



|                     |                                                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | 即時適応陽子線治療に向けた治療計画法に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕                                                                   |
| Author(s)           | 宮崎, 康一                                                                                                  |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                   |
| Degree Name         | 博士(医理工学)                                                                                                |
| Dissertation Number | 甲第15972号                                                                                                |
| Issue Date          | 2024-03-25                                                                                              |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/92222">https://hdl.handle.net/2115/92222</a>                       |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> |
| Type                | doctoral thesis                                                                                         |
| File Information    | Miyazaki_Koichi_abstract.pdf, 論文内容の要旨                                                                   |



# 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称      博士（医理工学）      氏名      宮崎 康一

## 学位論文題名

即時適応陽子線治療に向けた治療計画法に関する研究

(Studies on the treatment planning method for online adaptive proton therapy)

### 【背景と目的】

陽子線治療は患部に線量を集中しつつ、患部周辺の危険臓器（OAR：Organ At Risk）への線量が低減できる治療法と期待されている。しかし実際の治療においては、治療期間中に患者の体形変化が生じることにより、初期治療計画時に想定した通りの線量分布が実現できないことがある。このような治療期間中の体形変化に対応するため、患者が治療台に載った状態で治療計画を修正（再計画）する即時適応陽子線治療の実現が望まれる。

即時適応陽子線治療の実現に向けた最も大きな課題は時間的制約である。通常 1 週間程度をかけて実施する治療計画の作業を、即時適応陽子線治療では 30 分から 1 時間で実施する必要がある。その中でも特に再計画は最も時間を要する。陽子線治療では患者の位置誤差や CT 値と陽子線飛程の変換誤差（飛程誤差）による線量分布の悪化を防ぐためにロバスト最適化が用いられる。しかしロバスト最適化は多数の誤差シナリオを同時に最適化するため、計算時間が数十分から数時間と長い。加えて、即時適応陽子線治療の実現に向けて、線量の改善と医療従事者の負荷増大のバランスが必要と考える。毎日再計画をすることで最良の線量分布を得られるが、線量改善効果の低いケースで再計画をすることは医療負荷のみを増加してしまう。このため、再計画による線量改善効果と医療負荷低減を両立する治療フローの確立が望まれる。

そこで本研究では、まず第 2 章で高速かつ誤差に対して頑強（ロバスト）な再計画手法である変形線量復元（DDR：Deformed Dose Restoration）を開発する。次に第 3 章でオンラインでの線量評価による再計画の必要性判断と過去に作成した適応治療計画の再利用による再計画回数の削減を提案する。

### 【対象と方法】

第 2 章では先行研究 (Bernatowicz, et al, 2018) で提案された線量復元 (DR：Dose Restoration) のアイデアを発展させ、高速かつ誤差に対してロバストな再計画手法である変形線量復元 (DDR) を開発した。先行研究の DR は初期治療計画の線量分布を、治療当日に得た CT (dCT：daily CT) 上で復元する再計画手法である。この手法では治療期間中の体形変化は主に密度変化であり、腫瘍の形状や位置変化は無視できると仮定している。一方、実治療では治療期間中に腫瘍の縮小・拡大や位置変化が生じることが知られており、このようなケースに DR を適用した場合、標的線量の悪化が懸念される。本研究では腫瘍の形状や位置変化に対応するため、初期治療計画の線量分布を dCT 上の新たな標的 (CTV：Clinical Target Volume) に合わせて変形し、その後変形により得た変形線量分布を復元する再計画手法を開発した。変形線量分布は治療当日の CTV に沿って変形されているため、腫瘍の形状や位置に変化が生じても標的線量を担保して再計画できる。本手法を腫瘍の形状変化または位置変化が生じた典型的な 6 例に対して評価した。

次に第 3 章では、即時適応陽子線治療による線量改善効果と医療負荷の両立に向け、オンラインでの線量評価と過去に作成した適応治療計画の再利用を含む新たな治療フロー-DAAre (Dose Assessment and daily Adaptive with plan reuse) を提案する。本治療フローでは dCT 撮像と輪郭作成後に、初期治療計画及び過去に作成した適応治療計画を用いた線量評価を実施し、再計画

の必要性を判断する。その後、全ての治療計画が予め定めた線量評価基準を満たさない場合に限り再計画を実施する。再計画の前に既存の治療計画の線量評価し、再計画の必要性を予め判断することで、線量改善効果薄いケースでの再計画回数を削減する。本治療フローを in-room CT を用いて毎日 CT を撮像した 23 症例の前立腺がん患者に対して評価した。また比較として、初期治療計画を継続する NA (Non-Adaptive)、毎日再計画する DA (Daily Adaptive)、過去に作成した適応治療計画の再利用を含まない DAA (Dose Assessment and daily Adaptive) の 3 つの治療フローも評価した。

### 【結果】

第 2 章について、初期治療計画を継続した場合 (Distorted) や、先行手法 (DR) により再計画した場合と比べ、DDR では全てのケースにおいてに標的線量を改善することができた。一方で、一部の症例において dCT での標的と OAR の物理的な距離が近づいたことにより、OAR への線量増加が見られた。DDR により得た適応治療計画に対して位置誤差・飛程誤差に対するロバスト評価を実施した結果、初期治療計画と同等のロバスト性を担保していることを確認した。加えて DDR の計算時間を評価した結果、6 例に対する計算時間は 8.1 分 (3.8~21.9 分) で適応治療計画を作成することができ、治療時間の限られる即時適応陽子線治療における高速かつロバストな再計画手法として有用であることを確認した。

また第 3 章について、23 症例の前立腺がん患者に対して、提案する治療フローを評価した結果、毎日再計画をする DA と比べ、DAAre では CTV 線量の若干の低下がみられた。ただし DAAre における CTV 線量は治療計画時に用いる線量評価基準を満たしており、臨床的に許容範囲内と考える。一方、初期治療計画を継続する NA と比較すると、DAAre では CTV 線量と OAR 線量が共に改善した。また DAAre における再計画回数は平均 2.0 回であり、DA の 21 回や DAA の 8.7 回と比べて再計画の労力を大きく削減できることを確認した。以上の結果より、DAAre は医療負荷と線量改善効果が両立できる治療フローであると確認した。

### 【考察】

DDR により腫瘍の形状変化や位置変化が生じた場合でも高速かつロバストな適応治療計画を作成できることを確認した。一方、症例によっては DDR により OAR 線量の増加が見られることが判明した。本研究の評価では、これらの OAR 線量の増加は臨床的に許容範囲内であった。しかし今後は検証例数を増加して、どのようなケースで OAR 線量の増加が臨床的な許容範囲を超えるかについて、さらなる研究が必要である。

また DAAre により、DA と比較したときの CTV 線量と OAR 線量の大幅な悪化を抑制しつつ、再計画回数を 1/10 に削減できることを確認した。DAAre は前立腺がんのように腫瘍形状はあまり変化せず、腫瘍位置が日々ランダムに変化するケースで有効となる。一方で他の症例での有効性は本研究で確かめることができなかった。今後、他症例での有効性検証が課題である。

また本研究は全て後ろ向きの研究であり、これらの研究の有用性を真に示すためには、今後前向き研究での評価が必要である。そのためにも即時適応陽子線治療の実現に向けた他の課題の解決が望まれる。特に CBCT の画質向上と、輪郭作成の短時間化が今後の課題である。

### 【結論】

本研究から以下の結論を得た。第 2 章について、高速かつロバストな再計画手法として DDR を開発し、腫瘍の形状変化や位置変化が生じる例において CTV 線量が改善できることを確認した。DDR の計算時間は平均 10 分以下であり即時適応陽子線治療における再計画手法として妥当な計算時間であることを確認した。第 3 章について、DAAre により CTV 線量と OAR 線量の悪化を抑制しつつ、毎日再計画する場合と比べて再計画回数を約 1/10 に削減できることを確認した。