

總括研究報告

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）
総括研究報告書

呼吸移動を伴う胸部病変に対する先進的強度変調回転照射
に関する研究

研究代表者 橋本 成世 がん研究会有明病院 放射線治療部

研究要旨

高精度放射線治療法の1つである強度変調放射線治療(IMRT)は身体の様々な部位の治療に用いられつつある。呼吸によって移動する肺癌や悪性胸膜中皮腫においてもIMRTが使用されており、さらに強度変調回転照射(VMAT)を用いることで線量集中性の向上及び照射時間の短縮化等の利点が見出されている。しかし、呼吸移動を伴う部位にVMATを行う場合、治療時の呼吸状態によって投与線量が変化する。これは、治療機の機器動作と呼吸による体内臓器の動きが照射毎に異なることが主な原因である。そのため、日々の治療毎に投与線量が異なる可能性があるものの、実際に投与された線量を確認できる手法は確立されていない。またVMATプランによって機器動作が異なるため、投与線量の変化もVMATプランに依存すると考えられる。本研究では呼吸移動を伴う胸部病変において、VMATの最適な治療計画から日々の投与線量の評価までの一連の手法を開発し、システムを構築することを目的とする。

本研究は、(1)治療計画・照射法に関する研究(2)VMATにおける腫瘍位置の検出に関する研究(3)VMATにおける4次元に対応した線量再構成法に関する研究の大きな3つの項目から成り立つ。平成25年度の研究において以下の検討を行い、成果を得た。(1)投与線量の変化に影響を及ぼすパラメータの調査を行い、自由呼吸下のVMATでは平均リーフギャップ幅とVMAT照射中に生じる呼吸回数が強く影響することが分かった。また、処方方法及び適切なVMATプランの作成法の検討も併せて行った。(2)VMAT照射においても腫瘍位置の検出が行えるように、平成24年度に構築した腫瘍位置検出法を改良した。VMAT照射において $\pm 1\text{mm}$ 程度の精度で腫瘍位置を求めることが可能であった。また、実患者画像に対しても本手法で腫瘍位置を求めることができた。(3)呼吸移動を考慮した線量再構成法の構築を行い、本線量再構成法によって3次元的な腫瘍の動きに対しても $\pm 2\%$ 以内の精度で腫瘍の中心線量を求めることが可能であった。さらに(2)と(3)のシステムの統合をし、4次元線量再構成法の一連のシステム構築を行った。ファントム実験の結果 $\pm 2\%$ 以内の線量誤差で腫瘍の中心線量を求めることができた。また2次元線量分布においても線量誤差3%、位置誤差3mmを許容範囲としたガンマ解析のPass Rateは平均89.6%であり、本線量再構成法によって実際の投与線量を見積もることができると確認できた。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

小口正彦・がん研究会有明病院放射線治療部・部長

小塚拓洋・がん研究会有明病院放射線治療部・副部長

中島大・がん研究会有明病院放射線治療部・主任

伊藤康・がん研究会有明病院放射線治療部・主任

北村望・がん研究会有明病院放射線治療部・診療放射線技師

五月女達子・がん研究会有明病院放射線治療部・診療放射線技師

大友結子・がん研究会有明病院放射線治療部・診療放射線技師

上原隆三・がん研究会有明病院放射線治療部・診療放射線技師

松林史泰・がん研究会有明病院放射線治療部・診療放射線技師

高橋良・がん研究会有明病院放射線治療部・診療放射線技師

線量を集中することが可能となり、胸部病変においても利点が見出されている。

VMAT はガントリ角度と多分割コリメータ (MLC) 及び線量率を連続的に変化させて治療を行う照射法である。肺等のように呼吸により腫瘍が移動する部位では呼吸抑制、息止め、呼吸同期といった手法を用いて腫瘍の動きに対応した治療を行う。いずれの手法も、照射時の腫瘍の位置を完全に一定にすることはできず、投与線量の誤差の原因となる。動きのある腫瘍に対して VMAT を行う場合には、このような誤差が特に顕著になり腫瘍に十分に放射線があたらないおそれがある。また、治療中の腫瘍あるいは体内臓器の動きを経時的に捉える方法は確立されておらず、治療中に腫瘍が動いた場合に患者体内においてどのような線量分布が形成されているかを知る方法は確立されていない。本研究では呼吸移動を伴う胸部病変において、VMAT の最適な治療計画から日々の投与線量の評価までの一連の手法を開発しシステムを構築することを目的とする。

本研究により従来以上に安全性が確保された高精度放射線治療が可能となり、治療効果の増加及び副作用発生頻度の低下が期待できる。悪性胸膜中皮腫に対する放射線治療では、致死的な放射線肺臓炎が問題となるが、悪性胸膜中皮腫の解析では症例数が限られている。呼吸性移動を伴う肺癌に対する放射線治療の知見は、同じ胸部の疾患である胸膜中皮腫にも有用と考えられる。そのため、本研究では、症例数の多い肺癌を主として解析した。

A. 研究目的

社会の急速な高齢化に伴いがん患者、特に高齢のがん患者が急増している。比較的治療の負担が少ないことから放射線治療を受ける患者数は飛躍的に増加している。特に強度変調放射線治療 (IMRT) は前立腺癌や頭頸部だけではなく呼吸性移動を伴う肺癌や悪性胸膜中皮腫でも線量分布の向上を認め臨床でも利用され始めている。さらに身体 360 度方向から照射が可能な強度変調回転照射 (VMAT) は、従来の IMRT よりも短時間で腫瘍に

B. 研究方法

本研究は(1)治療計画・照射法に関する研究、(2)VMATにおける腫瘍位置の検出に関する研究、(3)VMATにおける4次元に対応した線量再構成法に関する研究の大きな3つの研究項目から成り立つ。

(1) 治療計画・照射法に関する研究

昨年度の検討において呼吸状態に応じて投与線量の変化が10%程度生じると分かった。平成25年度では投与線量の変化がどのようなパラメータに依存するか検討した。様々な呼吸状態を模擬させた胸部動体ファントム(Model 008A; CIRS Inc., Norfolk, VA)を4次元CT(4D-CT)で撮像し、得られた画像を用いてVMATプランを立案した。VMATプランのパラメータと呼吸状態を変化させた際の投与線量の変化量の関係性を解析した。パラメータには多分割コリメータのリーフスピード、リーフギャップ幅及び照射中に生じる呼吸回数等を用いた。

過去に3次元照射(3D-CRT)を行った症例に対し、ガントリ回転角度を変更した複数のVMATプランを立案し、DVH及び線量分布を比較することで適切なVMATプランの検討を行った。また2005年3月~2013年12月までにがん研究会有明病院で放射線治療を行った非小細胞肺癌、小細胞肺癌330例について解析を行い処方方法の検討を行った。

(2) VMATにおける腫瘍位置の検出に関する研究

平成24年度では放射線治療中に撮影

した電子照合画像装置(EPID)画像を用い、腫瘍陰影を追跡することで腫瘍位置を検出できるシステムを構築した。平成25年度はVMAT照射中に得られるEPID画像においても検出精度を保てるようにシステムに改良を加えた。VMATは照射中に連続的に線量率が変化するために、EPID画像を収集した際に特有のアーチファクトが生じる。腫瘍位置の検出に影響が生じるため、アーチファクト低減のための専用の画像フィルタを作成した。また腫瘍位置の検出には正規相互相関を用いているが、相関値が低いと検出精度が低下する。そのため、閾値を設定し閾値以下の相関値の場合にはRPM(Real-time position management) systemで得られる呼吸波形から腫瘍位置を予測させるように。さらに腫瘍にMLCが重なる場合にも腫瘍位置を検出できないため、EPID画像上のMLC領域を自動で抽出し、腫瘍と重なる場合にもRPM波形から腫瘍位置を予測させるように改良を加えた。以上の改良を加えたシステムを用い、VMAT照射時に得られたEPID画像から腫瘍位置を検出できるか検討した。また、EPID画像のフレーム毎に腫瘍位置を検出する関心領域(ROI)をMLC外の領域に再設定させることによってもMLCと腫瘍が重なる状況を回避できると考えた。本年度の研究ではこの手法の実現可能性についても検討した。

(3) VMATにおける4次元に対応した線量再構成法に関する研究

昨年度に引き続き線量再構成法の構築

及び精度評価を行った。線量再構成は治療中の腫瘍位置と VMAT 照射時の機器動作記録であるログデータを使用し、4D-CT 画像を用いて治療計画装置上で線量分布を再計算させる手法を用いている。胸部動体ファントムを用い、腫瘍の動きを変化させた複数の VMAT プランを用いて精度評価を行った。頭尾方向のみの 2 次元の腫瘍の動き及び頭尾方向に加え腹背方向、左右方向にも動かした 3 次元的な腫瘍の動きを評価に用いた。腫瘍の動きは既知であるため、機器動作と腫瘍位置の関係は計算によって求めることができる。腫瘍位置毎に計算に用いる 4D-CT 画像の位相を選択し、計算した線量分布を全て合算して線量評価を行った。計算には 20 位相に分割した 4D-CT 画像を用いた。線量分布の合算は 2 種類の方法を用いた。1 つは腫瘍の中心位置で全ての線量分布の座標を規格化して合算する方法、もう 1 つは deformable registration を使用して線量分布の合算を行う方法である。治療計画装置は Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA)、直線加速器は CLINAC 21 EX(Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) を使用した。deformable registration は Velocity (Velocity Medical Solutions, Atlanta, GA) を使用した。評価は腫瘍の中心線量と腫瘍の中心を通る 2 次元断面の線量分布で行った。さらに昨年度に引き続き、線量再構成に用いる 4D-CT 画像の位相分割数が計算精度に及ぼす影響について検討を行った。

(4) 線量再構成法と腫瘍位置検出法の

システム統合

腫瘍位置検出に用いる EPID 画像ファイルにはヘッダー情報として VMAT 照射時のガントリ角度の情報が記録されている。このガントリ角度情報と EPID 画像から得られる腫瘍位置情報、さらに実際の照射時の呼吸波形及びログデータの 4 種類の情報を複合し線量再構成に必要な DICOM-RT Plan ファイルを作成する一連のシステムを構築した。(3) VMAT における 4 次元に対応した線量再構成法に関する研究と同一の VMAT プランを用いて線量再構成精度の評価を行った。線量分布の合算は腫瘍の中心位置で座標を規格化して行った。

(倫理面への配慮)

EPID 画像の撮影に関してはがん研究会有明病院の IRB で承認を受けたプロトコルに従って患者への説明と同意を得て行われている。本研究においては実験動物に対する動物愛護上の配慮等への対応に対する問題は発生しない。また、本研究の実施において既存の医療用直線加速装置を利用するが、薬事法に触れる機器改造は伴わない。本研究の実施において、がん研究会有明病院で放射線治療を受けた患者の CT や MRI、PET などの画像を用いることがあるが、そのデータについては個人情報をすべて削除する措置を講じる。

C. 研究結果

(1) 治療計画・照射法に関する研究

呼吸状態による投与線量の変化は、VMAT プランの平均リーフギャップ幅及び VMAT 照射中に生じる呼吸回数に相関が認められた。平均リーフギャップ幅が広いほど、呼吸回数が多くなるほど線量の変化量は小さくなる傾向を示した。また、両パラメータを変数にとることで、投与線量の変化量を予測できる近似式を導出することが可能であった。

VMAT プランを比較した結果、360°回転の VMAT プランよりもガントリ回転角度に制限を与えた部分回転の VMAT プランの方が正常肺に与える低線量を抑えることが可能であった。しかしながら PTV に対する conformity が低下してしまうため、homogeneity 及び conformity を保ちつつ正常肺の線量を低下させることができる治療計画を更に検討していく必要がある。

処方方法の検討においては、アイソセンタ線量と PTV の最大線量、平均線量、D98、D95、D50、D2、GTV の最大線量、最小線量、平均線量、D98、D50、D2 の比較を行った。PTV の D50 の標準偏差が 2.3%であり、最もばらつきが小さかった。また、アイソセンタにおける線量処方と比較して線量の平均値も 1~2%程度高い程度であった。肺癌の IMRT や VMAT では PTV D50 が従来の照射法と線量差が少なく、有力な候補として考えられた。

(2) VMAT における腫瘍位置の検出に関する研究

VMAT 照射を用いて腫瘍位置を実測したところ、±1mm 程度の誤差で腫瘍位

置を求めることができた。また、実患者画像においても単純な照射野の場合には同程度の精度で腫瘍位置を求めることができた。実患者の EPID 画像に動的な MLC パターンを載せた画像では±5mm 程度の差が認められた。RPM 波形の動きと腫瘍の動きが、呼吸位相毎に変化していることが大きな原因だと考える。

EPID 画像のフレーム毎に ROI を再配置させる方法では、固定照射野を用いたガントリ固定の照射あるいは回転照射の場合にもフレーム毎の腫瘍の移動量は±1mm 以内の誤差で検出できた。しかしながら、VMAT 照射の場合には MLC が腫瘍に重なってしまうことで ROI が 1 つも置けず、腫瘍位置が検出できない状況が発生した。

(3) VMAT における 4 次元に対応した線量再構成法に関する研究

腫瘍の中心位置で線量分布の合算を行った結果、腫瘍の中心線量においては腫瘍の頭尾方向のみの動き及び頭尾方向に合わせて左右方向、腹背方向にも動かした腫瘍の動きに対しても±2%以内で実測と一致する結果が得られた。2次元断面の線量分布では線量誤差 3%、位置誤差 3mm を許容範囲としたガンマ解析において、腫瘍を頭尾方向のみに動作させたプランでは 90%以上の Pass Rate、頭尾方向及び左右方向に移動させたプランにおいても 88%以上の Pass Rate を示した。全プランの平均 Pass Rate は 92.9%であり、実測と良く一致する線量再構成が行えているといえる。deformable registration を用いて線量分布を合算さ

せた場合では、腫瘍の中心位置で線量分布を合算させた結果と比較して 3%前後の線量差を認めた。また、ガンマ解析の Pass Rate は 80%程度であった。

4D-CT 画像の位相分割数による線量再構成精度は 1 位相あたりの腫瘍最大移動距離が 5mm 以内であれば、線量差 3% 以内の精度で計算が行える結果が得られた。

(4) 線量再構成法と腫瘍位置検出法のシステム統合

EPID 画像から検出した腫瘍位置を用いて線量再構成したところ、腫瘍の中心線量の測定では腫瘍の頭尾方向のみの動き及び頭尾方向に合わせて左右方向、腹背方向にも動かした腫瘍の動きに対しても $\pm 2\%$ 以内で実測と一致する結果が得られた。また、線量誤差 3%、位置誤差 3 mm を許容範囲としたガンマ解析における Pass Rate は平均 89.6%であり、実測と一致する線量再構成が行えていた。

D. 考察

(1) 治療計画・照射法に関する研究

呼吸状態による投与線量の変化はリーフギャップ幅及び VMAT 照射中に生じる呼吸回数に依存することが分かった。同一 VMAT プランにおいても呼吸状態に応じて最大 8%程度生じる線量変化が 3%程度にまで減少した。また、同一呼吸回数においても、VMAT プランによっては線量変化が 8%から 4%にまで変化した。この投与線量の変化は呼吸回数と平均リーフギャップ幅を変数とした近似式を用

いて予測することができると分かった。一般的に VMAT プランの平均リーフギャップ幅が広い場合には、回転原体照射に近くなるために線量分布は平均リーフギャップ幅が狭い場合と比較して不利になることが多い。患者の呼吸回数は個人によって変化するため、予測式を利用することで許容される投与線量の変化量を担保しつつ、かつ可能な限り有利な線量分布の作成が可能になると考える。現在用いられている治療計画装置では最適化計算時に呼吸回数やリーフギャップ幅の変数は取り入れられていないため、リーフギャップ幅を操作するには煩雑な作業が必要である。これらの変数を考慮した最適化計算が行える治療計画装置を開発することで、実臨床への応用に繋げていけると考える。

今回導出した予測式はガントリ角度や、腫瘍サイズ、照射野サイズ等が限られた条件によるものである。本年度の検討から VMAT プランにおいてもガントリの回転角度に制限を加えることで肺等の正常組織に与える線量を抑えることが可能であると分かった。conformity 等を向上させるプランの検討は必要であるが、このような臨床上考えられる条件においても予測式が作成できるかを検討する必要がある。

(2) VMAT における腫瘍位置の検出に関する研究

VMAT 照射特有の問題点を解決し $\pm 1\text{mm}$ 程度の精度で EPID 画像から腫瘍位置を求めることができた。本手法のような治療ビームを用いて腫瘍位置を検出

する以外にも On-board imager を用いて腫瘍位置を求める方法もある。この方法では MLC 等の障害陰影が写り込まないために腫瘍の位置を正確に求めやすい利点がある。しかしながら、本手法は余分な被曝を伴わずに腫瘍位置を求めることができるという特徴がある。本手法の問題点としては、MLC が腫瘍に重なるような状況において RPM 波形から間接的に腫瘍位置を予測させているので、実際の腫瘍位置と差が生じている可能性も否定できない点である。動的な MLC 照射野を用いた実患者画像において 5mm 程度の差が生じた原因にもこれが影響していると考えられる。今年度はトラッキングに用いる ROI と MLC が重なる状況を可能な限り回避するために、EPID 画像のフレーム毎に ROI を再配置させる手法の検討も行った。単純な固定照射野を用いた場合には $\pm 1\text{mm}$ 以内の精度で腫瘍位置を検出できるところまでシステムの開発が進んだ。しかしながら、VMAT 照射のような動的な MLC 照射野を用いた状況へ対応させるには更なるシステムの改良が必要であった。この手法が実現できれば RPM から腫瘍位置を予測させる割合が減少し、より良い精度で実患者画像の腫瘍位置を求めることができる。考える。

(3) VMAT における 4 次元に対応した線量再構成法に関する研究

2 次元の腫瘍動作に加え 3 次元的な腫瘍の動きにおいても線量再構成精度を評価した。計算によって求めた腫瘍位置情報を基に線量分布を合算したところ、腫

瘍の中心線量においては $\pm 2\%$ 以内、ガンマ解析 ($3\text{mm} / 3\%$) においても平均 92.9% の Pass Rate を示し、実測と良く一致した結果を得ることができていることが分かった。実患者に対して線量再構成を行う場合、腫瘍や肺の動きが直線的であれば 4D-CT 画像から求まる腫瘍位置において線量分布の合算を行うことで、同程度の精度で投与線量の評価ができると考えられる。しかしながら、実際には腫瘍や臓器は呼吸と共に変形を伴いながら動くことが予想される。近年、変形を伴う線量分布の合算には deformable registration が多く用いられている。本研究で deformable registration を用いて線量分布の合算を行ったところ 3% 前後の線量差が生じると分かった。実患者に対して線量再構成を行い deformable registration で合算を行った場合、この程度の線量誤差が含まれる可能性があると考えられる。いずれにしても、動きを完全に把握していない場合には合算に伴う誤差が生じる可能性がある。精度の高い線量評価を行う場合には、合算前の位相毎に計算された線量分布を使用し正常組織や腫瘍の線量を見積もった方が良いと考える。

(4) 線量再構成法と腫瘍位置検出法のシステム統合

EPID 画像から検出した腫瘍位置を基に線量計算に用いる 4D-CT 画像の呼吸位相を決定し、線量再構成に必要なファイルが作成できる一連のシステムを構築した。これにより、VMAT 照射時に EPID 画像を取得することで、実際の腫瘍位置

を基にした線量再構成を行うことが可能となった。精度評価の結果、(3)の VMAT における 4 次元に対応した線量再構成法に関する研究の結果と比較し、ガンマ解析 (3mm / 3%) の Pass Rate は平均 92.9%から 89.6%にわずかではあるが低下する傾向を示した。腫瘍位置以外は(3)の線量再構成と同一の手法を用いていることから、低下の原因は腫瘍位置の検出精度が影響していると考えられる。腫瘍位置検出精度を向上することで今以上に再構成精度を高めることができると考える。

E. 結論

呼吸状態による投与線量の変化に関連するパラメータを求められた。これにより、事前に投与線量の変化量を見積もることが可能だと分かった。4 次元に対応した線量再構成法の一連のシステムを構築し、ファントム実験において実測と一致する結果が得られていると分かった。

線量再構成を実臨床に使用することで、実際に投与された線量を基にした臨床評価も可能になると考える。実臨床への応用に向けてシステムの改良及び評価を行っていく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

- 1) 橋本成世, 伊藤康, 中島大, 北村望, 五月女達子, 大友結子, 上原隆三, 小塚拓洋, 小口正彦. “VMAT における腫瘍の呼吸性移動を考慮した線量再構成,” 医学物理 33 Sup.1, 99, (2013). 第 105 回日本医学物理学会学術大会, 横浜市, 平成 25 年 4 月 11-14 日.
- 2) 五月女達子, 橋本成世, 北村望, 木田智士, 伊藤康, 中島大, 大友結子, 上原隆三, 小塚拓洋, 小口正彦. “胸部病変に対する EPID 画像を用いた腫瘍位置情報の確認,” 医学物理 33 Sup.1, 96, (2013). 第 105 回日本医学物理学会学術大会, 横浜市, 平成 25 年 4 月 11-14 日.
- 3) 橋本成世, 伊藤康, 中島大, 北村望, 五月女達子, 大友結子, 上原隆三, 高橋良, 松林史泰, 小塚拓洋, 小口正彦. “VMAT における腫瘍の呼吸性移動を考慮した線量再構成,” 医学物理 33 Sup.3, 136, (2013). 第 106 回日本医学物理学会学術大会, 吹田市, 平成 25 年 9 月 17-18 日.
- 4) Ito Y, Hashimoto M, Saotome S, Nakajima M, Otomo Y, Kitamura N, Uehara R, Kozuka T, Oguchi M. “Dose reconstruction in considering of respiratory motion of the target using 4D-CT in VMAT,” Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 87(2) Supplement, S721, (2013). (Presented at the 55th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, Atlanta,

GA, USA, Sep 22-25, 2013)

- 5) 北村望, 橋本成世, 伊藤康, 中島大, 五月女達子, 小口正彦, 佐藤智春. “呼吸移動を考慮した線量再構成における 4DCT の位相分割数が計算制度に与える影響,” 第 41 回日本放射線技術学会秋季学術大会, 福岡市, 平成 25 年 10 月 17-19 日.
- 6) 上原隆三, 橋本成世, 伊藤康, 中島大, 五月女達子, 北村望, 大友結子, 佐藤智春, 小塚拓洋, 小口正彦. “胸部病変に対する VMAT の治療計画パラメータが線量変化に及ぼす影響,” 日本放射線腫瘍学会学術大会法文集, 161, (2013). 第 26 回日本放射線腫瘍学会学術大会, 青森市, 平成 25 年 10 月 18-20 日.
- 7) 伊藤康, 橋本成世, 中島大, 五月女達子, 大友結子, 北村望, 上原隆三, 佐藤智春, 小塚拓洋, 小口正彦. “呼吸性移動を伴う胸部病変への VMAT に関する研究,” 日本放射線腫瘍学会学術大会法文集, 266, (2013). 第 26 回日本放射線腫瘍学会学術大会, 青森市, 平成 25 年 10 月 18-20 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

