

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09999

研究課題名(和文) 超高線量率動体追跡照射の新規導入を目指した次世代型4次元放射線治療計画法の開発

研究課題名(英文) The development of next generation four-dimensional planning systems for ultrahigh-dose rate tumor tracking radiotherapy.

研究代表者

澁谷 景子 (SHIBUYA, Keiko)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50335262

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：体内で動く腫瘍(動体)に対して、超高速照射の可能な技術に動体追跡システムを融合させた「超高線量率動体追跡照射法」の開発・導入に取り組んできた。ここでは、次世代型の4次元治療計画法として、腫瘍近傍に留置した体内マーカの動きをサロゲートとした4次元CT撮影法と特定の呼吸相での正確な線量分布を算出できる新たな線量計算法の開発を行った。この手法を用いることで、肺の腫瘍に対する動体追跡定位放射線治療においては、呼吸性移動が大きいほど肺の照射線量を低減でき、特に10 mmを超える場合に有効であることが明らかとなった。照射時間短縮と照射範囲の縮小により、患者負担を軽減できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：We have been trying to develop the ultrahigh-dose rate tumor tracking radiotherapy systems. In this project we have achieved the developments of next-generation four-dimensional computed tomography acquisition methods using the fiducial markers implanted close to the tumors as the surrogate signal of respiratory motion, and original methods to calculate dose distribution to the moving organs with more accuracy at the specific respiration phase. Using these methods, we recalculate the previous treatment data of the patients with lung tumors and recognized ultrahigh-dose rate stereotactic body radiotherapy (SBRT) with tumor tracking systems could make normal lung dose significantly lower than usual, especially when their respiratory motion range was more than 10 mm. We found these methods have the potential to work for the relief of affliction for the patients with lung or abdominal tumors with respiratory motion by reducing the treatment time and normal tissue damage in SBRT.

研究分野：新規放射線治療法の開発

キーワード：動体追跡放射線治療 呼吸性移動 画像誘導放射線治療 線量計算

1. 研究開始当初の背景

2人に1人が、がん罹患するといわれるわが国において、「働きながら受けられるがん治療」「高齢者にも優しいがん治療」として放射線治療が期待されている。定位放射線治療(小さい範囲に高い精度で放射線を集中させることのできる照射法、別名、ピンポイント照射)や強度変調放射線療法(IMRT:ひとつのビームの中で線量の強度を自在に変化させながら複雑な線量分布をつくることのできる照射法)などの高精度放射線治療技術が導入され、頭頸部癌や前立腺癌などについては、その期待に応えられることを多くの結果が示してきた。しかし、胸部や腹部臓器における呼吸性移動を伴う臓器(動体)については、その対策、特に位置精度管理が極めて重要な課題である。我々はこれまでに起こった膵臓腫瘍の動態解析を基に、視覚コーチングシステムを用いた呼吸息止め IMRT 法の開発・研究をすすめ、副作用、安全性の観点から膵癌では不可能とされてきた放射線の線量増加を臨床試験として実現し、高い評価を得た。しかし、全身状態の悪化や低肺機能によって一定時間の息止めが困難な症例も少なからず経験し、次への課題が明らかとなった。そこで、以上の研究成果を「動体を追跡しながら高速かつ正確に照射できるシステム」の開発につなげることで、その問題点を解決し、患者の負担軽減につなげられないかと考えた。

RTTRT システム (Real-Time Tumor Tracking Radiotherapy System) は体内の腫瘍近傍に留置した金属マーカの位置をリアルタイムに認識しマーカが特定の位置に来た時にのみ照射する「呼吸同期照射」を可能とするシステムであり、呼吸の影響を受けやすい肺や肝腫瘍への定位放射線治療においては周囲臓器への線量低減などの高い有効性が示されている(図 1)。しかし、照射時間に 30~60 分以上を要することから、患者への負担が大きく、症例によっては位置精度の安定性にも影響することがあっ

た。呼吸位相毎に画像を再構成し全位相の合算として作成するものである。よって、この手法による画像収集には、呼吸運動の複雑さに起因する不正確性を伴う。特に肺腫瘍は腹壁の動きとずれをもった「ヒステリシス運動」をすることが知られている。正確に呼吸性移動を表現するためには、腹壁上の体外マーカだけではなく、腫瘍近傍に留置された体内マーカをサロゲートとして再構成された CT 画像が必要である。また、特定の範囲の呼吸位相のみで照射を行う RTTRT の治療計画を正確に行うためには、患者個別の呼吸動作に沿った継時的動作位相を任意に抽出し画像再構成を行い、線量分布を作成する必要がある。

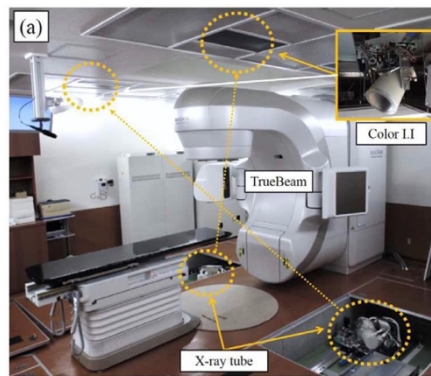


図 1. 当院に導入された医療用加速器と新型動体追跡装置。2 方向からの透視撮影により腫瘍の三次元位置を算出可能となっている

2. 研究の目的

上記の背景を基に、体内マーカをサロゲートとした新たな 4DCT 撮像法の開発とそれに基づく治療計画計算法:「次世代型 4 次元治療計画法の開発」をおこなった。

3. 研究の方法

(1) SyncTrax を用いた動体追跡放射線治療において迎撃照射を有効に施行しようとする場合に、線量率を上げることが臨床上有効と考えられる。当院に導入された新型動体追跡装置においては高線量率照射の可能なフラットニングフィルタフリービーム(FFF)が使用可能となっている。ただしそのビームプロファイルは従来のビームと異なるため、FFF

の使用が線量分布に及ぼす影響について十分に検討を行う。

(2)4 次元動体追跡照射における放射線量分布計算法の開発と呼吸同期幅の最適化を行う。

4DCT 画像に基づき、平行・回転移動だけでは一致させることができない2画像を融合する変形技術(deformable image registration)を応用して、RTRT において照射を行う特定の呼吸相での正確な線量分布表現を目指す。また、RTRT において呼吸同期幅はミリ単位で設定することができる。4次元線量分布計算結果をもとに、照射を行う呼吸位相とその呼吸同期幅の最適化を行う。

4. 研究成果

[平成 27 年度成果]

早期肺癌に対し体幹部放射線治療(SBRT)を施行した 10 例について、FFF の使用が種々の線量パラメータに与える影響を検討するためプランニングスタディを行った。各症例について迎撃照射法(gating)と internal target volume(ITV)法(non-gating)および isocenter(IC)処方と planning target volume(PTV)-D95 処方の 4 プランを作成し、従来のフラットニングフィルタ有りのビーム(FF)と比較した。PTV サイズ平均値は gating+群で 38.5cc, gating-群で 50.6cc であった。PTV 内最大線量, 平均線量は FFF 群が FF 群より有意に減少(差はほぼ 2.5%未満)したが、PTV 内線量均一性は両群で差を認めなかった。正常肺線量は FFF 群が FF 群より低かった。次に各パラメータについて FFF/FF 間の差と PTV サイズの関係を検討した。IC 処方プランにおける PTV-D95%は PTV サイズと強い負の相関を認めた(図 2)。ただし PTV サイズの極端に小さな症例では線量計算精度の誤差がパラメータ値に大きな影響を与えている可能性も考えられた。以上より、PTV 100cc 未満の小さい肺腫瘍に対する SBRT に

おいて FFF は FF と比較しほぼ同等であると考えられた。よりサイズの大きな腫瘍については更なる検討が必要である。

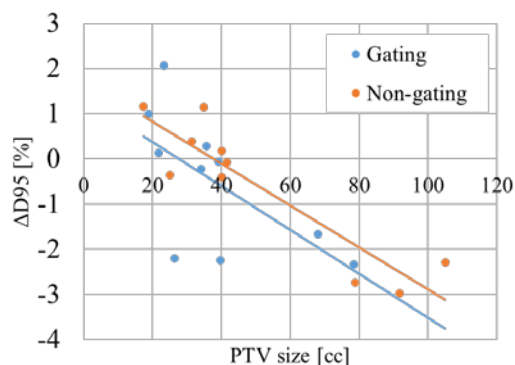


図 2. IC 処方における PTV 線量と腫瘍サイズの関係性

[平成 28 年度成果]

腹壁と腫瘍の位相ズレの影響を小さくするため、肺腫瘍に対して体幹部定位放射線治療を行った患者の腹壁の動きをベースとした 4DCT 画像を多分割に分割し、腫瘍付近に留置された金属マーカの呼吸性移動の動きを解析した。この金属マーカの動きを使用して、4DCT 画像を再構築することで、内部信号を基にした 4DCT 画像を取得した。また、動体追跡治療中に取得されるログファイルに記録されている金属マーカとの比較を行った。

また、線量計算に必要となる線量計算システムの構築を行った。当科で使用している医療用加速器である TrueBeam のフラットニングフィルタ有り、無しの深部線量百分率および軸外線量比を電離箱線量計を用いて測定した。さらに、この測定したビームデータを使用して、放射線線量計算コードである EGSnrc/BEAMnrc を用いて、医療用加速器のヘッド構造をモデリングし、線量計算のもととなるモデルを開発した。このモデルは測定値と 2%以内で一致した。このモデルを使用して、4DCT 画像の各位相 CT 画像に対して、線量計算を行った。

[平成 29 年度成果]

呼吸性移動を伴う部位に対する放射線治療対策として、新型動体追跡装置の開発を行い、臨床導入を行ってきた。この装置は、2方向からの X 線透視画像を用いることで、腫瘍近傍に留置した金属マーカの動きを画像処理により認識させ、腫瘍位置座標を算出する。この情報を基に、ある特定位置に金属マーカがきたときのみ放射線を照射する呼吸同期照射を可能とする。しかし、本治療に対応した放射線治療計画が確立していない問題がある。我々は、本治療が ± 3 mmの精度で実施可能であることを証明し、この情報を基に、放射線治療計画に必要な線量計算アルゴリズムの開発を行った。また、治療計画時に取得される四次元 CT 画像を基に、線量計算に必要な至適 CT 画像の最適化手法を開発し、これを治療計画の線量計算アルゴリズムに応用した。

また、線量合算のために、画像変形位置合わせを用いた (図 3)。さらに、当院の医療用加速器をモンテカルロ法を用いてモデリングを行い、このモデルを使用して、肺腫瘍に対して、動体追跡放射線治療を行った 6 例に関して、開発した線量計算アルゴリズムを用いて、動体追跡放射線治療の線量計算を行った。腫瘍の呼吸性移動が大きいほど、動体追跡放射線治療は、肺の照射線量を低減することが可能であり、呼吸性移動が 10 mm を超える場合、特に有効であることを明らかにした。

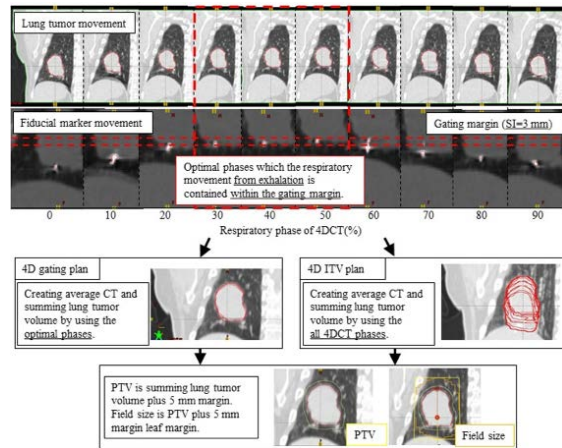


図 3. 呼吸同期幅に対応した変形線量分布を合算して、四次元動体追跡照射の線量分布を算出する。

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 5 件)

① Shiinoki T, Onizuka R, Kawahara D, Suzuki T, Yuasa Y, Fujimoto K, Uehara T, Hanazawa H, Shibuya K.: Estimation of patient-specific imaging dose for real-time tumour monitoring in lung patients during respiratory-gated radiotherapy. *Phys Med Biol.* 21;63(6).2018. DOI: 10.1088/1361-6560/aab242. 査読あり

② Shiinoki T, Kawamura S, Uehara T, Yuasa Y, Fujimoto K, Koike M, Sera T, Emoto Y, Hanazawa H, Shibuya K.: "Evaluation of a combined respiratory-gating system comprising the TrueBeam linear accelerator and a new real-time tumor-tracking radiotherapy system: A preliminary study" . *J Appl Clin Med Phys.* 18(4):238: 2017 .DOI: 10.1002/acm2.12125. 査読あり

③ Fujimoto K, Shiinoki T, Yuasa Y, Hanazawa H, Shibuya K.: Efficacy of patient-specific bolus created using three-dimensional printing technique in photon radiotherapy. *Phys Med.* 38:1-9.:2017 .DOI: 10.1016/j.ejmp.2017.04.023. 査読あり

④ Hanazawa H, Takahashi S, Shiinoki T, Park SC, Yuasa Y, Koike M, Kawamura S, Shibuya K.: Clinical assessment of coiled fiducial markers as internal surrogates for hepatocellular carcinomas during gated stereotactic body radiotherapy with a real-time tumor tracking system. *Radiother Oncol.* 123(1):43-48:2017 .DOI: 10.1016/j.radonc.2017.02.010. 査読あり

⑤ Shiinoki T, Hanazawa H, Yuasa Y, Fujimoto K, Uehara T, Shibuya K: Verification of respiratory-gated radiotherapy with new real-time tumour-tracking radiotherapy system using cine EPID images and a log file. Phys Med Biol,21;62(4):1585-1599:2017.
DOI: 10.1088/1361-6560/aa587d. 査読あり

[学会発表] (計 5 件)

① Shiinoki T, Uehara T, Sera T, Yuasa Y, Fujimoto K, Koike M, Hanazawa H, Shibuya K, Patient-Specific Quality Assurance of Respiratory-Gated Radiotherapy for Lung Using New Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy System: 59th Annual Meeting & Exhibition of American Association of Physicists in Medicine(AAPM), Denver, 2017.7

② Shiinoki T, Kawahara D, Onizuka R, Suzuki T, Yuasa Y, Fujimoto K, Uehara T, Hanazawa H, Shibuya K, Estimation of Patient-Specific Imaging Dose for Real-Time Tumor-Tracking in Lung During Respiratory-Gated Radiotherapy : 59th Annual Meeting & Exhibition of American Association of Physicists in Medicine(AAPM), Denver,2017.7

③ Hanazawa H, Shiinoki T, Takahashi S, Park S, Nabeya K, Fujimoto K, Yuasa Y, Koike M, Tanabe Y, Kawamura S, Shibuya K, Analysis of dosimetric parameters with or without flattening filter in gating and non-gating stereotactic body radiotherapy for lung tumors: planning study. 58th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology (ASTRO), Boston,2016.9

④ Shiinoki T, Sawada A, Uehara T, Yuasa Y, Koike M, Kawamura S, Shibuya K, Feasibility study of markerless tracking using dual energy fluoroscopic images for real-time tumor-tracking radiotherapy system.58th Annual Meeting & Exhibition of American Association of Physicists in Medicine(AAPM), Washington ,2016.7

⑤ Shiinoki T, Kawamura S, Koike M, Yuasa Y, Uehara T, Fujimoto K, Hanazawa T, Shibuya K, Duel modality verification for respiratory gating using new real-time tumor-tracking radiotherapy system. 58th Annual Meeting & Exhibition of American Association of Physicists in Medicine(AAPM), Washington ,2016.7

6. 研究組織

(1)研究代表者

澁谷 景子 (SHIBUYA, Keiko)
山口大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号 : 50335262

(2)研究分担者

椎木 健裕 (SHIINOKI, Takehiro)
山口大学・医学部附属病院・助教
研究者番号 : 30610456

川村 慎二 (KAWAMURA ,Shinji)
帝京大学・福岡医療技術学部・教授
研究者番号 : 10543291

澤田 晃 (SAWADA,Akira)
京都医療科学大学・医療科学部・教授
研究者番号 : 80543446