

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 2 4 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2010～2011
 課題番号：22791176
 研究課題名（和文）経時的線量最適化に向けた治療中のコーンビーム CT 画像による線量計算システムの開発
 研究課題名（英文）Dose calculation system using in-treatment cone-beam CT for adaptive radiation therapy
 研究代表者 芳賀 昭弘（HAGA AKIHIRO）
 東京大学・医学部附属病院・助教
 研究者番号：30448021

研究成果の概要（和文）：本研究では、回転型強度変調放射線治療（Volumetric Modulated Arc Therapy; VMAT）中に診断用 kV コーンビーム照射を行なうことにより、放射線治療中の動きや治療期間における患部の経時的変化に対応した治療部位の 4 次元コーンビーム CT（4D CBCT）画像の再構成を実現した。治療計画に使用したヘリカル CT と治療中に取得した CBCT を使用し、Deformable Image Registration 法を用いることで積算投与線量評価を可能とするシステムを構築した。また、CBCT 撮影に伴う被ばく線量計算手法の確立、膨大となる画像処理計算の自動化を行なった。

研究成果の概要（英文）：In this research, I developed a four dimensional (4D) cone-beam CT (CBCT) during course of treatment and during treatment by using linac-mounted diagnostic kV X-ray, which corresponds to time-dependent variation of the irradiated sites. With the 4D CBCT, I established the system to verify a cumulative dose distribution in a patient by introducing non-rigid registration (deformable image registration). Through this study, the method to estimate an irradiation accompanied by CBCT imaging and the image processing automation were developed.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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：強度変調放射線治療・VMAT・コーンビーム CT・Deformable registration・高精度放射線治療・経時的最適化・Adaptive radiotherapy・臓器の動き

1. 研究開始当初の背景

がん治療における放射線治療の発展は目覚ましく、近年では放射線量分布を変調させる手法、いわゆる強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy; IMRT）が広く普及してきた。IMRT では放射

線強度分布を実際に変調させるためにマルチリーフコリメータ（Multi-leaf collimator; MLC）や補償フィルタを用いる必要があるため放射線の無駄撃ちが多くなり、その分治療時間は長引くという問題がある。また、放射線治療を実施するために現在では患者へ与える放

放射線量分布を CT 画像上でシミュレーションを行なっているが、実際の治療の状態、日々の臓器の位置や腫瘍形状の変化には全く対応できず、時間軸に沿って最適化された治療は実現されていない。

従来の IMRT の問題点を解決する有効な手法として注目されているのが、回転型強度変調放射線治療 VMAT である。VMAT は放射線射出部分（ガントリ）を連続回転させ、角度ごとの放射線強度を逆計算手法により最適化する方法である。その際 MLC の形状もまた角度ごとに腫瘍の形に適した形状に作る。このため放射線の無駄打ちも少なく、連続回転照射によって治療時間が従来の IMRT に比べ大幅に短縮される (A. Haga *et al.*, *Acta Oncologica*, 48, (2009) p1193-1197)。本研究開始当初、VMAT は世界最先端放射線治療技術であり、日本では当施設を含め数施設のみが実施可能であった。VMAT の特徴の 1 つである連続的な回転照射を利用し、VMAT 治療中に治療用 MV 放射線と直交軸に設置された診断用 kV エックス線を同時に曝射し、コーンビーム CT (CBCT) 画像を取得する方式を提案、治療前後における CBCT との比較により体内臓器の移動量を定量化できることを 2008 年時に世界的に初めて示した。(K. Nakagawa *et al.*, *Radiotherapy and Oncology*, 90, (2009) p422-423 and *Acta Oncologica*, 48, (2009) p1206-1208)。しかしながら、VMAT 治療では回転速度が変調するために市販システムでは CBCT 取得を失敗することがあった。また治療中の周期的な呼吸運動に対応した CBCT は取得できていなかった。

2. 研究の目的

上記背景の下、はじめに、治療中の CBCT 画像を確実に取得できるように CBCT 再構成法を独自に構築した。体幹部の CBCT では、射影画像から呼吸信号を取得することで 4D CBCT の再構成法の構築を目的とした。同時に CBCT による被ばく線量計算手法の確立を目指した。

VMAT 中の CBCT 再構成画像と実際に治療を行なった際に記録した照射情報を用いて治療毎の線量分布を計算することが実現可能となる。本研究では、実際の装置の照射動作や治療の状態、日々の臓器の位置や腫瘍形状の変化が考慮された積算投与線量量評価を行なうことを目的とした。

3. 研究の方法

本研究の目的を達成するため、以下の 6 つの研究を進めた。

(1) CBCT 再構成法の確立とシステム開発

VMAT 治療中の回転速度変調によって市販システムによる CT 撮影は行えないが、kV-エックス線の連続曝射は可能である。したがって、VMAT 治療中に kV-エックス線による

射影像と対応する照射角度のデータを取得し、Filtered back projection 法による CBCT 再構成アルゴリズムを開発した。高精度放射線治療患者の治療毎の全てのデータを短時間で取得できるよう、Graphic processing unit (GPU) を用いたアルゴリズムの高速化を計った。kV-エックス線射影像をワークステーションへ転送するだけで、CBCT 画像の生成、Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM) 形式への変換、治療計画装置（線量計算シミュレータ）への転送する一連の自動システムを開発した。

(2) 4D CBCT 再構成への拡張

体幹部における kV-エックス線の連続的な射影像には、呼吸の周期的な動きに関する情報が含まれている。射影画像の一部に関心領域 (Region Of Interest; ROI) として切り取り、隣り合う射影画像間で ROI 間の正規化相互相関を取ることで呼吸信号を取得し、射影画像を 4 つの呼吸位相に分けてそれぞれで CBCT を再構成する手法を提案・開発した。

(3) CBCT 撮影による被ばく線量

CBCT を取得するためには、治療ビームとは異なる診断用の kV エックス線による余分な曝射が必要となる。高精度な治療を保つためには CBCT の取得は不可欠である一方、その被ばく量を定量しておくことは極めて大切である。本研究では、モンテカルロコード EGS5 を利用し、10keV から 100keV まで 10keV 毎の X 線の散乱カーネルを計算し、市販治療計画装置 Pinnacle において CBCT による被ばく線量計算手法を開発した。kV エックス線のプロファイル及び深部線量比とガラス線量計による絶対線量計測により、Pinnacle 上で正確に被ばく線量分布の描出を行なうことを可能とした。

(4) CBCT 画像上での線量計算

CT の画素値 (CT 値) は、理想的には利用したエックス線エネルギーの物質に対する減弱係数に比例するが、散乱やビームハードニング等の効果により必ずしも減弱係数には一致しない。とりわけ CBCT はファンビームエックス線を用いた CT に比べ散乱成分が強くなり、正確な減弱係数を得ることができない。また検出器の応答における Ghosting などによってアーチファクトが見られることがある。こうした点は CBCT 上で線量計算における誤差の要因となる。本研究ではコーンビーム中心から同心円に広がるフィルタ関数を導入することで CBCT のアーチファクトを軽減させるとともに、同患者で撮影されているヘリカル CT の CT 値と CBCT の CT 値の組織毎の対応付けを行なうことで CBCT 画像の CT 値を密度分布に変換する方法を採用した。

(5) 治療中のログデータによる線量再計算 患者への実際の治療の間に、照射強度や

MLC の動作等の治療装置パラメータがどのような値をとっていたのかをログ解析し、治療毎に実際に投与された線量分布を評価するシステムを開発した。ログの取得ソフトウェアにはエレクタ社の iCOM を使用した。ログ解析ソフトおよび市販治療計画装置へのビームデータ形式変換ソフトは本研究にて開発した。市販治療計画装置には Pinnacle を用いた。

(6) Deformable Image Registration 法による積算線量評価システムの開発

治療期間中もしくは治療中に取得した時間軸に沿った複数の CBCT 上で治療計画の照射ビーム（もしくは治療装置のログから構成されたビーム）をシミュレーションすることができたとしても、それぞれのシミュレーション結果を単純に積算することはできない。これは日々の CBCT で再構成される画像が各々一致していないため、それぞれがどの場所が同じ臓器、組織、細胞を与えているのかを知る必要があるからである。本研究では治療計画用のヘリカル CT をリファレンス画像とし、そのボクセルが日々の CBCT のどの位置に移動しているのかを Deformable Image Registration により同定し、得られた変形ベクトルから線量分布の積算を行なった。Deformable Image Registration には Image Tool Kit (ITK) を使用し、一致度の指標（オブジェクト関数）には相互情報量を採用した。頭頸部がんを対象に 35 回治療の CBCT と治療開始 10 日前と治療開始 17 日後に撮影したヘリカル CT との間の Deformable Image Registration による腫瘍及び耳下腺の体積変化を見積もった。また積算線量計算を求め、Dose-Volume Histogram (DVH) の比較を行った。

4. 研究成果

本研究では、上記研究を遂行することにより以下の成果が得られた。

(1) CBCT 再構成法の確立とシステム開発

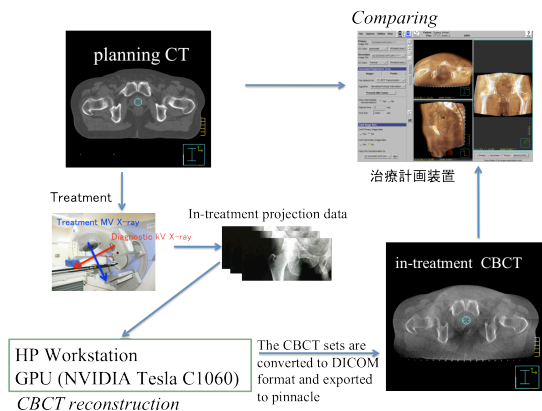
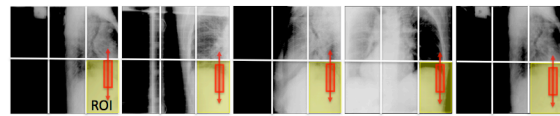


図 1 治療同時 CBCT 再構成システムの概要

図 1 に治療同時 CBCT 再構成システムの概

要を示す。このシステムは治療中に取得した射影画像 (Projection data) から GPU を用いて CT の再構成を行い、DICOM 形式に変換後、治療計画装置に転送・比較できる包括的なシステムとなっている。射影画像をワークステーションへコピーした後、治療計画装置への転送までを自動化したことにより、治療計画用 CT (Planning CT) との比較が簡便となった。このシステムを用い、前立腺がん患者及び肺癌患者合わせて 1500 を超える CBCT を治療計画装置に転送し、計画との比較をおこなった。

(2) 4D CBCT 再構成への拡張



隣り合う射影像の限られた領域 (ROI) において正規化相互相関を取ることで呼吸による移動量を算出する。

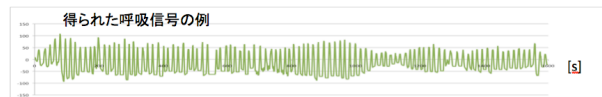
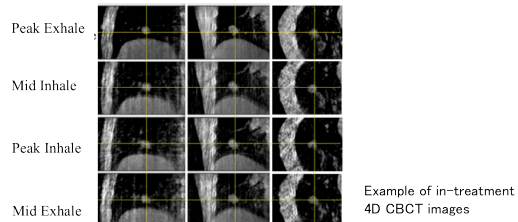


図 2 画像ベースの呼吸信号認識

呼吸による周期的な運動に対する 4D CBCT の再構成のために、呼吸を複数の位相に分割する必要がある。本研究では図 2 に示される画像ベースの呼吸信号認識を用い、4 つの位相に分割して 4D CBCT の再構成を行なった。その典型的な例を図 3 に示す。

図 3 治療中の 4D CBCT の例



この方法により、世界で初めて治療中の 4D CBCT を取得することができた。(1) で確立したシステムを用いて、治療中の呼吸性運動に対する治療効果の検証が可能となった。

(3) CBCT 撮影による被ばく線量

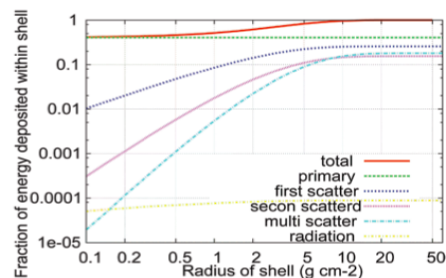


図4 治療計画装置 Pinnacle に用いた低エネルギーカーネル

市販治療計画装置である Pinnacle は高エネルギー用の線量計算機である。kV エックス線による線量計算に拡張するために図4に示されるようなカーネルを EGSnrc により求め、Pinnacle に導入した。電離箱線量計により計測した深部線量百分率 (Percent Depth Dose; PDD) 及び軸外線量比 (Off Center Ratio; OCR) と、Pinnacle で計算された結果の比較を図5の左に示した。非常に良く一致していることがわかる。このようにモデル化された系により実際の CBCT 撮影によって被ばくする患者の線量分布の例を図5の右に示した。

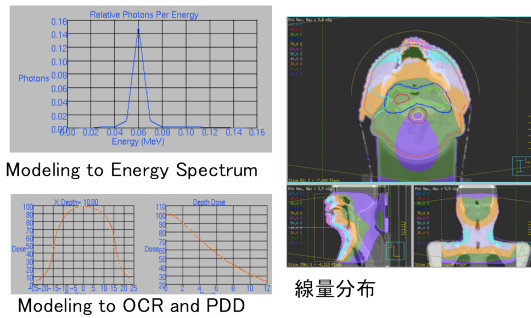


図5左; Pinnacle における kV-エックス線のスペクトルと OCR 及び PDD
右; CBCT による被ばく線量分布の例

本研究により治療前の位置照合や治療中に撮影する CBCT の線量分布を加味した治療計画の作成が可能となった。

(4) CBCT 画像上での線量計算

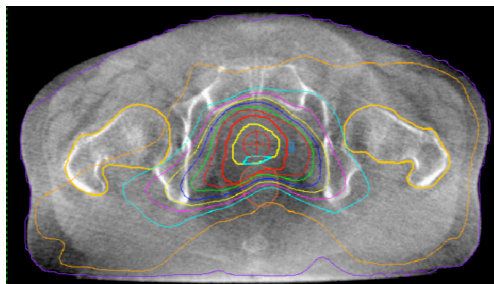


図6 治療中に撮影された CBCT 上での線量分布

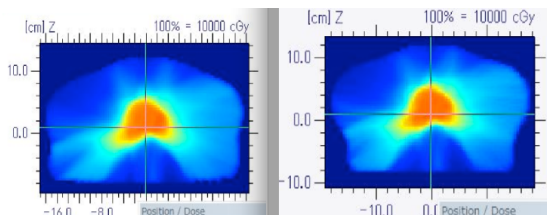


図7左; 治療計画用 CT 上での線量分布
右; 治療中に撮影された CBCT 上での線量分布

布

図6に治療中に撮影された CBCT における線量分布結果を示す。CBCT には Ghosting および散乱エックス線によるアーチファクトがなお見られるが、線量計算には大きく影響を及ぼさないことがわかった。図7には治療計画 CT における計算結果との比較を示した。両者の差はアイソセンターで 2%程度であった。以上より、CBCT による線量計算が可能となった。

(5) 治療中のログデータによる線量再計算

治療中に取得したログデータを治療計画装置に入力し、同じ CT 画像を用いて線量分布を再構成した。治療毎に再構成された分布は積算され、治療計画の線量分布と比較した。図8には治療計画における線量分布と、治療10回分のログデータから再構成された線量分布の差を示した。以上より、治療中のログデータを用いて線量の再計算が可能となった。

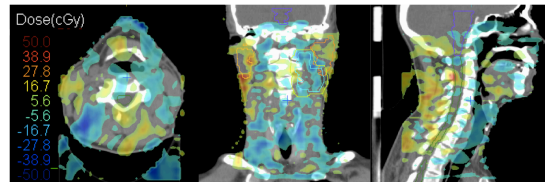


図8 頭頸部がんにおける VMAT 治療の計画とログデータから再構成された10回分の積算との比較 (線量分布)

(6) Deformable Image Registration 法による積算線量評価システムの開発

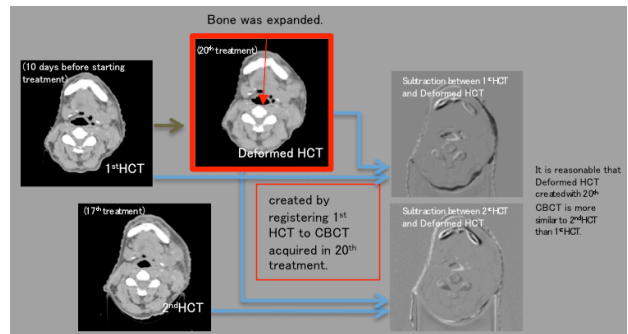


図9 治療計画時のヘリカル CT (1stHCT) と治療開始17日後のヘリカル CT (2ndHCT)、及び20日後の治療中 CBCT に対し Deformable image registration された CT (Deformed HCT; 赤). 右はそれぞれの差分画像

図9に示すとおり、治療の進行に従って体型や腫瘍サイズの変化が生じる。治療計画時のヘリカル CT (1stHCT) において同定された腫瘍体積 (Gross tumor volume; GTV)、耳下腺 (Parotid gland) が、CBCT に Deformable registration されたことによる

体積変化がいかほどであったかを示したのが図10である。GTVや耳下腺のサイズが日ごとに変化していく様が見える。図10には治療開始17日後のヘリカルCT(2ndHCT)において独立に同定されたGTVと耳下腺のサイズがプロットされている。Deformable registrationの結果との違いが見られるものの、その傾向は一致している。図11には全治療の積算線量分布により得られたDHVを示した。このように治療中の体型変化、腫瘍や臓器の変形は放射線治療の精度に大きく影響を与えていることが示された。

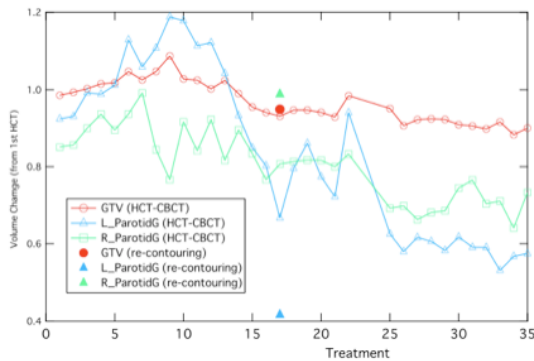
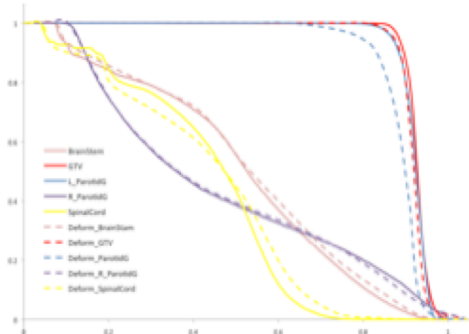


図 10 CBCT と Deformable Image



Registraionから得られたGTVと耳下腺の体積変化

図 11 治療計画(点線)と Deformable Image Registraionから得られた積算線量結果(実線)

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 14 件)

- ①. S. Kida, et al. (Corresponding Author; A. Haga), In-treatment 4D cone-beam CT with image-based respiratory phase recognition. Radiological Physics and Technology, to be published. DOI 10.1007/s12194-012-0146-73. 査読あり.
- ②. H. Yamashita, K. Ohkuma, K. Tada, K. Shiraishi, W. Takahashi, S. Shibata, A.

Sakumi, N. Saotome, A. Haga, et al., Four-dimensional measurement of the displacement of internal fiducial and skin markers during 320-multislice computed tomography scanning of breast cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, to be published. 査読あり.

- ③. A. Sakumi, K. Shiraishi, T. Onoe, K. Yamamoto, A. Haga, et al., Single-Arc Volumetric Modulated Arc Therapy Planning for Left Breast Cancer and Regional Nodes. J. Radiat. Res. 2;53(1) 2012. p151-3. 査読あり.
- ④. H. Yamashita, K. Nakagawa, K. Okuma, A. Sakumi, A. Haga, et al., Correlation between bladder volume and irradiated dose of small bowel in CT-based planning of intracavitary brachytherapy for cervical cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. 2012. 査読あり.
- ⑤. S. Kida, et al. (Corresponding Author; A. Haga). 4D-CBCT reconstruction using MV portal imaging during volumetric modulated arc therapy. Radiotherapy and Oncology 100, 2011, p380-385. 査読あり.
- ⑥. 伊藤広貴、越塚誠一、芳賀昭弘、中川恵一、呼吸および吸気時 CT 画像に基づく胸郭運動モデルの構築. Medical Imaging Technology, Vol.29, No.4, p.208-214, 2011. 査読あり.
- ⑦. 今江禄一、芳賀昭弘、中川恵一、他. 320列CT装置を用いた肺定位放射線治療における標的の軌跡解析. 日本放射線技術学会, 67(3), 202-211. 2011. 査読あり.
- ⑧. A. Sakumi, A. Haga, et al., First In-situ Dose Calculation Using In-treatment Kilovoltage Cone-beam CT and In-treatment Linac Parameters during Volumetric Modulated Arc Therapy. Journal of Radiation Research, 52, 2011, 536-537. 査読あり.
- ⑨. K. Nakagawa, S. Kida, A. Haga, et al., Cone Beam Computed Tomography Data Acquisition during VMAT Delivery with Subsequent Respiratory Phase Sorting Based on Projection Image Cross-correlation. Journal of Radiation Research, 52, 2011, 112-113. 査読あり.
- ⑩. H. Yamashita, S. Kida, A. Sakumi, A. Haga, et al., Four-Dimensional Measurement of the Displacement of Internal Fiducial Markers During 320-Multislice Computed Tomography Scanning of Thoracic Esophageal Cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, Vol. 79, 588-595, 2011. 査読あり.
- ⑪. H. Yamashita, K.S. Shibata, A. Okuma, A. Haga, et al., Prescreening based on the presence of CT-scan abnormalities and biomarkers (KL-6 and SP-D) may reduce

severe radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy. Radiation and Oncology 2010 May 9;5(1):32. 査読あり.

- ⑫. 伊藤広貴, 越塚誠一, 志野亮作, 芳賀昭弘 他. 放射線治療のための粒子法シミュレーションに基づく胸部 Simulation-based 4DCT の構成, Medical Imaging Technology, Vol.28, No.4, 2010, p.229-236. 査読あり.
- ⑬. 伊藤広貴, 越塚誠一, 中川恵一, 芳賀昭弘. 胸式呼吸と心拍動による肺野変形の Axial 面における粒子法シミュレーション. 日本シミュレーション学会論文誌, Vol.2, No.3, 2010, p.93-10. 査読あり.
- ⑭. H. Yamashita, A. Haga, et al., Patient setup error and day-to-day esophageal motion error analyzed by cone-beam computed tomography in radiation therapy. Acta Oncologica, 49, 2010, 485-490. 査読あり.

〔学会発表〕 (計 9 件)

- ①. A. Haga. Four Dimensional Cone-Beam CT and VMAT. Second International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique, Kyoto, Japan. 2012 年 2 月 17 日. (招待講演)
- ②. A. Haga. Lung SBRT using VMAT and in-treatment KV & MV cone beam CT imaging. Symposium for Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Liver, Lung & Spine Tumour, New Delhi, India. 2012 年 1 月 30 日. (招待講演)
- ③. A. Haga, S. Kida, N. Saotome, et al. Novel verification method using in-treatment 4D CBCT. The 6th JKMP and the 11th AOCMP Meeting, Fukuoka, Japan. 2011 年 10 月 1 日.
- ④. 芳賀昭弘. 強度変調放射線治療の品質管理. 日本医学物理学会品質管理講習会 福岡. 2011 年 9 月 27 日. (招待講演)
- ⑤. A. Haga, et al., VMAT with MONACO, the novel TPS: Present status and future application. ESTRO2011, London, England, 2011 年 5 月 9 日.
- ⑥. 芳賀昭弘. 最新 X 線治療～経時的最適化放射線治療放射線によるがん治療・診断の最前線を探る (シンポジウム), 東京, 2010 年 12 月 27 日.
- ⑦. 芳賀昭弘. 放射線治療の高精度化が臨床に与える影響 Joint Symposium in JASTRO meeting, 舞浜, 千葉 2010 年 11 月 15 日.
- ⑧. A. Haga, et al.,

Tracking Volume Change during IMRT treatment using non-rigid registration. ESTRO2010, Barcelona, Spain, 2010 年 9 月 6 日.

- ⑨. A. Haga, et al., Comparison of treatment planning systems in Elekta Volumetric Modulated Arc Therapy (Elekta VMAT) - prostate cancer study. AAPM2010, Philadelphia, America, 2010 年 8 月 1 日.

〔図書〕 (計 3 件)

- ①. 芳賀昭弘他多数 放射線治療と医学物理の理工学 養賢堂 (出版予定)
- ②. 中川恵一、芳賀昭弘他 病院と患者のための放射線治療 産業科学株式会社 2012 年 p23-28, p134-p137, p139
- ③. 中川恵一、芳賀昭弘他多数 インナービジョン 2011 年 3 月号放射線治療最前線 p6-p7, p46-p48

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.u-tokyo-rad.jp/works/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

芳賀 昭弘 (HAGA AKIHIRO)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 30448021