

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
低侵襲がん診療装置研究開発プロジェクト
(英語) Development of Medical Devices and Systems for Advanced Medical Services

研究開発課題名：(日本語) 4次元腫瘍認識誘導型至適放射線治療システムの研究開発
(英語) Research and development of optimum four-dimensional target-guided radiotherapy system

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人京都大学 医学研究科 特命教授 平岡 眞寛
所属 役職 氏名：(英語) Kyoto University, Visiting Program-Leading Professor, Masahiro Hiraoka

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 4次元腫瘍認識誘導型至適放射線治療システムの研究開発・臨床評価
開発課題名：(英語) Research and development and clinical application of optimum four-dimensional target-guided radiotherapy system

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人京都大学 医学研究科 特命教授 平岡 眞寛
所属 役職 氏名：(英語) Kyoto University, Visiting Program-Leading Professor, Masahiro Hiraoka

II. 成果の概要(総括研究報告)

(ア) 最少マーカ追尾法臨床技術の開発

三菱重工業にて京都大学より提供を受けた臨床データを元に最少マーカ追尾機能を開発した。京都大学では同開発機能を用いて、マーカ 3 個にて算出した腫瘍位置とマーカ 2 個にて算出した腫瘍位置の精度比較を肺癌患者 10 例に対して行った。3 個以上の体内マーカと 2 個の体内マーカから推定される腫瘍位置の偏差は 3 mm 以内、日間変動も概ね 0.5 mm 以内であった。2 個マーカの使用は臨床上有用と判断され、臨床適用した。なお、同機能は、順次国内外の当社装置導入ユーザに提供し社会実装を始めている。

(イ) マーカ不要型 4次元直接腫瘍認識技術の開発

京都大学病院に 4D-CBCT 撮影環境を整備し、再構成ソフトウェア試作を行い、ファントム実験を実施した。実際のターゲット位置と画像化されたターゲット位置を比較した結果、左右・背腹方向における誤差は二乗平均平方根で 3 mm 程度、頭尾方向では 4 mm 程度であった。

次に、4D-CBCT を患者にて撮影するために、臨床試験プロトコルを立案して倫理委員会の承認を得た(承認番号:C862-1)。これまでに取得目標の 20 例中、肺癌患者 18 症例で 4D-CBCT データを取得し、再構成された標的位置と実際の標的位置との誤差を計測した。

再構成画像上で腫瘍を認識するソフトウェアを開発した。また、4D-CT の DRR 画像と 4D-CBCT 画像撮影中に得られる透視画像を照合できるソフトウェアを開発した。

また、4D-CBCT による撮像時間短縮化を目指し、2 対の kV X 線撮像装置を活用した Dual-Source(DS) CBCT 撮像機能を開発・実装した。これにより、単純 CBCT 撮像時間が従来の 29 秒から 15 秒へ短縮された。同時に CBCT 画像の画質改善も行った。この DS-CBCT に関しては、薬事申請し承認を受け、実臨床展開を国内外で開始した。

(ウ) 実照射線量分布 4 次元可視化・比較検証技術の開発

照射中にモニタリング画像として取得している透視画像を用いて腫瘍位置の 4 次元データを算出するアルゴリズムを検討し、試作ソフトウェアにて評価した。直径 10 mm の模擬腫瘍を有する肺ファントムを用いて複数の撮影方向から試験を行い、実際の模擬腫瘍位置とアルゴリズムが検出した腫瘍位置を比較した。その結果、三次元誤差は二乗平均平方根で 1-3 mm であった。

本アルゴリズムを 12 症例の肺癌患者の透視画像に適用し、腫瘍周辺に留置された体内マーカーが指示する腫瘍位置とアルゴリズムによって検出された腫瘍位置の誤差を比較した結果、三次元誤差は二乗平均平方根で 1 mm 程度であった。

Vero4DRT 装置から治療照射中の装置動作ログデータを取得した。治療照射中の装置動作ログデータ、呼吸信号、画像データから得られる照射誤差と実照射線量分布計算モジュールおよび線量分布差分表示機能の仕様策定を完了した。更に仕様に基づく実照射線量分布計算モジュールおよび計画線量分布の差分表示機能の評価用ソフトウェアを開発した。また、実照射線量分布計算モジュールの開発では実線量分布の 4 次元可視化機能のソフトウェアプログラムを開発した。

(エ) 照射領域最適化修正技術の開発

照射領域最適化修正法の考案と仕様策定が完了させ、仕様に基づく評価用ソフトウェアの開発を行った。また、照射スケジュールとの連携機能の仕様策定と開発を参画機関の評価結果をフィードバックすることで実施した。最適化計算アルゴリズムは既に我々が研究開発済みである陽子線治療の IMPT 最適化計算技術を活用した。

(オ) 4 次元線量計算高速化技術の開発

4 次元線量計算アルゴリズムの考案および仕様策定を完了した。考案した仕様に基づく 4 次元線量計算アルゴリズムと評価用ソフトウェアの開発を行った。更に線量計算高速化機能の仕様策定と開発を参画機関の評価結果をフィードバックすることで実施した。尚、4 次元線量計算高速化技術として密度スケール変形線量カーネル重畳積分法による高速線量計算アルゴリズムのプロトタイプソフトウェアの開発を行った。

(カ) 研究開発に関わる知財戦略と事業化戦略

治療計画装置の開発による様々な技術・機能要素に関して参画機関で知財化の議論を行った。議論の結果を基に「ROI」に関する特許の申請内容を確定させた。開発ソフトウェアを医療機器とするため一般的名称「放射線治療計画プログラム」として製造販売承認の申請を行い、承認を受けた。

(A) Development of a technique for tracking a target with the minimum number of markers

We have developed a technique for tracking a target with the minimum number of markers. We have treated 10 lung cancer patients with this function at Kyoto University, and the tracking accuracy was compared with that with more than 3 markers. Differences in the tracking accuracy between those two functions were within 3 mm. In addition, interfraction variations of the tracking accuracy with the minimum number of markers were mostly within 0.5 mm. From these results, we have decided that this technique is clinically available. This technique has been implemented to the Vero4DRT and used in clinical practice.

(B) Development of a technique for identifying a target without fiducial markers

We have developed four-dimensional cone-beam computed tomography (4D-CBCT) system to identify a target without fiducial markers. First, we have conducted a phantom study to assess imaged target positions. Positional differences between imaged and actual target positions were around 3 mm and 4 mm in lateral and longitudinal directions, respectively. Next, we have acquired 4D-CBCT images for 18 lung cancer patients under the approval of the institutional review board (C862-1). Positional differences between imaged and actual target positions were then measured. To quantitatively assess the target positions, we have developed in-house software that compare fluoroscopic images acquired during 4D-CBCT scans with digitally reconstructed radiographs.

In addition, to shorten acquisition time, we have developed dual-source (DS) CBCT function utilizing orthogonal kV-X ray imaging subsystem. The acquisition time reduced from 29 seconds to 15 seconds. Image quality on CBCT images was also improved by implementing DS-CBCT. We have obtained pharmaceutical approval of this function. DS-CBCT has been implemented to the Vero4DRT.

(C) Development of a technique for visualizing and verifying delivered four-dimensional dose distribution

We have developed an algorithm for detecting a target on kV-X ray fluoroscopic images. First, we have conducted a phantom study to assess the tracking accuracy using a lung phantom. The tracking accuracy ranged from 1 to 3 mm in 3D direction. Next, the tracking accuracy was assessed for 12 lung cancer patients. The tracking accuracy was around 1 mm.

We acquired log data of device motion, respiratory signal data and imaging data by Vero4DRT system in radiation therapy. We decided development specifications of the module for calculation of delivered dose distribution. Moreover, the calculation module of delivered dose distribution and the evaluating software for image viewer of dose difference between actual beam irradiation and planned dose distribution were developed by use of output data from Vero4DRT system.

(D) Development of a technique for optimizing and modifying irradiation area

We decided development specifications of correction method for dose optimization in the irradiation area. And the software of dose optimization based on the specifications was developed. In addition, it was developed the software of function cooperated with the irradiation schedule by feedback of evaluation results in our project team. Development of the software for dose optimization was carried out by use of optimization algorithm for IMPT.

(E) Development of a technique for accelerating four-dimensional dose calculation

We decided development specifications and developed software of four-dimensional dose calculation algorithm by feedback of evaluation results in our project team. Moreover, proto type software development of function and algorithm for high-speed dose calculation was carried out by using convolution-superposition dose

calculation method. Also, we developed software of discretization algorithms with Boltzmann transport equation for calculation dose in symmetric space.

(F) Intellectual property strategy and commercialization strategy

We argued about an intellect fortune about various techniques, functional elements of the treatment plan device. We established patent application contents about "ROI" based on the result of the discussion. We applied for the production sale approval as a general name "radiation therapy plan program" by development software and received approval.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Hiraku Iramina, Mitsuhiro Nakamura, Yusuke Iizuka, Takamasa Mitsuyoshi, Yukinori Matsuo, Takashi Mizowaki, Masahiro Hiraoka, Ikuo Kanno. The Accuracy of Extracted Target Motion Trajectories in Four-dimensional Cone-beam Computed Tomography for Lung Cancer Patients. *Radiother. Oncol.* 2016, 121, 46-51.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Application of a Feature-Based Tracking Algorithm to KV X-Ray Fluoroscopic Images Toward Marker-Less Real-Time Tumor Tracking, Oral, Mitsuhiro Nakamura, Megumi Nakao, Yukinori Matsuo, Yusuke Iizuka, Kenji Yokota, Takashi Mizowaki, Masahiro Hiraoka, AAPM 58th Annual meeting, 2016/7/31-8/4, 国外
2. Accuracy of target motion trajectory in four-dimensional cone-beam computed tomography for lung cancer patients, Poster, Hiraku Iramina, Mitsuhiro Nakamura, Yusuke Iizuka, Takasama Mitsuyoshi, Yukinori Matsuo, Takashi Mizowaki, Masahiro Hiraoka, Ikuo Kanno, ASTRO 58th Annual meeting, 2016/9/25-28, 国外
3. Target displacement evaluation for X-ray fluoroscopic and four-dimensional cone-beam computed tomography imaging, Poster, Hiraku Iramina, Mitsuhiro Nakamura, Yusuke Iizuka, Yukinori Matsuo, Takashi Mizowaki, Masahiro Hiraoka, Ikuo Kanno, ESTRO 35th Annual meeting, 2016/4/29-5/3, 国外
4. Effect of breathing patterns on three-dimensional target position in X-ray fluoroscopic and four-dimensional cone-beam computed tomography imaging, Hiraku Iramina, Mitsuhiro Nakamura, Yusuke Iizuka, Yukinori Matsuo, Takashi Mizowaki, Masahiro Hiraoka, Ikuo Kanno, JSMP 111th Annual meeting, 2016/4/14-17, 国内
5. Quantification of imaging doses from four-dimensional computed tomography scans with orthogonal dual source kV X-ray tubes, Oral, Mitsuhiro Nakamura, Yoshitomo Ishihara, Yukinori Matsuo, Nami Ueki, Yusuke Iizuka, Hiraku Iramina, Takashi Mizowaki, Masahiro Hiraoka, JSMP 111th Annual meeting, 2016/4/14-17, 国内
6. Target displacement evaluation for fluoroscopic and four-dimensional cone-beam computed tomography, Poster, Iramina H, Nakamura M, Iizuka Y, Matsuo Y, Mizowaki T, Hiraoka M, Kanno I, ESTRO 35, 2016/4/29-5/3, 国外
7. Quantification of imaging doses from four-dimensional computed tomography scans with orthogonal dual source kV X-ray tubes, Oral, Nakamura M, Ishihara Y, Matsuo Y, Ueki N, Iizuka Y, Iramina H, Mizowaki

- T, Hiraoka M, The 111th Scientific Meeting of JSMP, 2016/4/14-17, 国内
8. Development of kV X-ray imaging dose calculation system for image guided radiation therapy, Oral, Ishihara Y, Nakamura M, Sawada A, Ueki N, Iizuka Y, Matsuo Y, Iramina H, Mizowaki T, Hiraoka M, The 111th Scientific Meeting of JSMP, 2016/4/14-17, 国内
 9. Effect of breathing patterns on three-dimensional target position in X-ray fluoroscopic and four-dimensional cone-beam computed tomography imaging, Oral, Iramina H, Nakamura M, Iizuka Y, Matsuo Y, Mizowaki T, Hiraoka M, Kanno I, The 111th Scientific Meeting of JSMP, 2016/4/14-17, 国内
 10. Evaluation of differences in the target displacement between X-ray fluoroscopic and four-dimensional cone-beam computed tomography imaging with amplitude- and phase-based sorting, Poster, Iramina H, Nakamura M, Iizuka Y, Matsuo Y, Mizowaki T, Hiraoka M, Kanno I, 4D treatment planning workshop, 2015/11/27-28, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
出願準備中（非公開版に記載）