

乳癌術後放射線治療における CT を用いた 3 次元治療計画に 関する研究

所属 東京大学医学部附属病院放射線科、聖路加国際病院放射線腫瘍科

指導教員 中川恵一

申請者 中村直樹

目次

要旨	4
----	---

序文

a) 乳癌の疫学	5
b) 乳癌に対する放射線治療	6
c) 放射線治療計画	9
d) 放射線治療における位置誤差	15
e) 3次元治療計画における低線量域および高線量域の評価指標	19
f) 全乳房照射における有害事象軽減のための照射技法	20
g) FIF 法における位置誤差の影響	32
h) 治療計画 CT における偶発所見	34

第 1 部 Field-in-field (FIF) 法を用いた全乳房照射において位置誤差によって

生じる低線量域の大きさ

1-a) 目的	37
1-b) 方法	37

1-c) 結果	44
1-d) 考察	51
第2部 乳癌術後放射線治療の際の治療計画 CT において偶発所見が得られる 頻度とその重要性	
2-a) 目的	56
2-b) 方法	56
2-c) 結果	58
2-d) 考察	83
結論	87
謝辞	88
参考文献	89

要旨

乳癌術後放射線治療に対する 3 次元治療計画に関する 2 つの研究を行った。

Field-in-field (FIF) 法を用いた全乳房照射において、位置誤差により生じる低線量域の大きさを評価するため、治療計画装置上で照射野を背側に 5 mm および 10 mm 移動し、オリジナルの治療計画からの変化を測定した。FIF 法で位置誤差により生じる低線量域の大きさは楔形フィルターを用いた治療計画と同程度の小さなものであり許容できる。

治療計画 computed tomography (CT) における偶発所見の頻度と臨床的重要性を明らかにするため、2009 年から 2010 年において聖路加国際病院にて乳癌に対する術後照射を行った全患者 881 人の読影レポートをレビューした。良性悪性を問わず、過去に指摘されておらず、精査や経過観察が必要と考えられた偶発所見を 57 人 (6.4%、95%信頼区間 4.9-8.3%) に認め、うち 6 人 (0.7%、95%信頼区間 0.3-1.5%) において治療方針の変更に至った。1 年以内に胸部 CT 歴がない患者では偶発所見の頻度が高かった ($p=0.01$)。治療方針の変更を要する偶発所見の頻度は低いが、1 年以内に胸部 CT 歴がない患者では画像診断医が読影するのが合理的かもしれない。

本研究の結果は、乳癌に対する術後放射線治療においてこれまで不明であった部分に対し新たな知見をもたらし、診療の質の向上に貢献するものである。

序文

a) 乳癌の疫学

日本人における乳癌は欧米と比較して罹患率、死亡率ともに低いものの、欧米では罹患率、死亡率ともに減少傾向であるのと対照的に増加が著しい[1-4]。罹患率は年率約5%で上昇し、過去30年で5倍に増加している。日本人女性において、罹患率1位、死亡率5位である。年齢調整罹患率は人口10万人対65.6人、粗死亡率は10万人対19.2人、2010年の乳癌死亡者数は12455人に及ぶ。他臓器の癌と比べて若年で発症することが大きな特徴で罹患のピークは40歳代後半、死亡のピークは60歳代前半である[5]。乳癌発症のリスク因子としてアルコール、肥満などが知られており、また授乳は乳癌発症のリスクを低下させることが知られている[1, 6-15]。また、乳癌の5~10%は遺伝性であり、BRCA1、BRCA2という原因遺伝子が同定され、遺伝性乳癌・卵巣癌症候群の臨床的特徴や自然史が急速に解明されてくるとともに、遺伝カウンセリングの重要性が認識されている[16, 17]。

b) 乳癌に対する放射線治療

多くの乳癌において、手術療法、薬物療法、放射線治療を組み合わせた集学的治療が必要となる[1]。乳癌に対する集学的治療において放射線治療の果たす役割は大きい。

1) 乳房温存手術後

乳房温存手術を受けた患者では、浸潤性、非浸潤性に関わらず基本的に全例で術後放射線治療の適応となる[1]。放射線治療を実施できない患者では乳房温存手術そのものを避けるべきである。放射線治療を避けるべき状態としては、妊娠中、患側乳房や胸壁に照射歴あり、背臥位にて患側上肢の挙上が困難、活動性の強皮症や全身性エリテマトーデスの合併、色素性乾皮症が挙げられる[18]。一方で、70歳以上でホルモン感受性のT1N0M0患者において、標準的な内分泌療法が施行される場合には、放射線治療の省略も許容できると考えられている[18]。

浸潤性乳癌において、これまで行われてきたランダム化比較試験[19-25]のメタアナリシス[26]にて、術後放射線治療により乳房内再発を低下させるだけでなく乳癌死も低下させることが示されている。非浸潤性乳癌においても、放射線治療を行うことにより乳房内再発が低下することが示されている[27-30]。

全乳房照射が標準治療である。腋窩リンパ節転移が4個以上の患者では鎖骨

上窩リンパ節領域へも照射することが勧められる[1]。全乳房照射の直後に腫瘍床に対するブースト照射を行うことで、乳房内再発を減少させることが示されている。欧米のランダム化比較試験では、断端陰性でもブースト照射が乳房内再発のリスクを減少させることが証明されている[31, 32]が、これらの臨床試験では日本と比べて切除範囲が小さく、線量増加が整容性に及ぼす影響への懸念から、日本でも全例にブースト照射を行うかどうかに関しては、まだ議論の余地がある[1]。日本では若年者や断端近接あるいは陽性例に限ってブースト照射が行われることも多い[1]。

全乳房照射の線量は 45-50.4 Gy/25-28 回/4.5-5.5 週が標準的に行われてきたが、40-42.56 Gy/15-16 回/3-3.5 週の短期照射でも同等の有効性、安全性が報告されている[33, 34]。ブースト照射では 10-16 Gy/5-8 回/1-1.5 週の線量が一般的である[18]。

急性期の有害事象として、ほとんどの患者で放射線皮膚炎が生じる。全身倦怠感を訴える患者も多い。左鎖骨上窩リンパ節領域を含んで照射する場合には、放射線食道炎をきたすことがある[35]。

晩期の有害事象としては放射線肺臓炎、器質化肺炎、2次癌、肋骨骨折、乳房の硬化、発汗低下、上肢浮腫などがある。また、左側の照射では虚血性心疾患や心不全のリスクを増加させることが指摘されている[35-37]。

2) 乳房切除術後

病理学的に4個以上の腋窩リンパ節転移が確認された患者においては放射線治療により局所領域再発割合を低下させるだけでなく生存割合を向上させる[38, 39]。腋窩リンパ節転移が1~3個の場合にも放射線治療の有効性が示唆されている[40]。

患側胸壁と鎖骨上窩リンパ節領域を照射野に含めることが一般的である[1]。線量は50 Gy/25回/5週間が用いられることが多い[1]。

急性期の有害事象は、皮膚炎、全身倦怠感に加え、左側の照射では食道炎をきたすことがある[35]。

晩期の有害事象としては放射線肺臓炎、器質化肺炎、2次癌、肋骨骨折、発汗低下、上肢浮腫などがある。また、左側の照射では虚血性心疾患や心不全のリスクを増加させることが指摘されている[35-37]。

c) 放射線治療計画

放射線治療の計画においては、computed tomography (CT) 画像を用いた 3次元治療計画が広く行われている[18]。3次元治療計画を行うことで、乳房、胸壁、所属リンパ節領域などのターゲットの線量を均一にすることが可能となると同時に、肺や心臓などリスク臓器への線量を低減することができる[41, 42]。

1) 全乳房照射

接線照射で行うのが一般的である[18]。照射野の目安としては、頭側縁は胸骨切痕、尾側縁は乳房下溝の 1cm 尾側、内側縁は正中、外側縁は中腋窩線となる。健側乳房への照射を避けるため、内側縁は正中を越えないことが望ましい。腹側縁は呼吸性移動を考慮して乳頭から 1.5~2 cm 程度に設定する。線束の肺野への拡がりを抑える方法として、対向ビームの軸を 5 度程度ずらし、背側縁を直線化する技法が広く行われている[18]。

肺および心臓の線量を低減する配慮も必要である。アイソセンター面上における照射野背側縁から胸壁後面までの距離 (central lung distance: CLD) が肺の照射体積と強く相関することが知られており、患側肺のうち照射野内に含まれる比率は CLD が 1.5cm で約 6%、2.5cm で約 16%、3.5cm で約 26%である[43]。CLD が 3cm を超える場合は放射線肺臓炎のリスクが増加するとされ、乳腺の一部に十分に照射されない部分が生じてもやむを得ず、ガントリー角度を調節し

て肺の照射体積を減らすように努める。78 研究、42000 例のメタ分析によると全乳房照射の施行により、心疾患での死亡率が 1.27 倍に増す[39]。心臓の照射体積と心毒性との相関の詳細は未だ不明であるが、ガントリー角度の調節やマルチリーフコリメータ（図 1）による遮閉などを用いて、可能な限り心臓の照射体積を減らす努力が必要である。

図 2 に全乳房照射の空間線量分布図と照射野の例を示す。

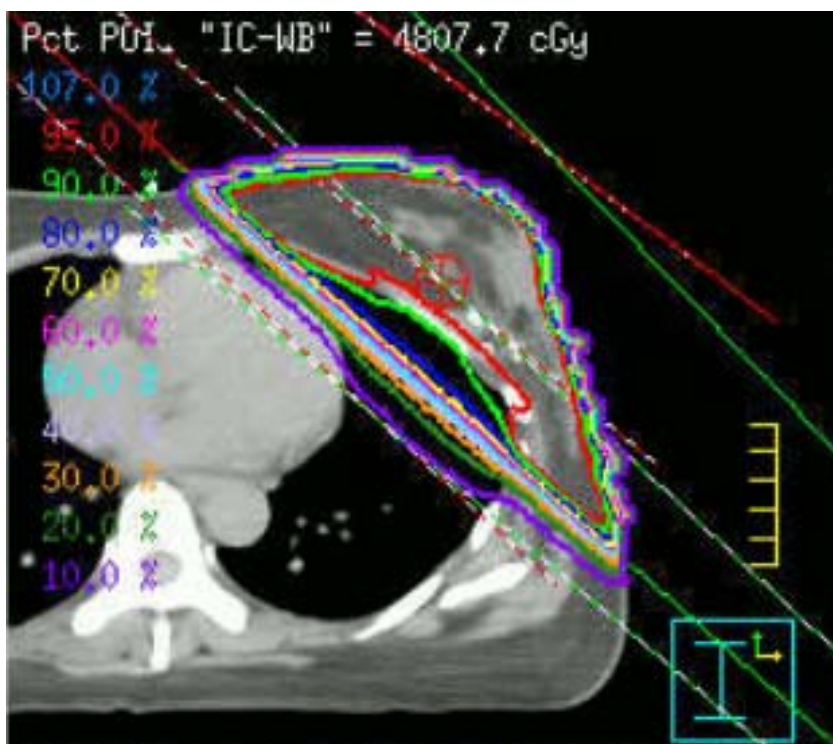
図 1. マルチリーフコリメータの外観

ビームの発射口に装着されているマルチリーフコリメータにより照射野形状の最適化が可能となる。

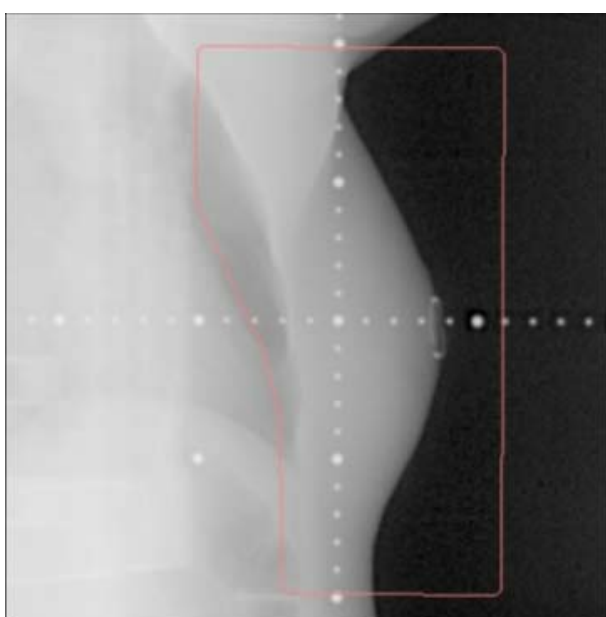


図 2. 全乳房照射における a) 空間線量分布図と b) 照射野
心臓や肺の被曝を最小限に抑えつつ左乳房内に均一な線量が照射されるように
治療計画を行う。

a)



b)



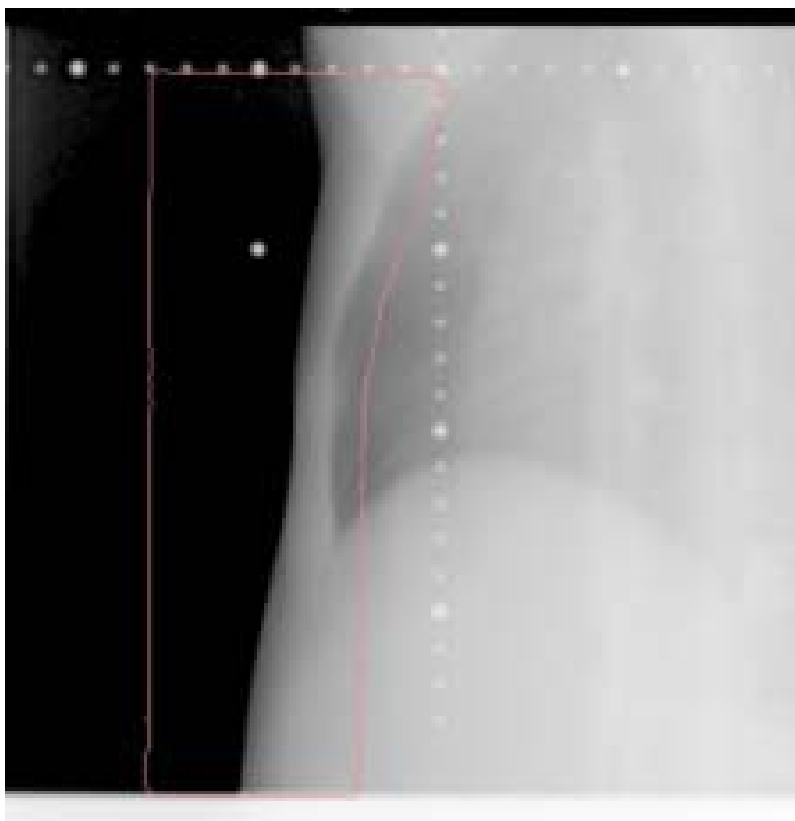
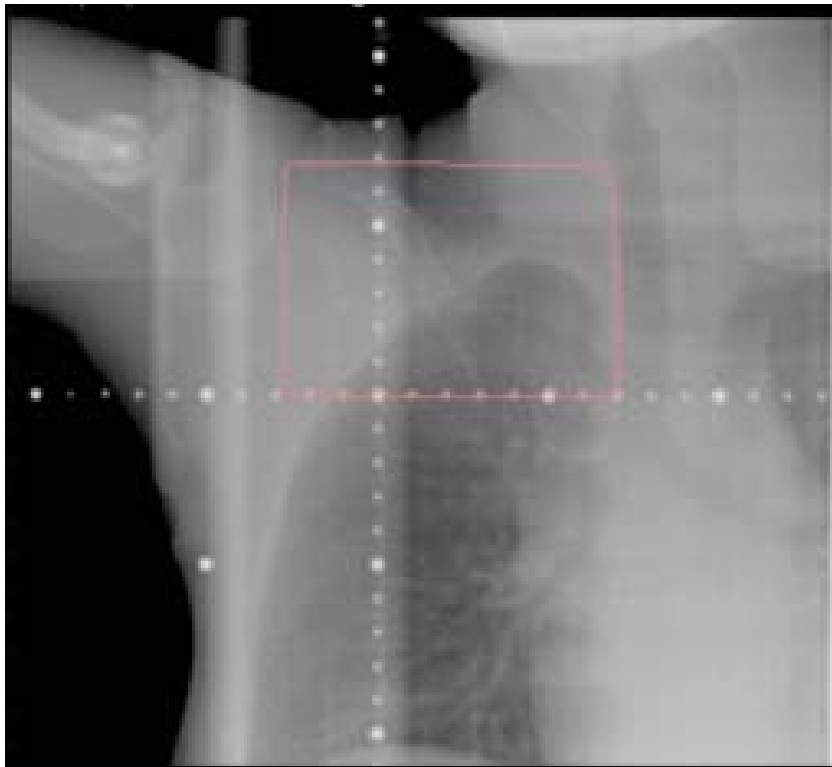
2) ブースト照射

腫瘍床に1~1.5 cmのマーヅンを加えた体積に対し、電子線を用いて、皮膚面に垂直の方向から1門にて照射することが一般的である[18]。乳房の大きな患者ではX線による接線照射を用いることもある。ブースト照射の位置に関しては、手術時にクリップを留置しておくことが望まれる。

3) 乳房切除後の照射

胸壁照射は接線対向2門照射で行うのが一般的である。3次元治療計画にて可能な限り肺や心臓を避けつつ、胸壁内の線量分布の均一性を保つことが重要である。鎖骨上窩リンパ節領域に対する照射野との接合にハーフフィールドブロックを用いることが多い(図0-3) [44]。

図 3. ハーフフィールドブロックを用いた乳房切除後の照射野
鎖骨上窩リンパ節領域には前方から、胸壁には斜方向から、ハーフフィールド
ブロックを用いて接合して照射する。

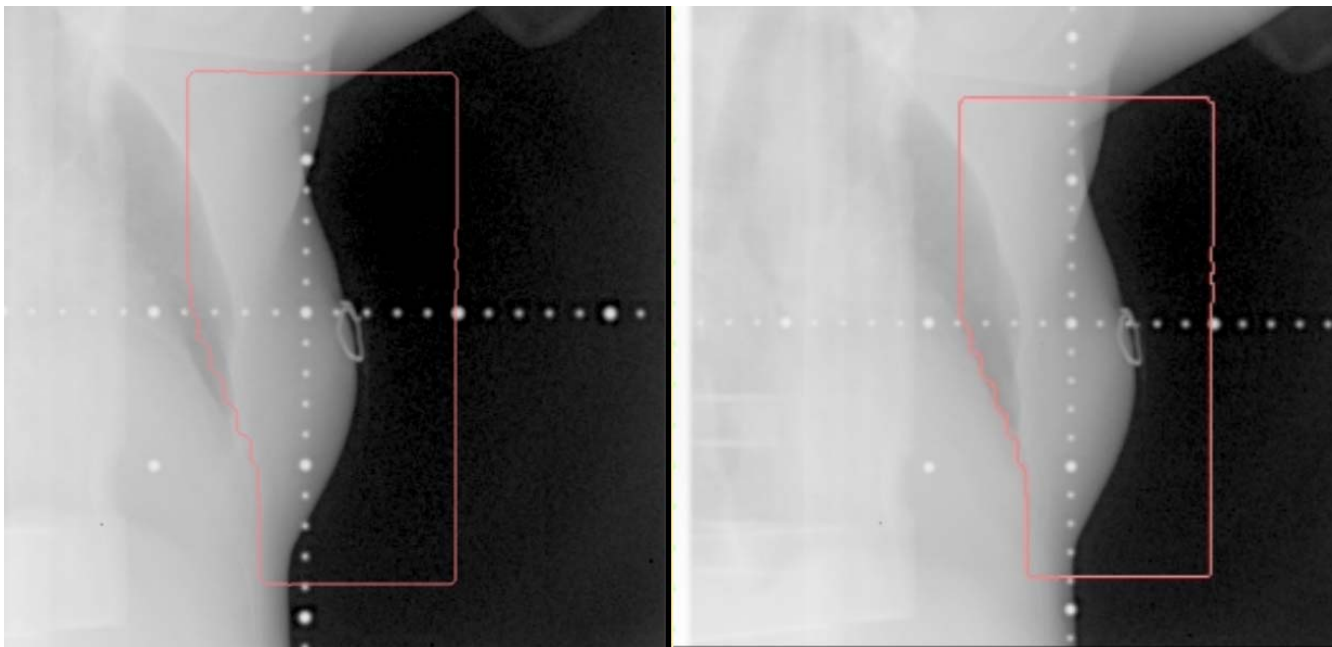


d) 放射線治療における位置誤差

放射線治療を計画、実施するにあたっては常に位置誤差を考慮する必要がある[18, 45]。

放射線治療における位置誤差には、呼吸、嚥下、心拍動、腸管蠕動など体内臓器の動きによる内的誤差 (internal error) と、毎回の照射における位置合わせの誤差 (set-up error) が存在し、内的誤差と位置合わせの誤差のそれぞれについて、毎回の照射ごとの誤差 (interfractional error) と1回の照射中の誤差 (intrafractional error) が存在する[18, 45]。全乳房照射においては主に呼吸性移動による内的誤差と位置合わせの誤差により、背腹方向の誤差が大きくなりやすい。図4に同一患者での異なる治療日における照合写真を示すが、背腹方向に5 mm程度のずれが認められる。

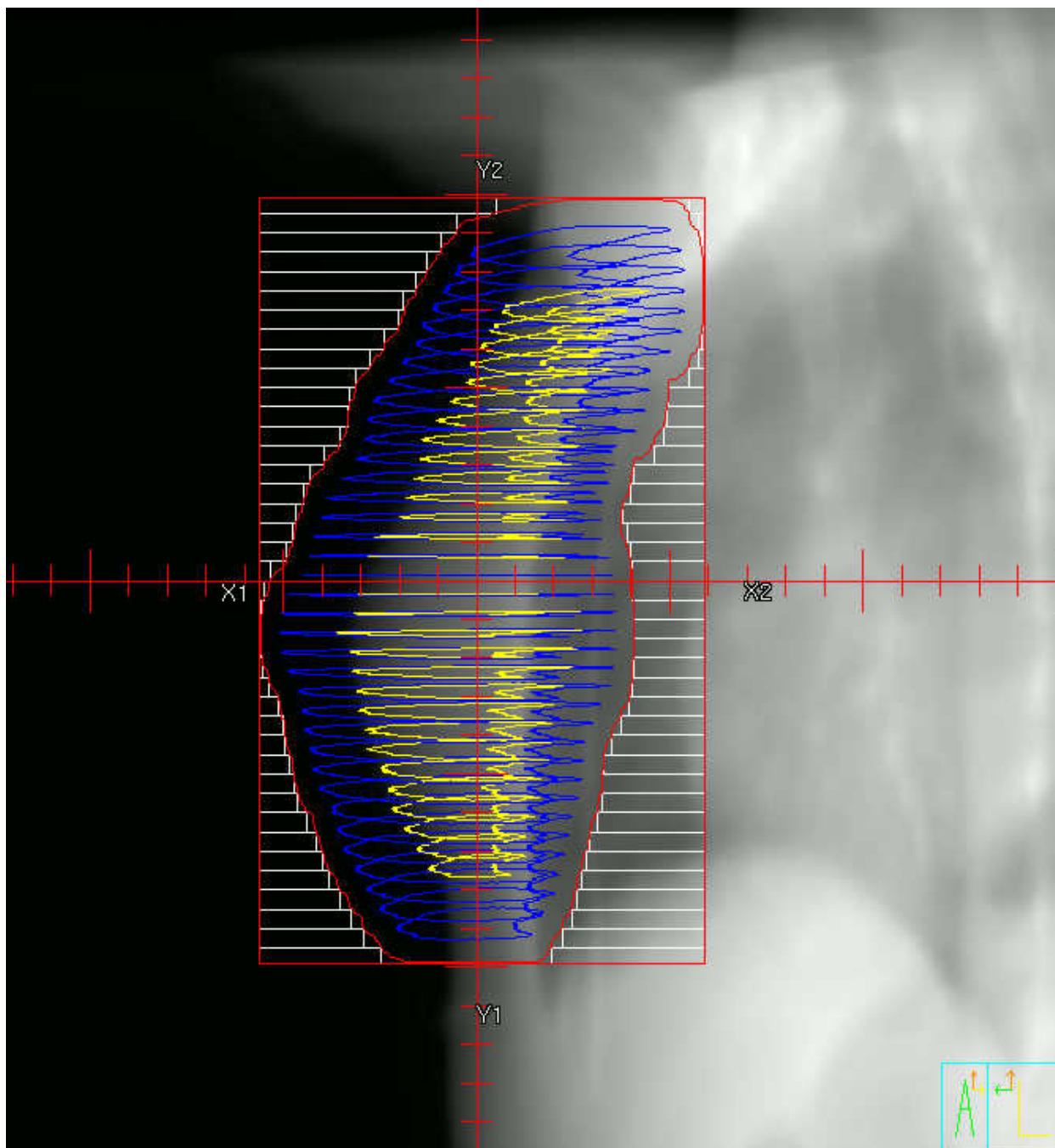
図 4. 同一患者の異なる治療日における放射線治療装置上での照合写真（1
目盛りは 1 cm を表す）
2 つの照合写真間で背腹方向の照射位置に 5 mm 程度の誤差が生じている。



治療計画においては、このような位置誤差を考慮する必要があり、腫瘍体積およびその周辺の顕微鏡的な進展範囲を含んだ照射すべき標的体積を臨床的標的体積 (clinical target volume: CTV) と呼ぶ。全乳房照射では患側の乳房が CTV となる。CTV に位置誤差を考慮したマージンを加算して計画標的体積 (planning target volume: PTV) を作成し、PTV に対して照射野を作成する [18]。

なお、3 次元治療計画においては、処方線量の 95%以上 107%以下の線量で PTV 全体をカバーすることを目標とするが、PTV 辺縁まで十分な線量を投与するためには PTV にさらに 5~8 mm のマージンをつけて照射野を設定する必要がある (図 5) [18]。

図 5. 全乳房照射の3次元治療計画におけるターゲットと照射野設定
黄線は Clinical Target Volume: CTV、青線は Planning Target Volume: PTV
を表す。1目盛りは1 cmを表す。PTV にさらに5~8 mm のマージンをつけて照
射野を設定する。



e) 3次元治療計画における低線量域および高線量域の評価指標

治療計画装置では PTV の線量を評価するための様々な指標を算出できる。

PTV の最小線量および最大線量を算出することも可能であるが、低線量域や高線量域の評価にポイント線量を用いることは適切でない場合も多く、PTV の 98%が照射される線量 (D98) を最小線量の代用指標として用いることが推奨されている [46]。同様に PTV の 2%が照射される線量 (D2) が最大線量の代用指標として用いられる [46]。

また、3次元治療計画においては、処方線量の 95%以上 107%以下の線量で PTV 全体をカバーすることを目標とするが、PTV のうち処方線量の 95%以上が照射されている体積の割合 (V95) が 100%に近いほど低線量域が小さいと言える。また、PTV のうち処方線量の 107%以上が照射されている体積の割合 (V107) が 0 に近いほど高線量域が小さい。

高エネルギーX線においてはコンプトン散乱や光電効果などの影響で、皮膚直下や肺野（空気）に近接した領域では線量が低下する [47]。これは高エネルギーX線を用いた治療では不可避（逆に言えばこれらの部分に生じる低線量域は許容される）であり、PTV 内に皮膚直下や肺野近傍が含まれる場合には、これらの部分は除いて低線量域を評価する必要がある。

f) 全乳房照射における有害事象軽減のための照射技法

全乳房照射では接線照射が用いられるが、乳房がお茶碗型の形状をしており、かつ照射野内にさまざまな程度で放射線低吸収組織である肺野が含まれるため、通常の接線照射では処方線量の 107% を超える高線量域が生じることが多い[48, 49]。高線量域が生じることにより皮膚炎が重篤化する可能性が高まる。よって、このような高線量域を解消し、皮膚炎を軽減するために以下のような照射技法が用いられている

1) 楔形フィルター

従来から標準的に用いられている手法である。ウェッジフィルターとも呼ばれる（図 6）。放射線治療のビーム発射口に取り付けて使用する。横から見ると楔形の形状をしており、楔の厚い部分を通過した放射線は線量が低下し、楔の薄い部分を通った放射線は相対的に線量が高くなる。全乳房照射において乳頭側は厚みが薄いため高線量が生じやすく、乳頭側に厚い楔形フィルターを置いて照射することにより、高線量域を軽減することができる。ただし、楔形フィルターの弱点として照射野の辺縁付近の線量の計算が困難となり、治療計画装置の計算誤差が大きくなる可能性がある。

図 6. 楔形フィルターの外観

ビーム発射口に取り付けて使用する。横から見ると楔形の形状をしており、楔の厚い部分を通過した放射線は線量が低下し、楔の薄い部分を通った放射線は相対的に線量が高くなる。



2) Field-in-field (FIF) 法

楔形フィルターを用いても高線量域を解消できないことも多く、さらなる放射線皮膚炎の軽減を目的に近年では FIF 法が広く行われている。

FIF 法とは、通常の接線照射にて高線量域が生じた際に、接線照射と同軸で、高線量域をマルチリーフコリメータで遮蔽した縮小照射野を作成し、接線照射と縮小照射の各ビームの比重を調節して標的体積内の線量の均一化を図る技法である (図 7) [50]。FIF 法の治療計画は簡単かつ明瞭であることに加え、FIF 法では極端な不整形あるいは極端に小さな照射野を用いない限りは治療計画装置上での計算を信頼でき、強度変調放射線治療のような治療計画の検証作業は要求されず、マルチリーフコリメータを有する放射線治療装置と 3 次元治療計画装置を有する施設であれば、大きな負担なくすみやかに実施できる。

図 8 に通常照射、楔形フィルター使用、FIF 法それぞれの空間線量分布の例を示す。通常照射では乳頭側に高線量域を認めるが、楔形フィルター使用にて高線量域は軽減され、FIF 法では高線量域が消失している。

図7. Field-in-field (FIF)法を用いた全乳房照射の照射野の例
 c)および d)が高線量域を遮蔽した縮小照射野。a):45%、b):47%、c):5%、d):3%
 の比率で照射。青および赤の雲状領域は高線量域を表す。

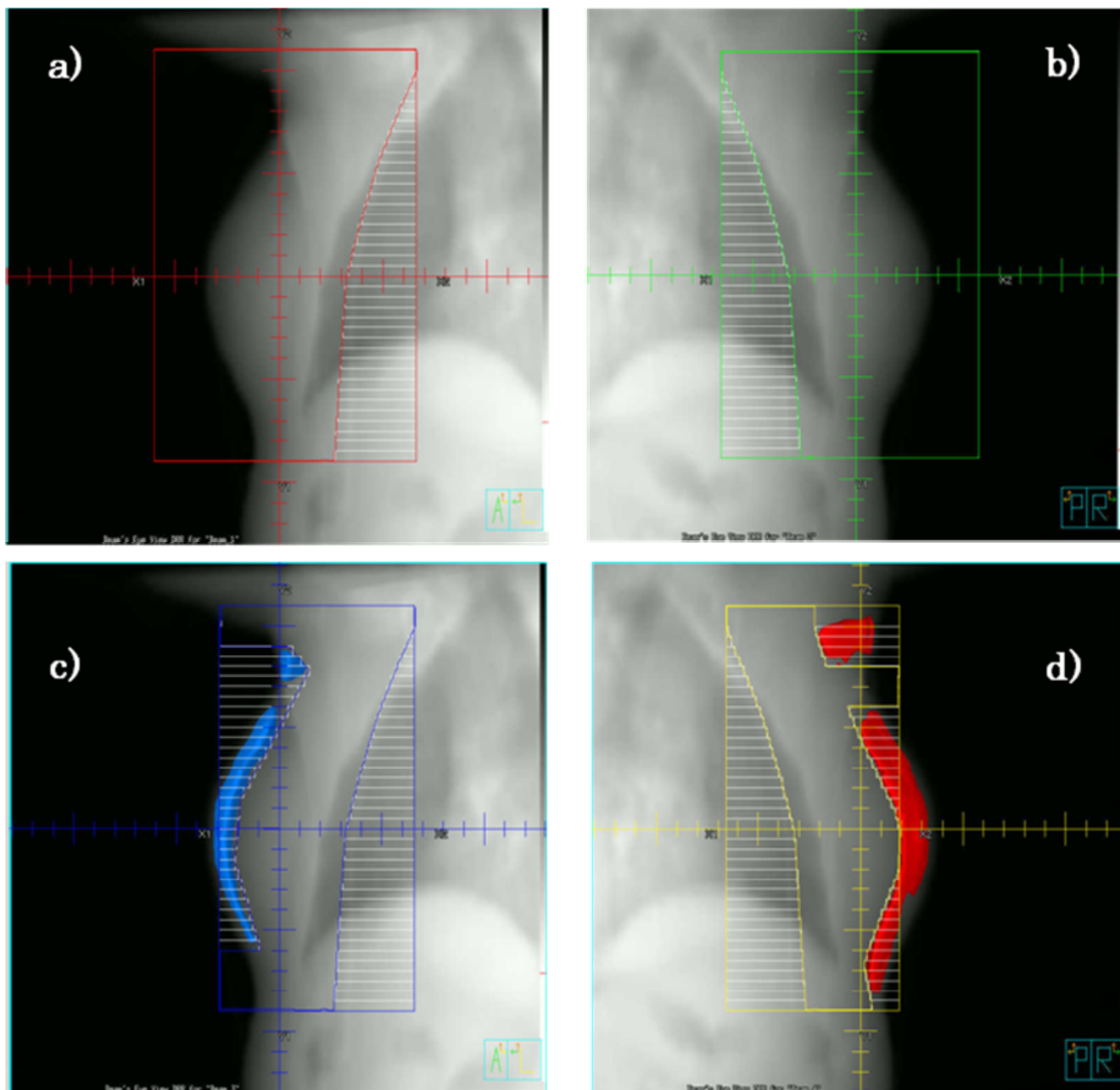
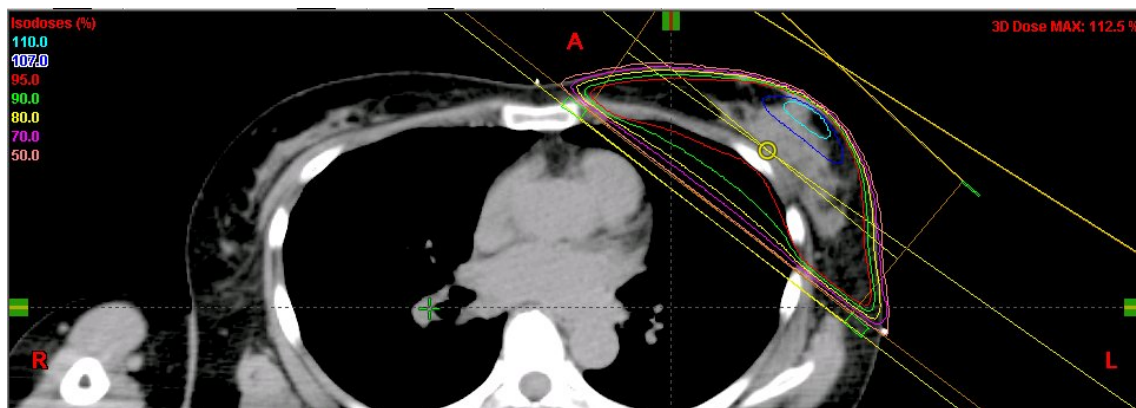


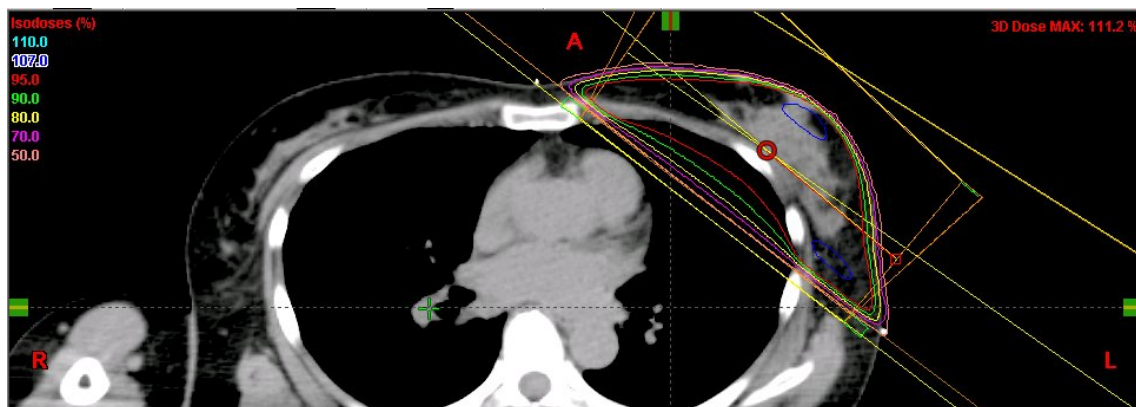
図 8. 照射法ごとの空間線量分布の比較

通常照射では乳頭側に高線量域を認めるが、楔形フィルター使用にて高線量域は軽減され、FIF 法では高線量域が消失している。

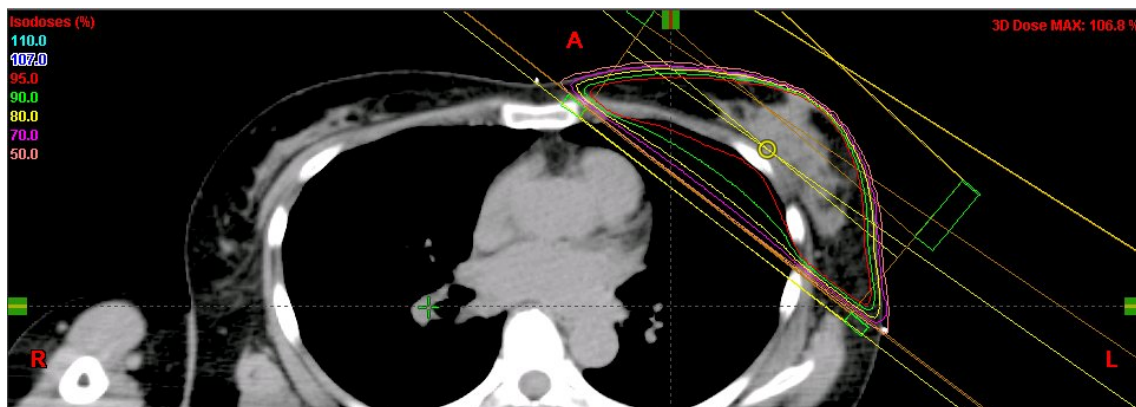
a) 通常照射



b) 楔形フィルター使用



c) FIF 法



我々が聖路加国際病院の患者 20 人を対象に行ったシミュレーションでは、全乳房照射において FIF 法を用いることで、楔形フィルターよりも良好で、後述する強度変調放射線治療と遜色ない線量均一性が得られた（表 1） [51]。

表 1. 照射技法と線量均一性 (処方線量 : 50 Gy、数値は平均±標準偏差で記載)

	楔形フィルター	FIF	強度変調放射線治療
Dmean (Gy)	51.4 (± 0.4)	51.0 (± 0.4)	50.2 (± 0.4)
V95 (%)	99.2 (± 0.5)	97.6 (± 1.3)	98.4 (± 0.4)
V107 (%)	7.5 (± 4.2)	0.2 (± 0.4)	0.1 (± 3.3)

Dmean: 計画用標的体積内の平均線量、V95: 計画標的体積のうち処方線量の95%以上が照射されている体積の割合、V107: 計画標的体積のうち処方線量の107%以上が照射されている体積の割合

3) 強度変調放射線治療 (Intensity-modulated radiation therapy: IMRT)

放射線治療における物理工学的な目標は、いかに病巣に一致して線量を集中し、周辺の危険臓器への線量を減らすかにある。従来の照射方法では、ビームの形状には工夫は凝らしても各ビーム内の照射強度は均一であり、照射野内の線量も均一にしかできない。それに対し強度変調放射線治療は同方向から多数の小ビームを重ね合わせるなどの方法を用い、各ビーム強度を変調させる照射法であり、照射野内に線量の高い部分や低い部分を作り出すことが可能である [52]。

従来の放射線治療においては、治療計画者が病巣の形状にあわせて照射野を入力し計画装置が空間線量分布を出力するが、強度変調放射線治療では治療計画者が PTV の線量設定およびリスク臓器の線量制約を入力し、逆算の原理を用いて計画装置が各ビーム内の最適な照射強度を出力する (インバースプラン)。このインバースプランを使用することにより、従来の人による試行錯誤の限界を超えた良好な空間線量分布を実現することが可能となる (図 9) (図 10)。

強度変調放射線治療では、治療装置の位置誤差、線量誤差が最終的な患者への投与線量に大きく影響する危険性を含んでいるため、個別の治療計画に対して、線量の検証を実施し線量精度を確認することが義務付けられている [53]。

図 9. 強度変調放射線治療の概念図

従来の照射方法では、ビームの形状には工夫は凝らせても各ビーム内の照射強度は均一であり、照射野内の線量も均一にしかできない。それに対し強度変調放射線治療は同方向から多数の小ビームを重ね合わせるなどの方法を用い、各ビーム強度を変調させる照射法であり、照射野内に線量の高い部分や低い部分を作り出すことが可能である。

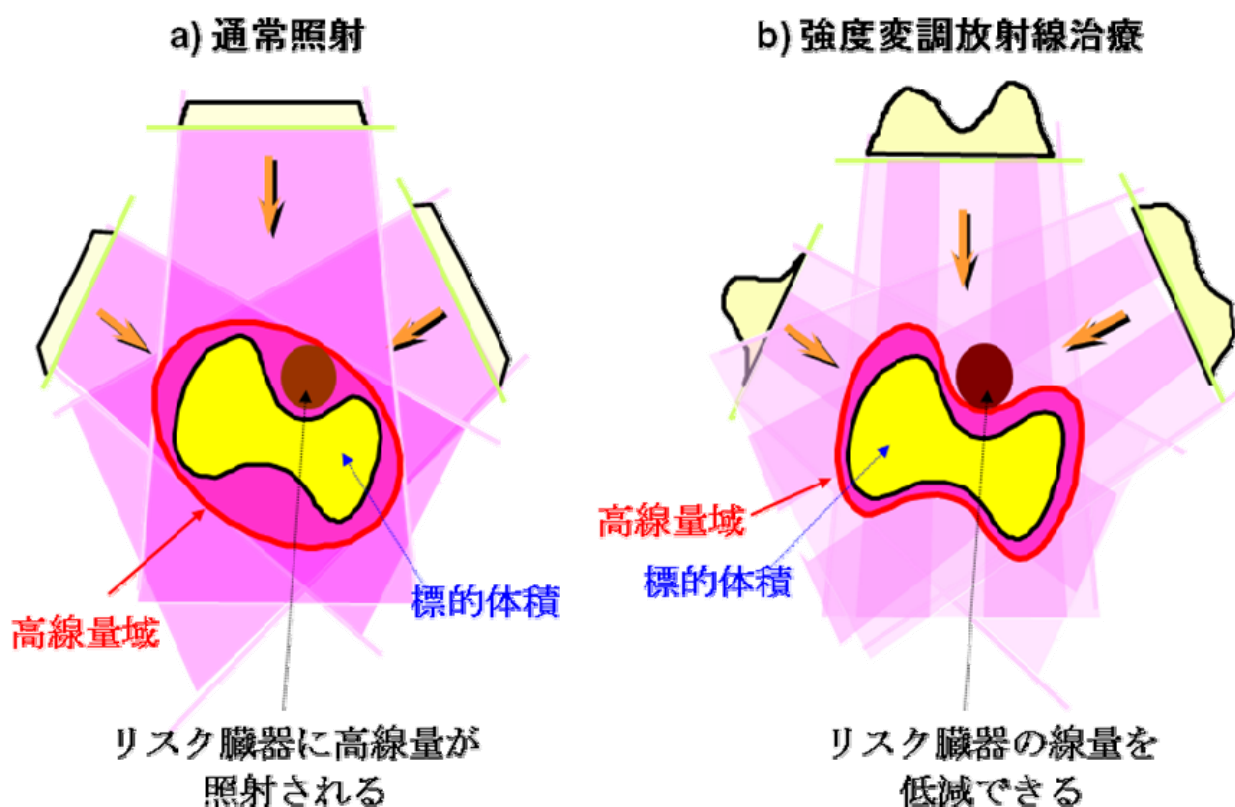
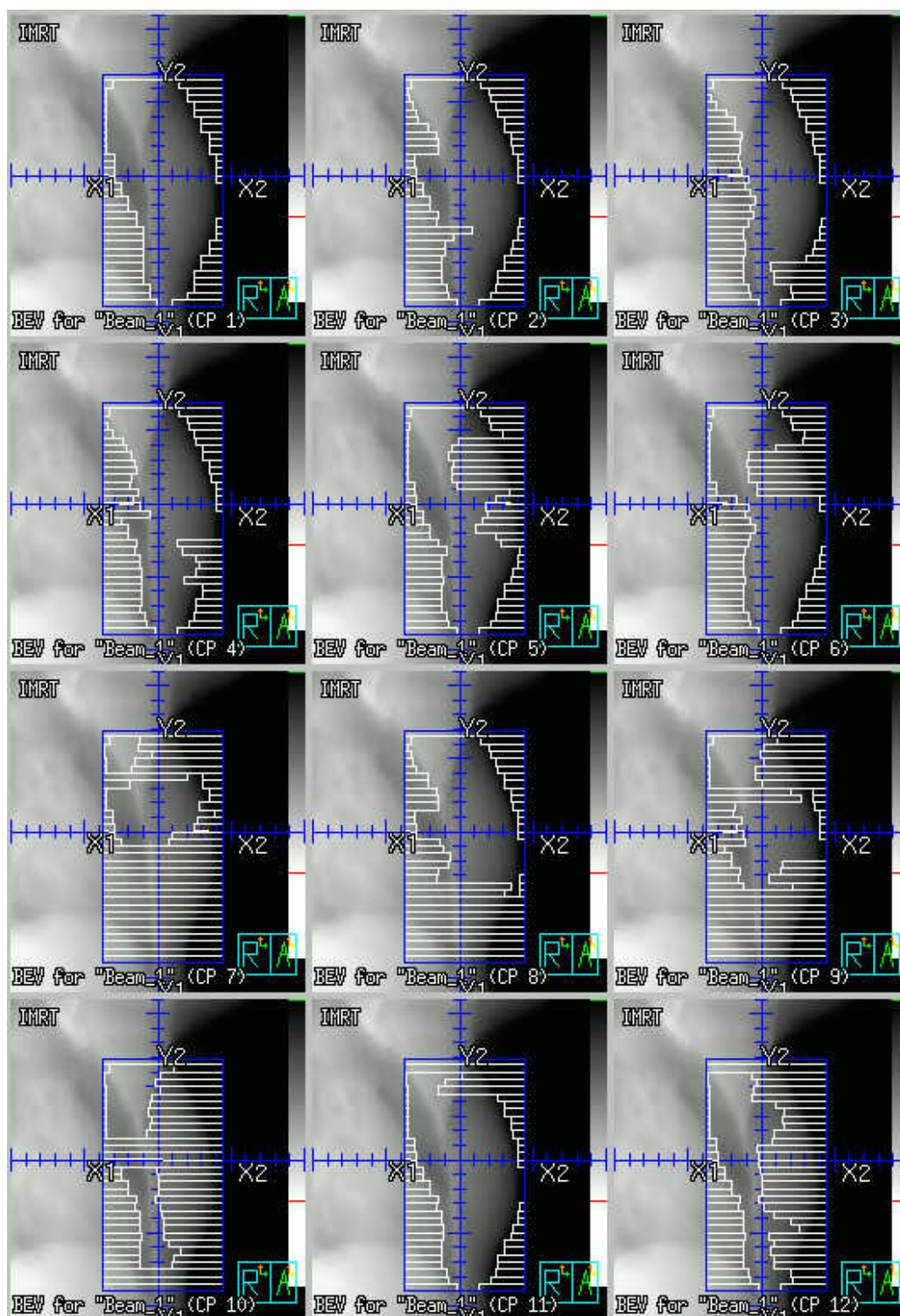


図 10. 全乳房照射における強度変調放射線治療の照射野例
 インバースプランにて算出した異なる形状の多数の照射野を用いて同一角度から照射し、理想的な空間線量分布を実現する。



全乳房照射においても強度変調放射線治療を用いることで良好な空間線量分を実現できる。Harsolia ら [54] は楔形フィルターを用いた従来の照射と強度変調放射線治療を比較し、Grade 2 以上の放射線皮膚炎、乳房浮腫、色素沈着の発生は強度変調放射線治療にて有意に低く、Grade 3 以上の放射線皮膚炎の発生は有意差には至っていないものの強度変調放射線治療にて低い傾向にあった。McDonald ら [55] も同様の比較を行い、強度変調放射線治療にて有意に放射線皮膚炎の発生は低減され、乳房内非再発生存割合は有意差を認めなかった。Pignol ら [56] は乳房温存手術後の全乳房照射で楔形フィルターを用いた群の従来の照射群と強度変調放射線治療を用いた群の急性期放射線皮膚炎の程度と発生頻度について、多施設のランダム化比較試験を行った。線量均一性は明らかに強度変調放射線治療群において良好であり、湿性の放射線皮膚炎の発生率は、楔形フィルター群で 47.8% に対し、強度変調放射線治療群では 31.2% と有意に低かった ($p < 0.002$)。このように、強度変調放射線治療にて線量均一性を向上することが、放射線皮膚炎を軽減されることが示されている。また、Donovan ら [57] は、楔形フィルターを用いた従来の照射と強度変調放射線治療で、乳房の整容性の変化を比較し、乳房の整容性の変化は、楔形フィルターで 58%、強度変調放射線治療で 40% に認め、有意差をもって強度変調放射線治療にて乳房の整容性が保たれたと報告している ($p = 0.008$)。

一方で強度変調放射線治療では患者固定のずれや呼吸性移動により位置誤差が生じた場合に、線量分布が大きく変化してしまうことが報告されている [58-61]。我々が行ったシミュレーションでも照射野が背側に 5 mm ずれた場合の V95 の治療計画からの変化量 (背側に 5 mm ずれた場合の V95 と治療計画の V95 の差) は、楔形フィルターを用いた治療計画で平均-0.2% (±標準偏差 0.2) であったのに対し、強度変調放射線治療を用いた全乳房照射では-4.3% (±5.1) であった ($p < 0.01$) [51]。

加えて、現在日本では全乳房照射と同様の 2 方向からの強度変調放射線治療では、強度変調放射線治療の保険点数が算定できないという問題点もあり [62]、全乳房照射において強度変調放射線治療は、まだ広く普及していない。

g) FIF 法における位置誤差の影響

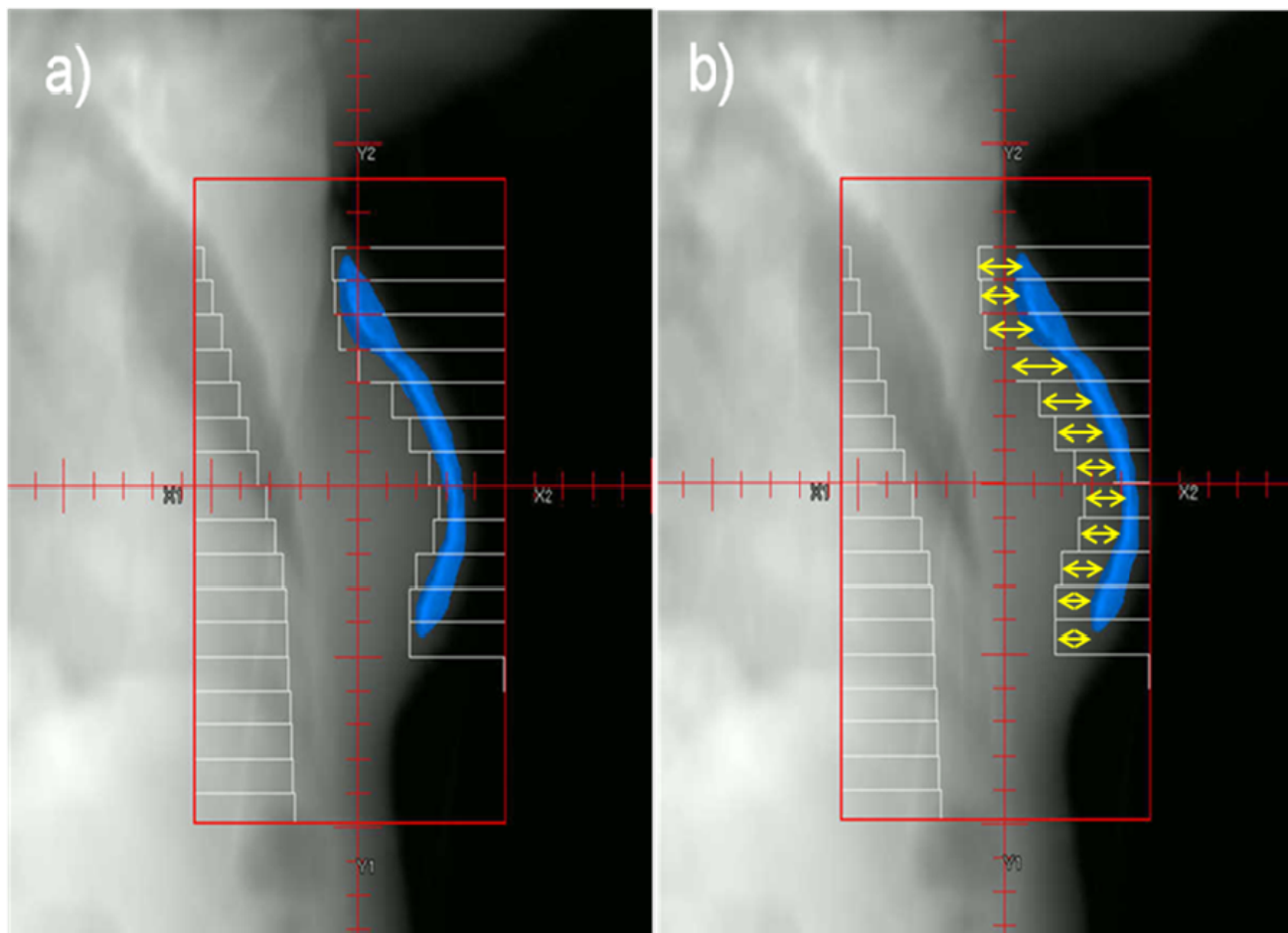
FIF 法の治療計画において、高線量域を遮蔽した縮小照射野を作成するが、この縮小照射野作成の過程において、セットアップエラーや呼吸性移動に起因する位置誤差は考慮されていない。マルチリーフコリメータによる遮蔽が位置誤差により背側にずれてしまった場合には、通常照射でも高線量をきたしていなかった部位まで余分に遮蔽されて放射線治療が行われることとなり、PTV 内に低線量域が生じることが懸念される (図 11)。

前述のごとく、強度変調放射線治療による全乳房照射では位置誤差により線量分布が大きく変化することが報告されているが、我々の知る限り FIF 法における位置誤差の影響に関して着目した研究はこれまで存在しない。

このような背景から、治療計画装置上でシミュレーションを行い、FIF 法における位置誤差により生じる低線量域の大きさを評価すること企画した。

図 11. Field-in-field (FIF)法において位置誤差により低線量域の出現が懸念される概念図

a)の治療計画に対し、位置誤差が生じ b)のように照射野が肺側にずれた場合に黄色の矢印で示した領域に低線量域が生じることが懸念される。



h) 治療計画 CT における偶発所見

1) 治療計画 CT に用いられる CT 装置

治療計画 CT は放射線治療の際と同じ体位で撮像することが必要なため、治療計画 CT では寝台が通常の診断用 CT のように柔らかく凹んだ構造になっておらず、放射線治療装置と同様に水平で固いことが必要である。また、固定具を装着した状態で撮像することも多いため、通常の診断用 CT では患者が撮像ガントリーを通過できないこともあり、放射線治療計画専用の CT 装置では診断用 CT 装置よりもガントリーの口径が大きく作られている。また、治療計画 CT では位置精度が求められるため、位置確認用のレーザーをより多く設置する必要があり、その精度管理も重要となる。しかし、寝台さえ水平で固いものに交換すれば、多くの場合は診断用の CT と兼用可能である。

2) 治療計画 CT の撮像条件

放射線治療の 3 次元治療計画においては、得られた CT 画像での各組織の CT 値から X 線吸収を計算し、線量（放射線治療装置が出力すべきモニターユニット値）や空間線量分布を計算している。造影剤を使用すると各組織の CT 値が実際の治療時と変化してしまい計画通りに照射されないこととなるため、通常の治療計画 CT では造影剤は用いない。根治的放射線治療の場合は造影剤を用いることによる診断能の向上のメリットが線量計算精度の低下のデメリットを

上回ると考えられれば造影剤を用いる場合もあるが、乳癌の術後照射のように頭在化病巣が存在しない場合の治療計画 CT では造影剤を使用することはない。

また、診断用の CT で通常息止め下で撮像するが、現在多くの放射線治療は自由呼吸下で実施されており、治療計画 CT も同様に自由呼吸下で撮像する施設が多い。

さらに、治療計画 CT では固定具や位置情報の補助として金属のマーカーを皮膚において撮像することも多く、画像にアーチファクトが生じることがある。

3) 治療計画 CT における偶発所見

放射線治療計画のために撮像された治療計画 CT では、前術の理由から通常の診断用 CT と比較すると明らかに劣るものの、画像診断情報を有するため、治療計画 CT にて臨床的に重要な未知の偶発所見が発見されることがある。とくに、他の疾患においては多くの場合に放射線治療をする直前に同部位の診断用 CT が実施されているが、乳癌では病期診断に CT 検査が必須ではなく[1]、治療計画 CT が患者にとって初回の胸部 CT であることも多いため、偶発所見が得られる可能性がより高いと考えられる。

しかし、画像診断専門医が治療計画 CT を全例読影する施設は稀であるため、このような偶発所見の頻度に関する報告は少ない[63-68]。そのため、現時点では乳癌術後放射線治療における治療計画 CT において臨床的に重要な偶発所見

が発見される頻度は不明であり、画像診断医が全例読影する必要性に関しても判断できない。

乳癌術後放射線治療を施行した患者において、治療計画 CT における偶発所見の頻度と臨床的重要性を明らかにすることができれば、治療計画 CT に対する画像診断医の全例読影の必要性の判断材料とすることができる。

一方で、聖路加国際病院では全ての治療計画 CT に対し、放射線腫瘍医が読影した後に画像診断専門医がダブルチェックを行ったうえで読影レポートを発行している。

このような背景から、聖路加国際病院で乳癌術後放射線治療を受けた患者を対象に、治療計画 CT の読影レポートをレビューして偶発所見の頻度と重要性を明らかにする研究を企画した。

第1部 Field-in-field (FIF) 法を用いた全乳房照射において位置誤差によって生じる低線量域の大きさ

1-a) 目的

本研究の目的は、FIF 法を用いた全乳房照射において位置誤差により生じる低線量域の大きさを評価することである。

1-b) 方法

聖路加国際病院にて 2010 年 4 月に FIF 法を用いて全乳房照射を行った 20 人（左右 10 人ずつ）を対象とした。治療計画 CT 装置は LightSpeed RT 16 (GE ヘルスケア、フェアフィールド、米国)を用い、息止めなしで 5 mm 厚で撮像した。全例で 4 MV X 線が用いられた。全例で処方線量の 107-110%を超える高線量域を遮蔽した縮小照射野 2 つを含む合計 4 つの照射野が用いられた。放射線治療装置は 1 cm 厚のマルチリーフコリメータを有する CLINAC21EX (バリアン、パロアルト、米国) であり、治療計画装置は Pinnacle ver 8.0 m (フィリップス、アムステルダム、オランダ)を用いた。

聖路加国際病院では FIF 法を用いた全乳房照射を計画する際に、治療計画装置の計算精度を担保する目的で、以下の規定を定めている。これらの照射条件

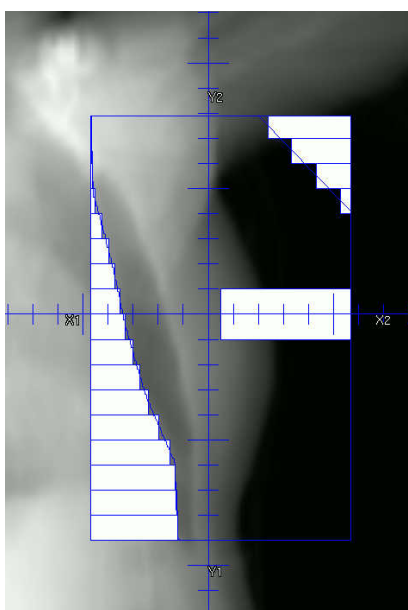
に反する治療計画を行うことは禁じられている。

- 1) 線量評価点から 1 cm 以内はマルチリーフコリメータで遮蔽しない(図 1-1-a)。
- 2) 各照射野のモニターユニット値は 5 以上とする。
- 3) 照射野内に 2 cm より細い部分は作成しない (図 1-1-b)。
- 4) 照射野内のマルチリーフコリメータで遮蔽されている面積は 50%以下とする。(図 1-1-c)

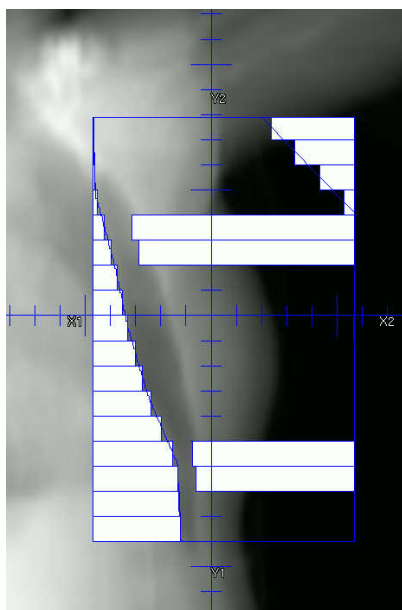
図 1-1. 聖路加国際病院の Field-in-field (FIF)法を用いた全乳房照射で使用しない照射野例

- a) マルチリーフコリメータでの遮蔽が線量評価点（照射野の中心）から 1 cm 以内に達する
- b) 照射野内に 2 cm より細い部分を有する
- c) 照射野内のマルチリーフコリメータで遮蔽されている面積が 50% 以上

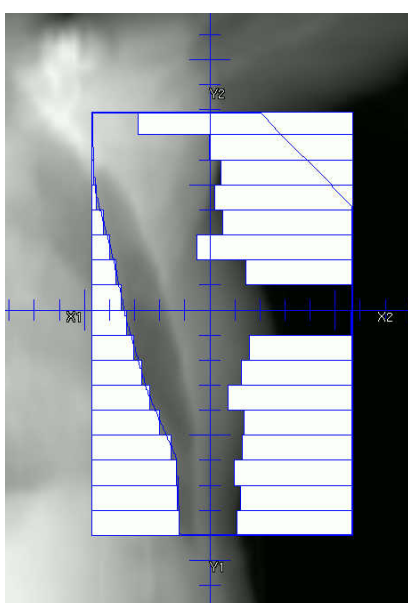
a)



b)



c)



治療計画装置上で照射野を背側に 5 mm および 10 mm 移動し、オリジナルの治療計画 (FIF_0) と同じモニターユニット値 (放射線治療装置からの出力値) を処方して、仮想の治療計画を作成した (FIF_5 と FIF_10) (図 1-2)。

評価用 PTV は PTV から皮膚直下 5 mm と肺野から 5 mm 以内の部分削除したものと定義した (図 1-3)。

図 1-2. Field-in-field (FIF)法での高線量域を照射した縮小照射野と背側にずらした仮想照射野の例

a) 高線量域を遮蔽した縮小照射野の例

b) 照射野を背側に 1 cm ずらした仮想照射野

(処方線量 107%を超える高線量域を青色の雲状領域として表示)

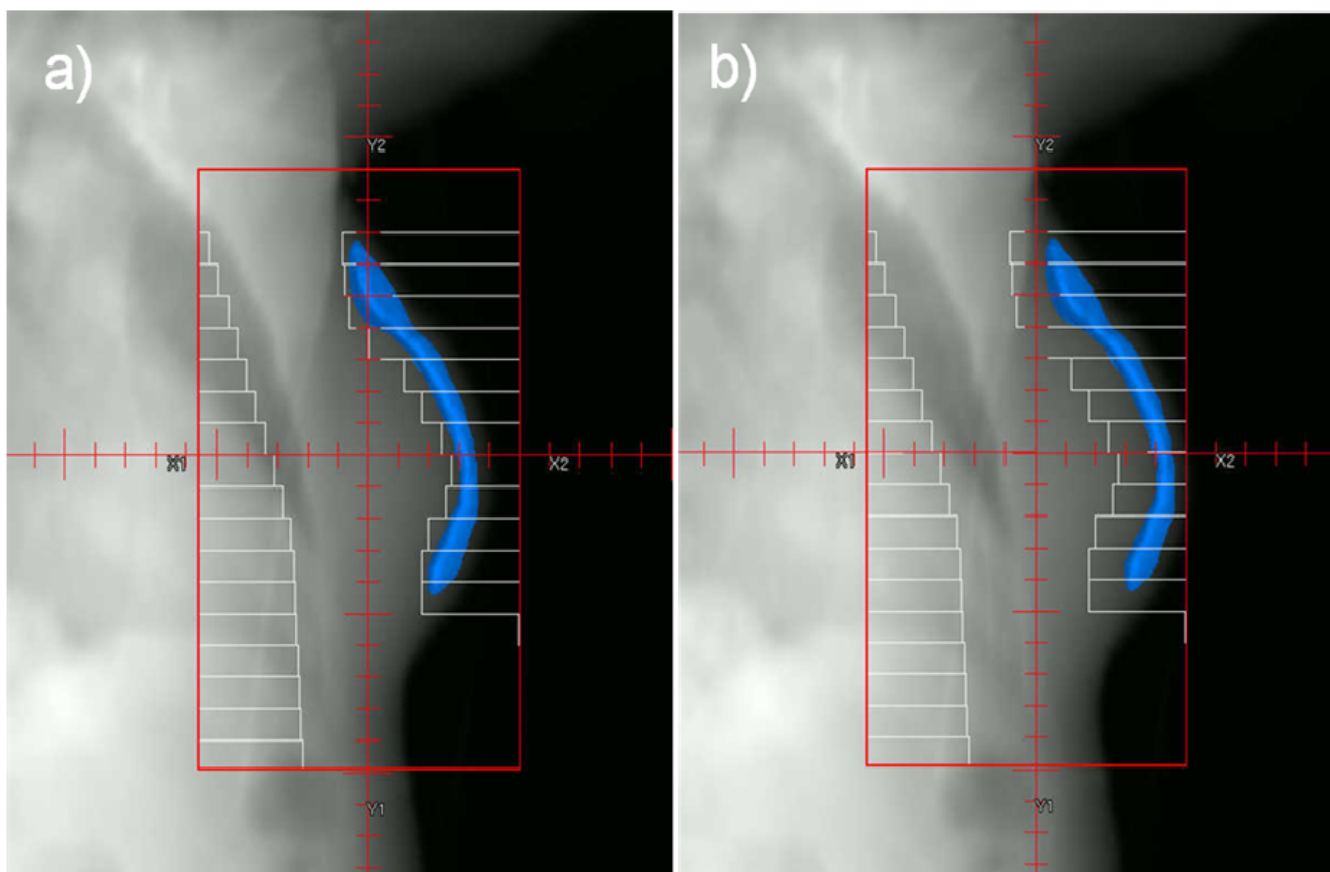


図 1-3. 評価用計画標的体積の例

評価用計画標的体積（赤線で囲まれた領域）：計画標的体積（青線で囲まれた領域）から皮膚直下 5 mm と肺野から 5 mm 以内の部分削除して作成
黄色の線で囲まれた領域は臨床的標的体積（右乳腺）を示す。



低線量域を評価するための指標として、評価用 PTV のうち D98 と V95 に加え、処方線量の 90%以上が照射される割合 (V90) を用い、FIF_5 と FIF_10 のそれぞれについて FIF_0 からの変化量を測定した。一般に 3 次元治療計画では PTV のうち処方線量の 95%未満の線量が照射される部位は低線量域とみなされるが、全乳房照射においては 45~50.4 Gy の線量が適切とされており、50 Gy の照射で 90% (45 Gy)が照射されれば臨床的に許容できる可能性もあるため、V90 も評価指標に加えた。

比較のため、同じ 20 人の患者で 15 度の楔形フィルターを用いた治療計画を作成し、同様の計算を行った (W_0、W_5、W_10)。計算アルゴリズムは CC Convolution 法を用い、計算マトリックスのグリッドサイズは 2 mm とした。

統計ソフトとして GraphPad Prism version 5 (GraphPad Software、サンディエゴ、米国)を用いた。対応のある t 検定を行い、両側検定で p 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意な差とみなした。

1-c) 結果

2 Gy あたりの平均総モニターユニット値は 236 (範囲 : 227-250) であった。

総モニターユニット値に対する縮小照射野のモニターユニット値の割合の平均値は 5.5% (範囲 : 4.3-7.5) であった。FIF 法における V90、V95、D98 の平均値 (範囲) はそれぞれ、99.2% (94.9-100)、92.4% (72.2-99.5)、46.4 Gy (44.1-48.3) であった (表 1-1)。また、楔形フィルターを用いた治療計画での V90、V95、D98 の平均値 (範囲) はそれぞれ、99.8% (97.9-100)、96.5% (82.8-100)、47.4 Gy (45.0-49.0) であった (表 1-2)。

表 1-1. Field-in-field(FIF)法における V90、V95、D98 (*縮小照射野のモニターユニット値)

患者	モニターユニット値 (*)	V95 (%)			V90 (%)			D98 (Gy)		
		FIF_0	FIF_5	FIF_10	FIF_0	FIF_5	FIF_10	FIF_0	FIF_5	FIF_10
R-1	237(14)	92.2	90.3	90.6	99.3	99.3	99.9	45.8	45.8	46.0
R-2	231(11)	93.4	96.2	95.5	100.0	100.0	100.0	46.9	47.2	47.1
R-3	234(12)	99.5	99.6	99.6	100.0	100.0	100.0	48.3	48.4	48.4
R-4	238(12)	99.3	99.3	99.3	100.0	100.0	100.0	48.2	48.2	48.2
R-5	233(16)	96.4	96.2	93.4	100.0	100.0	100.0	47.3	47.3	47.0
R-6	227(14)	83.2	82.3	77.5	95.4	95.3	92.5	44.1	44.0	43.8
R-7	237(15)	98.3	98.2	97.8	100.0	100.0	100.0	47.6	47.6	47.5
R-8	228(12)	91.8	91.6	89.2	99.0	99.0	99.0	45.6	45.6	45.5
R-9	240(13)	88.6	88.4	86.1	98.3	98.3	98.2	45.2	45.2	45.2
R-10	237(12)	95.4	95.4	94.3	99.9	99.9	99.9	46.6	46.6	46.4
L-1	232(12)	92.1	92.2	88.0	99.9	99.9	99.9	46.0	46.2	46.0
L-2	239(12)	72.2	71.3	66.7	94.9	94.8	94.4	44.1	44.1	44.0
L-3	250(15)	87.9	87.9	87.7	100.0	100.0	100.0	46.2	46.2	46.2
L-4	232(10)	99.5	99.5	99.5	100.0	100.0	100.0	48.3	48.3	48.3
L-5	240(18)	87.0	86.1	82.7	98.3	98.3	97.8	45.2	45.2	45.0
L-6	235(14)	89.4	87.3	85.9	99.4	99.3	96.3	45.7	45.6	44.8
L-7	238(12)	94.9	94.9	94.9	99.9	99.9	99.9	46.8	46.9	47.0
L-8	238(12)	97.3	97.3	97.3	99.9	99.9	99.9	47.4	47.4	47.3
L-9	243(15)	92.0	91.8	90.9	99.0	99.0	99.0	45.6	45.6	45.6
L-10	232(10)	97.4	97.5	97.4	100.0	100.0	100.0	47.4	47.5	47.4
平均	232(13)	92.4	92.2	90.7	99.2	99.1	98.8	46.4	46.4	46.3

V95(90)：計画標的体積のうち処方線量の95(90)%以上が照射されている体積の割合、D98：計画標的体積98%に照射される線量、FIF_0：FIFを用いたオリジナルの治療計画、FIF_5(10)：FIFを用いたオリジナルの治療計画から背側に5(10) mm移動して作成した仮想治療計画

表 1-2. 楔形フィルターを用いた治療計画における V90、V95、D98

患者	モニターユニット値	V95 (%)			V90 (%)			D98 (Gy)		
		W_0	W_5	W_10	W_0	W_5	W_10	W_0	W_5	W_10
R-1	322	96.1	96.4	96.1	99.9	100.0	100.0	46.6	46.8	46.8
R-2	316	97.4	96.7	95.2	100.0	100.0	100.0	47.4	47.3	47.1
R-3	318	100.0	99.9	99.8	100.0	100.0	100.0	49.0	48.8	48.4
R-4	323	99.9	99.9	99.9	100.0	100.0	100.0	49.0	48.8	48.6
R-5	317	99.4	98.8	97.5	100.0	100.0	100.0	48.0	47.7	47.5
R-6	310	88.1	85.8	82.6	97.9	97.4	96.7	45.0	44.9	44.6
R-7	322	99.7	99.7	99.6	100.0	100.0	100.0	48.5	48.3	48.1
R-8	293	96.2	95.7	95.0	100.0	100.0	100.0	46.9	46.8	46.6
R-9	326	94.8	94.0	92.5	99.6	99.5	99.4	46.3	46.2	46.0
R-10	323	98.4	98.1	97.6	100.0	100.0	100.0	47.7	47.6	47.4
L-1	316	99.1	98.3	96.8	100.0	100.0	100.0	47.9	47.6	47.3
L-2	325	82.8	82.0	80.1	98.3	97.9	97.3	45.1	45.0	44.8
L-3	340	97.3	97.7	97.6	100.0	100.0	100.0	47.4	47.5	47.5
L-4	317	99.9	99.9	99.7	100.0	100.0	100.0	48.9	48.7	48.4
L-5	324	92.7	91.7	90.1	99.8	99.7	99.6	46.4	46.2	46.0
L-6	321	96.3	95.1	92.8	100.0	100.0	100.0	47.2	47.0	46.7
L-7	324	99.1	98.7	98.1	100.0	100.0	100.0	47.9	47.7	47.6
L-8	322	99.2	99.0	98.5	100.0	100.0	100.0	48.1	47.9	47.7
L-9	328	95.4	94.5	93.2	100.0	100.0	100.0	46.7	46.5	46.3
L-10	314	97.4	97.2	96.6	100.0	100.0	100.0	47.4	47.4	47.4
平均	320	96.5	96.0	95.0	99.8	99.7	99.7	47.4	47.2	47.0

V95(90): 計画標的体積のうち処方線量の 95(90)%以上が照射されている体積の割合、D98: 計画標的体積 98%に照射される線量、W_0: 楔形フィルターを用

いたオリジナルの治療計画、W_5(10)：楔形フィルターを用いたオリジナルの治療計画から背側に5(10) mm 移動して作成した仮想治療計画

オリジナルの治療計画からの変化量は、D98 に関しては楔形フィルターを用いた治療計画よりも FIF 法において有意に小さかった。V90 と V95 に関しては有意差を認めなかった（表 1-3）。

表 1-3. オリジナル治療計画からの V90、V95、D98 の変化量 (平均と範囲)

	V95	V90	D98	
FIF_5	-0.2% (-2.1 to +2.8)	-0.02% (-0.1 to 0)	0 Gy (-0.1 to +0.3)	
W_5	-0.5% (-2.3 to +0.4)	-0.05% (-0.5 to +0.1)	-0.2 Gy (-0.3 to 0.2)	
<i>P</i>	0.28	0.3	<0.01	
FIF_10	-1.7% (-5.7 to +2.1)	-0.3% (-3.1 to +0.6)	-0.1 Gy (-0.9 to +0.2)	
W_10	-1.5% (-5.5 to +0.3)	-0.1% (-1.2 to +0.1)	-0.4 Gy (-0.6 to 0.2)	
<i>P</i>	0.76	0.38	<0.01	

V95(90): 計画標的体積のうち処方線量の 95(90)%以上が照射されている体積の割合、D98: 計画標的体積 98%に照射される線量、FIF_5(10): Field-in-field 法においてオリジナルの治療計画から背側に 5(10) mm 移動して作成した仮想治療計画、W_5(10): 楔形フィルターを用いた治療計画においてオリジナルの治療計画から背側に 5(10) mm 移動して作成した仮想治療計画

1-d) 考察

我々の知る限り、本研究は FIF 法において位置誤差が線量分布に与える影響を扱った最初の報告である。FIF 法と同様に線量分布を均一にするために使用される照射技法として強度変調放射線治療があるが、幾つかのグループが強度変調放射線治療では位置誤差が線量分布に大きく影響することが報告している [58-61]。FIF 法を扱った本研究では位置誤差によって生じる低線量域は楔形フィルターを用いた治療計画と同程度であった。この要因として総モニターユニット値に対する縮小照射野のモニターユニット値の比率が 10-15%程度とかなり低いことが考えられる。ほとんどの患者で縮小照射野には多くのモニターユニット値を必要としないが、縮小照射野のモニターユニット値の比率が大きいときには注意が必要かもしれない。

低線量域が生じる場合に懸念されるのは局所制御割合の低下である。全乳房照射において、どの程度の低線量域までが許容されるかは不明であるが、全乳房照射の線量として 45-50.4 Gy が推奨されており [18]、少なくとも 50 Gy の処方線量に対し 90%以上が照射されれば許容可能と言えるかもしれない。また、近年では乳房全体を臨床的標的体積とする必要性を疑問視する声もあり、再発リスクの低い一部の症例に対しては臨床的標的体積を腫瘍床近傍のみに縮小し短期間に放射線治療を終わらせる加速乳房部分照射も開発されつつある [69]。厳密に FIF 法の有効性と安全性を評価するためには、局所制御割合などの臨床

成績や有害事象を評価項目とすることが望ましいが、本研究の結果はこのよう
な臨床試験の必要性を感じさせるものではなかった。

幾つかのグループが、FIF 法により楔形フィルターを用いた治療計画と比較
して乳房内の線量均一性を向上させることを報告している[50, 70-73]。高線量域
を生じさせることなく放射線治療を施行することにより、放射線皮膚炎などの
有害事象の軽減が見込まれる。

その他の FIF 法を使用する利点として、FIF 法ではモニターユニット値が低
いため対側乳房の被曝を低減できる点があるかもしれない。Lee ら[70]によると
50.4 Gy の全乳房照射において、対側乳房のうち 2 Gy 以上が照射された割合は、
楔形フィルターを用いた照射での 2.0%に対し、FIF 法では 0.3%であった ($p <$
0.01)。FIF 法を用いることにより放射線誘発性の対側乳癌の発生を低減できる
可能性がある。

さらに、FIF 法では強度変調放射線治療を実施する際に必要となるような高
級な放射線治療装置や周辺機器は不要であり、通常の治療装置と周辺機器で問
題なく実施可能である。また、FIF 法は短時間で治療計画を行うことが可能で
あり、スタッフおよび施設に優しい照射技法と言える (表 1-4)。

表 1-4： 全乳房照射における照射技法の比較

	楔形フィルター	FIF	強度変調放射線治療
線量均一性	悪	良	良
総モニターユニット値	大	小	中
位置誤差の影響	小	小	大
治療計画時間	短	短	やや長
放射線治療装置 および周辺装置	通常	通常	高精度
患者ごとの検証	不要	不要	要

FIF: Field-in-field

FIF法の欠点として、FIF法では治療計画装置の線量計算の不確実性を増加させる可能性があることがある。小さすぎる、あるいは極端に不整形の縮小照射野を用いた場合、治療計画装置はモニターユニット値と線量分布を正確に計算できない。このような場合は個別の治療計画に対して強度変調放射線治療と同様の検証作業が必要となる。聖路加国際病院では個別の治療計画に対して検証作業が必要とならないように「方法」で述べたような施設内規定を定め、治療計画装置の計算精度を担保している。FIF法の計算精度を担保するために必要な条件は、各施設の放射線治療装置と治療計画装置の特性により異なり、個別患者ごとの検証作業を省略してFIF法を用いるのであれば、施設ごとに治療計画装置の計算精度を担保するための照射条件を規定することが必要である。

本研究では照射野が背側方向へずれた場合のみを検討した。腹側方向にずれた場合には、縮小照射野による高線量域の遮蔽が十分ではなくなるため、ある程度の高線量域が生じることが予測される。高線量域により懸念されるのは放射線皮膚炎の発生であるが、16-25回程度に分割して行われる放射線治療のうち、数回が腹側にずれたとしても臨床的影響は軽微と考えられる。一方で低線量域が生じる場合には、16-25回のうち少ない回数にのみ低線量域の発生した場合でも局所制御割合に影響する可能性は否定できず、軽視できない。

近年の放射線治療においては、位置誤差を低減するための技術が急速に発達

している。位置合わせの誤差を低減するための技術として、体内留置マーカーなどを用いて治療寝台上で画像情報を取得し位置誤差を修正する画像誘導下放射線治療（image-guided radiation therapy: IGRT）がある[74]。また、呼吸による内的誤差を軽減するための技術として、呼吸同期下や呼吸停止下で放射線治療が行われることもある[75]。強度変調放射線治療のように位置誤差の影響を大きく受ける照射法であっても、これらの位置誤差低減のための放射線治療技術を併用することで安全に施行可能となる可能性もある。一方で FIF 法は位置誤差の影響が少なく、簡便な治療法として有用である。

本研究の弱点として、患者数が少ないため統計学的パワーが足りず、FIF 法と楔形フィルターを用いた治療計画との V90 や V95 の変化量の差を検出できていない可能性がある点があげられる。しかし、本研究の結果は、FIF 法において位置誤差により生じる低線量域は、汎用されている楔形フィルターを用いた治療計画と同程度であるという、これまで知られていなかった知見を示唆しており、臨床的に有益な情報である。

第 2 部 乳癌術後放射線治療の際の治療計画 CT において偶発所見が得られる

頻度とその重要性

2-a) 目的

本研究の目的は、乳癌術後放射線治療における治療計画 CT において偶発所見が得られる頻度とその重要性を明らかにすることである。

2-b) 方法

2009 年から 2010 年において聖路加国際病院にて乳癌に対する術後照射を行った患者を対象に、治療計画 CT の読影レポートを 1 人の放射線腫瘍医 (NN) がレトロスペクティブに閲覧し、読影レポートにて精査や経過観察を指示された所見の頻度、部位、性状、治療の必要性に関して調査した。この研究は施設の倫理委員会の承認を得て行われた (承認番号 10-142)。

CT 装置は LightSpeed RT 16 (GE ヘルスケア、フェアチャイルド、米国) であり、120 kVp、自動 mA (ノイズインデックス: 15) の条件で、5 mm 厚で撮像した。患者の患側上肢を挙上し、背臥位で撮像した。固定具として MammoRX (ダイアコア、ウエストバレイ、米国) を使用した。撮像時に息止めは行わなかった。また、造影剤は用いなかった。乳房周囲の患者皮膚には金属マーカーを置いた。

撮像範囲内には両肺全体、心臓全体、肝の一部、両腎の一部が含まれた。高診断能を得るための肺野条件の再構成画像処理は行わなかった。

良性悪性を問わず、過去に指摘されておらず、精査や経過観察が必要と考えられた所見を潜在的な重要偶発所見 (potentially important incidental finding: PIIF) と定義した。PIIF が指摘された全患者に対し同じ放射線腫瘍医 (NN) が診療録を参照し、各 PIIF の臨床的重要性を決定した。PIIF のうち治療方針の変更に至ったものを臨床的重要偶発所見 (clinically important incidental finding : CIIF) と定義した。

PIIF の予測因子を探索するため t 検定と χ^2 乗検定による単変量解析およびロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。共変数として、年齢 (連続)、病理学的病期 (0, I, II, III)、術式 (乳房部分切除、乳房全摘)、化学療法 (なし、術前、術後)、胸部 CT 施行歴 (6 か月以内、6-12 か月前、1 年以上前/なし) を用いた。

統計ソフトとして SPSS version 20 (IBM、アーモンク、米国)を用いた。両側検定で p 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意な差とみなした。

2-c) 結果

7人の放射線腫瘍医と3人の画像診断医が治療計画用CTの読影レポート作成を行っていた。放射線腫瘍医は7人全員が以前に画像診断の研修を受けた経験があった。また、画像診断医は3人全員が専門医であった。

患者背景を表2-1に記す。手術から放射線治療開始までの期間中央値は59日（範囲28-295日）であった。

表 2-1. 患者背景

因子	患者数 (%)
性別	
女性	881 (100%)
年齢	
中央値 (範囲)	49 歳 (22-86)
病理学的病期 (UICC 第 7 版)	
0	204 (23%)
I	344 (39%)
II	263 (30%)
III	70 (8%)
術式	
乳房部分切除	817 (93%)
乳房全摘	64 (7%)
化学療法	
なし	487 (55%)
術前	244 (28%)
術後	150 (17%)
胸部 CT 施行歴	
3 か月以内	88 (10%)
3-6 か月前	96 (11%)
6-12 か月前	196 (22%)
1 年以上前	22 (2%)
なし	479 (54%)

UICC: Union Internationale Contre le Cancer

881 人のうち 57 人 (6%、95%信頼区間 4.9-8.3%)で PIIF を認めた (表 2-2)。

PIIF の内訳は、肺に結節影あるいは浸潤影を認めたものが 42 名、肝の占拠性病変が 4 名、甲状腺の占拠性病変が 3 名、骨腫瘍が疑われたものが 2 名、胸水貯留、心嚢水貯留、腎の占拠性病変、乳房腫瘍、後腹膜腫瘍、縦隔リンパ節腫大が各 1 名であった。

PIIF が指摘された 57 人に対し、レトロスペクティブに診療録を参照し、中央値 23 か月 (範囲 : 9-32) の追跡を行った。6 人の患者 (全患者の 0.7%、95%信頼区間 0.3-1.5%、PIIF の 11%) において、最終追跡時点までに治療方針の変更に至る CIIF を認めた (表 2-3)。CIIF のうち 4 人は悪性所見であり、残り 2 人は非定型抗酸菌症に対し抗菌治療が行われた。6 人の CIIF のうち 3 人 (50%) では放射線腫瘍医の読影段階では所見に気付かれず、画像診断医のダブルチェック時点で判明した。

表 2-2. PIIF および CIIF の部位別頻度

部位	PIIF 数 (%)	CIIF 数
頰部・甲状腺	3 (5%)	0
肺・縦隔	45 (79%)	3
乳腺	1 (2%)	1
腹部	6 (11%)	1
骨	2 (4%)	1
計	57 (100%)	6

PIIF: potentially important incidental finding、CIIF: clinically important incidental finding

表 2-3. CIIF を指摘された患者の概要

患者	年齢	病理組織学的病期	化学療法	胸部 CT 施行歴	CIIF	放射線腫瘍医の指摘
1	49	ⅢC	術後	7 か月前	肺転移	なし
2	58	ⅡA	術後	なし	骨転移	なし
3	62	ⅡA	術後	なし	後腹膜脂肪肉腫	あり
4	72	ⅠA	なし	なし	対側乳癌	あり
5	66	ⅠA	なし	なし	非定型抗酸菌症	なし
6	61	ⅡA	術前	9 か月前	非定型抗酸菌症	あり

CIIF: clinically important incidental finding

CIIF が指摘された患者に関して詳細を供覧する。

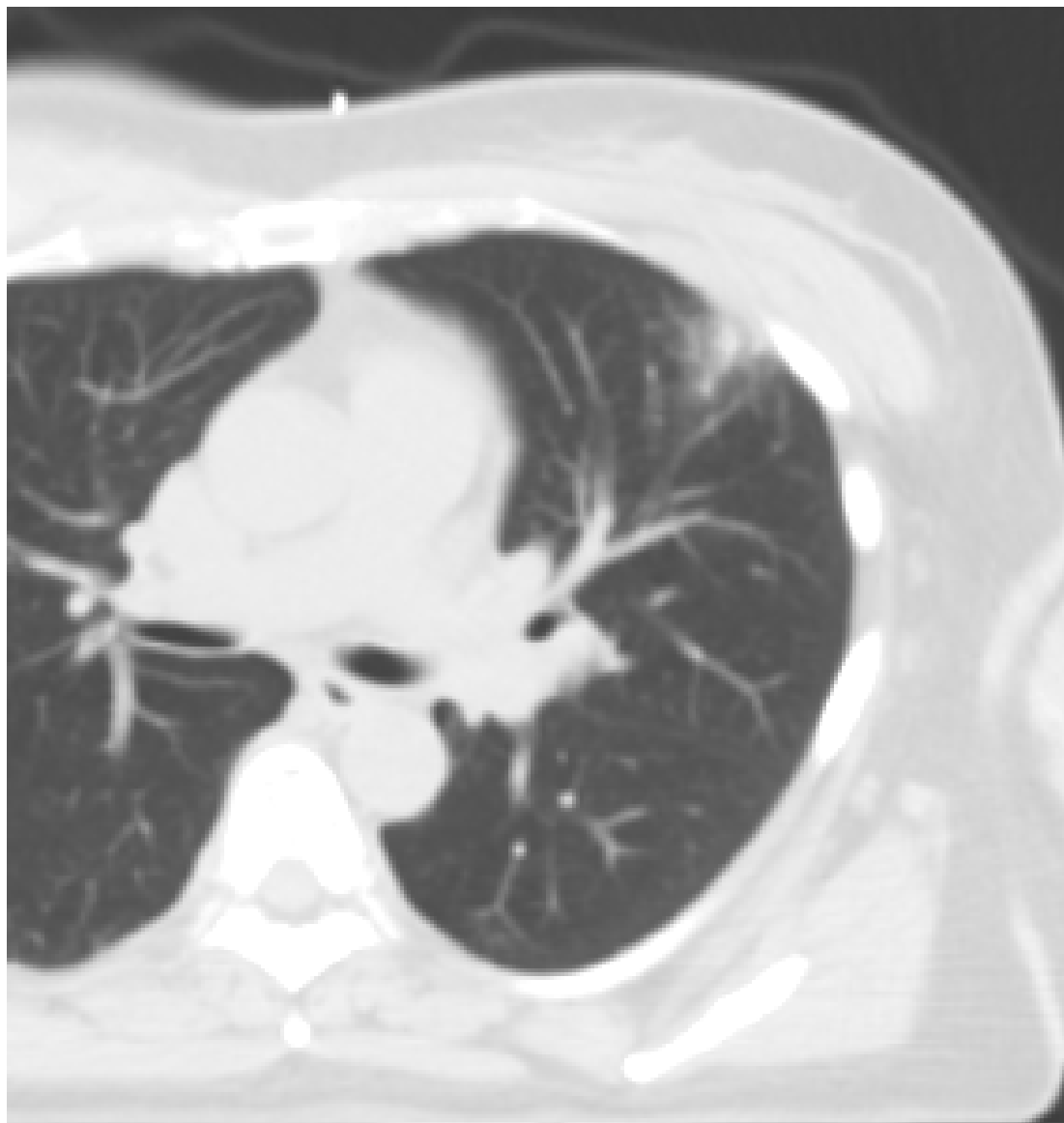
患者 1

49 歳の閉経前デンマーク人女性。特記すべき既往歴なし。

右乳癌 cT3N1M0 にて 20XX 年 3 月に聖路加国際病院乳腺外科にて右乳房切除術、腋窩郭清術およびエキスパンダーによる即時再建術が施行された。病理は浸潤性乳管癌（充実腺管癌）、腫瘍径 9.5 cm、腋窩リンパ節 35/35、核異型度 3、エストロゲン受容体陽性、プロゲステロン受容体陽性、Her 2 受容体陰性、側方断端陽性、pT3N3M0 であった。4 月～8 月に術後補助化学療法（アドリアマイシンとシクロフォスファミドによる AC 療法後、パクリタキセル単剤を投与）を施行後、9 月に右胸壁にインプラントが挿入され、術後放射線治療目的に 10 月 6 日に放射線腫瘍科へ紹介された。

右胸壁および右鎖骨上窩に対し 50 Gy/25 回/5 週間の術後放射線治療が企画され、10 月 13 日に治療計画 CT を施行したところ、最初に読影した放射線腫瘍医は偶発所見を指摘できなかったが、ダブルチェックを行った画像診断医により左肺舌区に淡い浸潤影を指摘された（図 2-1）。同患者は 7 か月前に胸部 CT が撮像されていたが、この CT ではこの浸潤影は指摘できなかった。咳嗽、喀痰、発熱、疼痛、呼吸困難などの臨床症状は全く認めなかった。

図 2-1. 治療計画 CT 画像 (20XX 年 10 月 13 日)
左肺舌区に淡い浸潤影を認める。



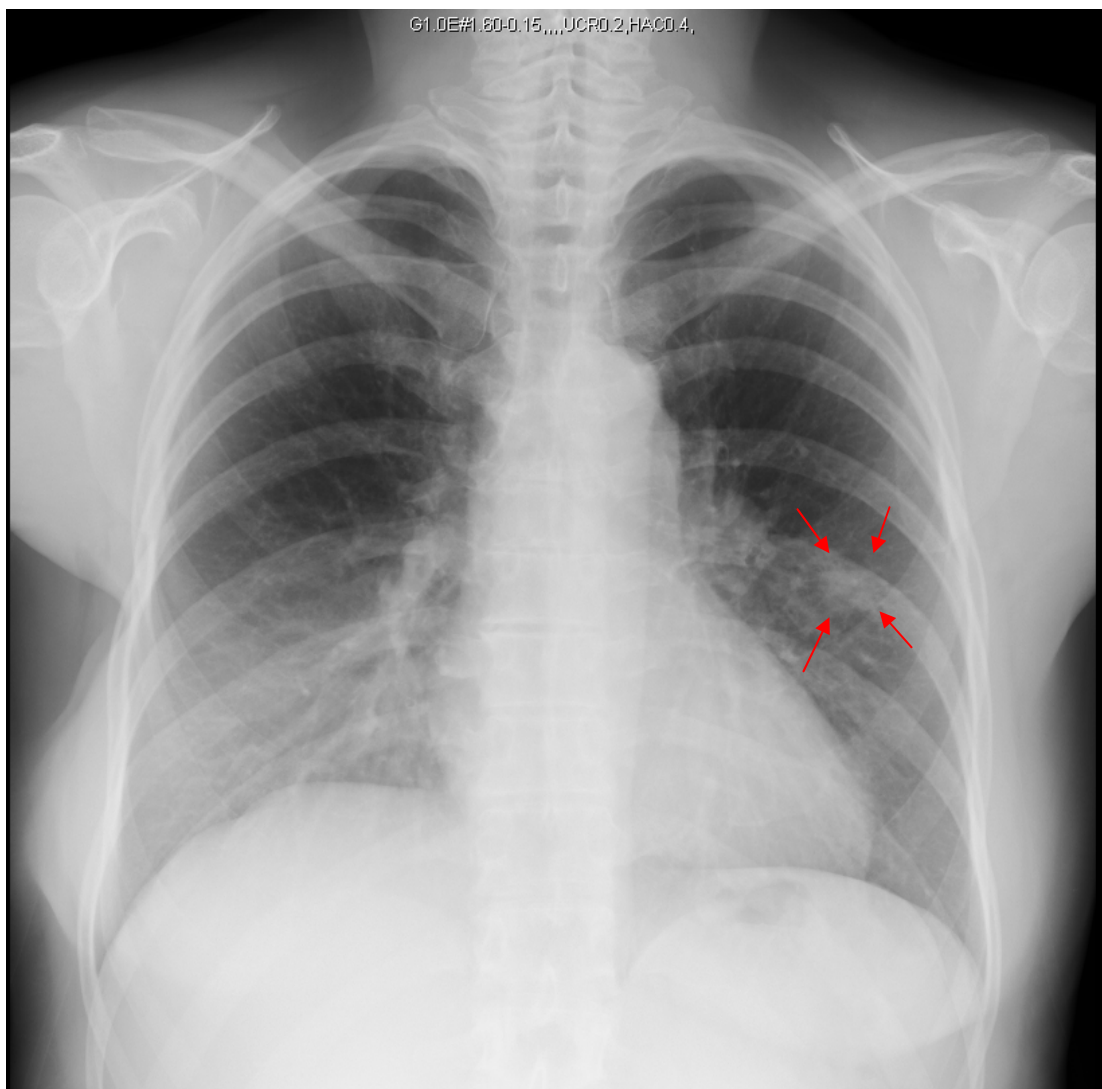
この浸潤影の解釈として、画像診断医から肺転移の可能性も指摘されたが、典型像ではなく、無症状ではあるが何らかの炎症性変化の可能性が高いと考え、予定通り術後放射線治療を施行した。なお、肺転移が存在すれば術後放射線治療は適応外である。

放射線治療期間中の10月26日と12月7日に胸部単純写真を撮影したところ、左肺舌区の浸潤影は増大傾向であった（図 2-2）。12月7日に緊急で撮像したCTにても左肺舌区の浸潤影の著明な拡大を認めた（図 2-3）。なお、12月7日時点でも無症状であった。

術後放射線治療終了後の12月14日に気管支鏡下生検が実施され乳癌の肺転移と診断された。

図 2-2. 胸部単純写真での経過 (a. 20xx 年 10 月 26 日、b. 20XX 年 12 月 7 日)
左中肺野の浸潤影が計時的に拡大している

a.



b.

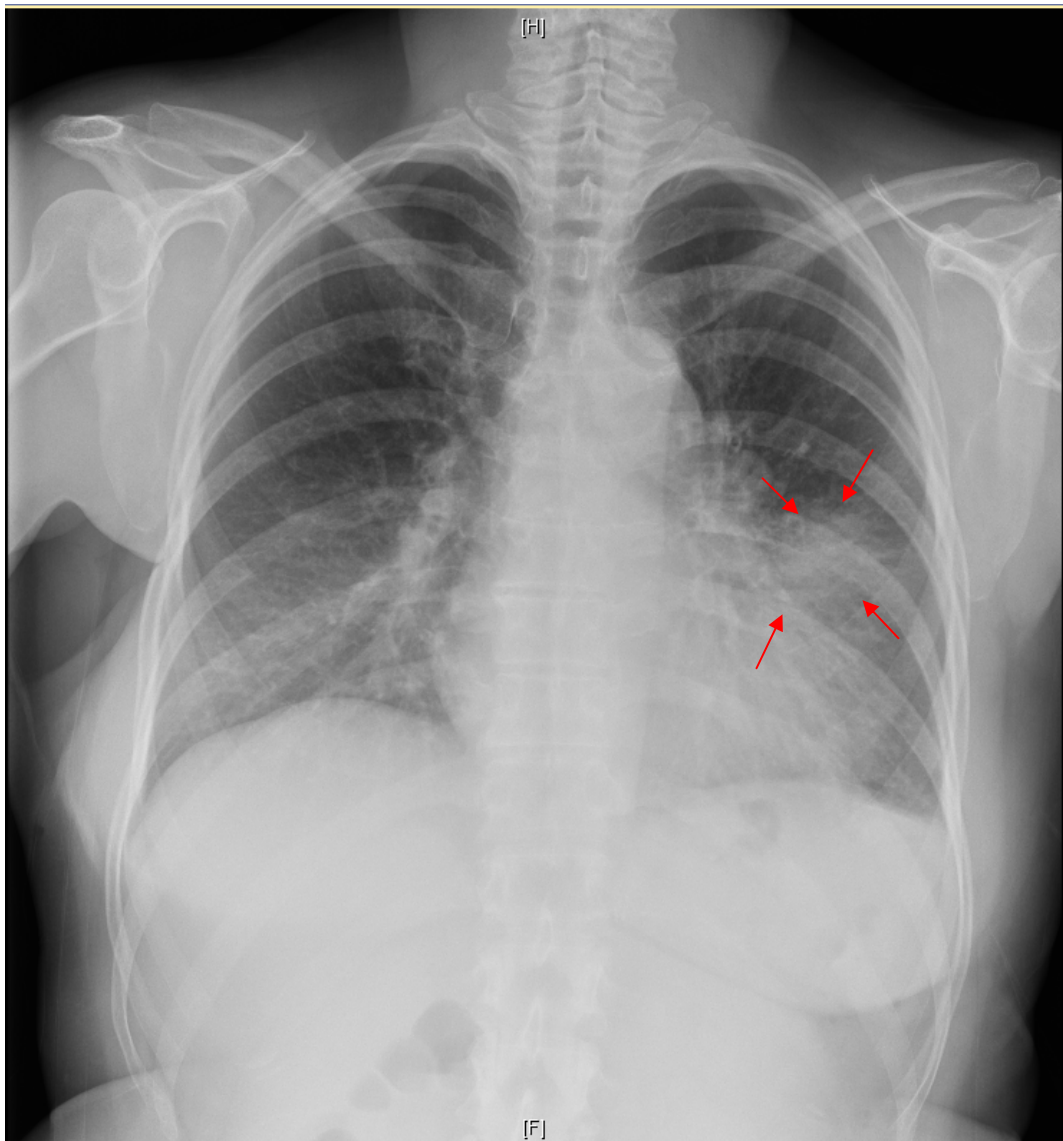
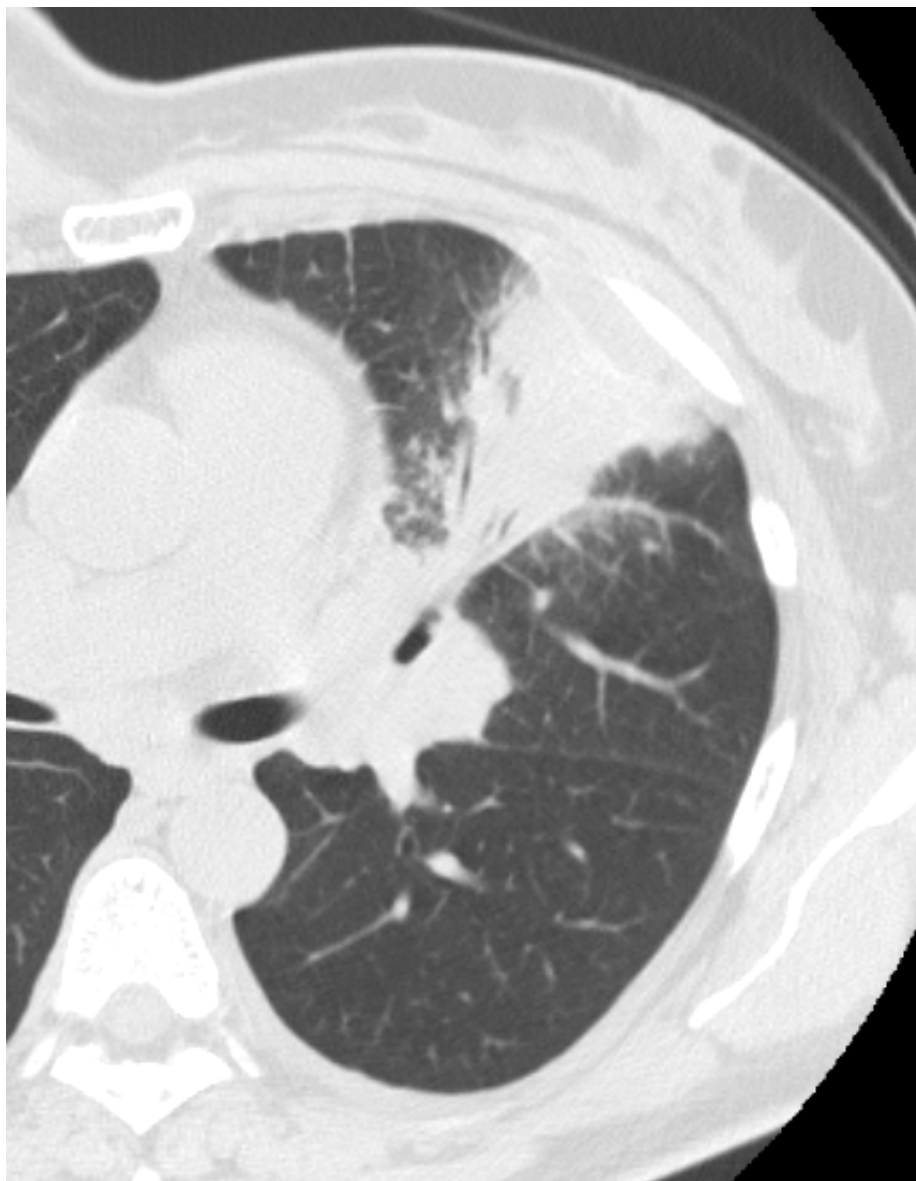


図 2-3. 20XX 年 12 月 7 日の CT 画像
治療計画 CT と比較して左肺舌区の浸潤影は著しく拡大している。



患者 2

58歳の閉経後女性。特記すべき既往歴なし。胸部CT施行歴なし。

左乳癌に対し他院にて20XX年10月に左乳房部分切除＋センチネルリンパ節生検を施行。病理は浸潤性乳管癌（充実腺管癌）、腫瘍径 2.5 cm、腋窩リンパ節 0/1、核異型度 3、エストロゲン受容体陽性、プロゲステロン受容体陽性、Her 2 受容体陰性、乳頭側と側方断端陽性、pT2N0(sn)(i-)M0であった。20XX+1年1月～3月に当院で術後補助化学療法（ドセタキセルとシクロホスファミドによるTC療法）を施行。20XX+1年4月に術後放射線治療目的に放射線腫瘍科に紹介された。

左全乳房照射 48 Gy/24 回およびブースト照射 18 Gy/9 回の放射線治療が企画され、治療計画 CT を施行したところ、最初に読影した放射線腫瘍医は偶発所見を指摘できなかったが、ダブルチェックを行った画像診断医により第7頸椎の椎体左側に骨硬化性の変化が指摘された（図 2-4）。同部に疼痛を認めなかった。

骨シンチグラフィと頸椎MRI検査を行い、第7頸椎の骨転移と診断した（図 2-5、図 2-6）。また、右臼蓋にも骨転移を認めた。

術後放射線治療は中止となり、アロマターゼ阻害薬による内分泌療法とゾレドロン酸による治療が開始された。

図 2-4. 治療計画 CT 画像

第 7 頸椎の椎体左側に骨硬化性の変化を認める。

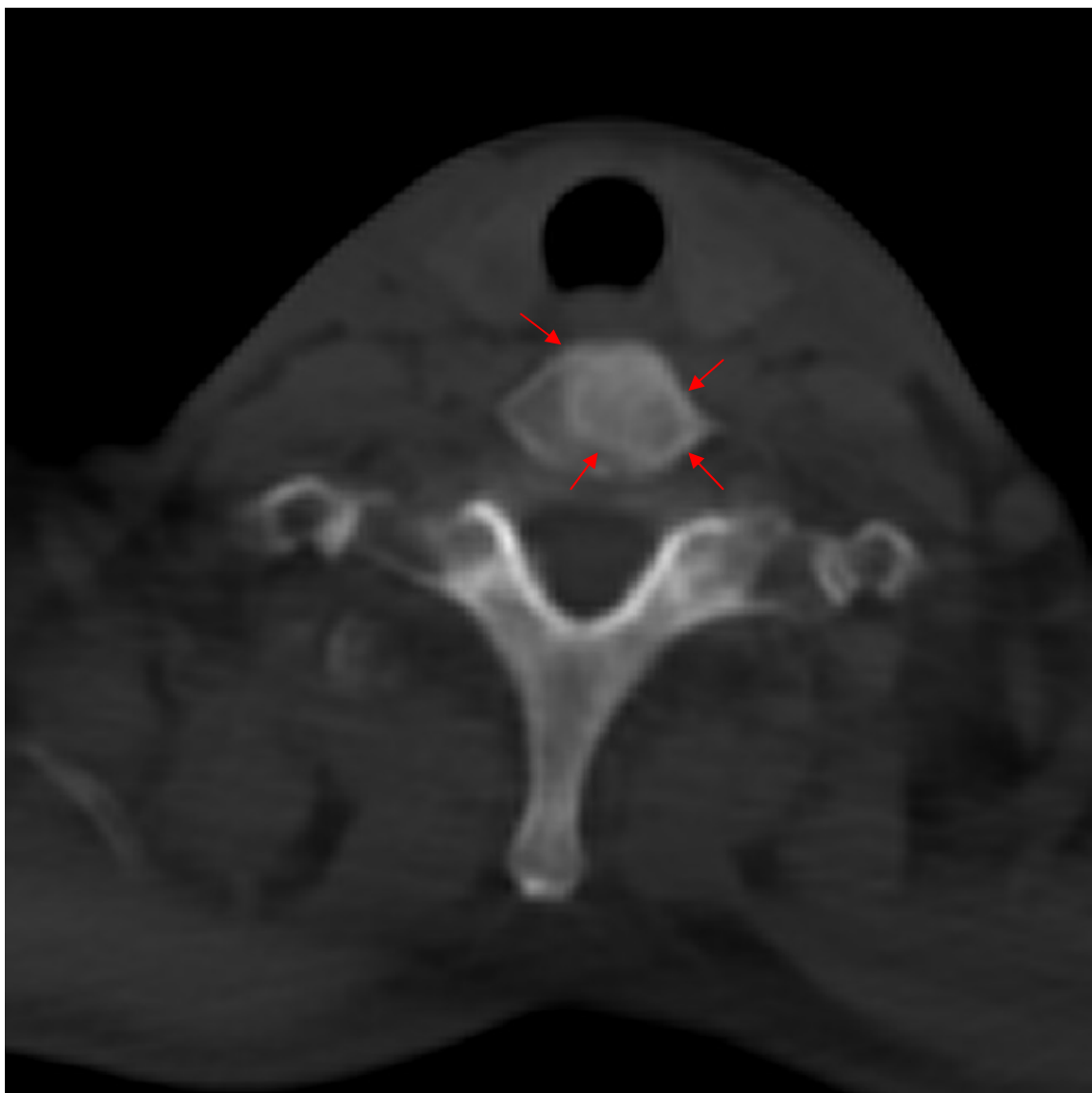


図 2-5. 骨シンチグラフィ
第7頸椎と右臼蓋に高集積を認める。

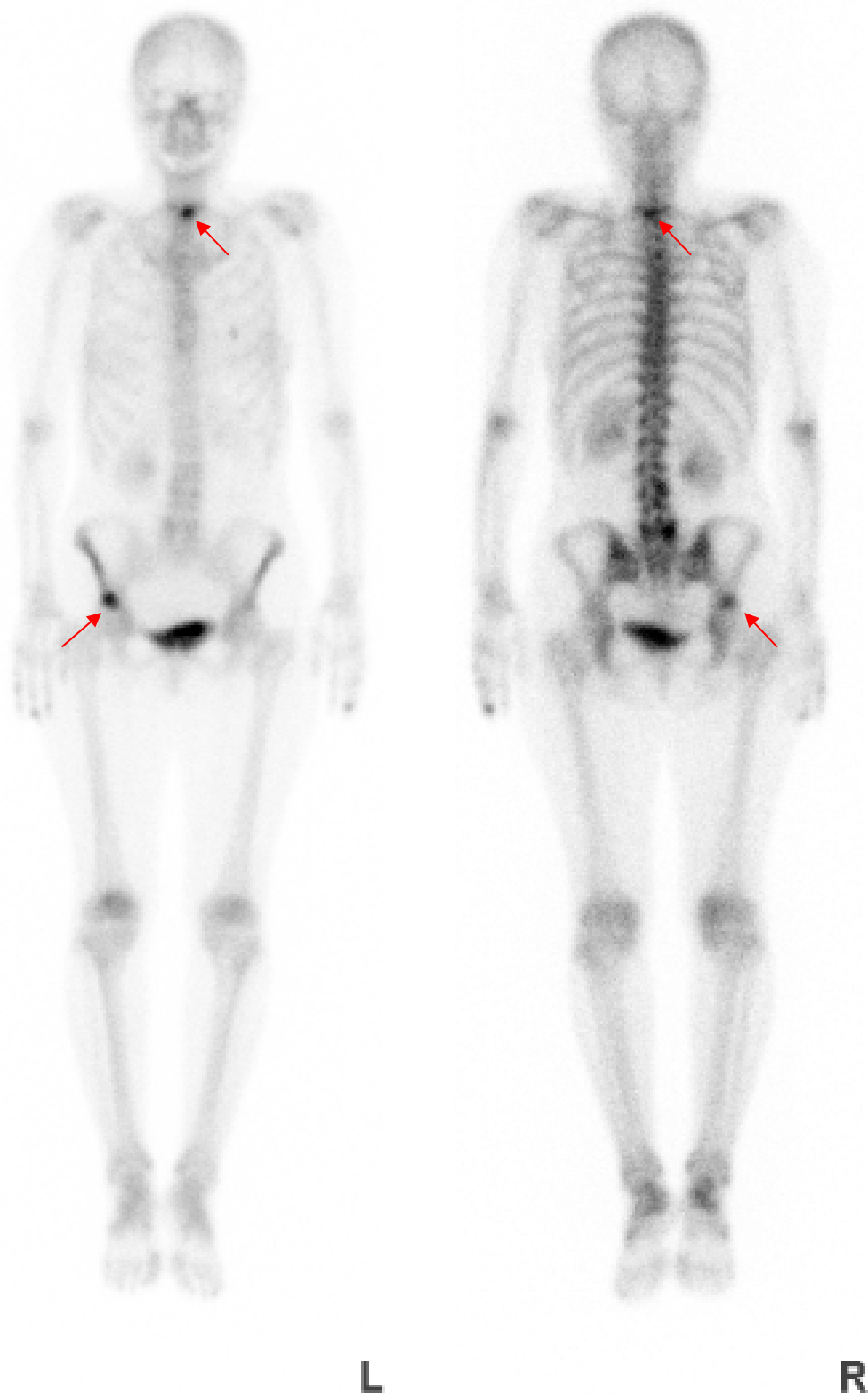
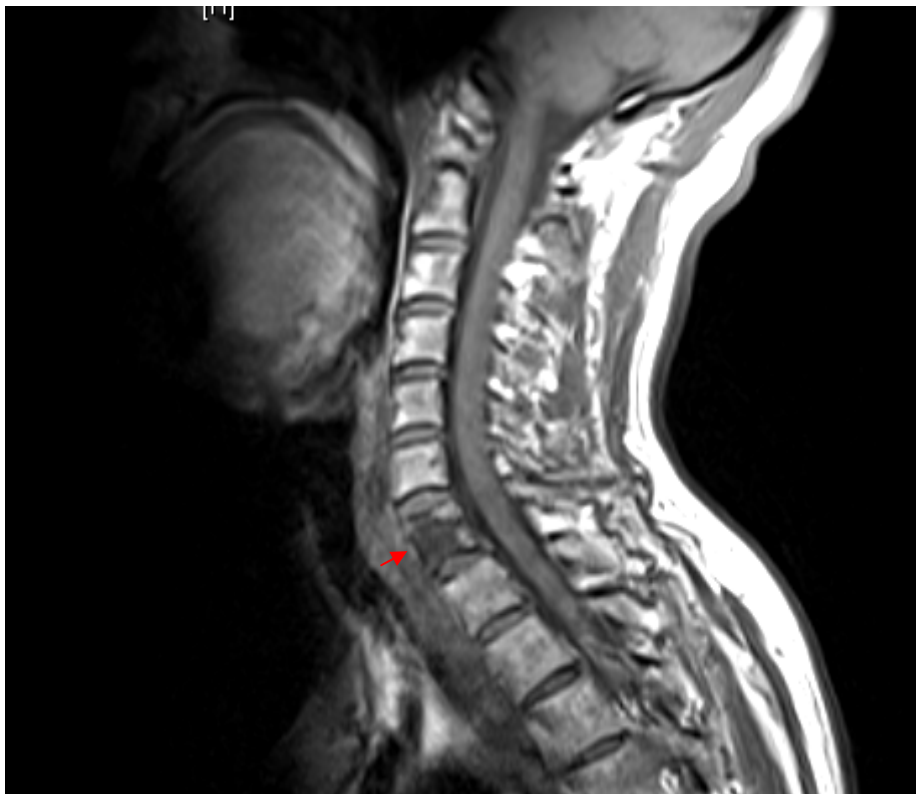


図 2-6. 頸椎 MRI (T1 強調画像)
第 7 頸椎椎体に異常信号を認める。



患者 3

65歳の閉経後女性。特記すべき既往歴なし。胸部 CT 施行歴なし。

右乳癌 cT2N0M0 に対し聖路加国際病院乳腺外科にて 20XX 年 9 月に右乳房部分切除＋センチネルリンパ節生検を施行。病理は浸潤性乳管癌（充実腺管癌）、腫瘍径 2.3 cm、腋窩リンパ節 0/2、核異型度 3、エストロゲン受容体陽性、プロゲステロン受容体陰性、Her 2 受容体陰性、断端陰性、pT2N0(sn)(i-)M0 であった。20XX 年 10 月～12 月に当院で術後補助化学療法（ドセタキセルとシクロホスファミドによる TC 療法）を施行。20XX+1 年 1 月に術後放射線治療目的に放射線腫瘍科に紹介された。

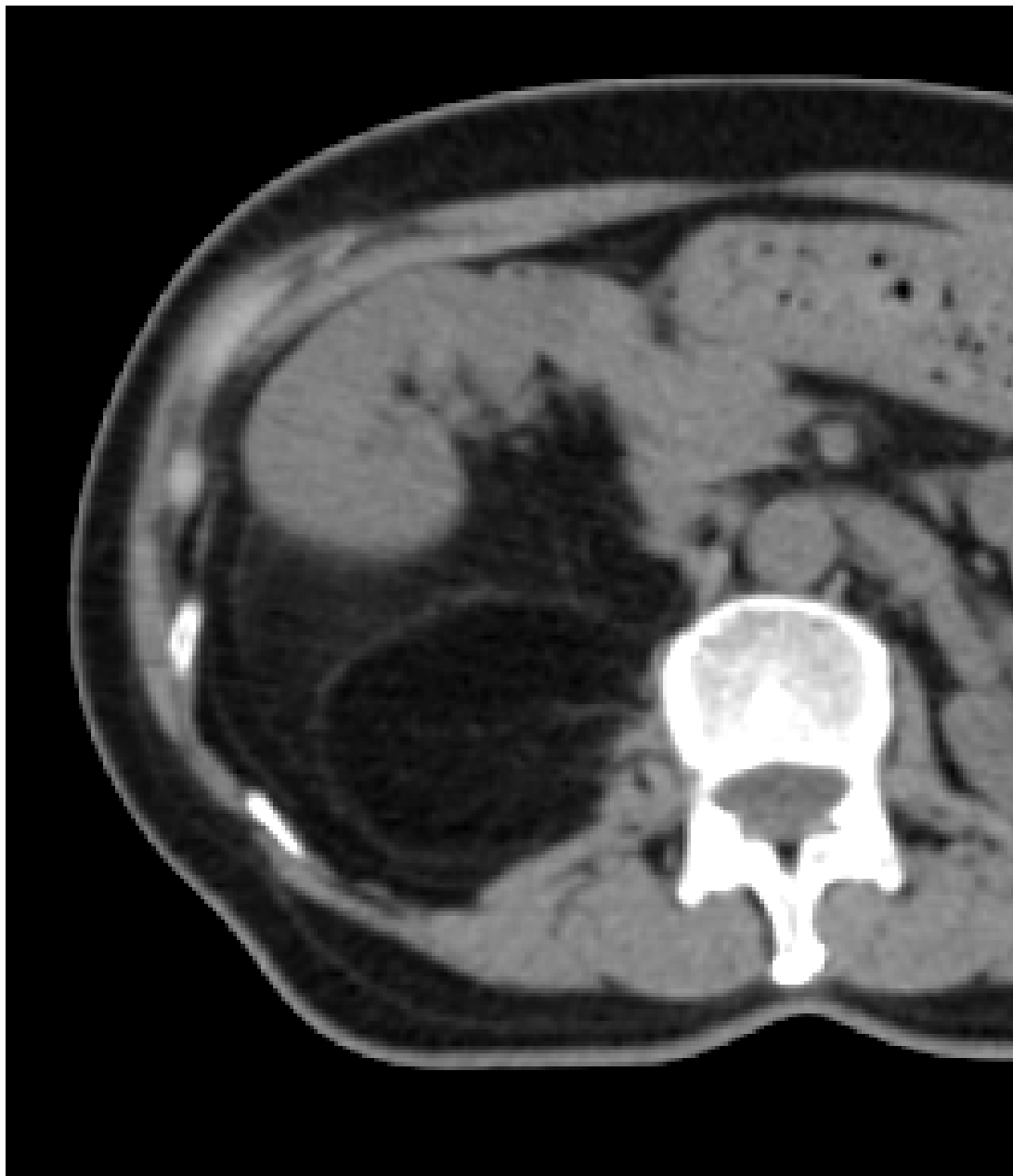
右全乳房照射 42.56Gy/16 回の放射線治療が企画され、治療計画 CT を施行したところ、最初に読影した放射線腫瘍医が後腹膜に腸腰筋に浸潤する 15 cm 大の巨大腫瘍を発見した（図 2-7）。疼痛などの症状は認めなかった。

腹部造影 CT 検査と腹部造影 MRI 検査が施行され、後腹膜原発の脂肪肉腫と診断された。

乳癌の術後放射線治療は中止し、20XX+1 年 3 月に他院で後腹膜の脂肪肉腫に対する手術（大腰筋を一部合併切除、右腎摘出）が行われた。病理組織は高分化脂肪肉腫、断端陰性であった。

図 2-7. 治療計画 CT 画像

後腹膜に腸腰筋に浸潤する 15 cm 大の巨大腫瘍を認める。



患者 4

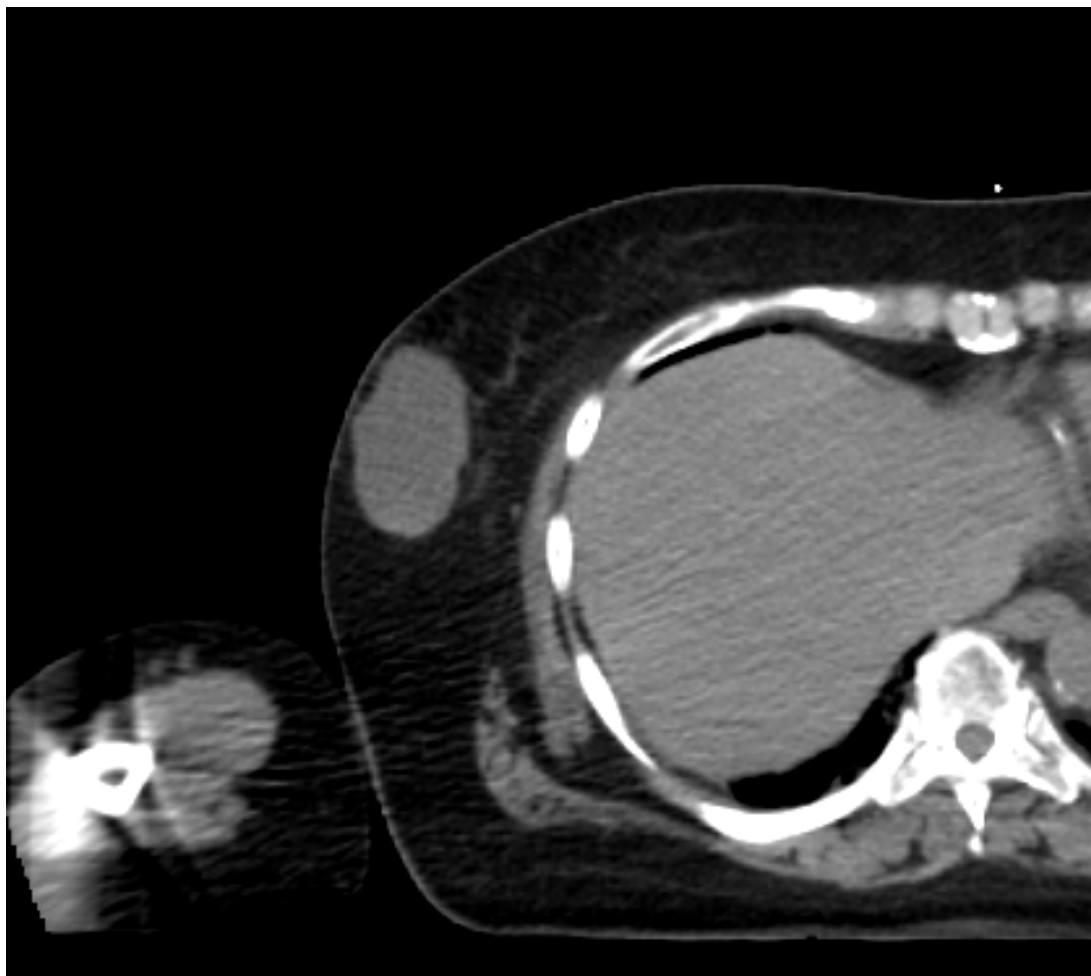
75歳の閉経後女性。特記すべき既往歴なし。胸部CT施行歴なし。

左乳癌 cT1N0M0 に対し他院で 20XX 年 9 月に左乳房部分切除＋センチネルリンパ節生検を施行。病理は浸潤性乳管癌、腋窩リンパ節 0/2、エストロゲン受容体陽性、プロゲステロン受容体陰性、Her 2 受容体陰性、深部で断端陽性、pT1N0(sn)(i-)M0 であった。20XX 年 10 月に術後放射線治療目的に放射線腫瘍科に紹介された。

左全乳房照射 48 Gy/24 回およびブースト照射 18 Gy/9 回の放射線治療が企画され、治療計画 CT を施行したところ、最初に読影した放射線腫瘍医が対側乳房の 5.5 cm の腫瘤を指摘した (図 2-8)。

予定通り左乳房の術後放射線治療を施行しつつ、超音波、MRI、マンモグラフィなどの右乳房腫瘤の精査を行い、20XX 年 12 月に生検で右乳癌と診断された。

図 2-8. 治療計画 CT 画像
右乳房に 5.5 cm 大の腫瘍を認める。



患者 5

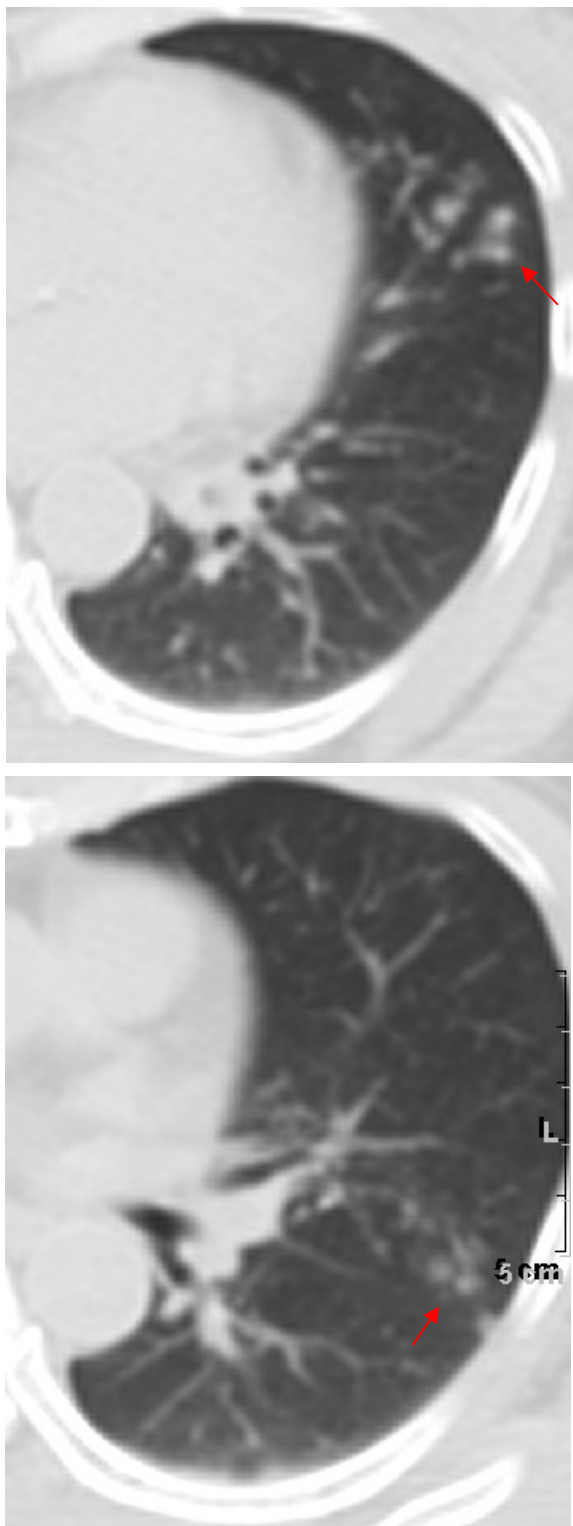
66歳の閉経後女性。特記すべき既往歴なし。胸部CT施行歴なし。

右乳癌 cT1N0M0 に対し聖路加国際病院で20XX年9月上旬に右乳房部分切除+センチネルリンパ節生検を施行。病理は浸潤性乳管癌（充実腺管癌）、腫瘍径 1.6 cm、腋窩リンパ節 0/2、核異型度 2、エストロゲン受容体陽性、プロゲステロン受容体陽性、Her 2 受容体陰性、深部で断端近接、pT1cN0(sn)(i-)M0であった。20XX年9月下旬に術後放射線治療目的に放射線腫瘍科に紹介された。

右全乳房照射 50 Gy/25 回が企画され、治療計画 CT を施行したところ、最初に読影した放射線腫瘍医は異常を指摘できなかったが、ダブルチェックした画像診断医より左肺上葉および舌区に粒状影が指摘された（図 2-9）。臨床症状は認めなかった。

予定通り術後放射線治療を行いつつ、喀痰培養検査が行われた。非定型抗酸菌症と診断され、抗菌治療が行われた。

図 2-9. 治療計画 CT 画像
左肺上葉および舌区に粒状影を認める。



患者 6

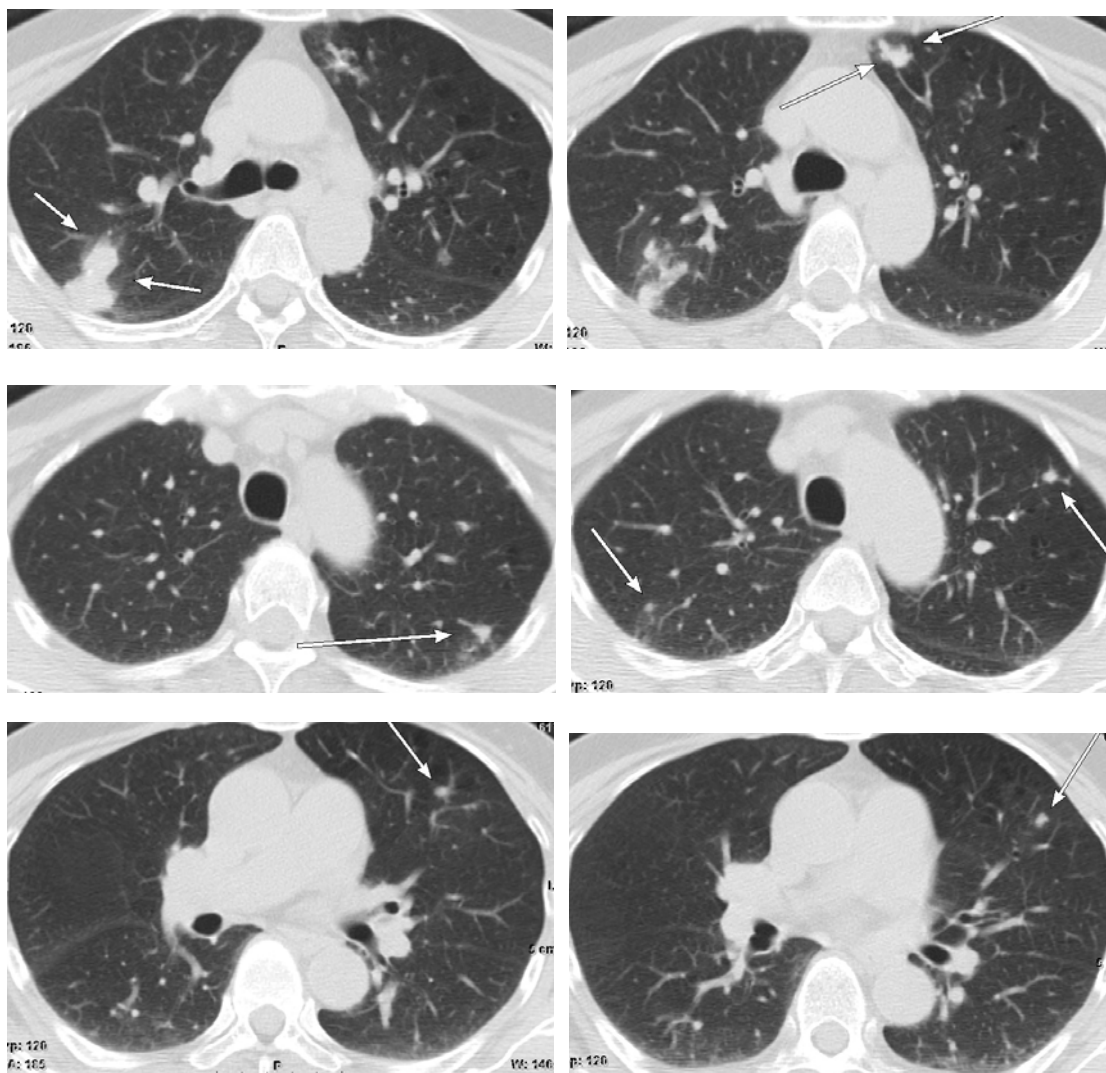
61 歳の閉経後女性。特記すべき既往歴なし。

左乳癌 cT2N1M0 に対し聖路加国際病院で 20XX 年 6～11 月に術前化学療法（ドセタキセル単剤療法後、エピルビシン、5-FU、シクロフォスファミドの 3 剤による FEC 療法を施行）を施行した後に、20XX 年 12 月に左乳房部分切除＋腋窩郭清術を施行。病理は浸潤性乳管癌、腫瘍径 0.05 cm、腋窩リンパ節 1/9、核異型度 1、エストロゲン受容体陽性、プロゲステロン受容体陽性、Her 2 受容体陰性、断端陰性、ypT1cN1M0 であった。20XX+1 年 1 月に術後放射線治療目的に放射線腫瘍科に紹介された。

左全乳房＋鎖骨上窩への術後放射線治療 50 Gy/25 回が企画され、治療計画 CT を施行したところ、最初に読影した放射線腫瘍医が両肺に多発結節を指摘した（図 2-10）。9 か月前の胸部 CT ではこれらの結節は認めなかった。臨床症状は認めなかった。

肺転移が疑われていたが、喀痰培養検査にて非定型抗酸菌症と診断され、抗菌治療が行われた。また、非定型抗酸菌症と診断後、当初予定されていた術後放射線治療を施行した。

図 2-10. 治療計画 CT 画像
両肺に多発結節を認める。



単変量解析にて胸部 CT 施行歴が唯一の PIIF の予測因子であった ($p = 0.03$)。

多変量解析にても胸部 CT 施行歴が独立した PIIF の予測因子であった ($p = 0.04$) (表 2-4)

表 2-4. PIIF に関する多変量ロジスティック回帰分析

変数	患者数	PIIF	<i>p</i>	オッズ比 (95%信頼区間)
年齢			0.14	1.02 (0.99-1.04)
病理学的病期			0.67	
0	204	16 (8%)		1
I	344	23 (7%)	0.84	0.86 (0.21-3.57)
II	263	14 (5%)	0.57	0.67 (0.17-2.68)
III	70	4 (6%)	0.40	0.56 (0.15-2.16)
術式			0.28	
乳房部分切除	817	55 (7%)		1
乳房全摘	64	2 (3%)	0.28	0.39 (0.07-2.18)
化学療法			0.19	
なし	487	31 (6%)		1
術前	244	13 (5%)	0.07	0.49 (0.23-1.05)
術後	150	13 (9%)	0.44	0.70 (0.29-1.72)
胸部 CT 施行歴			0.04	
6 か月以内	184	5 (3%)		1
6-12 か月前	196	11 (6%)	0.21	2.07 (0.67-6.39)
1 年以上前/なし	501	41 (8%)	0.01	3.54 (1.32-9.50)

PIIF: potentially important incidental finding

1-d) 考察

我々の知る限りでは、本研究は治療計画 CT での偶発所見の頻度に関する過去最大の報告である。これまでに乳癌における偶発所見に関する報告が3つあり、131-332 人の患者に対し、9-20%の PIIF と 0-3%の CIIF が報告されている(表 2-5) [63-65]。

表 2-5. 乳癌治療計画 CT における偶発所見に関する報告のまとめ

研究	患者数	PIIF	CIIF
Kim ら [64]	131	20%	0.8%
Mehta ら [63]	153	11%	3%
Rao ら [65]	332	9%	0%
当研究	881	6%	0.7%

PIIF: potentially important incidental finding、CIIF: clinically important incidental finding

他の癌種に関しては、Miller ら[68]は 77 人の前立腺癌に対する治療計画 CT において、9%の臨床的に重要な共存疾患が発見され、3%で介入が必要であったと述べている。Smitt と Mehta の報告[66]では 162 人の様々な癌種に対する治療計画 CT において、精査が必要な所見は 2%であり、治療方針の変更を要したものは 1%未満であった。最近の報告では、Ye らは 580 人の様々な癌種に対する治療計画 CT において、精査を要する所見は 4%であり、治療方針の変更を要したものは 1%未満であった。Ye ら[67]は治療計画 CT における臨床的に重要な偶発所見の頻度は高いものではなく、放射線腫瘍医が読影して、必要を感じた際にのみ画像診断医に読影を依頼すれば十分であろうと結論している。

我々の研究でも、過去の多くの研究と同様に治療方針の変更を要する偶発所見の頻度は低かった[63-68]。しかし、6つの治療方針の変更を要する偶発所見のうち 3 つにおいて放射線腫瘍医はその所見を指摘できず、画像診断医のダブルチェックの段階で初めて指摘された。治療方針の変更を要した偶発所見が 6 つしかないことが本研究の欠点ではあるが、本研究の結果は、放射線腫瘍医は過去に画像診断の研修を受けた経験があるものであっても、画像診断医へのコンサルトが必要である所見の存在を認識することが困難であることを示唆しており、これは過去に得られていなかった知見である。このことから、画像診断医による治療計画 CT の全例読影は有益かもしれない。一方で、頻度の低い偶発所見のために全ての治療計画 CT を画像診断医が読影することはコストに見合わないかもしれない。我々の解析では、治療計画 CT 前 1 年以内に胸部 CT 検査を受けていない患者では、6 か月以内に胸部 CT 検査を受けた患者と比較して有意

に高い頻度で偶発所見を認めた。コストを考慮すると、治療計画 CT 前 1 年以内に胸部 CT 検査を受けていない患者に関しては画像診断医が読影するのが合理的かもしれない。

また、我々の研究では 2 人において乳癌の転移が発見されたが、両者とも術後化学療法が行われた患者であった（術後化学療法施行 150 人中 2 人、1%）。術後化学療法が行われた患者では術前病期診断から治療計画 CT までの期間が長くなるため、転移が指摘される可能性が高いのかもしれない、注意を要する。

過去の報告と同様に、本研究では精査または経過観察が必要とされた所見のうち最終的に治療方針の変更に至ったものは 10%程度と少なかった[63-65]。治療計画 CT では診断用 CT とは異なり、息止めや造影剤を用いない。さらに、患者の姿勢も診断用 CT の際とは異なり、また固定具や金属マーカークなどアーチファクトをきたすものも使用している。これらの要因が、画像診断医が臨床的に重要な所見と重要でない所見を区別する精度を低下させているのかもしれない。また、本研究では、約半数の患者が過去に胸部 CT 検査を受けたことがなく、比較画像が無いことが診断を難しくする可能性がある。だが、本研究の結果は、これらの悪条件にも関わらず、画像診断医は治療計画 CT において臨床的に重要である可能性のある所見を指摘することができることを示している。

結論

近年普及している FIF 法を用いた全乳房照射において、位置誤差が線量分布に与える影響に関してはこれまで十分な評価がなされていなかったが、本研究により位置誤差により生じる低線量域の大きさは楔形フィルターを用いた治療計画と同程度であり許容できることがわかった。

また、乳癌術後放射線治療に対する治療計画 CT における偶発所見の頻度と重要性を調査し、治療方針の変更を要するような偶発所見が得られる頻度は低いことがわかった。その一方で、放射線腫瘍医が偶発所見を指摘することは困難である可能性がある。コストを考慮すると、治療計画 CT 前 1 年以内に胸部 CT 検査を受けていない患者に関しては画像診断医が読影するのが合理的かもしれない。

本研究の結果は、乳癌に対する術後放射線治療においてこれまで不明であった治療精度における位置誤差と治療時における偶発所見に対し新たな知見をもたらし、これらの課題に対して適切な対応方法が提案されたことにより、今後の診療の質の向上に貢献するものである。

謝辞

本研究の実施にあたって、東京大学医学部附属病院放射線科の中川恵一准教授には終始ご指導していただきました。ここに深く感謝の意を表します。また、本論文作成に対し東京大学医学部附属病院放射線科の白石憲史郎博士、聖路加国際病院の関口建次博士、高橋理博士、角田博子博士、本田聡医師、菊池真理医師、赤羽佳子医師、畑中星吾医学物理士、および埼玉医科大学の鹿間直人教授にはご指導、ご助言をいただき、ここに深く感謝の意を表します。

参考文献

- 1 日本乳癌学会編：乳癌診療ガイドライン 2011 年版. 金原出版, 2011
- 2 Kawamura T, Sobue T: Comparison of breast cancer mortality in five countries: France, italy, japan, the uk and the USA from the who mortality database (1960–2000). *Jpn J Clin Oncol* 35:758–759, 2005
- 3 Katanoda K, Qiu D: Comparison of time trends in female breast cancer incidence (1973 1997) in east asia, europe and USA, from cancer incidence in five continents, vols iv viii. *Jpn J Clin Oncol* 37:638–639, 2007
- 4 Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ, Cancer I, Surveillance Modeling Network C: Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 353:1784–1792, 2005
- 5 Fairchild A, Barnes E, Ghosh S, Ben-Josef E, Roos D, Hartsell W, Holt T, Wu J, Janjan N, Chow E: International patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: Evidence-based practice? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:1501–1510, 2009
- 6 Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Howe GR, Marshall JR, Miller AB, Potter JD, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ: Alcohol and breast cancer in women: A pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 279:535–540, 1998

- 7 Longnecker MP: Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: Meta-analysis and review. *Cancer Causes Control* 5:73-82, 1994
- 8 Hiatt RA: Alcohol consumption and breast cancer. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 7:143-151, 1990
- 9 Kato I, Tominaga S, Terao C: Alcohol consumption and cancers of hormone-related organs in females. *Jpn J Clin Oncol* 19:202-207, 1989
- 10 Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M: Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371:569-578, 2008
- 11 Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB: Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: A longitudinal study. *Arch Intern Med* 169:1364-1371, 2009
- 12 Yoo K, Tajima K, Park S, Kang D, Kim S, Hirose K, Takeuchi T, Miura S: Postmenopausal obesity as a breast cancer risk factor according to estrogen and progesterone receptor status (japan). *Cancer Lett* 167:57-63, 2001
- 13 Hirose K, Tajima K, Hamajima N, Kuroishi T, Kuzuya K, Miura S, Tokudome S: Comparative case-referent study of risk factors among hormone-related female cancers in japan. *Jpn J Cancer Res* 90:255-261, 1999
- 14 Michels KB, Xue F, Terry KL, Willett WC: Longitudinal study of

birthweight and the incidence of breast cancer in adulthood. *Carcinogenesis* 27:2464-2468, 2006

15 Clavel-Chapelon F, Gerber M: Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat* 72:107-115, 2002

16 Sugano K, Nakamura S, Ando J, Takayama S, Kamata H, Sekiguchi I, Ubukata M, Kodama T, Arai M, Kasumi F, Hirai Y, Ikeda T, Jinno H, Kitajima M, Aoki D, Hirasawa A, Takeda Y, Yazaki K, Fukutomi T, Kinoshita T, Tsunematsu R, Yoshida T, Izumi M, Umezawa S, Yagata H, Komatsu H, Arimori N, Matoba N, Gondo N, Yokoyama S, Miki Y: Cross-sectional analysis of germline *brca1* and *brca2* mutations in japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer. *Cancer Sci* 99:1967-1976, 2008

17 Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P: Prognosis of *brca*-associated breast cancer: A summary of evidence. *Breast Cancer Res Treat* 119:13-24, 2010

18 日本放射線腫瘍学会編: 放射線治療計画ガイドライン 2012 年版. 金原出版, 2012

19 Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, Mariani L, Zurrada S, Rilke F: Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *European journal of cancer*

31A:1574-1579, 1995

20 Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, Lipa M, Wilkinson RH, Mahoney LJ: Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: An update. Ontario clinical oncology group. J Natl Cancer Inst 88:1659-1664, 1996

21 Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN, Smith DC, George WD: Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the scottish trial. Scottish cancer trials breast group. Lancet 348:708-713, 1996

22 Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R: The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology 22:17-22, 1996

23 Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabar L, Nordgren H, Adami HO: 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage i breast cancer: A randomized trial. J Clin Oncol 17:2326-2333, 1999

24 Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing

total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347:1233-1241, 2002

25 Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, Mattsson J, Jonsson PE, Tennvall-Nittby L, Balldin G, Loven L, Svensson JH, Ingvar C, Moller T, Holmberg E, Wallgren A, Swedisj Breast Cancer G: Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: A randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *European journal of cancer* 39:1690-1697, 2003

26 Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R: Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378:1707-1716, 2011

27 Goodwin A, Parker S, Gherzi D, Wilcken N: Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000563, 2009

28 Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, Gennaro M, Rouanet P, Avril A, Fentiman IS, Bartelink H, Rutgers EJ: Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal

carcinoma-in-situ: Ten-year results of european organisation for research and treatment of cancer randomized phase iii trial 10853--a study by the eortc breast cancer cooperative group and eortc radiotherapy group. J Clin Oncol 24:3381-3387, 2006

29 Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, Fisher ER, Wickerham DL, Deutsch M, Margolese R, Dimitrov N, Kavanah M: Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: Findings from national surgical adjuvant breast and bowel project b-17. J Clin Oncol 16:441-452, 1998

30 Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M: Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the uk, australia, and new zealand: Randomised controlled trial. Lancet 362:95-102, 2003

31 Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, Mamelle N, Gerard JP: Role of a 10-gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in lyon, france. J Clin Oncol 15:963-968, 1997

32 Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Warlam-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L: Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year

results of the randomized boost versus no boost eortc 22881-10882 trial.

J Clin Oncol 25:3259-3265, 2007

33 Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, Shelley W, Grimard L, Bowen J, Lukka H, Perera F, Fyles A, Schneider K, Gulavita S, Freeman C: Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med 362:513-520, 2010

34 Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, Brown J, Dewar JA, Dobbs HJ, Haviland JS, Hoskin PJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Morgan DA, Owen JR, Simmons S, Sumo G, Sydenham MA, Venables K, Yarnold JR: The uk standardisation of breast radiotherapy (start) trial b of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomised trial. Lancet 371:1098-1107, 2008

35 日本乳癌学会編: 乳腺腫瘍学. 金原出版, 2012

36 Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P: Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med 368:987-998, 2013

37 Henson KE, McGale P, Taylor C, Darby SC: Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer. Br J Cancer 108:179-182, 2013

38 Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE,

Fleming GF, Formenti S, Hudis C, Kirshner JJ, Krause DA, Kuske RR, Langer AS, Sledge GW, Jr., Whelan TJ, Pfister DG: Postmastectomy radiotherapy: Clinical practice guidelines of the american society of clinical oncology. *J Clin Oncol* 19:1539-1569, 2001

39 Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 366:2087-2106, 2005

40 Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J: Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the dbcg 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 82:247-253, 2007

41 Smitt MC, Goffinet DR: Utility of three-dimensional planning for axillary node coverage with breast-conserving radiation therapy: Early experience. *Radiology* 210:221-226, 1999

42 Solin LJ, Chu JC, Sontag MR, Brewster L, Cheng E, Doppke K, Drzymala RE, Hunt M, Kuske R, Manolis JM, et al.: Three-dimensional photon treatment planning of the intact breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:193-203, 1991

- 43 Kong FM, Klein EE, Bradley JD, Mansur DB, Taylor ME, Perez CA, Myerson RJ, Harms WB: The impact of central lung distance, maximal heart distance, and radiation technique on the volumetric dose of the lung and heart for intact breast radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:963-971, 2002
- 44 Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, Normolle DP, Koelling T, Marsh RB, Lichter AS, Fraass BA: Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: Dosimetric comparison of common techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:1220-1230, 2002
- 45 Stroom JC, Heijmen BJ: Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the icru-62 report. *Radiother Oncol* 64:75-83, 2002
- 46 Gregoire V, Mackie TR: State of the art on dose prescription, reporting and recording in intensity-modulated radiation therapy (icru report no. 83). *Cancer Radiother* 15:555-559, 2011
- 47 青山喬, 丹波太貫: 放射線基礎医学第12版. 金芳堂, 2013
- 48 Aref A, Thornton D, Youssef E, He T, Tekyi-Mensah S, Denton L, Ezzell G: Dosimetric improvements following 3d planning of tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:1569-1574, 2000
- 49 Buchholz TA, Gurgoze E, Bice WS, Prestidge BR: Dosimetric analysis of intact breast irradiation in off-axis planes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:261-267, 1997

- 50 de la Torre N, Figueroa CT, Martinez K, Riley S, Chapman J: A comparative study of surface dose and dose distribution for intact breast following irradiation with field-in-field technique vs. The use of conventional wedges. *Med Dosim* 29:109-114, 2004
- 51 Nakamura N, Takahashi O, Hatanaka S, Endo H, Shikama N, Akahane K, Tsukada Y, Sekiguchi K: Effects of geometrical uncertainties on whole breast radiation therapy: Comparisons between 4 different techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:S218-219, 2012
- 52 Bortfeld T: Optimized planning using physical objectives and constraints. *Semin Radiat Oncol* 9:20-34, 1999
- 53 IMRT 物理 QA ガイドライン専門小委員会: 強度変調放射線治療における物理・技術的ガイドライン 2011. 2011
- 54 Harsolia A, Kestin L, Grills I, Wallace M, Jolly S, Jones C, Lala M, Martinez A, Schell S, Vicini FA: Intensity-modulated radiotherapy results in significant decrease in clinical toxicities compared with conventional wedge-based breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1375-1380, 2007
- 55 McDonald MW, Godette KD, Butker EK, Davis LW, Johnstone PA: Long-term outcomes of imrt for breast cancer: A single-institution cohort analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:1031-1040, 2008
- 56 Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W,

Vu TT, Truong P, Ackerman I, Paszat L: A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 26:2085-2092, 2008

57 Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J, Peckitt C, Reise S, Ross G, Sharp G, Symonds-Tayler R, Tait D, Yarnold J: Randomised trial of standard 2d radiotherapy (rt) versus intensity modulated radiotherapy (imrt) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol* 82:254-264, 2007

58 Fan Y, Nath R: Intensity modulation under geometrical uncertainty: A deconvolution approach to robust fluence. *Phys Med Biol* 55:4029-4045, 2010

59 Schwarz M, Van der Geer J, Van Herk M, Lebesque JV, Mijnheer BJ, Damen EM: Impact of geometrical uncertainties on 3d crt and imrt dose distributions for lung cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:1260-1269, 2006

60 Bos LJ, van der Geer J, van Herk M, Mijnheer BJ, Lebesque JV, Damen EM: The sensitivity of dose distributions for organ motion and set-up uncertainties in prostate imrt. *Radiother Oncol* 76:18-26, 2005

61 Jain P, Marchant T, Green M, Watkins G, Davies J, McCarthy C, Loncaster J, Stewart A, Magee B, Moore C, Price P: Inter-fraction motion and dosimetric consequences during breast intensity-modulated

radiotherapy (imrt). *Radiother Oncol* 90:93-98, 2009

62 日本放射線腫瘍学会、日本医学放射線学会、高精度外部放射線治療研究会編：強度変調放射線治療 (imrt ガイドライン) . 2008

63 Mehta VK, Goffinet DR: Unsuspected abnormalities noted on ct treatment-planning scans obtained for breast and chest wall irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:723-725, 2001

64 Kim MJ, Kim EK, Keum KC, Park BW, Son EJ, Oh KK: Treatment-planning ct scan for breast and chest-wall irradiation: How many unexpected abnormalities could we detect? *Clin Imaging* 32:443-446, 2008

65 Rao S, Patel A, Levin K, Lu M, Garbarino K, Myers D, Walker EM, Ryu S, Ho Kim J, Movsas B: How often are previously undetected radiographic abnormalities detected at the time of ct simulation for breast cancer patients? *Am J Clin Oncol* 33:262-264, 2010

66 Smitt MC, Mehta VK: Is diagnostic review of radiotherapy-planning ct scans important in the conformal therapy era? *AJR Am J Roentgenol* 177:521-524, 2001

67 Ye JC, Truong MT, Kachnic LA, Subramaniam RM, Hirsch AE: Implications of previously undetected incidental findings on 3d ct simulations scans for radiation therapy. *Practical Radiation Oncology* 1:22-26, 2011

68 Miller JS, Puckett ML, Johnstone PA: Frequency of coexistent disease

at ct in patients with prostate carcinoma selected for definitive radiation therapy: Is limited treatment-planning ct adequate? Radiology 215:41-44, 2000

69 Sanders ME, Scroggins T, Ampil FL, Li BD: Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 25:996-1002, 2007

70 Lee JW, Hong S, Choi KS, Kim YL, Park BM, Chung JB, Lee DH, Suh TS: Performance evaluation of field-in-field technique for tangential breast irradiation. Jpn J Clin Oncol 38:158-163, 2008

71 Chang SX, Deschesne KM, Cullip TJ, Parker SA, Earnhart J: A comparison of different intensity modulation treatment techniques for tangential breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45:1305-1314, 1999

72 Lo YC, Yasuda G, Fitzgerald TJ, Urie MM: Intensity modulation for breast treatment using static multi-leaf collimators. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46:187-194, 2000

73 Donovan EM, Johnson U, Shentall G, Evans PM, Neal AJ, Yarnold JR: Evaluation of compensation in breast radiotherapy: A planning study using multiple static fields. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46:671-679, 2000

74 日本医学物理学会、日本放射線技術学会、日本放射線腫瘍学会編：画像誘導放射線治療臨床導入のためのガイドライン。2010

75 日本医学物理学会、日本高精度放射線外部照射研究会、日本放射線技

術学会、日本放射線腫瘍学会編：呼吸性移動対策を伴う放射線治療に関するガイドライン. 2012