

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10381

研究課題名(和文) CBCT画像を用いた線量評価に基づく治療効果誘導放射線治療技術の開発

研究課題名(英文) Development of therapeutic response-guided radiotherapy based on dose evaluation using CBCT images

研究代表者

高尾 聖心 (Takao, Seishin)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：10614216

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)：本研究では、放射線治療において位置決め用コーンビームCT(CBCT)画像を活用することにより治療効果の変化を定量的に推定・評価し、さらにその結果に基づいて治療方針の更新を誘導する治療効果誘導放射線治療技術を確立した。要素技術としてCBCT画像の画質改善、陽子線スポットスキャン治療における水等価厚の算出を行い、水等価厚の変化から治療効果を推定する手法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、治療の経過に伴う治療効果の変化を定量的に評価するための適切な臨床指標の導出により治療効果誘導放射線治療の基礎技術を確立させた。これにより、これまで治療者側の都合、あるいは経験に基づく判断で実施されていたAdaptive治療を理想的に発展させた、真に患者様態の変化に適合した治療が実現する。放射線治療の更なる高精度化と高効率化につながり、その社会的意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have developed the therapeutic response-guided radiotherapy technique based on the quantitative estimation of changes of therapeutic response using cone-beam CT (CBCT) images. We improved the image quality of CBCT images, calculated the water equivalent thickness in spot scanning proton beam therapy, and established a method to estimate the treatment response from changes in the water equivalent thickness.

研究分野：医学物理学

キーワード：陽子線治療 adaptive放射線治療 コーンビームCT

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、我が国では粒子線治療の普及が著しい。粒子線の持つ優れた線量分布特性により、従来の放射線治療では根治照射が困難な大型の腫瘍、また晩発の二次発がんが特に問題となる小児がん等に対する有効な治療法として期待が高まっている。粒子線治療の特徴的な物理線量分布は主に飛程特性によってもたらされるため、セットアップの日々変動や治療期間中の体型変化等による体表から標的までの水等価換算距離の変化が線量分布に大きく影響を与える。そのため、粒子線治療における治療期間中の患者状態変化への対応、いわゆる"Adaptive"の必要性は光子線治療と比較して高いことが一般に認知されている。しかし、その理想的な概念が従前から広く提唱されているにも関わらず、Adaptive 治療の具体的な実施手段は未だ確立されていない。現実の診療フローにおいては、経過観察 CT での体型の変化から線量分布への影響を経験的に推察する、あるいは予め定められしタイミングで機械的にリプランを行う等の対応が限界である。この現状に鑑みるに、Adaptive 治療実施の障壁となっているのはその行為自体の労ではなく、むしろ Adaptive の要否判断の難しさ、判断材料の乏しさであり、患者様態の適切な頻度での掌握と治療経過の定量的評価、およびその情報に基づく治療方針の決定法の確立こそが真に解決すべき課題の本質である。

2. 研究の目的

本研究では、位置決め用コーンビーム CT (CBCT) 画像を活用した線量評価を通して、腫瘍および正常組織に対する治療効果の変化を定量的に評価し、さらにその結果に基づいて治療方針の更新をナビゲートする治療効果誘導放射線治療技術を開発する。CBCT 画像を用いた線量評価、治療経過を定量評価するための臨床評価指標の探索等の要素技術開発を経て治療効果誘導放射線治療技術を確立し、その有効性を評価する。

3. 研究の方法

(1) ヒストグラムマッチング法を用いた CBCT の画質改善手法

患者位置決めで使用される CBCT 画像は一般にその撮影原理により治療計画 CT と比較して画質が劣る。本研究では CBCT 画像を用いた線量評価のための基礎的要素技術として、ヒストグラムマッチング法 (Histogram matching method; HM 法) を用いた画質改善手法について検討する。HM 法は二つの CT 画像の CT 値累積ヒストグラムを用いて画像を修正する方法である。具体的には、初めに二つの CT 画像 (CT_1 、 CT_2) それぞれに対して横軸を CT 値、縦軸を全ボクセル数に対する累積割合として CT 値の累積ヒストグラム ($H_1(HU)$ 、 $H_2(HU)$) を作成する。次に CT_1 のあるボクセルの CT 値 (HU_1) の積算値 $H1(HU_1)$ と同じ値を持つ CT_2 の積算値 $H2(HU_2)$ 、つまり $H1(HU_1) = H2(HU_2)$ となるような CT_2 の CT 値 HU_2 を求める。最後に HU_1 を HU_2 に置換する。 CT_1 の全てのボクセルに対してこの置き換えを実行し、修正された CBCT (Modified-CBCT; mCBCT) を作成する。本研究では CBCT 画像の定量性が治療計画 CT 画像と比べて劣っているという観点から、CBCT 画像の CT 値を治療計画 CT 画像の CT 値に合わせるように HM 処理を加え、mCBCT 画像を作成する。

前述した HM の画質改善効果を確認するために、頭部 CT ファントム (株式会社京都科学) を用いた基礎検証を実施した。HM 処理を行う前に両画像の画像サイズと解像度を一致させる処理 (正規化) を実施した。両画像の CT 値累積ヒストグラムを作成する際には事前に両画像の体輪郭情報を抽出し、体表内領域にあるボクセルの CT 値のみを累積対象とした。画質改善効果の評価指標として、CT 画像と HM で修正した mCBCT 画像の対応するボクセルにおいて、1 ボクセルサイズ当たりの水等価厚 (WET) の差分 ($WET_{\text{Voxel}} = WET_{\text{mCBCT}} - WET_{\text{CT}}$) の絶対値を求め、実際の治療時に設定するマージン (飛程の 3.5%) を参考に 1 ボクセル幅の 3.5% を目標として評価した。

(2) CBCT 画像を用いた水等価厚評価法

陽子線治療の患者位置合わせの目的で取得された CBCT 画像を用いた水等価厚の評価に基づく線量分布への影響の推測手法を開発する。水等価厚の評価には、得られた CBCT 画像をそのまま用いる方法および CBCT 画像に対する治療計画 CT 画像の変形レジストレーションによって得られた変形 CT 画像を用いる方法が一般的であるが、本研究では治療計画 CT 画像とのヒストグラムマッチングにより CT 値の定量性を改善させた CBCT 画像を用いる手法 (HM 法) を採用する。CBCT 画像を用いた水等価厚は、各ボクセルの HU 値から算出される相対阻止能にボクセルサイズを乗じ、それを体表面から飛程終端位置まで積算することによって得られる。また、任意のガントリー角度からのビームを想定した水等価厚評価を行うため、ガントリー角度に応じた画像の回転変換の後に水等価厚の算出を行った。水等価厚の評価は陽子線スポットスキヤニング照射の各スポット照射ビームを想定し、各門の入射角度における全スポットに対して行った。相対阻止能の算出には治療計画装置に登録されている CT 値-阻止能比変換テーブルを用いた。本手法の有効性検証として、頭頸部癌患者の治療計画 CT 画像、CBCT 画像および経過観察 CT 画像を用いた水等価厚差分算出の精度評価を行った。治療計画に関する情報は治療計画装置より出力された DICOM ファイル (RT-plan) より取得した。処方 CTV の D_{50} において 65Gy(RBE) の 26 回照射、治療計画は三門照射の SFUD 最適化で、照射角度は 10 度、285 度および 320 度、スポット数はそれぞれ 2033、1179、および 2064 であった。浅部照射のためいずれの

照射角度においても水等価厚 4cm 相当の飛程補償のためのアタッチメントを使用して照射を行った。

(3) 水等価厚を用いた治療効果推定および治療効果誘導放射線治療の検討

CBCT 画像から算出された水等価厚に基づき、治療効果を推定する手法について検討する。治療計画 CT 画像と CBCT 画像から算出された水等価厚差分に対し各スポットの照射量 (MU) に対応する重みを乗じることで治療効果への影響をより直接的に表す指標 (重み付き水等価厚差分) とした。治療効果の評価指標には、標的の最小線量 (D_{min}) および標的のうち処方線量の 95% が照射される体積の割合 ($V_{95\%}$) の治療計画からの差分 (D_{min} および $V_{95\%}$) を用いた。重み付き水等価厚差分の最大値と D_{min} および $V_{95\%}$ の関係について評価した。本手法の基礎検証として、水等価厚変化を体系的に与えた数値ファントムを用いた評価を行った。水中に設定された球形標的に対しガントリー角度 0 度を想定した一門照射を行い、標的手前の水等価厚が部分的に変化した場合の各治療効果指標の変化を評価した。また、より実用的な検証として、inter fractional の変化を模擬するため胸部四次元 CT を用いた各位相間での重み付き水等価厚差分と治療効果評価指標の関係について評価した。

4. 研究成果

(1) ヒストグラムマッチング法を用いた CBCT の画質改善

頭部ファントムを用いた評価の結果、治療計画 CT 画像と CBCT 画像における 1 ボクセル当たりの水等価厚差分 (WET_{Voxel}) の絶対値の平均が 0.1mm であったのに対し、HM 法により得られた mCBCT 画像の場合は 0.03mm であり、HM 法による画質改善の効果が確認され、かつ目標とする 3.5% 以内の精度を達成した。水等価厚差分の分布の一例を図 1 に示す。特に体表付近における誤差の改善が見られたが、骨と軟組織の境界においては誤差の残る結果となった。

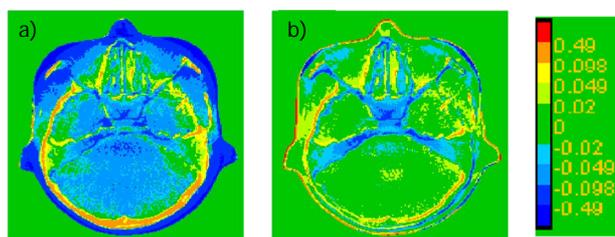


図 1 WET_{Voxel} 分布 a) CBCT b) HM 法による mCBCT

(2) CBCT 画像を用いた水等価厚評価

頭頸部癌症例における治療計画 CT 画像および CBCT 画像を用いた評価の結果、補正なしの CBCT 画像と治療計画 CT 画像の各スポットにおける水等価厚の差の平均値は、ガントリー角度 10 度、285 度、320 度、および全門合算においてそれぞれ $-3.9 \pm 3.8\text{mm}$ 、 $-3.7 \pm 2.5\text{mm}$ 、 $-3.5 \pm 2.8\text{mm}$ 、および $-3.7 \pm 3.2\text{mm}$ であったのに対し、HM 法による mCBCT 画像と治療計画 CBCT 画像ではそれぞれ $1.8 \pm 4.6\text{mm}$ 、 $-0.4 \pm 1.9\text{mm}$ 、 $0.8 \pm 3.4\text{mm}$ 、および $1.0 \pm 3.8\text{mm}$ であった。HM 法を用いた CBCT 画像の画質改善により、実際の症例においても水等価厚の算出精度が向上することが示された。図 2 にビーム照射方向からの視野 (Beam's eye view) での各スポットの配置および水等価厚差分分布を示す。誤差の大きな箇所が一部に見られるものの、mCBCT 画像は CBCT 画像と比較して全体的に水等価厚差分が減少する傾向にあることがわかる。

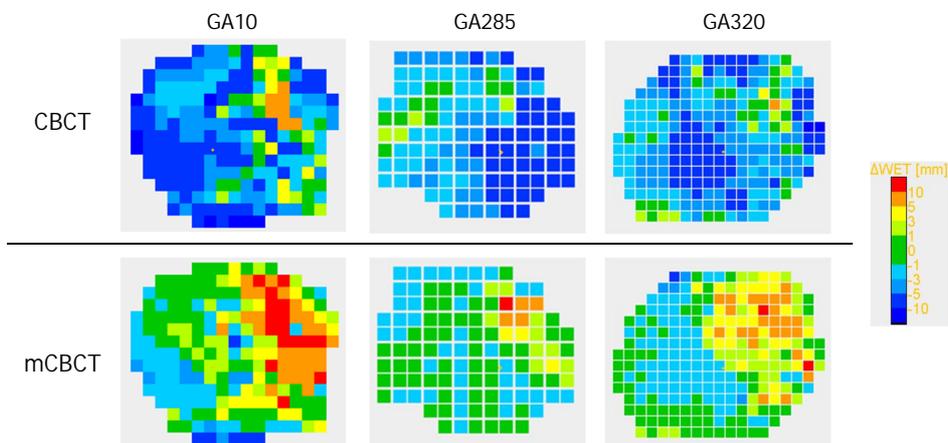


図 2 Beam's eye view での水等価厚差分分布

(3) 水等価厚を用いた治療効果推定および治療効果誘導放射線治療の検討

数値ファントムを用いた基礎検討における重み付き水等価厚差分と治療効果すなわち標的の D_{min} および $V_{95\%}$ の関係を図 3 に示す。水等価厚変化の与え方の違いに依らず重み付き水等価厚

差分と各治療効果指標は同様の傾向を示すことが明らかとなった。これは重み付き水等価厚差分が治療効果の良い推定指標であることを意味する。

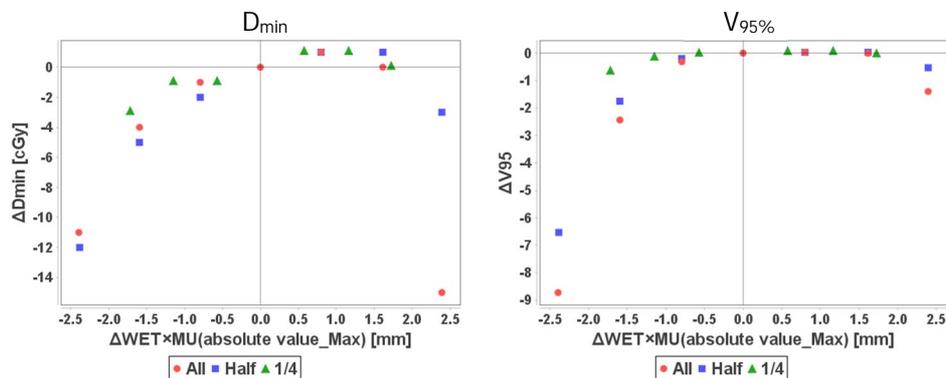


図3 重み付き水等価厚差分と治療効果指標の関係

また、胸部四次元 CT を用いた検証における重み付き水等価厚差分と治療効果指標の関係を図4に示す。本検討では、より実践的な治療効果指標として線量の二乗平均平方根誤差 (Root mean square deviation; RMSD) を用いた。同様に重み付き水等価厚差分についてもその中央値および95%幅値とした。基礎検討と同様に実際の CT 画像を用いた本検討においても重み付き水等価厚差分と治療効果指標には相関が確認され、位置決め画像を用いて水等価厚差分を評価することにより治療効果の変化を推測可能であることが明らかとなった。これは治療効果の推定結果に基づく”adaptive”の要否判断が可能になる、すなわち治療効果誘導放射線治療が実現可能であることを示唆している。

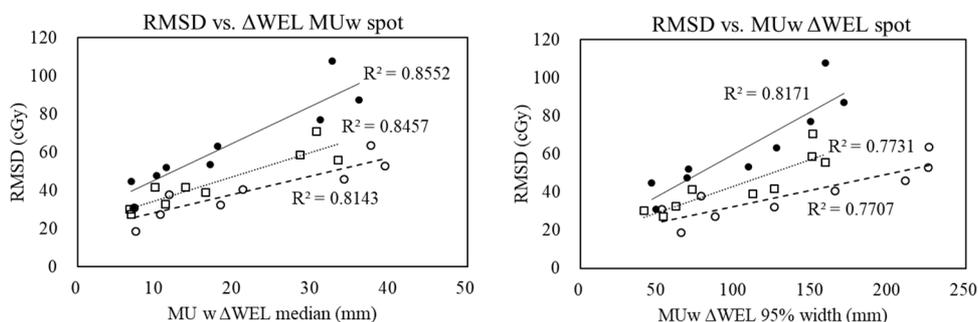


図4 重み付き水等価厚差分と治療効果指標の関係

以上の結果から、位置決め用コーンビーム CT (CBCT) 画像の活用することで治療効果の変化を定量的に評価し、さらにその結果に基づいて治療方針の更新をナビゲートする治療効果誘導放射線治療の実現可能性が示された。今後は実際の臨床症例を用いた更なる検証により、治療効果誘導放射線治療の有用性を明らかにすることが必要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Yu Hiyama, Seishin Takao, Taeko Matsuura, Shusuke Hirayama, Takaaki Fujii, Shinichi Shimizu, Kikuo Umegaki, Hiroki Shirato |
| 2. 発表標題 Development of a Prediction Method for Dose-Volume Histogram of Organ at Risks for Treatment Planning in Proton Beam Therapy |
| 3. 学会等名 2018 AAPM Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Seishin Takao, Shotaro Kawamura, Hideaki Ueda, Taeko Matsuura, Takaaki Fujii, Shusuke Hirayama, Shinichi Shimizu, Hiroki Shirato, Kikuo Umegaki |
| 2. 発表標題 Development of an image registration method using beam path-weighted mutual information for patient setup in proton beam therapy |
| 3. 学会等名 AAPM 59th annual meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Yu Hiyama, Seishin Takao, Taeko Matsuura, Shusuke Hirayama, Shinichi Shimizu, Hiroki Shirato, Kikuo Umegaki |
| 2. 発表標題 Development of the DVH prediction method considering dose distribution in proton therapy |
| 3. 学会等名 第115回日本医学物理学学会学術大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 宮本 直樹 (Miyamoto Naoki) (00552879) | 北海道大学・工学研究院・准教授 (10101) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 氏名 (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---------------------------------------------------|----------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 清水 伸一 (Shimizu Shinichi) (50463724) | 北海道大学・医学研究院・教授 (10101) | |
| 研究分担者 | 松浦 妙子 (Matsuura Taeko) (90590266) | 北海道大学・工学研究院・准教授 (10101) | |