

令和元年6月24日現在

機関番号：82713

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19222

研究課題名（和文）スポットスキニング陽子線治療におけるハイブリッド型IGRTの基礎検討

研究課題名（英文）Basic study of IGPT in particle scanning radiotherapy

研究代表者

松崎 有華（Matsuzaki, Yuka）

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター（臨床研究所）・その他部局等・技師・研究員

研究者番号：30583083

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：呼吸性移動を伴う臓器に対するスキニング粒子線治療について、高精度な治療を実現するため、実治療データの解析システムを構築した。このシステムは、日々の体内変動に即時対応するための事前評価と照射時の実効線量分布をシミュレーション評価することが目的である。治療計画時から体動変化が大きい場合でも、体動に対する線量分布を事前に予測することで、腫瘍位置合わせにより臨床的許容とされる条件が広がる。また、治療時の実効線量分布を治療中の照射ログ、体内マーカ透視画像、呼吸波形、in-room CTなどを用いてシミュレーション評価することで、治療計画の再立案の必要性や照射精度の評価ができ治療精度向上が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

呼吸性移動を伴う臓器に対する粒子線治療は、実際に照射された線量分布を予測することが難しい。そのため照射可能な臓器の呼吸性移動による変位量を厳しく制限して安全に照射しているが、治療時間が長くなり、患者や治療スタッフに大きな負担を強いている。治療実績データの詳細な解析をするためのシステムを構築し、蓄積した解析データをもとに飛程検証技術に基づいた適応放射線治療法の開発を目指すことにより、高精度な照射と患者に優しい治療の両立に貢献することができる。

研究成果の概要（英文）：Respiratory motion target irradiation with particle beam scanning requires evaluating beam range information to achieve conformal irradiation. However, in practical clinical situation, convenient range-verification method has not yet been established. This study proposes the system to evaluate the practical dose distribution simulated using irradiation log data, respiratory waveform, x-ray fluoroscopic images, and in-room 4DCT images during treatment. We also demonstrated the potential of tumor matching based on range verification.

研究分野：粒子線治療

キーワード：粒子線治療 呼吸性移動 IGRT IGPT

1. 研究開始当初の背景

陽子線や炭素線に代表される粒子線治療は、高い線量集中を生じる体内深(飛程)を変化させることができるため、正常組織へのダメージを低減させつつ、腫瘍には効果的にダメージを与えることができる治療技術である。現在、正常組織へのダメージをより低減可能な技術として、細いビームを走査し、複雑な腫瘍形状に沿って照射するスキニング照射法が導入され始めている。ところが、呼吸性移動のある臓器への照射については、ビーム自身が走査するため、インタープレイ効果により、治療計画された体内深さに正しく照射されない。この問題に 대응するために画像誘導治療(IGRT: Image-guided radiation therapy)が行われており、主たる方法として、透視 X 線を用いて腫瘍、もしくは近傍のマーカーなどを追跡し、標的が一定の位置に達したときのみ照射するゲーティング手法が挙げられる。粒子線治療ではビームが標的に到達するまでのエネルギー減衰過程において、計画時とは異なる密度変化の大きい物質(腸管内のガスや骨など)が存在すると、ビームの飛程が変化し計画外の位置に高線量を付与することとなる。よって、粒子線治療において、高精度な治療を実現するためには、従来の IGRT に加えて、飛程検証が必須となる。

実治療では、患者体内の日々の状態変化(inter-fractional motion)と治療中の体内の変動(intra-fractional motion)が生じるため、照射可能な臓器の呼吸性移動による変位量を厳しく制限して安全に照射しているが、治療時間が長くなる。このため、位置精度の保持が困難になり照射精度が悪化したり、体内変動が大きい場合、患者に物理的な処置を加えたり、治療可否判断するための検証を治療現場で実施する必要が生じたりする。結果、患者の拘束時間と治療室の占有時間が長くなり、患者や治療スタッフへの精神的負担が増えたり、治療室のスループットが下がったりする。故に、迅速に体内変動への対応するための治療計画段階における事前評価や照射方法、投与線量の過不足が予測される場合に治療計画の再立案で線量分布を改善するための実効線量検証が必要となる。

2. 研究の目的

呼吸性移動臓器に対する粒子線治療において、照射精度向上を図るための飛程検証技術の開発を目指し、基礎検討を行うことが目的である。粒子線治療では、飛程変化に影響のある密度変化の大きい骨と腫瘍位置との位置関係が変化すると線量分布の悪化を招く。そのため、X線画像を使って行う治療計画との位置合わせは骨合わせを優先させる。一方で、大半の腫瘍は軟組織であり、X線画像上でその解剖学的位置の確認は難しいことが多い。そこで、腫瘍近傍に留置した金属マーカーを指標として、マーカー位置合わせ、即ち腫瘍位置合わせをして、腫瘍への照射線量を担保する方法がとられる。これにより、骨合わせでは許容できない intra-, inter-fractional motion が生じた場合でも照射可能とされる条件が広がる。腫瘍位置合わせを実施するためには飛程検証が必須であり、事後の実効線量検証をして、所望の線量分布が得られていることを確認する必要がある。そこで、これまで蓄積してきた治療実績データの詳細な医学物理的解析するため、本研究期間内に所属していた陽子線治療施設で研究の一端を担った先行研究(項目 5 発表論文)を参考に、現職の炭素線治療施設での照射方法に適用可能な解析方法や、独自のデータを追加して発展させた手法を考案し、解析を遂行するためのシステムを構築し、実際に解析可能か検討した。

3. 研究の方法

(1) 陽子線治療における腫瘍位置合わせの有効性評価

陽子線治療を実施した肝 17 症例と肺 5 症例について、左右(RL)・腹背(AP)・頭尾(SI)方向に ± 5 m、腫瘍がシフトした場合に腫瘍位置合わせを模擬して線量検証を行い、腫瘍位置合わせの有効性を確認した。

治療計画システムは、VQA(日立製作所製)で立案した。臨床標的体積(CTV; Clinical Target Volume)に対して、体内変動や照射時の位置決め精度などを考慮して付与するマージンは、ビーム照射方向に対してラテラル方向と深さ方向について設定した。前者は肝/肺に対して 5mm/4mm である。後者はビーム進行方向に対して腫瘍前方側の最小飛程、腫瘍後方側に対して最大飛程の各々3.5%乗じた距離と、加速器の性能を考慮し飛程の不確かさ 1mm を加えた。いずれも腫瘍近くに位置する正常臓器で特にスベアすべき危険臓器(OAR; Organ at Risk)が存在する場合は、適宜マージンを調整した。

腫瘍位置合わせを模擬するため、治療計画 CT 画像上で CTV とアイソセンタ(照射野中心)を 6 方向へ各々5mm 移動し、治療計画で承認された本プランのビームを用いてフォワード計算した。肺症例については、ほぼ空気と近似できる肺野と腫瘍の密度を示す CT 値に差が生じるため、CTV の位置をシフトしただけでは飛程の変化を模擬することができない。よって、計画CTを画像処理し、CT値ごとシフトさせた。肝症例については肺野との境界に位置する症例はないため画像処理は行わず、評価するCTVの領域をシフトした。評価指標は、治療計画時の D_{99} (CTVの99%の体積に付与される線量)を基準にその差異 ΔD_{99} が臨床的に許容される範囲内であるか判定した。解析の限界は、実際の inter-fractional motion を反映しておらず、臓器の変形を考慮していないことである。また最呼気位相のみでの評価である。

(2) 炭素線治療における腫瘍位置合わせの有効性評価

炭素線治療を実施した肝症例について、inter-fractional motion により、治療計画時に付与したマージンを超過して変動した症例に対し、治療可否を判断するために取得したCT画像を用いて、腫瘍位置合わせを実施した場合の線量検証を行った。また、治療計画上で同じ変位量を模擬した場合の線量分布との比較を行った。以上より、腫瘍位置合わせの有効性と、治療計画段階での腫瘍位置合わせ事前検証の可能性を検討した。

治療計画システムは、Monaco(エレクタ株式会社製)で立案した。ゲーティング照射する呼吸位相(呼吸)の CTV を合算したITVに対してマージンを頭尾側/左右・腹背側に 5mm/3mm、ラテラル方向に 3mm 付与した。スベアすべき OAR に応じて適宜調整した。

腫瘍位置合わせの有効性評価

(1)の解析では、治療時のCTを取得する設備が開発段階であったが、現治療施設では治療室内に設置された in-room CT を使用して、4DCT や呼吸同期CTが取得でき、治療時の状態に極めて近いCT画像が取得可能である。そこで、in-room CT 画像で、マーカの位置と腫瘍位置に相関があることを確認の上、マーカ位置の計画位置からの変位量だけアイソセンタの位置をシフトし、治療計画で承認された本プランのビームを用いてフォワード計算した。評価指標は、(1)と同じく D_{99} とした。

治療計画段階における腫瘍位置合わせを想定した事前評価

治療計画CT画像上で評価可能とするために、取得したマーカの変位量を、腫瘍(臓器全体)と呼吸性移動によって追隨して移動すると考えられる OAR に対し、CT値ごとシフトさせる画像処理を施した。と同様に、本プランのビームを用いてフォワード計算し、 D_{99} を評価した。解析の限界は、intra-, inter-fractional motion による臓器の変形を考慮していないことである。

(3) 治療期間中に付与される線量の実効線量分布評価システムの構築

治療中に取得される、腫瘍と腫瘍近傍に留置されたマーカの動きと、照射射口ログ、呼吸波形を同期させ、実効線量分布をシミュレーション評価するシステムを構築した。マーカの変位量は呼吸波形データと紐付いており、in-room 4DCT の各位相 10%の幅をもって選別される。実際の照射中は、ビーム ON/OFF 信号を介して、呼吸波形データとスキャニング電磁石(SCM)の電流値のモニタ信号と同期できる。SCM モニタ信号は、ビームを走査するスライスの変更タイミングを示す。照射中の呼吸波形から、実際に照射された位相を全て in-room 4DCT の位相に分配し、実照射のウェイトを加味したスポットファイルを作成可能とした。

4. 研究成果

(1) 陽子線治療における腫瘍位置合わせの有効性評価

治療計画 CT 画像上で、inter-fractional motion を模擬した場合の、計画時のCTVに対する D_{99} からの差異 ΔD_{99} は、肝/肺において $-0.50 \pm 1.30\% / -0.93 \pm 1.26\%$ であった。 ΔD_{99} が 5%以上となる症例は肝 2例(-5.85%)、肺 1例(-5.85%)であり、臨床的に許容される範囲であった。骨合わせのみ実施するよりも腫瘍位置合わせを実施することで線量分布の改善が期待できることが確認された。また、治療計画CT画像上で検証を行えるため、腫瘍位置合わせ事前検証の簡易的な手法として活用できる可能性がある。ただし、実際の inter-fractional motion を反映していないため OAR に対する評価はできず、標的のカバレッジのみ着目した結果である。

(2) 炭素線治療における腫瘍位置合わせの有効性評価

腫瘍位置合わせの有効性評価

治療時に inter-fractional motion がマージン以上に生じた症例の in-room CT 画像上で解析した。通常の骨合わせを行った場合と、骨合わせ後にマーカの変位量分だけ腫瘍位置合わせを行った場合、ICTVに対する治療計画時の D_{99} を基準とし、 ΔD_{99} を比較した結果を表1に示す。標的の近傍に OAR が存在しない症例では、標的のカバレッジは改善する。

一方で、OAR が近接する場合は、標的のカバレッジを保持し、かつ OAR の線量も低下する。陽子線治療よりも飛程の変化にセンシティブである炭素線治療においても、骨合わせのみ実施するよりも腫瘍位置合わせを実施することで線量分布の改善が期待できることが、実治療の例において確認された。

表1. 骨合わせ/腫瘍合わせにおける ICTVのカバレッジとOARの線量比較

Pt No	Liver Area	ITV Volume [cc]	Tumor Shift [mm]	ΔD_{99} [%]	D1cc (Colon)<40 [Gy(RBE)]
1	S8	14.6	W/O	-16.39	—
			R5, A5, I5	-5.17	—
2	S8	14.4	W/O	-7.29	—
			A4, S6	-1.76	—
3	S5-6	440.1	W/O	4.08	60.7
			P3, S8	-3.07	41.3

治療計画段階における腫瘍位置合わせを想定した事前評価

実CT画像のマーカの変位情報をもとに、標的臓器と追従する周辺臓器についてCT値シフトの画像処理をした治療計画CT画像と、実CT画像の線量分布を比較した。実治療データと比較することで、(1)で検討した腫瘍位置合わせの簡易的評価の実用性を確認できた。本研究では in-room CT 画像を用いて飛程検証を行ったが、in-room CT が導入されている施設は多くはない。また、CT撮像することで、患者の被曝が増え治療室のスルーブットが下がるなどの問題が挙げられる。2019年度開始の研究課題において、簡易で検出精度の高い飛程検証技術の開発を目指し、引き続き検討する。

(3) 治療期間中に付与される線量の実効線量分布評価システムの開発

治療中の体内のマーカ位置、呼吸波形、照射口を同期させ解析し、実際に照射された腫瘍位置を予測した一例(呼吸周期:3.5秒、腫瘍の変位量:11mm)を図1に示す。横軸にスライス数、縦軸には1スライス照射する間に、腫瘍が計画位置(最呼吸位置)からシフトする量の割合を示した。当院では、腫瘍位置が最呼吸位置を基準に5mmの範囲内のシフト量であれば、照射可能となるよう治療計画を作成している。照射システムは、1呼吸あたり1スライスを照射完了することができる仕様である。この例では、最呼吸位置において腫瘍は2mmシフトしており、これを基準にほぼ1mm以内のシフト量の範囲で照射されている。1スライス当たりの呼吸数は1.6呼吸であり、治療時間(ビームOFFの待機時間も含む)は7.5分要している。理想的な照射が行われた場合には約4分で完了するため、治療時間に凡そ2倍の時間を要している。(1)、(2)で示した腫瘍位置合わせを実施すれば、よりゲート幅を有効に使えるため1スライス当たり1呼吸で照射できる可能性がある。本システムでは、治療中の実効線量を得ることが第一目的であるが、システムの解析精度と処理速度を上げることで、治療直前のマーカ位置と呼吸周期情報から、その日の照射における最適な呼吸ゲートや、ビームが1スライスを走査完了するための照射時間を照射装置にフィードバックすることで、準適応型放射線治療の実現が期待できる。残る課題として、日々の実効線量分布を合算する方法が挙げられる。治療中の実効線量分布を取得するには、システムから得られた重みつきスポットファイルを治療計画装置にインポートしてフォワード計算すればよい。ただし、1セットのCT画像に線量分布を合算しなければ、治療期間中を通しての線量評価が困難である。

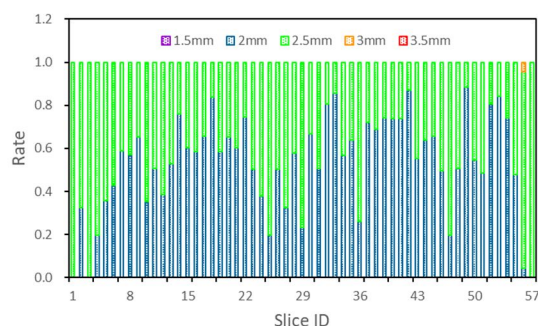


図1 肝臓炭素線照射中の腫瘍位置の予測変位量

本研究での副次的成果は Gold Anchor の検出プログラムの作成である。肝症例について、陽子線治療の解析では、球状の Gold Marker が挿入されており、動体追跡装置でリアルタイムに位置検出が可能であった。しかし炭素線治療の解析では、Gold Anchor が挿入されており、多くの場合、線形状で挿入され視認性が悪いため、商用のマーカ検出ソフトでは自動検出が行えなかった。そこで、画像の閾値処理後に膨張処理と縮小処理を行い、相互情報量を利用する Gold Anchor の検出プログラムを作成し、自動追跡が行えるようにした。椎体などにマーカが重なり追跡困難な場合でも、バックグラウンド処理後にもう一方の画像上、もしくは別のマーカや横隔膜の動きなどから軌跡を予測追跡する仕様とした。た

だし、リアルタイムトラッキングには至っておらず、今後の開発課題である。

炭素線治療についての研究成果は、研究期間内に十分発信することができなかったため、2019 年度中に発表する予定である。今後、マーカ挿入の難しい膵臓症例も含めた呼吸性移動の臓器への粒子線治療に対して、治療計画手法、飛程検証技術、線量検証方法、日々の体内変化に即時対応可能な適応放射線治療法を目指し引き続き検討を進めていく。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

Kanehira T, Matsuura T, Takao S, Matsuzaki Y (他 9 名), 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, 97(1), 2017: 173-81, doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.09.027.

Fujii Y, Matsuura T, Takao S, Matsuzaki Y (他 6 名), 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, 58(4), 2017: 591-97, doi: 10.1093/jrr/rrx020.

[学会発表](計 2 件)

松崎有華、松浦妙子、高尾聖心、藤井祐介、藤井孝明(他 4 名): スポットスキニング陽子線治療における治療計画の Robustness 評価、第 111 回日本医学物理学会学術大会、2016.4.14-17 (横浜).

Matsuzaki Y, Matsuura T, Takao S, Fujii Y, Fujii T, (他 5 名): The evaluation of proton plan robustness for spot scanning irradiation, 55th Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG55), May 22-28, 2016 (Prague).

6. 研究組織

研究分担者なし