

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791268

研究課題名(和文)四次元断層撮影画像による肺機能画像の開発と放射線治療への応用

研究課題名(英文)Development of four dimensional computed tomography based lung ventilation image

研究代表者

角谷 倫之(Kadoya, Noriyuki)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：20604961

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、四次元断層撮影画像を用いた肺機能画像の開発を行い、その肺機能画像を用いた放射線治療の実現に向けた研究を行った。今回の研究を通して、四次元断層撮影画像から肺機能を作るシステムを構築し、そのシステムを用いて作成した肺機能画像の精度評価を行い、臨床で使用できる可能性を示すことが出来た。また、体幹部定位放射線治療において肺機能を考慮した放射線治療は、これまでの放射線治療と同様の安全性を担保しながら、放射性肺炎の発生に関係する高機能肺への線量を低減できることを示すことが出来た。

研究成果の概要(英文)：Four dimensional computed tomography (4D-CT) based lung ventilation imaging was developed to enable us to create lung ventilation based treatment planning easily. Next, we validated the 4D-CT derived ventilation using Tc-MAA single positron emission CT imaging, indicating the high psychological accuracy of 4D-CT ventilation. Furthermore, our results demonstrated that a functional plan of SBRT reduced the dose in the high-functional regions without a change in the total lung or PTV, indicating that this technique can be safely used for SBRT.

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：肺 四次元断層撮影画像 非剛体位置合わせ 体幹部定位放射線治療 肺機能 肺換気

### 1. 研究開始当初の背景

肺がんの根治的な放射線治療において治療成績を向上させるためには、照射線量の増加は必須なことである。しかし、肺への線量増加に伴い、放射性肺臓炎という肺の副作用が顕著に増加することが問題となっている。そこで近年、肺の高機能領域を避けて照射することで肺への副作用を減らすことができ、かつ線量増加も可能になると報告されている。肺機能を考慮した放射線治療が実現すれば、安全に肺がんの治療成績の向上ならびに重篤な肺の副作用の減少が期待できると予想される。この機能画像を取得する方法は、核医学画像、キセノンガスをを用いた CT 画像、ヘリウムガスをを用いた MRI 画像などいくつかの方法がある。しかしこれらの画像は、時間がかかる、コストが高い、装置がないなどの理由により現在普及していない。しかし、そういった技術の1つに多くの病院に導入されている通常の CT 装置を使用した 4 次元断層撮影 (4D-CT) 画像から肺機能画像を作成する方法がある。この技術は革新的で、多くの施設では肺がんの患者においてルーチンでこの 4D-CT 画像を撮影しているため、余計な被曝やコストが生じない "free" な情報である。さらに、この 4D-CT 画像に基づく肺機能画像は早く、高分解能であり現在行われている肺機能画像の取得方法よりも広く受け入れられる可能性が高い。

### 2. 研究の目的

本研究では、肺の 4D-CT と画像変形位置合わせ (deformable image registration, DIR) の技術を利用して 4D-CT のみから肺機能画像を作成し、その画像を利用した肺がんの放射線治療が臨床的に有効であるかを解明することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) DIR の技術開発と精度評価

4 種類の異なるアルゴリズム (B-spline、Demons、Optical flow、Free form deformation) で DIR を行える環境を構築する。精度検証法として、5 人の胸部 4D-CT 画像を使用して、その 4D-CT 画像の最大呼気画像に 300 個の解剖学的指標を設置する。その対応する指標を吸気画像で目視で手動で探し、その呼気画像と吸気画像での対応する指標の座標から変位量を算出する。その結果と各 DIR アルゴリズムを使用して算出した結果と比較しその精度を検証する。必要に応じて DIR アルゴリズムのパラメータを最適化することでさらに高精度な DIR を実現させる。

#### (2) 肺機能画像の作成と精度評価

最大呼気画像を最大吸気画像に一致するように DIR を行い、呼気画像から吸気画像への変位量を算出する。ジャコビ行列を使用してその変位量から肺の各ボクセルの呼気から

吸気への体積変化量を定量化し、肺機能画像を作成する。この肺機能画像は、肺の呼気から吸気への体積変化量が大きい領域では肺機能が高く、体積変化がない領域は機能が低いことを示す。

次に、その 4D-CT を用いた肺機能画像の精度検証を行うため、肺がん患者 4 名において density mask (-950HU) を用いて低吸収領域を検出し、その領域を肺気腫領域とした。この領域を低機能領域の精度評価指標として用い、肺気腫領域 (emphysema) とその領域外 (non-emphysema) の肺機能値を比較した。

さらに、4D-CT 画像を撮影した患者で Tc-MAA を用いた核医学検査の肺血流画像を同時期に施行した肺がん患者 3 名を用いて、4D-CT による肺機能画像と核医学検査の肺血流画像の相関係数を算出し、両画像の一致度を定量化解析した。

#### (3) 肺機能を考慮した放射線治療計画の有効性の検討

作成した肺機能画像が臨床的に有効であるかの評価を行うため、後ろ向き試験にて肺がんの放射線治療を施行した 10 人の患者を対象として、従来の肺機能を考慮しない解剖学的情報も基づく治療計画と肺機能を考慮した放射線治療計画を作成し、計画標的体積 (PTV) と正常肺および高機能肺の線量評価指標を評価することでその有効性を検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) DIR の技術開発と精度評価

5 名の胸部 4D-CT 画像を用いた精度評価では、B-spline、Demons、Optical flow、Free form deformation における 3 次元誤差は、 $2.70 \pm 1.98$  mm、 $2.42 \pm 2.03$  mm、 $2.40 \pm 1.72$  mm、 $3.64 \pm 2.52$  mm となった。この結果からは、Demons と Optical flow が良い結果となったが、B-spline においてパラメータを変更することで  $1.28 \pm 1.10$  mm を達成することができ、この最適化した B-spline を用いて肺機能画像を作成することに決定した (図 1)。

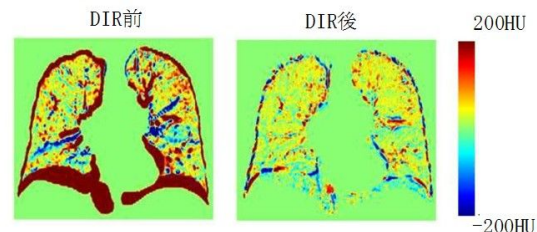


図 1 最適化した B-spline アルゴリズムを用いた場合の DIR を行う前後の最大吸気画像と呼気画像の差分画像

#### (2) 肺機能画像の作成と精度評価

4D-CT 画像の最大吸気画像と最大呼気画像を取り出し、この二つの画像間で DIR を行い、呼気から吸気への変位量を算出する。その後、その変位量をジャコビ行列を用いて肺機能を算出するシステムを構築した (図 2)。次

に、4名の患者データを用いた emphysema と non-emphysema 領域の肺機能値の比較では、すべての症例で emphysema の平均値は、non-emphysema の平均値よりも低い値となった(図3)。また全患者の平均値は、Jacobian では  $1.05 \pm 0.22$  と  $1.11 \pm 0.27$  ( $p$  値:0.11) であった。

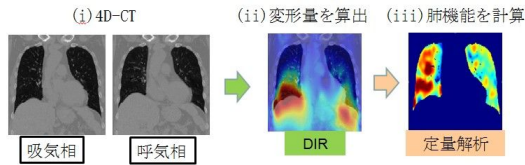


図2 肺機能画像作成の概要図

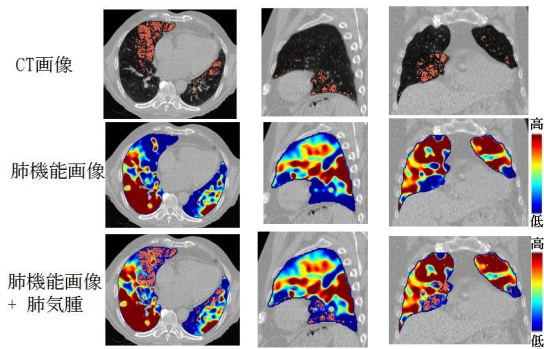


図3 肺気腫領域と肺機能画像の一例

また、Tc-MAA を用いた肺血流画像との比較では、図4に示すように、視覚評価において同様の傾向の画像になることを確認した。3名のスピアマンの順位相関係数の平均値は、 $0.54 \pm 0.02$  となり、中程度の相関であった。強い相関が得られない原因として、Tc-MAA を用いた検査では、分解能が悪い、動きによるボケによる検査自体の精度低下が考えられる。また、4D-CT を用いた肺機能画像では、4D-CT 撮影時の不規則な呼吸による発生する4D-CT アーチファクトが精度を低下を引き越している可能性がある。今後は、他の肺機能画像の比較や4D-CT アーチファクトを可能な限り低減する方法が必要だと考えられる。この二つの検証結果から、4D-CT を用いた肺機能画像は今後臨床で使用できる可能性を十分示すことができた。

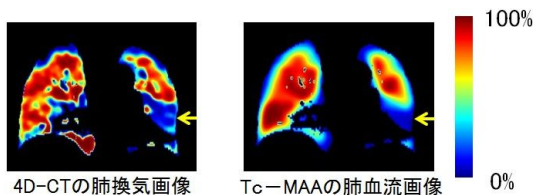


図4 4D-CT の肺機能画像と Tc-MAA の肺血流画像の比較

### (3) 肺機能を考慮した放射線治療計画の有効性の検討

10名の体幹部定位放射線治療を施行した早期肺癌患者を対象に、従来の肺機能を考慮しない解剖学的構造に基づく治療計画と肺機能を考慮した治療計画を作成し、肺機能を考慮した治療では、PTV への線量を担保しながら高機能肺への線量を上手く低減できるかを明らかにすることで、その有効性を調査した。40-56Gy/4-8Fr、D95 処方 で7-9 門で計画した。この時、ビームの角度は inverse planning で行った。線量制約は表1に示す。

表1 線量制約

臓器	線量制約	従来の治療計画		肺機能を考慮した治療計画	
		体積 (%)	線量	体積 (%)	線量
食道	最大線量	0	25 Gy	40	25 Gy
心臓	最大線量	0	30 Gy	10	30 Gy
全肺	最大線量	20	10 Gy	20	10 Gy
脊髄	最大線量	0	15 Gy	0	15 Gy
PTV	最大線量	0	110%	150	110%
	最小線量	100	98%	150	98%
高機能肺	最大線量			20	10
	最大線量			12.5	8

PTV への最大・最小・平均線量と homogeneity index は、従来の治療計画法では、 $48.2 \pm 6.4$  Gy、 $40.5 \pm 5.4$  Gy、 $45.0 \pm 6.1$  Gy、 $1.19 \pm 0.03$  であり、一方肺機能を考慮した治療計画では、 $49.3 \pm 7.9$  Gy、 $40.4 \pm 5.4$  Gy、 $45.4 \pm 6.7$  Gy、 $1.22 \pm 0.04$  となり、大きな差は無かった。

また、正常肺の 10Gy 以上照射された体積 (V10)、20Gy 以上照射された体積 (V20)、平均線量は、従来の治療計画法では、 $15.1 \pm 4.8$  %、 $7.1 \pm 3.5$  %、 $4.7 \pm 1.7$  Gy であり、一方肺機能を考慮した治療計画では、 $13.3 \pm 5.4$  %、 $6.4 \pm 2.6$  %、 $4.4 \pm 1.7$  Gy となり、こちらも大きな差は無かった。

次に高機能肺の 10Gy 以上照射された体積 (fV10)、20Gy 以上照射された体積 (fV20)、平均線量は、従来の治療計画法では、 $17.0 \pm 14.9$  %、 $8.6 \pm 10.6$  %、 $5.1 \pm 4.6$  Gy であり、一方肺機能を考慮した治療計画では、 $9.0 \pm 7.6$  %、 $5.1 \pm 5.1$  %、 $3.5 \pm 3.0$  Gy となり、fV10 では 8.0%、fV20 では 3.5%、平均線量では 1.6Gy の線量低下を実現できることが確認できた。

これらの結果から従来の治療計画法と比較し、PTV および全肺への線量評価指標を大きく変更せずに高機能肺への線量を低減できる可能性を示すことができた。ただ、図5に示すように、高機能肺の位置により肺機能を考慮した放射線治療が有効に機能するケースとそうではないケースがあることがわかった。これらの点を注意しながら肺機能を考慮した放射線治療を臨床へ導入していく必要がある。



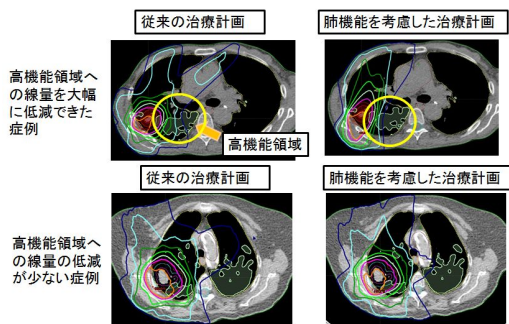


図5 従来の治療計画法と肺機能を考慮した治療計画法の比較

## 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 3件)

Noriyuki Kadoya, Yukio Fujita, Yoshiyuki Katsuta, Suguru Dobashi, Ken Takeda, Kazuma Kishi, Masaki Kubozono, Rei Umezawa, Toshiyuki Sugawara, Haruo Matsushita, Keiichi Jingu, Evaluation of various deformable image registration algorithms for thoracic images, J Radiat Res, 査読有, Vol.55, Issue 1, 2014, pp. 175-182, doi: 10.1093/jrr/rrt093

小野里侑祐、角谷倫之、藤田幸男、土橋卓、武田賢、岸和馬、熊崎祐、神宮啓一、Deformable image registration 検証用の肺ファントムの開発、日本放射線技術学会東北部会雑誌、査読無し、Vol.22, 2013, pp. 138-139

曹翔永、角谷倫之、藤田幸男、土橋卓、武田賢、佐藤清和、岸和馬、松下晴雄、神宮啓一、放射線治療用 4D-CT 画像から作成する肺機能イメージングの技術開発、日本放射線技術学会東北部会雑誌、査読無し、Vol.22, 2013, pp. 140-141

[学会発表](計 11件)

Noriyuki Kadoya, Tohoku University Lung Imaging Project: Toward 4D-CT Ventilation Image guided Radiotherapy, 1st GI-CorRE Medical Science and Engineering Symposium, 2014.2.23, Sapporo

金井貴幸、角谷倫之、藤田幸男、伊藤謙吾、曹翔永、土橋卓、武田賢、岸和馬、佐藤清和、松下晴雄、神宮啓一、B-spline を用いた deformable image registration の高精度化の検討、第 3 回東北放射線医療技術学術大会、2013.11.2、福島

曹翔永、角谷倫之、藤田幸男、伊藤謙吾、

金井貴幸、土橋卓、武田賢、岸和馬、佐藤清和、松下晴雄、神宮啓一、肺がんに対する肺機能を考慮した SBRT 治療計画の検討、日本放射線腫瘍学会第 25 回学術大会、2013.10.18、青森

角谷倫之、藤田幸男、伊藤謙吾、曹翔永、金井貴幸、土橋卓、武田賢、松下晴雄、神宮啓一、4DCT ventilation image-guided radiotherapy に向けた肺機能領域の精度評価、日本放射線腫瘍学会第 25 回学術大会、2013.10.18、青森

角谷倫之、藤田幸男、伊藤謙吾、高橋紀善、古積麻衣子、山本貴也、阿部恵子、梅澤玲、久保園正樹、菅原俊幸、土橋卓、武田賢、松下晴雄、神宮啓一、4D-CT と deformable image registration を用いた肺機能イメージングの開発と治療計画への応用、第 129 回日本医学放射線学会北日本地方会、2013.10.4、仙台

Sang Yong Cho, Noriyuki Kadoya, Yukio Fujita, Ken Takeda, Suguru Dobashi, Kazuma Kishi, Kiyokazu Sato, Haruo Matsusita, Keiichi Jingu, Study of radiation treatment planning considering the lung function using 4D-CT ventilation imaging, 日本医学物理学会第 105 回学術大会、2013.4.11、横浜

Yusuke Onozato, Noriyuki Kadoya, Yukio Fujita, Sang Yong Cho, Kazuma Kishi, Kiyokazu Satou, Suguru Dobashi, Ken Takeda, Yu Kumazaki, and Keiichi Jingu, Development of a deformable lung phantom for quantitatively verifying deformation algorithms, 日本医学物理学会第 105 回学術大会、2013.4.11、横浜

曹翔永、角谷倫之、藤田幸男、土橋卓、武田賢、佐藤清和、岸和馬、松下晴雄、神宮啓一、放射線治療用 4D-CT 画像から作成する肺機能イメージングの技術開発、第 2 回東北放射線医療技術学術大会、2012.11.03、仙台

小野里侑祐、角谷倫之、藤田幸男、土橋卓、武田賢、岸和馬、熊崎祐、神宮啓一、Deformable image registration 検証用の肺ファントムの開発、第 2 回東北放射線医療技術学術大会、2012.11.03、仙台

曹翔永、角谷倫之、藤田幸男、武田賢、土橋卓、岸和馬、松下晴雄、神宮啓一、放射線治療用 4D-CT 画像から作成する肺機能イメージングの技術開発、第 104 回日本医学物理学会学術大会、2012.9.13、筑波

角谷倫之、藤田幸男、勝田義之、小野里侑祐、土橋卓、武田賢、岸和馬、山本時裕、松下晴雄、神宮啓一、胸部 4D-CT 画像を用いた複数の deformable image registration algorithm の精度評価、第 104 回日本医学物理学会学術大会、

2012.9.13、筑波

6 . 研究組織

(1)研究代表者

角谷 倫之 (KADOYA, Noriyuki)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号 : 20604961