

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791261

研究課題名(和文) 相互作用放射線治療を志向した四次元動体追跡 CT 技術の開発

研究課題名(英文) Development of the real-time four-dimensional cone beam CT reconstruction technique for interactive radiotherapy

研究代表者

高尾 聖心 (Takao, Seishin)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：10614216

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000 円、(間接経費) 960,000 円

研究成果の概要(和文)：四次元動体追跡コーンビームCT(CBCT)撮影技術の開発を実施した。体内の動きの三次元データに基づいてCBCT撮影時の投影画像の角度分布を解析し、四次元動体追跡再構成の実現性を検証した。また、CBCT撮影試験装置を用いて金マーカーを埋入した動体ファントムの二軸CBCT撮影試験および四次元再構成を実施した。位相区分のない全位相再構成画像と本手法による四次元再構成画像をそれぞれ作成し、四次元再構成の有効性及び画質について評価した。また、本四次元CBCT再構成の更なる有効性検証のため、放射線治療中の腫瘍の長周期・非周期的な運動(ベースラインシフト)の詳細な解析を並行して実施した。

研究成果の概要(英文)：We have proposed a novel method for four-dimensional (4D) cone-beam computed tomography (CBCT) reconstruction with real-time tumor tracking technique. In the real-time tumor tracking, a fiducial marker inserted near the tumor is detected in the orthogonal fluoroscopic images. The three-dimensional position of the marker is calculated every 33 msec with an accuracy of 1 mm. According to the position of the marker, projection images can be classified into some phases. Four dimensional CBCT reconstruction is therefore available in each phase. Feasibility of the 4D CBCT reconstruction was evaluated through the experience using the testing machine, which has the same imaging devices in the proton therapy system in Hokkaido University Hospital. Additionally, characteristics of intrafractional baseline shift of tumor motion were analyzed to investigate efficacy of the 4D CBCT reconstruction method. Through the study, the feasibility and efficacy of the 4D CBCT reconstruction was confirmed.

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 コーンビームCT 四次元再構成

### 1. 研究開始当初の背景

北海道大学で開発・実用化された動体追跡技術により、動く腫瘍に対する正確な放射線治療が可能となった。しかし、動体追跡技術を以てしても、得られる情報は腫瘍の近傍に埋入されたマーカー等の代表点の三次元位置であり、依然として腫瘍の縮小や体内組織の形状変化に対してはほとんど配慮がなされていない。放射線治療は通常数週間に渡って継続して行われるため、治療期間中の体重変化や治療効果としての腫瘍の縮小によって組織の形状および幾何学的配置は治療計画時とは異なっていると考えるのが自然であるが、現行の放射線治療ではこの違いが考慮されていない。

放射線治療における体内組織の三次元位置・形状の把握には、治療機の回転照射装置（ガントリー）に搭載された撮像系を用いたコーンビーム CT (CBCT) 撮影が有効である。CBCT はその性質上、再構成に必要な投影画像の取得に数十秒を要するため、動きの大きな部位ではモーションアーチファクトにより画質が著しく低下することが知られている。この対策として、動きの位相に応じて投影画像を区分し、位相別に CBCT 画像を再構成する四次元 CBCT 技術が提案されている。従来の四次元 CBCT は主に胸部を対象とし、その多くは横隔膜の呼吸性移動を位相区分の指標としているが、横隔膜の投影画像からは正確な動きの検出が困難である。また、肝臓等の腹部の蠕動による動きを伴う部位に対しては適用が不可能であるという課題がある。

### 2. 研究の目的

上記の課題を解決するためには、四次元再構成手法と動体追跡技術を組み合わせ、真の三次元位置情報に基づく四次元再構成を行うことが有効である。本研究では、動体追跡四次元 CBCT 再構成法の開発を目的とし、腫瘍の体内の動きの解析に基づく実現可能性の検討、CBCT 撮影試験装置を用いた試験撮影および四次元再構成手法の実証検証、また、非規則的に運動する部位に対する本手法の有効性を明らかにするため、体内の非周期・長周期の運動（ベースラインシフト）の詳細な解析を実施した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 四次元 CBCT 再構成実現可能性評価

マーカーの三次元座標に基づく四次元 CBCT 再構成の実現可能性を検証するため、静止した人体ファントムを撮影した投影画像を体動があったと仮定した場合の位相区分に従って分類し、位相別再構成を行った。始めに、金マーカーの呼吸性移動に基づく位相分割を行った。肺癌に対する動体追跡放射線治療を施行された患者を対象とし、ある一方向の動きに注目してその振幅を  $n$  の位相に区分した。位相分割においては、マーカー座標の平均位置 ( $m$ ) と標準偏差 ( $\sigma$ ) を用いて

$m \pm \sigma$  の範囲を  $n$  等分することで位相を分割した。また、 $\pm \sigma$  の範囲を超えた値は 1 番目および  $n$  番目の区分に含まれるものとした。本検討の対象としたマーカーの動きの一例を図 1 および図 2 に示す。図 1 は矢状面、前額面、水平面に投影したマーカーの軌跡であり、各投影図の中心が平均位置、赤線は  $\pm \sigma$  の範囲を表す。図 2 は前後方向のマーカーの動きの波形である。

先述の位相区分に従って人体胸部ファントムを撮影した投影データを分類し、各々の区分において再構成を行った。撮影は動体追跡法の同時併用を想定して互いに直交する二対の透視撮像系で同時になされるものとし、撮影条件として 360 度回転、回転速度 1.0 rpm、フレームレート 15 Hz を仮定した。投影データの総数は 1800 となった。また、位相分割は 5 分割とした。

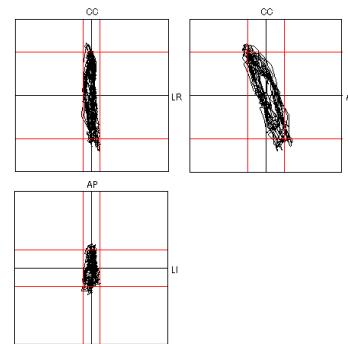


図 1 マーカー軌跡の投影図

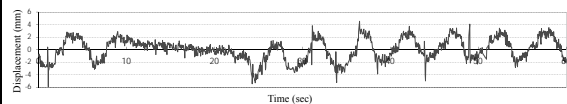


図 2 マーカーの動きの波形（前後方向）

#### (2) CBCT 検証撮影試験

本四次元再構成手法の実証検証のため、実際の CBCT 撮影装置と等しい機器配置の試験装置を用いて検証試験を実施した。撮影装置は、動体追跡機能および CBCT 撮影機能を有する北海道大学病院陽子線治療センターの陽子線治療装置を想定した。X 線管球および二次元検出器 (Flat panel detector; FPD) からなる二対の撮像系は互いに直交し、いずれも装置の回転中心 (アイソセンタ) が画像中心となるように配置される。X 線管球と FPD の距離は約 2.1 m である。FPD の有感領域は 30 cm × 30 cm であり、本配置における CBCT 撮影時の照射野 (Field of view; FOV) は直径 20 cm となる。装置の回転速度は最大 1.0 rpm、撮影フレームレートは最大 30 Hz である。

本 CBCT 撮影試験装置を用いて動体追跡四次元 CBCT 再構成法の実証検証を行った。撮影のセットアップを図 3 に示す。人体胸部ファントム中に直径 1.5 mm の金マーカーを留置し、動体プラットフォームを用いて体軸方向に駆動した状態で CBCT 撮影を行った。ファントムの動きのパターンは正弦波形 ( $\sin^4$  波形) および体内マーカーの動きの実波形と

した。動きのパラメータと撮影条件、および画質の関係を明らかにすることを目的とし、正弦波形においては振幅 10 mm および 20 mm、周期については 2 秒から 8 秒までの 4 通りの動きのパターンで試験を行った。また、撮影条件は撮影フレームレート：15 Hz、管電圧：100 kVp、管電流：80 mA、曝射時間：10 msec と固定し、回転速度のみを二段階に変化させることで動きと撮影の周期の関係を調査した。

マーカーの三次元座標は撮影された 2 方向の透視画像から算出した。各々の撮像系における X 線の線源と撮影された画像上のマーカー位置を結ぶ二線分の共通垂線の中点をマーカーの三次元座標とした。本検証では、投影画像からのマーカー認識、三次元座標算出、および位相分割再構成の実施可能性を評価した。



図3 CBCT撮影試験装置および動体ファントムを用いた四次元CBCT撮影検証試験

### (3) 肺癌の非周期・長周期運動解析

本提案の四次元CBCT再構成の有効性を検証するため、肺癌における腫瘍の非周期・長周期運動（ベースラインシフト）の発生頻度およびその量の解析を行った。対象は北海道大学病院にて、動体追跡治療法を使用して施行された肺癌定位放射線治療の患者 68 名とした。のべ治療回数（治療日数）は 340 回であり、そのうち治療中に追跡マーカーが変更された 5 例を除く 335 例を解析の対象とした。肺の部位毎の運動様態の違いを解析するため、マーカーをその埋入位置に応じて上中下、左右、および前後に区分した。解析対象としたマーカー数は、上中下部が順に 123、170、42、左右は 138 および 197、前後は 146 および 189 であった。動体追跡治療では一般に呼吸位置を照射位置とし、ゲート幅として  $\pm 2$  mm が設定される。治療中のマーカー位置は放射線腫瘍医あるいは医学物理士によってリアルタイムで監視され、2 mm 以上の呼吸位置のずれが検知されると治療が一時中断される。本研究ではこれをベースラインシフトの発生と定義した。ベースラインシフトが発生した場合、治療寝台（カウチ）の位置を並進 3 方向に補正することによってずれ量が補償される。そのためカウチ位置の変動量はベースラインシフト量に対応していると

みなすことが可能である。ここでは治療中のカウチ位置補正の発生頻度および移動量に基づき、ベースラインシフトの解析を実施した。

## 4. 研究成果

### (1) 四次元 CBCT 再構成法の検証

本研究では、二方向からの透視によって算出される体内マーカーの三次元位置に基づく四次元 CBCT 再構成手法を提案し、その実現可能性および有効性を検証した。マーカーの実波形データを使用し、本四次元再構成手法を用いた際の投影 X 線画像の角度分布および四次元再構成画像を図 4 に示す。マーカーの動きが図 1 に示すように不規則・非周期的であることによって生じると考えられる投影画像の角度分布の欠損は直交二方向からの撮影によって補われており、概ね均等な分布となっている。それでもなお呼吸および吸気の終端の位相では角度分布に粗密が見られ、これは特に呼吸終端において滞留時間が長くなっているためであると考えられる。この角度分布に従って投影 X 線画像を区分して四次元再構成を行い、角度分布の粗密が再構成画質に与える画像を評価した。本結果は位相分割された投影画像を用いて静止ファントムに対する再構成画像を作成したものであり、位相分割に伴う投影角度分布のばらつき（粗密）が画像再構成に与える影響を直接的に評価することが可能である。本検証結果より、投影 X 線画像が疎な方向にストリーク状のアーチファクトが表れることが明らかとなった。また、二方向 CBCT 撮影試験装置を用いて動体ファントムの撮影を実施した実証検証では、投影 X 線画像からのマーカー認識、三次元位置算出、および四次元再

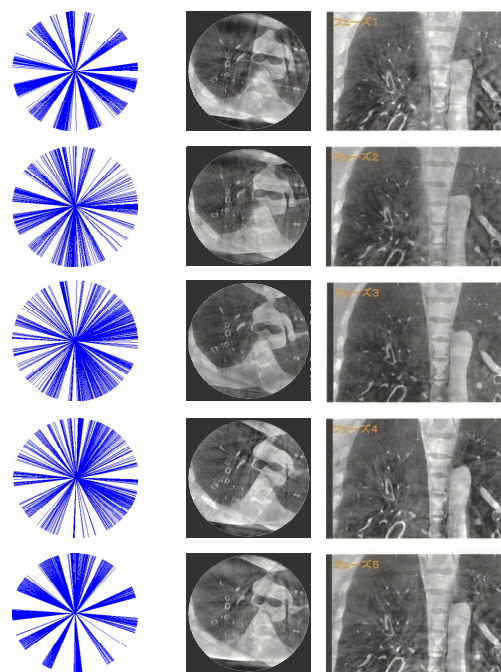


図4 四次元CBCT撮影時の二方向透視X線画像の投影角度分布および四次元再構成画像

構成の実現可能性を検討した。いずれも良好な結果が得られており、陽子線治療装置に搭載されたCBCT撮影装置を用いた四次元動体追跡CBCT再構成技術の実現可能性が示された。

また、従来の投影画像から得られる横隔膜等の相対位置変動に基づく位相分割法に対する本手法の有効性を検証するため、放射線治療中のベースラインシフトに関する分析を実施した。図5は時間の経過に伴う呼吸位置のベースライン変動を示す。左右方向の変動は小さく、頭尾方向は足側、背腹方向は腹側に呼吸位置がシフトしている様子が明らかとなった。図6に肺上中下部それぞれにおける呼吸位置の3mm以上のベースラインシフトの発生頻度を示す。治療開始からの時間の経過に伴いベースライン発生頻度が増加し、肺中下部の体軸方向では経過時間30分で発生頻度は約50%に達する。対して肺上部のベースラインシフト発生頻度は総じて低いことが明らかとなった。

## (2) 成果のまとめと今後の展望

本研究では、二方向からの透視によって得られるマーカーの三次元座標に基づく四次元動体追跡CBCT再構成法を提案し、その実現可能性を検証した。実証検証は北海道大学病院の陽子線治療装置に搭載されるCBCT撮影装置と同じ体系で実施された。実治療装置における本手法の実現性が確認された意義は大きい。今後、本手法を陽子線治療の患者位置決めおよび線量評価に適用するため

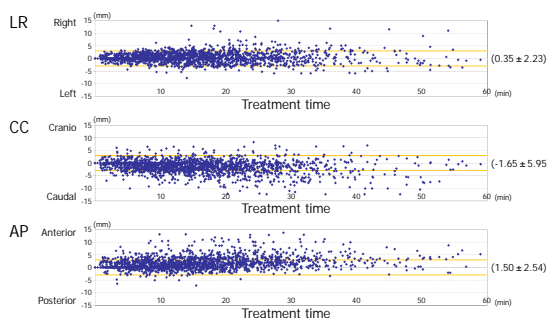


図5 治療の経過に伴う呼吸位置のベースラインシフト変動(左右・頭尾・腹背方向)

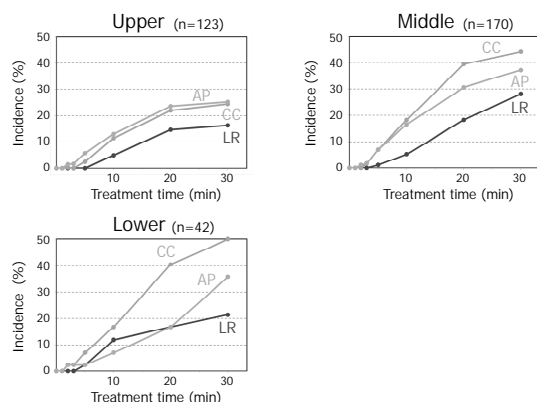


図6 呼吸位置のベースラインシフト発生頻度分布(肺上中下部)

の研究への発展が望まれる。また、肺癌の非周期・長周期運動の解析から、放射線治療中に呼吸位置のベースライン変動が高率で発生することが示された。これは体内組織の相対位置変動に基づく従来のCBCT位相分割法と比較して三次元絶対位置に基づく本四次元動体追跡位相分割が有効であることを示すに留まらず、放射線治療、特にゲーティング照射におけるベースラインシフト対策が必要であることを示唆している。放射線治療におけるより詳細な照射精度評価等への発展の基礎となる結果が得られたと考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔学術論文〕(計2件)

Matsuura T, Miyamoto N, Shimizu S, Fujii Y, Umezawa M, Takao S, Nihongi H, Toramatsu C, Sutherland K, Suzuki R, Ishikawa M, Kinoshita R, Maeda K, Umegaki K, and Shirato H., Integration of a real-time tumor monitoring system into gated proton spot-scanning beam therapy: an initial phantom study using patient tumor trajectory data. 査読有、Med Phys. 40(7):071729, 2013

Mizuta M, Date H, Takao S, Kishimoto N, Sutherland KL, Onimaru R, and Shirato H., Graphical representation of the effects on tumor and OAR for determining the appropriate fractionation regimen in radiation therapy planning. 査読有、Med Phys. 39(11):6791-6795, 2012,

〔学会発表〕(計4件)

Takao S, Toramatsu C, Matsuura T, Nihongi H, Yamada T, Miyamoto N, Shimizu S, Hashimoto T, Onimaru R, Kinoshita R, Onodera S, Umegaki K, and Shirato H, Development and Commissioning of the Spot Scanning Proton Beam Therapy System, 1st GI-CoRE Medical Science and Engineering Symposium, 2014. 2. 23, Sapporo

Takao S, Miyamoto N, Matsuura T, Shimizu Onimaru R, Katoh N, Inoue T, and Shirato H, Baseline Shift of Intrafractional Lung Tumor Motion in a Real-time Tumor-tracking Radiotherapy, American Society for Radiation Oncology 55th Annual meeting, 2013. 9. 22-25, Atlanta

高尾聖心、清水伸一、宮本直樹、松浦妙子、寅松千枝、二本木英明、山田貴啓、梅垣菊男、白土博樹、陽子線治療における高精度位置決め用コーンビームCTの開発、第10回日本粒子線治療臨床研究会、2013年9月14日、名古屋

Takao S, Mizuta M, Date H, Komiya Y, Sutherland KL, Onimaru R, Shimizu S, and Shirato H, A Mathematical Framework to Select Fractionation Regimen based on Physical Dose Distribution for Proton Therapy, 52nd Annual Meeting of the Particle Therapy Co-Operative Group, 2013. 6. 2-8, Essen

〔図書〕(計1件)

Takao S, Tadano S, Taguchi H, and Shirato H, Computer Simulation and Analysis of Three-Dimensional Tumor Geometry in Radiotherapy, Applied Biological Engineering - Principles and Practice, Intech, 2012, pp. 29-46

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称：放射線治療システム

発明者：清水伸一、高尾聖心、宮本直樹、松浦妙子、梅川徹、平本和夫、馬場理香、佐々木淑江、長峯嘉彦

権利者：北海道大学、株式会社日立製作所

種類：特許権

番号：特願 2013-162656

出願年月日：2013年8月5日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1)研究代表者

高尾 聖心 (TAKAO, Seishin)

北海道大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：10614216