



Title	強度変調放射線治療において胃の呼吸性移動が及ぼす影響についての研究
Author(s)	打浪, 雄介
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13817号
Issue Date	2019-12-25
DOI	10.14943/doctoral.k13817
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/76558
Type	theses (doctoral)
Note	配架番号 : 2497
File Information	Yusuke_Uchinami.pdf



[Instructions for use](#)

学位論文

強度変調放射線治療において胃の呼吸性移動が及ぼす影響につ
いての研究

(Impact of Stomach Respiratory Motion in Intensity-Modulated
Radiotherapy)

2019年12月

北海道大学

打浪 雄介

学位論文

強度変調放射線治療において胃の呼吸性移動が及ぼす影響につ

いての研究

(Impact of Stomach Respiratory Motion in Intensity-Modulated
Radiotherapy)

2019年12月

北海道大学

打浪 雄介

目次

発表論文目録および学会発表目録.....	1
要旨.....	2
略語集.....	5
緒言.....	6
方法.....	7
臨床研究の承認.....	7
対象患者.....	8
データ収集.....	8
治療計画 CT の撮像.....	8
治療計画の作成.....	9
シミュレーションプランの作成.....	9
解析.....	16
結果.....	16
呼吸性移動.....	16
体積変化.....	17
線量パラメータの初期検討.....	21
線量パラメータの解析.....	21
考察.....	23
総括および結論.....	26
今回の研究から得られた新たな知見.....	26
新知見の意義.....	26
今後の展望・課題.....	27

利益相反.....	29
謝辭.....	29
引用文献.....	29

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Impact of Organ Motion on Volumetric and Dosimetric Parameters in Stomach Lymphomas Treated with Intensity-Modulated Radiotherapy
Yusuke Uchinami, Ryusuke Suzuki, Norio Katoh, Hiroshi Taguchi, Koichi Yasuda, Naoki Miyamoto, Yoichi M. Ito, Shinichi Shimizu, Hiroki Shirato
The Journal of Applied Clinical Medical Physics, Volume 20, Issue 8, August 2019, Pages 78-86.

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. An Organ Motion and Acute Toxicity Study of Image-guided Spot-Scanning Proton Beam Therapy with An Internal Fiducial Marker for Pancreatic Cancers.
Yusuke Uchinami, Norio Katoh, Daisuke Abo, Keiichi Harada, Yukiko Nishikawa, Tetsuya Inoue, Takayuki Hashimoto, Rikiya Onimaru, Naoki Miyamoto, Yusuke Sakuhara, Shinichi Shimizu, Hiroki Shirato
ASTRO 2017 Annual Meeting, San Diego, 2017.9.24-27.

要旨

【背景と目的】

胃を原発とする悪性腫瘍において放射線治療は重要な役割を果たしており、限局性胃 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫において有効な治療選択肢となっている。強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) はターゲットに対して良好な線量均一性を得ると同時に、周囲リスク臓器への線量低減を目指して広く行われている。しかし IMRT には複雑なマルチリーフコリメータ (multileaf collimator, MLC) の動きが存在し、呼吸性移動を伴うターゲットとの相互作用により均一な線量投与が行われていない懸念がある。この現象はインタープレイエフェクトとして知られているが、胃 IMRT に関する報告は限られている。この研究の目的は、胃に対する IMRT においてその呼吸性移動が線量分布に与える影響を検討することである。

【対象と方法】

2015 年 4 月から 2018 年 1 月までに当院で胃悪性リンパ腫に対して放射線治療 (IMRT) を施行した 10 例を対象とした。9 例は 30Gy/20 回、1 例は 40.5Gy/27 回の処方線量で治療が行われていた。

1. 治療計画の作成にあたっては、自由呼吸下に治療計画 CT (computed tomography) を撮像し、ターゲットやリスク臓器をコンツールリングした。ターゲットは胃全体であり、これを臨床的腫瘍体積 (clinical target volume, CTV) と定義した。通常は自由呼吸下に撮像した CT 画像をもとに治療計画を作成しており、その治療計画を F3D (free-breathing 3-dimensional plan) と定義した。また自由呼吸下の CT に引き続き、呼吸性移動を把握するために 4 次元 CT (four-dimensional CT, 4DCT) を治療計画時に撮像している。4DCT は 1 回の呼吸サイクルを 10 位相に分割し、それぞれの位相 (0-90%) で CT 画像を再構成したものである (CT_{10%}、CT_{20%}、…CT_{90%})。各呼吸位相における CT 画像において胃をコンツールリングすることで体積変化を算出し、その重心の動きから胃の呼吸性移動を求めた。

2. 各呼吸位相における胃の呼吸性移動が実際の体内での線量分布に与える影響を調べるために、治療計画装置上で胃の呼吸性移動を反映した 2 種類のシミュレーション計画を作成し評価した。毎回の照射のうち呼吸サイクル内で呼吸位相 0, 25, 50, 75% の決まった位置から放射線照射を開始したと仮定したシミュレーションをそれぞれ S4D (simple 4-dimensional simulation) - 0, 25, 50, 75% とし、その平均を S4D-average とした。また照射開始となるタイミングを呼吸サイクル内でランダムに決定したシミュレーションを R4D (random 4-dimensional simulation) とした。これらの独

立したシミュレーションを実際の放射線治療と同様に 9 例で 20 回、1 例 27 回行った。線量分布の指標として HI (homogeneity index)、 V_p (処方線量が投与される標的体積の割合)、 D_{99} (標的の 99%体積に投与される線量) について評価した。なお D_{99} については異なる処方線量の患者において比較を行うために、30Gy 投与の場合を想定して線量を等倍した。

【結果】

10 症例における呼吸性移動に伴う胃の平均最大移動 $\pm 1SD$ (standard deviation, 標準偏差) は前後、左右、頭尾方向においてそれぞれ 4.1 ± 1.4 、 2.9 ± 1.3 、 10.1 ± 4.5 mm であった。呼吸性移動は頭尾方向で最も顕著であった。また 10 相すべての 4DCT 画像から計算した平均の胃体積 $\pm 1SD$ は 273.7 ± 68.5 cm³ であった。各呼吸位相の CT 画像から算出した胃体積は、10 相全体から算出した平均胃体積に対して概ね $\pm 5\%$ 以内であった。

S4D において 4 つの異なる照射開始のタイミング (S4D-0, 25, 50, 75%) とそれらを平均した線量分布 (S4D-average) から得られる HI は、いずれも F3D よりも有意に低下していた ($p \leq 0.002$)。しかしながら R4D における HI の中央値は 0.052 (範囲: 0.035 – 0.127) であり、F3D との間には有意差は認めなかった ($p = 0.762$)。F3D における V_p の中央値は 99.71% (範囲: 97.59 – 99.93) であり、S4D のいずれのシミュレーション (S4D- 0, 25, 50, 75%, average) よりも下回っていた ($p \leq 0.001$)。R4D における V_p の中央値は 97.24% (範囲: 92.85 – 100) であり、F3D の V_p よりも有意に下回っていた ($p = 0.014$)。S4D における D_{99} の中央値はいずれのシミュレーション (S4D- 0, 25, 50, 75%, average) も F3D よりも有意に下回っていた ($p \leq 0.002$)。R4D における D_{99} の中央値は 30.05 Gy (範囲: 28.80 – 30.40) であり、こちらも有意に F3D よりも下回っていた ($p = 0.012$)。しかしながら R4D と F3D における D_{99} の相違は 0.25Gy であり、これは処方線量の 1% 以下であった。

【考察】

本研究の結果から胃の呼吸性移動は頭尾方向において最も大きく、過去の報告と合致していた。また呼吸性移動に伴う胃の体積変化は平均体積に比較しておおよそ 5% 以内であり、呼吸性運動に伴う胃の形態変化は限定的である可能性があることが示唆された。

S4D は呼吸サイクル内で照射開始のタイミングを固定しているため、照射回数を重ねても本質的には 1 回だけ照射した場合の線量分布とみなすことができる。一方 R4D における照射開始のタイミングはランダムであるため、実際の臨床での放射線治療の状況に近いと考えることができる。S4D が示すように 1 回のみの照射においては不均

一な線量分布である一方、R4D が示すように分割回数を重ねていくことによってその分布が均一化されていくことが示唆される。また F3D と R4D における D_{99} の比較では、インタープレイエフェクトによる線量の相違は処方線量の 1% 以下であった。したがって通常分割照射の場合において IMRT はインタープレイエフェクトの存在下であっても十分に許容されるものであると考えられる。

【結論】

10 症例の胃 IMRT 症例を用いて胃の呼吸性移動と体積変化、線量分布への影響について示した。自由呼吸下において通常分割照射で胃 IMRT を行なった場合、呼吸性移動に伴うインタープレイエフェクトは V_p や D_{99} において有意な低下を認めたが、線量低下の程度は限定的であった。インタープレイエフェクトに関するより詳細な評価のためにさらなる検討が求められる。

略語集

3D-CRT: three-dimensional conformal radiation therapy
3DCT: three-dimensional computed tomography
4DCT: four-dimensional computed tomography
CBCT: cone beam computed tomography
CP: control point
CTV: clinical target volume
DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma
F3D: free-breathing three-dimensional plan
fb3DCT: free-breathing CT images
GTV: gross tumor volume
HI: homogeneity index
ICRU: International Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT: intensity-modulated radiotherapy
ISO: isocenter
ITV: internal target volume
MALT: mucosa-associated lymphoid tissue
MLC: multileaf collimator
MRI: magnetic resonance imaging
MU: monitor unit
MV: megavoltage
POI: point of interest
PTV: planning target volume
R4D: random four-dimensional
RTOG: Radiation Therapy Oncology Group
S4D: simple four-dimensional
SD: standard deviation
VMAT: volumetric modulated arc therapy

緒言

胃を原発とする悪性腫瘍において、放射線治療は重要な役割を果たしている。特に *helicobacter pylori* 除菌抵抗性の限局性胃 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫においては、放射線治療は第一選択肢として考えられており、30Gy 程度の線量で良好な局所制御が得られることが報告されている (Goda et al., 2010; Ohkubo et al., 2017; Ruskoné-Fourmestreaux et al., 2015)。早期のびまん性大細胞性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) においても同様に、化学療法後の胃病変に対しても放射線治療がしばしば行われている (Li et al., 2015; Liu et al., 2016)。また胃がんにおいても治療成績の向上を目指して術前・術後に放射線治療を行う臨床研究が行われている (Cats et al., 2018; Chakravarty et al., 2012)。肺がんや乳がんほどに多くの症例を経験するものではないが、上述したように胃の悪性新生物に対する放射線治療は、必要不可欠となっている。

放射線治療において十分な治療効果を得ると同時に、周辺臓器への副作用を減らすにあたっては、正確な放射線治療が必要となってくる。21 世紀になって広く利用されるようになった強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) においては、放射線治療のターゲットに対してより線量を集中させると同時に、周囲臓器への線量低減が可能になった。IMRT においては、照射中に放射線遮蔽金属板であるマルチリーフコリメータ (multileaf collimator, MLC) を腫瘍形状に合わせて複雑に移動させることによって、より正確な放射線治療が可能になっている。例えば唾液腺や視神経、水晶体などの重要臓器が位置している頭頸部がん領域や、直腸・膀胱が標的に隣接している前立腺がんなどでは広く行われている。また胃は周囲を重要臓器である腎臓、肝臓、結腸、肺等に囲まれているがゆえ、これら臓器の線量低減を目指すにおいて IMRT は適切な候補となり得る。Inaba らは 17 名の胃リンパ腫患者について研究を行い、従来 of 三次元原体照射 (three-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT) に比較して IMRT の方が周囲腹部臓器への線量低減を達成できうることを示唆した (Inaba et al., 2014)。また呼吸による腫瘍や正常臓器の動きを評価するために用いられる 4 次元 CT (four-dimensional computed tomography, 4DCT) を利用した研究によっても、Van Der Geld らは IMRT が従来 of 三次元放射線治療 (three-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT) と比較して有意に平均腎線量を低減したと報告している (van der Geld et al., 2007)。これらの報告を参考に、2015 年以後我々の施設においても胃リンパ腫に対する放射線治療において IMRT を積極的に利用してきた。

IMRT は放射線治療において非常に有望な照射技術であるが、胃を正確に治療するのは容易なことではない。これは胃の形態が内容物によって容易に変化するのに加え

て、呼吸性移動を主体とする体内移動を伴っているからである(Watanabe et al., 2008; Watanabe et al., 2011; Wysocka et al., 2014)。これらの不確実性を克服するために、胃をターゲットとする放射線治療の計画時に、4DCT を撮像することによってその動きを推定することの有用性が報告されてきた(Matoba et al., 2012)。そして IMRT を胃の放射線治療に用いることにおける懸念事項の一つは、上述した通り複雑な MLC 移動と呼吸性移動の相互作用により、治療計画時には予期しなかった線量の高低がターゲット内に出現し、均一な線量投与が行われていない可能性が存在することである。この現象はインタープレイエフェクトとして知られ、特に呼吸性移動が顕著な肺がんの分野では盛んに研究が行われている。Rao らはガントリー角度の異なる 5 つの IMRT と強度変調回転放射線治療 (volumetric modulated arc therapy, VMAT) プランを作成し、処方線量に対してインタープレイエフェクトは無視できうる範囲であると結論づけた(Rao et al., 2012)。また Li らは肺がんに対して施行した IMRT 症例から、呼吸性移動に伴う線量の不確実性は症例ごとに異なることを示した(Li et al., 2013a)。しかしながら胃に対する IMRT におけるインタープレイエフェクトに関する報告はごく少数存在するのみであり、胃の呼吸性移動が線量分布に与える影響についての研究は不十分である。胃をターゲットとした IMRT は今後も増加傾向にあると考えられ、インタープレイエフェクトに関する研究が必要である。

本研究の目的は、胃に対する IMRT においてその呼吸性移動が線量分布に与える影響を明らかにすることである。まず実際の症例より得られた画像データから各症例における放射線治療中の胃の呼吸性移動と体積変化を推定した。次に IMRT と呼吸性移動の相互作用であるインタープレイエフェクトを調べるために、いくつかのシミュレーションを行い検討した。

方法

臨床研究の承認

本研究は 2018 年 6 月に北海道大学病院の治験審査委員会で承認された (自 017-0506)。本研究は人体から採取した試料を用いておらず、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)に基づいて、必ずしもインフォームド・コンセントの取得を必要としないと考えられたため、この手続きを省略した。また当該研究についての情報を北海道大学病院ホームページに掲載することにより、研究対象者または代理人(研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者)に拒否をする機会を与えるものとした。

対象患者

2015年4月から2018年1月までに当院で胃リンパ腫に対して放射線治療（IMRT）を施行した胃悪性リンパ腫の患者10例（表1）。なお放射線治療を行うにあたり、治療の概要や副作用を記載した同意説明書を用いて説明を行い、署名での同意を得た。

表1: 患者背景。呼吸サイクルは1呼吸サイクルあたりの平均時間を示す。FL: follicular lymphoma, MALT: mucosa-associated lymphoid tissue, DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma, CTV: clinical target volume, PTV: planning target volume.

番号	組織型	総線量 [Gy]	分割回数	CTV 体積 [cm ³]	PTV 体積 [cm ³]	呼吸サイクル [秒]
1	FL	30.0	20	255.20	1694.85	7.2
2	MALT	30.0	20	150.17	1084.07	6.8
3	MALT	30.0	20	303.25	1590.54	3.7
4	MALT	30.0	20	284.63	1181.19	3.5
5	MALT	30.0	20	293.78	1718.86	4.5
6	DLBCL	40.5	27	273.55	1458.89	3.9
7	MALT	30.0	20	272.77	1442.19	2.7
8	MALT	30.0	20	220.32	1348.28	5.0
9	MALT	30.0	20	260.26	1726.42	3.3
10	MALT	30.0	20	427.77	1770.20	3.5

データ収集

放射線治療システムをもとに、当科で胃悪性リンパ腫に対してIMRTを施行した患者を抽出した。対象患者のカルテ（年齢、臨床経過、画像所見、病理所見等）、治療計画装置内の治療計画（線量分布等）を参照した。加えて治療計画CT撮像時のログデータよりCT画像データ、患者の呼吸データに関する情報も収集した。

治療計画CTの撮像

照射中の胃の体積を可能な限り小さくし、毎回の照射においてなるべく胃の形態を一定に保つために、治療計画CT撮像前と毎回の治療に際して少なくとも6時間の絶食を指示した。放射線治療計画作成にあたっては、まずCTシミュレーター（Optima CT580 W; GE Healthcare, Waukesha, WI）を用いて自由呼吸下で治療計画CT画像の撮像を行った。このCT画像を自由呼吸下で撮像されたCTとして、free-breathing CT images (fb3DCT) と定義する。同時に呼吸性運動を検知する体表モニタリングシ

ステム (RPM system, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) を用いて 4DCT 画像を撮像した。得られた 4DCT 画像は呼吸サイクルに従って 10 相の 3DCT 画像に再構成される。これらの 3DCT 画像 1 セットを $3DCT_{r\%}$ と定義する。なおここで 10 相の呼吸位相に対応するように $r = 0, 10, 20, \dots, 90$ (%) と定義する。したがって Axial 面で考えた場合、ひとつの fb3DCT に対して $3DCT_{r\%}$ が 10 相存在することになる。なお CT 画像のスライス厚は 2.5mm とした。

治療計画の作成

IMRT プランは治療計画装置 Pinnacle³ v9.0 (Philips Medical Systems, WI) を使用して作成した。各 $3DCT_{r\%}$ 画像は fb3DCT 画像と重ね合わせた。なお画像の重ね合わせは治療計画装置内で使用できるアルゴリズムを用いてオートマチックに行い、必要に応じて適宜手動で調整した。我々はこれら $3DCT_{r\%}$ と fb3DCT の重ね合わせた画像セットを fus3DCT と定義した。臨床で使用される治療計画は fb3DCT 上で作成しており、ターゲットやリスク臓器のコンツールリングを行なった。CT 画像では腫瘍性病変は明らかではないため、肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume, GTV) は定義しなかった。臨床的腫瘍体積 (clinical target volume, CTV) は米国腫瘍放射線治療グループ (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) のガイドラインにしたがって胃全体と定義した (Jabbour et al., 2014)。照射中の日々の胃の形態、運動に関する変化の不確実性を考慮し、内的標的体積 (internal target volume, ITV) は CTV から全周性に 1.5cm とした。呼吸性移動が大きい症例では 1.5cm のマージンでも不十分な場合があり、このような症例では各呼吸位相における $3DCT_{r\%}$ における胃がすべて含まれるように体内標的体積 (internal target volume, ITV) を調整した。計画的体積 (planning target volume, PTV) は ITV に対して 0.5cm のマージンを付与したものとした。濾胞性リンパ腫、MALT リンパ腫に対しては処方線量を 30Gy/20 回とし、PTV の 95%以上が 30Gy となるように指示した。DLBCL に対しては処方線量を 40.5Gy/27 回とし、PTV の 95%以上が 40.5Gy となるように指示した。この研究においては、実際の臨床で使用された IMRT プランを F3D (free-breathing three-dimensional plan) と定義した。

シミュレーションプランの作成

胃の呼吸性移動が線量分布図に与える影響を調べるため、治療計画装置上でシミュレーション用の治療計画を作成し評価した。なおシミュレーションプランの作成手順は下記の手順である。

a.各関心点の決定方法 (図 1)

自由呼吸下で撮像した治療計画 CT である fb3DCT のアイソセンター(isocenter, ISO) を、三次元 CT (three-dimensional computed tomography, 3DCT) のアイソセンターとして ISO_{3D} と定義した。また fb3DCT でコンツールリングされた胃の重心を 3DCT の関心点(point of interest, POI)として POI_{3D} と定義した。また 10 相から成る 4DCT 画像のすべての位相における CT 画像について胃をコンツールリングし、同様に各位相の CT 画像でコンツールリングした胃の重心を POI_{r%} と定義した。なおここで r=0, 10, 20…90% と定義し、4DCT の各呼吸位相 (0, 10, 20…90%) を意味することとする。

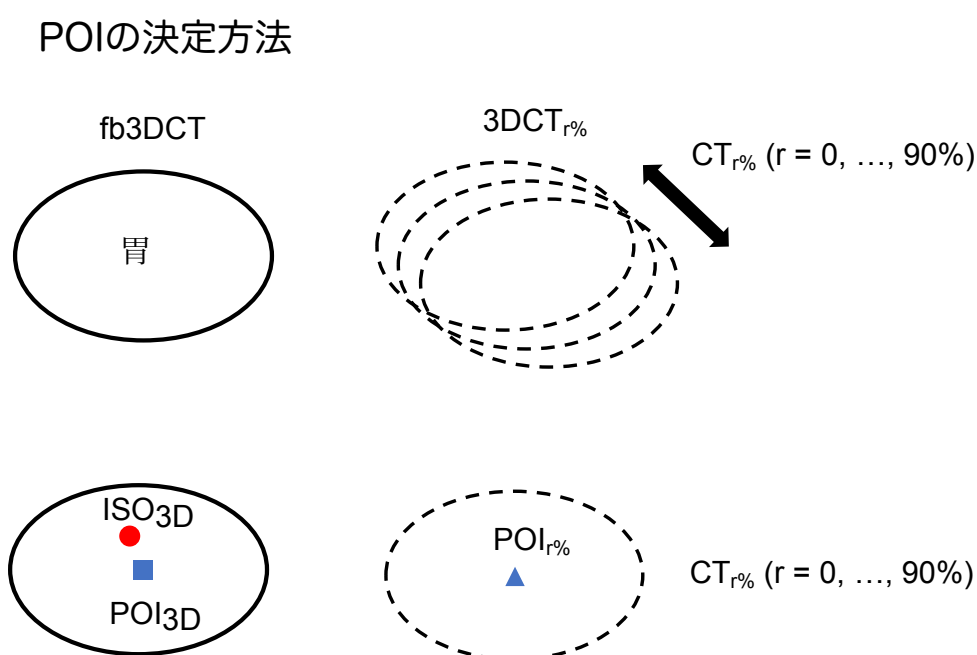


図1:3次元CTのアイソセンターと各CT上の胃の重心(POI)の定義を示す。図中の赤○はISO_{3D}、青□はPOI_{3D}、青△はPOI_{r%}をそれぞれ示す。3DCT: three-dimensional computed tomography, fb3DCT: free-breathing 3DCT, ISO: isocenter, POI: point of interest.

b. アイソセンターシフトの方法 (図2)

治療計画装置上において胃の呼吸性移動を再現するために、過去の研究で報告されているアイソセンターシフトと呼ばれる手法を用いた(Lujan et al., 1999; Poulsen et al., 2012)。これは治療計画装置上において実際の臓器移動とは反対方向に三次元的にアイソセンターをシフトさせることによって照射中心を移動させ、胃の呼吸性移動を再現したものである。本研究ではアイソセンターから皮膚表面までの距離は大きく変わらないものと仮定した。また胃は剛体と仮定し、照射中における蠕動運動などによる形態変化などは考慮しなかった。

アイソセンターシフト

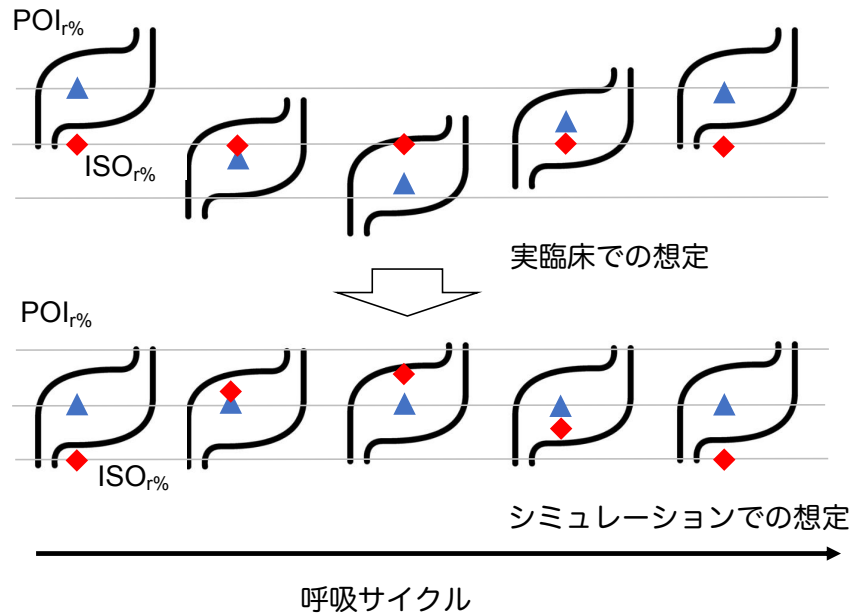


図2: アイソセンターシフトの方法を示す。赤◇は各呼吸位相のCT画像におけるアイソセンター (ISO_{r%})、青△は各呼吸位相のCT画像における胃の重心 (POI_{3D}) を示す。上段は実臨床を仮定したものである。ビーム中心となるアイソセンターの座標は変化しない一方で、胃の体内移動に伴ってPOI_{3D}は変動する。下段は上記の胃の体内移動を治療計画装置上で再現したものである。重心POI_{r%}は動かさないものと仮定し、ISO_{r%} (アイソセンター) を移動させる (シフトさせる) ことによって治療計画装置上で胃の体内移動を再現する方法をいう。ISO: isocenter, POI: point of interest.

c. シミュレーションプランの作成 (図3)

10相の異なる呼吸位相における胃の線量分布を評価するために、3DCT_{r%}におけるCT画像でのアイソセンターを求める必要がある。まず3DCT_{r%}における胃の重心POI_{r%}とfb3DCTにおける胃の重心POI_{3D}間の3次元的な距離 $\Delta r\%$ を計測した。次に3DCT_{r%}におけるアイソセンターをISO_{r%}と定義し、ISO_{r%}は $\mathbf{r}(\text{ISO}_{r\%}) = \mathbf{r}(\text{ISO}_{3D}) - \Delta \mathbf{r}_{r\%}$ によって定義した。これはすなわちステップ2の手法に従ってISO_{3D}から3次元的に $\Delta r\%$ 分だけ移動した場所に新たにISO_{r%}を定義し、3DCT_{r%}におけるCT画像でのアイソセンターを決定しようとする試みである。このように決定されたISO_{r%}をビーム中心とするIMRTプランを、3DCT_{r%}上に作成した。なお各呼吸位相でのIMRTプランを作成するにあたっては、ビーム数、ガントリ角度、コントロールポイント数など各症例において実際に用いられたビームパラメータを用いた。なおコントロールポイントはIMRTにおける照射野のうち、MLCによって区切られた一照射野を意味する。

シミュレーションプランの作成

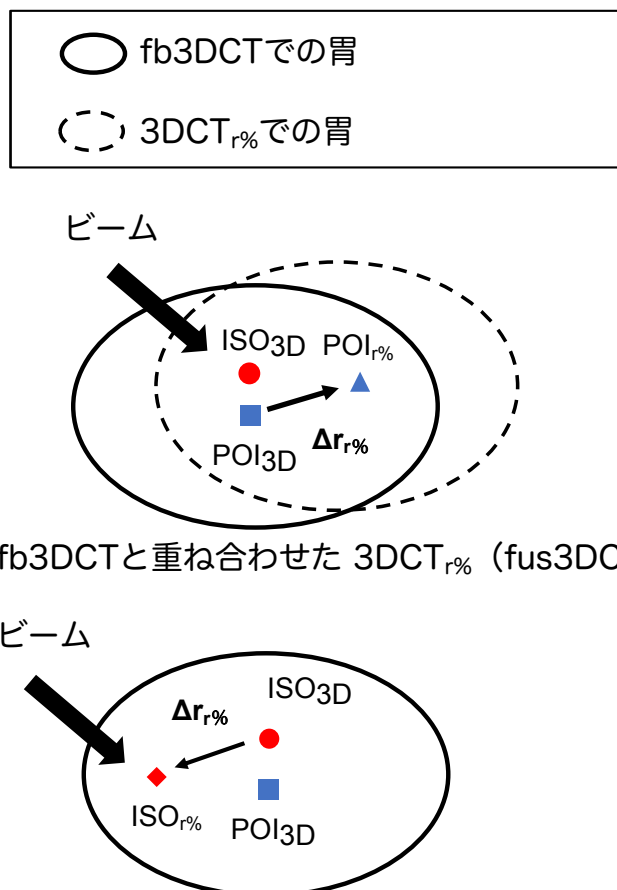


図3: 放射線ビーム照射のシミュレーションプランの作成方法を示す。赤○はfb3DCT画像におけるアイソセンター (ISO_{3D})、青□はfb3DCT画像における胃の重心 (POI_{3D})、青△は呼吸位相r%でのCT画像(3DCT_{r%})における胃の重心 (POI_{r%})、赤◇は呼吸位相r%でのCT画像におけるアイソセンター (ISO_{r%})を示す。呼吸変動を反映させるため、呼吸位相r%のCT画像におけるアイソセンター (ISO_{r%}) をビーム中心とするIMRTプランを作成した。3DCT: three-dimensional computed tomography, fb3DCT: free-breathing 3-dimensional CT images, F3D: free-breathing three-dimensional plan, ISO: isocenter, POI: point of interest.

d. ビーム ON、OFF 時間の計算 (図4)

シミュレーションプランを作成するにあたっては、シミュレーションプランで用いる治療機器のパラメータを決定しておくことが必要である。実臨床における胃IMRTにおいては、Clinac iX linear accelerators (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA)を治療機器として利用し、6MV (Megavoltage) X線を用いたステップアンドシュート (step-and-shoot) IMRTを行った。ビーム数は7門であった。連続するビームにおい

て次のビームの位置まで移動するためのガントリー回転角度、各コントロールポイントにおける MU(monitor unit, モニターユニット)値、連続するコントロールポイント間のマルチリーフコリメータ (multileaf collimator, MLC) の最大移動距離を抽出した。ビーム ON、OFF となっている時間を計算するため、ガントリーの回転移動速度は 6 度/秒、線量率は 300MU/分とした。1 ビームあたりの平均コントロールポイント数は 20.25 (範囲: 6-36) であった。連続するコントロールポイントにおける MLC の移動時間は、あるコントロールポイントから次のコントロールポイントに移動するまでの時間を意味し、ビーム OFF となっている時間である。この時間を計算するため、MLC の移動速度をリニアックのログデータより推定した。なお患者毎の平均呼吸 1 サイクル時間は、治療計画時に使用した real-time position management (RPM) システム (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) のログデータ抽出することによって算出した。

ビームON、ビームOFFとなる時間の計算

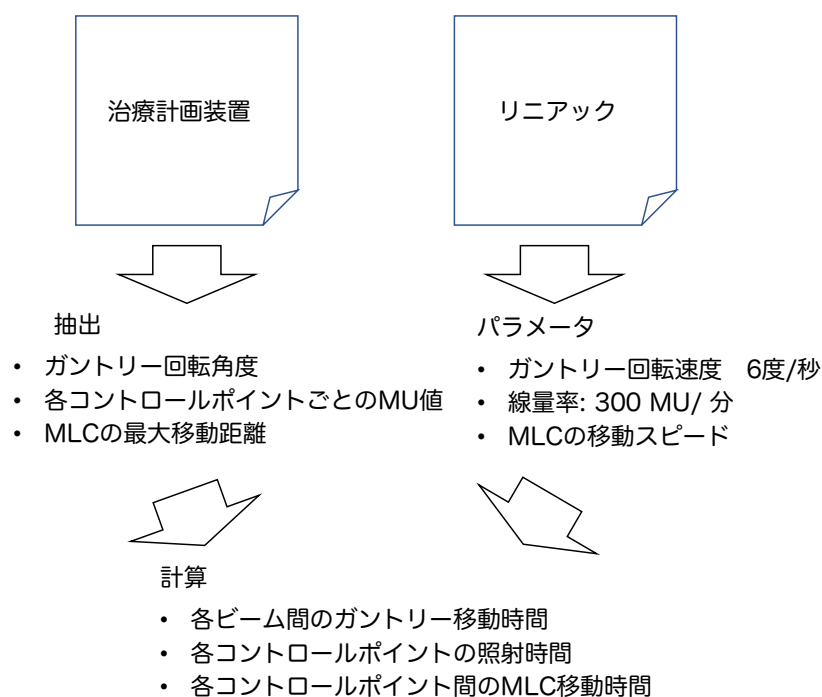


図4: ビームON, OFF時間の計算を示す。放射線治療計画からは連続するビームにおいて次のビームの位置まで移動するためのガントリー回転角度、各コントロールポイントのMU値、各コントロールポイント間におけるMLCの最大移動距離を抽出した。また実際に使用されたリニアックの情報を元に、ガントリーの回転移動速度は6度/秒、線量率は300MU/分とした。またMLCの移動速度も併せて推定した。これらの情報を元に各ビーム間のガントリー移動時間、各コントロールポイントにおけるビームON時間、コントロールポイント間におけるMLCの移動時間を計算した。MLC: multileaf collimator, MU: monitor unit.

e. シミュレーションプランの概略 (図5)

胃の IMRT において呼吸性移動が線量分布に与える影響について、2 種類のシミュレーションプランを作成して評価した。一方のシミュレーションにおいては、毎回の照射においてビーム ON となるタイミングが呼吸サイクルの中で一定地点になると仮定し、このシミュレーションを simple four-dimensional (S4D) とした。他方のシミュレーションにおいては、ビーム ON となるタイミングが呼吸サイクルの中でランダムであると仮定し、これを random four-dimensional (R4D) とした。実臨床において放射線ビームが ON となるタイミングについては、放射線治療機器を操作する人間に委ねられており、患者の呼吸サイクルは考慮されていない。したがって呼吸サイクル内においてビーム ON となるタイミングはランダムであると考えられる。一方で S4D においては、ビーム ON となるタイミングを呼吸サイクル内の呼吸位相 $r=0, 25, 50, 75\%$ の 4 点で固定し、それぞれのシミュレーションを S4D-0, 25, 50, 75% と定義した。例えば S4D-0% のシミュレーションでは、毎回の照射が呼吸サイクルの中の 0% で始まると仮定している。これら 4 つのシミュレーションプランを平均した線量分布を S4D-average として定義した。各シミュレーションにおいて呼吸性移動を反映した線量分布を得るために、すべてのコントロールポイントにおいて、各 $3DCT_{r\%}$ でのビーム ON 時間を計算した。得られた時間と線量率 300 MU/分を乗算することによって、個別のコントロールポイントにおける各呼吸位相の MU 値を計算した。例えば $3DCT_{0\%}$ におけるビーム 1 のコントロールポイント 1 で 10 秒間照射が行われた場合、この $3DCT_{0\%}$ におけるビーム 1 のコントロールポイント 1 の MU 値は 300 (線量率) $\times 10$ (秒) / 60 (秒) = 50 MU となる。この時シミュレーションプランにおける 1 回の照射の合計 MU 値は、実際の治療計画で使用された F3D の MU 値と一致するものとなる。この独立した計算は 9 症例においては 20 回行われ、残りの 1 症例においては 27 回行われた。これらの試行回数は実際の治療計画である F3D の線量分布との比較を行うためである。したがって表 1 で示した通り、実際の治療で行われた放射線の照射回数と一致する。これらの独立した計算をコンピューター上で行い、最終的に得られた各コントロールポイントにおける各呼吸位相の MU 値 (20 回分または 27 回分) を合計し、その数値を治療計画装置に入力することにより S4D, R4D における最終的な線量分布を得た。なおこれらのシミュレーションにおいて、ガントリーの移動、照射、MLC の移動は参考文献で行われている手法と同様に連続して行われるものと仮定した (Rao et al., 2012)。

シミュレーションプランの概略

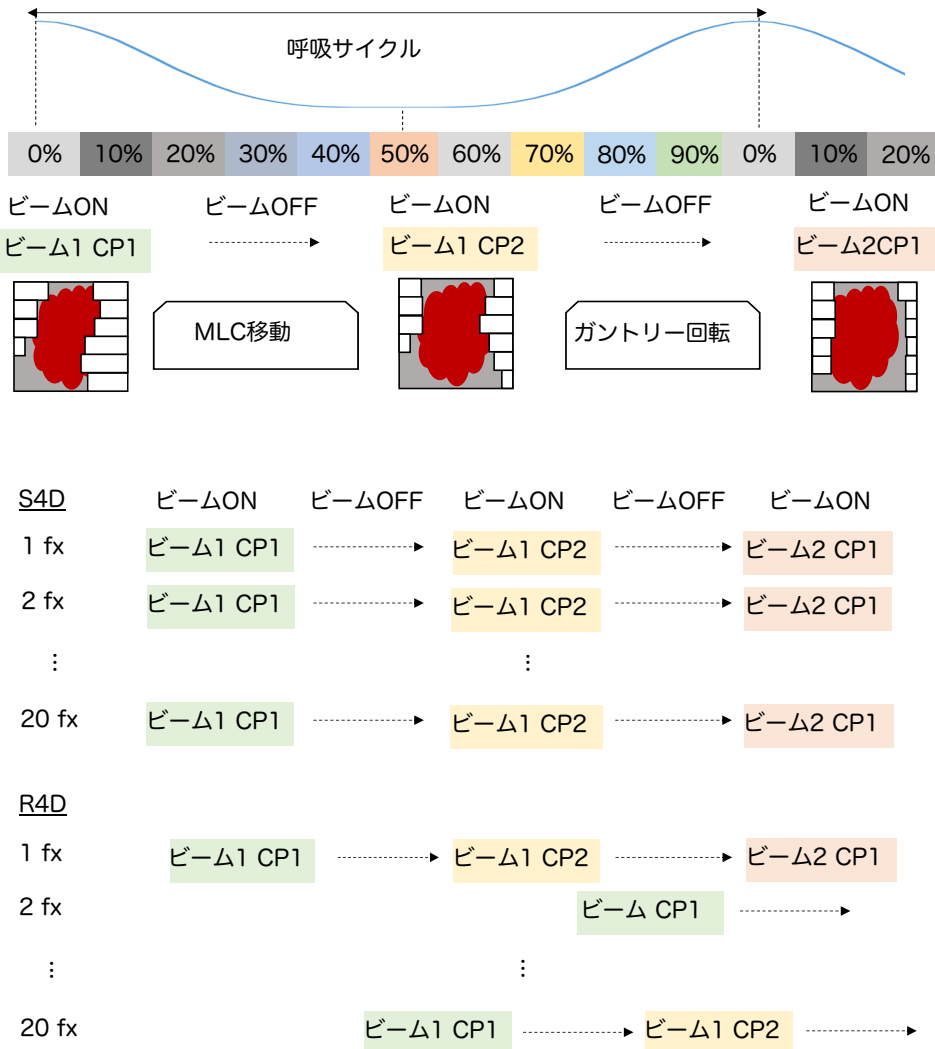


図5: シミュレーションプランの概略を示す。治療はビーム1のコントロールポイント1 (control point1, CP1) から始まり、規定されたMUを照射するまで続く。照射が終了するとMLCの移動を行い、コントロールポイント2からの照射を開始する。その後ビーム1での照射が終了すると、今度はガントリーの回転を行ったのちビーム2のコントロールポイント1から照射を継続する。S4Dでは毎回の照射 (照射1回目、2回目...) においてビームONとなるタイミングは呼吸サイクルの中で一定であると仮定し、照射1回目、2回目...は全く同じ条件で照射が行われる。一方R4DではビームONとなるタイミングが呼吸サイクルの中でランダムであると仮定しており、各照射において照射開始のタイミングが異なる。CP: control point, MLC: multileaf collimator, MU: monitor unit, R4D: random four-dimensional, S4D: simple four-dimensional.

解析

胃の呼吸性移動は前後、左右、頭尾方向における 3DCT_{r%}の胃の重心である POI_{r%}の動きを指標に評価した。呼吸性移動に伴う移動は 3 次元的空间における胃の重心 POI_{r%}の最大移動距離と定義した。さらに呼吸サイクルの中で胃体積がどのように変化するのか評価するために、3DCT_{r%}における胃をコンツォーリングすることにより算出し、3DCT_{r%} (r=0,10,20…90%) における胃体積の平均体積に対するその割合を求めた。各治療計画を評価するにあたっては、実臨床と同様に fb3DCT 上の CTV (=胃全体) に対するいくつかの線量パラメータを求めた。本研究では標的体積の X% に投与される線量を D_x(Gy) と定義し、これを求めた。例えば D₉₉ とは標的の 99% 体積に投与される線量である。また処方線量が投与される標的体積の割合を V_p(%) とし、これを求めた。標的体積に対する線量均一性は homogeneity index (HI) で評価し、国際放射線単位測定委員会 (International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU) -83 に従い $HI=(D_2-D_{98})/D_{50}$ として評価した (ICRU, 2010)。S4D においてはビーム ON のタイミングが r=0, 25, 50, 75% とした時でシミュレーションを行っており、4 点の異なるビーム ON のタイミングを平均したもの (S4D-average) でも解析を行った。線量計算を行うにあたり、計算グリッドは 2mm とした。線量パラメータを比較するにあたり Wilcoxon matched-pair signed rank test による検定を行い、 $p \leq 0.05$ を有意とみなした。

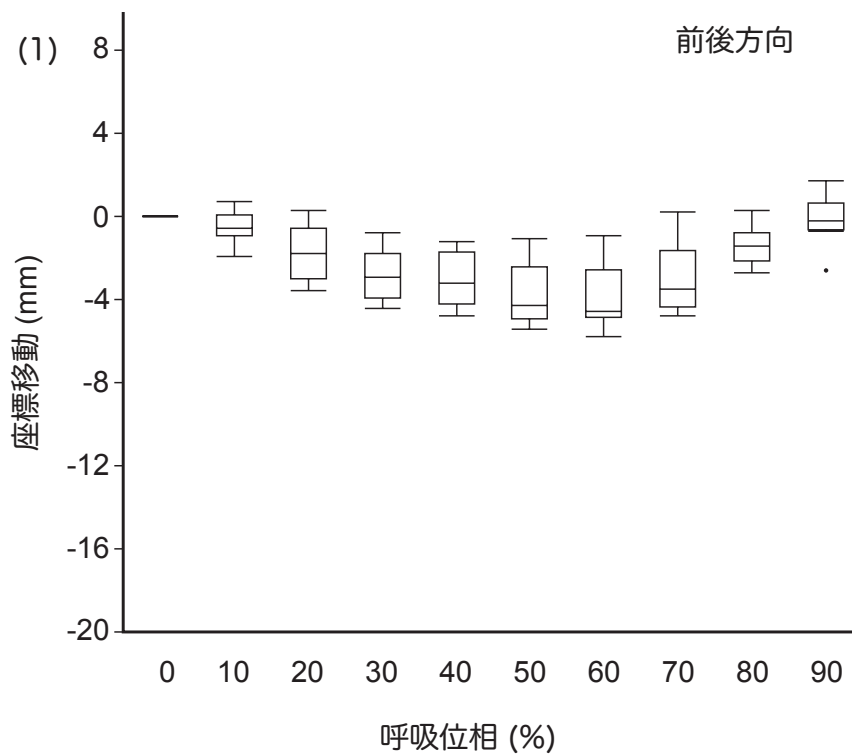
結果

呼吸性移動

3DCT_{r%}における胃の平均最大座標移動を図 6 に示す。CT_{0%}における重心の位置を 3 次元的な座標軸ゼロと定義した。10 症例における平均最大座標移動 ± 1SD (standard deviation, 標準偏差) は前後、左右、頭尾方向においてそれぞれ 4.1 ± 1.4 、 2.9 ± 1.3 、 10.1 ± 4.5 mm であった。呼吸性移動は頭尾方向で最大である一方、症例ごとによる移動距離は様々であった (範囲: 3.7-16.9 mm)。また我々は胃の呼吸性移動をより詳細に考えるにあたって、胃を頭尾方向についてその長さから均等に 3 等分し、各部位の重心の移動を求めた (図 7)。3 症例ほどで検討を行ったが、いずれも胃上部、胃中部、胃下部において特定の部位の呼吸性移動が顕著といった傾向は見られず、胃全体の呼吸性移動と同様の傾向を示した。

体積変化

平均の胃体積 $\pm 1SD$ は $273.7 \pm 68.5 \text{ cm}^3$ であった。各症例に $3DCT_{r\%}$ における胃体積の割合はおおよそ平均から5%以内であった(図8)。10%以上の胃体積の変化は症例1における $CT_{70\%}$ と症例2における $CT_{90\%}$ においてのみ認められた。



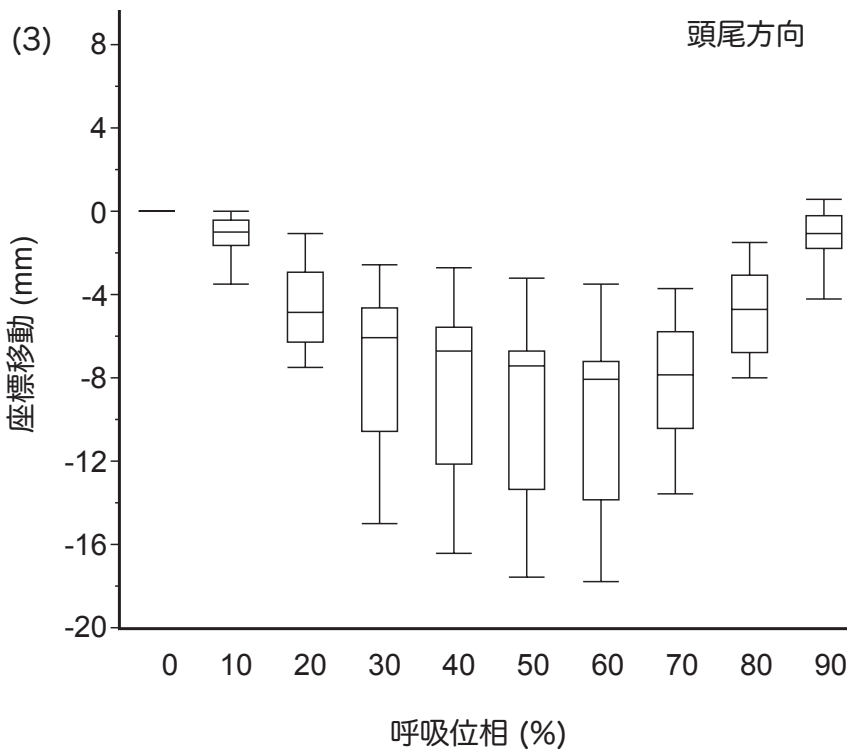
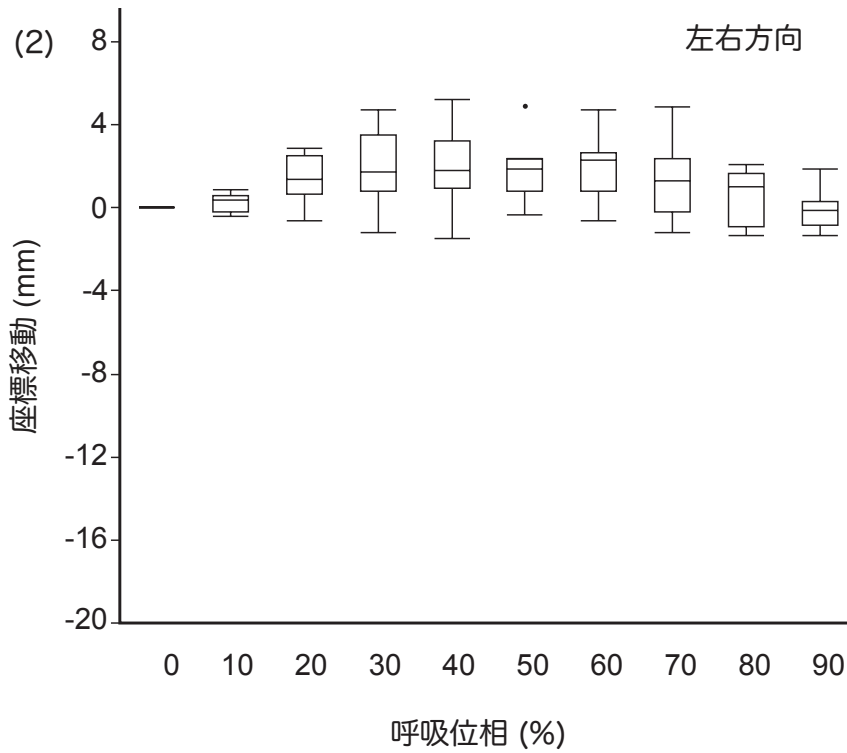
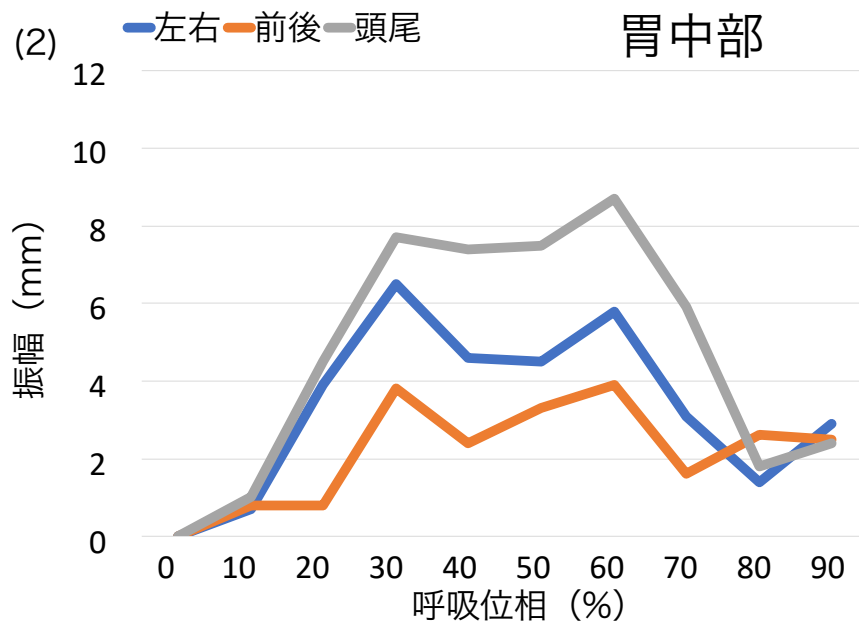
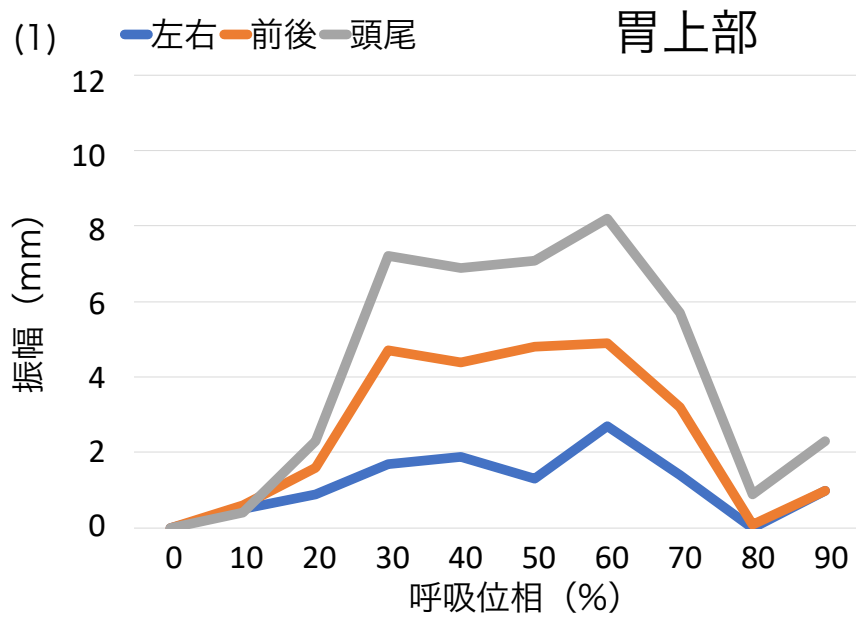


図6: 3DCT_{90%}を基にした胃の平均最大座標移動。横軸に呼吸位相、縦軸に座標移動を示し、それぞれ(1)前後、(2)左右、(3)頭尾方向での移動を表す。呼吸位相0%での胃の重心座標を0とし、ボックスは25-75%パーセンタイルを示す。ボックス内の横線は50パーセンタイルを示し、黒点は外れ値を示す。



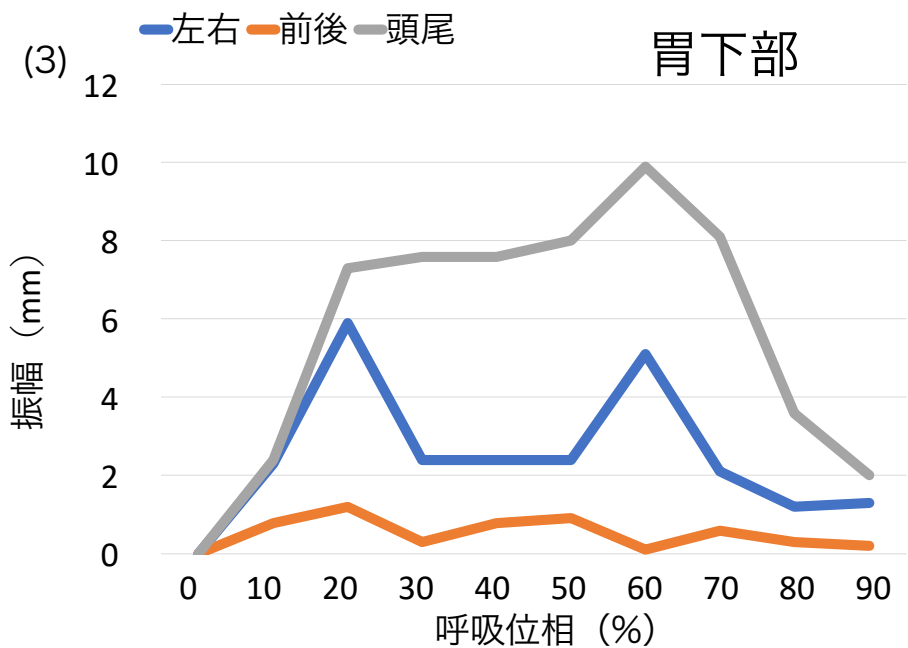


図7: 1症例における3DCT_{90%}を基にした部位ごとにおける呼吸性移動。それぞれ呼吸位相0%を基準として(1)胃上部、(2)胃中部、(3)胃下部での振幅を示す。横軸に呼吸位相、縦軸に振幅を示し、橙色は前後、青色は左右、灰色の実線は頭尾方向での振幅を表す。

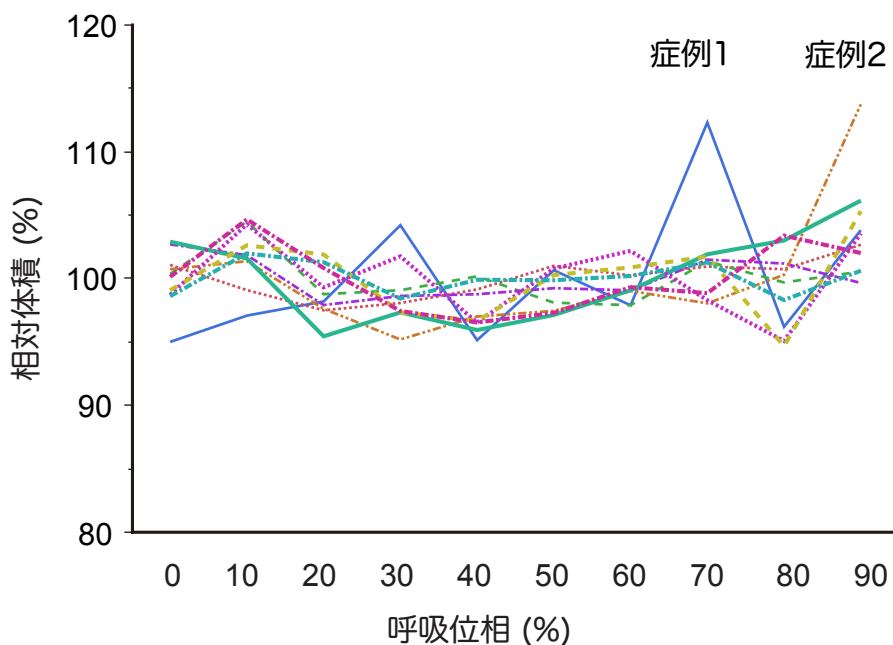


図8: 3DCT_{90%}を基にした各呼吸位相における胃体積。横軸に呼吸位相、縦軸に平均胃体積に対する割合を示す。各カラーは各症例 (10症例) を示す。10%以上の体積変化が見られたのは、症例1 (青色・実線) におけるCT_{70%}、症例2 (橙色・破線) におけるCT_{90%}であった。

線量パラメータの初期検討

はじめに 1 症例についてパイロット的に解析を行った。上述したシミュレーション手法を用いて、ビーム ON となるタイミングが呼吸サイクルの中で 1 点に固定したもの(S4D)と、実際の治療計画 (F3D) の線量パラメータを比較した(表 2)。CTV である胃の線量評価において、最大線量は S4D に比較して F3D においてより処方線量に近い値を示した。また V30Gy の値は S4D に比較して F3D において良好であった。これらの結果より 1 症例の検討でインタープレイエフェクトの存在が示唆された。

表2:1症例における線量パラメータの検討。CTV=胃全体とする。CTVV30Gy は、30Gy 以上投与される CTV の体積割合を示す。CTV: clinical target volume, F3D: free-breathing three-dimensional plan, S4D: simple four-dimensional.

	S4D (n=1)	F3D (n=1)
CTV 最大線量 (Gy)	33.72	32.10
CTV V30Gy (%)	95.67	99.13

線量パラメータの解析

次に F3D、S4D、R4D における HI、 V_p 、 D_{99} を表 3 に示す。F3D において HI の中央値は 0.045 (範囲: 0.036 – 0.080) であった。4 つの異なるビーム ON のタイミング ($r=0, 25, 50, 75\%$) とそれらを平均した線量分布 (S4D-average) から得られる HI は、いずれも F3D よりも有意に低下していた ($p \leq 0.002$)。しかしながら R4D における HI の中央値は 0.052 (範囲: 0.035 – 0.127) であり、F3D との間に有意差は認めなかった ($p=0.762$)。

F3D における V_p の中央値は 99.71 (範囲: 97.59 – 99.93) であった。S4D のいずれのシミュレーション (S4D- 0, 25, 50, 75%, average) も F3D を下回っていた。R4D における V_p の中央値は 97.24 (範囲: 92.85 – 100) であり、F3D の V_p よりも有意に下回っていた。

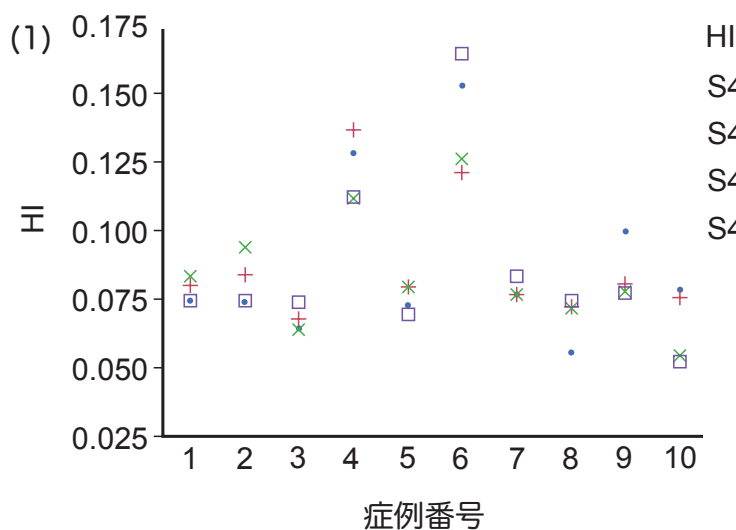
線量分割に関して、40.5Gy を投与された 1 症例 (症例 6) を除いて 9 例は 30Gy の線量投与を受けていた。異なる線量分割の患者において D_{99} の比較を行うために、症例 6 の線量分布は 30Gy 投与の場合を想定して線量を等倍した。このとき D_{99} の中央値は F3D において 30.30 (範囲: 30.10 - 30.67) Gy であった。S4D における D_{99} の中央値はいずれのシミュレーション (S4D- 0, 25, 50, 75%, average) も F3D よりも有意に下回っていた ($p \leq 0.002$)。R4D における D_{99} の中央値は 30.05 Gy (範囲: 28.80 – 30.40) であり、こちらも有意に F3D よりも下回っていた ($p=0.012$)。しかしながら R4D と F3D における D_{99} 絶対値の相違は 0.25Gy であり、これは処方線量の 1% 以下であった。また R4D の D_{99} 中央値は処方線量以上であった。S4D においては S4D-0,

25, 50 75%の各シミュレーションにおいてHI、 V_p 、 D_{99} が大きく異なっており、これは呼吸サイクルにおけるビーム ON のタイミングが大きく影響していると考えられた (図 9)。

表3:F3D、S4D、R4DにおけるHI、 V_p 、 D_{99} 。上段は各シミュレーションにおける各線量パラメータを示す。各数値は10症例における中央値とその範囲を示す。下段はプランの比較によるp値を示す。

中央値 (範囲)	HI	V_p (%)	D_{99} (Gy)
F3D	0.045 (0.036 – 0.080)	99.71(97.59 – 99.93)	30.30 (30.10 – 30.67)
S4D-0%	0.076 (0.056 – 0.015)	92.39 (80.11 - 99.61)	29.65 (28.60 - 30.30)
S4D-25%	0.080 (0.068 – 0.137)	94.83 (70.46 – 98.04)	29.70 (28.60 – 30.00)
S4D-50%	0.079 (0.054 – 0.126)	96.15 (80.93 – 99.51)	29.45 (28.80 – 30.30)
S4D-75%	0.075 (0.052 – 0.165)	93.77 (82.57 – 99.70)	29.55 (28.89 – 30.40)
S4D-average	0.078 (0.065 – 0.141)	92.12 (82.31 – 99.14)	29.58 (28.73 – 30.20)
R4D	0.052 (0.035 – 0.127)	97.24 (92.85 - 100)	30.05 (28.80 – 30.40)

p 値	HI	V_p (%)	D_{99} (Gy)
F3D vs			
S4D-0%	0.002	<0.001	<0.001
S4D-25%	0.001	<0.001	<0.001
S4D-50%	0.002	0.001	0.002
S4D-75%	0.002	<0.001	0.002
S4D-average	0.001	<0.001	<0.001
R4D	0.762	0.014	0.012



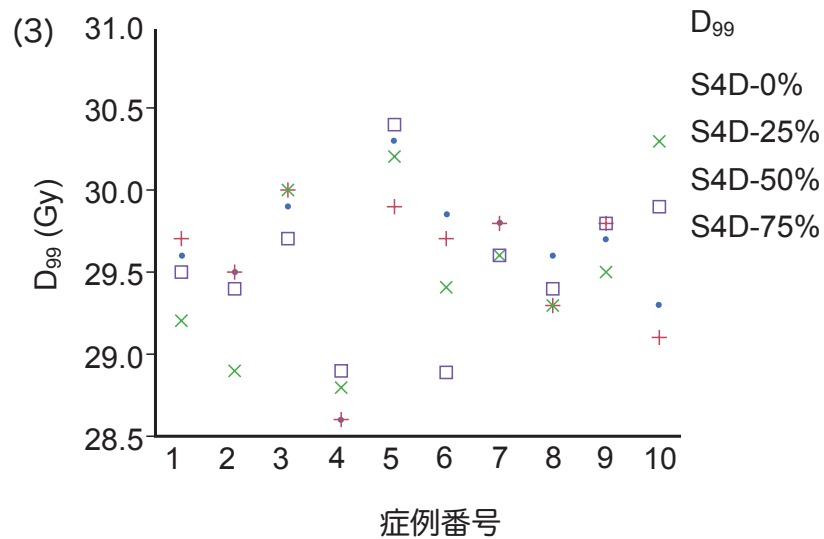
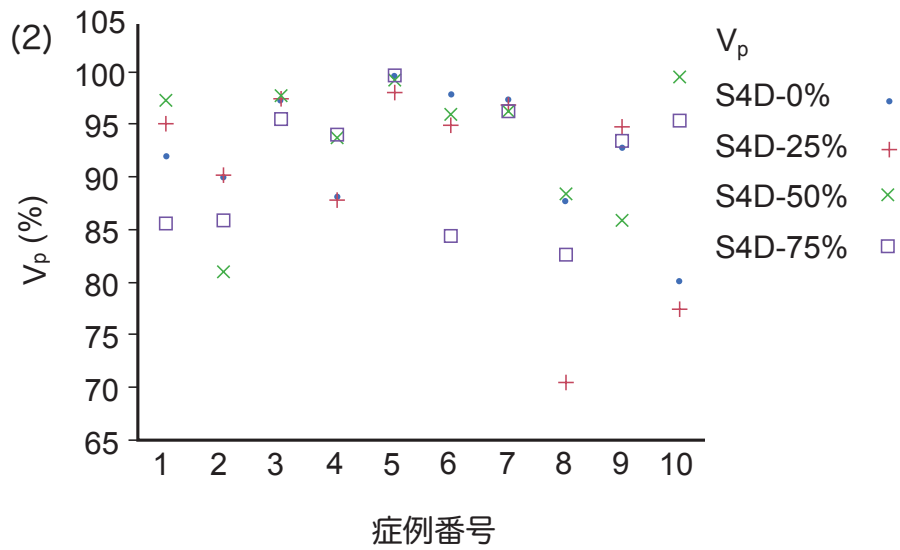


図9: S4D-0, 25, 50, 75%における線量パラメータ (HI, V_p , D_{99}) の変化。横軸に症例、縦軸に各線量パラメータを示し、それぞれ(1) HI, (2) V_p , (3) D_{99} を表す。図中の○、+、×、□は呼吸位相 $r=0, 25, 50, 75\%$ でビームONのタイミングを固定した場合のS4Dシミュレーション (S4D-0, 25, 50, 75%) を示す。いずれの線量パラメータにおいても、ビームONのタイミングによって症例ごとに大きく異なっていた。HI: homogeneity index, S4D: simple four-dimensional.

考察

これまで肺がんにおけるインタープレイエフェクトについては多く研究がなされてきたが、胃に関する研究は不十分であった (Jiang et al., 2003; Li et al., 2013a; Mechalakos et al., 2004)。この研究において我々は胃をターゲットとしてIMRTを行った場合のインタープレイエフェクトについて考察した。本研究におけるシミュレー

シヨンは実際に臨床で使用された IMRT プランに基づいて行っており、胃の呼吸性移動に関しては各患者の 4DCT 画像より抽出した。

本研究においては胃の呼吸性移動は頭尾方向において最も大きく (図 6)、過去の報告と同様であった。Watanabe らは毎回の治療前に CT 撮像を繰り返し行うことで、1 回の照射中の胃の動きを研究した。そして照射中の胃の平均の動きは前後、左右、頭尾方向でそれぞれ 4.6, 2.4, 12.1mm であったと結論づけている (Watanabe et al., 2011)。Wysocka らは吸気・呼気の CT 画像を用いて呼吸性移動の検討を行い、中央値は前後、左右、頭尾方向で 8.8, 1.7, 16.4 mm であると結論づけた (Wysocka et al., 2010)。照射中の胃の体内移動について考える場合に、呼吸性移動以外にも不確実性が存在していることを認識しなければならない。橋本らは fiducial marker を埋め込むことで心拍動が上部消化管に与える影響について考察した (Hashimoto et al., 2005)。また Wyszoka らは空腹状態の健康ボランティアを対象として、シネ MRI (Magnetic Resonance Imaging) を用いて呼吸性以外の運動について評価した (Wysocka et al., 2014)。彼らの研究においては基準となる胃の位置からの変動は十分に小さく、もっとも動きの多いものでは頭尾方向で 1.6mm であったものの、ほとんどの場合は 1.1mm を超えはしないと報告した。以上より彼らは照射中の胃の動きの最大要因は呼吸性移動であると結論づけた。これらの結果は胃に関するインタープレイエフェクトが存在するならば、それらのほとんどは呼吸性移動によって引き起こされることを示している。

本研究では呼吸サイクル中の胃の体積変化を算出し、その体積変化は平均体積と比較しておおよそ 5%以内であることを示した。Hallman らは呼吸中の肝臓の体積変化を評価し、それらの変化率は 4%以下であることを示した (Hallman et al., 2012)。本研究において胃は形態変化のない剛体と考えてシミュレーションを行ったが、各呼吸位相における胃体積は 4DCT における 10 相の平均体積と比較して概ね 5%以内におさまっていた。もちろん呼吸性移動に伴う体積変化の乏しいことが、形態変化に関して乏しいことを示唆するものではない。照射中の胃の体内移動に関しては、呼吸性移動を蠕動運動などその他の要素と切り離して検討することは困難であり、さらなる検討が必要である。

IMRT におけるインタープレイエフェクトを検討する前に、今回我々が胃に付加したマージンが適切であったか検証する必要がある (Mutaf and Brinkmann, 2008)。

Waghorn らは step-and shoot IMRT を利用した肺照射のプランにおいて、腫瘍の体内移動が線量分布に与える影響について考察した (Waghorn et al., 2014)。その中で彼らは処方線量の 95%によって囲まれる標的体積は、標的から PTV までのマージンと関連していることを示した。本研究では ITV マージンとして CTV に対して不確実性を考慮して一律に 1.5cm のマージンを付加し、さらに 3DCT_{r%} と fb3DCT を重ね合わせた fus3DCT を参照しながらマージンが不十分と思われる部位に対して適宜マージン

を付与した。その後 PTV へのセットアップマージンとして 0.5cm を付加している。本研究では胃の最大移動は頭尾方向で 10.1 ± 4.5 mm であったがゆえに、マージンは適切であると考えられた。

本研究では、S4D と R4D と名付けた 2 種類のシミュレーションプランを作成し、インタープレイエフェクトが線量分布に与える影響を検討した。HI, V_p , D_{99} 線量の中央値は、S4D (S4D- 0, 25, 50, 75%, average) では F3D と比較して有意に下回っていた。実際の照射においてはビーム ON となるタイミングは呼吸サイクルの中のある一点に決定されるため、S4D は本質的には一連の治療の中で 1 回だけ照射された場合の線量分布を示しているとみなすことができる。ビーム ON のタイミングが固定されている限り、HI, V_p は照射回数には依存せず一定である。また D_{99} に関してはその値は照射回数に比例する。したがって約 20-30 回に及ぶ一連の放射線治療の中における 1 回の照射においては、潜在的に有意なインタープレイエフェクトが存在していることを心得ておかなければならない。図 9 の結果からは、各症例における CTV の線量パラメータは、呼吸サイクル中のビーム ON のタイミングに大きく依存していることを示している。また R4D と F3D の比較では、S4D と F3D に比較して線量パラメータの相違は小さい傾向にあった。これは一連の治療の中で 1 回の照射ではターゲットに対して均一な線量分布からは程遠いが、照射回数を重ねるごとによって平均化されていることを示唆していると考えられる。これは肺を対象として行われた研究において、照射回数が増えるにつれてインタープレイエフェクトがより減弱することを示した先行文献と同様である (Li et al., 2012; Stambaugh et al., 2013)。 V_p と D_{99} の比較においては、R4D は F3D に比較して有意に下回っていた。これは自由呼吸下でビーム ON となるタイミングをランダムに設定した通常分割照射であったとしても、インタープレイエフェクトが胃 IMRT において線量分布に影響を与えていることを示している。一方で本研究からはインタープレイエフェクトによる線量低下は処方線量の 1% 以下であり、実臨床における線量低下の影響は限定的と思われる。したがって胃リンパ腫に対する step-and-shoot IMRT はインタープレイエフェクトの存在下であっても十分に許容されるものであると考えられる。

近年ではより高度な IMRT 治療のひとつである VMAT の臨床応用も進んでいる。VMAT ではガントリーを回転させながら照射を行うことが可能であり、同時に線量率を調節することで治療時間の短縮が可能となっている。Kubo らは VMAT を利用した肺腫瘍への寡分割照射照射について検討し、呼吸回数が線量のばらつきを減少させるための重要な要素であると報告している (Kubo et al., 2018)。また Xiang らも肺腫瘍を対象とした検討において、十分なマージンが付与されるのであれば、インタープレイエフェクトの程度は有意ではないと報告している (Li et al., 2013b)。本研究では step-and-shoot IMRT を対象としてインタープレイエフェクトに関する検討を行ってきた

が、VMAT を利用した放射線治療では照射方法が異なっており、インタープレイエフェクトをさらに低減できる可能性がある。今後は VMAT を利用した胃に対する照射についてもさらなる検討が必要と思われる。

本研究の限界として以下に述べるようなのが挙げられる。まず本研究はいくつかの推定を元にしたシミュレーション研究であり、実際に照射された線量分布を実測したものではないことである。また呼吸位相の決定は体表マーカを基に行なっており、実際の体内移動を反映していない可能性がある。また本研究では胃の体内移動について治療計画装置上でアイソセンター位置を動かすことによって再現したが、これらの手法自体が線量パラメータに影響を与えている可能性も否定できない。加えて今回の研究では周囲リスク臓器への線量を評価しなかった。これは用いたシミュレーション手法では、リスク臓器におけるインタープレイエフェクトを計算するのが非常に煩雑になることが予想されたためである。ターゲットである胃のインタープレイエフェクトが限定的であることを考慮すると、リスク臓器に関してもその影響は限定的と考えられる。なお照射中の日々の胃形態の変化については今回考慮に入れておらず、これらがインタープレイエフェクトに与える影響についてさらなる検討が必要と考えられた。

総括および結論

今回の研究から得られた新たな知見

1. 4DCT を用いて胃の呼吸性移動を示した。呼吸性移動は頭尾方向で最大であった。
2. 4DCT を用いて胃の呼吸性移動による体積の変化を示した。
3. 自由呼吸下において通常分割照射で胃に IMRT を行なった場合、呼吸性移動に伴う有意なインタープレイエフェクトを認めた。しかしながら線量低下の程度は限定的であった。
4. インタープレイエフェクトの存在下であったとしても、胃リンパ腫に対しては 20 回以上の分割照射で行われることが一般的であり、本研究の結果を踏まえると胃リンパ腫に対する IMRT は十分許容されるものと考えられる。
5. 放射線治療機器の発展や治療計画の高度化に伴い、治療計画を立案する上でインタープレイエフェクトがますます重要になってくることが予想される。

新知見の意義

1, 2 に関しては過去の文献でもいくつか報告のあるものであったが、今回の我々の検討においても同様の結果を示した。また 3-4 において胃に対して IMRT を行った場合のインタープレイエフェクトの評価はこれまで先行研究がほとんどなかったのが現

状である。今回の我々の検討では、過去の肺での研究と同様に、胃に IMRT を用いて放射線治療を行う場合にも有意なインタープレイエフェクトを認めた。しかしながら解析では有意であったものの、標的体積の 99%以上の線量 (D_{99}) においては線量低下の程度は処方線量の 1%以下であった。今回の研究では検討を行っていないが、日々の胃形態の変化 (interfractional change) やセットアップ精度など他の不確実性を考慮すると、インタープレイエフェクトによる線量低下には治療成績を左右するほどのインパクトはないものと考えられる。ゆえに胃に対して IMRT を用いて放射線治療を行うことは妥当であると考えられる。

今後の展望・課題

本研究において IMRT による線量分布に対して胃の呼吸性移動が与える影響について考察した。我々が呼吸性移動に着目したのは、Wysocka らが報告した通り照射中の体内移動の主体は呼吸性移動だからである (Wysocka et al., 2014)。一方では照射中の胃の体内移動においては、蠕動運動をはじめとする呼吸性移動以外の要素も存在するため、これらも考慮に入れてインタープレイエフェクトを検証する必要があると考えられ、将来的な課題である。また当院では日々の胃の形態について再現性を実現するため、治療計画 CT の撮像や毎回の治療にあたって照射開始前最低 6 時間以上の絶食を指示している。しかしこのような一定程度厳格な食事コントロールであっても、日々の胃の形態の再現性については満足いくものではない。実臨床において治療台の上で撮像した cone beam computed tomography (CBCT) をみる限り、液体を主体とする胃内容物、胃内ガスの量が昨日と今日で異なっていることはよく経験される。今後これらの日々の変化 (interfractional change) をどのようにして低減していくべきかが重要な課題である。

昨今の放射線治療に関する技術革新のスピードは緩むことなく、新しい技術が次々に臨床応用されている。これらの技術が放射線治療分野においてさらなる治療成績の向上をもたらすことは疑いようのない事実である。近年では MR リニアックと呼ばれる MRI と従来のリニアックを合体させた治療装置が開発され、すでに臨床応用されている (Brix et al., 2014; Menten et al., 2016)。MR リニアックでは放射線治療中も MR 画像を撮像し続け、リアルタイムで病巣の認識が可能となることでより正確な治療が可能になるとされている。これまで治療台の上で体内の病巣位置を把握する方法としては、リニアックに搭載されたキロボルト CBCT を用いることが一般的であった。病巣の体内移動が比較的乏しい頭頸部領域などにおいては、CBCT は治療台の上での位置把握に有効であるものの、肝臓がんや膵臓がんなどでは非造影の CBCT ではその描出に限界がある。また CBCT では時間軸の中において一部分しか画像化できず、臓器のリアルタイムの変化を把握することは困難であるが、MR リニアックはこ

これらの問題点を克服できる可能性がある。本研究において胃の体内移動は4DCTから得られた各CT画像における胃の重心を参考にしており、胃の蠕動運動に関しては検討を行わなかった。しかしMRリニアックによって、標的臓器はもちろん、リスク臓器を含めたリアルタイムの複雑な体内移動を可視化できる可能性がある。

陽子線治療はがんの病巣に集中して放射線を当てる一方で周囲の正常組織への影響を最小限に抑えることが可能とされ、本邦では治療可能な施設が増加傾向にある。特に当院では、事前に病巣周囲に金マーカーを埋め込むことにより治療中にX線透視によってその位置を把握し、呼吸性移動・体内移動を有する病巣であっても呼吸に合わせた正確な放射線治療が可能となっている。この技術は動体追跡陽子線治療 (Real-time-image Gated Proton beam Therapy: RGPT) とされており、2014年より肺がん、肝臓がん、前立腺がんなどに対して世界で初めて臨床応用が開始されてきた (Shimizu et al., 2014)。本研究において主に対象とした胃リンパ腫に対する放射線治療においては、たとえばIMRTを用いたとしても照射後の肝機能障害や胃潰瘍、胃出血をみることがあった。しかしながらこのRGPT技術を用いることにより、胃の呼吸性移動に合わせて陽子線治療を行うことにより従来以上に正確な治療が可能となる。ただし陽子線治療において正確な治療を実現するにあたっては、今まで以上に interfractional change を少なくすることが必要と考えられる。

これら消化管の interfractional change を知ることは、胃をターゲットとした放射線治療においてのみ重要であるわけではない。Takatoriらは切除不能膵がんに対してゲムシタピンを併用した陽子線治療症例において、約半数の症例に十二指腸潰瘍または胃潰瘍がみられたと報告している (Takatori et al., 2014)。当院では上述した通りRGPT (動体追跡陽子線治療) を臨床応用しており、消化管などのリスク臓器に隣接する呼吸性移動を伴う悪性腫瘍に対しても正確な治療が可能となっている。そしてこれら症例に対して治療を行う際には、消化管の有害事象低減を目指して厳格な食事コントロールを行うことが必須である。しかしながらこのような厳格なコントロールにも関わらず、肝臓がん、膵臓がんなどに対してRGPTを施行した一部の症例において、治療計画上では消化管への線量制約を遵守しているものの、消化管の重篤な有害事象を経験する可能性がある (Uchinami et al., 2017)。もちろん陽子線の照射線量や生物学的特性によって有害事象が発生している可能性はあるが、interfractional change に伴い照射中に消化管が治療計画時とは大きく異なる部位に位置し、それによって予期せぬ過線量が投与されている可能性は否定できない。陽子線治療におけるさらなる副作用低減を目指して、リスク臓器の interfractional change にも目を向ける必要があるかもしれない。

放射線治療はここ数十年の間で劇的な発展を遂げており、治療精度の向上により治療成績の向上と副作用低減が期待される。これらの先進技術は従来行われていた放射

線治療の発展のうえに成り立つものである。また現在でも多くの患者は X 線を用いた従来の放射線治療 (conventional radiotherapy) を享受しているのが現状であり、引き続きこれらの治療における基礎的な検討を加えていくことは必須と考えられる。

利益相反

本研究に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞

本研究は JSPS 科研費 15H04768、北海道大学が設立した Global Institution for Collaborative Research and Education (GI-CoRE) の支援を受けたものです。

引用文献

Brix, L., Ringgaard, S., Sørensen, T.S., and Poulsen, P.R. (2014). Three-dimensional liver motion tracking using real-time two-dimensional MRI. *Med Phys* *41*, 042302.

Cats, A., Jansen, E.P.M., van Grieken, N.C.T., Sikorska, K., Lind, P., Nordmark, M., Meershoek-Klein Kranenbarg, E., Boot, H., Trip, A.K., Swellengrebel, H.A.M., *et al.* (2018). Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* *19*, 616-628.

Chakravarty, T., Crane, C.H., Ajani, J.A., Mansfield, P.F., Briere, T.M., Beddar, A.S., Mok, H., Reed, V.K., Krishnan, S., Delclos, M.E., *et al.* (2012). Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* *83*, 581-586.

Goda, J.S., Gospodarowicz, M., Pintilie, M., Wells, W., Hodgson, D.C., Sun, A., Crump, M., and Tsang, R.W. (2010). Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer* *116*, 3815-3824.

Hallman, J.L., Mori, S., Sharp, G.C., Lu, H.M., Hong, T.S., and Chen, G.T. (2012). A four-dimensional computed tomography analysis of multiorgan abdominal motion. *Int J*

Radiat Oncol Biol Phys 83, 435-441.

Hashimoto, T., Shirato, H., Kato, M., Yamazaki, K., Kurauchi, N., Morikawa, T., Shimizu, S., Ahn, Y.C., Akine, Y., and Miyasaka, K. (2005). Real-time monitoring of a digestive tract marker to reduce adverse effects of moving organs at risk (OAR) in radiotherapy for thoracic and abdominal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61, 1559-1564.

ICRU (2010). Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* 10.

Inaba, K., Okamoto, H., Wakita, A., Nakamura, S., Kobayashi, K., Harada, K., Kitaguchi, M., Sekii, S., Takahashi, K., Yoshio, K., *et al.* (2014). Radiotherapy for gastric lymphoma: a planning study of 3D conformal radiotherapy, the half-beam method, and intensity-modulated radiotherapy. *J Radiat Res* 55, 1141-1145.

Jabbour, S.K., Hashem, S.A., Bosch, W., Kim, T.K., Finkelstein, S.E., Anderson, B.M., Ben-Josef, E., Crane, C.H., Goodman, K.A., Haddock, M.G., *et al.* (2014). Upper abdominal normal organ contouring guidelines and atlas: a Radiation Therapy Oncology Group consensus. *Pract Radiat Oncol* 4, 82-89.

Jiang, S.B., Pope, C., Al Jarrah, K.M., Kung, J.H., Bortfeld, T., and Chen, G.T. (2003). An experimental investigation on intra-fractional organ motion effects in lung IMRT treatments. *Phys Med Biol* 48, 1773-1784.

Kubo, K., Monzen, H., Tamura, M., Hirata, M., Ishii, K., Okada, W., Nakahara, R., Kishimoto, S., Kawamorita, R., and Nishimura, Y. (2018). Minimizing dose variation from the interplay effect in stereotactic radiation therapy using volumetric modulated arc therapy for lung cancer. *J Appl Clin Med Phys* 19, 121-127.

Li, H., Li, Y., Zhang, X., Li, X., Liu, W., Gillin, M.T., and Zhu, X.R. (2012). Dynamically accumulated dose and 4D accumulated dose for moving tumors. *Med Phys* 39, 7359-7367.

Li, H., Park, P., Liu, W., Matney, J., Liao, Z., Balter, P., Li, Y., Zhang, X., Li, X., and Zhu,

X.R. (2013a). Patient-specific quantification of respiratory motion-induced dose uncertainty for step-and-shoot IMRT of lung cancer. *Med Phys* *40*, 121712.

Li, Q., Li, W., Wang, L., Wang, W., Niu, S., Bi, X., Wang, H., and Zhang, Y. (2015). Consolidation Radiotherapy in Stage IE- IIE, Non-Bulky Primary Gastric Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Post-Chemotherapy Complete Remission. *PLoS One* *10*, e0133469.

Li, X., Yang, Y., Li, T., Fallon, K., Heron, D.E., and Huq, M.S. (2013b). Dosimetric effect of respiratory motion on volumetric-modulated arc therapy-based lung SBRT treatment delivered by TrueBeam machine with flattening filter-free beam. *J Appl Clin Med Phys* *14*, 4370.

Liu, X., Fang, H., Tian, Y., Wang, W.H., Song, Y.W., Wang, S.L., Liu, Y.P., He, X.H., Dong, M., Ren, H., *et al.* (2016). Intensity Modulated Radiation Therapy for Early-Stage Primary Gastric Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Dosimetric Analysis, Clinical Outcome, and Quality of Life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* *95*, 712-720.

Lujan, A.E., Larsen, E.W., Balter, J.M., and Ten Haken, R.K. (1999). A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations. *Med Phys* *26*, 715-720.

Matoba, M., Oota, K., Toyoda, I., Kitadate, M., Watanabe, N., and Tonami, H. (2012). Usefulness of 4D-CT for radiation treatment planning of gastric MZBCL/MALT. *J Radiat Res* *53*, 333-337.

Mechalacos, J., Yorke, E., Mageras, G.S., Hertanto, A., Jackson, A., Obcemea, C., Rosenzweig, K., and Clifton Ling, C. (2004). Dosimetric effect of respiratory motion in external beam radiotherapy of the lung. *Radiother Oncol* *71*, 191-200.

Menten, M.J., Fast, M.F., Nill, S., Kamerling, C.P., McDonald, F., and Oelfke, U. (2016). Lung stereotactic body radiotherapy with an MR-linac - Quantifying the impact of the magnetic field and real-time tumor tracking. *Radiother Oncol* *119*, 461-466.

Mutaf, Y.D., and Brinkmann, D.H. (2008). Optimization of internal margin to account

for dosimetric effects of respiratory motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* *70*, 1561-1570.

Ohkubo, Y., Saito, Y., Ushijima, H., Onishi, M., Kazumoto, T., Saitoh, J.I., Kubota, N., Kobayashi, H., Maseki, N., Nishimura, Y., *et al.* (2017). Radiotherapy for localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: long-term outcomes over 10 years. *J Radiat Res* *58*, 537-542.

Poulsen, P.R., Schmidt, M.L., Keall, P., Worm, E.S., Fledelius, W., and Hoffmann, L. (2012). A method of dose reconstruction for moving targets compatible with dynamic treatments. *Med Phys* *39*, 6237-6246.

Rao, M., Wu, J., Cao, D., Wong, T., Mehta, V., Shepard, D., and Ye, J. (2012). Dosimetric impact of breathing motion in lung stereotactic body radiotherapy treatment using intensity modulated radiotherapy and volumetric modulated arc therapy [corrected]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* *83*, e251-256.

Ruskoné-Fourmestreaux, A., Matysiak-Budnik, T., Fabiani, B., Cervera, P., Brix, H., Le Malicot, K., Nion-Larmurier, I., Fléjou, J.F., Hennequin, C., Quéro, L., *et al.* (2015). Exclusive moderate-dose radiotherapy in gastric marginal zone B-cell MALT lymphoma: Results of a prospective study with a long term follow-up. *Radiother Oncol* *117*, 178-182.

Shimizu, S., Miyamoto, N., Matsuura, T., Fujii, Y., Umezawa, M., Umegaki, K., Hiramoto, K., and Shirato, H. (2014). A proton beam therapy system dedicated to spot-scanning increases accuracy with moving tumors by real-time imaging and gating and reduces equipment size. *PLoS One* *9*, e94971.

Stambaugh, C., Nelms, B.E., Dilling, T., Stevens, C., Latifi, K., Zhang, G., Moros, E., and Feygelman, V. (2013). Experimentally studied dynamic dose interplay does not meaningfully affect target dose in VMAT SBRT lung treatments. *Med Phys* *40*, 091710.

Takatori, K., Terashima, K., Yoshida, R., Horai, A., Satake, S., Ose, T., Kitajima, N., Kinoshita, Y., Demizu, Y., and Fuwa, N. (2014). Upper gastrointestinal complications associated with gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for inoperable pancreatic cancer. *J Gastroenterol* *49*, 1074-1080.

Uchinami, Y., Katoh, N., Abo, D., Harada, K., Nishikawa, Y., Inoue, T., Hashimoto, T., Onimaru, R., Miyamoto, N., Sakuhara, Y., *et al.* (2017). An Organ Motion and Acute Toxicity Study of Image-Guided Spot-Scanning Proton Beam Therapy With An Internal Fiducial Marker for Pancreatic Cancers. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* *99*, E194.

van der Geld, Y.G., Senan, S., van Sörnsen de Koste, J.R., Verbakel, W.F., Slotman, B.J., and Lagerwaard, F.J. (2007). A four-dimensional CT-based evaluation of techniques for gastric irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* *69*, 903-909.

Waghorn, B.J., Shah, A.P., Rineer, J.M., Langen, K.M., and Meeks, S.L. (2014). A margin-based analysis of the dosimetric impact of motion on step-and-shoot IMRT lung plans. *Radiat Oncol* *9*, 46.

Watanabe, M., Isobe, K., Takisima, H., Uno, T., Ueno, N., Kawakami, H., Shigematsu, N., Yamashita, M., and Ito, H. (2008). Intrafractional gastric motion and interfractional stomach deformity during radiation therapy. *Radiother Oncol* *87*, 425-431.

Watanabe, M., Isobe, K., Uno, T., Harada, R., Kobayashi, H., Ueno, N., and Ito, H. (2011). Intrafractional gastric motion and interfractional stomach deformity using CT images. *J Radiat Res* *52*, 660-665.

Wysocka, B., Kassam, Z., Lockwood, G., Brierley, J., Dawson, L.A., Buckley, C.A., Jaffray, D., Cummings, B., Kim, J., Wong, R., *et al.* (2010). Interfraction and respiratory organ motion during conformal radiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* *77*, 53-59.

Wysocka, B., Moseley, J., Brock, K., Lockwood, G., Wilson, G., Simeonov, A., Haider, M.A., Menard, C., Bissonnette, J.P., Dawson, L.A., *et al.* (2014). Assessment of nonrespiratory stomach motion in healthy volunteers in fasting and postprandial states. *Pract Radiat Oncol* *4*, 288-293.