

日本医療研究開発機構 医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 量子線手術(クオンタム・ビーム・サージェリー)と放射線照射後手術における治療中の迅速な判断・決定を支援するための診断支援機器・システム開発

(英語) Development of Intraoperative On-the-fly Therapeutic Decision Support System during Quantum Beam Surgery(QBS) and post-QBS Surgical Operation

研究開発実施期間: 平成29年8月23日～令和 年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 白土 博樹

(英語) Hiroki Shirato

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立大学法人北海道大学・大学院医学研究院・教授

(英語) Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Professor

II 研究開発の概要

ピンポイント照射が可能な陽子線治療や重粒子線治療は、X線治療では根治的治療が難しい心臓や腸管に隣接する腫瘍の治療にも有効であると考えられる。しかし現状では、治療期間中の患者体形や腫瘍の形状・位置の不確かさに対処するために腫瘍周辺の一定範囲に設けざるを得ない照射マージンが、より低侵襲な或いはより根治性の高い治療を阻む要因となっている。本研究ではそのような課題の解決に資することを目的に、陽子線がん治療等の量子線手術(クオンタム・ビーム・サージェリー)において、術中の医師の判断を支援する技術およびソフトウェア・システム(以後、本開発システム)を開発した。

本開発システムは、患者体内に照射される日々(補足: 陽子線治療は20～40回に分割して治療が行われることが多い)の線量分布を、患者が治療室内の寝台上に寝ている間に高速線量分布計算を用いて迅速に医師に提示する。また同時に、治療計画からの線量分布の差異が治療にどの程度影響し得るかの医師の推測に資する指標群も提示する。医師は提示されたこれら客観情報をもとに、日々の照射分の治療再計画の要否判断を行うことが可能となる。

現状の陽子線治療サイトで日々の患者体内の線量分布や対応する指標群を提示するためには、医療従事者の手作業により様々な医療機器システムにまたがる情報の集約とデータ処理を実施する必要があり、熟練の医療従事者でも少なくとも1時間以上は要する。そのため患者が寝台上に寝ている間にこれらの情報が医師に提示されることはなく、日々の照射分についての再計画要否は医師の勘と経験など暗黙知による判断に委ねられてきた。これに対し本開発システムを用いた場合には、客観化された線量分布情報等に基づいた判断に導くことができる。治療計画線量分布との差異が大きい場合には即座にこれを検知できるため、再計画実施の労力を低減する環境が整った治療サイトであれば、必要な再計画を確実に実行できるようになり、がんへの根治線量の照射を確実にするとともに隣接危険臓器への意図せぬ線量付与を避けられるようになる。さらには、治療期間を通じて患者体内に照射される線量分布の確度が向上するため、不確かさに対処するためにがん周辺に設けざるを得なかった照射マージンを大幅に低減した陽子線治療の実現性が高まる。これが実現できれば、将来的には、安全性を担保しつつ一回線量を増加させた寡分割治療による治療期間短縮、ひいては治療コストの低減が期待される。

本研究では、近年普及しつつある in-Room CT 等で日々撮像した 3D 画像をもとに医師の迅速な再計画要否判断に資する情報を、画像を取得してから3分以内に提示するシステムを開発した。また本研究では、再計画を頻回行う際に時間と労力の点でボトルネックとなる患者治療計画 QA を迅速化するための、高精度計算に基づく QA の手法を開発した。本研究は、以下の研究開発項目によって取り組んだ。各研究開発項目における過去患者データを用いた検証は、令和元年から本研究に参加した福井県立病院と北海道大学が過去に陽子線治療を受けた患者の日々CT 画像データと治療計画データを用いて実施した（整理番号倫研 19-15 号/医 20-014）。

【研究開発項目1】リアルタイム4次元線量分布モニタリング技術の開発

日々照射される患者体内の3次元の線量分布を迅速判断支援に資するために3分以内に提示するシステムを開発した。患者ごとに、線量評価に資する CT 画像データセット（当日分および必要に応じて複数日分）と、各 CT 画像に対して照射に用いる可能性のある複数の治療計画データセット（ないしは実際に用いられたデータセット）に関する情報を集約するプログラムと、集約された情報から1分程度で日々の照射分の線量分布を計算する高速線量計算プログラムと、後続の処理と連携するための後処理を行うプログラムと、これらのプログラム群および【研究開発項目2】で開発したプログラムを統合動作させる統合システムを開発した。さらに、日々の線量分布を他の医療機器ソフトウェアと連携動作して初期治療計画時の CT 画像上の線量分布に変換する機能を開発し、システムに統合した。1000(患者・日)以上の過去患者データに対するデータ処理を実施し、演算処理の迅速性と演算結果の妥当性、ならびに GUI(Graphical User Interface)を含むシステム動作の安定性を検証した。1(患者・日)の統合処理に要した時間は【研究開発2】のプログラムに要する時間を含めて平均で約2分30秒であり、目標とした3分以内を満足した。線量計算部分は関心領域に絞り込んで演算量を低減したペンシルビーム・アルゴリズムを開発し、さらに並列演算向けにチューニングを施して高速化し、従来アルゴリズムで要した計算時間3~5分を40秒~1分に低減した。

【研究開発項目2】量子線手術中医師判断支援技術の開発

計算された線量分布画像と、治療計画との線量分布の差の提示、治療計画で常に参照される DVH(Dose Volume Histogram, 線量体積ヒストグラム)と各種の DVH 指標の提示に資するダッシュボード・プロプログラムを開発した。DVH や DVH 指標から、ユーザの設定に応じて TCP(Tumor Control Probability, 腫瘍制御確率)と NTCP(Normal Tissue Complication Probability, 正常組織有害事象発生確率)を計算し提示する機能も開発した。また、これらのプログラムは全て【研究開発項目1】で開発した統合システムに統合させ、線量計算処理から一括で処理可能である。

本プログラムが提示する情報が、合理的な治療再計画要否判断の支援に供することが可能であることを、肝臓がん患者 23 例×21 日のデータを用いたシミュレーションによって評価した。a) 初期計画で治療を継続した場合、b) 本プログラムが提示する指標がある基準を満足した場合に再計画するとした場合、c) 理想ケースとして毎日再計画した場合、の 3 つの仮想的な治療シナリオについて、シミュレーションを実施し、治療効果に関係が深いとされる線量指標の治療期間平均と治療再計画回数を比較した。その結果、治療シナリオ b) では、治療再計画回数平均 1.1 回（23 例中 22 例で 2 回以下、1 例は 4 回）で、理想的なケース c) とほぼ同等の治療期間平均が得られた。再計画の医療負荷を考慮しても現実的に実施できる頻度に抑制しつつ理想に近い線量分布が得られる結果であり、本プログラムの再計画要否判断支援に対する有用性が示された。

【研究開発項目 3】線量分布検証短時間化技術の開発

再計画するたびに必要となる患者治療計画 QA は、治療ガントリを占有する測定によって 4～5 時間を要し、医療従事者の負荷も高い。再計画実施のボトルネックとなるのみならず、再計画実施の判断を躊躇させる要因にもなる。本研究開発項目では、高精度で高速なモンテカルロ計算で測定の大部分（3～4 時間分）を代替できる可能性を検討し、同計算プログラムを作成した。また、同計算を内包する患者治療計画 QA 用の GUI ソフトウェアを開発し、北海道大学病院においてサイト実証した。当該の GUI ソフトウェアを用いた計算による QA に要した時間は、典型例で 1 時間程度であった。計算精度については、延べ 62 の線量プロファイルを測定と比較し、ガンマインデックス解析により全例について 95%以上と設定したパスレートを達成した。X 線治療では測定によらない患者治療計画 QA が世界で実施されるようになってきており、陽子線治療においても本法のような QA 手法の普及が期待される。

なお、再計画に要する労力と時間も再計画実施の躊躇要因となる場合については、別途解決策が必要であり、これに関しては、現在、北海道大学と(株)日立製作所は、AMED プロジェクト（超低侵襲リアルタイムアダプティブ（RA）放射線治療の実現）で研究開発に取り組んでいる。

【研究開発項目 4】ファントム検証法の開発および検証

本開発システムを日々用いて日々必要に応じて治療再計画が実施できるならば、治療期間中の腫瘍および周辺危険臓器の線量分布の確度を高めることができるため、照射マージンを狭めた治療や、寡分割治療を実現できる可能性がある。そこで本研究開発項目では、巨大肝臓がんについて以下の 2 つの評価を実施した。現状の治療マージン 5mm、20 回分割照射であり、これを参照として比較した。

- ① 治療計画におけるマージンを 5mm から 3mm に低減した場合の日々線量分布の評価
- ② 治療計画におけるマージンを 3mm として、分割回数を 10 回とした場合の日々線量分布の評価

参照ケース（現状の治療）は、実際の治療に用いられた治療計画と日々の CT 画像に対し、治療寝台の移動履歴等を参考に骨照合 (6 自由度)、横隔膜照合 (3 自由度)、腫瘍合わせ (6 自由度) の手順で実際の治療時の位置決めを模擬し、線量分布を評価した。①②の線量分布の評価も同様の手順で評価した。過去に当該患者を①②で想定した治療計画で治療したという想定下での実績線量分布の良い推定になると考え、これらと参照ケースの日々の線量分布を比較した。腫瘍の平均線量、肝実質 V30、胃 Dmax、食道 Dmax の各関心領域の指標を比較したところ、①②の腫瘍と胃の線量指標は現状治療と同様に計画時の目標を満足した。肝実質と食道については現状治療からの顕著な改善が見られ、副作用が低減できる可能性が示された。②についてはさらに治療期間も半減する。今後、N 数を増やした評価が必要であるものの、本開発システムを利用することにより、狭小マージンでの治療と寡分割治療を安全に実施できる可能性が示唆された。

(English)

Pinpoint irradiation with proton beam therapy is potentially effective for treatment of tumors adjacent to the heart or intestinal tract, which are often difficult with X-ray therapy modality. However, safety margins in radiotherapy treatment plans that must be set within a certain range around the tumor to cope with dose uncertainties during treatment prevent less invasive or more curative treatment.

In order to contribute to solving these problems, we have developed a technology and software system to support physicians' decision making in proton therapy. The developed system quickly provides physicians with the daily dose distribution that would be irradiated to the patient's body while the patient is lying in the treatment bed, based on fast dose distribution calculations.

At the same time, a set of indexes is also presented to help the physician estimate the extent to which differences in dose distribution from the treatment plan may affect the treatment. Based on this objective information, the physicians can decide whether or not to re-plan the daily irradiation.

In order to present the daily dose distribution in the patient's body and the corresponding indicators at the current proton therapy site, it is necessary for medical personnel to manually consolidate information across various medical equipment systems and process the data, which takes at least one hour or more even for skilled medical personnel. Therefore, this information is not presented to the physician while the patient is lying on the bed, and the decision of whether or not to re-plan the daily irradiation has been left to the tacit knowledge of the physician based on intuition and experience. In contrast, when this newly developed system is used, it is possible to guide the physician to a decision based on objective dose distribution information. When a large difference from the dose distribution in the treatment plan is detected immediately, the necessary re-planning can be executed surely if the treatment site is equipped with an environment that reduces the effort of re-planning, thereby ensuring irradiation to the cancer and avoiding unintentional doses to adjacent organs in danger. Furthermore, since the accuracy of dose distribution in the patient body throughout the treatment period will be improved, the feasibility of proton therapy with a significantly reduced irradiation margin around the cancer, which had to be established to deal with uncertainty, will be enhanced. If this can be realized, it can be expected that the treatment period is shortened and treatment costs are reduced in the future through hypofractionation therapy while ensuring safety.

In this study, we developed a system that provides information that contributes to the physician's prompt decision on whether or not to re-plan based on 3D images taken daily with a in-room CT, which has become popular in recent years, within 3 minutes of the acquisition of the images. In this study, we also developed a method for patient treatment planning QA based on high-precision calculations to speed up patient treatment planning QA, which is a bottleneck in terms of time and effort when frequent re-planning is performed

