療前および治療中の CBCT 画像を用いて、投与線量分布の再構築を試みた。再構築には放射線治療中の放射線治療機器のログデータを利用した。このログデータを利用することにより、照射中の機械的な誤差を反映することができる。対象は SBRT を実施した前立腺癌患者 5 例とした。治療前には位置合わせ用 CBCT 画像 (preCBCT) を収集し、照射中には治療装置の動作情報をログデータとして記録した。上記で行った画質改善法を適用した CBCT 画像 (SynPCT) と治療装置の動作情報を記録したログデータを用いて線量分布を再構築した。再構築した線量分布はアイソセンタ線量や線量指標 (臨床的標的体積の 95% を占める線量 (D95)) を用いて治療計画と比較した。

放射線治療は通常、複数回の照射を遂行する。再構築した日々の投与線量分布から積算線量分布の作成を試みた。ここで、DIR を用いて計画用 CT 画像を基準に投与線量分布を変形することによって、積算線量分布を作成した。

SBRT における治療効果および副作用と特徴量解析

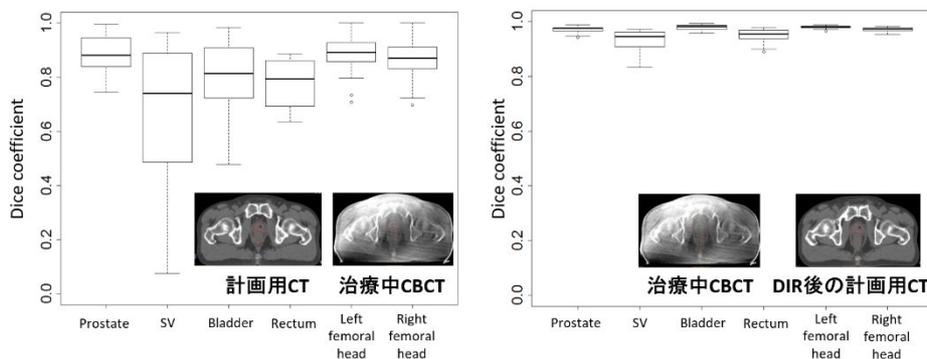
限局性前立腺癌を対象とした根治 SBRT および非小細胞肺癌に対する救済 SBRT について、治療計画や投与線量分布、治療効果、副作用などの臨床情報の収集および解析を行った。特に、副作用が強かった症例について、投与線量分布および患者背景を詳細に調査した。

原発性非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療後の患者において、レディオミクス解析を用いて特徴量を抽出し、全生存期間の予測や全生存期間に有意差を示す特徴量について解析を行った。

4. 研究成果

DIR を用いた投与線量分布の作成および評価

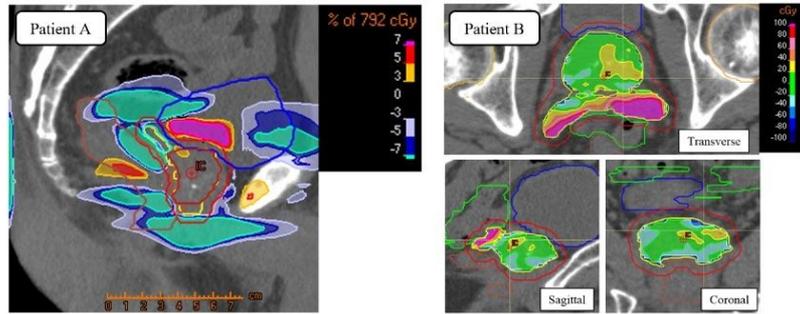
DIR において CBCT 画像を基準に計画用 CT 画像を変形した類似度の評価はダイス係数 (Dice similarity coefficient: DSC) を用い、対象臓器は前立腺 (Prostate)、精嚢 (seminal vesicle: SV)、膀胱 (Bladder)、直腸 (Rectum)、大腿骨頭 (femoral head) とした (Fig. 3)。DSC の分散は、精嚢、膀胱および直腸で大きかった。DSC はすべての臓器で DIR 前よりも DIR 後の方が有意に高く ($p < 0.01$)、DIR 後の DCS はすべての患者で 0.8 を超えていた。



DIR前: 計画用CT vs 治療中CBCT DIR後: 治療中CBCT vs DIR後の計画用CT

Fig. 3 DIR の精度評価

Fig. 4 に再計算した投与線量分布を示す。投与線量分布の線量指標を評価したところ、臨床標的体積には概ね目標線量が達成されていた。また、投与線量分布と計画を比較したところ、計画標的体積内では大きな差が観察されなかったが、リスク臓器を含む領域で線量の差が観察された。リスク臓器を含む領域では臓器の体積や形の変化、位置の変位が計画標的体積内よりも大きいことから、計画の線量と差が観察されたと考えられた。また、治療中の CBCT 画像の画質が低いことが課題として挙げられた。これら成果について論文にまとめ、英文誌に投稿し、採択された[4]。



線量分布の差分
線量分布の差分：CTV内のみ
Fig. 4 DIR を用いた投与線量分布の作成および評価

深層学習を用いた CBCT 画像の画質改善

Fig. 5 に深層学習を用いて iCBCT の画質改善を行った結果を示す。画質改善を行った画像 (SynPCT) は iCBCT の構造を保持したまま、組織のコントラストが得られていた。一方、直腸など一部の組織の CT 値が低下していることやアーチファクトの残存、背側かつ外側の脂肪組織において SynPCT と PCT のずれが観察された。ただし、PCT は iCBCT と同日に別途撮影した画像であり、PCT と iCBCT の間にも同様のずれが観察された。

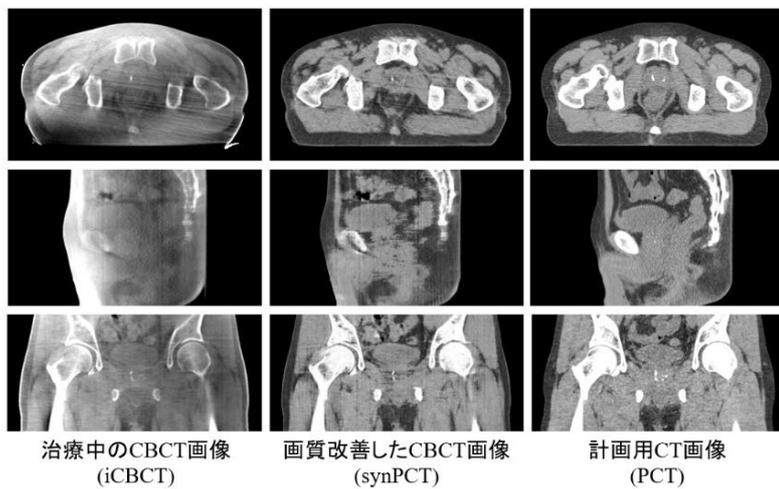
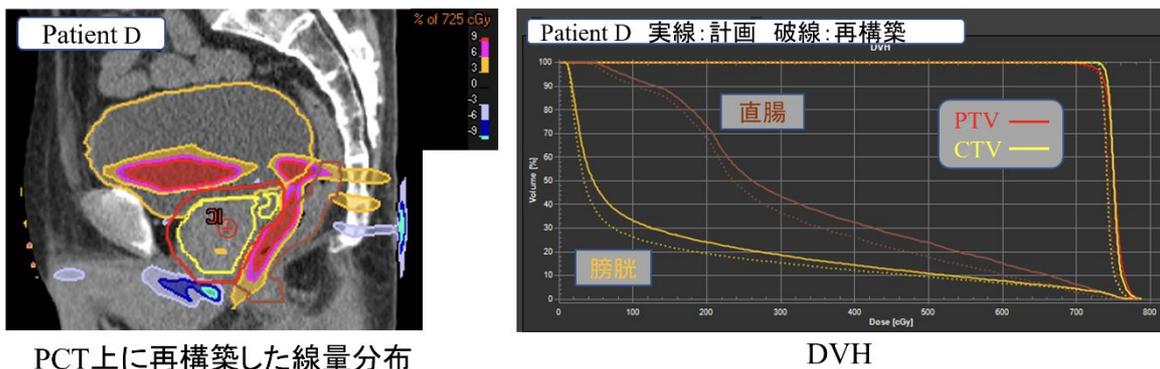


Fig. 5 深層学習を用いた CBCT 画像の画質改善

これら成果について、治療前の CBCT 画像を対象とした研究については英文誌[5]に、治療中の CBCT 画像を対象とした研究については和文誌[6]に掲載された。

画質改善した治療前/中 CBCT 画像を用いた投与線量分布の作成および評価

Fig. 6 に画質改善した治療前 CBCT を用いて作成した投与線量分布と治療計画の線量分布の比較を示す。左図の計画標的体積 (planning target volume: PTV, 赤線) 内に線量差は観察されず、膀胱および直腸の領域に線量差が確認された。これは、膀胱や直腸は変形が大きく、かつ、線量勾配があるため線量差が起きやすい一方、PTV は線量勾配が OAR に比べて少ないため、線量差が観察されなかったと考えられた。線量体積ヒストグラム (dose volume histogram: DVH) は投与線量分布と治療計画の ROI ごとの線量について比較可能であった。線量指標について、アイソセンタ (IC) において差 (平均 \pm 1 標準偏差) は $1.6 \pm 0.5\%$ 、CTV D95 では $1.4 \pm 0.6\%$ であった。いずれの症例においても差は 3% 以下であり、画質改善した CBCT 画像上にログデータを用いて線量分布を構築することができた。これらの成果については国内学会にて報告した。



PCT上に再構築した線量分布

DVH

Fig. 6 画質改善した治療前 CBCT を用いた投与線量分布の評価

SBRT における治療効果および副作用と特徴量解析

限局性前立腺癌を対象とした根治 SBRT について、副作用を生じた 2 例について詳細に検討を行った。1 例は濾胞性悪性リンパ腫の既往歴があり根治 SBRT 後 3 年ほどたった頃から頻尿、ならびに、前立腺壊死の診断となった。他の 1 例では、根治 SBRT 後 8 ヶ月に放射線性直腸炎の診断がなされた。いずれの症例も糖尿病の既往があった。治療前ならびに治療中の CBCT 画像について再度確認を行ったが、治療計画時の形状と大きな差はなかった。先行研究では、IMRT および SBRT ではない従来法においても直腸出血などの副作用が生じることが知られており[7]、当院で行っている限局性前立腺癌に対する VMAT-SBRT と先行研究との比較を継続して行うこととした。一方、限局性前立腺癌に対する根治 SBRT において、臨床上問題となる副作用も少ないため、副作用の特徴量を解析することは困難であった。

原発性非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療後の患者において、レディオミクス解析を用いて特徴量を抽出し、全生存期間の予測するモデルおよび特定の特徴量が全生存期間に有意差を示すといった臨床的有用性を示した。また、投与線量分布と特徴量の関係について検討を行った。得られた知見について論文投稿を行い、英文誌に採択された[8]。

1. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun.* 2014;5:4006.
2. Kida S, Masutani Y, Yamashita H, Imae T, Matsuura T, Saotome N, et al. In-treatment 4D cone-beam CT with image-based respiratory phase recognition. *Radiol Phys Technol.* 2012;5(2):138-47.
3. Kadoya N, Fujita Y, Katsuta Y, Dobashi S, Takeda K, Kishi K, et al. Evaluation of various deformable image registration algorithms for thoracic images. *J Radiat Res.* 2014;55(1):175-82.
4. Imae T, Haga A, Watanabe Y, Takenaka S, Shiraki T, Nawa K, et al. Retrospective dose reconstruction of prostate stereotactic body radiotherapy using cone-beam CT and a log file during VMAT delivery with flattening-filter-free mode. *Radiol Phys Technol.* 2020;13(3):238-48.
5. Kida S, Kaji S, Nawa K, Imae T, Nakamoto T, Ozaki S, et al. Visual enhancement of Cone-beam CT by use of CycleGAN. *Med Phys.* 2020;47(3):998-1010.
6. 今江 禄, 鍛冶 静, 木田 智, 松田 佳, 竹中 重, 青木 淳, et al. サイクル敵対的生成ネットワークを用いた治療中 CBCT 画像の画質改善. *日本放射線技術学会雑誌.* 2020;76(11):1173-84.
7. Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, van der Heide UA, Lebesque JV, Aluwini S, et al. Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2016;95(2):680-9.
8. Sawayanagi S, Yamashita H, Nozawa Y, Takenaka R, Miki Y, Morishima K, et al. Establishment of a Prediction Model for Overall Survival after Stereotactic Body Radiation Therapy for Primary Non-Small Cell Lung Cancer Using Radiomics Analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14(16).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 今江 禄一, 鍛冶 静雄, 木田 智士, 松田 佳奈子, 竹中 重治, 青木 淳, 仲本 宗泰, 尾崎 翔, 名和 要武, 山下 英臣, 中川 恵一, 阿部 修.	4. 巻 76
2. 論文標題 サイクル敵対的生成ネットワークを用いた治療中CBCT画像の画質改善	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本放射線技術学会	6. 最初と最後の頁 1173 ~ 1184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6009/jjrt.2020_jsrt_76.11.1173	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Imae Toshikazu, Haga Akihiro, Watanabe Yuichi, Takenaka Shigeharu, Shiraki Takashi, Nawa Kanabu, Ogita Mami, Takahashi Wataru, Yamashita Hideomi, Nakagawa Keiichi, Abe Osamu.	4. 巻 13
2. 論文標題 Retrospective dose reconstruction of prostate stereotactic body radiotherapy using cone-beam CT and a log file during VMAT delivery with flattening-filter-free mode	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiological Physics and Technology	6. 最初と最後の頁 238 ~ 248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12194-020-00574-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kida S, Kaji S, Nawa K, Imae T, Nakamoto T, Ozaki S, Ohta T, Nozawa Y, Nakagawa K.	4. 巻 47(3)
2. 論文標題 Visual enhancement of Cone beam CT by use of CycleGAN	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 998-1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.13963	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Aoki S, Yamashita H, Takahashi W, Nawa K, Ota T, Imae T, Ozaki S, Nozawa Y, Nakajima J, Sato M, Anraku M, Nitadori J, Karasaki T, Abe O, Nakagawa K.	4. 巻 19(4)
2. 論文標題 Salvage stereotactic body radiotherapy for post-operative oligo-recurrence of non-small cell lung cancer: A single-institution analysis of 59 patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 2695-2704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11407	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Aoki Shuri, Yamashita Hideomi, Haga Akihiro, Ota Takeshi, Takahashi Wataru, Ozaki Sho, Nawa Kanabu, Imae Toshikazu, Abe Osamu, Nakagawa Keiichi	4. 巻 16(4)
2. 論文標題 Stereotactic body radiotherapy for centrally located lung tumors with 56 Gy in seven fractions: A retrospective study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 4498-4506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.9188	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計6件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 今江禄一, 青木淳, 竹中重治, 松田佳奈子, 三枝茂輝, 鍛冶静雄, 岩永秀幸, 阿部修.
2. 発表標題 深層学習を用いて画質改善した位置合わせ用CBCT上における線量分布の再構築
3. 学会等名 第49回日本放射線技術学会秋季学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 S Kida, S Kaji, K Nawa, T Imae, T Nakamoto, S Ozaki, T Ohta, Y Nozawa and N Keiichi.
2. 発表標題 Cone-beam CT image quality improvement with Cycle-Consistency Generative Adversarial Network.
3. 学会等名 第117回日本医学物理学学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K Mano, T Hashimoto and T Imae.
2. 発表標題 Image quality improvement of cone beam CT image reconstruction during treatment.
3. 学会等名 第117回日本医学物理学学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今江禄一, 渡邊雄一, 辰己大作, 藤本隆広, 佐々木誠, 佐々木幹治, 中口裕二, 阿部 修.
2. 発表標題 班報告: 高精度放射線治療における包括的かつ実用的な投与線量保証法に関する研究班.
3. 学会等名 第47回日本放射線技術学会秋季学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M Nakano, T Imae, T Nakamoto, A Haga, K Nawa, Y Nomura, R Chhatkuli, K Demachi, W Takahashi, K Yamamoto, K Nakagawa, M Hashimoto, Y Yoshioka, M Oguchi,
2. 発表標題 Pseudo-CBCT Image Prediction of Head and Neck Cancer Patient Using Principal Component Vector Fields of Early Treatment Fractions.
3. 学会等名 American Association of Physicists in Medicine 61st Annual Meeting and Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M Nakano, T Imae, T Nakamoto, K Nawa, A Haga, W Takahashi, K Nakagawa, M Hashimoto, Y Yoshioka and M Oguchi.
2. 発表標題 Pseudo-CBCT image prediction of head and neck cancer patient using principal component vector fields of early treatment fractions.
3. 学会等名 第117回日本医学物理学学会学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 角谷 倫之, 木藤 哲史, 黒岡 将彦, 武川 英樹, 藤田 幸男, 宮部 結城.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 264
3. 書名 詳説非剛体レジストレーション: 放射線治療領域	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学医学部附属病院 放射線科 放射線治療部門 > 研究・業績
<http://u-tokyo-rad.jp/works/index.html>
 researchmap: 今江祿一
<https://researchmap.jp/m035402>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	芳賀 昭弘 (Haga Akihiro) (30448021)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授 (16101)	
研究分担者	山下 英臣 (Yamashita Hideomi) (70447407)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	
研究分担者	高橋 渉 (Takahashi Wataru) (50755668)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	削除：2020年5月14日
研究分担者	鈴木 雄一 (Suzuki Yuichi) (70420221)	東京大学・医学部附属病院・副診療放射線技師長 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------