

## 難治がんの治療成績向上を目指した革新的放射線治療技術の開発

Development of an innovative radiotherapy technologies for the improvement of treatment outcomes of intractable cancers.

平岡 真寛 (HIRAOKA MASAHIRO)

京都大学・大学院医学研究科・教授



### 研究の概要

疾患、患者毎に異なる腫瘍および周辺リスク臓器の呼吸性動態を考慮した新たな4次元放射線治療法の開発を進め、従来法では不可能であった実投与線量分布に基づく新しいコンセプトの高精度放射線治療技術を創出する。さらに、開発した治療技術を用いて、現在の治療法では5-30%の治癒率しか期待できない難治がんである肺癌、悪性胸膜中皮腫、膵癌、食道癌等の治療成績の顕著な向上と合併症の軽減を目指す。

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学

キーワード：放射線治療学、放射線腫瘍学、放射線治療物理学

### 1. 研究開始当初の背景

呼吸性動態を伴う部位に対する放射線治療では、腫瘍や周囲リスク臓器の動きのために従来の治療技術では病変を精度良く照射することが困難であった。また、現用の放射線治療システムでは、臓器の呼吸移動や変形を全く考慮していないため、治療計画の妥当性評価や臨床結果の評価に大きな問題を生じる原因となっている。これらの問題を克服すべく、我々は革新的な新型高精度放射線治療システム(TMシリーズ)を企業(三菱重工業株式会社)と共同開発してきた。

### 2. 研究の目的

動きに対応可能な新治療技術開発を行い、開発した技術を応用して難治がんに対する治療成績の向上と合併症の軽減を目指す。

### 3. 研究の方法

(a)呼吸性動態に伴う臓器移動を推定若しくは直接計測する方法の確立、(b)呼吸性動態情報を治療計画に反映する方法の確立、(c)TMシリーズの特徴を活かした革新的外照射技術の開発、(d)臨床例における各臓器動態の把握および静的照射と動的運動照射の比較評価と新治療法の開発、の4つのテーマで研究を進め、これらの研究結果を統合してパイロットスタディをデザインし、臨床試験を実施する。

### 4. これまでの成果

#### (a)呼吸性動態に伴う臓器移動を推定若しくは直接計測する方法の確立

Deformable Registration 法により 4DCT 画像から臓器移動、変形を計算するソフトウェアを試作し、体幹部定位放射線治療(SBRT)を施行した患者の4DCTを用いて精度評価を行った結果、誤差  $2.9 \pm 2.6$  mm であった。変形を計算する際の制御点の数を増加することで、計算時間は増加するが計算精度の向上が可能であることを確認した。また、3DCT 画像を X 線透視画像から取得した腫瘍、横隔膜、胸壁など呼吸動態を示す観察点の動きデータおよび人体解剖構造を考慮して変形する擬似的四次元線量計算モデルを考案した。肺癌症例の 4DCT を用いて精度評価を行った結果、誤差は  $2.8 \pm 1.8$  mm であった。本手法は理論上精度に限界があるが、被曝量低減や計算時間短縮化に利点がある。

#### (b)呼吸性動態情報を治療計画に反映する方法(4次元線量計算・治療計画)の確立

特定呼吸位相に対する各呼吸位相の臓器移動量を算出し、各呼吸位相 CT 画像に対する線量分布を変形して特定位相 CT 画像に合算するソフトウェアを試作した。これにより、呼吸位相毎の 3 次元線量分布から、呼吸性動態を加味した合算線量分布が生成可能であることの原理実証を行った。

#### (c)TM シリーズによる革新的外照射技術の

## 開発

TM シリーズの機械構成上の特徴である 0-リング構造を有効活用した新照射法（立体回転原体一筆書き照射法：Three-dimensional Unicursal Irradiation）を考案し、治療計画装置上でのシミュレーション研究を膵臓癌に対する定位的な照射において行った結果、従来の三次元原体照射法と比較してより良い線量集中性が得られ、強度変調放射線治療（IMRT）と比較して出力時間の大幅な短縮の可能性を明らかにした。

### (d) 臨床例における各臓器動態の把握および静的照射と動的運動照射の比較評価と新治療法の開発

**肺癌：**X線透視画像による解析により、肺腫瘍位置と腹壁位置に高い相関があることを確認した（相関係数 平均 0.95）。4DCTを用いた解析により照射期間の短いSBRT期間中においては、腫瘍体積、重心位置、動き幅の変動はいずれも小さいことを確認した。また、原発性肺癌に対しSBRTが実施された128例を後ろ向きに検討した結果、再帰的分割解析により予後良好群として「女性もしくはT1a (n=68)」、不良群として「男性かつT1b-2a (n=60)」の2群が設定された。3年の全生存率および無増悪生存率は前者で有意な差が認められ、SBRTにおいても原発性肺癌治療と同様に腫瘍径および性別が重要な予後因子であることを示した。

**悪性胸膜中皮腫：**IMRTを施行するにあたっての精度と安全性には問題がないことを確認し、手術、化学療法にIMRTを組み合わせた3者併用療法の効果と安全性を評価するための臨床試験を立案し実施中である。

**食道癌：**頸部食道癌に対するIMRTを当施設のプロトコルに従い9例に対して施行した。また、JCOG 放射線治療グループの参加施設による多施設でテストプランの検証を行った。これらの結果を踏まえて多施設臨床試験のプロトコル作成を予定している。

**膵癌：**4DCT画像から膵癌患者15例において動態解析をおこなった結果、膵臓位置は最大呼気時に最も安定性が良いことが確認された。視覚コーチングによる呼気息止めとIMRTを組み合わせた照射法を考案し、第2相臨床試験を施行中である。また、膵臓癌の低酸素領域を $^{18}\text{F}$ FMISO-PETで評価し、臨床的意義を確立するにあたり、撮像プロトコルの確立のためのパイロット研究を開始した。

**乳癌：**部分乳房照射（PBI）を実施するにあたり、4DCTを用いて切除断端留置クリップの呼吸性移動量を評価した結果、最大で3.6mmと推定され、検討しているマージン設定（CTVに10mmマージンを付加）に対し、呼吸移動量は十分に小さいことを確認した。

## 5. 今後の計画

これまでに開発した臓器移動を推定・直接計測する方法と4次元線量計算方法につい

て、実測値あるいはモンテカルロ計算結果との比較による精度評価、およびパラメータの最適化により計算精度の向上と計算時間の短縮化を図る。

立体回転原体一筆書き照射法の実機への機能実装に向けた開発研究を継続する。難治がんへの臨床応用としては、肺癌体幹部定位放射線治療における治療計画・線量分布と臨床成績との相関について検討を加え、四次元治療法に適した症例群の同定を目指す。更に、膵癌に対して $^{18}\text{F}$ FMISOを用いた低酸素領域の評価とその治療計画への応用に関するフェージビリティスタディの実施、頸部食道癌に対する強度変調放射線治療の多施設臨床試験に向けたプロトコルの完成を目指す。

## 6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

- (1) Nakamura M., Shibuya K., Nakamura A., Shiinoki T., Matsuo Y., Nakata M., Sawada A., Mizowaki T., Hiraoka M., “Interfractional dose variations in intensity-modulated radiotherapy with breath-hold for pancreatic cancer”, Int J Radiat Oncol Biol Phys, (in press)
- (2) Shiinoki T., Shibuya K., Nakamura M., Nakamura A., Matsuo Y., Nakata M., Sawada A., Mizowaki T., Itoh A., Hiraoka M., “Inter-fractional reproducibility in pancreatic position based on four-dimensional computed tomography”, Int J Radiat Oncol Biol Phys, (in press)
- (3) Matsuo Y., Shibuya K., Nagata Y, Takayama K, Norihisa Y, Mizowaki T., Narabayashi M, Sakanaka K, Hiraoka M. Prognostic factors in stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 79, 2011, 1104-11
- (4) Miyabe Y., Narita Y., Mizowaki T., Matsuo Y., Takayama K., Takahashi K., Kaneko S., Kawada N., Maruhashi A., Hiraoka M., “New algorithm to simulate organ movement and deformation for four-dimensional dose calculation based on a three-dimensional CT and fluoroscopy of the thorax”, Med Phys, 36, 4328-4339, 2009
- (5) Matsugi K., Narita Y., Sawada A., Nakamura M., Miyabe Y., Matsuo Y., Narabayashi M., Norihisa Y., Mizowaki T., Hiraoka M., “Measurement of Interfraction Variations in Position and Size of Target Volumes in Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer”, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 75, 543-548, 2009
- (6) 平成 20 年度産学官連携功労者（経済産業大臣賞）
- (7) 平成 21 年度日本機械学会賞

ホームページ等：

<http://radiotherapy.kuhp.kyoto-u.ac.jp/>