



Title	肺がんスポットスキャンニング陽子線治療における動体追跡照射の研究
Author(s)	金平, 孝博
Description	配架番号 : 2292
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12551号
Issue Date	2017-03-23
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12551
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65901
Type	doctoral thesis
File Information	Takahiro_Kanehira.pdf



学 位 論 文

肺がんスポットスキャンニング陽子線治療における
動体追跡照射の研究

(Studies of real-time image gating on spot
scanning proton therapy for lung cancer)

2017 年 3 月

北 海 道 大 学

金 平 孝 博

Kanehira Takahiro

学 位 論 文

肺がんスポットスキャンニング陽子線治療における
動体追跡照射の研究

(Studies of real-time image gating on spot
scanning proton therapy for lung cancer)

2017 年 3 月

北 海 道 大 学

金 平 孝 博

Kanehira Takahiro

目次

発表論文目録および学会発表目録	1
1 緒言	3
1-1 X線治療と陽子線治療の比較	3
1-2 陽子線照射方法	4
1-3 肺がんの治療法	6
1-4 インタープレイ効果	7
1-5 呼吸移動対策：ゲート法	8
1-6 肺がん RGPT の先行研究と研究主題	10
略語表	13
2 実験方法	14
2-1 患者情報	14
2-1-1 患者選択	14
2-1-2 使用データ	16
2-2 治療計画	20
2-3 4次元線量計算	25
2-3-1 北海道大学の動体追跡陽子線照射システムのモデル化（照射シミュレーション）	25
2-3-2 呼吸移動モデル	32
2-3-3 4次元線量計算方法	34
2-4 評価方法	40
3 結果	42
3-1 照射シミュレーション	42
3-2 線量分布	44
3-3 治療時間	53
4 考察	54
5 総括および結論	57
5-1 本研究で得られた新知見	57

5-2 新知見の意義	57
5-3 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	57
5-4 今後の課題	58
謝辞	59
引用文献	60

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. 金平 孝博、松浦 妙子、高尾 聖心、松崎 有華、藤井 祐介、藤井 孝明、宮本 直樹、伊藤 陽一、井上 哲也、加藤 徳雄、清水 伸一、梅垣 菊男、白土 博樹

Impact of Real-Time Image Gating on Spot Scanning Proton Therapy for Lung Tumors: A Simulation Study

International Journal of Radiation Oncology*Biophysics (In Press)

本研究の一部は以下の学会で発表した。

1. 金平 孝博、松浦 妙子、高尾 聖心、松崎 有華、藤井 祐介、藤井 孝明、加藤 徳雄、清水 伸一、梅垣 菊男、白土 博樹

A dose comparison between real-time-gated and free-breathing irradiation in spot scanning proton therapy for lung cancer

第 111 回日本医学物理学会学術大会、2016/4/14-2016/4/17、横浜

2. 金平 孝博、松浦 妙子、高尾 聖心、松崎 有華、藤井 祐介、藤井 孝明、宮本 直樹、井上 哲也、加藤 徳雄、清水 伸一、梅垣 菊男、白土 博樹

Simulation Study of Real-time-image Gating on Spot Scanning Proton Therapy for Lung Tumors

AAPM 58th Annual Meeting and Exhibition, 2016/7/31-2016/8/4, ワシントンD.C.

3. 金平孝博, 松浦妙子, 高尾聖心, 松崎有華, 藤井祐介, 藤井孝明, 井上哲也, 加藤徳雄, 清水伸一, 梅垣菊男, 白土博樹

A dose comparison between real-time-gated and free-breathing irradiation in spot scanning proton therapy for lung cancer

3rd GI-CoRE Medical Science and Engineering Symposium,
2016/3/3-2016/3/4, 札幌

1 緒言

1-1 X線治療と陽子線治療の比較

放射線治療は、正常組織への線量を抑えつつ腫瘍への線量を集中させることによってがんを治療する方法である。これまで多くの施設では、高エネルギーX線発生装置であるリニアックを用いて約 4–15 MeV の X 線を体外から腫瘍に照射する X 線治療が行われてきた。治療用エネルギー領域の X 線が持つ深部線量分布は、深さ 1 cm 付近に最大線量を示し、より深部では線量は指数関数的な減少を示す。体内深部に存在する腫瘍を照射する場合、1 つの照射野が与える最大線量は腫瘍の手前側に存在する正常組織に付与される。また、X 線数は物質との相互作用によって単調減少するため、腫瘍の背後に存在する正常組織への線量を避けることができない (図 1)。

X 線に比べて治療に適した物理特性を持つ陽子線を用いた治療が注目されている。陽子線治療では、加速器によって光速の約 60%に加速された陽子が腫瘍に照射される。陽子線は物質の透過中に主に電子との電磁相互作用によって徐々にエネルギーを失い、停止する直前に大きなエネルギーを付与する。この停止直前のエネルギー付与によって、陽子線は Bragg peak と呼ばれる線量ピークを形成する。Bragg peak の位置は、陽子線の入射エネルギーに依存する (70 MeV : 約 4 cm 深、200 MeV : 約 30 cm 深)。がん治療において、Bragg peak 位置を腫瘍の深さに合わせることによって、選択的に腫瘍に線量を集中させることが可能である。また、陽子線はエネルギーがゼロとなる位置で停止するので、腫瘍の背後に存在する正常組織に陽子線線量は付与されない (図 1)。

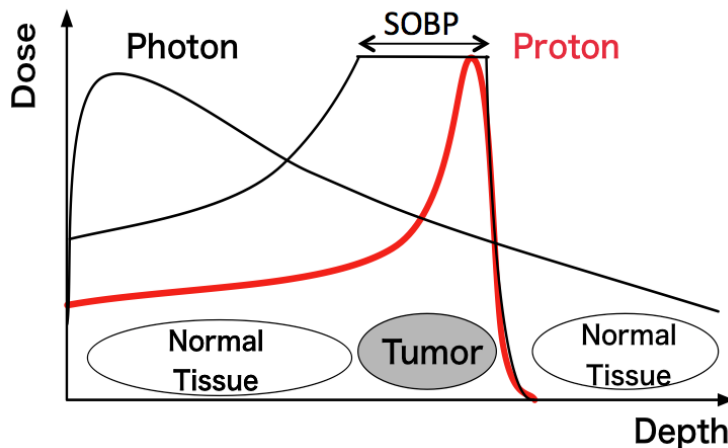


図 1 X線と陽子線の深部線量分布

Spread-out bragg peak (SOBP)は、複数のビームエネルギーによる陽子線線量分布（Bragg peak）の重ね合わせによって形成される平坦な線量分布のことを示し、体積照射のために形成される。

1-2 陽子線照射方法

加速器で加速された陽子線は、非常に小さなビーム径と Bragg peak の幅を持つ（数ミリ）。細いビームで腫瘍全体に均一線量を与えるためには側方方向と深部方向に線量分布を拡大させる必要がある。陽子線における3次元線量分布の照射法として、主に散乱体法とスポットスキニング法がある。

散乱体法

陽子線の体積照射する方法として、散乱体法が多くの施設で使用されてきた。図 2 は散乱体法の概念図を示す。散乱体法では、加速器からの細いビームを散乱体に衝突させることによって、陽子を散乱させてビームを側方方向に広げる。側方方向に広がったビームは、Aperture を通過することによってビームプロファイルが腫瘍形状に形成される。ビームの深さ方向の広がり、modulator wheel を透過することで達成される。Modulator wheel は様々な厚みを持つ階段形状を持つ。照射中に modulator wheel が回転し、陽子線は様々な厚みを透過する。厚みに対応したエネルギー損失が起こるため、Bragg peak が浅い側に移動する。Modulator wheel は1回転すると Bragg peak は標的の深さ方向全体に広がり、Bragg peak の重なりで形成される深部線量がターゲット位置で平坦(SOBP)となる。

るように回転する。最も深い Bragg peak 位置を腫瘍の深部の形状と一致させるために、陽子線は Compensator を通過する。

散乱体法では、陽子線が様々なビーム形成器具（散乱体、Aperture、modulator wheel、Compensator）を透過するので、陽子線がそれらと相互作用を起こすことによって中性子が発生し、患者への中性子による被ばくが増加する。また、照射に必要な陽子線のエネルギー領域は、腫瘍の最も深い/浅い位置（最大/最小エネルギー）によって決定される。散乱体法では陽子線が Compensator を通過することで深い側の腫瘍の境界に Bragg peak の位置を調整することが可能であるが、同時に腫瘍の浅い側の境界に Bragg peak 位置を調整することはできない。そのため、腫瘍の手前側の線量分布を腫瘍形状に調整することができない。結果として、腫瘍と同程度の線量が浅い側の正常組織に与えられることがある（図 2）。

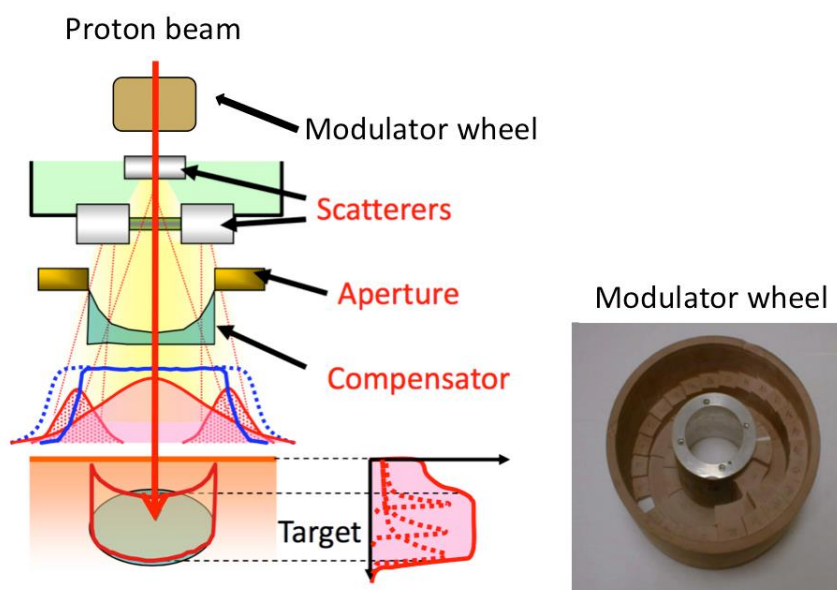


図 2 陽子線散乱体法の概念図

左図は散乱体法の照射ノズル、右図は Modulator wheel¹ を示す。

スポットスキニング法

スポットスキニング法は、本学の陽子線治療センターで採用した照射方法であり、加速器から取り出された細いビームを用いて腫瘍内に 3 次元的に配置されたスポットを 1 つ 1 つ照射する照射法である（図 3）。側方方向に線量分布

拡大する場合は、照射ノズル内にある走査電磁石の設定によって陽子線の進行方向を変えることでスポット位置を移動させる。深部方向に線量分布を拡大する場合は、加速器で加速する陽子線のエネルギーを変更することで Bragg peak 位置が変えられる。スポットスキヤニング法では、同一エネルギーのスポット毎に照射が進む。加速器が陽子を必要なエネルギーまで加速して、同一エネルギーの全てのスポットが走査電磁石でスキャンされる。次に加速器は陽子を別のエネルギーまで加速して、そのエネルギーの全てのスポットがスキャンされる。この照射パターンは全てスポットを照射するまで繰り返される。

スポットスキヤニング法の利点として、散乱体のように腫瘍全体を一度に照射するのではなく、小さなスポット単位で照射を制御できるので腫瘍形状に合わせた線量分布の形成が可能なことである（散乱体と異なり、腫瘍の手前側の線量分布を腫瘍形状に形成することができる）。さらに、陽子線はビーム形成器具を通過しないため照射ノズル内で発生する中性子が散乱体法に比べて少ない利点がある。

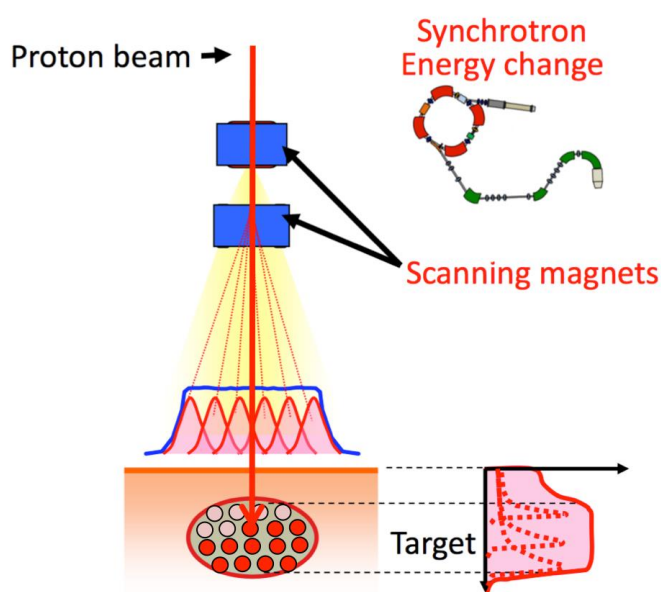


図 3 スポットスキヤニング法の概念図

1-3 肺がんの治療法

肺がんは、日本の男性のがんの部位別死亡者数で最も多く、女性では大腸がんに次いで2番目に多いがんである²。肺がんのうち、非小細胞がん(Non-small

cell lung cancer: NSCLC)は全体の約 75%を占める³。Stage I NSCLC の標準的な治療法は手術であり、5 年生存率は 60%以上である⁴。しかしながら、患者の健康状態（肺機能の低下、肺・心疾患、全身病状）によっては手術が不適応な場合がある。さらに、個人的な理由から手術を拒否する患者も存在する。結果として、手術を受けない患者が 30%程度存在する⁵。それらの患者に対して、手術以外の治療法として放射線治療が適応されてきた。コンベンショナルな放射線治療では、5 年生存率は約 15-30%であった^{6,7}。Mehta らによって、局所制御率はターゲットへの線量の増加によって改善すると報告された⁸。コンベンショナルな放射線治療では正常組織の線量制限のために腫瘍への線量増加が困難であった。少ない照射回数で高線量が照射する定位放射線治療（stereotactic body radiotherapy: SBRT）では、ターゲットへの線量増加が可能となり、SBRT は手術と同等の 5 年生存率を示し、手術不可能な患者の標準的な治療方法になりつつある⁵。

陽子線治療は陽子線の物理特性から、X 線治療よりも優れた線量分布の形成が可能である。これまで陽子線治療施設では、細いビームを散乱体で散乱させたビームで照射する散乱体法が臨床で適応されてきた。スポットスキニング照射ではさらに線量集中性の高い線量分布の形成が可能であるため、治療効果の向上が期待されている。

1-4 インタープレイ効果

スキャンスキャン照射は優れた線量分布の形成が可能である一方で、動くターゲットを照射するとスキャンパターンとターゲット移動が干渉してターゲットの内部に高線量と低線量線が生じること（インタープレイ効果）が問題視されてきた⁹（図 5）。Lambert らは、インタープレイ効果の程度は呼吸移動方向とスキャン方向の関係に依存することを示した¹⁰。両者の方向が一致している場合は線量分布への影響は小さく、垂直した場合は影響が最も大きく表れた。また、インタープレイ効果はスキニング装置の照射パラメータ（エネルギー変更時間、スキニング速度等）や呼吸の特徴（振幅、呼吸周期等）に依存するため¹¹、照射パラメータと患者の呼吸波形を用いた照射シミュレーションによって時間依存する線量分布（4 次元線量分）の評価が行われてきた¹⁰⁻¹²。近年、患者 CT 画像を用いた線量評価によって、インタープレイ効果は著しい線量分布の乱れを引き起こすことが報告された¹³⁻¹⁵（図 5）。これまで様々研究者によってインタ

インタープレイ効果を抑制するために Breathe control 法¹⁶、追尾法¹⁷、Rescanning 法⁹、ゲート法^{12,18}が提案されてきた¹⁹。本学では、動きの影響を抑制するためにゲート照射の研究・臨床適応がされてきた。

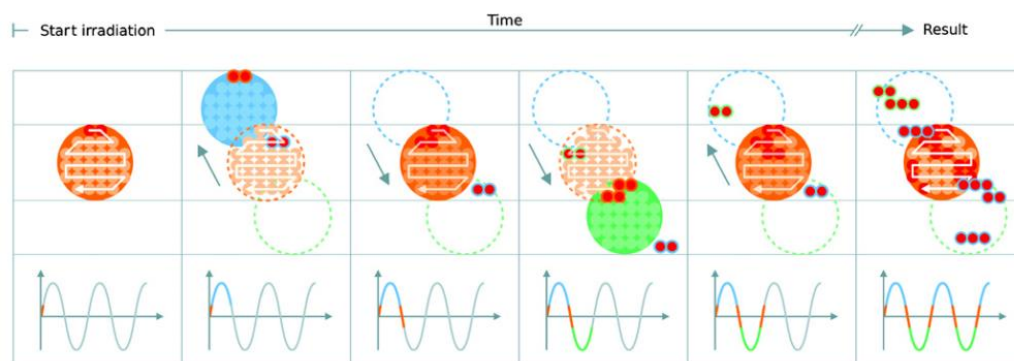


図 4 インタープレイ効果の概念図

ターゲットの位置が上、中、下の時、それぞれ青、赤、緑色でターゲットを示す。スキャン経路は治療室系の座標で決定されて呼吸移動に依存しない。ターゲットが呼吸移動する中でスキャンされると、ターゲット内のスポット位置がずれて線量誤差につながる¹³。

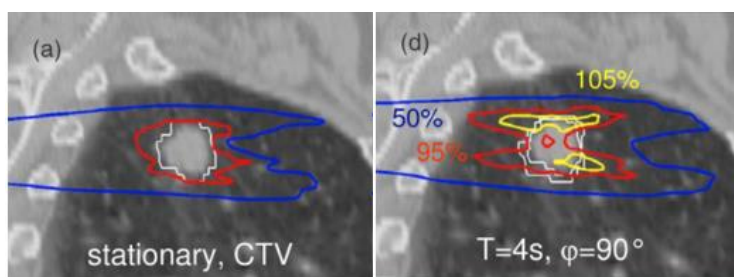


図 5 インタープレイによる線量分布の乱れ

左図は動きがない時の線量分布を示す。右図は、呼吸移動中に照射された時の線量分布を示す¹³。

1-5 呼吸移動対策：ゲート法

ゲート照射は待ち伏せ照射と呼ばれ、自由呼吸中に特定の呼吸位相の時または腫瘍位置が特定領域内の時のみにビーム照射を照射することで呼吸移動の影響を抑制する照射法である。一般的に最大呼気時が呼吸の中で最も安定するため²⁰、最大呼気相もしくはそれに対応する腫瘍位置をビーム照射のタイミングと

して設定される。ゲート法を行うためには、腫瘍の動きをモニターする必要がある。腫瘍の代わりに体表マーカーをモニターするゲート法が提案された^{18,21}。赤外線に感度を持つカメラによって腹部に置かれた赤外線マーカーの動きを呼吸移動として取得してビームの照射が制御された²¹。体外マーカーを用いたゲート法は陽子線散乱体照射による肝がん、肺がんの治療に適応されてきた^{22,23}。しかし、この方法では腫瘍とマーカーの動きの相関を保証しなければならない。腫瘍を確実に照射するために、腫瘍近傍に挿入されたマーカーをモニターする方法が開発された^{24,25}。本学では、腫瘍近傍のマーカーをモニターする動体追跡 X 線治療 (Real-time tumor-tracking radiotherapy: RTRT) が開発されて臨床適応されてきた^{24,26}。RTRT では、治療前に気管支鏡によって腫瘍近傍に挿入された金マーカー位置が 2 対の透視装置によってリアルタイムにモニターされる。マーカー位置が計画領域に存在するときのみにビームが照射される。

本学では動く腫瘍に対するスキヤニング照射で問題となるインタープレイ効果を抑制するために、RTRT の技術を適応した動体追跡陽子線治療装置 (Real-time-image gated proton beam therapy: RGPT) を開発した (図 7)²⁷。RGPT では、RTRT と同様に治療前に腫瘍近傍にマーカーが挿入される。照射中は、2 対の透視装置によって 2 方向からの X 線画像が 33 ms 毎に撮像され、マーカーの 3 次元位置が算出される。マーカー位置がゲートウィンドウ内の時のみ陽子線が照射される。ゲートウィンドウの形状は立方体であり、大きさは計画位置からの許容誤差で決定される。

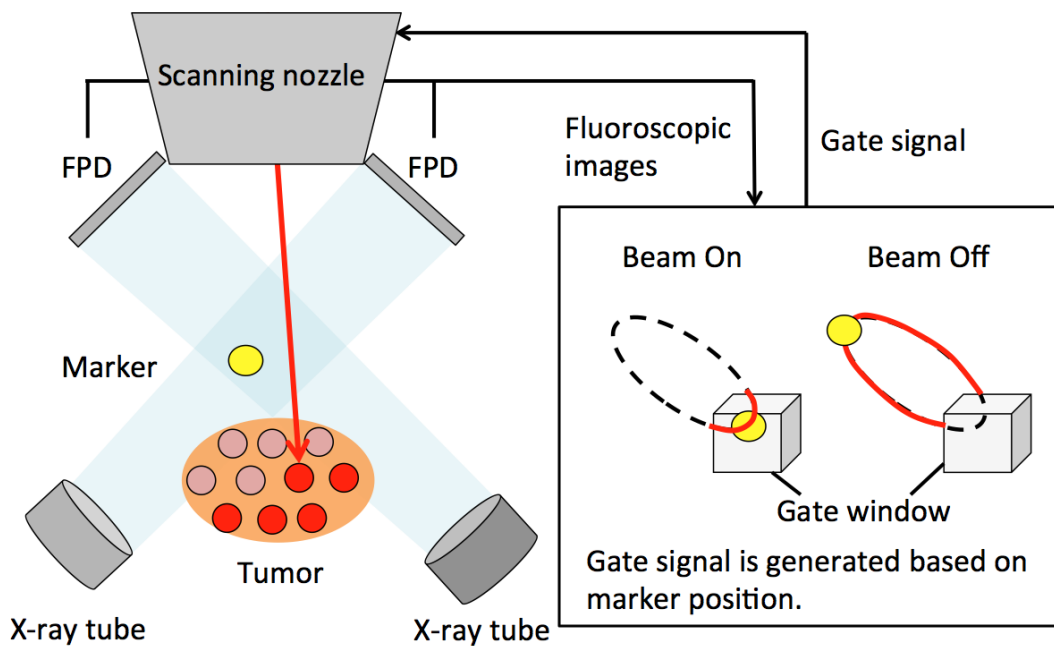


図 6 Real-time-image gated proton beam therapy(RGPT)の模式図

照射中は、30Hz で2方向からの X 線画像が取得される。X 線画像からマーカの 3 次元位置が算出され、マーカがゲートウィンドウ内に存在するときのみスポットが照射される。

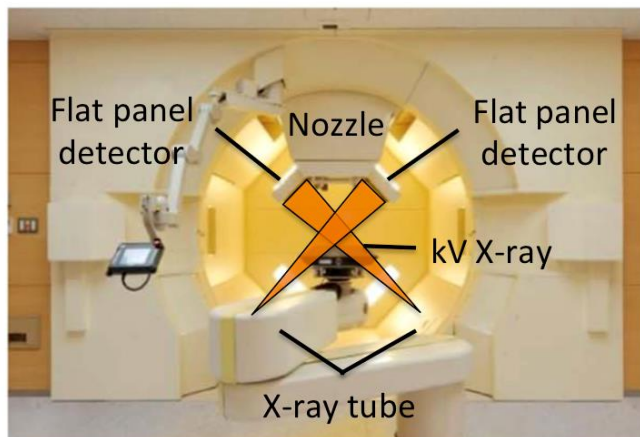


図 7 北海道大学病院の陽子線治療センターの治療室

1-6 肺がん RGPT の先行研究と研究主題

動く腫瘍のスキヤニング照射時に問題となるインタープレイ効果を低減するためにゲート照射がシミュレーションによって検証されてきた。シミュレーシ

ョンでは腫瘍の動きを不規則な 3 次元呼吸移動ではなく、規則的な動き^{28, 29}、または体表の動き³⁰と仮定して検証されてきた。不規則な動きを含む 3 次元の呼吸移動を想定した評価は、Mori らによって治療中に取得された透視画像を用いて行われたが、線量分布の評価はなされていない。北海道大学では、不規則な動きを含む体内マーカーの軌跡を用いることで、本学で開発された RGPT の検証を行ってきた。Matsuura ら (2012) と Shimizu ら (2013) の報告によると、水ファントムと比較的均質な肝臓部位において RGPT はインタープレイ効果を抑制し計画時の線量分布を十分に保つことができた^{12, 27}。しかし、それらの検証は均質な照射体に限られ、さらに臓器や腫瘍の動きが剛体移動と仮定されていた。肺部位は骨、水、空気を含むため不均質度が高く、インタープレイ効果が均質体よりも大きくなることが考えられる。また、呼吸による臓器の変形が大きいいため線量計算時に考慮する必要がある。肺部位については RGPT の有効性は評価されていない。Grassberger らは、肺がん症例についてゲート照射時の線量分布を評価した²⁹。しかし、彼らは呼吸移動を 4-dimensional computed tomography (4DCT) 画像から取得される規則的な動きと仮定していて、またゲート方法が腫瘍位置ではなく呼吸位相に基づいていた (照射呼吸位相 : T40%, T50%, T60% [最大呼気位相 : T50%])。さらに、ゲート照射において適切なゲートウィンドウサイズを決定することは、照射精度と治療時間に影響するため重要なパラメータである。Shimizu らによって、肝臓がん RGPT ではゲートウィンドウサイズを±2 mm と設定することで、ターゲットの線量分布を損なうことなく、臨床上許容な時間内で照射を完了できたと報告された。不均質度が高い肺がん RGPT では、線量分布と治療時間を考慮した適切なゲートウィンドウサイズは検討がされていない。

明らかとなっていない点

- 不規則な動きを含む 3 次元呼吸移動を考慮した RGPT の線量・照射時間の評価は、比較的均質な肝臓部位に限られ、不均質度の高い肺がん症例では明らかとなっていない。
- 肺がん RGPT において、線量分布と治療時間を考慮した臨床上適切なゲートウィンドウの大きさが明らかとなっていない。

本研究で明らかにすること

本研究では、肺がん RGPT の線量分布と治療時間を臓器の変形と腫瘍の不規則な 3 次元呼吸移動を考慮して評価するために、4DCT 画像と治療中に取得された体内マーカーの時系列 3 次元位置データを用いた線量シミュレーションを行った。RGPT の有効性を評価するために、自由呼吸中に照射を行う自由呼吸照射 (Free-breathing proton beam therapy: FBPT) と比較を行った。さらに、線量分布と治療時間のトレードオフを考慮することによって、最適なゲートウィンドウの大きさの検討を行った。

略語表

本文中及び図中で使用した略語表は以下の通りである。

4DCT: 4-dimensional computed tomography

4DMRI: 4-dimensional magnetic resonance imaging

AP: anterior-posterior

CT: computed tomography

CTV: clinical target volume

DVH: dose volume histogram

FBPT: free-breathing proton beam therapy

GTV: gross tumor volume

GW: gating window

ITV: internal target volume

LR: left-right

MU: monitor unit

NSCLC: non-small cell lung cancer

RGPT: real-time-image gated proton beam therapy

RTRT: real-time tumor-tracking radiotherapy

SBRT: stereotactic body radiotherapy

SI: superior-inferior

SOBP: spread-out bragg peak

2 実験方法

概要

肺がん 7 症例について、ゲートウィンドウサイズが ± 1 mm, ± 2 mm, ± 3 mm, ± 4 mm, ± 5 mm, ± 8 mm の 6 つの RGPT と 1 つの FBPT を想定した 7 つの治療計画を作成した。症例毎に、呼吸移動と照射パターンを考慮した照射シミュレーションすることで 4 次元線量分布を算出した。シミュレーションで算出した 4 次元線量分布と照射時間を評価した。

2-1 患者情報

2-1-1 患者選択

本学で 2012-2014 年に RTRT を受けた stage I NSCLC の症例から 4DCT 画像を取得した 35 例の患者を選択した（臨床研究番号：014-0460）。4DCT 画像は、呼吸位相毎の臓器の Volume データを提供し、4 次元線量計算に使用された。4DCT 画像の質は、不規則な呼吸移動と再構成方法に依存する。Yamamoto らは、約 90% の症例にアーチファクトが見られると報告した³¹。本研究では 4DCT 画像の質が良い条件として、4DCT 画像から取得されたマーカー位置が呼吸位相の順番に移動するとした（図 11）。4DCD 画像から取得したマーカーが、アーチファクトのために、呼吸位相の順番とは逆に移動する 9 ケースを本研究から除外した（図 13）。残りの 26 症例から、呼吸振幅が 5-25 mm となるような 7 症例を本研究で検証する症例として選択した。検討症例のデータを表 1 に示した。

表 1 患者データ：腫瘍位置、腫瘍体積、呼吸移動の振幅

Patient	Lung Area	GTV Volume [ml]	IGTV Volume [ml]	LR [mm]	SI [mm]	AP [mm]
1	Lower	6.3	12.4	5.7	24.7	4.7
2	Middle	2.6	8.4	6.7	11.9	3.7
3	Lower	2.4	7.2	2.4	11	0.5
4	Middle	2	5.5	2.3	5.8	3
5	Middle	14.4	22.7	1.9	10.4	2.1
6	Middle	3.5	8.3	4.5	16	4.1
7	Middle	3.6	7.2	1.3	6.9	1.6

GTV, gross target volume; IGTV, internal gross target volume; LR, left-right amplitude; SI, superior-inferior amplitude; AP, anterior-posterior amplitude.

2-1-2 使用データ

RTTR data

各症例は肺がん RTTR 中に 2 対の X 線透視装置によって腫瘍近傍に挿入された金マーカーの 3 次元位置が 33 ms 毎に記録された。このマーカーの時系列 3 次元位置データを「RTTR data」と呼ぶ。RTTR データは、治療中の肺の中の 1 点の動きを示す。検討症例毎の RTTR データの一部を図 8 に示した。

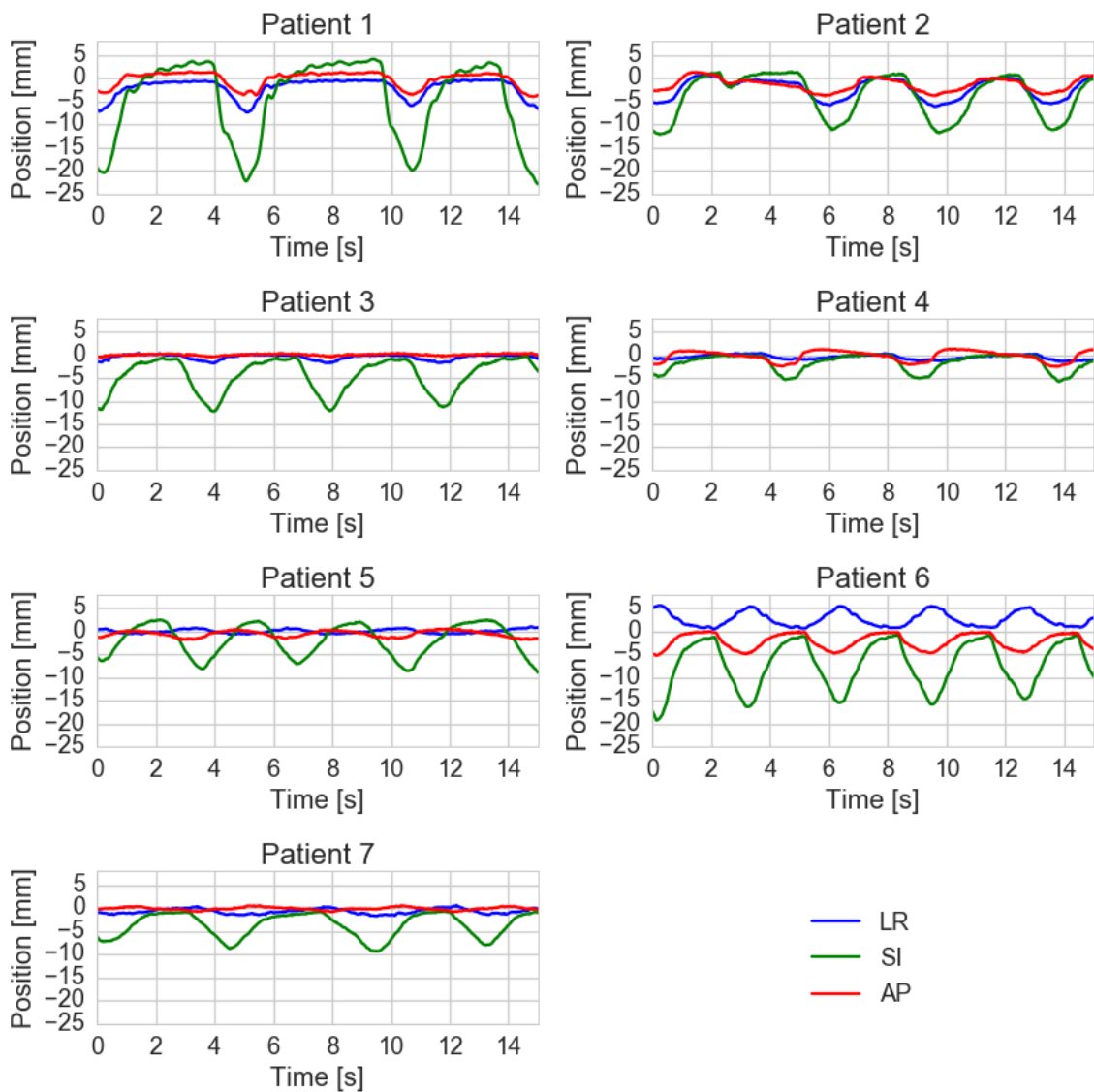


図 8 RTTR data (Patient1-7)

RTTR 中に取得されたマーカーの時系列 3 次元位置データの一部を示す。青色

線が Left-right 方向、緑色線が Superior-inferior 方向、赤色線が Anterior-posterior 方向のマーカ位置を示す。データ点は 33 ms 毎にプロットされている。

4DCT 画像

4DCT画像が、CTスキャナー(Optima CT580 W; GE Healthcare, Waukesha, WI)とRPMシステム(Varian Medical Systems, Palo Alto, CA)を用いて取得された。Computed tomography (CT)では、X線管球が患者の周囲を周りながらX線を照射することによって、様々な角度からの患者のX線投影像が取得される。それらを再構成することによって、X線減弱度合いを示すCT画像が作成される。CT画像は時間分解能を持たないため、撮像中に臓器等が動くとCT画像にボケが生じる。特に肺部位では影響が顕著に見られる。4DCTでは、臓器の動きを考慮するために時間分解能を持つCT画像が作成された。4DCT画像の撮像中には、charged-coupled deviceカメラによって腹部に置かれた赤外線マーカ位置と同時にX線曝射の時刻が記録された。撮像後の処理にて、赤外線マーカの位置時系列データの最大吸気位置(ピーク値)が算出され、隣合うピーク位置が10等分されて呼吸位相がT0%-T90%が割り当てられた(T0%は最大吸気相、T50%は最大呼気相を示す)。X線曝射時刻に応じてX線投影像が対応する呼吸位相に分類されて、呼吸位相毎にCT画像が再構成された(図 10)。4DCTでは10呼吸位相分のCT画像が作成された。

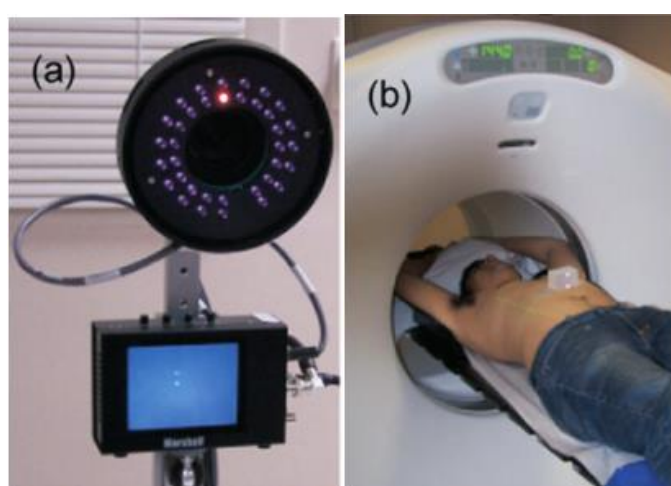


図 9 4DCT 画像の撮像

(a)は赤外線 CCD カメラ、(b)は 4DCT 撮像中の写真であり、腹部の置かれた箱

は赤外線反射マーカを示す³²。

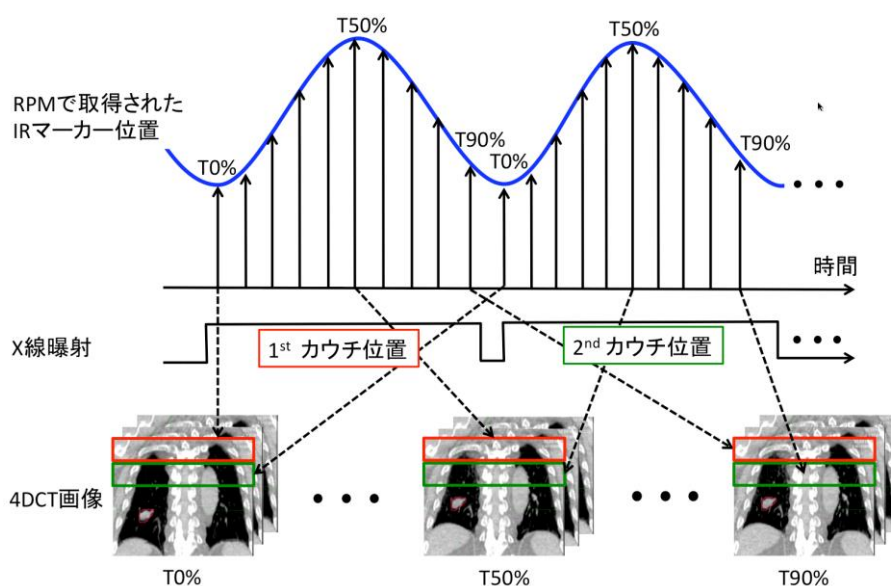


図 10 4DCT の撮像法の概念図

1st カウチ位置の時に撮像された X 線投影画像は赤外線マーカ位置を元にして呼吸位相に分類され、呼吸位相毎に CT 画像が再構成される。次にカウチが 2nd カウチ位置に移動して、同様にして異なるスライス位置の 3 次元画像が再構成される。撮像範囲の画像を取得するまでカウチが移動し、同様の処理が行われる。

4DCT マーカ位置の算出

マーカは人体組織よりも高い密度を持つので、CT 画像上では人体組織と区別してマーカ位置を特定することができる。4DCT 画像では 1 呼吸 (約 4-5 秒) の動きを 10 呼吸位相で表すので、1 つの呼吸位相の CT 画像は約 0.4-0.5 秒間の平均画像を示す。そのため、4DCT 画像のマーカ位置は呼吸位相内の平均位置であると仮定して、マーカを示す CT 値 (物質の X 線源強度合いを水中の X 線減弱係数との相対値で示した値で、水の CT 値は 0 とされ、Hounsfield units [HU] を単位として持つ) を持つボクセルの重心であるとして以下の方法で算出した。

4DCT マーカ位置の算出方法

Step1: ある呼吸位相の CT 画像で、マーカを示す高い CT 値付近の 1 点 (以下 A

点と呼ぶ) を選択した。

Step2: A 点を中心となるような ± 5 スライス(± 1.2 cm)を選択し、各スライスで A 点が中央となるような 16×16 ピクセル(± 0.8 cm)を選択した。選択したピクセルの中で、CT 値が 976 HU よりも小さいピクセルを除外した。

Step3: Step2 で選択したピクセルの重心を算出した。Step1-3 を全ての呼吸位相の CT 画像について行った。

Step4: T50%のマーカの位置を原点として、他の呼吸位相のマーカ位置を相対位置で表示して 4DCT マーカ位置、 $\vec{X}_i^{4DCT}(i = 0, 1, \dots, 9)$ とした。

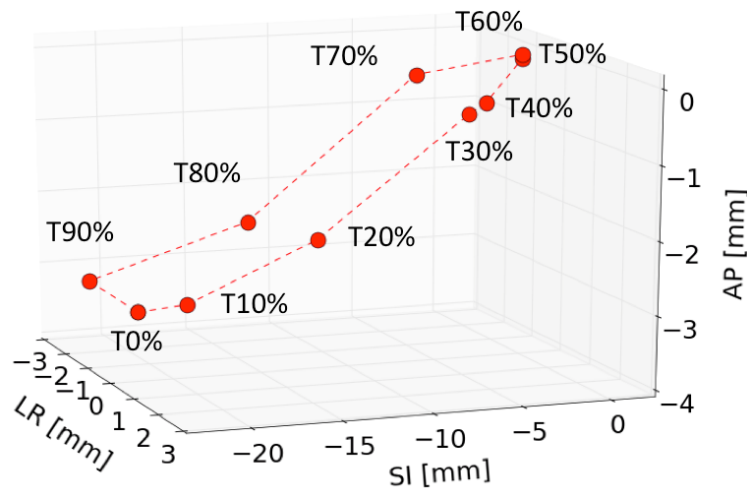


図 11 4DCT マーカ位置 (Patient 1)

アーチファクトの影響

金属が CT 撮像範囲に存在する場合、金属を通過した X 線の線質は人体組織のみを通過した X 線の線質と異なることが原因によってアーチファクトが生じることが知られている(金属アーチファクト)。また、4DCT 画像の呼吸位相は隣り合う最大吸気位置を時間軸で 10 等分することで決定されるので、不規則な呼吸がある場合には呼吸位相の割り当てが正しく行われなかったことがある。その結果、再構成した画像にアーチファクトが生じる(図 12)。これらのアーチファクトによって、取得した 4DCT マーカが呼吸位相の順とは逆に移動するケースがあり、4DCT 画質が低いケースとして除外基準に用いた(図 13)。

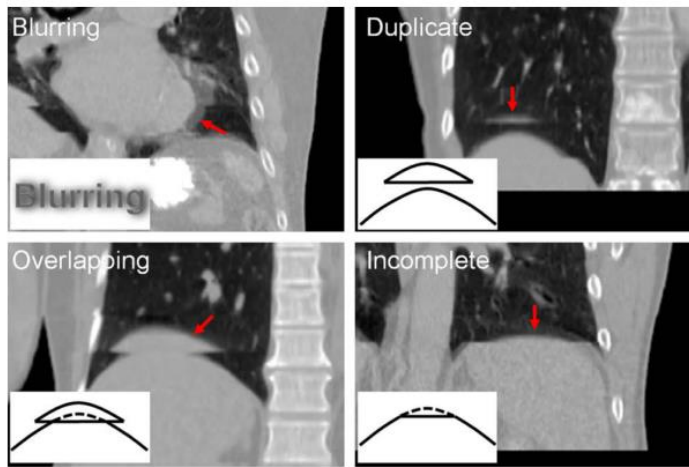


図 12 4DCT アーチファクトの例³³

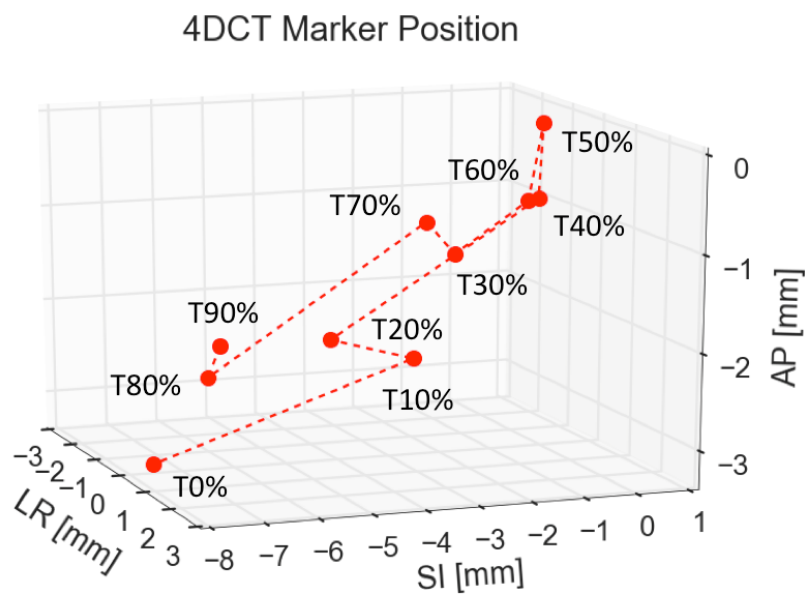


図 13 4DCT マーカーが呼吸位相と逆に移動した例

2-2 治療計画

スポットスキニング陽子線治療における治療計画では、ターゲットと正常組織の線量制限を満たすようにターゲットに対して 3 次元的に配置されたスポットの照射量の最適化が行われる。通常、治療計画は CT 画像に対して行われるため、動きがない状態として線量分布が計画される。肺がんのように腫瘍が動

く場合は、計画の線量分布は実際の線量分布と大きく異なる場合がある。呼吸移動を考慮するために、治療計画時には照射の範囲が調整される。FBPT では呼吸移動に応じて拡大したターゲットに対してスポットが配置される。RGPT では、ゲートウィンドウサイズに応じたマージンがターゲットに加えられる。そのため、治療計画の方法は照射方法（RGPT と FBPT）によって異なる。

RGPT と FBPT の治療計画方法

RGPT と FBPT の治療計画パラメータは表 2 に示された。治療計画機は VQA(Hitachi Ltd., Tokyo, Japan)を用いた。ゲートウィンドウ (GW) が ± 1 mm、 ± 2 mm、 ± 3 mm、 ± 4 mm、 ± 5 mm、 ± 8 mm となる 6 つの RGPT の治療計画と、比較のために FBPT の治療計画を行った。治療計画を行う CT 画像として、RGPT では T50% の CT 画像(最大呼気相の CT 画像)を、FBPT では T0%-T90%の CT 画像を平均した Average-intensity CT 画像を用いた。放射線腫瘍医によって、Gross tumor volume (GTV) が各呼吸位相の 4DCT 画像 (T0%-T90%) に囲われた。各呼吸位相の GTV の和集合 を Internal GTV (IGTV) として作成した。GTV と IGTV に対して等方向に 3 mm を加えて Clinical target volume (CTV) と Internal CTV (ICTV) を作成した。Kang らが肺がん陽子線治療の治療計画方法を検討して、CT 画像上で腫瘍が動く範囲の密度を一般的な腫瘍の密度 (50 HU 程度) で置き換えることで、腫瘍への線量を担保しつつ正常組織への線量を低減したと報告した。Kang らの治療計画方法に倣って RGPT では GTV を GW だけ広げた領域の、FBPT では IGTV の CT 値を一般的な腫瘍密度 (50 HU) で置き換えた。

全ての治療計画は、2 門照射とし、各照射野で照射体積に対して均一線量が付与されるようにスポットの照射量を最適化する single field uniformed optimization を用いた。

RGPT では CTV をターゲットとした。ゲートウィンドウサイズ ($\pm 1-8$ mm)、スポット照射誤差 (2 mm)、画像機器関連の誤差 (1 mm) を考慮するために CTV に対して側方マージン(ゲートウィンドウサイズ + 3 mm)を加えた。さらに、セットアップと陽子線の飛程の不確定性を考慮するために、CTV に対して proximal 側と distal 側に $3.5\% \times (\text{深さ}) + 1$ mm を proximal/distal マージンとして加えた。

FBPT では、Average-intensity CT 画像に対して、ターゲットを ICTV としてスポットの照射量の最適化計算を行った。側方マージンは、呼吸の不規則性 (2 mm)、スポット照射誤差 (2 mm)、画像機器関連の誤差 (1 mm) を考慮するため

に 5 mm を ICTV に加えた。また、proximal/distal マージンは、RGPT と同様マージンを ICTV に対して加えた。

処方線量はターゲットの 99%以上の体積に付与される線量 (D99) が 70 Gy (RBE) となるように設定した。また、正常肺 (Lung-GTV) に 20 Gy 以上与えられる体積 (V20) が 20%以下となるように計画した。線量計算アルゴリズムは、Pencil beam algorithm を用いた。肺の不均質性を考慮するためにスポットを分割し多数の分割ビームとして計算する手法を用いた³⁴。

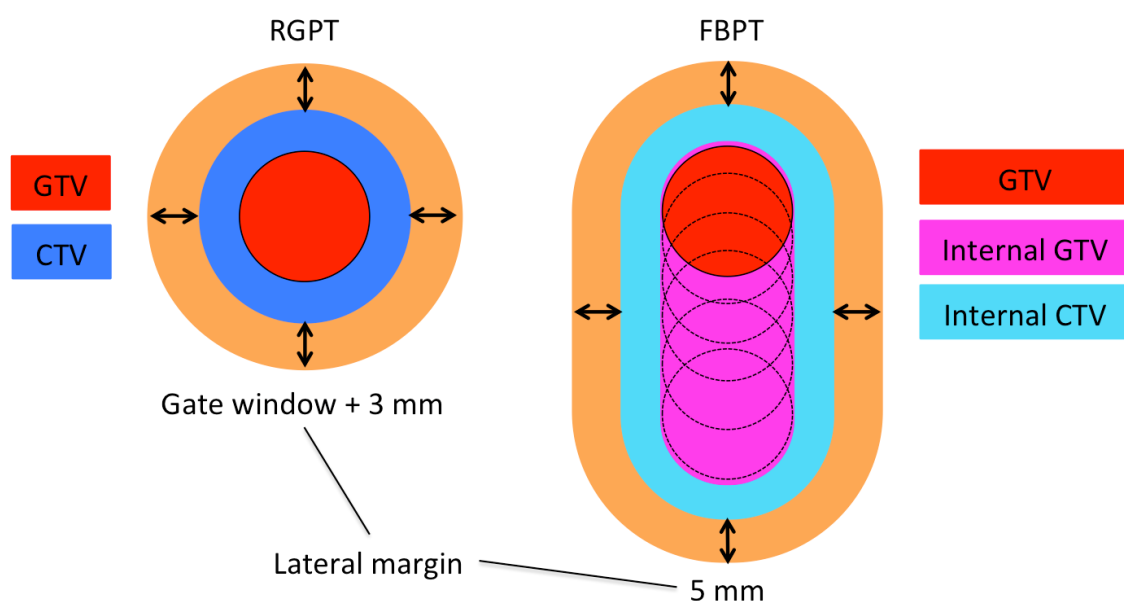


図 14 RGPT と FBPT のターゲットの設定方法

赤色は GTV、青色は CTV、ピンク色は Internal GTV、水色は Internal CTV を示す。橙色は、側方マージンを含めた照射範囲を示す。

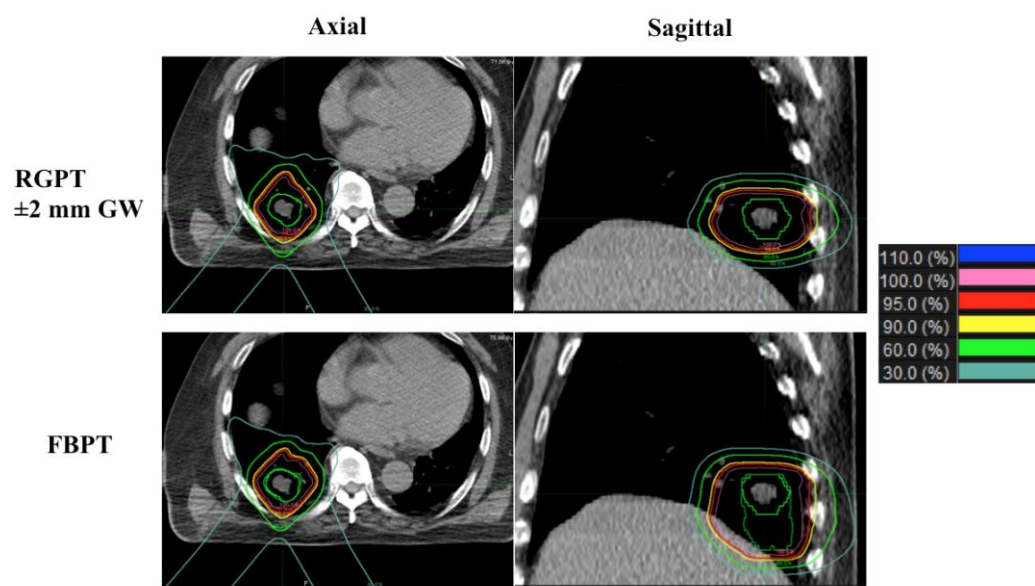


図 15 GW= ± 2 mm の時の RGPT と FBPT の治療計画線量分布 (Patient 1)
 緑線は CTV を示し、濃い緑線は ICTV を示す。

表 2 RGPT と FBPT の治療計画パラメータ

Treatment plan	RGPT	FBPT
Treatment planning system	VQA (Hitachi.Ltd., Tokyo, Japan)	
Planning CT	T50% CT (at end exhale)	Average-intensity CT
The Number of field	Two fields	
Target	CTV	ICTV
Lateral Margin	GW + 3 mm	5 mm
Distal/Proximal Margin	$3.5\% \times (\text{Distal/Proximal depth of target}) + 1 \text{ mm}$	
Prescribed dose	D99 to target = 70Gy (RBE)/10fr	

2-3 4次元線量計算

4次元線量計算の概要

治療計画で作成された線量分布は動きがない場合の線量分布を示す。実際の治療では、呼吸移動とスキャンパターンのインタープレイによってスポットの照射位置がずれ、またビーム経路上の密度が変化することで、スポット間隔と Bragg peak 位置が変化して線量分布の乱れが生じる。呼吸移動の影響を考慮した線量分布を算出するためには、各スポットの体内における照射位置が必要となる。インタープレイは呼吸移動の特徴と照射装置のパラメータに依存するので、本学のスポットスキャンニングの照射パターンを仕様値と測定値を用いてモデル化した。照射パターンと呼吸波形（マーカーの時系列位置データ）を用いた照射シミュレーションを行うことで、スポット時のマーカー位置を算出した。マーカーは体内の1点のデータであるが、線量計算には臓器全体の動きの情報が必要である。1点の動きから臓器全体の動きを推定するために、4DCT 画像と呼吸移動データを用いた呼吸移動モデルによって各マーカー位置における患者の状態を推定した。線量計算は、スポット毎に対応する呼吸位相の CT 画像に対して行われた。計算方法は Pencil beam algorithm が用いられた。Pencil beam algorithm は水中の線量分布をもとにして、ビーム経路上の物質の密度情報からビームのエネルギー損失と散乱を推定して体内の線量分布を算出する解析的な手法である。スポット毎に対応する呼吸位相の CT 画像に計算された線量分布は、臓器の変形を考慮した非剛体位置合わせを用いて最大呼気の CT 画像に変形計算された。

2-3-1 北海道大学の動体追跡陽子線照射システムのモデル化（照射シミュレーション）

本学の陽子線照射装置ではスポットスキャンニング照射によって腫瘍体積に計画線量が付与される。スポットスキャンニング照射は細いペンシルビームで計画スポットを一つ一つ照射することで 3 次元線量分布を形成する。また、本学では呼吸移動を抑制するために、腫瘍近傍に挿入された金マーカーがゲートウィンドウ内に存在する時のみビーム照射する動体追跡照射が行われる。動体追跡陽子線治療装置の照射の流れを以下に記す。

北海道大学の動体追跡陽子線照射制御

まず照射システムは治療計画されたスポット情報を読み込む。スポット情報は、ビームエネルギー、照射位置、照射量（Monitor unit 値：MU 値）の情報が含まれる。最初のスポットを照射するために、加速器が陽子を必要なエネルギーまで加速する（加速期間：2 秒間）。照射中は 2 方向の透視 X 線画像が 30Hz で取得され、マーカーがゲートウィンドウ内に存在すればゲート信号“On”を、ゲートウィンドウ外に存在すれば“Off”が出力される。ゲート信号は透視 X 線画像の転送時間やゲート信号判定の算出時間等を含むシステム遅延の影響を受ける（66 ms）。ゲート信号が“On”であれば、最初のスポットへのビーム照射が開始され、計画照射量が照射されるとビームは停止される。次に、2 番目のスポット位置を照射するように走査電磁石が設定されスポットに計画線量が照射される。陽子線の加速後からの経過時間を示す flat top が 5 秒を超えると加速器は陽子を減速させる（減速期間：2 秒）。また、flat top 中でのビーム照射時間を示す spill length が 4.4 秒を超えると加速器は減速期に入る。また、同一ビームエネルギーのスポットが全て照射された場合、加速器は陽子を減速させる。減速後は、次の照射スポットに必要なエネルギーまで陽子を加速させる。全てのスポットを照射するまで、上記の運転が繰り返される。

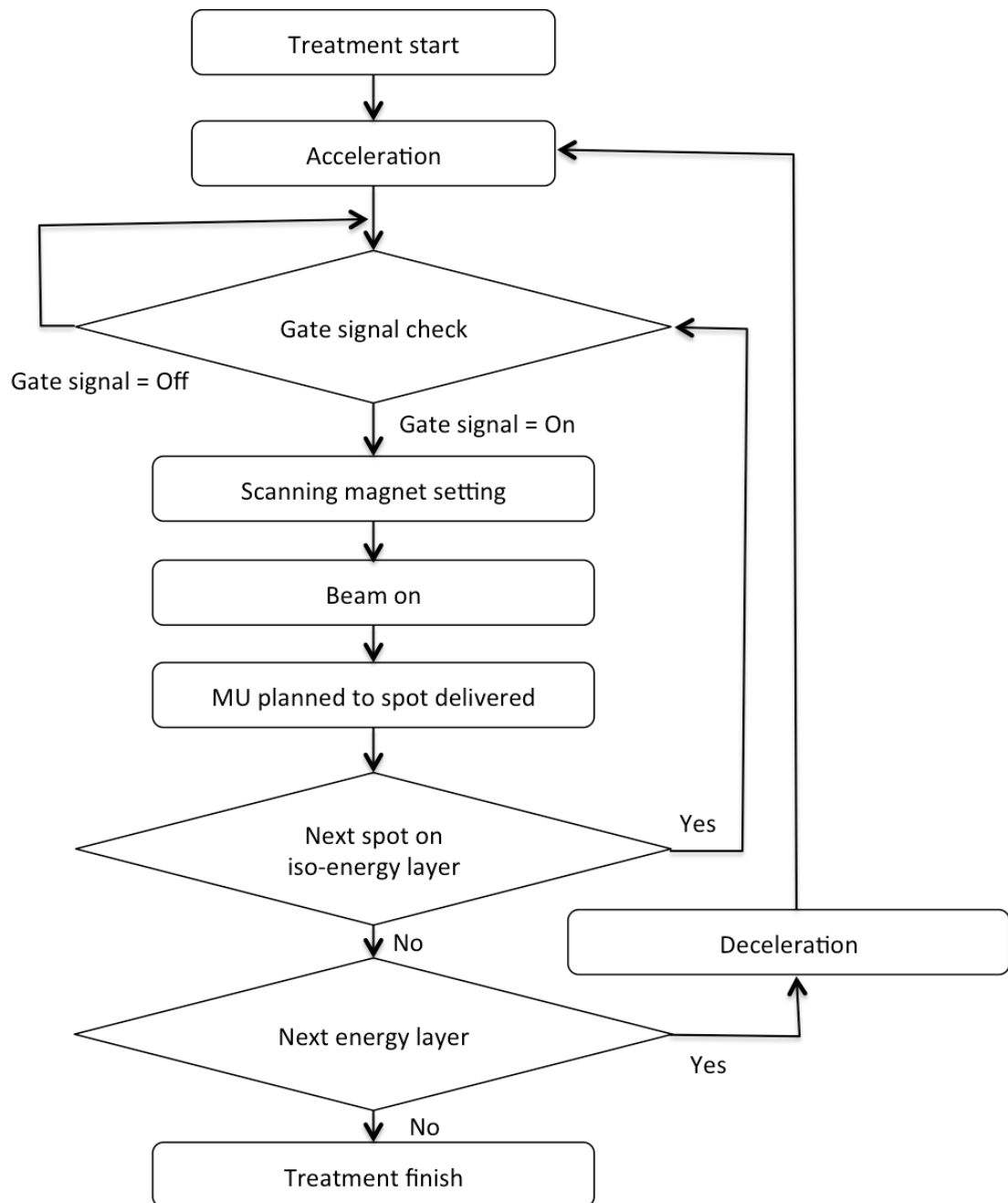


図 16 動体追跡スポットスキャンニング照射制御の概要

照射シミュレータの構築

本学の照射制御を再現するために照射シミュレータを構築した。ビームエネルギー変更時間（加速と減速期間）、maximum spill length、maximum flat top period は装置の仕様値を用いた。測定によって、スキャン速度、透視 X 線曝射

からゲート信号が出力されるまでの遅延時間と照射速度を以下の測定方法によって算出した。照射パラメータを表 3 に示した。

照射シミュレータでは、呼吸移動データと照射パターンを同期して計画スポットの照射シミュレーションが行われた。呼吸移動データには RTRT data が用いられた。照射シミュレーションの結果として各スポットの照射時刻が算出された。スポット照射時刻における呼吸波形を参照することによって、体内のマーカ位置が算出されて患者の状態の推定に利用された。

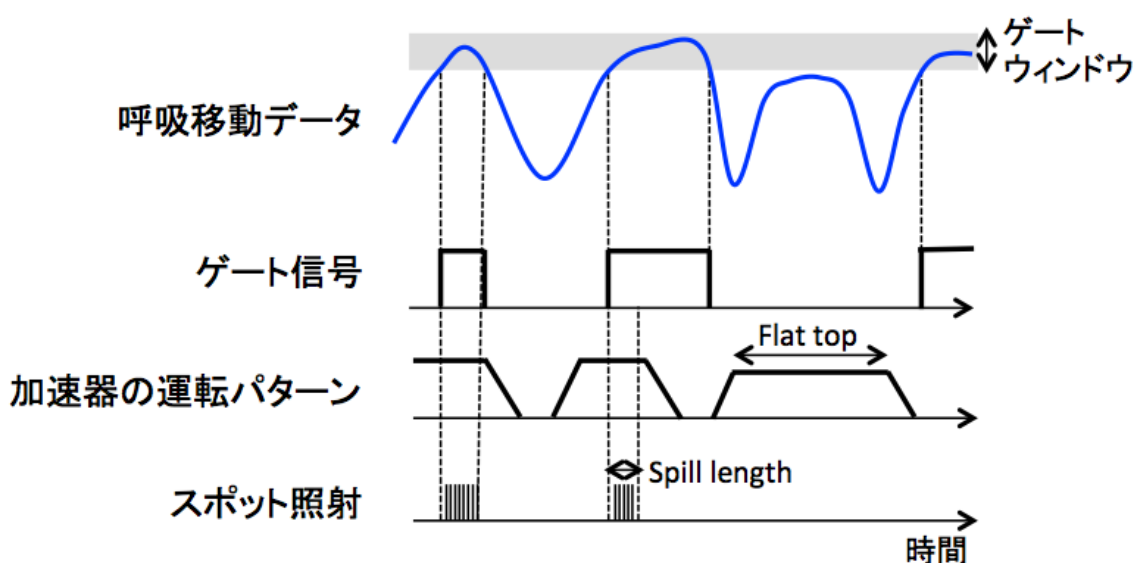


図 17 照射シミュレーション

表 3 照射システムの照射パラメータ

Irradiation parameters	
Maximum flat top period [s]	5
Maximum spill length [s]	4.4
Energy switching time [s]	2
Irradiation speed [MU/s]	$62.29 \times M + 13.67$
Maximum delivery time per spot [ms]	2.4
x scan speed [m/s]	$-0.02 \times E + 7.95$

y scan speed [m/s]	$-0.14 \times E + 39.91$
System latency [ms]	66

* M: monitor unit (range: 0.005-0.04 MU)

** E: proton beam energy [MeV]

*** System latency: duration between the generation of pulsed x-ray of fluoroscope and the resultant proton beam-on/off

スキャン速度の測定

スポット間隔が一定である 1 列のスポットを照射した。スポット間隔は 0.5、1.0、1.5 cm の 3 パターンとした。照射ログとして記録されたスポットの照射開始時刻と終了時刻を用いて、各スポット間隔の移動にかかった平均時間を算出した。スポット間隔と平均時間の線形近似直線を求めて、その傾きの逆数をスキャン速度 (m/s) として算出した。スキャン速度は、各スキャン方向 (X 方向は LR 方向、Y 方向は SI 方向を示す) について、それぞれビームエネルギーが最小と最大エネルギー (70.2 MeV と 220 MeV) について算出された。最大と最小のエネルギー間のスキャン速度は、線形補間によって決定した。

スポット間隔 0.5、1、1.5 cm の移動にかかった平均時間を図 18 と図 19 に示した。スキャン速度は線形近似直線の傾きの逆数として計算され、X 方向については 70.2 MeV では 6.6 ± 3.5 m/s、220 MeV では 3.7 ± 1.7 m/s、Y 方向については 70.2 MeV では 30.3 ± 5.0 m/s、220 MeV では 9.7 ± 3.9 m/s であった。ビームエネルギーでスキャン速度を線形補間することによって、スキャン速度をビームエネルギーの関数として $V_{\text{scanX}}(E) = -0.0193 \times (E) + 7.9533$ 、 $V_{\text{scanY}}(E) = -0.1373 \times (E) + 39.91$ として表した。 V_{scanX} は X 方向のスキャン速度、 V_{scanY} は Y 方向のスキャン速度、E はビームエネルギー (MeV) を示す。

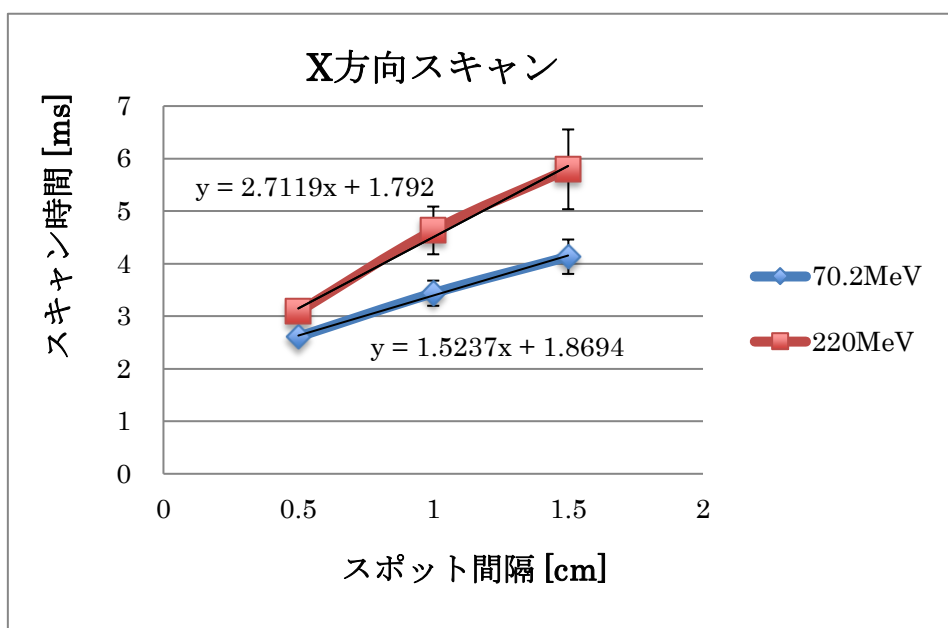


図 18 X 方向のスキャン時間の測定結果

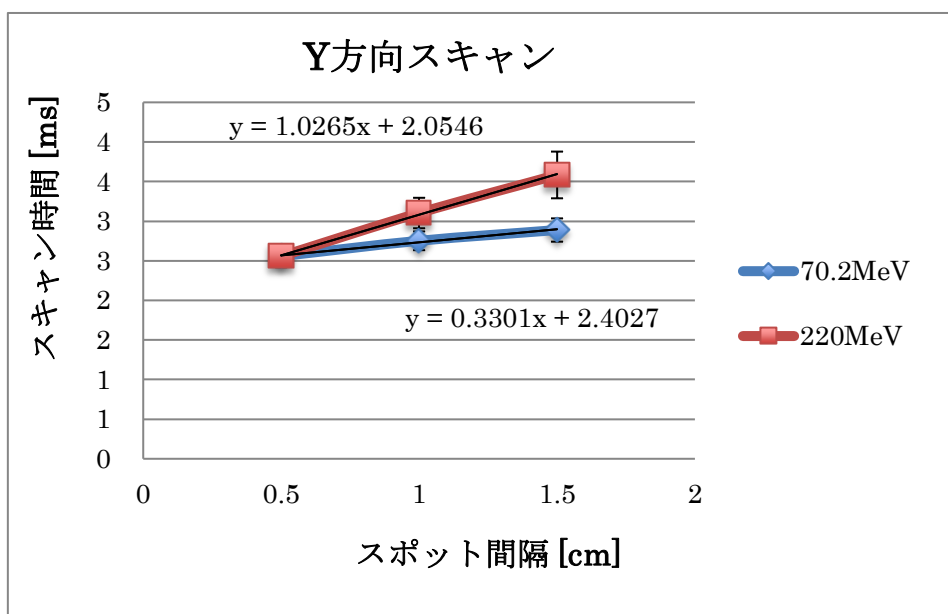


図 19 Y 方向のスキャン時間の測定結果

透視 X 線曝射からゲート信号が出力されるまでの遅延時間の測定

ゲートが On と Off を繰り返す波形を用いて動体追跡照射を行った。照射ログに記録された透視 X 線曝射時刻とゲート信号が “Off” から “On” に変わった時刻から、ゲート信号の遅延時間を算出した。ゲート判定には、透視 X 線画像と

マーカーのテンプレート画像を用いたテンプレートマッチング法によって算出されたマーカー位置が使用された。今回の測定では、マーカー位置をサーチする領域を 20×20 、 32×32 、 52×52 、 128×128 [pixel $\times$ pixel] (1 pixel = 0.28 mm) と変化させて、それぞれの条件で 5 回測定を行った。遅延時間は 5 回測定の平均値として算出した。

遅延時間の結果を表 4 に示した。サーチエリアが大きくなると、遅延時間が大きくなった。サーチエリア拡大に伴う遅延時間の延長の原因として、サーチエリアが大きくなるとマーカー位置を算出する計算時間が長くなることが考えられる。 5.6×5.6 [mm $\times$ mm] から 35.8×35.8 [mm $\times$ mm] に拡大した時の遅延時間の延長は 7 ms と非常に小さかった。照射シミュレーションでは呼吸波形である RTRT data の時間分解能が 33 ms であるため遅延時間は 66 ms と設定した。

表 4 透視 X 線曝射からゲート信号が出力されるまでの遅延時間

サーチエリア [mm $\times$ mm]	遅延時間 [ms]
5.6 $\times$ 5.6	55.69 $\pm$ 1.12
9.0 $\times$ 9.0	55.7 $\pm$ 1.53
14.6 $\times$ 14.6	56.92 $\pm$ 1.36
35.8 $\times$ 35.8	62.25 $\pm$ 1.76

照射速度の測定

各スポットの MU 値を 0.005 MU と 0.04 MU とし、それぞれの条件で 20 個のスポットを照射した。照射ログに記録されたスポットの照射開始時刻と照射終了時刻から、単位時間当たりの照射 MU を照射速度 (MU/s) として算出した。ビームエネルギーが 70.2 MeV と 220 MeV の時の照射速度をそれぞれ算出した。

照射速度の結果を表 5 に示した。照射速度はビームエネルギーにほとんど依存しなかった。照射 MU の大きいほど照射速度が速かった。線形補間によって、照射速度を照射 MU の関数として $V_{IRR} (M) = 62.2857 \times (M) + 13.6686$ とし、 V_{IRR} は照射速度、M は照射 MU を示す。

表 5 照射速度

エネルギー	照射 MU	照射速度 [MU/s]
220 MeV	0.04	16.16 ± 1.28
	0.005	13.54 ± 3.31
70.2 MeV	0.04	15 ± 1.89
	0.005	13.98 ± 2.76

2-3-2 呼吸移動モデル

4DCT 画像と RTRT data の比較

照射中の患者の状態をモデルするために、4DCT 画像と RTRT data を利用した。4DCT 画像は臓器全体の動きを示すが、時間分解能が低く（2Hz）、また 1 呼吸分（約 4 秒間）の動きのみを表すので、照射全体（数分）の詳細な呼吸移動を表すことができない。一方で、RTRT データは、時間分解能が高く（30Hz）、複数の呼吸移動が含まれるが、肺の中の 1 点のデータのため臓器全体の動きを表すことができない。本研究では、照射中（数分間）の臓器全体の動きを高時間分解能（30 Hz）で推定するために、以下の方法で呼吸移動モデルを行った。

	4DCT iamges	RTRT trajectory
Dimension	3D volumetric data	Point data
Time resolution	10 phase/breath(~2 Hz)	30 Hz
Regular/Irregular	Regular (=1 respiration)	Irregular (=multiple respiration)

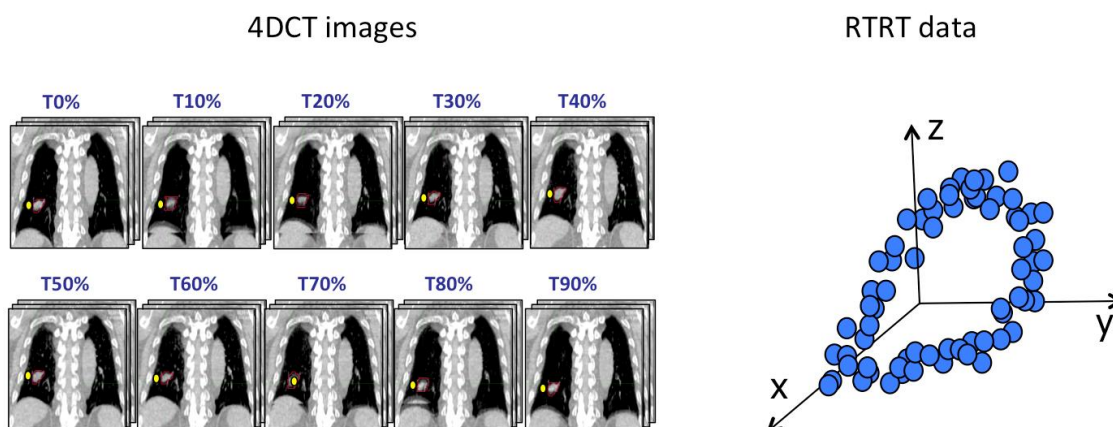


図 20 4DCT 画像と RTRT data の比較

呼吸移動モデルの考え方

呼吸移動は2つのコンポーネントから構成されると仮定した。1つは4DCT画像に含まれる動きで、もう一つは4DCT画像には含まれない動き（呼吸位相間の動きや不規則な動き）である。4DCT画像は1呼吸分の動きを含むため、呼吸毎の動きの違いや不規則な動きが含まれない。また、4DCTは1呼吸を離散的な10呼吸位相で表すため、呼吸位相間の動きを含まない。4DCT画像に含まれない動きを示すために、治療中に33 ms毎に取得されたRTRT dataを用いた。呼吸位相間の動きや不規則な動きは、臓器は剛体と仮定し、適切な呼吸位相のCT画像をCT画像上のマーカー位置とRTRT data点の差分だけ並行移動させることで定義した。

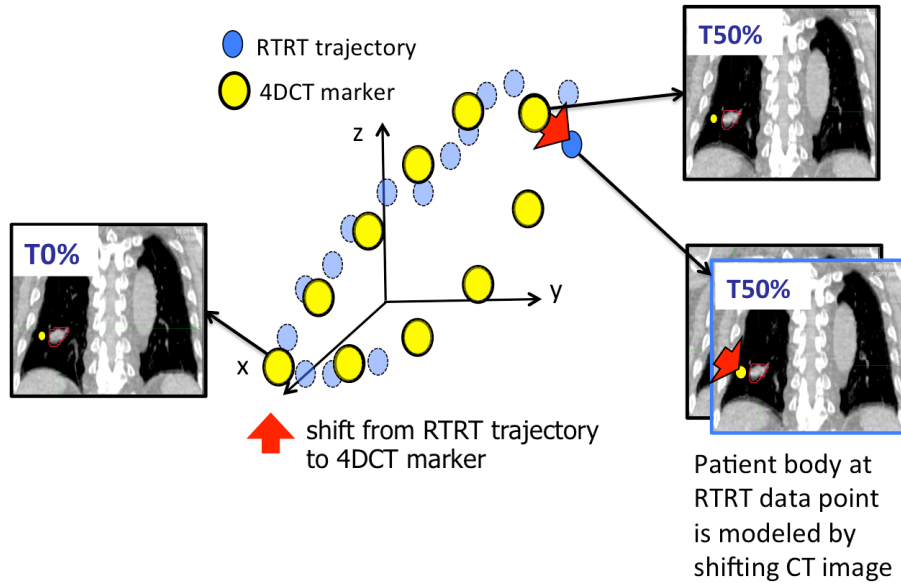


図 21 呼吸移動モデルの概念図

2-3-3 4次元線量計算方法

4次元線量計算の方法を Step 1-4 に示した。

Step 1: RTRT data 空間 ($\vec{x}^{RTRT}$) から 4DCT 画像空間 ($\vec{x}^{RTRT}$) への座標変換
 4DCT 画像と RTRT data は異なるモダリティから取得されたので、2つの座標系間の座標変換は、患者毎に決定されるべきである。座標変換のために、まず RTRT data 点を 10 グループに分類した。Lu らが開発した 1次元の波形のピーク値の検出法を利用して最大吸気点を検出した³⁵。Lu らの方法は、1次元の呼吸波形に対する手法であるが、本研究の呼吸波形は 3次元位置データであるので Lu らの方法を 3次元に拡張した。時刻 t における RTRT data の 12秒間の 3次元移動平均位置を M_t とした。RTRT data の SI 方向の動きの移動平均点 m_t を算出し、SI の位置が m_t を基準としてプラスからマイナスへ移り変わる点を A 点、逆にマイナスからプラスに変わる点を B 点とした。AB 間の RTRT data 点と M_t 点の距離が最大となる RTRT data 点を最大吸気点, I 点とした。このプロセスによって全ての最大吸気点が算出された。隣り合う最大呼気点間の RTRT data 点を時間軸に対して 10 等分し、10 グループ ($k=0, 1, 2, \dots, 9$) に分類した ($\vec{x}_{k,j}^{RTRT}$ ($j = 0, 1, 2, \dots, n_k - 1$)). n_k は k 番目のグループに割り当てられたデータ総数を示した。 $k = 0$ は最大吸気点を含む時間を示した。

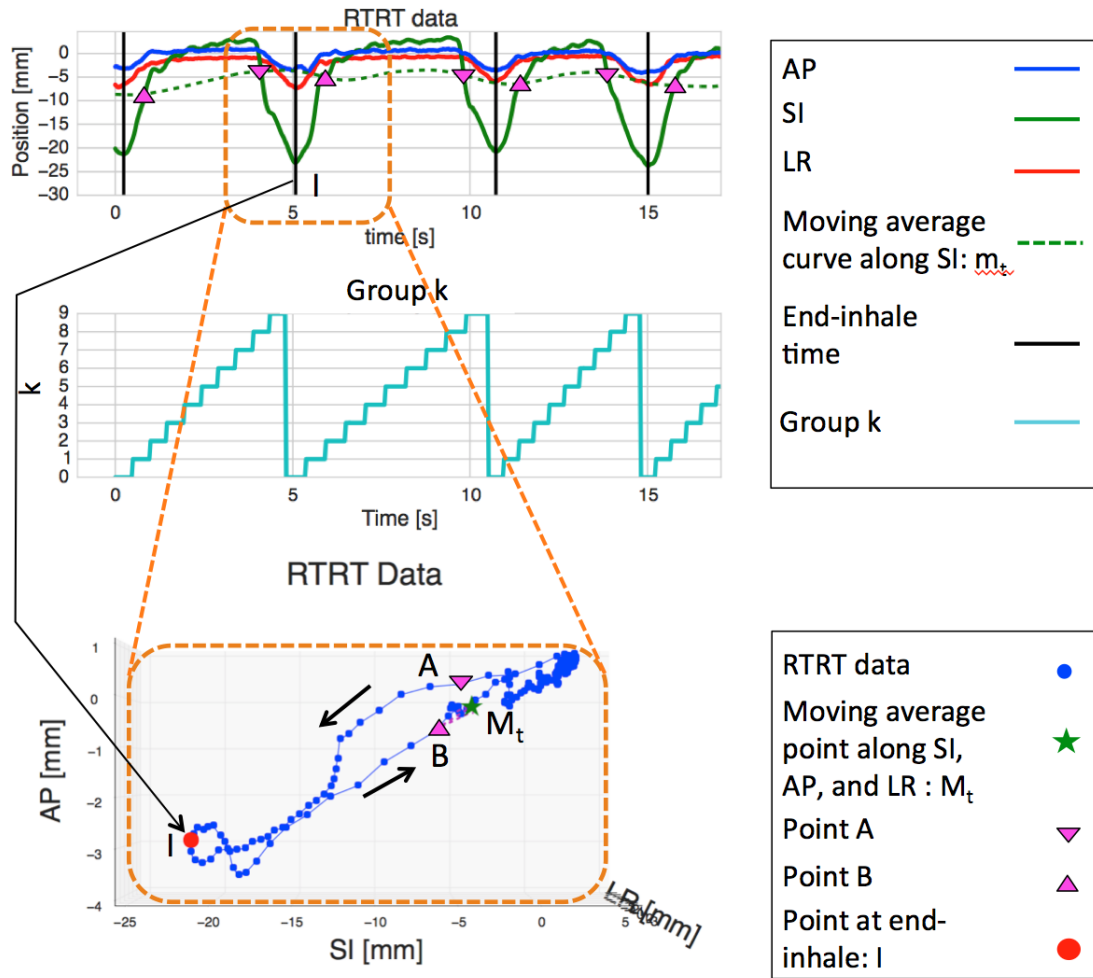


図 22 RTTRT data におけるピークサーチの法とグループ k の割り当て法
 m_t は RTTRT data の SI 方向の動きの移動平均点を示す。 m_t を基準として SI の位置がプラスからマイナスへ移り変わる点を A 点、逆にマイナスからプラスに変わる点を B 点とした。AB 間の RTTRT data 点と M_t 点の距離が最大となる RTTRT data 点を最大吸気点, I 点とした。最大吸気点間を時間軸に対して 10 等分割して $k=0-9$ までを割り当てた。

4DCT 画像と RTTRT data の座標間の変換のために、アファイン変換を用いた。

$$\vec{X}^{RTTRT} = A\vec{x}^{RTTRT} + \vec{a}$$

A は回転行列、 $\vec{a}$ は並行移動ベクトルを示し、 $f(\vec{a}, A)$ が最小となるように A と $\vec{a}$ を決定した。

$$f(\vec{a}, A) = \sum_{k=0}^9 \sum_{j=0}^{n_k-1} |\vec{x}_{k,j}^{RTTRT} - \vec{X}_k^{4DCT}|^2$$

$\vec{X}_k^{4DCT}$ ($k = 0, 1, \dots, 9$)は4 DCT 画像上のマーカー位置を示す。この座標変換によって $\vec{x}_{k,j}^{RTRT}$ は $\vec{X}_{k,j}^{RTRT}$ に変換された。

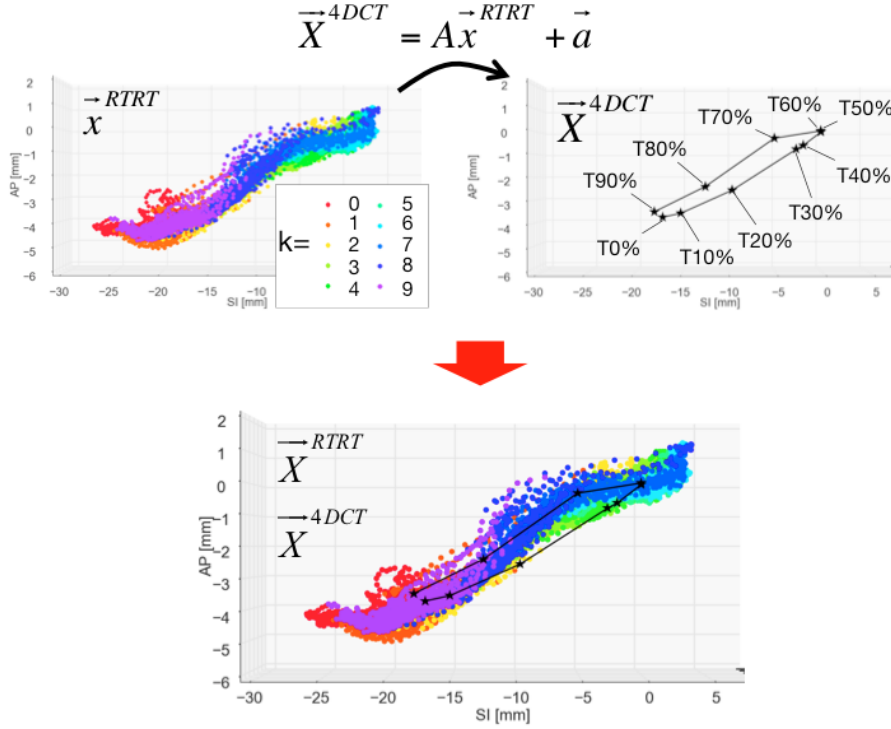


図 23 Step 1: coordinate mapping

RTRT data の座標空間を 4 DCT マーカーの座標空間に一致させた。

Step 2: RTRT data ($\vec{X}_{kj}^{RTRT}$)への 4DCT 画像 (I_m) の割り当て

各 RTRT data 点には、RTRT data と 4DCT マーカー間の距離をもとにして対応する 4DCT 画像 ($I_{T0}, I_{T10}, \dots, I_{T90}$) を割り当てた。4DCT 画像の割り当ての時は、位置情報だけでなく、RTRT data point が持つ呼吸位相も考慮した。ここでは、呼吸位相を G1, G2, G3, G4 に分類した。

$$k \in \{0, 1, \dots, 3\} \coloneqq G1 \text{ (呼気相)}$$

$$k \in \{4\} \coloneqq G2 \text{ (呼気相から吸気相への移行期)}$$

$$k \in \{5, 6, \dots, 8\} \coloneqq G3 \text{ (吸気相)}$$

$$k \in \{9\} \coloneqq G4 \text{ (吸気相から呼気相への移行期)}$$

それぞれの RTRT data 点について、 $k=G1$ の時、 $\vec{X}_{k,j}^{RTRT}$ と 5 つの 4DCT 画像 ($I_{T0}, I_{T10}, I_{T20}, I_{T30}, I_{T40}$) のマーカーの距離を算出して、最短距離、つまり

$\min_{T0 \leq m \leq T40} |\vec{X}_{k,j}^{RTRT} - \vec{X}_m^{4DCT}|$ を満たす m が RTRT data 点に割り当てられた。同様に、

$k=G2, G3, G4$ の時、 $\min_{T0 \leq m \leq T50} |\vec{X}_{k,j}^{RTRT} - \vec{X}_m^{4DCT}|$ 、 $\min_{T50 \leq m \leq T90} |\vec{X}_{k,j}^{RTRT} - \vec{X}_m^{4DCT}|$ 、

$\min_{T90 \leq m \leq T0} |\vec{X}_{k,j}^{RTRT} - \vec{X}_m^{4DCT}|$ を満たす m が決定された。このプロセスで、RTRT data

に割り当てられた m が時間順に進むように調整をした。Step 2 後に、 k を m に置き換えた ($\vec{X}_{m,j}^{RTRT}$)。

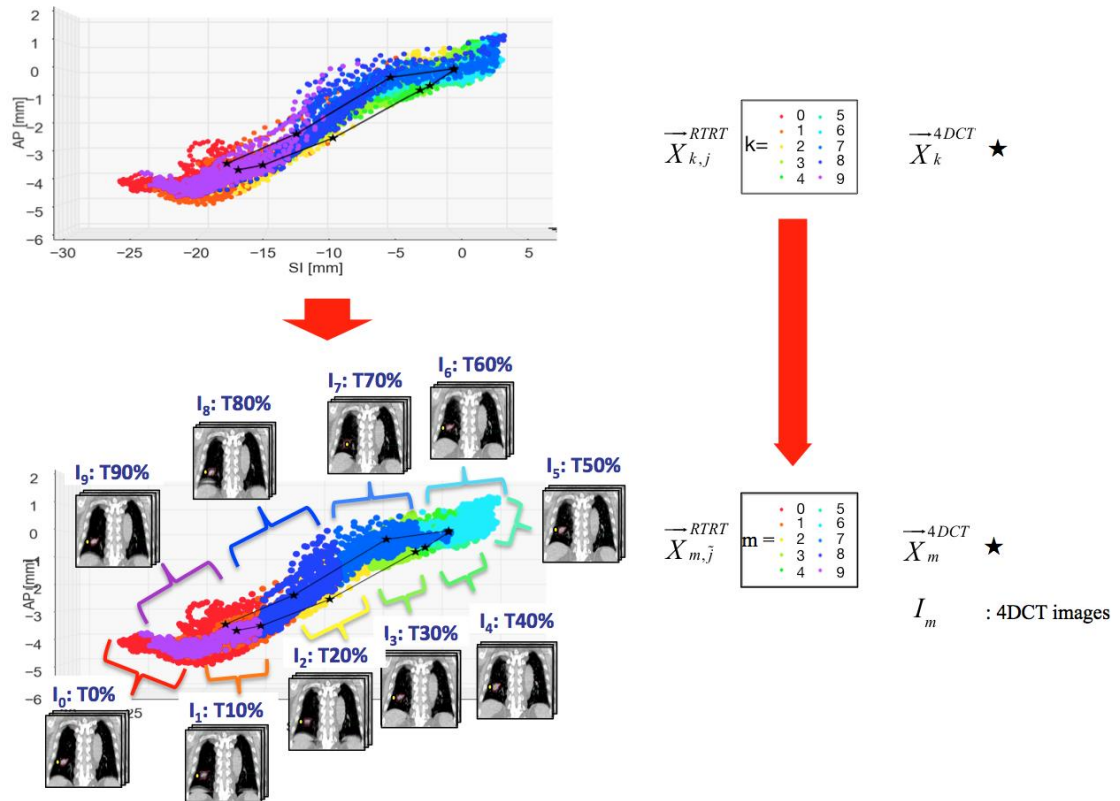


図 24 Step2: Assignment of the 4DCT image to RTRT data

Step 3: spots σ_l ($l = 0, 1, \dots, n_{spot} - 1$) への RTRT data points の割り当て
RTRT data と加速器の運転パターンを同期させることで、RGPT のスキニング

照射のシミュレーションを行った。図 27 は、スポット照射時の RTRT data 点の分布を示す。スポットスキヤニング照射システムは、ProBeat RT (Hitachi Ltd., Tokyo, Japan) の仕様値と測定をもとにしてモデルされた。

Step 4: 線量計算と線量合算

本研究のシミュレーションでは、呼吸位相 m の中では患者は剛体として並進移動すると仮定した。並進移動のベクトルは、4DCT 画像と RTRT data のマーカー位置の差分から算出した ($\vec{\eta}_{m,j} = \vec{X}_{m,j}^{RTRT} - \vec{X}_m^{4DCT}$)。線量分布は、VQA を用いてスポット毎に対応する呼吸位相の CT 画像を並進移動ベクトル分だけシフトして計算された。MIM Maestro (MIM Software, Cleveland, OH) を用いて呼吸位相 CT 画像毎の線量分布を最大呼気相の CT 画像、T50% に非剛体レジストレーションによって変形合算された。

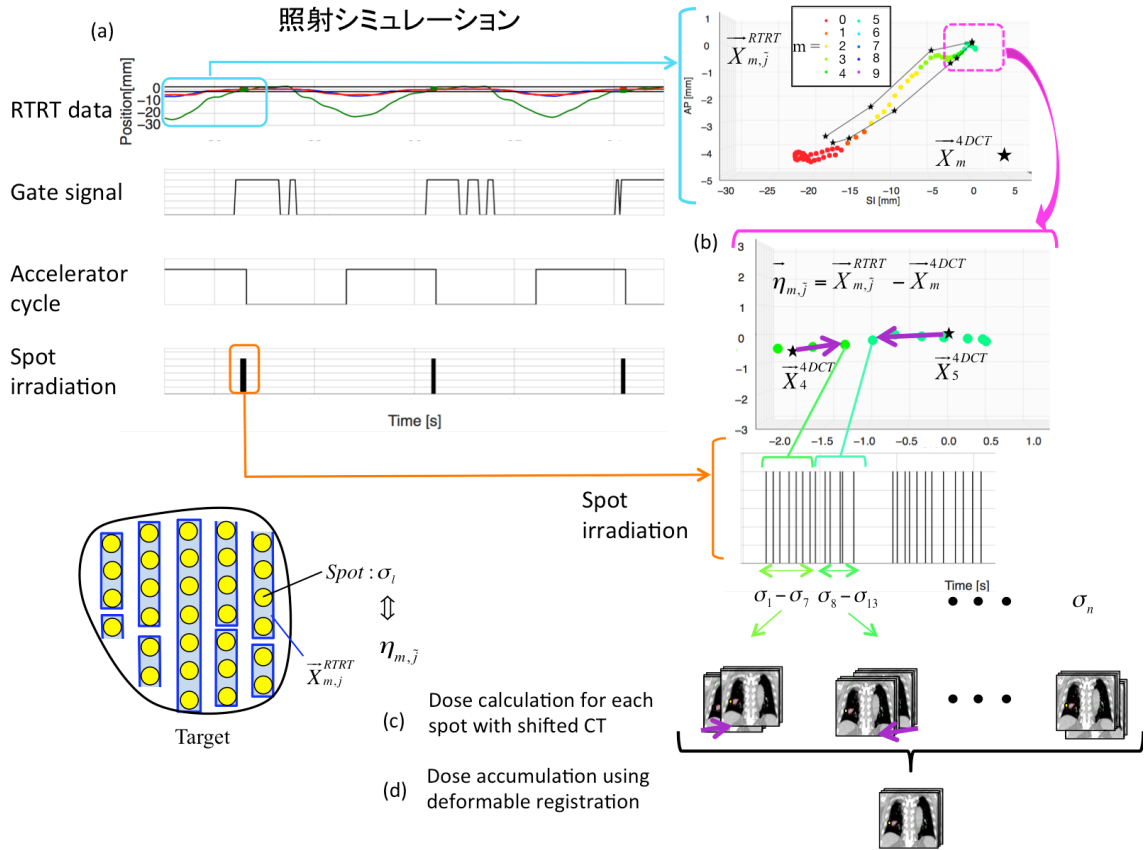


図 25 Step 3 (spot への RTRT data 点の割り当て)と step 4 (線量計算と線量合算) (a) RTRT data と照射制御を同期した照射シミュレーションによってスポット照射時の RTRT data 点が算出された。(b) スポット照射時の RTRT data 点 ($\vec{X}_{m,j}^{RTTRT}$) と対応する 4DCT マーカー位置 ($\vec{X}_m^{4DCT}$) の差分が $\vec{\eta}_{m,j}$ として算出された。(c) 各スポットは、対応する 4DCT 画像を $\vec{\eta}_{m,j}$ だけシフトして線量分布が計算された。(d) 各呼吸位相 CT 画像に計算された線量分布は、非剛体位置合わせによって最大呼気の CT 画像に変形して合算された。

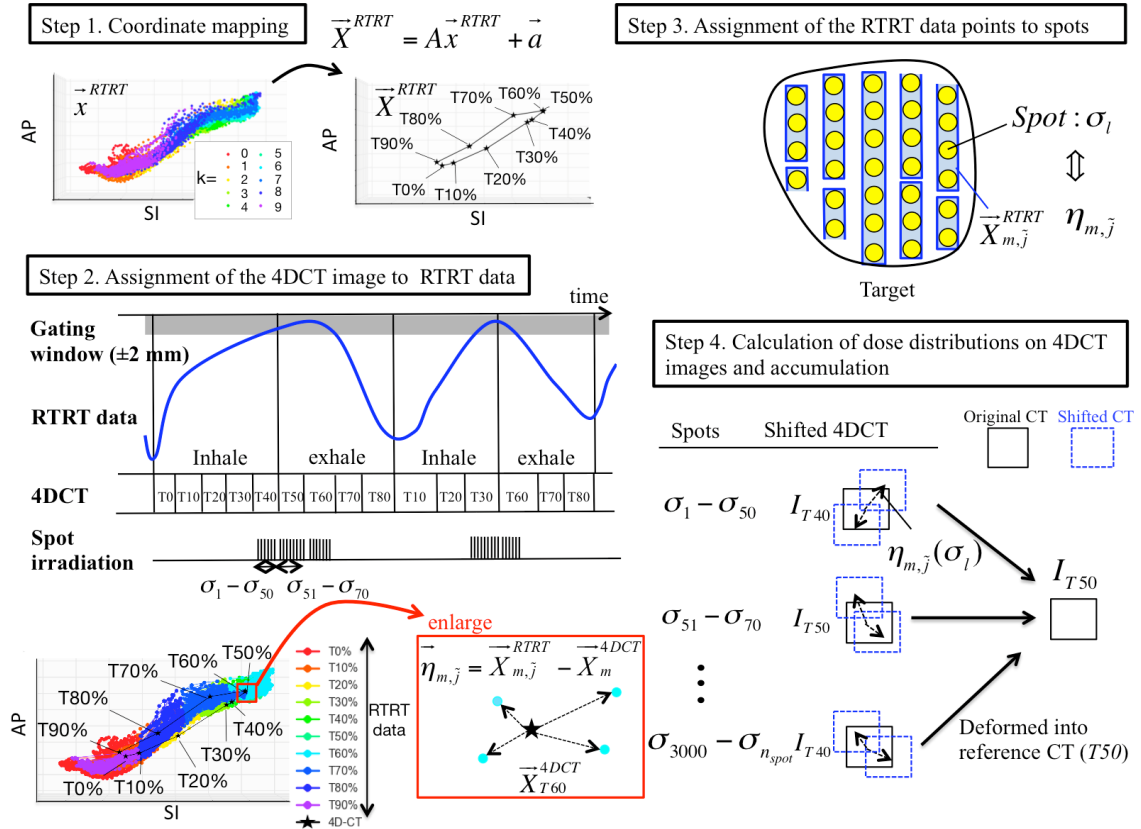


図 26 4次元線量計算の流れ

2-4 評価方法

照射シミュレーションによって算出されたスポットの最大照射誤差と平均照射位置誤差を RGPT (GW= $\pm 1-8$ mm) と FBPT について算出した。処方線量で標準化された CTV の D99[%] (線量集中性指標) と D5-D95[%] (線量均一性指標)、Lung-GTV の V20、治療時間 (各門において最初と最後のスポットの照射された時刻の間の合計時間) について行われた。CTV の D99[%]は、CTV の 99%の体積に少なくとも付与された線量(本研究では処方線量で規格化された値)であり、CTV への線量集中性を示す。CTV の D5-D95[%]は CTV の 5%の体積に少なくとも付与された線量 (処方線量で規格化された値) から CTV の 95%の体積に少なくとも付与された線量 (処方線量で規格化された値) を引いた値であり、CTV の線量均一性を示し小さい値ほどよい。インタープレイ効果が初期呼吸位相に依存するため、CTV の D99 と D5-D95、Lung-GTV の V20 は 4つの初期呼吸位相 (0%, 25%, 50%, 75%) による結果の平均値を用いた。CTV について、 $D99 \geq 95\%$ と $D5-D95 \leq 5\%$ が線量集中性と線量均一性の指標として設定された。Lung-GTV については、条件

を $V20 \leq 20\%$ と設定した。Dunnet test が RGPT の $GW=\pm 2$ mm のプランとその他 6 つプラン (RGPT の $GW=\pm 1$ mm、 ± 3 mm、 ± 4 mm、 ± 5 mm、 ± 8 mm、FBPT) に対して適応された。また、分割照射の影響を評価するために、4 つの初期呼吸位相のシミュレーションから計算した線量分布を平均した線量分布について、CTV の $D99[\%]$ と $D5-D95[\%]$ 、Lung-GTV の $V20[\%]$ について評価した。

3 結果

3-1 照射シミュレーション

図 27 は、照射シミュレーションによって算出されたスポット照射時の RTRT data 点を示す。FBPT では、ビーム照射は加速器の運転のみによって制御されたので、全ての呼吸位相で照射が行われた。RGPT のビーム照射は、加速器の運転だけでなくマーカー位置によって制御されたため、ほぼ全てのスポットがゲートウィンドウ内にマーカーが存在する時に照射されていた。表 6 は各治療計画についてスポットの照射位置誤差の最大値と平均値を示した。図 28 は各治療計画について、全症例のスポットの照射誤差を箱図で示した。RGPT では、ゲートウィンドウが大きくなるにつれて平均照射誤差が増加した。また、RGPT では透視 X 線の曝射時からゲート信号を出力するまでに透視 X 線画像の転送やマーカー位置の計算等に起因する遅延時間があり、マーカーがゲートウィンドウの外に存在する時に照射されたスポットが存在した。ゲートウィンドウが ± 1 mm、 ± 2 mm、 ± 3 mm、 ± 4 mm、 ± 5 mm、 ± 8 mm の最大照射位置誤差は、それぞれ 2.8 mm, 4.0 mm, 6.0 mm, 7.3 mm, 8.6 mm であった (図 28、表 6)。

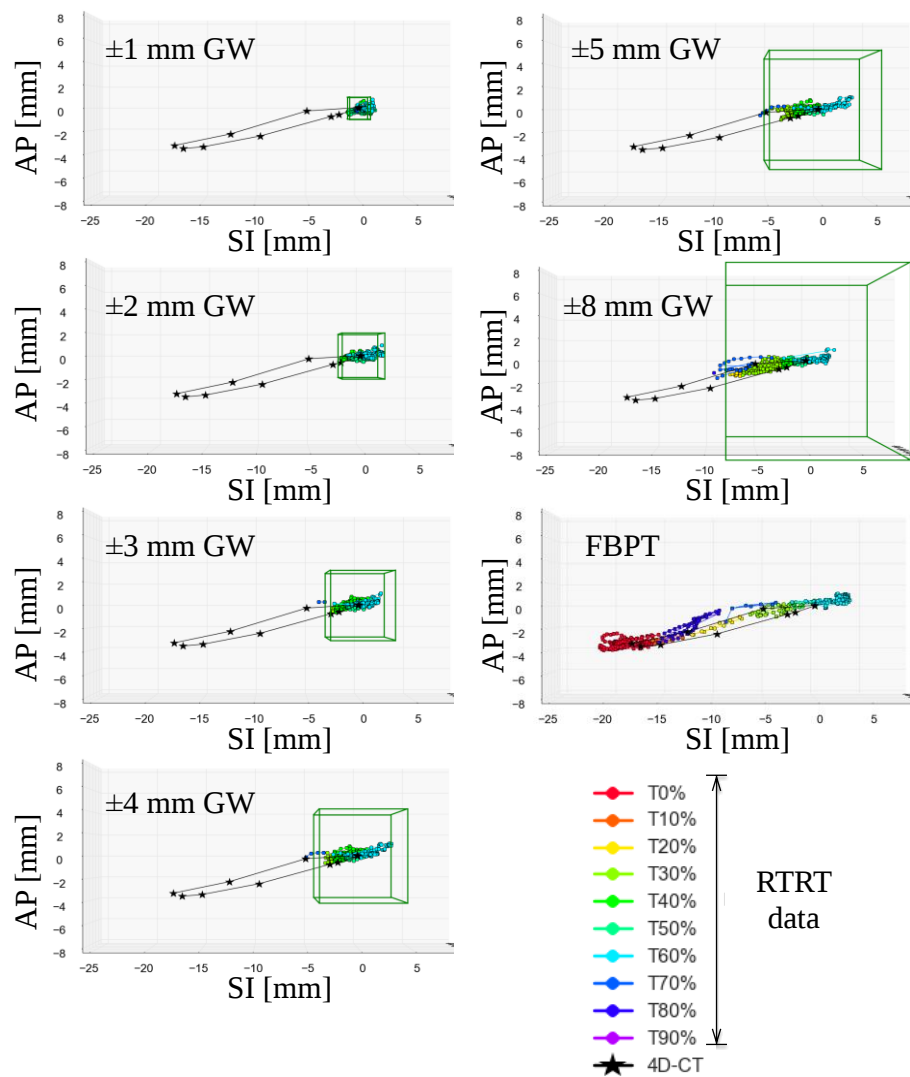


図 27 照射シミュレーションにより算出されたスポット照射時の RTRT data 点 (Patient 1)

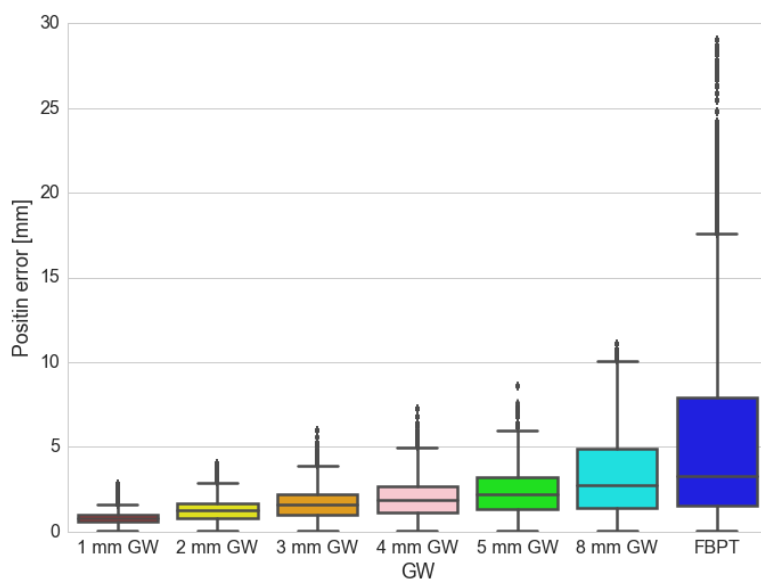


図 28 スポットの照射位置の誤差

表 6 治療計画毎のスポットの照射位置誤差

Treatment plan		Spot position error [mm]	
		Average	Max
RGPT	±1 mm GW	0.8	2.8
	±2 mm GW	1.2	4.0
	±3 mm GW	1.6	6.0
	±4 mm GW	1.9	7.3
	±5 mm GW	2.3	8.6
	±8 mm GW	3.2	11.0
FBPT		5.4	29.0

RGPT, real-time-image gated proton beam therapy; GW, gating window; FBPT, free-breathing proton therapy.

3-2 線量分布

図 29 は7つのプランの4次元線量分布の例を示す (Patient 5)。呼吸移動に

よる変化を示すために治療計画時の線量分布を一緒に示した。小さなゲートウィンドウ (± 1 mm または ± 2 mm) の時は、Isodose line が CTV を十分に含んでいた。一方で、大きなゲートウィンドウ (± 5 mm または ± 8 mm) では、CTV 内に高線量部分と低線量部分が見られた。また、ゲートウィンドウが大きくなるにつれて Isodose lines が広がり、これは治療計画時の線量分布にも見られた。FBPT の時に、最も大きな線量分布の乱れが確認された。

Patient 5 の dose-volume histogram (DVH) は図 29 に示された。治療計画の時は、FBPT と RGPT (GW= $\pm 1-8$ mm) の CTV の DVH はほぼ一致していた。呼吸移動を考慮した 4 次元線量分布を見ると、小さなゲートウィンドウの時は CTV の DVH の傾きは大きく、ゲートウィンドウが大きくなるにつれて DVH の傾きが緩やかになっていった。治療計画時と比べて、最も DVH が変化した治療計画法は FBPT であった。一方で、Lung-GTV の DVH は、治療計画時と 4 次元線量計算時でほとんど差がなく、呼吸移動による影響は小さかった。

図 30 とは 7 つの治療計画における D99、D5-D95、V20 の結果をまとめた。図 29 は、外れ値を除いた点において、GW が $\pm 1, 2$ mm の時に CTV の線量集中性と線量均一性の制限 ($D99 \leq 95\%$ 、 $D5-D95 \leq 5\%$) を全症例で満たした。しかしながら、 $GW \geq \pm 3$ mm の時は制限を満たさない症例が少なくとも 1 例存在した。Dunnett test の結果は、GW= ± 2 mm の RGPT では D99 と D5-D95 の値が、 ± 8 -mm GW の RGPT と FBPT よりも優位に改善した ($p \leq 0.05$)。

Lung-GTV に関して $V20 < 20\%$ はすべての患者で満たされた。GW= ± 2 mm の RGPT の V20 は、GW= $\pm 3, 4, 5, 8$ mm の RGPT と FBPT よりも優位に小さく (それぞれ 1.1%, 1.9%, 2.4%, 4.2%, 1.7%)、しかし GW= ± 1 mm の RGPT よりも優位に大きかった (0.8%)。

分割照射時線量分布を評価するために 4 つ初期呼吸位相の平均線量分布についての 4 次元線量分布と DVH を図 31 に示す。1 回照射の時と比べて、CTV 内の高線量と低線量が緩和された。また、CTV の DVH の傾きは 1 回照射時よりも鋭くなり治療計画時の DVH に近づいた。4 つ初期呼吸位相の平均線量分布の線量指標の結果を図 32 と表 8 に示す。線量分布を平均化した後では 1 回照射の時と比べて、全てのゲートウィンドウサイズで D99 と D5-D95 は改善した。図 32 は、外れ値を除いた点において $GW \leq \pm 3$ mm の時に CTV の線量集中性と線量均一性の制限 ($D99 \leq 95\%$ 、 $D5-D95 \leq 5\%$) を全症例で満たした。しかし、 $GW \geq \pm 4$ mm の時は制限を満たさない症例が少なくとも 1 例は存在した。正常肺の V20 は、1 回

照射と分割照射では差が小さかった。

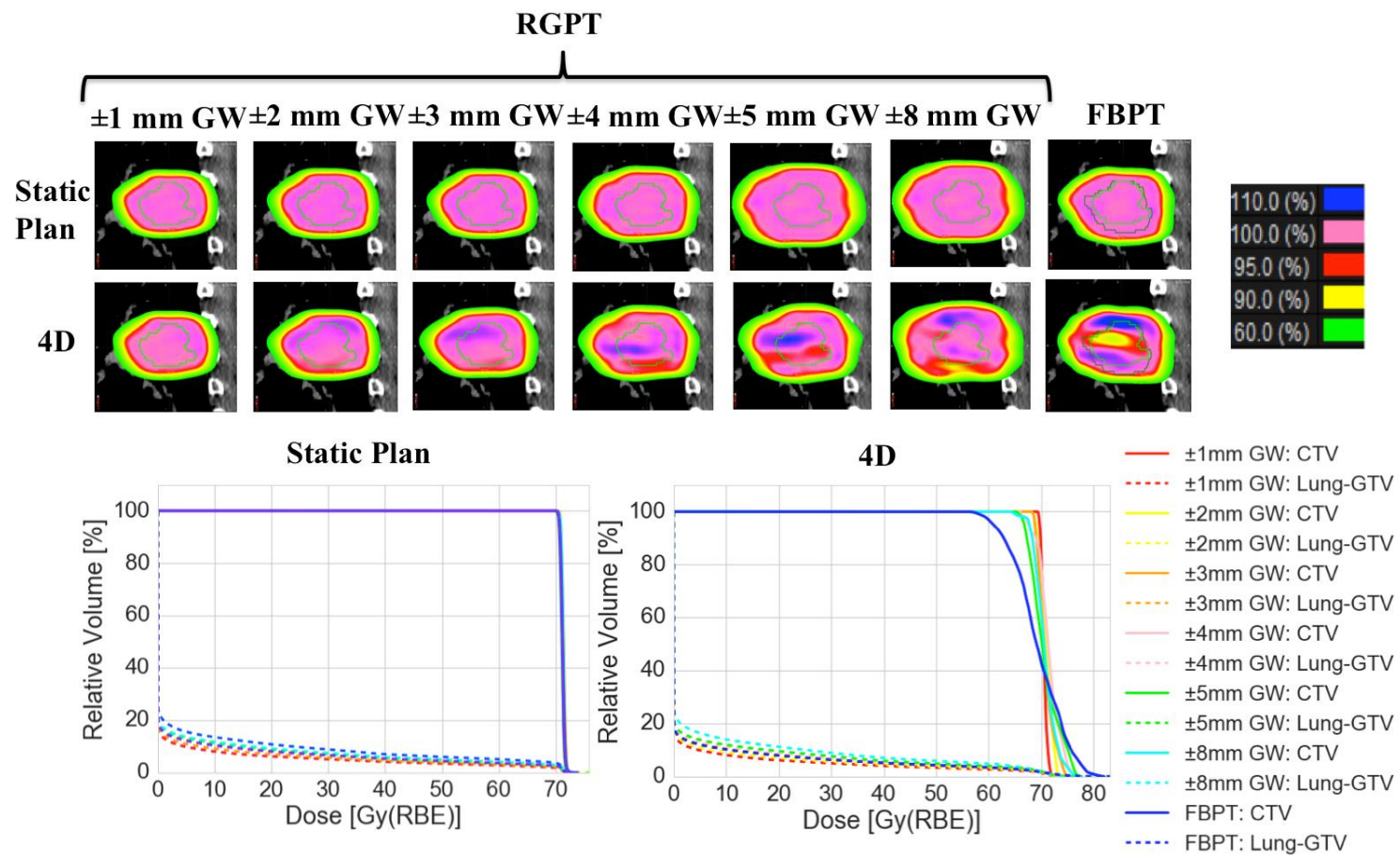


図 29 RGPT と FBPT における治療計画時(Static Plan)と呼吸移動時(4D)の線量分布と DVH

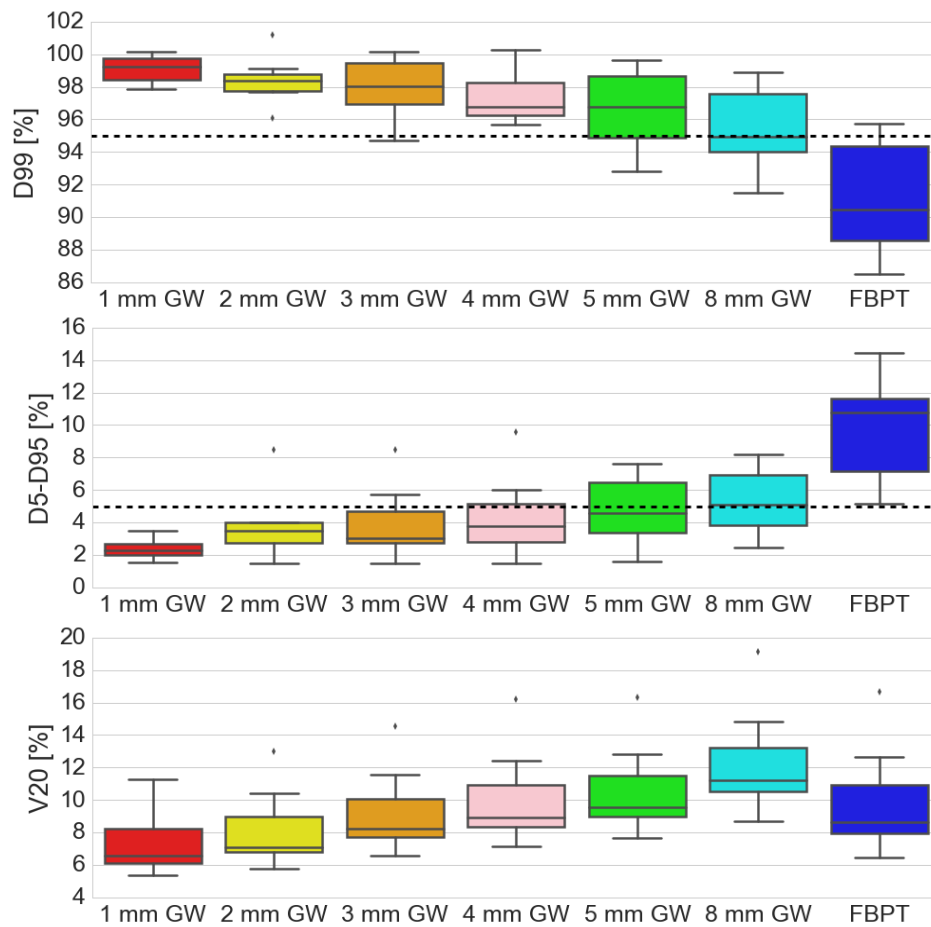


図 30 CTV の D99 と D5-D95 と正常肺の V20 (n=7)

患者毎に 4 つの初期呼吸位相の間の平均の線量指標値が、各治療計画について示された。箱は、第一四分位点から第三四分位点の幅を示す **interquartile range** を示す。点は外れ値を示す。

表 7 CTV の D99 と D5–D95、正常肺の V20

Treatment plan		D99 [%]				D5-D95 [%]				V20 [%]			
		Mean	Min	Max	p-value	Mean	Min	Max	p-value	Mean	Min	Max	p-value
					(vs $\pm 2\text{mm GW}$)				(vs $\pm 2\text{mm GW}$)				(vs $\pm 2\text{mm GW}$)
RGPT	$\pm 1\text{mm GW}$	99.1	97.9	100.2	NS	2.4	1.6	3.5	*	7.4	5.3	11.3	*
	$\pm 2\text{mm GW}$	98.4	96.1	101.2	-	3.8	1.5	8.5	-	8.2	5.8	13.0	-
	$\pm 3\text{mm GW}$	98.0	94.7	100.1	NS	4.0	1.5	8.5	NS	9.3	6.6	14.5	*
	$\pm 4\text{mm GW}$	97.4	95.7	100.3	NS	4.4	1.5	9.6	NS	10.1	7.1	16.2	*
	$\pm 5\text{mm GW}$	96.6	92.8	99.6	NS	4.8	1.6	7.6	NS	10.6	7.7	16.3	*
	$\pm 8\text{mm GW}$	95.5	91.5	98.9	*	5.3	2.4	8.2	*	12.4	8.7	19.1	*
FBPT		91.2	86.5	95.7	*	9.7	5.2	14.5	*	9.9	6.4	16.7	*

RGPT, real-time-image gated proton beam therapy; GW, gating window; FBPT, free-breathing proton therapy. NS: a result of no statistical significance; *: $p < 0.05$.

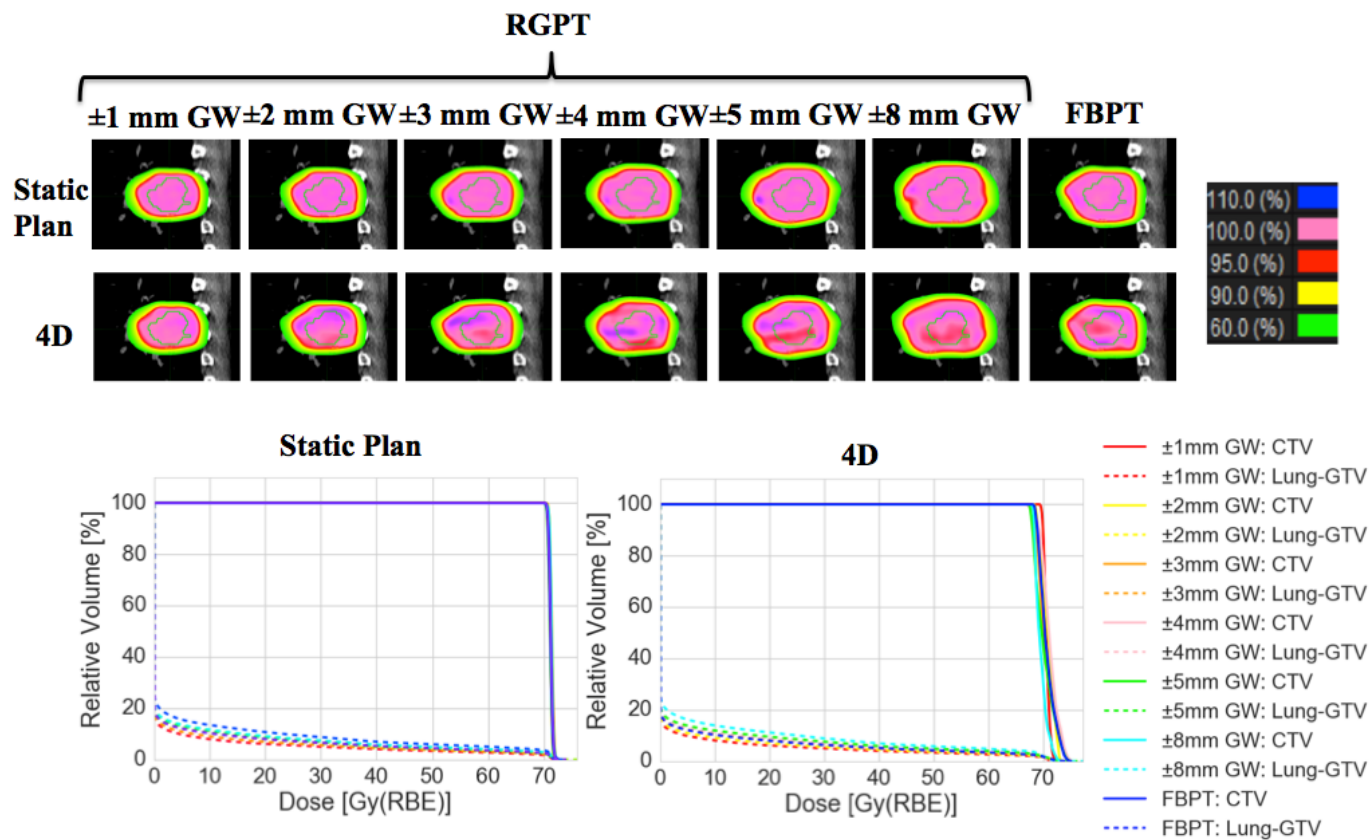


図 31 4つの初期呼吸位相の平均線量分布における治療計画時(Static Plan)と呼吸移動時(4D)の線量分布と dose volume histogram(DVH)

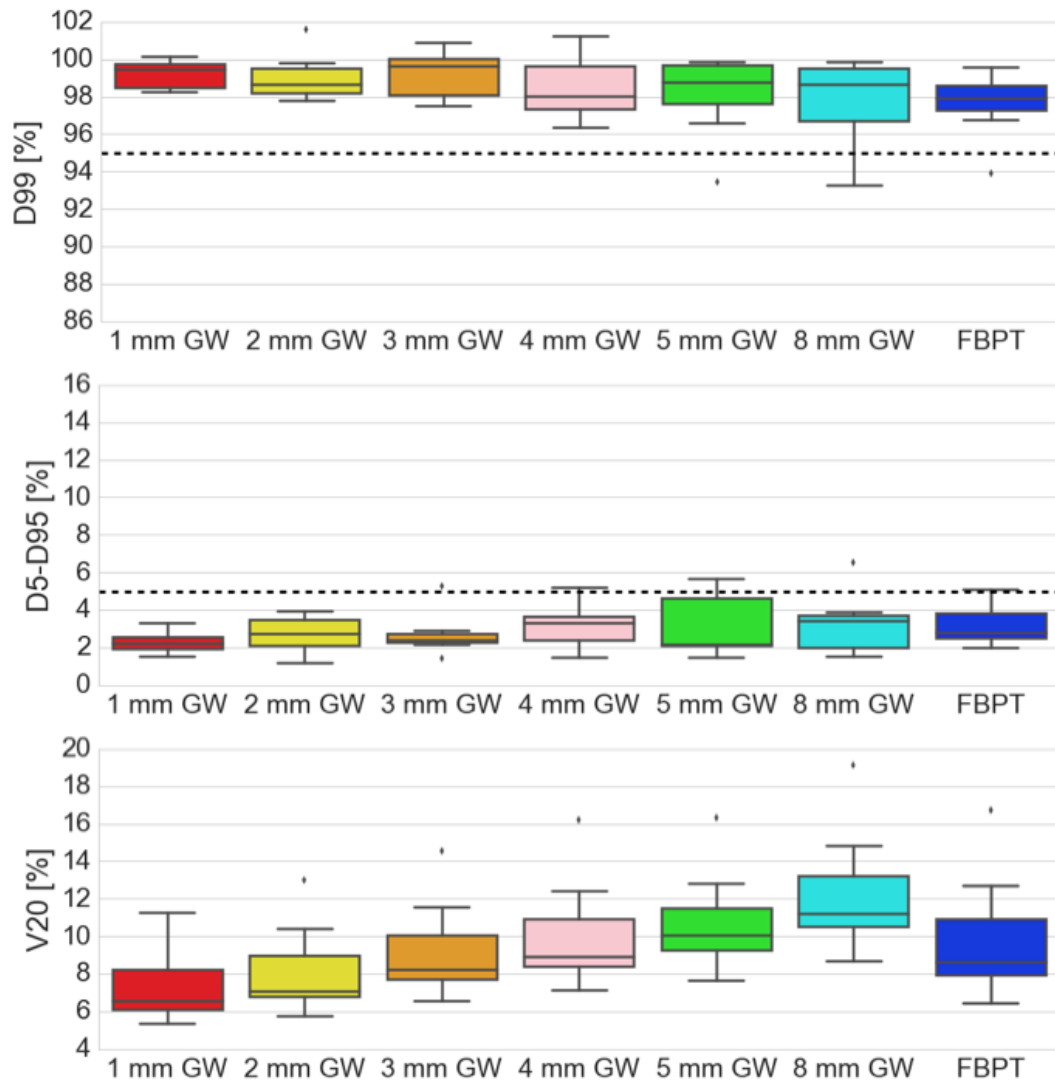


図 32 4 つの初期呼吸位相の平均線量分布における CTV の D99 と D5-D95 と正常肺の V20 (n=7)

患者毎に 4 つの初期呼吸位相の線量分布を平均した線量分布について、治療計画毎に線量指標が示された。箱は第一四分位点から第三四分位点の幅を示す interquartile range を示す。点は外れ値を示す。

表 8 4つの初期呼吸位相の平均線量分布における CTV の D99 と D5-D95 と正常肺の V20

Treatment plan		D99 [%]			D5-D95 [%]			V20 [%]		
		Mean	Min	Max	Mean	Min	Max	Mean	Min	Max
RGPT	$\pm 1\text{mm}$ GW	99.2	98.2	100.2	2.3	1.5	3.3	7.4	5.3	11.3
	$\pm 2\text{mm}$ GW	99.1	97.8	101.6	2.7	1.2	3.9	8.2	5.8	13.0
	$\pm 3\text{mm}$ GW	99.2	97.5	100.9	2.7	1.4	5.3	9.3	6.6	14.5
	$\pm 4\text{mm}$ GW	98.5	96.4	101.2	3.2	1.5	5.2	10.1	7.1	16.2
	$\pm 5\text{mm}$ GW	98.1	93.4	99.8	3.3	1.5	5.6	10.8	7.7	16.3
	$\pm 8\text{mm}$ GW	97.7	93.3	99.8	3.3	1.5	6.5	12.4	8.7	19.1
FBPT		97.6	93.9	99.6	3.2	2.0	5.1	9.9	6.4	16.7

RGPT, real-time-image gated proton beam therapy; GW, gating window; FBPT, free-breathing proton therapy.

3-3 治療時間

治療時間は表 9 に示された。FBPT では加速器の運転パターンのみによって照射が制御されるため、最短の平均治療時間（140 s）を示した。ゲートウィンドウが小さくなると治療時間は増加した。ゲートウィンドウが ± 2 mm から 1 mm に減少すると平均治療時間は 226 s から 384 s に増加した。また、最大照射時間は 292 s から 818 s に、標準偏差は 52 s から 207 s に著しく増加した。

表 9 各治療計画法の平均治療時間（7 症例と 4 つ初期呼吸位相の平均値）

Treatment plan		Treatment time[s]			
		Average	SD	Max	Min
RGPT	± 1 mm GW	384	207	818	167
	± 2 mm GW	226	52	292	136
	± 3 mm GW	209	41	261	139
	± 4 mm GW	200	34	252	145
	± 5 mm GW	192	27	230	153
	± 8 mm GW	185	27	228	142
FBPT		140	15	169	125

SD, standard deviation; RGPT, real-time-image gated proton beam therapy; GW, gating window; FBPT, free-breathing proton therapy

4 考察

肺がんの放射線治療において、処方線量を CTV に付与することは最も重要であるが、放射線誘発肺臓炎が発生するリスクは正常肺の照射体積と関連している。Lawrence らによると、放射線誘発肺臓炎について正常肺の被ばく量の明確なしきい値は存在しなく、そのリスクは照射体積に伴って増加する³⁶。そのため、CTV の線量分布を損なうことなく、正常肺の被ばく量を低減することが重要となる。Chang らは 3 次元原体 X 線照射と強度変調 X 線治療と比較すると、陽子線治療は Stage I と III の NSCLC に対して正常肺への被ばく量を低減できると示した³。そのため、陽子線治療によって、腫瘍制御率を保ちつつ肺の有害事象のリスクを低減できると考えられる。

RGPT の目的は、リアルタイムに腫瘍近傍のマーカーをモニターして照射をゲートすることによってインタープレイ効果を緩和することと同時にターゲット以外の照射体積を最小限にすることである。気管支鏡による腫瘍近傍へのマーカーの挿入は、ほぼ全ての手術不可能な患者において安全かつ容易である。しかしながら、マーカー挿入後に起こり得るマーカーの移動については注意する必要がある。

本検討は、呼吸振幅が 5-25 mm の stage I NSCLCs の 7 症例に対して、GW が 2 mm 以下の時、ターゲットへの線量集中性と線量均一性の制限が全ての患者で達成された。正常肺に関しては、小さなゲートウィンドウは大きなゲートウィンドウよりも被ばく量を低減した。全ての症例で呼吸移動の振幅は 5 mm 以上であったが、ゲートウィンドウが 4 mm 以上の時の正常肺への線量は FBPT よりも大きかった。この理由として、RGPT では照射体積がゲートウィンドウのサイズに応じて CTV がビーム軸に垂直な全方向に広げられた領域と設定されたが、FBPT では呼吸移動で CTV が動く範囲と設定されたことが考えられる。RGPT において呼吸移動する方向のみにゲートウィンドウを広げることによって正常肺への線量をさらに低減することが可能であり、今後の検討課題である。

ゲート照射である RGPT は治療時間の延長が臨床では問題となる。平均治療時間はゲートウィンドウが ± 2 mm の時に約 3.5 分であった。これは本学の RGPT の臨床経験と一致する結果となった³⁷。ゲートウィンドウが ± 2 mm から ± 1 mm に小さくすると、最大照射時間と標準偏差が著しく増加した。呼吸が著しく不規則な症例ではさらなる治療時間の延長が考えられる。照射時間と正常肺への被

ばく量を考慮すると、ゲートウィンドウが ± 2 mm の時に臨床上は最も適切であると考ええる。

本研究での線量分布は一回照射を仮定して計算された。分割照射を考慮した場合、線量誤差はさらに緩和される³⁸。分割照射を再現するために、患者毎に算出した4つの呼吸位相の線量分布を平均した線量分布を計算した。この場合、FBPTでは $D99 \geq 95\%$ と $D5-D95 \leq 5$ を満たさない症例数が7例から0例、7例から1例に減少した。多分割照射によってFBPTであっても線量分布を改善させることが可能であるが、小さなゲートウィンドウを設定する利点は、正常組織の被ばく線量の低減にある。

Koybasi らによると、4DCT 画像に含まれない不規則な動きはスポットスキヤニング陽子線治療において腫瘍に著しい低線量領域を引き起こす³⁹。4次元磁気共鳴画像(4DMRI)と主成分分析をもとにした呼吸移動モデルは、照射中の任意の時の患者の3次元画像を再構成することが可能であるので、より正確な線量分布の計算が可能であると考えられる。しかしながら、多くの3次元画像を作成して線量計算することは高い計算コストが問題となると考えられる⁴⁰⁻⁴²。本研究で使用した4次元線量計算方法は、不規則な呼吸移動を含めた簡易で実用的な4次元線量計算方法である。

本研究の線量計算では、4DCT で表すことのできない動きは剛体移動として扱った。そのため、RTRT data 点が4DCT 画像のマーカーよりも離れた点においては動きのモデルの精度が良くないと考えられる。この事象は、ゲートウィンドウが小さい場合(± 2 mm)には起こらないが、大きなゲートウィンドウの場合(± 8 mm)には起こり得る。また、分割照射間の臓器の変化は考慮されていない。臓器の変化の影響は次の研究課題であり、治療期間中の4DCT 画像を用いて評価する必要がある。

今回使用した RTRT data には呼気位置がゲートウィンドウ外に移動するような baseline shift は含まれていなかった。実際の治療では、baseline shift が起こった場合には、患者は治療台から降りて再びセットアップされる。これによって、本学ではたいていゲートウィンドウ内に呼気位置を戻すことが可能であった。臨床において上記のプロセスをする限りは、baseline shift によって本研究の結果が著しく変わらないと考える。本シミュレーションにおける制限はマーカー位置を正しく特定できるような4DCT 画像の取得であった。4DCT 再構成法の改善と金属アーチファクト低減法によって4DCT の画質を改善するこ

とで、より多くの症例に本検討方法が適応することが可能となるだろう^{43,44}。最後に、この研究における検討症例数が限られたが、今回の知見をより一般的な患者に適応するために前向き臨床試験による有効性評価が必要と考えられる。

5 総括および結論

5-1 本研究で得られた新知見

- 不均質度の高い肺にあるターゲットに対して、ゲートウィンドウサイズが ± 2 mm 以下の RGPT は D99（線量集中性）と D5-D95（線量不均一性）をそれぞれ 95%以上と 5%以下に保ち十分にインタープレイ効果を抑制することが示唆された。
- 肺がん RGPT ではゲートウィンドウサイズを ± 2 mm 以下と設定することで、自由呼吸照射と比べて正常肺への 20Gy 以上の照射範囲（V20）を平均 17.1% 以上低減することが示唆された。
- Stage I の NSCLC に対する動体追跡照射では、ゲートウィンドウサイズを ± 2 mm 以上と設定すると最大照射時間は 5 分以内であったが、 ± 1 mm の時は 10 分以上となり照射時間の著しい増加が示唆された。
- Stage I の NSCLC へのスポットスキヤニング陽子線治療において、ゲートウィンドウが ± 2 mm の動体追跡照射を適応することで、臨床上許容な照射時間内で、ターゲットへの線量分布を保ちつつ、正常肺の被ばく線量を低減することが示唆された。

5-2 新知見の意義

本学の RGPT は比較的均質な肝臓に対してはインタープレイ効果を十分に低減できたが、不均質度の高い肺がんに対する効果は明らかではなかった。本研究によって RGPT は十分に Stage I の NSCLC に対してインタープレイ効果を抑制することが可能であることが示唆され、RGPT が肺がん治療法の選択肢となり得ることを示した。また、RGPT では自由呼吸照射よりも正常肺への照射範囲を制限可能であるため、有害事象の低減できより多く症例に適応可能な治療法であると考えられる。さらに、RGPT のようなゲート照射で問題となる照射時間の延長は臨床上許容範囲であり実用に適した治療法であることが示唆されたため、今後、動体追跡照射装置の普及に繋がると考えられる。

5-3 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

ゲートウィンドウの形状は計画位置から一様に広げられた立方体が用いられ

た。主な呼吸移動の方向は患者毎に異なるため、患者毎にゲートウィンドウの形状を設定することによってさらに照射範囲を小さくすることが可能である。しかし、ゲートウィンドウを小さくすることは照射時間に影響を与える。照射時間を延長させずに照射範囲を最小限とするために、患者毎にゲートウィンドウの形状を最適化する研究が考えられる。

本検討では、Stage I の NSCLC に対しては照射時間が臨床上許容な範囲を示した。より大きな腫瘍体積である Stage II と III の症例に対して、スポット数と照射量が増加するため照射時間の著しい延長が考えられる。照射時間を低減する方法として、ゲート位置を最大呼気位置のみだけでなく複数設けるマルチプルゲーティング照射の研究が考えられる。

5-4 今後の課題

今回使用した患者の呼吸移動のモデルでは 4 DCT 画像に含まれない動き（不規則な動きや呼吸位相間の動き）は、患者が剛体として並進移動で近似された。4 DCT 画像の動きから大きく逸脱した動きについては近似の精度が低いと考えられる。そのような動きは 4DMRI を利用した剛体と仮定しない呼吸モデルの適応が必要であると考ええる。

本研究では、治療期間における体型や臓器の変化を考慮していない。陽子線治療ではビーム経路上の物質の変化によってブラックピークの位置がずれ、ターゲット周辺の危険臓器に高線量が付与される危険がある。そのため、治療期間中の体型や臓器の変化が線量分布に与える影響について 4DCT 画像を用いて評価する必要がある。

本検討は後ろ向き研究のため結果は示唆的ではある。今回の結果の予測性については検証されていない。今後は、今回示唆されたことを前向きに検証する臨床研究が必要である。

謝辞

本研究の機会を与えてくださり、また本論文作成にあたり多大なご指導を賜りました、北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 白土 博樹教授に深く御礼申し上げます。

北海道大学大学院工学研究院量子理工学部門 松浦 妙子特任准教授には、日頃から研究方針、データ解析、論文作成、また研究内容以外の相談に関して熱心にご指導頂き心より感謝申し上げます。

また、研究方針また論文執筆の際に多大なご指導を頂いた、北海道大学大学院医学研究科放射線治療医学分野 清水 伸一教授と北海道大学大学院工学研究院量子理工学部門 梅垣 菊男教授、北海道大学保健科学研究院 石川 正純教授に深く御礼申し上げます。

北海道大学病院放射線治療科の高尾 聖心助教と神奈川県立がんセンターの松崎有華先生には、研究の進め方、学会の発表、論文執筆と論文修正に関して多大な助言を頂きまして深く感謝致します。

臨床データの解析の際に北海道大学病院放射線腫瘍科 加藤 徳雄助教と北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 井上 哲也助教には多大なご協力を下さり心より感謝致します。

また日頃より研究進捗に助言して下さいました北海道大学病院医学物理分野の宮本 直樹助教、鈴木 隆介助教、北海道大学大学院医学研究科放射線治療医学分野の藤井 孝明特任助教、平山 俊介特任助教、日立製作所の藤井 祐介様に深く感謝致します。

本研究の統計解析方法について助言を下さいました北海道大学大学院医学研究科医学統計分野 伊藤 陽一准教授に深くお礼を申し上げます。

また、放射線治療研究の道に進む際にご指導頂いた、北海道大学保健科学研究 故西岡 健教授に心からお礼をお申し上げます。

最後に、常日頃から実験、研究技法、論文作成に関する助言、またご協力を下さいました北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野及び放射線治療医学分野、北海道大学病院陽子線治療センター、北海道大学病院放射線部の皆様に心より感謝申し上げます。

引用文献

1. Paganetti, H. & Bortfeld, T. *Proton beam radiotherapy – The state of the art. New Technologies in Radiation Oncology (Medical Radiology Series)* (2005). doi:10.1118/1.1999671
2. 厚生労働省. 平成27年 人口動態統計月報年計 (概数) の概況. Available at:
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai15/dl/gaikyou27.pdf>.
3. Chang, J. Y., Zhang, X., Wang, X., Kang, Y., Riley, B., Bilton, S., Mohan, R., Komaki, R. & Cox, J. D. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in Stage I or Stage III non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **65**, 1087-1096 (2006).
4. Holzheimer RG, Mannick JA, E. & Zuckschwerdt, M. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*. (2001).
5. Zheng, X., Schipper, M., Kidwell, K., Lin, J., Reddy, R., Ren, Y., Chang, A., Lv, F., Orringer, M. & Spring Kong, F. M. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage i non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **90**, 603-611 (2014).
6. GREGORY S. SIBLEY, et al. RADIOTHERAPY ALONE FOR MEDICALLY INOPERABLE STAGE I NON-SMALL-CELL LUNG CANCER: THE DUKE EXPERIENCE GREGORY. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **42**, 1-9 (1998).
7. Augustinus D.G. Krol, et al. Local irradiation alone for peripheral Stage I lung cancer: Could we omit the elective regional nodal irradiation? *Int. J. Radiat. Oncol.* **34**, 297-302 (1996).
8. Mehta, M., Scrimger, R., Mackie, R., Paliwal, B., Chappell, R. & Fowler, J. A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **49**, 23-33 (2001).
9. Phillips, M. H., Pedroni, E., Blattmann, H., Boehringer, T., Coray,

- A. & Scheib, S. Effects of respiratory motion on dose uniformity with a charged particle scanning method. *Phys. Med. Biol.* **37**, 223-233 (1992).
10. Lambert, J., Suchowerska, N., McKenzie, D. R. & Jackson, M. Intrafractional motion during proton beam scanning. *Phys. Med. Biol.* **50**, 4853-4862 (2005).
 11. Dowdell, S., Grassberger, C., Sharp, G. C. & Paganetti, H. Interplay effects in proton scanning for lung: a 4D Monte Carlo study assessing the impact of tumor and beam delivery parameters. *Phys. Med. Biol.* **58**, 4137-4156 (2013).
 12. Matsuura, T., Miyamoto, N., Shimizu, S., Fujii, Y., Umezawa, M., Takao, S., Nihongi, H., Toramatsu, C., Sutherland, K., Suzuki, R., Ishikawa, M., Kinoshita, R., Maeda, K., Umegaki, K. & Shirato, H. Integration of a real-time tumor monitoring system into gated proton spot-scanning beam therapy: An initial phantom study using patient tumor trajectory data. *Med. Phys.* **40**, 71729 (2013).
 13. Bert, C., Grözinger, S. O. & Rietzel, E. Quantification of interplay effects of scanned particle beams and moving targets. *Phys. Med. Biol.* **53**, 2253-2265 (2008).
 14. Grassberger, C. Four-Dimensional Monte Carlo Simulations of Lung Cancer Treatments with Scanned Proton Beams presented by. (2014).
 15. Knopf, A.-C., Hong, T. S. & Lomax, A. Scanned proton radiotherapy for mobile targets—the effectiveness of re-scanning in the context of different treatment planning approaches and for different motion characteristics. *Phys. Med. Biol.* **56**, 7257-71 (2011).
 16. Courneyea, L., Beltran, C., Tseung, H. S. W. C., Yu, J. & Herman, M. G. Optimizing mini-ridge filter thickness to reduce proton treatment times in a spot-scanning synchrotron system. *Med. Phys.* **41**, 61713 (2014).
 17. Bert, C., Saito, N., Schmidt, A., Chaudhri, N., Schardt, D. & Rietzel, E. Target motion tracking with a scanned particle beam. *Med. Phys.* **34**, 4768-4771 (2007).

18. Tsunashima, Y. Verification of the clinical implementation of the respiratory gated beam delivery technique with synchrotron-based proton irradiation. *University of Texas* (2012).
19. Knopf, A., Bert, C., Heath, E., Nill, S., Kraus, K., Richter, D., Hug, E., Pedroni, E., Safai, S., Albertini, F., Zenklusen, S., Boye, D., Söhn, M., Soukup, M., Sobotta, B. & Lomax, A. Special report: workshop on 4D-treatment planning in actively scanned particle therapy--recommendations, technical challenges, and future research directions. *Med. Phys.* **37**, 4608-14 (2010).
20. Vedam, S. S., Keall, P. J., Kini, V. R. & Mohan, R. Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med. Phys.* **28**, 2139-2146 (2001).
21. Minohara, S., Kanai, T., Endo, M., Noda, K. & Kanazawa, M. Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **47**, 1097-1103 (2000).
22. Iwata, H., Murakami, M., Demizu, Y., Miyawaki, D., Terashima, K., Niwa, Y., Mima, M., Akagi, T., Hishikawa, Y. & Shibamoto, Y. High-dose proton therapy and carbon-ion therapy for stage I nonsmall cell lung cancer. *Cancer* **116**, 2476-2485 (2010).
23. Hashimoto, T., Tokuyue, K., Fukumitsu, N., Igaki, H., Hata, M., Kagei, K., Sugahara, S., Ohara, K., Matsuzaki, Y. & Akine, Y. Repeated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **65**, 196-202 (2006).
24. Shirato, H., Shimizu, S., Kunieda, T., Kitamura, K., Van Herk, M., Kagei, K., Nishioka, T., Hashimoto, S., Fujita, K., Aoyama, H., Tsuchiya, K., Kudo, K. & Miyasaka, K. Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **48**, 1187-1195 (2000).
25. Balter, J. M., Wright, J. N., Newell, L. J., Friemel, B., Dimmer, S., Cheng, Y., Wong, J., Vertatschitsch, E. & Mate, T. P. Accuracy of a wireless localization system for radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **61**, 933-937 (2005).

26. Harada, T., Shirato, H., Ogura, S., Oizumi, S., Yamazaki, K., Shimizu, S., Onimaru, R., Miyasaka, K., Nishimura, M. & Dosaka-Akita, H. 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).
27. Shimizu, S., Miyamoto, N., Matsuura, T., Fujii, Y., Umezawa, M., Umegaki, K., Hiramoto, K. & Shirato, H. A proton beam therapy system dedicated to spot-scanning increases accuracy with moving tumors by real-time imaging and gating and reduces equipment size. *PLoS One* **9**, 3-9 (2014).
28. Bert, C., Gemmel, A., Saito, N. & Rietzel, E. Gated Irradiation With Scanned Particle Beams. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **73**, 1270-1275 (2009).
29. Grassberger, C., Dowdell, S., Sharp, G. & Paganetti, H. Motion mitigation for lung cancer patients treated with active scanning proton therapy. *Med. Phys.* **42**, 2462-2469 (2015).
30. Mori, S., Inaniwa, T., Furukawa, T., Takahashi, W., Nakajima, M., Shirai, T., Noda, K., Yasuda, S. & Yamamoto, N. Amplitude-based gated phase-controlled rescanning in carbon-ion scanning beam treatment planning under irregular breathing conditions using lung and liver 4DCTs. *J. Radiat. Res.* **55**, 948-958 (2014).
31. Yamamoto, T., Langner, U., Loo, B. W., Shen, J. & Keall, P. J. Retrospective Analysis of Artifacts in Four-Dimensional CT Images of 50 Abdominal and Thoracic Radiotherapy Patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **72**, 1250-1258 (2008).
32. Beddar, a. S., Kainz, K., Briere, T. M., Tsunashima, Y., Pan, T., Prado, K., Mohan, R., Gillin, M. & Krishnan, S. Correlation between internal fiducial tumor motion and external marker motion for liver tumors imaged with 4D-CT. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **67**, 630-638 (2007).
33. Rietzel, E., Pan, T. & Chen, G. T. Y. Four-dimensional computed tomography: image formation and clinical protocol. *Med. Phys.* **32**,

- 874-889 (2005).
34. Soukup, M., Fippel, M. & Alber, M. A pencil beam algorithm for intensity modulated proton therapy derived from Monte Carlo simulations. *Phys. Med. Biol.* **50**, 5089-5104 (2005).
 35. Lu, W., Nystrom, M. M., Parikh, P. J., Fooshee, D. R., Hubenschmidt, J. P., Bradley, J. D. & Low, D. a. A semi-automatic method for peak and valley detection in free-breathing respiratory waveforms. *Med. Phys.* **33**, 3634-3636 (2006).
 36. Marks, L. B., Bentzen, S. M., Deasy, J. O., Kong, F.-M. (Spring), Bradley, J. D., Vogelius, I. S., El Naqa, I., Hubbs, J. L., Lebesque, J. V., Timmerman, R. D., Martel, M. K. & Jackson, A. Radiation Dose-Volume Effects in the Lung. *Int. J. Radiat. Oncol.* **76**, S70-S76 (2010).
 37. Shimizu, S., Katoh, N., Takao, S., Matsuura, T., Miyamoto, N., Hashimoto, T., Nishioka, K., Yoshimura, T., Matsuzaki, Y., Kinoshita, R., Nishikawa, Y., Onimaru, R., Umegaki, K. & Shirato, H. Development of a Real-Time Image Gated Proton Beam Therapy (RGPT) System and Its Initial Clinical Application to Respiratory Moving Liver Tumors. *Int. J. Radiat. Oncol.* **93**, S42 (2015).
 38. Li, H., Zhu, X. R. & Zhang, X. Reducing Dose Uncertainty for Spot-Scanning Proton Beam Therapy of Moving Tumors by Optimizing the Spot Delivery Sequence. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **93**, 547-556 (2015).
 39. Koybasi, O., Mishra, P., St. James, S., Lewis, J. H. & Seco, J. Simulation of dosimetric consequences of 4D-CT-based motion margin estimation for proton radiotherapy using patient tumor motion data. *Phys. Med. Biol.* **59**, 853-867 (2014).
 40. Zhang, Y., Knopf, A., Tanner, C., Boye, D. & Lomax, A. J. Deformable motion reconstruction for scanned proton beam therapy using on-line x-ray imaging. *Phys. Med. Biol.* **58**, 8621-45 (2013).
 41. Zhang, Y., Knopf, A.-C., Weber, D. C. & Lomax, A. J. Improving 4D plan quality for PBS-based liver tumour treatments by combining online image guided beam gating with rescanning. *Phys. Med. Biol.* **60**, 8141-

- 8159 (2015).
42. Boye, D., Lomax, T. & Knopf, A. Mapping motion from 4D-MRI to 3D-CT for use in 4D dose calculations: a technical feasibility study. *Med. Phys.* **40**, 61702 (2013).
 43. Joemai, R. M. S., de Bruin, P. W., Veldkamp, W. J. H. & Geleijns, J. Metal artifact reduction for CT: Development, implementation, and clinical comparison of a generic and a scanner-specific technique. *Med. Phys.* **39**, 1125 (2012).
 44. Zhang, Y., Yang, J., Zhang, L., Court, L. E., Balter, P. A. & Dong, L. Modeling respiratory motion for reducing motion artifacts in 4D CT images. *Med. Phys.* **40**, 41716 (2013).