

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 System for Advanced Medical Services
- 研究開発課題名：(日本語) 微粒子腫瘍マーカとリアルタイム 3 次元透視を融合した次世代高精度粒子線治療技術の開発
(英語) Development of next generation particle therapy technology of precise beam therapy by minimally invasive microparticle markers and real-time three dimensional fluoroscopy
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人北海道大学 大学院医学研究科放射線医学分野
教授 白土 博樹
- 所属 役職 氏名：(英語) Department of Radiation Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Professor Hiroki Shirato
- 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) 超低侵襲微粒子マーカの開発および次世代粒子線治療システムのための要素技術開発
- 開発課題名：(英語) Development of low invasive microparticle markers and elemental technology for next generation particle therapy system.
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人北海道大学 大学院医学研究科放射線医学分野
- 所属 役職 氏名：(英語) Department of Radiation Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Professor Hiroki Shirato

II. 成果の概要 (総括研究報告)

【和文】

本研究の目的は、動体追跡照射技術をさらに精密化させ、患者の負担を大幅に低減し、治療時間の延長なく、空間的・時間的により正確な照射を実現する次世代の 4 次元粒子線治療法を開発することである。そのため新たに、安全かつ簡易に留置でき、かつ標的ボリュームを明瞭に可視化できる超低侵襲の微粒子マーカを国産技術で開発する。また世界初の 3 次元透視システムを開発し、2 軸の 4 次元コーンビーム CT(CBCT) 画像を短時間で取得すると共に、治療中の微粒子マーカのリアルタイム透視で体内のボリュームの動きを自動的に捉える。これらの最先端技術を融合し、動き変形する腫瘍への線量集中性を飛躍的に高めた次世代高精度粒子線治療装置を開発する。同時に、4 次元の線量分布を検証する新たな治療計画シ

システムを開発する。空間的、時間的に高精度な治療を実現するため、4つのテーマの研究開発を推進し、最終的にそれらを統合することで、治療装置、治療計画システムを構築する。以下に4つの研究開発項目の成果の概要内容を示す。

【研究開発項目1：超低侵襲微粒子腫瘍マーカの開発】

マーカのX線透視下での視認性と、細径針の通過性を両立させるために、マーカの基剤となる純金微粒子とリン酸カルシウム系骨補填剤の混合比の適正化について検証し、視認性確保のためにはマーカ内に一定の重量以上の純金粒子を含有させる必要があること、細径針での通過性確保のためには器材の粒度分布を一定の範囲に揃える必要があることを確認した。

マーカ注入を経皮的に行うために必要な器具の仕様の検証では、ペースト状のマーカの通過性を高めるための穿刺針と、これに適合するマーカ注入装置の設計を開始した。また、穿刺針の試作品を用いた生体ビーグル犬の肝へのマーカ埋植試験を行い、肝への注入が可能であること、注入したマーカが注入から28日後も形状を保ちつつ同じ位置に固定されること、摘出した肝組織にはマーカに対する炎症反応や毒性を示す所見が無かった事を確認した。さらに、生体ビーグル犬を用いて肝以外の組織（脾、胃壁）へのマーカ留置の実効可能性の検証を開始した。

将来の製品化を見据え、マーカ基材の製造法・規格・安定性を確認するための試験環境の整備を開始した。

【研究開発項目2：高精度粒子線治療対応2軸透視型4次元CBCT装置の開発】

二軸CBCT撮影の実現可能性検討として、既存の回転ガントリー搭載の二軸X線撮像系を用いて二軸撮影試験環境を構築し、毎秒6度以上の回転および毎秒10回以上の撮影が可能であることを確認した。再構成画像の画質（空間分解能等）は一軸撮影時と同等であることが確認された。また、二軸4D-CBCT撮影・再構成の技術開発として、二方向からの投影データに基づく三次元マーカ座標算出アルゴリズムを開発し、マーカの三次元位置認識精度が1mm以内であることを確認した。さらに動体ファントムを用いた二軸4D-CBCT撮影・再構成試験を実施し、四次元位相分割再構成によって動きによるアーチファクトを低減可能であることを示した。

【研究開発項目3：リアルタイム微粒子・ボリュームゲーティング治療技術の開発】

複数の体内マーカの位置情報からターゲットの3次元位置を評価するアルゴリズムを開発し、ターゲット位置に基づくゲーティング照射による照射位置精度を評価した結果、従来手法と比較して、照射精度が向上することを定量的に明らかにした。別途テーマ1で開発中の微粒子マーカに関して、画像認識精度±1mm以下も達成しており、低侵襲化と高精度照射の両立が期待される。また、動体追跡装置の各種制御を目的とする非接触型の体表面モニタの試作を終え、模擬体表面を利用した評価から、形状計測と制御信号の生成が可能であることを確認した。

【研究開発項目4：4次元線量分布検証機能を有する粒子線治療計画システムの開発】

本研究開発項目では、微粒子マーカが留置された患者に対して、治療日ごとの実績線量分布を導出するための、粒子線治療計画システムを開発している。このため、治療時の陽子線スポット照射及び透視X線曝射の時系列データを正確に計測・記録するシステムを開発中である。これらのデータをリアルタイム微粒子ゲーティング装置が出力した微粒子マーカの時系列データと合わせ、装置に起因する照射位置・照射

量の誤差および患者の呼吸移動からくる照射位置の誤差を両方考慮した線量計算を行い、実績線量分布を評価・検証する機能を開発している。本年度はこれらのシステムの仕様を作成し、開発に着手した。

【英文】

【Research item 1 : Development of minimally invasive microparticle marker】

We evaluated the appropriate mixture ratio of the base materials (pure gold microparticles and calcium phosphate cement powder), and clarified that 1) the marker needs to contain gold particles to some degree to be available for the fiducial marker tracking system, and 2) the particle size distribution of the base materials must be calibrated within a certain range to be injected via the thin needle.

We started the development of the specialized needle and the injection devices for the marker implantation. We tested the marker injection into the liver on the animal experimental study (living beagles) with the trial needles. We verified that 1) the fixation and form retention of the injected marker in the liver parenchyma maintained within 28 days after the procedure, and 2) no inflammatory and toxic reactions in the surrounding tissues of the marker was found on histological examination. In addition, we started to evaluate the feasibility of the additional indication of our marker other than the liver (such as the pancreas and stomach) on the animal experimental study. The environment construction for the examination of manufacturing, standardization and reproducibility of our marker also started in order to prepare for the product development.

【Research item 2 : Development of four dimensional cone beam tomography system using dual axis imaging technique for high accurate particle therapy.】

To investigate the feasibility of dual-source (DS) cone-beam CT (CBCT), DS CBCT image was acquired using a dual-orthogonal fluoroscopic imaging system equipped on a rotating gantry of the proton beam therapy system. It was confirmed that the DS CBCT image was successfully obtained with sufficient image quality, which was comparable to that of a normal CBCT image. Moreover, an algorithm to calculate the 3-dimensional (3D) position of a fiducial marker from orthogonal fluoroscopic images was developed for 4-dimensional (4D) CBCT reconstruction. The discrepancy between actual and calculated marker position was less than 1 mm. Finally, dual-source 4D-CBCT image acquisition and reconstruction was performed using a moving phantom. It was confirmed that a motion artifact could be suppressed in 4D-CBCT reconstruction.

【Research item 3 : Development of real-time image gating technique with microparticle markers and volumetric information】

We have developed the novel algorithm to determine the target location from the positional information of the multiple fiducial markers inserted near the target. The simulation study showed that the irradiation accuracy can be improved compared with the current method using one fiducial marker. In addition, the image registration accuracy for the low-invasive marker, which has been developed in this research project, was less than 1 mm. Consequently, minimally invasive and highly accurate radiation therapy could be realized. The device to track patients' body surface in 3D was

developed. It will be applied to control the real-time tumor-tracking system.

【Research item 4 : Development of treatment planning system with novel function to validate 4 dimensional dose distribution.】

The goal of the fourth development item is to implement a system that derives the actual dose distribution for patients who are treated with the real-time-image gated spot-scanning proton therapy on a day-by-day basis. This requires the precise timing measurement of each spot delivery and fluoroscopic X-ray exposure as well as the positions of the target tumor at each spot delivery timing. In this fiscal year, we have clarified the sampling speeds required for the measurement device and made the specification document of the measurement and recording system. We have started the development of FPGA as well. After the measurement, a modified spot information file is created (described later in detail) which takes into account all the uncertainties of spot position, number of protons, and patient motion. The file is used to calculate the actual dose distribution of the patient. We have made the specification document of the actual dose calculation software and started its development.

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 件、国際誌 件）

該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Software development for 4D-CBCT researches of Real-time-image Gated spot scanning Proton Therapy (実時間画像同期スポットスキヤニング陽子線治療における 4D-CBCT 研究用のソフトウェア開発)、口頭、藤井孝明、American Association of Physicists in Medicine (AAPM) 58th Annual Meeting、2016/7/31、国外.
2. Development of image-analysis platform for motion-tracking research and 4DCBCT research (動体追跡研究及び 4DCBCT 研究向け画像解析プラットフォームの開発)、口頭、藤井孝明、第 112 回日本医学物理学会学術大会、2016/9/9、国内.
3. The Reconstruction of the Four-Dimensional Dose Distribution in Spot-Scanning Proton Beam Therapy Using the Fiducial Marker Motion and Treatment Machine Log Data、口頭、平山嵩祐、第 3 回粒子線治療国際会議-北米(PTCOG-NA)、2016/10/23-26、国外.
4. 体内複数マーカの軌跡データを用いた呼吸による肺の変形の再現性の評価、口頭、宮本直樹、日本放射線腫瘍学会第 29 回学術大会、2016/11/25、国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 高校時代に学んだ数学・物理・倫理を活用した「微粒子腫瘍マーカとリアルタイム 3 次元透視を融合した次世代高精度粒子線治療技術」、白土博樹、アカデミック・ファンタジスタ公開講座(北海道大学)、2016/8/2、国内
2. 高校時代に学んだ数学・物理・倫理を活用した「微粒子腫瘍マーカとリアルタイム 3 次元透視を融合した次世代高精度粒子線治療技術」、白土博樹、アカデミック・ファンタジスタ出張講義

(北海道小樽潮陵高校)、2016/8/2、国内

(4) 特許出願

- ・ 出願あり (非公開部分に記載)