

令和元年6月20日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10383

研究課題名(和文) 残肝機能に着目した陽子線照射の最適化に関する研究

研究課題名(英文) proton beam therapy for liver tumor in view of remnant liver function

研究代表者

奥村 敏之 (Okumura, Toshiyuki)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：50241815

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：陽子線治療計画時の臓器・腫瘍輪郭と線量分布図をもとに、非剛体画像レジストレーション機能を有する治療計画支援ソフトウェアを用い、各線量レベルの被照射肝体積の変化を2年間追跡し、照射前の肝予備能と代償性肥大の関連性を定量的に評価できるかを検討した。照射前の肝予備能がALBI grade 2,3の低予備能群では照射後代償性肥大が認められなかった。照射野内肝組織のCT解析を行い、造影前後の各時相の照射野内と外のCT値の差を経時的に解析した。照射域と非照射域のCT値の差が一貫して検出できるのは単純像で、造影像では約1年後に照射野内と非照射域間の吸収値の差が最大となり3年で差が縮まった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年肝臓に対する根治的な陽子線治療が行われることが多くなってきた。しかし肝内異所再発の多い肝臓では、複数回の治療を要する患者は稀ではない。また既に肝予備能が低下している患者も多い。よって照射による肝臓の変化を正確に予測して治療の可否を判断するための知見の集積が求められる。この研究ではその判断の一助となる知見が得られたものと考えているが、治療の安全性を事前評価できるまでには更なる研究が必要である。

研究成果の概要(英文)：We quantitatively analyzed change of the liver volume due to partial liver irradiation with protons. Treatment planning support tool implementing deformable image registration software was used, and the dose distribution of protons was adapted to consecutive post-treatment CT images. Post-treatment hypertrophy was not observed, if pre-treatment functional reserve of the liver had been estimated to be ALBI grade 2 or 3. We analyzed change of Hounsfield value of the irradiated and unirradiated liver area over time. The density difference between those area was constantly observed in pre-contrasted images, and the density difference in contrasted images was maximum one year after PBT, then became equivalent three years after PBT. Those findings will help establishing safety assessment of partial liver irradiation.

研究分野：放射線治療学

キーワード：部分肝照射 陽子線治療 体積変化 代償性肥大 非剛体画像レジストレーション

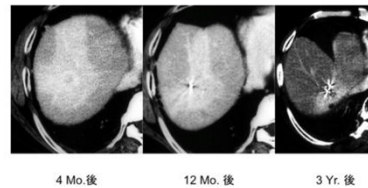
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

肝臓は本来高い機能的予備力を有する臓器であり、肝予備能が良好であれば、肝部分切除を行っても、その後の代償肥大によって肝機能を維持することができる。

肝腫瘍に対する放射線治療は近年行われるようになった比較的新しい治療である。局所治療を目指した照射を行うと、治療後に照射による肝萎縮をきたすことはよく知られた現象である。(図1) 肝臓の放射線治療において、照射後の肝予備能の確保は治療の成否を左右する重要な問題である。しかし治療計画ソフトウェアにおいて肝臓の体積と照射野内に含まれる部分肝体積は自動的に求まるものの、単純にそのデータを治療後の肝機能の予測には当てはめられない。2016年時点で発表されていたこの領域の論文では、肝予備能の評価指標として indocyanine green の負荷試験の値の有用性、放射線治療装置を用いた dose volume analysis のパラメータを用いた評価法の有用性等が述べられていた。しかしこれらの評価法には治療する部位が肝臓内のどの位置であるかという因子が含まれていなかった。

放射線肝炎後の体積変化



## 2. 研究の目的

治療後の肝機能の予測が難しい原因の一つは、注目する肝組織の解剖学的位置によって、肝機能に及ぼす影響が異なることにあると考えた(部位依存性の機能予後)。照射する部位とその後の肝萎縮の経時変化を画像的に解析することで、照射の肝機能に与える影響を評価し、機能温存を効果的に得るための照射技術の開発に結びつけることを目的とした。

## 3. 研究の方法

当初造影 CT から血管構築を拠り所として肝区域毎の体積を定量し、その経時変化を追跡することを考えた。しかし大半の症例は基礎疾患に肝硬変を有し、現状では硬変肝において照射後の血管の描出は十分でないことが多く、定量性が担保できないと判断した。そこでより確実な次の方法に切り替えた。陽子線治療計画時の臓器・腫瘍輪郭と線量分布図をもとに、非剛体画像レジストレーション機能を有する治療計画支援ソフトウェア:MIM maestro を用い、全肝体積から腫瘍部分を差し引いた体積、及び線量分布をもとに simulation した各線量レベルの被照射肝体積の変化を照射後2年まで追跡し、照射前の肝予備能と代償性肥大の関連性を定量的に評価できるかを検討した。肝予備能の評価としては、Albumin と Bilirubin から計算可能な指標である ALBI grade を用いた。ALBI grade はルチンで行われる検査値である Albumin と Bilirubin のみを用いる指標で欠失値の発生が少なく、主観的な評価因子が加わらないことが利点とされ、臨床的には各種治療の適応判断に用いられている肝障害度や Child-Pugh score 等と同等の有用性が認められている指標である。

また今回の検討の過程で照射野内肝組織の CT 値や造影パターンの年単位での変化についての解析を行った。

## 4. 研究成果

照射前の肝予備能を  $ALBI\ score = (\log_{10}\ bilirubin\ (\mu mol/L) \times 0.66) + (Albumin\ (g/L) \times -0.085)$  で評価すると、grade 1 (score  $\leq -2.6$ ) の肝予備能良好群で代償性肥大が観察された。逆に grade 2, 3 の群では代償性肥大がほとんど観察されなかった。ALBI grade 1 は肝障害度 A (肝癌研究会) とほぼ同等の肝予備能を示すとされており、陽子線治療においても治療前の肝予備能が ALBI grade 2 以上の低下のある症例は、治療の適応判断を慎重に行う必要性が示唆された。

今回の検討では、MIM maestro を用いて血管構造のみならず、複数の解剖学的 landmark を用いて経時的に変形してゆく肝臓の形態に合わせて陽子線治療時の線量分布を変形させ、体積の変化を検討した。しかし、変形させた線量分布の精度を検証することは今のところ困難である。次のステップとしては、照射による肝実質の変化の情報を加味して、MIM maestro による simulation の精度を上げることを考えている。

また、最終的な目標は、照射する部位によって、肝予備能に与える影響に違いが出るのか否かを明らかにし、違いがあるとなれば、影響を最小にするにはどのような工夫ができるのかを探ることであったが、その目標にはまだ近づけていないのが実情である。

今回の検討の過程で照射野内肝組織の CT 像の解析を行い、dynamic study による各時相の照射野内外の CT 値の年単位での変化についての解析を行った。単純像で照射後早期から非照射域に比し照射野内 CT 値が一貫して低下し継続的にその差が拡大した。造影像においては、経過に伴って照射野内と非照射部位間の吸収値の差が変化し、およそ3年で差が縮まることが観察された。これらの知見については、今後報告の予定であるが、今回肝機

能の評価を行った照射後2年までの期間であれば、早期から一貫して照射の有無で吸収値に差が出たのは単純像であった。造影像より単純像のほうが差を検出し易いという結果は興味深いものであったが、直感的には吸収値の高い部分を抽出するほうが容易に感じる。視覚に頼らず、数値的に threshold を設定するなどの検討が必要と考えられる。この画像変化の知見は、照射後の腫瘍の治癒・再発の鑑別診断への応用が期待される。

最近発表された肝予備能の評価法に関する論文では、患者自身の肝体積にのみに注目するのではなく、患者の体型に対する標準的な肝体積を統計的に算出し、治療計画装置を用いた simulation により照射後に残存すると推定される肝体積を求め、その比から機能予後を推定するという手法が提唱されている。まだ十分臨床的に検証されたものではないが、有効性を感じられる手法であり、現在とりくんでいる我々の部位依存性の機能予後の考えを加えることができれば、その手法の精度を上げられるのではないかと期待するところである。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Nobuyoshi Fukumitsu, Shinsei Takahashi, Toshiyuki Okumura, Toshiki Ishida, Keiko Murofushi Nemoto, Kayoko Ohnishi, Teruhito Aihara, Hitoshi Ishikawa, Koji Tsuboi, Hideyuki Sakurai, Normal liver tissue change after proton beam therapy. JJ Radiol. 査読あり 2018, 36: 559~565, doi 10.1007/s11604-018-0757-9

〔学会発表〕(計 2 件)

- (1) T Okumura, Charged particle therapy for hepatocellular carcinoma. The 30th Meeting of Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery 2018
- (2) 福光延吉, 奥村敏之, 櫻井英幸 放射線治療計画支援システムの開発が肝臓癌粒子線治療に与える効果. 第54回日本肝癌研究会 2018

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：照沼利之

ローマ字氏名：Toshiyuki Terunuma

所属研究機関名：筑波大学

部局名：医学医療系

職名：助手

研究者番号（8桁）：40361349

(2)研究協力者

研究協力者氏名：福光延吉

ローマ字氏名：Nobuyoshi Fukumitsu

(3)研究協力者

研究協力者氏名：高橋浩彰

ローマ字氏名：Hiroaki Takahashi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。