HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	上咽頭癌における適応強度変調陽子線治療の有用性に関する線量体積統計解析による研究
Author(s)	湊川, 英樹
Description	配架番号：2639
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14621号
Issue Date	2021-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14621
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/82957
Type	doctoral thesis
File Information	Hideki_Minatogawa.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文

上咽頭癌における適応強度変調陽子線治療の有用性に関する線量体積統計解析による研究
(Study on Adaptive Intensity Modulated Proton Therapy for Nasopharyngeal Cancer using Dose Volume Statistical Analysis)

2021年6月

北海道大学

湊川　英樹

学位論文

上咽頭癌における適応強度変調陽子線治療の有用性に関する線量体積統計解析による研究
(Study on Adaptive Intensity Modulated Proton Therapy for Nasopharyngeal Cancer using Dose Volume Statistical Analysis)

2021年6月

北海道大学

湊川　英樹

目　　次

1. 発表論文目録および学会発表目録……1 頁
2. 要旨……2 頁
3. 略語集……5 頁
4. 緒言
4.1 上咽頭癌の疫学、治療
4.1.1 上咽頭癌の疫学……6 頁
4.1.2 上咽頭癌における標準治療等……6 頁
4.1.3 上咽頭癌の治療成績……7 頁
4.1.4 上咽頭癌治療による有害事象……7 頁
4.2 上咽頭癌における放射線治療技術
4.2.1 IMXT の概要と治療計画作成……7 頁
4.2.2 陽子線治療……17 頁
4.2.3 適応強度変調 X 線治療（A-IMXT）……20 頁
4.3 本研究の目的……24 頁
5. 方法・対象
5.1　臨床研究の承認……26 頁
5.2　必要症例数の検討……26 頁
5.3　対象患者の選択……26 頁
5.4　ターゲット、OAR の設定……27 頁
5.5　放射線治療計画の作成
5.5.1 A-IMXT 放射線治療計画……28 頁
5.5.2 A-IMPT 放射線治療計画……28 頁
5.6　線量合算と評価、非剛体レジストレーション……29 頁
5.7　統計解析
5.7.1 標的体積に対する評価……31 頁
5.7.2 OAR の線量評価……31 頁
6. 結果
6.1　線量分布の比較……32 頁
6.2　ターゲットに関するパラメーターの比較……33 頁
6.3　OAR に関するパラメーターの比較……34 頁
7. 考察
7.1　NA-IMXT と NA-IMPT の比較……38 頁

7.2　NA-IMXT と A-IMPT の比較…… 38 頁
7.3　A-IMXT と A-IMPT の比較…… 40 頁
7.4　適応アプローチの本質を表す症例…… 42 頁
8. 総括および結論…… 47 頁
9. 謝辞…… 49 頁
10. 利益相反…… 49 頁
11. 引用文献…… 50 頁

1.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した。

1. Hideki Minatogawa, Koichi Yasuda, Yasuhiro Dekura, Seishin Takao, Taeko Matsuura, Takaaki Yoshimura, Ryusuke Suzuki, Isao Yokota, Noriyuki Fujima, Rikiya Onimaru, Shinichi Shimizu, Hidefumi Aoyama, Hiroki Shirato.

   Potential benefits of adaptive intensity modulated proton therapy in nasopharyngeal carcinomas

   Jounral of Applied Clinical Medical Physics. 2021 January;22(1):174-183

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Hideki Minatogawa, Koichi Yasuda Taeko Matsuura, Rikiya Onimaru, Takaaki Yoshimura, Seishin Takao, Yuto Matsuo, Yasuhiro Dekura, Ryusuke Suzuki, Masaya Tamura, Naoki Miyamoto, Shinichi Shimizu, Hiroki Shirato

   Potential benefits of Adaptive Intensity Modulated Proton Therapy in Nasopharyngeal Carcinomas: a planning comparison study

   2019 American Society for Radiation Oncology Annual Meeting, 2019.9.15-18・Chicago, U.S.A.

2.要旨

【背景と目的】

現在、上咽頭癌治療における標準治療は強度変調X線治療(Intensity Modulated X-ray Therapy, IMXT)と化学療法の併用である。これら一連の治療がもたらす患者への有害事象は広範におよぶ。さらなる治療技術の進歩により、患者有害事象の低減を図っていく必要がある。

上咽頭癌の IMXT では、放射線治療の途中に腫瘍の縮小が高頻度に起きるため、途中でその変化に合わせて照射範囲を縮小する適応アプローチ(Adaptive approach)が有効と言われてきたが、陽子線治療における適応アプローチの報告はない。本研究では、上咽頭癌に対して適応アプローチを用いた適応強度変調 X 線治療（A-IMXT: Adaptive IMXT）を行った患者の画像を利用し、適応強度変調陽子線治療（A-IMPT: Adaptive Intensity Modulated Proton Therapy)の治療をコンピューター上でシミュレーションし、A-IMXT と線量分布の詳細な比較を行い、陽子線治療における適応アプローチの潜在的な意義を定量的に評価する。

【対象と方法】

2014 年から 2016 年にかけて A-IMXT を行った上咽頭癌患者 10 例を対象とした。A-IMXT では、最初に撮像した CT 等の画像と、腫瘍と各臓器の制限条件を基に放射線治療計画(Initial plan)を作成し、46Gy/23 回で肉眼的な腫瘍領域と予防的リンパ節領域とを含めて照射を行った後、再度 CT 等を撮影し、非剛体画像レジストレーションの技術を使用した重ね合わせを用いて、縮小した腫瘍病変と変化した体輪郭に対して、合計 70Gy/35 回を腫瘍領域に与えるように再度治療計画(Adaptive plan)を作成、残りの 24Gy/12 回を照射した。本研究では、同じ患者に、A-IMXT と同様の制限条件で、A-IMPT の線量分布をコンピューター上でシミュレーションとして作成し、腫瘍領域と各臓器との線量体積ヒストグラムに基づく統計値の詳細な比較を行った。腫瘍領域への線量を投与の適正さをあらわすパラメーターとして 線量の集中性を表す CN(conformation number)、ターゲット内の線量の均一性を表す HI(homogeneity index)を使用した。各臓器への投与線量の比較を行うにあたっては、有害事象との関連が報告されていることの多い D_{mean}、実質上の最大線量を表す $D_{0.03cc}$ をパラメーターとして主に使用、聴覚器については $D_{30\%}$ と $D_{0.5cc}$、皮膚については V_{5Gy}-V_{60Gy} も使用した。

【結果】

臨床的標的体積への投与線量に関して、A-IMXT と A-IMPT はそれぞれ CN が（0.52±0.06 vs 0.64±0.04 , p<0.001）、HI が（1.04±0.01 vs 1.03±0.01, p=0.00319 ）となっており、A-IMPT が A-IMXT に対して線量集中性、投与線量の均一性ともに有意に良好な結果であった。右耳下腺、左右顎関節、口腔、声門上喉頭、声門喉頭、中咽頭収縮筋、下咽頭収縮筋、輪状咽頭収縮筋、甲状腺における平均線量は A-IMPT において A-IMXT よりも有意に低かった。なかでも口腔、声門上喉頭、声門喉頭については、口腔の D_{mean}(50.4±3.8 vs 21.7±6.2, p<0.001)、 声門上喉頭 D_{mean}(45.5±7.7 vs 25.5±8.6, p<0.001)、声門喉頭 D_{mean}（37.3±6.8 vs 15.3±6.3, p<0.001）とほぼ 20Gy（RBE）以上低減することができた。また、聴器に関しては中耳のほぼ全ての亜部位の $D_{0.03cc}$ と D_{mean} が A-IMPT で A-IMXT よりも有意に低く、先行研究で聴覚障害と関連するパラメーターとの報告がある耳管の $D_{30\%}$、乳突蜂巣の $D_{0.5cc}$ については、左耳管の $D_{30\%}$(61.2±12.8 vs 54.5±7.1, p=0.00629)、右耳管の $D_{30\%}$(53.4±10.9 vs 41.7±16.4, p=0.00769)、左乳突蜂巣の $D_{0.5cc}$(51.6±13.5 vs 39.1±31.8, p=0.00161)、右乳突蜂巣の $D_{0.5cc}$（45.2±12.3 vs 28.6±16.8, p<0.001）と、いずれにおいても A-IMPT で A-IMXT より有意に低かった。皮膚についても、V_{5Gy},V_{10Gy},V_{20Gy},V_{30Gy},V_{40Gy},V_{50Gy},V_{60Gy} いずれのパラメーターにおいても A-IMPT で A-IMXT より有意に線量を低減できていた。

【考察】

以上の結果より、A-IMPT は、A-IMXT よりも、腫瘍への線量集中性、投与線量の均一性において優れていることが示された。また同時に複数のリスク臓器の線量を A-IMXT よりも低減できることが示された。中でも、口腔・声門上喉頭の平均線量の 20Gy（RBE）以上の著明な線量低減は味覚障害・嚥下障害の軽減に大きく寄与する可能性を示唆していると考えられる。また、聴覚についても耳管の $D_{30\%}$、乳突蜂巣の $D_{0.5cc}$ において有意な線量低下を認めており、聴力障害を低減できる可能性があることを示していると考えられた。皮膚についても V_{5G}〜V_{60Gy} すべてで、A-IMPT は A-IMXT に比べて線量を低減できる事を示しており、この結果は、皮膚炎発生のリスクを低減できる可能性を示唆していると考えられた。

【結論】

A-IMXT で化学放射線療法を行った上咽頭癌患者 10 名に対して、A-IMPT のシミュレーション治療計画を作成し、線量体積統計解析を行った。A-IMPT は A-IMXT よりも、ターゲットおよび複数のリスク臓器パラメーターで線量分布上の優位性がある

ことが明らかになった。これらの線量分布上の優位性は、A-IMPT による有害事象低減の可能性を強く示唆している。今後は前向き研究による検証で、A-IMPT の線量分布上の優位性が実臨床において、有害事象の低減にどの程度寄与するかを明らかにしていく必要があると考えられる。

3.略語集

本文中で用いた略語は以下の通りである。
A-IMPT: Adaptive Intensity Modulated Proton Therapy
A-IMXT: Adaptive Intensity Modulated X-ray Therapy
CN: conformation number
CT: computed tomography
CTCAE: common terminology criteria for adverse events
CTV: clinical target volume
DIR: deformable image registration
DVH: dose volume histogram
GTV: gross tumor volume
HI: homogeneity Index
ICRU: international commission on Radiation Units and Measurements
IMXT: Intensity Modulated X-ray Therapy
IMPT: Intensity Modulated proton Therapy
IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy
MLC: multi-leaf collimator
NTCP: normal tissue complication probability
NA-IMXT: non-Adaptive Intensity Modulated X-ray Therapy
NA-IMPT: non-Adaptive Intensity Modulated Proton Therapy
OAR: organ at risk
OS: overall survival
PRV: planning risk volume
PTV: planning target volume
QUANTEC: the Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic
RBE: relative biological effect
ROI: region of interest
RTPS: radiation therapy planning system
SOBP: spread out bragg peak
TCP: tumor complication probability
UICC: union for international cancer control
VMAT: volumetric modulated arc therapy
3D-CRT: three dimensional conformal radiotherapy

4.緒言

4.1 上咽頭癌の疫学、治療

4.1.1　上咽頭癌の疫学

上咽頭癌は 2018 年に世界中で診断された癌全体の 0.7%を占める(Bray et al., 2018)。好発地域は東南アジア方面（特に中国南部）ミクロネシア、ポリネシア、東アジア、北アフリカであり(Chang and Adami., 2006)、罹患率は男性で女性の 2 〜3 倍程度である(Chen et al., 2016)。頭頸部癌の中では、最も遠隔転移をきたしやすい傾向の高い疾患の一つであり(Khor et al., 1978)、EB ウイルスが発癌に関わっているとされる(Chua et al., 2016)。

頭頸部癌悪性腫瘍登録によると、本邦での 2011 年〜2015 年の初診時登録数は全部で 901 例で、T ステージ（UICC6 版）による内訳は T0 が 1 例、T1 が 247 例、T2 が 239 例、T3 が 150 例、T4 が 256 例、T4a が 1 例、Tx が 7 例である(日本頭頸部癌学会., 2019)。

4.1.2　上咽頭癌における標準治療等

上咽頭癌は組織分化度の低い腫瘍が大部分で放射線感受性が高いこと、解剖学的に手術が困難なことにより、遠隔転移を来したIVB 期を除き、放射線治療を中心とした治療が標準治療である。stage Ⅰ では予防照射域を含めた放射線単独治療が推奨される。Stage Ⅱ-Ⅳの進行癌においては、化学放射線治療とその前後の導入化学療法、もしくは補助化学療法の併用がスタンダードである(Ribassin-Majed et al., 2017)。

いまだに、放射線治療による晩期障害を含めた有害事象が多いため、これらを減らすには放射線治療技術の進歩が必要不可欠である。上咽頭癌は脳幹、内耳、視神経といった重要臓器と腫瘍が近接している事が多く強度変調 X 線治療(Intensity Modulated X-ray Therapy, IMXT)は、こうした重要臓器への線量を低減しつつ腫瘍の進展範囲を広くカバーできる事が可能となるため、ガイドライン上、最も推奨される治療技術である(Marta et al., 2014; Zhang et al., 2015)。

さらに、後述するように、近年は、放射線治療の途中で、腫瘍の縮小やそれによる周囲臓器の偏位等が患者毎に異なることに対応する適応アプローチ(Adaptive approach)を取り入れた適応強度変調X線治療(Adaptive IMXT, A-IMXT)が、適応アプローチを用いない IMXT よりも優れた局所制御率を示すことが示唆され、広く利用されている(Chen et al., 2014; Luo et al., 2017; Nishimura et al., 2010; Yang et al., 2013)。

4.1.3 上咽頭癌の治療成績

これまでの進行期の上咽頭癌を対象とした先行研究によれば、上咽頭癌の 5 年全生存率はおよそ 75〜85%である(Lee et al., 2005; Wee et al., 2005)。本邦では、Nishimura らが 2011 年〜2014 年にかけて、12 施設、合計 75 名の stage II 〜IVの上咽頭癌患者を対象に A-IMXT を用いて化学放射線療法および補助化学療法を施行しその治療成績を報告している。この研究における 3 年間の全生存率は 88%、II 期で 100%、III期で 85%、IV期で 85%であった(Nishimura et al., 2020)。

4.1.4 治療による有害事象

上咽頭癌における放射線治療は、照射範囲が頭蓋底〜頸部まで広範に及び、それに伴い有害事象も多岐に及ぶことが知られている。上記の Nishimura らの A-IMXT の研究では、化学放射線療法開始後 180 日時点における CTCAE(common terminology criteria for adverse events)version4.0 の Grade2-3 の晩期有害事象発生頻度は、聴覚障害 23%、中耳炎 34%、甲状腺機能低下症 23%、味覚障害 14%、嚥下障害 12%であった。また、治療終了 1 年後の Grade2 以上の口渇は 26%であった。Co らは、上咽頭癌に対して、IMXT を用いてもなお、化学放射線療法の有害事象は依然として深刻であり、今後の有害事象の低減に向けてさらなる治療技術の進歩が不可欠である事を報告している(Co et al., 2016)。

4.2 上咽頭癌治療における放射線治療技術

4.2.1 IMXT の概要と治療計画作成

2021 年現在、上咽頭癌の標準治療技術である IMXT の概要と、その治療計画作成の一連の流れについて概説する。以下、①領域の設定、②上咽頭癌治療における OAR と有害事象、線量制約③IMXT の概要、④放射線治療計画の評価・作成について述べる。なお、本研究では、適応アプローチを利用しない IMXT を Non-Adaptive IMXT (NA-IMXT)として、A-IMXT と区別する。IMXT は、A-IMXT と NA-IMXT を包含する概念である。

① 領域の設定

IMXT の放射線治療計画は、計画 CT 上に領域を設定することから始まる。この作業をコンツーリング(contouring)という。具体的な設定領域はターゲットとして GTV（gross tumor volume）、CTV(clinical target volume)、PTV(planning target volume)、正常臓器体積としての OAR(organ at risk)である。図 1 にターゲットと OAR の概念図を示す。GTV は肉眼的に確認できる原発巣および転移の可能性のあるリンパ節で

ある。CTV は上記の GTV に臨床的に進展が疑われる範囲を加えた領域であり、放射線治療で治療のターゲットとなる。PTV は CTV に対して不確実性を考慮したマージン（生理的な動きや定義した座標系からの CTV の位置ずれと、位置決めによる不確実性のマージン）を付与した領域である。

OAR は正常組織のうち放射線治療計画や線量処方に影響する組織を指す。OAR のうち、少ない体積でも高線量投与が重篤な有害事象を引き起こす臓器においては、CTV と同様に治療中の動き、治療期間を通じてのセットアップの不確実性を代償するマージンを付与し、PRV(planning organ at risk volume)を設定する事が多い。
以上のようにして設定された領域を総称して関心領域（region of interest, ROI）とよぶ。

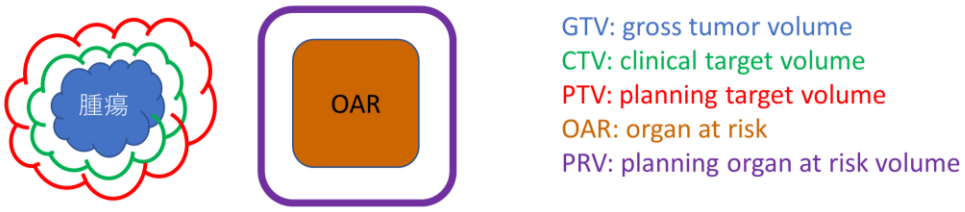


図 1 ターゲットと OAR の概念図。青色領域：GTV、肉眼で確認できる腫瘍そのものの体積を表している。緑線で囲まれた領域：CTV、GTV に腫瘍の肉眼では見えないレベルの進展範囲を加えた領域。赤線で囲まれた領域：PTV、CTV に不確実性を考慮したマージンを加味した領域。茶色領域：OAR、放射線によって障害を受ける可能性があり治療計画で考慮される領域。紫線で囲まれた領域：PRV、OAR に不確実性を考慮したマージンを加えた領域。

② 上咽頭癌治療における OAR と有害事象、線量制約

また、放射線治療では、脊髄や腸管のように、その一部が一定以上の損傷を受けると臓器としての機能が不可逆的に大きく損なわれる臓器と、肺や肝臓、腎臓のように一部が不可逆的な障害を受けても、残りの部分が機能を補うことでその臓器の機能を維持できるものがある。前者を直列臓器、後者を並列臓器とよぶ。QUANTEC（the Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic）は、放射線治療によってダメージを受ける代表的な 16 の臓器に関して晩期障害を予防もしくは低減するための耐容線量に関する推奨で、2010 年に発表され、現在世界的に広く用いられている

(Marks et al., 2010)。上咽頭癌の放射線治療を行うに当たり、照射範囲に含まれ障害を起こしうると考えられている臓器とその障害について QUANTEC の推奨がある臓器については推奨内容を示し、推奨がない臓器については、先行研究による知見を概説する。

脳幹：脳幹は上咽頭癌治療においてはしばしば腫瘍と近接する。脳幹への高線量投与は、致死的な神経障害をもたらす可能性がある。このためしばしば脳幹の存在は、腫瘍への線量投与の制限要因となりうる。最大線量 55.6Gy での脳幹障害の報告があり(Uy et al., 2002)、QUANTEC では全脳幹に照射する場合は、最大線量 54Gy 以下、照射体積が 10cc 以下の場合は 60Gy までを許容としている。

脊髄：放射線誘発の脊髄症、麻痺、しびれ、膀胱直腸障害をきたす可能性がある。QUANTEC では脊髄症の発症確率を 0.2%以下に抑えることができる線量として最大線量を 50Gy 以下にすることを推奨している。

視神経・視交叉：上咽頭癌患者において視神経・視交叉はしばしば腫瘍と近接し、腫瘍への線量投与を制限する要因となる。放射線治療による同部位への障害は視神経障害であり、一般的に一度発生した視神経障害は不可逆である。QUANTEC では、視神経障害の発生頻度を 3%以下にするために、最大線量を 55Gy 以下にすることを推奨している。

耳下腺：放射線治療による耳下腺障害は急性期～晩期にかけて唾液流量の減少からの口渇をもたらすことが分かっている。QUANTEC では唾液量の減少を治療前の 25%以下に留めるために両側耳下腺の平均線量を 25Gy 以下にすることを推奨している。

口腔・舌：味蕾は口腔および舌を中心に分布しており、同部位への照射は味蕾のダメージによる味覚障害を引き起こす。味覚障害は、味蕾へのダメージだけではなく唾液流量など複数の要因が関与されているとされ、QUANTEC では口腔単独での推奨線量についての記載はない。しかし口腔への線量は患者 QOL に関わる重要な因子の一つである。Sapir らは、口腔への平均線量が、味覚障害の発生と有意に相関することを報告している(Sapir et al., 2016)。

咽頭収縮筋・喉頭：咽頭～喉頭への照射でおこると考えられている主な有害事象は嗄声と嚥下障害である。発声と嚥下には咽頭と喉頭の複数の構造が関与している。

Christianen らの報告では、放射線誘発性の嚥下障害は、上咽頭収縮筋、声門上喉頭への平均線量と相関があるとされている(Christianen et al., 2012)。
甲状腺：放射線治療後の甲状腺機能低下は頭頸部領域の根治放射線治療後にしばしば観察される晩期有害事象の一つである。その頻度は 19-53%程度と報告によって幅があり、概ね 1 年半〜2 年程度後におきる。Boomsma らによると放射線治療後の甲状腺機能低下症に最も関わる因子は、甲状腺への平均線量と甲状腺体積であった(Boomsma et al., 2012)。

下顎骨：放射線性顎骨壊死は、放射線治療後にみられる病態であり、骨及び粘膜が放射線により不可逆なダメージをうけた状態である。特に下顎骨でおこりやすいとされる。喫煙、虫歯、アルコール、治療前抜歯の有無、照射線量など複数の要因がリスク因子として知られる。複数の要因のうち、下顎骨の平均線量は、顎骨壊死の発生に強く関与しているとされる(Aarup-Kristensen et al., 2019)。

聴覚器：上咽頭癌放射線治療後の聴力障害は非常に頻度が高い。聴覚器は、外耳道、耳管、中耳、内耳、乳突蜂巣といった器官から構成されており、聴力障害には、内耳の機能低下による感音性難聴、中耳や耳管機能低下による中耳炎とそれに伴う伝音性難聴、などが強く関わっていると考えられている。最も知見が集積しているのは内耳に関する障害である。内耳の構成要素である蝸牛への一定線量以上の照射は、感音性難聴の発生に強く関わっているとされる。QUANTEC では感音性難聴の発生を 1/3 以下に抑えるため、蝸牛の平均線量を 45Gy 以下にすることを推奨している。

皮膚：皮膚炎は頭頸部の照射中に出現する急性期有害事象の一つであり、治療中の患者に非常に強い苦痛をもたらす。しかし、頭頸部の放射線治療における皮膚の研究は発展途上であり、明確な線量体積パラメーターについて、現在、レベルの高いコンセンサスは存在しない。Kawamura らは、皮膚表面から 5mm 以内の領域を皮膚として定義し、IMXT で治療を行った頭頸部癌患者の急性期皮膚炎と同部位の線量・体積パラメーターについて検討を行っている。その結果、V_{5Gy}〜V_{60Gy} までの線量、特に V_{60Gy} の体積が Grade3 の放射線性皮膚炎皮膚炎の最も相関の強いパラメーターであると報告している(Kawamura et al., 2019)。

上咽頭癌治療における OAR を図 2 に示す。

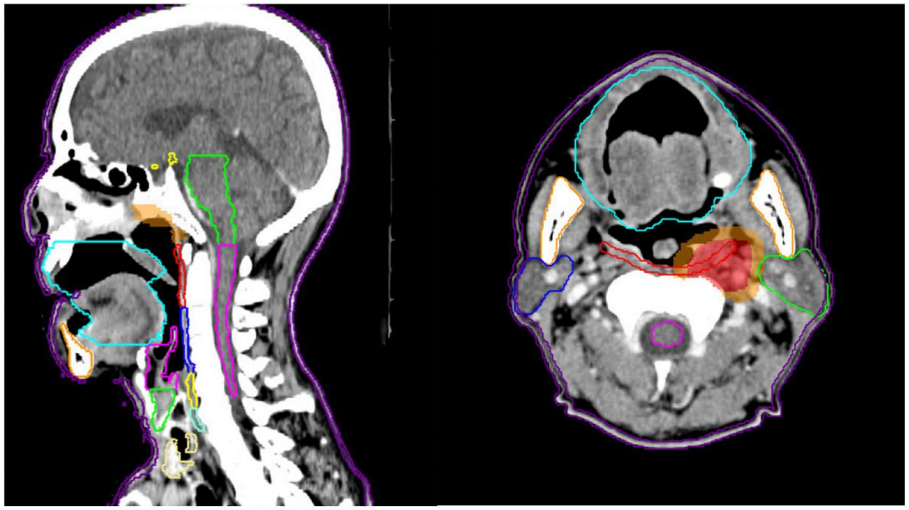


図 2 上咽頭癌の OAR とターゲット。左図：矢状断像。上から水色：口腔、黄色：視神経：黄緑：脳幹、紫色：皮膚、ピンク色：脊髄、黄緑：声門上喉頭、黄色：声門喉頭、赤色：上咽頭収縮筋、青色：中咽頭収縮筋、黄色：下咽頭収縮筋、水色：輪状咽頭筋収縮筋、橙色：下顎骨。右図：水平断像。青色：口腔、橙色：下顎骨、青色：右耳下腺、黄緑色：左耳下腺。ピンク色：脊髄、赤色：GTV、橙色：CTV。

実際の放射線治療計画では技術上の限界があるため、これらの OAR 保護と腫瘍制御を優先順位をつけた上で、達成する必要がある。

上咽頭癌の放射線治療計画において腫瘍制御と並んで機能温存が優先される臓器は脳幹・脊髄であり、視交叉・視神経・内耳がこれに続く。これらの臓器は生命もしくは治療後の QOL に最も強く関わるため、腫瘍制御と並行して、これらの臓器の線量制約の遵守を最優先に行う。その上で耳下腺、口腔、下顎骨、咽頭収縮筋、甲状腺といったその他の臓器について極力可能な範囲で有害事象を低減できるように治療計画が作成される。表 1 に本研究の治療計画作成において用いた線量制約を示す。

表1 本研究における IMXT と IMPT の線量制約

ターゲットと OAR	線量制約（IMXT）	線量制約(IMPT)
	$D_{95\%}$=70Gy	$D_{99\%}$=70Gy(RBE*)
	$D_{98\%}$≥65.1Gy	$D_{98\%}$≥65.1Gy(RBE)
PTV(IMXT),	$D_{95\%}$=70Gy	
CTV(**IMPT)	$D_{50\%}$≤73.5Gy	$D_{50\%}$≤73.5Gy(RBE)
	$D_{15\%}$≤77Gy	$D_{15\%}$≤77Gy(RBE)
	D_{max}≤84%	D_{max}≤84Gy(RBE)
脊髄（PRV）	D_{max}≤50Gy	D_{max} ≤50Gy (RBE)
脳幹（PRV）	D_{max}≤60Gy	D_{max}≤60Gy (RBE)
右視神経(PRV)	D_{max}≤54Gy	D_{max}≤54Gy (RBE)
左視神経(PRV)	D_{max}≤54Gy	D_{max}≤54Gy (RBE)
視交叉（PRV）	D_{max}≤54Gy	D_{max}≤54Gy (RBE)
右内耳	D_{max}≤50Gy	D_{max}≤50Gy (RBE)
左内耳	D_{max}≤50Gy	D_{max}≤50Gy (RBE)
右耳下腺	どちらかの耳下腺を	どちらかの耳下腺を
左耳下腺	D_{mean}≤26Gy	D_{mean}≤26Gy(RBE)
口腔	可能な範囲で極力下げる	可能な範囲で極力下げる
甲状腺	可能な範囲で極力下げる	可能な範囲で極力下げる
喉頭	可能な範囲で極力下げる	可能な範囲で極力下げる

*RBE=1.1

**ロバスト最適化にて、IMXT の PTV と同等性を確保。

③ IMXT の概要

IMRT 物理技術ガイドラインによると、IMXT は、『リスク臓器等に近接する標的への限局的な照射において、空間的・時間的に強度変調を施した線束を利用し、逆方向治療計画でリスク臓器等を避けながらターゲット性状と一致した最適な三次元線量分布を作成し治療する照射療法』と定義されている(IMRT 物理 QA ガイドライン専門小委員会, 2011)。IMXT を特徴づける最大の要素は、“強度変調”と“逆方向治療計画”である。

IMXT にはいくつかの手法があるが、ここでは、その一法である step and shoot 法を取り上げて、IMXT の強度変調の概念について述べる。放射線治療の照射野は JAW と呼ばれる照射装置の窓枠にあたる枠組みの中に、マルチリーフコリメータ（multi-leaf collimator, MLC）と呼ばれる金属の板を挿入することで形成される。強度変調は、

この JAW の中の MLC を様々に動かすことで、各角度からの照射ビームに線量の強弱をつける（強度を変調する）技術をさす。図３では、step and shoot 法を例にとって、強度変調の概念を表現している。放射線治療では、JAW の中に MLC を挿入して照射野を形成する。MLC が固定されていれば、各照射野から照射されるエネルギーはほぼ均一だが、各角度からの照射を行う際に、MLC を動かし複数の照射野を形成して照射、これらを組み合わせることで各角度からの照射されるビームの線量に強弱をつけることができる（図３中段）。これら強度変調されたビームを組み合わせることで、最終的に腫瘍の形態にあわせた複雑な線量分布を形成することが可能となる(図３下段)。

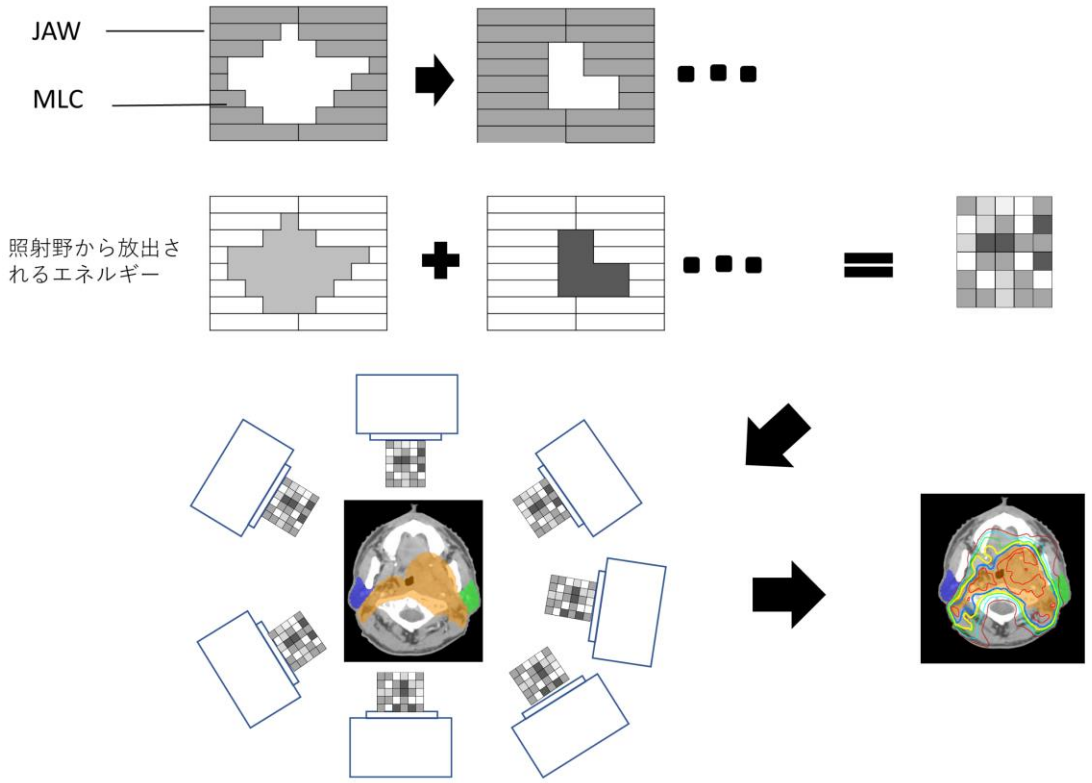


図３ IMXT における強度変調の概念図。図上段：JAW に MLC を挿入して形成された照射野が、MLC を変化させることで次々に変化する様子を表す。図中段：形成された各照射野からは、均一な線量が照射されるが、照射野が次々と変化することで、最終的に各角度から不均一な線量が照射される様子を示す。図下段：各角度から照射された不均一な線量分布を組み合わせる事でターゲット（橙色半透明の領域）の形に沿うような最適な線量分布が形成されている様子を表している。MLC: multileaf collimator.

逆方向治療計画の概要を図 4 に示す。IMXT 以前の 3 次元原体照(three dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT）とよばれる放射線治療計画では、ターゲット・OAR に対して、計画作成者がビームの入射角度、ビームの weight(=各ビームからどれくらいの強さで照射するか)を設定し、放射線治療計画装置（radiation therapy planning system, RTPS)で計算を行い、できあがった放射線治療計画におけるターゲット、OAR への投与線量を評価し、目標を満たすまでこの過程を繰り返すという手順をとっていた。このような手法を順方向治療計画（フォワードプランニング）という。

一方、IMXT では、ターゲット、OAR に対してパラメーターを設定し目標となる線量制約を設定する。すなわち、フォワードプランのゴールに当たる部分から逆算して、設定した線量制約を満たすような治療計画になるように RTPS で計算を行う。これをフォワードプランに対して逆方向治療計画（インバースプランニング）という。

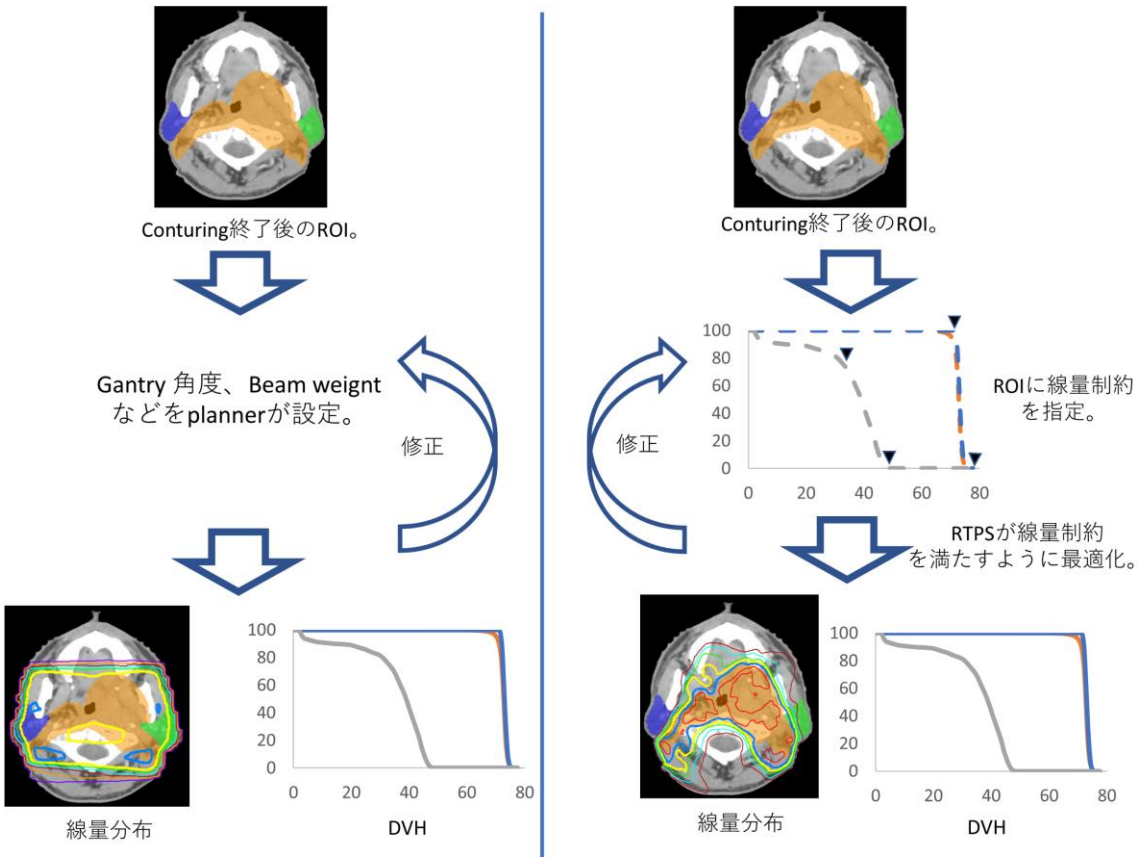


図 4　3D-CRT 治療計画と IMXT 治療計画のワークフロー。左図：3D-CRT、右図：IMXT、橙色半透明領域：PTV、濃青領域：右耳下腺、緑色領域：左耳下腺。CT 上の有色の実線は等線量曲線を表す。

このようにIMXTを用いることで、従来の放射線治療では困難であった線量分布が作成可能となった。図5にIMXT以前に用いられていた典型的な3D-CRTでの左右対向2門照射とIMXTの線量分布を示す。3D-CRTではターゲット、すなわち橙色半透明で表されたPTVへの照射に伴い、ビームの進行方向にある下顎や耳下腺・脊髄顎骨といったOARへ高線量が照射されているが、IMXTでは、70Gyを表す等線量曲線（青実線）がPTVに沿うように分布しており、同時に耳下腺・脊髄・顎骨を避けるような線量分布となっている。

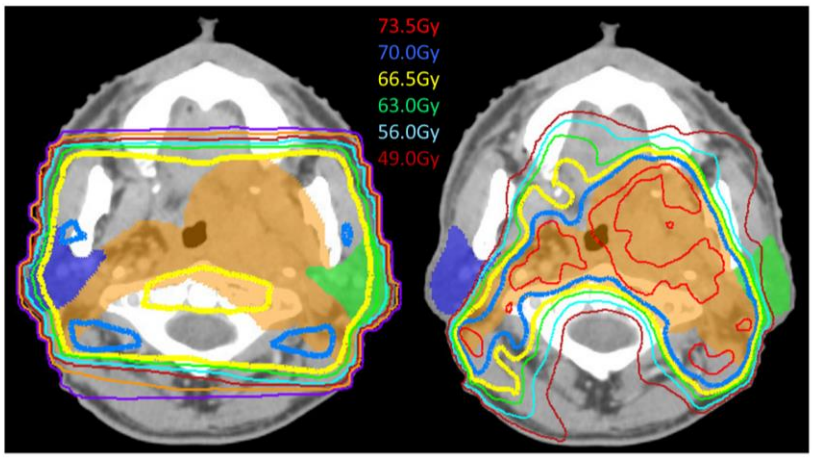


図5　3D-CRT（左図）とIMXT（右図）の線量分布。橙色半透明領域：PTV、濃青領域：右耳下腺、緑色領域：左耳下腺。CT上の有色の実線は等線量曲線を表す。

④ 放射線治療計画の作成と評価

図4で示したとおり、IMXT治療計画では、意図する線量分布となるまで、最適化→放射線治療計画（DVH、線量分布）の評価→ROIに対する設定を調整して再度の最適化、のサイクルを繰り返す。これらのサイクルのうち放射線治療計画の評価は、線量体積ヒストグラム（dose volume histogram, DVH）とCT画像上に表示される線量分布の2つを評価することで行われる。DVHとはROI内の線量分布を頻度分布で要約したものであり、線量分布の統計的な情報を得ることができるが、空間的な位置情報が不足している。CT 上の線量分布は、ターゲットにおける線量の空間的な情報を得ることができるが、統計的な把握はできない。放射線治療計画の評価はこれら2つを補完的に組み合わせることで行われる。

ここで、DVHによる治療計画の評価の実際についてCT画像上の線量分布と対応させながら示す（図6）。

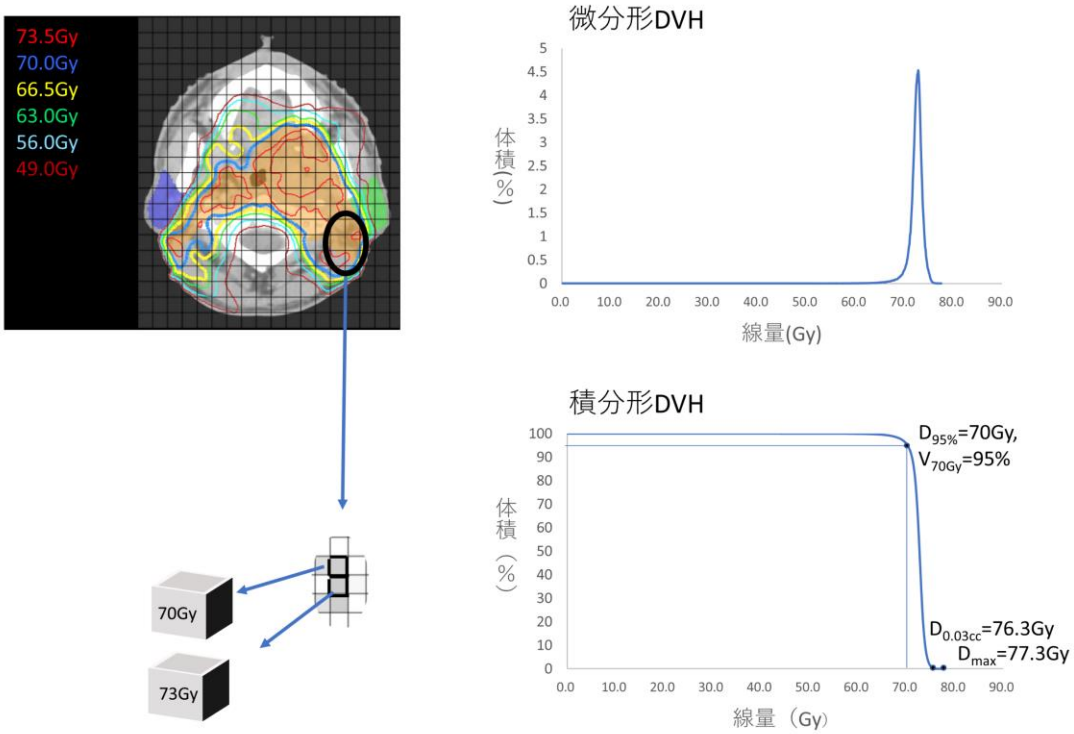


図 6　PTV の $D_{95\%}$=70Gy 指示で作成された IMXT 放射線治療計画の線量分布と対応する DVH。左上：上顎レベルでの axial 像での線量分布。線量分布左上の数字は、各色の等線量曲線が何 Gy に当たるかを示す。左下：PTV の画像をボクセルレベルまで局所的に拡大したイメージ図。右上：微分形 DVH。右下：積分形 DVH。グラフ上の点は $D_{95\%}$=70Gy(または V_{70Gy}=95%)、$D_{0.03cc}$=76.3Gy、D_{max}=77.3Gy を表す。

図 6 左側における CT 画像上で橙色半透明の領域は PTV をあらわしている。CT 画像はその最小の構成単位であるボクセルと呼ばれる体積要素の集合体からなる。作成された放射線治療計画においては、各々のボクセルが線量をもっているとみなすことができる。DVH は各々のボクセル線量と、その線量が投与されたボクセル体積の関係を示したものとみなすことができる。図 6 右側は $D_{95\%}$＝70Gy となるように線量投与された PTV の DVH（微分形 DVH と積分形 DVH）である。図 6 右上図は微分形 DVH とよばれ、横軸は線量を表し、縦軸は相対体積を表している。微分形 DVH は該当する線量を持つ voxel が ROI の何%を占めるかをヒストグラムとして表している。図 6 右上図からは、この治療計画の PTV における線量は、70Gy 付近の線量をもつボクセルを中心とした分布で構成されていることが読み取れる。図 6 右下は積分形

DVH とよばれる。積分形 DVH は微分形 DVH における特定の線量以上の voxel を合計することで得られる。横軸は線量を表し、縦軸はある線量に対して、その線量以上の吸収線量をもつ voxel の対象 ROI における相対体積率を表している。積分形 DVH を左から右に見ていくと、0〜70Gy 近くまでは、PTV 体積のほぼ 100%近い voxel が、70Gy 近い線量を持っているが、70Gy 付近から急激に体積は右肩下がりとなり、80Gy 付近の線量をもつ voxel は殆どないことがみてとれる。（DVH は微分形 DVH と積分形 DVH に大別されるが、臨床では一般的に DVH という際には積分型 DVH をさすことが一般的であり、本稿も以下では、積分型 DVH を DVH として話をすすめる。）

放射線治療の作成と評価にあたっては、DVH から得られる複数のパラメーターを使用することが一般的である。本稿で用いるものは以下のパラメーターである。

D_{max}、$D_{0.03cc}$：D_{max} は ROI における最大線量である。しかし、D_{max} は非常に小さい体積の線量であるため、線量計算上、不確実性が高い可能性が高く、ICRU（International Commission on Radiation Units and Measurements）83 では代わりにある程度の大きさを持った体積における線量を記載するように定めている（ICRU, 2010）。本研究では $D_{0.03cc}$ を使用している。

D_{mean} ：ROI における全 voxel の線量の平均値である。特に並列臓器のような OAR を評価する際には使用することが推奨される。D_{mean} は DVH から直接は読み取れないため、計算によって求められる。

V_{xxGy}：ROI 内部において xxGy 以上の線量をもつ voxel の総合計体積または割合を示す。

$D_{xx\%}$：ROI 内部において ROI 全体の xx%の体積をカバーするような最小の線量を表す。図 6 に示すとおり $D_{95\%}$=70Gy は V_{70Gy}=95%と読み替えることができる。

逆方向治療計画を作成する際にはこうしたパラメーターに対する制約・指示与え、これを満たすような治療計画となるように RTPS で計算を行う。PTV に対する $D_{95\%}$=70Gy という指示は、線量分布図上でいうと、PTV 内において 70Gy 以上の線量をもつ voxel が ROI 全体の 95%となるような指示であるといえるし、DVH 上でいえば、$D_{95\%}$=70Gy を表す点を通るような DVH を描くような指示といえる。

4.2.2 陽子線治療

X 線は、体内に入ると、ビルドアップの過程を通して表面から体内にやや入ったところで最大の線量となり、その後深部方向に進むに従い、次第にエネルギーを失っていく。一方、荷電粒子線である陽子線は、体内に入った時点では、周囲との反応性は低いが、深部方向に進むにつれ徐々に速度が低下し、停止する直前に周囲組織との反

応が急激に高まり、その後エネルギーを失うという物理的な性質（Bragg peak）をもつ。この性質により腫瘍に必要な線量を投与しつつ、正常組織を守るという放射線治療の目的をＸ線を用いた治療よりも高いレベルで行う事が期待できる（図７）。

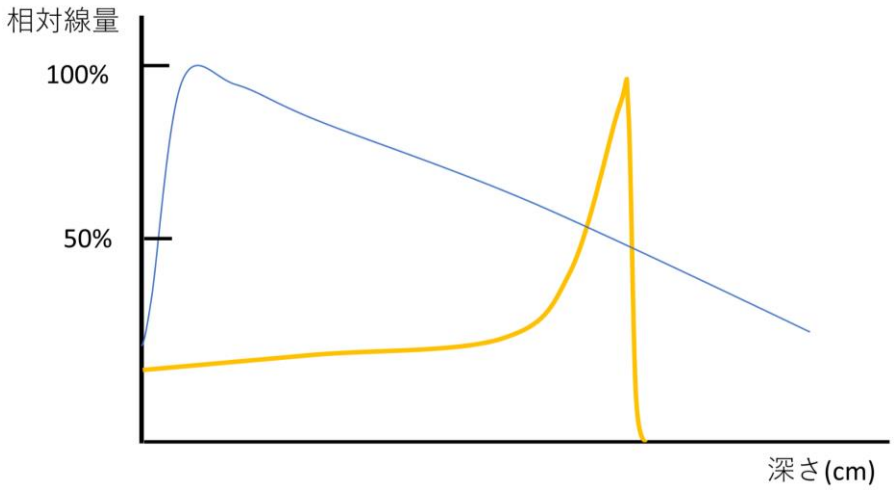


図７　Ｘ線と陽子線における深さと相対線量の関係図。青線：Ｘ線、黄色線：陽子線

実臨床においては、腫瘍は一定の厚みを持つため、同一のビーム軸上で複数のビームを重ねることにより拡大したピークを形成し臨床に使用している。これを拡大ブラッグピーク（spread out brag peak, SOBP）という（図８）。図８では、複数のエネルギーを持つ陽子線を重ねることにより、ターゲット付近で最もエネルギーが高く、その深部では急激にエネルギーを失い、ターゲット背後の OAR にほとんど線量がかからないよう調整された SOBP の様子を示している。

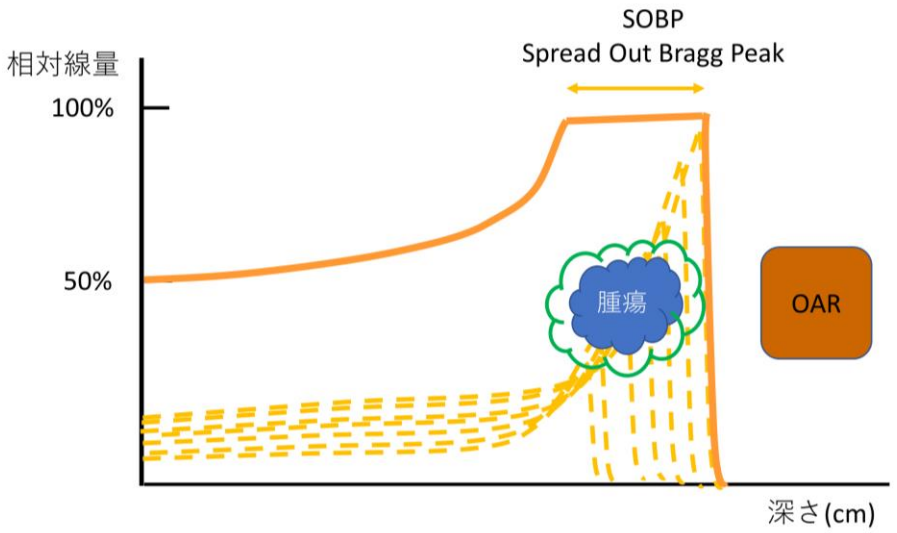


図８　複数のエネルギーの陽子線と、陽子線ビームを重ね合わせて作成された SOBP。点線：各々違うエネルギーを持った陽子線ビーム。実線：複数のエネルギーの陽子線を重ねて得られた SOBP。SOBP: spread out bragg peak.

線質の異なる放射線の生物学的効果を比較する指標としては RBE が用いられる。RBE はある生物学的効果を引き起こすのに必要な放射線の吸収線量と、問題としている放射線で同じ効果を引き起こすのに必要な吸収線量の比で表される。治療用 X 線は RBE を 1.0 としており線量表示では省略されることが多いが、陽子線における RBE は 1.1 が用いられ、線量表示では Gy(RBE）と表示する。

陽子線を用いて、三次元的なターゲットに対して最適な照射を行うためには、陽子線を適切に変形する必要がある。こうしたターゲットに合わせた陽子線ビームの形成方法は散乱体法とスキャニング法に大別することができる。散乱体法は、主に金属を用いて陽子線を適切な形に変形・照射する方法であり、従来の陽子線治療において主流であった。しかし、散乱体法は、照射できる範囲に限界があり、頭頸部癌治療のような予防領域を含む広範な領域への照射は困難であった。また、複数の OAR とターゲットを照射する複雑な線量分布の作成にも限界があった。スキャニング法は、電磁石を用いて、陽子線ビームを走査してターゲットへ照射していく技術である。ビームの走査により平面方向への分布を形成し、エネルギーを変化させることで深部方向への分布を調整することが可能である。スキャニング法を用いることで、広範な領域への照射が可能となり、また複数の照射を組み合わせることで、複雑なターゲットに対しても最適な治療を行うことができる強度変調陽子線治療（Intensity modulated

proton therapy, IMPT）が、可能となった。

4.2.3 適応強度変調 X 線治療（A-IMXT）

4.2.1 では、IMXT の治療技術を用いることで、正常組織線量低減と腫瘍への高線量集中投与が可能となった事をみてきた。しかし、上咽頭癌における問題点の 1 つは平均 7 週間におよぶ治療期間の長さである。治療期間中、患者には、体重減少による体輪郭変化、腫瘍の縮小、耳下腺の変位、耳下腺体積の減少などの変化がおきることが知られている。Barker らは IMXT を施行した 14 人の頭頸部癌患者に対して、治療期間中、週に 3 回の CT 検査を施行し腫瘍および耳下腺の体積及び位置変化を調べた。彼らの報告によると、GTV は 1 日あたり 1.8%体積が減少し、治療期間を通じて中央値で 3.3mm 変位した。また耳下腺は 1 日あたり 0.6%体積が減少し、治療期間を通じて内側に中央値で 3.1mm 変異した(Barker et al., 2004)。放射線治療前に撮像された一回の CT を元にした治療計画を最後までもちいる NA-IMXT では、こうした変化により、線量分布の計算にズレを生じ、この結果、有害事象の増強や、ターゲットの線量低下を招いている可能性がある。

Beltran らは 66-70Gy/33-35 回の根治的 NA-IMRT を行った 16 人の頭頸部癌患者に対して、15 回、25 回目のタイミングで CT を撮像し、初回の放射線治療計画をこの CT に重ね合わせ、線量分布の変化を調べた。その結果、high risk 領域として設定した PTV2 の $D_{98\%}$は初回計画においては、平均で処方線量の 97.6%であったものが、15 回目では 90.3%に、また予防域を含めた low risk 領域である PTV1 の $D_{98\%}$は初回計画では平均で処方線量の 98.2%であったが、15 回目の CT では 90.3%まで低下していた。また対側および患側の耳下腺における平均線量は、25 回目の時点で、それぞれ、6.1%、4.7%増加していた(Beltran et al., 2012)。

Bhide らは、化学放射線療法を施行した頭頸部癌患者 19 人に対して NA-IMXT で治療を行い、治療の 2,3,4,5 週目に CT を撮像し、ハイリスク領域である CTV1 と予防的リンパ節領域を含んだ CTV2 の体積変化と、これらの体積変化に伴う PTV 線量の変化、また OAR の体積変化とそれに伴う線量変化について調べた(Bhide et al., 2010)。彼らの報告によると CTV1 と CTV2 の体積変化は 2 週目に最も大きく、これに伴い PTV における最小線量はそれぞれ 2Gy、3.9Gy 低下した。また耳下腺体積は 2 週目までに平均 15%、4 週目までに平均 31%減少し、耳下腺位置は 4 週目までに 2.3mm 内側に偏位していた。これらの変化により患側の耳下腺線量は 4 週目には 2.7Gy 増加していた。

こうした問題への解決法の一つとして提唱されてきたのが A-IMXT である(Luo et al., 2017; Nishimura et al., 2010)。A-IMXT は、治療開始後に複数回画像を再撮像し、

再度、最適な線量分布を再作成することで上記のような影響を修正していく方法である。この治療中の再治療計画を、本論文では、適応計画(Adaptive plan)と呼ぶ。

図 9 に、適応計画を行うことに伴う線量分布の変化を示す。上段は放射線治療の経過に伴い初回治療計画時から腫瘍が急激に縮小した様子を示している。下段左端は初回の治療計画 CT に対して作成された IMXT 治療計画であり、下図中央は、治療に伴い腫瘍が縮小した CT 画像に対して、初回の治療計画の設定で照射を行った際に得られる線量分布を示している。つまり下段左端は治療計画時の CT と同じ体輪郭や腫瘍サイズが維持されているという想定の元での線量分布であり、下図中央は腫瘍が縮小した際に、実際に実現されている線量分布ということができる。初回治療計画である下段左端の線量分布においては、腫瘍が存在すると思われる領域は、処方線量の 100%（青）、105%（赤）を示す等線量曲線で主に囲われているが、下段中央の線量分布では、同領域は、初回治療計画にはほとんど見られなかった、ピンク色の 110%を示す等線量曲線を中心に囲われている事がみてとれる。すなわち、当初想定していた線量分布と、この時点で実際に実現されている線量分布の間に乖離が生じている。このため縮小した体輪郭に対して再計画（適応計画）を行った結果、下図右端に示すとおり 110%の線量域が減少し、体輪郭の変化による線量上の影響が補正されていることがわかる。

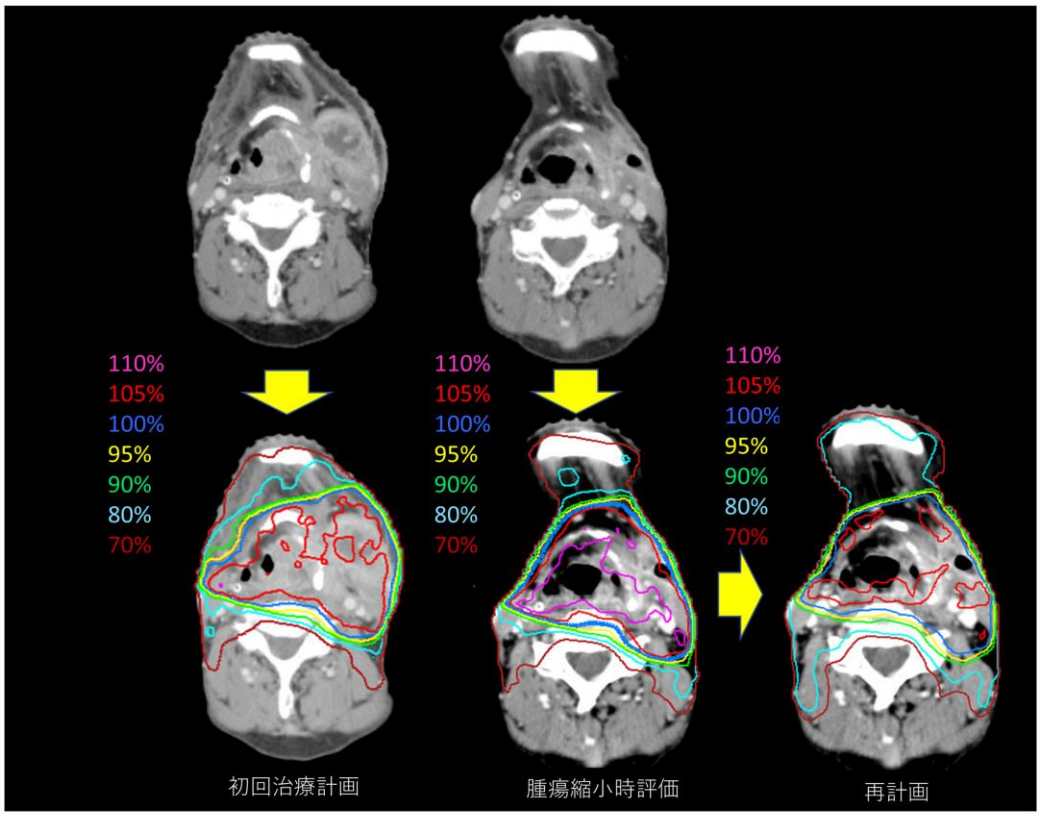


図９　体輪郭変化に伴う線量分布の変化と再計画に伴う線量分布の改善。上段：左が初回治療計画用に撮像した CT 画像。右は治療に伴い腫瘍が縮小したため撮像した CT 画像。下段：左端は初回治療計画の線量分布。中央は縮小の縮小に伴い撮像した CT 画像に、初回治療計画時のビームデータで照射を行った場合に実現される線量分布。右端は腫瘍の縮小に伴い撮像した CT に対して再計画を行った結果、作成された線量分布。

我が国では、Nishimura らの多施設共同試験の影響もあり、適応計画を用いない NA-IMXT よりも A-IMXT が主流となっている（Nishimura et al., 2020）。

本稿で用いる A-IMXT の内容は、以下の通りである。最初の治療計画である Initial plan で 30-40Gy 程度の線量を投与した後、この期間に生じた解剖学的変化を反映して作成した新たな治療計画である Adaptive plan を用いて残りの線量を投与する。この新たな治療計画の作成によって Initial plan の期間に生じた影響を補正する。図 10 に本研究で用いられている A-IMXT の概念図を示す。青で塗りつぶした領域は腫瘍及び転移リンパ節を表す。初回の治療計画では予防的リンパ節領域を含んだ領域（薄い青色のグラディエーション領域）が照射範囲となる。右側の図は Initial plan での照射

後に腫瘍の範囲に絞り込んだ治療計画を表す。この時、右上図のように、腫瘍の縮小や体輪郭の変化にあわせて治療計画を作り直さなかった場合、すなわち適応計画を行わない NA-IMXT で治療を行う場合、腫瘍が縮小し、体輪郭が変化していても 3-4 週間前の初回治療計画時の腫瘍範囲と体輪郭を前提に、最後まで照射を行うこととなる。一方、右下図のように適応計画を用いた A-MIXT を行う場合、縮小した腫瘍や転移リンパ節の範囲に照射範囲を絞り込めるだけでなく、体輪郭の変化に合わせた適切な線量分布を作り直した上で、照射を行うことができる。

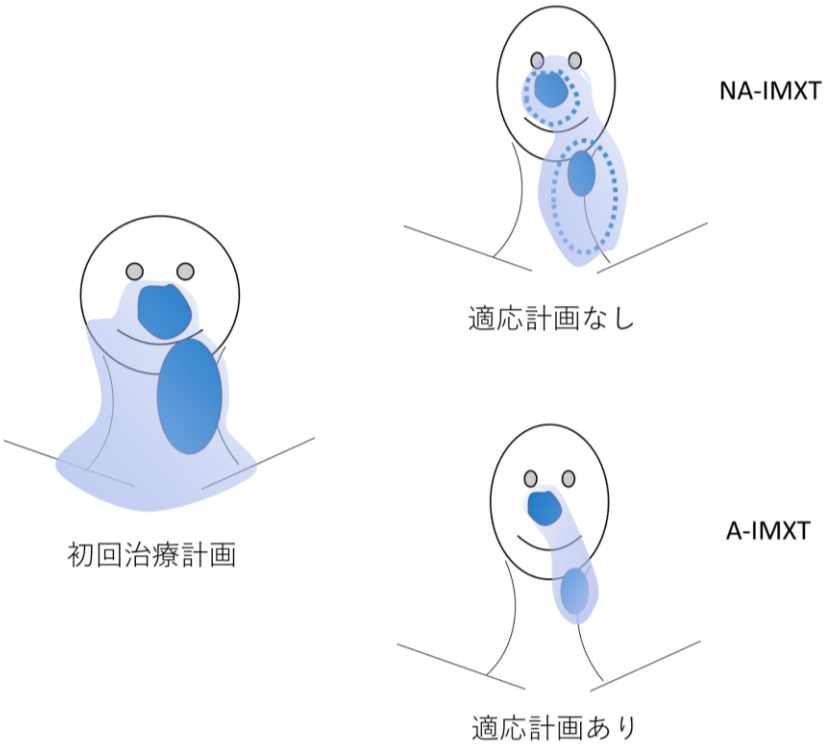


図 10 本研究で用いた A-IMXT の治療計画の概念図。
左図：初回治療計画時の耐輪郭、腫瘍サイズ、照射範囲を示す。照射範囲には腫瘍および転移リンパ節と予防的リンパ節領域を含む。右上図：適応計画を用いない NA-IMXT の場合の照射範囲を表す。右下図：適応計画を用いた A-IMXT の場合の照射範囲を表す。青で塗りつぶした領域：腫瘍体積を表す。薄いグラディエーションの領域：照射範囲を表す。点線の領域：縮小前の腫瘍の範囲を表す。

4.3　本研究の目的

ここまで述べてきたように現在上咽頭癌の標準治療は IMXT であり、その中でもさらに進化した A-IMXT が標準的に利用されつつある。一方で近年、陽子線治療を用いた適応アプローチを用いない NA-IMPT で上咽頭癌治療を行うことで、NA-IMXT よりも OAR の線量を低減し、有害事象を減少させる可能性があることが、線量分布のシミュレーションによる比較により、報告されている(Taheri-Kadkhoda et al., 2008; Widesott et al., 2008)。しかし適応アプローチを用いた適応強度変調陽子線治療（Adaptive Intensity Modulated Proton Therapy: A-IMPT）と A-IMXT の線量分布の比較はまだなされておらず、現在標準的治療法となりつつある A-IMXT に比べて、A-IMPT に有用性が期待できるのかはわかっていない。

本研究の目的は、上咽頭癌治療に対する A-IMPT と A-IMXT の治療計画の詳細な線量分布の比較を行うことで、A-IMPT の有用性の有無を統計学的に明らかにすることである。

5. 方法・対象

5.1 臨床研究の承認

本研究は 2019 年 1 月に北海道大学病院の自主臨床研究審査委員会で承認された。（自 18－0231）。本研究は人体から採取した資料を用いておらず、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）に基づいて、必ずしもインフォームドコンセントの取得を必要としないと考えられたため、この手続を省略した。また当該研究についての情報を北海道大学病院ホームページに掲載することにより、研究対象者または代理人（研究対象者の医師及び利益を代弁できると考えられる者）に拒否する権利を与えるものとした。

5.2 必要症例数の検討

先行研究(Lewis et al., 2016; Taheri-Kadkhoda et al., 2008; Widesott et al., 2008)に基づき、代表的な OAR の一つである口腔の A-IMPT と A-IMXT における平均線量差を 10Gy、標準偏差を 7Gy と見積もった。この条件下で両側検定、有意水準 1%とし、線量比較に対応のある t 検定を用いると、10 例であれば検出力 80%を担保することができると計算された(Nagashima, 2019)。

5.3 対象患者の選択

2015 年 5 月から 2016 年 6 月の間に北海道大学病院で step and shoot 法を用いた A-IMXT で治療された上咽頭癌患者 13 人を最初に対象として選定した。このうち 2 人は IMXT の前に導入化学療法をうけていたため除外、 1 人は Adaptive plan を step and shoot 法ではなく VMAT（volumetric modulated arc therapy）というさらに新しい方法で作成したため、除外した。最終的に A-IMXT で治療を行った 10 人を本研究の対象症例として選択した。TNM 分類とクリニカルステージを UICC(union for international cancer control)第 7 版に従って分類した症例の内訳を表 2 に示す。

表 2 対象患者の内訳　＊UICC 第 7 版

症例番号	年齢	T＊	N＊	M＊	臨床病期
1	58	T1	N2	M0	III
2	66	T1	N2	M0	III
3	60	T1	N1	M0	II
4	67	T3	N1	M0	III
5	58	T1	N2	M0	III
6	69	T3	N1	M0	III
7	57	T3	N2	M0	III
8	59	T2	N1	M0	II
9	73	T2	N0	M0	II
10	63	T3	N1	M0	III

5.4 ターゲット・OAR の設定

Initial plan における治療領域は、以下のように設定した。まず CT と MRI を元に、原発腫瘍(GTV primary)と転移ありと診断されたリンパ節(GTV node)をコンツールした。次にこれらの GTV primary と GTV node に 1cm のマージンを付与し解剖学的進展を考慮し調整した領域を CTV primary と CTV node とした。予防的リンパ節領域と CTV primary、CTV node をあわせた範囲を CTV46 とした。予防的リンパ節領域は 2014 年に出版された国際ガイドライン（Gregoire et al., 2014)に従い設定した。CTV46 に対して、3mm のマージンを加えたものを PTV46 とした。

24Gy/12 回～28Gy/14 回時点で再度 CT と MRI を撮像した。その再撮像画像を用いて、Adaptive plan における CTV primary と CTV node からなる領域である CTV70 を作成した。CTV70 に対して、3mm のマージンを付与して PTV70 を作成した。

OAR として、脳幹、視神経、視交叉、口腔、甲状腺、声門上喉頭、声門喉頭、上咽頭収縮筋、中咽頭収縮筋、下咽頭収縮筋、輪状咽頭収縮筋、顎関節部、下垂体を 2015 年に出版された国際ガイドライン(Brouwer et al., 2015)に従いコンツールした。また、先行研究(Sun et al., 2014)に従い、聴覚器の亜部位として中耳（中耳腔、耳管）及び内耳（内耳道、蝸牛）、乳突蜂巣を輪郭抽出した。先行研究（kawamura et al., 2019）に従い体輪郭表面から 5mm までの領域を皮膚として輪郭抽出した。局所的な高線量が大きな障害をもたらす可能性のある脳幹、視神経、視交叉、脊髄に対しては 3mm の

マージンを付与し PRV を作成した。

5.5 放射線治療計画の作成

5.5.1 A-IMXT 放射線治療計画

IMXT 治療計画は Pinnacle^3 v9.0 (Phillips, Medical Systems, WI) を用いて、7 門の Step and shoot 法で作成した。実際の治療では、Initial plan で 46Gy/23 回、Adaptive plan では 24Gy/12 回の照射を行った。

OAR に対する線量制約は、表 1 でも示したとおり、以下の通りであった。脊髄 PRV≦50Gy、脳幹 PRV≦60Gy、視神経 PRV≦54Gy、視交叉 PRV≦54Gy。Initial plan では PTV46、Adaptive plan では PTV70 の体積の 95%に対して 100%の処方線量（70Gy）以上の線量が投与されるように治療計画を最適化した。

このようにして作成された Initial plan で 46Gy/23 回まで照射を行い、体輪郭の変化に対応するために 12－14 回時点で治療計画 CT を再撮像し、Adaptive plan を作成した。PTV70 の体積の 95%に対して 100%の処方線量（70Gy）以上の線量が投与されるように治療計画を最適化。24 回目から残りの 24Gy/12 回を Adaptive plan で行い、合計 70Gy/35 回まで治療を行った。

最後に A-IMXT における CTV および OAR の線量について計算を行った。Initial plan においては、PTV46 に対して 70Gy を照射、Adaptive plan においては PTV2 に対して 70Gy が照射されるようにまずコンピューター上で計算を行い、それに引き続いて、後に述べる非剛体画像レジストレーションを活用し、Initial plan における CTV および OAR の吸収線量を 46/70 倍、Adaptive plan における線量は 24/70 倍し、これらを足し合わせることで A-IMXT における CTV および OAR の照射線量を算出した。

5.5.2 A-IMPT 放射線治療計画

A-IMPT では、VQA version 3.077(日立製作所、東京)を用いて IMPT の治療計画を作成した。ビームは 80 度、160 度、200 度の 3 方向から照射、線量分布は、スポットスキャニング専用陽子線治療装置 PROBEAT-RT(日立製作所、東京)を用いて算出された。相対的生物学的効果（RBE）は照射体積全体を通してすべて 1.1 とし、治療計画における吸収線量の単位として、物理線量を 1.1 倍した 1Gy(RBE)を用いた。陽子線治療ではビームの進行方向に飛程があるため PTV の概念が X 線治療と異なる。よって、CTV の $D_{99\%}$=70Gy(RBE)(CTV 体積の 99%に少なくとも 70Gy(RBE)を投与する)に 3mm の位置誤差、3.5%の飛程誤差を想定して、最適化を行った。OAR の線量制約は以下の通りである。脊髄 PRV≦50Gy (RBE)、脳幹 PRV≦60Gy (RBE)、視神経 PRV≦54Gy(RBE)、視神経交叉 PRV≦54Gy(RBE)。プランは、CTV46 と

CTV70 の 99%の体積を処方量の 100%の処方線量（70Gy）以上の線量でカバーするように最適化された。IMXT と同様、実際の治療では、Initial plan では 46Gy(RBE)を 23 分割（46Gy(RBE)/23 回）、Adaptive plan では 24Gy(RBE)/12 回の線量処方とした。

最初の CT に基づいて、CTV46 に対して 70Gy（RBE）を照射する治療計画(Initial plan)を作成し、2 回目に撮像した CT に基づき CTV70 に 70Gy(RBE)を照射する計画(Adaptive plan)を作成した。

A-IMXT における治療計画と同様、Initial plan と Adaptive plan における CTV および OAR の吸収線量は Initial plan における線量を 46/70 倍、Adaptive plan における線量を 24/70 倍し、足し合わせて A-IMPT における CTV と OAR に対する線量を算出した。

5.6 線量合算と評価、非剛体レジストレーション

従来は Initial plan と Adaptive plan という異なるタイミングで作成された 2 つの放射線治療計画の線量を合算しようとすると、時間経過による輪郭変化が生じているため、一方の計画上の ROI 内のボクセルの線量と、もう一方の計画上の ROI におけるボクセルの線量を対応付けることが困難であった。このため全治療期間を通じた ROI の線量合算と評価を高い精度で行うことは難しかった。しかし、非剛体画像レジストレーション（deformable image registration, DIR）の手法を用いることによって、異なるタイミングで撮像された CT をもとに作成された 2 つの治療計画について、より精度の高い線量合算と評価を行うことが可能となった。

DIR とは，被変形画像の各画素の位置を対応する目標画像の画素位置に移動させるベクトルを生成し，被変形画像を目標画像に一致するように変形させる照合のことである。放射線治療計画における DIR では、治療計画 CT や CBCT 等の画像を被変形画像とし、その画像に紐付いた情報（画素値、輪郭、治療計画パラメータ、線量分布等）を目標画像に一致させる技術として用いられる。手順としては、画像間の類似度を定義し定量化を行い、類似度を求めた後、変形アルゴリズムに従って、被変形画像を変形する。（JASTRO QA 委員会., 2018）

本研究における DIR の手順は Gora らの先行研究（Gora et al., 2015）にしたがい、Adaptive plan 側の CT を被変形画像、Initial plan 側の CT を目標画像とし、CT の変形を行った後、作成した変形ベクトルに基づいて ROI、線量の変形をおこなった。DIR には MIM version 6.92（EuroMeditec、東京）を使用した。本研究の A-IMXT および A-IMPT における、DIR の手法を用いた画像の変形と重ね合わせ、線量合算および評価の具体的な手順は図 11 に示す通りである。まず Adaptive plan 用に再撮像された

CT（CT2）を初回治療の CT 画像（CT1）に合わせて変形し、この変形した画像を CT2'とする。CT の変形に際して作成された変形ベクトルを用いて、Adaptive plan における CTV である CTV70 を、初期計画で使用した CT（CT1）に合わせて変形する。この変形調整された CTV を CTV70'とする。同様の変形ベクトルを用いて Adaptive plan で得られた線量(Dose2)を変形し Dose2'とした。次に CT2'、CT2'に紐付いている CTV70'、および Dose2'を CT1 に重ね合わせる。最後に初期治療計画で使用したＣＴ画像で得られた線量である Dose1 と、Adaptive plan の Dose 2 を変形した線量（Dose2'）を実照射線量に合わせてそれぞれ 46/70 倍と 24/70 倍して合算し、CTV70'と OAR1 における照射線量について DVH 線量解析を行った。

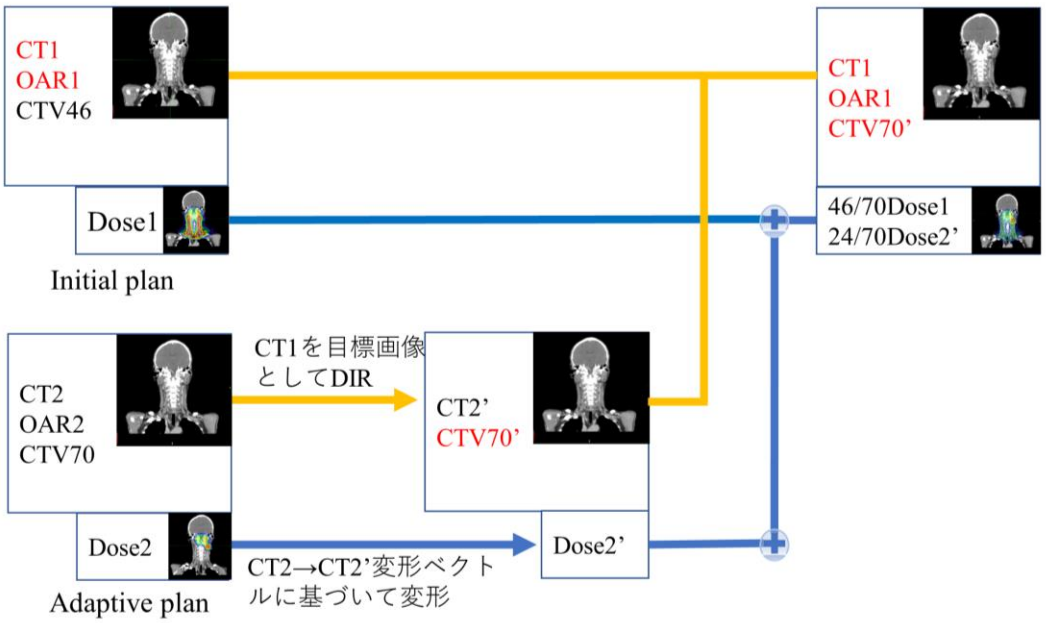


図 11　A-IMXT および A-IMPT における線量合算のワークフローを示す。青線：線量分布の変形と合算の流れを示す。黄色線：CT 画像、OAR、CTV の変形の流れを示す.CT1:初回治療計画作成時の CT。OAR1：CTV1 上に作成した OAR。CTV46：初回治療計画における CTV。Dose1：Initial plan の線量分布。CT2：Adaptive plan に使用した CT。OAR2：Adaptive plan で使用された OAR。CTV70:Adaptive plan における CTV。Dose2：Adaptive plan における線量分布。CT2'：CT1 を目標画像として CT2 を変形した画像。CTV70'：CTV70 を変形して作成した CTV。Dose2'：Dose2 を CT2→CT2'の変形ベクトルに基づいて変形し得られた線量分布。DIR：deformable image registration.

5.7 統計解析

5.7.1 標的体積に対する評価

腫瘍領域の標的体積に対する線量投与の適正さの評価には、CN(conformation number）と HI（homogeneity index）を用いた。CN は Van't Riet らによって提唱された概念であり、CTV にどの程度、治療線量を投与できているかを示す conformation factor と、CTV 周囲の正常組織にどの程度、投与線量が照射されてしまっているかを表す overdose factor を積算することで得られる値である(van't Riet et al., 1997)。この研究における CN は以下の式で定義される。

$$CN = \frac{70Gy以上照射されたCTV70'領域(ml)}{CTV70'の体積（ml）} \times \frac{70Gy以上照射されたCTV70'領域(ml)}{70Gy以上照射された全領域(ml)}$$

CN は 0〜1 の値をとり、1 に近いほど CTV70'のみに集中して処方線量が照射されており、周囲の正常組織に処方線量以上の線量が照射されていない状態であること示す。

HI は、ターゲットにどれだけ均一に処方線量が投与されているかを表すパラメーターである。HI を算出するのにどのパラメーターをもちいるかについては様々な方法があるが、本研究における HI は Lewis らの方法を用いて以下のように定めた(Lewis et al., 2016)。

$$HI = \frac{CTV70'のD_{5\%}（Gy）}{CTV70'のD_{95\%}（Gy）}$$

HI は 1 以上の値をとり、1 に近いほど CTV70'に均一に線量が投与されていることを意味する。

5.7.2 OAR の線量評価

OAR の線量分布を評価するためのパラメーターを利用し、A-IMXT および A-IMPT の比較を行った。対応のある t 検定を用いて、各 OAR に与えられた D_{mean}、$D_{0.03cc}$、および D_{max} を比較した。また聴覚器については耳管の 30%体積への最低線量をあらわす $D_{30\%}$および乳突蜂巣の 0.5cc 容積に対する線量である $D_{0.5cc}$ が IMXT 後の耳障害に関連する重要な線量パラメーターであることが報告されているためこれらの線量についても計算し、比較した(Yao et al., 2015)。

6.結果

6.1. 投与量分布の比較

図 12 および図 13 は、同じ上咽頭癌患者に対する A-IMXT および A-IMPT の線量分布および対応する DVH をそれぞれ示したものである。2 つの線量分布を比較すると、A-IMPT では A-IMXT に比べて口腔及び喉頭への照射線量が明らかに低いことがわかる。A-IMXT では口腔と喉頭に確実に一定の線量が照射されているが、A-IMPT では口腔前側と喉頭の一部がほぼ全く照射されていない事がみてとれる。

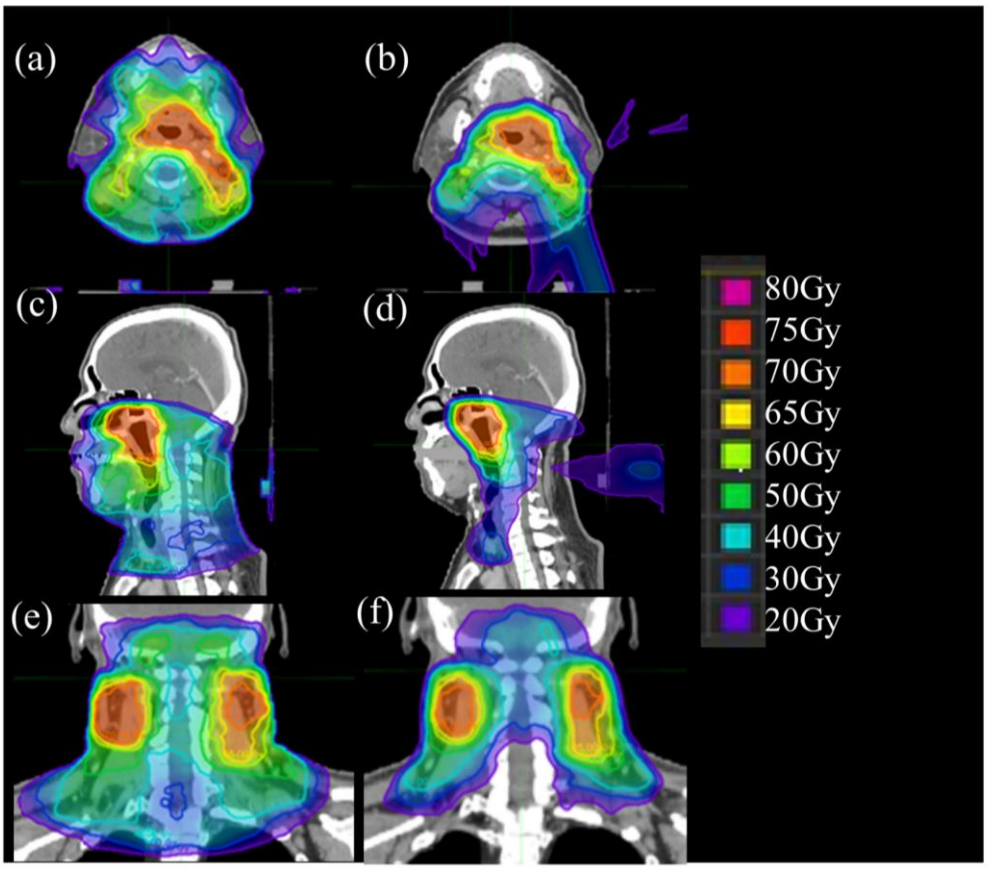


図 12　T1N2(stageⅢ)における I-IMXT と A-IMPT の治療計画の一例を示す。左列：A-IMXT の線量分布図、右列：A-IMPT の線量分布図。(a)A-IMXT 水平断、(b)A-IMXT 矢状断、(c) A-IMXT 冠状断、(d) A-IMPT 水平断、(e) A-IMPT 矢状断、(f) A-IMPT 冠状断。

DVH の比較では、ターゲットである CTV70'の DVH は A-IMXT より A-IMPT でより垂直に近く、処方線量で均一に照射されていることがみてとれる。口腔、声門上喉頭、声門喉頭のいずれも A-IMPT の DVH が A-IMXT の DVH に比べて左側にシフトしており、すべての線量帯における照射体積を低減できている様子が読み取れる。

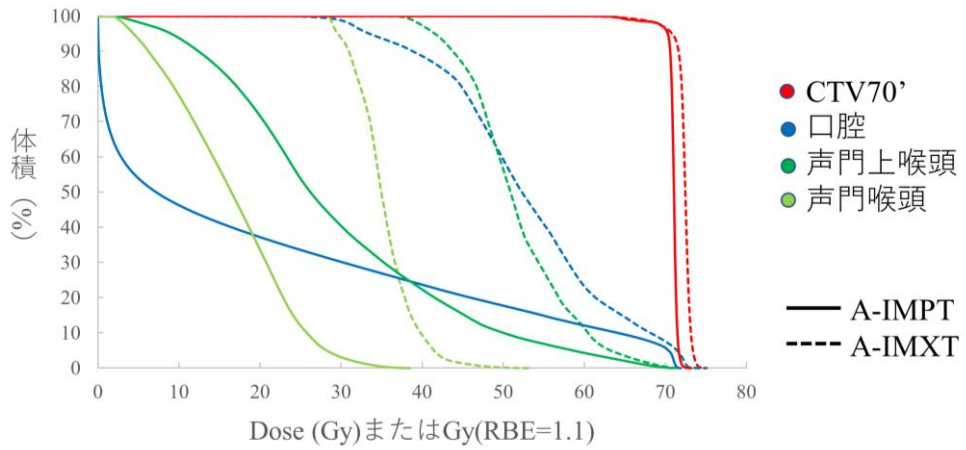


図 13　図 12 と同一患者における DVH を示す。A-IMPT：強度変調陽子線治療（Adaptive Intensity Modulated Proton Therapy）。 A-IMXT：強度変調 X 線治療（Adaptive Intensity Modulated X-ray Therapy）。

6.2. ターゲットに関するパラメーター

表 3 は両治療計画のターゲットにおける線量パラメーターの比較を表す。A-IMXT と A-IMPT の間では、V_{70Gy}（CTV70'）、$D_{5\%}$（CTV70'）、$D_{95\%}$（CTV70'）の平均値に統計的な有意差はなかった。しかし、平均 V_{70Gy}（BODY）は、A-IMXT よりも A-IMPT の方が有意に低く（392.3cc±143.2 vs 207.0cc±78.9, $p<0.001$）、腫瘍領域外への 70Gy 以上の照射体積は陽子線治療のほうが少ないことが示された。

A-IMXT と A-IMPT における CN の平均値には有意な差があった（0.52±0.06 vs 0.64±0.04, $p<0.001$）。A-IMPT の CTV70'の平均 HI は、A-IMXT の平均 HI よりも統計的に有意に低く(1.03±0.01 vs 1.03±0.01, $p=0.00319$）、腫瘍領域への線量集中性も領域内の線量均一性も A-IMPT がより優れていた。

表３　A-IMXT と A-IMPT におけるターゲット上の線量パラメーターの平均値の比較。V_{70}（BODY）：体輪郭において 70Gy 以上照射された領域。V_{70}(CTV70')：CTV70'における 70Gy 以上照射された領域。$D_{5\%}$(CTV70')：CTV70'において 5%の体積に照射される最小線量。$D_{95\%}$(CTV70')：CTV70'において 95%の体積に照射されている最小線量。CI：conformation number , HI：homogeneity index.

パラメーター	A-IMXT (Mean±SD)		A-IMPT (Mean±SD)		P 値
V_{70Gy}(BODY)	392.3±143.2	cc	207.0±78.9	cc	p<0.001
V_{70Gy}(CTV70')	323.4±132.1	cc	207.7±80.7	cc	p=0.59
$D_{5\%}$(CTV70')	74.0±0.7	Gy	71.4±0.5	Gy (RBE)	p=0.149
$D_{95\%}$(CTV70')	73.4±1.1	Gy	71.6±0.8	Gy (RBE)	p=0.56
CI	0.52±0.06		0.64±0.04		p<0.001
HI	1.04±0.01		1.03±0.01		p=0.00319

6.3 OAR に関するパラメーター

10 人の患者全員における、OAR の線量パラメーターを A-IMXT と A-IMPT で比較し、統計学的な評価を行った（表４）。右耳下腺（30.6±6.8 vs 22.7±7.2, p <0.001）、右顎関節（38.4±8.4 vs 10.1±11.5, p <0.001）、左顎関節（43.9±13.5 vs 32.2±14.4, p <0.001）、口腔（50.4±3.8 vs 21.7±6.2, p <0.001）、声門上喉頭（45.5±7.7 vs 25.5±8.6, p <0.001）、声門喉頭（37.3±6.8 vs 15.3±6.3, p <0.001）、中咽頭収縮筋（53.9±10.0 vs 45.7±11.5, p＝0.0371）、下咽頭収縮筋（42.0±7.4 vs 31.2±7.1, p<0.001）、輪状咽頭収縮筋（37.5±6.0 vs 30.0±6.3, p＝0.00364）、および甲状腺（37.5±6.0 vs 30.0±6.3, p＝0.00216）の D_{mean} は、A-IMXT と比較して A-IMPT で有意に低かった。

右視神経（24.8 ± 17.0 vs 19.9 ± 15.2, p=0.0136）、脊髄（45.3 ± 1.6 vs 42.7 ± 3.2, p=0.00492）、脳幹（55.4±2.9 vs 51.1±4.7,p=0.00467）、右顎関節（53.0±9.7 vs 25.7±18.1, p<0.001）、左顎関節（59.7±13.1 vs 48.3±16.9, p<0.001）の $D_{0.03cc}$ は、有意に A-IMPT で A-IMXT に比べて低かった。

表 4　A-IMPT と A-IMXT における OAR の線量体積パラメーター比較。D_{mean}：平均線量、$D_{0.03cc}$：DVH 上で voxel を線量の高い順に並べた時 0.03cc となる線量。OAR：organ at risk.

OAR	パラメーター	A-IMXT (Mean±SD)	A-IMPT (Mean±SD)	P 値
		Gy	Gy(RBE)	
右耳下腺	D_{mean}	30.6±6.8	22.7±7.2	<0.001
左耳下腺	D_{mean}	34.9±8.9	35.8±9.8	0.63
右顎関節	D_{mean}	38.4±8.4	10.1±11.5	<0.001
左顎関節	D_{mean}	43.9±13.5	32.2±14.4	<0.001
口腔	D_{mean}	50.4±3.8	21.7±6.2	<0.001
声門上喉頭	D_{mean}	45.5±7.7	25.5±8.6	<0.001
声門喉頭	D_{mean}	37.3±6.8	15.3±6.3	<0.001
上咽頭収縮筋	D_{mean}	69.2±3.7	66.7±3.0	0.0624
中咽頭収縮筋	D_{mean}	53.9±10.0	45.7±11. 5	0.0371
下咽頭収縮筋	D_{mean}	42.0±7.4	31.2±7.1	<0.001
輪状咽頭収縮筋	D_{mean}	37.5±6.0	30.0±6.3	0.00364
甲状腺	D_{mean}	47.5±6.8	40.1±6.8	0.00216
右視神経	$D_{0.03cc}$	24.8±17.0	19.9±15.2	0.0136
左視神経	$D_{0.03cc}$	25.4±19.3	22.8±13.6	0.38
視交叉	$D_{0.03cc}$	18.1±16.7	17.6±14.4	0.70
下垂体	$D_{0.03cc}$	46.5±23.4	43±23.9	0.24
脳幹	$D_{0.03cc}$	55.4±2.9	51.1±4.7	0.00467
脊髄	$D_{0.03cc}$	45.3±1.6	42.7±3.2	0.00492
右顎関節	$D_{0.03cc}$	53.0±9.7	25.7±18.1	<0.001
左顎関節	$D_{0.03cc}$	59.7±13.1	48.3±16.9	<0.001

表 5 に示すように左中耳と右中内耳の全ての亜部位の $D_{0.03cc}$ と D_{mean} の線量は A-IMPT で A-IMXT の場合よりも有意に低かった。また、両耳の耳管の $D_{30\%}$、乳突蜂巣の $D_{0.5cc}$、$D_{0.03cc}$ の線量も A-IMPT で A-IMXT に比べて有意に低かった。

表 5 A-IMXT と A-IMPT における聴力に関わる OAR の線量体積パラメーター比較。
OAR：organ at risk.

	OAR	パラメーター	A-IMRT (Mean±SD)	A-IMPT (Mean±SD)	P 値
左中耳	左鼓室	$D_{0.03cc}$	57.3±14.1	51.9±17.8	0.0372
		D_{mean}	49.2±14.2	39.1±18.6	0.00492
	左耳管	$D_{0.03cc}$	62.1±12.5	57±15.9	0.00711
		D_{mean}	56.6±15.1	50.8±17.0	0.00169
		$D_{30\%}$	61.2±12.8	54.5±17.1	0.00629
左乳突蜂巣		$D_{0.03cc}$	59.1±13.4	48.8±23.5	0.0118
		$D_{0.5cc}$	51.6±13.5	39.1±21.8	0.00161
左内耳	左蝸牛	$D_{0.03cc}$	52.1±14.6	48.3±18.2	0.0636
		D_{mean}	51.1±15.0	47.2±18.4	0.0441
	左内耳道	$D_{0.03cc}$	50.4±16.6	47.4±19.2	0.21
		D_{mean}	48.6±15.7	45.2±19.0	0.147
右中耳	右鼓室	$D_{0.03cc}$	46.7±11.9	31.7±18.3	0.00224
		D_{mean}	39.5±11.9	20.6±18.0	<0.001
	右耳管	$D_{0.03cc}$	55.0±11.7	43.7±16.2	0.00472
		D_{mean}	49.4±10.2	35.7±16.7	0.00257
		$D_{30\%}$	53.4±10.9	41.7±16.4	0.00769
右乳突蜂巣		$D_{0.03cc}$	55.3±13.0	43.1±18.4	0.00193
		$D_{0.5cc}$	45.2±12.3	28.6±16.8	＜0.001
右内耳	右蝸牛	$D_{0.03cc}$	42.8±10.9	32.3±15.9	0.00343
		D_{mean}	42.3±10.8	31.7±16.0	0.00325
	右内耳道	$D_{0.03cc}$	40.8±11.9	32.9±15.3	0.00807
		D_{mean}	39.7±12.3	31.5±15.5	0.00455

A-IMPT における皮膚に対する V_{60Gy}（p=0.00228）、V_{50Gy}（p=0.00164）、V_{40Gy}（p<0.001）、V_{30Gy}（p<0.001）、V_{20Gy}（p<0.001）、V_{10Gy}（p<0.001）、V_{5Gy}（p<0.001）の平均値は、表 6 に示すように、いずれも統計的に有意に A-IMXT と比較して低くなっていた。

表6　A-IMXT と A-IMPT の皮膚における線量体積パラメーター比較。

OAR	パラメーター	A-IMXT (Mean±SD)	A-IMPT (Mean±SD)	P 値
		Gy	Gy (RBE)	
皮膚	V_{60Gy}	29.3±29.0	22.4±25.6	0.00228
	V_{50Gy}	60.3±48.5	37.3±35.6	0.00164
	V_{40Gy}	142.4±72.1	81.3±35.8	<0.001
	V_{30Gy}	262.6±72.2	129.3±34.3	<0.001
	V_{20Gy}	445.6±56.0	208.2±36.4	<0.001
	V_{10Gy}	645.5±46.7	349.9±32.4	<0.001
	V_{5Gy}	743.9±58.5	434.3±39.0	<0.001

7. 考察

7.1 NA-IMXT と NA-IMPT の比較

上咽頭癌に対する NA-IMXT と NA-IMPT の比較に関する代表的な報告 3 篇を以下に示す。Taheri-Kadkhoda らは、NA-IMXT と NA-IMPT における放射線治療計画の比較を行い、IMPT は IMXT よりも腫瘍領域の線量集中性を改善し、複数のリスク臓器の平均線量を減少させることを示した(Taheri-Kadkhoda et al., 2008)。この研究において著者らは、NA-IMPT での口腔の平均線量は（平均：最小-最大、38.1Gy：33.9-43.7）、喉頭の平均線量は（14.3Gy：8.6-18.5）であり、NA-IMXT における口腔（44.0Gy：40.5-46.7）喉頭（30.6Gy：24.3-35.3）の平均線量より有意に低かった事を報告している。Widesott らも同様に NA-IMPT と NA-IMXT の比較を行い、NA-IMPT における耳下腺の平均線量が NA-IMXT より低く、甲状腺の平均線量については同等であることを報告している(Widesott et al., 2008)。彼らは口腔については ROI を作成せず、代わりに、PTV から 0.5cm 以上離れた距離にある口腔と咽頭を足し合わせた領域を「PTV 外側の粘膜」として ROI を作成し、線量評価を行っている。「PTV 外側の粘膜」に対する平均線量は、NA-IMXT では 26.2±2.7Gy、NA-IMPT では 18.0±1.6Gy（RBE）であった。喉頭の線量については NA-IMXT で 27.2±3.4Gy、NA-IMPT で 27.1±3.6Gy（RBE）で有意差はなかった。咽頭収縮筋の平均線量は、リスク臓器として評価していない。喉頭の線量については両群間で有意差はなかった。最終的に NA-IMPT は、ほとんどの OAR における中低線量域を低減できると結論づけている。Lewis らは、9 人の上咽頭癌患者を対象として、NA-IMXT と NA-IMPT における 29 の OAR について平均線量比較を行い、13 の OAR の平均線量について、NA-IMPT で有意に低減されたことを報告している(Lewis et al., 2016)。口腔平均線量は、NA-IMPT（16.56±7.67Gy）は、NA-IMXT（36.96±7.90Gy）よりも有意に低かった。喉頭平均線量も NA-IMXT (42.75±9.94Gy) に比べ、NA-IMPT (29.56±7.83Gy（RBE））で有意に低かった。耳下腺の線量に有意差はなく、甲状腺および咽頭収縮筋の線量は評価していない。

7.2 NA-IMXT と A-IMXT の比較

頭頸部癌に対する A-IMXT については、4.2.4 にて上述したが、近年 Castelli らによってレビューが行われ、その中で、A-IMXT が NA-IMXT と比較して口腔内乾燥の減少、患者 QOL の向上、局所制御率の改善により寄与するすことが示唆されている(Castelli et al., 2018)。また早期に大きな解剖学的変化およびそれに伴う線量分布の変化を来すような症例が A-IMXT の良い適応であることも示唆されている。しかし、一

方で、Castelli らは A-IMXT と NA-IMXT の比較には研究上の限界もある事を述べている。彼らの報告によると、A-IMXT に線量分布上のメリットがあるとした論文は 8 編で、臨床上のメリットがあるとした論文は 5 編であった。5 編のうち A-IMXT と NA-IMXT の比較を行っているものは 3 編で、3 篇のうち 1 編は前向きであるがランダム化されておらず、2 編は後ろ向きの研究である。また臨床上のメリットがあるとした 5 篇のうち 2 編は A-IMXT が有意差を持って局所制御向上につながるとの報告であったが、A-IMXT が OS（overall survival）向上につながったとした報告はなかった。Zhao らは、A-IMXT で治療を行った 33 人の上咽頭癌患者と、NA-IMXT で治療を行った 66 人を年齢、ステージ、性別でマッチさせて、線量分布の比較、局所制御率について後ろ向きの解析を行っている。結果は、3 年間の局所無再発生存率について 2 群間では有意差はなかったが、T3 以上の症例では、3 年間の局所無再発生存率が、A-IMXT で NA-IMXT よりも有意に高かった（p=0.03）。また有害事象については 2 群間で差がなかったが、N2 以上のリンパ節転移を伴った症例では A-IMXT を行うことで晩期の口渇（p=0.05）、粘膜炎(p=0.04)が軽減されたと報告している（Zhao et al, 2010）。Yang らは、A-IMXT で治療した上咽頭癌患者 86 人と NA-IMXT で加療した上咽頭癌患者 43 人の生存期間と QOL を前向きに比較した（Yang et al., 2013）。2 年間の OS に 2 群間で差はなかったが（89.8% vs 82.2%, p=0.475）、2 年間の局所領域無再発率が A-IMXT 群で優れていた（97.2% vs 92.4%, p=0.040）。また、QOL については A-IMXT で口渇、唾液の粘調性など複数の項目で優れていた。Chen らは、頭頸部癌患者のうち A-IMXT で治療した 51 人と NA-IMXT で治療した 266 名を比較した（Chen et al., 2014）。2 年間の局所領域制御率については A-IMXT 群で有意に優れていた(88％vs 79% p=0.01）。しかし、急性期の皮膚炎、口渇、入院期間、晩期障害の胃瘻依存性や食道狭窄などについては、有意差は見られなかった。以上のように、A-IMXT の有用性を調べた先行研究には以下のような限界がある。IMXT における適応アプローチは、局所制御向上に寄与するとする報告は有るものの、OS に寄与するとした報告ない。また質の高い大規模なランダム化試験で有効性を証明するには至っていない。A-IMXT の効果を享受できる症例と、そこまで効果を享受できない症例があるかもしれない。また、耳下腺への線量低減と口渇の減少につながるとする報告は見られるが、その他の臓器を含めて特定の臓器の有害事象軽減につながるとする質の高いデータはみられない。これらは A-IMXT の実臨床に対する寄与の限界を示唆していると考えられるかもしれず、また一方で、理論的に明らかに優れている一方の治療と、劣勢が予想されるもう片方の治療を比較することの難しさを反映しているのかもしれない。いずれにせよ、依然として有害発生率は高く、またこれらのデータは、A-IMXT の限界を示しているともいえる。

7.3 A-IMXT と A-IMPT の比較

本研究から得られた我々の結果は、A-IMPT は、腫瘍への必要線量投与のレベルを維持しつつ OAR の線量を低減する事ができる IMPT のメリットを一層増強させるであろうことを示唆している。具体的には、現在の標準治療とも言える A-IMXT と比較して、A-IMPT は、腫瘍への線量投与レベルを保ちつつ、右耳下腺、口腔、甲状腺、声門上喉頭、声門喉頭、中喉頭、下喉頭、上咽頭収縮筋、左右顎関節における D_{mean}、脳幹、脊髄、右視神経、左右顎関節における $D_{0.03cc}$ を減少させる。我々の研究結果において、特に注目すべき点として、A-IMXT と A-IMPT の口腔と喉頭への平均線量差は、Taheri-Kadkhoda、Widesott、Lewis らによる先行研究で報告された NA-IMXT と NA-IMPT の差よりもはるかに大きかった事が挙げられる。NA-IMXT と NA-IMPT の比較先行研究では、これら OAR に対する平均線量の減少幅が 20Gy(RBE)を超えたものは 1 つだけであったが、本研究では、表 3 に示すように、口腔、声門上喉頭、声門喉頭への平均線量は、ほぼ 20Gy (RBE) 以上低減された。さらに、Taheri-Kadkhoda らの研究では、脳幹、顎関節、下垂体の $D_{0.03cc}$、D_{max} について NA-IMXT と NA-IMPT の間に差はなかったが、本研究では A-IMXT と A-IMPT の間に有意な差があった。

上咽頭癌に対する放射線治療後の聴力障害は、新技術によって軽減されるべき重要な副作用の一つである。Yao らは、上咽頭癌の放射線治療において、耳管への $D_{30\%}$が 52.75Gy 以上、乳突蜂巣への $D_{0.5cc}$ が 41.04Gy 以上が Grade2 の耳障害増強と最も関連のあるパラメーターであることを報告した(Yao et al., 2015)。本研究では A-IMXT と比較し A-IMPT では、左耳管の $D_{30\%}$を 61.2±12.8Gy から 54.5±17.1Gy(RBE)に、右側耳管の $D_{30\%}$を 53.4±10.9Gy から 41.7±16.4Gy(RBE)に減少させることができた。また乳突蜂巣への $D_{0.5cc}$ は、左側で 51.6±13.5Gy から 39.1±21.8Gy(RBE)へ、右側で 45.2±12.3Gy から 28.6±16.8Gy(RBE)へと低減可能であった。A-IMPT における右側耳管への $D_{30\%}$、両側の乳突蜂巣への $D_{0.5cc}$ の平均値は、Yao らの知見を用いるならば、Grade2 の耳障害の発生率が著しく低下するレベルにあった。本研究の結果は A-IMXT の代わりに A-IMPT を使用することで、上咽頭癌に対する放射線治療後の Grade2 の耳障害の発生率が減少する可能性があることを示唆している。

上記先行研究で唯一皮膚について言及しているのは、Taheri-Kadkloda の報告であるが、彼らは皮膚に対する D_{max} の平均は NA-IMXT と NA-IMPT でほぼ等しかったが（66.8Gy と 65.7Gy（RBE））、平均 D_{mean} は NA-IMPT プランで有意に低かった（9.6Gy と 5.7Gy（RBE））と報告している。しかし、皮膚反応に対する適切な線量パラメーターは、最近 Kawamura らによって V_{5Gy}〜V_{60Gy} であることが報告されている(Kawamura et al., 2019)。我々の結果は、これらのパラメーターにおいても、A-IMPT は A-IMXT よりも改善が可能であることを示している。

以上の結果は、適応アプローチが IMXT 以上に、 IMPT の副作用軽減効果につながる可能性があることを示唆している。さらに、本研究では、A-IMXT と比較して、A-IMPT で腫瘍領域の線量分布の均一性（HI）と集中性(CN)が有意に改善されることを示した。HI と CN が優れていることは、適応アプローチを用いて途中で照射範囲を縮小した場合においても、腫瘍の局所制御率に寄与することが期待でき、A-IMPT は上咽頭癌の予後改善についても寄与しうると考えられる。

本研究の limitation としては次の 3 点が挙げられる。第一に、A-IMXT と A-IMPT の正常組織合併症確率（NTCP: normal tissue complication probability）と腫瘍コントロール確率(TCP: tumor control probability)の違いを比較していない点である。しかし、これらの指標は、モデルに用いられる生物学的パラメーターの信頼性にまだ問題があるため、異なる治療法の比較において、実際の臨床で活用するには早すぎ、今回の研究で用いた線量と体積のヒストグラムに基づいたパラメーターが、今後も利用されることが多いと予想される。

第二は、A-IMPT と比較して劣勢であるとされた A-IMXT 側の治療計画の妥当性を推定する確立された方法がないことである。しかし本研究における A-IMXT 治療計画は実臨床で使用されていたものであるため、意図的に最適でないものを用いる誘因はない。したがって、本研究における A-IMPT 計画の優位性は、シミュレーション上の比較のためだけに作成され臨床的には実施されていない A-IMXT 計画を用いた研究と比較して、その結果の信頼性は高いものと考える。

第三に、本研究における A-IMXT 治療計画は step and shoot 法を用いて作成された点である。最近では臨床的にはより短時間で治療が可能な VMAT アプローチを用いることが多くなってきている。もし、step and shoot ではなく VMAT アプローチが使用されていれば、A-IMXT と A-IMPT 間の OAR の線量差は本研究で示された値より小さくなっていたかもしれないとの批判はあり得る。Ning らは、シングルアーク VMAT、デュアルアーク VMAT、step and shoot 法の IMRT に関して、20 人の上咽頭癌患者の線量分布をシミュレーションで比較した結果、口腔内の平均線量はそれぞれ 40.35±4.77Gy、36.99±6.18Gy、43.21±5.60Gy であった事を報告している(Ning et al., 2013)。これらの結果を単純に本研究と比較することはできないが、本研究の、A-IMPT の口腔平均線量が 21.7±6.2Gy (RBE) であったことを考えると、仮に IMXT 計画を VMAT で作成したとしても、A-IMPT 計画の口腔内への線量については適応アプローチを用いた VMAT 計画よりも有意に低減できていたと推測しうる。Ning らの研究では、VMAT 計画では口腔全体に低線量ではあるが確実に一定の線量が照射されているのに対し、図 9 でもみられたように、本研究のすべての患者では、A-IMPT

計画では口腔の前方部は照射を免れていることからも、この推察は妥当なものと考える。

A-IMPT の今後の研究の方向性として、本研究のような再計画 CT 撮像のタイミングを固定した適応アプローチに加えて、5%の体重減少などの再計画タイミング決定のための指標に基づくアプローチが考えられる。Huang らは週に 1 回 CT を撮像し放射線治療中の上咽頭癌患者の体輪郭とターゲットの変化およびそれに伴う線量分布の変化を検討し、最も変化が大きいのは 1 週目終了時（5 回目）と 3 週目終了時（15 回目）であることから、このタイミングでの 2 回の再計画を推奨している(Huang et al., 2015)。また Jiri らは、上咽頭癌に対する A-IMPT の初期臨床成績について報告している(Jiří et al., 2020)。彼らは、固定した治療回数で再計画を行うのではなく、リスク臓器の線量または腫瘍体積が 5%以上変化した場合に、再計画を行うこととしている。今後どのようなアプローチを用いるにせよ、比較対象となる A-IMPT データの基本データとして、今回の研究が利用されることになると思われる。

7.4 適応アプローチの本質を示す症例

今回我々は、適応アプローチとして、複数回の治療計画をすることを中心に解析したが、逆にその方法に拘ると、陽子線治療といえども、実際の患者の状態が急変した場合に、最適なアプローチからかけ離れた照射をしてしまう可能性もある。ここで筆者が強調したいのは、適応アプローチの本質は、複数回に分けた照射をすることではなく、日々の診察で線量分布に強い影響を及ぼすような変化が患者に起きていないか慎重に評価を行うことにあること、である。そのことを如実に示す症例として、中咽頭癌に対して気管切開を行い、導入化学療法に続いて化学放射線療法を施行した一例を示す。当初、この患者も本研究で上咽頭癌に用いたのと同じく、Initial plan で 46Gy/23 回の放射線治療を施行した後、Adaptive plan として 24Gy/12 回の A-IMXT を施行する予定であった。初回の治療計画を図 14 に示す。線量分布は初回治療計画で 70Gy/35 回照射した場合の上顎レベルから鎖骨上窩レベルの線量分布を示している。いずれのレベルでも 50Gy を表す等線量曲線が脊髄から一定の距離を保つように、分布しているのがみてとれる。

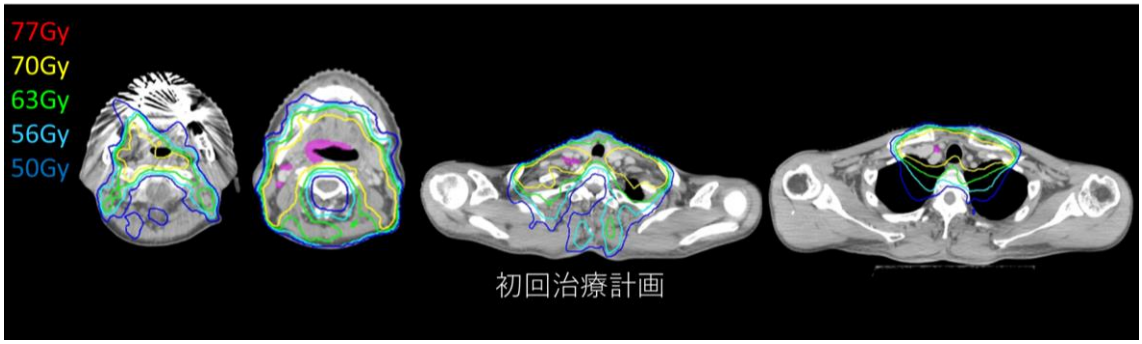


図 14　初回の放射線治療計画の線量分布。左 1:上顎レベルの水平断。左 2：口腔底レベルの水平断。左 3:甲状腺レベルの水平断。左 4 ：鎖骨上窩レベルの水平断。

しかし、照射開始後 6 回が終了した時点で、気管孔閉鎖術を施行することとなり、20Gy/10 回の定期診察時に図 15 に示すように左頸部～前胸部を中心に皮下気腫を認めた。

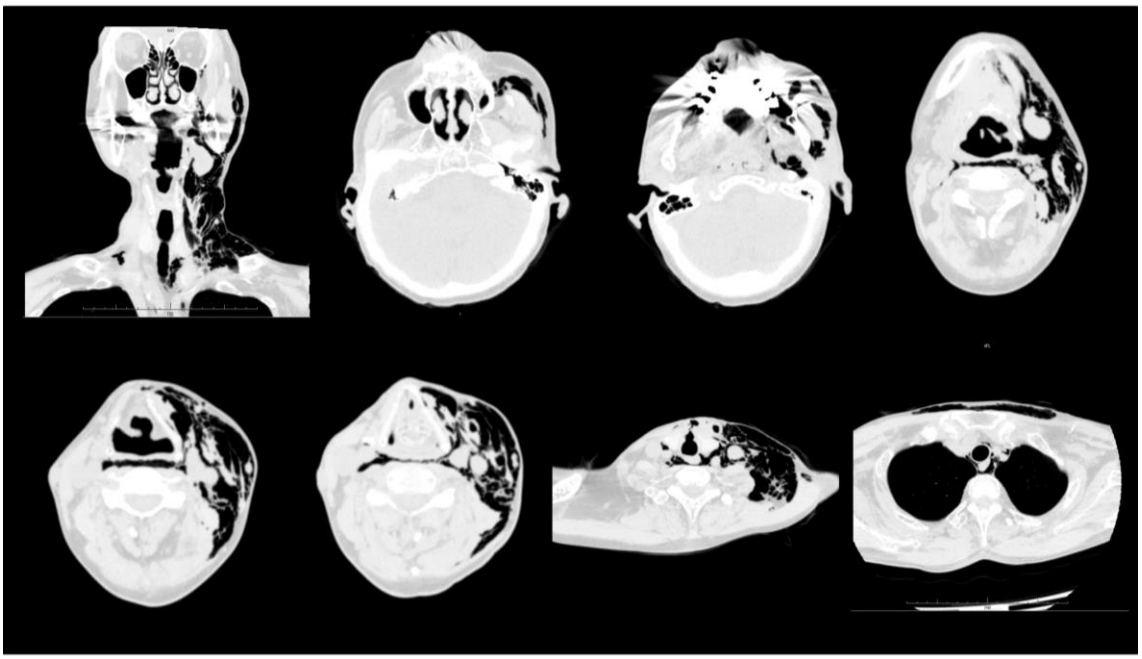


図 15 皮下気腫発生時の CT 画像。左上 1：冠状断像。左上 2 ：鼻腔レベルの水平断像。左上 3 ：口腔レベルの水平断像。左上 4 ：舌骨レベルの水平断像。左下 1 ：声帯レベルの水平断像。左下 2 ：甲状軟骨レベルの水平断像。左下 3 ：輪状軟骨下縁レベルの水平断像。左下 4 ：鎖骨上窩レベルの水平断像。

ただちに放射線治療時の体位で固定具をつけて CT を撮像し、Initial plan をこの CT

上に重ね合わせて評価用の線量分布を作成し、線量評価を行った。この際の線量分布を図 16 に示す。初回治療計画と同様に、70Gy/35 回照射した場合の上顎レベルから鎖骨上窩レベルの線量分布を示している。初回治療計画と比較する線量分布が内側に入り込んでおり、鎖骨上窩レベルでは、青色で示した 56Gy 等線量曲線が脊髄内に入り込んでいるのが見て取れる。

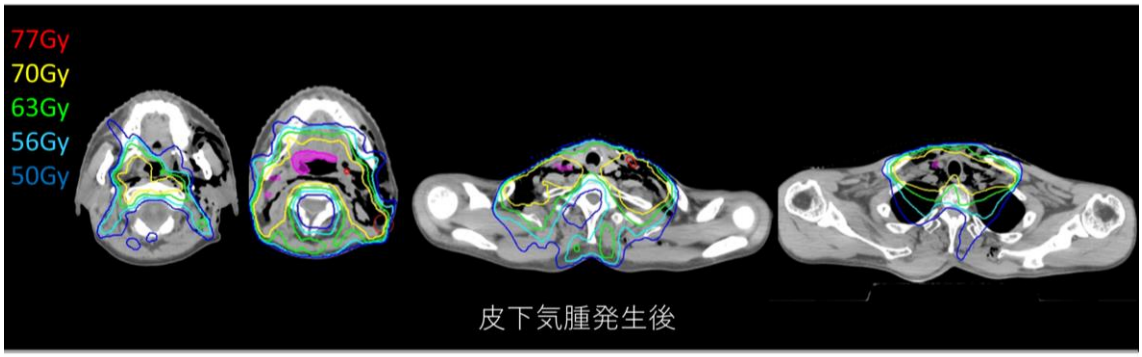


図 16 皮下気腫発生後の線量分布。左 1:上顎レベルの水平断。左 2：口腔底レベルの水平断。左 3：甲状腺レベルの水平断。左 4 ：鎖骨上窩レベルの水平断。

また、初回治療計画時と皮下気腫発生時の DVH を図 17 に示す。

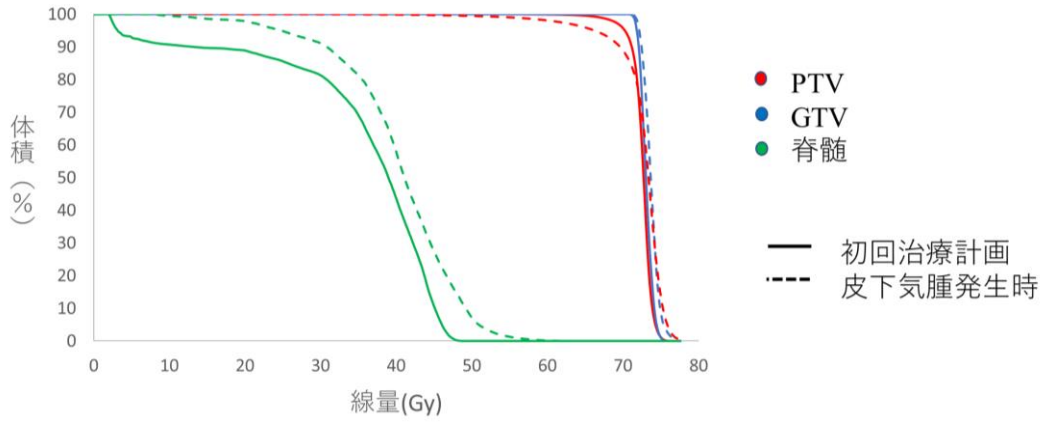


図 17 初回計画時の DVH と皮下気腫発生後の DVH。DVH：dose volume histogram。PTV：planning tumor volume。GTV：gross tumor volume。実線：初回治療計画時の DVH。点線：皮下気腫発生時の DVH。

放射線治療開始前には、PTV の $D_{98\%}$＝68.7Gy、$D_{95\%}$=70Gy、$D_{15\%}$=70.3Gy、脊髄(Spinal Cord PRV)の D_{max} は 49.1Gy、D_{1cc}=47.1Gy であり基準を満たしていた。一方、皮下気腫発生後の評価用線量分布では、PTV の $D_{98\%}$＝55.7Gy、$D_{95\%}$=64.2Gy

$D_{15\%}$=74.7Gy、Spinal Cord PRV の D_{max}=66.5Gy、D_{1cc}=59.3Gy と表 1 に示した脊髄の線量制約 D_{max}≦50Gy を 28%上回り、この状態での照射続行は危険であると判断された。

図 17 をみると、初回計画の PTV（実線）と比べ皮下気腫発生後の PTV（点線）では 70Gy 付近の「DVH の肩」にあたる部分がなだらかになっており、PTV を十分な線量でカバーすることも不可能になっている。また、脊髄については実線と点線の DVH を見比べると、全体的に右方向にシフトし、脊髄の照射線量が増加していることが読み取れる。皮下気腫がどの時点から生じていたかが不明なため、ワーストケースを想定し初回治療開始から 10 回目まで皮下気腫発生後の線量分布で照射していたと仮定すると、そのまま 23 回まで照射した場合、脊髄線量は、計算上 D_{max}=43.7Gy、D_{1cc}＝39.0Gy になると見積もられ、残り 12 回で合計の脊髄線量を耐容線量である Dmax≦50Gy 以内に収めるような計画を作成する事はほとんど不可能で、10 回照射後直ちに Adaptive plan を作成することが検討された。しかし、ドレーン挿入による脱気で皮下気腫の改善が認められたため、Adaptive plan の採用を一旦中止し、再度 CT を撮像し、Initial plan をこの CT に重ね合わせて、2 度目の評価用線量分布を作成した(図 18)。

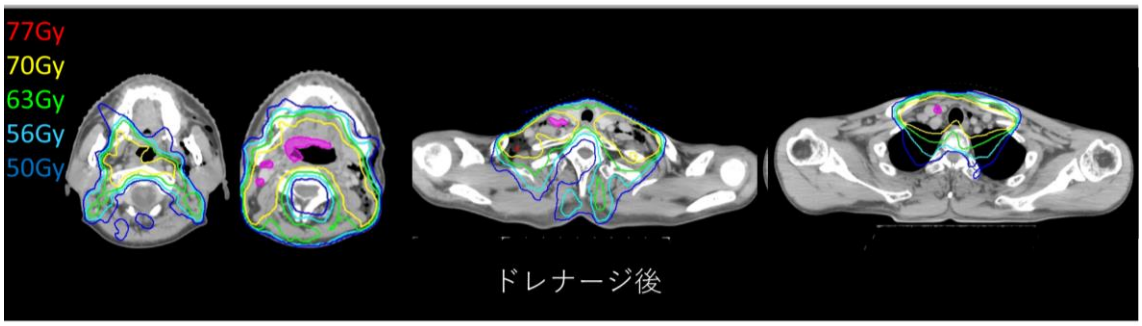


図 18 ドレナージ後の線量分布。左 1 ：上顎レベルの水平断。左 2 ：口腔底レベルの水平断。左 3 ：甲状腺レベルの水平断。左 4 ：鎖骨上窩レベルの水平断。

その結果、10 回目まで皮下気腫発生直後の線量分布で照射し、11 回目から 23 回目までこの線量分布で照射しても、PTV に十分な線量を与えつつ、脊髄への合計線量は、D_{max}=39.5Gy、D_{1cc}＝34.1Gy で収まると見積もられた。このレベルまで脊髄線量が低下していれば当初の予定通り 23 回まで Initial plan で治療し、24 回目に Adaptive plan へ移行しても、十分許容可能なプランが作成可能と判断され、予定通りの治療を終了した。その後、フォロー期間中に脊髄障害は確認されなかった。

以上のように、適応アプローチを単に複数回の治療計画を行う方法と定義すること

は適当ではなく、まず線量分布に影響をおよぼすような変化が患者に起きていないかを臨床症状と合わせて慎重に観察することが、適応アプローチの治療理念の根底にある。また、線量分布変化が起きていた場合、すぐに再治療計画を行うことのみが最適な対処法とは限らない。本症例では、ドレナージによる脱気がその時点での最適な対処法であった。まず線量分布に影響をおよぼすような変化が患者に起きていないか患者の状態を臨床症状と合わせて慎重に観察し、適切な評価に基づいた上で、最適な方法を検討することが適応アプローチの本質であり、これは伝統的な放射線治療に求められてきた方針そのものである。日々の放射線治療を行う上で必要不可欠な注意深い患者観察に基づいて、A-IMXT や A-IMPT の技術を活用することが、今後の上咽頭癌などの治療には重要と考える。

8. 総括及び結論

〇本研究から得られた新知見

１.上咽頭癌に対する A-IMPT は、ターゲットにおける線量集中性と線量均一性を実現しすることで上咽頭癌の局所制御を改善でき、同時に複数の OAR への線量を低減できる可能性があることを示した。

２. A-IMPT は、特に口腔・喉頭への線量を著明に低減できることが示された。

３.先行研究で知見の集積していない聴覚器の亜部位（耳管や乳突蜂巣）、皮膚、における A-IMPT の A-IMXT に対する線量上の優位性を示すことができた。

〇新知見の意義

1.A-IMPT が A-IMXT と比較して、特に口腔、喉頭への線量低減を非常に高いレベルで低減できることは、味覚障害、嚥下障害といった患者 QOL に関わる有害事象の発生を現在よりも低下させられる可能性がある。

2. 聴覚器、皮膚に対する A-IMPT の A-IMXT の線量分布上の優位性は、これまで先行研究でほとんど示されてこなかった。これが可能になったのは、放射線治療の技術上の進歩とこれらの臓器に対する線量体積パラメーターに関する知見の集積が進んでいる事を意味している。

〇本研究から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。

1.本試験で得られたような A-IMPT を A-IMXT と比較した際の OAR への線量低減が、実臨床において患者の有害事象をどのように低減しうるかを調べる前向き試験への展開が期待される。これにより、OAR の線量体積パラメーターの値と実臨床における有害事象発現の関係を調べる臨床研究があり得る。より具体的に述べるならば、味覚検査や、嚥下障害のような臨床上のデータと A-IMPT による線量体積関係を調べることで、有害事象を低減するためのパラメーターと望ましい制限値の範囲をみつけるような研究が期待できる。

2.上咽頭癌における適応アプローチについては、本研究のような 1 回だけの Adaptive plan 作成を決まったタイミングで行う以外に、複数回の Adaptive plan を行う方法や、特定の指標に基づいて適応計画を行うアプローチが提唱されている。これまで先行研究ではこうしたアプローチは X 線によるものが主体であった。今後上咽頭癌に対する陽子線治療についても、上記のような手法が検討される可能性は高いが、本研究から得られた知見が、こうした研究を行う際の比較すべき指標の１つとなりうる。

3.適応アプローチの最も進んだ 1 つの形態として考えられるのは、日々撮像して得られる CBCT のような画像にあわせて治療技術を修正し、日にち単位で適応計画を作成していくような治療形態が考えられる。上咽頭癌における陽子線治療でもこうした方向性は検討されうるが、こうした治療計画を行う際にも、本研究の知見は比較のためのデータとなるだろう。

〇今後の課題

1.適応放射線治療を行う上での最大の課題の一つは、一回あたりの治療準備にかかる時間の大きさである。特に頭頸部領域は本稿でみてきたように OAR の数の多さ、解剖学的な複雑さといった理由から、一回の再コンツーリング、再プランニングに相当の時間を要する。本論の A-IMXT も 24 回目からの治療を開始するため、10 回目前後に再計画用 CT を撮像している。今後治療技術の進歩により、一回の治療準備にかかる時間を短縮することが可能になってはじめて、上記でのべたような、さまざまな方法での A-IMPT が日常臨床で可能になる。

2.線量合算を行う際に、DIR の手法を用いているが、DIR による線量合算の精度については、課題も指摘されている。A-IMPT の治療効果を正確に評価するためには、DIR の手法に基づいた線量評価に一定の限界があることを受け入れた上で、前向きのランダム化された試験で患者有害事象を臨床的なエンドポイントに基づいて評価する必要がある。

3.上咽頭癌治療について、A-IMPT と NA-IMPT の比較という視点もまた重要である。A-IMXT に関する先行研究でも、適応計画を用いることが効果的な患者やそうでもない患者がいることが述べられている。症例に応じて、適応症例を見極める工夫や知見の集積が必要になるだろう。

9. 謝辞

本研究全体において、御指導いただきました北海道大学医学研究院連携研究センター白土博樹教授に深謝いたします。

北海道大学病院放射線治療科において、研究における最も身近な相談者として常日頃御指導くださいました安田耕一助教に深く御礼申し上げます。

研究について見守っていただき折に触れて適切なアドバイスを頂いた、清水伸一放射線医理工学教室教授、青山英史放射線治療学教室教授に御礼申し上げます。

研究に関して、頻回のミーティングに参加いただき、親身に相談にのっていただきました斗南病院放射線治療科（元北海道大学放射線治療科准教授）鬼丸力也先生、松浦妙子工学研究院応用量子科学部門准教授、陽子線治療のシュミレーションプランを作成するに当たり何度も丁寧な御指導を頂きました高尾聖心工学研究院准教授、吉村高明大学院保健科学研究員助教、統計学的に部分について基礎的な部分からご教授いただきました横田勲医学研究院准教授に感謝申し上げます。

X 線治療計画に関しては鈴木隆介医学物理部助教にお世話になりました。ありがとうございました。論文作成にあたり、アドバイスを頂きました藤間憲幸放射線診断科講師に御礼申し上げます。

また、研究全体を通じてお世話になりました、勤医協中央病院出倉康裕医師（元　北海道大学病院　放射線治療科　医員）を始め、放射線治療科の先生方、医学物理の先生方、患者さんによりよい放射線治療を提供すべくいつも我々と共に考えてくださる技師の方々、看護師の方々に御礼申し上げます。

また、研究期間中、いつも長野県から電話をくれた娘の遊季に感謝を捧げます。

最後に本研究の実施に当たり、御協力いただきました北海道大学病院で治療された患者様方に、この場をお借りして深謝申し上げます。

10. 利益相反

本研究に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

11. 引用文献

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

Aarup-Kristensen, S., Hansen, C.R., Forner, L., Brink, C., Eriksen, J.G., and Johansen, J. (2019). Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. Acta Oncol *58*, 1373-1377.

Barker, J.L., Jr., Garden, A.S., Ang, K.K., O'Daniel, J.C., Wang, H., Court, L.E., Morrison, W.H., Rosenthal, D.I., Chao, K.S., Tucker, S.L.*, et al.* (2004). Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. Int J Radiat Oncol Biol Phys *59*, 960-970.

Beltran, M., Ramos, M., Rovira, J.J., Perez-Hoyos, S., Sancho, M., Puertas, E., Benavente, S., Ginjaume, M., and Giralt, J. (2012). Dose variations in tumor volumes and organs at risk during IMRT for head-and-neck cancer. J Appl Clin Med Phys *13*, 3723.

Bhide, S.A., Davies, M., Burke, K., McNair, H.A., Hansen, V., Barbachano, Y., El-Hariry, I.A., Newbold, K., Harrington, K.J., and Nutting, C.M. (2010). Weekly volume and dosimetric changes during chemoradiotherapy with intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: a prospective observational study. Int J Radiat Oncol Biol Phys *76*, 1360-1368.

Boomsma, M.J., Bijl, H.P., Christianen, M.E., Beetz, I., Chouvalova, O., Steenbakkers, R.J., van der Laan, B.F., Wolffenbuttel, B.H., Oosting, S.F., Schilstra, C.*, et al.* (2012). A prospective cohort study on radiation-induced hypothyroidism: development of an NTCP model. Int J Radiat Oncol Biol Phys *84*, e351-356.

Brouwer, C.L., Steenbakkers, R.J., Bourhis, J., Budach, W., Grau, C., Gregoire, V., van Herk, M., Lee, A., Maingon, P., Nutting, C., et al. (2015). CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC,

HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. Radiother Oncol 117, 83-90.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., and Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians *68*, 394-424.

Castelli, J., Simon, A., Lafond, C., Perichon, N., Rigaud, B., Chajon, E., De Bari, B., Ozsahin, M., Bourhis, J., and de Crevoisier, R. (2018). Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. Acta Oncol *57*, 1284-1292.

Chang, E.T., and Adami, H.O. (2006). The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology *15*, 1765-1777.

Chen, A.M., Daly, M.E., Cui, J., Mathai, M., Benedict, S., and Purdy, J.A. (2014). Clinical outcomes among patients with head and neck cancer treated by intensity-modulated radiotherapy with and without adaptive replanning. Head Neck *36*, 1541-1546.

Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., Zhang, S., Zeng, H., Bray, F., Jemal, A., Yu, X.Q., and He, J. (2016). Cancer statistics in China, 2015. CA: a cancer journal for clinicians *66*, 115-132.

Christianen, M.E., Schilstra, C., Beetz, I., Muijs, C.T., Chouvalova, O., Burlage, F.R., Doornaert, P., Koken, P.W., Leemans, C.R., Rinkel, R.N.*, et al.* (2012). Predictive modelling for swallowing dysfunction after primary (chemo)radiation: results of a prospective observational study. Radiother Oncol *105*, 107-114.

Chua, M.L.K., Wee, J.T.S., Hui, E.P., and Chan, A.T.C. (2016). Nasopharyngeal carcinoma. Lancet (London, England) *387*, 1012-1024.

Co, J., Mejia, M.B., and Dizon, J.M. (2016). Evidence on effectiveness of intensity-modulated radiotherapy versus 2-dimensional radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: Meta-analysis and a systematic review of the literature. Head Neck *38 Suppl 1*, E2130-2142.

Góra, J., Kuess, P., Stock, M., Andrzejewski, P., Knäusl, B., Paskeviciute, B., Altorjai, G., and Georg, D. (2015). ART for head and neck patients: On the difference between VMAT and IMPT. Acta Oncologica *54*, 1166-1174.

Gregoire, V., Ang, K., Budach, W., Grau, C., Hamoir, M., Langendijk, J.A., Lee, A., Le, Q.T., Maingon, P., Nutting, C.*, et al.* (2014). Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. Radiother Oncol *110*, 172-181.

Huang, H., Lu, H., Feng, G., Jiang, H., Chen, J., Cheng, J., Pang, Q., Lu, Z., Gu, J., Peng, L.*, et al.* (2015). Determining appropriate timing of adaptive radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma during intensity-modulated radiation therapy. Radiat Oncol *10*, 192.

Jiří, K., Vladimír, V., Michal, A., Matěj, N., Silvia, S., Pavel, V., Kateřina, D., Jana, P., Barbora, O., Eliška, R.*, et al.* (2020). Proton pencil-beam scanning radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal cancer: dosimetric parameters and 2-year results. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.

Kawamura, M., Yoshimura, M., Asada, H., Nakamura, M., Matsuo, Y., and Mizowaki, T. (2019). A scoring system predicting acute radiation dermatitis in patients with head and neck cancer treated with intensity-modulated radiotherapy. Radiat Oncol *14*, 14.

Khor, T.H., Tan, B.C., Chua, E.J., and Chia, K.B. (1978). Distant metastases in nasopharyngeal carcinoma. Clin Radiol *29*, 27-30.

Lee, A.W., Sze, W.M., Au, J.S., Leung, S.F., Leung, T.W., Chua, D.T., Zee, B.C., Law, S.C., Teo, P.M., Tung, S.Y.*, et al.* (2005). Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys

61, 1107-1116.

Lewis, G.D., Holliday, E.B., Kocak-Uzel, E., Hernandez, M., Garden, A.S., Rosenthal, D.I., and Frank, S.J. (2016). Intensity-modulated proton therapy for nasopharyngeal carcinoma: Decreased radiation dose to normal structures and encouraging clinical outcomes. Head Neck *38 Suppl 1*, E1886-1895.

Luo, Y., Qin, Y., and Lang, J. (2017). Effect of adaptive replanning in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated by intensity-modulated radiotherapy: a propensity score matched analysis. Clin Transl Oncol *19*, 470-476.

Marks, L.B., Yorke, E.D., Jackson, A., Ten Haken, R.K., Constine, L.S., Eisbruch, A., Bentzen, S.M., Nam, J., and Deasy, J.O. (2010). Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys *76*, S10-19.

Marta, G.N., Silva, V., de Andrade Carvalho, H., de Arruda, F.F., Hanna, S.A., Gadia, R., da Silva, J.L., Correa, S.F., Vita Abreu, C.E., and Riera, R. (2014). Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol *110*, 9-15.

Ning, Z.H., Mu, J.M., Jin, J.X., Li, X.D., Li, Q.L., Gu, W.D., Huang, J., Han, Y., and Pei, H.L. (2013). Single arc volumetric-modulated arc therapy is sufficient for nasopharyngeal carcinoma: a dosimetric comparison with dual arc VMAT and dynamic MLC and step-and-shoot intensity-modulated radiotherapy. Radiat Oncol *8*, 237.

Nishimura, Y., Ishikura, S., Shibata, T., Kodaira, T., Ito, Y., Tsuchiya, K., Murakami, Y., Saitoh, J.I., Akimoto, T., Nakata, K.*, et al.* (2020). A phase II study of adaptive two-step intensity-modulated radiation therapy (IMRT) with chemotherapy for loco-regionally advanced nasopharyngeal cancer (JCOG1015). Int J Clin Oncol *25*, 1250-1259.

Nishimura, Y., Shibata, T., Nakamatsu, K., Kanamori, S., Koike, R., Okubo, M., Nishikawa, T., Tachibana, I., Tamura, M., and Okumura, M. (2010). A two-step intensity-modulated radiation therapy method for nasopharyngeal cancer: the Kinki University experience. Jpn J Clin Oncol *40*, 130-138.

Ribassin-Majed, L., Marguet, S., Lee, A.W.M., Ng, W.T., Ma, J., Chan, A.T.C., Huang, P.Y., Zhu, G., Chua, D.T.T., Chen, Y.*, et al.* (2017). What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. J Clin Oncol *35*, 498-505.

Sapir, E., Tao, Y., Feng, F., Samuels, S., El Naqa, I., Murdoch-Kinch, C.A., Feng, M., Schipper, M., and Eisbruch, A. (2016). Predictors of Dysgeusia in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated With Chemotherapy and Intensity Modulated Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys *96*, 354-361.

Sun, Y., Yu, X.L., Luo, W., Lee, A.W., Wee, J.T., Lee, N., Zhou, G.Q., Tang, L.L., Tao, C.J., Guo, R., et al. (2014). Recommendation for a contouring method and atlas of organs at risk in nasopharyngeal carcinoma patients receiving intensity-modulated radiotherapy. Radiother Oncol 110, 390-397.

Taheri-Kadkhoda, Z., Bjork-Eriksson, T., Nill, S., Wilkens, J.J., Oelfke, U., Johansson, K.A., Huber, P.E., and Munter, M.W. (2008). Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons. Radiat Oncol *3*, 4.

Uy, N.W., Woo, S.Y., Teh, B.S., Mai, W.Y., Carpenter, L.S., Chiu, J.K., Lu, H.H., Gildenberg, P., Trask, T., Grant, W.H.*, et al.* (2002). Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for meningioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys *53*, 1265-1270.

van't Riet, A., Mak, A.C., Moerland, M.A., Elders, L.H., and van der Zee, W. (1997). A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys *37*, 731-736.

Wee, J., Tan, E.H., Tai, B.C., Wong, H.B., Leong, S.S., Tan, T., Chua, E.T., Yang, E., Lee, K.M., Fong, K.W.*, et al.* (2005). Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV

nasopharyngeal cancer of the endemic variety. J Clin Oncol *23*, 6730-6738.

Widesott, L., Pierelli, A., Fiorino, C., Dell'oca, I., Broggi, S., Cattaneo, G.M., Di Muzio, N., Fazio, F., Calandrino, R., and Schwarz, M. (2008). Intensity-modulated proton therapy versus helical tomotherapy in nasopharynx cancer: planning comparison and NTCP evaluation. Int J Radiat Oncol Biol Phys *72*, 589-596.

Yang, H., Hu, W., Wang, W., Chen, P., Ding, W., and Luo, W. (2013). Replanning during intensity modulated radiation therapy improved quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys *85*, e47-54.

Yao, J.J., Zhou, G.Q., Lin, L., Zhang, W.J., Peng, Y.L., Chen, L., Tang, L.L., Mao, Y.P., Ma, J., and Sun, Y. (2015). Dose-volume factors associated with ear disorders following intensity modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. Sci Rep *5*, 13525.

Zhang, B., Mo, Z., Du, W., Wang, Y., Liu, L., and Wei, Y. (2015). Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Oral Oncol *51*, 1041-1046.

IMRT 物理 QA ガイドライン専門小委員会：強度変調放射線治療における物理・技術ガイドライン, 2011, (https://www.jastro.or.jp/customer/guideline/2016/10/IMRT2011.pdf)

JASTRO QA 委員会: 放射線治療における非剛体画像レジストレーション利用のためのガイドライン 2018 年番, 2018, (https://www.jastro.or.jp/medicalpersonnel/guideline/dir_guideline2018.pdf)

長島　健吾: 統計数理研究所 母平均の仮説検定（一標本 t 検定）に対するサンプルサイズ設計（https://nshi.jp/contents/js/onemean/)(2019 年 8 月 24 日)

日本頭頸部癌学会編：頭頸部癌取り扱い規約, 第 6 版［補訂版］, 金原出版株式会社, 東京, 2019 年. 141 頁