



Title	肺の定位放射線治療における呼吸の影響に関する臨床研究
Author(s)	山崎, 理衣
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第11434号
Issue Date	2014-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k11434
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55475
Type	doctoral thesis
File Information	Rie_Yamazaki.pdf



学 位 論 文

肺の定位放射線治療における呼吸の影響に関する臨床研究

山 崎 理 衣

北海道大学大学院保健科学院
保健科学専攻保健科学コース

2 0 1 3 年 度

目 次

第Ⅰ章 緒言

1. 悪性腫瘍	1
2. 悪性腫瘍の治療	2
1) 悪性腫瘍の治療方法	2
2) 放射線治療の目的	2
3) 放射線治療装置	3
4) 放射線治療の進め方	3
3. 肺腫瘍の放射線治療	4
4. 研究目的	5

第Ⅱ章 肺腫瘍と放射線治療

1. 肺腫瘍の疫学	6
1) 肺腫瘍	6
2) 肺腫瘍の TNM 分類	6
2. 肺腫瘍の放射線治療	10
1) 肺腫瘍の治療	10
2) 肺腫瘍に対する放射線治療の役割	10
3) 非小細胞肺癌の放射線治療計画	11
4) 放射線治療の容積	13
5) 呼吸による動きの問題	16
6) 肺の線量計算、線量指示	17
3. 肺腫瘍に対する体幹部定位照射	20
1) 肺腫瘍の定位放射線治療	20
2) 呼吸同期放射線治療	21
3) 動体追跡放射線照射	22

第Ⅲ章 呼吸による肺腫瘍とマーカーの位置関係の検討

1. 背景と目的	24
2. 対象と方法	25
1) 対象患者	25
2) 使用機器	25
3) 方法	25
3. 結果	26
4. 考察	31
5. 結論	31

第IV章 呼吸による肺の変化が線量計算へ及ぼす影響	33
1. 背景と目的	33
2. 対象と方法	33
1) 対象患者	33
2) 使用機器	33
3) 方法	34
3. 結果	36
1) 呼吸による肺の容積変化と CT 値の変化	36
2) 線量計算の結果	39
4. 考察	43
5. 結論	44
第V章 考察	45
1. 肺腫瘍の定位放射線治療	45
2. 肺の動きへの対応	45
3. 呼吸による線量計算への影響	46
第VI章 結論	48
謝 辞	49
参考文献	50
業績リスト	55
(学会発表, その他)	

第Ⅰ章 緒 言

1. 悪性腫瘍

厚生労働省の統計^[1]および国立がん研究センターの情報^[2]によると、2011年国内がん死亡数は約35万人で、全死亡原因の約30%であり、がんは1981年以降死亡原因の第1位を占めている。また、がん死亡は35～79歳の広範な年齢層にわたって第1位である。

統計によると1980年代以降、がんの粗罹患率は男女とも増加しており、男性では肺癌、大腸癌、前立腺癌、女性では大腸癌、乳癌の割合が増加している。わが国の年間がん罹患数は高齢化が進むにつれ、1975年値21万人、1995年値48万人、2005年値66万人、2015年値80万人、2020年値85万人に増加することが推計されている。罹患率の増加と治癒率の上昇でがん罹患して生存している人が増加しており、がん5年有病数は148万人（2000年）、231万人（2020年）と推定されている。

国の政策としては、平成18年6月に「がん対策基本法」が成立し、平成19年4月に施行された^[3]。これに伴い、「がん対策推進基本計画」が平成19年6月に策定された。その後5年が経過し、平成24年4月に「がん対策・健康増進課」が厚生労働省に設置され、平成24年6月「(新)がん対策推進基本計画」が策定された。

「がん対策基本法」では、関係者（国、地方公共団体、医療保険者、国民および医師等）の責務を明らかにするとともに、がん対策の充実を図るために、国が設置する「がん対策推進協議会」の意見を聴いた上で「がん対策推進基本計画」を策定し、それを基に都道府県が地域特性を踏まえて「都道府県がん対策推進計画」を策定することとされている。

平成24年6月に策定された「(新)がん対策推進基本計画」では、重点的に取り組むべき課題として、(1)放射線療法、化学療法、手術療法の更なる充実とこれらを専門的に行う医療従事者の養成、(2)がんと診断された時からの緩和ケアの推進、(3)がん登録の推進、(4)働く世代や小児への癌対策の充実が示された。また、全体目標(平成19年度からの10年目標)は、(1)がんによる死亡者の減少、(2)全てのがん患者とその家族の苦痛の軽減と療養生活の質の維持向上、(3)がんになっても安心して暮らせる社会の構築、が示されている。

分野別施策及び個別目標は、(1)がん医療、(2)がんに関する相談支援と情報提供、(3)がん登録、(4)がんの予防、(5)がんの早期発見、(6)がん研究、(7)小児がん、(8)がんの教育・普及啓発、(9)がん患者の就労を含めた社会的な問題、が示されている。この中の(1)がん医療では、①放射線療法、化学療法、手術療法の充実とチーム医療の推進、②がん医療に携わる専門的医療従事者の育成、③緩和ケアの推進、④医療・介

護サービス提供体制の構築、⑤医薬品・医療機器の開発・承認、⑥その他が示されている。

がん対策は、医療対策だけでなく健康・福祉の点からも国民衛生にとって大きな課題である。ここでは、がん（悪性腫瘍）に対する治療方法の中で放射線療法について話を進めていく。

2. 悪性腫瘍の治療

1) 悪性腫瘍の治療方法

悪性腫瘍の治療方法は、外科療法と内科療法（化学療法）と放射線療法が単独又は組み合わされて行われている。外科療法は、腫瘍の正確な位置・進展範囲を把握して腫瘍を切除する方法で、腫瘍の進行度や組織型により手術範囲等が異なり、また、術後のQOLを考慮した手術方法や化学療法・放射線療法との併用等も行われている。内科療法は抗がん剤を使用した治療で、腫瘍の生理学的特性、薬剤の作用機序、患者の全身状態などを考慮して行われている。近年、分子生物学の研究からがん細胞の増殖、アポトーシス等に関係する物質を標的にした分子標的治療薬の開発や免疫療法や遺伝子治療などの研究も進んでいる^[4-6]。

一方、放射線療法も放射線治療機器の進歩やコンピュータの利用が進み、治療患者数が増加している。近年、放射線治療は、画像情報を利用して腫瘍に放射線を正確に照射する技術が進んでおり、低侵襲で臓器の温存が可能であることから対象疾患が増えている。以下に放射線治療の目的、治療装置、技術的特徴などについて概説する。

2) 放射線治療の目的

放射線治療は、放射線発生装置や放射性同位元素から出る放射線を用いて悪性腫瘍を治療する方法である。放射線治療は、対象の悪性腫瘍に線量を集中して照射し、かつ周囲正常組織への線量は少なくして正常組織は残して悪性腫瘍を根治することを目的とする。局所療法という点では手術と同じであるが、手術と異なり治療する組織の形態と機能を温存する治療法である。また、手術と比較して侵襲性が少ないため、全身状態の悪い患者や、高齢、各臓器の機能が低いなどの理由で手術のできない患者も放射線治療は可能である。

放射線治療の目的は以下のように分けられる^[4-6]。

- (1) 根治的な治療： 悪性腫瘍の根治を目的として放射線治療が行われる場合である。また、患者の年齢や全身状態により手術治療等ができず、放射線治療が根治的治療として選択されることもある。
- (2) 緩和療法としての治療： 悪性腫瘍による疼痛や臨床症状を緩和することを目的に放射線治療が行われる場合である。進行がんや再発がんなどによる臨床症状を緩和し、QOL を良くすることを目的に治療が行われる。

3) 放射線治療装置

近年、放射線治療は、治療装置の技術的な進歩やコンピュータ技術の進歩に伴い照射技術が大きく進歩している。昭和 40～50 年頃に主流であったコバルト 60 を用いた遠隔コバルト照射装置に代わり、直線加速器を使用した装置の普及により治療装置をコンピュータ制御して行われる照射技術は精度・照射方法が大きく変化している。特に multi-leaf collimator (MLC) を使用して腫瘍の形状に合わせた照射を行う方法、多方向から目的の腫瘍に照射する多門照射・回転照射・原体照射等の照射方法、小さな腫瘍に線量を集中して照射する定位照射、照射する照射野内の線量分布強度を変化させ目的の線量分布を作り出す Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT)、呼吸同期照射といった様々な照射方法が行われている。また、ガンマナイフ、サイバーナイフ、トモセラピーといった新しい照射装置も開発され多く用いられるようになっている。

一方、体内線量分布を計算する治療計画装置の進歩も著しく、計算アルゴリズムの進歩やコンピュータ技術の進歩により計算精度や速度が向上した。治療計画では CT 画像を利用して治療容積を3次元的に設定し、線量計算も3次元的に行うようになり、上記の様々な照射技術が可能になった。

また近年、従来の放射線（X 線、電子線）に変わって、陽子線、重粒子線（炭素線）等の粒子線を使用した放射線治療が脚光を浴びている。日本では、1978 年に放射線医学総合研究所で陽子線治療が行われ、つづいて 1983 年筑波大学の粒子線医科学センターでも開始された。1994 年に炭素を利用した臨床試験が放射線医学研究所で開始された。現在日本国内では、陽子線治療が 9 施設、重粒子線治療が 4 施設で行われているが、他に建設中の施設も複数ある。粒子線は、X 線・電子線と比較して、照射したときに体内深部に線量を集中させることができ、また腫瘍に対する効果が異なる。このため、この特徴を利用した放射線治療が行われているが、放射線を発生させる加速器は大型のサイクロトロンやシンクロトロンが必要となり、建設費用が数十億から百数十億円を必要とする。

4) 放射線治療の進め方

放射線治療は、患者の年齢、全身状態（PS）、原発巣、病期、病理組織型、病巣の進展範囲、リスク臓器の位置、治療目的、過去に行われた治療内容、合併症の有無などを考慮して治療が行われている^[4-6]。

放射線治療における各段階を以下に記す。

- (1) 治療のための診断が行われ、治療目的、治療方法が決められる。ここで、画像診断、病理診断などにより原発巣、病期、病理組織型、病巣の進展範囲等が確定される。
- (2) 治療計画のための CT 撮影、固定具や補助具の作成等が行われる。
- (3) 治療計画が行われ、照射方法等を決定し体内線量計算が行われる。治療装置に設定するモニター設定単位（monitor unit: MU）計算が行われ、照射データのチェックとともに治療装置に転送され、照射準備を行う。
- (4) 画像等を使用して、照射部位の確認をして照射の準備を行う。
- (5) 毎日の治療を開始する。
- (6) 治療中に診察を行い腫瘍等の状態、副作用などを診察する。
- (7) 治療終了後は、定期的に診察し腫瘍の状態を確認する（フォローアップ）。
- (8) 治療結果、照射方法、線量などを分析し、治療方法にフィードバックする。

放射線治療は、近年の技術進歩により、従来に比べて高い線量を正確に腫瘍に集中投与可能になり、また、同じ照射方法であれば施設による差がほとんどない。このため、治療内容と効果や有害事象との関係を線量や線量分布を基に分析・評価することが可能である。

3. 肺腫瘍の放射線治療

研究対象である肺腫瘍に対する放射線治療の詳細は、「第Ⅱ章 肺腫瘍と放射線治療」にて記載する。肺腫瘍の放射線治療は、罹患率増加と患者の高年齢化に伴い対象患者が増加しているが、その進展範囲、組織型及び病期により、照射方法、照射範囲、照射線量等が選択されて行われる^[8]。

肺の悪性腫瘍は、肺組織原発の小細胞肺がんと非小細胞肺がん大きく分けられ、また非小細胞肺がんは腺癌・扁平上皮癌等に分類される。また、肺腫瘍の中には転移性の腫瘍も多く、腫瘍の原発組織、進展度、各病期に対応した治療方法がエビデンスのもとに確立されている。

肺腫瘍の放射線治療においては、考慮しなければならない大きな問題が主に二つある。一つは呼吸による肺の動きであり、特に下肺野では呼吸の位相により 2～3cm 以上動くことが報告されている^[4, 5]。これにより、照射対象の腫瘍も呼吸とともに動き、

放射線照射はこの動きを考慮して行う必要がある。もう一つは、肺の密度が水や他の臓器に比較して約 1/3 以下であるという特異性にあり、放射線の照射による体内線量計算において、3 次元的な密度補正を考慮した線量分布計算を行い、指示線量を定める必要がある。

今回研究対象とした肺腫瘍の定位放射線治療は、最大径 5cm 以下の腫瘍に対して数回の寡分割照射で大線量を照射する治療である。このため、腫瘍の動きは照射容積の設定に大きく関係し、かつ照射後の障害を考慮すると容積は腫瘍部分に局限して照射することが求められている。また、呼吸による肺の動きは、胸郭、横隔膜の動きを伴い、かつ肺の密度も変化して体内線量計算、不均質補正に影響すると考えられる。肺腫瘍の体幹部定位放射線治療を安全かつ正確に行うためには、これらの問題を検討する必要がある。

4. 研究目的

肺腫瘍に対する放射線治療では、前述した問題点を解決し、すべての呼吸位相において腫瘍に正確に照射することが理想の治療方法である。腫瘍の位置を正確に把握する方法の一つとして肺内に入れたマーカーが利用されている。マーカーを用いた照射では、マーカーと腫瘍との位置関係、マーカーの位置検出精度・時間的誤差などの検討が必要である。また、線量計算では呼吸による肺の動きや肺容積の変化、胸郭の動きが線量計算に及ぼす影響の検討が必要となる。

よって本研究では、肺腫瘍の定位放射線治療における呼吸の影響について、マーカーを用いた治療での呼吸中のマーカーと腫瘍間の位置関係、および自由呼吸下における放射線治療の線量計算への影響に関して検討することを目的とした。これらは、肺腫瘍の定位放射線治療における治療精度や線量計算精度、呼吸同期照射や動きを追尾して照射する動体追尾照射において、治療領域の設定や呼吸に伴う線量計算への影響を考慮するための基礎的なデータとなり得ると考えられる。

第Ⅱ章 肺腫瘍と放射線治療

1. 肺腫瘍の疫学

1) 肺腫瘍

肺腫瘍は、わが国の全悪性腫瘍による死因の第一位を占め、年間の罹患数も増加傾向にあり、罹患数と死亡数との差が少ない難治性の疾患である^[2]。

肺腫瘍は、肺に発生する上皮細胞由来の悪性腫瘍で、その 90%以上が気管支、細気管支あるいは末梢に発生する。肺腫瘍の治癒率が低い理由として、症例の多くが、診断時すでに進行している割合が多いことがあげられる。また、肺腫瘍には多くの異なる組織型があり、それぞれで好発部位、発育速度や進展様式、症状などの臨床病態が多彩で、このことが肺癌の治療を難しくしている要因ともなっている。組織型は、非小細胞肺癌と小細胞肺癌とに分けて扱われる。一方、他の部位の腫瘍が肺に転移する転移性の肺腫瘍も大きな比率を占めている。

非小細胞癌は肺腫瘍全体の 80%から 85%を占めており、さらに細かく分けると扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌に分けることができる。非小細胞肺癌は、病期により治療方法が異なるが第一選択として手術が選ばれることが多い。しかし、病期Ⅰ、Ⅱ期で手術ができない症例やⅢ期以上の症例は、放射線療法が標準治療となる^[7]。

小細胞癌は肺腫瘍全体の約 15%であり、発生頻度は減少傾向にある。非小細胞肺癌と比較して、増殖が速く早期にリンパ行性および血行性に全身転移しやすい特徴がある。小細胞肺癌は多くの場合、放射線療法と化学療法を組み合わせる治療方法が採用されている^[4-7]。

転移性肺腫瘍は、他の臓器の腫瘍が肺に転移したもので、肺腫瘍の中でも大きな比率を占めている。肺は、体に必要な酸素を取り込むために全身の血液が循環する臓器であるため、微細な構造になった豊富な毛細血管が血液のフィルターの役割をしている。このため、血流中に出たがん細胞は肺で接着しやすく、多くの血行性転移では肺に転移する場合が多い。

2) 肺腫瘍の TNM 分類

UICC（国際対癌連合）による肺癌 TNM 分類は、2009 年に第 7 版が出版されている。肺癌の TNM 分類表を表 2-1 に示す^[8]。T 因子は細分化されて T1 は T1a と T1b に、T2 は T2a と T2b に分かれている。また、病期分類を表 2-2 に示す。腫瘍の TNM 分類は放射線治療による局所制御率に影響を及ぼす因子の 1 つであり、TNM 分類で放射線治療の適応がきめ細かく設定されている。

一方、小細胞肺癌では、限局型および進展型の分類が広く用いられている。これは診断時に大部分の症例が局所進行例あるいは遠隔転移例であることと、根治照射が可能な範囲に腫瘍が限局している症例か否かを区別するためである。

表 2-1 肺癌のTNM臨床分類

T	: 原発腫瘍
Tx	: 原発腫瘍の存在が判定できない, あるいは, 喀痰または気管支洗浄液細胞診でのみ陽性で画像診断や気管支鏡では観察できない
T0	: 原発腫瘍を認めない
Tis	: 上皮内癌 (carcinoma in situ)
T1	: 腫瘍最大径 ≤ 30 mm, 肺か臓側胸膜に覆われている, 葉気管支より中枢への浸潤が気管支鏡上なし (すなわち主気管支に及んでいない)
T1a	: 腫瘍最大径 ≤ 20 mm
T1b	: 腫瘍最大径 > 20 mm かつ ≤ 30 mm 腫瘍最大径 > 30 mm かつ ≤ 70 mm, または以下のいずれかであるもの
T2	: ・ 主気管支に及ぶが気管分岐部より ≥ 20 mm離れている ・ 臓側胸膜に浸潤 ・ 肺門まで連続する無気肺か閉塞性肺炎があるが一側肺全体には及んでいない
T2a	: 腫瘍最大径 > 30 mm かつ ≤ 50 mm
T2b	: 腫瘍最大径 > 50 mm かつ ≤ 70 mm
T3	: 最大径 > 70 mmの腫瘍; 横隔膜, 胸壁, 横隔膜, 横隔神経, 縦隔胸膜, 壁側心膜のいずれかに直接浸潤; 分岐部より2 cm未満の主気管支に及ぶが分岐部には及ばない; 一側肺に及ぶ無気肺や閉塞性肺炎; 同一葉内の不連続な腫瘍結節
T4	: 大きさを問わず縦隔, 心, 大血管, 気管, 反回神経, 食道, 椎体, 気管分岐部への浸潤, あるいは同側の異なった肺葉内の腫瘍結節

N	: 所属リンパ節
Nx	: 所属リンパ節評価不能
N0	: 所属リンパ節転移なし
N1	: 同側の気管支周囲かつ/または同側肺門, 肺内リンパ節への転移で原発腫瘍の直接浸潤を含める
N2	: 同側縦隔かつ/または気管分岐部リンパ節への転移
N3	: 対側縦隔, 対側肺門, 同側あるいは対側の前斜角筋, 鎖骨上リンパ節への転移

M	: 遠隔転移
Mx	: 遠隔転移評価不能
M0	: 遠隔転移なし
M1	: 遠隔転移がある
M1a	: 対側肺内の腫瘍結節, 胸膜結節, 悪性胸水, 悪性心嚢水
M1b	: 他臓器への遠隔転移がある

TNM 悪性腫瘍の分類 日本語版 第7版 (金原出版, 2010) ^[8]より引用

表 2-2 肺癌の T N M 病期分類 2010

TN M 分類	T/M 分類	N 0	N 1	N 2	N 3
T1 (≤ 2 c m)	T1a	I A	Ⅱ A	Ⅲ A	Ⅲ B
T1 (> 2 ~ 3 c m)	T1b	I A	Ⅱ A	Ⅲ A	Ⅲ B
T2 (≤ 5 c m)	T2a	I B	Ⅲ A	Ⅲ A	Ⅲ B
T2 (> 5 ~ 7 c m)	T2b	Ⅱ A	Ⅲ B	Ⅲ A	Ⅲ B
T2 (> 7 c m)		Ⅱ B	Ⅲ A	Ⅲ A	Ⅲ B
T3 invasion	T3	Ⅱ B	Ⅲ A	Ⅲ A	Ⅲ B
T4 (同一肺葉内の腫瘍結節)		Ⅲ B	Ⅲ A	Ⅲ A	Ⅲ B
T4 (周囲臓器への直接浸潤)	T4	Ⅲ A	Ⅲ A	Ⅲ B	Ⅲ B
M1 (同側肺内の腫瘍結節)		Ⅲ A	Ⅲ A	Ⅲ B	Ⅲ B
T4 (悪性胸水)	M1a	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ
M1 (対側肺内の腫瘍結節)		Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ
M1 (遠隔転移)	M1b	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ

TN M 悪性腫瘍の分類 日本語版 第 7 版 (金原出版, 2010) ^[8] より引用

2. 肺腫瘍の放射線治療

1) 肺腫瘍の治療^[7]

(1) 外科療法

手術によって癌の部分切除する療法で、一般的にまず優先される方法でもある。肺癌の組織型と病期から手術の適応があるかどうかの判断をして、外科的に適応がある場合（転移や、浸潤が見られない段階の肺癌）には、外科手術が行われる。早期の非小細胞癌は、ほとんどのケースが手術適応となっている。

(2) 化学療法

抗がん剤を使用した内科的治療である。手術による外科療法や放射線療法が局所治療であるのに対して、抗癌剤による化学療法は全身治療となる。手術と抗がん剤を組み合わせた治療も多く行われている。再発癌や遠隔転移がある場合も化学療法が治療の中心となる。

(3) 放射線療法

肺癌の治療において放射線治療の目標とするものは大きく分けて2通りある。一つは、癌に狙いを絞って放射線を照射し、癌細胞を死滅させる根治的治療法である。もう一つは、痛みや神経症状を和らげるために行う緩和的放射線治療である。

2) 肺腫瘍に対する放射線治療の役割

(1) 根治的放射線治療

I / II 期非小細胞肺癌は外科的に切除可能であるが、根治的な放射線単独療法の適応となる。I 期症例は、定位放射線照射や粒子線治療など線量集中性を高めた照射方法が用いられる。根治的放射線療法のための必要条件是、腫瘍の存在範囲をすべて治療域に含め、周囲の正常組織への影響を許容範囲にとどめることが必要となる。

(2) 放射線治療＋化学療法

併用方法は、化学療法（抗がん剤治療）後に放射線治療または、放射線療法後に化学療法を行う連続化学放射線療法、及び、化学療法と放射線療法を同時に併用する同時化学放射線療法がある。同時化学放射線治療は、抗腫瘍効果が高い治療方法であるが、急性の有害事象の頻度も高いことが報告されている^[4-7]。

(3) 外科療法＋放射線治療

非小細胞肺癌における外科療法と放射線療法を組み合わせる治療は、術前放射線治療と術後放射線治療がある。術前放射線治療の目的は、手術適応の拡大ならびに腫瘍サイズの縮小である。I / II 期および N0-1 非小細胞肺癌の術後照射は、臨床試験で生存率が低くなることがわかっており推奨されていない。また、N2 例

では術後放射線治療が局所制御や予後改善に有用である。一方、非完全切除に終わった症例に対する術後照射は、腫瘍の遺残が疑われる部位に限局して治療が行われている^[47]。

(4) 脳転移における治療方法（対症療法）

肺癌は脳転移が多く、これが原因で死亡することが多いため、脳転移巣の制御と神経機能を保持することは、患者の QOL に大きく影響する。このため、肺腫瘍の治療と共に、脳転移巣の治療が多く行われている。脳転移に対する治療法として、外科的切除、全脳照射、定位手術的照射、定位放射線治療とこれらの組み合わせが用いられる。また、小細胞肺癌は化学放射線療法が行われるが、blood-brain-barrier (BBB) の存在のため、脳には化学療法剤の効果が及びにくく転移しやすいことから、予防的全脳照射 (prophylactic cranial irradiation: PCI) を行う場合もある。

本研究は肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療を対象としている。肺腫瘍に対する定位放射線治療は、非小細胞肺癌のⅠ期症例及び孤立性の転移性肺腫瘍が対象で、肺原発の腫瘍では根治的放射線治療、転移性腫瘍では局所制御を目的とした治療となる。根治的放射線療法のための必要条件は、腫瘍の存在範囲をすべて治療域に含め、周囲の正常組織への影響を許容範囲にとどめることである。

3) 非小細胞肺癌の放射線治療計画

図 2-1 に非小細胞肺癌の根治的放射線治療の照射野を示す^[5]。(A) Ⅰ/Ⅱ期非小細胞肺癌：末梢型 N0 例は低肺機能例が対象となる。中枢型はリンパ節転移のリスクも高く、所属リンパ節を含めても照射野が大きくならないので、肺門・縦隔への予防照射を行う。(B) Ⅲ期非小細胞肺癌：上葉あるいは下葉 S⁶ 原発例では、他部位の原発例と比べて比較的小さな照射野で縦隔の転移リンパ節を含めることができる。末梢発生の場合、照射野縮小時に原発巣とリンパ節転移に対する照射野を分ける方法がとられる。(C) Superior sulcus tumor では、鎖骨上窩、椎体方向への浸潤傾向が強く、肺尖部と鎖骨上窩を含めた限局した照射野で高線量照射を行う。

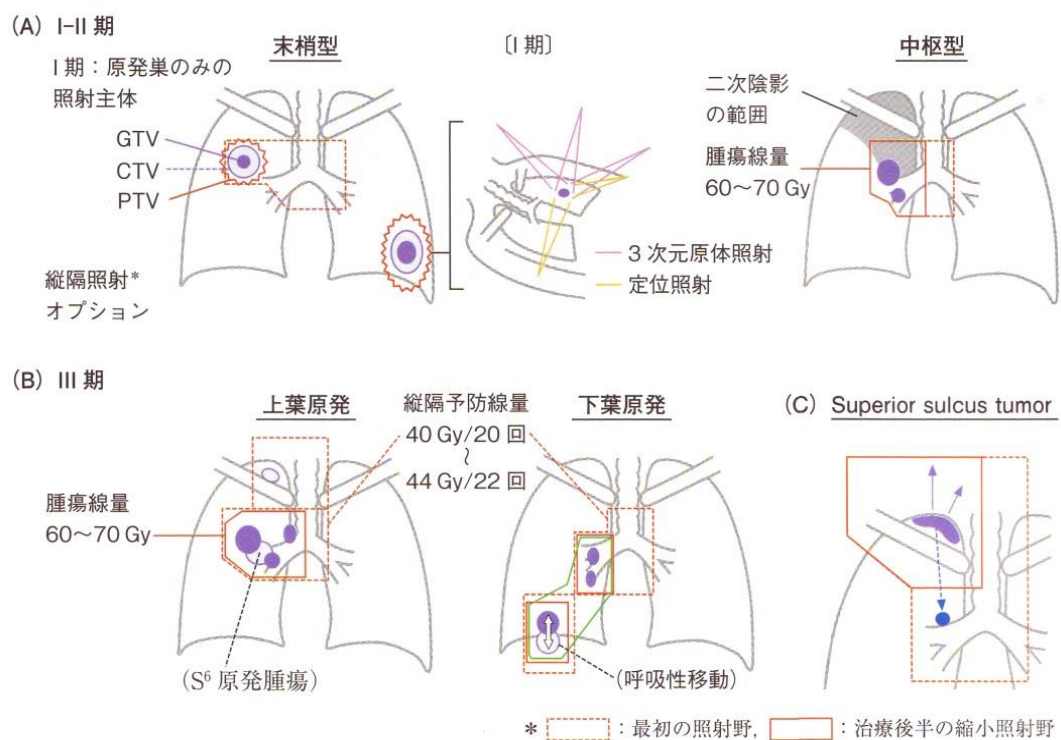


図 2-1 非小細胞肺癌の根治的放射線治療の照射野

(日本放射線腫瘍学会編 放射線治療計画ガイドライン 2012 年版より引用)

4) 放射線治療の容積

放射線治療では、はじめに放射線を照射する領域（体積）を体内に設定する必要がある。この設定した容積に対して治療計画でどのように照射するかを決定するため、容積の設定は重要である。

放射線治療計画は治療計画のために撮影した CT 画像を用いて行われ、治療する容積等も CT 画像を利用して決定する。放射線治療における容積は、ICRU Report50^[9]と Report62^[10]で概念と定義が示されている。放射線治療では、この定義に従って治療計画のはじめに必要な容積を 3 次元的に設定する。図 2-2 に、ICRU Report62 で示された各容積とマージンの関係図を示し、以下に各容積の定義を記す^[10]。

(1) 肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume: GTV)

GTV は触知や肉眼的に分かる悪性腫瘍の広がりや位置で、原発巣やリンパ節転移や他の転移巣である。GTV の位置や大きさは、触診や内視鏡、X 線検査、CT 検査、MR 検査、US 検査等の画像診断によって決定される。

(2) 臨床標的体積 (Clinical Target Volume: CTV)

確認できる GTV と治療すべき潜在性の悪性腫瘍によりなり、この体積に治療線量が投与されることが必要である。CTV は GTV に亜臨床学的疾患 (Subclinical disease) を加えた体積となる。

(3) 体内標的体積 (Internal Target Volume: ITV)

ITV は CTV の生理的な変化を考慮した容積となる。すなわち体内の予想される生理的な動きや、CTV が動いたり大きさや形が変わったりする影響を CTV に付加した容積となる。

(4) 計画標的体積 (Planning Target Volume: PTV)

PTV は CTV に処方線量が確実に照射するための容積となる。このため、すべての不確実性を考慮して決定される。これは二つのマージンがあり、一つは、上述の (3) に示した生理的な動きや基準点から CTV が動くことのマージンで、これを体内マージン (Internal Margin: IM) といい、IM はたいていの場合 CTV の周りに非対称性に付加される。二つめは、治療計画時から治療終了までを通じて、照射位置が不正確であったり、再現性がなかったりすることのセットアップマージン (Setup Margin: SM) であり、これを付加しなければならない。SM は治療方法、患者固定方法、治療装置、あるいは、施設によって変化する。 $PTV = CTV + (\text{combined IM and SM})$ となる。

(5) 治療体積 (Treated Volume: TV)

治療体積 (TV) は、治療線量が照射される組織体積である。これは、照射技術の限界により、治療線量が照射される容積は PTV に一致せず、大きくなったり単純

な形になったりする。一般的に治療体積は、ICRU 基準点での指示線量の 95%で囲まれる体積等で示される。

(6) 照射体積 (Irradiated Volume: IV)

照射体積(IV)は、決められた放射線量が照射される体積で正常組織の耐用線量として重要である。一般的に照射体積は、照射方法で変化し、照射される絶対線量か CTV の指示線量に対する比率で示される。

(7) リスク臓器 (Organ at Risk: OR)

リスク臓器 (OR) は、脊髄神経などの正常組織でその放射線感受性が処方線量に強く影響する正常組織を指す。

(8) 亜臨床学的疾患 (Subclinical disease)

臨床経験によって GTV の外側には亜臨床的な進展（個々の腫瘍細胞、小さな細胞団、検出できない顕微鏡的な進展）が認められる。CTV は GTV とこれらの周囲の局所的な亜臨床的疾患を合わせて決められる。

(9) 内部マージン (Internal Margin: IM)

CTV は生理的な動きや、内部の基準点や対応する座標系に対して動いたり大きさや形が変わったりする。この動きに対するマージンが IM で、CTV の周りに非対称性に生じる。これらは呼吸の動き、膀胱容量の変化、直腸ガスの変化、嚥下、心拍動、腸管の動きによるものである。

(10) セットアップマージン (Setup Margin: SM)

SM は、治療計画時から治療終了までを通じての患者位置や治療線錐の誤差、再現性などのマージンである。

本研究対象の肺腫瘍に対する体幹部定位照射では、照射対象となる CTV は限局した孤立性の腫瘍である。しかし、照射部位の肺は呼吸によって動くため照射においてこの動きは IM となり、この容積を CTV に付加して ITV を設定する必要がある。一方、定位照射は寡分割照射であり正常組織の障害を減らすためには IM を少なくして照射領域を限局する必要がある。このため、呼吸同期照射や動体追跡照射等の照射方法が開発されてきた。

また肺腫瘍の位置は体外からは把握することができず、X 線写真や透視でも位置の把握は難しい。CT 撮影では腫瘍部位を把握することができるが、呼吸で動く腫瘍を 4 次元的に把握することは難しい。このため腫瘍位置を正確に把握する方法としてマーカーを腫瘍近傍に埋め込む方法がとられている。しかし、正確な照射位置を把握するためにはマーカー位置と腫瘍の位置関係についての検証が必要となる。

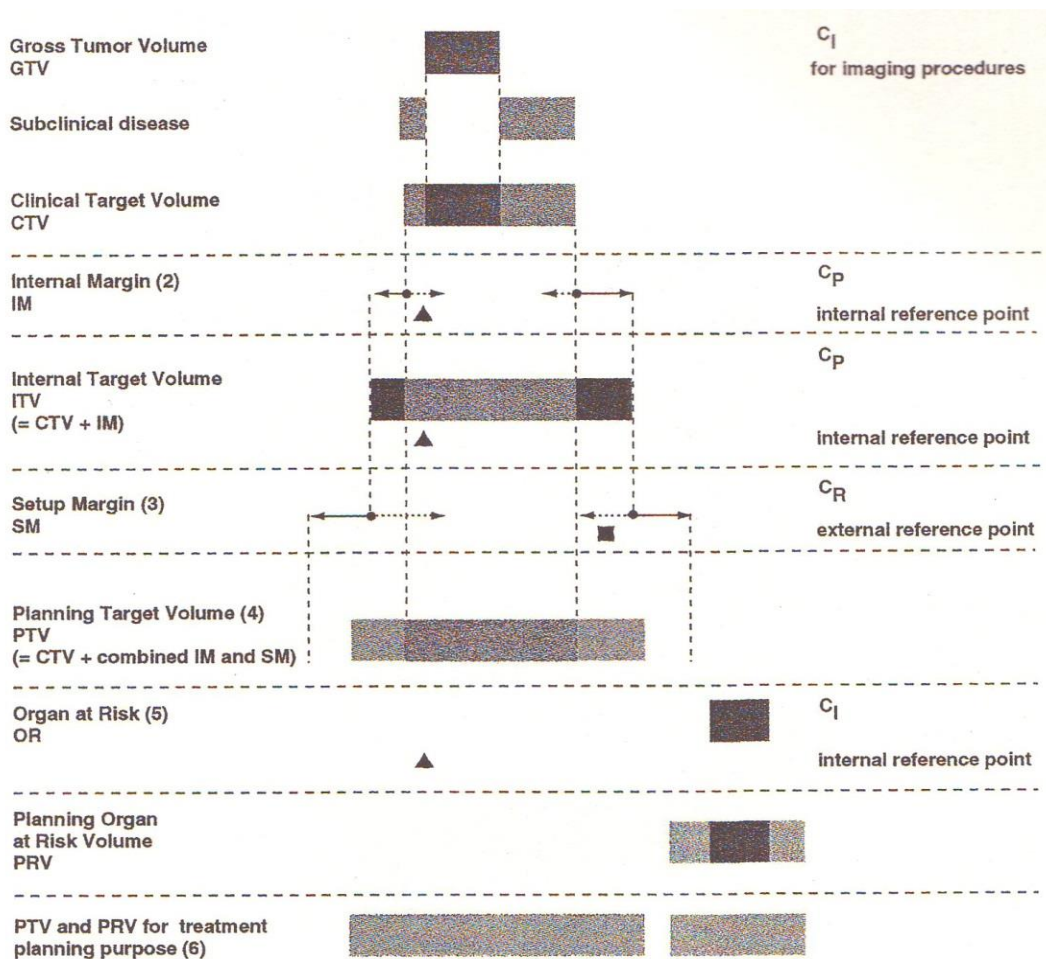
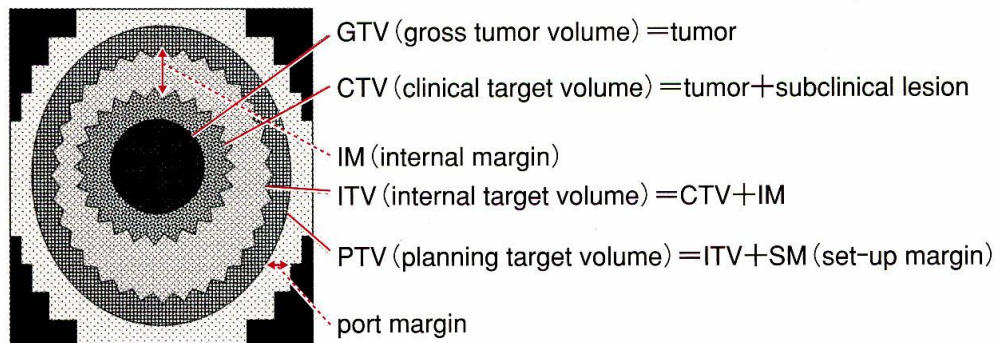


図 2-2 放射線治療計画における体積の定義 (ICRU Report62[10]より引用^[10])

5) 呼吸による動きの問題

(1) 照射時の座標系

放射線治療において、放射線を正確に照射するためには、照射位置を決める治療装置の座標系と、この座標系に対する患者体内の各容積や基準位置との関係が正確に一致している必要がある。通常、照射時の座標原点は治療装置のアイソセンターとし、装置の回転平面を X-Y 面として Z 軸を決める。治療装置の回転、コリメータの回転、コリメータ開度、寝台位置 (X, Y, Z 軸)・回転等はこの座標系で表す。照射時にはこの治療装置の座標系で照射方向、角度を設定し、患者体内の臓器の動きはこの座標系で表す。照射開始時は患者の体に設定した座標軸を装置の座標系に合わせるが、この作業が治療時の患者のセッアップとなる。

治療では、患者の座標軸、その軸に対する腫瘍その他臓器の位置・動き、治療計画画像の座標軸、治療計画で設定した位置・角度、治療装置の座標系などが一連の作業の中で一致している必要がある。しかし、患者の体は当然さまざまな体位がとれる柔軟性を持っており、かつ体内の臓器は呼吸、心臓の鼓動、消化管の蠕動運動、食事・便・尿など様々な要素で変化し、また日ごとにも変化している。

放射線治療で設定する CTV、PTV 等の容積は、始めに患者の体に設定した座標軸で CT 撮影を行い、撮影した CT 画像上の座標とスライス位置で座標軸上の位置が決まる。治療計画では、患者の体の座標軸上で治療計画を行い各容積、照射位置、照射方向、照射のためのアイソセンター等の座標を決定する。照射時には、治療装置の座標系原点と治療計画で決めたアイソセンターを合わせることになるが、最初に CT 撮影の座標軸と治療装置の座標系原点を合わせて、治療計画で決めたアイソセンターの座標分を移動させて治療装置の座標系原点とアイソセンターを合わせる。

毎回の治療では、照射開始前に上記の位置合わせを治療寝台上で行っている。これが患者のセッティングで、位置合わせ後に X 線撮影や Cone-Beam CT (CBCT) 撮影、治療 X 線を用いて撮影した画像を使用して、治療計画時の位置や体位との慎重な確認が必要となる。

(2) 呼吸による動き

患者の呼吸による動きは、上述の治療装置の座標系の中で把握する必要がある。呼吸運動とは、胸郭挙上および横隔膜沈下により行われ、それに関わる筋肉は、肋間筋と横隔膜があり、横隔膜と肋間筋の収縮と弛緩を繰り返すことにより、肺の収縮・拡張がおこり、外気を取り込み排出させる運動である^[11-12]。このため、肺は呼吸に伴い胸腔内で複雑に動いている。Seppenwoolde らの論文では、肺の部位により動きの大きさと方向成分が異なることが報告されている^[13]。また動きが患者毎に大きく異なることや単に直線運動ではなくヒステリシス曲線を描くことが報告されている。

放射線治療においては、呼吸による肺の動きにより、照射部位の CTV が動くことになる。照射位置は治療装置の座標系で位置を設定して照射するが、この座標系に対す

る腫瘍の動きを把握することが必要となる。呼吸の動きを考慮しない通常の照射の場合は、腫瘍がどのように動くかを確認して CTV に対して IM を設定し照射範囲 (PTV) を決定している。

肺の定位放射線治療は、照射容積を小さくした寡分割照射であるため、正常組織の障害を少なくするためには照射容積を極力小さくすることが必要である。このためには呼吸による腫瘍の動きを把握して、PTV を小さくすることが重要となる^[14]。

6) 肺の線量計算、線量指示

(1) 線量計算

放射線治療の線量計算は、CT 画像を用いて治療計画装置で行われる。このため、治療計画 CT 装置、治療計画装置、治療装置はオンラインで接続され、患者データ、画像データ、照射データ等を通信して業務が行えるようになっている。

治療計画装置は、使用する治療装置のビームデータがセットされており、使用する放射線の tissue maximum ratio (TMR)、off-center-axis ratio (OCR)、output factor (OPF) 等のデータを使用した線量計算が行えるようにコミッショニングが行われている。放射線治療における吸収線量の計算は、水を吸収体として測定したデータを利用して計算する。すなわち密度補正を行わない場合は、人体深部の線量計算は同じ深さの水中の線量と同じとして計算する。近年、治療計画装置の進歩とコンピュータシステムの進歩により、CT 画像を用いた 3 次元不均質補正をした線量計算が行われるようになってきた。

(2) CT 画像の利用

治療計画は従来 X 線装置を使用した X 線シミュレータを使用して位置決めが行われていた。X 線シミュレータの画像は 2 次元の透視画像である。その後治療計画装置の進歩に伴い CT 画像を治療計画に使用できるようになり、複数の CT 画像を用いることで、患者体内の腫瘍・正常組織の容積を正確に把握できるようになった。また、患者体輪郭を 3 次元で正確に取得でき、CT 値を使用することで体内の密度分布も 3 次元的に把握して吸収線量分布を 3 次元的に計算できるようになった。

(3) 不均質補正

人体の線量計算は水の吸収線量を基準に計算している。しかし、人体は脂肪、筋肉、骨、肺など水と密度が異なる組織で構成されているため個々に吸収線量に変化する。このため、密度による吸収線量の変化を補正する必要がある。AAPM TG-85^[15]では不均質補正に関して、様々なアルゴリズムが報告されている (表 2-3)。

肺の線量計算では、密度の低い臓器である肺 (密度 0.1 g/cm^3 から 0.4 g/cm^3) の中に腫瘍 (密度 1.0 g/cm^3) がある構造になっている。放射線の吸収量や 2 次電子の密

度が変化し、且つこの肺の中に腫瘍があるため散乱線の補正を行わなければ線量を正確に計算できない。不均質物質内の線量計算については多くの報告^[16-17]があり、線量計算をより正確に行えるアルゴリズムが実用化されている。最近では第4世代の計算手法であるスーパーポジション法やモンテカルロ法が用いられている^[4-5]。

肺組織の不均質補正は、使用している不均質補正計算アルゴリズムにより線量が異なることがあるため確認する必要がある。計算精度を良くするためには、体輪郭や肺の密度を正確に求めることや、呼吸による胸郭の動きや肺の密度変化を把握することが重要となる。体幹部定位照射は、non-coplanar 照射で、かつ多門照射で行われる事が多い。治療計画装置では、各ビームの線量計算を行いその合計で3次元体内線量分布を計算する。線量計算は計算点までの深さ及びその間の密度を求め、直接線、散乱線の不均質補正を行い計算する。特に定位照射では一回の照射線量が大きいいため照射時間が長くなり、その間の呼吸による影響を考慮する必要がある^[4-7, 14]。

(4) 線量指示

定位照射の線量指示は、リファレンスポイント（ICRU 基準点）を腫瘍の中心に設定して指示する方法、線量体積ヒストグラム（Dose Volume Histogram: DVH）を使用し D95 で指示する方法等が行われる^[4-5]。

治療計画における線量分布の評価指標は、主に D95, V20, HI, CI があり、3次元で計算した線量分布を基に求められる。D95 は、設定した容積の 95%が照射される線量で、PTV における D95 の線量指示は、PTV の 95%容積が含まれる線量を指す。V20 は、設定した容積のなかで 20Gy 以上照射される容積の割合をいう。例えば、肺の場合では、肺全体の容積から PTV を除き、正常肺のうち 20Gy 以上照射される容積の割合 (%) となる。また、体内線量分布の指標として、homogeneity index (HI) や conformity index (CI) が使用される。HI は、PTV に対する線量均一性の指標で $HI = D_{max} / D_{min}$ となり、1 (100%) に近い方が PTV 内の線量均一性が高くなる。CI は、PTV に対する線量収束性の指標で CI が低い方が、線量集中性が高くなる。CI = (PTV 内の最小線量で囲むことが出来る体積 / PTV) となり、1 に近いほうが、線量集中性がよくなる。

表 2-3 線量計算アルゴリズム (AAPM TG-85 より引用^[15])

Table 7. Categorization of different inhomogeneity correction algorithms according to the level of anatomy sampled (1D or 3D) and the inclusion or exclusion of electron transport.

	TERMA	DOSE
	<i>Local energy deposition (No electron transport)</i>	<i>Non-local energy deposition (Electron transport)</i>
1D	Category 1 1.1 Linear attenuation 1.2 Ratio of TAR (RTAR) (Equivalent path length, effective SSD, isodose shift) 1.3 Power law (Batho)	Category 3 3.1 Convolution (pencil beam) 3.2 FFT techniques
3D	Category 2 2.1 Equivalent TAR (ETAR) 2.2 Differential SAR (DSAR) 2.3 Delta volume (DVOL) 2.5 3D Beam Subtraction Method	Category 4 4.1 Superposition/Convolution 4.2 Monte Carlo 2.4 Differential TAR (dTAR)

3. 肺腫瘍に対する体幹部定位照射

1) 肺腫瘍の定位放射線治療

(1) 定位放射線照射

定位放射線治療は、1968 年に Lars Leksell^[18] がガンマナイフ装置を開発したことに始まる。日本では 1990 年代に普及し、その後リニアックを用いた脳定位照射が行われるようになった。日本放射線腫瘍学会（JASTRO）の定義によると、小さな領域に対して細い高エネルギー放射線ビームを用いて線量を集中的に照射する技術で、固定器具を用い照射中心位置の精度が±1mm 以内であること等の条件を満たす放射線治療を定位放射線照射（stereotactic irradiation: STI）としている。そのうち、1 回照射を定位手術的照射（stereotactic radiosurgery: SRS）、分割照射を定位放射線治療（stereotactic radiotherapy: SRT）と区別している^[4-5, 14]。

脳で発達した定位照射技術を体幹部疾患に応用拡大したのが、体幹部定位放射線治療である。これは、植松らにより小さい容積の肺腫瘍に対して数回の照射で大量の放射線を照射する治療方法が行われたことに始まる^[19]。その後、多くの臨床研究の結果実用化され^[20-24]、現在は直径が 5cm 以内の限局した原発性肺癌、転移性肺癌、原発性肝癌、転移性肝癌と脊髄動静脈奇形の 5 つに対しての定位放射線治療は保険適用となっている。

JASTRO の体幹部定位放射線治療の定義は、体幹部に限局した小腫瘍に対して局所制御の向上と周囲臓器への有害事象の低減を目的に、多方向から照射する技術と照射した放射線を病変に正確に照準する技術の療法を満たしているものとされている^[5, 14]。具体的には、5～10 門の固定多門照射や多軌道回転運動照射で、照射回毎の照射中心位置のズレ（固定精度）を 5mm 以内に収め毎回確認すること、固定フレーム等を用いて患者の動きを固定または生理的呼吸運動や臓器の体内移動に同期または追跡を行い照射中のずれに対しても精度管理を行うこととしている。

(2) 定位照射の対象

肺腫瘍で定位放射線治療の対象となる病期としては、原発性肺癌の場合、腫瘍最大径が 5cm 以内でリンパ節転移や遠隔転移のない T1N0M0 および T2N0M0 が適応となる。ただその中でも腫瘍の存在部位が縦隔に近接して、大線量が正常臓器に照射される可能性が高い場合は適応が難しい。転移性肺腫瘍の場合は、腫瘍最大径が 5cm 以内で 3 個以内、原発巣が制御されかつ多臓器転移のないものとされている。

(3) 標的体積

GTV は肺野条件の CT 画像で確認できる体積で、CTV は GTV の周辺に位置する癌細胞の微小な浸潤を含む体積であるが、孤立性肺腫瘍の場合は GTV と同一とみなすことも多い。ITV は呼吸性移動を考慮に入れる必要があり、吸気時 CT と呼気時 CT を

撮影して両者の腫瘍の最大移動範囲を含める方法や、long time (slow scan) CT を撮影して呼吸性移動を含めた CT 画像を撮影する方法がある。PTV は ITV に対して各施設独自のセットアップマージンを加える必要がある。さらに、PTV に対して照射野を設定する際は、ビームの半影を考慮する必要がある。

(4) 治療計画

体幹部定位照射においては、beam's eye view や room's eye view などの再構成三次元画像を用いることによって、照射方向や門数、放射線のエネルギーなど様々な要素を組み合わせて照射野を決定する。non-coplanar 照射の三次元固定多門照射法や多軌道回転原体照射が用いられることが多い。通常 6 門以上の固定多門照射でも 400 度以上の回転照射でもほぼ類似した線量分布が実現可能である。治療計画は、三次元の線量計算を行い、ターゲット内の線量均一性と正常な肺の線量 (V20) を少なくする照射方法を決めることになる。

(5) 照射方法

a. 体幹部の固定用具

照射毎にセットアップと位置確認が必要であるが、精度を保つためには患者固定具が必須である。複数のメーカーから様々な固定具や定位放射線照射用マーカーが提供されている。また、体位の再現性を確認するためのレーザー器具、患者の横隔膜呼吸を抑制する目的で、患者の肋骨下部を圧迫固定する方法も報告されている^[25]。

b. 呼吸の調整

肺腫瘍の照射では、腫瘍の呼吸性移動を無視できない。患者の呼吸移動に対応した照射法として、呼吸制限法（圧迫ないし酸素吸入）、息止め法、患者呼吸同期法などがある^[25-30]。これらのいずれかの方法によって腫瘍の呼吸性移動（IM）を縮小させる方策が体幹部定位放射線照射には不可欠である。

c. 治療前照合法

照射時のセッティングとその確認は、定めた位置に照射されるかどうかを高エネルギー X 線画像やポータルビジョン、リニアックに付属する X 線装置による X 線画像やコーンビーム CT、治療室内同室 CT 等で照合画像を作成し確認する。特に定位放射線照射では、一回線量を多くして寡分割照射を行うため、毎回照射前に照合を行うことが不可欠である。

2) 呼吸同期放射線治療

呼吸による動きを考慮した照射方法の一つとして、呼吸同期放射線治療が行われている。この方法は、患者の胸郭の動き、腹部の皮膚上に置いたマーカーの動き、レーザー光による腹壁の動きなどで呼吸及び呼吸位相を検出し、決まった呼吸位相

で照射を行うことで、照射容積を CTV に近づけ正常組織の線量を減らす方法である。この方法では、自然呼吸下において呼吸による肺の動きを呼吸同期 CT 撮影や X 線透視画像により把握し、動きが少ない呼気位相で治療計画を行い、この計画に合わせて照射を行う。しかし、自然呼吸下であっても、長い時間呼吸による肺の動きを観察すると、肺の呼吸による動きの基線が時間とともに変化することが報告されている^[31]。呼吸による肺の動きは、肺の部位に依存する複雑な三次元的動きをしており、かつ腫瘍も呼吸位相による動きに呼応して揺らぐ動きをしている^[32]。

呼吸同期放射線治療の治療計画は、各呼吸位相の CT 画像を用いて GTV、CTV を決め、IM を考慮しかつその施設での SM を考慮して PTV を設定する。このとき設定する IM は、検出した呼吸位相と腫瘍の動きが治療計画に使用した CT 画像の情報と同じように一定精度で保たれている事を前提として治療計画を行い、毎回の照射を行っている。

3) 動体追跡放射線照射

(1) マーカーの使用

肺腫瘍の放射線治療において呼吸による動きに対応する方法として動体追跡照射方法がある^[33-35]。この方法は、体内の腫瘍近傍にマーカー（金球）を埋め込み、これを X 線装置により 2 方向からパルス撮影を行い、この画像から腫瘍位置をリアルタイムに計算する方法である。白土らのシステム^[33, 36]では、1 秒間に 30 回 2 方向からパルス撮影を行い、得られた画像から金球の位置を 3 次元座標として計算する。金球の位置から計算した腫瘍位置と、治療計画で設定した腫瘍位置の距離を計算し、一定以内である場合は照射を行い、設定された距離以上離れた場合は照射を止める方法である。

システムを使用することで、照射中の肺の動きを正確に計算できるため得られたデータから、呼吸による肺の動きの分析が報告されている。呼吸による動きは、単純な直線運動ではなく肺の部位により複雑な三次元的動きをしており、かつ腫瘍は三次元的な構造をしているため、回転や収縮・拡張等の動きも伴っている。

また X 線を使用した動体追跡システムを使用した治療では、通常の照射より治療時間がかかる点や位置を検出する X 線撮影による被曝線量が多くなることが報告されている^[37]。

(2) 肺腫瘍の動体追尾照射

前述の動体追跡照射や呼吸同期照射をさらに発展させた方法として、腫瘍（マーカー）の動きを追尾して連続的に照射する方法が研究されている。一つの方法は腫瘍の動きに合わせて MLC 制御して腫瘍の形状を追尾する方法が報告されている^[38-41]。この方法は腫瘍の動き・形状をリアルタイムに検出し、MLC を高速に精度よく動かす

技術が必要になる。もう一つの方法は、加速器自体を前後左右に動かす方法で同時に MLC の制御を行うものである^[42]。この装置は 2 方向からの X 線撮影システムを組み込み、この画像データを用いてマーカーの位置検出をリアルタイムに行うことを考慮してシステムの開発を行っている。

第Ⅲ章 呼吸による肺腫瘍とマーカーの位置関係の検討

1. 背景と目的

Ⅱ章で、肺の治療において腫瘍の近傍に目印となるマーカーを挿入する方法が、より正確に動きを把握でき高精度の治療方法であることを述べた。さらに最新の技術では、呼吸中の動きを追尾しながら照射することが可能となってきた。このことより、マーカーと腫瘍の関係が一定であるかどうか重要であると考え。本研究のコンセプトを図 3-1 に示す。本研究では、肺腫瘍とマーカーの位置関係が呼吸によりどのように変化するかを評価し、より安全に放射線治療が行える基礎的データの検討を行う。

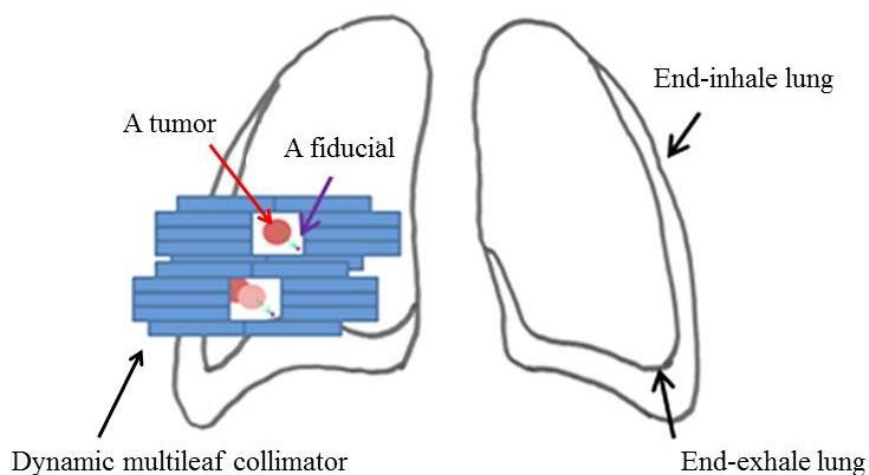


図 3-1 腫瘍とマーカーの位置関係の変化に対する概念

吸気位での起こりうる腫瘍／マーカーの位置関係のずれ（下側の四角）を示す。ピンク色の円は、予想された正しい腫瘍の位置であるが、腫瘍／マーカーの位置関係のずれが起きた場合、腫瘍（赤い円）の線量は計画されたものより低くなる可能性がある。

2. 対象と方法

1) 対象患者

対象は、肺の定位放射線治療を施行した 8 名（2009 年 3 月から 2009 年 12 月）。性別、年齢、腫瘍部位および処方線量は表 3-1 に示す。なお本研究は、北海道大学大学院保健科学院の自主臨床研究の倫理委員会の承認を得ている。

表 3-1 患者概要

case No.	gender	age	tumor site	stage	Histology type
1	male	67	L S4	-	HCC metastasis
2	female	82	R S2	T1	Adenocarcinoma
3	male	78	R S1	T2	Adenocarcinoma
4	female	73	R S1	T1	Adenocarcinoma
5	male	48	L S10	T2	Adenocarcinoma
6	female	81	R S8	T1	Adenocarcinoma
7	male	78	R S2	T2	Adenocarcinoma
8	female	87	R S4	T1	Squamous cell carcinoma

2) 使用機器

- ・CT 装置：東芝メディカルシステムズ株式会社 AquilionTSX-101A
(64 列ヘリカル CT)
- ・呼吸同期システム：安西メディカル株式会社 AZ-733V
- ・画像処理ソフト：Image J

3) 方法

(1) 呼吸同期 CT 画像の取得

各患者は、定位放射線治療照射施行直前に呼吸同期 CT を撮影した。呼吸同期は呼吸波形を体表面（腹部）でレーザー光によりモニターしながら CT を撮影した。CT 画像の再構成法は 2 つあり、1 つは呼吸トリガー法で、あらかじめ呼吸波形の特定の位相にトリガーを設定し、呼吸がそのレベルに達した時のみスキャンを行い prospective に再構成を行う方法である。もう 1 つは、呼吸ゲート法で呼吸サイクル全体に渡り連続してスキャンを行い、後に撮影中の呼吸波形を元に任意の位相画像を retrospective に再構成をする方法である。本研究は後者の呼吸ゲート法を用いた。

撮影したデータから 1 呼吸周期を 10 分割して、0-90%まで 10%毎に 1 呼吸を 10 位相に分割した画像を再構成した。各患者の呼吸位相毎に全肺野についてスライス厚 2mm、10 位相の画像データを作成した。最大呼気位が 0%となり、40-60%のあたりが最大吸気位で 100%が次の最大呼気位となる。

(2) 座標位置の計測

得られた位相毎の画像データから画像ビューアを使用して、2名の放射線科専門医によって、小野寺らが確立した仮想気管支内視鏡^[43]による直径2mm以下の腫瘍近傍の末梢気管支と肺内に留置された金球位置および腫瘍の輪郭を特定した(図3-2)。次に各呼吸位相の画像から、腫瘍の重心、肺内に留置された金球位置、末梢気管支の分岐部(以下、マーカー)を定め、合計33点の座標位置を計測した。各点の位置情報は、CT画像上のピクセル位置(X軸-Y軸)、とスライスNo.(Z軸)から、ピクセルサイズとスライス厚を考慮して座標位置の計算を行った。

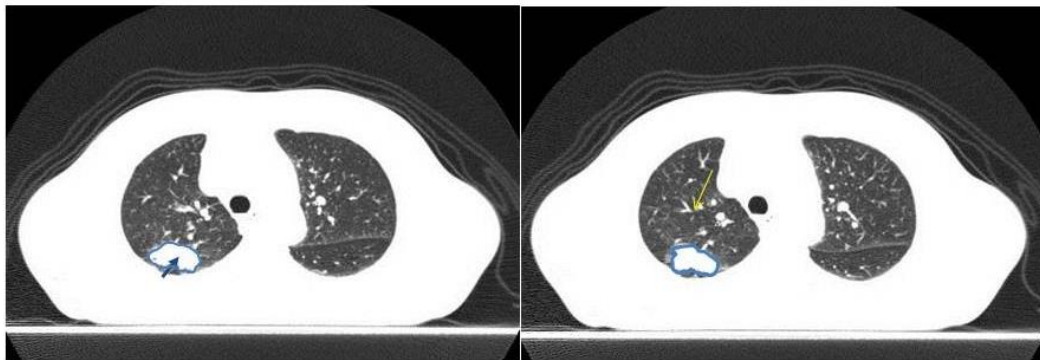


図3-2 末梢気管枝と腫瘍の重心

末梢気管分岐部(黄色矢印)は、CT画像では末梢の気管支は映し出されないが、仮想気管支内視鏡を用い脈管で代用し検出した。腫瘍の重心(青矢印)は、画像処理ソフト(Image J)を用いて各呼吸相で腫瘍輪郭(青色)を描出することによって求めた。

3. 結果

1人につき平均3点の末梢気管分岐部を検出し、位置指標マーカーとして設定した(合計25点)。マーカーの動きを、呼吸位相0%を基準とした場合の呼吸位相毎に、RL方向、AP方向、CC方向の移動距離で示す(図3-3)。CC方向の動きが大きく、RL方向とAP方向の動きは少ないことがわかる。図3-4に、各呼吸位相に対する腫瘍とマーカー間の位置誤差を示す。吸気位(呼吸位相30%-70%)辺りでの位置関係のずれが大きいことがわかる。呼吸位相10%と呼吸位相30%から70%の間には、統計的有意差が見られた($p<0.05$, Mann-Whitney U-test)。

また、呼吸位相 0%を基準とした場合の腫瘍とマーカー間の距離に対する最大位置関係誤差を図 3-5 に示す。統計的有意差は認められなかったが、腫瘍とマーカー間の距離が 2.5cm より大きい場合には、腫瘍とマーカー間の位置関係の誤差は 2.5mm 以上となった。

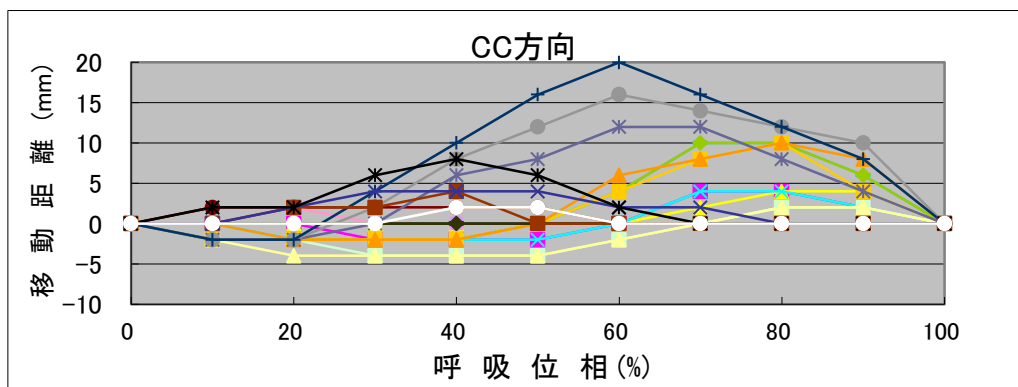
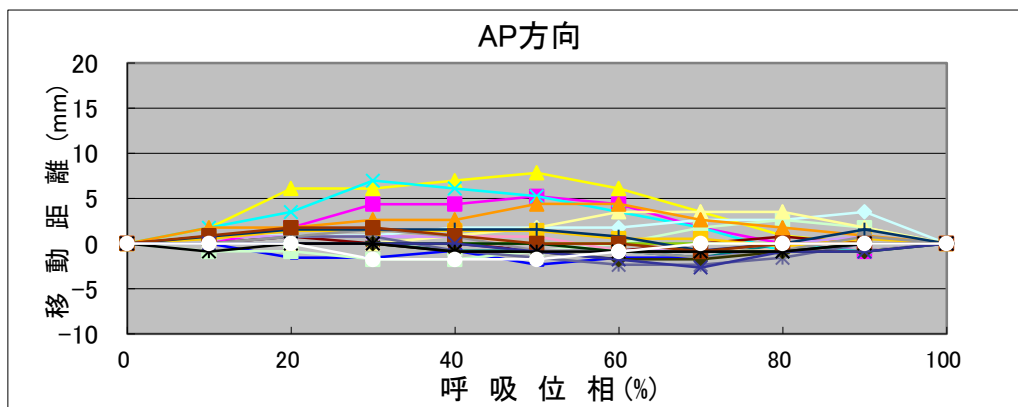
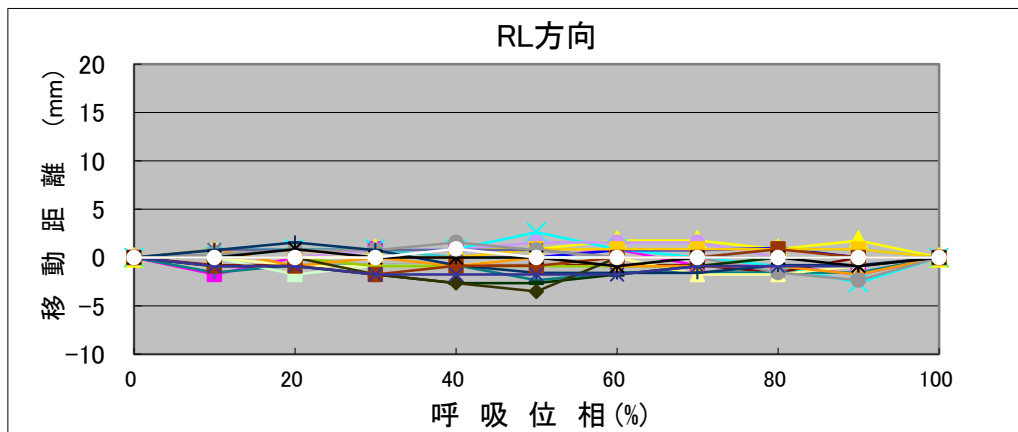


図 3-3 呼吸によるマーカーの移動量 (n=25)
 呼吸位相 0%を基準とし、マーカーの移動量(距離)を示す。
 上段：RL 方向、中段：AP 方向、下段：CC 方向

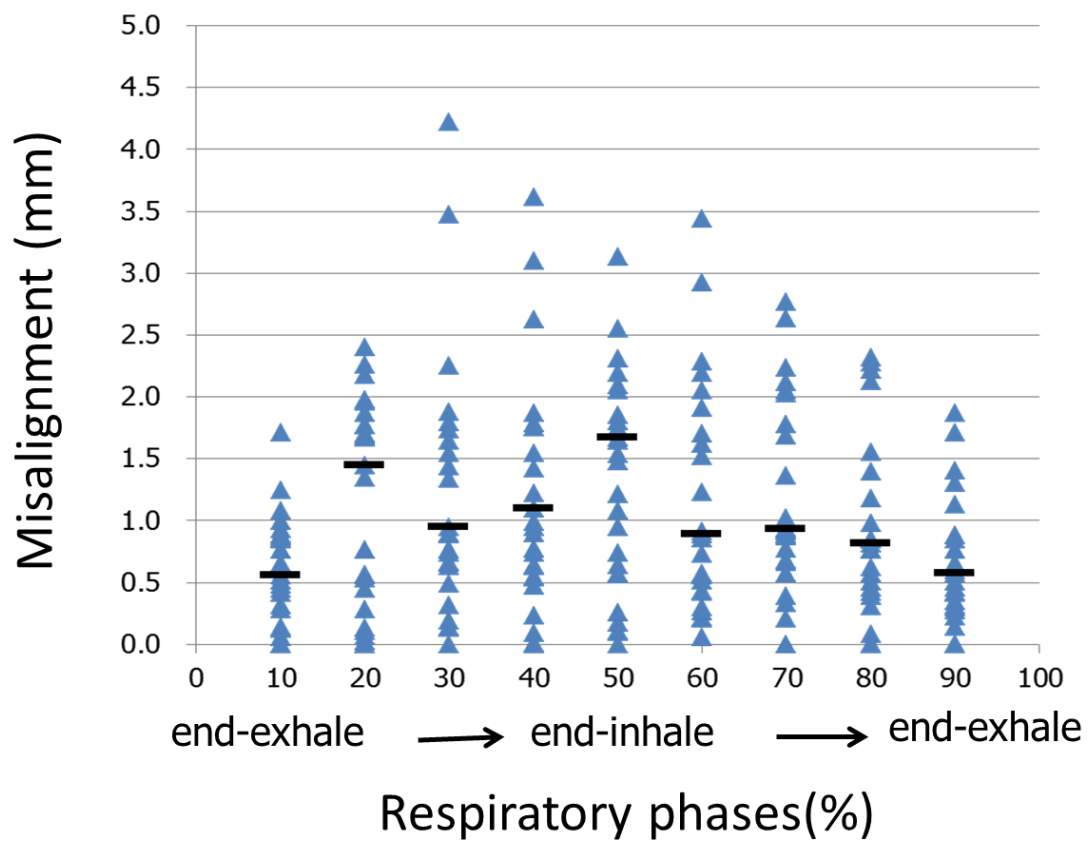


図 3-4 各呼吸位相に対する腫瘍とマーカー間の位置誤差 (n=25)
 呼吸位相 10%と呼吸位相 30%から 70%の間で大きな位置誤差が認められた ($p < 0.05$, Mann-Whitney U-test)。横棒は、それぞれの呼吸位相の中央値を示す。

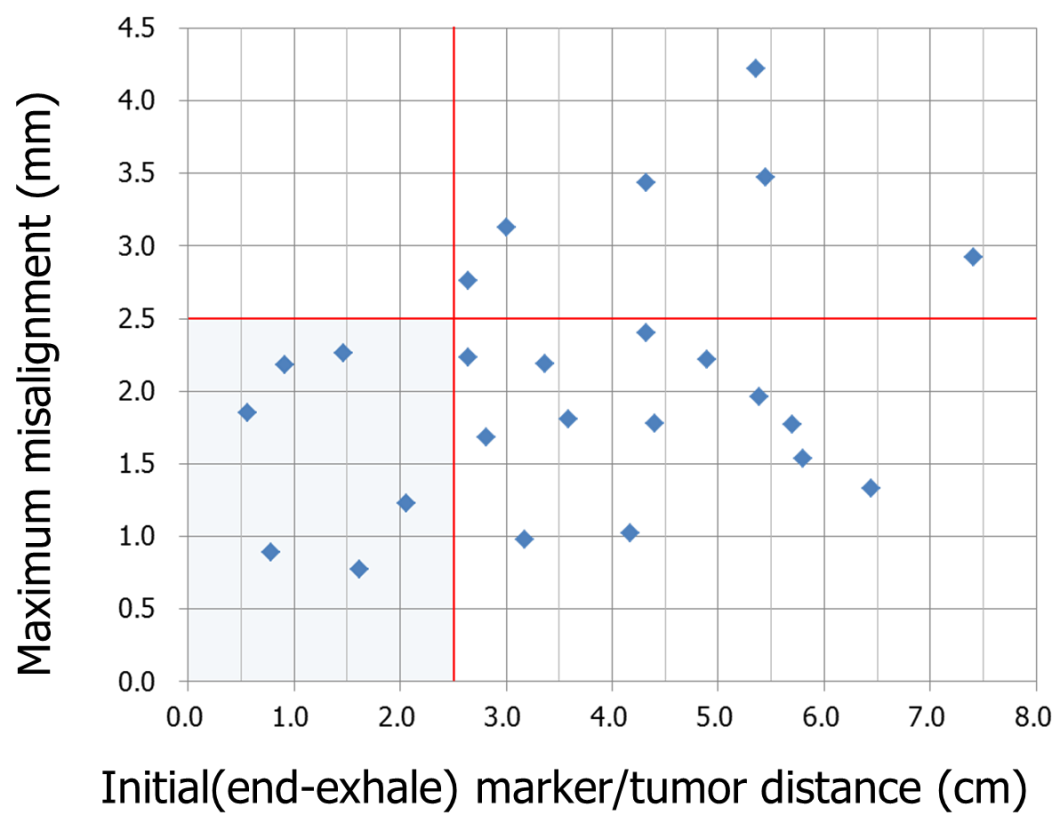


図 3-5 位置誤差の最大値

呼吸位相 0%（呼気終末端）を基準とした場合の腫瘍とマーカー間の距離に対する最大位置誤差を示す。腫瘍とマーカー間が 2.5cm 未満であれば、位置誤差は 2.5mm 以内であることがわかる。

4. 考察

本研究は、肺の上葉や肺尖部の腫瘍が対象であるが、腫瘍が下葉に位置する場合は、位置関係のずれはもっと大きくなる事が予想される。横隔膜上に位置する腫瘍の場合、Werner らは動きが大きい事を実証している^[44]。動きの大きい場所に位置する腫瘍は、適切な位置へのマーカー挿入が必要となる。本研究結果は、迎撃法の動体追跡に比べて、連続した動体追尾照射では、ITV マージンを増加した方が安全である事を示している。

肺の定位放射線治療は、高線量寡分割照射であり、線量分布が急峻であるため、動体追尾照射で、腫瘍とマーカー間の距離が 2.5cm より大きい場合には、慎重な治療計画が必要とされると考える。線量分布が急峻であることから、わずかな位置誤差や ITV の設定誤差が治療後の腫瘍辺縁からの再発を増加させる可能性がある。投与線量が 48Gy/4fr から 40Gy/4fr に減少した場合に、腫瘍制御が低くなったことが報告されている^[4-7, 23]。最近では、腫瘍の追跡のためにさまざまなマーカーが使われ、治療精度が向上している。Liu らは、ファントムで Dynamic-MLC を使った動体追尾照射の研究を行い、Dynamic-MLC のアイソセンターとマーカーの変位は、0.5mm から 1.5mm の範囲であることを報告している^[38]。彼らは、3 次元放射線治療と比較し、Dynamic-MLC を用いた動体追尾照射では、平均周辺組織線量を 43%減らすことになることを報告している。また、20Gy 以上照射される正常肺の容積 (V20) は、28%から 18%に減少し、肺の容積の 20%が照射される線量 (D20) は、35.2Gy から 15.0Gy に減少したことを示している。Poulsen らは、肺の四次元放射線治療の MLC を評価する研究で、MLC の遅延が 570ms であり、Dynamic MLC を用いた追尾照射では、呼吸に関連したアイソセンターの位置誤差は、2mm 以内であると報告している^[45]。

ある呼吸位相のみ（呼気終末）を用いて迎撃照射を行う上では、図 3-4 に示すように呼気終末端を 0%とした場合の前後 10%（呼吸位相 90%と 10%）では、腫瘍とマーカーの位置関係の誤差は 2mm 以内となっており、マーカー／腫瘍間の距離による影響は少ないと考える。しかし、全呼吸相で行う動体追尾照射の場合は、腫瘍とマーカー間の位置関係が予期せぬ不確定要素となりうる可能性があるため、注意が必要である。本研究では、2.5cm 以上離れたマーカーを使用する場合に ITV を考慮する必要性を述べたが、例数が少ないため大まかな推定値である。今後、症例数を増やし本研究結果の妥当性を検討していく必要があろう。

5. 結論

本研究では、現在研究開発されているマーカーを使用した動体追尾照射を行った場合に、起こりうる腫瘍とマーカー間の位置関係の変化を評価した。本研究の結果より、腫瘍から 2.5cm 程度の位置にあるマーカーを使用して動体追尾照射を行う場

合は、追加の ITV マージンを最小限にしても問題はないと思われるが、2.5cm よりも離れた位置にあるマーカーを使用する場合は、位置関係のずれを考慮し追加の ITV マージンを検討する必要があると考える。

第IV章 呼吸による肺の変化が線量計算に及ぼす影響

1. 背景と目的

II章において、肺の放射線治療では、呼吸によって様々な影響を受けることを述べた。肺は、呼吸によって、肺の容積の変化、肺の密度変化、胸郭の動きを伴うことがある。本章では、自然呼吸下における定位放射線治療施行時に、これらの呼吸による変化が線量計算に及ぼす影響について検討する。

2. 対象と方法

1) 対象患者

対象は、肺の定位放射線治療を施行した 10 名（2012 年 9 月から 2013 年 4 月）。性別、年齢、腫瘍部位および処方線量は表 4-1 に示す。本研究は、北海道大学病院の自主臨床研究に関する倫理委員会の承認を得ている。

表 4-1 患者概要

case No.	gender	age	tumor site	dose prescription
1	male	81	Lt. S1+2	48Gy/4fr at the isocenter
2	male	84	Lt. S6	48Gy/8fr at the isocenter
3	female	55	Lt. S3	48Gy/8fr at the isocenter
4	male	74	Rt. S2	40Gy/4fr to the 95% volume of PTV
5	male	73	Lt. S1+2	40Gy/4fr to the 95% volume of PTV
6	male	65	Lt. S1+2	40Gy/4fr to the 95% volume of PTV
7	male	84	Lt.S3	40Gy/4fr to the 95% volume of PTV
8	female	89	Lt. S4	40Gy/4fr to the 95% volume of PTV
9	male	86	Rt. S3	48Gy/8fr at the isocenter
10	male	74	Lt. S1+2	48Gy/4fr at the isocenter

2) 使用機器

- CT 装置 GE 社製 Optima CT580W
撮影条件 120 kV slice 厚 2.5mm
- WorkStation GE 社製 Advatage
- 治療計画装置 ELEKTA 社製 Xi0(ver. 4.70)
計算アルゴリズム：superposition

3) 方法

(1) CT 画像の取得

治療計画を行うのに必要な自然呼吸時、ITV を決定するために必要な自然吸気息止め時と自然呼気息止め時の CT 撮影を行い、slice 厚 2.5mm の画像を作成した。

(2) 呼吸による容積変化と胸壁の動き

WorkStation を用い、自然吸気位と自然呼気位の肺の容積を求めた。容積変化は、呼気位に対する吸気位の比 (inhalation/exhalation ratio: I/E ratio) で表した。胸壁の動きは、吸気位と呼気位の CT 画像を用い、体の正中線上の胸部前壁表面の位置座標を 1cm 毎に計測した。

(3) 肺の CT 値の変化

吸気位と呼気位の CT 画像を用い、CT 値の測定を行った。測定位置は、肺尖と気管分岐部の中間、気管分岐部、気管分岐部と肺底部の中間、の 3 画像である。測定箇所は、左右の 3 カ所ずつで、Anterior、Exterior、Posterior で行い、左右の同一箇所は平均値を求めた。ROI のサイズは、大きな脈管が含まれず、かつ 3 カ所を区別できる、 2cm^2 とした。図 4-1 に例を示す。

(4) 線量計算

線量計算アルゴリズムは、superposition 法を用いた。自由呼吸下での CT 画像を用いた治療計画パラメータ (照射野、ガントリー角度、カウチ角度、コリメータ角度、アイソセンター座標、モニターユニット値) を、吸気位と呼気位の CT 画像に移し線量計算を行った。アイソセンターにおける、総線量と門毎の線量を計算し、自然呼吸下の治療計画との差異を求めた。また、放射線肺臓炎の発生の指標に用いられる V20 と V5 を求めた^[46-48] (20Gy 以上照射される正常肺の体積: V20、5Gy 以上照射される正常肺の体積: V5) 。

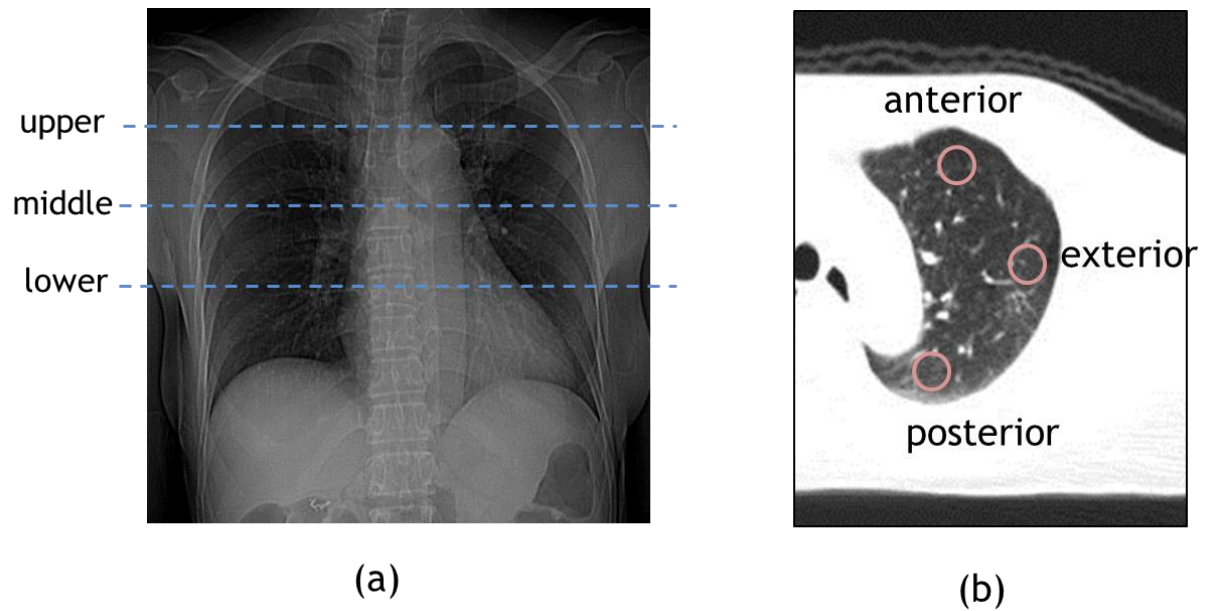


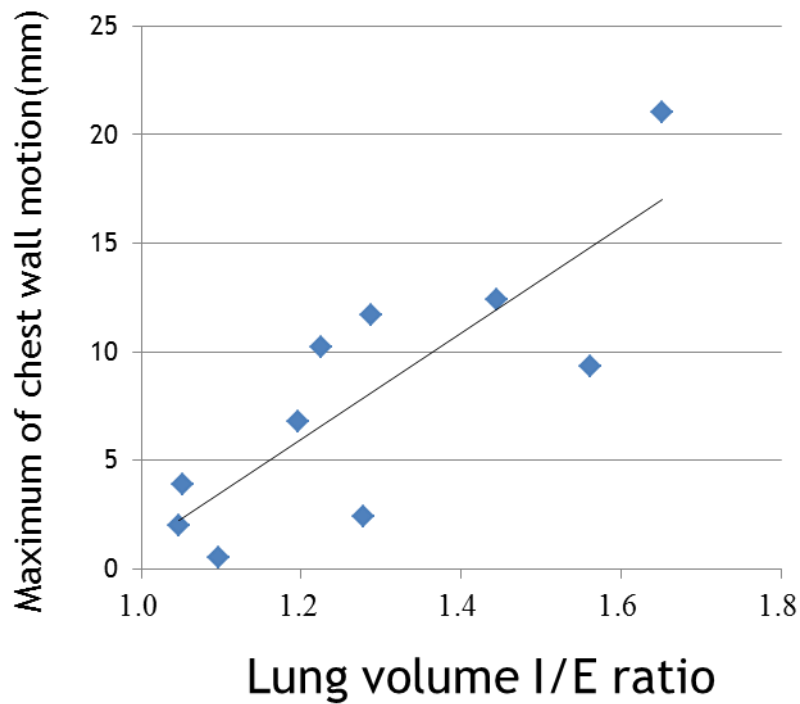
図 4-1 CT 値の測定位置

(a) 以下の 3 スライスにて測定：気管分岐部と肺尖部の中間位置 (upper)、気管分岐部 (middle)、気管分岐部と肺底部の中間位置 (lower) (b) 各スライス内の 3 カ所 (赤丸)： anterior, exterior および posterior.

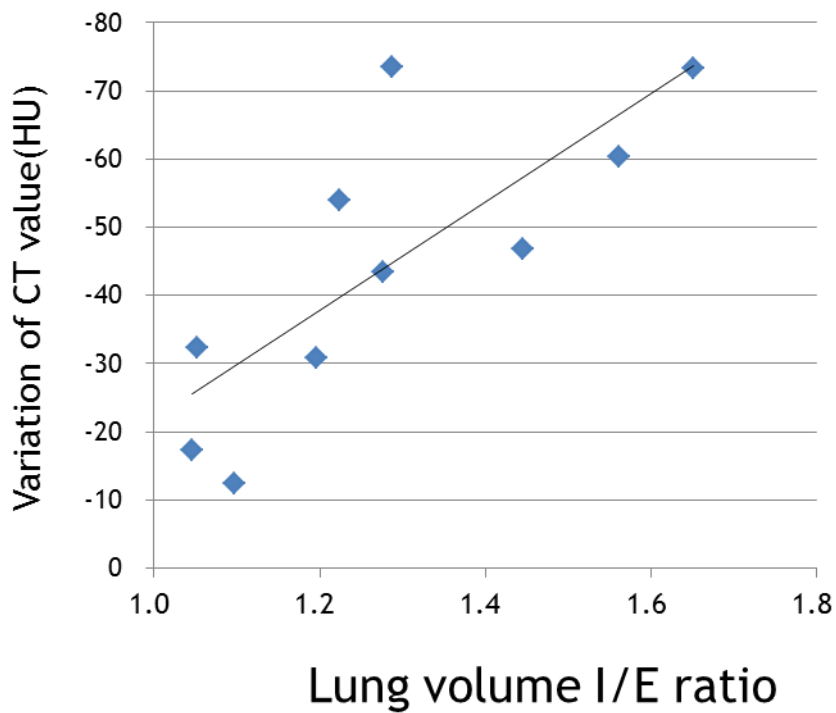
3. 結果

1) 呼吸による肺の容積変化と CT 値の変化

肺の Inhalation/Exhalation ratio(I/E ratio) は、中央値が 1.28 (range : 1.03-1.65) であった。CT 値の範囲は、-917 HU から-475 HU であった。図 4-2(a) に、胸壁の動きの最大値と I/E ratio の関係を示す。I/E ratio が大きくなるほど、胸壁の動きが大きくなる傾向が見られ、相関係数は、0.82 となった。図 4-2(b) に、I/E ratio と CT 値の変動の関係を示す。こちらも、I/E ratio が大きくなるほど、CT 値の変動が大きくなる傾向が見られ、相関係数は、0.78 であった。図 4-3 に、吸気位と呼気位に CT 値の変動を示す。吸気位と呼気位の CT 値はすべての ROI において、有意差が見られた ($p < 0.05$, paired t-test)。



(a)



(b)

図 4-2 肺の容積変化に対する胸壁の動きの最大値と CT 値の変化

肺の容積変化 (inhalation/exhalation (I/E) ratio) に対する (a) 胸壁の動きの最大値、(b) 平均 CT 値の変化、を示す。胸壁の動きの最大値に対しては、相関係数 $r=0.82$ を示し、CT 値の変化に対しては、相関係数 $r=0.78$ を示した。

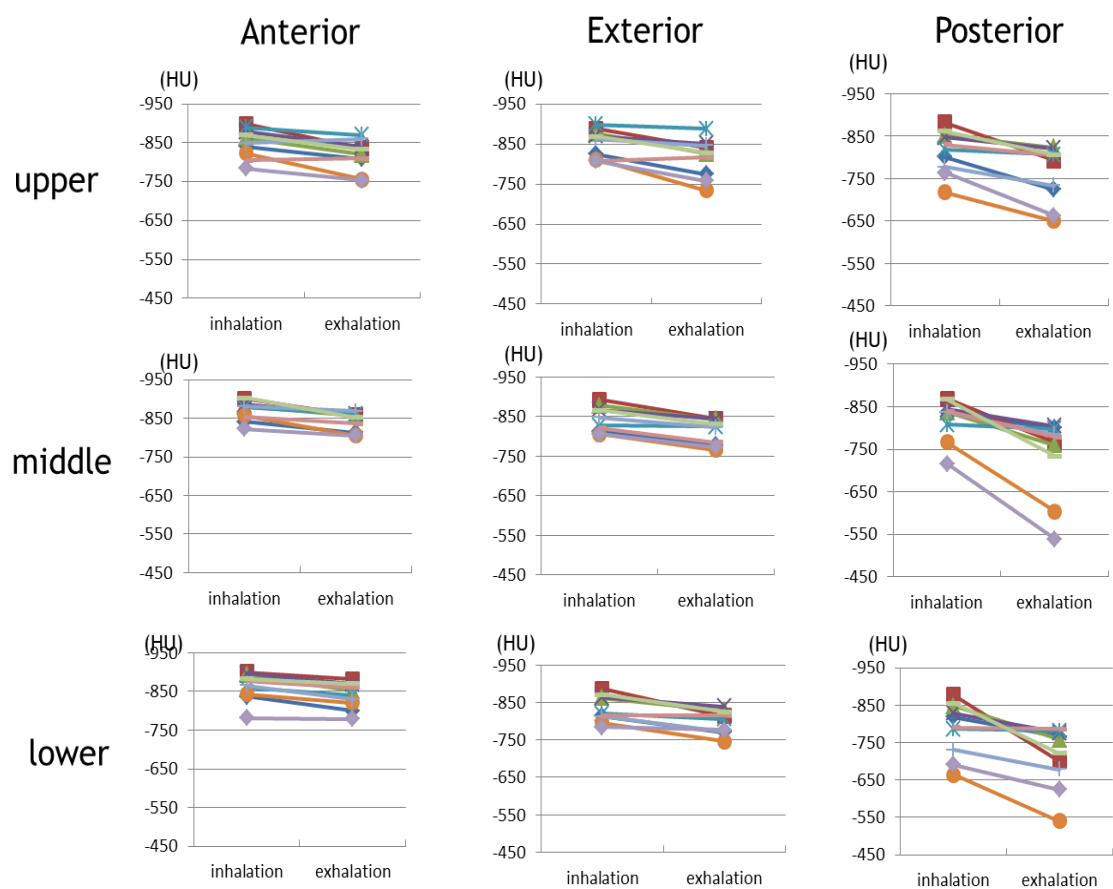


図 4-3 吸気と呼気の CT 値の変化

9 カ所の ROI の平均 CT 値を示す。吸気位と呼気位の間では全ての ROI で、有意差がみられた ($p < 0.05$, paired t-test)。

2) 線量計算の結果

肺の容積変化 (I/E ratio) に対するアイソセンターの総線量の差異を図 4-4 に示す。アイソセンターの総線量は、自由呼吸下での計算線量を基準とした。吸気位および呼気位において、総線量の差異は、 $\pm 2\%$ 以内であった。図 4-5 に、胸壁の動きの最大値と門毎の線量変化を示す。吸気位と呼気位の間では、有意差が見られた ($p < 0.05$, paired t-test)。また、胸壁の動きの最大値を 10mm 未満と 10mm 以上の二つに分けた場合、10mm 以上では吸気位と呼気位の間で有意差が見られた ($p < 0.05$, paired t-test)。

吸気位と呼気位の V20 と V5 を求め、その違いを呼気位から吸気位を引いた差分とした (V20 (E-I)、V5 (E-I))。図 4-6 に、肺の容積変化 (I/E ratio) に対する V20 (E-I) と V5 (E-I) を示す。V20 (E-I) と V5 (E-I) とともに、肺の容積変化が大きくなるほど、増加する傾向が見られた。相関係数は、V20 (E-I) が 0.80、V5 (E-I) が 0.82 であった。

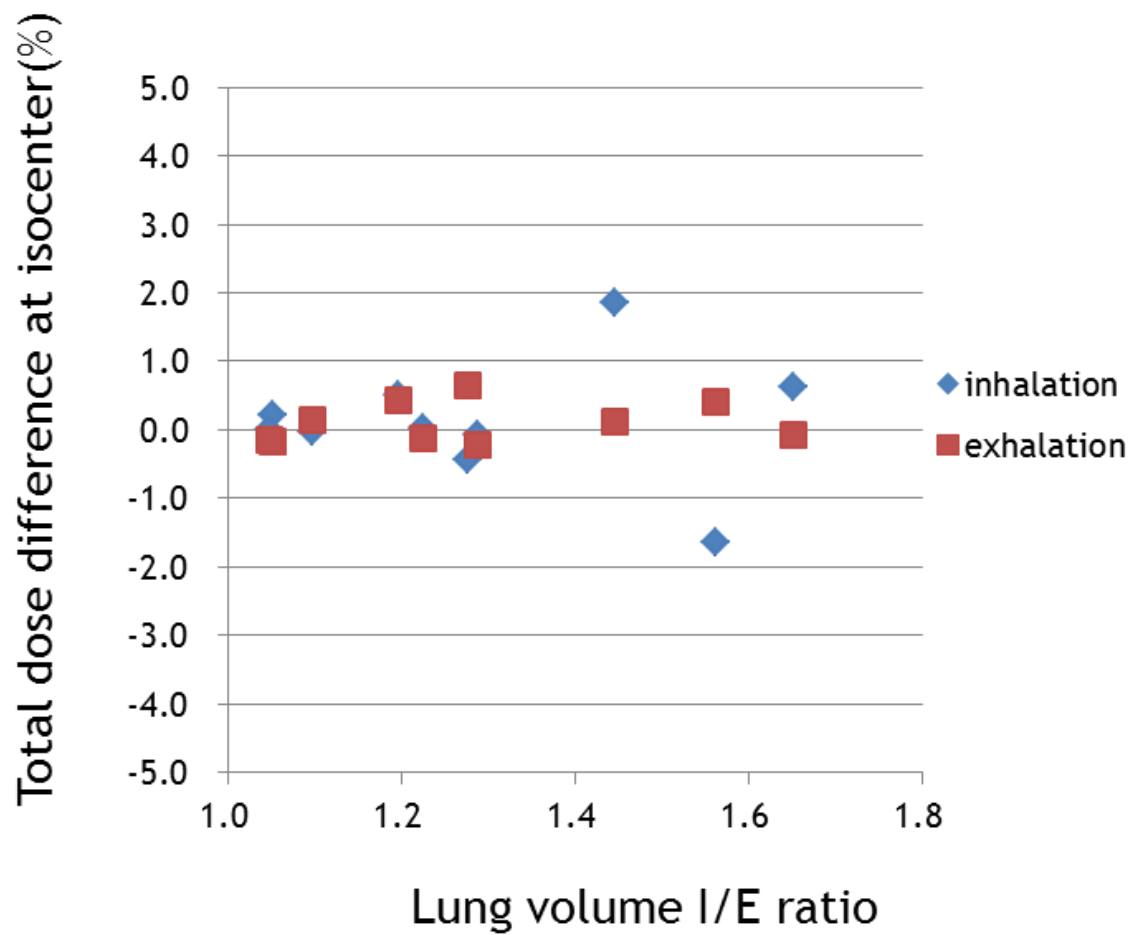
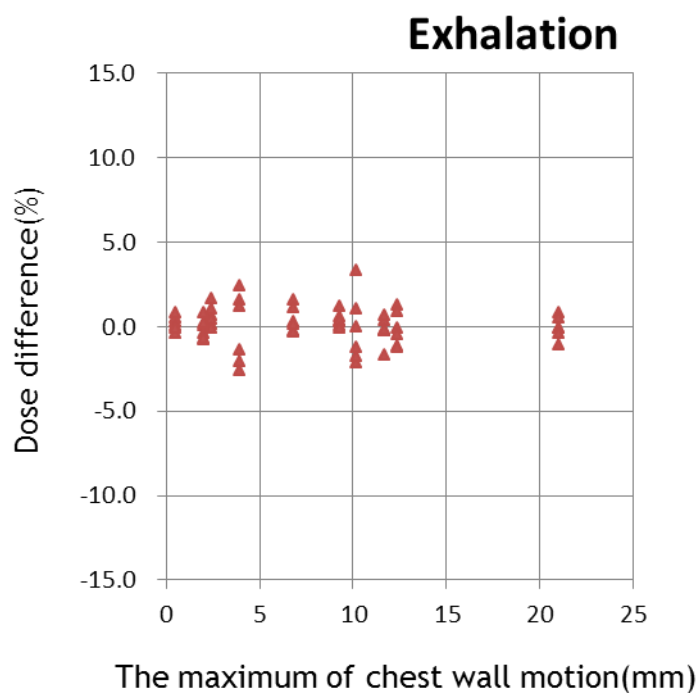


図 4-4 アイソセンターでの総線量誤差

肺の容積変化 (I/E ratio) に対する、アイソセンターでの総線量の変動は、吸気位と呼気位ともに±2%以内である。

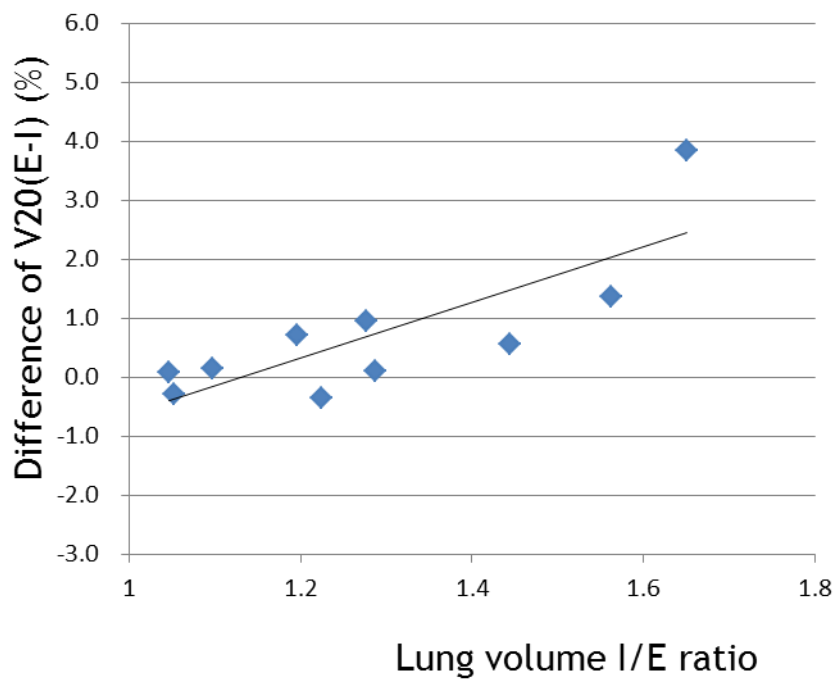


(a)

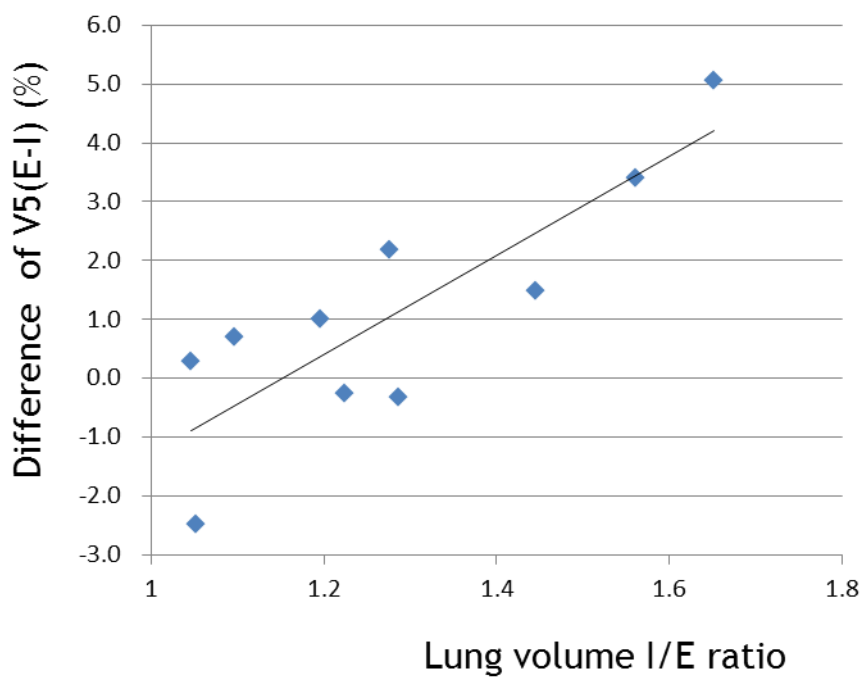


(b)

図 4-5 胸壁の動きの最大値に対する各ビームのアイソセンターでの線量誤差
 (a) 吸気位と (b) 呼気位を示す。吸気位と呼気位の間で、統計的有意差がみられた ($p < 0.05$, paired t-test)。胸壁の動きを 10mm で 2 つに分け、胸壁の動きの最大値が 10mm 未満と 10mm 以上との間には、有意差がみられた ($p < 0.05$, paired t-test)。



(a)



(b)

図 4-6 V20 と V5 の変化 (呼気位と吸気位の差分)

肺の容積変化(I/E ratio)に対する(a)V20の変化(V20(E-I))と(b)V5の変化(V5(E-I))を示す(V20: 20Gy 以上照射された正常肺の容積、V5: 5Gy 以上照射された正常肺の容積)。肺の容積変化が大きくなるほど、V20(E-I)とV5(E-I)ともに大きくなることがわかる。相関係数 r は、V20(E-I)が 0.80、V5(E-I)が 0.84 であった。

4. 考察

この研究では、自然呼吸における自然吸気位と自然呼気位の CT 画像を用いて、呼吸における容積の変化、CT 値の変化、胸壁の動きを求め、それらが線量計算に及ぼす影響について検討を行った。肺の容積変化は、胸壁の動きと CT 値の変化と強い相関があることがわかった。しかしながら、線量計算ではアイソセンターの総線量への影響は、 $\pm 2\%$ 以内となった。

Aarup らは、呼吸の呼気時と深吸気時の間では、肺の密度は、 0.4 g/cm^3 から 0.1 g/cm^3 の範囲であると報告している^[49]。本研究では、自然吸気位と呼気位の肺の密度は、治療計画装置に登録した電子密度変換テーブルから求めると、 0.5 g/cm^3 から 0.1 g/cm^3 の範囲であり、Aarup らとほぼ同様の結果が得られた。

胸壁の動きの最大値は、 0.5mm から 21.0mm の範囲であった。呼吸の仕方は、胸式呼吸と腹式呼吸があるが、本研究は考慮していない。Plathow らは、異なった呼吸法（腹式呼吸、胸式呼吸、自然呼吸）において、マーカーを用いたダイナミック MRI を使用し、体内および体外の臓器の動きを報告している^[50]。彼らは、静かな呼吸においては、腹式、胸式、自然呼吸の間で有意差がない事を示している。また、自然呼吸で動きはあまり大きくない事も示している。本研究結果は、彼らの結果とほぼ同様となった。

本研究では、吸気位と呼気位における、アイソセンターでの総線量の差異は、 $\pm 2\%$ 以内であった。Mexner らは、4DCT を用いた方法で gross tumor volume (GTV) の相対線量誤差は、 2% 以下であったと報告している^[51]。本研究では、アイソセンターにおける線量評価であるが、彼らとほぼ同様の結果が得られた。しかしながら、胸壁が 10mm 以上動く場合には、線量評価に重大な差異をもたらす可能性があると考えられる。

肺の定位放射線治療後に起こる大きな副作用は、放射線肺臓炎である。Dose Volume Histogram (DVH) は、放射線肺臓炎のリスクを評価するために広く使われている^[46-48]。本研究では、吸気位と呼気位の間での V20 と V5 の差異を評価した。V20 は、平均 0.9% (range: $-0.3 - 3.9\%$)、V5 は、平均 1.8% (range: $-2.5 - 5.1\%$) を示し、V20 と V5 とともに肺の容積変化と相関がみられた。Mexner らは、V20 では 1% 未満の違いであったと報告している^[51]。

本研究では、呼吸による線量誤差は小さい事がわかった。これは、腫瘍の位置の多くが上葉であったためと考える。腫瘍の位置が下葉に多くあった場合は、異なった結果が導かれるかもしれない。4DCT を用いることが有用であることは多く報告されているが^[52-54]、4DCT を撮影する際には、ある程度の大きさと規則正しい呼吸が必要であり高齢患者には難しい場合もある。

5. 結論

本研究では、定位放射線治療において自然呼吸による線量への影響を評価した。上葉にある腫瘍では、呼吸により線量計算への影響は少なく、アイソセンターでの総線量の差異は±2%以内であった。しかしながら、自然呼吸であっても、胸壁の動きが 10mm 以上である場合は、呼吸が線量計算へ影響することがあり得るため注意が必要である。

第V章 まとめと考察

1. 肺腫瘍の定位放射線治療

本研究は、肺腫瘍の定位放射線治療における呼吸の影響について検討した。

肺腫瘍の定位放射線治療は、大きな線量を数回で照射する寡分割照射である。寡分割照射は、抗腫瘍効果は高いが正常組織の障害も大きくなる。このため正常組織の照射領域はできる限り小さくすることが求められている。肺腫瘍の定位放射線治療は直径 5cm 以下の限局した腫瘍が対象であるため GTV、CTV は小さい。正常組織を考慮すると PTV も CTV に合わせた小さい容積で照射することが最適な照射となる。

実際の臨床では、治療装置の機械的精度は 2mm から 3mm 以内で照射が可能であるが、照射対象の腫瘍が動くことが問題となる。動きの一つ目は、患者体軸の基準点を治療装置の座標系に合わせたときの再現性揺らぎである。二つ目は、腫瘍の生理的な動きであり、肺呼吸による動きが大きな問題となる。

一つ目の動きは、患者セッティング時に Electric Portal Imaging Device (EPID) 画像、X 線画像、治療室内で撮影する CT 画像等を用いて治療計画画像と合わせることで数 mm の精度で設定が可能である。これは 3 次元の axial, coronal, sagittal 画像を用いて人体の骨格等を基準にフュージョンすることで、回転も含めた位置合わせが技術的に可能になり、実用化されている^[4-5]。

二つ目は、呼吸、心拍、消化管の蠕動運動、食物・尿・便等の状態、組織の浮腫など様々な原因がある。肺腫瘍の場合は呼吸運動が大きな要因であるが、腫瘍の動きは体の外からは検出できない。このため、腫瘍の位置を把握して CTV に正確に照射するために様々な方法がとられている。

位置検出方法としては、呼吸同期 CT の撮影、CT の長時間撮影、X 線透視の利用、治療用の X 線透視画像の利用、On Board Imaging Device (OBI) を用いた X 線撮影、cone-beam CT、治療室内 CT 装置の利用、追跡用の 2 組の X 線装置の利用、超音波の利用、レーザーの利用、TV 画像の利用など様々な方法が用いられている。また、患者体内の腫瘍等に X 線撮影で検出できるマーカーを埋め込む方法や患者皮膚面や皮膚上のマーカーを利用する方法、様々な患者固定具の利用なども行われている。

照射方法としては、自然呼吸下での照射、呼吸を抑制して行う照射、呼吸同期照射（呼吸を検出して一定の位相で照射する）、マーカーを使用した動体追跡照射、マーカーを使用した動体追尾照射などが行われている^[25-30, 42, 45]。

2. 肺の動きへの対応

呼吸は、胸郭挙上および横隔膜沈下により行われ、それに関わる筋肉は、肋間筋と

横隔膜があり、横隔膜と肋間筋が収縮と弛緩を繰り返すことにより、肺の収縮・拡張が起こり、外気を取り込み排出させる運動である^[11-12]。肺の放射線治療においては、この運動により、肺腫瘍そのものが動いたり、腫瘍と回りの重要臓器との位置関係が変わったり、肺の密度に変化が生じ、治療には大きな不確定要素となる。肺内の構造の移動は横隔膜付近で大きく、肺尖部で小さい。一般的には自由呼吸下では、RL 方向に5～10mm程度、AP 方向に8～15mm程度、CC 方向に5～20mm程度と報告されている^[4-5, 13]。

本研究では、肺腫瘍の定位放射線治療における呼吸の影響について、マーカーを用いた治療での呼吸によるマーカー／腫瘍間の位置関係について解析した。この対象患者は、マーカーを用いた動体追跡照射を行った患者である。マーカーを使用した照射は、マーカーを2組のX線装置で同時に撮影し、マーカーの3次元位置を計算して腫瘍位置を把握する^[34-36]。このため、マーカーと腫瘍（CTV）の位置関係は治療計画時と同じ事が前提となっている。しかし、マーカーは腫瘍の近傍に入れることが多く、肺の動きは直線運動ではなくヒステリシス曲線を示し、動きの方向も肺の部位で異なる^[13, 26]。

今回の研究で腫瘍とマーカーの距離が2.5cm以下であれば2.5mm以内の誤差であったため、CTV から ITV の設定ではこの分を考慮する必要がある。また、2.5cm以上離れているマーカーを利用する場合は肺の動きの大きさや方向を考慮した対応が必要となることが示唆された。この結果はマーカーを使用した動体追尾照射において、ITV の設定に関係する基礎的なデータとなる。

3. 呼吸による線量計算への影響

肺は呼吸により容積が変化するが、これは肺胞内の空気の量が変わることを意味する。また、呼吸運動は、横隔膜の動きと胸郭の動きにより作り出されている。肺腫瘍の放射線治療における吸収線量計算は、CT 画像を利用して不均質補正を行い、体内線量分布を計算している。治療計画においてCT 画像は、腫瘍・正常組織の設定とともに、患者体輪郭を計算するためと CT 値から水の相対電子密度を計算するために利用している。

線量計算において胸郭の動きは放射線錐の入射点と腫瘍までの深さの変化になり、肺の含気量の変化は肺組織の密度の変化となる。治療計画装置は、この組織密度から計算した深さおよび密度を使用して線量計算を行う。本研究の対象とした患者は、腫瘍位置が上肺野や肺尖部に位置し、動きが少ないため、自由呼吸下で定位照射を行った患者が主である。自然吸気位と自然呼気位のCT 画像を用いて肺容積の変化、胸郭の変化、線量計算の変化を求めた。本研究症例の線量変化は±2%以内であったが、下肺野などの動きの大きい部位では線量変化が大きくなると考えられる。また定位照射は多門の non-coplanar 照射で行うため、入射線錐の方向によっては胸郭の動きの影響が大きくなる場合も考えられる。

肺の含気量が変化し密度が変化することによる不均質補正への影響は、線錐が肺を通過する長さにより影響を受ける。本研究では、不均質補正の計算手法アルゴリズムに superposition 法を用いたが、線量分布の変化については検討せずアイソセンターの線量計算値で比較した。個々のビームでは-5%から+15%の変化が生じたが、合計では±2%以下の変化となった。これは、多門照射の場合、ほぼ対向から照射されるビームがあるため、変化が打ち消し合う方向に働くためと考えられる。そのため、総線量としても、変化が少なかったとも考えられる。

臨床では、腫瘍の位置が下肺野にあり動きや肺容積が多い場合は、照射野の大きさやビームの入射方向によって呼吸による線量変化は大きくなることが考えられる。個々の症例では、腫瘍の位置、呼吸の仕方などで注意深い検討が必要であると考えられる。

第VI章 結論

肺腫瘍の定位照射に於ける自然呼吸下の腫瘍とマーカー・近傍の末梢気管枝間の距離の変化について研究した。結果は、腫瘍とマーカー間の距離が 2.5cm 以内であれば呼吸による位置誤差は 2.5mm 以内であった。本研究のデータは、動体追跡照射や呼吸同期照射の際の治療計画時の internal margin (IM) や setup margin (SM) の設定する上での基礎データとして有用である。

呼吸による動きと肺の密度変化が線量計算に及ぼす影響についての研究では、検討した症例にて 2%以内であった。

放射線治療は、腫瘍に線量を集中し周りの正常組織の線量を低くすることが重要である。特に線量を腫瘍に集中して少ない回数で分割照射する定位照射では、照射範囲を腫瘍に限局して照射することが必要となる。このような照射では、治療計画から照射までを含む位置の確認と動きのシミュレーション、動きによる線量計算の検討が重要である。

動体追尾照射や呼吸位相を考慮した治療計画は新しい方法であり、現在実用化に向けた研究が進められている。本研究は、腫瘍位置を同定するマーカーと腫瘍間の動きに関する実際的な知見を提供するもので、特にマーカーにて腫瘍の位置を決める際には、ITV を定める IM (Internal Margin) にこの位置ずれを含む必要があることを示した点に新規性があると考ええる。また、これまで定位照射での線量計算における呼吸の影響に関する報告は少なく、自然吸気息止めと自然呼気息止めの CT 画像を用いた報告は他に見られないものである。

このように本研究では、肺の定位放射線治療での線量計算に関わる不確かさの範囲を明らかにすることによって、より安全で高精度の放射線治療を実現するための重要な指針を得ることができた。

謝 辞

本研究を遂行し、学位論文をまとめるにあたり、多くの方々にお世話になりました。ここに、深く感謝の意を表します。

本研究を進めるにあたり、丁寧かつ熱心にご指導賜りました北海道大学大学院保健科学研究所 伊達広行教授、西岡健教授に心より感謝致します。また、本論文をご精読いただき、ご助言賜りました北海道大学大学院保健科学研究所 神島保教授、坂田元道准教授に感謝致します。

第Ⅲ章の研究に関し、快くデータを提供して頂きご協力いただきました NTT 札幌病院 放射線科 西岡井子先生に感謝致します。第Ⅳ章の研究に関し、ご協力頂きました北海道大学放射線治療科 白土博樹教授、鬼丸力也准教授、加藤徳雄助教、井上哲也助教に感謝致します。また、社会人学生として、温かく見守って頂きました北海道大学病院 放射線部技師長 荒井博史様 はじめ 放射線部の皆様に感謝致します。

参考文献

1. 厚生労働省 HP, 統計調査結果 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/sippe/index.html>. 最終閲覧日 2013 年 11 月 30 日
2. 独立行政法人国立がんセンターがん対策情報センター、がん情報サービス, <http://ganjoho.jp/professional/index.html>. 最終閲覧日 2013 年 11 月 30 日
3. 厚生労働省 HP, がん対策情報 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan.html>. 最終閲覧日 2013 年 11 月 30 日
4. 大西洋, 唐澤久美子, 唐澤克之編: がん・放射線療法 2010, 篠原出版新社, 2010
5. 日本放射線腫瘍学会編: 放射線治療計画ガイドライン 2012 年版, 金原出版株式会社, 2012
6. 日本放射線腫瘍学会, 日本放射線腫瘍学機構編: 臨床放射線腫瘍学, 南江堂, 2012
7. 日本肺癌学会編: EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2005 年版, 金原出版, 2005
8. UICC: TNM 悪性腫瘍の分類 日本語版 第 7 版, 金原出版, 2010
9. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU Publication, 1993
10. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Publication, 1999
11. 北川薫: 運動とスポーツの生理学, 市原出版, 2001
12. 永田英二: 解剖生理. ヘルス・システム研究所, 2004
13. Seppenwoolde Y, Shirato H et al.: Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. Int .J.Radiat. Oncol.Biol. Phys. 2002; 53:822-834
14. 日本放射線腫瘍学会 QA 委員会: 体幹部定位放射線治療ガイドライン, 日本放射線腫瘍学会誌 18, 2006
15. The American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Report No.85: Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams. Medical Physics Publishing. 2004
16. Chang D, Liu C, Dempsey JF, Palta JR, Kopeck J, Louis D, Morris C, Chopra R, Olivier KR.: Predicting changes in dose distribution to tumor and normal tissue when correcting for heterogeneity in radiotherapy for lung cancer. Am J Clin Oncol. 2007; 30:57-62

17. Chow JC, Leung MK, Van Dyk J. : Variations of lung density and geometry on inhomogeneity correction algorithms: A Monte Carlo dosimetric evaluation. *Med Phys.* 2009;36:3619-30
18. Leksell L. : Stereotactic radiosurgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1983;46:797-803
19. Uematsu M, Shioda A, Tahara K, Fukui T, Yamamoto F, Tsumatori G, Ozeki Y, Aoki T, et al. : Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: a preliminary experience. *Cancer.* 1998; 15:82 (6): 1062-70
20. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M et al., : Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:1352-58
21. Onishi H, Kawakami H et al., A simple respiratory indicator for irradiation during voluntary breath holding: a one-touch device without electronic materials. *Radiology* 2010;255:917-923
22. Hiraoka M, Matsuo Y, Nagata Y: Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer. *Cancer Radiother.* 2007; 11:32-5.
23. Onimaru R, Fujino M, Yamazaki K, Onodera Y, Taguchi H, Katoh N, Hommura F, Oizumi S, Nishimura M, Shirato H: Steep dose-response relationship for stage I non-small-cell lung cancer using hypofractionated high-dose irradiation by real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70:374-81
24. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, Fakiris A, Bezjak A, Videtic G, Johnstone D, Fowler J, Gore E, Choy H. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303:1070-76
25. Shirato H, Onimaru R, Ishikawa M, Kaneko J, Takeshima T, Mochizuki K, Shimizu S, Umegaki K. Real-time 4-D radiotherapy for lung cancer. *Cancer Sci* 2011; 103:1-6
26. Bengua G, Ishikawa M, Sutherland K, Horita K, Yamazaki R, Fujita K, Onimaru R, Katoh N, Inoue T, Onodera S, Shirato H. Evaluation of the Effectiveness of the Stereotactic Body Frame in Reducing Respiratory Intrafractional Organ Motion Using the Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy System. *Int J. Radiat Oncol Biol. Phys.* 2010;77:630-36
27. Onishi H, Kawakami H, Marino K, Komiyama T, Kuriyama K, Araya M, Saito R, Aoki S, Araki T. A simple respiratory indicator for irradiation during voluntary breath holding: a one-touch device without electronic materials. *Radiology* 2010;255:917-23

28. Berbeco RI, Nishioka S, Shirato H, Chen GT, Jiang SB. Residual motion of lung tumours in gated radiotherapy with external respiratory surrogates. *Phys Med Biol.* 2005;50:3655-67
29. Hunjan S, Starkschall G, Prado K, Dong L, Balter P. Lack of Correlation Between External Fiducial Positions and Internal Tumor Positions During Breath-Hold CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76: 1586-91
30. Zhang T, Keller H et al.: Application of the spirometer in respiratory gated radiotherapy. *Med.Phys.* 2003;30:3165-3171
31. Nishioka S, Nishioka T, Kawahara M, Tanaka S, Hiromura T, Tomita K, Shirato H: Exhale fluctuation in respiratory-gated radiotherapy of the lung: a pitfall of respiratory gating shown in a synchronized internal/external marker recording study. *Radiother Oncol.* 2008;86:69-76
32. Nishioka T, Nishioka S et al.: Synchronous monitoring of external/internal respiratory motion: validity of respiration-gated radiotherapy for liver tumors. *Japanese Journal of Radiology.* 2009;27:285-289
33. Shirato H, Shimizu S et al.: FOUR-DIMENSIONAL TREATMENT PLANNING AND FLUOROSCOPIC REAL-TIME TUMOR TRACKING RADIOTHERAPY FOR MOVING TUMOR. *Int .J.Radiat. Oncol.Biol. Phys.* 2000;8:435-442
34. Shirato H, Shimizu S et al.: PHYSICAL ASPECTS OF A REAL-TIME TUMOR-TRACKING SYSTEM FOR GATED RADIOTHERAPY. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2000;48:1187-1195
35. Shirato H, Harada T, Harabayashi T, Hida K, Endo H, Kitamura K, Onimaru R, Yamazaki K, Kurauchi N, Shimizu T, Shinohara N, Matsushita M, Dosaka-Akita H, Miyasaka K: Feasibility of insertion/implantation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56:240-247.
36. Shirato H, Shimizu S, Shimizu T, Nishioka T, Miyasaka K. Real-time tumour-tracking radiotherapy. *Lancet.* 1999; 353:1331-32.
37. Shirato H, Oita M,: FEASIBILITY OF SYNCHRONIZATION OF REAL-TIME TUMOR-TRACKING RADIOTHERAPY AND INTENSITY-MODULATED RADIOTHERAPY FROMVIEWPOINT OF EXCESSIVE DOSE FROM FLUOROSCOPY. *Int .J.Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004;60:, 335-341
38. Liu Y, Shi C, Lin B, Ha CS, Papanikolaou N: Delivery of four-dimensional radiotherapy with TrackBeam for moving target using an AccuKnife dual-layer MLC: dynamic phantoms study. *J Appl Clin Med Phys.* 2009;10:2926
39. Xu J, Papanikolaou N et al: Synchronized moving aperture radiation therapy (SMART):superimposing tumor motion on IMRT MLC leaf sequences under realistic

- delivery conditions. *Phys. Med. Biol.*, 2009, 54:4993-5007
40. Davies GA, Poludniowski G, Webb S: MLC tracking for Elekta VMAT: a modelling study. *Phys Med Biol.* 2011; 56:7541-54.
 41. James SS, Mishra P, Hacker F, Berbeco RI, Lewis JH: Quantifying ITV instabilities arising from 4DCT: a simulation study using patient data. *Phys Med Biol.* 2012; 57:L1-7
 42. Takayama K, Mizowaki T et al.: Initial validations for pursuing irradiation using a gimbals tracking system. *Radiotherapy and Oncology.* 2009; 93:45-49
 43. Onodera Y, Omatsu T, Takeuchi S, Shinagawa N, Yamazaki K, Nishioka T, Miyasaka K: Enhanced virtual bronchoscopy using the pulmonary artery: improvement in route mapping for ultraselective transbronchial lung biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 183:1103-10
 44. Werner R, Ehrhardt J, Schmidt-Richberg A, Heiss A, Handels H: Estimation of motion fields by non-linear registration for local lung motion analysis in 4D CT image data. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2010; 5:595-605
 45. Poulsen PR, Cho B, Ruan D, Sawant A, Keall PJ: Dynamic multileaf collimator tracking of respiratory target motion based on a single kilovoltage imager during arc radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 77:600-7.
 46. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, Perez CA. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol. Phys.* 1999; 45:323-29
 47. Barriger RB, Forquer JA, Brabham JG, Andolino DL, Shapiro RH, Henderson MA, Johnstone PA, Fakiris AJ. A dose-volume analysis of radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.* 2012;82:457-62
 48. Jo IY, Kay CS, Kim JY, Son SH, Kang YN, Jung JY, Kim KJ. Significance of low-dose radiation distribution in development of radiation pneumonitis after helical-tomotherapy-based hypofractionated radiotherapy for pulmonary metastases. *J Radiat Res.* 2013;1-8
 49. Aarup LR, Nahum AE, Zacharatou C, Juhler-Nøttrup T, Knöös T, Nyström H, Specht L, Wieslander E, Korreman SS. The effect of different lung densities on the accuracy of various radiotherapy dose calculation methods: Implications for tumour coverage. *Radiotherapy and Oncology* 2009;91:405-14
 50. Plathow C, Zimmermann H, Fink C, Umathum R, Schöbinger M, Huber P, Zuna I, Debus J, Schlegel W, Meinzer HP, Semmler W, Kauczor HU, Bock M. Influence of different breathing maneuvers on internal and external organ motion: use

- of fiducial markers in dynamic MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62:238-245
51. Mexner V, Wolthaus JW, van Herk M, Damen EM, Sonke JJ. Effects of respiration-induced density variations on dose distributions in radiotherapy of lung cancer. *Int J. Radiat Oncol Biol. Phys.* 2009; 74:1266-75
 52. Wolthaus JW, Schneider C, Sonke JJ, van Herk M, Belderbos JS, Rossi MM, Lebesque JV, Damen EM: Mid-ventilation CT scan construction from four-dimensional respiration-correlated CT scans for radiotherapy planning of lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:1560-71.
 53. Admiraal MA, Schuring D, Hurkmans CW. Dose calculations accounting for breathing motion in stereotactic lung radiotherapy based on 4D-CT and the internal target volume. 2008; 86:55-60
 54. Tian Y, Wang Z, Ge H, Zhang T, Cai J, Kelsey C, Yoo D, Yin FF. Dosimetric comparison of treatment plans based on free breathing, maximum, and average intensity projection CTs for lung cancer SBRT. *Med Phys.* 2012; 39:2754-60

業績リスト（本学位論文に関わるもののみ記載）
（学術論文，学会発表）

学術論文

1. Investigation of the change in marker geometry during respiration motion: a preliminary study for dynamic-multi-leaf real-time tumor tracking.
Rie Yamazaki, Seiko Nishioka, Hiroyuki Date, Hiroki Shirato, Takao Koike, Takeshi Nishioka
Radiation Oncology, Vol.7, 218 (2012 年公表) doi:10.1186/1748-717X-7-218
2. Influence of respiration on dose calculation in stereotactic body radiotherapy of the lung.
Rie Yamazaki, Rikiya Onimaru, Norio Katoh, Tetsuya Inoue, Takeshi Nishioka, Hiroki Shirato, Hiroyuki Date
Radiological Physics and Technology (投稿中)

学会発表

1. 「肺腫瘍と肺内マーカの位置関係」による影響
山崎理衣、西岡井子、西岡健
日本放射線腫瘍学会第 23 回学術大会 平成 22 年 11 月 18 日～20 日
2. 自然呼吸下における肺腫瘍と肺内マーカの位置関係の解析
山崎理衣、西岡井子、西岡健
第 67 回放射線技術学会総会学術大会 平成 23 年 4 月 9 日
3. Upcoming Dynamic Real-time Tumor-tracking for Lung Cancer: A Preliminary Study of its Validity.
Rie Yamazaki, Seiko Nishioka, Hiroyuki Date, Takao Koike, Hiroki Shirato, Takeshi Nishioka
Third International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique, PA-05, p44, Sapporo Convention Center, Sapporo, Japan, 2/8 (2013)
4. 肺の放射線治療における呼吸の影響に関する基礎的検討
山崎理衣、西岡健、伊達広行
第 41 回日本放射線技術学会秋季学術大会 平成 25 年 10 月 18 日