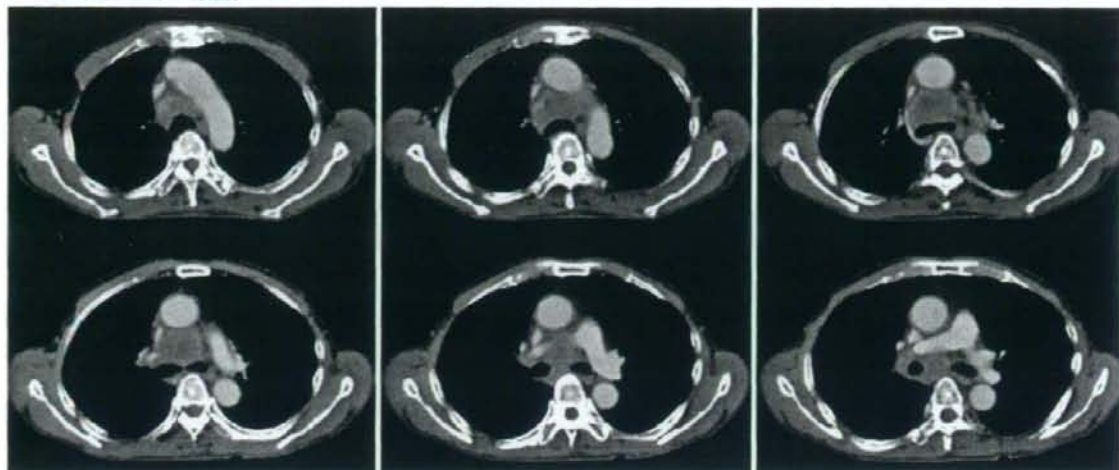


A CT(上から下へ順番)



B CT

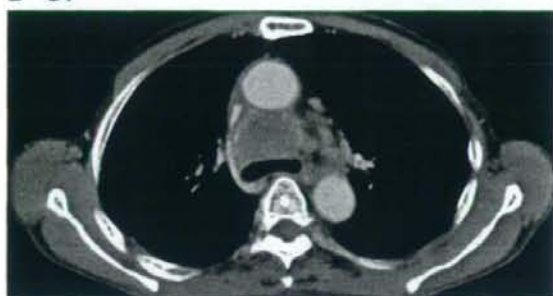


図2 肺癌による縦隔リンパ節転移疑い

A, B: 肺癌による縦隔リンパ節転移が強く疑われたが、縦隔鏡組織検査ではサルコイド反応のみであった。

A CT



B CT



図3 60歳代, 男性 左副腎転移疑い

A, B: 副腎転移(→)が疑われた症例であるが、臨床経過から見て、最終的に副腎腺腫とされた。

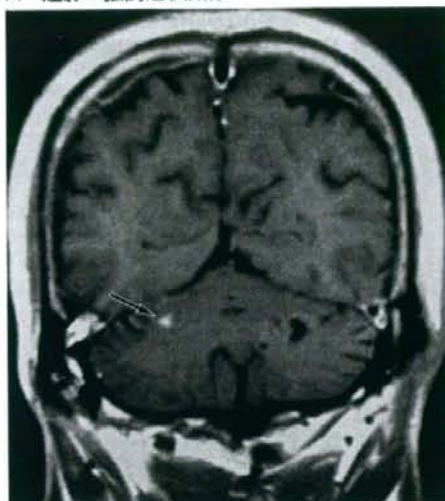
的には副腎は良性の腺腫となった。その結果、患者は肺癌の根治的的定位照射を受けることになった。

同様に脳転移腫瘍も組織型の確認なしに、画像診断と臨床経過とを根拠として治療されることがほとんどである。図4の症例も脳転移として紹介された

が、最終診断はMR画像上のアーチファクト症例であり、脳定位照射の適応にはならなかった。このように、組織診断の確認されていない腫瘍の診断には細心の注意が必要である。

骨転移においても、骨転移と鑑別困難な変形性脊

A 造影T強調冠状断像



B 造影T強調冠状断像



図4 70歳代, 男性 脳転移疑い

A, B: 脳転移が疑われ紹介された症例であるが, 再検査では出現せずMRIでのアーチファクト(→)であった.

A T1強調矢状断像



B T1強調像

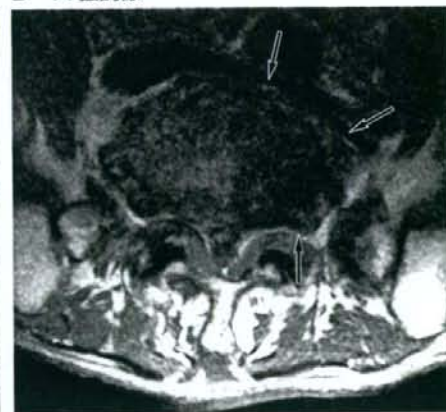


図5 60歳代, 男性 骨転移疑い

A, B: 骨転移(→)が疑われた症例であるが, 変形性脊椎症との鑑別が困難な症例であった.

椎症(図5)があることはよく知られている。MRI, CT, 骨シンチグラフィ, FDG-PET, 臨床経過を併せた総合的な診断が必要である。

以上, TNM分類の基本として, “疑わしいのみでは進行期より低いレベル(T2よりT1, N3よりN2, M1よりM0など)に決定する”原則の確認が重要である。

## 2. 治療効果判定

放射線治療による効果判定において最も重要な認

識点は, 放射線治療が必ずしも即効性のある治療法ではないという認識である。つまり, 放射線感受性と放射線反応性との差である。放射線治療の効果には, 通常は直接効果とされる細胞死と, 間接効果とされる血管障害による腫瘍の虚血死との両者がある。そのため, 放射線治療直後に腫瘍がすべて死に至るわけではない。一般的に, 放射線治療直後に胸部腫瘍が完全に消失する症例は非常に稀である。

また, 肺癌において扁平上皮癌は腺癌と比較して

A, B CT

A 治療8か月後



B 治療60か月後



図6 肺癌の腫瘍様放射線肺臓炎

A, B: 体幹部定位照射(いわゆるピンポイント照射)の治療2~6か月後に、60~70%の症例で出現するとされる高線量域に一致した腫瘍様放射線肺臓炎(B; →)。画像診断医も放射線治療の線量分布を理解しておかないと、腫瘍再発と誤診してしまう。

早期に縮小が見られるが、これは扁平上皮癌が癌細胞により密に構成されている点と比較して、腺癌が腫瘍と線維性組織との混在によって構成されるためである。そのため、見かけ上の腫瘍の縮小が扁平上皮癌において早いわけである。一般には、肺癌に対して放射線治療を行った場合の扁平上皮癌と腺癌との間に治療法の差はなく、予後の差もないとされる。

肺癌定位照射後に長期間腫瘍の経過観察をしてみても、最終的に完全に腫瘍が消失する症例は全症例の20%程度である。

### 3. 再発診断

最後に腫瘍の再発診断である。特に放射線により線維化した部分と腫瘍の再発との鑑別は困難で、放射線肺臓炎と肺癌の再発、放射線脳壊死と脳腫瘍の再発との鑑別は困難な場合が多い。放射線肺臓炎については、放射線治療が従来の前後対向2門照射の場合は、直線状に肺炎像が出現するが、新しい3次元照射の場合は球状に出現する場合もある。肺癌に対する定位照射を行った2~8か月後に、いわゆる腫瘍再発と鑑別困難なmass-like shadow(図6)が出現することは重要である<sup>3)</sup>。これらは、治療後1年以内はFDG-PETで陽性になることが多く、両者の鑑別には役立たない。

### 4. 放射線腫瘍医から画像診断医へのお願い

以上の点を留意したうえで放射線腫瘍医から画像診断医へのお願いは以下のとおりである。

1) 病数の数や病変の部位が多数であっても、めんどろがらずにすべて部位を記載してほしい  
“多発骨転移で1か所の病変を見逃しても患者の予後や余命に差はない”ことは事実であるが、こと患者サイドから見ると“見逃された”ことに変わりはなく、そのことが余命短縮に影響したように考えられる。筆者も肝臓からの全身多発骨転移の患者さんが、退院直後に大腿骨頸部骨折を発生し、その点を入院中に特に言及していなかったことにつき、「見落したのではないか?」とされた苦い経験がある。近年は患者サイドに事実を隠すことは一般的ではないので、従来の「医師の判断で患者サイドに伝えなかった」との言い訳が通じなくなった。

そのため、画像診断医にとっては大変めんどろなことであろうが、多発骨転移の場合も転移部位については正確な記載をお願いしたい。

2) レポートは可能なかぎり簡潔にわかりやすく  
画像診断医も、“画像診断の結果は、画像診断室でレポートを作成した時点でなく、最終的に外来診療現場で患者に説明した時点で完成する”ことの認識が重要である。正確な診断であっても、それが診療担当医から患者に正しく伝えられなければ、全く意味がない。レポートを読む医者、ひいては結果を聞

く患者の立場でのレポート作成が望まれる。

特に近年は、外来の現場では次から次へと押し寄せる患者の診療に追われて、多くの放射線腫瘍医や腫瘍治療医は画像を自ら十分に検討する時間はなく、診断レポートに大きく依存せざるをえない。そのため、放射線腫瘍医の求める画像診断レポートとは、可能なかぎり簡潔で、かつ内容は正確に断定的であってほしい。この断定的とは、リスクを含めて一か八かを断定するのではなく、判定困難なものは困難と断言してほしい。画像診断レポートを読んでから外来にて担当医が判断に悩むようなレポートは避けてほしい。つまり、不完全なレポートや見落しのレポートは外来担当医を窮地に陥れる。もちろん、医師も人間である以上、“悪いニュースを患者に伝えたくないものであり、あいまいなレポートは医師や患者にとって都合のよいように解釈されること”も了解いただきたい。

### 3) 臨床カンファレンスへの参加を

画像診断医が最も求められかつ自らの研鑽を高めるには、各種の癌臨床カンファレンスに自ら出席することであろう。臨床カンファレンスは、臨床現場で各種癌患者に対する治療方針を最終決定する現場であり、また治療方針がレビューされる現場である。画像診断の判断根拠を提示するとともに、診断結果を確認できるわけである。米国ではoncology boardとしてすべての癌患者の治療方針を複数診療科で決定する方法が一般的で、この種のカンファレ

ンスにおける画像診断医と病理医との役割は大きい。わが国は現在でも単一診療科で治療方針を決定する場合もあるが、患者権利の向上とリスクマネジメントの観点から、近未来にはこのような多診療科間カンファレンスが一般化することになる。その場合の放射線診断医の果すべき役割は非常に大きい。

### 4) oncological imagingの専門家の育成

また、画像診断医のoncologyへの専門分化も重要かもしれない。米国にはoncological imagingの専門家がいて聞く、やはり、癌の病期診断を担当する場合は、最低限クリアすべきものとして、

- 1) TNM病期診断、
- 2) 臨床的意義の理解(どの病気はどの病変が大切か? 頭頸部癌ではリンパ節転移、食道癌でもリンパ節転移、肺癌は腫瘍サイズ、リンパ節転移、遠隔転移、子宮癌でのFIGO分類など)、
- 3) 効果判定として、RECIST<sup>†</sup>分類による腫瘍サイズ測定と中心壊死、放射線感受性(sensitivity)と放射線反応性(responsiveness)、
- 4) 再発の判定、

についてがある。

### おわりに

放射線診断医と放射線腫瘍医とは、同じ放射線を用いた手技を極めてゆく同志として、今後も互いに切磋琢磨しながら協力していきたいものである。

#### † RECIST (response evaluation criteria in solid tumor) ▶▶▶

固形癌効果判定基準のこと。固形癌の効果判定基準として、従来のWHO評価基準と異なる点は、腫瘍の1方向最長径を腫瘍の効果判定に用いたことと、CR:PR:PDの定義が、CR=全病変の消失が4週以上、PR=30%以上の縮小が4週以上、PD=20%以上の増大ないし新病変の出現、SD=PRとPDとの中間と変更された点である。ただこの効果判定基準はあくまでも化学療法に用いられる尺度であり、放射線肺臓炎と治療後肺癌との鑑別が困難な放射線治療には必ずしもうまく適用できない。

#### ■文献

- 1) Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al: Clinical outcomes of a Phase I/II study of 48Gy of stereotactic body radiation therapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 1427-1431, 2005.
- 2) Groome PA, et al: The IASLC lung cancer staging project: validation of the proposals for revision of the T, N, M descriptions and consequent stage groupings in the forthcoming seventh edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2: 694-705, 2007.
- 3) Aoki T, Nagata Y, Negoro Y: Evaluation of CT appearance of lung injury after three-dimensional conformal stereotactic radiotherapy for solitary lung tumors. *Radiology* 230: 101-108, 2004.

Lung Cancer

Yasushi Nagata\*, Keiko Shibuya\*, Yukinori Matsuo\*, et al

Clinical diagnosis of histologically unconfirmed lung nodule, lymph nodes, intracranial tumor and adrenal tumor is important for defining TNM

classification of lung cancer. The tumor shrinkage depends on histology and differential diagnosis between post irradiated lung cancer and radiation induced lung damage (RILD) is also important.

\*Department of Radiation Oncology, Kyoto University, Graduate School of Medicine

クイズ形式なので自分で考えながら学べます

画像診断 臨時増刊号2007

# 胸部単純X線診断 をきわめる

【編著】酒井文和（埼玉医科大学国際医療センター放射線科）  
●定価 5,250 円（税 5% 込） ●B5 判 ●288 頁 ●ISBN978-4-87962-348-5

主な目次

① ハードウェア/② 結節性陰影/③ 肺実質陰影/④ 肺間質陰影/⑤ 肺血管陰影/⑥ 無気肺/⑦ 肺門陰影/⑧ 縦隔/⑨ 胸膜・胸壁/⑩ ポータブル撮影と ICU Radiology

【お知らせ】2007 年より毎年 3 月にさまざまなテーマで臨時増刊号を刊行致しております。「画像診断」誌の定期購読を申し込まれる際に「臨時増刊号付き」を選んでいただければ確実にお手元に届きます。どうぞご利用ください。



 秀潤社

〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3-5-1 興和一橋ビル別館3階  
TEL: 03-5281-0552 (営業部) FAX: 03-5281-0550  
E-mail: info@shujunsha.co.jp URL: http://www.shujunsha.co.jp/

日本臨牀 66巻 増刊号6 (2008年8月28日発行) 別刷

# 肺 癌

—基礎・臨床研究のアップデート—

臨床研究 IV. 治 療

放射線療法

早期肺癌に対する定位放射線照射

永田 靖      松尾幸憲      則久佳毅  
溝脇尚志      平岡真寛

## 放射線療法

## 早期肺癌に対する定位放射線照射

Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for early stage lung cancer

永田 靖<sup>1</sup> 松尾幸憲<sup>2</sup> 則久佳毅<sup>2</sup>  
溝脇尚志<sup>2</sup> 平岡真寛<sup>2</sup>**Key words** : 体幹部定位照射, stereotactic body radiotherapy, ピンポイント照射, 早期肺癌

## はじめに

近年の放射線治療関連技術の進歩は著しい。特に画像診断技術の進歩と、コンピュータ技術や機械工学の大きな発展は、従来の放射線治療に大きな変革をもたらした。CTやMRI、PET画像が簡単に放射線治療計画に用いられるようになったため、標的体積(以下ターゲット)の形状を非常に正確に把握することが可能となった。また、CTやMRIより再構成された三次元画像を元に、三次元線量計算が短時間で可能となり、高精度の放射線治療計画が可能となった。更に、1-5 mm 幅の微精細のマルチリーフコリメータ(MLC)を電子制御して原体照射、3D-CRT(three-dimensional conformal radiotherapy)、IMRT(intensity-modulated radiotherapy)、SRT(stereotactic radiotherapy)などの種々の治療技術が編み出されてきた。

本稿では、この最先端放射線治療技術の一つである体幹部定位照射の早期肺癌に対する現況について詳説するとともに、その将来展望を述べる。

## 1. 体幹部定位照射

定位放射線照射(SRT)とは、頭蓋内腫瘍において開発された固定精度を1-2 mm以内に保つ

高精度照射法のことである。具体的には、ターゲットを正確に固定し、そのターゲットに正確に放射線を集中させることによって、周辺の正常組織への照射を可能なかぎり減少させ、かつ腫瘍への照射線量の増加を狙う治療法である。元々は1960年頃よりガンマナイフ、1983年頃よりリニアックラジオサージャリーが臨床応用され、主に脳腫瘍に対して開発されてきた技術である。それが1990年代に入って体幹部に应用されるようになり体幹部定位照射(米国ではstereotactic body radiotherapy: SBRT、欧州ではextracranial stereotactic radiotherapy: ESRT)と呼ばれ、国内では通称ピンポイント照射と呼ばれている。国際的にはカロリンスカのBlomgrenらが<sup>1</sup>1991年より、国内では植松らが1994年より開始している<sup>2</sup>。しかし、脳腫瘍と異なり体幹部腫瘍に定位放射線照射を行ううえで大きな課題となるのは、体動や呼吸性移動による腫瘍の動きの制限である。そのため、体幹部腫瘍に対する定位放射線照射においては、正確な患者固定法および呼吸調整法と毎回の治療前の照射野照合法の確立が非常に重要である。

## 2. 体幹部定位放射線照射の実際

定位放射線照射においては、体幹部固定法、呼吸の調整法、ターゲットの決定法、治療計画

<sup>1</sup>Yasushi Nagata: Division of Radiation Oncology, Hiroshima University Hospital, 広島大学病院 放射線治療部  
<sup>2</sup>Yukinori Matsuo, Yoshiaki Norihisa, Takashi Mizowaki, Masahiro Hiraoka: Department of Radiation Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University 京都大学大学院医学研究科 放射線医学講座 腫瘍放射線科学

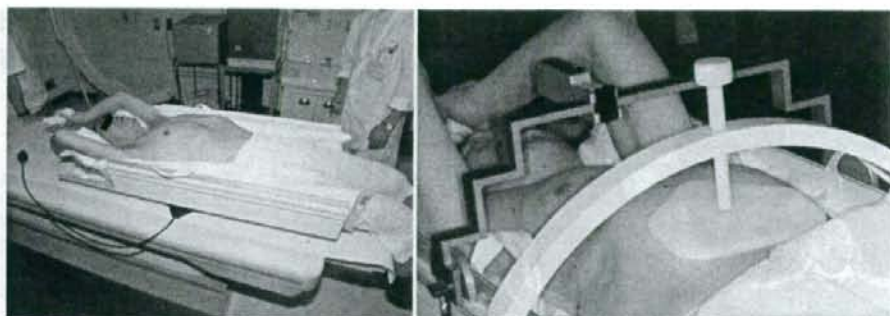


図1 体幹部定位照射用固定フレームを用いた症例

法、治療前照合法が重要である。

#### a. 体幹部の固定法

現在国内で入手可能な体幹部定位放射線照射用固定具は、いずれもプラスチック製のフレーム内に発泡スチロールの固定具と定位放射線照射用マーカ―とを使用したものである。

body frame (ボディーフレーム)<sup>3)</sup>の主な構成器具は、体幹部を固定するための全身固定用フレームと、体幹部を定位置に固定するための発泡スチロール球が充填された袋、胸壁上と両下腿に照合点を投影し、また体位の再現性を再確認するためのレーザー器具、患者の大きな横隔膜呼吸を抑制する目的で、患者の季肋下部を板状の圧迫板で圧迫固定する呼吸抑制圧迫板である(図1)。

著者らは、毎回の治療前に照射の再現性確認目的で、正面と側面のリニアックグラフィー(照射装置を用いて照射前に撮影する確認画像)を撮像して、治療計画時のシミュレーションフィルムとの体位の再現性を再確認した。その結果、現在までの経験では90%以上の症例で直線距離で5mm以内の体位変動に抑制可能であった<sup>4)</sup>。

#### b. 呼吸の調整

肺腫瘍においては、腫瘍の呼吸性移動を無視するわけにはいかない。

患者の呼吸移動に対応した照射法として、大きく分けて、息止め法、呼吸制限法(圧迫ないし、酸素吸入)、呼吸同期法、がある。これらのいずれかの方法によって腫瘍の呼吸性移動(internal margin: IM)を縮小させる試みが体幹

部定位放射線照射には不可欠である。

息止め法とは、患者に音声による合図で呼吸を一時的に停止させて、その間に照射することを繰り返す音声同期間欠照射法であり、患者息止め法に属す。患者息止め法は、理論上はITVを最小限に減らして、照射容積も最小限に設定可能となる。現在、東北大学や山梨大学<sup>5)</sup>で行われている方法である。

現在の著者らのシステムでは、板状の固定具で季肋部を圧迫することによって、患者の大きな横隔膜の動きを抑制する呼吸制限法を用いていることになる。著者らも、X線透視下で腫瘍の動きを確認し、8mm以上の動きがあれば抑制することにして<sup>6)</sup>。ただ、現実には腫瘍の動きのために呼吸抑制を行うのは全患者の20-25%程度である。

他方では患者に自由に呼吸をさせて、それに照射装置を同期させる呼吸同期法が開発されている。具体的には、患者の胸壁にセンサーを付着させたり、腫瘍内に金マーカ―を刺入<sup>6)</sup>したりして患者呼吸を感知しながら照射する方法も開発されている。

以上のように、日本では世界に先駆けて複数の呼吸同期関連の研究が行われ、かつ装置も開発されている。

#### c. ターゲット決定とCT撮影条件

高精度治療計画においては、通常1-3mm間隔で撮像されたCT画像を用いて、放射線腫瘍医がGTV、CTVないしITVおよびリスク臓器の輪郭を入力する<sup>7)</sup>。CT撮像条件については上記の治療時の呼吸条件に合わせた撮像法で行う



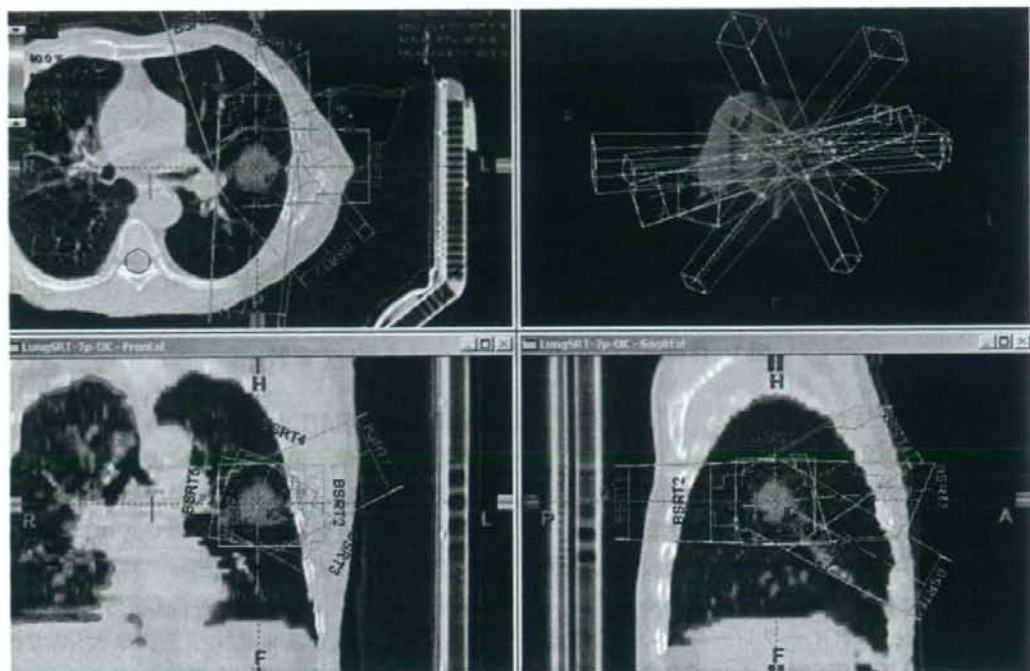


図2 早期肺癌(T1N0M0)に対する体幹部定位照射の一例  
6方向からの放射線を集中させて左肺癌に定位放射線照射を行う。  
axial面, coronal面, sagittal面での線量分布図。

べきであるとされる。呼吸同期法や息止め法の場合はそれに準じてCTを撮像する。また、呼吸抑制法の場合はできるだけ照射時の条件に近似させる目的で4秒以上のスキャン時間をかけて1枚のスライス画像をゆっくり撮像するいわゆる long time scan CTないし slow scan CT撮像法が用いられる。これらのCT撮影法によってターゲットの定義が異なることに注意が必要である。

近年は四次元CT撮像法の技術が導入されてきている。これは、CT撮影時に患者体表面上に赤外線マーカーなどを配置し患者の呼吸シグナルを取得する。これを用いて動画CTを再構成して四次元CT画像とする。これらの四次元CTは全く新しいインフォメーションを付加してくれる。

#### d. 治療計画

ターゲット決定後に、beam's eye viewやroom's eye viewなどの再構成三次元画像を用

いることによって、照射方向や門数、放射線のエネルギーなど様々な要素を組み合わせる照射野を決定する。ノンコプラナー三次元固定多門照射法やSMART(多軌道回転原体照射)が用いられることが多い。通常6門以上の固定多門照射でも400度以上の回転照射でもほぼ類似した線量分布が実現可能である。治療計画の目標値は、ターゲット内の線量の均一性(10%以内)と20Gy以上照射肺容積(V20)の縮小(<15%)である。著者らは、通常の体軸に垂直な方向からの照射に加えて、数門の20-40度ベッド角度を回転させた照射を含めて、合計6-8門の三次元照射を行うことによって、この条件を実現している(図2)。もちろんフレームによる線量の減弱補正や、肺による不均質補正を行った三次元線量計算は必須である。ただ、線量表記法については国内では通常はアイソセンターを線量評価点とする場合が多いが、欧米では(80-90%)辺縁線量で表示される場合があるので注意

表1 体幹部定位照射の主な成績

author(year)	total dose (Gy)	daily dose (Gy)	reference point	local control	median follow-up
Uematsu (2001)	50-60	10	80% margin	94% (47/50)	36 months
Arimoto (1998)	60	7.5	isocenter	92% (22/24)	24 months
Timmerman (2003)	60	20	80% margin	81% (30/37)	15 months
Onimaru (2003)	48-60	6-7.5	isocenter	80% (20/25)	17 months
Wulf (2004)	45-56.2	15-15.4	80% margin	95% (19/20)	10 months
Nagata (2005)	48	12	isocenter	98% (44/45)	30 months
Xia (2006)	70 (50)	7 (5)	isocenter	95% (41/43)	27 months

が必要である。そのほか、照射野マージンや線量計算法によっても、治療計画が異なるので注意が必要である。

### e. 治療前照合法

放射線治療において毎回の照射前には、適切な部位に照射されるかどうかを高エネルギー X 線画像やポータルビジョン、治療室内同室 CT などでも照合画像を作成し確認する。特に定位放射線照射では、大線量小分割照射を行うために、毎回照射前の照合を行うことが不可欠である。著者らは、毎回の治療前に照射の再現性確認目的で、正面と側面のリニアックグラフィを撮像して、治療計画時のシミュレーションフィルムとの体位の再現性を再確認した。その結果、毎回の治療前照合によって、通常 2-3mm 以内の誤差範囲で照射を行うことが可能であった。JCOG0403 多施設共同臨床試験ではこれらのセットアップエラーを 5mm とすることを必須条件としている。また、これらの治療前位置照合を目的として CT を放射線治療装置と同じ部屋に設置して毎回の治療前に CT で位置照合を行う施設 (CT on rails) も増加している。

## 3. 定位放射線照射の臨床成績と合併症

### a. 照射線量と治療成績

現在までに、著者らは 1 回線量 12Gy を 4 回照射することによって、I 期 (T1-2N0M0) 症例を中心に、98% の局所非再発制御率を報告している。

これらの非常に高い局所制御率については、著者らの採用している 1 回線量 12Gy×4 回 (京都大)<sup>8)</sup> のほかに、1 回線量 10-12Gy×5-6 回 (防衛医大)<sup>9)</sup>、1 回線量 7.5Gy×8 回 (北見日赤、北

大)<sup>10,11)</sup>、1 回線量 15Gy×3 回 (東北大) などの異なった分割照射法によっても、biological effective dose (BED) が 100Gy 以上である場合は局所制御率は 88-96% と大きな差はないようである (表 1)。これらの異なった照射分割法については、1 回線量、総線量、分割回数、 $\alpha/\beta$  値に基づいた linear quadratic (LQ) model を用いた計算法が外挿されることが多く、腫瘍の  $\alpha/\beta$  値を仮に 10 とすると 12Gy×4 回の照射線量が 2Gy 分割の 88Gy 相当となる。体幹部定位照射技術を用いることによって、十分な線量増加が可能となる。

Fowler らは、LQ model を少ない分割回数において臨床的な応用が可能であることを証明し、特に BED が 100Gy 以上で良好な局所制御効果が期待できるとしている。また、‘体幹部定位照射は究極的に照射回数を 1 回まで減らせるかどうか?’ の疑問がある。これについては、欧米からの 1 回照射の結果が満足すべきものではなかったことよりも、また腫瘍の中に低酸素分画が存在するかぎり分割照射が有利であるという放射線生物学的理由からも、実地臨床では 3-5 回程度の分割照射が照射回数の最低値ではないかと推測される。

大西らは、国内 13 施設からの症例を集積し、その治療成績を報告した。局所制御率は 86% であったが、BED>100Gy の照射を行いなおかつ手術可能であった症例の 5 年生存率は IA 期が 90% で IB 期が 84% と良好であった<sup>12)</sup>。

欧米よりは、ドイツの Wulf ら<sup>13)</sup> や米国の Timmerman ら<sup>14)</sup>、中国の謝ら<sup>15)</sup> の報告がみられる。いずれも局所効果は良好であるが、海外からの

報告症例数は国内からと比較し、手術不能例のみを対象とするためか、やや局所制御率が低い。

#### b. 正常組織の合併症

体幹部定位照射においてV20は0.3-11.6%である。その臨床上的結果としてステロイドを必要とするNCI-CTC Grade 2以上の問題のある放射線肺臓炎はわずかに4%であった。つまり、定位放射線照射の治療適応として肺野の3-4cm以内の孤立性腫瘍を対象とするかぎり、照射される正常肺の容積も許容範囲内のものである。これは通常の放射線治療における合併症の頻度が20-30%であることと比較すると十分に低い。従来より放射線肺臓炎については、背景となる呼吸器疾患によっても大きな影響を受けるが、Grahamらの提唱したV20が25%以内なら放射線肺臓炎のリスクは4%以下と、十分に低いものとされていた。定位放射線照射においては、1回線量が大きいためこれらの基準が当てはまるのかどうかは懸念されているが、現在までの臨床結果ではおおむね3-4cm以内の腫瘍を対象とするかぎり、照射される正常肺の容積も許容範囲内のものである。I期肺癌症例の大部分は無症状であるために、治療に伴う合併症については慎重になる必要がある。もちろんこれより大きい腫瘍を治療したり、呼吸機能の不良な症例を治療する場合は、注意が必要であろう。特に背景に間質性肺疾患をもった患者群では致死放射線肺臓炎のリスクがあるので注意が必要である。

また、肺以外の合併症として、縦隔近傍の腫瘍には注意が必要である。つまり、現在までに国内外で致死的な咯血の報告<sup>10)</sup>や、致死的な食道潰瘍の報告があるので、縦隔臓器(心臓・大血管、気管・気管支、食道、など)の領域に照射が不可避な肺門部肺癌の場合への適応は慎重にならざるを得ない。

#### c. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0403 臨床試験

2004年7月より、JCOG0403 'T1N0M0非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第II相臨床試験'として、国内15施設(北海道大学、札幌医科大学、東北大学、東京大学、日本大学、

慶應義塾大学、東京女子医大、癌研究会付属病院、都立駒込病院、北里大学、山梨大学、神戸先端医療センター、広島大学、九州大学、京都大学)において多施設共同臨床試験が開始された。この試験の目的は、T1N0M0非小細胞肺癌に対する標準手術可能(手術拒否)例、標準手術不能例それぞれに対する体幹部定位放射線照射の有効性と安全性を評価するものである。つまり、標準手術不能例に対しては従来の1日2Gyで合計60-70Gyの通常放射線治療に置き換わる標準的治療となるか? また、手術可能(手術拒否)例では、手術と比肩するような臨床成績が得られるかどうかの探索的に行うものである。プライマリーエンドポイントは3年生存率で、セカンダリーエンドポイントとして全生存率、無増悪生存期間、再発形式、有害事象、などを検討する。治療方法は、1日1回12Gyで週3-4回の計4回で総線量48Gyとし、総治療期間が4-8日以内となるようにした。3年間で175例の症例集積予定であったが、2007年12月現在135例が登録済みであり既に手術可能例は症例登録が終了した。2010年には手術可能例の3年経過観察が終了予定である。また、この試験の特徴は、参加施設における放射線治療精度管理を徹底していることである。参加施設における固定精度、照射線量精度についての品質保証をJCOG放射線治療品質保証センターが管理している。この臨床試験による定位放射線照射の有効性と安全性との証明が期待されている。

また現在、T2N0M0腫瘍を対象としてJCOGグループでの線量増加試験のプロトコール(JCOG0702)が作成中であり、2008年より症例登録が開始される予定である。

## 4. 体幹部定位照射の今後

#### a. 検診発見早期肺癌症例

近年のCT画像診断技術の画期的な進歩によって、すりガラス状の早期肺野病変 ground glass opacity (GGO) の発見が可能となった。これらの病変に対する治療方針は、今のところ手術により確定診断をつける以外にはない。しかし、これらの病変をもつ患者は併存する肺疾患

のために、根治手術不能であったり、組織確定診断ですら困難な症例もまれではない。現段階では経過観察中に病変が拡大したり、また内部に充実部分の出現するようなGGO病変で、かつ組織確定診断困難な症例は手術ないしは定位照射の適応として検討されるべきであろう。

#### b. 呼吸機能不良症例

現在の体幹部定位照射は、手術不能呼吸機能不良患者を対象としている場合が多い。これらの呼吸機能不良患者の中でも、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の場合は、照射後の放射線肺臓炎のリスクが低いため、体幹部定位照射の良い適応と考えられる。しかし、間質性肺炎(IP)を伴った症例中には致死的な放射線肺臓炎の報告があり、安全に治療が可能かどうかの境界設定が課題である。

#### c. 進行期肺癌への適応拡大

進行期肺癌においては、照射体積が大きくなるため体幹部定位照射の技術をそのまま応用することは困難である。しかし、通常の三次元照射の後に残存肺野腫瘍部分にのみ限局して定位照射を追加することは、可能な場合がある。具体的に追加照射線量に影響する因子としては、容積効果、分割効果、総治療期間、などが考えられる。これらの生物学的因子を含めた総合的線量分布を、今後の治療計画に導入してゆく必要性がある。

#### d. 四次元放射線治療計画

将来的な四次元治療計画としては、従来の幾何学的な三次元治療計画に時間的な因子を考慮に入れる必要がある。つまり、同じ線量を照射するにしても、分割線量や治療期間によって、治療効果は大きく異なる。また、初期の放射線に対する感受性によっても、最終的な治療計画は異なるであろう。最終的に最適な放射線治療計画とは、毎回の照射前に毎回治療計画を行うことになる。現在、gatingやtrackingを四次元治療と呼称しているが、今後は四次元CTを含めた新しい四次元治療計画が期待されている。

#### e. 新しい image guided radiotherapy

##### (IGRT)照射装置の開発

現在は、機械工学の進歩が目覚ましい。IGRT

照射装置とは、照射室内に新たな画像取得装置を導入し、治療前後に取得した画像を実際の照射に反映させる最新装置である。具体的には、on board imaging(OBI)をリニアックの周囲に配置した北海道大学のRT-RT照射装置<sup>6)</sup>や、VarianおよびElektaの最新照射装置、サイバーナイフ(Cyberknife)<sup>17)</sup>、ハイパーナイフ(歳差運動照射)<sup>18)</sup>、トモセラピー(Tomotherapy)<sup>19)</sup>、国産IGRTマシン<sup>20)</sup>などが開発、臨床応用されている。今後の新しい照射装置の開発によって、将来的には新たな照射法が開発される可能性がある。

#### f. 肺以外の対象臓器

2004年4月より、体幹部定位放射線照射は健保取載された。その対象疾患は5cm以内のリンパ節、遠隔転移のない原発性肺癌、3カ所以内の他臓器転移のない転移性肺癌、そのほかには原発性肝癌、転移性肝癌、脊髄動脈奇形である。

これらの中で、肝腫瘍には既に国内でも約300例以上の治療実績がある。しかし、肝腫瘍の場合は、根治的切除術以外にも、動脈塞栓療法、エタノール局所注入療法、RF波やマイクロ波を用いた局所焼灼療法、などが日常臨床で行われている。これらの多数の治療法の中で定位放射線照射の治療適応を明確化する必要がある。現在、米国ではRTOG臨床試験として原発性肝癌に対する定位放射線照射の線量決定試験が進行中である。

脊髄動脈奇形に対する定位放射線照射の臨床報告はわずかである。

これらの健康保険適応疾患以外にも、局所に限局した病変には定位照射の技術が非常に有用である。具体的には腎臓癌、副腎腫瘍、傍脊椎腫瘍、膵臓癌などが国内外で注目されている。

#### おわりに

現在の放射線治療は、二次元治療から三次元治療へ、そして四次元治療に進化しつつある。今後も高精度放射線治療の発展と臨床応用の成果が期待される場所である。体幹部定位放射線照射においても更なる発展が望まれる。

## ■ 文 献

- 1) Blomgren H, et al: Radiosurgery for tumors in the body: Clinical experience using a new method. *J Radiosurg* 1: 63-74, 1998.
- 2) Uematsu M, et al: Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients. *Cancer* 82: 1062-1070, 1998.
- 3) Lax I, et al: Extracranial stereotactic radiosurgery of localized target. *J Radiosurg* 1: 135-148, 1998.
- 4) Negoro Y, et al: The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor: reduction of respiratory tumor movement and evaluation of daily set-up accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 889-898, 2001.
- 5) Onishi H, et al: A new irradiation system for lung cancer combining linear accelerator, computed tomography, patient self-breath-holding, and patient-directed breath-control without respiratory monitoring devices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 14-20, 2003.
- 6) Shirato H, et al: Real-time tumour-tracking radiotherapy. *Lancet* 353: 1331-1332, 1999.
- 7) International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU): Report 62, ICRU Publications, 1999.
- 8) Nagata Y, et al: Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiation therapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63(5): 1427-1431, 2005.
- 9) Uematsu M, et al: Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51(3): 666-670, 2001.
- 10) Onimaru R, et al: Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 126-136, 2003.
- 11) Arimoto T, et al: Small volume multiple non-coplanar arc radiotherapy for tumors of the lung, head & neck and the abdominopelvic region. In: *CAR '98 Computer Assisted Radiology and Surgery* (ed by Lemke HU), Elsevier, Tokyo, 1998.
- 12) Onishi H, et al: Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 101: 1623-1631, 2004.
- 13) Wulf J, et al: Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: A noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 186-196, 2004.
- 14) Timmerman R, et al: Extracranial stereotactic radioablation: Results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 124: 1946-1955, 2003.
- 15) Xia T, et al: Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable stage I/II non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 117-125, 2006.
- 16) Timmerman R, et al: Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 24: 4833-4839, 2006.
- 17) Adler JR Jr, et al: The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 69: 124-128, 1997.
- 18) Tamaki N, et al: C-arm multi-axis rotation stereotactic linac radiosurgery system. *J Radiosurg* 3: 21-27, 2000.
- 19) Mackie TR, et al: Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys* 20: 1709-1716, 1993.
- 20) Kamino Y, et al: Development of a four-dimensional image-guided radiotherapy system with a gimbaled X-ray head. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 271-278, 2006.

## 非侵襲的呼吸同期照射に向けた腹壁運動と肺腫瘍運動との相関解析

中村 光宏<sup>1</sup>, 成田 雄一郎<sup>1</sup>, 松尾 幸憲<sup>1</sup>, 楯林 正流<sup>1</sup>, 中田 学<sup>2</sup>,  
矢野 慎輔<sup>2</sup>, 澤田 晃<sup>1</sup>, 溝脇 尚志<sup>1</sup>, 永田 靖<sup>3</sup>, 平岡 真寛<sup>1</sup>

## CORRELATIVE ANALYSIS OF ABDOMINAL MOTION WITH LUNG TUMOR MOTION FOR NON-INVASIVE RESPIRATORY GATED RADIOTHERAPY

Mitsuhiro NAKAMURA<sup>1</sup>, Yuichiro NARITA<sup>1</sup>, Yukinori MATSUO<sup>1</sup>,  
Masaru NARABAYASHI<sup>1</sup>, Manabu NAKATA<sup>2</sup>, Shinsuke YANO<sup>2</sup>, Akira SAWADA<sup>1</sup>,  
Takashi MIZOWAKI<sup>1</sup>, Yasushi NAGATA<sup>3</sup>, Masahiro HIRAOKA<sup>1</sup>

(Received 17 April 2008, accepted 4 August 2008)

**Abstract:** Purpose: The purposes of this study were to assess the correlation between lung tumor motion and the abdominal motion, and to estimate the position mismatch as the difference between the abdominal motion trace used to the predicted lung tumor position and the measured lung tumor position.

Methods and Materials: Eleven patients who underwent stereotactic body radiotherapy between December 2006 and March 2008 were included in this study. Of all the patients, 6 were studied over 3 days under an internal review board approved protocol. Breathing synchronized fluoroscopy was performed under free breathing. Measurements of the anterior-posterior abdominal skin surface displacement by the Real-time Positioning Management System (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA) were correlated to simultaneously acquired X-ray fluoroscopy (Acuity; Varian Medical Systems, Inc.) measurements of superior-inferior tumor displacement. The lung tumor motion was analytically detected by a template matching algorithm after image processing. To evaluate the tumor-abdominal motion phase relationship, a cross-correlation was calculated of the time-synchronized tumor motion and the abdominal motion. By comparing the predicted lung tumor position in which phase difference was corrected to the measured lung tumor position, the position mismatch was computed.

Results: The correlation coefficients between the lung tumor motion and abdominal motion ranged 0.89 from 0.97 and more reproducible from day to day. A hysteresis curve was observed due to phase difference between the lung tumor motion and abdominal motion. The average of the position mismatch was up to 1.78 mm.

Conclusion: Even if the correlation coefficients between the abdominal motion and the tumor motion were high for most cases, there were some differences between the predicted lung tumor position and the measured lung tumor position.

Key words: Respiratory gated radiotherapy, Lung tumor motion, Respiration surrogate

## はじめに

放射線治療における照射技術の高度化に伴い、体内臓器の呼吸性移動に対する関心が高まるとともに、American Association of Physicists in Medicine<sup>1)</sup>は、呼吸性移動への対応に関する報告書を公表した<sup>1)</sup>。これによると、X線透視や四次元CT、シネMRIなどで、腫瘍の呼吸性移動を評価した結果、場所によっては30mmに及ぶと報告されている。

呼吸性移動を伴う腫瘍に対して放射線治療を行う場合、腫瘍の移動範囲をすべて含んだ内的標的体積を設定し、更にセットアップマージンを加味した計画標的体積(以下、PTV)に対して照射野を設定する照射法(以下、motion

inclusive法)が一般的である。呼吸性移動が小さい場合はmotion inclusive法でも、正常組織に対する線量を低く抑えつつ、PTVへの線量を確保することが可能であるが、呼吸性移動が大きい腫瘍に対してmotion inclusive法を適応すると、PTVサイズが結果的に大きくなり、正常組織に対する不必要な線量が多くなる。われわれは肺定位放射線治療において、腫瘍の呼吸性移動が大きい症例に対して、呼吸性移動抑制を目的とした腹部圧迫板を使用しているが、抑制効果が小さい場合や呼吸機能が悪いことが原因で腹部圧迫板を使用できない症例を経験している。

腫瘍に対する線量を確保しつつ、正常組織に対する線量を低減させる照射方法の一つとして、呼吸同期照射法がある。呼吸同期照射法は腫瘍に対して呼吸周期中の特定の位

<sup>1)</sup>京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学(〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54) (Department of Radiation Oncology and Image-applied Therapy, Kyoto University Graduate School of Medicine) (54 Shogoin-Kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, JAPAN). <sup>2)</sup>京都大学医学部附属病院放射線部(Clinical Radiology Service, Kyoto University Hospital). <sup>3)</sup>広島大学病院放射線治療部(Division of Radiation Oncology, Hiroshima University Hospital)

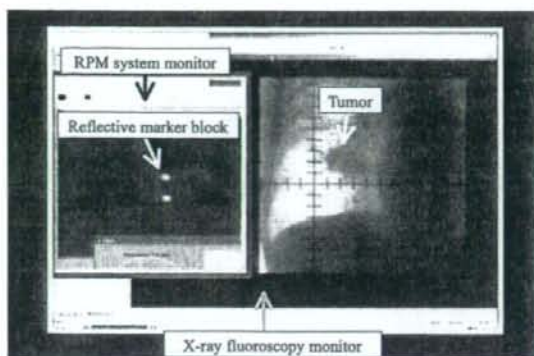


Fig. 1 A parallel display between RPM system monitor representing abdominal wall motion using a reflective marker block, and a chest fluoroscopic image from the anterior of a patient.

相もしくは位置にタイミングを合わせて照射を行う方法であり、1980年代後半に日本で開始されて以来<sup>2)</sup>、現在では多くの施設で施行されている<sup>1)</sup>。この照射方法は、腫瘍近傍に留置された放射線不透過マーカー等を直接観測しながら照射を行う侵襲的呼吸同期照射と、腫瘍の呼吸性移動の代替信号として腹壁変位量や換気流量等を用いる非侵襲的呼吸同期照射に大別される<sup>1)</sup>。

代替信号と体内臓器もしくは放射線不透過マーカーの相関性については、多くの報告がなされている<sup>3)~7)</sup>。Mageras<sup>3)</sup>やVedamら<sup>4)</sup>は、腹壁変位量と横隔膜の頭尾方向の変位量の間的良好な位相の相関関係があると報告した。肺腫瘍に対して非侵襲的呼吸同期照射を実施する場合、横隔膜ではなく、肺腫瘍を直接評価の方が望ましいと考える。Ahn<sup>5)</sup>やHoisakら<sup>6)</sup>は、腹壁変位量もしくは換気流量と肺腫瘍の頭尾方向の変位量(以下、肺腫瘍変位量)を計測し、これらに間に大きな位相ずれが生じる場合があると報告した。高精度に非侵襲的呼吸同期照射を行うためには、代替信号が予測する腫瘍位置と実際の腫瘍位置との間に生じるずれ量(以下、腫瘍位置ずれ量)を考慮する必要があると考える。Ionascuら<sup>7)</sup>は腫瘍近傍に留置された放射線不透過マーカー位置と腹壁変位量が予測した肺腫瘍位置のずれは頭尾方向で2.5mm以上に及ぶ場合があると報告したが、放射線不透過マーカーを使用せずに、腫瘍位置ずれ量を測定した報告はなされていない。

当院では呼吸性移動を伴う腫瘍に対して、腹壁変位量に基づく非侵襲的呼吸同期照射の臨床適用を検討している。本研究の目的は放射線不透過マーカーを使用せずに、X線シミュレーターで計測した肺腫瘍変位量と商用の呼吸同期照射システムで取得した腹壁変位量との位相相関性を評価し、腫瘍位置ずれ量を算出することである。

## 方 法

### 1. 使用機器

肺腫瘍変位量の観測にはX線シミュレーター(Acuity;

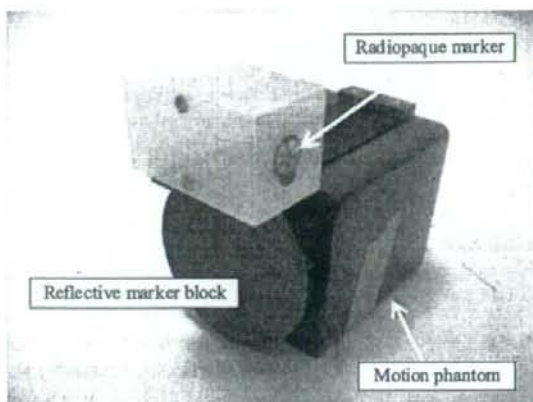


Fig. 2 A motion phantom and a reflective marker block.

Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA)を使用し、肺腫瘍変位量の代替信号である腹壁変位量の取得にはReal-time Positioning Managementシステム(以下、RPMシステム; Varian Medical Systems, Inc.)を使用した。RPMシステムでは、対象に貼付した赤外線反射マーカーからの反射赤外線をCCDカメラが受光し、30 frame/secで赤外線反射マーカー位置を検出した。

### 2. 画像収集及び解析方法

RPMシステム画面とX線透視画面の時間軸を一致させるために、Local Area Network(以下、LAN)を介したWindows XPのリモートデスクトップ機能を利用し、RPMシステム画面とX線透視画面を並列に表示した(Fig. 1)。LANのデータ転送速度の理論最大値は1Gbpsであり、また、X線シミュレーターとRPMシステムのためのネットワーク構成とすることで、信号遅延を抑制した。X線シミュレーターに接続したDVDドライブで、並列表示したRPMシステム画面とX線透視画面をDVDメディアに録画した。次に、DVDメディアに保存した時系列画像に対して、最大吸気位相、最大呼気位相及び中間位相における肺腫瘍テンプレートをを用いたテンプレートマッチングにより、肺腫瘍位置を検出し、その頭尾方向の変位量を解析した。

#### 1) 信号遅延検証

LANを介したリモートデスクトップ機能の利用による信号遅延を検証した。RPMシステム付属の動物ファントムに設置した赤外線反射マーカー上に放射線不透過マーカーを貼付し、上下運動させた(Fig. 2)。X線シミュレーターのガントリーを90度回転させた状態で、約60秒間撮影(画像取得間隔: 0.03秒、取得静止画像枚数: 約1,800枚)し、リモートデスクトップ機能を利用して、RPMシステム画面とX線透視画面の並列表示画像を取得した。取得画像から二値化処理により、赤外線反射マーカー位置と放射線不透過マーカー位置を検出し、これらの相関係数を算出した。

Table 1 Individual patient characteristics

Patient	Age	Sex	Location	Multiple days
1	78	M	RLL	Yes
2	58	M	RML	No
3	77	M	RLL	Yes
4	62	F	LLL	Yes
5	81	M	LLL	No
6	81	M	LUL	Yes
7	77	F	RLL	Yes
8	78	M	RLL	No
9	78	M	RML	Yes
10	80	M	LLL	No
11	74	F	RLL	No

Abbreviations: M, male; F, female; RLL, right lower lobe; RML, right middle lobe; LLL, left lower lobe; LUL, left upper lobe.

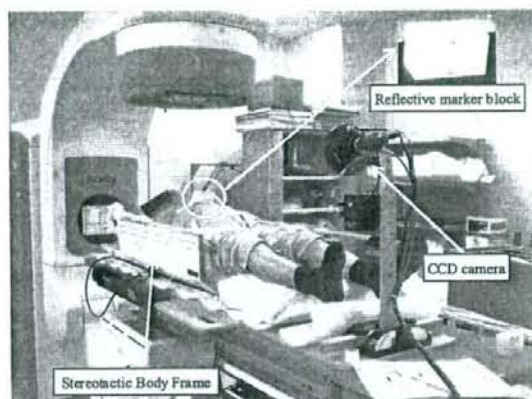


Fig. 3 Typical patient setup. A reflective marker block placed midway between the patient's xiphoid process and umbilicus was used in the recording of the respiration signal.

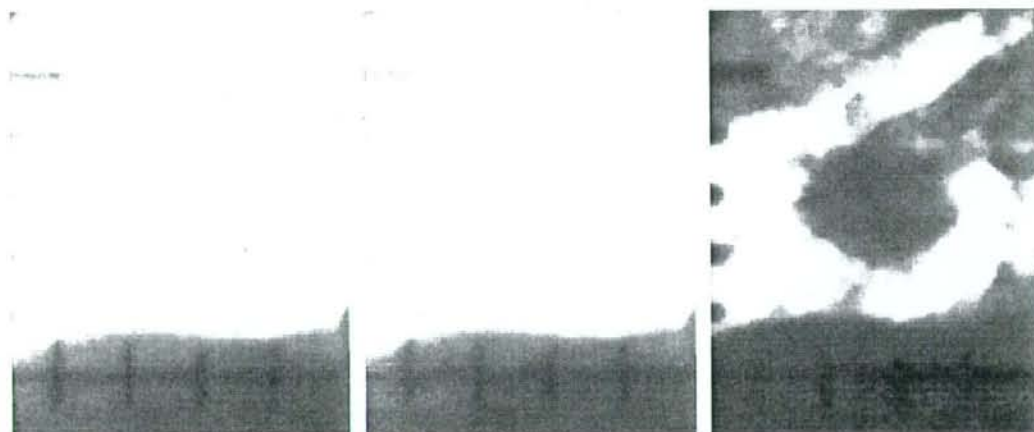


Fig. 4 An example of image processing.

- (a) An original image.  
 (b) The median filter was used to reduce noise in images.  
 (c) The contrast between tumor and background was enhanced.

## 2) 臨床画像 対象症例

2006年12月から2008年3月までの間に、当院で肺定位放射線治療を施行した症例のうち、X線透視画像上で肺腫瘍の同定が可能であり、その変位量が頭尾方向に平均で8mm以上と、複数の放射線腫瘍医によって判断された11症例を対象とした(Table 1)。

治療計画時に患者の固定具(stereotactic body frame; Elekta Corp., Stockholm, Sweden)を作成後、赤外線反射マーカーを患者の剣状突起と臍部の中心付近に貼付した(Fig. 3)。次に、X線シミュレーターのガントリー角度を0度とし、自由呼吸下で約60秒間撮影(画像取得間隔:0.03秒、取得静止画像枚数:約1,800枚)し、リモートデスクトップ機能を利用し

て、RPMシステム画面とX線透視画面の並列表示画像を取得した。尚、対象症例のうち6症例は倫理審査委員会の承認の下、治療期間中の2日間においても測定を行った。1回目測定(以下、Session 1)から2回目測定(以下、Session 2)までは少なくとも5日間以上開いており、3回目測定(以下、Session 3)までの期間は最大で10日間であった。

### 画像処理及び解析

RPMシステム画像を二値化処理し、赤外線反射マーカー位置を検出した。次に、X線透視画像に対してカーネルサイズが3×3のメディアンフィルターを適用し、平滑化した。更に、肺腫瘍検出範囲内のピクセル値ヒストグラムの平坦化を行い、肺腫瘍とバックグラウンドのコントラストを強調した(Fig. 4)。肺腫瘍の軌道追跡にはテンプレートマッ



Table 2 Tumor-abdominal motion correlation coefficients over all measurement sessions

Patient	Session 1	Session 2	Session 3
1	0.97	0.97	0.97
2	0.89	n/a	n/a
3	0.96	0.96	0.95
4	0.97	0.96	0.94
5	0.96	n/a	n/a
6	0.93	0.95	0.94
7	0.89	0.96	0.93
8	0.96	n/a	n/a
9	0.93	0.97	0.97
10	0.96	n/a	n/a
11	0.89	n/a	n/a

Abbreviation: n/a, not available (patient did not participate in this measurement session).

チングを使用した。肺腫瘍の呼吸性移動や変形及び骨構造との重なりによる誤検出を抑えるため、テンプレートには呼吸周期が安定している最大吸気位相、最大呼気位相、及び、その中間呼吸位相における3種類の画像を用意した。これにより、X線透視画像中の任意の呼吸位相における肺腫瘍検出能が向上するように工夫した。各テンプレート画像とX線透視画像の非類似度 ( $D_k$ ,  $k \in \{end-in, end-ex, mid\}$ ) を式(1)~(3)で評価し、算出した非類似度が最小となる位置 ( $x^*, y^*$ ) を肺腫瘍位置とした(式(4))。

$$D_{end-in}(x, y) = \sum_{i=0}^{M-1} \sum_{j=0}^{N-1} \{f(x+i, y+j) - g_{end-in}(i, j)\}^2 \quad (1)$$

$$D_{end-ex}(x, y) = \sum_{i=0}^{M-1} \sum_{j=0}^{N-1} \{f(x+i, y+j) - g_{end-ex}(i, j)\}^2 \quad (2)$$

$$D_{mid}(x, y) = \sum_{i=0}^{M-1} \sum_{j=0}^{N-1} \{f(x+i, y+j) - g_{mid}(i, j)\}^2 \quad (3)$$

$$(x^*, y^*) = \arg \min_{(x, y) \in R} \{D_{end-in}(x, y), D_{end-ex}(x, y), D_{mid}(x, y)\} \quad (4)$$

ここで、 $M$ と $N$ はそれぞれテンプレート画像の縦と横のピクセル数、 $f(x, y)$  [ただし、 $(x, y) \in R$ であり、肺腫瘍検出範囲内を $R$ とした]は、X線透視画像のピクセル位置 $(x, y)$ におけるピクセル値、 $g_{end-in}(i, j)$ 、 $g_{end-ex}(i, j)$ 及び $g_{mid}(i, j)$ は、それぞれ最大吸気位相、最大呼気位相及び中間位相のテンプレート画像のピクセル値を表す。

肺腫瘍位置の検出後、腹壁変位量と肺腫瘍変位量の位相に対する相関係数及び位相ずれを算出した。得られた相関の有意性を検定するために、無相関検定を行った。また、相関係数が最も1に近づくように位相ずれを補正し、そこで得られた回帰直線を基に腹壁変位量が予測する肺腫瘍位置を求め、測定した肺腫瘍位置と比較することで、腫瘍位置ずれ量の平均値及び99%信頼区間を算出した。

Table 3 Phase difference between superior-inferior tumor motion and anterior-posterior abdominal motion

Patient	Session 1	Session 2	Session 3
1	0.03	0.03	0.00
2	0.33	n/a	n/a
3	0.10	0.13	0.10
4	0.10	0.13	0.07
5	0.13	n/a	n/a
6	0.07	0.07	0.07
7	0.13	0.10	0.13
8	0.00	n/a	n/a
9	0.03	0.10	0.10
10	0.00	n/a	n/a
11	0.23	n/a	n/a

Abbreviation: n/a, not available (patient did not participate in this measurement session).

Notes: A positive value indicates that the lung tumor motion is lagging behind abdominal motion. All values are in seconds.

## 結 果

### 1. 信号遅延検証

赤外線反射マーカ位置と放射線不透過マーカ位置の位相相関係数はほぼ1となり、LANを介したりリモートデスクトップ機能を利用することによる信号遅延は無視できるほど小さかった。

### 2. 位相相関性

臨床画像における位相相関性及び位相ずれの解析結果を、それぞれTable 2及びTable 3に示す。複数日間にわたって測定を行った症例の日々の変動(以下、日間変動)は比較的安定していた(Table 2, Session 1-3)。相関係数の無相関検定を行った結果、すべてのSessionで $p < 0.0001$ であった。

呼吸パターンは必ずしも規則正しくはなく、測定中に呼吸パターンが不規則な症例も見られた。それらの中で、特徴的な相関図及び腹壁変位量と肺腫瘍変位量の時系列グラフをFig. 5, Fig. 6及びFig. 7に示す。患者1のSession 2における時系列グラフでは、測定開始直後から15秒後まで、患者の呼吸が呼気位相で中断しており(Fig. 5a)、相関図中の呼気位相に集合体が形成された(Fig. 5b)。60秒間の測定においても、呼吸パターンは不規則であったが、相関係数の絶対値は0.97であった。患者2のSession 1における時系列グラフでは、肺腫瘍変位量と腹壁変位量の間に位相ずれが観測された(Fig. 6a)。相関係数の絶対値は0.89であったが、その相関図はヒステリシス曲線を描いていた(Fig. 6b)。この場合、腫瘍位置ずれは顕著であった。患者9のSession 2における時系列グラフでは、測定開始30秒後に深呼吸をしていた(Fig. 7a)。このとき、相関図中の軌跡は大きくはずれ、ループを描いていた(Fig. 7b)が、測定時間内における相関係数の絶対値は0.97であった。

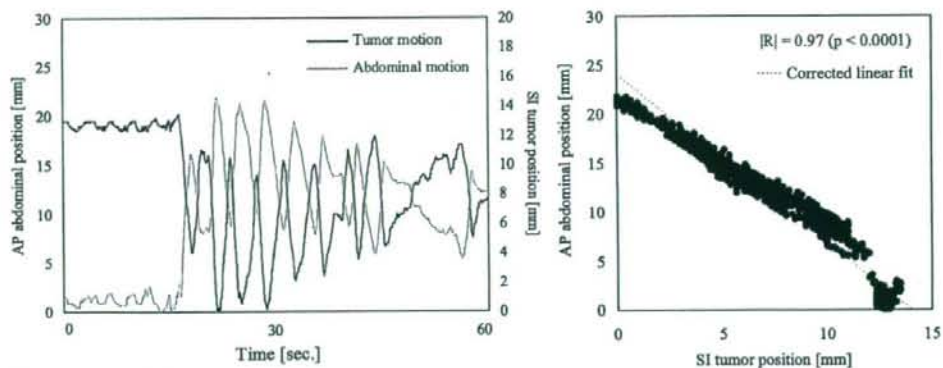


Fig. 5 Patient 1, Session 2

- (a) Superior-inferior tumor motion and anterior-posterior abdominal motion as a function of time.  
 (b) Superior-inferior tumor position as a function of anterior-posterior abdominal position. Even if the respiratory pattern is irregular, the correlation coefficient is high ( $|R|=0.97$ ;  $p<0.0001$ ).

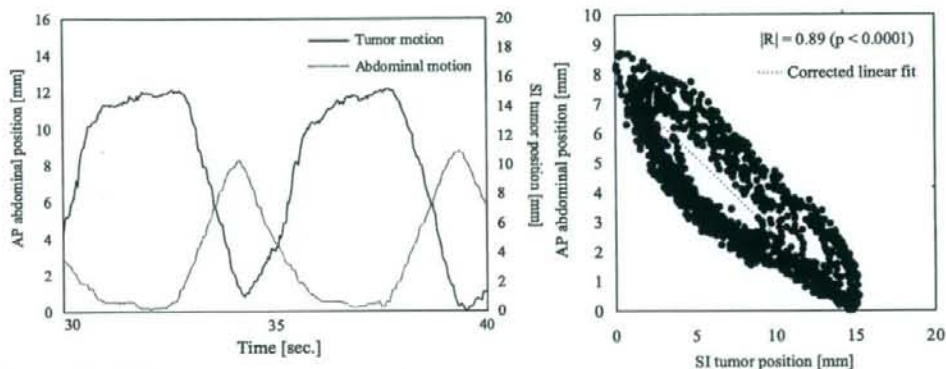


Fig. 6 Patient 2, Session 1

- (a) Superior-inferior tumor motion and anterior-posterior abdominal motion as a function of time.  
 (b) Superior-inferior tumor position as a function of anterior-posterior abdominal position. The loop caused by respiratory phase lag between abdominal and tumor motion was observed ( $|R|=0.89$ ;  $p<0.0001$ ).

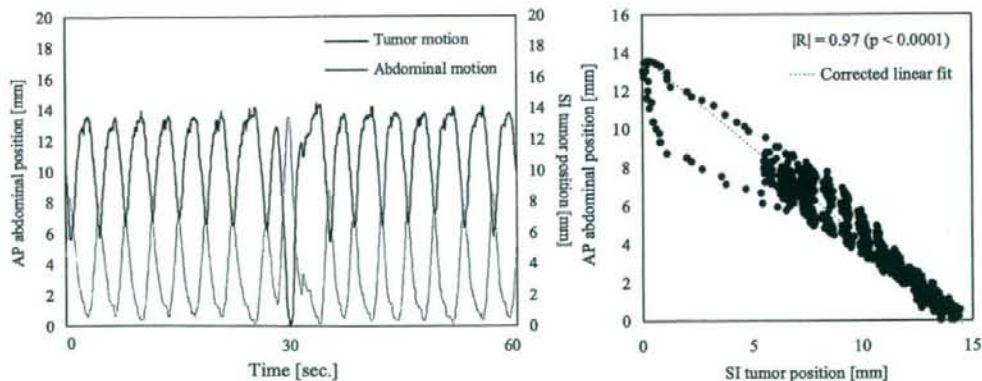


Fig. 7 Patient 9, Session 2

- (a) Superior-inferior tumor motion and anterior-posterior abdominal motion as a function of time.  
 (b) Superior-inferior tumor position as a function of anterior-posterior abdominal position. The patient breathed deeply after 30 sec ( $|R|=0.97$ ;  $p<0.0001$ ).

Table 4 The position mismatch between the predicted tumor position and the measured tumor position

Patient	Session 1			Session 2			Session 3		
	Mean	99% C.I.		Mean	99% C.I.		Mean	99% C.I.	
		Lower	Upper		Lower	Upper		Lower	Upper
1	0.49	0.47	0.52	0.71	0.68	0.73	0.61	0.59	0.64
2	1.78	1.71	1.85		n/a			n/a	
3	1.70	1.63	1.77	0.88	0.85	0.92	1.00	0.95	1.06
4	1.21	1.15	1.26	1.26	1.18	1.33	0.61	0.58	0.64
5	1.42	1.35	1.49		n/a			n/a	
6	0.44	0.42	0.46	0.73	0.70	0.76	0.67	0.64	0.70
7	0.84	0.80	0.88	0.53	0.50	0.55	0.86	0.83	0.90
8	0.46	0.44	0.48		n/a			n/a	
9	0.77	0.73	0.81	0.45	0.42	0.48	0.69	0.66	0.71
10	1.73	1.66	1.81		n/a			n/a	
11	1.55	1.46	1.64		n/a			n/a	

Abbreviations: C.I., confidence interval; n/a, not available (patient did not participate in this measurement session).

Notes: All values are in millimeters.

### 3. 腫瘍位置ずれ量

全症例において、腹壁変位量が予測した肺腫瘍位置と測定した肺腫瘍位置にずれが認められた(Table 4)。Table 4の平均値及び99%信頼区間幅から、腫瘍位置ずれ量の日内及び日間変動は一定ではないことが示された。同一患者間の位相相関係数が同じであっても、腫瘍位置ずれ量は異なる値を示した。深呼吸をした場合、腫瘍位置ずれ量は最大で5mmに及ぶことがわかった(Fig. 7b)。

## 考 察

本研究では、LANを介したりリモートデスクトップ機能を利用し、RPMシステムで取得した腹壁変位量とX線シミュレーターから取得した肺腫瘍変位量の時間軸を同期させて解析することを試みた。信号遅延検証結果及び画像取得間隔が0.03秒であることから、信号遅延は0.03秒未満であり、赤外線反射マーカ位置及び放射線不透透マーカ位置の時系列データの時間軸は非常に高い精度で一致していた。

複数日にわたる測定では、患者のセットアップ、赤外線反射マーカの貼付位置、皮膚のたるみや胃内の充満度の違い等で、CCDカメラと赤外線反射マーカの幾何学的位置関係が異なる。しかし、腹壁変位量と肺腫瘍変位量の位相相関の日間変動が小さいことから、実臨床で想定される赤外線反射マーカとCCDカメラの幾何学的位置関係の違いによる位相の相関性への影響は非常に小さいと考えられる。Ahnら<sup>5)</sup>は、体表面に直接貼付した放射線不透透マーカと腫瘍もしくは横隔膜との位相相関性を解析した結果、相関係数の平均値±標準偏差は0.77±0.12であり、特に

下肺野の腫瘍や横隔膜と放射線不透透マーカとの間には強い相関があったと結論付けた。本研究で得られた位相相関係数は0.95±0.03と、Ahnら<sup>5)</sup>の結果よりも高かった。

Hoisakら<sup>6)</sup>は独自のシステムを構築し、これを用いて肺腫瘍変位量と腹壁変位量との位相相関について検証した結果、相関係数は0.39から0.98と、幅広く分布していることを示した。位相相関が悪い症例では、肺腫瘍変位量と腹壁変位量で最大0.65秒の位相ずれが生じており、その相関図は位相ずれに起因するヒステリシス曲線を描いていた。本研究でも、例えば患者2のSession 1における位相相関係数は高い値を示していたが、肺腫瘍変位量と腹壁変位量の間には0.33秒の位相ずれが生じていた(Fig. 6b)。位相ずれが発生する原因の一つとして、呼吸方式の差異が考えられる。呼吸方式には、横隔膜や腹筋を使う腹式呼吸と肋間筋を使う胸式呼吸の二種類がある。胸式呼吸では、吸気時において胸郭が広がると共に肺腫瘍が動き出し、続いて腹壁が動くため、腹壁変位量と肺腫瘍変位量の位相ずれが生じると考えられる。一方、腹式呼吸では、横隔膜及び腹壁が動き出すと同時に肺に空気が取り込まれ、それに伴って肺腫瘍も動き出すため、腹壁変位量と肺腫瘍変位量の相関は良好であると推測する。腹壁変位量を肺腫瘍変位量の代替信号として用いる場合、腹式呼吸へ誘導できれば、腹壁変位量と肺腫瘍変位量の相関が向上し、非侵襲的呼吸同期照射の高精度化が図れると考える。また、呼吸パターンが不規則な患者に対して呼吸コーチングを適用することにより、呼吸パターンの再現性が向上するだけでなく<sup>3), 8)-11)</sup>、呼吸同期照射の効率が向上すると報告されており<sup>10), 11)</sup>、非侵襲的呼吸同期照射のスループット向上との相乗効果も期待できる。

代替信号が正確に腫瘍の呼吸性移動を表現していない状態で非侵襲的呼吸同期照射を行うと、腫瘍に対して過小線量のまま治療が完遂する恐れがある。本研究では放射線不透過マーカーを使わずに腫瘍位置ずれ量が求まることを実証し、Ionascu<sup>7)</sup>と同様の結果を得た。位相に対して高い相関係数を示しても、腹壁変位量が予測した肺腫瘍位置と測定した肺腫瘍位置にはずれが生じており、この値を無視できない症例も見られた。これらのずれ量を実臨床に反映させるには、腫瘍位置ずれ量を保証するマージンの設定もしくは呼吸同期幅の拡大等の対応が必要と考える。ただし、今回得られた腫瘍位置ずれ量は60秒の測定時間から得られた値であり、1回当たりの治療時間が60秒よりも長い場合や腹壁変位量のベースラインシフト等の影響で、腫瘍位置ずれ量が更に大きくなる可能性も考えられる。

## 結 論

赤外線反射マーカーと肺腫瘍の動きを同時に計測及び解析できる方法を考案し、これらの位相相関性及び腹壁変位量が予測した肺腫瘍位置と測定した肺腫瘍位置のずれ量を解析した。多くの症例で、腹壁変位量と肺腫瘍変位量との位相の相関関係は良好であり、これらの日間変動も安定していた。しかし、腹壁変位量が予測した肺腫瘍位置と測定した肺腫瘍位置の間にずれが生じていた。

謝辞：本研究の遂行にあたり、ご協力を賜りました京都大学医学部附属病院放射線治療部門の皆様、誌面を借りて深謝申し上げます。

本研究の一部は、平成20年度科学研究費補助金基盤研究(S)(課題番号：20229009)の一部として実施された。

要旨：【目的】本研究の目的は、商用の呼吸同期照射システムで得た背腹方向の腹壁変位量とX線シミュレーターで観測した頭尾方向の肺腫瘍変位量の位相相関性を評価し、腹壁変位量が予測した腫瘍位置と測定した腫瘍位置のずれ量(以下、腫瘍位置ずれ量)を算出することであった。【方法】2006年12月から2008年3月までの間に、当院で肺定位放射線治療を施行した11症例を対象とした。そのうち6症例は倫理審査委員会の承認の下、3日間にわたって測定を行った。Real-time Positioning Managementシステム(Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA)で計測した腹壁変位量の画面と肺腫瘍変位量が投影されたX線シミュレーター(Acuity; Varian Medical Systems, Inc.)の画面を並列に表示し、自由呼吸下で60秒間計測した。取得した並列画像に対して画像処理を行った後、テンプレートマッチングで肺腫瘍の位置を検出した。腹壁変位量と肺腫瘍変位量から位相相関性を評価した。また、位相ずれを補正した回帰直線を用いて、腹壁運動が予測した肺腫瘍位置を求め、これと測定した肺腫瘍位置を比較することで、腫瘍位置ずれ量を算出した。【結果】相関係数の絶対値は0.89から0.97の範囲内にあり、これらの日々の変動も安定していた。腹壁変位量と肺腫瘍変位量の位相ずれが原因で生じるヒステリシス曲線を描く症例も存在した。腫瘍位置ずれ量の平均値は最大で1.78mmであった。【結論】多くの症例で、腹壁変位量と肺腫瘍変位量との位相相関性は良好であったが、腹壁変位量が予測した肺腫瘍位置と測定した肺腫瘍位置の間にずれが生じていた。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) Ohara K, Okumura T, Akisada M, et al.: Irradiation synchronized with respiration gate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 853-857, 1989.
- 3) Mageras GS, Yorke E, Rosenzweig K, et al.: Fluoroscopic evaluation of diaphragmatic motion reduction with a respiratory gated radiotherapy system. *J Appl Clin Med Phys* 2: 191-200, 2001.
- 4) Vedam SS, Kini VR, Keall PJ, et al.: Quantifying the predictability of diaphragm motion during respiration with a noninvasive external marker. *Med Phys* 30: 505-513, 2003.
- 5) Ahn S, Yi B, Suh Y, et al.: A feasibility study on the prediction of tumour location in the lung from skin motion. *Br J Radiol* 77: 588-596, 2004.
- 6) Hoisak JD, Sixel KE, Tirona PC, et al.: Correlation of lung tumor motion with external surrogate indicators of respiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 1298-1306, 2004.
- 7) Ionascu D, Jiang SB, Nishioka S, et al.: Internal-external correlation investigations of respiratory induced motion of lung tumors. *Med Phys* 34: 3893-3903, 2007.
- 8) Kini VR, Vedam SS, Keall PJ, et al.: Patient training in respiratory-gated radiotherapy. *Med Dosim* 28: 7-11, 2003.
- 9) Kubo HD and Wang L: Introduction of audio gating to further reduce organ motion in breathing synchronized radiotherapy. *Med Phys* 29: 345-350, 2002.
- 10) George R, Chung TD, Vedam SS, et al.: Audio-visual biofeedback for respiratory-gated radiotherapy: Impact of audio instruction and audio-visual biofeedback on respiratory-gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 924-933, 2006.
- 11) Nelson C, Starkschall G, Balter P, et al.: Respiration-correlated treatment delivery using feedback-guided breathhold: A technical study. *Med Phys* 32: 175-181, 2005.