



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	動体追跡装置における体内複数マーカを用いた高精度ゲーティング照射法の検討 [全文の要約]
Author(s)	右近, 可奈子
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号 : 2263 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12389号
Issue Date	2016-09-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/63288
Type	doctoral thesis
File Information	Kanako_Ukon_summary.pdf



学 位 論 文 (要約)

動体追跡装置における体内複数マーカを用いた
高精度ゲーティング照射法の検討

(Analytical approach for efficient gating irradiation using three fiducial markers
in a real-time tumor tracking system)

2016 年 9 月

北 海 道 大 学

右 近 可 奈 子

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投稿中である。

1. Kanako Ukon, Naoki Miyamoto, Keiichi Harada, Tetsuya Inoue, Hiroki Shirato and Masayori Ishikawa,
“Analytical approach for efficient gating irradiation using three fiducial markers in a real-time tumor tracking system” Physics in medicine and Biology [submit]

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 大友可奈子, 宮本直樹, Kenneth Sutherland, 鈴木隆介, 松浦妙子, 鬼丸力也, 清水伸一, 梅垣菊男, 白土博樹, 石川正純

体内複数マーカを用いた高精度ゲーティング照射法の基礎検討

第 104 回日本医学物理学会学術総会 2012.09.13-15 筑波

2. Kanako Otomo, Naoki Miyaoto, Masayori Ishikawa, Kenneth Sutherland, Ryusuke Suzuki, Taeko Matsuura, Rikiya Onimaru, Shinichi Shimizu and Hiroki Shirato

Fundamental Study of a new gating irradiation method in Real-time tumor tracking radiotherapy (RTRT) system using multiple internal fiducial markers

7th Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics 2014.09.25-27
Busan

緒言

がんの治療方法には様々なものがあり、日本では外科的手術、放射線治療、薬物療法が、がん治療の 3 本柱となっている。これまで日本では、胃がん、大腸がん、肝臓がんなど手術に適したがんの罹患率が高い傾向にあった。しかし近年、日本人が罹患するがんは変化しており、2011 年の統計では、男性のがん罹患率 1 位は胃がん、2 位は前立腺がん、3 位は肺がん、女性のがん罹患率 1 位は乳がん、2 位は大腸がん、3 位は胃がん、4 位に肺がんとなっている。前立腺がんは高齢者に多く、強度変調放射線治療 Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) や強度変調回転照射 Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) などの高精度放射線治療の進歩により手術と遜色ない治療効果を示している。乳がんの温存療法としては外科的手術と放射線治療の併用が主流であり、多くの乳がん患者が放射線治療を受けている。2013 年の統計で死亡者数 1 位であった肺がんも外科的手術の適応疾患ではあるが、病状の進行や合併症により手術の適応とならない患者が 6 割以上いる。さらに高齢者の肺がんが増加しており、定位照射による早期肺がんの治療成績向上、化学放射線療法による進行期肺がんの治療成績向上が見受けられる。肺がん用に用いられる体幹部定位放射線治療 Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) は、体幹部に限局した比較的小さな腫瘍に対して局所制御の向上と周囲臓器の有害事象の低減を目的に、多方向から放射線を病変に照射する。従来の放射線照射法に比べ、病変に対して正確に放射線を集中することができるため、多くの場合は大線量を短時間で照射する。そのため、分割あたりの放射線照射の正確さが重要となり、毎治療時の照準精度を高めなくてはならない^{1,2}。従って肺や肝臓のように呼吸性移動を伴う臓器に対する SBRT では、正常組織への線量を低下させ腫瘍への線量集中性を高めるため多くの対策がなされている³⁻⁵。これまで腫瘍や腫瘍周辺の正常組織の呼吸による動きは多くの報告がなされ、呼吸と体内の動きには相関があることが示されているが、実際の治療（照射）中の腫瘍の動きをリアルタイムに目視し正確な位置を把握することは困難である。

そこで北海道大学病院では、呼吸性移動を伴う腫瘍に対しての放射線治療のために動体追跡装置 Real-time tumor tracking system が開発され⁶、肺や肝臓のがんに対して動体追跡放射線治療 (RTRT ; Real-time tumor-tracking Radiation Therapy) が行われている⁷⁻¹⁰。動体追跡装置は 2 対の透視 X 線装置により撮像される金マーカのリアルタイム X 線透視画像から、体内に挿入された金マーカの 3 次元位置を把握することができる。1.5 mm の金マーカを、毎秒

30 フレームで追跡し、計画された座標範囲内に金マーカが存在するときのみ、治療用放射線が病変に照射される迎撃照射（ゲーティング照射）が用いられている⁸。

現行の肺がんに対する体幹部定位放射線治療では、腫瘍近傍に透視下で刺入された複数マーカのうち 1 個のマーカのみを追跡し、ゲーティング照射を行っているが、腫瘍近傍の組織に変形や回転が伴う場合、1 個のマーカから推測される腫瘍位置は、実際の腫瘍位置を表していない可能性が考えられる。そのため 1 個のマーカをゲーティングするだけでは、計画位置に対して正確な照射を行うことができない可能性がある。2014 年に北海道大学病院に導入された島津社製動体追跡装置は複数のマーカの追跡が可能となっており、腫瘍近傍に植え込まれた複数のマーカの動きを考慮することで、腫瘍近傍及び腫瘍に対する変形や回転等の動きを把握することができると考えた。そこで本研究では、アイソセンタと複数マーカ座標の関係から腫瘍の中心位置を推測し、腫瘍の変形、回転を考慮した腫瘍中心位置とアイソセンタ間の距離を利用したゲーティング照射法について検討を行った。

略語表

本文中で使用した略語は以下の通りである。

AP	Anterior-Posterior
CC	Cranio-Caudal
GE	Gating Efficiency
IGRT	Image Guided Radiation Therapy
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
PTV	Planning Target Volume
RTRT	Real-time tumor-tracking Radiation Therapy
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SD	Standard Deviation
TID	Target-Isocenter Distance
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
4DCT	4 dimensional Computed Tomography

方法と材料

動体追跡装置による現行の治療方法

現在北海道大学病院では 2 台の動体追跡装置が稼働している。旧型の三菱社製動体追跡装置は 1 個のマーカのみを追跡し、マーカが計画位置に来た時にビームを照射する。そして治療中に追跡を行った 1 個のマーカの軌跡をログデータとして保存している。一昨年導入された島津社製動体追跡装置 SyncTrax は複数のマーカの追跡が可能となっているが、実臨床では現行通りのマーカ 1 個を追跡したゲーティング方法を行っている。現行の治療ではビームは計画座標の $\pm 2\text{mm}$ の範囲にマーカがある時に打たれる。動体追跡装置では毎秒 30 フレーム (33 msec 間隔) で座標計算が行われ、ログデータとして記録されている。マーカの 3 次元座標の計算方法については付録に記載した。治療に用いられるマーカは、放射線技師によって、アイソセンタから一番近く、透視動画で目視でき、トラッキング可能な 1 個が選ばれる。選ばれたマーカが呼吸の変動や画質の低下等によって追跡困難となった場合はまた他のマーカが選ばれ治療に用いられる。

患者情報

対象患者は 2014 年 7 月から 2015 年 7 月に RTRT を用いた 40Gy/4fr の肺定位放射線治療を受けた患者 10 例で、腫瘍近傍に 3 個以上のマーカが残留した状態で治療を受けた患者とした。腫瘍位置は上葉 7 例 (右 3 例、左 4 例)、中葉 1 (右 1 例)、下葉 2 例 (右 2 例) であった。これらの患者の非圧縮透視動画から約 1 分～2 分間の複数マーカのログデータを取得した。

Target-Isocenter Distance のアルゴリズム

腫瘍近傍の組織に変形や回転が伴う場合、1 個のマーカから推測される腫瘍位置は、実際の腫瘍位置を表していない可能性が考えられる。そのため 1 個のマーカをゲーティングするだけでは、計画位置に対して正確な照射を行うことができない可能性がある。新型 RTRT では複数マーカのトラッキングが可能となり、腫瘍近傍に植え込まれた複数のマーカの動きを考慮することで、変形や回転等の動きを把握することができると考えた。しかし、3 個のマーカを従来法と同様に同じタイミングでゲーティングするだけでは効率の低下が予想される。

そこで、動体追跡装置において頭頸部や前立腺のセットアップの際に用いられる 3 点マーカ位置合わせの原理を利用した。3 個のマーカの実測値を計画位置と比較することにより、並進 3 軸および回転 3 軸の患者位置補正量を計算し、計算結果に応じて寝台を動かして位置合わせを行っている。

そこで、3 点マーカ位置合わせの補正計算方法と同様の座標変換を行うことで、治療中の 3 個のマーカの座標と計画位置とアイソセンタの移動補正量関係からアフィン変換を用いて Target-Isocenter Distance（ターゲットとアイソセンタ間の距離）となる腫瘍中心位置を算出した。これを TID と定義した。

以下に並進移動補正量と回転角補正量を用いたアフィン変換による腫瘍中心位置計算方法を示す。今回は基準となる座標は治療計画されたマーカ座標位置であり、治療計画の段階で、アイソセンタは腫瘍（PTV）の中心に設定することを前提とする。そして、マーカの動きに伴って腫瘍中心が動くものとし、3 個のマーカと腫瘍中心の関係は保存されていると仮定する。

まず、並進移動補正量を X 軸、Y 軸、Z 軸方向にそれぞれ T_x , T_y , T_z と表す。これを座標変換の行列式で表すと、

$$A' = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & T_x \\ 0 & 1 & 0 & T_y \\ 0 & 0 & 1 & T_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

となる。

今、アイソセンタを原点（0,0,0）とする座標系 I（X, Y, Z）上に Marker A, B, C がある。ここで 3 個のマーカの重心座標を（ X_g , Y_g , Z_g ）とする。そこに 3 個のマーカの重心 G を原点とする新たな座標系 II（ X' , Y' , Z' ）を設定する。重心 G を原点（0, 0, 0）とするように、全てのマーカを平行移動させ、座標系 II からみたマーカを Marker A', B', C' とした。

以降は治療計画座標位置、治療中に動いているマーカ位置、アイソセンタ（腫瘍中心位置）など全ての座標を座標系 II にシフトさせて計算を行う。次に回転角補正量であるが、コリメータ角 α 、ガントリ角 β 、IROT 角 γ と定義し、次の順で回転を行うことによって求めることができる。

コリメータ回転

$$R_Z(\alpha) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\alpha & -\sin\alpha \\ 0 & \sin\alpha & \cos\alpha \end{pmatrix} \quad \cdots Z \text{ 軸まわりに } \alpha \text{ 回転}$$

ガントリ回転

$$R_Y(\beta) = \begin{pmatrix} \cos\beta & 0 & \sin\beta \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin\beta & 0 & \cos\beta \end{pmatrix} \quad \cdots Y \text{ 軸まわりに } \beta \text{ 回転}$$

IROT 回転

$$R_z(\gamma) = \begin{pmatrix} \cos\gamma & -\sin\gamma & 0 \\ \sin\gamma & \cos\gamma & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad \cdots Z \text{ 軸まわりに } \gamma \text{ 回転する}$$

のと等価である

よって Euler 角より

$$R = R_z(\gamma)R_Y(\beta)R_Z(\alpha)$$

$$= \begin{pmatrix} \cos\beta\cos\gamma\cos\alpha - \sin\gamma\sin\alpha & -\cos\gamma\cos\beta\sin\alpha - \sin\gamma\cos\alpha & \sin\beta\cos\gamma \\ \cos\beta\cos\gamma\cos\alpha + \cos\gamma\sin\alpha & -\cos\beta\sin\gamma\sin\alpha + \cos\gamma\cos\alpha & \sin\gamma\sin\beta \\ -\sin\beta\cos\alpha & \sin\beta\sin\alpha & \cos\beta \end{pmatrix}$$

R に並進移動行列式を考慮して R' として示すと、

$$R' = \begin{pmatrix} \cos\beta\cos\gamma\cos\alpha - \sin\gamma\sin\alpha & -\cos\gamma\cos\beta\sin\alpha - \sin\gamma\cos\alpha & \sin\beta\cos\gamma & T_x \\ \cos\beta\cos\gamma\cos\alpha + \cos\gamma\sin\alpha & -\cos\beta\sin\gamma\sin\alpha + \cos\gamma\cos\alpha & \sin\gamma\sin\beta & T_y \\ -\sin\beta\cos\alpha & \sin\beta\sin\alpha & \cos\beta & T_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

と表すことができる。

本来、腫瘍中心があるべき位置 Isocenter' (-Xg, -Yg, -Zg) からの回転 α 、 β 、 γ 、並進 Tx, Ty, Tz による移動後の座標 P' (x', y', z') は

$$P' = \begin{pmatrix} \cos\beta\cos\gamma\cos\alpha - \sin\gamma\sin\alpha & -\cos\gamma\cos\beta\sin\alpha - \sin\gamma\cos\alpha & \sin\beta\cos\gamma & T_x \\ \cos\beta\cos\gamma\cos\alpha + \cos\gamma\sin\alpha & -\cos\beta\sin\gamma\sin\alpha + \cos\gamma\cos\alpha & \sin\gamma\sin\beta & T_y \\ -\sin\beta\cos\alpha & \sin\beta\sin\alpha & \cos\beta & T_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -X_g \\ -Y_g \\ -Z_g \\ 1 \end{pmatrix}$$

と表される。

この $P'(x', y', z')$ は座標系 II における腫瘍中心座標なので、本来の座標系 I における座標 $P(x, y, z)$ に戻すと、

$$P \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = P' \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} X_g \\ Y_g \\ Z_g \end{pmatrix}$$

$$= \begin{pmatrix} \cos\beta\cos\gamma\cos\alpha - \sin\gamma\sin\alpha & -\cos\gamma\cos\beta\sin\alpha - \sin\gamma\cos\alpha & \sin\beta\cos\gamma & T_x \\ \cos\beta\cos\gamma\cos\alpha + \cos\gamma\sin\alpha & -\cos\beta\sin\gamma\sin\alpha + \cos\gamma\cos\alpha & \sin\gamma\sin\beta & T_y \\ -\sin\beta\cos\alpha & \sin\beta\sin\alpha & \cos\beta & T_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -X_g \\ -Y_g \\ -Z_g \\ 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} X_g \\ Y_g \\ Z_g \\ 0 \end{pmatrix}$$

と表すことができる。これらの計算により 3 個のマーカの経時的座標位置から腫瘍中心位置を算出し、3 軸方向への 3 次元の変動を求めた。

治療計画位置のときターゲット中心 (PTV の中心) はアイソセンタと一致するものとするため、TID はゼロということになる。呼吸によって腫瘍がアイソセンタから離れると、治療計画時のマーカとアイソセンタの保存的關係から TID の値は大きくなる。

Target-Isocenter Distance の検証

本研究の解析対象において、4 個のマーカが残った症例が 2 例あった。(Case 6,7) これらの症例において、4 個のうち 1 個のマーカを腫瘍と見立て、残りの 3 個のマーカから TID 算出と同様の手法で 1 個のマーカの 3 次元座標位置を求め、実際のマーカ座標と比較することで TID 値を算出し精度の検証を行った。

ゲーティング方法の比較

複数マーカを利用した高精度ゲーティング照射を目指すため、先述の TID を利用した新たなゲーティング方法として、TID 値を照射条件とする照射法の検討を行った。TID 値が決められた値以内の時に治療用ビームを照射するゲーティング方法を TID gating と定義し、今回の解析対象とした。

実際の治療では 1 個のマーカのみがゲーティングに用いられるが、今回用いたログデータではどのマーカが治療に使用されたのかは把握できないため、マーカ 1 個がゲーティング位置にあるときにビームを打つ 1 marker gating について 3 通り (M1, M2, M3) の場合で検討した。また、3 個のマーカが同時に計画位置にあるときにビームを打つ 3 marker gating (M123) を評価した。そして新たなゲーティング方法として先述の TID gating と比較した。

各ゲーティング方法のゲーティング効率比較

動体追跡装置では、呼吸性移動を伴う腫瘍が治療計画時の位置（主に呼気相）にあるときのみ照射を行うことから、治療用放射線が間欠的に照射されるため、従来の照射に比べて治療時間が長くなる。また、その間連続した X 線透視が必要であり、透視による被ばくや患者への負担を考慮すると、照射効率は高い方が望ましい。

そこで、照射効率を表す指標として、ゲーティング効率（GE; Gating Efficiency）を以下のように定義した。

$$GE = (\text{照射可能時間}) / (\text{追跡時間})$$

上述のゲーティング方法について、ゲーティング位置の中心を計画位置とする球体として、ゲーティングボリュームが直径 2mm, 4mm, 6mm の場合について 1 marker gating（マーカ 3 種）、3 markers gating の 4 通りのゲーティング効率を算出した。TID gating において TID の閾値が 2mm ϕ , 4mm ϕ , 6mm ϕ の場合（TID2 ϕ 、TID4 ϕ 、TID6 ϕ ）のゲーティング効率も算出し比較検討した。

Target-Isocenter Distance 値の比較

TRRT のゲーティング照射において照射効率（ゲーティング効率）と照射精

度はトレードオフの関係にあることが予想される。そこで、2.6 ゲーティング効率において求める TID gating のゲーティングボリュームが 4mm ϕ の際のゲーティング効率と同等となるように 1 marker gating と 3 markers gating のゲーティングボリュームを設定し TID gating の照射精度を評価した。上記の 1 marker gating（マーカ 3 種類）と 3 markers gating、TID gating の 5 通りのゲーティング方法について、ビームが照射される瞬間の TID 値を算出し比較した。

結果

Target-Isocenter Distance の検証

腫瘍とみなしたマーカのログデータから得られた実測値と、TID 算出方法を用いて計算した推定位置の差の絶対値を誤差として算出した。全体で頭尾方向である Y 軸方向（体軸）の誤差が大きい結果となった。Case 6 と Case 7 の誤差の平均値は最大でそれぞれ、1.01 mm、0.78 mmであった。全てのパターンにおいて SD を含めて 2 mm以内であった。

各ゲーティング方法のゲーティング効率比較

1 marker gating においては、マーカが 3 個の症例では 3 通りの、4 個の症例では 4 通りのマーカの選び方があるので、それぞれの平均±SD で表した。ゲーティングボリュームを大きくするにつれ、GE は増加した。各条件において 1 marker gating と 3 markers gating を比較すると GE は同等かそれ以下であり、中には 3 markers gating が 1 marker gating の半分以下まで低下する症例もあった。TID gating も 3 marker gating 同様、1 marker gating と比較すると殆どの症例で同等かそれ以下の GE となったが、3 markers gating 程の低下は見られなかった。一方でゲーティングボリューム 4mm φ においては Case 6_a、c、7_a、c、d、9、10 の 7 パターンで TID gating の GE が最も高い結果となった。Case 1、2、4、8 の 4 例においては TID gating の GE が 3 markers gating と比べ低下した。また、1 marker gating の場合では、SD が 10%を超える症例があり、ゲーティングに使用するマーカによって GE に大きな差があった。2mm φ の際には 3 markers gating において GE が 0%となりゲーティング照射が困難な症例があった。6mm φ では、1 marker gating と TID gating では殆どの症例で同等のゲーティング効率となった。

Target-Isocenter Distance 値の比較

1 marker gating、3 markers gating 及び TID gating の GE を一致させ各ゲーティング法を比較すると、全症例において TID 値は TID gating のみ 2mm 以内であった。1 marker gating や 3 markers gating では、2mm 以上のタイミングで照射する場合が見受けられた。従って TID gating では腫瘍がよりアイソセンタに近づいた瞬間に照射可能であった。Case3 の 1 marker gating (M2)

では、ゲーティングボリユームの半径を 2mm と設定しているにも関わらず、1 marker gating にて TID が 8mm を超えていることがわかった。しかし、照射のタイミングは TID 値が小さい値の際に分布していることもわかった。また、Case 3 の M3 や Case5 の M3 のように、1 marker gating と 3 markers gating であまり差が見られない症例もあった。また GE 同様、TID 値でも 1 marker gating の際にマーカ間に差が見られた。

考察

先行研究と比較した Target-Isocenter Distance の検証

気管支に挿入されたマーカは呼吸や咳などにより脱落する可能性がある。最初は複数個挿入されていても、実際の治療時には残っているマーカが 1~2 個の場合もあり、残っているマーカ多いほどレアケースということになる。本研究では TID gating と従来法の比較の前に、4 個のマーカが挿入されていた 2 症例において TID 値算出精度について評価した。4 個のうち 3 個のマーカから残り 1 個のマーカを腫瘍とみなし座標位置を算出し、実測値と比較したところ、全 8 例で頭尾方向において平均値 1.0 mm 以内の精度で TID 値を求められることが確認できた。M.Nakamura *et al.*の研究では 2 つの方法にて複数マーカから腫瘍位置を推定していたが、それぞれ中央値が 4.3 mm、1.5 mm 以内で、2SD が 1.7 mm 以内という結果であった¹¹。従って本研究によって推定された腫瘍中心位置ある TID は許容できる誤差の範囲内であると考えられる。また、動体追跡放射線治療によるマーカのゲーティング位置は±2 mm の幅を持っており最大で 4 mm の誤差を許容しているため、TID gating としての利用も可能であることが示唆された。

先行研究における腫瘍および周辺正常組織の動態評価との比較検討

予てより肺癌における腫瘍・周辺組織の挙動については多くの報告がなされている。特に近年では 4DCT を使用した解析が多くみられ、主に 3 軸方向への平行移動についての研究が多い¹²⁻¹⁴。腫瘍は CC 方向 (Y 軸) への移動が最も大きく、下葉にある場合が上葉にある場合より大きいとされている¹⁵⁻¹⁷。また、腫瘍の周辺組織 (肺組織) では変形が起これと言われている。一方で Jianzhou Wu *et al.*の報告では腫瘍組織は剛体とみなすことができ、変形や回転の動きは

殆どなく、3 軸における平行移動のみであるとされている¹⁸。

しかし、腫瘍近傍組織の回転や変形によって腫瘍に対し微小な変化は起こり得ると考えられる。本検討では動体追跡放射線治療において 3 つのマーカを用いることで腫瘍近傍組織の変形、回転を考慮した高精度な治療が可能であることが示唆された。

本研究の解析対象において、起こりうる変形を把握するため、以下に 3 点のマーカから作られる三角形の変形を示す。治療計画時の辺を 0%の基準とし、M1 と M2 を結ぶ辺の長さの変化を $\Delta 12$ 、同様に M2 と M3 を $\Delta 23$ 、M3 と M1 を $\Delta 31$ とした。Case 3 において最大で 30%以上の変形が見られた。

また、3 点マーカ位置合わせのアルゴリズムを用いて複数マーカの動きを解析し TID を算出することで PTV 中心の X,Y,Z 軸に対する平行移動量を把握することができた。これまでの報告通り、殆どの症例で CC 方向 (Y 軸) への変位が最大で、上葉に位置していた Case 1 や Case 8 では動きが小さい傾向にあった。Case 3 が最も変位が大きく、変形も最大であったことから呼吸によりマーカの動きが最も大きく、吸気では呼気の際と比較してマーカ座標系において歪みが生じていることがわかる。

また、1 marker gating のゲーティング効率は、ゲーティングに使われるマーカによって小さいものでは1%から、一番大きいもので23%の差異が見られた。これはマーカによって挙動が異なるためであり、腫瘍の位置 (マーカの挿入位置) やマーカ同士の距離により生じるマーカの周期や振幅の差が影響していると考えられる。また、一般的に上葉より下葉、背側より腹側の動きが大きいとされているが^{15,16,18}、先行研究より必ずしもそうでないことがわかっている¹⁹。最もマーカ間のゲーティング効率に差のあった Case5 のマーカの動きを確認したところ、腫瘍位置は左の外側中葉区(S4)であり、各マーカ間では背腹 (AP) 方向で周期のずれが、頭尾 (CC) 方向では振幅のずれが見受けられた。このような症例では選択されたマーカにより効率だけでなく治療効果も影響してくると思われる。複数マーカの動きを考慮した TID ゲーティングを行うことによって、各マーカの動きを把握し、腫瘍の変形、回転を考慮した精度の高い治療を行うことができると考える。

Target-Isocenter Distance 値に起こりうる誤差

前立腺がんや頭頸部がんなどに対する RTRT 装置を用いたセットアップでは 3 点のマーカの座標から計画アイソセンタ位置を算出し、並進移動により実アイソセンタ位置へ合わせ、さらに回転補正により、入射角度を補正する。そのため、マーカ 1 点や 2 点を用いた単純な位置合わせと比較して、腫瘍位置の指標となるアイソセンタで合わせることから、より高精度であることが期待される。しかし複雑な座標変換を含むため、マーカとアイソセンタの幾何学的配置や画像認識に伴う座標計算誤差に依存して、計画アイソセンタの評価位置が変動する性質を持つ。この変動は、マーカやアイソセンタの位置関係、マーカ計測誤差によってその大きさが異なる。マーカ計測誤差等に対する変動が小さい程、ロバストネスが高いと考えることができる。このアイソセンタ位置変動は TID 値の計算誤差に直接寄与するため、アイソセンタ位置変動を以後 TID 推定誤差と呼ぶ。マーカの計測誤差として、3 つの金マーカ座標の x, y, z 成分にそれぞれ、標準偏差 0.2–0.5 mm のガウス分布に従うランダムな位置誤差を与え、以下に示す 3 点のマーカの各位置関係において、100,000 回の試行により起こりうる TID 推定誤差をシミュレーションにより評価した。パラメータとして重心距離が 0, 10, 20, 30, 40, 50 mm、3 点がなす三角形の周の長さを 100 mm、また 3 点がなす三角形は二等辺三角形とし頂点の角度 θ を 1–179 度とした。与えられた位置誤差の標準偏差が大きいほど、同じパラメータ条件下では TID 推定誤差は大きい値を示した。すべての場合で重心位置がアイソセンタに近いほど TID 推定誤差は小さい結果となった。また重心が 0 mm の場合には二等辺三角形の頂点角度 θ に関わらず、値は一定となった。二等辺三角形の頂点角度 θ が 1 度や 179 度では誤差が数十 mm まで大きくなり、3 つのマーカが三角形に配置されている場合と、直線状に配置されている場合を比較すると、後者の場合は、座標計算誤差によるマーカ座標系の変化が大きいため、TID 推定誤差が大きくなったと考えられる。標準偏差が 0.5 mm の場合、30–150 度では重心距離が 50 mm の際に大きくても 4 mm 以下、10 mm の場合には 1 mm 以下の精度で TID 値の誤差推定が可能であった。各データにおいて TID 推定誤差の標準偏差は平均値の 9%–30% 増しの値を示し、平均値が小さいものほどパーセンテージは小さく、大きいものほど大きい標準偏差を示す傾向であった。

また、先行研究により 3 つの金マーカ座標の x, y, z 成分にそれぞれ起こりうる計測位置誤差は、透視画像上でのマーカのパターン認識率を示す Pattern Recognition Score (PRS) によることが示されている^{20,21}。PRS は透視条件に左右され、PRS が高いほど計測位置誤差は小さく、PRS が低いほど計測位置誤

差は大きくなる。臨床では PRS は患者ログデータにマーカ位置座標と一緒に記録される。そこで本研究の解析対象において、ログデータより PRS を抽出し、各症例の PRS に適した計測位置誤差の標準偏差(3 σ)を先行研究に基づいて算出した²²。この標準偏差を用いてシミュレーションによる検討と同様に、各マーカの位置関係と TID 推定誤差を算出した。このとき、3 つのマーカが成す三角形の頂点をそれぞれ P, Q, R とし、頂点をつなぐ辺を PQ, QR, RP とした。結果を以下の表 3 に示す。16 パターン中 12 パターンで TID 推定誤差は 1 mm 以下であった。Case 1 のように PRS が低く、また 3 点のマーカがなす三角形の形状が鋭角二等辺三角形のような形を示す場合、他の症例と比べ TID 推定誤差が大きくなった。このように、症例ごとに起こり得る TID 推定誤差を事前に定量することで、TID gating 法が適した症例か否かを判断することが可能となると考えられる。ここでの照射効率は 100000 回試行にて算出した TID 推定誤差が 1 mm、2 mm、3 mm 以内である割合をいう。TID 推定誤差が 1 mm 以上の値を示した Case 1, 2, 7_b, 8 において照射効率は 2 mm、3 mm おいても他と比べ低い値を示した。このうち Case 1, 2, 8 においては表 2 の GE において 3 markers gating が TID gating を上回る結果となっていた。これは TID 推定誤差が大きいため、TID 値のばらつきが大きくなり TID gating の GE が低下したためと考えられる。つまり、TID 推定誤差が大きく照射効率も低下する症例に関しては、精度と効率が低下する可能性も示唆された。

透視条件が悪く、PRS が低下し、計測位置誤差(3 σ)が大きくなる場合、TID 推定誤差が大きくなってしまい、正確な TID 値を把握することは困難となる。つまり画質を担保することで、TID gating を正しく利用できるということになる。また、TID の算出ではプラン時のマーカ位置とアイソセンタの関係が保存されているものと仮定しているため、セットアップ時のプランとの再現性も TID 値に大きく影響することから、位置合わせの正確さが求められると考えられる。

3 点マーカ位置合わせのアルゴリズムを考慮すると、3 点マーカの交換関係は成り立たないと考えられる。つまり、3 点マーカの指定順により、座標計算誤差に対するアイソセンタ評価位置の変動の程度が異なると考えられる。臨床では、治療毎にこの位置合わせ方法を用いるべきかどうかという指標は確立されておらず、マーカとアイソセンタの位置関係に応じて、現場の経験によって判断されることが多い。そのため、装置のマーカ計測誤差に対して予想されるアイソセンタ位置の変動等を事前に定量評価することが重要と考えられ、幾何学的配

置やマーカ座標計算誤差に対する 3 点マーカ位置合わせのロバストネスを定量的に評価する先行研究が行われた。先行研究ではマーカと計画アイソセンタの 3 次元位置を任意に設定し、座標計算誤差により生じる位置補正移動量の定量的な評価を行った。3 点マーカ位置合わせにおいてマーカの指定順を変更した場合、また 3 点が成す三角形の形状によって計画アイソセンタの位置変動に差異が生じることが示された²³。

そこで、今回対象とした 16 パターンについて、実際の治療中のマーカ座標から求めた位置補正移動量から、3 点のマーカから指定順を変えることで生じる TID 値の誤差を算出した。

マーカの指定順を変えた 3 通りを Pattern A、Pattern B、Pattern C とし各パターンで TID 値を算出し、それぞれの誤差の絶対値の平均と標準偏差を求めた。また、各パターンにおいて $TID \leq 2\text{mm}$ で TID gating を行った場合のゲーティング効率と、各パターンの照射タイミングの一致度を算出した。照射タイミングの一致度は

$$\text{Timing} = (\text{A,B,C の 3 パターンが同時に照射できる時間}) / (\text{A,B,C それぞれが照射可能な時間の平均})$$

とした。

TID 値の誤差は最大で $1.36 \pm 1.66 \text{ mm}$ 最小で $0.05 \pm 0.05 \text{ mm}$ であった。Case 3 を除く全パターンにおいて TID 値の誤差の平均は 1.0 mm を下回った。GE は Case 9 においてパターンによって大きく異なる結果となった。同様に Case 9 では照射タイミングも 15% と低い値を示した。Case 9 において TID 値の誤差と GE にばらつきがあり、照射タイミングにズレが生じたのは、先行研究より 3 個のマーカが成す三角形の形状が影響したものと思われる。

Case 3 については TID 値の誤差が最も大きい結果であったが、GE は高い値を示し、照射タイミングも 100% であった。これは吸気の際の TID 値に誤差が生じ、大きい値を示したものの、ゲーティング照射の瞬間である呼気の際には TID 値は同等で、照射タイミングが一致した結果と考えられる。

Case 3、4、7_b、9 を除く 12 パターンにおいては GE も同等であり、照射タイミングの一致度も 90% となり、指定順による誤差は小さいといえる。

また、マーカが 4 個挿入されていた Case 6 と 7 において、マーカを 3 個ずつ使

って4通りのTIDを算出し、それぞれのTIDによるゲーティングの差異を検討するため、照射時間のうち、各TIDが同一のタイミングで照射する割合を評価した。TID gatingにおいて閾値がそれぞれ1 mm, 2 mm, 3 mmの場合について求めた。比較のため、マーカ1個でゲーティングを行った場合の1 marker gating、4パターンの同一タイミング割合と、4通りの3 markers gatingの同一タイミングを同様に算出し評価した。同一割合は以下の式で算出した。

(同一割合)

= (同一タイミングで照射した時間) / (それぞれが照射可能な時間の平均)

全パターンにおいて3 markers gatingが最も高い一致度を示したが、Case 7の1 mmを除いてTID gatingも3 markers gatingと同等の一致度を示し、1 marker gatingと比較すると高い割合となった。Case 7の1mmではTID gatingは3 markers gatingの半分程に低下した。収集データを確認したところ、データの前半30秒程は呼吸が浅く早いためTID値の数mmのずれが影響したと考えられる。2 mm、3 mmでは3通りとも比較的高い同一割合を示した。従って実臨床に適した2 mmのTID gating法では、マーカが複数個ある場合において、選択されるマーカによるゲーティング誤差の影響は従来と変わらないか、改善されることが考えられる。

総括および結論

本研究では複数マーカを用いた新しいゲーティング方法の検討を行った。3個のマーカ座標とアイソセンタの関係から呼吸によって動く腫瘍中心位置(Target-Isocenter Distance ; TID)を推測し、TID値が閾値以内の時に照射するTID gatingについて照射効率としてGating Efficiency (GE)を算出した。従来法である1個のマーカを用いたゲーティング法と、3個のマーカを同時にゲーティングする方法についてもGEを算出し、TID gatingと比較した。また、上記の3種のゲーティング方法におけるGEを揃えて、その際のTID値を算出し、Gating Efficiencyと精度の関係を検証した。

マーカの位置計測誤差やマーカの位置関係によってTID値が変化することが予想され、TID推定誤差をシミュレーションによって算出した。

- ・TID 算出法の検証を行うため、4 個マーカが挿入された症例において、マーカ 1 個を腫瘍と見立てて他の 3 個から位置を推定したところ、誤差平均は 1mm 以内であった。
- ・3 markers gating の GE は 1 marker gating と比較すると同等かそれ以下であり、中には 3 markers gating が 1 marker gating の半分以上まで低下する症例があった。
- ・TID gating においても 3 markers gating 同様、1 marker gating と比較すると殆どの症例で同等かそれ以下の GE となったが、3 markers gating 程の低下は見られなかった。
- ・GE を等しくした際の各ゲーティング方法の TID 値は、TID gating の場合のみ、2 mm 以内に抑えることができた。
- ・1 marker gating において、TID 値が 8 mm を超えてしまう症例もあった。
- ・本研究の解析対象ではマーカの位置関係によって TID 推定誤差が 2 mm を超えるものが散見された。
- ・マーカ指定順によっても TID の算出に用いるパラメータが変化するため、TID 値に差が生じる症例が確認された。
- ・マーカの挿入位置や呼吸の仕方によってマーカ 1 個でゲーティングを行う従来法が適しているものもあれば、TID gating を用いることで効率的に高精度な照射が可能となり得る症例も見られた。
- ・TID 推定誤差は TID を指標として用いる際の有用な判断材料になると考えられる。

謝辞

本研究の機会を与えてくださり、数々の有益なご指導を賜りました、北海道大学保健科学研究所 石川 正純 教授に深く御礼申し上げます。

研究技法や本研究データを解析するにあたり、常日頃より熱心なご指導をいただきました、北海道大学病院 医学物理部門 宮本 直樹 助教に心より感謝いたします。

投稿論文の英文作成に当たり、熱心なご指導をいただきました北海道大学大学院医学研究科 医学物理分野 Ken Sutherland 特任助教に心より感謝致します。

最後に、ご協力いただきましたすべての皆様に深く感謝いたします。

付録

動体追跡装置における座標計算方法

それぞれの 2 次元透視画面上に金マーカが射影される点(pl1, pl2)および(pr1, pr2)と、それぞれに対応する X 線焦点を結ぶ直線の式を求め、得られた二つの直線の共通垂線の中点を金マーカの 3 次元位置として算出している。直線の式を求める際には変換行列を利用する。校正作業とは、この変換行列を算出することを意味している。厳密には二つの直線は一点で交わるべきであるが、画像のピクセル誤差などにより、交わることはないため、共通垂線の中点をとっている。また、この共通垂線の長さはマーカの測定精度の指標ともなるため、共通垂線長が許容値よりも大きい場合はインターロックが発生するようになっている。以下に詳細な座標計算方法を示す。

左右の変換行列をそれぞれ ML, MR、
3 次元空間座標点(x, y, z) = (p1, p2, p3)
2 次元透視画像点(x, y) = (pl1, pl2), (pr1, pr2)
4 次元直線傾き hl, hr
としたとき、
(p1, p2, p3, 1)ML = hl(pl1, pl2, 1) …(1)
(p1, p2, p3, 1)MR = hr(pr1, pr2, 1) …(2)

が成り立つ。この式における変換行列 ML, MR をそれぞれ

$$ML = \begin{pmatrix} ML_{11} & ML_{12} & ML_{13} \\ ML_{21} & ML_{22} & ML_{23} \\ ML_{31} & ML_{32} & ML_{33} \\ ML_{41} & ML_{42} & ML_{43} \end{pmatrix}$$

$$MR = \begin{pmatrix} MR_{11} & MR_{12} & MR_{13} \\ MR_{21} & MR_{22} & MR_{23} \\ MR_{31} & MR_{32} & MR_{33} \\ MR_{41} & MR_{42} & MR_{43} \end{pmatrix}$$

としたとき、1, 2 式を展開すると

$$\begin{cases} ML_{11}p1 + ML_{21}p2 + ML_{31}p3 + ML_{41} = pl1hl & \cdots(1)' \\ ML_{12}p1 + ML_{22}p2 + ML_{32}p3 + ML_{42} = pl2hl & \cdots(2)' \end{cases}$$

$$\begin{cases}
ML_{13}p1 + ML_{23}p2 + ML_{33}p3 + ML_{43} = pl3hl & \cdots(3)' \\
MR_{11}p1 + MR_{21}p2 + MR_{31}p3 + MR_{41} = pr1hr & \cdots(4)' \\
MR_{12}p1 + MR_{22}p2 + MR_{32}p3 + MR_{42} = pr2hr & \cdots(5)' \\
MR_{13}p1 + MR_{23}p2 + MR_{33}p3 + MR_{43} = pr3hr & \cdots(6)'
\end{cases}$$

となり、1', 2', 3', 4', 5', 6'をガウスの定理を用いて p1, p2, p3 について解くと、

$$\begin{cases}
al'_1p1 + bl'_1p2 + cl'_1p3 + dl'_1 = el'_1hl & \cdots(1)'' \\
bl'_2p2 + cl'_2p3 + dl'_2 = el'_2hl & \cdots(2)'' \\
cl'_3p3 + dl'_3 = el'_3hl & \cdots(3)'' \\
ar'_1p1 + br'_1p2 + cr'_1p3 + dr'_1 = er'_1hr & \cdots(4)'' \\
br'_2p2 + cr'_2p3 + dr'_2 = er'_2hr & \cdots(5)'' \\
cr'_3p3 + dr'_3 = er'_3hr & \cdots(6)''
\end{cases}$$

となり、1'', 2'', 3'', 4'', 5'', 6''の係数はそれぞれ

$$al'_1 = ML_{11} \quad ar'_1 = MR_{11}$$

$$\begin{aligned}
bl'_1 &= ML_{21} & bl'_2 &= (ML_{22}ML_{11} - ML_{21}ML_{12}) & bl'_3 &= (ML_{23}ML_{11} - ML_{21}ML_{13}) \\
br'_1 &= MR_{21} & br'_2 &= (MR_{22}MR_{11} - MR_{21}MR_{12}) & br'_3 &= (MR_{23}MR_{11} - MR_{21}MR_{13})
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
cl'_1 &= ML_{31} & cl'_2 &= (ML_{32}ML_{11} - ML_{31}ML_{12}) \\
cl'_3 &= \{(ML_{33}ML_{11} - ML_{31}ML_{13})(ML_{22}ML_{11} - ML_{21}ML_{12}) \\
&\quad - (ML_{32}ML_{11} - ML_{31}ML_{12})(ML_{23}ML_{11} - ML_{21}ML_{13})\}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
cr'_1 &= MR_{31} & cr'_2 &= (MR_{32}MR_{11} - MR_{31}MR_{12}) \\
cr'_3 &= \{(MR_{33}MR_{11} - MR_{31}MR_{13})(MR_{22}MR_{11} - MR_{21}MR_{12}) \\
&\quad - (MR_{32}MR_{11} - MR_{31}MR_{12})(MR_{23}MR_{11} - MR_{21}MR_{13})\}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
dl'_1 &= ML_{41} & dl'_2 &= (ML_{42}ML_{11} - ML_{41}ML_{12}) \\
dl'_3 &= \{(ML_{43}ML_{11} - ML_{41}ML_{13})(ML_{22}ML_{11} - ML_{21}ML_{12}) \\
&\quad - (ML_{42}ML_{11} - ML_{41}ML_{12})(ML_{23}ML_{11} - ML_{21}ML_{13})\}
\end{aligned}$$

$$dr'_1 = MR_{41} \quad dr'_2 = (MR_{42}MR_{11} - MR_{41}MR_{12})$$

$$\begin{aligned} dr'_3 = & \{ (MR_{43}MR_{11} - MR_{41}MR_{13})(MR_{22}MR_{11} - MR_{21}MR_{12}) \\ & - (MR_{42}MR_{11} - MR_{41}MR_{12})(MR_{23}MR_{11} - MR_{21}MR_{13}) \} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} el'_1 = & pl1 \quad el'_2 = ML_{11}pl2 - ML_{12}pl1 \\ el'_3 = & \{ (ML_{11}pl3 - ML_{13}pl1)(ML_{22}ML_{11} - ML_{21}ML_{12}) \\ & - (ML_{11}pl2 - ML_{12}pl1)(ML_{23}ML_{11} - ML_{21}ML_{13}) \} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} er'_1 = & pr1 \quad er'_2 = MR_{11}pr2 - MR_{12}pr1 \\ er'_3 = & \{ (MR_{11}pr3 - MR_{13}pr1)(MR_{22}MR_{11} - MR_{21}MR_{12}) \\ & - (MR_{11}pr2 - MR_{12}pr1)(MR_{23}MR_{11} - MR_{21}MR_{13}) \} \end{aligned}$$

となる。

1", 2", 3", 4", 5", 6"より、p1, p2, p3 について解くと、3次元2直線が求められる。

$$\begin{pmatrix} p1 \\ p2 \\ p3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} al_1 \\ al_2 \\ al_3 \end{pmatrix} hl + \begin{pmatrix} bl_1 \\ bl_2 \\ bl_3 \end{pmatrix} \quad \cdots(3)$$

$$\begin{pmatrix} p1 \\ p2 \\ p3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} ar_1 \\ ar_2 \\ ar_3 \end{pmatrix} hl + \begin{pmatrix} br_1 \\ br_2 \\ br_3 \end{pmatrix} \quad \cdots(4)$$

$al_1, al_2, al_3, bl_1, bl_2, bl_3, ar_1, ar_2, ar_3, br_1, br_2, br_3$ はガウスの定理より求められた以下の変数とする。

$$al_1 = bl'_1 cl'_2 el'_3 - bl'_1 cl'_3 el'_2 - bl'_2 cl'_1 el'_3 + bl'_2 cl'_3 el'_1 / al'_1 bl'_2 cl'_3$$

$$al_2 = cl'_3 el'_2 - cl'_2 el'_3 / bl'_2 cl'_3$$

$$al_3 = el'_3 / cl'_3$$

$$bl_1 = bl'_1 cl'_3 dl'_2 - bl'_1 cl'_2 dl'_3 + bl'_2 cl'_1 dl'_3 - bl'_2 cl'_3 dl'_1 / al'_1 bl'_2 cl'_3$$

$$bl_2 = cl'_2 dl'_3 - cl'_3 dl'_2 / bl'_2 cl'_3$$

$$bl_3 = -dl'_3 / cl'_3$$

$$ar_1 = br'_1 cr'_2 er'_3 - br'_1 cr'_3 er'_2 - br'_2 cr'_1 er'_3 + br'_2 cr'_3 er'_1 / ar'_1 br'_2 cr'_3$$

$$ar_2 = cr'_3 er'_2 - cr'_2 er'_3 / br'_2 cr'_3$$

$$ar_3 = er'_3 / cr'_3$$

$$\begin{aligned}
br_1 &= br'_1 cr'_3 dr'_2 - br'_1 cr'_2 dr'_3 + br'_2 cr'_1 dr'_3 - br'_2 cr'_3 dr'_1 / ar'_1 br'_2 cr'_3 \\
br_2 &= cr'_2 dr'_3 - cr'_3 dr'_2 / br'_2 cr'_3 \\
br_3 &= -dr'_3 / cr'_3
\end{aligned}$$

求められた 2 直線の方程式により、共有垂線を算出する。
この 2 直線を垂直の交差するベクトルを

$$\begin{pmatrix} p1' \\ p2' \\ p3' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} at1 \\ at2 \\ at3 \end{pmatrix} t \quad \cdots(5)$$

とし、直交する 2 直線のベクトルの内積は 0 となることから

$$al_1 at_1 + al_2 at_2 + al_3 at_3 = 0 \quad \cdots(6)$$

$$ar_1 at_1 + ar_2 at_2 + ar_3 at_3 = 0 \quad \cdots(7)$$

$$p1' = (al_1 hl - ar_1 hr)t \quad \cdots(8)$$

$$p2' = (al_2 hl - ar_2 hr)t \quad \cdots(9)$$

$$p3' = (al_3 hl - ar_3 hr)t \quad \cdots(10)$$

が成り立つ。8, 9, 10 式より 6, 7 式を展開すると、以下の 11 式が得られる。

$$\begin{aligned}
(hl \quad hr) & \begin{pmatrix} al_1^2 + al_2^2 + al_3^2 & -(al_1 ar_1 + al_2 ar_2 + al_3 ar_3) \\ -(al_1 ar_1 + al_2 ar_2 + al_3 ar_3) & ar_1^2 + ar_2^2 + ar_3^2 \end{pmatrix} \\
& = \\
& \begin{pmatrix} al_1(br_1 - bl_1) + al_1(br_2 - bl_2) + al_3(br_3 - bl_3) \\ ar_1(br_1 - bl_1) + ar_1(br_2 - bl_2) + ar_3(br_3 - bl_3) \end{pmatrix} \quad \cdots(11)
\end{aligned}$$

11 式より 4 次元直線傾き hl, hr を求める。

2 直線の共有垂線の中点を算出するため、求められた 4 次元直線傾き hl, hr を 4 式に代入すると、

$$p1 = (al_1 hl + bl_1) + (ar_1 hr + br_1) / 2 \quad \cdots(12)$$

$$p2 = (al_2 hl + bl_2) + (ar_2 hr + br_2) / 2 \quad \cdots(13)$$

$$p3 = (al_3 hl + bl_3) + (ar_3 hr + br_3) / 2 \quad \cdots(14)$$

12, 13, 14 式で求められた中点が 3 次元空間座標点 $(x, y, z) = (p_1, p_2, p_3)$ となる。

引用文献

- 1 Potters, L. *et al.* American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and American College of Radiology practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **60**, 1026-1032 (2004).
- 2 Benedict, S. H. *et al.* Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Medical physics* **37**, 4078-4101 (2010).
- 3 Timmerman, R. *et al.* Accreditation and quality assurance for Radiation Therapy Oncology Group: Multicenter clinical trials using Stereotactic Body Radiation Therapy in lung cancer. *Acta oncologica* **45**, 779-786 (2006).
- 4 De Ruyscher, D. *et al.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *J. Clin. Oncol.* **28**, 5301-5310 (2010).
- 5 Keall, P. J. *et al.* The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Medical physics* **33**, 3874-3900 (2006).
- 6 Shirato, H., Shimizu, S., Shimizu, T., Nishioka, T. & Miyasaka, K. Real-time tumour-tracking radiotherapy. *Lancet* **353**, 1331-1332 (1999).
- 7 Shirato, H. *et al.* Four-dimensional treatment planning and fluoroscopic real-time tumor tracking radiotherapy for moving tumor. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **48**, 435-442 (2000).
- 8 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).
- 9 Shimizu, S. *et al.* Detection of lung tumor movement in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **51**, 304-310 (2001).
- 10 Harada, T. *et al.* Real-time tumor-tracking radiation therapy for lung carcinoma by the aid of insertion of a gold marker using bronchofiberscopy. *Cancer* **95**, 1720-1727 (2002).
- 11 Nakamura, M. *et al.* Target localization errors from fiducial markers implanted around a lung tumor for dynamic tumor tracking. *Phys. Med.* **31**, 934-941 (2015).
- 12 Underberg, R. W. *et al.* Four-dimensional CT scans for treatment planning in stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **60**, 1283-1290 (2004).
- 13 Underberg, R. W. *et al.* Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*

- 63, 253-260 (2005).
- 14 Rietzel, E. *et al.* Moving targets: detection and tracking of internal organ motion for treatment planning and patient set-up. *Radiother. Oncol.* **73 Suppl 2**, S68-72 (2004).
 - 15 Stevens, C. W. *et al.* Respiratory-driven lung tumor motion is independent of tumor size, tumor location, and pulmonary function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **51**, 62-68 (2001).
 - 16 Liu, H. H. *et al.* Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **68**, 531-540 (2007).
 - 17 Aristophanous, M., Rottmann, J., Court, L. E. & Berbeco, R. I. EPID-guided 3D dose verification of lung SBRT. *Medical physics* **38**, 495-503 (2011).
 - 18 Wu, J. *et al.* Do tumors in the lung deform during normal respiration? An image registration investigation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **75**, 268-275 (2009).
 - 19 Seppenwoolde, Y. *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.* **53**, 822-834 (2002).
 - 20 Miyamoto, N. *et al.* Optimization of fluoroscopy parameters using pattern matching prediction in the real-time tumor-tracking radiotherapy system. *Phys. Med. Biol.* **56**, 4803-4813 (2011).
 - 21 Miyamoto, N. *et al.* A motion-compensated image filter for low-dose fluoroscopy in a real-time tumor-tracking radiotherapy system. *J. Radiat. Res.* **56**, 186-196 (2015).
 - 22 Kimura, S. *et al.* Fundamental study on quality assurance (QA) procedures for a real-time tumor tracking radiotherapy (RTRT) system from the view point of imaging devices *J. Radiat. Res.* (submitted).
 - 23 加藤 英斗. 3点マーカーを用いたセットアップにおけるマーカー位置計測誤差に起因するセットアップ誤差について 北海道大学大学院医学研究科修士論文 (2014).