

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16727

研究課題名（和文）造影下低エネルギーX線照射による被ばく線量定量化及び新規放射線治療法実現性の検討

研究課題名（英文）Quantification of radiation exposure through low-energy X-ray irradiation under contrast imaging and assessment of feasibility for novel radiotherapy approaches

研究代表者

河原 大輔（Kawahara, Daisuke）

広島大学・病院（医）・助教

研究者番号：20630461

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、従来被ばく線量で考慮しなかった造影剤による低エネルギーX線の増感効果を定量化し、低エネルギーX線における造影剤による被ばく線量を明らかにする。さらに腫瘍に造影剤が含まれる場合の線量増感効果を利用した新規放射線治療法の実現性の検討を行うことである。放射線診断における造影剤使用の被ばく線量の定量化では低濃度であっても20%以上の線量増加があり、様々な造影剤濃度における線量増加係数モデルを構築した。また、高濃度の造影剤が存在する場合、LiPERTという新規治療法の提案に成功した。本研究成果を汎用化できるように検討を進め、高精度放射線治療システムの一部として普及を推進していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はCT撮影における被ばく線量の概念を変えるもので、従来考慮されていなかった造影剤による低エネルギーX線の増感効果を定量化し、また被ばく線量増加係数としてモデル化したため一般化して従来の被ばく線量計算、測定と併用して使用が可能である。これにより、患者の被ばく線量をより正確に把握できリスクも明確になる。また、増感効果を利用した新規治療法としてLiPERTを提案した。これは従来のような大型の放射線治療装置（リニアック）ではなく、多くの病院にあるCT装置を想定した新規治療法となる。従来の放射線治療法に比べて同等以上の治療効果も期待できることから新規放射線治療法として活用できる可能性をもっている。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to quantify the sensitization effect of low-energy X-rays caused by contrast agents, which have not been traditionally considered in radiation dose estimation, and to elucidate the radiation doses in low-energy X-rays under contrast enhancement. Furthermore, we aim to explore the feasibility of novel radiotherapy based on the dose enhancement effect when contrast agents are present in tumors.

We quantified the radiation dose increase due to contrast agent use in radiodiagnosis, finding a dose increase of over 20% even at low concentrations, and constructed dose increase coefficient models for various contrast agent concentrations. Additionally, we successfully proposed a novel treatment called LiPERT for increasing radiation doses when high concentrations of contrast agents are present. We are proceeding with efforts to generalize the findings of this study and promote their dissemination as part of treatment planning systems for high-precision radiotherapy.

研究分野：医学物理学

キーワード：医学物理学 放射線治療 造影剤

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

X線撮影やCT (Computed Tomography)などの低エネルギーX線撮影では被ばく線量と発がんの危険性の因果関係も報告されており1)、患者それぞれの被ばく線量を正確に算出し線量管理を行うことが求められている。また、低エネルギーX線撮影では病変を判別しやすくするために造影剤が広く用いられている。被ばく線量計算方法は、被ばく線量指標と呼ばれる計算式より求められるが、従来の被ばく線量計算法では、造影剤が与える線量への影響を考慮していなかった。過去の研究では造影剤使用後にDNA損傷が増加するといった報告があり、放射線の増感効果の可能性を示している2)。我々の研究3)でも高エネルギーX線装置において、造影剤領域を正確に計算可能なモンテカルロ計算を使用し造影剤が放射線治療時に残存した場合と造影剤が存在しない場合を比較し10%(1.1倍)程度被ばく線量が増加したと報告した。

また、本研究の事前検証として、低エネルギーX線装置(120kV)をコンピュータ上にモデリングし、造影剤が線量に及ぼす影響の検証を行った。CT撮影に近い条件で水中に4cm x 4cm x 4cmの造影剤が存在する場合と存在しない場合で照射を行った。造影剤中心を通るX軸上の造影剤が挿入されていない場合に対する造影剤が挿入された場合の線量比について解析し、造影剤中の被ばく線量は1.7倍から3.7倍まで増加する傾向を示した。このような増加線量は、これまで明らかにされていなかった事象であり、被ばく線量の管理上大きな問題である。一方で増加線量を腫瘍部分に集中させられれば画期的な放射線治療が実現できると考えた。以上より本研究の学術的「問い」は造影剤は放射線増感効果をもたらす、その増感効果の定量化が必要ではないかである。増感効果の定量化は、被ばく線量管理に必須であり、また腫瘍のみ造影される場合には、その増感効果を利用した治療法が実現できると考えている。

1) Berrington de Gonzalez, et al. Lancet. 2004 Jan 31;363(9406):345-51.

2) Piechowiak EI, et al. 2015 Jun;275(3):692-7.

3) D Kawahara, et al. Med Phys. 2017 Jan;44(1):342-34

2. 研究の目的

造影剤による低エネルギーX線の増感効果を定量化し、低エネルギーX線における造影下の被ばく線量を明らかにする。さらに腫瘍に造影剤が含まれる場合の線量増感効果を利用した新規放射線治療法の実現性の検討を行う。

3. 研究の方法

造影剤が及ぼす線量増加の定量化と新たな被ばく線量計算法の構築

低エネルギーX線装置(X線撮影装置、CT装置)をコンピュータ上にモンテカルロシミュレーションで仮想的にモデリングする。人体を模擬した全身ファントムをCT装置で撮影し、造影剤の有無による被ばく線量を計算する。まず我々が過去の研究で開発した造影剤抽出システムを使用し造影剤領域のみを抽出する。次に抽出画像データを収集し撮影方法による臓器の造影剤量の定量化を行う(図1)。

造影下低エネルギーX線治療法実現性の検討

で収集した被ばく線量データに加えて、高濃度の造影剤(10mg/ml以上)濃度で被ばく線量データを収集する。時間とともに腫瘍内造影剤濃度は変化し正常組織も濃染可能性があるため、造影剤濃度と時間の関係を脳、肝臓それぞれでモデル化し線量増加が最も期待できる照射条件を決定する。腫瘍部分が造影された臨床CT画像(脳腫瘍、肝細胞癌患者)を使用し、最適な照射条件で治療計画を立案し、造影剤の有無による線量の違い、また従来使用されている高エネルギーX線装置の治療計画と比較する。この際、腫瘍部分の線量増加により相対的に正常臓器の被ばく線量を何%減らせるか評価する。低エネルギーX線は体内で減弱が大きく、さらに腫瘍周辺が濃染する可能性もあるため周辺の正常組織線量評価も行う必要がある。高エネルギーX線治療と比べ正常臓器線量が10%以上低減できれば本手法は臨床的にも有用であるとする。

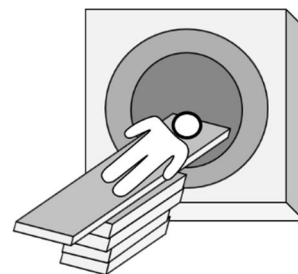


図1. 低エネルギーX線治療のイメージ図

4. 研究成果

造影剤が及ぼす線量増加の定量化と新たな被ばく線量計算法の構築

造影剤の有無による CT を想定して低エネルギー X 線装置による線量増加の影響を解析した。肝臓に造影剤が濃度 2mg/ml で存在する場合、造影剤が存在しない場合の線量分布を図 2. Dose volume histogram の結果を図 3 に示す。平均線量として 27%, 最大線量は 22%の線量増加を認めた。造影剤濃度が高くなるほど被ばく線量増加は大きい結果を示した。

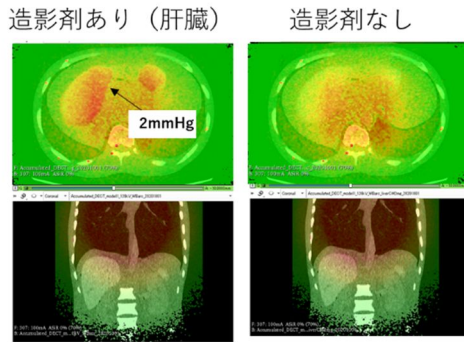


図 2. 造影剤の有無による CT 撮影による線量分布

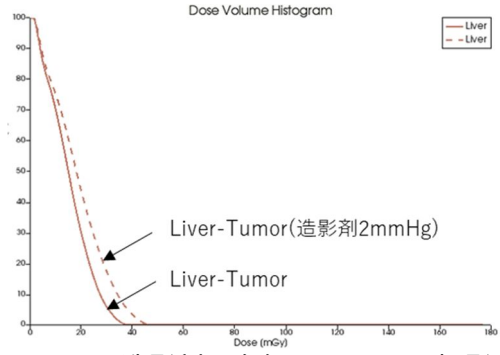


図 3. 造影剤の有無による CT 撮影による線量分布

造影下低エネルギー X 線治療法実現性の検討
高濃度で造影剤が存在する場合の線量増加を計算した。図 4 に一般的な CT 装置のエネルギーである 120kV、造影剤濃度が 30mg/ml における線量分布を示す。造影剤なしに比べ、著しく被ばく線量増加を認めた。線量増加した標的部分の D98%、平均線量の線量増加は 230%であった。

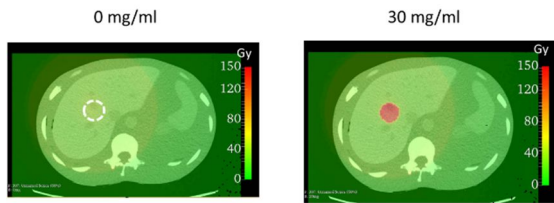


図 4. 造影剤の有無による低エネルギー X 線治療シミュレーション

従来の放射線治療で実施された治療計画との比較として、肝臓がんにおける高エネルギー X 線 (10 MV) の治療計画を立案した (MV-plan) 図 5 に MV-plan と低エネルギー X 線を使用した治療計画 (LiPERT) との線量分布を示す。両プランともに腫瘍部分に集中した線量分布となっており、中線量では特に LiPERT の方が正常肝で線量低減した結果となった。図 6 に DVH の結果を示す。腫瘍への線量集中性は等価であったが、中線量では LiPERT が 80%以上の線量低減が図れた。

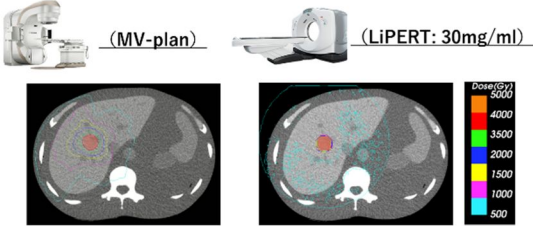


図 5. MV-plan と LiPERT における線量分布の比較

図 7 に造影剤濃度が 10-50mg/ml における治療計画を立案し、腫瘍、正常肝、他正常臓器における DVH 情報を示す。D98%は全ての造影剤濃度で MV-plan との差は 3%以内で小さい結果となった。D50%においても同様に MV-plan と LiPERT の差は 3%以内となった。正常臓器では特に正常肝で 80%以上の線量低減し、他全ての臓器でも線量制約を満たした。

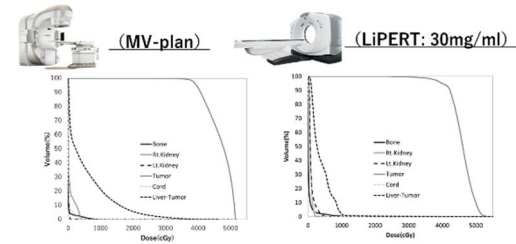


図 6. MV-plan と LiPERT における DVH の比較

以上より、放射線診断における造影剤使用の被ばく線量の定量化ができ、高濃度の造影剤が存在する場合の被ばく線量増加について、LiPERT という新規治療法の提案に成功した。本研究成果を汎用化できるように検討を進め、高精度放射線治療における治療計画システムの一部として普及を推進していく。

		LiPERT					MV-plan
		10mg/ml	20mg/ml	30mg/ml	40mg/ml	50mg/ml	
Tumor	D _{98%} (cGy)	3730.8	3675.5	3684.4	3693.3	3743.3	3750.0
	D _{50%} (cGy)	4779.1	4701.8	4597.9	4494.0	4415.2	4630.0
	D _{2%} (cGy)	5175.6	5132.7	5159.2	5185.6	5259.5	5110.0
	D _{mean} (cGy)	3766.2	3724.3	3662.0	3599.8	3552.1	3599.8
Liver-GTV	V _{50%} (%)	47.1	38.2	32.4	26.6	18.6	37.6
	V _{20%} (%)	0.5	0.3	0.3	0.3	0.3	5.74
	D _{mean} (cGy)	540.2	367.7	308.5	249.2	222.7	367.7
	Max Dose (cGy)	1838.5	1239.5	1111.8	984.1	744.0	1411.9
OAR	Spinal Cord (cGy)	1554.9	1065.0	893.7	722.4	644.5	779.7
	Rt.Kidney (%)	2.6	1.8	1.5	1.2	1.0	1.3
	Lt.Kidney (%)	3.2	2.2	1.8	1.5	1.3	2.1
	Lung (%)	1.0	0.7	0.5	0.4	0.4	0.7

図 7. MV-plan と LiPERT における DVH の比較(5 症例の平均)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kawahara Daisuke, Toyoda Takatoshi, Yokomachi Kazushi, Fujioka Chikako, Nagata Yasushi	4. 巻 88
2. 論文標題 Dose uncertainty due to energy dependence in dual-energy computed tomography	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Polish Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 270 ~ 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/pjr.2023.128682	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 Kawahara Daisuke, Ozawa Shuichi, Kimura Tomoki, Nagata Yasushi	4. 巻 22
2. 論文標題 Image synthesis of monoenergetic CT image in dual energy CT using kilovoltage CT with deep convolutional generative adversarial networks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 184 ~ 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.13190	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 Kawahara Daisuke, Saito Akito, Ozawa Shuichi, Nagata Yasushi	4. 巻 128
2. 論文標題 Image synthesis with deep convolutional generative adversarial networks for material decomposition in dual-energy CT from a kilovoltage CT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Computers in Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 104111 ~ 104111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.compbimed.2020.104111	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 Kawahara Daisuke, Ozawa Shuichi, Yokomachi Kazushi, Higaki Toru, Shiinoki Takehiro, Fujioka Chikako, Saito Akito, Miki Kentaro, Kimura Tomoki, Murakami Yuji, Awai Kazuo, Nagata Yasushi	4. 巻 43
2. 論文標題 Evaluation of metal artefact techniques with same contrast scale for different commercially available dual-energy computed tomography scanners	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physical and Engineering Sciences in Medicine	6. 最初と最後の頁 539 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13246-020-00854-7	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 該当する

1. 著者名 Kawahara Daisuke, Ozawa Shuichi, Yokomachi Kazushi, Fujioka Chikako, Kimura Tomoki, Awai Kazuo, Nagata Yasushi	4. 巻 25
2. 論文標題 Synthesized effective atomic numbers for commercially available dual-energy CT	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reports of Practical Oncology & Radiotherapy	6. 最初と最後の頁 692 ~ 697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rpor.2020.02.007	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 該当する

1. 著者名 Kawahara Daisuke, Nakano Hisashi, Saito Akito, Ozawa Shuichi, Nagata Yasushi	4. 巻 93
2. 論文標題 Dose compensation based on biological effectiveness due to interruption time for photon radiation therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The British Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 1111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/bjr.20200125	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 該当する

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Daisuke Kawahara
2. 発表標題 Artificial Intelligence in Radiation Oncology/Medical Physics
3. 学会等名 FARO&KOSRO 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Daisuke Kawahara, Yoichi Watanabe
2. 発表標題 A simulation study on the radiation-induced immune-response of tumor after radiosurgery using an improved cellular automata model
3. 学会等名 AAPM 65th Annual Meeting & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Daisuke Kawahara, Nobuki Imano, Ikuno Nishibuchi, Yuji Murakami
2. 発表標題 A promising new targeted radiotherapy: Lipiodol-enhanced kV-radiotherapy (LiPERT) for liver cancer patients
3. 学会等名 AAPM 65th Annual Meeting & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Daisuke Kawahara, Nobuki Imano, Ikuno Nishibuchi, Yuji Murakami
2. 発表標題 Lipiodol-enhanced radiotherapy (LiPERT) for liver cancer patients
3. 学会等名 22nd Asia-Oceania Congress on Medical Physics (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河原大輔、小澤修一、斎藤明登、西淵いくの、村上祐司、永田靖
2. 発表標題 造影下低エネルギーX線照射による新規放射線増感治療法 (LiPERT) の開発に向けて
3. 学会等名 第125回日本医学物理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Daisuke Kawahara, Yasushi Nagata, Yoichi Watanabe
2. 発表標題 A study of the Effects of Vascular Damage On Tumor Volume After Hypo-Fraction Radiotherapy by Using a Cellular Automata model
3. 学会等名 Joint AAPM/COMP Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------