

「上顎洞癌に対する陽子線治療と強度変調回転放射線
治療における治療期間中の標的体積変化が線量分布
に及ぼす影響について」

弘前大学大学院保健学研究科保健学専攻

提出者氏名： 成 田 優 輝

所 属： 放射線技術科学領域

指導教員： 細 川 洋 一 郎

目次

略語一覽	3
序論	5
方法	13
結果	24
考察	31
謝辭	40
引用文献	41
英文要旨	47

略語一覧

- ART : 適応放射線治療 (Adaptive Radiation Therapy)
- CBCT : コーンビームコンピュータ断層撮影
(Cone Beam Computed Tomography)
- CS : 飛程補償体におけるマージン (Compensator Smear)
- CT : コンピュータ断層撮影 (Computed Tomography)
- CTV : 臨床標的体積 (Clinical Target Volume)
- DM : 陽子ビームの深側におけるマージン (Distal Margin)
- DVH : 線量体積ヒストグラム (Dose Volume Histogram)
- GTV : 肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume)
- ICRU : 国際放射線単位測定委員会 (International Commission on Radiation
Units and Measurements)
- IM : 臓器移動に対するマージン (Internal Margin)
- IMPT : 強度変調陽子線治療 (Intensity Modulated Proton Therapy)
- IMRT : 強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiotherapy)
- kV : キロボルト (kilo Voltage)
- LET : 線エネルギー付与 (Linear Energy Transfer)
- LM : ラテラルペナンプラにおけるマージン (Lateral Margin)
- MFO : 多門最適化 (Multi Field Optimization)
- MLC : 多分割絞り (Multi - Leaf Collimator)
- MRI : 磁気共鳴断層撮影装置 (Magnetic Resonance Imaging)
- MeV : メガエレクトロンボルト (Mega electron Volt)
- OAR : リスク臓器 (Organ At Risk)
- PBS : ペンシルビームスキャニング (Pencil Beam Scanning)
- PM : 陽子ビームの浅側におけるマージン (Proximal Margin)
- PSPT : 受動散乱体法陽子線治療 (Passive Scattering Proton Therapy)

- PTV : 計画標的体積 (Planning Target Volume)
- QOL : 生活の質 (Quality Of Life)
- RBE : 生物学的効果比 (Relative Biological Effectiveness)
- SFO : 単門最適化 (Single Field Optimization)
- SFUD : 単門均一線量 (Single Field Uniform Dose)
- SM : セットアップにおけるマージン (Setup Margin)
- VMAT : 強度変調回転放射線治療 (Volumetric Modulated Arc Therapy)
- 3D CRT : 三次元原体照射法 (3 – Dimensional Conformal Radiotherapy)

序論

上顎洞癌は鼻腔・副鼻腔腫瘍に含まれ、欧米における鼻腔・副鼻腔腫瘍の発生頻度は全癌種の1%未満であり、頭頸部癌の約3%を占める¹⁻⁶⁾。発生部位別の比率は、上顎洞癌60%、鼻腔20~30%、篩骨洞10~15%、前頭洞・蝶形骨1%程度とされる。発生自体比較的稀な疾患であり、症例毎に多彩な病理組織型ならびに浸潤範囲を示す。さらに、上顎洞癌は特異的な症状に乏しく、また解剖学にも身体所見から異常を検出することは難しいため、早期診断されることは稀である。結果的に、診断時にすでに局所浸潤をきたしていることがほとんどである^{2,7,8)}。また、診断時のリンパ節転移は約5%程度であり、血行性転移は少なく、治療において局所をコントロールすることが重要となる⁹⁾。上顎洞癌の組織型の大半が扁平上皮癌であり、その他のほとんどが、腺様嚢胞癌、腺癌、粘膜上皮癌である¹⁰⁻¹²⁾。また、男性に多いという報告もある¹⁾。治療方針に関して、早期鼻腔・副鼻腔腫瘍は手術あるいは放射線治療の単独療法が推奨されるが、局所進行例では周囲を眼球、視神経、脳などで囲まれており完全切除が困難であるため、手術・放射線治療単独よりも各種治療を組み合わせた集学的治療が推奨される¹¹⁾。また、鼻腔・副鼻腔腫瘍では局所制御の可否が生命予後を左右され、さらに手術による組織欠損により顔面の整容性が大きく損なわれ、患者のQOL (Quality Of Life) を著しく低下させる領域であるため放射線治療の役割は大きくなる。上顎洞癌に対して、欧米では進行症例に対し術後照射として施行される例が多いが、我が国では外科的切除、放射線治療、化学療法が単独あるいは集学的に合わせて行われる（三者併用療法）。開窓手術と動注カテーテル留置による抗がん剤投与と放射線治療および拡大搔爬術が行われる。しかし、手術の程度、放射線投与線量と照射時期、使用薬剤などは施設毎に異なり統一性はなく、治療方針については未だに確立されていない。投与線量に関して、50~70 Gy / 25~35 / 5~7週の外部照射が一般的であるが、解剖学的構造が複雑で、周囲に放射線感受性の高い正常臓器（眼球、視神経、視交

又、脳幹、脳など）が存在するため、失明などの晩期有害事象が危惧される領域でもあるので投与線量に限界がある⁴⁾。そのため、上顎洞癌を含めた鼻腔・副鼻腔腫瘍は大部分が進行例でありながら、整容性を保ちつつ腫瘍制御を行い、さらに近接する放射線感受性組織を保護するという課題を負った疾患であるとも言える。このように、上顎洞癌の放射線治療において、根治性の向上と有害事象の軽減は非常に大きな課題であったが、近年の放射線治療技術の進歩によってこれらの問題が解決されつつある。

1980年代までの放射線治療において、X線シミュレータを用いた治療計画が一般的であった（二次元治療計画）。しかしながら、ほとんどの場合、X線透視のみでは正確な病変の形状や位置を把握できず、解剖学的な骨構造や軟部組織を判定するのに用いていた。そのため、本来の病変よりも大きな照射野を設定せざるを得なく、病変周囲に存在する正常組織を十分に照射野から外すことが出来ないため、結果として正常組織の放射線障害が問題となった。1980年代後半にコンピュータ断層撮影 (Computed Tomography; CT) が画像診断分野に導入され、治療分野でも放射線治療専用のCTシミュレータが開発され、CT画像上で直接ターゲット決定が可能になった。さらにこのCT画像を用いた三次元治療計画では、断層像であるCT画像から三次元構造を再構築し、腫瘍と周辺臓器の三次元空間における位置関係や線量分布を詳細に把握して治療計画を行うことが可能となった（三次元治療計画）。また、タングステン製の金属板の重なりである多分割絞り (Multi - Leaf Collimator; MLC) の登場により、腫瘍の形状に合わせて任意の形状を形成可能となった。これら治療技術の進歩により、三次元原体照射法 (3 - Dimensional Conformal Radiotherapy; 3D - CRT) や強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiotherapy; IMRT) が臨床利用されていった。3D - CRTは標的の形に合わせて、その照射野を変えて標的に線量を集中させ、標的体積の形に近い線量分布を作成する照射法である。また、腫瘍周辺の正常組織の被曝低減を目的とした照射法でもある。IMRTは3D - CRTの進化形であり、「リスク臓器 (Organ at Risk; OAR) 等に近接する標的への限局的な照射にお

いて、空間的・時間的に強度変調を施した線束を利用し、逆方向治療計画（インバースプランニング）にて OAR 等を避けながら標的形状と一致した最適な三次元線量分布を作成し治療する照射療法」と定義される。インバースプランニングとは、望ましい三次元線量分布が実現するまで、計画者が各方向からのビーム強度を試行錯誤で変化させる従来の手法（フォワードプランニング）とは逆に、まず理想的な線量分布を指定した上で、ビームの最適な空間強度分布を自動算出させるものである。IMRT では OAR に近接した複雑な形状を持つ複数のターゲットに対しても自在に線量を調節投与することができるため、多くの癌種で治療成績向上や合併症の軽減が期待されている¹³⁻¹⁵⁾。一方で、IMRT は従来の外照射法にない複雑な照射・治療計画技術を用いており、治療計画や品質管理・品質保証が適切になされないと治療成績の低下・有害事象の増加をもたらす危険性も孕んでいる。IMRT は今日で広く臨床適用されているが、ガントリ固定による IMRT は急峻な線量勾配と引き換えに、多門照射による治療の長時間化が問題となっていたため、患者負担が少ない放射線治療を実現できるように、治療ビームの照射時間を可能な限り短縮する必要があった。上記のような状況下で提唱されたのが、強度変調回転放射線治療（Volumetric Modulated Arc Therapy; VMAT）であり、現在徐々に臨床で普及してきている。VMAT は 360 度回転のガントリを使用したシングルアーク照射またはマルチアーク照射によって高精度な三次元線量分布を形成する IMRT の進化形である。VMAT はガントリ回転位置・速度、MLC 位置・速度および線量率を連続的に変化させ、臨床的に望ましい三次元線量分布をインバースプランニングによって成形する連続回転照射法である^{16,17)}。様々な異なる角度から腫瘍を治療するために、患者の周囲を装置が何度も回転し、停止と開始を繰り返す必要がある IMRT と異なり、VMAT では短時間で腫瘍全体に線量を照射できる。治療時間が短縮されるため、照射中の臓器変動の影響の低減や 1 回あたりの治療の中での高線量率処方を実現可能であり、患者負担が少ない治療法として期待される。現在、これらの照射方法が上顎洞癌を治療するために使用され、従来の照射法

に加え、3D - CRT、IMRT、VMAT 間の線量比較が報告されており、最適な照射方法や線量等の検討が行われている（図 1）。

さらに、近年急速に普及が進んでいる粒子線治療のひとつである陽子線治療も上顎洞癌の治療で有用とされており¹⁸⁻²⁴⁾、現在、日本では粒子線治療施設が 22 ヶ所（重粒子線:5 ヶ所、陽子線:16 ヶ所、重粒子線と陽子線両方:1 ヶ所）存在している。陽子線治療はシンクロトロン等の加速器を用いて加速した高エネルギーの陽子を患者に対して照射する治療法である。図 2 に各種放射線と物質の相互作用による吸収線量と深さの関係について示す²⁵⁾。体表近くで最大エネルギーとなり、深部に行くに従って徐々に減衰して行く X 線や γ 線などの光子線とは異なり、陽子線の線量分布は深くなるにつれて徐々に線量が増えるプラトーと呼ばれる領域と、急激に線量が増え最大値に達するブラッグピークと呼ばれる領域からなる²⁶⁾。体表からブラッグピークにいたる深さまでの陽子線の移動距離を飛程といい、加速されたエネルギーによって決定する。つまり、陽子線はその飛程の終端で電離量が多くなり、飛程より深い部分にはほとんど線量を与えない特徴を持つ（図 3）。臨床では、拡大ブラッグピークと呼ばれる深部方向に一様な高線領域を形成することによりターゲットに均一な線量を与え、ターゲット遠位側に存在する正常組織への線量を低減することができる。また、生体系に損傷を与える場合には、放射線の種類が異なれば同一の吸収線量でも、その生物学的効果が異なる。この生物学的効果に最も影響を及ぼす要因として、その飛跡の電離及び励起の分布状態である線エネルギー付与 (Linear Energy Transfer; LET) がある。陽子線は低 LET 放射線で、その生物学的効果は X 線や電子線とほぼ同等であり、生物学的効果における利点は認められない。しかし、陽子線特有の物理特性であるブラッグピークを有しているため、腫瘍への線量を最大にしながらか、正常組織への実質的な線量の減少を可能にし、限局照射を追求する放射線治療の有力な放射線治療法として期待されている。

一方、陽子線には飛程が存在するため、腫瘍体積の変化、体重減少などによる体輪郭などの解剖学的変化に非常に弱い側面もある²⁷⁾。特に、副鼻腔領域の

放射線治療においては、治療期間中に生じる標的体積の変化（腫瘍縮小および空洞化）がしばしば観察される（図 4）。さらに、これらの領域に発生する腫瘍は、洞・骨・軟部組織などに囲まれた不均質領域に位置するため、組織密度の変化により線量分布が変化してしまう可能性がある。これらの変化は陽子線の飛程を大きく変化させ、本来想定した照射位置にズレが生じ、結果としてターゲットの線量分布の悪化や、周囲に存在する OAR への線量を増加させてしまう危険性を孕んでいるため注意が必要とされる²⁸⁾。

上記した照射技術の登場により、これまで多くの癌患者が治療されてきた。ターゲットの局所制御と正常組織障害抑制という課題解決のため、より最適な治療法の比較検討がなされ、IMRT、VMAT などの光子線治療と陽子線治療の棲み分けに関して比較検討を行った報告が散見される。多くの報告で、両者のターゲットにおける線量集中性は同等であるが、正常組織等の線量低減においては陽子線治療の方が優れていると考えられている^{15,18,19,21-24)}（図 1）。しかしながら、これらの結果は、あくまで治療計画装置内のバーチャル空間上での話であり、実際の臨床で実現できているかどうかはわからず、日々の照射位置の誤差や患者自身の状態変化などにより大きく影響を受けることが容易に予想される。上述したように、陽子線の飛程が放射線治療期間中の解剖学的変化等に過敏に変化してしまうことを考慮すると、果たして陽子線治療の方が OAR の線量低減に関して本当に VMAT などの光子線治療よりも有効であるかどうかは未だ不明なことが多い。過去の文献において、治療期間中の標的体積変化が及ぼすターゲット及び OAR の線量変化を詳細に検討した報告はない。そのため、本研究では上顎洞の放射線治療期間中における陽子線治療と VMAT の線量分布に及ぼす解剖学的変化の影響を解析することを目的とした。

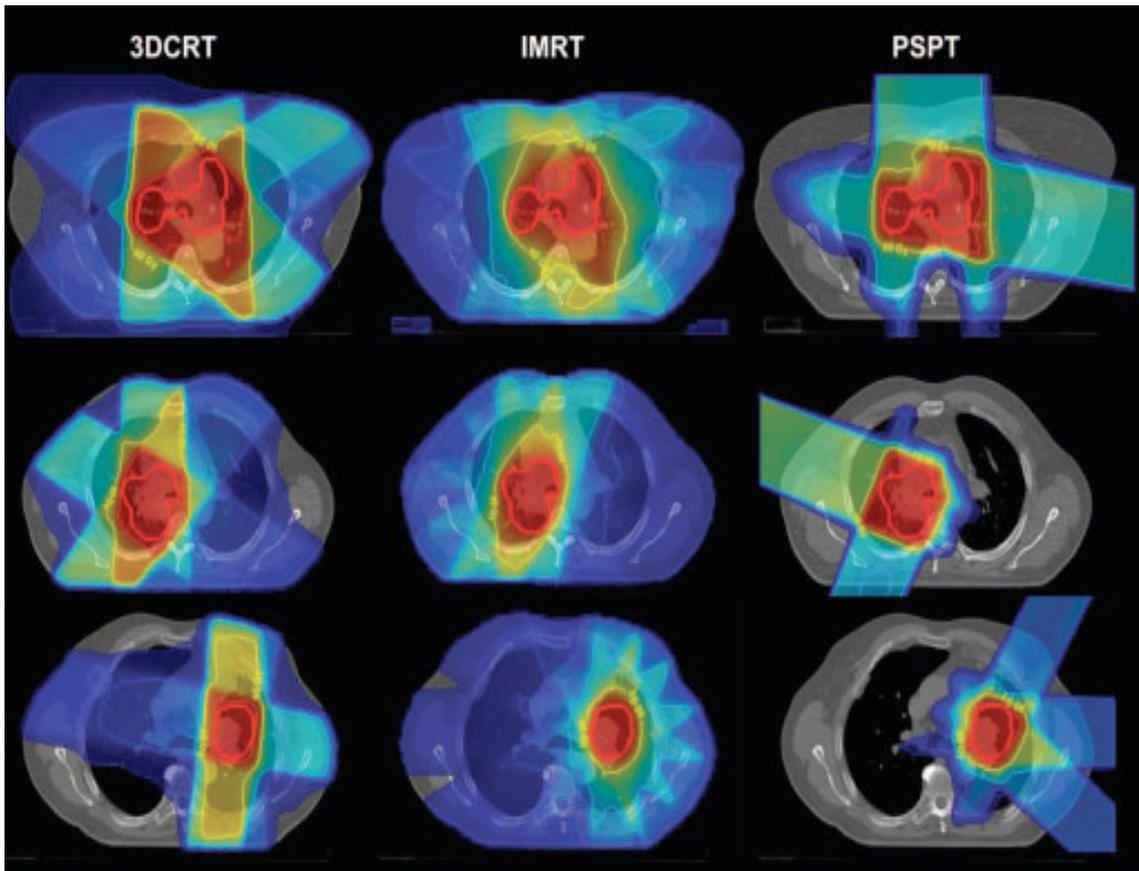


図 1. 三次元原体照射 (3D-CRT) と強度変調放射線治療 (IMRT) と陽子線治療 (PSPT) の線量分布比較 (肺癌)

資料 : Roelofs E, et al : Results of a Multicentric In Silico Clinical Trial (ROCOCO): Comparing Radiotherapy with Photons and Protons For Non-small Cell Lung Cancer.

より引用³¹⁾

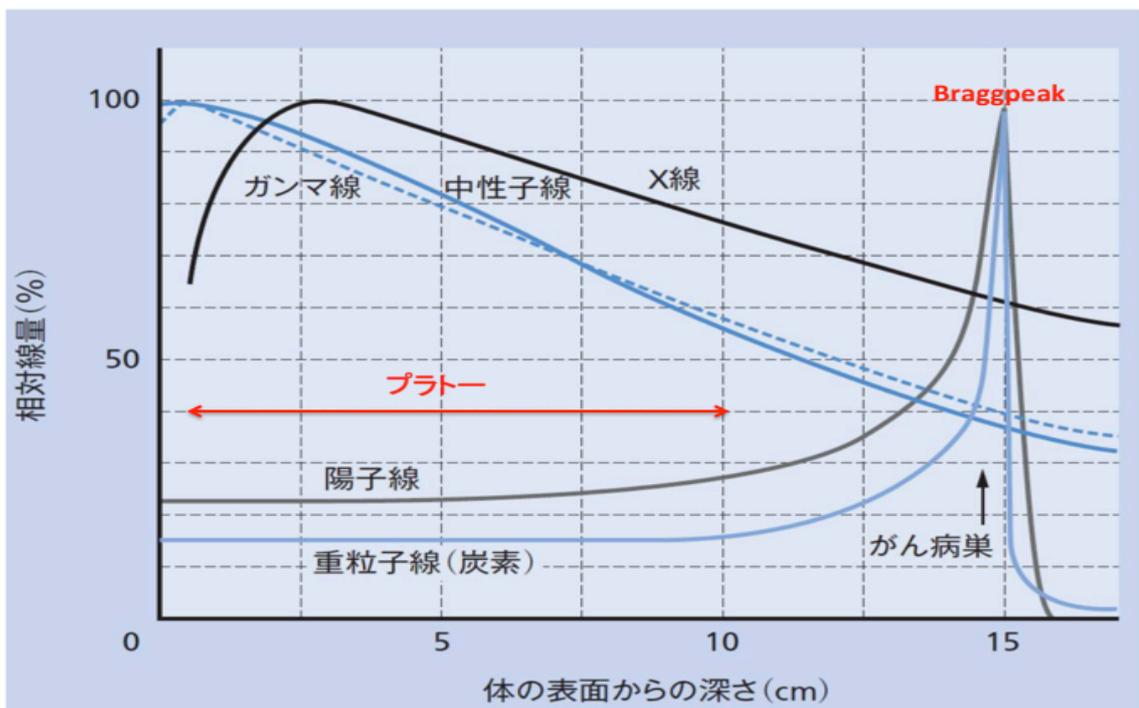


図 2. 各種放射線の特性

資料：秋山浩 加速器医療応用 2 陽子ビーム より引用²⁵⁾

患部に 60 Gy 照射	X線は患部以降にも線量	陽子線は患部以降に線量無
1方向		
2方向		
4方向		

図 3. X線と陽子線の線量分布比較

資料：秋山浩 加速器医療応用 2 陽子ビーム より引用²⁵⁾

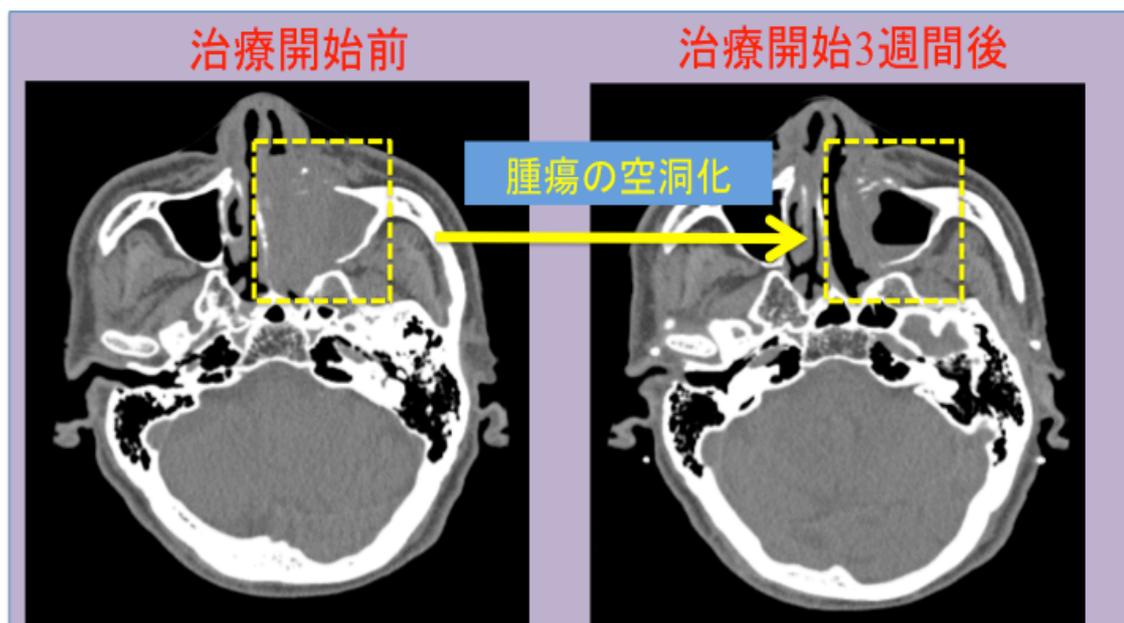


図 4. 腫瘍が治療期間中に標的体積変化が生じた症例

方法

対象患者

2012年9月から2017年2月までに南東北がん陽子線治療センターで陽子線治療を施行したステージIII-IVまでの局所進行上顎洞癌患者20例を対象とし、対象の中に遠隔転移を示す症例はなかった。また、全ての患者は選択的動注化学療法を併用しており、放射線治療期間中に少なくとも1回以上の再計画用CT撮影および再治療計画を行なって治療を完遂している。再計画CT撮影のタイミングは、治療開始から約3~4週間後に撮影を行っており、これは当院で施行しているルーティン検査の撮影タイミングに基づいて決定している。これらの再計画CT画像を用いて解剖学的変化の影響を評価した。対象患者の詳細については表1に示してある通りである。また、本研究は南東北がん陽子線治療センター倫理委員会の承認のもと行われた。

治療計画用CT撮影

治療計画を行うのに必要なCT撮影を治療開始前に行なった。撮影は寝台に仰臥位で寝かせた状態で行なっており、照射中の安定性および再現性を向上させるため固定具作成を行った。頭頸部の固定には熱可塑性プラスチックマスクを用いており、さらに、専用の枕および舌を下方に圧排し照射野内から外すためにオリジナルのマウスピースを用いて固定具作成を行った(図5)。治療計画用CT撮影にはキャノンメディカルシステムズ株式会社製のAquilionを用いており、1mmスライス厚で疾患部が十分に含まれるよう頭頂から気管分岐部まで撮影した。さらに標的体積描出を補助するために、GE Healthcare社製の磁気共鳴断層撮影装置(Magnetic Resonance Imaging; MRI)のSIGNAを用いて3mmスライス厚で撮影し、CT画像と重ね合わせ画像照合(フュージョン)を行った。

次に、撮影したCT画像を用いて照射すべき位置つまり標的体積(ターゲッ

ト)と OAR の決定を行った(図 6)。ターゲット及び OAR は、治療計画用 CT 画像上で手動にて輪郭を描出(コンツールリング)した。全ての患者において、ターゲットのコンツールリングは一人の放射線腫瘍医によって行われた。標的周囲に存在する下顎骨、脊髄、脳幹、視神経、眼球、水晶体および視交叉などは OAR としてコンツールリングされた。ターゲット描出には国際放射線単位測定委員会(International Commission on Radiation Units and Measurements; ICRU)のレポート 50 及び 62 に規定されているものに基づき決定した^{29,30)}。ターゲット体積の定義について図 7 に示す。画像や触診、視診で確認できるターゲットとして肉眼的腫瘍体積(Gross Tumor Volume; GTV)は、CT または MRI で視覚化された肉眼的腫瘍サイズに基づいて決定した。さらに、GTV 及びその周辺の顕微鏡学的な進展範囲を含んだものとして臨床標的体積(Clinical target volume; CTV)を決定した。CTV の明確な基準はないが、GTV および腫瘍の直接浸潤の可能性のある隣接領域として、患側上顎洞、眼窩、鼻腔、篩骨洞、蝶形骨洞、側頭下窩、翼口蓋窩、胸部軟部組織を含めるとされてきた。本研究では GTV に対して等方性に 3 mm のマージンを取るようにし、この時、患側視覚器官に CTV がオーバーラップしてしまう場合にはオーバーラップしないよう適宜調節した。

陽子線治療計画 (First PSPT Planning)

患者毎に治療開始前に撮影を行った治療計画用 CT 画像(first image)を用いて立案した陽子線治療計画は、XiO-M (Elekta and 日立社製)の治療計画装置を用いた作成された。陽子線治療計画は、陽子線飛程の不確実性を分散させるために、前方および患側からの側方ビームの 2 つのフィールドで構成された(図 8 A)。ビーム角度については患者毎に僅かに調整した。照射野形成法として陽子線の照射方式は大別して二重散乱体法やワブラー法といった散乱体照射法とスポットスキヤニング法やラインスキヤニング法といったスキヤニング照射法がある。図 9 に示すように、散乱体照射法は、加速器で作られた陽子線のペン

シルビームを金属の散乱体でビーム中心軸から横方向に広げ、ターゲット形状に合わせた穴がある遮蔽体（コリメータ）や飛程補償体（ボラス）を用いて陽子線ビームの広がりを切り出すことによりターゲットに合致した線量分布を形成する。散乱体照射法では高線量領域の深さ方向の厚みが一定であるため、ターゲット周囲の正常組織にも高線量領域ができる。一方スキニング照射法はビーム中心軸に対し横方向へは2台の走査電磁石を用いて陽子線のペンシルビームを走査し、深さ方向へは加速器のエネルギーを調整して、離散的な陽子線のペンシルビームを組み合わせることによってターゲット形状に合わせた線量分布を形成する³¹⁾。本研究において、陽子線照射野形成にはビームを広げ平坦な線量分布を生成する散乱体照射法の1つであるワブラー照射法を用いて行っており、ワブラー電磁石、散乱体、リッジフィルタを用いた。これらを用いる照射野形成法は、欧米では受動散乱体法 (Passive Scattering Method) と呼ばれ、この方法を用いる陽子線治療法は Passive Scattering Proton Therapy (PSPT) と呼ばれる。図7に示すように、光子線治療の照射野設定には通常、CTV に対して体内臓器の動きによる影響 (Internal Margin; IM) と患者のセットアップや装置に由来する不確かさ (Setup Margin; SM) などの毎回の照射における設定誤差を含めた計画標的体積 (Planning Target Volume; PTV) に対して行う。しかしながら、陽子線治療計画における PTV 概念は、光子線治療計画と同様に適用されず、陽子線治療計画の CTV 上のマージンは数学的に計算される。CTV の拡張は、光子線治療計画の場合と同様に、半影 (penumbra) やセットアップの不確実性 (setup uncertainty) (3 mm) だけでなく、患者の動きや飛程の不確実性 (当院では 3 mm)、ハンスフィールドユニット (CT 値) の不確実性 (3.5 %) も考慮に入れなければならない³²⁾。陽子線治療計画では、ビーム毎に陽子線特有のマージンである、ビーム深側におけるマージン (Distal Margin; DM)、ビーム浅側におけるマージン (Proximal Margin; PM)、ラテラルペナンプラにおけるマージン (Lateral Margin; LM)、飛程補償体におけるマージン (Compensator Smear; CS) については、次式^{33,34)}を使用して計算した (図 10, 11)。

$$DM = (0.035 \times \text{distal CTV depth}) + \text{range uncertainty}$$

$$PM = (0.035 \times \text{proximal CTV depth}) + \text{range uncertainty}$$

$$LM = \text{setup uncertainty} + \text{penumbra}$$

$$CS = \text{square root} [(\text{target depth} \times 0.03)^2 + (\text{setup uncertainty})^2]$$

算出された DM、PM、LM および CS の平均値は、それぞれ 5、5、7 および 5 mm であった。総投与線量は、37 分割で 74.0 Gy (RBE) を想定した。この Gy (RBE) とは臨床線量の単位で、物理線量 (Gy) に生物学的効果比 (Relative Biological Effectiveness; RBE) を乗じたものであり、RBE には ICRU レポート 59 で推奨されている 1.1 を採用している³⁵⁾。すべての陽子線治療計画は、CTV の 100 % が投与線量の 90 % でカバーされるよう統一した。また、ターゲット形状が複雑、体表面に近い、OAR と近接しているなどで基準を満たせない場合は可能な限りカバーするようにした。ターゲット内最大線量は、投与線量の 110 % 以下になるよう制限した。OAR への線量制約に関しては、各臓器の耐容線量を超えないようにし、健側視神経は 50 Gy (RBE) 未満、健側眼球は 45 Gy (RBE) 未満、健側水晶体は 10 Gy (RBE) 未満、視交叉は 50 Gy (RBE) 未満、脳幹は 50 Gy (RBE) 未満、脊髄は 45 Gy (RBE) 未満、下顎骨は 60 Gy (RBE) 未満とした。CTV の線量カバーを満たすために、これらの基準を満たすことができない場合には、可能な限り線量を低減させるようにした。また、患側の視神経・眼球などについてはターゲットと近接している場合には十分に線量を落とせることができない可能性があるため、CTV のカバー率を満たせる範囲で可能な限り線量を低減させるようにした。ここで立案された治療計画 (first plan) を、以下 PSPT1st と記載することにした。

VMAT 治療計画 (First VMAT Planning)

PSPT 治療計画と同様に first image を用いて計画を行った VMAT の治療計画

は、Eclipse (Varian Medical Systems) 治療計画装置を使用して立案された (VMAT1st) (図 8B)。陽子線治療計画に使用したすべての画像と輪郭が Eclipse のワークステーションに転送された。照射野設定には CTV を 3 mm 拡張した PTV に対して行った。コリメータ角度 30 度の 2 arc full rotation (全周二回転) とし、投与線量条件は PSPT 計画と同じとした。エネルギーは 6 MeV (Mega electron volt) とし、共通目標である CTV の線量カバー範囲を維持しながら、最適化に使用される OAR 線量制約の最大線量および平均線量が最小限に抑えるよう計画した。

再計画用 CT 撮影及び再計画 (Second imaging and Re - planning)

陽子線治療開始から約 3 週間後に、患者毎に再計画用 CT 撮影を行った(second image)。2 つの CT 画像間のセットアップ誤差を排除するために、骨構造のランドマークに基いて CT 画像間フュージョンを行い、2 つの CT 画像中心 (アイソセンタ) の空間的關係が患者毎に合うようにした。first image で設定した CTV を線量比較のために second image にコピーした。空洞化は放射線治療期間中によって発生した GTV 中の空気領域として定義した。OAR は再び患者毎に手動でコンツリーングが行われた。first image に基づく PSPT1st および VMAT1st のビーム構成を second image にコピーし再計算したものを second plan とし、それぞれ PSPT2nd および VMAT2nd とした。

線量分布及び線量差比較

各 PSPT および VMAT 計画について、CTV および OAR についての線量体積ヒストグラム (Dose Volume Histogram; DVH) を算出した。DVH は治療計画装置で計算された線量と体積の関係を横軸に線量、縦軸に体積で表したものである。first image に基づいて計画された first plan (PSPT1st と VMAT1st) は、標的体積変化の影響を調べるために second plan (first plan を second image の解剖学的変化に適用させたもの) と比較した。これにより、両者の線量分布また CTV

及び OAR の線量差を比較した。また、両者の線量比較において、その線量差は統計学的有意差検定によって分析された。母集団は正規分布していないため、ノンパラメトリック検定を利用した。ウィルコクソンの符号順位検定を用いて、**first plan** と **second plan** の線量差の比較を行った。この時、**p** 値が 0.05 未満であるものを有意差ありと見なした。

また、変化後の結果だけでなく、PSPT と VMAT 間の比較を行い、両者のターゲットカバー及び OAR 線量などの異なる計画間の違いを明らかにするため、考えうる 6 パターンの比較を行った。

表 1. 対象患者詳細

対象患者	数值 (範囲)
性別	
男性	13
女性	7
年齢 (中央値)	62 (25-79) years
T 分類	
T3	3
T4a	10
T4b	7
N 分類	
N0	18
N1	0
N2	2
N3	0
GTV体積 (中央値)_First image	139 (40.6-330.4) cm ³
GTV 体積 (中央値)_Second image	79 (33.6-146.1) cm ³
空洞化体積 (中央値)	13 (4.7-26.8) cm ³

GTV = Gross Tumor Volume (肉眼的腫瘍体積)

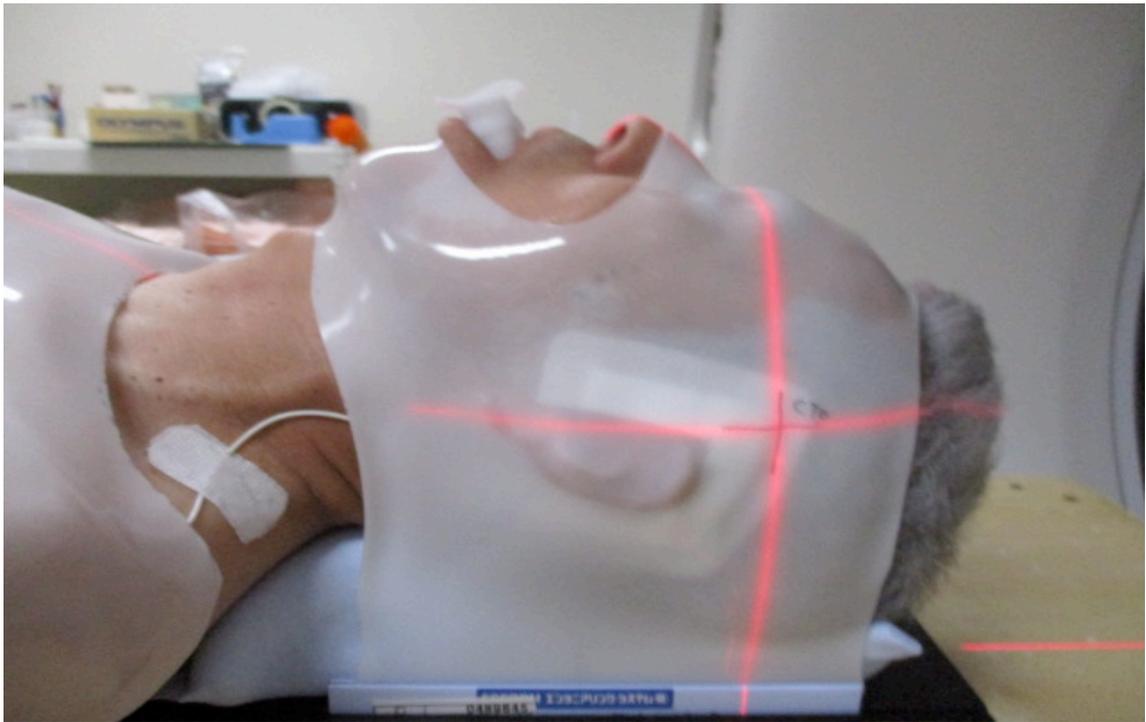
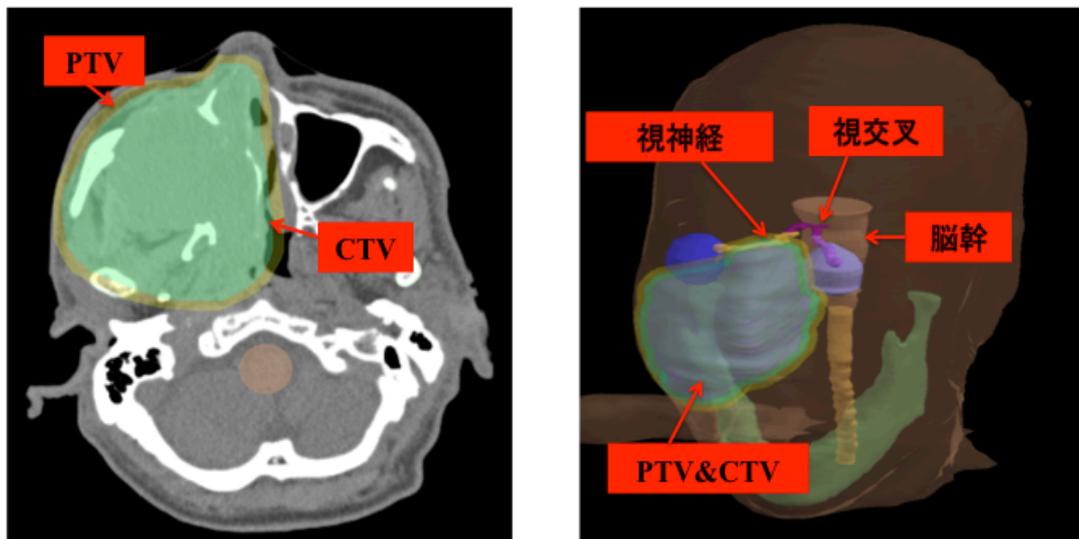


図 5. 固定具作成の様子



$CTV = GTV + 3mm$
 $PTV = CTV + 3mm$
 (患側眼球および視神経は除外する
 ように調整)

OAR
 視神経、眼球、水晶体、視交叉、脳幹、
 脊髄、側頭葉

図 6. ターゲット及び OAR の設定

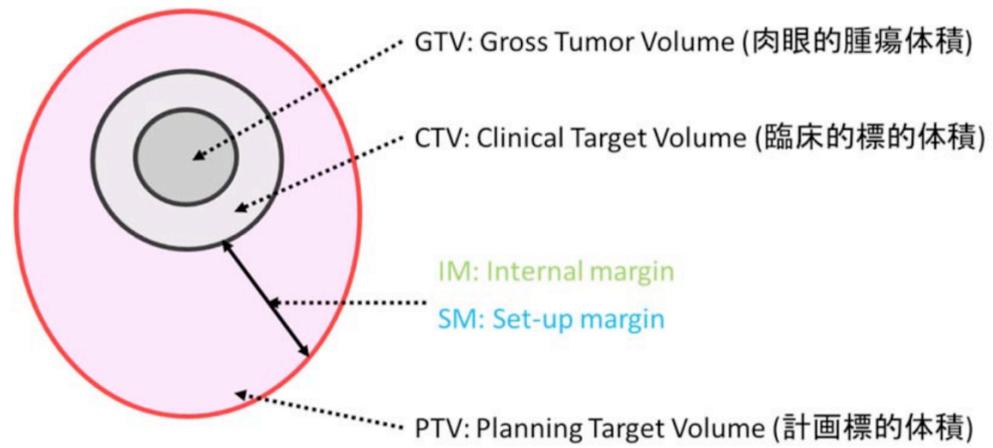


図 7. ターゲット体積の定義

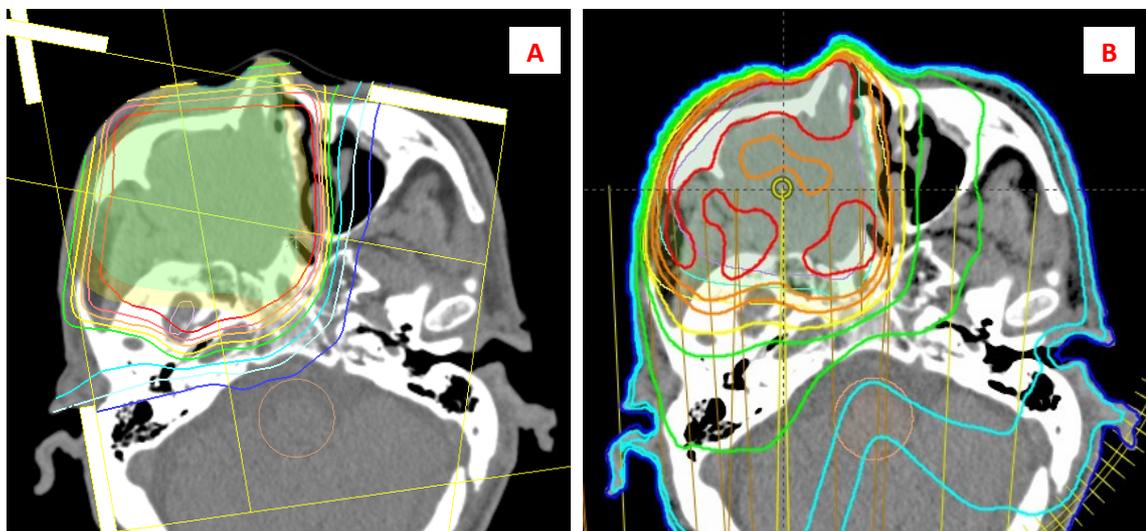
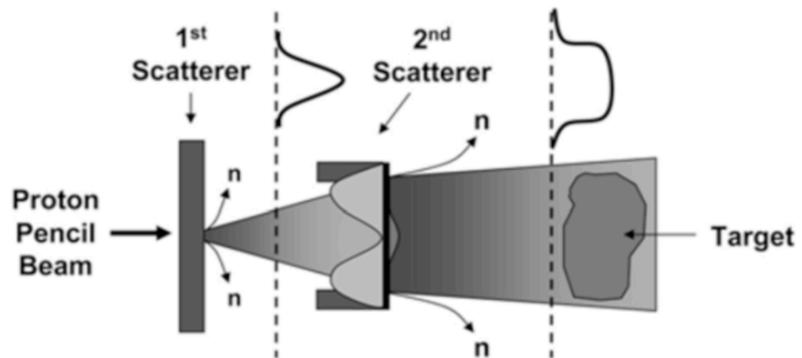


図 8. PSPT (A) 及び VMAT (B) の線量分布

PSPT = Passive Scattering Proton Therapy (受動散乱体法陽子線治療)

VMAT = Volumetric Modulated Arc Therapy (強度変調回転放射線治療)

Passive Scattering



Active Scanning

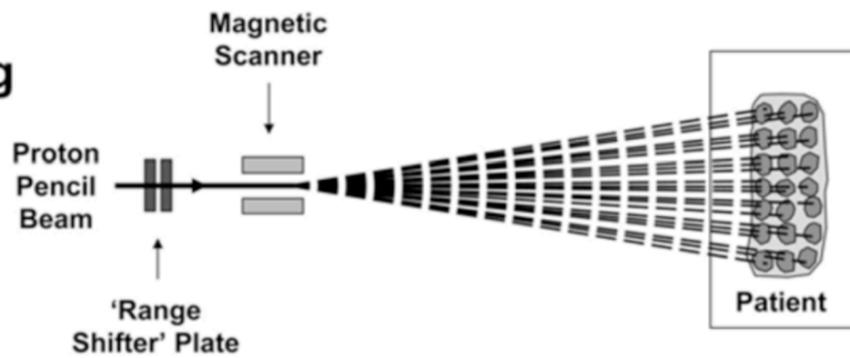


図 9. 散乱体法（上段）とスキャニング法（下段）の比較

資料：Rose Leroy, et al. Hadron Therapy In Children. (2015)より引用³¹⁾

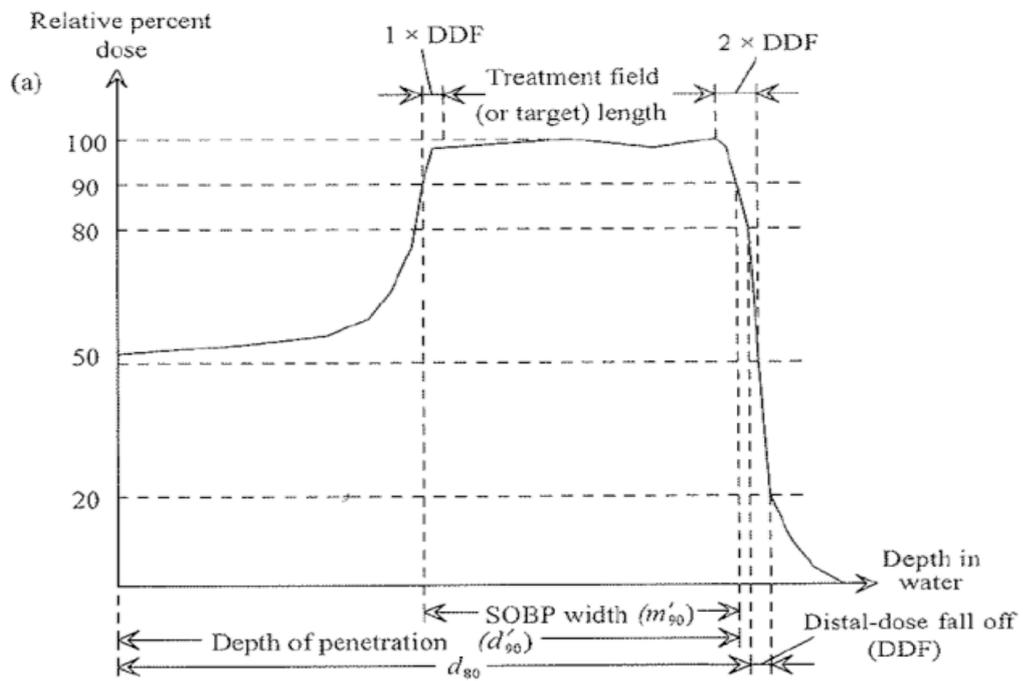


図 10. Proximal margin と Distal margin について

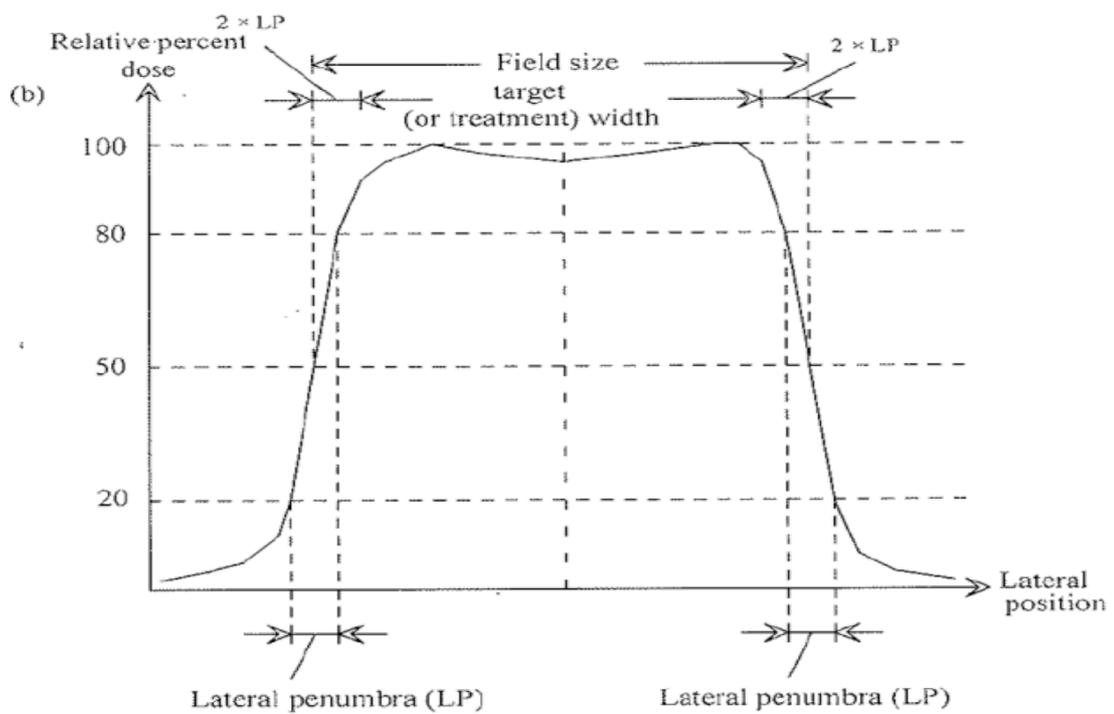


図 11. Lateral penumbra について

資料 : Stefan Both. Proton Treatment Planning. (2012) より引用³⁴⁾

結果

ターゲット（CTV）への線量影響

今回評価を行った 20 例全ての症例で、標的体積変化（腫瘍縮小及び空洞化）が観察された。表 1 で示すように、first image 上で定義した GTV 体積は平均して 139 cm³であったが、Second image 上では 79 cm³と約 43%の GTV 体積の縮小が認められた。また、腫瘍内空洞化に関しては、上顎洞内に 13 cm³の空洞が観察された。大きな体輪郭変化が認められる症例はほとんど認められなかったが、中には腫瘍縮小に伴い、顔の腫脹が引き顔の輪郭が変化する症例も存在した。本研究で作成した PSPT1st、PSPT2nd、VMAT1st、および VMAT2nd の全ての計画において、CTV の線量カバー率は統一計画目標（投与線量の 90%で CTV を 100%カバーすること）の許容可能範囲内であり、first plan と second plan 間における解剖学的変化の影響は小さく、有意な差は認められなかった。また、PSPT1st、PSPT2nd、VMAT1st、および VMAT2nd 計画における CTV の平均 V90（投与線量の 90 %を占める割合）は、それぞれ 99.7 %、99.8 %、99.9 %および 99.9 %であり、数値的な変化も認められなかった。全てのケースにおいて、投与線量の 90 %線量が CTV を 97 %以上カバーしており、second plan において画像上のホットスポットの増加は認められなかった。全体として、PSPT1st および PSPT2nd の陽子線治療計画は、VMAT1st、および VMAT2nd 両方の VMAT 治療計画よりも優れた線量集中性を示し、特に低線量から中線量領域（10 ～ 60 %線量）において、ターゲット周囲の線量を落とすことができていた。

OAR への線量影響

PSPT および VMAT の変化後の比較結果に加え、考えうる 6 パターンの結果を以下に示した。

・ PSPT1st 対 PSPT2nd

PSPT1st では患側 OAR(視神経、眼球、水晶体)線量が制約線量以上になって

しまったが、その他 OAR に関しては大幅に線量低減できた計画を実現できた。PSPT1st 計画と比較して PSPT2nd 計画では、標的体積変化により陽子線の飛程が大きくなると変化し、線量分布形状が変化した (図 12,13)。ほぼ全ての OAR において、最大線量および平均線量が増加していた (表 2)。特に、視交叉 ($p < 0.001$)、健側視神経 ($p < 0.001$)、健側眼球 ($p = 0.002$)、健側水晶体 ($p < 0.001$)、脳幹 ($p < 0.001$) 及び脊髄 ($p < 0.001$) の最大線量と平均線量は PSPT2nd 計画において高くなっており、視交叉・脳幹において制約線量を超える結果となった症例も 3 例存在した。さらに、患側視神経、患側眼球、および患側水晶体の最大線量及び平均線量は、PSPT2nd 計画において僅かながら高くなっていた。一方、下顎骨の最大および平均線量に差は認められなかった。

・ VMAT1st 対 VMAT2nd

VMAT1st では患側 OAR 臓器の線量低減が困難な症例が多かったものの、その他 OAR 臓器線量は制約線量以下に抑えることができた。PSPT 計画の結果とは対照的に、標的体積変化による線量分布への影響は、VMAT 計画ではわずかであった (図 12,13)。表 2 より、VMAT2nd 計画では、VMAT1st 計画と比較して OAR の最大線量および平均線量は僅かに増加したが、この線量差は統計的に有意となるものではなかった。

・ PSPT1st 対 VMAT1st

PSPT1st 計画は VMAT1st 計画と比較して、患側 OAR を除いた OAR への平均線量および最大線量が低減できている結果となった (表 2)。特に、健側視神経 ($p < 0.001$)、健側眼球 ($p < 0.001$)、健側水晶体 ($p < 0.001$)、視交叉 ($p < 0.001$)、脳幹 ($p < 0.001$)、脊髄 ($p < 0.001$) は有意に低減していた。しかしながら、患側視神経 ($p < 0.001$)、患側眼球 ($p < 0.001$)、および患側水晶体 ($p < 0.001$) の平均および最大線量については、PSPT1st 計画では VMAT1st 計画よりも高くなる結果であった。下顎骨の最大線量は、PSPT1st 計画では低

減できていなかったが ($p < 0.001$)、平均線量に関しては VMAT1st 計画と比較して低い結果となった ($p < 0.001$)。

- ・ PSPT1st 対 VMAT2nd

PSPT1st 計画と VMAT1st 計画を比較した結果と同様に、ほぼ全ての OAR において線量を低減できている結果となった (表 2)。特に、患側視神経 ($p < 0.001$)、患側眼球 ($p < 0.001$)、および患側水晶体 ($p < 0.001$) の平均および最大線量は、VMAT2nd プランと比較して低減できている結果となった。

- ・ PSPT2nd 対 VMAT 1st

PSPT1st と PSPT2nd との比較では有意にターゲット周囲に存在する OAR 臓器の線量は有意に増加した結果となったが、PSPT2nd と VMAT 1st の比較では、標的体積変化の影響を加味した PSPT2nd 計画であっても、視交叉 ($p < 0.001$)、脳幹 ($p < 0.001$)、健側視神経 ($p < 0.001$)、健側眼球 ($p = 0.002$)、健側水晶体 ($p < 0.001$) 及び脊髄 ($p < 0.001$) の線量は PSPT1st 計画と VMAT1st 計画を比較した結果と同様に低減できている結果となった (表 2)。また、視交叉・脳幹において、PSPT1st では VMAT1st より線量低減できていたが、飛程変化により線量が増加し、VMAT1st より線量が上回ってしまう症例も存在した。その他の OAR (健側視神経、健側眼球、健側水晶体と下顎骨) に関しては、VMAT1st 計画の方が PSPT2nd 計画よりも線量低減できていた。

- ・ PSPT2nd 対 VMAT2nd

両者とも標的体積変化の影響を受けた結果の比較となるが、PSPT2nd と VMAT1st 計画を比較した結果と同様に、患側視神経、患側眼球、患側水晶体および下顎骨の最大および平均線量は高い傾向にあったが、PSPT2nd 計画では視交叉 ($p < 0.001$)、脳幹 ($p < 0.001$)、健側視神経 ($p < 0.001$)、健側眼球 ($p = 0.002$)、健側水晶体 ($p < 0.001$) および脊髄 ($p < 0.001$) の平均線量および最

大線量が低減できている結果となった(表2)。また、視交叉・脳幹において、PSPT2ndではVMAT2ndより線量低減できていたが、飛程変化により線量が増加し、VMAT2ndより線量が上回ってしまう症例も存在した。

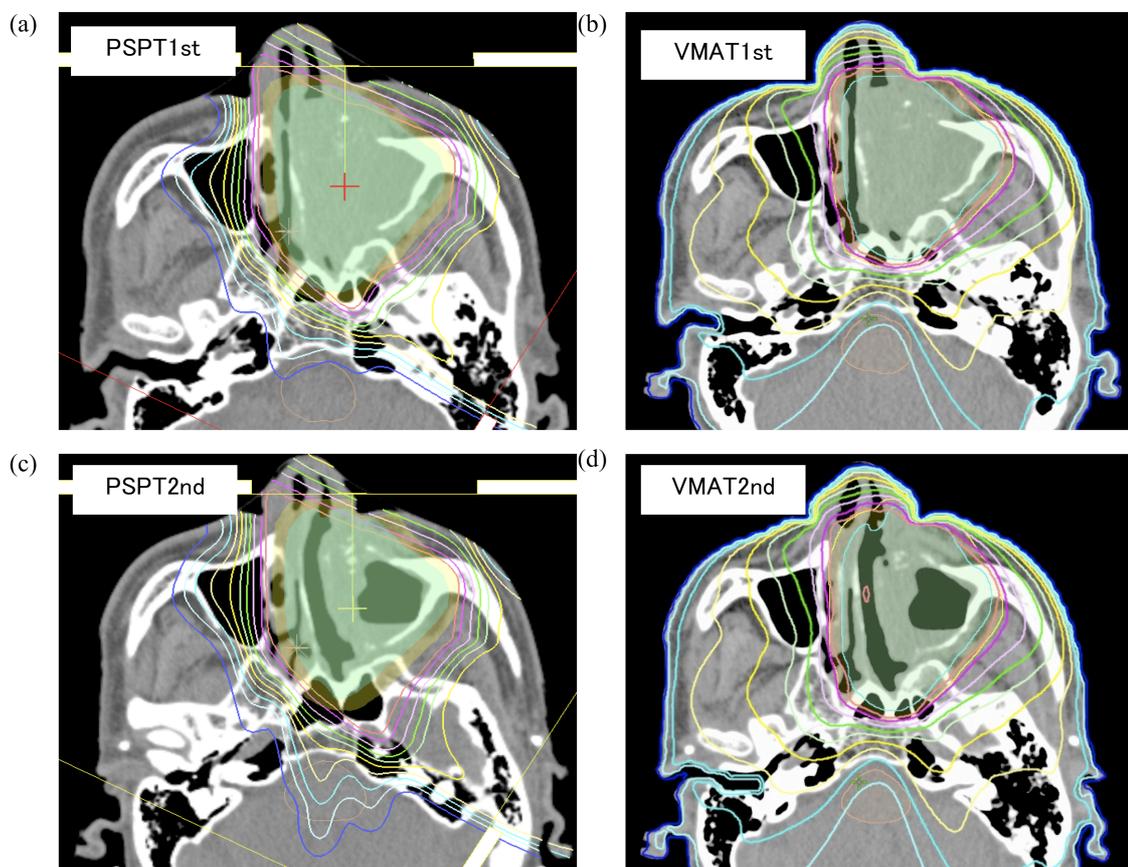


図 12. PSPT (左) と VMAT (右) の標的体積変化による線量分布への影響

(上段は First plan、下段は Second plan)

PSPT = Passive Scattering Proton Therapy (受動散乱体法陽子線治療)

VMAT = Volumetric Modulated Arc Therapy (強度変調回転放射線治療)

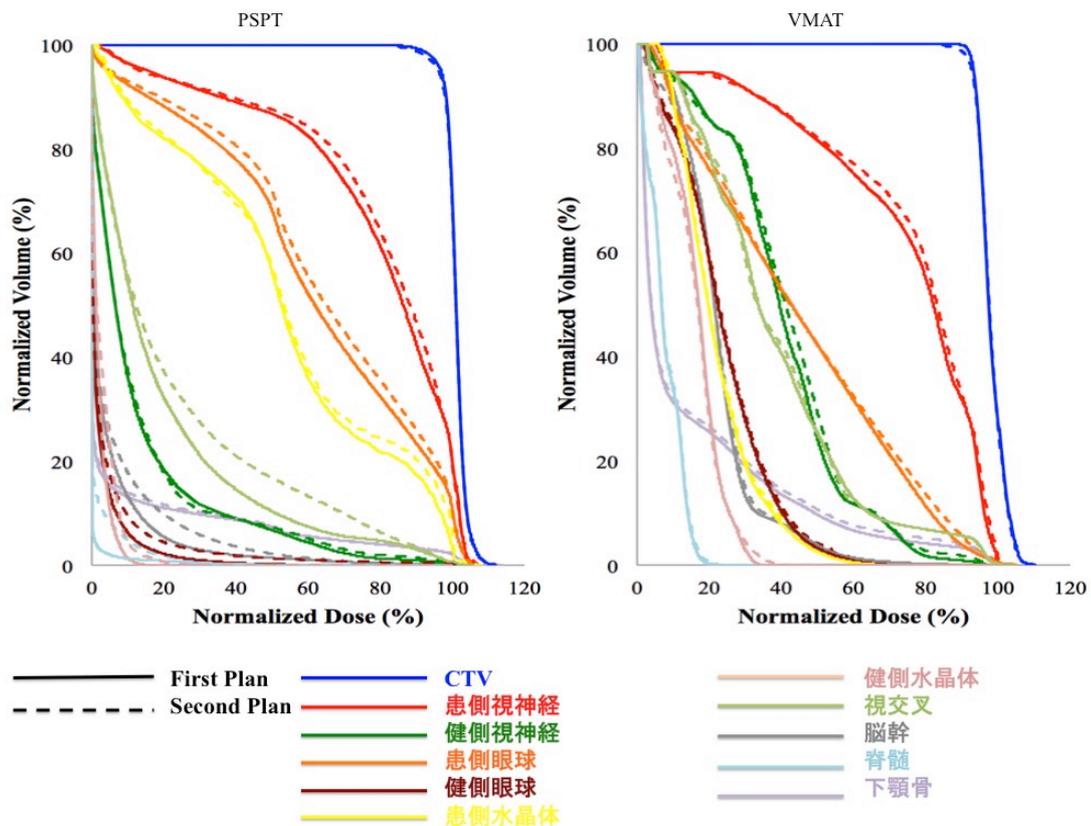


図 13. PSPT と VMAT の標的体積変化による DVH 変化

(実線は first Plan、点線は second Plan)

CTV = Clinical Target Volume (臨床標的体積)

PSPT = Passive Scattering Proton Therapy (受動散乱体法陽子線治療)

VMAT = Volumetric Modulated Arc Therapy (強度変調回転放射線治療)

表 2. PSPT1st、PSPT2nd、VMAT1st と VMAT2nd の

OAR 最大・平均線量の比較

OAR (平均 ± 標準偏差)	PSPT1st [Gy (RBE)]	PSPT2nd [Gy (RBE)]	VMAT1st (Gy)	VMAT2nd (Gy)
患側視神経				
平均線量	57.9 (±16.9)	59.3 (±15.9)	54.7 (±17.6)	55.1 (±17.6)
最大線量	69.5 (±14.3)	69.5 (±16.7)	63.8 (±15.8)	63.9 (±15.8)
健側視神経				
平均線量	8.5 (±9.2)	11.2 (±12.7)	30.8 (±12.0)	31.5 (±15.7)
最大線量	23.7 (±20.1)	27.8 (±21.9)	39.1 (±15.7)	39.6 (±15.5)
患側眼球				
平均線量	46.7 (±18.1)	46.9 (±16.7)	33.0 (±12.0)	33.0 (±13.2)
最大線量	72.5 (±5.2)	72.8 (±5.1)	68.8 (±7.0)	67.9 (±11.3)
健側眼球				
平均線量	1.7 (±1.7)	2.5 (±3.1)	17.7 (±7.5)	18.3 (±9.8)
最大線量	14.8 (±13.4)	19.8 (±18.7)	33.8 (±9.9)	35.3 (±13.4)
患側水晶体				
平均線量	38.1 (±22.2)	38.5 (±21.6)	17.8 (±8.9)	18.5 (±9.7)
最大線量	50.5 (±20.2)	51.7 (±19.2)	30.5 (±13.4)	31.9 (±17.3)
健側水晶体				
平均線量	1.1 (±1.3)	2.1 (±2.2)	12.2 (±5.1)	11.8 (±5.4)
最大線量	3.2 (±3.7)	5.4 (±5.4)	17.3 (±6.2)	17.5 (±7.1)
視交叉				
平均線量	14.3 (±17.9)	20.7 (±20.4)	25.6 (±12.6)	26.7 (±13.1)
最大線量	30.5 (±24.9)	42.6 (±23.9)	37.8 (±17.4)	39.8 (±19.2)
脳幹				
平均線量	3.1 (±4.4)	4.5 (±5.8)	16.7 (±7.5)	16.4 (±7.4)
最大線量	23.1 (±19.1)	28.1 (±23.4)	29.9 (±14.8)	30.1 (±15.0)
脊髄				
平均線量	2.8 (±1.1)	4.4 (±1.6)	7.5 (±3.2)	7.5 (±2.9)
最大線量	3.1 (±8.0)	5.7 (±9.5)	11.6 (±4.8)	11.8 (±6.9)
下顎骨				
平均線量	6.1 (±5.5)	6.2 (±5.3)	11.3 (±7.5)	11.6 (±7.7)
最大線量	75.8 (±3.9)	75.7 (±3.8)	68.1 (±16.2)	68.3 (±19.3)

OAR = Organ at Risk (リスク臓器)

PSPT = Passive Scattering Proton Therapy (受動散乱体法陽子線治療)

VMAT = Volumetric Modulated Arc Therapy (強度変調回転放射線治療)

RBE = Relative Biological Effectiveness (生物学的効果比)

考察

本研究では、上顎洞癌に対する放射線治療期間中の標的体積変化(腫瘍縮小と空洞化)が PSPT と VMAT の線量分布に及ぼす影響について示した。さらに、PSPT および VMAT の First plan と Second plan を比較することにより、治療開始から約 3 週間経過した時点におけるターゲット及び OAR の計画線量と実際の投与線量の線量差を定量的に比較した。

結果より、腫瘍縮小や腫瘍内空洞化などの標的体積の変化はほぼ全ての症例において観察された。過去の文献において、IMRT などの光子線治療において、解剖学的変化(体重減少による首の痩せなどの体輪郭変化など)が線量分布に影響を及ぼすことを調査した研究がいくつか報告されている³⁶⁻³⁹⁾。また、Hansen らの報告では、咽頭癌・舌癌などの頭頸部疾患において、このような変化が起こった状態で IMRT 治療を再計画無しで完遂させた場合、ターゲット投与線量の低下や周囲に存在する OAR 線量が増加することを結論としている⁴⁰⁾。しかしながら、本研究においては、標的体積変化による線量分布の影響は VMAT 計画でほとんど観察されず、また、OAR 線量の増加も認められなかった(図 12,13)。このような結果の違いは、照射技術が異なること、対象とした疾患の種類及び発生部位が異なっていることが考えられ、このため、同じ頭頸部疾患とはいえ治療期間中の変化が必ずしも影響を及ぼすということではないことがわかる。つまり、上顎洞癌においては治療中の体輪郭変化(頸部の痩せなど)が元々生じにくい領域であったことが考えられる。ただし、腫瘍増大によって顔面が腫脹している例や眼窩内に浸潤し、眼球が突出している症例など、顔輪郭が治療経過と共に変化する可能性のあるものに関しては注意が必要である。Fukumitsu らの報告では、陽子線治療における鼻腔または副鼻腔癌における腫瘍の空洞化に起因した OAR 線量増加について報告し、この変化は脳幹および視交叉の線量が増加する可能性があるとしている²⁸⁾。本研究の PSPT の結果でも、ターゲット (CTV) への影響はごくわずかであったが、標的体積の変化に

より陽子線の飛程が大きく変化してしまうことが観察され、PSPT2ndにおいて、OARの線量が大幅に増加した症例が多く確認された。表2で示されているように、この研究で評価したほぼすべてのOAR線量は増加する傾向にあった。腫瘍の空洞化は上顎洞内腫瘍で多く観察され、ビーム進行方向に空洞化が存在する場合、その空洞領域分の飛程が伸び、その先に存在するOAR線量が増加する傾向にあった。特に、脳幹および視交叉への影響は顕著であり、second planにおいてfirst planよりも有意に増加する傾向にあった。この線量増加によって、実際の投与線量がVMATの計画線量以上になってしまうもの、またOARの耐容線量以上になってしまう症例も数例散見された。このことから、PSPT計画の解剖学的および標的体積の変化に対する感受性は、VMATよりも高いことがわかる。さらに、Brittenらは、飛程終端における陽子線のRBEが、1.1よりも大きくなることを報告している⁴¹⁾。そのため、陽子線の飛程終端領域において、元々予想していた計画線量よりもOARへの影響が増加している可能性があるため、より一層陽子線の飛程の変化に注意しなければならない。一方で、OAR線量はPSPT2nd計画で有意に増加したが、この線量差が臨床的に問題になる線量増加であるかどうかは個々の症例によって異なるため一概に言えない。しかしながら、治療期間中に再計画による見直しを行わずに治療が進んだとしたら、ターゲットとOARの位置関係によっては、OAR線量が耐容線量を大幅に上回る可能性がある。

近年、主に頭頸部癌において適応放射線治療(Adaptive Radiation Therapy; ART)が増加しており、主に光子線を用いた放射線治療で利用されている⁴²⁾。IMRTや定位放射線治療に代表されるような高精度放射線治療技術は、序論でも触れたように、標的線量を高めるとともに、正常組織の線量低減を実現できる。しかしながら、これらの照射技術には照射位置精度が保証されていることが必須であるため、照射精度が確保されていない場合、正常組織の副作用が増加する危険性がある。ARTでは様々な画像技術が利用されるが、その代表にCone Beam Computed Tomography(CBCT)がある。CBCT画像では照射位置だけでなく、

腫瘍の縮小や増大が三次元画像で評価でき、治療日ごとの臓器変動を視覚的に把握することが可能となる。さらに、もしも治療日ごとの照射位置誤差や体内臓器変動及び標的体積と OAR との位置関係を治療計画に反映し、最適な照射計画として適応できれば、より安全で有効な治療が実現できる⁴³⁻⁴⁵⁾。本研究の結果より、PSPT は標的体積の変化および患者の解剖学的変化に敏感であると考えられ、ART による再計画が必要となる可能性がある。一方、VMAT については、ターゲットおよび OAR についての線量変化は有意な線量増加ではないため、ART の必要性はないかもしれないが、実際の臨床では、治療期間中に見過ごされない予想外の解剖学的変化が起こり得ることがある。例えば、腫瘍増大や眼窩内浸潤などにより眼球が突出している症例では、治療が進むにつれ症状が改善し、その部分の顔の輪郭が変化するため、照射位置誤差を含めた線量分布の悪化が予想される。ターゲットに対する影響は少ないかもしれないが、わずかに数 mm の照射誤差で OAR の耐容線量を超える可能性もあるため、治療計画および治療再現性には注意が必要である。したがって、治療期間中に身体所見の変化が観察されたとき、標的体積が変化しているかどうかをチェックするために定期的に CT 撮影を実施することを提案する。特に一回線量が大いような高線量率照射を行う場合には有用であり、これにより ART が実施されると、OAR への予想外の高線量照射を避けることができる。

VMAT と PSPT 計画を比較すると、両計画において CTV の線量カバー率は同等であるが、PSPT においては、中～低線量領域(10～60%線量)の OAR 線量を低減できている結果となった。VMAT は強度変調を行ったビームを多方向から回転しながら照射する治療技術であるため、必然的にターゲット周囲の正常組織にも線量が照射されてしまう。その点、PSPT ではターゲットから十分に距離が離れた OAR であれば線量を大幅に低減することが可能である。本研究でも、PSPT は特に健側 OAR (視神経・眼球・水晶体など)の最大および平均線量を大幅に低減できていた。しかしながら、PSPT では VMAT よりも患側の視神経、眼球、およびレンズの線量が VMAT よりも大きくなる傾向にあった。

これは、皮膚線量減少と治療計画の堅牢性を向上させる目的のために採用した側方ビームの影響によりものだと考えられる。ここでいう堅牢性とは、日々の治療で起こりうる解剖学的変化などによる飛程の不確かさや患者の位置誤差による影響に対し、線量分布が影響されにくいことを示すものであり、堅牢性が高い治療計画とはこれらの変化に対し強固である計画を指す。本研究で対象とした上顎洞患者のほとんどが、腫瘍が眼窩内に上方浸潤しているような進行例が多く、患側視覚器官が側方ビーム領域にどうしても含まれてしまうため、高線量照射を避けることはできない。このように、ターゲットと OAR の位置関係が非常に近接している症例に関しては、陽子線治療であっても線量を低減することは難しい場合がある。可能な限り線量を落としたい場合には、多門照射による線量の分散、OAR に線量が照射されないように治療寝台を回転させて体軸に対して任意の角度から三次元的に照射を行うノンコプラナー照射、及び照射範囲を複数に分割するパッチフィールド照射などの適用を検討する必要がある。また、側方からラテラルビームを除き、メインビームとして前方ビームを用いることで、患側視覚器官への線量を低減することができる。この場合、治療初期からこの照射方法を適応すると、皮膚線量増加と治療計画の堅牢性低下が予想されるため、適応のタイミングを治療後半にするなどして、腫瘍制御と OAR 線量低減のバランスを測る必要があるかもしれない。さらに、患側視覚器官を含めたターゲットに近接する OAR の線量低減の必要性を考慮して、近年、強度変調陽子線治療 (Intensity Modulated Scanning Beam Proton Therapy; IMPT) などの新しい治療法が期待されている^{20,22,24)}。IMPT は陽子線治療を用いた高精度放射線治療技術の 1 つである。IMPT では陽子線のビーム強度を変調させ、腫瘍の輪郭に一致するようにビームを整形する。また、IMPT の線量照射技術は、数ある照射技術の中でも特に原体性が高く、CT 画像上でコンツォーリングを行った領域内の腫瘍に色を塗るように正確に照射する。さらに、他の陽子線治療方式と比べて中性子の生成が大幅に少ないため、腫瘍に隣接する正常組織への線量を抑えることができる。これは後に中性子により引き起こされる二次

癌を発症するリスクが高い小児患者や、放射線を当てたくない重要構造に腫瘍が近接している患者に重要である。この照射技術は、本研究で用いた散乱体照射法で照射野を形成する陽子線治療では不可能で、ペンシルビームスキニング (pencil beam scanning; PBS) 法でもって実現可能である。この PBS 技術を利用することで、幅の狭い陽子線ビームを集束させ、腫瘍全体を塗り潰すように放射線を点ごと・層ごとに照射する。本研究を実施した南東北がん陽子線治療センターでも、今後 PBS 施設を導入することを検討しており、今後の導入に向けた一歩として、本件では PSPT を用いた上顎洞癌の治療器官中の解剖学的変化の影響について評価した。PSPT と通常のスキャニング (Single Field Uniform Dose; SFUD) と IMPT の線量分布について図 14 に示す。PSPT では一様な線量幅であるためターゲット以外の領域にも高線量領域が存在する。SFUD では高線量領域はターゲットに集中しているが、それ以外の部分にもターゲットに比べて低い線量が照射される。IMPT では 1 門当たりの線量分布は一様ではないが、複数門を重ね合わせてターゲットに一様な線量分布を形成する。そのため、複雑な形状を持つターゲットについても IMPT ではターゲット形状に合わせて線量を集中させることができる。さらに、IMPT では 2 つの治療計画最適化方法があり、それぞれ Single Field Optimization (SFO) 法と Multi Field Optimization (MFO) 法と呼ばれる^{43,46,47)}。通常、IMPT 計画は MFO 技術を使用して立案されるが、これは頭頸部癌において、一様な線量分布を形成する SFO 技術を使用した PBS より、セットアップ誤差や飛程の不確かさに敏感であるとされる⁴⁴⁾。MFO 法を用いたスキャニングではビーム位置制御への要求が厳しく、照射位置で少なくとも ± 1 mm以下の正確度もしくは精度で制御しなければならないため、本研究の結果に基づいて考えると、多門で行う IMPT (MFO 法) ではより解剖学的変化に対して飛程の変化が顕著にでることが予想される。本研究では、よりシンプルに評価を行うため前方ビームと側方ビームからの 2 門で PSPT の照射野形成を行い、標的体積変化による影響を評価したが、実際の臨床においては、4 門照射の多門にて治療計画を立案しており、飛程の不確かさが分散させ、

堅牢性を高めるように工夫している。PSPT では、照射方向毎に飛程補償体（ボラス）を必要とし、照射方向毎に毎回交換するのは時間がかかりため、実際には1日2門の組み合わせで交互に治療している。また、照射歴がある患者の再照射を行う場合は、さらに門数を増やし、1日3門（計6門）で治療することもある。しかしながら、これには治療時間がかかる問題が発生するが、SFO計画ではボラスは使用されないため、6門で照射を行うことを考慮するのは有意義であり、毎回1日3門で治療することは許容される。欧米ではPBSによる治療が一般的に臨床で普及されているが、日本においてPBSを用いた治療を行える施設は少ない。本研究ではPBSではなくブロードビームを用いた受動散乱（passive scattering）法による計算結果を示していますが、PBS技術を使用している施設にとっても有用な情報を提供すると考えている。このように、PSPTはPBS法と比較して、照射技術の新旧や患側OAR線量低減についての課題が残るが、標的体積変化の影響を受けたPSPT2ndの結果であっても、VMATと比較して脳幹・視交叉・健側視覚器官の有意な線量減少を可能にしている。したがって、PSPTは上顎洞癌患者にとって健側視力を確実に温存しつつ、標的への最適な線量処方を提供することができると考えられる。さらに、ARTにより状態確認用CT（repeat CT）と再計画を行うことで、より確実にOAR線量を低減することができれば、正常組織の晩期有害事象低減の恩恵を受ける可能性がある。

一方で、今回の研究にはいくつかの限界がある。まず、本研究では治療開始から約3週間後に撮影したCT画像を用いて解剖学的変化の影響を評価したが、対象の中にはそれより早いタイミングで変化が生じた症例が認められた。また、3週間目以降にも腫瘍の縮小や空洞化が進行し、治療計画中に複数回治療計画を変更した患者もいた。PSPTとVMATの両照射法において、2方向同時撮影可能なバイプレーン型X線撮影装置と6軸補正可能な治療寝台を使用することで、患者の毎回の照射位置誤差を精密に補正することができる。また、必要に応じてVMATでは治療室内で撮影しオンラインで確認できるOn Board CBCT

と、PSPT では状態確認のための治療室に隣接するオフライン CT 装置を使用して、治療期間中に生じる解剖学的変化を確認できるシステムがある。基本的に当施設では、治療開始から約 3 ~ 4 週間後に一度 repeat CT を行って再計画を行うことを治療プロトコルとして決定している。しかしながら、当施設では化学療法を積極的に併用しているため、標的体積変化が撮影時期より早いタイミングで現れることがある。この早い時期に、ファイバースコープや MRI などのさまざまな検査を使用して身体初見の変化に気付くことがある。これにより、必要に応じて任意のタイミングで CT 撮影を行い、放射線腫瘍医と各患者の再計画について話し合う形で対応している。したがって、これらの変化を治療開始から定期的に確認すること（例えば週 1 回毎に確認 CT 検査）が重要となるが、このような ART にはかなりの人的労力が必要となる。本研究の結果から、放射線障害のリスクを軽減するために少なくとも 1 回の再計画が必要であると提言することはできるが、腫瘍縮小と空洞化の継時的な変化を見ることが、最適な Repeat CT・再計画のタイミングを分析することは困難である。さらなる研究課題として、腫瘍体積変化と OAR 線量増加の関係（相関性や継時変化）をより詳細に評価する必要がある。次に、PSPT 治療計画のターゲットに対しての堅牢性（ロバストネス）についてである。陽子線治療は、治療計画によって決定されたビームデータに従って、患者に対して陽子線を高精度に照射する。セットアップによる骨構造とターゲットの位置関係の再現精度や解剖学的な変化により、ビーム経路上の電子密度が計画時と異なるため、陽子線の飛程が変化する可能性がある。これらのズレが線量分布に影響を与え、治療計画時より高線量が照射されるホットスポットや十分に線量が照射されないコールドスポットが発生する可能性がある。このような問題はターゲットの線量低下や OAR 線量増加といった、臨床的に問題となる可能性がある。研究方法で記載したように、陽子線治療には光子線治療と異なり、IM や SM に加え、飛程などの不確かを考慮するため特有のマージンを付与する必要がある。これを考慮に入れ PSPT1st 計画は立案されたが、標的体積変化が生じている second image におい

ては、もはや first image におけるセットアップまたは飛程の不確かさに対してのロバストネスは失っている可能性があるため、PSPT1st と PSPT2nd の計画を直接比較することは理に適っていないのかもしれない。本研究のテーマとは異なるが、実際に second image で再計画を行い、作成した計画と比較することで、治療計画のロバストネスについて論じるべきであったかもしれない。しかしながら、数例ではあるが対象の中で大きく変化が生じた症例において、実際に second image を用いて計画を立て、PSPT1st と比較してみたが、両者の計画に大きな違いはなかった。そのため、本研究では PSPT1st と PSPT2nd を直接比較する評価方法は有効であると考えた。ただし、これは PSPT の場合のみであり、特に IMPT の場合は照射法が異なり、解剖学的変化は second image における CTV の線量均一性に影響を及ぼすことが予想される。したがって、新たにロバストネスのある治療計画を作成し、IMPT 計画のロバストネスについて評価を行う必要があるかもしれない。

結論として、PSPT は VMAT よりも良好な線量分布を示し、患側 OAR 線量低減に課題があるものの、脳幹・脊髄・健側視神経・健側眼球・健側水晶体・視交叉などの健側 OAR 線量を大幅に低減できる治療法であることが確認できた。また、PSPT は治療期間中の変化に対し弱い側面も観察されたが、適切なタイミングで Repeat CT 及び再計画を実施することで、より確実に OAR 線量を低減できるという利益を与える治療法であると考えられる。

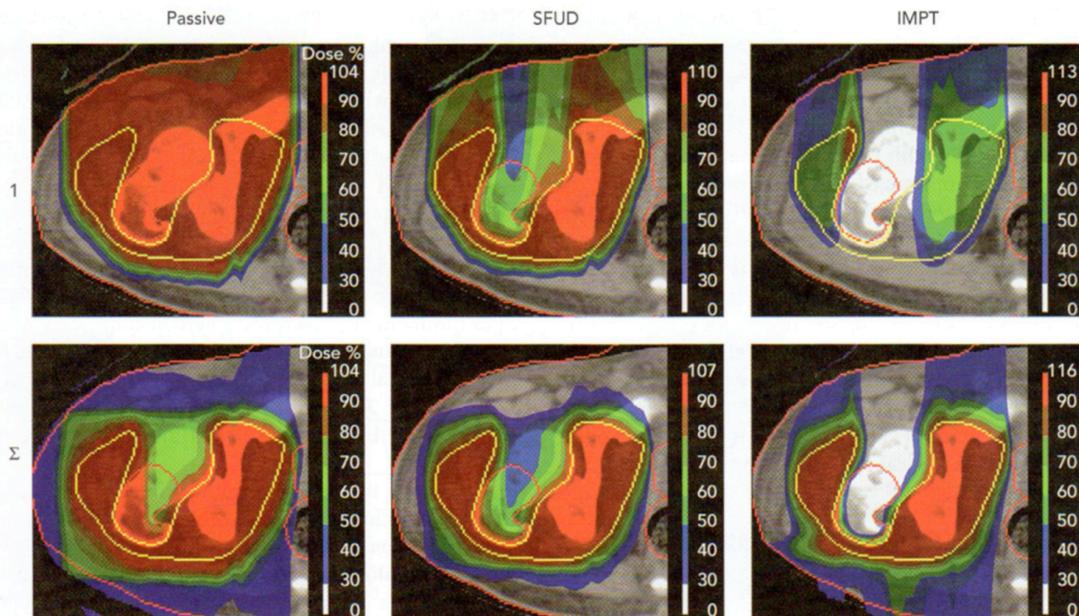


図 13. PSPT と SFUD と IMPT の線量分布比較

資料 : DeLaney, et al. Proton and Charged

Particle Radiotherapy (2007) より引用⁴⁷⁾

PSPT = Passive Scattering Proton Therapy (受動散乱体法陽子線治療)

SFUD = Single Field Uniform Dose (単門均一線量)

IMPT = Intensity Modulated Proton Therapy (強度変調陽子線治療)

謝辞

本研究を遂行し学位論文をまとめるに当たり、多くのご支援とご指導を賜りました、指導教官である細川洋一郎教授に深く感謝しております。また、博士課程への進学および研究全般にわたる多大なご支援、ご指導を賜りました南東北がん陽子線治療センター放射線治療品質管理室室長 兼 福島県立医科大学新医療系学部設置準備室 加藤貴弘教授には深く感謝しております。英語論文ならびに本論文作成に当たり、多くのご助言をいただきました、南東北がん陽子線治療センター 小野崇医師には深く感謝しております。本研究を遂行するに当たり、日々の研究だけでなく多岐にわたりご指導を賜りました同施設の診療放射線科の方々には深く感謝しております。本論文作成に当たり、審査委員として多くのご助言を頂きました、齋藤陽子教授、中村敏也教授、野戸結花教授には深く感謝いたします。

引用文献

1. 手島昭樹：副鼻腔, 平岡真寛ほか著書；放射線治療マニュアル(改訂第2版). 中外医学社, 東京, 2006.
2. Llorente JL et al : Sinonasal carcinoma : clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nat Rev Clin Oncol* , 11 : 460 - 472, 2014.
3. Saikawa S et al : Report of head and neck cancer registry of Japan clinical statistics of registered patients, 2002. *Jpn J Head Neck Cancer*, 32 : 1 - 14, 2006.
4. Muir CS, Nectoux J : Descriptive epidemiology of malignant neoplasms of nose, nasal cavities, middle ear, and accessory sinuses. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 5 : 195 - 211, 1980.
5. Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, et al : Nasal and paranasal sinus carcinoma: Are we making progress? *Cancer*, 92 : 3012 - 3029, 2001.
6. Muir CS, Nectoux J : Description epidemiology of malignant neoplasms of nose, nasal cavities, middle ear and accessory sinuses. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 5 : 195 - 211, 1980.
7. Guntinas-Lichius O et al : Single modality and multi-modality treatment of nasal and paranasal sinuses cancer : a single institution experience of 229 patients. *Eur J Surg Oncol*, 46 : 4 - 12, 2016.
8. Cantu G et al : Lymph node metastases in malignant tumors of the paranasal sinuses : prognostic value and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 134 : 170 - 177, 2008.
9. 柴山千秋：鼻副鼻腔, 大西洋ほか；がん・放射線療法 2010. 715 - 724, 篠原出版新社, 東京, 2010.
10. Tumer JH et al : Incidence and survival in patients with Sinonasal cancer : a historical analysis of population-based data. *Head Neck*. 34 : 877 - 885, 2012.

11. Youlden DR et al : International comparisons of the incidence and mortality of Sinonasal cancer. *Cancer Epidemiol*, 37 : 770 - 779, 2013.
12. El-Nagger AK, Chan JKC, Grandis JR, et al : WHO classification of head and neck tumors. 4th ed. Lyon : IARC; 2017.
13. Huang D, Xia P, Akazawa P, Quivey JM, Verhey LJ, Kaplan M, et al : Comparison of treatment plans using intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56 : 158 - 168, 2003.
14. Daly ME, Chen AM, Bucci MK, El-Sayed I, Xia P, Kaplan MJ, et al : Intensity-modulated radiation therapy for malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67 : 151 - 157, 2007.
15. Cozzi L, Fogliata A, Lomax A, Bolsi A : A treatment planning comparison of 3D conformal therapy, intensity modulated photon therapy and proton therapy for treatment of advanced head and neck tumors. *Radiother Oncol*, 61 : 287 - 297, 2001.
16. Otto K : Volumetric modulated arc therapy : IMRT in a single gantry arc. *Med Phys*, 35 : 310 - 317, 2008.
17. Johnson M, Clifford S, Bromley R, Back M, Oliver L, Eade T : Volumetric-modulated arc therapy in head and neck radiotherapy : a planning comparison using simultaneous integrated boost for nasopharynx and oropharynx carcinoma. *Clin Oncol*, 23 : 503 - 511, 2011.
18. Miralbell R, Crowell C, Sui HD : Potential improvement of three dimension treatment planning and proton therapy in outcome of maxillary sinus cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 22 : 305 - 310, 1992.
19. Mock U, Georg D, Bogner J, Auberger T, Pötter R : Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal, and intensity-modulated photon (IMRT) and proton therapy for Paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol*

- Phys, 58 : 147 - 154, 2004.
20. Steneker M, Lomax A, Schneider U : Intensity modulated photon and proton therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiother Oncol*, 80 : 263 - 7, 2006.
 21. Taheri-Kadkhoda Z, Bjork-Eriksson T, Nill S, Wilkens JJ, Oelfke U, Johansson, et al : Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons, protons. *Radiother Oncol*, 3 : 4, 2008.
 22. Simone CB 2nd, Ly D, Dan TD, Ondos J, Ning H, Belard A, et al : Comparison of intensity-modulated radiotherapy, adaptive radiotherapy, proton radiotherapy, and adaptive proton radiotherapy for treatment of locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol*, 101 : 376 -382, 2011.
 23. Chera BS, Malyapa R, Louis D, Mendenhall WM, Li Z, Lanza DC, et al : Proton therapy for maxillary sinus carcinoma. *Am J Clin Oncol*, 32 : 296- 303, 2009.
 24. Lomax AJ, Goitein M, Adams J : Intensity modulated in radiotherapy: photons versus protons in the paranasal sinus, *Radiother Oncol*, 66 : 11 - 18, 2003.
 25. 秋山浩 (2012) 加速器医療応用 2 陽子ビーム 陽子線治療 [http://accwww2.kek.jp/oho/OHOtxt/OHO-2012/6%20akiyama%20hitachi%2020120821.pdf]
 26. Suit H, Urie M : Proton beams in radiation therapy, *J Natl Cancer inst*, 84 : 155 - 164, 1992.
 27. Hui Z, Zhang X, Starkschall G, Li Y, Mohan R, Komaki R, et al : Effect of interfractional motion and anatomic changes on proton therapy dose distribution in lung cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 72 : 1385 - 1395, 2008.
 28. Fukumitsu N, Ishikawa H, Ohnishi K, Terunuma T, Mizumoto M, Numajiri H, et al : Dose distribution resulting from changes in aeration of nasal cavity or paranasal sinus cancer in the proton therapy, *Radiat Oncol Biol Phys*, 113 : 72 -

- 76, 2014.
29. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 50, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, Bethesda, U.S.A. ICRU Publications, 1993.
 30. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), Bethesda, U.S.A. ICRU Publications, 1999.
 31. Roelofs E, Engelsman M, Rasch C, et al : Results of a Multicentric In Slico Clinical Trial (ROCOCO): Comparing Radiotherapy with Photons and Protons For Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 7 ; 165 – 176, 2012.
 32. Moyers MF, Miller DW, Bush DA, Slater JD : Methodologies and tools for proton beam design for lung tumors, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 49 : 1429 - 1438, 2001.
 33. ICRU Report 59 : International Commission on Radiation Units and Measurements. Clinical proton dosimetry Part 1:Beam production, beam delivery and measurement of absorbed dose. Washington, DC, 1998.
 34. Stefan Both. Proton Treatment Planning.
[<http://chapter.aapm.org/GLC/media/2012/Both.pdf>]
 35. Orban de Xivry J, Castadot P, Janssens G, Lee JA, Geets X, Grégoire V, et al : Evaluation of the radiobiological impact of anatomic modifications during radiation therapy for head and neck cancer: can we simply summate the dose?, *Radiother Oncol*, 96 : 131 - 138, 2010.
 36. Broggi S, Fiorino C, Dell'Oca I, Dinapoli N, Paiusco M, Muraglia A, et al : A two-variable liner model of parotid shrinkage during IMRT for head and neck cancer. *Radiother Oncol*, 94 : 206 - 212, 2010.
 37. Wang X, Lu J, Xiong X, Zhu G, Ying H, He S, et al : Anatomic and dosimetric

- changes during the treatment course of intensity-modulated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma, *Med Dosim*, 35 : 151 - 157, 2010.
38. Barker JL, Garden AS, Ang KK, O'Daniel JC, Wang H, Court LE, et al : Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT linear accelerator system, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 59 : 960 - 970, 2004.
 39. Hansen EK, Bucci MK, Quivey JM, Weinberg V, Xia P : Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head - and - neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 64 : 355 - 362, 2006.
 40. Britten RA, Nazaryan V, Davis LK, Klein SB, Nichiporov D, Mendonca MS, et al : Variation in the RBE for cell killing along the depth-dose profile of a modulated proton therapy beam. *Radiat Res*, 179 : 21 - 28, 2013.
 41. Wu Q, Chi Y, Chen PY, Krauss DJ, Yan D, Martinez A : Adaptive planning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75 : 924 - 932, 2009.
 42. Jaffray DA, Siewerdsen JH, Wong W et al: Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy : *Int J Radiat Oncol Biol Phys* .53 : 1337 - 1349, 2002.
 43. Ding GX, Duggan DM, Coffey CW et al : A study on adaptive IMRT treatment planning using kV cone-beam CT. *Radiother Oncol* , 85 : 116 - 125, 2007.
 44. Jensen HR, Hansen O, Hjelm-Hansen M et al: Inter- and intra-fractional movement of the tumor in extra- cranial stereotactic radiotherapy of NSCLC, *Acta Oncol*, 47: 1432 - 1437, 2008.
 45. Zhu XR, Poenisch F, Li H, Zhang X, Sahoo N, Wu RY, et al : A single-field integrated boost treatment planning technique for spot scanning proton therapy. *Radiat Oncol*, 9 : 202, 2014.
 46. Quan EM, Liu W, Wu R, Li Y, Frank SJ, Zhang X, et al : Preliminary evaluation

of multifield and single-field optimization for the treatment planning of spot-scanning proton therapy of head and neck cancer. *Med Phys*, 40 : 081709, 2013.

47. DeLaney, et al. *Proton and Charged Particle Radiotherapy*. Lippincott Williams & Wilkins, 1st Ed : 2007.

英文要旨

Effect of anatomical change on dose distribution during radiotherapy for maxillary sinus carcinoma: passive scattering proton therapy versus volumetric-modulated arc therapy

Yuki Narita^{1,2)}

¹Department of Radiation Physics and Technology, Southern Tohoku Proton Therapy Center, 7-172 Yatsuyamada, Koriyama, Fukushima 963-8052, Japan

²Department of Radiological Life Sciences, Division of Medical Life Sciences, Hirosaki University Graduate School of Health Sciences, 66-1 Hon-cho, Hirosaki, Aomori 036-8564, Japan

ABSTRACT

OBJECTIVE:

Maxillary sinus carcinomas are anatomically situated next to many organs at risk (OARs), and anatomical change is often observed during radiotherapy. We analyzed the effect of anatomical change on dose distribution of passive scattering proton therapy (PSPT) and volumetric-modulated arc therapy (VMAT) for 20 patients.

METHODS:

The first plans were generated based on the first computed tomography (CT) images. The second CT images were acquired after 3 weeks, and the second plans were generated by copying the first plans to the second CT images. The effect of anatomical change was estimated by comparing both plans.

RESULTS:

Target volume change was observed in all cases, however, the influence on dose coverage of clinical target volume tended to be small. Alternatively, the doses to almost

all OARs were increased. In particular, the increase in the dose to brainstem ($p < 0.001$) and optic chiasm ($p < 0.001$) was significantly higher in the second PSPT plan than in the first PSPT plan. Although PSPT is sensitive to anatomical change, the dose to OARs remained significantly lower in PSPT plans than that in VMAT plans.

CONCLUSION:

PSPT was confirmed to be more effective than VMAT even the effect of anatomical change was taken into account. Therefore, it is expected that the contralateral vision can be preserved reliably while optimal target coverage is provided.

ADVANCES IN KNOWLEDGE:

PSPT allowed significant sparing of OARs even in the result of the second plans affected by the anatomical change. PSPT offers benefits over VMAT in reducing dose to several OARs.