

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（総括）

強度変調照射法を用いた放射線治療の疾患別および治療法別の安全性の確立

業務主任者 橘 英伸

国立がん研究センター東病院臨床開発センター粒子線医学開発分野 医学物理士

【研究要旨】

放射線治療の根幹である治療装置の品質保証は重要であり、患者個々の治療計画を保証するツールとして独立計算システムがある。欧米では標準的に実施されている一方、日本では施設の判断に委ねられている。また、強度変調放射線治療など高精度な治療が独立計算システムに対応していない。そこで、本研究では、独立計算検証の有用性を海外の調査から明確にし、またコンベンショナル治療だけではなく、強度変調放射線治療も対応させた独立計算システムの許容値を多施設試験から評価した。その結果、独立計算検証は日本においても有効であり、標準的にお粉割るべきであるものと考えられ、また線量計算法や治療法、治療部位に併せて許容値設定が必要であることが示唆された。

【背景】

日本の光子線を用いた放射線治療は大きく進歩している。例えば、日本版 NIH で中心的に取り組まれると報じられた微小がん放射線治療機器の開発が進められ、また新型国産 Vero（三菱重工製）は現在日本のみならず世界への普及されている。臨床では強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT）が急速に普及し、Quality of life を保った根治的がん治療として放射線治療が注目されている。また、複雑で高精度な管理が必要な機器によって成立する IMRT は大規模施設から小規模施設まで普及している。これは患者らにとって臨床施設の選択肢が多くなる一方で、施設毎の治療の安全性が危惧され、すなわちロボット手術による事故のような事例やこれまでの放射線治療事故のような事

例が潜在的に存在していると予想される。

その中で、第三者的に患者個々の治療法を評価する「独立計算」が有用であると考えられるが、米国も含め、日本でも強度変調した治療法の患者個別の治療計画の安全性を保証する方法及び許容値が作成されていない<sup>1</sup>。特に、回転させながら強度変調して照射する方法（Intensity Modulated Arc Therapy, IMAT）に関しては、開発から臨床応用までの速度が早く、恩恵を受けている一方で、複雑な治療をどのように担保するかが、国内及び国外でも課題となっている。

【目的】

放射線治療において最も大事な部分である「計画」では、放射線ビーム強度や照射野の形状などを決定し、患者体内の線量投与の分布を作成する。こ

れまでに報告された放射線治療事故の経験から治療計画を別システムのシステム(独立計算システム)で比較/評価することが「推奨」されている。適正な計画であるかの判断には、どの部位においても5%という許容値が採用されている。しかし、この許容値は統計的なデータから求められたものではない。また、許容値が設定されてから時間が経過し、放射線治療機器が急速に発展し、体内の複雑な計算や複雑な照射法が利用できるようになったにもかかわらず、その許容値が採用されており、過去の比較評価法が十分に対応できないとも考えられる。さらに、臨床で用いられている比較評価するシステムは、がん治療に大きく貢献しているIMRTやIMATに対応していない。そこで、IMRTやIMATの安全性を第三者的に保証するシステムを開発した<sup>2)</sup>。このシステムを臨床で利用するにはそのシステムで比較した結果が妥当であるか否かを判断するための求められた許容値が必要である。

また、この比較評価に関連して、2011年にアメリカ医学物理学会(American Association of Physicist in Medicine, AAPM)のタスクグループ114(AAPM TG114)から「IMRTを除く外部放射線治療のモニターユニット計算の検証」が報告された<sup>1)</sup>。この報告では、比較評価の目的やこの比較評価の許容値(アクションレベル)が提示されたが、前立腺のように比較的水に近い部位と乳房や肺などように空気を多く含む部位は傾向が異なるにも関わらず、部位ごとの許容値は設定されていない。また、既に臨床利用されているIMRTやIMATの許容値は報告されていない。そこで、本研究では、米国に先立ち、IMRTだけでなく、IMATも含めた治療法の許容値の作成を行う。さらに、従来の治療法について、治療部位毎の許容値の作成も行う。また、開発したシステ

ムを多施設に配布し、それぞれの施設で実施した部位別、治療法別の治療計画の結果と比較評価し、それぞれの許容値を決定する。

#### 【方法】

本研究目的を達成するために10の項目に分けた実施体制を持たせた。

1. 独立計算の明確な意義を国外の調査から明確化する。
2. 多施設試験前に、各施設の独立計算の精度が多施設試験で許容しうる精度であることを確認するため、独立計算のビームデータのチェックを行った。
3. 多施設試験前に、各施設の独立計算の精度が多施設試験で許容しうる精度であることを確認するため、独立計算と治療計画装置の組み合わせによるクレデンシャルリング(精度の確認)を行った。
4. 従来の治療法について、部位毎の許容値の評価を行った。
5. 従来の治療法について、ウェッジを利用し、Off-centerの処方点を利用した治療計画はAAPM TG114では対応していない。そのため、ウェッジおよびOff-centerの処方点を利用した際の許容値を評価した。
6. 独立計算検証プログラムの違いによる影響を評価した。
7. 極小照射野を利用する脳定位放射線手術(Stereotactic Radiosurgery, SRS)および治療(Stereotactic Radiotherapy, SRT)について許容値の評価を行った。
8. 小照射野を利用し、不均質補正の影響をふける肺がん体幹部定位放射線治療(Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT)の許容値を評価した。

9. 前立腺がんおよび頭頸部がんにおける IMRT の許容値について評価した。
10. 前立腺がんおよび頭頸部がんにおける IMAT の許容値について評価した。

## 【結果】

### 1. 独立計算の明確な意義の調査

調査は4つのドキュメントについて行った。その結果、独立計算システムによる独立計算検証は下記に該当するものであることがわかった。1)世界的に標準的に行われる検証である、2)治療装置の精度を保証するものではなく、治療自体の安全の保証を行うものである、3)コミッションングでカバーできない部分を補った検証の実施を可能にする、4)治療の問題を特定、検出するものである。

### 2. 多施設試験前ビームデータチェック

多施設試験を行う前に、参加施設の独立計算検証システムに登録するビームデータに間違いがないかを確認するため、全施設の登録データを収集した。各登録項目で、治療装置メーカー毎かつエネルギー別に、中央値を算出した。その中央値の値を基準値とし、1%以上の誤差がある施設のデータを抽出し、再計算または再測定を行い、参加施設の独立計算検証システムの登録項目が一定の基準のデータであることを確認した。

### 3. クレデンチャリング

全12施設で27の組み合わせのクレデンチャリングを実施した。治療計画装置に依存する差が判明したが、多施設試験を実施するに際しては許容範囲であると判断した。

### 4. 従来の治療法における部位別許容値の設定 従来の治療法における独立計算検証多施設試験

を実施し、TG-114における許容値5%の実行可能性と部位別の許容値設定について検討した。多くの部位で5%の許容値を利用可能であるが、線量計算アルゴリズムの違いが強く影響する部位(特に乳房、肺)では部位別の許容値設定が有効である。

### 5. 従来の治療法におけるウェッジを利用した Off-center 処方

ウェッジを利用した際のプランにおいて、ウェッジ軸外線量比を考慮することによる独立計算の精度について多施設試験を行い検討した。独立検証システムでは、Wedge 使用プランにて軸外線量比を考慮することで、検証計算結果の線量差および Confidence limit の改善が得られた。また、AAPM TG114 に提示されていない中心軸外線量評価点プランにおける許容レベルの設定として、本研究より Wedge 使用プランにおいても Wedge 軸外線量比を考慮することで他のプランと同様に5%の許容レベルが利用できるといえる。

### 6. 独立計算検証プログラムの違いの影響

2つの独立計算システムを用い、多施設試験を実施しシステム間の違いを評価した。計算アルゴリズムが同一である場合、独立計算ソフトウェアが用いる実効深の算出手法、また治療計画装置が算出する実効深の算出方法により計算結果への影響が見られた。

### 7. 脳 SRS、SRT の許容値の設定

SRS、SRT では照射装置を回転させながらの照射する場合があります、独立計算は行われておらず測定等で品質保証していた。本研究では小照射野である SRS、SRT に対応した独立計算システムを用い、独立計算における許容値を評価した。そ

の結果、脳定位 Arc 照射における患者 CT 画像を用いた独立計算検証において、Confidence limit は $\pm 2.5\%$ であり、系統誤差 2%含めると 4.5%である。しかし、精度の高い散乱係数を採用することで、Confidence limit の減少は可能であるといえる。

#### 8. 肺 SBRT の許容値の設定

肺体幹部定位放射線治療は不均質補正の影響が強いため治療計画装置の線量計算アルゴリズムの違いによる影響をうけやすい。そこで国内の 5 施設の多施設試験から線量計算アルゴリズム別 ( Anisotropic Analytical Algorithm [AAA]、Pencil beam convolution [PBC]、Adaptive Convolve [AC] ) に許容値を評価した。得られた Confidence limit の値は、AAA、PBC、AC でそれぞれ  $7.7 \pm 6.0\%$ 、 $4.7 \pm 3.9\%$ 、 $5.3 \pm 3.3\%$ であった。治療計画装置と独立検証ソフト間のアルゴリズムの相違を考慮し、系統誤差を含めた運用が必要である。

#### 9. IMRT の許容値の設定

AAPM TG114 はコンベンショナルな照射についてのみ記載されており、IMRT には対応していない。そこで本研究では IMRT に対してコンピュータを用いた独立計算検証を多施設にて実施し、IMRT における独立計算検証の精度と実行可能性について検討した。

その結果、7 施設 384 例における独立計算の計算値と治療計画の計算値との差異  $\pm 1SD$  は  $-2.1 \pm 1.9\%$  (前立腺)  $-3.0 \pm 3.7\%$  (頭頸部) であった。一方、独立計算の計算値と電離箱測定値との差異  $\pm 1SD$  は、 $-2.3 \pm 1.9\%$  (前立腺)  $-5.6 \pm 3.6\%$  (頭頸部) であった。部位によらず独立計算の計算値は治療計画の計算値、実測値に比べて低いという結果になった。また、前立腺に比べて頭頸部

の偏差が大きく、誤差がばらついた。

Step and shoot (S&S)方式 (1 施設) と Sliding window (SW)方式 (6 施設) の比較した結果、S&S 方式と SW 方式の間には有意差が認められた ( $p=0.000$ ,  $p < 0.05$ )。S&S 方式に比べて SW 方式の線量誤差は、よりマイナスになる傾向にあり、これは前立腺に比べて頭頸部でより顕著であった。

全施設にて独立計算値は治療計画装置 (TPS) 計算値、実測値に対して系統的な誤差を示したが、セグメント照射野作成方法の違いで誤差が大きくなるため、独立計算アルゴリズムの改善により許容値設定が可能と考える。

#### 10. IMAT の許容値の設定

線量集中性の向上および治療時間の短縮化が期待される IMAT は今後広く普及することが予想される。IMAT は多分割コリメータ ( Multi-Leaf Colimator, MLC ) を高速で制御すると同時に架台を回転させることで不均一な線量分布を作成する。そのため、線量検証は電離箱線量計を用いた実測が主となっている。しかし、それには多大な時間と労力を費やしている現状がある。

そこで今回我々は、より効率的な手法である、コンピュータを用いた VMAT 独立線量計算の実行可能性について検討を行った。VMAT におけるコンピュータを用いた独立線量計算検証の可能性を検討した。

臨床プランの評価点線量と独立計算の計算値との誤差 (平均値  $\pm 1SD$ ) は、前立腺、頭頸部でそれぞれ  $-0.8 \pm 2.4\%$ 、 $-1.3 \pm 3.8\%$  であった。前立腺においては、系統誤差、標準偏差ともに小さい結果となったが、頭頸部では誤差がバラついた。

電離箱線量計を用いて測定した実測線量と独立計算値との誤差 (平均  $\pm 1SD$ ) は、前立腺で  $-0.8$

±1.6%であった。また、頭頸部の PTV 内高線量域では  $0.1 \pm 4.6\%$ 、低線量域においては  $-4.8 \pm 8.0\%$  となった。前立腺では、実測線量と独立計算値との比較において誤差は小さかった。頭頸部の PTV 内高線量域では系統誤差は小さいものの、標準偏差が大きく誤差にバラつきが見られた。前立腺において独立計算の検証結果は従来法よりも系統誤差が小さくなった。また、頭頸部では独立計算の検証結果のバラつきが大きいものとなった。

臨床プランの評価点線量および実測線量を独立計算システムの計算値と比較した結果、前立腺では良い一致を示した。頭頸部では、誤差のバラつきが大きくなる結果となったが、照射野形状の取得法や評価点が MLC 下に位置する際の計算方法を改善することで、IMAT 独立線量計算検証の可能性が示された。

#### 【結論】

独立計算検証の有用性の明確化からコンベンショナルな治療の部位別許容値の設定、異なる独立計算検証プログラムの違いの影響、ウェッジの Off-center 処方、SRS、SBRT、IMRT、IMAT の許容値について評価した。

AAPM TG114 の許容値と比較した本研究の結果は従来法ならびに IMRT、IMAT でも 5%程度の許容値を用いることが可能であることが示された。その一方で、治療計画装置の計算法と独立計算の計算法の違いの影響は系統的な誤差を生じさせた。以上から、独立計算検証は光子線治療において患者個別プランの QA にとって重要であり、また治療法別、部位別に許容値を設定することが望ましいといえる。

#### 【参考文献】

<sup>1</sup>R. L. Stern, R. Heaton, M. W. Fraser, S. M.

Goddu, T. H. Kirby, K. L. Lam, A. Molineu and T. C. Zhu, "Verification of monitor unit calculations for non-IMRT clinical radiotherapy: Report of AAPM Task Group 114," Med Phys, 38, 504-530, 2011.

<sup>2</sup>H. Tachibana, T. Kamima, R. Takahashi and H. Baba. CT-based independent dose verification for RapidArc plan as a secondary check, 56th AAPM annual meeting, Austin, TX, USA. July 20-24, 2014.

#### 【健康危険情報】

なし

#### 【研究発表】

なし

#### 【知的財産権の出願・登録状況】

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし