



Title	治療期間中の体内構造変化に対する適応陽子線治療に関する研究
Author(s)	吉川, 優平
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第16195号
Issue Date	2024-12-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16195
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/97343
Type	doctoral thesis
File Information	Yuhei_Kikkawa.pdf



治療期間中の体内構造変化に対する適応陽子線治療に関する研究

Studies on Adaptive Proton Therapy for Interfractional Anatomical
Changes

量子ビーム応用医工学研究室

吉川 優平

北海道大学 大学院 工学院

量子理工学専攻

目次

略語表	1
1. 緒言	6
1.1 がん治療における放射線治療	6
1.2 陽子線治療の概要	8
1.2.1 CT 画像と Contouring	8
1.2.2 治療計画	9
1.2.3 患者位置合わせと照射	11
1.3 画像誘導陽子線治療	14
1.4 陽子線治療における飛程変化	15
1.5 本研究の目的	17
1.6 本論文の構成と概要	18
2. 陽子線治療に関する患者体系での計算技術	22
2.1 本研究における計算環境	22
2.2 DICOM 規格と本研究における座標系	22
2.3 3 次元画像の剛体変換と画像誘導位置合わせ	24
2.3.1 アフィン変換による剛体変換の表現	24
2.3.2 正規化相互情報量を用いた画像類似度の算出	27
2.3.3 滑降シンプレックス法による位置合わせ移動量の決定	29
2.4 相対阻止能比による水等価厚計算	31
2.5 ペンシルビームアルゴリズムによる線量分布計算	33
2.6 線量体積ヒストグラム	34
3. 照射角度による治療期間中の飛程変化と線量分布変化への影響評価	38
3.1 膵臓がん陽子線治療の現状と本研究の目的	38
3.2 照射角度による飛程変化と線量分布への影響の解析手法	39
3.2.1 評価に用いたデータ	39
3.2.2 各照射角度から見た飛程変化分布の可視化	39
3.2.3 飛程変化の統計的評価	40
3.2.4 飛程変化による線量分布への影響評価	41
3.3 結果	42
3.3.1 2 次元極座標 ΔWET ヒストグラム	42
3.3.2 角度平均 MAE と角度平均 WET パス率	44
3.3.3 照射角度による線量分布変化と DVH	46
3.4 考察	50
4. リスク臓器スペアリングセットアップ法による ARV への適応	54
4.1 膵臓がん症例における治療期間中に生じる飛程変化への対応と本研究の目的	54
4.2 手法	55
4.2.1 評価に用いたデータ	55
4.2.2 OAR スペアリングセットアップ法	55

4.2.3	照射日における ROI と線量分布の治療計画との一致度評価.....	57
4.2.4	線量制約逸脱によるリプラン回数の比較	58
4.3	結果	58
4.3.1	位置合わせの違いによるダイス係数とガンマパス率への効果.....	58
4.3.2	位置合わせの違いによる DVH 指標とリプラン回数への効果.....	59
4.4	考察	63
5.	総括および結論	68
	謝辞	70
	引用文献	71

略語表

ARV	Anatomical range variation
BED	Biological effective dose
BEV	Beam's eye view
CBCT	Cone-beam computed tomography
CT	Computed tomography
CTV	Clinical target volume
dCT	Dailly CT
DICOM	Digital image and communication in medicine
DSC	Dice similarity coefficient
DVH	Dose volume histogram
FPD	Flat panel detector
GTV	Gross tumor volume
HU	Hounsfield unit
IARC	International Agency for Research on Cancer
IGPT	Image-guided proton therapy
IMPT	Intensity modulated proton therapy
IM	Internal margin
ITV	Internal target volume
LAPC	Locally advanced pancreatic cancer
LET	Linear energy transfer
LET _d	Dose-averaged LET
LQ モデル	Linear-quadratic model
MAE	Mean absolute error
MC	Monte Carlo
MRI	Magnetic resonance imaging
NMI	Normalized mutual information
OAR	Organ at risk
OSS	OAR-sparing setup
PBA	Pencil beam algorithm
pCT	Planning CT
PET	Positron emission tomography
PTV	Planning target volume
PRV	Planning organ at risk volume
RBE	Relative biological effectiveness
RMS	Root mean square
RO	Robust optimization

ROI	Region of interest
SBRT	Stereotactic body radiotherapy
SM	Setup margin
SOBP	Spread out Bragg peak
SPR	Stopping power ratio
TR	Therapeutic ratio
WET	Water equivalent thickness

第 1 章 緒言

1. 緒言

がんは我が国において主要な死因の1つであり、1981年から2024年現在まで全死因の中で最も死亡数が多い。厚生労働省によると、がんによる死亡率はこの40年間で増加傾向にあり、2023年には全死亡者の約24.3%の死因ががんであった[1]。世界保健機関の外部研究組織である国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer: IARC）が公表した「Cancer Incidence in 5 Continents XII」によると、罹患者数や死亡者数は世界的に増加している[2]。このような経緯から世界中でがんの予防や検診、治療法の研究開発が進められている。

一般的に、がんの治療法は外科療法、化学療法、放射線療法の3つに大別され、がんの三大療法と呼ばれている。外科療法は外科手術により腫瘍を直接切除する方法である。がんの治療として最も基本的な方法であるが、全身麻酔や切開による身体への負荷が大きく、患者の体力によって適用外となる場合もある。化学療法は抗がん剤やホルモン剤などを用いてがん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞を破壊したりする方法である。体内の広範囲に働くため、体中に転移したがんや白血病に対して効果が期待できる。一方で、正常細胞にも多く影響を及ぼし、脱毛や疲労感などの副作用が生じることが知られている。

放射線療法は放射線のがんに照射することで、がん細胞に損傷を与えることでがんの緩和や根治を目指す方法である。外科治療と比較すると非侵襲的な治療法であり、化学療法と比べると局所的な治療である。放射線の線量が正常組織に付与されると、その組織によって倦怠感や食欲不振、貧血などの副作用リスクが増大する。このように三大療法にはそれぞれ利点と欠点が存在し、がん細胞の特性やステージに合わせてそれらを組み合わせた集学的治療を行うことが多くなっている。2010年に厚生労働省によって行われた調査では、日本のがん患者がこれまでに受けたことのある治療法の割合（複数回答可）は、外科療法が71.5%、化学療法が80.5%、放射線療法が32.3%[3]であった。アメリカにおいては、全がん患者の半数以上が何らかの放射線治療を受けたと報告されている[4]。保険適用の拡大が進み、放射線治療を受ける患者の数は年々増加傾向であり、今後も需要が高まると考えられる。治療効果の増大や副作用の低減のために、より高精度な放射線治療の実現が望まれている。

1.1 がん治療における放射線治療

図1-1に放射線の種類を示す。放射線には2つの定義がある。ひとつは、空間および物質を通じてエネルギーを伝える能力を有するものという定義である。もうひとつは、通過する物質を直接あるいは間接に電離する能力を有するものという定義である。放射線医学では一般的に二つ目の定義を満たすもの

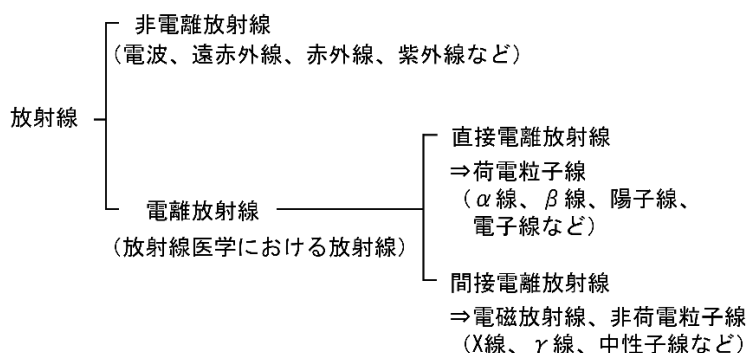


図 1-1 放射線の種類

を放射線と呼んでいる。放射線治療はこの電離作用によって細胞核中の DNA 鎖を破壊することで、がん細胞の死滅や増殖抑制を促す。放射線の種類によって、X 線や γ 線を用いる治療を光子線治療、陽子線や炭素線などの荷電粒子を用いる治療は総じて粒子線治療と呼ばれる。入射された放射線は体内組織と相互作用を起こし、エネルギーを付与しながら進む。このようにして与えたエネルギーは吸収線量、または単に線量[Gy]と呼ばれ、単位質量あたりに付与されたエネルギー[J/kg]として定義されている。医学物理分野における放射線治療研究の共通の目的は、正常組織への線量付与を可能な限り抑えながら、腫瘍組織にのみ十分な線量を付与することである。

図 1-2 に放射線治療で用いられる放射線種の深さ方向における線量分布の比較を示す。X 線の線量が入射後すぐにピークを迎え、その後は指数関数的に減衰していくのに対し、陽子線や炭素線などの重荷電粒子はある深さで線量のピーク（Bragg peak）を持ち、その後急峻に減少する。重荷電粒子が停止するまでに通過する物質中の到達距離は飛程と呼ばれる。陽子線や炭素線などの粒子線治療はこの物理的特性を利用して spread-out Bragg peak（SOBP）を形成し、X 線治療と比較してより線量集中性の高い照射が可能であり、治療効果を高めることができると期待されている[5]。

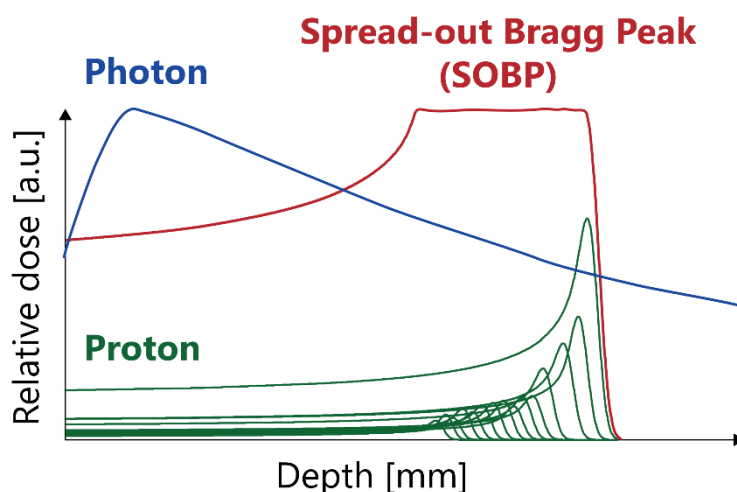


図 1-2 X 線と陽子線の深部線量分布

X 線治療と比較した際の粒子線治療の欠点としては導入、治療コストの高さが挙げられる[6]。一般的に粒子線治療装置は、粒子を加速する加速器と患者の体の周りを一周できる回転ガントリーがついた照射装置、それらをつなぐ輸送系から成る。例として北海道大学陽子線治療センターの陽子線治療装置の概略図を示す（図 1-3）。粒子線治療装置は X 線治療装置よりも広い敷地を必要とし、使用電力も大きい。また、粒子線治療では線量集中性が高いために、腫瘍組織や正常組織の位置、形状が変化した場合に治療効果が大きく低下する可能性がある。このような課題を解決し粒子線の線量集中性を活かした治療を実現するために、工学分野では装置の小型化、医学物理分野では治療効果のさらなる向上や自動化が求められている。本研究は、粒子線治療の中でも陽子線治療に注目し、患者の体内構造変化に適応し、線量分布のさらなる高精度化が可能な患者位置合わせ技術、照射技術のために医学物理的観点から検討したものである。

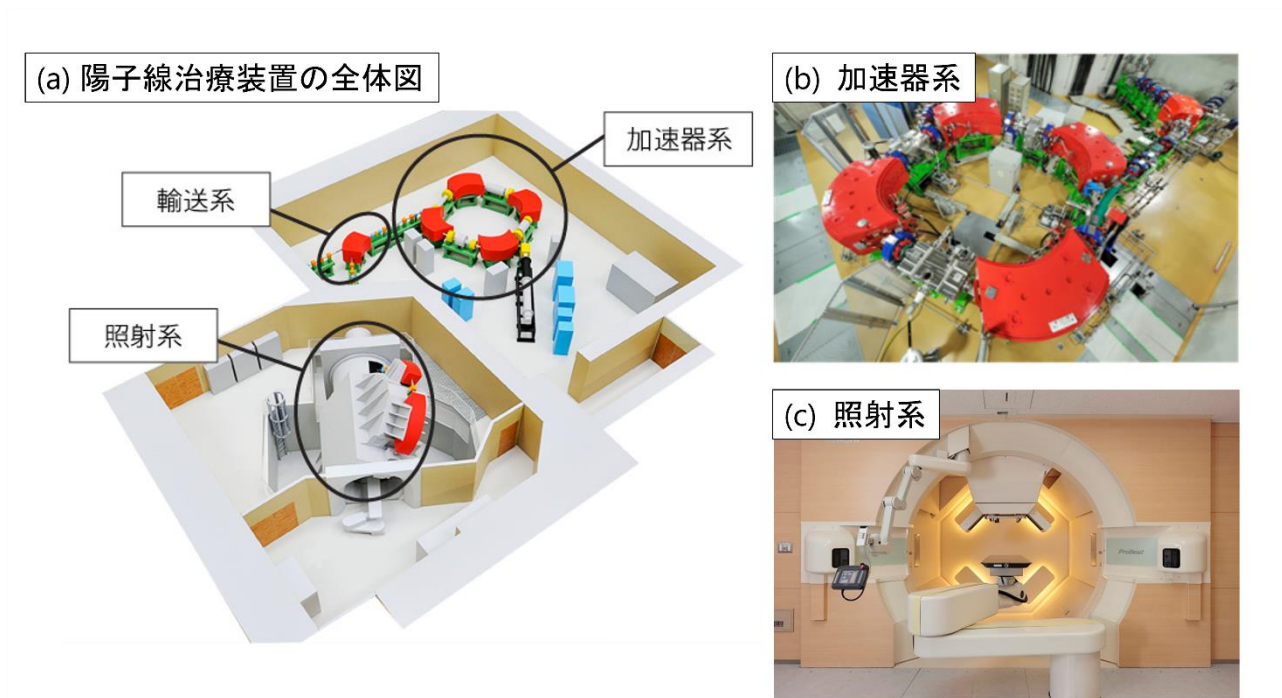


図 1-3 北海道大学陽子線治療センターの陽子線治療装置の全体図

1.2 陽子線治療の概要

本節では、項ごとに一般的な陽子線治療の流れに沿って、陽子線治療の基礎的な用語を説明する。

1.2.1 CT 画像と Contouring

診断後、陽子線治療が選択された場合、まず初めに computed tomography (CT) 画像が撮影される。この CT 画像は治療計画 CT と呼ばれ、治療計画 CT の撮影では照射中のずれを抑えるために患者に応じた固定器具を用いる。腫瘍周辺に金マーカを刺入して目印とすることもある。次に CT 画像を基に放射線腫瘍医によって標的組織や周囲の正常組織などの関心領域 (region of interest: ROI) が描出される。これを Contouring と呼ぶ。この時、陽子線の飛程の計算誤差や、照射日に生じる誤差を考慮して ROI に対してマージンが設定されることがある (図 1-4)。ICRU レポート 50、62 では標的体積肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume: GTV) にマージンを設定した領域として、臨床的標的体積 (clinical target volume: CTV)、内部標的体積 (internal target volume: ITV)、計画標的体積 (planning target volume: PTV) が定義されている [7, 8]。GTV は画像診断や触診、視診によって明らかに腫瘍が存在する領域である。CT 画像だけでなく核磁気共鳴 (magnetic resonance imaging: MRI) 画像や陽電子放射断層撮影 (positron emission tomography: PET) 画像を用いて決定されることもあり、腫瘍の浸潤が疑われる領域も含まれる。CTV は GTV の所属するリンパ節なども含めた領域であり、3 次元的なマージンを GTV に追加した領域として描出される。ITV は CTV に対して体内マージン (internal margin: IM) を加えた領域である。IM は嚥下や拍動、蠕動などの生理学的な動きを考慮したマージンである。PTV は ITV に対してさらにセットアップマージン (setup margin: SM) を加えた領域である。SM は日々のセットアップ誤差に応じて決められるマージンである。標的付近の正常組織はリスク臓器 (organ at risk: OAR) と呼ばれる。マージンを付与することで標的に対して確実に照射することができるが、標的体積が拡大することは患者の被曝量が

増加することを意味する。そのため近年の放射線治療では、照射中に金マーカの動きを監視しながら照射することで生理学的な動きの影響を抑制して IM を減らすことができるリアルタイムゲーティング照射が行われている[9-12]。また、標的だけではなく OAR に対してもマージンを付与した計画リスク臓器 (planning organ at Risk volume: PRV) を考えることがある。それぞれのマージンは施設ごとに定められた値を用いているが、マージンを考えることで標的体積と PRV がオーバーラップする領域が生じることがある。このような場合には特に綿密な線量評価が求められる。

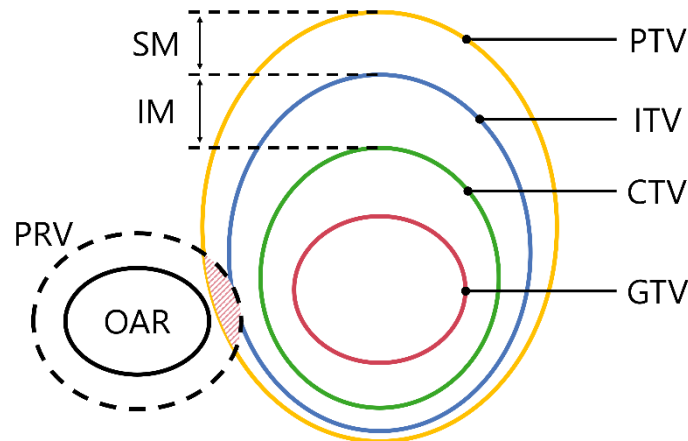


図 1-4 標的・リスク臓器体積とマージン

1.2.2 治療計画

治療計画 CT 画像と OAR の情報を基に、放射線腫瘍医や医学物理士によって治療計画が行われる。治療計画では各施設で定められた線量制約を満たすように照射角度や照射野数、照射量を最適化する。図 1-5 に実際の治療計画 CT と治療計画によって作成された治療計画の例を示す。図 1-5 で使用されている単位[Gy(RBE)]は、陽子線による物理的な線量[Gy]に放射線の種類やエネルギーによる生物効果の違いを表す生物学的効果比 (relative biological effectiveness: RBE) を乗じた、生物線量 (biological effective dose: BED) を表すものである。RBE は注目している放射線によってある生物効果を得るために必要な線量[Gy]に対する、同じ生物効果を得るために必要な基準放射線の線量[Gy]の比として定義される無次元量である[13]。RBE は管電圧 250 kV の X 線や ^{60}Co 線源から発生する γ 線を基準放射線として用いられることが多い。RBE は放射線の種類やエネルギーのほかに、比較する生物効果や放射線の線エネルギー付与 (linear energy transfer: LET) などによって異なることが知られているが、従来の陽子線治療では近似値として一定値 1.1 が用いられており、これは同じ線量が与えられたときに、陽子線が基準放射線と比較して 1.1 倍の生物効果を持つことを意味する。

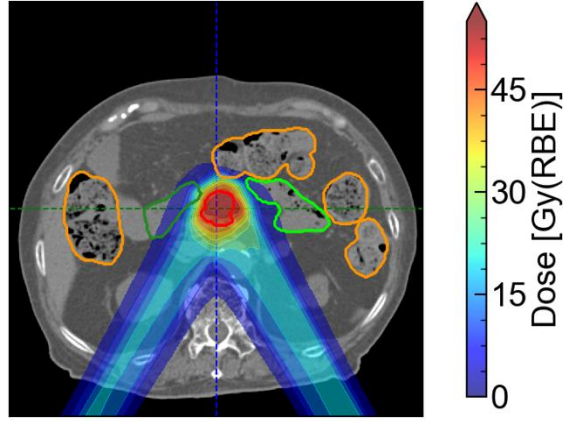


図 1-5 陽子線治療の治療計画の様子

近年の陽子線治療計画では、標的にセットアップマージンを付与する代わりに、位置合わせ誤差と陽子線の飛程誤差を考慮したロバスト最適化 (robust optimization: RO) が行われている。RO について説明するために、まずは、スキャニング照射法による強度変調陽子線治療 (intensity modulated proton therapy: IMPT) の場合を例にとって、治療計画における一般的な最適化の概念を述べる[4]。IMPT において、あるボクセル i に付与された合算線量 d_i は次式で表される。

$$d_i = \sum_j x_j D_{ij} \quad (1.1)$$

ここで、 D_{ij} は線量影響マトリクス (dose influence matrix) と呼ばれ、あるボクセル i に対してあるペンシルビーム j によって与えられた線量を要素としてもつ行列である。 x_j は相対的なウェイトであり、ペンシルビーム j によって与えられた照射量に相当する。治療計画における最適化は、標的に十分な線量を付与しながらすべての OAR の線量制約を満たすように式 (1.1) 中の x_j を求めるという問題を解くことである。ある OAR n に対して最大許容線量 D^{max} を定めた場合、最も簡単なペナルティ関数として二次ペナルティ関数 (式 (1.2)) がある。

$$O_n(\mathbf{d}) = \sum_{i \in \text{OAR}_n} H(d_i - D^{max})(d_i - D^{max})^2 \quad (1.2)$$

ここで、ある実数 a に対して $H(a)$ はヘヴィサイドの階段関数と呼ばれ、次式で定義される。

$$H(a) = \begin{cases} 0 & (a < 0) \\ 1 & (a > 0) \end{cases} \quad (1.3)$$

式 (1.2) は最大許容線量を超えたボクセルに対して、その超過線量の 2 乗和を表している。ペナルティ関数として等効果均一線量 (equivalent uniform dose) などの他の関数を使用することもできる。最適化に伴う制約として、線量体積ヒストグラム (dose volume histogram: DVH) 指標が用いられる。DVH 指標についてはその計算方法と共に 2.6 節で詳細に述べる。まとめると、一般的な IMPT の治療計画は以下の最適化問題として表せる。

Minimize $\mathbf{x}$:

$$O(\mathbf{d}(\mathbf{x})) = \sum_n \alpha_n O_n(\mathbf{d}(\mathbf{x}))$$

Subject to the constraints:

$$d_i = \sum_j x_j D_{ij}$$

$$l_m \leq C_m(d) \leq u_m$$

$$x_j \geq 0$$

ここで、 α_n は各 OAR のウェイトであり、複雑な体系では α_n を調節することで標的や OAR に付与される線量のトレードオフを制御する。 C_m は制約を示す関数であり、 l_m と u_m はその下限と上限である。照射するペンシルビームの数や制約の数によって、最適化は複雑になり、計算コストも増加する。

RO にも様々な考え方があるが、位置合わせと飛程の不確実性による影響を最適化に含むことが共通の考え方である[4, 14, 15]。位置合わせ誤差は各軸方向のシフト量として表される。また、飛程誤差は H. Paganetti らにより飛程の $\pm 3.5\%$ と試算されている[16]。この飛程誤差は、ブラッグピークが奥にずれる overshoot、または手前にずれる undershoot をすべてのペンシルビームに与えることで表される。これらの誤差を含んだ合算線量は誤差パラメータ λ を用いて $\mathbf{d}(\mathbf{x}, \lambda)$ と表すことができる。通常の線量最適化において $\mathbf{d}(\mathbf{x})$ を $\mathbf{d}(\mathbf{x}, \lambda)$ で置き換えることでロバスト最適化が実行できる。最もシンプルなロバスト最適化の考え方は、すべての取りうる λ に対して、設定した線量制約をすべて満たすようにビームウェイト $\mathbf{x}$ を最適化することである。もう1つの主な考え方は、worst-case RO である。worst-case RO で想定される最悪の線量分布は、とりうる λ の中で最も悪い線量値を各ボクセルで独立して採用した線量分布である。例えば CTV 中のボクセルに対しては最小線量、OAR 中のボクセルに対しては最大線量を採用する。ボクセルごとに最悪の線量値をとる λ は必ずしも一致しないため、worst-case の線量分布は実現不可能だが、治療計画の質の下限を表していると解釈できる。Worst-case RO は安全側の評価を採用した最適化であり、複合目的関数として式 (1.4) を最小化するビームウェイト $\mathbf{x}$ を求めることで達成される。

$$O^{comp} = O(\mathbf{d}(\mathbf{x})) + wO(\mathbf{d}(\mathbf{x}, \lambda)) \quad (1.4)$$

ここで w は worst-case 線量分布の目的関数に対するウェイトである。

RO は、あくまで位置合わせや飛程計算に含まれる誤差を考慮したものであり、患者の体内構造変化によって引き起こされる飛程変化を補償するものではないことに注意が必要である。

1.2.3 患者位置合わせと照射

治療当日には、患者や標的体積の位置を治療計画時と合わせる患者位置合わせを行い、陽子線を照射する。本研究で対象とした画像誘導による患者位置合わせについては 1.3 節で、その具体的な計算技術に関しては 2.3 節で詳細に述べる。陽子線の照射方法は図 1-6 に示す散乱体法とスキャニング法に大別される。加速器で電磁氣的に加速された陽子は収束された直径数 mm の細いビームとなって照射装置に輸送される。図 1-2 (1.1 節の線量分布) で示した通り、陽子線のブラッグピークは鋭いため、標的体積全体に十分な線量を与えるためには拡大ブラッグピーク (spread out Bragg peak: SOBP) を形成する必要がある。

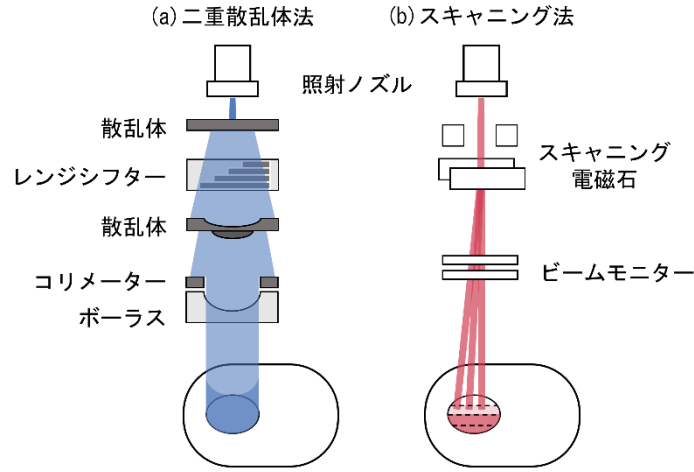


図 1-6 陽子線の照射方法

図 1-6 (a) は散乱体法の中でも二重散乱体法の照射ノズルを表している。加速器から輸送されてきた細い陽子線は散乱体材質中の軌道電子とクーロン相互作用を起こし、ビーム径が広げられる。Highland は Moliere の多重散乱理論から散乱角度の二乗平均平方根 (root mean square: RMS) の経験式を提案した [17-20]。さらに Lynch と Dahl は Highland の式を修正し、近似精度を約 2%改善させた以下の式を提案した [20, 21]。

$$\theta_{RMS} = 13.6z \frac{\sqrt{\frac{X}{X_0}}}{p\beta} \left(1 + 0.088 \log_{10} \frac{X}{X_0} \right) \quad (1.5)$$

ここで、 z 、 p 、 β はそれぞれ入射粒子の電荷、運動量、光速との速度比であり、 X は散乱体の密度 ρ と厚さ x の積 ($X = \rho x$) である。 X_0 は放射損失によって入射粒子のエネルギーが $1/e$ になる平均距離である放射長と散乱体の密度 ρ との積で定義され、 g/cm^2 の次元を持ち、近似的に以下の式で求まる。

$$\frac{1}{X_0} = 4\alpha \frac{N_A}{Z} Z(Z+1)r_e^2 \log_{10} \left(183Z^{\frac{1}{3}} \right) \quad (1.6)$$

ここで、 $\alpha \cong 1/137$ は微細構造定数、 $N_A \cong 6.02 \times 10^{23}$ はアボガドロ定数、 $r_e \cong 2.82 \times 10^{-15} \text{ m}$ は古典的電子半径であり、 Z は物質の原子番号である。式 (1.5) と式 (1.6) より、散乱体の材質が高原子番号なほど散乱角度の RMS が大きくなることがわかる。二重散乱体法では 1 つ目の平坦な散乱体の材質として鉛やタングステンが用いられる。2 つ目の散乱体ではビーム中心部で高原子番号な鉛やタングステン、ビームの外側で低原子番号なプラスチック樹脂などが用いられる [4]。これにより、横方向に均一に広げられたビームはリッジフィルタを通り、ビーム進行方向に SOBP を形成する。また、散乱体を通過させるために高エネルギーの陽子線を輸送する必要があるが、患者体内の標的位置に SOBP を照射するために陽子線のエネルギーを調節するレンジシフターが 2 つの散乱体の間に存在する。その後、コリメーターによってビームの横方向の形状を、低原子番号材質のボラスによって SOBP 後方の形状を標的形狀に合わせて成形し、標的へと均一なビームが照射される。散乱体法ではビームを散乱させて広げるためにエネルギー効率が低く、コリメーターやボラスは患者ごとに作成する必要がある。それに対して図 1-6 (b) で示したスキャニング法では、深さ方向にはビームエネルギーを調節し、横方向には輸送されてきた細いビームを電磁石により走査することで、スポットと呼ばれる複数の照射点を塗りつぶすようにして標的形狀に合わせた SOBP を形成する。1.2.2 項で述べた IMPT 治療計画の最適化は、スキャニ

ング法に対する方法である。スキニング法ではコリメーターやボラスを必要とせず、ビームを散乱させないためエネルギー効率もほとんど 100%である。加速器でエネルギーを調節することでビームの飛程をコントロールするため、レンジシフタも不要である。これらの利点から、近年はスキニング法を採用した陽子線治療施設が増加している。

X 線治療と同様に陽子線治療では、OAR の耐用線量と腫瘍制御線量の比である治療可能比 (therapeutic ratio: TR) を大きくするために、一度に高線量を照射するのではなく、低線量を複数回に分けて照射する分割照射が行われる[13]。放射線の線量と細胞の生存率の関係を表すモデルとして Linear-Quadratic モデル (LQ モデル) が広く用いられており、次式で表される[13, 22]。

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (1.7)$$

ここで、 S は細胞の生存率、 $\alpha[\text{Gy}^{-1}]$ と $\beta[\text{Gy}^{-2}]$ は細胞固有のパラメータ、 D は線量[Gy]である。LQ モデルは細胞死が DNA 鎖の二重らせん構造の破壊によって生じることを考慮したモデルであり、 $\alpha/\beta[\text{Gy}]$ は 1 粒子で 2 本鎖が切断される効果と、2 粒子がそれぞれ 1 本鎖切断を引き起こして DNA 鎖を切断する効果が等しくなるときの線量として解釈される。総線量 D を n 回に分割照射した場合、細胞の生存率は次式になる。

$$S = \exp n(-\alpha d - \beta d^2) \quad (1.8)$$

ここで、 $d = D/n$ である。

図 1-7 に異なる α/β をもつ細胞に対して線量を付与した場合の生存率曲線を表す。縦軸は対数軸であり、 α は直線成分の係数 β は 2 次曲線成分の係数として解釈できる。 α/β が大きい組織は急性障害型組織と呼ばれ、生存率曲線が直線的になり、分割照射による生存率温存効果が小さい。一方で α/β が小さい晩発障害型組織は 1 本鎖切断後に DNA 鎖の回復能力が高く、生存率曲線の肩が見られ、分割照射によって生存率が温存される。細胞種によっても異なるが腫瘍の α/β は正常組織の α/β よりも比較的大きいことが知られており、分割照射によって TR が高まると考えられている[13]。近年の照射精度の向上に伴い、分割回数を減らして 1 回の照射線量を上げる寡分割照射や、従来の 10 倍以上の高線量率で照射することで生物学的な効果を利用して TR を高める FLASH 照射なども提案されているが、陽子線治療では一般的に、1 日につき 2~4Gy ほどの線量を 20~35 回ほどに分割して照射することが多い。陽子線治療では、診断から治療計画までに約 10 日、分割照射による治療が約 4~7 週間かかり、約 2 か月で治療が完了する。

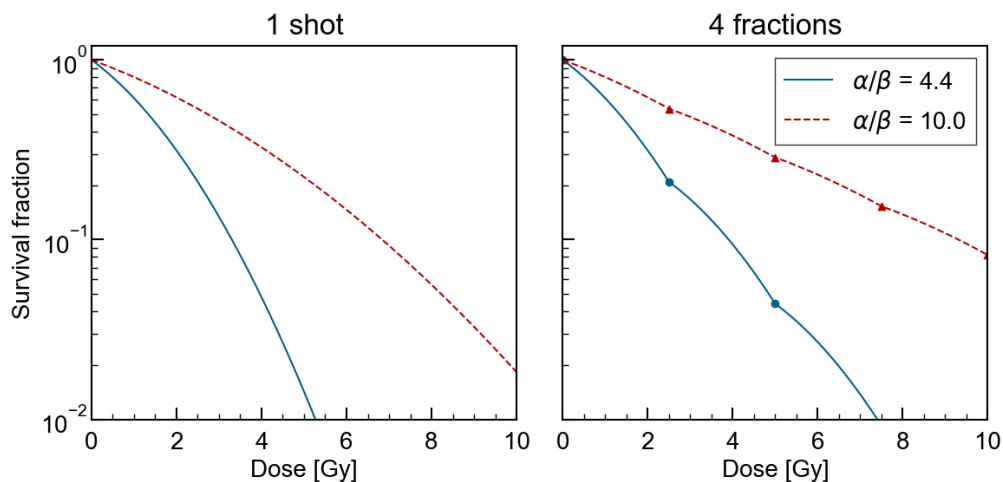


図 1-7 LQ モデルによる細胞生存率曲線 (左) 1 回の照射、(右) 4 回の分割照射

1.3 画像誘導陽子線治療

画像誘導陽子線治療（image-guided proton therapy: IGPT）では、照射直前に X 線投影画像や CT 画像、ガントリー搭載型のコーンビーム CT（cone beam CT: CBCT）画像などを撮影して、治療計画 CT 画像との一致度が高くなるようにロボットカウチを制御する患者位置合わせを行って陽子線を照射する。北海道大学陽子線治療センターの照射装置には、ガントリーに 2 軸のコーンビーム X 線管とフラットパネルディテクタ（flat panel detector: FPD）が搭載されており、直交方向の 2 次元 X 線投影画像や CBCT を撮影可能である（図 1-8）。当施設では 2 次元透視によって骨構造と金マーカを目印に患者位置を合わせ、CBCT 画像を撮影して照射直前の患者体内構造を確認している。CBCT 画像によって 3 次元画像から並進回転の 6 軸位置合わせも可能である。

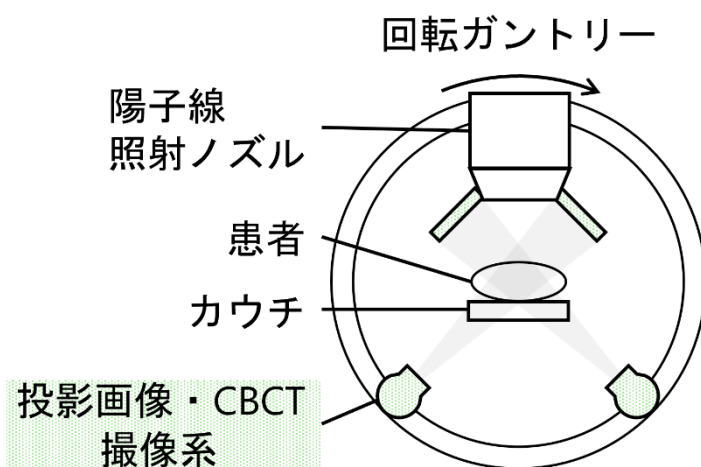


図 1-8 ガントリー搭載型投影画像・CBCT 撮影装置の様子

CBCT は円錐型の X 線を照射しながら体軸回りに 1 周するだけで、照射直前の体内構造情報を 3 次元画像として得ることができるという利点がある一方で、特に軟組織領域で画素値の定量性が低いことが知られている（図 1-9）。これは一般的な CT 撮影時に使用されるファンビームと比較して、CBCT のコーンビームによる撮影では散乱線の影響が大きくなるためである。また、CT 装置では線源とディテクターを螺旋状に高速周回させることで短時間の撮影が可能であるのに対して、ガントリー搭載型 CBCT 撮影装置は 1 周するために約 1 分の時間を要する。そのため、3 次元画像再構成時に生理学的な運動によるアーチファクトが発生しやすい。これらの課題を解決するために、直行 2 軸の FPD から得られた X 線投影画像を用いて金マーカの 3 次元座標をリアルタイムで算出し、金マーカが計画領域内に存在する投影画像のみを用いて CBCT を再構成する技術が開発されるなど、CBCT における組織形状の定量性向上手法が提案されている[23]。また、近年では、治療室に CT 撮影機材を設置するインルーム CT や CT-on-rail、軟組織の定量性が良い MRI 撮影装置と治療装置を融合した MRI-proton 治療装置などが開発されており、今後、治療直前に取得される画像のさらなる品質向上が見込まれている[24-26]。

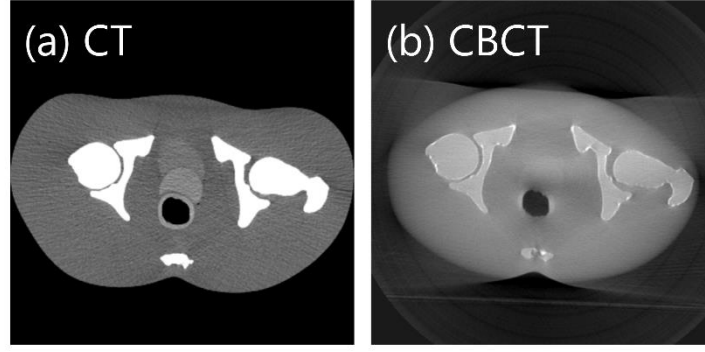


図 1-9 CT と CBCT の定量性の違い
被写体は同一の腰部ファントム（模型）

1.4 陽子線治療における飛程変化

荷電粒子線が物質に入射した際、主に①物質中原子の軌道電子との非弾性衝突、②原子核との弾性散乱、③チェレンコフ放射、④原子核との核反応、⑤制動放射（bremsstrahlung）などの反応が何度も生じて偏向されながらエネルギーを失う。陽子線治療においては、特に①軌道電子との非弾性衝突と②原子核との弾性散乱が支配的である[27]。それぞれの反応は確率的に生じるが、マクロな経路長 dx 辺りの平均エネルギー損失 $-dE$ を考えると便利である。この量 $-dE/dx$ は阻止能（stopping power）と呼ばれ、Bethe と Bloch は Bohr の古典的な計算に量子力学的な効果を取り入れて次式を導出した[28]。

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left(\ln \left(\frac{2m_e \gamma^2 v^2 W_{max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 \right) \quad (1.9)$$

ここで、 $\pi \cong 3.14$ は円周率、 $m_e = 9.11 \times 10^{-31} \text{ kg} = 0.511/c^2 \text{ MeV}$ は電子の質量、 $c = 3.00 \times 10^8 \text{ m/s}$ は光速、 ρ は物質の密度、 Z と A は物質の原子番号と質量数、 I は物質の平均励起エネルギー、 z は荷電粒子の電荷、 β は荷電粒子の速度 v と光速 c との比、 $\gamma = 1/(1 - \beta^2)$ は相対論におけるローレンツ因子、 W_{max} は1度の衝突で付与される最大エネルギーである。また、式（1.9）に分極による電子密度の移動を考慮した密度補正項 δ と入射粒子の速度が軌道電子の速度と同程度かそれよりも遅い場合の殻補正項 C を加えた次式がよく用いられる。

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left(\ln \left(\frac{2m_e \gamma^2 v^2 W_{max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 - \delta - 2\frac{C}{Z} \right) \quad (1.10)$$

初期エネルギー E_0 の陽子が物質に入射した場合の平均飛程は阻止能を用いて以下の積分を解くことで求められる。

$$R(E_0) = \int_0^{E_0} \frac{dx}{dE} dE \quad (1.11)$$

入射粒子のエネルギーが完全に単一であっても、各粒子は物質と確率的に相互作用を起こし、この平均飛程の周りに分布を持つ。この飛程の揺らぎはストラグリング（straggling）とよばれ、高エネルギーであるほど、つまり飛程が大きいほどストラグリングによる揺らぎは大きくなる。陽子線治療において低エネルギーの陽子線ほどブラッグピークが急峻であるのはこのためである。式（1.9）、（1.10）において、物質に関する変数は電子密度 $\rho Z/A$ と平均励起エネルギー I であり、陽子線治療で一般的に用いられる 80

～300MeV 程度のエネルギー帯では、物質の電子密度が大きいほど飛程が短くなると考えればよい。また、均質な水媒質中の陽子線の飛程の解析式が知られている[30, 31]。

$$R_{\text{water}}(E_0) = \alpha E_0^p \quad (1.12)$$

ここで、 α と p はフィッティングパラメータであり、本研究では北海道大学陽子線治療センターにおいて使用されている値 $\alpha = 2.128 \times 10^{-2}$ 、 $p = 1.77$ を用いた。図 1-10 に、初期エネルギーと水中飛程の関係を示す。患者の体内で飛程を迎える深さを求める場合、不均質な複数の組織からなる複雑な体系であるため、式 (1.11) の積分から算出することは困難である。そのため、陽子の到達する深さを CT 画像の画素値と式 (1.12) から近似的に求める方法が用いられる。詳細な計算方法は 2.4 項で述べる。

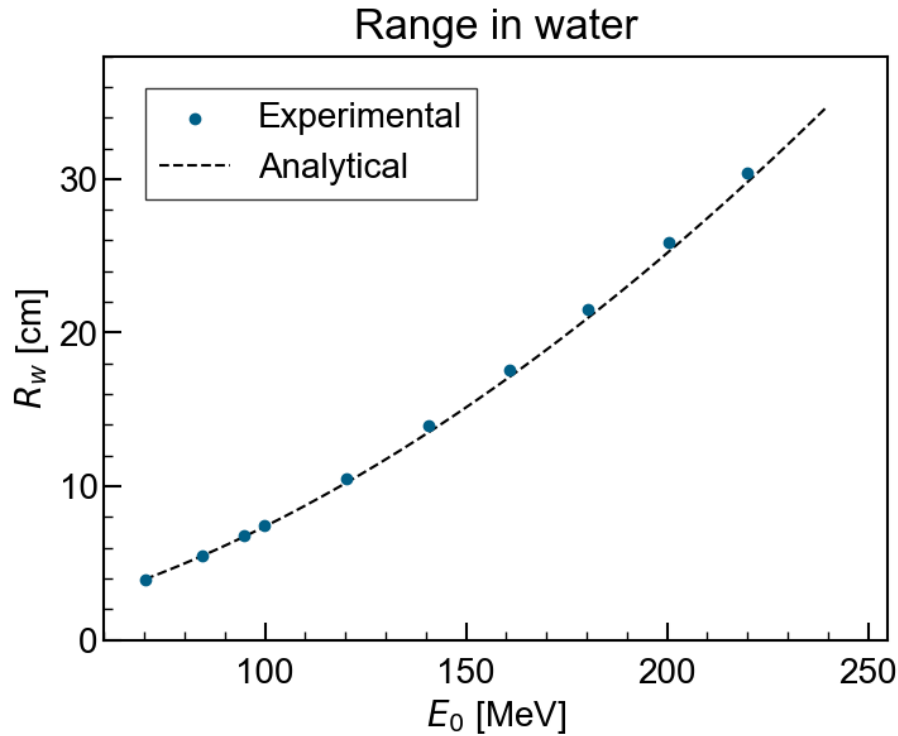


図 1-10 陽子線の初期エネルギーと水中飛程の関係

陽子線治療は完了までに 2 か月ほどの期間を要する治療法であるが、治療計画 CT の撮影から照射日までの間に患者の体内構造が変化する。図 1-11 に治療期間中に確認のため撮影された経過観察 CT 画像と治療計画 CT 画像との比較を示す。治療期間中の体内構造変化として、腫瘍の縮小や患者の体重減少に伴う体厚の減少、骨構造や組織同士の位置関係の変化などがある。また、照射中にも生理学的な運動のために体内構造が変化する。治療期間中の変化と照射中の変化はそのタイムスケールの違いから区別されており、“治療期間中”という意味で分割照射 1 回分を表す fraction という語句から“interfraction”、“照射中”という意味で“intrafraction”という語句が使用されている。

陽子線の線量集中性を活かし、正常組織への線量付与を許容可能なレベルに低く抑えながら標的に十分な線量を与えるために、陽子線治療で用いられる治療計画や位置合わせ、照射技術は 1.2、1.3 節で述べた。これらの技術には飛程の誤差を補償する効果があるが、治療期間中や照射中の体内構造変化によって生じた飛程変化は考慮されていない。陽子線治療において治療計画通りの線量分布を達成するためには、標的や OAR の位置だけでなく、体表からみた各組織の飛程を治療計画時と合わせることが重要である。

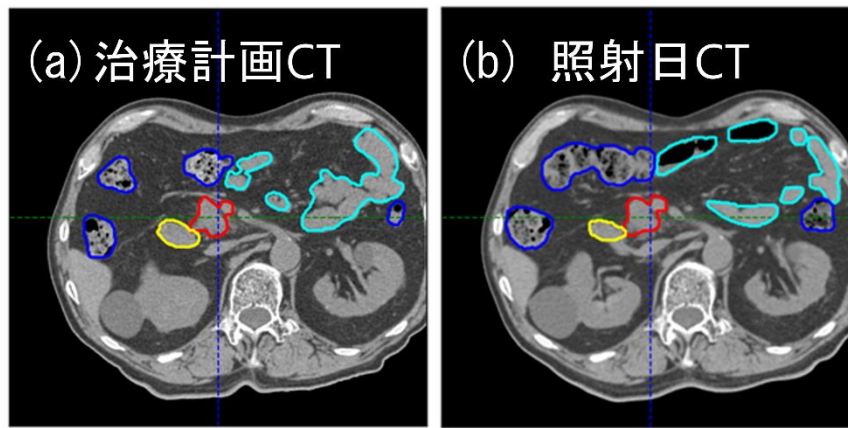


図 1-11 治療期間中の体内構造変化の様子

赤線は CTV、黄色線は十二指腸、薄青線は小腸、濃青線は大腸を表す

1.5 本研究の目的

本研究では体内構造変化による飛程変化を anatomical range variation (ARV) と定義し、治療期間中の ARV に適応可能な陽子線治療の実現のために、現状の陽子線治療では適応できなかった課題解決のために、以下の 2 つの研究を行った。

1 つ目の課題は、治療計画におけるビーム角度選択において、ARV に対する適応がなされていない点である。治療計画の段階で将来生じる治療期間中の ARV の情報は得られないが、Zhou らや Kim らの先行研究で示唆されたように、組織によって変形しやすさや動きやすさは異なると考えられる[31,32]。そのため、体内構造変化が大きいと予想される組織を可能な限り避けることのできる照射角度を選択することで ARV の影響が小さいビーム角度の選択が可能であると予想される。また、Zhou らや Kim らの評価ではそれぞれ膵臓がんと頭頸部がんを対象に、評価に用いた全患者データの平均的な ARV-角度傾向が示された。しかし、患者によって体格や各組織の大きさ、位置関係は異なるため、ARV-角度傾向も患者ごとに異なると考えられる。そのため、本研究では治療計画において患者ごとに最適な照射角度選択の実現を目的として、膵臓がん症例を対象に ARV-角度傾向を患者ごとに解析し、照射角度の選択が ARV と線量分布に与える影響を調査した。体内構造変化の不確実性が大きい膵臓がん患者を対象として、これまで全患者の平均的な値にのみ注目されてきた ARV-照射角度傾向を患者ごとに詳細に解析し、患者ごとに照射角度選択を行った場合の線量分布への影響を示した点が本研究の新規性である。

2 つ目の課題は、照射直前の患者位置合わせにおいて、ARV に対する適応がなされていない点である。Yao らは ARV を目的関数に組み込んだ位置合わせ補正法を提案しているが、臨床応用にも至っていない[33]。この理由について、移動量の補正のみで適応できる ARV には限界があることが挙げられる。例えば、OAR の体積が増加したり、標的や体表に近づくように移動したりすると、どのように移動量を補正しても OAR に高線量が付与され副作用のリスクが増加する。そのため、本研究では OAR への予期せぬ高線量付与を回避できる患者位置合わせ法の実現を目的として、ARV に応じた移動量の補正とレンジシフト厚の調節を組み合わせた OAR スペアリングセットアップ (OSS) 法を開発した。OSS 法による OAR のスペアリング補償効果を従来の位置合わせ法と比較し、ARV への適応可能性を検討した。ARV に注目して移動量の補正とレンジシフトを組み合わせた点が提案手法の新規性であり、DVH 指標を基に定めた線量制約違反回数に改善が見られたことから ARV に対する適応効果が示された。

1.6 本論文の構成と概要

本論文の構成は以下の通りである。第1章では、陽子線治療に関する背景と治療期間中の飛程変化や画像誘導位置合わせ技術の基礎について述べ、現状の課題と本研究の目的を示した。第2章では、画像誘導位置合わせの数学的表現、飛程変化指標として用いた水等価厚や線量分布の具体的な計算方法など、本研究で扱った要素技術について述べた。第3章では、膵臓がん陽子線治療における治療期間中の ARV-照射角度の解析研究について述べた。膵臓がん陽子線治療において、従来推奨されていた患者背中側の照射角度だけでなく、標的と消化管の位置関係によっては患者側方からの照射角度において ARV が小さく、各組織の DVH 指標のロバスト性が向上する場合があることを明らかにした。第4章では、治療期間中の ARV に適応できる患者位置合わせ技術の開発研究について述べた。体表から OAR までの飛程を水等価厚で評価して位置合わせ移動量の補正とレンジシフト厚の調節を行う OSS 法を提案し、DVH 指標に基づく比較から治療計画の作り直し（リプラン）回数の低減効果を示した。第5章では以上の結果を基に、本論文全体を通した結論を述べた。

第 2 章 陽子線治療における患者体系での計算技術

2. 陽子線治療に関する患者体系での計算技術

本章では 2.1 節で使用した計算環境について述べ、2.2 節以降で、CT 画像を用いた陽子線の飛程や線量分布、治療計画の比較において定量指標として利用されている線量体積ヒストグラムの具体的な計算方法を述べる。

2.1 本研究における計算環境

本研究で使用した計算環境を表 2-1 に示す。

表 2-1 計算環境

ハードウェア	
CPU	Intel(R) Xeon(R) Gold 6226R CPU @ 2.90GHz
RAM	128GB
GPU	NVIDIA RTX A6000
ソフトウェア	
OS	Windows 11 Pro for Workstation (23H3)
開発環境	Visual Studio Code (1.93.1)
主な使用言語	Python (3.12.2), Java (1.8.0_401)

2.2 DICOM 規格と本研究における座標系

Digital Image and Communication in Medicine (DICOM)は医用画像の通信、保存プロトコルについて定義した医用画像の国際的な共通規格である。放射線治療に関する情報を取りまとめたものは DICOM RT と呼ばれており、撮影した CT 画像を基に、治療計画や患者体内の組織情報は RT Plan や RT Structure としてまとめられている。放射線治療で広く使用されている標準的な座標系である IEC61217 と DICOM における座標系を図 2-1 に示す[34,35]。DICOM の患者座標系は IEC61217 の患者座標系とは異なり、仰臥位の患者について右手 (right) から左手 (left) 方向をx方向、腹 (anterior) から背中 (posterior) 方向をy方向、足 (inferior) から頭 (superior) 方向をz方向と定義している。

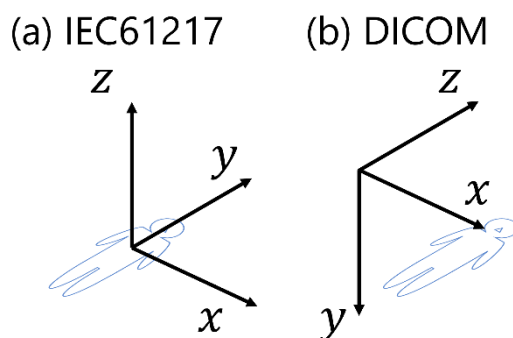


図 2-1 患者に対する標準座標系 (a) IEC61217 [34]、(b) DICOM [35]

図 2-2 に本研究で使用した座標系を示す。本研究では、DICOM の患者座標系と同様に、CT 画像の座標系（CT 座標系）を定義し、各軸周りに右ねじの方向を回転の正方向とした。また、CT 画像の左上を原点(0,0,0)としてボクセルや画像上の座標 (x, y, z) を定義した。陽子線の飛程について考える際に、ビーム進行方向から見た座標系（ビーム座標系）で考えると便利である。そのため、CT 座標系における ψ 方向をガントリーが回転するときの正方向として、ビーム進行方向を Z_p 、患者の足から頭方向を Y_p と定義した。 X_p については Z_p と Y_p の単位ベクトルの外積 $\mathbf{e}_{Z_p} \times \mathbf{e}_{Y_p}$ が正となる方向を正とした。例えば、ガントリー角度が 0 度の場合、ビーム座標系の X_p 、 Y_p 、 Z_p はそれぞれ CT 座標系の x 、 z 、 y 方向に対応し（図 2-2 (b)）、ガントリー角度が 90 度の場合にはそれぞれ y 、 z 、 $-x$ 方向に対応する（図 2-2 (c)）。ビーム座標系における原点は、ガントリーの回転中心であるアイソセンターで定義した。また、スキャンングマグネットの幾何学的な重心位置をビーム座標系の原点とした。また、ビーム座標系の (X_p, Y_p) 平面に対して垂直な角度からみた図は beam's eye view (BEV) と呼ばれる。

図 2-3 に患者の解剖学的な座標系と CT の断面との関係を示す。本研究の CT 座標系において xy 平面、 yz 平面、 zx 平面にあたる断面はそれぞれアキシャル断面（axial plane）、サジタル断面（sagittal plane）、コロナル断面（coronal plane）と呼ぶ。

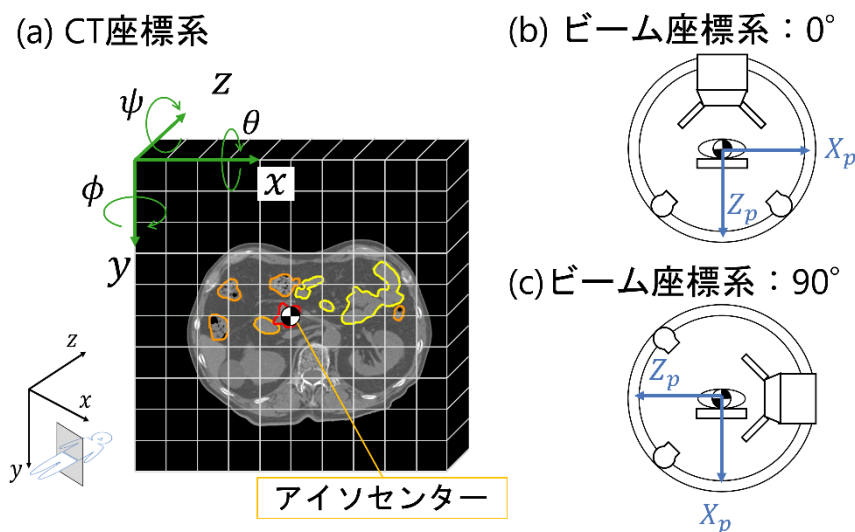


図 2-2 本研究で用いた座標系

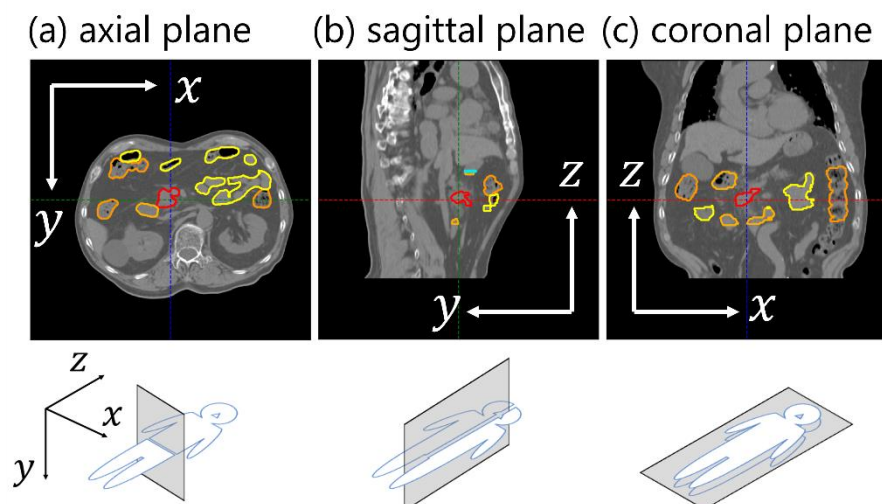


図 2-3 本研究で用いた CT 座標系と断面画像の関係

(a) アキシシャル断面、(b) サジタル断面、(c) コロナル断面

2.3 3次元画像の剛体変換と画像誘導位置合わせ

3次元画像を用いた画像誘導位置合わせの要素技術について説明する。

2.3.1 アフィン変換による剛体変換の表現

図 2-4 に画像の幾何学的変換の種類を示す。回転、拡大縮小、剪断、並行移動は任意の線形変換で表すことができ、これらを含む画像変換をアフィン変換と呼ぶ[36]。

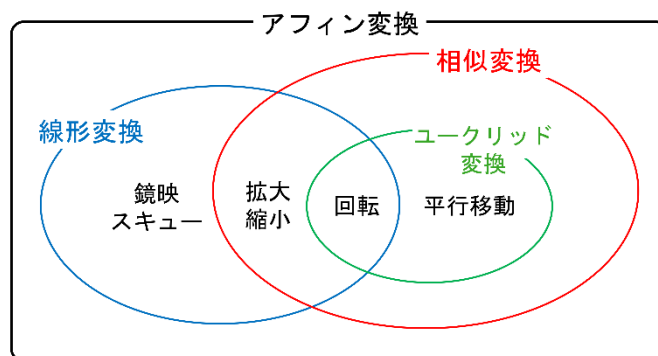


図 2-4 アフィン変換に含まれる幾何学的変換

CT 画像のような 3 次元画像の場合、座標 $\mathbf{t} = (x, y, z)^T$ の画素値がアフィン変換によって座標 $\mathbf{t}' = (x', y', z')^T$ に写像されるとすると、アフィン変換の一般式は以下の式で表される。

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} b_1 \\ b_2 \\ b_3 \end{pmatrix} \quad (2.1)$$

複数の変換を行う場合、式の積と和の組み合わせによる表現では式が煩雑になるため、アフィン変換を考える際には同次座標系を用いることが一般的である。同次座標系は N 次元の座標に対して $N+1$ の次

元を持つ座標系であり、この座標系では線形変換を行列の積のみで表すことができる。今、正規直交座標系のある点 $\mathbf{t} = (x, y, z)^T$ に対して、要素数を 1 つ増やす変換 f を考える。上の点 $f(\mathbf{t}) \rightarrow \mathbf{r} = (\xi_1, \xi_2, \xi_3, \xi_4)$ を考える。このとき同次座標系において、 $\lambda \neq 0$ である定数 λ と $\mathbf{r}' = (\lambda\xi_1, \lambda\xi_2, \lambda\xi_3, \lambda\xi_4)^T$ に対して、逆写像 f^{-1} が $f^{-1}(\mathbf{r}) = f^{-1}(\mathbf{r}')$ となるように写像 f を選ぶ。この時、以下の式を満たすことが知られている。

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \xi_1/\xi_4 \\ \xi_2/\xi_4 \\ \xi_3/\xi_4 \\ 1 \end{pmatrix} \quad (2.2)$$

このように同時座標系においてある点を定数倍しても元の値座標系上の点が変わらないことを同値と呼び、 $\mathbf{r} = (x, y, z, 1)^T$ と選ぶとこれは $\mathbf{t}$ の同次座標である。この同次座標系を用いるとある 3 次元画像に対するアフィン変換は、 4×4 のアフィン変換行列を左から掛けることで表現できる。

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & a_{14} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & a_{24} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & a_{34} \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & a_{44} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{pmatrix} \quad (2.3)$$

この行列をアフィン変換行列と呼び、任意のアフィン変換を n 回行う場合、アフィン変換行列 $\mathbf{M}_i$ ($i = 1, 2, \dots, n$) の積で表すことができる。

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{pmatrix} = \mathbf{M}_1 \mathbf{M}_2 \dots \mathbf{M}_n \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{pmatrix} \quad (2.4)$$

また、任意のアフィン変換の逆変換は逆行列 $\mathbf{M}_i^{-1}$ を用いて次式で表される。

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{pmatrix} = \mathbf{M}_n^{-1} \mathbf{M}_{n-1}^{-1} \dots \mathbf{M}_1^{-1} \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{pmatrix} \quad (2.5)$$

画像誘導陽子線治療において、使用する位置合わせ移動量は並進移動と回転移動のみの剛体変換である。各軸方向に $(\Delta x, \Delta y, \Delta z)$ だけ動かす並進移動と各軸周りに $(\Delta \theta, \Delta \phi, \Delta \psi)$ だけ動かす回転移動のアフィン変換行列 $\mathbf{T}(\Delta x, \Delta y, \Delta z)$ 、 $\mathbf{R}_x(\Delta \theta)$ 、 $\mathbf{R}_y(\Delta \phi)$ 、 $\mathbf{R}_z(\Delta \psi)$ は式 (2.6) から式 (2.9) で表される。

$$\mathbf{T}(\Delta x, \Delta y, \Delta z) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & \Delta x \\ 0 & 1 & 0 & \Delta y \\ 0 & 0 & 1 & \Delta z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (2.9)$$

$$\mathbf{R}_x(\Delta \theta) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \Delta \theta & -\sin \Delta \theta & 0 \\ 0 & \sin \Delta \theta & \cos \Delta \theta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (2.10)$$

$$\mathbf{R}_y(\Delta \phi) = \begin{pmatrix} \cos \Delta \phi & 0 & \sin \Delta \phi & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\sin \Delta \phi & 0 & \cos \Delta \phi & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (2.11)$$

$$\mathbf{R}_z(\Delta \psi) = \begin{pmatrix} \cos \Delta \psi & -\sin \Delta \psi & 0 & 0 \\ \sin \Delta \psi & \cos \Delta \psi & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (2.12)$$

ここで、回転座標の原点は CT 座標系の原点である。CT 画像上のある点 $\mathbf{v}_c = (x_c, y_c, z_c)^T$ を回転中心として、並進移動を行った後に回転移動を行う 6 軸剛体変換を行う場合、式 (2.13) で表すことができる。

$$\mathbf{v}' = \mathbf{T}(x_c, y_c, z_c) \mathbf{R}_z(\Delta \psi) \mathbf{R}_y(\Delta \phi) \mathbf{R}_x(\Delta \theta) \mathbf{T}(\Delta x, \Delta y, \Delta z) \mathbf{T}(-x_c, -y_c, -z_c) \mathbf{v} \quad (2.13)$$

ここで、 $\mathbf{v} = (x, y, z, 1)^T$ と $\mathbf{v}' = (x', y', z', 1)^T$ は同時座標系上の変換前後の座標である。また、上付き添え字の T は転置を表す。本研究では、式 (2.13) 右辺のアフィン変換行列を単に $\mathbf{M}_{V_c}(\Delta x, \Delta y, \Delta z, \Delta \theta, \Delta \phi, \Delta \psi)$ と表現する。

CT 画像は標本化された離散的なデータであるため、各ボクセルの座標はすべて整数値である必要があるが、標本化された点 $\mathbf{v}$ をアフィン変換することで、変換後の座標 $\mathbf{v}'$ が整数値からずれてしまうことがある。その結果、変換後の画像で画素値の欠損が生じる。従って、変換後のボクセルが変換前のどの点に対応するかを再標本化し、再標本化された点の画素値を補間によって定めることで変換画像を得ることができる[36]。再標本化のために、式 (2.13) を $\mathbf{v}$ について解くと式 (2.14) が得られる。

$$\mathbf{v} = \mathbf{M}_{V_c}^{-1}(\Delta x, \Delta y, \Delta z, \Delta \theta, \Delta \phi, \Delta \psi) \mathbf{v}' \quad (2.14)$$

すべての整数座標 $\mathbf{v}'$ に対して、変換前の点 $\mathbf{v}$ の画素値 $I(\mathbf{v})$ を補間により求めることで、3次元画像の剛体変換が得られる。

本研究では CT 画像のアキシャル面に対して双一次補間 (bi-linear interpolation)、スライス方向に線形補間を用いた。再標本化したアキシャル面上の座標 (x, y) が整数位置に存在しない場合、周囲の整数位置座標の 4 点の画素値 A、B、C、D から、その位置における画素値 $I(x, y)$ を線形的に求める (図 2.5)。

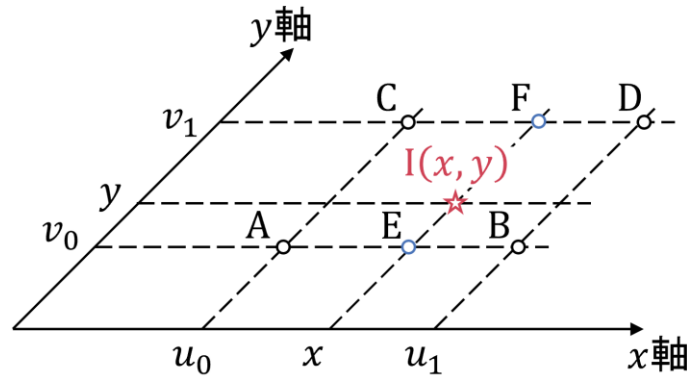


図 2-5 2次元線形補間による画素値の再標本化

u_0, u_1, v_0, v_1 を (x, y) 付近の整数座標とする。ここで、 $u_1 = u_0 + 1, v_1 = v_0 + 1$ である。この時、 x 方向の線形補間を考えると、2点 $E = I(x, v_0), F = I(x, v_1)$ は次のように表せる。

$$E = A + \frac{x - u_0}{u_1 - u_0} (B - A) \quad (2.15)$$

$$F = C + \frac{x - u_0}{u_1 - u_0} (D - C) \quad (2.16)$$

この 2 点からさらに線形補間を行うことで、 $I(x, y)$ は次式で求まる。

$$I(x, y) = E + \frac{y - v_0}{v_1 - v_0} (F - E) \quad (2.17)$$

式から式を用いて整理すると、以下が得られる。

$$I(x, y) = a_1 b_1 A + a_0 b_1 B + a_1 b_0 C + a_0 b_0 D \quad (2.18)$$

但し、簡単な表現にするために以下の 4 つの長さを用いた。

$$a_0 = x - u_0 \quad (2.19)$$

$$a_1 = u_1 - x \quad (2.20)$$

$$b_0 = y - v_0 \quad (2.21)$$

$$b_1 = v_1 - y \quad (2.22)$$

最後に、スライス方向の補間も同様にある z に対してその周りの整数座標 w_0 、 $w_1 = w_0 + 1$ のアキシャル面上の画素値 $I(x, y, w_0)$ と $I(x, y, w_1)$ を用いて次式で求めることができる。

$$I(x, y, z) = I(x, y, w_0) + \frac{z - w_0}{w_1 - w_0} (I(x, y, w_1) - I(x, y, w_0)) \quad (2.23)$$

以上の手順で CT 画像を再標本化した際、 (x, y, z) が画像の外側で画素値を持たない点であった場合には、画素値はすべて空気と同じ -1000 HU とした。CT 画像の画素値の単位 HU は Hounsfield unit (HU) である。また、線形補間は不可逆的な操作であり、1 つの画像に対して剛体変換を複数回作用させると、画素値の定量性が低下する。そのため、複数の剛体変換を作用させる際には、アフィン変換行列の積を先に計算してから再標本化した点の画素値を計算することで、線形補間の回数が可能な限り少なくなるようにした。

2.3.2 正規化相互情報量を用いた画像類似度の算出

画像誘導陽子線治療において位置合わせ移動量 $(\Delta x, \Delta y, \Delta z, \Delta \theta, \Delta \phi, \Delta \psi)$ を決定するために、照射日の画像と治療計画時の画像の類似度が最も高くなるように最適化する。本研究では、画像の類似度指標として相互情報量 (mutual information) の値域が $[0, 1]$ となるように正規化した、正規化相互情報量 (normalized mutual information: NMI) を用いた。NMI は画像類似度指標として広く使用されており、画像誘導において MI よりも位置合わせ誤差が小さく、安定した結果を得やすいことが知られている[36, 37]。また、差分二乗和や差分絶対値和、ゼロ正規化相互相関などの他の指標と異なり、撮影モダリティの異なる画像にも適用可能である。正規化相互情報量の計算手順を示す。まず、目標とする参照画像と移動させる対象画像の 2 次元ヒストグラムを求める (図 2-6)。異なるモダリティで撮影された画像で計算する際にはヒストグラムの級数を合わせるために画像のダイナミックレンジに応じてビンを決定する。参照画像と対象画像のある点 $\mathbf{v} = (x, y, z)$ における画素値を $I_{\text{ref}}(\mathbf{v})$ 、 $I_{\text{flo}}(\mathbf{v})$ とし、画像強度の最大値と最小値をそれぞれ $I_{\text{ref}}^{\min}$ 、 $I_{\text{ref}}^{\max}$ 、 $I_{\text{flo}}^{\min}$ 、 $I_{\text{flo}}^{\max}$ とする。このとき、度数分布は式 (2.24) から得られる。

$$h(k, l) = \sum_{\mathbf{v}} \delta \left(k - \left\lfloor n \frac{I_{\text{ref}}(\mathbf{v}) - I_{\text{ref}}^{\min}}{I_{\text{ref}}^{\max} - I_{\text{ref}}^{\min}} \right\rfloor \right) \delta \left(l - \left\lfloor n \frac{I_{\text{flo}}(\mathbf{v}) - I_{\text{flo}}^{\min}}{I_{\text{flo}}^{\max} - I_{\text{flo}}^{\min}} \right\rfloor \right) \quad (2.24)$$

ここで、 n は 2 次元ヒストグラムの k 方向と l 方向の級数であり、 $k = 1, 2, \dots, n$ 、 $l = 1, 2, \dots, n$ である。また $\delta(x)$ はクロネッカーのデルタ関数であり、次式で定義される。

$$\delta(x) := \begin{cases} 1 & (x = 0) \\ 0 & (x \neq 0) \end{cases} \quad (2.25)$$

$[x]$ は、 x 以下の最大の整数をとる床関数であり、次式で定義される。

$$[x] := \max\{n \in \mathbb{Z} \mid n \leq x\} \quad (2.26)$$

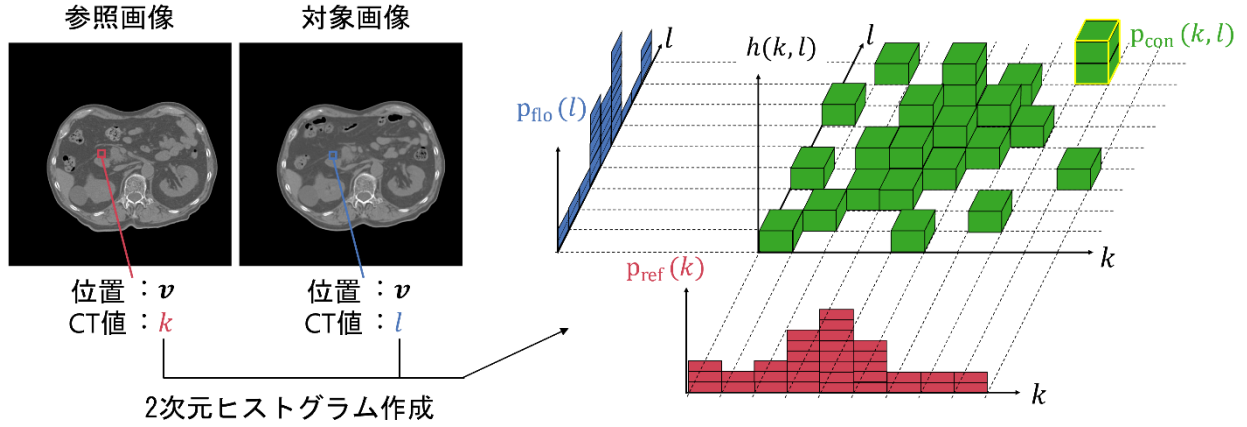


図 2-6 2次元ヒストグラムと周辺確率・結合確率の算出

二次元ヒストグラムから結合確率 $p_{\text{con}}(k, l)$ 、周辺確率 $p_{\text{ref}}(k)$ 、 $p_{\text{flo}}(l)$ は式 (2.27) から式 (2.29) で表される。

$$p_{\text{con}}(k, l) = \frac{h(k, l)}{\sum_k \sum_l h(k, l)} \quad (2.27)$$

$$p_{\text{ref}}(k) = \sum_l p(k, l) \quad (2.28)$$

$$p_{\text{flo}}(l) = \sum_k p(k, l) \quad (2.29)$$

この時、MI は以下の式 (2.30) で求めることができる。

$$\text{MI} = - \sum_k \sum_l p_{\text{con}}(k, l) \log_2 \frac{p_{\text{con}}(k, l)}{p_{\text{ref}}(k) p_{\text{flo}}(l)} \quad (2.30)$$

また、ある確率変数 x とその確率分布 $P(x)$ に対して、情報理論のエントロピー $H(x)$ は次式で定義される。

$$H(P) = - \sum_x P(x) \log_2 P(x) \quad (2.31)$$

但し、 $P(x) = 0$ の時、 $P(x) \log_2 P(x) = 0$ である。式 (2.30) と式 (2.31) より式 (2.32) を導出でき、MI は結合エントロピーと周辺エントロピーで表すことができる (図 2-7)。

$$\text{MI} = H(p_{\text{ref}}) + H(p_{\text{flo}}) - H(p_{\text{con}}) \quad (2.32)$$

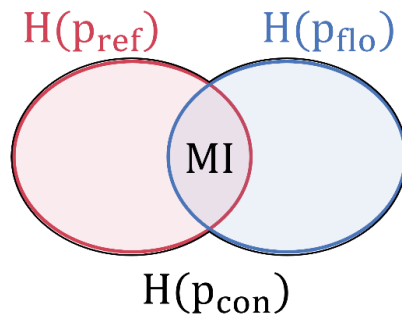


図 2-7 結合エントロピー、周辺エントロピーと相互情報量の関係

NMI は周辺エントロピーの算術平均（式（2.33））、または幾何平均（式（2.34））を用いて MI を正規化することで求められる。

$$NMI_A = \frac{2MI}{H(p_{ref}) + H(p_{flo})} \quad (2.33)$$

$$NMI_G = \frac{MI}{\sqrt{H(p_{ref})H(p_{flo})}} \quad (2.34)$$

本研究では、事前検証により、どちらの NMI を用いても最適化によって求められる位置合わせ移動量の差が十分小さいことを確認し、式（2.33）の算術平均による NMI_A を用いた。また、最小化問題とするために、画像誘導位置合わせの目的関数として $-NMI_A$ を考えた。

2.3.3 滑降シンプレックス法による位置合わせ移動量の決定

本研究では、滑降シンプレックス法によって $-NMI$ を最小化することで移動量を算出した。Nelder-Mead 法とも呼ばれ、再急降下法などと異なり導関数を必要とせず、 n 次元のパラメータ空間で $n+1$ 点の凸集合（シンプレックス）を定義し、各点の目的関数の値に注目してシンプレックスを変化させて最小の値を探索する[38]。 n が大きい場合複数の点を考えるため計算に時間を要するが、極小値に陥りづらく、NMI を最適化する画像位置合わせにおいて、比較的高速で安定した結果が得られることが報告されている。[36, 39, 40]。図 2-8 に簡単のために $n=2$ の場合の滑降シンプレックスの点の動きを示す。

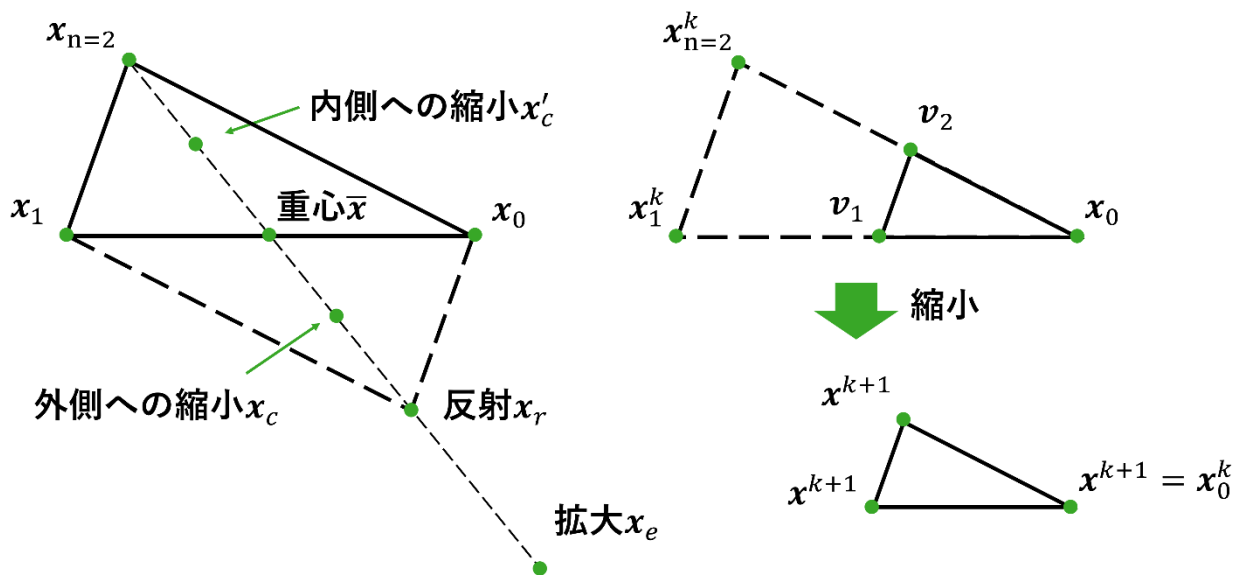


図 2-8 2次元変数空間の場合の滑降シンプレックスによる変数の更新

滑降シンプレックス法は以下に示す手順（1）から（7）を反復して目的関数が最小となるパラメータを決定する。ここで、 $i = 1, 2, \dots, n$ とし、 $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ は n 次元パラメータ空間上の点とする。

(1) シンプレックスを構成する計算点の生成

$n+1$ 個の計算点のうちの1点を $\mathbf{x}_0$ とし、その他の各計算点 $\mathbf{x}_i$ を次のように定める。

$$\mathbf{x}_i = \mathbf{x}_0 + \lambda \mathbf{e}_i \quad (2.35)$$

ここで、 λ は初期の計算点を定めるハイパーパラメータであり、 $\mathbf{e}_i$ は各軸方向の単位ベクトルである。

(2) 目的関数の評価と計算点のソート

$n + 1$ 個の計算点における目的関数 f を評価し、式 (2.36) を満たすように計算点をソートする。

$$f(\mathbf{x}_0) \leq f(\mathbf{x}_1) \leq \dots \leq f(\mathbf{x}_n) \quad (2.36)$$

次に、目的関数が最大となる点 $\mathbf{x}_n$ を除く n 個の点の重心 $\bar{\mathbf{x}}$ を求める。

$$\bar{\mathbf{x}} = \frac{1}{n} \sum_{j=0}^{n-1} \mathbf{x}_j \quad (2.38)$$

(3) 反射 (Reflection)

目的関数が最大となる点 $\mathbf{x}_n$ を重心 $\bar{\mathbf{x}}$ で点対象に反射した点 $\mathbf{x}_r$ を求める。

$$\mathbf{x}_r = \bar{\mathbf{x}} + \rho(\bar{\mathbf{x}} - \mathbf{x}_n) \quad (2.38)$$

ここで、 ρ は反射の程度を決めるハイパーパラメータであり、 $\rho > 0$ を満たす実数である。次に、反射点での目的関数の値を求める。式 (2.38) を満たす場合 $\mathbf{x}_n$ を $\mathbf{x}_r$ で置き換えて (7) へ移る。式 (2.39) を満たさない場合、(4) または (5) のいずれかへ移る。

$$f(\mathbf{x}_0) \leq f(\mathbf{x}_r) < f(\mathbf{x}_{n-1}) \quad (2.39)$$

(4) 拡大 (Expansion)

$f(\mathbf{x}_r) < f(\mathbf{x}_0)$ を満たす場合、式 (2.40) によって拡大点 $\mathbf{x}_e$ を定める。

$$\mathbf{x}_e = \bar{\mathbf{x}} + \chi(\mathbf{x}_r - \bar{\mathbf{x}}) \quad (2.40)$$

ここで、 χ は拡大の程度を決めるハイパーパラメータであり、 $\chi > 1$ である。この拡大点 $\mathbf{x}_e$ は重心と反射点を結ぶ線分を χ 倍延長して得られる点である。 $f(\mathbf{x}_e) < f(\mathbf{x}_r)$ を満たす場合、 $\mathbf{x}_n$ を $\mathbf{x}_e$ で置き換える。満たさない場合、 $\mathbf{x}_n$ を $\mathbf{x}_r$ で置き換え、(7) へ移る。

(5) 縮小 (Contraction)

$f(\mathbf{x}_r) \geq f(\mathbf{x}_{n-1})$ を満たす場合、最悪点 $\mathbf{x}_n$ と反射点 $\mathbf{x}_r$ のうち目的関数が小さい点と重心 $\bar{\mathbf{x}}$ とを用いてシンプレックスの縮小を行う。ただし、ここで用いる γ は縮小の程度を決めるハイパーパラメータであり、 $0 < \gamma < 1$ を満たす実数である。

a. 外側への縮小 (Outside Contraction)

$f(\mathbf{x}_{n-1}) \leq f(\mathbf{x}_r) < f(\mathbf{x}_n)$ を満たす場合、式 (2.41) によってシンプレックスの外側への縮小点を求める。

$$\mathbf{x}_c = \bar{\mathbf{x}} + \gamma(\mathbf{x}_r - \bar{\mathbf{x}}) \quad (2.41)$$

この点は重心 $\bar{\mathbf{x}}$ と反射点 $\mathbf{x}_r$ を結ぶ線分上で、重心から線分の長さの γ 倍だけ反射点の方向へ進んだ点となる。 $f(\mathbf{x}_c) \leq f(\mathbf{x}_r)$ を満たす場合、 $\mathbf{x}_n$ を $\mathbf{x}_c$ で置き換えて (7) へ移る。満たさない場合は (5) へ移る。

b. 内側への縮小 (Inside Contraction)

$f(\mathbf{x}_n) \leq f(\mathbf{x}_r)$ を満たす場合、言い換えると $\mathbf{x}_n$ のほうが $\mathbf{x}_r$ より目的関数が小さくなる場合、式 (2.42) によってシンプレックスの外側への縮小点を求める。

$$\mathbf{x}'_c = \bar{\mathbf{x}} - \gamma(\mathbf{x}_r - \bar{\mathbf{x}}) \quad (2.42)$$

この点は重心 $\bar{\mathbf{x}}$ と反射点 $\mathbf{x}_r$ を結ぶ直線上で、重心から反射点までの長さの γ 倍だけ、重心から反射点の反対方向へ進んだ点となる。 $f(\mathbf{x}'_c) < f(\mathbf{x}_n)$ を満たす場合、 $\mathbf{x}_n$ を $\mathbf{x}'_c$ で置き換えて (7) へ移る。満たさない場合は (6) へ移る。

(6) 縮小 (Shrink)

(3) ~ (5) の方法でより目的関数が小さくなる点が見つからなかった場合、式を用いて最良の点に

向かって各計算点を近づけるシンプレックスの収縮を行う。

$$\mathbf{v}_i = \mathbf{x}_0 + \sigma(\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_0) \quad (2.43)$$

また、 σ は収縮の程度を決めるハイパーパラメータであり、 $0 < \sigma < 1$ を満たす実数である。その後、 $n + 1$ 個の計算点 $\mathbf{x}_0, \mathbf{v}_1, \dots, \mathbf{v}_n$ から成るシンプレックスを用いて (2) へ移り、反復を続ける。

(7) 収束の判定

(1) から (6) の手順を反復することで、シンプレックスを徐々に小さくして、目的関数の値を収束させる。収束したかどうかは2種類の閾値により判定する。反復回数が k 回目と $k + 1$ 回目の最良点における目的関数値 $f(\mathbf{x}_n^k)$ 、 $f(\mathbf{x}_n^{k+1})$ を用いて、相対閾値 (relative threshold) ε_{rel} と絶対閾値 (absolute threshold) ε_{abs} はそれぞれ式のように定まる。

$$\varepsilon_{\text{rel}} = \frac{|f(\mathbf{x}_n^{k+1}) - f(\mathbf{x}_n^k)|}{\min(f(\mathbf{x}_n^{k+1}), f(\mathbf{x}_n^k))} \quad (2.44)$$

$$\varepsilon_{\text{abs}} = |f(\mathbf{x}_n^{k+1}) - f(\mathbf{x}_n^k)|$$

相対閾値だけでなく絶対閾値も用意されているのは、目的関数の値が0に近い場合相対閾値が無限大に発散し計算できない可能性があるためである。本研究では目的関数-NMIが0に近い値をとるため、絶対閾値が $\varepsilon_{\text{abs}} < 1 \times 10^{-10}$ となった場合を収束と判定した。

本研究では滑降シンプレックスの各ハイパーパラメータを $\lambda = 3.0$ mm、 $\rho = 1.0$ 、 $\chi = 2.0$ 、 $\gamma = 0.5$ 、 $\sigma = 0.5$ とした。 λ は探索範囲を広くとるために文献値の3倍としたが、その他はNelderとMeadが提案した文献値を採用している[38]。

2.4 相対阻止能比による水等価厚計算

本研究では体表から患者体内の任意の点までの厚さを等価な水の厚さで表した水等価厚 (water equivalent thickness: WET) の偏差 ΔWET [mm]を飛程変化の指標として用いた (図 2-9)。本節ではCT画像からWETを求める手順を述べる[29]。

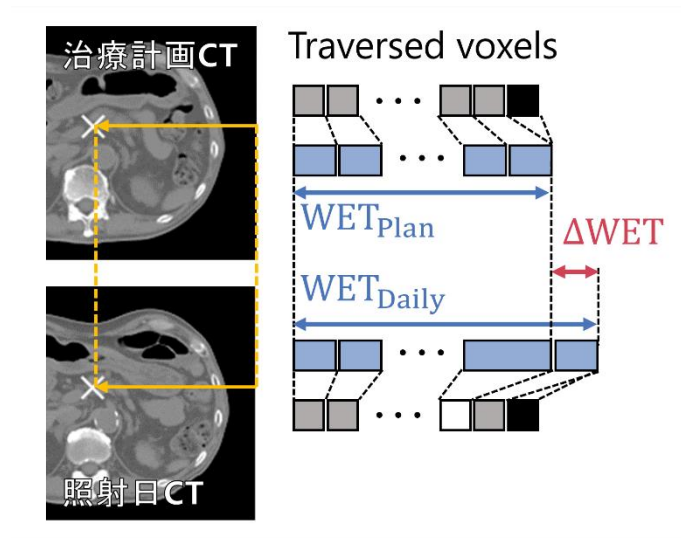


図 2-9 水等価厚を用いた飛程変化の表現

CT 画像の各ボクセルの画素値 I [HU] は式 (2.45) で表される。

$$I = \frac{\mu - \mu_w}{\mu_w} \times 1000 \quad (2.45)$$

ここで、 μ はあるエネルギーの X 線に対する線減弱係数、 μ_w は同じエネルギーの X 線に対する水の線減弱係数である。CT 値は水で 0 HU、体外の空気領域で -1000 HU となるように、施設ごとに補正されている。図 2-10 に代表的な組織の CT 値を示す。

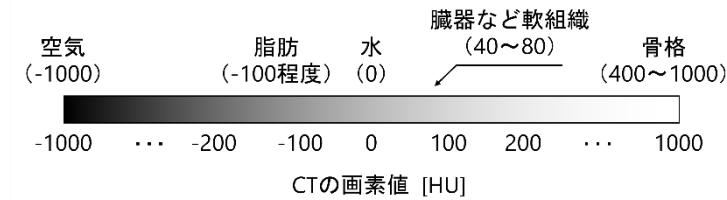


図 2-10 CT 値と体組織の対応

式 (2.44) より、各ボクセルにおける水に対する線減弱係数の相対値は式 (2.46) で得られる。

$$\frac{\mu}{\mu_w} = \frac{I}{1000} + 1 \quad (2.46)$$

Bethe-Bloch の式 (1.9) より、相対論的効果を無視すると、ある物質の陽子線に対する阻止能は物質の電子密度に比例する。そのため、ある物質の水に対する陽子線の相対阻止能比 (stopping power ratio: SPR) は電子密度比から近似されることがわかる。ここで、X 線の線減弱係数も物質の電子密度に比例することが知られており、線減弱係数の比は電子密度比に比例する。以上より、ある物質の水に対する陽子線の SPR は式 (2.47) で近似できる。

$$\text{SPR} = a_n \frac{\mu}{\mu_w} + b_n \quad (2.47)$$

式 (2.46) より、式 (2.47) を CT 値で表すこともできる。

$$\text{SPR} = a'_n I + b'_n \quad (2.48)$$

ここで、 a_n 、 b_n 、 $a'_n = a_n/1000$ 、 $b'_n = a_n + b_n$ はフィッティングパラメータであり、近似の精度を高めるために、CT 値の定義域によって異なる値を用いる。図 2-11 に本研究で用いた SPR と CT 値の関係を示す。本研究では式 (2.48) のフィッティングパラメータとして、北海道大学病院で使用されている値を使用した。

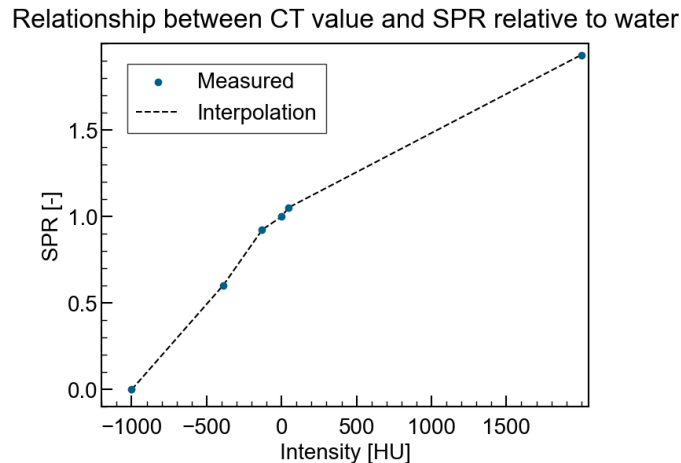


図 2-11 水に対する SPR と CT 値の関係

相対阻止能比を用いて、CT 画像上において任意の厚さ t の物体の WET は式 (2.49) で求めることができる。

$$\text{WET} = \int_0^t \text{SPR}(I(z))dz \quad (2.49)$$

CT 画像は離散的な 3 次元画像であるため、計算上は式 (2.50) によって任意のボクセルまでの WET を求めることができる。

$$\text{WET} = \sum_{i=0}^{N_t} \text{SPR}(I_i)t_i \quad (2.50)$$

ここで、 i は陽子線が通過するボクセルのインデックスであり、 N_t は任意のボクセルに至るまでに陽子が通過するボクセル数、 t_i は各ボクセルにおける陽子線の通過長である。照射角度を決定すれば、異なる日に撮影された CT 画像から CT 座標系で同一の座標上に至るまでの WET を計算し、その差をとることで ΔWET を求めることができる。また、スキャニング法におけるスポット位置は、式 (1.12) と式 (2.50) より、任意のエネルギーをもつ陽子の水中飛程と等しくなるまで、通過したボクセルの WET を足し合わせることで求めることができる。

2.5 ペンシルビームアルゴリズムによる線量分布計算

IMPT の線量分布計算手法は、解析ベースのペンシルビームアルゴリズム (pencil beam algorithm: PBA) とシミュレーションベースのモンテカルロ (Monte Carlo: MC) 法に大別される[4]。MC 法は確率的な物理現象を反映しており、不均質な媒質に対しても高精度な線量計算が可能である。しかし、十分な精度を得るためには統計誤差を小さくするために計算コストが高くなる。PBA はビーム中心軸の沿った陽子のフルエンスをモデル化し、側方にエネルギー拡散カーネルを掛け合わせることで線量分布を求める。MC 法と比較して計算コストは低く抑えられるが、深さ方向のフルエンスは一般的にビーム中心軸でのみ考えるため、不均質な媒質では計算誤差が大きくなる。本研究では治療計画の最適化計算の際にも使用された、S.Hirayama らの double and triple Gaussian kernel model PBA を用いた[41]。ビーム座標系において、照射線量分布 $D(X_p, Y_p, Z_p)$ は式 (2.51) で表せる。

$$D(X_p, Y_p, Z_p) = \sum_k \sum_{X'_p} \sum_{Y'_p} \phi_k(X_p, Y_p, Z_p) K_k(X_p, Y_p, X'_p, Y'_p, d(X'_p, Y'_p, Z_p)) \quad (2.51)$$

ここで、 k はエネルギーレイヤーを表すインデックス、 X'_p, Y'_p は各ペンシルビームの中心軸の X_p, Y_p を表す。 d はビーム中心軸に沿って求めた深さ Z_p における WET である。

式 (2.51) において、 ϕ_k は深さ Z_p における空気中のフルエンス分布の各スポットの和であり式 (2.52) で表せる。

$$\phi_k(X_p, Y_p, Z_p) = \sum_{n=1}^{N_k} \phi_{\text{air},n}^k(X_p, Y_p, Z_p) \quad (2.52)$$

ここで、 $\phi_{\text{air},n}^k$ は式 (2.53) で表せる。

$$\begin{aligned} \phi_{\text{air},n}^k(X_p, Y_p, Z_p) = & (1 - w_{\text{air}}^k) \mathcal{N}(X'_{p,n}, \sigma_{1,X_p}^2(Z_p)) \mathcal{N}(Y'_{p,n}, \sigma_{1,Y_p}^2(Z_p)) \\ & + w_{\text{air}}^k \mathcal{N}(X'_{p,n}, \sigma_{2,X_p}^2(Z_p)) \mathcal{N}(Y'_{p,n}, \sigma_{2,Y_p}^2(Z_p)) \end{aligned} \quad (2.53)$$

式 (2.52) において、 n はスポットのインデックス、 N_k はエネルギーレイヤー k のスポット数、 $\mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$ は平均 μ 、分散 σ^2 の正規分布 (式 (2.54)) を表している。

$$\mathcal{N}(\mu, \sigma^2) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left(-\frac{(x - \mu)^2}{2\sigma^2}\right) \quad (2.54)$$

また、 $\sigma_{i,j}$ は第 i 項の j 方向におけるスポットサイズを表しており、空気中の位相空間パラメータ $A_{i,j}$ 、 $B_{i,j}$ 、 $C_{i,j}$ を用いて式で求められる。

$$\sigma_{i,j}(Z_p) = \sqrt{A_{i,j} + 2B_{i,j}Z_p + C_{i,j}Z_p^2} \quad (2.55)$$

w_k は空気中における陽子の多重クーロン散乱の効果を表す第一項に対する、ノズル内における陽子の角度散乱を表す第二項のウェイトであり、空気中のフルエンス分布は式 (2.53) 右辺の第一項による影響が大きい。

式 (2.51) において、 K_k は線量カーネルであり、式 (2.56) で表せる。

$$K_k(X_p, Y_p, X'_p, Y'_p, d(X'_p, Y'_p, Z_p)) = \text{IDD}(d(X'_p, Y'_p, Z_p)) \varphi_k(X_p, Y_p, X'_p, Y'_p, d(X'_p, Y'_p, Z_p)) \quad (2.56)$$

ここで、IDD は深部線量分布 (integral depth dose: IDD) であり、 φ_k はエネルギーレイヤー k の線量カーネルの側方分布であり、式 (2.57) で表される。

$$\begin{aligned} \varphi_k(X_p, Y_p, X'_p, Y'_p, d(X'_p, Y'_p, Z_p)) = & w_{w,p}^k(d(X'_p, Y'_p, Z_p)) \mathcal{N}(X'_p, (\sigma_p^k(Z_p))^2) \mathcal{N}(Y'_p, (\sigma_p^k(Z_p))^2) \\ & + w_{w,s}^k(d(X'_p, Y'_p, Z_p)) \mathcal{N}(X'_p, (\sigma_s^k(Z_p))^2) \mathcal{N}(Y'_p, (\sigma_s^k(Z_p))^2) \\ & + w_{w,t}^k(d(X'_p, Y'_p, Z_p)) \mathcal{N}(X'_p, (\sigma_t^k(Z_p))^2) \mathcal{N}(Y'_p, (\sigma_t^k(Z_p))^2) \end{aligned} \quad (2.57)$$

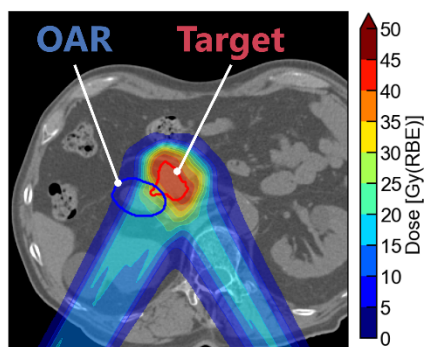
ここで右辺の第 1 項は水中における陽子の多重クーロン散乱の効果を表しており、 $\sigma_p^k(Z_p)$ は Moliere や Highland、Lynch と Dahl らの解析式で求められる [19, 21]。第 2 項、第 3 項は低線量領域の halo 成分を表しており、水中における大角度散乱の効果を表している。そのため散乱のパラメータ $\sigma_s^k(Z_p)$ 、 $\sigma_t^k(Z_p)$ は MC 法によって求めた線量分布に対してフィッティングすることで決定される。それぞれの項に対するウェイト $w_{w,l}^k$ ($l = p, s, t$) は中心軸に沿った深さ $d(X'_p, Y'_p, Z_p)$ の関数であり、総和は 1 である。

式 (2.50) から式 (2.56) より、IDD と空気中の位相空間パラメータ、水中の正規分布カーネルの分散、各項のウェイトを MC 法で求めた線量分布に対してフィッティングすることで、高精度な線量計算を実現している。本研究では各モデリングパラメータを北海道大学陽子線治療センターの照射ノズルでモデリングされた線量計算コードを使用した。本コードは研究用の治療計画システム VQA (Hitachi, Ltd., Tokyo, Japan) と同一の計算コードである。

2.6 線量体積ヒストグラム

治療計画の品質を定量的に比較するために、線量体積ヒストグラム (dose volume histogram: DVH) が用いられる [42]。腫瘍制御率と正常組織障害発生率のモデルには、一般的に積分型 DVH が用いられる (図 2-12) [43]。

(a) 組織体積と線量分布



(b) 積分型DVHの様子

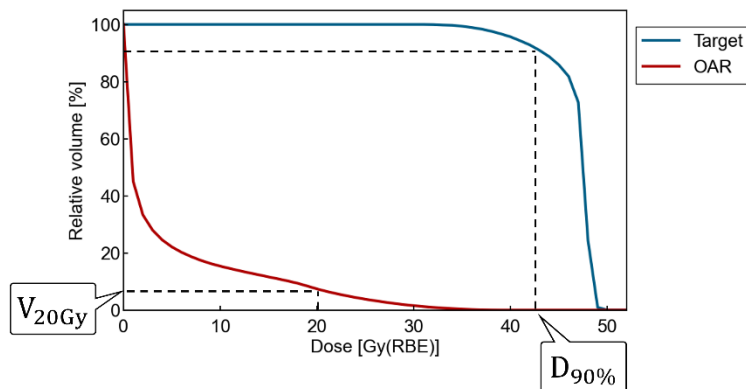


図 2-12 線量分布と積算型 DVH、DVH パラメータ (a) アキシシャル面における組織輪郭と線量分布、(b) 対応する積分型 DVH

本研究においては積分型 DVH を単に DVH と呼ぶ。積分型 DVH 上の点を読み取った DVH 指標 (DVH parameter) は臨床における線量制約としても使用され、標的全体に十分な線量が照射されたかどうか (カバレッジ) や隣接する OAR に付与された線量が可能な限り低く抑えられているか (スペアリング) を表すことができる。 $D_{x\%}$ は $x\%$ の体積に付与された最小線量 [Gy(RBE)] を表しており、主に標的に対して $D_{99\%}$ や $D_{90\%}$ などが用いられる。また、均質性指数 (Homogeneity index) として様々な形が提案されているが、式 (2.58) や式 (2.59) で定義されることが多い。

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{99\%}}{D_{50\%}} \quad (2.58)$$

$$HI = \frac{D_{\max}}{D_{\min}} \quad (2.59)$$

ここで、 $D_{\min}$ 、 $D_{\max}$ はある組織に与えられた最小線量と最大線量であり、 x を 100 または 0 としたときの $D_{x\%}$ と考えることができる。CT 画像の解像度や線量計算の誤差による微小な体積の線量変化によって、計算上の $D_{\max}$ は大きく変化する可能性がある。そのため、最大線量の代わりのロバストな指標として $D_{99\%}$ などを用いることもある。特定の線量が付与された体積を考えることもあり、 V_{xGy} は x Gy(RBE) の線量が付与された相対体積 [%] を表す。OAR の中でも特に、消化管のような、臓器の一部が損傷すると器官としての機能が大きく失われる直列臓器に対しては高線量が付与された体積を可能な限り小さくする必要がある。そのような場合、ある線量が付与された体積に注目することもある。その場合、contouring された各 OAR 体積を掛けて [mm³] や [cc] (= [cm³]) で表すこともある。線量制約はこれらの DVH 指標の閾値として施設ごとに定められている。DVH 指標は治療計画の評価において重要な定量化指標であるが、各組織や線量分布の位置情報が失われている点は注意が必要である。また、各組織の体積によって、線量分布変化への感受性が異なることにも注意が必要である。

第 3 章 照射角度による治療期間中の飛程変化と 線量分布変化への影響評価

3. 照射角度による治療期間中の飛程変化と線量分布変化への影響評価

陽子の線量分布は飛程変化に敏感である。そのため、陽子線治療の治療計画において RO によって飛程誤差を考慮している。しかし、治療期間中の ARV の影響は考慮されていない。また、ARV の大きさは、ビームパス上の組織によって異なると考えられる。本研究では、膵臓がん症例を対象に、全照射角度について治療期間中の ARV を調査し、照射角度の選択によって ARV が陽子線治療の線量分布に与える影響を患者ごとに解析した。

3.1 膵臓がん陽子線治療の現状と本研究の目的

膵臓がんはがんの中でも放射線治療の予後が悪いことで知られている[44, 45]。外科的切除が第一選択であるが、切除可能なケースは全膵臓がんの中で 20%ほどであり、切除不可能な膵臓がんに対しては特に放射線治療の精度向上が重要である。陽子線治療が適用となる膵臓がんには局所進行膵臓がん (locally advanced pancreatic cancer: LAPC) があり、これは膵臓の表面を超えて周囲の血管などに浸潤しており、遠隔転移のない状態の膵臓がんである。LAPC に対する放射線治療では浸潤部位を含んだ CTV に十分な線量を照射する必要があるが、膵臓は周囲を胃や十二指腸、小腸、大腸などの消化管 (Gastrointestinal tract: GI tract) に囲まれている。これらの OAR に対する線量を抑えるために、陽子線の線量集中度は有利である。H. Shin らは体幹部定位陽子線治療 (stereotactic body proton therapy) において、治療後に再発がない人の割合を表す局所制御 (local control) 率が比較的高いことを報告した[46]。しかし、陽子の線量分布は飛程変化に敏感であり、治療計画の際に理想的な線量分布が得られたとしても、治療期間中の ARV によって OAR に高線量が付与される可能性がある。H. Shin らは、調査対象とした 49 名の患者の内 6.1% で予期せぬ重篤な副作用が生じたことを報告している。

Ashida らは膵臓がん患者データを用いて、ARV が線量分布に与える影響を、X 線強度変調回転照射 (volumetric modulated arc therapy) と IMPT の治療計画について比較した[47]。さらに、腫瘍位置を正しく位置合わせしても、IMPT の照射角度の選び方によっては ARV によって線量分布が歪むため、ARV の小さい照射角度を選択することが重要であると報告した。Zhou らは炭素線治療の照射角度選択のために、膵臓がん患者データを用いて照射角度ごとに ARV の大きさを解析した[31]。8 名の患者データにおいて ARV が平均的に小さい背中側の角度を選択することでロバストな照射が可能だったが、患者によってはロバスト性が低くなったことを報告した。これは患者によって膵臓と GI tract の位置関係が異なることと、Narita らが報告したように膵臓がん放射線治療において ARV の主要因は GI tract のガスによることが原因だと考えられる[48]。膵臓がんのような複雑な体系では、患者固有の特徴にも注目したより詳細な解析が必要である。

本研究では膵臓がん患者を対象に、全照射角度における治療期間中の ARV を、患者間の ARV-角度傾向に注目して解析することで、膵臓がん IMPT における照射角度選択にさらなる知見を提供することを目的とした。患者ごとの ARV-角度傾向は WET を用いた ARV 指標によって解析され、異なる照射角度を選択した IMPT 治療計画を作成し、ARV が線量分布に与える影響を評価した。これまで全患者の平均的な値にのみ注目されてきた ARV-照射角度傾向を患者ごとに詳細に解析し、患者ごとに照射角度選択を行った場合の線量分布への影響を示した点が本研究の新規性である。

3.2 照射角度による飛程変化と線量分布への影響の解析手法

本研究で用いた患者データ、および解析手法について述べる。

3.2.1 評価に用いたデータ

本研究では北海道大学病院で2020年9月1日から2022年7月31日の期間中に40 Gy/ 5 fractionsの体幹部定位放射線治療を受けたすべての膵臓がん患者データ10名分を対象とした。本研究は北海道大学病院倫理審査委員会より承認された（IRB: 019-0397）。表3-1に患者データの詳細を示す。それぞれの患者データセットには1つの治療計画CT（planning CT: pCT）画像と5つの照射日に撮影されたCT（daily CT: dCT）画像、それぞれのCT画像に対して放射線腫瘍医によって描出された組織の輪郭情報をRT Structureが含まれていた。すべてのCT画像は呼吸止め条件で撮影され、 $0.977 \times 0.977 \times 2.0 \text{ mm}^3$ のボクセルサイズ、アキシャル面のサイズは 512×512 （ $500 \times 500 \text{ mm}^3$ ）であった。また、腫瘍周辺に金マークが留置されていた。

表 3-1 使用した膵臓がん患者データ

Patient	Age	Sex	Target location	Target Volume [cc]		Elapsed days after planning CT [day]				
				GTV	CTV	Fx 1	Fx 2	Fx 3	Fx 4	Fx 5
1	89	F	Body	4.8	8.2	13	15	19	20	22
2	73	M	Body	2.5	3.5	8	11	12	14	18
3	79	M	Body	14.8	16.8	11	13	14	18	19
4	81	M	Head	9.0	12.7	11	13	15	18	19
5	50	M	Tail	4.0	5.6	12	14	16	19	20
6*	78	M	Head	1.2	2.2	12	14	18	19	21
7	71	M	Head	2.6	4.5	9	10	14	15	17
8*	75	M	Head	16.7	20.7	17	19	21	24	25
9	84	F	Head	4.3	5.9	13	14	16	19	20
10	88	M	Body	7.8	11.9	12	13	15	18	19

Abbreviations: *, patient who had received surgery; M, male; F, female; Body, pancreatic body; Head, pancreatic head; Tail, pancreatic tail; Fx, fraction.

3.2.2 各照射角度から見た飛程変化分布の可視化

全てのdCT画像に対して、pCT画像を参照画像として位置合わせを行った。本研究では北海道大学陽子線治療センターの標準的な手順を模して、金マークを用いた位置合わせを行った[12]。まず、pCT画像のアキシャル面において背骨を含む矩形領域を目視によって定め、CTVの存在するスライスに拡張し

て立方体状の注目領域を定めた。この注目領域で NMI を用いた並進回転の 6 軸移動量を最適化した。本論文ではこの位置合わせを背骨合わせと呼ぶ。次に、RT Structure から金マーカの CT 座標系における位置をそれぞれ取得し、背骨合わせ dCT 画像をその差分だけ並進移動させた。本論文ではこの位置合わせを金マーカ合わせと呼ぶ。以下で述べる dCT 画像上の位置や RT Structure から読みこんだ各組織の輪郭情報は pCT 座標系で表す。

本研究ではアイソプレーンにおける BEV の ΔWET の 2 次元分布（以下、 ΔWET -map）を 1° ごとの全照射角度 ψ で算出し、2 次元極座標 ΔWET ヒストグラムによって飛程変化-角度傾向の可視化を行った（図 3-1）。まず、計算を簡単にするために、pCT 画像と金マーカ合わせ dCT 画像を、アイソセンターを回転中心として z 軸周りに $-\psi$ だけ回転させた。全患者の CTV を十分に含むように、アイソセンターから ± 20 mm の評価平面（ 40×40 mm²）を考え、pCT 座標系でアイソプレーンに至るまでボクセルごとに WET を足し合わせ、その差をとることで ΔWET を算出した（式（3.1））。

$$\Delta WET_{day}^{\psi}(X_p, Y_p) = \sum_{y=0}^{y_{iso}} \left(WET_{dCT}^{\psi}(x_{iso} + X_p, y, z_{iso} + Y_p) - WET_{pCT}^{\psi}(x_{iso} + X_p, y, z_{iso} + Y_p) \right) \quad (3.1)$$

ここで、 $(x_{iso}, y_{iso}, z_{iso})$ は pCT 座標系におけるアイソセンター位置であり、 (X_p, Y_p) は BEV の座標である。また、 X_p と Y_p は pCT の解像度に合わせて $X_p = 0.977i$ ($i = -20, -18, \dots, 0, \dots, 18, 20$)、 $Y_p = 2.0j$ ($j = -10, -9, \dots, 0, \dots, 9, 10$) とした。つまり、 ΔWET -map は $21 \times 21 = 441$ 個の要素からなる 2 次元分布である（図 3-1 (a)）。各照射角度で ΔWET -map からヒストグラム（図 3-1 (b)）を得ることができ、全照射角度の ΔWET -map の相対度数をヒートマップとして表したものが 2 次元極座標 ΔWET ヒストグラム（図 3-1 (c)）である。2 次元極座標 ΔWET ヒストグラムにおいて、 $\Delta WET = 0$ の円周付近で相対度数が高い照射角度ほど、その照射野を選択した際の ARV が小さい。本研究では 5 日分の ΔWET -map から得られる積み上げヒストグラムについても 2 次元極座標ヒストグラムを作成した。

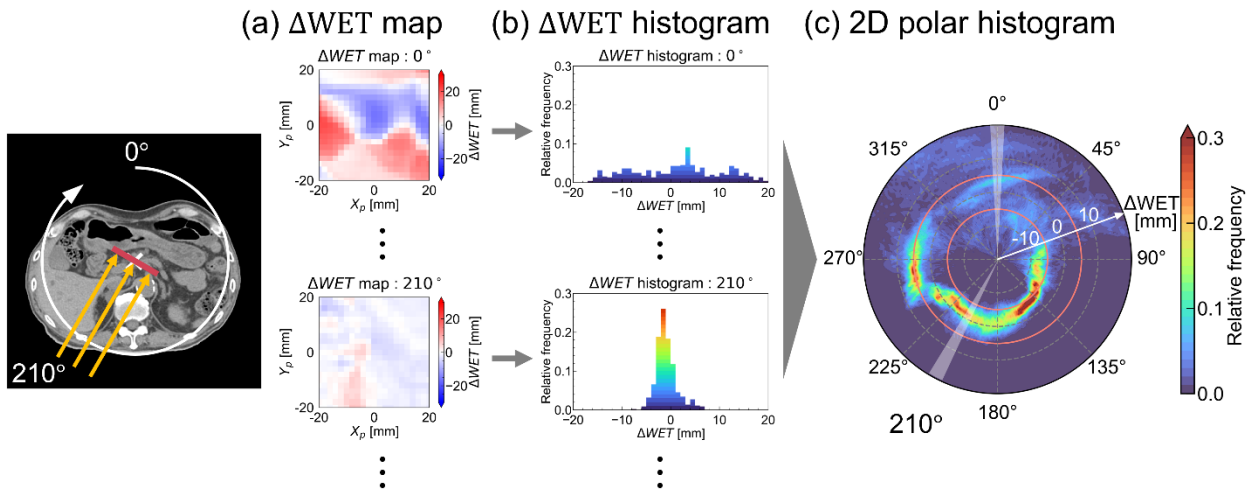


図 3-1 2 次元極座標ヒストグラムの算出手順

3.2.3 飛程変化の統計的評価

各照射角度 ψ における ARV を定量的に評価するために、平均絶対値誤差（mean absolute error: MAE）と閾値以下の ΔWET の割合を表す ΔWET パス率を用いた。それぞれ、式（3.2）と式（3.3）で定義した。

$$\text{MAE}_{\text{day}}^{\psi} = \frac{1}{N_{\text{cp}}} \sum |\Delta\text{WET}_{\text{day}}^{\psi}(X_p, Y_p)| \quad (3.2)$$

$$\text{R}_{\text{day}}^{\psi} = 100 \frac{N_{\text{pass}}^{\psi}}{N_{\text{cp}}} \quad (3.3)$$

ここで、 $N_{\text{cp}} = 441$ は ΔWET -map の計算点数、 N_{pass}^{ψ} は $\Delta\text{WET}_{\text{day}}^{\psi}$ が閾値 $\Delta\text{WET}_{\text{th}}$ 以下であった計算点数である。本研究では $\Delta\text{WET}_{\text{th}} = 5, 7, 10 \text{ mm}$ を評価した。IMPT では一般的に、照射野間の照射角度にはある程度の開きを持たせる。そこで、典型的な 12 角度 $\psi_{\text{field}} = 0^{\circ}, 30^{\circ}, 60^{\circ}, \dots, 330^{\circ}$ について、 $\pm 15^{\circ}$ における $\text{MAE}_{\text{day}}^{\psi}$ と $\text{R}_{\text{day}}^{\psi}$ の角度平均値（それぞれ $\overline{\text{MAE}}_{\text{day}}^{\psi_{\text{field}}}$ と $\overline{\text{R}}_{\text{day}}^{\psi_{\text{field}}}$ ）を求め、治療期間中の ARV の定量指標とした。

3.2.4 飛程変化による線量分布への影響評価

商用治療計画ソフトウェアである VQA（Hitachi, Ltd., Tokyo, Japan）を用いて、IMPT 治療計画を作成した。dCT 画像は 5 日分存在するため、SBRT と同じように 40 Gy(RBE) / 5 fractions の 2 門 IMPT とした。本研究では異なる照射角度選択法に基づいて 2 通りの治療計画 Plan A、B を作成した。Plan A では直行 4 角度の内、体表から CTV までの距離が短い 2 角度を選択した。Plan B では ψ_{field} の内、治療期間中の ARV が小さい 2 角度を選択した。いずれの治療計画においても、北海道大学陽子線治療センターの標準的な治療計画と同様の制約を用いて、 $\pm 5 \text{ mm}$ の位置合わせ誤差と $\pm 3.5\%$ の飛程誤差を考慮した RO によって線量分布を最適化した。

金マーカ合わせした dCT 画像上で線量計算を行い、治療期間中の ARV が線量分布に与える影響を評価した。本研究では、各 dCT 画像において、全 5 fractions の線量が照射されたと想定して、各患者について 5 回分の異なる体内構造における線量分布変化を得た。本研究で使用した、OAR の線量制約を表 3-2 に示す。本研究では PRV として GI tract の各組織に対して一律に 5 mm 拡張した領域についても DVH 指標を評価した。Plan A、B について DVH 指標の変化を比較することで、治療期間中の ARV が線量分布に与える影響を評価した。また、有意水準を 5%として対応のある t 検定を行い、5 日間の DVH 指標変化にビーム選択法によって差が生じるかを調査した。

表 3-2 各 ROI の線量制約

ROI	DVH constraints
GTV	$D_{50\%} > 38 \text{ Gy(RBE)}$
CTV	$D_{99\%} > 30 \text{ Gy(RBE)}$
OAR (Stomach, Duodenum, Small Bowel, Large Bowel)	$V_{33\text{Gy}} < 0.5 \text{ cc}$
PRV (OAR+5mm)	$D_{38\text{Gy}} < 0.5 \text{ Gy(RBE)}$

3.3 結果

3.3.1 2次元極座標 ΔWET ヒストグラム

本研究では患者ごとに飛程変化-角度傾向の違いが見られた。陽子線の深部線量分布を考慮すると、線量分布変化を抑えるためには、 ΔWET_{day}^{ψ} の平均値が 0 に近く、かつ、標準偏差も小さいことが望ましい。図 3-2 から図 3-4 に代表的な 3 患者の 2 次元 ΔWET 極座標ヒストグラムを示す。また、3 患者について、 ψ_{field} における 5 日分の積み上げヒストグラムから求めた平均値と標準偏差を表 3-3 (p40) に示す。

図 3-2 は患者 2 に対する 2 次元極座標 ΔWET ヒストグラムである。各照射日のヒストグラム (図 3-2 (a-e)) を見ると、背中側の 135° から 225° 付近にかけては全照射日にわたって ΔWET_{day}^{ψ} が 0 付近に多く分布していた。一方で、腹側 (0° 付近) の照射角度では全照射日にわたって ΔWET_{day}^{ψ} の分布が広く広がっており標準偏差が大きく、患者左側 (90° 付近) や患者右側 (270° 付近) では日によって ΔWET_{day}^{ψ} の平均値や標準偏差は変化していた。そのため、全照射日の積み上げヒストグラム (図 3-2 (f)) は背中側の照射角度でのみ 0 付近に高頻度で分布しており、これらの角度では平均、標準偏差共に小さくなっていた (表 3-3)。

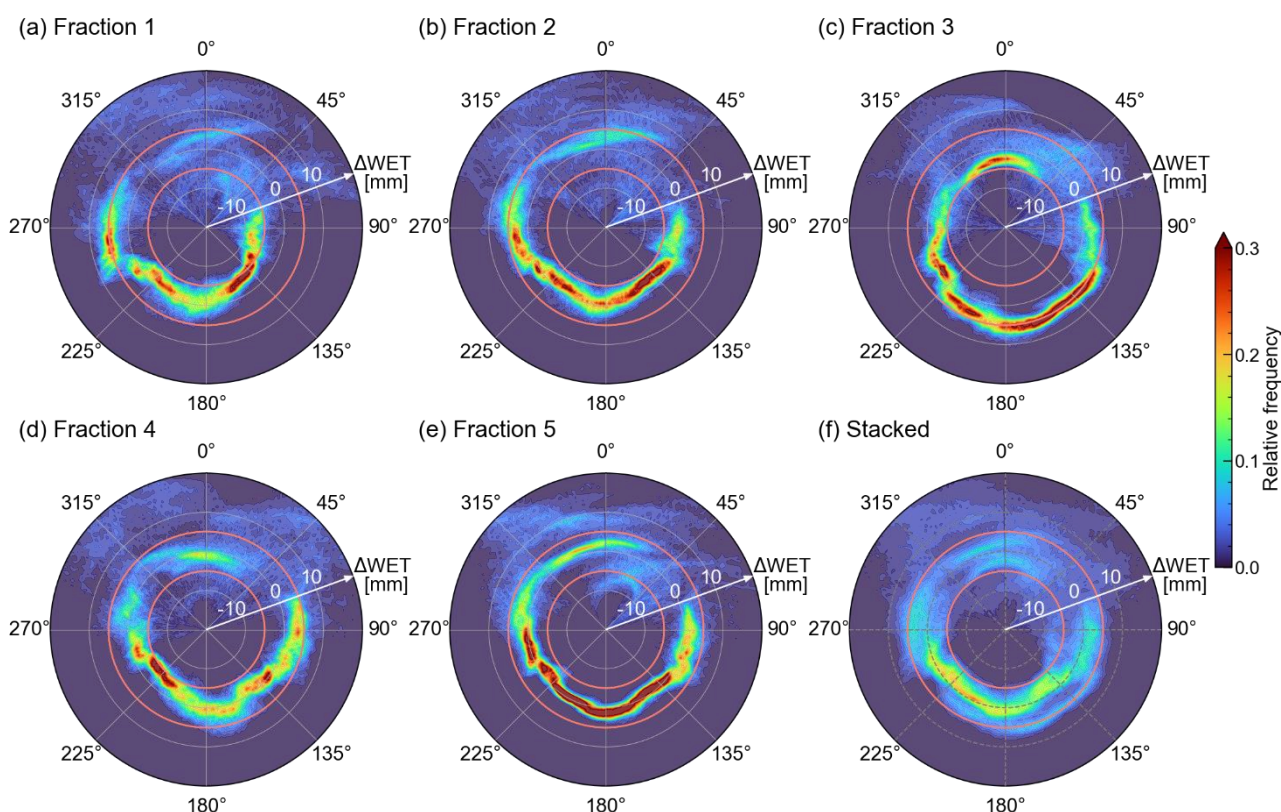


図 3-2 患者 2 の 2 次元極座標ヒストグラム、(a)~(e) それぞれ照射日 1 日目から 5 日目の結果、(f) 5 日間の積算ヒストグラム

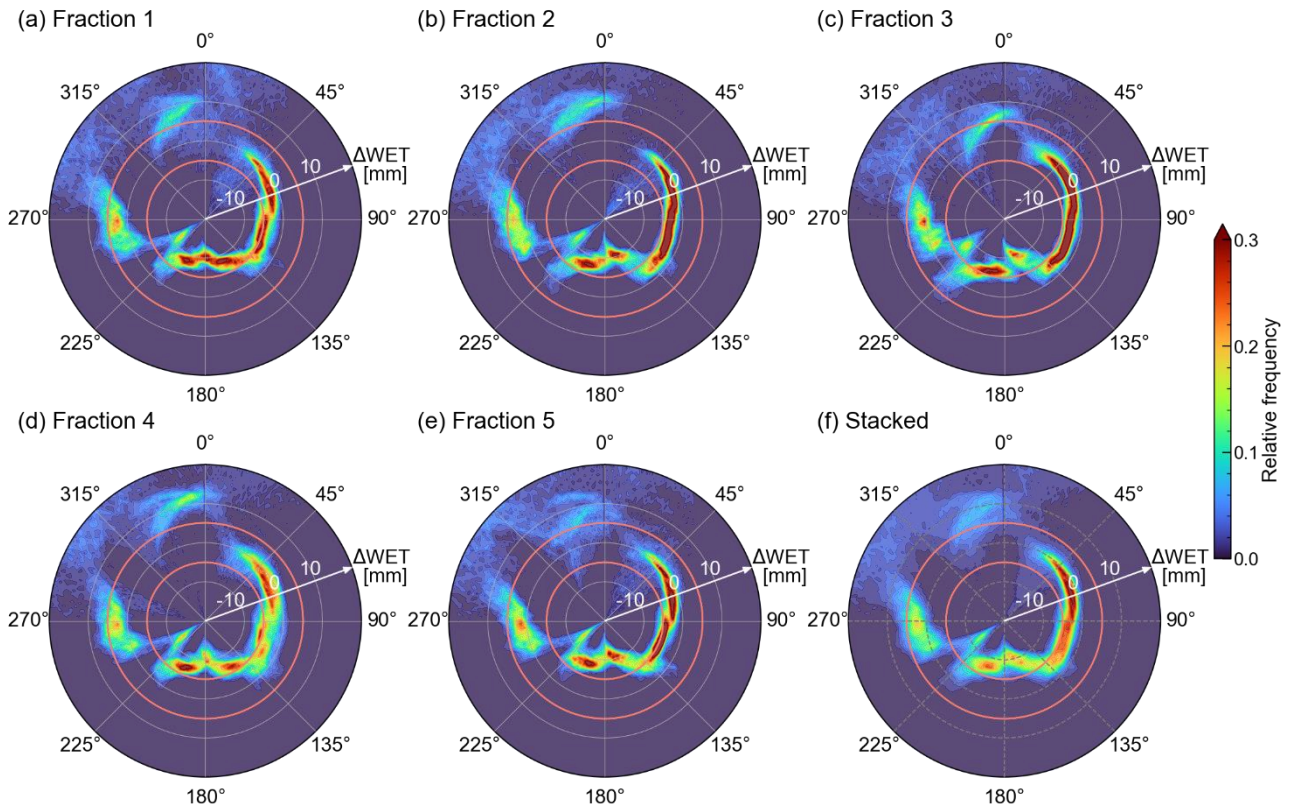


図 3-4 患者 5 の 2 次元極座標ヒストグラム、(a)~(e) それぞれ照射日 1 日目から 5 日目の結果、
(f) 5 日間の積算ヒストグラム

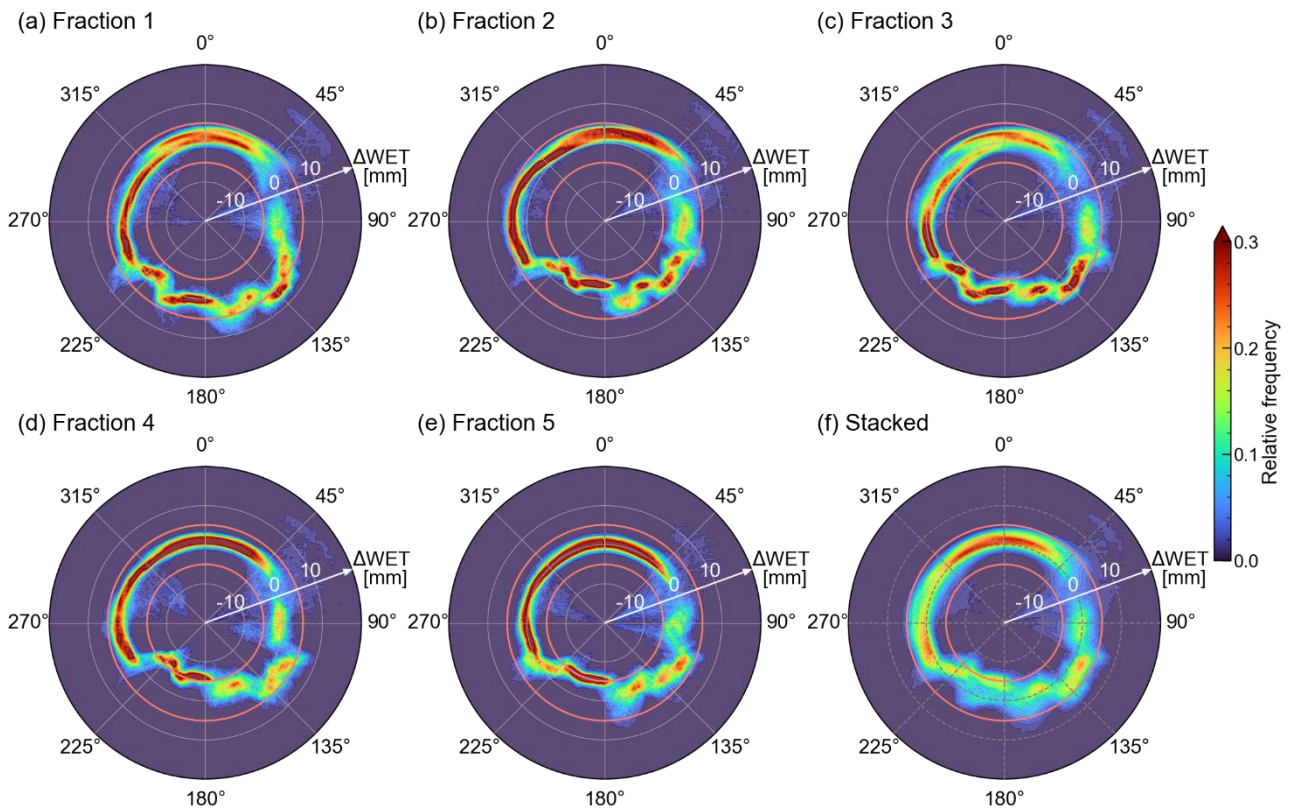


図 3-3 患者 8 の 2 次元極座標ヒストグラム、(a)~(e) それぞれ照射日 1 日目から 5 日目の結果、
(f) 5 日間の積算ヒストグラム

図 3-3 は患者 5 に対するヒストグラムである。この患者は 10 名の中で唯一、腓尾部に標的を持つ患者であり、各照射日のヒストグラム（図 3-3 (a-e)）を見ると、全照射日にわたって患者左側の照射角度において $\Delta WET_{\text{day}}^{\psi}$ が 0 付近に集中していた。背中側では $\Delta WET_{\text{day}}^{\psi}$ の標準偏差は比較的小さかったが、平均値は -5 mm から -10 mm であった。患者右側や腹側では平均値、標準偏差共に比較的大きく、全照射日の積み上げヒストグラム（図 3-3 (f)）を見ると、患者左側の照射角度でのみ 0 付近に高頻度で分布していた。特に、患者 2 では標準偏差の大きかった 60°や 90°についても、患者 5 の平均±標準偏差はそれぞれ -1.8 ± 3.8 mm、 -3.6 ± 1.5 mm であった（表 3-3）。

図 3-4 は患者 8 に対するヒストグラムである。この患者は SBRT を受ける前に胃がんの外科的切除歴のある患者である。各照射日のヒストグラム（図 3-4 (a-e)）を見ると、全照射日にわたって 60°付近を除いた照射角度で標準偏差が小さく、橙色の線で表されている ± 5 mm の領域内にその大半が分布していた。この飛程変化-角度傾向は積み上げヒストグラム（図 3-4 (f)）でも同様に見られ、60°を除く全 ψ_{field} において平均値は ± 3 mm 以内であり、標準偏差は 5 mm 未満であった。

表 3-3 代表角度における ΔWET 分布の統計量

Beam angles [deg]						
Patients	0	30	60	90	120	150
2	1.2±7.3	0.2±8.9	-2.6±14.5	-3.3±11.3	-0.1±4.5	-0.7±3.3
5	21.4±13.1	4.8±15.0	-1.8±3.8	-3.6±1.5	-3.6±1.7	-7.0±2.3
8	1.3±1.3	1.7±2.0	-4.0±12.4	-1.9±4.6	2.5±2.0	-0.4±2.3

Beam angles [deg]						
Patients	180	210	240	270	300	330
2	1.2±3.0	-0.6±2.6	-0.6±2.8	0.0±7.0	5.9±14.7	4.1±11.1
5	-10.3±2.4	-6.7±2.3	-11.5±4.7	3.8±3.7	27.3±16.0	11.5±12.6
8	-2.7±2.8	-2.8±3.3	1.2±2.5	0.5±4.2	-0.4±3.7	0.6±1.7

3.3.2 角度平均 MAE と角度平均 WET パス率

図 3-5 は $\overline{MAE}_{\text{day}}^{\psi_{\text{field}}}$ について、5 日間の平均値を中心として上下に標準偏差を示したエラーバープロットである。各 ψ_{field} に対して、10 患者分のデータが表されている。本研究と類似した MAE 指標を使用した先行研究[31, 49]に従い、 $\overline{MAE}_{\text{day}}^{\psi_{\text{field}}} < 5$ mm となっている角度に注目した。本研究で対象とした 10 患者については、一般的に背中側の照射角度で $\overline{MAE}_{\text{day}}^{\psi_{\text{field}}}$ が小さかった。特に、150°では患者 5 を除く 9 名の患者について、平均+標準偏差が 5 mm 以下に収まっていた。また、患者ごとに比較すると、3 つの異なる ARV-角度傾向が見られた。患者 1、2、7、9（以後、グループ 1 と呼ぶ）は主に背中側の照射角度で $\overline{MAE}_{\text{day}}^{\psi_{\text{field}}}$ の全照射日平均が小さい（ < 5 mm）一方で、その他の照射角度では大きい（ > 5 mm）傾向が見られた。それらとは異なり、患者 3、4、6、8、10（以後、グループ 2 と呼ぶ）は、患者右側の 60°

と 90° を除いた広い角度で $\overline{MAE}_{day}^{\psi_{field}}$ の全照射日平均が小さかった。患者 5（以後、グループ 3 と呼ぶ）はむしろ患者右側で $\overline{MAE}_{day}^{\psi_{field}}$ の全照射日平均が小さく、本研究で対象とした 10 患者の中では例外的な傾向を示した。

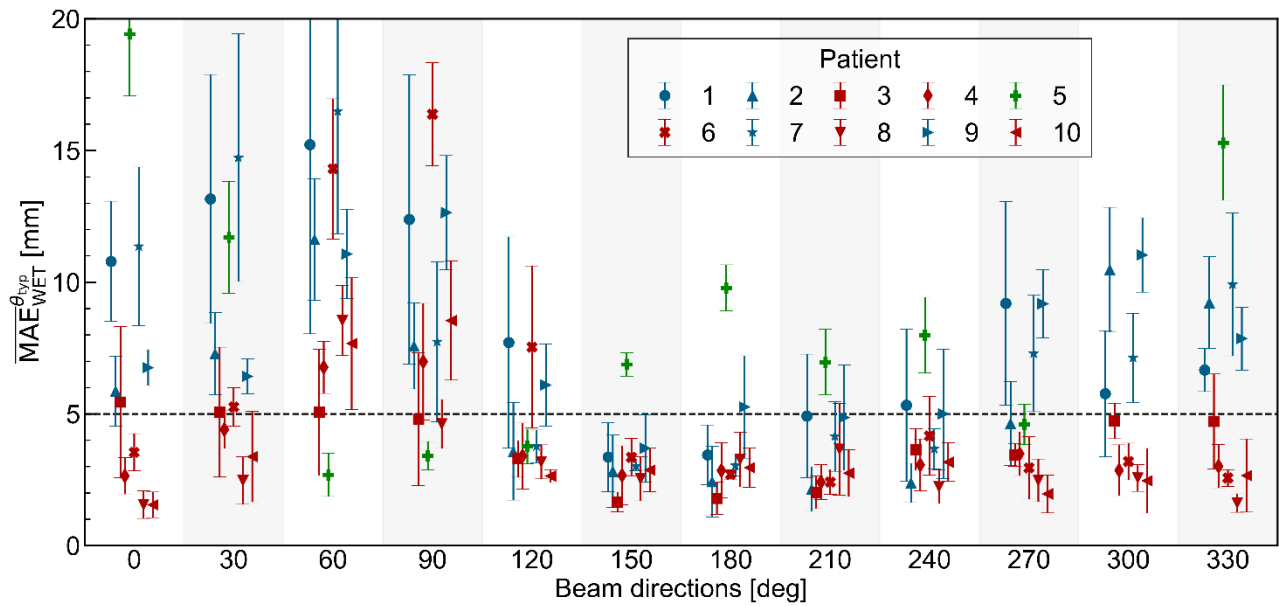


図 3-5 全患者に対する $\overline{MAE}_{day}^{\psi_{field}}$ のエラーバープロット
各点とエラーバーは $\overline{MAE}_{day}^{\psi_{field}}$ の 5 日間の平均値と標準偏差を表す
色分けはそれぞれの患者が属する ARV-照射角度傾向のグループを表す

図 3-6 は $\overline{R}_{day}^{\psi_{field}}$ の全照射日平均値について患者 10 名の分布を表した箱ひげ図である。大半の患者において、 $\overline{R}_{day}^{\psi_{field}}$ の全照射日平均値は背中側の照射角度で高かった。閾値 $\Delta WET_{th} = 5 \text{ mm}$ の $\overline{R}_{day}^{\psi_{field}}$ の全照射日平均が 80%以上である人数が多い照射角度に注目すると、 150° では 10 名中 7 名、 180° では 6 名、 210° では 5 名となっていた。閾値を緩め、 $\Delta WET_{th} = 7 \text{ mm}$ とすると、 150° で 10 名中 9 名、 180° で 8 名、 120° 、 210° 、 240° 、 270° で 7 名となっていた。閾値を $\Delta WET_{th} = 10 \text{ mm}$ まで緩めても腹側 (0°) や患者右側 (60° 、 90°) の照射角度では 50%以下の $\overline{R}_{day}^{\psi_{field}}$ を示す患者が複数名見られた。

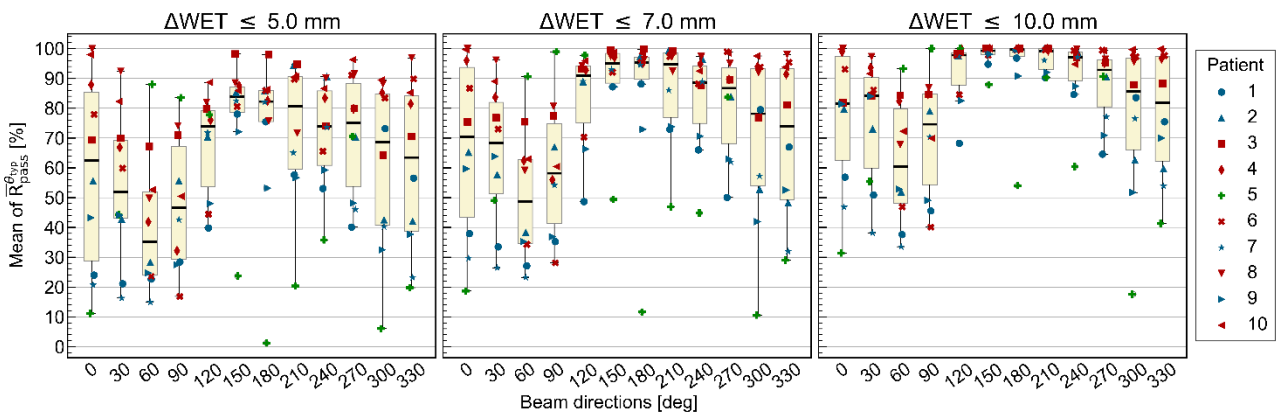


図 3-6 $\overline{R}_{day}^{\psi_{field}}$ の全照射日平均値の箱ひげ図
各点は $\overline{R}_{day}^{\psi_{field}}$ の 5 日間の平均値を表しており、箱ひげ図は 10 患者の点から作成した
各点の色は図 3-5 と同様のグループ分けを表す

3.3.3 照射角度による線量分布変化と DVH

患者 3、5、6、10 に対する Plan A では、直行 4 方向の内、体表から CTV が近い 2 つの角度である 0° と 90° を選択した。それ以外の患者に対しては、 0° 、 270° を Plan A の照射角度に選択した。 Δ WET の解析から、Plan B の照射角度として、患者 5 以外の 9 名に対しては 150° と 210° を選択した。患者 5 に対しては、背中側よりむしろ患者右側で Δ WET が小さかったため、 60° と 90° を選択した。

患者 2 の Plan A、B に対する治療計画時、および照射日 1 日目の線量分布を示す (図 3-7)。Plan A ではビーム通過領域において体内構造変化が大きく、ARV が大きい 0° の照射角度を用いたため、線量分布が大きく歪められていた。一方で Plan B では Plan A と比較して線量分布変化が小さく、CTV に対する線量はわずかに減少したが、十分な線量が維持されていた。

図 3-8 は患者 5 の治療計画時と照射日 1 日目の線量分布である。Plan A では、特に 0° の照射角度では陽子線が GI tract の大腸を通ることで ARV が大きく、undershoot が発生し、CTV 内で大きな線量変化が生じていた。また、大腸には治療計画時から 10 Gy(RBE) を超える差が見られ、予期せぬ高線量が付与されていた。Plan B では GI tract を避けた 60° の照射角度を使用したことで ARV が小さくなり、線量変化は比較的小さかった。

図 3-9 は患者 8 の治療計画時と照射日 1 日目の線量分布である。患者 8 の Plan A では照射角度選択時に ARV を考慮していなかったが、図 3-4 で示された通り 0° と 270° においても ARV が小さかったため、Plan A、B ともに線量変化が小さかった。

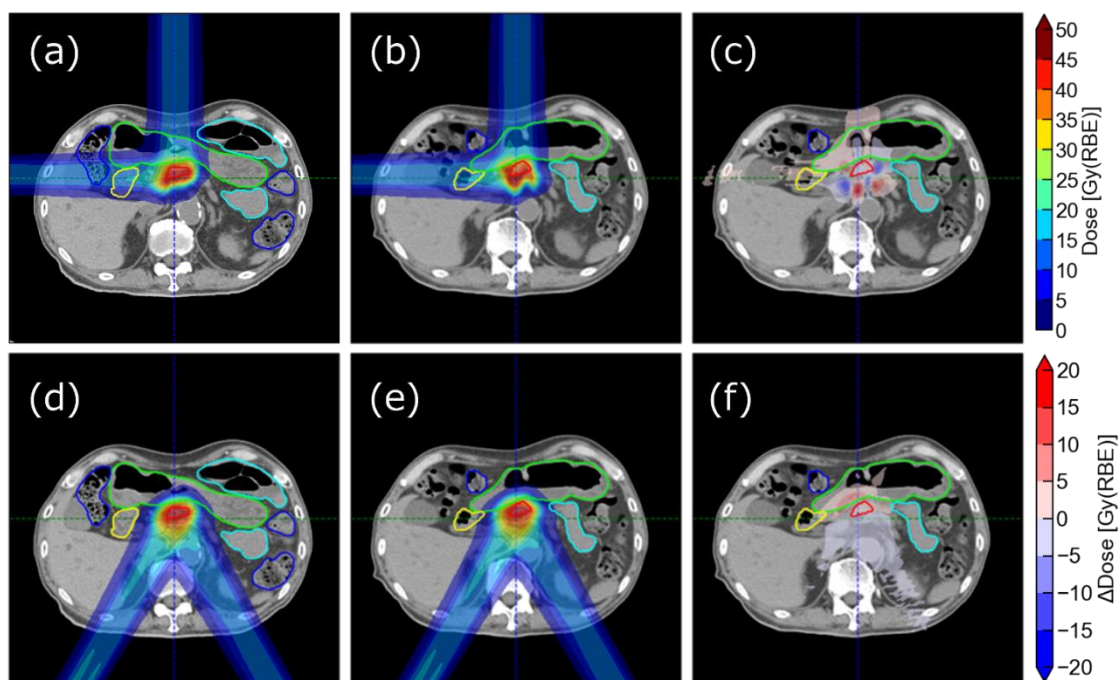


図 3-7 患者 2 の照射日 1 日目に対する照射角度選択による線量分布変化の比較

(a)-(b) Plan A における治療計画時と照射日 1 日目の CT 及び線量分布

(c) Plan A における治療計画時と照射日 1 日目の線量分布の差

(c)-(d) Plan B における治療計画時と照射日 1 日目の CT 及び線量分布

(e) Plan B における治療計画時と照射日 1 日目の線量分布の差

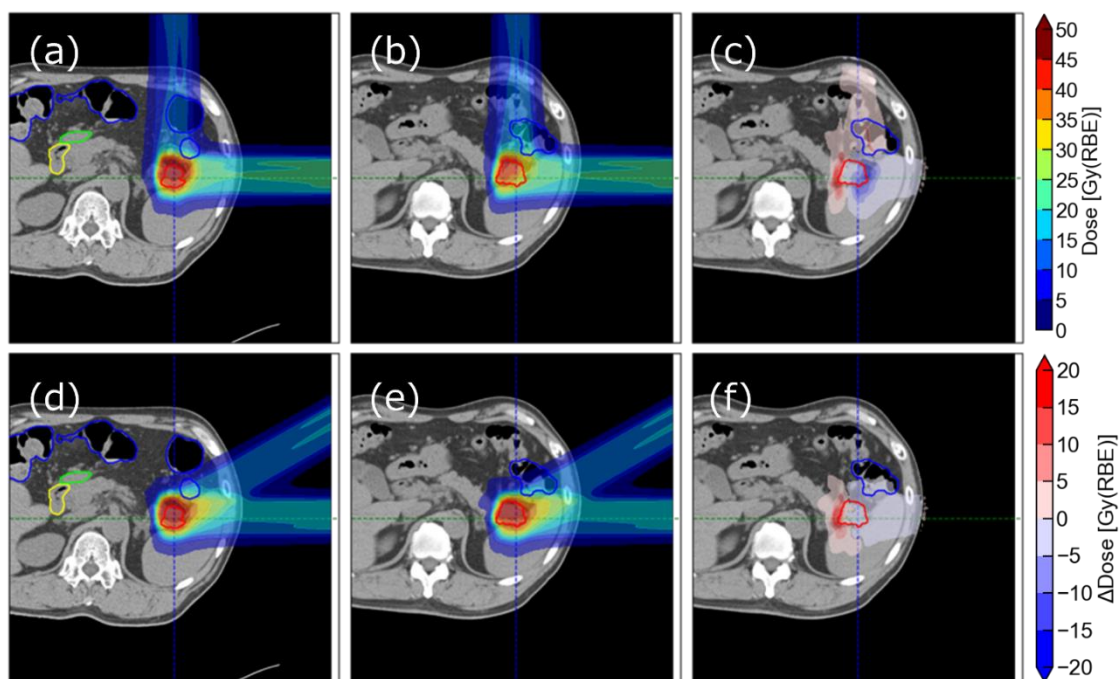


図 3-9 患者 5 の照射日 1 日目に対する照射角度選択による線量分布変化の比較

(a)-(b) Plan A における治療計画時と照射日 1 日目の CT 及び線量分布

(c) Plan A における治療計画時と照射日 1 日目の線量分布の差

(c)-(d) Plan B における治療計画時と照射日 1 日目の CT 及び線量分布

(e) Plan B における治療計画時と照射日 1 日目の線量分布の差

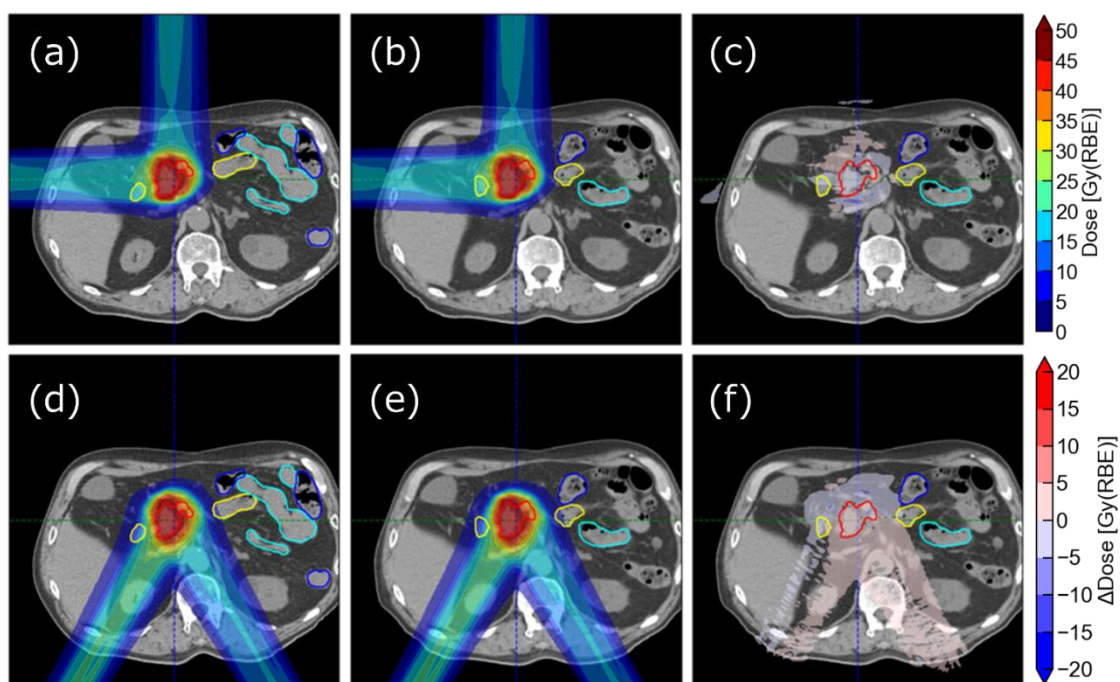


図 3-8 患者 8 の照射日 1 日目に対する照射角度選択による線量分布変化の比較

(a)-(b) Plan A における治療計画時と照射日 1 日目の CT 及び線量分布

(c) Plan A における治療計画時と照射日 1 日目の線量分布の差

(c)-(d) Plan B における治療計画時と照射日 1 日目の CT 及び線量分布

(e) Plan B における治療計画時と照射日 1 日目の線量分布の差

全患者に対して、各 ROI の DVH 指標を表 3-4 にまとめた。治療期間中の ARV が大きい照射角度が選択された場合、標的のカバレッジが減少していた。OAR のスペアリングについては、Plan A と B の間に明確な差は見られなかった。例えば、患者 2 の Plan A に対しては CTV の $D_{99\%}$ が最小で 4.6 Gy(RBE)、最大で 24.5 Gy(RBE) 減少していたのに対して、Plan B では最大でも 2.2 Gy(RBE) の減少に抑えられた。OAR に注目すると、胃の 5 mm 拡張領域 (Stomach+5 mm) に対する V_{38Gy} の全照射日における最大値は、Plan A では 1.7 cc、Plan B では 1.9 cc と同程度の結果が得られた。それぞれの治療計画で選択した照射角度は患者 2 とは異なるにもかかわらず、患者 5 に対しては DVH 指標の比較では患者 2 と同じ傾向が見られ、Plan A と比較して Plan B ではカバレッジ減少が抑制されていた。患者 2、5 とは異なり、患者 8 では Plan A、B 間のカバレッジ減少はほとんど同じであった。全照射日における CTV の $\Delta D_{99\%}$ は Plan A、B でそれぞれ -4.0 Gy(RBE)、-2.4 Gy(RBE) であった。また、Plan A、B 双方において、OAR の線量制約を一度も逸脱しなかった。

図 3-10 は全患者に対する各 DVH 指標の全照射日平均値を示しており、各点は全患者の平均値、エラーバーは±標準偏差を表している。Plan A、B 間の差を統計的に評価するため、対応のある t 検定を行った結果、GTV の $D_{50\%}$ と CTV の $D_{99\%}$ については有意差 ($p < 0.05$) が見られた。OAR に関しては、有意な差は見られなかった。

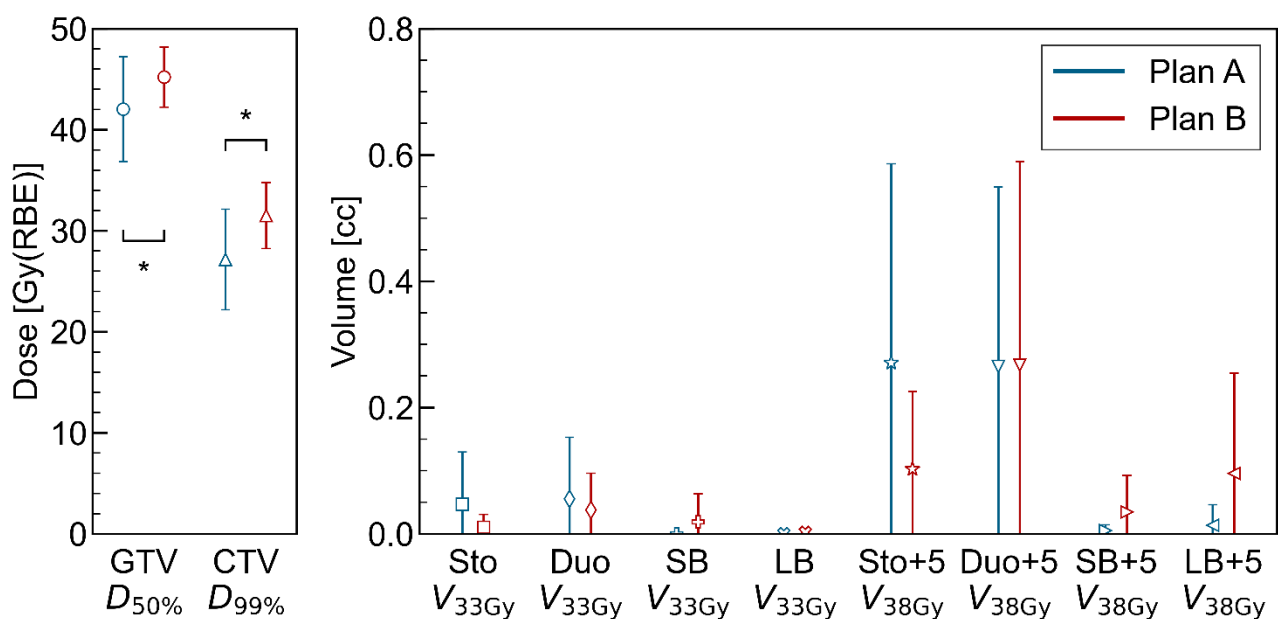


図 3-10 照射角度の選び方による 5 日間の平均 DVH 指標の比較

各点とエラーバーは 10 患者に対する照射日平均 DVH 指標について平均値と標準偏差を表す

(左) 標的の DVH 指標

*は対応のある t 検定において有意差あり ($p < 0.05$) を表す

(右) OAR の DVH 指標

Abbreviations: Sto, 胃; Duo, 十二指腸; SB, 小腸; LB, 大腸; OAR+5, OAR+5 mm 拡張 PRV;

表 3-4 全患者に対する 5 日分の DVH 指標の統計量 平均値 (最小値、最大値)

Condition	Constraint	Patient 1		Patient 2		Patient 3		Patient 4		Patient 5	
		A(0°, 270°)	B(150°, 210°)	A(0°, 270°)	B(150°, 210°)	A(0°, 90°)	B(150°, 210°)	A(0°, 270°)	B(150°, 210°)	A(0°, 90°)	B(60°, 90°)
GTV	$\Delta D_{50\%}$	-9.1	-4.0	-2.7	-0.7	-0.5	-0.3	-0.4	-0.4	-6.9	-0.9
	[Gy(RBE)]	(-11.9, -7.2)	(-7.7, -1.2)	(-5.3, -0.5)	(-1.2, 0.0)	(-0.9, -0.1)	(-0.5, -0.2)	(-0.5, -0.2)	(-0.7, 0.0)	(-8.8, -5.3)	(-1.3, -0.6)
	$\Delta D_{99\%}$	-8.0	-8.1	-12.5	-0.5	0.1	-1.2	-5.2	-2.9	-10.9	-2.7
CTV	[Gy(RBE)]	(-11.0, -3.0)	(-13.1, -3.0)	(-24.5, -4.6)	(-2.2, 1.5)	(-1.3, 1.7)	(-3.0, 0.3)	(-7.9, -2.5)	(-6.5, -1.3)	(-12.2, -9.8)	(-6.8, 2.5)
		0.1	0.2	0.3	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		(0.0, 0.3)	(0.0, 0.8)	(0.0, 0.8)	(0.0, 0.3)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.1)	(0.0, 0.2)
Duodenum		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	-	-
		(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.1, 0.3)	(0.0, 0.1)		
		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Small Bowel		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)
		0.0	0.0	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1
Large Bowel		(0.0, 0.0)	(0.0, 0.1)	-	-	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.1)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.6)
		-	-	0.7	0.9	0.4	0.3	0.0	0.0	0.3	0.7
		(0.0, 1.7)	(0.0, 1.9)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9	0.3	(0.1, 0.6)	(0.3, 1.4)
Stomach+5mm		-	-	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	-	-
		(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.5)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.2)	0.0	0.0
		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.4
Duodenum+5mm		-	-	-	-	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.7)	(0.0, 0.4)	(0.0, 1.6)
		(0.0, 0.0)	(0.0, 0.1)	-	-	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)
		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Small Bowel+5mm		-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)
		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.4
Large Bowel+5mm		-	-	-	-	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.7)	(0.0, 0.4)	(0.0, 1.6)
		(0.0, 0.0)	(0.0, 0.1)	-	-	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)
		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Condition	Constraint	Patient 6		Patient 7		Patient 8		Patient 9		Patient 10	
		A(0°, 90°)	B(150°, 210°)	A(0°, 270°)	B(150°, 210°)	A(0°, 270°)	B(150°, 210°)	A(0°, 270°)	B(150°, 210°)	A(0°, 90°)	B(150°, 210°)
GTV	$\Delta D_{50\%}$	-15.8	-1.7	-3.7	-0.1	-0.2	0.2	-0.2	0.5	-5.4	-1.9
	[Gy(RBE)]	(-23.7, -1.1)	(-2.6, -1.2)	(-7.5, -1.1)	(-0.4, 0.1)	(-0.4, 0.0)	(-0.2, 0.3)	(-1.8, 2.1)	(0.0, 1.2)	(-6.7, -3.1)	(-3.5, -0.3)
	$\Delta D_{99\%}$	-20.2	-7.0	-8.0	-5.6	-4.0	-2.4	-3.3	-2.9	-13.8	-12.2
CTV	[Gy(RBE)]	(-27.3, -13.1)	(-11.0, -3.8)	(-15.5, -4.4)	(-12.6, -3.2)	(-6.2, -1.2)	(-4.9, -0.7)	(-7.6, 2.1)	(-9.3, -0.3)	(-16.5, -9.1)	(-15.1, -8.4)
		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
		(0.0, 0.1)	(0.0, 0.1)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.6)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)
Stomach		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0
		(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.1)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.3)	(0.0, 0.1)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)
		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Duodenum		-	-	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)
		(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)
		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Small Bowel		-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)
		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Large Bowel		-	-	-	-	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)
		(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)
		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Stomach+5mm		0.4	0.3	0.0	0.2	0.0	0.0	0.4	0.1	0.0	0.0
		(0.0, 0.9)	(0.1, 0.7)	(0.0, 0.2)	(0.0, 0.4)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.9)	(0.0, 0.3)	(0.0, 0.1)	(0.0, 0.0)
		0.3	0.2	0.5	0.1	0.1	0.0	0.4	0.3	0.0	0.0
Duodenum+5mm		(0.0, 0.8)	(0.0, 0.4)	(0.2, 0.7)	(0.0, 0.2)	(0.0, 0.4)	(0.0, 0.0)	(0.3, 0.7)	(0.1, 0.4)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)
		-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.1)	(0.0, 0.0)
Small Bowel+5mm		-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.1)	(0.0, 0.0)
		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Large Bowel+5mm		-	-	-	-	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)
		(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 0.0)
		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

3.4 考察

本研究では、治療期間中の ARV-照射角度傾向を 2 次元極座標 ΔWET ヒストグラムによって可視化し、 $\overline{MAE}_{day}^{\psi_{field}}$ と $\overline{R}_{day}^{\psi_{field}}$ によって定量的に評価した。これまで全患者の平均的な値にのみ注目されてきた ARV-照射角度傾向を患者ごとに詳細に解析し、患者ごとに照射角度選択を行った場合の線量分布への影響を示した点が本研究の新規性である。対象とした 10 患者の平均値で見ると、治療期間中の ARV は一般的に背中側の照射角度で小さく、先行研究の結果とも合致しており、膵臓がん陽子線治療において背中側からの照射を支持するものである。本研究ではさらに患者ごとの違いにも注目し、大きく分けて 3 つの異なる ARV-照射角度傾向が見られた。グループ 1 (患者 1、2、7、9) では、背中側の照射角度で治療期間中の ARV が小さく、その他の角度では大きなばらつきが見られた。患者 2 の 2 次元極座標 ΔWET ヒストグラム (図 3-2) はこの傾向を視覚的に表している。グループ 1 の患者は評価領域内で治療期間中の GI tract の変動が大きく、特に標的からみて腹側で GI tract の形状やガスと内容物の充填率が異なり、そのため腹側や左右方向で治療期間中の ARV が大きかったと考えられる。グループ 2 (患者 3、4、6、8、10) では、60°から 90°付近を除く広い照射角度で治療期間中の ARV が比較的小さかった。グループ 1 と比較して、評価領域と GI tract の重なった領域が小さく、ガスの量も比較的小さかったことが要因であると考えられる。さらに、グループ 2 には SBRT を受ける前に外科手術を受けた患者 (患者 6、8) が含まれていた。これらの患者は外科手術の影響で、270°付近では評価領域内の肝臓が占める体積が特に大きかった。各照射角度の評価領域において ARV の主な原因である GI tract の占める体積は小さかったことがこのような ARV-照射角度傾向の要因であると考えられる。本研究で対象とした 10 患者の中では患者 5 のみを含むグループ 3 では、例外的に背中側の照射角度で ARV が大きく、むしろ 90°付近で ARV が小さかった。これは標的が唯一膵尾部に存在し、患者右側の体表から標的までの間に、ARV の要因となる GI tract が位置しづらいことが要因だと考えられる。より大規模な調査を行うことでさらなる ARV-照射角度傾向が見つかる可能性はあるが、本研究の結果は標的と OAR の位置関係によってある程度 ARV-照射角度傾向を分類できることを示唆している。

ARV-照射角度傾向の解析から、2 つの異なる照射角度選択によって治療計画を作成し、治療期間中の ARV が線量分布に与える影響を評価した。患者 2 と 5 に対しては、Plan A において 0°方向の ARV が大きく、標的カバレッジの大幅な減少が見られた。一方で、患者 8 に対しては、Plan A で選択した照射角度でも治療期間中の ARV が小さく、Plan A、B 間の標的カバレッジの減少は比較的小さかった。これらの結果は治療期間中の ARV が小さい照射角度を選択することで、標的カバレッジ減少を抑制できることを示している。また、本研究で対象とした 10 患者の平均値で考えると、Zhou らと同様に背中側の照射角度を選択することが膵臓がんの粒子線治療においてロバストな照射につながると考えられる[31]。しかし、患者 5 の様に、背中側以外の照射角度で ARV が小さく標的カバレッジ減少を抑制できる患者がいることが分かった。この結果は、本研究の様に患者ごとの ARV-照射角度傾向に注目して照射角度を選択することで、よりロバストな照射が可能であることを示唆している。より大規模な解析を行い、pCT 画像上の各組織の位置関係から ARV-照射角度傾向をおおまかに分類することができれば、患者固有の照射角度を選択法の開発につながると考えられる。

本研究では ARV の傾向をつかむために $\overline{MAE}_{day}^{\psi_{field}} < 5 \text{ mm}$ と $\Delta WET_{th} = 5 \text{ mm}$ における $\overline{R}_{day}^{\psi_{field}} > 80\%$ の照射角度に注目した。類似指標は先行研究でも提案されており、Chang らは胸部がん IMPT における照射中の飛程変化に対して、体表から CTV までの ΔWET が $\Delta WET_{th} = 5 \text{ mm}$ 以下となる割合が 80%以上となるように照射角度を選択することでロバストな照射が可能であったことを報告した[49]。また、Yu

らは食道がん症例において ΔWET の平均値が 5 mm 以下の時、CTV の $\Delta D_{95\%} < 1\%$ であったことを報告した[50]。これらの先行研究とは対象としている部位が異なるが、膵臓がん IMPT における ARV 指標として本研究で用いた指標が妥当なものであったことを示唆している。例えば、 $\Delta D_{99\%}$ が比較的小さかった患者 2 と 5 の Plan B や、患者 8 の両プランにおいて、照射に用いた角度では $\overline{MAE}_{day}^{\psi_{field}} < 5$ mm となっていた。一方で患者 2 と 5 の Plan A では $\overline{MAE}_{day}^{\psi_{field}} > 5$ mm であり、 $\Delta D_{99\%} > 10$ Gy(RBE) であった。膵臓がん患者では背骨と金マーカの相対的な位置関係が 10 mm 以上生じることが報告されている[49]。背中側の照射角度を選択した場合、金マーカ位置合わせによって治療計画時と照射時の背骨の位置ずれが大きくなり、飛程や線量分布に影響を及ぼすことが考えられる。本研究では合計 50 回分の金マーカ合わせの内、12 回で背骨合わせからの並進移動量が 10 mm 以上であった。しかし、図 3-5、図 3-6 で示された通り、このような場合を含んでも、グループ 1 と 2 においては背骨側の照射角度で ARV が比較的小さかった。また、線量評価においてもグループ 1 と 2 に対しては背骨側の照射角度 (150°、210°) が Plan B で選択されていたが、標的カバレッジの減少は比較的小さかった。これらの結果は、金マーカ合わせによる背骨位置ずれの影響を含んでもなお、多くの膵臓がん患者で背骨側の照射角度選択が推奨されることを示唆している。

本研究では、アイソプレーン上で評価領域を定義し、体表からアイソプレーンまでの ΔWET -map を考えたが、標的カバレッジをよりよく表現できる飛程変化指標とするために、標的のディスタルエンド上の ΔWET -map を評価することが考えられる[32, 51-54]。本研究で対象としたデータは SBRT が対象となった患者であり、一般的な IMPT 対象患者と比較して標的体積が小さい。例えば、本研究では CTV の体積が 2.2 cc から 20.7 cc であったのに対して、Narita らが対象とした膵臓がん患者の CTV は 118 cc から 342 cc である。将来的により大きな標的を含んだデータセットを用いて評価を行うことで、本研究の知見をより広く活かすことができると考えられる。

本研究のリミテーションとして、まず、データセットのサイズが挙げられる。特に膵臓がんでは治療期間中の解剖学的変化の不確実性が大いことが報告されている[47, 48, 51]。本研究では、 $\overline{MAE}_{day}^{\psi_{field}}$ と $\overline{R}_{day}^{\psi_{field}}$ に注目して 3 つの ARV-角度傾向が見られたが、より一般化した ARV-角度傾向の分類を行うためには、さらに大規模なデータセットで評価を行う必要がある。また、新たな ARV-角度傾向のグループが見つかる可能性もある。限られたデータセットの中でもいくつかの ARV-角度傾向が表れたことは、本研究で行った患者ごとの解析の重要性を示していると考えられる。呼吸止め CT 撮影の再現性も本研究のリミテーションである。北海道大学病院陽子線治療センターでは、呼吸止め CT 撮影の前に 4 次元 CT (4DCT) を撮影し、呼吸相における金マーカの位置が 4DCT と呼吸止め CT で ± 2 スライス (± 4 mm) であることを確認している。そのため、本研究で対象とした患者データにおいても呼吸止めの再現性が飛程変化に与える影響は十分小さいと考えられる。また、dCT 画像の位置合わせ誤差も臨床の手順を模して金マーカ合わせを行っているため、十分小さく、無視できると考えられる。最後に、DVH 指標の比較の際、RBE は固定値 (RBE = 1.1) を用いたが、実際の RBE は LET、細胞や照射する粒子の種類などによって変動することが報告されている[55, 56]。変動 RBE モデルには様々なモデルが提案されているが、膵臓がんに対して背中側からの照射ではディスタルエンド側の OAR 領域で高 LET、高 RBE となる可能性がある。そのため本研究の成果を臨床で用いる際には、より詳細な生物学的効果の検証が必要だと考えられる。

第 4 章 リスク臓器スペアリングセットアップ法による ARV への適応

4. リスク臓器スペアリングセットアップ法による ARV への適応

陽子線治療の患者位置合わせにおいては、標的の位置及び標的までの飛程を計画時と合致させることが重要である。しかし、従来の画像誘導技術では、治療期間中の ARV が評価されていなかった。加えて、特に OAR が標的後方に位置する場合には、OAR までの飛程も同時に評価して予期せぬ高線量照射を防ぐ必要がある。本研究では OAR までの飛程変化に注目した新しい患者位置合わせ技術を検討した。

4.1 膵臓がん症例における治療期間中に生じる飛程変化への対応と本研究の目的

近年、照射日の体内構造に対応して治療計画を変更することで適応する陽子線治療が盛んに研究されている[57, 58]。計算機のマシンパワー向上、線量計算アルゴリズムの改善による計算時間の短縮、3次元画像撮像技術の向上から臨床への応用も期待されているが、計算コストや設備、機器の品質管理の制約、全照射日を通じた積算線量分布管理の難しさなどから実現には至っていない[59, 60]。そのため、治療計画を固定した従来の陽子線治療において、可能な限り治療計画通りの照射を維持するための患者位置合わせ技術の開発は重要な課題である。

W.Yao らが提案した WET ベースの位置合わせでは CTV 後方までの WET を目的関数に取り入れることで、治療期間中の ARV を考慮した画像位置合わせを提案したが、DVH 指標の改善には従来法と有意な差が見られなかった[33]。また、Haenle らや Kurz らが提案した線量計算ベースの位置合わせでは、従来の画像誘導位置合わせの後に、線量計算結果に基づいて並進移動量を修正することで、従来の画像誘導位置合わせと比較して標的カバレッジの改善や OAR への線量減少が示された[61, 62]。しかし、体重減少などの顕著な解剖学的変化に対しては、治療計画の作り直し（リプラン）が必要であると報告している。また、多目的最適化となるため、移動量の決定はいくつかのパレート解から人間が選択する必要がある。

3章で述べた治療期間中の ARV の解析から、照射領域における治療期間中の飛程変化は、小さい標準偏差を示すものの平均的なずれが生じることがわかった。これは、体表から見た金マーカ位置が変化したため、pCT 画像と金マーカ合わせ dCT 画像で体表位置が異なることが主な原因だと考えられるが、飛程変化の観点から見ると Haenle らや Kurz らが報告した顕著な解剖学的変化によって線量分布変化が生じた場合と同じ状況であると考えられる[61, 62]。このように、照射領域全体で平均的に同じ方向に Δ WET が生じている場合、スキヤニング照射法では一般的に用いられないレンジシフタ（RS）を使用することでこの影響を抑制できる。また、3.1 節で述べた通り、膵臓がん陽子線治療では OAR に対する予期せぬ高線量をもたらす副作用が問題とされていた[46]。そのため、本研究では、陽子線治療において OAR までの飛程変化に注目して、OAR への高線量付与を回避する患者位置合わせ法の実現を目的として、WET ベースの画像誘導位置合わせとレンジシフタ厚の調節を組み合わせた OAR スペアリングセットアップ（OSS）法を開発し、膵臓がん症例を対象として OAR に対する線量増加の補償効果を評価した。ARV に注目して移動量の補正とレンジシフタを組み合わせた点は提案手法の新規性である。

4.2 手法

4.2.1 評価に用いたデータ

3 章で述べた照射角度による治療期間中の飛程変化と線量分布変化への影響評価研究と同じ 10 名の膵臓がん患者データを用いた（表 3-1）。ただし、本研究では従来の画像誘導位置合わせ法と OSS 法の違いに注目するために、全患者に対して 40 Gy(RBE)/5 fractions の 2 門（150°、210°）照射 IMPT 治療計画を作成し、位置合わせ法による ROI への付与線量の違いを、DVH 指標を基に比較した。治療計画では VQA を使用し、位置合わせ誤差 ± 5 mm、飛程誤差 $\pm 3.5\%$ として RO を行った。RBE は固定値（RBE = 1.1）とした。また、本研究においても表 3-2 で示した線量制約を考えた。

4.2.2 OAR スペアリングセットアップ法

本研究で開発した OSS 法の手順について説明する。まず、全ての dCT 画像に対して pCT 画像を参照画像として 3.2.2 項で述べた金マーカ合わせを行った。次に、pCT 画像と dCT 画像上の CTV の重心座標を算出し、その偏差を用いて金マーカ合わせの並進移動量を補正した。本研究ではこの位置合わせを標的（Target）合わせと呼ぶ。CTV 体積が大きく変化しないと仮定すると、標的合わせによって 3 次元空間上で標的体積が高精度で一致しているため、照射領域内の ΔWET が完全に 0 であり治療計画と全く同じ線量分布が達成された場合には、標的に十分な線量が付与される。しかし、このような場合でも標的と OAR の相対的な位置関係が変化している場合には OAR に高線量が付与される可能性がある。また、実際には治療期間中の ARV が生じ、線量分布は歪められる。

OSS 法では、標的合わせの後に体表から OAR までの WET に注目して回転移動量の補正とレンジシフト厚の調節を行う。まず、標的合わせの後に pCT 画像と dCT 画像において、BEV で体表から最も近い OAR までの WET をそれぞれ $WET_{\text{plan}}^{\text{OAR}}(X_p, Y_p)$ 、 $WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}(X_p, Y_p)$ とし、 $\Delta WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}(X_p, Y_p)$ を式 (4.1) で定義した。

$$\Delta WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}(X_p, Y_p) = WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}(X_p, Y_p) - WET_{\text{plan}}^{\text{OAR}}(X_p, Y_p) \quad (4.1)$$

ここで、 (X_p, Y_p) はビーム座標系における位置であるため、評価領域内の全 (X_p, Y_p) について $\Delta WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}(X_p, Y_p)$ を算出することで、照射角度ごとに 2 次元の $\Delta WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}\text{-map}$ が得られる。 $\Delta WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}$ は同一座標までの ΔWET を求めている 3 章の方法とは異なり、pCT 画像と dCT 画像上でそれぞれ OAR にぶつかるまでの WET を算出しその差分をとることで求められる（図 4-1）。

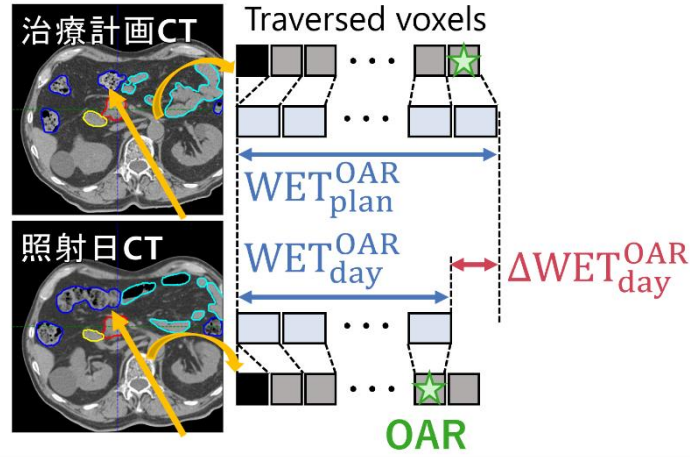


図 4-1 $\Delta WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}$ の算出方法

図 4-2 は OSS 法の概念図である。OSS 法では BEV で pCT 画像上の CTV (CTV_p) と重なる領域を評価領域として定めた。次に、各照射角度の $\Delta WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}$ -map の分散の和が最小となるように、式 (4.2) で定義した目的関数を用いて、回転移動補正量 $\Delta \mathbf{r} = (\Delta \theta, \Delta \phi, \Delta \psi)^T$ を算出した。

$$G(\mathbf{r}) = \sum_{\text{field}} \sum_{(x_p, y_p) \in CTV_p} (\Delta WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}(x_p, y_p) - \mu^{\Delta WET})_i^2 \quad (4.2)$$

ここで、インデックス i は照射野を表し、 $\mu^{\Delta WET}$ は各照射野における $\Delta WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}(x_p, y_p)$ の平均値である。計算上、各軸周りの回転移動補正量はどのような値でも持つことができるが、回転が大きい場合、患者がカウチ上で態勢を維持することが困難となる。そのため、本研究では回転移動補正量 $\Delta \theta, \Delta \phi, \Delta \psi$ [deg] の値域は $[-5, 5]$ とした。

回転移動補正量の最適化後に、照射野ごとに $\Delta WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}(x_p, y_p)$ の統計量を用いてレンジシフト厚の調節量を決定する。本研究では、OAR への高線量付与を回避することが主な目的であるため、OAR に対する安全側の評価として $\Delta WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}(x_p, y_p)$ の下側 30 パーセンタイル値 p_{30}^{OAR} に注目し、その正負によってレンジシフトを調節した。 $p_{30}^{\text{OAR}} \geq 0$ の時、OAR は高線量領域から遠ざかったことになる。このような場合にはレンジシフトを使用せず、治療計画時と同じ条件で照射する。一方で、 $p_{30}^{\text{OAR}} < 0$ の時、OAR は高線量領域に近づいたことになり、OAR に対して予期せぬ高線量付与が生じる可能性がある。そのため、 p_{30}^{OAR} の分だけレンジシフト厚を増加させ、高線量領域を OAR から手前側にずらすことで、OAR への線量付与を回避する。以上をまとめると、 p_{30}^{OAR} の正負に応じて、レンジシフト厚 RS [mm] は式 (4.3) で定めた。

$$RS = \begin{cases} 0 & (p_{30}^{\text{OAR}} \geq 0) \\ -p_{30}^{\text{OAR}} & (p_{30}^{\text{OAR}} < 0) \end{cases} \quad (4.3)$$

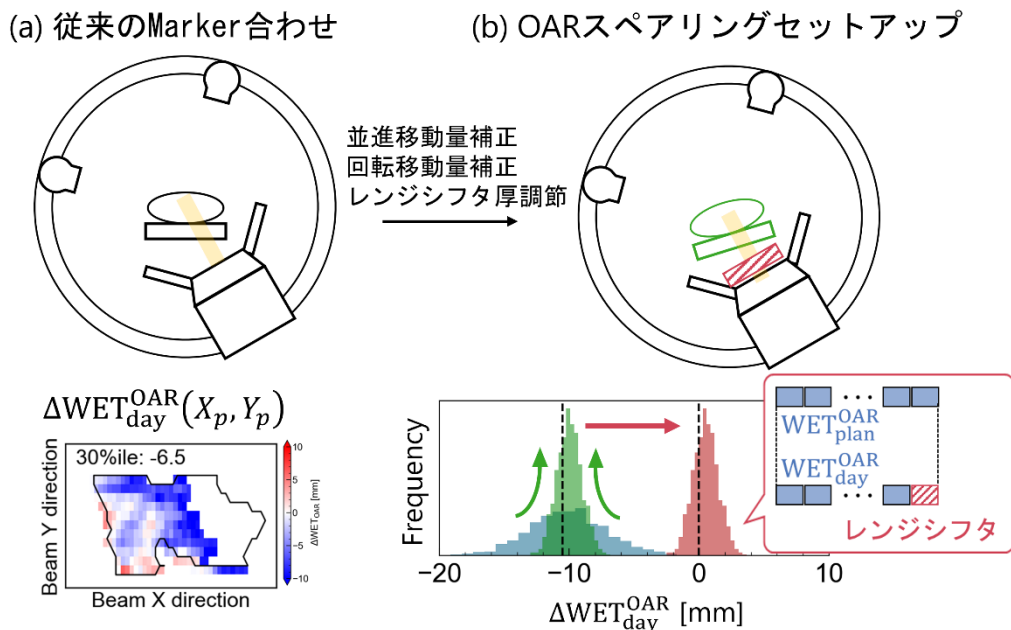


図 4-2 OSS 法による $\Delta WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}$ への適応の概念図

移動量の補正によって標的位置を合わせた状態で $\Delta WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}(X_p, Y_p)$ の分散を抑制して、レンジシフタ厚の調節によって高線量領域を OAR から避ける

4.2.3 照射日における ROI と線量分布の治療計画との一致度評価

位置合わせによって各 ROI が治療計画通りの位置にあることを定量的に評価するためにダイス係数 (Dice similarity coefficient: DSC) を用いた。DSC は 2 つの集合の類似度を表す指標であり、式 (4.4) で求められる。

$$DSC(A, B) = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (4.4)$$

ここで、A、B は集合を表している。DSC の値域は[0,1]であり、値が 1 に近いほど集合の類似度が高い。ROI の DSC を計算する場合には、pCT 画像と位置合わせした dCT 画像上で ROI の内部のボクセル数をそれぞれ|A|、|B|として、pCT 座標上で同じ位置にあったボクセル数を|A ∩ B|とすることで求められる。放射線治療ではビーム通過領域から離れた領域の Contouring は省略されることもあり、本研究で用いた膵臓がん患者データにおいても、特に GI tract について RT Structure 上に存在しない ROI や全体積を囲われていない ROI が存在した。そのため、本研究では CTV についてのみ、位置合わせによる DSC の違いを比較した。

CTV の DSC が高くても、線量分布の歪みが大きい場合には DVH 指標は悪化する。また、DVH 指標は線量分布の歪みが小さくても、ROI の位置、形状の変化によって変化する。本研究では治療計画時からの線量分布の歪みを比較するための指標として、 γ インデックスのパス率 (γ パス率) を使用した[62]。 γ インデックスは線量分布の位置ずれと、各ボクセルの線量値のずれを両方考慮した類似度指標である (γ インデックスの概念図)。 γ インデックスは式 (4.5) と式 (4.6) で定義される位置偏差 $r(\mathbf{r}_{\text{daily}}, \mathbf{r}_{\text{plan}})$

と線量偏差 $\delta(\mathbf{r}_{\text{daily}}, \mathbf{r}_{\text{plan}})$ を用いて式 (4.7) で定義される。

$$r(\mathbf{r}_{\text{daily}}, \mathbf{r}_{\text{plan}}) = |\mathbf{r}_{\text{daily}} - \mathbf{r}_{\text{plan}}| \quad (4.5)$$

$$\delta(\mathbf{r}_{\text{daily}}, \mathbf{r}_{\text{plan}}) = D_{\text{daily}}(\mathbf{r}_{\text{daily}}) - D_{\text{plan}}(\mathbf{r}_{\text{plan}}) \quad (4.6)$$

$$\gamma(\mathbf{r}_{\text{daily}}) = \min_{\mathbf{r}_{\text{plan}}} \sqrt{\frac{(r(\mathbf{r}_{\text{daily}}, \mathbf{r}_{\text{plan}}))^2}{\Delta d^2} + \frac{(\delta(\mathbf{r}_{\text{daily}}, \mathbf{r}_{\text{plan}}))^2}{\Delta D^2}} \quad (4.7)$$

ここで、 $\mathbf{r}_{\text{plan}}$ と $\mathbf{r}_{\text{daily}}$ は pCT と位置合わせした dCT に対する CT 座標上の位置、 D_{plan} と D_{daily} は治療計画と照射日の線量分布である。また、 Δd 、 ΔD は位置偏差と線量偏差の基準値である。本研究では Wendling らの高速 3 次元計算手法を用いて位置偏差 2mm、線量偏差は治療計画における最大線量の 2%の γ インデックスを算出した[64]。 γ インデックスの基準値は 1 であり、 $\gamma > 1$ の時 fail、 $\gamma \leq 1$ のとき pass と判断される。また、 γ インデックスは dCT 上の全ボクセルに対して計算できるが、本研究では治療計画において最大線量の 50%以上の線量が付与されたボクセルでのみ計算した。 γ パス率は計算した全 γ インデックスのうち、パスした数の割合で表される。

4.2.4 線量制約逸脱によるリプラン回数の比較

位置合わせ法による照射日の DVH 指標の違いを比較した。本研究においても、各照射日に全 5 fractions 分の線量が照射されたと想定して、10 名の患者に対して 5 回分の DVH を得た。本研究では各照射日の DVH 指標が 1 つでも表 3-2 で示した線量制約に違反していた場合にリプランが選択されると仮定して、位置合わせ移動量の補正による ARV への適応効果をリプラン回数で比較した。

4.3 結果

4.3.1 位置合わせの違いによるダイス係数とガンマパス率への効果

図 4-3 は位置合わせ法による CTV の DSC と γ パス率の違いを表した散布図である。それぞれの位置合わせ法に対して、全患者 5 日分で合計 50 回分の結果がプロットされている。DSC に注目すると、金マーカ合わせと比較して標的合わせと OSS 法の方が高い傾向にあった。DSC >0.8 となった回数は金マーカ合わせで 13 回だったのに対して、標的合わせでは 30 回、OSS 法では 27 回であった。

γ パス率に注目すると、金マーカ合わせと標的合わせでは同程度のばらつきが見られたが、OSS 法は比較的ばらつきが大きく、8 回 50%を下回る低い値が見られた。これは、レンジシフト厚の調節によって線量分布の形状が治療計画時から変化していることを意味する。DSC と γ パス率がどちらも高い領域に注目すると、DSC >0.8 かつ γ パス率 $>80\%$ の領域には金マーカ合わせで 13 回、標的合わせで 23 回、OSS 法で 19 回であった。

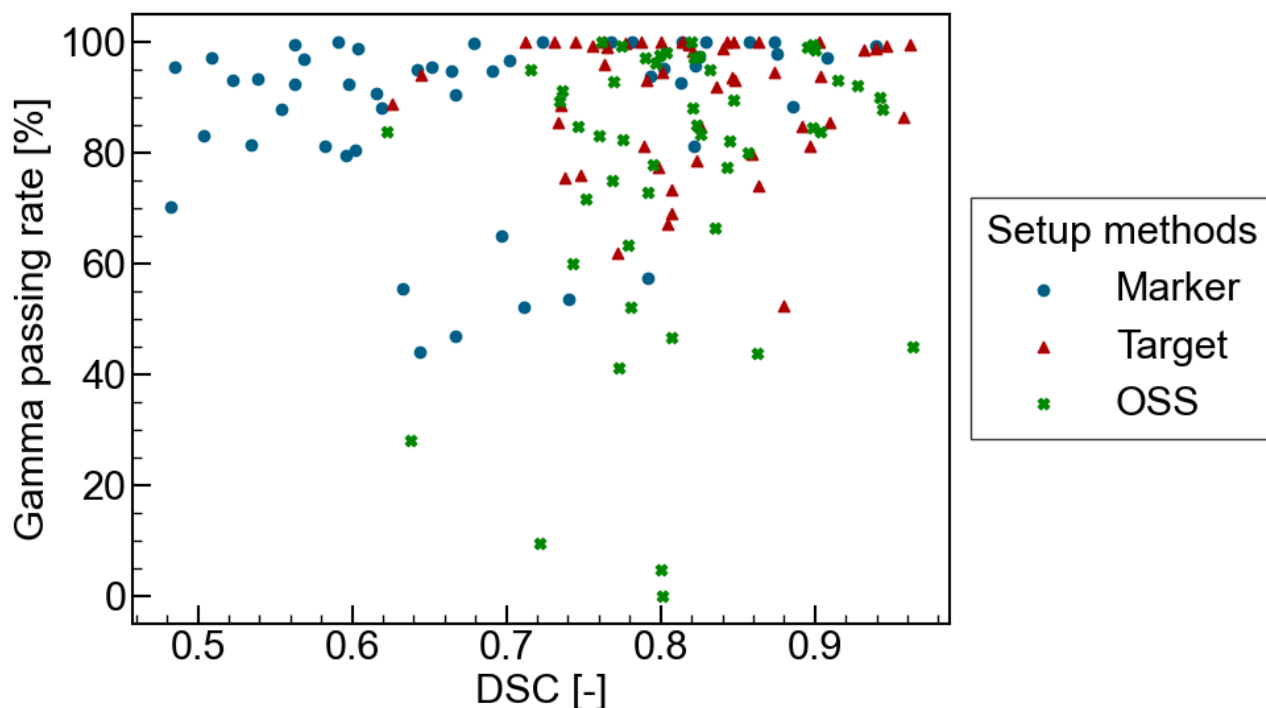


図 4-3 位置合わせ法の違いによる DSC と γ パス率

Marker, 金マーカ合わせ; Target, 標的合わせ; OSS, OAR-sparing setup;

4.3.2 位置合わせの違いによる DVH 指標とリプラン回数への効果

位置合わせ法による DVH 指標の違いを箱ひげ図で示す (図 4-4)。また、各 ROI に対する線量制約違反回数を表 4-1 に示す。標的に関しては、従来法である金マーカ合わせと比較して標的合わせによって DVH 指標が改善する傾向が見られた。金マーカ合わせでは 50 回のうち 19 回で CTV の $D_{99\%}$ が違反したが、標的合わせでは 12 回にとどまった。標的合わせと OSS 法を比較すると、CTV の $D_{99\%}$ に対しては同じ違反回数であったが、GTV の $D_{50\%}$ に対しては OSS 法で 6 回線量制約を違反した。OAR に関しては、金マーカ合わせと比較して標的合わせの方でわずかに違反回数が多かった。特に胃+5 mm の V_{38Gy} は CTV 重心座標を用いたシフトによって違反回数が 7 回から 12 回に増加した。OSS 法は OAR の線量制約違反回数が最も少なく、胃+5 mm の $V_{38Gy} > 0.5$ cc を違反した回数は 6 回であった。また、金マーカ合わせ、標的合わせでは線量制約違反が見られた胃、大腸、小腸+5 mm、大腸+5 mm において、OSS 法では 1 度も線量制約を違反しなかった。

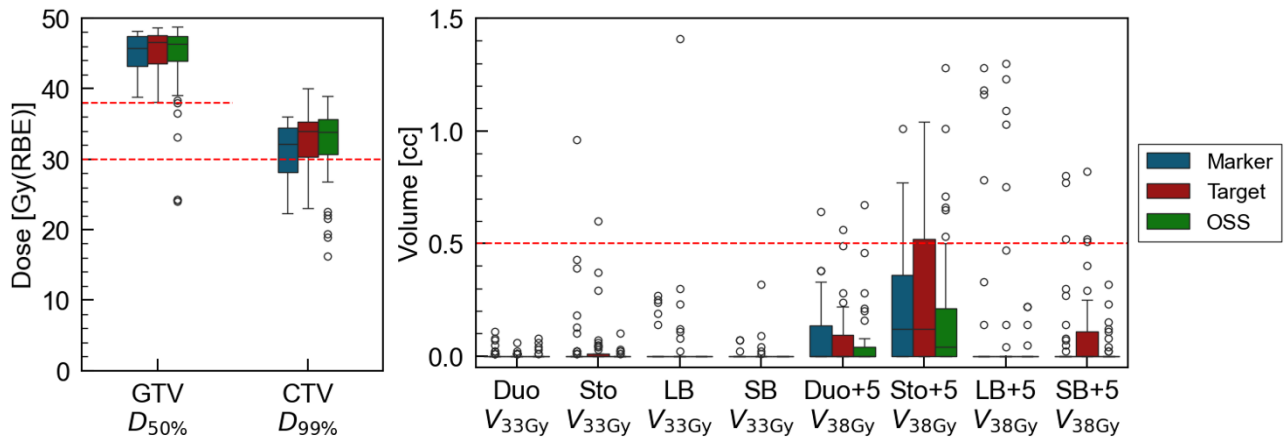


図 4-4 位置合わせ法の違いによる OAR の DVH 指標

各点は外れ値であり、第三四分位数 + 1.5 × 四分位範囲を超えた点を表す
赤点線は線量制約を表す

(左) 標的の DVH 指標

(右) OAR の DVH 指標

Abbreviations: Sto, 胃; Duo, 十二指腸; SB, 小腸; LB, 大腸; OAR+5, OAR+5 mm 拡張 PRV;

表 4-1 位置合わせ法の違いによる線量制約違反回数

Constraints	Marker	Target	OSS
GTV $D_{50\%} > 38$ Gy(RBE)	0	0	6
CTV $D_{99\%} > 30$ Gy(RBE)	19	12	12
Stomach $V_{33Gy} > 0.5$ cc	1	1	0
Large Bowel $V_{33Gy} > 0.5$ cc	1	1	0
Duodenum+5mm $V_{33Gy} > 0.5$ cc	1	1	1
Stomach+5mm $V_{33Gy} > 0.5$ cc	7	13	7
Large Bowel+5mm $V_{33Gy} > 0.5$ cc	6	6	0
Large Bowel+5mm $V_{33Gy} > 0.5$ cc	3	4	0
Replan	28	27	19

全位置合わせ法で1度も線量制約を違反しなかったものは省略した。

各照射日で1つでも線量制約を違反した回数を表すリプラン回数は、金マーカ合わせで28回、標的合わせで26回、OSS法で19回であった。標的合わせは金マーカ合わせと比較してCTVの線量制約違反を減少させたものの、リプラン回数で比較するとその改善はわずかであった。一方でOSS法では、標的合わせから標的カバレッジ減少がみられるケースもあったが、OARの線量制約違反を減少させ、リプラ

ン回数は最も少なくなっていた。

OSS 法のみ線量制約を違反せずリプランを回避した結果の例として、患者 4 の照射日 2 日目の線量分布を示す (図 4-5)。患者 4 は CTV-大腸間の距離が短く、照射日 2 日目では治療計画時と比較してさらに大腸が CTV に近づいていた。そのため、金マーカ合わせ、標的合わせでは 150° から照射した陽子線のディスタルエンド側で大腸に高線量が付与されており、LB+5 mm の PRV に対する線量制約に違反していた。図 4-6 に標的合わせ後と OSS 法の回転移動量補正後の $\Delta WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}$ -map を示す。OSS 法の回転移動量補正によって $\Delta WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}$ -map の分散を抑えられていた。また、 150° では $P_{30}^{\text{OAR}} = -6.5 \text{ mm}$ であり、OSS 法によって 6.5 mm 分のレンジシフト厚を増加させたことで、図 4-6 で見られたように線量分布を手前側にシフトさせて大腸+5 mm のスペアリングが維持されていた。

OSS 法で標的カバレッジが悪化した結果の例として、患者 7 の照射日 3 日目の線量分布を示す (図 4-7)。この患者は 150° の BEV で、照射日における CTV と OAR の重なりが小さかった。そのため、 $\Delta WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}$ -map の計算点数が少なかった。さらに治療期間中の体内構造変化によって胃が評価領域の外側に動き、代わりに、BEV で CTV や胃の後方にあった小腸が $WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}(x_p, y_p)$ の計算に用いられたため、 $|\Delta WET_{\text{day}}^{\text{OAR}}|$ が非常に大きくなり、レンジシフト厚を過剰に増加させていた。

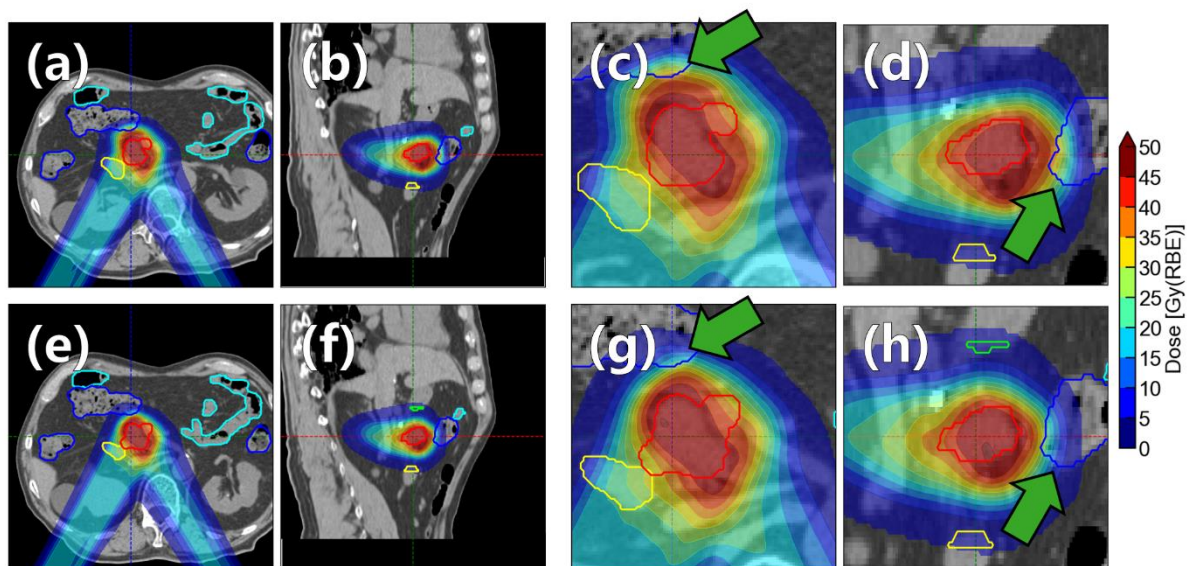


図 4-5 患者 4 照射日 2 日目の線量分布

緑矢印の部分で OSS 法によって高線量領域が OAR から避けられたことがわかる

(a), (b) 金マーカ合わせ時のアキシャル断面とサジタル断面から見た線量分布

(c), (d) 金マーカ合わせ時のアキシャル断面とサジタル断面から見た線量分布の拡大図

(e), (f) OSS 法実行後のアキシャル断面とサジタル断面から見た線量分布

(g), (h) OSS 法実行後のアキシャル断面とサジタル断面から見た線量分布の拡大図

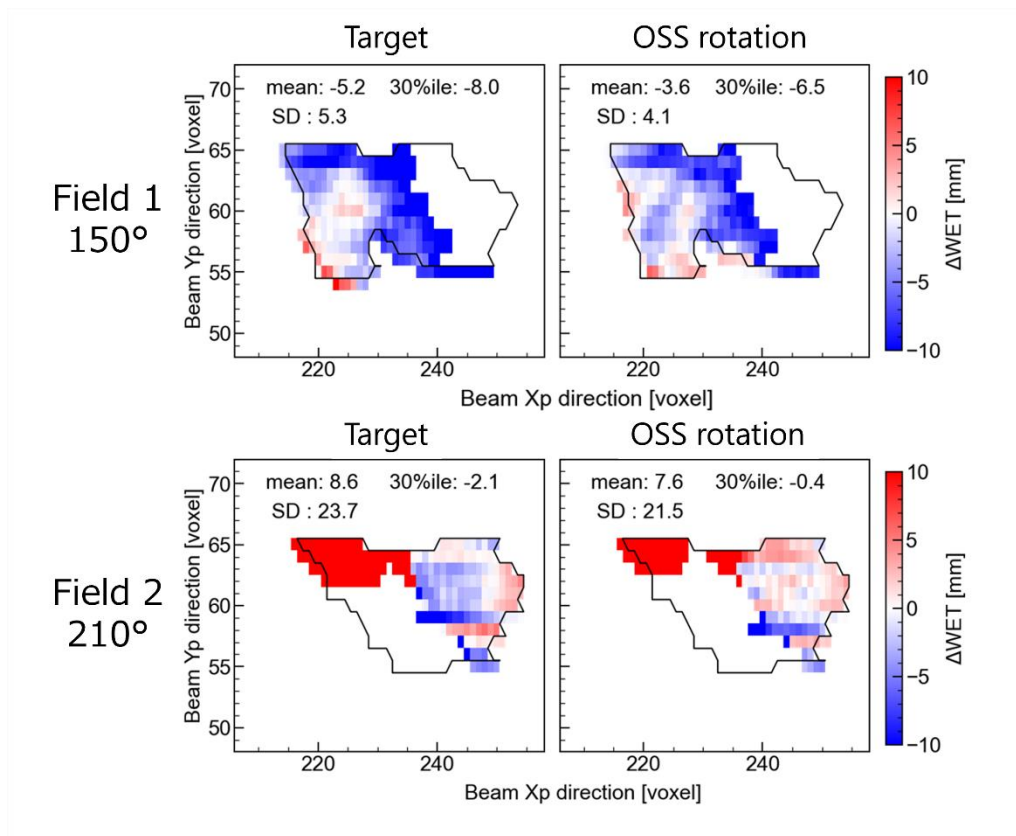


図 4-6 OSS 法でのみすべての線量制約を満たした例

患者 4 照射日 2 日目の標的合わせと OSS 法の回転移動量補正後の ΔWET_{day}^{OAR} -map

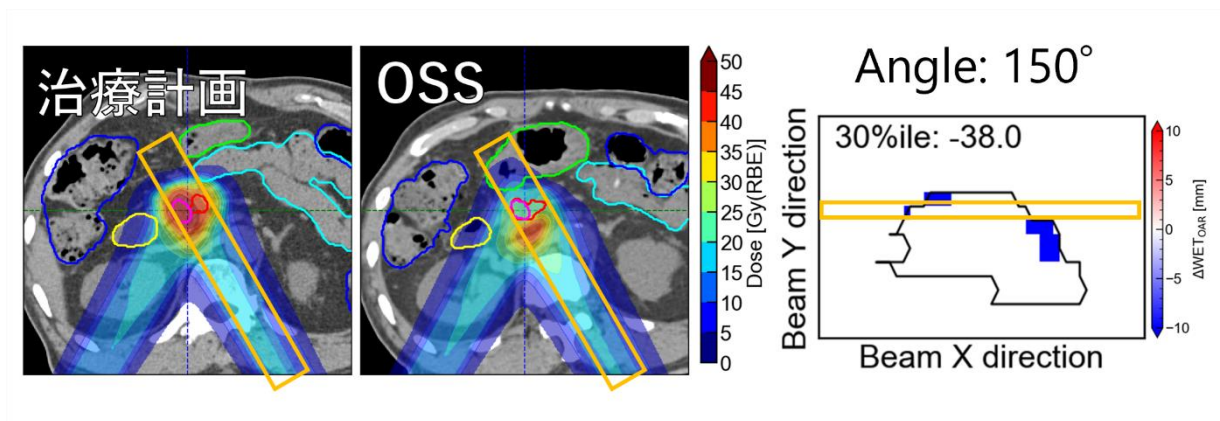


図 4-7 GTV 指標が線量制約を違反した例 (患者 7 照射日 4 日目)

(左) 治療計画の線量分布と照射日 4 日目に OSS 法を実行した場合の線量分布

(右) OSS 法の回転移動量補正後の ΔWET_{day}^{OAR} -map

4.4 考察

本研究では、体表から OAR までの WET に注目して、回転移動量の補正とレンジシフト厚の調節を行う OSS 法を開発し、膀胱がん患者の dCT を金マーカ合わせ、RT Structure から読みこんだ組織の位置情報を用いた標的合わせ、OSS 法を用いて位置合わせし、50 回分の DVH を算出した。ARV に注目して移動量の補正とレンジシフトを組み合わせた点が OSS 法の新規性である。OSS 法では標的合わせの後に体表から OAR までの ΔWET を算出し、BEV で CTV と重なる領域内の 30 パーセンタイル値 P_{30}^{OAR} が負の場合、OAR を高線量領域から遠ざけるようにレンジシフト厚を $-P_{30}^{OAR}$ だけ増加させた。従来の金マーカ合わせでは全 50 回の内 28 回で少なくとも 1 つ線量制約に違反し、リプランと判定された。

従来の金マーカ合わせと比較して、標的合わせでは特に CTV において線量制約違反回数が 19 回から 12 回に減少した。これは、CTV 重心位置が合うように並進移動量を補正することで、治療計画時の CTV 領域と照射日の CTV 領域の一致度が向上したためだと考えられる。治療計画において、位置合わせ誤差 ± 5 mm、飛程誤差 ± 3.5 % の RO を実行したが、本研究の様にシミュレーション計算同士の比較ではこれらの誤差は生じえない。そのため、ARV が線量分布に与える影響が治療計画の RO によってある程度相殺され、高線量領域に大きな変化が生じづらく、CTV 領域の一致度向上が DVH 指標改善につながったと考えられる。

標的合わせによる並進移動補正量は、3.4 節で述べた 4DCT の呼気相を基準とした、呼気止め CT 撮影時の金マーカ位置の再現性と同程度 (± 4 mm) であり、わずかな並進移動量でも DVH に影響を与えることを示している。標的合わせによって標的のカバレッジは改善する傾向が見られたが、OAR に関しては金マーカ合わせよりも違反回数が増加した。特に胃の PRV ($Sto+5$ mm) では金マーカ合わせの 7 回から標的合わせでは 12 回まで増加した。そのため、CTV の線量制約違反回数が減少したにもかかわらず、リプラン判定回数の減少は 2 回であった。このことから、標的の位置だけを合わせても、DVH 指標の悪化は抑制できないことが確かめられた。

OSS 法では、標的合わせからさらに回転移動量を補正し、レンジシフト厚を調節したことで標的位置を治療計画時と合致させた状態で高線量領域を OAR から遠ざけるように残余飛程をコントロールした。その結果、リプラン回数は最も少なく、従来の金マーカ合わせでリプランだったうち約 1/3 で線量制約をすべて満たした。これはレンジシフト厚の調節による ARV への適応可能性を示している。近年、機械学習や GPU による高速 MC 法を用いて、その日の体内構造に応じて治療計画を更新し続けるオンラインアダプティブ陽子線治療が盛んに研究されている[58, 59]。治療計画の最適化をその都度行うため、DVH の有意な改善が報告されているが、照射時間は考慮しない、加速器が瞬時にエネルギー変調可能ななどの仮定が必要である。一方で OSS 法のレンジシフトによる残余飛程の調節は元の治療計画をそのまま用いることができ、レンジシフトの厚さを変えるだけで良いため、現実的な手段として実行可能だと考えられる。

患者 7 で見られたように、標的と OAR の位置関係によっては、BEV で見て OAR と CTV が必ずしも重ならない場合があった。そのような場合には ΔWET_{day}^{OAR} の計算点数が少なくなり、図 4-8 のようにレンジシフトを過剰に厚くしていた。また、ビーム進行方向に対して横方向 (ビーム座標系の X_p, Y_p 方向) の動きが生じた場合には ΔWET_{day}^{OAR} によってうまくリスク臓器の接近を表現できていないことが分かった。

本研究のリミテーションとして、標的のカバレッジを考慮していないことが挙げられる。OAR への予期せぬ高線量付与を回避する目的で ΔWET_{day}^{OAR} に注目したが、OSS 法では OAR が CTV に対して非常に

近い位置まで移動してきた場合、標的のカバレッジが低下する可能性がある。OSS 法により標的と OAR の線量制約を同時に考慮したリプラン回数は低減していたが、従来の金マーカ合わせでは違反することのなかった GTV の線量制約を、OSS 法では 50 回中 6 回違反した。標的カバレッジと OAR スペアリングのトレードオフをより詳細に考慮するために、将来的には体表から標的までの WET も組み合わせることが考えられる。また、体表から標的までの WET を組み合わせて考える場合、例えば標的が体表から深い方向に移動した場合には残余飛程を伸ばす必要があるが、レンジシフトによって残余飛程を伸ばすことはできないことも本手法のリミテーションである。治療計画の時点である程度レンジシフトを入れた状態で最適化を行い、レンジシフト厚を減少させるなどの工夫が必要である。ただし、レンジシフトを厚くしすぎると、レンジシフトによる散乱の影響を無視できなくなる可能性がある。レンジシフトの密度は水に近く、比較的低原子番号素材であるため、本研究における OAR の DVH による評価では散乱線の影響が見られなかったが、皮膚線量の増加などが考えられるため、将来的には検証が必要である。また、本研究においても変動 RBE を取り入れた評価の余地がある。OSS 法では GI tract における副作用リスクの高い膀胱がん症例に対して、OAR に対する予期せぬ高線量付与の抑制を主目的としたため、安全側に考えて P_{30}^{OAR} だけレンジシフト厚を増加させた。そのため、変動 RBE を取り入れて評価を行っても結果を覆すほどの効果はないと考えられるが、高線量領域の形状が ARV と変動 RBE によってどの程度変わるかを詳細に評価することで、より適切なレンジシフト厚の調節パラメータが見つかる可能性がある。

第 5 章 総括および結論

5. 総括および結論

本論文では、体内構造変化による飛程変化（ARV）に注目した治療計画の照射角度選択と照射直前の患者位置合わせ技術を検討した。それぞれの研究において、治療期間中の体内構造変化の不確実性が大きく、予後が悪いことで知られている膵臓がん症例を対象に ARV が線量分布に与える影響を調査し、陽子線治療における患者の体内構造変化へのアプローチとその効果を定量的に示した。本研究の新規性、結果から得られた知見は以下の通りである。

- ・ 全照射角度の ΔWET 分布を表す 2 次元極座標ヒストグラムによって、ARV-角度傾向を可視化し、膵臓がん症例においていくつかの異なる角度傾向がみられることを明らかにした。全患者の平均値を考えると先行研究と同様に消化管を通らない背中側の照射角度で ARV が小さかったが、標的と消化管の位置関係によっては患者側方の照射角度においても ARV が小さいことが分かった。特に、膵尾部に標的が存在する場合には、背中側よりも患者左側の照射角度で ARV が小さいことが分かった。
- ・ ARV-角度傾向と、2 つの治療計画による線量分布、DVH 指標の評価から ARV が小さい照射角度を選択することでロバストな照射が可能であることが示された。直行 4 方向の内、標的が体表に近い 2 方向を選択した場合と比較して、アイソプレーン上で定義した評価領域内の ΔWET 指標に注目して ARV が小さいビーム角度を選択した場合には標的のカバレッジ低下が有意に抑えられた。
- ・ ΔWET の分散が小さくても、平均的なずれが生じ得ることが分かったため、スキヤニング法では一般的に用いることのないレンジシフタに注目し、レンジシフタ厚の調節を位置合わせに組み合わせた OAR スペアリングセットアップ（OSS）法を提案した。
- ・ OSS 法によって、体表から OAR までの ΔWET を利用することで、標的のカバレッジを保ちながら OAR のスペアリングを向上できることが分かった。全線量制約の内、1 つでも違反していた場合にリプランと判断されると想定し、従来の金マーカ合わせと比較してリプラン判定回数が低減した。これらのことから、OSS 法により ARV に適応した照射が可能な膵臓がん症例があることが分かった。

本研究のリミテーションとして、評価対象としたデータセット数が限られていたため、得られた知見を膵臓がん患者全体に一般化できない可能性があることが挙げられる。本研究では、膵臓がん患者 10 名分の pCT と 5 日分の dCT を用いた。ARV-角度傾向の解析では 10 名の中でも 3 つの角度傾向が見られたが、データ数を増やすことで本研究では見られなかった角度傾向の発見や、角度傾向のさらなる細分化の可能性がある。また、角度選択が線量分布に与える影響や OSS 法によるリプラン回数低減効果の評価では、各 dCT に対して全線量が照射されたと想定して 50 回分の DVH 指標を基に比較を行ったが、実際の治療では 5 回の照射によって各組織に与えられた線量が治療効果を決定する。データ数を増やして 5 日分の積算線量を基に DVH 指標の評価を行うことで、より現実 に即した評価にすることができる。さらに、使用した患者データについてもリミテーションが存在する。DVH の評価を行う際、各組織の体

積によって線量分布変化への感度は異なる。本研究で使用した SBRT 対象の膵臓がん患者の標的体積は、一般的な IMPT 対象の場合と比較して小さく、1/10 から 1/5 程度であった。IMPT 対象の大きい標的を持つ患者データをより多く集め、評価することで、本研究の成果を更に補強できると考えられる。

今後展開される研究として、治療期間中の ARV の予測技術研究が挙げられる。本研究では ARV-角度傾向の解析から、組織の大きさや形状、位置関係によって ARV の生じやすさに差があることを示した。これは、pCT から各組織の特徴量を抽出することで ARV の大きさを予測できることを示唆している。本研究では後ろ向き（retrospective）な解析を行ったが、治療計画段階で将来の ARV 予測ができれば、本研究の成果をそのまま臨床で前向き（prospective）に活用できるだけでなく、照射角度選択において強力なツールとなる可能性がある。他に展開できる研究として、陽子線の生物学的効果も組み込んだ線量評価が挙げられる。本研究では現状の臨床における評価と同じように RBE を一定値（RBE=1.1）と想定していたが、陽子線の RBE は LET と関係があることがわかっている[54, 55]。膵臓がん症例における照射角度選択においては、背中側から照射した場合に OAR において LET が上昇し、RBE も増加すると考えられるため、本研究で示した ARV による患者ごとの照射角度選択の重要性をより強調できる可能性がある。また、OSS 法においても、標的のディスタルエンド側で RBE が増加することを考慮してレンジシフト厚調節の閾値の検討を進めることで、本手法の適用範囲をより具体的に示すことができると考えられる。

本研究では治療期間中の ARV に対する適応陽子線治療実現のために ARV の評価と活用方法を提案した。本研究で用いた手法は、他の部位に対しても同様に適用可能である。得られた知見を基にさらに発展させ、治療期間中の体内構造変化に適応した陽子線治療の実現が期待される。

謝辞

本論文を執筆するにあたりお世話になった方々に深く感謝の意を表します。

北海道大学大学院工学研究院の高尾聖心准教授には、学部4年から7年間に渡ってご指導いただきました。工学出身者でありながら陽子線治療の臨床経験が豊富な先生のご指導がなければ、複数分野が融合した新しい領域である医学物理分野で、投稿論文の採択に至ることはできなかったと存じます。研究に関する助言だけではなく、研究者としての立ち振る舞いや、論理的な文章の読み書きについてご指導していただきました。また、進路相談や研究室学生との付き合い方などもご教授いただき、研究者としてだけではなく人間として成長できたのはひとえに高尾先生のご指導のおかげだと感じております。心より感謝申し上げます。

北海道大学大学院工学研究院の宮本直樹准教授には、研究グループのミーティングにおいて多くの助言を頂きました。工学院の指導教員として、高尾聖心准教授と共に進路相談や外部資金獲得のための文章指導、海外学会参加時の引率など広くお世話になりました。また、フットサルやマラソンなど課外活動においてもお世話になり、博士課程の生活を様々な形でサポートしていただきました。心より感謝申し上げます。

北海道大学大学院工学研究院の松浦妙子教授、陳叶助教に心から感謝申し上げます。研究室ゼミにおいて、研究グループの異なる先生方からいただいた助言は常に私の研究を深化させるものでした。学会での質疑応答や論文投稿時のレビュワーとのやり取りにおいて、背景の異なる研究者への対応能力が向上したのは先生方のご助言があったからだと考えております。ありがとうございました。

北海道大学病院医学物理部の横川航平助教に心より感謝申し上げます。工学系出身、かつ、医学物理分野で活躍されている先生方の中でも、歳の近かった横川先生のおかげで、円滑な研究室生活を送ることができたと存じます。ありがとうございました。

北海道大学大学院工学研究院の（元）特任教授であった梅垣菊男先生に心より感謝申し上げます。私が量子ビーム応用医工学研究室を選ぶきっかけとなったのは梅垣先生から北海道大学陽子線治療センターのお話を聞いたことでした。議論にもならない未熟な学生であった私に多くの示唆に富んだ助言を頂き、博士課程に進んだ後も当時の助言を思い出すことで研究を進めることができました。ありがとうございました。

研究室にてお世話になったすべての先輩、同期、後輩には研究室の生活を充実したものにさせていただきました。心より感謝申し上げます。特に、修士2年まで同期であった阿部和貴さん、妹島誠彦さん、中村裕太さん、林里咲、細田芽生さん、宮本真生さんにはコロナ禍においてもオンラインで交流をしていただき、博士課程進学後も孤独を感じることなく健やかに過ごすことができました。

その他、私の私生活を支えてくださった家族、親族、友人の皆様に感謝申し上げます。特に、早川怜恵さんには、学部生の頃から精神的に大いに支えていただきました。心より感謝申し上げます。

最後に、北海道大学大学院工学研究院の（元）学術研究員であった上田英明さんに心より感謝申し上げます。学部生の頃から6年間、同じ居室で研究生活を送り、私にとっての最も身近なお手本が上田英明さんでした。幅広い知識とプログラミング技術で何度も私の研究について助言をしていただきました。私生活でも大変お世話になり、書ききれないほどの思い出が今の私を形成しています。ありがとうございました。

本研究の一部は、JST 科学技術イノベーション創出に向けた大学フェローシップ創設事業（JPMJFS2101）の支援を受けたものです。

引用文献

- [1] 厚生労働省. 2024. 令和 5 年(2023)人口動態統計月報年計（概数）の概況. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai23/index.html> (accessed September 19, 2024).
- [2] Bray, F., M. Colombet, J. F. Aitken, A. Bardot, S. Eser, J. Galceran, M. Hagenimana, et al., eds. 2023. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XII (IARC CancerBase No. 19). Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://ci5.iarc.who.int> (accessed September 19, 2024).
- [3] 厚生労働省. 2010. 平成 22 年度がん対策評価・分析事業 [オンライン]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001gxqf-att/2r9852000001h7yb.pdf> (accessed September 19, 2024).
- [4] Paganetti, H. Proton Therapy Physics. Boca Raton: CRC Press, 2012.
- [5] Patel, S. H., Z. Wang, W. W. Wong, M. H. Murad, C. R. Buckey, K. Mohammed, F. Alahdab, et al. 2014. "Charged Particle Therapy Versus Photon Therapy for Paranasal Sinus and Nasal Cavity Malignant Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis." *The Lancet Oncology* 15 (9): 1027–1038.
- [6] Goitein, M., and M. Jermann. 2003. "The Relative Costs of Proton and X-ray Radiation Therapy." *Clinical Oncology* 15 (1): S37–S50.
- [7] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). 1999. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU Publications.
- [8] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). 1993. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU Publications.
- [9] Miyamoto, N., K. Yokokawa, S. Takao, T. Matsuura, S. Tanaka, S. Shimizu, H. Shirato, and K. Umegaki. 2020. "Dynamic Gating Window Technique for the Reduction of Dosimetric Error in Respiratory-gated Spot-scanning Particle Therapy: An Initial Phantom Study Using Patient Tumor Trajectory Data." *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 21 (4): 13–21.
- [10] Takao, S., N. Miyamoto, T. Matsuura, R. Onimaru, N. Katoh, T. Inoue, K. L. Sutherland, R. Suzuki, H. Shirato, and S. Shimizu. 2016. "Intrafractional Baseline Shift or Drift of Lung Tumor Motion During Gated Radiation Therapy With a Real-time Tumor-tracking System: A Preliminary Version of This Study Was Presented at the 55th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 94 (1): 172–180.

- [11] Matsuura, T., N. Miyamoto, S. Shimizu, Y. Fujii, M. Umezawa, S. Takao, H. Nihongi, C. Toramatsu, K. Sutherland, R. Suzuki, M. Ishikawa, R. Kinoshita, K. Maeda, K. Umegaki, and H. Shirato. 2013. "Integration of a Real-time Tumor Monitoring System Into Gated Proton Spot-scanning Beam Therapy: An Initial Phantom Study Using Patient Tumor Trajectory Data." *Medical Physics* 40 (7).
- [12] Yoshimura, T., S. Shimizu, T. Hashimoto, K. Nishioka, N. Katoh, T. Inoue, H. Taguchi, K. Yasuda, T. Matsuura, S. Takao, M. Tamura, Y. M. Ito, Y. Matsuo, H. Tamura, K. Horita, K. Umegaki, and H. Shirato. 2020. "Analysis of Treatment Process Time for Real-time-image Gated-spot-scanning Proton-beam Therapy (RGPT) System." *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 21 (2): 38–49.
- [13] 松本義久, ed. 2017. 人体のメカニズムから学ぶ放射線生物学. 第1版第1刷. 東京: メジカルビュー社.
- [14] Fredriksson, A., A. Forsgren, and B. Hårdemark. 2011. "Minimax Optimization for Handling Range and Setup Uncertainties in Proton Therapy." *Medical Physics* 38 (3): 1672–1684.
- [15] Unkelbach, J., M. Alber, M. Bangert, R. Bokrantz, T. C. Y. Chan, J. O. Deasy, A. Fredriksson, et al. 2018. "Robust Radiotherapy Planning." *Physics in Medicine and Biology* 63 (22).
- [16] Paganetti, H. 2012. "Range Uncertainties in Proton Therapy and the Role of Monte Carlo Simulations." *Physics in Medicine and Biology* 57 (11): R99–R117.
- [17] Molière, G. 1947. "Theory of Multiple Scattering." *Z. Naturforsch* 2a: 133.
- [18] Molière, G. 1948. "Theory of Multiple Scattering." *Z. Naturforsch* 3a: 78.
- [19] Highland, Virgil L. 1975. "Some Practical Remarks on Multiple Scattering." *Nuclear Instruments and Methods* 129 (2): 497–499.
- [20] 榮 武二, and 遠藤 真広, eds. 2019. 医学物理教科書シリーズ：放射線物理学. 初版第1刷. 東京: 国際文献社.
- [21] Lynch, Gerald R., and Orin I. Dahl. 1991. "Approximations to Multiple Coulomb Scattering." *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* 58 (1): 6–10.
- [22] McMahon, S. J. 2019. "The Linear Quadratic Model: Usage, Interpretation and Challenges." *Physics in Medicine and Biology* 64: 01TR01.

- [23] Zhang, Y., Z. Jiang, Y. Zhang, and L. Ren. 2024. "A Review on 4D Cone-beam CT (4D-CBCT) in Radiation Therapy: Technical Advances and Clinical Applications." *Medical Physics* 51 (8): 5164–5180.
- [24] Hoffmann, A., B. Oborn, M. Moteabbed, S. Yan, T. Bortfeld, A. Knopf, H. Fuchs, et al. 2020. "MR-guided Proton Therapy: A Review and a Preview." *Radiation Oncology* 15 (1): 1–13.
- [25] Pham, T. T., B. Whelan, B. M. Oborn, G. P. Delaney, S. Vinod, C. Brighi, M. Barton, and P. Keall. 2022. "Magnetic Resonance Imaging (MRI) Guided Proton Therapy: A Review of the Clinical Challenges, Potential Benefits and Pathway to Implementation." *Radiotherapy and Oncology* 170: 37–47.
- [26] Herrick, M., S. Penfold, A. Santos, and K. Hickson. 2023. "A Systematic Review of Volumetric Image Guidance in Proton Therapy." In *Physical and Engineering Sciences in Medicine* 46 (3): 963–975.
- [27] Gottschalk, B. 2012. "Physics of Proton Interactions in Matter." In *Proton Therapy Physics*, edited by H. Paganetti, 19–54. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group.
- [28] Leo, William R. 1994. *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments: A How-to Approach*. Berlin: Springer.
- [29] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). 1993. *ICRU Report 49: Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles*. Bethesda, MD: ICRU Publications.
- [30] Thomas, B. 1997. "An Analytical Approximation of the Bragg Curve for Therapeutic Proton Beams." *Medical Physics* 24 (12): 2024–2033.
- [31] Zhou, Y., M. Sakai, Y. Li, Y. Kubota, M. Okamoto, S. Shiba, S. Okazaki, T. Matsui, and T. Ohno. 2023. "Robust Beam Selection Based on Water Equivalent Thickness Analysis in Passive Scattering Carbon-Ion Radiotherapy for Pancreatic Cancer." *Cancers* 15 (9): 2520.
- [32] Kim, J., Y. K. Park, G. Sharp, P. Busse, and B. Winey. 2020. "Beam Angle Optimization Using Angular Dependency of Range Variation Assessed via Water Equivalent Path Length (WEPL) Calculation for Head and Neck Proton Therapy." *Physica Medica* 69 (December 2019): 19–27.
- [33] Yao, W., M. J. Krasin, J. B. Farr, and T. E. Merchant. 2018. "Feasibility Study of Range-based Registration Using Daily Cone Beam CT for Intensity-modulated Proton Therapy." *Medical Physics* 45 (3): 1191–1203.
- [34] International Electrotechnical Commission (IEC). 2011. *IEC 61217 Ed. 2.0: Radiotherapy Equipment - Coordinates, Movements and Scales*. Geneva: IEC.

- [35] National Electrical Manufacturers Association (NEMA). 2024. DICOM PS3.3 2024c: Information Object Definitions. Rosslyn, VA: NEMA.
- [36] 篠原 広行, 伊藤 猛, and 橋本 雄幸. 2011. 医用画像位置合わせの基礎. 東京: 医療科学社.
- [37] Maes, F., D. Vandermeulen, and P. Suetens. 2003. "Medical Image Registration Using Mutual Information." *Proceedings of the IEEE* 91 (10): 1699–1721.
- [38] Nelder, J. A., and R. Mead. 1965. "A Simplex Method for Function Minimization." *The Computer Journal* 7: 308–313.
- [39] Maes, F., D. Vandermeulen, and P. Suetens. 1999. "Comparative Evaluation of Multiresolution Optimization Strategies for Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information." *Medical Image Analysis* 3 (4): 373–386.
- [40] Yokoi, T., T. Soma, H. Shinohara, and H. Matsuda. 2004. "Accuracy and Reproducibility of Co-registration Techniques Based on Mutual Information and Normalized Mutual Information for MRI and SPECT Brain Images." *Annals of Nuclear Medicine* 18 (8): 659–667.
- [41] Hirayama, S., T. Takayanagi, Y. Fujii, R. Fujimoto, S. Fujitaka, M. Umezawa, Y. Nagamine, et al. 2016. "Evaluation of the Influence of Double and Triple Gaussian Proton Kernel Models on Accuracy of Dose Calculations for Spot Scanning Technique." *Medical Physics* 43 (3): 1437–1450.
- [42] Drzymala, R. E., R. Mohan, L. Brewster, J. Chu, M. Goitein, W. Harms, and M. Urie. 1991. "Dose-Volume Histograms." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 21: 71–78.
- [43] Oinam, A. S., L. Singh, A. Shukla, S. Ghoshal, R. Kapoor, and S. C. Sharma. 2011. "Dose Volume Histogram Analysis and Comparison of Different Radiobiological Models Using In-house Developed Software." *Journal of Medical Physics* 36 (4): 220–229.
- [44] Siegel, R. L., K. D. Miller, and A. Jemal. 2019. "Cancer Statistics, 2019." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 69: 7–34.
- [45] Rossi, M. L., A. A. Rehman, and C. S. Gondi. 2014. "Therapeutic Options for the Management of Pancreatic Cancer." *World Journal of Gastroenterology* 20: 11142–11159.
- [46] Shin, H., J. il Yu, H. C. Park, G. S. Yoo, S. Cho, J. O. Park, K. T. Lee, et al. 2022. "The Feasibility of Stereotactic Body Proton Beam Therapy for Pancreatic Cancer." *Cancers* 14 (19): Article 4556.

- [47] Ashida, R., M. Nakamura, M. Yoshimura, and T. Mizowaki. 2020. "Impact of Interfractional Anatomical Variation and Setup Correction Methods on Interfractional Dose Variation in IMPT and VMAT Plans for Pancreatic Cancer Patients: A Planning Study." *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 21 (7): 49–59.
- [48] Narita, Y., T. Kato, K. Takemasa, H. Sato, T. Ikeda, T. Harada, S. Oyama, and M. Murakami. 2021. "Dosimetric Impact of Simulated Changes in Large Bowel Content During Proton Therapy With Simultaneous Integrated Boost for Locally Advanced Pancreatic Cancer." *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 22 (11): 90–98.
- [49] Chang, J. Y., H. Li, X. R. Zhu, Z. Liao, L. Zhao, A. Liu, Y. Li, et al. 2014. "Clinical Implementation of Intensity Modulated Proton Therapy for Thoracic Malignancies." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 90 (4): 809–818.
- [50] Yu, J., X. Zhang, L. Liao, H. Li, R. Zhu, P. C. Park, N. Sahoo, M. Gillin, Y. Li, J. Y. Chang, R. Komaki, and S. H. Lin. 2016. "Motion-Robust Intensity-Modulated Proton Therapy for Distal Esophageal Cancer." *Medical Physics* 43 (3): 1111–1118.
- [51] van der Horst, A., S. Wognum, R. Dávila Fajardo, R. de Jong, J. E. van Hooft, P. Fockens, G. van Tienhoven, and A. Bel. 2013. "Interfractional Position Variation of Pancreatic Tumors Quantified Using Intratumoral Fiducial Markers and Daily Cone Beam Computed Tomography." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 87 (1): 202–208.
- [52] Mori, S., H. M. Lu, J. A. Wolfgang, N. C. Choi, and G. T. Y. Chen. 2009. "Effects of Interfractional Anatomical Changes on Water-equivalent Pathlength in Charged-particle Radiotherapy of Lung Cancer." *Journal of Radiation Research* 50 (6): 513–519.
- [53] Holloway, S. M., M. D. Holloway, and S. J. Thomas. 2017. "A Method for Acquiring Random Range Uncertainty Probability Distributions in Proton Therapy." *Physics in Medicine and Biology* 63 (1): 015001.
- [54] Matney, J. E., P. C. Park, H. Li, L. E. Court, X. Ron Zhu, L. Dong, W. Liu, and R. Mohan. 2016. "Perturbation of Water-equivalent Thickness as a Surrogate for Respiratory Motion in Proton Therapy." *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 17 (2): 368–378.
- [55] Grassberger, C., A. Trofimov, A. Lomax, and H. Paganetti. 2011. "Variations in Linear Energy Transfer Within Clinical Proton Therapy Fields and the Potential for Biological Treatment Planning." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 80 (5): 1559–1566.
- [56] Paganetti, H., and D. Giantsoudi. 2018. "Relative Biological Effectiveness Uncertainties and Implications for Beam Arrangements and Dose Constraints in Proton Therapy." In *Seminars in Radiation Oncology* 28 (3): 256–263. W.B. Saunders.

- [57] Wu, R. Y., A. Y. Liu, T. T. Sio, P. Blanchard, C. Wages, M. V. Amin, G. B. Gunn, et al. 2017. "Intensity-Modulated Proton Therapy Adaptive Planning for Patients with Oropharyngeal Cancer." *International Journal of Particle Therapy* 4 (2): 26–34.
- [58] Bernatowicz, K., X. Geets, A. Barragan, G. Janssens, K. Souris, and E. Sterpin. 2018. "Feasibility of Online IMPT Adaptation Using Fast, Automatic and Robust Dose Restoration." *Physics in Medicine and Biology* 63 (8): 085013.
- [59] Albertini, F., M. Matter, L. Nenoff, Y. Zhang, and A. Lomax. 2020. "Online Daily Adaptive Proton Therapy." *British Journal of Radiology* 93 (1107): 20190594.
- [60] Paganetti, H., P. Botas, G. C. Sharp, and B. Winey. 2021. "Adaptive Proton Therapy." *Physics in Medicine and Biology* 66 (22): 225001.
- [61] Haehnle, Jonas, Philipp Süss, Guillaume Landry, Katrin Teichert, Lucas Hille, Jan Hofmaier, Dimitri Nowak, et al. 2017. "A Novel Method for Interactive Multi-objective Dose-guided Patient Positioning." *Physics in Medicine and Biology* 62 (1): 165–185.
- [62] Kurz, C., P. Süss, C. Arnsmeier, J. Haehnle, K. Teichert, G. Landry, J. Hofmaier, et al. 2019. "Dose-guided Patient Positioning in Proton Radiotherapy Using Multicriteria Optimization." *Zeitschrift für Medizinische Physik* 29 (3): 216–228.
- [63] Low, D. A., W. B. Harms, S. Mutic, and J. A. Purdy. 1998. "A Technique for the Quantitative Evaluation of Dose Distributions." *Medical Physics* 25 (5): 656–661.
- [64] Wendling, M., L. J. Zijp, L. N. McDermott, E. J. Smit, J. J. Sonke, B. J. Mijnheer, and M. van Herk. 2007. "A Fast Algorithm for Gamma Evaluation in 3D." *Medical Physics* 34 (5): 1647–1654.