

学位論文

Doctoral Thesis

肝腫瘍の定位放射線治療における4次元コーンビームCTを用いた
画質評価と動態解析に関する研究

(Image Quality and Tumor Motion Changes Based on Four-
Dimensional Cone-Beam Computed Tomography in Stereotactic
Body Radiation Therapy for Liver Tumors)

下東 吉信

Yoshinobu Shimohigashi

指導教員

荒木 不次男 教授

熊本大学大学院保健学教育部博士後期課程保健学専攻

2019年3月

学位論文

Doctoral Thesis

論文題名 : 肝腫瘍の定位放射線治療における4次元コーンビームCT画像を用いた
画質評価と動態解析に関する研究

(Image Quality and Tumor Motion Changes Based on Four-Dimensional Cone-Beam Computed
Tomography in Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Tumors)

著者名 : 下東 吉信

(単名) Yoshinobu Shimohigashi

指導教員名 : 熊本大学大学院保健学教育部博士後期課程保健学専攻 荒木 不次男 教授

審査委員名 : 主査 教授 村上 龍次

副査 教授 船間 芳憲

副査 教授 荒木不次男

2019年3月

目次

要旨.....	1
博士後期課程在籍中の論文一覧.....	2
略語一覧.....	5
第1章 序論	
1.1 本研究の背景	
1.1.1 肝腫瘍と体幹部定位放射線治療.....	7
1.1.2 体幹部定位放射線治療におけるターゲット設定と固定精度.....	9
1.1.3 体幹部定位放射線治療における呼吸性移動対策と治療計画用 CT 撮像.....	12
1.1.4 画像誘導放射線治療と体内留置マーカ.....	15
1.1.5 4次元コーンビーム CT システム.....	16
1.2 本研究の概要.....	18
1.3 本研究の構成.....	19
第2章 肝腫瘍の定位放射線治療におけるガントリ回転速度の違いによる4次元コーンビーム CT 画像の画質評価	
2.1 緒言.....	20
2.2 方法	
2.2.1 4D-CBCT 撮像.....	21
2.2.2 ファントム画像による評価.....	21
2.2.3 臨床画像による評価.....	23
2.2.4 画質評価.....	24
2.2.5 金マーカ位置精度の評価.....	26
2.3 結果	
2.3.1 ファントム画像による評価.....	27
2.3.2 臨床画像による評価.....	31
2.4 考察.....	34
2.5 まとめ.....	35

本論文中の図及び表について

Physica Medica published the original version of figure 2-4, 2-6 to 2-15 in the English language.

This translation has been verified by Physica Medica.

図 2-4, 2-6 から 2-15 の原版は, Physica Medica によって英語表記で出版されている.

日本語翻訳については, Physica Medica の承認を受けている.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1120179717306154?via%3Dihub>

DOI: [10.1016/j.ejmp.2017.11.020](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.11.020)

Radiation Oncology published the original version of figure 3-2, 3-4 to 3-6 in the English language. This translation has been verified by Radiation Oncology.

図 3-2, 3-4 から 3-6 の原版は, Radiation Oncology によって英語表記で出版されている.

日本語翻訳については, Radiation Oncology の承認を受けている.

<https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-017-0799-7>

DOI: [10.1186/s13014-017-0799-7](https://doi.org/10.1186/s13014-017-0799-7)

要旨

【背景と目的】

肝腫瘍に対する定位放射線治療 (SBRT) は、少ない副作用で良好な局所制御率を提供する。腫瘍に正確な高線量を投与するには、呼吸による Inter-Fractional Motion と Intra-Fractional Motion の把握と高い位置精度が必要である。近年、放射線治療装置に 4 次元 cone-beam CT (4D-CBCT) が搭載され、呼吸性移動を考慮した位置照合が可能となった。本研究では、高精度な腫瘍位置照合の実現を目的に、4D-CBCT を用いた画質と位置精度の評価および肝腫瘍動態の解析を行った。

【方法】

4D-CBCT を用いた画質と位置精度の評価は、fiducial marker (FM) を留置したファントムと臨床画像を用いた。ファントムは正弦波形で動かし、Gantry rotation speed (GRS) を 50-200°/min に変化させて 4D-CBCT を撮像した。臨床画像は 50°/min の投影データを使用し、投影数を減少させて 67-200°/min 相当の 4D-CBCT 画像を作成した。画質評価は、位相毎に SNR, CNR, Structural similarity index (SSIM) を算出した。位置誤差はファントムでは既知値、臨床画像では 50°/min の FM 位置に対して算出し、各 GRS による位置誤差を比較した。次に、肝腫瘍動態の解析は、腹部圧迫による呼吸抑制と腫瘍近傍に FM を留置して SBRT を受けた患者 10 名を対象にした。患者は、治療計画と治療前後に 4D-CBCT を撮像し、各位相から得られる FM の中心座標を計測し、Left-right (LR), Anterior-posterior (AP), Superior-inferior (SI) 方向の肝腫瘍の移動量を測定した。Inter-と Intra-Fractional Motion の変位量は、計画時と治療前後の移動量に基づき算出した。

【結果と考察】

画質評価において、ファントム画像の SNR, CNR, SSIM は、50-200°/min の場合、それぞれ 37.6-10.1, 39.8-10.1, 0.9-0.7 に減少した。位置誤差は、全ての GRS で 2 mm 以内であった。同様に臨床画像の SNR, CNR, SSIM は、それぞれ 50.4-13.7, 24.2-6.0, 0.92-0.73 に減少した。位置誤差は、67, 100, 200°/min において、それぞれ 2.0, 2.1, 3.6 mm であった。肝腫瘍の平均移動量は、計画時で 1.7 mm (LR), 2.4 mm (AP), 5.3 mm (SI), 治療時で 1.2 mm (LR), 2.3 mm (AP), 4.5 mm (SI) であった。計画と治療間の相関係数は、0.7 (LR), 0.9 (AP), 0.9 (SI) で、良い相関を示した。3 mm 以上の Inter-と Intra-Fractional Motion の変位量は、それぞれ SI のみで全治療回数の 10%と 2%の割合で起った。

【結論】

4D-CBCT の画質は、GRS に強く影響を受け、画質と位置精度の評価から、67, 85°/min の GRS が適用できることが示唆された。4D-CBCT による肝腫瘍の動きの評価は、計画と治療時で良い相関を持つことから、治療計画に利用できる可能性がある。また、腹部圧迫で SBRT を行った患者において、Inter-と Intra-Fractional Motion の変位量は小さかった。

博士後期課程在籍中の論文一覧

筆頭論文 計 2 編

Shimohigashi Y, Toya R, Saito T, Ikeda O, Maruyama M, Yonemura K, Nakaguchi Y, Kai Y, Yamashita Y, Oya N & Araki F. Tumor motion changes in stereotactic body radiotherapy for liver tumors: an evaluation based on four-dimensional cone-beam computed tomography and fiducial markers. *Radiation Oncology*. 2017, Mar 23 ; 12(1) : 61.

Shimohigashi Y, Araki F, Maruyama M, Yonemura K, Nakaguchi Y, Kai Y, & Toya R. Image quality of four-dimensional cone-beam computed tomography obtained at various gantry rotation speeds for liver stereotactic body radiation therapy with fiducial markers. *Physica Medica*. 2018, Jan ; 45 : 19–24.

共著論文 計 6 編

Kitazato Y, Kuga N, Shirieda K, Enzaki M, Nakaguchi Y, **Shimohigashi Y**, Kawasaki T, Toyoda M, Kawahara D, Araki F, & Kawamura S. Evaluation of absorbed dose for CBCT in image-guided radiation therapy: Comparison of each devices and facilities. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*. 2017, 73(4) : 309–316.

Nakaguchi Y, Ono T, Maruyama M, **Shimohigashi Y**, & Kai Y. Validation of a method for in vivo 3D dose reconstruction in SBRT using a new transmission detector. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2017, Jul ; 18(4) : 69–75.

Toya R, Saito T, **Shimohigashi Y**, Yotsuji Y, Matsuyama T, Watakabe T, Kai Y, Yamashita Y, & Oya N. Four-dimensional cone-beam computed tomography-guided radiotherapy for gastric lymphoma. *Japanese Journal of Radiology*. 2018, Feb ; 36(2) : 159–163.

Kai Y, Toya R, Saito T, Kuraoka A, **Shimohigashi Y**, Nakaguchi Y, Maruyama M, Murakami R, Yamashita Y, & Oya N. Plan quality and delivery time comparisons between volumetric modulated arc therapy and intensity modulated radiation therapy for scalp angiosarcoma: A planning study. *Journal of Medical Radiation Sciences*. 2018, Mar ; 65(1) : 39–47.

Toya R, Saito T, Shiraishi S, Kai Y, Murakami R, Matsuyama T, Watakabe T, Sakamoto F, Tsuda N, **Shimohigashi Y**, Ymashita Y, & Oya N. Dose-function histogram evaluation using ^{99m}Tc -GSA SPECT/CT images for stereotactic body radiation therapy planning for hepatocellular carcinoma patients: A dosimetric parameter comparison. *Anticancer Research*. 2018, Mar ; 38(3) : 1511–1516.

Nakaguchi Y, Ono T, Maruyama M, **Shimohigashi Y**, Kai Y & Nakamura Y. Commissioning and validation of fluence-based 3D VMAT dose reconstruction system using new transmission detector. *Radiological Physics and Technology*. 2018, Jun ; 11(2) : 165–173.

本論文の主な内容を構成する論文

Shimohigashi Y, Araki F, Maruyama M, Yonemura K, Nakaguchi Y, Kai Y, & Toya R. Image quality of four-dimensional cone-beam computed tomography obtained at various gantry rotation speeds for liver stereotactic body radiation therapy with fiducial markers. *Physica Medica*. 2018, Jan ; 45 : 19–24.

Shimohigashi Y, Toya R, Saito T, Ikeda O, Maruyama M, Yonemura K, Nakaguchi Y, Kai Y, Yamashita Y, Oya N & Araki F. Tumor motion changes in stereotactic body radiotherapy for liver tumors: an evaluation based on four-dimensional cone-beam computed tomography and fiducial markers. *Radiation Oncology*. 2017, Mar 23 ; 12(1) : 61.

略語一覧

SBRT	stereotactic body radiation therapy	体幹部定位放射線治療
TACE	transcatheter arterial chemoembolization	肝動脈化学塞栓療法
PEIT	percutaneous ethanol injection therapy	経皮的エタノール注入療法
RFA	radiofrequency ablation	ラジオ波熱凝固療法
CT	computed tomography	コンピュータ横断面撮像
DVH	dose-volume histogram	線量-体積ヒストグラム
SBRT	stereotactic body radiation therapy	体幹部定位放射線治療
IMRT	intensity modulated radiation therapy	強度変調放射線治療
VMAT	volumetric modulated arc therapy	強度変調回転放射線治療
JASTRO	japanese society for radiation oncology	日本放射線腫瘍学会
ICRU	international commission on radiation units & measurements	国際放射線単位測定委員会
GTV	gross tumor volume	肉眼的腫瘍体積
CTV	clinical target volume	臨床的標的体積
ITV	internal target volume	体内標的体積
PTV	planning target volume	計画標的体積
IM	internal margin	体内マージン
SM	set-up margin	セットアップマージン
SI	superior-inferior	頭尾方向
LR	left-right	左右方向
AP	anterior-posterior	腹背方向
IGRT	image guided radiation therapy	画像誘導放射線治療
AAPM	American association of physicists in medicine	米国医学物理学会
4D-CT	Four-dimensional CT	4次元CT
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
CBCT	cone beam computed tomography	コーンビームCT
3D-CBCT	four-dimensional CBCT	3次元CBCT
4D-CBCT	four-dimensional CBCT	4次元CBCT
MVCT	mega-voltage CT	メガボルトCT
FPD	flat panel detector	フラットパネル検出器
FOV	field of view	視野
fps	frames per second	1秒あたりのフレーム数
GRS	gantry rotation speed	ガントリ回転速度
SNR	signal-to-noise ratio	信号対雑音比

CNR	contrast-to-noise ratio	コントラスト対雑音比
SSIM	structural similarity	構造的類似性
FBP	filtered-back-projection	フィルタ補正逆投影法
SD	standard deviation	標準偏差
IMTV	internal marker target volume	体内マーカ標的体積
IR	iterative reconstruction	逐次近似画像再構成法

第1章 序 論

1.1 本研究の背景

1.1.1 肝腫瘍と体幹部定位放射線治療

肝癌診療ガイドライン 2017 年版¹⁾によると、肝細胞癌の治療方法には、切除、肝移植、肝動脈化学塞栓療法 (Transcatheter Arterial Chemoembolization : TACE)、経皮的エタノール注入療法 (Percutaneous Ethanol Injection Therapy : PEIT)、ラジオ波熱凝固療法 (radiofrequency ablation : RFA)、放射線治療、動脈化学療法などがある。1970 年代頃には、肝細胞癌に対する放射線治療はほとんど行われておらず、当時の照射技術では、肝臓内の腫瘍を正確に同定することが困難であった。1980 年代頃には、X ray-computed tomography (X-CT) 画像を用いた 3 次元原体照射法の普及によって、肝臓内の腫瘍を 3 次元的に正確に同定することが可能となり、不要に照射される正常肝体積が減少した。また同時に Dose-Volume Histogram (DVH) による肝障害リスクの定量的な評価と予測が可能となったため、他の治療法が適応困難な症例を対象に放射線治療が行われるようになった¹⁾。

近年のコンピュータ技術とテクノロジーの進歩によって、高精度放射線治療技術が普及し、正常組織に投与される不要な線量を減らしつつ、腫瘍へ線量を集中させるための体幹部定位放射線治療 (Stereotactic Body Radiation Therapy : SBRT) や粒子線治療、Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) や Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) などの技術が開発され、さまざまな疾患に対して利用されている。肝細胞癌は、線量分布と肝障害リスクのバランスの観点から SBRT や粒子線治療が用いられ、局所の治癒を目指した治療が可能となってきた¹⁾。図 1-1 に示すように肝腫瘍に対する SBRT は、正常組織 (正常肝臓、食道、胃、十二指腸、脊髄、腎臓など) への有害事象を最小限にしながら、高い集中性、高線量および小分割で照射を行い、高い局所制御率を提供する治療法である。放射線治療計画ガイドライン 2016 年版²⁾ (表 1-1) によると、放射線単独としての肝細胞癌に対する SBRT の治療成績は、80~90%の局所制御率が報告されている。

肝癌診療ガイドライン 2017 年版¹⁾において、肝細胞癌に対する SBRT は、他の局所療法に適応困難な肝細胞癌、および TACE 不応例を含むさまざまな局所治療後再発例に対して、治療を行ってよいとの弱い推奨となっている。しかし一方で、放射線治療は低侵襲性であるため高齢や合併症を理由に、SBRT や粒子線治療による加療を希望する患者が徐々に増加する傾向にあり、その需要は増加しつつある。なお本邦では、2014 年 4 月の診療報酬改定により、原発性肝癌 (直径が 5 cm 以内で、かつ転移のないもの) と転移性肝癌 (直径が 5 cm 以内で、かつ 3 個以内で、かつ他病巣のないもの) に対して SBRT の保険適応が認められている²⁾。

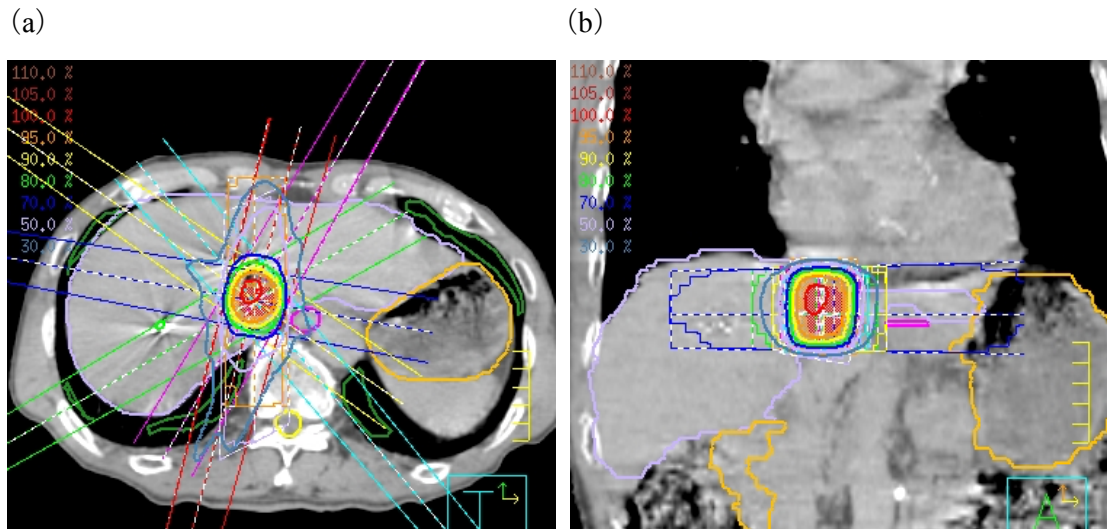


図 1-1 肝腫瘍に対する SBRT の線量分布 (a: 体軸断面図, b: 冠状断面図) を示す。
(X 線エネルギー10MV, ノンコプラナー8 門照射, 処方線量 40 Gy/5 回)

表 1-1 SBRT による肝細胞癌の治療成績²⁾

著者	症 例 数	腫瘍 size	肝機能 (Child-pugh)	線量 分割	観察期間 中央値	局所 制御 率	生存 率	
Sanuki ³⁾	185	1~5 (2.7) cm	A	23 例	35Gy/5 回	31 カ月	91% (3 年)	66% (3 年)
			B	25 例				
		0.8~5 (2.4) cm	A	135 例	40Gy/5 回	23 カ月	92% (3 年)	72% (3 年)
			B	2 例				
Yamashita ⁴⁾	79	0.6~7 (2.7) cm	A	67 例	48Gy/4 回	15.8 カ月	75% (2 年)	53% (2 年)
			B	9 例	60Gy/10 回			
			C	1 例				
Andolino ⁵⁾	60	1~6.5 (3.1) cm	A	36 例	44Gy/3 回	27 カ月	90% (2 年)	67% (2 年)
			B	24 例	40Gy/5 回			
Tse ⁶⁾	31	9~1913 (173) mL	A		36Gy/6 回	17.6 カ月	65% (1 年)	48% (2 年)

日本放射線腫瘍学会（Japanese Society for Radiation Oncology : JASTRO）の体幹部定位放射線治療ガイドライン⁷⁾による SBRT の定義は、体幹部の限局した小さな腫瘍に対して、局所制御の向上と周辺臓器への有害事象の低減を目的に、多方向から照射する技術と照射する放射線を病変に正確に照準する技術の両者を満たすものであり、従来の放射線治療よりも大線量を短期間に照射することを目的にした治療で、以下の項目を満たすものとされている。

- ① 5-10 門の固定多門照射や多軌道回転運動照射などによって、直線加速器（マイクロトロンを含む）を用いた多方向からの 3 次元的な放射線照射を行う。
- ② 照射回ごとの照射中心位置のズレ（固定精度）を 5 mm 以内に収めるとともに、照射中心の固定精度が 5 mm 以内であることを毎回の照射時に確認、記録すること。
- ③ 固定フレームやシエルを用いて患者の動きを固定する。または生理的呼吸運動や臓器の体内運動に同期または追跡して照射を行い、治療中のズレに対しても精度管理を行う。

1.1.2 体幹部定位放射線治療におけるターゲット定義と固定精度

SBRT におけるターゲット体積の定義は、各施設で用いられる治療方法、固定法、セットアップ精度、呼吸性移動対策法、CT 撮像法などに応じて、International Commission on Radiation Units & Measurements (ICRU) Report 62⁸⁾ に準拠した設定が求められる。ICRU Report 62⁸⁾ によると、放射線治療において図 1-2 に示すようなターゲット体積の定義が推奨されている。放射線治療計画におけるターゲット体積には、Gross Tumor Volume (GTV), Clinical Target Volume (CTV), Internal Target Volume (ITV), Planning Target Volume (PTV) などがある。GTV は、画像診断で明らかに腫瘍の進展や存在が肉眼的に確認できる体積、CTV は GTV に加えて、臨床的に進展が疑われる部分を含む体積と定義される。PTV は、CTV に処方線量が確実に照射されるように定義する必要があるため、すべての不確実性を考慮して決定する必要がある。そのためには、PTV に体内マージン (Internal Margin : IM) とセットアップマージン (Set-up Margin : SM) を考える必要がある。IM は、予想される生理的な動きや内部の基準点や対応する座標系から CTV の位置が変化することを補償するために、CTV に付加されるマージンである。ITV は CTV と IM を含む体積として定義される。また、SM は患者位置決めと機器の幾何学的不確かさを考慮するために付加されるマージンである。したがって、PTV は ITV に対して照射中心に対する患者位置に関する不確実性、つまり固定精度を保証する SM を考慮した体積である^{2,8,9)}。

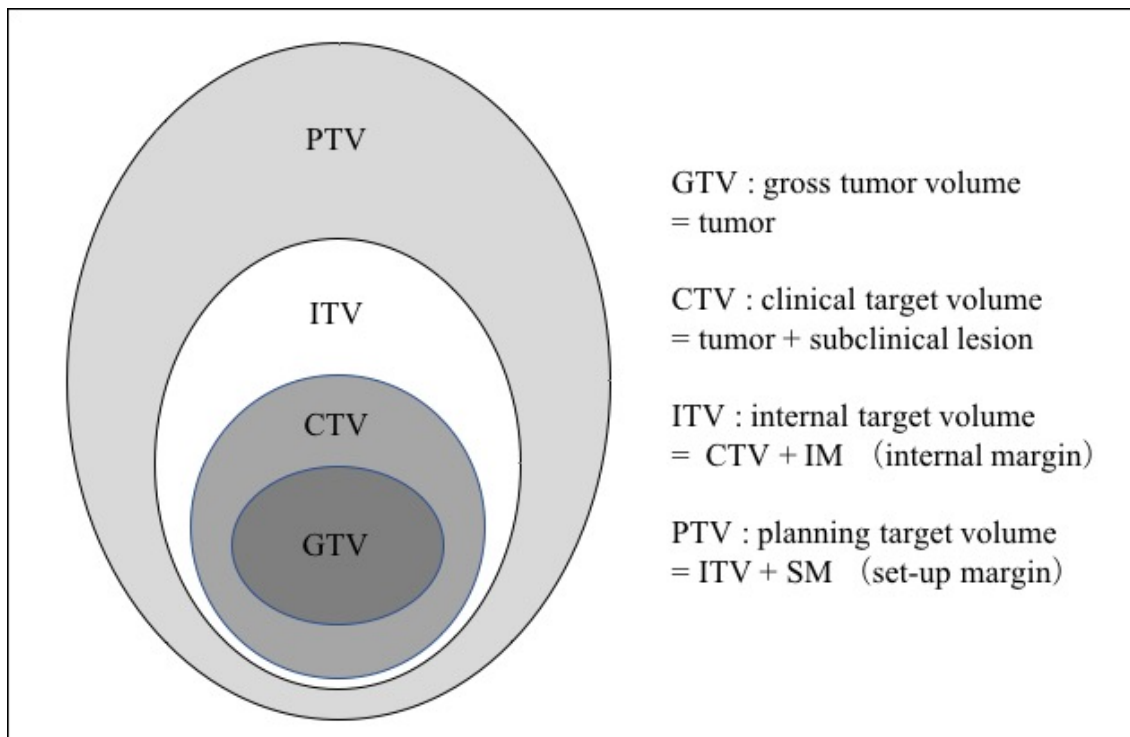


図 1-2 ICRU Report 62⁸⁾ におけるターゲット体積の定義

ICRU Report 62⁸⁾ において PTV 決定に際して考慮すべき因子を表 1-2 に示す。表中の患者骨格に関する因子が固定精度を規定する因子である。Inter-fractional variation とは、毎回の治療の間での変動、すなわち、治療計画と比較して毎回の治療における再現性を意味し、intra-fractional variation とは 1 回の照射時間内での変動を意味する。また、systematic component (系統的因子) は、各計測点での治療計画からのズレの平均を表し、random component (偶然因子) とは、各計測点におけるズレのばらつきを表し、誤差全体への影響としては系統的因子より小さい^{2,8,9)}。

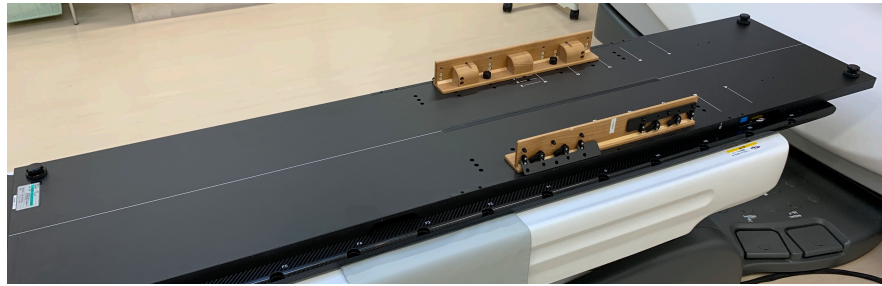
表 1-2 ICRU Report 62⁸⁾ における PTV 決定に際して考慮すべき因子

	Intra-fraction variation		Inter-fraction variation	
	Systematic	Random	Systematic	Random
CTV サイズ	生理的因子	生理的因子	腫瘍サイズ	生理的因子
CTV 位置	治療位置	生理的因子	体重減少	生理的因子
患者骨格 (=固定精度)	—	患者の動き	技術的エラー	日々の set-up

*生理的因子：呼吸，心血管拍動，蠕動

SBRT では、照射中心の固定精度が頭尾（superior-inferior : SI）, 左右（left-right : LR）および腹背（anterior-posterior : AP）の 3 次元方向それぞれにおいて 5 mm 以内であることが必要条件となっている^{2,9)}。毎回の治療時には「患者骨格の再現性」を照合・確認し、inter-fraction set-up error が最小限になるように、図 1-3 に示すような体幹部用固定具を用いる必要がある。

(a)



(b)



(c)

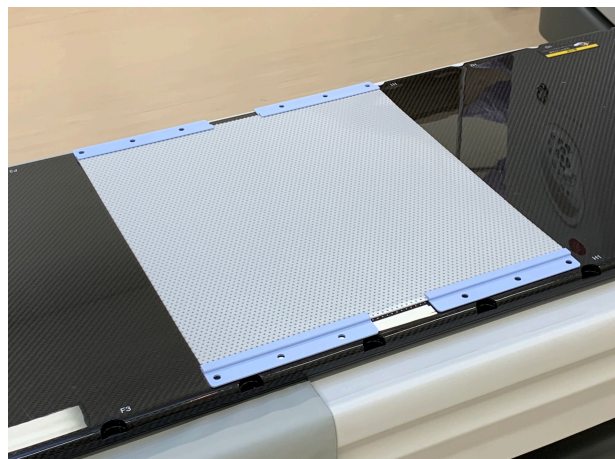


図 1-3 体幹部用固定具の例（エンジニアリングシステム株式会社製）。

- (a) 体幹部固定システム，SN 式，カーボン製ベースプレート，
(b) 吸引式固定バック，ESF-19EN，(c) 体幹部固定シェル，ESS-15.

1.1.3 体幹部定位放射線治療における呼吸性移動対策と治療計画用 CT 撮像

近年の画像誘導放射線治療 (image guided radiation therapy : IGRT) 技術の進歩により, SM の縮小が可能となり, これと併せて IM の縮小が重要視されるようになった. ICRU Report 62⁸⁾ に記述されている IM は, さまざまな要因 (呼吸性移動, 嚥下運動, 腸管蠕動, 腸管内容量, 尿, 出血, 炎症, 胸腹水, 筋肉運動, 腫瘍の縮小または増大など) があるが, その中でも呼吸性移動は, 胸部・腹部臓器において IM の最大の要因となる^{2, 9)}. American association of physicists in medicine (AAPM) Task Group 76¹⁰⁾ によると, 呼吸性移動対策が必要とされ, かつ可能な場合として以下の項目を挙げている.

- ① 腫瘍の呼吸性移動が 5 mm 以上である.
- ② 呼吸の管理自体が患者的にも施設的にも可能である.
- ③ 臨床的目標が呼吸性移動対策なしでは達成できない.

本邦では, 呼吸性移動対策が 2012 年 4 月から保険収載され, さらに 2012 年 6 月には JASTRO から呼吸性移動対策を伴う放射線治療に関するガイドライン¹¹⁾ が策定されている. 呼吸性移動対策の手法は, 呼吸性移動自体を縮小する方法と相対的に IM を縮小するものに分けることができる.

呼吸性移動自体を縮小する方法¹¹⁾

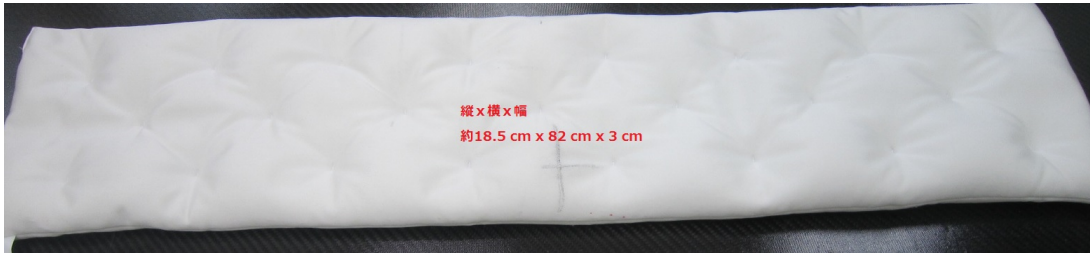
- (1) 酸素吸入
- (2) 腹部圧迫
一般的に呼吸は横隔膜運動による腹式呼吸の要素が大きいため, 腹部を圧迫することで呼吸運動を縮小することが可能である¹²⁾.
- (3) 規則性呼吸学習 (メトロノーム法)
- (4) 呼吸停止法

呼吸性移動を照射中に相対的に縮小する方法¹¹⁾

- (5) 呼吸同期法
- (6) 動体追跡照射法

本研究では, 特殊な機器や装置等を用いなくとも可能な (2) 腹部圧迫を呼吸性移動対策の手法として用いている. 図 1-4 に示すように発砲ポリステレンからなるビーズクッションを腹部圧迫板として, 体幹部用ベースプレート, 吸引式固定バックおよび体幹部固定シェルを用いて呼吸抑制を行った.

(a)



(b)

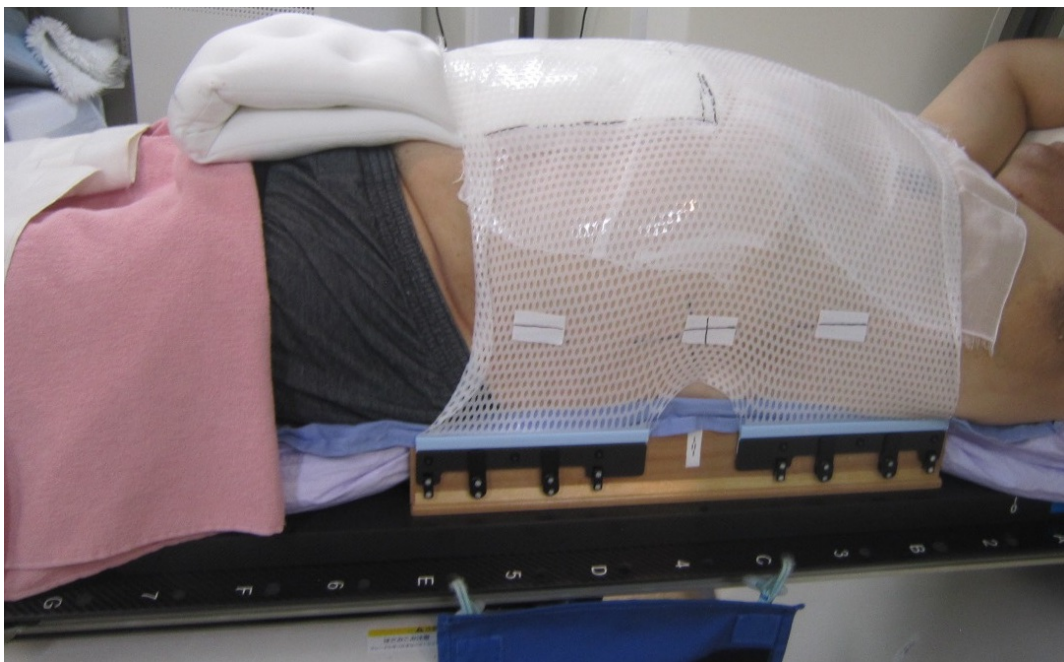


図1-4 (a) ビーズクッション, (b) 体幹部用ベースプレート, 吸引式固定バックおよび体幹部固定シェルを用いた腹部圧迫による呼吸性移動対策

呼吸性移動対策別の治療計画用 CT 撮像法は、まず治療計画時と治療実施時の呼吸状態を同一にすることが重要である⁹⁾。治療時に行う呼吸性移動対策を、①浅呼吸または呼吸抑制、②自由呼吸で同期または動体追跡を行う、③呼吸停止の3方法に分けた場合、それぞれの治療計画用 CT 撮像法と IM の設定方法を表 1-3 に示す⁹⁾。

表 1-3 呼吸性移動対策と治療計画用 CT 撮像法⁹⁾

呼吸状態	照射方法	CT 撮像法	IM 設定方法
浅呼吸 呼吸抑制	全時間	slow scan CT または 4D-CT	呼吸位相の再現精度と CT 上の部分体積効果に対して必要な追加マージンを加える
自由呼吸	同期 迎撃 追尾	原則として 呼吸停止下の Fast scan または 4D-CT	呼吸位相の再現精度とそれぞれの照射方法に対応する誤差を追加する
呼吸停止	呼吸停止下	呼吸停止下 Fast scan	呼吸位相の再現精度と呼吸停止位置再現精度を加える

本研究の肝腫瘍に対する SBRT の治療計画用 CT 撮像は、腹部圧迫による呼吸抑制下で全呼吸時間照射であるため、slow-scan CT または 4D-CT を用いる。しかし、腹部圧迫と体幹部固定シェルによる呼吸抑制を行った場合、外部信号を用いた 4D-CT を利用できない。従って本研究では、slow-scan CT 法を治療計画用 CT として行なった。また slow-scan CT を用いる場合、IM 設定は表に記述される追加マージンを考慮するため、治療計画時に第 1 章 1.1.5 に記述した 4 次元 cone-beam CT (4D-CBCT) を追加撮像し、最終的な ITV 設定を行なった。

腫瘍の呼吸性移動量を確認する方法は、2 方向以上の X 線透視、4 次元 CT (Four-dimensional CT : 4D-CT)、超音波、シネ magnetic resonance imaging (MRI) が挙げられる^{2,9)}。Inter-fractional motion, intra-fractional motion の確認は、治療機器に搭載された 3 次元または 4 次元 CBCT (3D- and 4D-CBCT) や mega-voltage CT (MVCT)、もしくは放射線治療室に設置された CT、2 方向以上の X 線透視を用いて確認する方法がある^{2,9)}。本研究では、呼吸による腫瘍の移動量、inter-fractional motion および intra-fractional motion の確認を行うため、治療計画、照射前、照射後に 4D-CBCT 撮像を行なった。4D-CBCT システムの詳細は、第 1 章 1.1.5 に記述した。

1.1.4 画像誘導放射線治療と体内留置マーカ

画像誘導放射線治療臨床導入のためのガイドライン¹³⁾によると IGRT とは、治療時に取得する2方向以上の2次元照合画像、または3次元照合画像を用いて、治療計画時の基準位置からの患者位置変動量を3次的に計測し位置補正することで、治療計画で決定した照射位置を可能な限り再現する照射技術である。

IGRT は、標的を基準として位置照合を実施する方法と、標的以外の指標を基準として位置照合を実施する方法の2つに大別される²⁾。標的を基準とした方法では、治療計画用 CT 画像を基準画像として、治療室内に設置された CT 装置、放射線照射装置に搭載された CBCT 撮影装置や超音波診断装置で得られた3次元的位置照合画像で標的自体の位置を直接確認、修正する。また標的近傍に留置された fiducial marker を基準として2次元または3次元画像を使用して位置照合を行う方法も標的を基準とした IGRT である。一方、照合画像上で標的が明瞭に視認できない場合、骨構造や標的の臓器の輪郭などの標的以外の指標を基準として IGRT を実施する²⁾。

放射線治療計画ガイドライン 2016 年版²⁾において対象とする fiducial marker は、以下の要件を満たすものとする。

- ① 照射位置精度を要求される部位・疾患に対して、特に放射線治療技術上の必要のために留置されるものであること。
- ② 照射中に腫瘍または重要臓器の空間位置を正確に認識するために、治療に先立って留置され、放射線治療計画から放射線治療終了まで連続して使用することを前提としていること。
- ③ 形態・形状・材質については、マーカとしての使用を医療材料として認められたものであること。

本研究の対象となる肝腫瘍の場合、肝腫瘍と肝臓組織とのコントラストがほとんどつかず、呼吸変動に加え消化管内のガスやアーチファクトが強く、腫瘍自体を同定することは困難である。そこで本研究では、fiducial marker (金マーカ)¹⁴⁾ を経皮的に腫瘍近傍に留置し、それを指標に位置照合を行った。図 1-5 は、肝腫瘍の SBRT における fiducial marker を用いた位置照合を示す。4D-CBCT を用いて fiducial marker による肝腫瘍の移動量を確認し、治療計画用 CT 画像の fiducial marker 位置および治療計画用 4D-CBCT で把握した fiducial marker 移動量を反映した体積内に収まるように位置照合を行なっていく。

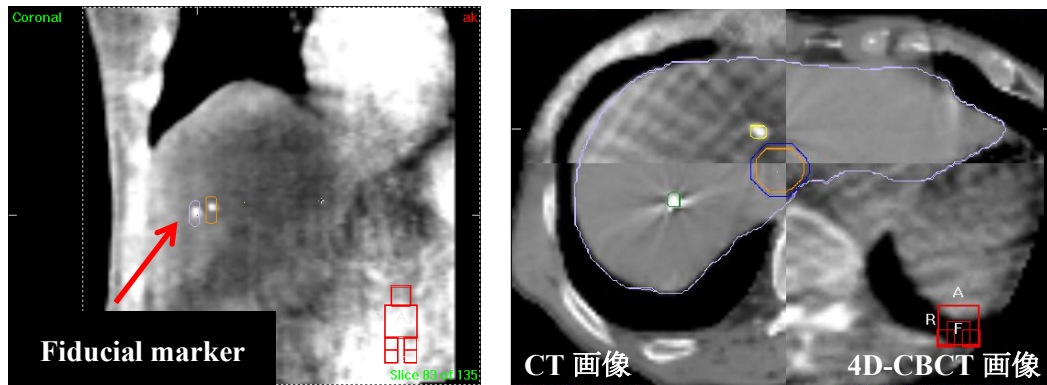


図 1-5 肝腫瘍の SBRT における fiducial marker を用いた位置照合

1.1.5 4次元コーンビーム CT システム

図 1-6 に示すように，リニアック装置 synergy（エレクタ社製）に搭載された CBCT システムは，KV-X 線管球とアモルファスシリコン（a-Si）フラットパネル検出器（flat panel detector：FPD）から構成されている．KV-X 線ビームは，治療用 MV-X 線ビームと直交している．512×512 pixel の解像度を持つ FPD は，アイソセンタ面上で有効視野（field of view：FOV）25.6 cm×25.6 cm，KV-X 線パルスと同期しながら 5.5 frames per second（fps）の固定フレームレートで動作する．CBCT 撮像において gantry は，Full scan モードにおいて 360°回転，Half scan モードにおいて 200°回転を行う．

4D-CBCT の画像化には，呼吸信号を必要とする．CBCT 撮像時には，呼吸に伴い動く内部臓器を含む 2 次元投影データを取得している．4D-CBCT システムでは，2 次元投影像の横隔膜の動き検出し，呼吸信号を自動的に作成する¹⁵⁾．よって，本システムは，外部信号を取得するための追加的な装置は必要としない．図 1-7 に示すように，CBCT 撮像後の投影データは，呼吸信号に基づいて 10%位相ウインド幅の 10 位相に分割される．位相分割された投影データは，4D-CBCT の 10 位相画像を得るため，位相毎に 3 次元画像再構成される¹⁵⁾．0%と 50%位相は，それぞれ呼吸の終末吸気相と終末呼気相に対応する．

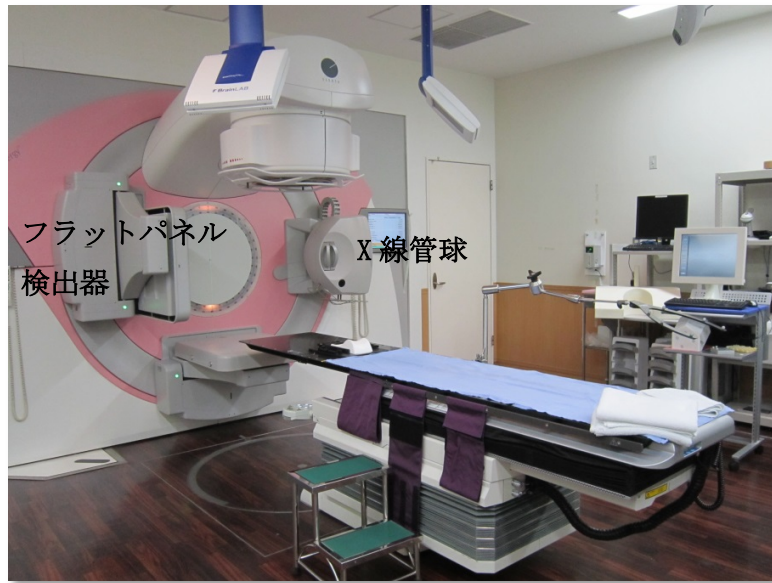


図 1-6 リニアック装置 synergy (エレクタ社製) に搭載された CBCT システム

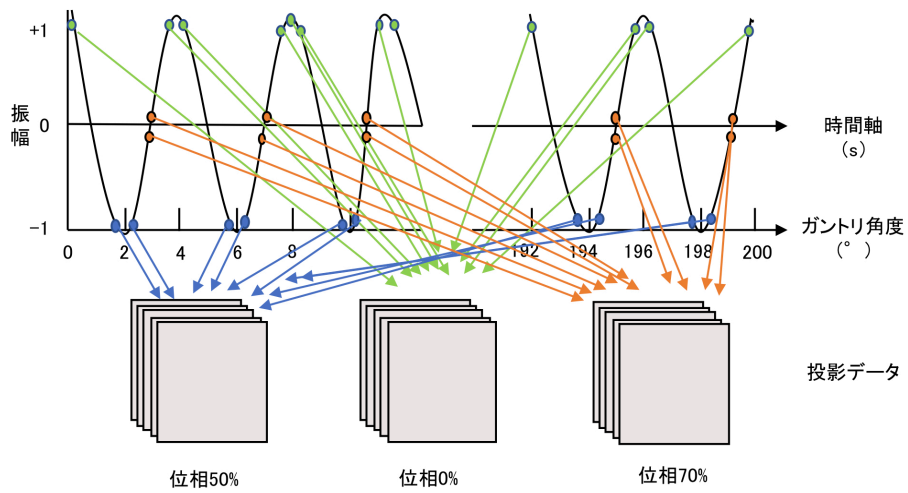


図 1-7 4D-CBCT における呼吸信号と投影データの位相分割¹⁵⁾

1.2 本研究の概要

肝腫瘍に対する SBRT では、日々の患者位置の set-up error、呼吸に伴う腫瘍の Inter-Fractional Motion および Intra-Fractional Motion を考慮しなければならない。高精度に腫瘍に対して放射線量を投与するためには、IGRT を用いた正確な位置照合が重要である。また肝腫瘍は、肝臓組織とのコントラストが欠如しているため、IGRT 画像上で確認することが困難である。したがって、fiducial marker は、肝腫瘍の近傍に留置し、腫瘍の代用として使用される。

近年、呼吸性移動を考慮する CBCT システム、4D-CBCT が、肺や肝腫瘍の SBRT ににおける IGRT 装置として使用され、腫瘍の動きの把握や位置照合に使用されつつある。しかしながら、4D-CBCT は、各位相の画像再構成に必要な投影データを十分に収集するため、低速なガントリ回転速度 (gantry rotation speed : GRS) で CBCT 撮像を行う必要がある。低速な GRS は、長い撮像時間をもたらす、患者への不快感と腫瘍やリスク臓器の Inter-Fractional Motion および Intra-Fractional Motion を増加させる可能性がある。本研究では、呼吸性移動のある腫瘍の高精度な位置照合の実現を目的に、fiducial marker を留置した肝腫瘍 SBRT において、GRS による 4D-CBCT の画質と位置精度への影響について定量的に評価した。これにより、画質と位置精度の点から最適な GRS の選択、短時間撮像を可能にすることができる。

呼吸性移動を伴う腫瘍の放射線治療計画シミュレーションでは、呼吸による腫瘍の輪郭と ITV を定義するために 4D-CT が使用されている。しかしながら、4D-CT は、呼吸信号を取得する特殊な外部装置を必要とするため、全ての施設において導入されていない。近年、リニアック装置に搭載された 4D-CBCT は、2次元投影像から横隔膜の動きを検出し、呼吸信号を自動的に作成することができ、外部信号が不要となる。

本研究では、fiducial marker と腹部圧迫を適応した肝腫瘍 SBRT において、4D-CBCT を用いて治療計画時と治療時の肝腫瘍の移動量を測定し、その相関性、Inter-Fractional Motion および Intra-Fractional Motion の変位量を評価した。4D-CBCT を用いた肝腫瘍の動態解析から、ITV の定義、Inter-Fractional Motion および Intra-Fractional Motion を考慮するためのマージンを算出することができ、高精度な腫瘍位置照合を実現できる。本研究による呼吸性移動のある腫瘍の高精度な位置照合の実現は、体幹部定位放射線治療の局所制御率の向上と有害事象の低減に繋がり、患者に安全な放射線治療を提供する。

1.3 本研究の構成

本論文は全4章より構成されている。

第1章では、本研究の背景、本研究の概要、本研究の構成について述べた。

第2, 3章では、著者がこれまで研究してきた内容とその成果をまとめた。第2章では、4D-CBCTの画質と位置精度の評価について、fiducial marker (FM) を留置したファントムと臨床画像を用いて行った。ファントムは正弦波形で動かし、GRSを50-200°/minに変化させて4D-CBCTを撮像した。臨床画像は臨床で撮像したGRS: 50°/minの投影データを使用し、投影数を減少させることにより67-200°/min相当の4D-CBCT画像を作成した。画質評価は、位相毎にsignal-to-noise ratio (SNR), contrast-to-noise ratio (CNR), Structural similarity (SSIM) index を算出した。位置誤差は、ファントム移動の既知値、臨床画像の50°/minのFM位置に対して算出し、各GRSによる位置誤差を比較した。

第3章では、4D-CBCTを用いた肝腫瘍動態の解析において、腹部圧迫による呼吸抑制と腫瘍近傍にFMを留置してSBRTを受けた患者10名を対象にした。全ての患者は、治療計画と治療前後に4D-CBCTを撮像した。4D-CBCT画像の各位相から得られるFMの中心座標を計測し、Left-right (LR), Anterior-posterior (AP), Superior-inferior (SI) 方向の肝腫瘍の移動量を測定した。相関係数は、治療計画での肝腫瘍の移動量と治療前の肝腫瘍の平均移動量との相関性を評価するために算出した。Inter-Fractional Motion と Intra-Fractional Motion の変位量は、治療計画時と治療前後の移動量に基づき算出した。

第4章では、本研究の成果と今後の課題について述べた。

第2章 肝腫瘍の定位放射線治療におけるガントリ回転速度の違いによる4次元コーンビームCT画像の画質評価

2.1 緒言

肝腫瘍に対する SBRT は、外科的切除や RFA などの標準的治療法の代替法として導入されつつある¹⁶⁾。IMRT や VMAT などを用いた肝腫瘍 SBRT では、治療計画において呼吸性移動による motion blurring effect や腫瘍と multi-leaf collimator の動きによる interplay effect を考慮する必要がある^{17, 18)}。さらに、肝腫瘍 SBRT を実施する際は、患者位置の日々の set-up error、呼吸による腫瘍の Inter-Fractional Motion および Intra-Fractional Motion を考慮すると、IGRT を用いた正確な位置照合が重要となる^{19, 20)}。肝腫瘍は、肝臓組織とのコントラストが欠如しているため、IGRT 画像上で視認することが困難である。従って fiducial marker は、骨構造や横隔膜を用いた位置照合よりも正確な腫瘍位置照合を可能とするため、腫瘍の代用として使用される^{21, 22)}。

現在 4D-CBCT は、肝腫瘍 SBRT において腫瘍の動きの把握と位置照合に使用されている^{15, 23, 24)}。しかしながら、4D-CBCT は、各位相（一般的に、10 位相）の 3D 画像再構成に必要な投影データを十分に収集するために、低速なガントリ回転速度（gantry rotation speed : GRS、一般的に、50°/min）で CBCT 撮像を行っている^{15, 23-29)}。低速な GRS は、長い撮像時間をもたらす、患者への不快感と腫瘍やリスク臓器の Inter-Fractional Motion と Intra-Fractional Motion を増加させる可能性がある。Yoganathan らは²⁸⁾、動物胸部ファントムと画質ファントムを使用して 4D-CBCT 画像における GRS の影響を ITV 定義と画質に関して評価した。彼らは、高速な GRS は低速な GRS に比べて ITV の過小評価と画質低下をもたらすことを示した。さらに Santoso らは²⁹⁾、Varian 社製 4D-CBCT システムを用いて GRS の影響を画質と線量に関して調査した。彼らは、GRS は 3D 画像再構成における投影データ数を変化させ、画質と線量に影響を及ぼすことを示した。また 4D-CBCT の線量は、より低速な GRS で直線的に増加した。

上述した先行研究^{28, 29)}は、ファントム画像のみの検討に限られている。また、Ahmad らは²⁵⁾、肺腫瘍 SBRT において撮像した 4D-CBCT の投影データ数を減らすことにより、撮像時間の異なる 4D-CBCT 画像を作成し、腫瘍位置精度の影響について評価した。彼らは、腫瘍位置誤差は撮像時間の増加に伴い減少することを示した。しかしながら、fiducial marker を留置して肝腫瘍 SBRT を受けた患者の 4D-CBCT 画像における GRS の影響について評価した報告はない。従って、本研究の目的は、4D-CBCT を用いた fiducial marker を留置した肝腫瘍 SBRT において、GRS の違いによる画質と位置精度の影響について定量的に評価することである。本研究では、ファントム画像と臨床画像の両方で 4D-CBCT 画像の GRS の影響について調査した。

2.2 方法

2.2.1 4D-CBCT 撮像

4D-CBCT は、Symmetry システム (エレクタ社製) を使用して撮像し、呼吸信号に基づいて 10%位相ウインド幅で 10 位相に分割し、3D 画像再構成された²³⁾。0%と 50%の 4D-CBCT 位相画像は、それぞれ呼吸の終末吸気相と終末呼気相に対応する^{15, 25)}。投影データは、フレーム当たり管電圧 120 kV、管電流 20 mA、撮影時間 16 ms の条件にて撮像された。FPD のフレームレートは、5.5 fps であった。4D-CBCT の投影データ数は、以下の式 (1) にて計算することができる²⁸⁾。

$$N = \frac{\theta_1 - \theta_2}{GRS} \times fps, \quad (1)$$

N は、投影データ数、 θ_1 と θ_2 は、Gantry のストップとスタート角度である。4D-CBCT 撮像による FPD の設定は、small mode とした。Small mode は、FPD を FOV の中心に対して対称に配置し、27 cm × 26 cm の FOV に対応したコリメータ (S20) を使用し、ガントリ 200°回転にて動作を行う。3D 画像再構成は、臨床で使用されるプリセット値 (解像度 : 135 × 218 × 135)、2 mm のボクセルサイズ、feldkamp フィルタ補正逆投影法 (filtered-back-projection : FBP) アルゴリズムを使用して実施した。50°/min から 200°/min までの GRS による投影データ数は、341 から 1364 の範囲であった。

2.2.2 ファントム画像による評価

4D-CBCT のファントム画像による画質を評価するために、図 2-1 に示す 3D 腹部ファントム (CIRS 社製, Model 057A) を使用した。3D 腹部ファントムは、肝臓、門脈、部分的な腎臓、部分的な肺、大動脈、大静脈、脊髄および肋骨等の内部構造を含み、胸椎 (Th9 / Th10) から腰椎 (L2 / L3) までの腹部をシミュレーションするファントムである³⁰⁾。fiducial marker は、直径 2 mm の金マーカ (iGold, メディキット) を使用し、位置精度を評価するためにファントム肝臓部分に留置した (図 2-2)。金マーカを留置した 3D 腹部ファントムは、SI 方向に正弦波で動作するようにプログラムされた動体ファントム上にセットした (図 2-3)。動体ファントムのパラメータは、肝腫瘍の動きをシミュレーションするために、振幅 10 mm、周期 4 s に設定した^{24, 25)}。ファントムの 4D-CBCT 撮像は、2.2.1 と同様の条件で、50°/min, 67°/min, 85°/min, 100°/min および 200°/min の GRS で実施した。

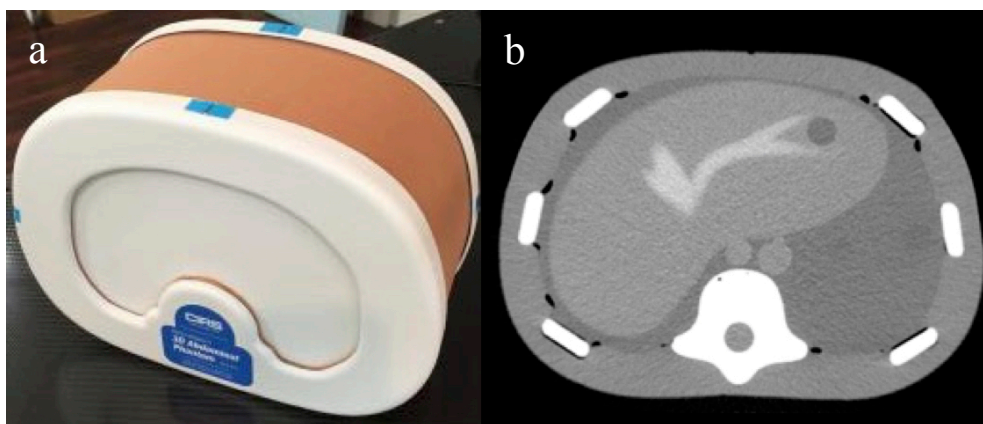


図 2-1 3D 腹部ファントム (a: ファントムの外観, b: ファントムの CT 画像)

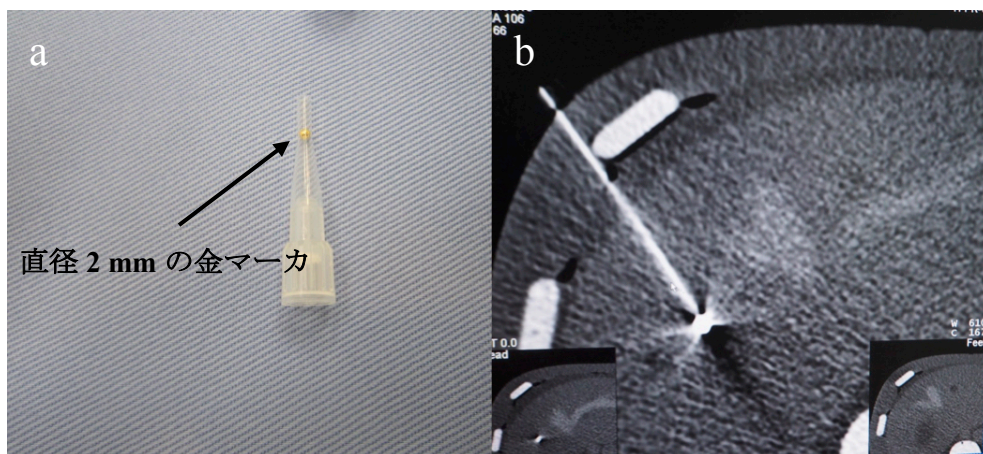


図 2-2 金マーカ (a) と留置したファントム CT 画像 (b)

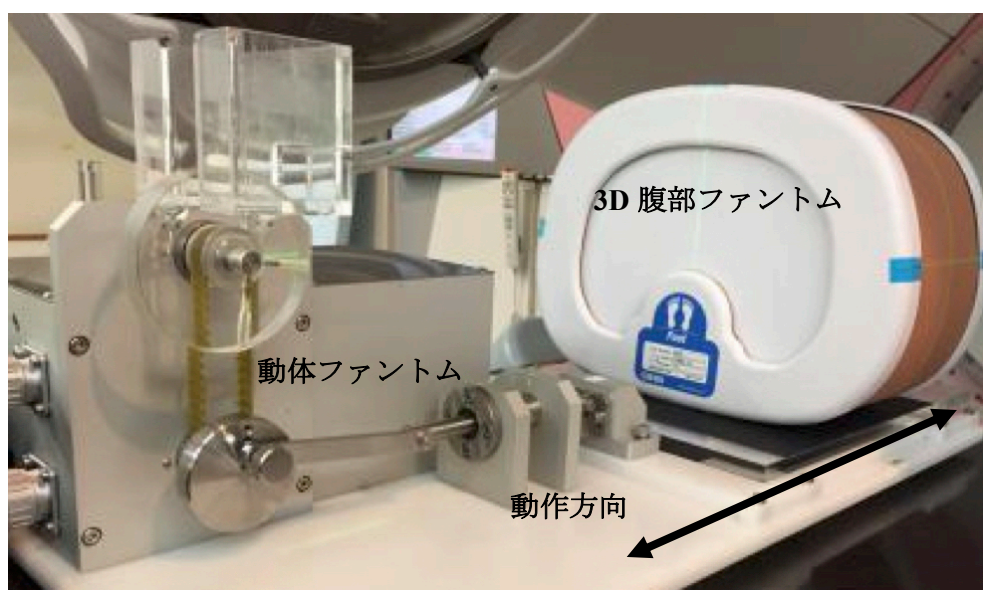


図 2-3 動体ファントム (SI 方向のみに動作) 上にセットした 3D 腹部ファントム

さらに、50°/min の GRS で撮像された 4D-CBCT の投影データは、Ahmad ら²⁵⁾の方法を用いて投影データ数を変化させることで、異なる GRS による 4D-CBCT 画像を作成した。式 (1) を用いて、67°/min、100°/min および 200°/min の GRS による投影データ数を計算した (表 2-1)。ここで、(1) 式による投影データ数は、GRS の変化がガントリ角度の範囲 ($\theta_1 - \theta_2$) や FPD の fps に影響しないものと仮定して計算した。我々は、エレクトラ社製 X-ray volume imager ソフトウェア (XVI, version 4.5) を使用して、50°/min の GRS で撮像された 4D-CBCT の投影データ数を 3/4、1/2 および 1/4 の係数で減少させることにより、おおよそ 67°/min、100°/min および 200°/min 分の GRS による 4D-CBCT 画像を作成した²⁵⁾。投影データは、XVI ソフトウェアの frame active/inactive 機能を使用し、67°/min、100°/min、200°/min の GRS の投影データ数に対応する 0.2°、0.3° および 0.6° のサンプリング角度で離散化を行った (表 1-5)。また、本手法により作成された 4D-CBCT 画像は、2.2.3 と 2.2.4 に記述される画質解析と金マーカ位置精度の評価により、4D-CBCT 撮像により得られた 4D-CBCT 画像と比較された。

表 2-1 GRS と投影データ数および 4D-CBCT 画像作成に使用したサンプリング角度

GRS (°/min)	投影データ数	サンプリング角度 (°/フレーム数)
50	1320	0.1
67	780	0.2
100	660	0.3
200	333	0.6

2.2.3 臨床画像による評価

この後ろ向き研究は、熊本大学生命科学研究部等疫学・一般研究倫理委員会によって承認された (倫理第 1173 号)。全ての患者は、本研究の前に肝腫瘍 SBRT の同意と 4D-CBCT 撮像およびその画像の使用についてインフォームドコンセントを受けた。本研究は、2014 年 5 月から 2016 年 5 月の間に、4D-CBCT を用いて肝腫瘍 SBRT を受けた患者 6 名を対象にした。腹部圧迫は、治療中の再現性ある腫瘍の動きを達成するために全ての患者に適応した。1 つまたは 2 つの fiducial marker である金マーカは、経皮経肝的アプローチを用いて患者の肝臓に留置した¹⁴⁾。4D-CBCT の GRS による臨床画像の評価は、肝臓 SBRT 中に 50°/min の GRS で撮像された患者の 4D-CBCT 投影データを使用した。2.2.2 のファントム画像による評価と同様な方法を用いて投影データ数を減少させることにより、おおよそ 67°/min、100°/min および 200°/min の GRS による 4D-CBCT 画像を作成した²⁵⁾。

2.2.4 画質評価

4D-CBCT の画質は、SNR、CNR および SSIM index を用いて評価を行った^{31, 32)}。また、画質評価は、各 GRS により得られた 4D-CBCT の 10 位相画像に対して行った。

SNR は、平滑な肝臓の位置に関心領域 (R) を設定し (図 2-4)、XVI ソフトウェアを使用して R の平均 Pixel 値 (Mean (R)) と標準偏差 (standard deviation : SD) (SD (R)) を測定した。SNR は、(2) 式を使用して計算した。

$$\text{SNR} = \frac{\text{Mean}(R)}{\text{SD}(R)}. \quad (2)$$

CNR は、fiducial marker である金マーカ (I_{marker}) と R (図 2-4) の Pixel 値を測定し、(3) 式に基づき計算した。

$$\text{CNR} = \frac{I_{\text{marker}} - \text{Mean}(R)}{\text{SD}(R)}. \quad (3)$$

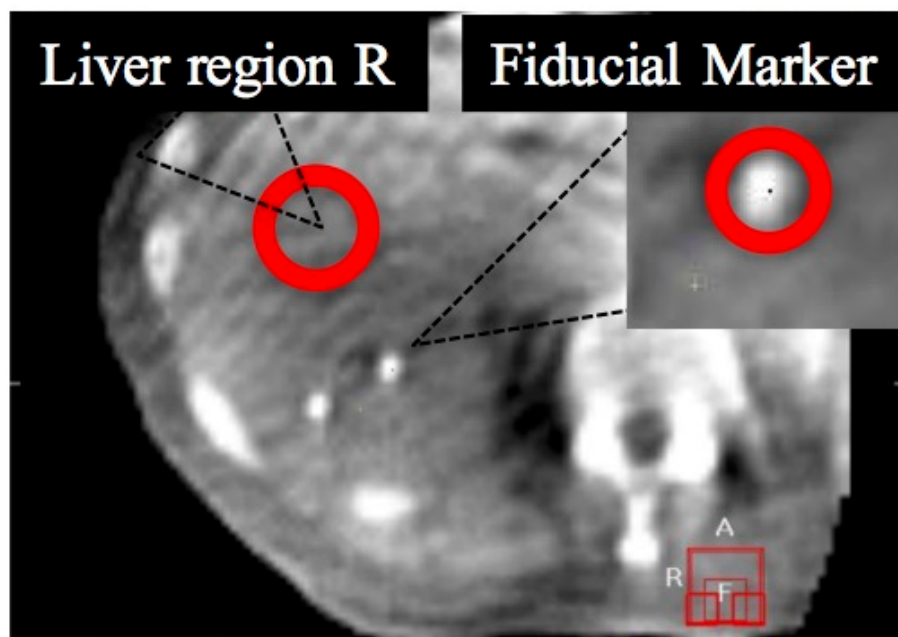


図 2-4 SNR と CNR 測定における肝臓の関心領域 (R) と金マーカ位置

SSIM index は、画像の 3 つの特徴である輝度、コントラストおよび構造の画像特性を用いて、2 つの画像間の誤差を定量的に評価する指標である³²⁾。SSIM は、(4) 式のように定義される。

$$SSIM(x, y) = \frac{(2\mu_x\mu_y + C_1)(2\sigma_{xy} + C_2)}{(\mu_x^2 + \mu_y^2 + C_1)(\sigma_x^2 + \sigma_y^2 + C_2)}, \quad (4)$$

ここで、 μ_x , μ_y , σ_x , σ_y および σ_{xy} は、画像 x, y の局所的な平均、標準偏差、相互共分散である。 C_1 と C_2 は、正規化定数である。

本研究における画像 x は、 $50^\circ/\text{min}$ の GRS で撮像された 4D-CBCT 画像であり、画像 y は、 $67^\circ/\text{min}$, $85^\circ/\text{min}$, $100^\circ/\text{min}$ および $200^\circ/\text{min}$ の GRS で撮像または作成された 4D-CBCT 画像である。SSIM index は、0 から 1 までの数値を示し、0 は 2 つの画像間に類似性がないことを示し、1 は完全な類似性を示す (図 2-5)。SSIM index Map は SSIM index の分布図を示す。黒色は、2 つの画像間に類似性がないことを示し、白色は完全な類似性を示す。SSIM index および Map は、MATLAB ソフトウェア (Release 2017a, Mathworks) を用いて計算した。

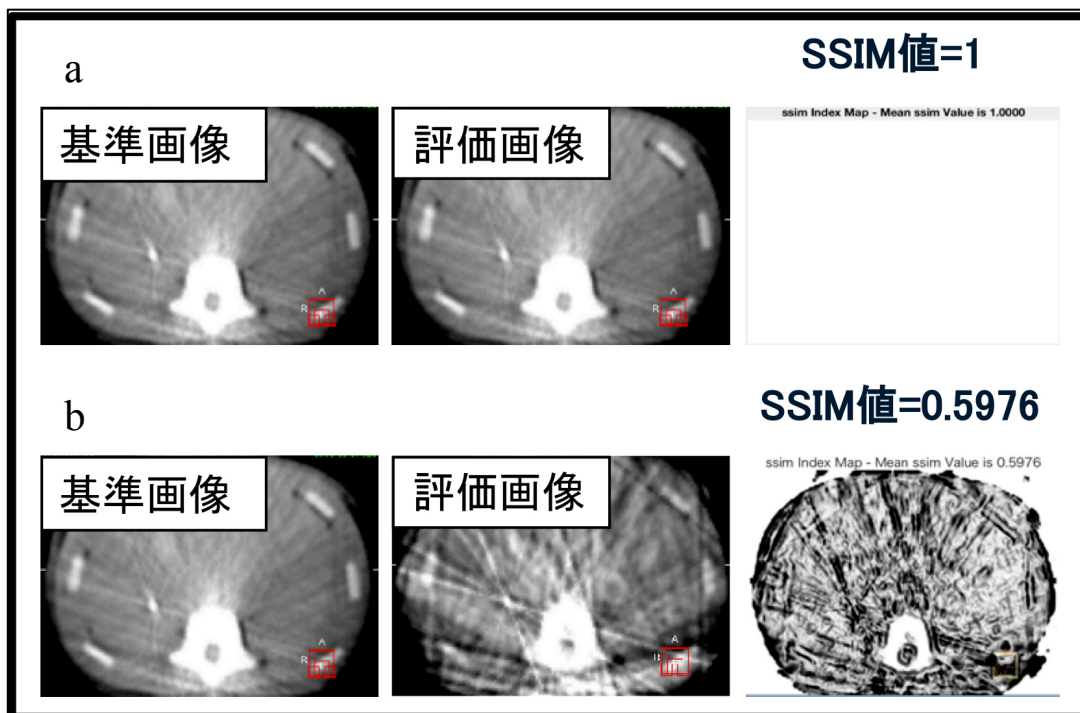


図 2-5 2 つの画像間の類似性を評価する SSIM index と Map
(a : SSIM = 1, b : SSIM = 0.5976)

各 GRS により撮像または作成された 4D-CBCT のファントム画像と臨床画像の SNR, CNR および SSIM の平均値と SD は、4D-CBCT の 10 位相画像の測定値に基づいて計算した。全ての臨床画像における平均値と SD は、各患者の臨床画像の 10 位相の測定値

の平均値と SD に基づいて計算した。各 GRS により得られた結果の統計的解析は、Kruskal-Wallis 検定を実施し、P 値 < 0.05 を有意差とした。全ての統計的計算は、SPSS ソフトウェア (version 24.0, IBM) を使用して実施した。

2.2.5 金マーカ位置精度の評価

ファントム画像における金マーカ位置は、XVI ソフトウェアを用いて 4D-CBCT の 10 位相画像の金マーカ中心位置の座標を測定した²⁴⁾。各 GRS における金マーカ位置精度は、呼吸動体ファントムによる金マーカ位置の既知値と測定値間との誤差として評価した。呼吸動体ファントムによる SI 方向の金マーカ位置の既知値 (P) は、(5) 式により示すことができる。

$$P = A \cdot \sin(\omega t - \phi), \quad (5)$$

ここで、A は動きの振幅、 ω は角周波数、t は時間および ϕ はオフセット位置である。

臨床画像における真の金マーカ位置は、知ることはできない。従って、50°/min の GRS で測定された金マーカ位置を基準位置として定義し²⁵⁾、各 GRS による金マーカ位置と比較した。各 GRS による金マーカ位置精度は root mean square errors (RMSE) を使用し、基準位置に対して (6) 式を用いて計算した。

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_i^N (d_m^i - d_r^i)^2}, \quad (6)$$

ここで、N は位相数を示し、 d_m^i と d_r^i は i 位相の金マーカの測定位置と基準位置を示す。

RMSE は、LR, AP および SI 方向にそれぞれ計算し、 $RMSE_{LR}$ 、 $RMSE_{AP}$ および $RMSE_{SI}$ とした³³⁾。3 方向による RMSEs の結合を $RMSE_{3D}$ とし、(7) 式にて計算した。

$$RMSE_{3D} = \sqrt{RMSE_{LR}^2 + RMSE_{AP}^2 + RMSE_{SI}^2} \quad (7)$$

重要な $RMSE_{3D}$ は、4D-CBCT の画像分解能に対応する 2 mm 以上と定義した。

2.3 結果

2.3.1 ファントム画像による評価

図 2-6 は、各 GRS により撮像された 3D 腹部ファントムの 4D-CBCT 画像と SSIM index マップを示す。4D-CBCT 画像上のストリークアーチファクトは、GRS が $50^\circ/\text{min}$ から $200^\circ/\text{min}$ と速くなるにつれ増加した。SSIM index マップは、GRS が $50^\circ/\text{min}$ から $200^\circ/\text{min}$ と速くなるにつれ、白色の領域が黒色の領域に変化した。

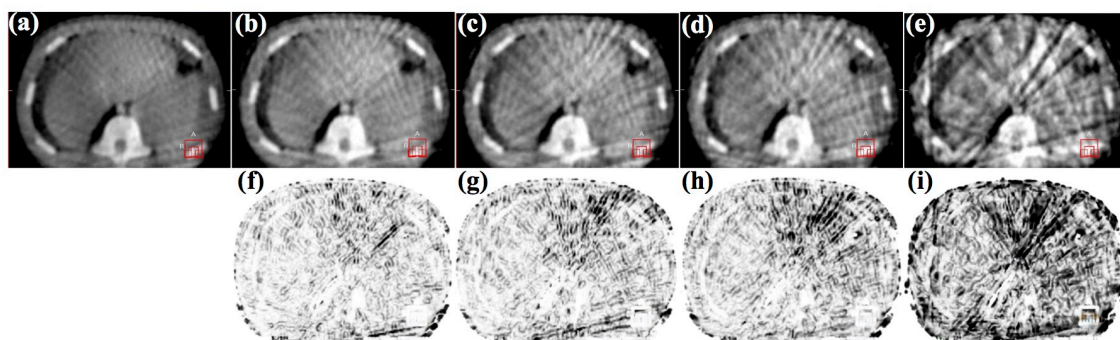


図 2-6 各 GRS により撮像された 3D 腹部ファントムの終末吸気位相の 4D-CBCT 画像と SSIM index マップを示す。終末吸気相は、0%位相に対応する。4D-CBCT 画像は、それぞれ下記の GRS, (a) $50^\circ/\text{min}$, (b) $67^\circ/\text{min}$, (c) $85^\circ/\text{min}$, (d) $100^\circ/\text{min}$ および (e) $200^\circ/\text{min}$ により撮像された。(f), (g), (h) および (i) の SSIM index マップは、それぞれ下記の GRS, $67^\circ/\text{min}$ (平均 SSIM は, 0.8637), $85^\circ/\text{min}$ (平均 SSIM は, 0.83333), $100^\circ/\text{min}$ (平均 SSIM は, 0.8064) および $200^\circ/\text{min}$ (平均 SSIM は, 0.6521) により得られた分布である。

画質評価において、各 GRS における 10 位相画像の SNR, CNR および SSIM index の平均値 (\pm SD) は、GRS が 50°/min から 200°/min と速くなるにつれ、それぞれ 37.6 ± 6.8 から 10.1 ± 2.9 (図 2-7), 39.8 ± 9.5 から 10.1 ± 2.6 (図 2-8), 0.9 ± 0.02 から 0.7 ± 0.03 (図 2-9) であった。また SNR と CNR は、50°/min の GRS で得られた結果と 200°/min で得られた結果との間に優位な差を生じた ($P < 0.001$ と $P < 0.001$)。さらに、67°/min の GRS で得られた結果と 200°/min で得られた結果 ($P = 0.001$ と $P = 0.001$) および 85°/min の GRS で得られた結果と 200°/min で得られた結果 ($P = 0.006$ と $P = 0.012$) との間に優位な差を生じた。SSIM index は、67°/min の GRS で得られた結果と 200° /分で得られた結果 ($P < 0.001$) および 85°/min の GRS で得られた結果と 200°/min で得られた結果 ($P = 0.025$) との間に優位な差を生じた。

金マーカ位置精度において、各 GRS における 10 位相画像で測定された金マーカ位置は、全ての GRS において基準位置に対して 2 mm 以内であった (図 2-10)。

また、50°/min の GRS で撮像された投影データを減少させることにより作成された 4D-CBCT シミュレーション画像の SNR, CNR, SSIM および金マーカ位置精度を図 2-7, 図 2-8, 図 2-9 および図 2-10 に示す。各 GRS における 4D-CBCT シミュレーション画像 (SIM) の画質指標と金マーカ位置精度は、撮像により得られた 4D-CBCT 画像の結果と比較して、統計的に優位な差はなかった。

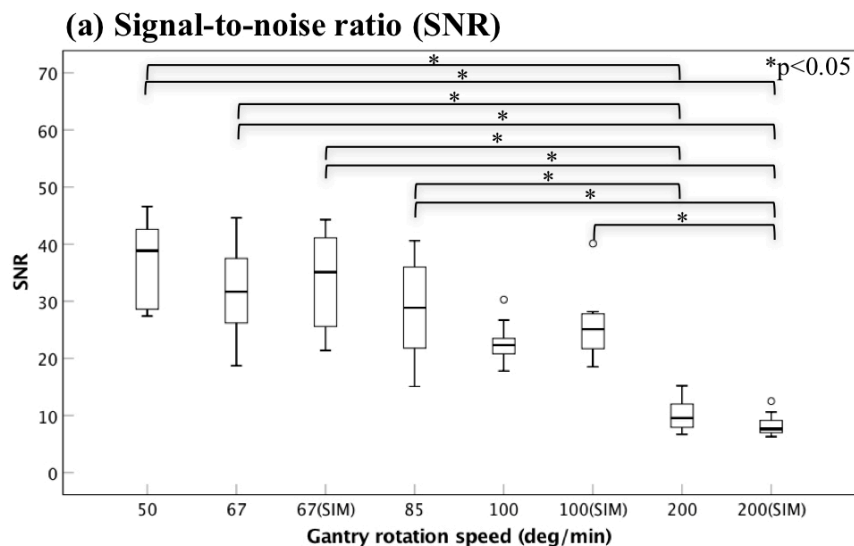


図 2-7 ファントム画像における 50°/min, 67°/min, 85°/min, 100°/min および 200°/min の GRS で撮像された 4D-CBCT 画像とシミュレーション画像 (SIM) による (a) SNR の箱ひげ図を示す。箱の中央は中央値、箱の最下部と最上部は、それぞれ 25 と 75 パーセントアイルを示す。また、図中の丸点は、外れ値を示す。

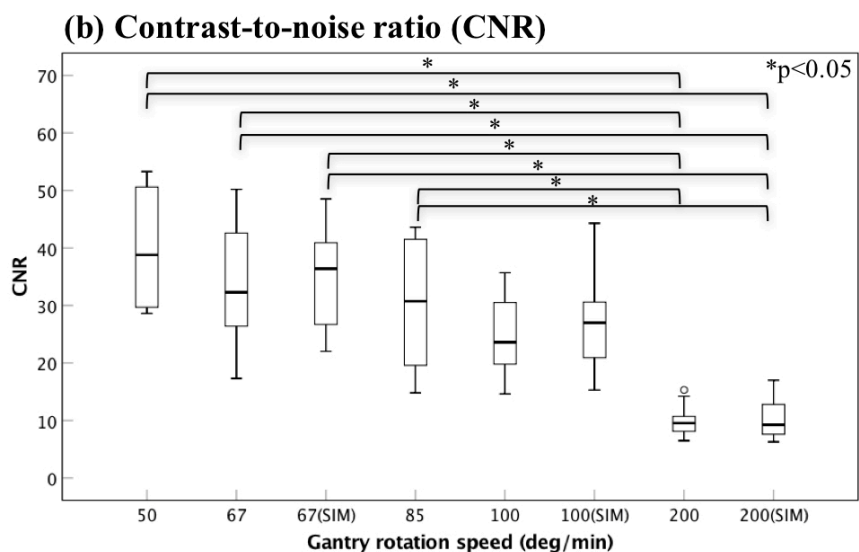


図 2-8 ファントム画像における 50°/min, 67°/min, 85°/min, 100°/min および 200°/min の GRS で撮像された 4D-CBCT 画像とシミュレーション画像 (SIM) による (b) CNR の箱ひげ図を示す。箱の中央は中央値, 箱の最下部と最上部は、それぞれ 25 と 75 パーセントイルを示す。また、図中の丸点は、外れ値を示す。

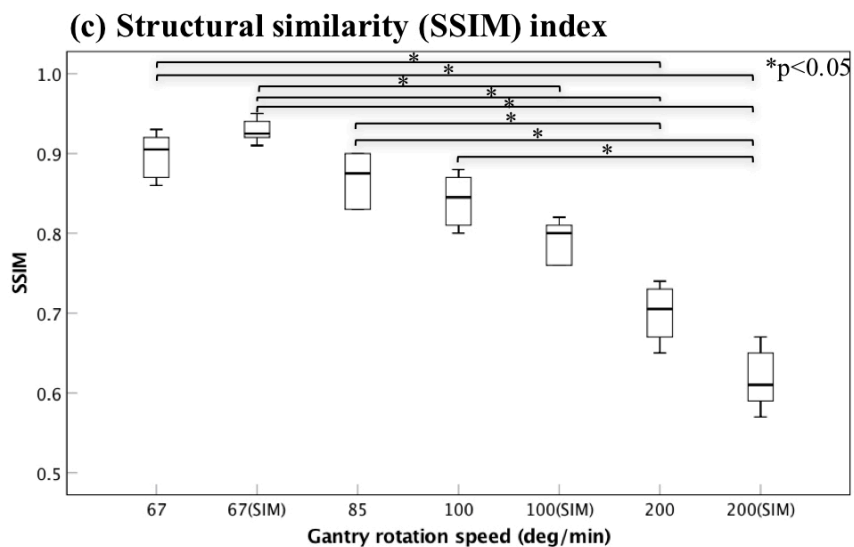


図 2-9 ファントム画像における 50°/min, 67°/min, 85°/min, 100°/min および 200°/min の GRS で撮像された 4D-CBCT 画像とシミュレーション画像 (SIM) による (c) SSIM の箱ひげ図を示す。箱の中央は中央値, 箱の最下部と最上部は、それぞれ 25 と 75 パーセントイルを示す。また、図中の丸点は、外れ値を示す。

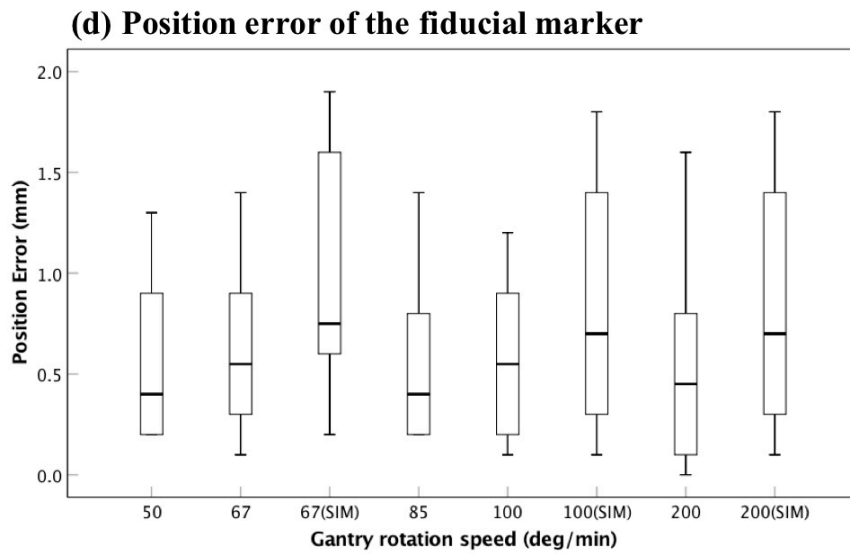


図 2-10 ファントム画像における 50°/min, 67°/min, 85°/min, 100°/min および 200°/min の GRS で撮像された 4D-CBCT 画像とシミュレーション画像 (SIM) による (d) 金マーカーの位置誤差の箱ひげ図を示す。箱の中央は中央値, 箱の最下部と最上部は、それぞれ 25 と 75 パーセンタイルを示す。また、図中の丸点は、外れ値を示す。

2.3.2 臨床画像による評価

図 2-11 は、50°/min の GRS で撮像された投影データを減少させることにより作成された肝腫瘍 SBRT を受けた患者の 4D-CBCT 画像と SSIM index マップを示す。本症例における各 GRS の 4D-CBCT 画像のアーチファクトと SSIM index マップは、ファントム画像評価で上述した傾向と同様であった。

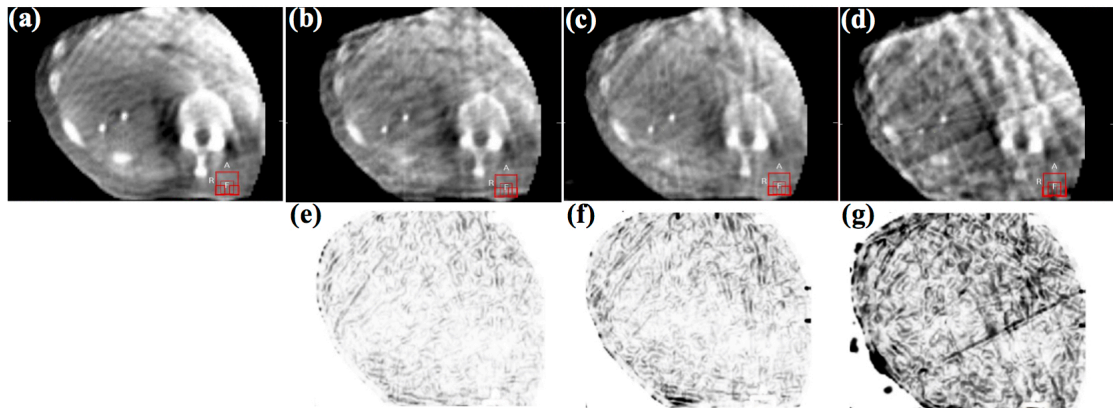


図 2-11 各 GRS により作成された肝腫瘍 SBRT を受けた患者の終末呼気位相の 4D-CBCT 画像と SSIM index マップを示す。終末呼気相は、50%位相に対応する。4D-CBCT 画像は、それぞれ下記の GRS, (a) 50°/min, (b) 67°/min, (c) 100°/min および (d) 200°/min により作成された。(e), (f) および (g) の SSIM index マップは、それぞれ下記の GRS, 67°/min (平均 SSIM は, 0.9311), 100°/min (平均 SSIM は, 0.9002) および 200°/min (平均 SSIM は, 0.7791) により得られた。

患者 6 名の 4D-CBCT の 10 位相画像における SNR, CNR および SSIM index の平均値 (\pm SD) は, GRS が 50°/min から 200°/min と速くなるにつれ, それぞれ 50.4 ± 8.7 から 13.7 ± 3.8 (図 2-12), 24.2 ± 8.6 から 6.0 ± 1.8 (図 2-13), 0.92 ± 0.05 から 0.73 ± 0.05 (図 2-14) であった。SNR は, 50°/min の GRS で得られた結果と 200°/min で得られた結果との間に優位な差を生じた ($P < 0.001$)。CNR は, 50°/min の GRS で得られた結果と 100°/min と 200°/min で得られた結果との間に優位な差を生じた ($P = 0.018$ と $P < 0.001$)。加えて, SSIM index は, 67°/min の GRS で得られた結果と 200°/min で得られた結果 ($P = 0.03$) および 100°/min の GRS で得られた結果と 200°/min で得られた結果 ($P = 0.028$) との間に優位な差を生じた。

金マーカ位置精度における平均 $RMSE_{3D}$ は, 67°/min, 100°/min および 200°/min の GRS で, それぞれ 2 mm, 2.1 mm および 3.6 mm であった (図 2-15)。

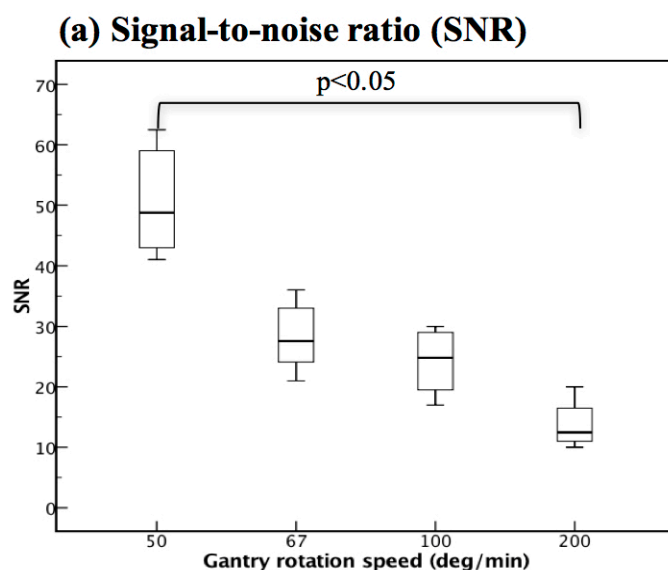


図 2-12 臨床画像における 50°/min, 67°/min, 100°/min および 200°/min の GRS で得られた 4D-CBCT 画像の (a) SNR の箱ひげ図を示す. 箱の中央は中央値, 箱の最下部と最上部は、それぞれ 25 と 75 パーセンタイルを示す. また、図中の丸点は、外れ値を示す.

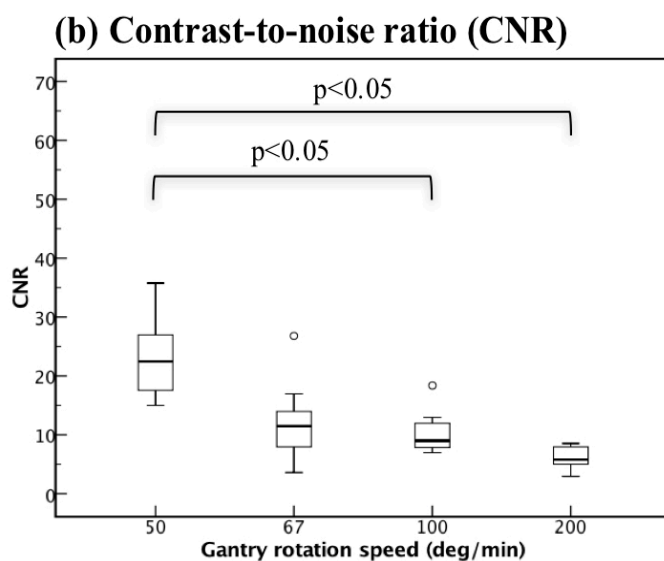


図 2-13 臨床画像における 50°/min, 67°/min, 100°/min および 200°/min の GRS で得られた 4D-CBCT 画像の (b) CNR の箱ひげ図を示す. 箱の中央は中央値, 箱の最下部と最上部は、それぞれ 25 と 75 パーセンタイルを示す. また、図中の丸点は、外れ値を示す.

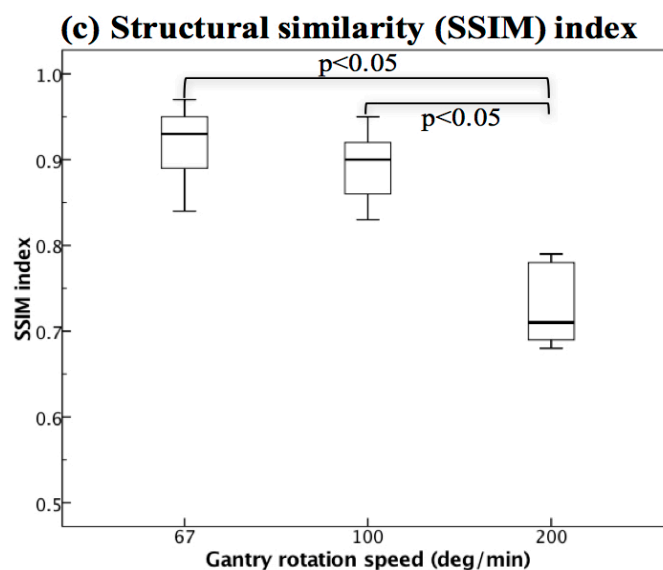


図 2-14 臨床画像における 50°/min, 67°/min, 100°/min および 200°/min の GRS で得られた 4D-CBCT 画像の (c) SSIM の箱ひげ図を示す。箱の中央は中央値、箱の最下部と最上部は、それぞれ 25 と 75 パーセントイルを示す。また、図中の丸点は、外れ値を示す。

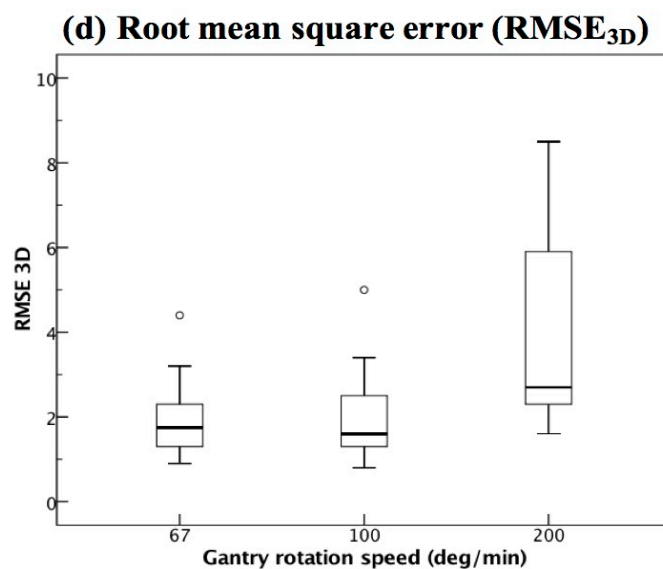


図 2-15 臨床画像における 50°/min, 67°/min, 100°/min および 200°/min の GRS で得られた 4D-CBCT 画像の (d) 金マーカの位置誤差の箱ひげ図を示す。箱の中央は中央値、箱の最下部と最上部は、それぞれ 25 と 75 パーセントイルを示す。また、図中の丸点は、外れ値を示す。

2.4 考察

図 2-6 と図 2-11 に示されるように、本研究におけるファントム画像と臨床画像の 4D-CBCT の画質は、先行研究と同様、GRS の増加に伴い低下した^{28, 29)}。Yoganathan ら²⁸⁾ は、200°/min の GRS で得られた 4D-CBCT 画像による ITV と CNR は、50°/min の GRS で得られたものに比べて、ITV で 26.8%の過小評価と 50%の CNR 低下を示した。本研究の画質評価において、200°/min の GRS で得られた 4D-CBCT の画質指標は、50°/min の GRS で得られた画質と比較して、統計的に優位な差を示した。また臨床画像の金マーカ位置精度において、200°/min の GRS で得られた金マーカの位置誤差は、2 mm 以上であった。これらの結果から、200°/min の GRS で得られた 4D-CBCT の画質は、呼吸性移動を伴う腫瘍の動きの把握や ITV の定義に許容できない画像であることを示した。これは、4D-CBCT の画質が呼吸位相あたりの投影データ数²⁸⁾に依存し、FBP による画像再構成法であること、また金マーカ位置精度が低解像度プリセット値による評価であったことに起因すると考える。代替的に、高解像度かつ逐次近似再構成法の利用は、3D-CBCT で使用されるような 200°/min の GRS で画質と位置精度を向上できる可能性がある^{34, 35)}。

本研究における画質と金マーカ位置精度の結果は、4D-CBCT の画質と位置精度の点から最適な GRS の選択に利用できると考える。先行研究として Santoso らは、バリアン社製 4D-CBCT システムの最適な GRS は、画質、線量および撮像時間の点から、2°/s (120°/min) から 3°/s (180°/min) の間にあると示した²⁹⁾。しかし、本研究におけるエレクタ社製 4D-CBCT システムにおける最適な GRS は、50°/min の GRS で得られた結果との比較に基づき、画質、撮像時間および金マーカ位置精度の点から、1.1°/s (67°/min) から 1.4°/s (85°/min) であった。この 2 つの 4D-CBCT システムにより選択された GRS の違いは、FPD のフレームレイトに起因すると考える。バリアン社製とエレクタ社製の FPD のフレームレイトは、それぞれ 15 fps と 5.5 fps である。従って、同じ GRS の選択でも FPD のフレームレイトの違いは、4D-CBCT の投影データ数の違いをもたらし、結果として画質に影響を及ぼす。

本研究における各 GRS の金マーカの位置誤差は、ファントム画像に比べて臨床画像においてわずかに大きい誤差となった。これは、ファントム画像と臨床画像の金マーカの移動量および呼吸周期の違いに起因すると考える。ファントム画像評価で採用された金マーカ移動量は、1次元のみの移動量と限られた呼吸周期であった。それに対して、臨床画像の金マーカの移動量は 3次元の移動量かつ様々な呼吸周期が含まれている。先行研究として Ahmad ら²⁵⁾は、4D-CBCT の撮像時間における腫瘍の位置精度の影響について調査し、腫瘍の移動量と呼吸周期は、位置精度に大きく影響を及ぼすことを示した。しかし、200°/min の GRS を除いて、本研究における位置精度の結果は、ファントム画像と臨床画像評価間で同じ傾向を示している。本研究における臨床画像の患者における呼吸周期は明らかではないが、肝臓 SBRT の患者は、全ての患者に腹部圧迫で呼吸抑制を行って

いるため、腫瘍の移動量と呼吸周期が制限されていると考える。また我々の先行研究において、SI方向の肝腫瘍の移動量は、ファントム画像評価で使用された振幅以内であった²⁴⁾。

本研究の臨床画像における4D-CBCT画像は、50°/minのGRSで撮像された投影データ数を操作する方法により異なるGRSの画像を作成した。本手法により作成された画像は、限られた条件下におけるファントム画像評価において検証された(図2-7から図2-10)。しかし、図2-7から図2-9に示されるように、4D-CBCT撮像画像とシミュレーション画像によって得られた3つの画質指標は、同じ値を示さなかった。4D-CBCTのシミュレーション画像は、各GRSの変化においてガントリ回転角度範囲とFPDのフレームレイトに影響しないという仮定に基づいて作成されている。しかし実際の4D-CBCT撮像におけるこれらのパラメータは、機器のキャリブレーションや日々の動作により変動を伴う。そのため、4D-CBCT撮像画像とシミュレーション画像の投影データ数は完全に同じではなく、画質指標の値もわずかに異なる結果となった。よって本手法では、各GRSに対応する投影データ数を、撮像で得られる投影データ数と同一にすることはできなかった。しかしながら、4D-CBCT撮像画像とシミュレーション画像によって得られた画質指標は、統計的に優位な差は認められなかった。また本手法は、患者への追加的な放射線被ばくを与えることなく、画質に対するGRSの影響を確認する簡便な方法であると考ええる。

本研究は、少数の臨床画像の評価であることを含むいくつかのリミテーションがある。本研究では、50°/minのGRSで得られた4D-CBCT画像を基準画像とし、各GRSによる画像と比較しているが、4D-CT画像と比較を行っていない。Luらは¹⁵⁾、最適なGRSで得られた4D-CBCT画像は、画質および腫瘍の動きの把握において4D-CT画像と同一であると報告している。呼吸性移動を伴う腫瘍の治療計画では、一般的に4D-CTが使用されているため、4D-CT画像との比較は4D-CBCTの更なる有用性を示すために必要であると考ええる。また本研究は、画質と金マーカ位置精度におけるGRSの影響のみを評価しており、画像線量への影響について検討していない。しかしながら、CBCT撮像における画像線量は、フレームあたりの線量×投影データ数(式(1))から予測することが可能である。従って本研究による結果は、GRSにより得られる線量と撮像時間との間のトレードオフを決めるデータとして使用できると考える。

2.5 まとめ

本研究は、4D-CBCTを用いてfiducial markerを留置した肝腫瘍SBRTにおいて、GRSの違いによる画質と位置精度の影響について定量的に評価した。GRSは、4D-CBCTの画質に大きく影響することが示された。また本研究の結果から、67°/minと85°/minのGRSの選択は、画質、撮像時間および位置精度の点から、4D-CBCTを用いた肝腫瘍SBRTにおいて最適であることが示唆された。

第3章 肝腫瘍の定位放射線治療における4次元コーンビームCTを用いた動態解析

3.1 緒言

肝腫瘍に対する SBRT は、手術や RFA などの標準的治療法の代替法として導入されている。SBRT は、リスク臓器への有害事象を最小限にしながら、高い集中性、高線量および小分割で腫瘍に照射を行う方法である¹⁶⁾。肝腫瘍に対して正確な放射線量を投与するためには、呼吸による腫瘍の Inter-Fractional Motion と Intra-Fractional Motion を治療計画と治療時に考慮しなければならない^{19,20,36,37)}。しかしながら、肝腫瘍は肺腫瘍とは異なり、CT や CBCT などの IGRT において組織コントラスト不足により視認することは困難である³⁸⁻⁴⁰⁾。この問題に対処するため、肝腫瘍または近傍に fiducial marker を留置して IGRT を行う手法が用いられている。fiducial marker を用いた IGRT は、肝臓の輪郭や横隔膜を指標とした IGRT に比べてより正確な位置照合が可能であると報告されている^{21, 36, 40-42)}。

4D-CT は、一般的に呼吸性移動を伴う腫瘍の SBRT 治療計画において、腫瘍の輪郭と ITV の定義に使用される。また、治療計画時における腫瘍の動きが SBRT 時に再現できる仮定に基づき使用される^{10,19,20,37,43,44)}。しかしながら、4D-CT は、全ての施設において導入されていない。近年、呼吸性移動を考慮できる CBCT システム、4D-CBCT がリニアック装置に搭載され、肺や肝腫瘍の SBRT における IGRT として使用されている^{20, 23,45-47)}。Park らは、fiducial marker を用いた肝腫瘍 SBRT において fiducial marker の動きを CBCT 撮像を行いながら追跡し、その投影データを元に呼吸信号と 4D-CBCT 画像を作成した⁴⁷⁾。彼らは、4D-CBCT 画像は fiducial marker や肝臓の動きによるボケを十分に低減することができ、肝臓 SBRT の IGRT において有用なツールであると報告した。また Case らは、4D-CBCT を使用して患者 29 名の肝腫瘍 SBRT における腫瘍の移動量、Inter-Fractional Motion および Intra-Fractional Motion の変位量を調査した²⁰⁾。4D-CBCT を用いた腫瘍の平均移動量（範囲）は、LR, AP および SI 方向においてそれぞれ 1.8 mm (0.1-7 mm), 4.3 mm (0.1-12.1 mm) および 8.0 mm (0.1-18.8 mm) であった。また、Inter-Fractional Motion と Intra-Fractional Motion の変位量は、それぞれ治療全体 80% の割合において 3 mm 以下であったと報告した。しかしながら彼らの報告は、腫瘍の移動量および変位量の評価を横隔膜の移動量に基づき評価している。これは、肝腫瘍の移動量の評価において不十分であるかもしれない²¹⁾。

先行研究では、fiducial marker を用いた肝腫瘍 SBRT において、real-time tumor tracking radiotherapy (RTRT) システムを使用して自由呼吸下における腫瘍の Intra-Fractional Motion を調査した³⁶⁾。しかし、治療全体における腫瘍の移動量、Inter-Fractional Motion および Intra-Fractional Motion の変位量は、十分に評価されていない。また、呼吸性

移動を抑制する腹部圧迫下における腫瘍の移動量は評価されていない。腹部圧迫は、腫瘍の移動量を減少させる効果があると報告されている¹²⁾。そこで本研究の目的は、4D-CBCTを用いて fiducial marker と腹部圧迫を適応した肝腫瘍 SBRT における治療計画と治療時の肝腫瘍の移動量を測定し、その相関性および Inter-Fractional Motion と Intra-Fractional Motion の変位量を評価することである。我々は、それらを実験するために治療計画、治療前および治療後に 4D-CBCT の撮像を行った。

3.2 方法

3.2.1 対象患者

この後ろ向き研究は、熊本大学生命科学研究部等疫学・一般研究倫理委員会によって承認された（倫理第 1173 号）。全ての患者は、本研究の前に、肝腫瘍 SBRT 治療と 4D-CBCT 撮像およびその画像使用についてインフォームドコンセントを受けた。2014 年 5 月から 2016 年 5 月の間に、11 名の患者が 4D-CBCT を用いた肝腫瘍 SBRT を受けた。腹部圧迫は、治療計画と治療中における腫瘍の動きの再現性を確保するために、全ての患者に適応した。本研究では、その 11 名のうち 10 名を対象にした。1 名は、腹部圧迫に不快を感じ適応できなかったため、除外した。10 名のうち、5 名は肝細胞癌、2 名は胆管細胞癌、3 名は肝転移症例であった。肝腫瘍の位置は、区域 segment 4 (S4) に 2 名、S5 に 2 名、S6 に 1 名、S7 に 2 名、S8 に 3 名であった。GTV の平均体積（範囲）は、10.9 mL（範囲、0.4–45.9 mL）であった。全ての患者は、経皮経肝的手法を用いて肝臓に 1 つまたは 2 つの fiducial marker である直径 2 mm の金マーカ（iGold, メディキット社製）を留置した¹⁴⁾。

3.2.2 治療計画用シミュレーション CT

全ての患者は、挙上で仰臥位とし、体幹部固定フレーム（ESN-1800, エンジニアリング社製）、発砲バックおよび体幹部シェルで固定した。その上腹部圧迫は、治療計画と治療時における腫瘍の動きの再現性を保つため、全ての患者に適応した。腹部圧迫は、発砲ポリステレンからなるビーズクッションを圧迫板として、シェルの内側に挿入して行った。治療計画用シミュレーション CT は、治療計画用 CT スキャナー（LightSpeed RT, GE 社製）を用いて腹部圧迫による呼吸抑制下でダイナミック造影 CT と slow-scan CT を実施した。GTV 輪郭の作成に必要なダイナミック造影 CT は、ヘリカルモード（回転時間：1 sec/rot）で、造影剤（イオパミロン 300, Bayer Schering Pharma）を 3 mL/s のフローレイトで静脈注射し、30 秒、45 秒、70 秒および 180 秒後に撮像を行った。その後、線量分布計算に使用する slow-scan CT は、アキシアルモード（回転時間：4 sec/rot）で撮像を行った。両方の CT データは、2.5 mm のスライス厚、65 cm の FOV で画像再構成を行った。全ての CT 画像は、治療計画装置（Pinnacle3, Phillips 社製）に転送し、DICOM マッチングを用いてレジストレーションを行った。

3.2.3 4D-CBCT を用いた腫瘍動態の評価

治療計画用シミュレーション CT の同日または翌日に、4D-CBCT を用いた治療計画における肝腫瘍の移動量の評価を行った。初めに、患者を治療計画シミュレーション CT と同様に体幹部固定と腹部圧迫を行い、リニアック装置のアイソセンター上に移動した。次に set-up error の補正のため 3D-CBCT の撮像を行い、XVI ソフトウェアを用いて骨構造を指標に治療計画用 CT 画像と位置照合を行った。3D-CBCT の撮像パラメータは、1 フレームあたり 120 kV, 16 mA, 16 ms, スライス厚 2 mm, 撮像時間 0.56 分の small モードに設定した。Small モードは、27 cm x 26 cm の FOV で 200 度のガントリ回転で投影データを撮像する。その後、symmetry (Version4.5, エレクタ 社製) を用いて 4D-CBCT 撮像を行った。撮像された投影データは、呼吸信号に従って 10 位相に分割され、3D 画像再構成された²³⁾。4D-CBCT の撮像パラメータは、1 フレームあたり 120 kV, 20 mA, 16 ms, スライス厚 2 mm, 収集時間 4 分の small モードに設定した。

肝腫瘍の移動量は、その近傍に留置された金マーカの移動量と仮定し、XVI ソフトウェアを用いて測定した。4D-CBCT 画像の 10 位相から基準マーカの中心座標を測定し、終末呼気相を原点として、LR, AP, SI 方向の金マーカの移動量を肝腫瘍の移動量として測定した (図 3-1)。中心座標は、XVI ソフトウェアの画像プローブ機能を用いて、画像 Pixel 値の最大強度位置を測定した。各患者において金マーカは、個別に測定し、平均 1.8 個、合計 18 個の測定を行った³⁹⁾。

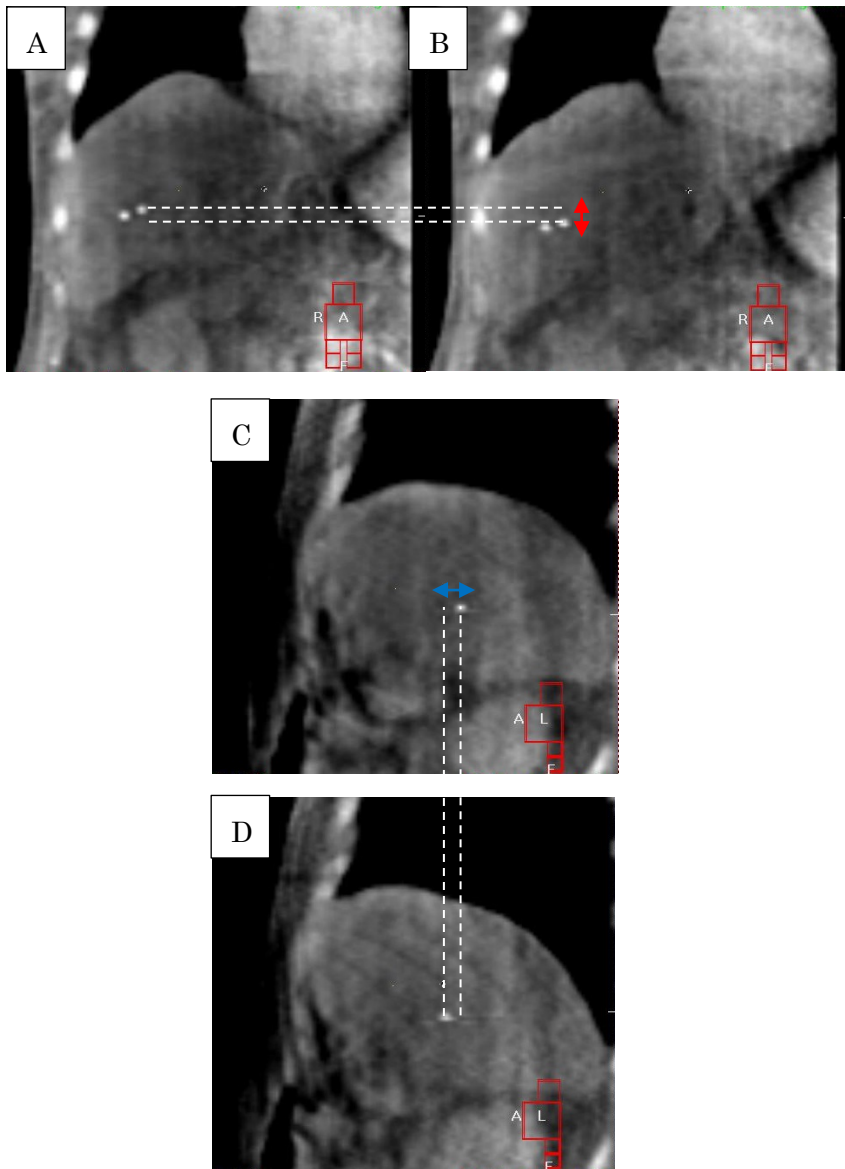


図 3-1 肝腫瘍の移動量測定における終末呼気相 (A, C) と終末吸気相 (B, D) の 4D-CBCT 画像を示す. 肝腫瘍の移動量は金マーカの移動量と仮定し, 金マーカの中心座標から移動量を測定した (赤矢印, SI 方向の移動量, 青矢印, AP 方向の移動量).

3.2.4 治療計画

GTV は、ダイナミック造影 CT と MRI 画像を用いて輪郭を作成した。CTV は、GTV に 0-3 mm の 3D マージンを加えて作成した。ITV は、3.2.3 に記述した 4D-CBCT により測定された金マーカの移動量に基づいたマージンを付加し作成した。PTV は、ITV に対して LR, AP, SI 方向にそれぞれ 1-3 mm, 1-3 mm, 3-6 mm のマージンを付加して作成された。全ての標的体積、リスク臓器（肝臓、胃腸管、脊髄および腎臓）および金マーカの輪郭は、線量分布計算に使用される slow-scan CT 画像上に描出された。また、呼吸による金マーカの移動量を反映した体積、体内マーカ標的体積 (internal marker target volume : IMTV)⁴⁰⁾を slow-scan CT 画像上に作成した (図 3-2)。全ての輪郭と slow-scan CT 画像は、IGRT における基準画像として XVI ソフトウェアに転送した。

治療計画プランは、5 mm 幅のマルチリーフコリメータを搭載したリニアック装置（シナジー、エレクトラ社製）、6-MV または 10-MV の X 線エネルギーを使用し、8-9 門のコプラナーとノンコプラナー照射を用いて作成した。照射角度は、リスク臓器を通過するビームを可能な限り避け、治療時間が最短になるように選択された。本研究における肝腫瘍 SBRT の処方線量とリスク臓器に対する線量制約を表 3-1 に示す。

表 3-1 肝腫瘍 SBRT における (a) 処方線量と (b) リスク臓器に対する線量制約を示す。Child-Pugh 分類は肝障害度を示す尺度である。V_{20Gy} と V_{10Gy} は、リスク臓器の体積のうち 20 Gy 以上と 10Gy 以上の線量が照射される割合を示す。

(a)

辺縁線量処方 (70%)		Child-Pugh 分類	
		A	B
腫瘍径	≤ 3 cm	40 Gy / 5 回	30 Gy / 5 回
	≤ 5 cm	35 Gy / 5 回	45 Gy / 15 回

(b)

リスク臓器	線量制約
肝臓 (全肝臓-腫瘍)	V _{20Gy} < 20%
脊髄	最大線量 < 25 Gy
消化管	最大線量 < 25 Gy
腎臓	V _{10Gy} < 50%

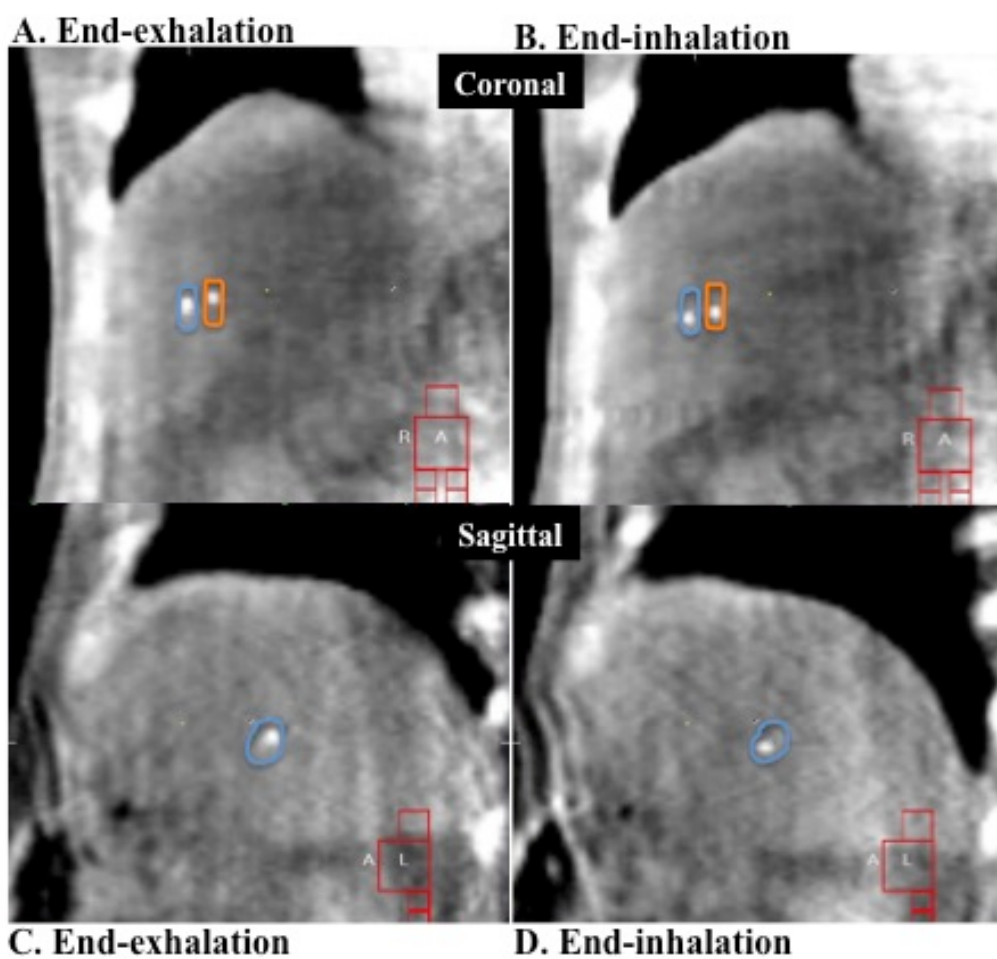


図 3-2 終末呼気相 (A, C) と終末吸気相 (B, D) における 4D-CBCT 画像を示す. 肝腫瘍 SBRT における 4D-CBCT を用いた位置照合は, 金マーカの移動量を反映した体積, 体内マーカ標的体積 (internal marker target volume : IMTV, 青色とオレンジ色) を使用して行った.

3.2.5 治療

肝腫瘍 SBRT の IGRT は、3.2.3 に記述される 3D-CBCT と 4D-CBCT の同様な条件で実施した。初めに 3D-CBCT の撮像を行い、骨構造を指標とした位置照合を行い、その後 4D-CBCT を撮像した。図 3-2 に示されるように、4D-CBCT を用いた位置照合は、4D-CBCT の 10 位相画像の金マーカ位置が、体内マーカ標的体積 (IMTV) の中に収まるまで、横断像、冠状断および矢状断の画像を用いて位置照合を行った。XVI ソフトウェア上の位置照合結果の確認後、カウチを移動し SBRT を行った。SBRT 終了後、すぐに set-up error を確認するために 4D-CBCT を撮像した。SBRT 前の 4D-CBCT 撮像から SBRT 後の撮像までの時間を治療時間として定義した。本研究における治療時間は、平均 17.7 分、時間範囲は 11.1 分から 25.7 分であった。図 3-3 に本研究の肝腫瘍 SBRT におけるワークフローを示す。

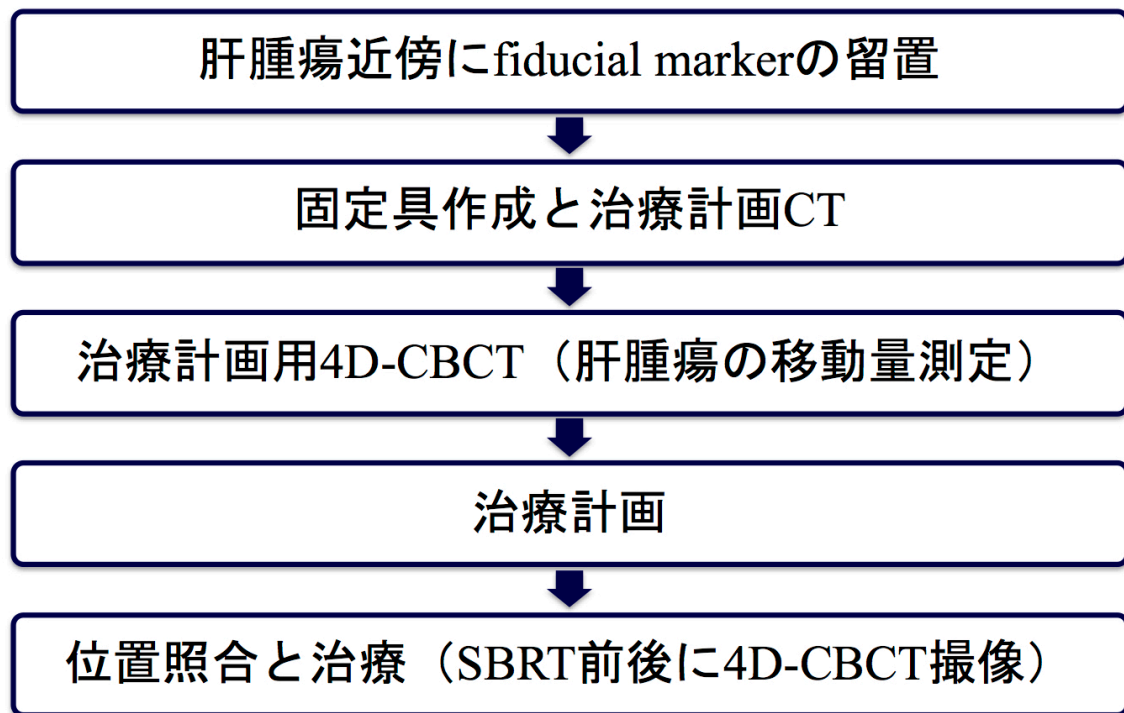


図 3-3 肝腫瘍 SBRT におけるワークフローを示す。

3.2.6 肝腫瘍の動態解析

110回の4D-CBCT撮像が、治療計画シミュレーション(10回)、SBRT前(50回)およびSBRT後(50回)に行われた。肝腫瘍の移動量は、XVIソフトウェアの画像プロブ機能を用いて4D-CBCT画像上の金マーカ中心座標に基づいて実施された。各患者において、治療計画と治療分割(5回)における腫瘍の移動量、Inter-Fractional MotionとIntra-Fractional Motionの変位量の平均とSDは、治療計画シミュレーションとSBRT前後に撮像された4D-CBCTの金マーカの移動量に基づいて計算した。

Inter-Fractional Motionの変位量は、治療計画時の金マーカの移動量に対するSBRT前の金マーカ移動量の差分として計算された。Intra-Fractional Motionの変位量は、SBRT前の金マーカの移動量に対するSBRT後の金マーカ移動量の差分として計算された。肝腫瘍のInter-Fractional MotionとIntra-Fractional Motionの優位な変位量は、治療計画CTの画像分解能の閾値に対応する3 mm以上の変化として定義した。ピアソン相関係数は、治療計画シミュレーションでの肝腫瘍の移動量とSBRT前の治療期間における肝腫瘍の平均移動量との相関性を評価するために計算された。統計的有意差は、P値0.05以下とし、全ての統計的計算は、SPSSソフトウェア(Version 24.0, IBM社製)を使用して実施した。

3.3 結果

3.3.1 治療計画シミュレーションと SBRT 前における肝腫瘍の移動量の関係

患者 10 名において、治療計画シミュレーションにおける肝腫瘍の平均移動量 (\pm SD) は、LR, AP および SI 方向においてそれぞれ、 1.7 ± 0.8 mm (範囲, 0.6-3.8 mm), 2.4 ± 2.2 mm (範囲, 0.3-9.4 mm) および 5.3 ± 3.3 mm (範囲, 1.5-14.8 mm) であった。SBRT 前における肝腫瘍の平均移動量 (\pm SD) は、LR, AP および SI 方向においてそれぞれ、 1.2 ± 0.7 mm (範囲, 0.3-3.3 mm), 2.3 ± 2.3 mm (範囲, 0.3-8.1 mm) および 4.5 ± 3.8 mm (範囲, 0.7-14.3 mm) であった。図 3-4 は、治療計画シミュレーションと SBRT 前における肝腫瘍の移動量の関係を示す。治療計画シミュレーションと SBRT 前における肝腫瘍の移動量のピアソン相関係数 (R) は、LR, AP および SI 方向においてそれぞれ、0.7 ($P < 0.01$), 0.9 ($P < 0.01$) および 0.9 ($P < 0.01$) で強い相関性を示した。

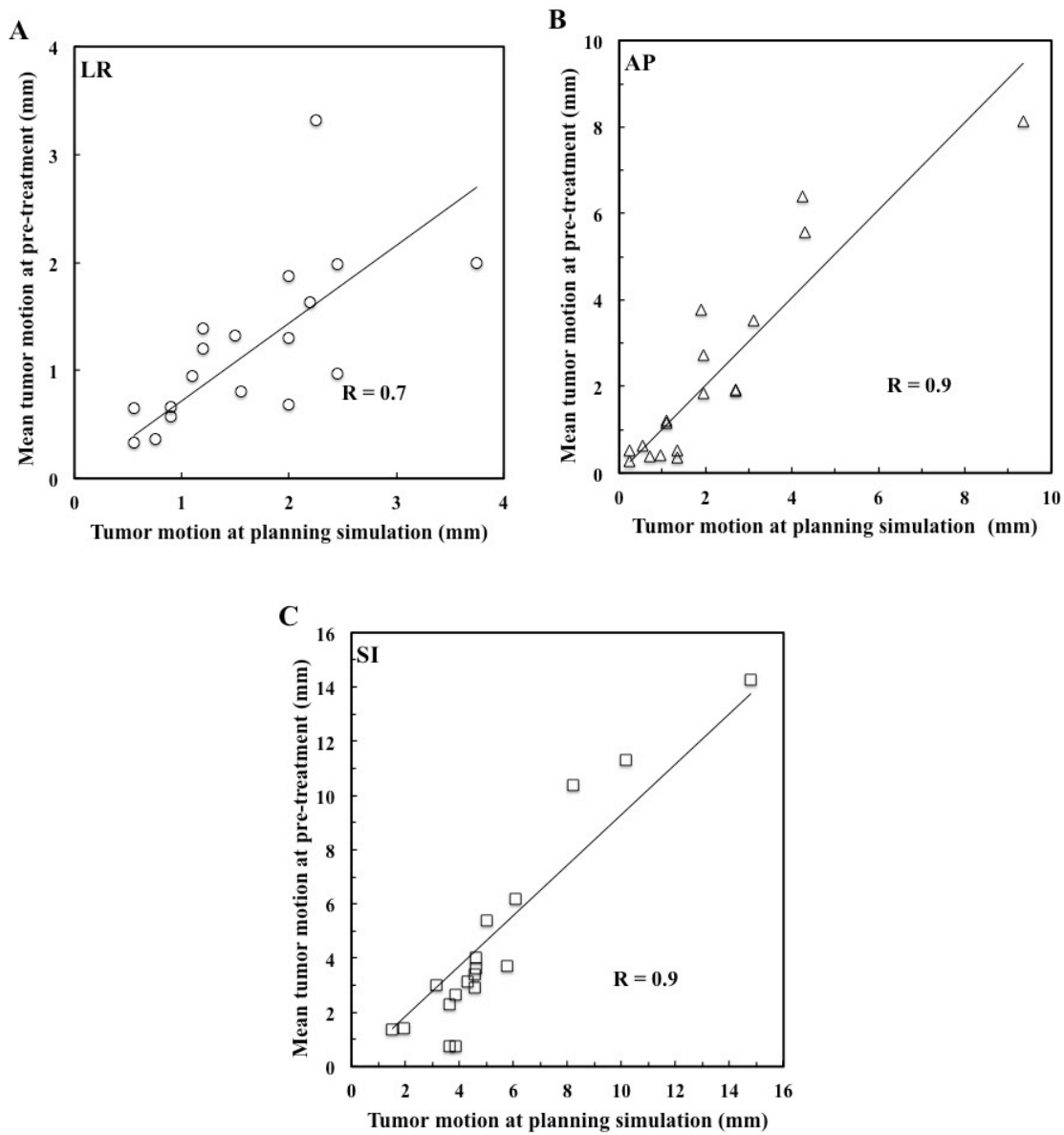


図 3-4 治療計画シミュレーションで測定された肝腫瘍の移動量と SBRT 前に測定された移動量の関係を示す. A は LR 方向, B は AP 方向, C は SI 方向を示す. R は相関係数を示す.

3.3.2 肝腫瘍の Inter- と Intra-Fractional Motion の変位量

肝腫瘍における Inter-Fractional Motion と Intra-Fractional Motion の変位量は、図 3-5 と図 3-6 に示す。Inter-Fractional Motion の平均変位量 (\pm SD) は、LR, AP および SI 方向においてそれぞれ、 0.6 ± 0.5 mm (範囲, 0.1-2.4 mm), 0.8 ± 0.7 mm (範囲, 0.1-3.0 mm) および 1.3 ± 1.0 mm (範囲, 0.1-3.6 mm) であった。また、Inter-Fractional Motion の 3 mm 以上の変位量は、SI 方向のみで、治療全体の 10%の割合で起こった。

Intra-Fractional Motion の平均変位量 (\pm SD) は、LR, AP および SI 方向においてそれぞれ、 0.4 ± 0.3 mm (範囲, 0.1-1.9 mm), 0.6 ± 0.5 mm (範囲, 0.1-2.9 mm) および 0.7 ± 0.7 mm (範囲, 0.1-3.8 mm) であった。また、Intra-Fractional Motion の 3 mm 以上の変位量は、SI 方向のみで、治療全体の 2%の割合で起こった。

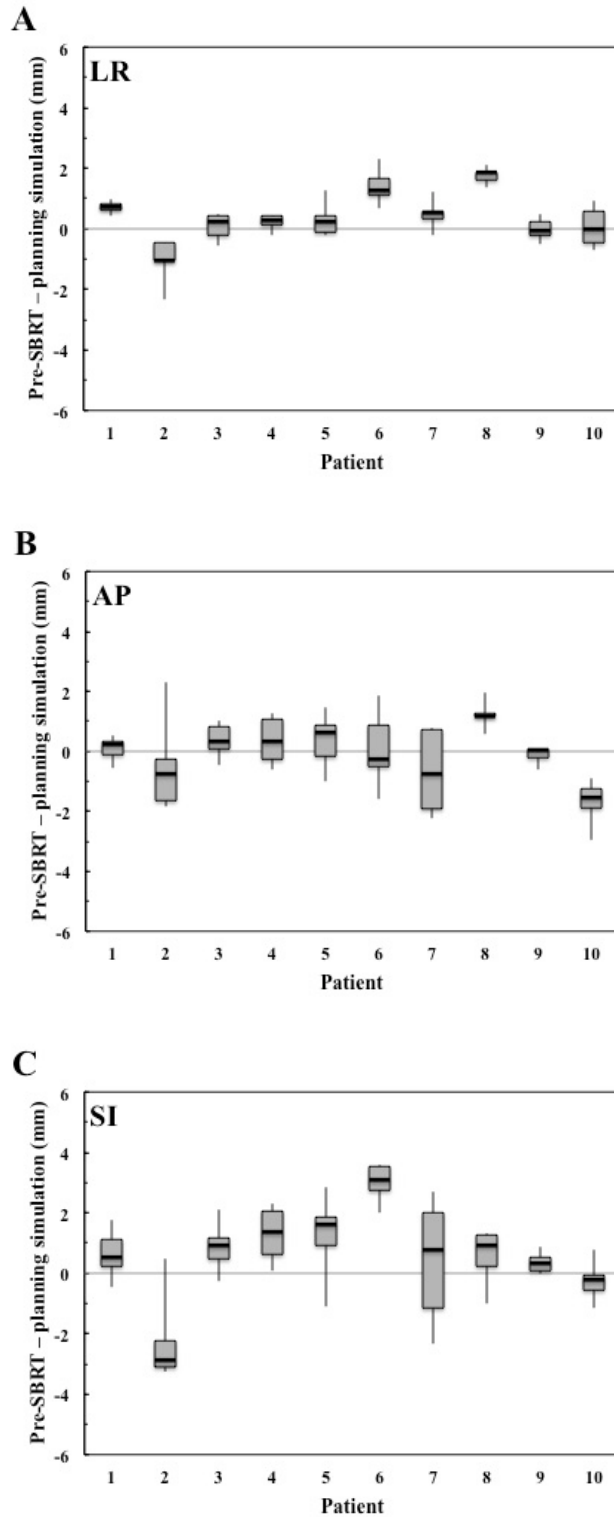


図 3-5 患者毎の Inter-Fractional Motion の変位量を示す。変位量は、治療計画時の金マーカーの移動量に対する各治療における SBRT 前の金マーカー移動量の差分により計算された。A は LR 方向，B は AP 方向，C は SI 方向を示す。箱の中央は中央値，箱の最下部と最上部は、それぞれ 25 と 75 パーセントイルを示す。

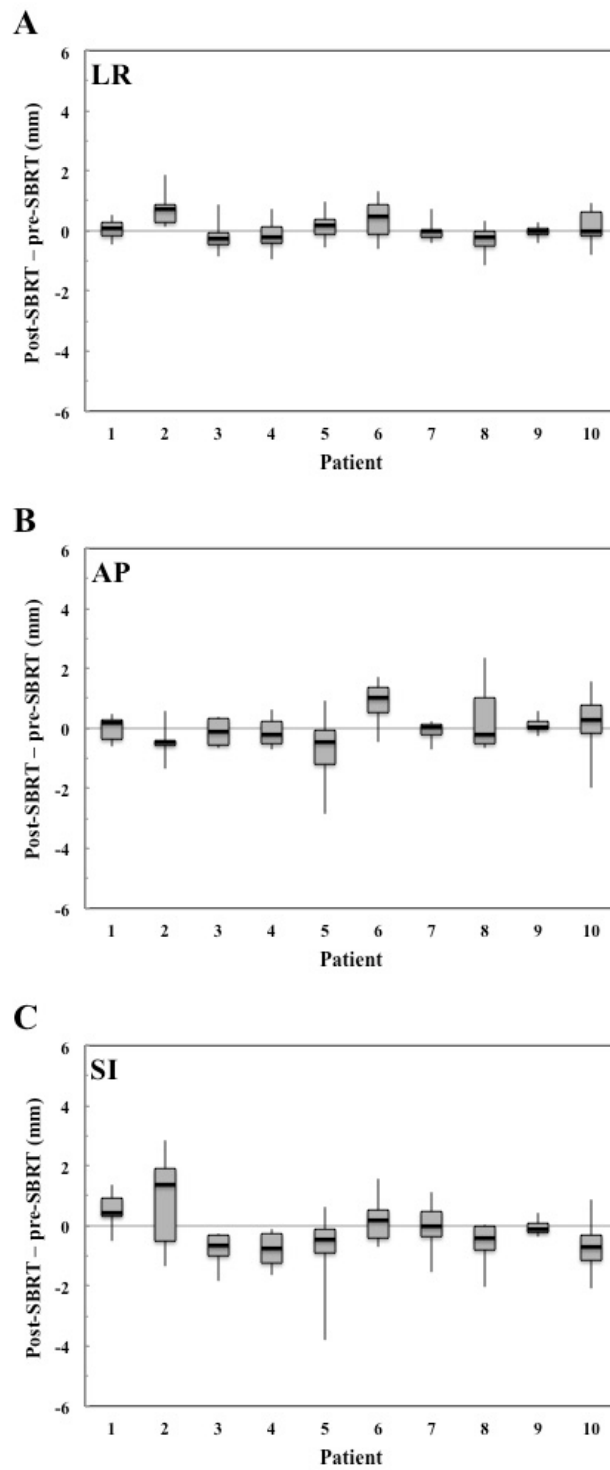


図 3-6 患者毎の Intra-Fractional Motion の変位量を示す。変位量は、各治療における SBRT 前の金マーカの移動量に対する SBRT 後の金マーカ移動量の差分により計算された。A は LR 方向、B は AP 方向、C は SI 方向を示す。箱の中央は中央値、箱の最下部と最上部は、それぞれ 25 と 75 パーセントイルを示す。

3.4 考察

4D-CBCT は、呼吸信号に従い 10 位相に投影データを分割し、3D 画像再構成することで、時間軸を考慮した位相画像から腫瘍の移動量を正確に把握することができる²³⁾。本研究における 4D-CBCT を用いた肝腫瘍の移動量の結果から、治療計画シミュレーション時と SBRT 時における肝腫瘍の移動量は強い相関性が見られた。これらの結果は、治療計画における肝腫瘍の移動量は、SBRT 時の腫瘍の移動量を再現できることを示している。従って 4D-CBCT は、治療時の位置照合のみの使用だけではなく、4D-CT を有さない施設での呼吸性移動を伴う腫瘍の移動量評価のための有用なモダリティとして治療計画シミュレーションにも導入できると考える。

本研究の 4D-CBCT を用いた肝腫瘍の移動方向は、LR と AP 方向と比較して SI 方向で約 2-3 倍大きいことを示した。これらの移動量は、RTRT システム、4D-CT および CBCT の投影データを用いた先行研究における結果と同様の傾向を示した^{36, 41)}。Kitamura らは、RTRT システムを用いて腹部圧迫の無い自由呼吸下で肝腫瘍 SBRT を実施した患者の肝腫瘍の移動量を調査した。その結果より、肝腫瘍の平均移動量 (\pm SD) は、LR, AP および SI 方向でそれぞれ、 4 ± 4 mm, 5 ± 3 mm および 9 ± 5 mm であった³⁶⁾。また Park らは、4D-CT と CBCT を用いて肝腫瘍の移動量の測定を行い、4D-CT を用いた肝腫瘍の平均移動量 (\pm SD) は、LR, AP および SI 方向でそれぞれ 3.0 ± 2.0 mm, 5.1 ± 3.1 mm および 17.9 ± 4 mm であり、CBCT を用いた肝腫瘍の平均移動量 (\pm SD) は、LR, AP および SI 方向でそれぞれ 2.8 ± 1.6 mm, 5.5 ± 3.1 mm および 16.5 ± 5.7 mm であった⁴¹⁾。しかしながら、本研究における肝腫瘍の移動量は、先行研究に比べて少ない移動量を示した。これは、肝腫瘍 SBRT における患者への腹部圧迫の適応の有無による違いであると考えられる。Wunderink らは、呼吸による肝腫瘍の移動量に対する腹部圧迫の効果を調査し、腹部圧迫を適応した 12 名の患者のうち 10 名において、腹部圧迫が肝腫瘍の動きを 3 方向全てにおいて 5 mm 以下に減少することができたと報告した¹²⁾。したがって、肝腫瘍 SBRT における腹部圧迫の適応は、肝腫瘍の移動量を効果的に低減できると考える。

腹部圧迫を適応し肝腫瘍 SBRT を実施した多くの患者において、肝腫瘍の Inter-Fractional Motion と Intra-Fractional Motion の変位量は小さく、3 mm 以上の変位量は全ての移動方向において稀であることがわかった。Case らは、腹部圧迫の適応有り無しで肝腫瘍 SBRT を実施した患者において、4D-CBCT を用いて横隔膜位置を指標とした Inter-Fractional Motion と Intra-Fractional Motion の変位量を測定した²⁰⁾。彼らの結果における Inter-Fractional Motion の平均変位量は、LR, AP および SI 方向においてそれぞれ、1.0 mm, 1.6 mm および 1.7 mm で、Intra-Fractional Motion の平均変位量は、LR, AP および SI 方向においてそれぞれ 1.3 mm, 1.9 mm および 1.6 mm であった。これらの変位量は、本研究の Inter-Fractional Motion と Intra-Fractional Motion の変位量と比べてわずかに大きい値を示している。本研究との変位量の違いは、患者対象に腹部圧迫の

適応のないデータが含まれていること、また横隔膜位置を指標とした肝腫瘍の移動量の評価であることに起因する。横隔膜位置による評価は、横隔膜の動きによるボケで移動量を過大評価する可能性がある。また、肝腫瘍 SBRT の位置照合において Wunderink らと Zhang らは、横隔膜位置による位置照合と fiducial marker を用いた位置照合法を比較し、横隔膜位置による位置照合は、SI 方向において不正確な結果となり、fiducial marker を用いた位置照合法と比較して 3 mm 以上の誤差があると報告している^{21,42)}。高精度な肝腫瘍 SBRT を実施するには、治療計画と治療時の両方の段階において 4D-CBCT の利用と fiducial marker の併用によって実現できると考える。その上本研究の結果は、腹部圧迫が適応可能であれば、治療計画シミュレーションでの肝腫瘍の移動量に 3 mm の 3D マージンを加えることで、治療時の腫瘍の変位量を十分にカバーできることが示唆された。

本研究は、少数の患者の解析結果を含むリミテーションがある。本研究の 4D-CBCT を用いた Intra-Fractional Motion の変位量は、肝腫瘍 SBRT 前後で撮像された 4D-CBCT の fiducial marker 位置に基づき評価された。従って、治療中に fiducial marker をモニタリングした Intra-Fractional Motion の変位量を測定することはできなかった。しかし、治療中に撮像できる in-treatment 4D-CBCT システムの開発は、この問題を解決できる可能性がある⁴⁸⁾。

3.5 まとめ

本研究では、4D-CBCT と基準マーカを用いて腹部圧迫を適応した肝腫瘍 SBRT における腫瘍の移動量を解析した。その結果から、治療計画シミュレーションにおける肝腫瘍の移動量は、肝腫瘍 SBRT 時の腫瘍の移動量を再現することができた。また、腹部圧迫を適応した肝腫瘍 SBRT を実施した多くの患者において、肝腫瘍の Inter-Fractional Motion と Intra-Fractional Motion の変位量は小さく、3 mm 以上の変位は全ての方向において稀であった。高精度な肝腫瘍 SBRT を実施するには、治療計画と治療時の両方の段階において 4D-CBCT と基準マーカの併用によって実現されるべきである。

第4章 結論

本研究では、呼吸性移動のある腫瘍の高精度な位置照合の実現を目的に、fiducial marker を留置した肝腫瘍 SBRT における 4D-CBCT を用いた画質と位置精度および動態解析について定量的に評価した。以下に、本研究の成果と結論、さらに今後の研究課題について言及する。

4.1 研究成果の概要と結論

4.1.1 肝腫瘍の定位放射線治療におけるガントリ回転速度の違いによる 4次元コーンビーム CT 画像の画質評価

4D-CBCT は、各位相の 3D 画像再構成に必要な投影データを十分に収集するため、低速な GRS で CBCT 撮像を行う必要がある。低速な GRS は、長い撮像時間をもたらし、患者への不快感と腫瘍やリスク臓器の Inter-Fractional Motion および Intra-Fractional Motion を増加させる可能性がある。本研究では、GRS による 4D-CBCT の画質と位置精度への影響について定量的に評価した。画質評価において、ファントム画像の SNR, CNR および SSIM は、GRS が 50-200°/min と変化する場合、それぞれ 37.6 から 10.1, 39.8 から 10.1, 0.9 から 0.7 に減少した。位置誤差は、全ての GRS で 2 mm 以内であった。同様に臨床画像の SNR, CNR および SSIM は、それぞれ 50.4 から 13.7, 24.2 から 6.0, 0.92 から 0.73 に減少した。位置誤差は、67, 100, 200°/min において、それぞれ 2.0, 2.1, 3.6 mm であった。これらの結果から GRS は、4D-CBCT の画質に大きく影響することが示された。また、67°/min と 85°/min の GRS の選択は、画質、撮像時間および位置精度の点から、4D-CBCT を用いた肝腫瘍 SBRT において最適であることが示唆された。

4.1.2 肝腫瘍の定位放射線治療における 4次元コーンビーム CT を用いた動態解析

呼吸性移動を伴う腫瘍の放射線治療計画シミュレーションでは、呼吸による腫瘍の輪郭と ITV を定義する。リニアック装置に搭載された 4D-CBCT は、2次元投影像の横隔膜の動きから呼吸信号を作成し、呼吸性移動を伴う腫瘍の把握が可能である。本研究は、fiducial marker と腹部圧迫を適応した肝腫瘍 SBRT において、4D-CBCT を用いて治療計画時と治療時の肝腫瘍の移動量を測定し、その相関性および Inter-Fractional Motion と Intra-Fractional Motion の変位量を評価した。肝腫瘍の平均移動量は、計画時で 1.7 mm (LR), 2.4 mm (AP), 5.3 mm (SI), 治療時で 1.2 mm (LR), 2.3 mm (AP), 4.5 mm (SI) であった。計画と治療間の相関係数は、0.7 (LR), 0.9 (AP), 0.9 (SI) で、良い相関を示した。3 mm 以上の Inter-Fractional Motion と Intra-Fractional Motion の変位量は、それぞれ SI のみで全治療回数の 10%と 2%の割合で起った。これらの結果から、4D-CBCT を用いた治療計画における肝腫瘍の移動量は、肝腫瘍 SBRT 時の腫瘍の移動量を再現することが示された。また、腹部圧迫を適応した肝腫瘍 SBRT を実施した多くの患者にお

いて、肝腫瘍の Inter-Fractional Motion と Intra-Fractional Motion の変位量は小さく、3 mm 以上の変位は全ての方向において稀であった。これは、腹部圧迫を適応した肝腫瘍 SBRT において 4D-CBCT を用いた治療計画シミュレーションでの肝腫瘍の移動量に 3 mm の 3D マージンを加えることで、治療時の腫瘍の変位量を十分にカバーできる可能性が示された。

4.2 今後の課題

第 2 章で示した肝腫瘍 SBRT の 4D-CBCT 画質に最適な GRS の選択は、FBP の画像再構成法を用いた結果である。近年では、4D-CBCT に逐次近似画像再構成法 (iterative reconstruction : IR) が使用可能となり、少ない投影データ数でノイズやアーチファクトの少ない画像が取得可能になった³⁵⁾。従って、IR 法を用いた 4D-CBCT の画質評価を行うことで、さらなる GRS の最適化と短時間撮像が可能になると考えられる。また本研究は、肝腫瘍 SBRT を対象にしているが、肺腫瘍 SBRT にも適応可能であり、画質と位置精度の点から最適な GRS を検討できると考える。さらに 4D-CBCT は、本研究で使用したエレクタ社製以外に、バリアン社製²⁹⁾と Vero4DRT⁴⁹⁾(三菱重工とブラインラボ)システムで臨床使用可能となってきた。各 4D-CBCT システムの GRS や FPD の仕様は異なるため、各システムの画質と位置精度に関して調査し、GRS の最適化を図る必要があると考える。

第 3 章で示した 4D-CBCT を用いた肝腫瘍の移動量、Inter-Fractional Motion および Intra-Fractional Motion の変位量の解析は、少ない症例数により示されている。今後症例数を重ねて肝腫瘍の動態解析を行うことにより、肝腫瘍 SBRT における一般化したマージンを算出することができると考える。また本研究では、肝腫瘍(金マーカ)の移動量を肝臓区域に分けて評価できていない。肝腫瘍の移動量は、肝区域により異なる可能性があるため、症例を重ねて区域毎の解析を行う必要がある。これにより、肝区域に応じたマージンの算出が可能となり、今後肝腫瘍 SBRT を受ける患者の安全かつ高精度な治療を実現できる可能性がある。本研究における Intra-Fractional Motion の変位量は、SBRT 前後の 4D-CBCT を用いて評価されており、実際の治療中の変位量を示していない可能性がある。近年、治療中に 4D-CBCT を撮像できるシステム、In-treatment 4D-CBCT が臨床可能となった⁴⁸⁾。これにより、治療中の Intra-Fractional Motion を評価できる可能性がある。しかしながら、In-treatment 4D-CBCT は、治療計画プランのパラメータ(IMRT や VMAT の照射方法、照射野、一回線量、照射時間)に依存する可能性があり、画質と位置精度の評価に関して未だ明らかにされていない。第 2 章と第 3 章で示した方法を In-treatment 4D-CBCT に適応することにより、画質と位置精度に影響するパラメータの検討と正確な Intra-Fractional Motion の評価が可能になると考える。

参考文献

第1章

- 1) 一般社団法人 日本肝癌学会編. 肝癌診療ガイドライン 2017 年版. 金原出版株式会社. 2017, 東京.
- 2) 公益社団法人 日本放射線腫瘍学会. 放射線治療計画ガイドライン 2016 年版. 金原出版株式会社. 2016, 東京.
- 3) Sanuki N, Takeda A, Oku Y, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol* 53:399-404, 2014.
- 4) Yamashita H, Onishi H, Matsumoto Y, et al. Local effect of stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic liver tumors in 130 Japanese patients. *Radiat Oncol* 9:112,2014.
- 5) Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:e447-453, 2011.
- 6) Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 26:657-664, 2008.
- 7) 日本放射線腫瘍学会QA委員会, 遠藤 真広ほか. 体幹部定位放射線治療ガイドライン. *The Journal of JASTRO*. 2006 18(1) : 1-17.
- 8) Wambersie A, Torsten Landberg, ICRU Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). *ICRU News*, 1999.
- 9) 大西 洋, 平岡真寛. 詳説 体幹部定位放射線治療-ガイドラインの詳細と照射マニュアル, 東京, 中外医学社, 2006.
- 10) Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys* 33:3874-3900, 2006.
- 11) 呼吸性移動対策ガイドライン ワーキンググループ, 有路 貴樹ほか. 呼吸性移動対策を伴う放射線治療に関するガイドライン. *The Journal of JASTRO*. 2012 : 1-11.
- 12) Wunderink W, Romero AM, de Kruijff W, de Boer H, Levendag P, Heijmen B. Reduction of respiratory liver tumor motion by abdominal compression in stereotactic body frame, analyzed by tracking fiducial markers implanted in liver. *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:907-15.
- 13) 日本医学物理学会QA/QC 委員会. 画像誘導放射線治療臨床導入のためのガイドライン (略称 : IGRT ガイドライン). *医学物理*. 2010, 30(2) : 49-53.
- 14) Shirato H, Harada T, Harabayashi T, Hida K, Endo H, Kitamura K, et al. Feasibility of insertion/implantation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:240-7.
- 15) Lu J, Guerrero TM, Munro P, Jeung A, Chi PC, Balter P, et al. Four-dimensional cone beam CT with adaptive gantry rotation and adaptive data sampling. *Med Phys* 2007;34:3520-9.

第2章

- 16) Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, Oppitz U, Mueller G, Baier K, et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 2006;45:838–47.
- 17) Ehrbar S, Lang S, Stieb S, Riesterer O, Stark LS, Guckenberger M, et al. Three-dimensional versus four-dimensional dose calculation for volumetric modulated arc therapy of hypofractionated treatments. *Z Med Phys* 2016;26(1):45–53.
- 18) Hubley E, Pierce G. The influence of plan modulation on the interplay effect in VMAT liver SBRT treatments. *Phys Med* 2017;40:115–21.
- 19) Guckenberger M, Sweeney RA, Wilbert J, Krieger T, Richter A, Baier K, et al. Image-guided radiotherapy for liver cancer using respiratory correlated computed tomography and cone-beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:297–304.
- 20) Case RB, Moseley DJ, Sonke JJ, Eccles CL, Dinniwell RE, Kim J, et al. Interfraction and intrafraction changes in amplitude of breathing motion in stereotactic liver radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:918–25.
- 21) Wunderink W, Méndez Romero A, Seppenwoolde Y, de Boer H, Levendag P, Heijmen B. Potentials and limitations of guiding liver stereotactic body radiation therapy set-up on liver-implanted fiducial markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1573–83.
- 22) Zhang T, Wang W, Li Y, Jin J, Wang S, Song Y, et al. Inter- and intrafractional set up errors and baseline shifts of fiducial markers in patients with liver tumors receiving cone-beam computed tomography. *J Appl Clin Med Phys* 2014;15:138–46.
- 23) Sonke JJ, Zijp L, Remeijer P, van Herk M. Respiratory correlated cone beam CT. *Med Phys* 2005;32:1176–86.
- 24) Shimohigashi Y, Toya R, Saito T, Ikeda O, Maruyama M, Yonemura K, et al. Tumor motion changes in stereotactic body radiotherapy for liver tumors: an evaluation based on four-dimensional cone-beam computed tomography and fiducial markers. *Radiat Oncol* 2017;12:61.
- 25) Ahmad M, Pan T. Target-specific optimization of four-dimensional cone beam computed tomography. *Med Phys* 2012;39(9):5683–96.
- 26) Lee S, Yan G, Lu B, Kahler D, Li JG, Sanjiv SS. Impact of scanning parameters and breathing patterns on image quality and accuracy of tumor motion reconstruction in 4D CBCT: a phantom study. *J Appl Clin Med Phys* 2015;16(6):195–212.
- 27) Shimohigashi Y, Araki F, Maruyama M, Nakaguchi Y, Nakato K, Nagasue N, et al. Optimization of acquisition parameters and accuracy of target motion trajectory for four-dimensional cone-beam computed tomography with a dynamic thorax phantom. *Radiol Phys Technol* 2015;8:97–106.
- 28) Yoganathan SA, Maria Das KJ, Mohamed Ali S, Agarwal A, Mishra SP, Kumar S. Evaluating the four-dimensional cone beam computed tomography with varying gantry rotation speed. *Br J*

Radiol 2016;89:20150870.

29) Santoso AP, Song KH, Qin Y, Gardner SJ, Liu C, Chetty IJ, et al. Evaluation of gantry speed on image quality and imaging dose for 4D cone-beam CT acquisition. *Radiat Oncol* 2016;11:98.

30) Rathmann N, Kostrzewa M, Kara K, Bartling S, Haubenreisser H, Schoenberg SO, et al. Radiation exposure of the interventional radiologist during percutaneous biopsy using a multi-axis interventional C-arm CT system with 3D laser guidance: a phantom study. *Br J Radiol* 2015;88:20150151.

31) Shieh CC, Kipritidis J, O'Brien RT, Kuncic Z, Keall PJ. Image quality in thoracic 4D cone-beam CT: a sensitivity analysis of respiratory signal, binning method, reconstruction algorithm, and projection angular spacing. *Med Phys* 2014;41:041912.

32) Wang Z, Bovik AC, Sheikh HR, Simoncelli EP. Image quality assessment: from error visibility to structural similarity. *IEEE Trans Image Process* 2004;13:1–14.

33) Qi Z, Chen GH. Extraction of tumor motion trajectories using PICCS-4DCBCT: a validation study. *Med Phys* 2011;38:5530–8.

34) Yan H, Zhen X, Folkerts M, Li Y, Pan T, Cervino L, et al. A hybrid reconstruction algorithm for fast and accurate 4D cone-beam CT imaging. *Med Phys* 2014;41:071903.

35) Schmidt ML, Poulsen PR, Toftegaard J, Hoffmann L, Hansen D, Sørensen TS. Clinical use of iterative 4D-cone beam computed tomography reconstructions to investigate respiratory tumor motion in lung cancer patients. *Acta Oncol* 2014;53:1107–13.

第3章

36) Kitamura K, Shirato H, Seppenwoolde Y, Shimizu T, Kodama Y, Endo H, et al. Tumor location, cirrhosis, and surgical history contribute to tumor movement in the liver, as measured during stereotactic irradiation using a real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:221–8.

37) Abbas H, Chang B, Chen ZJ. Motion management in gastrointestinal cancers. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5:223–35.

38) Beddar AS, Briere TM, Balter P, Pan T, Tolani N, Ng C, et al. 4D-CT imaging with synchronized intravenous contrast injection to improve delineation of liver tumors for treatment planning. *Radiother Oncol*. 2008;87:445–8.

39) Rankine L, Wan H, Parikh P, Maughan N, Poulsen P, DeWees T, et al. Cone-beam computed tomography internal motion tracking should be used to validate 4-dimensional computed tomography for abdominal radiation therapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95:818–26.

40) Heinz C, Gerum S, Freislederer P, Ganswindt U, Roeder F, Corradini S, et al. Feasibility

study on image guided patient positioning for stereotactic body radiation therapy of liver malignancies guided by liver motion. *Radiat Oncol.* 2016;11:88

41) Park JC, Park SH, Kim JH, Yoon SM, Song SY, Liu Z, et al. Liver motion during cone beam computed tomography guided stereotactic body radiation therapy. *Med Phys.* 2012;39:6431–42.

42) Zhang T, Wang W, Jin J, et al. Study of match methods in cone beam computed tomography online correction for postoperative radiotherapy in liver cancer patients. *Chin J Radiat Oncol.* 2013;22:9–12.

43) Rietzel E, Chen GT, Choi NC, Willet CG. Four-dimensional image-based treatment planning: target volume segmentation and dose calculation in the presence of respiratory motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:1535–50.

44) Xi M, Liu MZ, Deng XW, Zhang L, Huang XY, Liu H, et al. Defining internal target volume (ITV) for hepatocellular carcinoma using four-dimensional CT. *Radiother Oncol.* 2007;84:272–8.

45) Sweeney RA, Seubert B, Stark S, Homann V, Müller G, Flentje M, et al. Accuracy and inter-observer variability of 3D versus 4D cone-beam CT based image-guidance in SBRT for lung tumors. *Radiat Oncol.* 2012;7:81–8.

46) Nakagawa K, Haga A, Kida S, Masutani Y, Yamashita H, Takahashi W, et al. 4D registration and 4D verification of lung tumor position for stereotactic volumetric modulated arc therapy using respiratory-correlated cone-beam CT. *J Radiat Res.* 2013;54:152–6.

47) Park JC, Park SH, Kim JH, Yoon SM, Kim SS, Kim JS, et al. Four-dimensional cone-beam computed tomography and digital tomosynthesis reconstructions using respiratory signals extracted from transcutaneously inserted metal markers for liver SBRT. *Med Phys.* 2011;38:1028–36.

48) Takahashi W, Yamashita H, Kida S, Masutani Y, Sakumi A, Ohtomo K, et al. Verification of planning target volume settings in volumetric modulated arc therapy for stereotactic body radiation therapy by using in-treatment 4-dimensional cone beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:426–31.

49) Nakamura M, Ishihara Y, Matsuo Y, Iizuka Y, Ueki N, Iramina H, et al. Quantification of the kV X-ray imaging dose during real-time tumor tracking and from three- and four-dimensional cone-beam computed tomography in lung cancer patients using a Monte Carlo simulation. *J Radiat Res.* 2018;59:173–181.