

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09078

研究課題名(和文) 追尾照射における四次元線量計算を利用した品質保証システムの開発と臨床の有効性

研究課題名(英文) Clinical effectiveness of four-dimensional dose distribution calculation for a tracking irradiation

研究代表者

橘 英伸 (Tachibana, Hidenobu)

国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・医学物理専門職

研究者番号：20450215

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：四次元線量計算を利用した品質保証システムの開発において重要な二点である線量計算エンジンと非剛体レジストレーションエンジンを開発した。線量計算エンジンにはCollapse Cone Convolution Algorithmを採用し、実装した。その結果、治療計画装置と同等な計算精度であることが確認された。一方、本プログラムの計算時間が非常に長いということがわかり、この高速化は2020年度に持ち越すこととした。非剛体レジストレーションの高速化は完了した。この二点を統合するGUIの開発は完了している。2020年度には四次元線量計算を利用した品質保証システムの開発を完了させ、その有効性を検証する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射線治療の新しい技術として動いている腫瘍を追尾して照射する追尾照射がある。通常の照射方では腫瘍の外の正常臓器へも照射する必要があるが、追尾照射方法は腫瘍の周りの正常臓器を極力打たなくて済む。したがって、副作用が小さく、また腫瘍への線量増加が可能で腫瘍制御率の向上が期待できる。一方、複雑な治療法であり、実際治療計画の際は実際の患者体内の線量分布を確認できていない。そこで、その追尾照射を確認できる方法である四次元線量計算を利用した品質保証システムの開発を行った。このシステムにより不明であった追尾照射の線量分布が明らかになり、さらなる治療法の向上が見込める。

研究成果の概要(英文)：We developed a dose calculation engine and a non-rigid registration engine, which are two important points in the development of a quality assurance system using four-dimensional dose calculation. The Collapse Cone Convolution Algorithm was adopted as the dose calculation engine and implemented. As a result, it was confirmed that the calculation accuracy was equivalent to that of the treatment planning device. On the other hand, it was found that the calculation time of this program was very long, and this speedup was decided to be carried over to 2020. Acceleration of non-rigid registration has been completed. Development of a GUI that integrates these two points has been completed. In FY2020, the development of a quality assurance system using four-dimensional dose calculation will be completed, and its effectiveness will be verified.

研究分野：医学物理学

キーワード：四次元計算 線量計算 非剛体レジストレーション

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺がんは男性および女性のがんによる死亡要因1位である¹。高精度放射線治療は外科手術との比較試験において国内外共に同等の結果が示され、Quality of life を維持できる根治的治療法として注目されている^{2,3}。近年、さらなる腫瘍制御率向上を目的とした線量増加試験のために、国内外において臨床試験が行われているが、これまでの試験でも重度の肺臓炎や気管出血を含む副作用が3-10%程度生じたと報告された^{4,5}。これらの副作用を低減しつつ、腫瘍制御率を向上させる線量増加試験にとって高精度放射線治療は必須であり、現在、肺がんのように呼吸移動を伴う腫瘍に対して、腫瘍移動量を抑制しながら照射する様々な方法が用いられている。特に、腫瘍を追尾して照射する追尾照射法が注目され、すでに臨床利用されている。私はこれまで追尾照射に関する研究に従事しており、2016年追尾照射法の発展的な方法として四次元最適化方法の臨床的有効性について提案し、これが放射線腫瘍学分野をリードしている論文誌であるRadiotherapy and Oncologyに掲載された⁶。その一方で、追尾照射法にとって危惧する点が存在している。私はかねてより患者個々の治療の品質保証に関する研究にも従事しており⁷、追尾照射法を用いた治療の施行が先行し、実際に患者に照射された治療の質を評価する品質保証法が確立されていないことを見いだした。追尾照射法では動く腫瘍を追尾して照射しており、治療最中の患者体内では腫瘍に対する周囲の正常臓器の位置関係が変わっているため、線量分布が時間に合わせて変化している。患者体内の線量分布は計画上では優れた線量分布が実現できているように見えても、複雑な技術によって照射される追尾照射では患者の不安定な呼吸や Multi-leaf collimator (MLC) の位置の不確かさなどによって照射(治療)した結果が計画通り実現できていない可能性がある。さらに、この計画からのズレ量もあらかじめ評価できていない。すなわち、医師らによる治療計画での線量分布の評価では腫瘍が静止した CT (Computed Tomography) 画像を利用した線量分布による評価であるため、その腫瘍の動きおよび追尾照射での線量分布は評価されていない。また、従来の治療計画では腫瘍内の任意点に任意の線量を処方する方法が用いられていたが、現在は点ではなく、体積に線量を処方する方法に移行している。それにも関わらず、治療計画の品質を保証する独立計算検証ではいまだ任意点での検証が一般的である⁸。さらに、照射(治療)での患者の呼吸は計画 CT 撮影時とは異なることが多く、治療計画時(治療前)の評価が行えたとしても、照射時(治療後)の評価と異なる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、前述した問題を解消するため、追尾照射法での治療の品質を保証する四次元線量分布検証システムを開発する。また、臨床試験にて有効性を証明する。これに加えて、臨床試験で得られた結果から新たなエビデンスとしてこれまで把握できなかった追尾照射での治療の品質を取得する。放射線治療の流れは画像取得、治療計画、照射という流れであるが、治療計画後(治療前)、照射後(治療後)に本研究開発システムを利用した検証が行われる。本研究開発システムによって追尾照射を想定した四次元線量分布である治療前の確認と追尾照射の実施後の実際の四次元線量分布である治療後の確認が可能になり、評価は線量分布や Dose Volume Histogram を利用する。これは通常治療計画で用いられている方法であるため、医学物理の専門家だけでなく、医師や技師といった放射線治療従事者全体で四次元治療の品質保証を行うことを容易にする。この四次元線量分布作成のために、過去の開発経験^{6,9}(研究開発、特許出願を含む)を生かして、体内の脂肪や筋肉、骨、肺等の不均質物質中でも高精度に線量分布を計算するエンジン(ソフトウェア)を開発し、また Deformable image registration (DIR) を利用して、すべての位相(0%-90%の10相)の四次元 CT での線量計算結果を任意の位相(例えば50%)に高精度で変形させ、四次元線量分布を作成する DIR エンジンを開発する。この際、両者とも GP-GPU (General-purpose computing on graphics processing units) を用いて高速計算できるように改良する。これらのエンジンを利用して治療前および治療後の線量分布を作成するが、治療前は放射線治療計画の情報(照射 MU、MLC 位置など)と計画 CT 時の患者呼吸波形を読み込み、治療後は照射装置から出力されるログファイルからの実際の照射情報(照射 MU、MLC 位置など)や治療時の患者呼吸波形を読み込む。これらを線量計算のためのパラメータとして読み込むためのインターフェースも作成する。本研究開発システムの線量分布の精度は人体の胸部を模擬したファントムとそのファントムを呼吸に合わせて動かす動体プラットフォームを用いて検証し、精度を担保した後、患者データを用い、本システムの有効性を示す。患者個々の呼吸波形や照射時の情報を利用した四次元線量分布検証システムの報告はこれまでになく、治療後の追尾照射の線量分布の把握に関する報告もこれまでにないため、独創性が高い。また、治療前と治療後の違いを明らかにすることで、四次元治療の精度に関する新たなエビデンスを示すことができる。さらに、本研究で開発する高精度かつ高速度な線量計算エンジンおよび DIR エンジンに伴う本研究開発システムの有効性が臨床試験にて証明されれば、効率的な四次元治療の品質保証を供給できるシステムとなり、臨床現場で即座に貢献できるといえるので、本研究は四次元治療の品質保証の基盤研究として貢献するといえる。

3. 研究の方法

1) 四次元線量分布検証システム

- 1-1) GP-GPU に対応させて、体内不均質を考慮した高精度かつ高速度線量計算エンジンを開発、実装する。また四次元線量分布作成に必須である DIR エンジンとして、GP-GPU を用いて DIR が可能な NiftyReg をベースにして開発を行う。また、臨床上許容しうる精度になるよう開発した非剛体ファントム¹²を用いて精度を確認しながら開発を行う。
- 1-2) 治療前後の呼吸波形や放射線治療計画情報および照射情報から照射 MU、MLC 位置などの情報を四次元線量計算のパラメータとして読み込みを行い、線量計算エンジンおよび DIR エンジンを利用して四次元線量計算を行うインターフェースの開発及び実装を行う。
- 1-3) 人体模擬ファントムと動体プラットフォームを用いて、四次元照射での照射実験を行い、本システムの計算した線量分布と実測の線量分布とを比較し、精度を検証する。

2) 臨床試験（後ろ向き観察研究）

肺がんに対して追尾照射を施行した患者データ（呼吸波形、4DCT、放射線治療計画情報、照射情報）を収集する。そして、収集した患者データを本研究システムに入力し、四次元線量分布を算出し、現在でも治療計画で評価に用いる三次元線量分布との違いを示すことで、本システムの有効性を明らかにし、これまで把握できなかった四次元治療の品質を明らかにする。

4. 研究成果

四次元線量計算を利用した品質保証システムの開発において重要な二点である線量計算エンジンと非剛体レジストレーションエンジンを開発した。線量計算エンジンには Collapse Cone Convolution Algorithm を採用し、実装した。その結果、治療計画装置と同等な計算精度であることが確認された。一方、本プログラムの計算時間が非常に長いということがわかり、この高速化は 2020 年度に持ち越すこととした。非剛体レジストレーションの高速化は完了した。この二点を統合する GUI の開発は完了している。2020 年度には四次元線量計算を利用した品質保証システムの開発を完了させ、その有効性を検証する。治療前後の呼吸波形や放射線治療計画情報および照射情報から照射 MU、MLC 位置などの情報を四次元線量計算のパラメータとして読み込みを行うインターフェースを構築した。線量計算エンジンおよび非剛体レジストレーションエンジン、波形のユーザインターフェースの統合は 2020 年度に持ち越すこととした。

参考文献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス、グラフデータベース（肺） http://ganjoho.jp/pro/statistics/graph_db_index.html
- 2) R. Timmerman, et al. Radiation Therapy Oncology Group, Philadelphia, p.67, 2007.
- 3) Y. Nagata, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78, S27.
- 4) Radiation Therapy Oncology Group, <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable.aspx>
- 5) R. Timmerman, et al. JAMA 303, 1070-6, 2010
- 6) H. Tachibana, et al. Radiother Oncol 119, 467-472, 2016.
- 7) 橘英伸. 厚生労働科学研究委託費革新的がん医療実用化研究事業平成 26 年度業務成果報告書. 2015 年 3 月.
- 8) R. L. Stern, et al. Med Phys 38, 504-530, 2011.
- 9) H. Tachibana, et al. Radiol Phys Technol 5, 186-198 2012.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Jinno Shunta, Tachibana Hidenobu, Moriya Shunsuke, Mizuno Norifumi, Takahashi Ryo, Kamima Tatsuya, Ishibashi Satoru, Sato Masanori	4. 巻 59
2. 論文標題 A multi-institutional study of independent calculation verification in inhomogeneous media using a simple and effective method of heterogeneity correction integrated with the Clarkson method	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 490 ~ 500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rry039	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hirano Yasuhiro, Onozawa Masakatsu, Hojo Hidehiro, Motegi Atsushi, Zenda Sadatomo, Hotta Kenji, Moriya Shunsuke, Tachibana Hidenobu, Nakamura Naoki, Kojima Takashi, Akimoto Tetsuo	4. 巻 13
2. 論文標題 Dosimetric comparison between proton beam therapy and photon radiation therapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13014-018-0966-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kamima Tatsuya, Baba Hiromi, Takahashi Ryo, Yamashita Mikiko, Sugawara Yasuharu, Kawai Daisuke, Yamamoto Toshijiro, Satou Aya, Tachibana Hidenobu	4. 巻 45
2. 論文標題 Multi-institutional comparison of computer-based independent dose calculation for intensity modulated radiation therapy and volumetric modulated arc therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 72 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2017.10.024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyakawa Shin, Tachibana Hidenobu, Moriya Shunsuke, Kurosawa Tomoyuki, Nishio Teiji, Sato Masanori	4. 巻 45
2. 論文標題 Design and development of a nonrigid phantom for the quantitative evaluation of DIR-based mapping of simulated pulmonary ventilation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 3496 ~ 3505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.13017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Ryo, Kamima Tatsuya, Itano Masanobu, Yamazaki Takeshi, Ishibashi Satoru, Higuchi Yoshihiro, Shimizu Hiroyuki, Yamamoto Toshijiro, Yamashita Mikiko, Baba Hiromi, Sugawara Yasuharu, Sato Aya, Nishiyama Shiro, Kawai Daisuke, Miyaoka Satoshi, Tachibana Hidenobu	4. 巻 49
2. 論文標題 A multi-institutional study of secondary check of treatment planning using Clarkson-based dose calculation for three-dimensional radiotherapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 19 ~ 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2018.04.394	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyakawa Shin, Tachibana Hidenobu, Moriya Shunsuke, Kurosawa Tomoyuki, Nishio Teiji	4. 巻 50
2. 論文標題 Evaluation of deformation parameters for deformable image registration-based ventilation imaging using an air-ventilating non-rigid phantom	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 20 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2018.05.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tachibana Hidenobu, Motegi Kana, Moriya Shunsuke	4. 巻 53
2. 論文標題 Impact of shoulder deformation on volumetric modulated arc therapy doses for head and neck cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 118 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2018.08.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kumazaki Yu, Ozawa Shuichi, Nakamura Mitsuhiro, Kito Satoshi, Minemura Toshiyuki, Tachibana Hidenobu, Nishio Teiji, Ishikura Satoshi, Nishimura Yasumasa	4. 巻 53
2. 論文標題 An end-to-end postal audit test to examine the coincidence between the imaging isocenter and treatment beam isocenter of the IGRT linac system for Japan Clinical Oncology Group (JCOG) clinical trials	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 145 ~ 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2018.08.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tachibana Hidenobu, Uchida Yukihiro, Miyakawa Ryuta, Yamashita Mikiko, Sato Aya, Kito Satoshi, Maruyama Daiki, Noda Shigetoshi, Kojima Toru, Fukuma Hiroshi, Shirata Ryosuke, Okamoto Hiroyuki, Nakamura Mitsuhiro, Takada Yuma, Nagata Hironori, Hayashi Naoki, Takahashi Ryo, Kawai Daisuke, Itano Masanobu	4. 巻 56
2. 論文標題 Multi-institutional comparison of secondary check of treatment planning using computer-based independent dose calculation for non-C-arm linear accelerators	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 58 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2018.11.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Moriya Shunsuke, Tachibana Hidenobu, Hotta Kenji, Nakamura Naoki, Sakae Takeji, Akimoto Tetsuo	4. 巻 56
2. 論文標題 Range optimization for target and organs at risk in dynamic adaptive passive scattering proton beam therapy ? A proof of concept	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 66 ~ 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2018.11.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Motegi Kana, Tachibana Hidenobu, Motegi Atsushi, Hotta Kenji, Baba Hiromi, Akimoto Tetsuo	4. 巻 20
2. 論文標題 Usefulness of hybrid deformable image registration algorithms in prostate radiation therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 229 ~ 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.12515	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 橘 英伸	4. 巻 38
2. 論文標題 2018年米国医学物理学学会学術大会への参加報告	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学物理	6. 最初と最後の頁 174 ~ 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11323/jjmp.38.4_174	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurosawa Tomoyuki, Tachibana Hidenobu, Moriya Shunsuke, Miyakawa Shin, Nishio Teiji, Sato Masanori	4. 巻 43
2. 論文標題 Usefulness of a new online patient-specific quality assurance system for respiratory-gated radiotherapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 63 ~ 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2017.10.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uchida Yukihiko, Tachibana Hidenobu, Kamei Yoshiyuki, Kashihara Kenichi	4. 巻 43
2. 論文標題 Effectiveness of a simple and real-time baseline shift monitoring system during stereotactic body radiation therapy of lung tumors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 100 ~ 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.ejmp.2017.11.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugawara Yasuharu, Tachibana Hidenobu, Kadoya Noriyuki, Kitamura Nozomi, Sawant Amit, Jingu Keiichi	4. 巻 42
2. 論文標題 Prognostic factors associated with the accuracy of deformable image registration in lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Medical Dosimetry	6. 最初と最後の頁 326 ~ 333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meddos.2017.07.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Moriya Shunsuke, Tachibana Hidenobu, Kitamura Nozomi, Sawant Amit, Sato Masanori	4. 巻 37
2. 論文標題 Dose warping performance in deformable image registration in lung	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 16 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2017.03.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 橋英伸
2. 発表標題 Usefulness of quantitative assessment tool of anatomical change using a virtual proton depth radiograph for adaptive 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

1. 発表者名 橋英伸
2. 発表標題 Long SSD法を用いたCTベース治療計画での全身照射の包括的なアプローチ
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

1. 発表者名 Hidenobu Tachibana
2. 発表標題 What Did a Large Cohort Study for Clarkson-Type Secondary Check Find?
3. 学会等名 AAPM2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋英伸
2. 発表標題 AAPMタスクグループ218（AAPM TG218）レポートから見たIMRT-QAツールの妥当性評価
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第31回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橘英伸
2. 発表標題 強度変調の複雑性スコアを利用した治療計画の品質の評価
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第31回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橘英伸
2. 発表標題 ガンマ評価におけるRadiomicsを利用したIMRT患者検証におけるMLCエラーの検出
3. 学会等名 第32回高精度放射線外部照射部会学術大会
4. 発表年 2019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