

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791260

研究課題名(和文)新しい”待ち伏せ”照射法の開発～複数箇所を狙い撃つ～

研究課題名(英文) Development of a new method for gated radiotherapy using multiple gating points with a real time tumor tracking system.

研究代表者

加藤 徳雄 (Katoh, Norio)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：80572495

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：動体追跡(RTRT)装置を用いて体幹部定位放射線照射を行った肺癌患者において、治療前の四次元CT(4DCT)の有用性を評価した。4DCTで計測した腫瘍移動長とRTRT装置で計測した腫瘍移動長の差異を算出した。結果、上中葉では、左右平均 1.3 ± 1.1 mm, 頭尾平均 0.6 ± 3.1 mm, 腹背平均 1.1 ± 1.7 mmであった。下葉では、左右平均 5.7 ± 8.0 mm, 頭尾平均 12.5 ± 16.7 mm, 腹背平均 6.8 ± 8.5 mmであり、下葉の方が差異は大きいことが明らかとなった。肺下葉症例では4DCT計測で動きが過小評価されていることに注意が必要である。

研究成果の概要(英文)：The efficacy of four-dimensional computed tomography (4DCT) before stereotactic body radiotherapy (SBRT) for peripheral lung tumors was evaluated. The amplitude of a fiducial marker implanted near a lung tumor was measured using the maximum intensity projection (MIP) method in 4DCT imaging acquired before SBRT and compared with that measured during SBRT using real-time tumor-tracking radiotherapy (RTRT) system. In the lower lobe, the mean discrepancy from the amplitude measured with 4DCT to the mean of maximum amplitude of the patient during SBRT was 5.7 ± 8.0 mm, 12.5 ± 16.7 mm, 6.8 ± 8.5 mm in the LR, CC, and AP direction, respectively. 4DCT MIP before SBRT underestimates the maximum amplitude during actual SBRT. Caution must be paid to determine the margin with 4DCT especially for tumors in the lower lobe. More research is needed to establish a new method for gated radiotherapy using multiple gating points.

研究分野：医歯薬学

キーワード：放射線治療 放射線 動体追跡 臓器移動 呼吸同期CT

1. 研究開始当初の背景

北海道大学では、肺などの臓器の動きをリアルタイムに観察しながら”待ち伏せ”照射ができる世界初の高精度放射線治療システムである動体追跡照射 (Real-time Tumor-tracking Radiotherapy: RTRT) 装置を開発し、1999年より臨床使用している。これにより $\pm 2\text{mm}$ の精度で、動く標的に対する放射線治療が可能となった。現在の RTRT システムでは、1個のマーカー位置のみを追跡し照射に利用している。肺癌など腫瘍近傍に3~4個の複数マーカーを留置する場合は、毎回の照射開始前のセットアップに複数個のマーカー位置を利用し、照射中は1個のマーカー位置を追跡している。追跡しているマーカーの動きと、実際の腫瘍の動きが異なっている可能性があり、1個のマーカーのみで腫瘍の動きを代用させるのは限界がある。同時に複数のマーカーを追跡して複数箇所を照射することができれば、実際の腫瘍の動きを今よりも反映した、さらに精度の高い放射線治療の実現につながると思われる。

2. 研究の目的

未だ解明されていない「腫瘍の動き」を明らかにするとともに、複数のマーカーを用いた”待ち伏せ”照射を可能にする新たな放射線治療方法の確立に向けた研究を行う。

3. 研究の方法

(1) 現状の RTRT システムでは腫瘍自体の動きをとらえることは困難であるため、腫瘍と金マーカーの動きを同時に把握することができるモダリティとして、呼吸位相に同期させた四次元 CT (4DCT) を利用して動きの解析を行った。4DCCT での金マーカーの動きと、同じ金マーカーの実際の照射中における動きのデータを解析した。また、4DCT と RTRT 中の動きのデータが大きく異なる場合の背景因子を検討した。

(2) 複数箇所での待ち伏せ照射の実現には4DCTでの腫瘍とマーカーの位置関係から、マーカー毎に腫瘍中心の動きに近くなる呼吸位相を探し出す必要がある。4DCT 撮像に通常用いていた16列CT画像では機器性能の限界のため腫瘍中心の動きと各マーカーの動きの詳細な検討が困難であった。より高速かつ高画質で撮像できる320列CTを用いるための準備として、ファントム実験で撮像プロトコルを検討した。

(3) 肺や肝腫瘍の動きにも影響をあたえる胃についても、胃粘膜下に金マーカーを留置して動体追跡放射線治療を行った胃リンパ腫患者の治療成績を検討し、金マーカーの動きについても解析した。

(4) 現在の動体追跡照射法での問題点を明

らかにするために、国内4施設における肺癌動体追跡放射線治療の成績について解析し、安全性や効果について検討した。

(5) 肺や肝腫瘍と同様の呼吸性移動対策を行った腎・副腎腫瘍に対する体幹部定位放射線治療の全国多施設の成績について検討した。

4. 研究成果

(1) 肺癌動体追跡放射線治療施行患者で4DCTを撮像した22例について、肺内に留置した金マーカー移動の照射中とCT撮像時の比較・検討を行った。肺葉(上葉・中葉11, 下葉11)であった。データ取得時間は4DCTでは平均105秒(88-140)、RTRT時では1回照射あたり平均1025秒(395-1924)であった。4DCT画像での振幅は、左右方向(LR)平均 $3.6 \pm 1.3\text{mm}$ 、頭尾方向(CC)平均 $9.4 \pm 8.1\text{mm}$ (1.9-18.5)、腹背方向(AP)平均 $5.5 \pm 1.9\text{mm}$ 。RTRT中における振幅は、LR平均 $7.0 \pm 6.0\text{mm}$ 、CC平均 $15.9 \pm 16.4\text{mm}$ 、AP平均 $9.5 \pm 7.5\text{mm}$ であった。3方向のいずれも統計学的有意差(LR, $p = 0.0133$; CC, $p = 0.0306$; AP, $p = 0.0106$)を認めた(図1)。

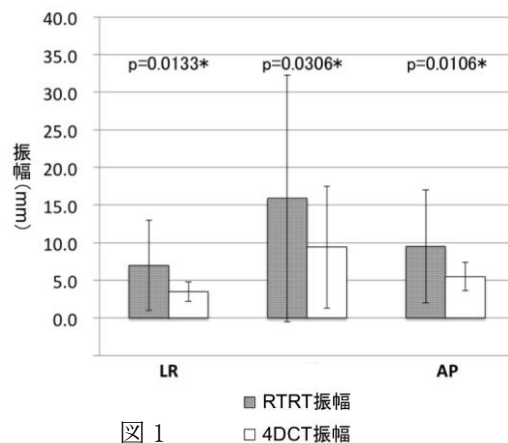


図1 RTRT振幅 4DCT振幅

また、4DCTで計測した振幅値とRTRT照射中に計測した振幅値の差異を算出した。結果、上中葉では、LR平均 $1.3 \pm 1.1\text{mm}$ 、CC平均 $0.6 \pm 3.1\text{mm}$ 、腹背平均 $1.1 \pm 1.7\text{mm}$ であった。下葉では、LR平均 $5.7 \pm 8.0\text{mm}$ 、CC平均 $12.5 \pm 16.7\text{mm}$ 、AP平均 $6.8 \pm 8.5\text{mm}$ であり、上中葉との比較の結果下葉の方が差異は大きいことが明らかとなった(LR, $p = 0.0839$; CC, $p = 0.0302$; AP, $p = 0.0420$)。4DCT撮像による腫瘍移動の評価では、肺下葉症例で実際の動きよりも過小評価されていることに注意を払う必要がある。

この差異の背景因子を探るために、年齢(78歳未満 vs. 78歳以上)、1秒量(1.8L未満 vs. 1.8L以上)、肺葉(上中葉 vs. 下葉)、4DCTで計測した振幅の3次元距離(10mm未満 vs. 10mm以上)において分散分析を行っ

たところ、頭尾方向と腹背方向では肺葉位置が、左右方向では 4DCT 振幅が差異に寄与していることが明らかとなった。

(2) ファントム実験では、各サイズの模擬腫瘍を用いた上で、多様な呼吸性移動のパターンを想定して 320 列 CT での撮像を行い、撮像プロトコルを検討した。被ばく線量を低減した低線量 CT でも CT 画像の画質を保持できることがわかった。この撮像方法では通常の 16 列 4DCT と同等の被ばく線量で 60-90 秒程度の連続撮像が可能である。今後の腫瘍移動解明に有用であると考えられ、新しい方法で撮像した CT 画像を用いて腫瘍中心の動きとマーカーの動きの解析を行う予定である。

また、(1) と (2) の研究に平行して、複数箇所での“待ち伏せ”照射を可能にする新たな放射線治療方法の概念を実現するための特許出願を医学物理部門の協力の下に行った。

(3) 胃粘膜下に金マーカーを留置して動体追跡放射線治療を行った胃リンパ腫患者 7 例について検討した。マーカーは胃底部に 7 箇所、胃前庭部に 1 箇所留置された。胃底部に留置した 7 個のマーカーの平均振幅は左右方向で 5.7 ± 1.7 mm、頭尾方向で 15.6 ± 3.3 mm、腹背方向で 11.6 ± 3.2 mm であった。胃底部に留置した 1 個のマーカーの平均振幅は左右方向で 17.1 ± 7.0 mm、頭尾方向で 20.4 ± 6.4 mm、腹背方向で 8.1 ± 1.9 mm であった。経過観察の中央値が 55 ヶ月、全患者で CR が得られ再発は認めなかった。Grade3 以上の有害事象は認めなかった。

胃に留置したマーカーの動きは、胃底部では肺下葉や肝臓の動きと同様に頭尾方向の振幅が最大であった。胃前庭部では頭尾方向に加えて左右方向も大きく、また図 2 に示すように複雑な動きであった。胃リンパ腫に対する動体追跡放射線治療は安全で効果的であると思われた。現在論文完成し、投稿準備中である。

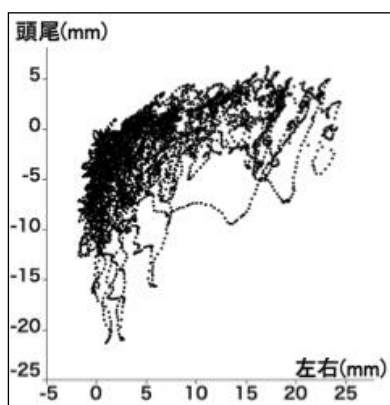


図 2

(4) 全国 4 施設（北大、北里大、福井県立病院、山口大）において 2000 年から 2011 年の期間で I 期非小細胞肺癌に対して動体追跡装置を用いて体幹部放射線治療を行った 287 例 291 病変を解析した。腫瘍の大きさは 9mm から 70mm の範囲で、中央値は 25mm であった。IA 期 (T1N0M0) は 196 病変、IB 期 (T2N0M0) は 95 病変であった。病理組織は、腺癌 185 病変、扁平上皮癌 87 病変、その他の非小細胞肺癌 19 病変であった。線量・回数の範囲は 35~60Gy/4~9 回であった。経過観察の中央値が 25 ヶ月であった。金マーカー留置に伴う有害事象は Grade2 が 3 例で見られたが、Grade3 以上は見られなかった。3 年生存率は全体で 60%、IA 期で 69%、IB 期で 41% であった。3 年局所制御率は全体で 72%、IA 期で 79%、IB 期で 54% であった。放射線治療に伴う有害事象は Grade3 以上の肺臓炎が 9 例で認められ、Grade3 の皮膚炎が 1 例で認められた。

金マーカー留置は合併症発症が低く安全に施行できていた。非小細胞肺癌に対する動体追跡装置を用いて体幹部放射線治療では、Grade3 以上の肺臓炎発症割合は 3% と低かったが、改善の余地があることが示唆された。また、IA 期はよく制御されていたが、IB 期では治療成績改善のためにさらなる線量増加が必要と思われた。

(5) 全国 5 施設（北大、山梨大、東北大、山形大、札幌医大）において腎・副腎腫瘍に対して体幹部定位放射線治療を行った 31 例 33 病変を解析した。腎が 15 病変、副腎が 18 病変であった。腫瘍の大きさは 9mm~80mm の範囲で、中央値は 34mm であった。線量・回数の範囲は 48~70Gy/8~10 回であった。経過観察の中央値が 18 ヶ月で、2 年生存率は 64%、2 年局所制御率は 95% であった。Grade3 以上の有害事象は見られなかった。腎・副腎腫瘍に対する体幹部定位放射線治療は安全で効果的であると思われた。

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 0 件)

[学会発表] (計 8 件)

① 原田慶一、加藤徳雄、鈴木隆介、井上哲也、鬼丸力也、清水伸一、宮本直樹、石川正純、白土博樹、照射中と 4DCT 撮像時の肺内マーカー移動の比較、第 131 回日本医学放射線学会北日本地方会、2014 年 10 月 24 日-2014 年 10 月 25 日、東北大学長陵会館(仙台市)

② Harada K, Katoh N, Suzuki R, Inoue T, Onimaru R, Shimizu S, Miyamoto N, Ishikawa M, Shirato H, Can 4DCT Imaging Predict Lung Motion During Stereotactic Body Radiation Therapy?, American Society for Radiation Oncology 55th Annual Meeting, 2013.9.22 - 2013.9.25, Georgia World Congress Center (Atlanta, USA)

③ Katoh N, Soda I, Tamamura H, Takahashi S, Inoue T, Onimaru R, Shibuya K, Hayakawa K, Shirato H, A Retrospective Multicenter Study of Stereotactic Body Radiation Therapy Using a Real-Time Tumor-Tracking Radiation Therapy System for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer, American Society for Radiation Oncology 55th Annual Meeting, 2013.9.22 - 2013.9.25, Georgia World Congress Center (Atlanta, USA)

④ Katoh N, Onishi H, Matsushita H, Nomiya K, Nakata K, Shirato H, Japanese Multi-institutional Study of Stereotactic Body Radiation Therapy For Renal and Adrenal Tumors, American Society for Radiation Oncology 56th Annual Meeting, 2013.9.14 - 2013.9.17, Moscone Center (San Francisco, USA)

⑤ 加藤 徳雄、原田 慶一、鈴木 隆介、井上 哲也、鬼丸 力也、清水 伸一、宮本 直樹、白土 博樹、4DCTを用いた肺内マーカー移動の解析、第128回日本医学放射線学会北日本地方会、2013年06月14日、朱鷺メッセ（新潟市）

⑥ 原田慶一、加藤徳雄、鈴木隆介、井上哲也、鬼丸 力也、清水伸一、宮本直樹、石川正純、白土博樹、照射中と4DCT撮像時の肺内マーカー移動の比較、第26回日本高精度放射線外部照射研究会、2013年02月23日、京都テルサ(京都市)

⑦ Katoh N, Suzuki R, Shimizu S, Inoue T, Yasuda K, Onimaru R, Kimura R, Kato M, Ishikawa M, Shirato H, Real-time tumor tracking radiation therapy for lymphoma of the stomach, ASTRO 54th Annual Meeting, 2012.10.28 - 2012.10.31, Boston Convention and Exhibition Center (Boston, USA)

⑧ Katoh N, Suzuki R, Shimizu S, Inoue T, Yasuda K, Onimaru R, Kimura R, Kato M, Ishikawa M, Shirato H, Feasibility Of Treatment Of Gastric Lymphoma With Gated Radiation Therapy Using A Real-Time Tumor-Tracking System, 31st Sapporo

International Cancer Symposium, 2012.7.23 - 2012.7.24, Hokkaido University The Alumni Hall "Frate" (Sapporo, Japan)

〔産業財産権〕

○出願状況（計1件）

名称：放射線治療システムおよび放射線治療プログラム

発明者：宮本直樹、加藤徳雄、他5名

権利者：同上

種類：特許

番号：2015-008434

出願年月日：2015年1月20日

国内外の別：国内

○取得状況（計0件）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 徳雄 (NORIO KATOH)

北海道大学・北海道大学病院・助教

研究者番号：80572495

(2) 研究分担者

なし