

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06168

研究課題名(和文)放射線治療中の形態変化を考慮した積算線量分布の評価およびその予測法の開発

研究課題名(英文) Evaluation and prediction approach of cumulative dose distributions in consideration of structural change during radiotherapy.

研究代表者

高橋 渉 (Takahashi, Wataru)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50755668

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：強度変調放射線治療を受けた小型肺癌症例について、治療計画時の4次元CT画像を用いた呼吸性移動を加味した実線量分布を評価する手法を確立した。

各呼吸位相での線量分布を基準位相である最大呼気相のCTに合わせ込むために非剛体レジストレーション法を用いることで、積算実線量分布の計算が実現された。

実際に照射を行った際のガントリ角度、モニタユニット値、MLC位置の記録から各位相における実線量分布を求めた。これらを基準位相に合わせ込む形で変形させ合算することで、照射当日の実線量分布を計算した。求められた積算線量分布と、3次元治療計画での予想線量分布の違いを検討した。

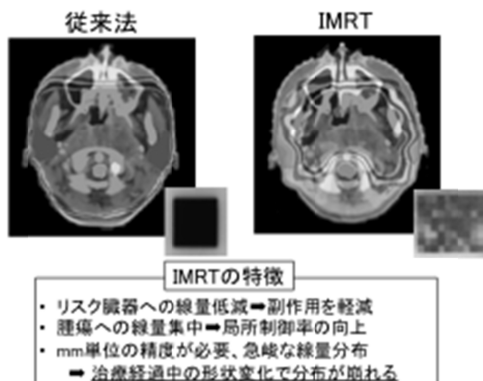
研究成果の概要(英文)：For patients with small lung tumor treated with intensity modulated radiation therapy, we established methodology for estimating actual delivered dose distributions taking account for respiratory motion. Based on logs including gantry angle, monitor unit, and the position of multi-leaf collimators during beam delivery, actual dose distribution on each respiratory phase was calculated. Then, accumulated dose distribution was simulated using deformable image registration. The present method successfully reconstructed accumulated dose distribution. The difference between this simulated dose and planning dose was reported in academic conference and will be reported as academic article.

研究分野：放射線治療

キーワード：放射線治療

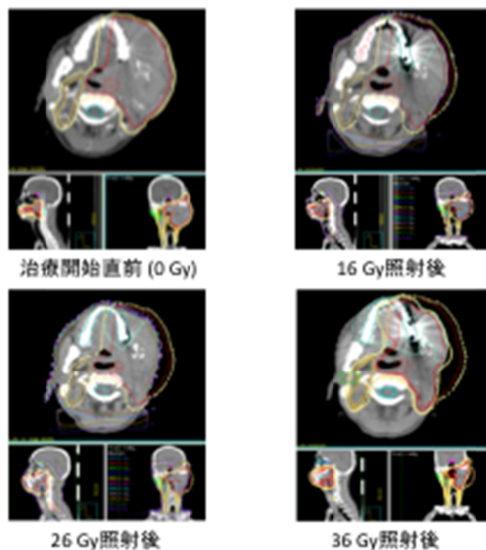
1. 研究開始当初の背景

放射線治療の治療計画用画像にはCT画像が広く用いられている。対象内の標的(腫瘍)や正常臓器の位置関係を把握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、正常臓器への投与線量はできるだけ低く抑えることが重要である。



近年の照射技術の発展は目覚ましく、強度変調放射線治療(IMRT)をはじめとした高精度照射技術が開発され、臨床応用されてきている。IMRTは従来の照射法に比べて自由度の高い線量分布を作成可能であり、標的に対して目標線量を投与しながらも、近接する正常組織への線量を低減させる。これにより従来法に比べて、副作用の低減が可能であるといった利点がある。

例えば、頭頸部癌に対するIMRTでは脊髄および耳下線を保護することで治療後の麻痺や唾液腺障害の発生を大幅に減らすことができる。このようにIMRTの有用性は確立されており、保険適応内治療として認められている。しかし、高精度治療であるが故の課題も残されており、臨床の現場では注意が必要である。この課題の最たるものとして、治療期間中の大幅な形状変化による線量分布の変化があげられる。特に頭頸部癌への放射線治療においては、治療期間中の腫瘍の縮小や摂食量低下に伴う体重減少が必発で、頸部の形状が変化に伴って治療計画時の線量分布の再現が困難となる。



特に急峻な線量勾配がつくIMRTでは、この形状変化に伴う線量分布の崩れが大きな問題となる。

IMRTにおいて照射当日の標的や臓器の形状を正確に同定し実際に標的や危険臓器に与えられた線量(実線量分布)を確認することは、腫瘍制御や正常組織のリスクを正に評価するために重要な課題である。

通常、治療開始前の計画CT上で1度のみ治療計画が行われ、数ヶ月にわたる治療期間中、体重変化もなく毎回対象の形状が一定であると仮定して積算線量が推定される。しかし、実際には治療期間中の腫瘍の縮小や体重減少による形状変化が必発であり、治療開始前に計画された線量分布が達成できなくなるほどの形状変化が起きる。

各治療日に実際に照射される実線量分布を確認するためには、治療当日に再度CTを撮像し分布計算を行う必要がある。しかしながら、頻回のCT撮影は追加被ばくの問題があり容認されない。一方、位置決め用に連日治療直前にルーチン撮影されるコーンビームCT(CBCT)画像で3次元的に対象の位置情報を知ることができるが、CBCT特有の画素値のため正確な線量分布計算ができないという問題点がある。そこで、本研究では非剛体レジストレーション(DIR)技術により、治療当日の位置決めCBCTに合わせて、治療計画CTを変形させ、その上で実線量分布を算出する。

また、現行のIMRTでは形状変化が著しいと主治医が判断した場合に限り、任意のタイミングで再度治療計画CTを撮像した上で治療計画の変更が行われている。この手法では、実際照射された積算線量分布は不明のまま医師の経験のみに基づいて治療計画の変更を行っていた。しかし、真に適切な治療計画の変更時期はいつなのか、また治療計画を変更せず照射継続した場合にはどのような積算線量分布になるのかを知る術がなかった。この問題を解決しうる仕組みとして、治療序盤の実線量分布の推移から、総治療期間で照射される積算線量分布を予測するシステムを開発するための基礎研究を行う。

2. 研究の目的

本研究ではIMRTの治療直前に毎回撮影される位置決め用画像と治療経過中の形状変化に対応することが可能なDIR技術を用いて、実線量分布の評価とその予測法を開発することを目的とする。また、治療開始後数日の実線量分布の推移から、総治療期間で与えられる積算実線量分布を予測し、治療計画を変更すべき時期を明らかにすることを旨とした。

3. 研究の方法

平成 27 年度では、DIR を用いた実線量分布を求める手法の確立を目指した。

(1) 治療前 C B C T を用いた腫瘍形状および体型変化の解析

研究の第一段階として、過去の IMRT 治療症例を使った解析を行う。既に収集された CT 画像や、連日の位置合わせ用の CBCT 画像を用いて、治療期間中の腫瘍縮小や体重減少を評価する。CT および CBCT 画像は 3 次元的に腫瘍や正常臓器の形状を同定する有用なツールであり、個々の症例で経過中どのように形状変化が起きていたのかを明らかにすることができ、以降の解析の際に有用な情報となりうる。なお、使用する画像情報は侵襲や追加被ばくなしに取得でき簡便に実施できる。

(2) DIR の精度検証、最適な DIR 法の決定

照射期間中に治療計画変更のために撮像された診断用 CT と、CBCT をもとに変形させた治療計画 CT が一致するかを検証することで DIR の精度検証を行い、本研究に相応しい DIR 法を選択する。

(3) 実線量分布の計算、積算実線量分布と治療計画上の線量分布との比較

(2) で選択された DIR 法を用いて、位置決め CBCT に合わせ込む形で治療計画 CT を変形させることで照射当日の実線量分布を計算する。各治療日の実線量分布を合算することで全治療期間中に照射される積算実線量分布を求めることができる。なお、治療計画時の予測積算線量と大きく異なった分布となった場合には原因の追求も行う。

(4) 実線量分布と副作用の頻度・重症度との関係

照射中ならびに治療後の副作用(主に粘膜炎、唾液腺障害、神経障害)の発生頻度・重症度(グレード)と照射毎(最大 35 回)で危険臓器に実際に照射された線量との相関を調べる。治療計画時に予測された投与線量との違いについても検討する。

(5) 積算実線量分布の予測システムの開発

治療序盤(5~10 回程度)の治療について上記手法で実線量分布を求め、形状変化および実線量分布の推移を把握することにより、治療全体で照射される積算線量分布を予測するシステムを開発する。主成分分析など種々の手法を検討し、形状変化を考慮した積算線量の予測システムを構築することで治療計画時の予想から大きく逸脱しそ

うな症例については早期介入できるような仕組みの基盤となることを最終目標とする。

4. 研究成果

(1) 治療前 C B C T を用いた腫瘍形状および体型変化の解析

実際に IMRT 治療症例を使った解析を行った。体重の変化に加え、既に収集された位置合わせ用の CBCT 画像や治療計画の変更目的に撮像された CT を用いて、治療期間中の腫瘍縮小や体重減少を評価した。

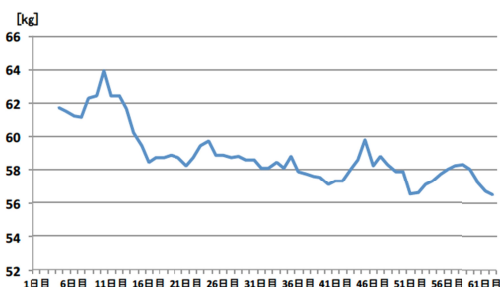


図 2. 照射期間中の体重減少の過程

(2) DIR の精度検証、最適な DIR 法の決定

肺癌に対する IMRT での定位照射において、各呼吸位相での線量分布を基準位相である最大呼気相の CT に合わせ込むために DIR を用いた。Raystation を用いることで精度よく DIR を行い、基準位相における実線量分布の計算が実現された。

(3) 実線量分布の計算、積算実線量分布と治療計画上の線量分布との比較

まず、実際に照射を行った際のガントリ角度、モニタユニット値、MLC 位置の記録から各位相における実線量分布を求めた。これらを(2)で選択された DIR 法を用いて、基準位相に合わせ込む形で変形させ合算することで、照射当日の実線量分布を計算した。求められた積算線量分布と、3次元治療計画での予想線量分布の違いを検討した。この結果は日本放射線腫瘍学会(JASTRO)で発表され、論文化予定である。

◆ 治療計画と比較して、積算線量分布では頭側で線量過多、尾側では線量過少が観察された。

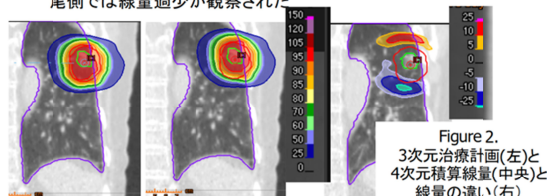


Figure 2. 3次元治療計画(左)と4次元積算線量(中央)と線量の違い(右)

	GTV D95	ITV D95	PTV D95	Mean Lung Dose
3D plan dose [cGy]	1442 ± 21	1430 ± 13	1383 ± 0.4	117 ± 24
4D DIR dose [cGy]	1441 ± 21	1348 ± 125	1226 ± 172	114 ± 23
Difference [%]	-0.1 ± 0.5	-7.1 ± 9.2	-14.2 ± 12.4	-3.2 ± 3.3

(4) 実線量分布と副作用の頻度・重症度との関係

照射後半から治療後の経過観察における副作用の発生頻度・重症度と危険臓器に投与された実線量との相関を検討した。今後、症例集積を重ねることで両者の相関を解析したい。

(5) 積算実線量分布の予測システムの開発

治療序盤の各照射について上記手法で実線量分布を求め、形状変化および実線量分布の推移を把握し、最終的な積算線量分布を予測するシステムの開発を開始した。計画時の予想から大きく逸脱しそうな症例については早期介入できるようになることが望まれる。

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 7 件)

Nomoto AK, Takahashi W, Yamashita H, Haga A, Yoda K, Nakagawa K. Contrast media-assisted in-treatment cone beam CT during single-isocentre volumetric-modulated arc therapy for multiple brain metastases: a case study. BJR Case Rep;2:20160088. (査読あり)

Hasegawa H, Hanakita S, Shin M, Shojima M, Koga T, Takahashi W, Sakuramachi M, Nomoto AK, Saito N. Long-term outcomes of single-session stereotactic radiosurgery for cerebellar arteriovenous malformation, with a median follow up of 10 years. World Neurosurg. 2016 Nov 5. pii: S1878-8750(16)31138-X. (査読あり)

今江 禄一, 早乙女 直也, 竹中 重治, 渡邊 雄一, 竹内 幸浩, 矢野 敬一, 中野 正寛, 芳賀 昭弘, 高橋 涉, 山下 英臣, 中川 恵一, 大友 邦. 肺定位放射線治療における積算線量分布の事後評価法の検討. 日本放射線技術学会雑誌. 2016 Mar;72(3):251-60. (査読あり)

Sakuramachi M, Igaki H, Ikemura M, Yamashita H, Okuma K, Sekiya N, Hayakawa Y, Sakumi A, Takahashi W, Hasegawa H, Fukuyama M, Nakagawa K. Whether a single or a series of magnetic

resonance imaging can detect residual tumor in brain metastases after Gamma Knife radiosurgery? : an autopsy study. Oncology Letters. 2016. (Accepted, 査読あり)

Niibe Y, Yamashita H, Sekiguchi K, Takahashi W, Shiraiishi K, Okuma K, Terahara A, Kawamori J, Nakagawa K. Stereotactic Body Radiotherapy Results for Pulmonary Oligometastases: A Two-Institution Collaborative Investigation. Anticancer Res. 2015 Sep;35(9):4903-8. (査読あり)

Matsubara H, Matsufuji N, Tsuji H, Yamamoto N, Karasawa K, Nakajima M, Takahashi W, Karube M. Objective assessment in digital images of skin erythema caused by radiotherapy. Med Phys. 2015 Sep;42(9):5568-77. (査読あり)

Takahashi W, Nakajima M, Yamamoto N, Yamashita H, Nakagawa K, Miyamoto T, Tsuji H, Kamada T, Fujisawa T. A prospective nonrandomized phase I/II study of carbon ion radiotherapy in a favorable subset of locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Cancer. 2015 Apr 15;121(8):1321-7. (査読あり)

〔学会発表〕(計 6 件)

W. Takahashi, T. Imae, S. Takenaka, H. Yamashita, K. Nakagawa, A. Haga. Four-dimensional dosimetric evaluation of the use of deformable registration in flattening-filter free volumetric modulated arc therapy (FFF-VMAT) for small lung tumors. 第 29 回日本放射線腫瘍学会学術大会 2016 年 11 月, 国立京都国際会館(京都府・京都市)

W. Takahashi, N. Yamamoto, M. Nakajima, M. Karube, H. Yamashita, K. Nakagawa, H. Tsuji, T. Kamada. Changes in pulmonary function after single fraction carbon ion radiotherapy for stage I NSCLC. ESTRO 35, Turin (Italy) 2016 年 4 月

W. Takahashi, R. Kobayashi, M. Sakuramachi, T. Kiritoshi, K. Yamamoto, H. Igaki, K. Nakagawa. Definitive Radiotherapy for Early Stage (cT1-T2) Glottic Squamous Cell

Carcinoma: the University of Tokyo Hospital Experience.
第 74 回日本医学放射線学会総会
2016 年 4 月, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

W. Takahashi, M. Yoshida, Y. Saito, G. Omura, R. Kobayashi, M. Sakuramachi, K. Yamamoto, H. Igaki, H. Yamashita, K. Nakagawa.

Radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: the University of Tokyo Hospital experience.
第 28 回日本放射線腫瘍学会学術大会
2015 年 11 月, ペイシア文化ホール(群馬県・前橋市)

W. Takahashi, H. Yamashita, T. Imae, M. Futaguchi, M. Sakuramachi, A. Sakumi, K. Ohtomo, K. Nakagawa, A. Haga.

Updated verification system for VMAT for SBRT using in-treatment 4-dimensional cone beam CT.
3rd ESTRO FORUM, Barcelona (Spain)
2015 年 4 月

W. Takahashi, A. Sakumi, Y. Iwai, T. Takayanagi, A. Nomoto, M. Sakuramachi, A. Haga, H. Yamashita, K. Yoda, K. Nakagawa.

Intensity-modulated stereotactic-radiosurgery for multiple brain metastases: A dosimetric comparison with flattening-filter-free volumetric modulated arc therapy (VMAT), standard VMAT and tomotherapy.

第 74 回日本医学放射線学会総会
2015 年 4 月, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
<http://u-tokyo-rad.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
高橋 渉 (TAKAHASHI, Wataru)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：50755668

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者

中川 恵一 (NAKAGAWA, Keiichi)
山下 英臣 (YAMASHITA, Hideomi)
芳賀 昭弘 (HAGA, Akihiro)
名和 要武 (NAWA, Kanabu)
作美 明 (SAKUMI, Akira)
今江 禄一 (IMAE, Toshikazu)
竹中 重治 (TAKENAKA, Shigeharu)
馬込 大貴 (MAGOME, Taiki)
中野 正寛 (NAKANO, Masahiro)