

氏名	守屋 駿佑		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 9545 号		
学位授与年月	令和2年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	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		
主査	筑波大学教授	医学博士	二宮 治彦
副査	筑波大学教授	博士（医学）	石川 仁
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	森 健作
副査	筑波大学講師	博士（理学）	三輪 佳宏

論文の内容の要旨

守屋駿佑氏の博士学位論文は、3次元画像誘導レンジアダプティブ陽子線システムの開発とその有用性を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的） 著者はまず、以下のように先行研究を概括している。陽子線はある一定の深さ（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し、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、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。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ため、実際の照射時に解剖学的構造（体内の密度分布）が変化すると、レンジが変化し、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、入射体表面から腫瘍までの密度変化を防ぐために、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ている。

本研究において著者は、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ている。さらに著者は、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つを行っている。

（対象と方法）

1) 肺癌症例に対する有用性の検討： 著者は非小細胞肺癌の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、位置照合を行っている。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つの方法を利用している。2つの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ている。さらに著者は、腫瘍照合後の治療時のCT画像に対して、著者が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、SMCによる線量計算を行っている（レンジアダプティブ）。著者はこれら3つの方法と計画時の線量分布の比較を、腫瘍とOAR（正常肺と脊髄）の線量指標を用いて行っている。

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： 著者は、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ている。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、計画時のCT画像と治療直前に同室CTで撮影したCT画像を利用している。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の比較を行っている。

（結果）

1) 著者は、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回の平均差の比較を行っている。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（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))をみとめている。また、腫瘍の線量均一性を表す CTV D5%-D95%でも同様な傾向をみとめている。OAR に関して、著者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、3つの方法とも±2%以内の変化であることを明らかにしている。

2) 著者は、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、線量均一性も同様な傾向であることを明らかにしている。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ることを明らかにしている。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 分であることを明らかにしている。

（考察）

1) 著者は、全ての症例で、レンジアダプティブにより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ているが、3症例中1症例においては、計画時の線量指標との間に大きな差異をみとめている。著者は、これは、治療時に、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ている。著者は、患者コリメータ製作の段階で、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を考察している。

2) 著者は、最適化に要する計算時間が、1)に比べて大幅に増大していることに関して、1)では、照射方向が2方向であり、最適化の反復回数も少なかった(2.7回)のに対し、RO-Tで約20倍、RO-TOで約10倍の時間が掛かったことを指摘している。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ため、この課題の解決について、著者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察している。

審査の結果の要旨

（批評）

これまで陽子線治療においては、腫瘍への治療効果を最大限にし、正常臓器への線量を抑えるために、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、著者が開発した、CT画像による3次元画像誘導にレンジシフト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」は、まさに陽子線治療における臨床的課題の解決に取り組んだものである。著者は、肺がん、および腹部リンパ節転移症例のデータから、本システムが高い幾何学的精度で、正常臓器での線量を増加させることなく腫瘍線量を維持しうることを示しており、本システムの開発は陽子線治療全体の高精度化へ貢献することが期待される。

令和2年1月7日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。