

平成 21 年 6 月 16 日現在

研究種目： 基盤研究 (C)
 研究期間： 2007 ~ 2008
 課題番号： 19591464
 研究課題名 (和文) 胸部照射での呼吸移動、エネルギー、照射野形状による分布変化と最適化の統合的解析
 研究課題名 (英文) Integrated analysis about respiratory transfer in the chest irradiation field and distribution change by energy and configuration of irradiation field
 研究代表者
 国枝 悦夫 (KUNIEDA ETSUO)
 慶應義塾大学・医学部・講師
 研究者番号：70170008

研究成果の概要：

本研究では、広く普及しているライナック放射線治療装置を用いた胸部の放射線治療の場合には、最適な線量分布を得るためにはどのようなエネルギー、照射野形状、リーフマージンが必要かという臨床に直結した問題を、多数の臨床データのモンテカルロ・シミュレーションと照射実験にて詳細に評価することを目的とした。多数の臨床例から CT データを収集し、実際の条件でモンテカルロ・シミュレーションをおこなう。特に、適切なリーフマージンと照射野形状、あるいは IMRT などの技法についてシミュレーションシステムを用いることにより解明した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：放射線治療学、呼吸移動、分布変化、シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

放射線治療はライナックの高エネルギー X 線が使えるようになって格段に進歩した。しかし、不均一な密度分布を呈する肺組織においては、

高エネルギー X 線治療は必ずしも有利でない。特に小肺内腫瘍に対してはライナック X 線の線量分布に問題があることが判明した(平成 13,14 年度科研費:国枝悦夫他:基盤 C「高圧 X 線 CT 型定位集光治療基礎研究」)。

例えば深部臓器の治療に好まれる 10MVX 線で肺小腫瘍を治療すると再ビルドアップ効果から腫瘍体積内に容認しかねる線量分布不均一が生じる (Saitoh et al. Dose distribution of narrow beam irradiation for small lung tumor, IJROBP, 2002)。

しかし、低いエネルギーでは減衰が強く、深い部分での線量が減少することもあるので、至適なエネルギーはどこにあるかという疑問が生じる。多方向から細い放射線束を収束する定位放射線治療では、中心以外の線束の重なりはほとんどなく集光性が良い。そこで、我々は比較的低いエネルギーの X 線を用いることによって、新たな概念に基づく集光照射装置の実験を行い、低エネルギー X 線の優位性を確認した (平成 16, 17 年度:国枝悦夫他基盤 B)。そして 3cm 程度の肺内腫瘍に均一にかつ効率的に線量を投与するには 500kV 程度のエネルギーが最適であろうと結論した (Kunieda, E 他 Medical Physics 誌)。この結果はこれまでの、高エネルギー X 線が優れているという常識に一見反した部分もあり学問的には画期的な成果といえる。しかしながら、現状では肺定位治療専用装置を開発し普及させることは開発経費、汎用性の点から早期実現は必ずしも容易でない。

このように、我々のグループは肺の不均一密度分布による腫瘍均一性の問題に集中して研究を続けてきた。しかし、これまでの検討はあくまでもファントムを想定したものであり、本研究では多数の臨床例から CT データを収集し、実際の条件でモンテカルロ・シミュレーションをおこなうこととした。特に、適切なリーフマージンと照射野形状、あるいは IMRT などの技法をシミュレーションシステムを用いることにより説明することが要求された。

2. 研究の目的

本研究では、広く普及しているライナック放射線治療装置を用いた胸部の放射線治療の場合には、最適な線量分布を得るためにはどのようなエネルギー、照射野形状、リーフマージンが必要かという臨床に直結した問題を、多数の臨床データのモンテカルロ・シミュレーションと照射実験にて詳細に評価、説明することとした。

我々のグループは肺の不均一密度分布による腫瘍均一性の問題に集中して研究を続けてきた。しかし、これまでの検討はあくまでもファントムを想定したものであり、本研究では多数の臨床例から CT データを収集し、実際の条件でモンテカルロ・シミュレーションをおこなう。特に、適切なリーフマージンと照射野形状、あるいは IMRT などの技法についてシミュレーションシステムを用いることにより説明ことを目的とした。

本研究では、広く普及しているライナック放射線治療装置を用いた胸部の放射線治療の場合には、最適な線量分布を得るためにはどのような条件が必要かという臨床に直結した問題を、多数の臨床データのモンテカルロ・シミュレーションと照射実験にて詳細に評価、説明する。

図 1

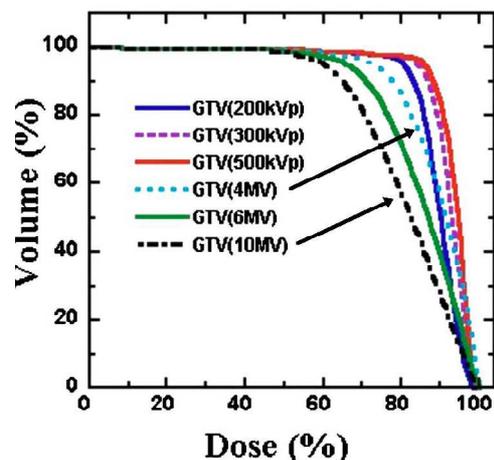


図 1 は 200 kV から 10MV までの肺内小腫瘍の DVH である。通常使用するエネルギーでも 4MV では均一性は KV X 線に比較的近く良好で許容できる。また、リーフマージンの取り方でさらに改善できる可能性がある。すなわちこれまでの我々の肺の低、中エネルギー X 線照射の基礎

研究の成果を、近々に現状のライナック装置を用いた臨床に役立てるトランスレーショナル研究として位置づけられる。

3. 研究の方法

平成19年度の研究実施計画

ファントム作成：今年度は、これまでの研究でも使用した、既存の人体型ファントムの腫瘍部分と肺部分（京都科学社製）を新たに作製し、実測により研究を進める。腫瘍部分ファントムはTLD素子およびフィルムを挿入できるものとする。

ファントムによる実測：線量分布は色素フィルムにより求める。照射後フィルムをスキャナで計測し、TLDでの測定結果と対比し、線量分布を得る。撮影した画像を解析するために、ワークステーションに転送した。ファントムのCT撮影は、慶應大学に装備されている東芝製実験用CTを用いる。このデータはコンピュータシミュレーションに用いた。同時に、原研（斎藤公明研究員の協力内諾済）のスーパーコンピュータシステムと接続する準備をすすめ、平行して、臨床データを蓄積した。

21年度より有効に使用するため慶應側にもサーバコンピュータを強化し、接続窓口とした。さらに、臨床データを多数蓄積し、分類し、構築したシステムにより、モンテカルロ法によりすみやかに処理した。慶応大既存の治療用加速器に対応する、3次元的な線量分布を求め、測定の結果と比較検討した。タフウォータ材で腫瘍部分ファントムを作製し、主に各エネルギーと照射野サイズでの絶対線量の測定に用いた。線量分布は色素フィルムにより求める。照射後フィルムをスキャナで計測し、TLDでの測定結果と対比し、線量分布を得た。解析ソフトウェアを使用し、解析した。撮影した画像を解析するために、ワークステーションに転送する。ファントムのCT撮影は、慶應大学に装備されているCTを用いた。

(1) X線CT画像の取得

X線CT撮影は、被検者に治療時の呼吸訓練を実施した後、自由呼吸下ではStep and shoot

スキャン、安静吸気下と呼気下ではhelical スキャンで行った。スライス厚とスキャン時間は、各々5mm厚 4秒/回転と3mm厚 1秒/回転でテーブルピッチ1.0である。自由呼吸下ではスロースキャンのためエッジ像が不鮮明な画像になり、吸気・呼気停止下ではエッジ像が鮮鋭であるが呼吸相により肺野大きさの変化が観察された。

また、CT画像における画素のピクセル値であるCT値は線減弱係数に比例しているため、水の線減弱係数 μ_w のCT値 n_w を0、その比例定数をkとすると、線減弱係数 μ_m である物質mのCT値 n_m は、次式で表される。

$$n_m = k(\mu_m - \mu_w) = k(\mu_m / \mu_w - 1) \quad \dots$$

このCT値は光電効果が無視できないX線エネルギー領域で得られた値であるが、放射線治療のX線エネルギー領域ではコンプトン効果が支配的であるため電子密度 ρ_e に依存することになる。したがって式は、

$$n_m = k(\rho_e^m / \rho_e^w - 1) \quad \dots$$

で表され、水との相対電子密度 ρ_e^m / ρ_e^w が放射線治療計画では重要となる。

そこで、CT値 - 電子密度の関係を調べるために、人体のさまざまな組織の電子密度を有したCTファントムを使用してX線CT撮影を行い、そのCT値を計測した。CTファントムは、相対電子密度が0.273~0.439の肺野、0.930の乳腺、1.000の水および1.111~1.693の骨などから構成されており、CT撮影を行った場合アーチファクトが最も少なくなる位置に測定物質を配置して、X線CT画像を取得した。

(2) CT値の計測

画像データは、X線CT装置上で光磁気ディスク(EDM-650M、SONY)に保存し、本学に設置されているX線CT装置(X-vision、東芝)からDICOM転送によってパーソナルコンピュータ(VAIO PCG-FX33G/BP、SONY)に保存した。そして、画像計測ソフトウェア(Osiris、フリーウェア)を使用して画像計測を行った。

図6はX線CT像からの計測方法の模式図で、肺野と腫瘍を関心領域(ROI)で囲み、大きさ(体積)、位置およびCT値を測定した。そして、各呼吸状態による肺野お

よび腫瘍の大きさや CT 値の変化から年齢 - 相対電子密度の関係を求めた。また、CT ファントムから CT 値 - 相対電子密度の関係を求め、相対電子密度への変換式とした。

モンテカルロシミュレーション

肺野の相対電子密度の変化が線量分布におよぼす影響について、モンテカルロシミュレーションを行った。モンテカルロシミュレーションは、光子については干渉性散乱、光電効果、コンプトン散乱、電子対生成、また電子については多重散乱、衝突損失、放射損失（制動放射）など物質との間で起こり得る現象について、その確率分布に従った理論式による多数回のシミュレーションを行い、物質中での輸送問題を解決しようとするもので、理論式による計算法である。そして、X 線 CT 画像と同様のモデルで計算可能なユーザーコードによってシミュレーションを行った。

照射方法は、孤立性肺がん定位放射線治療を想定し、直径 2cm 腫瘍に対して 3cm の照射野で 3 arc (-20, 0, +20°, 180° 回転) のノンコプラナ照射を仮定した。また、入射光子は、Mohan らが計算した 6MV の光子エネルギースペクトルを使用し、ヒストリーは 1 億個 (10 バッチ)、線源・ビーム形状は点線源でファンラインビームとした。

(3) 放射線治療計画

画像データは、X 線 CT 装置から DICOM 画像に変換後、放射線治療計画装置 (FOCUS/Xio, CMS) に転送した。X 線 CT 画像における各スライスの体輪郭、肺野と腫瘍を関心領域 (ROI) で囲み、肺野と腫瘍の体積を測定した。

肺定位放射線治療の照射方法は、孤立性肺がんの定位照射を想定し、腫瘍に対して 4 cm × 4 cm の照射野で肉眼的腫瘍体積 (gross target volume; GTV) の中心をビームの中心であるアイソセンタに設定した。そして、X 線ビームの照射方法として、図 7,8 に示す、3 arc (ベッド

を -30°, 0°, +30° とし、ビームは病側 220° の回転) のノンコプラナ照射、固定 18 門 (ベッドを -30°, 0°, +30° とし、ビーム角度 -30°, 0°, 30°, 150°, 180°, 210°) のノンコプラナ照射の 2 方法にて照射方法を決定した。また、入射 X 線は、放射線治療装置の 6MV の光子エネルギースペクトとコミッションングされたビームデータを使用し、アイソセンタでの投与線量が 12 Gy になるような照射当たりで計算された。

(4) effective path length の取得

3arc 照射法や固定 18 門照射法での effective path length は、各ビームの体表面からアイソセンタまでの距離の平均 \bar{L} と、各々の effective path length の平均 \bar{L}_{eff} を次式を用いて算出することで行った。

治療計画と同時に、3arc 照射での各呼吸相における微分容積線量ヒストグラム (dose volume histogram, DVH)、積分 DVH を計算した。放射線治療計画装置にデータファイルとして保存し、DICOM 転送によってパーソナルコンピュータ (DELL) に保存を行った。そして、表計算ソフト (Microsoft Excel、Microsoft Corporation) を使用して各呼吸相の GTV について積分 DVH をまとめた。

4. 研究成果

研究成果は、発表論文 などに、まとめてある。

吸気時、すなわち胸郭の大きいときにむしろ、effective Path length は短くなることがわかった。また、吸気による肺密度の違いより、2 次電子の腫瘍への到達がすくなくなるため、腫瘍内辺縁部の線量が低下することが解明された。すなわち、理論的には呼気状態で肺の密度が相対的に高い状態の方が、腫瘍内線量分布の均一性がよく、より DVH 上も改善が見られることが解明された。すなわち線量均一性の点からは、呼吸同期照射は呼気での同期照射が望ましいことになる。状態の安定性などの身体的要素を考慮しなければならないが、今後発展が見込まれる、呼吸同期照射の方法として臨床的にも重要な知見が得られたと考える。本研究は当初の目的を十分達した成果があったもの

と思われる。

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 13 件)

大岡義一, 武田篤也, 須藤泰信, 岩下秀夫, 青木陽介, 片寄哲朗, 笹嶋範明, 佐貫直子, 大橋俊夫, 国枝悦夫, 長岡智明.

体幹部定位放射線治療における骨構造を基準としたアイソセンタ決定の不確かさについて. 日本放射線技術学会誌 2009;65:141-149.

査読: 有

Kunieda E, Oku Y, Fukada J, 他4名. Reproducibility of a HeadFix relocatable fixation system: analysis using the stereotactic coordinates of bilateral incus and the top of the crista galli obtained from a serial CT scan. *Physics in Medicine and Biology* 2009;54:N197-204.

査読: 有

Kawase T, Takeda A, Kunieda E, 他6名. Extrapulmonary soft-tissue fibrosis resulting from hypofractionated stereotactic body radiotherapy for pulmonary nodular lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:349-354.

査読: 有

Kawaguchi O, Nyui Y, Kunieda E, 他7名. Radiosurgical treatment planning for intracranial AVM based on images generated by principal component analysis - A simulation study. *Keio J Med* 2009;58:141-149. 査読: 有

Takeda A, Kunieda E, Sanuki N, 他8名. Dose distribution analysis in Stereotactic body radiotherapy (SBRT) using dynamic

conformal multiple arc therapy (DCMAT). *Int J Radiat Oncol*

Biol Phys 2009;74:363-369. 査読: 有

国枝悦夫, 奥洋平, 橋本慎平. 高精度放射線治療における呼吸性移動への対応AAPM Task Group 76報告を中心に. 臨床放射線2008;53:381-385.

査読: 有

国枝悦夫, 久保敦司. 放射線治療の最前線 高精度放射線治療. クリニシアン. 2008;55:650-65

査読: 有

国枝悦夫. 知っておけばこんなに変わる 放射線治療成績「物理学的・法的総論: X線を用いた最新の治療法の問題点と将来」強度変調放射線治療(IMRT)の現状と将来. 医学のあゆみ 2008;227:9655-9659. 査読: 有

Kunieda E, DeLoar HM, Kishitani N, 他5名. Variation of dose distribution of stereotactic radiotherapy for small-volume lung tumors under different respiratory conditions. *Phys Med* 2008;24:4204-4211. 査読: 有

斎藤公明, 斎藤秀敏, 国枝悦夫, 他20名 放射線治療の高度化のための超並列シミュレーションシステム. 情報処理 2007;48:101081-101088. 査読: 有

Seki S, Kunieda E, Takeda A, 他7名. Differences in the definition of internal target volumes using slow CT alone or in combination with thin-slice CT under reath-holding conditions during the planning of stereotactic radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2007;85:3443-3449. 査読: 有

Kunieda E, DeLoar HM, Takagi S, Sato K, Kawase T, Saitoh H, 他4名. Interface software for DOSXYZnrc Monte Carlo dose evaluation on a commercial radiation treatment planning system. *Radiat Med* 2007;25:6309-6314. 査読: 有

Kawase T, Kunieda E, DeLoar HM, Seki S, 他7名. Experimental stereotactic irradiation of normal

rabbit lung: computed tomographic analysis of radiation injury and the histopathological features. *Radiat Med* 2007;25:9453-9461.

査読：有

〔学会発表〕(計 11 件)

Hashimoto S. Influence of beam hardening in verification of compensator based IMRT. The 5th Korea-Japan joint Meeting on Medical Physics 2008 9/12 Jeju, Korea

奥洋平. Cone Beam CT dataを用いた臓器移動による線量体積ヒストグラム変化の評価. 第18回日本高精度放射線外部照射研究会. 2008 7/26 福岡

斎藤公明. X線治療遠隔支援のためのモンテカルロ線量計算システムIMAGINEの開発. 日本放射線腫瘍学会第20回学術大会 2007 12/15 福岡

橋本慎平. 補償フィルタIMRTでの線質硬化による深部量の変化. 日本放射線腫瘍学会第20回学術大会 2007 12/14 福岡

Nyui Y. A novel approach to the visualization of four-dimensional cerebral angiography with cine angiography data measured at several views. Nuclear Science Symposium NSS '07 IEEE 2007 10/26 Honolulu, Hawaii

DeIoar HM. Monte Carlo modeling of stereotactic radiotherapy system for small lung tumors. EPSM/ABEC2007 2007 Oct 14 Fremantle, Western Australia

Saito K. Verification of the Dose Calculation System IMAGINE for Providing Benchmark X-Ray Therapy Doses Through Computer Networks. First European Conference on Medical Physics 2007 9/20 Pisa, Italy

Kunieda E. An experimental converging stereotactic radiotherapy machine using kilo-voltage narrow beam X-ray. The 5th Japan-US Cancer Therapy Symposium 2007 September 7 Sendai

青木陽介. 肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療(SBRT)時にLong scan time CTにて描出不能なintra-fractional organ motion error. 第16回日本高精度放射線外部照射研究会 2007 7/28 東京都千代田区

菅原彰友. 固体物理フィルタを用いた腹部臓器に対するIMRTの試み. 第66回日本医学放射線学会学術集会 2007 4/13 横浜

奥洋平. 固体物理フィルタを用いたIMRTの品質管理. 第93回日本医学物理学学会学術大会. 2007 4/13 横浜

〔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〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

国枝 悦夫 (KUNIEDA ETSUO)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号：70170008

(2) 研究分担者

齋藤 秀敏 (SAITO HIDETOSHI)
首都大学東京・人間健康科学研究科・教授
研究者番号：50196002

(3) 連携研究者