

博士論文

小型肺癌に対する高精度放射線治療

— 回転型強度変調定位照射と重粒子線治療の高精度化

高橋 渉

目次

要旨	1
第 1 章 序論	
1.1 原発性肺がん、転移性肺腫瘍について.....	2
1.1.1 原発性肺がん、転移性肺腫瘍の疫学.....	2
1.1.2 原発性肺がん、転移性肺腫瘍の病理.....	3
1.1.3 非小細胞肺癌の病期分類.....	3
1.1.4 早期非小細胞肺癌に対する治療.....	6
1.1.5 転移性肺腫瘍に対する治療.....	8
1.2 小型肺癌に対する高精度放射線治療.....	9
1.2.1 定位放射線治療.....	9
1.2.2 強度変調放射線治療.....	16
1.2.3 イメージガイド下放射線治療.....	21
1.2.4 重粒子線治療.....	24
1.3 本論文の目的.....	37

第 2 章 研究 1:

VMAT 肺 SBRT 照射中に撮像した 4 次元 CBCT による腫瘍局在の確認

2.1	背景.....	38
2.2	研究対象と方法.....	39
2.3	結果.....	50
2.4	考察.....	53
2.5	結論.....	58

第 3 章 研究 2: 炭素線呼吸同期スキヤニング照射の 4 次元線量分布解析

3.1	背景.....	59
3.2	研究対象と方法.....	62
3.3	結果.....	80
3.4	考察.....	90
3.5	結論.....	95

第 4 章 本論文のまとめ..... 96

謝辞..... 97

参考文献..... 98

要旨

本研究における第一の目的は、小型肺癌に対する回転型強度変調定位放射線治療の治療精度を検証することである。回転照射中に四次元 cone-beam CT 画像を取得できるシステムを確立し、それにより腫瘍の局在と照射野の関係を検証した。

また、第二の目的として、新たな粒子線照射技術である炭素線呼吸同期スキヤニング照射の呼吸性移動を伴う腫瘍への応用を目指した。ビームスポットと臓器移動による interplay effect が問題となるが、対策として水等加厚変化を考慮した field-specific target volume および呼吸周期に合わせてリスキャンを行う phase-controlled rescanning 法を導入した。今回、これらの方法を用いた呼吸同期スキヤニング照射の 4 次元線量分布を解析し、正確な線量投与が実現できるかを検討した。

第 1 章 序論

1.1 原発性肺がん、転移性肺腫瘍について

1.1.1 原発性肺がん、転移性肺腫瘍の疫学

肺がんは気道上皮や肺実質の細胞から発生する悪性腫瘍で、日本におけるがん部位別死亡数の約 20%を占める。部位別がん死亡数では、男性がん死亡の第 1 位、女性がん死亡の第 2 位、全悪性腫瘍死亡の第 1 位である。最近の医学の進歩にも関わらず、現在も世界中で年間 180 万人が罹患し、160 万人が死亡する、非常に致死率が高く予後の悪い疾患である [1]。肺がんの死亡率は、年齢と共に増加傾向にあるため、社会の高齢化に伴い、人口当たりの死亡率も増加の一途をたどっている。しかし、年齢調整死亡率は男女共に 1996 年頃をピークに近年は減少傾向にあり、最大のリスク要因であるタバコ消費量の減少が背景にあると考えられている。

また、肺はその構造ならびに機能的特性から癌の転移、特に血行性転移を最も起こしやすい部位であり、結腸直腸癌、乳癌、腎癌、悪性黒色腫、肉腫や頭頸部癌などの転移がよくみられる。医療の進歩に伴って、局所が制御された後に数個の肺転移のみが存在する病態 (後述する Oligo-recurrence)も珍しくなくなった。

1.1.2 原発性肺がん、転移性肺腫瘍の病理

原発性肺がんは、小細胞肺癌 (Small cell lung cancer ; SCLC)と非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer; NSCLC)に大別される。このうち、8割以上を占める NSCLC には腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌が含まれる。このうち、喫煙と関連が大きい扁平上皮癌が近年減少傾向であり、腺癌の占める割合が増えてきている。これまで一つの疾患群として、病期ごとに一様な治療が施されてきた NSCLC であるが、扁平上皮癌か非扁平上皮癌かで有効な化学療法の内容が異なる化学療法が推奨されるようになり、epidermal growth factor receptor (EGFR)変異や EML4-ALK fusion がん遺伝子の有無などの分子病態的な視点から適切な分子標的薬が選択されるようになるなど治療戦略の多様化が進んでいる。一方、SCLC は遠隔転移を来しやすく、化学(放射線)療法が治療の軸となるなど NSCLC とは病態および治療戦略が異なる。

転移性肺腫瘍については、病理学的に原発巣との因果関係を証明することは大抵の場合困難であり、臨床経過や画像所見から診断されることが多い。

1.1.3 非小細胞肺癌の病期分類

胸部 X 線写真、造影 CT、頭部造影 MRI、FDG-PET 検査を行い、リンパ節転移や遠隔転移の有無を含めた評価をした上で、国際分類 (TNM 分類)を用いた臨床病期が決定される。これらは治療戦略をたて、予後を予測することに役立つ。

現在用いられている TNM 分類は第 7 版であり、これまでの大規模臨床データベースをもとに生存期間と相関するよう改訂を重ねてきたものである。表 1、表 2 にそれぞれ肺癌における TNM 分類、そのステージングを示す。

本邦では諸外国と比較して CT 保有台数が多く、CT 検診が普及しているため、I 期で発見される症例が多く、NSCLC 患者の約 20% を占める [2]。臨床病期別の 5 年生存割合は、I 期で約 50%、II 期で約 30%、III 期で 10~20%、IV 期では 10% 以下である [3]。

T-原発腫瘍	
TX	原発腫瘍の評価が不可能か、細胞診のみ陽性
T0	原発腫瘍を認めない
Tis	上皮内がん
T1	腫瘍の最大径が 3cm 以下 T1a: 腫瘍の最大径が 2cm 以下 T1b: 腫瘍の最大径が 2~3cm
T2	腫瘍の最大径が 3~7cm <ul style="list-style-type: none"> ・ 主気管支に浸潤が及ぶもの、腫瘍の中枢側が気管分岐部より 2cm 以上離れているもの ・ 臓側胸膜を浸潤する腫瘍 ・ 部分的な無気肺 T2a: 腫瘍の最大径が 3~5cm T2b: 腫瘍の最大径が 5~7cm
N-所属リンパ節	
N0	所属リンパ節転移なし
M-遠隔転移	
M0	遠隔転移なし

	N0
T1a, b	IA
T2a	IB
T2b	II A

表 1 (上)、表 2 (下) 放射線による根治治療の適応となる NSCLC の病期分類

(UICC による TNM 分類 第 7 版から抜粋)

リンパ節転移、遠隔転移を認めない T1,T2N0M0 の早期 NSCLC 症例では、手術と共に根治的放射線治療が適応となる。

1.1.4 早期非小細胞肺癌の治療

肺癌の治療は腫瘍の病理(SCLCか、NSCLCか)や、臨床病期、患者背景(年齢、肺機能、合併症など)を考慮した上で選択される。

① 手術

術前評価で縦隔リンパ節転移が明らかでない、早期NSCLCに対しては、手術が標準治療である。肺葉切除および肺門・縦隔リンパ節郭清が標準術式であり、術後病期 I 期の5年生存率は73%と報告され、肺機能も比較的温存できる [4]。さらに、開胸手術より低侵襲な胸腔鏡下手術(video-assisted thoracic surgery; VATS)が行われることも多くなってきており、3 cm以下の腫瘍については、低肺機能や合併症などを理由に区域切除や部分切除などの縮小手術が選択される例も少なくない [5-8]。また、病理病期IB～IIIA期とされた症例に対しては、全身状態に問題がなければ術後補助化学療法が推奨される。本邦では、IB期術後にはテガフル・ウラシル配合錠の内服、IIA～IIIA期術後にはシスプラチン併用化学療法が行われている [9-13]。

② 放射線治療

上述のように手術による治療成績は良好であるが、低肺機能や心血管系の合併症のため手術非適応とされる症例や、高齢などを理由に手術を拒否する症例も少なくない。このような患者にとって、放射線治療は手術に代わる第一の治療オプションとなる。

従来、NSCLC に対しては、1 回 2 Gy、総線量 50～66 Gy(6 週間程度)の外照射が用いられてきた。原発巣と患側肺門・縦隔を含む大照射野で 45 Gy 程度を照射し、その後、脊髄を外した小照射野に切り替えて線量を追加する方法が一般的であったが、I 期 NSCLC の治療成績は局所制御率 70%以下、5 年生存率 25%程度と満足できるものではなかった [14-16]。腫瘍制御のためにさらに高い線量を照射することが求められたが、当初の二次元的な照射野の設定では線量増加にともなって重篤な放射線肺臓炎や食道炎などの有害事象も起きやすくなってしまふことが課題であった。これに対するブレイクスルーとなったのが後述する高精度放射線治療である。照射精度や位置照合の技術向上により、正常組織への影響を許容範囲内にとどめつつ、腫瘍に対してピンポイントに高線量を照射できる定位放射線治療や粒子線治療が可能となった。

1.1.5 転移性肺腫瘍の治療

遠隔転移のひとつである転移性肺腫瘍は全身転移の一部であり予後不良な病態と考えられてきたため、化学療法などの全身療法で加療されることが一般的であった。しかし、原発巣が制御され、かつ転移が数個のみである

Oligo-recurrence の概念が提唱され (図 1)、これらの症例に対しては切除や放射線治療などの積極的介入を行うことで根治や予後の延長が得られる場合がある [17,18]。

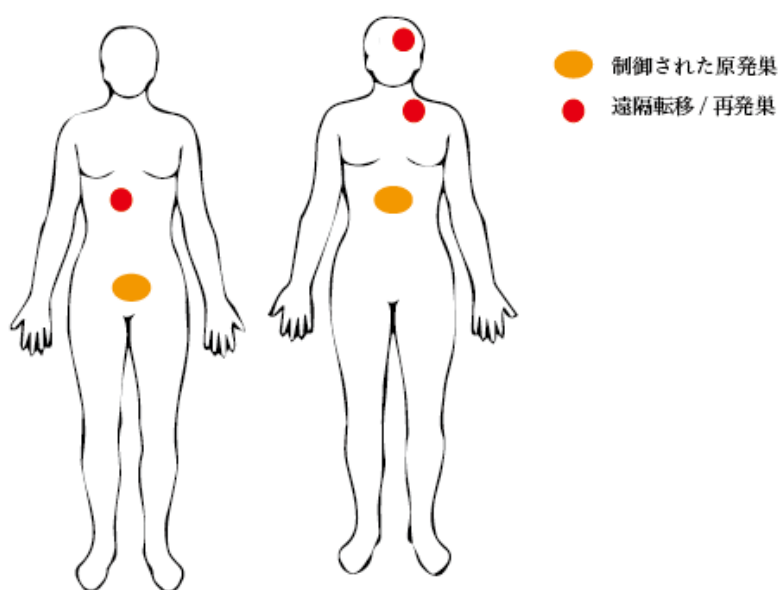


図 1 Oligo-recurrence の概念

図左側. 遠隔転移 1 病変のみで原発巣が制御された症例、図右側. 遠隔転移 2 病変のみで原発巣が制御された症例。いずれも原発巣が制御されて、かつ個数の限られた遠隔転移のみ認める Oligo-recurrence 症例。

1.2 小型肺癌に対する高精度放射線治療

1.2.1 定位放射線治療 (Stereotactic body radiotherapy; SBRT)

体幹部腫瘍の位置を定め、照射誤差を小さくした上で少ない照射回数で大線量を投与する照射技術を SBRT と呼ぶ [19]。三次元的に多方向から X 線を腫瘍局所に集中させることで、周囲臓器の有害事象を増やすことなく局所制御率を高めることを目指した照射方法である。原発性肺癌（直径 5 cm 以内で転移のない）および転移性肺癌（直径 5 cm 以内で 3 個以内、かつ他病巣のない）を対象として、小型肺癌に対する SBRT が 2004 年に保険収載され、普及しつつある [20-22]。最新の National comprehensive cancer network (NCCN) guideline でも、手術非適応の I 期 NSCLC に対する SBRT を推奨している [23]。

この SBRT は、1951 年スウェーデンの脳神経外科医 Leksell によって提唱されたガンマナイフによる頭蓋内小病変に対する定位手術的照射 (Stereotactic radiosurgery; SRS) に端を発した治療法である [24]。SRS の経験や技術を基に患者固定や位置照合装置の改良が加わったことで、1990 年代後半から肺や肝臓、脊椎などの体幹部腫瘍に応用できるようになった [25]。頭蓋内病変と異なり、体幹部病変は呼吸性移動を考慮した上で 5 mm 以内の治療精度が要求される。一般的には、1 回 10~15 Gy 程度の線量を 4~5 回 (約 1 週間) 程度で照射することが多く、異なる線量分割を比較する際に用いられる biological effective dose (BED) では 100 Gy を超える線量が推奨されており、従来の 1 回 2 Gy 照射での 90 Gy 程度以上の線量に匹敵する [26]。

① 早期NSCLCに対するSBRTの治療成績

肺野末梢の早期 NSCLC に対する SBRT では、少ない有害事象で良好な局所制御率と生存率を挙げられることが報告されており、手術非適応とされた高齢者や低肺機能患者に対して非常に有用な治療と認知されている。米国での 54 Gy/3 分割を用いた多施設試験 (RTOG 0236) では 3 年時点での局所制御率、生存率がそれぞれ 98%、56%であった [20]。また、北欧からの前向き第 II 相試験でも、45 Gy/3 分割で 3 年局所制御率、生存率がそれぞれ 92%、60%と報告され、標準手術に近い有効性が示されてきている [22]。また上述の通り、日本では早期 NSCLC 症例が多いこと、高齢化に伴い手術非適応とされるケースが少なくないことから SBRT が積極的に行われており、世界のパイオニア的な役割を担っている。国内複数施設からの報告では、IA, IB 期 245 例に対して、総線量 20~69 Gy(1~3 分割)の SBRT で、3 年生存率 63%、局所制御率 85%であった [26]。早期 NSCLC に対する SBRT の主要な報告を表 3 にまとめた [20,22,27-34]。

著者 (公表年)	症例数	年齢 中央値	総線量(Gy) /分割回数(fr) (線量評価点)	局所制御率	全生存率	観察期間 中央値 (月)	有害事象 (≥Grade 2)
Uematsu (2001) [27]	50	71	50~60/5~6 (80% isodose)	94%	66%	36	肋骨骨折 (2%)
Onimaru (2003) [28]	28	76	48/4 (Isocenter)	64%	IA 82%, IB 32%	27	肺臓炎 Grade 3 (4%)
Wulf (2004) [29]	20	68	26~37.4/1~3 (80% isodose)	92%	32%(2年)	11	≥Grade 2 (0%)
Takeda (2009) [30]	63	78	50/5 (80% isodose)	95%	IA 90%, IB 63%	31	肺臓炎 Grade 3 (3%)
Nagata (2005) [31]	42	77	48/4 (Isocenter)	98%	IA 83%, IB 72%	30	肺臓炎 Grade 2 (4%)
Zimmerman (2006) [32]	68	76	37.5/3~5 (60% margin)	94%	53%	18	肺臓炎 ≥Grade 2 (29%) Grade 3 (6%)
Onishi (2007) [33]	257	74	18~75/ (Isocenter)	86%	57%	38	肺臓炎 ≥Grade 2 (11%), ≥Grade 3 (5%)
Baumann (2006) [22]	57	75	45/3 (67% isodose)	92%	60%	35	Grade 3 (28%)
Timmerman (2010) [20]	55	72	60/20 (95% isodose)	98%	56%	34	Grade 3 (13%), Grade 4 (4%)
Ricardi (2010) [34]	62	74	45/3 (80% isodose)	92%	57%	28	肺臓炎 ≥Grade 3 (3%)

表 3 早期 NSCLC に対する SBRT の治療成績および有害事象

国内、国外から安全で手術に匹敵する局所制御効果が多数報告されている。

② 転移性肺腫瘍に対する SBRT の治療成績

また、肺転移に対する SBRT でも腫瘍径 3 cm 程度であれば局所制御率 70~80% 程度と良好な成績が報告されている [35-38]。しかし、結腸直腸癌からの肺転移については同線量で治療した非小細胞肺癌と比べ局所制御率が低いことが知られている [39,40]。

③ 肺SBRTの安全性・有害事象

SBRT の有害事象としては、従来の外照射同様、放射線肺臓炎や食道炎が問題となりうるが、Grade 3 以上の放射線肺臓炎の発生率は 3%程度とする報告が多く安全な治療として認識されている。他に、皮膚炎や胸膜炎・胸水、肋骨骨折などがあるが自然軽快する軽微なものがほとんどである。ただし、間質性肺炎が基礎にある症例では照射後に間質性肺炎の急性増悪による致死的な放射線肺臓炎をきたすことがあり注意を要する [41]。東大病院の後ろ向き研究の結果から、背景肺に活動性間質性肺炎の明らかな症例や、Sialylated carbohydrate antigen Krebs von den Lungen-6 (KL-6)、surfactant protein-D (SP-D)高値例は SBRT 適応外とするよう推奨している [42]。

また気管支が高線領域に含まれるような中枢病変に SBRT を行うと食道穿孔や喀血など重篤な有害事象が発生しやすいことが報告されている [43]。そのため末梢 NSCLC と異なる線量分割(50 Gy/5 分割や 60 Gy/8 分割など)での安全性が模索されている [44]。東大病院では 56 Gy/7 分割などの線量分割を用いて中枢病変への SBRT を行っており、後ろ向きの検討で比較的安全に治療が行われていることを報告している [45]。

④ 肺SBRT治療計画におけるTarget設定

治療計画では、International Commission of Radiation Unit and Measurements (ICRU) report 62 の定義に従って以下の照射標的体積が決定される [46]。肉眼的腫瘍体積 (Gross tumor volume; GTV)、臨床的標的体積 (Clinical target volume; CTV)に加え、臓器移動を伴う腫瘍には治療中の腫瘍の動きによるマージン (Internal margin; IM)を含んだ内的標的体積 (Internal target volume; ITV)が決定される。これに日々の患者およびビームの位置合わせに関する不正確性を考慮したマージン (setup margin; SM)を加えた計画標的体積 (Planning target volume; PTV)を設定する (図 2)。後述する重粒子線治療においても同様の target 設定に基づいた治療計画が行われている。

呼吸移動対策や後述する Image-guided radiation therapy (IGRT)により IM や SM を減らすことで ITV および PTV を縮小できれば、周辺臓器への不必要な線量投与による有害事象の低減、さらには腫瘍への線量増加にもつながる。

SM を小さくするためには、治療計画から日々の治療に至るまで一貫して再現性高く体位を保つ必要がある。患者にとって無理の少ない姿勢で固定するためにボディーフレームやバキュームクッション、熱可塑性樹脂などの固定具が用いられる。さらに、毎回の照射前には治療前照合画像を作成し、計画通りに適切な部位に照射されるかを確認することで日々の setup 精度を向上させ、SM を縮小することが可能となった。東大病院の SBRT では治療直前の cone-beam CT (CBCT)画像を用いて治療前の位置照合を行っている。

一方、自由呼吸下での全時間照射では肺腫瘍の呼吸性移動が大きい場合、IMは自由呼吸下では最大3 cm ほどにも及ぶ。肺 SBRT、炭素線治療 (carbon-ion radiotherapy; CIRT)において、これを縮小し周辺正常組織への被ばく線量を低減させることは非常に重要である。腫瘍の呼吸性移動による IM を縮小する方法として、①呼吸抑制法 (東大病院 SBRT で採用)、②息止めによる呼吸停止法、③呼吸同期法(放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院 (以下放医研)で採用)、④動態追尾法などの方法がある [47-50]。東大病院での SBRT では、腹部圧迫呼吸下での全時間照射 (腫瘍の移動範囲全体を照射)を採用することで IM を縮小し、正常組織への線量を低減している。

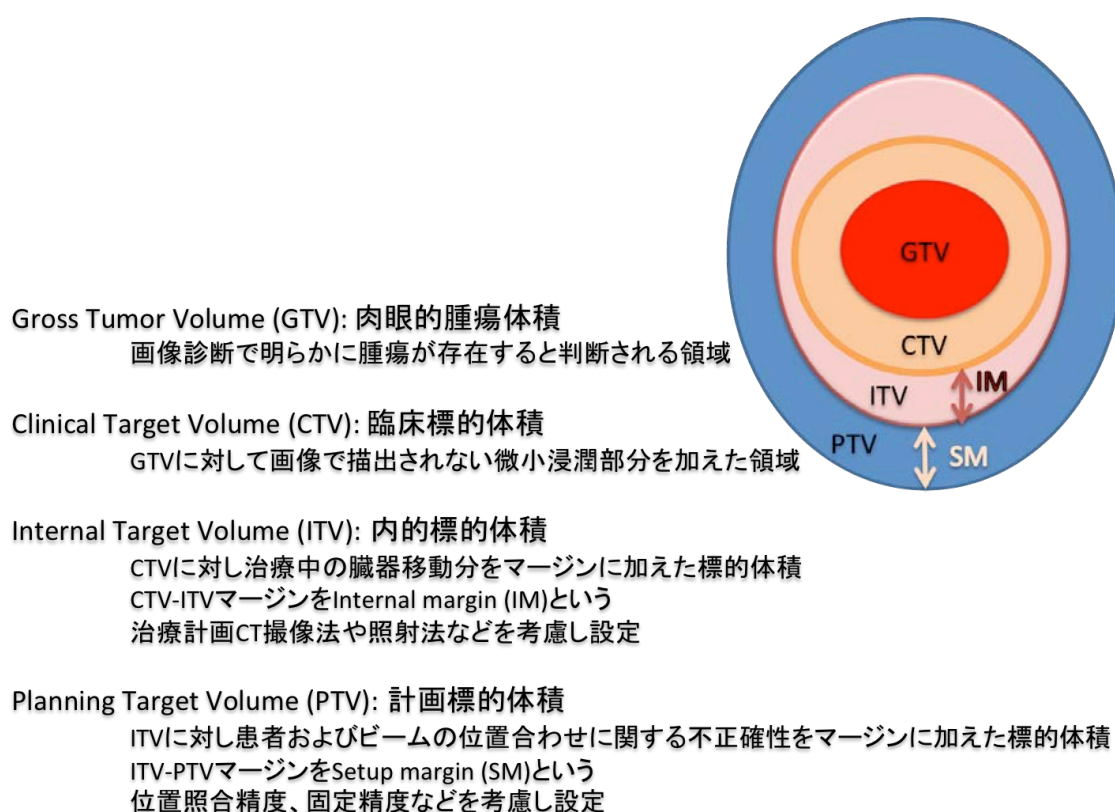


図 2 ICRU report 62 での各ターゲットの定義

⑤ 4次元放射線治療

放射線治療はX線シミュレータなどを用いた2次元放射線治療に始まり、CTベースの治療計画を行う3次元放射線治療が現在最も普及している。しかし、動体である肺腫瘍などへの体幹部高精度照射を実現するためには、3次元空間に時間軸を加味した4次元放射線治療の技術が非常に有用である。治療計画における4次元CTでは、撮影時に患者体表面上に赤外線マーカなどを配置し患者の呼吸シグナルを取得し、4次元CT画像を再構成している。近年、この4次元CTを用いた治療計画や線量分布の解析が可能となり、治療中の解剖構造の変化・動きである *intrafractional motion* を考慮した線量分布の計算が可能となった。また東大病院では治療前および治療中に撮像するCBCTの4次元化に成功している。これによりCBCTで腫瘍の呼吸性移動などがはっきりと捉えられるようになった。

1.2.2 強度変調放射線治療 (Intensity modulated radiation therapy; IMRT)

IMRT は照射野内の放射線の強度を変調することで腫瘍の形状に一致した線量分布を作り、同時に隣接する正常臓器への線量を最小限に減らす照射法である [51]。これまでの外照射では、均一な強度のビームを多方向から照射することで適切な線量分布を作成していたのに対し、IMRT では線量強度分布に強弱をつけ、腫瘍に高線量を集中させ、正常組織への線量を低減させるよう最適化するという全く新しい照射概念である (図 3)。物理工学の進歩により、2000 年頃から欧米で普及し始め、日本でも先進医療の過程を経て 2008 年より保険適用され、近年急速に日常臨床に浸透してきている。

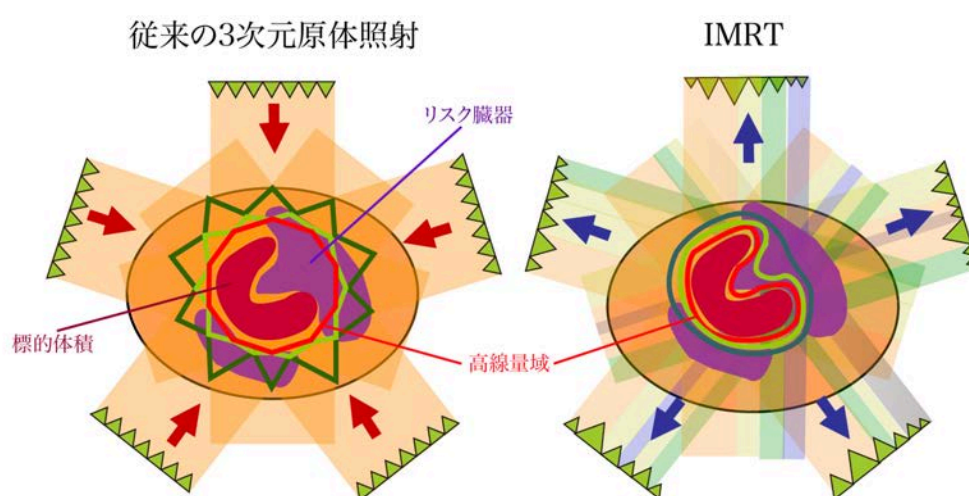


図 3 従来の 3 次元原体照射と IMRT における Inverse planning の比較

IMRT では照射野内の放射線強度を変調させて照射を行うことで、がんの形状に合わせた線量分布を作ることができ、リスク臓器線量を低減できる。

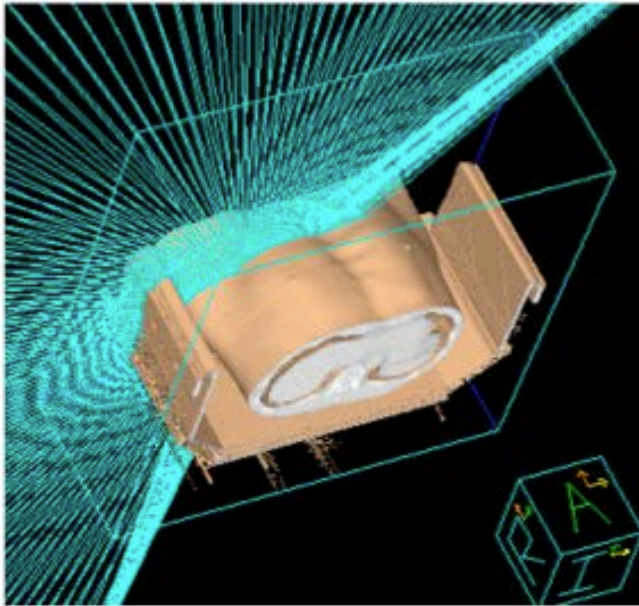
その後、1993年に連続回転型のIMRTであるvolumetric modulated arc therapy (VMAT)が提案された [52]。腫瘍への線量処方、リスク臓器 (organ at risk; OAR) への線量制約を守るように、ガントリ回転速度、ビーム強度、multi-leaf collimator (MLC)による照射野形状を最適化し、3次元的に強度変調された照射を実現する照射法である。VMATではIMRTの特長である優れた線量分布を得られるのはもちろん、通常のIMRTに比べて劇的に治療時間を短縮することができる。また、回転照射であるため、後述する治療中CBCTを撮像することができるという利点がある。一方、coplanar照射であるが故に腫瘍と同一slice上に存在する正常臓器の低線量域が広がってしまう点が問題視されてきたが放射線肺臓炎など有害事象の発生頻度は増えていない。

3次元原体照射(3D-CRT)が使用されるのが一般的であったSBRTにも、近年このVMATが応用されるようになってきた (図4,5)。これにより、多門IMRT-SBRTでは30分程度かかっていた治療時間を10分以内に短縮することが可能となった [53,54]。東大病院では2010年からVMAT-SBRTによる肺SBRTを開始し、その臨床成績も含めて報告している。2年局所制御率および2年全生存率はそれぞれ92%/75%、76%/53% (非小細胞肺癌/転移性肺腫瘍)と通常のSBRTと同等の成績で、放射線肺臓炎もGrade 2が9% (Grade 3以上はなし)と有害事象も軽微であった [55,56]。

このVMATを含め、急峻な線量勾配をもつIMRTでは正常組織や標的の幾何学的配置の再現精度が治療成績や有害事象に影響を及ぼし得るため、治療計画

の熟練とともに、治療前の事前検証や IGRT を利用した患者 setup による精度保証が必要不可欠となった。また治療中の *intrafractional motion* が実投与線量に及ぼす影響は通常の治療計画では予測できないため、各呼吸位相に投与される線量を 4 次元 CT 上で計算し合算するなど高度な処理が必要となる。

VMAT



Non-coplanar固定多門IMRT

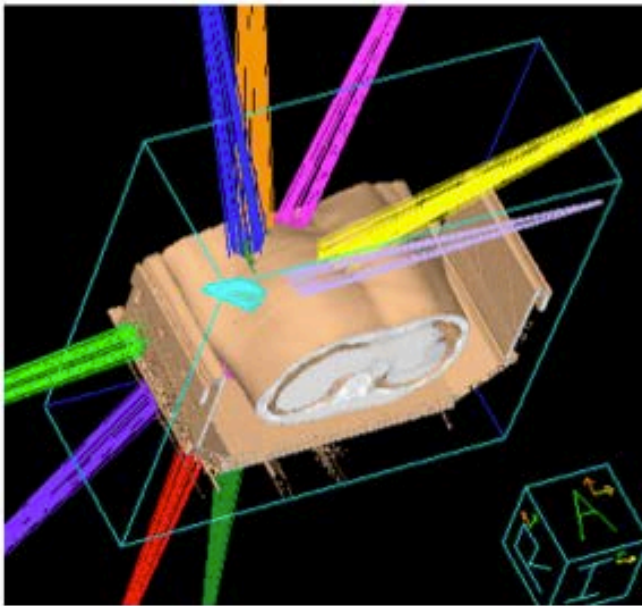


図4 VMAT-SBRT (上)と non-coplanar 多門 IMRT-SBRT (下) (同一症例での比較)

多門 IMRT 照射と比較して VMAT は短時間で照射可能であり、回転照射であるため照射中に同時 CBCT 画像を取得できる。

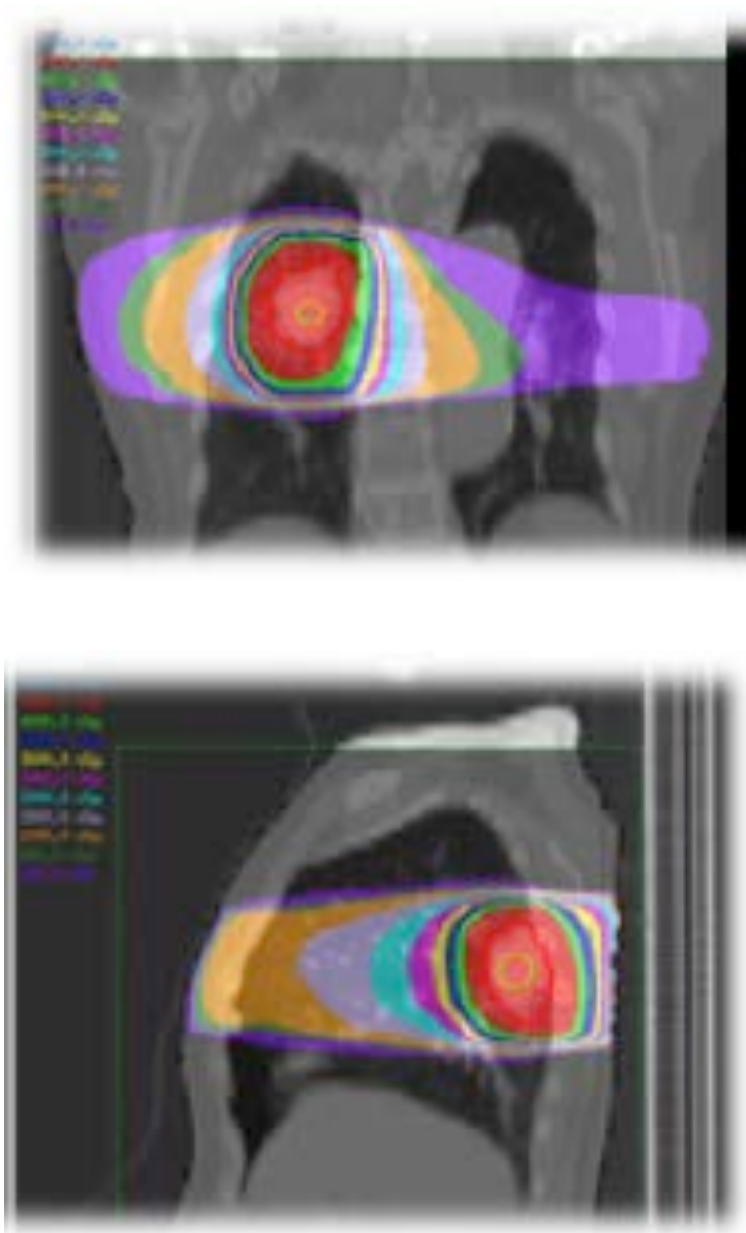


図 5 VMAT-SBRT の線量分布 (上: 冠状断面、下: 矢状断面)。

回転型の coplanar 照射により腫瘍の頭尾方向の範囲に一致した線量分布が得られ、対側肺にも低線量域が広がる。一方で腫瘍より頭側および尾側の被ばくはなく、短時間で治療が可能な点が通常の non-coplanar 多門照射に対しての利点である。

1.2.3 イメージガイド下放射線治療 (Image-guided radiation therapy; IGRT)

IGRT とは、2 方向以上の二次元照合画像、または三次元的照合画像に基づき、患者位置のズレを計測、修正し、治療計画時に決定した照射位置を可能な限り再現することで、毎回の治療における位置精度を保つ照合技術である [57]。

照射前の位置照合のため、メガボルト (mega-voltage; MV)領域の治療ビームを用いた投影画像 (portal image)および MVCT や、キロボルト (kilo-voltage; kV)領域の診断用ビームによる kV CBCT などの画像技術が開発された [58-60]。なかでも、直線加速器 (Linac)に搭載された kV CBCT は有用な IGRT ツールである。治療用 MV X 線の直交方向に配置された kV 領域の診断用 X 線管球と、それに対向する二次元検出器 (Flat panel detector; FPD)により、患者を治療寝台から動かさずに kV 投影画像を取得できる (図 6)。通常の診断用 CT と異なり広いコーン角をもつため、わずか数分の一回転撮影で体軸方向に広い CBCT 再構成画像を取得できる利点がある [61-69]。参照画像となる治療計画用 CT に治療直前に取得した kV CBCT 画像を合わせ込む処理が X-ray volume imaging (XVI) system 上で行われる(図 7)。その結果に沿って、遠隔操作による寝台位置の自動補正が 1mm 以下の精度で行われる。このシステムの位置精度は 0.6 mm 以下とされ、定位放射線治療で許容される位置精度誤差(頭蓋内 <2 mm。体幹部 <5 mm)を十分に満たしている [70,71]。

このように kV CBCT は毎回の治療前の位置合わせに非常に有用なツールであるが、実際の治療中までその位置精度が保たれている保障はない。治療前 CBCT

をもとに寝台位置を補正する際の誤差、治療最中の体動や呼吸の乱れなどが照射精度に影響しうるからである。そこで東大病院では VMAT 照射中に kV CBCT を取得する、治療中 CBCT を開発した [72,73]。

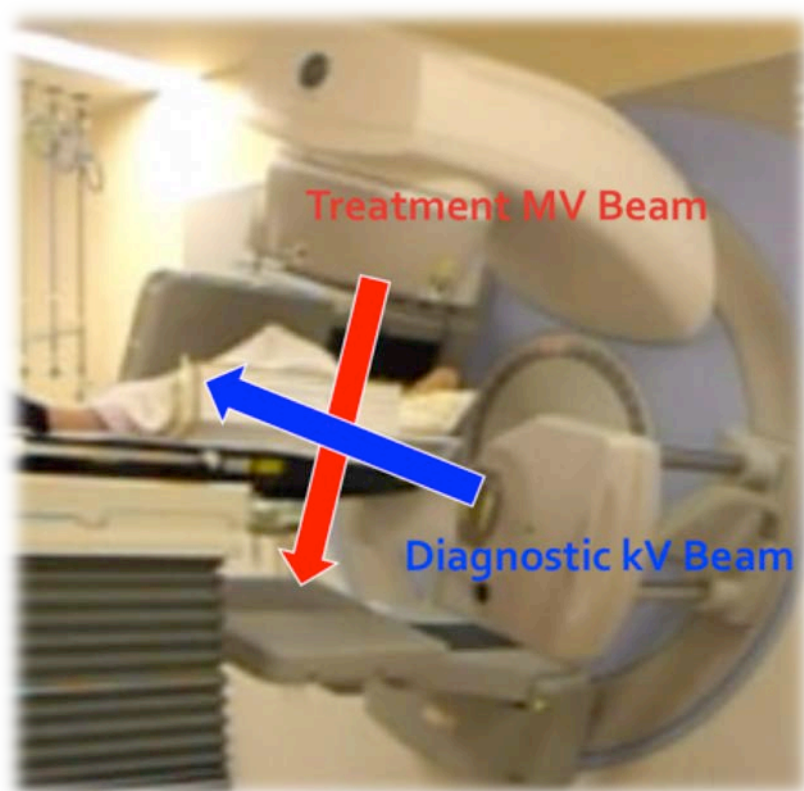


図 6 Linac (ELEKTA Synergy)に併設された kV CBCT 取得装置

治療用 MV X 線 (赤矢印)と直交方向に設置された、広いコーン角を持つ診断用 kV X 線 (青矢印)を用いることで治療直前の位置照合が可能となる。東大病院では MV X 線での治療中に kV X 線を同時出射し、治療中 CBCT を撮像するシステムを独自開発した。

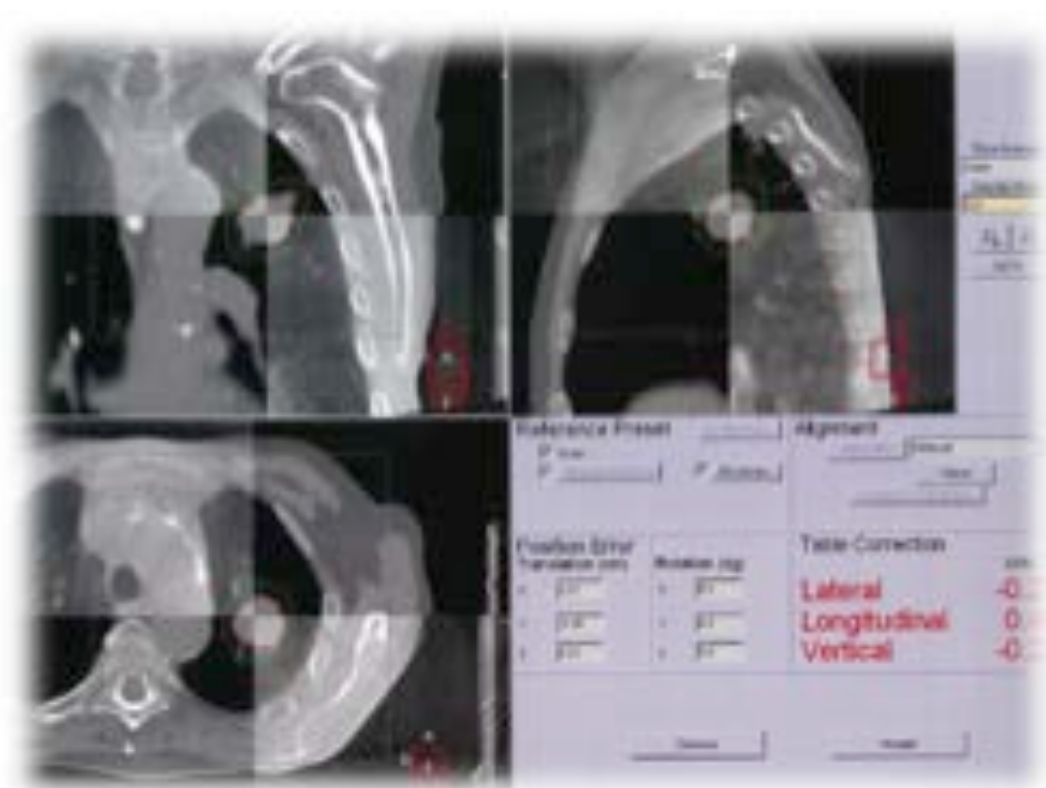


図7 治療計画用 CT と治療直前に取得した kV 3D-CBCT 画像による位置照合

2つの3次元画像を重ねあわせ、軸位、冠状、矢状断の3断面で確認できる。骨や特定構造の形状をもとに、自動的に画像マッチングが行われ、その結果に沿って寝台位置が補正される。上図の各断面像において、左下および右上の領域が治療計画用 CT、左上と右下が位置照合用 kV CBCT の画像が表示されている。

1.2.4 重粒子線治療 (Carbon ion radiation therapy; CIRT)

通常外照射に用いられる X 線の他に、近年、陽子線、重粒子線 (炭素イオン線)を加速して、腫瘍に対して照射する技術が普及しつつある。現在、稼働している施設数は陽子線施設が最も多く、それに重粒子線(炭素イオン線)施設が続く。

世界初の重粒子線治療専用装置として放射線医学総合研究所 (放医研)に Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC)が建設され、1994 年以降、炭素イオン線を用いた多くの臨床試験が行われてきた [74]。その良好な治療成績と高い安全性が報告され、重粒子線治療は高い関心を集める放射線治療として認識され、国外からも患者が訪れるようになってきている。しかし、高エネルギーの粒子線の運用には専用の大型施設が必要で、必然的に治療費も高額となるため、現在先進医療として提供されている。

図 8 に各放射線の体内における線量分布を示す。光子であるガンマ線や X 線は体外から照射すると、皮膚表面よりやや深い部分で線量が最大となり、その後は深部に向かって徐々に減衰しながら体を貫通する。このため、体内深部にある癌病巣に線量を集中させるためには前述の SBRT や IMRT などの技術が必要となる。一方、陽子線や重粒子線などの荷電粒子線は、皮下では比較的低いエネルギーで進み、ある一定の深さで急激にエネルギーを放出するピークを持つ (ブラッグピーク)。このピークより浅い部分は低線量となり、またピークより深い部分にはほとんど線量を付与しない。この特性により、物質を透過する X 線と比較して容易に優れた線量分布を得ることができ、腫瘍と危険臓器が隣接

する場合でも安全性を保ちながら、がん細胞に限局した理想的な線量分布を得ることができる。このブラッグピークの深さ（飛程）はその粒子のエネルギーに依存し、エネルギーが高い粒子ほど体内深部にピークを持つ。現行の CIRT で用いられるブロードビーム法では、腫瘍の深さ方向の大きさに合わせて拡大ブラッグピーク（spread-out Bragg peak; SOBP）をつくり、さらに患者別、照射門ごとに制作されたボーラス（真鍮製でビームを腫瘍形状に絞る）、コリメータ（ポリエチレン製でビームの深さを腫瘍に合わせる）を利用してビームを整形することで腫瘍形状にあった線量分布をつくる（図 9）[75]。

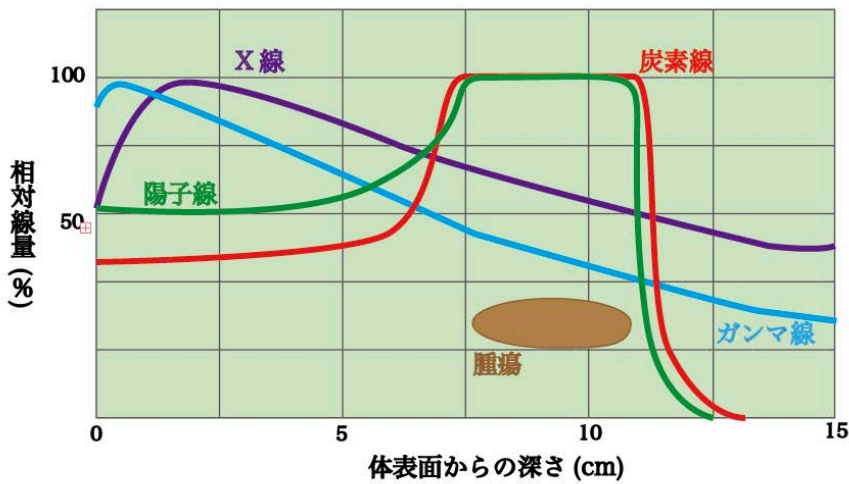
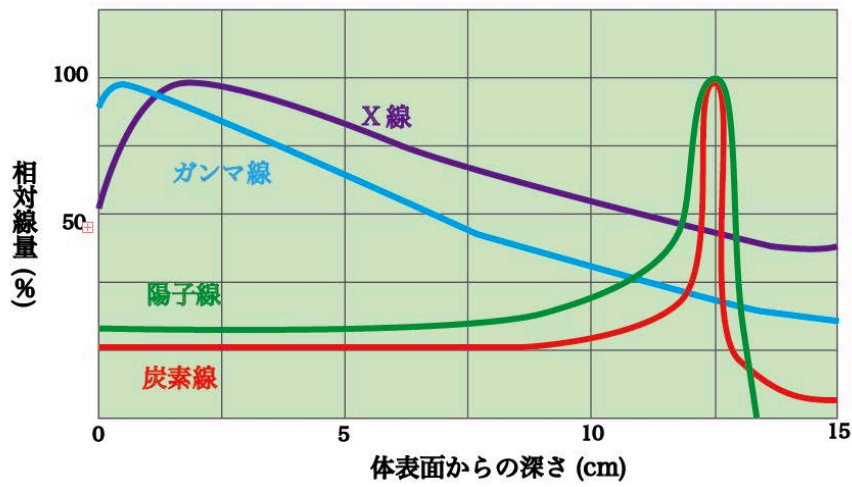


図 8 各放射線の深部線量率曲線

図上: 各放射線の深部線量分布、図下: 腫瘍位置に合わせて拡大ブラッグピークを作成した場合の深部線量分布。

体内に入射した粒子線(炭素線、陽子線)は、ある深さで急激に速度を落とし多くのエネルギーを付与し停止する (ブラッグピーク)。ブラッグピークの深さや大きさは、エネルギーおよびフィルターなどで自由に調節することができる。

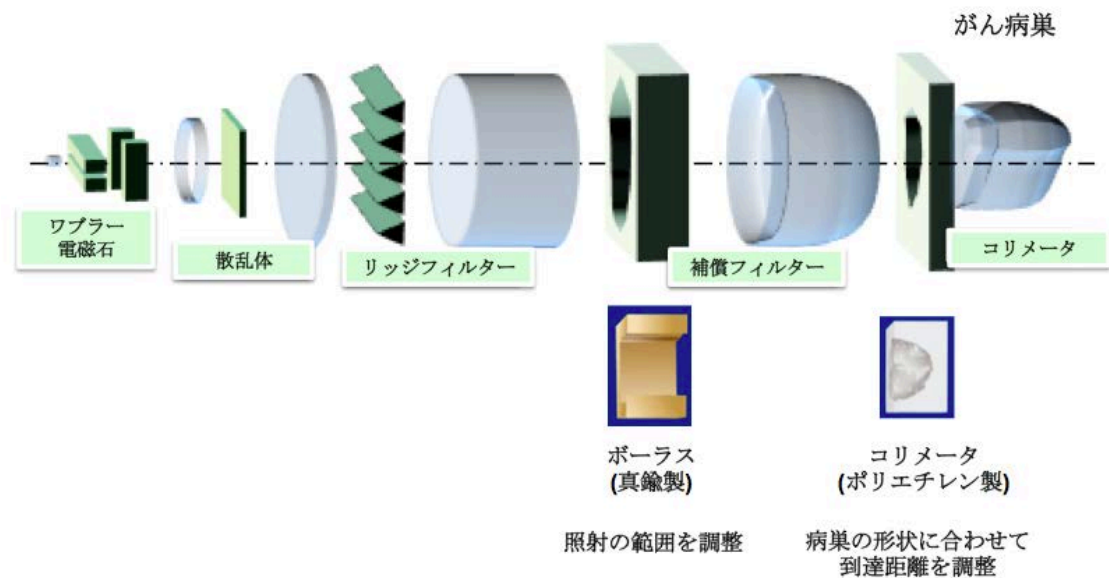


図9 ブロードビーム (パッシブ)照射法

(放医研 治療課 辻比呂志先生の資料より改変)

加速器から取り出されたペンシル上のビームをワブラー電磁石、散乱体で拡大し、リッジフィルターで深さ方向に広げた拡大ブラッグピークを形成する。その後、腫瘍の3次元形状に合わせて、深さ方向については補償フィルターを、側方についてはコリメータで調整する。個々の患者、照射方向の数だけ補償フィルターとコリメータのセットが必要となる。

また、飛程の単位長さあたりに付与される平均エネルギーである線エネルギー付与 (Linear energy transfer; LET)がブラッグピーク近傍で高くなることから、炭素イオン線を含む重粒子線は高LET線に分類される。照射後、修復困難なDNA二重鎖切断が高率に生じることで、X線抵抗性とされる低酸素細胞や、細胞周期S期の細胞などにも高い細胞致死効果を示す。炭素線の高線量域では生物学的効果比 (relative biological effectiveness; RBE...同じ吸収線量で細胞に与える損傷の強さの相対比)は約3と高い生物学的効果を持つ。また、酸素増感比 (oxygen enhancement ratio; OER...“無酸素環境で一定の生物効果を得るために必要な線量/酸素環境で同様の生物効果を得るために必要な線量”)が低いことも特徴のひとつで、X線抵抗性の低酸素細胞にも有効な放射線といえる。さらに、S期後半などのX線抵抗性のタイミングでも炭素イオン線は殺細胞効果を発揮し、細胞周期の影響も受けにくいことが放射線治療には利点となる。これらの性質により、悪性黒色腫や骨軟部腫瘍、腺様嚢胞癌などのX線抵抗性の癌腫・肉腫にも有効な放射線として利用されている [76]。

① 現行の CIRT (呼吸同期ブロードビーム法)

放医研では小型肺癌に対する重粒子線治療についても臨床試験を行い、安全性、効果を確認してきた [77-79]。腫瘍の呼吸性移動対策として呼吸信号から呼吸位相をとらえ、呼気時に間欠的な照射をする呼吸同期照射を採用することで IM を大幅に縮小している (図 10) [80]。また、分割回数を減らした寡分割短期照射が可能であることも重粒子線治療の特長であり、放医研では I 期 NSCLC に対する 1 回照射を実現している。この治療における IGRT として直交透視画像による位置照合を行い、SM の縮小を行っている。

重粒子線治療では回転ガントリがないため、患者および治療寝台を回転させることで多方向からの照射を実現する。図 11 に肺 CIRT 照射の体位、典型的な線量分布を示した。この症例では背側に腫瘍が存在するため、正常肺や心臓の線量低減が可能な仰臥位を選択している。図 12 には 1 回照射後の治療経過を示した。

放医研では dose escalation の臨床試験、その後の先進医療を通じてのべ 200 例以上の I 期 NSCLC に対する CIRT 1 回照射を行ってきた。これまで Grade 3 以上の有害事象は麻薬性鎮痛薬を使用した胸壁痛 1 例のみであり、SBRT と比して臨床症状を来す放射性肺臓炎の発生が極端に少ないことが示されている (表 4)。炭素線の優れた線量分布による正常肺実質への線量低下が有害事象低減に寄与している可能性が示唆される。また、3 年局所制御率 83%、3 年全生存率 76% と治療効果も SBRT に劣らないものであった。I 期 NSCLC に対する CIRT につい

でのこれまでの報告を表 5 にまとめた [77-79,81-83]。

また、Oligo-recurrence 肺転移症例に対する CIRT についても良好な成績が報告されている [84]。特に X 線抵抗性と考えられる結腸直腸癌由来の肺転移に対しても、重粒子線照射で高い局所制御が安全に得られることが放医研から報告されている [85]。

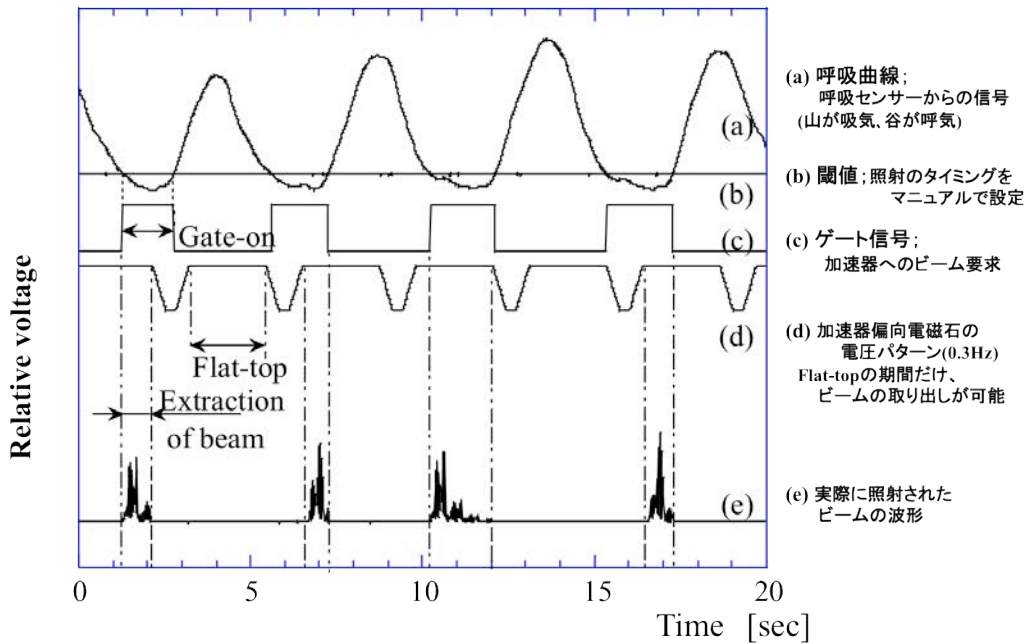


図 10 放医研での炭素線呼吸同期照射法

(放医研 治療課 山本直敬先生の資料より改変)

体表面マーカーからの信号で呼吸位相を monitoring し、呼気相での同期照射を行う。治療計画用 CT も同様の方法で呼気時の画像を取得している。

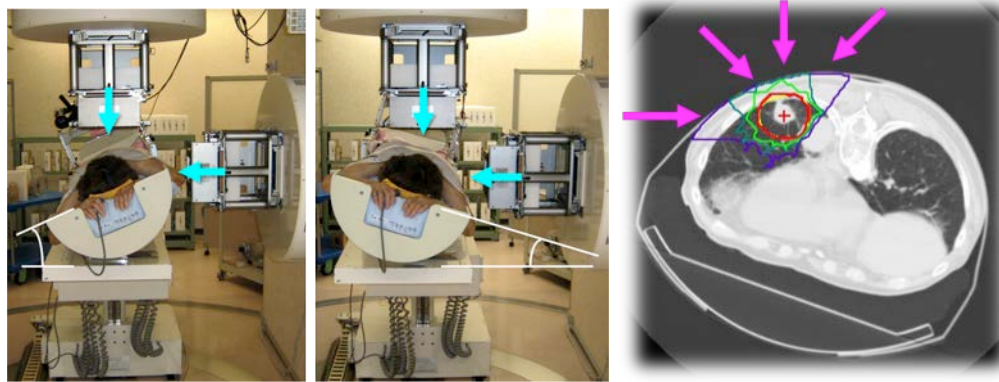


図 11 肺 CIRT 4 門照射時の体位、線量分布

(放医研 治療課 山本直敬先生の資料より改変)

それぞれ 20 度ずつ傾いた体位で 2 方向からの照射を行う。計 4 方向からの呼吸同期照射で良好な線量分布が得られる。

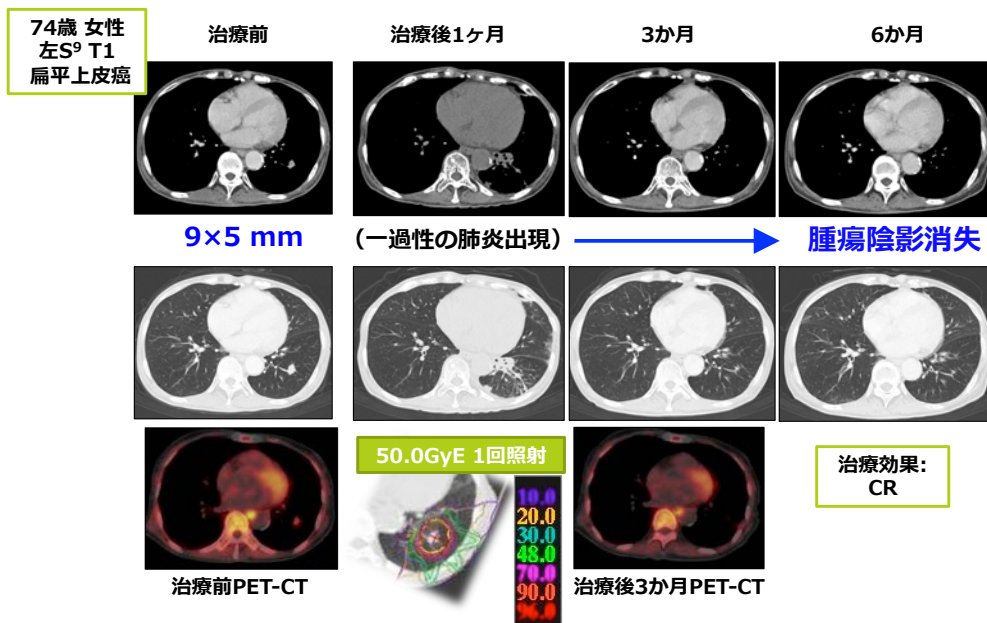


図 12 重粒子線 1 回照射による I 期 NSCLC 治療および経過

50 GyE の照射後、半年で腫瘍陰影は消失。重篤な有害事象も発生しなかった。

2003年4月～2013年2月

	早期反応(NCI-CTC)						遅発性反応 (RTOG/EORTC)					
	No.	Grade					No.	Grade				
		0	1	2	3	4≤		0	1	2	3	4≤
皮膚	218	3	212	3	0	0	212	4	207	1	0	0
肺	217	83	130	4	0	0	210	16	193	1	0	0

表 4 放医研における I 期 NSCLC に対する重粒子線 1 回照射後の有害事象

前向き Phase I/II 試験で 200 例以上の I 期 NSCLC へ 1 回照射を行い、Grade 3 以上の有害事象を認めなかった。

著者 (公表年)	症例数	年齢 中央値	総線量(Gy) /分割回数(fr)	局所制御率	全生存率	観察期間 中央値 (月)	有害事象 (≥Grade 3)
Miyamoto (2003) [77]	81	72 (平均値)	59.4/9-18	76%(5年)	42%(5年)	52.6	肺臓炎 (3.7%)
Miyamoto (2007) [78]	50	74 (平均値)	72/9	95%(5年)	50%(5年)	59.2	肺臓炎 (0%) 皮膚炎 (2%)
Miyamoto (2007) [79]	79	75 (平均値)	52.8/4	90%(5年)	45%(5年)	38.6	肺臓炎 (0%)
Fujii (2010) [81]	41	76	52.8-70.2/4-26	78%(3年)	76%(3年)	39	肺臓炎 (5%) 皮膚炎 (4%)
Takahashi (2014) [82]	151	73.9 (平均値)	36-50/1	79.2(5年)	55.1%(5年)	45.6	肺臓炎 (0%)

表 5 I 期 NSCLC に対する重粒子線治療の報告

本邦からの複数の報告で、SBRT 同様の高い局所制御率と安全性が報告されている。

② スキャニング照射法

これまで小型肺癌に対する重粒子線治療として、一度大きく広げたブロードビームをボーラスやコリメータで切り出して腫瘍の形状に合わせて照射を行うブロードビーム照射が行われてきた。照射装置、管理、計算などが簡易であり、従来から用いられてきた照射方法であるが、ボーラスやコリメータの準備に時間がかかることや、腫瘍近位側での正常組織への照射は避けられない点が問題となる。

これに対し、近年新しい照射法としてスキャニング照射が導入され、2012年から前立腺がんなど呼吸性移動の少ない腫瘍の治療に用いられるようになった(図13)。粒子線を細いペンシルビーム形状にして、電磁石を用いた高速ビームスキャンにより腫瘍内を均一に塗りつぶすように照射する手法である(図14)。ブロードビーム照射では荷電粒子線が直接当たることで後に放射性廃棄物となるボーラス、コリメータを使わないため、治療後の廃棄の問題もなくなる。また広げたビームの一部を削って使うブロードビーム照射と異なり、スキャニング照射ではビーム利用効率の高い治療が可能となる。準備期間も短く、かつ迅速に治療計画を変更できることから経済的かつ柔軟な重粒子線治療といえる。しかし、呼吸性移動を伴う肺腫瘍や肝腫瘍へのスキャニング照射は腫瘍位置とスポット位置がそれぞれ動いて干渉してしまうことによって過剰・過小線量域が発生してしまう **interplay effect** で計画通りの線量投与ができないことが問題となる。そのため、現在もなお呼吸性移動を伴う腫瘍へのスキャニング照射を実現できた施設はない。

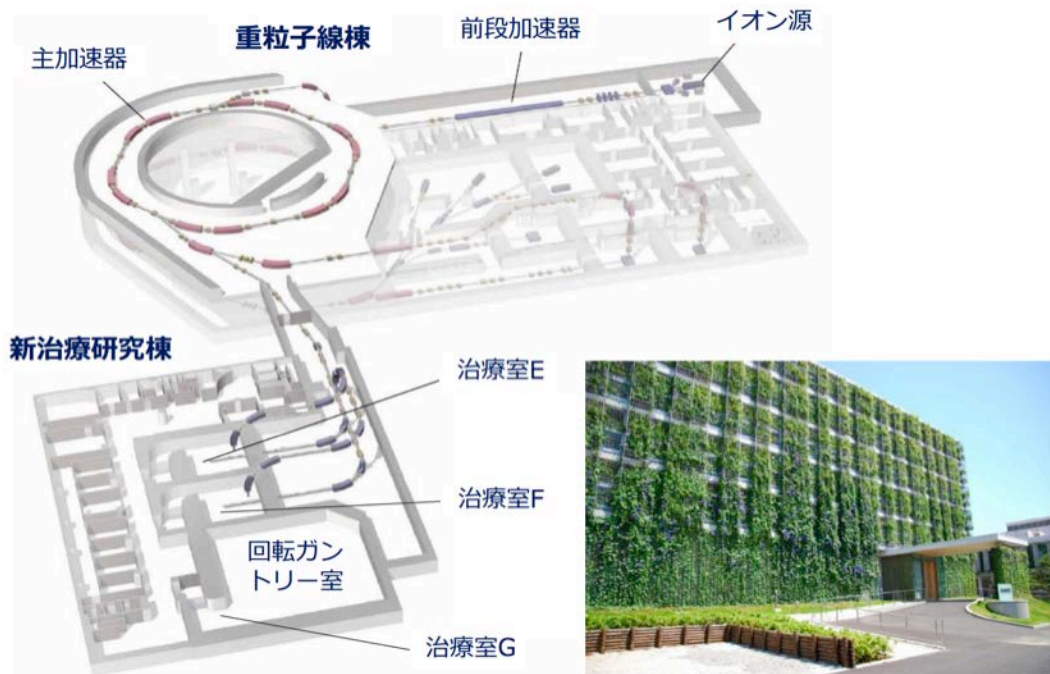


図 13 放医研新治療棟に導入されたスキャニング照射装置

(放医研 物理工学部 森慎一郎先生の資料より改変)

治療室 E、F に図下段に示した炭素線スキャニング治療装置が実装された。垂直および水平の 2 方向からのスキャニング照射が可能で 6 軸ベッド、直交透視画像による位置補正が可能となっている。

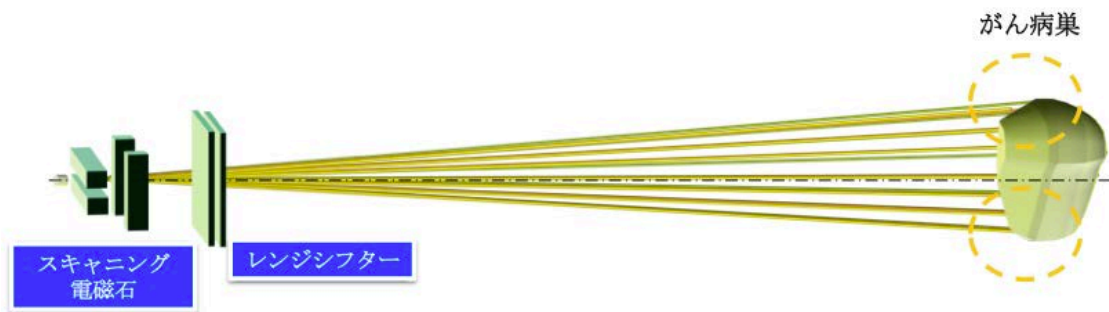


図 14 炭素線スキャンニング照射法の概念図

(放医研 物理工学部 辻 比呂志先生の資料より改変)

補償フィルターやコリメータの準備が不要で、早期の治療開始が可能となる。ビーム利用効率も高まり、腫瘍形状や体型変化などにも柔軟に対応する Adaptive therapy につながる。また、治療後に補償フィルターやコリメータが放射性廃棄物となる問題もなくなる。

なお放医研のスキヤニング照射では、レンジシフターと加速器エネルギー切り替えを併用するハイブリッド型の3次元スキヤニング照射技術を用いて深さ方向のレンジ切り替えを行っている。この方法を用いることで加速器内でのエネルギー切り替えのみでレンジ切り替えをする方法より高速かつ柔軟なエネルギー変更が可能となる (図 15)。また、レンジシフターのみでレンジ切り替えを行う場合にはビームスポットサイズの拡大が問題となるが、これについてもハイブリッド型レンジ切り替えを採用することでスポットの拡大を低減できる。

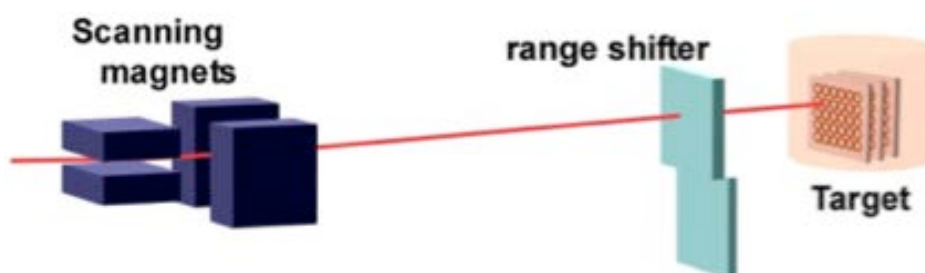


図 15 スキヤニング照射における深さ方向のレンジ切り替え方法

(放医研 物理工学部 森 慎一郎先生の資料より改変)

放医研のスキヤニング照射ではレンジシフターと加速器エネルギー切り替えを併用したハイブリッド型のレンジ切り替えを採用している。

1.3 本論文の目的

上述のように肺腫瘍に対する SBRT、IMRT、CIRT の安全性、効果が確認されつつある。これら高精度放射線治療においては、腫瘍に線量を集中させ、かつ周囲正常組織の線量を低減させることができるが、呼吸移動対策および高い位置・照射精度が必要不可欠である。

研究 1

VMAT 肺 SBRT 照射中に撮像した 4 次元 CBCT による腫瘍局在の確認

従来の 3D-CBCT による治療前の位置照合を行った上で VMAT-SBRT を行った症例について、撮像された治療中 4D-CBCT を解析することで治療精度の検証を行う。治療中の腫瘍局在・移動が明らかになることで SM を考慮して設定される PTV margin が適切であったかについて検討し、さらなる高精度化を目指す。

研究 2 炭素線呼吸同期スキヤニング照射の 4 次元線量分布の解析

ビームスポットと腫瘍や臓器の呼吸性移動による interplay effect のため、これまで不可能とされてきた小型肺癌に対する炭素線呼吸同期スキヤニング照射が実現可能かを検討する。スキヤニング照射における呼吸性移動対策として、後述する Field-specific target volume, Phase controlled rescanning, 呼吸同期などの方法を用いて線量集中性、均一性を担保する。4 次元 CT および非剛体レジストレーションを用いて、照射中の intrafractional motion を加味した 4 次元線量分布をシュミレーションし適切な照射方法を検討する。

第 2 章

研究 1:

VMAT 肺 SBRT 照射中に撮像した 4 次元 CBCT による腫瘍局在の確認

2.1 背景

VMAT の導入により、従来の固定多門を用いた IMRT と同等の治療の質を保ちつつ、毎回の照射時間を劇的に減らすことが可能となった。治療中の腫瘍の呼吸性移動および毎回のセットアップの誤差は、VMAT-SBRT を含む高精度照射にとって重要な問題となる。腫瘍の呼吸性移動を考慮した ITV を設定して呼吸移動対策を行っているが、呼吸パターンは計画時と治療時に異なる可能性があり、可能な限り計画時の呼吸を再現するような手段が模索されている。

3D-CBCT のような volumetric image を治療直前に取得し、腫瘍を正確な位置に補正してから治療を開始することは有用な IGRT 手法であるが、位置照合し補正した位置に、実際の治療中、腫瘍が留まり続けているとは限らないことに留意しなければならない。治療中の腫瘍の局在、移動を記録し把握することは、依然、高精度放射線治療にとって重要かつ困難な課題である。東大病院では理想的な解決策として、治療ビームを回転照射している最中に撮像できる治療中 CBCT (in-treatment CBCT) の開発をおこなってきた。これまで CBCT を使った治療中の腫瘍位置確認が実現可能であることが東大病院から報告されている [86,87]。さらに呼吸位相を画像で認識し、治療中の 4 次元 CBCT (4D-CBCT) を取

得するシステムを構築した [88]。これらの治療中 4D-CBCT 画像は照射最中の腫瘍局在や日々の setup error を正確に評価できる、現状最も優れた手法である。

今回、この治療中 4D-CBCT を用いて実際の VMAT-SBRT 中の腫瘍局在を評価し、適切なマージン設定がなされているかを検証した。

2.2 研究対象と方法

2.2.1 研究対象

肺腫瘍に対して東大病院で VMAT-SBRT による治療を受けた 15 症例を対象とした。全例が手術非適応もしくは拒否した I 期 NSCLC もしくは単発 5cm 以下の転移性腫瘍の小型肺癌症例であり、I 期 NSCLC は生検で診断され、転移性肺腫瘍については病歴および画像検査の経緯から単発遠隔転移と診断された。なお、主気管支・葉気管支から 2 cm 以内の中樞病変や、胸部照射歴や手術歴のある症例、明らかな間質性肺炎像を認める症例は除外した。腫瘍の局在、性別など個人差による影響が大きくなるよう配慮し、普遍的な検証方法であることを示すために可能な範囲で対象症例数を増やし検討した。なお、上記適応条件に合致する東大病院での年間 SBRT 治療数はおおよそ 30~40 例程度である。

年齢中央値は 66 歳で、うち 14 人が男性だった。表 6 に患者背景を示した。ITV 体積は 1.6-80.1 cc (中央値, 5.8 cc)であった。全患者に対して、Aquilion LB model scanner (16 列; 東芝)を用いて、IMRT 計画用の 4 次元治療計画 CT (2mm slice 厚)

が撮像された。患者は仰臥位で、stereotactic body frame (SBF; Elekta)を用いて腹部圧迫の上固定された。SBF は体幹部固定のための全身フレームおよび呼吸性移動および呼吸アーチファクトの軽減を可能とする腹部圧迫板からなる (図 16)。

また、安西ベルト (AZ-733V system; Anzai Medical)を外部呼吸モニタリングシステムとして使用し、各呼吸位相を治療計画装置 (Treatment planning system; TPS) Pinnacle³ (version 9.0; Phillips)に転送した。肺野条件 (window, 1600 HU; level, -300 HU)下に、最大呼気相、最大吸気相で、それぞれ GTV の輪郭入力を行った。続いて、これら 2 位相の GTV を統合したものを ITV として設定し、さらに日々の設定誤差を補償するため、全方向に 5mm margin を加え PTV とした (図 17)。GTV 重心で評価した、腫瘍の三次元的移動距離を表 6 に示した。

PTV-D95 に 50 Gy/4 分割を処方し、6MV ビームを用いた single-arc VMAT-SBRT を Pinnacle³ 上で計画した。正常組織の線量制約として、患側肺の 20 Gy 以上照射される体積が 10%未満 ($V_{20\text{ipsi}} < 10\%$)、5 Gy 以上照射される体積が 25%未満 ($V_{5\text{ipsi}} < 25\%$)、対側肺の 20 Gy 以上照射される体積がない ($V_{20\text{cont}} = 0\%$)、5 Gy 以上照射される体積が 15%未満 ($V_{5\text{cont}} < 15\%$)、脊髄の 15 Gy 以上照射される体積がない ($V_{15\text{cord}} = 0\%$)、心臓の 30 Gy 以上照射される体積がない ($V_{30\text{heart}} = 0\%$)、肝臓の 30 Gy 以上照射される体積がない ($V_{30\text{liver}} = 0\%$)、胸壁の 50 Gy 以上照射される体積がない ($V_{50\text{body}} = 0\%$)、ことを設定した。不均質補正法として collapsed cone convolution 法を使用し、計算グリッドサイズは 2.0 mm として、Pinnacle³ 上で線量計算や治療計画の比較、評価を行った。なお、線

量計算は基準位相である最大呼気 CT 上で行った。



図 16 腹部圧迫による呼吸抑制法

東大病院では肺 SBRT 症例全例に SBF での体幹部固定を行っている。これにより日々の setup error および治療中の体動を最小限とし、さらに腹部を強く圧迫することで横隔膜運動を抑制し、呼吸性移動の振幅を減らすことができる。

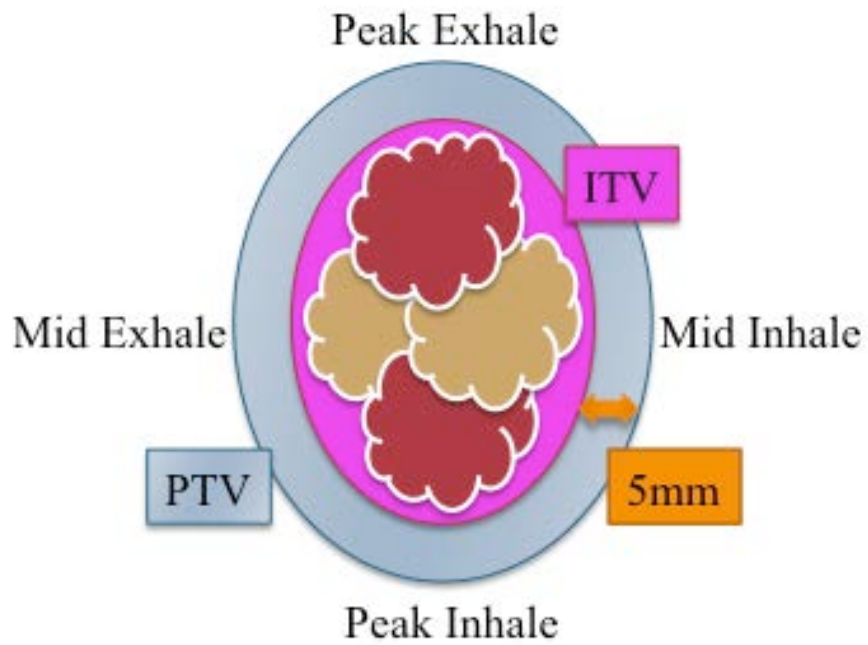


図 17 Target volume の設定

最大呼気・吸気相での GTV を設定し、それらを統合した ITV を作成した。

ITV-PTV 間の setup margin は 5 mm と設定した。

	年齡	性別	臨床病期	腫瘍局在	ITV	病理	腫瘍移動距離 (mm)			治療時間 (秒)	MU
							x	y	z		
1	80	M	T1N0M0	左上葉	7.1	NSCLC s/o	0.9	1	0.9	285	2049
2	59	M	轉移性肺腫瘍	右下葉	2.2	-	0.5	1.5	3.3	238	1880
3	77	M	T1N0M0	右下葉	3.9	腺癌	0.4	1.8	8.4	265	2046
4	84	M	T2N0M0	右下葉	26.5	NSCLC s/o	1.4	1.2	9.3	260	2052
5	68	M	T1N0M0	右下葉	5.7	扁平上皮癌	1.3	1.1	0.9	310	2406
6	61	M	轉移性肺腫瘍	左上葉	28.5	-	1.4	1.6	0.9	266	2031
7	61	M	轉移性肺腫瘍	左下葉	5.8	-	1.4	1.2	0.4	268	2116
8	73	M	T2N0M0	右中葉	19.5	扁平上皮癌	2.1	3.9	5.6	255	1989
9	68	M	T1N0M0	右下葉	1.6	NSCLC s/o	1.5	4.4	9.0	254	1975
10	55	M	T1N0M0	左下葉	37.2	NSCLC s/o	1.4	2.5	8.9	320	2365
11	66	M	T1N0M0	右上葉	3.4	扁平上皮癌	1.8	0.5	0.8	353	2580
12	56	M	轉移性肺腫瘍	左下葉	4.5	-	0.9	0.9	1	250	1965
13	70	M	T2N0M0	右下葉	80.1	扁平上皮癌	0.1	1.4	1.4	352	2587
14	62	F	轉移性肺腫瘍	左上葉	2.0	-	0.5	0.9	0.6	250	1960
15	62	M	T2N0M0	左上葉	6.5	扁平上皮癌	0.8	0.5	0.9	335	2473

表6 患者背景

略語: ITV, internal target volume; NSCLC s/o, suspected of non-small cell lung cancer ; MU, motor unit.

2.2.2 IGRT

治療ビームと直行方向に kV X線管、FPD を装備し、kV CBCT 撮像可能な Linac (ELEKTA Synergy) を使用して VMAT-SBRT を行った。治療前に、isocenter、ROI、最大呼気相の治療計画 CT 画像を解析用ワークステーションに転送しておいた。治療直前に XVI system (version 4.2) を用いて取得した 3D CBCT (120 kVp, 20 mA/20 ms, 頭尾方向 20 cm 幅, bow-tie filter 使用, 約 650 frame 程度に設定) を、治療計画 CT 画像と重ねあわせることで腫瘍の位置照合を行った。まず bone matching による自動照合を行った後、手動で ITV, PTV の位置照合を行った。この結果をもとに、適切な位置に寝台を移動させた。なお、各位相の画素値の平均をとった画像や最大値投影法 (maximum intensity projection; MIP...全位相の最大 CT 値を投影) による画像を参照画像にするのが理想的とされるが、今回 ITV/PTV を使って呼吸位相に依存しない位置照合を行ったため、最大呼気画像を参照画像に使用した影響は無視できると考えられる。

2.2.3 治療中の kV 投影画像取得

本研究では kV 投影画像を連続的に取得できる Motion View モードを使用して、Linac のガントリ回転照射中に治療中 kV 投影画像を連続的に取得した。なお、XVI system には 3 つの臨床モードがあり、Planar View, Motion View, および Volumetric View からなる。Planar View は任意の kV 投影画像を一枚のみ取得するモード、そして Volumetric View はガントリ回転中に kV 投影画像を取得し自

動的に画像再構成を行うモードである。後者は治療中 3D CBCT に日常的に使われているモードであるが、XVI system の仕様上、治療中 CBCT には用いることができない。今回用いた Motion View モードでの画像取得用パラメーターは、治療直前の 3D CBCT と同一の設定とした。治療前の 3D CBCT と比較して、治療中 4D CBCT の frame 数は約 2 倍だった。XVI system における連続 kV 投影画像の取得間隔は 0.182 秒のため、VMAT-SBRT の治療時間が治療前 3D CBCT 撮影時間のおよそ 2 倍であることがわかる。

2.2.4 呼吸位相の取得、4D CBCT 再構成

4D CBCT の再構成のため、呼吸信号の取得とそれによる呼吸の位相分けが必要となる。本研究で用いた呼吸信号の取得方法の詳細については、東大病院からの以前の報告で示されている [88]。2 つの画像間の類似度を測定する正規化相互相関 (normalized cross-correlation; NCC)法を使用して、任意の領域 (腫瘍や横隔膜)の頭尾方向の移動を認識することで、各 kV 投影画像の呼吸位相を取得した (image-based phase recognition; IBPR)。このように取得された呼吸信号には、ガントリ回転軸と呼吸信号取得位置のずれに応じた低周波成分が乗る。この成分は High-Pass フィルターによって取り除いている。最大吸気、最大呼気に、2 つの中間位相を加えた、4 つの呼吸位相に分け、位相毎の画像再構成を行い 4D CBCT を取得した。再構成には、Feldkamp ら [89]や Webb ら[90]のアルゴリズムを元に東大病院で開発した graphics processing unit (GPU)を使った高速 4D

CBCT 再構成ソフトを使用した。

この NCC を用いた IBPR 法の利点は、気管支鏡などによる侵襲的なマーカー挿入術の必要がなく、体表マーカーでの呼吸位相認識で問題となる腫瘍局在とマーカー移動のズレの問題がないことである。また、全肺および横隔膜が撮像範囲に入っていなくても限られた投影領域から呼吸信号を特定できることも利点である。

2.2.5 評価

再構成した 4D CBCT 画像を DICOM 形式に変換し、Pinnacle³ へ転送した。治療計画の ITV を 4D CBCT に重ねあわせ、照射中の腫瘍局在についても評価した。日々の setup error と呼吸性移動を評価するために、ITV と 4D CBCT 上の各腫瘍のズレを頭尾、左右、腹背の各方向別に測定した (図 18)。この方法により、呼吸性移動を伴う腫瘍に対して、ITV-PTV 間の margin 設定が適切であったかを評価できる。治療中 4D CBCT を用いて VMAT-SBRT の治療精度検証を行う本研究のフローチャートを図 19 に示した。

2.2.6 倫理面への配慮

本研究はヘルシンキ宣言に則った臨床研究に関する倫理指針に沿っている。十分なインフォームドコンセントを行った後、東大病院での研究課題「各種疾患に対する放射線治療効果についての診療録のデータベースを利用した包括的後ろ向き研究」に登録された症例を扱った。なお、この研究課題は東京大学大学院医学系研究科における倫理委員会で承認を得ている（倫理委員会番号 3372）。

本研究は、臨床上の必要性に基づき実際の照射中の記録として撮影された CBCT 画像を解析対象とした遡及的な研究であり、今回の研究のために治療中 CBCT を撮像したものではない。なお、使用した画像データ等は個人情報保護法に基づいた東京大学医学部附属病院の指針に則り、あらかじめ匿名化された上で後ろ向きに解析された。

また、MV X 線での治療中に、同一治療機器に装備された kV X 線を用いて腫瘍局在を確認する今回の手法は公的に容認されている（2007 年 4 月 17 日付、厚生労働省 医政発第 0417009 号）。

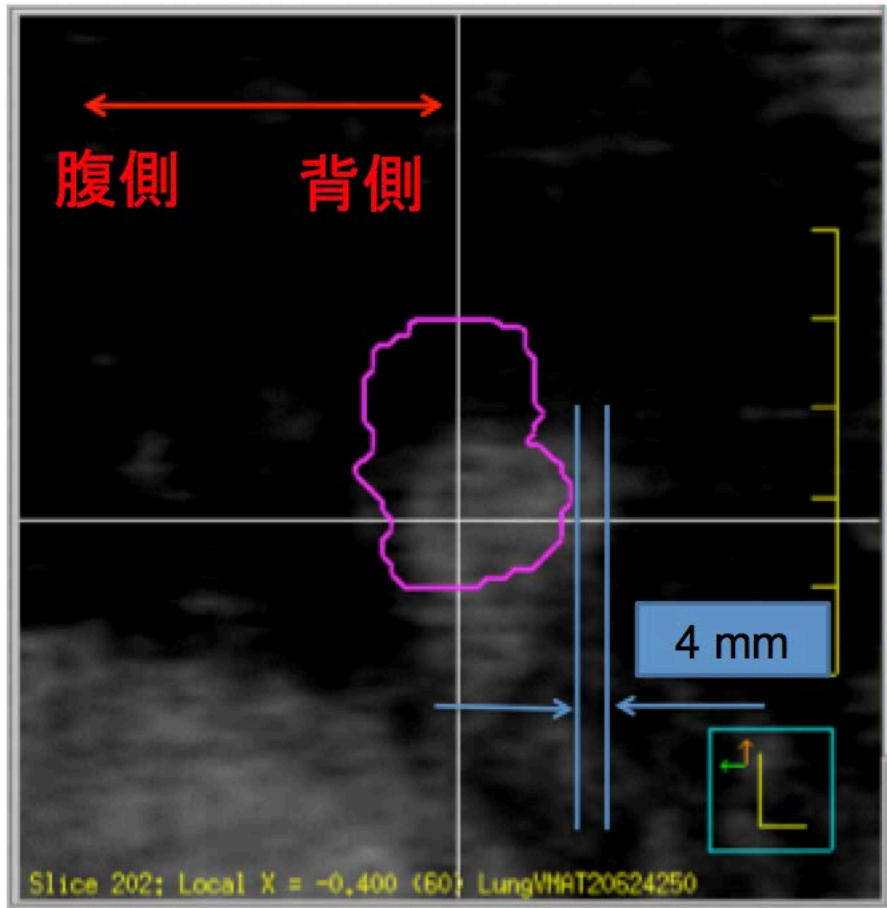


図 18 治療中 4D CBCT における ITV と実際の腫瘍位置の比較 (矢状断)

治療中 4D CBCT に計画時の ITV を重ね合わせ、腫瘍辺縁が ITV からずれた距離を測定した。図示した位相においては、腹背方向のズレが 4 mm であった。

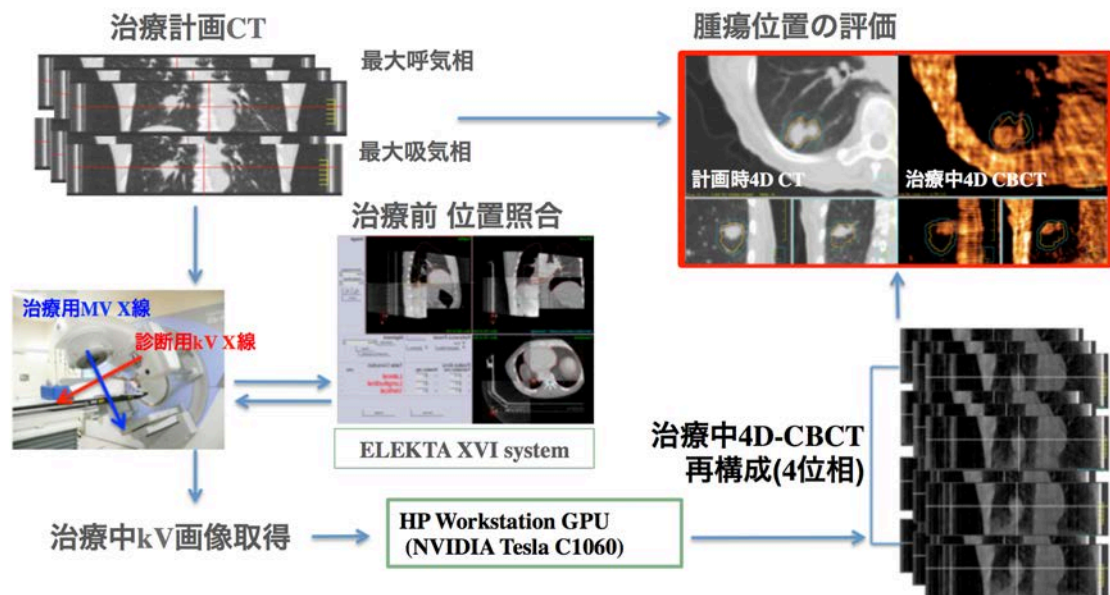


図 19 治療中 4D-CBCT を用いた PTV margin 設定の検証ワークフロー

最大呼気・吸気相での GTV を基に治療計画を作成し、毎回の治療前位置照合を 3D-CBCT で行った。VMAT 照射中に直交する kV 透視画像を取得し、呼吸位相別に再構成することで治療中 4D-CBCT を作成した。治療中 4D-CBCT で実際の治療中における腫瘍局在を把握し、治療計画時の ITV と比較することで治療精度、PTV margin 設定の妥当性を検証した。

2.3 結果

治療中 4D CBCT 撮像を試みた計 60 回の治療中 (15 症例、各々4 回照射)、5 回分については kV 投影画像の取得自体ができなかった。原因のひとつとして、VMAT 治療中にまれに起こる突然の治療ビーム停止が発生し、再開後の照射部分についての kV 画像取得ができなかった症例があった。また、治療に携わった放射線技師が治療中 kV 画像の撮像を失念してしまった症例もあった。結果として、VMAT-SBRT 55 回分の 4D CBCT 取得に成功した。いずれの再構成画像においても腫瘍の陰影は明瞭に描出されていた。

各照射の平均所要時間は 284 ± 39 秒であり、この間に 1,300 を超える投影画像を所得することができた。これらを 4 つの呼吸位からなる 4D CBCT に再構成した。治療中 4D CBCT 全位相において、腫瘍は画像上、容易に確認できた。

各位相、各方向 (頭尾、左右、腹背方向)別に、腫瘍局在と計画時 ITV のズレを測定した。代表例として、取得した kV CBCT 画像の一例を図 20 に示した。

取得した全位相において、治療中の腫瘍の移動距離は SBF、腹部圧迫の使用による呼吸抑制のため全方向で 10 mm 以内となっていた。各方向別の腫瘍と ITV のズレを表 7 に示した。方向別のズレの平均値は、頭尾方向 0.41 ± 0.93 mm、左右方向 0.15 ± 0.58 mm、頭尾方向 0.60 ± 0.99 mm であった。全位相、全方向について 5 mm を超えるズレはなく、VMAT 治療中の腫瘍は常に PTV 内に存在することが証明された。

ITV 辺縁からの逸脱距離	頭尾方向	左右方向	腹背方向
Within ITV	173	205	147
≤1mm	21	2	33
≤2mm	16	11	24
≤3mm	4	0	13
≤4mm	5	2	3
≤5mm	1	0	0
平均 (±SD)	0.41 (0.93)	0.15 (0.58)	0.60 (0.99)

略語: SD, standard deviation

表7 頭尾、左右、腹背方向別のITV、治療中の腫瘍位置の関係

全症例、全位相においてITVと腫瘍辺縁の距離は5 mm以内であり、ITV-PTV間に設定していた5 mm marginの範囲内におさまっていた。

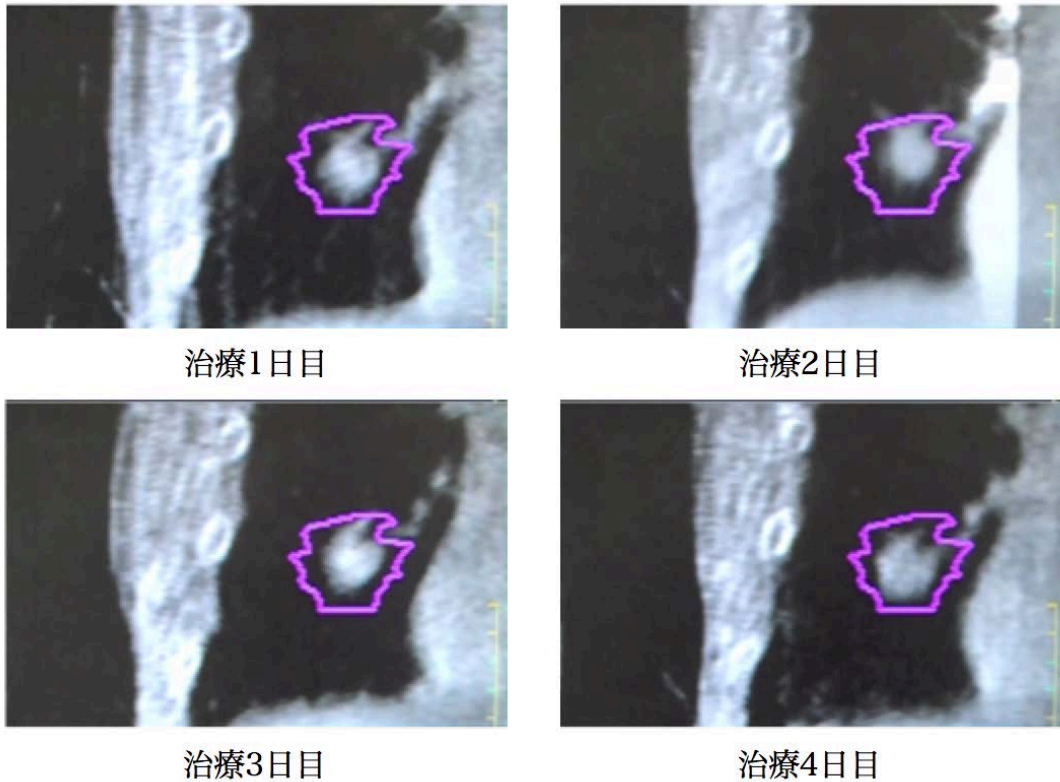


図 20 治療中 4D-CBCT における冠状断面静止画像の一例 (治療 4 日間分)

各症例について 4 日間の VMAT-SBRT 治療中に 4D-CBCT 画像を取得した。取得できたすべての位相において、腫瘍が治療計画時 ITV から逸脱した距離を頭尾、左右、腹背の各方向について測定した。上に示した例では 4 日間の治療、全位相を通じて腫瘍は ITV の範囲内に存在していた。ITV に 5 mm の setup margin を加えた PTV に照射しているため、各方向での逸脱距離が 5 mm 以内であれば正確な照射が行われたと評価できる。

2.4. 考察

治療直前に撮像した CBCT を用いた位置照合が SBRT に有用であることは既に報告されている [91,92]。これに加え、照射最中に同時 CBCT を取得できれば、照射中の腫瘍局在を知り治療自体の正確さを評価することが可能となる。今回、治療中 4D CBCT を撮影することで、呼吸性移動を伴う腫瘍の移動・局在の描出に成功した (図 20)。本研究は治療中 4D CBCT を用いて、VMAT-SBRT 治療前 3D CBCT による位置照合を検証した世界初の報告である。本システムは腫瘍を辺縁まで描出し、治療中の腫瘍局在を可視化することに成功した。従来からの治療前 3D CBCT と異なり、治療中 4D CBCT 上で腫瘍の移動・局在を捉えることは正確な照射が行われているかの答えを与えてくれる。本研究の成果を ELEKTA 社に提供し、治療中 4D CBCT が同社最新型の Lincac に搭載されるようになった。これにより、現在では世界中の施設で治療中 4D CBCT による治療精度検証が可能となっている。

また本研究では、治療計画時の腫瘍位置から作成した ITV と治療中の腫瘍位置を比較することで、ITV 設定自体に問題がないか、5 mm に設定された PTV マージンが適切であったかを評価した。腫瘍辺縁と ITV のズレは全位相で 5 mm 以内で問題なかった。これには腹部圧迫による呼吸抑制で腫瘍の移動自体を制限したことが影響していると考えられるため、自由呼吸下に治療している施設でのマージン設定には再度別の検討が必要であろう。今回の結果は、MV X 線を検出する electronic portal imaging device (EPID)を用いた I 期 NSCLC 28 症例での

評価をもとに、SBRTでのPTVマージンは5 mm必要としたUedaらの報告に矛盾しない [93]。また、VMAT-SBRTの治療時間が短いことも *intrafractional motion* を減らし、小さいPTVマージンで済む要因のひとつである可能性がある。

今回の検証ではITVからの腫瘍局在のズレは5 mm以内であったが、方向別にみると腹背方向に比較的大きなズレが出やすい傾向にあった (表7)。追加検討として、位置照合で寝台位置補正を行った後にCBCTを撮像してみても同様の傾向があることがわかった。すなわち、ズレが重力のかかる垂直方向(= 腹背方向)に出やすいことは寝台位置の自動補正における誤差に由来していると考えられた。そのため、今後寝台補正精度を向上することで、腹背方向のmargin設定を縮小できる可能性が示唆される。この点を含めて、当研究の一部は英語論文として *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 誌から Publish 済みである [94]。

毎回治療中にCBCTを撮影しても治療時間には影響を与えないことは利点であるが、4D CBCTによる追加の被ばくは問題となる。治療中4D CBCTによる被ばく線量はおよそ30 mSv/日以下であり、治療前3D CBCTでは約15 mSv/日と比較して約2倍の線量となる。1回の治療におけるCBCT撮像のための被ばく線量は4.5 cGy/回となり、4日間のVMAT-SBRT治療を通じて18 cGyとなる。これは治療線量(50 Gy 4分割照射)に比して非常に少ない線量であり、毎日の照射精度が担保されているか確認できる点や、万一、照射野から逸脱する場合には翌日までに治療計画を修正し対応できる点など大変有益なシステムと考えられる。ただし、この治療中CBCTの線量分布も含めた積算線量分布をて治療計画時に

予測できるような仕組みや、より低線量で明瞭な 4D CBCT が再構成できる改善が望まれる。

治療中 4D CBCT は VMAT-SBRT 治療を正確に検証できるツールであるが、小さな呼吸振幅や比較的大きな腫瘍で起きやすいベースラインシフトを検出することは難しい。これは現在の 4D CBCT が、リアルタイムの腫瘍移動を与えるものではなく、位相毎に平均化して画像を再構成しているからである。今後、“just-in-time tomography”のような技術が開発されれば、リアルタイムの腫瘍移動を画像として取得できるようになるかもしれない [95]。

本研究の限界として、第一に ITV を最大呼気および最大吸気の 2 位相で作成した点、治療前の位置照合を 3D CBCT で行った点が挙げられる。最大呼気および最大吸気の間での腫瘍の動きは一般的に直線的でないため、今回設定した ITV では呼吸性移動を過小評価している可能性がある。

第二に、現在普及しつつある 10 位相の 4 次元 CT に比べて本研究で用いた 4D CBCT は 4 位相と少ない位相分けを用いている点がある。このような位相が少ない 4 次元画像が測定に与える影響は大きな振幅で移動する症例で顕著となりうるが、本研究では腹部圧迫により腫瘍の呼吸性移動を制限しているため影響は小さいと考えてよいだろう。しかしながら、肺腫瘍の呼吸性移動は単純な往復運動ではなく複雑なヒステリシスを描く場合が多いこと、腹部圧迫を行っても 1 cm 程度の呼吸性移動が残ることを考慮すると、4 位相より多い 10 位相の治療中 4D CBCT で詳細に評価するのが望ましいであろう。10 位相と細かく区切ること

で 1 位相当りの腫瘍移動距離が減り、各位相の腫瘍辺縁がぼやけてしまう blurred 効果も軽減することができ、正確な腫瘍局在の把握が可能となる。

これらの問題に対して、東大病院ではすでにさらなる高精度化を進めている。ひとつは治療計画 CT を 10 位相の 4DCT へと変更したことであり、全 10 位相で輪郭入力を行った GTV を用いることでより正確な ITV 作成が可能となった。加えて、治療前 CBCT を 3D から 4D へと変更し、治療前 4D CBCT 上での腫瘍移動が ITV に一致するように位置照合、寝台補正を行うシステムへと改善した (図 21)。これらを使つての VMAT-SBRT、位置照合の検証についても今後報告していく予定である [96]。

また、近い将来にはガントリ角度、MLC の位置、線量率の情報と治療中 CBCT を組み合わせることで実際に投与された線量分布を評価できるようになることが期待される。これにより照射中に移動していた腫瘍が受けた総線量が把握できるようになり、翌日の治療に向けて margin や投与線量の調整などを行う Adaptive radiation therapy が可能となることが期待される。

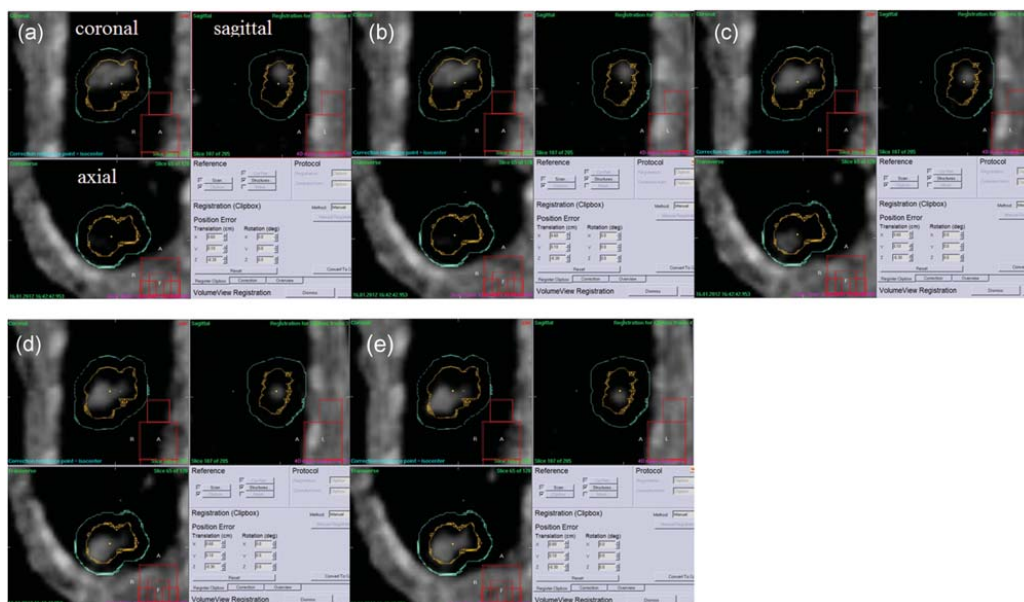


図 21 4D-CBCT を用いた治療前位置照合。文献[96]より引用。

初回治療直前の 4D-CBCT に治療計画時の ITV (オレンジ)、PTV (水色)を重ねあわせた。(a)~(e)は 1 呼吸周期の半分に当たる 5 位相の画像を示している。これら全位相での位置照合を行った上で、VMAT-SBRT 照射を行う。

2.5. 結論

治療中 4D-CBCT を用いて治療中の腫瘍移動を評価した。これにより、3D-CBCT で治療前の位置照合を行う従来の VMAT-SBRT 治療における PTV margin は 5 mm 必要であることが示された。この結果により、3D-CBCT での位置照合が許容されるものであると考えられ、現行の 5 mm margin も適切であることがわかった。

このように回転照射中にシンプルな技術で撮像可能な 4D-CBCT は、PTV margin 決定のために非常に強力なツールであるといえる。

第 3 章

研究 2: 炭素線呼吸同期スキヤニング照射の 4 次元線量分布解析 [97]

3.1. 背景

炭素線スキヤニング照射 (Pencil-beam scanning carbon ion radiotherapy; PBS-CIRT)が放医研の新治療棟に実装され、呼吸性移動を伴わない骨盤・頭頸部腫瘍などの腫瘍に対してすでに臨床応用されている [98]。従来のブロードビーム(パッシブ)法と異なり、スキヤニング照射ではボーラスやコリメータの作成が不要であるため、治療準備期間が短縮され早期の治療開始が可能となった。一度ビームを散乱させ拡大したあと、ボーラスやコリメータで腫瘍形状に合わせて削り取るブロードビーム(パッシブ)法に比べて、ビーム利用効率の向上や治療後の放射性廃棄物を出さないという利点もある。また、治療中に腫瘍の形状変化や患者の体型変化などに合わせて再計画をするなどアダプティブな治療も実現可能となる。しかし、PBS-CIRT にとって、治療期間中や照射最中の移動 (intra-/inter-fractional changes)が大きな課題とされてきた。適切な呼吸移動対策などがなされないと、照射中のビームスポットと腫瘍が各々動き、腫瘍への不十分な線量投与を招くと同時に、周辺の正常組織へ過剰線量が照射されることになりうる。

この問題に対する打開策として、放医研では呼吸同期照射および、高速なスキヤニング照射が可能なシステムを用いて 1 回の呼吸にあわせて任意の 1 layer

の複数回のスキヤニング照射を行う phase-controlled rescanning (PCR)を開発した。この PCR と呼吸同期照射を用いることの有用性を、ファントムを用いた試験で報告してきた (図 22) [99,100]。しかし、PCR を用いた PBS-CIRT を実臨床に応用するためには、4次元 CT を用いた定量的な線量分布の評価が必要である。今回、肺 PBS-CIRT における PCR および腫瘍の呼吸性移動が線量分布に与える影響を評価し、呼吸同期照射を併用するか否かでの分布の違いも考察した。

なお、当研究の内容は英語論文として *Radiat Oncol.*誌から Publish されているが、今回の博士論文に使用する許可を雑誌社より得ている [97]。

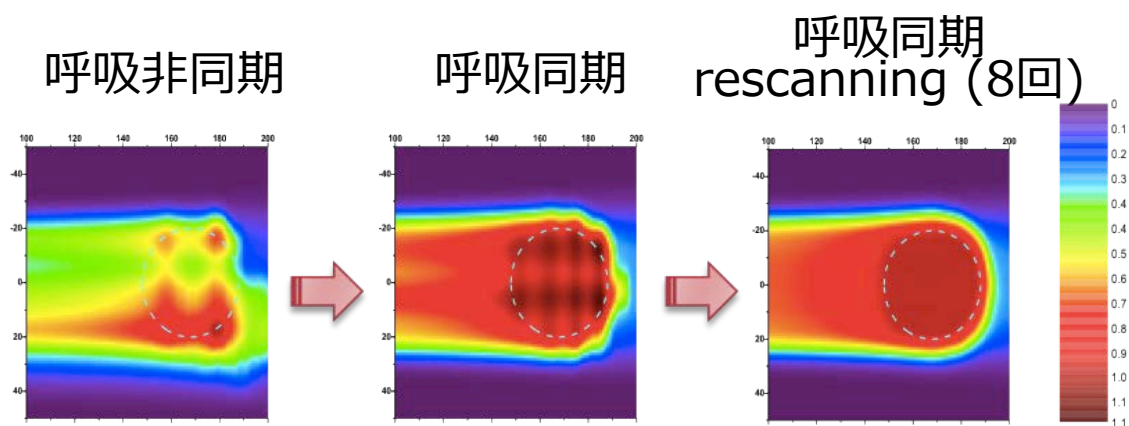


図 22 炭素線スキャニング照射における呼吸移動対策

線量分布に用いた色分けを図右に段階表示した。処方線量を 1.0 としている。

(放医研 物理工学部 森慎一郎先生の資料より引用)

動体に対してスキャニング照射を行うと *interplay effect* による塗りムラが生じ、意図しない *hot spot* や *cold spot* ができてしまう。これに対して上記呼吸同期と PCR を併用することで正確な線量投与が得られることがファントム試験で示されている [99,100]。

3.2. 方法

3.2.1 対象

放医研で実際にブロードビーム法による炭素線治療を受けた肺腫瘍症例を対象とした。対象症例は I 期 NSCLC もしくは単発 5cm 以下の転移性肺腫瘍の小型肺癌症例で、以下の全条件を満たし炭素線治療の適応と判断されていた。1) 20 歳以上、2) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status が 0~2、3) stage I NSCLC (TNM 分類 第 6 版、T1/T2 N0 M0)、4) 手術非適応もしくは手術を拒否、5) CT で明らかな間質性肺炎像を認めない、6) 胸部照射歴がない、7) 年齢・併存疾患を含めて 6 ヶ月以降の予後が期待できる。これらの症例から、胸部手術歴がなく、4DCT 撮像に同意が得られた症例から無作為に選ばれた 14 症例を対象とした。症例数については年齢、腫瘍のサイズ、局在など各患者の背景因子の影響も考慮し、十分数と思われる症例数を解析対象とした。

なお、I 期 NSCLC は生検で診断され、転移性肺腫瘍については病歴および画像検査の経緯から単発遠隔転移と診断された。治療前検査として、血液検査、胸腹部造影 CT、脳造影 MRI、PET-CT、骨シンチグラフィを行い、治療部位以外に転移病巣がないことを確認した。

患者背景を表 8 に示した。

	性別	年齢	臨床病期	GTV 体積 (cc)	呼吸周期 (秒)	腫瘍局在	体位	病理	腫瘍径 (cm) (LR × AP × SI)	GTV-COM (mm)非同期 (LR × AP × SI)	GTV-COM (mm)同期 (LR × AP × SI)	
1	M	75	T2N0M0	5.8	4.1	左上葉	S4	SP	ADC	3.4 × 3.2 × 1.7	1.0 × 1.1 × 1.4	0.2 × 0.2 × 0.4
2	M	84	meta	3.0	3.9	右上葉	S3	SP	SCC	2.0 × 2.3 × 1.5	1.5 × 4.7 × 21.8	0.9 × 1.3 × 11.6
3	M	76	meta	7.2	3.8	右下葉	S6	PR	meta	2.5 × 2.6 × 2.5	0.8 × 1.6 × 5.1	0.8 × 0.8 × 3.9
4	F	77	T2N0M0	4.0	3.3	左上葉	S3	SP	SCC	2.5 × 2.8 × 1.4	1.4 × 1.7 × 5.8	0.5 × 0.8 × 2.1
5	F	58	meta	0.8	4.0	右下葉	S7	SP	meta	1.3 × 1.2 × 1.1	0.8 × 3.1 × 11.9	0.8 × 0.8 × 3.4
6	M	65	T2N0M0	33.4	4.3	右下葉	S9	PR	SCC	5.0 × 5.9 × 3.9	1.0 × 1.6 × 8.7	0.2 × 0.4 × 4.3
7	F	80	T2N0M0	13.1	4.2	左上葉	S3	SP	ADC	3.7 × 3.7 × 3.2	2.0 × 2.6 × 6.9	0.5 × 0.3 × 3.6
8	M	75	T2N0M0	8.0	3.1	右下葉	S10	PR	SCC	3.1 × 2.8 × 2.2	1.1 × 3.7 × 17.0	0.1 × 1.7 × 6.8
9	F	81	meta	0.9	2.7	左上葉	S3	SP	meta	1.4 × 1.1 × 1.2	2.4 × 2.0 × 3.9	0.5 × 0.4 × 0.6
10	M	64	T2N1M0	31.1	4.4	左上葉	S4	SP	SCC	4.8 × 4.7 × 4.9	0.7 × 1.6 × 2.3	0.7 × 0.7 × 0.5
11	F	65	meta	10.8	5.5	右下葉	S7	SP	meta	2.7 × 3.0 × 2.8	1.1 × 1.5 × 2.1	0.7 × 1.8 × 0.4
12	M	61	T1N0M0	5.0	3.6	右下葉	S8	PR	ADC	2.7 × 2.5 × 1.7	1.4 × 1.1 × 1.3	0.0 × 0.8 × 0.4
13	M	80	T1N0M0	5.0	3.4	右中葉	S5	SP	ADC	3.0 × 2.6 × 2.4	2.2 × 1.0 × 0.8	2.2 × 0.0 × 0.9
14	F	79	T1N0M0	2.2	2.8	右下葉	S9	PR	ADC	2.0 × 2.0 × 1.2	2.5 × 3.1 × 11.4	1.4 × 1.7 × 3.5
	平均	72.9		9.3	3.8				2.9 × 2.9 × 2.3	1.4 × 2.2 × 7.2	0.7 × 0.8 × 3.0	
	S.D.	8.5		10.3	0.7				1.1 × 1.3 × 1.1	0.6 × 1.1 × 6.4	0.6 × 0.6 × 3.1	

表8 患者背景

略語: ADC: 腺癌, Meta: 転移性肺腫瘍, SD: 標準偏差, SCC: 扁平上皮癌, SP: 仰臥位, PR: 腹臥位, GTV: 肉眼的腫瘍体積, COM: GTV 重心の3次元移動距離

(GTV-COM は治療計画 4DCT 上での GTV 重心の移動距離とした。呼吸非同期では全呼吸同期 (10 位相)、同期では呼気周辺 (3 位相)間での3次元最大移動距離として各々算出された)

3.2.2 治療計画用画像の取得

書面によるインフォームドコンセントを得た後、256列CTを用いて自由呼吸下の4CDTを撮像した [101]。なお、本研究で用いた4DCT撮像は放医研での倫理委員会の承認されたものである。撮影体位は正常肺への線量を低減させるため、腫瘍が腹側にある症例は仰臥位を、腫瘍が背側にある症例では腹臥位を選択した。この体位に合わせて作成された固定具を用いて患者を寝台に固定した。次に position-sensitive detector と infrared-emitting light marker からなる呼吸感知システム (豊中研究所)を用いて、呼吸位相を取得した (図 23)。0.78 × 0.78 × 0.50 mm のボクセルサイズで4DCT再構成を行い、呼吸位相を10相に分けた (T00: 最大吸気; T50: 最大呼気)。

従来からのブロードビーム照射法にならい、水平から左右にそれぞれ 20° 傾いた 2 体位での撮像を行い、最大 4 方向からなる斜入照射が可能となるよう計画CTを撮像した。体表面マーカーからの呼吸シグナルを用いて呼吸同期CTを撮像した。取得したCT画像は10位相からなる4次元治療計画CTに再構成された。



図 23 固定具、呼吸感知システム使用下での治療計画 4DCT 撮影
(放医研 治療課 山本直敬先生の資料より引用)

体表に置いた infrared-emitting light marker からの信号を position-sensitive detector とで取得することで呼吸位相を感知できる。

3.2.3 標的体積の決定

放射線腫瘍医によって、肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume; GTV)と、リスク臓器 (organ at risk; OAR)を基準位相 (T50)で定義し輪郭描出した。胸部領域への照射における OAR として、(GTV を除いた)正常両側肺、脊髄、心臓を選択し輪郭描出した。非剛体レジストレーション (B-spline-based deformable image registration; DIR)を用いて、これらの輪郭を基準位相以外の 9 位相に移動させた [102]。さらに、各 GTV に全方向 10 mm の均等なマージンを加え、臨床標的体積 (clinical target volume; CTV) を作成した。

荷電粒子線の飛程は、水等加厚 (water-equivalent path length; WEPL)の変化に大きく影響を受ける (図 24)。そのため、intrafractional motion に伴う WEPL 変化は腫瘍に対する投与線量の過剰・不足に直結する。この問題への対策として、4DCT を用いて呼吸全位相での WEPL 変化を考慮した field-specific target volume (FTV) を作成した [103]。あるビームライン上で各位相における WEPL が変化することを考慮して、全位相を通じて最大・最小飛程 (WEPL)となる点を含む FTV を設定した (図 25)。

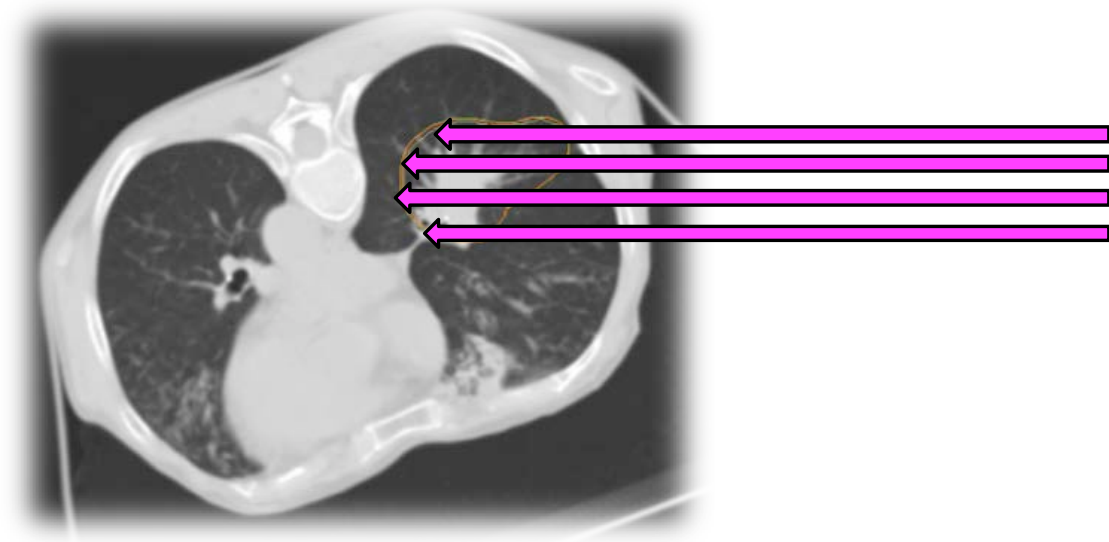


図 24 水等加厚 WEPL に基づく飛程計算

(放医研 物理工学部 森慎一郎先生の資料より改変)

粒子線におけるビームの飛程、ブラッグピークの位置はビーム経路の WEPL によって予測できる。ビーム上流から target 奥側までの WEPL を CT 値から算出し飛程計算を行っている。

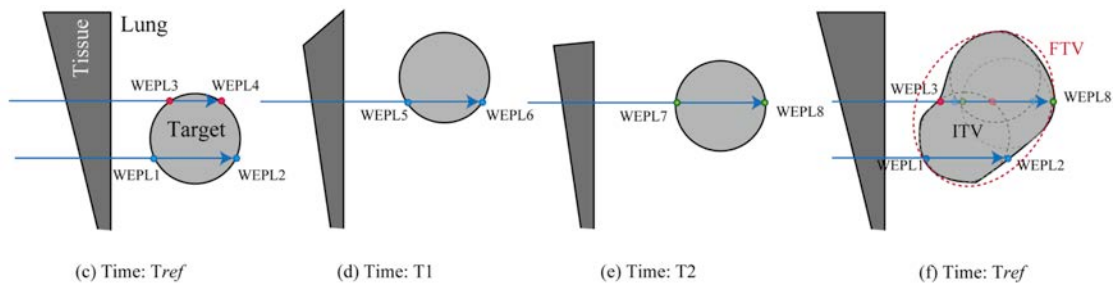


図 25 field-specific target volume (FTV)の設定と最適化

(放医研 物理工学部 森慎一郎先生の資料より引用)

呼吸全位相における腫瘍位置の変化を考慮した FTV を設定した。腫瘍や臓器の移動によるビームライン上の WEPL 変化を考慮した field-specific target volume を作成した。各位相の最大・最小 WEPL となる点を含むように FTV を設定することで target のうち損ないを防ぐ手法である。そのため同一 target であっても、照射方向が異なればビーム経路の違いによって FTV の形状はそれぞれ異なるものとなる。

3.2.4 呼吸同期

呼吸同期照射を用いる場合は、呼気 3 位相 (T40-60)での同期照射を行った (図 26)。呼吸同期用 (T40-T60)、呼吸非同期用 (T00-T90)に対応した target として、それぞれ FTVgated、FTVungated を作成した。

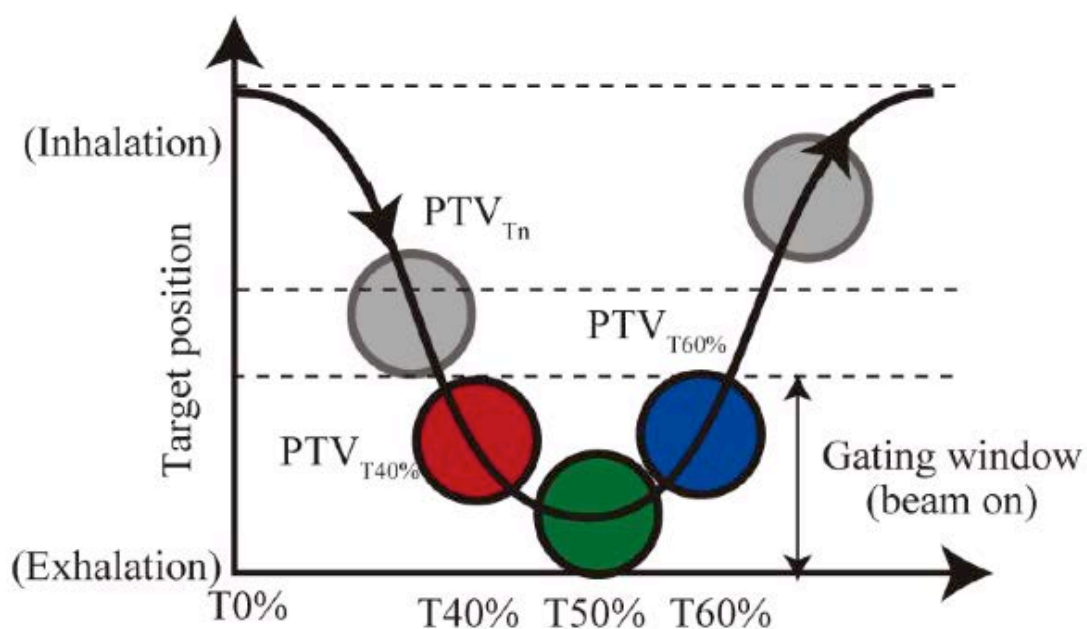


図 26 呼吸同期照射の概念図

(放医研 物理工学部 森 慎一郎先生の資料より引用)

呼気のタイミングに合わせて Gating window (GW)を設定し同期照射を行う。

照射する位相を絞ることで周辺正常組織への被ばくを低減する。

3.2.5 PCR

PBS-CIRT の照射方法は、同一エネルギーのスポットからなる iso-energy layer 毎に塗っていく layered PCR 法を採用した。呼吸同期照射では 1 gating window で、非同期照射では 1 呼吸周期で、ちょうどある iso-energy layer のリスキャンが終わるように線量率を調整し照射を行った (図 27)。Layer の大きさなどにより 1 回の照射タイミングで PCR できない場合は次の gating window も使って当該 layer の PCR を完遂させる。PCR のリスキャン回数を増やすことで腫瘍の呼吸性移動による局在の偏りによる interplay effect を低減させることができる。

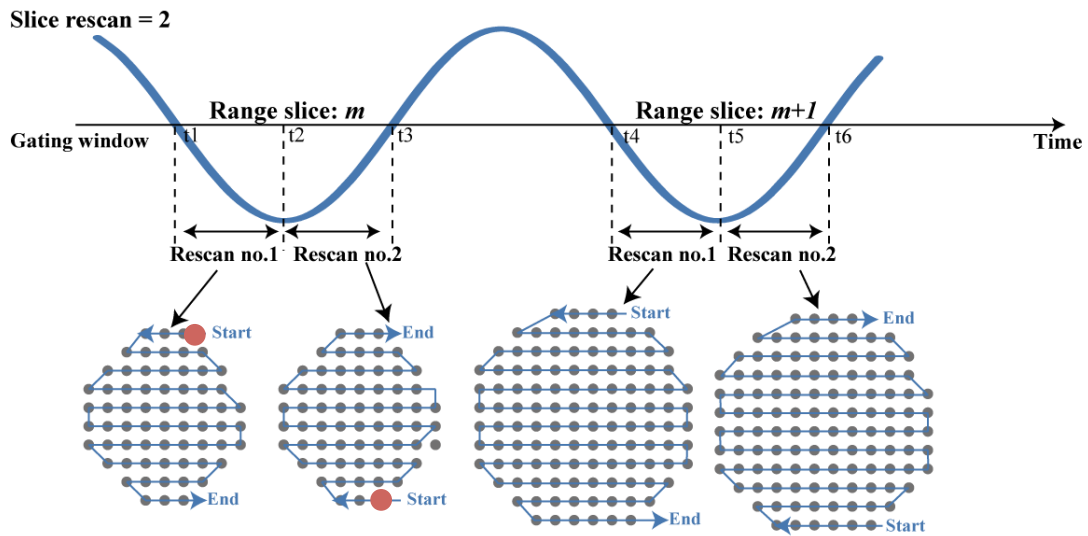


図 27 Phase-controlled rescanning の概念図 (リスキャン回数 2 回の場合)

(放医研 物理工学部 森慎一郎先生の資料より引用)

1 回の呼吸に合わせて (同期照射併用であれば 1 gating window に合わせて)、1 layer を 2 回スキャン照射する。次の呼吸に合わせて次の layer を 2 回スキャン照射する。このような複数回の rescanning により、ビームスポットと腫瘍の移動による interplay effect を average out することでブロードビームに近い均一な線量投与を可能にする手法。

3.2.6 治療計画

4DCT での各位相を用いて、4次元治療計画を行った。FTV が処方線量の 95% 以上で包含されるように、各ビームを 1 門毎に最適化した。通常、臨床で行われている治療に基づき、総線量は 1 回照射 48 Gy(RBE) (1 門当たり 12 Gy(RBE)/fr、患側からの coplanar 4 門照射)とした (図 28) [104]。先行実験データに基づき、各 FTV について、均一な RBE を考慮した吸収線量が照射されるよう最適化した (図 29) [105]。

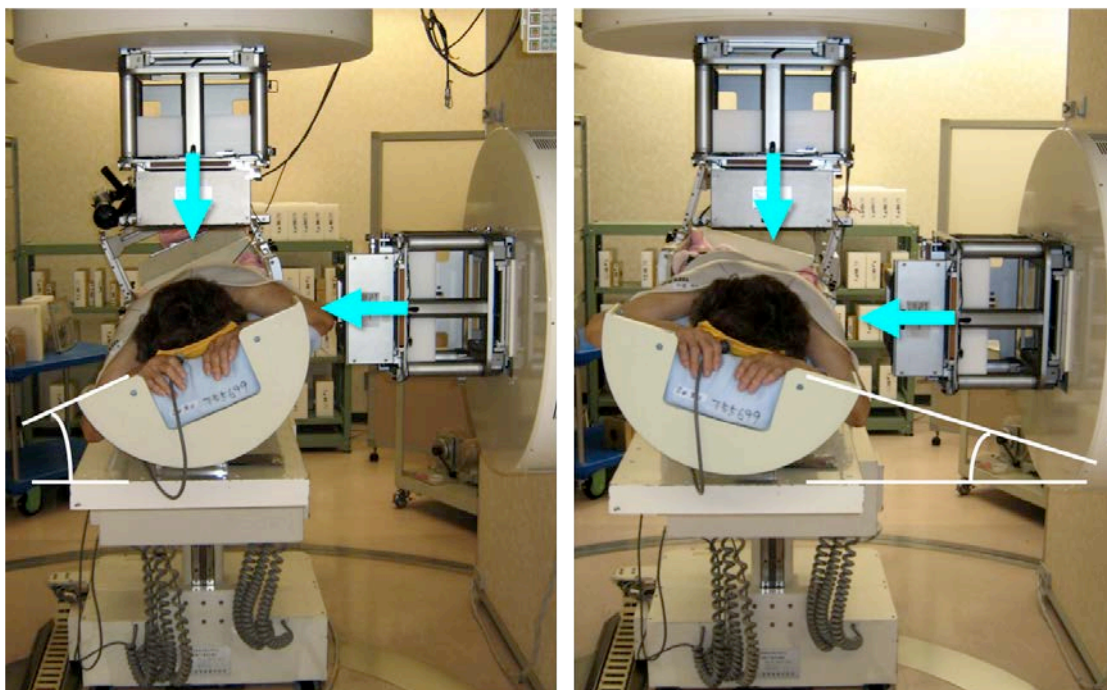


図 28 ブロードビーム法での I 期左肺 NSCLC に対する呼吸同期 4 門照射

(放医研 治療課 山本直敬先生の資料より改変)

左右に 20° 傾いた 2 体位で照射を行い、計 4 方向からの多門照射を行っている。体表面マーカーからの呼吸シグナルによって呼吸位相を把握し、同期照射を行っている。本研究では同様の治療体位、寝台、照射方向を用いたスキャニング治療のシミュレーションを行った。

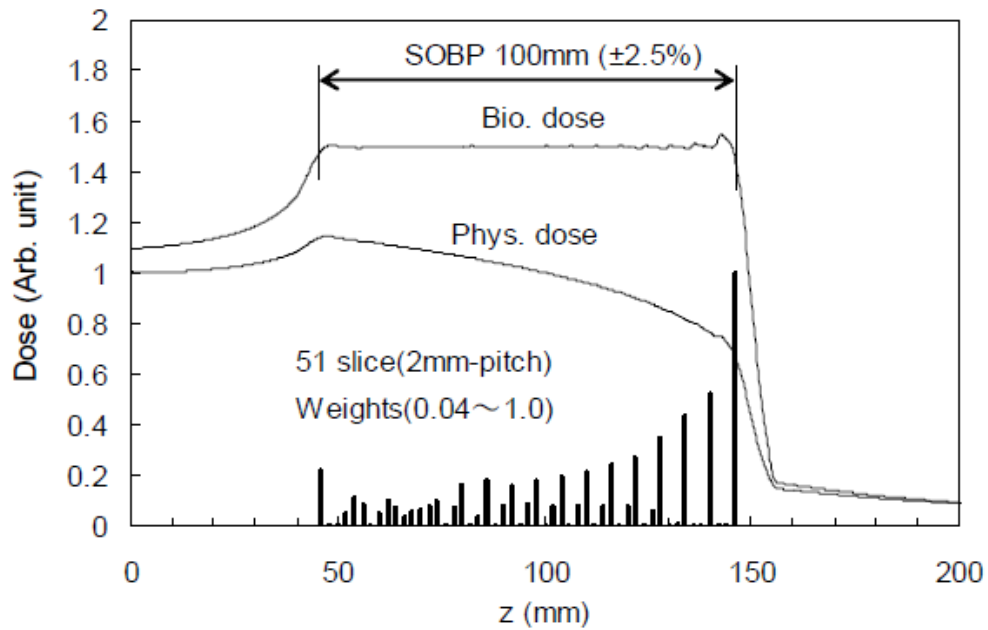


図 29 生物学的モデルによるウェイトマップ作成、最適化

(放医研 物理工学部 森慎一郎先生の資料より引用)

FTV に合わせたウェイトマップを作成し、生物学的モデルを用いた最適化を行った。短時間で照射できるようなスキヤニング経路が最短となるように計画された。平坦な拡大ブラッグピークが **target** をカバーするように、腫瘍近位と遠位では異なるビームウェイトを用いた。

3.2.7 積算線量分布の計算

まず 4DCT、FTV を使って、比較対象となる積算線量分布 (planning dose)を計算した。Planning dose は interplay effect を考慮していない分布であり、beam spot は均一に全位相で打たれると想定した。次に、実際に照射される積算線量分布 (treatment dose)を計算した。これは、各位相での線量分布を、PCR、線量率、エネルギー切り替え時間、呼吸周期などの影響を考慮してそれぞれ計算したものである。

呼吸性移動による組織の形状変化を考慮して、DIR を用いて各ボクセルの積算線量を計算した。それぞれの位相での線量分布を基準位相 (T50)に統合することで積算線量分布を算出した (図 30) [102]。なお、今回使用した DIR の誤差は 0.9 ± 1.4 mm であった (manual point matching 法で測定)。

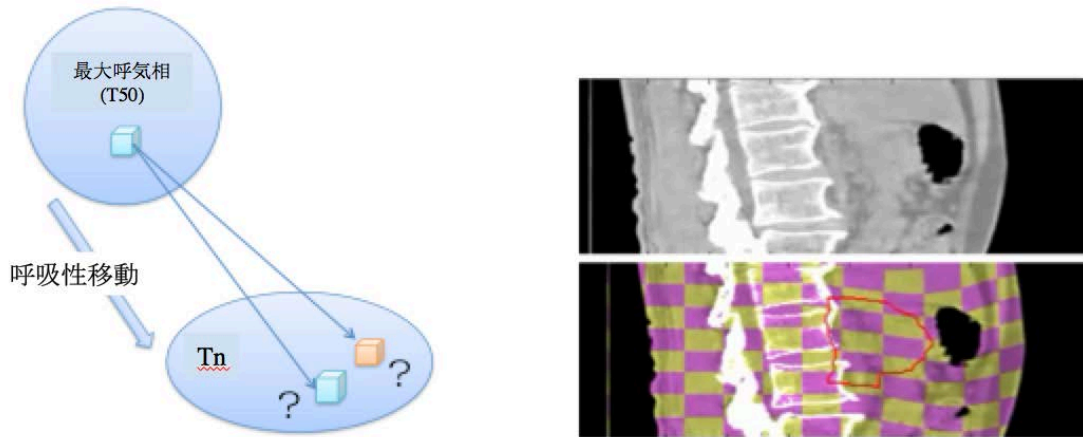


図 30 時間積算線量の概念図

(放医研 物理工学部 森慎一郎先生の資料を改変)

動きを考慮した4次元CT上で線量評価を行うためには時間積算線量の評価が必要となる。まず位相毎に各ボクセルの吸収線量を求め、DIRにより基準位相である最大呼気相(T50)に合わせこむことで位相、時間を考慮した時間ウェイトを考慮した積算線量を算出する。DIRではCT画像の変形だけではなく、算出された変形量をもとに輪郭や線量分布も変形させることができる。

前述の通り、放医研での PBS-CIRT はレンジシフターと 11 段階 (140–430 MeV/u) にエネルギーを調整できるシンクロトロンを用いた hybrid depth scanning で行っている [106]。Beam spot 位置、Beam weight は FTV に対して最適化された。各 spot の間隔は、同一平面では 2.0 mm、ビーム方向には 3.0 mm (各 layer 間隔)、側方散乱 (80-20%) は約 5.0 mm とした。炭素イオン線のブラッグピークは狭いためミニリッジフィルターを使って拡大ブラッグピークが 3 mm となるよう調整した。レンジシフターおよびシンクロトロンのエネルギー切り替えには、それぞれ 420 ms、150 ms を要した。スキャン速度は上下方向に 100 mm/ms、左右方向に 50 mm/ms であり、スキャン経路は頭側から尾側へと全経路が最短となるように最適化された。

照射を開始する位相は呼吸非同期で T00、同期 (T40-60 で照射) では T40 に設定し、リスキャン回数は 1~10 回とした [99,100]。例えば n 回 (n×PCR) の場合、1 回の gating window 内にある layer をちょうど n 回照射できるように調整を行った。そして、ある layer の照射が終わった次の gating window で、ひとつ手前の layer への照射を行えるようにエネルギーを調整した。

呼吸パターンが治療中は変化せず繰り返されるという仮定のもと、積算線量分布を Aqualyzer system でシミュレーションし [107]、Dose volume histogram (DVH) 解析を行った。CTV については、最大線量 (Dmax)、最小線量 (Dmin)、95% 体積が受ける線量 (D95)、線量均一性 (homogeneity index; HI) を算出した。HI は処方線量に対しての CTV 内積算線量の標準偏差 (standard deviation; SD) で

定義した。また OAR については、平均、最大、最小線量を評価した。これら算出された値は全患者で平均、SD を計算し、PCR 回数や呼吸同期の有無での違いを検討した。各線量評価指標の比較には Wilcoxon-signed rank test を、多重比較には Steel-Dwass test を用いて、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

図 31 に本研究のフローチャートを示した。

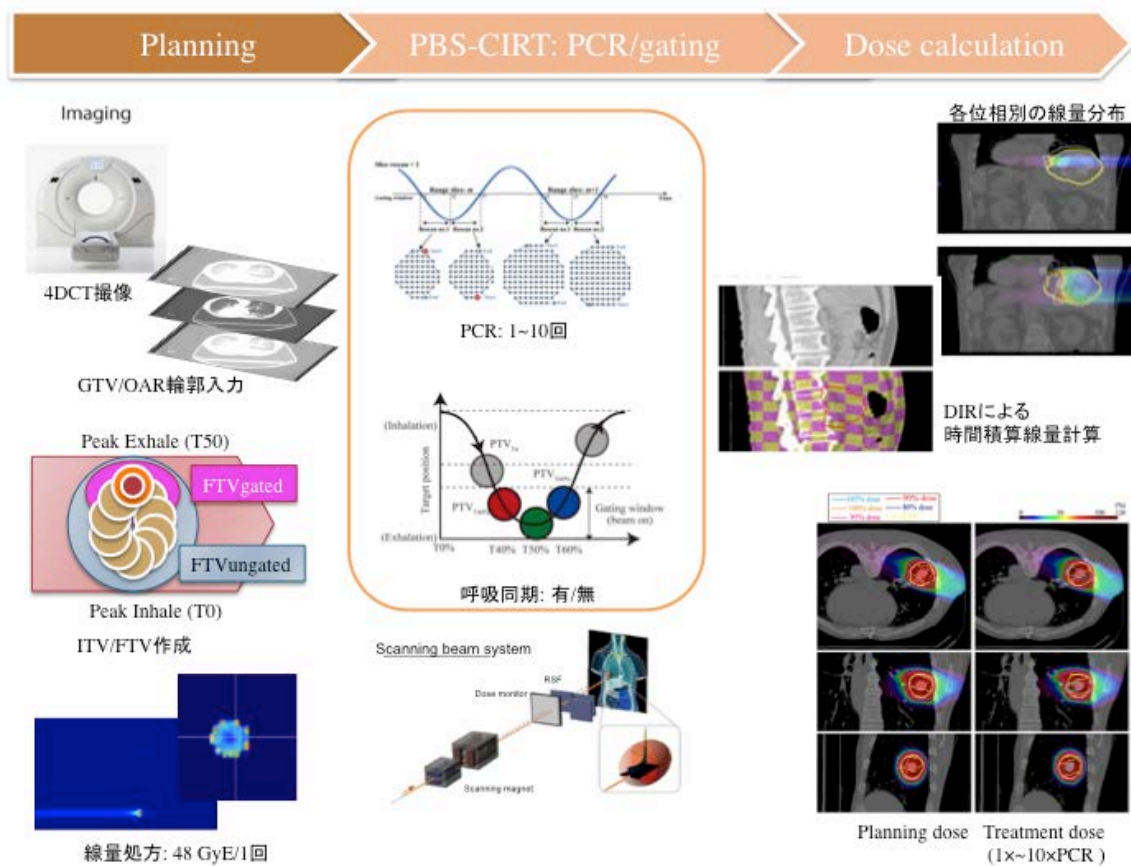


図 31 PBS-CIRT における PCR 回数, 呼吸同期の有無による 4 次元線量分布検証のフローチャート

(放医研 物理工学部 森慎一郎先生の資料を改変)

自由呼吸下での 4D CT で WEPL 変化を考慮した FTV を設定し、48GyE/1 回の PBE-CIRT を simulation した。PCR 回数、呼吸同期の有無による時間積算線量の変化を評価した。

3.3. 結果

3.3.1 1門 PBS-CIRT

図 32a に呼吸非同期での 1 門 PBS-CIRT による積算線量分布を示した。treatment dose は腫瘍の呼吸性移動、interplay effect のため、planning dose とは異なる分布となっている。PCR 回数の増加に伴って、腫瘍への線量集中性が向上した。図 32a に示した典型例 (患者 7) では、1×PCR、4×PCR、8×PCR とリスキャン回数を増やすことで、D95 が 44.4 Gy(RBE)、46.7 Gy(RBE)、46.7 Gy(RBE) と向上した。さらに、図 32b に示したように、呼吸同期を用いると 1×PCR であっても D95 が 45.7 Gy(RBE) と、呼吸非同期 1×PCR での D95 (44.4 Gy(RBE)) に比べ良好な値となった。

図 32c～32f に全患者平均の線量評価指標を示した。呼吸同期の有無によらず、PCR 回数を多くすることで CTV の線量集中性が段階的に向上した。呼吸同期には gating window に用いる位相を少なくすることで結果的に照射中の腫瘍の移動範囲が狭まるために interplay effect の影響を少なくする効果があったものの、planning dose に遜色ない分布を得るのには呼吸同期単独では不十分で、4 回以上の PCR を行うことが不可欠な要素であった。結果を表 9 に示す。

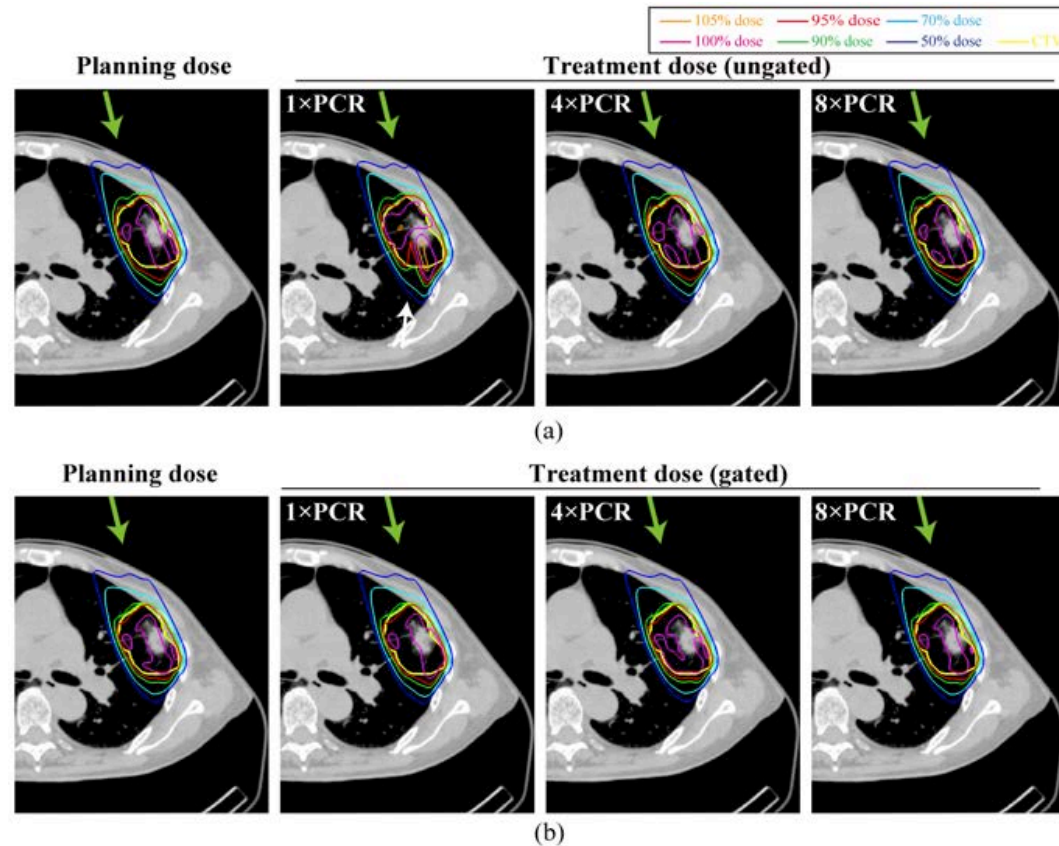


図 32(a), (b) PBS-CIRT (1 門)における積算線量分布 (a)呼吸非同期, (b) 呼吸同期:

左から順に、Planning dose、Treatment dose (1×PCR、4×PCR、8×PCR)での線量分布を示した。仰臥位で 340° 方向からの 1 門照射、呼吸周期は 4.2 秒だった。黄色線が CTV、緑矢印はビーム方向を示す。(a) 1×PCR において、白矢印は CTV 内に生じた低線量域を示す。

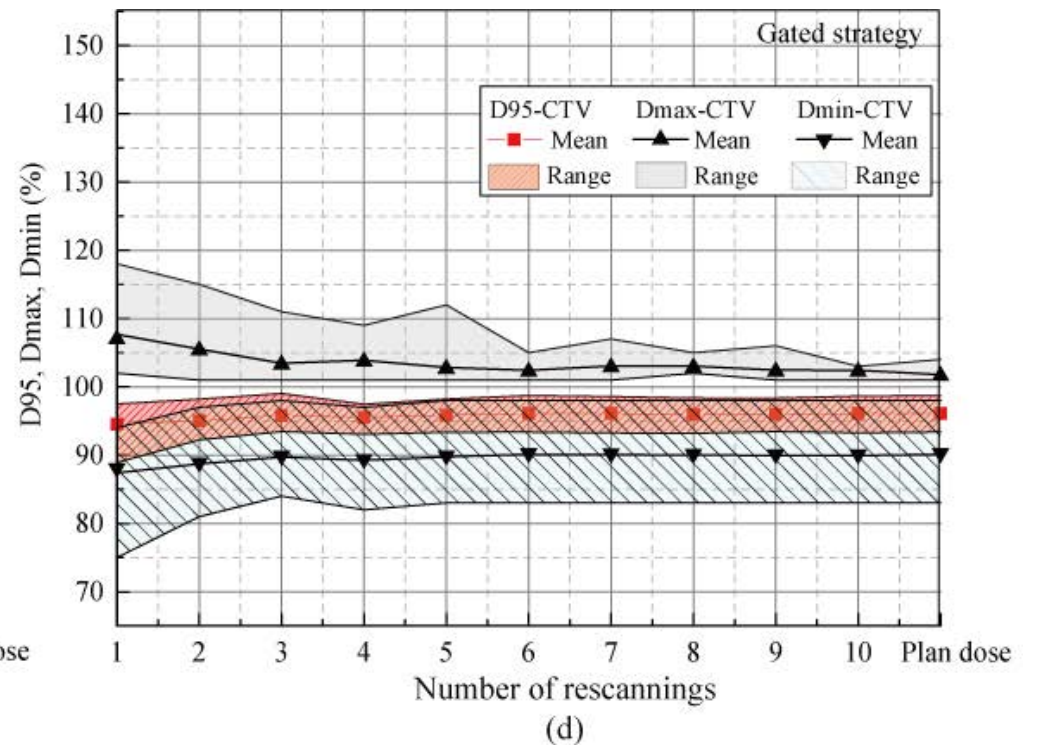
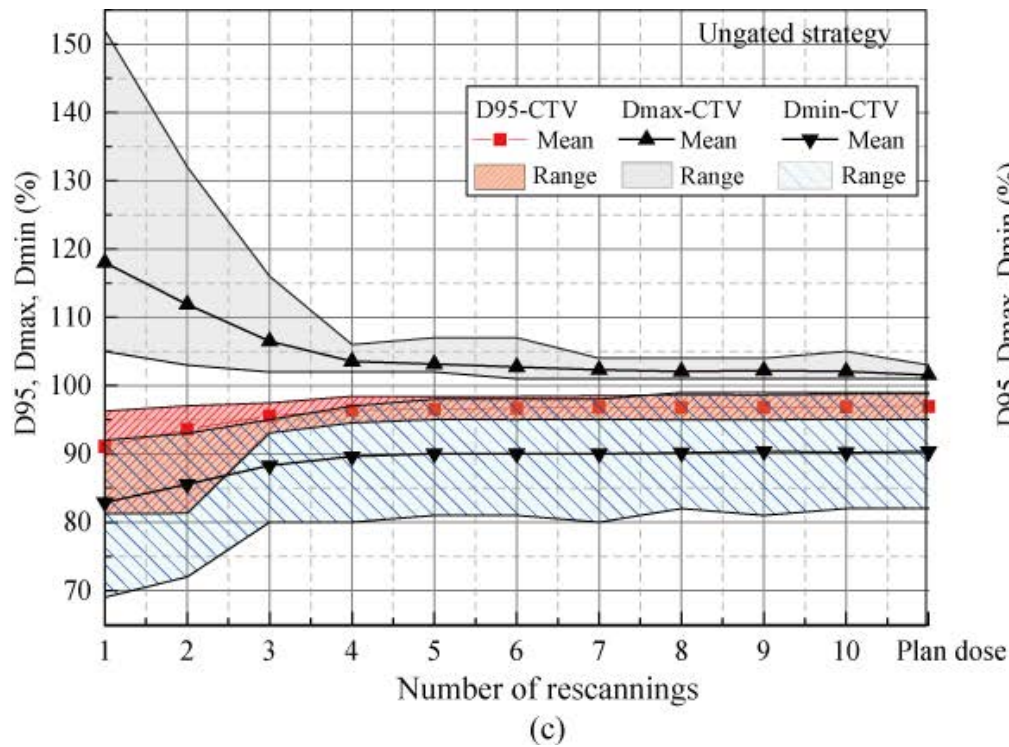


図 32(c), (d) PBS-CIRT (1 門)における全患者平均の線量評価指標:

PCR リスキャン回数による各線量評価指標 (D95, Dmax, Dmin)の変化 (c) 呼吸非同期、(d) 呼吸同期を示した。

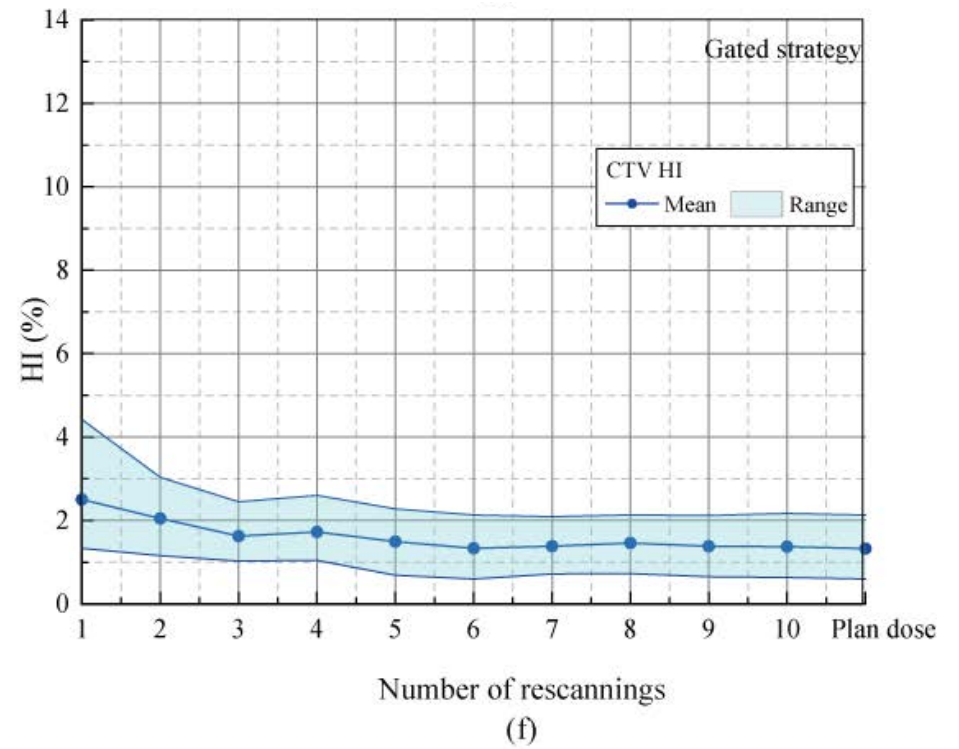
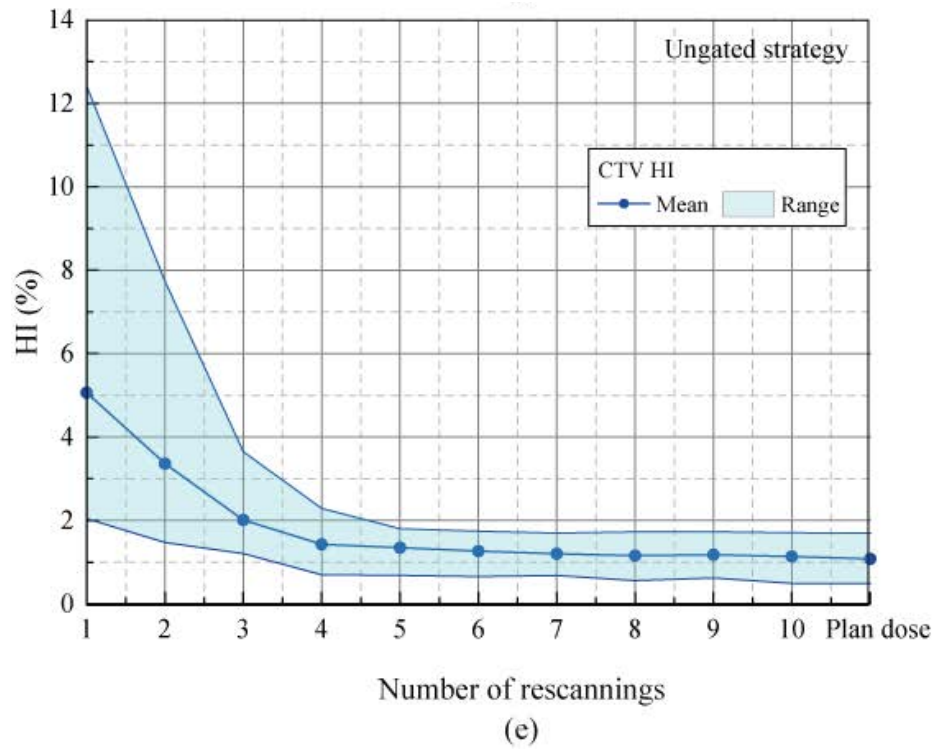


図 32(e), (f) PBS-CIRT (1 門)における全患者平均の線量評価指標:

PCR リスキャン回数による HI の変化 (e) 呼吸非同期、(f) 呼吸同期を示した。

門数	線量評価指標	呼吸同期	Planning dose		1×PCR		4×PCR		8×PCR	
			Mean ± (SD)	Range	Mean ± (SD)	Range	Mean ± (SD)	Range	Mean ± (SD)	Range
1 門	D95 (Gy(RBE))	Ungated	46.5 ± 0.4	(45.6-47.4)	43.7 ± 1.7	(39.0-46.2)	46.3 ± 0.4	(45.4-47.2)	46.5 ± 0.4	(45.6-47.3)
		Gated	46.1 ± 0.6	(44.8-47.4)	45.4 ± 0.7	(42.7-46.8)	45.9 ± 0.5	(44.7-46.8)	46.1 ± 0.6	(44.7-47.2)
	Dmax (Gy(RBE))	Ungated	48.7 ± 0.3	(48.5-49.4)	56.6 ± 4.7	(50.4-73.0)	49.7 ± 0.6	(49.0-50.9)	49.0 ± 0.3	(48.5-49.9)
		Gated	48.9 ± 0.3	(48.5-49.4)	51.7 ± 1.9	(49.0-55.2)	49.9 ± 1.0	(48.5-53.8)	49.3 ± 0.5	(49.0-50.9)
	Dmin (Gy(RBE))	Ungated	43.4 ± 1.8	(39.4-47.5)	39.8 ± 3.0	(33.1-44.2)	43.0 ± 1.9	(38.4-46.6)	43.3 ± 1.8	(39.4-47.5)
		Gated	43.3 ± 1.4	(39.8-47.0)	42.0 ± 1.6	(36.0-45.1)	42.8 ± 1.3	(39.4-46.6)	43.2 ± 1.3	(39.8-47.0)
	HI (%)	Ungated	1.1 ± 0.2	(0.5-1.7)	5.1 ± 2.3	(2.0-12.4)	1.4 ± 0.3	(0.7-2.3)	1.2 ± 0.2	(0.6-1.7)
		Gated	1.3 ± 0.4	(0.6-2.1)	2.5 ± 0.8	(1.3-4.4)	1.7 ± 0.3	(1.0-2.6)	1.5 ± 0.4	(0.7-2.1)
	治療時間 (s)	Ungated	N/A	N/A	99.1 ± 50.7	(28.3-251.1)	99.1 ± 50.7	(28.3-251.1)	99.1 ± 50.7	(28.3-251.1)
		Gated	N/A	N/A	118.5 ± 55.0	(44.3-253.9)	118.8 ± 55.0	(47.1-269.8)	119.6 ± 55.5	(44.9-264.3)
4 門	D95 (Gy(RBE))	Ungated	46.7 ± 0.4	(46.0-47.6)	45.3 ± 0.9	(43.0-46.3)	46.6 ± 0.3	(46.2-47.5)	46.7 ± 0.4	(46.0-47.6)
		Gated	46.3 ± 0.5	(45.5-47.6)	46.1 ± 0.4	(45.6-46.8)	46.2 ± 0.4	(45.6-47.2)	46.3 ± 0.6	(45.5-47.5)
	Dmax (Gy(RBE))	Ungated	48.5 ± 0.1	(48.5-49.0)	52.6 ± 2.2	(49.9-56.2)	48.9 ± 0.3	(48.5-49.4)	48.6 ± 0.2	(48.5-49.0)
		Gated	48.6 ± 0.2	(48.5-49.0)	49.8 ± 0.8	(49.0-50.9)	49.0 ± 0.5	(48.5-50.4)	48.8 ± 0.3	(48.5-49.4)
	Dmin (Gy(RBE))	Ungated	44.2 ± 1.7	(40.3-47.5)	42.7 ± 1.8	(39.4-45.1)	44.2 ± 1.7	(40.3-47.5)	44.2 ± 1.6	(40.8-47.5)
		Gated	44.4 ± 1.1	(42.7-47.5)	44.0 ± 0.7	(43.2-46.1)	44.2 ± 0.8	(43.2-46.6)	44.3 ± 1.1	(42.7-47.5)
	HI (%)	Ungated	0.9 ± 0.2	(0.3-1.2)	2.9 ± 1.1	(1.5-5.6)	1.0 ± 0.2	(0.4-1.2)	0.9 ± 0.2	(0.3-1.2)
		Gated	1.1 ± 0.3	(0.3-1.6)	1.5 ± 0.3	(1.1-2.0)	1.2 ± 0.2	(0.7-1.6)	1.2 ± 0.3	(0.4-1.7)
	治療時間 (s)	Ungated	N/A	N/A	396.4 ± 195.4	(180.7-915.8)	396.4 ± 195.4	(180.7-915.8)	396.4 ± 195.4	(180.7-915.8)
		Gated	N/A	N/A	474.1 ± 218.6	(235.1-939.1)	475.1 ± 218.7	(234.5-960.6)	478.5 ± 220.2	(239.2-956.7)

表9 1×PCR, 4×PCR, 8×PCR における線量評価指標 (全患者平均)

略語: CTV: clinical target volume, HI: homogeneity index, PCR: phase-controlled rescanning, SD: 標準偏差.

3.3.2 4門 PBS-CIRT

図 32 と同一症例の 4 門 PBS-CIRT による積算線量分布を図 33 に示した。呼吸非同期の少ない PCR 回数(例えば 1×PCR)では、多方向からの照射により hot や cold となる部分が減り、1 門より良好な線量分布が得られた。CTV について、1 門では D95、Dmax、Dmin が順に 44.4 Gy(RBE)、53.3 Gy(RBE)、43.7 Gy(RBE)であったのが、4 門を使うことでそれぞれ 46.2 Gy(RBE)、49.9 Gy(RBE)、45.1 Gy(RBE)へと改善した。さらに呼吸同期を加えることで、非同期の計画より良好な CTV 線量を得ることができた。この傾向は特に 1 門 PBS-CIRT の 1×PCR で顕著だったが、十分なリスキャン回数となった 4×PCR 以上 (図 32)や多門照射で分布向上した 4 門 PBS-CRT (図 33)では既に線量分布が良好であったため、呼吸同期の追加による変化はあまり目立たなかった。また、4 門 PBS-CRT の呼吸同期では PCR 回数を増やしても CTV D95 の向上は 46.3 Gy(RBE) (1×PCR)、46.4 Gy(RBE) (4×PCR)、46.4 Gy(RBE) (8×PCR)とわずかだった。

4 門 PBS-CIRT における全患者平均の線量評価指標を、図 33c~33f に示した。呼吸非同期では、特に 4×PCR 以上で十分な線量投与(CTV-D95: 平均±SD, 45.3 Gy(RBE), 1×PCR; 46.6 Gy(RBE), 4×PCR; 46.7 Gy(RBE), 8×PCR)と良好な HI(平均±SD, 2.9±1.1%, 1×PCR; 1.0±0.2%, 4×PCR; 0.9±0.2%, 8×PCR)が得られた。また、呼吸同期することで 4×PCR および 8×PCR での CTV-D95 はわずかに非同期より低下したが臨床的には問題とならない程度(処方線量 48 Gy(RBE)の 96%以上)であった (表 9)。しかし、呼吸非同期 1×PCR での投与線量は十分で

はなく、明らかに呼吸非同期 4×PCR や 8×PCR に劣っていた (CTV D95, Dmax, HI; Steel-Dwass test いずれも $p < 0.01$)。さらに Dmax 52.6 Gy(RBE)、Dmin 42.7 Gy(RBE)と、呼吸非同期 1×PCR では線量不均一性も目立った (表 9)。OAR については、すべての条件で臨床上問題となるような正常組織の耐容線量を超える照射はなかった。特に呼吸同期を行うことで周辺臓器への線量を低減することができ、1×PCR での肺 V20、心臓 Dmax は、それぞれ 12% (非同期 4.3%; 同期 3.8%, $p < 0.001$)、13% (非同期 7.8 Gy(RBE); 同期 6.8 Gy(RBE), $p = 0.01$)と明らかに減少した。一方、PCR 回数を増やしても、肺 V20、心臓 Dmax、脊髄 Dmax については変化を認めなかった。

PCR では 1 gating window で 1 layer を塗るため、PCR 回数を増やしていても基本的に照射時間は不変である。しかし、呼吸同期を加えると必然的に治療時間は長くなった (表 9)。

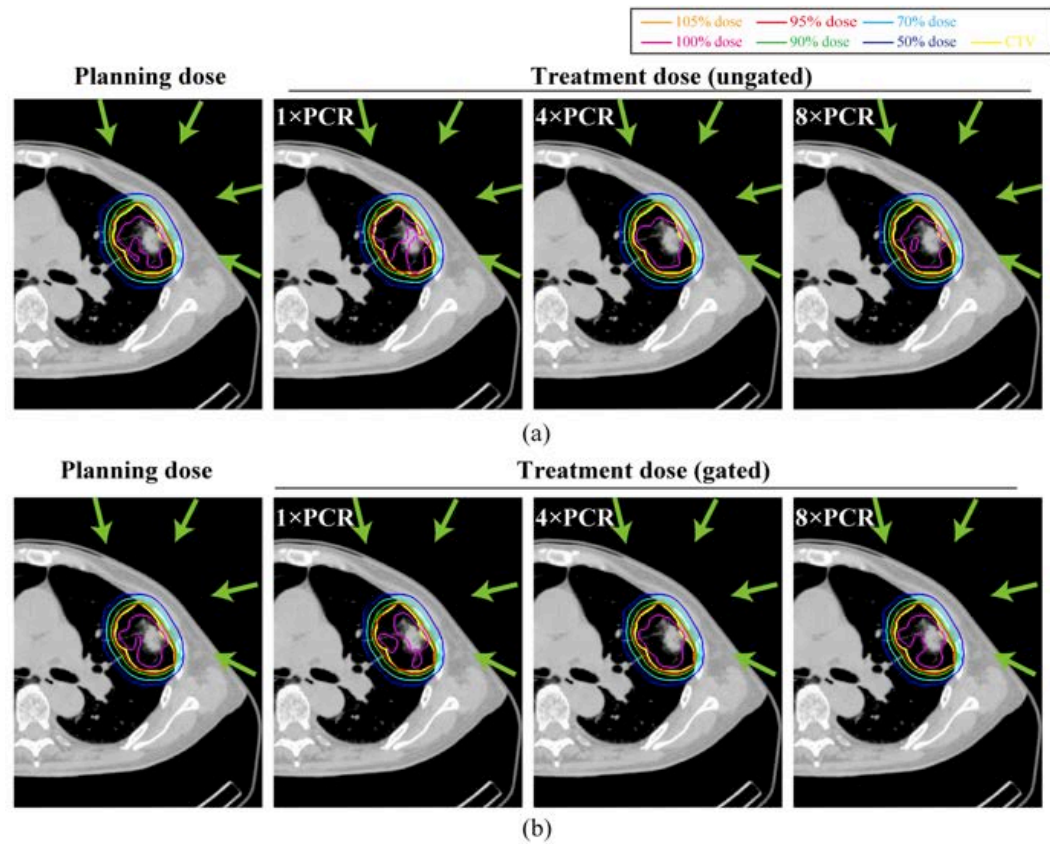


図 33(a), (b) PBS-CIRT (4 門)における積算線量分布 (a) 呼吸非同期, (b) 呼吸同期

左から順に、Planning dose、Treatment dose (1×PCR、4×PCR、8×PCR)での線量分布を示した。仰臥位で 20° 、 70° 、 110° 、 340° 方向からの4門照射、呼吸周期は4.2秒だった。黄色線がCTV、緑矢印はビーム方向を示す。

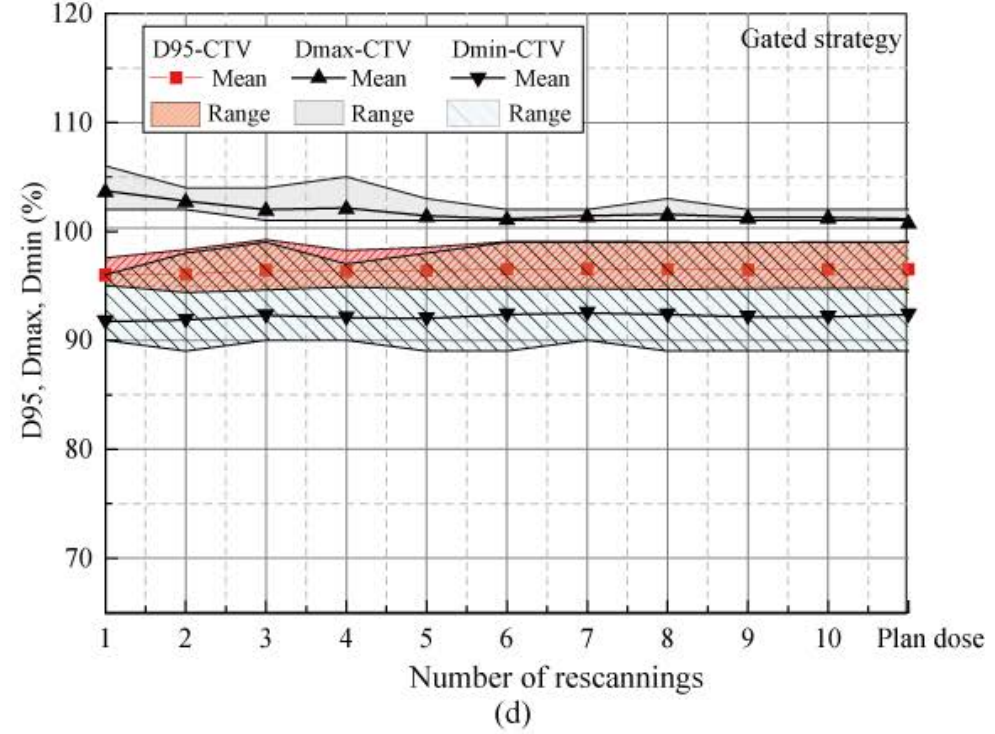
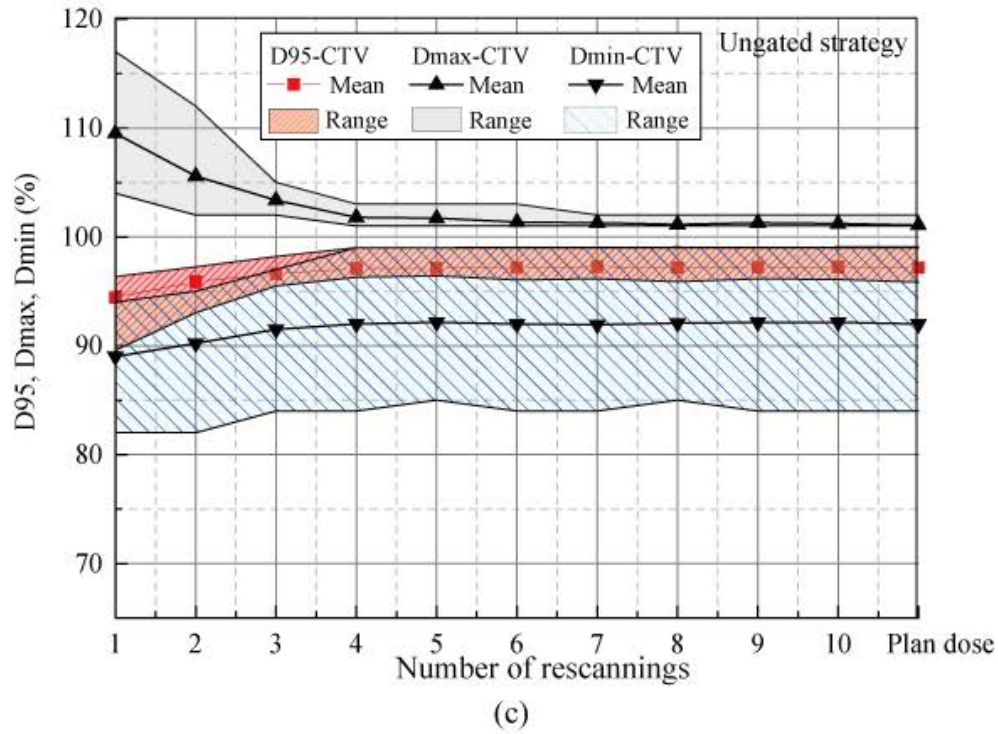


図 33(c), (d) PBS-CIRT (4 門)における全患者平均の線量評価指標:

PCR リスキャン回数による各線量評価指標(D95, Dmax, Dmin)の変化 (c) 呼吸非同期、(d) 呼吸同期を示した。

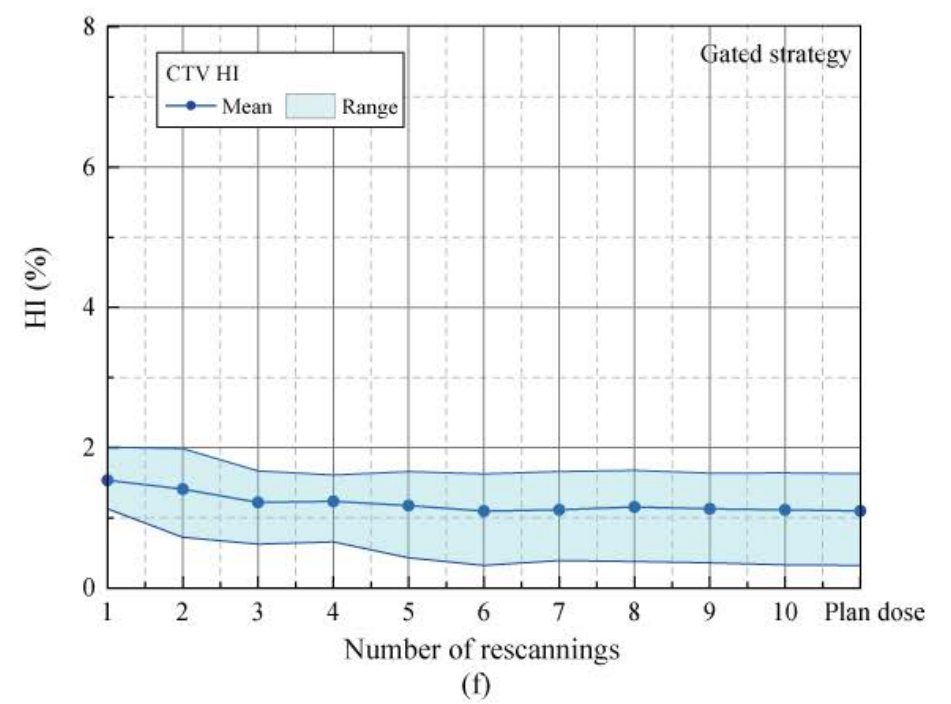
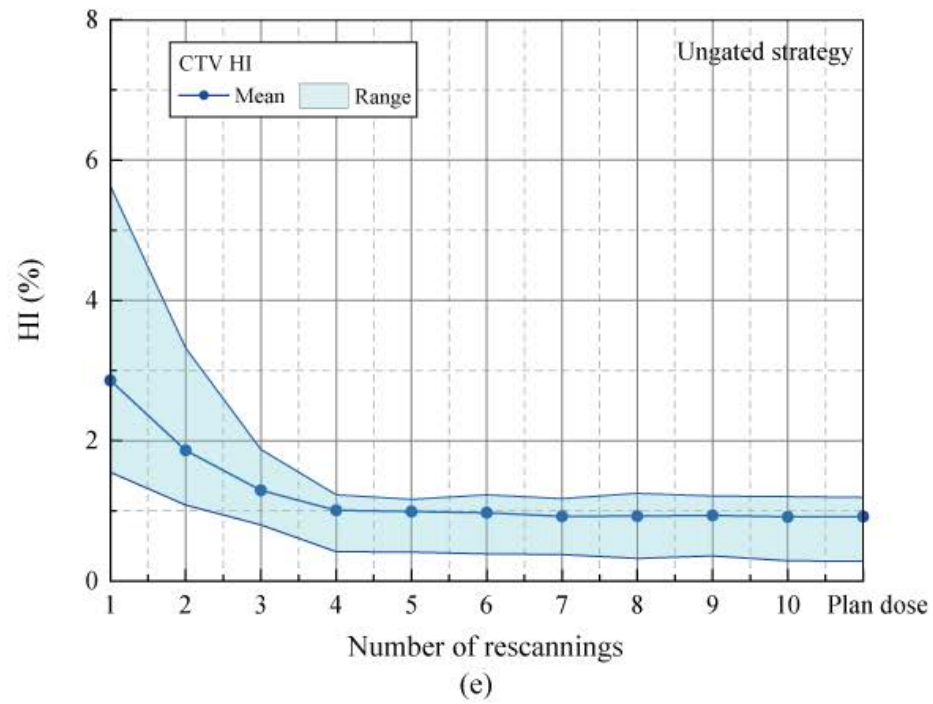


図 33(e), (f) PBS-CIRT (4 門)における全患者平均の線量評価指標:

PCR リスキャン回数による HI の変化 (e) 呼吸非同期、(f) 呼吸同期を示した

3.4. 考察

本研究では、肺腫瘍 14 症例の 4DCT を用いて PCR 回数 (1~10 回)を変化させた時の 4 次元線量分布の違いを評価し、呼吸同期の有無による結果の違いについても検討した。粒子線治療におけるリスキャンや呼吸同期照射について、これまでいくつか報告がなされているが、本研究とは使用された照射装置の特性やリスキャン方法(layered rescanning か volumetric rescanning か)などが異なっている [108,109]。今回、肺 PBS-CIRT をシミュレーションするため、まず 4DCT を用いて WEPL 変化を考慮した FTV を設定した。各呼吸位相の線量分布を求め、DIR を使って 4 次元積算線量分布を計算した。4 回以上の PCR が、個々の患者背景 (腫瘍の局在・サイズ、呼吸周期など)によらず良好な線量分布を達成できることが示された。このシンプルなアプローチは実臨床に容易に導入でき、有用であると考えられる。

Knopf らは、3 名の肝腫瘍へ多方向からスキャンングを行うことで線量均一性があがることを示した [108]。本研究でも 4 方向から照射し照射野内の分布のムラが平均化されることで、複数回 PCR を行わない (1×PCR)呼吸非同期照射であっても良好な CTV の線量分布が得られた (全症例で D95 43.0 Gy(RBE)以上)。今後、実臨床で PBS-CIRT を行う際にもこの結果をもとに従来のブロードビーム法同様の 4 門照射が行われるべきである [104]。

Kang らは呼吸性移動を伴う腫瘍に対して、各位相の CT 値の平均を用いた average CT を用いることですでに販売されている治療計画システムで照射を行

う方法を提案した [110]。しかし、補償フィルターを大きくスメアリング (target 形状より大きく彫り込むこと)したビームと呼吸性移動を反映するよう仮想的に電子密度を見積もった動かない腫瘍を想定して Kang らは治療を行っており、治療中の *intrafractional motion* や WEPL 変化をすべて考慮した分布が計算できているわけではない。これに対して、本研究では T50 を基準位相とした 4DCT を用いてより正確な線量分布を求めている。最大呼気が最も再現性が高い位相であることから、今回、基準位相や呼吸同期時の *gating window* の中心を最大呼気位相に設定した。

今回 FTV を設定した計画上で PCR 回数を増やすことの意義を検証した。十分な回数の PCR を行うことで、*beam spot* と腫瘍の *intrafractional motion* による *interplay effect* が *average out* された。4 回以上の PCR が呼吸性移動を伴う肺腫瘍への線量均一性を高めた。この結果は以前に放医研からすでに報告されている *phantom* 試験での結果と矛盾しないものである [100]。

一方、図 32c-32f, 33c-33f に示したように、4 回を超える PCR 回数に増やしていても腫瘍への線量集中度・均一性への上乗せ効果はほとんどなかった。これは、4×PCR が十分に *interplay effect* を *average out* しているためと考えられる。さらに、1 layer をリスキャンする際、往復でスキャン方向が逆向きとなること、最大呼気を境に吸気呼気の切り替えに伴って腫瘍の移動方向が逆方向となることなど PCR 回数以外にも *averaging* 効果が得られる要素が影響していると考えられる。

PCR 回数増加による線量分布の向上は、呼吸非同期 PBS-CIRT でより顕著であった。これは呼吸同期自体が gating window 内の腫瘍の移動距離を少なくする効果があり、線量均一性を高める効果があるためである (図 32e, f, 33e, f)。

非同期 1×PCR と比較して、呼吸同期照射の併用は線量分布を明らかに向上させた (表 9)が、呼吸同期さえあれば PCR が不要になるとはいえない。呼吸同期時の縮小した FTV 内においても、やはり intrafractional motion は存在し、beam spot と腫瘍位置の間に interplay effect が生じ不均一な線量投与につながるからである。このことは単一方向からの照射でより明らかとなり、呼吸同期の有無によらず多門照射が推奨される根拠となっている。

今回の研究には言及すべき limitation がいくつかある。第一に、呼吸パターンが治療計画 CT から照射時まで規則的で一定、かつ繰り返されると想定した点である。PCR の各パラメーター (各 layer での線量率、スキャン速度、spot 移動経路など)は gating window 時間から算出され、照射装置に治療前に送信されている。そのため、治療開始後に呼吸パターンに変化があっても、それに対応した照射パターンに変化させることはできない。このような不規則な呼吸への対策は本研究の検討対象ではなく、この先検討していく予定である。第二に、それぞれの位相内では腫瘍の動きが全くないと想定したことである。つまり、各位相で止まった状態にある腫瘍が次の位相にうつる際、突然位置を変える想定ですべての線量計算が行われている。これは 4DCT を用いたすべての研究に共通した問題であるが、放医研からの 2 次元ファントムを用いた実測研究でこの想定が

大きな誤差を生まないことを報告している [99]。第三に、呼吸位相の決定に非侵襲的な体表マーカーを用いている点である。体表マーカーと腫瘍の移動は必ずしも常に同一であるとは限らない。この問題に対応するため、放医研では現在直交方向に配置した 2 つの透視装置を用いて、従来の位相ベースでなく振幅(腫瘍位置)ベースで正確な同期を行えるよう開発を進めている (図 34) [111]。この新しい同期システム下での **interplay effect** の評価などは今後なされていく予定である。

これまでの臨床成績をみると、**SBRT** と **CIRT** の局所制御効果はほぼ差がないと考えられる。一方で、現行のブロードビーム法の成績からもすでに示されているように **CIRT** には、① 1 日で終わる超短期照射、②有害事象が極端に少なく、間質性肺炎症例での急性増悪も少ない、などのメリットがある。そのため、多忙で超短期治療を希望した場合や、間質性肺炎を含む合併症をもち **SBRT** が危険と考えられる症例によい選択肢と考えられる。これから導入される **PBS-CIRT** は①の利点を損なわず、②の安全性をさらに高め、ブロードビームに勝る局所制御率を期待させるものである。

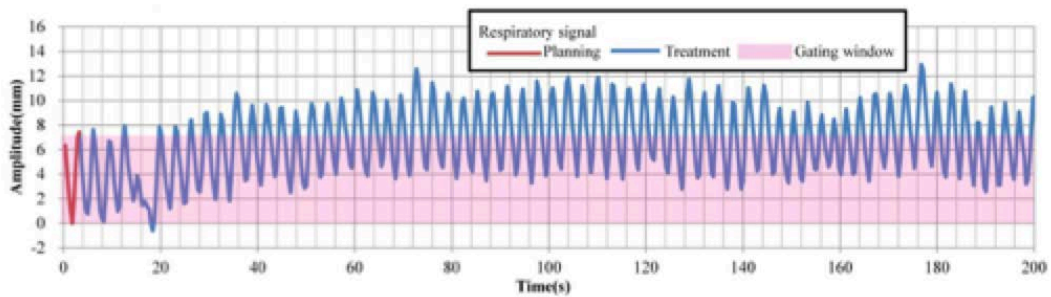
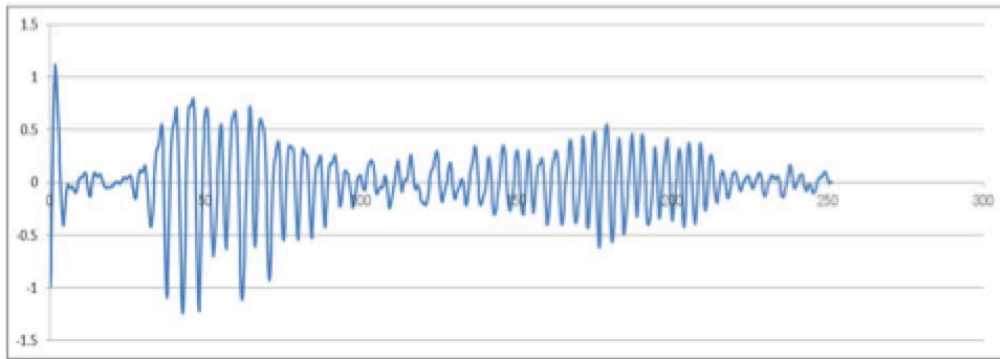


図 34 呼吸の振幅変化やベースラインシフトへの対応

(放医研 物理工学部 森慎一郎先生の資料より改変)

現在の位相ベースの呼吸同期照射では上図のような呼吸振幅変化による腫瘍の位置の変化に対応できない可能性がある。透視などを用いて腫瘍の位置ベースで呼吸同期照射を行う **Amplitude-based gating** 法であれば、呼吸の振幅変化にも対応できるようになる。下図に示した **Gating window** に腫瘍が入ったときに合わせて照射を行うことで振幅変化や **baseline shift** に対応する。これは従来の呼吸位相ベースの同期照射の問題を克服しうる技術である。

3.5. 結論

肺 PBS-CIRT において、4 回以上の PCR を行うことで腫瘍への正確な線量投与が可能となり、治療計画に近い分布が得られることがわかった。さらに呼吸同期照射を併用すると gating window 内の腫瘍移動を減らし FTV を縮小させることができ、結果として腫瘍への線量集中性を損なわずに周辺正常組織への線量を低減させることが可能となった。

Interplay effect を考慮した 4 次元線量分布を全例計算することは、そのデータ量が膨大となり非常に長い計算時間を要することから実臨床において現実的な方法ではない。さらに、現在販売されている治療計画装置では 4 次元線量分布 (treatment dose) を積算することができない。しかし、呼吸同期、十分なリスキャン回数での PCR、多門照射を用いた PBS-CIRT において、4 次元線量分布は 3 次元で予測した積算線量と同等となった。そのため、今回の方法を用いれば、今後 PBS-CIRT を実臨床に応用した際の線量計算は容易に計算可能な planning dose で可能なことが示唆された。

以上のことから、本研究は PBS-CIRT を肺腫瘍治療に応用するに先立ち、非常に有用な情報をもたらしたと考えられる。

第4章 本論文のまとめ

本論文は高精度照射である肺 SBRT、肺 CIRT のさらなる高精度化を目指し、東大病院、放医研で行われたものである。これまで手術非適応症例に対する姑息治療でしかなかった放射線治療が、ピンポイント照射の技術、粒子線治療の導入などで根治治療のオプションとして認められるようになった。しかしながら、肺腫瘍は呼吸性移動を伴うため治療計画で予測した線量分布を実際に再現することが難しく様々な対策が必要となる。

東大病院ではいち早く VMAT を SBRT に導入した。良好な線量分布を実現する IMRT でありながら、回転照射であるがゆえに治療時間は短く、かつ治療中の CBCT 画像取得が可能な手法である。本研究では治療中の 4 次元 CBCT を開発し、現行の VMAT-SBRT の治療精度検証に成功した。

また放医研では次世代照射法としてスキャンニング照射法を導入したが、これまでのブロードビーム法と異なり、照射中の臓器移動が治療計画通りの線量投与を妨げるため、肺腫瘍への PBS-CIRT 応用は不可能とされてきた。しかし、FTV、PCR、呼吸同期の各手法を開発し用いることで良好な線量分布が得られることを 4 次元線量分布解析で示した。今後、この研究をもとに実際の肺腫瘍患者への PBS-CIRT の臨床試験が開始される予定である。

謝辞

本論文内の2つの研究は、それぞれ東京大学医学部附属病院および放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院で行った。御指導、ご高閲を賜りました東京大学大学院 医学系研究科 生体物理医学専攻 放射線医学講座放射線治療学の中川恵一准教授、芳賀昭弘物理士、作美明物理士、増谷佳孝先生、早乙女直也物理士、木田智士物理士、今江禄一技師、放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院の鎌田正センター長、辻比呂志治療課長、山本直敬室長、中嶋美緒医長、森慎一郎物理士に深甚なる謝意を表します。このほか、本研究に協力してくれた両職場のスタッフの方々にも深く感謝いたします。最後に、臨床業務と並行しての大学院の研究生活を見守り、支えてくれた最愛の家族、由希、実耶、到弥に心から感謝します。

引用文献

1. Brambilla E, Travis WD. Lung cancer. In: World Cancer Report, Stewart BW, Wild CP (Eds), World Health Organization, Lyon 2014.
2. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al. Implications of staging in lung cancer. *Chest*. 1997 Oct;112(4 Suppl):242S-248S.
3. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2(8):706-14.
4. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):615-22.
5. Mentzer SJ, DeCamp MM, Harpole DH Jr, et al. Thoracoscopy and video-assisted thoracic surgery in the treatment of lung cancer. *Chest*. 1995;107(6 Suppl):298S-301S.
6. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):2553-62.
7. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, et al. Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest*. 2005;128(1):237-45.

8. Bao F, Ye P, Yang Y, et al. Segmentectomy or lobectomy for early stage lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(1):1-7.
9. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(19):1453-61.
10. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351-60.
11. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2589-97.
12. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):719-27.
13. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008;26(31):5043-51.
14. Gauden S1, Ramsay J, Tripcony L. The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung. *Chest*. 1995;108(5):1278-82.

15. Morita K, Fuwa N, Suzuki Y, et al. Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I: a retrospective analysis of 149 patients. *Radiother Oncol*. 1997;42(1):31-6.
16. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD002935.
17. Y. Niibe, M. Kuranami, K. Matsunaga et al. Value of high- dose radiation therapy for isolated osseousmetastasis in breast cancer in terms of oligo-recurrence. *Anticancer Res*. 2008;28(6B):3929-31.
18. Y. Niibe and K. Hayakawa. Oligometastases and oligo- recurrence: the new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(2):107-11.
19. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(2):326.
20. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303: 1070-1076.
21. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four- year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:677-682.
22. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27:3290-3296.
23. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf

24. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 1951;102(4):316-9.
25. Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol.* 1995;34(6):861-70.
26. Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer.* 2004;101(7):1623-31.
27. Uematsu M, Shioda A, Suda A, et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51: 666 – 70.
28. Onimaru R, Shirato H, Shimizu S, et al. Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(1):126-35.
29. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, Thiele W, Mueller G, Flentje M. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:186–96.
30. Takeda A, Sanuki N, Kunieda E, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary lung cancer at a dose of 50 Gy total in five fractions to the periphery of the planning target volume calculated using a superposition algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:442–48.

31. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:1427–31.
32. Zimmermann FB, Geinitz H, Schill S, et al. Stereotactic hypofractionated radiotherapy in stage I (T1 – 2 N0 M0) non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Acta Oncol.* 2006;45:796–801.
33. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol.* 2007;2(7 Suppl 3):S94-100.
34. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer.* 2010;68:72–7.
35. Okunieff P, Petersen AL, Philip A, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncol.* 2006;45(7):808-17.
36. Hof H, Hoess A, Oetzel D, et al. Stereotactic single-dose radiotherapy of lung metastases. *Strahlenther Onkol.* 2007;183(12):673-8.
37. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(2):398-403.
38. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol.* 2009;27(10):1579-84.

39. Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, et al. Clinical outcomes of 3D conformal hypofractionated single high-dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(4):1041-6.
40. Takahashi W, Yamashita H, Niibe Y, et al. Stereotactic body radiotherapy for metastatic lung cancer as oligo-recurrence: an analysis of 42 cases. *Pulm Med.* 2012;2012:454107.
41. Takeda A, Enomoto T, Sanuki N, et al. Acute exacerbation of subclinical idiopathic pulmonary fibrosis triggered by hypofractionated stereotactic body radiotherapy in a patient with primary lung cancer and slightly focal honeycombing. *Radiat Med.* 2008;26(8):504-7.
42. Yamashita H, Nakagawa K, Nakamura N, et al. Exceptionally high incidence of symptomatic grade 2-5 radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung tumors. *Radiat Oncol.* 2007;7(2):21.
43. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4833-39.
44. Chang JY, Li QQ, Xu QY, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer: how to fly in a "no fly zone". *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(5):1120-8.
45. Takahashi W, Yamashita H, Omori M, et al. The feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for centrally-located lung tumors. *Anticancer Res.* 2013;33(11):4959-64.

46. A W, T L. Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (supplement to ICRU 50) ICRU News. 1999.
47. Lax I, Blomgren H, Näslund I, et al. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol.* 1994;33(6):677.
48. Negoro Y, Nagata Y, Aoki T, et al. The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor: reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(4):889.
49. Kimura T, Hirokawa Y, Murakami Y, et al. Reproducibility of organ position using voluntary breath-hold method with spirometer for extracranial stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(4):1307.
50. Schweikard A, Shiomi H, Adler J. Respiration tracking in radiosurgery. *Med Phys.* 2004;31(10):2738.
51. Brahme A. Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiother Oncol.* 1988;12(2):129-40.
52. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, et al. Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys.* 1993;20(6):1709-19.
53. McGrath SD, Matuszak MM, Yan D, et al. Volumetric modulated arc therapy for delivery of hypofractionated stereotactic lung radiotherapy: A dosimetric and treatment efficiency analysis. *Radiother Oncol.* 2010;95(2):153-7.
54. Holt A, van Vliet-Vroegindeweij C, Mans A, et al. Volumetric-modulated arc therapy for stereotactic body radiotherapy of lung tumors: a comparison with intensity-modulated radiotherapy techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):1560-7.

55. Yamashita H, Haga A, Takahashi W, et al. Volumetric modulated arc therapy for lung stereotactic radiation therapy can achieve high local control rates. *Radiat Oncol.* 2014;9(1):243.
56. Yamashita H, Takahashi W, Haga A, et al. Stereotactic body radiotherapy for small lung tumors in the University of Tokyo Hospital. *Biomed Res Int.* 2014;2014:136513.
57. Dawson LA, Jaffray DA. Advances in image-guided radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(8):938-46.
58. Sawada A, Yoda K, Kokubo M, et al. A technique for noninvasive respiratory gated radiation treatment system based on a real time 3D ultrasound image correlation: a phantom study. *Med Phys.* 2004;31(2):245-50.
59. Jaffray DA, Siewerdsen JH, Wong JW, et al. Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(5):1337-49.
60. Troccaz J, Menguy Y, Bolla M, et al. Conformal external radiotherapy of prostatic carcinoma: requirements and experimental results. *Radiother Oncol.* 1993;29(2):176-83.
61. Oelfke U, Tucking T, Nill S, et al. Linac-integrated kV-cone beam CT: technical features and first applications. *Med Dosim.* 2006;31(1):62-70.
62. Sorcini B, Tilikidis A. Clinical application of image-guided radiotherapy, IGRT (on the Varian OBI platform). *Cancer Radiother.* 2006;10(5):252-7.
63. Sykes JR, Lindsay R, Dean CJ, et al. Measurement of cone beam CT coincidence with megavoltage isocentre and image sharpness using the QUASAR Penta-Guide phantom. *Phys Med Biol.* 2008;53(19):5275-93.

64. Guckenberger M, Meyer J, Wilbert J, et al. Intra-fractional uncertainties in cone-beam CT based image-guided radiotherapy (IGRT) of pulmonary tumors. *Radiother Oncol.* 2007;83(1):57-64.
65. Saw CB, Yang Y, Li F, et al. Performance characteristics and quality assurance aspects of kilovoltage cone-beam CT on medical linear accelerator. *Med Dosim.* 2007;32(2):80-5.
66. Guckenberger M, Meyer J, Wilbert J, et al. Precision required for dose-escalated treatment of spinal metastases and implications for image-guided radiation therapy (IGRT). *Radiother Oncol.* 2007;84(1):56-63.
67. Showalter TN, Nawaz AO, Xiao Y, et al. A cone beam CT-Based Study for Clinical Target Definition Using Pelvic Anatomy During Postprostatectomy Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(2):431-6.
68. Guckenberger M, Sweeney RA, Wilbert J, et al. Image-guided radiotherapy for liver cancer using respiratory-correlated computed tomography and cone-beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(1):297-304.
69. Meyer J, Wilbert J, Baier K, et al. Positioning accuracy of cone-beam computed tomography in combination with a HexaPOD robot treatment table. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(4):1220-8.
70. Oldham M, Létourneau D, Watt L, et al. Cone-beam-CT guided radiation therapy: A model for on-line application. *Radiother Oncol.* 2005;75(3):271-8.
71. Smitsmans MH, de Bois J, Sonke JJ, et al. Automatic prostate localization on cone-beam CT scans for high precision image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(4):975-84.

72. Nakagawa K, Haga A, Shiraishi K, et al. First clinical cone-beam CT imaging during volumetric modulated arc therapy. *Radiother Oncol.* 2009;90(3):422-3.
73. Nakagawa K, Shiraishi K, Kida S, et al. First report on prostate displacements immediately before and after treatment relative to the position during VMAT delivery. *Acta Oncol.* 2009;48(8):1206-8.
74. Tsujii H, Mizoe J.E, Kamada T, et al. Overview of clinical experiences on carbon ion radiotherapy at NIRS. *Radiother Oncol.* 2004;73 Suppl 2:S41-9.
75. Kanai T, Furusawa Y, Fukutsu K, et al. Irradiation of mixed beam and design of spread-out Bragg peak for heavy-ion radiotherapy. *Radiat Res.* 1997;147(1):78-85.
76. Hamada N, Imaoka T, Masunaga S. Recent advances in the biology of heavy-ion cancer therapy. *J Radiat Res.* 2010;51(4):365-83.
77. Miyamoto T, Yamamoto N, Nishimura H, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2003;66(2):127-40.
78. Miyamoto T, Baba M, Yamamoto N, et al. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(3):750-8.
79. Miyamoto T, Baba M, Sugane T, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a regimen of four fractions during 1 week. *J Thorac Oncol.* 2007;2(10):916-26.
80. Minohara S, Kanai T, Endo M, et al. Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(4):1097-103.
81. Fujii O, Demizu Y, Hashimoto N, et al. A retrospective comparison of proton therapy and carbon ion therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2013;109(1):32-7.

82. Takahashi W, Nakajima M, Yamamoto N, et al. Carbon ion radiotherapy in a hypofractionation regimen for stage I non-small-cell lung cancer. *J Radiat Res.* 2014; 55(Suppl 1):i26–i27.
83. Demizu Y, Fujii O, Iwata H, et al. Carbon Ion Therapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Biomed Res Int.* 2014;2014:727962.
84. Yamamoto N, Nakajima M, Tsujii H, et al. Carbon ion radiotherapy for oligo-recurrence in the lung. *Pulm Med.* 2013;2013:219746.
85. Takahashi W, Nakajima M, Yamamoto N, et al. Carbon ion radiotherapy for oligo-recurrent lung metastases from colorectal cancer: a feasibility study. *Radiat Oncol.* 2014;9:68.
86. Nakagawa K, Yamashita H, Shiraishi K, et al. Verification of in- treatment tumor position using kilovoltage cone-beam computed tomography: a preliminary study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69:970-973.
87. Nakagawa K, Haga A, Shiraishi K, et al. First clinical cone-beam CT imaging during volumetric modulated arc therapy. *Radiother Oncol.* 2009;90:422-423.
88. Kida S, Masutani Y, Yamashita H, et al. In-treatment 4D cone-beam CT reconstruction with image-based respiratory phase recognition. *Radiol Phys Technol.* 2012;5:138-147.
89. Feldkamp AL, Davis CL, Kress WJ. Practical cone-beam algorithm. *J Opt Soc Am.* 1984;A16:612-619.
90. Webb S. A modified convolution reconstruction technique for diver- gent beams. *Phys Med Biol.* 1982;27:419-423.

91. Wang Z, Wu QJ, Marks LB, et al. Cone-beam CT localization of internal target volumes for stereotactic body radiotherapy of lung lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:1618-1624.
92. Grills IS, Hugo G, Kestin LL, et al. Image-guided radiotherapy via daily online cone-beam CT substantially reduces margin requirements for stereotactic lung radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:1045-1056.
93. Ueda Y, Miyazaki M, Nishiyama K, et al. Craniocaudal safety margin calculation based on interfractional changes in tumor motion in lung SBRT assessed with an EPID in cine mode. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:1064-1069.
94. Takahashi W, Yamashita H, Kida S, et al. Verification of planning target volume settings in volumetric modulated arc therapy for stereotactic body radiation therapy by using in-treatment 4-dimensional cone beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(3):426-31.
95. Pang G, Rowlands JA. Just-in-time tomography (JiTT): A new concept for image-guided radiation therapy. *Phys Med Biol.* 2005;50: N323-N330.
96. Nakagawa K, Haga A, Kida S, et al. 4D registration and 4D verification of lung tumor position for stereotactic volumetric modulated arc therapy using respiratory-correlated cone-beam CT. *J Radiat Res.* 2013;54(1):152-6.
97. Takahashi W, Mori S, Nakajima M, et al. Carbon-ion scanning lung treatment planning with respiratory-gated phase-controlled rescanning: simulation study using 4-dimensional CT data. *Radiat Oncol.* 2014;9(1):238.
98. Mori S, Shibayama K, Tanimoto K, et al. First clinical experience in carbon ion scanning beam therapy: retrospective analysis of patient positional accuracy. *J Radiat Res.* 2012; 53(5): 760–768.

99. Furukawa T, Inaniwa T, Sato S, et al. Moving target irradiation with fast rescanning and gating in particle therapy. *Med Phys.* 2010;37(9):4874-4879.
100. Mori S, Furukawa T, Inaniwa T, et al. Systematic evaluation of four-dimensional hybrid depth scanning for carbon-ion lung therapy. *Med Phys.* 2013;40(3):031720.
101. Mori S, Endo M, Tsunoo T, et al. Physical performance evaluation of a 256-slice CT-scanner for four-dimensional imaging. *Med Phys.* 2004;31:1348–1356.
102. Shackelford JA, Kandasamy N, Sharp GC. On developing B-spline registration algorithms for multi-core processors. *Phys Med Biol.* 2010;7;55(21):6329-51.
103. Graeff C, Durante M, Bert C. Motion mitigation in intensity modulated particle therapy by internal target volumes covering range changes. *Med Phys.* 2012;39(10):6004- 13.
104. Takahashi W, Nakajima M, Yamamoto N, et al. Carbon ion radiotherapy in a hypofractionation regimen for stage I non-small-cell lung cancer. *J Radiat Res.* 2014; 55(Suppl 1): i26–i27.
105. Kanai T, Endo M, Minohara S, et al. Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:201-210.
106. Furukawa T, Inaniwa T, Sato S, et al. Design study of a raster scanning system for moving target irradiation in heavy-ion radiotherapy. *Med Phys.* 2007;34(3):1085-97.
107. Mori S, Chen GT. Quantification and visualization of charged particle range variations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:268-277.

108. Knopf AC, Hong TS, Lomax A. Scanned proton radiotherapy for mobile targets-the effectiveness of re-scanning in the context of different treatment planning approaches and for different motion characteristics. *Phys Med Biol.* 2011;21;56(22):7257-71.
109. Bert C, Grözinger SO, Rietzel E. Quantification of interplay effects of scanned particle beams and moving targets. *Phys Med Biol.* 2008;7;53(9):2253-65.
110. Kang Y, Zhang X, Chang JY, et al. 4D Proton treatment planning strategy for mobile lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007, 1(67(3)):906–914.
111. Mori S, Inaniwa T, Furukawa T, et al. Amplitude-based gated phase-controlled rescanning in carbon-ion scanning beam treatment planning under irregular breathing conditions using lung and liver 4DCTs. *J Radiat Res.* 2014, 55(5):948–958.