

博士學位論文

患者条件を利用した 前立腺癌の高精度放射線治療法選択 に関する研究

平成 28 年 3 月

首都大学東京大学院

人間健康科学研究科 博士後期課程 人間健康科学専攻

放射線科学域

学修番号： 13997604

氏名： 赤羽 星吾

(指導教員名： 齋藤 秀敏)

目次

要旨

1章	序論	1
1.1	がん治療における放射線治療の重要性	1
1.2	高精度放射線治療	3
1.2.1	強度変調放射線治療 (IMRT)	3
1.2.2	画像誘導放射線治療 (IGRT)	4
1.3	前立腺癌に対する高精度放射線治療の普及	5
1.4	患者条件を利用した放射線治療方法の選択	8
1.5	本研究の目的	9
2章	IMRT 放射線治療計画総論	11
2.1	標的体積とリスク臓器	11
2.2	最適化計算と評価	13
3章	患者条件に基づく最適な IMRT 照射方法選択に関する検討	17
3.1	背景	17
3.2	目的	18
3.3	方法	19
3.3.1	患者条件および CT 撮影手順	19
3.3.2	輪郭の描出	20
3.3.3	治療計画	22
3.3.4	データ解析	25
3.4	結果および考察	26
3.4.1	総 MU 値、照射時間および最適化時間	26
3.4.2	線量制約達成度および Dose-Volume Histogram	29
3.4.3	線量制約達成度に影響する患者条件	33
3.5	まとめ	38

4章	超音波画像取得に関する基本原理	41
4.1	背景	41
4.2	目的	41
4.3	原理	42
4.3.1	超音波画像取得に関する物理	42
4.3.2	超音波 IGRT における画像取得および位置照合手順	44
5章	超音波 IGRT における腹部圧迫による前立腺変位量の解析	49
5.1	背景	49
5.2	目的	51
5.3	方法	52
5.3.1	患者条件および CT 撮影手順	52
5.3.2	超音波画像の取得	52
5.3.3	データ解析	52
5.4	結果および考察	53
5.5	まとめ	59
6章	超音波 IGRT における患者条件による術者間の前立腺移動量の差の変化.....	61
6.1	背景	61
6.2	目的	61
6.3	方法	62
6.3.1	患者条件および CT 撮影手順	62
6.3.2	同一超音波画像を用いた 5 名による移動量算出	62
6.3.3	データ解析	62
6.4	結果および考察	63
6.5	まとめ	76

7章	BMI を指標とした超音波 IGRT の患者適応に関する検討	79
7.1	背景	79
7.2	目的	79
7.3	方法	80
7.3.1	許容および介入レベルの設定	80
7.3.2	腹部圧迫による前立腺変位量の許容および介入レベルの算出	81
7.3.3	術者間の前立腺移動量の標準偏差の許容および介入レベルの算出	81
7.3.4	術者間の平均に対する差の最大値の許容および介入レベルの算出	82
7.4	結果および考察	83
7.4.1	BMI と腹部圧迫による前立腺変位量の関係	83
7.4.2	BMI と術者間の前立腺移動量の標準偏差の関係	85
7.4.3	BMI と前立腺移動量の術者間の平均に対する差の最大値の関係	87
7.4.4	BMI を指標とした患者適応の検討	89
7.5	まとめ	91
8章	総括	93
9章	結語	97
	参考文献	99
	謝辞	103

要旨

放射線治療はがん治療において重要な役割を担っている。その中でも前立腺癌は症例数も非常に多く、かつ高精度放射線治療が実施される代表的な症例である。本研究では前立腺癌に対してよく用いられる高精度放射線治療である強度変調放射線治療（Intensity modulated radiotherapy; IMRT）、および放射線被ばくや侵襲的な処置を伴わない超音波装置を用いた画像誘導放射線治療（Image guided radiation therapy; IGRT）に注目した。

IMRT 照射方法にはいくつか種類があり、それぞれ特徴が異なる。より良好な線量分布を達成するためには計画標的体積（planning target volume; PTV）の設定やリスク臓器の状態によって照射方法を選択する必要がある。現在 IMRT は画像照合を行った上で実施されており、IMRT は IGRT の中の照射方法を指す。画像照合は様々な画像取得装置を使用して実施されるが、前立腺癌の放射線治療において米国では超音波による画像照合がよく用いられている。超音波 IGRT は腹部にプローブを当てて画像を取得し、治療計画時の輪郭情報と位置照合を行い、位置ずれを補正する方法が一般的である。腹部圧迫による影響を少なくするためにはなるべく小さな力で圧迫した方がよいが、圧力を強くしなければ位置照合を行うのに十分な画質の画像が取得できない患者では前立腺位置のずれ量が大きくなる危険性がある。また、位置照合は超音波画像を基に行うため、画質の低い画像しか取得できない患者では画像照合を行う術者間の前立腺移動量の差が大きくなる可能性がある。したがって、超音波 IGRT は放射線被ばくや侵襲的な処置を必要としないため非常に有用と考えられるが、患者条件の違いが腹部圧迫による前立腺変位量や術者間の前立腺移動量の差に影響すると考えられるため、適応可能な患者を選択する必要がある。しかし、これらの影響について検討した報告はない。

そこで本研究では個々の前立腺癌患者に合わせた高精度放射線治療方法を明らかにすることを目的として、患者条件に合わせた IMRT の照射方法に関する検討および超音波装置を用いた IGRT の患者適応に関する検討の 2 つのテーマについて研究を行った。

1 つ目のテーマでは、前立腺癌に対して固定多門 IMRT と線量率固定回転 IMRT (constant dose rate rotational IMRT; CDR) および強度変調回転照射 (volumetric modulated arc therapy; VMAT) について線量分布や照射時間、最適化に要する時間や患者の臓器状態が線量分布に与える影響などを検証し、患者に合わせた照射方法を明らかにした。

2 つ目のテーマでは、肥満指数 (Body Mass Index; BMI) が腹部圧迫による前立腺変位量および術者間の前立腺移動量の差に影響を与えることを明らかにし、超音波 IGRT の適応患者選択のための BMI 指標を提案した。

これらの研究成果を各施設に適応することで、個々の前立腺癌患者に合わせた高精度放射線治療法の選択が可能になると考えられる。

1章 序論

1.1 がん治療における放射線治療の重要性

厚生労働省より発表された平成 26 年人口動態統計月報年計（概数）の概況¹⁾によると、図 1.1 に示すように本邦の死因順位別の平成 26 年死亡数の第 1 位は悪性新生物で 36 万 7943 人、第 2 位は心疾患 19 万 6760 人、第 3 位は肺炎 11 万 9566 人、第 4 位は脳血管疾患で 11 万 4118 人となっている。

また、悪性新生物による死亡率の年次推移は一貫して増加しており、昭和 56 年以降は常に死因順位第 1 位となっている¹⁾。平成 26 年の全死亡者に占める割合は 28.9%であり、全死亡者のおよそ 3.5 人に 1 人は悪性新生物で死亡している。したがって、がん治療は医療において非常に重大な問題であると考えられる。

がん治療において、放射線治療は外科療法、化学療法とともに重要な手段である。放射線治療では低侵襲、臓器の形態や機能の温存、根治性などの臨床的な利点を有しており、現在標準的な治療として放射線治療が選択される症例は多岐に渡る²⁾。さらに、近年は強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy; IMRT）や画像誘導放射線治療（Image guided radiation therapy; IGRT）といった高精度放射線治療技術が開発されており、さらなる治療成績の向上や有害事象の低減が期待され、今後放射線治療を受けるがん患者数はますます増加していくことが予想される²⁾。

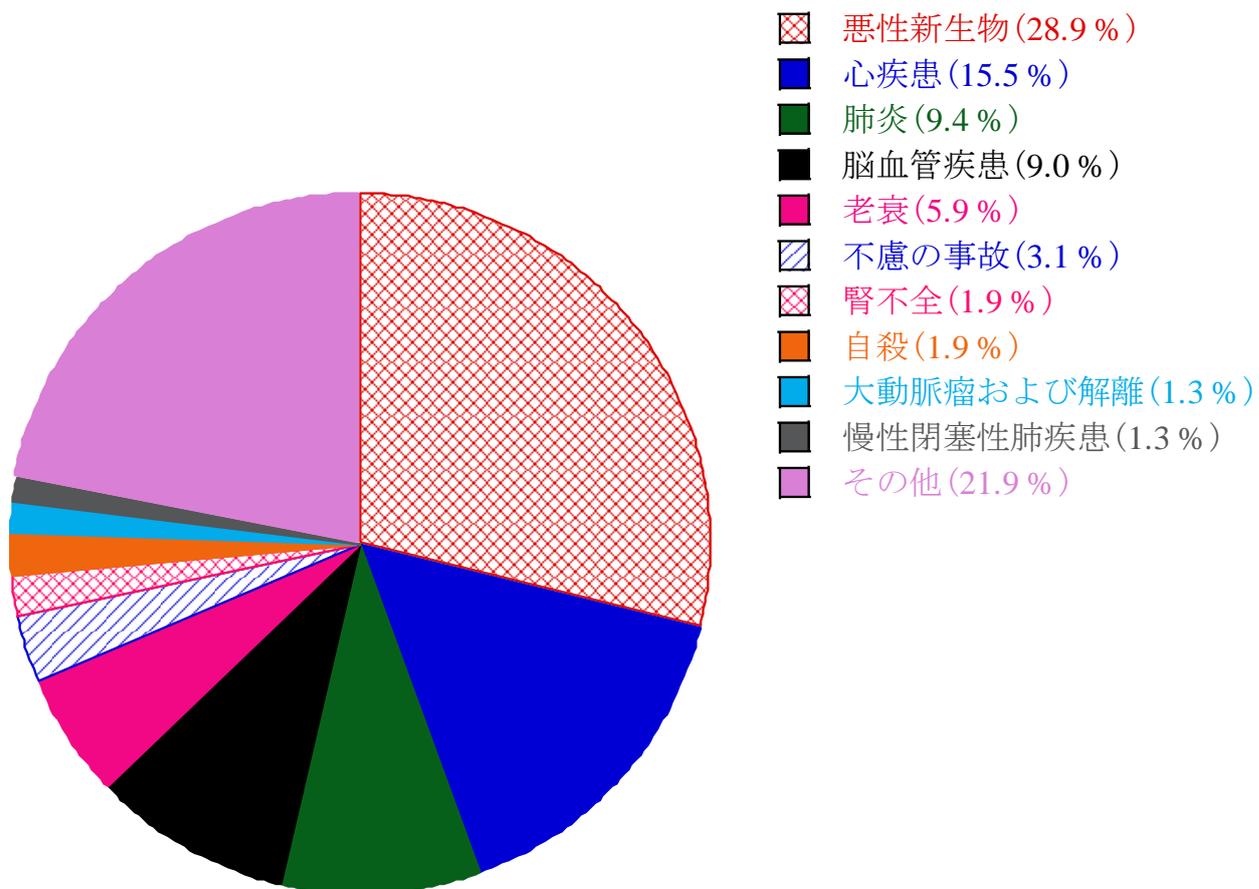


図 1.1 平成 26 年の主な死因別死亡数の割合¹⁾

1.2 高精度放射線治療

高精度放射線治療について明確な定義は存在しないが、専用の装置や器具などを用いて従来法よりも高精度に標的に対して線量を集中させる治療方法の総称であり、一般的にはIMRT、IGRT、定位放射線治療（Stereotactic radiation therapy; SRT）などを指す。

以下に本研究で対象とした高精度放射線治療である IMRT および IGRT について概要を述べる。

1.2.1 強度変調放射線治療（IMRT）

IMRT は、「リスク臓器等に近接する標的への限局的な照射において、空間的・時間的に強度変調を施した線束を利用し、逆方向治療計画（インバースプランニング）にてリスク臓器等を避けながら標的形状と一致した最適な三次元線量分布を作成し治療する照射療法」と定義されている³⁾。インバースプランニングは標的体積やリスク臓器に対する目的の線量を決定し、その目的を達成できるような照射野形状や線量ウエイトの最適化計算を繰り返し行うことで決定する方法である。本邦において保険収載の対象となるのは以下の照射方法を用いて照射した場合である。

- ・ 3 種以上の強度変調を施した線束を利用し、3 方向以上の照射角度から照射する方法
- ・ 強度変調を施した線束を利用し、運動しながら照射する方法
- ・ 照射中心を持たない多数のナロービームを利用し、強度変調を行い集光的に照射する方法

また、使用する装置や器具別ではマルチリーフコリメータ（Multi leaf collimator; MLC）を用いた方法、バイナリコリメータを用いた方法、ロボット型治療装置を用いた方法、および物理的補償フィルタを用いた方法がある。現在最も多くの施設で実施されているのは、汎用型のリニアックに搭載されている MLC を使用した方法である。この方法はリスク臓器に対する線量を低減するために、MLC を用いて高い精度で腫瘍の原体性を担保する。本研究では MLC を用いた IMRT に注目した。

MLC を用いた IMRT 照射法をさらに分類すると固定多門 IMRT と回転 IMRT があり³⁾、回転 IMRT は線量率とガントリ回転速度が一定の線量率固定回転 IMRT（constant dose rate rotational IMRT; CDR）、および線量率とガントリ回転速度を照射中に連続的に変化させる

強度変調回転照射（volumetric modulated arc therapy; VMAT）にさらに分類できる。

1.2.2 画像誘導放射線治療（IGRT）

本邦では IGRT は「毎回の照射時に治療計画時と照射時の照射中心位置の三次元的な空間的再現性が 5 mm 以内であることを照射室内で画像的に確認・記録して照射する治療のことである」と定義されている⁴⁾。また、IGRT として認められる機器的要件は位置照合装置が放射線照射装置と同室に設置されており、その位置照合装置は骨格、基準マーカ、臓器の輪郭を基に患者位置変位量を計測するための照合画像を取得できるシステムであること、さらにソフトウェアなどを用いて基準画像と照合画像を比較し、治療寝台移動量を計測できること、とされている。上記の要件を満たし、IGRT が実施可能な装置は以下が挙げられる。

- ・ 画像照合可能な超音波診断装置
- ・ 2 方向以上の透視が可能な装置（治療室内設置の装置もしくは放射線照射装置に付属の撮影装置）
- ・ 画像照合可能な CT 装置（治療室内に設置された CT 装置もしくは放射線照射装置に付属のコンビーム CT 装置）

IMRT は従来法より良好な線量分布を達成するための手法であり、IGRT は画像を用いて治療計画時と毎回の照射時の位置ずれを補正し治療を行う手法である。したがって、IMRT と IGRT を併用して放射線治療を行うことは可能であり、現在は IMRT 実施の際には IGRT も用いられるのが一般的である。

1.3 前立腺癌に対する高精度放射線治療の普及

前立腺癌に対する放射線治療の利点は、手術と比較して男性機能、尿路系機能に対する治療後の生活の質（quality of life; QOL）を保てることである⁵⁾。前立腺癌に対しては従来 70 Gy 程度の線量が処方されてきたが、さらに高線量を投与することで治療成績が向上するとされており⁵⁾、近年は腫瘍に対してより線量を集中させるとともに正常組織の線量を低減させることが可能な IMRT、および標的への正確な照射が可能となる IGRT を併用した治療が普及してきている。

本邦において、IMRT は 2008 年 4 月から中枢神経、頭頸部および前立腺に対して保険収載された。2010 年に日本放射線腫瘍学会で実施された定期構造調査第 2 報⁶⁾によると、本邦の IMRT 実施施設数は 136 施設であり、2007 年の定期構造調査と比較して約 2.3 倍となっている。現在はさらに IMRT 実施施設数は増えていると考えられ、今後も増加していくことが予想される。このように、IMRT の実施施設数や適応は順次拡大しているが、その中でも前立腺癌に対して非常によく行われている。定期構造調査で報告された 136 施設の内、表 1.1 にあるように前立腺癌に対して IMRT を実施している施設は 129 施設であり、94.9 % の施設が前立腺癌に対して IMRT を実施している。また、図 1.2 に示すように本邦の原発巣別の放射線治療新患者数において前立腺癌は全体の 11.1 % を占めており、症例数も非常に多い⁷⁾。したがって、前立腺癌は最も多く IMRT が実施されている症例であると考えられる。

また、2010 年 4 月からは IGRT も保険収載されている。本邦において IGRT 実施施設に対する詳細な大規模調査報告はまだないが、IMRT と同様に年々実施施設数は増加していると考えられる。前立腺癌に対する従来の放射線治療の位置照合では主にリニアックグラフィを用いた骨構造による照合が行われていたが、それでは照射毎の前立腺位置を正確に把握することは不可能であり、その不確かさを考慮してマージンサイズを大きくする必要があった。前立腺位置を正確に把握することでマージンサイズの縮小とそれに伴い正常組織への線量低減も可能となるため、前立腺癌は IGRT が非常に有用な症例であると考えられる。前節のように IGRT にはいくつか種類があり⁴⁾、その中に前立腺位置を正確に把握する方法としては金属マーカーを挿入する方法、同室内で CT 画像を取得する方法、超音波画像を用いる方法がある。米国では放射線被ばくのない超音波による画像照合がよく利用されており⁸⁾、さらに画像の取得をリアルタイムで行えることから位置照合と照射までの時間を最小限にすることが可能となる⁹⁾。また、超音波による画像照合は、他の IGRT 装置と有用性について比較されており、本邦での前立腺癌において骨照合に代わる IGRT として利用することが可能である^{9,10)}。

表 1.1 治療部位別の IMRT 実施施設数と割合⁶⁾

治療部位	IMRT 実施施設数 (%)
前立腺	129 (94.9 %)
頭頸部	71 (52.2 %)
中枢神経	53 (39.0 %)
その他部位	61 (44.9 %)
合計	136 (100.0 %)

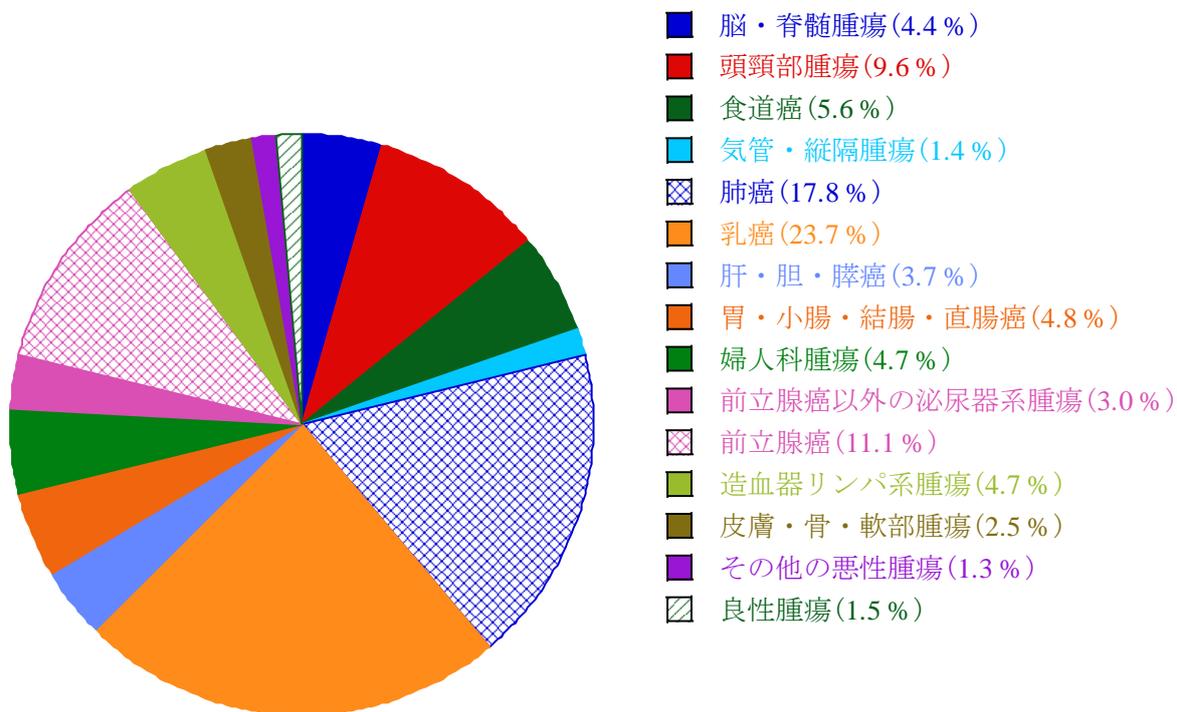


図 1.2 原発巣別の放射線治療新患者割合⁷⁾

1.4 患者条件を利用した放射線治療方法の選択

前立腺癌に対する IMRT として前述のように固定多門 IMRT、CDR、VMAT などの照射方法があり、それぞれ特徴は異なる。また、良好な線量分布を達成できるかは照射方法だけでなく、腫瘍のステージやリスク臓器の状態などに依存すると考えられる。そのため、患者の臓器状態が線量分布に与える影響を検証し、患者個々に最適な照射方法を明らかにする必要があるが、これらについて検討した報告はない。

一般的に 35 から 40 程度の照射回数が必要となる前立腺癌の放射線治療では放射線被ばくや侵襲的な処置を伴わないことや短時間で画像を取得可能な超音波 IGRT は非常に有用であると考えられる^{8,9,10)}。超音波 IGRT は腹部にプローブを当てて画像を取得し、治療計画時の輪郭情報と位置照合を行い、位置ずれを補正する方法が一般的である¹¹⁾。この方法では腹部を圧迫する画像取得時と圧迫のない照射時での前立腺位置のずれが問題となる。そのため、その影響を少なくするにはなるべく小さな力で圧迫した方がよいが、圧力を強くすることで画質は改善する傾向にあるため、圧力を強くしなければ位置照合を行うのに十分な画質の画像が取得できない患者では前立腺位置のずれ量が大きくなる危険性がある。また、位置照合は超音波画像を基に行うため、画質の低い画像しか取得できない患者では画像照合を行う術者間の前立腺移動量の差が大きくなる可能性がある。取得される画像の画質は患者条件に依存するため、患者条件の違いが腹部圧迫による前立腺変位量や術者間の前立腺移動量の差に影響すると考えられる。

したがって、超音波 IGRT は前立腺癌に対して非常に有用であるが、適応可能な患者を選択する必要があると考えられる。しかし、超音波 IGRT の患者適応について検討した報告はないのが現状である。

1.5 本研究の目的

放射線治療はがん治療において重要な役割を担っている。その中でも前立腺癌は症例数も非常に多く、かつ高精度放射線治療が実施される代表的な症例である。より腫瘍に線量を集中し、正常組織の線量を低減させるためには、患者条件の違いが線量分布や位置精度に与える影響を明らかにし、患者条件に合わせた照射および位置照合方法を選択する必要があるが、それらについて検討した報告はない。本研究では個々の前立腺癌患者に合わせた高精度放射線治療方法を明らかにすることを目的として、以下の2つのテーマについて検討を行った。

1. 患者条件を利用した IMRT 照射方法の選択に関する検討
2. 放射線被ばくを伴わない超音波 IGRT の適応患者選択に関する検討

1 では、前立腺癌に対して IMRT を達成可能な複数の照射技術について線量分布や照射時間、最適化に要する時間や患者の臓器状態が線量分布に与える影響などを検証し、最適な患者条件および照射方法を明らかにすることを目的とした。2 では、放射線被ばくや侵襲的な処置を伴わないという利点を有する超音波 IGRT に注目し、患者条件の違いが腹部圧迫による前立腺変位量に与える影響および術者間の前立腺移動量の差に与える影響について検証し、超音波 IGRT の患者適応を明らかにすることを目的とした。

これらのテーマを達成することで、個々の前立腺癌患者に合わせた最適な高精度放射線治療法の選択が可能になると考えられる。

本研究では著者が非常勤職員として在籍している聖路加国際病院での臨床データを利用しており、聖路加国際病院（承認番号：11-R097、11-R098）および首都大学東京（承認番号：15063）の倫理委員会の承認を取得している。また、データを博士論文として公開することについて、聖路加国際病院および著者が現在所属する埼玉医科大学総合医療センターの倫理委員会に相談し、データ収集当時の聖路加国際病院放射線腫瘍科部長および研究責任者であった関口建次医師、現在の聖路加国際病院放射線腫瘍科部長である河守次郎医師、埼玉医科大学総合医療センター放射線腫瘍科教授である高橋健夫医師の承諾を得ている。

2章 IMRT 放射線治療計画総論

放射線治療はがん治療において外科療法、化学療法とともに重要な手段である。放射線治療の目的は、腫瘍に線量を集中させ、腫瘍を根治もしくは症状を緩和するとともに、周囲の正常組織の線量を可能な限り低減させることで有害事象の発生を防ぐことである。この目的を達成するためには、症例毎に照射する部位やその大きさ、照射方法、処方線量など、適切な放射線治療計画を立案し、適切に腫瘍の位置を照合する必要がある。本章では、本研究で対象とした IMRT における放射線治療計画の手順および使用される用語について概説する。

2.1 標的体積とリスク臓器

悪性腫瘍に対する放射線治療計画では、必要な標的体積や正常組織を放射線治療計画装置および CT など撮影した画像を用いて 3 次元的に同定する。標的体積は、肉眼的腫瘍体積、臨床的標的体積、体内標的体積、計画標的体積などに分類され、以下のように定義される^{12,13)}。その他、立案する治療計画による放射線治療において有害事象が発生する可能性がある正常組織を示すリスク臓器(Organ at Risk; OAR)などがある。

(1) 肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume; GTV)

画像や触診、視診で確認できる腫瘍体積を意味し、これには原発巣、リンパ節転移巣、および遠隔転移巣が含まれる。術後照射や予防的照射の場合には GTV が同定できない場合がある。

(2) 臨床標的体積 (Clinical Target Volume; CTV)

GTV およびその周辺の顕微鏡的な進展範囲、あるいは所属リンパ節領域を含んだ照射すべき標的体積である。

(3) 体内標的体積 (Internal Target Volume; ITV)

呼吸、嚥下、心拍動、蠕動などの体内臓器の動きにより CTV が変化することを代償するために、CTV にマージンを付加する必要がある。これを体内マージン (Internal Margin; IM) といい、ITV は CTV に IM を付加した体積と定義される。

(4) 計画標的体積 (Planning Target Volume; PTV)

CTV に処方線量が確実に投与されるための幾何学的な概念であり、すべての不確実性を考慮して決定されたマージンを CTV に付加した体積として定義される。マージンには前述の IM と毎回の照射における再現性や治療計画時から治療終了までの照射位置の変化などに起因するセットアップマージン (Setup Margin; SM) の2つがある。

図 2.1 にそれぞれの標的体積の大きさの関係について示す。図からわかるように高線量を投与する領域は腫瘍の拡がりだけでなく、IM や SM などのマージンを考慮して決定する必要がある。マージンが大きくなるとリスク臓器の線量も大きくなり、有害事象発生率が増加する危険性があるため、IGRT や呼吸同期などの方法を用いて標的に十分な線量を投与するとともにマージンサイズを可能な限り小さくすることが重要である。

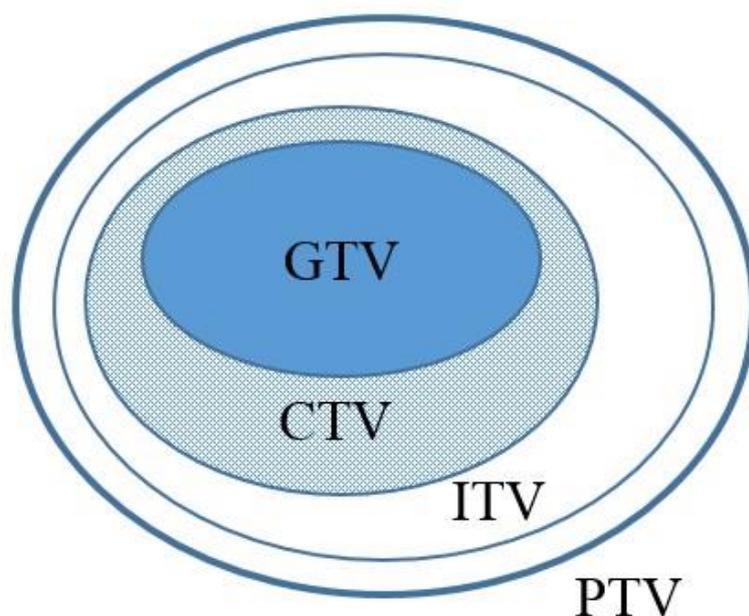


図 2.1 各標的体積の大きさの関係

2.2 最適化計算と評価

PTV などの必要な体積を同定した後の IMRT 治療計画の手順について以下に示す。固定多門 IMRT では照射ビームの数、ガントリ角度、エネルギー、回転 IMRT では照射を開始するガントリ角度と終了するガントリ角度、およびエネルギーを決定する必要がある。その後、インバースプランニングによる最適化計算を行う。インバースプランニングは標的体積やリスク臓器に対する目的の線量を決定し、その目的を達成できるような照射野形状や線量ウエイトの最適化計算を繰り返し行うことで決定する方法である。

計算された線量分布を確認し、腫瘍に十分な線量が投与されているか、リスク臓器に許容を超える線量が投与されていないかを評価する必要がある。現在の放射線治療では、線量分布の評価に定義された臓器内の線量と体積の関係を表す線量体積ヒストグラム (Dose Volume Histogram; DVH) がよく用いられている¹⁴⁾。DVH とは吸収線量 D (Gy) において任意の臓器体積 V に対する D 以上の線量が投与された臓器体積の割合 (%) であり、次式で表される。

$$DVH(D) = 100 \left(1 - \frac{1}{V} \int_D^{D_{\max}} \frac{dV(D)}{dD} dD \right) \quad (2.1)$$

ここで、 D_{\max} は任意の臓器中で最も高い線量を表わす。図 2.2 に PTV と OAR の DVH の例を示す。図からわかるように腫瘍は高線量が均一に投与されているほど、正常組織は曲線がグラフ左下にあるほど良い線量分布であると考えられる。

また、DVH から簡便に算出することのできる $D_{95\%}$ 、 V_{20Gy} 、 $V_{50\%}$ などの線量および体積評価指標がよく用いられる¹⁴⁾。これらはそれぞれ任意の臓器体積の 95% に投与される線量、任意の臓器体積全体に対する 20 Gy の線量が投与される臓器体積の割合、任意の臓器体積全体に対する処方線量の 50% が投与される臓器体積の割合を表している。数値には任意の線量や体積が用いられ、治療成績や有害事象の発生と相関の強いと考えられる値が使用されるのが一般的である。

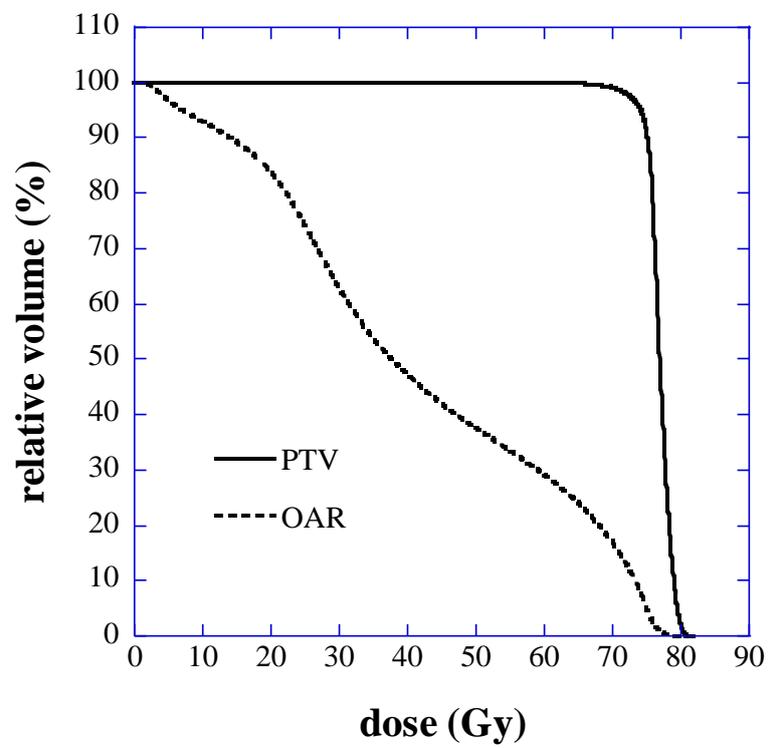


図 2.2 PTV および OAR の DVH 例

3章 患者条件に基づく最適な IMRT 照射方法選択に関する検討

3.1 背景

IMRT は腫瘍に線量を集中し、その周囲の正常組織の線量を低減可能な技術であり、前立腺癌は最も多く IMRT が実施されている症例である。IMRT の中で最もよく用いられている MLC を用いた方法は、固定多門 IMRT と回転 IMRT がある³⁾。固定多門 IMRT は複数のガントリ角度から強度変調されたビームを照射する方法であり、照射中のガントリは停止している。それに対して回転 IMRT はガントリを回転させながら強度変調照射を行う方法であり、線量率とガントリ回転速度が一定の CDR、および線量率とガントリ回転速度を照射中に連続的に変化させる VMAT がある¹⁵⁾。

固定多門 IMRT は IMRT が普及し始めた当初より行われている一般的な方法であるが、この方法の欠点として、照射時間およびモニタ設定値 (monitor unit; MU) が非常に大きくなることが挙げられる¹⁶⁾。照射時間の増加は照射中に生じる体内臓器の変位による intra-fractional error¹⁷⁾や患者拘束時間増大の原因となり、総 MU 値の増加は放射線管理における使用線量制限の圧迫につながる。特に intra-fractional error は標的およびリスク臓器の線量に直接影響するため、照射時間は非常に重要となる¹⁷⁾。回転 IMRT はガントリを回転させながら照射を行うため、ガントリ駆動中は照射を行わない固定多門 IMRT より原理的に照射時間を低減可能である^{18,19)}。したがって、固定多門 IMRT と同等以上の良好な線量分布を達成可能であるなら、回転 IMRT の方が有用であると考えられる。

また、良好な線量分布を達成できるかは照射方法だけでなく、臓器の状態など患者条件にも依存すると考えられる。そのため、患者条件の違いが線量分布に与える影響を検証し、最適な患者条件および照射方法を明らかにする必要がある。

3.2 目的

前立腺癌は症例数も非常に多く、かつ IMRT が実施される代表的な症例である。より腫瘍に線量を集中し、正常組織の線量を低減させるためには、患者条件の違いが線量分布に与える影響を明らかにする必要があるが、それらについて検討した報告はない。

本章では、前立腺癌に対して固定多門 IMRT と CDR および VMAT の 3 つの IMRT 照射技術を用いて治療計画を行い、線量分布や照射時間、最適化に要する時間や患者の臓器状態が線量分布に与える影響などを検証し、最適な患者条件および照射方法を明らかにすることを目的とした。

3.3 方法

3.3.1 患者条件および CT 撮影手順

聖路加国際病院にて図 3.1 に示す治療計画用 CT 装置 (LightSpeed RT16, GE) を用いて撮影し、外部放射線治療を実施した前立腺癌患者 28 例の CT 画像を使用した。患者固定具 (Body-fix, Medical Intelligence) を使用し、背臥位にて患者固定を行った。CT のスライス厚は 2.5 mm とした。直腸および膀胱の再現性向上のための前処置および CT 撮影手順を以下に示す。

- (1) 患者は CT 撮影 2 日前から酸化マグネシウム錠を 1 日あたり 3 錠 (350 mg/錠) 服用した。
- (2) 患者は CT 撮影 60 分から 90 分前に排尿・排便したのち、300 ml 程度の飲水を行い、CT 撮影終了後まで畜尿した。
- (3) CT 撮影は午前 10 時前後に行った。
- (4) CT 画像取得後、直腸ガスの状態を放射線腫瘍医が確認した。直腸ガスにより横断面での直腸長径が 4.0 cm を超えた場合には CT の再撮影を行った²⁰⁾。



図3.1 治療計画用CT装置の外観

3.3.2 輪郭の描出

次に、治療計画に必要な標的およびリスク臓器の輪郭の描出方法を述べる。撮影手順に従って撮影された CT 画像における輪郭の描出は、表 3.1 に全米総合がん情報ネットワーク (National Comprehensive Cancer Network; NCCN) ²¹⁾におけるリスク分類の基準ごとに定義した。NCCN の基準に従い、低リスク、中リスク、高リスク、および超高リスクの 4 つに患者を分類したところ、低リスク 3 名、中リスク 16 名および高リスク 9 名であった。

表 3.1 前立腺癌のリスク分類 ¹⁷⁾

	低リスク	中リスク	高リスク	超高リスク
基準	T1-T2a かつ Gleason score 2-6 かつ PSA [*] < 10 ng/ml	T2b-T2c もしくは Gleason score 7 もしくは PSA 10-20 ng/ml	T3a もしくは Gleason score 8-10 もしくは PSA > 20 ng/ml	T3b-T4

※ Prostate Specific Antigen の略

以下のように輪郭を描出した。

臨床標的体積 (Clinical Target Volume; CTV)

- ・ 低リスク群: 前立腺のみ
- ・ 中リスク群: 前立腺+前立腺から 1 cm 以内に含まれる精嚢
- ・ 高リスク群: 前立腺+前立腺から 2 cm 以内に含まれる精嚢 (ただし、T3a 症例では前立腺に 5 mm マージンを付加したのも CTV に含めた)
- ・ 超高リスク群: T3b 症例は前立腺+精嚢全体、T4 症例では前立腺+5 mm マージン+前立腺から 2 cm 以内に含まれる精嚢 (本研究では該当者なし)

計画標的体積 (Planning Target Volume; PTV)

CTV に 10 mm (背側のみ 6 mm) マージンを付加した輪郭を PTV と定義した。

リスク臓器 (Organ at Risk; OAR)

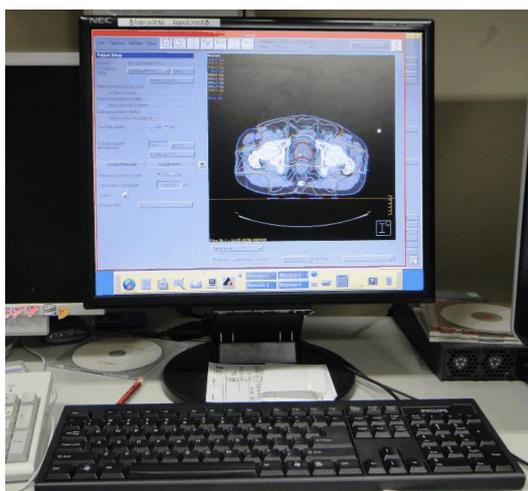
直腸 (肛門部から直腸-S 状結腸移行部まで)、膀胱、PTV から 1.5 cm 以内に含まれる小腸、PTV から 1.5 cm 以内に含まれる S 状結腸、大腿骨頭および PTV 外の正常組織をリスク臓器として定義した。

3.3.3 治療計画

図 3.2 に示す治療計画装置 (Pinnacle³ version 9.2, Philips) およびリニアック (Clinac 21EX, Varian) から発生する公称 10 MV X 線を使用した。すべての CT 画像についてそれぞれ固定多門 IMRT、CDR および VMAT による治療計画をインバースプランニングにて行った。

表 3.2 に固定多門 IMRT、CDR および VMAT の計算条件および特徴について示した。固定多門 IMRT は 7 門とし、CDR と VMAT は 1 回転照射とした。処方線量は 74 Gy/ 37 fr. として、PTV 体積の 95 % に処方線量が投与されるように計画した。アイソセンタは PTV 中心に設定し、グリッドサイズは 2 mm、線量計算アルゴリズムは Adaptive Convolve²²⁾ を使用して不均質補正ありで計算を行った。また、回転 IMRT を実施するための要件として、固定多門 IMRT が実施可能な仕様に加え、CDR は治療計画装置、VMAT は治療計画装置およびリニアックにアップグレードが必要である。さらに、CDR では回転照射に関する品質管理、VMAT では回転照射および線量率変化がビーム特性に与える影響に関する品質管理を追加で実施する必要がある²³⁾。

表 3.3 に本研究で使用した線量制約を示す。この線量制約は実際に聖路加国際病院で使用している制約であり、過去の文献^{5,24-26)}を参考に設定したものである。前節で定義した PTV および OAR について線量もしくは体積に対する制約を設定した。表 3.3 中の optimal は線量・体積指標の目標値、sub-optimal は臨床的に許容できると考えられる値として設定した。



(a) Pinnacle³



(b) Clinac 21EX

図 3.2 本研究で使用した治療計画装置およびリニアック

表 3.2 固定多門 IMRT、CDR および VMAT の計算条件および特徴

	固定多門 IMRT	CDR	VMAT
ガントリ回転速度	—	Fixed	Variable
線量率	Fixed	Fixed	Variable
ガントリ角度 (deg)	0, 50, 100, 155, 205, 260, 310	230–130 (CW)	230–130 (CW)
ガントリ角度の 計算間隔 (deg)	—	4	4

表 3.3 本研究で使用した線量・体積制約

部位	評価指標	線量・体積制約	
		optimal	sub-optimal
PTV	$D_{95\%}$	74 Gy	-
	D_{mean}	< 77.7 Gy	< 79.2 Gy
	D_{max}	< 81.4 Gy	< 85.1 Gy
	$D_{98\%}$	> 70.3 Gy	-
直腸	$V_{75\text{Gy}}$	< 5 %	< 10 %
	$V_{70\text{Gy}}$	< 20 %	< 25 %
	$V_{60\text{Gy}}$	< 40 %	< 45 %
	$V_{50\text{Gy}}$	< 50 %	< 50 %
	$V_{40\text{Gy}}$	< 65 %	-
膀胱	D_{max}	< 78 Gy	< 82 Gy
	$V_{70\text{Gy}}$	< 30 %	< 35 %
	$V_{50\text{Gy}}$	< 50 %	< 60 %
大腿骨頭	D_{max}	< 50 Gy	$D_5 < 50 \text{ Gy}$
小腸	D_{max}	< 60 Gy	-
S 状結腸	D_{max}	< 65 Gy	-
上記以外の正常組織	D_{max}	< 81.4 Gy	< 85.1 Gy

3.3.4 データ解析

治療計画を行ったプランについて、総 MU 値、照射時間、最適化時間および線量分布で評価を行った。最適化時間は治療計画装置で最適化計算に要した時間の合計である。

線量分布は線量制約達成度および線量体積ヒストグラムで評価した。線量制約達成度は、表 3.3 の optimal をすべて満たしている計画を optimal プラン、optimal を満たしていない項目が存在するが sub-optimal をすべて満たしている計画を sub-optimal プラン、および sub-optimal を満たしていない項目が存在する計画を reject プランとして、3つのグループに分類した。

CDR は線量率とガントリ回転速度の変調が行えないため、VMAT と比較して線量制約達成度が低下すると考えられる。しかし、CDR の利点として VMAT より初期導入費用や必要なマンパワーが少なく、かつ固定多門 IMRT より照射時間を低減可能なことが挙げられる。したがって、線量制約達成度に影響する患者条件を明らかにし、前処置などによって線量制約達成度を改善できれば CDR は非常に有用な照射方法であると考えられる。そこで線量制約達成に関係する要因を明らかにするため、CDR において線量制約達成度が optimal であったグループと optimal を達成できなかったグループにおいて、治療計画 CT 撮影時の臓器体積の平均値の差を検定した。対象とした臓器は前立腺、PTV、直腸および膀胱体積とした。

また、PTV 付近の小腸および S 状結腸の存在の有無は線量制約の達成に関係する可能性がある。さらに、治療計画および治療時の膀胱体積は 100 cm^3 から 150 cm^3 程度が適していると報告されており²⁷⁾、膀胱体積が 100 cm^3 を超えているかどうかは膀胱状態を評価するための一つの指標としてよく使用されている。そのため、小腸もしくは S 状結腸が PTV 近傍に存在するか、および膀胱体積が 100 cm^3 以上かどうかの割合と CDR において optimal を達成できた割合に有意差があるかを検証するために χ^2 検定を行った。期待度数が 5 未満のセルが存在した場合には、Fisher の直接確率検定法²⁸⁾を用いた。統計解析には統計解析ソフト (SPSS version 23, IBM) を使用した。

3.4 結果および考察

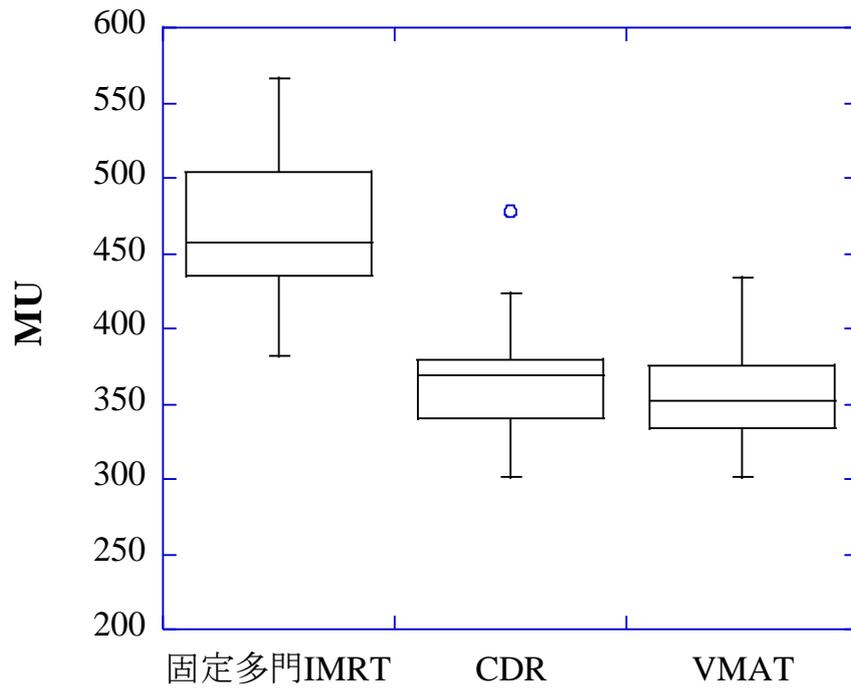
3.4.1 総 MU 値、照射時間および最適化時間

図 3.3(a) に 3 つの照射方法における総 MU 値を箱ヒゲ図²⁹⁾を用いて示した。固定多門 IMRT、CDR および VMAT の総 MU 値の平均±標準偏差はそれぞれ 469 ± 53 、 365 ± 33 および 357 ± 35 だった。CDR と VMAT の総 MU 値はほぼ同じであり、固定多門 IMRT と比較しておよそ 20~25 % 少なかった。

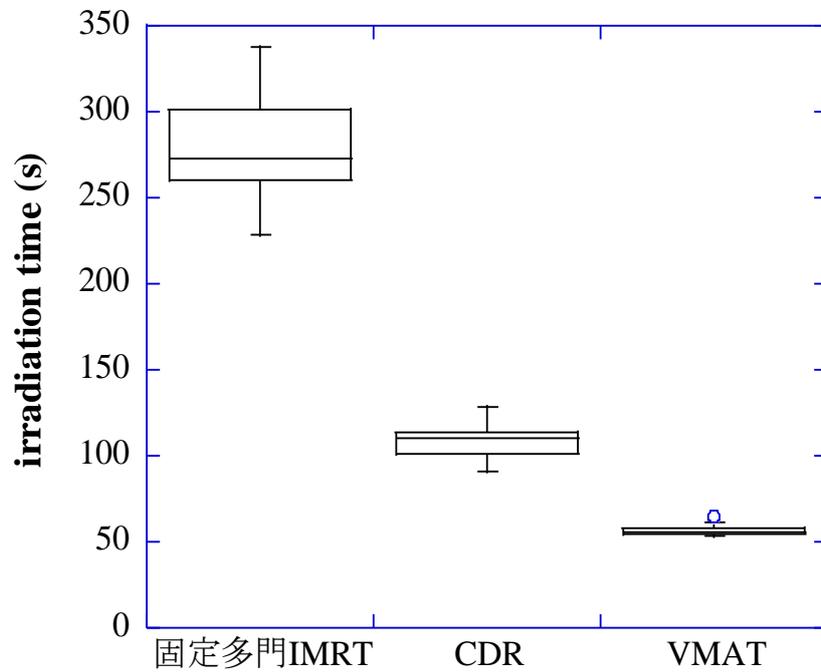
図 3.3(b) に 3 つの照射方法における照射時間を示した。固定多門 IMRT、CDR および VMAT の照射時間はそれぞれ 280.0 ± 28.9 s、 108.7 ± 9.3 s および 56.6 ± 2.3 s だった。固定多門 IMRT と比較して CDR の照射時間は 170 s、VMAT は 220 s 程度短かった。したがって回転 IMRT は固定多門 IMRT より患者の intra-fractional error を少なくできると考えられ、固定多門 IMRT と同等以上の良好な線量分布が達成可能なら回転 IMRT の方が有用であることが示唆された。CDR の照射時間が VMAT より長かったのはガントリ回転速度と線量率に変調できないことが原因と考えられる。

図 3.3(c) に 3 つの照射方法における最適化時間を示した。固定多門 IMRT、CDR および VMAT の最適化時間はそれぞれ 0.69 ± 0.43 h、 2.49 ± 1.24 h および 1.81 ± 0.95 h だった。CDR および VMAT において最適化に要した時間は固定多門 IMRT よりも非常に大きい結果となった。回転 IMRT では最適化の際に任意の（本研究では 4 度）間隔で設定されたコントロールポイント毎に、連続的ではなく複数門として計算を行うが、それでも固定多門 IMRT に比べて最適化を行う門数が非常に多いため、計算時間が長くなったと考えられる。

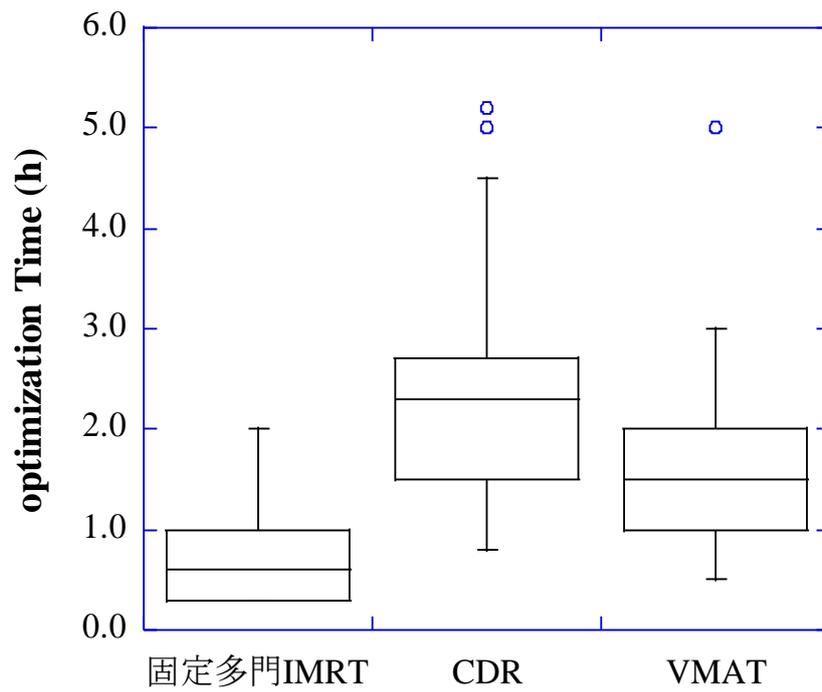
回転 IMRT は照射時間および総 MU 値を固定多門 IMRT と比較して大幅に低減可能な利点があるが、最適化計算に時間を要するため、治療開始までの期間が短い場合などは注意が必要である。



(a) 総 MU 値



(b) 照射時間



(c) 最適化時間

図 3.3 3つの照射方法間の比較

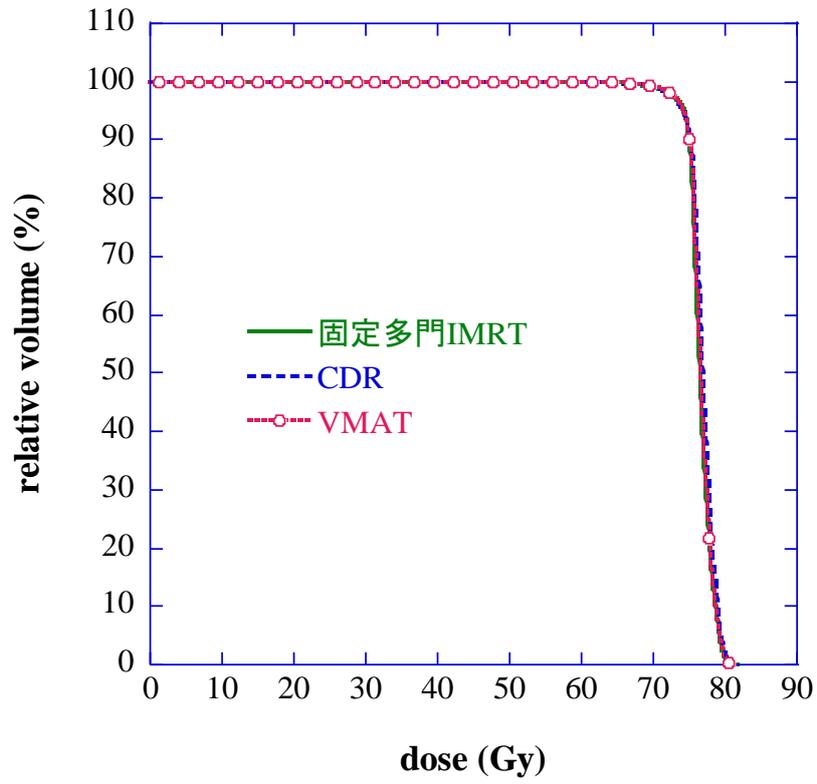
3.4.2 線量制約達成度および Dose-Volume Histogram

固定多門 IMRT、CDR および VMAT のそれぞれの線量制約達成度は、optimal プランが 25、21 および 26 例で、その他はすべて sub-optimal プランであり、reject となったプランはなかった。固定多門 IMRT と VMAT を用いて立案した治療計画の線量制約達成度はほぼ同じであった。CDR の optimal を達成できたプラン数は他の 2 つの方法に比べてやや低かったが、これは CDR では VMAT より最適化可能なパラメータが少ないため、線量制約の達成が困難な患者では線量制約達成度が低下してしまったと考えられる。

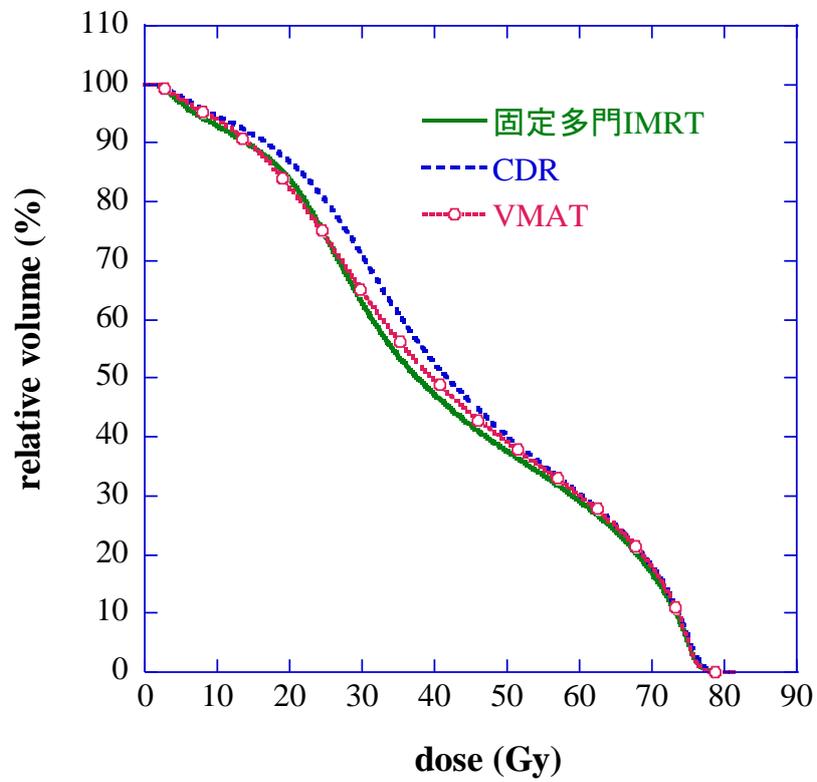
図 3.4 に患者 28 例における PTV、直腸、および膀胱の平均 DVH を示した。横軸は線量 (Gy)、縦軸は対象とした部位の全体の体積に対して任意の線量が含まれる体積の割合 (%) である。図より、直腸および膀胱の $V_{20\text{Gy}}$ から $V_{40\text{Gy}}$ の範囲について固定多門 IMRT および VMAT と比較して CDR の結果は 5% 程度高くなる傾向が見られた。しかし、直腸および膀胱の $V_{20\text{Gy}}$ から $V_{40\text{Gy}}$ の範囲は有害事象と相関が少ないことが報告されており³⁰⁾、CDR において直腸および膀胱の $V_{20\text{Gy}}$ から $V_{40\text{Gy}}$ の範囲が他の 2 つと比較して線量が高くなる傾向は臨床的には大きな問題にならないと考えられる。

表 3.4 に PTV の $D_{95\%}$ 、 $D_{50\%}$ および $D_{2\%}$ 、直腸と膀胱の $D_{2\%}$ 、 $V_{70\text{Gy}}$ 、 $V_{60\text{Gy}}$ および $V_{50\text{Gy}}$ を示した。値はすべての患者の平均±標準偏差である。PTV の DVH はすべての方法でよく一致しており、 $D_{2\%}$ 、 $D_{50\%}$ および $D_{95\%}$ は 0.5 Gy 以内だった。また、直腸および膀胱の $D_{2\%}$ は 0.5 Gy 以内、 $V_{70\text{Gy}}$ 、 $V_{60\text{Gy}}$ および $V_{50\text{Gy}}$ は 3.0% 以内で一致していたが、CDR でやや線量が高くなる傾向がみられた。これは線量制約を達成できていない患者の結果による影響と考えられる。そのため、線量制約達成度に影響する要因を明らかにし、達成度を向上させることができれば他の 2 つの方法と同等の線量分布が作成可能と考えられる。

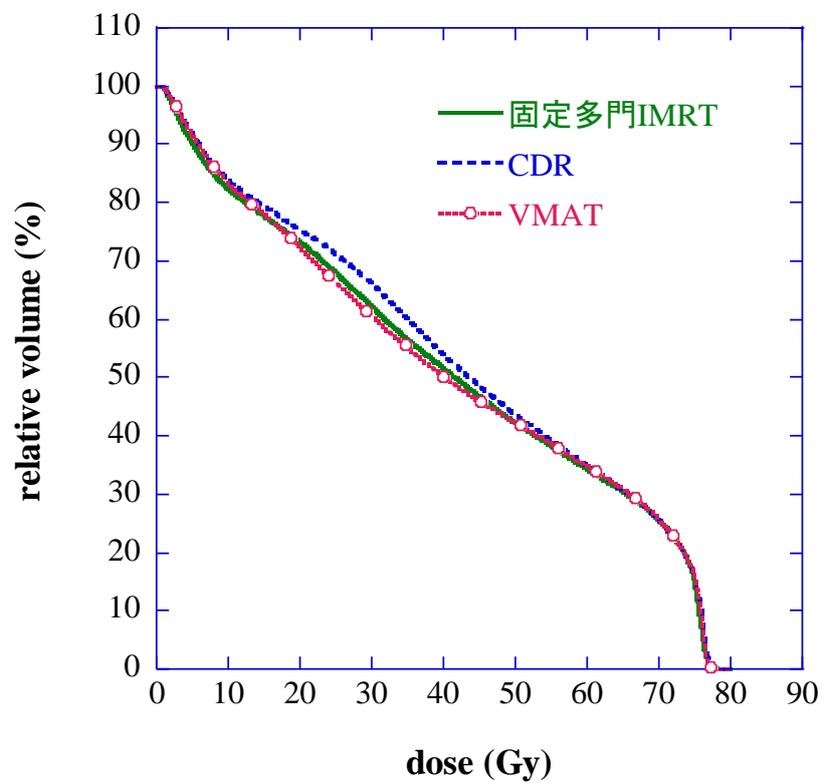
固定多門 IMRT と VMAT の線量制約達成度および DVH はほぼ同じであった。直腸線量において固定多門 IMRT の方が VMAT よりわずかに低い傾向がみられたが、intra-fractional error を小さくするために照射時間を短くすることの重要性が過去に報告されており¹⁷⁾、固定多門 IMRT と比べて照射時間を大幅に低減可能な VMAT の方が有用であると考えられる。



(a) PTV



(b) 直腸



(c) 膀胱

図 3.4 CDR、固定多門 IMRT および VMAT における DVH の比較

表 3.4 PTV、直腸および膀胱の線量・体積指標

部位	評価指標	線量または体積（平均値±標準偏差）		
		固定多門 IMRT	CDR	VMAT
PTV	$D_{95\%}$ (Gy)	74.30±0.19	74.10±0.29	74.20±0.17
	$D_{50\%}$ (Gy)	76.45±0.45	76.85±0.45	76.55±0.60
	$D_{2\%}$ (Gy)	79.70±0.48	79.95±0.51	79.80±0.98
直腸	$D_{2\%}$ (Gy)	76.05±0.67	76.40±0.49	75.95±0.44
	$V_{70\text{Gy}}$ (%)	16.8±2.7	18.0±2.3	17.9±1.9
	$V_{60\text{Gy}}$ (%)	29.1±4.1	30.3±4.4	30.0±4.5
	$V_{50\text{Gy}}$ (%)	37.6±5.6	40.2±5.8	39.2±6.2
膀胱	$D_{2\%}$ (Gy)	76.60±0.63	76.85±0.47	76.65±0.41
	$V_{70\text{Gy}}$ (%)	25.5±4.9	25.4±4.8	25.6±4.8
	$V_{60\text{Gy}}$ (%)	34.3±6.7	35.0±5.9	34.8±6.0
	$V_{50\text{Gy}}$ (%)	42.2±8.1	43.6±7.3	42.2±7.3

3.4.3 線量制約達成度に影響する患者条件

図 3.5 に CDR の線量制約達成度における臓器体積の平均の差の検定結果を示した。optimal を達成できなかったグループのデータ数が 7 と少なかったため、ノンパラメトリックな検定を行った。結果より、前立腺体積、PTV 体積、直腸体積、および膀胱体積と線量制約達成度には有意差は見られなかった。

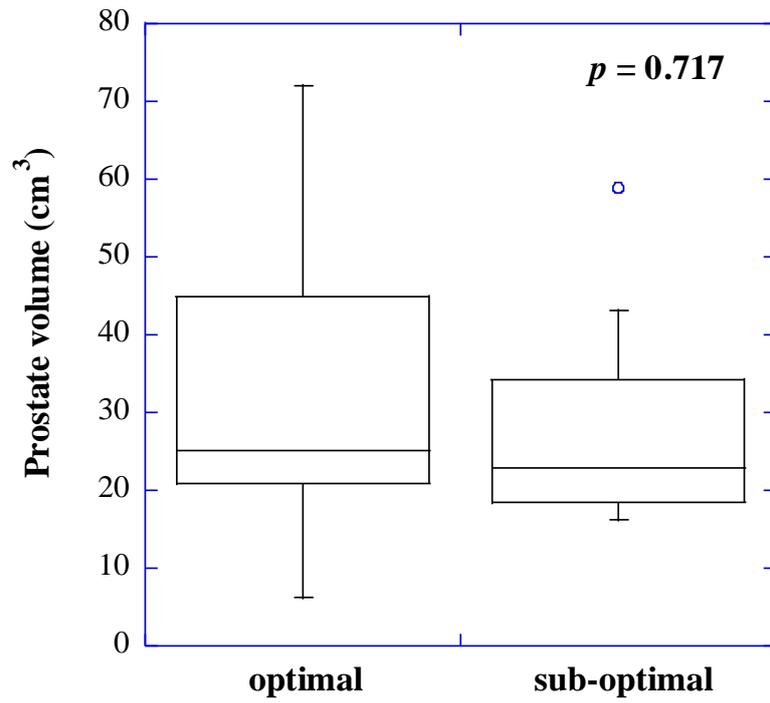
表 3.5 に CDR におけるリスク分類と線量制約達成度に関するクロス集計表と χ^2 値について示す。期待度数が 5 未満のセルが存在したため、Fisher の直接確率検定法²⁸⁾を用いた。結果より、リスク分類と線量制約達成度には有意差は見られなかったため、リスク分類は線量制約達成度に大きく影響しないことが明らかになった。

表 3.6 に CDR における膀胱体積と線量制約達成度に関するクロス集計表と χ^2 値について示す。期待度数が 5 未満のセルが存在したため、Fisher の直接確率検定法²⁸⁾を用いた。結果より、膀胱体積を連続変数として平均値の差を解析した検定では有意差は見られなかったが、膀胱体積 100 cm³ をしきい値とした場合、CDR では膀胱体積が 100 cm³ 以下の場合に有意に線量制約達成度が低下することが明らかになった。したがって、膀胱体積を 100 cm³ 以上となるように管理することで線量制約達成度を向上できる可能性があることが明らかになった。

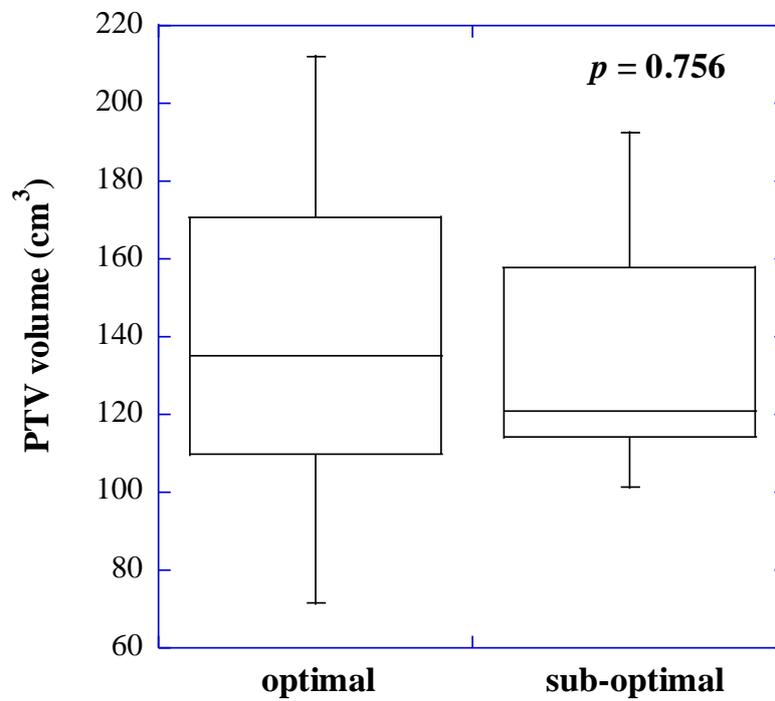
表 3.7 に CDR における PTV 付近の S 状結腸の有無と線量制約達成度に関するクロス集計表と χ^2 値について示す。期待度数が 5 未満のセルが存在したため、Fisher の直接確率検定法²⁸⁾を用いた。結果より、PTV 付近の S 状結腸の有無と線量制約達成度には有意差は見られなかったため、PTV 付近の S 状結腸の有無は線量制約達成度に大きく影響しないことが明らかになった。

表 3.8 に CDR における PTV 付近の小腸の有無と線量制約達成度に関するクロス集計表と χ^2 値について示す。期待度数が 5 未満のセルが存在したため、Fisher の直接確率検定法²⁸⁾を用いた。結果より、PTV 付近の小腸の有無と線量制約達成度には有意差は見られなかったため、PTV 付近の小腸の有無は線量制約達成度に大きく影響しないことが明らかになった。

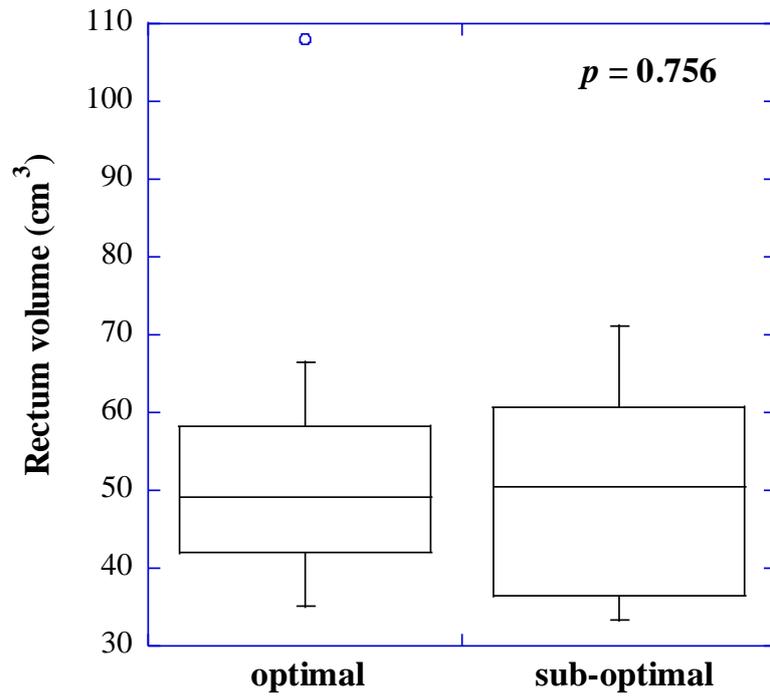
結果より、線量制約達成度に最も強く影響する因子は膀胱体積であると考えられ、膀胱体積を 100 cm³ 以上となるように管理することで線量制約達成度を向上させることができると考えられる。同じ前処置であっても患者によって膀胱体積に差が見られたため、患者に合わせて蓄尿時間や飲水量を調整する必要があることが示唆された。



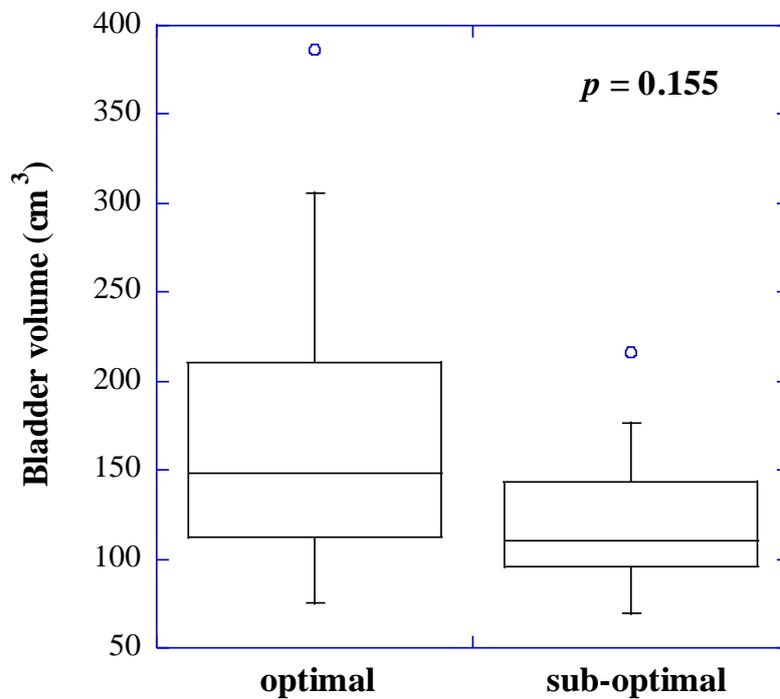
(a) 前立腺体積と線量制約達成度の関係



(b) PTV 体積と線量制約達成度の関係



(c) 直腸体積と線量制約達成度の関係



(d) 膀胱体積と線量制約達成度の関係

図 3.5 CDR の線量制約達成度における臓器体積の平均の差の検定結果

表 3.5 CDR におけるリスク分類と線量制約達成度のクロス集計表と χ^2 値

		線量制約達成度		合計
		optimal	sub-optimal	
リスク分類	低リスク	1	2	3
	中リスク	14	2	16
	高リスク	6	3	9
合計		21	7	28

$p = 0.108$

表 3.6 CDR における膀胱体積と線量制約達成度のクロス集計表と χ^2 値

		線量制約達成度		合計
		optimal	sub-optimal	
膀胱体積	$\leq 100 \text{ cm}^3$	4	5	9
	$> 100 \text{ cm}^3$	17	2	19
合計		21	7	28

$p = 0.020$

表 3.7 CDR における PTV 付近の S 状結腸の有無と線量制約達成度のクロス集計表と

χ^2 値

		線量制約達成度		合計
		optimal	sub-optimal	
PTV から最も近い S 状結腸までの距離	≤ 1.5 cm	13	6	19
	> 1.5 cm	8	1	9
合計		21	7	28

$p = 0.371$

表 3.8 CDR における PTV 付近の小腸の有無と線量制約達成度のクロス集計表と χ^2 値

		線量制約達成度		合計
		optimal	sub-optimal	
PTV から最も近い 小腸までの距離	≤ 1.5 cm	7	2	9
	> 1.5 cm	14	5	19
合計		21	7	28

$p = 1.000$

3.5 まとめ

本研究により、前立腺癌に対して固定多門 IMRT と CDR および VMAT について線量分布や照射時間、最適化に要する時間や患者の臓器状態が線量分布に与える影響などを検証し、患者に合わせた最適な照射方法を明らかにすることができた。

結果より、線量制約達成度に最も影響する患者条件は膀胱体積であることが明らかになった。膀胱体積を 100 cm^3 以上となるように管理することが重要と考えられるが、同じ前処置であっても患者によって膀胱体積に差が見られたため、患者に合わせて蓄尿時間や飲水量を調整する必要があることが示唆された。

VMAT は良好な線量分布を作成可能かつ照射時間および総 MU 値が少なく、前立腺癌患者に対する IMRT 照射方法として非常に有用であることが示唆された。しかし、VMAT を実施するためには専用かつ高額な設備を導入することや十分なマンパワーが必要であり、すべての施設で実施することは難しいと考えられる。

CDR は膀胱体積を管理することで、他の 2 つの方法と同等の線量制約を達成可能であることが明らかになった。CDR は利点として VMAT より初期導入費用や必要なマンパワーが少なく、かつ固定多門 IMRT より照射時間を低減可能なことが挙げられるため、有用な IMRT 照射方法である。しかし、蓄尿困難な患者など膀胱体積の管理が難しい場合は他の 2 つの方法を用いた方がよいと考えられる。

したがって、患者に合わせた前処置を行うとともに、VMAT が実施可能な施設では VMAT を、実施できない施設では固定多門 IMRT と CDR を使い分けることで患者条件に合わせた IMRT 照射方法の選択が可能となると考えられる。

4章 超音波画像取得に関する基本原理

4.1 背景

放射線治療において標的体積に対して計画された位置に処方線量を正確に投与することは非常に重要であり、位置精度を向上させる方法として近年 IGRT が普及している⁴⁾。IGRT にはいくつかの種類が存在するが、特に放射線被ばくや侵襲的な処置を伴わない超音波診断装置を用いた IGRT（超音波 IGRT）は非常に有用であると考えられる^{8,9,10)}。

そこで本研究では超音波 IGRT に注目し、研究を行った。超音波 IGRT に関する研究を行うためには、その特徴や超音波画像取得の原理を十分に理解する必要がある。

4.2 目的

本研究では超音波 IGRT について注目し、研究を行った。本章では超音波 IGRT の特性を理解するために、超音波画像を取得するための基本原理についてまとめることを目的とした。

4.3 原理

4.3.1 超音波画像取得に関する物理

診断用の超音波装置では、一般的に 3 MHz から 10 MHz の周波数範囲の超音波が使用されており、IGRT に用いられる超音波装置でも同様である。音速を $v(\text{m s}^{-1})$ 、物質の密度を $\rho(\text{kg m}^{-3})$ とすると、物質の音響インピーダンス Z は次式で定義される。

$$Z = v\rho \quad (4.1)$$

代表的な人体組織のインピーダンスを表 4.1 に示す¹⁾。人体における軟部組織中の音速 v はおよそ 1540 m s^{-1} である。超音波パルスがある物質に入射したとき、超音波は異なるインピーダンスを持つ 2 つの物質の境界面で反射する。反射強度は 2 つの物質のインピーダンスの値に依存し、次式で表される。

$$R = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_1 + Z_2} \quad (4.2)$$

ここで R は物質 Z_1 および Z_2 の間の境界面で発生した平面波の反射強度である。2 つの異なる組織の持つインピーダンスが等しければ反射波は発生しない。表 4.1 より、体内のほとんどの軟部組織の境界面で発生する反射波は小さいことがわかる。

表 4.1 代表的な人体組織の音響インピーダンス¹⁾

	密度 (kg m ⁻³)	音速 (m s ⁻¹)	音響インピーダンス (kg m ⁻² s ⁻¹)
水	1000.0	1480.0	1.48
筋肉	1070.0	1540.0-1626.0	1.65-1.74
肝臓	1060.0	1566.0	1.66
肺	400.0	650.0	0.26
腎臓	1040.0	1567.0	1.62
脂肪	920.0	1446.0	1.33
脳	1030.0	1505.0-1612.0	1.55-1.66
骨	1380.0-1810.0	2070.0-5350.0	3.75-7.38
血液	1060.0	1566.0	1.66
空気	1.2	333.0	0.0004

4.3.2 超音波 IGRT における画像取得および位置照合手順

ここでは、超音波 IGRT 用位置照合システム (SonArray, Zmed) による一般的な画像取得手順について述べる。

図 4.1 に SonArray の外観、付属の超音波プローブおよび赤外線カメラを示す。超音波プローブには 4 か所の赤外線発光ダイオード取り付けられている。その位置を治療室の天井に設置された赤外線カメラで追跡することで位置情報を取得しながら画像収集を行う。

図 4.2 に超音波画像取得時の様子を示す。治療寝台にセットアップした患者において、腹壁上でプローブを扇上に走査し、前立腺近傍の超音波横断画像を収集し、取得した多数の超音波画像を SonArray ワークステーション上で 3 次元ボクセルデータに再構成する。

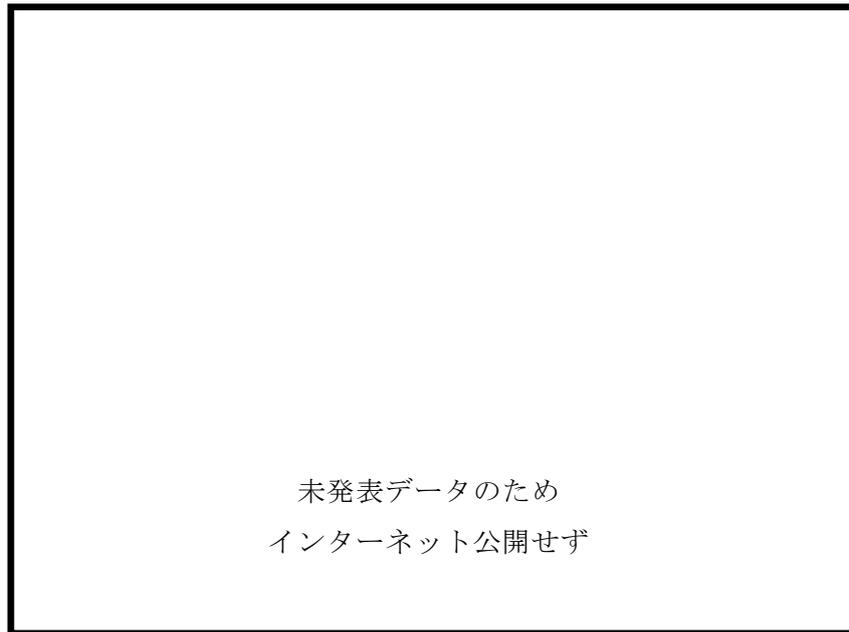
図 4.3 に SonArray ワークステーションによる超音波画像と治療計画時における臓器輪郭の重ね合わせの例を示す。あらかじめ治療計画用の CT 画像で作成した臓器輪郭をワークステーションに転送しておき、再構成した超音波画像との重ね合わせを行い、治療計画時と毎回の照射直前の前立腺位置の差を補正するための値 (前立腺移動量) を算出する。



(a) 超音波 IGRT 用位置照合システム SonArray の外観



(b) 超音波プローブと赤外線発光ダイオード



(c) 天井に設置された赤外線カメラ

図 4.1 超音波 IGRT 用位置照合システムの外観と付属機器



図 4.2 超音波画像取得時の様子

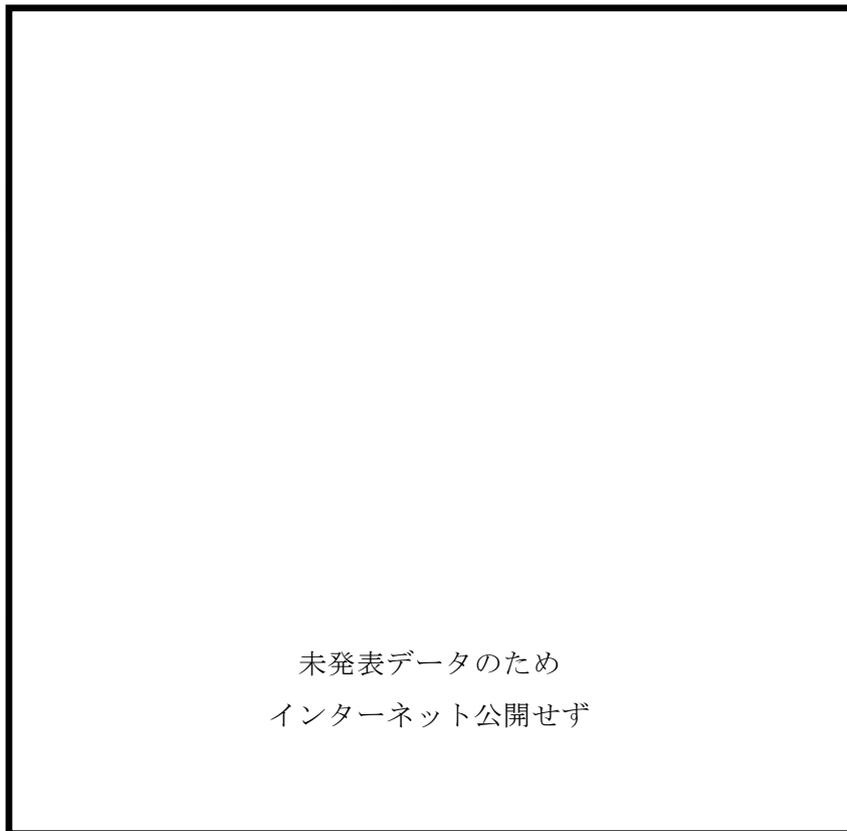


図 4.3 SonArray ワークステーションによる超音波画像と治療計画時における臓器輪郭の重ね合わせの例

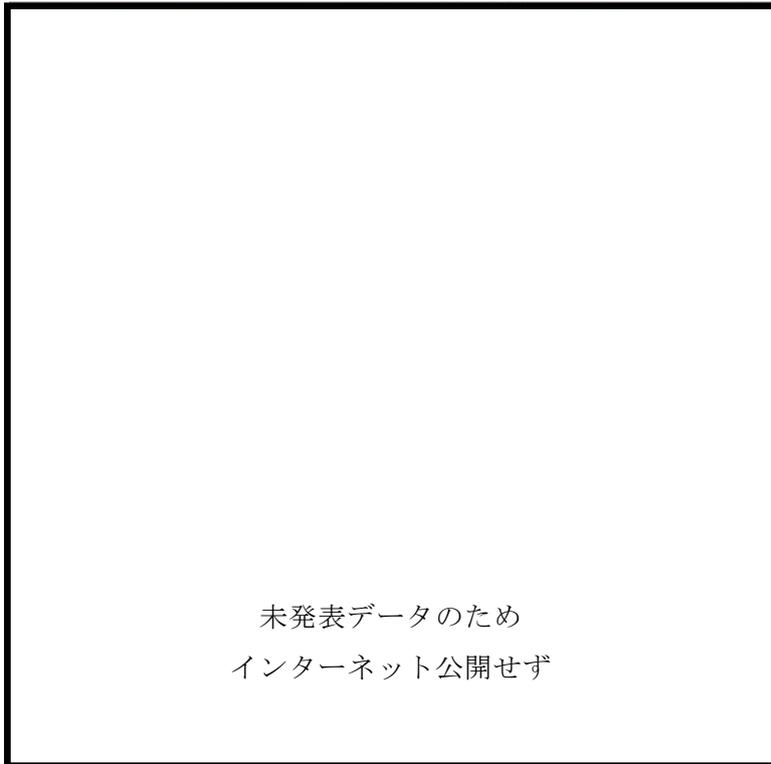
5章 超音波 IGRT における腹部圧迫による前立腺変位量の解析

5.1 背景

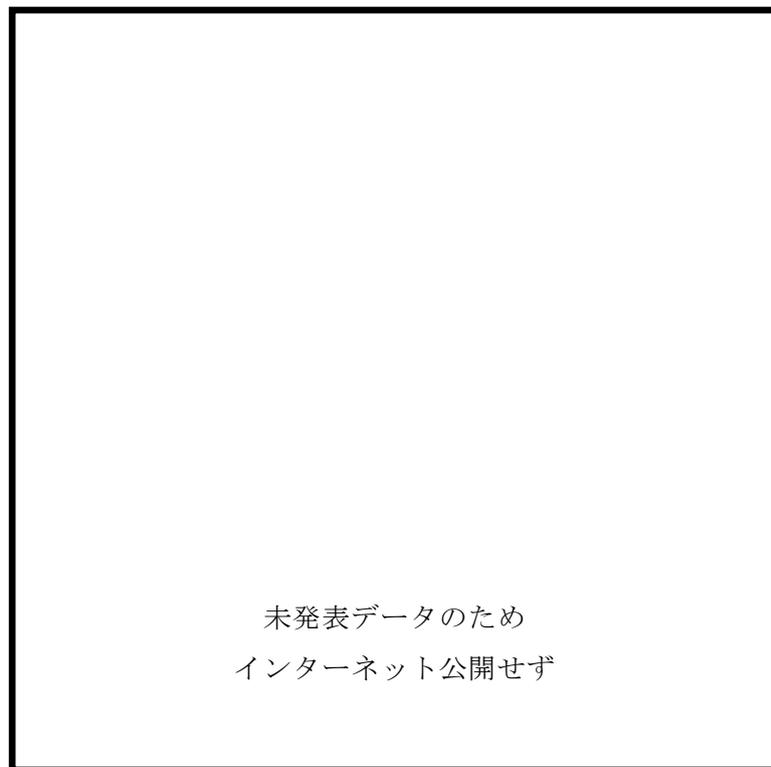
超音波 IGRT は放射線被ばくや侵襲的な処置を伴わないため、前立腺癌に対する IGRT としてよく用いられている⁸⁾。前章で述べたように、超音波 IGRT は腹部にプローブを当てて画像を取得し、治療計画時との位置ずれを補正する方法が一般的である¹¹⁾。実際に放射線を患者へ照射する際はプローブを腹部には当てていないため、腹部を圧迫する画像取得時と圧迫のない治療計画および実際の治療時での前立腺位置のずれが問題となる可能性がある。腹部圧迫によって前立腺変位が生じることが報告されており³¹⁻³³⁾、その影響を少なくするにはなるべく小さな力で圧迫した方がよいとされている。しかし、位置照合を行うのに適切な画質の画像を取得するためには腹部には少なからず圧力がかかることは避けられない。

また、腹部圧迫による前立腺変位量は患者によって異なる可能性がある。図 5.1 に腹部圧迫の強さの違いによる画質比較例を示す。図のように取得される超音波画像は圧力を強くすることで画質は改善する傾向にあるため、特に画質の低い患者ではより強い圧迫が必要になり、それに伴い前立腺位置のずれ量が大きくなる危険性がある。

画質は体型などの患者条件によって異なるため、腹部圧迫による前立腺変位の影響は患者によって異なると考えられるが、患者条件と腹部圧迫による前立腺の位置ずれとの関係を明らかにした報告はない。



(a) 相対的に弱い力による圧迫で取得した超音波画像の例



(b) 相対的に強い力による圧迫で取得した超音波画像の例

図 5.1 腹部圧迫の強さの違いによる画質比較例

5.2 目的

放射線治療において標的体積に対して計画された位置に処方線量を正確に投与することは非常に重要であり、位置精度を向上させる方法として近年 IGRT が普及している⁴⁾。IGRT は標的体積に対して従来よりも正確な照射が可能となるため、マージンを縮小することで正常組織への線量を低減することが可能と考えられる。

IGRT にはいくつかの種類が存在するが、特に放射線被ばくや侵襲的な処置を伴わない超音波 IGRT は非常に有用であると考えられるため、本研究では超音波 IGRT に注目して研究を行った。

本章では超音波 IGRT において体型などの患者条件が腹部圧迫による前立腺変位量に与える影響を明らかにすることを目的とした。

5.3 方法

5.3.1 患者条件および CT 撮影手順

聖路加国際病院にて治療計画用 CT 装置 (LightSpeed RT16, GE) を用いて CT 撮影を行い、かつ超音波 IGRT 用位置照合システム (SonArray, Zmed) を用いて IGRT を実施した前立腺癌患者 20 例について解析を行った。患者固定具、前処置および撮影条件は第 3 章で記載したものと同様である。撮影した CT 画像について、前立腺、直腸 (肛門部から直腸-S 状結腸移行部まで) および膀胱を輪郭描出し、輪郭情報を SonArray ワークステーションに転送した。

5.3.2 超音波画像の取得

患者を寝台にセットアップした後、リニアックグラフィを用いて骨照合することで毎回のセットアップによる位置ずれの影響を最小限にした。また、リニアックグラフィでは直腸ガスの有無の確認も行い、ガス像が確認された場合には担当医によりチューブを用いて直腸脱気を行った。骨照合および直腸ガスがないことを確認した後、超音波診断装置を用いて 4 章で記載した手順で超音波画像を取得した。プローブ圧迫は担当医が位置照合に適切であると判断した画質の画像が取得でき、かつ最小の圧力となるように努めた。取得した超音波画像に対して、治療計画時の輪郭と位置照合を行い、腹背 (Anterior-Posterior; A-P)、左右 (left-right; L-R)、頭尾 (superior-inferior; S-I) 方向の 3 方向について移動量を算出した。各患者において、同様の作業を照射前に毎回実施した。

5.3.2 データ解析

記録した全照射回数分 (37 回) の移動量の平均を腹背・頭尾・左右の 3 方向についてそれぞれ算出した。患者条件の指標を患者の年齢、肥満指数 (Body Mass Index; BMI)、前立腺体積、直腸体積および膀胱体積とし、変位量の平均と各指標について、その相関係数 r と p 値を算出した。検定には Pearson の手法を使用し、棄却点は 0.05 とした。統計解析には統計解析ソフト (SPSS version 23, IBM) を使用した。

5.4 結果および考察

3方向の前立腺移動量の平均および標準偏差は腹背方向で 1.2 ± 1.7 mm、左右方向で -0.1 ± 0.7 mm、頭尾方向で -0.3 ± 1.3 mmだった。左右方向では他の2方向に比べて標準偏差が小さい結果となった。これは解剖学的に前立腺が左右方向にはあまり動かないことが理由と考えられる。また、背方向への系統的な前立腺変位が見られた。前立腺の腹背方向の変位の原因として、腹部圧迫の影響³¹⁻³³⁾や直腸ガスの存在³⁴⁾が報告されている。本研究のプロトコルでは計画CT撮影および毎回のリニアックグラフィ撮影時に直腸ガスがないことを確認しているため、直腸ガスの影響によって前立腺が背方向へ変位することはほとんどないと考えられる。そのため、これは腹部圧迫による影響であり、圧迫する方向へ前立腺位置が変位したと考えられる。

図5.2に年齢による腹背・左右・頭尾方向の前立腺移動量の変化、 r および p 値を示した。結果より、年齢と前立腺移動量には有意差が見られなかった。したがって、年齢の違いは腹部圧迫による前立腺変位に大きく影響しないことが明らかになった。

図5.3にBMIによる腹背・左右・頭尾方向の前立腺移動量の変化、 r および p 値を示した。BMIは腹背方向において、前立腺移動量との有意差が見られた。これはBMIが高い患者ほど、腹部圧迫時に前立腺が背方向へ変位している事を示している。原理的に、体型が大きく前立腺までの距離が長い患者ほど画質は低下すると考えられるため、画質を向上させるためにはより強い圧迫が必要になる。また、腹部が圧迫されていない状態でBMIが高いほど前立腺が背方向に変位するという報告はない。したがって、BMIが高い患者ほど強い腹部圧迫が必要になり、それに伴い圧迫する方向への前立腺位置のずれ量が大きくなったと考えられる。

図5.4に前立腺体積による腹背・左右・頭尾方向の前立腺移動量の変化、 r および p 値を示した。結果より、前立腺体積と前立腺移動量には有意差が見られなかった。したがって、前立腺体積の違いは腹部圧迫による前立腺変位に大きく影響しないことが明らかになった。

図5.5に直腸体積による腹背・左右・頭尾方向の前立腺移動量の変化、 r および p 値を示した。結果より、直腸体積と前立腺移動量には有意差が見られなかった。したがって、直腸体積の違いは腹部圧迫による前立腺変位に大きく影響しないことが明らかになった。

図5.6に膀胱体積による腹背・左右・頭尾方向の前立腺移動量の関係、 r および p 値を示した。結果より、膀胱体積と前立腺移動量には有意差が見られなかった。したがって、膀胱体積の違いは腹部圧迫による前立腺変位に大きく影響しないことが明らかになった。

本研究により、BMIと腹背方向の前立腺移動量に有意差が見られた。BMIが大きい患者では照合位置が系統的に背側へずれる危険性があり、直腸の線量増加およびそれに伴う有害事象の発生が懸念されるため、超音波IGRT実施時には患者の体型を考慮する必要があ

ると考えられる。

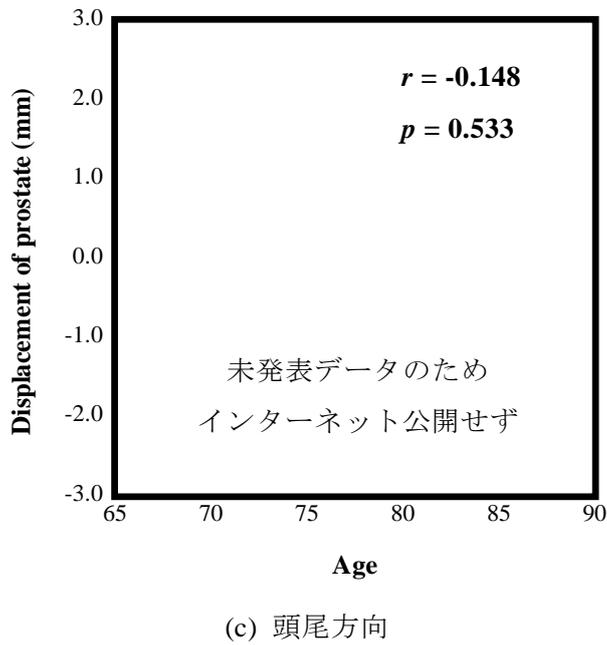
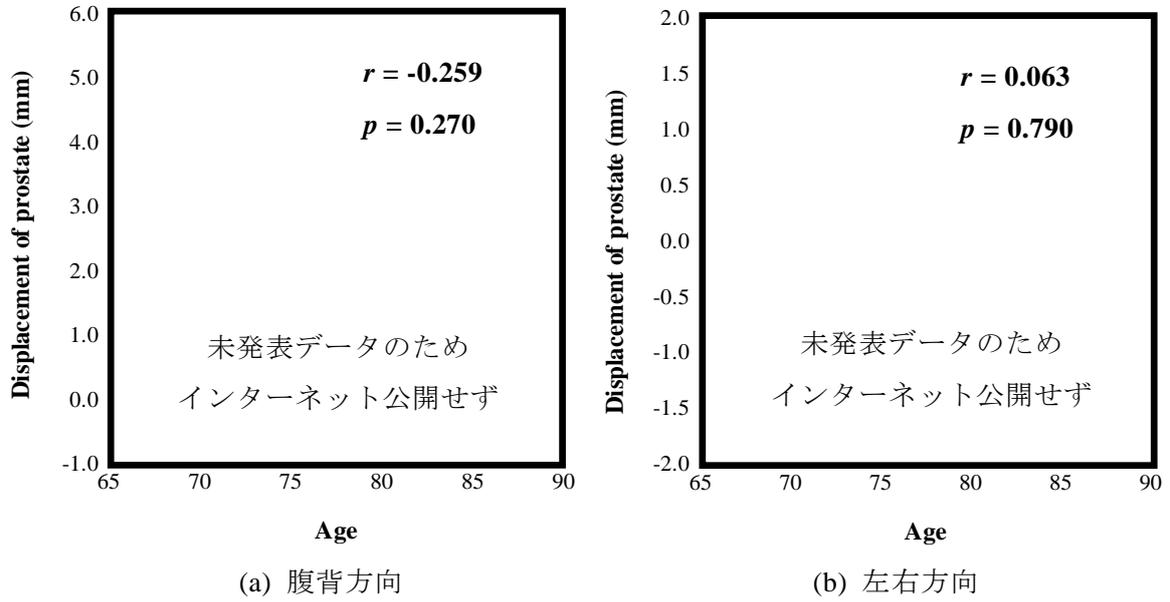
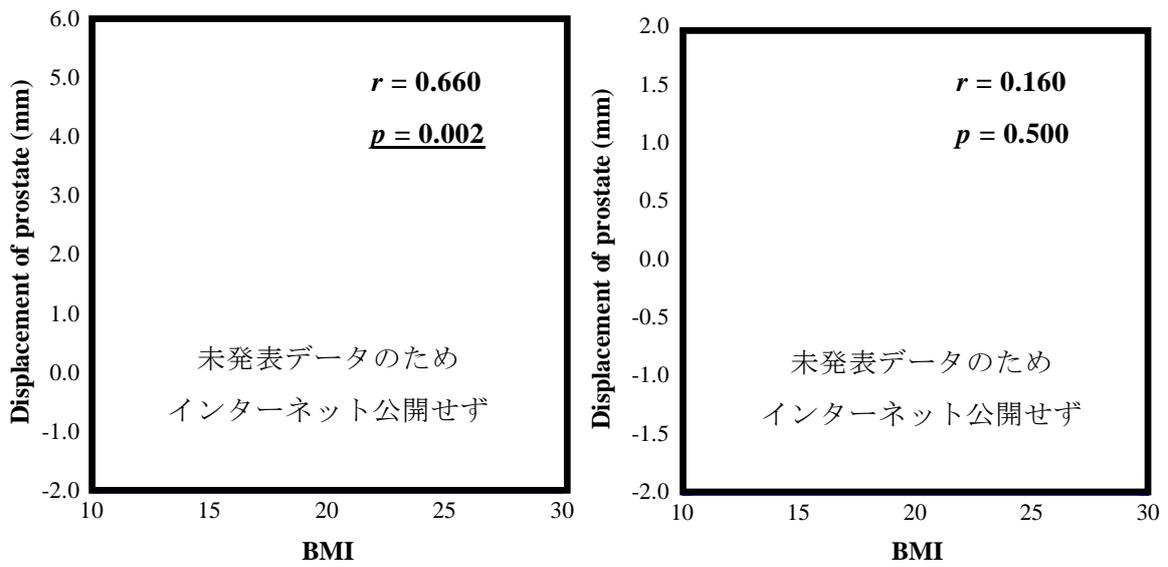
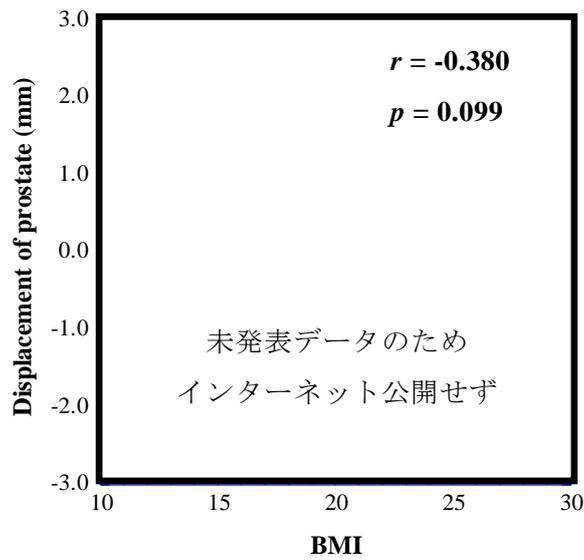


図 5.2 年齢による前立腺移動量の変化



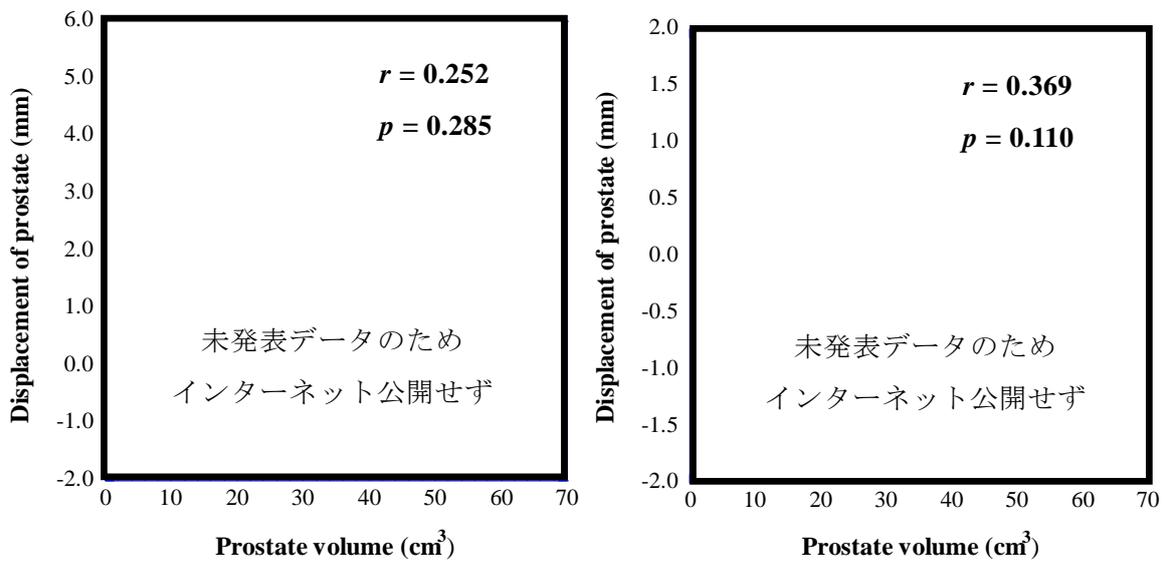
(a) 腹背方向

(b) 左右方向



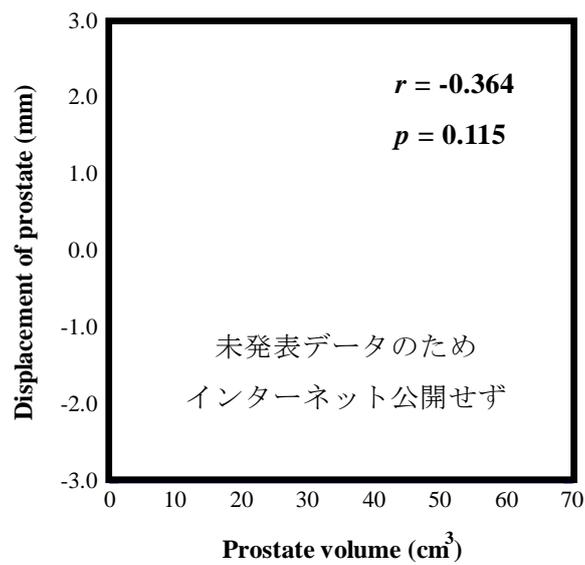
(c) 頭尾方向

図 5.3 BMI による前立腺移動量の変化



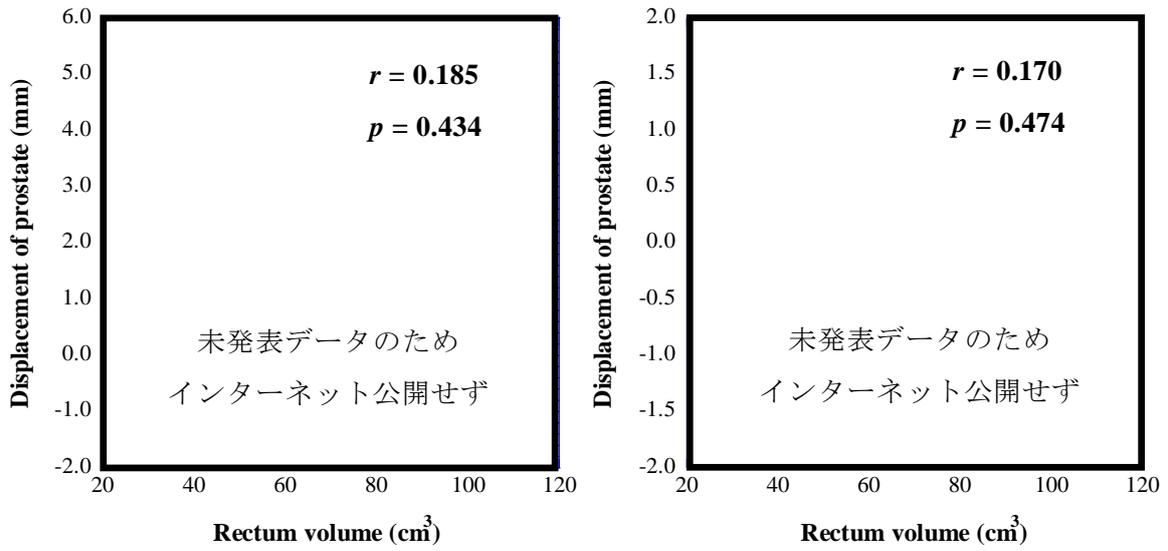
(a) 腹背方向

(b) 左右方向



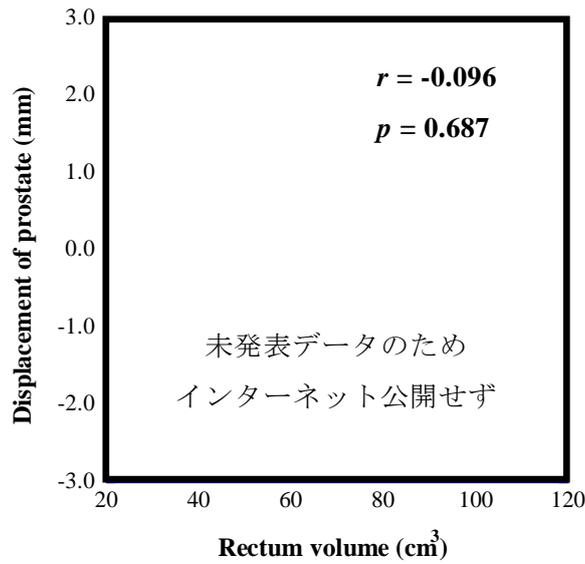
(c) 頭尾方向

図 5.4 前立腺体積による前立腺移動量の変化



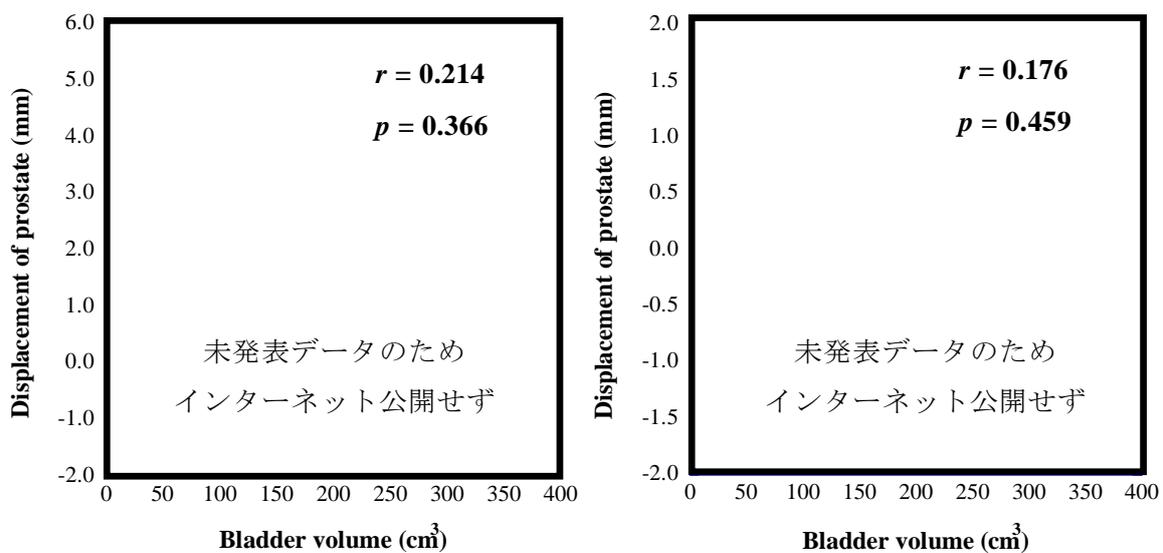
(a) 腹背方向

(b) 左右方向



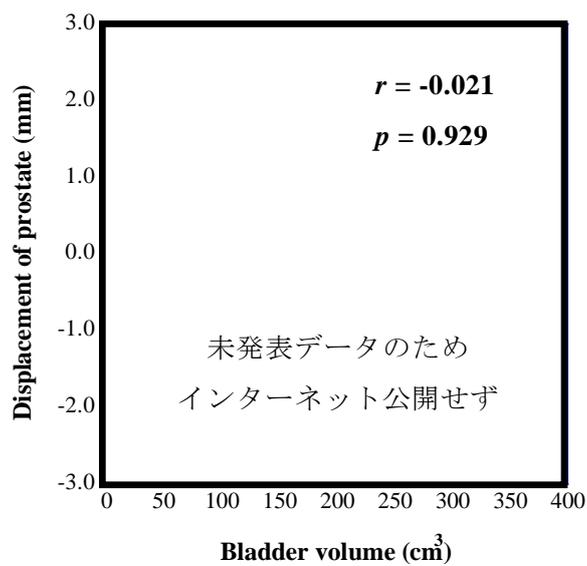
(c) 頭尾方向

図 5.5 直腸体積による前立腺移動量の変化



(a) 腹背方向

(b) 左右方向



(c) 頭尾方向

図 5.6 膀胱体積による前立腺移動量の変化

5.5 まとめ

超音波 IGRT において、患者条件の違いが腹部圧迫による前立腺変位に与える影響の変化を明らかにした文献はない。本研究では、超音波 IGRT において BMI や臓器体積などの患者条件の違いが腹部圧迫による前立腺変位に与える影響の変化について検証し、BMI が腹部圧迫による前立腺変位に影響することを明らかにした。これは、患者体型によっては位置照合に適切な画質の画像を取得するためには通常よりも強いプローブによる腹部圧迫が必要となり、それに伴い背側方向への前立腺の位置ずれが生じる可能性があることを示している。

したがって、超音波 IGRT 実施時には患者の体型を考慮し、マージンサイズを変更する、他の IGRT 機器を使用するなどの対策を取る必要があると考えられる。

6章 超音波 IGRT における患者条件による術者間の前立腺移動量の差の変化

6.1 背景

放射線治療において標的体積に対して計画された位置に処方線量を正確に投与することは非常に重要であり、位置精度を向上させる方法として近年 IGRT が普及している⁴⁾。IGRT は標的体積に対して従来よりも正確な照射が可能となるため、マージンを縮小することで正常組織への線量を低減することが可能と考えられる。

超音波 IGRT は放射線被ばくや侵襲的な処置を伴わないため、前立腺癌に対する IGRT としてよく用いられている⁸⁾。しかし、超音波 IGRT では同一画像であっても位置照合を行う術者の違いによって前立腺移動量に差が生じることが報告されており^{35,36)}、その差を小さくするために術者のトレーニングを行うことが重要とされている¹¹⁾。しかし、熟練した術者であっても画質の低い超音波画像を照合に用いると、照合を行う術者間の前立腺移動量の差が大きくなる可能性がある。したがって、位置照合を実施するのに適切な画質の画像を取得することが理想的であるが、すべての患者で理想的な画質の画像が得られるとは限らず、画質は患者によって異なると考えられる。そのため、患者の違いが術者間の前立腺移動量の差に影響すると考えられるが、患者の違いによる影響の変化について検討した報告はない。

6.2 目的

IGRT にはいくつかの種類が存在するが、特に放射線被ばくや侵襲的な処置を伴わない超音波 IGRT は非常に有用であると考えられるため、本研究では超音波 IGRT に注目して研究を行った。

本章では、超音波 IGRT において体型などの患者条件が術者間の前立腺移動量の差に与える影響を明らかにすることを目的とした。

6.3 方法

6.3.1 患者条件および CT 撮影手順

聖路加国際病院にて治療計画用 CT 装置 (LightSpeed RT16, GE) を用いて CT 撮影を行い、かつ SonArray を用いて IGRT を実施した前立腺癌患者 17 例について解析を行った。患者固定具、前処置および撮影条件は第 3 章で記載したものと同様である。撮影した CT 画像について、前立腺、直腸 (肛門部から直腸-S 状結腸移行部まで) および膀胱を輪郭描出し、輪郭情報を SonArray ワークステーションに転送した。

6.3.2 同一超音波画像を用いた 5 名による移動量算出

SonArray ワークステーション内に保存された超音波画像および輪郭情報を使用した。聖路加国際病院放射線腫瘍科に所属する診療放射線技師 5 名が同一の画像および輪郭情報を用いてワークステーション上で照合を行い、腹背、左右、頭尾方向の 3 方向について移動量および各々の移動量の平均に対する差を算出した。また、各患者で術者間の前立腺移動量の標準偏差および平均に対する差の最大値 (絶対値) を算出した。超音波画像の取得方法は 4 章で記載したものと同様である。位置照合を行った画像は各患者の照射 1 日目から 10 日目までの計 10 回分を使用し、17 例×10 回=170 枚の超音波画像の結果について解析を行った。

6.3.3 データ解析

指標を患者の年齢、BMI、前立腺体積、直腸体積および膀胱体積とし、各患者における術者間の前立腺移動量の標準偏差および平均に対する差の最大値と各指標について、その相関係数 r と p 値を算出した。検定には Pearson の手法を使用し、棄却点は 0.05 とした。統計解析には統計解析ソフト (SPSS version 23, IBM) を使用した。

6.4 結果および考察

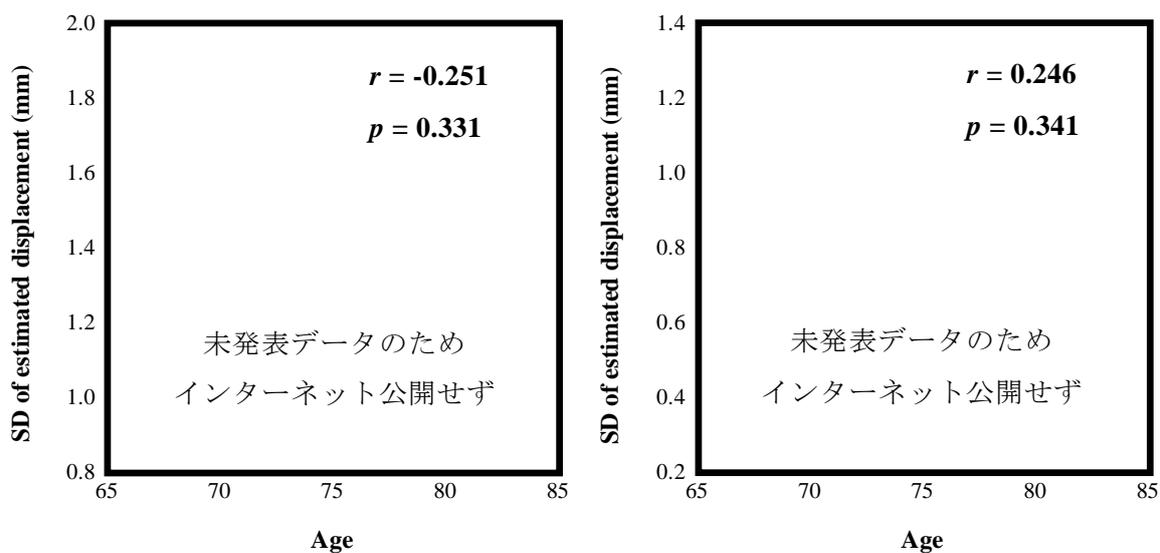
図 6.1 に年齢による術者間の前立腺移動量の標準偏差の変化、図 6.2 に年齢による術者間の平均に対する差の最大値の変化を、それぞれ腹背・左右・頭尾方向について示した。結果より、年齢と術者間の前立腺移動量の標準偏差および術者間の平均に対する差の最大値には相関が見られなかった。したがって、年齢の違いは術者間の前立腺移動量の差に大きく影響しないことが明らかになった。

図 6.3 に BMI による術者間の前立腺移動量の標準偏差の変化、図 6.4 に BMI による術者間の平均に対する差の最大値の変化を、それぞれ腹背・左右・頭尾方向について示した。結果より、BMI は腹背方向において、標準偏差および最大値に有意差が見られた。また、BMI は左右方向および頭尾方向でも相関係数はすべてプラスであり、有意な差はみられなかったが、BMI の増加とともに術者間の差が大きくなる傾向がみられた。

図 6.5 に前立腺体積による術者間の前立腺移動量の標準偏差の変化、図 6.6 に前立腺体積による術者間の平均に対する差の最大値の変化を、それぞれ腹背・左右・頭尾方向について示した。結果より、前立腺体積と術者間の前立腺移動量の標準偏差および術者間の平均に対する差の最大値には相関が見られなかった。したがって、前立腺体積の違いは術者間の前立腺移動量の差に大きく影響しないことが明らかになった。

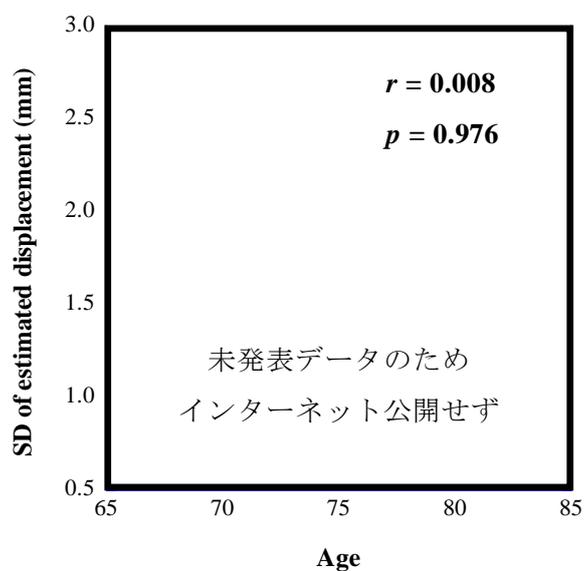
図 6.7 に直腸体積による術者間の前立腺移動量の標準偏差の変化、図 6.8 に直腸体積による術者間の平均に対する差の最大値の変化を、それぞれ腹背・左右・頭尾方向について示した。結果より、直腸体積と術者間の前立腺移動量の標準偏差および術者間の平均に対する差の最大値には相関が見られなかった。したがって、直腸体積の違いは術者間の前立腺移動量の差に大きく影響しないことが明らかになった。

図 6.9 に膀胱体積による術者間の前立腺移動量の標準偏差の変化、図 6.10 に膀胱体積による術者間の平均に対する差の最大値の変化を、それぞれ腹背・左右・頭尾方向について示した。結果より、膀胱体積と術者間の前立腺移動量の標準偏差および術者間の平均に対する差の最大値には相関が見られなかった。したがって、膀胱体積の違いは術者間の前立腺移動量の差に大きく影響しないことが明らかになった。



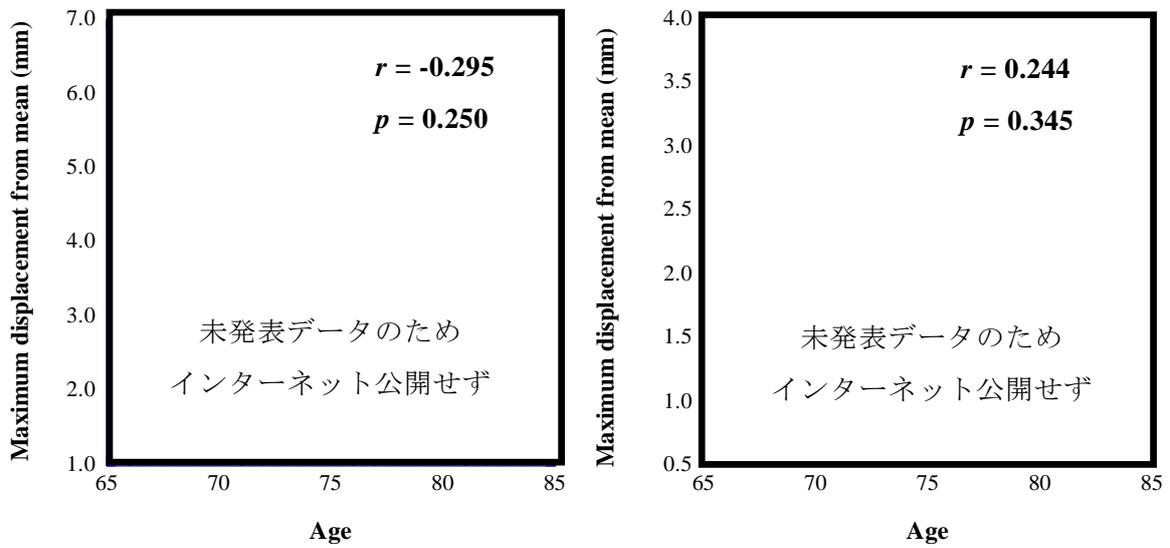
(a) 腹背方向

(b) 左右方向



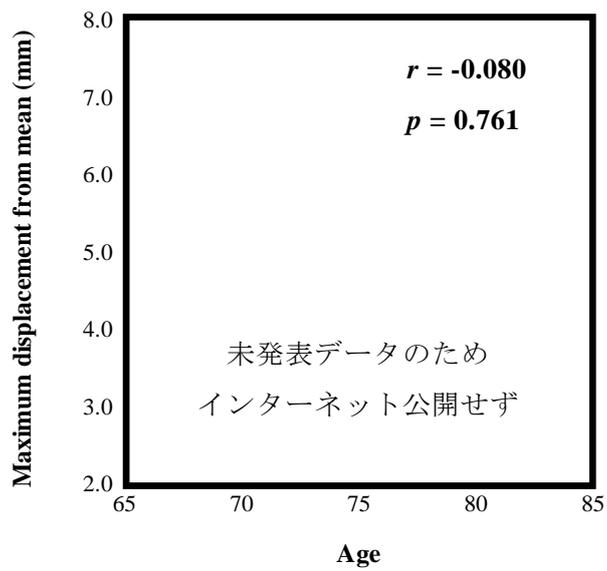
(c) 頭尾方向

図 6.1 年齢による術者間の前立腺移動量の標準偏差の変化



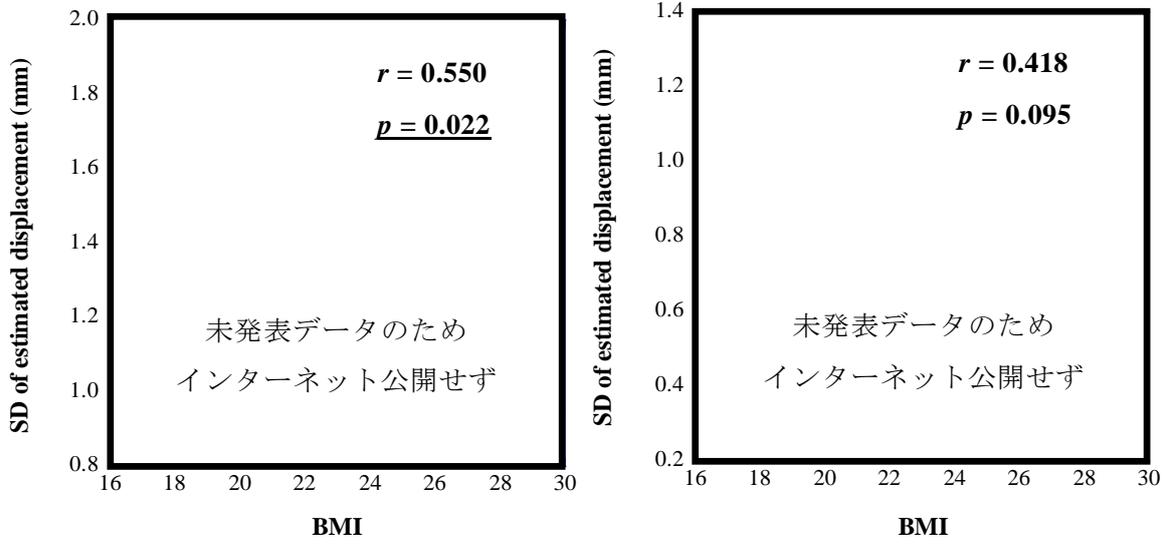
(a) 腹背方向

(b) 左右方向



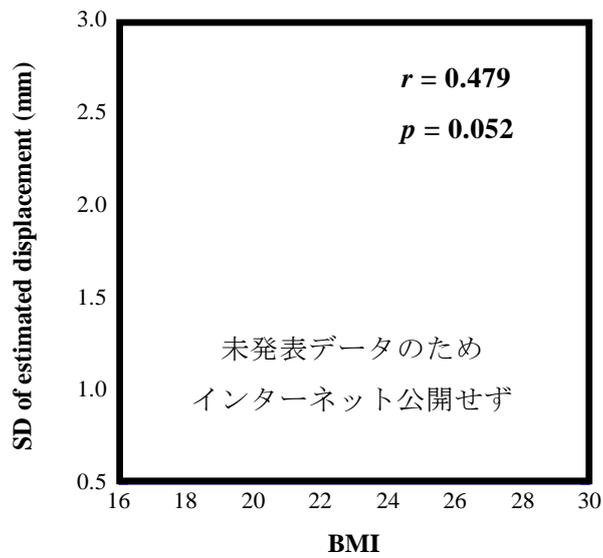
(c) 頭尾方向

図 6.2 年齢による術者間の平均に対する差の最大値の変化



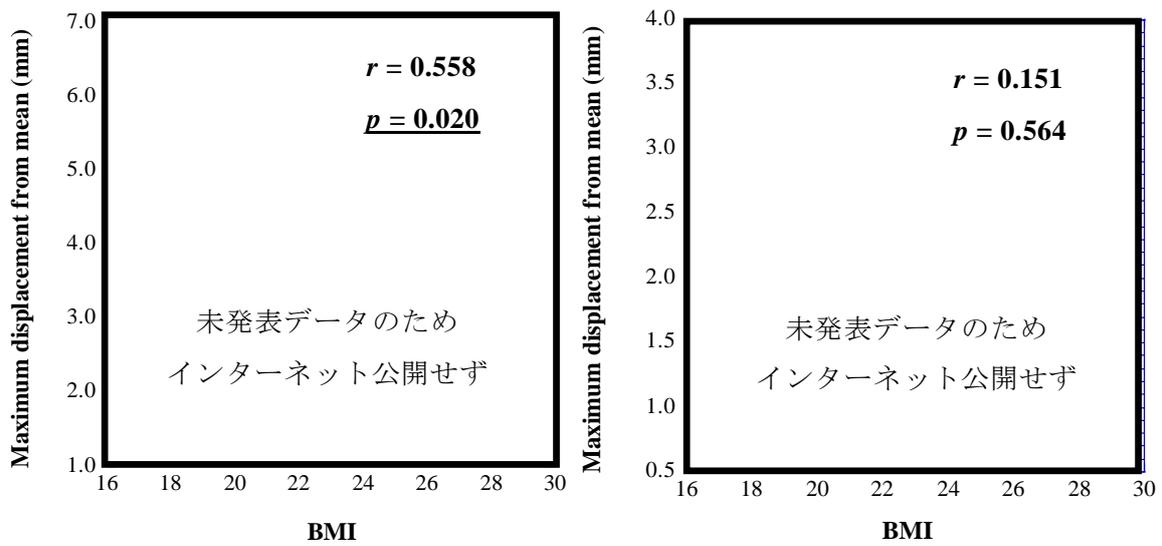
(a) 腹背方向

(b) 左右方向



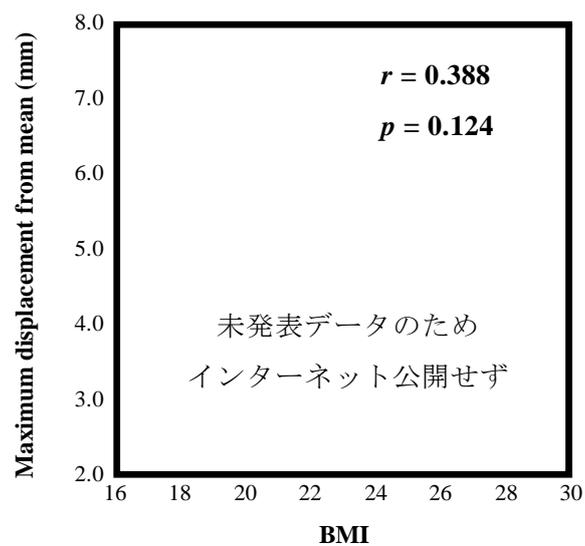
(c) 頭尾方向

図 6.3 BMI による術者間の前立腺移動量の標準偏差の変化



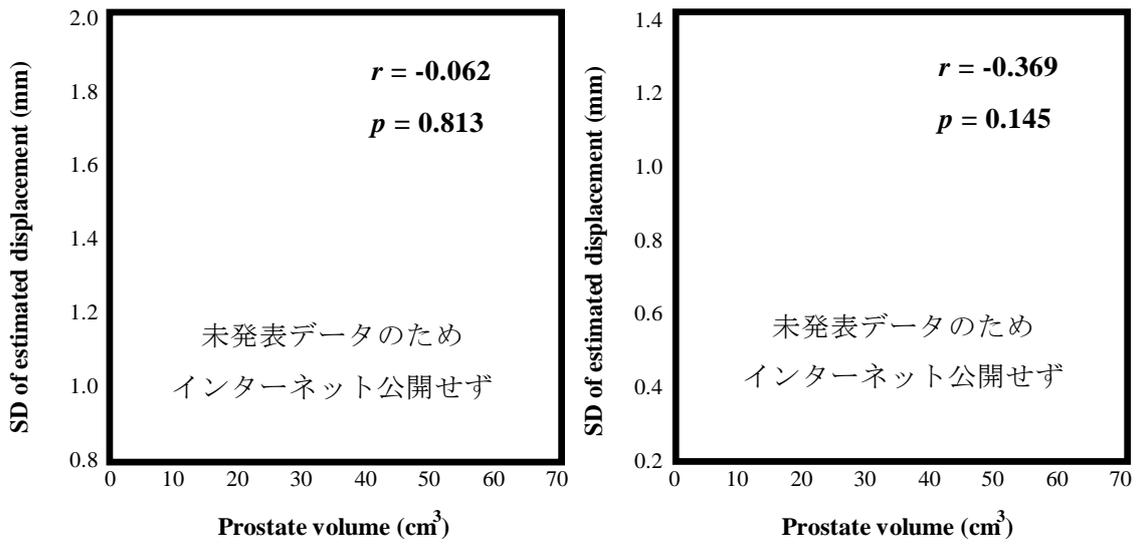
(a) 腹背方向

(b) 左右方向



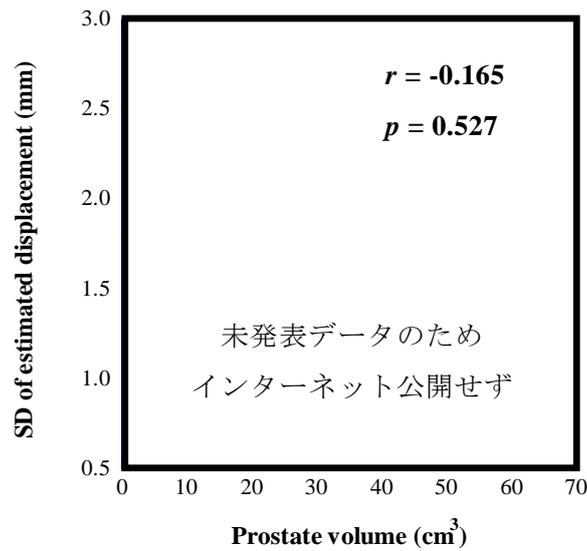
(c) 頭尾方向

図 6.4 BMI による術者間の平均に対する差の最大値の変化



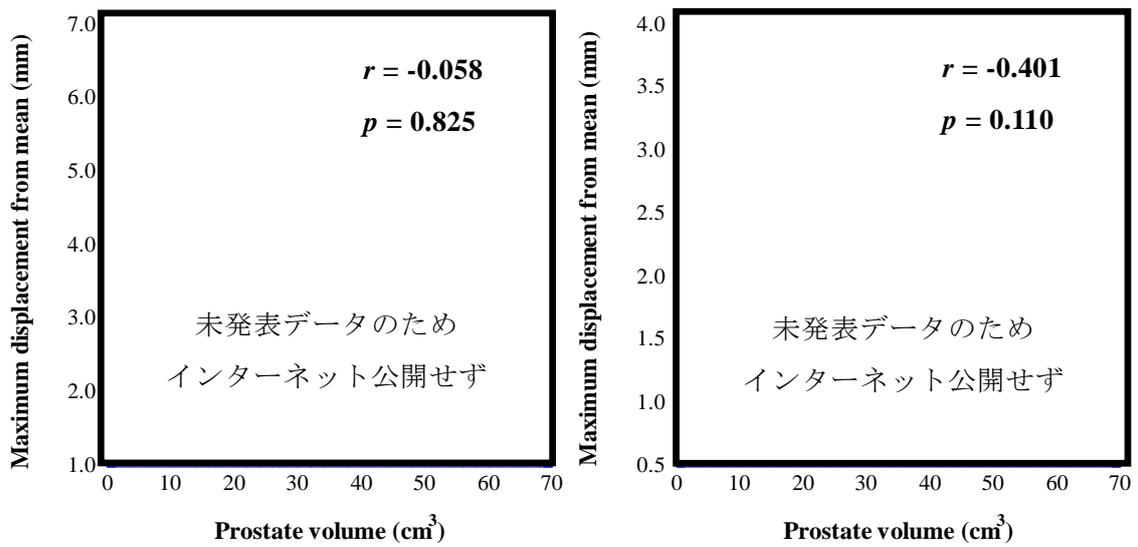
(a) 腹背方向

(b) 左右方向



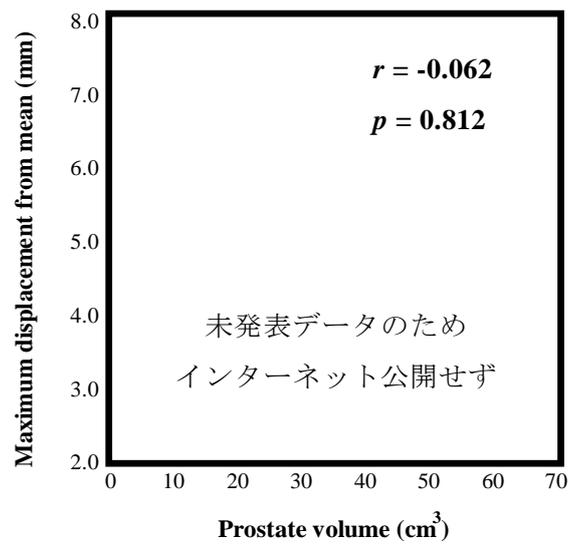
(c) 頭尾方向

図 6.5 前立腺体積による術者間の前立腺移動量の標準偏差の変化



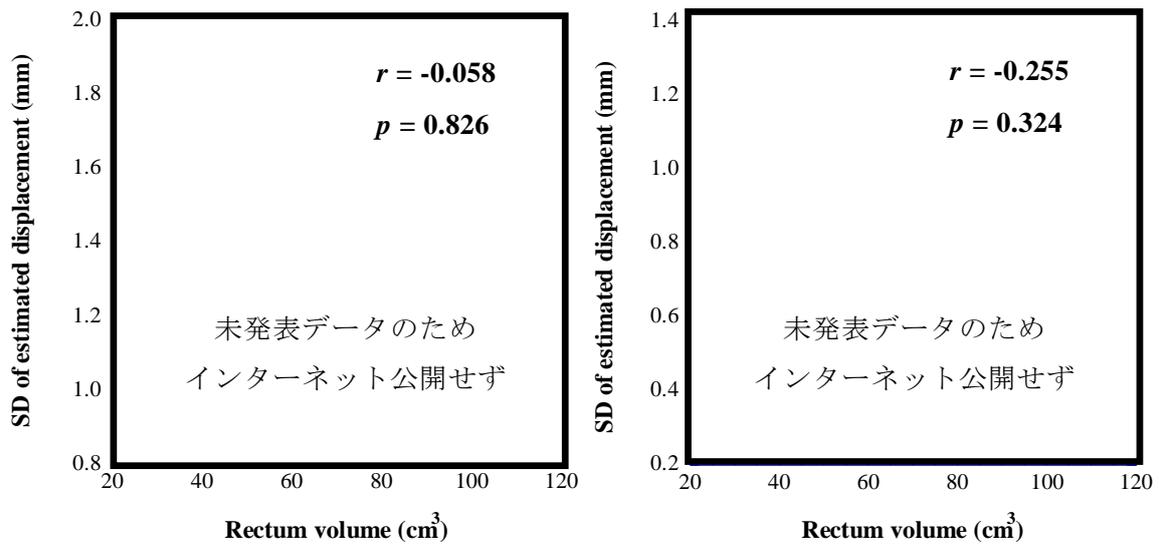
(a) 腹背方向

(b) 左右方向



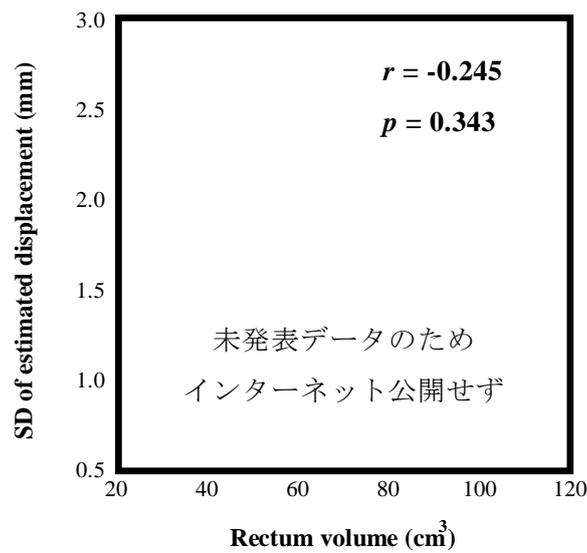
(c) 頭尾方向

図 6.6 前立腺体積による術者間の平均に対する差の最大値の変化



(a) 腹背方向

(b) 左右方向



(c) 頭尾方向

図 6.7 直腸体積による術者間の前立腺移動量の標準偏差の変化

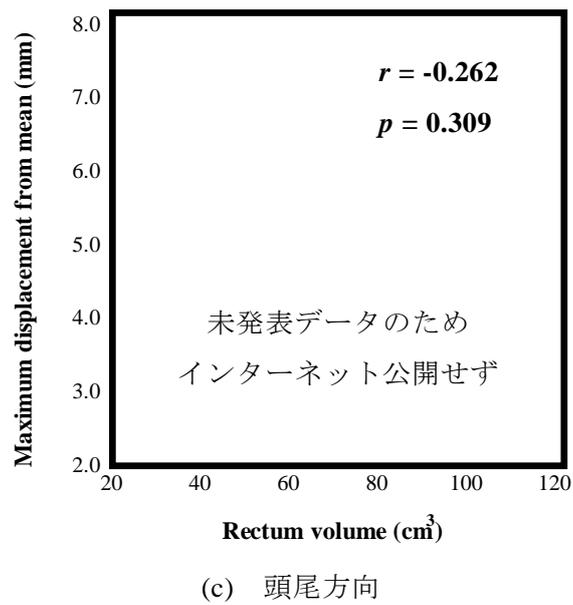
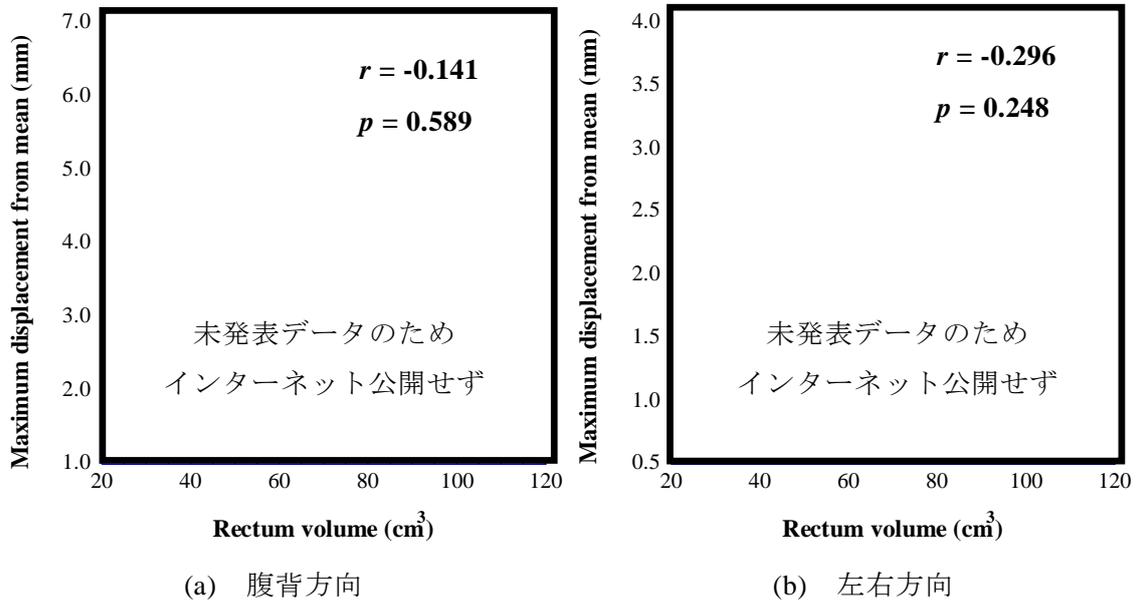
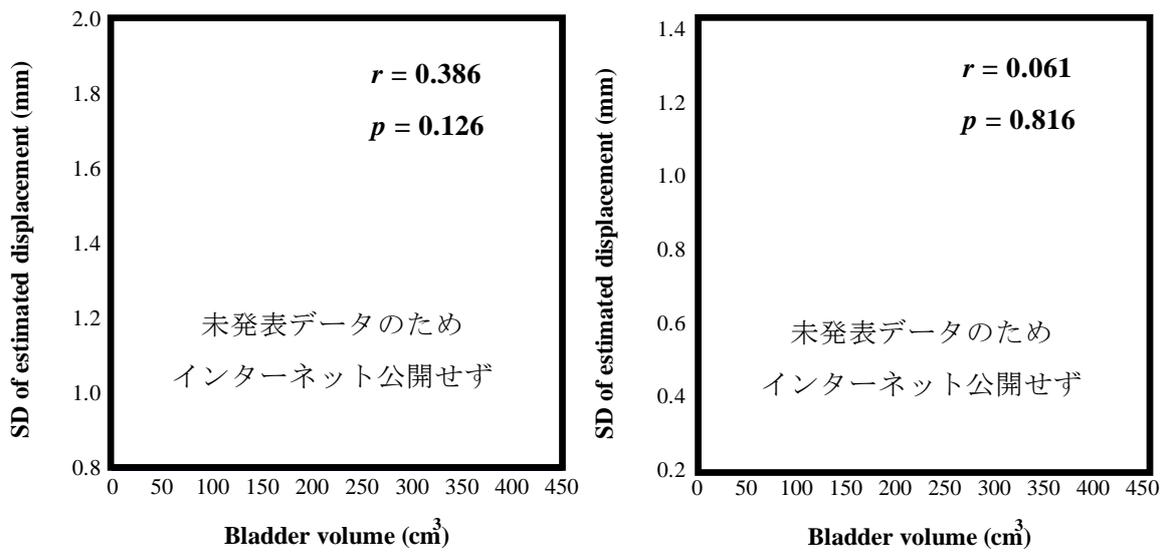
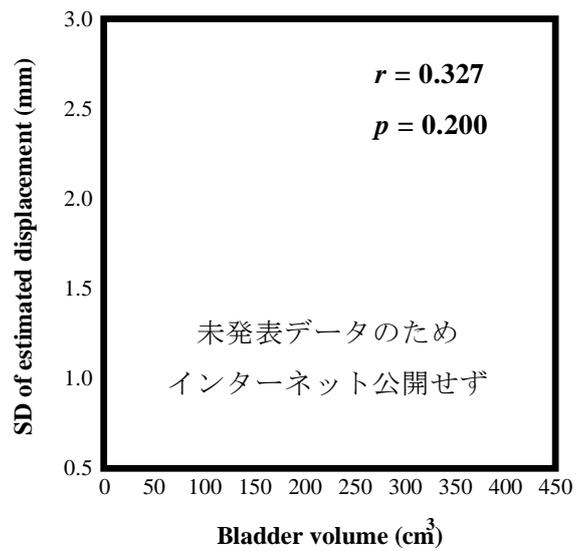


図 6.8 直腸体積による術者間の平均に対する差の最大値の変化



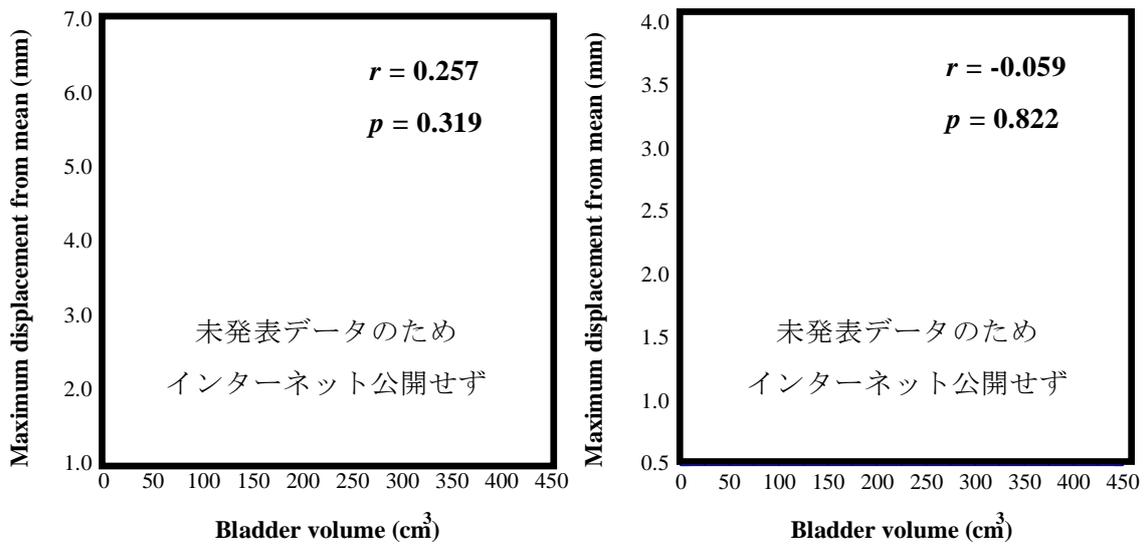
(a) 腹背方向

(b) 左右方向



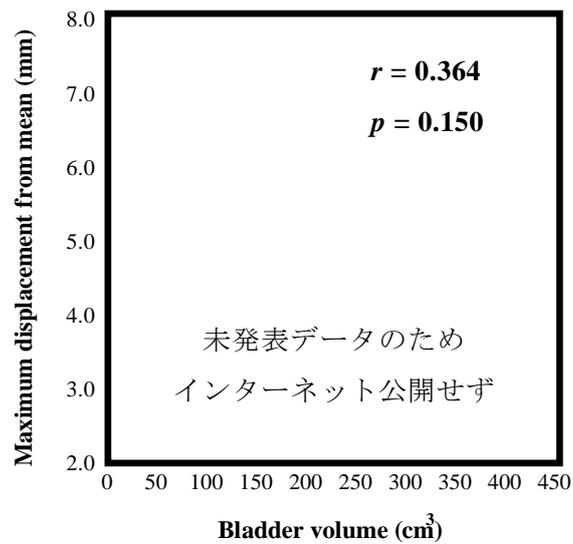
(c) 頭尾方向

図 6.9 膀胱体積による術者間の前立腺移動量の標準偏差の変化



(a) 腹背方向

(b) 左右方向

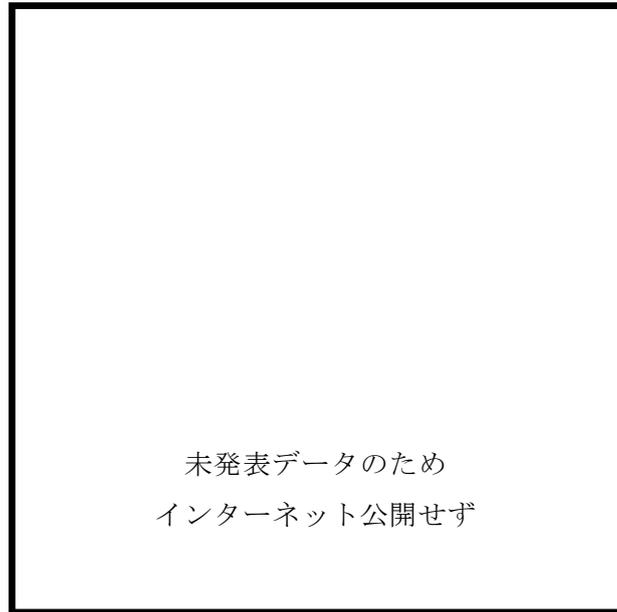


(c) 頭尾方向

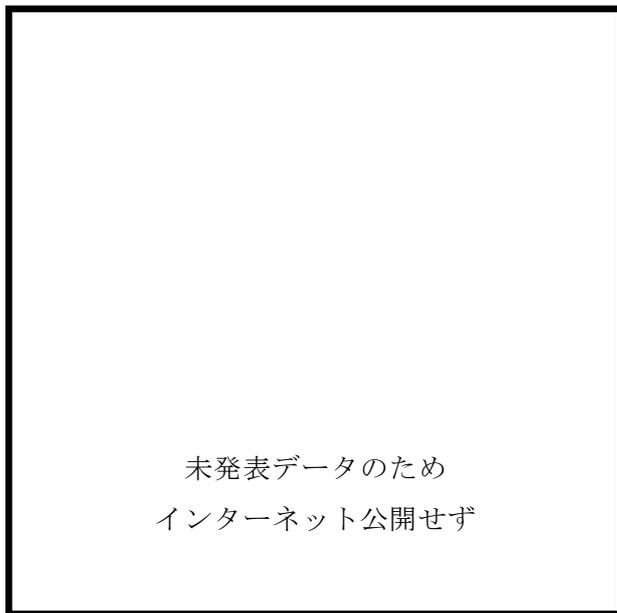
図 6.10 膀胱体積による術者間の平均に対する差の最大値の変化

本研究の結果より、**BMI** は腹背方向において、標準偏差および最大値との有意な相関が見られた。**BMI** が大きい患者ほど腹壁表面から前立腺までの距離が長いため図 6.11 のように画質が低下し、その画像を照合に使用することで術者間の前立腺移動量の差が大きくなったと考えられる。

したがって、**BMI** が大きい患者では術者間の前立腺移動量の差を考慮する必要があり、位置照合を 2 名以上で実施する、マージンサイズを変更する、他の **IGRT** 機器を使用するなどの対策を取る必要があると考えられる。また、**BMI** が小さい患者であっても術者間の差は生じるため、超音波 **IGRT** による位置照合は 2 名以上で実施することが望ましいと考えられる。



(a) BMI が 17.8 の患者の画像例



(b) BMI が 28.9 の患者の画像例

図 6.11 BMI が相対的に低い患者と高い患者の超音波画像の比較例

6.5 まとめ

超音波 IGRT において患者条件の違いが術者間の前立腺移動量の差の変化に与える影響を明らかにした文献はない。本研究では体型や臓器体積などの患者条件が超音波 IGRT における術者間の前立腺移動量の差に与える影響について検証し、患者体型によっては相対的に画質の低い画像しか得られず、それに伴い術者間の差が大きくなる可能性があることが明らかになった。

したがって、BMI が大きい患者では術者間の前立腺移動量の差を考慮する必要がある、位置照合を 2 名以上で実施する、マージンサイズを変更する、他の IGRT 機器を使用するなどの対策を取る必要があると考えられる。

7章 BMIを指標とした超音波IGRTの患者適応に関する検討

7.1 背景

放射線治療において標的体積に対して計画された位置に処方線量を正確に投与することは非常に重要であり、位置精度を向上させる方法として近年IGRTが普及している⁴⁾。IGRTは標的体積に対して従来よりも正確な照射が可能となるため、マージンを縮小することで正常組織への線量を低減することが可能と考えられる。

IGRTにはいくつかの種類が存在するが、特に放射線被ばくや侵襲的な処置を伴わない超音波IGRTは非常に有用であると考えられるため、本研究では超音波IGRTに注目して研究を行った。

第5章では、超音波IGRTにおいてBMIが高い患者では通常よりも強いプローブによる腹部圧迫が必要となるため、それに伴い背側方向への前立腺の位置ずれが生じる危険性があり、直腸の線量増加およびそれに伴う有害事象の発生が懸念されることが明らかになった。また、第6章ではBMIが高い患者ほど術者間の前立腺移動量の差が大きくなることが明らかになった。

したがって、BMIが高い患者ほど超音波IGRTにおける位置精度は低下すると考えられるため、患者選択などの対応を行うべきであるが、BMIを指標とした超音波IGRTの患者適応について検討した報告はない。

7.2 目的

本章では超音波IGRTにおいて、BMIの違いが腹部圧迫による前立腺変位量に与える影響および術者間の前立腺移動量の差に与える影響について検証し、BMIを指標とした超音波IGRTの患者適応を明らかにすることを目的とした。

7.3 方法

7.3.1 許容および介入レベルの設定

本研究では超音波IGRTの患者適応において、指標となるBMIを提案することを目的としており、許容レベルと介入レベルの2つの基準を設定することとした³⁷⁾。許容レベルは統計学的に許容できる最大の値であり、一般的に差の平均値の正負方向に標準偏差の2倍の幅を持たせた範囲（95%信頼区間）が選択され、かつ放射線治療に要求される精度以下でなければならない³⁷⁾。介入レベルはその値を超えることは統計学的にほとんど生じないと考えられる値であり、差の平均値の正負方向に標準偏差の4倍の幅を持たせた範囲もしくは許容レベルの2倍の値が設定されることが多い³⁷⁾。

本研究では第5および6章で有意差の見られたBMIと、腹背方向における腹部圧迫による前立腺変位量・術者間の前立腺移動量の標準偏差および平均に対する差の最大値において、それぞれ許容レベルおよび介入レベルを以下の式を用いて算出した。また、BMIが小さいほど影響は小さくなると考えられるため、許容レベルと介入レベルに下限値は設定しなかった。

$$\text{許容レベルの上限値 (mm)} = \text{mean} + 2SD \quad (7.1)$$

$$\text{介入レベルの上限値 (mm)} = \text{mean} + 4SD \quad (7.2) \text{ または}$$

$$\text{介入レベルの上限値 (mm)} = 2 \times \text{許容レベル} \quad (7.3)$$

BMIと、腹背方向における腹部圧迫による前立腺変位量・術者間の前立腺移動量の標準偏差および平均に対する差の最大値において直線回帰を行い、回帰式より上記の許容レベルおよび介入レベルを達成するために必要なBMIをそれぞれ算出し、安全を考慮して最も小さい値をBMIの許容レベルおよび介入レベルの上限として採用することとした。また、本研究で対象とした患者のBMIで最も大きい値は28.9であり、よりBMIが大きい患者のデータは取得できていない。BMIが大きくなるほど上記の影響はさらに強くなる可能性があるため、本研究ではBMIにおける介入レベルの上限を29.0とした。次節以降に詳細を述べる。

7.3.2 腹部圧迫による前立腺変位量の許容および介入レベルの算出

前立腺変位量の平均および標準偏差を算出し、(7.1)、(7.2)、および(7.3)式より許容レベルと介入レベルを算出した。ただし、BMIが小さいほど腹部圧迫による影響は小さくなると考えられるため、許容レベルと介入レベルに下限値は設定しなかった。また、AAPMが刊行する超音波IGRTのガイドライン¹¹⁾では、腹部圧迫による系統的な位置ずれの影響は2 mm以下とすることを推奨しているため、許容レベルの上限を2 mm、介入レベルの上限を4 mmとした。

BMIと腹部圧迫による腹背方向の前立腺変位量について直線回帰を行い、回帰式から上記の許容レベルおよび介入レベルを達成するために必要なBMIを算出し、それぞれをBMIの許容レベルおよび介入レベルとした。

7.3.3 術者間の前立腺移動量の標準偏差の許容および介入レベルの算出

患者毎の腹背方向の術者間の前立腺移動量の標準偏差について、平均および標準偏差を算出し、(7.1)、(7.2)、および(7.3)式より許容レベルと介入レベルを算出した。ただし、BMIが小さいほど術者間の差は小さくなると考えられるため、許容レベルと介入レベルに下限値は設定しなかった。また、本邦のIGRTガイドライン⁴⁾では「毎回の照射時に治療計画時と照射時の照射中心位置の三次元的な空間的再現性が5 mm以内であることを照射室内で画像的に確認・記録して照射する治療のことである」と定義されている。標準偏差の2倍の幅を持たせた範囲（95%信頼区間）を5 mm以下にするためには、術者間の前立腺移動量の標準偏差を2.5 mm以下にしなければならないと考えられるため、本研究では許容レベルの上限を2.5 mm、介入レベルの上限を5 mmとした。

BMIと腹背方向の術者間の前立腺移動量の標準偏差について直線回帰を行い、回帰式から上記の許容レベルおよび介入レベルを達成するために必要なBMIを算出し、それぞれをBMIの許容レベルおよび介入レベルとした。

7.3.4 術者間の平均に対する差の最大値の許容および介入レベルの算出

患者毎の腹背方向の前立腺移動量の術者間の平均に対する差の最大値について、平均および標準偏差を算出し、(7.1)、(7.2)、および(7.3)式より許容レベルと介入レベルを算出した。ただし、BMIが小さいほど術者間の差は小さくなると考えられるため、許容レベルと介入レベルに下限値は設定しなかった。また、本邦のIGRTガイドライン⁴⁾では「毎回の照射時に治療計画時と照射時の照射中心位置の三次元的な空間的再現性が5 mm以内であることを照射室内で画像的に確認・記録して照射する治療のことである」と定義されている。したがって、上記を達成するためには平均に対する差の最大値は5 mm以下としなければならないと考えられるため、本研究では許容レベルの上限を5 mm、介入レベルの上限を10 mmとした。

BMIと腹背方向の前立腺移動量の術者間の平均に対する差の最大値について直線回帰を行い、回帰式から上記の許容レベルおよび介入レベルを達成するために必要なBMIを算出し、それぞれをBMIの許容レベルおよび介入レベルとした。

7.4 結果および考察

7.4.1 BMI と腹部圧迫による前立腺変位量の関係

相関の見られた BMI と腹背方向の前立腺の変位量について、回帰直線を求めた。図 7.1 より BMI から腹背方向の前立腺変位量を算出する回帰式として次式が得られた。

$$\text{前立腺変位量 (mm)} = 0.31 \times \text{BMI} - 5.78 \quad (7.4)$$

腹背方向の前立腺変位量の平均および標準偏差は 1.2 ± 1.7 mm であり、許容レベルは 4.6 mm、介入レベルは 8.0 mm となった。しかし、AAPM が刊行する超音波 IGRT のガイドライン¹¹⁾では、腹部圧迫による系統的な位置ずれは 2 mm 以下とすることを推奨している。したがって、本研究では許容レベルを 2 mm、介入レベルを 4 mm として回帰式よりこの基準を達成するために必要な BMI の値を算出したところ、それぞれ 25.0 と 31.4 であった。

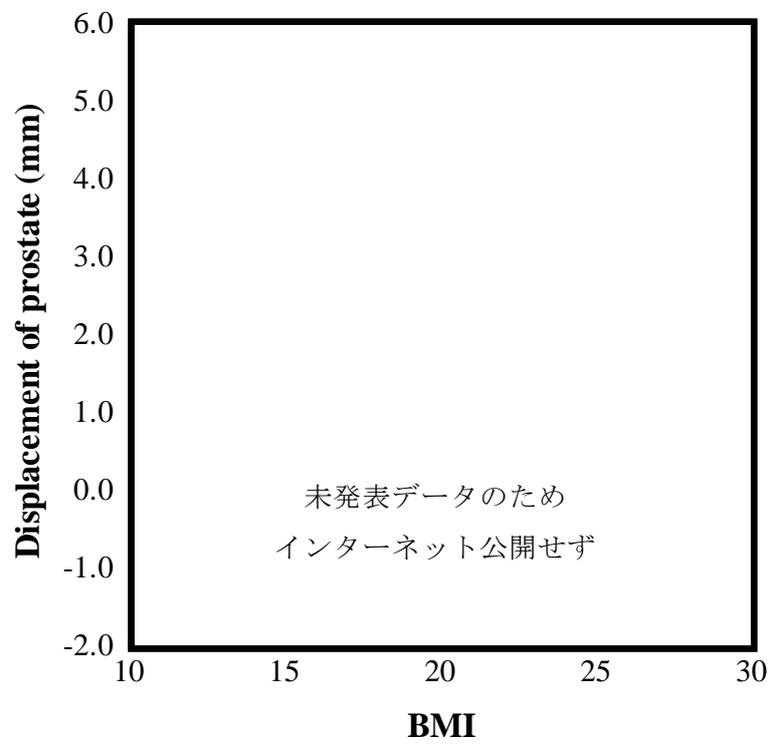


図 7.1 BMI による腹背方向の前立腺変位量の変化および回帰直線

7.4.2 BMI と術者間の前立腺移動量の標準偏差の関係

相関の見られた BMI と腹背方向における術者間の前立腺移動量の標準偏差について、回帰直線を求めた。図 7.2 より BMI から腹背方向における術者間の標準偏差を算出する回帰式として、次式が得られた。

$$\text{術者間の前立腺移動量の標準偏差 (mm)} = 0.07 \times \text{BMI} - 0.30 \quad (7.5)$$

術者間の前立腺移動量の標準偏差において、全患者の平均および標準偏差は 1.3 ± 0.3 mm であり、許容レベルは 1.9 mm、介入レベルは 2.5 mm となった。回帰式よりこの基準を達成するために必要な BMI の値を算出したところ、それぞれ 31.4 と 40.0 であった。

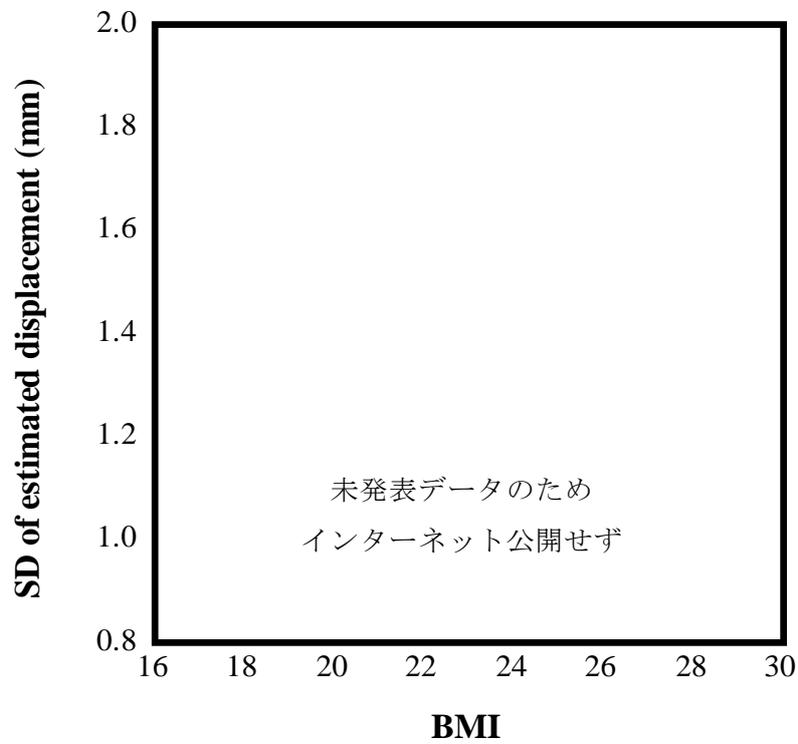


図 7.2 BMI による腹背方向における術者間の前立腺移動量の標準偏差の変化および回帰直線

7.4.3 BMI と前立腺移動量の術者間の平均に対する差の最大値の関係

相関の見られた BMI と腹背方向における術者間の平均に対する差の最大値について、回帰直線を求めた。図 7.3 より BMI から腹背方向における術者間の平均に対する差の最大値を算出する回帰式として次式が得られた。

$$\text{術者間の平均に対する 差の最大値 (mm)} = 0.33 \times \text{BMI} - 3.87 \quad (7.6)$$

術者間の平均に対する差の最大値について、全患者の平均および標準偏差は 3.6 ± 1.5 mm であり、許容レベルは 6.6 mm、介入レベルは 9.6 mm となった。しかし、本邦の IGRT ガイドラインでは「毎回の照射時に治療計画時と照射時の照射中心位置の三次元的な空間的再現性が 5mm 以内であることを照射室内で画像的に確認・記録して照射する治療のことである」と定義されており、本研究では許容レベルを 5 mm とした。回帰式よりこの基準を達成するために必要な BMI の値を算出したところ、それぞれ 26.9 と 40.9 であった。

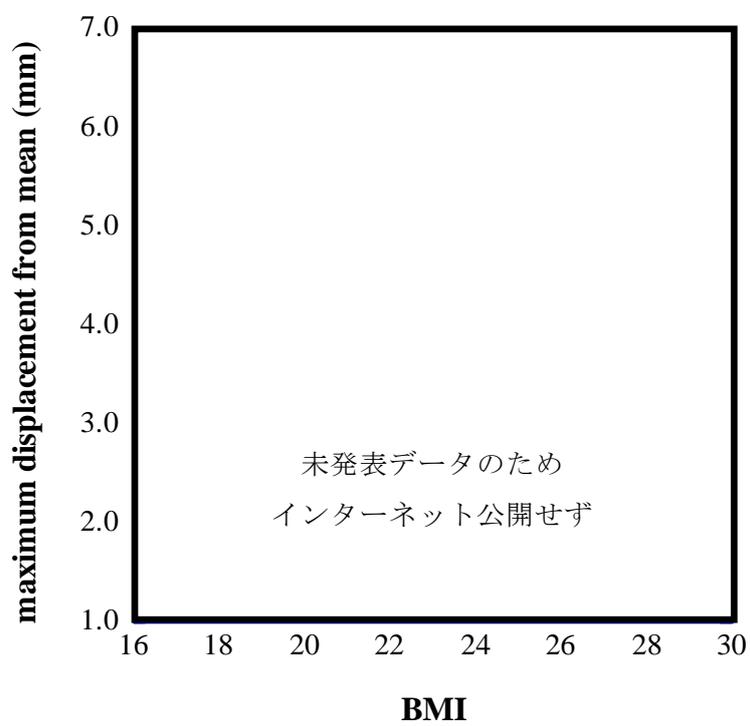


図 7.3 BMI による腹背方向における前立腺移動量の術者間の平均に対する差の最大値の変化および回帰直線

7.4.4 BMI を指標とした患者適応の検討

超音波 IGRT では腹部にプローブを当てて画像を取得するため、BMI が大きい患者に対して腹部圧迫による前立腺変位の影響を小さくすることは難しいと考えられる。したがって、基本的には BMI が 25.0 を超える患者については超音波以外の IGRT 手法を選択した方がいいと考えられる。その他の IGRT を選択できない場合はマージンサイズを変更するなどの対応が必要である。

術者間の前立腺移動量の差は 2 名以上で照合および確認することで影響を小さくできるため、基本的には 2 名以上で実施した方がよいと考えられる。特に BMI が大きい患者では術者間の差が 5 mm を超える危険性が高いため、BMI が大きい患者に対して他の IGRT 手法を選択できない場合は 2 名以上での IGRT の実施は必須であると考えられる。許容レベルを超える患者に対して、日常的に 2 名以上での実施が難しい場合は、他の IGRT 手法の使用を推奨する。また、ベンダーによる初期トレーニングおよび継続的な臨床トレーニングを実施することで術者間の差を小さくできるとの報告^{11,38)}もあるため、超音波 IGRT 実施前にはトレーニングを行うことも重要であると考えられる。

本研究で対象とした患者の BMI で最も大きい値は 28.9 であり、より BMI が大きい患者のデータは取得できていない。BMI が大きくなるほど上記の影響はさらに強くなる可能性があるため、本研究では介入レベルを 29.0 とし、それを超える場合には他の IGRT 機器の使用を強く推奨することとした。

表 7.1 に本研究で推奨する超音波 IGRT の患者適応に関する BMI 指標と対応を示す。その他、必要と判断される場合はマージンサイズの変更などの対応を行うことを推奨する。

表 7.1 本研究で推奨する超音波 IGRT の患者適応に関する BMI 指標と対応

	許容レベル	介入レベル
BMI	25.0	29.0
超えた場合の対応	他の IGRT 機器を選択 または 2名以上での照合確認	他の IGRT 機器を選択

7.5 まとめ

本章では、BMIの違いが腹部圧迫による前立腺変位量に与える影響および術者間の前立腺移動量の差に与える影響について検証し、BMIを指標とした超音波IGRTの患者適応を明らかにした。

結果より、超音波IGRTの患者適応に関して、本研究で推奨するBMI指標は25.0以下であり、可能であれば2名以上による照合確認を実施することを推奨した。BMIが27.0を超える患者では術者間の差が5 mmを超えるリスクが高いと考えられるため、その場合は2名以上での照合は必須であると考えられる。さらにBMIが高い患者では超音波IGRTの適応外と考えられ、他のIGRT機器を選択した方がよいと考えられる。

8章 総括

放射線治療はがん治療において重要な役割を担っている。その中でも前立腺癌は症例数も非常に多く、かつ高精度放射線治療が実施される代表的な症例である。より腫瘍に線量を集中し、正常組織の線量を低減させるためには、患者条件の違いが線量分布や位置精度に与える影響を明らかにし、患者条件に合わせた照射および位置照合方法を選択する必要があるが、それらについて検討した報告はない。本研究では個々の前立腺癌患者に合わせた高精度放射線治療方法を明らかにすることを目的として、以下の2つのテーマについて検討を行った。

1. 患者条件に合わせた IMRT 照射方法の選択に関する検討
2. 放射線被ばくを伴わない超音波 IGRT の適応患者選択に関する検討

1 では、前立腺癌に対して IMRT を達成可能な複数の照射技術について線量分布や照射時間、最適化に要する時間や患者の臓器状態が線量分布に与える影響などを検証し、患者に合わせた最適な照射方法を明らかにすることを目的とし、第3章で検討を行った。2 では、患者の違いが腹部圧迫による前立腺変位量に与える影響および術者間の前立腺移動量の差に与える影響について検証し、超音波 IGRT の患者適応を明らかにすることを目的とし、第5から7章で検討を行った。それぞれの章で得られた研究の成果は以下の通りである。

第3章では、前立腺癌に対して固定多門 IMRT と CDR および VMAT について線量分布や照射時間、最適化に要する時間や患者の臓器状態が線量分布に与える影響などを検証し、患者に合わせた最適な照射方法を明らかにすることができた。結果より、線量制約達成度に最も影響する患者条件は膀胱体積であることが明らかになった。膀胱体積を 100 cm³ 以上となるように管理することが重要と考えられるが、同じ前処置であっても患者によって膀胱体積に差が見られたため、患者に合わせて蓄尿時間や飲水量を調整する必要があることが示唆された。VMAT は良好な線量分布を作成可能かつ照射時間および総 MU 値が少なく、前立腺癌患者に対する IMRT 照射方法として非常に有用であることが示唆された。しかし、VMAT を実施するためには専用かつ高額な設備を導入することや十分なマンパワーが必要であり、すべての施設で実施することは難しいと考えられる。CDR は膀胱体積を管理することで、他の2つの方法と同等の線量制約を達成可能であることが明らかになった。CDR は利点として VMAT より初期導入費用や必要なマンパワーが少なく、かつ固定多門

IMRT より照射時間を低減可能なことが挙げられるため、有用な IMRT 照射方法である。しかし、蓄尿困難な患者など膀胱体積の管理が難しい場合は他の 2 つの方法を用いた方がよいと考えられる。したがって、患者に合わせた前処置を行うとともに、VMAT が実施可能な施設では VMAT を、実施できない施設では固定多門 IMRT と CDR を使い分けることで患者条件に合わせた IMRT 照射方法の選択が可能となると考えられる。

第 5 章では、BMI や臓器体積などの患者条件が超音波 IGRT における腹部圧迫による前立腺変位量に与える影響について検証し、BMI が影響することを明らかにした。これは、患者体型によっては位置照合に適切な画質の画像を取得するためには通常よりも強いプローブによる腹部圧迫が必要となり、それに伴い背側方向への前立腺の位置ずれが生じる可能性があることを示しており、超音波 IGRT 実施時には患者の体型を考慮する必要があることが明らかになった。

第 6 章では、体型や臓器体積などの患者条件が超音波 IGRT における術者間の前立腺移動量の差に与える影響について検証し、患者体型によっては相対的に画質の低い画像しか得られず、それに伴い術者間の前立腺移動量の差が大きくなる可能性があることが明らかになった。したがって、超音波 IGRT 実施時には患者の体型を考慮する必要があることが明らかになった。

第 7 章では、BMI の違いが腹部圧迫による前立腺変位量に与える影響および術者間の前立腺移動量の差に与える影響について検証し、BMI を指標とした超音波 IGRT の患者適応を明らかにした。結果より、超音波 IGRT の患者適応に関して、本研究で推奨する BMI 指標は 25.0 以下であり、可能であれば 2 名以上による照合確認を実施することを推奨した。BMI が 27.0 を超える患者では術者間の差が 5 mm を超えるリスクが高いと考えられるため、その場合は 2 名以上での照合は必須であると考えられる。さらに BMI が高い患者では超音波 IGRT の適応外と考えられ、他の IGRT 機器を選択した方がよいと考えられる。

これらの研究成果を各施設に適応することで、個々の前立腺癌患者に合わせた高精度放射線治療法の選択が可能になると考えられる。

9章 結論

本研究では個々の前立腺癌患者に合わせた高精度放射線治療方法を明らかにすることを目的として、患者条件に合わせたIMRT照射方法の選択に関する検討と超音波IGRTの患者適応に関する検討を行った。前立腺癌に対して固定多門IMRTとCDRおよびVMATについて線量分布や照射時間、最適化に要する時間や患者の臓器状態が線量分布に与える影響などを検証し、患者に合わせた照射方法を明らかにすることができた。また、超音波IGRTにおいて患者条件が腹部圧迫による前立腺変位量および術者間の前立腺移動量の差に与える影響について検証し、BMIがこれらに影響することを明らかにした。さらに、BMIの違いが腹部圧迫による前立腺変位量に与える影響および術者間の差に与える影響について解析し、超音波IGRTの適応患者選択のためのBMI指標を提案した。本研究の成果を利用することで、個々の前立腺癌患者に合わせた高精度放射線治療法の選択が可能になると考えられる。

参考文献

1. 厚生労働省：平成 26 年人口動態統計月報年計（概数）の概況. 東京, 厚生労働省 政府統計. 2015.
2. 日本 PCS 作業部会 厚生労働省がん研究助成金計画研究班 18-4：がんの集学治療における放射線腫瘍学-医療実態調査に基づく放射線治療の品質確保に必要とされる基準構造-
http://www.jastro.or.jp/cmsdesigner/dlfile.php?entryname=aboutus_child&entryid=00028&fileid=00000002&/JBBG2009_Jpn.pdf
3. 日本放射線腫瘍学会：強度変調放射線治療における物理・技術的ガイドライン 2011
<http://www.jastro.or.jp/cmsdesigner/dlfile.php?entryname=guideline&entryid=00001&fileid=0000035&/IMRT%CA%AA%CD%FD%B5%BB%BD%D1%A5%AC%A5%A4%A5%C9%A5%E9%A5%A4%A5%F32011.pdf>
4. 日本放射線腫瘍学会：画像誘導放射線治療臨床導入のためのガイドライン
<https://www.jastro.or.jp/cmsdesigner/dlfile.php?entryname=guideline&entryid=00001&fileid=0000030&/IGRT%A5%AC%A5%A4%A5%C9%A5%E9%A5%A4%A5%F3.pdf>
5. 日本放射線腫瘍学会：放射線治療計画ガイドライン 2012 年版、金原出版. 2012.
6. 日本放射線腫瘍学会：全国放射線治療施設の定期構造調査 2010 結果報告（第 2 報）
http://www.jastro.or.jp/cmsdesigner/dlfile.php?entryname=aboutus_child&entryid=00038&fileid=00000003&/ARR2.pdf
7. 日本放射線腫瘍学会：全国放射線治療施設の定期構造調査 2010 結果報告（第 1 報）
http://www.jastro.or.jp/cmsdesigner/dlfile.php?entryname=aboutus_child&entryid=00038&fileid=00000002&/ARR111.pdf
8. Daniel R, Simpson BS, Joshua D, et al: A SURVEY OF IMAGE-GUIDED RADIATION THERAPY USE IN THE UNITED STATES. *Cancer*. 116(16): 3953–3960, 2010.
9. Lattanzi J1, McNeeley S, Donnelly S, et al: Ultrasound-based stereotactic guidance in prostate cancer-quantification of organ motion and set-up errors in external beam radiation therapy. *Comput Aided Surg*. 5(4): 289-295, 2000.
10. Trichter F1, Ennis RD. Prostate localization using transabdominal ultrasound imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 56(5):1225-1233, 2003.
11. Janelle A, Chan G, Markovic A, et al. Task Group 154 report: quality assurance of U.S.-guided external beam radiotherapy for prostate cancer. *Med Phys* 38: 857-871, 2011.
12. International Commission on Radiation Units and Measurements: Prescribing, Recording, and

- Reporting Photon Beam Therapy. ICRU report 50. 1993.
13. International Commission on Radiation Units and Measurements: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU report 62. 1999.
 14. International Commission on Radiation Units and Measurements: Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). ICRU Report 83. 2010.
 15. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med. Phys* 35(1): 310–317, 2008.
 16. Palma D, Vollans E, James K, et al: Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy: comparison with intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72: 996–1001, 2008.
 17. Langen KM, Willoughby TR, Meeks SL, et al: Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71(4): 1084-1090, 2008.
 18. Pizkall A, Carol M, Lohr F, et al: Comparison of intensity-modulated radiotherapy with conventional conformal radiotherapy for complex-shaped tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48(5):1371–1380, 2000.
 19. Zhang P, Happersett L, Hunt M, et al: Volumetric modulated arc therapy: planning and evaluation for prostate cancer cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76(5): 1456–1462, 2010.
 20. Crevoisier R, Tucker SL, Dong L, et al: Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 965–973, 2005.
 21. National Comprehensive Cancer Network: <http://www.nccn.org/index.asp>
 22. Ahnesjo A: Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Med. Phys* 16(4): 577–592, 1989.
 23. Ling CC, Zhang P, Archambault Y, et al. Commissioning and quality assurance of RapidArc radiotherapy delivery system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(2): 575-581, 2008.
 24. A Phase III Randomized Study of High Dose 3D-CRT/IMRT Versus Standard Dose 3D-CRT/IMRT in Patients Treated for Localized Prostate Cancer. RTOG0126.
 25. Fiorino C, Rancati T, and Valdagni R: Predictive Models of Toxicity in External Radiotherapy. *Cancer*. 3135-3140, 2009.
 26. Cheung R, Tucker SL, Dong L, et al: Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 67(4):1059-1065, 2007.

27. Naoki Nakamura, Naoto Shikama, Osamu Takahashi, et al: The relationship between the bladder volume and optimal treatment planning in definitive radiotherapy for localized prostate cancer. *Acta Oncologica* 51: 730–734, 2012.
28. Fisher RA: On the interpretation of χ^2 from contingency tables, and the calculation of P. *Journal of the Royal Statistical Society* 85(1): 87-94, 1922.
29. 箱ヒゲ図の定義 : <http://www.hulinks.co.jp/support/kaleida/plot.html#0111>
30. Michalski JM, Gay H, Jackson A, et al: Radiation dose–volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76(3 Suppl): S123–S129, 2010.
31. Dobler B, Mai S, Ross C, et al: Evaluation of possible prostate displacement induced by pressure applied during transabdominal US image acquisition. *Strahlenther Onkol* 182(4), 240-246, 2006.
32. Artignan X, Smitsmans MH, Lebesque JV, et al: Online US image guidance for radiotherapy of prostate cancer: Impact of image acquisition on prostate displacement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 59(2), 595-601, 2004.
33. McGahan JP, Ryu J, Fogata M: Ultrasound probe pressure as a source of error in prostate localization for external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 60(3), 788-793, 2004.
34. Sripadam R, Stratford J, Henry AM, et al: Rectal motion can reduce CTV coverage and increase rectal dose during prostate radiotherapy: A daily cone-beam CT study. *Radiother Oncol.* 90(3), 312-317, 2009.
35. Orton NP, Jaradat HA, Tome WA: Clinical assessment of three-dimensional US prostate localization for external beam radiotherapy. *Med Phys.* 33(12), 4710-4717, 2006.
36. Langen KM, Pouliot J, Anezinos C, et al: Evaluation of ultrasound-based prostate localization for image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 57(3), 635-644 2003.
37. Thwaites DI, Mijnheer BJ, and Mills JA: Quality assurance of external beam radiotherapy. In: Podgorsak EB eds, *Radiation Oncology Physics, A Handbook for Teachers and Students.* 407-450, IAEA, Vienna, 2005.
38. Fuss M, Cavanaugh SX, Fuss C, et al: Daily Stereotactic US Prostate Targeting: Inter-user Variability. *Technol Cancer Res Treat.* 2(2), 161–170, 2003.

謝辞

本稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました首都大学東京大学院 人間健康科学研究科教授 齋藤秀敏先生に深く感謝いたします。副査としてご助言いただくとともに本論文の細部にわたりご指導いただいた茨城県立医療大学 保健医療科学研究科教授 藤崎達也先生と、首都大学東京大学院 人間健康科学研究科准教授 明上山先生に感謝の意を表します。本研究の研究協力者であり、本研究を遂行するにあたって多大な協力をいただいた国立がん研究センター東病院医長 中村直樹先生と、聖路加国際病院放射線腫瘍科水野統文先生に感謝の意を表します。

また、本論文は著者が非常勤研究員として在籍する聖路加国際病院でのデータを多く利用しております。データの利用を承諾していただいた聖路加国際病院放射線腫瘍科現部長 河守次郎先生、同前部長 関口建次先生、および研究遂行に協力いただいた神崎扇洋コメディカルマネージャーをはじめとするスタッフの皆様にご心より感謝申し上げます。

さらに、本論文は著者が社会人学生として博士後期課程在学中に行った研究をまとめたものとなっております。社会人学生としての活動を認めていただいた前職の神奈川県立がんセンター放射線腫瘍科部長 中山優子先生をはじめとするスタッフの皆様、現職の埼玉医科大学総合医療センター放射線腫瘍科教授 高橋健夫先生および同准教授 新保宗史先生をはじめとするスタッフの皆様にご多大な感謝を申し上げます。

最後に、日常の議論を通じて多くの知識や示唆をいただいた齋藤研究室の皆様にご深く感謝いたします。