

博士論文

子宮頸がん放射線治療における  
非剛体位置合わせを用いた  
危険臓器の有害事象予測に関する検討

東北大学大学院 医学系研究科 医科学専攻

内科病態学講座 放射線腫瘍学分野

宮坂友侑也

要約 .....	5
略語一覧 .....	8
第 1 章 背景 .....	10
1.1 子宮頸がんの疫学と治療.....	10
1.2 子宮頸がんの放射線治療.....	11
1.3 線量評価法とその問題点.....	15
1.4 放射線治療分野における非剛体位置合わせ .....	18
1.5 DIR を用いた子宮頸がん放射線治療における新たな線量評価法.....	20
1.6 DIR を用いた新手法の臨床的意義と課題.....	23
1.7 適切な DIR アルゴリズムの選択 .....	25
1.8 合算線量の評価で懸念される治療中変動評価の必要性 .....	27
1.9 本研究の目的.....	31
第 2 章 方法.....	32
2.1 DIR を用いた合算線量の有効性の評価 .....	32
2.1.1 対象症例 .....	32
2.1.2 DIR の実施 .....	34

2.1.3	合算線量算出法 .....	36
2.1.4	線量評価法.....	39
2.1.5	統計解析手法 .....	41
2.2	子宮頸がん BT における治療中変動の評価.....	42
2.2.1	対象症例 .....	42
2.2.2	画像取得法.....	43
2.2.3	DIR を用いた臓器変動定量評価方法.....	44
2.2.4	線量変動評価方法.....	45
2.2.5	統計解析手法 .....	46
<b>第 3 章</b>	<b>結果.....</b>	<b>48</b>
3.1	DIR を用いた合算線量の有効性の評価 .....	48
3.2	子宮頸がん BT における治療中変動の評価.....	51
<b>第 4 章</b>	<b>考察.....</b>	<b>55</b>
4.1	DIR を用いた合算線量の有効性の評価 .....	55
4.2	子宮頸がん小線源治療における治療回変動の評価 .....	61
4.3	BT の治療中変動が合算線量算出へ与える影響の評価 .....	65
4.4	今後の展望 .....	68

4.4.1 DIR を用いた線量合算の臨床における実現可能性.....	68
4.4.2 DIR を用いた合算線量算出法の標準化.....	70
4.5 本研究の限界.....	71
第5章 結論.....	76
謝辞.....	77
参考文献.....	78
付録.....	87
図表.....	89

## 要約

【目的】子宮頸がんに対する標準的な放射線治療では、体の外から放射線を照射する EBRT(external beam radiotherapy;外部照射)と子宮の中から放射線を照射する BT(brachytherapy;小線源治療)を組み合わせた治療が実施される。この一連の治療を通じた OAR(organ at risk;危険臓器)の合算線量の算出は、OAR の有害事象を予測するための重要な評価項目である。この合算線量の算出を、従来までは各治療計画の線量指標の値を算術的に足し算する方法(従来法)で行っていたが、この方法で評価している線量は、高線量照射される領域が各治療において臓器の同一の場所で重なっていた場合の線量である。しかしながら、各治療における臓器は全く同じ位置ではなく、高線量域が毎回の治療時に同じ位置に重なるという保証はないため、従来法では OAR の線量が最も高くなる状況进行评估することになり、OAR 線量を過大評価するという欠点がある。この解決策として、DIR(deformable image registration;非剛体位置合わせ)を用いた OAR 合算線量評価法(新手法)が提案されている。DIR は画像変形を用いた位置合わせ技術であり、臓器形状の違う各治療の CT 画像を、目標とするある治療回の CT 画像と一致するように変形することにより、各治療の臓器変動を考慮した合算線量の評価が可能となる。しかしながら、現在まで新手法による合算線量と有害事象の相関関係

については明らかになっていない。よって、本研究では、放射線治療を施行した子宮頸がん患者に実際に発生した腸管有害事象と、従来法と新手法のそれぞれで算出した合算線量の関係から、新手法の有効性を評価した。また、有害事象評価において誤差の要因となりえる、BT の治療中変動が、合算線量評価に影響を与える可能性があるかを評価した。

【方法】新手法の有害事象予測能力の評価のため、BT と EBRT を施行した子宮頸がん 59 症例を対象とした。全症例で従来法と、BT と EBRT の全線量を DIR により用いて合算した新手法 A、全 BT の線量を DIR で合算した後、全骨盤照射の線量を算術的に合算した新手法 B の三種類の方法で合算線量を算出した。直腸および S 状結腸の有害事象 grade1 以上が確認された有害事象あり群と、grade0 以下であった有害事象なし群の間で、各合算線量算出手法によって算出した線量指標( $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ 、V50Gy、V60Gy、V70Gy)を比較した。また、有害事象予測能力比較のために、各合算線量算出手法による線量指標の ROC 曲線から算出される AUC の値を比較した。次に、BT 治療中の直腸の線量変動を評価した。BT を施行された 15 症例に対して実施された 58 治療回のデータを解析した。治療計画 CT である治療前 CT と、BT 後直ちに取得した治療後 CT とをアプリケーションが一致するように剛体位置合わせを実施した。剛体位置合わせに従い、BT 前 CT 上の予定

線量を、治療後 CT へ割り付け、これを実線量とした。予定線量と実線量の比較により、直腸の治療中変動を評価した。

【結果】新手法の有害事象予測能力の評価について、 $D_{2cm^3}$ の有害事象ありとなしの群間の線量差は従来法、新手法 A、新手法 B でそれぞれ 0.2、5.7、3.1 Gy であり、新手法 A が最も大きな線量差を示した。また、 $D_{2cm^3}$ の AUC は従来法、新手法 A、新手法 B で、それぞれ 0.51、0.67、0.57 であり、新手法 A が最も高い値を示し、従来法に対する有意差が確認された。新手法 A で算出した V60Gy と V70Gy の AUC は、それぞれ 0.63、0.65 であった。BT 治療中変動に起因した直腸の $D_{2cm^3}$ の線量変動について、各症例で解析した際の平均の変動は-2.3%であったが、最大の変動を示した症例では-13.3%の変動が確認された。

【結論】新手法は従来法に比較し、腸管有害事象の発生をより高精度に予測できる可能性があることが分かった。また、骨盤内へ照射されたすべての線量を、DIR を用いて合算するという方法により、より精度の高い有害事象予測が可能となることが示唆された。BT 治療中変動について、大きな変動を生じている症例が確認されたことから、治療中変動の低減、および適切な変動の考慮は有害事象予測能力のさらなる向上につながると考えられる。

## 略語一覧

略語	完全形	日本語名称
AAPM	the american association of physicist in medicine	米国医学物理学会
AI	artificial intelligence	人工知能
AUC	area under the curve	曲線下面積
BED	biological effective dose	生物学的効果線量
BT	brachytherapy	小線源治療
CBCT	cone-beam CT	コーンビーム CT
CCRT	concurrent chemoradiotherapy	同時化学放射線治療
CPU	central processing unit	中央処理装置
CS	central shielding irradiation	中央遮蔽照射
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CTDIvol	volume computed tomography dose index	体積 CT 線量指標
DIR	deformable image registration	非剛体位置合わせ
DSC	dice similarity coefficient	ダイス係数
EBRT	external beam radiotherapy	外部照射
EQD2	equivalent dose in 2 Gy	2 Gy 分割等価線量
FIGO	the international federation of gynecology and obstetrics	国際産婦人科学会
GEC-ESTRO	gynecological group european de cuietherapie-european society for radiotherapy & oncology	欧州放射線腫瘍・婦人科学会グループ
GPU	graphic processing unit	画像処理装置
HDR	high dose rate	高線量率
HPV	human papilloma virus	ヒトパピローマウイルス
HR-CTV	high risk clinical target volume	高リスク臨床的標的体積
ICRU	international commission on radiation units	国際放射線単位・測量委員会
IMRT	intensity modulated radiotherapy	強度変調放射線治療
JASTRO	Japanese society for radiation oncology	日本放射線腫瘍学会
LQ	linear-quadratic	直線-二次曲線
MLC	multi leaf collimator	多葉コリメータ
PDR	pulsed dose rate	パルス線量率
ROC	receiver operating characteristics	受信者動作特性曲線
ROI	region of interest	関心領域
SRT	stereotactic radiation therapy	定位放射線治療

UICC	union for international cancer control	国際対がん連合
WP	whole pelvic irradiation	全骨盤照射

## 第1章 背景

### 1.1 子宮頸がんの疫学と治療

昭和 56 年以降から現在に至るまで、本邦においては悪性新生物、すなわちがんが死因の 1 位となっている<sup>(1)</sup>。本邦の全国統計データからは、生涯で 2 人に 1 人ががんに罹患し<sup>(2)</sup>、3.6 人に 1 人ががんで死亡するとの結果が出されている<sup>(1)</sup>。子宮がんは、平成 29 年の女性のがんに関する統計において、全部位のがんの中で罹患数が 5 位である<sup>(3)</sup>。また、部位別のがん種の年次推移を見た場合、死亡率、罹患率ともに上昇傾向があるとのデータが確認されている<sup>(4)</sup>。よって、子宮がんの治療法の改善が、国民の健康生活にもたらす影響は大きいものであり、重要な検討事項であると考えられる。このような子宮がんの中で子宮頸がんは、子宮頸部に発生するがんである。子宮頸がんは、扁平上皮がん 73.3%、腺扁平上皮がんを含む腺がん 23.1%、その他 3.6%と<sup>(5,6)</sup>扁平上皮がんの割合が多いがんである。この子宮頸がんは、1980 年代初めに Hausen らの研究により、HPV(human papilloma virus;ヒトパピローマウイルス)との関連が明らかになり<sup>(7-9)</sup>、その後 HPV ワクチンによる予防が行われるようになった。本邦においては、ワクチン接種や検診の取り組み<sup>(10)</sup>について議論がなされている、社会的にも注目度の高いがんの 1 つである。

子宮頸がんの治療では手術療法、化学療法、そして放射線治療、あるいはその組み合わせが主な治療法として用いられる。また、治療方針を検討・決定するための病期分類は、FIGO(The international federation of gynecology and obstetrics;国際産婦人科学会)分類と UICC(union for international cancer control;国際対がん連合)の病期分類に則った方法が用いられる<sup>(11, 12)</sup>。病期に応じて生存率は異なり、がん登録・統計のデータから、I 期、II 期、III 期、IV 期の5 年の相対生存率はそれぞれ 95.0%、79.6%、62.0%、25.0%となっており<sup>(13)</sup>、さらなる治療成績の向上が求められる。

## 1.2 子宮頸がんの放射線治療

子宮頸がんの治療法としての放射線治療は、日本婦人科腫瘍学会策定の子宮頸がん治療ガイドライン<sup>(14)</sup>、および日本放射線腫瘍学会策定の放射線治療計画ガイドライン<sup>(15)</sup>によれば、I B1 期およびII A 1 期からIV A 期の幅広い範囲の病期に対して推奨されると記載され、幅広い症例に対して用いられる治療法である。Landoni らは I B1 期およびII 期の子宮頸がんに対する手術療法と放射線治療の臨床成績を比較するランダム化試験の結果を示し、5 年無病生存率及び 5 年全生存率に両治療法間で有意差が認められなかったと報告している<sup>(16)</sup>。放射線治療の治療成績について Toita らは放射線治療の治

療成績について、I b1 期、II a 期、II b 期の早期のがんに分類される子宮頸がんに対する放射線治療後の2年の骨盤内無増悪生存率は96%であり、2年の無病生存率および全生存率はそれぞれ90%、95%であったと報告している<sup>(17)</sup>。Ariga らはI A 期からII B 期にわたる症例に対する放射線治療の成績は5年の全生存率、骨盤内制御率、無増悪生存率でそれぞれ78%、90%、69%であったと報告している<sup>(18)</sup>。これに対して、手術の治療成績について、Zheng らはI B 期、II A 期、III B 期の手術単独での5年全生存率がそれぞれ、95.8%、84.4%、72.5%であったと報告している<sup>(19)</sup>。このように、放射線治療の根治性は手術と同等であるとの報告が見受けられる。また、III期、IV期といった進行症例に対しては一般的に手術療法が推奨されない。これはIII期、IV期といった進行症例に対しての手術療法の場合には骨盤除臓術といった侵襲の大きな処置をとらざるを得ないことに起因している。よって、進行症例に対しての標準治療は現在のところCCRT(concurrent chemoradiotherapy;同時化学放射線治療)の有効性および安全性が確認されていることから<sup>(20-23)</sup>、ガイドラインではCCRTが標準治療として示されている<sup>(24, 25)</sup>。このように、子宮頸がんの治療において放射線治療の果たす役割が大きいことから、子宮頸がんに対する放射線治療法の改善もたらさうる影響は大きいと考えられる。子宮頸がんの放射線治療では、他の腫瘍に対する放射線治療に比べ独特な手法

が用いられる。それは直線加速器を用いた体外から放射線を照射する EBRT(external beam radiotherapy;外部照射法)と専用のアプリケータを使用し子宮腔内に放射性同位元素を挿入することで照射を行う BT(brachytherapy;小線源治療)を組み合わせた治療が標準治療として推奨されているという点である<sup>(14, 15)</sup>。子宮頸がんの BT では  $^{192}\text{Ir}$  や  $^{60}\text{Co}$  といった放射性同位元素を用いるのが一般的である。専用のアプリケータ(図 1(a))を子宮腔内に挿入し、この中に放射性同位元素、すなわち線源を移動・停留させることで体内から放射線を投与する。線源の移動や停留時間のコントロールに RALS(remote after loading system;遠隔操作密封小線源治療)(図 1 (b), (c))を用いることで、照射時に術者が照射室に立ち入ることなく照射を実施可能であるため、術者の被曝なしに治療を行うことができる。腫瘍に対しては線源を腫瘍に近接させることで大線量を投与でき、また線量は距離の逆二乗により減少するため周辺臓器への線量を低減しながら治療を行うことができる。こういった特徴から、BT は副作用を抑えながら大きな治療効果の期待できる治療法である。EBRT にこの BT を加えることで有意に治療成績を向上させるとの報告に基づき、この組み合わせ治療が標準的に用いられるのである<sup>(26)</sup>。治療スケジュールとしては過去の検討から<sup>(27)</sup>EBRT を通常分割照射の 1 回 1.8~2 Gy とし、合計 50 Gy 程度、BT では 1 回 5~6 Gy を 2~4 回、合計 12~24 Gy 程

度処方する方法が広く用いられている。また、本邦においては EBRT において、骨盤内を均一に照射する WP(whole pelvic irradiation;全骨盤照射)と、BT で高線量が投与される直腸付近の過線量を防ぐために、骨盤中央部分を鉛ブロックや MLC(multi leaf collimator;多葉コリメータ)を用いて遮蔽した照射野を形成する CS(central shielding irradiation;中央遮照射)の 2 種類の EBRT を併用するが多い。この 2 つの EBRT の線量の割合を、病期や病巣の広がりに合わせて調整するという治療手法が広く用いられる<sup>(28)</sup>。BT を現在世界的に適応の拡大している高精度放射線治療である IMRT(intensity modulated radiotherapy; 強度変調放射線治療)<sup>(29)</sup>や SRT(stereotactic radiation therapy;定位放射線治療)<sup>(30)</sup>に置き換えての治療も検討されたが、Gill らの検討において BT を IMRT や SRT に置き換えた症例では、有意に全生存率が短縮していたことから<sup>(31)</sup>、現在においても BT が他の治療法に置き換えられることなく EBRT と BT の組み合わせによる治療が標準的治療として確立されている。

また、子宮頸がん放射線治療における有害事象の代表的なものとしては、直腸炎、膀胱炎、小腸障害が代表的なものとして挙げられる<sup>(32)</sup>。重篤なものは数%~10%程度に認められることから、治療に際してはこれらの有害事象に十分注意する必要がある。

### 1.3 線量評価法とその問題点

放射線治療はコンピュータ技術や制御装置の進展により、1990年代頃から大きく発展している。子宮頸がんの放射線治療における大きな変革としては、BTにおいて3次元治療計画が普及したことが挙げられる。これまで子宮頸がんのBTにおいては、正側二方向の単純X線画像を基に、外子宮口から子宮内腔に向かって頭側2cm、左右2cmのA点という点を定義し、この点に対して規定した線量を処方するという2次元治療計画による治療を行っていた<sup>(33)</sup>。また、OAR(organ at risk;危険臓器)の線量評価は、ICRU(international commission on radiation units;国際放射線単位・測量委員会)レポート38で規定された評価点の線量を評価する、という方法で行われていた<sup>(34)</sup>。しかしながら、この2次元治療計画で用いているのは単純X線画像であるため、腫瘍はもちろん周囲臓器を画像上に確認できず、腫瘍や周辺臓器にどの程度線量が投与されているかという定量的な評価を行うことができなかった。これに対し、現在普及してきている3次元治療計画では、CT画像やMRI画像を基に治療計画を作成し、処方線量の決定や線源停留時間の最適化による線量分布の調整を行っている。このような3次元画像による腫瘍やOARの線量の確認は、腫瘍制御やOARの有害事象の低減の向上につながり、臨床面においても大きな発展と考えられている<sup>(35)</sup>。3次元画像治

療計画により、従来までは評価できなかった腫瘍や臓器の線量を、線量の投与された体積や、特定の体積に与えられた線量を数値的に表した線量指標によって定量的に評価できるようになった<sup>(36, 37)</sup>。既に 3 次元治療計画が一般的となっていた EBRT に続いて、BT においても 3 次元線量分布が得られたことにより、子宮頸がん放射線治療における一連の治療全体で線量分布および線量指標を用いた評価が可能となった。GEC-ESTRO(gynaecological group european de curietherapie-european society for radiotherapy & oncology; 欧州放射線腫瘍・婦人科学会グループ)は 3 次元治療計画の普及に伴い治療方法の指針を示した<sup>(38, 39)</sup>。この中で、BT における OAR の線量評価の指針として  $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$  といった線量指標を記録することが推奨された。 $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$  で評価している領域について、直腸を例にとって示した模式図を図 2 に示す。 $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$  といった線量指標の定義は、”最も高線量が照射された領域中の  $2\text{ cm}^3$ 、 $1\text{ cm}^3$ 、 $0.1\text{ cm}^3$ 、の体積に照射された最低線量”である。つまり、この線量指標で評価している領域は局所的に高線量となった  $2\text{ cm}^3$ 、 $1\text{ cm}^3$ 、 $0.1\text{ cm}^3$  の体積における線量である。これは図 2 に示す概略図においては線源に近接した高線量となる直腸の線量である。この線量指標と有害事象との関連については、様々な論文で相関があったことが報告されており、OAR 線量の評価指標として一般的に使用されている<sup>(40-43)</sup>。例え

ば、Kato らは、grade1 以上の直腸の晩期有害事象が確認された群と確認されなかった群の $D_{2cm^3}$ の平均値は、それぞれ 72.0 Gy<sub>EQD2</sub> と 53.9 Gy<sub>EQD2</sub> であり、有害事象の確認された群で有意差をもって高い値を示したと報告している。一方、ICRU で規定された評価点線量では、有害事象の確認された群と確認されなかった群とでは有意な差が確認できなかつたと報告している<sup>(40)</sup>。

Isohashi らは直腸出血の確認された群と確認されなかった群の直腸の $D_{2cm^3}$ は、それぞれ 68 ± 15 Gy と 85 ± 14 Gy と有意差をもって有害事象の確認された群で高く、全症例の $D_{2cm^3}$ の中央値で分けた場合の直腸発生率は、中央値より線量の低い群で 15%、高い群で 44%と線量指標の値に依存した有害事象発生率を示したと報告している<sup>(43)</sup>。このように、OAR に投与された線量を線量指標を用いて評価するという方法は、数々の臨床データからその有効性が確認されている。これと同時に GEC-ESTRO が示した指針の中で、EBRT と BT を一連とした全体の治療の OAR の評価として、各治療計画の $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ といった線量指標の数値を足し算し、この足し算の結果を治療全体で投与された OAR の線量とする方法(以下従来法とする)が提案されている<sup>(39)</sup>。しかし、この従来法ではある問題点が指摘されている。その問題点とは、従来法によって算出された合算線量では、OAR の線量を過大評価しているという点である。各治療計画において算出された数値を足し

合わせた従来法による最終的な結果は、各治療回で高線量となった位置が毎回一致していた場合のその領域の線量を算出している。しかしながら、臓器は日々変動し、その位置関係は全く同じにはならない可能性が高い。すなわち、高線量域が毎回ある臓器中の全く同じ位置に生じる保証はない。更に、子宮頸がんにおいては EBRT と BT という違った照射法を組み合わせていることも従来法の結果を不確かなものに行っていると考えられる。BT では専用のアプリケータや刺入針を子宮内や子宮周辺部へ挿入する。これに対して、EBRT ではこのようなアプリケータの挿入はなく、図 3 に示すように BT 時と比較して子宮はもちろんのこと、子宮の変形に伴って周辺臓器の形状や位置関係も大きく異なっていることが多い。BT だけに限っても、アプリケータは医師の手によって毎回の治療時に挿入の操作が行われることから、線源の停留するアプリケータと臓器との相対的な位置関係は毎回全く同一にはならないと考えられる。こういったことから、高線量領域は治療回毎に違った位置に発生している可能性が高く、従来法は実際の線量を過大に評価した線量を算出しているとの問題があると考えられる<sup>(39)</sup>。

#### 1.4 放射線治療分野における非剛体位置合わせ

従来法における OAR 線量の過大評価に関し、DIR(deformable image

registration;非剛体位置合わせ) を用いた線量合算法が解決策として提案されている。DIR とは画像位置合わせの技術の中で、画像の変形を伴った位置合わせを行う技術の総称であり、近年、放射線治療分野において注目され、応用範囲が広がっている。DIR を含めた画像位置合わせの概略図を図 4 に示す。図 4 で示す例では、三角形の形状を持つ位置合わせの対象となる画像(以下被変形画像)を台形の形状を持つ目標となる画像(以下目標画像)に一致するように位置合わせを行う状況を表している。位置合わせにおいて考えられる方法の 1 つは、被変形画像を平行・回転移動により目標画像に一致させる剛体位置合わせである。しかしながら、位置合わせを実施する両画像の対象物の形状自体が違っていた場合、剛体位置合わせでは精度の高い位置合わせには限界がある。DIR では図 4 に示すように被変形画像を変形させることで目標画像に近づけることが可能であり、剛体位置合わせに比較し、より両画像の一致度を高くすることが可能となる。すなわち、DIR では画像変形を伴った位置合わせを行うことで、画像内の物体の形状が変形している場合であっても、位置のずれに加え、変形も加味した位置合わせが可能となる。DIR を医用画像に対して実施した例を図 5 に示す。画像では目標画像と被変形画像で臓器の形状が異なっているが、DIR を適用することで目標画像に近づくように臓器の形状を変形している。放射線治療における医用画像の位

置合わせでは、この DIR が非常に有効な手法となる。例えば、ある治療回で撮影した CT 画像と別の治療日に撮影した CT 画像とでは、体内臓器の形状は変形を伴って変化している可能性が高い。骨といった形状の変化の少ない剛体に近い臓器であれば、剛体位置合わせでも精度の良い位置合わせが可能であるが、それ以外の各種臓器は、撮影日の違う CT 画像では形状が違っていることが多く、剛体位置合わせでは精度の良い位置合わせには限界がある。これに対して、DIR は医用画像における臓器の変形がある場合でも、精度の高い位置合わせを可能にする非常に強力な手法となることから、現在様々な応用が試みられている。例を挙げると、患者体型や腫瘍の変化の評価<sup>(44)</sup>や変化に伴った治療計画変更後と治療計画変更前の線量の合算での評価<sup>(45-47)</sup>、輪郭の変形を用いた輪郭描出の統一<sup>(48)</sup>や簡便化等<sup>(49, 50)</sup>と応用範囲は多岐にわたり、臨床に普及していることから、近年ガイドラインの整備が行われた<sup>(51, 52)</sup>。

#### 1.5 DIR を用いた子宮頸がん放射線治療における新たな線量評価法

前項で示した DIR を用いた新たな合算線量算出法(以下新手法)は従来法で指摘されていた OAR 線量の過大評価を克服できる可能性があるとして、数々の検討が行われてきた。新手法による合算線量算出の具体的な方法の例

を図 6 に示す。この図では  $n$  回目と  $n+1$  回目の 2 回分の別の治療回の線量を合算する場合を例として説明する。まず手順 1 として治療計画線量の存在する画像同士を DIR する。被変形画像は DIR によって変形され、この結果として変形量が算出される。次に手順 2 として、画像同士の DIR によって算出された変形量を被変形画像における計画線量分布に適応する。変形量を適応したことにより計画線量分布は被変形画像が変形したのと同じ分だけ変形する。この変形線量分布は  $n$  回目の治療計画の線量が、 $n+1$  回目の治療計画時と同等の臓器形状であった場合を模擬した線量分布となったことになる。よって、この変形線量分布は  $n$  回目の治療計画線量でありながら、 $n+1$  回目の治療計画 CT 画像上で評価できる状態となった。次に手順 3 として、この変形された被変形画像  $n$  回目の治療における線量分布と、目標画像である  $n+1$  回目の線量分布とを重ね合わせることにより合算線量分布を作成する。そして、手順 4 として作成された合算線量分布を目標画像の CT 画像上で評価する。DIR を用いることにより臓器形状の異なった状態で算出された治療計画線量であっても、ある 1 つの治療計画 CT 画像上で全て重ね合わせることが可能となり、臓器形状の違いを考慮し、 $n$  回目と  $n+1$  回目を合算した治療全体の線量を評価することが可能となる。これは、子宮頸がんにおける外部照射と小線源治療という臓器形状の異なった状態で行われている治

療の臓器形状の変動を考慮した線量評価の可能性を示している。つまり、DIR を用いた合算線量算出である新手法は、従来法における治療間臓器変動とそれに伴う高線量域の変化を考慮できないという課題を克服した新しい合算線量評価手法となりうる可能性がある。これまでに DIR による新手法を用いた子宮頸がん放射線治療の異なった治療回の BT や、BT と EBRT の組み合わせ治療における合算線量評価に関し数々の報告がなされている<sup>(53-59)</sup>。Mahamadi らは BT の線量合算において DIR を用いた合算線量を検討している<sup>(56)</sup>。その結果、従来法では DIR を用いた新手法に比較し、膀胱と直腸の $D_{2cm^3}$ をそれぞれ 2.12 Gy と 1.33 Gy 過大評価している可能性があり、新手法を用いることでこの過大評価を是正した評価が可能となることを述べている。Teo らは BT の合算で直腸、膀胱の $D_{2cm^3}$ をそれぞれ  $10.1 \pm 9.5 \%$ 、 $7.2 \pm 6.3 \%$  従来法では新手法より過大評価している可能性を報告している<sup>(55)</sup>。Hayashi らは直腸について従来法が新手法に対して $D_{2cm^3}$ で 3.1 Gy 過大評価していることを報告した<sup>(53)</sup>。このように数々の論文において、子宮頸がんの BT および EBRT の合算線量の算出に DIR を用いた新手法と、従来法とでは算出した合算線量に差があり、さらに新手法においては従来法で問題となっている OAR 線量の過大評価を解消できる可能性があることが示唆されている。

## 1.6 DIR を用いた新手法の臨床的意義と課題

前項で示した報告では従来法と新手法のそれぞれで算出した線量指標の差を主な検討項目としている。すなわち、新手法を用いることによる臨床への実際の影響がどの程度であるかを明らかにしてはしていない。また、本邦において実施される BT のほとんどは 12 Gy/時間以上の線量率で線量を投与する HDR(high dose rate; 高線量率)によって実施されている。一方で、欧米などの海外では HDR をパルス状に照射する PDR(pulsed dose rate; パルス線量率)によって小線源治療を実施されている施設が存在する。よって、HDR における臨床的意義を明らかにするためには、海外で実施された研究の結果に倣うだけではなく、本邦で実施されている HDR を用いた治療手法での検討を行うことが必要である。また、HDR を用いた場合での検討を行うことは同様の HDR を用いた治療手法に影響を及ぼし、その意義は大きいと考えられる。よって、新手法の臨床的有用性を明らかにするにあたっては、実際の HDR によって行われた治療における臨床成績と新手法との関連を評価し、新手法の臨床的意義についての検討が必要であると考えられる。新手法の臨床的意義について検討している報告として挙げられるものとして、Zakariaee らの子宮頸がんにおける膀胱障害に関する報告がある<sup>(60)</sup>。彼らは新手法によって算出した膀胱の  $V_{3Gy}$  といった線量指標が、膀胱有害事象の確認された群

と確認されなかった群間に、有意に差があったと報告している。Kobayashiらは気管がんにてBTを施行した1例について、発生した有害事象と新手法を用いて算出した合算線量分布との関連を評価した<sup>(61)</sup>。その結果、新手法を用いて算出した合算線量分布で高線量を示した気管内の領域と、潰瘍や狭窄といった有害事象が確認された領域とが一致しており、新手法が有害事象発生の予測に有効である可能性を報告した。このようにいくつかの報告では、新手法が臨床成績、主に有害事象発生の評価に有効である可能性を示している。しかしながら、これらの報告は新手法と臨床成績との相関の可能性を示しているにとどまっている。すなわち、従来法と新手法のどちらがより臨床成績を正確に予測できる線量指標を算出できるかという両手法間の臨床的意義の違いは、現在まで明らかになっていない。そこで、本研究では従来法と新手法との有害事象予測能力を比較し、新手法が従来法に対してよりよい臨床的意義を持つ手法であるのかを評価することとした。

また、非剛体位置合わせを用いる場合の最適な合算線量算出手法においても同時に検討を行うこととした。上述したように子宮頸がんの治療ではEBRTとBTとを組み合わせる。BTでは毎回の治療時に医師の手によってアプリケータを挿入し直しているため、治療回毎に違った臓器変動が生じる可能性がある。よって、小線源治療においてDIRを用いて合算線量を算出

することが重要と考えられる。対して、外部照射に関し、外部照射では大きく分け、WP と CS が用いられる。WP は骨盤全体を照射することを目的に、CS は BT で高線量となった位置を遮蔽しながら骨盤内を照射することを目的に治療を行っている。すなわち、この治療の目的通りに照射が行われている場合、WP に関しては処方線量を足し算することで、CS に関しては小線源治療と高線量域で線量分布が重ならないため、合算線量に含めないことで、適切な合算線量を算出できると考えられる。よって、DIR 用いた新手法の最適な実施方法の探索を目的に、WP、CS といった骨盤へ照射されたすべての線量と BT の線量を DIR を用いて合算した新手法 A と、BT を DIR を用いて合算し、そこに WP の処方線量を合算する新手法 B との 2 つの手法のいずれが有害事象予測に有効か評価することも目的とした。

### 1.7 適切な DIR アルゴリズムの選択

DIR を用いた線量合算算出手法において重要なのは DIR アルゴリズムの選択である。DIR を用いた合算線量算出法の線量算出精度は DIR に大きく依存するからである。Reniers らは 2mm 程度の誤差によって、合算線量に 5% から 10% 程度の誤差が生じる可能性を示唆している<sup>(57)</sup>。よって、より精度の高い DIR アルゴリズムの選択が新手法の有効性を証明するためには必要不

可欠である。DIR アルゴリズムには様々な種類が存在する。従来から広く用いられている DIR アルゴリズムは、画像強度若しくは輪郭情報のどちらか片方の情報を元に合わせこみを行う。画像強度を用いるアルゴリズムでは解剖学的情報が含まれた画像強度を用いて位置合わせを行うため、比較的精度の高い解剖学的に自然な変形が可能である。しかし、Takayama ら、Kadoya らは位置合わせを行う両画像に大きな差異のある画像同士の位置合わせにおいて、画像強度のみを用いた位置合わせでの精度に限界があることを報告している<sup>(54, 62)</sup>。これに対し、輪郭情報を用いた DIR アルゴリズムでは大きな変形であっても臓器形状がよく一致するような変形は可能であるが、輪郭のみの一致を図ろうとするため解剖学的に不自然な変形になってしまう可能性がある。これらの欠点を補う形で開発されたのが、Hybrid DIR アルゴリズムである。この Hybrid DIR アルゴリズムは画像強度と輪郭情報の両方を DIR のための情報として用いる DIR アルゴリズムである。このアルゴリズムの特徴は、画像強度、例えば CT 画像であれば CT 値と、画像に描かれた臓器の輪郭情報の 2 つを共に用いて合わせこみを行うことである。画像強度と輪郭情報を共に使用する Hybrid DIR アルゴリズムは、画像情報を基にした DIR アルゴリズムと輪郭情報を基にした DIR アルゴリズムの両方のアルゴリズムの特徴を併せ持ち、解剖学的に自然な変形を保ったまま、大きな

臓器変動があっても精度よく位置合わせができる可能性がある。骨盤領域における Hybrid DIR の精度評価が過去に行われ、高い精度の実現可能性が報告されている<sup>(54, 62)</sup>。また、この Hybrid DIR は、子宮頸がん放射線治療を模擬した状況下における、3次元ファントムを用いた詳細な検討も実施されているアルゴリズムである<sup>(63)</sup>。これらのことから、本研究では子宮頸がんの EBRT と BT の位置合わせにおいて、高精度な位置合わせができる可能性のある Hybrid DIR を使用することとした。このアルゴリズムの詳細については付録に示した。

#### 1.8 合算線量の評価で懸念される治療中変動評価の必要性

新手法による有害事象評価において、不確かさを与える要因として考えられる患者依存の変動は以下の4つである。1つ目は BT の治療間変動、2つ目は BT の治療中変動、3つ目は EBRT の治療間変動、4つ目は EBRT の治療中変動である。ここでの治療間変動とは、ある時の1度の治療計画 CT 画像に基づいて作成した治療計画を複数回の治療において照射することに起因する治療計画と各治療回との変動であり、治療中変動とは、1回の治療におけるセットアップから照射終了までに発生する変動を示す。

BT の治療間変動について、BT では原則治療回毎にアプリケーションを挿入

し、この状態で治療計画を作成し、これに従って照射を行っている。治療間変動とは、治療計画とそれぞれの実際の治療回との差によって生じるものである。毎回の治療時に治療計画を行っている BT では治療間変動は生じないため、誤差の要因とはならないと考えられる。

BT の治療中変動について、図 7 に子宮頸がん BT 治療中に発生している臓器変動を示す。(a)と(b)および(c)と(d)は同一治療回の CT 画像を示し、(a)と(c)は線量投与前、(b)と(d)は線量投与後の CT 画像を示す。(a)から(b)にかけては矢印で示した領域で腸管ガスの変動が確認される。また、(c)から(d)にかけては矢印で示した膀胱の蓄尿量の増加が確認できる。欧州のいくつかの施設から MRI 画像を用いて治療計画を行った 3 次元 BT の治療中変動を評価した研究が報告されている<sup>(64-66)</sup>。この中で、Nomden らは直腸の $D_{2cm^3}$ が治療中変動により、平均 0.1Gy、最大で-2.2 Gy 程度変化する可能性を報告している<sup>(64)</sup>。Simha らは治療計画のために取得した MRI と CT 画像から画像取得間の変動を評価し、直腸の $D_{2cm^3}$ が平均で 0.3Gy、最大で 1.2Gy 程度変動する可能性を示した<sup>(67)</sup>。

EBRT の治療間変動について EBRT は治療開始前の 1 度の治療計画 CT に基づいて治療計画を作成し、この治療計画により数十回程度の治療を実施する。よって、治療計画 CT に比較して、各治療時の臓器の変動や、腫瘍の変

化、体型変化といった様々な要因が治療計画との変動を発生させ、治療計画が実際に照射された線量として有害事象を評価した場合、その結果に誤差をもたらす可能性がある。Hanらは放射線治療第1週から、4週目までにわたって治療間の直腸体積の変動を調査した。その結果、各治療間において直腸の体積変動は確認されるものの、それは有意なものではなかったと報告している<sup>(68)</sup>。Heerdenらは子宮頸がんに対するEBRTにおける治療間変動をもたらす線量変動について評価を行っている<sup>(69)</sup>。彼らは10症例の計240組の毎回の治療時の照射前の位置決めのために撮影された、治療寝台にセットアップされた治療と同様の状態でCT画像の取得が可能なCBCT(Cone-beam CT; コーンビームCT)画像を用いて毎回の治療時の変動の程度を評価している。その結果、全治療回を通したEBRTの治療間変動は、その差は0.0 Gy程度と極めて小さいことを報告している。これらの報告から、子宮頸がんに対するEBRTにおける治療間変動は生じてはいるものの、治療全体を通した平均的な変動を評価した場合その影響は小さいと考えられる。

EBRTの治療中変動についてHeijkoopらは、EBRTの治療前後に撮影したCBCTにより、直腸の体積変化について評価している<sup>(70)</sup>。その結果、平均で $5 \pm 33$  mlの体積の変動があったことを述べている。Buchaliらは処置をしない場合の直腸と、直腸を膨らませるような処置をした場合の直腸それぞれに

において、線量がどの程度変化しうるのかを評価した<sup>(71)</sup>。その結果、直腸を膨らませるような処置をすることで処置をしない場合に比べ、3-4 %程度直腸線量が増加したと報告している。ただし、彼らの報告における直腸の変化は人為的な処置によってもたらされたものであり、直腸体積の変動は 19cm<sup>3</sup> 程度であった。これは、Heijkoop らの評価した、実際に治療中に発生する直腸の変動と比較し大きなものである<sup>(70)</sup>。このことから、実際に発生している直腸の治療中変動は Buchali の検討における結果より小さく、線量の変動も 3-4%より小さい程度の変動が、実際の治療において生じる変動と考えられる。

上述した 4 つの変動は、治療計画が実際に投与された線量とみなして評価を行う従来法および新手法の有害事象予測能力に影響を与える可能性がある。今回はこの中で BT の治療中変動に着目した。BT はその物理的特性により線量勾配が急峻であり、わずかな位置変動でも大きな線量変動を生じる。また、BT は EBRT に比較し、一般的に 1 回の治療での処方する線量が多い(例: BT 6 Gy vs EBRT 2 Gy)。また、BT は分割回数が少ないことから(例: BT 4 回 vs EBRT 50 回)、仮に 1 度の治療において大きな変動が生じた場合 BT 治療全体に対して大きな変動となる可能性がある。Nomden らの報告において確認された最大変動 3.1 Gy が、仮に標準的な BT の治療回数である 4 回全てで発生すれば変動は 12.4 Gy となり、これは GEC-ESTRO の提唱する

直腸の線量制約の 75 Gy に対して 16%にも上る大きな変動となる。このようなことから、BT 治療中変動による影響を評価し、従来法および新手法によって算出する合算線量への影響を評価することは、予測精度の向上において重要な項目の 1 つであると考えた。

よって本研究では BT の治療中変動を解析し、この変動が従来法および新手法にどの程度の影響を与えうるかを追加解析した。

#### 1.9 本研究の目的

本研究では従来までの合算線量算出方法である従来法と、DIR を用いた新手法それぞれで算出した線量指標の有害事象との相関を比較することにより、新手法の有害事象予測能力を評価することを目的とした。また、新手法における最適な合算手法を探索することを目的に、新手法 A と新手法 B という 2 つの手法のどちらがより有害事象予測に適するか評価することを目的とした。

## 第2章 方法

### 2.1 DIR を用いた合算線量の有効性の評価

#### 2.1.1 対象症例

東北大学病院で EBRT と高線量率 BT の放射線治療が行われた子宮頸がん 59 症例を対象とした。本研究は後ろ向き研究である。サンプルサイズの決定においては事前評価を行っていない。本研究では 3 次元線量分布を用いた線量分布の合算を行う必要がある。よって、東北大学病院で BT において CT 画像を用いた 3 次元治療計画を用いた治療を開始した 2015 年から、晩期的な有害事象を観察できる期間を確保できると考えられた 2018 年までの症例を対象とした。本研究は、東北大学医学系研究科臨床研究に関する倫理審査の承認を得たものである(2019-1-10021)。患者背景を表 1 に示す。全症例の観察期間中央値は 35 か月であった(範囲: 7-60 か月)。治療方針の決定は病期分類 FIGO2008 による分類を基に行っており、適宜、UICC を基にした TNM 分類におけるリンパ節転移の有無を治療方針の決定に用いている。EBRT に関し、59 例のすべての症例で WP を実施した。59 症例のうち 57 症例で WP の途中にて CS を実施した。CS を実施しなかった症例では、WP のみで外部

照射を完了した。CS は前後対向門照射で、MLC による中央部 4 cm の中央遮蔽を使用した。また 24 症例には骨盤内リンパ節転移への追加照射を行った。全症例において、照射には外部照射用直線加速器である Clinac iX (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA)もしくは 23EX(Varian Medical Systems, Palo Alto, USA)を用いた。治療計画 CT 画像取得のための CT 装置には GE Light Speed RT16(GE Healthcare, Wisconsin, USA)を用いた。すべての EBRT の治療計画には Eclipse version 11.0 (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA)を用い、Analysis anisotropic algorithm(AAA)にて線量計算を実施した。すべての症例で 2~5 回の  $^{192}\text{Ir}$  による高線量率 BT を行った。37 症例ではタンデムとオボイドアプリーケータを用いた腔内照射を、22 症例では前述の腔内照射に加え、プラスチックニードルによる組織内照射を併用した Hybrid brachytherapy を実施した。Hybrid brachytherapy はタンデムとオボイドアプリーケータといった腔内照射用のアプリーケータに加えて、組織内照射用のニードルを使用し、腔内照射では治療線量でカバーできないような、不整形な腫瘍に対する線量分布の向上を目的とした治療法である<sup>(72-74)</sup>。BT の治療計画 CT 画像の取得には Aquilion LB (Canon Medical Systems, Otawara, Japan)を用いた。BT の治療計画はすべて Oncentra (Elekta, Stockholm, Sweden)にて作成した。線量計算は AAPM (the american association of physicist in medicine)タスクグループレポ

ート 43 アップデートプロトコール従った手法によって実施した<sup>(75)</sup>。HR-CTV(high risk-clinical target volume;高リスク臨床的標的体積)に D90%処方、すなわち、腫瘍の 90%の体が目的の線量によって照射されることを目標として適宜最適化を行った。また、OAR の線量制約としては、BT の各治療回の治療計画で算出した $D_{2cm^3}$ と WP の処方線量の足し算で、直腸では 75 Gy、膀胱では 90 Gy を超過しないように最適化を行った。この時の線量制約の評価は従来法によって行われていた。この OAR の線量評価において CS を使用している間の線量は評価に含んでいない。これは CS の治療概念に基づいたものであり、CS は OAR の線量に大きな影響を持つ BT との高線量域の重なりをなくすことを目的とした照射法であり、CS と BT は高線量域の重なりはないとの想定のもと治療が実施されるためである。治療計画及び線量の評価は照射前に放射線治療専門医が確認及び承認したものである。

### 2.1.2 DIR の実施

合算線量算出のために治療計画 CT 画像間の DIR を実施した。全画像の DIR は、初回の BT の治療計画 CT 画像を目標画像として、初回以外の BT の治療計画 CT 画像および EBRT の治療計画 CT 画像を被変形画像として実施した。DIR 実施の前に、直腸と S 状結腸の子宮側の壁が可能な限り一致するように、剛体位置合わせを実施した。剛体位置合わせとは画像変形を伴わ

ない画像の平行・回転移動のみの位置合わせ方法である(図 4)。直腸と S 状結腸の壁の一致が腸管全体で困難である症例では、本研究で位置合わせを行う腸管全体の概ね中央部分が最も一致し、かつ、中央部以外についても最大限一致するように剛体位置合わせを実施した。その後、目標画像に向けて、それぞれの被変形画像の DIR を実施した。DIR には RayStation version 6.2 (RaySearch Laboratories, Stockholm, Sweden)に搭載されている Hybrid DIR アルゴリズムに分類される ANACONDA を使用した<sup>(76)</sup>。このアルゴリズムでは DIR において注目する領域として臓器輪郭を描画した ROI(region of interest;関心領域)を任意に選択することが可能である。本研究では DIR の対象として選択する ROI として、直腸と S 状結腸の ROI を選択した。DIR の際の使用する画像強度と輪郭情報の比率は初期値として設定している 0.5:0.5 とした。変形グリッドは初期値として設定されている 2.5 mm とした。DIR の精度検証は直腸と S 状結腸の ROI を用いた DSC(dice similarity coefficient;ダイス係数)によって実施した<sup>(77)</sup>。DSC は、対象とする輪郭の一致度を評価する指標であり、DIR の精度検証のための指標として広く用いられている<sup>(78,79)</sup>。DSC 算出の式を式(2)に示す。

	$DSC = \frac{V_d \cap V_r}{(V_d + V_r)/2}$	(1)
--	--	-----

式中の  $V_d$  および  $V_r$  はそれぞれ被変形画像の変形後の輪郭と目標画像の輪

郭を、 $V_d \cap V_r$ は被変形画像と目標画像の共通領域を表す。DSCは0から1までの値を示し、1であれば2つの輪郭は完全に一致したことを示し、0であれば2つの輪郭は全く重なっていないことを示している。

### 2.1.3 合算線量算出法

線量合算を実施する前に、すべての線量はLQ(linear-quadratic;直線-2次曲線)モデルに基づいたBED(biological effective dose;生物学的効果線量)によって変換された<sup>(80)</sup>。LQモデルは放射線照射後の組織の障害の程度を、数値モデルで表したものであり、臨床における線量と有害事象の評価によく用いられるモデルである<sup>(81)</sup>。このLQモデルに基づいて分割照射および1回線量の違いを評価する方法がBEDである。本研究ではすべての治療計画の線量を、臨床における分割線量として最も一般的に使用されている1回2 Gy照射の生物効果と等価に変換するEQD2(equivalent dose in 2 Gy fraction; 2 Gy分割等価線量)によってボクセル毎に変換した。EQD2の変換式を式(3)に示す。

	$EQD2 = n \cdot d \frac{\left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right)}{\left(1 + \frac{2}{\alpha/\beta}\right)}$	(2)
--	--	-----

式中のnは分割回数、dは1回線量である。また、 $\alpha$ と $\beta$ はそれぞれ細胞におけるDNAの2本鎖切断が1本の放射線で発生する1飛跡事象と2本の放射線がDNAの2本鎖それぞれを切断する2飛跡事象によって発生する際

の比例定数を表し、 $\alpha$  と  $\beta$  の比である  $\alpha/\beta$  は 1 飛跡事象と 2 飛跡事象によって発生する細胞死の比率が等しくなる線量を示す。本研究では OAR 障害について検証するため、OAR 晩期有害事象に対する効果を表す  $\alpha/\beta=3$  として線量の変換を行った。線量の EQD2 への変換後、DIR を用いた合算線量算出手法である新手法によって、合算線量を算出した。本研究で実施する新手法として、新手法 A と一部の線量の取り扱いを変化させた新手法 B の 2 通りを実施した。新手法 A による合算線量算出法のフレームワークを図 8 に示す。新手法 A では全ての BT、EBRT の WP、CS、骨盤内への追加照射といった骨盤内に照射された線量全てを DIR を用いて合算した。上記で示した新手法 A で CS や骨盤内への追加照射などの全ての EBRT の線量を合算線量に含んでいるのは、新手法 A では CS などと BT の線量分布の重複の有無を含め重複の度合いや影響を評価することができるためである。新手法 A のようにすべての EBRT を DIR を用いて合算することにより、CS などと BT の線量分布の重複の有無とその線量への影響を合算線量という形で評価でき、CS などが合算線量に影響を及ぼすかどうかを評価できることから、新手法 A では合算線量に CS や骨盤内への追加照射の全てを含んだ合算とした。具体的には、まず初回の BT の治療計画 CT 画像を目標画像、初回以外の BT の治療計画 CT 画像と EBRT の治療計画 CT 画像を被変形画像として

実施した DIR によって算出した変形ベクトルを、各被変形画像における計画線量に適応して変形線量分布を作成した。次に目標画像である初回の BT の治療計画 CT 画像上で各変形線量分布を重ね合わせることで治療全体を通じた合算線量分布を作成し、評価を行った。すなわち、新手法 A では骨盤内に照射されたすべての BT 及び WP、CS および追加照射を DIR を用いて合算する方法である。次に、新手法 B における合算線量算出のフレームワークを図 9 に示す。新手法 B は、BT について DIR を用いて合算線量分布を算出し、その算出した線量に全骨盤照射の線量指標の値を合算して合算線量を算出する方法である。初回の BT の治療計画 CT 画像を目標画像、初回以外の BT の治療計画 CT 画像を被変形画像として DIR を実施し、変形ベクトルを算出した。変形ベクトルを初回以外の BT の治療計画線量に適応することで変形線量分布を作成し、初回の BT の治療計画 CT 画像上で重ね合わせ、BT のみの合算線量分布を作成した。この BT のみの合算線量分布から算出した線量指標に、WP の治療計画線量から算出した線量指標の値を足し合わせることで最終的な合算線量とした。この新手法 B は、BT のみの臓器変動を考慮する方法である。EBRT のうち特に CS は BT との高線量の重なりをなくすために子宮付近を遮蔽して照射を行っている。また、WP は骨盤内に均一に線量が投与されるとの考えを基に数値的な合算とし、BT のみの臓器

変動の考慮にとどめることによる合算線量の違いを検討するため新手法 B を実施した。これら新手法 A、B と比較するため、従来法によっても合算線量を算出した。従来法では、各 BT の治療計画及び全骨盤照射での治療計画で算出される線量指標の値を算術的に足し合わせた値を治療全体の合算線量とした。従来法では実際に臨床で用いられている方法と同様に、すべての BT と WP の線量指標を足し合わせることによって、合算線量を算出した。

#### 2.1.4 線量評価法

直腸と S 状結腸を足し合わせた ROI に対する  $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ 、 $V_{50Gy}$ 、 $V_{60Gy}$ 、 $V_{70Gy}$  を算出した。 $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$  は従来法、新手法 A、新手法 B の全ての合算線量算出手法によって算出した。これに対して  $V_{50Gy}$ 、 $V_{60Gy}$ 、 $V_{70Gy}$  は、新手法 A でのみで算出した。 $V_{50Gy}$ 、 $V_{60Gy}$ 、 $V_{70G}$  はそれぞれ 50、60、70Gy 照射された臓器体積( $cm^3$ )を示す指標であり、骨盤領域における放射線治療の有害事象評価の指標として広く用いられるものである<sup>(82,83)</sup>。 $V_{50Gy}$ 、 $V_{60Gy}$ 、 $V_{70G}$  を新手法 A でのみ算出したのは、全治療を通じた合算線量分布が必要なためである。本研究では CTCAE (common terminology criteria for adverse events; 有害事象共通用語規準)ver.4.0<sup>(84)</sup>での胃腸障害に分類される直腸および結腸の有害事象を基準とし、放射線治療後の診察時に記載された電子カルテの情報を基に有害事象の

有無を判定した。有害事象の有無の判定については胃腸障害 grade 1 以上が確認された症例群を有害事象あり群、grade0 以下の症例群を有害事象なし群として評価を行った。評価基準として用いられる CTCAEver.4.0 で示される評価基準を表 2 に示す。各合算線量算出手法間で算出した線量指標の比較、および各合算線量算出手法で算出した線量指標の有害事象ありとなしの群間の比較を行った。また、これに加えて各合算線量算出手法によって算出した線量指標の有害事象予測能力を評価するため、ROC(receiver operating characteristic; 受信者動作特性曲線)曲線を用いた評価を行った。ROC 曲線は検査の精度評価や予後因子の評価に用いられるグラフである。縦軸に真陽性率、横軸に偽陽性率をとり検査や指標のある事象の分別の結果をプロットし線をつないだものである。この ROC 曲線の描かれた下の領域の面積は AUC(area under the curve; 曲線下面積)と呼ばれ、0.5 から 1 までの値を取り、1 に近いほど検証した指標や方法による事象の判別能力が高いことを意味する。AUC は放射線治療における腫瘍制御や有害事象発生の予測能力評価のために使用される指標である<sup>(85-87)</sup>。本研究では各合算線量算出手法によって算出された線量指標の AUC の値を比較することにより、各合算線量算出手法の腸管有害事象予測能力を評価した。

### 2.1.5 統計解析手法

すべての統計解析は JMP14.1.0 (SAS Institute, Cary, NC) を用いて実施した。

有害事象発生と関連がある可能性があると考えられた治療時年齢と化学療法併用の有無について、有害事象との関連を評価した。連続変数である治療時年齢について、正規性と等分散性が確認された場合には student の t 検定を用いて、確認できなかった場合には Wilcoxon の符号付順位和検定を用いて検定を行った。カテゴリ変数である化学療法併用の有無については、Fisher の正確度検定を用いて解析を行った。連続変数である  $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ 、V50Gy、V60Gy、V70Gy、および DSC について正規性と等分散性をそれぞれ Shapiro-Wilk 検定、F 検定を用いて評価した。正規性が確認された場合には、各値の平均値と標準偏差、確認できなかった場合には平均値と IQR (inter quartile range; 四分位点間距離) を算出した。正規性、等分散が確認された場合には Student の t 検定を用いて、確認されなかった場合には Wilcoxon の符号付順位和検定を用いて検定を行った。なお、全症例の平均の比較においては、3 群の比較となるため、フリードマン検定、および、ボンフェローニ検定を用いて手法間線量指標の比較を行った。AUC の比較においては、カイ二乗検定を用いて従来法で算出した線量指標の AUC に対する新手法 A と新手法 B で算出した線量指標の AUC の比較のための検定を

それぞれ実施した。すべての統計解析は  $P < 0.05$  を有意差ありと評価した。

## 2.2 子宮頸がん BT における治療中変動の評価

### 2.2.1 対象症例

東北大学病院で BT を施行した子宮頸がん患者 15 症例を対象とした。本研究では治療中変動を評価するために、照射直後に画像を取得する必要がある。このため、治療照射中にアプリータの変位がないかを確認することを目的として、治療照射後に CT 画像を取得していた 15 症例を解析対象とした。本研究は東北大学医学系研究科臨床研究に関する倫理審査の承認を得たものである(2017-1-419)。FIGO2008 分類による全症例の病期の内訳はIB:2 例、IIB:11 例、IIIB:2 症例であった。治療方針の決定は病期分類 FIGO2008 による分類を基に行っており、適宜、UICC を基した TNM 分類におけるリンパ節転移の有無を治療方針の決定に用いている。放射線治療は、EBRT として全症例に対して WP と CS を実施した。BT として、原則 1 週間に 1 回の腔内照射を各症例 3~5 回実施した。15 症例の BT 治療回数のはのべ 58 回であった。本研究ではこの 58 回の BT 治療時データを解析の対象とした。BT には全症例で fletcher CT-MR アプリータ (Elekta, Stockholm, Sweden)を使用した。BT は照射室と同室に設置されている Aquilion LB (Canon Medical

Systems, Otawara, Japan)によって取得された CT 画像を治療計画 CT 画像として治療を行った。BT の治療計画装置には Oncentra (Elekta, Stockholm, Sweden)を用いた。治療計画はマンチェスター法に準じており<sup>(88)</sup>、BT の治療計画は原則 A 点に対し 6 Gy を処方するように実施するが、HR-CTV の体積の 90%に処方線量が投与されることを目的として治療計画の最適化を行った。また、治療計画における OAR の線量制約として、GEC-ESTRO の指針に準拠し<sup>(39)</sup>、BT と WP の合算において直腸と膀胱の $D_{2cm^3}$ がそれぞれ EQD2 での評価で 75 Gy と 90 Gy を超過しないように最適化を行った。線量の投与にはマイクロセレクトロン HDR (Elekta, Stockholm, Sweden)を用いた。線源には  $^{192}\text{Ir}$  を用いた。BT の治療計画はすべて AAPM (the american association of physicist in medicine)タスクグループレポート 43 アップデートプロトコールに従った手法によって線量計算を実施した<sup>(75)</sup>。治療照射前の前処置としてガスの除去が経直腸的に可能である症例、もしくは、治療計画及び治療中の臓器変動の影響が臨床的な判断に基づいて問題であると判断された場合には、腸管内ガスの除去が行われた。

### 2.2.2 画像取得法

治療計画 CT 画像としてアプリケーション挿入後に CT 画像(治療前 CT)を取得した。治療前 CT を治療計画 CT 画像として、作成した治療計画により線量

投与を実施した。線量投与直後、アプリケータの位置を動かすことなく直ちに再度 CT 画像を取得した(治療後 CT)。治療前 CT と治療後 CT の両 CT 画像は照射室と同室に設置されている Aquilion LB にて取得した。CT の撮影条件は管電圧 120 kV、管電流 500 mA、撮影時間 0.5 sec であった。また、CT 画像のマトリクスサイズは 512×512、ピクセルサイズは 0.97 mm×0.97 mm、スライス厚は 2 mm、FOV は 550 mm であった。これらの CT 装置は毎日ファントムによって CT 値を確認しており、CT 値の管理が行われている。

### 2.2.3 DIR を用いた臓器変動定量評価方法

まず、アプリケータが一致するように治療前 CT と治療後 CT の剛体位置合わせを実施した。本研究においては医学物理士による手動での剛体位置合わせを実施した。剛体位置合わせ実施後、治療後 CT を目標画像、治療前 CT を被変形画像として DIR を実施した。DIR アルゴリズムには 2.1.2 で示した ANACONDA を使用した<sup>(76)</sup>。本研究では子宮頸がん放射線治療において重要な臓器である直腸と膀胱の ROI を合わせこみのための注目領域と設定して DIR を実施した。最適化の際の使用する画像強度と輪郭情報の比率は初期値として設定している 0.5:0.5 とした。変形グリッド間隔は初期値として設定されている 2.5 mm とした。DIR の実施後、図 10 に示すように目標

画像の直腸の ROI を十分に含んだ立方体を定義した。定義した立方体の中の変形ベクトルを抽出した。変形ベクトルのイメージ図を図 11 に示す。変形ベクトルとは DIR の結果算出された画像の変化量をベクトルの形で算出したものである。Hybird DIR では画像上に格子状に配置されたグリッドポイントごとの変形量をベクトルの形で算出し、このベクトルの方向と大きさに準じて画像を変形している。この算出した変形ベクトル量を治療前 CT から治療後 CT への臓器変動とみなして解析を行った。MATLAB R2011a (The MathWorks Inc. Natick, Massachusetts, USA)を用いて左右方向、腹背方向、頭尾方向の各方向の平均値を算出した。算出した各方向の軸の方向を図 12 に示す。それぞれ右側、腹側、頭側へ向かう方向をプラス方向、左側、背側、尾側へ向かう方向をマイナス方向として結果を評価した。

#### 2.2.4 線量変動評価方法

治療前 CT と治療後 CT の線量変動の比較のフレームワークを図 13 に示す。まず、治療前 CT と治療後 CT を Velocity GRID (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA)に入力した。この後、治療前および治療後 CT において、アプリケーションが一致するように剛体位置合わせを実施した。剛体位置合わせを基に、治療前 CT 上の予定線量を治療後 CT に線量分布として割り付けた。この治療後 CT 上に割り付けた予定線量を実線量とした。予定線量および実

線量から算出される直腸の $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ を比較し、治療中変動により発生した線量変動(difference)を評価した。これと同時に予定および治療後 CT の直腸の臓器輪郭の体積を比較することで治療中に発生している臓器体積の変動を評価した。線量の変動及び体積の相対変動の算出を式 3 に、絶対変動の算出式を式 4 に示す。

	$\text{相対変動 (\%)} = \frac{Value_{pre} - Value_{post}}{Value_{pre}}$	(3)
	$\text{絶対変動 (\%)} = \left  \frac{Value_{pre} - Value_{post}}{Value_{pre}} \right $	(4)

式中の $Value_{pre}$ は治療前の臓器体積および予定線量の値、 $Value_{post}$ は治療後の臓器体積および実線量の値を示す。この式により、治療前の体積や予定線量の値に対する治療後の体積や実線量の値を、相対変動および絶対的変動として算出した。加えて、臓器変動と関連があると思われる治療時間と各方向の臓器変動との関連を評価した。本研究では治療時間を治療前 CT から治療後 CT までの画像取得時間間隔として治療計画実施者が記録し、この画像取得時間間隔と臓器変動との関連をピアソンの相関係数によって評価した。

#### 2.2.5 統計解析手法

すべての統計解析は JMP pro 14.1.0 (SAS Instistute, Cary, NC)が用いられた。連続変数である各方向の変形ベクトル、予定線量、実線量、予定線量と実線

量の差について Shapiro-Wilk 検定を用いて正規性を、F 検定を用いて分散を検証した。正規性が確認された値については、平均値と標準偏差を算出した。また、正規性、等分散性が確認された場合には、Student の t 検定もしくは対応のある t 検定を用いて、検定を行った。正規性、等分散性が確認されなかった場合には Wilcoxon の符号付順位和検定を用いて検定を行った。なお、治療前 CT と治療後 CT の臓器体積の比較、並びに予定線量と実線量の比較については、全 58 治療回のデータが 15 症例に実施した 3~5 回の治療回の合計であり、全データが独立でないことから、各症例の平均を算出し、比較を行った。治療前すべての統計検定について  $P < 0.05$  を有意差ありとして評価した。

## 第3章 結果

### 3.1 DIR を用いた合算線量の有効性の評価

全ての症例で放射線治療を完遂できており、放射線治療を途中で中断した症例はいなかった。全 59 症例のうち、17 症例で grade1 以上の有害事象が確認され、残りの 42 症例では有害事象は grade0 であった。有害事象 grade1 以上が確認された症例の各 grade の内訳は grade1 が 12 例、grade2 が 3 例、grade3 が 1 例、grade4 が 1 例であった。

治療時年齢および化学療法併用の有無と有害事象発生に関連について表 3 に示す。治療時年齢と化学療法の併用の有無と有害事象発生に関連に有意な差は確認されなかった(治療時年齢:  $P=0.21$ 、化学療法併用の有無:  $P=1.00$ )。

合算線量分布の算出のために実施した DIR の精度について、直腸および S 状結腸の DSC (IQR)は 0.83 (0.77 – 0.91)と 0.72 (0.64 – 0.80)であり、S 状結腸に対し、直腸では高い DSC を示した。このことから、直腸の方が S 状結腸に対して高い DIR 精度であることが分かった( $P<0.001$ )。

表 4 に全症例平均の各合算線量算出手法により算出した線量指標の値を示す。従来法と新手法 A の比較において、新手法 A が従来法に対し  $D_{2cm^3}$  では 3.2 Gy 高い値を示したものの、有意差は確認されなかった( $P=0.44$ )。有意

差が確認されないという結果は $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ でも同様であった( $D_{1cm^3}$ : $P=1.00$ 、 $D_{0.1cm^3}$ : $P=0.37$ )。従来法と新手法 B との比較においては、従来法の方が $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ がそれぞれ 4.1、4.2、8.4 Gy 高い値を示していたが、有意差が確認されたのは $D_{0.1cm^3}$ のみであった( $D_{2cm^3}$ :  $P=0.11$ 、 $D_{1cm^3}$ : $P=0.07$ 、 $D_{0.1cm^3}$ :  $P=0.002$ )。新手法 A と B の比較について、新手法 A は $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ で新手法 B より高い値を示し、有意差が確認された( $D_{2cm^3}$ :  $P=0.002$ 、 $D_{1cm^3}$ : $P=0.03$ )。  $D_{0.1cm^3}$ については、新手法 A の方が新手法 B より高い値を示したものの、有意差は確認されなかった( $P=0.10$ )。

表 6 に有害事象ありとなしの群で分けた各合算手法の線量指標の値を示す。有害事象ありとなしの群間の線量指標の差は、従来法では $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ それぞれで 0.2、0.6、1.7 Gy であり 3 つの線量指標すべてで有害事象ありとなしの群間の線量指標に有意差は確認されなかった( $D_{2cm^3}$ :  $P=0.94$ 、 $D_{1cm^3}$ : $P=0.80$ 、 $D_{0.1cm^3}$ :  $P=0.76$ )。これに対し、新手法 A の有害事象ありとなしの群間の線量差は $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ それぞれで 5.7、5.3、7.1 Gy であり、有害事象ありの群で高い値を示し、 $D_{2cm^3}$ に関しては有害事象のありとなしの群間に有意差が確認された( $P=0.04$ )。有害事象ありとなしの群間の線量指標の比較において有意差が確認されたのは、新手法 A によって算出した $D_{2cm^3}$ のみであった。また、有害事象ありとなしの群間の線量指標の差は、

従来法で算出した有害事象ありとなしの群間の線量指標の差に比較し大きかった。新手法 B では、有害事象ありとなしの群間の線量差は、 $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ それぞれで 3.1、2.2、3.1 Gy であり、有害事象ありとなしの群間の有意差は確認できなかった( $D_{2cm^3}$ : P=0.41、 $D_{1cm^3}$ :P=0.52、 $D_{0.1cm^3}$ :P=0.54)。また、有害事象ありとなしの群間の線量指標の差が、新手法 A に比較し小さかったことが分かった。新手法 A でのみ算出した V50、V60、V70Gy について、V50Gy は有害事象なしの群の方がありの群に対して、4.8 cm<sup>3</sup> 高い値を示したものの、有意差は確認できなかった(P=0.89)。これに対し、V60 および V70Gy でそれぞれ 1.8 、 1.8 cm<sup>3</sup> 有害事象ありの群の方がなしの群より高い値を示したが、有意差は確認できなかった(V60Gy: P=0.13、V70Gy: P=0.08)。

図 14 に各合算線量算出手法で算出した線量指標の ROC 曲線、表 8 に各合算線量算出により算出した線量指標の ROC 曲線の AUC の値を示す。従来法、新手法 A、新手法 B のそれぞれで算出した $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ の 3 つの指標の全てで、従来法の AUC に対して高い値を示し、有意差が確認された( $D_{2cm^3}$ : P=0.004、 $D_{1cm^3}$ :P=0.048、 $D_{0.1cm^3}$ :P=0.027)。新手法 B は従来法に比較し $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ の 3 つの線量指標の全てで高い値を示したものの、有意差は確認されなかった。新手法 A を用いて算出した V50、V60、V70Gy の AUC はそれぞれ 0.51、0.63、0.65 であった。

図 15 に新手法 A で算出した合算線量分布の例を示す。画像左側には有害事象 grade 1 を示した症例、右側には有害事象 grade 0 の症例を示し、画像上部には小線源治療のみの合算線量分布、下部には小線源治療と外部照射を合算した合算線量分布を示す。小線源治療と外部照射を合算した線量分布において、有害事象 grade1 を示した症例では、腸管の広い範囲に 90 Gy 近い高い線量が分布していたが、有害事象 grade0 の症例では腸管に 70 Gy が分布している程度であった。

### 3.2 子宮頸がん BT における治療中変動の評価

治療前 CT から治療後 CT までの画像取得時間間隔の中央値は 43 分 33 秒 (範囲; 33 分 54 秒 - 1 時間 27 分 52 秒)であった。解析した全 58 治療回のうち 12.1%が 30~40 分、58.6%が 30~40 分、24.1%が 40~50 分、5.2%が 1 時間以上の撮影時間間隔であった。

表 9 に各方向の変形ベクトルの平均値を示す。左右、腹背、頭尾の 3 方向のうち、腹背方向の平均ベクトル量は $-1.5 \pm 2.4\text{mm}$  と他の 2 方向と比較しその絶対値が大きく(左右:  $P < 0.001$ 、頭尾:  $P < 0.001$ )、また、傾向としてマイナス方向、すなわち背側方向への変動の傾向が大きかった。左右方向と頭尾方向のベクトルの平均値に有意差は確認されなかった( $P = 0.65$ )。頭尾方向の

変形ベクトル量は  $0.4 \pm 3.1$  mm と腹背方向に比較し小さかったものの ( $P < 0.001$ )、最大値と最小値の値の範囲は腹背方向よりも非論範囲であった (頭尾:  $-10.8 - 7.9$  mm vs 腹背:  $-10.3 - 1.5$  mm)。

表 10 に治療前 CT と治療後 CT における臓器体積と、予定線量と実線量における線量指標を示す。治療前 CT から治療後 CT 間の直腸の体積の差は  $12 \text{ cm}^3$ 、相対変動平均値では  $-5.9 \pm 19.0\%$ 、絶対変動平均値では  $15 \pm 13.5\%$  であった。また、治療前 CT と治療後 CT における臓器体積については有意差が確認された ( $P=0.008$ )。予定線量と実線量間の線量指標の相対変動平均値は、解析したすべての線量指標において 3%未満、線量差としては 0.3 Gy 未満であった。 $D_{2\text{cm}^3}$ 、 $D_{1\text{cm}^3}$ 、 $D_{0.1\text{cm}^3}$ のいずれの線量指標においても、線量変動の平均値では予定線量から実線量へ線量が減少していることを示すマイナスの数値を示した。いずれの線量指標においても、予定線量と実線量の間には有意差は確認されなかった ( $D_{2\text{cm}^3}$ :  $P=0.06$ 、 $D_{1\text{cm}^3}$ :  $P=0.08$ 、 $D_{0.1\text{cm}^3}$ :  $P=0.13$ )。また、線量指標の絶対変動の平均値は  $D_{2\text{cm}^3}$ 、 $D_{1\text{cm}^3}$ 、 $D_{0.1\text{cm}^3}$  でそれぞれ  $7.8 \pm 6.4\%$ 、 $8.4 \pm 6.9\%$ 、 $10.4 \pm 7.5\%$  であった。

図 16 に各症例の予定線量と実線量における平均線量をプロットしたグラフを示す。15 症例中  $D_{2\text{cm}^3}$ 、 $D_{1\text{cm}^3}$ 、 $D_{0.1\text{cm}^3}$  のそれぞれについて 5 症例、5 症例、6 症例では予定線量から実線量へ増加する傾向、10 症例、10 症例、

9 症例では予定線量から実線量へ減少する傾向であった。

図 17 に線量指標の相対変動とその変動が生じていた治療回数のヒストグラムを示す。 $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ のそれぞれの線量指標で全体の 86.2%、84.5%、72.4%の治療回では 0-15%の変動の範囲に分布していた。これに対して、 $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ において全体の 13.8%、15.5%、27.6%の治療回では 15%以上の大きな線量変動が確認された。各線量指標間では 15%以上の治療中変動を示した治療回の割合に有意差は確認できなかった( $D_{2cm^3}$  vs  $D_{1cm^3}$ :  $P=0.15$ 、 $D_{2cm^3}$  vs  $D_{0.1cm^3}$ :  $P=0.54$ 、 $D_{0.1cm^3}$  vs  $D_{0.1cm^3}$ :  $P=0.54$ )。20%を超える治療中変動を示した治療数は $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ それぞれで、8回、9回、16回であり、評価体積の小さい $D_{0.1cm^3}$ では $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ に比較し、約2倍の治療回数であった。

図 18 に各症例の治療回毎の変形ベクトルの変化及び線量変動の変化を示す。変形ベクトルについて、左右方向の変動のばらつきは、どの症例でも小さい一方で、腹背、頭尾方向ではばらつきは大きかった。また線量変動については、各症例の線量変動の平均値は 15 症例中 10 症例(67%)で減少方向の変動であり、線量が減少する方向への変動のある症例が全体の 3分の2を占めるとの結果であった。

図 19 に各症例の体積と各線量指標における予定線量から実線量への相

対変動の平均値を示す。各症例の中で最も大きな体積変動を示したのは患者番号 14 の症例であった。また、 $D_{2cm^3}$ において最大の治療中変動を示したのは患者番号 1 の症例であり、治療中変動は-13.3%であった。

図 20 に治療中変動を示した症例のある治療回での CT 画像を示す。画像に示した治療回では、治療前 CT から治療後 CT へ臓器体積が-6.4%の変動を示した。このような臓器の体積変動とともに、線量は-19.2%変動していた。

図 21 に治療前 CT から治療後 CT までの画像取得時間間隔と各方向の変形ベクトルの平均値の関係を示す。左右、腹背、頭尾いずれの方向についても  $R^2$  の値は $<0.02$  と、時間間隔と臓器変動の相関はなかったとの結果であった。

## 第4章 考察

### 4.1 DIR を用いた合算線量の有効性の評価

本研究では DIR を用いた合算線量算出手法である新手法 A,B と従来法とを比較し、新手法の有害事象予測能力を評価した。

新手法 A で算出した $D_{2cm^3}$ は、本研究中で唯一有害事象あり群となし群の間に有意差を示した線量指標であった( $P=0.04$ )。また ROC 曲線から算出した AUC は、新手法 A によって算出した線量指標によるものが従来法で算出した線量指標によるものに比較して有意に高い値を示していた( $D_{2cm^3}$ ;  $P<0.01$ ,  $D_{1cm^3}$ ;  $P=0.05$ ,  $D_{0.1cm^3}$ ;  $P=0.03$ )。このようなことから、新手法 A で算出した $D_{2cm^3}$ は、従来法に比べ、より高精度に腸管有害事象の発生を予測できる可能性がある指標になりうると考えられた。Zakariaee らは膀胱の有害事象と、新手法 A と同等の手法での方法による合算線量との相関を解析している<sup>(60)</sup>。彼らは新手法によって算出した $EQD2_{2cm^3}$ や $EQD2_{1cm^3}$ といった線量指標と、膀胱の有害事象の発生が関連していたことを報告した。彼らの報告における有害事象との相関が確認されたという結果は本研究と同様の傾向であった。本研究では V50,V60,V70 Gy といった特定の線量が投与される体積の評価を実施した。その結果、V60,V70 Gy では、有意差はなかった

ものの有害事象あり群が有害事象なし群よりも高い値である傾向を示した。

Zakariae らは V3 Gy や V5 Gy といった特定の線量の投与された体積を評価した線量指標が、膀胱の有害事象の評価に有用である可能性を示していたと報告した<sup>(60)</sup>。本研究で検討した腸管についても、V60 Gy や V70 Gy といった線量指標は彼らの研究と同様に有害事象の評価に用いることが検討される指標であると考えられた。新手法 A で算出した $D_{2cm^3}$ では有害事象あり群となし群とで有意差が確認され、また AUC は従来法で算出した線量指標の AUC と比較して有意に差があった。このように有害事象予測の能力に差が出た原因は、算出された合算線量の違いであると考えられる。過去の研究では従来法と新手法の OAR の線量の比較を行っている<sup>(53, 55, 56, 58)</sup>。Hayashi らは 14 症例を対象に、WP、CS、BT の直腸の合算線量を従来法と新手法でそれぞれ算出し、 $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ の各線量指標の値を比較している<sup>(53)</sup>。彼らは従来法では、 $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ それぞれで 3.1 Gy、3.7 Gy、5.5 Gy 新手法と比較して高い値を示し、この結果から従来法では直腸の線量を過大評価している可能性を報告した。Mohammadi らは、137 症例を対象に、WP、BT の合算線量を本研究と同様の DIR アルゴリズムである Hybird DIR アルゴリズムを用いて算出している<sup>(56)</sup>。本研究における従来法と新手法と同様の方法で $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ を算出しており、その結果、新手法に比較し

て、従来法では $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ それぞれで、1.38 Gy、1.42 Gy、2.26 Gy 有意に高い値を示したと報告している。Kobayashi らは、50 症例を対象に、WP と BT の直腸線量を比較している<sup>(58)</sup>。その結果、 $D_{2cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ それぞれで、従来法が新手法に対し、0.1 Gy、0.8 Gy 高い値を示し、従来法で直腸線量を過大評価してる可能性を示唆した。これらの研究では従来法が新手法に対して、高い線量を算出したことや、従来法が直腸線量を過大評価していることを示唆するとの結果を報告している。本研究でもこのような従来法における線量の過大評価の傾向は従来法と新手法 B との比較から読み取ることができる(表 4)。この結果から、従来法による評価で発生する OAR 線量の過大評価は、有害事象発生の予測能力を低下させている可能性があると考えられる。また、本研究では新手法 A と一部の線量の取り扱いを変化させた新手法 B の 2 通りの手法を比較した。Teo らは本研究と同様に、新手法 A と新手法 B との比較を行っている<sup>(55)</sup>。彼らの検討における直腸の $D_{2cm^3}$ の新手法 A と新手法 B の差は 2.0 Gy であった。対して、本検討における直腸と S 状結腸を合わせた腸管の $D_{2cm^3}$ の新手法 A と新手法 B の差は 7.3 Gy であり、有意差が確認された(P=0.002)。このように、彼らの研究と比較すると、本研究の方が新手法 A と新手法 B の線量指標の差が大きい傾向があった。新手法 A と B の線量合算方法が本研究と彼らの研究とで同一であったのに

かかわらず、このように結果に差が生じたのは次の2つのことが原因と考えられる。1つは彼らの研究と本研究でのCSを用いている症例数の違いである。彼らの研究では20症例中1症例(5%)であり、本研究では59症例中57症例(96%)であった。これは海外ではCSを用いられないのが一般的であることからやむを得ない。もう1つの要因は、彼らの検討では直腸のみの線量指標を評価していたが、本研究では直腸とS状結腸を合わせた腸管の線量指標を評価している点である。S状結腸は直腸に比較し蛇行が大きく、また、動きが大きいという特徴がある。CSはBTとの高線量域の重複を避ける目的で子宮部分を遮蔽して照射していることから、不均一な線量分布を形成しているが、S状結腸の蛇行や動きによりこの不均一な線量分布領域とBTの線量分布とが重複し、そこにS状結腸が入りこんだ可能性がある。図15にDIRを用いて作成した合算線量分布を示す。上段に示したのはBTの線量分布のみを合算したBTの合算線量分布、下段に示したのは全てのEBRTと全てのBTを合算した線量分布、すなわち新手法Aによって算出した合算線量分布である。画像左側の腸管有害事象 grade1 を確認した症例では、下段のEBRTとBTを合算した線量分布において、線量分布の90%線量領域が腸管の広範囲に分布している。対して画像右側の腸管有害事象 grade0 の症例の下段のEBRTとBTを合算した線量分布においては、示した線量分布の70%

線量領域程度までの線量分布が腸管に分布している。また、上段の BT のみの合算線量分布においては、grade1 を確認した症例の方が grade0 の症例に対して、わずかに高い線量分布が腸管に分布していると確認できるが、いずれの症例においても表示している線量分布の 25%程度の線量の領域であり、両症例の線量分布の比較における差は、下段の EBRT と BT の合算線量に比較して、明確ではないと考えられる。下段に示した EBRT と BT の合算線量分布では、高線量がどの程度 OAR に分布しているか、その範囲がより明確になっている。新手法 A では、CS と BT の線量分布の重複を評価したことにより、CS を含んでいない新手法 B に比較して高い線量を示したと考えられる。腸管の蛇行については直腸のみよりも、S 状結腸を含めた腸管で評価した方がより顕著となり、直腸のみではなく S 状結腸を合わせた腸管による評価を行ったことにより、不均質線量分布を持つ CS の高線量域へ腸管が入りこんだことを評価することとなり、線量指標に差を生じたと考えられる。直腸と S 状結腸とを合わせて評価し、かつ S 状結腸の CS と BT の重複した高線量域への入り込みを評価したことで、Teo らの検討<sup>(55)</sup>と比較し、新手法 A と新手法 B との間で大きな線量差を示し、彼らの研究の結果と本研究での結果との間に差が生じていたのだと考えられる。このような高線量域の重複を評価できる可能性があることから、DIR を用いた合算線量の算出につい

ては、新手法 A のように BT のみではなく CS 含めすべての線量を新手法により合算することがより有効である可能性がある。

本研究においては有害事象あり群となし群の間で有意差が確認され、かつ AUC が従来法との比較で有意差があったのは新手法 A で算出した $D_{2cm^3}$ のみであった。同じく新手法 A で算出した $D_{1cm^3}$ や $D_{0.1cm^3}$ では有害事象ありとなしの間で有意差が確認できなかった理由としては、評価する体積の大きさが関係している可能性が考えられる。Reniers らは BT の DIR において 2mm 程度の DIR の誤差が 5 - 10%程度の線量誤差をもたらすことを報告している<sup>(57)</sup>。Kadoya らは $D_{2cm^3}$ に比較し $D_{0.1cm^3}$ の方が DIR 精度の影響を強く受けて変化することを示唆している<sup>(54)</sup>。これらのことから、小さな領域の評価では DIR 誤差の影響を強く受けたことで、有害事象精度が低下した可能性が考えられる。また、V60Gy や V70Gy といった指標において、AUC はそれぞれ 0.63、0.65 を示したものの、有害事象あり群となし群の間で有意差は確認できなかった(V60Gy: P=0.13、V70Gy: P=0.08)。本研究で、有害事象の発生と関連のあると考えられた新手法 A で算出した $D_{2cm^3}$ の全症例平均が 68.9 Gy であった。このようなことから想定されうることは、60Gy から 70Gy 程度の線量が直腸および S 状結腸の有害事象との関連があるということである。Mazeron らは、直腸の $D_{2cm^3}$ 有害事象発生の閾値は 65Gy 程度である可能性

を示唆している<sup>(89)</sup>。これまで子宮頸がんの放射線治療で評価されることが少なかった V60Gy や V70Gy といった線量指標は、今後有害事象との関連について検討する意味のある線量であると考えられる。

#### 4.2 子宮頸がん小線源治療における治療回変動の評価

本研究においては、子宮頸がん BT 中に発生する治療中変動を、DIR により算出した変形ベクトルと臓器体積および線量変動の観点から評価した。

解析したすべての線量指標の平均値の評価において、治療中変動によってもたらされる線量変動は 3%未満であった。Nomden らは MRI を用いた治療計画による 3次元 BT における治療中変動を評価して直腸の $D_{2cm^3}$ の変動は -0.1 Gy であったと報告した<sup>(64)</sup>。また Simha らは撮影タイミングの違う MRI と CT 間における変動を評価し、直腸の $D_{2cm^3}$ の変動が 0.3 Gy 程度であったと報告している<sup>(67)</sup>。Nesvacil らの検討における直腸 $D_{2cm^3}$ の変動は 3.8%であった<sup>(66)</sup>。彼らの検討とは MRI と CT というモダリティの違いがあるが、線量変動に大きな差はないとの結果からモダリティの違いは治療中変動に影響をもたらさないと考えられる。

相対変動に対して、絶対変動についても評価した。Anderson らは本研究と同様の評価で直腸の変動が  $20.0 \pm 20.8$  cc であったと報告した。本研究に

における絶対変動を体積へ変換すると  $18.7 \text{ cm}^3$  であり、彼らの検討とほぼ同程度であったことが分かった。このようなことから、直腸は治療中に  $20 \text{ cm}^3$  程度の変動が平均的に生じている可能性があると考えられる。これと同時に、線量の絶対変動は各線量指標で 8%~10%程度生じていることが分かった。相対変動が 3 つの線量指標すべてで 3%未満であったことと、相対変動の評価における最大と最小の値の範囲から、線量は予定線量に対して実線量で、変動、増加がともに発生し、全体としてはやや減少の方向という結果となったと考えられる。

線量変動のヒストグラムから多くの治療回では治療中変動は 0 - 15%程度の中に分布するものの、いくつかの治療回では大きな変動が発生している可能性があることが分かった。今回検討した各症例の全治療回を通じた合算線量の評価では、変動を加味しても  $D_{2\text{cm}^3}$  で 75 Gy という直腸の線量制約を超過する可能性のある症例は確認されなかった。今回の結果から、治療後半において線量制約を超過する可能性のある症例の場合には、治療中の複数の時点での画像取得により、治療中変動を評価することは有用であると考えられる。

本研究では臓器の変動を 3 次元的なベクトルとして評価し、定量的に臓器変動の解析を行った。解析した左右、腹背、頭尾の 3 方向で最も変動の絶対

値が大きかったのは、腹背方向であった。直腸の治療中変動に関連する生理現象で最も大きなものは、ガスの移動であると考えられる。ガスの移動により直腸の膨張および収縮が発生し、腹背方向への変動が生じたと考えられる。各症例の変形ベクトルの治療回毎の変動の評価では、頭尾方向は各症例ではらっているが(標準偏差: 腹背, 2.4 mm vs 頭尾, 3.1 mm)、腹背方向の変動の平均値はマイナス方向、すなわち背側方向への変動の傾向が強いことが分かった(平均値: 腹背, -1.5 mm vs 頭尾, 0.4 mm)。このような臓器変動は結果として、線量変動にも影響している可能性がある。表 10 に示す全症例平均の結果では $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ それぞれの線量指標相対変動がそれぞれ  $2.3 \pm 9.9$ 、 $2.3 \pm 10.6$ 、 $1.8 \pm 12.6\%$ 、絶対変動がそれぞれ  $7.8 \pm 6.4\%$ 、 $8.4 \pm 6.9\%$ 、 $10.4 \pm 7.5\%$ であったことが分かった。Andersen らは直腸に関し、BT 治療中の変動による線量変動は線量減少方向の傾向があることを報告しており、本検討と同様であった<sup>(65)</sup>。臓器変動がマイナス方向、つまり背側方向の変動が大きいということは、すなわち子宮腔内に停留する線源から遠ざかる方向への変動が大きいことを意味している。このようなことから、直腸の治療中変動においては、背側方向の変動に伴う線量減少の傾向が強いことが分かった。図 20 に臓器変動と線量変動の関係を示す症例の CT 画像を示す。示した画像の治療回では、治療前 CT に対して治療後 CT において

$D_{2cm^3}$  で線量が 19.2%減少するように変動していた。この治療回における腹背方向の変形ベクトルの平均値は-0.18 cm すなわち背側方向に 0.18 cm 変動していた。画像として特徴的なのは、治療前 CT で確認されていた腸管ガスが治療後 CT では確認できなくなっていることである。このようにガスの移動が腸管における主な変動の要因であり、ガスの変動による直腸の背側方向への変動は、線量の減少方向への変動をきたす可能性があることが示唆された。

臓器変動に関連が強いと考えられた治療前 CT から治療後 CT までの時間経過と、変形ベクトルの相関を評価した。しかし、いずれの方向の変形ベクトルも時間経過との相関は確認できなかった( $R^2 < 0.02$ )。Anderson らも、時間経過と BT 治療中の変動との相関は確認できなかったとの報告をしている<sup>(65)</sup>。彼らの検討における治療中変動を解析するための画像取得時間間隔は 4.5 時間と本検討における画像取得時間間隔の中央値 43 分 33 秒に比較し長かった。彼らとの検討の差は治療計画に用いるモダリティである MRI と CT の差である。このようなことから、彼らの検討における数時間程度から本研究における数十分程度までの時間間隔に渡って、時間経過と治療中変動には相関はないと考えられる。しかしながら、時間経過は体動やこれに伴ったアプリータの変移といった突発的な変動を引き起こす可能性がある。そのた

め、治療時間は可能な限り短くすることは望ましいと考えられる。

#### 4.3 BT の治療中変動が合算線量算出へ与える影響の評価

BT の治療中変動の合算線量評価に与える影響について考察を行う。各症例における BT の治療中変動を解析した結果、各症例の相対変動の平均値では、 $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$ それぞれで-2.3%、-2.3%、-1.8%であった (図 19)。

この結果から、線量指標によって有害事象予測を行う新手法においても、この程度の BT 治療中変動による影響が生じている可能性がある。変動の大きさについては、線量指標の代表として $D_{2cm^3}$ の変動-2.3%を EQD2 に換算すると-3.3%、線量差では-0.5 Gy であることが分かった。この線量差は、有害事象ありとなしの群間の $D_{2cm^3}$ の線量差が最も大きかった新手法 A における線量差 5.7 Gy に対し、8.8%に及ぶ。また、治療中変動の程度に差はあるものの、多くの症例で数%程度の治療中変動は生じていることが分かった(図 19)。

加えて、 $D_{2cm^3}$ の平均相対変動が-3.3%であったのに対し、 $D_{2cm^3}$ 各症例の最大の変動は患者番号 1 で確認された-13.3%であった。これを、EQD2 に換算した場合は-20.4%、線量差に換算した場合は-2.5 Gy であることが分かった。Nomdem らは MRI 画像による治療計画を用いた 3 次元 BT における治療中変動を評価し、直腸の $D_{2cm^3}$ の最大の変動は-2.2 Gy 程度と本研究と

同程度であったことを報告している。本研究では評価していないが、この BT 治療中変動に加え、実際には EBRT の治療中変動と治療間変動が存在する。Heerden らは子宮頸がんの EBRT における治療間変動を評価した<sup>(69)</sup>。その結果、直腸線量の EBRT の治療間変動の平均は 0.0 Gy と極めて小さかったと報告している。よって、平均的な変動であれば本研究で検討した新手法の有害事象予測能力には大きな影響はないと考えられる。しかしながら、彼らの研究における個々の症例の結果では、最大で 2.8 Gy 程度の変動を生じている症例があることが報告されている。また、EBRT の治療間変動について、実際に発生している治療間変動による線量変動を定量的に評価した報告は確認されていないが、Buchali らは人為的な処置による直腸の大きな変動による線量の変化は、3-4%程度であったと報告している<sup>(71)</sup>。本邦において標準的に用いられる CS の処方線量 20~30 Gy においてこのような 3-4%程度の大きな変動が発生すれば、最大で、0.8~1.2 Gy 程度の EBRT 治療中変動が発生する可能性があると推測される。これらの最大変動を合計すると、最大で 6 Gy を超える変動となる。これは、本研究で検討した、新手法 A における有害事象ありとなしの群間の線量差 5.7 Gy を超える線量である。このように、本研究で評価した BT 治療中の線量変動の結果から考えられることは、変動の低減を行うこと、もしくは治療中および治療間変動を適切に考慮する

ことはさらなる有害事象予測の向上につながる可能性があるということである。変動の低減の方法としては、適切な前処置を実施することが挙げられる。本研究における検討から、直腸の変動は腹背方向が大きいことが分かり、これは生理的現象から考えるとガスの移動の影響と考えられる。よって、治療前処置によりガスを排除することや、前夜からの絶食などの処置をすることでガスの移動による線量変動が低減され、有害事象予測能力の向上につながると期待できる。また、治療中および治療間変動の考慮には、治療期間中の複数回の画像取得による臓器変動の評価が重要となる。複数回の画像取得において懸念されることは、CT 画像取得における被曝線量の増加である。例として、本研究で実施した BT の治療後 CT の撮影における被ばく線量を例に挙げる。本研究で使用した CT 装置の同機種における骨盤を撮影する条件での被曝線量の指標となる CTDIvol (volume computed tomography dose index; 体積 CT 線量指標)は 54.4 mGy 程度であった。この程度の被曝を仮に標準的に用いられる BT の治療回数である 4 回全てで実施した場合の被曝量は 217.6 mGy である。これは BT4 回分の治療線量の 0.9 %程度に当たる。AAPM タスクグループレポート 180<sup>(90)</sup>では、位置決めといった放射線治療の過程で取得される画像取得のための被曝線量は、治療線量の 5%以下に抑えることを推奨している。このことから考えると、本研究における被曝線量

の増加の程度は文献に示される推奨値内であることが分かる。画像取得のための被曝線量増加が患者の不利益とならないように十分留意しながら、効率的な頻度と方法による画像取得が検討される必要がある。

#### 4.4 今後の展望

##### 4.4.1 DIR を用いた線量合算の臨床における実現可能性

本研究で検討した DIR を用いた線量合算の臨床における実現可能性について考察する。DIR の実施に必要なシステムについて、現在商用の治療計画装置および治療計画補助装置の多くに DIR が搭載されており、放射線治療領域において一般的なシステムとなりつつある。JASTRO (japanese society for radiation oncology; 日本放射線腫瘍学会)の研究課題にて実施されたアンケートでは、回答した 161 施設のうち 68%の施設で、DIR を実施可能なソフトウェアを保持していると回答している<sup>(91)</sup>。このようなことから、現段階においても臨床に用いることのできるシステムの整備は進んでいると考えられる。臨床における実現可能性としてもう 1 つ障害となるのは、DIR を用いた合算線量算出に要する時間である。本研究で提案した DIR を用いた線量合算は主に BT の各治療計画時に実施することを想定している。特に、患者にアプリケータを挿入した状況で治療計画と線量の評価を実施する小線源治療に

において、治療時間の過大な増加は臨床における実現を妨げる要因となりうる。DIR を実施するためには数分から十数分程度を要する。よって、従来法に比較して新手法において線量評価に要する時間が数分から数十分程度増加すると懸念される。本研究で実施した BT の治療中変動の評価における治療時間の増加は臓器変動と相関していないとの結果から、DIR を実施したことによる線量投与に関わる精度の著しい低下は大きな問題とされないと考えられ、実施可能性は十分にあると考えられる。しかしながら、治療にかかわる患者負担の面から、治療時間の短縮は常に求められる事項である。DIR を実施することによって増加する治療時間の短縮のためには、以下のような改善が重要と考える。1 つ目は、DIR 実施時間の短縮である。本研究で用いた DIR ソフトウェアは CPU (central processing unit; 中央処理装置) を用いて計算を行う装置であった。これを、近年、ソフトウェアの計算速度の高速化を促す GPU (graphic processing unit; 画像処理装置) へ変更することで大幅な DIR の高速化を図ることができる可能性がある。過去には CPU と比較し GPU で DIR を実施した場合、要する時間が 95% 減少したと報告されている<sup>(92)</sup>。このようなことから、GPU を DIR に用いることで十数分の DIR に要する時間が数秒から数分程度まで高速化が可能となると考えられる。もう一つの改善方法は輪郭描出の時間の短縮である。輪郭の描出は線量評価および DIR を

実施するために必要である。輪郭描出には数分から十数分程度要している。近年では、この輪郭描出に DIR を用いる<sup>(48, 93, 94)</sup>、もしくは AI(artificial intelligence; 人工知能)を用いること<sup>(95, 96)</sup>で臨床に使用可能な質を保ちながら輪郭描出に要する時間を大幅に短縮可能との結果が報告されている。これらの技術を用いることで、DIR の実施時間、輪郭描出に係る時間を短縮することができ、治療時間が現在と同等か、現在よりもさらに短縮でき、実臨床において DIR を用いた線量合算の実現可能性はさらに高まると考えられる。

#### 4.4.2 DIR を用いた合算線量算出法の標準化

2017 年には米国医学物理学会より<sup>(51)</sup>、2018 年には日本放射線腫瘍学会より<sup>(52)</sup>DIR の使用に関するガイドラインが発刊された。また、2020 年には放射線治療領域に特化した DIR の使用に関する書籍が発刊されている<sup>(97)</sup>。これらのことより、DIR の放射線治療分野での登場から現在になって、DIR の標準化の環境が整いつつあると考えられる。さらなる標準化には次のような研究を進めることが重要であると考えられる。これまで、DIR の研究はアルゴリズムの開発や開発されたアルゴリズムの精度の評価から始まり、DIR を患者医用画像へ適応した場合の精度の評価といった段階を経ることで発展を進めている。そして、現在までに、本研究で行ったような DIR と臨床結果を結び付け、臨床における適応可能性を明らかにしつつある。さらなる DIR

の臨床における使用の標準化にこれから必要と考えられることは、前向き試験による DIR の有用性の証明である。本研究でも同様であるが、これまでの DIR と臨床結果とを結び付けた研究の多くは後ろ向き研究に限られる<sup>(60, 61, 98, 99)</sup>。これを、例えば、本研究の検討課題を基に考えれば、新手法による線量評価を前向きに実際の臨床症例に適応し、従来法で評価した臨床例と比較することで新手法の有効性を評価するといった検討が重要と考えられる。前向き試験などのより臨床において用いることの有用性を証明できる方法での検討を行っていくことが、今後のさらなる DIR の標準化のためには必要なことであると考えられる。

#### 4.5 本研究の限界

本研究の限界として、まず、DIR を用いた合算線量の評価および BT の治療変動の評価においては、どちらも症例の少なさと単一施設における検討であることが挙げられる。より多くの症例を用いて、かつ多施設での検討を進めることで、本研究の結果の妥当性担保することができると考えられる。本研究では、線量と有害事象の相関関係の解析にとどまっているが、症例数を増加して再度解析を進めることにより、有害事象と線量の関係にさらに影響を与えうる因子の探索、線量と有害事象の発生に乖離がある症例の傾向など、

本研究では明らかにできなかった項目を明らかにし、さらに有害事象予測を高精度化できる可能性があると考ええる。また、複数施設での実施を行うことにより、DIR を用いた合算線量算出において特に重視すべきことや、有害事象予測能力の担保に必要な装置及び DIR の精度等、より詳細な項目を明らかにでき、DIR を用いた線量合算手法の標準化につながると考えられる。

次の点として、DIR を用いた合算線量の評価において grade1 以上を有害事象ありと評価したことが挙げられる。Grade 1 は症状が軽微なものが多く、grade 2 以上で評価した場合に比較し、有害事象の評価に関する不確かさが大きい可能性がある。本研究で grade1 以上の症例を有害事象ありとして評価したのは、解析した症例群で grade2 以上の発生が少なかったためである。grade2 以上の発生が少なかった理由としては、治療計画において線量制約を遵守していたためであると考えられる。症例数の増加とも関係するが、多くの症例を解析し grade2 以上と grade1 以下で有害事象のありとなしの群を分けるといったことができた場合には、各 grade 発生の閾値となる線量指標の算出が可能となり、DIR を用いた合算線量算出法の標準化につながると考えられる。

次の点は本研究で実施した DIR 精度である。DSC による DIR 精度評価において、直腸と S 上結腸それぞれでは平均値(IQR)は 0.83 (0.77–0.91)と 0.72

(0.64 – 0.80)であり、完全な誤差のない DIR を実施できてはいなかった。特に S 状結腸の DSC が直腸の DSC に対して低かったが、これは、S 状結腸が直腸に比較し蛇行と動きが激しく、DIR を実施する画像間の差異が大きかったためであると考えられる。Rigaud らは S 状結腸の DIR 精度について検討しており、本研究で検討した ANACONDA アルゴリズムに比較し sTPS-RPM という DIR アルゴリズムを用いることで複雑に蛇行する S 状結腸であってもより良い精度で DIR が可能であると報告している<sup>(100)</sup>。また Rigaud<sup>(101)</sup>らは DIR アルゴリズムの違いによる変形線量分布の差について評価している。この中で、違う DIR アルゴリズムを用いて変形した BT の線量分布は、平均線量で 1 Gy 程度変化する可能性があるとし唆している。このようなことからより精度の高い DIR アルゴリズムを用いることで、DIR を基にして変形が行われた変形線量分布が変化し、結果として合算線量の結果が変化する可能性がある。合算線量の不確かさは有害事象の評価に不確かさをもたらすということを考えると、DIR 精度の向上はさらなる有害事象予測精度の向上につながる可能性がある。DIR 精度による有害事象予測能力の変化に関する報告は確認されていないことから、有害事象予測能力を担保するための DIR 精度についてはさらなる詳細な検討が必要と考えられる。

化学療法の有無は有害事象の発生に影響を及ぼす可能性がある。化学療法

併用の有無で分けた場合の有害事象との関連については解析を行ったものの、線量と化学療法併用の関係や、薬剤の種類については評価できていない。また、近年では分子標的薬を併用した症例において有害事象の発生確率が上昇する可能性も報告されていることから<sup>(102)</sup>、これらの薬剤の併用と合算線量との関連性については今後より詳細に検討されるべき課題と考えられる。

本研究では新手法で合算線量分布を算出したが、合算線量分布と実際に有害事象を生じた領域との位置に一致について評価できていない。本研究で評価した有害事象の多くが **grade 1** の軽微なものであり、有害事象発生部位を特定できる症例が少なかったことに起因している。今後、合算線量分布と実際の有害事象発生部位とが一致するかを検討することで、新手法により有害事象発生部位の予測精度の裏付けを行うことが必要と考えられる。

本研究で実施した小線源治療の線量計算、並びに **DIR** ではガスや尿などの物質の組成や内容物を加味した不均質の補正を行うことができていない。従来までの小線源治療では、体全体を水と考え線量計算を行う治療計画装置を用いることが一般的であった<sup>(75)</sup>。近年、体内のガスや骨といった組織の違いを考慮する不均質補正を行うことが可能な線量計算アルゴリズムを搭載した小線源治療用治療計画装置が販売されている。骨盤部の小線源治療において、不均質補正を行った場合と行わない場合とで、大きな差がないことが

示唆されているものの<sup>(103,104)</sup>、腸管内のガスが多い場合には線量計算に差が生じる可能性がある<sup>(105)</sup>と報告されている。各治療計画の線量計算に差が生じた場合には、DIR を用いて算出した合算線量にも差が生じる可能性があると考えられる。今後は、不均質補正を行った線量計算が可能な治療計画装置で算出した線量分布を用いることで、より体内での放射線の挙動を正確に考慮した合算線量の算出を行うことができる可能性がある。

## 第5章 結論

本研究では 59 症例の子宮頸がん症例を対象に、放射線治療における DIR を用いた合算線量算出法である新手法の有害事象予測能力を、従来法と比較することにより評価した。新手法 A で算出した  $D_{2cm^3}$  は従来法で算出した線量指標に比較し、より高い精度で腸管の有害事象発生を予測できる可能性があると示唆された。BT の治療中変動の評価において、解析を行った症例の中に大きな変動が生じている症例が確認されたことから、BT の治療中変動は合算線量の評価に影響を与える可能性があり、EBRT の治療中または治療間変動も含めた変動の低減や、適切な変動の考慮はさらなる有害事象予測の向上につながる可能性があることが分かった。より多くの症例を用いた多施設間の検討、及び DIR 精度向上や治療間・治療中変動の考慮による有害事象予測精度向上は、新手法の有効性をさらに高めるものとなり、新手法が標準的な線量評価方法となることにつながると考えられる。

## 謝辞

放射線腫瘍学分野神宮啓一教授には、研究に対するご指導のみならず、研究のしやすい環境の整備、叱咤激励のお言葉など研究遂行になくてならないものをご支援賜りました。心より感謝申し上げます。角谷倫之先生にはデータ解析から論文執筆に至るまで大変丁寧にアドバイスを賜りました。深く感謝申し上げます。梅澤玲先生には医師としての臨床面からみた研究に対するアドバイス、有害事象評価と多大なご支援を賜りました。深く感謝申し上げます。高山佳樹氏、田中祥平氏にはデータ集積において多大なご協力を賜りました。深く感謝申し上げます。

博士論文作成に当たり大変多くの方々に温かいお言葉、ご支援等賜りました。この場を借りまして深く感謝申し上げます。

## 参考文献

1. 厚生労働省. 平成 30 年(2018) 人口動態統計月報年計(概数)の概況. Journal. 2018.<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai18/index.html>.
2. 国立がん研究センターがん情報サービス: 「がん登録・統計」. Journal.[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/dl/index.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html).
3. 厚生労働省健康局がん・疾病対策課. 平成 29 年 全国がん登録 罹患数・率 報告 Journal. 2017.<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000624853.pdf>.
4. 日本がん登録協議会. 本当に増えているがん、減っているがん. Journal. 2016.[http://www.jacr.info/publication/pub\\_m\\_supp\\_02.html](http://www.jacr.info/publication/pub_m_supp_02.html). 2020 年 12 月 28 日
5. 日本産婦人科学会婦人科腫瘍委員会. 患者年俵. Journal. 2012.[http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/shuyou\\_vol64no12.pdf](http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/shuyou_vol64no12.pdf). 2020 年 12 月 28 日
6. 日本臨床腫瘍学会. 新臨床腫瘍学 第 4 版. 南江堂. 2015.
7. Lutz G, Issmann, Lutz W, Hans I, Ursula K, Hans G, Schnurch, Harald Z, Hausen. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. Proc Natl Acad Sci. 1983;80:4.
8. Matthias D, Lutz G, Hans I, Harald Z, Hausen. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proc Natl Acad Sci. 1983;80:4.
9. Michael B, Lutz G, Hans L, Andreas K, Wolfram S, Harald Z, Hausen. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. The Embo Journal. 1984;3:7.
10. 厚生労働省. 厚生労働省 政策について. Journal.<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/index.html>.
11. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105:103-4.
12. 日本産婦人科学会、日本病理学会、日本医学放射線学会、日本放射線腫瘍学会. 子宮頸癌取り扱い規約、第 3 版. 金原出版株式会社. 2012.
13. がん対策情報センター 国. がん診療連携拠点病院等院内がん登録 2010-2011 年 5 年 生存率 集計 報告書. Journal. 2019.[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/brochure/hosp\\_c\\_reg\\_surv.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/hosp_c_reg_surv.html).
14. 日本婦人科腫瘍学会. 子宮頸癌治療ガイドライン 2017 年度版. 金原出版株式会社. 2017.
15. 放射線腫瘍学会. 放射線治療計画ガイドライン 2016 年度版. 金原出版株式会社. 2016.

16. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *The Lancet*. 1997;350:535-40.
17. Toita T, Kato S, Niibe Y, Ohno T, Kazumoto T, Kodaira T, et al. Prospective multi-institutional study of definitive radiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with nonbulky (<4-cm) stage I and II uterine cervical cancer (JAROG0401/JROSG04-2). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:e49-56.
18. Ariga T, Toita T, Kato S, Kazumoto T, Kubozono M, Tokumaru S, et al. Treatment outcomes of patients with FIGO Stage I/II uterine cervical cancer treated with definitive radiotherapy: a multi-institutional retrospective research study. *J Radiat Res*. 2015;56:841-8.
19. Zheng M, Huang L, He L, Ding H, Wang HY, Zheng LM. Evaluation of the effects of type II radical hysterectomy in the treatment of 960 patients with stage IB-IIB cervical carcinoma: A retrospective study. *J Surg Oncol*. 2011;103:435-41.
20. Toita T, Moromizato H, Ogawa K, Kakinohana Y, Maehama T, Kanazawa K, et al. Concurrent chemoradiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;96:665-70.
21. Toita T, Kitagawa R, Hamano T, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y, et al. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with locally advanced uterine cervical cancer: efficacy and toxicity of a low cumulative radiation dose schedule. *Gynecol Oncol*. 2012;126:211-6.
22. Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer--a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2002;14:203-12.
23. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2001;358:781-6.
24. National Cancer Institute. Cervical Cancer Treatment(PQD®)-Health Professional Version.
25. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17:64-84.
26. Coia L, Won M, Lanciano R, Marcial V, Marts K, Hanks G. The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix results of the second national practice survey. *Cancer*. 1990;66:6.
27. Toita T, Kakinohana Y, Ogawa K, Adachi G, Moromizato H, Nagai Y, et al. Combination external beam radiotherapy and high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: Analysis of dose and fractionation schedule. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:1344-

53.

28. Nakano T, Kato S, Ohno T, Tsujii H, Sato S, Fukuhisa K, et al. Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer*. 2005;103:92-101.
29. Simone M, Christhardt K, Volker B, Oliver N, Anne K, Waldemar W, et al. Brachytherapy-emulating robotic radiosurgery in patients with cervical carcinoma. *Radiation Oncology*. 2013;8:8.
30. Molla M, Escude L, Nouet P, Popowski Y, Hidalgo A, Rouzaud M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy boost for gynecologic tumors: an alternative to brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:118-24.
31. Gill BS, Lin JF, Krivak TC, Sukumvanich P, Laskey RA, Ross MS, et al. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90:1083-90.
32. 大西洋, 唐澤久美子, 唐澤克之. *がん放射線療法* 2017. 秀潤社. 2017.
33. Surbir N, Beth E, Bruce T, Colin O, Jeffrey DD, Daniel P. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:11.
34. Chassagne D, Dutreix A, Almond P, Burger JMV, Bush M, Joslin C. ICRU report 38. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU. 1985.
35. Kang HC, Shin KH, Park SY, Kim JY. 3D CT-based high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer: clinical impact on late rectal bleeding and local control. *Radiother Oncol*. 2010;97:507-13.
36. Briot E, Crevoisier R, Petrow P, Delapierre M, Albano M, Petit C, et al. Dose-volume histogram analysis for tumor and critical organs in intracavity brachytherapy of cervical cancer with the use of MRI. *Radiother Oncol*. 2001;60:S3.
37. Claudia F, Rochard P, Tomas HK, Andere W. Comparison of radiography- and computed tomography-based treatment planning in cervix cancer in brachytherapy with specific attention to some quality assurance aspects. *Radiother Oncol*. 2001;58:10.
38. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol*. 2005;74:235-45.
39. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol*. 2006;78:67-77.

40. Kato S, Tran DNL, Ohno T, Nakano T, Kiyohara H, Ohkubo Y, et al. CT-based 3D Dose-Volume Parameter of the Rectum and Late Rectal Complication in Patients with Cervical Cancer Treated with High-Dose-Rate Intracavitary Brachytherapy. *Journal of Radiation Research*. 2010;51:215-21.
41. Koom WS, Sohn DK, Kim JY, Kim JW, Shin KH, Yoon SM, et al. Computed tomography-based high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: preliminary demonstration of correlation between dose-volume parameters and rectal mucosal changes observed by flexible sigmoidoscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:1446-54.
42. Georg P, Kirisits C, Goldner G, Dorr W, Hammer J, Potzi R, et al. Correlation of dose-volume parameters, endoscopic and clinical rectal side effects in cervix cancer patients treated with definitive radiotherapy including MRI-based brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2009;91:173-80.
43. Isohashi F, Yoshioka Y, Koizumi M, Suzuki O, Konishi K, Sumida I, et al. Rectal dose and source strength of the high-dose-rate iridium-192 both affect late rectal bleeding after intracavitary radiation therapy for uterine cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77:758-64.
44. Lee C, Langen KM, Lu W, Haimerl J, Schnarr E, Ruchala KJ, et al. Assessment of parotid gland dose changes during head and neck cancer radiotherapy using daily megavoltage computed tomography and deformable image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:1563-71.
45. Wu Q, Chi Y, Chen PY, Krauss DJ, Yan D, Martinez A. Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:924-32.
46. Lu J, Ma Y, Chen J, Wang L, Zhang G, Zhao M, et al. Assessment of anatomical and dosimetric changes by a deformable registration method during the course of intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *J Radiat Res*. 2014;55:97-104.
47. Veiga C, McClelland J, Moinuddin S, Lourenco A, Ricketts K, Annkah J, et al. Toward adaptive radiotherapy for head and neck patients: Feasibility study on using CT-to-CBCT deformable registration for "dose of the day" calculations. *Med Phys*. 2014;41:031703.
48. Chao KS, Bhide S, Chen H, Asper J, Bush S, Franklin G, et al. Reduce in variation and improve efficiency of target volume delineation by a computer-assisted system using a deformable image registration approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:1512-21.
49. Walker GV, Awan M, Tao R, Koay EJ, Boehling NS, Grant JD, et al. Prospective randomized double-blind study of atlas-based organ-at-risk autosegmentation-assisted radiation planning in head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2014;112:321-5.
50. Teguh DN, Levendag PC, Voet PW, Al-Mamgani A, Han X, Wolf TK, et al. Clinical validation of atlas-based auto-segmentation of multiple target volumes and normal tissue (swallowing/mastication) structures in the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:950-7.

51. Brock KK, Mutic S, McNutt TR, Li H, Kessler ML. Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132. *Med Phys.* 2017;44:e43-e76.
52. 日本放射線腫瘍学会 QA 委員会 DIR ガイドラインワーキンググループ. 放射線治療における非剛体レジストレーション利用のためのガイドライン 2018 年度版. 2018.
53. Hayashi K, Isohashi F, Akino Y, Wakai N, Mabuchi S, Suzuki O, et al. Estimation of the total rectal dose of radical external beam and intracavitary radiotherapy for uterine cervical cancer using the deformable image registration method. *J Radiat Res.* 2015;56:546-52.
54. Kadoya N, Miyasaka Y, Yamamoto T, Kuroda Y, Ito K, Chiba M, et al. Evaluation of rectum and bladder dose accumulation from external beam radiotherapy and brachytherapy for cervical cancer using two different deformable image registration techniques. *J Radiat Res.* 2017;58:720-8.
55. Teo BK, Bonner Millar LP, Ding X, Lin LL. Assessment of cumulative external beam and intracavitary brachytherapy organ doses in gynecologic cancers using deformable dose summation. *Radiother Oncol.* 2015;115:195-202.
56. Mohammadi R, Mahdavi SR, Jaber R, Siavashpour Z, Janani L, Meigooni AS, et al. Evaluation of deformable image registration algorithm for determination of accumulated dose for brachytherapy of cervical cancer patients. *J Contemp Brachytherapy.* 2019;11:469-78.
57. Reniers B, Janssens G, Orban de Xivry J, Landry G, Verhaegen F. Dose distribution for gynecological brachytherapy with dose accumulation between insertions: Feasibility study. *Brachytherapy.* 2016;15:504-13.
58. Kobayashi K, Murakami N, Wakita A, Nakamura S, Okamoto H, Umezawa R, et al. Dosimetric variations due to interfraction organ deformation in cervical cancer brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2015;117:555-8.
59. Kim H, Huq MS, Houser C, Beriwal S, Michalski D. Mapping of dose distribution from IMRT onto MRI-guided high dose rate brachytherapy using deformable image registration for cervical cancer treatments: preliminary study with commercially available software. *J Contemp Brachytherapy.* 2014;6:178-84.
60. Zakariaee R, Hamarneh G, Brown CJ, Gaudet M, Aquino-Parsons C, Spadinger I. Bladder accumulated dose in image-guided high-dose-rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer and its relation to urinary toxicity. *Phys Med Biol.* 2016;61:8408-24.
61. Kobayashi K, Murakami N, Inaba K, Wakita A, Nakamura S, Okamoto H, et al. Dose reconstruction technique using non-rigid registration to evaluate spatial correspondence between high-dose region and late radiation toxicity: a case of tracheobronchial stenosis after external beam radiotherapy combined with endotracheal brachytherapy for tracheal cancer. *J Contemp Brachytherapy.* 2016;8:156-63.

62. Takayama Y, Kadoya N, Yamamoto T, Ito K, Chiba M, Fujiwara K, et al. Evaluation of the performance of deformable image registration between planning CT and CBCT images for the pelvic region: comparison between hybrid and intensity-based DIR. *J Radiat Res.* 2017;58:567-71.
63. Kadoya N, Miyasaka Y, Nakajima Y, Kuroda Y, Ito K, Chiba M, et al. Evaluation of deformable image registration between external beam radiotherapy and HDR brachytherapy for cervical cancer with a 3D-printed deformable pelvis phantom. *Med Phys.* 2017;44:1445-55.
64. Nomden CN, de Leeuw AA, Roesink JM, Tersteeg RJ, Westerveld H, Jurgenliemk-Schulz IM. Intra-fraction uncertainties of MRI guided brachytherapy in patients with cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2014;112:217-20.
65. Anderson C, Lowe G, Wills R, Inchley D, Beenstock V, Bryant L, et al. Critical structure movement in cervix brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2013;107:39-45.
66. Nesvacil N, Tanderup K, Hellebust TP, De Leeuw A, Lang S, Mohamed S, et al. A multicentre comparison of the dosimetric impact of inter- and intra-fractional anatomical variations in fractionated cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2013;107:20-5.
67. Simha V, Patel FD, Sharma SC, Rai B, Oinam AS, krishnatry R, et al. Evaluation of intrafraction motion of the organs at risk in image-based brachytherapy of cervical cancer. *Brachytherapy.* 2014;13:562-7.
68. Han Y, Shin EH, Huh SJ, Lee JE, Park W. Interfractional dose variation during intensity-modulated radiation therapy for cervical cancer assessed by weekly CT evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:617-23.
69. van Heerden LE, Visser J, Koedooder K, Rasch CR, Pieters BR, Bel A. Role of deformable image registration for delivered dose accumulation of adaptive external beam radiation therapy and brachytherapy in cervical cancer. *J Contemp Brachytherapy.* 2018;10:542-50.
70. Heijkoop ST, Langerak TR, Quint S, Mens JW, Zolnay AG, Heijmen BJ, et al. Quantification of intra-fraction changes during radiotherapy of cervical cancer assessed with pre- and post-fraction Cone Beam CT scans. *Radiother Oncol.* 2015;117:536-41.
71. AndreÂ Buchali, Stefan Koswig, Stefan Dinges, Peter Rosenthal, JuÈrgen Salk, Gundula Lackner, et al. Impact of the filling status of the bladder and rectum on their integral dose distribution and the movement of the uterus in the treatment planning of gynaecological cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 1999;52:6.
72. Murakami N, Kato S, Nakano T, Uno T, Yamanaka T, Sakurai H, et al. A phase I/II clinical trial for the hybrid of intracavitary and interstitial brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *BMC Cancer.* 2016;16:640.
73. Otter S, Franklin A, Ajaz M, Stewart A. Improving the efficiency of image guided brachytherapy in cervical cancer. *J Contemp Brachytherapy.* 2016;8:557-65.

74. Fokdal L, Sturdza A, Mazon R, Haie-Meder C, Tan LT, Gillham C, et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol*. 2016;120:434-40.
75. Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, F.Hanson W, Huq MS, Ibbott GS, et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys*. 2004;31:633-74.
76. Weistrand O, Svensson S. The ANACONDA algorithm for deformable image registration in radiotherapy. *Med Phys*. 2015;42:40-53.
77. Dice LR. Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species. *Ecology*. 1945;26:297-302.
78. Raj V, Grigorios K, Karthik K, Susanta H. A framework for deformable image registration validation in radiotherapy clinical applications  
*J Appl Clin Med Phys*. 2013;14.
79. Zhang T, Chi Y, Meldolesi E, Yan D. Automatic delineation of on-line head-and-neck computed tomography images: toward on-line adaptive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:522-30.
80. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol*. 1989;62:679-94.
81. 青山喬, 丹羽太貫. 放射線基礎医学. 金芳堂. 2016.
82. Konishi K, Yoshioka Y, Isohashi F, Sumida I, Kawaguchi Y, Kotsuma T, et al. Correlation between dosimetric parameters and late rectal and urinary toxicities in patients treated with high-dose-rate brachytherapy used as monotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:1003-7.
83. Huang EY, Sung CC, Ko SF, Wang CJ, Yang KD. The different volume effects of small-bowel toxicity during pelvic irradiation between gynecologic patients with and without abdominal surgery: a prospective study with computed tomography-based dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:732-9.
84. Institute DoHaHSNIoHNC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2010.
85. Ospina JD, Zhu J, Chira C, Bossi A, Delobel JB, Beckendorf V, et al. Random forests to predict rectal toxicity following prostate cancer radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89:1024-31.
86. Martinez-Monge R, Moreno M, Ciervide R, Cambeiro M, Perez-Gracia JL, Gil-Bazo I, et al. External-beam radiation therapy and high-dose rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high prostate cancer: preliminary data on clinical

- outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:e469-76.
87. Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Cowen DM, Levegrün S, et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I) multivariate analysis and dose–response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;27:103-13.
88. Tod M, Meredith WJ. Treatment of Cancer of the Cervix Uteri- A Revised "Manchester Methods". *Br J Radiol.* 1953;26:6.
89. Mazon R, Fokdal LU, Kirchheiner K, Georg P, Jastaniyah N, Segedin B, et al. Dose-volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study. *Radiother Oncol.* 2016;120:412-9.
90. Ding GX, Alaei P, Curran B, Flynn R, Gossman M, Mackie TR, et al. Image guidance doses delivered during radiotherapy: Quantification, management, and reduction: Report of the AAPM Therapy Physics Committee Task Group 180. *Med Phys.* 2018;45:e84-e99.
91. Kadoya N, Kito S, Kurooka M, Saito M, Takemura A, Tohyama N, et al. Factual survey of the clinical use of deformable image registration software for radiotherapy in Japan. *J Radiat Res.* 2019;60:546-53.
92. Punithakumar K, Boulanger P, Noga M. A GPU-Accelerated Deformable Image Registration Algorithm With Applications to Right Ventricular Segmentation. *IEEE Access.* 2017;5:20374-82.
93. Raudaschl PF, Zaffino P, Sharp GC, Spadea MF, Chen A, Dawant BM, et al. Evaluation of segmentation methods on head and neck CT: Auto-segmentation challenge 2015. *Med Phys.* 2017;44:2020-36.
94. Ramadaan IS, Peick K, Hamilton DA, Evans J, Iupati D, Nicholson A, et al. Validation of Varian's SmartAdapt(R) deformable image registration algorithm for clinical application. *Radiat Oncol.* 2015;10:73.
95. Men K, Dai J, Li Y. Automatic segmentation of the clinical target volume and organs at risk in the planning CT for rectal cancer using deep dilated convolutional neural networks. *Med Phys.* 2017;44:6377-89.
96. van Dijk LV, Van den Bosch L, Aljabar P, Peressutti D, Both S, R JHMS, et al. Improving automatic delineation for head and neck organs at risk by Deep Learning Contouring. *Radiother Oncol.* 2020;142:115-23.
97. 角谷 倫之, 木藤 哲史, 黒岡 将彦, 武川 英樹, 藤田 幸男, 宮部 結城. 詳説 非剛体レジストレーション —放射線治療領域—. 中外医学社. 2020.
98. Swaminath A, Massey C, Brierley JD, Dinniwell R, Wong R, Kim JJ, et al. Accumulated Delivered Dose Response of Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93:639-48.
99. Lee DS, Woo JY, Kim JW, Seong J. Re-Irradiation of Hepatocellular Carcinoma: Clinical

Applicability of Deformable Image Registration. *Yonsei Med J.* 2016;57:41-9.

100. Rigaud B, Cazoulat G, Vedam S, Venkatesan AM, Peterson CB, Taku N, et al. Modeling Complex Deformations of the Sigmoid Colon Between External Beam Radiation Therapy and Brachytherapy Images of Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106:1084-94.

101. Rigaud B, Klopp A, Vedam S, Venkatesan A, Taku N, Simon A, et al. Deformable image registration for dose mapping between external beam radiotherapy and brachytherapy images of cervical cancer. *Phys Med Biol.* 2019;64:115023.

102. Sturdza A, Hofmann S, Kranawetter M, Polterauer S, Grimm C, Krainer M, et al. Increased genitourinary fistula rate after bevacizumab in recurrent cervical cancer patients initially treated with definitive radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy. *Strahlenther Onkol.* 2017;193:1056-65.

103. Jacob D, Lamberto M, DeSouza Lawrence L, Mourtada F. Clinical transition to model-based dose calculation algorithm: A retrospective analysis of high-dose-rate tandem and ring brachytherapy of the cervix. *Brachytherapy.* 2017;16:624-9.

104. Fotina I, Zourari K, Lahanas V, Pantelis E, Papagiannis P. A comparative assessment of inhomogeneity and finite patient dimension effects in (60)Co and (192)Ir high-dose-rate brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy.* 2018;10:73-84.

105. Abe K, Kadoya N, Sato S, Hashimoto S, Nakajima Y, Miyasaka Y, et al. Impact of a commercially available model-based dose calculation algorithm on treatment planning of high-dose-rate brachytherapy in patients with cervical cancer. *J Radiat Res.* 2018;59:198-206.

106. H.Barrow, J. Tenenbaum, R. Bolles, Walf H. Parametric correspondence and chamfer matching: Two new techniques for image matching. In *Int'l Joint Conf of Artif Intel.* 1977:5.

## 付録

本研究において使用した DIR アルゴリズムである ANACONDA(anatomically constrained deformation algorithm)について概説する。

ANACONDA では画像所に格子状に配置された各グリッドポイント $x_i$ における変形ベクトルである $v_i$ を算出することで各ボクセルを変形する。任意の変形ベクトル、 $v$ を算出するための関数 $f(v)$ を式(A.1)に表す。

	$f(v) = \alpha C(v) + (\beta H(v) + \gamma S(v)) + \delta D(v)$	(A.1)
--	---	-------

式中の $C(v)$ は類似度計測項、 $H(v)$ と $S(v)$ は正規化項、 $D(v)$ は輪郭情報に関する項である。 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ は実数である正の値をとり、各項に対する重みづけを決定する。

各項について記載する。まず第1項目類似度計測項である。類似度は DIR において目標とする画像と変形対象の画像との一致度を計測して評価する。類似度計測には式(A.2)に示す正規化相互相関係数が用いられる。

	$C(v) = \frac{\sum_i (R(x_i) - \bar{R}) (T(M(x_i) + v_i) - \bar{T})}{\sqrt{\sum_i (R(x_i) - \bar{R})^2} \sqrt{\sum_i (T(M(x_i) + v_i) - \bar{T})^2}}$	(A.2)
--	---	-------

式中の $R$ は目標画像、 $T$ は被変形画像、 $M$ は DIR の前段階として画像 $T$ に対して実施された剛体位置合わせを示している。示す。また、 $\bar{R}$ と $\bar{T}$ は画像

R および T の画素値の平均値を示す。画像の平均値を式中に用いていることで画像に生じるノイズの影響を受けにくい特徴がある。

第 2 項及び第 3 項は正規化項である。正規化とは画像の不自然な変形を抑制し、滑らかな変形を促すことを目的とする。画像変形に誤差をもたらす解剖学的に一致する点を間違えて検出することや、画像のノイズによる誤った変形に対しても不自然な変形を抑制することで、不自然な変形に対する堅牢性を担保する。

第 4 項は臓器輪郭に関連した項である。合わせこみの対象とする ROI 同士の一貫度評価し、ROI 同士が近くなるように変形を行う。合わせこむためには、目標とする画像のどこに最も距離が近くなる位置が存在するかを探索することが必要であるが、この第 4 項においては chamfer matching<sup>(106)</sup>を用いている。Chamfer matching では距離変換画像を用いて画像全体を探索することなく効率よく画像の探索を行うことができ、変形ベクトルの計算の高速化を実現する。

このように ANACONDA では、第 1 項から第 4 項によりの画像強度および輪郭情報の相違を最小化するように変形ベクトルを決定することで、高速かつ精度の高い DIR を実現することを目的としている。

## 図表

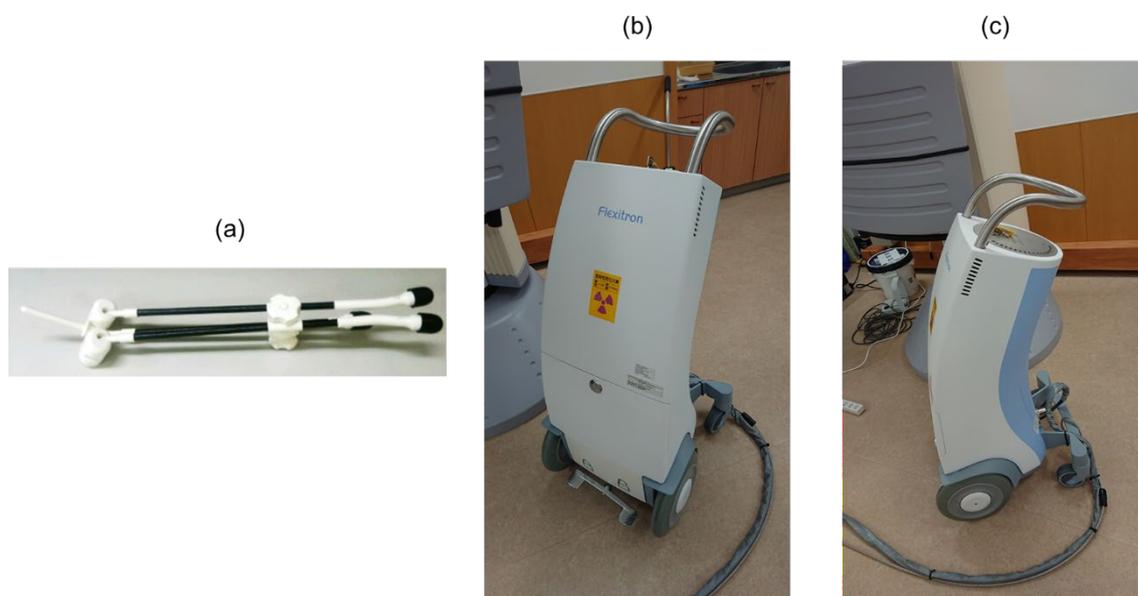


図 1. 子宮頸がん BT で使用するアプリケーター(a)と遠隔操作密封小線源治療装置の外観(b), (c).

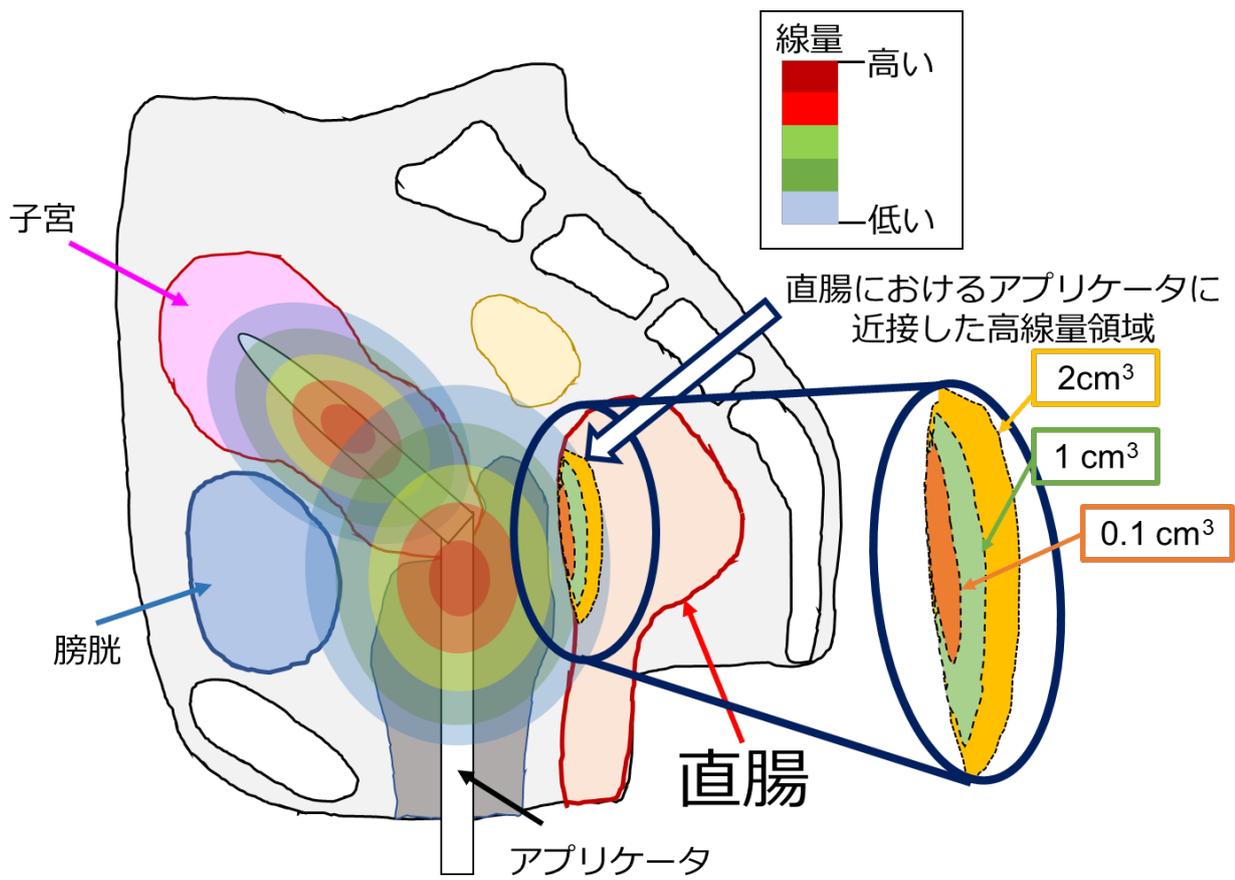
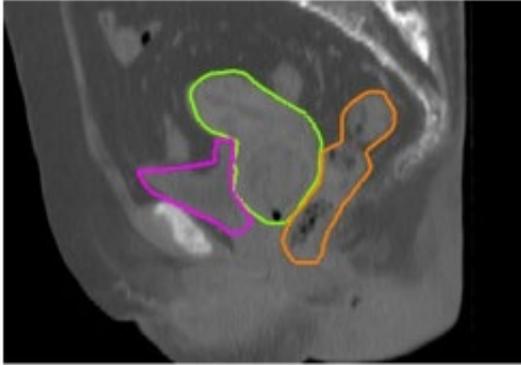


図 2. 子宮頸がん放射線治療における線量指標の表す評価領域の模式図.

外部照射用治療計画CT画像



小線源治療用治療計画CT画像

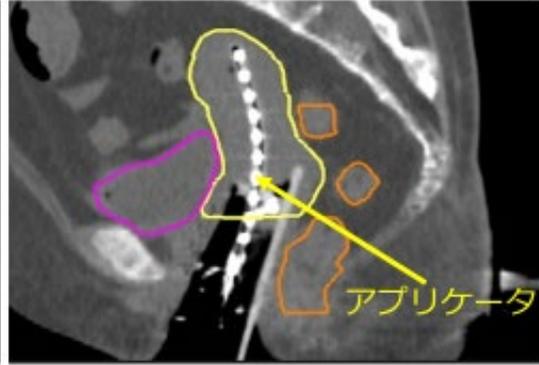


図 3. 子宮頸がん放射線治療における外部照射と小線源治療時の臓器変動の様子.

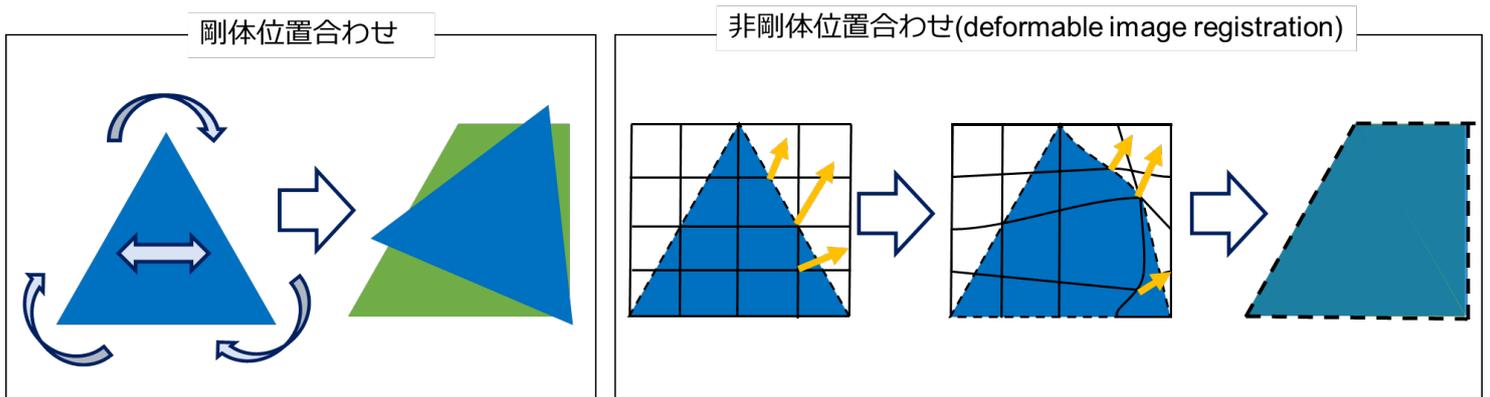


図 4. 剛体位置合わせと非剛体位置合わせの概略図.

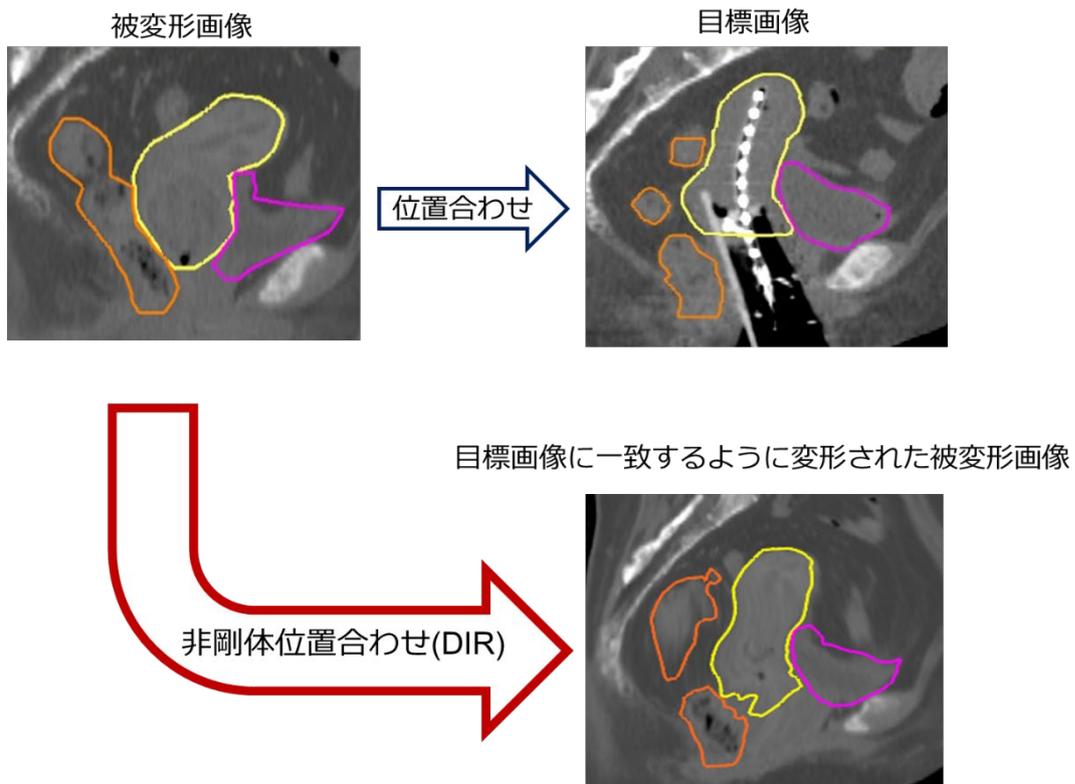


図 5. 医用画像に非剛体位置合わせ(DIR)を適用した例.

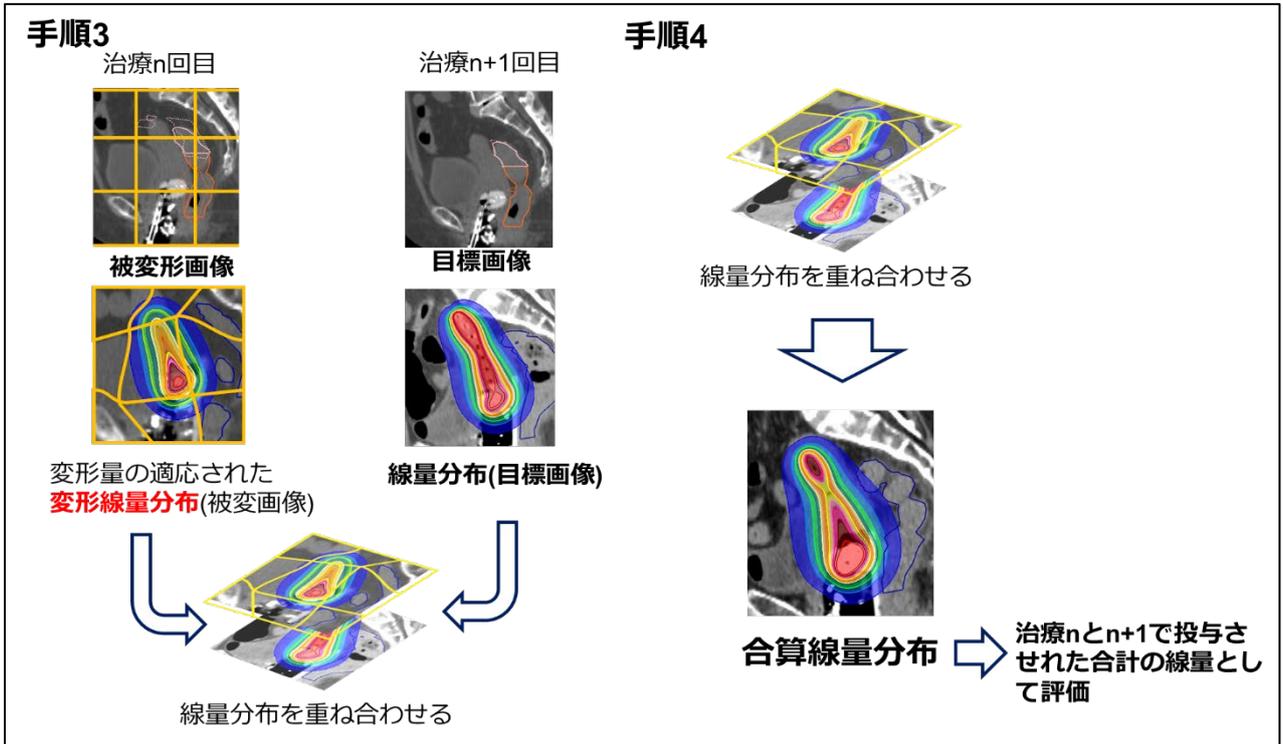
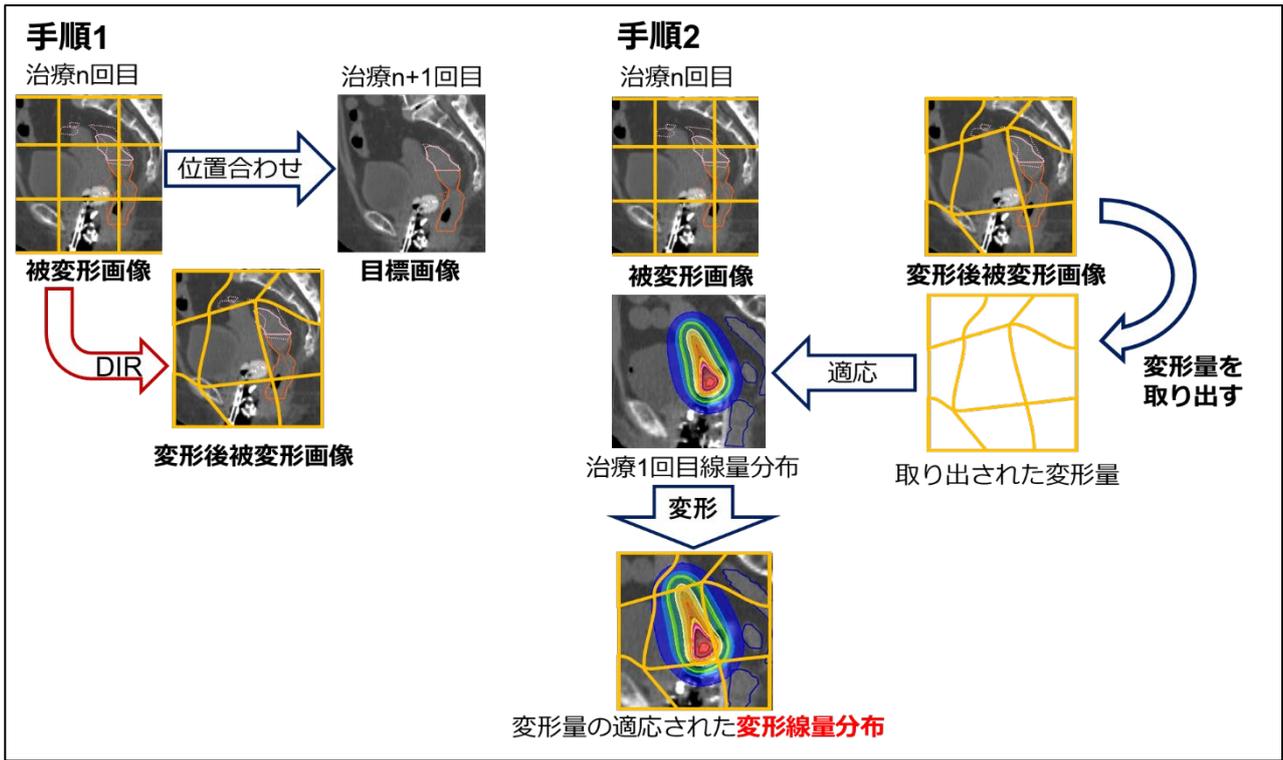


図 6. DIR を用いた合算線量算出の方法.

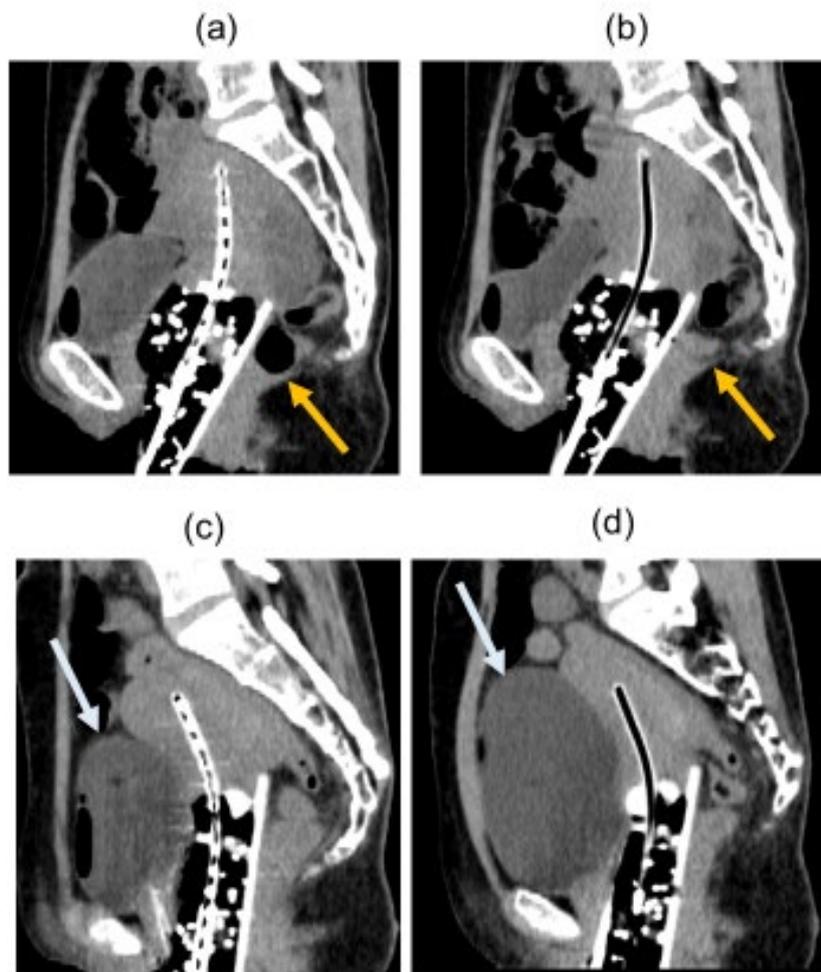


図 7. 子宮頸がん BT 中に発生する臓器変動 (a)と(b)、(c)と(d)はそれぞれ同一の治療回の CT 画像を示す。(a)と(c)、(b)と(d)はそれぞれ線量投与前と線量投与後を示す。

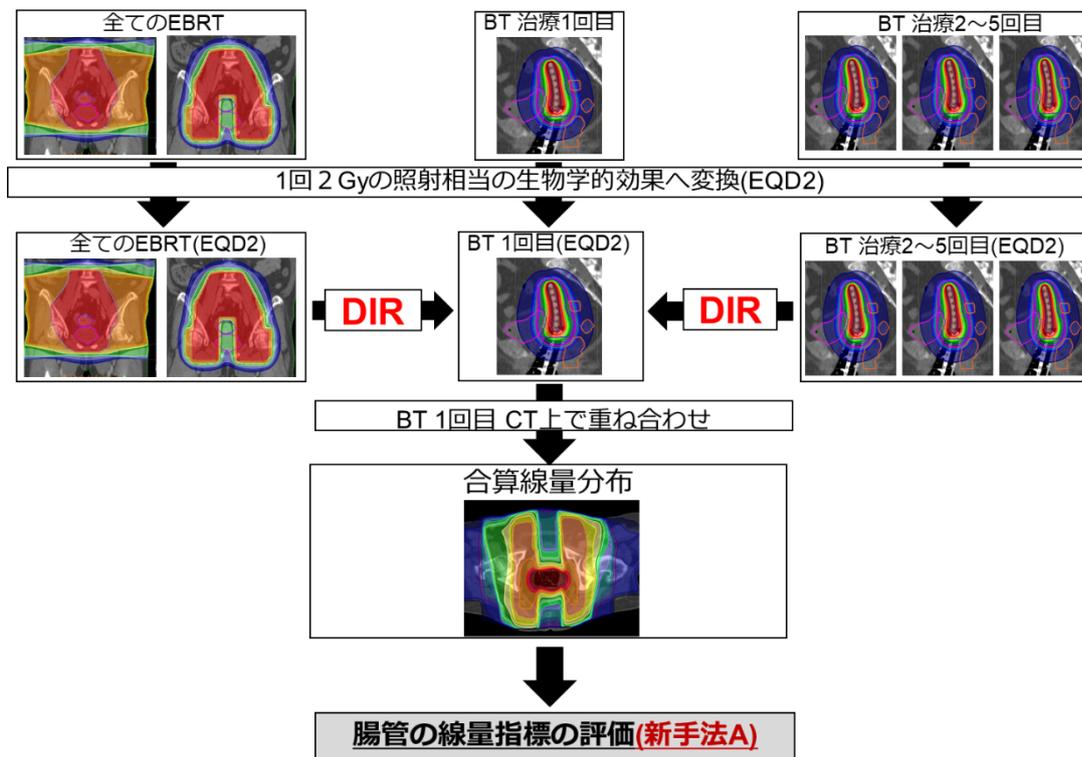


図 8. DIR を用いた新手法 A による合算線量算出のためのワークフロー.

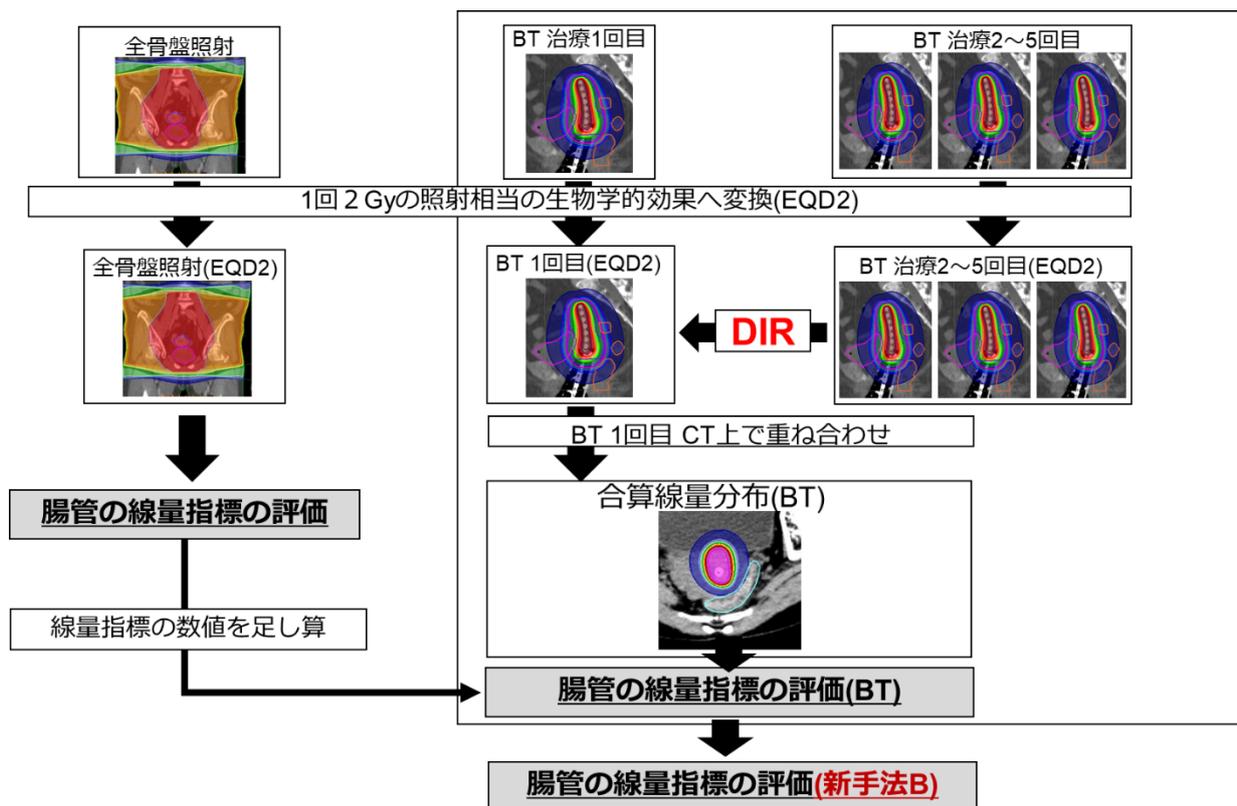


図 9. DIR を用いた新手法 B による合算線量算出のためのワークフロー.

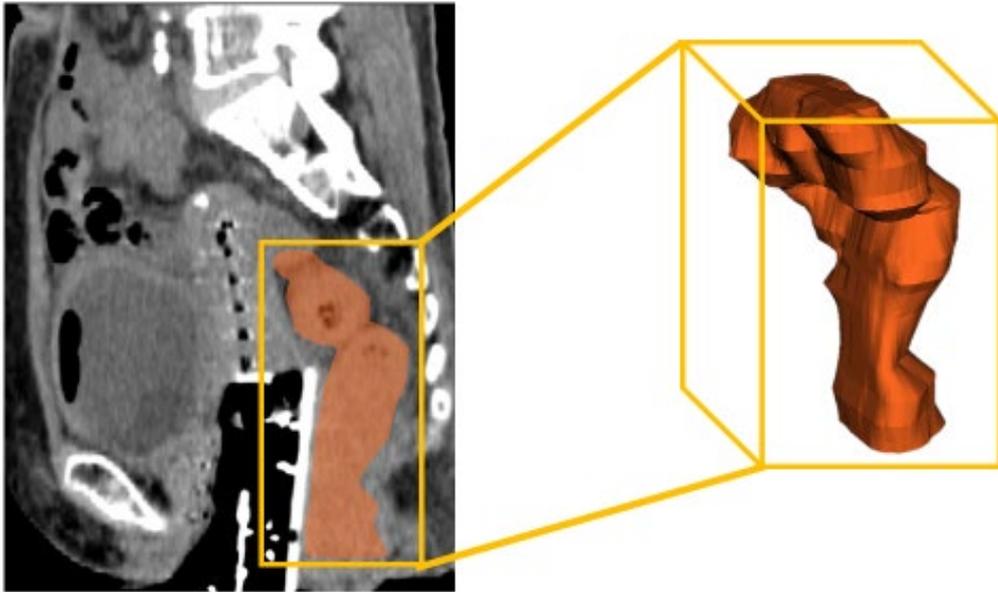


図 10. 変形ベクトルを算出する領域を定義する立方体.

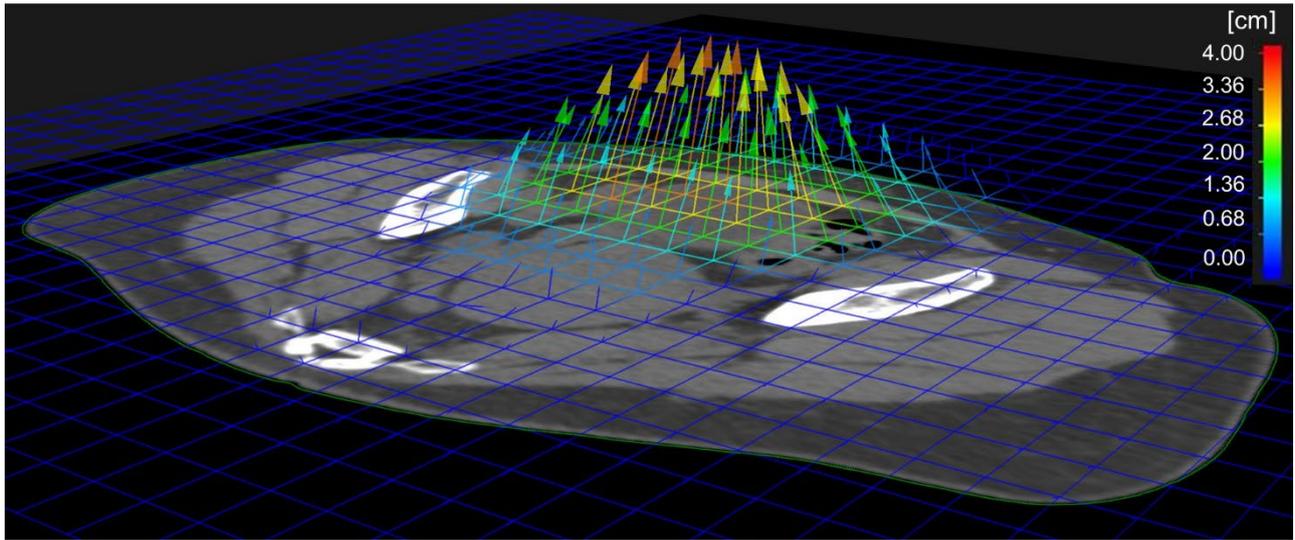


図 11. 変形ベクトルのイメージ図.

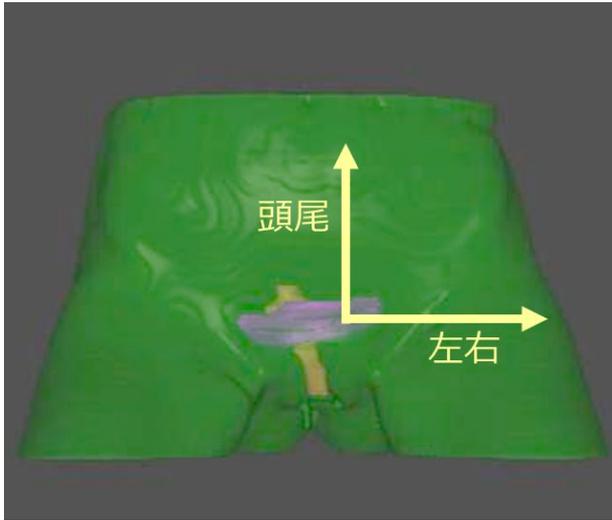


図 12. 変形ベクトル算出時の方向.

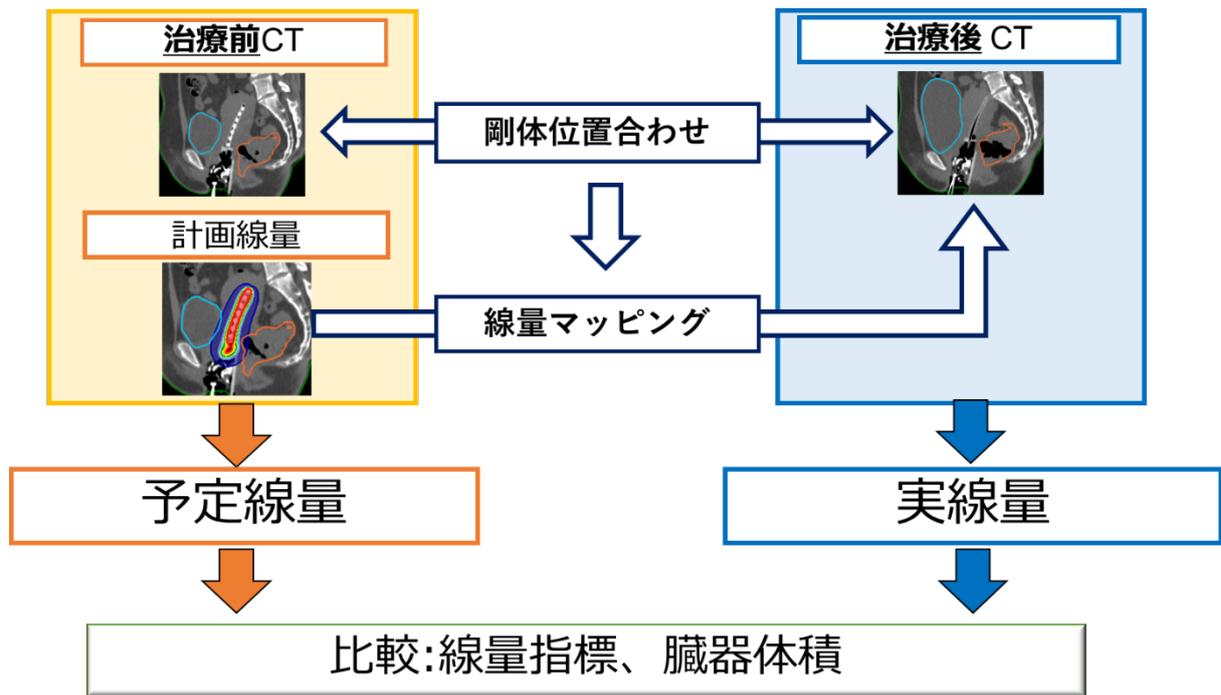


図 13. 子宮頸がんBTにおける治療中変動の評価の検討の治療中変動算出のためのフレームワーク。

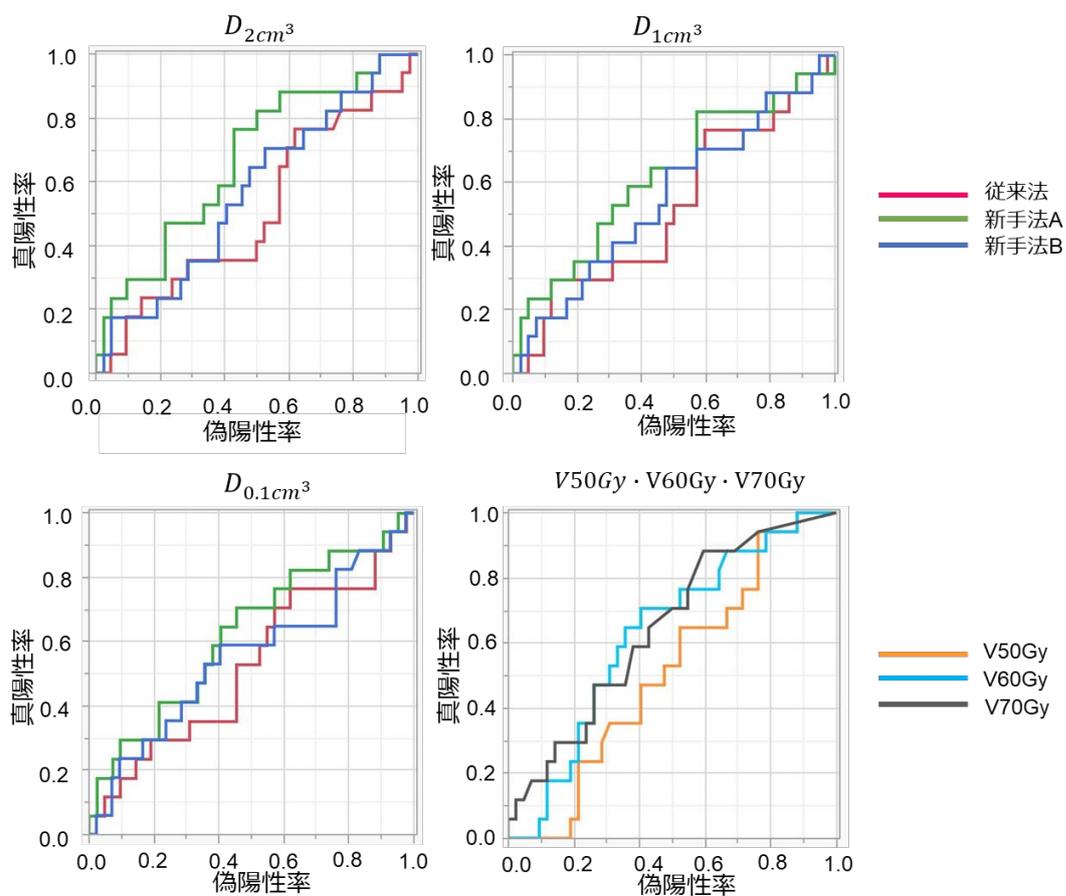


図 14. DIR を用いた合算線量の有効性の評価の検討において各合算手法で算出した線量指標の ROC 曲線.

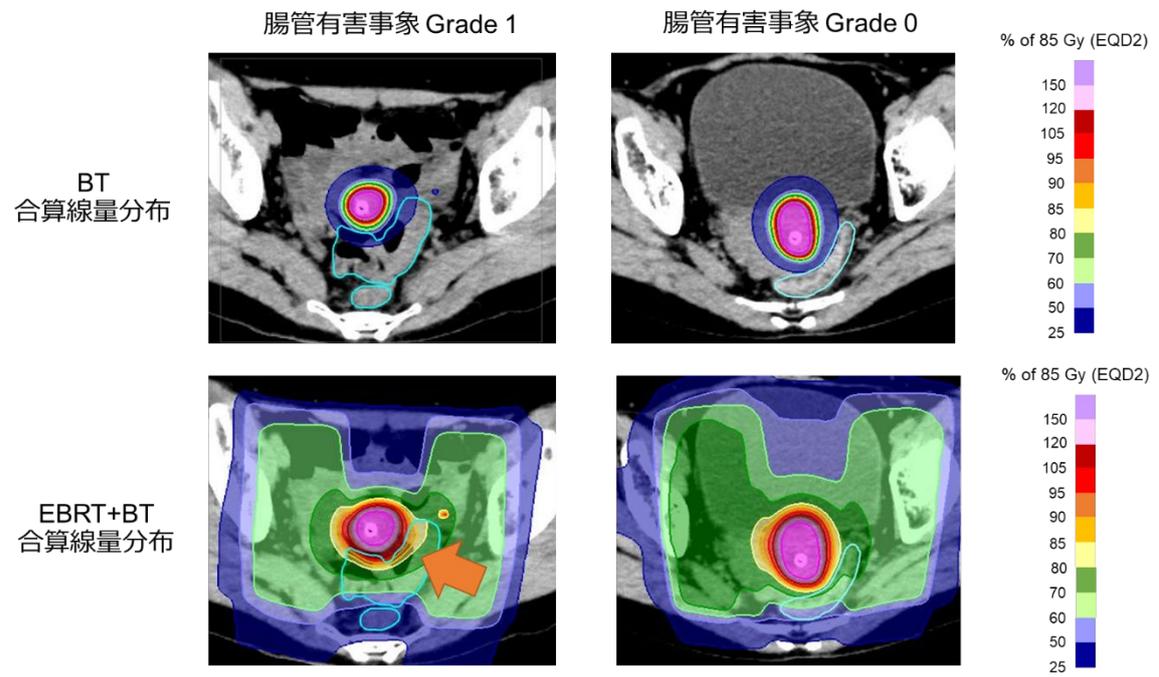


図 15. DIR を用いた合算線量の有効性の評価において新手法 A で作成した合算線量分布の例

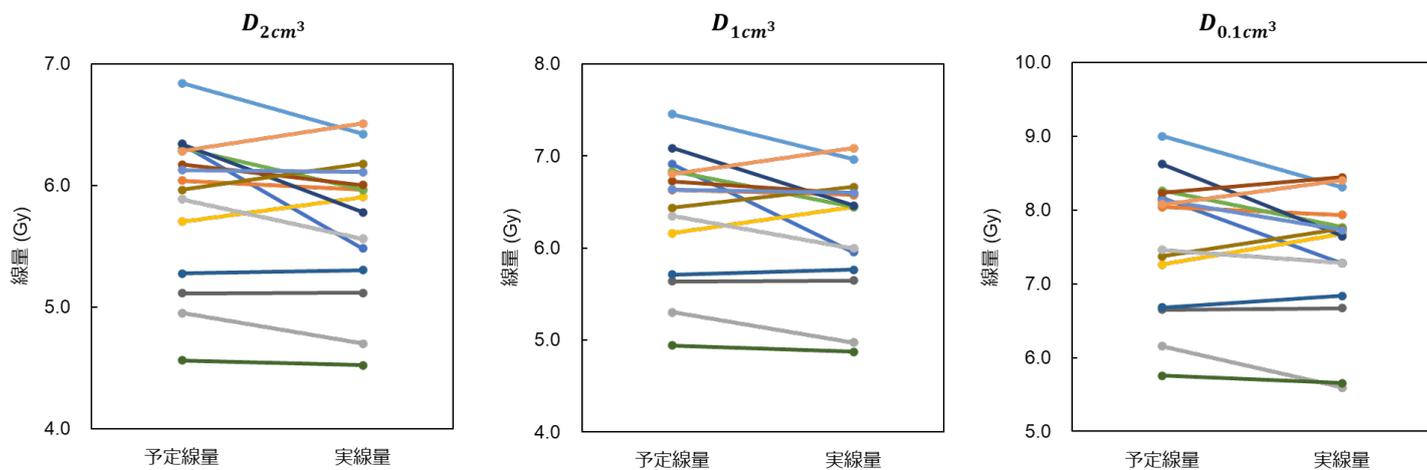


図 16. 子宮頸がん BT における治療中変動の評価の検討で解析した、各症例の予定線量から実線量への変化

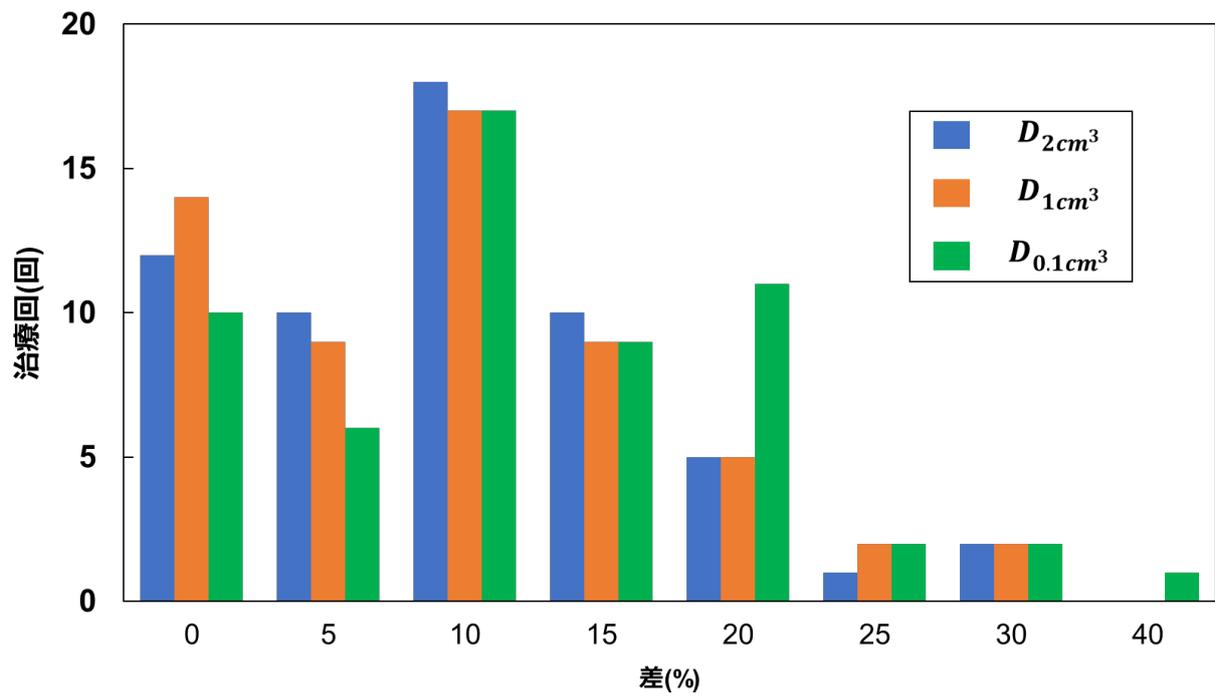


図 17. 子宮頸がん BT における治療中変動の評価の検討で解析した直腸の治療中変動と治療回数  
のヒストグラム。

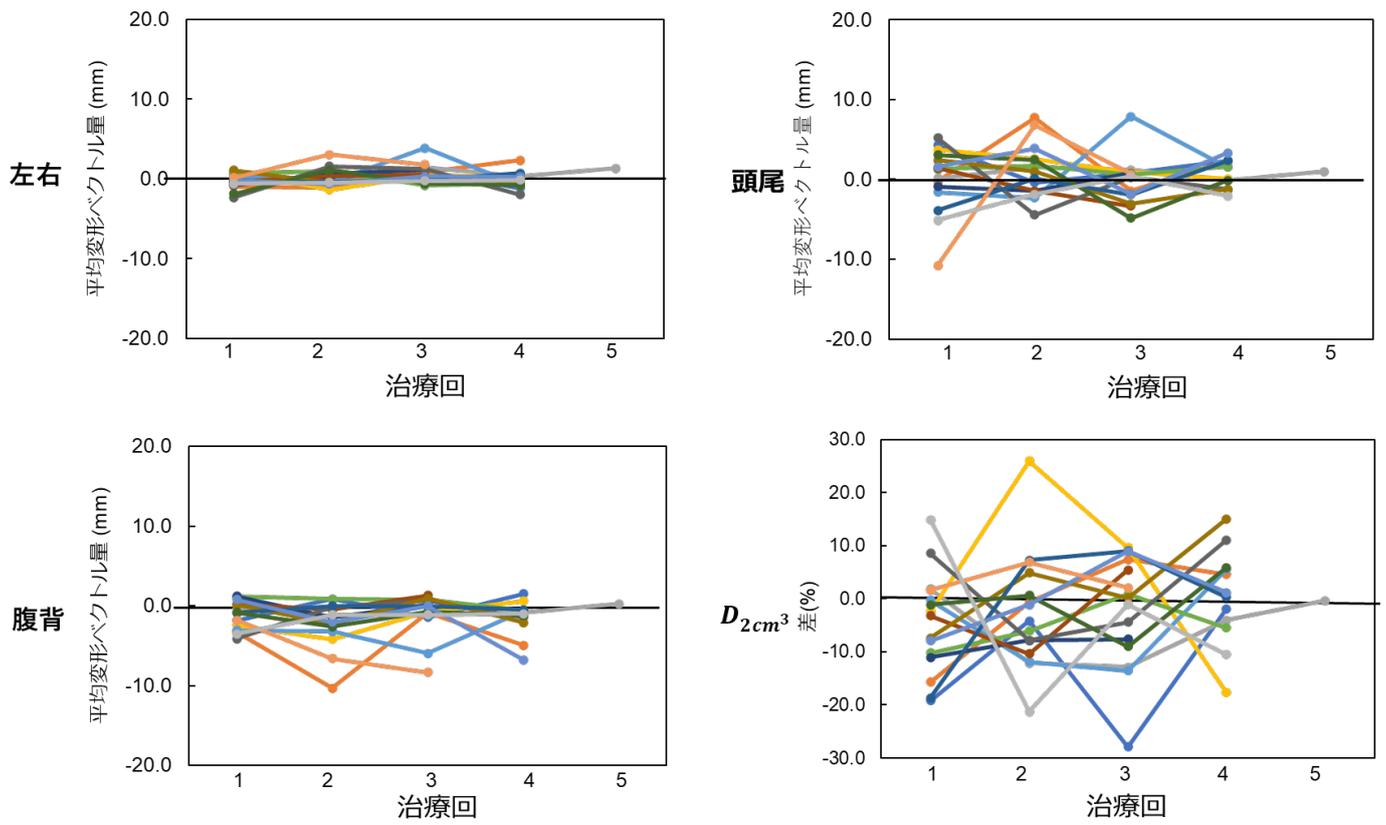


図 18. 子宮頸がん BT における治療中変動の評価の検討で解析した全症例の各治療回における 3 方向の画像変形ベクトルと  $D_{2cm^3}$  の変動.

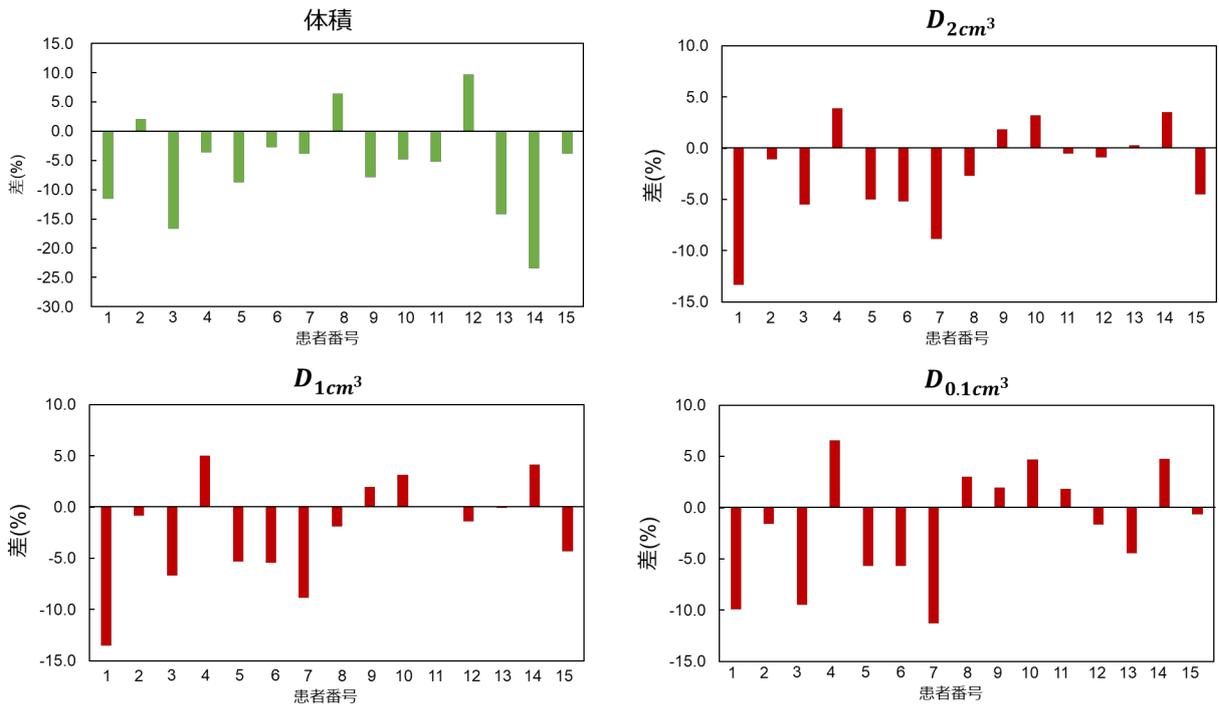
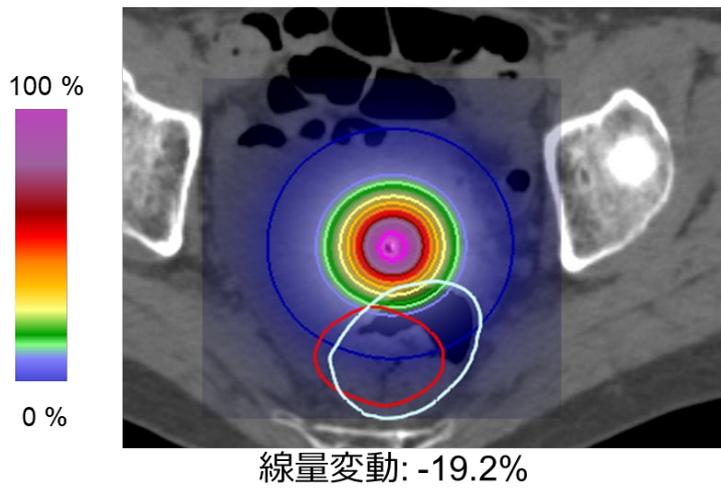
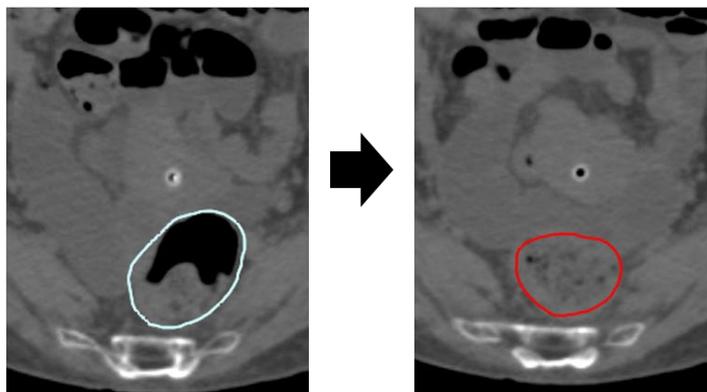


図 19. 子宮頸がん BT における治療中変動の評価の検討で解析した症例毎の線量指標の変動の平均値.



治療前CT

治療後CT



体積変動: -6.4 %

図 20. 子宮頸がん BT における治療中変動の評価の検討で解析した症例の線量変動と臓器変動の画像例.

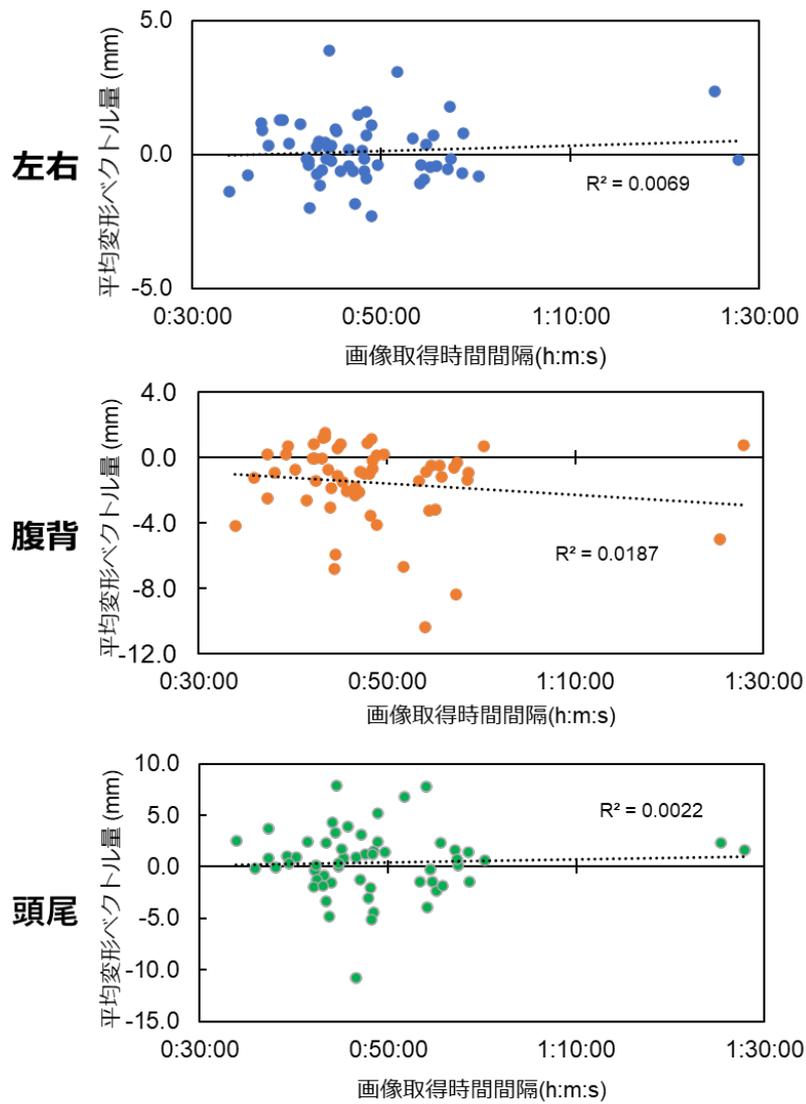


図 21. 子宮頸がん BT における治療中変動の評価の検討で解析した全 58 治療回の治療前 CT から治療後 CT 取得までの撮影時間間隔と 3 方向の変形ベクトルの関係。

表 1. DIR を用いた合算線線量の有効性の評価の検討で解析を行った 59 症例の患者情報.

治療時年齢	33-85 (中央値: 55)
FIGO2008 分類	
I B	8 (14%)
II A	2 (3%)
II B	33 (56%)
III B	14 (24%)
IV A	1 (2%)
IV B	1 (2%)
病理組織分類	
扁平上皮がん	49 (83%)
腺がん	8 (14%)
その他	2 (3%)
化学療法併用の有無	
化学療法併用	48 (81%)
放射線治療単独	11 (19%)
放射線治療	
外部照射	
全骨盤照射	
50.4Gy/28fr	5 (8%)
30Gy/15fr	36 (61%)
その他	8 (31%)
中央遮蔽照射	
20Gy/10fr	39 (66%)

10Gy/5fr	12 (20%)
その他	6 (10%)

追加照射

10Gy/5fr	11 (19%)
6Gy/3fr	10 (17%)
その他	3 (8%)

小線源治療

タンデム・オボイド	37 (63%)
Hybrid	22 (37%)

腸管有害事象

Grade 0	42 (71%)
Grade 1	12 (20%)
Grade 2	3 (5%)
Grade 3	1 (2%)
Grade 4	1 (2%)

---

表 2. DIR を用いた合算線量の有効性の評価の検討で用いた CTCAE ver.4 で示される胃腸障害に分類される直腸および結腸の有害事象の例.

CTCAEv4.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
直腸出血	軽症; 治療を要さない	中等度の症状がある; 内科的治療または小規模な焼灼術を要する	輸血/IVR による処置/ 内視鏡的処置/ 待機的外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
直腸潰瘍	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	症状がある; 消化管機能に変化がある (例: 食事習慣の変化, 嘔吐, 下痢)	消化管機能に高度の変化がある; TPNを要する; 待機的外科的処置を要する; 活動不能/動作不能	生命を脅かす; 緊急の外科的処置を要する	死亡
直腸炎	直腸に不快感があるが治療を要さない	症状 (例: 直腸の不快感, 血液や粘液の流出) がある; 内科的治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限	重度の症状がある; 排便の切迫または便秘失禁; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
結腸出血	軽症; 治療を要さない	中等度の症状がある; 内科的治療または小規模な焼灼術を要する	輸血/IVR による処置/ 内視鏡的処置/ 待機的外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
結腸潰瘍	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	症状がある; 消化管機能に変化がある	消化管機能に高度の変化がある; TPNを要する; 待機的外科的処置または内視鏡的処置を要する 活動不能/動作不能	生命を脅かす; 緊急の外科的処置を要する	死亡

表 3. DIR を用いた合算線量の有効性の評価の検討における治療時年齢および、化学療法併用の有無と有害事象発生の関係.

	p value (統計手法)	
年齢	0.205	(Student の t 検定)
化学療法併用の有無	1.000	(Fisher の正確度検定)

表 4. DIR を用いた合算線量の有効性の評価の検討で解析を行った 59 症例平均の各合算手法による  $D_{2cm^3}$ 、 $D_{1cm^3}$ 、 $D_{0.1cm^3}$  の平均値. 数値は平均値(IQR)を示しているを示している.

	$D_{2cm^3}$ (Gy)	$D_{1cm^3}$ (Gy)	$D_{0.1cm^3}$ (Gy)
従来法	65.7 (59.3 – 72.2)	70.7 (63.7 – 77.0)	84.3 (72.5 – 92.4)
新手法 A	68.9 (62.2 – 72.3)	72.1 (64.3 – 76.7)	81.5 (71.9 – 89.5)
新手法 B	61.6 (52.9 – 69.3)	66.5 (57.9 – 73.4)	75.9 (65.0 – 88.3)

表 5. DIR を用いた合算線量の有効性の評価の検討で解析を行った全 59 症例平均の各合算線量手法による V50Gy、V60Gy、V70Gy の平均値. 数値は平均値(IQR)を示す.

	V50Gy (cm <sup>3</sup> )	V60Gy (cm <sup>3</sup> )	V70Gy (cm <sup>3</sup> )
新手法 A	37.1 (16.7 – 50.7)	15.7 (4.1 – 22.5)	3.2 (0.1 – 4.0)

表 6. DIR を用いた合算線量の有効性の評価の検討で解析を行った 59 症例を有害事象ありとなしの群に分けた各合算手法における線量指標の平均値. 数値は平均値および()内は 95%信頼区間を示している. 有害事象ありとなしの群間の線量における有意差を検定しており、有意差があったものに\*を表示している.

	$D_{2cm^3}(Gy)$		<i>p</i> 値
	有害事象あり	有害事象なし	
従来法	65.9 (59.3 – 70.9)	65.7 (60.5 – 73.9)	0.94
新手法 A	73.0 (61.5 – 70.9)	67.3 (67.2 – 79.2)	*0.04
新手法 B	63.8 (52.1 – 69.4)	60.7 (55.9 – 71.0)	0.41
	$D_{1cm^3}(Gy)$		<i>p</i> 値
	有害事象あり	有害事象なし	
従来法	71.1 (63.6 – 76.7)	70.5 (64.5 – 81.1)	0.80
新手法 A	75.9 (63.7 – 76.0)	70.6 (68.9 – 82.7)	0.15
新手法 B	68.1 (57.5 – 72.7)	65.9 (58.6 – 76.6)	0.52
	$D_{0.1cm^3}(Gy)$		<i>p</i> 値
	有害事象あり	有害事象なし	
従来法	85.5 (72.5 – 92.2)	83.8 (74.6 – 98.6)	0.76
新手法 A	86.5 (69.3 – 84.8)	79.4 (73.8 – 98.8)	0.13
新手法 B	78.1 (65.8 – 84.6)	75.0 (64.8 – 91.9)	0.54

表 7. DIR を用いた合算線量の有効性の評価の検討で解析を行った 59 症例を有害事象ありとなしの群に分けた各合算手法における線量指標の平均値. 数値は平均値および()内は 95% 信頼区間を示している. 有害事象ありとなしの群間の線量における有意差を検定している.

V50Gy (cm3)			
	有害事象あり	有害事象なし	<i>p</i> 値
新手法 A	33.7 (16.6 – 50.7)	38.5 (16.7 – 53.2)	0.89
V60Gy (cm3)			
	有害事象あり	有害事象なし	<i>p</i> 値
新手法 A	17.0 (6.5 – 25.7)	15.2 (2.8 – 18.9)	0.13
V70Gy (cm3)			
	有害事象あり	有害事象なし	<i>p</i> 値
新手法 A	4.5 (0.75 – 6.6)	2.7 (0.1 – 3.6)	0.08

表 8. DIR を用いた合算線量の有効性の評価の検討において各合算手法で算出した線量指標の ROC 曲線による AUC. 従来法に対して有意な差を持っているものに\*を表示している.

	$D_{2cm^3}$	p 値 (vs 従来法)	$D_{1cm^3}$	p 値 (vs 従来法)	$D_{0.1cm^3}$	p 値 (vs 従来法)
従来法	0.51		0.52		0.53	
新手法 A	0.67	*0.004	0.62	*0.048	0.63	*0.027
新手法 B	0.57	0.063	0.55	0.368	0.55	0.583
	V50Gy (cm <sup>3</sup> )		V60Gy (cm <sup>3</sup> )		V70Gy (cm <sup>3</sup> )	
新手法 A	0.51		0.63		0.65	

表 9. 子宮頸がん BT における治療中変動の評価の検討で解析した 15 症例の 3 方向の変形ベクトルの平均値. 数値は平均値(IQR)を示している.

左右	腹背	頭尾
0.1 (-0.6 – 0.8)	-1.5 (-2.3 – 0.2)	0.4 ± (-1.4 – 2.3)

表 10. 子宮頸がん BT における治療中変動の評価の検討で解析した 15 症例の平均の直腸の臓器体積と線量指標. 数値は平均値±標準偏差および()内には最大値と最小値を示している.

	治療前 CT (cm <sup>3</sup> )	治療後 CT (cm <sup>3</sup> )	相対変動 (%)	絶対変動(%)
臓器体積	125.0 ± 72.3 (37.8 - 356.8)	113.7 ± 61.8 (282.8 - 307.2)	-5.9 ± 19.0 (-48.8 - 50.5)	15.0 ± 13.5 (5.5 - 35.7)
	予定線量 (Gy)	実線量 (Gy)	相対変動 (%)	絶対変動(%)
$D_{2cm^3}$	5.9 ± 0.9 (3.2 - 7.9)	5.7 ± 0.9 (3.3 - 7.7)	-2.3 ± 9.9 (-27.9 - 26.0)	7.8 ± 6.4 (3.5 - 13.9)
$D_{1cm^3}$	6.4 ± 1.0 (3.4 - 8.9)	6.2 ± 1.0 (3.5 - 8.4)	-2.3 ± 10.6 (-28.5 - 27.4)	8.4 ± 6.9 (3.7 - 14.5)
$D_{0.1cm^3}$	7.6 ± 1.4 (3.9 - 11.8)	7.4 ± 1.4 (4.0 - 10.6)	-1.8 ± 12.6 (-34.4 - 32.1)	10.4 ± 7.5 (4.7 - 17.2)