

I 期食道癌に対する炭素線スキヤニング治療の  
治療計画立案方針に関する研究

名古屋大学大学院医学系研究科

総合保健学専攻

菅 満喜人

2023 年度 学位申請論文

I 期食道癌に対する炭素線スキヤニング治療の  
治療計画立案方針に関する研究

名古屋大学大学院医学系研究科

総合保健学専攻

(指導教官：小森 雅孝 准教授)

菅 満喜人

## 要旨

### 1. 背景・目的

放射線治療において高い治療効果を得るためには、標的である腫瘍に放射線を集中させながら、正常臓器（organs at risk：OAR）への照射を最小限に抑える必要がある。粒子線治療の一種である炭素線治療は Bragg peak を有し、X 線治療に比べ線量集中性が高い。また電離密度が高いことから、陽子線など他の粒子線治療と比較して高い治療効果を得ることができる。しかし、炭素線治療はビーム経路上の密度変化に非常に敏感であり、飛程と呼ばれるビームの停止位置の変化により、標的線量（target coverage）の低下や OAR への高線量投与が問題となる。そのため、不確かさを考慮した計画標的体積（planning target volume：PTV）マージンの算出、および PTV マージンでは考慮出来ない密度変化にも対応しうる治療計画を立案することは、より安全な高精度炭素線治療の実現に繋がる。本論文では以降、「治療時に治療計画時からの密度変化が起こっても、処方線量が計画通りに遵守される治療計画」を、「堅牢な治療計画」と定義する。I期食道癌に対する炭素線治療は手術と同等の成績が得られており、今後更なる需要拡大が見込まれる。これまで、I期食道癌に対する炭素線治療の PTV マージンを報告した研究はなく、臨床的経験則より得られた値が使用されているが、この値を適応する明確な根拠はない。また、PTV マージンでは考慮出来ない密度変化に関しては、予期せぬ線量分布の崩れに繋がる危険性がある。本研究の目的は、I期食道癌に対する炭素線スキヤニング治療において、堅牢な治療計画の立案手法を提案することである。本研究では、I期食道癌に対する炭素線スキヤニング治療の PTV マージンを算出した後、CT 値の置換処理を用いた治療計画の有用性について検討した。

### 2. 方法

神奈川県立がんセンターにて炭素線スキヤニング治療を行ったI期食道癌患者を対象に、Setup error（治療時のセットアップ誤差）、Intra-fractional target motion（照射中での標的の動き）、Inter-fractional target motion（治療期間中での標的の動き）を評価した。計測データおよび照射装置の許容値をもとに、I期食道癌に対する炭素線スキヤニング治療の PTV マージンを算出した。Setup error は 2D-3D 骨照合システムを使用して、治療計画 CT から作成したデジタル再構成（digitally reconstructed radiography：DRR）画像と、最終的な患者のセットアップ X 線画像との位置誤差から計算された。Intra-fractional target motion は自由呼吸下で撮影された X 線透視画像を用いて、体内に留置された金属マーカー（Clip）の最呼気での変位量を評価した。Inter-fractional target motion は、治療前に撮影される治療計画 CT 画像と治療期間中に撮影される in-room CT 画像を使用し、治療期間中における肉眼的腫瘍体積（gross tumor volume：GTV）の位置変位を評価した。

次に、in-room CT 画像を用いた治療時の線量分布評価において、標的線量の低下が指摘された。これは PTV マージンに考慮できない要因による密度変化の原因であると考えられた。

そこで、この要因について調査し、その対応策について検討した。まず原因調査として、治療期間中における体厚変化の影響および治療期間中における OAR の位置変化 (Inter-fractional OAR motion) を評価した。体厚変化の影響は、in-room CT 画像で仮想的に治療時の体厚を治療計画時と同じになるよう調整し、治療計画の照射情報 (スポット位置、各スポットの粒子数等) を用いて治療時の線量分布を再計算した。その後、体厚調整の有無による標的線量の変化を評価した。Inter-fractional OAR motion は咽頭、気管に対して行われた。これらは一定の volume を持つ空気塊であり、位置変化により標的線量に影響すると考えたからである。解析は Inter-fractional target motion 同様、治療計画 CT 画像と in-room CT 画像を用いて、治療期間中における OAR の位置変位を評価した。最後に、堅牢な治療計画の立案手法として食道全体および食道周囲の縦隔辺縁にある空気層を、食道実質の平均 CT 値で置換する手法を検討した。①置換した治療計画と②置換しない治療計画を作成し、in-room CT 画像に両者の治療計画ビームを計算させることで治療時の標的線量を算出し、治療計画からの標的線量の変化を評価した。

### 3. 結果および考察

Setup error は 1.0 mm 以内であり、照合システムや寝台移動の位置精度を加味した上で、先行研究と比較しても本研究結果は良好なセットアップ精度であった。これより、Setup margin は 1.0 mm とした。Intra-fractional target motion は、各軸の最大変位量は約 2.8 mm であり、この値を採用した。Inter-fractional target motion は頭尾方向の移動が他の方向よりも大きく、最大変位量は約 5.0 mm であり、この値を採用した。これらの計測データおよび当院の炭素線スキャニング治療施設における照射装置の許容値をもとに、各方向のセットアップマージン (SM) および体内マージン (IM) が決定した。PTV マージンは SM および IM の二乗和の平方根より各方向で算出され、垂直方向に 6.5mm、深さ方向に 6.8 mm であった。

治療期間中の患者の体厚変化により、標的線量は CTV1 で-0.2%、CTV2 で-0.6%の変化であった。これより、体厚変化が標的線量に与える影響は非常に小さかった。治療期間中における OAR の位置変化は、全体として頭尾方向にやや大きく標的の位置変化 (Inter-fractional target motion) とほぼ同等の傾向を示すことが分かった。これより、治療時の標的線量の低下は、標的および標的近傍の空気を含む OAR の位置変位による影響であると考えられた。これらの対策として、食道全体および食道周囲の縦隔辺縁にある空気層を食道実質の平均 CT 値で置換処理した治療計画は、置換処理をしなかった治療計画よりも、治療時における標的線量が大幅に改善した。これは、治療計画の段階で CT 値の置換処理により、治療時の標的周囲における急激な密度変化を考慮した治療計画を作成したことで、治療時の空気の有無に関わらず標的線量が確保されたからであると考えられる。

### 4. 結論

本研究では、I 期食道癌に対する炭素線スキャニング治療の PTV マージンおよび CT 値の置換処理による堅牢な治療計画の立案手法を提案した。本研究で提案した手法は、標的線量を向上させ、臨床結果を高めることが期待できる。

## Abstract

### 1. Introduction

Carbon-ion radiotherapy is a type of particle therapy, that has Bragg peaks and is more dose-concentrated than photon radiotherapy. However, while carbon-ion radiotherapy offers many advantages, it is very sensitive to density changes in the beam path. This can lead to unexpected reductions in target coverage and high irradiation doses to organs at risk (OAR). Therefore, developing a treatment planning strategy that thoroughly evaluates uncertainties and accounts for them will lead to safer high-precision carbon-ion radiotherapy. Carbon-ion radiotherapy for stage I esophageal cancer has achieved results comparable to those of surgery, and demand is expected to grow further in the future. To date, no study has reported the PTV margin of carbon beam therapy for stage I esophageal cancer, and values obtained from clinical experience have been used, but there is no clear evidence to support the use of this value. Therefore, PTV margin should be set with firm consideration of changes during treatment (inter-fractional and intra-fractional). In addition, for density changes along the beam path that can not be considered in the PTV margin, there is a risk of the unexpected collapse of the dose distribution due to range changes. Therefore, it is necessary to make a robust treatment planning method for PTV margins and density changes on the beam path for carbon-ion radiotherapy for stage I esophageal cancer. In this study, we determined the PTV margin in carbon-ion scanning therapy (CIRTs) for stage I esophageal cancer. Furthermore, a robust planning method for density changes using CT value replacement was examined.

### 2. Materials and methods

The clinical data from seven patients treated with CIRTs for stage I esophageal cancer were used to analyze setup error, inter-fractional and intra-fractional motion error. Ultimately, the determination of the planning target volume (PTV) margin was based on the accuracy of the treatment system. The patient's positioning error was determined from the positional error between the digital reconstruction radiograph (DRR) image and the final patient setup X-ray image. To evaluate intra-fractional target motion, the clip's movement during maximum expiration using serial X-ray images were measured. To evaluate inter-fractional target motion, the GTV positions during maximum expiration were compared between treatment planning images and in-room CT images.

While assessing the dose distribution during treatment with in-room CT images, it was observed that the target coverage was insufficient. Changes in patient body thickness and shift in the OAR position near the target may have contributed to the reduced target coverage. First, we assessed the changes in the patient's body thickness during the treatment period affected target

coverage. To match the body thickness in the in-room CT image with that in the treatment planning CT image, the body thickness in the in-room CT image was adjusted virtually using CT value replacement. Dose distributions were calculated from in-room CT images after body shape adjustment to evaluate changes in target coverage due to changes in body thickness. Next, we evaluated the effect of inter-fractional OAR position variation on the pharynx and trachea. These are air masses with a constant volume, and we thought that changes in position would affect the target coverage. As with the Inter-fractional target motion, the analysis was performed using treatment planning CT images and in-room CT images to evaluate the displacement of the OAR position during the treatment period. Finally, to evaluate the robustness of the treatment plan with CT value replacement, we replaced the CT values in the target and air area adjacent to the target with the average CT values of the target. Then, the change in target coverage resulting from replaced CT values was calculated using in-room CT.

### **3. Results and discussion**

The mean setup error was within 1.0 mm and, our study showed a good setup accuracy. The Intra-fractional target motion was approximately 2.8 mm. Inter-fractional target motion was larger in the SI direction than in the other directions, with a maximum value of approximately 5.0 mm. Consequently, the PTV margin calculated from the square root of the sum of the squares of the setup margin and the internal margin in each direction was 6.5 mm in the body axis direction and 6.8 mm in the depth direction.

Our results showed that the effect of changes in patient body thickness during the treatment period on target coverage was minimal. The inter-fractional OAR position variation was slightly larger in the SI direction, like the Inter-fractional target motion. Target coverage for treatment plans optimized with CT value replacement was significantly superior to treatment plans optimized without CT value replacement. This method can make robust treatment planning for density changes that can't be considered in the PTV margin.

### **4. Conclusion**

Our research has presented a method for determining the PTV margin and shown that density replacement can be used to develop a robust treatment plan for patients undergoing CIRTs for esophageal cancer. This approach is independent of specific software or equipment, making it feasible for implementation across diverse clinical settings without any specific prerequisites. Its adoption holds promise for elevating target coverage and advancing patient outcomes.

# 目次

## 第1章 序論

- 1.1 研究の背景
- 1.2 研究の目的
- 1.3 本論文の構成

## 第2章 炭素線スキャニング治療

- 2.1 照射野形成法
- 2.2 放射線治療計画における体積
- 2.3 治療計画
- 2.4 治療時の線量分布評価

## 第3章 PTV マージンの算出

- 3.1 緒言
- 3.2 対象患者
- 3.3 方法
- 3.4 結果・考察

## 第4章 堅牢な炭素線スキャニング治療計画の立案手法

- 4.1 緒言
- 4.2 方法

### 4.3 結果・考察

## 第5章 結論

### 参考文献

本論文を構成する原著論文および学会発表

### 謝辞

### 付録 略語一覧



# 第 1 章 序論

## 1.1 研究の背景

放射線治療はがん治療の一つであり、放射線を用いてがん細胞内のデオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid : DNA) を切断することで治療を行う。そのため、高い治療効果を得るためには標的である腫瘍に放射線を集中させながら、正常臓器 (organs at risk : OAR) への照射を最小限に抑える必要がある。粒子線治療の一種である炭素線治療 (carbon-ion radiotherapy : CIRT) [1]は Bragg peak を有し、一般的な放射線治療で使用される X 線治療に比べて腫瘍への線量集中性が高い。このため、放射線肺臓炎や放射線心膜炎などの放射線治療に起因した有害事象を、X 線治療に比べて低減することができる。また、同じ粒子線治療として広く用いられている陽子線治療に比べて、電離密度が高くがん細胞の DNA を切断しやすいため、高い治療効果を得ることができる。炭素線治療は多くの利点が挙げられる反面、飛程と呼ばれるビーム停止位置 (=Bragg peak) の変化により、標的線量 (target coverage) の低下や OAR への高線量投与が問題となる [2]。飛程はビーム経路上の密度により変化する。この密度変化による飛程の変化は、意図しない位置への高線量投与を引き起こし、腫瘍に対する治療効果の低下だけでなく、OAR の重篤な有害事象に繋がりがかねない。そのため、飛程に関わる様々な変化要因を考慮した治療計画の立案が必要不可欠である。陽子線や炭素線などの粒子線治療計画に関連した不確かさの要因としては、ビームと患者の位置関係の変化の不確かさ、臓器の

動きや体厚の変化、CT 値から計算される粒子線阻止能比の不確かさなどが挙げられる [3]。これらの不確かさは極力小さく抑える必要があるが、現状の位置決め技術や照射技術では避けられない誤差要因が存在する。不確かさによる線量分布の崩れに対応する方法として広く用いられているのは、標的へのマージン付加である。X 線治療では、臨床的腫瘍体積（clinical target volume : CTV）に対して処方線量が照射されるよう、CTV を等方拡大したマージンを付加する形で計画標的体積（planning target volume : PTV）を設定し、これに対して処方線量を照射する。これにより、不確かさの中でも CTV が PTV 内にある限り、CTV に対する処方線量は担保される。なお、PTV を設定する際に CTV に付加されるマージンを PTV マージンと呼ぶ。しかし、粒子線治療の場合は考慮する不確かさがビームに対して深さ方向と垂直方向で異なるため、PTV マージンも CTV を等方拡大するのではなく、治療部位の不確かさが考慮された PTV マージンをビーム方向毎に設定する必要がある。

食道癌は、全世界における悪性腫瘍による死亡要因の 6 番目に位置し、全体の約 5.3% を占めている [4]。内視鏡検査技術の進展に伴い、早期に食道癌と診断される割合は近年増加している。粘膜下層に浸潤する病変では、リンパ節転移のリスクが高くなるために局所治療の内視鏡的切除ではなく主に手術または化学放射線治療が行われる [5]。しかし、手術は侵襲性が高く、化学放射線治療も両者の併用による白血球減少、肺臓炎、心嚢水貯留等の有害事象が懸念される。これに対し、I 期食道癌に対する炭素線治療は化

学療法（抗がん剤）を併用しない単独での根治治療において、手術など従来の治療法と比較して遜色のない結果[6]が得られている。このため、炭素線治療は手術や化学療法が出来ない症例においても適応が期待されており、今後更なる需要拡大が見込まれている。

これまで、I期食道癌に対する炭素線治療の PTV マージンを報告した研究はなく、臨床的経験則より得られた PTV マージンの値が使用されている。しかし、この PTV マージンをI期食道癌に適応する明確な根拠はなく、腫瘍への過小線量および OAR への過大線量投与の恐れがある。また、PTV マージンでは考慮出来ない密度変化は、飛程変化による治療計画からの予期せぬ線量分布の崩れに繋がりがねない。このため、I期食道癌に対する炭素線治療の PTV マージンの算出、および PTV マージンでは考慮出来ない密度変化にも対応しうる治療計画は、安全な高精度炭素線治療の実現に向けた喫緊の課題となっている。

本論文では以降、「治療中（照射中・治療期間中）に、治療計画時からの（標的・OAR の位置変化、ガス・便の位置や量の変化、体厚変化などに起因した）密度変化が起こっても、処方線量が計画通りに遵守される治療計画」を、「堅牢（ロバスト）な治療計画」と定義する。

## 1.2 研究の目的

本研究の目的は、I期食道癌に対する炭素線スキャニング治療（carbon-ion scanning radiotherapy；CIRTs）において、堅牢な治療計画の立案手法を提案することである。初めに、I期食道癌に対する炭素線スキャニング治療の PTV マージンを算出した。次に、PTV マージンでは考慮出来ない密度変化への対応策として、CT 値の置換処理を用いた治療計画の有用性について検討した。

## 1.3 本論文の構成

本論文は全5章から構成される。第1章にて、本研究の背景及び目的を述べた。第2章では、I期食道癌に対する炭素線スキャニング治療の概要について述べる。第3章において、I期食道癌に対する炭素線スキャニング治療の PTV マージンを算出した。第4章では、PTV マージンでは考慮出来ない密度変化に対する対応策として、CT 値の置換処理を用いた治療計画の有用性について検討した。最後に第5章にて、これらの結果を踏まえた本研究の結論を述べる。

## 第2章 炭素線スキャニング治療

本章では、炭素線治療における照射野形成法の違いを説明し、神奈川県立がんセンターにおけるI期食道癌に対する炭素線スキャニング治療の概要を説明する。

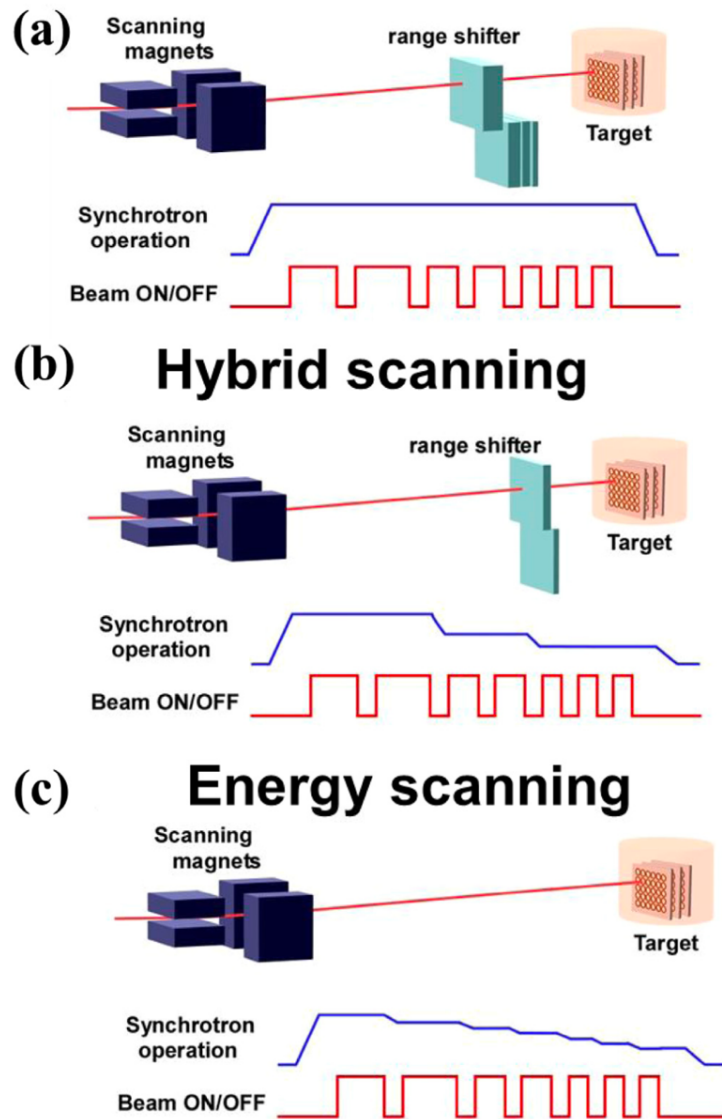
### 2.1 照射野形成法

3次元的な体積を有する治療標的に対し加速器から取り出された細い炭素線ビームを照射するためには、取り出されたビームを標的の形状に合わせて照射する必要がある。炭素線治療では主に、ブロードビーム（拡大ビーム）照射法と（ペンシルビーム）スキャニング照射法の2つが存在する。

ブロードビーム照射法は、細い炭素線ビームを散乱体（ $x \cdot y$ 方向）やリッジフィルタ（ $z$ 方向）で立体的に拡大し、患者固有の補償フィルタや患者コリメータなどで整えて照射する方法である。なお、ビームの拡大に散乱体と併用してワブラー電磁を用いる方式をワブラー方式と呼ぶ。この照射法の欠点は、腫瘍形状により標的の上流側に不要な高線量部の発生することである。Kanaiらは、後述するスキャニング照射法同様の動的な飛程変調と同期して照射野変更を行う積層原体照射法[7]を提案した。これにより上記の欠点は克服できたものの、ブロードビーム照射法が基本になっていることに変わりはなく、患者固有の補償フィルタや患者コリメータを準備するための時間は必要となる。

一方、スキャニング照射法（Figure 1）は加速器から取り出した細い炭素線ビームを、

走査電磁石（スキヤニングマグネット）を用いて腫瘍内で走査することで治療体積を形成するものである。これより、ブロードビーム照射法と比較して①正常臓器（OAR）に対する無駄な照射を抑えながら、複雑な腫瘍形状に対応可能、②患者固有の補償フィルタやコリメータが不要であり、治療にかかる時間の短縮が可能、③コリメータでのビームが失われないために二次放射線（中性子など）の発生量が少なく、照射野外の被ばく量も低減が可能などの利点が挙げられる。なお、スキヤニング照射法の中でも深さ方向における走査（飛程変調）の違いによって、レンジシフター方式（エネルギーを固定しつつレンジシフターを用いる）、ハイブリッド方式（エネルギー変更とレンジシフターを併用）、エネルギー方式（エネルギー変更のみ）がある。スキヤニング照射法は、細かい炭素線ビームをスキヤンするために①照射ビーム位置・強度の変動による影響が大きい、②照射体積に応じてスキヤン時間がかかる、③スポット毎にビーム強度を測定・管理する必要があるなどの欠点が挙げられるが、これらは技術的に対応可能もしくは受容できるものと考えられている[8]。神奈川県立がんセンターの炭素線スキヤニング治療施設（ion-beam Radiation Oncology Center in Kanagawa；i-Rock）ではハイブリッド方式のスキヤニング照射法（Figure 1 の b）を採用している。



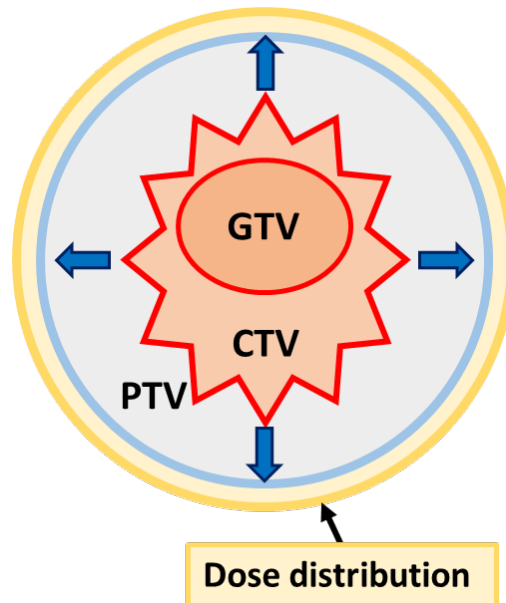
**Figure 1** Depth scanning with carbon-ion scanning therapy. [9]

In carbon-ion scanning therapy, its Bragg peak is shifted along the depth direction either by inserting the range shifter (Range shifter scanning) or by changing the beam energy of a synchrotron (Energy scanning). Hybrid scanning is a combination method of Range shifter scanning and Energy scanning. (a) Range shifter scanning, (b) Hybrid scanning and (c) Energy scanning.

## 2.2 放射線治療計画における体積

放射線治療において放射線を照射すべき標的となる領域は、ICRU report 50 および 62 [10]において定義されている (Figure 2)。肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume ; GTV) は画像などで腫瘍が肉眼的に確認できる領域であり、臨床的腫瘍体積 (CTV) は GTV 周囲の浸潤を含む腫瘍の進展が疑われる領域を指す。つまり、この GTV と CTV は腫瘍が存在している、又は存在している可能性のある領域であり放射線を照射すべき標的となる。そして、患者の位置決め精度や臓器の動きなど、治療に関連する不確かさを考慮した上で、標的に処方線量が照射されるよう CTV を等方拡大したマージンが付加された領域を計画標的体積 (PTV) と呼ぶ。この PTV に対して照射を行うことで、不確かさの中でも CTV に対して処方線量が確実に照射されるようにする。なお、X線治療と炭素線治療 (粒子線治療) における、PTV への考え方の違いは第3章で後述する。





**Figure 2 Volume concepts used in photon radiotherapy planning.**

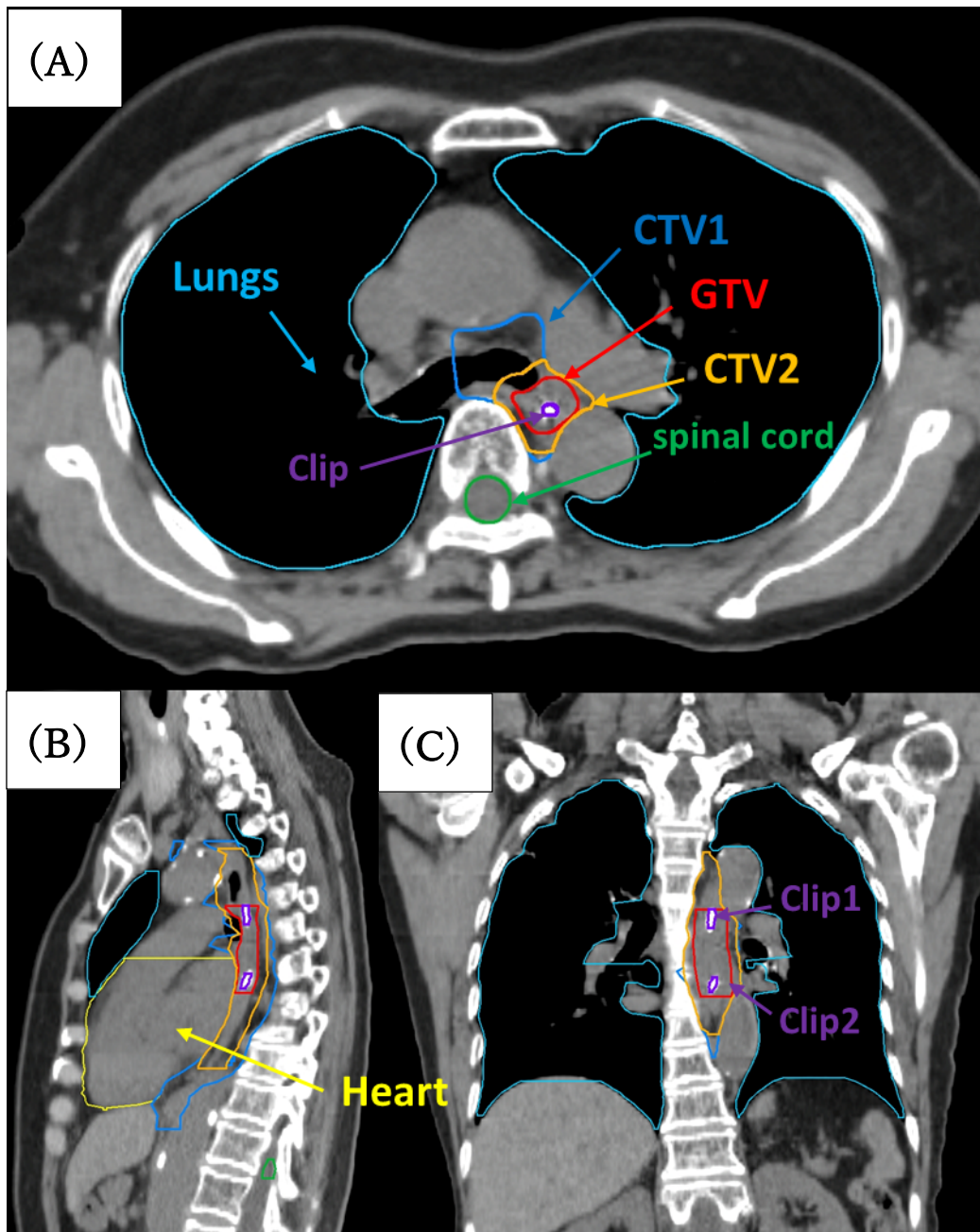
In radiotherapy, the PTV (blue area) is obtained by adding isotropic margin to the CTV. PTV margins depend on a variety of factors, including the patient setup system, inter-fractional patient setup error, and intra-fractional tumor motion error. Abbreviations: GTV, gross tumor volume; CTV, clinical target volume; PTV, planning target volume.

## 2.3 治療計画

患者は吸引式マットレス（BlueBAG：ElektaAB, Stockholm, Sweden）上に仰臥位および伏臥位で寝かせ、熱可塑性シェル（Shellfitter: Kuraray, Tokyo, Japan）で固定した。治療計画用 CT 装置（Aquilion LB, Canon Medical Systems Corporation, Tochigi, Japan）を用いて、全例に自由呼吸下で最大吸気時（In-peak）および最大呼気時（Ex-peak）の CT 画

像を取得した。

輪郭描画は、MIM maestro version 6.9 (MIM Software Inc., Cleveland, OH, USA)を用いて行った。GTV (Figure 3 の赤色) の上下には、治療計画 CT の撮影前に内視鏡的に埋め込まれた Clip (Figure 3 の紫色) が留置されており、頭側から Clip 1 と Clip 2 に区別した。CTV は、GTV に所属リンパ節領域を含めた CTV1 (Figure 3 の青色) と、GTV に限局した CTV2 (Figure 3 のオレンジ色) の 2 つに分けて設定された。CTV1 に含まれる所属リンパ節領域は、原発巣の位置に応じて設定され、頸部食道で頸部、鎖骨上、上縦隔リンパ節、上部胸部食道で鎖骨上、上縦隔リンパ節領域、中部胸部食道で上部、下部縦隔、腹腔内リンパ 12 節領域、下部胸部食道で下部縦隔、腹腔内リンパ節領域が含まれた。照射野の大きさ ( $20 \times 20 \text{ cm}^2$ ) [11]のため、頭尾方向のリンパ節領域を完全に含むことが出来なかった症例では、CTV1 を胸骨切欠から頭尾方向に最大 20 cm とした。CTV2 は CTV 1 の領域内で更に GTV に限局した形で設定され、GTV から食道の長軸方向に 3 cm、側方および背腹方向に 5 mm 拡大した領域とした。最大吸気時および最大呼気時の CT 画像上に GTV、CTV1、CTV2 を描画し、それらの輪郭を合成して Internal GTV (IGTV)、Internal CTV1 (ICTV1)、ICTV2 を作成した。最適化計算に使用する最大呼気時 CT 画像には、OAR として肺 (Figure 3 の水色)、心臓 (Figure 3 の黄色)、脊髄 (Figure 3 の緑色) を描画した。

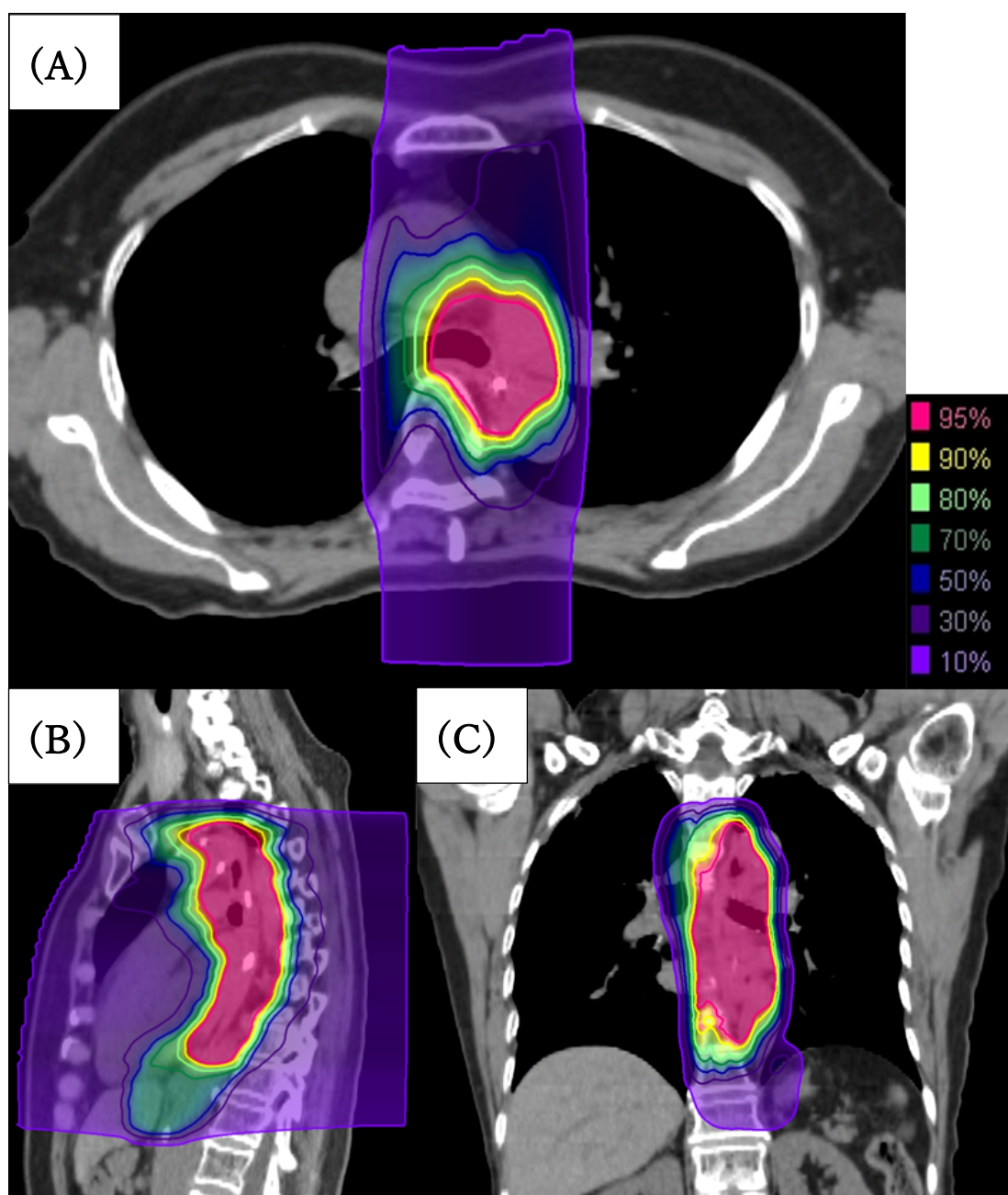


**Figure 3 Axial (A), sagittal (B), and coronal (C) views of the target and OAR structures in CIRTs for stage I esophageal cancer.**

The GTV (red), CTV1 (blue), CTV2 (orange), Clip1,2 (purple), Lungs (light blue), Heart (yellow), spinal cord (green), can be visualized. Clips were classified as clips 1 and 2 from the cephalic side. Abbreviations: GTV, gross tumor volume; CTV, clinical target volume.

治療計画の立案には、Monaco version 5.20 for carbon (Elekta AB, Stockholm, Sweden)を使用した。ビーム入射のガントリー角度は $0^{\circ}$ と $180^{\circ}$ で、総線量は50.4 GyRBE/12分割 (Figure 4) とし、治療全体で各方向6回ずつの照射とした。治療は2段階に分かれており、はじめにGTVに所属リンパ節領域を含めた広い領域 (CTV1) を照射した後、GTVに限局した領域 (CTV2) を照射した。PTVはCTVに応じて、CTV1を含めたPTV1および、CTV2を含めたPTV2として設定された。照射回数は、PTV1に対し33.6 GyRBE/8分割、PTV2に対し16.8 GyRBE/4分割とした。なお、各方向における治療計画は、PTVの95%を処方線量の95%でカバーするように立案した。OARがPTVに隣接している場合は、以下の線量制約を遵守するよう計画した。肺 (Figure 3の水色) では20 GyRBE (RBE加重線量) を受ける肺体積の割合 (V20) が10%未満、心臓 (Figure 3の黄色) では平均線量 ( $D_{\text{mean}}$ ) が20 GyRBE未満 [12]、脊髄 (Figure 3の緑色) では $0.01 \text{ cm}^3$ 領域における最大線量 ( $D_{\text{max}}$ ) が30 GyRBE [13] となるよう治療計画を立案した。

ここで用いられるGyRBEという単位は、X線治療などで用いられる吸収線量 (Gy) とは異なり、生物学的効果比 (Relative Biological Effectiveness ; RBE) を考慮した線量の単位である。このRBEは、Microdosimetric Kinetic Model (MKM)とよばれる生物効果モデルを用いて線量分布に考慮されている[8]。また、この単位は主に陽子線や炭素線などの粒子線治療の分野において、人体に照射された線量を評価する際に使用される。

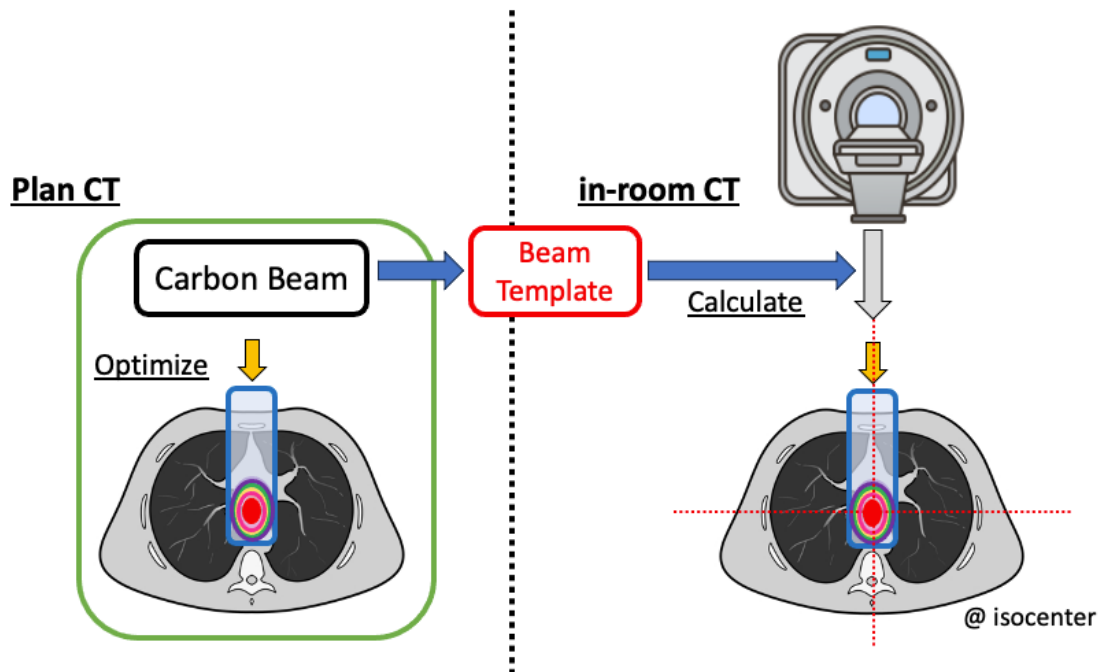


**Figure 4 Total dose distributions for an axial (A), sagittal (B), and coronal (C) plane in CIRTs for stage I esophageal cancer.**

The total dose was 50.4 GyRBE/12 fractions: 33.6 GyRBE/8 fractions for PTV1 and 16.8 GyRBE/4 fractions for PTV2. The gantry angles for beam injection were 0° and 180°, and the beam was equally irradiated six times from each angle.

## 2.4 治療時の線量分布評価

実際の治療時における線量分布を評価するため、治療室内に設置されている in-room CT 装置を用いて CT 撮影を実施した。治療終了後に患者照合時の状態を維持したまま、最大呼気時の CT 撮影を撮影することで、実際の治療時における体内情報を取得した。各患者の体調や X 線被ばく量を考慮して治療期間中に少なくとも週 1 回（全 12 回照射であれば、治療期間中に計 3 回）の頻度で撮影された。なお、使用した in-room CT 装置は、治療計画用 CT 装置と同一の機種である。取得された in-room CT 画像上に GTV、CTV1、CTV2、OAR を描画し、治療計画装置へ転送した。治療時の isocenter 位置は、in-room CT 画像に投影されたマーカーをもとに設定した。その後、in-room CT 画像に治療計画で設定された照射条件（スポット位置、各スポットの粒子数等）を用いて再計算することで、治療時の線量分布を評価した（Figure 5）。



**Figure 5** The calculation workflow of fractional in-room CT images.

Plan CT, treatment planning CT images of the maximum exhalation phase; in-room CT, in-room CT images of the maximum exhalation phase; Beam Template, irradiation conditions set (slice position, spot position in the plane of each slice position, and number of particles per spot, etc.).

## 第3章 PTV マージンの算出

### 3.1 緒言

粒子線スキャニング物理 QA ガイドライン[3]によると、粒子線治療の治療計画に関連する不確かさの要因としては、ビームと患者の位置関係の変化と不確かさ、臓器の動きや体厚変化、CT 値から計算される粒子線阻止能比の不確かさなどが挙げられる。これらの不確かさは出来るだけ抑える必要があるが、現状の治療技術では避けられない誤差要因が存在する。そのため、これらを考慮しながら CTV に対して処方線量が照射されるよう治療計画を立案することが求められる。不確かさを考慮するために広く用いられているのは、CTV へのマージン付加である。X 線治療などでは、マージンは CTV を等方拡大するようにマージンが付加される。しかし粒子線治療では、患者のセットアップ精度や臓器の動き、飛程の計算精度など、実際の治療に関連する様々な不確かさを考慮したビーム方向毎のマージンが必要となる。これは、ビームに対して深さ方向と垂直方向で付加されるマージンが果たす役割が、それぞれ異なることに由来する[14]（例：垂直方向はビームと患者の位置関係の不確かさなどを考慮、深さ方向は阻止能比の不確かさなどを考慮）。このため、治療中（照射中、治療期間中）の変化に堅牢なスキャニング炭素線治療計画を立案するためには、治療部位毎に予測しうる不確かさを推定し、その中で CTV に対して処方線量が照射されるように、ビーム方向毎に PTV マージンを設定する必要がある。なお、近年では CTV を標的として特定のシナリオ（飛程とセッ



トアップの不確実性) を考慮したロバスト最適化 [15] が提案されている。しかし、これは複数照射門を同時に最適化することで標的の目標線量を達成する Multiple Field Optimization (MFO)の場合を対象としたものであり、本研究の範囲外である。

本章では、PTV マージンの算出項目として、① Setup error (治療時の患者位置決め誤差)、② Intra-fractional target motion (照射中における標的の動き)、③ Inter-fractional target motion (治療期間中における標的の動き) を評価した。最後に、本研究より得られた値および照射装置の許容値をもとに、I期食道癌に対する炭素線スキャニング治療の PTV マージンを算出した。

## 3.2 対象患者

本研究では、2020年9月から2023年4月までに当院で炭素線スキャニング治療を受けた連続した7名のI期食道癌の患者を対象とした。当院のI期食道癌に対する CIRTs の適格基準は、i) 病理組織学的に扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma ; SCC) または腺癌 (adenocarcinoma ; ADC) と診断され、ii) UICC 第7版により cT1bN0M0 と診断され、iii) 食道癌に対する治療歴がないことであった。この単施設研究はヘルシンキ宣言のガイドラインに従って実施され、神奈川県立がんセンター (承認番号: 2021eki-101) と名古屋大学 (承認番号: 21-310) の施設審査委員会の承認を得た。すべての患者から書面によるインフォームドコンセントを取得し、データは匿名化された。

本研究に参加した患者の内訳を Table 1 に示す。研究参加者は男性 5 名、女性 2 名で、年齢中央値は 69.4 歳（範囲：59-82 歳）であった。病理組織学的なタイプは全ての患者で SCC であった。原発巣の位置は、頸部食道が 1 名、上部胸部食道が 1 名、中部胸部食道が 5 名であった。

**Table 1 Patient characteristics**

<b>Patient No.</b>	<b>Age</b>	<b>Gender</b>	<b>PS</b>	<b>Histology</b>	<b>Location (number of clips)</b>	<b>Number of in-room CT scans</b>
1	77	Male	0	SCC	Ce (1)	4
2	59	Male	0	SCC	Mt (2)	4
3	66	Male	0	SCC	Ut/Mt (2)	4
4	82	Female	0	SCC	Ut (2)	3
5	59	Male	0	SCC	Ut (2)	3
6	73	Male	0	SCC	Ut (0)	3
7	70	Female	0	SCC	Ut (2)	3

Number of in-room CT scans is the times a CT scan during the treatment period.

Abbreviations: No., number; PS, performance status; SCC, squamous cell carcinoma; Ce, cervical esophagus; Mt, middle esophagus; Ut, upper thoracic esophagus

### 3.3 方法

はじめに、Setup error（治療時の患者位置決め誤差）を求めた。当院では、毎回の治療前に行われる位置照合に、患者の正面および側面方向に設置されている flat panel detector (FPD) より取得される X 線画像 (2D) と、治療計画 CT 画像 (最大呼気時) より作成されたデジタル再構成 (digitally reconstructed radiography : DRR) 画像 (3D) を用いた 2D-3D 骨照合システム[16]を採用している。これは、取得された X 線画像を並進・回転移動することで DRR 画像との骨 (食道の領域であれば主に椎体) が一致するように寝台位置を補正するものである。各治療時における Setup error は、骨照合完了 (治療直前) 時における X 線画像と DRR 画像との残余誤差[17]を、以下の式 (1) および (2) から求めた。なお、残余誤差は並進 (target registration error ; TRE) および回転 (angular error ; AE) 成分に分けられた。

$$TRE = \sqrt{\Delta x^2 + \Delta y^2 + \Delta z^2} \quad (1)$$

$$AE = \sqrt{\Delta\psi^2 + \Delta\phi^2 + \Delta\theta^2} \quad (2)$$

ここで、 $\Delta x$ ,  $\Delta y$ ,  $\Delta z$  はそれぞれ患者の左右方向、頭尾方向、腹背方向の、骨照合完了 (治療直前) 時における X 線画像と DRR 画像との残余誤差を表す。また、 $\Delta\psi$ ,  $\Delta\phi$ ,  $\Delta\theta$  はそれぞれ x、y、z 軸に沿った回転方向の残余誤差を表す。

次に、Intra-fractional target motion (照射中における標的の動き) を評価した。この動きは、治療計画時に自由呼吸下で撮影された X 線連続撮影画像 (X-ray serial imaging)

を用いて、腫瘍の呼吸性移動を相対的に推定できるよう体内に留置された金属マーカー (Clip) の最呼気時における経時的変位量を評価することで求められた。なお、Clip は GTV の上下に留置されており、頭側から Clip1, Clip 2 とした。X-ray serial imaging は、寝台に対して直交方向に配置されている Dynamic Flat-Panel Detector (DFPD; DAR8000f, Shimadzu Cop. Kyoto, Japan) を用いて行う Cine 撮影の一種で、治療時 (固定具、体位) を再現した状態で治療計画 CT 撮影の直前に行われた。DFPD の撮影領域は  $43 \times 43$  cm、画素ピッチは 0.15 mm、光電変換素子はアモルファスセレン (aSe)、フレームレートは最大で 1 秒あたり 30 枚であった[18]。部屋の isocenter からの距離は 155 cm、焦点-受像器間距離 (source to image receptor distance ; SID) は 213 cm であった。X-ray serial imaging は正面と側面方向からそれぞれ行われ、各方向毎に 30 枚 (5 秒間) の連続的な画像が取得された。なお、呼吸の経時変化も観察するために、患者 1 人あたり各方向で計 5 回の撮影を行った。取得された画像を用いて、最呼気時の Clip の変位量を各軸で評価した。なお、Clip の左右 (LR) 方向と頭尾 (SI) 方向の経時的変位量は正面画像で、腹背 (AP) 方向と SI 方向の経時的変位量は側面画像より評価した。

最後に、Inter-fractional target motion (治療期間中における標的の動き) を評価した。この動きを評価する為に、治療計画 CT 画像および治療期間中に取得された in-room CT 画像を用いた。治療計画 CT 画像上の GTV 位置を基準として、in-room CT 画像上での GTV の各軸における変位量を求めた。in-room CT 画像は、治療時の患者セットアップ

を維持したまま最呼気時に取得された。また、各患者の体調や X 線被ばく量を考慮して治療期間中に少なくとも週 1 回の（全 12 回照射であれば、治療期間中に計 3 回）の頻度で撮影された。なお、使用した in-room CT 装置は、治療計画用 CT 装置と同じものである。

Intra-fractional target motion および Inter-fractional target motion のデータを評価する際、各データが正規分布に従うか（正規性）を評価するために、正規性検定を実施した。本研究では、サンプルサイズが小さい場合に最も適しているとされる Shapiro-Wilk の正規性検定を選択した。その結果、各データに正規性は認められなかった。よって、正規性のない 3 群の定量的データを評価するために、ノンパラメトリックの Friedman 検定を実施した。3 群の比較は 3 回評価されるため、得られた p 値は Bonferroni 法を用いて 3 倍し、 $p < 0.05$  を統計的に有意とみなした。統計解析は SPSS（Statistical Package for the Social Sciences software, version 26.0, IBM Inc., Armonk, NY, the USA）を使用した。

最後に、I 期食道癌に対する炭素線スキャニング治療の PTV マージン [10] を算出した。PTV マージンは ICRU Report 62 [10] より、治療位置の正確性や再現性を考慮したセットアップマージン（setup margin ; SM）と、体内で起こる生理的な動きを考慮した体内マージン（internal margin ; IM）より構成されている。まず、本研究より得られた値（① Setup error, ② Intra-fractional target motion, ③ Inter-fractional target motion）および Table 3 に示す照射装置（CI-1000, TOSHIBA Corporation, Tokyo, Japan）の許容値（grayed

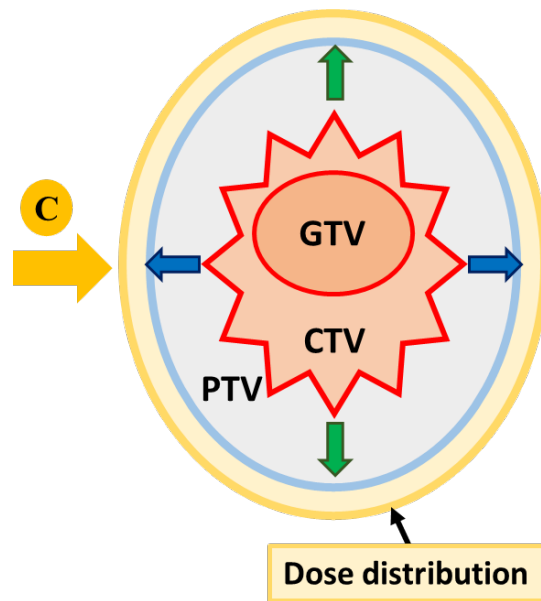
out) より、方向毎の SM および IM をそれぞれ算出した。その後、以下の式 (3) および式 (4) を用いて、ビーム方向毎の PTV マージンを算出した。

$$PTV_{Plane} = \sqrt{SM_{Plane}^2 + IM^2} \quad (3)$$

$$PTV_{Depth} = \sqrt{SM_{Depth}^2 + IM^2} \quad (4)$$

SM はビーム方向毎に考慮すべき不確かさが異なるため (Table 3)、ビーム軸に垂直な方向 ( $SM_{Plane}$ ) とビーム軸に沿った深さ方向 ( $SM_{Depth}$ ) に分けて求められた[19]。PTV1、PTV2 は ICTV1、ICTV2 にそれぞれマージンを追加して作成した。

前述のとおり、X 線治療などで用いられる PTV マージンは CTV を等方拡大する形で付加されるが、炭素線治療 (粒子線治療) の場合にはビーム方向毎に異なるマージンが付加される (Figure 6)。



**Figure 6 Volume concepts used in particle therapy planning.**

In particle therapy, beam direction-specific margins (blue area) must be set to account for the various uncertainties associated with actual dose delivery, such as patient setup accuracy, organ position variation and accuracy of range calculations. Abbreviations: C, carbon; GTV, gross tumor volume; CTV, clinical target volume; PTV, planning target volume.

### 3.4 結果・考察

各患者のおよび患者全体における Setup error の値を Table 2 に示す。患者全体の平均 Setup error の値は TRE で  $0.4 \pm 0.4$  mm、AE で  $0.2 \pm 0.2$  °であった。位置照合時に使用される 2D-3D 骨照合システムの計算精度は、並進系で 0.3 mm 以内、回転系で 0.3 °以内である。また、寝台を動かす 6 軸ロボットアームの位置精度は、直径 0.5 mm 球の範囲内である[17]。Mori ら[20]が同様のシステムを用いて、体幹部症例（肺：5 例、肝臓：5

例) の Setup error を解析した結果 ( $TRE = 1.1 \pm 1.2 \text{ mm}$ ,  $AE = 0.6 \pm 0.4^\circ$ ) と比較しても、本研究より得られた結果は非常に良好なセットアップ精度であった。この要因として、本研究では同様の照合システムを使用しているものの、当院で使用している患者固定具が Mori らの物と異なっていたこと、同じ体幹部でも対象部位が異なっていたことなどが考えられる。患者全体の平均 Setup error (TRE) は  $0.4 \pm 0.4 \text{ mm}$  であり、誤差を考慮しても最大  $0.8 \text{ mm}$  をカバーできるだけの Setup error を見積もる必要があると考えた。これより、PTV マージンの算出に用いる Setup error の値は  $1.0 \text{ mm}$  とした。



**Table 2. The average setup error and standard deviation for each patient across all treatment sessions.**

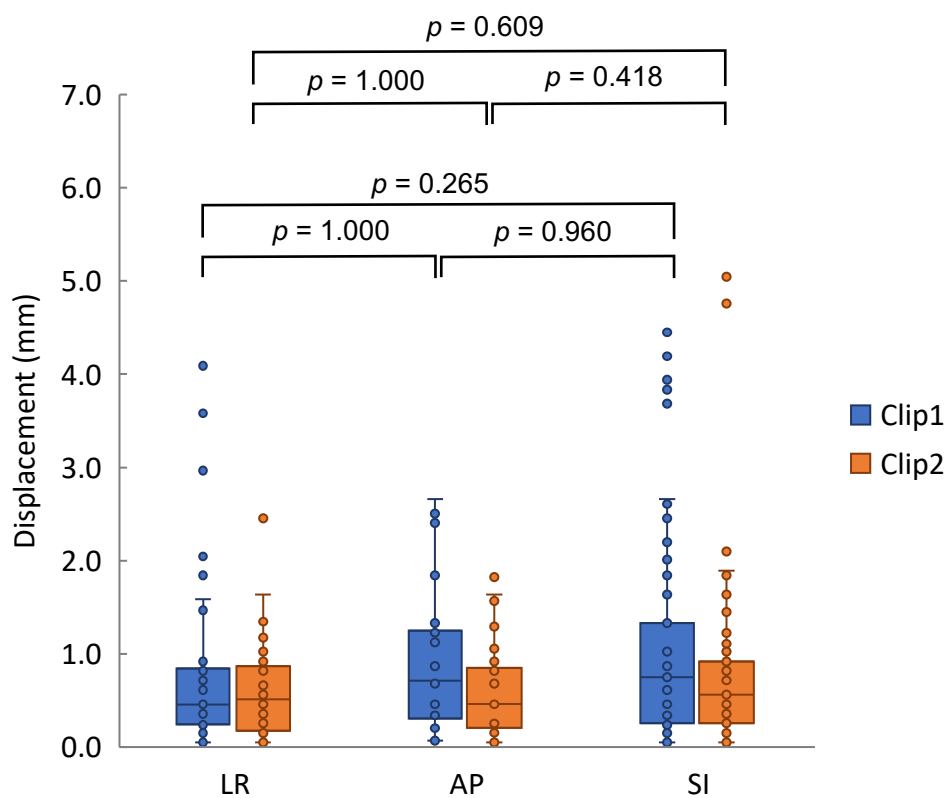
<b>Patient No.</b>	<b>TRE (mm)</b>	<b>AE (deg)</b>
	<b>Mean ± SD (Max–Min)</b>	<b>Mean ± SD (Max–Min)</b>
1	0.6 ± 0.3 (1.3–0.3)	0.2 ± 0.1 (0.5–0.1)
2	0.5 ± 0.4 (1.1–0.1)	0.1 ± 0.1 (0.3–0.0)
3	0.4 ± 0.2 (0.7–0.0)	0.2 ± 0.2 (0.6–0.0)
4	0.5 ± 0.2 (0.9–0.4)	0.2 ± 0.2 (0.5–0.0)
5	0.3 ± 0.1 (0.4–0.1)	0.0 ± 0.0 (0.1–0.0)
6	0.3 ± 0.1 (0.5–0.1)	0.1 ± 0.1 (0.2–0.0)
7	0.2 ± 0.2 (0.4–0.0)	0.1 ± 0.1 (0.3–0.0)
Total	0.4 ± 0.4 (1.3–0.0)	0.2 ± 0.2 (0.6–0.0)

TER and AE values were calculated from Equation (1) and Equation (2).

Abbreviations: No., number; TRE, target registration error; AE, angular error; SD, standard deviation; Max, maximum; Min, minimum

照射中における標的の動き（Intra-fractional target motion）として計測された、最呼吸時における Clip の経時的変位量を Figure 7 に示す。変位量は各軸で 5.0 mm 以内であり、各軸の最大変位量は約 2.8 mm であった。頭側の Clip1 は、左右方向の変位がやや大きい傾向であった。これは、心臓の拍動の影響によるものと考えられる。足側の Clip2 は頭尾方向への変位がやや大きい傾向であった。これは、呼吸性移動の影響によるものと考えられる。頭尾方向の Clip について、最大変位量の約 2.8 mm を大きく上回る値のデータは、深呼吸や唾の飲み込みなど、平常時の呼吸とは異なる動作により得られたものであると考えられた。各軸方向における、Clip1 と Clip2 の変位量に有意差はなかった。自由呼吸下における食道の動きは、周辺臓器の影響により比較的小さい[21]。Intra-fractional target motion について、Jin ら[22]が自由呼吸下の食道癌患者 20 名に挿入した 60 個のマーカ一の Intra-fractional target motion を 4DCT で解析した結果、食道近位部で 1.5 / 1.6 / 2.9 mm（左右/腹背/頭尾方向）、食道中間部で 1.5 / 1.4 / 3.7 mm、食道遠位部で 2.6 / 3.3 / 5.4 mm であった。Lever ら[23]は、Cine-MRI で食道癌の動きを計測し、左右や腹背方向よりも頭尾方向の腫瘍の動きが大きいことを明らかにした。これらの結果は本研究の結果と一致し、動きの主な要因は呼吸性移動に起因するものと考えられる[24]。本研究で得られた各軸の最大変位量は約 2.8 mm 以内であり、この値を用いることで照射中における標的の動きを考慮できると考えた。逆に、これ以上の値は、平常時の呼吸状態を正しく反映できていない可能性があり、照射中における標的の動きを過大評価してしまう可

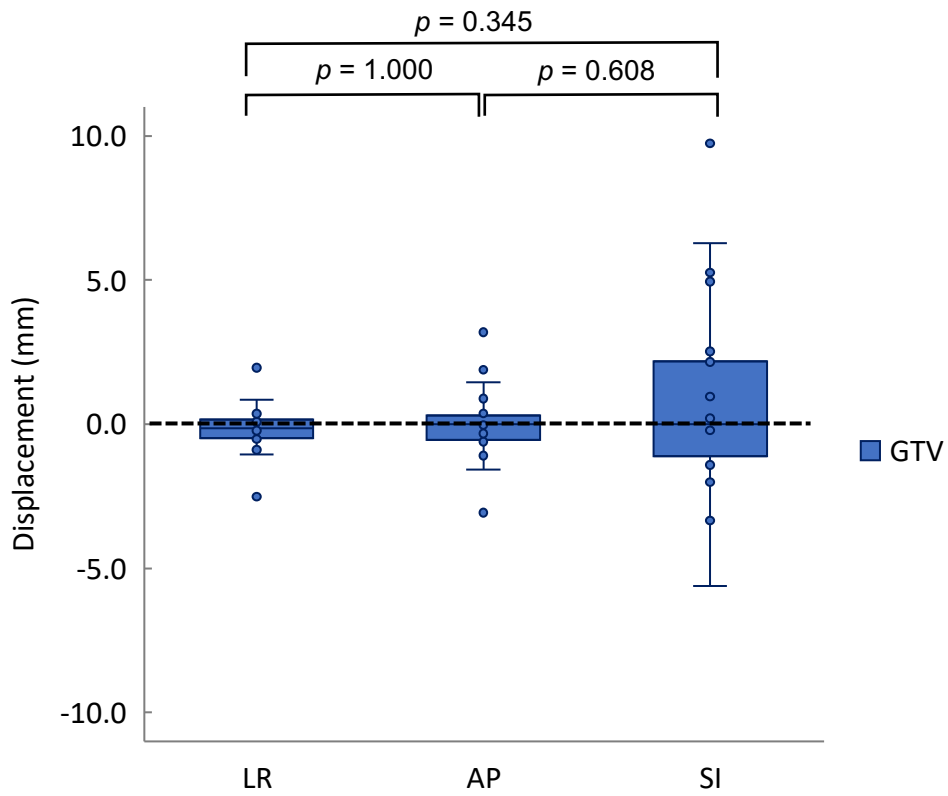
能性が考えられた。これより、PTV マージンの算出に用いる Intra-fractional target motion の値は 2.8 mm が妥当であると考えた。



**Figure 7 Intra-fractional target motion deviation between different directions.**

For each direction, the median, first quartile, third quartile, maximum and minimum values, and outliers for displacement are presented in a box-and-whisker plot. Statistical analyses were then performed using the Friedman test. LR: left-right; AP: anterior-posterior; SI: superior-inferior.

治療期間中における標的の動き（Inter-fractional target motion）は、頭尾方向が他の方向より大きく最大値は約 5.0 mm であり、各方向間に有意差はなかった。（Figure 8）。これは、治療期間中における呼吸状態の違いが関係していると考えられる。Inter-fractional target motion について、Wang ら[21]の食道癌に対する研究では、方向による移動量に有意差は認められなかった。しかし、Wang ら[25]の食道癌に対する研究では、頭尾方向の Inter-fractional target motion が他方向より大きく、本研究結果と同様の傾向であった。Inter-fractional target motion は治療期間中における呼吸状態の違いが関係していると考えられ、この動きを考慮するためには 5.0 mm 程度の移動量を見積もる必要があると考えた。これより、PTV マージンの算出に用いる Inter-fractional target motion の値を 5.0 mm とした。



**Figure 8 Inter-fractional target motion deviation between different directions.**

For each direction, the median, first quartile, third quartile, maximum and minimum values, and outliers for displacement are presented in a box-and-whisker plot. Statistical analyses were then performed using the Friedman test. GTV, gross tumor volume; LR: left–right; AP: anterior–posterior; SI: superior–inferior.

Table 3 に、①I期食道癌に対する炭素線スキヤニング治療の計測値 (Setup error, Intra-fractional target motion, Inter-fractional target motion)、②当院の炭素線スキヤニング治療施設における照射装置の許容値 (grayed out)、③これらの値より求められる SM と IM、および④各方向の SM と IM の二乗和の平方根より求められる、各方向の PTV マージンの値を示す。なお、照射装置の許容値はビームを停止させる閾値であり、実際の性能値は許容値より小さい。しかし、PTV マージンは治療照射に関わるマージンであるため許容値を採用した。また、照射中における標的の位置変動 (respiratory motion) は IGTV および ICTV で考慮されるため、0.0 mm とした。

Setup error および照射装置の許容値より、SM は垂直方向に 3.2mm、深さ方向に 3.7mm であった。IM は、Intra- / Inter-fractional target motion の 2 乗和の平方根から 5.7mm となった。その結果、各方向の SM と IM の 2 乗和の平方根から算出される PTV マージンは垂直方向で 6.5mm、深さ方向で 6.8mm であった。

**Table 3. Irradiation system allowable values and the SM, IM, and PTV margins derived in this study.**

Setup Margin Plane (SM <sub>Plane</sub> )		Value (mm)	Internal Margin (IM)		Value (mm)
a	Beam axis	0.5	m	Respiratory motion (included in IGTV)	0.0
b	Spot position (X)	2.0		n	Intra-fractional motion
c	Spot position (Y)	2.0	o	Inter-fractional motion	5.0
d	Isocenter	0.5	$\sqrt{m^2 + n^2 + o^2}$		<b>5.7</b>
e	X-ray tube	0.5	PTV margin		Value (mm)
f	FPD	0.5	$PTV_{Plane} = \sqrt{SM_{Plane}^2 + IM^2}$		<b>6.5</b>
g	Patient setup	1.0	$PTV_{Depth} = \sqrt{SM_{Depth}^2 + IM^2}$		<b>6.8</b>
$\sqrt{a^2 + b^2 + c^2 + d^2 + e^2 + f^2 + g^2}$		<b>3.2</b>			
Setup Margin Depth (SM <sub>Depth</sub> )		Value (mm)			
h	CT-SP table	3.0			
i	Range	1.0			
j	Spot position (Z)	2.0			
$\sqrt{h^2 + i^2 + j^2}$		<b>3.7</b>			

Irradiation system allowable values are grayed out. SM and IM were calculated considering the irradiation system allowable values and uncertainties that depend on each margin. The value

related to the treatment beam indicates the allowable value of interlock occurrence.  $PTV_{Plane}$  and  $PTV_{Depth}$  were calculated from Equation (3) and Equation (4).

Abbreviations: SM, setup margin; IM, internal margin; FPD, flat-panel detector; CT-SP, computed tomography value-stopping power ratio; IGTV, internal gross tumor volume



## 第4章 堅牢な炭素線スキヤニング治療計画の立案手法

### 4.1 緒言

第3章の結果より、I期食道癌に対する炭素線スキヤニング治療のPTVマージンが算出された。しかしPTVマージンは、腫瘍の動きや照射装置の不確かさなど、腫瘍への照射に直接的な影響を与える因子しか考慮されていない。そのため、空気の位置や量・体厚の変化によるビーム経路上の密度変化といった、腫瘍以外の要因が腫瘍への照射に与える間接的な影響が考慮されていない。これらのPTVマージンでは考慮できない要因によるビーム経路上の密度変化は、治療時における標的線量の低下へ繋がると考えられた。そこで、第4章では堅牢な治療計画を立案するために、治療時における標的線量を評価し、標的線量に影響を与える要因について調査した。その後、PTVマージンでは考慮できない密度変化への対応策を検討した。

第4章では、① in-room CT画像を用いた治療時の線量分布評価を行った。その後、治療時の標的線量に影響を与える要因を調査するため、② 治療期間中における体厚変化や、③ 標的周囲の空気の含むOAR位置変位した。次に、密度変化への対応策として食道全体および食道周囲の縦隔辺縁にある空気層を、食道実質の平均CT値で置換する手法を提案し、治療時の標的線量がCT値の置換処理により改善するか評価した。加えて考察では、本研究では検討できなかったgantry angleについても併せて考察した。

## 4.2 方法

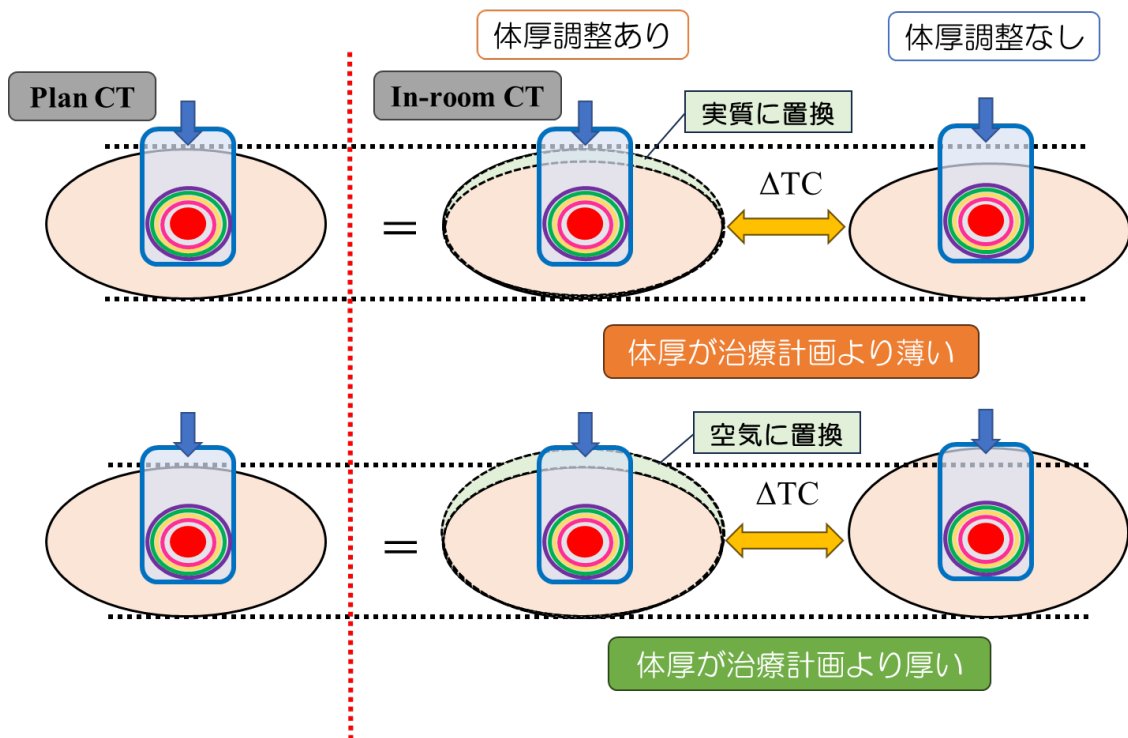
はじめに、治療期間中に取得された in-room CT 画像に対して、治療計画で設定された照射条件 (Spot 位置、各 spot の粒子数等) を用いて線量分布を再計算し、治療時の標的線量を V95%より評価した (Figure 5)。V95%は、標的内で処方線量の 95%以上を照射される体積の割合を表す。次に、in-room CT 画像から得られた治療時の標的線量 (V95%) の治療計画からの変化量 ( $\Delta$ target coverage,  $\Delta$ TC) を、式 (5) より求めた。

$$\Delta TC = TC_{IRCT} - TC_{Plan} \quad (5)$$

ここで、 $TC_{IRCT}$  と  $TC_{Plan}$  は、それぞれ in-room CT 画像に対して再計算された線量分布における V95%の値と、治療計画 CT 画像に対して最適化された線量分布における V95%の値を示す。前述の通り、放射線治療では CTV への処方線量が担保されるように PTV を設定する。そのため、治療計画において処方線量を照射する対象は PTV である。しかし、治療時の標的線量を評価すべき対象は治療の標的である CTV であるため、 $\Delta$ TC は CTV について行った。また、治療計画では処方線量が PTV1 (33.6 GyRBE /8 分割) と PTV2 (16.8 GyRBE /4 分割) に分かれて処方されているため、 $\Delta$ TC は CTV1 および CTV2 のそれぞれについて評価した。

次に、治療時の標的線量に影響を与える要因を調査した。一つ目に、治療期間中における体厚変化が標的線量に及ぼす影響を調査した。これは、治療期間中の体厚変化によるビーム経路上の密度変化が、治療時の標的線量に影響を与えていると考えたからである。

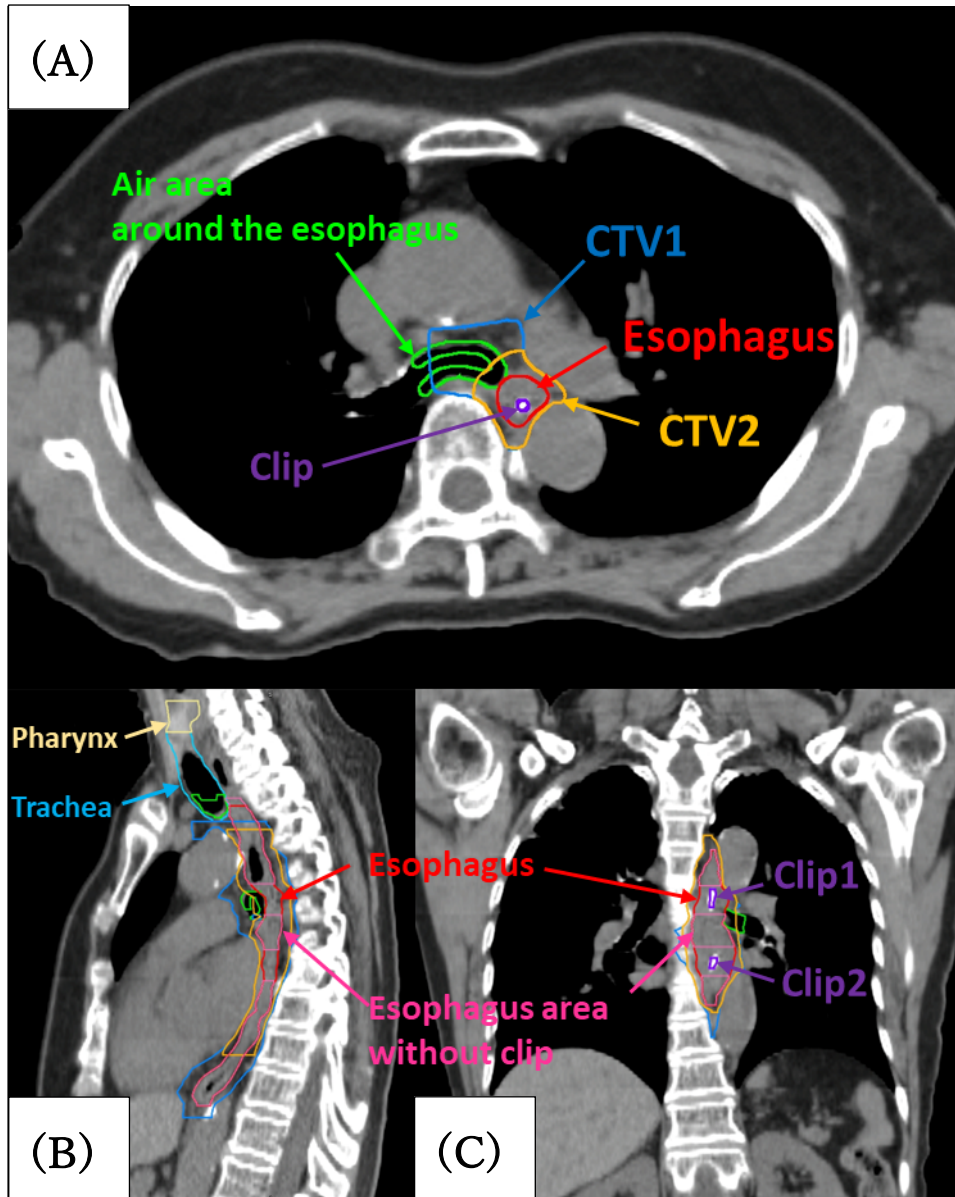
る。治療計画 CT 画像と in-room CT 画像との体厚差を輪郭として作成し、in-room CT 画像上の体厚差輪郭の CT 値を脂肪や空気の CT 値に置換することで、治療時の体厚が仮想的に治療計画時の体厚と等しくなるようにした (Figure 9 の中央)。この体厚調整後の in-room CT 画像に対し治療時の線量分布を再計算し、体厚調整なしの標的線量との変化 ( $\Delta TC$ ) を評価することで、治療期間中の体厚変化が標的線量に及ぼす影響[2]を調査した。つまり、体厚調整後 (Figure 9 の中央) の標的線量が体厚調整なし (Figure 9 の右側) の標的線量と同じであるなら、ビーム経路上の体厚変化は標的線量に影響していないと言える。逆に、体厚の調整により標的線量が改善するのであれば、治療期間中の体厚変化が標的線量に影響していると言える。 $\Delta TC$  の評価は、CTV1 および CTV2 のそれぞれについて評価した。



**Figure 9** The influence of changes in the patient's body shape during the treatment period on target coverage.

The body shape difference between the initial plan and in-room CT images was prepared as a contour, and the body shape in the in-room CT image was virtually matched to that in the plan CT image by replacement the CT values of the contour with those of fat or air. The change in target coverage from the initial plan was calculated to evaluate the effect of changes in body size.

二つ目に、治療期間中における標的周囲の空気の含む OAR の位置変位 (Inter-fractional OAR position variation) の影響を調査した。対象は咽頭 (Figure10 の薄い黄色) と気管 (Figure10 の水色) について行なった。これらは一定の体積を持つ空気塊であり、位置変位によるビーム経路上の密度変化が線量分布に大きな影響を与えると考えられたからである。3.2 の Inter-fractional target motion と同様に、治療計画 CT 画像上の各臓器の位置を基準として、in-room CT 画像上での OAR の各軸における変位量を求めた。



**Figure 10 Axial (A), sagittal (B), and coronal (C) views of the target and OAR structures in CIRTs for stage I esophageal cancer.**

The CTV1 (blue), CTV2 (orange), Clip1,2 (purple), Pharynx (light yellow), Trachea (light blue), Esophagus (red), Esophagus area without clip (pink), Air area around the esophagus (light green), can be visualized. Clips were classified as clips 1 and 2 from the cephalic side.

最後に、PTV マージンでは考慮できない密度変化への対応策として、CT 値の置換処理を用いた治療計画の有用性について検討した。まず、食道全体および食道周囲の縦隔辺縁にある空気層 (Figure 10 黄緑色) を、空気を含まない食道実質の平均 CT 値で置換した。なおここでの食道全体とは、Figure 10 に示す食道全体 (赤色) から Clip を除外した領域 (Figure 10 のピンク色) を指す。これは治療計画時に、高密度の Clip がある領域を低密度の食道実質として置換 (= 仮定) してしまうと、治療時に Clip がある領域との密度変化により、標的線量が低下してしまうためである。この置換処理をした治療計画 CT 画像に対して、2.3 と同じ線量制約を満たすよう治療計画を最適化した。その後、最適化された照射条件 (Spot 位置、各 spot の粒子数等) を、置換処理を外した治療計画 CT 画像に再計算させることで、最適化された治療計画が線量制約を満たしているか最終的に評価した。次に、作成された治療計画の照射条件を in-room CT 画像に対して再計算させることで、治療時の標的線量を取得した。その後、治療計画時からの標的線量の変化 ( $\Delta TC\_Replace$ ) を式 (5) より求めた。最後に、置換処理なしの治療計画による治療時の標的線量の変化 ( $\Delta TC\_Non\ replace$ ) と比較することで、CT 値の置換処理を用いた治療計画の有用性について評価した (Figure 11)。

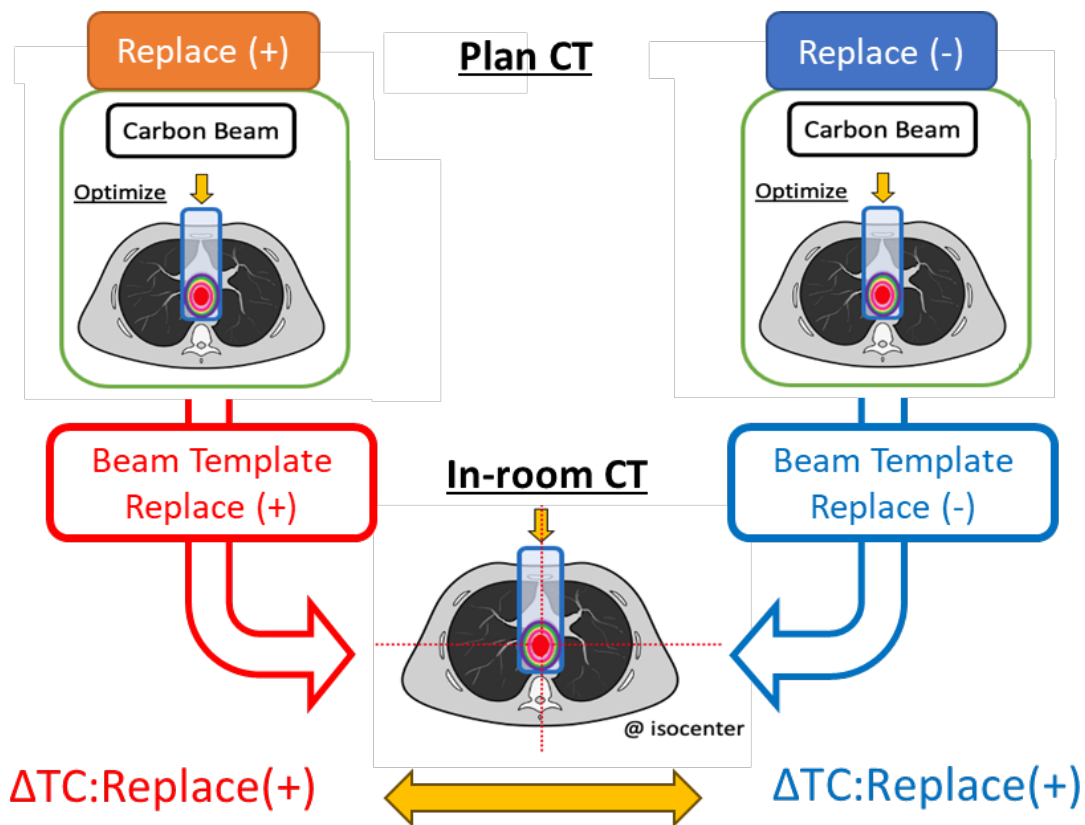


Figure 11 Assessment of treatment plan robustness when esophageal and air area are replacement with mean CT values of the esophageal without air.

Inter-fractional OAR position variation を評価する際、各データが正規分布に従うか（正規性）を評価するために、正規性検定を実施した。本研究では、サンプルサイズが小さい場合に最も適しているとされる Shapiro-Wilk の正規性検定を選択した。その結果、各データに正規性は認められなかった。よって、正規性のない 3 群の定量的データを評価するためにノンパラメトリックの Friedman 検定を実施した。3 群の比較は 3 回評価されるため、得られた p 値は Bonferroni 法を用いて 3 倍し、 $p < 0.05$  を統計的に有意とみ

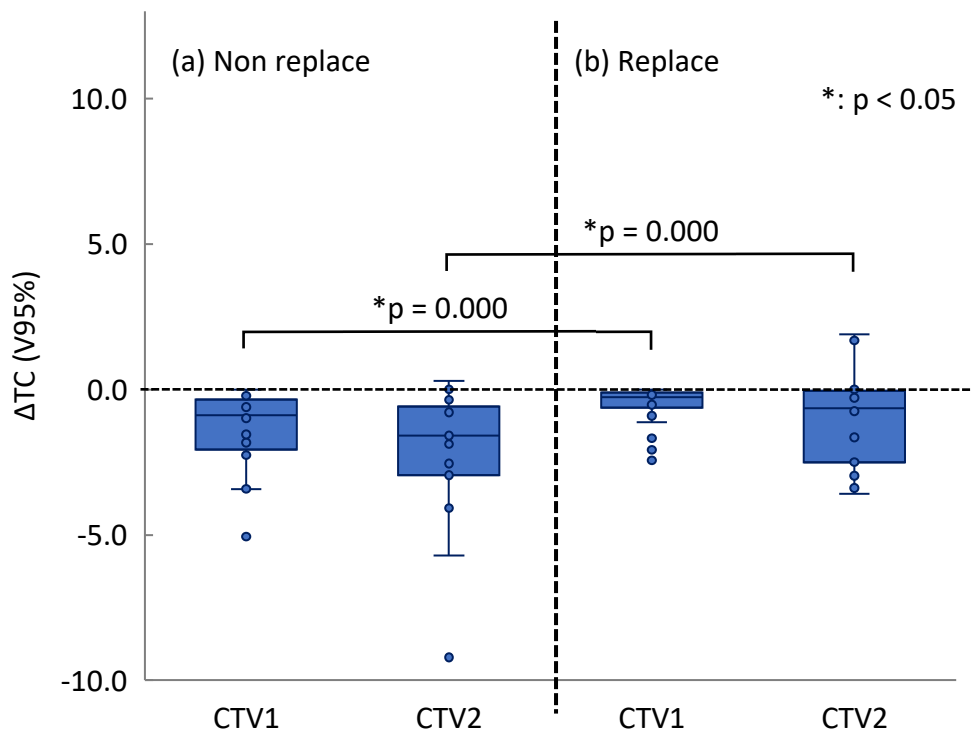


なした。CT 値置換処理の有無による標的線量の変化 ( $\Delta TC$ ) を評価する際、各データの正規性を評価するために、Shapiro-Wilk の正規性検定を実施した。その結果、各データに正規性は認められなかった。よって、正規性のない 2 群の定量的データを評価するためにノンパラメトリックの Wilcoxon 符号順位検定を実施した。p < 0.05 を統計的に有意とみなした。統計解析は SPSS (version 26.0) を使用した。

### 4.3 結果・考察

in-room CT 画像を用いた治療時の線量分布による治療計画からの標的線量の変化量 ( $\Delta TC$ ) を Figure 12 の (a) に示す。CTV1, 2 ともに治療計画よりも  $\Delta TC$  が低下した (平均でそれぞれ -0.9%, -1.6%)。特に CTV 2 における標的線量の低下は、CTV1 よりも大きかった。これは、CTV1 が原発巣の位置に応じてリンパ節領域を広く含む (Figure 10 の青色) のに対し、CTV2 は原発巣周囲の限局した範囲 (Figure 10 のオレンジ色) に設定されている為、CTV2 に対する照射体積の方が CTV1 より小さい。これにより、CTV2の方が CTV1 よりも位置変位やビーム経路上の密度変化に対し、敏感に標的線量が増減するためと考えられる。Irie ら[33]は、腫瘍の位置変位や水等価厚の変化が線量分布に影響することを明らかにした。本研究では、標的線量の低下の要因として治療期間中における体厚変化や標的および標的付近の OAR の位置変位による炭素線の飛程変化などが考えられた。そのため標的線量を改善するためには、これらの変化に堅牢な治

療計画を立案する必要がある。なお、標的の位置変化による影響については、第3章の PTV マージンに考慮されている。

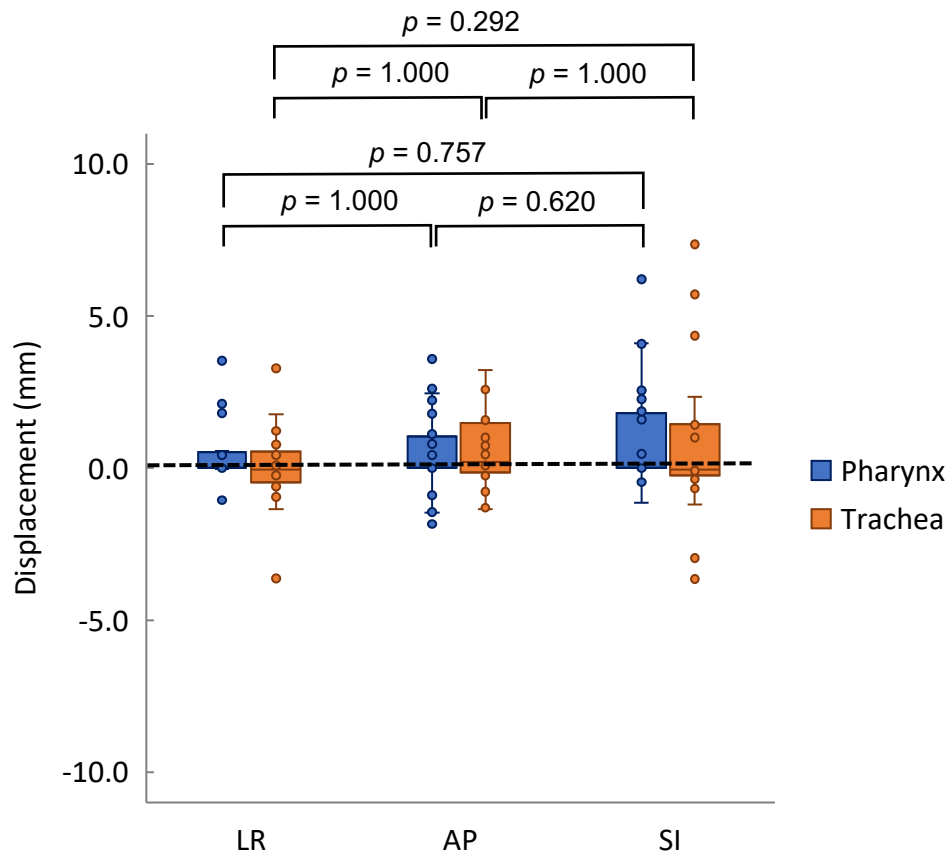


**Figure 12 Evaluation results for variations in clinical target volume (CTV1, 2) coverage (ΔTC).**

ΔTC values with (a) Not replacement and (b) Replacement. For each method, the median, first quartile, third quartile, maximum and minimum values, and outliers for ΔTC are presented in a box-and-whisker plot. Statistical analyses were then performed using the Wilcoxon signed-rank test. The asterisk (\*) indicates that there is a significant difference between them. CTV, clinical target volume.

一つ目に、治療期間中における体厚変化が標的線量 ( $\Delta TC$ ) に及ぼす影響は、CTV1 で-0.2%、CTV2 で-0.6%であった。これより、治療期間中の体厚変化が標的線量に及ぼす影響はほとんどないことが分かった。

二つ目に、治療期間中における標的近傍の空気を含む OAR の位置変位を Figure 13 に示す。OAR の変位量は各方向で大きな差はなく、頭尾方向でわずかに大きかったものの各軸方向で 5.0 mm 以内であった。治療期間中における標的の位置変位 (Inter-fractional target motion) も頭尾方向で 5.0 mm 程度であり、同様の傾向を示した。これより、ビーム経路上の密度変化による標的線量の低下は、標的および標的近傍の空気を含む OAR の位置変位による影響であると考えられた。なお、標的の位置変化による影響は、第 3 章で算出した PTV マージンに考慮されている。このため、標的近傍の空気を含む OAR の位置変位による治療計画への影響を最小限にする必要があると考えた。



**Figure 13 Interfractional OAR motion deviation between different directions.**

For each direction, the median, first quartile, third quartile, maximum and minimum values, and outliers for displacement are presented in a box-and-whisker plot. Statistical analyses were then performed using the Friedman test. LR: left-right; AP: anterior-posterior; SI: superior-inferior.

上記の結果より、ビーム経路上の密度変化による標的線量の低下は、治療期間中の体厚変化ではなく、標的および標的近傍の空気を含む OAR の位置変位による影響であると考えられた。このうち、標的の位置変化による影響は第 3 章で算出した PTV マージンに考慮されている。このため、PTV マージンでは考慮できない要因（標的近傍の空気を含む OAR の位置変位）による密度変化への対応策として、CT 値の置換処理を用いた治療計画の有用性について検討した。食道全体および食道周囲の縦隔辺縁にある空気層を食道実質の平均 CT 値で置換処理することによる、治療時の標的線量の変化 ( $\Delta TC\_Replace$ ) を Figure 12 の (b) に示す。なお、比較のために CT 値の置換処理を行わなかった治療計画における、治療時の標的線量の変化 ( $\Delta TC\_Non\ replace$ ) を Figure 12 の (a) に示す。CT 値の置換処理を行った治療計画は、CT 値の置換処理を行わなかった治療計画よりも、治療時における標的線量が有意に改善した。また結果は示していないが、OAR（肺、心臓、脊髄）の線量は全ての症例において線量制約を下回っており、臨床的に許容出来る範囲内であった。治療時の線量分布の崩れは、治療計画時からのビーム経路上における密度変化が原因である。もし、計画時の腫瘍近傍に空気があった場合、治療時に空気が増えればビームの飛程（=停止位置）は奥側に突き抜け、逆に空気がなくなれば飛程は手前にシフトしてしまう (Figure 14 の上段)。これを軽減するため、治療計画 CT 画像の食道全体および食道周囲の縦隔辺縁にある空気層を、食道実質の平均 CT 値で置換処理した状態で最適化を行った。そして最適化された照射条件を、置換

処理を外した治療計画 CT 画像に再計算することで治療計画を評価した。これにより、想定範囲内であれば当該領域の空気の割合が、治療計画時から少なくなっても（置換処理による最適化で考慮）、多くなっても（置換処理を外した再計算で考慮）、治療時の標的線量が確保されるように治療計画を作成した（Figure 14 の下段）。そのため、治療時の空気の有無に加え、動きによって治療計画時の縦隔辺縁の位置や形を完全に再現できなくても標的線量が確保され、結果として「置換無し」の治療計画より標的線量が有意に改善したのだと考えられる。なお、治療中の体内状態を治療計画 CT 画像のみで完全に把握することは不可能であるため、in-room CT により定期的に治療時の状態を確認しながらの治療が望ましいと考える。Botas ら[26]は、肺がんの陽子線強度変調治療において、IGTV 内の置換処理を行うことにより、Inter-fractional target motion に対して堅牢な治療計画が作成できることを示した。また、Kusano ら[2]は膵臓がんの CIRT において消化管輪郭の CT 値を消化管および消化管ガスの平均 CT 値に置換することで、消化管ガスに対して堅牢な治療計画が作成できることを示した。本研究においても Figure 12 の (b) に示すように、CT 値の置換処理をした治療計画は置換処理なしの治療計画に比べて、治療時の標的線量が優位に改善した。これより、CT 値の置換処理を用いた治療計画の立案はI期食道癌に対する炭素線スキャニング治療において、堅牢な治療計画を立案するために有用であると考えた。

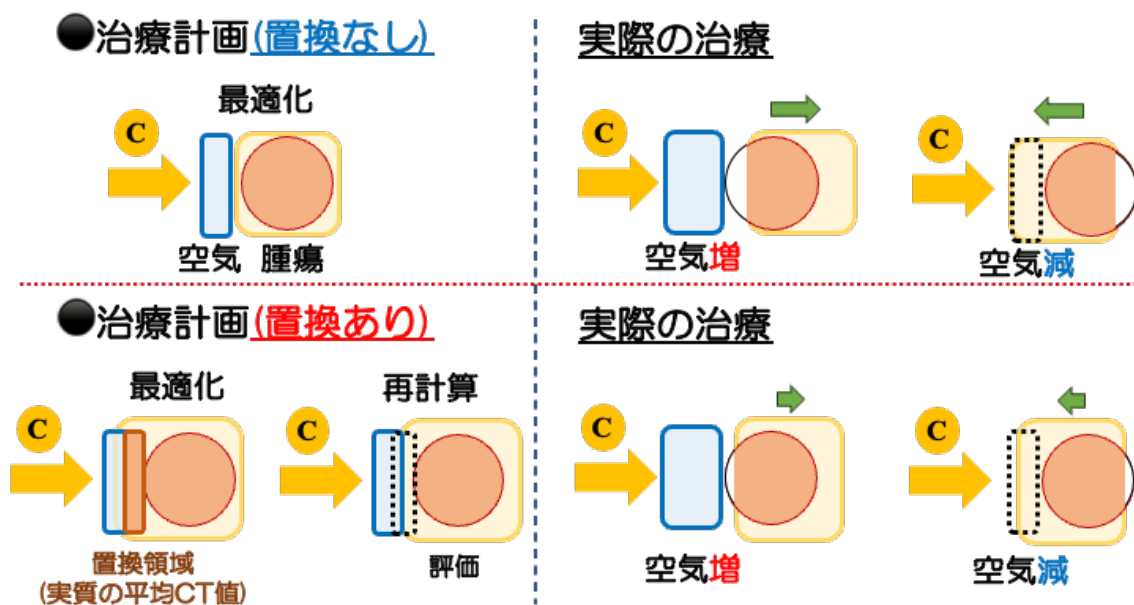


Figure 14 Schematic of a robust treatment plan using mean CT value replacement in CIRTs

for stage I esophageal cancer.

Difference between not using mean CT value replacement during treatment planning (top row) and using it (bottom row). The use of mean CT value replacement allows robust treatment planning to density changes during treatment.

本研究で行った PTV マージンと CT 値の置換処理に加えて、最適な gantry angle（ビームの入射角度）の選択は、堅牢な治療計画の作成に寄与する可能性がある。自由呼吸下における食道の動きは、周辺臓器の影響により比較的小さい[21]。しかし、gantry angle（すなわち照射角度）の違いにより、照射ごとの線量変化（Intra-fractional dose change）は大きい[27]。これは、心拍動および胃ガスの影響によるものと考えられる。食道癌に対する最も有効な照射角度は、前方(0°)と後方(180°)である[28]。これは、横隔膜が左右

の内外側脚を介して腰椎に取り付けられており、この後方への扇形部分が横隔膜の収縮・弛緩運動に対して比較的静止しているためであると考えられている[29]。また、target と OAR の位置によっては、gantry angle を前後方向から角度をつけることで、心拍動の影響を抑えながら脊髓線量を低減できる可能性がある。



## 第5章 結論

本研究では、I期食道癌に対する炭素線スキヤニング治療の PTV マージンの算出および CT 値の置換処理による堅牢な治療計画の立案手法を提案した。

PTV マージンは、① Setup error (治療時の患者位置決め誤差)、② Intra-fractional target motion (照射中における標的の動き)、③ Inter-fractional target motion (治療期間中における標的の動き)の解析を行い、照射装置の許容値と併せることで算出した。その結果、PTV マージンは垂直方向で 6.5 mm、深さ方向で 6.8 mm であった。

治療時における計画時からの標的線量の低下要因として、標的および標的近傍の空気を含む OAR の位置変位による影響であると考えられた。標的の位置変化による影響は PTV マージンに考慮されているが、OAR の位置変位による影響は PTV マージンに考慮できなかった。そのため対応策として、食道全体および食道周囲の縦隔辺縁にある空気層を食道実質の平均 CT 値で置換処理することにより、治療時の標的線量が改善することを示した (Figure 12 の (b))。

この手法は、特定のソフトウェアや機器を必要とせず、どの施設でも臨床的に実施することが可能である。また、この手法により治療時の標的線量を向上させ、臨床結果を高めることが期待できる。しかし、置換領域が一定のマージンで設定されるため、OAR への線量が増加する可能性がある。さらに、治療期間中における標的および OAR の位置変化を全て考慮することは不可能であるため、in-room CT により患者の体内状態を定

期的に把握する必要がある。本研究では食道癌について検討したが、解剖学的変化に対して堅牢な治療計画を作成する手順は、各治療部位によって異なると考えられる。

以上より、本研究の内容はI期食道癌に対する炭素線スキヤニングにおいて、堅牢な治療計画の立案に寄与するものと考えられる。

## 参考文献

- [1] Malouff TD, Mahajan A, Krishnan S, Beltran C, Seneviratne DS, Trifiletti DM. Carbon Ion Therapy: A Modern Review of an Emerging Technology. *Front Oncol.* 2020;10:82.
- [2] Kusano Y, Katoh H, Minohara S, et al. Robust treatment planning in scanned carbon-ion radiotherapy for pancreatic cancer: clinical verification using in-room computed tomography images. *Front Oncol* 2022; 12 :974728.
- [3] スキャニングガイドライン作成ワーキンググループ, 粒子線治療装置の物理・技術的 QA システムガイドライン(粒子線 QA 2016)「第 8 章: 装置 QA 項目と許容値」(追補版), 粒子線スキャニング物理 QA ガイドライン
- [4] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
- [5] 三梨 桂子, Stage I 食道癌に対する内視鏡切除および選択的化学放射線療法, 日本消化器内視鏡学会雑誌, 2020, 62 巻, 11 号, p. 2931-2939
- [6] Isozaki T, Ishikawa H, Yasuda S, et al. A Phase I/II Trial of Definitive Carbon Ion Radiotherapy for Clinical T1bN0M0 Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023;117(2):416-421.
- [7] 兼松伸幸: 4.2.4 ブロードビーム対ペンシルビーム. *RADIOISOTOPES* 68: 383–387,

2019

[8] 遠藤真広:重粒子線治療装置 HIMAC の建設とそのもたらしたもの—医学物理学の観点から—第 3 部. スキャニング照射の開発と新治療棟の建設(2006～). 医学物理 40:126–138, 2020

[9] Noda K, Furukawa T, Fujimoto T, et al. Recent progress and future plans of heavy-ion cancer radiotherapy with HIMAC. Nucl Instrum Methods Phys Res Sect B Beam Interact Mater Atoms. 2017;406(Part A):374–8.

[10] ICRU. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50) ICRU Report. In: Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999;Volume 62.

[11] Nakayama Y, Minohara S, Nonaka T, et al. The ion-beam radiation oncology center in kanagawa (i-rock) carbon ion facility at the kanagawa cancer center. Int J Part Ther, The Ion-Beam Radiation Oncology Center in Kanagawa 2016; 2 :478–80.

[12] Shirai K, Kubota Y, Ohno T, et al. Carbon-ion radiotherapy for isolated lymph node metastasis after surgery or radiotherapy for lung cancer. Front Oncol 2019; 9 :731.

[13] Takakusagi Y, Serizawa I, Koge H, et al. Clinical outcomes of scanning carbon-ion radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities. Anticancer Res 2022; 42 :3701–6.

[14] ICRU Report 78. Prescribing, Recording, and Reporting Proton Beam Therapy. Bethesda:

International Commission on Radiation Units and Measurements, 2007.

[15] Liu W, Zhang X, Li Y, et al. Robust optimization of intensity modulated proton therapy. *Med Phys* 2012; 39 :107.

[16] Mori S, Kumagai M, Miki K, et al. Development of fast patient position verification software using 2D-3D image registration and its clinical experience. *J Radiat Res* 2015; 56 :818–29.

[17] Mori S, Shibayama K, Tanimoto K, et al. First clinical experience in carbon ion scanning beam therapy: retrospective analysis of patient positional accuracy. *J Radiat Res* 2012; 53 :760–8.

[18] Tanaka R, Ichikawa K, Mori S, et al. Investigation on effect of image lag in fluoroscopic images obtained with a dynamic flat-panel detector (FPD) on accuracy of target tracking in radiotherapy. *J Radiat Res* 2010; 51 :723–31.

[19] Tashiro M, Ishii T, Koya J, et al. Technical approach to individualized respiratory-gated carbon-ion therapy for mobile organs. *Radiol Phys Technol* 2013; 6 :356–66.

[20] Mori S, Karube M, Shirai T, et al. Carbon-ion pencil beam scanning treatment with gated markerless tumor tracking: an analysis of positional accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95 :258–66.

[21] Wang JZ, Li JB, Wang W, et al. Changes in tumour volume and motion during radiotherapy for thoracic oesophageal cancer. *Radiother Oncol* 2015; 114 :201–5.

- [22] Jin P, Hulshof MC, de Jong R, et al. Quantification of respiration-induced esophageal tumor motion using fiducial markers and four-dimensional computed tomography. *Radiother Oncol* 2016; 118 :492–7.
- [23] Lever FM, Lips IM, Crijns SP, et al. Quantification of esophageal tumor motion on cine-magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88 :419–24.
- [24] Uchinami Y, Suzuki R, Katoh N, et al. Impact of organ motion on volumetric and dosimetric parameters in stomach lymphomas treated with intensity-modulated radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2019; 20 :78–86.
- [25] Wang J, Lin SH, Dong L, et al. Quantifying the interfractional displacement of the gastroesophageal junction during radiation therapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83 :e273–80.
- [26] Botas P, Grassberger C, Sharp G, et al. Density overwrites of internal tumor volumes in intensity modulated proton therapy plans for mobile lung tumors. *Phys Med Biol* 2018; 63 :035023.
- [27] Häfner MF, Sterzing F, Krug D, et al. Intrafractional dose variation and beam configuration in carbon ion radiotherapy for esophageal cancer. *Rad Oncol* 2016; 11 :1–9.
- [28] Zhou Y, Li Y, Kubota Y, et al. Robust angle selection in particle therapy. *Front Oncol* 2021; 11 :715025.

[29] Yu J, Zhang X, Liao L, et al. Motion-robust intensity-modulated proton therapy for distal esophageal cancer. *Med Phys* 2016; 43 :1111–8.

## 本論文を構成する原著論文および学会発表

### <原著論文>

Suga M, Kusano Y, Takakusagi Y, Oosawa Y, Minohara S, Yoshida D, Katoh H, Kamada T,

Komori M. Planning strategies for robust carbon-ion scanning radiotherapy for stage I

esophageal cancer: a retrospective study. J Radiat Res. 2023; 64(5):816-823.

### <学会発表>

Suga M, Kusano Y, Takakusagi Y, Oosawa Y, Minohara S, Yoshida D, Katoh H, Kamada T,

Komori M. I期食道癌に対する炭素線スキヤニング治療計画の立案方針, 日本放射線腫

瘍学会第36回学術大会, パシフィコ横浜 ノース, 2023年11月30日~12月2日



## 謝辞

本研究の終わりに鑑み、終始ご懇意なるご指導、ご鞭撻を賜りました名古屋大学大学院医学系研究科総合保健学専攻 小森雅孝准教授に深甚なる謝意を表します。

同時に、本研究の遂行および本論文の作成にあたり、懇切なるご指導とご教授をいただきました神奈川県立がんセンター放射線治療科（現横浜栄共済病院放射線治療科）高草木陽介先生、医学物理工学科 草野陽介氏に深く感謝申し上げます。

また、本研究の遂行にあたり深いご理解を賜り、多くの有益な御助言と御協力をいただきました、神奈川県立がんセンター放射線治療技術科 井手紳介科長および大澤幸夫元科長、診療放射線技師諸兄に謹んで御礼申し上げます。

最後に、本研究における良き理解者であり著者が研究に専念できるよう、陰ながら支えてくださいました家族と妻の杏奈に心から感謝いたします。

2024年2月吉日 菅 満喜人

## 付録 略語一覧

本文中および図中で用いた略語は以下の通りである。

略語	英語	日本語
4DCT	four-dimensional computed tomography	4次元コンピュータ断層撮影法
ADC	adenocarcinoma	腺癌
AE	angular error	回転誤差
AP	anterior-posterior	腹背方向
CIRT	carbon-ion radiotherapy	炭素線治療
CIRTs	carbon-ion scanning radiotherapy	炭素線スキャニング治療
CTV	clinical target volume	臨床的腫瘍体積
DRR	digitally reconstructed radiography	デジタル再構成画像
GTV	gross tumor volume	肉眼的腫瘍体積
ICTV	internal clinical target volume	体内臨床的腫瘍体積
IGTV	internal gross tumor volume	体内肉眼的腫瘍体積
IM	internal margin	体内マージン
LR	left-right	左右方向
OAR	organs at risk	正常臓器
PTV	planning target volume	計画標的体積

RBE	relative biological effectiveness	生物学的効果比
SCC	squamous cell carcinoma	扁平上皮癌
SI	superior–inferior	頭尾方向
SM	setup margin	セットアップマージン
TC	target coverage	標的線量
TRE	target registration error	目標レジストレーション誤差

---