

平成 30 年 5 月 14 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04899

研究課題名(和文) 4D-CBCTと治療計画CTの容積マッチング法による4D-IGRTの試み

研究課題名(英文) Attempt of 4D-IGRT by Volume Matching Method of 4D-CBCT and Therapy Planning CT

研究代表者

清水 伸一 (Shimizu, Shinichi)

北海道大学・医学研究院・教授

研究者番号：50463724

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,400,000円

研究成果の概要(和文)：陽子線治療ガントリー内に設置した動体追跡装置の2軸X線透視装置を活用し、腫瘍の空間的・時間的変動や呼吸性移動を考慮したがん治療ができる4D-IGRT放射線治療システム構築を目的として、動体追跡装置の透視画像から4次元コーンビームCT(4D-CBCT)画像を得て、複数の呼吸位相で構成される4D-CBCT画像群の中から、治療計画に用いたCT画像と同じ呼吸位相にあるCT画像から選択するとともに、選択されたCBCT画像を構成する元画像群を用いてマーカーレス4D-RTを目指す発展的画像誘導システムを開発することを目標とした。

研究成果の概要(英文)：We conduct research using 2 axis of diagnostic X-ray fluoroscope that consist real-time tumour-tracking (RTRT) system installed in a proton beam treatment gantry. With the use of the system, we conduct a research aimed constructing a 4D-IGRT radiotherapy system that can treat cancer in consideration of spatial and temporal fluctuations and also respiratory movement of tumors. Four-dimensional cone beam CT (4D-CBCT) image is obtained from the fluoroscopic image of the RTRT system. From the 4D-CBCT image group composed of a plurality of respiratory phases, a CT image that represent the same respiratory phase as the CT image used for the treatment plan is selected. We develop an advanced real time image guidance system aiming marker-less 4D-RT using selected CBCT image and its source image.

研究分野：放射線治療学

キーワード：放射線治療 粒子線治療 陽子線治療 動体追跡装置 四次元放射線治療 4D-CT 4D-CBCT 医学物理(学)

1. 研究開始当初の背景

放射線治療において患者位置合わせの正確さは重要な要素であるが、コンビームCT(CBCT)等を用いる画像誘導放射線治療(IGRT)が広く用いられるようになった。CBCT画像によってX線単純写真では描出困難な軟部組織が可視化され臓器そのものの位置情報による位置決めが可能となった。一方で、放射線治療の治療計画のため行うCT検査(RT-CT)では、呼吸性移動を複数の位相の容積データの集合体として表示する4D-CTが普及したため腫瘍の位置、移動範囲、変位量が端末上で動画等により表示され、時間要素を持った空間位置情報が放射線治療に利用されるようになった。

現在、体幹部等で呼吸性移動を考慮しつつ放射線治療を行うには、(1)治療計画時に呼吸性移動を事前に検討しておくことにより、腫瘍が存在する確率範囲に予め照射野を拡大する、(2)呼吸性移動をリアルタイムに捕捉してその存在位置に応じて機器を制御する、2種類の方法がある。特に後者(2)の方法では、(2-a)腫瘍が望ましい位置にあることが確認された瞬間に照射を行う方法(ゲーティング法)と(2-b)照射機構が対象物を追尾する方法が提唱され4次元放射線治療(4D-RT)と呼ばれている。動体追跡装置を用いた放射線治療は(2-a)の方法に分類できる。

この方法は治療計画用CT撮像時の息止めや4D-CT呼吸相など、ゲーティングに都合の良い呼吸位相を用いて治療計画を行い、治療寝台上で患者が治療計画の呼吸位相と同じ状態になった時に治療X線を照射して治療を行うものであるが、マーカー等を介して腫瘍位置を捕捉しているため、腫瘍や軟部組織そのものを治療寝台上で直接、空間定位する方法が模索されている。既に4D-CBCTを提供する商用機は市販されているが、これは前述の(1)の方法で適切に照射野設定ができていないかを確認するために用いられているが、実現しているものは一方向撮像のため、原理的に腫瘍の真位置を経時的に確認することは難しい。

申請者等は科学研究費助成事業 基盤研究(C) 課題番号 23591829 の成果として、動体追跡装置を装備した陽子線治療ガントリー内の2軸X線透視装置を用い、体内のマーカー位置等特徴ある点や部位の動体追跡をしながらCBCT再構成用元画像を取得する「動体追跡-CBCT」を実現、より真に近い4D-CBCT撮像の理論を構築し特許出願を行った(特願2013-162656)。この技術を用いることにより、前述(2)の方法で放射線治療を行う際、実際に治療放射線が出力される瞬間と同じ呼吸位相で取得されたCBCT画像を用いることができれば医師が求めたものと同様に、腫瘍および正常組織の空間定位が行えているか確認できるようになる。腫瘍への照射及び正常組織を適切に守る新たなシステム構築を試みることは、現在の高精度放射線治療に求め

られている要請に答えることができ、特に陽子線治療に於いては、飛程変化の治療結果に与える影響が光子線と比較して大きいことから、研究開発の有用性が高いと考えた。

2. 研究の目的

陽子線治療ガントリー内に設置した動体追跡装置の2軸X線透視装置を活用し、腫瘍の空間的・時間的変動や呼吸性移動も考慮したがん治療ができる4D-IGRT放射線治療システム構築を目的とする。動体追跡装置の透視画像から4次元コンビームCT(4D-CBCT)画像を得る。複数の呼吸位相で構成される4D-CBCT画像群の中から、治療計画に用いたCT画像と同じ呼吸位相にあるCT画像を容積計算的に選択する。このCBCT画像を用いて照射時の正確な腫瘍線量および正常組織の線量負荷を評価する。さらに、選択されたCBCT画像を構成する元画像群は動体追跡放射線治療でビームを射出する瞬間の呼吸位相の画像であることから、透視画像との間の平面照合でマーカーレス4D-RTを目指す発展的画像誘導システムを開発することを目標とした。

3. 研究の方法

陽子線治療ガントリー設置の動体追跡装置の2軸X線透視装置を用い、ガントリー回転と同時にCBCT構成用透視画像を取得する。透視画像群からCBCT構成機能を用いて4D-CBCT画像を得る。複数の呼吸位相で構成された4D-CBCT画像の中から、治療計画用CTと同一呼吸位相の画像を選び出す手法を確立する。次に、選択されたCBCT画像を用いて腫瘍及び正常組織への線量付与が治療計画時に想定したものと同一の状態であるか、許容範囲内にあるかの評価を行う手法を検討し確立する。選択された治療時と同じ呼吸位相のCBCT画像を計算するのに用いられた透視画像を用い、2方向画像による面マッチングを用いたマーカーレス動体追跡放射線治療の可能性を模索する。

4. 研究成果

平成27年度はa. 動体追跡装置を装備した陽子線治療装置のガントリー回転を用い呼吸性移動を模倣することのできるファントム撮像を行った。この画像を使用して4D-CBCT画像の再構成を行なった。構成した複数のCBCT画像データ群から、目的のCBCTを選び出すためのアルゴリズム開発、ソフトウェア構築に着手した。選び出したCBCT画像を構成するために用いた透視画像群の「元画像」を集積し、この画像群について解析、検討を行なった。各画像が保持している角度情報から、放射線治療を行なう際に動体追跡照射によってゲーティング用の参照画像として十分な情報を提供できる角度から元画像を得ているかどうかを検討した。

平成28年度は、前年度に続きファントム

を用いた実験により複数の呼吸位相を持った 4D-CBCT 画像群の中から、動体追跡放射線治療で用いる呼吸位相と同じ位相のデータセットを選択する手法を確立しソフトウェアに実装すること、動体追跡照射に用いるため、照射時と同じ呼吸位相にある際の CBCT 再構成用元画像の取得、必要に応じて補完画像作成を行なうこと、それらが相互比較的に選択できるように画像参照・比較プログラムの作成を完了した。このプログラムおよび元画像を用いて、平面マッチングによるリアルタイムゲーティングを行なうための情報が提供できるようアルゴリズム検討を開始した。

平成 29 年度には、臨床的側面の研究を試みた。正常ボランティアもしくは放射線治療患者等、人体での画像取得を行うためには薬機法の取得もしくは倫理委員会での臨床研究承認が必要である。本研究では早期に研究を遂行するために、まず、後者を行うことを試みた。前年度までのファントム実験データを元に人体画像取得を目指し臨床研究プロトコル作成を行った。臨床研究を実施するため倫理委員会での承認を得る手続きを行ったが、承認に際しては被験者保護のため民間保険加入が必須とされた。獲得および保有している研究費では、研究機関判断により支出が認められず、人体を用いた画像データ取得承認は研究期間内に得ることができなかった。

最終的に、動体追跡装置を装備した陽子線治療装置のガントリー回転を用い、呼吸性移動を模したファントム撮像画像を使用して 4D-CBCT 画像の再構成を行い構成した複数の CBCT 画像データ群から、目的の CBCT を選ぶためのアルゴリズム開発・構築を行い本研究を終了した。薬事承認を経てもしくは倫理審査等手続きにより、人体での実証は不可欠と考えられる。本研究の国内外の位置づけとして既取得の独自性ある知財を活かしつつ本邦の放射線治療技術が主導的立場を維持し続けるためには不可避の手順であり、考案した手法の中から企業導出が可能で製品化に近い技術について、臨床研究に進むために薬事・薬機取得が必要と考えられた。その目的を実現するため手続きを実施した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

1. Nishioka K, Prayongrat A, Ono K, Onodera S, Hashimoto T, Katoh N, Inoue T, Kinoshita R, Yasuda K, Mori T, Onimaru R, Shirato H, Shimizu S: Prospective study to evaluate the safety of the world-first spot-scanning dedicated, small 360-degree gantry, synchrotron-based proton beam therapy system. *Journal of Radiation Research*, 査読有, vol. 59, no. 1, pp. i63-i71, Mar. 2018. doi: 10.1093/jrr/rrx083
2. Fujii Y, Matsuura T, Takao S, Matsuzaki Y, Fujii T, Miyamoto N, Umegaki K, Nishioka K, Shimizu S, Shirato H. A simulation study on the dosimetric benefit of real-time motion compensation in spot-scanning proton therapy for prostate. *J Radiat Res*, 査読有, 2017 Jul 1;58(4):591-597. doi: 10.1093/jrr/rrx020
3. Kanehira T, Matsuura T, Takao S, Matsuzaki Y, Fujii Y, Fujii T, Ito YM, Miyamoto N, Inoue T, Katoh N, Shimizu S, Umegaki K, Shirato H. Impact of Real-Time Image Gating on Spot Scanning Proton Therapy for Lung Tumors: A Simulation Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 査読有, 2017 Jan 1;97(1):173-181. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.09.027.
4. Nishioka K, Shimizu S, Shinohara N, Ito YM, Abe T, Maruyama S, Katoh N, Kinoshita R, Hashimoto T, Miyamoto N, Onimaru R, Shirato H: Analysis of inter- and intra fractional partial bladder wall movement using implanted fiducial markers *Radiation Oncology*, 査読有, pp. 1-9, Mar. 2017. doi: 10.1186/s13014-017-0778-z.
5. Yoshimura T, Kinoshita R, Onodera S, Toramatsu C, Suzuki R, Ito YM, Takao S, Matsuura T, Matsuzaki Y, Umegaki K, Shirato H, Shimizu S. NTCP modeling analysis of acute hematologic toxicity in whole pelvic radiation therapy for gynecologic

malignancies - A dosimetric comparison of IMRT and spot-scanning proton therapy (SSPT). Phys Med., 査読有, 2016 Sep;32(9):1095-1102. doi: 10.1016/j.ejmp.2016.08.007.

6. Yamada T, Miyamoto N, Matsuura T, Takao S, Fujii Y, Matsuzaki Y, Koyano H, Umezawa M, Nihongi H, Shimizu S, Shirato H, Umegaki K: Optimization and evaluation of multiple gating beam delivery in a synchrotron-based proton beam scanning system using a real-time imaging technique. Phys Med, 査読有, 2016 Jul;32(7):932-7 doi: 10.1016/j.ejmp.2016.06.002.
7. Matsuura T, Fujii Y, Takao S, Yamada T, Matsuzaki Y, Miyamoto N, Takayanagi T, Fujitaka S, Shimizu S, Shirato H, Umegaki K: Development and evaluation of a short-range applicator for treating superficial moving tumors with respiratory-gated spot-scanning proton therapy using real-time image guidance. Phys Med Biol, 査読有, 2016 Feb 21;61(4):1515-31. doi: 10.1088/0031-9155/61/4/1515.
8. Takao S, Miyamoto N, Matsuura T, Onimaru R, Katoh N, Inoue T, Sutherland KL, Suzuki R, Shirato H, Shimizu S: Intrafractional Baseline Shift or Drift of Lung Tumor Motion During Gated Radiation Therapy With a Real-Time Tumor-Tracking System. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 査読有, 2016 Jan 1;94(1):172-80. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.024.

[学会発表](計21件)

1. 清水伸一、小橋啓司、伊藤陽一、Anussara Prayongrat、加藤徳雄、安

田耕一、出倉康裕、木元拓也、白土博樹:放射線治療における数値指標の医学物理的利用,第31回高精度放射線外部照射部会学術大会,2018.2.10(大阪)

2. 清水伸一:高精度陽子線治療 -スキミング法とリアルタイム画像誘導技術- Meet the Expert 特別講演,京都府立医科大学、2017.11.2(京都)
3. Katoh N, Uchinami Y, Takao S, Yasuda K, Harada K, Inoue T, Matsuura T, Hashimoto T, Shimizu S, Shirato H: Analysis of Threshold Doses for Radiation Induced Liver Parenchymal Changes on MRI After Real-Time-Image Gated Spot-Scanning Proton Beam Therapy of Hepatocellular Carcinoma, 59th ASTRO 2017 Annual Meeting, 2017.9.24-27(San Diego, USA)
4. Uchinami Y, Katoh N, Abo D, Harada K, Nishikawa Y, Inoue T, Hashimoto T, Onimaru R, Miyamoto N, Sakuhara Y, Shimizu S, Shirato H: An Organ Motion and Acute Toxicity Study of Image-guided Spot-Scanning Proton Beam Therapy with An Internal Fiducial Marker for Pancreatic Cancers, 59th ASTRO 2017 Annual Meeting, 2017.9.24-27(San Diego,USA)
5. Matsuura T, Hirayama S, Koyano H, Takao S, Fujii T, Yamada T, Fujii Y, Nihongi H, Shimizu S, Umegaki K, Shirato H: Development of a System for Evaluating the Actual Dose Distribution in Respiratory-Gated Spot-Scanning Proton Therapy Using Real-Time Image Guidance, AAPM 59th Annual Meeting, 30 July- 3 Aug 2017(Denver, USA)
6. Shimizu S, Yoshimura T, Katoh N,

- Hashimoto T, Tamura H, Matsuo Y, Matsuura T, Takao S, Umegaki K, Shirato H: The time performance evaluation of Real-time-image gated spot-scanning proton therapy system for clinical use. 56th Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG56), 8-13, May, 2017(Kanagawa,Japan)
7. Nishioka K, Shimizu S, Yasuda K, Ono K, Hashimoto T, Katoh N, Inoue T, Tsuchiya K, Onimaru R, Shirato H: A prospective study to evaluate the safety of the world-first spot-scanning dedicated, small 360-degree gantry, synchrotron-based proton beam therapy system, PTCOG56, 8-13, May, 2017 (Yokohama, Japan)
8. Uchinami Y, Katoh N, Abo D, Harada K, Inoue T, Taguchi H, Onimaru R, Shimizu S, Sakuhara Y, Ogawa K, Kamiyama T, Shirato H: Stereotactic Body Radiation Therapy Using a Real-time Tumor-Tracking Radiation Therapy System for Hepatocellular Carcinomas. 58th ASTRO 2016 Annual Meeting, Sep 25-28, 2016 (Boston, USA)
9. Shimizu S, Katoh N, Takao S, Matsuura T, Miyamoto N, Hashimoto T, Nishioka K, Yoshimura T, Umegaki K, Shirato H: Treatment Time and Dose Rate Analysis for Respiratory Moving Liver Tumor Using Real-time-image Gated Spot Scanning Proton Beam Therapy System. Annual Meeting of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology, Sep 25-28, 2016(Boston, USA)
10. Katoh N, Shimizu S, Nishioka K, Hashimoto T, Inoue T, Matsuura T, Takao S, Onimaru R, Umegaki K, Shirato H: Spot-scanning proton beam therapy (SSPT) with or without the use of a real-time tumor-tracking function: Clinical Experience, 第75回日本医学放射線学会総会, 2016.4.14-17(横浜)
11. 清水伸一、加藤徳雄、高尾聖心、松浦妙子、宮本直樹、橋本孝之、西岡健太郎、吉村高明、梅垣菊男、白土博樹:呼吸性移動を持った肝腫瘍に対する実時間画像同期陽子線治療の線量率および照射時間に関する検討, 第75回日本医学放射線学会総会, 2016.4.14-17(横浜)
12. Shimizu S, Katoh N, Kentaro N, Hashimoto T, Inoue T, Matsuura T, Takao S, Matsuzaki Y, Fujii Y, Tamura M, Onimaru R, Umegaki K, Shirato H: Initial clinical experience of spot-scanning proton beam therapy using real-time-image gated proton-beam therapy system. 4D Treatment Planning Workshop 2015, Nov. 26-27,2015(Dresden, Germany)
13. Shimizu S: Real time image-gated proton beam therapy. The 14th Seoul Radiation Oncology Symposium: Updates in Image-Guided Radiation Therapy Oct. 30, 2015(Seoul, South Korea)
14. 清水伸一:最先端陽子線治療装置に託された使命, 第54回全国自治体病院学会 特別講演, 2015.10.9(函館)
15. 清水伸一:光子線治療学から粒子線治療学へ, 第51回日本医学放射線学会 秋季臨床大会 シンポジウム, 2015.10.2-5(盛岡)
- 〔図書〕(計3件)
1. 清水伸一・西岡健太郎:がん・放射

- 線療法 2017 改訂第 7 版「泌尿器腫瘍：
膀胱癌」p954-p963,2017 年
2. 清水伸一：Current Therapy 2016
Vol.34 No.5 ライフメディコム「陽子
線治療の最前線 - 強度変調・動体追跡・
コンパーム CT - 」p58-p63, 2016 年
3. 清水伸一：医学のあゆみ 257 巻 1 号
医歯薬出版「強度変調陽子線治療」
p19-p24, 2016 年

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

清水 伸一 (SHIMIZU, Shinichi)
北海道大学・医学研究院・教授
研究者番号：50463724

(2)研究分担者

梅垣 菊男 (UMEGAKI, Kikuo)
北海道大学・工学研究院・教授
研究者番号：40643193

高尾 聖心 (TAKAO, Seishin)
研究者番号：10614216
北海道大学・大学病院・助教

松浦 妙子 (MATSUURA, Taeko)
北海道大学・工学研究院・准教授
研究者番号：90590266

宮本 直樹 (MIYAMOTO, Naoki)
北海道大学・大学病院・助教
研究者番号：00552879

加藤 徳雄 (KATOH, Norio)
北海道大学・大学病院・助教
研究者番号：80572495

木下 留美子 (KINOSHITA, Rumiko)
北海道大学・大学病院・助教
研究者番号：80463743

西岡 健太郎 (NISHIOKA, Kentarou)
北海道大学・大学病院・特任助教
研究者番号：80463743