HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	膀胱癌に対する画像誘導放射線治療に関する研究
Author(s)	西岡, 健太郎
Description	配架番号：2101
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11229号
Issue Date	2014-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k11229
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55656
Type	doctoral thesis
File Information	Kentaro_Nishioka.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文

膀胱癌に対する画像誘導放射線治療に関する研究

(Studies on image guided radiotherapy for bladder cancer)

2014 年 3 月

北海道大学

西岡 健太郎

学位論文

膀胱癌に対する画像誘導放射線治療に関する研究

(Studies on image guided radiotherapy for bladder cancer)

2014 年 3 月

北海道大学

西岡　健太郎

目　次

発表論文目録および学会発表目録 ……1 頁

全体の緒言 ……2 頁

略語表 ……5 頁

第一章 ： 動体追跡装置を用いた膀胱癌に対する画像誘導放射線治療
1. 緒言 ……6 頁
2. 実験方法 ……7 頁
3. 実験結果 ……10 頁
4. 考察 ……13 頁

第二章 ： 骨盤部放射線治療時の Cone beam CT に関する検討
1. 緒言 ……15 頁
2. 実験方法 ……15 頁
3. 実験結果 ……18 頁
4. 考察 ……21 頁

総括および結論 ……23 頁

謝辞 ……25 頁

引用文献 ……26 頁

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. Kentaro Nishioka, Shinichi Shimizu, Nobuo Shinohara, Yoichi M. Ito, Takashige Abe, Satoru Maruyama, Rumiko Kinoshita, Keiichi Harada, Noboru Nishikawa, Naoki Miyamoto, Rikiya Onimaru, Hiroki Shirato
   Prospective Phase II Study of Image-guided Local Boost Using a Real-time Tumor-tracking Radiotherapy (RTRT) System for Locally Advanced Bladder Cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **44,** 28–35 (2014).
2. Kentaro Nishioka, Shinichi Shimizu, Rumiko Kinoshita, Tetsuya Inoue, Shunsuke Onodera, Koichi Yasuda, Keiichi Harada, Yukiko Nishikawa, Rikiya Onimaru, Hiroki Shirato
   Evaluation of inter-observer variability of bladder boundary delineation on cone-beam CT. *Radiat. Oncol.* **8,** 185 (2013).

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 西岡健太郎, 清水伸一, 大坂康博, 西川昇, 喜多村圭, 佐澤陽, 篠原信雄, 白土博樹
   「画像誘導局所 Boost を併用した局所進行膀胱癌に対する根治的放射線治療」
   第 70 回日本医学放射線学会総会、平成 23 年 5 月 9 日～20 日(Web 開催)
2. Kentaro Nishioka, Shinichi Shimizu, Yasuhiro Osaka, Kei Kitamura, Rikiya Onimaru, Ataru Sazawa, Toru Harabayashi, Nobuo Shinohara, Hiroki Shirato
   「Organ-conserving Definitive Radiotherapy For Locally Advanced Bladder Carcinoma With Image-guided Local Boost.」
   The 53rd ASTRO Annual Meeting 2011.10.2-10.6 Miami, FL, USA

全体の緒言

膀胱癌は膀胱の尿路上皮(移行上皮)粘膜より発生する悪性腫瘍である。人口 10 万人あたりの年齢調整罹患率は男女合わせて 7.0 人で、男女別では男性 12.5 人、女性 2.7 人 (2007 年時点)と男性において約 4 倍高頻度に発生し、人口 10 万人あたりの年齢調整死亡率は男女を合わせて 2.1 人(男女別では男性 3.6 人, 女性 1.0 人)(2011 年時点)とされている[1,2]。

筋層浸潤を伴わない表在性の膀胱癌に対しては経尿道切除術や膀胱腔内注入化学療法で治癒が期待されるが、筋層浸潤を伴う局所進行癌に対しては膀胱全摘術と尿路変更術が標準治療とされている。一方、年齢や合併症などの理由で根治的膀胱全摘術が困難な場合や、患者が手術を拒否する場合には、臓器温存を目的とした根治的放射線療法が考慮されうる。

放射線治療を行う際に必要となる治療計画の手順として、まず照射すべき部位すなわち標的体積(ターゲット)を決定する必要がある。標的体積は International Commission on Radiation Units and measurements (ICRU)レポート 50 およびレポート 62 に規定されている肉眼的腫瘍体積(Gross Tumor Volume; GTV)、臨床標的体積(Clinical Target Volume; CTV)、Internal Target Volume(ITV)、計画標的体積(Planning Target Volume; PTV)に分けられる。GTV とは画像や触診・視診で確認できる腫瘍体積を意味し、これには原発巣・リンパ節転移あるいは遠隔転移巣が含まれる。CTV は GTV およびその周辺の顕微鏡的な進展範囲あるいは所属リンパ節領域を含んだ標的体積である。ITV とは CTV に呼吸・嚥下・心拍動・蠕動などの体内臓器の動きによる影響をインターナルマージン(Internal Margin; IM)として含めた標的体積を意味し、ITV は咽喉頭および胸部・腹部臓器などほぼ全ての部位で注意が必要である。PTV は患者の位置や姿勢の変化・機器の動作精度限界以下の不確定性などのために毎回の照射において生じうる誤差(Set-up Margin; SM)を ITV に含めた標的体積を意味する。現在主に行われている三次元治療計画法では、これらの標的体積およびリスク臓器の輪郭を治療計画用の Computed Tomography (CT)画像を元に設定し、標的体積の形状・位置・リスク臓器との位置関係によって治療ビームの線質・入射方向・照射野などを決定する。

実際に治療を行う前に、治療装置を用いて実照射野または正面・側面からの疑似照射野で X 線画像(Linac Graphy; LG)の撮像を行い、治療計画上のビーム中心(isocenter)と LG 画像での isocenter の位置が一致していることを確認したうえで治療が開始される。しかしながらメガボルト単位の高エネルギーX 線を用いて撮像される LG 画像では膀胱を含む軟部組織自体を確認することは出来ないため、isocenter の位置の照合は標的自体との位置関係では無く近傍の骨構造との位置関係に基づいて行わ

れてきた。しかし膀胱は骨構造との相互の位置関係が固定されておらず、また尿量による形状変化や日々の位置の変動も考慮する必要があるため、放射線治療の照射野設定の際にはIMおよびSMとしてCTVに対して全方位に1.5~2cm程度の広いマージンを加えることが推奨されてきた[3,4]。しかしながら広いマージンを加えたとしても1990年代初期までの局所進行膀胱癌に対する放射線治療の成績は5年全生存率で30%程度と良好とは言えず、一方で腸管が広範囲に照射されることによる晩期の腸管障害や高度な有害事象も報告されている[5–9]。

当科では1998年より様々な部位の腫瘍に対する放射線治療の際に直径2mmの純金の球を臓器内に挿入し、X線透視装置で放射線治療中の臓器の動きを追跡する動体追跡治療を開始した[10]。肺癌のように呼吸性移動の大きい腫瘍以外に、膀胱癌や前立腺癌に対しても、治療毎の位置のずれや治療中に発生する位置変動を修正するために動体追跡装置の利用を開始し、2000年にその有用性や物理学的特性について報告した[11,12]。1999年からは動体追跡装置を用いた膀胱癌に対する根治的放射線治療のProspective Phase II studyを開始・継続してきた。

近年、二方向以上の二次元照合画像または三次元照合画像に基づいて治療時の患者位置変位量を三次元的に計測・修正し、治療計画で決定した照射位置を可能な限り再現する照合技術の開発が進み、動体追跡を含むこれらの技術を用いた放射線治療のことを画像誘導放射線治療(Image Guided RadioTherapy; IGRT)と定義されることとなった。特に近年はkV(キロボルト)X線撮像装置が搭載された放射線治療装置が普及するところとなり、放射線治療装置に搭載されたX線撮像装置を用いて被写体に円錐状のX線ビーム(コーンビーム)を照射して回転撮影を行うことで体軸方向の走査を行わずにCTを撮像することが可能となった。このようにして撮像するCTはCone Beam Computed Tomography(CBCT)と呼ばれ、濃度分解能と撮像範囲は限定されるものの、体軸方向の走査が不要となるために短時間で三次元像を取得することができる。当院でもkV X線撮像装置・CBCT撮像機能を搭載した放射線治療装置が導入され、2010年12月20日から稼働開始し、CBCTを用いて本来の標的(軟部組織)に基づく画像誘導が可能となった。

膀胱の様に治療毎の位置変動が大きいと考えられる臓器の腫瘍に放射線治療を行う場合に特に画像誘導の有用性が期待されるが、膀胱癌に対する画像誘導放射線治療の有用性や臨床成績に関する報告は現時点で少ない。そこで今回、膀胱癌に対する画像誘導放射線治療の有効性を明らかにするために、1999年から開始していた膀胱癌に対する動体追跡装置を用いた画像誘導放射線治療(Prospective Phase II study)の成績を報告した。また、CBCTによる画像誘導放射線治療を開始するに当たって、骨盤部の放射線治療におけるCBCTの安全性・有用性を検証するための前向き観察研究を行った。

本研究によって、筋層浸潤膀胱癌に対する動体追跡装置を用いた画像誘導放射線治療の成績は、従来の放射線治療の成績より優れており、かつ安全に施行できることが明らかとなった。また、膀胱癌に対する放射線治療時の画像誘導法として、動体追跡装置以外に CBCT も安全かつ有用であることが示唆された。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下の通りである。

CBCT	cone beam computed tomography
CI_{gen}	generalized conformity index
COV	coefficient of variation
CR	complete response
CT	computed tomography
CTV	clinical target volume
GTV	gross tumor volume
ICC	intraclass correlation coefficients
ICRU	international commission on radiation units and measurements
IGRT	image guided radiotherapy
IM	internal margin
ITV	internal target volume
LG	linac graphy
MRI	magnetic resonance imaging
PTV	planning target volume
QOL	quality of life
SM	set-up margin

第一章 ： 動体追跡装置を用いた膀胱癌に対する画像誘導放射線治療

1. 緒言

筋層浸潤を伴う局所進行癌に対しては膀胱全摘術と尿路変更術が標準治療とされているが、年齢や合併症などの理由で根治的膀胱全摘術が困難な場合や、患者が手術を拒否する場合には、臓器温存を目的とした根治的放射線療法が考慮されうる。

膀胱は体内で位置が固定されておらず、尿量による形状変化や日々の位置の変動を考慮する必要があるため、膀胱に対する照射野設定の際には顕微鏡的な腫瘍の進展範囲を含めた標的体積(CTV)に対して全方位に 1.5~2cm 程度の広いマージンを加えることが推奨されてきた。しかしながら広いマージンを加えたとしても 1990 年代初期までの局所進行膀胱癌に対する放射線治療の成績は 5 年全生存率で 30%程度と良好とは言えず、一方で腸管が広範囲に照射されることによる晩期の腸管障害も報告されている[6-9]。

膀胱癌に放射線治療を行う際の標準的な照射範囲としては、所属リンパ節領域を含めた骨盤部照射の後に全膀胱に照射野を縮小して追加照射(Boost)を行う方法や、リンパ節領域への照射を行わずに全膀胱への予防的な照射に続いて腫瘍局所のみに照射野を縮小して Boost する方法が行われている。Marks らは放射線治療に伴う膀胱の有害事象について、膀胱萎縮に代表される global な障害と膀胱出血や穿孔に代表される focal な障害に分け、膀胱全体の照射線量が 40~50Gy 以下であれば局所的な線量が 65~75Gy の高線量に達した場合に focal な障害は発生しうるが global な障害はまれであること、一方で局所的な線量が低くても膀胱全体の線量が 50~60Gy に達する場合は global な障害が発生するリスクが高まると報告した[13]。また、現時点で骨盤部の所属リンパ節領域を含めて広範囲に予防的な照射を行う優位性は確立していない。

当科では 1998 年から様々な部位の腫瘍に対する放射線治療の際に直径 2mm の純金の球を臓器内に挿入し、X 線透視装置で放射線治療中の臓器の動きを追跡する動体追跡治療を開始した。膀胱癌に対しても、腫瘍近傍の膀胱壁に金球を挿入し、毎回の治療直前および治療中に金球の位置を追跡することで標的体積に付加するマージンを縮小することで放射線性障害を低減しながら根治線量を腫瘍に投与する画像誘導放射線治療を開始した。全膀胱への高線量照射による global な障害を防止するため、当科では原則として全膀胱あるいは所属リンパ節領域を含む骨盤部への照射の後は腫瘍局所のみに照射野を縮小して Boost する方法を採用した。

1998 年 10 月から 1999 年 2 月にかけて、Phase I study として筋層浸潤を伴い遠隔転移を認めない 3 名の膀胱癌患者に対して動体追跡を用いた画像誘導放射線治療が行われた。治療による有害事象は許容範囲内である一方、cT3 症例 2 名、cT4 症例 1 名と進行症例であったにもかかわらず 2 名で局所は Complete Response (CR)に至り、高い治療効

果が期待されたため、1999 年 3 月から Prospective Phase II study を開始した。2008 年 4 月で目標症例数に到達し十分な観察期間を経たため、治療成績を解析した。

2. 実験方法

1. 臨床研究の承認
   当研究は「動体追跡放射線治療」の一部として1999年に医の倫理委員会で包括的に承認を受けた。

2. 対象患者および適格性の基準
   (1)対象患者のうち、(2)選択基準をすべて満たし、かつ(3)除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

   (1) 対象患者
   1999年から2008年までの間に北海道大学病院泌尿器科および放射線治療科で診断・治療を受けた膀胱癌患者。

   (2) 選択基準

   ① 組織学的に移行上皮癌(尿路上皮癌)を含む。

   ② 臨床病期T2-4N0M0

   ③ WHO Performance Status 0-2

   ④ 根治的な外科的治療が臨床的に不可能である、または外科的治療を拒否している。

   ⑤ 金球挿入・根治的放射線治療の同意が得られている。

   (3) 除外基準

   ① 膀胱全周性の腫瘍である。

   ② 病理学的に移行上皮癌(尿路上皮癌)以外の組織型である。

3. 観察の対象となる治療方法
   まず膀胱鏡下に可及的な腫瘍切除が行われた後に放射線治療計画を行い、全膀胱あるいは所属リンパ節領域を含む骨盤部へ40Gy/16~20分割(1回2~2.5Gy、1日1回、週4回)の放射線照射を行った。金球の挿入は、挿入から照射終了までの期間を短縮して脱落の危険性を下げるために、40Gyの放射線照射の後に泌尿器科にて施行された。2001年までは腫瘍の近傍に1つの金球が挿入されたが、2002年からは腫瘍の周囲に4~6つの金球が挿入された。金球挿入の際に、経皮的な膀胱全層生検が施行された。金球挿入後、腫瘍の存在する膀胱壁に対して25Gy/10分割(1回2.5Gy、1日1回、週4回)のBoostを施行した。
   腎機能が良好(クレアチニンクリアランス ≧ 45ml/分)である症例に対して

は、ネダプラチン(商品名:アクプラ)による併用化学療法を施行した。ネダプラチンは放射線照射開始日をday2として、day1, day22, day50に70mg/m²(体表面積)が経静脈的に投与された。化学療法を併用する場合は最初の40Gyの照射を1回2Gyで行い、放射線治療単独の場合は1回2.5Gyで行った。

治療終了後、3ヶ月毎に膀胱鏡検査および尿細胞診が施行された。局所制御の定義は、膀胱内の腫瘍の再発を病理学的に認めない状態とした。治療関連毒性に関してはNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0を用いて評価した。

統計学的な解析はJMP 9.0.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いた。

4. 放射線治療計画方法

全例で、治療計画用のCT画像に基づく三次元治療計画を行った。

最初の全膀胱あるいは所属リンパ節領域を含む骨盤部に対する照射においては、全膀胱(および所属リンパ節領域)をCTVとし、PTVは全膀胱にInternal marginおよびSetup marginとして全周2cmを付加した領域(および所属リンパ節領域に0.5～1cmのマージンを付加した領域)と設定して、PTVを含んで直交する前後左右の四門の照射を原則とした。また、膀胱の容積や形状の再現性を高め、標的体積を縮小するために、毎回照射直前の排尿を指導した。

40Gy照射後の画像誘導局所Boostの際は、健常な膀胱壁の被曝線量を低減するために、膀胱内に一定の尿を蓄積させて標的の膀胱壁と健常な膀胱壁との間に距離をもうけることが望ましい。そのため、研究開始当初は、治療計画時に100mlの滅菌生理食塩水を経尿道カテーテル的に膀胱内に注入した状態でCTを撮像していたが、一例でCT撮像後に生理食塩水注入に関連すると思われる逆行性腎盂腎炎を発症したため、2005年以降は排尿後30～60分間の間隔を空けてからCTを撮像する方法に変更した。放射線治療は治療計画用CTと同様に、排尿後30～60分間の間隔を空けた後に行った。

画像誘導局所Boostの治療計画のための治療計画用プログラムは、Hitachi medical社のPinnacle³、またはCMS/Elekta社のXiOを使用した。CTVはCT画像上認められる膀胱腫瘍および膀胱壁に挿入された金球で囲まれた領域の膀胱壁と設定した。PTVはCTVに対して全周0.5～1cmのマージンを付加した領域としたが、原則として挿入された金球が一つである場合には1cmのマージンを付加し、複数の金球が挿入されており膀胱鏡所見からも金球挿入範囲内に腫瘍が含まれていることが明らかである場合には0.5cmのマージンを適用した。PTVを含み、かつ正常な膀胱壁や周囲のリスク臓器である直腸などの線量を最小限にするように、各ビームの入射方向や門数を設定した。

原則としてビームの回転中心点(isocenter)をPTVの体積中心に設定し、isocenterの線量が指示線量(すなわち1回線量が2.5Gy)となるように設定した。

5. 画像誘導方法

動体追跡装置は、放射線治療用の直線加速器に併設された2方向のX線透視装置で構成される。治療装置に転送された治療計画をもとに、透視装置から得られる透視画像上に治療計画上の金球の位置が表示される。

位置合わせの基準点としては原則として、挿入された金球が3つ未満の場合

にはそのうち1つの金球を基準点とし、3つ以上の金球を挿入された患者においてはそのうちの3つの金球で形成される三角形の重心点を位置合わせの基準点とした。

実際の位置合わせの基準点と治療計画上の基準点を一致させるために必要な位置補正量は、透視画像上の金球の座標を入力することで自動的に算出され、その結果に基づき患者の寝台を頭尾/左右/背腹方向に移動させて位置を修正した。治療開始時および治療中に間欠的に透視を行い、基準点間の誤差が2mm以上となった場合は再度寝台を移動させて位置を修正した。

寝台の移動は0.1mm単位で可能で有り、治療装置の操作室から遠隔で操作が可能である。寝台は頭尾/左右/背腹方向への平行移動は可能であるが、寝台の回転は不可能であるため、金球の位置の回転誤差は今回の研究においては修正しなかった。

6. 目標症例数とその設定根拠

20例

本研究はFleming's single stage procedureに従う単施設Phase II studyとして計画された。Primary Endpointは5年全生存率とし、Secondary Endpointを5年疾患特異生存率・5年無再発生存率・5年無遠隔転移生存率・局所制御率・治療関連毒性とした。

この研究を開始した当時のT2~4N0M0の膀胱癌に対する放射線治療の成績としては、放射線治療単独で5年全生存率 約30%とされていた。一方、膀胱全摘術の治療成績としては5年全生存率で約50%とされている。1990年代後半になって化学療法・内視鏡的切除を併用した集学的膀胱温存療法について複数の報告がなされたが、調べうる限りすべての報告において、導入療法後にCRを達成した症例のみ膀胱温存を行い、残存する場合は膀胱全摘術を行うという選択的膀胱温存療法であった。今回の我々の治療は臨床的に手術が不能または拒否した症例を対象としており、導入療法に対する反応に応じて膀胱全摘術を施行するという患者選択を行っていないため、選択的膀胱温存療法の治療成績との比較は困難であったため、5年生存率の閾値を30%と設定した。今回の研究においては膀胱全周性の腫瘍を除外していることと、腎機能が良好な場合には化学療法を併用することから、T2-T4期すべての手術の治療成績よりも10%程度の向上を見込み5年全生存率の期待値を60%と設定した。

David Machin らの Sample Size Tables for Clinical Studies(second edition)に基づき、片側α-エラーを0.025、Powerを0.80とした場合に必要とされるサンプルサイズは20例と推定された。

7. 評価項目

(1) Primary Endpoint

5年全生存率

⑵ Secondary Endpoint
5年疾患特異生存率・5年無再発生存率・5年無遠隔転移生存率・局所制御率・治療関連毒性

3. 実験結果

1. 登録患者

1999 年から 2008 年にかけて 20 例の筋層浸潤性膀胱癌患者が登録され、6 例は水腎症を伴っていた。治療後の観察期間の中央値は 55.5 ヶ月間(9～126 ヶ月)で、生存している患者は全例で 2 年以上経過観察されていた。疾患の詳細を Table 1 に示す。

年齢中央値（範囲）(歳)		77 (58–85)
性別（全患者における割合(%))	男性	15 (75%)
	女性	5 (25%)
原発腫瘍の臨床病期（全患者における割合(%))	T2	11 (55%)
	T3	7 (35%)
	T4	2 (10%)
病理組織学的グレード（全患者における割合(%))	2	5 (25%)
	3	15 (75%)
化学療法併用患者数（全患者における割合(%))		14 (70%)
挿入された金球の数の中央値（範囲)		4 (1–6)
3 つ以上金球を挿入された患者数（全患者における割合(%))		8 (40%)

Table 1 患者情報詳細

腫瘍の局在部位は、膀胱を左右･頭尾･腹背方向に 2 分割すると、左側：右側＝10：10、頭側：尾側＝4：16、腹側：背側＝6：14 であった。はじめの 10 症例で、治療計画用 CT および治療時の前処置として滅菌生理食塩水の膀胱内注入が行われ、残る 10 例では治療計画用 CT および治療時に 30~60 分間の蓄尿が指示された。

放射線化学療法のためにネダプラチン投与が行われた症例は 14 例で、13 例で予定の治療を完遂し、コンプライアンスは良好であった。

総治療期間の中央値は 65 日間(51~85 日間)で、1 名を除く全例でプロトコールに規定された放射線治療を完遂した。プロトコール治療を完遂しなかった 1 例は宗教上の理由により輸血を拒否している患者で、合併症による出血で輸血を受ける危険性を避けたいという希望があり、この患者は局所 Boost

が 20Gy/8 回までで終了となった。

2. 生存・局所制御

全 20 症例のうち 14 例で、金球挿入時すなわち全膀胱へ 40Gy の照射後の膀胱全層生検で腫瘍が検出されず、CR と判断された。化学療法を併用した 14 例のうち 11 例(78.6%)で CR となり、放射線治療単独で治療された 6 例のうちでは 3 例(50%)が CR と判断された。化学療法併用の有無による CR 達成比率についてカイ 2 乗検定を行ったところ、p=0.2013 で有意差には至らなかった。

対象症例全体の 5 年全生存率(Overall survival rate)は 61.4%で、化学療法併用群は 68.8%、放射線治療単独群は 55.6%であった(p=0.4413, Wilcoxon test)(Figure 1)。対象症例全体の 5 年疾患特異生存率(Cause specific survival rate)は 64.8%(化学療法併用群 68.8%、放射線治療単独群 53.3% (p=0.9083, Wilcoxon test)、5 年無再発生存率(Disease free survival rate)は 55.0%(化学療法併用群 64.3%、放射線治療単独群 33.3% (p=0.2084, Wilcoxon test)で、いずれも化学療法併用群で良好な傾向が認められたが有意差には至らなかった(Figure 2, 3)。

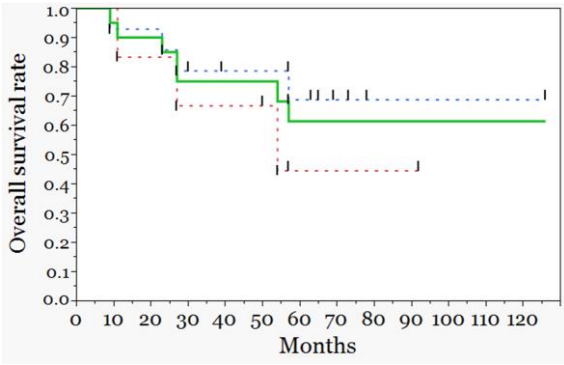


Figure 1. 全生存率

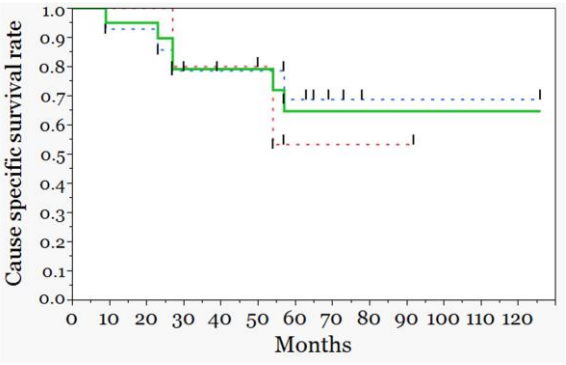


Figure 2. 疾患特異生存率

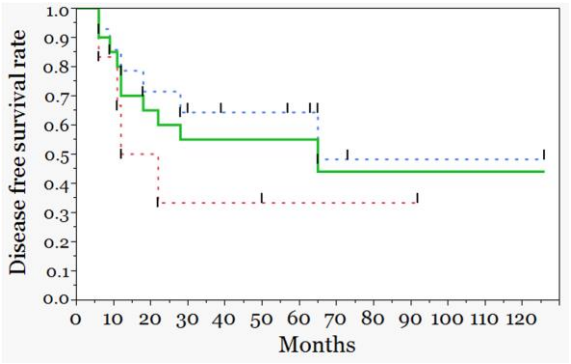
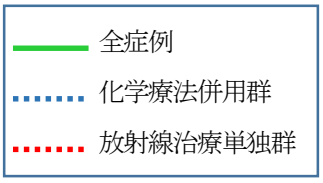


Figure 3. 無再発生存率



対象症例全体の 5 年局所制御率(Local control rate)は 63.8%で、化学療法併用群は 71.4%、放射線治療単独群は 41.7%であった(p=0.3251, Wilcoxon test)(Figure 4)。8 例で膀胱内再発を認め、うち 5 例は局所 Boost の照射野内、2 例は局所 Boost の照射野辺縁、1 例は局所 Boost の照射野外に再発を認めた。膀胱内再発病変に対しては全例で経尿道的膀胱腫瘍切除や膀胱内薬剤注入療法などの保存的治療が行われ、救済的な膀胱全摘術を施行された症例は無かった。

対象症例全体の 5 年無遠隔転移生存率(Distant metastasis free survival rate)は 63.0%(化学療法併用群 71.4%、放射線治療単独群 44.4% (p=0.7327, Wilcoxon test)で、こちらも同様に化学療法併用群で良好な傾向が認められたが有意差には至らなかった(Figure 5)。遠隔転移再発は 5 症例に認められ、骨盤内リンパ節転移が 3 例、遠隔臓器での再発が 3 例(うち 1 例は骨盤内リンパ節と遠隔臓器双方)に認められた。

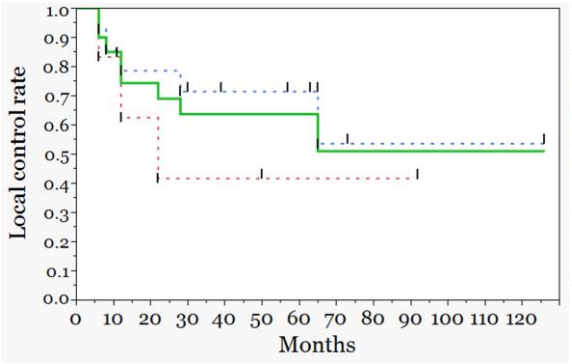


Figure 4. 局所制御率

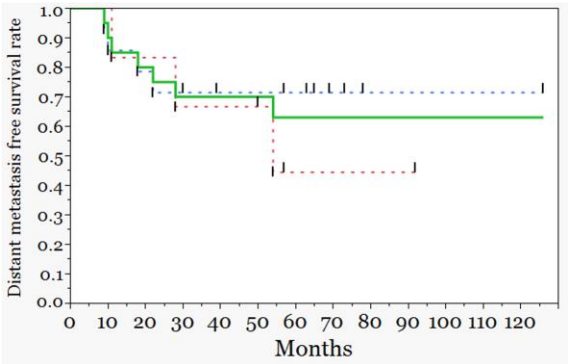
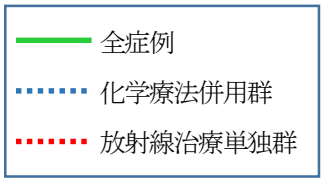


Figure 5. 無遠隔転移生存率



3. 治療関連毒性

治療中の急性期治療関連毒性として、2 例で Grade3 の非血液学的毒性を認め、いずれも尿路感染症であった。そのうち 1 例は放射線治療単独で治療中、治療計画用 CT の前処置として膀胱内に生理食塩水を注入した後で発症した逆行性腎盂腎炎の症例で、腎盂腎炎のために治療の休止が必要であった。放射線化学療法を受けた 14 例のうち、1 例で Grade3 の血液学的毒性(血小板減少)を認め、規定されている化学療法(3 コース)のうち 1 回を休止した。その他には、膀胱内への金球挿入に伴う有害事象も含め、Grade3 以上の急性治療関連毒性を認めなかった。

晩期の治療関連毒性に関しては、治療後 2~5 年の期間に 5 例で放射線性の膀胱出血が認められた。そのうち 1 例は内視鏡的な止血術が必要で Grade3 と判定されたが、その他の症例では保存的治療で改善し、Grade2 と考えられた。Grade3 の膀胱出血を認めた症例は放射線治療単独で治療が行われており、それ以外の Grade2 の 4 例は化学療法を併用して治療が行われていた。治療後に膀胱内と骨盤内リンパ節に再発した 1 例で、緩和照射として骨盤内の転移リンパ節に放射線治療が行われたところ、初回治療後 1.9 年後に癒着性腸閉塞を発症し開腹術を要した。そのほかには尿路や腸管において Grade2 以上の晩期治療関連毒性を認めなかった。腫瘍の局在部位と腸管毒性の関連については明らかなものは認められなかった。有害事象の内訳を Table 2 に示す。

	患者数				
Grade	1	2	3	4	5
急性期治療関連毒性					
頻尿	7	1			
下痢		1			
尿路感染症			2		
血小板減少			1		
晩期治療関連毒性					
膀胱出血		4	1		
癒着性腸閉塞			1		

Table 2 急性期および晩期治療関連毒性の患者数内訳

4. 考察

筋層浸潤性膀胱癌に対する動体追跡装置を用いた画像誘導放射線治療の治療成績は、従来の放射線治療の成績よりも優れており、標準治療である膀胱全摘術に匹敵する可能性が示唆された。近年、導入放射線化学療法後に完全寛解に至った症例のみ膀胱温存療法を継続し、導入療法後にも腫瘍残存が疑われる症例では速やかな膀胱全摘術を施行する選択的膀胱温存療法が報告されている[14–16]。Rodel らは近年の選択的膀胱温存療法の成績を Review し、5 年全生存率が 50~60%であったと報告しており[8]、今回の我々の成績はそれと同等と考えられる。ネダプラチンによる化学療法を併用した群で放射線治療単独群よりも生存率や局所制御率

が良好な傾向が認められたが、症例数が少なく、併用の有無による統計学的な有意差は認められなかった。

腸管の治療関連毒性に関して、Zietman らは膀胱癌に対して放射線治療を行った患者を対象に Quality Of Life(QOL)を調査し、治療後長期生存者の約 20%で腹痛や便意のコントロール困難などの慢性的な腸症状を認めたと報告している[7]。一方今回の研究では、緩和的に追加治療が行われた症例を除いて明らかな腸管毒性は認められず、画像誘導を行って標的体積を縮小することで腸管の毒性が軽減されたと考えられる。

膀胱における治療関連毒性に関しては、放射線性膀胱出血の頻度がやや高く認められたが、膀胱萎縮は認めなかった。その理由として、画像誘導を行うことで腫瘍周囲の膀胱壁が確実に高線量照射されることとなった一方で、膀胱全体の線量が低減されたことが考えられる。また、Grade3 の膀胱出血は 1 例のみであり、重篤な治療関連毒性の頻度は低いと考えられる。化学療法併用による治療関連毒性への影響としては、化学療法併用群で急性期において 1 例で Grade3 の血小板減少を認めたものの、晩期においては重篤な治療関連毒性は認められず、化学療法の併用も安全に施行可能と考えられる。

本研究の主な問題点は、目標の症例数に到達するまで長期間要している点である。その原因としては、現時点で筋層浸潤性膀胱癌に対する標準治療は外科的な膀胱全摘術であり、放射線治療は臨床的に手術が不可能である症例や手術を拒否し膀胱温存を希望する症例に限られることが挙げられる。またアジア人は北米やヨーロッパに比べて膀胱癌の罹患率が低いことも一因と考えられる。今後、他施設共同研究などでより多くの症例を集積し、有効性や治療後の患者の QOL について評価する必要があると考える。

第二章 :骨盤部放射線治療時の Cone beam CT に関する検討

1. 緒言

膀胱は体内での位置や形状の変化が大きいため、放射線治療を行う場合に画像誘導の有用性が期待される。当科では 1998 年から膀胱壁に金球を挿入することで膀胱癌に対しても動体追跡装置を用いた画像誘導放射線治療を行っているが、金球挿入に侵襲を伴うことや、動体追跡装置では腫瘍自体が見えず、周辺臓器との位置関係や臓器の体積などの情報も得られないという問題点があった。

近年kV(キロボルト)X線撮像装置が搭載された放射線治療装置が普及するところとなり、放射線治療装置に搭載されたX線撮像装置を用いて被写体に円錐状のX線ビーム(コーンビーム)を照射して回転撮影を行うことで、体軸方向の走査を行わずに CT を撮像することも可能となった。このようにして撮像する CT は Cone Beam Computed Tomography(CBCT)と呼ばれ、濃度分解能と撮像範囲は限定されるものの、体軸方向の走査が不要となるために短時間で三次元像を取得することができることから、現在最も普及が進んでいる画像誘導技術である。当院でもkV X線撮像装置・CBCT 撮像機能を搭載した放射線治療装置が導入され、2010 年 12 月 20 日から稼働を開始した。

現在 CBCT は主に前立腺癌に対して盛んに用いられているが、膀胱癌に対する CBCT の有用性や CBCT を用いた IGRT の臨床成績に関する報告は少ない。過去に存在する CBCT 画像で膀胱を評価した報告でも、前立腺癌に対する治療時のリスク臓器として膀胱を評価しているものがほとんどであり、特に女性における CBCT 画像の膀胱の描出力に関する知見は乏しい。CBCT は腸管ガスのアーチファクトが発生しやすく、濃度分解能が劣るため子宮などの女性特有の骨盤内臓器と識別が困難である可能性も考えられる。

当院で膀胱癌を含む骨盤部腫瘍に対して CBCT を用いた画像誘導放射線治療を開始するに当たり、CBCT の安全性および有用性を検証するための前向き観察研究を計画した。

2. 実験方法

1. 臨床研究の承認
   2011年4月7日付けで自主臨床研究審査委員会にて承認。

2. 対象患者および適格性の基準
   (1) 対象患者のうち、(2) 除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

   (1) 対象患者
   北海道大学病院放射線治療科に通院または入院中で、骨盤部へ放射線治療を

行う患者。

(2) 除外基準

① 全身状態や頻尿・疼痛症状などにより長時間(30分以上)の仰臥位安静を保てない患者。

② その他、研究責任者が被験者として不適当と判断した患者。

3. 研究の方法

(1) 観察の対象となる治療方法
対象患者の放射線治療開始時およびその後の治療期間中に、1週間に1回CBCTを撮像する。CBCT画像に基づく位置の修正は行わず、放射線治療の線量や分割回数に関してもCBCT撮像による変更を行わない。

(2) 目標症例数とその設定根拠
10例
本研究は日常診療実態下の観察研究であり、診療上実施可能で、かつCBCT画像の評価を行うために十分と考えられる数として設定した。

(3) 評価項目

① CBCT撮像に伴う安全性、有害事象の有無

② CBCT画像の空間分解能･組織分解能の評価

(4) 評価方法

① 安全性･有害事象に関してはCommon Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0に基づいて評価した。

② CBCT画像の空間分解能･組織分解能の評価としては､膀胱と前立腺が十分撮像されている初回のCBCT画像を用いて、5名の放射線治療医が観測者として治療計画用ソフトウェア上で前立腺および膀胱の輪郭を設定し、観測者間の誤差(inter-observer variation)について検討した。前立腺全摘出術後の患者に関しては解析対象外とした。

I. 使用した治療計画用ソフトウェア･機器
CBCTを撮像した治療装置はVarian Clinac iX Linear Accelerator (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA)で、撮像条件はhalf-fan mode with half bow-tie filter、X線管電圧 125 kVp、電流 80mAであった。画像のスライス厚は0.25cmとなるよう再構成した。
輪郭作成のための治療計画用ソフトウェアはEclipse (ver. 8.9, Varian medical systems, Inc.)を用いた。輪郭の作成において、Window levelの変更や画像の拡大･縮小などの基本的な描画ツールの使用は可としたが、CBCT以外の診断用CT･Magnetic Resonance Imaging (MRI)や他

の観測者の輪郭の参照は不可とした。

II. パラメーター

輪郭作成の観測者間の一致性の指標として、級内相関係数(Intraclass correlation coefficients; ICC)を算出した。作成された輪郭から形成される立体の観測者間の誤差のパラメーターとして、立体の体積のCoefficient of variation (COV)、立体のgeneralized conformity index(CI_{gen})および立体の中心座標の標準偏差(σ)を算出した。

i. Intraclass correlation coefficients (ICC)

ICCは、ある検査の観測者間または観測者内の一致性の指標の一つとして用いられており、Shroutらによると3つの形式があり合計6つの公式が提唱されている[17]。ICCの3つの形式はCase1、Case2、Case3と呼び，それぞれの下位モデル(全6公式)はICC(n,k)と記すことができる(n: Case=1,2,3)(k: 観測者数)。ICC Case1は1人の観測者が複数の被検者を評価したときの観測者内の一致性の指標として用いられる。複数の観測者によって複数の被検者を測定する場合の観測者間の一致性の指標となるのがICC Case2とCase3であるが、Case2とCase3の違いは観測者が変量モデルか母数モデルかである。変量モデルは、多くの観測者の中のたまたまk名の観測者を選択して評価を行うというモデルで、このモデルでは同じ試験を何度も行った場合、k名の観測者はいつも同じ人物とは限らない。それに対して母数モデルでは、特定のk名の観測者が評価を行うというモデルで、このモデルでは同じ試験を何度も行った場合、k名の観測者はいつも同じ人物となる。したがって、Case2は特定の観測項目の一致性を検討したい時に用いられる一方、Case3は観測項目よりも観測者に注目したモデルであり、特定の観測者における一致性を検討したい時に用いられる。したがって今回はICC Case2を採用した。

ii. Coefficient of variation (COV)

変動係数とも呼ばれる統計学的なパラメーターで、$COV = \frac{Standard\ deviation}{Mean}$で定義される。

iii. generalized conformity index (CI_{gen})

本来conformity indexは$Confomity\ index = \frac{V1 \cap V2 \cap V3 \ldots \cap Vn}{V1 \cup V2 \cup V3 \ldots \cup Vn}$($V_i$=観測者$_i$が設定した体積)で定義され、観測者すべてで共通する立体の体積を全観測者の立体すべてを含む体積で除した数値で、観測者間の誤差が小さいほど値が1に近づき、誤差が大きいほど0に近づく。しかし観測者数に依存し、観測者数が増えるほど小さくなるという問題点がある。CI_{gen}は2009年にKouwenhovenらが提唱したパラメーターで、$CI_{gen} = \frac{\sum_{i=1}^{K}\sum_{j=i+1}^{K}|Vi \cap Vj|}{\sum_{i=1}^{K}\sum_{j=i+1}^{K}|Vi \cup Vj|}$で定義され、観測者数に依存しないという特徴がある[18]。

iv. 立体の中心座標の標準偏差（σ）

立体の中心座標は治療計画用ソフトフェアを用いて自動的に算出される。前立腺および膀胱として作成された体積の中心座標(X,Y,Z)を求め、それぞれ患者毎に各軸方向の標準偏差σ_iを求めた(X: 左右方向、Y: 背腹方向、Z: 頭尾方向)(σ_i=患者iの標準偏差)。全患者の標準偏差として各患者の標準偏差(σ_i)のRoot mean square(σ)を求めた($\sigma = \sqrt{\frac{\sigma_1^2+\sigma_2^2+\sigma_3^2...+\sigma_N^2}{N}}$, (N: 患者数))。

III. 統計解析

統計解析・ICC算出にはJMP 9.0.3(SAS Institute, Cary, NC, USA) および SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago IL)を用いた。膀胱と前立腺のCOVとCI_{gen}および、膀胱に関して男性と女性のCOVおよびCI_{gen}の平均値についてWelchのt検定を行い、$p<0.05$を有意とした。

3. 実験結果

1. CBCT 撮像に伴う安全性、有害事象の有無

2011 年 4 月 7 日から 6 月 30 日にかけて、合計 11 症例で CBCT を撮像した。全症例で CBCT 撮像に起因すると考えられる有害事象を認めなかった。

2. CBCT 画像の空間分解能・組織分解能の評価

前立腺全摘出術後の症例を除く 10 症例(男性 6 名、女性 4 名)について解析した。対象症例の詳細を Table 1 に示す。輪郭設定を行った 5 名の医師のうち、4 名は放射線治療専門医の資格を持ち、1 名は放射線治療科の後期研修医であった。臨床

Table 1 Patient characteristics

Patient	Age	Gender	Tumor site
A	90	Female	Bladder
B	70	Female	Uterus
C	83	Female	Bladder
D	71	Female	Bladder
E	68	Male	Prostate
F	83	Male	Bladder
G	90	Male	Bladder
H	77	Male	Prostate
I	69	Male	Prostate
J	74	Male	Prostate

経験年数は 3~8 年(平均 5.6 年)であった。

5 名すべての観測者が問題なく輪郭作成を完遂した。作成された輪郭から形成される立体としての膀胱および前立腺の体積について、患者ごとの全観測者の平

均値(および標準偏差)は、膀胱では 32.4～204.0 cm^3 (2.1～17.2 cm^3)で、前立腺では 19.6～111.9 cm^3 (4.0～7.9 cm^3)であった。全患者における膀胱に関しての ICC(2,k)は 0.9954 で、男女別では男性が 0.9980、女性が 0.9873 であった。前立腺に関しては 0.9950 であり、いずれも高い一致性が認められた。男性・女性それぞれの CBCT 画像と作成された輪郭の例を Figure 1 に示す。

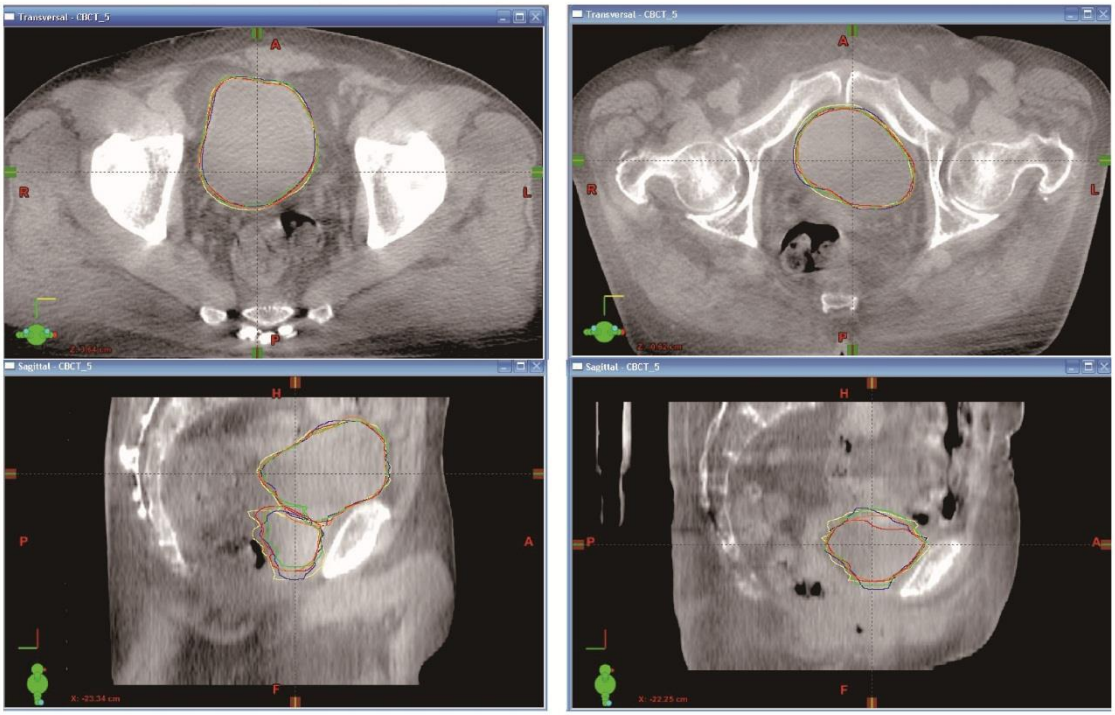


Figure 1　CBCT 画像と作成された輪郭例

左の 2 断面が男性(Patient H)の横断像と矢状断像、右の 2 断面が女性(Patient C)の横断像と矢状断像。男性では膀胱および前立腺の輪郭を作成し、女性では膀胱のみの輪郭が作成されている。観測者毎に輪郭の色が異なる

(1) COV について

COV の全患者の平均値(±標準誤差)は、膀胱に関しては 0.08 (± 0.01)、前立腺に関しては 0.20 (± 0.04)で、膀胱の方が有意に小さかった(p=0.0442)。膀胱に関して男女別に解析すると、男性の COV の平均値は 0.07、女性は 0.08 で男女間では有意差は認められなかった(p=0.7745)。

(2) CI_{gen} ついて

CI_{gen}の全患者の平均値(±標準誤差)は、膀胱に関しては 0.81 (± 0.02)、前立腺に関しては 0.66 (± 0.03)で、膀胱の方が有意に高かった(p=0.0038)。患者別の CI_{gen} の値のグラフを Figure 2 に示す。膀胱に関して男女別に解析すると、男性

の CI_{gen} の平均値は 0.80、女性は 0.82 で男女間では有意差は認められなかった (p=0.7099)。

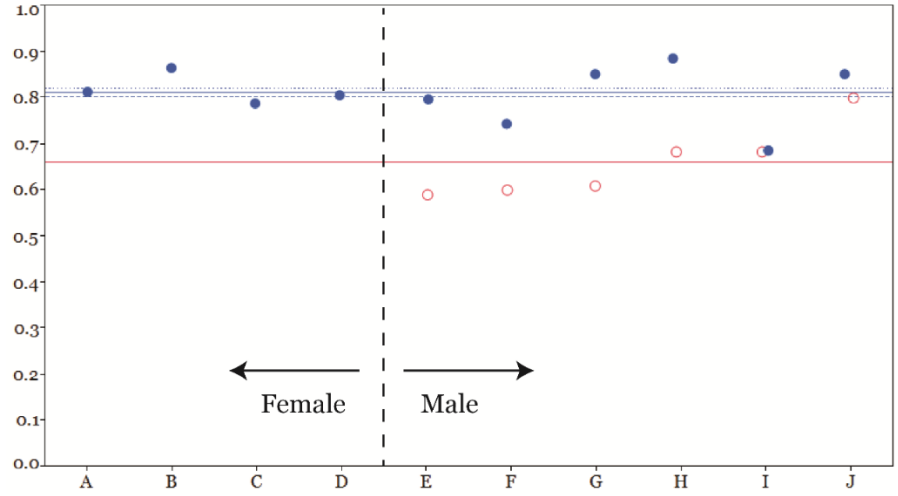


Figure 2　患者別 CIgen

青丸は膀胱の CI_{gen} の値を示し、赤の中空円は前立腺の CI_{gen} の値を示す。
青色の実線は全患者の膀胱の CI_{gen} の平均値で、青色の破線と点線はそれぞれ男性と女性の CI_{gen} の平均値を示す。赤色の実線は前立腺の CI_{gen} の平均値を示す。

(3)　立体の中心座標の σ について

膀胱に関して、左右・背腹・頭尾方向の σ はそれぞれ 0.79、0.87、0.54 であった。前立腺に関してはそれぞれ 0.63、0.99、1.72 であった。患者別の σ の値のグラフを Figure 3 に示す。

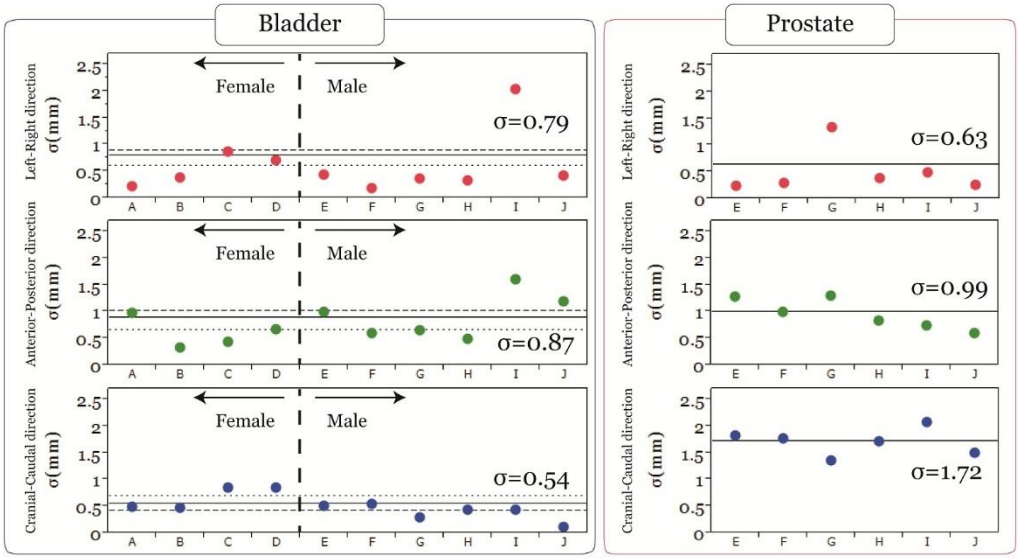


Figure 3　患者別の膀胱および前立腺の σ_i および σ_i の Root mean square (σ)

膀胱および前立腺の表内の実線はそれぞれのσの値を示す。膀胱の表内の破線と点線はそれぞれ男性と女性のσを示す。

4. 考察

骨盤部におけるCBCT撮像は安全に施行可能であった。

CBCTは放射線治療時の照射位置の照合において、骨構造に基づく位置照合では無く、標的である軟部組織自体で位置照合を可能にする画像誘導技術として現在最も普及している。CBCTの有用性は特に前立腺癌に対する治療において報告されているが[19,20]、前立腺以外にも、体内での位置変化が大きくかつ呼吸の影響などで連続して動くことが少ない臓器として、膀胱でも有用性が期待される。

しかしながらCBCTは腸管ガスのアーチファクトが発生しやすく濃度分解能が劣るため、診断用の機器によるCTやMRIよりも画質が劣ることが報告されている[21]。膀胱は前立腺よりも腸管とより広い範囲で接しており、腸管ガスによるアーチファクトの影響を受けやすいため、CBCTによる照合において照合する医師ごとに大きなばらつきがあることが予想される。

Foroudiらは4例の膀胱癌患者を対象にCBCTと治療計画用のCTについて膀胱の描出精度を検討し、CBCTの描出精度が治療計画用CTと比べて有意に劣ってはいないと報告しているが[22]、それ以外のCBCTの膀胱の描出精度に関する論文は前立腺癌の患者を対象にして膀胱をリスク臓器として設定しており、性別によるバイアスや、前立腺癌の放射線治療時に行われる前処置(照射前の排尿や蓄尿・排便・排ガスなど)による影響で正確な評価が困難である。また、臓器輪郭の観測者間の誤差については様々なパラメーターが提唱されているが広くコンセンサスの得られたものは無い。

近年、Fotinaらは、臓器輪郭の観測者間の誤差を報告するために最低限必要なパラメーターとして、descriptive statistics、overlapping measurementsおよびstatistical measures of agreementの3つに関するパラメーターのセットが必要と報告した[23]。そこで本研究において、descriptive statisticsとしてCOV、overlapping measurementsとしてCI_{gen}、statistical measures of agreementとしてICC(2,k)を選択し、解析した。

前立腺に関してこれまでの報告と比較すると、今回の結果は概ね一致するものであった[21,24,25]。膀胱・前立腺ともにICC(2,k)は高く、観測者間で高い一致性が示された。特にCOV、CI_{gen}においては膀胱において前立腺よりも高い一致性を認めた。作成した輪郭から形成される立体としての膀胱・前立腺の中心座標の、観測者ごとの誤差の標準偏差(σ)は膀胱・前立腺ともに1mm程度であったが、前立腺の頭尾方向においてや

や大きく認められた。男女別に分けた場合、COV・CI_{gen}・ICC(2,k)のいずれも男女間で有意差は認められなかった。

以上から、CBCT による膀胱の描出精度は性別にかかわらず高く、膀胱癌に対する放射線治療における画像誘導として CBCT が有用であることが示唆された。

本研究の問題点としては、今回設定した症例数および観測者数は男女間の観測者間誤差の有意差を検証するためには十分とは言えず、今回の解析では有意差は認められなかったが確定的では無いと考えられる。

総括および結論

1. 本研究全体から得られた新知見

1. 筋層浸潤膀胱癌に対する画像誘導放射線治療は、従来の放射線治療よりも有効であり、膀胱全摘術や選択的膀胱温存療法に匹敵する有効性が示唆された。
2. 膀胱における動体追跡装置を用いた画像誘導の信頼性が高いことが示された。
3. 膀胱癌に対する動体追跡装置を用いた放射線治療は、膀胱壁への金球挿入を含めて安全に施行可能であった。
4. 膀胱癌に対する放射線治療時の画像誘導法として、動体追跡装置以外に CBCT も安全かつ有用であることが示唆された。

2. 新知見の意義

現在の筋層浸潤膀胱癌に対する標準的治療は膀胱全摘術であるが、本研究の知見により、明らかな転移を伴わない局所浸潤癌に対しては動体追跡装置による画像誘導下に根治的放射線治療を行うことで臓器温存を図るという選択肢が示された。また、動体追跡装置とともに CBCT も膀胱癌に対する放射線治療の際に積極的に使用していく道が拓かれた。

3. 本研究で得られた新知見から今後どのような研究が展開されうるか

動体追跡装置のメリットとしては、日々の治療時の位置変動(inter-fractional error)のみで無く、1 回の治療中に発生する位置変動(intra-fractional error)も監視することが可能な点がある。しかしデメリットとしては、動体追跡を行うに当たって膀胱壁内に金球の挿入が必要であることと、動体追跡装置上で観察できるのは金球のみであり、実際の臓器の位置関係や体積などは観察できないため、動体追跡装置のみでは実際の周辺臓器の線量を評価できない点が挙げられる。一方、CBCT のメリットとしては、金球挿入が不要であることや、撮像範囲内の臓器の位置関係や体積を観察できる点がある。しかしデメリットとしては、日々の治療時に CBCT を撮像することで inter-fractional error は修正できるものの撮像直後から発生しうる位置変動・intra-fractional error は観察することができない。また、膀胱癌に対する放射線治療では治療に先立って経尿道的に膀胱腫瘍を可及的に切除されることが一般的で有り、放射線治療時には CT 画像上で明らかな膀胱腫瘍を同定することが困難な場合が少なくない。そのため、CBCT のみでは膀胱腫瘍局所に位置を合わせて放射線治療を行うことが困難であることが予想される。

これらの問題点から、まず動体追跡装置と CBCT を併設した放射線治療装置を用いて、動体追跡装置を用いた場合に低減される周辺臓器の線量を評価するとと

もに、動体追跡装置と CBCT での位置合わせの結果を比較する等の方法で、CBCT での位置合わせの精度を向上させる研究が考えられる。現時点で最も普及している画像誘導技術は CBCT であり、CBCT を用いた画像誘導放射線治療の確立により多施設共同での膀胱温存放射線治療の研究が展開されうると考える。

また、膀胱における動体追跡装置の画像誘導の信頼性が高いことが確認されたため、膀胱に挿入された金球の治療毎・治療中の位置変動を解析することで放射線治療中の膀胱の位置変動の検討が可能と考えられる。このデータを元に、膀胱癌への放射線治療時に必要とされるマージンを算出する研究が考慮される。

膀胱の腫瘍周囲に複数の金球を挿入することによって、CT のみでは描出困難な腫瘍の進展範囲の手がかりとなる可能性がある。金球挿入前後で腫瘍の進展範囲を複数の医師(観測者)で設定し、金球の有無で誤差の大きさがどのようになるか評価する研究も考えられる。

4. 今後の課題

現時点での当院の膀胱癌に対する放射線治療では、一つの照射野内で強度が一定であるビームを複数組み合わせる固定多門照射を行っているが、強度変調放射線治療では各照射野内の線量強度を複雑に変化させることで腫瘍の形状にあわせ、周辺臓器の線量を低減した照射が可能となる。膀胱は位置だけで無く形状も変化しうるため、膀胱の変形に関するデータを CBCT で集積していくことが今後の課題であり、それにより形状変化にも対応した強度変調放射線治療の導入が可能となると考える。

謝辞

本稿を結ぶに当たり、まず本研究テーマを与えて下さった北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 白土博樹教授に心より感謝申し上げます。直接ご指導下さいました指導教官の北海道大学大学院医学研究科放射線治療医学分野 清水伸一特任准教授には、プロトコールの作成・研究方法・データの収集・解析から論文執筆に至るまで、懇切丁寧なご指導を賜り、深く感謝いたします。

動体追跡装置を用いた画像誘導放射線治療は北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学分野の先生方のお力無しには成り立たないものであり、北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学分野の皆様に深くお礼申し上げます。特にこの研究開始当初から関わっていらした、北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学分野 篠原信雄准教授、原林透講師(現 国立病院機構 北海道がんセンター)、佐澤陽講師(現 JA 北海道厚生連 帯広厚生病院)および、当北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 喜多村圭助手(現 市立函館病院)、大坂康博先生には心から感謝の意を表します。また実際に動体追跡装置を操作して治療を行ってこられた北海道大学病院放射線治療室技師の皆様にも心より感謝申し上げます。

CBCT の研究に関しましては、プロトコール作成に清水伸一准教授を始め、北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 鬼丸力也准教授、連携研究センター放射線生物医工学分野 木下留美子特任助教にもご指導頂きました。観測者間誤差の評価においては北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 井上哲也特任助教、最先端研究開発支援プログラム 小野寺俊輔特任助教、連携研究センター 分子・細胞イメージング分野 安田耕一特任助教、北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 原田慶一医員に、多忙な日常業務のさなかご協力を頂きデータを集めることが出来ました。CBCT の撮像に関しては北海道大学病院放射線治療室技師の皆様に大変なご協力を頂きました。この研究を支えて下さった皆様にこの場をお借りして心よりお礼申し上げます。

本研究の結果の一部を発表するに当たり、北海道大学最先端研究開発事業支援室 梅垣菊男特任教授をはじめ北海道大学最先端研究開発事業支援室の皆様に多大なるご支援を頂きました。また論文執筆に当たり、統計学的なご指導・ご支援を頂いた北海道大学大学院医学研究科臨床統計学分野 伊藤陽一准教授、様々なご支援を頂いた北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 橋本孝之特任准教授に心より感謝申し上げます。

最後に、本論文を作成するに当たってご指導・ご協力を頂いたすべての皆様に、重ねてお礼申し上げます。

引用文献

1. 国立がんセンターがん対策情報センター. がんの統計'12. Cancer Incidence Rate by Age and Site 2007. (2007). at <http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2012/data05.pdf>

2. 国立がんセンターがん対策情報センター. がんの統計'12. Cancer Mortality Rate by Age and Site 2011. (2011). at <http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2012/data03.pdf>

3. Turner, S. L. *et al.* Bladder movement during radiation therapy for bladder cancer: implications for treatment planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **39,** 355–360 (1997).

4. Harris, S. J. & Buchanan, R. B. An audit and evaluation of bladder movements during radical radiotherapy. *Clin. Oncol.* **10,** 262–264 (1998).

5. Holmang, S., Hedelin, H., Borghede, G. & Johansson, S. L. Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: questionable value of radical radiotherapy. *J. Urol.* **157,** 1642–1646 (1997).

6. Rodel, C. Combined-Modality Treatment and Selective Organ Preservation in Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results. *J. Clin. Oncol.* **20,** 3061–3071 (2002).

7. Zietman, A. L. *et al.* Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J. Urol.* **170,** 1772–1776 (2003).

8. Rodel, C., Weiss, C. & Sauer, R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* **24,** 5536–5544 (2006).

9. Efstathiou, J. a *et al.* Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J. Clin. Oncol.* **27,** 4055–4061 (2009).

10. Shirato, H., Shimizu, S., Tadashi, S., Nishioka, T. & Miyasaka, K. Real-time tumour-tracking radiotherapy. **353,** 1331–1332 (1999).

11. Shirato, H. *et al.* Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **48,** 1187–1195 (2000).

12. Shimizu, S. *et al.* Use of an implanted marker and real-time tracking of the marker for the positioning of prostate and bladder cancers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **48,** 1591–1597 (2000).

13. Marks, L. & Carroll, P. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **31,** 1257–1280 (1995).

14. Perdonà, S. *et al.* Bladder-sparing, combined-modality approach for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional, long-term experience. *Cancer* **112,** 75–83 (2008).

15. Shipley, W., Zietman, A., Kaufman, D., Coen, J. & Sandler, H. Selective bladder preservation by trimodality therapy for patients with muscularis propria-invasive bladder cancer and who are cystectomy candidates-The Massachusetts General Hospital and Radiation Therapy Oncology Group experiences. *Semin. Radiat. Oncol.* **15,** 36–41 (2005).

16. Efstathiou, J. a *et al.* Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur. Urol.* **61,** 705–711 (2012).

17. Shrout, P. E. & Fleiss, J. L. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol. Bull.* **86,** 420–428 (1979).

18. Kouwenhoven, E., Giezen, M. & Struikmans, H. Measuring the similarity of target volume delineations independent of the number of observers. *Phys. Med. Biol.* **54,** 2863–2873 (2009).

19. Boda-Heggemann, J., Lohr, F., Wenz, F., Flentje, M. & Guckenberger, M. kV cone-beam CT-based IGRT: a clinical review. *Strahlenther. Onkol.* **187,** 284–291 (2011).

20. Palombarini, M. *et al.* Analysis of inter-fraction setup errors and organ motion by daily kilovoltage cone beam computed tomography in intensity modulated radiotherapy of prostate cancer. *Radiat. Oncol.* **7,** 56 (2012).

21. Lütgendorf-Caucig, C. *et al.* Feasibility of CBCT-based target and normal structure delineation in prostate cancer radiotherapy: multi-observer and image multi-modality study. *Radiother. Oncol.* **98,** 154–161 (2011).

22. Foroudi, F. *et al.* Inter-observer variability of clinical target volume delineation for bladder cancer using CT and cone beam CT. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* **53,** 100–106 (2009).

23. Fotina, I., Lütgendorf-Caucig, C., Stock, M., Pötter, R. & Georg, D. Critical discussion of evaluation parameters for inter-observer variability in target definition for radiation therapy. *Strahlenther. Onkol.* **188,** 160–167 (2012).

24. Weiss, E. *et al.* Clinical evaluation of soft tissue organ boundary visualization on cone-beam computed tomographic imaging. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **78,** 929–936 (2010).

25. White, E. a, Brock, K. K., Jaffray, D. a & Catton, C. N. Inter-observer variability of prostate delineation on cone beam computerised tomography images. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* **21,** 32–38 (2009).