

筑波大学

博士（医学）学位論文

3次元画像誘導レンジアダプティブ
陽子線治療システムの開発と有用性の検討

2019

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

守 屋 駿 佑

目次

論文概要	1
用語・略語一覧	6
第 1 章 序論	9
1.1. がんと放射線治療	9
1.2. 陽子線治療の概要	11
1.2.1. 物理特性	11
1.2.2. 治療装置	14
1.2.3. 治療ビーム形成	19
1.2.4. 照射法の種類	22
1.2.5. 治療の流れ	26
1.3. 適応放射線治療	31
1.4. 3次元画像誘導陽子線治療の問題点	32
1.5. 本研究の目的	34
第 2 章 システムの開発と肺癌における有用性	36

2.1.	背景	36
2.2.	目的	38
2.3.	方法	39
2.3.1.	システムの構成	39
2.3.2.	対象	44
2.3.3.	基準計画の作成	46
2.3.4.	治療時の線量分布の作成.....	48
2.4.	結果	51
2.5.	考察	57
2.6.	結論	59
第3章	リスク臓器に対する最適化アルゴリズムの実装と評価	60
3.1.	背景	60
3.2.	目的	61
3.3.	方法	61
3.3.1.	対象と基準計画	61
3.3.2.	最適化アルゴリズム	64

3.3.3. 治療時の線量分布の作成.....	66
3.4. 結果	69
3.5. 考察	77
3.6. 結論	79
第4章 総括	80
謝辞	82
参考文献	85
出典	95

図目次

図 1-1	部位別がん死亡数の推移 ([1]より引用)	10
図 1-2	放射線治療に用いられる放射線の分類	12
図 1-3	陽子線と X 線の深部線量分布	13
図 1-4	X 線と陽子線の体内での比較 ([9]より引用改変)	13
図 1-5	A) 国立がん研究センター東病院と B) 筑波大学陽子線医学利用研究センターの陽子線治療装置 ([6]および[10]より引用改変)	16
図 1-6	サイクロトロンの加速原理	17
図 1-7	シンクロトロンの加速原理	18
図 1-8	陽子線治療装置の照射ポート (回転ガントリ)	19
図 1-9	ビーム形成系の例	21
図 1-10	バイナリ型レンジシフタの構造	21
図 1-11	陽子線照射法の分類	22
図 1-12	二重散乱体法のビーム形成	24
図 1-13	ワブラー法のビーム形成	24

図 1-14	積層原体照射法の概要	25
図 1-15	スキャニング照射法の概要	25
図 1-16	一般的な陽子線治療の流れ	26
図 1-17	ICRU report 62 による腫瘍体積の定義	29
図 1-18	陽子線治療における planning target volume (PTV) の設定の問題点	31
図 1-19	陽子線治療のレンジの問題	34
図 2-1	定位放射線照射の分類	38
図 2-2	開発したシステムの構成と想定するオンライン適応放射線治療の流れ	39
図 2-3	Roll・Pitch・Yaw の概念	41
図 2-4	RPM システムを用いた呼吸同期撮影	45
図 2-5	4D-CT の概念	45
図 2-6	照射マージンの設定	47
図 2-7	骨照合と腫瘍照合	50
図 2-8	線量分布の比較を行う 3 つの方法	51
図 2-9	各方法で線量分布の変化が大きい例 ([52]より引用)	55

図 2-10 基準の計画と 3 つ方法で計算された治療時の線量分布における線量指標 の差.....	56
図 3-1 本研究で利用した症例の特徴.....	62
図 3-2 照射マージンの設定.....	63
図 3-3 レンジシフト厚の最適化計算の流れ ([56]より引用改変)	65
図 3-4 治療時 CT 画像を用いた線量分布作成の流れ ([56]より引用)	68
図 3-5 基準の計画時の線量分布と 4 つの方法で取得した治療時の累積線量分布 ([56]より引用)	73
図 3-6 基準の計画時と 4 つの方法で取得した治療時の DVH ([56]より引用)	74
図 3-7 基準の計画の線量指標に対する各手法の線量指標の差 ([56]より引用)	75

表目次

表 1-1	各治療体積の説明	30
表 2-1	本研究で利用した症例の特徴	46
表 2-2	腫瘍と OAR の線量制約	48
表 2-3	腫瘍照合に対する骨照合の幾何学的誤差量の差	53
表 2-4	レンジシフト厚の変化量	54
表 3-1	腫瘍の処方線量と OAR の線量制約	63
表 3-2	腫瘍照合に対する骨照合の幾何学的誤差量の差	71
表 3-3	レンジシフト厚の変化量	72
表 3-4	2つのアルゴリズムによる最適化時の反復回数と計算時間	76

論文概要

目的：

陽子線は光子線とは異なり、ある一定の深さ（飛程またはレンジ）で線量を付与し、その後方には線量を付与しないという物理特性を有する。陽子線治療では、このレンジを腫瘍の位置に合わせることで、腫瘍への線量集中性を高くすることができ、飛程外の正常臓器（Organ at risk: OAR）への線量を抑えることができる。この陽子線のレンジ近傍での線量の急峻な変化は大きな利点である一方で、患者体内の解剖学的構造の変化による腫瘍までの深さの変化に影響を受けやすいとも言える。レンジの設定は、治療計画に利用する CT 画像上の腫瘍の位置や大きさにより決定される。そのため、実際の照射時に患者体内の解剖学的構造（体内の密度分布）が変化すると、レンジが変化するため、陽子線の利点である線量集中性を最大限に生かしきれないだけでなく、周囲の OAR の線量を増加させることにつながる。現在の陽子線治療ではこの影響を踏まえた治療を実施しており、入射体表面から腫瘍までの密度変化を防ぐために、密度が大きい骨構造を用いて位置照合が行われる場合がある。これにより、レンジの変化を抑制することはできるが、ターゲットである腫瘍の位置と照射中心（アイソセンタ）が大きく異なる場合があり、幾何学的精度の低下が懸念される。

そこで、本研究では、CT 画像を利用した 3 次元の腫瘍照合を行うことで、幾何学的精度を向上させながら、変化したレンジを日々の腫瘍の位置に合わせて修正できるシス

テムを開発した。また、開発したシステムを用いて、1) 肺癌症例に対する有用性の検討、2) レンジ最適化アルゴリズムの改良と腹部症例に対する有用性の検討の2つを行った。

対象と方法：

1) 肺癌症例に対する有用性の検討

非小細胞肺癌の3症例の計画時のCT画像と治療直前に同室CT (In-room CT) で撮影した4日間のCT画像を利用した。そして、計画時と治療時のCT画像を用いて、位置照合を行った。位置照合は、腫瘍周囲の骨構造が一致するように照合を行う「骨照合」と腫瘍が一致するように照合を行う「腫瘍照合」の2つの方法を利用した。2つ方法により取得した移動量（幾何学的誤差量）を用いて、アイソセンタを移動し、簡易モンテカルロ法 (Simplified Monte Carlo method: SMC) による線量計算を実施した。さらに、腫瘍照合後の治療時のCT画像に対して、開発したシステムを用いて陽子線飛程の調整を行うことが可能なレンジシフト厚の最適化を行い、同様に SMC による線量計算を実施した (レンジアダプティブ)。3つの方法と計画時の線量分布を比較した。線量分布の比較には、腫瘍と OAR (正常肺と脊髄) の線量指標を用いて評価した。

2) レンジ最適化アルゴリズムの改良と腹部症例に対する有用性の検討

まず、レンジシフト厚の最適化計算において、OAR 線量を考慮できるアルゴリズム

(Range optimization for target and OARs: RO-TO) の考案と実装を行った。本システムの有用性を評価するために、計画時と治療時で体厚の変化が大きく、腫瘍が複数の OAR に囲まれている腹部リンパ節転移症例を 1 例選択した。本症例の計画時の CT 画像と治療直前に同室 CT で撮影した 7 回分の CT 画像を利用した。評価方法は、1) でも利用した骨照合と腫瘍照合に加えて、レンジアダプティブの方法として 1) で利用した以前までのアルゴリズム (Range optimization for target: RO-T) と RO-TO の 4 つの方法で取得した治療時の線量分布を比較した。線量分布の比較には、腫瘍と OAR (腎臓、小腸、胃、脊髄) の線量指標を用いて評価した。

結果：

1) 腫瘍の線量指標である clinical target volume (CTV) D95%の計画時に対する治療時 4 回の平均差を比較すると、3 症例とも腫瘍照合にレンジアダプティブを行った線量分布が最も計画時に近い線量分布になった (骨照合：-3.7 Gy (relative biological effectiveness; RBE), 腫瘍照合:-2.0 Gy (RBE), レンジアダプティブ:-1.0 Gy (RBE))。

また、腫瘍の線量均一性を表す CTV D5%-D95%も同様な傾向が見られた。OAR に関しては、正常肺の線量指標として 20Gy (RBE) 以下の線量を受ける体積 (V20Gy) と平均線量 (D_{mean}), 脊髄の最大線量を線量指標として利用したが、3 つの方法とも $\pm 2\%$ 以内の変化であった。

2) CTV D95%では、レンジアダプティブ処理を行った RO-T と RO-TO において、

計画時と同等またはそれ以上の結果を示し（骨照合：-5.5 Gy (RBE), 腫瘍照合：-5.6 Gy (RBE), RO-T：+3.7 Gy (RBE), RO-TO：-2.6 Gy (RBE)), 線量均一性も同様な傾向を示した。しかし, RO-T では, レンジシフト厚の変更によって, 胃と小腸の 2 cc 以下の体積に照射される線量を表す D_{2cc} と D_{mean} が, 計画時より増加し, 線量制約を超えた。RO-TO に関しては, すべての OAR について計画時と同等な線量に抑えることができた。最適化の平均計算時間は, RO-T と RO-TO のそれぞれで, 61 分と 27 分であり, RO-TO の計算時間は, RO-T の計算時間の半分以下であった。

考察：

1) 全ての症例で, レンジアダプティブにより他の手法よりも計画時の線量分布に近づけることが可能であることを示したが, 3 症例中 1 症例において, 計画時の線量指標との間に他の症例よりも大きな差異が見られた。これは, 計画時に比べて治療時で, 腫瘍の形状が計画時に比べて, 腫瘍径が大きくなったことが原因と考える。この場合, 患者コリメータ製作する計画時の段階で, 4 次元 CT 画像の全位相の腫瘍形状の変化を考慮することが解決策となる可能性がある。

2) 最適化の計算時間が 1) の検討に比べて, 大幅に増大した。1) では, 照射方向が 2 方向であり, 照射方向あたり 2 分未満で計算でき, 最適化の反復回数も少なかった (2.7 回)。この結果と比較すると, RO-T で約 20 倍, RO-TO で約 10 倍の時間が掛かった。最適化の計算時間は, 照射方向の数と反復回数に強く依存する。そのため, 計算

時間の増大の直接的な原因は、この照射方向の数と反復回数が増加したことにあると考える。この課題については、照射方向の並列計算を実装することで高速化が可能であると考えられる。

結論：

これまで陽子線治療では、レンジの変化があるために、腫瘍照合による幾何学的精度の向上を目指す研究は報告されておらず、陽子線の物理特性を有効に生かせない場合があった。本研究では、CT 画像による 3 次元画像誘導にレンジシフタによるレンジの調整を行う「3 次元画像誘導レンジアダプティブシステム」の開発を行い、この問題の解決に取り組んだ。その結果、肺癌および OAR が隣接する腹部リンパ節転移症例に対して、高い幾何学的精度でかつ、腫瘍と OAR の線量を維持することが可能であることを示した。したがって、本システムは新規性が高く、陽子線治療全体の高精度化に貢献できる。

今後に関して、本システムを臨床で利用できるようにするためには、レンジ最適化計算の高速化を実施する必要があると考える。

用語・略語一覧

Bragg peak

ブラッグピーク. 粒子線における飛程終端での電離ピーク.

Cone-beam computed tomography: CBCT

通常の CT では, X 線を扇状に照射し, 一次元検出器で画像を取得するのに対して, 円錐状の X 線を 2 次元検出器で撮影し, 被写体の周囲を回転させることで画像を作成する CT であり, 放射線治療では, 治療装置に搭載された X 線管球と 2 次元検出器を用いる.

Deformable image registration: DIR

非剛体画像照合. 変形対象の画像の各画素をそれに対応する照合の目標となる画像の画素位置に移動させるベクトルを生成し, 目標の画像に一致するように変形させる照合.

Dose-volume histogram: DVH

線量体積ヒストグラム. 放射線治療計画において, 臓器ごとにおける線量と照射された体積の関係を表すグラフ. 縦軸に体積, 横軸に線量をとる.

Electron volte: eV

電子ボルト. エネルギーの単位のひとつであり, 1 つの電子が 1 V の電圧で加速されるときに得るエネルギーを 1 eV と表記する. 千倍するごとに単位は, keV, MeV, GeV となる.

General-purpose computing on graphics processing units: GPGPU

コンピュータに搭載されている画像処理装置である GPU を画像処理以外の汎用の計算に応用する技術.

Gy (RBE)

RBE で補正された線量の単位。陽子線治療の RBE は 1.1 を用いている。

Image guided radiation therapy: IGRT

2 方向以上の 2 次元画像、または 3 次元画像に基づき、治療時の患者位置の変位量を 3 次元的に計測および修正し、治療計画で決定した照射位置を可能な限り再現する照合技術。

Intensity modulated radiation therapy: IMRT

強度変調放射線治療。照射野内の放射線強度を変化させることで、隣接する正常組織の線量を抑制し、標的病巣の形状に適した放射線治療を行う高精度放射線治療。

Organ at risk: OAR

リスク臓器。放射線治療による放射線の照射に伴って、何らかの有害事象が発生する危険性のある正常臓器。

Relative biological effectiveness: RBE

生物学的効果比。吸収線量以外の条件は同一にしたとき、同じレベルの生物学的影響を生ずるのに必要な標準放射線 (X 線) の吸収線量と、他の放射線の吸収線量に対する比。

Simplified Monte Carlo: SMC

簡易モンテカルロ。個々の粒子を追跡していくモンテカルロ法の特徴を一部に持ちながら、深部線量分布などに実測値を利用する簡素化により計算時間の短縮が可能となった線量計算エンジン。

Spread out Bragg peak: SOBp

拡大ブラッグピーク。様々なエネルギーの陽子線を重ね合わせて深さ方向の線量分布を一様に拡大させたもの。

Stereotactic body radiation therapy: SBRT

体幹部定位放射線治療. 体幹部に限局した小さい腫瘍に対して, 局所制御の向上と周囲臓器への有害事象の低減を目的に, 多方向から照射する技術と照射する放射線を病変に正確に照準する技術の両者を満たす治療法.

Three-dimensional conformal radiation therapy: 3D-CRT

3次元原体照射. 治療計画 CT を撮影し, 3次元的に腫瘍の大きさや形状などを把握し, 照射角度ごとの腫瘍の大きさと形状に合わせて正確に放射線を照射する X 線治療の照射技術.

加速器

荷電粒子や原子核を加速する装置の総称.

第1章序論

1.1. がんと放射線治療

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」の調査によると、本邦の悪性新生物（がん）による死亡者数は、人口の高齢化に伴い、男女共に1985年以降より増加し続けており、2005年のがんの死亡者数は1985年の約2倍となった（図1-1）[1]。2007年4月に施行された「がん対策基本法」に基づき、がんに対する治療の三本柱として、手術療法、化学療法、放射線療法（放射線治療）が挙げられ、現在では、がんの種類や病巣部位などにより各治療法単独よりもこれらの治療法を組み合わせる集学的治療が主流になってきている。放射線治療は手術と同じがんの局所療法の1つではあるが、機能や形態を温存して治療でき、体への負担も少ないといった特徴がある。こういった特徴は高齢者癌の急増、Quality Of Life (QOL) を重視した治療法への社会的関心の高まりと相まって、癌治療においてより大きな役割を担っている。

放射線治療では、腫瘍周辺部の正常組織に放射線が照射されると放射線障害が出現するリスクがあるため、可能な限り正常臓器に線量が投与されないようにする必要がある。このような課題を改善するための手法として、強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy）や体幹部定位放射線治療（Stereotactic Body Radiation Therapy: SBRT）に代表される高精度な照射技術が臨床に普及している。また、コンピュータなどの技術の発展に伴い、高精度放射線治療装置も臨床で利用されている。

他方の取り組みとして、最近の新しい放射線治療である粒子線治療も普及しつつある。粒子線治療とは陽子線治療と重粒子線治療の総称であり、次世代放射線治療法として、陽子や炭素原子核などの重粒子を使う放射線治療である。現在、高度先進医療（一部の疾患については保険適用）として臨床研究が進められている。粒子線は X 線や電子線の放射線治療に比べて、線量分布や生物学的効果について異なった特徴を持つため、その特性を利用し、標的への線量集中性を向上させることにより抗腫瘍効果を増強させ、局所制御率を改善するとともに周囲の正常組織に対する障害の軽減を期待するものである。

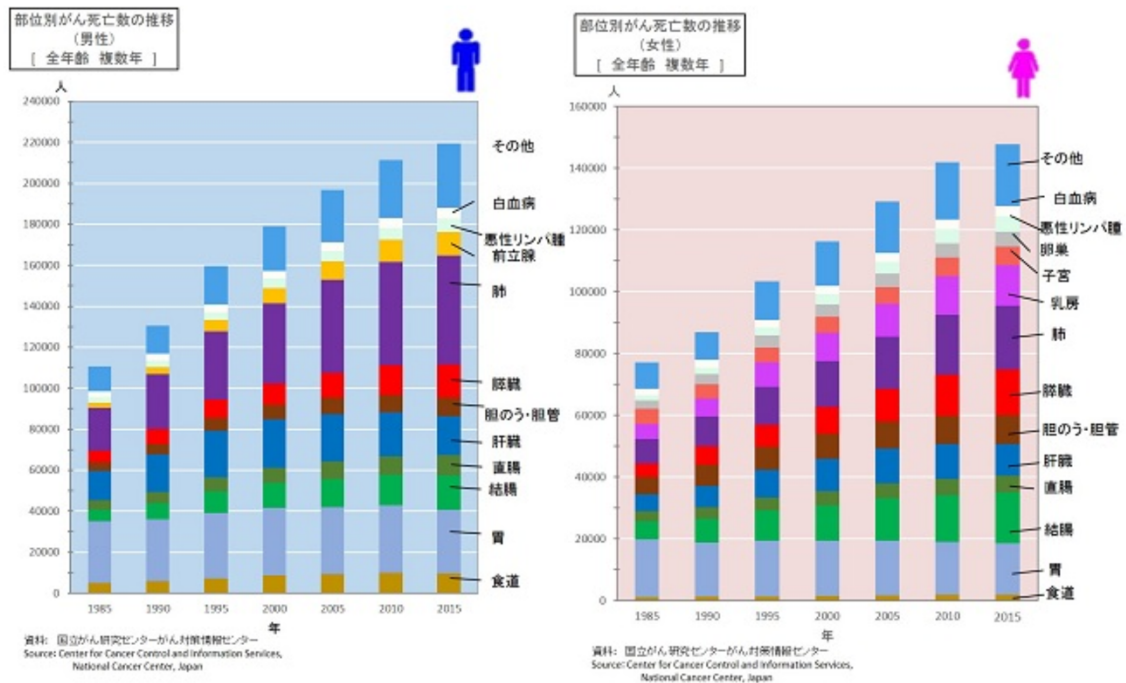


図 1-1 部位別がん死亡数の推移 ([1]より引用)

1.2. 陽子線治療の概要

陽子線治療の歴史は古く、世界では 1946 年に荷電粒子線を用いた放射線治療が提案され、1954 年には陽子線を用いた臨床試験が開始された[2-3]。日本では、1979 年に放射線医学総合研究所で、1983 年に筑波大学で陽子線治療の臨床研究が開始された。病院併設型の陽子線施設は、1990 年に米国のロマリンド大学が世界に先駆けて開設し、日本でも、1998 年に世界で 2 番目となる医療専用の陽子線治療装置が、国立がん研究センター東病院に開設され、2001 年には筑波大学で国内初の大学病院内で開設された[4]。現在では、国内に陽子線を含む粒子線治療が可能な施設は、23 ヲ所（陽子線：17 ヲ所、重粒子線：5 ヲ所、陽子線と重粒子線の両方：1 ヲ所）まで増加した[5]。また、2008 年には、先進医療として認められ、現在までには、小児がん（限局性の固形悪性腫瘍）、限局性及び局所進行性前立腺がん（転移を有するものを除く）、頭頸部悪性腫瘍（口腔・咽喉頭の扁平上皮がんを除く）、手術による根治的な治療が困難な骨軟部腫瘍が陽子線治療の保険適用となった[6]。

1.2.1. 物理特性

一般的な放射線治療では X 線や γ 線といった光子線が用いられるのに対して、粒子線治療では陽子線や重粒子線が用いられる（図 1-2）。粒子線治療に分類される陽子線治療では水素の原子核（陽子）を加速してエネルギーを高めてできる陽子線を治療に利用する。光子線に代表される X 線と陽子線では、物質との相互作用が大きく異なる。X 線

では、体表面に近い領域でビルドアップと呼ばれる線量のピークを持ち、ピーク後はなだらかに減衰していくのに対して、陽子線はX線とは異なり、ある一定の深さ（飛程またはレンジ）で線量のピークを示し、その後は、線量を付与しない、すなわち「止まる」という物理特性を有する（図 1-3） [7]。陽子線におけるこのピークをブラッグピーク（Bragg peak）という。腫瘍はある一定の大きさを持つため、このブラッグピークを腫瘍の深さ方向の大きさに合わせて拡大した拡大ブラッグピーク（Spread Out Bragg Peak: SOBP）を利用する。この物理特性を利用して、腫瘍に飛程を合わせることで、ピンポイントに大線量を投与でき、飛程外の正常臓器への線量を抑えることができる（図 1-4） [8]。

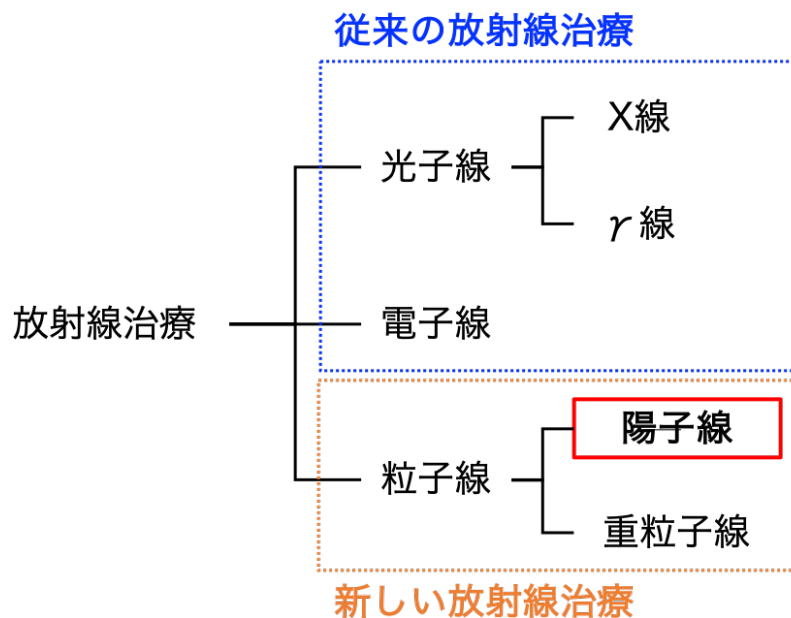


図 1-2 放射線治療に用いられる放射線の分類

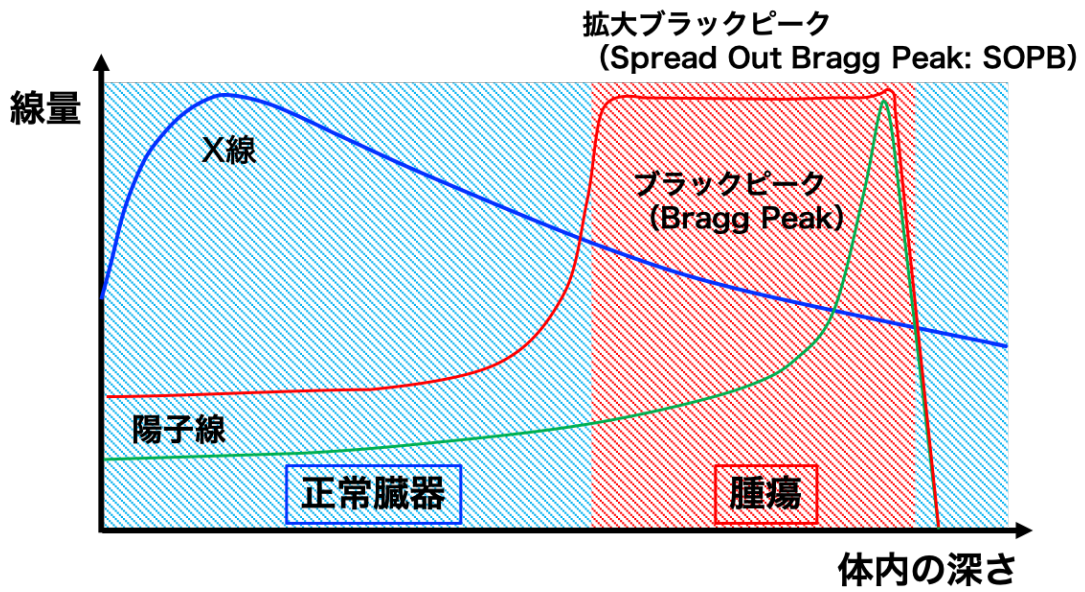


図 1-3 陽子線と X 線の深部線量分布

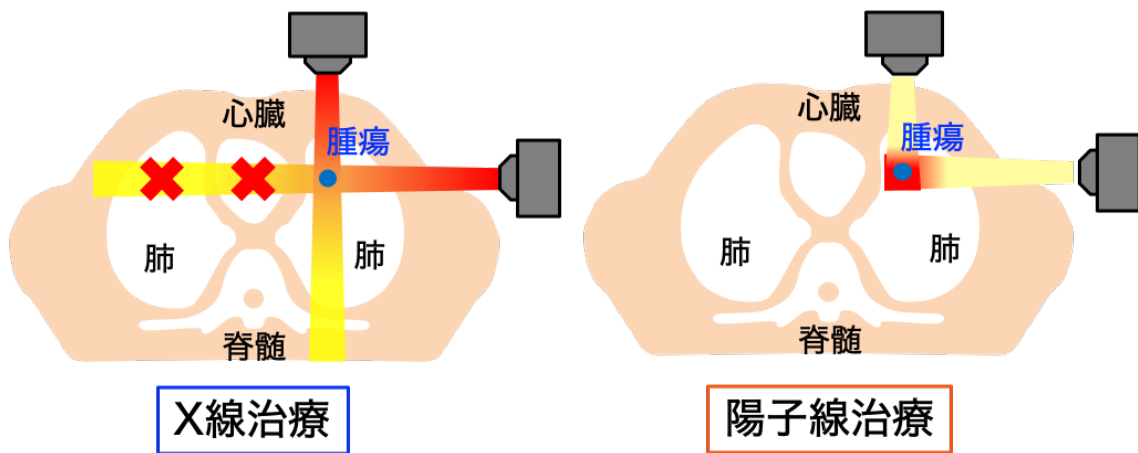


図 1-4 X 線と陽子線の体内での比較 ([9]より引用改変)

1.2.2. 治療装置

図 1-5 に筑波大学陽子線医学利用研究センターと国立がん研究センター東病院の陽子線加速装置の全体図を示す。陽子線治療の装置は、大きく分けてイオン源、加速器、照射ポートで構成される。イオン源により、水素から電子を剥ぎ取ることで治療に用いる陽子を生成する。イオン源で作られた陽子は、加速器により治療に必要なエネルギーまで加速される。

陽子線の加速器にはサイクロトロン (図 1-5A) とシンクロトロン (図 1-5B) がある。サイクロトロンは直流磁場を用いて陽子を円運動させ、一定の固定周期の高周波電場で陽子を加速する装置である。電磁石の間に Dee と呼ばれる電極を置き、高周波電圧をかけることで陽子の円運動を制御する (図 1-6)。サイクロトロンは Dee 電極の大きさにより加速エネルギーの上限が決まり、それより低いエネルギーのビームを取り出す際は、エネルギー選別システム (energy selection system : ESS) を利用する。加速器にサイクロトロンを選択した場合、加速器を小型にすることができ、陽子線治療システム全体の小型化に貢献できる。また、大強度の陽子線を連続的に照射できるため、短時間で照射することが可能である。一方、シンクロトロンは、増大する磁場を用いて陽子を一定の円軌道上を回転させ、その途中に高周波をかけて加速する装置である (図 1-7)。シンクロトロンを利用して陽子を加速する場合、イオン源から発生した陽子を前段加速器 (ライナック) で加速させてからシンクロトロンへ導かれる。シンクロトロンは、

加速器内でエネルギーを調整することが可能であるため、ESS が不要であり、ビームの利用効率が、サイクロトロンと比較して良い。加速器で加速された陽子線は、電磁石により照射ポートに導かれる。電磁石を搭載した回転ガントリの登場により、現在では、360 度自由な方向からの照射が可能である（図 1-8）。

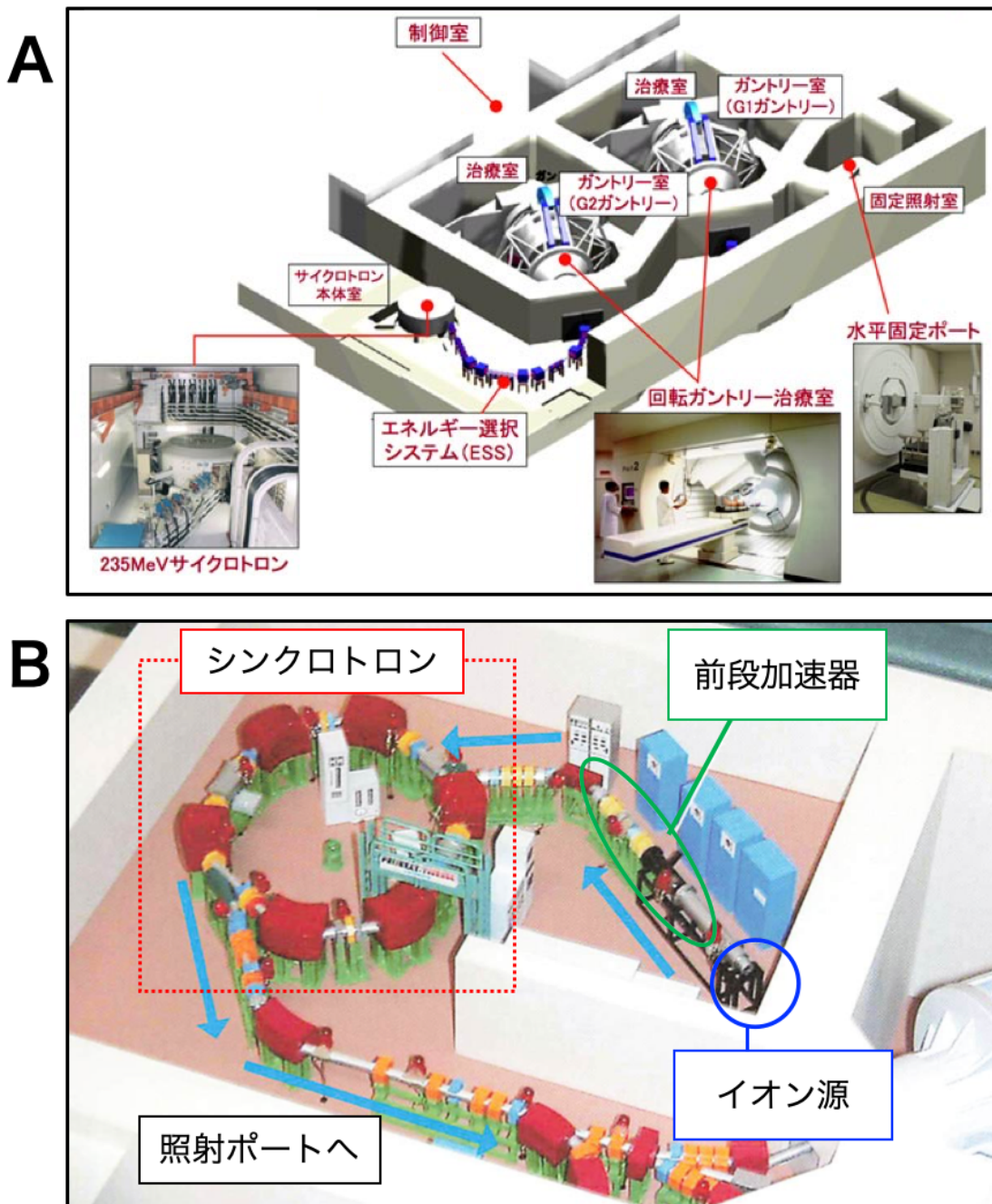


図 1-5 A) 国立がん研究センター東病院と B) 筑波大学陽子線医学利用研究センター

の陽子線治療装置 ([6]および[10]より引用改変)

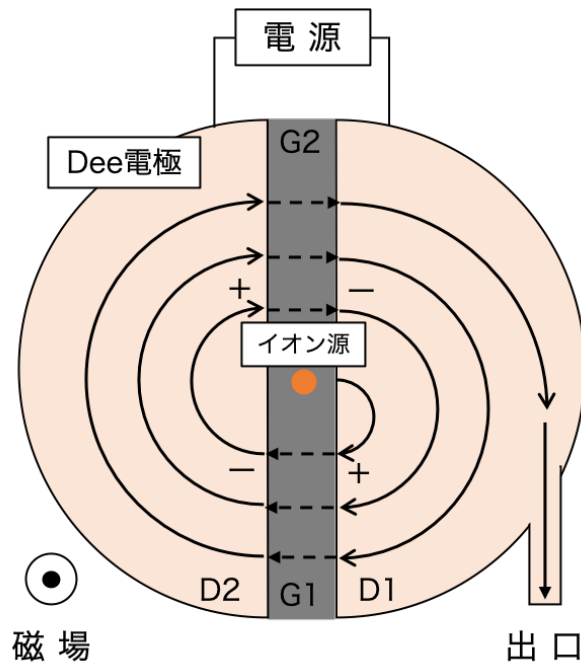


図 1-6 サイクロトロン加速原理

イオン源から荷電粒子が Dee (D1) 電極に射出され、Dee 電極を挟むようにして配置された円形磁石から受ける磁場により、ローレンツ力が発生するため円運動をする。半周すると、Dee 電極の間隙 (G1) に射出される。電極間に高周波電源により電場を発生させることにより、この間隙で荷電粒子が、もう片方の Dee (D2) 電極に向かって加速される。D1 と同様に D2 でも円運動し、半周して D2 から間隙 (G2) に射出され、再び D1 に向かって加速される。これを繰り返すことで、徐々に回転半径を広げながら加速され、最大半径に達したところで照射ポートへ取り出される。

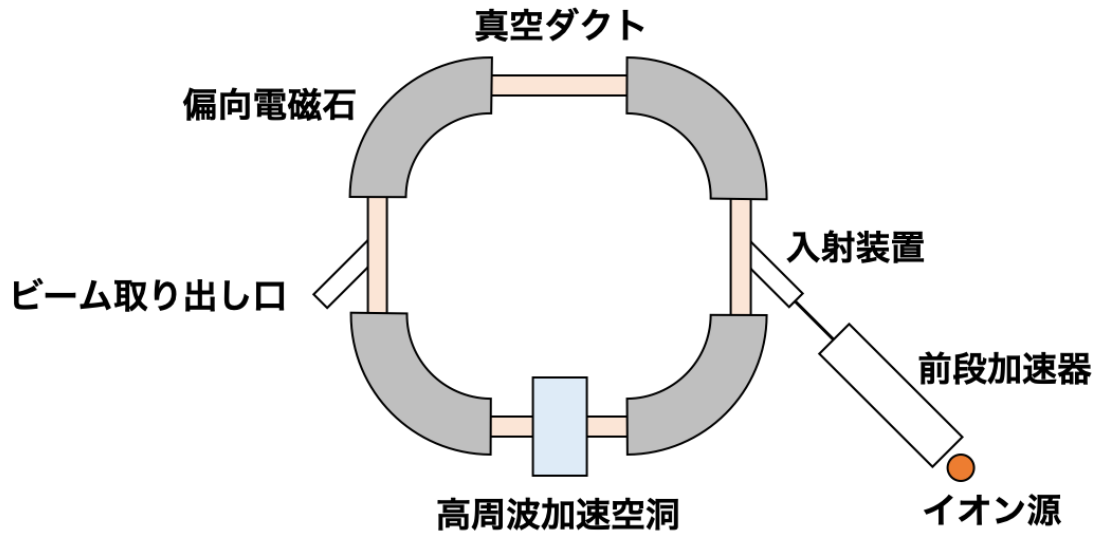


図 1-7 シンクロトロン加速原理

イオン源から荷電粒子が射出され、前段加速器で荷電粒子をある程度まで加速する（陽子では 7MeV 程度）。その後、円軌道の中に入射し、高周波加速空洞で荷電粒子が通るタイミングで電場をかけて加速する。荷電粒子のエネルギーの増加に合わせて、荷電粒子が同一円軌道を周回できるように磁束密度を調節する。任意のエネルギーに達した時点で、ビーム取り出し口へ導かれる。



図 1-8 陽子線治療装置の照射ポート（回転ガントリ）

1.2.3. 治療ビーム形成

陽子線治療システムは、非常に大きな装置になり、陽子線を発生する加速器は、陽子核を光速の 60%程まで加速する。その後、ビーム形成系にて、腫瘍の形状や大きさ、深さに合わせて照射ビームを形成する。図 1-9 に静的照射法における陽子線治療装置のビーム形成系の例を示す。静的照射法に関しては、「1.2.4 照射法の種類」で詳細を記載する。ビーム形成系で重要な役割を担うものは、散乱体、レンジシフタ、リッジフィルタ、患者コリメータ、患者ボラスであり、下記にそれぞれの役割を示す。散乱体は、加速器から射出される陽子線を広げるために利用される。加速器から導かれる陽子線は細いビーム（ペンシルビーム）であるが、腫瘍はある一定の大きさを持つため、ビーム

を広げる必要がある。レンジシフタは、陽子線の飛程を微調節するために利用される。通常、厚さの異なる低い原子番号物質の板をビーム軸上に抜き差しすることで調整を行う。図 1-10 にバイナリ型レンジシフタを示す。バイナリ型レンジシフタは、2 のべき乗の厚みを持つ複数の板を重ね合わせた構造であり、板の組合せを変えることでレンジを調整する。そのため、1 枚もビーム軸上に挿入しない 0 mm から全ての板を重ね合わせた厚さ（図では 63 mm）までを 1 mm 間隔で調整することができる。リッジフィルタは、腫瘍の深さに合わせて SOBP を形成する装置である。複数の山型の形状をしており、山型の頂点では減衰が大きく飛程が短いビームが生成され、逆に山型の裾では、減衰が小さいため飛程が長いビームが生成される。こうして、異なる飛程を持つビームが複合されることで、適当な幅を持ったブラッグピークが形成される。患者コリメータと患者ボラスは、ビーム上流で大まかに調整されたビームを患者個々の腫瘍の形に合わせて最終調整するための装置である。患者コリメータで照射範囲を腫瘍の形に合わせて、患者ボラスで腫瘍の深さ方向の辺縁の形状に合わせる。

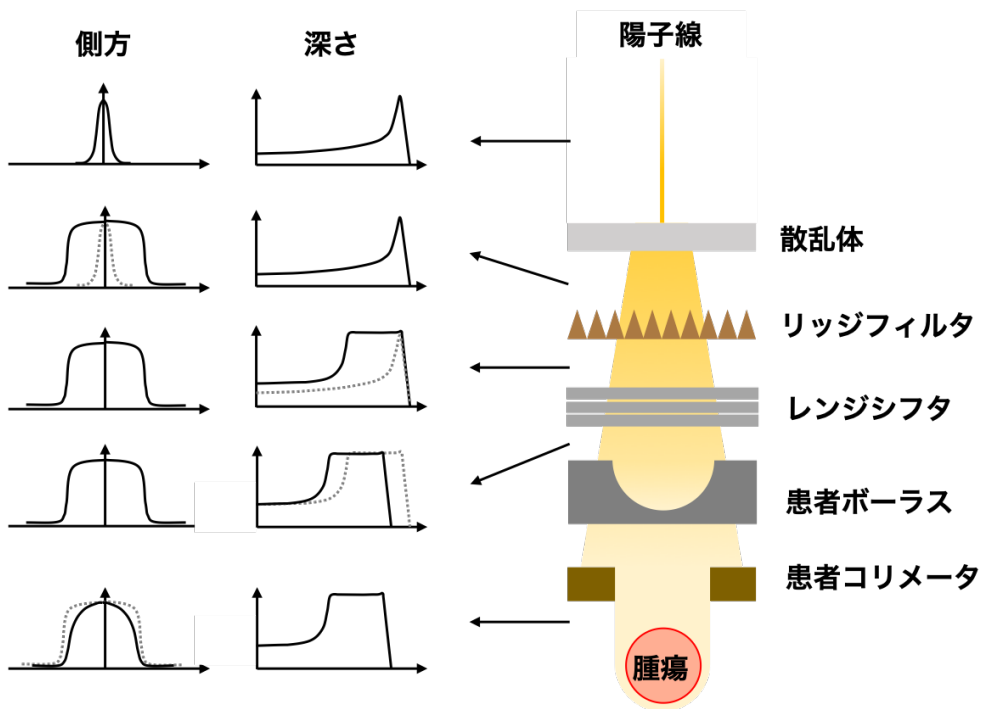


図 1-9 ビーム形成系の例

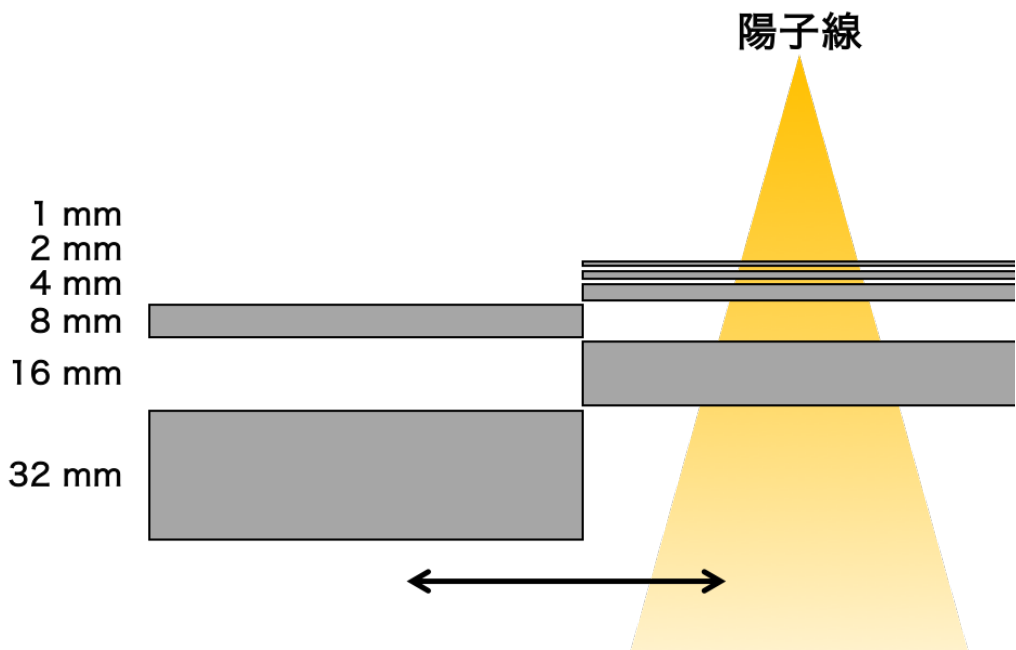


図 1-10 バイナリ型レンジシフトの構造

1.2.4. 照射法の種類

陽子線治療の照射方法による分類を図 1-11 に示す。照射中のビームの制御方法の違いにより、陽子線を照射中に動かさない静的照射法と腫瘍の形状に合わせて照射中に動的にビームを制御する動的照射法に分けられる。

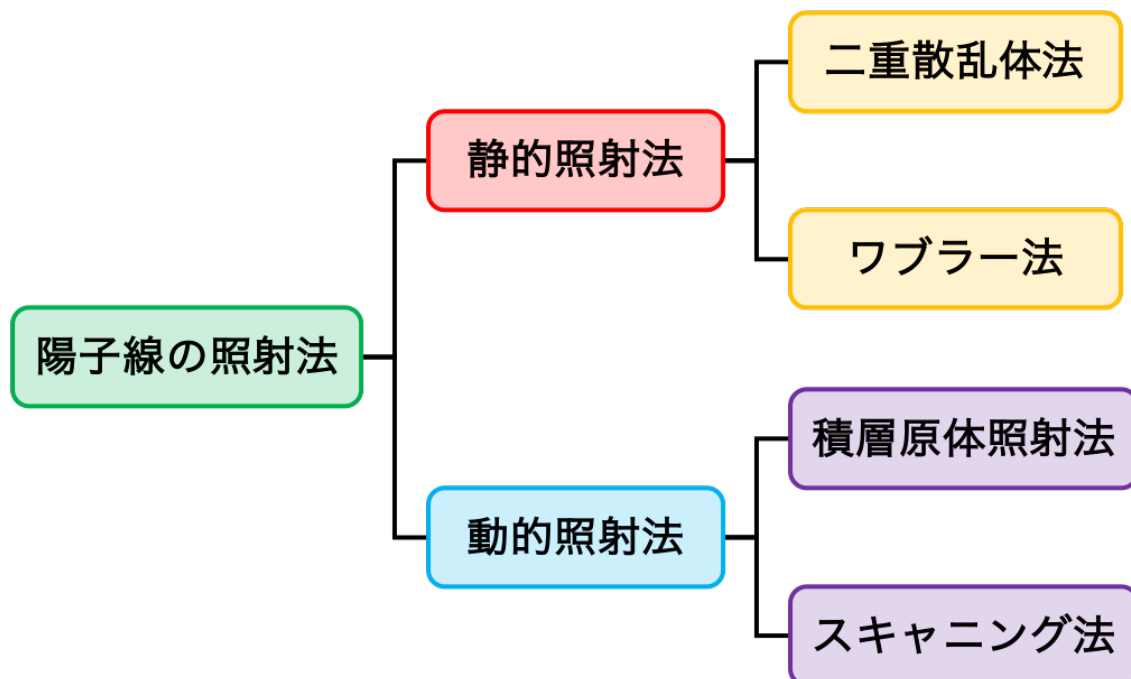


図 1-11 陽子線照射法の分類

静的照射法は、照射野の拡大方法の違いにより、二重散乱体法とワブラー法に分けることができる。二重散乱体法は、照射野拡大の基本的な方法であり、現在まで広く利用されている方法である（図 1-12）。まず、加速された陽子を第一散乱体に衝突させることで、散乱させてビーム径を広げる。このままでは、中心の強度が高いため、中心部に高原子番号で減弱が大きい物質を配置した第二散乱体を設置する。第二散乱体を通過し

た陽子線は、中心が均一な強度を示し、大きな照射を作成できる。ワブラー法は、2対のワブラー電磁石により、加速された陽子線の進行方向を円形に回転させることで、照射野の拡大を行う（図 1-13）。ワブラー電磁石を通過後に散乱体を通過させるため、ビーム強度は中心の強度が高い分布（ガウス分布）となるが、ワブラー電磁石によりビームが回転しながら混ぜ合わさることにより、中心が均一な強度分布となる。

一方、動的照射法は、積層原体照射法とスキヤニング法に分かれる。積層原体照射法は、照射中にレンジシフトを徐々に厚くすることで、陽子線のレンジを徐々に浅くし、各深さの層でターゲットの形に合わせて、マルチリーフコリメータ（Multi-Leaf Collimator: MLC）で照射範囲を形成する。静的照射法に比べて、体表面側の余分な高線量を減らすことができる（図 1-14）。スキヤニング法は、近年盛んに研究が行われており、細い陽子線で腫瘍を深さの層ごとに、塗りつぶすように照射することから、線量分布作成の自由度が向上し、より複雑な形状のがん治療の実現ができる（図 1-15）[11-12]。スキヤニング法は静的照射法に比べて、患者ボラスと患者コリメータを利用しないため、それらの作製費用や作製期間が不要であり、患者ごとにボラスとコリメータの設置も不要となるためスループットが向上する。また、静的照射法に比べて、加速された陽子線をそのまま利用できるため、ビームの利用効率が高く、照射時間が短縮できる可能性がある。そのため、今後の陽子線治療の主流な照射方法になると期待されている。

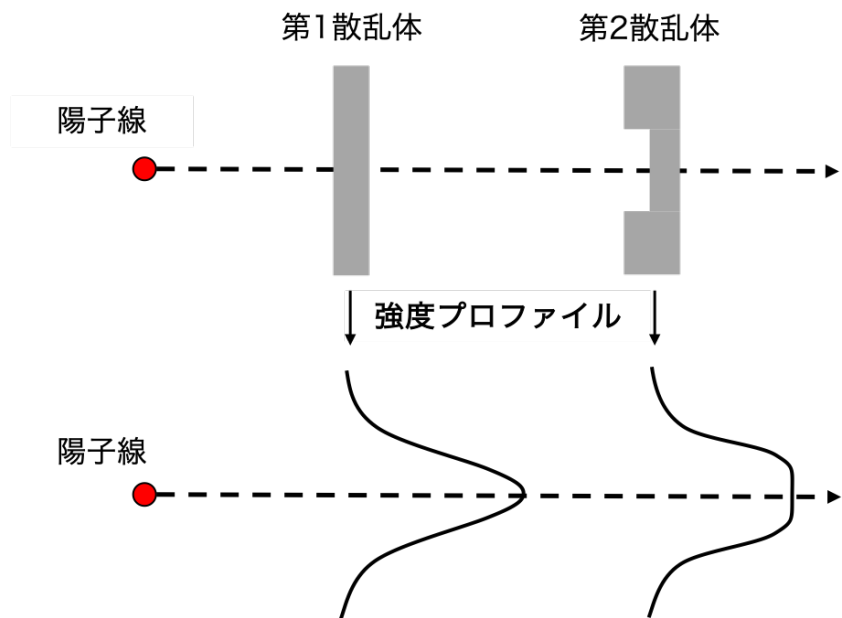


図 1-12 二重散乱体法のビーム形成

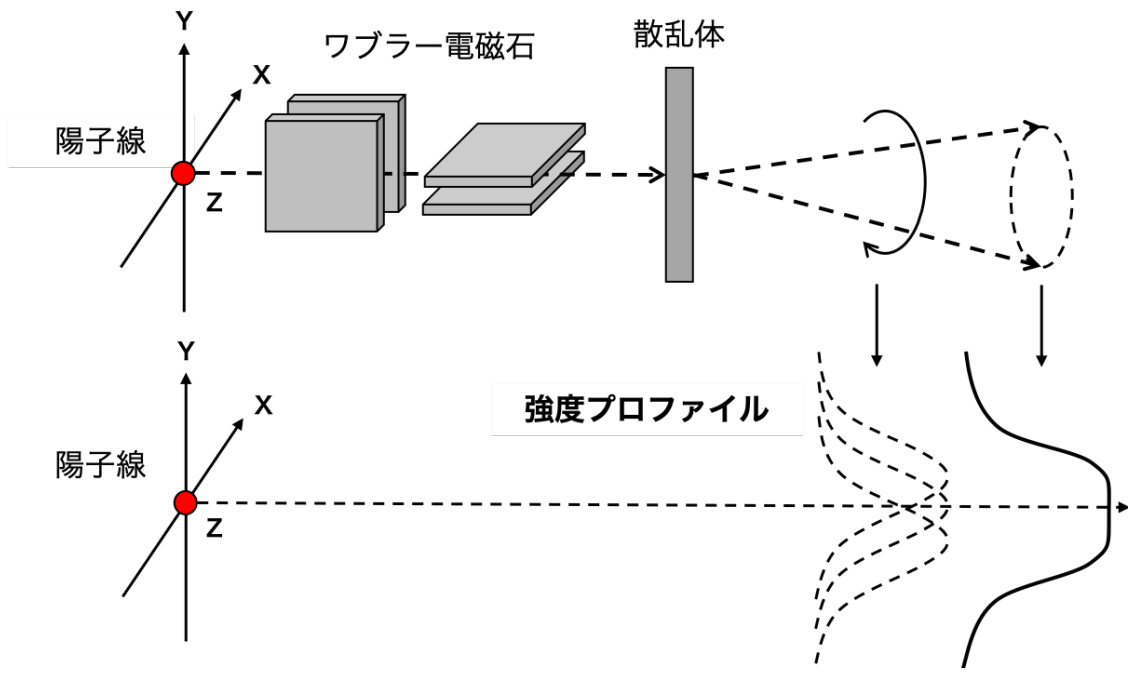


図 1-13 ワブラー法のビーム形成

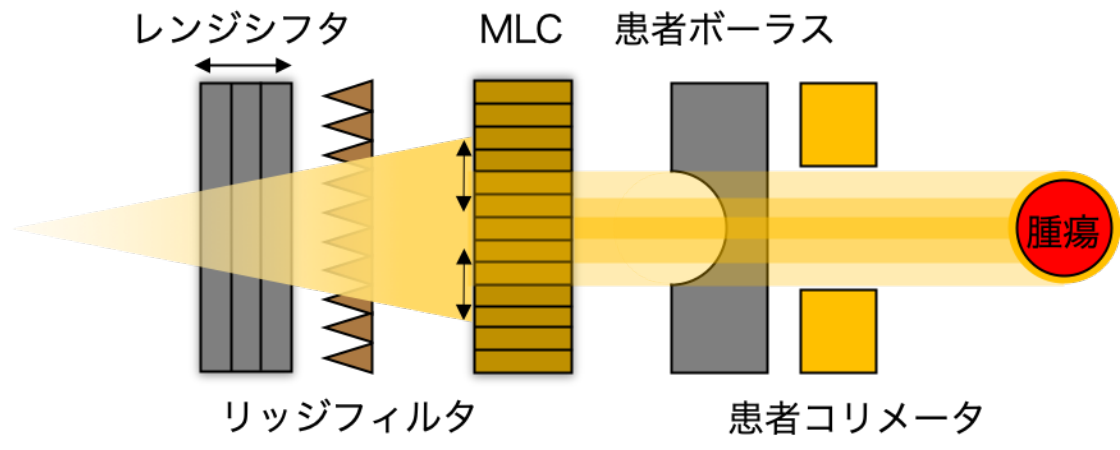


図 1-14 積層原体照射法の概要

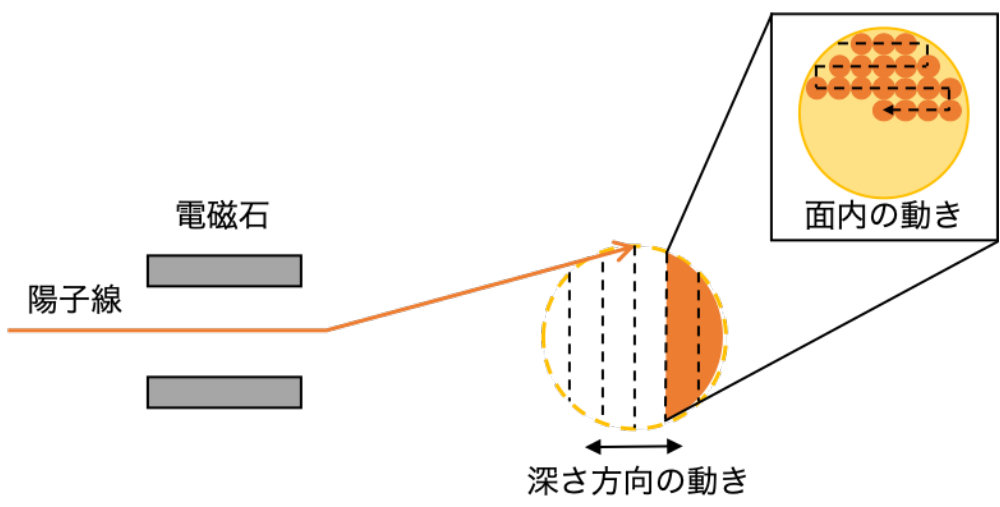


図 1-15 スキニング照射法の概要

1.2.5. 治療の流れ

一般的な陽子線治療の流れを図 1-16 示す。下記の行程を実施するには、一般的におよそ 1~2 週間ほどの時間を要する。



図 1-16 一般的な陽子線治療の流れ

陽子線治療に限らず、放射線治療の適応が決定された際に、まず初めに実施することは、計画用のコンピュータ断層撮影 (Computed tomography: CT) 画像を取得することである。これは腫瘍位置の確認や線量分布の計算などに利用される。CT 画像を撮影する際には固定具も同時に検討され、患者ごとに最適な固定具が作成される。固定具は、治療期間中の患者の体位変化を低減するために利用される。CT 画像の他にも、磁気共鳴画像 (Magnetic resonance imaging: MRI) や陽電子断層撮影 (Positron emission tomography: PET) 画像、超音波画像なども CT 画像上では、腫瘍の進展範囲がわかりにくい場合などに利用される。

次に、治療計画の作成のために、まず取得した計画時 CT 画像や MRI, PET 画像などを用いて、治療計画装置 (Radiation Treatment Planning System: RTPS) 上で腫瘍や OAR の輪郭描出を行う。腫瘍に関しては、基本的に ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) report 62 に基づいて描出される (図 1-17) [13]。その中で、planning target volume (PTV) は、空間的な位置精度を担保するために、clinical target volume (CTV) に internal margin (IM) と set-up margin (SM) を付加したものと定義されている (表 1-1)。陽子線治療では、幾何学的なマージンを設定しただけでは、密度分布が不均一な領域において、不十分な線量分布になる場合があることが報告されている (図 1-18) [14-17]。そこで、不均一領域の照射では、陽子線の入射方向に応じた固有の PTV の設定が提案されている[17-18]。さらに

近年では、PTV を設定せずにセットアップの誤差や CT 値の水等価厚変換の誤差による影響を考慮した堅牢性の高い治療計画（ロバスト治療計画）が普及しつつあり、商用の RTPS にも導入され、その有用性が報告されている[19-21]。輪郭の描出後は、RTPS を用いて陽子線を照射する範囲や方向、投与する線量や回数を決定し、線量計算を行う。

立案された治療計画の妥当性を評価するために治療計画の確認や検証が行われる。線量分布の定量的な評価方法として、線量と体積の関係をグラフ化する方法があり、それを線量体積ヒストグラム（Dose-volume histogram: DVH）と呼ぶ。DVH は、縦軸に体積、横軸に線量を取り、輪郭ごとにグラフを作成する。線量分布の評価の際には、DVH から代表値となる線量指標を利用することがある。線量検証には様々な方法があるが、具体的には、別の独立した RTPS を用いて線量の確認を行ったたり、実際に照射を行い物理線量の測定を実施する方法がある。

最後に照射の段階では、まず患者のセットアップを行う。通常、患者が治療寝台に寝て、体位を慎重にセットアップした場合であっても、日々の患者体内の解剖学的変化やセットアップを行う術者間の変動により、誤差を完全になくすことは困難である。そこで、患者セットアップ後に 2 次元検出器を用いた 2 次元画像や陽子線治療室内に設置した同室 CT 装置（In-room CT）による 3 次元画像、または超音波画像を取得し、体内の解剖学情報を利用して患者の体位が計画通りの位置に調整されているかを評価し、計画時との誤差があれば、定量的にソフトウェアで求めた誤差量だけ治療寝台の移動を

行う。これを画像誘導放射線治療 (Image Guided Radiation Therapy: IGRT) といい、

高精度放射線治療の実現に大きく貢献している。

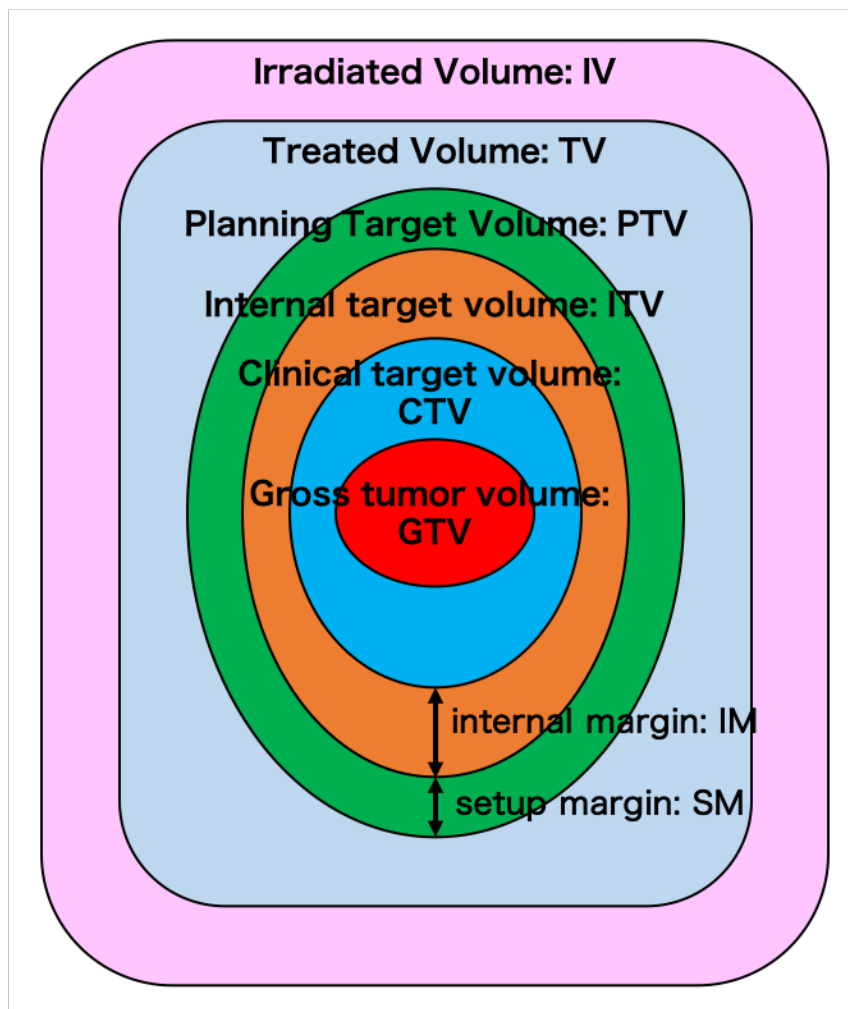


図 1-17 ICRU report 62 による腫瘍体積の定義

表 1-1 各治療体積の説明

名称	定義
GTV: Gross tumor volume	画像診断で肉眼的に明らかに腫瘍が存在すると判断される領域.
CTV: Clinical target volume	GTV に対し, 画像で認識できない微小浸潤部分を加えた体積. 経験的に決める場合や一意に数 mm のマージンを加える場合もある.
ITV: Internal target volume	CTV に臓器移動 (呼吸, 膀胱充満度, 蠕動運動など) に対するマージン (internal margin: IM) を加えた標的体積.
PTV: Planning target volume	ITV に対して位置合わせに関する不確実性に対するマージン (setup margin: SM) を加えた標的体積.
TV: Treated volume	治療目的の達成のために選択された線量が当たっている体積.
IV: Irradiated volume	放射線が照射される体積.

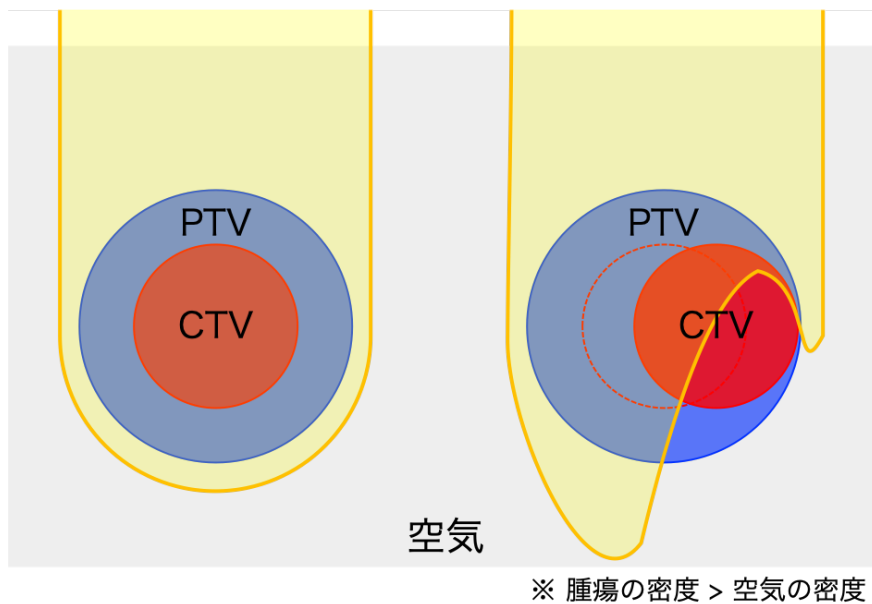


図 1-18 陽子線治療における planning target volume (PTV) の設定の問題点

Clinical target volume (CTV) は、空気に囲まれており、その密度は空気より大きいとした時の線量分布の変化のイメージ図。

1.3. 適応放射線治療

放射線治療計画は治療前に取得した計画 CT 画像の解剖学的構造に基づいて行われる。しかし、患者体内の臓器の位置や体積は照射中や治療期間中で大きく変化する可能性がある[22-23]。そして、治療期間中の解剖学的構造の変化は初期の治療計画の質を低下させ、治療効果の低下に導く[24-25]。この課題を克服するために照射中に取得した CT 画像を用いて、治療期間中に変化した患者の解剖学的構造に基づいて治療計画の変更を行う適応放射線治療 (Adaptive Radiotherapy: ART) という照射技術が実現に向けて多くの研究が行われている[26-27]。患者体内の解剖学的構造の変化による腫瘍まで

の深さの変化に影響を受けやすい陽子線治療では、特に ART が期待されており、研究も盛んに行われている分野の一つである[28-30].

ART は、1997 年にその概念が提案され、いつ治療計画の修正が行われるかに応じて、オフラインとオンラインのいずれかに分類される[31]. どちらの ART も治療直前の患者の画像取得が必要である。オフライン ART は、2 週間など一定期間後に再び治療計画からやり直す方法が一般的である[32-33]. 再び治療計画から実施するため、エネルギーの選択や照射範囲、照射方向など複数のパラメータの再調整が必要であり、さらに陽子線治療の場合には、患者ボースや患者コリメータの作成が必要となる。一方で、オンライン ART は、照射直前に計画時の線量分布を達成するために、リアルタイムに治療計画を修正する方法である。オンライン ART では、治療日ごとに最適な線量分布を得ることができるため、臨床的意義は大きい。しかし、照射直前に治療計画の再立案や承認を実施しなければならず、時間的制約が大きく現在でも研究が進められている[34-36].

1.4. 3次元画像誘導陽子線治療の問題点

3次元画像誘導を行うことで、腫瘍に隣接する正常臓器に過剰な線量を与えることなく、腫瘍に正確に高線量を照射することができる。3次元画像誘導陽子線治療 (Three-dimensional image guided proton therapy: 3D-IGPT) は、治療装置に付帯している 2次元検出器を用いた kV コーンビーム CT (kilo voltage cone-beam computed

tomography: kV-CBCT) 画像, MV コーンビーム CT (mega voltage cone-beam computed tomography: MV-CBCT) 画像, 治療室に CT 装置を設置することで取得した In-room CT 画像などを使用して, 治療日ごとに腫瘍の位置を監視する. 治療当日に取得された画像を利用して, 計画時との位置誤差を定量化し, 寝台位置を移動することにより, 毎回の腫瘍位置を一致させる. これにより, 患者体内の構造の変化やセットアップする術者の変動による幾何学的な誤差を低減することができる.

陽子線治療ではその物理特性から, 効果的に 3D-IGPT を実施できない場合がある. 陽子線治療で利用する陽子線の SOBP は, 計画時の腫瘍の深さと体積を合わせて調整される. 治療直前の CT 画像は, その日の腫瘍の正確な位置と形状を確認することができ, この情報から治療寝台を移動することでアイソセンタを計画時の位置に毎日一定にすることができる. しかし, CT 画像を利用して直接腫瘍位置を把握し, 腫瘍位置の変動分の幾何学的位置を補正したとしても, 計画時に決定した飛程の位置は固定であるため, 線量分布には反映されないといった問題がある (図 1-19).

したがって, 現在の陽子線治療では, 飛程の変化を避けるために, 2次元検出器により取得された kV 平面画像による骨構造を利用した骨照合が実施される場合がある[37]. ただし, kV 平面画像は CT 画像に比べて, 濃度差が小さい組織を可視化することができないため, ターゲットである腫瘍の位置を確認できない場合もある[38]. この腫瘍位置の不確実性を補うために, 堅牢性の高い治療計画として, 深さ方向にマージンと呼ば

れる余裕を持った照射範囲の設定が行われる場合がある。それに伴って腫瘍周囲の正常臓器への線量増加につながり、陽子線治療の利点が犠牲になっている。

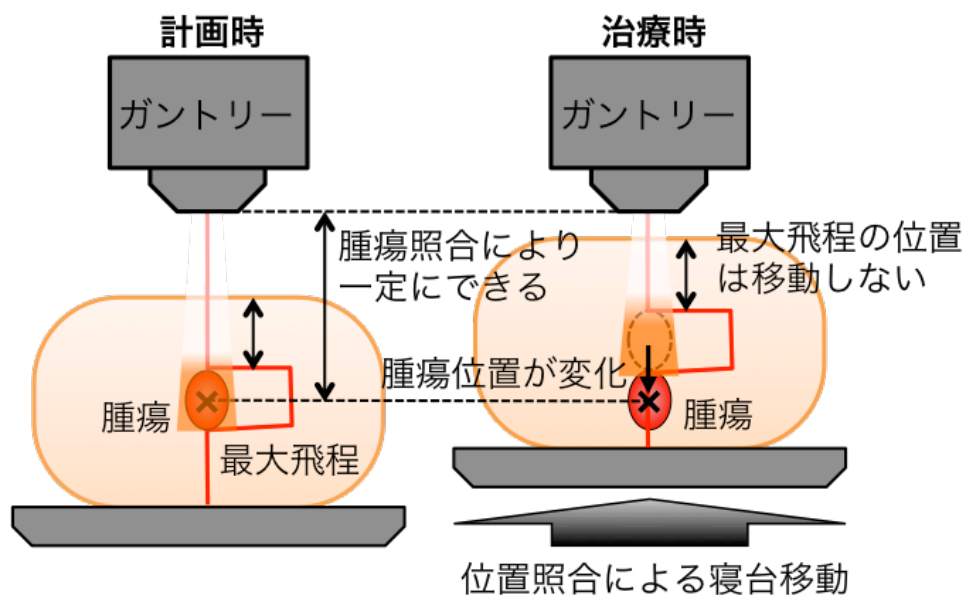


図 1-19 陽子線治療のレンジの問題

1.5. 本研究の目的

上記より、3D-IGPT は、腫瘍を直接確認しながら位置照合が実施できるため、幾何学的精度の向上が期待できるが、飛程の問題があり、実施することが困難であった。この問題を解決するために、CT 画像を利用した 3D-IGPT の後に、陽子線の飛程を日々の腫瘍の位置に合わせて修正する ART の要素を加えたシステムを設計および開発した。このシステムでは、CT 画像による直接的な腫瘍の把握により位置照合を行い、レンジシフタと呼ばれる陽子線の飛程を調整する装置を用いて飛程の調整を行うことで、高い幾何学的精度と最適な線量分布の両方の実現が期待できる。システムの詳細は「2.3.1.

システムの構成」に記載する。

本研究では、開発したシステムを用いてその有用性を評価する。まず第 2 章では、開発したシステムの構成やレンジ調整のアルゴリズムの詳細と、肺癌症例における有用性の検討について記述する。第 3 章では、開発したシステムを様々な部位に適応させるために、OAR の線量を考慮したレンジ最適化アルゴリズムを考案し、腫瘍が多くの OAR に囲まれている腹部領域において有用性について記述する。

本研究で利用する臨床画像データは、全て国立がん研究センター東病院で以前に治療が実施された症例のデータであり、国立がん研究センターの研究倫理審査委員会（研究課題番号：2016-270）で承認を得たレトロスペクティブスタディとなる。

第2章

システムの開発と肺癌における有用性

2.1. 背景

陽子線は、X線とは異なり、体表面の線量が少なく、標的である腫瘍に均一に高線量の領域が続き、その後は急激に線量が減衰する。この特性は、腫瘍への線量を最大にし、正常組織への線量の大幅な削減に貢献する。特に肺癌の放射線治療において、X線を用いた3次元原体照射(3-dimensional conformal radiation therapy: 3D-CRT)を上回る臨床的な利点をもたらす[39-41]。

患者体内の腫瘍や正常臓器は、呼吸により治療中に移動する。先行研究では、肺癌症例の40%が呼吸中により、頭尾方向に5 mm以上移動すると示されている(そのうち、10%は10 mmを超えて移動する可能性がある)[42]。陽子線の線量範囲は、呼吸や体内の動きの影響を受けやすいため、初期の計画の照射条件を利用して、治療中に取得したCT画像上で線量の再計算を実施すると、肺癌症例の20%で、腫瘍の線量カバーの低下または正常臓器の線量の増加のいずれかを示した[43-44]。

高精度放射線治療の代表として、定位放射線照射(stereotactic irradiation: STI)という照射方法がある(図 2-1)。STIは照射の分割数の違いでさらに2つに分けることができ、1回照射の場合は定位手術的照射(stereotactic radio surgery: SRS)、2回以

上の分割照射の場合は定位放射線治療 (stereotactic radio therapy: SRT) と呼ばれる。さらに、SRT を体幹部に実施する場合は、体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radio therapy: SBRT) と呼ばれる。SBRT は、ビーム径を小さくし、正常組織に照射する範囲を小さくすることで、1 回に 12 Gy~20 Gy の大線量を照射する技術である。そのため、非常に高い照射精度が求められ、これにより正常臓器の副作用を抑えることができる。この SBRT を X 線で肺癌に対して実施した時の治療期間中の呼吸による腫瘍の動きを調査した報告がある[45]。この研究によると、研究で利用した症例の 19% で、計画時と治療時のそれぞれの CT 画像より求めた腫瘍の位置に有意な差を示した。この結果より、呼吸により腫瘍が移動する可能性がある部位で高精度な治療が求められる。SBRT では、治療日ごとに腫瘍位置の評価を行う必要があると結論づけている。X 線を用いた SBRT でさえ、治療日ごとの評価が必要であるため、陽子線治療では、より注意が必要となる可能性がある。

IGRT を行うことで、腫瘍に隣接する正常臓器に過剰な線量を与えることなく、腫瘍に正確に高線量を照射することができる。IGRT では、超音波画像、2 次元検出器を用いた 2 次元画像、kV および MV コーンビーム CT (cone-beam computed tomography: CBCT) などの 3 次元画像を使用して、治療日ごとに腫瘍の位置を監視する。治療当日に取得された画像を利用して、計画時との位置誤差を定量化し、寝台位置を移動することにより、毎回の腫瘍位置を一致させる。これにより、幾何学的な誤差を低減すること

ができる。しかし、陽子線治療では「1.4.3 次元画像誘導陽子線治療の問題点」に示したように、計画時に調整した飛程を変更できないため、IGRT だけでは計画時の線量分布を完全に再現することができない可能性がある（図 1-19）。そのため、堅牢性を向上させるためにレンジマージンを追加することがある。マージンの追加による照射範囲の拡大は陽子線の物理特性を犠牲にするだけでなく、肺による照射では、有害事象である放射性肺臓炎の発生率が高くなる[46]。

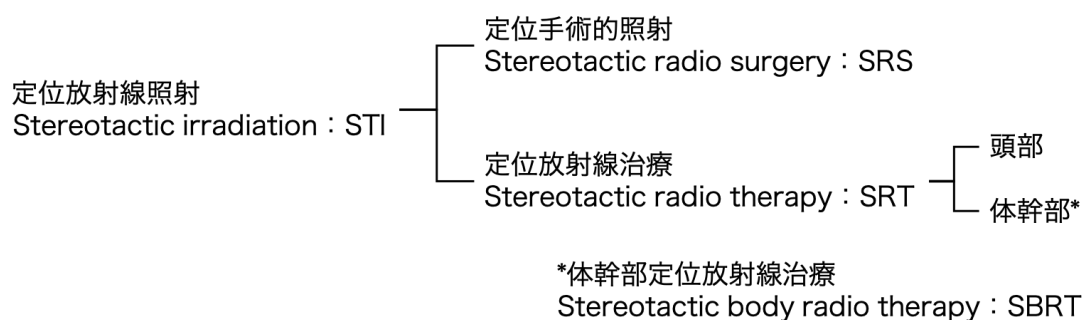


図 2-1 定位放射線照射の分類

2.2. 目的

本章では、幾何学的精度の向上を目的とした CT 画像を用いた 3 次元画像誘導とレンジを日々の腫瘍の位置に合わせて調整するレンジアダプティブ処理が可能なシステムの設計と開発を行う。また、従来までの骨による位置照合（骨照合）、腫瘍による位置照合（腫瘍照合）、開発したシステムにより、腫瘍照合にレンジアダプティブ処理を行った線量分布を比較し、肺癌に対する本システムの有用性を評価する。

2.3. 方法

2.3.1. システムの構成

図 2-2 に、本研究で設計および開発した 3 次元画像誘導陽子線レンジアダプティブシステムを使用して、オンライン ART を実行した場合の流れを示す。開発システムは、下記の大きく分けて下記の二つの構成を持つ。

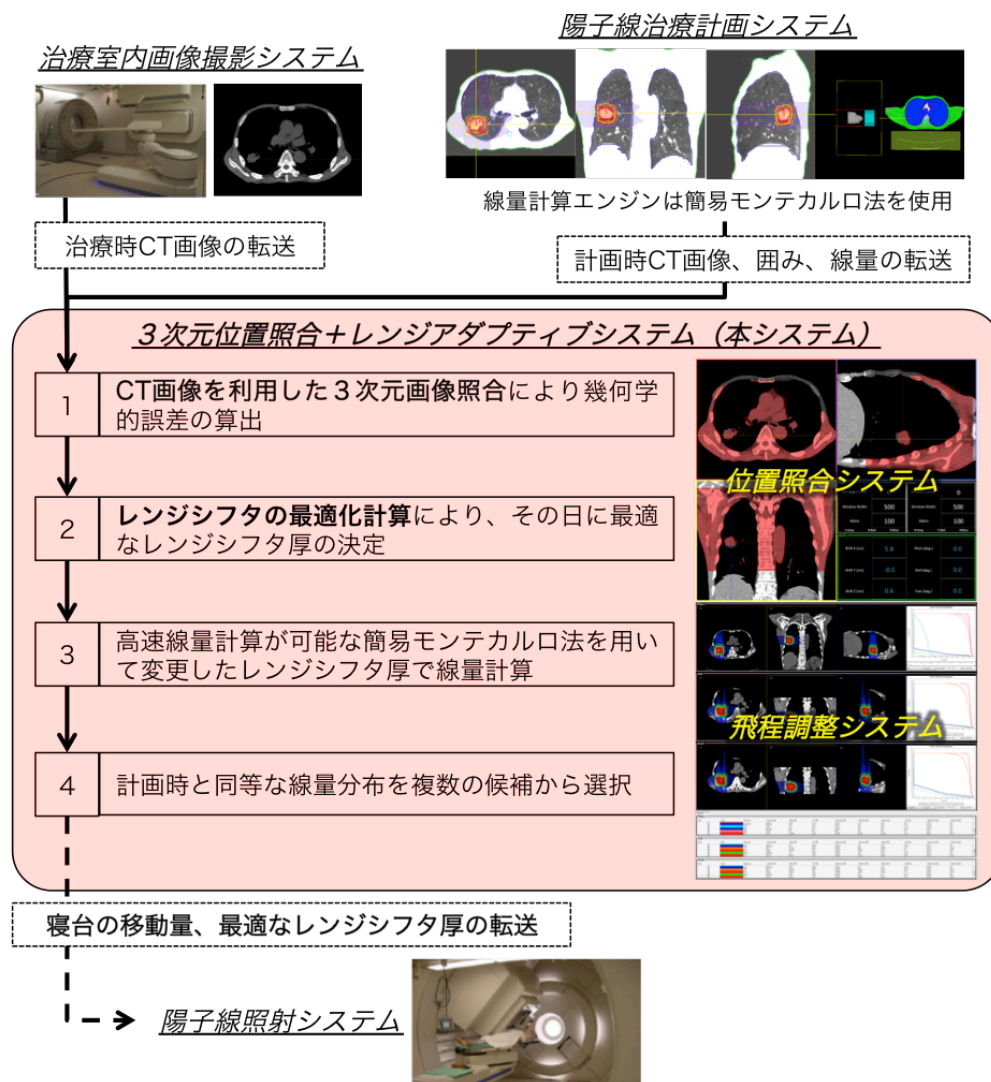


図 2-2 開発したシステムの構成と想定するオンライン適応放射線治療の流れ

一つ目の構成要素は、治療時の腫瘍の位置を把握し、計画時との幾何学的誤差を測定する「3次元位置照合システム」である。計画 CT 画像と照射直前に取得された治療 CT 画像を重ね合わせて、幾何学的誤差を取得する。その際、テンプレートマッチングの Sum of squared difference (SSD) 法を用いて自動での位置照合が可能である。テンプレートマッチングは、探索画像からテンプレート画像と最も類似度が高い位置を探索する手法である。開発システムでは、探索画像として計画時の CT 画像を指定し、テンプレート画像としては、任意の領域でトリミングされた治療時の CT 画像を指定した。SSD 法の具体的な計算式は以下の通りである。

$$SSD(d_x, d_y, d_z) = \sum_{x=0}^{W-1} \sum_{y=0}^{H-1} \sum_{z=0}^{D-1} (I(d_x + x, d_y + y, d_z + z) - T(x, y, z))^2 \quad (2-1)$$

ここで、 $I(x, y, z)$ は探索する画像の画素値、 $T(x, y, z)$ はテンプレート画像の画像値を表し、 W, H, D はそれぞれテンプレート画像の x, y, z 方向の画素数を表す。 d_x, d_y, d_z は操作位置を表す。

また、幾何学的誤差の算出には三つの直交座標に加えて、それぞれの軸を中心に回転する Roll 角、Pitch 角、Yaw 角も算出可能である (図 2-3)。自動による位置照合を実施後に、目視にて確認し必要に応じて手動で位置照合を行う。

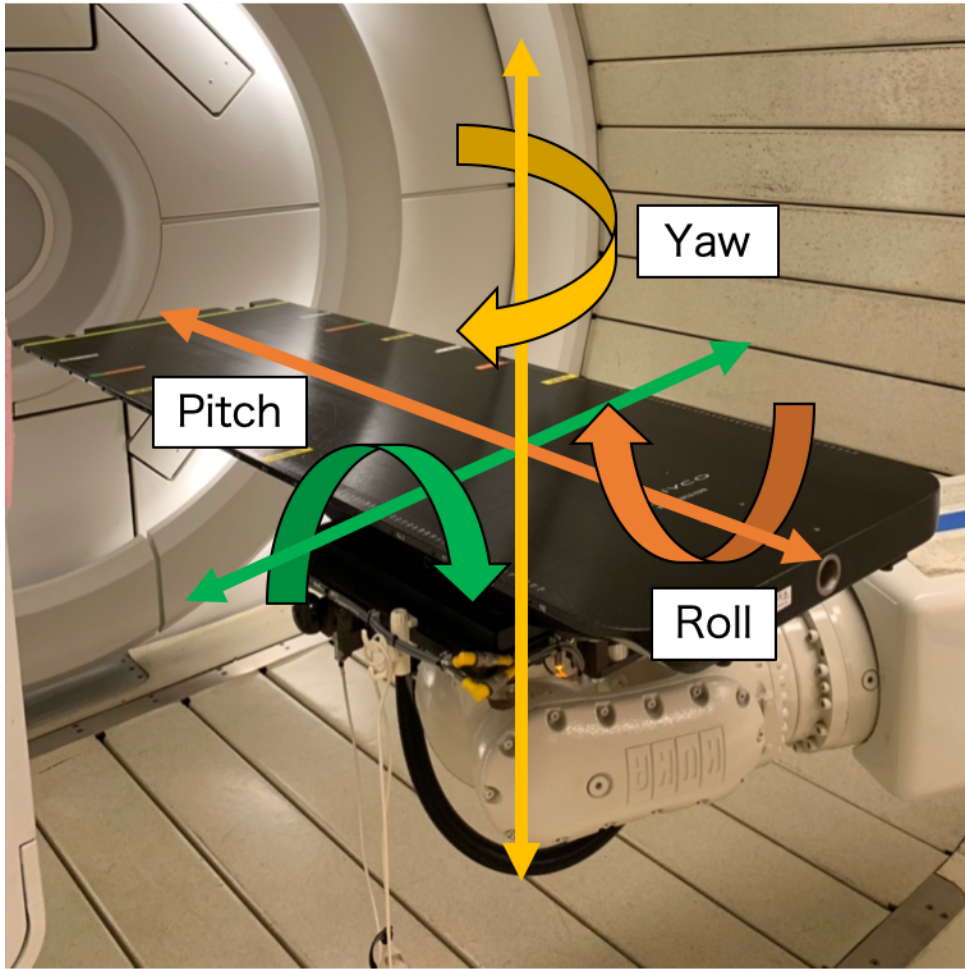


図 2-3 Roll・Pitch・Yaw の概念

二つ目の構成要素は、治療時の腫瘍位置や範囲を考慮して飛程が設定されるようにレンジシフトを自動で調整する「飛程調整（レンジアダプティブ）システム」である。本システムは、治療時の CT 画像を用いて、その日の腫瘍の位置に最適なレンジシフト厚を計算することができる。まず、計画時の CT 画像より、入射方向の体表面から腫瘍の最も深い位置までの水等価長を計算する (d_{plan})。同様に、治療時の CT 画像より、入射方向の体表面から腫瘍の最も深い位置までの水等価長を計算する (d_{treat})。次に、

Siddon らが提案した方法[47]を用いて、物理長を水等価長に変換し、計画時と治療時の水等価長の差を求める。

$$d_{diff} = d_{treat} - d_{plan} \quad (2-2)$$

この差 (d_{diff}) を水等価長からレンジシフト厚に変換して、計画時に設定されたレンジシフト厚 (RS_{plan}) に加算することで、最適化の開始位置となるレンジシフト厚 ($RS_{j=0,f}$) を取得する。

$$RS_{j=0,f} = RS_{plan} - d_{diff}/1.16 \quad (2-3)$$

ここで、 j は反復回数を表し、 f は照射方向の数（門数）を表す。本研究で、シミュレーションを行った装置は国立がん研究センター東病院の陽子線治療装置であり、レンジシフトの材質は、アクリルである。実測により、陽子線のアクリル中での飛程に比べ、水中では、1.16 倍飛程が長くなるため、水等価長からレンジシフト厚に変換する際に、 d_{diff} を 1.16 で除した。その後は、以下の目的関数を用いて、最急降下法により極小値を得るまで、繰り返し計算を行う。

$$F_{RO-T}(RS_{j,f}) = 1/N_{dv} \sum_{i \in target}^{N_{dv}} (D_{dv} - D_i)^2 \cdot H(D_{dv} - D_i) \quad (2-4)$$

$$H(x) = \begin{cases} 1, & x > 0 \\ 0, & x \leq 0 \end{cases} \quad (2-5)$$

$$D_i = f_i(RS_{j,f}) \quad (2-6)$$

ここで、 N_{dv} は線量制約で定めた体積を表し、CTVの95%とした。 D_{dv} は、 N_{dv} の体積が、照射されるべき線量値であり、基準の計画においてCTVの95%が照射される線量値(D95%)を利用した。 D_i は、線量分布における*i*番目の線量値であり、レンジシフト厚を $RS_{j,f}$ に設定した時の治療時の線量分布から求める。 $H(x)$ はヘビサイド関数であり、治療時の線量値が、基準の計画に比べて同じもしくはそれ以上の場合は「0」となり、低い場合は、「1」となる。

レンジシフト厚は式2-3で求めた最適化の開始の厚さから1mmずつ増減させ、式2-4が最小値なるレンジシフト厚をその日の最適なレンジシフト厚さとして算出した。線量をシミュレーションするために利用した線量計算エンジンは、General-purpose computing on graphics processing units (GPGPU)を用いた高速線量計算が可能な簡易モンテカルロ法 (simplified Monte Carlo: SMC) を用いた[48-49]。

本研究において開発したシステムの実行環境は以下の通りである。

- CPU : Intel Xeon E5-2650 V3
- メモリー : 64 GB
- グラフィックカード : NVIDIA Tesla K40 (メモリー : 12 GB)

2.3.2. 対象

本章の研究で利用した症例と特徴を表 2-1 に示す。X 線の SBRT を受けた T1～2N0M0 の非小細胞肺癌（nonsmall cell lung cancer: NSCLC）の 3 症例の計画時の CT 画像と治療時に取得された 4 日分の CT 画像を利用したレトロスペクティブスタディである。症例 1 は、呼吸により腫瘍の体積は変化しないが、位置の変化を示した。症例 2 は、呼吸により腫瘍の体積と位置が計画時から変化していた。症例 3 は、呼吸による腫瘍の変動が小さい症例であった。

計画時 CT 画像は、検出器が 320 列の CT 装置（Aquilion ONE, キヤノンメディカルシステムズ）により取得された。その際、呼吸性移動対策として赤外線反射マーカーと赤外線カメラを含む Real-time Position Management（RPM, Varian Medical Systems）システムを利用した呼吸同期撮影を実施した。RPM システムを用いた呼吸同期 CT 撮影の概念図を図 2-4 に示す。まず患者の体表面に置かれた赤外線反射マーカーの動きを赤外線カメラで撮影することで呼吸サイクルを取得する。その後、取得した呼吸サイクルの画像化したい呼吸位相にゲート幅と呼ばれる撮影範囲を設定することで、特定の呼吸範囲における CT 画像を取得することができる。本研究では、ゲート幅を深呼吸時に狭く設定することで取得した。一方、治療時 CT 画像は治療室に設置された検出器が 16 列の In-room CT（Aquilion LB, キヤノンメディカルシステムズ）を用いて、自然呼吸下において取得した。また、表 2-1 に記載した腫瘍の移動量は、Aquilion

ONE による四次元 CT (four-dimensional Computed Tomography: 4D-CT) 撮影を行うことで取得した。具体的には、呼吸周期の異なる 10 相の CT 画像を取得し、その中で最呼気と最吸気の腫瘍位置の差を取得した (図 2-5)。

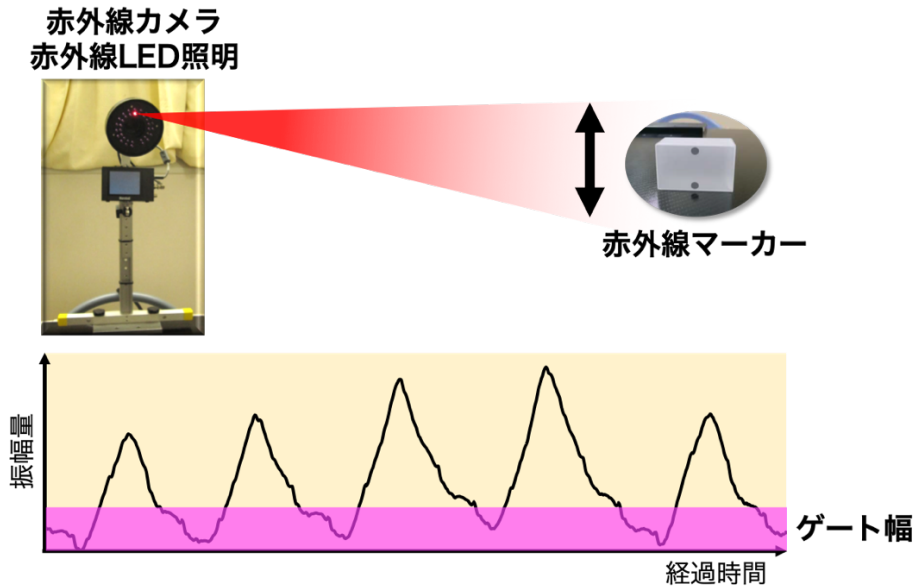


図 2-4 RPM システムを用いた呼吸同期撮影

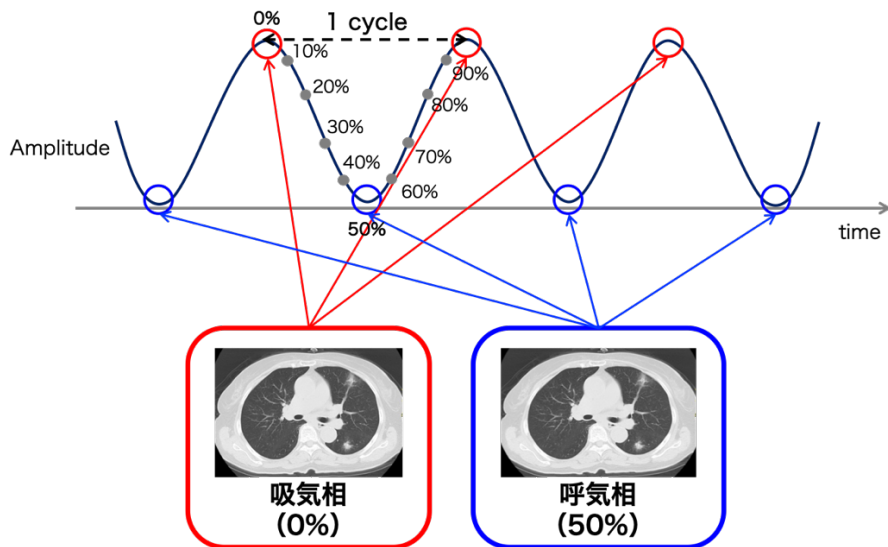


図 2-5 4D-CT の概念

表 2-1 本研究で利用した症例の特徴

症例番号	腫瘍位置	TNM 分類	腫瘍体積 [cm ³]	腫瘍の呼吸性移動量 [mm]
1	right-lower	T1N0M0	16.3	5.1
2	right-lower	T2N0M0	1.8	2.8
3	right-upper	T1N0M0	3.5	2.1

2.3.3. 基準計画の作成

初期（基準）の計画として、計画時 CT 画像を用いて陽子線治療計画を立案した。この計画の線量分布が基準であり、治療時においても変化しないことが望ましい。まず、計画 CT 画像に対して、腫瘍と周辺の正常臓器の輪郭を描出する。輪郭の描出は、経験年数 10 年以上の放射線腫瘍医が実施し、GTV, CTV, 肺, 脊髄を描出した。腫瘍の呼吸性移動に対応するために 5 mm の側方マージンを CTV に追加した。体内の陽子線による線量分布を計算するための体内情報は X 線で撮影した CT 画像を用いる。しかし、陽子線と X 線では、相互作用が大きく異なるため、誤差が生じる[50]。この誤差による飛程の計算精度の不確かさを range uncertainty といい、この誤差に対応するために、深さ方向に 4mm のマージンを追加した。また、患者ボラス製作時のドリル径（スミアリングマージン）は、国立がん研究センター東病院の肺癌に対する陽子線治療のプロトコルに従い、7.5 mm に設定した（図 2-6）。この基準の計画は、PTPlan（住友重機械工業株式会社）を使用して作成され、処方線量は、総線量で 60 Gy（relative

biological effectiveness; RBE) とし, 治療時の CT 画像が 4 回分であるため, 1 回あたりの線量は 15 Gy (RBE) とした. 照射方向は 180°と 270°の 2 方向とし, 照射方法は静的照射法の二重散乱体法を利用した. 線量計算アルゴリズムは, GPU を用いた SMC であり, 開発したシステムと同じ計算エンジンで計算した. 3 症例の基準の計画は, 表 2-2 の線量制約[40, 51]を満たすように作成した.

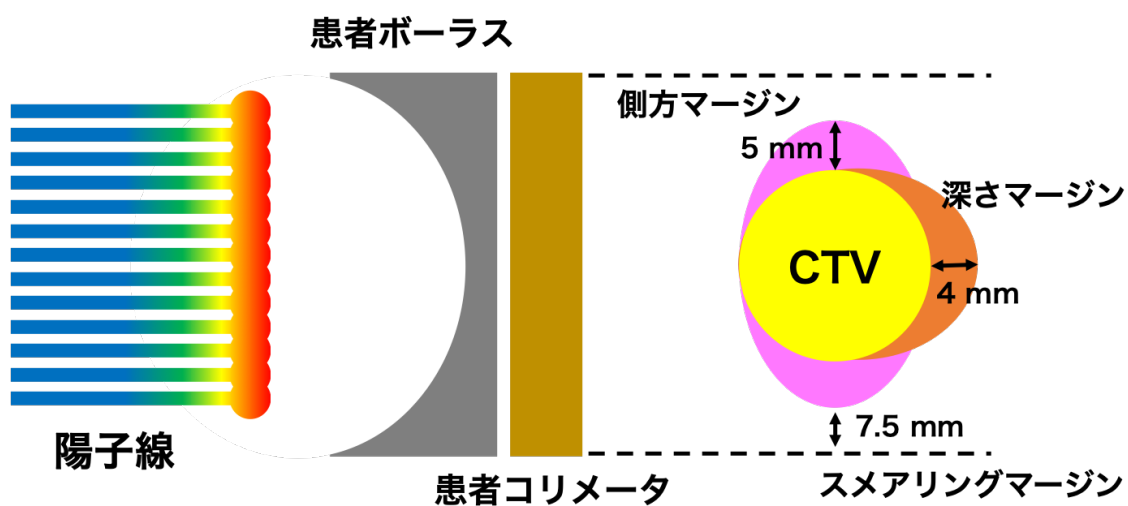


図 2-6 照射マージンの設定

表 2-2 腫瘍と OAR の線量制約

構造名	線量制約
CTV	99%の体積に照射される線量 (D99%) が処方線量 (60 Gy (RBE)) の 95 %以上
脊髄	最大線量 (D _{max}) が 45 Gy (RBE) 未満
肺	20 Gy (RBE) 以下の線量を受ける体積 (V20Gy) が全体積の 35%以下かつ 平均線量 (D _{mean}) が 20 Gy (RBE) 以下
心臓	40 Gy (RBE) 以下の線量を受ける体積 (V40Gy) が全体積の 30%以下
食道	50 Gy (RBE) 以下の線量を受ける体積 (V50Gy) が全体積の 50%以下, 70 Gy (RBE) 以下の線量を受ける体積 (V70Gy) が全体積の 40%以下, かつ最大線量 (D _{max}) が 80 Gy (RBE) 未満

2.3.4. 治療時の線量分布の作成

位置照合は、基準の計画に利用した計画時の CT 画像と照射直前に取得された治療時の CT 画像を用いて、腫瘍周囲の骨構造（肋骨、胸椎、肩甲骨など）が一致するように照合を行う「骨照合」と、腫瘍が一致するように照合を行う「腫瘍照合」の 2 つの方法で実施した（図 2-7）。この際、腫瘍照合においては、計画時と治療時の呼吸位相の変化を最小にするために、治療時 CT 画像の腫瘍下縁に合わせるように位置照合を実施した。骨照合は、アイソセンタが必ずしも腫瘍中心と一致しない可能性があるが、骨構造を可能な限り計画時と一致させるため、レンジの変化を最小限にできる。そのため、現在の陽子線治療でも一般的に利用される方法である。一方で腫瘍照合は、アイソセンタ

が腫瘍中心になるように照合が行われるが、周りの骨の位置が変化すると、レンジの変化を引き起こす可能性がある。体内の密度変化に影響を受けにくい X 線治療において、一般的に高精度な照射が求められる場合では、腫瘍照合が利用される。本研究において、腫瘍照合を行う際に計画 CT 上記の 2 つ方法により取得した移動量（幾何学的誤差量）を用いて、アイソセンタを移動し、SMC による線量計算を実施した。これを 4 日間に渡り取得した各治療時の CT 画像に対して実施した。さらに、本研究で考案したレンジアダプティブ処理として、腫瘍照合後の治療時の CT 画像に対して、開発したシステムを用いてレンジシフト厚の最適化を行い、同様に線量分布を取得した（レンジアダプティブ）。

開発したシステムの有用性を評価するために、3 つの異なる方法で作成した治療時の線量分布を基準の計画で計算した線量分布と比較した（図 2-8）。線量分布の比較には、腫瘍（線量カバーと線量均一性）および OAR（正常肺と脊髄）の DVH から算出した線量指標を用いて評価した。腫瘍は CTV の輪郭を用いて、線量カバーとして CTV D95% を利用し、線量均一性は、D5% と D95% の差を利用した。CTV D95% は、値が大きくなるほど、腫瘍を覆う高線量の範囲（線量カバー）が良くなっていることを示し、CTV D5%-D95% は、値が小さいほど、腫瘍に均一な線量が照射されていることを示す。OAR は、脊髄の最大線量 (D_{max}) と肺から GTV を除いた体積に 20 Gy (RBE) 以下の線量が照射される体積 (V20Gy) を取得した。脊髄の D_{max} と肺の V20Gy は、共に

値が低い方が、OAR に線量が照射されていないことを示す。

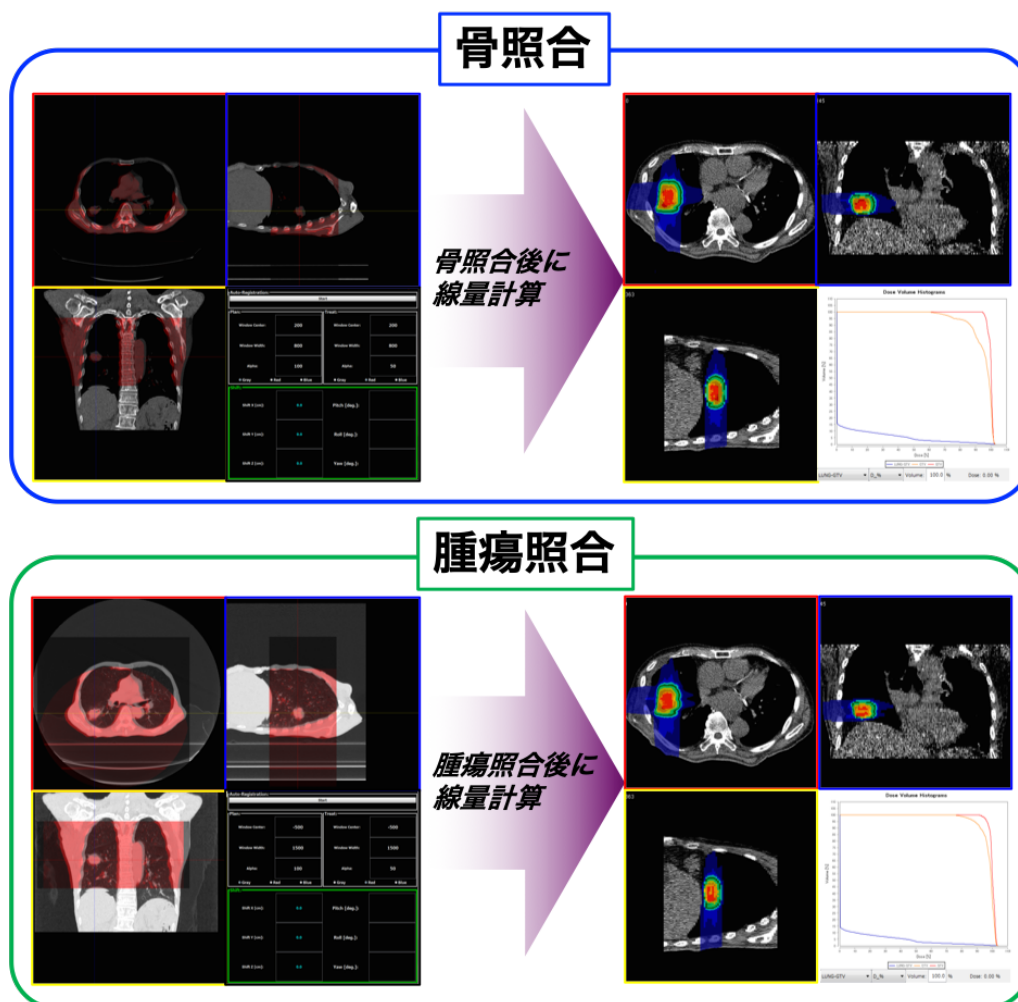


図 2-7 骨照合と腫瘍照合

CT 画像のウィンドレベル (Window Level: WL) とウィンド幅 (Window width: WW) を骨条件と肺野条件に設定することで、それぞれの照合を行った。その後、両方法において得られた幾何学的誤差量を用いて、アイソセンタを移動し、線量計算を行った。

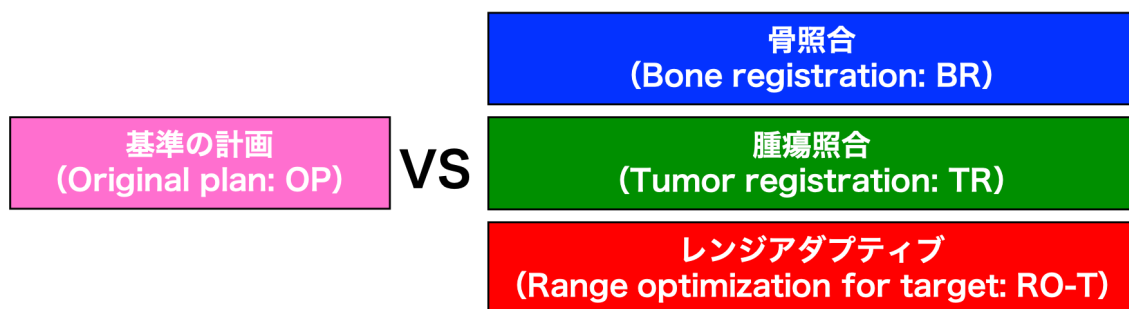


図 2-8 線量分布の比較を行う 3 つの方法

基準は、初期に立案した計画 (Original plan: OP) を利用し、その時の線量分布に対して、骨照合のみを行った時の線量分布 (Bone registration: BR)、腫瘍照合のみを行った時の線量分布 (Tumor registration: TR)、腫瘍照合にレンジシフト厚の調整を行った時の線量分布 (Range optimization for target: RO-T) の線量指標を用いて比較した。

2.4. 結果

骨照合と腫瘍照合で得られた幾何学的誤差量の差を表 2-3 に示す。3 症例の 4 日分の CT 画像の平均 ($\pm 1SD$) は、 3.6 ± 1.7 mm (0.0~5.7 mm) であった。この結果は、骨照合における腫瘍中心とアイソセンタ間の距離を示す。本研究では、腫瘍照合後にレンジアダプティブ処理として、レンジシフト厚の調整を行った。その調整量を表 2-4 に示す。基準の計画と最適化後のレンジシフト厚の変化量は、-5.0 mm から +3.5 mm の範囲であった。

基準の計画における線量分布から取得した線量指標と骨照合、腫瘍照合、レンジアダプティブ計画の 3 つの方法における治療時の線量分布から取得した線量指標の差が、各方法で変化が最も大きかった症例 2 の 4 回目の線量分布を図 2-9 に示す。基準の計画と比較した骨照合と腫瘍照合の CTV D95% は、それぞれ -12.7Gy (RBE) と -

5.9Gy (RBE) の差を示したが、レンジアダプティブ処理を行うことで-1.7 Gy

(RBE) の差まで改善することができた。骨照合では、アイソセンタと腫瘍中心が幾何学的に不一致を示し、腫瘍照合では、ビーム軸に対して深さ方向の線量が腫瘍に照射されなかった。レンジアダプティブは、レンジシフトを調整することで、CTV の概ね全範囲が処方線量の 90%以上の線量でカバーされた。

基準の計画による線量分布と 3 つの異なる方法で計算された治療時の線量分布における各線量指標の結果を図 2-10 に示す。基準に対する治療時 4 回の平均差 ($\pm 1SD$) において、骨照合では、CTV D95%で -3.7 ± 4.1 Gy (RBE) であり、CTV D5%-D95%は 3.6 ± 3.9 Gy (RBE) の平均の差を示した。腫瘍照合では、骨照合よりも基準の計画に近い CTV D95%と CTV D5%-D95%を示し、CTV D95%では、 -2.0 ± 2.3 Gy (RBE)、CTV D5%-D95%では、 1.9 ± 2.2 Gy (RBE) の平均差であった。この腫瘍照合に対して、レンジシフトによるレンジアダプティブ処理を加えて実施した線量分布は、より平均差が小さくなり、 -1.0 ± 1.3 Gy (RBE) および 0.9 ± 1.0 Gy

(RBE) を示した。OAR に関して、肺 V20Gy における基準の計画との平均差は、骨照合で $0.5 \pm 0.9\%$ 、腫瘍照合で $-0.6 \pm 0.8\%$ 、レンジアダプティブで $0.0 \pm 0.6\%$ であった。また脊髄の D_{max} では、骨照合で 0.2 ± 2.4 Gy (RBE)、腫瘍照合で -0.2 ± 3.3 Gy (RBE)、レンジアダプティブで -1.1 ± 3.0 Gy (RBE) であった。OAR の線量は、基準の計画の段階で、線量制約を十分に満たすほどに低線量であったため、平均差の標

標準偏差が大きくなった。さらに、脊髄の線量指標として利用した D_{max} は、モンテカルロ法による線量計算の統計的変動の影響も受けるため、標準偏差が大きくなった。レンジアダプティブ計画は、基準の計画と同様に OAR の線量が低減していた。レンジアダプティブは、すべての症例に対して、腫瘍の線量カバー、腫瘍の線量均一性、肺と脊髄における線量低減の観点から、最も計画時に近い線量分布を示した。

症例 1 と症例 3 では、レンジアダプティブ処理を行うことで、基準の計画と同等な線量分布に修復することができた。一方、症例 2 では、レンジアダプティブ処理を実施しても、基準の計画の線量分布と比較して、CTV 内に低線量領域が存在し、線量分布を完全には修復できないことがあった。

表 2-3 腫瘍照合に対する骨照合の幾何学的誤差量の差

症例 番号	CT1 [mm]	CT2 [mm]	CT3 [mm]	CT4 [mm]
1	4.12	4.47	1.73	4.12
2	4.12	5.39	5.92	5.39
3	2.00	2.45	2.00	0.00

表 2-4 レンジシフト厚の変化量

症例 番号	照射角度 [deg.]	基準の計画の レンジシフト厚 [mm]	基準の計画に対するレンジシフト厚の変化量 [mm]			
			CT1	CT2	CT3	CT4
1	180	28.5	-2.5	1.5	-1.5	-0.5
	270	5.5	0.0	0.0	-5.0	-6.0
2	180	32.5	-1.0	-5.0	-2.0	-2.0
	270	31.0	-1.0	2.0	-4.0	-6.5
3	180	17.5	2.5	3.5	3.0	0.5
	270	23.0	0.5	2.0	3.0	3.0

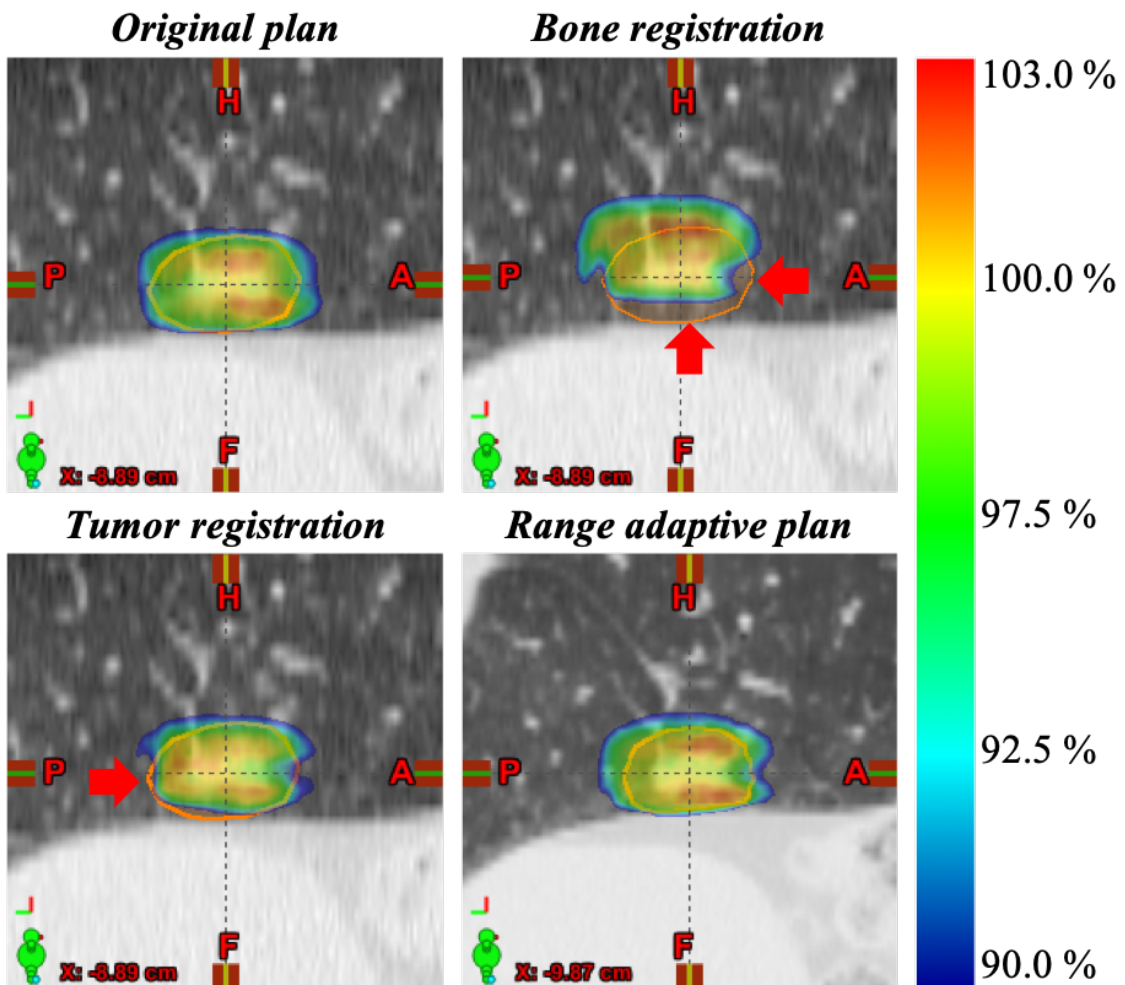


図 2-9 各方法で線量分布の変化が大きい例 ([52]より引用)

Original plan は、基準の計画を表し、Bone registration, Tumor registration, Range adaptive plan はそれぞれ、本研究で比較のために実施した骨照合のみ、腫瘍照合のみ、レンジアダプティブ計画を表す。CT 画像は、矢状断面を示し、画像上のオレンジ色の線は、CTV を表す。線量分布は、処方線量の 90%以上となる範囲のみ表示している。

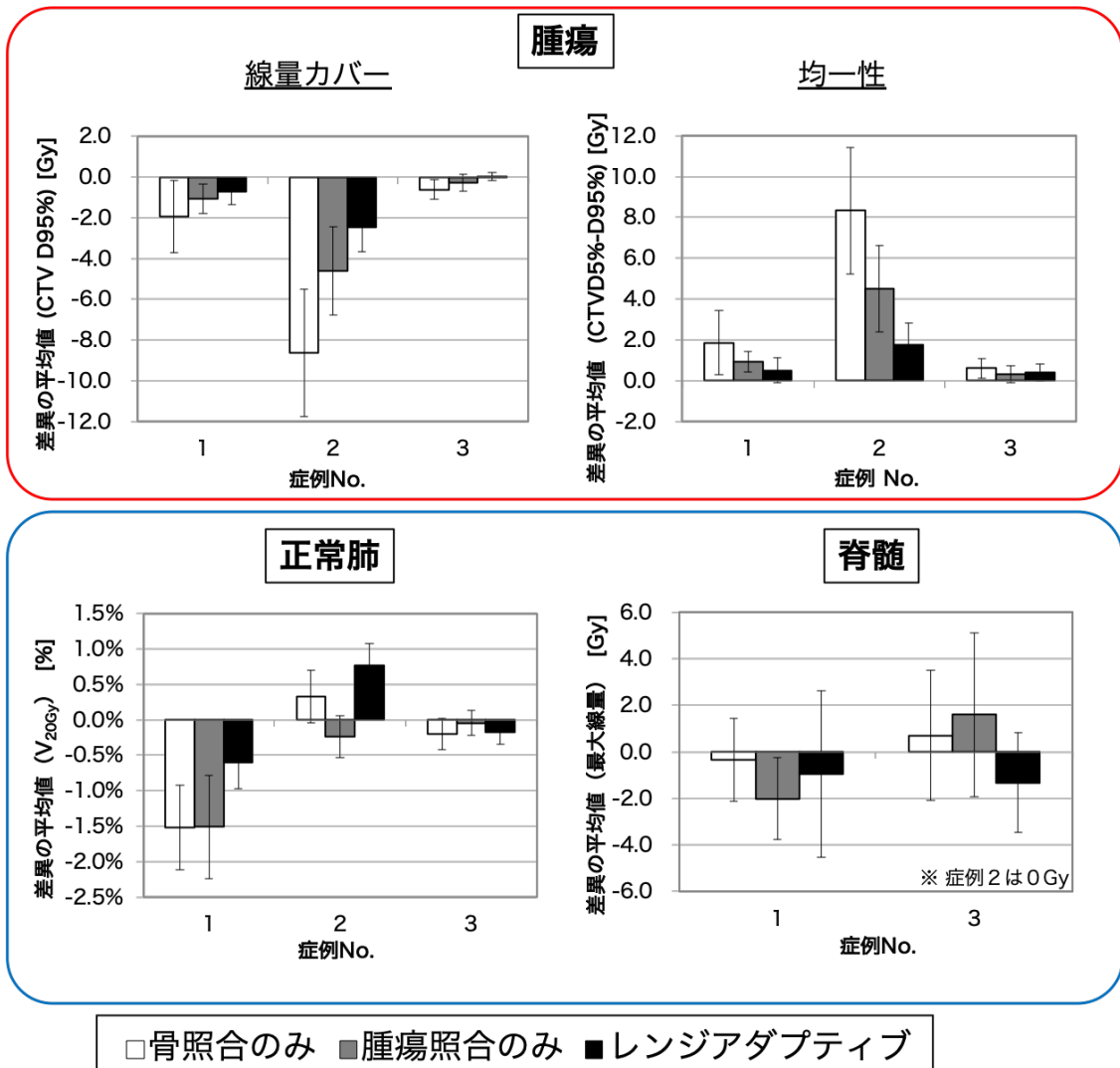


図 2-10 基準の計画と 3 つ方法で計算された治療時の線量分布における線量指標の差

基準に対する治療時 4 回の平均差 ($\pm 1SD$) を示す。脊髄において、症例 2 では、0 Gy であったため、グラフから除外した。腫瘍における線量指標の差異は、骨照合 > 腫瘍照合 > 腫瘍照合 + レンジアダプティブの順に小さくなり、レンジアダプティブが基準の線量に最も近くなった。また、レンジアダプティブは、正常臓器の線量を著しく増加させることもなかった。

2.5. 考察

本研究では、現在でも臨床で利用されている位置照合の方法とレンジアダプティブ処理を追加した方法を用いて比較を行った。骨照合では、腫瘍周辺の肋骨、胸椎、肩甲骨を計画時と可能な限り一致させた。しかし、骨構造と腫瘍の相対的な位置関係は表 2-3 からもわかるように、治療日ごとに変化した。その結果、骨照合により、骨構造を一致させてもアイソセンタと腫瘍が不一致を示し、腫瘍の線量カバーや均一性が低下したと考えられる。したがって、幾何学的に高精度な治療を実施するためには、腫瘍照合を実施する必要があるが、一方で陽子線治療には、レンジの変化が問題となる。これまでの報告では、日々の患者体内の解剖学的構造の変化による腫瘍位置や飛程の変化に合わせて線量分布を修正できるようなシステムはなかった。本研究で開発したシステムは、腫瘍照合を行うことで幾何学的精度の向上が可能で、さらにレンジシフトの調整による日々の患者の体型に合わせた線量分布の作成が可能であることから、適切な腫瘍への線量投与および正常臓器への線量の低減が期待でき、照射精度向上による局所制御率の向上や余分なマージンの削除により副作用の低減につながると考えられる。

3 症例による線量分布の比較結果から、開発したシステムは、骨照合と腫瘍照合よりも計画時の線量分布からの変化を最小にするために、より効果的であることを示した。しかし、3 症例中 1 症例において、レンジアダプティブ処理を実施しても、計画時の線量分布と比較して CTV 内に低線量領域を生じた。この低線量領域は、呼吸による腫瘍

形状の変化によるものであり、計画時に比べて治療時では、腫瘍の形状が大きくなったことが原因と考える。本研究で検討を行った照射法は、静的照射法の二重散乱体法であるため、照射範囲の変更を行うためには、患者コリメータの再製作が必要となる。患者コリメータの作成には、1 日以上の要するため、本研究の目的であるオンライン ART が困難となる。この腫瘍体積が呼吸によって大きく変化する場合には、4D-CT 画像の全位相の腫瘍形状の変化をトレースし、全ての位相の腫瘍が照射範囲に収まるような患者コリメータを計画時に作成することが解決策となる可能性がある。今後の展望としては、静的照射法よりも自由度の高い動的照射法に本システムを適応させることも解決策として期待できる。

開発したシステムを臨床で利用し、オンラインでのレンジアダプティブ 3D-IGPT の実現するためには、一連の処理にかかる時間が重要である。陽子線治療に限らず、ART として、現在も利用されている方法の 1 つとしてオフラインでの治療計画の再立案がある。この方法は通常、治療の途中や腫瘍の体積や患者の体型が一定量変化したときに、実施される[43]。治療計画から再度行うため、計画立案や検証、承認を実施するために十分な時間を必要とする。また、静的照射法を行う場合には、患者コリメータと患者ボースの製作の時間も必要となる。これら全てが完了するまでには、数日かかる場合がある。一方、本研究で開発したシステムは、オンライン ART を想定しており、理想的な環境では、CT 画像を用いた位置照合、レンジシフト厚の最適化、レンジアダプティ

ブ計画の線量分布の視覚評価を約 5 分以内で完了させることができると考える。まず、CT 画像を用いた位置照合においては、熟練度によってもかかる時間が異なると考えられるが、本研究では 2 分未満で完了した。次に、レンジシフト厚の最適化に関して、SMC 線量計算は、各患者の 2 方向 (90° と 270°) の照射による計算において約 15 秒で完了するため、この高速な線量計算を利用したレンジシフトの最適化計算にかかる時間は、2 分未満であった。そして、残りの時間を線量分布の視覚評価に当てることができ、本研究により提案した方法は、オンライン ART として利用できる可能性を示している。

2.6. 結論

本章では、CT 画像を用いた 3D-IGPT と日々の腫瘍の位置に合わせてレンジシフトを調整可能なシステムの設計と開発を行い、肺癌に対する本システムの有用性を評価した。腫瘍照合にレンジアダプティブ処理を加えた本手法は、高い幾何学的精度を維持しながら、計画時からの腫瘍や OAR の線量変化を最小にすることができ、肺癌症例における本手法の有用性を示唆した。今後の課題として、本システムを臨床で利用のためには、症例数を増やしたさらなる検討が必要であると考えられる。

第3章

リスク臓器に対する最適化アルゴリズムの実装と評価

3.1. 背景

第2章にて、CT画像を用いた3D-IGPTとオンラインでのレンジ調整が可能なシステムの設計と開発を行い、肺癌症例において、その有用性を報告した。その際、考案したレンジシフト厚の最適化計算のアルゴリズムは、式2-4で示すように腫瘍線量の維持に着目したものであったが、評価で利用した肺癌症例では、レンジアダプティブ処理後にOARの線量増加は認められなかった。この結果の要因の1つとして、前章で利用した症例の腫瘍とOARの位置関係が挙げられる。前章で利用した症例は、腫瘍は肺、脊髄、心臓に囲まれていたが、SBRTを実施した症例であるため、比較的腫瘍径が小さく、脊髄と心臓は腫瘍から比較的離れている孤立性の腫瘍であった。しかし、異なる部位の照射による、異なる体内状況では、腫瘍のみに着目した最適化では、不十分である可能性がある。特に、腫瘍の周辺に正常臓器が取り囲むような状況において、現在のアルゴリズム（Range optimization for target: RO-T）では、OARの線量を計画時から維持することは困難となる可能性が高い。

3.2. 目的

本章では、開発したシステムを様々な照射部位に対応させるために、OAR の線量を増加せずに腫瘍線量を維持することが可能なレンジシフトの最適化計算アルゴリズム (Range optimization for target and OARs: RO-TO) の考案および実装を行う。また、腫瘍が複数の OAR (腎臓, 小腸, 胃, 脊髄) に囲まれた腹部リンパ節転移症例の CT 画像を利用して RO-TO を実装したシステムの有用性を評価する。

3.3. 方法

3.3.1. 対象と基準計画

本章の研究は、上行結腸癌からの腹部リンパ節転移の治療のために陽子線治療を実施した症例の計画時 CT 画像と治療時 CT 画像を用いたレトロスペクティブスタディである。本症例の特徴は、計画時からの体厚の変化が大きい症例 (最大で 18 mm の増大) であり、腫瘍は腎臓, 小腸, 胃, 脊髄に囲まれており、本研究で改良を行うアルゴリズムの有用性を示すために選別した (図 3-1)。計画時の CT 画像は、Aquilion ONE で取得し、治療期間中に 4 回の照射ごとに取得した治療時の CT 画像 (合計 7 回分) は、陽子線治療室に設置された In-room CT の Aquilion LB で取得した。

基準の計画として、計画時 CT 画像を用いて陽子線治療計画を立案した。輪郭の描出は、経験年数 10 年以上の放射線腫瘍医が実施し、GTV, CTV, 腎臓, 小腸, 胃, 脊髄

を描出した。レンジの不確かさに対応するために、深さ方向に 2 mm のマージンを追加した。また、患者ボース製作時のドリル径は、腫瘍が OAR に近接しているため、最小値である 4.5 mm に設定した（図 3-2）。この基準の計画は、PTPlan を使用して作成され、総線量は 60 Gy (RBE) の 30 回照射で線量の設定を行った。照射方向（門数）は 6 方向（ガントリ角度が 0°, 30°, 150°, 160°, 200°, 330°）とし、照射方法は静的照射法の二重散乱体法を利用した。線量計算アルゴリズムは、前章と同様に GPU による高速計算が可能な SMC で線量計算を実施した。基準の計画は、表 3-1 の腫瘍の処方線量と OAR の線量制約を満たすように作成した[53-55]。

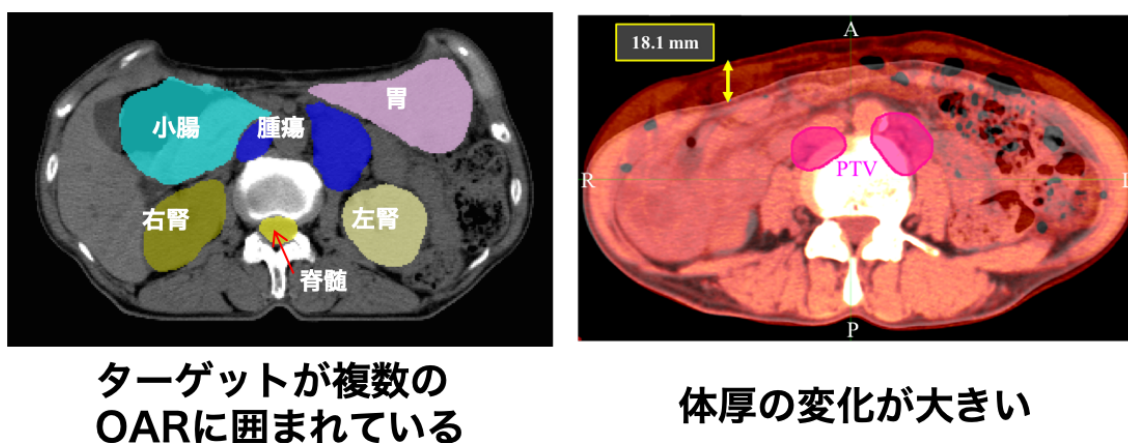


図 3-1 本研究で利用した症例の特徴

右図の重ね合わせ画像において、グレースケールが、基準の計画時の CT 画像であり、レッドスケールが、治療時に取得された CT 画像である。

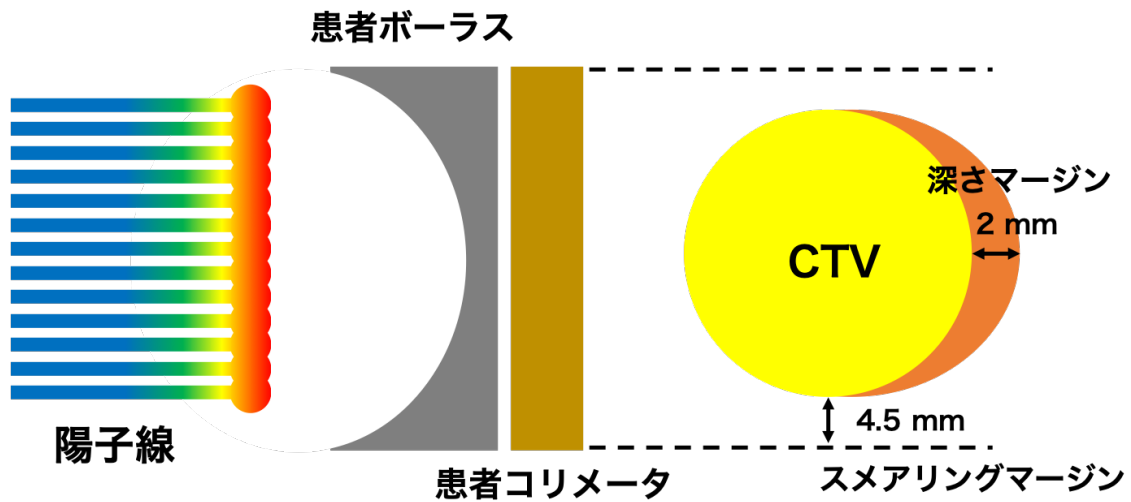


図 3-2 照射マージンの設定

表 3-1 腫瘍の処方線量と OAR の線量制約

構造名	処方線量または線量制約
CTV	60 Gy (RBE) を 30 分割 (1 回 2 Gy (RBE))
腎臓	18 Gy (RBE) 以下の線量を受ける体積 (V18Gy) が全体積の 15% 以下
小腸	45 Gy (RBE) 以下の線量を受ける体積 (V45Gy) が全体積の 15% 以下かつ 最大線量 (D _{max}) が 54 Gy (RBE) 未満
胃	45 Gy (RBE) 以下の線量を受ける体積 (V45Gy) が全体積の 15% 以下かつ 最大線量 (D _{max}) が 54 Gy (RBE) 未満
脊髄	最大線量 (D _{max}) が 45 Gy (RBE) 未満

3.3.2. 最適化アルゴリズム

RO-TO は、「2.3.1. システムの構成」で記述した RO-T の目的関数 (式 2-4) に OAR の項を追加し、腫瘍と OAR の線量維持を図った。具体的な式は、以下の通りである。

$$F_{RO-TO}(RS_{j,f}) = F_{RO-T}(RS_{j,f}) + 1/N_{OAR} \sum_{k \in OAR}^{N_{OAR}} (D_k - D_{max})^2 \cdot H(D_k - D_{max}) \quad (3-1)$$

ここで、 N_{OAR} は OAR の輪郭の数を表し、 D_k は各輪郭の治療時の線量分布における最大線量を表す。また、 D_{max} は輪郭ごとに許容できる最大線量値を表し、具体的に本研究では、基準の計画における各輪郭の最大線量を利用した。OAR に関しては、 D_{max} に注目し、 D_{max} が計画時の線量より増加する場合には、目的関数が増加する。

最終的なレンジシフト厚は、RO-T と同様に、式 2-3 で求めた厚さから 1mm ずつ増減させ、式 3-1 が最小値なるレンジシフト厚をその日の最適なレンジシフト厚さとして算出する。6つの照射方向に対する最適化の流れを図 3-3 に示す。式 3-1 の目的関数は、6つの照射方向で独立しており、照射方向ごとに目的関数が最小となる最適なレンジシフト厚を算出する。各方向におけるレンジシフトの最適化は、それぞれの式 3-1 が極小値に達した時点で繰り返し計算を停止させる。次の繰り返し計算では、まだ極小値に達していない照射方向のみを計算する。最後の照射方向が、目的関数が極小値に達したとき、最適化計算は終了する。

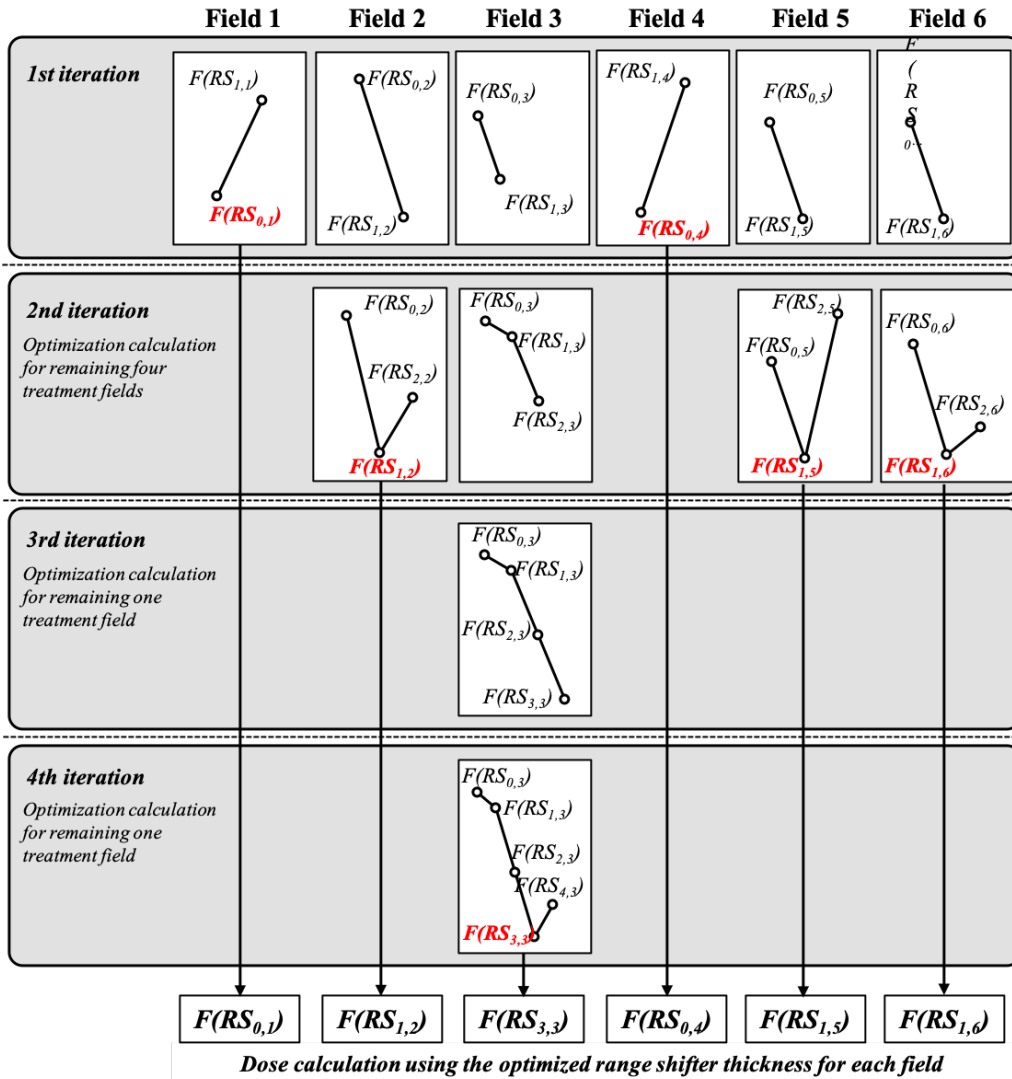


図 3-3 レンジシフト厚の最適化計算の流れ ([56]より引用改変)

レンジシフト厚の最適化計算は式 3-1 の $F_{RO-TO}(RS_{j,f})$ が、極小値に達するまで繰り返される。その時の繰り返し番号を j (0 から反復の数だけ値を持つ)、照射方向 (Field) 番号を f (1 から Field 数だけ値を持つ) とする。 $j = 0$ は、式 2-3 で計算された最適化を開始のレンジシフト厚を示す。1st iteration で、 $RS_{0,f} \pm 1$ mm の目的関数 (F_{RO-TO}) を計算し、レンジシフト厚 (RS) の増減の方向を決定する。1st iteration の段階で、 $RS_{0,f} \pm 1$ mm のコストより $RS_{0,f}$ による目的関数の値が低い値を取る場合、その照射方向での反復は終了する ($f = 1,4$)。残りの照射方向 ($f = 2,3,5,6$) では、2nd iteration に進み、 $RS_{2,f} (=RS_{0,f} \pm 2$ mm) の時の目的関数を計算する。 $f = 2,5,6$ では、 $F_{RO-TO}(RS_{2,f})$ が $F_{RO-TO}(RS_{1,f})$ よりも大きいため、最適化計算は停止した。図の例では、残りの照射方向 ($f = 3$) に対して反復計算を行い、すべての照射方向の目的関数が極小値に達するまで計算を続ける。

3.3.3. 治療時の線量分布の作成

本章の研究では、第2章の際にも利用した骨照合、腫瘍照合、腫瘍線量に注目したレンジアダプティブ計画 (RO-T) に追加して、OAR を考慮してレンジシフト厚を最適化した RO-TO の4つの方法で比較を行った。また、計7回分の治療時のCT画像により計算された各手法の線量分布は、治療計画支援ソフトウェアである MIM Maestro[®] (MIM Software 社) により積算し、累積線量分布作成して比較を行った。

4つの方法の累積線量分布を作成する際の流れを図3-4に示す。まず、7回分の全ての治療時のCT画像に対して、腫瘍 (CTV) と OAR の輪郭を計画時と同一の放射線腫瘍医によって描画した。各治療時のCT画像について、骨照合と腫瘍照合を行い、それぞれの幾何学的誤差量を算出した。その後、それぞれの手法により得られた幾何学的誤差量だけアイソセンタを移動し、基準の計画を作成時に決定した照射パラメータ (リッジフィルタ厚、レンジシフトの厚さ、患者コリメータの形状、患者ボウラスの形状など) で、線量計算を実施し、骨照合と腫瘍照合による線量分布をそれぞれ取得した。幾何学的に腫瘍中心とアイソセンタが一致している腫瘍照合を用いて、レンジアダプティブ処理を行った。前章までの検討で利用した腫瘍のみに注目した RO-T と本章の研究で開発した RO-TO を使用して、レンジシフト厚を最適化した。レンジシフト厚のみを最適化後のレンジシフト厚に変更して、線量計算を行い RO-T と RO-TO の2つのレンジアダプティブ計画に線量分布を作成した。最後に、骨照合、腫瘍

照合, RO-T, RO-TO の 4 つの方法で, 作成された 7 回分の線量分布を MIM Maestro (MIM Software 社) にて積算し, 各手法に 1 つの累積線量分布を作成した.

RO-TO によるレンジシフト厚の最適化の有用性を示すために, 骨照合, 腫瘍照合, RO-T, RO-TO による 4 つの線量分布を, 基準の計画の線量分布と比較した. 比較には, 輪郭ごとに異なる線量指標を利用した. CTV では, 線量カバーの D95%と線量均一性の D5%-D95%を用いた. OAR として, 腎臓, 小腸, 胃, 脊髄を評価し, 2 cc 以下の体積に照射される線量を表す D2cc を算出し, 基準の計画の線量分布と比較した. これに加え, 腎臓, 小腸, 胃に関しては, 平均線量 (D_{mean}) も評価した.

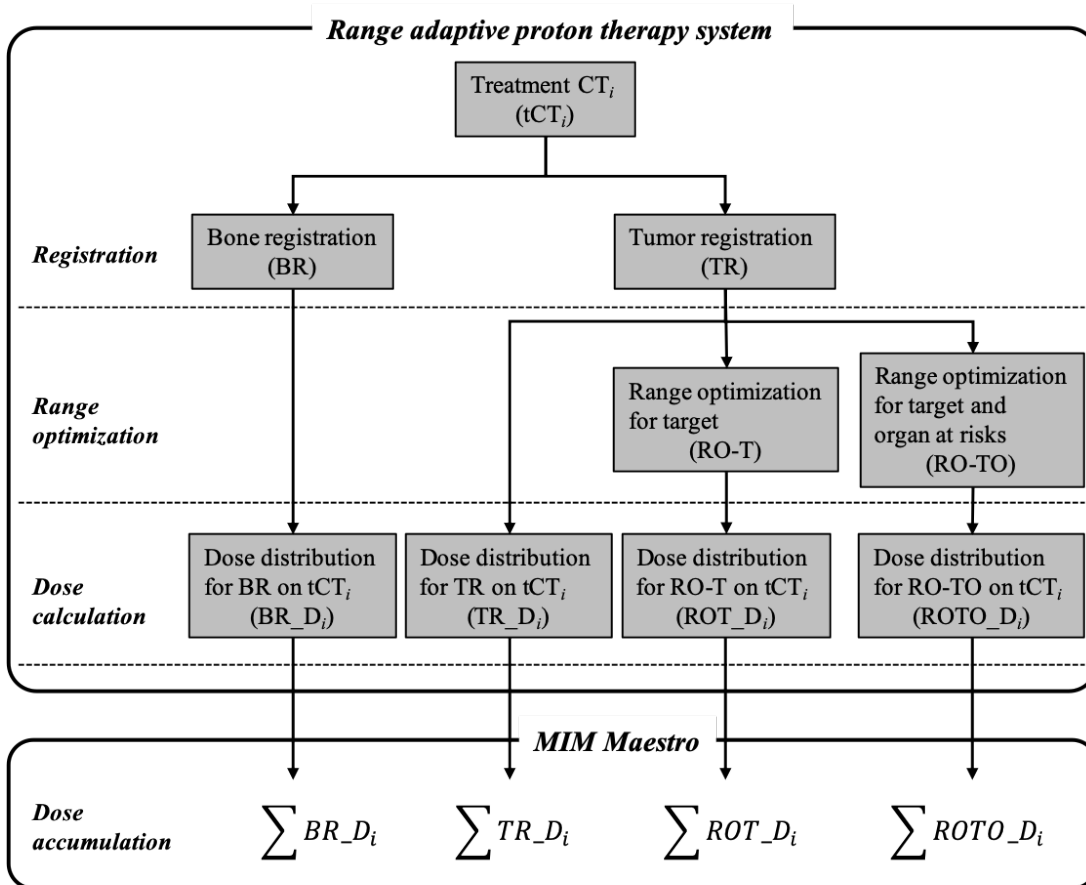


図 3-4 治療時 CT 画像を用いた線量分布作成の流れ ([56]より引用)

3.4. 結果

位置照合による幾何学的誤差に関して、骨照合では、肺癌症例の検討の時と同様に腫瘍中心とアイソセンタ間に距離差が見られ、7回の治療時のCT画像の平均距離差 ($\pm 1SD$) は、 3.3 ± 1.4 mmであった (表 3-2)。本研究では、腫瘍照合後にレンジアダプティブ処理として、レンジシフト厚の調整を行った。基準の計画と最適化後のレンジシフト厚の変化量を表 3-3 に示す。変化量は、RO-TOと比較してRO-Tによる最適化の方が大きかった (RO-T : -11.7 ± 3.3 mm, RO-TO : -4.1 ± 4.7 mm)。

基準の計画による線量分布と4つの異なる方法により作成した治療時の線量分布を図 3-5 に示す。骨照合と腫瘍照合の線量分布は、基準の計画の線量分布と比較してCTVの高線量領域 (> 54 Gy (RBE)) が減少した。一方、RO-TとRO-TOは、腫瘍線量は基準の計画と同等に高線量領域に覆われているが、RO-Tでは、OAR (特に胃と小腸) に基準の計画より高い線量領域で覆われていた。

図 3-6 に、各方法により得られた累積線量分布におけるCTVとOARのDVHを示し、輪郭ごとの線量指標の基準の計画における線量指標との差を図 3-7 に示す。まず、腫瘍線量において、線量指標を用いた定量的評価でも、レンジアダプティブ処理を行ったRO-TとRO-TOでは、基準の計画と同様またはそれ以上の線量カバー (骨照合 : CTV D95% = -5.5 Gy (RBE), 腫瘍照合 : CTV D95% = -5.6 Gy (RBE), RO-T : CTV D95% = $+3.7$ Gy (RBE), RO-TO : CTV D95% = -2.6 Gy (RBE)) と線量

均一性（骨照合：CTV D5%-D95% = -5.1 Gy (RBE), 腫瘍照合：CTV D5%-D95% = -5.1 Gy (RBE), RO-T：CTV D5%-D95% = -4.8 Gy (RBE), RO-TO：CTV D5%-D95% = +1.7 Gy (RBE)) を示した。しかし、RO-T では、レンジシフト厚の変更によって、胃と小腸の D2cc と D_{mean} が基準の計画より増加し、表 3-1 に示す線量制約を超えた。特に、胃の D2cc が最大の増加を示した。RO-TO に関しては、すべての OAR について基準の計画と同等な線量に抑えることができた。

照射方向を 6 門に設定した本章の研究では、最適に掛かる平均計算時間 ($\pm 1\text{SD}$) は、RO-T と RO-TO のそれぞれで 61.3 ± 21.4 分と 27.1 ± 9.2 分であり、RO-TO の計算時間は、RO-T の計算時間の約半分であった。さらに、最適化の際の反復回数 ($\pm 1\text{SD}$) においても、RO-TO の反復回数 (12.0 ± 2.5 回) は、RO-T の反復回数 (21.9 ± 2.8 回) よりも少なかった (表 3-4)。

表 3-2 腫瘍照合に対する骨照合の幾何学的誤差量の差

CT No.	骨照合 [mm]			腫瘍照合 [mm]			差 [mm]
	左右方向	頭尾方向	前後方向	左右方向	頭尾方向	前後方向	
1	2.8	2.2	8.3	2.9	2.3	8.3	1.4
2	-0.5	2.1	28.9	-0.4	2.3	29	2.4
3	-0.7	2.3	24.9	-0.3	2.4	24.8	4.2
4	-0.3	2.2	27.8	-0.1	2.3	27.8	2.2
5	0.5	3.1	18.9	1	2.9	18.6	6.2
6	1.3	2.8	6	1.4	2.7	5.7	3.3
7	-2.6	2.6	18	-2.7	2.4	18.2	3.0

表 3-3 レンジシフト厚の変化量

CT No.	RO-T [mm]					
	Filed 1	Field 2	Field 3	Field 4	Field 5	Field 6
1	-8.0	-10.5	-17.0	-16.0	-9.5	-11.0
2	-11.5	-11.5	-14.0	-15.5	-9.0	-11.0
3	-14.0	-11.5	-21.0	-14.0	-8.5	-11.0
4	-13.5	-11.0	-22.0	-8.0	-8.0	-11.0
5	-14.5	-10.0	-12.0	-5.5	-12.5	-11.0
6	-11.5	-5.5	-13.5	-12.0	-12.5	-11.0
7	-10.5	-12.5	-12.0	-9.0	-8.5	-8.5

CT No.	RO-TO [mm]					
	Filed 1	Field 2	Field 3	Field 4	Field 5	Field 6
1	-2.0	-6.0	-13.5	-6.0	-2.0	-4.0
2	-5.5	-6.5	-10.0	0.5	0.5	0.0
3	-13.0	-6.0	-17.0	-3.5	-4.0	-4.5
4	-8.5	-7.0	-18.0	-2.5	0.5	-4.5
5	-3.5	-1.5	-8.0	-1.0	-3.0	-7.0
6	-2.5	0.0	1.5	-1.5	2.0	-3.0
7	-2.5	1.0	-4.0	-1.0	1.0	2.0

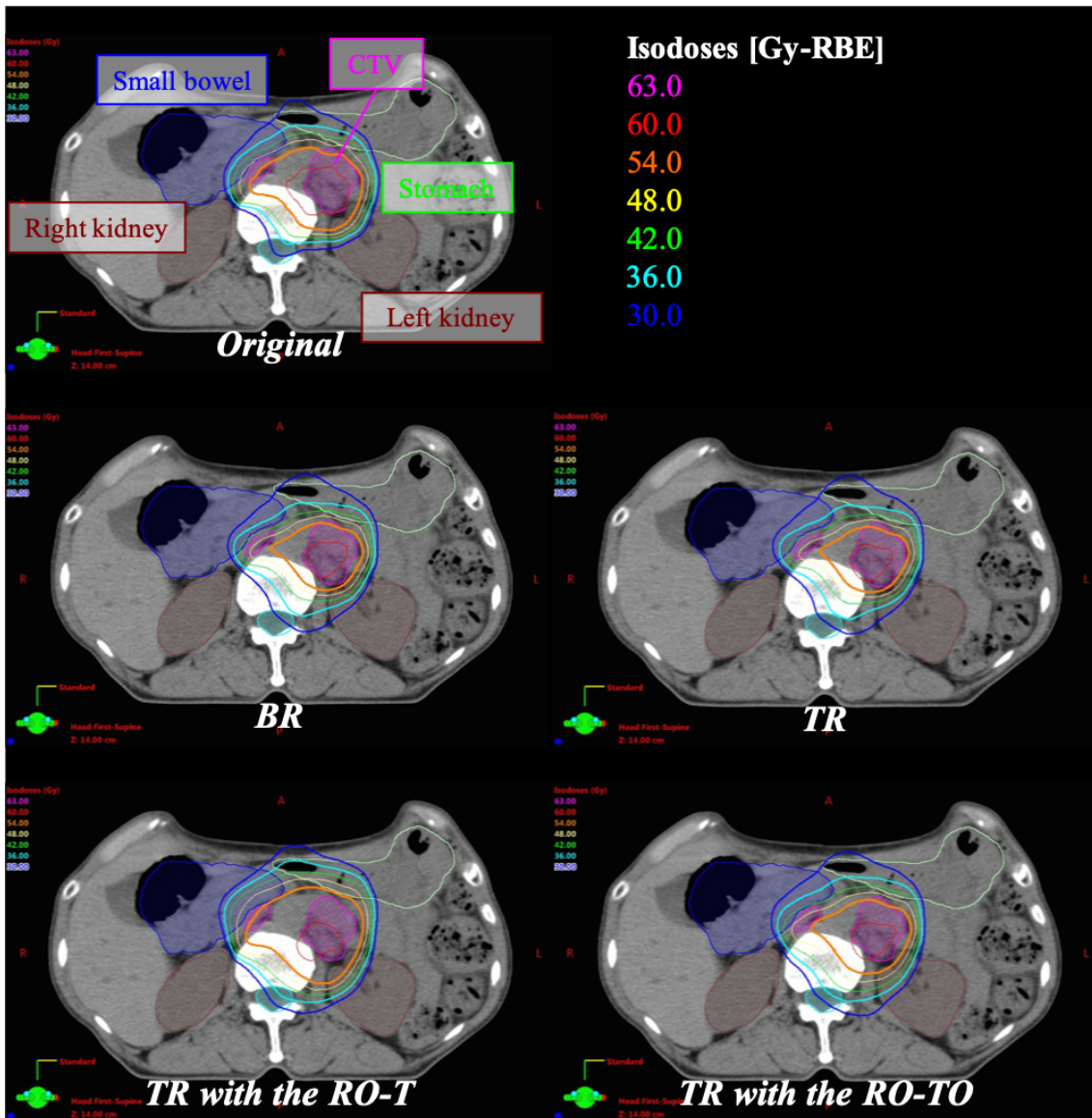


図 3-5 基準の計画時の線量分布と 4 つの方法で取得した治療時の累積線量分布

([56]より引用)

図内の Original は基準の計画を表し，BR，TR はそれぞれ骨照合と腫瘍照合を表す．腫瘍照合後に RO-T によりレンジシフト厚を調整した線量分布が図の左下に示す (TR with the RO-T)．RO-TO により最適化されたレンジシフト厚を利用した線量分布は右下に示す (TR with the RO-TO)．

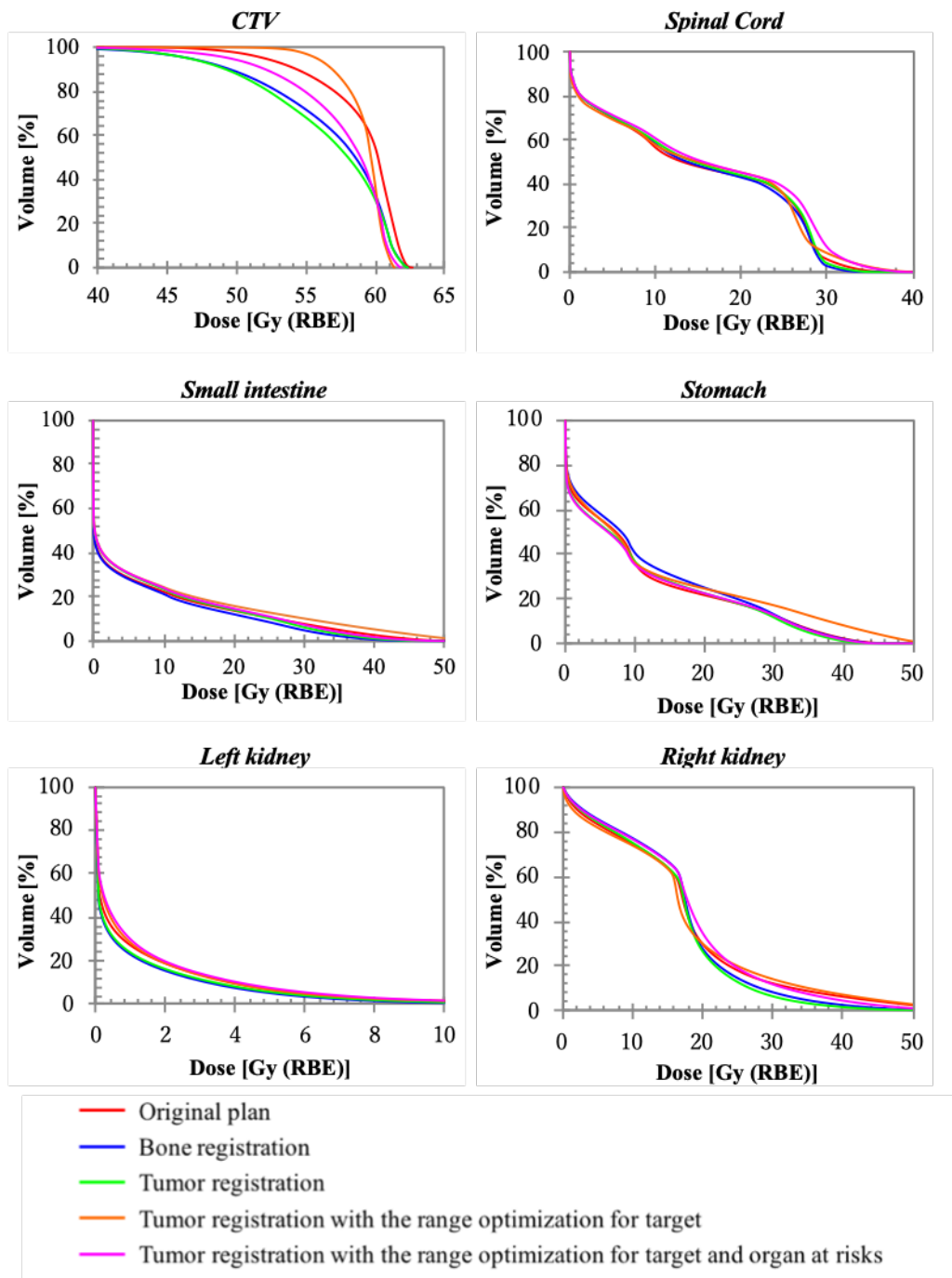


図 3-6 基準の計画時と 4 つの方法で取得した治療時の DVH ([56]より引用)

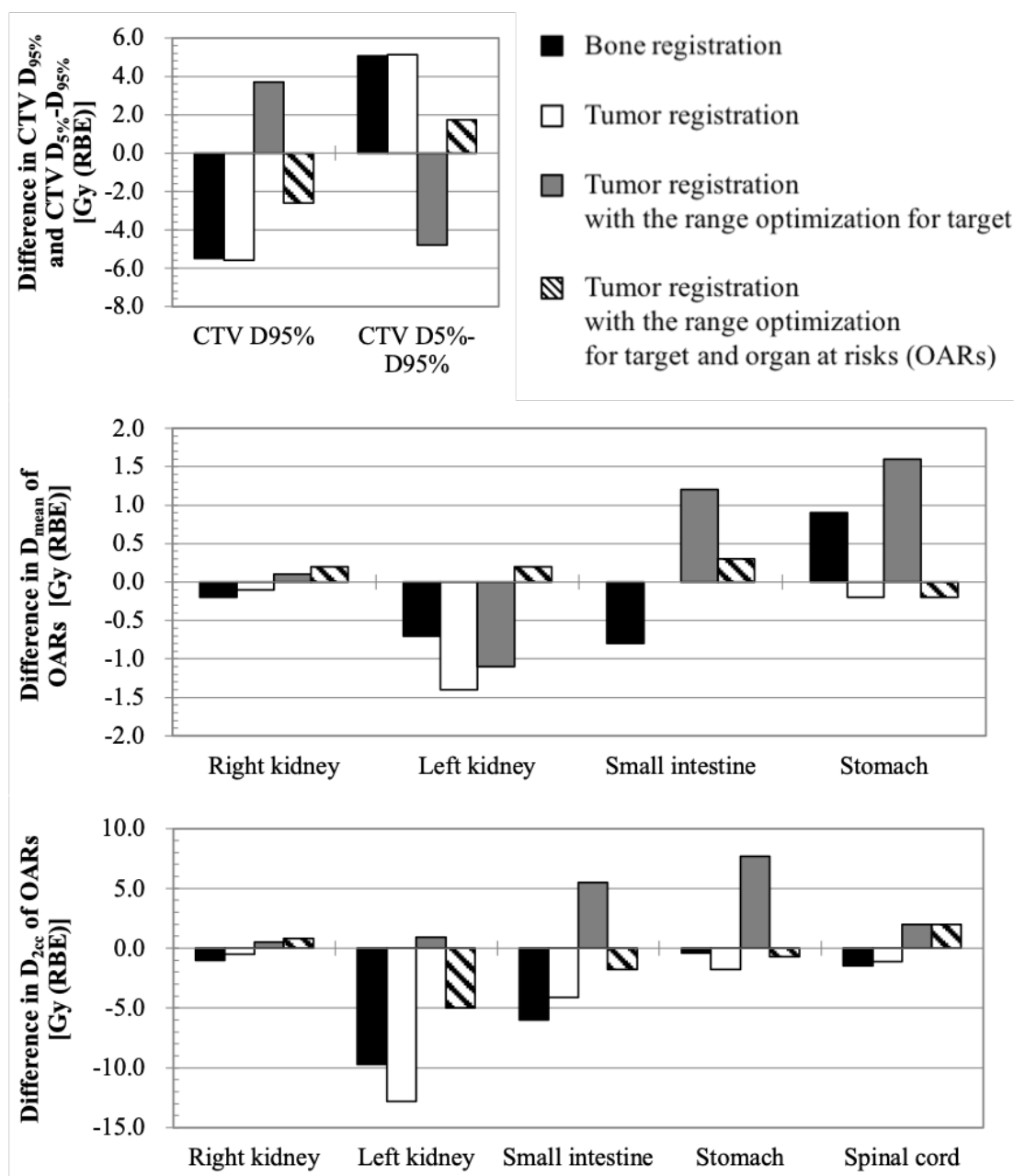


図 3-7 基準の計画の線量指標に対する各手法の線量指標の差 ([56]より引用)

表 3-4 2つのアルゴリズムによる最適化時の反復回数と計算時間

CT No.	反復回数 [回]		計算時間 [分]	
	RO-T	RO-TO	RO-T	RO-TO
1	25	17	57.9	28.1
2	26	9	112.4	46.5
3	19	11	49.6	22.4
4	20	11	49.6	17.4
5	22	12	53.7	22.5
6	23	14	60.7	32.7
7	18	10	45.4	20.2

3.5. 考察

第2章の NSCLC を対象とした検討では、OAR である正常肺と脊髄の線量は、増加することなく維持しながら、腫瘍だけが基準の計画と同等になるように修正できた。これは、腫瘍径が小さく、孤立性の病変を有する症例での検討であり、腫瘍の周囲に線量制約に関与する OAR が少なかったためであると考えられる。本章の研究では、腫瘍の周囲に複数の OAR を持つ腹部領域の症例を対象に検討を行った。その結果、腫瘍のみに着目してレンジシフトの最適化を行う RO-T では、腫瘍線量を基準の計画と同等にすることができたが、OAR の線量は増加した。それに対して、RO-TO は腫瘍線量を維持しながら、OAR の線量を増加させることなく、腫瘍における線量カバーや線量均一性を基準の計画と同等まで修復できた。RO-T と RO-TO では、最適化によって異なるレンジシフト厚を示した。図 3-1 に示すように、患者の腹部の体厚は、治療中に腹背方向に 10 mm 以上増加しており、腹側から入射される 3 つの照射方向 (0° , 30° , 330°) では、最適化の計算に大きく関係する。RO-T では、式 2-4 からわかるように OAR の線量を評価する項がないため、腫瘍の線量カバーと線量均一性が改善されるほど、目的関数が小さくなる。そのため、本研究で利用した症例では、OAR の線量を考慮せず、体厚の変化だけレンジシフト厚を薄くして、レンジをより深い位置へ移動させる。その結果として、基準の計画からのレンジシフト厚の変化は、RO-TO よりも RO-T の方が大きくなったと考えられる。RO-TO は、本研究で利用し

た腹部症例だけでなく、頭頸部や前立腺などの複数の OAR に囲まれた他の部位でも有用性が期待できる。

第 2 章の研究に比べ、本章の研究では、最適化にかかる時間が増加し、特に前章の検討でも利用した RO-T では、大幅な増大を示した。前章の最適化は、照射方向は 2 方向であり、照射方向あたり 2 分未満で計算でき、最適化の平均反復回数 ($\pm 1SD$) は、 2.7 ± 2.0 回であった。この結果と本章の結果を比較すると、RO-T で約 20 倍、RO-TO で約 10 倍の時間が掛かった。最適化の計算時間は、照射方向の数と反復回数に強く依存する。そのため、計算時間の増大の直接的な原因は、この照射方向の数と反復回数が増加したことにあると考える。照射方向と反復回数を前章と本章で比較すると、照射方向は 3 倍であり、反復回数は、RO-T と RO-TO のそれぞれで 8 倍と 4 倍であった。この課題については、照射方向の並列計算を実装することで最適化計算の高速化が可能であると考えられる。

本章の研究では、RO-TO は RO-T よりも計算時間が短い結果を示した。本研究で検討を行った症例は、腫瘍の周囲が複数の OAR に囲まれているため、基準の計画を作成する際も、表 3-X の線量制約が全て満たされるように、慎重に作成した。しかし、RO-T は、治療時の腫瘍線量が、基準の計画と同等かそれ以上になれば、目的関数が低下する。そのため、腫瘍の線量カバーが増加し続ける限り、最適化計算が継続するため、RO-T は計算時間が長くなったと考えられる。

3.6. 結論

本章では、OAR の線量を増加させることなく、腫瘍線量を維持することが可能なレンジシフトの最適化計算アルゴリズム (RO-TO) の実装を行い、RO-TO の有用性を示すために、腫瘍が複数の OAR (胃、腎臓、小腸など) に囲まれた特異的な症例に対して検証を行った。RO-TO は、OAR の線量を増加させることなく、腫瘍線量の維持が可能であることが示された。この結果は、前立腺や頭頸部などの腫瘍と重要な OAR の位置関係が近い部位での有用性も期待でき、今後の検討を進める予定である。最適化に掛かる時間は、オンライン ART では、非常に重要であるため、並列計算による最適化計算の高速化も今後の課題である。

第4章 総括

陽子線治療は、その物理特性から線量集中性に優れ、周囲の正常臓器への線量を低減できることから、現在期待されている。一方で、その利点を最大に生かすためには、高精度な照射が求められる。CT 画像を用いた 3D-IGRT は、X 線による高精度放射線治療において、一般的に実施されており、腫瘍を直接確認しながら腫瘍照合を行うことができるため、幾何学的精度の向上が期待できる。しかし、CT 画像を利用して直接腫瘍位置を把握し、腫瘍位置の変動分の幾何学的位置を補正したとしても、飛程は入射体表面からの距離に依存するため、位置照合の補正值が線量に反映されないといった問題がある。この問題の解決策として、3次元画像誘導にレンジアダプティブを組み合わせたシステムを開発し、その有用性を評価した。

第1章では、陽子線治療の概要について、重要となる物理特性から実際の治療の流れなどをまとめた。また、本研究の着想に至った陽子線治療の画像誘導に関する問題についても取り上げた。

第2章では、システムの開発と肺癌（NSCLC）に対する検討を行った。本研究で開発したシステムを利用したレンジアダプティブによる線量分布は、従来までの骨照合や腫瘍照合のみの線量分布に比べて、計画時からの変化を最小にすることができた。これにより、腫瘍線量および OAR の線量を維持しながら、CT 画像による 3D-IGRT により幾何学的精度の向上が期待できる。また、本研究では、オンライン ART に耐え得る時

間内でアダプティブ処理が可能であった。

第3章では、前章まででは考慮できていなかった OAR に対応したレンジシフト厚の最適化計算アルゴリズム (RO-TO) の実装と腹部リンパ節症例での検討を行った。本研究で、検討した症例は、腫瘍が OAR に囲まれており、さらには計画時と治療時で体厚の変化が大きい症例であった。このような特異的な症例においても RO-TO の有用性を示すことができた。これより、前立腺や頭頸部などの OAR に囲まれているような他の治療部位の有用性も期待できる結果となった。

今後の課題は、多数の照射方向を有する計画に対するレンジシフト厚の最適化計算の高速化であり、この課題を解決することで、臨床利用での障害が小さくなり、様々な部位や照射法での利用が可能となると考える。本研究で提案した方法は、現在の陽子線治療全体が抱えるレンジの変化に対する問題の解決策となり、陽子線治療全体の高精度化に貢献できると期待する。

謝辞

本論文は、著者が筑波大学大学院 人間総合科学研究科 生命システム医学専攻に在学中の研究を纏めたもので、本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費（特別研究員奨励費 18J12886）の補助によるものである。

稿を終えるにあたり、本研究を遂行する上でご指導、ご鞭撻とご援助を頂いた全ての方々に感謝の意を表します。

筑波大学 医学医療系 榮 武二 教授には、指導教官として終始変わらぬ丁寧なご指導、ご鞭撻を賜りました。外部で研究を行うことが多かった私に対して、ご多忙のところ休日に研究の進捗や相談のための時間を作ってください、博士取得に向けてのご指導をいただきました。ここに、深く御礼申し上げます。

国立がん研究センター東病院 放射線品質管理室 橘 英伸 医学物理専門職には、学部生の際に、進学先が決定していなかった私を導いてくださったことにはじまり、初学の私を研究の初歩から修士論文、そして本論文の作成まで本当に辛抱強くご指導いただきました。また、本研究を進めるにあっては、素晴らしい研究環境を与えて頂くとともに、本研究に携わる貴重な機会をいただきました。これまでの研究を通して、得たものは私にとって他の何にも代えがたい、本当に貴重な財産となりました。ここに深く御礼申し上げます。

国立がん研究センター東病院 放射線治療科 秋元 哲夫 科長（副院長，先端医療開発センター 粒子線医学開発分野長 併任），中村 直樹 医長，同病院 品質管理室 堀田 健二 医学物理専門職には，御多忙の身ながら本研究の共同研究者として，熱心なご協力と数多くのご助言を頂きました。また，論文作成では，御指導，御校閲ならびにこれに関連した発表に際しても，誠意御指導いただきました。心よりお礼申し上げます。

国立がん研究センター東病院 放射線治療科の皆様には，学部生の時より快く受け入れてくださり，最先端の放射線治療を学ぶ機会をいただきました。心よりお礼申し上げます。

東京女子医科大学大学院の黒澤 知征 君と宮川 真 君とは，学部生の時から公私にわたって多くの時間を共有できたことを嬉しく思います。共に研究に励む中で，困った時には相談し，的確な助言や協力を頂きました。お互いに協力し合う中で，時には刺激を受けるなど，切磋琢磨して高め合える仲間を得ることができたことを嬉しく思います。心よりお礼申し上げると共に，益々の活躍を祈っております。

筑波大学 医学医療系 二宮 治彦 教授，石川 仁 教授，森 健作 准教授，三輪 佳宏 講師には，本研究を博士論文に纏めるにあたり，主査および副査として丁寧かつ的確なご指導をいただきましたこと，厚く御礼申し上げます。

また，研究を進めるにあたり，ご支援，ご協力を頂きながら，ここにお名前を記すこ

とが出来なかった多くの方々に心より感謝致します。

最後に、これまで暖かく見守って応援してくれた両親に心から感謝します。そして、博士課程進学を快く承諾し、どのような状況においても応援してくれた素晴らしい妻まどかに心から感謝します。

参考文献

- [1] 国立がん研究センターがん情報サービス. 「がん登録・統計」,
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html
- [2] J. H. Lawrence, C. A. Tobias, J. L. Born, C. R. Mc, J. E. Roberts, et al.:
Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report.
Cancer Res., 18, 121-134, (1958).
- [3] R. R. Wilson: Radiological use of fast protons. Radiology, 47, (1946).
- [4] 櫻井英幸, 木元拓也: 陽子線治療の歴史を今, 振り返る. 京都府立医科大学雑誌,
126 (2), 77-82, (2017).
- [5] 公益財団法人医用原子力技術研究振興財団. 日本の粒子線治療施設の紹介,
http://www.antm.or.jp/05_treatment/04.html
- [6] 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院. 陽子線治療について,
https://www.ncc.go.jp/jp/nccce/clinic/radiation_oncology/consultation/pbt/index.html
- [7] T. Bortfeld: An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic
proton beams. Med. Phys., 24, 2024-2033, (1997).
- [8] A. M. Koehler, W. M. Preston: Protons in radiation therapy. Comparative dose
distributions for protons, photons, and electrons. Radiology, 104, 191-195,

- (1972).
- [9] 筑波大学附属病院陽子線治療センター．陽子線治療とは，
http://www.pmrc.tsukuba.ac.jp/about_proton_therapy/pm.html
- [10] 榮武二，櫻井英幸，磯辺智範，放射線治療基礎知識図解ノート，金原出版株式会社，2016.
- [11] T. Kanai, K. Kawachi, Y. Kumamoto, H. Ogawa, T. Yamada, et al.: Spot scanning system for proton radiotherapy. Med. Phys., 7, 365-369, (1980).
- [12] A. J. Lomax, T. Bohringer, A. Bolsi, D. Coray, F. Emert, et al.: Treatment planning and verification of proton therapy using spot scanning: initial experiences. Med. Phys., 31, 3150-3157, (2004).
- [13] J. C. T. Landberg, J. Dobbs, J. -P. Gerard, G. Hanks, J. -C. Horiot, K. -A. Johansson, T. Möller, J. Purdy, N. Suntharalingam, H. Svensson: ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, os32, (1999).
- [14] K. Langen, M. Zhu: Concepts of PTV and Robustness in Passively Scattered and Pencil Beam Scanning Proton Therapy. Semin. Radiat. Oncol., 28, 248-255, (2018).

- [15] M. F. Moyers, D. W. Miller, D. A. Bush, J. D. Slater: Methodologies and tools for proton beam design for lung tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 49, 1429-1438, (2001).
- [16] M. Baumann, M. Krause, J. Overgaard, J. Debus, S. M. Bentzen, et al.: Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nat. Rev. Cancer*, 16, 234-249, (2016).
- [17] M. Engelsman, H. M. Kooy: Target volume dose considerations in proton beam treatment planning for lung tumors. *Med. Phys.*, 32, 3549-3557, (2005).
- [18] P. C. Park, X. R. Zhu, A. K. Lee, N. Sahoo, A. D. Melancon, et al.: A beam-specific planning target volume (PTV) design for proton therapy to account for setup and range uncertainties. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 82, e329-336, (2012).
- [19] J. Unkelbach, T. C. Chan, T. Bortfeld: Accounting for range uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy. *Phys. Med. Biol.*, 52, 2755-2773, (2007).
- [20] S. Warren, M. Partridge, A. Bolsi, A. J. Lomax, C. Hurt, et al.: An Analysis of Plan Robustness for Esophageal Tumors: Comparing Volumetric Modulated Arc Therapy Plans and Spot Scanning Proton Planning. *Int. J. Radiat. Oncol.*

- Biol. Phys., 95, 199-207, (2016).
- [21] D. Pflugfelder, J. J. Wilkens, U. Oelfke: Worst case optimization: a method to account for uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy. *Phys. Med. Biol.*, 53, 1689-1700, (2008).
- [22] M. van Herk: Errors and margins in radiotherapy. *Semin. Radiat. Oncol.*, 14, 52-64, (2004).
- [23] H. Shirato, Y. Seppenwoolde, K. Kitamura, R. Onimura, S. Shimizu: Intrafractional tumor motion: lung and liver. *Semin. Radiat. Oncol.*, 14, 10-18, (2004).
- [24] L. van de Bunt, U. A. van der Heide, M. Ketelaars, G. A. de Kort, I. M. Jurgenliemk-Schulz: Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 64, 189-196, (2006).
- [25] J. A. Antolak, Rosen, II, C. H. Childress, G. K. Zagars, A. Pollack: Prostate target volume variations during a course of radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 42, 661-672, (1998).
- [26] W. Lu, M. Chen, Q. Chen, K. Ruchala, G. Olivera: Adaptive fractionation

- therapy: I. Basic concept and strategy. *Phys. Med. Biol.*, 53, 5495-5511, (2008).
- [27] P. J. Keall, S. Joshi, S. S. Vedam, J. V. Siebers, V. R. Kini, et al.: Four-dimensional radiotherapy planning for DMLC-based respiratory motion tracking. *Med. Phys.*, 32, 942-951, (2005).
- [28] D. A. Jaffray, J. H. Siewerdsen, J. W. Wong, A. A. Martinez: Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 53, 1337-1349, (2002).
- [29] H. R. Jensen, O. Hansen, M. Hjelm-Hansen, C. Brink: Inter- and intrafractional movement of the tumour in extracranial stereotactic radiotherapy of NSCLC. *Acta Oncol.*, 47, 1432-1437, (2008).
- [30] G. X. Ding, D. M. Duggan, C. W. Coffey, M. Deeley, D. E. Hallahan, et al.: A study on adaptive IMRT treatment planning using kV cone-beam CT. *Radiother. Oncol.*, 85, 116-125, (2007).
- [31] D. Yan, F. Vicini, J. Wong, A. Martinez: Adaptive radiation therapy. *Phys. Med. Biol.*, 42, 123-132, (1997).
- [32] A. A. Martinez, D. Yan, D. Lockman, D. Brabbins, K. Kota, et al.: Improvement in dose escalation using the process of adaptive radiotherapy combined with three-dimensional conformal or intensity-modulated beams

- for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 50, 1226-1234, (2001).
- [33] D. Yan, D. Lockman, D. Brabbins, L. Tyburski, A. Martinez: An off-line strategy for constructing a patient-specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 48, 289-302, (2000).
- [34] T. Jagt, S. Breedveld, R. van Haveren, B. Heijmen, M. Hoogeman: An automated planning strategy for near real-time adaptive proton therapy in prostate cancer. *Phys. Med. Biol.*, 63, 135017, (2018).
- [35] V. Gupta, Y. Wang, A. Mendez Romero, A. Myronenko, P. Jordan, et al.: Fast and robust adaptation of organs-at-risk delineations from planning scans to match daily anatomy in pre-treatment scans for online-adaptive radiotherapy of abdominal tumors. *Radiother. Oncol.*, 127, 332-338, (2018).
- [36] P. Botas, J. Kim, B. Winey, H. Paganetti: Online adaption approaches for intensity modulated proton therapy for head and neck patients based on cone beam CTs and Monte Carlo simulations. *Phys. Med. Biol.*, 64, 015004, (2018).
- [37] M. F. Spadea, A. Fassi, P. Zaffino, M. Riboldi, G. Baroni, et al.: Contrast-enhanced proton radiography for patient set-up by using x-ray CT prior knowledge. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 90, 628-636, (2014).

- [38] J. P. Santoro, J. McNamara, E. Yorke, H. Pham, A. Rimner, et al.: A study of respiration-correlated cone-beam CT scans to correct target positioning errors in radiotherapy of thoracic cancer. *Med. Phys.*, 39, 5825-5834, (2012).
- [39] D. Schulz-Ertner, H. Tsujii: Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *J. Clin. Oncol.*, 25, 953-964, (2007).
- [40] J. Y. Chang, R. Komaki, C. Lu, H. Y. Wen, P. K. Allen, et al.: Phase 2 study of high-dose proton therapy with concurrent chemotherapy for unresectable stage III nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 117, 4707-4713, (2011).
- [41] J. Y. Chang, X. Zhang, X. Wang, Y. Kang, B. Riley, et al.: Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in Stage I or Stage III non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 65, 1087-1096, (2006).
- [42] H. H. Liu, P. Balter, T. Tutt, B. Choi, J. Zhang, et al.: Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 68, 531-540, (2007).
- [43] E. J. Koay, D. Lege, R. Mohan, R. Komaki, J. D. Cox, et al.:

- Adaptive/nonadaptive proton radiation planning and outcomes in a phase II trial for locally advanced non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 84, 1093-1100, (2012).
- [44] A. J. Lomax: Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 1: the potential effects of calculational uncertainties. *Phys. Med. Biol.*, 53, 1027-1042, (2008).
- [45] J. D. Ruben, A. Seeley, V. Panettieri, T. Ackerly: Variation in Lung Tumour Breathing Motion between Planning Four-dimensional Computed Tomography and Stereotactic Ablative Radiotherapy Delivery and its Dosimetric Implications: Any Role for Four-dimensional Set-up Verification?; *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*, 28, 21-27, (2016).
- [46] Z. Allibhai, M. Taremi, A. Bezjak, A. Brade, A. J. Hope, et al.: The impact of tumor size on outcomes after stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 87, 1064-1070, (2013).
- [47] R. L. Siddon: Fast calculation of the exact radiological path for a three-dimensional CT array. *Med. Phys.*, 12, 252-255, (1985).
- [48] R. Kohno, K. Hotta, S. Nishioka, K. Matsubara, R. Tansho, et al.: Clinical

- implementation of a GPU-based simplified Monte Carlo method for a treatment planning system of proton beam therapy. *Phys. Med. Biol.*, **56**, N287-294, (2011).
- [49] K. Hotta, R. Kohno, K. Nagafuchi, H. Yamaguchi, R. Tansho, et al.: Evaluation of monitor unit calculation based on measurement and calculation with a simplified Monte Carlo method for passive beam delivery system in proton beam therapy. *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, **16**, 228-238, (2015).
- [50] M. Yang, X. R. Zhu, P. C. Park, U. Titt, R. Mohan, et al.: Comprehensive analysis of proton range uncertainties related to patient stopping-power-ratio estimation using the stoichiometric calibration. *Phys. Med. Biol.*, **57**, 4095-4115, (2012).
- [51] W. Liu, S. E. Schild, J. Y. Chang, Z. Liao, Y. H. Chang, et al.: Exploratory Study of 4D versus 3D Robust Optimization in Intensity Modulated Proton Therapy for Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **95**, 523-533, (2016).
- [52] S. Moriya, H. Tachibana, K. Hotta, N. Nakamura, T. Sakae, et al.: Feasibility of dynamic adaptive passive scattering proton therapy with computed tomography image guidance in the lung. *Med. Phys.*, **44**, 4474-4481, (2017).

- [53] M. Bignardi, L. Cozzi, A. Fogliata, P. Lattuada, P. Mancosu, et al.: Critical appraisal of volumetric modulated arc therapy in stereotactic body radiation therapy for metastases to abdominal lymph nodes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 75, 1570-1577, (2009).
- [54] T. C. Ling, J. M. Slater, R. Mifflin, P. Nookala, R. Grove, et al.: Evaluation of normal tissue exposure in patients receiving radiotherapy for pancreatic cancer based on RTOG 0848. *J. Gastrointest. Oncol.*, 6, 108-114, (2015).
- [55] A. Ahamad, C. W. Stevens, W. R. Smythe, A. A. Vaporciyan, R. Komaki, et al.: Intensity-modulated radiation therapy: a novel approach to the management of malignant pleural mesothelioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 55, 768-775, (2003).
- [56] S. Moriya, H. Tachibana, K. Hotta, N. Nakamura, T. Sakae, et al.: Range optimization for target and organs at risk in dynamic adaptive passive scattering proton beam therapy - A proof of concept. *Phys. Med.*, 56, 66-73, (2018).

出典

本学位論文では Medical Physics. 44(9):4474-4481, 2017
(<https://doi.org/10.1002/mp.12444>) および Physica Medica. 56:66-73, 2018
(<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.11.010>) に掲載された論文の内容を, John Wiley
& Sons 社および Elsevier B.V.社の許可を得て再利用している.