

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）

総合研究報告書（分担）

画像誘導放射線治療の臨床評価に関する研究

分担研究者 角 美奈子 国立がん研究センター中央病院 放射線治療科医長

研究要旨

画像誘導放射線治療（Image-guided radiotherapy、以下 IGRT）は、強度変調放射線治療や体幹部定位放射線治療など高精度放射線治療では必須の技術である。本研究では前立腺癌・頭頸部癌の強度変調放射線治療と肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療を対象に、ICRT の治療実態および品質管理に関する訪問調査を計画した。

IGRT の実態把握および精度管理をはじめとする品質管理・品質保証などの品質管理体制の把握に必要な調査項目を策定し、放射線腫瘍医・医学物理士による調査による、画像情報・臨床記録情報のみならず治療計画装置および治療装置に存在する放射線治療情報について調査を行った。金属マーカーを用いた IGRT 実施の普及に対し、位置照合に使用する画像を撮像し検証を行った。IGRT に関するガイドラインを検討し、わが国の臨床実態把握と今後の研究の在り方について検討した。

本研究によるわが国の放射線治療における IGRT 治療実態および品質管理の把握は、高精度放射線治療における問題点の検討および改善策提起と実行の援助につながると考えられた。新たな技術開発をふまえたガイドラインの検証・策定は継続的かつグローバルな研究として実施していく必要があり、IGRT の進歩と普及が顕著な現状で継続的な実態把握とコンセンサス形成、改善点指摘・解決の実行は、全国的な放射線治療全体の質的向上に貢献しうると考える。

A. 研究目的

本研究は、放射線治療に関する医療実態調査研究（Patterns of Care Study、以下 PCS）の手法を発展させ、高精度放射線治療の治療実態および品質管理を放射線腫瘍医・医学物理士により調査し、放射線治療の質的向上に寄与することを目的としている。

研究者の担当する画像誘導放射線治療（Image-guided radiotherapy、以下 IGRT）は、最近の放射線治療の進歩においても特に研究開発が盛んであり臨床応用の成果も顕著な分野である。特に強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy、

以下 IMRT）及び体幹部定位放射線治療（Stereotactic Body Radiation Therapy、以下 SBRT）など高精度放射線治療では IGRT は必須であり、治療技術の根幹をなしているといえる。

IGRT は、わが国では 2010 年 4 月に保険収載され、2010 年 9 月 23 日に日本医学物理学会・日本放射線技術学会・日本放射線腫瘍学会により、画像誘導放射線治療臨床導入のためのガイドライン(略称:IGRT ガイドライン)が策定され、多くの施設で利用されている。2012 年には診療報酬改定において経皮的放射線治療用金属マーカー

留置術が新設され、算定可能となった。

本研究では世界的に高精度放射線治療の普及がめざましい前立腺癌・頭頸部癌の IMRT と肺腫瘍に対する SBRT を対象に、ICRT の治療実態および品質管理に関する訪問調査を実施し客観的に評価するより、わが国の現状における問題点の検討および改善策提起と実行の援助により、放射線治療の進歩に寄与することを目的とした。

B. 研究方法

調査項目・内容の検討

PCS に関する研究結果および日本放射線腫瘍学会定期構造調査データおよび高精度放射線治療に関する調査報告を検討し、IGRT の実態把握および精度管理をはじめとする品質管理・品質保証などの品質管理体制の把握に必要な調査項目を選択抽出した。本研究では放射線腫瘍医・医学物理士による訪問調査を計画しているため、画像情報・臨床記録情報のみならず治療計画装置および治療装置に存在する放射線治療情報について、必要性および客観的な評価の可能性を検討し、調査項目としての妥当性を評価した。

金属マーカーによる位置照合の検討

経皮的放射線治療用金属マーカー留置術が 2012 年に保険収載されたことにより、使用施設の増加が想定された金属マーカーの臨床応用に関し、策定した金属マーカーを用いた IGRT 実施に必要な臨床・物理・技術的プログラムに基づき、使用を予定する金属マーカーを用いて IGRT 実施時の位置照合に使用する画像を撮像し検証を行った。

ガイドラインの検討

わが国では 2010 年 4 月に IGRT が保険収載され、2010 年 9 月 23 日に日本医学物理学会・日本放射線技術学会・日本放射線腫瘍学会により、画像誘導放射線治療臨床導入のためのガイドライン(略称：IGRT ガイドライン)が策定され、多くの施設で利用されている。

国際的なガイドラインの策定もすすめられてきたが、American College of Radiology (ACR) と the American Society for Radiation Oncology (ASTRO)による放射線治療ガイドラインの見直しが進み、IMRT や SBRT とともに IGRT についても Draft を公開している。ACR-ASTRO PRACTICE GUIDELINE FOR IMAGE-GUIDED RADIATION THERAPY (IGRT)が IGRT に関する臨床ガイドラインであり、その内容を検討するとともに本研究で評価中のわが国の臨床実態把握と今後の研究の在り方について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は既存資料等のみを用いる観察研究であり個人情報とは連結不可能匿名化しデータを収集する。

データ管理 security をデータセンター・調査者・ハードおよびソフトウェアすべてのレベルで強固にし、当研究での個人情報保護規約を策定し遵守することとした。

また、訪問調査は守秘性確約の上で施設長に依頼し、承諾が得られた施設に対して行う等の配慮を行う。

C. 研究結果

調査項目・内容の検討

IGRT の実態および品質管理体制の把握に必要な、臨床および画像情報、治療計画に関する情報、治療実施に関する情報及び 人的、物理・技術的評価項目を策定した。治療計画 CT をはじめとする治療計画関連画像情報より、IGRT 実施時に取得される画像情報、IGRT 実施の判断及び記録に関する情報を含む調査項目を、肺 SBRT・前立腺並びに頭頸部癌 IMRT の其々の特徴を考慮した検討を行い情報を収集するためのシステムを構築した。

肺 SBRT では、IGRT 実施時の役割分担、2D matching の種類、3D matching の種類、RTRT や金属マーカーの使用状況を調査した。具体的な位置情報調整の指標や使用頻度、撮影範囲、照射野確認方法のみならず治療前の isocenter 精度確認や照射中の確認も調査項目として策定した。症例毎に調査する項目としては、呼吸移動対策、呼吸モニタリング、visual/audio feedback および酸素吸入について情報収集をおこなった。

前立腺 IMRT・頭頸部癌 IMRT では、2D matching の種類、3D matching の種類、RTRT や金属マーカーの使用状況を調査した。具体的な位置情報調整の指標や使用頻度、撮影範囲も調査項目として策定した。

金属マーカーによる位置照合の検討

わが国の IGRT ガイドラインでは、患者位置照合による位置精度向上の有効性と被ばく線量の増加によるリスクを考慮し、IGRT の実施において被ばくに対する取り組みを求めている。金属マーカーの利用はこの対策の一環として積極的に応用が試み

られている。金属マーカー応用上の留意事項として、視認性がよいこと、金属マーカーによる位置決めを行うマーカーマッチングの画像照合精度が保障されていること、標的と金属マーカーの位置関係が計画 CT 時と照射時で変化していない事が必要とされている。さらに呼吸同期照射や動体追尾照射を行う場合には標的と金属マーカーの呼吸性移動が関連していることの確認も必要とされている。

わが国で使用されている金属マーカーのなかで使用対象となる部位が広範な VISICOIL を用いて、位置照合に使用する際の問題となる事項について検証を行った。検証項目として、使用可能なコイルサイズ、必要なコイル数、刺入間隔、撮像条件（被曝線量）の検討を実施した。

EPID 画像を用いる照合では 1.1mm では照合可能であったが、より小さなコイルでは確認困難と判断された。Rand ファントムを用いた検証では部位による骨の影響が大きいことが EPID に画像を使用する際の課題であることが明らかとなった。治療中の移動を確認するシネ画像での位置確認には 1.1mm の VISICOIL の使用が必要と考えられた。

OBI 画像を用いる場合、0.35mm の VISICOIL を用いても良好な視認性を得たが、骨と重なる場合は 0.75mm 以上が妥当と考えられた。

CBCT 画像を用いる場合いずれのサイズでも金属アーチファクトが発生しピクセルサイズより小さい VISICOIL の場合は位置が不明瞭化することが問題となった。

VISICOIL の間隔に関する検証では、CBCT および OBI で 5 mm 以上の間隔で識別

可能と考えられた。

位置照合の検証を OBI(2D/2D Match)と CBCT(3D/3D Match)により 0.75 および 1.1mm の VISICOIL を用いて行った結果、平均 ± 1 mm 以内の位置照合精度が得られ、サイズによる差異は認めなかった。

被曝線量の検証では OBI は CBCT の約 1/10 であることが示された。

ガイドラインの検討

ACR-ASTRO IGRT ガイドラインは、IGRT が 3-D conformal radiation therapy (3D-CRT)をはじめ IMRT などの高精度放射線治療のみならず粒子線治療などあらゆる放射線治療に応用され、さらに新規技術開発が進行を続け臨床応用が実現していることを念頭に、策定されていることが特徴である。放射線腫瘍医・医学物理士・放射線治療技師などの職種が管理すべき内容と、治療検討より治療計画、治療の実施、経過観察の各段階における作業内容より記録までがまとめられている。

特に注目すべき内容としては、放射線治療システムの acceptance/commissioning より通常の QA まで通常のシステムと異なる IGRT に特化した管理があげられる。治療計画関連画像より治療実施時に検討評価する画像まで画像の管理が重要であり、画像取得に関する線量管理についてまとめられた AAPM TG-75 等把握すべき事項が整理されている。画像情報そのものに関しても、4D-CT や MRI をはじめ 4D-PET まで計画に使用しうる情報の管理が求められている。

標的を把握する際に必要なマーカーの使用や移動の捕捉および対応システムなど、

技術開発が進行中の分野についても現在の到達点と品質管理・品質保証がまとめられている。記録として残すべき事項についての提言は、従来の放射線治療よりIGRTに特化した内容を要求していることも注目すべき点である。

D. 考察

2010年4月に保険収載されたIGRTは標的に対する正確な照射を可能とし、PTVマージンの縮小を可能とした。この結果正常組織の線量低減が図られ、腫瘍制御率の向上も期待されている。IGRTの実施には複数装置の適切な連携が必要であり、放射線治療管理システムへの照合画像・位置情報登録や位置照合装置の品質管理・品質保証が適切に行われる必要がある。

本研究ではIGRTが重要な役割を担う前立腺癌・頭頸部癌のIMRTと肺腫瘍に対するSBRTを対象に、治療実態および品質管理を把握するための訪問調査実施してきた。

本研究で集積した高精度放射線治療におけるIGRTに関する情報は、金属マーカー利用実態をはじめ現状把握が可能であり、解析に結果得られた問題点およびその解決方法に関するフィードバックとその追跡により、放射線治療の進歩に寄与することが期待される。

本調査の調査項目とACR-ASTRO IGRTガイドラインの提言内容を比較検討すると、ガイドラインの指摘事項は調査項目と一致しており、本調査内容の解析によりあるべきIGRTの実態把握が可能と考えられ、グローバルな放射線治療のコンセンサス形成へ貢献すべきと考える。問題点として

は職種による役割分担の把握と内容があげられる。ACR-ASTRO IGRT ガイドラインでは各職種の職務内容が明確化されている。アメリカのガイドラインシリーズでは基本的原則であるが、IGRT では画像に関する管理や線量の把握が重要であることが指摘されている。わが国でも IGRT の臨床応用を進める施設においては職種別に記載された ACR-ASTRO IGRT ガイドラインの提言は、日常臨床レベルでも実施が期待される内容であり、わが国でもアメリカ同様推奨される内容と考えられる。本調査においては実施内容の把握は可能であるものの、各作業の実施者・管理者といったマンパワーに関する調査は十分とはいえず、必要な人員の確保と最適化をひきつづき行っていく必要がある。

E. 結論

本研究によるわが国の放射線治療における IGRT 治療実態および品質管理の把握は、高精度放射線治療における問題点の検討及び改善策提起と実行の援助につながると考えられた。新たな技術開発をふまえたガイドラインの検証・策定は継続的かつグローバルな研究として実施していく必要があり、IGRT の進歩と普及が顕著な現状で継時的な実態把握とコンセンサス形成、改善点指摘・解決の実行は、全国的な放射線治療全体の質的向上に貢献しうると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hashimoto K, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Sumi M, Mayahara H, Kayama T,

Shibui S. Comparison of clinical outcomes of surgery followed by local brain radiotherapy and surgery followed by whole brain radiotherapy in patients with single brain metastasis: single-center retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 81: 475-480, 2011.

2) Sekine I, Sumi M, Ito Y, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Kubota K, Tamura T. Phase I Study of Concurrent High-Dose Three-Dimensional Conformal Radiotherapy with Chemotherapy Using Cisplatin and Vinorelbine for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 82: 953-959, 2012.

3) Minami-Shimmyo Y, Ohe Y, Yamamoto S, Sumi M, Nokihara H, Horinouchi H, Yamamoto N, Sekine I, Kubota K, Tamura T. Risk factors for treatment-related death associated with chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 7: 177-182, 2012.

- 4) Mayahara H, Sumi M, Ito Y, Sekii S, Takahashi K, Inaba K, Kuroda Y, Murakami N, Morota M, Itami J. Effect of chemotherapy on survival after whole brain radiation therapy for brain metastases: a single-center retrospective analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 138:1239-1247, 2012
- 5) Horinouchi H, Sekine I, Sumi M, Ito Y, Nokihara H, Yamamoto N, Ohe Y, Tamura T. Brain metastases after definitive concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III lung adenocarcinoma: carcinoembryonic antigen as a potential predictive factor. *Cancer Sci.*, 103(4):756-759, 2012.
- 6) Horinouchi H, Sekine I, Sumi M, Noda K, Goto K, Mori K, Tamura T. Long-term results of concurrent chemoradiotherapy using cisplatin and vinorelbine for stage III non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci.* 104: 93-7, 2013
- 7) Murakami N, Kasamatsu T, Morota M, Sumi M, Inaba K, Ito Y, Itami J. Radiation Therapy for Stage IVA Cervical Cancer. *Anticancer Res.* 33: 4989-94, 2013
- 8) Murakami N, Kasamatsu T, Sumi M, Yoshimura R, Takahashi K, Inaba K, Morota M, Mayahara H, Ito Y, Itami J. Radiation therapy for primary vaginal carcinoma. *J Radiat Res.* 54: 931-7, 2013
- 9) Kuroda Y, Sekine I, Sumi M, Sekii S, Takahashi K, Inaba K, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, Kubota K, Murakami N, Morota M, Mayahara H, Ito Y, Tamura T, Nemoto K, Itami J. Acute Radiation Esophagitis Caused by High-dose Involved Field Radiotherapy with Concurrent Cisplatin and Vinorelbine for Stage III Non-small Cell Lung Cancer.
- 10) Arita H, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Sumi M, Shibui S. Risk factors for early death after surgery in patients with brain metastases: reevaluation of the indications for and role of surgery. *J Neurooncol* Oct 25. [Epub ahead of print] 2013 *Technol Cancer Res Treat.* 12: 333-9, 2013
- 11) Inaba K, Ito Y, Suzuki S, Sekii S, Takahashi K, Kuroda Y, Murakami N, Morota M, Mayahara H, Sumi M, Uno T, Itami J. Results of radical radiotherapy for squamous cell carcinoma of the eyelid.

2. 学会発表

1) 角美奈子、シンポジウム7 小児腫瘍に対する放射線治療の現状：小児腫瘍に対する放射線治療の現状と問題点（photon の立場から）日本放射線腫瘍学会第24回学術大会、2011、千葉

2) 角美奈子、陳基明、淡河恵津世、秋元哲夫、牧本敦、石田剛、尾崎敏文、横山良平、麦島秀雄．限局性ユーイング肉腫に対する第II相臨床試験の最終解析結果と放射線治療QA．日本放射線腫瘍学会第25回学術大会、2012、東京

3) JCOG 脳腫瘍グループ・放射線治療支援センター、角美奈子・前林勝也・多湖正夫・石倉聡・成田善孝・渋井壮一郎、悪性神経膠腫に対する放射線化学療法ランダム化第II/III相試験(JCOG0305)最終報告、日本放射線腫瘍学会第26回学術大会、2013、青森

G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

肺癌診療ガイドライン(2010・2014年版)

日本肺癌学会

小児がん診療ガイドライン(2011年版)

日本小児がん学会

Ewing 肉腫ファミリー腫瘍