

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月21日現在

機関番号：17401
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22591388
 研究課題名（和文） 予備的輪郭描出および位置照合用コーンビームCTを応用した適応放射線治療の開発
 研究課題名（英文） Development of adaptive radiotherapy using preliminarily-contoured strictures and cone-beam CT for daily setup
 研究代表者
 村上 龍次（MURAKAMI RYUJI）
 熊本大学・生命科学研究部・教授
 研究者番号：90295147

研究成果の概要（和文）：腫瘍体積評価のダブルチェックを目指して、診断画像上に予め描出した腫瘍体積を治療計画用CTに転写する方法を考案した。観察者間変動と比較して、システム上の誤差は無視できるレベルであり、複数の観察者による腫瘍体積評価の統合が期待された。また、位置照合用コーンビームCTを用いた放射線治療計画において、処方線量の誤差は5%未満であった。これらの技術を組み合わせることによって、腫瘍体積評価の統合と照射毎の体位や臓器の変化に対応した適応放射線治療の実現が期待される。

研究成果の概要（英文）：We designed a preliminary-contouring system for “double reading” in the gross tumor volume (GTV) assessment. Although there was minor system error, considerable interobserver differences for GTV contouring persisted; our system can be a valuable method for the integration of GTV contouring. The differences in prescribed doses based on cone-beam computed tomography (CBCT) for daily setup were less than 5%. The combination of the preliminary-contouring system and CBCT-derived dose calculation can provide adaptive radiotherapy matching with anatomical changes at each fraction.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：放射線治療学・放射線治療計画・画像融合・コーンビームCT

1. 研究開始当初の背景

病巣に線量を集中させる高精度放射線治療の普及に伴って、腫瘍体積の正確な評価および毎回の照射における厳密な位置合わせが重要になってきた。

腫瘍体積の評価には画像診断を利用して

いない。観察者間だけでなく観察者内の変動も考慮する必要がある。画像診断の分野では、観察者による影響を軽減するためにダブルチェックが推奨されている。実際の放射線治療計画では、診断画像を参照して治療計画用CT上で腫瘍体積を評価する。引き続きCTのX線吸収値を利用した線量計算を行い、翌日

以降の照射開始が一般的である。この通常の過程において、観察者による差異の検討は照射開始の遅延につながる。

最新の放射線治療装置は、一体型画像撮像装置を有し、治療計画画像との三次元的画像照合によって毎回の厳密な位置合わせが期待でき、画像誘導放射線治療 (image guided radiotherapy: IGRT) として注目されている。位置照合用撮像装置のひとつとして、コンベーム CT (CBCT) を利用しているが、照射期間中には、腫瘍の縮小や正常組織の変化が位置合わせを難しくしている。

これらの高精度放射線治療における問題を解決するために、腫瘍体積評価の統合と照射毎の体位や臓器の変化に対応した適応放射線治療を考案した。

2. 研究の目的

高精度放射線治療の実施に不可欠な腫瘍体積を評価するための画像所見を確立し、複数の観察者のダブルチェックによる腫瘍体積評価の統合を本研究の目的とした。さらに、位置照合用 CBCT による線量計算の可能性を検討し、毎回の照射における体位や臓器の変化に対応した適応放射線治療の実現を目指した。

3. 研究の方法

(1) 放射線治療のための腫瘍体積評価

脳腫瘍の再発形式を評価することによって、高精度放射線治療において評価すべき腫瘍体積について検討した。術後放射線治療を行った膠芽腫 138 例を対象とし、術後残存腫瘍の有無と再発部位の関係を調査した。再発部位は MRI 所見から増強効果を示す範囲、周囲の浮腫、およびその他の遠隔部に分けた。

(2) 腫瘍体積評価のダブルチェック

画像融合技術を応用して、診断画像上に予め描出した腫瘍体積を治療計画用 CT に転写

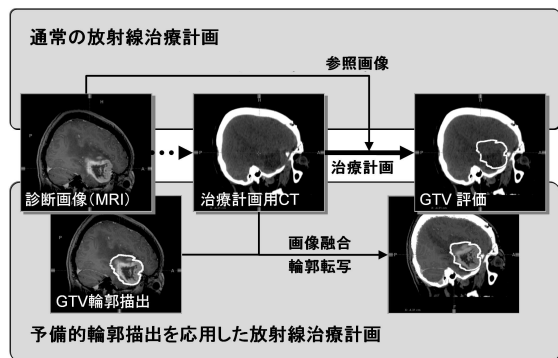


図 1 予備的輪郭描出システム

する予備的輪郭描出システムを考案した (図 1)。診断時あるいは手術や放射線治療の適応を検討する時など、治療計画用 CT を撮像する前に腫瘍体積を診断画像上に記録することによって、腫瘍体積評価のダブルチェックが容易となる。予備的輪郭描出システムの精度を確認するために膠芽腫 50 例に対する放射線治療計画に応用し、画像融合および輪郭転写に伴うシステム上の体積変動と観察者間変動を比較した。

(3) 放射線治療期間中の体型変化

放射線治療に伴う体型変化として、頭頸部の放射線治療症例を対象に耳下腺の体積変化を調査した。さらに、体型変化が線量分布に及ぼす影響について検討した。

(4) 位置照合用 CBCT による線量計算

位置照合用 CBCT を用いた IGRT を実施した 50 例 (頭部、頸部、胸部、腹部、骨盤部の各 10 例) を対象に CBCT による放射線治療計画の可能性を検討した。検討対象は 2~4 門の通常分割照射法であり、全 153 門の治療ビームを解析した。

4. 研究成果

(1) 放射線治療のための腫瘍体積評価

術後残存腫瘍を有する症例には増強効果を示す範囲からの再発を認め、再発までの期間は平均 3 ヶ月であった (表 1)。一方、術

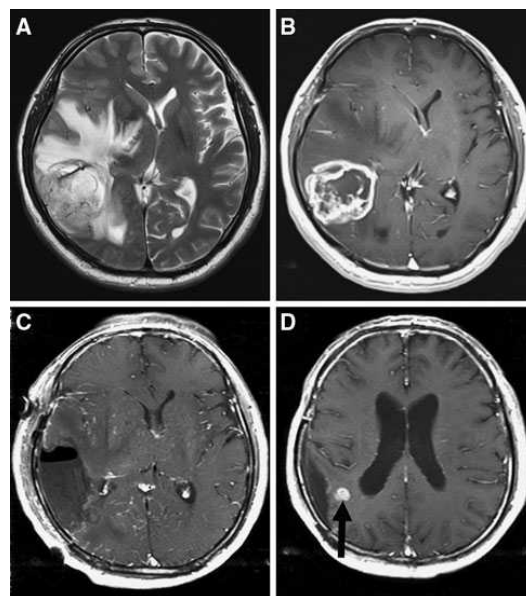


図 2 術前 MRI (A・B) では増強効果を示す腫瘍成分および周囲の浮腫を認め、術後 MRI (C) では残存腫瘍を指摘できない。6 ヶ月後 (D)、周囲浮腫からの再発を認めた。

後残存腫瘍が明らかではない症例では、周囲浮腫あるいは遠隔からの再発が観察され、その多くは6ヶ月以降であった(図2)。

膠芽腫に対する手術や放射線治療では、増強効果を示す腫瘍成分を確実に治療範囲に含める必要性が示唆された。特に、術後残存腫瘍が明らかではない症例では、周囲浮腫を確認する必要があると考えられた。

表1 術後残存腫瘍の有無と再発部位の関係

再発部位	術後残存腫瘍		計
	なし	あり	
増強効果	0	97	97
周囲浮腫	24	0	24
遠隔部	10	2	12
再発なし	5	0	5
計	39	99	138

(2) 腫瘍体積評価のダブルチェック

増強効果を示す腫瘍成分の評価における観察者間変動と比較して、システム上の体積変動は無視できるレベルであった(表2)。また、観察者間における腫瘍体積評価の3次元的一致率は56.5%~91.2%であった。症例によっては大きな変動が存在することが示唆され、腫瘍体積評価におけるダブルチェックの重要性が確認された(3図)。

予備的輪郭描出システムの臨床応用によって、治療計画用CTを撮像する前に腫瘍体積のダブルチェックが可能となる。さらに、治療計画用CT撮像後の作業時間の短縮も期待される。

表2 腫瘍体積評価の変動に関する Bland-Altman 解析

	平均±SD	95%一致限界
システム		
差分(cm ³)	-0.2±0.1	-0.3, 0.0
差分(%)	-0.5±0.7	-1.8, 0.8
観察者間		
差分(cm ³)	-2.8±5.7	-13.9, 8.4
差分(%)	-6.3±11.8	-29.4, 16.8

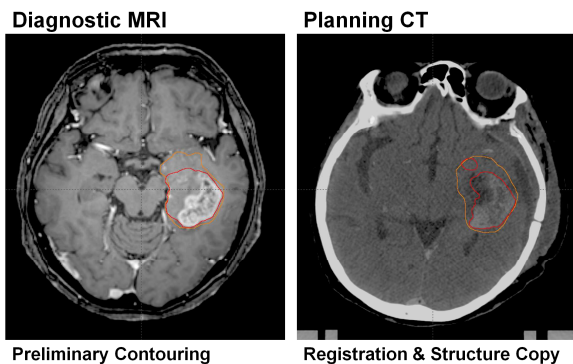


図3 予備的輪郭描出システムを応用した腫瘍体積評価の観察者間変動

(3) 放射線治療期間中の体型変化

30Gyの放射線治療によって、耳下腺体積の縮小および唾液腺分泌量の減少が観察された(図4)。組織学的には腺房細胞の減少を認めた。2年の経過で、耳下腺体積および唾液腺分泌量は徐々に回復した。

体型変化に伴って、放射線治療における基準線量には最大3.5%の増加が観察された。体型変化に伴う線量増加は5%未満であったが、体型変化はセットアップの精度を下げ、結果として、線量分布にさらなる影響を及ぼす危険性がある。体型変化に合わせた適応放射線治療の必要性が示唆された。

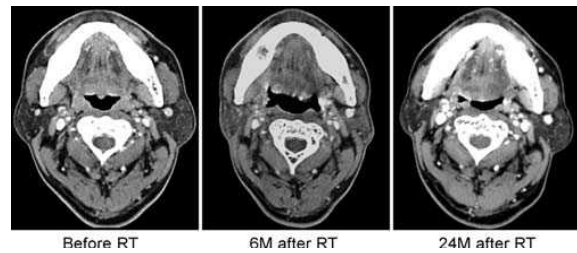


図4 30Gyの照射によって、耳下腺体積の縮小が観察されたが、2年の経過で体積減少は徐々に回復した。

(4) 位置照合用CBCTによる線量計算

153門の治療ビームにおけるモニタユニット(MU)計算に関して、治療計画用CTとCBCTの差異は胸部で大きく、95%一致限界も5%を超えていた(表3)。しかし、検討症例は全て多門照射であり、症例毎の処方線量の差異は5%未満であった。また、腹部においてMU計算の差異が5%を超える症例には、腸管ガスの移動を認め、撮影時の臓器移動を正確に反映している可能性が示唆された(図5)。

位置照合用CBCTを用いたIGRTでは、セットアップの再現だけでなく、治療期間中の解剖学的変化の評価および適応放射線治療への応用が期待される。しかしながら、特に胸部の肺に関しては、治療計画用CTと同様の画像が得られるようにCBCTのアーチファクトやノイズを低減させる撮影技術や画像処理技術の開発が望まれる。

表3 治療計画用CTとCBCTによるMU計算に関する Bland-Altman 解析

治療部位	差分(%) 平均±SD	95%一致限界
頭部(31門)	-0.2±0.7	-1.4, 1.1
頸部(23門)	-0.4±1.1	-2.5, 1.5
胸部(26門)	-1.3±2.0	-5.3, 2.7
腹部(37門)	-0.4±1.9	-4.0, 3.3
骨盤(36門)	0.5±1.4	-2.3, 3.3

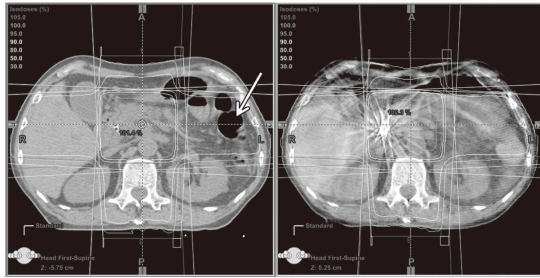


図5 体内の臓器移動として、腸管ガスの変化が観察される。

(5) 今後の展望

本研究では脳腫瘍の腫瘍体積として、膠芽腫の術後放射線治療を検討した。他部位の腫瘍に対しても、腫瘍体積評価のための画像所見を確認する必要がある。画像診断の進歩に併せて、評価法には改良を加えていく予定である。さらに、予備的輪郭描出システムの応用によって、診断時あるいは手術や放射線治療の適応を検討する時など、画像診断の様々な機会に腫瘍体積を診断画像上に記録することができ、腫瘍体積評価のダブルチェックが容易となる。

位置照合用 CBCT を用いた IGRT では、セットアップの再現だけでなく、治療期間中の解剖学的変化を評価可能である。CBCT のアーチファクトやノイズを低減することによって、線量計算も実現すると考えられる。

位置照合用 CBCT 上への予備的輪郭描出の転写によって、治療計画（照射範囲の決定、線量分布計算）から実際の照射に至る連続的・効率的な適応放射線治療が治療用寝台上で実現する。(図6)。

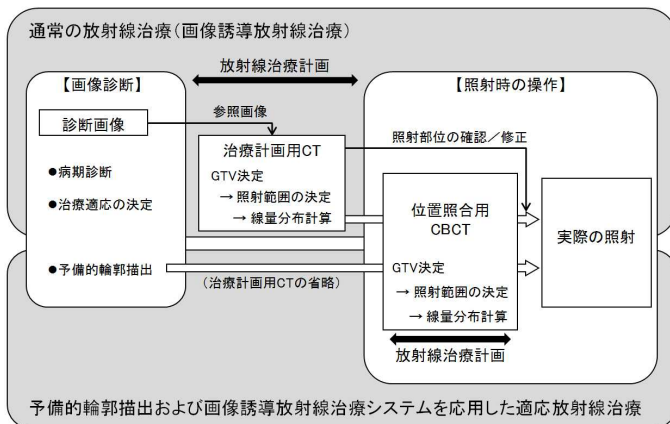


図6 適応放射線治療の概念図

(6) まとめ

- ① 症例毎に放射線治療に適した腫瘍体積を評価する必要がある。
- ② 予備的輪郭描出システムによって、腫

瘍体積を診断画像上に記録することができ、治療計画用 CT を撮像する前に十分な検討やダブルチェックの機会を得るものと期待される。

- ③ 放射線治療期間中の体型変化を確認し、線量分布が変化する危険性を明らかにした。体型変化に合わせて治療計画を変更する必要性が示唆された。
- ④ 位置照合用 CBCT を用いた放射線治療計画の可能性が示唆され、照射毎の体位だけでなく体内の臓器移動に対応した線量計算が期待される。
- ⑤ 予備的輪郭描出システムおよび位置照合用 CBCT を用いた放射線治療計画を組み合わせることによって、照射毎の体位だけでなく体内の臓器移動や経時的变化にも対応した適応放射線治療が実現するものと考えられる。

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 11 件)

- ① Hideo Nakamura, Ryuji Murakami, Toshinori Hirai, Mika Kitajima, Yasuyuki Yamashita. Can MRI-derived factors predict the survival in glioblastoma patients treated with postoperative chemoradiation therapy? Acta Radiol、査読有、2013; 54(2): 214-220
DOI: 10.1258/ar.2012.120525
- ② Keiko Teshima, Ryuji Murakami, Ryoji Yoshida, Hideki Nakayama, Akimitsu Hiraki, Toshinori Hirai, Yuji Nakaguchi, Naoko Tsujita, Etsushi Tomitaka, Mitsuhiro Furusawa, Yasuyuki Yamashita, Masanori Shinohara. Histopathological changes in parotid and submandibular glands of patients treated with preoperative chemoradiation therapy for oral cancer. J Radiat Res、査読有、2012; 53(3): 492-496
DOI: 10.1269/jrr.11115
- ③ Ryo Toya, Ryuji Murakami, Kuniyuki Tashiro, Morikatsu Yoshida, Fumi Sakamoto, Koichi Kawanaka, Shinya Shiraishi, Yuji Nakaguchi, Naoko Tsujita, Natsuo Oya, Seiji Tomiguchi, Yasuyuki Yamashita. FDG-PET/CT-based Gross Tumor Volume Contouring for Radiation Therapy Planning: An Experimental Phantom Study. J Radiat Res、査読有、2012; 53(2): 338-341
DOI: 10.1269/jrr.10183

- ④ Ryuji Murakami, Toshinori Hirai, Ryo Toya, Hideo Nakamura, Yasuyuki Yamashita. Double reading for gross tumor volume assessment in radiotherapy planning. *Journal of Solid Tumors*, 査読有、2012; 2(4): 38-43
DOI: 10.5430/jst.v2n4p38
- ⑤ Ryuji Murakami, Toshinori Hirai, Hideo Nakamura, Mitsuhiro Furusawa, Yuji Nakaguchi, Hiroyuki Uetani, Mika Kitajima, Yasuyuki Yamashita. Recurrence patterns of glioblastoma treated with postoperative radiation therapy: Relationship between extent of resection and progression-free interval. *Jpn J Radiol*, 査読有、2012; 30(3): 193-197
DOI: 10.1007/s11604-011-0031-x
- ⑥ 丸山雅人、村上龍次、中口裕二、笥 清孝、竹永枝里子、辻田直子、大村祐貴、高田橋司、横尾崇幸、斉藤哲雄、松山知彦. 位置照合用 cone-beam CT を応用した適応放射線治療の検討 *日本放射線技術学会雑誌*, 査読有、2012; 68(2): 162-168
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22382623>
- ⑦ 中口裕二、村上龍次、丸山雅人、笥 清孝、永末 望、荒木不次男. 6 軸カウチの線量補正に関する検討. *日本放射線技術学会雑誌*, 査読有、2011; 67(12): 1592-1597
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22186205>
- ⑧ 辻田直子、山口沙希、村上龍次、服部隆史、丸山雅人、中口裕二、笥 清孝、斉藤哲雄、手島慶子. 通常照射法におけるセットアップエラーおよび体型変化が線量分布に及ぼす影響についての検討. *日本放射線技術学会雑誌*, 査読有、2011; 67(12): 1559-1564
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22186201>
- ⑨ Etsushi Tomitaka, Ryuji Murakami, Keiko Teshima, Tomoko Nomura, Yuji Nakaguchi, Hideki Nakayama, Mika Kitajima, Toshinori Hirai, Yushi Araki, Masanori Shinohara, Yasuyuki Yamashita. Longitudinal Changes over 2 Years in Parotid Glands of Patients Treated with Preoperative 30-Gy Irradiation for Oral Cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 査読有、2011; 41(4): 503-507
DOI: 10.1093/jjco/hyq236
- ⑩ Tomoko Nomura, Ryuji Murakami, Ryo Toya, Keiko Teshima, Aya Nakahara, Toshinori Hirai, Akimitsu Hiraki, Hideki Nakayama, Yoshiyasu Yoshitake, Kazutoshi Ohta, Obayashi Takehisa, Yasuyuki Yamashita,

Natsuo Oya, Masanori Shinohara. Phase II study of preoperative concurrent chemoradiation therapy with S-1 in patients with T4 oral squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 査読有、2010; 76(5): 1347-1352
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.055

- ⑪ 堀 大輔、桂川茂彦、村上龍次、平井俊範. 放射線治療計画のための頭部 MR 画像における膠芽腫の半自動描出. *日本放射線技術学会雑誌*, 査読有、2010; 66(4): 353-362
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625222>

[学会発表] (計 3 件)

- ① Ryuji Murakami. Clinical nodal staging and clinical target volume for preoperative concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced oral cancer. 第 54 回米国放射線腫瘍学会 (ASTRO 2012) 2012 年 10 月 28 日～10 月 31 日、ボストン (米国)
- ② Ryuji Murakami. Can MRI-derived factors predict survival in patients with glioblastoma multiforme? 第 53 回米国放射線腫瘍学会 (ASTRO 2011) 2011 年 10 月 2 日～10 月 6 日、マイアミ (米国)
- ③ Ryuji Murakami. Recurrence patterns of glioblastomas treated with postoperative radiation therapy: Relationship between extent of resection and progression-free interval. 第 52 回米国放射線腫瘍学会 (ASTRO 2010) 2010 年 10 月 31 日～11 月 4 日、サンディエゴ (米国)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村上 龍次 (MURAKAMI RYUJI)
熊本大学・生命科学研究部・教授
研究者番号: 90295147

(2) 連携研究者

平井 俊範 (HIRAI TOSHINORI)
熊本大学・生命科学研究部・准教授
研究者番号: 40274724

桂川 茂彦 (KATSURAGAWA SHIGEHICO)
熊本大学・生命科学研究部・教授
研究者番号: 60021630
(2010 年度)