HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	強度変調放射線治療計画の品質を予測する新たな幾何学パラメータに関する研究
Author(s)	齊藤，祐輝
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第15971号
Issue Date	2024-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15971
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92220
Type	doctoral thesis
File Information	Saito_Yuki.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

強度変調放射線治療計画の品質を予測する新たな幾何学パラメータに関する研究

(Studies on new geometric parameter to predict the quality of treatment plan for intensity modulated radiotherapy)

2024 年 3 月

北　海　道　大　学

齊　藤　祐　輝

(Saito Yuki)

学　位　論　文

強度変調放射線治療計画の品質を予測する新たな幾何学パラメータに関する研究

(Studies on new geometric parameter to predict the quality of treatment plan for intensity modulated radiotherapy)

2024 年 3 月

北　海　道　大　学

齊　藤　祐　輝

(Saito Yuki)

目次

発表論文目録および学会発表目録 1

緒言 2

略語表 12

第一章 ファントム研究 13

1.1 緒言 13

1.2 方法 14

1.2.1 予測パラメータの提案 14

1.2.2 AAPM TG119 前立腺ファントム 15

1.2.3 シミュレーション 1：大小 2 種類の PTV 体積の体系における検証 16

1.2.4 シミュレーション 2：様々な体系における COPP と POPP の有用性の検証 19

1.2.5 治療計画の品質評価指標 21

1.3 結果 22

1.3.1 シミュレーション 1 の結果 22

1.3.2 シミュレーション 2 の結果 23

1.4 考察 31

1.4.1 シミュレーション 1 に関する考察 31

1.4.2 シミュレーション 2 に関する考察 32

1.4.3 第一章のファントム研究における限界 34

1.5 結論 35

第二章 臨床患者データを用いた研究 36

2.1 緒言 36

2.2 方法 37

2.2.1 患者情報 37

2.2.2 治療計画の作成 38

2.2.3 治療計画の品質評価 41

2.2.4 線形回帰分析 41

2.2.5 予測モデルの構築とその評価 41

2.3 結果 42

2.3.1 Clinical Plan の結果 42
2.3.2 AP Plan の結果 46
2.3.3 予測モデルの結果 52
2.4 考察 55
2.4.1 Clinical Plan の結果に関する考察 55
2.4.2 AP Plan の結果に関する考察 56
2.4.3 予測モデルの予測誤差に関して 57
2.4.4 POPP の有効性が高い幾何学的特徴の解析 58
2.4.5 予測モデルの有用性に関して 60
2.4.6 頭頸部癌における POPP 適用の可能性 61
2.4.7 第二章の臨床患者データを用いた研究における限界 61
2.5 結論 62
総括および結論 63
謝辞 66
引用文献 67

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. Yuki Saito, Ryusuke Suzuki, Naoki Miyamoto, Kenneth Sutherland, Takahiro Kanehira, Masaya Tamura, Takashi Mori, Kentaro Nishioka, Takayuki Hashimoto, Hidefumi Aoyama
   A new predictive parameter for dose-volume metrics in intensity-modulated radiation therapy planning for prostate cancer: initial phantom study
   Journal of Applied Clinical Medical Physics, accepted on November 23, 2023

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 齊藤 祐輝、鈴木隆介、田中創大、宮本直樹、田村昌也
   Auto-Planning 用いた IMRT 治療計画の品質に関する研究 O31-1（口頭発表）
   第 32 回日本放射線腫瘍学会学術大会 2019 年 11 月 22 日 名古屋国際会議場

2. 齊藤 祐輝、鈴木隆介、田中創大、宮本直樹、田村昌也、清水伸一
   IMRT 治療計画の線量評価指標の予測モデルに関する研究 OP39-6（ポスター発表）
   第 33 回日本放射線腫瘍学会学術大会 2020 年 10 月 1 日~2020 年 10 月 3 日 オンライン

3. 齊藤 祐輝、鈴木隆介、宮本直樹、金平孝博、田村昌也
   Multiple regression analysis of the correlation between PTV dose indexes and the overlapping volume EP-050（ポスター発表）
   第 9 回韓日医学物理学会学術合同大会 2021 年 9 月 9 日~2021 年 9 月 10 日 オンライン

4. 齊藤 祐輝、鈴木隆介、宮本直樹、金平孝博、田村昌也
   IMRT 治療計画における線量指標の新たな予測パラメータに関する研究 O12-3（口頭発表）
   第 35 回日本放射線腫瘍学会学術大会 2022 年 11 月 10 日 リーガロイヤルホテル広島

緒言

前立腺癌

本邦における死亡原因の第１位はがんであり、がんによる死亡率は高齢化に伴い年々増加している(図 1)。中でも前立腺癌の罹患数は近年急速に増加しており(図 2)、日本において男性の罹患率第１位である。アメリカにおいても前立腺癌は罹患率第１位、死亡率も第２位と高く、世界的に前立腺癌治療の重要性は増してきている (Rawla et al., 2019)。

前立腺癌は、腫瘍の大きさ・浸潤具合、グリソンスコア、PSA 値などから低リスク、中間リスク、高リスクの３段階のリスクに分類され、このリスク分類に基づいて前立腺癌の治療方針は決定される。前立腺癌の治療には、外科治療、化学療法、放射線治療、ホルモン療法などがあり、これらの治療方法を組み合わせた集学的治療を行うことによって、大きな治療効果が期待されている。その中でも放射線治療は幅広い病期で適用される治療方法である。

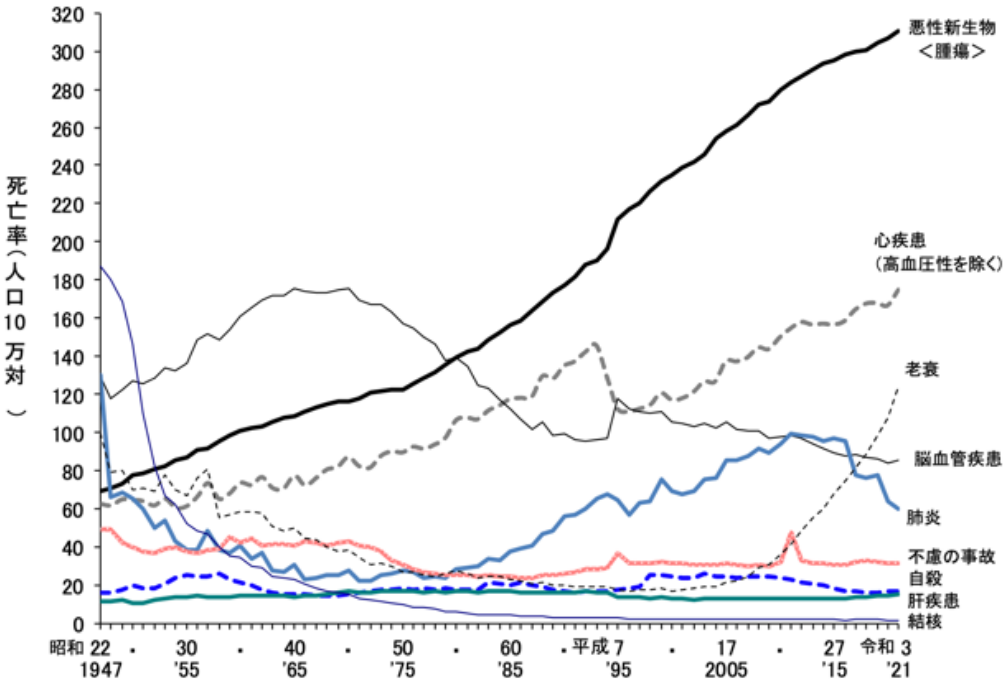

図 1 死因別にみた死亡率の年次推移（厚生労働省, 2021）
https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai20/dl/gaikyouR2.pdf

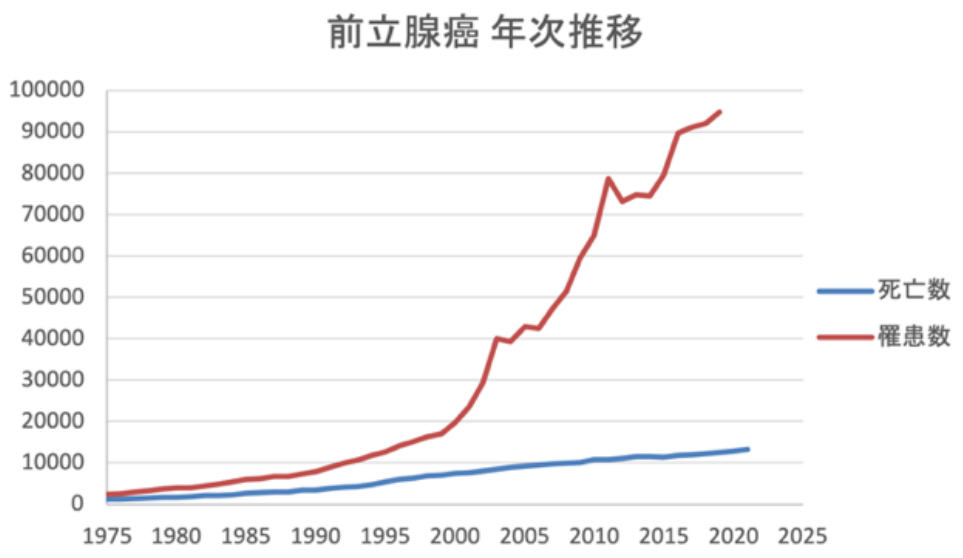

図 2 前立腺癌における罹患数と死亡数の年次推移（国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録））

放射線治療

放射線治療は、腫瘍に対して局所的に放射線を照射し、がん細胞の DNA を損傷させることで、がんを死滅させる治療である。腫瘍を切除する手術と比較して低侵襲な治療であるため身体への負担が少なく、体力の少ない患者や高齢者でも受けられる治療である。また、臓器の機能や形態を温存することも可能であるため、放射線治療はがん治療の中でも患者の Quality of life（QOL）が高い治療方法として知られている。

しかしながら、放射線治療では腫瘍を中心に放射線が照射されるため、周囲のリスク臓器（OAR: organ at risk）に対しても放射線が照射され、その結果、放射線治療による副作用が発生する可能性がある。前立腺癌の場合、腫瘍の周囲に位置している OAR は直腸や膀胱である。表 1 に各臓器の耐用線量を示す。この表では、直腸は直列臓器であるため体積効果がなく、直腸の TD5/5（5 年間で 5%に副作用が生ずる線量）は 60 Gy と報告されている（Emami et al., 1991）。一方で、それよりも低い 30 Gy といった中線量が照射される直腸の体積と直腸出血に相関があることも報告されている(Ebert et al., 2014)。並列臓器である膀胱については、膀胱全体に照射される場合の TD5/5 は 65 Gy と報告されているが、20 Gy 照射される膀胱体積と膀胱炎との相関についても報告されている(Deville et al., 2012)。そのため、直腸や膀胱に関しては最大線量を下げ、60 Gy 以上の高線量が照射される領域を低減することに加え、60 Gy

未満の中-低線量が照射される体積も可能な限り低減することが求められている。

		TD5/5 (5年間で5%に副作用を生ずる線量)			TD50/5 (5年間で50%に副作用を生ずる線量)			判定基準
	体　積	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
頭頸部	中耳・外耳	30 Gy		30 Gy*	40 Gy		40 Gy*	急性漿液性耳炎
		55 Gy		55 Gy*	65 Gy		65 Gy*	慢性漿液性耳炎
	耳下腺	—	32 Gy*		—	46 Gy*		口内乾燥症 (TD100/5は50 Gy)
	喉　頭	79 Gy*	70 Gy*		90 Gy*	80 Gy*		軟骨壊死
		—	45 Gy	45 Gy*	—		80 Gy*	喉頭浮腫
胸部	肺	45 Gy	30 Gy	17.5 Gy	65 Gy	40 Gy	24.5 Gy	肺　炎
	心　臓	60 Gy	45 Gy	40 Gy	70 Gy	55 Gy	50 Gy	心外膜炎
	食　道	60 Gy	58 Gy	55 Gy	72 Gy	70 Gy	68 Gy	臨床的狭窄，穿孔
腹部	胃	60 Gy	55 Gy	50 Gy	70 Gy	67 Gy	65 Gy	潰瘍，穿孔
	小　腸	50 Gy		40 Gy*	60 Gy		55 Gy	閉塞，穿孔，瘻孔
	大　腸	55 Gy		45 Gy	65 Gy		55 Gy	閉塞，穿孔，潰瘍，瘻孔
	直　腸	100 cm^3 では体積効果なし		60 Gy	100 cm^3 では体積効果なし		80 Gy	高度の直腸炎，壊死，瘻孔，狭窄
	肝　臓	50 Gy	35 Gy	30 Gy	55 Gy	45 Gy	40 Gy	肝不全
	腎　臓	50 Gy	30 Gy*	23 Gy	—	40 Gy*	28 Gy	臨床的腎炎
	膀　胱	—	80 Gy	65 Gy	—	85 Gy	80 Gy	症候性の膀胱萎縮・体積減少

*50%以下の体積では明らかな変化は認めない

出典：Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21：109-122, 1991.

表 1 各臓器の通常分割照射（1回線量2 Gy程度）における耐用線量

従来の放射線治療は、三次元原体照射（3DCRT: three-dimensional conformal radiation therapy）が主流であったが、近年、放射線治療技術が急速に発展し、強度変調放射線治療（IMRT: intensity modulated radiation therapy）と呼ばれる高精度放射線治療が広く用いられるようになった。図 3 は IMRT の模式図であり、複数のセグメントにより強度が変調されたビームが、患者に各方向から照射される様子を示している。IMRT は強度変調分布を形成できるため、3DCRT と比較して、線量分布の自由度が高く、腫瘍に対して高線量を集中させることができ、また正常組織への線量を低減することが可能である。

IMRT の治療計画の立案は、従来の 3DCRT で用いられる順方向治療計画法(Forward Planning)とは異なり、逆方向治療計画法（Inverse Planning)が用いられる。逆方向治療計画法では、最初に計画標的体積（PTV: planning target volume）への処方線量及び OAR の線量目標を治療計画装置（treatment planning system: TPS）上で設定し、その目標を達成するように、TPS がビームのセグメント形状やビーム強度を最適化し、線量分布を計算する。この最適化プロセスでは、線量目標の設定、線量分布を制御する関心領域（ROI: region of interest）の作成、線量目標のウェイトなど、治療計画の品質に影響を及ぼす多くの要素が存在し（Kusters et al., 2017)、計画者はこれらの調整を Trial & Error によって行い、最適な治療計画の作成を試みる。そのため、治療計画の作成にかかる時間や治療計画の品質は、計画者の知識や経験に強く依存することが知られている（Amy et al., 2016; Berry et al., 2016; Batumalai et al., 2013)。このような治療計画者の技術や経験に対する依存を低減し、個々の患者に対して最適な治療計画を提供することを目指して、治療計画の作成プロセスの自動化や治療計画の事前に症例に対する OAR 線量の予測値を提供するといった研究がこれまでに行われている（Moore et al., 2011; Chao et al., 2021)。

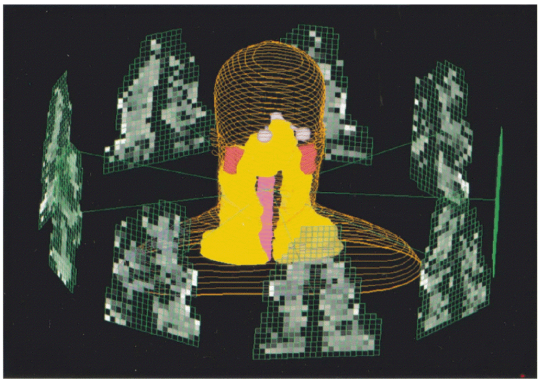

図 3 IMRT の概略図（Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group, 2001)

自動的な治療計画の作成（Auto-Planning）

Auto-Planning は、治療計画装置 Pinnacle[3] に導入された、自動で治療計画を作成する機能である。PTV や OAR に対して臨床の線量制約を設定するだけで、高品質な治療計画を作成できる。図 4 は Auto-Planning における線量制約を入力する画面である（Karl et al., 2015）。この機能は、入力された線量制約を元に、仮想 ROI と呼ばれる線量分布を制御するための ROI（図 5）を自動で作成し、それらの ROI に対する線量目標やウェイトを自動で設定して最適化計算を行う。これまでの研究では、Auto-Planning を用いることにより、治療計画者の経験や知識に依存せず、短時間で治療計画を作成することが可能であり（Jerome et al., 2015）、作成された線量分布にばらつきが少なく（Elena et al., 2018）、再現性の高い治療計画を作成可能であることが示されている。Auto-Planning により作成された治療計画の品質に関する研究はこれまで数多く行われ、計画者が手動で作成する Manual Plan と比較して、同等かそれ以上の品質であるとの報告がされている（Kristen et al., 2018; Speer et al., 2017; Irene et al., 2016; Nawa et al., 2017）。一方で、計画者が手動で作成した治療計画は Auto-Planning を使用して作成した治療計画よりも OAR 線量を低減し、PTV を評価する指標である線量集中性（Conformity Index: CI）について、 Manual Plan と Auto-Planning の間で差がない、もしくは Manual の方が優れているといった研究結果も報告されている（Speer et al., 2017; Hansen et al., 2017）。

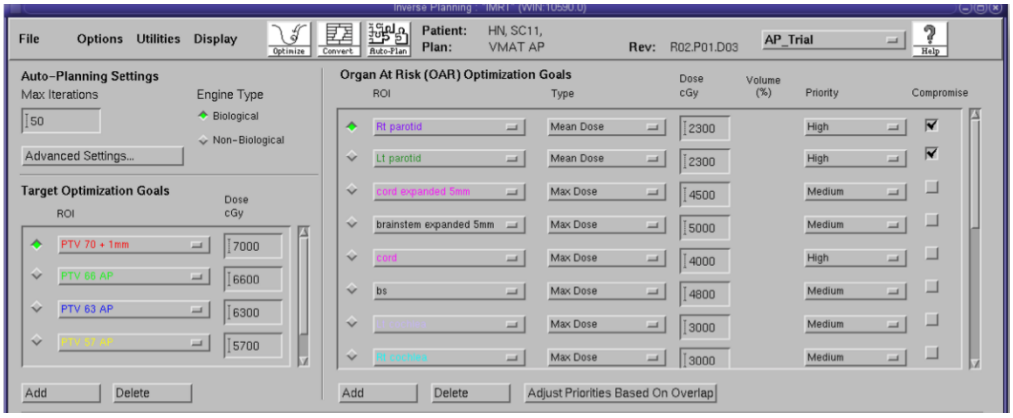

図 4 Auto-Planning の線量目標設定画面（Karl, 2015）

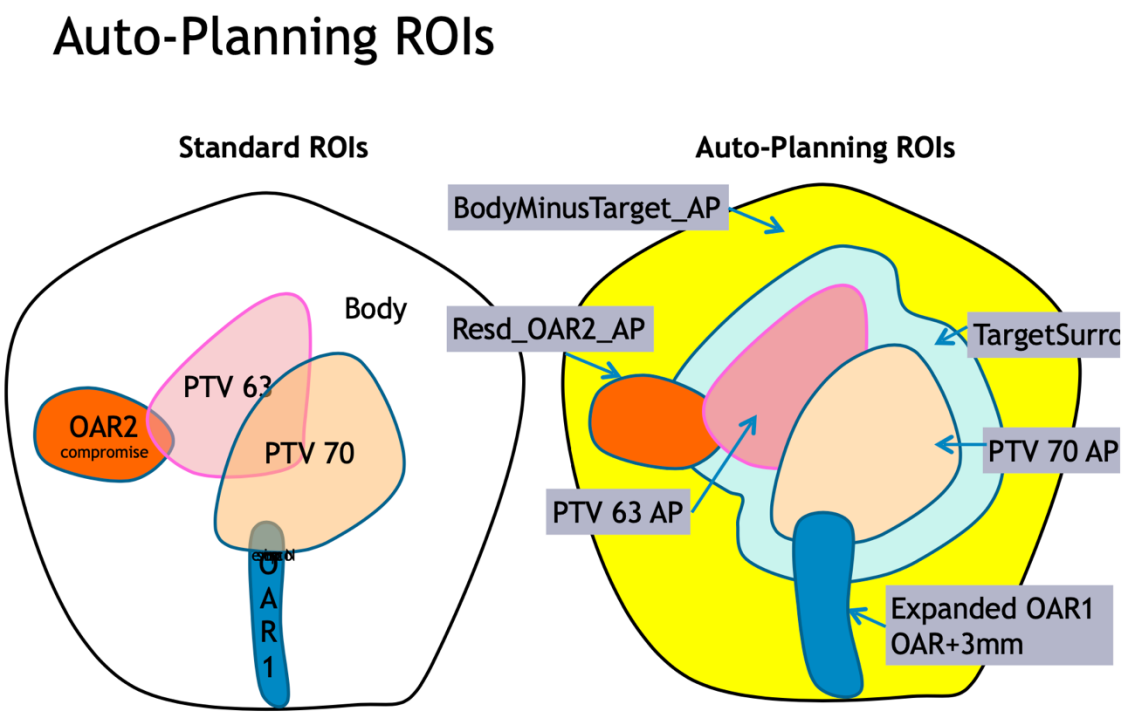

図 5 Auto-Planning 機能によって自動生成される ROI の模式図（Karl, 2015）

左は解剖学的な ROI、右は Auto-Planning を実行すると自動で作成される ROI であり、PTV の外への線量の広がりを制限するための ROI などが含まれる。

治療計画の予測モデル

前節で紹介した治療計画作成プロセスの自動化とは別に、患者ごとに最適な治療計画を作成することを目指して、OAR の線量を患者ごとに予測するモデルの有用性が議論されている。治療計画時に予測モデルから得られた OAR の線量の予測値を参考にしながら治療計画を作成することで、治療計画の品質改善、治療計画の品質の均一化、作成時間の短縮などの利益が見込まれる。治療計画を作成する前に OAR への線量制約を満たすことが難しいことが分かれば、その症例に対する治療計画の対応を事前に検討し、プランの線量制約の変更等の対応を医師と事前に話し合うことが可能となり、効率的に治療計画を進めることができるようになることも予想される。

予測パラメータ

これまでに治療計画の品質の評価や予測に関連する先行研究では、PTV と OAR の重なる体積をベースとした予測パラメータが用いられてきた（Powis et al., 2017; Bandlamudi et al., 2018; Zhang et al., 2019)。これは OAR の体積うち PTV と重なっているかの割合（オーバーラップ率）であり、本研究では従来の重なり体積をベースとした予測パラメータ（conventional overlap predictive parameter: COPP）を COPP と呼ぶこととする。COPP の定義を式(1)に示す。

$$\mathrm{COPP} = \frac{\text{overlap volume } (= \mathrm{OAR} \cap \mathrm{PTV})}{\text{OAR volume}} \qquad (1)$$

PTV と OAR の重なり体積の大きさは、OAR の平均線量（D_{mean}）や V_{XGy} [%]（X Gy 以上が照射される体積割合)といった線量体積指標と高い相関をもち、COPP のような重なりをベースとした予測パラメータは OAR 線量を予想する上で有用であることが示されてきた（Moore et al., 2011)。図 6 は先行研究における式(1)の予測パラメータ COPP と直腸の V_{70Gy} との相関であり、両者間の相関が良いことが示されている（Chao et al., 2021)。

一方、

表 2 に示すように、先行研究では対象とする線量が低くなるほど相関係数が低くなることが報告されている(Ueda et al., 2020; Mattes et al., 2014; Chao et al., 2021)。先行研究ではこの傾向について言及しておらず、その原因は明らかになっていない。この原因を明らかにすることができれば、低線量の線量指標に対して予測をより良く行う際の手助けとなる可能性がある。

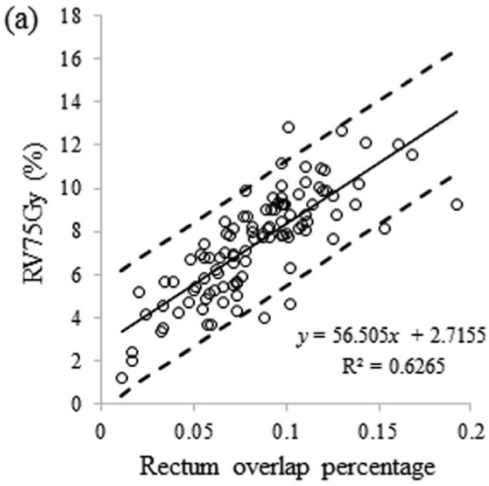

図 6 先行研究における直腸-PTV の重なる割合(式(1))と直腸の V_{75Gy} [%]との相関 (Chao et al., 2021)

表 2 前立腺癌における COPP と線量体積指標の相関係数

相関係数	Ueda et al. (2020)	Mattes et al. (2014)	Chao et al. (2021)
処方線量	78 Gy	50.4 Gy (primary plan)	74.1 Gy
高線量	0.78 (V_{70Gy})	0.883 (V_{45Gy})	0.80 (V_{70Gy})
低線量	0.41 (V_{39Gy})	0.437 (V_{15Gy})	0.40 (V_{40Gy})

従来の予測パラメータの限界

前節で説明した通り、COPP は高線量の線量体積指標と相関が良いことが報告されている。COPP は、重なり体積と OAR 体積の比で定義されているが、OAR の線量体積指標を予測する要素として、次に示すように PTV 体積も必要であると想定される。例として、図 7 のような OAR 体積と overlap 体積は等しいが、PTV 体積が異なる 2 つの体系を考える。この例では、式(1)からわかるように、これら 2 つの体系で COPP は同じ値となる。しかしながら、OAR の線量は、PTV 体積の大きい右の体系の方が高くなることが予想され、COPP は PTV 体積の違いによる OAR 線量の違いを区別できない。そのため、予測パラメータに PTV 体積を考慮することにより、OAR への線量の予測を改善できる可能性がある。

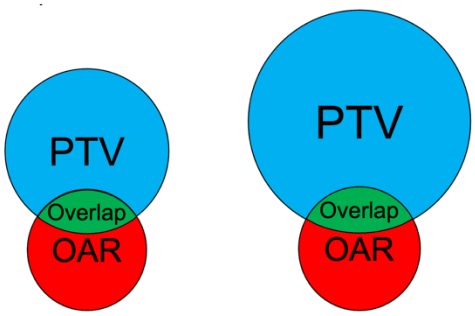

図 7 PTV 体積が異なる 2 つの体系の模式図
左右の体系は OAR 体積及び overlap volume は等しく PTV の大きさのみが異なる。

本研究の目的

これまでに述べてきた予測パラメータを用いた線量体積指標の予測に関してまとめると以下となる。

- 従来、重なり体積をベースとした予測パラメータ（COPP）が OAR の線量体積指標の予測に用いられてきたが、COPP は低線量の線量体積指標との相関が高くないため、低線量の予測により適したパラメータが存在する可能性がある。
- COPP は PTV 体積を考慮していないため、オーバーラップ率が同じような体系の線量予測において、PTV の大きさの違いによる OAR 線量の違いを区別できない。PTV 体積を考慮した予測パラメータを新たに提案することで、線量体積指標をより良く予測できるようになる可能性がある。

本研究では、PTV 体積を考慮した予測パラメータ（Proposed overlap predictive parameter: POPP）を提案し、従来の予測パラメータと比較して、線量体積指標との相関にどの程度改善が見られるかを評価した。

本報告は二章で構成される。第一章はファントムを用いた研究について報告する。ここでは、米国医学物理学会タスクグループ 119（American Association of Physicist in Medicine Task Group 119: AAPM TG119）の前立腺ファントムを採用し、このファントムの位置関係や大きさ関係を系統的に変化させることで、様々な幾何学条件の体系を作成し、COPP および POPP の特性や性質を評価した。第二章では、臨床症例に対して、提案した予測パラメータを用いた予測モデルの構築を行い、臨床の体系においても新たに提案した POPP が有用な指標となりえることを示す。

略語表

AAPM	American Association of Physicists in Medicine
AP Plan	Auto-Planning Plan
AP SS	Auto-Planning with Step&Shoot
AP VMAT	Auto-Planning with Volumetric Modulated Arc Therapy
BOV	Bladder overlap volume
BV	Bladder volume
CI	Conformity Index
COPP	Conventional overlap predictive parameter
CP SS	Clinical Plan with Step&Shoot
CP VMAT	Clinical Plan with Volumetric Modulated Arc Therapy
DMPO	Direct Machine Parameter Optimization
DVH	Dose Volume Histogram
HI	Homogeneity Index
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
MLC	Multi leaf collimator
OAR	Organ at Risk
POPP	Proposed overlap predictive parameter
PTV	Planning Target Volume
RMSE	Root Mean Squared Error
ROI	Region of Interest
ROV	Rectum overlap volume
RV	Rectum volume
TG-119	Task Group-119
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy

第一章 ファントム研究

1.1 緒言

現在の放射線治療では、IMRT や VMAT のような照射技術を用いた高精度放射線治療が主流となりつつある。これらの治療計画は Inverse planning による最適化計算で作成され、治療計画を作成するプロセスは多岐にわたり複雑となるため、治療計画の品質は従来の 3DCRT と比較して、治療計画者の知識や経験に大きく依存することが知られている。これまで、治療計画者のスキルに対する依存を減らし、患者に高品質な治療計画を提供することを目指して、予測モデルを用いて OAR の線量を事前に予測する方法が議論されている（Moore et al., 2011; Chao et al., 2021)。

これらの先行研究では、OAR のうち PTV と重なる体積の割合（オーバーラップ率）を予測パラメータとして使用しているが、このオーバーラップ率は PTV 体積の大きさを考慮していないため、PTV 体積の違いによる OAR 線量の違いを区別できない。例として、図 7 に示したような OAR 体積とオーバーラップ体積は等しく、PTV 体積が異なる 2 つの体系では、従来の予測パラメータである COPP は、PTV 体積の違いを区別しないため、両体系の COPP の値は等しくなる。しかしながら、予想される OAR の線量は PTV 体積の大きい体系の方が高く、COPP ではこの違いを説明することはできない。本章では、オーバーラップ率に加えて、PTV 体積にも注目した新しい予測パラメータである POPP を提案し、COPP との比較を通じて POPP の評価を行なった。

POPP は PTV 体積、OAR 体積、オーバーラップ体積から計算されるパラメータであるため、本章ではこれらのパラメータを変化させ、どのような依存性があるかを解析した。この目的のために、様々な体系において評価を行う必要があるが、実際の患者データを用いると、直腸、膀胱、PTV の幾何学的な条件以外に、体厚や骨との位置関係などが放射線治療計画の品質に影響を及ぼす交絡因子となりうる可能性があり、これらの因子の影響を最小限に抑えて POPP の特性を検討するため、本研究では AAPM TG119 の前立腺ファントムを用いて、直腸、膀胱、PTV の位置関係及び大きさ関係を系統的に変化させながら、POPP の特性の調査を行った。実際の患者のデータを用いた研究については第二章で説明する。また、治療計画の作成については、前述の通り治療計画者の知識や経験に依存するため、その依存性を排除して POPP の特性を調査することを目的として、Pinnacle[3] に実装されている Auto-Planning と呼ばれる機能を活用して治療計画を作成した。

1.2 方法

1.2.1　予測パラメータの提案

本研究ではPTV体積を考慮した新たな予測パラメータ（proposed overlap predictive parameter: POPP）を提案する。POPPの定義を式(2)に示す。

$$\mathrm{POPP} = \frac{\text{overlap volume}}{\text{OAR volume}} \times \frac{\text{PTV volume}}{\text{OAR volume}} \qquad (2)$$

POPPの定義は、COPPにOAR体積に対するPTV体積の比を掛けたものである。この定義は、以下の2つの仮定に基づき、POPPが大きくなるに従いOAR線量が大きくなるように提案した。

1. PTV体積が大きいほど、OAR線量は増加する。
2. OAR体積が大きいほど、OAR線量は減少する。

1.2.3項で説明するシミュレーション1では、仮定1に関連して等しいOAR体積とオーバーラップ体積を有する2種類のPTV体積の体系を用意し、PTV体積とOAR線量の関係を調査した。

1.2.2　AAPM TG119 前立腺ファントム

本章では、AAPM TG119 ファントム（Ezzell et al., 2009)の前立腺ファントムを採用して、COPP および POPP の特性を系統的に調査した。図 8 に TG119 の前立腺ファントムの概略図、図 9 に TG119 の前立腺ファントムの axial 画像及び sagittal 画像を示す（Dinesh et al., 2012)。TG119 ファントムは、IMRT や VMAT（Volumetric Modulated Arc Therapy）などの各照射方法の比較（Nithya et al., 2016）や品質保証（QA: Quality Assurance）の手順を検証し実用的なコミッショニングのベースラインを確立すること（Sathiyan et al., 2011）など、様々な研究に利用されている。

なお、TG119 前立腺ファントムの各臓器の体積は、先行研究（Mellon et al., 2015; Ueda et al., 2020）で報告された患者の体積と比較して小さいため、これらの先行研究を参考にし、各臓器の体積を元の体積から調整して研究に利用した。

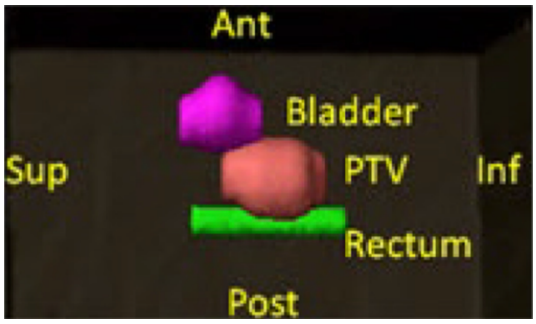

図 8 TG-119 前立腺ファントム概略図及び CT 画像（Dinesh et al., 2012）。

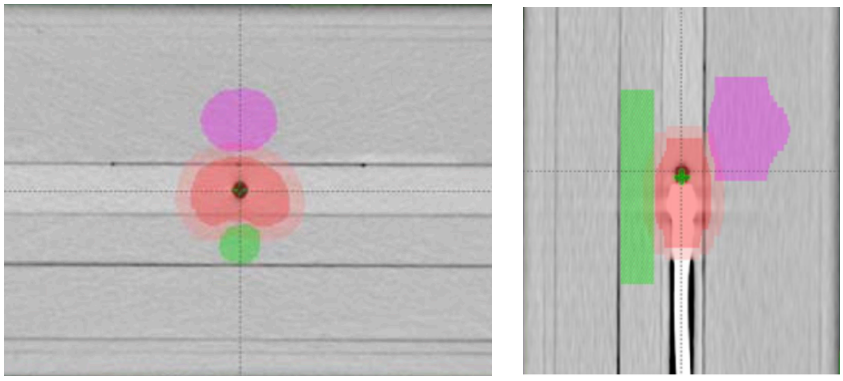

図 9 TG119 前立腺ファントムの axial 画像（左）及び sagittal 画像（右)。
(Ezzell et al., 2009)

1.2.3　シミュレーション 1：大小 2 種類の PTV 体積の体系における検証

最初のシミュレーションでは、図 7 に示したオーバーラップ率が等しく、PTV 体積が異なるような、従来の予測パラメータ COPP が区別できない PTV 体積の異なる体系において、PTV 体積と OAR 線量の関係を調査し、POPP の有用性を検討することを目的とした。図 10 に本シミュレーションで用いた体系の模式図を示す。先行研究（Mellon et al., 2015; Ueda et al., 2020）で報告された患者情報を参考にして、各臓器の大きさを次のように調整した。PTV の大きさについては、大小 2 種類（PTV の大きさ：図 10 において(A)が小、(B)が大）を作成し、それぞれの体積を 162.7 と 188.0 cc と設定した。直腸および膀胱の体積については、直腸の体積を 49.9 cc、膀胱の体積を 165.0 cc とする一組の体系を作成し用いた。次に、直腸を前後方向に変位させ、直腸と PTV の重なり（rectum overlap volume: ROV）を 3 種類作成した（ROV の大きさ：図 10 において(a)が小、(b)が中、(c)が大）。3 種類の ROV の大きさは、大小 2 種類の PTV 体積に対して、それぞれ約 3.3 cc、5.3 cc、7.7 cc となるように調整した。膀胱と PTV の重なり（bladder overlap volume: BOV）は全ての体系において約 13.2 cc になるように膀胱の位置を調整した。本シミュレーションでは、2 種類の PTV 体積と 3 種類の ROV の組み合わせで合計 6 種類の幾何学条件でシミュレーションを行った。

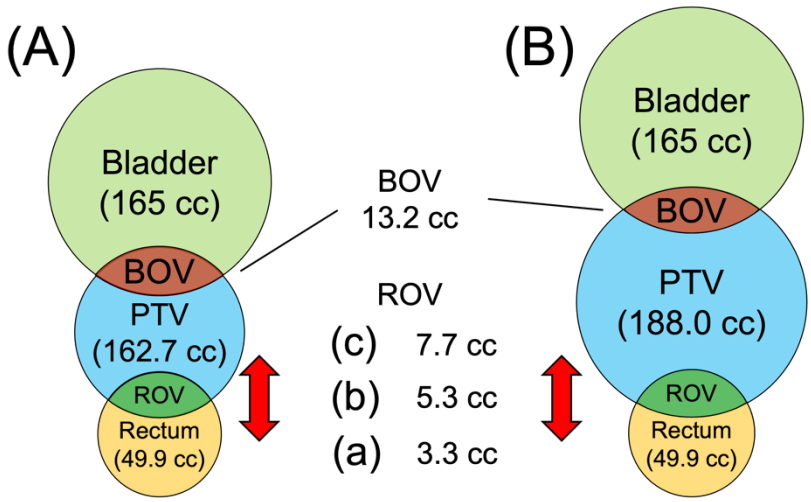

図 10 シミュレーション 1 で用いたファントム体系の模式図。(A)PTV 体積が小さい体系、(B)PTV 体積が大きい体系。

各幾何学条件の前立腺ファントムに対するStep & Shoot IMRT（以下、IMRT）及びVMATの治療計画を治療計画装置Pinancle[3]（version 14.0, Philips社）を使用して作成した。IMRTは7門照射（0°，51°，102°，153°，207°，258°，309°）の条件で作成し、VMATは2 Arc（179-181°，181-179°）の条件で作成した。どちらの方法もX線エネルギーは6MVを使用した。計算アルゴリズムはAdaptive Convolveを使用して線量分布を計算した。Inverse Planning における最適化には、Pinnacle[3]の機能であるDMPO（Direct Machine Parameter Optimization）を使用した（Björn et al., 2008）。

IMRT及びVMATの治療計画は、表 3に示されているTG119の前立腺ファントムに対する線量目標に基づいてAuto-Planningの治療計画の線量目標に設定して作成した。

表 3 TG-119 前立腺ファントムの線量目標（$D_{95\%}$処方）

Structure	Dose Goals	
PTV	$D_{95\%}$≧75.6 Gy	$D_{5\%}$≦83.0 Gy
Rectum	V_{75Gy}≧10%	V_{70Gy}≧30%
Bladder	V_{75Gy}≧10%	V_{70Gy}≧30%

$D_{X\%}$：体積のX%以上に照射される線量、$V_{X\ Gy}$：X Gy以上が照射される体積

Auto-Planningは臨床で使用されるPTVやOARの線量目標を設定するだけで、高品質な治療計画を作成できることが知られている。しかし、計画者によって手動で作成された治療計画の品質がAuto-Planningを使用して作成された治療計画の品質より優れている可能性も報告されている（Speer et al., 2017; Hansen et al., 2017）。そのため、TG119の線量目標の他に、ring ROIおよびPTVに対する最大線量の制約をAuto-Planningに追加して設定した。ring ROIは、PTVの周囲をリング状に囲むROIで、ring ROIに対して線量制約を設けることで、PTV外への線量分布の広がりを抑制するとともに近傍のOARの線量を低減することができる。本研究では、PTVから前後左右方向に内径1 cm、外径3 cm、上下方向に内径0.5 cm、外径2 cmの範囲でring ROIを定義した。ring ROIに対しては、処方線量（7560 cGy）の60%に相当する4536 cGyを最大線量制約（D_{max}）として設定した。PTVに対する最大線量の制約としては、処方線量の101%に相当する7636 cGyをD_{max}として設定した。また、Auto-Planningでは各ROIに対する線量制約の他に、PriorityとCompromiseを用いて優先度を設定することが可能である。Priorityは Constraint/High/Medium/Lowの4段階で、線量制約の優先順位を指定する。

Compromise は OAR がターゲットと重なる場合に、OAR の線量低減を優先すべきか、ターゲットへの線量投与を優先すべきかを決定する項目であり、通常、優先度の高い直列臓器の場合は No, 並列臓器の場合は Yes に設定するとされている。各線量制約およびその Priority/Compromise は全てのプランで表 4 に示すように設定にした。

Auto-Planning を使用して作成した治療計画の結果から、PTV 体積と OAR 線量の関係を調査し、線形回帰分析を実施して予測パラメータ（COPP および POPP）と直腸の線量体積指標（$V_{70\ Gy}$ および $V_{37.5\ Gy}$）の相関関係について評価した。

表 4 Auto-Planning に設定した線量制約

Target Optimization Goals	
ROI	Dose
PTV	7800 cGy

Organ At Risks Optimization Goals		
ROI	Goals	Priority/Compromise
PTV	D_{max} < 7636 cGy	High/Yes
Rectum	V_{75Gy} < 10%	High/No
Rectum	V_{70Gy} < 30%	High/No
Bladder	V_{75Gy} < 10%	Medium/Yes
Bladder	V_{70Gy} < 30%	Medium/Yes
RING ROI	D_{max} < 4536 cGy	Medium/Yes

1.2.4　シミュレーション 2：様々な体系における COPP と POPP の有用性の検証

本シミュレーションでは、実際の患者を想定し、直腸および膀胱の体積や位置関係を系統的に変化させて検証を行った。

TG119 前立腺ファントムの PTV, OAR の体積は臨床患者の解剖と比べて小さいため、先行研究（Mellon et al., 2015; Ueda et al., 2020）で報告された患者情報（OAR 体積、PTV 体積、オーバーラップ体積）を参考に、大きさや位置関係を設定した。図 11 は、本シミュレーションにおけるファントム体系の概略図で、(A) 直腸及び膀胱の体積をそれぞれ 3 種類ずつの組み合わせで合計 9 種類、(B) 直腸と膀胱の位置をそれぞれ 3 種類ずつの組み合わせで合計 9 種類、これらの体積と位置の組み合わせにより、合計 81 種類の体系でシミュレーションを行った。なお、直腸と膀胱の体積及び位置を変更することで、PTV の体積や位置の関係性を相対的に表現できるため、PTV の体積および位置は固定とした。表 5 に TG119 ファントムの体積およびその位置の変化量を示す。また、本シミュレーションにおける前立腺ファントムの幾何学情報および先行研究の幾何学情報を表 6 に示す。IMRT 及び VMAT の治療計画はシミュレーション 1 と同様の方法で作成した。

予測パラメータ（COPP および POPP）と線量体積指標の関係性を、線形回帰分析で評価した。本シミュレーションでは、直腸及び膀胱の平均線量、V_{70Gy}、V_{60Gy}、$V_{37.5Gy}$ を線量体積指標とした。COPP と POPP の各線量体積指標に対する相関係数を算出し、それらの比較を通じて、POPP の有用性を評価した。

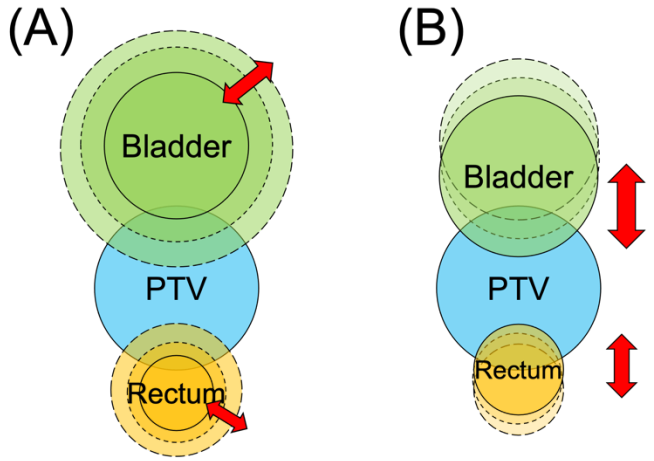

図 11 シミュレーション 2 で用いた体系の模式図

表 5 シミュレーション 2 における TG119 前立腺ファントムの体系

Structure	体積拡張量	腹背方向への移動距離*

Rectum	8, 10, 12 mm**	-10, -12, -14 mm
Bladder	14, 20, 24 mm	5, 8, 11 mm
PTV	16 mm	0 mm

* 腹側方向を正の方向とした。

** 腹背方向および左右方向のみの拡張であり、頭尾方向への拡張なし

表 6 シミュレーション 2 における前立腺ファントムの幾何学条件

		本研究	Ueda et al.	Mellon et al.
直腸	体積［cc］	50.4±6.6	44.2±15.4	-
	PTV と重なる体積［cc］	5.5±2.2	-	-
	PTV と重なる割合［%］	10.9±3.7	11.3±6.3	-
膀胱	体積［cc］	162.1±29.8	160.2±79.4	-
	PTV と重なる体積［cc］	13.1±4.9	-	-
	PTV と重なる割合［%］	7.9±2.2	8.8±6.0	-
PTV	体積［cc］	162.7	-	163

1.2.5　治療計画の品質評価指標

本研究では、治療計画の品質を定量的に評価するために、OAR の線量体積指標に加え、以下の指標を用いて評価した。

(a)線量集中性の評価

線量集中性は、処方線量がターゲットにどれだけ限局しているのかを評価する指標である。この評価には Conformity Index (CI)がよく用いられている。CI の定義はいくつか存在しているが、本研究では Paddick らによって提案された Conformity Number (CN) を採用した (Paddick et al., 2000)。CN の定義を式(3)に示す。

$$\mathrm{CN} = \frac{\mathrm{TV_{PIV}}}{\mathrm{TV}} \times \frac{\mathrm{TV_{PIV}}}{\mathrm{PIV}} \qquad (3)$$

TV_{PIV} (cc)：処方線量が照射される体積
TV (cc)：PTV の体積
PIV (cc)：PTV の中で処方線量が照射される体積

CN は、ターゲット内に処方線量が照射されている程度と、ターゲット外への処方線量の広がりの程度を同時に考慮し、0 から 1 の範囲の値をとる。値が 1 に近いほど、処方線量が PTV に限局していることを示している。ただし、CN の理想値は処方指示によって異なり、例えば D_{95} 処方指示の場合、ターゲット内に処方線量が照射されている割合を評価する第 1 項は 0.95 となるため、CN の理想値は 0.95 となる。

(b)線量均一性の評価

線量均一性は、ターゲット内の線量の均一性を評価する指標である。この評価には Homogeneity Index (HI) がよく用いられている。HI の定義はいくつか存在しているが、本研究では ICRU Report 83 で提案されている定義を採用した (Hodapp et al., 2012)。以下の式(4)にその定義を示す。

$$\mathbf{HI} = \frac{(\mathbf{D_{2\%}} - \mathbf{D_{98\%}})}{\mathbf{D_{50\%}}} \qquad (\mathbf{4})$$

$D_{X\%}$ (cGy)：体積の X%以上に照射される線量

HI は 0 以上の値をとり、0 に近いほど PTV 内の線量均一性が高いことを示している。

1.3 結果

1.3.1　シミュレーション１の結果

図 12 は、本シミュレーションにおける予測パラメータ（COPP、POPP）と直腸の線量体積指標（V_{70Gy}，$V_{37.5Gy}$）の線形回帰分析の結果を示している。グラフの横軸は予測パラメータ、縦軸は直腸の線量体積指標を表している。点線は IMRT の結果、実線は VMAT の結果を示しており、黒のプロットは PTV 体積が小さい体系（162 cc）における結果、白のプロットは PTV 体積が大きい体系（188 cc）における結果を示している。

図 12 に示されているように、IMRT 及び VMAT の両照射技術において、PTV 体積が大きい体系は小さい体系と比較して、直腸の V_{70Gy} および $V_{37.5Gy}$ が大きくなることが確認された。

直腸の V_{70Gy} との相関は、POPP と COPP で同程度であり、その相関係数はそれぞれ IMRT で 0.965、0.967、VMAT では 0.988、0.990 であった。一方、直腸の $V_{37.5Gy}$ に関しては、POPP は COPP に比べて高い相関を示し、その相関係数はそれぞれ IMRT で 0.897、0.860、VMAT では 0.973、0.932 であった。

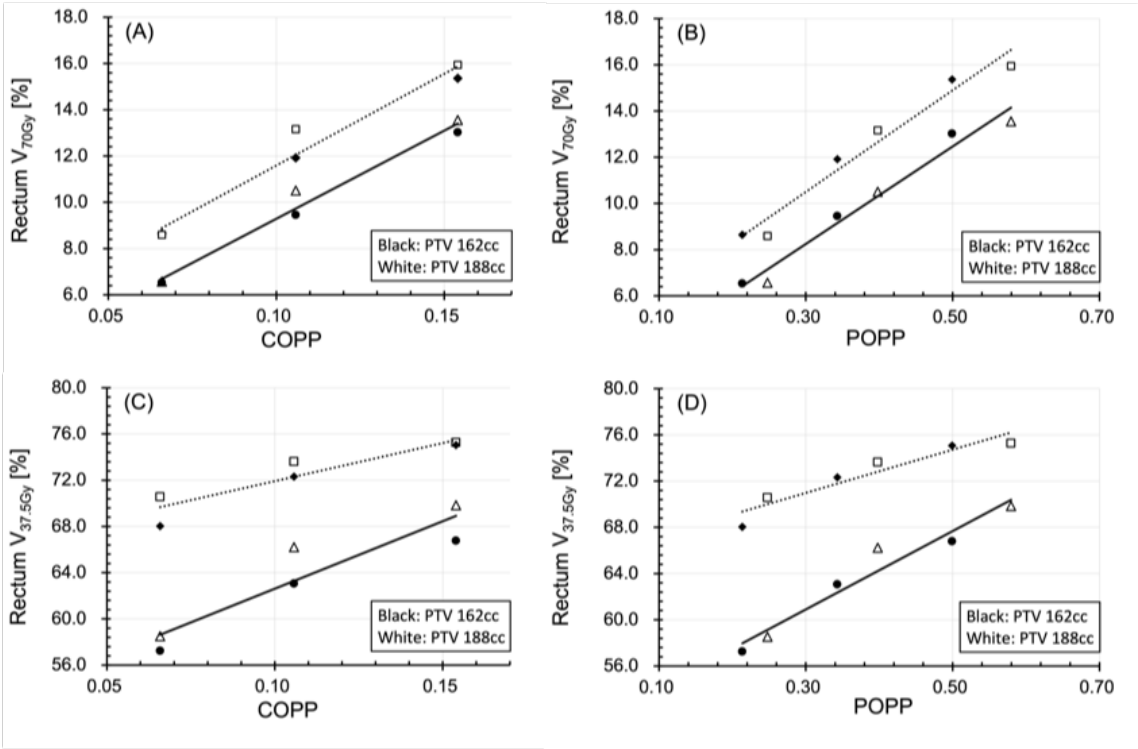

図 12 シミュレーション１における回帰分析の結果。(A)COPP vs 直腸の V_{70Gy}、(B)POPP vs 直腸の V_{70Gy}、(C)COPP vs 直腸の $V_{37.5Gy}$、(D)POPP vs 直腸の $V_{37.5Gy}$、の結果を示している。黒の菱形(◆) は IMRT における PTV 体積が 162

cc の結果、白の四角(□) は IMRT における PTV 体積が 188 cc の結果、黒の円形(●) は VMAT における PTV 体積が 162 cc の結果、白の三角(△) は VMAT における PTV 体積が 188 cc の結果を示している。点線は IMRT の結果の近似直線であり、実線は VMAT の結果の近似直線である。

1.3.2　シミュレーション 2 の結果

(a)Auto-Planning を用いて作成した治療計画の品質

本シミュレーションにおいて Auto-Planning で作成した IMRT 及び VMAT の治療計画の結果を表 7、表 8 に示す。

本研究で算出された CN および HI の結果は、前立腺癌を対象としている先行研究の結果より良好であった (Mellon et al., 2015; Nguyen et al., 2019)。

Auto-Planning を用いて作成した 81 件の治療計画のうち、IMRT の 23 件、VMAT の 18 件の治療計画で膀胱の V_{75Gy} < 10%の線量目標を満たさなかった。

表 7 シミュレーション 2 における Auto-Planning を用いて作成した IMRT 治療計画の結果

Structure	線量体積指標	
Rectum	Mean Dose [Gy]	44.7±1.6
	V_{70Gy} [%]	12.2±2.9
	V_{60Gy} [%]	24.6±3.6
	$V_{37.5Gy}$ [%]	72.2±2.3
Bladder	Mean Dose [Gy]	30.7±1.7
	V_{70Gy} [%]	11.1±2.3
	V_{60Gy} [%]	15.6±2.7
	$V_{37.5Gy}$ [%]	36.2±3.3
PTV	CN	0.91±0.02
	HI	0.065±0.014

表 8 シミュレーション 2 における Auto-Planning を用いて作成した VMAT 治療計画の結果

Structure	線量体積指標	
Rectum	Mean Dose [Gy]	41.4±1.8
	V_{70Gy} [%]	10.0±2.7
	V_{60Gy} [%]	19.4±3.8
	$V_{37.5Gy}$ [%]	64.8±3.2
Bladder	Mean Dose [Gy]	28.5±1.7
	V_{70Gy} [%]	9.9±2.3
	V_{60Gy} [%]	13.5±2.6
	$V_{37.5Gy}$ [%]	31.2±3.4
PTV	CN	0.92±0.01
	HI	0.088±0.018

(b)予測パラメータと線量体積指標の相関係数の結果

IMRT 及び VMAT における各線量体積指標と予測パラメータ（COPP および POPP）の相関係数の結果を表 9、表 10 に示す。予測パラメータと線量体積指標の間に相関が認められた。特に、POPP は COPP と比較して $V_{37.5Gy}$ や平均線量などの中線量に関連した線量指標において強い相関を示した。一方で、処方線量に近い V_{70Gy} においては、COPP は POPP と比較して強い相関を示した。

図 13 及び図 14 に、IMRT 及び VMAT における COPP と各線量体積指標の回帰分析の結果を示す。直腸の結果において、1 つの COPP の値に対してプロットされている複数の結果は、直腸の体積と位置は同じ体系で、膀胱の体積と位置を変化させた体系の結果である。直腸における COPP の値が同一であっても、膀胱の体系が異なれば得られる線量体積指標の結果が異なることを示している。COPP は直腸の V_{70Gy} および膀胱の V_{70Gy} と強い相関を示し、相関係数は IMRT ではそれぞれ R = 0.975 および 0.990、VMAT ではそれぞれ R = 0.971 および 0.997 であった。しかしながら、COPP は対象とする線量が低くなるにつれて相関は弱くなり、直腸と膀胱の $V_{37.5Gy}$ における相関係数は、IMRT ではそれぞれ R = 0.806 および 0.881、VMAT ではそれぞれ R = 0.861 および 0.929 であった。COPP における対象とする線量が低くなるほど相関が弱くなる傾向は、表 2 に示したように先行研究においても観測されている（Mattes et al., 2014; Ueda et al., 2020; Chao et al., 2021）。また、図 13-D 及び図 14-D では、COPP が増加すると、全体的な傾向として直腸の $V_{37.5Gy}$ は増加しているが、直腸の位置を固定して、直腸体積を変化させた結果のデータの組では（同じデータプロットの形状で、プロットの色は黒、灰色、白の順に体積増加）、COPP が増加するに従い、直腸の $V_{37.5Gy}$ は減少する傾向が確認された。

図 15 及び図 16 は、それぞれ IMRT 及び VMAT における POPP と各線量体積指標の回帰分析の結果を示している。POPP は直腸の $V_{37.5Gy}$ および膀胱の $V_{37.5Gy}$ と強い相関を示し、相関係数は IMRT ではそれぞれ R = 0.927 および 0.951、VMAT では R = 0.940 および 0.934 であった。一方で、V_{70Gy} に関しては、POPP は COPP と比較して相関は弱いという結果であった。また、図 15-B と図 16-B に示されている直腸の V_{70Gy} においては、直腸の位置を固定して、直腸体積のみを変化させた結果のデータの組では（同じデータプロットの形状で、プロットの色は白、灰色、黒の順で体積減少）、POPP が増加するに従い、直腸の V_{70Gy} は減少する傾向であった。

表 9 IMRT における各線量体積指標と予測パラメータの相関係数

OAR	線量体積指標	予測パラメータ	
		COPP	POPP
Rectum	Mean Dose [%]	0.865	0.955
	V_{70Gy} [%]	0.975	0.945
	V_{60Gy} [%]	0.921	0.962
	$V_{37.5Gy}$ [%]	0.806	0.927
Bladder	Mean Dose [%]	0.870	0.953
	V_{70Gy} [%]	0.990	0.802
	V_{60Gy} [%]	0.977	0.862
	$V_{37.5Gy}$ [%]	0.881	0.951

表 10 VMAT における各線量体積指標と予測パラメータの相関係数

OAR	線量体積指標	予測パラメータ	
		COPP	POPP
Rectum	Mean Dose [%]	0.933	0.964
	V_{70Gy} [%]	0.971	0.933
	V_{60Gy} [%]	0.946	0.958
	$V_{37.5Gy}$ [%]	0.861	0.940
Bladder	Mean Dose [%]	0.934	0.924
	V_{70Gy} [%]	0.997	0.774
	V_{60Gy} [%]	0.993	0.824
	$V_{37.5Gy}$ [%]	0.929	0.934

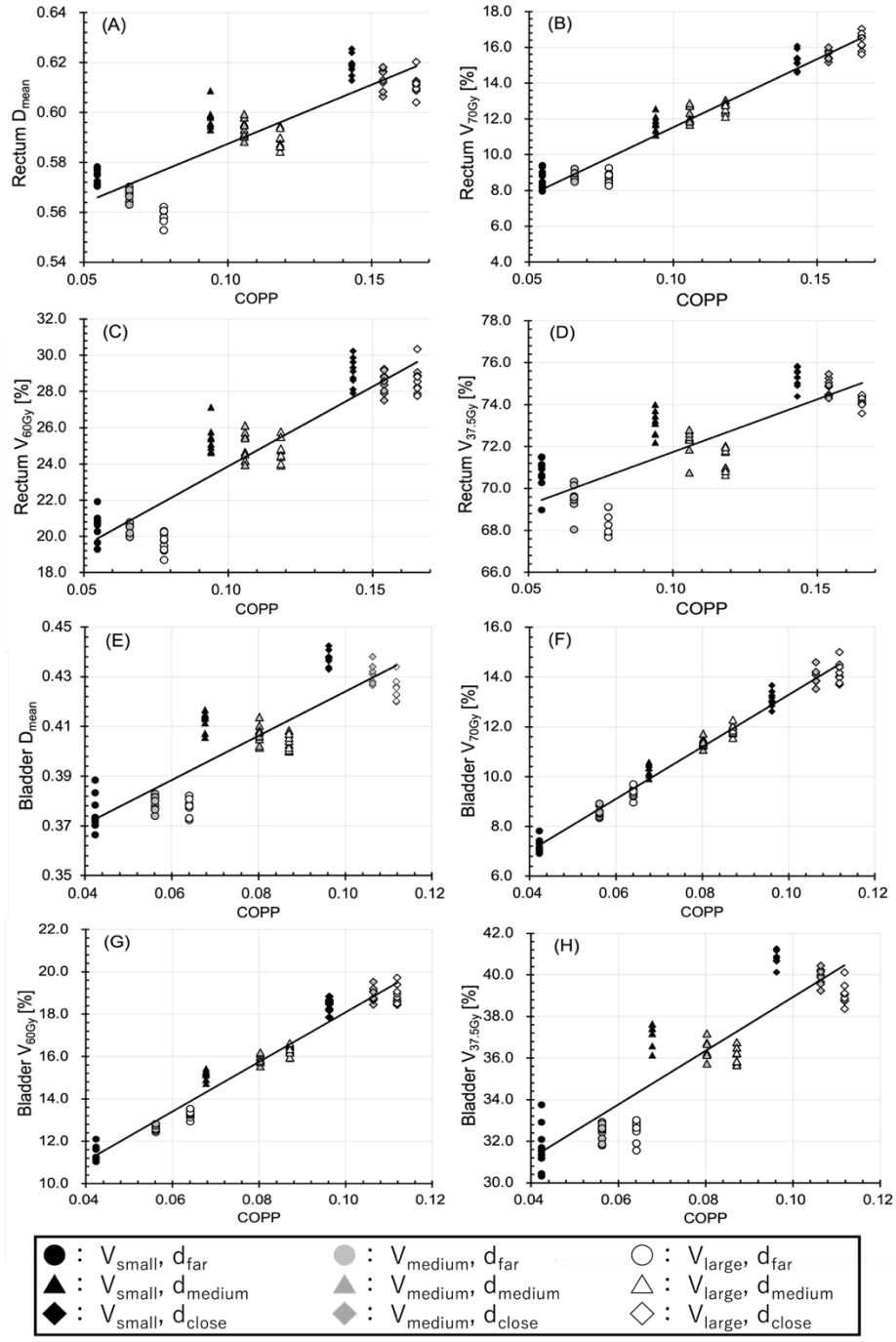

図 13 IMRT における COPP の線形回帰分析の結果。(A)直腸の平均線量、(B)直腸の V_{70Gy}、(C)直腸の V_{60Gy}、(D)直腸の $V_{37.5Gy}$、(E)膀胱の平均線量、(F)膀胱の V_{70Gy}、(G)膀胱の V_{60Gy}、(H)膀胱の $V_{37.5Gy}$ の結果を示している。プロットの記号は PTV と OAR の距離を表しており、円形（○）、三角（△）、四角（◇）の順にその距離は小さくなる。プロットの色は OAR 体積の大きさを表しており、黒（▲）、グレー（▲）、白（△）の順に OAR 体積は増加する。

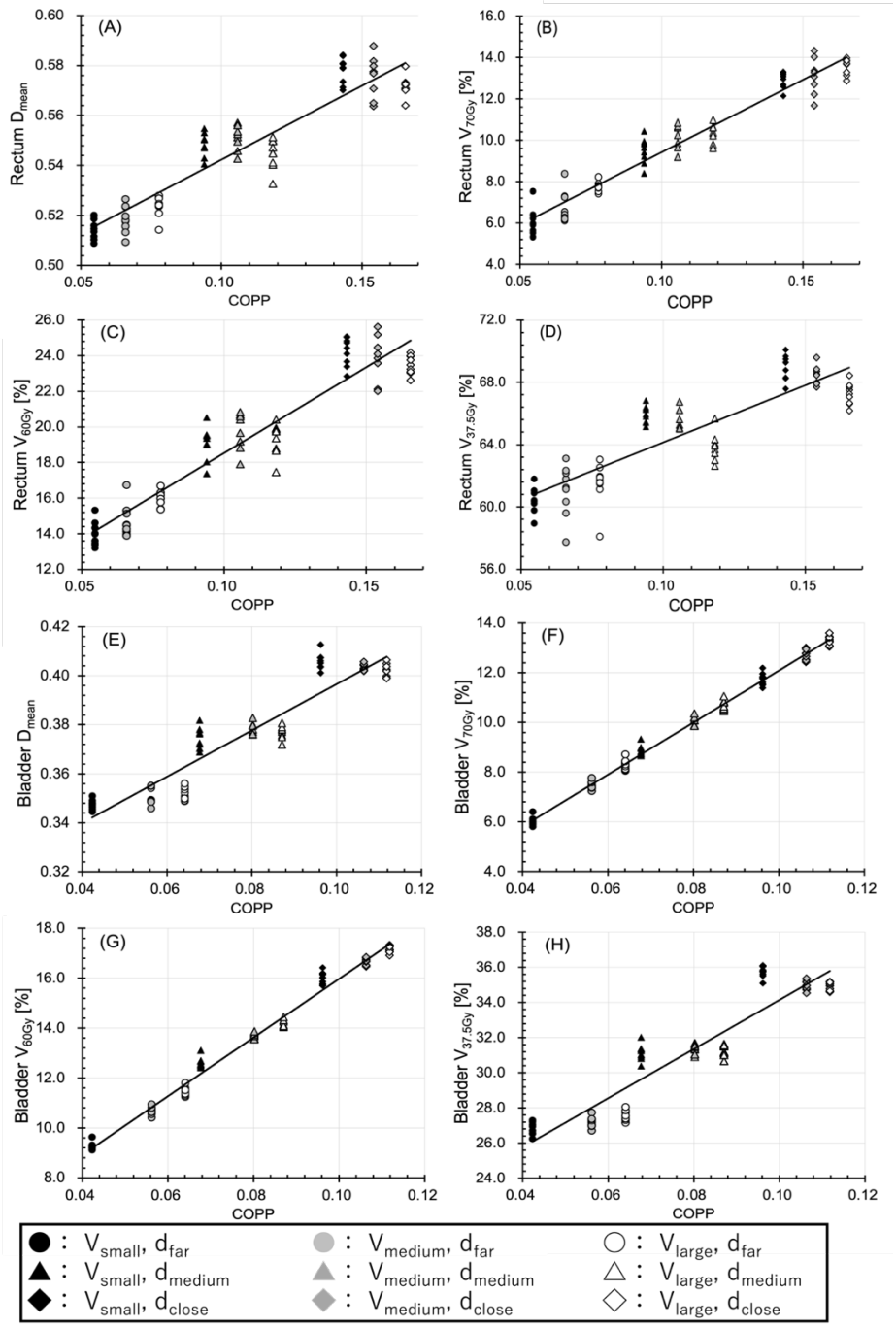

図 14 VMAT における COPP の線形回帰分析の結果。(A)直腸の平均線量、(B)直腸の V_{70Gy}、(C)直腸の V_{60Gy}、(D)直腸の $V_{37.5Gy}$、(E)膀胱の平均線量、(F)膀胱の V_{70Gy}、(G)膀胱の V_{60Gy}、(H)膀胱の $V_{37.5Gy}$ の結果を示している。プロットの記号は PTV と OAR の距離を表しており、円形（○）、三角（△）、四角（◇）の順にその距離は小さくなる。プロットの色は OAR 体積の大きさを表しており、黒（▲）、グレー（▲）、白（△）の順に OAR 体積は増加する。

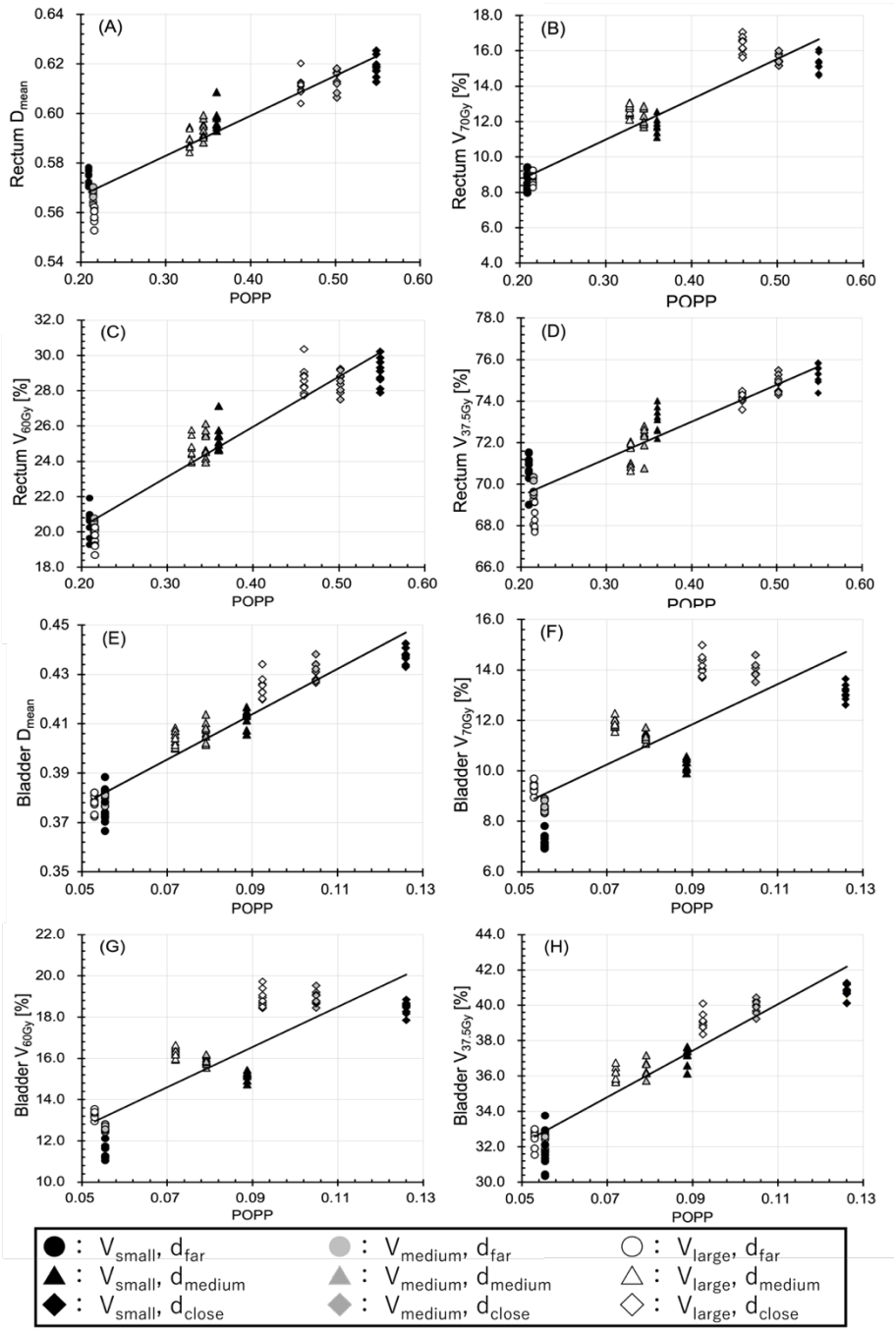

図 15 IMRT における POPP の線形回帰分析の結果。(A)直腸の平均線量、(B)直腸の V_{70Gy}、(C)直腸の V_{60Gy}、(D)直腸の $V_{37.5Gy}$、(E)膀胱の平均線量、(F)膀胱の V_{70Gy}、(G)膀胱の V_{60Gy}、(H)膀胱の $V_{37.5Gy}$ の結果を示している。プロットの記号は PTV と OAR の距離を表しており、円形（○）、三角（△）、四角（◇）の順にその距離は小さくなる。プロットの色は OAR 体積の大きさを表しており、黒（▲）、グレー（▲）、白（△）の順に OAR 体積は増加する。

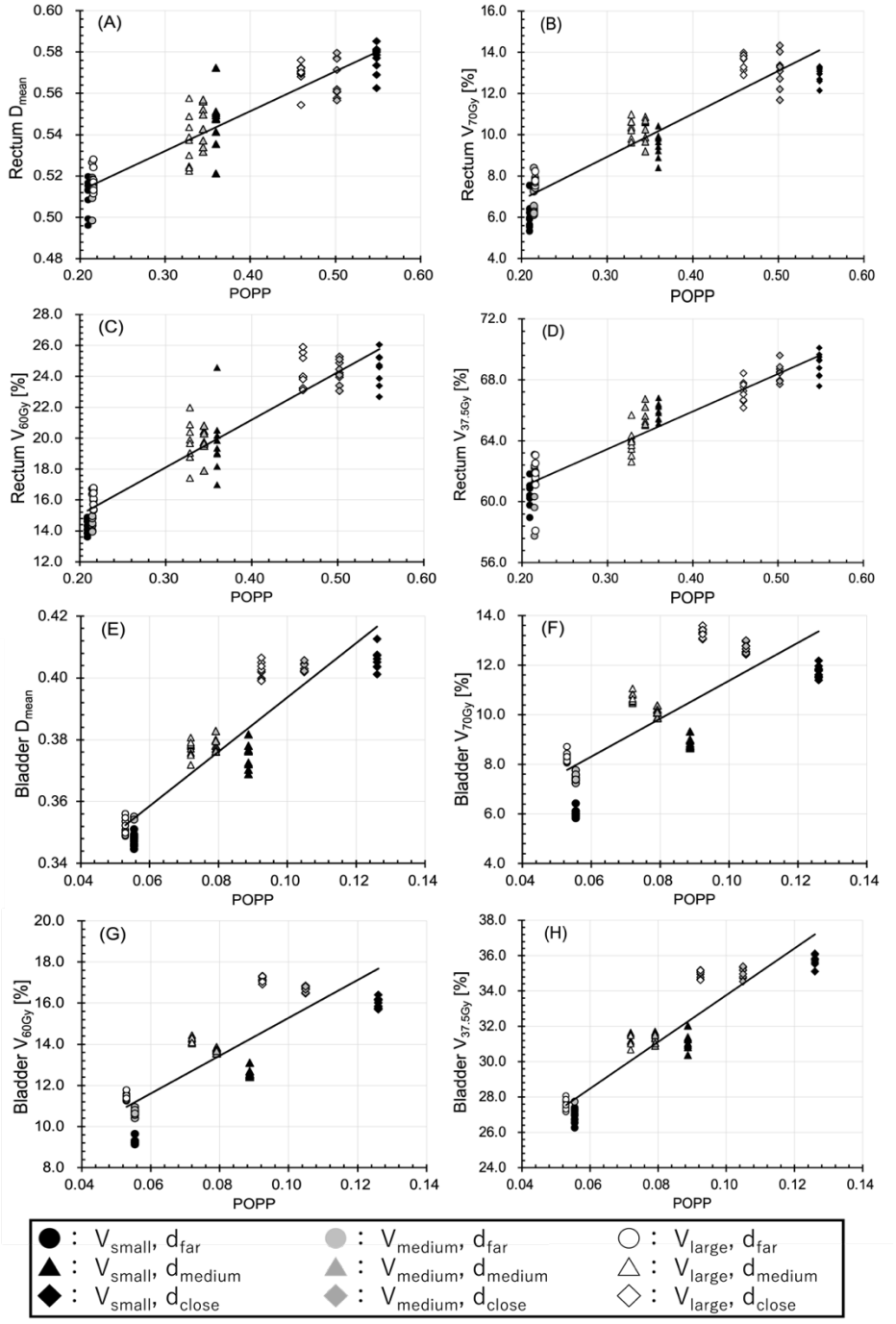

図 16 VMAT における POPP の線形回帰分析の結果。(A)直腸の平均線量、(B)直腸の V_{70Gy}、(C)直腸の V_{60Gy}、(D)直腸の $V_{37.5Gy}$、(E)膀胱の平均線量、(F)膀胱の V_{70Gy}、(G)膀胱の V_{60Gy}、(H)膀胱の $V_{37.5Gy}$ の結果を示している。プロットの記号は PTV と OAR の距離を表しており、円形（○）、三角（△）、四角（◇）の順にその距離は小さくなる。プロットの色は OAR 体積の大きさを表しており、黒（▲）、グレー（▲）、白（△）の順に OAR 体積は増加する。

1.4 考察

本節では、シミュレーションごとに得られた結果について考察する。

1.4.1　シミュレーション１に関する考察

シミュレーション１では、図 7 に示されているような等しいオーバーラップ率を持つが、異なる PTV 体積を有する 2 つのケースで、PTV 体積と OAR 線量の関係を調査した。図 12 の結果からは、IMRT 及び VMAT の両照射技術において、PTV 体積の大きいケース（白プロット）は小さいケース（黒プロット）より直腸の V_{70Gy} および $V_{37.5Gy}$ が大きいことが示された。この結果は、一般的に PTV 体積が大きいほど OAR 線量が高くなることを示唆し、1.2.1 項における POPP の定義で採用した仮定が適切であったことを示している。

このシミュレーションで採用した２つの体系は、PTV 体積は異なるが、オーバーラップ率は等しいため、COPP はどちらの体系でも同じ値となる。そのため図 12-A, C では、各 COPP に対して、2 つの異なる PTV 体積の結果である白と黒のデータがプロットされている。一方、POPP は PTV 体積を考慮した項を含むため、図 12-B, D に示されているように、白と黒の対応するデータ点の POPP は異なる値を持ち、COPP の結果よりも線形に近い傾向を示した。

直腸の V_{70Gy} では、POPP は COPP と同程度の相関係数を示し、直腸の $V_{37.5Gy}$ では、POPP は COPP よりも高い相関係数を示した。シミュレーション１の結果から、POPP は COPP よりも線量体積指標の予測に有用である可能性が示唆された。

1.4.2　シミュレーション2に関する考察

シミュレーション2では、患者体系を想定してPOPPの有用性を調査するために、直腸および膀胱の大きさの関係や位置関係を系統的に変化させた体系でシミュレーションを行った。IMRT及びVMATにおいて、COPPはPOPPより直腸の$V_{70\ Gy}$と強い相関を示した一方で、直腸の$V_{37.5\ Gy}$に関しては、POPPはCOPPと比べて強い相関を示した。この結果から、COPPは処方線量に近い高線量と相関が高く、POPPは中線量と強い相関が得られる可能性が示された。

(a)高線量（直腸のV_{70Gy}）と予測パラメータの関係

COPPおよびPOPPは、IMRTとVMATの両照射技術において、直腸のV_{70Gy}と強い相関を示した。特に、COPPは直腸のV_{70Gy}と非常に強い相関を示した。この結果の理由として、線量集中性の高い線量分布を持つ治療計画では、処方線量(75.6Gy）に近い高線量が照射される直腸の体積（V_{70Gy}）は、PTVと直腸のオーバーラップ体積とおおよそ一致するためと考えられる。実際に本研究におけるPTVと重なる直腸の体積の割合（COPP)および直腸のV_{70Gy}は、図 13-Bと図 14-Bから10%程度であったことを確認できる。このようにCOPPは直腸のV_{70Gy}のような高線量の線量指標と相関が強く、処方線量の違いや幾何学条件の違いに依存せずに成り立つと考えられる。直腸のV_{70Gy}はオーバーラップ率と非常に強い相関があるため、POPPでPTV体積を考慮したことはV_{70Gy}の予測精度の向上に繋がらなかったと考えられる。このように、高線量はオーバーラップ率に大きく依存するため、高線量の予測にはPTV体積を考慮する必要性は低い可能性が示唆された。

(b)中線量（直腸の $V_{37.5\ Gy}$）と予測パラメータの関係

COPP と直腸の $V_{37.5\ Gy}$ の相関係数は、IMRT および VMAT においてそれぞれ R = 0.806、0.861 であった。これは直腸の $V_{70\ Gy}$ の相関係数の結果 R = 0.975、0.971 よりも低い値であり、評価対象の線量が低くなるにつれて、相関係数が小さくなる傾向が示された。

図 13-D および図 14-D より、37.5 Gy の線量が照射される直腸の体積（$V_{37.5\ Gy}$）は体積全体の 70%程度と、直腸と PTV のオーバーラップ率の 10%程度とは大きく異なる。前節で議論した高線量の体積指標を予測する状況とは異なり、低い線量が照射される体積はオーバーラップ体積より広く、オーバーラップ率のみで予測するには限界であることが想定される。処方線量に近い高線量の線量指標を評価するときは、その線量が照射される体積の割合とオーバーラップ率は同程度となり、COPP と線量指標は強い相関となるが、評価対象の線量（X Gy）が低くなるにつれ、X Gy が直腸に照射される体積（$V_{X\ Gy}$）は増加し、オーバーラップ率との乖離が大きくなり、COPP を用いた予測の精度が低くなると考えられる。

次に、PTV の体積について焦点を当てる。PTV と直腸について相対的な体積の関係を考えると、直腸が小さい体系は相対的に PTV が大きい体系とみなすことができる。そのため、図 13-D と図 14-D の黒のプロットは白のプロットよりも相対的に PTV 体積が大きい体系のデータ点と考えることができる。シミュレーション 1 において、PTV 体積が大きいほど $V_{37.5Gy}$ も大きくなる傾向が示されたが、図 13-D と図 14-D からも相対的に PTV 体積の大きい体系の結果である黒のプロットは、白のプロットよりも $V_{37.5Gy}$ は大きく、同じ傾向が確認できる。しかしながら COPP は PTV 体積との相対的な関係を考慮していないため、図 13-D と図 14-D に示されるように、白、灰色、黒のプロットの順で PTV 体積が相対的に大きくなる(OAR 体積が小さくなる)に従い、オーバーラップ体積も小さくなり、その結果 COPP が小さくなる。このため、COPP では図 13-D のように回帰直線とプロットの傾向が一致しない場合がある。このように PTV と OAR の相対的な体積の観点からも、COPP と $V_{37.5Gy}$ の相関が低くなることが示唆された。

評価する線量が低いほど相関係数が低くなる傾向は、表 2 に示すように先行研究においても示されている（Mattes et al., 2014; Ueda et al., 2020; Chao et al., 2021)。しかしながら、これらの論文では、この傾向についての言及はない。臨床症例においては、OAR の形状、患者の体格、計画者の知識や経験、計画者内の治療計画の品質のばらつきなど、多くの要因が OAR の線量と関連があるため、この傾向を示す原因を議論することは困難であったと考えられる。本研究では、ファントムの体積と位置を系統的に変更し、Auto-

Planning を用いて治療計画を作成したことで、計画者間および計画者内の治療計画のばらつきを低減して解析を行うことができた。その結果、PTV と OAR の相対的な体積の関係から、評価する線量が低くなるにつれて、COPP と線量体積指標の相関が低くなる原因を明らかにすることができた。

一方で、POPP は COPP と比較して、直腸の $V_{37.5Gy}$ と強い相関を示した。これは、図 15-D と図 16-D に示されているように、白、灰色、黒のプロットの順に OAR 体積は減少するが、相対的には PTV 体積が増加する場合は、POPP の値は増加し、直腸の $V_{37.5Gy}$ の値も増加するためである。POPP は PTV 体積を考慮することで、$V_{37.5Gy}$ の傾向と一致するようになり、その結果、POPP は COPP よりも直腸の $V_{37.5Gy}$ との相関が高くなったと考えられる。

1.4.3　第一章のファントム研究における限界

第一章はファントムを用いた研究であり、図 8 及び図 9 に示されているように、実際の人体よりも単純な形状のファントムが用いられている。実際の患者の体系と比較すると、今回使用した TG119 ファントムの直腸は円柱形であるが、実際の人体の直腸は湾曲しており、形状も異なる。また、ファントムサイズの変更は等方的であり、ファントム位置の変化は前後方向への平行移動に限定されている。このような制限があるものの、本シミュレーションで得られた高線量は PTV と OAR の重なる体積に大きく依存し、中線量の予測にはオーバーラップ体積だけではなく PTV 体積も重要であるという結果は、臨床患者を用いた場合においても同様の傾向が観測されると期待される。

1.5 結論

先行研究において、高品質な放射線治療を患者に提供する目的で、OAR の線量を予測するモデルが議論されている。これらの先行研究では、OAR と PTV の重なる体積の割合であるオーバーラップ率を予測パラメータとして採用しているが、この従来の予測パラメータ（COPP）では PTV 体積の大きさは考慮されていないことを課題と考えた。本章では、オーバーラップ率に加えて、PTV 体積にも焦点を当てた新たな予測パラメータである POPP を提案し、COPP との比較を通じて POPP の有用性を評価した。

シミュレーションの結果から、COPP は処方線量に近い高線量の予測、POPP は中線量の予測に有益であることが示された。高線量は OAR と PTV の重なる体積に強く依存すると考えられるため、COPP は高線量と強い相関を示したと考えられる。一方、中線量の線量指標をオーバーラップ率から予測することには限界があり、POPP では PTV 体積を考慮したことにより、COPP と比較して中線量の線量指標と強い相関が示された。また、本シミュレーションでは、系統的に変化させたファントムを用いることにより、線量と幾何学の関係を理解することに繋がった。

本章で使用した TG119 のファントムは単純な形状を有しており、位置関係や大きさ関係に関して限定的である。より現実的な評価を行うためには、患者データを用いた検討が必要と考え、第二章では患者データを用いて、POPP の有用性を検討し、さらに前立腺癌の放射線治療における OAR 線量を予測するモデルの構築を行った。

第二章 臨床患者データを用いた研究

2.1 緒言

本報告の第一章では、PTV 体積の影響を考慮した新たな予測パラメータ (proposed overlap-based predictive parameter; POPP)を提案し、従来の予測パラメータ (conventional overlap-based predictive parameter; COPP) と比較し、その有用性について報告を行った。この報告では単純な形状を有する AAPM TG119 前立腺ファントムをベースに、位置や体積を系統的に変化させた体系に対して放射線治療計画を作成し、得られる線量体積指標に対して POPP の評価を行った。その結果、処方線量に近い高線量の体積指標では、COPP と高い相関が観察され、中線量の体積指標では、POPP と高い相関が示された。

一方、臨床患者の体系は、TG119 の前立腺ファントムより複雑であり、患者ごとに OAR や PTV の形状や位置関係は異なる。したがって、臨床患者を用いた POPP の有用性の評価が必要となる。本章では、北海道大学病院で実際に放射線治療を受けた患者を用いて、POPP の有用性の評価し、さらに、線量体積指標ごとに最適な予測パラメータを用いて、直腸および膀胱の線量を予測するモデルの構築を目指す。

2.2 方法

2.2.1　患者情報

本研究は、2015 年 1 月から 2019 年 8 月の期間に北海道大学病院で前立腺癌の放射線治療を受けた 50 名の患者を対象に後ろ向き解析を行った。放射線治療の照射方法は、Step&Shoot 及び VMAT それぞれ 25 例ずつである。対象患者の年齢は 54 歳から 84 歳の範囲で、病期は T1cN0M0 から T3bN0M0 であった。臨床標的体積（clinical target volume; CTV)は病期に応じて、前立腺のみ、または前立腺と精嚢を含んで定義される。また、PTV は CTV に対して等方的に 3mm のマージンをつけて作成された。表 11 に患者の幾何学的特徴を示す。

表 11 患者の幾何学的特徴

		Step&Shoot	VMAT	p 値
直腸	体積［cc］	44.17±13.86	45.11±12.45	0.78
	PTV と重なる体積［cc］	2.65±1.37	2.39±1.55	0.34
	PTV と重なる割合［%］	0.059±0.023	0.052±0.023	0.12
膀胱	体積［cc］	180.87±57.92	158.73±79.43	0.27
	PTV と重なる体積［cc］	4.75±1.26	5.27±2.25	0.33
	PTV と重なる割合［%］	0.028±0.008	0.038±0.017	＜ 0.05
PTV	体積［cc］	106.92±43.15	101.17±36.24	0.59

2.2.2　治療計画の作成

治療計画は治療計画装置 Pinnacle[3] を使用して作成された。処方線量は全て 70 Gy/30 fr. である。線量目標は北海道大学病院の臨床現場で用いられている線量制約(表 12)を使用した。治療に使用したリニアックは、Varian 社の Cl-iX または Truebeam であり、放射線治療に使用するビームのエネルギーは 6MV を採用した。治療計画は、(a) 実際に臨床で使用された計画（Clinical Plan）と (b) Clinical Plan と同一の患者に対して Auto-Planning を用いて新たに作成した計画（AP Plan）の 2 種類作成した。さらに、AP Plan の VMAT の治療計画においては、2 種類の方法で作成した。以下にそれぞれの詳細を示す。

(a) Clinical Plan

Step&Shoot の Clinical Plan（CP SS）は、7 門（0°，51°，102°，153°，207°，258°，309°）のビームで作成された。

VMAT の Clinical Plan（CP VMAT）においては、ガントリー角度は治療計画ごとに異なる 3 つのケースが存在し、それぞれ 240 から 120 度、235 から 125 度、181 から 179 度であった。CP VMAT のアーク数は、全ての治療計画において 2 アークであった。

(b) AP Plan

臨床患者に対して、Auto-Planning を使用して新たに Step&Shoot の治療計画（AP SS）および VMAT の治療計画（AP VMAT）を作成した。Auto-Planning に設定した線量制約は、表 12 に示されている北海道大学病院の線量目標をベースに決定した。この際、Clinical Plan と同程度の品質の治療計画を作成するために、線量制約の追加や Priority の調整を行った。Step&Shoot と VMAT それぞれの線量制約を表 13、表 14 に示す。

Step&Shoot のガントリー角度は、Clinical Plan と同じ 7 門（0°，51°，102°，153°，207°，258°，309°）を使用した。

VMAT は全て 2 アークであり、VMAT のガントリー角度については、以下の 2 種類の方法で治療計画を作成した。

1. Clinical Plan と AP Plan の品質を比較するために、患者ごとに Clinical Plan と同一のガントリー角度を採用して治療計画を作成した（以下、AP VMAT 1)。AP VMAT1 は Clinical Plan と同一患者 25 名に対して作成した。
2. 予測パラメータの評価に、ガントリー角度の影響を排除するため、181-179 度に統一して、臨床患者 40 名に対し、治療計画を作成した（以下、AP VMAT 2)。

表 12 北海道大学病院における前立腺癌（70 Gy/30 fr.）の線量目標

OAR	Goals
Rectum	$V_{60Gy} < 20\%$
Rectum	$V_{37.5Gy} < 50\%$
Bladder	$V_{37.5Gy} < 30\%$

表 13 Step&Shoot における Auto-Planning に設定した線量制約

Target Optimization Goals	
ROI	Dose
PTV	7180 cGy

Organ At Risks Optimization Goals		
ROI	Goals	Priority/Compromise
PTV	D_{max} < 7070 cGy	High/Yes
Rectum	V_{60Gy} < 15%	High/Yes
Rectum	$V_{37.5Gy}$ < 45%	Medium/Yes
Rectum-PTV	D_{mean} < 2500 cGy	Low/Yes
Bladder	$V_{37.5Gy}$ < 25%	Medium/Yes
Bladder-PTV	D_{mean} < 2000 cGy	Low/Yes
RING ROI	D_{max} < 4200 cGy	**Medium**/Yes

表 14 VMAT における Auto-Planning に設定した線量制約

Target Optimization Goals	
ROI	Dose
PTV	7180 cGy

Organ At Risks Optimization Goals		
ROI	Goals	Priority/Compromise
PTV	D_{max} < 7070 cGy	High/Yes
Rectum	V_{60Gy} < 15%	High/Yes
Rectum	$V_{37.5Gy}$ < 45%	Medium/Yes
Rectum-PTV	D_{mean} < 2500 cGy	Low/Yes
Bladder	$V_{37.5Gy}$ < 25%	Medium/Yes
Bladder-PTV	D_{mean} < 2000 cGy	Low/Yes
RING ROI	D_{max} < 4200 cGy	**Low**/Yes

2.2.3　治療計画の品質評価

治療計画の品質は、1.2.5 項に示されている CI, HI 及び線量体積指標を用いて評価した。

Step&Shoot と VMAT の治療計画の品質を比較するために、有意水準 5%で対応のない両側 t 検定を行った。

また、Clinical Plan と AP Plan の品質を比較するために、有意水準 5%で対応する 2 群の両側 t 検定を行った。

2.2.4　線形回帰分析

本研究では、Step&Shoot と VMAT それぞれについて、予測パラメータ（COPP および POPP）と、直腸および膀胱の線量体積指標について線形回帰分析を行なった。評価の対象となる線量体積指標は、直腸の V_{60Gy}, $V_{37.5Gy}$, 膀胱の $V_{37.5Gy}$ である。Clinical Plan は 25 例中 20 例、AP Plan は 40 例中 32 例で線形回帰分析を行なった。また、1.2.3 項のシミュレーション 1 と同様に、従来の予測パラメータ COPP が区別できない PTV 体積の異なる体系において POPP の有用性を明らかにするため、オーバーラップ率（COPP）が同程度で PTV 体積が異なるケースを 3 組抽出し、AP Plan の結果を用いて POPP と線形体積指標の相関関係を調査した。

2.2.5　予測モデルの構築とその評価

線形回帰分析の結果から、COPP および POPP のうち、直腸の V_{60Gy}, $V_{37.5Gy}$, 膀胱の $V_{37.5Gy}$ と高い相関を示す予測パラメータをそれぞれ採用し、Step&Shoot と VMAT それぞれの照射技術ごとに各線量体積指標を予測するモデルを構築した。

各線量体積指標の予測モデルの評価は、テストデータを使用して、二乗平均平方根誤差（Root Mean Square Error: RMSE）を算出することによって行った。RMSE は予測モデルの予測精度を示す指標であり、その定義を以下の式(5)に示す。テストデータは、予測モデルの構築には使用していないデータセットである。

$$\mathbf{RMSE} = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^{n}(y_i - \hat{y}_i)^2}{n}} \qquad (5)$$

y_i：観測値、$\hat{y}_i$：予測値、n：データ数

2.3 結果

2.3.1　Clinical Plan の結果

(a)Clinical Plan の品質

表 15 に Clinical Plan における Step&Shoot と VMAT の治療計画の品質の結果を示す。

直腸の V_{60Gy}，$V_{37.5Gy}$，膀胱の $V_{37.5Gy}$ に関しては、Step&Shoot と VMAT の間には有意な差は認められなかった。一方で、HI および CI に関しては、VMAT は Step&Shoot と比較して有意に優れていることが示された。

表 15 Clinical Plan における Step&Shoot 及び VMAT の品質の結果

Clinical Plan	SS	VMAT	SS vs VMAT
直腸の V_{60Gy}	0.15±0.04	0.16±0.04	$p = 0.85$
直腸の $V_{37.5Gy}$	0.41±0.09	0.38±0.07	$p = 0.16$
膀胱の $V_{37.5Gy}$	0.24±0.06	0.25±0.04	$p = 0.36$
HI	0.073±0.023	0.046±0.018	$p < 0.05$
CI	0.80±0.04	0.84±0.05	$p < 0.05$

(b)Clinical Plan における線形回帰分析の結果

図 17 に Step&Shoot の回帰分析の結果、図 18 に VMAT の回帰分析の結果を示し、表 16 にそれぞれの相関係数の結果を示す。

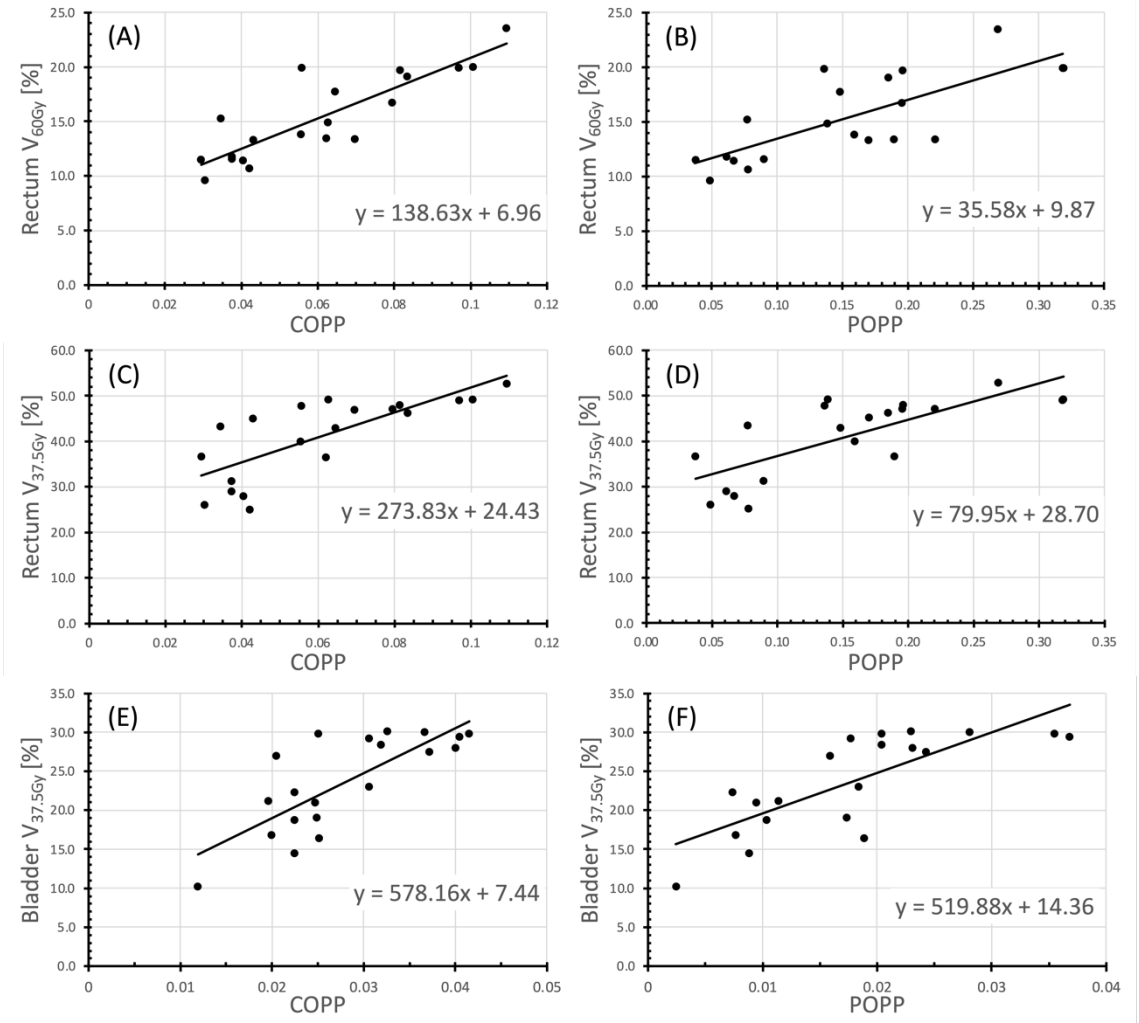

図 17 Step&Shoot における Clinical Plan の線形回帰分析の結果。(A)COPP vs 直腸の V_{60Gy}、(B)POPP vs 直腸の V_{60Gy}、 (C)COPP vs 直腸の $V_{37.5Gy}$、(D)POPP vs 直腸の $V_{37.5Gy}$、(E)COPP vs 膀胱の $V_{37.5Gy}$、(F)POPP vs 膀胱の $V_{37.5Gy}$ の結果を示している。

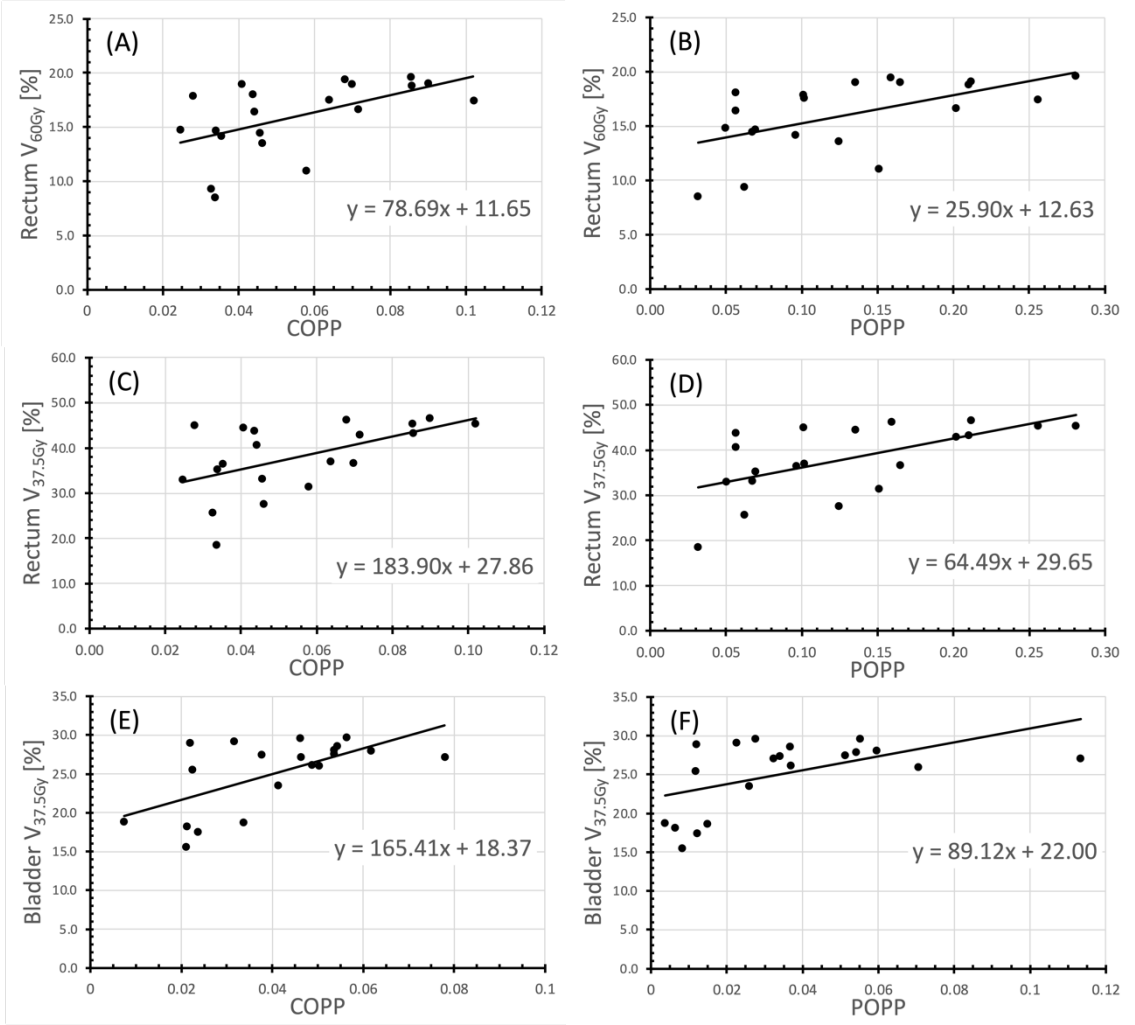

図 18 VMAT における Clinical Plan の線形回帰分析の結果。(A)COPP vs 直腸の V_{60Gy}、(B)POPP vs 直腸の V_{60Gy}、(C)COPP vs 直腸の $V_{37.5Gy}$、(D)POPP vs 直腸の $V_{37.5Gy}$、(E)COPP vs 膀胱の $V_{37.5Gy}$、(F)POPP vs 膀胱の $V_{37.5Gy}$ の結果を示している。

表 16 Clinical Plan における COPP/POPP と線量体積指標の相関係数

Clinical Plan		Step&Shoot		VMAT	
		COPP	POPP	COPP	POPP
直腸	V_{60Gy}	0.864	0.760	0.542	0.565
	$V_{37.5Gy}$	0.759	0.760	0.539	0.599
膀胱	$V_{37.5Gy}$	0.774	0.777	0.626	0.522

図 17, 図 18 に示されているように、予測パラメータ（COPP または POPP）と線量体積指標の間に正の相関が確認された。

VMAT においては、Step&Shoot と比較して回帰直線に対するプロットのばらつきが大きいことが観測され、表 16 に示されているように、予測パラメータと各線量体積指標の間に強い相関は認められなかった。

第一章のファントムを用いた研究では、COPP は高線量と強い相関を持ち、一方で POPP は中線量と強い相関を持つことが示されたが、Clinical Plan の結果においては、ファントム研究の傾向と必ずしも一致しなかった。

2.3.2　AP Plan の結果

(a)AP Plan の品質

表 17 に Auto-Planning を用いて作成した Step&Shoot と VMAT の治療計画の結果を示す。AP VMAT 1 は Clinical Plan と同様のガントリー角度を採用しており、AP VMAT 2 はガントリー角度を 181 から 179 度に統一して作成している。

AP SS と AP VMAT 2 の比較において、直腸の V_{60Gy} および $V_{37.5Gy}$ については、AP VMAT 2 は AP SS より有意に線量低減されていることが示された。一方で、CI に関しては、AP SS は AP VMAT 2 より有意に優れていた。また、膀胱の $V_{37.5Gy}$，HI に関しては、AP SS と AP VMAT 2 の間に有意な差は認められなかった。

AP VMAT 1 と AP VMAT 2 の比較において、直腸の V_{60Gy}，$V_{37.5Gy}$，膀胱の $V_{37.5Gy}$，CI に関しては、AP VMAT 2 の方が AP VMAT 1 より有意に優れている結果であった。一方で、HI に関しては、両者に有意な差は認められなかった。AP VMAT 2 は AP VMAT 1 よりも広範囲なガントリー角度を採用していることにより、線量分布の自由度が増加し、治療計画の品質が向上したと考えられる。

表 17 Auto-Planning を用いて作成した Step&Shoot 及び VMAT の治療計画の結果

Auto-Planning	SS	VMAT 1	VMAT 2	SS vs VMAT 2	VMAT 1 vs VMAT 2
直腸の V_{60Gy}	0.15±0.03	0.15±0.04	0.12±0.03	$p < 0.05$	$p < 0.05$
直腸の $V_{37.5Gy}$	0.45±0.05	0.40±0.10	0.28±0.09	$p < 0.05$	$p < 0.05$
膀胱の $V_{37.5Gy}$	0.25±0.06	0.25±0.07	0.21±0.05	$p = 0.56$	$p < 0.05$
HI	0.068±0.014	0.062±0.013	0.066±0.014	$p = 0.62$	$p = 0.92$
CI	0.91±0.02	0.88±0.02	0.89±0.02	$p < 0.05$	$p < 0.05$

(b)Clinical Plan と AP Plan の品質比較

表 18 に Clinical Plan と AP Plan の品質を比較した結果を示す。VMAT に関しては、Clinical Plan と同じガントリー角度で作成した AP VMAT 1 と CP VMAT を比較した。

Step&Shoot において、直腸の $V_{37.5Gy}$ に関しては、CP SS の方が AP SS よりも有意に線量を低減できており、CI に関しては AP SS の方が CP SS よりも有意に優れた結果であった。CI はターゲットへの処方線量の集中性を示す指標であり、AP SS ではターゲットの外への高線量の広がりがよく抑えられており、そのトレードオフとして中線量の直腸の $V_{37.5Gy}$ が CP SS より高くなった可能性が考えられる。一方で、直腸の V_{60Gy}，膀胱の $V_{37.5Gy}$，HI に関しては、CP SS と AP SS の間に統計的に有意な差が認められなかった。

VMAT において、HI に関しては CP VMAT の方が AP VMAT 1 よりも統計的に有意に優れ、CI に関しては AP VMAT 1 の方が CP VMAT よりも統計的に優れた結果を示した。これは、HI と CI はトレードオフの関係にあり、CP VMAT は HI を優先し、AP VMAT 1 は CI を優先して治療計画が作成された結果と考えられる。一方で、直腸の V_{60Gy}，$V_{37.5Gy}$，膀胱の $V_{37.5Gy}$ に関しては CP VMAT と AP VMAT 1 の間に有意な差が認められなかった。

表 18 Clinical Plan と AP Plan の品質の比較

	SS			VMAT		
	Clinical Plan	AP	p 値	Clinical Plan	AP VMAT 1	p 値
直腸の V_{60Gy}	0.15±0.04	0.16±0.04	$p = 0.84$	0.16±0.04	0.15±0.04	$p = 0.79$
直腸の $V_{37.5Gy}$	0.41±0.09	0.45±0.07	$p < 0.05$	0.38±0.07	0.40±0.10	$p = 0.25$
膀胱の $V_{37.5Gy}$	0.24±0.06	0.24±0.06	$p = 0.14$	0.25±0.04	0.25±0.07	$p = 0.92$
HI	0.073±0.023	0.065±0.014	$p = 0.08$	0.046±0.018	0.062±0.013	$p < 0.05$
CI	0.80±0.04	0.91±0.02	$p < 0.05$	0.84±0.05	0.88±0.02	$p < 0.05$

(c)AP Plan における線形回帰分析の結果

図 19 に Step&Shoot の回帰分析の結果、図 20 に VMAT の回帰分析の結果を示し、表 19 にそれぞれの相関係数の結果を示す。また、図 21 に COPP が同程度の計画 3 組における、COPP と POPP の直腸の $V_{37.5Gy}$ との線形回帰分析の結果を示す。

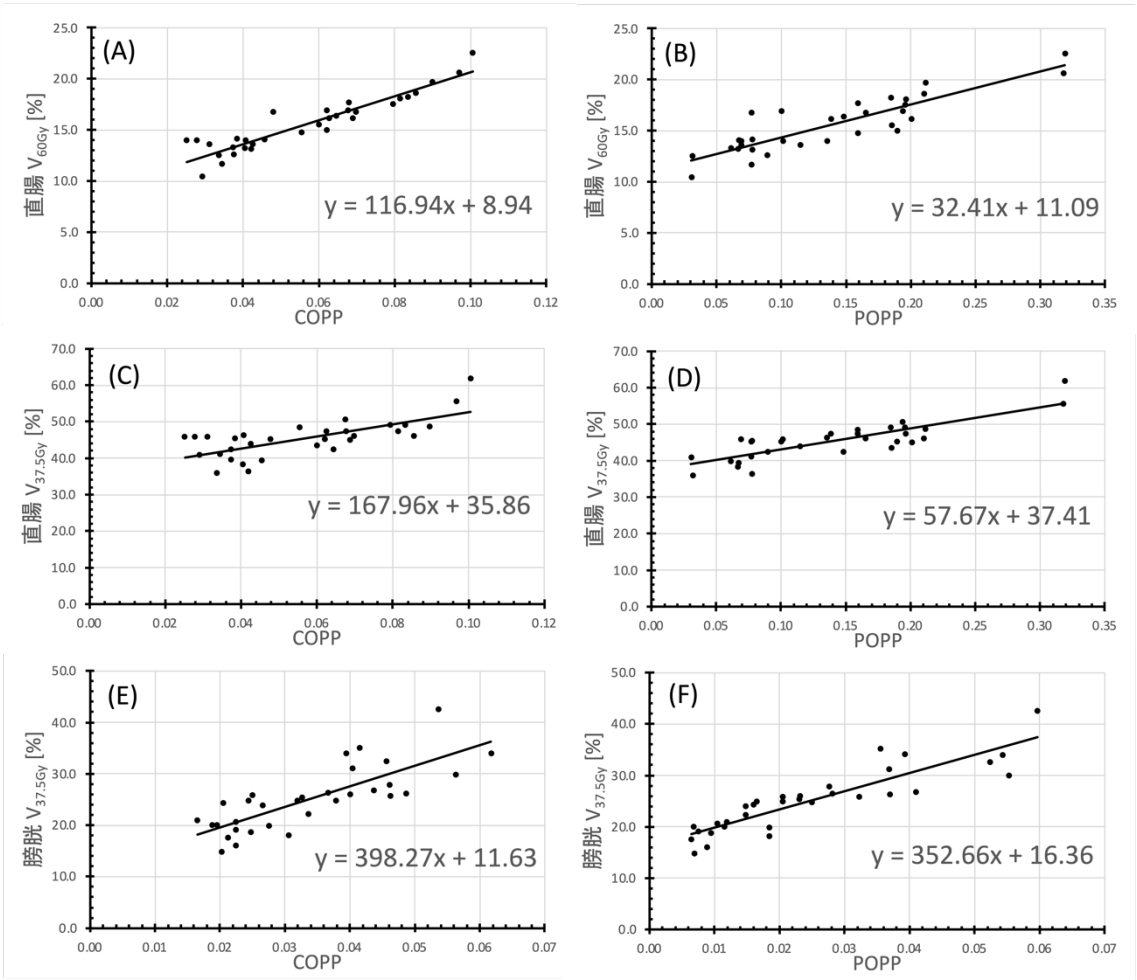

図 19 Auto-Planning を用いて作成した Step&Shoot の治療計画における線形回帰分析の結果。(A)COPP vs 直腸の V_{60Gy}、(B)POPP vs 直腸の V_{60Gy}、(C)COPP vs 直腸の $V_{37.5Gy}$、(D)POPP vs 直腸の $V_{37.5Gy}$、(E)COPP vs 膀胱の $V_{37.5Gy}$、(F)POPP vs 膀胱の $V_{37.5Gy}$ の結果を示している。

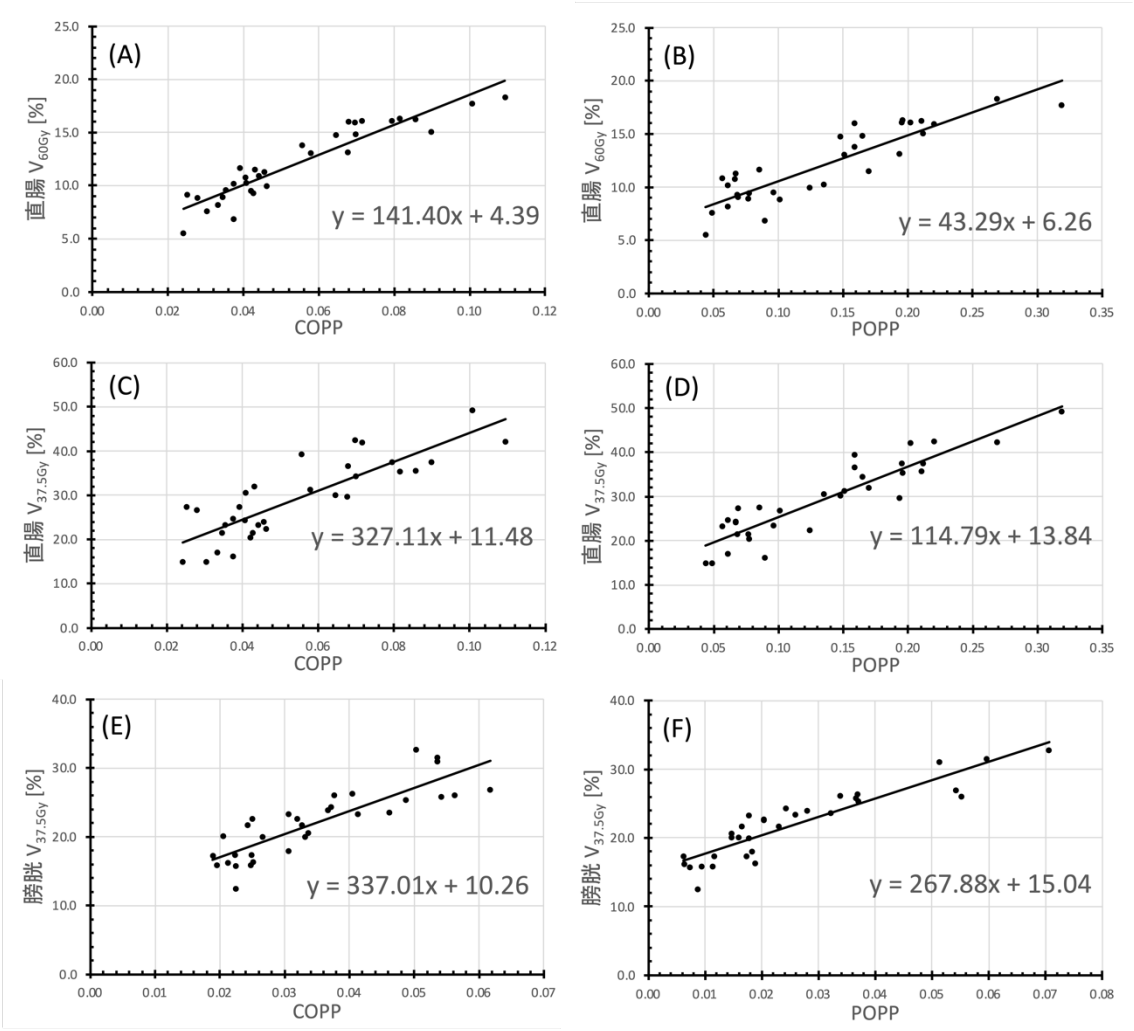

図 20 Auto-Planning を用いて作成した VMAT の治療計画における線形回帰分析の結果。(A)COPP vs 直腸の V_{60Gy}、(B)POPP vs 直腸の V_{60Gy}、 (C)COPP vs 直腸の $V_{37.5Gy}$、(D)POPP vs 直腸の $V_{37.5Gy}$、(E)COPP vs 膀胱の $V_{37.5Gy}$、(F)POPP vs 膀胱の $V_{37.5Gy}$ の結果を示している。

表 19 Auto-Planning を用いて作成した治療計画における COPP/POPP と線量体積指標の相関係数

Auto-Planning		Step&Shoot		VMAT	
		COPP	POPP	COPP	POPP
直腸	V_{60Gy}	0.933	0.877	0.933	0.885
	$V_{37.5Gy}$	0.708	0.825	0.839	0.912
膀胱	$V_{37.5Gy}$	0.786	0.888	0.848	0.907

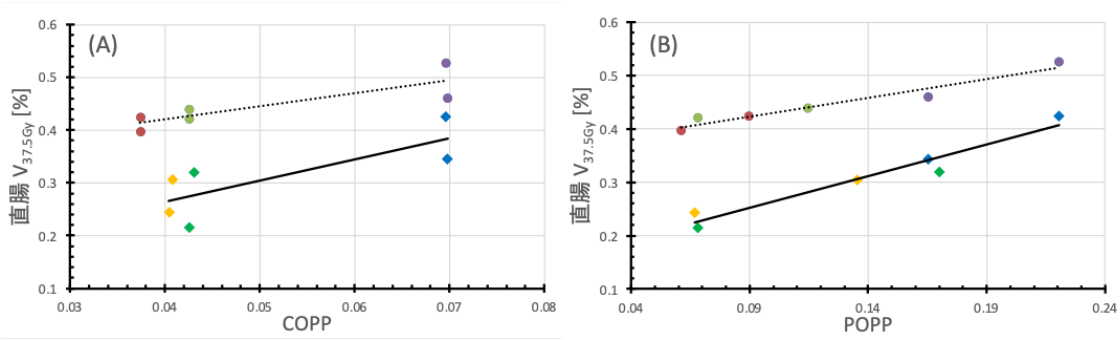

図 21 COPP が同程度の組み合わせにおける直腸の $V_{37.5Gy}$ の回帰分析の結果。(A)COPP vs 直腸の $V_{37.5Gy}$、(B)POPP vs 直腸の $V_{37.5Gy}$ の結果を示している。円形プロットは Step&Shoot の結果、菱形プロットは VMAT の結果、同じ色同士のプロットは同程度の COPP のペアを示している。点線は IMRT の結果の近似直線、実線は VMAT の結果の近似直線である。

Auto-Planning を用いて作成した Step&Shoot 及び VMAT の結果において、予測パラメータ（COPP または POPP）と線量体積指標の間に正の相関が確認された。さらに、表 16 と表 19 に示されている相関係数の結果を比較すると、AP Plan を用いて解析を行なった場合、Clinical Plan を用いた場合より、予測パラメータと線量体積指標の間に高い相関が観察された。

Auto-Planning を用いて治療計画を作成したことにより、線量目標達成後においても可能な限り線量が低減されていることが、図 19 と図 20 から確認できる。Auto-Planning によって OAR の線量が可能な限り低減されたことにより、回帰直線に対するプロットのばらつきが減少し、高い相関が示されたと考えられる。また、Auto-Planning を用いて治療計画を作成したことで、治療計画者ごとの知識や経験の差に依存せずに、COPP と POPP に関して議論することが可能となった。

直腸の $V_{37.5Gy}$，膀胱の $V_{37.5Gy}$ に関して、POPP は COPP よりも高い相関を示した。一方、直腸の V_{60Gy} に関して、POPP は COPP より低い相関を示した。この結果は、第一章のファントム研究の結果と一致しており、POPP は $V_{37.5Gy}$ のような中線量と強い相関があり、COPP は処方線量に近い高線量と強い相関があることが確認された。

また、図 21 に示されているように、COPP が同程度であるケースにおいて、PTV の体積を考慮した POPP を用いることで、予測誤差を小さくできる可能性が示唆された。Step&Shoot では、COPP を POPP にすることで、相関係数は 0.85 から 0.97 に改善され、VMAT において相関係数は 0.79 から 0.97 に改善された。

2.3.3　予測モデルの結果

(a)構築した予測モデル

COPP と POPP のうち、各線量体積指標と相関が高い予測パラメータを採用して、Step&Shoot および VMAT それぞれの照射技術に対し、OAR の線量を予測するモデル構築した。Clinical Plan の結果はばらつきが大きく、さらなる線量低減の可能性のあるプランも確認されたため、予測モデルの構築には採用せず、AP Plan の結果を用いて予測モデルを構築した。

2.3.2 項の線形回帰分析の結果から、直腸の V_{60Gy} は COPP、直腸の $V_{37.5Gy}$ および膀胱の $V_{37.5Gy}$ に関しては POPP を説明変数として予測モデルを構築した。Step&Shoot と VMAT の直腸の V_{60Gy} の予測モデルをそれぞれ式(6)及び(7)に、Step&Shoot と VMAT の直腸の $V_{37.5Gy}$ の予測モデルをそれぞれ式(8)及び(9)に、Step&Shoot と VMAT の膀胱の $V_{37.5Gy}$ の予測モデルをそれぞれ式(10)及び(11)に示す。

$$\text{Step\&Shoot の直腸の}V_{60Gy} = 116.9 \times \text{COPP} + 8.9 \qquad (6)$$

$$\text{VMAT の直腸の}V_{60Gy} = 141.4 \times \text{COPP} + 4.4 \qquad (7)$$

$$\text{Step\&Shoot の直腸の}V_{37.5Gy} = 57.7 \times \text{POPP} + 37.4 \qquad (8)$$

$$\text{VMAT の直腸の}V_{37.5Gy} = 114.8 \times \text{POPP} + 13.8 \qquad (9)$$

$$\text{Step\&Shoot の膀胱の}V_{37.5Gy} = 352.7 \times \text{POPP} + 16.4 \qquad (10)$$

$$\text{VMAT の膀胱の}V_{37.5Gy} = 267.9 \times \text{POPP} + 15.0 \qquad (11)$$

(b)予測モデルの評価

予測モデルの評価には、Step&Shoot 及び VMAT それぞれ予測モデルの構築時に使用しなかった 8 例をテストデータとして用いた。図 22 は予測モデルにテストデータの結果をプロットした結果である。式(5)に示す RMSE を算出し、各線量体積指標の予測モデルを評価した結果を表 20 に示す。

直腸の V_{60Gy} に関しては、RMSE の計算結果から、COPP は POPP より予測モデルとの誤差が小さいことが示された。一方で、直腸の $V_{37.5Gy}$ 及び膀胱の $V_{37.5Gy}$ に関しては、RMSE の計算結果から、POPP は COPP より予測モデルとの誤差が小さいことが示された。これらの結果は、2.3.2 項における線形回帰分析の結果と一致しており、RMSE の結果からも、COPP は V_{60Gy} のような処方線量（70Gy）に近い高線量の予測に適したパラメータであり、POPP は $V_{37.5Gy}$ のような処方線量の 50%程度の中線量の予測に適したパラメータであることが示唆された。

採用した予測モデルの中で RMSE が最も小さいのは、Step&Shoot における直腸の V_{60Gy} であり、予測誤差はおおよそ 0.66%であった。一方、RMSE が最も大きいのは、VMAT における直腸の $V_{37.5Gy}$ であり、予測誤差はおおよそ 3.54%であった。また、RMSE を用いた評価で COPP と POPP で差が最も大きかったのは、VMAT の直腸の $V_{37.5Gy}$ であり、COPP の RMSE は 5.26%、POPP の RMSE は 3.54%であった。これは POPP を予測に用いることで COPP を用いた予測より約 1.7%小さな誤差で予測できることを示している。

表 20 各線量体積指標の予測モデルの RMSE の結果

線量体積指標		RMSE	
		COPP [%]	POPP [%]
直腸の V_{60Gy}	Step&Shoot	0.66*	1.54
	VMAT	0.82*	1.65
直腸の $V_{37.5Gy}$	Step&Shoot	2.88	1.90*
	VMAT	5.26	3.54*
膀胱の $V_{37.5Gy}$	Step&Shoot	3.38	2.86*
	VMAT	2.87	2.53*

2.3.2 項の線形回帰分析の結果から得られた予測モデル（式(6)から(11)）を用いた RMSE の結果である。*は COPP、POPP のうち RMSE の小さい方を示している。

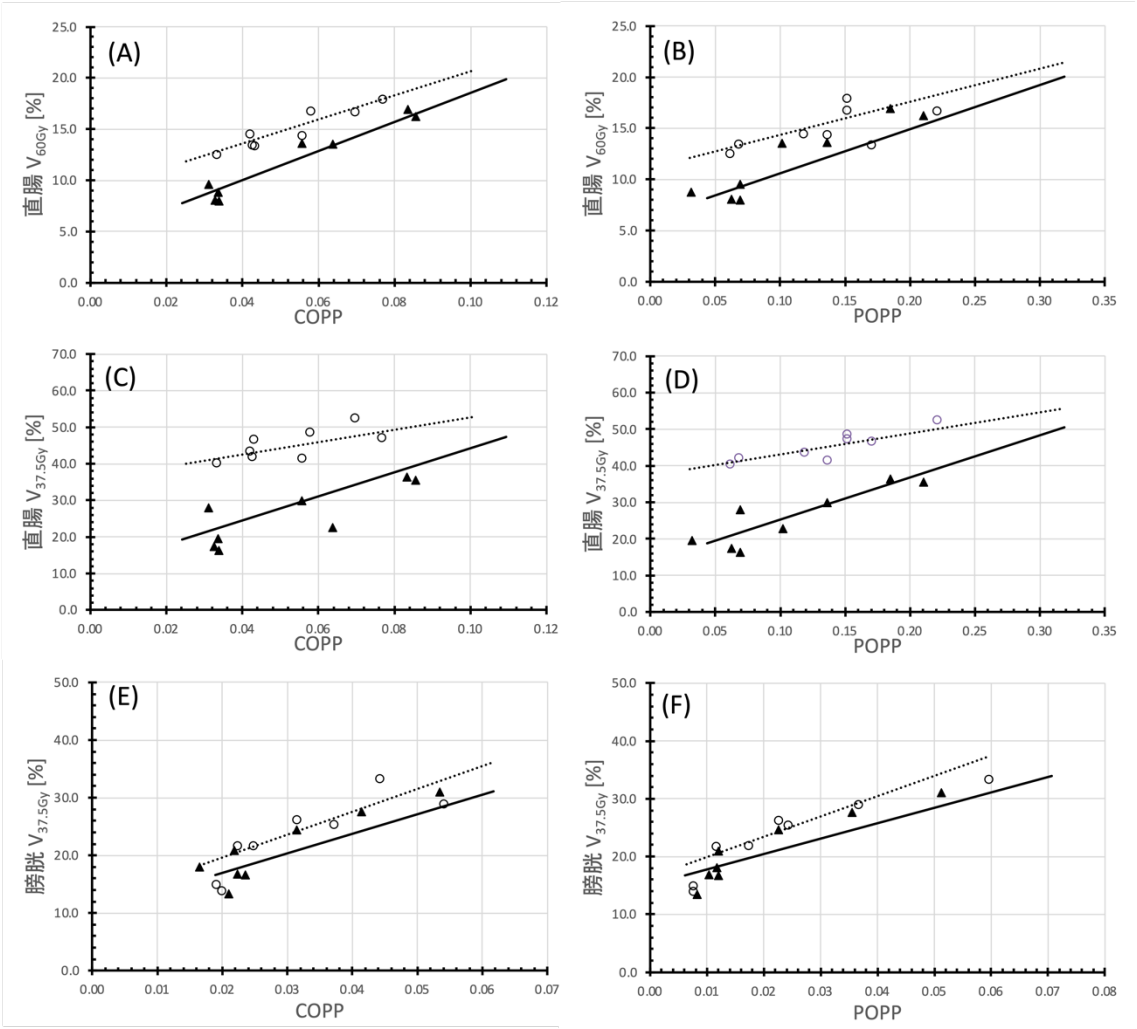

図 22 予測モデルに対するテストデータによる評価の結果。(A)COPP vs 直腸の V_{60Gy}、(B)POPP vs 直腸の V_{60Gy}、 (C)COPP vs 直腸の $V_{37.5Gy}$、(D)POPP vs 直腸の $V_{37.5Gy}$、(E)COPP vs 膀胱の $V_{37.5Gy}$、(F)POPP vs 膀胱の $V_{37.5Gy}$ の結果を示している。円形プロットは IMRT のテストデータの結果、三角プロットは VMAT のテストデータの結果である。点線は IMRT の予測モデル、実線は VMAT の予測モデルである。

2.4 考察

2.4.1 Clinical Plan の結果に関する考察

過去に北海道大学病院で実際に治療に用いられた治療計画である Clinical Plan を使用して、線形回帰分析を行なった。その結果、図 17, 図 18 に示されているように、COPP と POPP の両方が各線量体積指標と正の相関が確認された。しかし、表 16 に示されているように、第一章のファントムを用いた研究で示されたような COPP は高線量と相関が強く、POPP は中線量と相関が強いという傾向は示されなかった。さらに、図 17, 図 18 に示されているように、回帰直線に対するデータのばらつきが大きく、予測パラメータと各線量体積指標の間に強い相関は示されなかった。特に、COPP 及び POPP の値が小さく、OAR の線量低減が比較的容易と予想される症例において、OAR の線量の低減が十分ではない治療計画が含まれていたことが、線量結果にばらつきが生じた原因であると考えられる。線量の低減の程度にばらつきが生じた原因としては、まず治療計画者の経験や方針に違いの違いが挙げられる。例えば、治療計画の線量目標以上に十分に線量の低減が可能と考えられる標的体積と OAR の重なりが少ない、図 18-(C)における COPP が 0.2 から 0.5 の範囲では、全ての結果が表 12 に示されている直腸の $V_{37.5Gy}$ の線量制約 $V_{37.5Gy}$ < 50%を満たしていることがわかる。このデータの中には、直腸の $V_{37.5Gy}$ が 50%を下回った程度のケースと、OAR の線量を可能な限り低減し線量目標の半分以下の 20%程度まで低減しているケースの両方が存在していることが確認できる。このように、予測パラメータの値が同程度の症例でも、治療計画者の経験や方針の違いによって、治療計画の線量低減の度合いに大きな差が生じることがわかる（治療計画者間のばらつき）。また、同一の治療計画者においても、治療計画の作成に費やす時間によって、治療計画の品質に差が生じる可能性が考えられる（治療計画者内のばらつき）。これらの要因により、Clinical Plan では、OAR に対する線量はばらつき、COPP 及び POPP と各線量体積指標の間に強い相関が認められなかったと考えられる。このように、治療計画者によって作成された Clinical Plan には、OAR の線量低減が十分ではない治療計画が含まれていると考えられるため、POPP の有用性の検討および OAR の線量を予測するモデルの構築には適していない可能性がある。したがって、POPP の有用性の検討および予測モデルの構築においては、治療計画者の影響を最小限に抑え、OAR の線量を低減していた AP Plan の結果を用いた。

2.4.2　AP Plan の結果に関する考察

図 19、図 20 は、 Auto-Planning を用いて、Step&Shoot 及び VMAT の治療計画をそれぞれ 40 例ずつ作成し、線形回帰分析を行った結果である。図 17、図 18 の Clinical Plan の結果と比較すると、Auto-Planning を使用して作成した治療計画の品質は、Clinical Plan と比べてばらつきが小さく、症例に応じて線量目標以上に OAR の線量を低減可能であった。Auto-Planning を採用したことにより、治療計画者の影響を排除し、予測パラメータと線量体積指標の関係性の検討することが可能となった。

Step&Shoot および VMAT の両照射技術において、処方線量（70Gy）に近い線量である直腸の V_{60Gy} の評価では、COPP は POPP と比べて高い相関を示した。この結果は、第一章の結論と一致しており、OAR と PTV の重なる体積は高線量領域の線量指標と強い相関があるため、PTV 体積を考慮することは高線量の予測精度の向上に寄与しなかったと考えられる。一方、処方線量の半分程度の線量に対する線量指標である直腸の $V_{37.5Gy}$ 及び膀胱の $V_{37.5Gy}$ では、POPP は COPP より相関が高いことが示された。これは、中線量が照射される体積は、PTV と OAR の重なりだけではなく、PTV の大きさや他の要因も関連すると考えられ、PTV の大きさを考慮している POPP は、COPP の補正に寄与していることを示唆している。これらの結果は、第一章のファントム研究と整合性のとれた結果であった。

2.4.3　予測モデルの予測誤差に関して

表 20 に示されるように、各線量体積指標の平均二乗誤差は、直腸の V_{60Gy} においては約 0.7-1.7%、直腸の $V_{37.5Gy}$ においては約 1.9-5.3%、膀胱の $V_{37.5Gy}$ においては約 2.5-3.4%であった。直腸の V_{60Gy} は OAR と PTV の重なる体積と強い相関があるため、予測誤差が小さい結果となったと予想される。本研究で解析した線量体積指標の中で、直腸の $V_{37.5Gy}$ が最も予測誤差が大きくなったが、これは予測する線量が小さいほど重なり体積や PTV の体積以外の要因による影響も大きくなり、予測が難しいためと考えられる。さらに、直腸の体積は膀胱よりも小さく、わずかな線量の違いによる影響を受けやすいことも、直腸の $V_{37.5Gy}$ の予測が難しい原因の 1 つと考えられる。

直腸の V_{60Gy} においては、従来のパラメータ COPP を用いて予測すると、POPP を用いて予測する場合よりも予測誤差は小さく、一方で直腸の $V_{37.5Gy}$ および膀胱の $V_{37.5Gy}$ においては、POPP を用いて予測することで COPP を用いて予測するより誤差を小さくできる可能性が示唆された。これらの結果は線形回帰分析により得られた結果と整合性がとれていた。本研究で構築した予測モデルの予測誤差は約 0.6-3.6%の範囲であり、臨床現場における線量予測の誤差として許容可能な範囲であると考えられる。

2.4.4　POPP の有効性が高い幾何学的特徴の解析

本研究で提案した POPP は COPP と比較して、直腸および膀胱の $V_{37.5Gy}$ の予測に適していることが明らかとなった。さらに POPP が特に有効となるような幾何学的特徴を明らかにするため、直腸および膀胱の $V_{37.5Gy}$ の結果から、POPP を用いることで COPP より予測誤差が小さくなった患者と、POPP を用いたことで COPP より予測誤差が大きくなった患者の 2 群に分類して、幾何学的特徴の解析を行なった。解析において注目した幾何学的特徴は、①PTV 体積、②OAR 体積、③OAR 体積に対する PTV 体積（PTV/OAR）、④PTV と OAR の重なる体積（overlap）、⑤OAR 体積のうち PTV と重なっている体積の割合（COPP）であり、その解析結果を図 23 に示す。これらの幾何学的特徴の中で、有意水準 5%で有意な差が確認されたのは、VMAT における直腸の $V_{37.5Gy}$ の OAR 体積に対する PTV 体積（PTV/OAR）のみであり、POPP が適している患者群は COPP が適している患者群より PTV/OAR が有意に大きかった。また、有意差は認められなかったが、VMAT における直腸の $V_{37.5Gy}$ 以外の PTV/OAR においても、POPP が適している患者群は COPP が適している患者群より PTV/OAR が大きい傾向が確認された。このことから、PTV が OAR に対して相対的に大きい場合において、特に POPP は有効である可能性が示唆された。

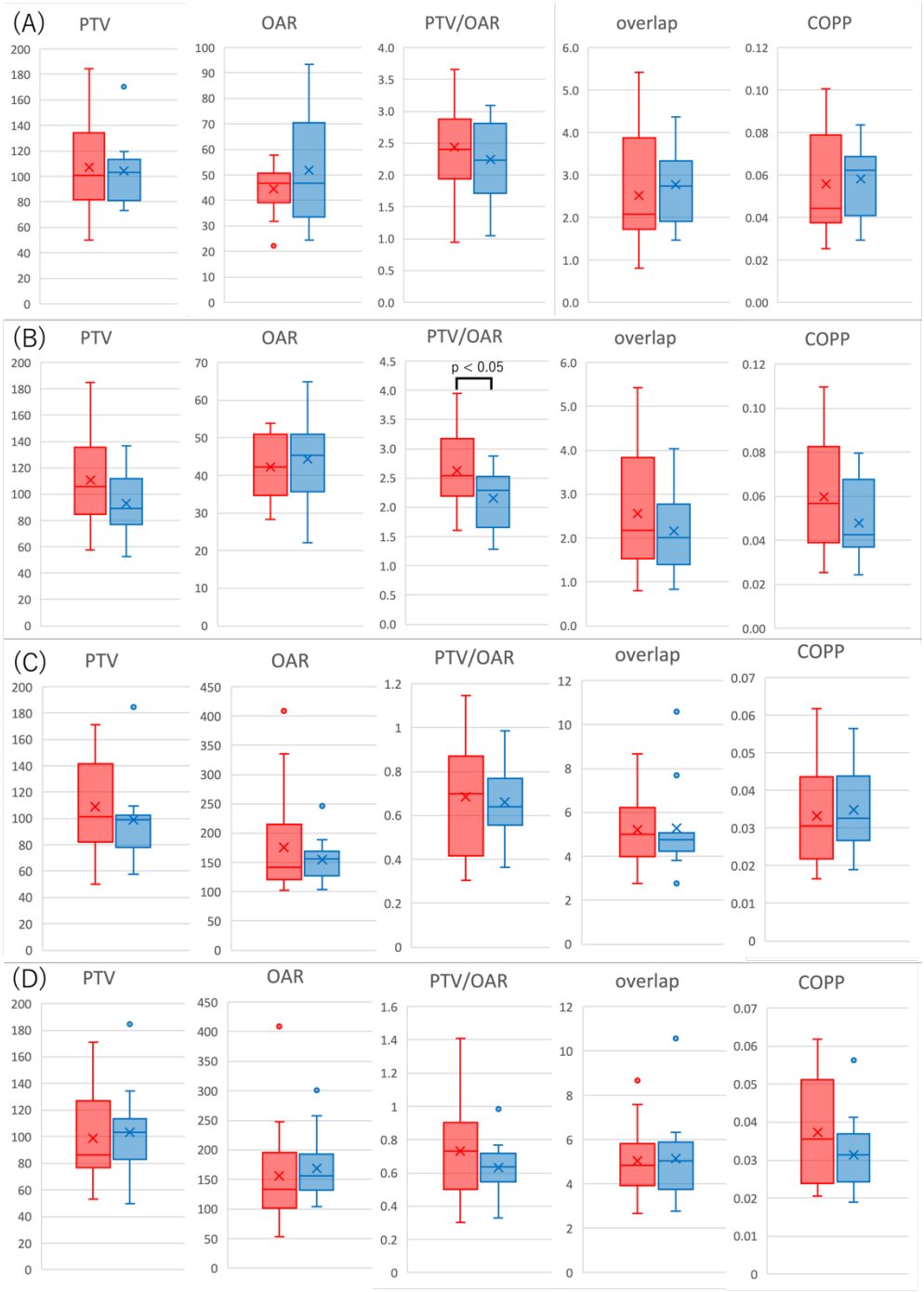

図 23 幾何学的特徴と POPP の有効性の関係性の解析結果。
PTV 体積、OAR 体積、OAR 体積に対する PTV 体積、PTV と OAR の重なる体積、OAR 体積のうち PTV と重なっている体積の割合に着目した。赤は POPP の方が COPP より予測誤差が小さい場合、青は COPP の方が POPP より予測誤差が小さい場合である。(A) IMRT における直腸の $V_{37.5Gy}$ の結果、(B) VMAT における直腸の $V_{37.5Gy}$ の結果、(C) IMRT における膀胱の $V_{37.5Gy}$ の結果、(D) VMAT における膀胱の $V_{37.5Gy}$ の結果。

2.4.5　予測モデルの有用性に関して

本研究の 2.3.1 項の結果より、Clinical Plan 線量の低減が十分ではないプランが含まれていた可能性が示唆された。予測モデルを利用して、患者ごとに事前に達成可能な線量を予測することにより、可能な限り線量を低減した治療計画を作成できると考えられる。

本研究で提案した予測パラメータ POPP は、従来の予測パラメータ COPP と比べて、直腸および膀胱の $V_{37.5Gy}$ と相関が高いことが示されたため、これらに対する予測モデルは POPP を用いて構築した。一般的に、直腸や膀胱の放射性障害は、60Gy 以上の高い線量と強い関係があることが知られているが（Storey et al., 2000; Fiorino et al., 2003; Cheung et al., 2007; Fellin et al., 2009; Viswanathan et al., 2010; Bagalà et al., 2016; Son et al., 2016)、60Gy 未満の線量においても関連があると報告されている（Fiorino et al., 2002; Jackson et al., 2001; Karlsdóttir et al., 2004; Karlsdóttir et al., 2008; Michalski et al., 2010)。例えば、Ebert らは直腸出血に 30 Gy が関連する可能性があることを報告し（Ebert et al., 2015)、Deville らは膀胱炎に 20 Gy が関連すると報告している（Deville et al., 2012)。さらに、再照射の可能性も考慮すると、60Gy 以上の高い線量だけではなく、30Gy 程度の中-低線量が照射される体積も可能な限り低減した治療計画を作成することは、放射性障害発生のリスクを低減する上で重要であると考えられる。COPP と POPP を使い分けて OAR の線量を予測することで、治療計画の品質の向上および均質化が実現でき、経験の少ない計画者においても効率的に治療計画を作成することが可能になると考えられる。

また、近年では機械学習を用いた OAR の線量予測に関する研究が多く行われている（Kajikawa et al., 2019; Kandalan et al., 2020; Gronberg et al., 2023)。これらの研究では、高い予測精度で OAR の線量を予測可能であることを報告している。しかしながら、機械学習を適用するためには、多くの学習データや開発環境、専門知識などが必要となるため、すべての施設において機械学習を活用することは現実的ではないと考えられる。一方で、COPP/POPP を用いた OAR の線量を予測する方法は、OAR 体積、PTV 体積、OAR と PTV の重なる体積の 3 つの情報を計算するだけで、各施設で予測モデルを容易に構築できる。したがって、COPP/POPP を用いた OAR 線量の予測は、限定的な施設だけではなく、さまざまな施設で実現可能であり、放射線治療計画の品質向上に寄与する可能性がある。

2.4.6　頭頸部癌における POPP 適用の可能性

本研究では、提案したパラメータ POPP は処方線量の半分程度の線量に対する線量指標である $V_{37.5Gy}$ の予測に有用であることを明らかにしたが、評価を行った部位は前立腺のみであり、他の部位における検討は行なっていない。頭頸部癌は放射線治療の適用が多い部位であるが、POPP は頭頸部癌に対しても適用可能であると予想される。頭頸部癌において、患者の QOL を維持するために重要な OAR の 1 つに耳下腺が挙げられ、よく平均線量で評価される。耳下腺は PTV との重なりがわずかな症例も多いため、従来のパラメータ COPP を用いた平均線量の予測に高い精度は期待できないと考えられ、また PTV の大きさも平均線量の結果に大きく寄与すると予想される。したがって、耳下腺や口腔などの平均線量で評価される並列臓器で、PTV との重なりが小さい症例に対しては、POPP は有効となりうると考えられる。一方で、最大線量に関して議論する場合は、PTV との重なりが大きく影響する。したがって、脊髄や脳幹など、最大線量評価される直列臓器に対しては、COPP が有効であると考えられる。

2.4.7　第二章の臨床患者データを用いた研究における限界

治療計画の作成には Auto-Planning を使用した。表 18 から、AP Plan は Clinical Plan と同程度の品質であると判断したが、Step&Shoot における直腸の $V_{37.5Gy}$ の結果に関しては、CP SS の方が AP SS よりも有意に線量が低減されていた。そのため、Step&Shoot における直腸の $V_{37.5Gy}$ に関しては、モデルによる予測値よりもさらに線量を低減できる可能性がある点に留意すべきである。

また、一般的に Inverse Planning では患者の解剖に応じて Trial & Error で目的関数（objective function）を調整して、治療計画を作成する。本研究では Auto-Planning を用いることで患者の解剖に応じた治療計画を作成したが、Step&Shoot と VMAT でもほぼ同じパラメータを使って治療計画を作成しており、患者ごとに Auto-Planning に与えるパラメータを検討して最適な線量制約を設定した場合、より高品質な治療計画を作成でき、それを基に予測モデルを構築することで、より線量を抑えられた予測を提供できる可能性があると考えられる。

2.5 結論

本章では、北海道大学病院で過去に放射線治療を受けた前立腺癌患者を対象に、提案した予測パラメータ POPP の有用性を評価し、OAR の線量を予測するモデルの構築を行った。Clinical Plan は、複数名の治療計画者によって作成されていたため、それぞれの計画者の治療計画の経験や知識、方針の違いから、治療計画の品質に一貫性がなく、OAR の線量低減が十分ではない計画も含まれていた。そのため、Clinical Plan は予測パラメータの解析および予測モデルの構築には適さないと判断し、治療計画者に依存しない AP Plan の結果を使用して解析した。

予測パラメータと線量体積指標の関係性を解析した結果、処方線量（70Gy）に近い線量である直腸の V_{60Gy} の予測において COPP は有用であり、一方で処方線量の半分程度の線量に対する線量指標である直腸および膀胱の $V_{37.5Gy}$ の予測において POPP は有用であることが示された。これらの結果は、第一章のファントム研究から得られた知見と一致しており、ファントム研究の結果を支持するものであった。

直腸の V_{60Gy} は COPP を、直腸および膀胱の $V_{37.5Gy}$ は POPP を説明変数として、Step&Shoot と VMAT の両照射技術ごとに、予測モデルの構築を行った。予測モデルの評価には、モデルの構築に使用しなかった 8 例のテストデータを用いて、RMSE を算出した。その結果、本研究で構築した予測モデルの予測誤差は約 0.6%から 3.6%であり、高い精度で OAR の線量を予測できる可能性が示唆された。

総括および結論

本研究では、前立腺癌の放射線治療計画時の OAR 線量の予測するための新たなパラメータを提案し、その有用性の評価を行った。これまで OAR の線量予測に用いられてきたパラメータ COPP は、PTV の大きさを考慮していなかったため、本研究では PTV の大きさも考慮した予測パラメータを提案した。

第一章では、AAPM TG119 の前立腺ファントムを用いて、PTV と OAR の大きさ関係や位置関係を系統的に変化させ、幾何学的な関係と線量体積指標の相関を調査し、COPP と POPP の有用性の評価を行った。第二章では、北海道大学病院で過去に放射線治療を受けた前立腺癌患者のデータを用いて、両パラメータの有用性の評価を行なった。ファントムと臨床データを用いた両研究において、これまでの研究で予測パラメータとして採用されてきた COPP は処方線量に近い線量の予測に適しており、一方で POPP は処方線量の半分程度の線量の予測に適していることが示された。この結果から、線量体積指標ごとに最適な予測パラメータを採用することで、高線量および中線量ともに予測誤差を小さくできることが示唆された。

本研究から得られた新知見は以下の通りである。

- Auto-Planning を用いて、OAR と PTV の位置と体積を系統的に変化させたファントムに対して治療計画を作成したことにより、治療計画者による計画線量のばらつきに依存せず、OAR と PTV の幾何学的特徴と OAR 線量の関係性を明らかにした。
- 処方線量に近い線量の予測には、従来の予測パラメータ COPP が有用であることを明らかにした。これは、OAR に処方線量程度の線量が照射される領域は、PTV と重なる体積との関係が強いためである。
- 処方線量の半分程度の線量の予測において PTV 体積を考慮した予測パラメータ POPP が有効であることを明らかにした。これは、処方線量の半分程度の線量が照射される領域は、PTV との重なる領域より広範囲に渡り、重なり体積だけでは予測が困難であるためと考えられる。
- 本研究で作成した予測モデルは、4%未満の予測誤差の範囲で OAR の線量を予測可能であり、臨床適用に十分と考えられる予測精度が担保されていた。

新知見の意義

本研究において、提案した予測パラメータ POPP は、従来の予測パラメータ COPP より、処方線量の半分程度の線量予測に適していることが明らかとなった。一般的に、直腸の障害は 60Gy 以上の処方線量に近い線量と関連があるこ

とが知られているが、30Gy などの処方線量の半分程度の中線量が照射される体積も直腸出血に関連しているとの報告もある。そのため、30Gy 程度の線量も最小限に抑えることは、患者の放射性障害の発生リスクを低減させることが期待され、また、将来的な治療の選択肢（再照射など）の幅を広げる可能性につながると考えられる。

これまでは、1 回線量が 1.8 Gy から 2.0 Gy 程度の通常分割照射の放射線治療が主流であったが、近年では 1 回線量を増加させた寡分割照射と呼ばれる放射線治療が増加しつつある。OAR に照射される線量が同じ場合においても、通常分割照射と比べて 1 回線量の大きい寡分割照射の方が OAR へのダメージは大きくなる。つまり、寡分割照射は通常分割照射より、中線量による OAR への影響も大きくなる。そのため、今後、寡分割照射の適用が増加するにつれて、中線量の低減の必要性が増し、POPP を用いた線量の予測の重要性も増すと考えられる。

本研究で構築したモデルは予測誤差 4%未満であり、予測モデルとして十分に有用であると考えられる。治療計画の作成時に予測モデルを参考にすることで、治療計画者の手助けとなり、特に経験の浅い計画者においても高品質な治療計画を効率的に作成できる可能性がある。また、処方線量の半分程度の線量において、線量の低減の程度は治療計画者の経験や方針によって異なることが予想されるため、予測モデルを活用することで、患者ごとに最適な線量まで低減された放射線治療を提供できることが期待される。さらに、事前に線量目標の達成が困難であると判断できれば、早い段階で医師と治療計画の方針について協議することができ、治療計画作成における時間的な効率化に寄与すると考えられる。

今後の展望・課題

本研究では、新たに提案したパラメータの有用性の評価について前立腺癌を対象として行った。今後展開される研究として、頭頸部など他の部位において POPP が適用可能か検討する研究が考えられる。頭頸部の場合、耳下腺や口腔の平均線量が議論されることが多く、平均線量は処方線量より低い線量分布が重要となるため、POPP は有用であることが見込まれる。

本研究において、POPP は COPP よりも処方線量の半分程度の線量の予測に適していることが明らかとなったが、必ずしも全ての患者で COPP の代わりに POPP を用いることで中線量の予測精度が向上するわけではない。本研究において、どのような幾何学的特徴を持つ患者において、POPP がより有効であるか調査したが、明確な結論は得られなかった。したがって、今後の課題としては、

どのような幾何学条件の場合に、COPP よりも POPP の方が有用であるかを明らかにすることが挙げられる。

謝辞

本研究の機会を与えてくださり、指導教官として数々の有益なご指導をいただきました、北海道大学 大学院医理工学院　量子医理工学コース　放射線医理工学講座　臨床医学物理学分野　鈴木隆介助教には、研究方法から論文技法に至るまで幅広くご指導をいただきました。心より感謝致します。

北海道大学 大学院医理工学院　量子医理工学コース　放射線医理工学講座　臨床医学物理学分野　田村昌也助教には、本研究の実験において多大なるご協力並びにご指導をいただきました。心より感謝致します。

北海道大学 大学院医理工学院　量子医理工学コース　放射線医理工学講座　臨床医学物理学分野　金平孝博助教には、論文技法のご指導をいただきました。心より感謝致します。

北海道大学 大学院医理工学院　量子医理工学コース　粒子線医理工学講座　放射線医学物理学分野　宮本直樹准教授には、本研究の実験において多大なるご協力並びにご指導をいただきました。心より感謝致します。

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の Kenneth Lee Sutherland 助教には、英語の表現に関して数多くのご助言をいただきました。心より感謝致します。

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の橋本孝之准教授、西岡健太郎助教、北海道大学病院 放射線治療科の森崇助教、北海道大学 大学院医学研究院 放射線科学分野 放射線治療学教室の青山英史教授には、臨床的な視点から研究に対して貴重なご助言をいただきました。心より感謝申し上げます。

最後に、本研究にあたり多大なご指導、ご協力をいただいた北海道大学 大学院医理工学院 量子医理工学コース 放射線医理工学講座 臨床医学物理学分野の皆様に、心より感謝いたします。

引用文献

Amy, T.Y. Chang., Albert, W.M. Hung., Fion, W.K. Cheung., Michael, C.H. Lee., Oscar, S.H. Chan., Helen, P., Yung-Tang, Cheng., Wai-Tong, Ng. (2016). Comparison of Planning Quality and Efficiency Between Conventional and Knowledge-based Algorithms in Nasopharyngeal Cancer Patients Using Intensity Modulated Radiation Therapy. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 95, 981-990.

Bagalà, P., Ingrosso, G., Falco, M. D., Petrichella, S., D'Andrea, M., Rago, M., Lancia, A., Bruni, C., Ponti, E., & Santoni, R. (2016). Predicting genitourinary toxicity in three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: A dose-volume parameters analysis of the bladder. J Cancer Res Ther., 12(2), 1018-1024.

Bandlamudi, B. P., Sharan, K., Yathiraj, P. H., Singh, A., Reddy, A., Fernandes, D. J., & Srinivasa, V. M. (2018). A study on the impact of patient-related parameters in the ability to spare parotid glands by intensity-modulated radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas. J Cancer Res Ther., 14(6), 1220-1224.

Batumalai, V., Jameson, M. G., Forstner, D. F., Vial, P., & Holloway, L. C. (2013). How important is dosimetrist experience for intensity modulated radiation therapy? A comparative analysis of a head and neck case. Pract Radiat Oncol., 3(3), e99-e106.

Berry, S. L., Boczkowski, A., Ma, R., Mechalakos, J., & Hunt, M. (2016). Interobserver variability in radiation therapy plan output: Results of a single-institution study. Pract Radiat Oncol., 6(6), 442-449.

Björn, H., Anders, L., Henrik, R., Johan, L. (2008). P3IMRT Direct machine parameter optimization. Pinnacle^3 White Paper.

Chao, M., Coburn, N., Cosgriff, E., Brown, C., Van Tilburg, K., & Hayden, A. (2021). A predictive model for determining rectum and

bladder dose constraints in prostate volumetric modulated arc therapy. Med Dosim., 46(3), 269-273.

Cheung, M. R., Tucker, S. L., Dong, L., de Crevoisier, R., Lee, A. K., Frank, S., Kudchadker, R. J., Thames, H., Mohan, R., & 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(4), 1059-1065.

Deville, C., Both, S., Bui, V., Hwang, W. T., Tan, K. S., Schaer, M., Tochner, Z., & Vapiwala, N. (2012). Acute gastrointestinal and genitourinary toxicity of image-guided intensity modulated radiation therapy for prostate cancer using a daily water-filled endorectal balloon. Radiat Oncol., 7, 76.

Dinesh, K., Ravindra, Y., Linda, H., Hsiang, C., Dennis, M. (2012). Application of AAPM TG 119 to volumetric arc therapy (VMAT). J. Appl. Clin. Med. Phys.13, 108-116.

Ebert, M. A., Foo, K., Haworth, A., Gulliford, S. L., Kennedy, A., Joseph, D. J., & Denham, J. W. (2015). Gastrointestinal dose-histogram effects in the context of dose-volume-constrained prostate radiation therapy: analysis of data from the RADAR prostate radiation therapy trial. Int J Radiat Biol Phys., 91(3), 595-603.

Elena, G., Francesca, R., Andrea, G., Umberto, R., Roberto, R., Christian, F. (2018). Evaluation of a commercial automatic treatment planning system for liver stereotactic body radiation therapy treatments. Physica Medica. 46, 153-159.

Emami B, Lyman J, Brown A, et al. (1991). Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;21(1):109-122. doi:10.1016/0360-3016(91)90171-y

Ezzell, G. A., Burmeister, J. W., Dogan, N., LoSasso, T. J., Mechalakos, J. G., Mihailidis, D., Molineu, A., Palta, J. R., Ramsey,

C. R., Salter, B. J., et al. (2009). IMRT commissioning: multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119. Med Phys., 36(11), 5359-5373.

Fellin, G., Fiorino, C., Rancati, T., Vavassori, V., Baccolini, M., Bianchi, C., Cagna, E., Gabriele, P., Mauro, F., Menegotti, L., et al. (2009). Clinical and dosimetric predictors of late rectal toxicity after conformal radiation for localized prostate cancer: results of a large multicenter observational study. Radiother Oncol., 93(2), 197-202.

Fiorino, C., Cozzarini, C., Vavassori, V., Sanguineti, G., Bianchi, C., Cattaneo, G. M., Foppiano, F., Magli, A., & Piazzolla, A. (2002). Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions. Radiother Oncol., 64(1), 1-12.

Fiorino, C., Sanguineti, G., Cozzarini, C., Fellin, G., Foppiano, F., Menegotti, L., Piazzolla, A., Vavassori, V., & Valdagni, R. (2003). Rectal dose-volume constraints in high-dose radiotherapy of localized prostate cancer. Int J Radiat Biol Phys., 57(4), 953-962.

Gronberg, M. P., Beadle, B. M., Garden, A. S., Skinner, H., Gay, S., Netherton, T., Cao, W., Cardenas, C. E., Chung, C., Fuentes, D. T., et al., (2023). Deep Learning-Based Dose Prediction for Automated, Individualized Quality Assurance of Head and Neck Radiation Therapy Plans. Pract Radiat Oncol., 13(3), e282-e291.

Hansen CR, Nielsen M, Bertelsen AS, et al. (2017). Automatic treatment planning facilitates fast generation of high-quality treatment plans for esophageal cancer. Acta Oncol. 2017;56(11):1495-1500. doi:10.1080/0284186X.2017.1349928

Hodapp N. (2012). The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT), Strahlenther Onkol., 188(1), 97-99.

Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group (2001). Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 51(4), 880-914.

Irene, H., Karl, B., Prashant, K., Christian, R, Hansen., Anders, B., Jesper, G, Eriksen., Jorgen, J., Carsten, B. (2016). Automatic planning of head and neck treatment plans. Radiat. Oncol. Phys. 17, 272-282.

Jackson, A., Skwarchuk, M. W., Zelefsky, M. J., Cowen, D. M., Venkatraman, E. S., Levegrun, S., Burman, C. M., Kutcher, G. J., Fuks, Z., Liebel, S. A., et al. (2001). Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 49(3), 685-698.

Jerome, K., Ian, N., Gabriela, S., Matthias, G. (2015). Evaluation of an automated knowledge based treatment planning system for head and neck. Radiat Oncol. 10, 226.

Kajikawa, T., Kadoya, N., Ito, K., Takayama, Y., Chiba, T., Tomori, S., Nemoto, H., Dobashi, S., Takeda, K., & Jingu, K. (2019). A convolutional neural network approach for IMRT dose distribution prediction in prostate cancer patients. J Radiat Res., 60(5), 685-693.

Kandalan RN, Nguyen D, Rezaeian NH, et al. (2020). Dose prediction with deep learning for prostate cancer radiation therapy: Model adaptation to different treatment planning practices. Radiother Oncol. 2020;153:228-235. doi:10.1016/j.radonc.2020.10.027

Karl, B. (2015). Getting the most out of Pinnacle3 Auto-Planning. (Philips Healthcare).

Karlsdóttir, A., Johannessen, D. C., Muren, L. P., Wentzel-Larsen, T., & Dahl, O. (2004). Acute morbidity related to treatment volume during

3D-conformal radiation therapy for prostate cancer. Radiother Oncol., 71(1), 43-53.

Karlsdóttir, A., Muren, L. P., Wentzel-Larsen, T., & Dahl, O. (2008). Late gastrointestinal morbidity after three-dimensional conformal radiation therapy for prostate cancer fades with time in contrast to genitourinary morbidity. Int J Radiat Biol Phys., 70(5), 1478-1486.

Kristen, A., Tyler, M., Brianna, E., Aziz, L., Dennis, N., Aaron, B., Richard, C., Tony, E., Zheng, S., Ying, L. et al. (2018). Dosimetric Evaluation of Pinnacle’s Automated Treatment Planning Software to Manually Planned Treatments. Technol Cancer Res Treat. 17, PMID:29909735

Kusters JMAM, Bzdusek K, Kumar P, et al. (2017). Automated IMRT planning in Pinnacle : A study in head-and-neck cancer. Strahlenther Onkol. 2017;193(12):1031-1038. doi:10.1007/s00066-017-1187-9

Mattes, M. D., Lee, J. C., Elnaiem, S., Guirguis, A., Ikoro, N. C., & Ashamalla, H. (2014). A predictive model to guide management of the overlap region between target volume and organs at risk in prostate cancer volumetric modulated arc therapy. Radiat Oncol J., 32(1), 23-30.

Mellon, E. A., Javedan, K., Strom, T. J., Moros, E. G., Biagioli, M. C., Fernandez, D. C., Wasserman, S. G., & Wilder, R. B. (2015). A dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy with step-and-shoot intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. Pract Radiat Oncol., 5(1), 11-15.

Michalski, J. M., Gay, H., Jackson, A., Tucker, S. L., & Deasy, J. O. (2010). Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 76(3 Suppl), S123-S129.

Moore, KL., Scott, B., Daniel, A., Sasa, M. (2011). Experience-based quality control of clinical intensity-modulated radiotherapy planning. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 81, 545-551.

Nawa, K., Haga, A., Nomoto, A., Sarmiento, RA., Shiraishi, K., Yamashita, H., Nakagawa, K. (2017). Evaluation of a Commercial Automatic Treatment Planning System for Prostate Cancers. Med. Dosim. 42, 203-209.

Nguyen, T. T. T., Arimura, H., Asamura, R., Hirose, T. A., Ohga, S., & Fukunaga, J. I. (2019). Comparison of volumetric-modulated arc therapy and intensity-modulated radiation therapy prostate cancer plans accounting for cold spots. Radiol Phys Technol., 12(2), 137-148.

Nithya, L., Raj, NA., Rathinamuthu, S., Pandey, MB. (2016). Analyzing the performance of the planning system by use of AAPM TG-119 test cases. Radiol. Phys. Technol. 9,22-29.

Paddick I. (2000). A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. Technical note. J Neurosurg., 93 Suppl 3, 219-222.

Powis, R., Bird, A., Brennan, M., Hinks, S., Newman, H., Reed, K., Sage, J., & Webster, G. (2017). Clinical implementation of a knowledge based planning tool for prostate VMAT. Radiat Oncol., 12(1), 81.

Rawla, P. (2019). Epidemiology of Prostate Cancer. World J. Oncol. 10, 63-89.

Viswanathan, A. N., Yorke, E. D., Marks, L. B., Eifel, P. J., & Shipley, W. U. (2010). Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 76(3 Suppl), S116-S122.

Sathiyan, S., Ravikumar, M., Varatharaj, C. (2011). Plan Evaluation and Dosimetric Comparison of IMRT Using AAPM TG119 Test Suites and Recommendations. Australas. Phys. Eng. Sci. Med. 1, 55-61.

Son, C. H., Melotek, J. M., Liao, C., Hubert, G., Pelizzari, C. A., Eggener, S. E., & Liauw, S. L. (2016). Bladder dose-volume parameters are associated with urinary incontinence after postoperative intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. Pract Radiat Oncol, 6(5), e179-e185.

Speer, S., Klein, A., Kober, L., Weiss, A., Yohannes, I., Bert, C. (2017). Automation of radiation treatment planning Evaluation of head and neck cancer patient plans created by the Pinnacle[3] scripting and Auto-Planning functions. Strahlenther Oncol. 193,656-665.

Storey, M. R., Pollack, A., Zagars, G., Smith, L., Antolak, J., & Rosen, I. (2000). Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 48(3), 635-642.

Ueda, Y., Monzen, H., Fukunaga, J. I., Ohira, S., Tamura, M., Suzuki, O., Inui, S., Isono, M., Miyazaki, M., Sumida, I., et al. (2020). Characterization of knowledge-based volumetric modulated arc therapy plans created by three different institutions' models for prostate cancer. Rep Pract Oncol Radiother., 25(6), 1023-1028.

Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. (2010). Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3 Suppl):S116-S122.
doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.090

Zhang, H., Cao, Y., Antone, J., Riegel, A. C., Ghaly, M., Potters, L., & Jamshidi, A. (2019). A Model-Based Method for Assessment of Salivary Gland and Planning Target Volume Dosimetry in Volumetric-Modulated Arc Therapy Planning on Head-and-Neck Cancer. J Med Phys., 44(3), 201-206.

厚生労働省, (2020), 令和２年(2020) 人口動態統計月報年計(概数)の概況,
厚生労働省 政府統計,

https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai20/dl/gaikyouR2.pdf（最終閲覧日 2023 年 11 月 14 日）

国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録), https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html（最終閲覧日 2023 年 11 月 14 日）

井塚敦嗣. (2019). 線量勾配指標を利用した IMRT の治療計画における品質評価の研究. 北海道大学大学院医理工学院医理工学専攻修士論文.