

## 学位論文題名

## 放射線治療装置との融合を目指した

## 分子イメージング患者位置セットアップシステムの構築

## 学位論文内容の要旨

## 【背景と目的】

現在の放射線治療においては、画像誘導放射線治療 Image guided radiotherapy (IGRT) が臨床環境において使われ始めている。IGRT は治療中または、治療開始前の初回セットアップ時において照射するターゲット部を画像化し、患者位置を修正するもので、線形加速器(リニアック)から出力される MV-X 線を用いて撮像された Imaging Plate (IP) や Electronic Portal Imaging Device (EPID)を用いて、診断用 Computed Tomography (CT) 画像から Beam's eye view の方向に投影した画像である Digital Reconstruction Radiography (DRR) 画像との位置合わせを行うことでセットアップエラーを修正できるなど多くの有益な利点があり、これら IGRT の利用は放射線治療において急速に広がりつつある。

治療計画どおりに、放射線を照射する為には、初回セットアップ時における位置合わせ精度を高めることが重要となるが、現在 IGRT にて使用されているのは主に X 線画像であり、照射野内のターゲット部において骨格構造を基にした位置合わせが行われている。しかしこの方法では、体内での腫瘍位置の変動が考慮されておらず、より高度な位置照合精度を実現するには照射のターゲットとする腫瘍部を可視化し、その腫瘍部における位置合わせを行うことが望まれる。

一方で腫瘍を判別する手段として、近年、診断分野では  $^{18}\text{F}$ -FDG による腫瘍の糖代謝を活用した PET 装置が注目されてきている。PET は X 線による形態画像とは異なり、細胞の活動状態を可視化する機能画像であり、腫瘍位置が特定可能である。また、その他の放射性薬剤としては、低酸素イメージングを行えることで有用な fluorine-18 fluoromisonidazole (FMISO)なども注目されている。そこで、我々はこの PET による腫瘍の分子イメージング技術を患者セットアップ時の位置照合に応用することを考え、これを患者位置合わせ時に使用する新たなモダリティとして位置づけた Molecular Image Guided Radiation Therapy(m-IGRT)を提案する。

この m-IGRT による照合方法は、治療開始前に診断用 PET で撮像した画像から照射野の方向に投影した画像を作成し、これと放射線治療装置と一体になった PET 検出器で撮像した再構成画像との位置照合を行うことにより可能になると考えている。ただし、ガントリ型の放射線治療装置に本研究の目的とする m-IGRT 装置を実装するためには、放射線照射野の邪魔にならない場所に検出器を配置するとともに、放射線治療装置のガントリ回転とカウチの移動および回転を考慮する必要もある為、従来の診断用 PET 装置のような検出器配置では困難である。

そこで我々は対向型の検出器配置を選択した。この検出器配置の利点は構造的に単純であり、

かつ、放射線治療装置へ実装し易い点にある。本研究ではこの対向型 PET 装置における位置照合精度についてファントムを用いた実験を行い、従来の X 線画像を用いた位置照合精度との比較を行った。

#### 【材料と方法】

検証を行うにあたって、日本の国立がんセンター東病院の陽子線治療施設にて西尾らにより開発された Beam On-Line PET system (BOLPs)を使用した。この BOLPs はプラナーな PET 検出器を対向させた構造をもつ対向型 PET 装置の一種である。この BOLPs を用いて、 $^{18}\text{F}$  を用いたファントム実験を行った。ファントムは腫瘍径を模擬した 5 つの直径 (8, 12, 16, 24, 32 mm) と厚さ (10 mm) を線源に持ち、線源の濃度は 20 kBq/ml とし、これにバックグラウンドとして濃度 4 kBq/ml のスラブファントムを装着した状態にて測定を行った。データ収集はリストモード、照射野 16×16 cm、検出器間距離を 40 cm、ガントリ角度  $0^\circ$  にて行った。カウチのポジションはアイソセンターにファントムの中心を合わせた後、Y 軸方向に対して 2 mm および 7 mm だけカウチを移動させて、それぞれのカウチ位置にて 1, 3, 5 分間の測定を行った。ここで、位置照合にもちいた各条件でのプラナー画像を PDRI (PET-based Digitally Reconstructed planar Image) と定義する。

また、この陽子線治療施設では患者位置合わせの為に X 線透視を行うことも可能であり、同カウチ位置にてファントムの X 線画像を取得した。位置照合のリファレンスとなる PET 画像および X 線画像には診断用 PET-CT 装置 Discovery ST (General Electric 社) を使用して撮像を行った。PDRI と X 線画像での位置照合の精度を評価する為に in-house のソフトウェアを用いて 5 人の観察者に位置照合を試行した。得られた両モダリティのデータから位置照合エラーを算出して、比較を行った。

#### 【結果】

各腫瘍径 (8, 12, 16, 24, 32 mm) での位置照合エラーは 5 分間の測定時間にて平均  $\pm$  SD (mm)  $0.98 \pm 0.28$ ,  $0.63 \pm 0.30$ ,  $0.87 \pm 0.31$ ,  $0.95 \pm 0.20$ ,  $1.17 \pm 0.26$  であった。各測定時間での全体評価では BOLPs の測定時間 (1, 3, 5 分間) に対して時間依存性が見られ  $0.99 \pm 0.39$ ,  $0.92 \pm 0.32$ ,  $0.87 \pm 0.28$ 、であった。また、X 線画像の位置照合エラーは  $0.92 \pm 0.27$  (mm) であった。測定時間 1 分間の SD に関して PDRI と X 線画像位置照合に有意差が見られた ( $p=0.0001$ )。

#### 【考察】

本研究の実験にて、PDRI 位置照合精度を高める為には測定時間を長くする必要のあることが判明した。しかし、測定時間が長時間におよぶとカウチに横たわる患者にとって苦痛となるため、現実的で最適な測定時間を決定する必要がある。今回のファントム実験の結果からは約 3 分間程度の測定時間が示唆される。その他、FDG を使用した場合、脳、肝臓、腎臓、膀胱などの正常組織においても濃度集積があり、位置照合の問題となりうるが、対向型 PET で撮像した画像は高解像度なプラナー画像である為、腫瘍部と正常組織部との境界が明瞭になることが期待できる。また、実際に臨床にて位置照合を行う際には、従来の X 線画像による方法と同じくガントリ角度を変更した 2 方向 (例えば、 $0^\circ$  と  $90^\circ$ ) で撮像した PDRI 画像を用いて、位置照合をそれぞれの方向ごとに行うことが必要である。

## 【結論】

対向型 PET を用いた位置照合は臨床において実現可能なシステムであり、特に骨構造の判別が困難な部位において腫瘍位置の付加的な情報提供が可能である。その他、本システムは患者をセットアップした状態での撮像が可能であり、FMISO 等を用いたイメージングにおいても有用である。

# 学位論文審査の要旨

主査	教授	石川	正純
副査	教授	白土	博樹
副査	教授	玉木	長良
副査	准教授	平野	聡
副査	教授	久下	裕司

学位論文題名

## 放射線治療装置との融合を目指した

### 分子イメージング患者位置セットアップシステムの構築

学位論文審査会において、副査の各先生より以下のコメントがあった。

平野准教授より、再構成画像の画質を決定する要因として、分解能・コントラストがあると思うが、今回は分解能についてのみ言及されている。また、線源の大きさに応じて分解能やコントラストも変化すると思うが、そのあたりの検討はどうなっているのかとの質問があった。このコメントに対して、山口氏からは論文中にはコントラストについても言及しており、分解能・コントラストとも評価の対象となっていると適切に回答した。また、標準偏差の平均に対する標準偏差の統計的な意味について問い合わせがあり、変動係数等の一般的な表現に変更してはどうかとのコメントがあった。

久下教授より、今回の検討では、国立がんセンター東病院の装置を用いて実験を行っているが、実際に製作しようとしている機械との違いおよびその特徴に関する質問があり、山口氏から、検出器面の大きさが大きくなることと、それによって検出器面に垂直な方向に対する分解能が向上することについて解説された。検出器の最適な配置方法に関する検討に関する質問もあったが、論文内に記載されなかったが、想定される検出器配置についても多数検討を行った旨の回答があった。

玉木教授より、検出器に平行な方向に関する分解能が良いが、検出器に垂直な方向の分解能が悪いことについて、改善する方法が無いのかとの質問に対して、検出器を大きくすることによって、ある程度の検出器垂直方向の分解能向上が見込まれること、シミュレーションによって最適な検出器の大きさを決定したことなどが説明された。また、検出器が実際に照射する方向に対して90°回転した位置に配置されることについて、どのように運用する予定なのかとの質問に対して、山口氏より、治療ビームを用いた位置照合を正面・側面の2方向から行っているため、その際に同様に2方向から撮影を行い、PET画像での位置合わせが可能である旨の回答があった。ま

た、治療中にも測定が可能であるのかとの質問に対しては、現在、治療中のリアルタイム計測についても検討中であると回答された。

白土教授より、解析の統計的な取り扱いについては、再度確認をしてもらいたいとのコメントがあった。また、今回の学位論文のように、物理・工学的な内容ではあるが、医学物理分野は科学研究費補助金の分類から見ても医学に分類され、また、臨床医学に近い領域である学問領域であることを考えると、医学博士として今後もこのような研究が増えていくことを期待するとのコメントがあった。

石川からは、統計的な取り扱いに関する質問について、標準偏差の平均に対する標準偏差の解析手法について、同様な解析方法を論文で見たことがあるので、この方法についても再度調査して欲しい旨コメントした。また、今回の学位論文の内容は、腫瘍に対して適切に照射することを目的とした、放射線治療において最も重要な技術に関する新たな手法開発であり、実臨床からも早期導入が期待される研究である。今後も継続した研究開発に期待したいとのコメントをさせていただいた。

総評として、非常に興味深い研究であり、学位論文としても十分なレベルに達している。学位論文審査会における発表資料の完成度も問題なく、指定された時間内で発表資料を完結に説明されていた。質疑応答において、多くの質問に対して、やや回答に窮する場面も見られたが、大部分は適切に対処し、深く研究内容を理解している態度がうかがえた。

この論文は、該当分野において著名な *Physics in Medicine and Biology* 誌でも高く評価され、今後の放射線治療における精度向上に貢献するものと期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研究に対する姿勢や取得単位の状況なども含めて、申請者は博士（医学）の学位を受ける資格を有すると判定した。