HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	前立腺癌に対する強度変調陽子線治療における適応放射線治療に関する研究
Author(s)	田村, 弘詞
Description	配架番号：
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第15035号
Issue Date	2022-03-24
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15035
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/88963
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroshi_Tamura.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

前立腺癌に対する強度変調陽子線治療における
適応放射線治療に関する研究
(Studies of adaptive radiotherapy in intensity-modulated proton therapy for prostate cancer)

2022 年 3 月

北　海　道　大　学
田村　弘詞
Hiroshi Tamura

学　位　論　文

前立腺癌に対する強度変調陽子線治療における
適応放射線治療に関する研究
(Studies of adaptive radiotherapy in intensity-modulated proton therapy for prostate cancer)

2022 年 3 月

北　海　道　大　学
田村　弘詞
Hiroshi Tamura

目　　次

1. 発表論文目録および学会発表目録　1 頁

2. 緒言　2 頁

2.1 前立腺癌の疫学　2 頁

2.2 前立腺癌に対する放射線治療　3 頁

2-2-1 治療方法の選択　3 頁

2-2-2 放射線治療の変遷　4 頁

2-3 陽子線治療計画　7 頁

2-3-1 治療計画の作成　7 頁

2-3-2 陽子線照射方式　7 頁

2-3-3 線量計算の最適化　9 頁

2-3-4 ロバスト治療計画　10 頁

2-4 治療計画の評価　12 頁

2-4-1 線量体積ヒストグラム　12 頁

2-4-2 線量体積統計値　13 頁

2-5 適応放射線治療　14 頁

2-6 本研究の目的　16 頁

3. 略語表　17 頁

4. 方法 18 頁
4-1 対象症例 18 頁
4-2 シミュレーション用治療計画の作成 20 頁
4-3 NART と DART の比較 23 頁
4-4 Clinical goal 達成率の評価 25 頁
4-5 統計解析 26 頁
5. 結果 27 頁
5-1 日々の解剖構造の変化 27 頁
5-2 初期治療計画の評価 29 頁
5-3 推定線量の評価 30 頁
5-4 Clinical goal 達成率の評価 36 頁
6. 考察 39 頁
7. 総括および結論 43 頁
8. 謝辞 45 頁
9. 引用文献 46 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発表した。

1. 田村 弘詞、小橋 啓司、西岡 健太郎、吉村 高明、橋本 孝之、清水 伸一、伊藤 陽一、前田 嘉一、佐々木 誠、山本 和高、玉村 裕保、青山 英史、白土 博樹

   Dosimetric advantages of daily adaptive strategy in IMPT for high-risk prostate cancer

   Journal of Applied Clinical Medical Physics. Jan 19, e13531 (2022)

本研究の一部は以下の学会で発表した。

1. 田村 弘詞、西岡 健太郎、小橋 啓司、吉村 高明、橋本 孝之、清水 伸一、前田 嘉一、佐々木 誠、山本 和高、玉村 裕保、青山 英史、白土 博樹

   Dosimetric impact of the adaptive planning frequency for IMPT of prostate cancer using daily in-room CT images

   The 9th Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics, 2021. 9. 9-10, Virtual Meeting

2. 田村 弘詞、前田 嘉一、西岡 健太郎、小橋 啓司、吉村 高明、橋本 孝之、清水 伸一、佐々木 誠、山本 和高、玉村 裕保、青山 英史、白土 博樹

   前立腺癌即時適応強度変調陽子線治療の治療室内 CT 画像を用いた線量体積統計値の評価

   日本放射線腫瘍学会第 34 回学術大会、2021. 11. 12-14、オンライン開催

2. 緒言

2-1 前立腺癌の疫学

令和 2 年に厚生労働省から発表された人口動態統計によると、日本人の死因の第一位はがん、第二位は心疾患、第三位は老衰となり、がんによる死亡数は全死亡数の 27.6%を占めている（厚生労働省, 2020）。よって、約 4 人に 1 人はがんで死亡しているのが現状であり、さまざまな治療が行われる医療の中でもがん治療の重要性は高いといえる。

前立腺癌は近年、急速に増加しているがんの一種で、Fig. 1 に示すように 2018 年の男性の部位別がん罹患数において第一位となっている（国立がん研究センター, 2018）。また、前立腺癌が増えた理由としては日本人の平均寿命が延びたことによる高齢化、前立腺特異抗原（Prostate Specific Antigen：PSA）による診断方法の普及が挙げられる。

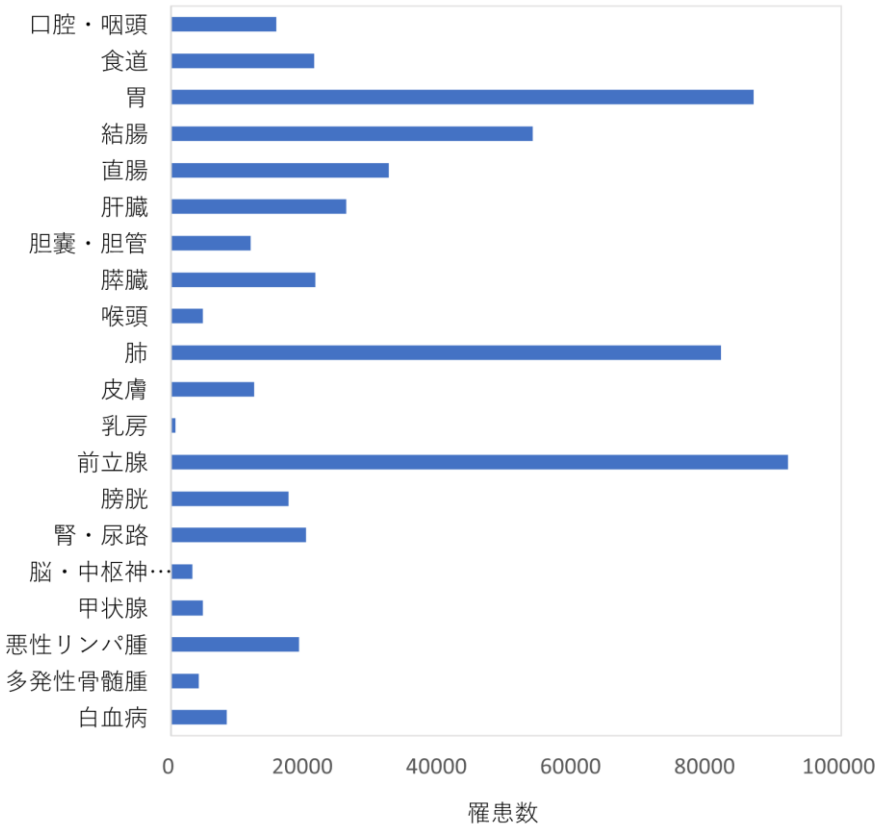

Fig. 1 2018 年男性部位別がん罹患数
（国立がん研究センターがん情報サービスより編集）

2-2 前立腺癌に対する放射線治療

2-2-1 治療方法の選択

前立腺癌の治療方法は手術療法、放射線治療、薬物療法など多岐にわたっている。まず、TNM 分類に基づいて判断される病期、グリソンスコアによるがん細胞の悪性度、PSA から治療後の再発率や予後を予測するリスク分類が行われる（National Comprehensive Cancer Network, 2018）。そして、それらの臨床情報を元に患者の年齢、全身状態などを考慮して治療方法が選択されている （日本泌尿器科学会, 2016）（Fig. 2）。

中でも放射線治療は侵襲性が低く、外来で治療することができるということもあり身体的負担が小さく、正常臓器の形態・機能温存も期待できるため、治療後の生活の質（Quality Of Life : QOL）の観点からも放射線治療の果たす役割は大きいといえる。

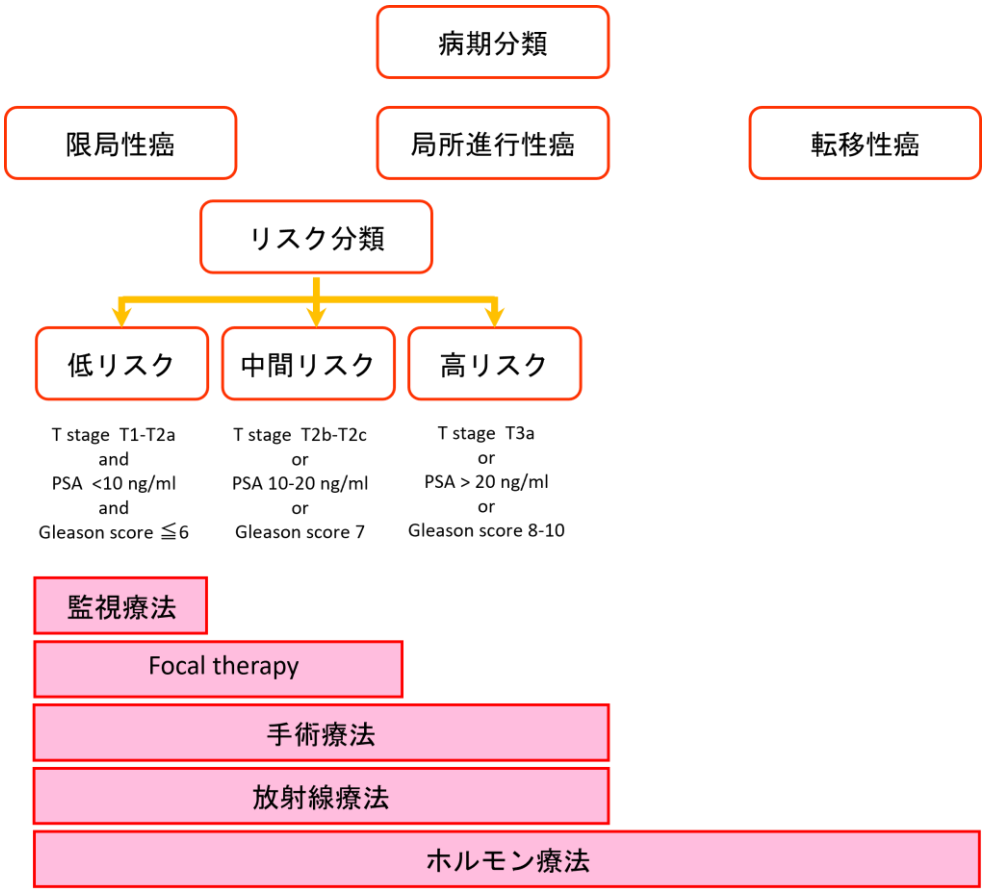

Fig.2 前立腺癌の治療アルゴリズム（前立腺癌診療ガイドラインより編集）

2-2-2 放射線治療の変遷

前立腺癌に対する照射方法については、1980 年代に CT 画像を治療計画に用いることで 3 次元治療計画が可能となり CT 画像で前立腺と周囲の正常組織を正確に把握できるようになった（Battista et al., 1980）。さらに、コンピュータ技術の進歩による治療計画装置の計算精度の向上、Multi Leaf Collimator (MLC) を使用した腫瘍形状に合わせた照射野の作成が可能となり、多方向から X 線を照射することで前立腺に線量を集中させる三次元原体照射（Three Dimensional Conformal Radiation Therapy：3DCRT）が実施されてきた (Koper et al., 1999；Fiveash et al., 2000)。

3DCRT の発展型として、逆方向治療計画（インバースプラン）に基づき最適な三次元線量分布を作成し、空間的、時間的に不均一な放射線強度を持つ X 線を多方向から照射する強度変調放射線治療（Intensity-Modulated Radiation Therapy：IMRT）が開発され、従来の 3DCRT よりも十分な線量を前立腺に集中させながら、正常組織には重篤な有害事象を起こさないように線量を抑えることが可能になってからは、前立腺癌の放射線治療は IMRT が主流となっていった（Zelefsky et al., 2000；日本放射線腫瘍学会, 2011）。しかしながら、IMRT の欠点として、多方向から X 線を照射するため低線量域が広がり、二次発がんのリスクが高まることが指摘されている（Followill et al., 1997；Hall and Wuu, 2003；Fontenot et al., 2009）。そこで、2 方向からのビームで低線量域を抑えながら、IMRT と同等かそれ以上の線量分布を作成できる陽子線治療が注目されるようになった（Trofimov et al., 2007；Underwood et al., 2016；Tran et al., 2017；Cella et al., 2001；Soukup et al., 2009）。

X 線の深部線量分布は最大線量深までのビルドアップ領域以降は、深さとともに線量が指数関数的に減少していくが、陽子線の深部線量分布は飛程の終端付近で線量が最大となるブラッグピークを形成し、それより深部には到達しない物理的特性を持つ (Fig. 3)。陽子線治療はブラッグピークを利用することで、ターゲット (腫瘍医が照射をするべきと決めた腫瘍の領域) に高線量を投与しながら、周囲の正常組織への線量を低減できるといった特長を持ち合わせた線量集中性の高い照射方法といえる。

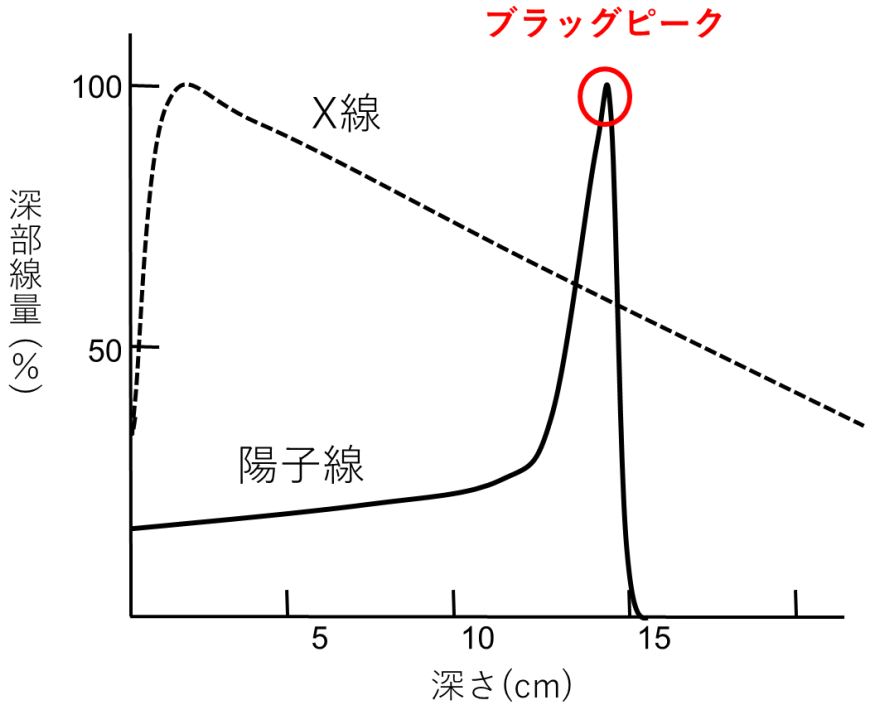

Fig. 3 X 線と陽子線の深部線量分布の違い

近年では、世界的にみても陽子線治療施設数は急速に増加傾向にある(Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG) , 2021) (Fig.4)。また、日本においては 2016 年に小児がんに対する陽子線治療が最初に保険適応となり、2018 年には限局性及び局所進行性前立腺癌、手術による根治が困難である骨軟部腫瘍、口腔・咽喉頭の扁平上皮癌を除く頭頚部悪性腫瘍に対する陽子線治療の保険収載が認められ、陽子線を選択する前立腺癌患者は増加傾向にある。

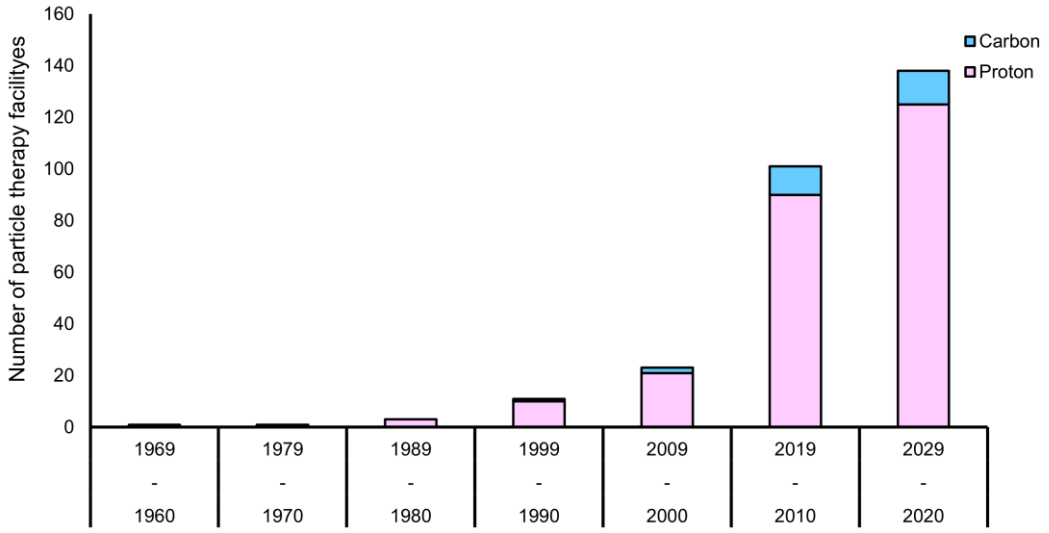

Fig. 4 世界の粒子線施設数の推移
（PTCOG ホームページ（参照日：2021-07-20）から引用（一部改変））

2-3 陽子線治療計画

2-3-1　治療計画の作成

毎回の治療時の患者体位に再現性をもたせるために、様々な固定具を用いて治療計画用の CT が撮影される。その後、治療計画装置に CT 画像を取り込み、ターゲットとなる腫瘍や周囲の正常組織の関心領域（Regions Of Interest: ROI）を作成していく。ターゲットに対して必要な線量を投与しながら、正常組織に対しては耐容線量を超えないように制約を設けて治療計画の最適化を行う。

陽子線治療計画は X 線と放射線の種類が異なるため、同じ物理線量が照射されても引き起こされる生物効果は等しくならない。異なる放射線による生物効果を比較するには生物学的効果比（Relative Biological Effectiveness: RBE）が用いられる。RBE はある生物効果を得るのに必要な基準放射線（通常は X 線）の吸収線量 D_{photon} と同じ効果を得るのに必要な目的とする放射線（陽子線）の吸収線量 D_{proton} の比となり、以下の式 (1)によって定義される。

$$\mathrm{RBE} = \frac{D_{photon}}{D_{proton}} \qquad (1)$$

陽子線治療計画における RBE は一般的に 1.1 で固定されることが多く（Paganetti et al., 2002）、本研究においても RBE は 1.1 の固定値を用いた。陽子線治療で 70 Gy (RBE) と記載した場合には、物理線量を 1.1 倍して生物学的効果を考慮した線量が 70 Gy という意味である。

2-3-2 陽子線照射方式

陽子線の照射方式には散乱体法とスキャニング法の 2 つが挙げられる。散乱体法では、加速器から出射された細いビームを散乱体で横方向に広げて、深さ方向への広がりにはリッジフィルタを用いることで立体的な広がりを持ったビームを得ることができる。そして、広がりを持った陽子線束に対して横方向にコリメータ、深さ方向にボーラスと呼ばれる照射器具を患者毎に作成して、腫瘍の形に合わせた照射を行う。

スキャニング法においては、スポットと呼ばれる加速器から出射された細いビームを散乱させることなく、電磁石の操作によってビーム軸に対して垂直となる横方向に広げられる。そして、深さ方向の広がりはエネルギーを変えてブラッグピークの位置を調整し、腫瘍の形状に合わせた照射が可能となる（Fig.5）。また、治療計画装置より適切なスポット位置とエネルギー選択を行い、各々のスポットの強さを最適化することで、ターゲットに線量を集中させながら正常組

織の線量は抑えるように高度に変調された線量分布が作成される。さらに、ボーラス・コリメータのような照射器具を用いなくても治療が行えるため、散乱体法に比べて中性子の発生が少なく、ビームの利用効率が高い。さらには、照射器具を使用しないため、大きなサイズの照射野で治療できるというメリットもある。

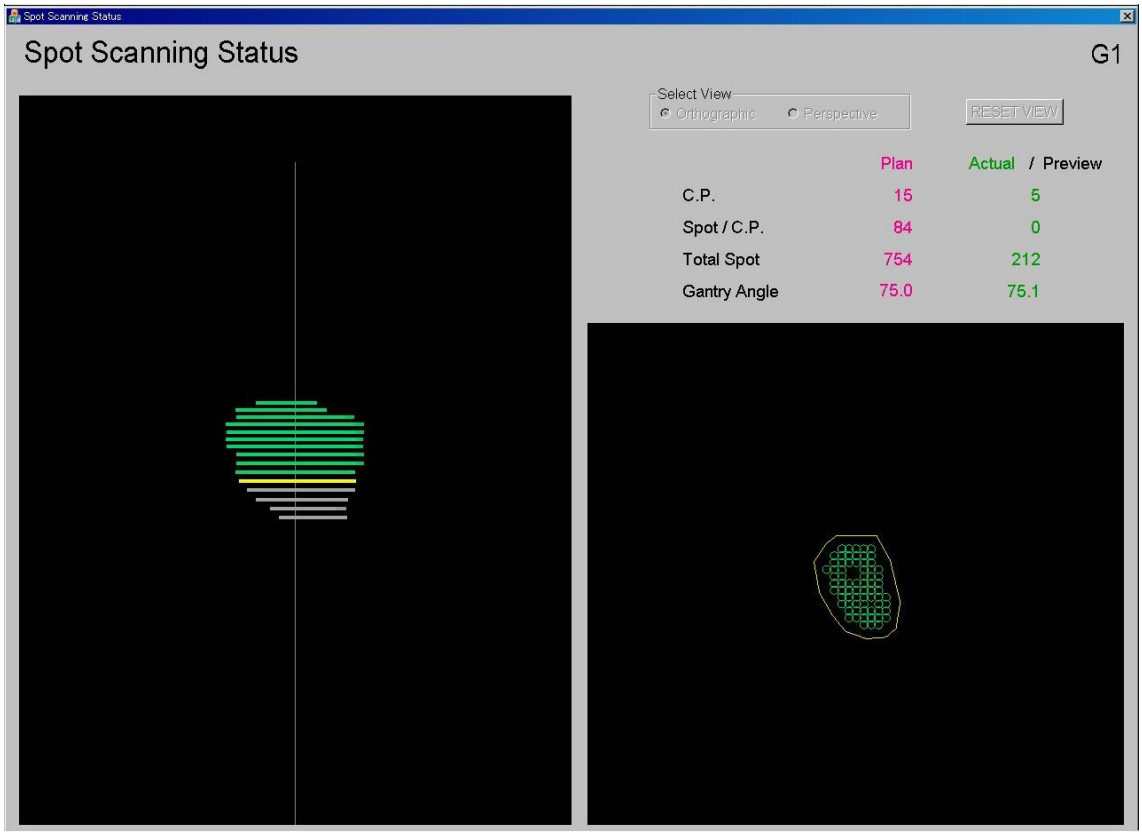

Fig. 5 スキャニング法の照射画面

右側のように細い陽子ビームのスポットをビーム軸に対して垂直な方向に塗りつぶしていく。1 つの平面を塗りつぶし終えると、エネルギーを変えて深さの異なる次の平面を塗りつぶしていく。この動作を繰り返し、全ての平面を塗りつぶすことで立体的な照射が行われている。

2-3-3 線量計算の最適化

スキャニング法の陽子線治療計画における適切な線量分布を達成するための最適化には、各ビームで独立して線量計算を行い、ターゲットに均一な線量分布が得られるようにスポットの最適化を行う Single Field Optimization（SFO）と、各ビームで見ると不均一な線量分布となっているが、複数のビームの全てのスポットを同時に最適化することで、SFO より優れた線量分布が得られる Multi Field Optimization（MFO）に分けられる（Frank et al., 2014 ; Zhu et al., 2010 ; Quan et al., 2013）(Fig. 6)。近年、高度な治療技術として注目されている強度変調陽子線治療（Intensity-Modulated Proton Therapy: IMPT）は、細いペンシルビームをそのまま照射し、適切なビーム強度に変調させることでターゲットに限局した線量分布を作成する技術であり、スポットの最適化には MFO が用いられることが多い（Kooy et al., 2015 ; Lomax, 1999)。MFO を用いることでターゲットに近接する正常組織がある場合でも、多方向から最適なビームが計算され、正常組織の線量を大幅に低減する治療計画を作成することが可能となる。

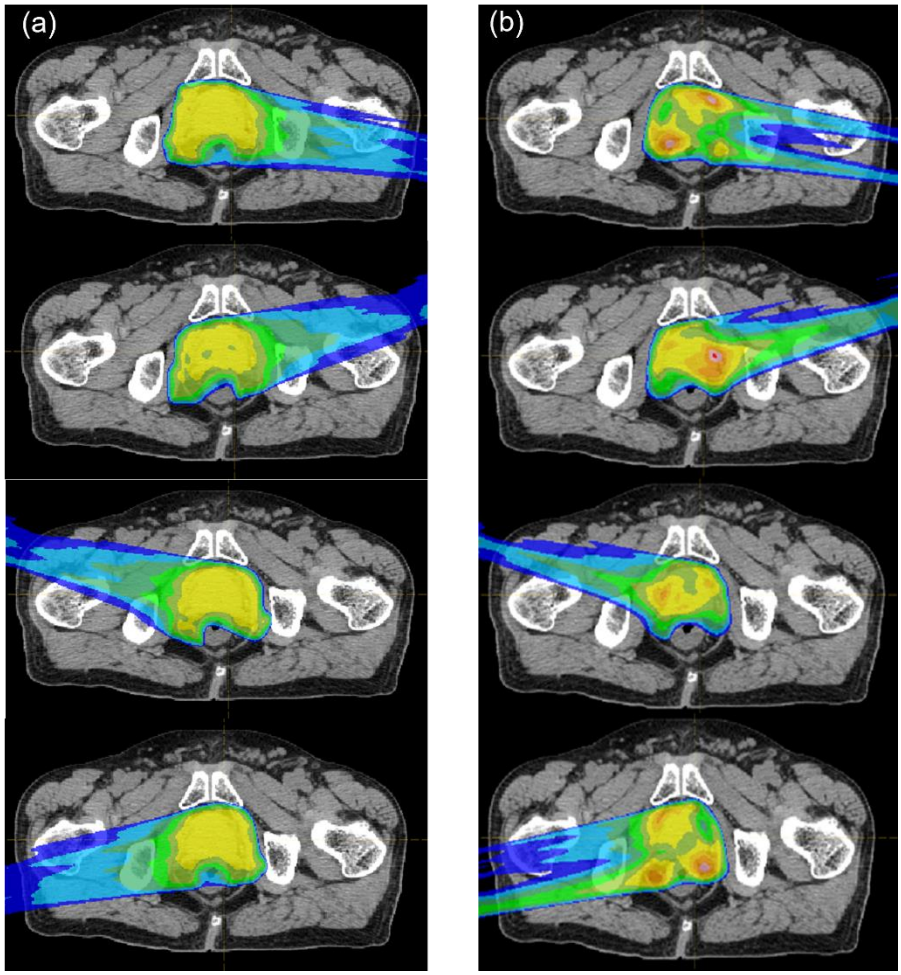

Fig. 6 4 方向から照射する前立腺癌の治療計画に対する SFO (a) と MFO (b) における各方向の線量分布の違い

2-3-4　ロバスト治療計画

従来の陽子線治療では、治療計画作成に用いる計画用 CT 画像は治療開始 1 週間以上前に取得したものであるが、治療期間中（前立腺の場合は約 1-2 か月間）に放射線治療を受ける患者の解剖構造は計画用 CT を撮影する時と比べて、様々な変化が生じることがわかっている（van Herk et al., 1995；Roeske et al., 1995；Stroom et al., 1999；Mageras et al., 1996)。そして、それらが原因となり、初期治療計画と実際に照射される線量分布との間に乖離が生じ、ターゲットへの線量が不十分になる、あるいは危険臓器（Organ At Risk：OAR）に予期しない高線量が生じる可能性が指摘されている（Zhang et al., 2007；de Crevoisier et al. 2005；Andersen et al., 2012；Wen et al., 2013；Wang et al., 2011；Moteabbed et al., 2016；Thörnqvist et al., 2013；Xu et al., 2021；Su et

al., 2019；Maeda et al., 2018；Maeda et al., 2020)。

そのような解剖構造変化による線量分布の悪化に対応するため、X 線治療計画では Fig. 7 に示すように、International Commission on Radiation Unit and measurements (ICRU) Report 62 (ICRU, 1999) に従い、Clinical Target Volume (CTV) に等方マージンを付加した Planning Target Volume (PTV) に処方線量を設定することで、CTV が PTV 内で移動している限り、CTV に対する線量は担保されると想定している。また、必要なマージンの大きさについては van Herk らの式が一般的に用いられている (van Herk et al., 2000)。

散乱体法の陽子線治療では、X 線治療における PTV の概念を踏襲している施設もある。しかし、陽子線の場合、X 線と異なり、①ビームは体内で急峻に止まる飛程を有する、②各ビームの飛程は入射エネルギーで決まるため加速器側の要因で一定の不確かさを有する、③体内での飛程が周囲の正常組織の解剖学的変化 (特に腸管内のガスや骨など質量数の異なる物質の有無) で大きく変化する。これらのうち、特にビームの飛程方向の不確かさは、ビーム方向毎に異なるため、単純に CTV に PTV マージンを設定するだけでは対処できない。さらに、IMPT では各ビームの線量分布は不均一となっているため、解剖構造変化などのあらゆる不確実性により線量分布は歪みやすい (Lomax, 2008a；Lomax, 2008b；Albertini, 2008)。そこで、スキャニング法の陽子線治療や IMPT 治療計画では CTV に PTV マージンを設定することはせず、最適化に不確実性を直接組み込むロバストな治療計画を作成する手法が用いられている (Unkelbach and Paganetti, 2008；Unkelbach et al., 2018)。

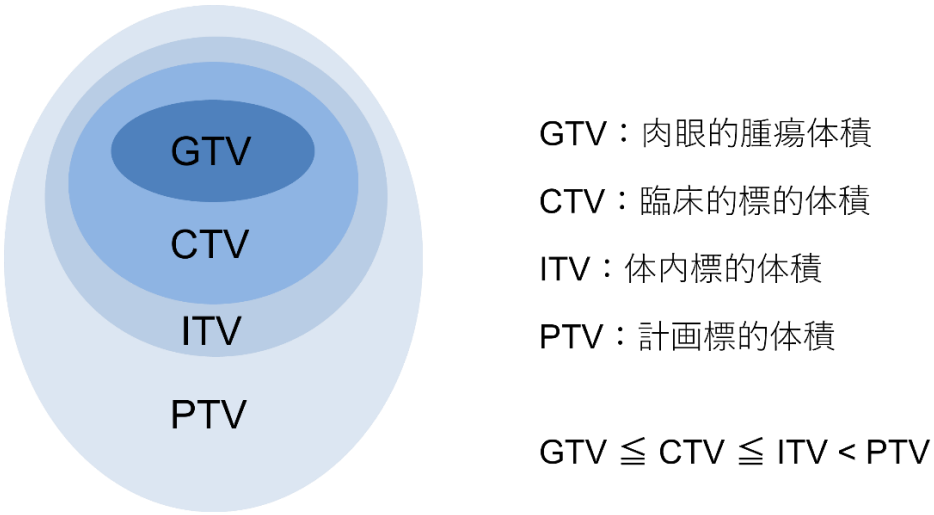

Fig. 7 マージンの概念

2-4 治療計画の評価

2-4-1 線量体積ヒストグラム

治療計画装置では 3 次元的に複雑な治療計画が作成されるため、2 次元の線量分布だけで線量評価を行うことは困難である。そこで、標的体積やリスク臓器に照射される線量と体積の関係をグラフ化した線量体積ヒストグラム（Dose Volume Histogram: DVH）が治療計画を評価する物理学的指標として広く用いられている（Boladeras et al., 2018）。Fig. 8 に前立腺癌の治療計画における DVH を示す。一般的に、CTV には、多くの体積に均一な高線量を投与すべきなので DVH が右上に突となるのが理想的で、直腸、膀胱のようなリスク臓器は照射される体積を少なくし、低線量に抑えたいので DVH は左下に位置するのが理想的である。陽子線治療を用いる場合には、一般的には横軸の Dose（Gy）は、Dose (Gy (RBE)) が用いられ、RBE は 1.1 として計算される。

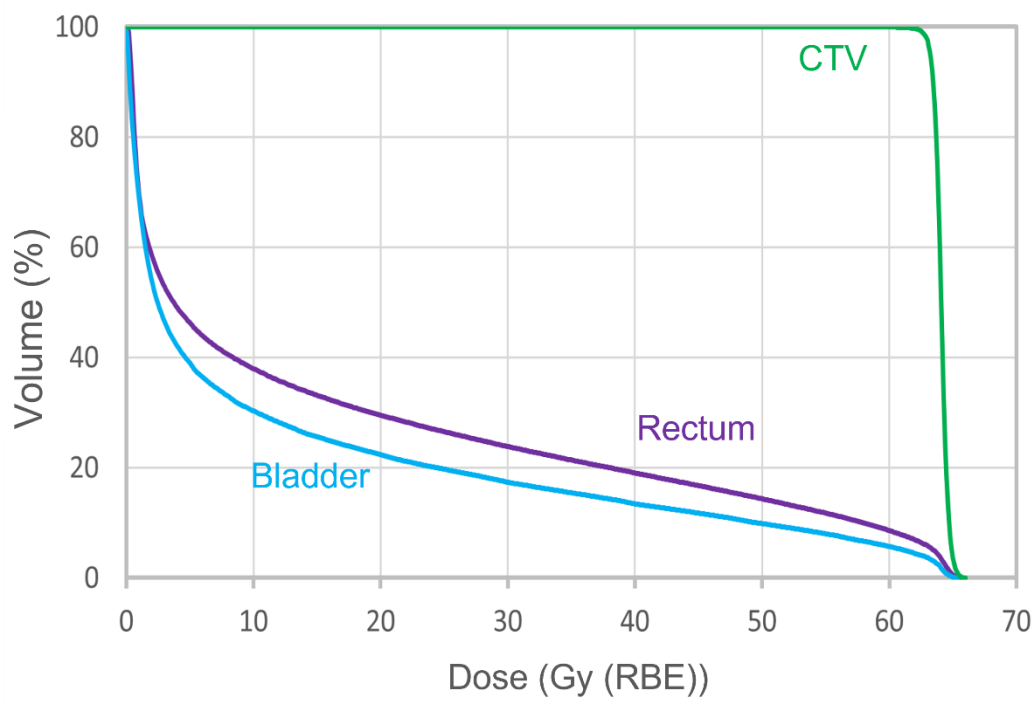

Fig. 8 前立腺癌に対する陽子線治療計画の DVH
横軸は線量、縦軸は照射される体積を表している。

2-4-2 線量体積統計値

放射線治療計画ではターゲットとなる腫瘍の制御を維持しながら、周囲の正常組織の有害事象を抑えることを目的としている。放射線治療計画の線量処方は、原則として PTV 内から選ばれた点を ICRU 基準点（標準基準点）として、それに基づいた線量を処方する（日本放射線腫瘍学会, 2020）。一方で、IMRT 治療計画（陽子線治療計画も同様）では線量は体積処方となるため、ICRU 基準点はなくなり処方線量を定義できない。さらに、OAR の有害事象を見積もるためには、線量だけではなく、ある線量が照射される体積も考慮するべきである。そこで、ICRU Report 83 では、設定した各々の ROI における線量と体積の関係を示す DVH から求められる線量体積統計値を新たな線量指標として定義している（ICRU, 2010）。代表的な線量体積統計値は、CTV などの標的体積のある部分が照射される線量とする CTV D_X（CTV の X%が照射される線量）や、ある線量がリスク臓器となる周囲の OAR に照射される体積 V_Y（Y Gy 以上が照射される OAR の体積）などである。陽子線治療の体積を用いた場合には、RBE を加味して、Dx (Gy (RBE)) と表現される。

前立腺癌への IMRT や陽子線治療においては、腫瘍側の線量体積統計値として、PTV の D95 や CTV の D99 が良く用いられる。また、OAR としては、消化管系として直腸、尿路系として膀胱、尿道等が重要であるため、直腸および膀胱の V30、V40、V50、V60 などの線量体積統計値が求められ、直腸出血や尿道狭窄などの晩期障害との関係性などが数多く報告されている（Akimoto et al., 2004 : Shimizu et al., 2014 : Olsson et al., 2018 : Sanguineti et al., 2020 : Wilikins et al., 2020）。

2-5 適応放射線治療

放射線治療では計画用 CT 撮影時点での患者の解剖構造で計画が行われ、DVH のような物理的指標を用いて、治療効果や有害事象を評価する。仮に、計画用 CT と日々の治療時の解剖学的構造が一致していれば、照射直前に撮影した CT 画像や CBCT 画像などを用いる画像誘導放射線治療（Image Guided Radiation Therapy：IGRT）により、正確な位置合わせを行うことで、日々の照射は計画通りに行われるが、治療期間中に放射線治療を受ける患者の解剖構造は計画用 CT 撮影時と比べて様々なタイムスケールで変化が生じている。例えば、呼吸や心拍動のような数秒単位の動き、尿量の蓄積や蠕動運動のような数分単位の動き、前立腺の回転や直腸の状態変化のような 1 日単位の動き、腫瘍の増大・縮小、体重の増減などの数週間単位の動きが挙げられる（van Herk et al., 1995；Roeske et al., 1995；Stroom et al., 1999；Langen and Jones, 2001）。それらが原因となり、実際の照射では計画していた線量分布の精度が損なわれ、ターゲットに十分な線量が投与されなかったり、OAR に予期しない高線量が生じたりする恐れがある。特に陽子線治療の場合は解剖構造変化などのあらゆる不確実性に対する感度が高いため、照射直前に位置合わせのために撮影した CT 画像や CBCT 画像から実際に照射される線量分布を推定して、日々の照射が計画通りに行われているかを確認することは X 線治療よりも重要となる。

適応放射線治療（Adaptive Radiotherapy: ART）では、治療期間中に取得した画像を用いて、実際に照射される線量を推定した結果を治療計画にフィードバックする適応放射線治療計画を作成することで、日々の解剖構造変化に対応した治療が可能となる。前立腺癌に対する陽子線治療においても、ART を用いることでより正確な治療を提供することが期待されている（Fig. 9）。

さらに、前立腺癌の陽子線治療では、近年、上記で述べた IMPT が用いられるようになってきており、IMPT と ART の融合が最先端医療として期待されている（Jagt et al., 2017）。Thörnqvist らは前立腺、精嚢、骨盤リンパ節をターゲットとして最大 10mm のマージンを設定した IMPT 治療計画について、治療期間中に各患者 8-9 回撮影された CT 画像を用いて再計算した実際に照射される推定線量を初期治療計画と比較した。結果として、前立腺に埋め込まれた基準となる金マーカーでセットアップを行う IGRT を用いて照射した場合でも、精嚢の D99 は初期治療計画と比べて低下が顕著となっていたことから、マージンを大きくする、あるいは IGRT を用いた患者セットアップによる調整ではターゲットの線量担保は難しいとし、ART によって解決できる可能性を示唆している（Thörnqvist et al., 2013）。Maeda らは前立腺癌に対する散乱体法による陽子線治療計画を用いて、前立腺と精嚢を CTV に含む高リスク群の前立腺癌症例につ

いて、放射線治療室内に設置された CT 装置を用いて毎回照射直前に位置合わせのために撮影された CT（以下、daily CT）画像を用いて、実際に照射される線量の推定を行ったところ、193 回の治療セッションで CTV V95%が初期治療計画の値を維持できた割合はわずか 40%以下であったとし、精嚢への適切な線量を担保するためにマージンを大きくすると、直腸線量が問題となるので、直腸線量を下げながら精嚢への線量を担保する良い手段として ART を挙げている(Maeda et al., 2008)。

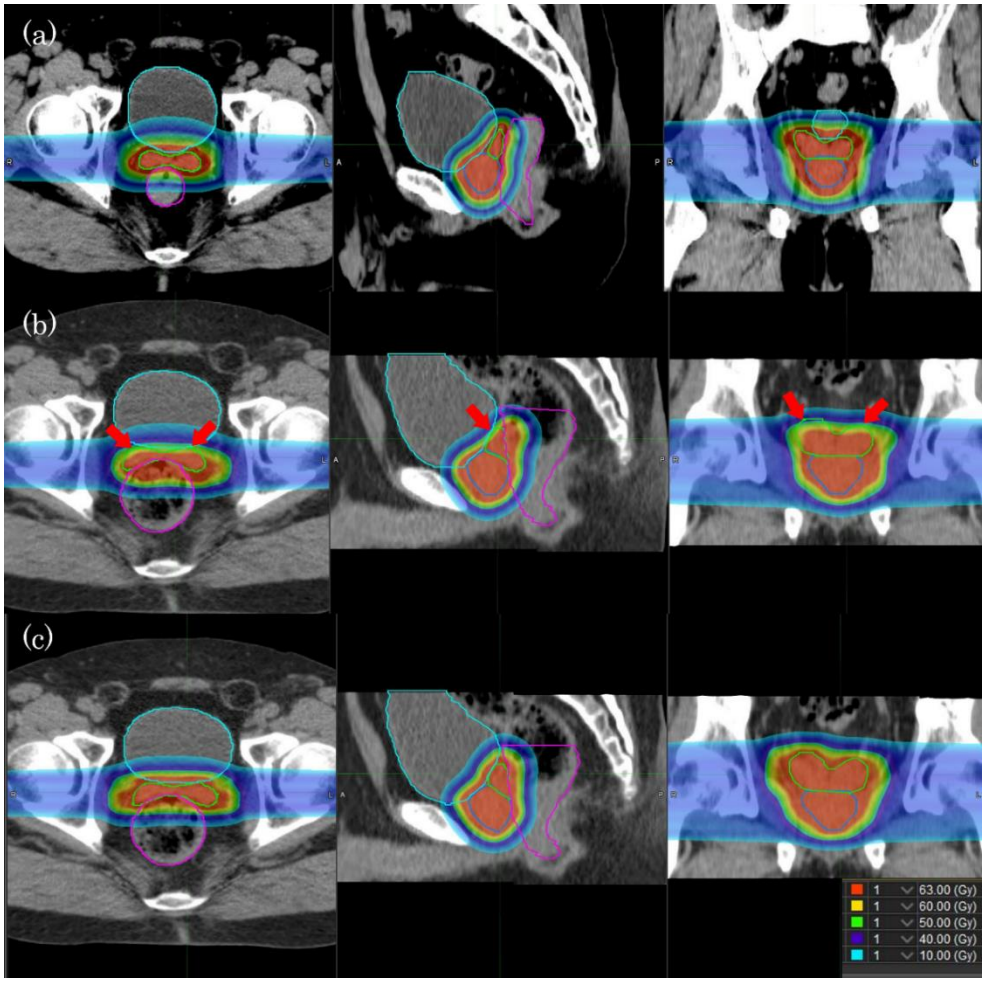

Fig. 9 上段（a）は治療計画用 CT 画像から作成した陽子線治療（IMPT）の初期治療計画の線量分布、中段（b）は daily CT 画像から推定した実際に照射される線量分布、下段（c）は daily CT 画像から作成した適応治療計画の線量分布
前立腺（青）、精嚢（黄緑）、直腸（赤紫）、膀胱（水色）の ROI が表示されている。(b) では直腸容積の増大により精嚢が前側に押し出されたため、初期治療計画で照射した場合に精嚢への線量が低下するが（赤矢印）、適応治療計画で照射することで（c）で示すように精嚢への線量を担保できる。

2-6 本研究の目的

適応治療計画に用いる画像は CBCT、CT、MRI 画像などさまざまである（Yan et al., 1996；Qin et al., 2015；Nijkamp et al., 2008；Ferrara et al., 2020；Jagt et al., 2020；Dunlop et al., 2020；Tocco et al., 2020)。Qin らは X 線 IMRT 治療計画について 22 症例の前立腺癌患者の毎日の CBCT 画像から初期治療計画と適応治療計画で照射した場合のシミュレーションを行った。全ての治療スケジュールを初期治療計画で照射すると CTV の等価均一線量（Equivalent Uniform Dose: EUD）が最大で 14.4%低下したのに対して、適応治療計画で照射すると CTV の EUD は最大でも 1.3%の低下であったと報告している（Qin et al., 2015)。EUD は腫瘍や正常組織などのある体積に対して、不均一に線量が与えられた時の生物学的効果と同等な結果を引き起こすために必要となる均一な線量分布で照射される線量として定義される（Niemierko, 1997；Niemierko, 1999)。Dunlop らは 5 症例の IMRT 治療計画について、MR-Linac を用いて撮影された MRI 画像から、初期治療計画と適応治療計画で照射した場合の推定線量を再計算した。ターゲットと OAR ともに線量制約を達成できた割合は、初期治療計画と適応治療計画でそれぞれ 93%と 95%であり、治療期間中に解剖構造が安定している症例では初期治療計画で照射しても問題ないが、ターゲットと OAR が近接しているような症例において、適応治療計画の方が OAR の線量制約を守りながらターゲットの線量を担保できることを示唆した（Dunlop et al., 2020)。

しかし、陽子線 IMPT 治療計画に関する報告は少なく、治療期間中に毎回撮影された高品質の CT 画像を用いて、日々の治療を初期治療計画と適応治療計画で照射した場合のシミュレーションを行い、推定した線量分布について比較を行い、ART の有用性を示した報告は我々の知る限りない。

そこで、本研究では、IMPT と ART の融合した治療の潜在的な利点を評価することを目的とした。毎日照射直前に治療室内で取得した daily CT 画像を利用して、IMPT 治療計画について、全ての治療スケジュールで初期治療計画を照射する従来法である Non- Adaptive Radiotherapy (NART)と、毎回 daily CT 画像から適応治療計画を作成して照射する Daily Adaptive Radiotherapy (DART)を想定した線量計算を実行し、双方の治療戦略のターゲット・OAR の推定線量を比較することで、この目的を達成することとした。

3. 略語表

本文中および図中で用いた略語は以下の通りである。

ART	Adaptive Radiotherapy
CTV	Clinical Target Volume
DART	Daily Adaptive Radiotherapy
DCP	Dose Calculation Program
DVH	Dose Volume Histogram
EUD	Equivalent Uniform Dose
GTV	Gross Tumor Volume
GPU	Graphic Processing Units
ICRU	International Commission on Radiation Unit and measurements
IGRT	Image Guided Radiation Therapy
IMPT	Intensity-Modulated Proton Therapy
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy
ITV	Internal Target Volume
MFO	Multi Field Optimization
NART	Non-Adaptive Radiotherapy
OAR	Organ At Risk
PSA	Prostate Specific Antigen
PTCOG	Particle Therapy Co-Operative Group
PTV	Planning Target Volume
QOL	Quality Of Life
RBE	Relative Biological Effectiveness
RIR	Rigid Image Registration
ROI	Regions Of Interest
SFO	Single Field Optimization
3DCRT	Three Dimensional Conformal Radiation Therapy

4. 方法

4-1 対象症例

福井県立病院陽子線治療センターにて前立腺癌に対する陽子線治療を行った23症例の治療計画用CT画像と毎回位置決め用に撮影されたdaily CT画像からシミュレーション用の治療計画を作成した。本研究は福井県立病院（19-15）および北海道大学病院（20-014）の倫理審査委員会より承認されている。

CT画像は自走式の治療室内CT装置（Aquilion LB, Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan）を用いて取得した（Fig. 10)。各患者で計画用CT画像が1セット、照射直前のdaily CT画像は36〜40セットあったが、本研究のプロトコルに従い最初のセットから連続した21セットを使用し、23症例合計で23セットの計画用CT画像と483セットのdaily CT画像を使用した。CT撮影に関して、固定具には吸引型固定バッグとシェル（RSF-19Gl and ESS-25, ESFORM; Engineering System Co., Ltd., Nagano, Japan）を使用して仰臥位とし、前処置として計画用CTおよびdaily CT撮影時の膀胱尿量は可能な限り溜めた状態で撮影した。毎日の撮影前に超音波装置で膀胱体積をモニタリングして、膀胱が十分に膨張していない場合には、患者に飲水を指示した。撮影プロトコルに関しては、計画用CTの管電圧、管電流は120kV、480 mA、daily CTは120 kV、150mA、ピクセルサイズは1.07×1.07 mm^2で2 mmのスライス厚で再構成した（Maeda et al., 2018）。

Fig. 10 自走式の治療室内CT装置と固定具（Maeda Y et al., 2018より引用）

また、線量計算を行う際に、daily CT 画像をそのまま用いると体の回転誤差が含まれているため正確な線量推定が難しいと考え、本研究では体の回転誤差を補正するために、全ての daily CT 画像は放射線治療計画支援ソフトウェア MIM (MIM Software Inc., Cleveland, OH) を使って Rigid Image Registration (RIR) を実行し、計画用 CT 画像と 6 軸で骨構造を一致させた後の画像を使用した (Fig. 11)。また、骨構造を一致させた後に daily CT 画像と計画用 CT 画像の前立腺幾何学中心座標の差を左右、頭足、前後方向で測定した。

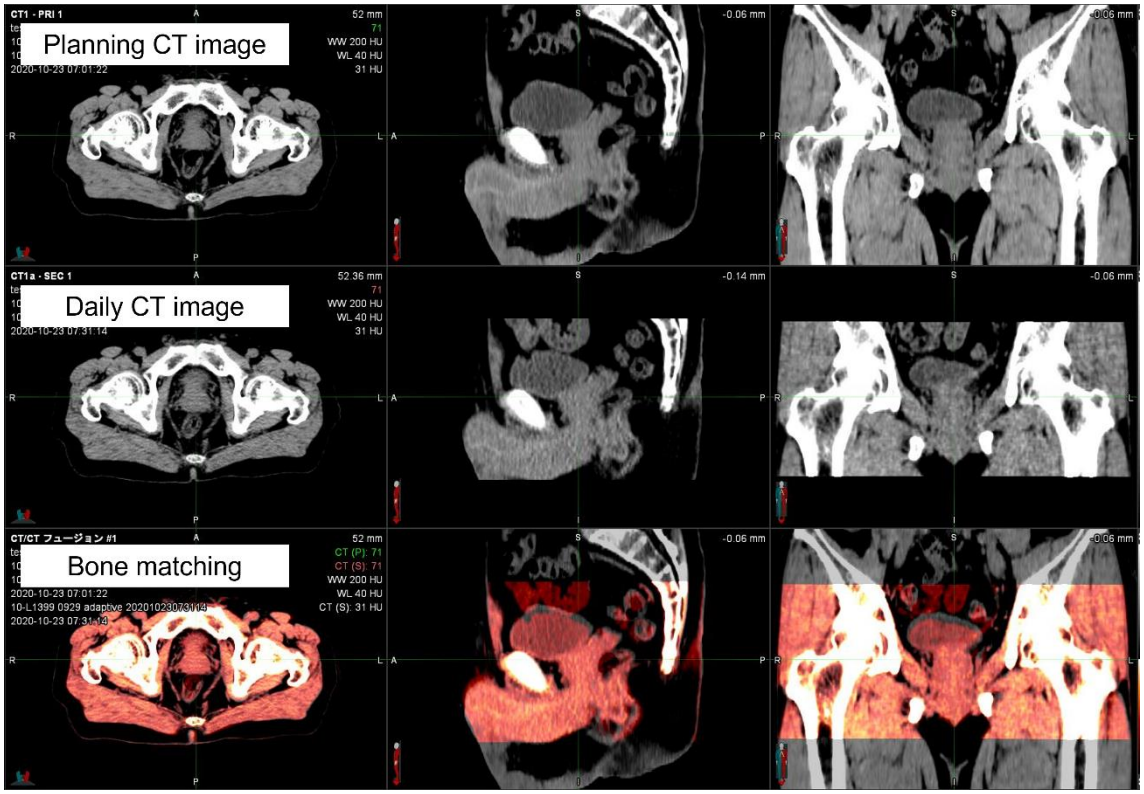

Fig. 11 RIR 機能を実行して計画用 CT 画像と daily CT 画像を 6 軸で骨構造を位置させる様子

4-2 シミュレーション用治療計画の作成

本研究では、シミュレーション用に治療計画装置 VQA (Hitachi Ltd., Hitachi, Japan) を使用して、左右対向 2 方向からのビームで、以下の 2 つの IMPT 治療計画（初期治療計画と適応治療計画）を作成した（Fig. 12)。処方線量は 63 Gy (RBE) / 21 回とした。また、線量計算グリッドサイズは 2mm、RBE は 1.1 で固定とした。

a. 初期治療計画 : 本研究では、「最初の治療を開始する約 1 週間前に撮像した計画用 CT 画像を利用して線量分布最適化計算を行うこと」と定義する。1 症例につきに 1 種の初期治療計画が作成される。経験豊富な放射線治療医が全ての計画用 CT 画像より前立腺、精嚢、直腸（頭尾方向は直腸 S 状結腸移行部から肛門まで)、膀胱の ROI を作成した。

b. 適応治療計画：本研究では、「daily CT 画像を利用して線量分布最適化計算を行うこと」と定義する。21 回の分割照射の場合、21 種の適応治療計画が作成される。適応治療計画における daily CT 画像の ROI 作成は、まず MIM の Deformable Image Registration (DIR) 機能を用いて、初期治療計画に用いた計画用 CT 画像の ROI を基準とし、daily CT 画像上に新たな ROI を作成した後に、必要に応じて修正した。

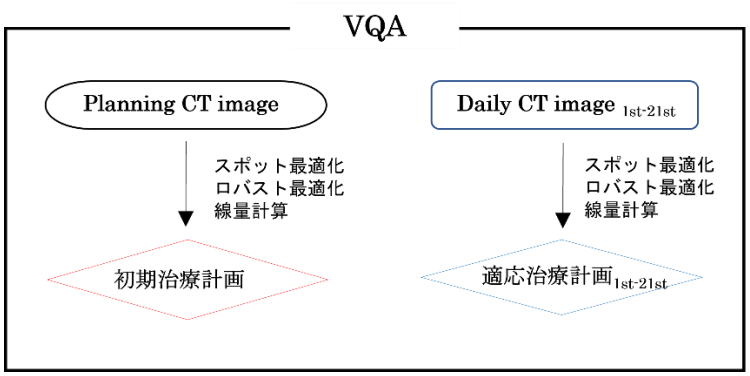

Fig. 12 治療計画装置 VQA を用いた IMPT 治療計画の作成

膀胱の ROI に関して Fig. 13 に示すように、いくつかの daily CT 画像では、撮影範囲が不十分であったため、膀胱の上部が僅かに欠けていた。しかし、本研究では、次節で述べるごとく NART と DART の比較において同一の daily CT 画像を使用しているため、解析結果に大きな影響を与えないと考え、daily CT 画像で観察される領域に限定して、膀胱の ROI を解析に使用した。

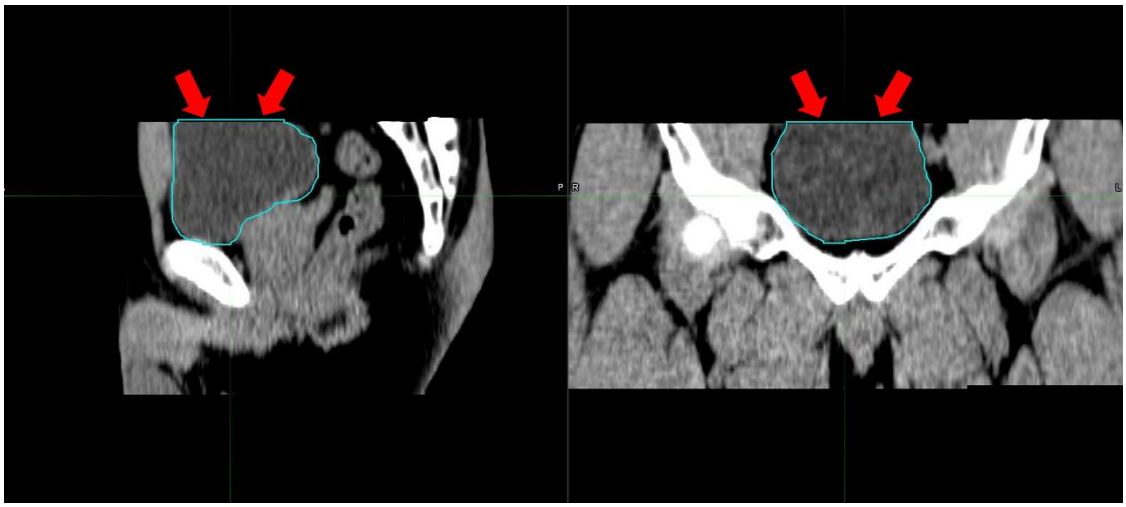

Fig. 13 膀胱の上部が欠けていた daily CT 画像の例

我々は、緒言に述べたように、従来の報告から、高精度放射線治療では精嚢の位置が大きな意味を持つと予想した。高リスク群の前立腺癌では、CTV には前立腺および精嚢を含めることが推奨されている。よって、本研究では実際の患者のリスク群に関わらず、全症例を高リスク群の前立腺癌と仮定し、全症例で CTV は前立腺および精嚢全体とした。

治療計画作成時の線量制約（以下、planning goal）については、以下のとおりである。まず、ターゲットに関しては CTV D99 > 63 Gy (RBE) および CTV Dmax < 69.3 Gy (RBE) とした。ここで、D99 は CTV の 99%の体積が照射される最小線量である。IMPT 治療計画ではターゲットに対して幾何学的マージンを拡大するだけでは、治療期間中の患者の解剖構造の予測できない変化が原因となり、十分な線量が担保されない可能性が指摘されている（Pflugfelder et al., 2008；Fredriksson et al., 2011）。そこで、CTV に対してマージンは設定せずに、Pflugfelder らが提案した手法である治療期間中のセットアップ、飛程の誤差を想定して計算されたエラーシナリオの線量最小値、および線量最大値が処方線量に近づくように最適化される worst case optimization を使ったロバスト最適化を使用することとし、照射期間中の日毎に生じる inter-fractional motion、および照射中に生じる intra-fractional motion によるセットアップの

不確かさに対応する 3mm、推定阻止能比による飛程の不確かさに対応する 3.5%を設定した（Pflugfelder et al., 2008)。OAR の planning goal は 直腸 V50 < 20%（厳しい症例は可能な限り低く）、直腸 V30 < 50%、膀胱 V30 < 30%とした。ここで、V30 および V50 は直腸、膀胱に 30 Gy (RBE) および 50 Gy (RBE) 以上が照射される体積である。DART による照射をシミュレーションするため、23 症例 21 回分の全ての daily CT 画像から適応治療計画を作成する際も初期治療計画と同様の planning goal で行った。

本研究では、VQA を用いた初期治療計画および適応治療計画作成における線量計算、最適化に要した時間を記録した。また、作成した初期治療計画のロバスト性を評価するために、初期治療計画のアイソセンタを 6 方向（右、左、頭、足、前、後）に 3mm シフトさせたプランと計画用 CT 画像のボクセルごとの CT 値を±3.5%変化させたプランの合計 8 パターンのエラーシナリオを想定して線量再計算を行い、元の初期治療計画との線量差を評価した。

4-3 NART と DART の比較

本研究では、前立腺癌への IMPT において、以下の 2 つの治療法の比較を行った。

a. 非適合放射線治療 Non-Adaptive Radiotherapy (NART) : 21 回全て初期治療計画を用いて照射する方法。毎日、照射されるビームのパラメーターは同一である。

b. 即日適合放射線治療 Daily Adaptive Radiotherapy (DART) : 毎回 daily CT 画像から適応治療計画を作成して照射する方法。毎日、照射されるビームのパラメータ（ビーム方向を除く）が異なる。

上記 2 つの治療法を比較するために、毎回照射直前に治療室内で取得した daily CT 画像を利用して、シミュレーションによって、以下の線量再計算を行い、代表的な線量体積統計値を比較することとした。線量再計算の際には、臨床において前立腺合わせで照射することを想定して、前立腺の幾何学中心を計画用 CT と daily CT のアイソセンタにして、合計 483 セットの daily CT 画像から CTV、前立腺、精嚢、直腸、膀胱に関して、以下の推定線量を算出した。

i）日毎算定総線量：日々の推定線量を総線量相当に単純にリスケールした推定総線量。たとえば、21 回照射である日（X 日）の daily CT 画像を用いて線量計算して得られたその日の吸収線量 Dx＝3.0 Gy (RBE) の場合、日毎算定総線量= 3.0×21 = 63Gy (RBE) となる。1 症例について、21 種の日毎算定総線量が得られる。

ii）実質推定総線量：daily CT 画像を用いて線量計算して得られたその日の吸収線量を、DIR を用いて合算した線量。たとえば、21 回照射では、D1 + D2 + D3 + ・・・D21 = 63.4Gy (RBE) の場合、実質推定総線量= 63.4Gy (RBE) となる。1 症例について、1 種の実質推定総線量が得られる。

上記の日毎算定総線量、実質推定総線量の算出にあたっては、線量再計算を実行するプロセスを自動化し、各線量体積統計値の計算時間を短縮することで、効率的に算出できるようにするため、NART と DART ともに、治療計画作成に使用した VQA ではなく、VQA と同じ計算アルゴリズムを実装した in-house の線量計算システム (Dose Calculation Program：DCP) により再計算された推定線量を比較に用いた。DCP を使用した線量再計算のワークフローを Fig. 14 に示す。VQA で作成した初期治療計画および適応治療計画のプランデータ (ROI, Dose, Plan) を DCP へ転送し、VQA で設定したビーム角度、スポットデータ等は変えずに daily CT 画像を用いて線量再計算が行われた。

DCP の計算精度を確認するために、デジタル水ファントムを使用して、VQA と DCP によって数例分の同一の治療計画を再計算した。次に、MIM を使用し

て 3D ガンマ解析を実行し、VQA と DCP によって再計算された線量分布の一致を評価した。評価基準を 1 mm/ 1%にした時の pass 率は 99.96 ± 0.023%であり、VQA と DCP の間で良好な一致を示した。

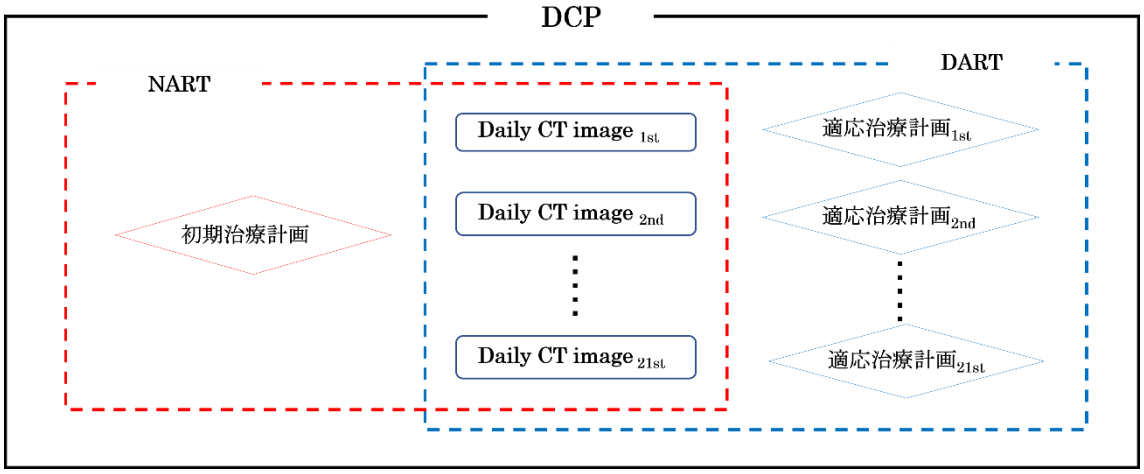

Fig. 14 患者 1 例の NART および DART を想定した線量再計算
DCP では各 daily CT 画像を用いて、NART は転送された初期治療計画のプランデータ（ROI, Dose, Plan）を基に線量再計算、DART は転送された適応治療計画のプランデータを基に線量再計算を実行

4-4 Clinical goal 達成率の評価

計画用 CT 画像で作成された初期治療計画を用いる NART の場合、計画用 CT 撮影時と比べて、解剖構造が変化する daily CT 画像で再計算されたターゲットの推定線量は planning goal を達成しないことが多い。そこで、2 つの治療戦略を想定して再計算された合計 483 セットの日毎算定総線量および 23 症例の実質推定総線量について、臨床で治療する際に許容される線量制約（以下、clinical goal）を設定し、clinical goal を達成した割合について NART と DART で比較した。ターゲットの clinical goal に関しては CTV D99、前立腺 D99、精嚢 D99 > 59.85 Gy (RBE) (planning goal よりも 5%低い値）とし、OAR に関しては治療計画作成時の planning goal と同様の直腸 V50 < 20%、直腸 V30 < 50%、膀胱 V30 < 30%、さらに高線量域の評価として膀胱 V63 < 10 ml、直腸 Dmax < 66 Gy (RBE) を設定した。各線量体積統計値で NART と DART のそれぞれについて、日毎算定総線量の clinical goal を達成した割合を式 (2)、実質推定総線量の clinical goal を達成した割合を式 (3) より算出した。

$$\text{Clinical goal 達成率 (\%)} = \frac{\text{fractions that achieve clinical goal}}{\text{483 fractions}} \times 100 \qquad (2)$$

$$\text{Clinical goal 達成率 (\%)} = \frac{\text{patients that achieve clinical goal}}{\text{23 patients}} \times 100 \qquad (3)$$

4-5 統計解析

統計解析には JMP PRO version15.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いた。骨構造に対する前立腺の幾何学中心の変位量について左右、頭足、前後方向で統計的に解析をするために、左右と頭足方向、左右と前後方向、頭足と前後方向のそれぞれについて、対応のある t 検定を行い、検定の多重性を考慮して Bonferroni 補正を行い、有意水準は 1.67%とした。NART と DART 間の線量体積統計値の統計的有意性については、有意水準 5%で対応のある t 検定を行った。NART と DART 間の線量体積統計値の clinical goal 達成率の統計的有意性については、有意水準 5%で McNemar 検定を行った。

5. 結果

5-1 日々の解剖構造の変化

各症例において 21 回の治療期間中の前立腺、精嚢、直腸、膀胱の体積変化を Fig. 15 に示す。全 23 症例の計画用 CT 撮影時に対する daily CT 撮影時の体積変化の平均値と標準偏差は、前立腺、精嚢、直腸、膀胱のそれぞれで-0.96 ± 4.16 cc、0.82 ± 2.63 cc、7.58 ± 13.91 cc、46.55 ± 57.89 cc であった。また、直腸および膀胱において、daily CT 撮影時の体積が計画用 CT 撮影時の体積よりも大きくなった割合は、71% (342/483) および 82% (395/483)であった。

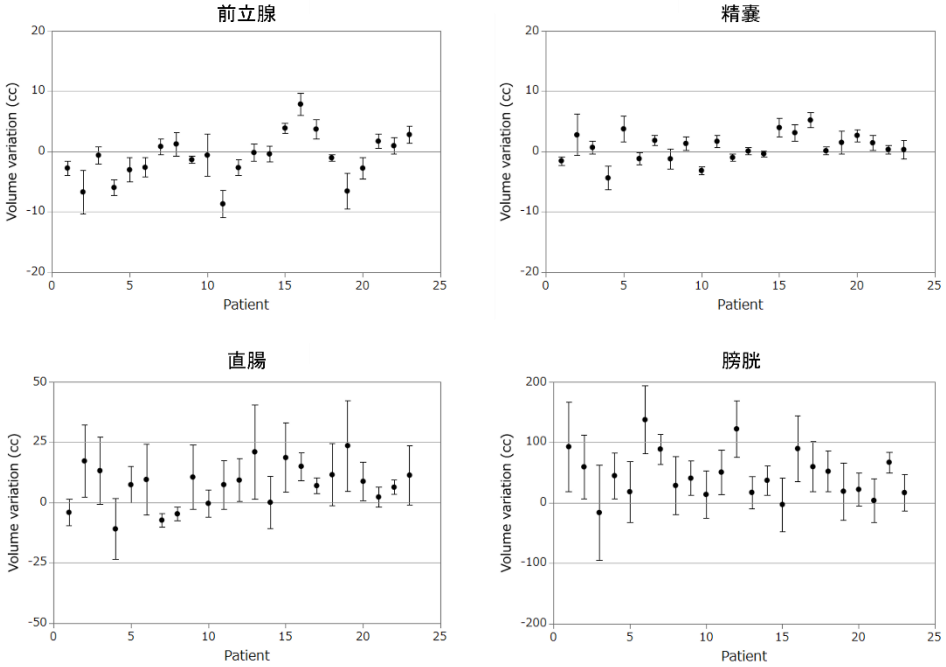

Fig. 15 各症例の治療期間中の前立腺、精嚢、直腸、膀胱の体積変化

各症例における 21 回の治療期間中の骨構造に対する前立腺の幾何学中心の変位量（左右、頭足、前後方向）を Fig. 16 に示す。左右方向と頭足方向、左右方向と前後方向の位置変位には統計学的有意差が認められたが、頭足方向と前後方向の位置変位には統計学的有意差が認められなかった（左右方向と頭足方向：$p < 0.001$、左右方向と前後方向：$p < 0.001$、頭足方向と前後方向：$p = 0.9800$）。

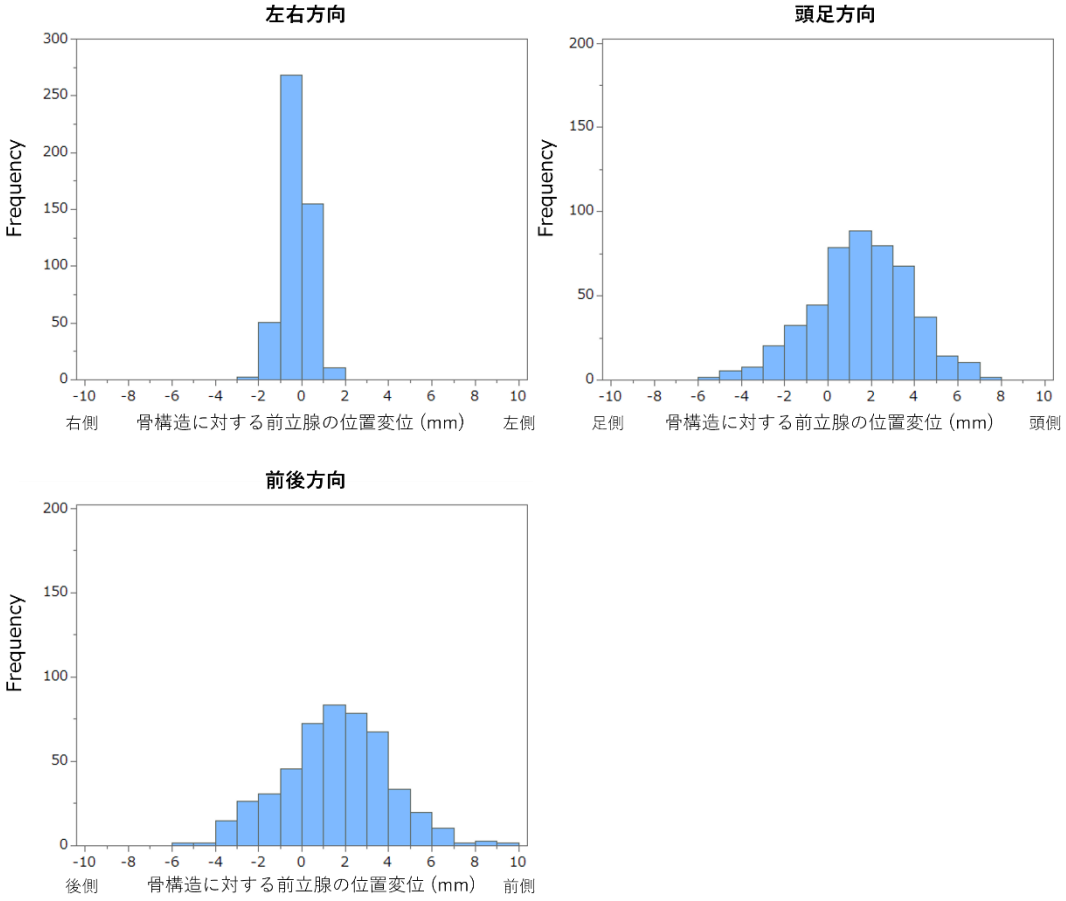

Fig. 16 合計 483 セットの daily CT 画像における左右、頭足、前後方向の骨構造に対する前立腺の幾何学中心位置の変位

5-2 初期治療計画の評価

23 症例の初期治療計画作成の際に、線量計算および最適化に要した時間は平均で 22.1 分であった。Table 1 に 23 症例の計画用 CT 画像から作成された初期治療計画における CTV、前立腺、精嚢、直腸、膀胱の線量体積統計値の平均値と標準偏差を示した。CTV の planning goal を達成することが OAR よりも優先されたため、CTV の planning goal は全ての患者で達成された。一方で、OAR の線量制約について、直腸 V30 は全ての患者、直腸 V50 は 23 症例中 20 症例の患者、膀胱 V30 は 23 症例中 22 症例で達成された。

初期治療計画のロバスト性を評価するため、セットアップの不確かさを 3mm、CT 値の不確かさを±3.5%に想定したエラーシナリオで再計算された線量について、全てのエラーシナリオと初期治療計画との線量差は CTV D99 で-0.54 ± 0.46 Gy (RBE)、直腸 V60 で 0.31 ± 3.21%、膀胱 V60 で-0.04 ± 2.01%であった。

Table 1 治療計画作成時の CTV、前立腺、精嚢、直腸、膀胱の planning goal と 23 症例の初期治療計画における各線量体積統計値の平均値、標準偏差、planning goal 達成率

	Planning goal	平均	標準偏差	Goal 達成率
CTV D99	> 63Gy (RBE)	63.5 Gy (RBE)	0.2 Gy (RBE)	100.0%
CTV Dmax	< 69.3Gy (RBE)	67.4 Gy (RBE)	1.0 Gy (RBE)	100.0%
前立腺 D99	n/a	63.5 Gy (RBE)	0.3 Gy (RBE)	n/a
精嚢 D99	n/a	63.4 Gy (RBE)	0.2 Gy (RBE)	n/a
直腸 Dmax	n/a	65.4 Gy (RBE)	0.8 Gy (RBE)	n/a
直腸 V30	< 50%	32.1%	7.1%	100.0%
直腸 V50	< 20%	17.0%	3.5%	87.0%
直腸 V60	n/a	7.5%	1.9%	n/a
膀胱 V30	< 30%	18.2%	7.5%	95.7%
膀胱 V60	n/a	4.6%	2.6%	n/a
膀胱 V63	n/a	4.1 ml	2.0 ml	n/a

5-3 推定線量の評価

Fig. 17 に NART と DART を想定したターゲットと OAR の日毎算定総線量(483 セット) を比較した結果を示した。NART と DART の各線量体積統計値における日毎算定総線量の平均±標準偏差は CTV D99：58.18 ± 6.37 Gy (RBE)と 63.55 ± 0.26 Gy (RBE) ($p < 0.001$)、前立腺 D99：62.94 ± 0.97 Gy (RBE)と 63.69 ± 0.39 Gy (RBE) ($p < 0.001$)、精嚢 D99：54.93 ± 9.01 Gy (RBE)と 63.37 ± 0.33 Gy (RBE) ($p < 0.001$)、直腸 V30：32.53 ± 10.54%と 31.72 ± 7.12% ($p < 0.01$)、直腸 V50：18.23 ± 7.32%と 16.51 ± 3.49% ($p < 0.001$)、直腸 V60：9.16 ± 4.36%と 6.88 ± 1.93% ($p < 0.001$)、膀胱 V30：13.69 ± 5.44%と 14.52 ± 5.07% ($p < 0.001$)、膀胱 V60：3.35 ± 1.96%と 3.71 ± 1.67% ($p < 0.001$)、膀胱 V63：4.08 ± 2.85 ml と 4.50 ± 2.12 ml ($p < 0.001$) であり、全ての線量体積統計値において統計学的有意差が認められた。

Fig. 18 に NART と DART を想定したターゲットと OAR の実質推定総線量(23 症例) を比較した結果を示した。NART と DART の各線量体積統計値における実質推定総線量の平均±標準偏差は CTV D99：60.81 ± 3.47 Gy (RBE)と 63.24 ± 1.04 Gy (RBE) ($p < 0.01$)、前立腺 D99：62.99 ± 1.28 Gy (RBE)と 63.43 ± 1.33 Gy (RBE) ($p = 0.2529$)、精嚢 D99：59.07 ± 5.19 Gy (RBE)と 63.17 ± 1.04 Gy (RBE) ($p < 0.001$)、直腸 V30：32.54 ± 9.57%と 31.95 ± 6.17% ($p = 0.6709$)、直腸 V50：17.43 ± 5.88%と 16.16 ± 3.16% ($p = 0.2881$)、直腸 V60：8.15 ± 3.23%と 6.77 ± 1.97% ($p = 0.1143$)、膀胱 V30：18.92 ± 8.92%と 20.28 ± 8.09% ($p = 0.0594$)、膀胱 V60：3.86 ± 2.93%と 4.28 ± 2.20% ($p = 0.1641$)、膀胱 V63：3.01 ± 2.34 ml と 3.43 ± 1.80 ml ($p = 0.2271$) であり、CTV D99 と精嚢 D99 のみ統計学的有意差が認められた。

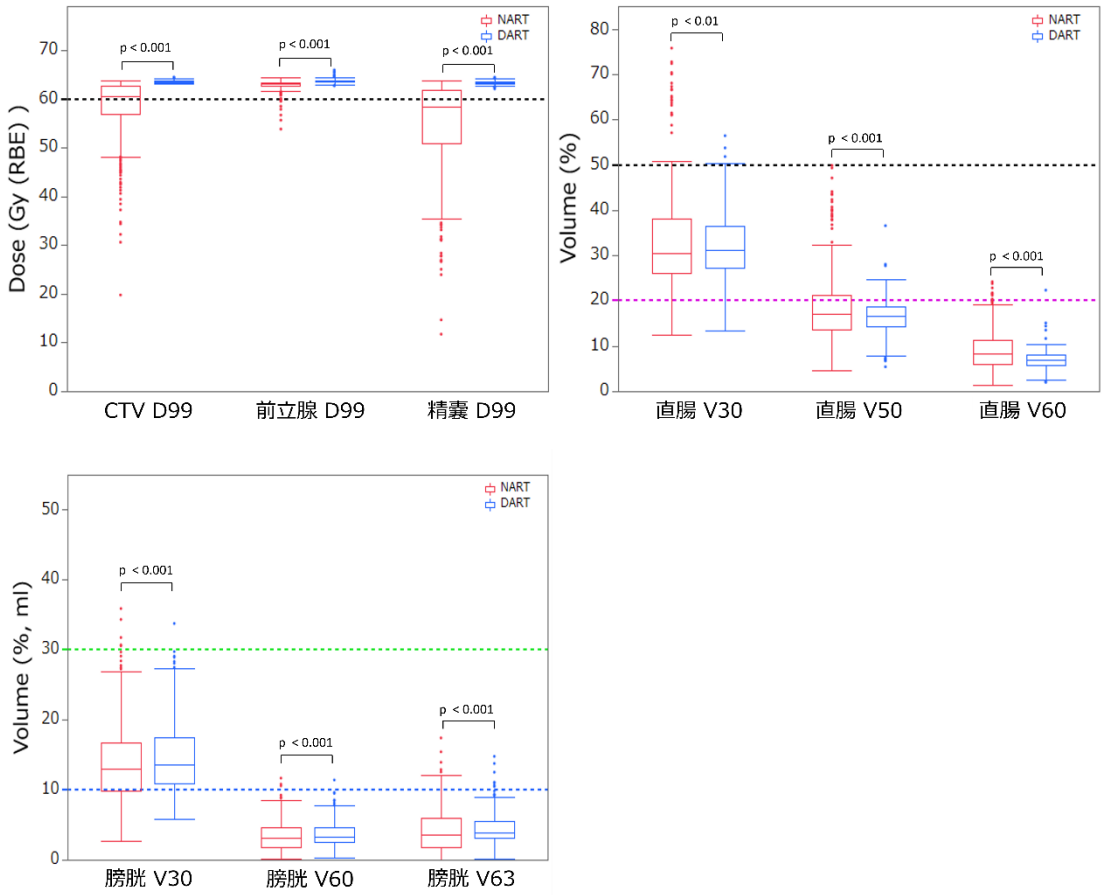

Fig. 17 NART と DART の治療戦略について daily CT 画像から再計算した 483 セットの日毎算定総線量を比較した箱ひげ図
ターゲットについて、黒の破線は CTV D99、前立腺 D99、精嚢 D99 の clinical goal を表している。OAR については、黒の破線は直腸 V30、赤紫の破線は直腸 V50、黄緑の破線は膀胱 V30、青の破線は膀胱 V63 の clinical goal を表している。

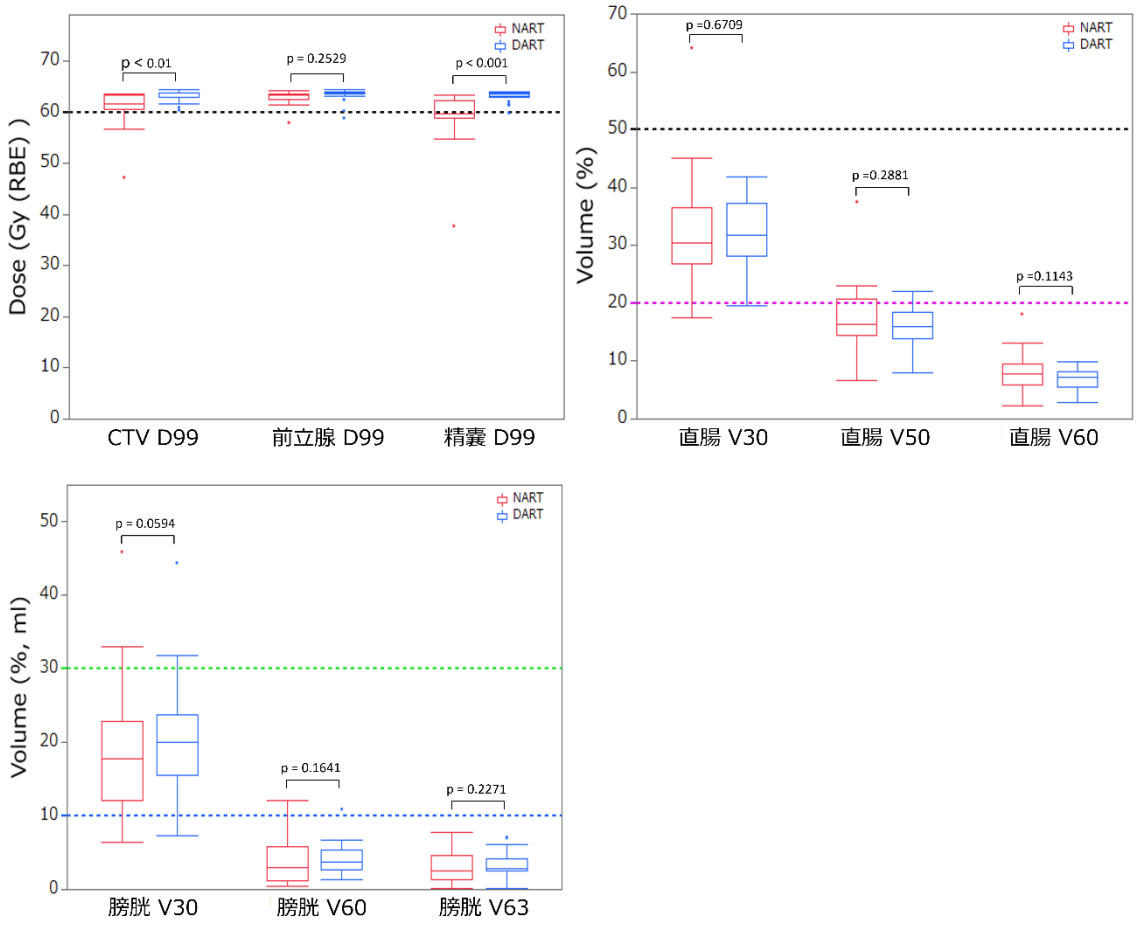

Fig. 18 NART と DART の治療戦略について daily CT 画像から再計算した 23 症例の実質推定総線量を比較した箱ひげ図

ターゲットについて、黒の破線は CTV D99、前立腺 D99、精嚢 D99 の clinical goal を表している。OAR については、黒の破線は直腸 V30、赤紫の破線は直腸 V50、黄緑の破線は膀胱 V30、青の破線は膀胱 V63 の clinical goal を表している。

Fig. 19 に NART および DART における日毎算定総線量を症例毎に比較した結果を示す。前立腺 D99 については全ての症例で NART と DART ともに大きな低下を示した症例はみられなかったが、精嚢 D99 では DART と比較して NART で大きく低下する症例がみられ、21 回全ての治療スケジュールで clinical goal を達成できたのは 23 症例のうち 2 症例のみであった。直腸 V50 は症例 5、11、12、23 において NART で clinical goal が達成されなかったが、DART では達成された。

Fig. 20 に NART および DART における実質推定総線量を症例毎に比較した結果を示す。前立腺 D99 は clinical goal を達成できなかった症例は NART と DART ともに 1 例のみであったのに対して、精嚢 D99 は NART が 12 例、DART が 1 例であり NART は約半数の症例で線量低下が生じた。直腸 V50 は、日毎算定総線量の比較と同様に、症例 5、11、12、23 において NART で clinical goal が達成されなかったが、DART では達成された。膀胱 V63 は NART と DART ともに全ての症例で clinical goal が達成された。

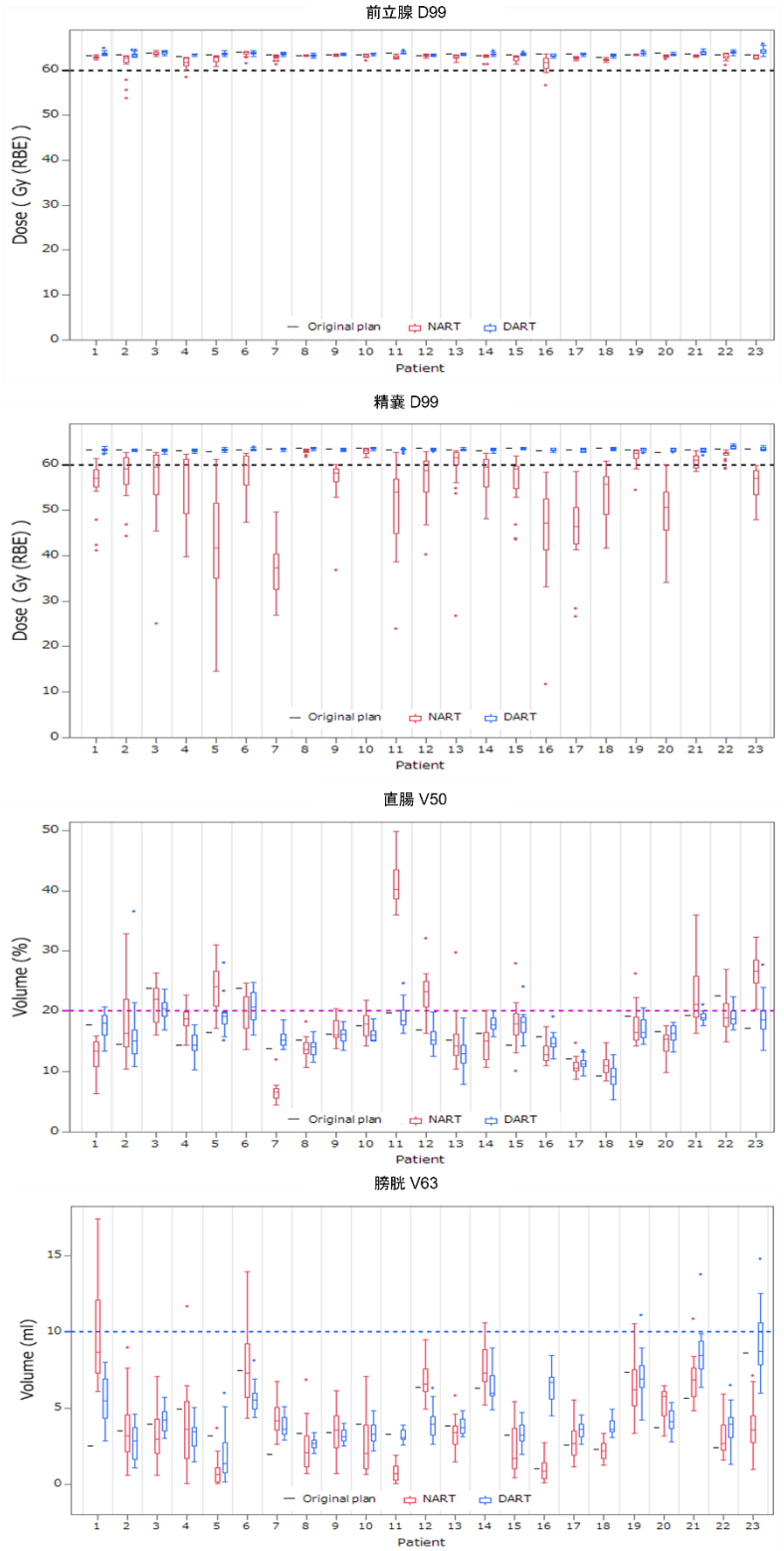

Fig. 19 NART と DART について、前立腺 D99、精嚢 D99、直腸 V50、膀胱 V63 の日毎算定総線量を症例毎に比較
破線は各線量体積統計値に対する clinical goal を表している。

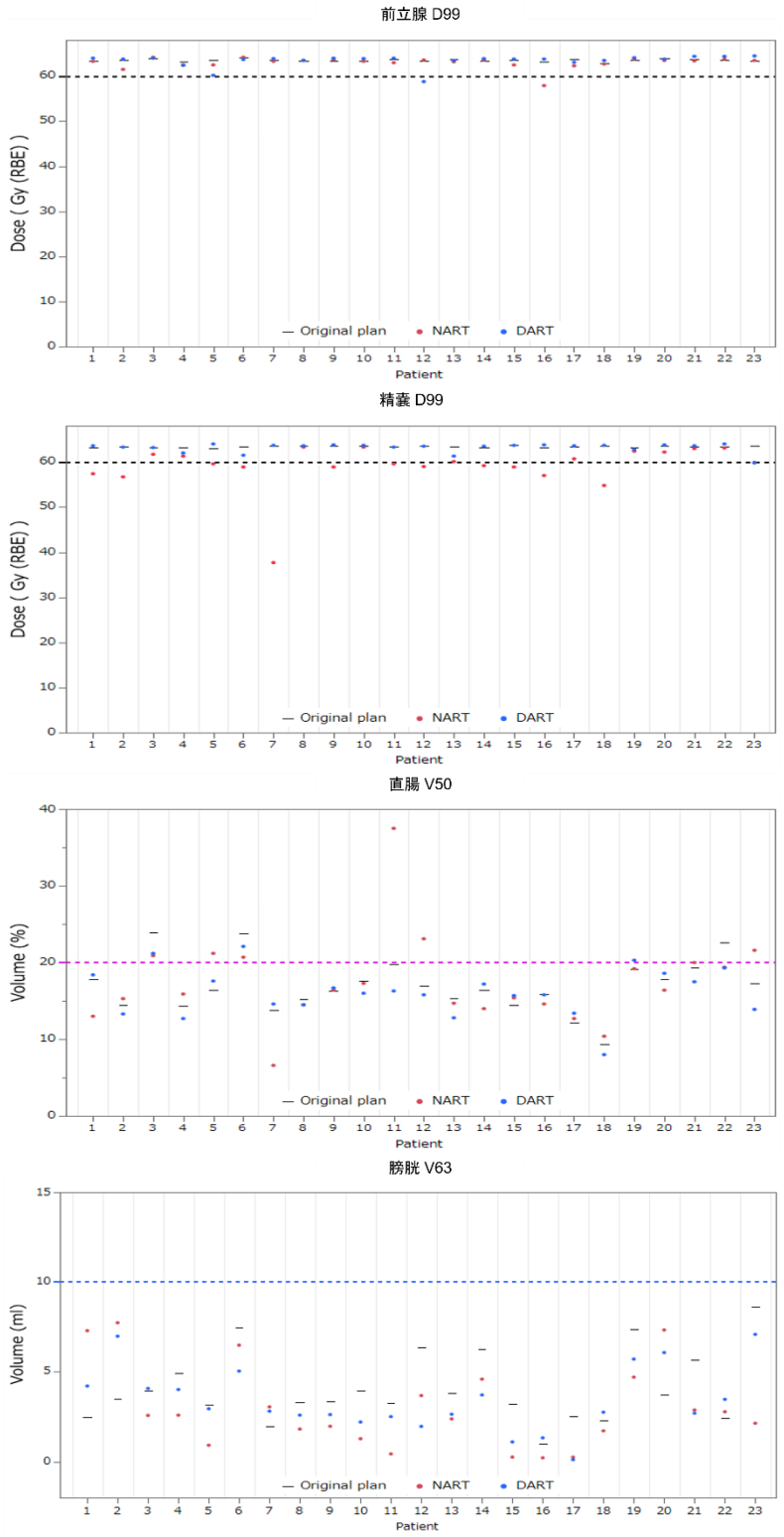

Fig. 20 NART と DART について、前立腺 D99、精嚢 D99、直腸 V50、膀胱 V63 の実質推定総線量を症例毎に比較
破線は各線量体積統計値に対する clinical goal を表している。

Fig. 21 は同一症例（症例 9）の全 21 回の治療期間中における daily CT 画像から推定された DVH を NART と DART で比較した結果を示している。NART と DART で各線量体積統計値の平均値 ± 標準偏差は、精嚢 D99：56.67 ± 4.94 Gy (RBE) と 63.32 ± 0.18 Gy (RBE) ($p < 0.001$)、直腸 V60：8.93 ± 1.99%と 8.02 ± 0.47% ($p < 0.05$) であり、統計学的有意差が認められたが、膀胱 V60：2.06 ± 0.71%と 2.06 ± 0.30% ($p = 0.9896$) であり、統計学的有意差は認められなかった。

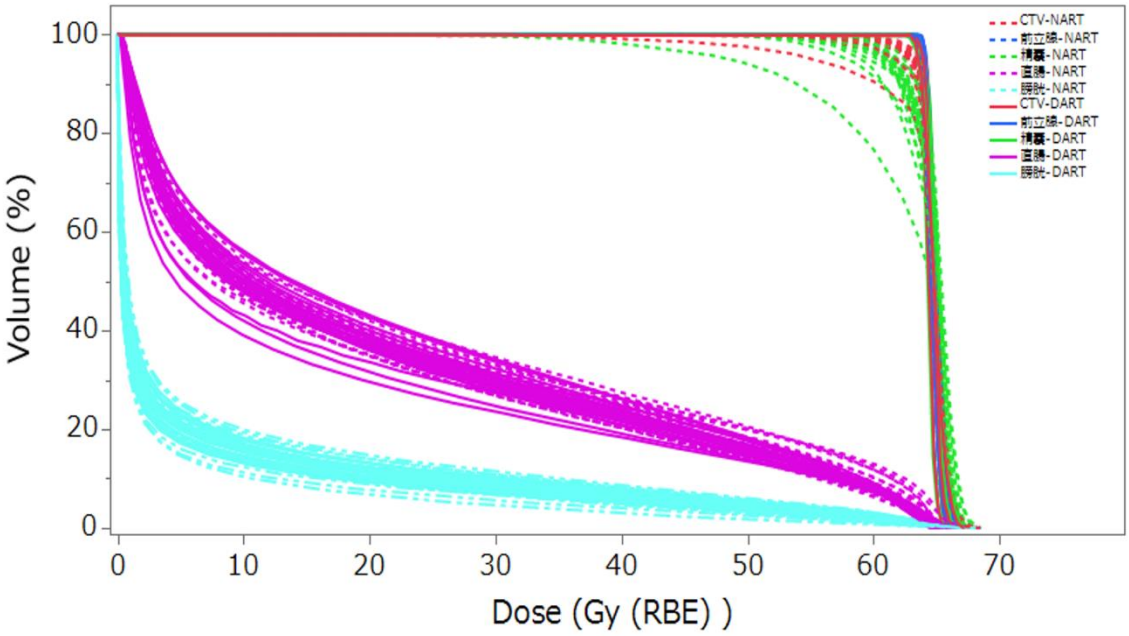

Fig. 21 症例 9 における 21 回の daily CT 画像から再計算された NART（破線）と DART（実線）の推定 DVH の比較
赤は CTV、青は前立腺、黄緑は精嚢、赤紫は直腸、水色は膀胱の DVH を表している。

5-4 Clinical goal 達成率の評価

Table 2 に NART と DART を想定した日毎算定総線量と実質推定総線量について、各線量体積統計値の clinical goal 達成率を比較した結果を示した。本研究における clinical goal について、ターゲットに関しては CTV D99、前立腺 D99、精嚢 D99 > 59.85 Gy (RBE) とし、OAR に関しては、直腸 Dmax < 66 Gy (RBE)、直腸 V50 < 20%、直腸 V30 < 50%、膀胱 V63 < 10 ml、膀胱 V30 < 30%とした。

NART と DART を想定して再計算された日毎算定総線量（483 セット）の

clinical goal 達成率は CTV D99：56.5% (273/483) と 100.0% (483/483) (p < 0.001)、前立腺 D99：98.6% (476/483) と 100.0% (483/483) (p < 0.01)、精嚢 D99：37.9% (183/483) と 100.0% (483/483) (p < 0.001)、直腸 Dmax：53.0% (256/483) と 85.7% (412/483) (p < 0.001)、直腸 V30：95.0% (459/483) と 99.2% (479/483) (p < 0.001)、直腸 V50：69.2% (334/483) と 89.2% (431/483) (p < 0.001)、膀胱 V30：99.0% (478/483) と 99.8% (482/483) (p < 0.05)、膀胱 V63：96.5% (466/483) と 98.1% (474/483) (p < 0.001) であり、全ての線量体積統計値で統計学的有意差が認められた。しかし、初期治療計画で直腸 V50 の線量制約を達成できなかった 3 症例で比較すると、NART および DART による直腸 V50 の clinical goal 達成率はそれぞれ 49.2% (31/63) および 52.4% (33/63) (p= 0.6949) であり、統計学的有意差は認められなかった。また、初期治療計画で直腸 V50 の線量制約を達成した残りの 20 症例については、NART および DART による直腸 V50 の clinical goal 達成率はそれぞれ 72.1% (303/420)および 94.8% (398/420) (p < 0.001) であり、統計学的有意差が認められた。

NART と DART を想定して再計算された実質推定総線量（23 症例）の clinical goal 達成率は CTV D99：82.6% (19/23) と 100.0% (23/23) (p < 0.05)、前立腺 D99：95.7% (22/23) と 95.7% (22/23) (p = 1.000)、精嚢 D99：47.8% (11/23) と 95.7% (22/23) (p < 0.01)、直腸 Dmax：95.7% (22/23) と 100.0% (23/23) (p = 0.3173)、直腸 V30：95.7% (22/23) と 100.0% (23/23) (p = 0.3173)、直腸 V50：69.6% (16/23) と 87.0% (20/23) (p = 0.1025)、膀胱 V30：91.3% (21/23) と 91.3% (21/23) (p = 1.000)、膀胱 V63：100.0% (23/23) と 100.0% (23/23) (p = 1.000) であり、CTV D99 と精嚢 D99 のみで統計学的有意差が認められた。また、初期治療計画で直腸 V50 の線量制約を達成できなかった 3 症例で比較すると、NART および DART どちらも直腸 V50 の clinical goal を達成した症例は 1 症例のみであった。

Table 2 NART と DART の Clinical goal 達成率の比較

線量体積統計値	Clinical goal	Clinical goal 達成率					
		日毎算定総線量 (N=483)			実質推定総線量 (N=23)		
		NART	DART	p value	NART	DART	p value
CTV D99	> 59.85 Gy	56.5%	100.0%	$p < 0.001$	82.6 %	100.0%	$p < 0.05$
前立腺 D99	> 59.85 Gy	98.6%	100.0%	$p < 0.01$	95.7%	95.7%	$p = 1.000$
精嚢 D99	> 59.85 Gy	37.9%	100.0%	$p < 0.001$	47.8%	95.7%	$p < 0.01$
直腸 Dmax	< 66 Gy	53.0%	85.7%	$p < 0.001$	95.7%	100.0%	$p = 0.3173$
直腸 V30	< 50%	95.0%	99.2%	$p < 0.001$	95.7%	100.0%	$p = 0.3173$
直腸 V50	< 20%	69.2%	89.2%	$p < 0.001$	69.6%	87.0%	$p = 0.1025$
膀胱 V30	< 30%	99.0%	99.8%	$p < 0.05$	91.3%	91.3%	$p = 1.000$
膀胱 V63	< 10 ml	96.5%	98.1%	$p < 0.001$	100.0%	100.0%	$p = 1.000$

6. 考察

本研究では日々周囲の解剖構造が変化する前立腺癌に対して、IMPT 治療計画を作成して照射を行う際に、全ての治療スケジュールで初期治療計画を用いる NART と毎回照射開始直前に撮影した daily CT 画像から作成する適応治療計画を用いる DART について、双方の治療戦略で照射することを想定したシミュレーションを行い、ターゲット・OAR への線量を比較することで DART の潜在的な線量利点を評価した。

NART では前立腺 D99 の平均日毎算定総線量は処方線量よりもわずかに低下した程度であったが、精嚢 D99 は処方線量よりも約 13%低下した。本研究では高リスク群を想定し、全症例で CTV は前立腺と精嚢全体として定義したため、CTV D99 に関しても平均日毎算定総線量が低下した。低リスク群の前立腺癌に関しては、CTV が前立腺のみと定義されるため、前立腺 D99 の線量低下がわずかであったことから NART 戦略でも十分である可能性がある。また、NART で精嚢 D99 の低下が顕著となった理由として、daily CT 撮影時の直腸体積が計画用 CT 撮影時よりも大きくなっていたことにより、精嚢の位置が前方に押し出されたことが考えられる。その他の理由として、daily CT 撮影時の膀胱体積が計画用 CT 撮影時と比較して後方に広がったために、精嚢の位置が後方に押し出された症例もいた（Fig. 22)。本研究では 483 セットの daily CT 画像から算出された直腸および膀胱体積のうち、71%および 82%のセットで計画時の体積よりも大きくなっていた。Mak らは直腸および膀胱の体積変化による精嚢の位置変位について、771 セットの daily CT 画像から精嚢の位置に関する詳細な検討を行い、精嚢に隣接する領域の直腸容積と精嚢の前後方向の位置変位に強い相関関係があったこと、および膀胱後方の位置と精嚢の前後方向の位置変位に強い相関関係があったことを示している（Mak et al., 2012)。また、Frank らは、計画用 CT 撮影時に対する治療時の前立腺および精嚢の位置変位を測定し、精嚢の方が前立腺よりも位置変位が大きくなったことから精嚢のマージンを広く設定するべきであると報告している（Frank et al., 2008)。

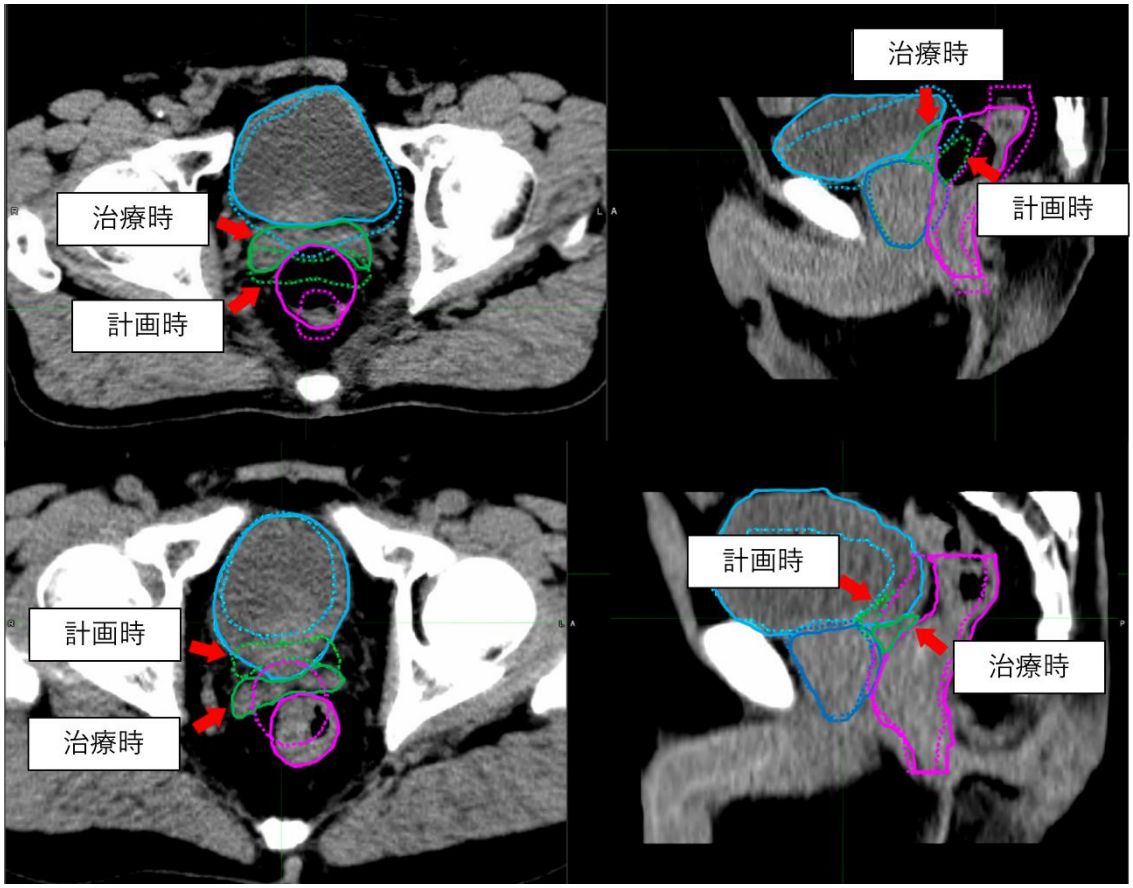

Fig. 22 直腸と膀胱の体積変化による骨構造に対する精嚢の位置変位
上段と下段はそれぞれ直腸と膀胱の体積変化による精嚢の位置変位を示している。青は前立腺、黄緑は精嚢、赤紫は直腸、水色は膀胱の ROI を表していて、治療時の ROI を実線、計画時の ROI を破線で表している。

本研究で作成した初期治療計画はセットアップの不確かさに対して 3mm、飛程の不確かさに対して 3.5%に設定したロバスト最適化が行われた。ロバスト評価として、初期治療計画のアイソセンタを 6 方向（右、左、頭、足、前、後）に 3mm シフトさせたプランと計画用 CT 画像のボクセルごとの CT 値を±3.5%変化させたプランの合計 8 パターンのエラーシナリオを作成した。エラーシナリオと初期治療計画の間の CTV D99 の差は-0.54 ± 0.46 Gy (RBE) と小さな値であったことから、初期治療計画は 3mm、3.5%の不確かさに対してロバストであると考える。Xu らは IMPT 治療計画のロバスト最適化において、セットアップの不確かさを 3mm で設定した 10 症例の初期治療計画について、CBCT 画像から推定線量を再計算して、3mm の不確かさで十分であると報告している（Xu et al., 2021)。しかし、一部の患者では精嚢への線量担保が不十分であったことも示している。本研究においても同様の結果が得られ、483 セットの daily CT 画像を用いた NART を想定して再計算された CTV D99 の実質推定総線量は 17.4%の症例で clinical goal を達成しなかった。本研究結果より全ての治療スケジュールで初期治療計画を用いる NART においては、ロバスト最適化のセットアップの不確かさを 3mm 以上に設定する必要があることを示唆しているが、セットアップの不確かさを大きくすると OAR の線量が高くなることが懸念される。NART におけるセットアップの不確かさを大きく設定することによる線量分布への影響の評価は今後の研究を待つこととしたい。

NART と DART で直腸への日毎算定総線量を比較したところ、DART は直腸 V30、直腸 V50、直腸 V60、直腸 Dmax において NART よりも有意に低くなった。さらに、DART の clinical goal 達成率についても NART よりも有意に高い結果となり、直腸への線量低減においても DART の有用性が示唆された。しかし、日毎算定総線量において、DART でも 52 セット（10.8%）で直腸 V50 の clinical goal が達成されなかった。52 セットのうち約 60%は、初期治療計画で直腸 V50 の線量制約を達成できなかった 3 症例において生じていた。この 3 症例のうち 2 症例は、全 21 回の線量分布を考慮した実質推定総線量でも clinical goal を達成しなかった。したがって、精嚢が直腸に近接しているような解剖学的特徴がある症例では、初期治療計画において精嚢の線量を担保しながら、直腸の線量を低減することが困難であり、DART を用いても改善される可能性は低いと考えられる。

NART と DART で膀胱 V30、膀胱 V60、膀胱 V63 を比較したところ、実質推定総線量では統計学的有意差は認められなかった。しかし、日毎算定総線量では DART の方が NART よりも有意に高くなった。ただし、clinical goal 達成率で比較すると、日毎算定総線量において DART のほうが NART よりも有意に高くなった。推定線量と clinical goal 達成率の比較で矛盾した結果が得られたの

は、線量再計算に用いる daily CT 画像の一部において、膀胱の ROI が欠けていたことが測定精度に影響していた可能性がある。これらのことを総合的に判断して、膀胱への線量に関して DART の優位性を否定するものではないと考えられる。

本研究の DART 戦略では、照射前に撮影された daily CT 画像のみに基づいて適応治療計画を生成して照射することを前提としており、実際に照射をする際には MR-Linac などを用いたリアルタイムでモニタリングを行うことは想定されていない（Dunlop et al., 2020；Mannerberg et al., 2020)。よって、DART の適応治療計画のロバスト最適化には、リアルタイムな適応戦略の代わりに intra-fractional motion に対応するセットアップの不確かさを 3mm に設定した。Tang らは、IMPT 治療計画について照射中の前立腺の動きのみを追跡したデータから、intra-fractional motion を考慮して実際に照射された線量を推定し、初期治療計画との差を評価したところ、CTV D99 の低下は治療全体を通して平均で 2%以下であったと報告している（Tang et al., 2013)。しかし、Gill らはシネ MRI 画像を用いて前立腺と精嚢の intra-fractional motion を測定し、前立腺と精嚢の位置変化には相関がないことを示唆したことから、前立腺と精嚢全体を CTV に含む高リスク群の前立腺癌に対しては intra-fractional motion の影響は無視できない可能性がある（Gill et al., 2014)。今後の課題として、精嚢の intra-fractional motion をモニタリングしたリアルタイム適応戦略を検討していく必要があると考えられる。

現段階で DART を実施する上での limitation は、483 セットの適応治療計画の線量計算と最適化に必要な平均時間が 22.5 分と長かったことである。Gill らは、前立腺と精嚢の動きは時間とともに増加し、10 分経過した時点で最大変位に達すると指摘している（Gill et al., 2014)。そのため、適応治療計画の作成に要する時間は可能な限り短くするべきである。最近の研究では、深層学習を用いた自動セグメンテーションにより、ROI 作成に要する時間を短縮できることが報告されている（Cha et al., 2021)。また、Matter らは、適応治療計画プロセスに Graphic Processing Units（GPU）を導入することで、典型的な IMPT 治療計画であれば 5〜10 秒で作成できることを報告している（Matter et al., 2019)。DART 戦略に関する迅速なプロセスの確立が今後の課題であると考える。

7. 総括および結論

本研究全体から得られた新知見は以下のとおりである。

- ✓ 前立腺癌に対する IMPT において、治療開始から 1 週間以上前に撮影された計画用 CT 画像から作成される初期治療計画を全ての照射スケジュールで用いる従来の NART は、前立腺のみをターゲットとする低リスク群の前立腺癌についてはターゲットへの線量を担保できるが、前立腺と精嚢全体をターゲットとする高リスク群の前立腺癌については精嚢への線量低下が確認されたため、毎回適応治療計画を作成して照射する DART が望まれる。
- ✓ OAR への線量を NART と DART で比較すると、21 回の治療全体で評価する実質推定総線量において、統計学的有意差は認められなかったが、日々の線量分布で評価を行う日毎算定総線量において、直腸への線量は DART の方が NART よりも有意に低くすることができたことから、DART はターゲットへの線量を担保しながら直腸への線量を低減できる可能性が示唆された。また、膀胱への線量は DART の方が NART よりも有意に高くなったが、clinical goal 達成率で評価すると臨床的には問題ない程度の線量であることが示唆された。
- ✓ IMPT 治療計画のロバスト最適化について、Xu らは 10 人の患者でセットアップの不確かさを 3mm と 5mm に設定した初期治療計画を作成して、CBCT 画像から NART を想定した線量評価を行い、セットアップの不確かさは 3mm で十分であると報告した (Xu et al., 2021)。しかし、本研究において、精嚢への線量を担保するためには、セットアップの不確かさは 3mm では不十分である可能性が示唆された。

近年、ART に関する研究は盛んに行われているが、X 線 IMRT に関する報告がほとんどであり、陽子線 IMPT に関する報告は少なかった。IMRT 治療計画に比べて IMPT 治療計画は不確かさに弱く、実際に照射される線量分布は計画通りにならない可能性がある。そのため、ART によるメリットは X 線よりも大きいと考える。本研究結果は、前立腺癌に対する IMPT 治療計画を用いて NART および DART を想定したターゲット・OAR への線量影響を評価し、DART のメリットを明らかにしたことで、今後の臨床の場において、DART 戦略を考える一助となることが期待される。

本研究の IMPT 治療計画のロバスト最適化としてセットアップの不確かさを 3mm に設定した。セットアップの不確かさを 3mm に設定した場合の NART では精嚢への線量を担保できないことが明らかになったが、セットアップの不確かさを 5mm、10mm と大きくすると精嚢への線量を担保できる可能性がある。

ただし、セットアップの不確かさを大きくすると、ターゲット周囲の直腸や膀胱への線量が増加するため、今後はセットアップの不確かさを大きくした時のNARTにおけるターゲット・OARへの線量影響を評価し、毎回適応治療計画で照射するDARTとの優劣を評価する研究が展開されうる。

また、本研究結果では実質推定総線量でNARTとDARTを比較すると、CTV D99と精嚢 D99以外の線量体積統計値において、統計学的有意差は認められなかったが、日毎算定総線量をNARTとDARTで比較したところ、全ての線量体積統計値にお統計学的有意差が認められた。本研究で用いた治療スケジュールは21回の分割照射であったが、近年、1回線量を増加し分割回数を少なくする寡分割照射において、Widmarkらは分割回数を7回とする寡分割照射の有効性に関する報告をした（Widmark et al., 2019)。寡分割照射においては、日々の線量分布の歪みが総線量に与える影響がより顕著となることが予想される。今後は寡分割照射時のARTの有用性を評価する研究が展開されうる。

本研究により高リスク群の前立腺癌に対するDARTの有用性が示されたが、適応治療計画の線量計算および最適化に時間を要した点がlimitationとして挙げられる。Daily CT撮影から適応治療計画を作成して照射をするまでのプロセスを迅速に行い、さらには照射中にリアルタイムでターゲットの動きをモニタリングすることで、DARTのメリットがより大きなものになると考える。DARTプロセスの迅速化とターゲットのリアルタイムモニタリングに関する研究が今後の課題である。

8. 謝辞

本論文を作成するにあたりご指導とご鞭撻を賜りました北海道大学大学院医学研究院医理工学グローバルセンター　白土博樹教授、北海道大学大学院医学研究院放射線医理工学教室　小橋啓司特任准教授に深く御礼申し上げます。

本研究を開始する機会を与えて頂きました北海道大学大学院医学研究院放射線医理工学教室　清水伸一教授（現　大阪大学大学院医学系研究科重粒子線治療学寄附講座）、本研究を遂行するにあたって日頃より貴重なご助言を頂いた北海道大学大学院医学研究院放射線医理工学教室　橋本孝之准教授、西岡健太郎助教、北海道大学大学院保健科学研究院　吉村高明助教に深く感謝致します。また、IMPT 治療計画のロバスト最適化について、熱心にご指導いただきました北海道大学大学院工学研究院応用量子科学部門量子生命工学分野　松浦妙子准教授、高尾聖心准教授、本研究を解析するにあたり統計学的なご助言を頂きました北海道大学病院医療・ヘルスサイエンス研究開発機構プロモーションユニットデータサイエンスセンター　伊藤陽一教授に深く感謝致します。北海道大学病院医学物理部　中里慧二技師には DIR アルゴリズムを実施する環境を整備して頂き心より感謝致します。

本研究で用いられた CT 画像は福井県立病院陽子線がん治療センターで撮影されたデータです。大変貴重なデータを提供して頂き、Journal of Applied Clinical Medical Physics への投稿論文において貴重なご助言を頂きました福井県立病院陽子線がん治療センター　前田嘉一先生、佐々木誠先生、山本和高先生、玉村裕保先生に厚く御礼申し上げます。

社会人学生として大学院への進学を認めて頂いた藤田勝久放射線技師長をはじめとする北海道大学病院放射線部の皆様、北海道大学病院医学物理部の皆様に心から御礼申し上げます

最後に、本論文は多くの方々のご協力に支えられて完成したものであり、ここに全ての皆様へ心から感謝の意を表します。

9. 引用文献

Akimoto T, Muramatsu H, Takahashi M, Saito J, Kitamoto Y, Harashima K, Miyazawa Y, Yamada M, Ito K, Kurokawa K, et al. (2004). Rectal bleeding after hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: correlation between clinical and dosimetric parameters and the incidence of grade 2 or worse rectal bleeding. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 60, 1033-1039.

Albertini F, Bolsi A, Lomax AJ, Rutz HP, Timmerman B, and Goitein G. (2008). Sensitivity of intensity modulated proton therapy plans to changes in patient weight. Radiother. Oncol. 86, 187-194.

Andersen ES, Muren LP, Sørensen TS, Noe KO, Thor M, Petersen JB, Høyer M, Bentzen L, and Tanderup K. (2012). Bladder dose accumulation based on a biomechanical deformable image registration algorithm in volumetric modulated arc therapy for prostate cancer. Phys. Med. Biol. 57, 7089-7100.

Battista JJ, Rider WD, and Van Dyk J. (1980). Computed tomography for radiotherapy planning. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 6, 99-107.

Boladeras A, Ferrer F, Navarro V, De Blas R, Cunillera O, Mateo D, Gutierrez C, Martinez E, Villà S, Pera J, et al. (2018). Association between EBRT dose volume histograms and quality of life in prostate cancer patients. Rep. Pract. Oncol. Radiother. 23, 360-368.

Cella L, Lomax A, and Miralbell R. (2001). Potential role of intensity modulated proton beams in prostate cancer radiotherapy. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 49, 217-223.

Cha E, Elguindi S, Onochie I, Gorovets D, Deasy JO, Zelefsky M, and Gillespie EF. (2021). Clinical implementation of deep learning contour autosegmentation for prostate radiotherapy. Radiother. Oncol. 159, 1-7.

Cheung MR, Tucker SL, Dong L, de Crevoisier R, Lee AK, Frank S, Kudchadker RJ, Thames H, Mohan R, and Kuban D. (2007). Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after

external beam radiotherapy for prostate cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 67, 1059-1065.

de Crevoisier R, Tucker SL, Dong L, Mohan R, Cheung R, Cox JD, and Kuban DA. (2005). Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 62, 965-973.

Dunlop A, Mitchell A, Tree A, Barnes H, Bower L, Chick J, Goodwin E, Herbert T, Lawes R, McNair H, et al. (2020). Daily adaptive radiotherapy for patients with prostate cancer using a high field MR-linac: Initial clinical experiences and assessment of delivered doses compared to a C-arm linac. Clin. Transl. Radiat. Oncol. 29, 35-42.

Ferrara E, Beldì D, Yin J, Vigna L, Loi G, and Krengli M. (2020). Adaptive Strategy for External Beam Radiation Therapy in Prostate Cancer: Management of the Geometrical Uncertainties With Robust Optimization. Pract. Radiat. Oncol. 10, e521-e528.

Fiveash JB, Hanks G, Roach M, Wang S, Vigneault E, McLaughlin PW, and Sandler HM. (2000). 3D conformal radiation therapy (3DCRT) for high grade prostate cancer: a multi-institutional review. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 47, 335-342.

Followill D, Geis P, and Boyer A. (1997). Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 38, 667-672.

Fontenot JD, Lee AK, and Newhauser WD. (2009). Risk of secondary malignant neoplasms from proton therapy and intensity-modulated x-ray therapy for early-stage prostate cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 74, 616-622.

Frank SJ, Dong L, Kudchadker RJ, De Crevoisier R, Lee AK, Cheung R, Choi S, O'Daniel J, Tucker SL, Wang H, et al. (2008). Quantification of prostate and seminal vesicle interfraction variation during IMRT. Int. J. Radiat. Oncol.

Biol. Phys. 71, 813-820.

Frank SJ, Cox JD, Gillin M, Mohan R, Garden AS, Rosenthal DI, Gunn GB, Weber RS, Kies MS, Lewin JS, et al. (2014). Multifield optimization intensity modulated proton therapy for head and neck tumors: a translation to practice. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 89, 846-853.

Fredriksson A, Forsgren A, and Hårdemark B. (2011). Minimax optimization for handling range and setup uncertainties in proton therapy. Med. Phys. 38, 1672-1684.

Gill S, Dang K, Fox C, Bressel M, Kron T, Bergen N, Ferris N, Owen R, Chander S, Tai KH, et al. (2014). Seminal vesicle intrafraction motion analysed with cinematic magnetic resonance imaging. Radiat. Oncol. 9, 174.

Hall EJ and Wuu CS. (2003). Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 56, 83-88.

International Commission on Radiation Units and Measurements. (1999). Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62.

International Commission on Radiation Units and Measurements. (2010). Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU report 83.

Jagt T, Breedveld S, van de Water S, Heijmen B, and Hoogeman M. (2017). Near real-time automated dose restoration in IMPT to compensate for daily tissue density variations in prostate cancer. Phys. Med. Biol. 62, 4254-4272.

Jagt TZ, Breedveld S, van Haveren R, Heijmen BJM, and Hoogeman MS. (2020). Online-adaptive versus robust IMPT for prostate cancer: How much can we gain? Radiother. Oncol. 151, 228-233.

Kooy HM and Grassberger C. (2015). Intensity modulated proton therapy. Br. J. Radiol. 88, 20150195.

Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, Korevaar GA, Heijmen BJ, Wijnmaalen A, Jansen PP, Hanssens PE, Griep C, Krol AD, et al. (1999). Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 43, 727-734.

Kutcher GJ and Burman C. (1989). Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 16, 1623-1630.

Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, Goitein M, and Mohan R. (1991). Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 15, 137-146.

Langen KM and Jones DT. (2001). Organ motion and its management. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 50, 265-278.

Lomax A. (1999). Intensity modulation methods for proton radiotherapy. Phys. Med. Biol. 44, 185-205.

Lomax AJ. (2008a). Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 1: the potential effects of calculational uncertainties. Phys. Med. Biol. 53, 1027-1042.

Lomax AJ. (2008b). Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 2: the potential effects of inter-fraction and inter-field motions. Phys. Med. Biol. 53, 1043-1056.

Maeda Y, Sato Y, Minami H, Yasukawa Y, Yamamoto K, Tamamura H, Shibata S, Bou S, Sasaki M, Tameshige Y, et al. (2018). Positioning accuracy and daily dose assessment for prostate cancer treatment using in-room CT image guidance at a proton therapy facility. Med. Phys. 45, 1832-1843.

Maeda Y, Sato Y, Yamamoto K, Tamamura H, Sasaki M, Fuwa N, Takamatsu S, and Kume K. (2020). Stability of daily rectal movement and effectiveness of replanning protocols for sparing rectal doses based on the daily CT images

during proton treatment for prostate cancer. J. Appl. Clin. Med. Phys. 21, 109-121.

Mageras GS, Kutcher GJ, Leibel SA, Zelefsky MJ, Melian E, Mohan R, and Fuks Z. (1996). A method of incorporating organ motion uncertainties into three-dimensional conformal treatment plans. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 35, 333-342.

Mak D, Gill S, Paul R, Stillie A, Haworth A, Kron T, Cramb J, Knight K, Thomas J, Duchesne G, et al. (2012). Seminal vesicle interfraction displacement and margins in image guided radiotherapy for prostate cancer. Radiat. Oncol. 13, 139.

Mannerberg A, Persson E, Jonsson J, Gustafsson CJ, Gunnlaugsson A, Olsson LE, and Ceberg S. (2020). Dosimetric effects of adaptive prostate cancer radiotherapy in an MR-linac workflow. Radiat. Oncol. 15, 168.

Matter M, Nenoff L, Meier G, Weber DC, Lomax AJ, and Albertini F. (2019). Intensity modulated proton therapy plan generation in under ten seconds. Acta. Oncol. 58, 1435-1439

Mohler J, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, Enke CA, George D, Horwitz EM, Huben RP, et al. (2010). NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 8, 162-200.

Moteabbed M, Trofimov A, Sharp GC, Wang Y, Zietman AL, Efstathiou JA, and Lu HM. (2016). A Prospective Comparison of the Effects of Interfractional Variations on Proton Therapy and Intensity Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 95, 444-453.

National Comprehensive Cancer Network. (2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate cancer Version 4
https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/urological/english/prostate.pdf
(accessed 2021-04-05)

Niemierko A. (1997). Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. Med. Phys. 24, 103-110.

Niemierko A. (1999). A Generalized Concept of Equivalent Uniform Dose (EUD). Med. Phys. 26, 1100.

Nijkamp J, Pos FJ, Nuver TT, de Jong R, Remeijer P, Sonke JJ, and Lebesque JV. (2008). Adaptive radiotherapy for prostate cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography: first clinical results. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 70, 75-82.

Olsson CE, Jackson A, Deasy JO, and Thor M. (2018). A Systematic Post-QUANTEC Review of Tolerance Doses for Late Toxicity After Prostate Cancer Radiation Therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 102, 1514-1532.

Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck LE, Goitein M, Loeffler JS, and Suit HD. (2002). Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 53, 407-421.

Particle Therapy Co-Operative Group. Facilities in Operation https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation (accessed 2021-07-20)

Pflugfelder D, Wilkens JJ, and Oelfke U. (2008). Worst case optimization: a method to account for uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy. Phys. Med. Biol. 53, 1689-1700.

Quan EM, Liu W, Wu R, Li Y, Frank SJ, Zhang X, Zhu XR, and Mohan R. (2013). Preliminary evaluation of multifield and single-field optimization for the treatment planning of spot-scanning proton therapy of head and neck cancer. Med. Phys. 40, 081709.

Roeske JC, Forman JD, Mesina CF, He T, Pelizzari CA, Fontenla E, Vijayakumar S, and Chen GT. (1995). Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 33, 1321-1329.

Sanguineti G, Faiella A, Farneti A, D'Urso P, Fuga V, Olivieri M, Giannarelli D, Marzi S, Iaccarino G, and Landoni V. (2020). Refinement & validation of rectal wall dose volume objectives for prostate hypofractionation in 20 fractions. Clin. Transl. Radiat. Oncol. 21, 91-97.

Shimizu S, Nishioka K, Suzuki R, Shinohara N, Maruyama S, Abe T, Kinoshita R, Katoh N, Onimaru R, and Shirato H. (2014). Early results of urethral dose reduction and small safety margin in intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for localized prostate cancer using a real-time tumor-tracking radiotherapy (RTRT) system. Radiat. Oncol. 9, 118.

Soukup M, Söhn M, Yan D, Liang J, and Alber M. (2009). Study of robustness of IMPT and IMRT for prostate cancer against organ movement. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 75, 941-949.

Stroom JC, Koper PC, Korevaar GA, van Os M, Janssen M, de Boer HC, Levendag PC, and Heijmen BJ. (1999). Internal organ motion in prostate cancer patients treated in prone and supine treatment position. Radiother. Oncol. 51, 237-248.

Su Z, Slopsema R, Flampouri S, and Li Z. (2019). Impact of intrafraction prostate motion on clinical target coverage in proton therapy: A simulation study of dosimetric differences in two delivery techniques. J. Appl. Clin. Med. Phys. 20, 67-73.

Tang S, Deville C, McDonough J, Tochner Z, Wang KK, Vapiwala N, and Both S (2013). Effect of intrafraction prostate motion on proton pencil beam scanning delivery: a quantitative assessment. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 87, 375-382.

Thörnqvist S, Muren LP, Bentzen L, Hysing LB, Høyer M, Grau C, and Petersen JB. (2013). Degradation of target coverage due to inter-fraction motion during intensity-modulated proton therapy of prostate and elective targets. Acta Oncol. 52, 521-527.

Tocco BR, Kishan AU, Ma TM, Kerkmeijer LGW, and Tree AC. (2020). MR-

Guided Radiotherapy for Prostate Cancer. Front. Oncol.10, 616291.

Tran A, Zhang J, Woods K, Yu V, Nguyen D, Gustafson G, Rosen L, and Sheng K. (2017). Treatment planning comparison of IMPT, VMAT and 4π radiotherapy for prostate cases. Radiat. Oncol. 12, 10.

Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, Doppke KP, Schneider RJ, Adams JA, Bortfeld TR, Zietman AL, Delaney TF, and Shipley WU. (2007). Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 69, 444-453.

Underwood T, Giantsoudi D, Moteabbed M, Zietman A, Efstathiou J, Paganetti H, and Lu HM. (2016). Can We Advance Proton Therapy for Prostate? Considering Alternative Beam Angles and Relative Biological Effectiveness Variations When Comparing Against Intensity Modulated Radiation Therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 95, 454-464.

Unkelbach J and Paganetti H. (2008). Robust Proton Treatment Planning: Physical and Biological Optimization. Semin. Radiat. Oncol. 28, 88-96.

Unkelbach J, Alber M, Bangert M, Bokrantz R, Chan TCY, Deasy JO, Fredriksson A, Gorissen BL, van Herk M, and Liu W, et al. (2018). Robust radiotherapy planning. Phys. Med. Biol. 63, 22TR02.

van Herk M, Bruce A, Kroes AP, Shouman T, Touw A, and Lebesque JV. (1995). Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 33, 1311-1320.

van Herk M, Remeijer P, Rasch C, and Lebesque JV. (2000). The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 47,1121-1135.

Wang Y, Efstathiou JA, Sharp GC, Lu HM, Ciernik IF, and Trofimov AV. (2011). Evaluation of the dosimetric impact of interfractional anatomical variations on prostate proton therapy using daily in-room CT images. Med.

Phys. 38, 4623-4633.

Wen N, Kumarasiri A, Nurushev T, Burmeister J, Xing L, Liu D, Glide-Hurst C, Kim J, Zhong H, Movsas B, et al. (2013). An assessment of PTV margin based on actual accumulated dose for prostate cancer radiotherapy. Phys. Med. Biol. 58, 7733-7744.

Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, Kindblom J, Ginman C, Johansson B, Björnlinger K, et al. (2019). Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet. 394, 385-395

Wilkins A, Naismith O, Brand D, Fernandez K, Hall E, Dearnaley D, and Gulliford S; CHHiP Trial Management Group. (2020). Derivation of Dose/Volume Constraints for the Anorectum from Clinician- and Patient-Reported Outcomes in the CHHiP Trial of Radiation Therapy Fractionation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 106, 928-938.

Xu Y, Diwanji T, Brovold N, Butkus M, Padgett KR, Schmidt RM, King A, Dal Pra A, Abramowitz M, Pollack A, et al. (2021). Assessment of daily dose accumulation for robustly optimized intensity modulated proton therapy treatment of prostate cancer. Phys. Med. 81, 77-85.

Yan D, Vicini F, Wong J, and Martinez A. (1997). Adaptive radiation therapy. Phys. Med. Biol. 42, 123-132.

Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, Hunt M, Wolfe T, Venkatraman ES, Jackson A, et al. (2000). Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. Radiother. Oncol. 55, 241-249.

Zhang X, Dong L, Lee AK, Cox JD, Kuban DA, Zhu RX, Wang X, Li Y, Newhauser WD, Gillin M, et al. (2007). Effect of anatomic motion on proton therapy dose distributions in prostate cancer treatment. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 67, 620-629.

Zhu XR, Sahoo N, Zhang X, Robertson D, Li H, Choi S, Lee AK, and Gillin MT. (2010). Intensity modulated proton therapy treatment planning using single-field optimization: the impact of monitor unit constraints on plan quality. Med. Phys. 37, 1210-1219.

厚生労働省. (2020). 統計情報・白書（令和 2 年人口動態統計月報年計（概数）の概況)
https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai20/index.html
(参照 2021-03-24)

国立がん研究センター. (2018). がん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
(参照 2021-03-24)

日本泌尿器科学会. (2016). 前立腺癌診療ガイドライン　2016 年版. (大阪：メディカルレビュー社).

日本放射線腫瘍学会. (2011). 強度変調放射線治療における物理・技術的ガイドライン 2011.

日本放射線腫瘍学会. (2020). 放射線治療計画ガイドライン 2020 年版