

前立腺がん放射線治療における  
寡分割照射法の物理的および技術的検討

名古屋大学大学院医学系研究科  
医療技術学専攻

富田真司

平成 29 年度学位申請論文

前立腺がん放射線治療における  
寡分割照射法の物理的および技術的検討

名古屋大学大学院医学系研究科

医療技術学専攻

(指導：小口 宏 准教授)

富田 真司

## 前立腺がん放射線治療における寡分割照射法の物理的および技術的検討

### 要旨

#### 【背景・目的】

近年、欧米諸国において、前立腺がんに対して定位放射線治療（寡分割照射法）が適応され、その初期臨床成績が報告されている。定位放射線治療では、照射回数が著しく減少するため、1回の照射における計画線量と実際に照射された線量の相違が、治療成績に大きく影響する可能性がある。その線量相違の要因として、患者の体型変化や対象臓器の変位など患者側に由来するものと、放射線治療計画装置の計算精度や放射線治療装置の照射精度など装置側に由来するものに大別される。

前立腺がんの放射線治療では、内分泌療法が併用されることがあり、それにより前立腺の体積が減少することが知られている。放射線治療期間中の前立腺体積の減少は、周囲の正常組織に対する想定外の線量投与につながるおそれがある。しかしながら、放射線治療における治療期間中の前立腺体積変化が考慮されることは少なく、日本人においてどの程度の前立腺体積の減少が生じるか定量的に評価する必要がある。

また、前立腺がん定位放射線治療の報告の多くは、ロボットアーム型医用直線加速器を使用したものである。ロボットアーム型医用直線加速器には、これまで円形もしくは擬似的な円形の照射野形状しか成形することができなかったが、より自由度の高い照射野形状を成形できるマルチリーフコリメータが新たに実装された。マルチリーフコリメータの有用性は、治療時間の短縮やリスク臓器の線量抑制など、主に治療計画シミュレーションに関する項目を中心にすでに報告されているが、マルチリーフコリメータを用いた実機による測定値と放射線治療計画装置による計算値を比較した報告は未だ無い。臨床適応するためには、治療計画だけでなく実機による評価を勘案した総合的な照射精度を把握することが重要となる。

本研究の目的は、照射誤差を誘引する患者側の前立腺体積の変化および放射線治療装置側のロボットアーム型医用直線加速器におけるマルチリーフコリメータの有用性を評価することにより、前立腺がん定位放射線治療の安全で効率的な実施につながる物理的および技術的な検討を行うことである。

#### 【方法】

内分泌療法併用の放射線治療を行った日本人患者 19 名に対し、内分泌療法の開始から放射線治療計画用の横断画像撮影までの期間によって短期間群、中期間群、長期間群に群分けを行った。治療期間中においては、位置照合のために横断画像を取得し、前立腺の輪郭を描出することによって体積を算出した。

ロボットアーム型医用直線加速器のマルチリーフコリメータの有用性に関する検討では、基礎的な評価として、マルチリーフコリメータおよび従来から存在する円形コリメータ（固定コリメータ、可変コリメータ）によって成形された定型的な照射野に対し、軸外線量比および半影領域幅の測定値と計算値の相違を評価した。軸外線量比の評価では、領域を相対線量から内部および半影領域と外部領域の2つに分けて治療計画装置内で実施し、半影領域幅の評価では、ラジオクロミックフィルムを用いて実施した。

臨床的な評価では、限局性前立腺がんに対して1回線量2.5 Gy、照射回数28回の分割放射線治療を行った患者10名を対象とし、定位放射線治療（36.25 Gy/5回）を模擬した治療計画を固定コリメータ、可変コリメータ、マルチリーフコリメータそれぞれの使用により立案した。その治療計画における総モニタユニット値や推定治療時間などのパラメータ、計画標的体積やリスク臓器の線量指標をコリメータ間で評価した。実際の定位放射線治療を模擬した治療計画における照射精度の評価では、ラジオクロミックフィルムおよび電離箱線量計を挿入した固体ファントムに対し、それぞれ立案した治療計画を照射した。フィルムを用いた線量分布検証では、線量差3%、等線量一致距離2 mmの判定基準をもったガンマ解析によって評価を行った。

#### 【結果】

放射線治療期間中における前立腺体積の推移に関して、各群の平均値および標準偏差は、放射線治療計画用の横断画像撮影時には、短期間群で $22.9 \pm 10.9 \text{ cm}^3$ 、中期間群で $19.0 \pm 6.7 \text{ cm}^3$ 、長期間群で $14.6 \pm 4.1 \text{ cm}^3$ であった。一方、36回目の放射線治療時には、短期間群で $20.7 \pm 8.8 \text{ cm}^3$ 、中期間群で $18.7 \pm 6.8 \text{ cm}^3$ 、長期間群で $14.4 \pm 4.1 \text{ cm}^3$ であった。放射線治療計画用の横断画像撮影時と比較して、36回目の放射線治療時には、短期間群では7.8%、中期間群では2.0%、長期間群では1.7%の減少率が観察された。

ロボットアーム型医用直線加速器におけるマルチリーフコリメータの有用性に関して、定型的な照射野での軸外線量比に対する測定値と計算値の平均線量相違は、従来のコリメータよりもマルチリーフコリメータで大きい結果となった。特に、マルチリーフコリメータにより成形した小さな照射野では2%を超える領域もみられた。半影領域幅における測定値と計算値の相違は、マルチリーフコリメータのリーフ移動方向と平行方向で平均0.2 mm、垂直方向で平均0.3 mmであった。一方、従来のコリメータでは、0.1 mmを超える相違はみられなかった。

マルチリーフコリメータによって立案した治療計画の総モニタユニット値は、従来のコリメータの治療計画と比較して、約27%減少することが示された。また、推定治療時間について、マルチリーフコリメータの治療計画は、固定コリメータよりも31%、可変コリメータよりも20%短縮する結果となった。計画標的体積およびリスク臓器が受ける線量指標

において、マルチリーフコリメータを使用することで、膀胱の V50%を他のコリメータよりも約 30%抑えることができた。しかしながら、計画標的体積および直腸の線量指標に関しては、コリメータ間で統計学的な有意差はみとめられなかった。実際の定位放射線治療を模擬した治療計画における照射精度の評価であるフィルムによる線量分布検証のガンマ解析の結果、パス率が横断面において固定コリメータは  $97.4\% \pm 2.4\%$ 、可変コリメータは  $98.4\% \pm 1.2\%$ 、マルチリーフコリメータは  $96.5\% \pm 2.7\%$ であった。同様に、矢状断面においてはそれぞれ、 $99.5\% \pm 0.5\%$ 、 $99.7\% \pm 0.4\%$ 、 $97.1\% \pm 2.0\%$ であり、冠状断面においてはそれぞれ、 $98.0\% \pm 2.2\%$ 、 $98.7\% \pm 1.2\%$ 、 $95.2\% \pm 2.8\%$ であった。ガンマ解析パス率について、マルチリーフコリメータの結果は他コリメータの結果に及ばないことが明らかとなった。また、電離箱線量計を使用した絶対線量検証は、コリメータによらず測定値と計算値の線量相違が 3%を超えるものはみられなかった。

#### 【考察・結論】

内分泌療法を併用した前立腺がんに対する放射線治療において、前立腺体積の減少率は欧米諸国から報告されているものと比較して本研究の結果は小さく、定位放射線治療では照射回数が著しく減少するため、さらにその影響は限定的であると推察される。

また、本研究の結果は、前立腺がん定位放射線治療の治療計画においてロボットアーム型医用直線加速器に実装されたマルチリーフコリメータの有用性を明らかにするものであった。特に、総モニタユニット値と推定治療時間に関して、従来のコリメータよりも明らかに減少した。しかしながら、臨床的評価における照射精度の評価であるフィルムを使用した線量分布検証において、マルチリーフコリメータのガンマ解析パス率は、従来のコリメータに及ばない結果であった。基礎的な検討でもみられたように、従来のコリメータに及ばないマルチリーフコリメータのビームモデリング精度がこの結果に影響したと考えられる。

## Physical and technical evaluations of hypofractionated radiation therapy for prostate cancer

前立腺がん放射線治療における寡分割照射法の物理的および技術的検討

### Abstract

#### 【Introduction/Purpose】

Stereotactic body radiation therapy is a hypofractionated treatment schedule that is currently clinically applied to treat localized prostate cancer, and the initial clinical results of the therapy were reported. In stereotactic body radiation therapy, dosimetric error between the planned dose and delivered dose can significantly influence the tumor control probability due to a decrease in the treatment fraction number. The factors are broadly divided into two categories. The first category is based on patient characteristics such as body habitus change and displacement of interested tissue. The other category is based on therapeutic devices such as calculation accuracy of a treatment planning system and irradiation accuracy.

Hormone therapy is used in combination with radiation therapy for prostate cancer based on disease stage and causes a reduction in prostate volume. The reduction in prostate volume during treatment period leads to unexpected doses for surrounding normal tissue. However, extant studies rarely consider reduction during radiation treatment period. It is necessary to perform quantitative evaluation on the reductions in prostate volume in Japan.

Reports on prostate stereotactic body radiation therapy indicate that it is typically performed by a robotic radiosurgery system. In this system, the shape of the radiation field is only circular and quasi-circular collimated by existing collimators. However, multileaf collimators that were recently introduced are more useful in forming the radiation field. The reported advantages of the multileaf collimator mainly include treatment planning simulation such as reductions in treatment-time and suppression of organs at risk doses. To the best of author's knowledge, there are no studies that report on the performance of actual treatment by using multileaf collimators. Therefore, it is important to accurately assess total irradiation for treatment planning and also to evaluate the actual equipment necessary for clinical applications. However, there is a paucity of reports that evaluate actual multileaf collimator equipment for clinical application to date.

The objective of this study involved conducting physical and technical evaluations for safety and efficient prostate stereotactic body radiation therapy. In order to achieve the objective, I evaluate the prostate volume change as a factor in patients and the advantages of multileaf collimators in prostate stereotactic body radiation therapy by assessing the actual irradiation accuracy as a factor in therapeutic devices.

## 【Methods】

Nineteen Japanese patients with prostate cancer who underwent intensity-modulated radiation therapy with hormone therapy were divided into three groups based on the duration of hormone therapy. The prostate volume was measured by delineating the prostate in computed tomography images at the treatment planning and radiation treatment stages.

With respect to the advantages of multileaf collimators in prostate stereotactic body radiation therapy as a fundamental validation, basic radiation fields formed by multileaf collimators and existing collimators were evaluated by performing a comparison between measured and calculated off-center ratios and penumbra widths. The evaluations of off-center ratios that consist of two divided regions were performed in the treatment planning system, and those of the penumbra widths were performed by using radiochromic film.

The study involved 10 patients who underwent moderate hypofractionated radiation therapy (70 Gy/28 fractions) for localized prostate cancer. In the case of each patient, mock hypofractionated radiation therapy plans (36.25 Gy/5 fractions) were created by using a fixed collimator, a variable collimator, and a multileaf collimator. The total monitor units, estimated treatment-times, and dose-volume histograms of the planned target volumes and organs at risk that were obtained by applying the treatment plans with each collimator were compared. In order to ensure patient-specific quality assurance, a phantom into which a radiochromic film or an ionization chamber was inserted was irradiated by using each plan. I performed gamma-index analysis with a 3% dose difference and 2 mm distance-to-agreement to evaluate the consistency between the measured and calculated dose distributions by using films.

## 【Results】

With respect to prostate volume reduction during radiation therapy with hormone therapy, average and standard deviation of the volume at the computed tomography scan for treatment planning corresponded to  $22.9 \pm 10.9 \text{ cm}^3$  in the short group,  $19.0 \pm 6.7 \text{ cm}^3$  in the middle group, and  $14.6 \pm 4.1 \text{ cm}^3$  in the long group. At the 36th radiation therapy, these values corresponded to  $20.7 \pm 8.8 \text{ cm}^3$  in the short group,  $18.7 \pm 6.8 \text{ cm}^3$  in the middle group, and  $14.4 \pm 4.1 \text{ cm}^3$  in the long group. The reduction rate at 36th treatment relative to at treatment planning was 7.8% in the short group, 2.0% in the middle group, and 1.7% in the long group.

With respect to the advantages of multileaf collimators in prostate stereotactic body radiation therapy for off-center ratios for basic radiation fields, the average dose discrepancy between the measured and calculated dose for the multileaf collimator exceeds those for the other types of collimators. Specially, small fields formed by multileaf collimator exceed a 2% discrepancy margin.

The average discrepancies for penumbra widths parallel to the multileaf collimator's direction of motion and perpendicular to the multileaf collimator's direction of motion corresponded to 0.2 mm and 0.3 mm, respectively. Conversely, the penumbra width discrepancy was a maximum of 0.1 mm for the existing collimators.

The average total monitor units of multileaf collimator plans were approximately 27% lower than the plans involving other collimators. Additionally, the average estimated treatment-time for the multileaf collimator plans were lower than those for fixed and variable collimator plans by 31% and 20%, respectively. The comparison of the doses received in planning target volumes and organs at risk indicated that V50% for the bladder was approximately 30% lower in the multileaf collimator plan than in the plans based on other collimators. However, there were no significant differences in the planning target volume and rectum dose indices among the plans based on different collimator types. The gamma-index passing rates obtained by performing patient-specific quality assurance using film measurements corresponded to  $97.4\% \pm 2.4\%$ ,  $98.4\% \pm 1.2\%$ , and  $96.5\% \pm 2.7\%$  in the axial plane;  $99.5\% \pm 0.5\%$ ,  $99.7\% \pm 0.4\%$ , and  $97.1\% \pm 2.0\%$  in the sagittal plane; and  $98.0\% \pm 2.2\%$ ,  $98.7\% \pm 1.2\%$ , and  $95.2\% \pm 2.8\%$  in the coronal plane for the fixed collimator, variable collimator, and multileaf collimator, respectively. The passing rate for the multileaf collimator was slightly lower than those for other collimators. The patient-specific quality assurance results acquired using an ionization chamber revealed that the discrepancies between the measured and calculated doses were within 3% in all cases irrespective of the collimator type.

#### **【Discussion/Conclusion】**

In this study, it was observed that the reduction rate of prostate volume during radiation therapy with hormone therapy was lower than those obtained in previous studies in Euro-American countries.

Additionally, with respect to stereotactic body radiation therapy, the impact on therapeutic result by prostate volume reduction is potentially not significant due to a decrease in the treatment fraction.

The results reinforce the advantages of multileaf collimators in robotic radiosurgery for prostate stereotactic body radiation therapy treatment planning. It should be especially noted the total monitor unit and treatment-time were both reduced when compared to the cases involving the use of other types of collimators. However, patient-specific quality assurance results based on film dosimetry yielded a slightly lower gamma-index passing rate for the multileaf collimator as opposed to those for the other collimators. It is considered that the results were affected by the precision of beam modeling with respect to multileaf collimator (as shown in the fundamental comparison).



目次	
1. 背景・目的	1
2. 方法	3
2-1. 放射線治療期間中における前立腺の体積変化	3
2-1-1. 放射線治療期間中における前立腺の体積変化	3
2-1-2. 統計解析	4
2-2. 定位放射線治療専用システムにおけるマルチリーフコリメータの有用性	4
2-2-1. 放射線治療装置および放射線治療計画装置	4
2-2-2. 定型的な照射野のコミッショニングにおけるコリメータ間の比較	6
2-2-3. 前立腺がん定位放射線治療におけるコリメータタイプの検討	8
2-2-3-1. 治療計画	8
2-2-3-2. 患者 QA (patient-specific quality assurance)	9
2-2-3-3. 統計解析	11
3. 結果	11
3-1. 放射線治療期間中における前立腺の体積変化	11
3-2. 定型的な照射野のコミッショニングにおけるコリメータ間の比較	13
3-3. 前立腺がん定位放射線治療におけるコリメータタイプの検討	13
3-3-1. 治療計画	13
3-3-2. 患者 QA	16
4. 考察	19
4-1. 放射線治療期間中における前立腺の体積変化	19
4-2. 定位放射線治療専用システムにおけるマルチリーフコリメータの有用性	19
5. 結論	23
6. 謝辞	23
7. 参考文献	24
付録 略語・記号一覧	29

## 1. 背景・目的

我が国における 2013 年の全国がん罹患数推計値(全部位において上皮内がんを含まない)は、男性 49.9 万人、女性 36.4 万人、合計 86.2 万人と報告されている[1]。なかでも、前立腺がんの罹患数は約 7.1 万人であり、男性の罹患割合においては、胃、肺、大腸に次いで第 4 位となっている[1]。前立腺がんに対する治療方法は、外科的手術や放射線治療、凍結療法、積極的監視など多種多様である[2]。さらに、放射線治療は、前立腺内に密封小線源を刺入する組織内照射法と、体外から前立腺へ向けて放射線を照射する外部照射法に大別される。前立腺がんに対する外部照射法においては、従来の方法よりも急峻な線量勾配や自由度の高い線量分布を形成できる強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiation therapy; IMRT, 以降 IMRT とする) が臨床において広く用いられるようになった。IMRT は、1 回 2 Gy の照射を 37 回から 39 回実施することが一般的ではあるが、平成 28 年度診療報酬改定において新たに保険収載されることになった前立腺がんに対する寡分割照射法である体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radiation therapy; SBRT, 以降 SBRT とする) では、1 回 7 Gy 程度の照射を 5 回実施することで治療が完結することになる[3]。

前立腺がんの  $\alpha/\beta$  比は、周囲正常組織の晩期障害における  $\alpha/\beta$  比よりも小さいとされ、定位放射線治療による治療効果への有用性が期待されている[3]。また、治療回数が通常分割照射よりも著しく少なくなるため、患者における負担軽減や治療患者数の増加などの利点が見込まれる。一方で、照射回数が減少することにより、通常分割照射法では、1 回の照射における誤差も平均化されることにより、総合的に鑑みて大きな影響はないと考えられていたが、定位放射線治療では、1 回の照射誤差の影響がより大きく現れる可能性がある[4]。放射線治療において、照射誤差を誘引する因子は、患者の体型変化や対象臓器の変位、照射中の動きなど患者側に由来するものと、放射線治療計画装置の計算精度や放射線治療装置の照射精度など装置側に由来するものに大別される。

前立腺がんに対する外部放射線治療では、リスク群によって内分泌療法を併用することが治療成績の改善につながると報告されている[5-7]。また、内分泌療法は、放射線治療との併用にかかわらず、前立腺体積を 25%-50%減少させることが知られており[8-14]、その減少率は、内分泌療法を開始して 3 ヶ月までの期間で大きく、その後緩やかになっていくことが報告されている[13]。また、前立腺がんに対する放射線治療において、治療計画に用いるコンピュータ断層撮影 (computed tomography; CT, 以降 CT とする) 画像を内分泌療法の開始から 3 ヶ月以内に撮影した場合、治療終了時に前立腺体積が 15%程度減少することが国外では報告されており、その際には放射線治療期間中に計画用の CT 画像を再度取得し、計画の立案をし直すことや、内分泌療法の開始から治療計画用 CT の撮像までの期間を 2-3 ヶ月あけることが提案されている[15, 16]。頭頸部領域に対する IMRT では、治療期間中の

体型変化や腫瘍の縮小等を考慮し、再計画を実施する方法が国内において一般的に用いられている[17]。しかしながら、前立腺がんに対する放射線治療において、内分泌療法を併用することによる治療期間中の前立腺体積の減少が、前立腺に近接する正常組織が被る想定外の線量につながることは示唆されているものの[10, 15, 16]、現在、治療期間中の前立腺体積変化が考慮されることは少ない。また、前立腺の大きさは、人種によって異なることが示されており[18]、なかでもアジア人は欧米諸国の人々と比較して小さいことが報告されている[19, 20]。前立腺の体積変化が及ぼす照射誤差の影響が前立腺がん SBRT では大きくなる可能性があるため、日本人における内分泌療法を併用した放射線治療期間中の前立腺体積の変化について定量的に評価する必要がある。

前立腺がんに対する SBRT は、国外において先駆けて臨床運用されており、その報告の多くがロボットアーム型医用直線加速器 (CyberKnife<sup>®</sup>: Accuray Inc., 以降サイバーナイフとする) を使用したものである[21]。サイバーナイフには、照射野の大きさおよび形状を規定する照射野限定装置 (collimator, 以降コリメータとする) が実装されているが、これまで照射野形状は円形もしくは擬似的な円形に限られていた。しかしながら、近年、新たに多分割コリメータ (multileaf collimator; MLC, 以降 MLC とする) が実装されたモデルが登場し、より自由度の高い照射野形状を成形することが可能となった。それにより、前立腺がんに対する SBRT においても、これまでよりも効率的かつ優れた線量分布をもった放射線治療への期待がされている。実際に、サイバーナイフに実装された MLC の有用性に関する報告はされているが、それらはあくまでも放射線治療計画装置上での議論であった[22, 23]。また、MLC を使用した際の機器的な特徴に関しても同様に国外から報告されているが、この報告においては放射線治療計画装置との整合性に関して言及していない[24]。

放射線治療において、投与線量の合成不確かさを 5% に抑えることが米国医学物理学会からの報告で推奨されている[25]。その合成不確かさを担保するために、新たな装置を臨床運用するには、事前に放射線治療装置と放射線治療計画装置との整合性を確認する作業、いわゆるコミッショニングを行う必要がある。そのコミッショニングは、通常、定型的な照射野に対してまず行われ、その整合性を確認した後により臨床的な照射方法および複雑な照射方法に対して行われる。また、IMRT や SBRT においては、実際に患者への照射を実施する前に、患者ごとに放射線治療計画装置に従った照射が放射線治療装置で再現できているか確認する patient-specific quality assurance (以降患者 QA とする) を評価することが推奨されている[26, 27]。しかしながら、サイバーナイフに新たに実装された MLC に関するこれらの報告は、私の知見においてはこれまで存在していない。

以上のことから、本研究の目的は、照射誤差を誘引する患者側因子である前立腺体積の変化および放射線治療装置側因子である定位放射線治療専用システムにおける MLC の有用

性を評価することにより、前立腺がん SBRT の安全で効率的な実施のために物理的および技術的な検討を行うことである。本研究の目的を達成するために、前立腺の体積変化においては、内分泌療法を併用した IMRT における前立腺体積の変化を内分泌療法の開始から IMRT の開始までの期間による影響を含めて経時的に評価する。また、定位放射線治療専用システムの MLC の有用性においては、基礎的な評価として、定型的な照射野に対する測定線量と放射線治療計画装置による計算線量について比較を行い、臨床評価として、実際の定位放射線治療を模擬した治療計画における照射精度の評価を行う。

## 2. 方法

### 2-1. 放射線治療期間中における前立腺の体積変化

#### 2-1-1. 放射線治療期間中における前立腺の体積変化

対象は、2008 年 10 月から 2010 年 2 月に前立腺生検により前立腺がんと診断され、内分泌療法を併用した IMRT を実施した日本人患者 19 名とした。内分泌療法は、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストと抗アンドロゲン剤による最大アンドロゲン阻害療法が行われ、薬物性肝障害により内分泌療法を中断した患者は解析対象から除外した。対象患者の年齢の中央値は、70 歳（61–78 歳）であり、すべての対象患者は、研究目的に診療情報や画像が使用されることについて書面にて説明され、同意している。また、本研究は、対象患者が診療を受けた名古屋大学大学院医学系研究科の倫理委員会によって承認を受けた（承認番号：2013-0146）。

本研究では、欧米諸国から報告されている先行研究の結果と比較するために[15, 16]、内分泌療法の開始から放射線治療計画に使用する CT 画像の撮影までの期間によって、対象を 3 群に分けて検討を行った。内分泌療法の開始から放射線治療計画用 CT 撮像までの期間が、3 ヶ月未満の群を短期間群 (short group)、3 ヶ月以上 6 ヶ月未満の群を中間群 (middle group)、6 ヶ月以上の群を長期間群 (long group) と定義した。

IMRT は、1 回 2 Gy 照射を 37 回、総線量 74 Gy で実施し、実施期間の中央値は、55 日（50–61 日）であった。患者位置を決定するために行う位置照合において、照射室内 CT 装置 (HiSpeed NX/i, GE Medical Systems) によって取得した CT 画像を解析画像とした。本研究で解析対象とした CT 画像は、放射線治療計画用 CT 画像および IMRT の 1 回目、6 回目、11 回目、16 回目、21 回目、26 回目、31 回目、36 回目の位置照合 CT 画像である。撮像パラメータは、有効視野 500 mm、スライス厚 2 mm、管電圧 120 kV、管電流において放射線治療計画用 CT では自動調整機能を使用し、位置照合用 CT では 100 mA 程度であった。取得した CT 画像は、放射線治療計画装置 (Eclipse ver. 8.9 : Varian Medical Systems) に取り込まれ、1 人の放射線腫瘍医が前立腺の輪郭描出を行うことによって、計画装置の機能を用

いて前立腺の体積を算出した。

また、輪郭描出における検者内変動を評価するために、無作為に抽出した9名に対して再度輪郭描出を行い、2回の輪郭描出の差異を算出した。

## 2-1-2. 統計解析

統計解析は、統計解析ソフトウェア（IBM SPSS Statistics 22：IBM SPSS Inc.）を使用して実施した。放射線治療計画用 CT 撮像における前立腺体積を各群のあいだで比較するために、一元配置分散分析を行った。また、それぞれの群において、放射線治療期間中の前立腺体積を比較するために、フリードマン検定を行った。帰無仮説は、放射線治療計画 CT において群間に差がないこと、および放射線治療期間中に前立腺体積に変化は生じないこととし、その帰無仮説の否定には、0.05 の有意水準を設けた。

## 2-2. 定位放射線治療専用システムにおけるマルチリーフコリメータの有用性

### 2-2-1. 放射線治療装置および放射線治療計画装置

本研究で使用したサイバーナイフは、現在における最新モデル（CyberKnife® M6™ series：Accuray Inc.）であり、その外観を Figure 1 に示す。サイバーナイフは、X バンドの周波数をもつ加速システムにより小型の医用直線加速器が実現され、これを工業用ロボットアームに搭載することで、あらゆる方向からの照射が可能となっている。また、医用直線加速器から出力される X 線は、6 MV のエネルギーを有し、汎用的な医用直線加速器には通常実



Figure 1. Appearance of the robotic radiosurgery system (CyberKnife® M6™ series).

装されているフラットニングフィルタを除くことによって、1,000 monitor unit (MU, 以降 MU とする) /min の高い線量率という特徴がある。患者位置照合システムとしても、治療中に随時撮影される X 線画像により、患者位置の変位に対する修正が行われることによって画像誘導放射線治療が実施されることになる。以上のような特徴から、サブミリメートルの非常に高精度な放射線治療が可能となり、定位放射線治療に特化したシステム構成となっている。

また、本研究で使用したサイバーナイフのモデルにおいて、照射野を規定するコリメータは、Fixed コリメータ (以降固定コリメータとする)、Iris<sup>TM</sup> 可変口径コリメータ (以降可変コリメータとする)、InCise<sup>TM</sup> MLC の 3 種類を有しており、そのなかから治療計画時にコリメータを選択することになる。これらのコリメータの外観を Figure 2 に示す。固定コリメータの照射野は、直径 5 mm から 60 mm までの 12 種類用意されており、形状は円形に限定される。照射野の大きさを変更する際には、治療室内にて手動でコリメータを交換する必要がある。次に、可変コリメータの照射野も同様に、直径 5 mm から 60 mm までの 12 種類用意されているが、形状は 12 角形の擬似的な円形である。照射野の大きさを変更する際には、固定コリメータとは異なり、自動で変更することが可能である。最後に、MLC は、厚さ 2.50 mm のリーフ 41 対から成り、最大照射野は 110 mm×97.5 mm の矩形照射野であり、リーフの駆動範囲内であれば任意の照射野形状および大きさに成形することが可能である。なお、ここに記述した照射野の大きさおよびリーフ厚は、線源回転軸間距離 (source-axis distance; SAD, 以降 SAD とする) が 800 mm における値である。

放射線治療計画装置は、サイバーナイフ専用の計画装置 (MultiPlan<sup>®</sup> 5.1.3 Treatment Planning System : Accuray Inc.) を使用した。線量計算アルゴリズムは、選択するコリメータによって異なっており、固定コリメータおよび可変コリメータはレイトレーシング (ray-tracing) 法、MLC は有限サイズペンシルビーム (finite-sized pencil beam) 法となっている。放射線治療計画に利用する CT 画像は、放射線治療計画用 CT 装置 (Optima CT580W :

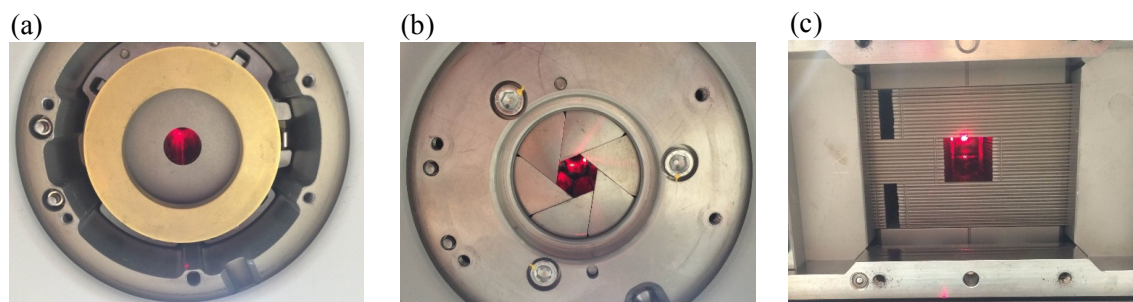


Figure 2. Images of (a) fixed collimator, (b) variable collimator, and (c) multileaf collimator.

GE Medical Systems)により取得し、撮像パラメータは各検討項目の方法において記載する。

## 2-2-2. 定型的な照射野のコミッショニングにおけるコリメータ間の比較

定型的な照射野のコミッショニングでは、軸外線量比 (off-center ratio; OCR, 以降 OCR とする) と半影領域幅に関して、測定値と計算値との比較を各コリメータに対して行った。

まず、OCR に関する評価について述べる。放射線治療計画装置に備わっている機能の一つである「コミッショニングツール」を使用して、測定値と計算値の比較を行った。対象ファントムは水とし、SAD は 800 mm で固定、測定深は 15 mm と 100 mm とした。評価を行った照射野の大きさは、固定コリメータおよび可変コリメータにおいて、直径 7.5 mm, 12.5 mm, 30mm, 60 mm であり、MLC において、7.6 mm×7.5 mm, 12.6 mm×12.5 mm, 32.6 mm×32.5 mm, 62.6 mm×62.5 mm であった。また、評価を実施した OCR の範囲は、照射野の大きさが 200 mm<sup>2</sup> 未満に対しては照射野幅の±30 mm, 200 mm<sup>2</sup> 以上に対しては±50 mm とした。本研究では、OCR の領域を 2 つに分けて測定値と計算値の比較を行い、中心軸線量の 20%以上の領域を内部領域および半影領域 (inside/penumbra region), 20%未満の領域を外部領域 (outside region) と定義した (Figure 3)。

次に、半影領域幅に関する評価について述べる。本研究では、ラジオクロミックフィルム (GAFCHROMIC<sup>®</sup> EBT3 : Ashland Specialty Ingredients) を固体ファントム (I'm RT Phantom : IBA Dosimetry) に挿入し、500 MU の照射を実施した。線源からファントム表面までの距離を 800 mm とし、フィルムは深さ 90 mm のところに配置した。MLC は、ビーム

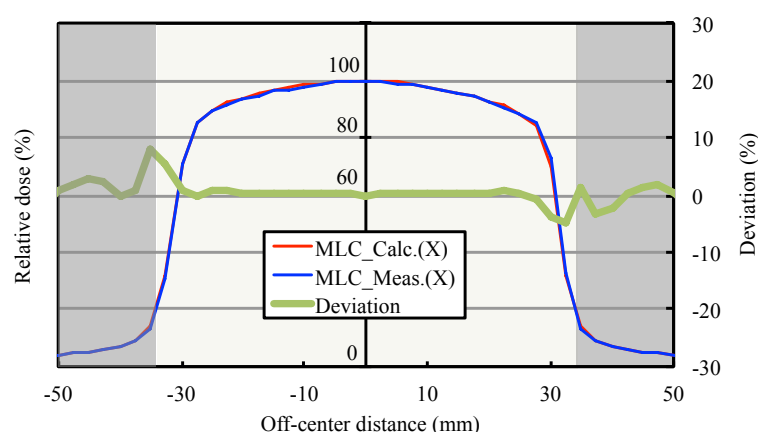


Figure 3. Illustration of off-center ratio evaluation of the field formed by multileaf collimator as an example. The inside/penumbra region is shown as a light gray region and the outside region is shown as a dark gray region.

軸外の照射野を成形することができるため、Figure 4 に示す以下のような照射野の大きさおよび位置を設定した；(a) 17.4 mm×47.5 mm, 中心, (b) 17.4 mm×47.5 mm, 中心から+X 方向へ 30 mm 移動, (c) 17.4 mm×47.5 mm, 中心から-X 方向へ 30 mm 移動, (d) 47.4 mm×17.5 mm, 中心, (e) 47.4 mm×17.5 mm, 中心から+Y 方向へ 30 mm 移動, (f) 47.4 mm×17.5 mm, 中心から-Y 方向へ 30 mm 移動。また、固定コリメータおよび可変コリメータはビーム軸を中心とした対称な照射野しか成形できないため、照射野直径 15 mm のコリメータを使用し、測定値と計算値との比較を行った。半影領域幅の算出にあたり、本研究では、最大線量の 20%–80% 領域の幅と定義して評価を行った (Figure 5)。

ここで、照射されたフィルムの解析方法について説明する。解析にあたり、事前に照射された線量とフィルムの濃度の関係を表す特性曲線 (濃度-線量変換曲線) を用意する必要がある。特性曲線の濃度は、ラジオクロミックフィルムを固体ファントム (タフウォーターファントム：京都科学) 中の深さ 100 mm に配置し、照射野直径 60 mm の固定コリメー

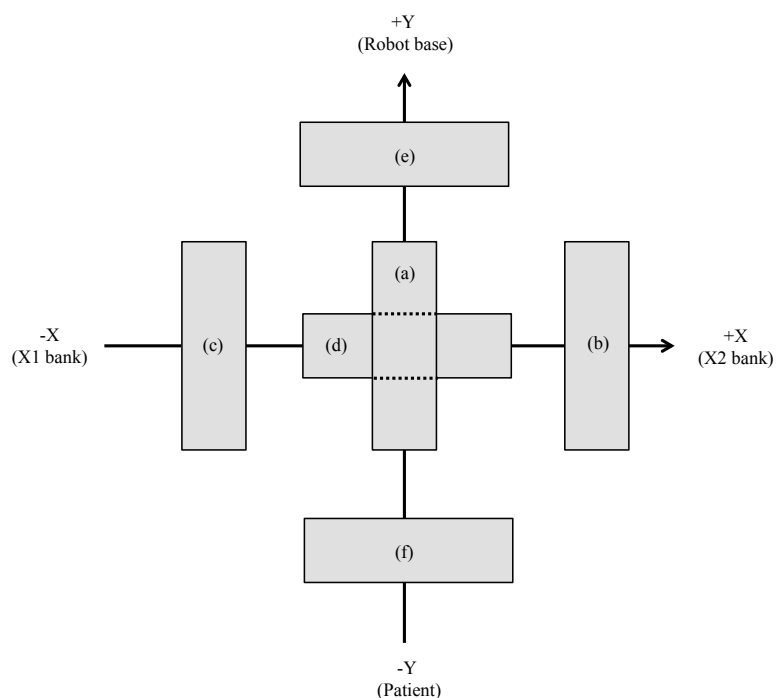


Figure 4. Geometrical arrangement of radiation fields for penumbra width comparison with multileaf collimator. The penumbrae were oriented and located as follows: (a) along the X-axis and centered, (b) along the X-axis and shifted by 30 mm in the +X direction, (c) along the X-axis and shifted by 30 mm in the -X direction, (d) along the Y-axis and centered, (e) along the Y-axis and shifted by 30 mm in the +Y direction, (f) along the Y-axis and shifted by 30 mm in the -Y direction.



タによる照射を、0–750 cGy の範囲を 25 枚のフィルムに対して行うことによって取得した。照射されたフィルムは、フィルム解析ソフトウェア（DD-system：アールテック）からフラットベッド型スキャナ（Epson ES-G11000：セイコーエプソン）によって、48 ビット RGB モード、150 dots/inch で取り込み、解析にはレッドチャンネルのデジタルデータを使用した。フィルムの取り込みの際し、照射後のフィルムの濃度上昇を考慮して照射後 24 時間経った時点で実施した[28, 29]。また、特性曲線の線量は、0.24 cm<sup>3</sup> の収集体積をもつ電離箱線量計（Extradin A12S：Standard Imaging Inc.）によってフィルムと同様の幾何学的配置にて測定を行った。

### 2-2-3. 前立腺がん定位放射線治療におけるコリメータタイプの検討

#### 2-2-3-1. 治療計画

対象患者は、前立腺生検によって前立腺がんと診断され、リンパ節および遠隔転移のない患者 10 名とした（T1c–T3a, N0, M0）。それらは、2016 年 2 月から 8 月のあいだにサイバーナイフによる 1 回 2.5 Gy 照射を 28 回、総線量 70 Gy の放射線治療を受けた患者である。前立腺には、放射線治療時の位置照合のために、事前に泌尿器科の医師によって 3 つの金マーカーが埋め込まれた。対象患者の年齢の中央値は、66 歳（54–79 歳）であり、すべての対象患者は、研究目的に診療情報や画像が使用されることについて書面にて説明され、同意している。本研究は、対象患者が診療を受けたトヨタ記念病院（受付番号：1608-3）および名古屋大学大学院医学系研究科（承認番号：16-316）の倫理委員会によって承認を受けた。

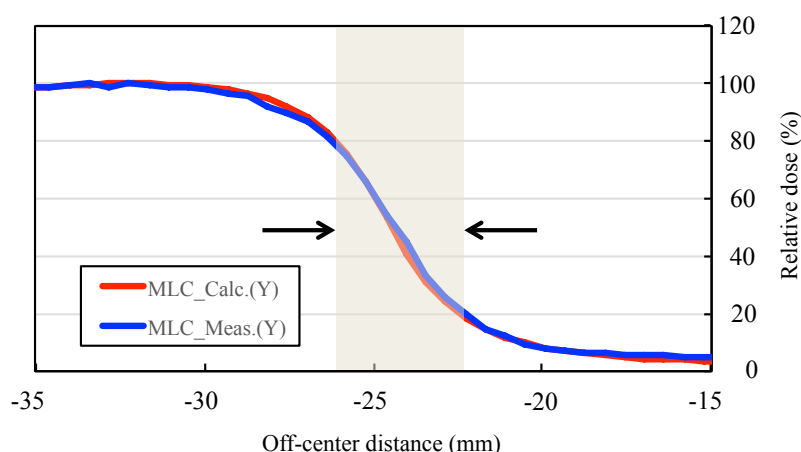


Figure 5. Illustration of penumbra width of field (f) evaluation as an example. The penumbra width is shown as a light gray region and arrows.

治療計画に用いる CT 画像は、前述した CT 装置により以下のパラメータで撮像した；スライス厚 1.25 mm，有効視野 500 mm，512×512 ピクセル，管電圧 120 kV，管電流 420 mA。撮像された CT 画像に対し，1 人の放射線腫瘍医によって標的臓器およびリスク臓器の輪郭描出が行われ，その際には磁気共鳴画像を参考にした。臨床標的体積（clinical target volume; CTV，以降 CTV とする）は，病期に依存して，前立腺もしくは前立腺と精嚢基部とし，計画標的体積（planning target volume; PTV，以降 PTV とする）は，CTV を背側方向に 3 mm，他のすべての方向に 5 mm 拡張した輪郭とした。これらの描出された輪郭をもつ CT 画像に対し，1 回 7.25 Gy 照射を 5 回行う総線量 36.25 Gy の定位放射線治療を模擬した計画を立案した。その際の線量処方方法は，PTV 体積の 95%を処方線量が覆うこととした。線量体積ヒストグラム（dose-volume histogram; DVH，以降 DVH とする）におけるリスク臓器の線量制約は，直腸について， $V50% < 50%$ （処方線量の 50%を受ける直腸の体積が 50%未満であること，以降も同様である）， $V80% < 20%$ ， $V90% < 10%$ ， $V100% < 5%$ ，膀胱について  $V50% < 40%$ ， $V100% < 10%$ ，大腿骨頭については， $V40% < 5%$ を満たすこととした。以上の PTV マージンや線量処方，線量制約は，国外の前向き第 II 相試験の先行研究に従うこととした [3]。

治療計画は，各患者に対して，固定コリメータ，可変コリメータ，MLC のそれぞれについて立案され，固定コリメータでは，照射野直径 15 mm から 35 mm の範囲から 2 つの大きさのコリメータを選択し，可変コリメータでは，照射野直径 12.5 mm から 40 mm の範囲から 3 つの大きさのコリメータを選択して行った。また，すべての治療計画は，Descovich らによって詳細に述べられている「sequential optimization」の手法によって最適化を実施された [30]。最終的な治療計画立案までの過程として，それぞれのコリメータに対してスク립トを作成し，それを使用して初めの最適化を実施した。その後，線量制約を満たせるようになるまでパラメータを調整し，最適化を繰り返した。MLC の治療計画において従来のコリメータとは別に設定を行う必要があるパラメータが存在し，本研究では「eroded, perimeter, and random shape」の照射野成形を使用した「conformal avoidance」方法を選択して，最適化を実施した。

### 2-2-3-2. 患者 QA (patient-specific quality assurance)

まずは線量分布検証について説明する。ファントムおよびフィルムは，方法 2-2-2 の半影領域幅の検討と同様のものを使用し，ファントムには挿入したフィルムに位置情報を付与するためマーカを取り付けた。ファントムの CT 撮影においては以下のようなパラメータで撮像を行った；スライス厚 0.625 mm，有効視野 320 mm，512×512 ピクセル，管電圧 120 kV，管電流 400 mA。フィルムを横断面，矢状断面，冠状断面に挿入したファントムに対し，立

案した患者の治療計画を同様の照射方法になるように移し込んで計算を行い、これを計算値とした（線量計算グリッドサイズ、 $0.625\text{ mm}\times 0.625\text{ mm}\times 0.625\text{ mm}$ ）。ファントムに対して再計算を行った治療計画を、実際にフィルムを挿入したファントムに照射し、方法 2-2-2 と同様の手順で測定値を算出した。線量分布解析法については、視覚的評価法や、評価点における測定値と計算値との線量差を表す local pixel dose-difference (LPDD, 以降 LPDD とする)、等線量を示す点と点の間の距離を表す distance-to-agreement (DTA, 以降 DTA とする) などが存在するが、本研究においては一般的に臨床で用いられている LPDD と DTA を合成した評価方法であるガンマ解析によって評価を行った。その判定基準は先行研究の事例などから 3% LPDD/2 mm DTA [31, 32], 評価対象の線量閾値は、最大線量の 30% とし、解析ソフトウェアは DD-System を用いた。なお、フィルム濃度が飽和することによる感度低下を避けるために、実際の患者に対する治療計画の半分の MU 値で照射を行った。測定外観を Figure 6 (a) に示す。

次に絶対線量検証について述べる。ファントムは前述と同一のもの (I'mRT Phantom) を使用し、線量計は収集体積  $0.007\text{ cm}^3$  の電離箱線量計 (Extradin A16 : Standard Imaging Inc.) を使用した。すべての絶対線量検証において線量計はファントムの中心に配置し、そこに治療計画上の PTV 中心が一致するように治療計画の移し込みを行った。治療計画において電離箱線量計の収集領域を輪郭描出し、その領域の線量の平均値を計算値とし、測定値との比較を行った。なお、絶対線量検証では、実際の患者の治療計画と同値の MU を使用して検証を行った。測定外観を Figure 6 (b) に示す。

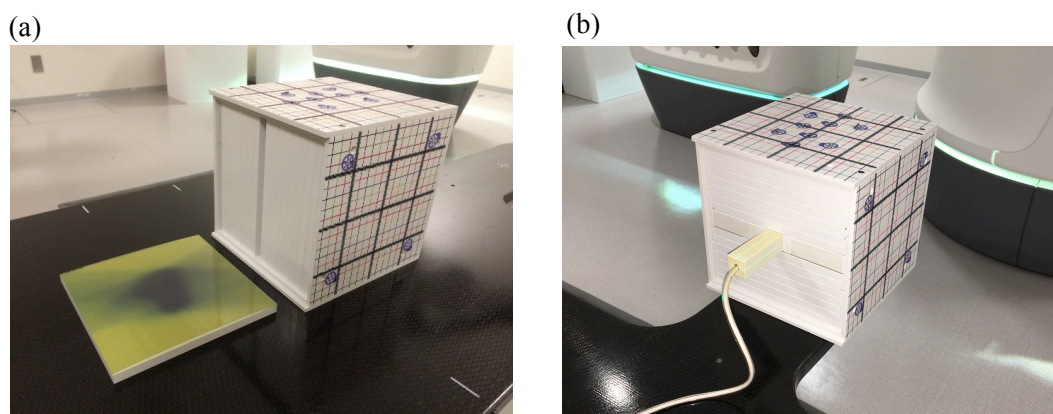


Figure 6. Appearance of the patient-specific quality assurance for (a) dose distribution and (b) absolute dose.

### 2-2-3-3. 統計解析

統計解析は、統計解析ソフトウェア（IBM SPSS Statistics 24：IBM SPSS Inc.）により実施した。放射線治療計画および患者 QA の結果に対するコリメータ間の比較を行うため、クラスカルウォリス検定を行った。帰無仮説は、治療計画および患者 QA の結果においてコリメータ間による差は生じないこととし、その帰無仮説の否定には、0.05 の有意水準を設けた。

## 3. 結果

### 3-1. 放射線治療期間中における前立腺の体積変化

本研究で対象とした患者を群分けした結果、短期間群は 5 名、中期間群は 8 名、長期間群は 6 名であった。それぞれの群における患者病態を Table 1 にまとめる。

経時的な前立腺の体積変化を、各群における平均値および標準偏差として Table 2 に示す。放射線治療計画のために撮像した CT 画像において、前立腺体積の平均値は、短期間群で  $22.9 \text{ cm}^3$  ( $10.9\text{--}36.7 \text{ cm}^3$ )、中期間群で  $19.0 \text{ cm}^3$  ( $12.0\text{--}34.5 \text{ cm}^3$ )、長期間群で  $14.6 \text{ cm}^3$  ( $10.6\text{--}20.3 \text{ cm}^3$ ) であった。一元配置の分散分析の結果、これらの群間に有意差は観察されなかった。また、放射線治療計画用 CT 撮像時に対する各放射線治療時の前立腺体積の変化率を Figure 7 に図示する。治療計画用 CT 時と比較して 36 回目の放射線治療時に、前立腺体積の

Table 1. Patient characteristics.

Parameter	Stratification	Group		
		Short	Middle	Long
Tumor stage	T1	2	5	
	T2	3	1	1
	T3		2	4
	T4			1
Lymph node metastasis	N0	5	7	4
	N1		1	2
Distant metastasis	M0	5	8	6
Gleason score	6	2	1	
	7	3	6	3
	8		1	1
	9			2
Prostate-specific antigen (ng/ml) median (range)		10.9 (4.6–17)	12.1 (4.3–26)	53.6 (19–290)

Table 2. Prostate volume changes over the course of Intensity-modulated radiation therapy.

Group	Prostate volume (cm <sup>3</sup> )								
	Treatment planning	Treatment fraction							
		1st	6th	11th	16th	21st	26th	31st	36th
Short	22.9±10.9	22.4±10.5	22.4±10.7	22.3±10.2	22.1±10.3	21.0±9.7	20.7±9.6	20.9±8.9	20.7±8.8
Middle	19.0±6.7	18.9±6.9	18.7±6.9	18.8±6.7	18.8±6.7	18.9±6.8	18.8±6.8	18.7±7.0	18.7±6.8
Long	14.6±4.1	14.3±4.2	14.2±4.0	14.4±4.2	14.2±4.0	14.3±4.3	14.3±4.0	14.4±3.9	14.4±4.1

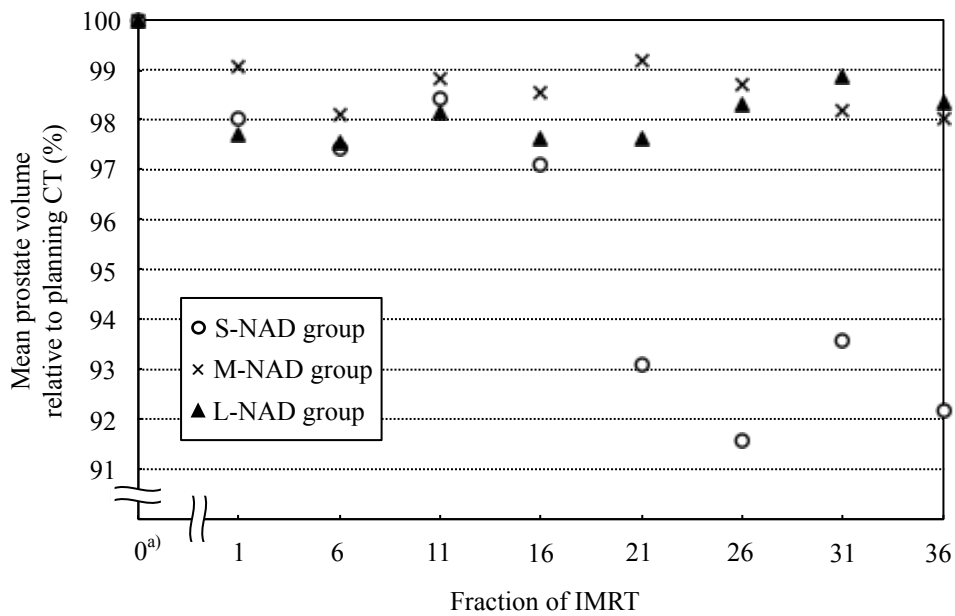


Figure 7. Averaged percentage change in prostate volume in each group over the course of intensity-modulated radiation therapy. The error bars with standard deviation were abbreviated to avoid overlap among the groups. <sup>a)</sup> fraction #0 = computed tomography images for treatment planning.

減少率は、短期間群で 7.8% (2.2 cm<sup>3</sup>), 中期間群で 2.0% (0.3 cm<sup>3</sup>), 長期間群で 1.7% (0.2 cm<sup>3</sup>) であった。統計解析において、短期間群および中期間群では放射線治療期間中に有意な差がみられたが、長期間群では有意差はみられなかった (短期間群 : p = 0.004, 中期間群 : p = 0.049, 長期間群 : p = 0.298)。輪郭描出の再現性を確認した結果、検者内変動は、中央値で 4.0%程度であった。

### 3-2. 定型的な照射野のコミッショニングにおけるコリメータ間の比較

定型的な照射野に対する測定値と計算値との線量相違の平均値を Table 3 にまとめる。測定値と計算値との平均線量相違は、内部領域および半影領域、外部領域ともに、MLC は固定コリメータおよび可変コリメータより大きな結果であった。また、内部領域および半影領域に関して、MLC を使用した際の線量相違は、小さな照射野では 2% を超える結果もみられたが、一方で、固定コリメータおよび可変コリメータでの相違は、照射野の大きさに関係なく 0.1% 以内であった。さらに、外部領域における線量相違はそれぞれ、固定コリメータが 0.1% 以内、可変コリメータが 0.1% 以内、MLC が 0.4% 以内であった。

次に、MLC により成形した照射野における半影領域幅の測定値と計算値を Table 4 に示す。リーフの移動方向である X 方向における相違の平均値は 0.2 mm で、最大値は 0.3 mm であった。リーフの移動方向に対して垂直な Y 方向における相違の平均値は 0.3 mm で、最大値は 0.7 mm であった。一方で、固定コリメータにおいて、ある方向 (Figure 4 の +X 側に相当) では、測定値は 3.7 mm, 計算値も 3.7 mm であった。また、反対方向 (Figure 4 の -X 側に相当) では、測定値は 3.7 mm, 計算値は 3.8 mm であった。可変コリメータに関しても同様の検討を行った結果、ある方向 (Figure 4 の +X 側に相当) では、測定値は 3.7 mm, 計算値は 3.6 mm であった。また、反対方向 (Figure 4 の -X 側に相当) では、測定値は 3.6 mm, 計算値も 3.6 mm であった。従来から存在する固定コリメータおよび可変コリメータにおける半影領域幅の測定値と計算値との相違は、大きくて 0.1 mm であった。また、照射野の変位によらず測定値は +X 側と -X 側で同値であったが、計算値は変位に伴う傾向を有した結果であった。Y 方向においても、計算値は傾向をもった変化がみられたが、測定値においてはそのような傾向はみられなかった。

### 3-3. 前立腺がん定位放射線治療におけるコリメータタイプの検討

#### 3-3-1. 治療計画

それぞれのコリメータを用いて立案した前立腺がん SBRT の治療計画におけるパラメータについて Table 5 にまとめる。MLC における平均ビーム数は、固定コリメータよりも 28%, 可変コリメータよりも 32% 少ない結果となり、また総 MU の平均値は、MLC の治療計画に

Table 3. Average discrepancy between measured and calculated doses in single beam.

(a) Inside/penumbra region

Depth (mm)	Field size (mm)	Fixed collimator (%)	Variable collimator (%)	MLC (%)	
				Crossline	Inline
15	7.5 (7.6 × 7.5)	0.03	0.03	4.33	2.38
	12.5 (12.6 × 12.5)	0.03	0.01	2.04	0.61
	30.0 (32.6 × 32.5)	0.05	0.05	1.01	0.53
	60.0 (62.6 × 62.5)	0.03	0.02	0.57	0.30
100	7.5 (7.6 × 7.5)	0.05	0.02	3.56	2.10
	12.5 (12.6 × 12.5)	0.03	0.02	1.66	0.76
	30.0 (32.6 × 32.5)	0.04	0.04	0.89	0.61
	60.0 (62.6 × 62.5)	0.04	0.02	0.57	0.42

(b) Outside region

Depth (mm)	Field size (mm)	Fixed collimator (%)	Variable collimator (%)	MLC (%)	
				Crossline	Inline
15	7.5 (7.6 × 7.5)	0.08	0.06	0.14	0.33
	12.5 (12.6 × 12.5)	0.04	0.07	0.11	0.32
	30.0 (32.6 × 32.5)	0.01	0.01	0.11	0.02
	60.0 (62.6 × 62.5)	0.04	0.02	0.16	0.28
100	7.5 (7.6 × 7.5)	0.02	0.03	0.10	0.28
	12.5 (12.6 × 12.5)	0.03	0.01	0.11	0.26
	30.0 (32.6 × 32.5)	0.03	0.02	0.14	0.11
	60.0 (62.6 × 62.5)	0.06	0.00	0.17	0.18

The field sizes are represented as diameters for the fixed and variable collimators (outside the parentheses) and as dimensions in the X and Y directions for the MLC (inside the parentheses).

Table 4. Measured and calculated penumbra widths for rectangular fields formed by multileaf collimator.

	Penumbra width (mm)					
	(c) Shifted 30 mm in the -X direction		(a) Centered		(b) Shifted 30 mm in the +X direction	
	Measurement	Calculation	Measurement	Calculation	Measurement	Calculation
-X side	4.1	4.2	3.7	3.9	4.0	3.8
+X side	4.1	3.8	3.7	4.0	4.0	4.2

	Penumbra width (mm)					
	(f) Shifted 30 mm in the -Y direction		(d) Centered		(e) Shifted 30 mm in the +Y direction	
	Measurement	Calculation	Measurement	Calculation	Measurement	Calculation
-Y side	3.4	4.1	3.6	3.8	3.3	3.7
+Y side	3.9	3.7	4.0	3.8	4.1	4.1

In this table, the symbols of the radiation fields, expressed in the alphabet, correspond to the ones in the figure 4.

Table 5. Parameters of plans developed using each type of collimator.

Collimator	Number of beams	Total MU ( $10^3$ )	Estimated treatment time (min)
Fixed	$177 \pm 31$	$36.2 \pm 2.8$	$46 \pm 4$
Variable	$187 \pm 34$	$36.4 \pm 2.3$	$40 \pm 3$
MLC	$127 \pm 35$	$26.3 \pm 3.0$	$32 \pm 4$

In this table, \* indicates that there is a significant difference between the variable collimator and MLC results. Likewise, \*\* indicates that there is a significant difference between the fixed collimator and MLC results



において、従来のコリメータよりも約 27%少なくなった。さらに、MLC を使用した治療計画における平均推定治療時間は、固定コリメータと比較して 31%、可変コリメータと比較して 20%短くなることが明らかとなった。本研究で評価したこれら 3 つのパラメータすべてにおいて、コリメータとして MLC を選択した治療計画は、従来のコリメータと比較して統計学的な有意差が観察された。

また、立案した前立腺がん SBRT の治療計画から得られたそれぞれのコリメータの DVH の線量指標を Table 6 に示す。本研究で使用した 3 種類のどのコリメータを選択しても、先行研究[3]において示された線量制約を満たすことは可能であった。投与線量の 50%を受けた体積の割合を表す指標である膀胱の V50%に関して、MLC の治療計画では従来のコリメータを使用した計画と比べて、約 30%低い結果となり、統計学的にも有意な差が生じていた。一方、他の線量指標に関しては、統計学的に有意な差がみられたものはなかった。

### 3-3-2. 患者 QA

患者 QA におけるフィルムを用いた線量分布検証について、フィルム挿入断面それぞれのガンマ解析の結果をコリメータごとの箱ヒゲ図として Figure 8 (a) – (c) に示す。横断面に挿入したフィルムにおけるガンマ解析パス率は、固定コリメータで  $97.4\% \pm 2.4\%$ 、可変コリメータで  $98.4\% \pm 1.2\%$ 、MLC で  $96.5\% \pm 2.7\%$  であった。同様に、矢状断面に挿入したフィルムによる解析結果は、固定コリメータで  $99.5\% \pm 0.5\%$ 、可変コリメータで  $99.7\% \pm 0.4\%$ 、MLC で  $97.1\% \pm 2.0\%$  であった。最後に、冠状断面に挿入したフィルムの解析結果は、固定コリメータで  $98.0\% \pm 2.2\%$ 、可変コリメータで  $98.7\% \pm 1.2\%$ 、MLC で  $95.2\% \pm 2.8\%$  であった。また、統計解析を行った結果、横断面にフィルムを挿入したガンマ解析パス率では、

Table 6. Parameters of DVHs corresponding to plans developed using each type of collimator.

Collimator	Coverage (%)	Prescribed isodose line (%)	Rectum (%)		Bladder (%)		Femoral head (%)
			V50%	V100%	V50%	V100%	
Fixed	$95.0 \pm 0.2$	$82.5 \pm 2.1$	$28.8 \pm 10.6$	$1.5 \pm 0.8$	$24.9 \pm 7.4$	$2.3 \pm 1.4$	n/a
Variable	$95.1 \pm 0.5$	$83.6 \pm 3.2$	$31.3 \pm 10.9$	$1.2 \pm 0.7$	$25.7 \pm 7.8$	$2.2 \pm 1.4$	n/a
MLC	$95.4 \pm 0.5$	$82.4 \pm 2.5$	$29.2 \pm 10.0$	$1.4 \pm 0.8$	$17.4 \pm 7.6$	$2.3 \pm 1.3$	n/a

In this table, \* indicates that there is a significant difference between the variable collimator and MLC results. Likewise, \*\* indicates that there is a significant difference between fixed collimator and MLC results. n/a = not applicable

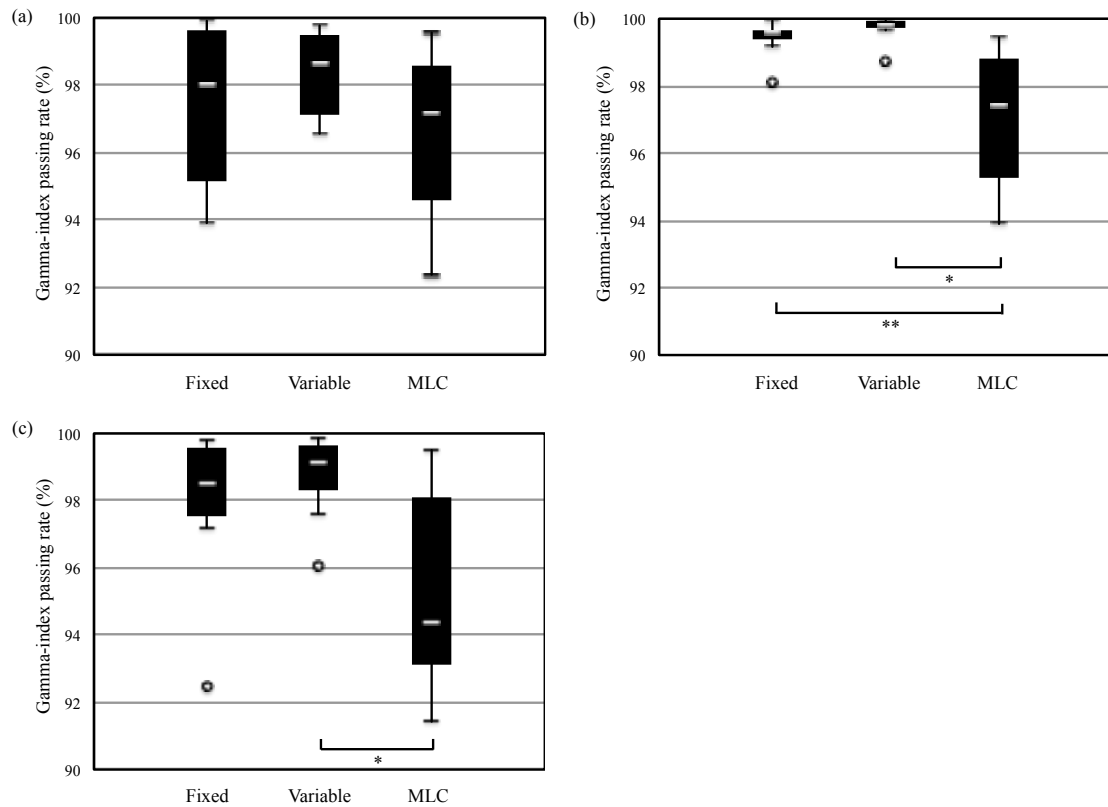


Figure 8. Boxplots of gamma-index passing rates in the (a) axial, (b) sagittal, and (c) coronal planes. In this figure, \* indicates that there is a significant difference between the variable collimator and MLC results. Likewise, \*\* indicates that there is a significant difference between the fixed collimator and MLC results.

コリメータ間において有意な差はみとめられなかった ( $p = 0.23$ )。しかしながら、矢状断面において、MLCの結果と他のコリメータの結果とのあいだに有意な差がみとめられた ( $p < 0.05$ )。冠状断面において、MLCの結果は、可変コリメータの結果とのあいだにおいてのみ有意な差がみとめられた。一方で、本研究において採用した 3% LPDD/2 mm DTA の判定基準をもつガンマ解析では、すべての評価対象に対してパス率が 90%よりも大きい結果であった。

次に、患者 QA の電離箱線量計を用いた絶対線量検証によって得られた測定値と計算値の相違の結果をコリメータごとに箱ヒゲ図として Figure 9 に示す。測定値と計算値の相違をコリメータごとに平均した結果、固定コリメータでは  $1.1\% \pm 1.2\%$ 、可変コリメータでは  $-0.5\% \pm 0.9\%$ 、MLC では  $-0.5\% \pm 0.5\%$  であった。本研究で行ったすべての絶対線量検証において、測定値と計算値の相違が 3% を超えるものはみとめられなかった。しかしながら、固定コリメータの結果と他のコリメータの結果とのあいだには、統計学的に有意な差がみられた ( $p < 0.05$ )。

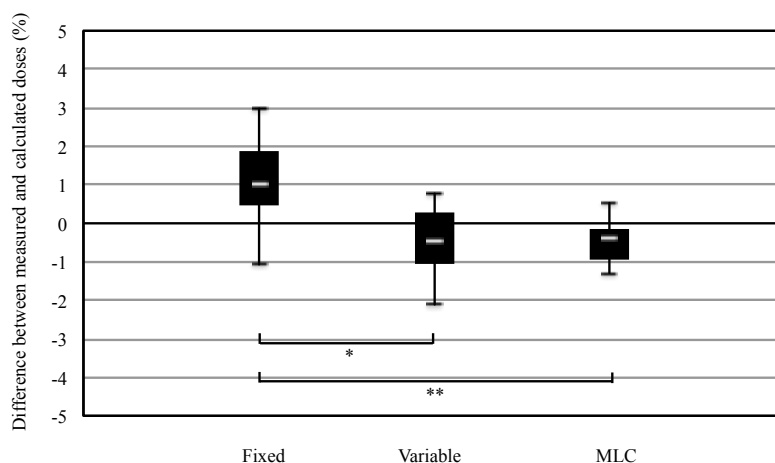


Figure 9. Differences between doses measured using ionization chamber and calculated doses for each collimator type. In this figure, \* indicates that there is a significant difference between the fixed collimator and variable collimator results. Likewise, \*\* indicates that there is a significant difference between the fixed collimator and MLC results.

## 4. 考察

### 4-1. 放射線治療期間中における前立腺の体積変化

前立腺の輪郭描出における再現性について、本研究の結果、検者内変動は中央値で4.0%であった。先行研究では、前立腺および精嚢の輪郭描出の検者内変動は、平均値で5% (1.5–9%) であり、本研究の結果と大きく異なっていないため、再現性については妥当であると判断し、評価を実施した[33]。

Sanguineti らは、前立腺がんに対する3次元原体放射線治療の期間中に、本研究における短期間群に相当する内分泌療法の開始から放射線治療の開始までの期間が短い群において、前立腺体積が14.2%減少することを報告している[15]。同様に、Onal らは、内分泌療法の開始から放射線治療の開始までの期間が短い群において、前立腺体積が14.1%減少するとしている[16]。本研究では、短期間群においても、その減少率は7.8%、絶対値は2.2 cm<sup>3</sup>の減少であり、得られた減少率はそれらの先行研究と比較して小さいものであった。また、中期間群および長期間群では、本研究における放射線治療期間中を通しての減少率はそれぞれ、2.0% (0.3 cm<sup>3</sup>)、1.7% (0.2 cm<sup>3</sup>) であった。減少率は先行研究と比較して小さかったが、内分泌療法の開始から放射線治療の開始までの期間が短い群では、前立腺体積の減少率が大きく、長い群ではその減少率が小さくなる同様の傾向がみられた[13]。

また、放射線治療計画のためのCT撮像時の平均前立腺体積は、先行研究においてSanguineti らの報告では45.2 cm<sup>3</sup>、Onal らの報告では60.3 cm<sup>3</sup>である一方[15, 16]、本研究では、短期間群において22.9 cm<sup>3</sup>であった。Langenhuijsen らは、内分泌療法を行う前の前立腺体積が大きい群 (>60 cc) において、小さい群 (≤60 cc) と比較して減少率が大きいことを示している[14]。本研究で対象とした日本人は、欧米諸国の人々と比較して、元々前立腺が小さいことが示唆されており、それにより日本人において内分泌療法および放射線治療による前立腺体積の減少は小さかったと推察される。

本研究で最も減少率が大きい群であった短期間群においても、その減少は、放射線治療計画用CT撮像時から36回目の放射線治療時までの期間で、2.2 cm<sup>3</sup>であり、前立腺が球形であると仮定すると、その変化量は直径1 mm程度の変化に相当する。今回対象とした放射線治療は、照射を37回行うIMRTであり、その治療期間の中央値は55日であった。そのため、照射回数が5回程度であるとされるSBRTでは、その体積変化はさらに小さくなる可能性が高く、放射線治療成績に与える影響も限定的であると考えられる。

### 4-2. 定位放射線治療専用システムにおけるマルチリーフコリメータの有用性

定型的な照射野のコミッショニングにおいて、従来から存在する固定コリメータおよび可変コリメータと比較して、サイバーナイフに新たに実装されたMLCによって成形した照

照射野の測定値と計算値の相違は大きな結果であることが本研究において示唆された。これらの因子としては、MLCのリーフ静止位置の再現性や放射線治療計画装置内のビームモデリング精度によることが考えられる。Fürwegerらは、本研究で使用したサイバーナイフと同型機を使用してMLCのリーフ静止位置精度を評価しており、Bayouth testを実施した結果、0.5 mm以下であったことを報告している[24]。また、可変コリメータの口径サイズ再現性に関して、SAD800 mmにおいて0.2 mm以下になるよう設計されており[34]、また固定コリメータは照射野の大きさを変える際には、コリメータ自体を別のものに取り替えるため、照射野の再現性においては高い精度を有していると考えられる。また、本研究において、MLCによって成形した照射野のOCRにおける測定値と計算値の相違が3%を超える結果もあり、MLC形状の考慮を含むビームモデリングの精度が従来から存在するコリメータに及ばないことが示唆された。固定コリメータおよび可変コリメータによる照射野は、ビーム軸を中心とした対称な円形もしくは擬似的な円形しか成形することができないが、MLCはビーム軸外の照射野を成形することが可能であり、任意の形状の照射野も成形可能である。そのため、線量計算アルゴリズムもMLCと固定コリメータおよび可変コリメータとで異なっていると考えられる。Sohnらは、照射野が小さい場合、半影領域の線量分布においてラジオクロミックフィルムによる測定値と有限サイズペンシルビーム法による計算値とのあいだに有意な差異が存在することを報告している[35]。さらに、放射線治療計画装置のMLCにおけるビームモデリングは、MLCのリーフ移動方向に平行なクロスライン方向、垂直なインライン方向、その対角方向の4つのOCRの測定データから実施されており、任意の形状の照射野を成形できるMLCの線量計算では、頻繁に補正が行われることになる[36]。これらのことがビームモデリングの精度に影響を及ぼした可能性が考えられる。

また、半影領域幅の検討について考察する。MLCにおいてリーフ先端部によってつくられるX方向の半影領域幅の測定値は、ビーム軸中心付近(3.7 mm)よりも変位した領域において大きい(4.0–4.1 mm)結果であった。一方、リーフの側面によってつくられるY方向の半影領域幅の測定値は、-Y側よりも+Y側で大きくなる傾向がみられた。この非対称性は、リーフバンクが傾斜していることに起因すると考えられる[24]。本研究で得られた測定値の結果は、Fürwegerらによって報告されている結果と同様の傾向であった[24]。さらに、MLCにおいて、X方向の半影領域幅の測定値と計算値の相違は、比較的小さかったが(最大0.3 mm)、Y方向の相違はそれよりも大きな値となった(最大0.7 mm)。しかしながら、固定コリメータおよび可変コリメータにおける測定値と計算値との相違は、0.1 mmに収まっており、高い一致性が確認された。これらの測定値の結果は、先行研究と同様の傾向を示しているため[24, 34]、ここにおいてもMLCにおける放射線治療計画装置のビームモデリ

ング精度が従来のコリメータに及んでいない可能性がある。また、半影領域幅の検討でみられた相違が、前述した OCR の相違と関係していることが考えられる。

前立腺がん SBRT の放射線治療計画において、どのコリメータを選択しても King らによって示された線量制約を満たすことは可能であった[3]。総 MU 値に関して、MLC を用いた治療計画は、従来から存在する固定コリメータおよび可変コリメータよりも約 27%少ない結果となった。加えて、推定治療時間におけるコリメータごとの平均値について、MLC の治療計画は、固定コリメータよりも 31% (14 分)、可変コリメータよりも 20% (8 分) 短くなることが明らかとなった。Kithriarachchi らは、本研究と同型のサイバーナイフにおいて、前立腺がん SBRT に対して MLC を用いることで、可変コリメータと比較して、総 MU 値を 42%、推定治療時間を 36%減少することができると報告している[23]。さらに、McGuinness らは、MLC の治療計画は、円形コリメータの治療計画と比較して、平均総 MU 値では 40%、治療時間では約 50%減らすことができると述べている[22]。本研究においても同様の減少傾向はみられたものの、その減少率として比較すると前述の先行研究よりも小さい結果であった。しかしながら、それらの減少率は、MLC の治療計画と比較する従来のコリメータの治療計画にも依存するため、適正に比較することは難しい。例えば、McGuinness らの報告において、円形コリメータによって立案された計画の平均総 MU 値は  $39.7 \times 10^3$  MU であった一方で、固定コリメータを用いて立案した本研究の治療計画では  $36.2 \times 10^3$  MU であった。本研究において、固定コリメータおよび可変コリメータを用いた治療計画で、より大きな MU 値をもった計画を許容することによって、MLC の治療計画における減少率は今回の 27%を上回る可能性がある。

本研究で評価した DVH の線量指標において、MLC で立案した治療計画で他コリメータの治療計画との間に統計学的に有意な差がみとめられたのは膀胱の V50%のみであった。得られた結果と同様の傾向が先行研究でも報告されており、MLC の治療計画では膀胱の一般化した等価均一線量 (generalized equivalent uniform dose) を他のコリメータよりも低くできるという報告がある[22, 23]。一方で、先行研究と同様に、直腸線量ではコリメータ間で有意差がみられる線量指標はみとめられなかった。サイバーナイフのワークスペースは、仰臥位の患者に対して側方から腹側にかけて広がっており、背側から照射することは機械的な制限を受ける[24]。それゆえ、複雑な形状の標的に対しても効率的な照射ができる MLC を使用することによってビーム数および MU 値が低減され、そのことが解剖学的に前立腺の腹側にある膀胱が受ける線量の抑制につながったと考えられる。しかしながら、直腸は放射線治療の標的である前立腺と大部分において近接しており、また膀胱と比較して断面積も比較的小さいため、コリメータの種類を変更しても直腸線量にはわずかな影響しか及ぼさないことが推察される。

前立腺がん SBRT のサイバーナイフの治療計画における MLC の使用は、本研究で検討した項目に関して、有用であることが明らかとなった。特に、ビーム数や総 MU 値、推定治療時間が有意に減少し、その上で線量分布は従来のコリメータと同等もしくはそれ以上のものを立案することができた。MLC による複雑な照射野の成形は、標的に対して効率的な照射を可能とした。それにより、ビーム数および MU 値も減少し、大幅な治療時間の短縮につながったと考えられる。これらの利点は、患者負担の軽減に寄与し、治療できる患者数を増加させることであると考えられる。

次に、患者 QA についての考察を行う。本研究で行った線量分布検証において、MLC は、フィルムを用いたガンマ解析パス率に関して、従来のコリメータに及ばない結果となった。本研究の定型的な照射野のコミッショニングにおいても MLC の結果は、従来のコリメータよりも測定値と計算値の一致性が低く、このことが患者 QA の結果にも影響を及ぼしたと考えられる。しかしながら、ガンマ解析パス率は、すべての検証において 90%を超える結果であった。Ezzell らの報告によれば、ラジオグラフィックフィルムを用いた IMRT 全門検証における判定基準 3% LPDD/3 mm DTA のガンマ解析結果の介入レベルは 88%–90%であるとされている[26]。さらに、Zeidan らは、前立腺 5 例を含む 10 症例の IMRT に対し、ラジオクロミックフィルムを使用して、判定基準 3 mm LPDD/3 mm DTA をもったガンマ解析を行った。その結果、ガンマ解析におけるパス率は、 $87\% \pm 8\%$ であったと報告している[37]。本研究で得られたガンマ解析パス率の結果は、すべて 90%を超えていることから IMRT を基準とした際には、臨床実施が可能であると考えられる。しかしながら、SBRT では照射回数が著しく少なくなるため、1 回の照射誤差が大きな影響を及ぼすおそれがあり、IMRT と同様の検証基準で評価してよいか明らかとなっていない。

電離箱線量計を用いた絶対線量の患者 QA について、測定値と計算値の相違は、すべての測定において 3%以内であった。しかしながら、固定コリメータの結果と他のコリメータの結果とのあいだに有意な差がみられた。放射線治療計画装置において電離箱線量計の収集体積内に大きな線量勾配が生じていないか事前に確認をしていたが、Kurosu らによって提唱されている堅牢性のある測定点を考慮することでより効果的な検証が行えた可能性がある[38]。本研究では、固定コリメータの治療計画を立案する際に、選択できる最大のコリメータサイズを他のコリメータよりも小さく設定したため、電離箱線量計で測定した PTV の中心付近では、小さな照射野がいくつも重なることで部分的な不均質の線量分布が生じていた可能性も考えられる[39–41]。この理由により、固定コリメータを使用した測定において、電離箱線量計のセットアップエラーが他のコリメータよりも大きく結果に影響していた可能性がある。

また、ベンダーも日々製品の品質向上を行っており、MLC のビームモデリングの精度が

向上することによって、MLC の患者 QA の結果も従来のコリメータに匹敵するようになると考えられる。

本研究では、患者 QA の線量分布解析に従来から一般的に使用されているガンマ解析を用いた。しかしながら、Nelms らは、ガンマ解析を含む従来の解析方法による結果とリスク臓器における線量相違との関係性が乏しいことから、これまで用いられてきた評価方法では不十分であると指摘している[42]。それゆえ、本研究で行った患者 QA におけるコリメータ間の比較では、近年報告されている解剖学的な情報を含んだ患者 QA を行うことで、より臨床的な評価ができると考えられる[43, 44]。

## 5. 結論

前立腺がんに対する放射線治療において、内分泌療法の併用による放射線治療期間中の前立腺体積の変化について検討した。本研究では、強度変調放射線治療期間中について評価を行ったが、内分泌療法の開始から放射線治療の開始までの期間が短い群においても、その期間中における前立腺体積の減少率は 7.8% で、絶対値で  $2.2 \text{ cm}^3$  であった。照射回数が著しく少なくなる定位放射線治療では、その前立腺体積の変化はさらに小さくなる可能性が高く、放射線治療の成績に与える影響も限定的であると考えられる。

前立腺がん定位放射線治療において、国外で多数の実績が報告されているサイバーナイフに新たに実装されたコリメータである MLC の有用性について検討を行った。放射線治療計画では、従来のコリメータと比較して、MLC を使用することによるビーム数や MU 値、治療時間の減少の利点が明らかとなった。また、線量分布も従来と同等もしくはそれ以上のものを立案することが可能であった。一方で、患者 QA では、線量分布検証において MLC のガンマ解析パス率は、従来のコリメータの結果に及ばなかった。定型的な照射野におけるコミッショニングにおいても同様の傾向がみられており、MLC のビームモデリングの精度および線量計算アルゴリズムが異なることが要因となっていると推察された。これらのサイバーナイフにおける MLC の特徴を把握し、前立腺がん定位放射線治療に用いるかどうか施設ごとに判断することが必要であると考えられる。

## 6. 謝辞

本論文の遂行および本論文の作成にあたり、広い心でご指導とご鞭撻を賜りました名古屋大学大学院医学系研究科 小口宏准教授に深く感謝いたします。

博士課程後期課程への進学および在学を、快く受け入れていただいた名古屋大学医学部附属病院医療技術部放射線部門の皆様、トヨタ記念病院放射線科の皆様、社会医療法人 明陽会 成田記念病院放射線科の皆様に心より感謝いたします。



最後に、博士課程後期課程進学への後押しをしていただき、本研究に対するご助言をいただくとともに本論文の細部にわたりご指導をいただいた名古屋大学大学院医学系研究科加茂前健病院助教、本研究に対するご助言および博士課程後期課程の研究に対する姿勢についてご指導いただいたトヨタ記念病院放射線治療品質管理グループ 鈴木淳司氏に深謝いたします。

## 7. 参考文献

- [1]. 国立がん研究センターがん情報サービス『がん登録・統計』，全国がん罹患モニタリング集計 2013 年罹患数・率報告（平成 29 年 3 月），最終閲覧日 2017 年 10 月 11 日，  
[http://ganjoho.jp/data/reg\\_stat/statistics/brochure/mcij2013\\_report.pdf](http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/mcij2013_report.pdf)
- [2]. AA. Laviana, AM. Ilg, D. Veruttipong, HJ. Tan, MA. Burke, DR. Niedzwiecki, PA. Kupelian, CR. King, ML. Steinberg, CR. Kundavaram, M. Kamrava, AL. Kaplan, AK. Moriarity, W. Hsu, DJ. Margolis, JC. Hu, CS. Saigal, "Utilizing time-driven activity-based costing to understand the short- and long-term costs of treating localized, low-risk prostate cancer," *Cancer*. 122, 447–55 (2016).
- [3]. CR. King, D. Freeman, I. Kaplan, D. Fuller, G. Bolzicco, S. Collins, R. Meier, J. Wang, P. Kupelian, M. Steinberg, A. Katz, "Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials," *Radiother Oncol*. 109, 217–21 (2013).
- [4]. WY. Song, B. Schaly, G. Bauman, JJ. Battista, J Van Dyk, "Evaluation of image-guided (IGRT) technologies and their impact on the outcomes of hypofractionated prostate cancer treatments: a radiobiologic analysis," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 64, 289–300 (2006).
- [5]. M. Roach 3rd, K. Bae, J. Speight, HB. Wolkov, P. Rubin, RJ. Lee, C. Lawton, R. Valicenti, D. Grignon, MV. Pilepich, "Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610," *J Clin Oncol*. 26, 585–91 (2008).
- [6]. JW. Denham, A. Steigler, DS. Lamb, D. Joseph, S. Turner, J. Matthews, C. Atkinson, J. North, D. Christie, NA. Spry, KH. Tai, C. Wynne, C. d'Este, "Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial," *Lancet Oncol*. 12, 451–9 (2011).
- [7]. J. Crook, C. Ludgate, S. Malone, G. Perry, L. Eapen, J. Bowen, S. Robertson, G. Lockwood, "Final report of multicenter Canadian Phase III randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation therapy before conventional-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 73, 327–33 (2009).

- [8]. FE. Yang, GT. Chen, P. Ray, F. Vaida, P. Chiru, RJ. Hamilton, D. Spelbring, M. Abellera, S. Vijayakumar, "The potential for normal tissue dose reduction with neoadjuvant hormonal therapy in conformal treatment planning for stage C prostate cancer," *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 33, 1009–17 (1995).
- [9]. JD. Forman, R. Kumar, G. Haas, J. Montie, AT. Porter, CF. Mesina, "Neoadjuvant hormonal downsizing of localized carcinoma of the prostate: effects on the volume of normal tissue irradiation," *Cancer Invest.* 13, 8–15 (1995).
- [10]. MJ. Zelefsky, SA. Leibel, CM. Burman, GJ. Kutcher, A. Harrison, L. Happersett, Z. Fuks, "Neoadjuvant hormonal therapy improves the therapeutic ratio in patients with bulky prostatic cancer treated with three-dimensional conformal radiation therapy," *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 29, 755–61 (1994).
- [11]. MJ. Zelefsky, A. Harrison, "Neoadjuvant androgen ablation prior to radiotherapy for prostate cancer: reducing the potential morbidity of therapy," *Urology.* 49, 38–45 (1997).
- [12]. M. Mason, X. Maldonado Pijoan, C. Steidle, S. Guerif, T. Wiegel, E. van der Meulen, PB. Bergqvist, V. Khoo, "Neoadjuvant androgen deprivation therapy for prostate volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in men with intermediate- to high-risk prostate cancer: a randomised non-inferiority trial of degarelix versus goserelin plus bicalutamide," *Clin Oncol.* 25, 190–6 (2013).
- [13]. W. Lilleby, SD. Fossa, BH. Knutsen, A. Abildgaard, E. Skovlund, HH. Lien, "Computed tomography/magnetic resonance based volume changes of the primary tumor in patients with prostate cancer with or without androgen deprivation," *Radiother Oncol.* 57, 195–200 (2000).
- [14]. JF. Langenhuijsen, EN. van Lin, AL. Hoffmann, I. Spitters-Post, J. Alfred Witjes, JH. Kaanders, PF. Mulders, "Neoadjuvant androgen deprivation for prostate volume reduction: the optimal duration in prostate cancer radiotherapy," *Urol Oncol.* 29, 52–7 (2011).
- [15]. G. Sanguineti, M. Marcenaro, P. Franzone, F. Foppiano, V. Vitale, "Neoadjuvant androgen deprivation and prostate gland shrinkage during conformal radiotherapy," *Radiother Oncol.* 66, 151–7 (2003).
- [16]. C. Onal, E. Topkan, E. Efe, M. Yavuz, G. Arslan, A. Yavuz, "The effect of concurrent androgen deprivation and 3D conformal radiotherapy on prostate volume and clinical organ doses during treatment for prostate cancer," *Br J Radiol.* 82, 1019–26 (2009).
- [17]. Y. Nishimura, T. Shibata, K. Nakamatsu, S. Kanamori, R. Koike, M. Okubo, T. Nishikawa, I. Tachibana, M. Tamura, M. Okumura, "A two-step intensity-modulated radiation therapy method for nasopharyngeal cancer: the Kinki University experience," *Jpn J Clin Oncol.* 40, 130–8 (2010).

- [18]. V. Ravery, S. Dominique, V. Hupertan, S. Ben Rhouma, M. Toublanc, L. Boccon-Gibod, L. Boccon-Gibod, "Prostate cancer characteristic in a multiracial community," *Eur Urol.* 53, 533–9 (2008).
- [19]. N. Masumori, T. Tsukamoto, Y. Kumamoto, H. Miyake, T. Rhodes, CJ. Girman, HA. Guess, SJ. Jacobsen, MM. Lieber, "Japanese men have smaller prostate volumes but comparable urinary flow rates relative to American men: results of community based studies in 2 countries," *J Urol.* 155, 1324–7 (1996).
- [20]. B. Jin, L. Turner, Z. Zhou, EL. Zhou, DJ. Handelsman, "Ethnicity and migration as determinants of human prostate size," *J Clin Endocrinol Metab.* 84, 3613–9 (1999).
- [21]. DR. Henderson, AC. Tree, NJ. van As, "Stereotactic body radiotherapy for prostate cancer," *Clin Oncol.* 27, 270–9 (2015).
- [22]. CM. McGuinness, AR. Gottschalk, E. Lessard, JL. Nakamura, D. Pinnaduwege, J. Pouliot, C. Sims, M. Descovich, "Investigating the clinical advantages of a robotic linac equipped with a multileaf collimator in the treatment of brain and prostate cancer patients," *J Appl Clin Med Phys.* 16, 284–95 (2015).
- [23]. V. Kathriarachchi, C. Shang, G. Evans, T. Leventouri, G. Kalantzis, "Dosimetric and radiobiological comparison of CyberKnife M6<sup>TM</sup> InCise multileaf collimator over IRIS<sup>TM</sup> variable collimator in prostate stereotactic body radiation therapy," *J Med Phys.* 41, 135–43 (2016).
- [24]. C. Fürweger, P. Prins, H. Coskan, BJ. Heijmen, "Characteristics and performance of the first commercial multileaf collimator for a robotic radiosurgery system," *Med Phys.* 43, 2063–71 (2016).
- [25]. AAPM Task Group 24 and 22, "Physical aspects of quality assurance in radiation therapy (AAPM Report 13)"(1984).
- [26]. GA. Ezzell, JW. Burmeister, N. Dogan, TJ. LoSasso, JG. Mechalakos, D. Mihailidis, A. Molineu, JR. Palta, CR. Ramsey, BJ. Salter, J. Shi, P. Xia, NJ. Yue, Y. Xiao, "IMRT commissioning: multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119," *Med Phys.* 36, 5359–73 (2009).
- [27]. S. Dieterich, C. Cavedon, CF. Chuang, AB. Cohen, JA. Garrett, CL. Lee, JR. Lowenstein, MF. d'Souza, DD. Taylor Jr., X. Wu, C. Yu, "Report of AAPM TG 135: quality assurance for robotic radiosurgery," *Med Phys.* 38, 2914–36 (2011).
- [28]. T. Cheung, MJ. Butson, PK. Yu, "Post-irradiation colouration of Gafchromic EBT radiochromic film," *Phys Med Biol.* 50, N281–5 (2005).
- [29]. T. Kamomae, M. Oita, N. Hayashi, M. Sasaki, H. Aoyama, H. Oguchi, M. Kawamura, H. Monzen, Y. Itoh, S. Naganawa, "Characterization of stochastic noise and post-irradiation density

- growth for reflective-type radiochromic film in therapeutic photon beam dosimetry,” *Phys Med.* 17, 1314–20 (2016).
- [30]. M. Descovich, M. Carrara, S. Morlino, DS. Pinnaduwege, D. Saltiel, J. Pouliot, MB. Nash, E. Pignoli, R. Valdagni, M. Roach 3rd, AR. Gottschalk, ”Improving plan quality and consistency by standardization of dose constraints in prostate cancer patients treated with CyberKnife,” *J Appl Clin Med Phys.* 14, 162–72 (2013).
- [31]. O. Blanck, L. Masi, MC. Damme, G. Hildebrandt, J. Dunst, FA. Siebert, D. Poppinga, B. Poppe, ”Film-based delivery quality assurance for robotic radiosurgery: commissioning and validation,” *Phys Med.* 31, 476–83 (2015).
- [32]. EY. Marroquin, JA. Herrera González, MA. Camacho López, JE. Barajas, OA. García-Garduño, ”Evaluation of the uncertainty in an EBT3 film dosimetry system utilizing net optical density,” *J Appl Clin Med Phys.* 17, 466–81 (2016).
- [33]. C. Fiorino, M. Reni, A. Bolognesi, GM. Cattaneo, R. Calandrino, ”Intra- and Inter-observer in contouring prostate and seminal vesicles: implications for conformal treatment planning,” *Radiother Oncol.* 47, 285–92 (1998).
- [34]. GG. Echner, W. Kilby, M. Lee, E. Earnst, S. Sayeh, A. Schlaefel, B. Rhein, JR. Dooley, C. Lang, O. Blanck, E. Lessard, CR. Maurer Jr., W. Schlegel, ”The design, physical properties and clinical utility of an iris collimator for robotic radiosurgery,” *Phys Med Biol.* 54, 5359–80 (2009).
- [35]. JW. Sohn, JF. Dempsey, TS. Suh, DA. Low, ”Analysis of various beamlet sizes for IMRT with 6MV photons,” *Med Phys.* 30, 2432–9 (2003).
- [36]. P. Storchi, E. Woudstra, ”Calculation models for determining the absorbed dose in water phantoms in off-axis planes of rectangular fields of open and wedged photon beams,” *Phys Med Biol.* 40, 511–27 (1995).
- [37]. OA. Zeidan, SA. Stephenson, SL. Meeks, TH. Wagner, TR. Willoughby, PA. Kupelian, KM. Langen, ”Characterization and use of EBT radiochromic film for IMRT dose verification,” *Med Phys.* 33, 4064–72 (2006).
- [38]. K. Kurosu, I. Sumida, H. Shiomi, H. Mizuno, H. Yamaguchi, H. Okubo, K. Tamari, Y. Seo, O. Suzuki, S. Ota, S. Inoue, K. Ogawa, ”A robust measurement point for dose verification in delivery quality assurance for a robotic radiosurgery system,” *J Radiat Res.* 58, 378–85 (2017).
- [39]. G. Turk, ”Re-tiling polygonal surfaces,” *Comp Graphics.* 26, 55–64 (1992).
- [40]. RZ. Tombropoulos, JR. Adler, JC. Latombe, ”CARABEAMER: a treatment planner for a robotic radiosurgical system with general kinematics,” *Med Image Anal.* 3, 237–264 (1999).

- [41]. A. Schweikard, A. Schlaefler, JR. Adler Jr., “Resampling: an optimization method for inverse planning in robotic radiosurgery,” *Med Phys.* 33, 4005–11 (2006).
- [42]. BE. Nelms, H. Zhen, WA. Tomé, “Per-beam, planar IMRT QA passing rates do not predict clinically relevant patient dose errors,” *Med Phys.* 38, 1037–44 (2011).
- [43]. H. Zhen, BE. Nelms, WA. Tomé, “Moving from gamma passing rates to patient DVH-based QA metrics in pretreatment dose QA,” *Med Phys.* 38, 5477–89 (2011).
- [44]. P. Hauri, S. Verlaan, S. Graydon, L. Ahnen, S. Klöck, S. Lang, “Clinical evaluation of an anatomy-based patient specific quality assurance system,” *J Appl Clin Med Phys.* 15, 181–90 (2014).

付録 略語・記号一覧

---

略語・略号	意味
CT	computed tomography
CTV	clinical target volume
DTA	distance-to-agreement
DVH	dose-volume histogram
IMRT	intensity-modulated radiation therapy
LPDD	local pixel dose-difference
MLC	multileaf collimator
MU	monitor unit
OCR	off-center ratio
PTV	planning target volume
SAD	source-axis distance
SBRT	stereotactic body radiation therapy
患者 QA	patient-specific quality assurance

---