

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15577

研究課題名(和文)非侵襲的に前立腺癌と正常組織を識別するMRI画像を用いた放射線治療計画技術の開発

研究課題名(英文)Development of radiation therapy treatment planning techniques for prostate cancer with non-invasive urethra visualization method using MRI

研究代表者

吉村 高明 (Yoshimura, Takaaki)

北海道大学・保健科学研究所・助教

研究者番号：70807742

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：限局性前立腺癌に対する尿道線量低減放射線治療は、前立腺内に存在する正常組織である尿道への線量を意図的に下げることで、尿道狭窄などの放射線誘発性有害事象のリスクを低減することが出来る。尿道線量低減放射線治療計画において、従来、尿道カテーテルを侵襲的に挿入して尿道を同定してきたが、本研究ではMRIを用いて非侵襲的に尿道を同定できる撮影法を提案し、観察者間の同定精度が高いことを示した。さらに、シミュレーションによって尿道線量低減陽子線治療計画は、通常の陽子線治療計画と比較して腫瘍制御率を下げることなく、尿道の有害事象発生確率を有意に下げることが示し、今後の研究の推進に期待が持たれた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、トイレで排尿直後にMRIを撮影することによって、従来の侵襲的に尿道カテーテルを挿入することによる尿道同定法における課題であった感染リスクや患者の心理的負担を取り除くことができる非侵襲的な尿道同定法を提案した。さらに、本研究で提案した尿道同定法で同定された尿道に対する線量を下げた治療計画をシミュレーションすることにより、現在臨床で用いられている治療計画と同等の腫瘍制御率、直腸と膀胱の正常組織障害発生確率を維持しながら、尿道の障害発生確率のみを有意に低減できることを示した。本研究の成果は、患者の負担が少ない放射線治療法として普及することが期待され、社会的意義あるものであったと考える。

研究成果の概要(英文)：Urethra-sparing radiation therapy for localized prostate cancer can reduce the risk of radiation-induced genitourinary toxicity by intentionally underdosing the periurethral transitional zone. We proposed a method using post-urination high resolution T2-weighted 3.0 T MRI (PU-MRI) in urethra-sparing treatment planning. Our results demonstrated that the inter-operator prostatic urinary tract Region of Interest (ROI) matched with a high accuracy, not only in CT with a urethral catheter, but also in PU-MRI. Thus, PU-MRI is useful in identifying the urethra non-invasively, without using a urethral catheter. Moreover, compared with the conventional clinically applied plans, urethra-sparing proton therapy have potential clinical advantages and may reduce the risk of genitourinary toxicities, while maintaining the same tumor control probability and normal tissue complication probability in the rectum and bladder. And there were expectations for the promotion of future research.

研究分野：放射線治療学

キーワード：MRI 放射線治療計画 前立腺癌 尿道 スポットスキニング陽子線治療 TCP/NTCP 動体追跡陽子線治療 治療プロセス

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

前立腺癌の放射線治療では、前立腺に一樣に高線量を照射するため、前立腺内の正常組織である尿道にも高線量が照射されることによって、局所の炎症反応に伴う尿道狭窄などの有害事象が発生する。特に重症な場合は、自力での排尿困難、尿路感染症や腎機能障害などに至る場合もある。前立腺癌は線量依存性があることから、前立腺に対して1回大線量での治療が有効と考えられており、線量増加による治療成績の向上の試みが行われている。前立腺への線量増加や1回大線量での治療では、同時に尿道へも高線量が照射されるため、有害事象のリスクが高くなる。有害事象のリスクは正常組織障害発生確率モデルにより定量的に評価することが出来る。さらに、前立腺は腸管の蠕動運動などにより、日々体内で動くことが知られており、有害事象のリスクを最小限に抑えた放射線治療を患者に提供するためには、治療時の高精度な位置合わせと治療計画時に正常組織を正確に把握し、正常組織への高線量を避けることが重要である。

前立腺癌の放射線治療計画は、治療計画用の Computed Tomography (CT)画像と Magnetic Resonance Imaging (MRI)画像を fusion し、ターゲットや正常組織の Contouring を行う。治療計画 CT 画像では、前立腺と尿道のコントラストがつかず、尿道を同定することは困難である。また、MRI 画像は前立腺内部の解剖学的構造や腫瘍の浸潤の程度の把握に有用である。近年、より高分解能な画像をえるために静磁場強度を高めた 3T-MRI 装置が普及してきた。1.5T-MRI と比較して 3T-MRI は信号雑音比が約 2 倍となり、より高分解能な画像を撮像することが出来る。しかし、従来の MRI 撮像法では、前立腺と尿道を識別するのに十分なコントラストをえるために、造影剤や尿道カテーテルの挿入が必要であった。

本学では、治療計画時に尿道カテーテルを侵襲的に挿入し、尿道を正確に把握して、動体追跡システムを用いて治療時の位置精度を高精度に担保することにより、尿道線量低減放射線治療を提供してきた。一方、尿道カテーテル留置に伴う感染リスクや尿道カテーテルの有無による尿道の再現性の不確かさが課題であった。近年、尿道カテーテルを挿入することなく非侵襲的に尿道を同定するために、3T-MRI 装置を用いて排尿中の尿道を撮像する試みがなされてきた。撮像中の排尿は尿道造影効果によって、尿道の信号強度が高くなり、前立腺と尿道を明確に識別可能となるが、尿を回収する器具の装着や患者の心理的な負担が存在していた。また、排尿に伴う尿道の高信号がどの程度持続するかは明らかとなっていない。

## 2. 研究の目的

尿を回収する器具等を用いずに 3T-MRI を用いて前立腺と尿道を明瞭に識別することができれば、尿道カテーテル留置に伴う侵襲が不要となるだけでなく、患者の心理的負担も取り除くことが可能となる。本研究の目的は、前立腺癌の放射線治療のために、非侵襲的に尿道を同定することが出来る MRI 撮像法を提案し、有害事象のリスクを最小限にした放射線治療計画技術を開発することである。

## 3. 研究の方法

本研究は、次の3つのステップで構成される。健康ボランティアに対して前立腺内の正常組織を明瞭に識別できる MRI の最適な撮像方法を確立する。次に、本学にて放射線治療を行う前立腺癌患者に対して、本研究にて確立された MRI 撮像法を用いて MRI を撮像し、尿道の Contouring の妥当性を評価し、非侵襲的に尿道を同定できる MRI 撮像法を用いて放射線治療計画技術の開発を目指す。さらに、本研究にて開発された治療計画技術を用いた治療計画を作成し、有害事象のリスク評価を行なう。

## 4. 研究成果

2018年度は、MRI 撮像パラメータの検討を行い、放射線治療計画における撮像プロトコルを策定し、自主臨床試験として承認された。過去に尿道線量低減放射線治療を行った患者を対象に尿道カテーテルを挿入した場合と、より細く柔らかいガイドワイヤーを挿入した場合の尿道の位置を比較し、患者によって尿道の位置が変化していることを明らかにした。また、本研究に関連する基礎研究成果として、動体追跡陽子線治療における治療計画データおよび装置ログデータを用いた解析を行うためのデータベースを構築したことにより、動体追跡陽子線治療で得られたデータを定量的に解析し、動体追跡陽子線治療における治療プロセスの解析を行った。

2019年度および2020年度は、本研究課題の遂行にあたり、自主臨床研究に基づいて、本研究に参加することに同意いただいた患者に対し、本研究において検討している新しい撮像パラメータによる撮像法を従来の撮像法に追加して実施し本学で動体追跡陽子線治療を行った11症例を登録した。得られる画像の例を示す(Fig.1)。本研究に関連する基礎研究成果として、動体追跡陽子線治療における治療計画データおよび装置ログデータを用いた定量的な解析を行い、動

体追跡陽子線治療プロセスや尿道カテーテルの有無による再現性の不確かさについて検討した。さらに、本研究で得られた治療計画データを基に腫瘍制御率や正常組織障害発生確率をシミュレーションにより算出した(Fig.2-4)。

2021年度は、継続的に自主臨床研究に基づいて登録症例数の増加に努めた。限局性前立腺癌の尿道線量低減放射線治療計画において、本研究で提案された排尿後の3T-MRI装置によるT2強調画像による尿道の同定精度は、尿道カテーテルを用いた場合と同様に観察者間で高精度に一致することが示された。また、この手法を用いた尿道線量低減動体追跡陽子線治療計画は、従来の治療計画と比較して、尿道の有害事象のリスクを有意に低減しながら、ターゲットの腫瘍制御確率や直腸・膀胱の正常組織障害発生確率を有意に低減することがないことが示された。尿道カテーテルを用いた場合と比較して、尿道の視認性を更に高めるために、人工知能・機会学習による検討を行った。

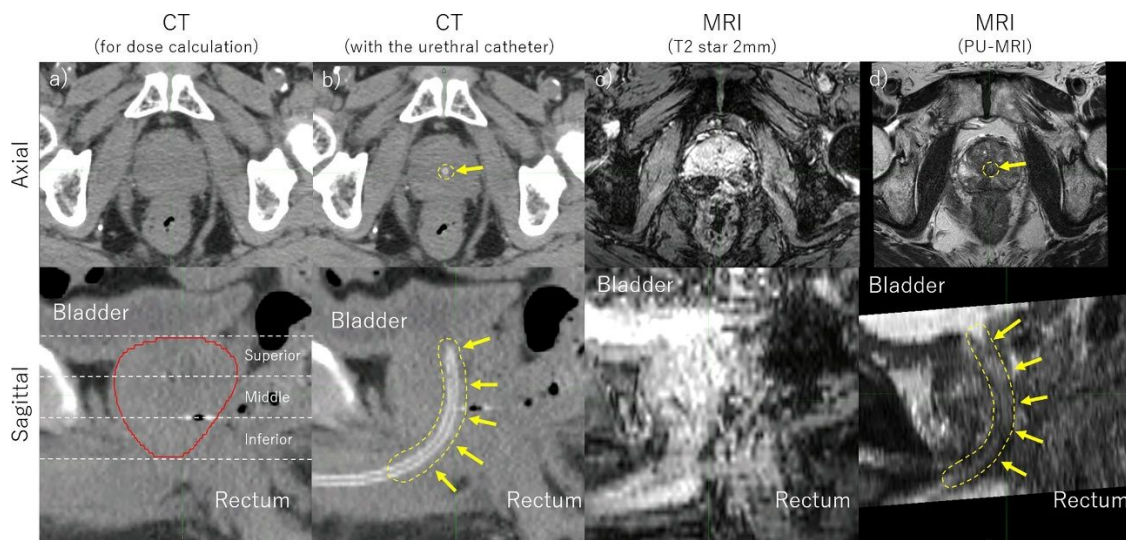


Fig.1 Axial and sagittal images during treatment planning (Case 2). The prostatic urinary tract (yellow arrow) was identified with a urethral catheter in CT and without a urethral catheter in PU-MRI. We divided the prostatic urinary tract into three even segments in the CTV (superior, middle, and inferior). (a) Treatment-planning CT for dose calculation, (b) treatment-planning CT with a urethral catheter for visualizing the prostatic urinary tract, (c) conventional MRI without a urethral catheter for target contouring, and (d) PU-MRI with TSE. CT: computed tomography, PU-MRI: post-urination magnetic resonance imaging, TSE: turbo spin echo, CTV: clinical target volume.

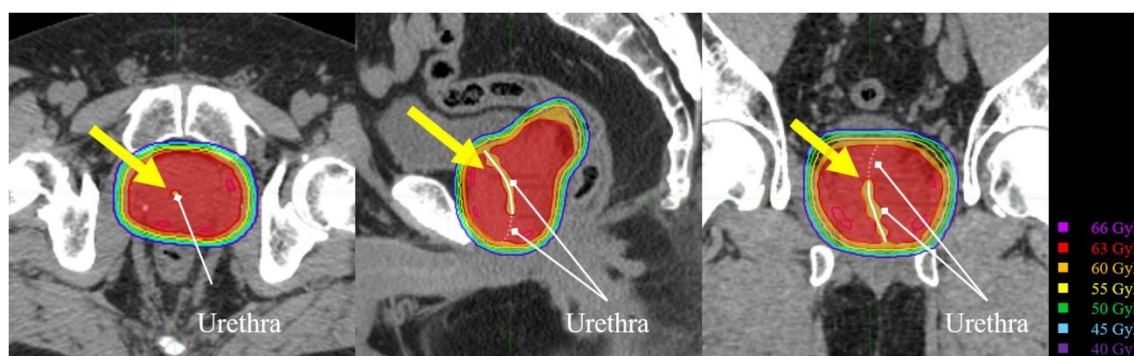


Fig.2 The dose reduction in the CTV can be observed around the prostatic urinary tract (yellow arrow). The white line shows the urethra identified on PU-MRI on this slice, and the white dotted line shows the urethra on the other slice. US-IMPT, urethra-sparing intensity-modulated proton therapy; CTV, clinical target volume; PU-MRI, post-urination magnetic resonance imaging.

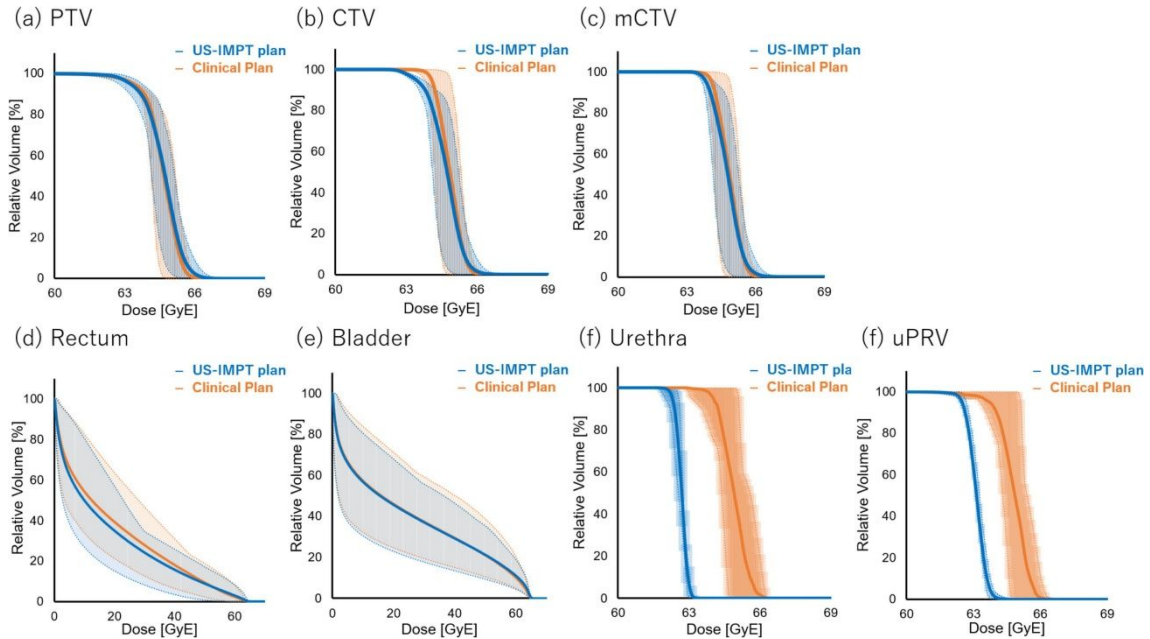


Fig.3 Plots of dose volumes with the clinical plan (orange) and the US-IMPT plan (blue) for the DVHs of PTV, CTV, mCTV, rectum, bladder, and urethra. Solid lines represent the average DVHs of all 13 patients (both plans). The surrounding shading represents the range for the 13 patients. DVHs, dose volume histograms; ROI, region of interest; US-IMPT, urethra-sparing intensity-modulated proton therapy; CTV, clinical target volume; mCTV, modified clinical target volume; PTV, planning target volume.

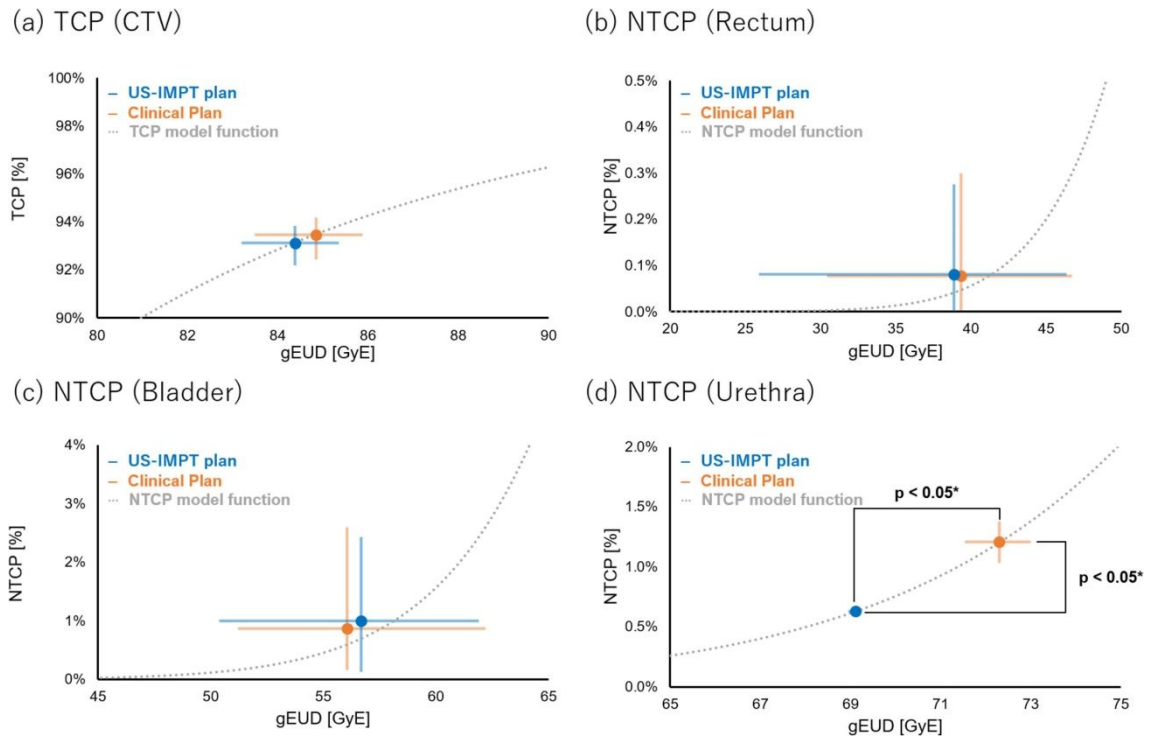


Fig. 4 Plots of the TCP and NTCP values for the clinical plan (orange) and US-IMPT plan (blue) versus gEUD. The endpoints of these NTCP model parameters for the rectum, bladder, and urethra were fistula, contraction, and urethral stricture, respectively. (a) TCP for the CTV, (b) NTCP for the rectum, (c) NTCP for the bladder, and (d) NTCP for the urethra. CTV, clinical target volume; TCP, tumor control probability; NTCP, normal tissue complication probability; gEUD, generalized equivalent uniform dose \*statistically significant difference ( $p < 0.05$ ).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Yoshimura Takaaki, Nishioka Kentaro, Hashimoto Takayuki, Fujiwara Taro, Ishizaka Kinya, Sugimori Hiroyuki, Kogame Shoki, Seki Kazuya, Tamura Hiroshi, Tanaka Sodai, Matsuo Yuto, Dekura Yasuhiro, Kato Fumi, Aoyama Hidefumi, Shimizu Shinichi	4. 巻 18
2. 論文標題 Visualizing the urethra by magnetic resonance imaging without usage of a catheter for radiotherapy of prostate cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physics and Imaging in Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 1~4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.phro.2021.03.002	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 Yoshimura Takaaki, Shimizu Shinichi, Hashimoto Takayuki, Nishioka Kentaro, Katoh Norio, Taguchi Hiroshi, Yasuda Koichi, Matsuura Taeko, Takao Seishin, Tamura Masaya, Tanaka Sodai, Ito Yoichi M., Matsuo Yuto, Tamura Hiroshi, Horita Kenji, Umegaki Kikuo, Shirato Hiroki	4. 巻 21
2. 論文標題 Quantitative analysis of treatments using real time image gated spot scanning with synchrotron based proton beam therapy system log data	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 10~19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/acm2.13029	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 Dekura Yasuhiro, Nishioka Kentaro, Hashimoto Takayuki, Miyamoto Naoki, Suzuki Ryusuke, Yoshimura Takaaki, Matsumoto Ryuji, Osawa Takahiro, Abe Takashige, Ito Yoichi M., Shinohara Nobuo, Shirato Hiroki, Shimizu Shinichi	4. 巻 14
2. 論文標題 The urethral position may shift due to urethral catheter placement in the treatment planning for prostate radiation therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 226
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13014-019-1424-8	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 Yoshimura Takaaki, Shimizu Shinichi, Hashimoto Takayuki, Nishioka Kentaro, Katoh Norio, Inoue Tetsuya, Taguchi Hiroshi, Yasuda Koichi, Matsuura Taeko, Takao Seishin, Tamura Masaya, Ito Yoichi M., Matsuo Yuto, Tamura Hiroshi, Horita Kenji, Umegaki Kikuo, Shirato Hiroki	4. 巻 21
2. 論文標題 Analysis of treatment process time for real time image gated spot scanning proton beam therapy (RGPT) system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 38 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.12804	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 Yoshimura Takaaki, Nishioka Kentaro, Hashimoto Takayuki, Seki Kazuya, Kogame Shouki, Tanaka Sodai, Kanehira Takahiro, Tamura Masaya, Takao Seishin, Matsuura Taeko, Kobashi Keiji, Kato Fumi, Aoyama Hidefumi, Shimizu Shinichi	4. 巻 20
2. 論文標題 A treatment planning study of urethra-sparing intensity-modulated proton therapy for localized prostate cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physics and Imaging in Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 23 ~ 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phro.2021.09.006	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 Nishioka Kentaro, Gotoh Kento, Hashimoto Takayuki, Abe Takashige, Osawa Takahiro, Matsumoto Ryuji, Yokota Isao, Katoh Norio, Kinoshita Rumiko, Yasuda Koichi, Yakabe Toshiaki, Yoshimura Takaaki, Takao Seishin, Shinohara Nobuo, Aoyama Hidefumi, Shimizu Shinichi, Shirato Hiroki	4. 巻 3
2. 論文標題 Are simple verbal instructions sufficient to ensure that bladder volume does not deteriorate prostate position reproducibility during spot scanning proton therapy?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BJR Open	6. 最初と最後の頁 20210064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/bjro.20210064	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13件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Yoshimura T, Nishioka K, Hashimoto T, Fujiwara T, Ishizaka K, Sugimori H, Kogame S, Seki K, Tamura H, Tanaka S, Matsuo Y, Dekura Y, Kato F, Aoyama H, Shimizu S
2. 発表標題 Visualizing the prostatic urinary tract with post-urination MRI: Inter-operator contouring accuracy
3. 学会等名 第33回日本放射線腫瘍学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Yoshimura T, Tanaka S, Shimizu S, Hashimoto T, Katoh N, Matsuura T, Takao S, Matsuo Y, Tamura H, Shirato H
2. 発表標題	Quantitative analysis of treatment process flow using real-time-image gated-spot-scanning proton-beam delivery log system
3. 学会等名	58th Annual Meeting for the Particle Therapy Co-operative Group (PTCOG) (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Yoshimura T, Shimizu S, Hashimoto T, Nishioka K, Katoh N, Yasuda K, Matsuura T, Takao S, Tamura M, Matsuo Y, Horita K, Nannkumo J, Tamura H, Umegaki K, Shirato H
2. 発表標題	北海道大学病院における強度変調陽子線治療(IMPT)の経験
3. 学会等名	第15回日本粒子線治療臨床研究会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Shimizu S, Yoshimura T, Katoh N, Inoue T, Hashimoto T, Nishioka K, Takao S, Matsuura T, Miyamoto N, Ito M. Y, Umegaki K, Shirato H
2. 発表標題	Analysis of Beam Delivery Times and Dose Rates for the Treatment of Mobile Tumors Using Real Time Image Gated Spot-Scanning Proton Beam Therapy
3. 学会等名	The 60th Annual meeting for American Society for Radiation Oncology (ASTRO) (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Yoshimura T, Shimizu S, Hashimoto T, Katoh N, Inoue T, Nishioka K, Matsuura T, Takao S, Tamura M, Tamura H, Horita K, Umegaki K, Shirato H
2. 発表標題	Big Data Analysis of Treatment Process Time for the Real-time-image Gated-spot-scanning Proton-beam Therapy (RGPT) System
3. 学会等名	The 60th Annual meeting for American Society for Radiation Oncology (ASTRO) (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 Nishioka K, Hashimoto T, Yokota I, Katoh N, Kinoshita R, Yasuda K, Takao S, Yoshimura T, Aoyama T, Shimizu S
2. 発表標題 The Impact of Daily Urinary Volume Variations and Prostate Volume on Prostate Position During Radiotherapy
3. 学会等名 The 80th Annual meeting of the Japan Radiological Society
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tamura H, Maeda Y, Nishioka K, Yoshimura T, Hashimoto T, Shimizu S, Sasaki M, Yamamoto K, Tamamura H, Aoyama H, Shirato H
2. 発表標題 Dosimetric impact of the adaptive planning frequency for IMPT of prostate cancer using daily in-room CT images
3. 学会等名 The 9th Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshimura T
2. 発表標題 Urethra-sparing intensity modulated proton therapy for localized prostate cancer with non-invasive urethra visualization method
3. 学会等名 The 5th FHS International Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Manabe K, Yoshimura T, Yamada T, Asammi Y, Sugimori H
2. 発表標題 Preliminary study of methods for estimating Gleason score using deep learning
3. 学会等名 The 5th FHS International Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Manabe K, Yoshimura T, Yamada T, Asami Y, Sugimori H
2. 発表標題 Deep learning を用いた前立腺がん検出の精度向上に関する基礎的検討
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 Yoshimura T, Nishioka K, Hashimoto T, Kogame S, Seki K, Sugimori H, Yamashina H, Kato F, Aoyama H, Kudo K, Shimizu S
2. 発表標題 Evaluation of visualizing the prostatic urinary tract in MRI with a super resolution deep learning model for urethra sparing radiotherapy
3. 学会等名 The 63rd Annual meeting for American Society for Radiation Oncology (ASTRO) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Seki K, Yoshimura T, Nishioka K, Hashimoto T, Kogame S, Tanaka S, Kanehira T, Tamura M, Takao S, Matsuura T, Kobashi K, Kato F, Aoyama H, Shimizu S
2. 発表標題 Urethra Sparing Intensity Modulated Proton Therapy for Localized Prostate Cancer: A simulation study.
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tamura H, Maeda Y, Nishioka K, Kobashi K, Yoshimura T, Hashimoto T, Shimizu S, Sasaki M, Yamamoto K, Tamamura H, Aoyama H, Shirato H
2. 発表標題 Dose Volume Statistics of daily adaptive IMPT for prostate cancer using daily in-room CT images
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------