

REVIEW ARTICLE

4次元照射と呼吸同期照射

木村智樹¹・西淵いくの¹・村上祐司¹・
権丈雅浩¹・兼安祐子¹・永田 靖¹

Four-Dimensional Radiotherapy and Respiratory-Gated Radiotherapy for Lung Cancer

Tomoki Kimura¹; Ikuno Nishibuchi¹; Yuji Murakami¹;
Masahiro Kenjo¹; Yuko Kaneyasu¹; Yasushi Nagata¹

¹Department of Radiation Oncology, Hiroshima University Hospital, Japan.

ABSTRACT — Four-dimensional radiotherapy is defined to add time factor to three-dimensional radiotherapy. In our institution, we have used a four-dimensional computed tomography (4D-CT) and a respiratory-gated radiotherapy system (RPM; Real-time Position Management System) since 2009. The respiratory-gated radiotherapy with this system can improve significant decrease of lung dose in patients with large respiratory motion. On the other hand, this system has not only uncertainties, such as the reproducibility of respiratory motion and target delineation, but also several problems, such as increase of radiation exposure due to 4D-CT scanning, complicated treatment planning and established evidence. We need to solve these problems for the prevalence of respiratory-gated radiotherapy in future.

(JLCC. 2012;52:174-181)

KEY WORDS — Four-dimensional radiotherapy, Four-dimensional computed tomography (4D-CT), Respiratory-gated radiotherapy

Reprints: Tomoki Kimura, Department of Radiation Oncology, Hiroshima University Hospital, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan (e-mail: tkkimura@hiroshima-u.ac.jp).

要旨 — 4次元照射とは従来の3次元照射に呼吸性移動などの時間的要素を加味したものと定義できる。当科では4次元CT(4D-CT)と呼吸同期システム(RPM; Real-time Position Management System)を導入し、2009年より呼吸同期照射を開始した。これにより呼吸性移動の大きな患者において、有意に肺線量を軽減することが可能となった。一方で、本システムによる呼吸同期照射

には呼吸の再現性や標的の輪郭描画といった不確定要素を内包するだけでなく、4D-CTによる被曝の増大、治療計画の煩雑さ、そしてエビデンスの構築といった問題が存在しており、呼吸同期照射の普及にはこれらの課題の解決が必要である。

索引用語 — 4次元照射, 4次元CT, 呼吸同期照射

はじめに—4次元照射とは?—

定位放射線治療や強度変調放射線治療といった高精度放射線治療が日常臨床でも可能となった現在、肺癌領域における呼吸性移動への対策は重要性を増している。放

射線治療はX線シミュレータを基に計画を行う2次元照射から、CTを基に治療計画装置上でxyzの3軸で計画を行う3次元照射へと発展してきたが、これに時間的要素を加えた方法が4次元照射と定義できる。肺癌の放射線治療では時間によって変化する呼吸性移動への対策

¹広島大学病院放射線治療科。

別刷請求先: 木村智樹, 広島大学病院放射線治療科, 〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3 (e-mail: tkkimura@hiroshima-u.ac.jp)。

※第51回日本肺癌学会総会シンポジウム「肺癌に対する高精度放射線治療の現状」。

Table 1. The Advantage and Disadvantage of Four-Dimensional Radiotherapy

	CT scan method	advantage	disadvantage	products
respiratory-gated	4D-CT	<ul style="list-style-type: none"> irradiation under normal respiration 	<ul style="list-style-type: none"> high capital investments reproducibility of respiratory motion long irradiated time complicated treatment planning 	RPM system (Varian Medical) AZ-733V (Anzai Medical)
real-time tumor-tracking	4D-CT	<ul style="list-style-type: none"> irradiation under normal respiration 	<ul style="list-style-type: none"> high capital investments usage of marker long irradiated time 	RTRT (real-time tumor-tracking) TM-2000 (Mitsubishi Heavy Industries)
breath-hold	fast scan	<ul style="list-style-type: none"> simple procedure low capital investment 	<ul style="list-style-type: none"> load of breath-hold reproducibility of respiratory motion 	Abches (Apex Medical) Active Breath Control (ABC)
respiratory supression	slow scan	<ul style="list-style-type: none"> simple procedure low capital investment 	<ul style="list-style-type: none"> incomplete breath-hold need large margin 	Stereotactic Body Frame (Electa) BodyFix (Electa)

を行うことが4次元照射と言える。一言で4次元照射といっても様々な方法が開発されている。呼吸同期法は自由呼吸下で一定の呼吸相のみに照射を行うもので、一般的には終末呼吸相で行う。動体追跡法は迎撃法と追尾法に分類できる。迎撃法は腫瘍の近傍にマーカー（主に金マーカー）を埋め込んでこれを透視下で監視し、マーカーが一定の位置を通過する際に照射を行う。北海道大学で開発されたRTRT（real-time tracking radiotherapy）システムがその代表である。¹ 追尾法は自由呼吸下で呼吸位相と腫瘍位置との関係を分析し、呼吸位相に合わせて照射野を移動させる方法である。三菱重工のVero 4DRTにおいて実用可能となっており、近々臨床応用される予定である（詳細は他稿に譲る）。呼吸静止法は自発的または受動的に同一レベルで呼吸を静止する方法である。自発的に静止する方法としては山梨大学で開発された胸腹2点測定式呼吸モニターであるアブチェスを用いる方法が代表である。² また、受動的に呼吸静止する方法としては換気量測定機器を用いたActive Breath Control (ABC) 法が代表であり、³ それぞれ2 mm前後の呼吸静止位置再現性が報告されている。腹部圧迫により腹壁を抑制することで呼吸性移動を減少させることが可能であり、ボディフレームに付属している腹部圧迫板を用いた方法に代表される。⁴ それぞれに長所・短所があり、これをTable 1にまとめた。当科では2009年7月より4次元CT（以下、4D-CT；four-dimensional computed tomography）及び呼吸同期システムであるVarian社製RPM（Real-time Position Management System）を導入し、既に臨床応用を開始している。本稿では呼吸同期照射を中心に使用の実際と問題点及び将来展望について述べる。

呼吸同期照射の実際

当科で利用しているRPMシステムは、患者の腹壁に置いた赤外線反射マーカーを体外指標として、体内臓器の動きと相関させて治療を行うシステムである（Figure 1）。当科での呼吸同期照射の適応から治療計画及び照射に至るまでの手順を以下に示す。

1) 適応の決定

呼吸同期照射を考慮する場合、腫瘍の呼吸性移動の程度が重要であるが、患者の理解力も呼吸の再現性を高めるためには重要である。紹介時には、呼吸同期照射の意義と安定した呼吸の重要性などを説明し、患者の理解を求める。実際には高齢者が多く困難なこともあるが、このような場合は適応を慎重に決定する。また、肺癌患者で咳込むことが多い場合も注意が必要である。呼吸性移動の評価はX線シミュレータの透視下で行い、原則として腫瘍そのものか血管影などの腫瘍近傍の正常構造物の動きが1 cm以上ある場合を適応とする。

2) 呼吸練習

X線シミュレータの透視下で呼吸性移動の評価を行う際に合わせて、呼吸の再現性を高めるための練習を行う。当科では音声ガイドを用いることで再現性を担保している。

3) 4D-CT撮影及び画像処理

前述の音声ガイド下でRPMにて得られる呼吸波形が安定していることを確認し、4D-CT撮影を行う。GE社製16列CT（LightSpeed）を用いて2.5 mm厚、2.5 mm間隔で全肺野を撮影し、データを同じくGE社製ワークステーション（AdvantageSim）へ転送する。ワークステーション上にて呼吸波形を基準とした呼吸位相別に

Real-time Position Management (RPM) System

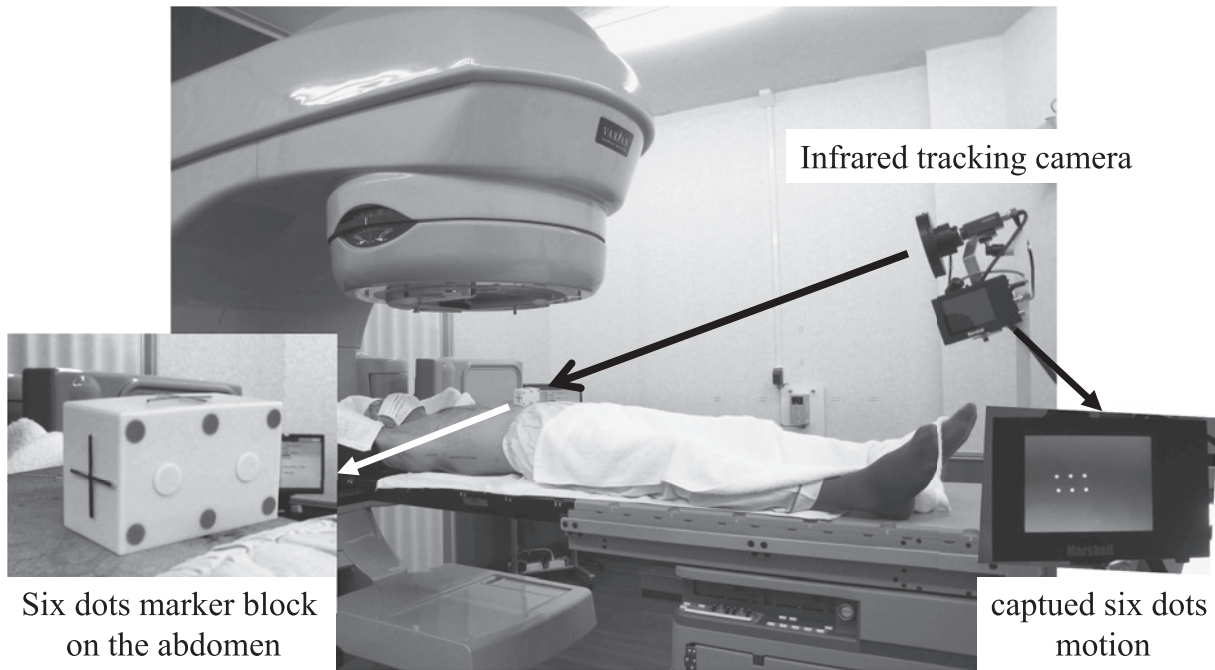


Figure 1. Overview of Real-time Position Management (RPM) respiratory-gating system (Varian Medical Systems). The infrared tracking camera is a video camera equipped with an array of LEDs that emit infrared light in the direction in which the camera is pointing. Six dots on the marker block reflect the infrared light back to the camera, which captures the signal.

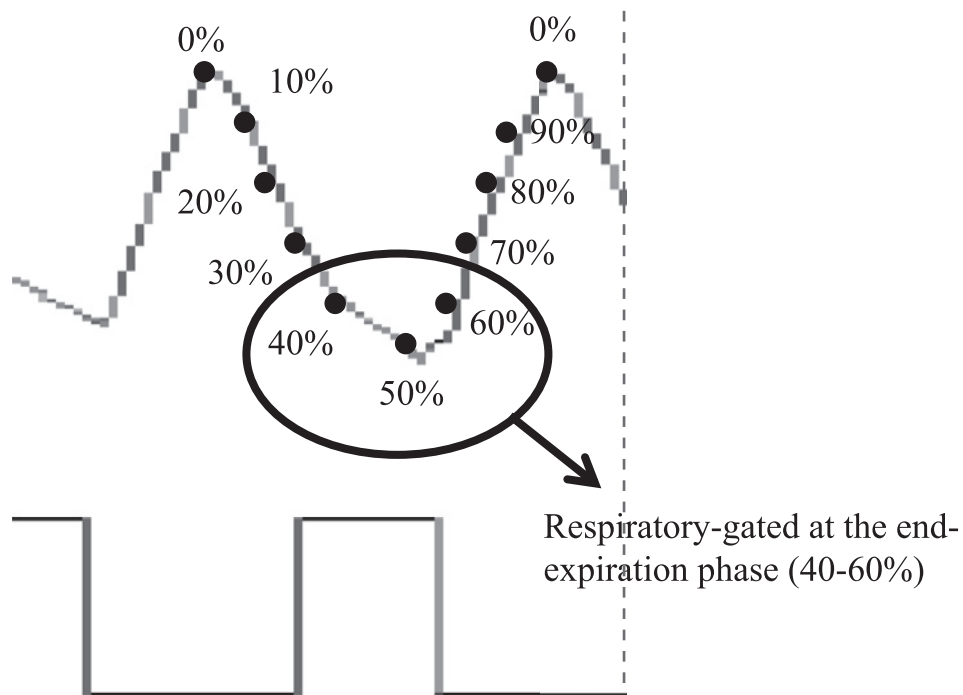


Figure 2. The 10-phase set consists of 0 to 90% in steps of 10%, and 0 or 90% were in the end-inspiratory phase and 50% in the end-expiratory phase. For respiratory-gated planning, 3 expiratory phases (40-60%) were selected with the phase gating method.

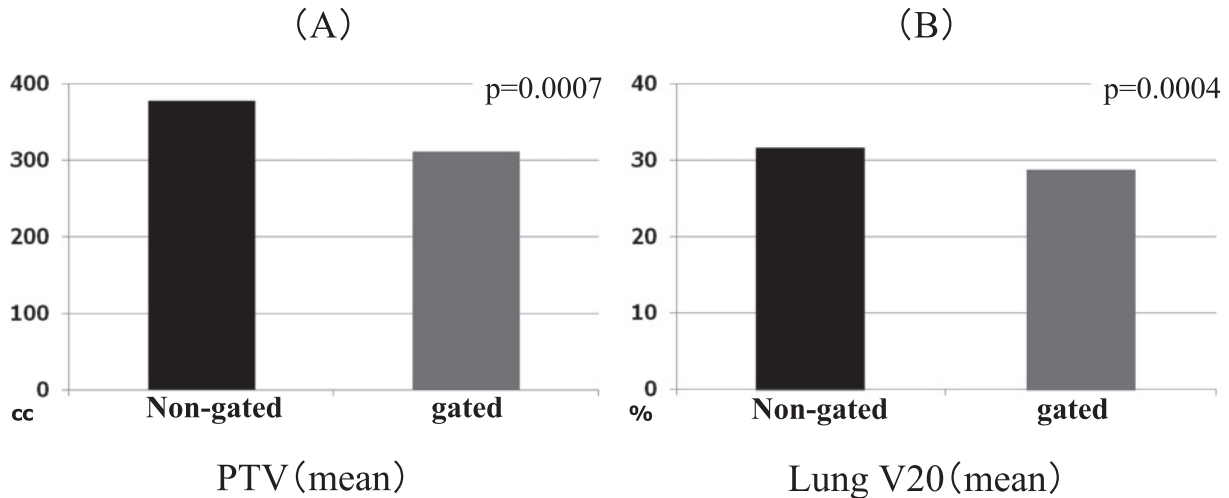


Figure 3. Comparison of dose-volume histogram parameters in 10 patients with or without respiratory-gated radiotherapy. (A) Mean PTV with respiratory-gating is significantly lower than that with non-gating ($p = 0.0007$). (B) Mean lung V20 (V20 is defined as the percentage of pulmonary volume irradiated to >20 Gy) with respiratory-gating is significantly lower than that with non-gating ($p = 0.0004$).

CT画像を並べ替え、1呼吸サイクルを10相(0~90%と表示)に分割し、終末吸気相を0もしくは90%、終末呼気相を50%に設定する(Figure 2)。この時、各呼吸相に適切な位相のCTデータが配置されているかを示すトレランスという指標が表示される。呼吸の再現性が不良であるとトレランスが高値を示し、呼吸位相のズレが大きいことを示す。従って、当科ではなるべくトレランスが10%以内に収まっていることを確認するようにし、これを超える場合は治療計画画像として使用することを避けることもある。

4) 治療計画

ワークステーション上で画像処理したデータを治療計画装置(Philips社製Pinnacle³またはVarian社製Eclipse)へ転送し、治療計画を行う。照射を行う呼吸相の選択は原則として終末呼気相(50%)を中心に40~60%の呼気相としている。呼吸性移動が大きくない場合は、4呼吸相以上の選択も可能であり、照射時間の短縮にもつながるが、多くの呼吸相を選ぶほど照射範囲が広がることに注意が必要である。選択した各呼吸相での腫瘍(GTV;肉眼的腫瘍体積)の輪郭を描画し、これを合計してITV(internal target volume)とする。その他の計画方法は通常の場合と同様である。

5) 照射

セットアップ後、音声ガイド下で照合を行う。照合後照射に移るが、時間短縮のため線量率500 MU/分で照射している。

呼吸同期照射の当科での実績

2009年7月の導入以来、2011年5月までに計24件の呼吸同期照射を施行した。その内訳は進行肺癌17件、定位照射5件(3件、肝2件)、その他2件(肺癌腹腔内リンパ節転移)である。進行肺癌の初期の10例の治療計画を同期の有無で比較したところ、PTV(計画的治療体積)の平均値は同期なしで平均 378.3 ± 184.7 ccに対して、同期ありで 311.8 ± 166.0 ccで、有意に減少した($p = 0.0007$)。これを反映して放射線肺臓炎の予後因子でもある肺V20(肺全体に対する20 Gy以上照射された肺体積の割合)の平均値も同期なしで $31.7 \pm 9.0\%$ に対して、同期ありで $28.7 \pm 9.1\%$ と有意に減少している($p = 0.0004$)(Figure 3)。Figure 4A, 4Bに当科で最初に呼吸同期照射を行った1例を示す。患者はT2N1M0の非小細胞肺癌で原発巣は右下葉であった。ガントリー角度0°方向からの照射野でも同期併用でITVの減少が明らかであり(Figure 4A)、実際のDVH(dose-volume histogram)解析でも肺V20は同期併用で32%から26%と大幅に減少している(Figure 4B)。このように呼吸同期併用により有意な肺線量の軽減が可能となった。

呼吸同期照射における問題点とエビデンス

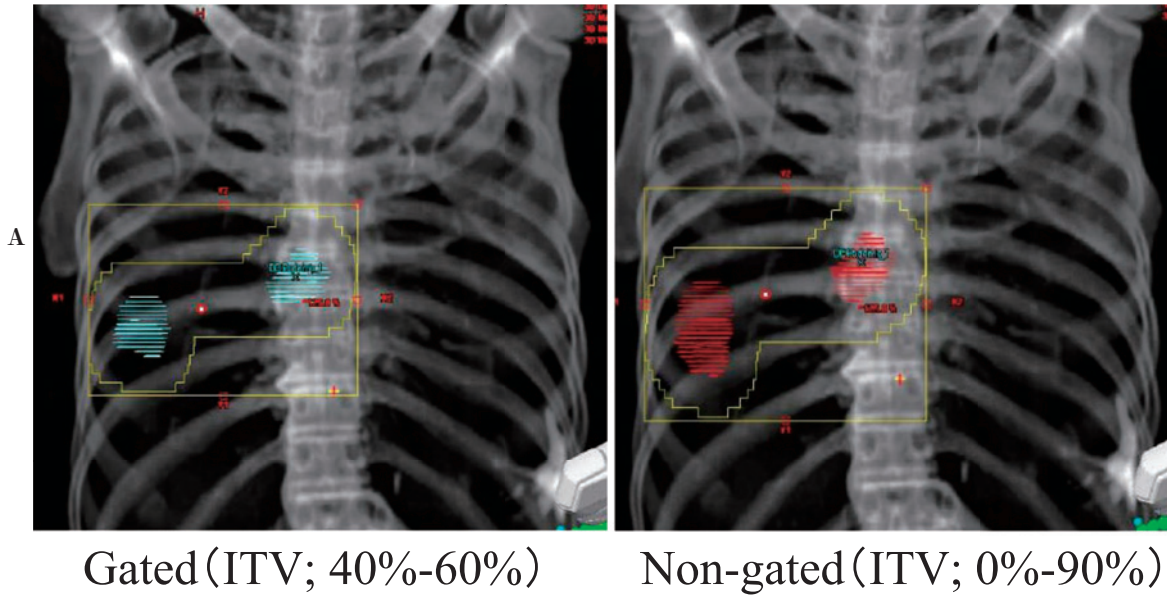
呼吸同期照射は前述のように正常肺線量の軽減には有効な方法であるが、様々な問題点を内包している。

1) 呼吸同期の伴う不確定要素

呼吸同期照射を行う上で、最大の不確定要素は呼吸位相の再現性である。治療計画の最初の段階である4D-CT

Case : NSCLC T2N1M0

Beams' eye view



Case : NSCLC T2N1M0

Dose-Volume Histogram

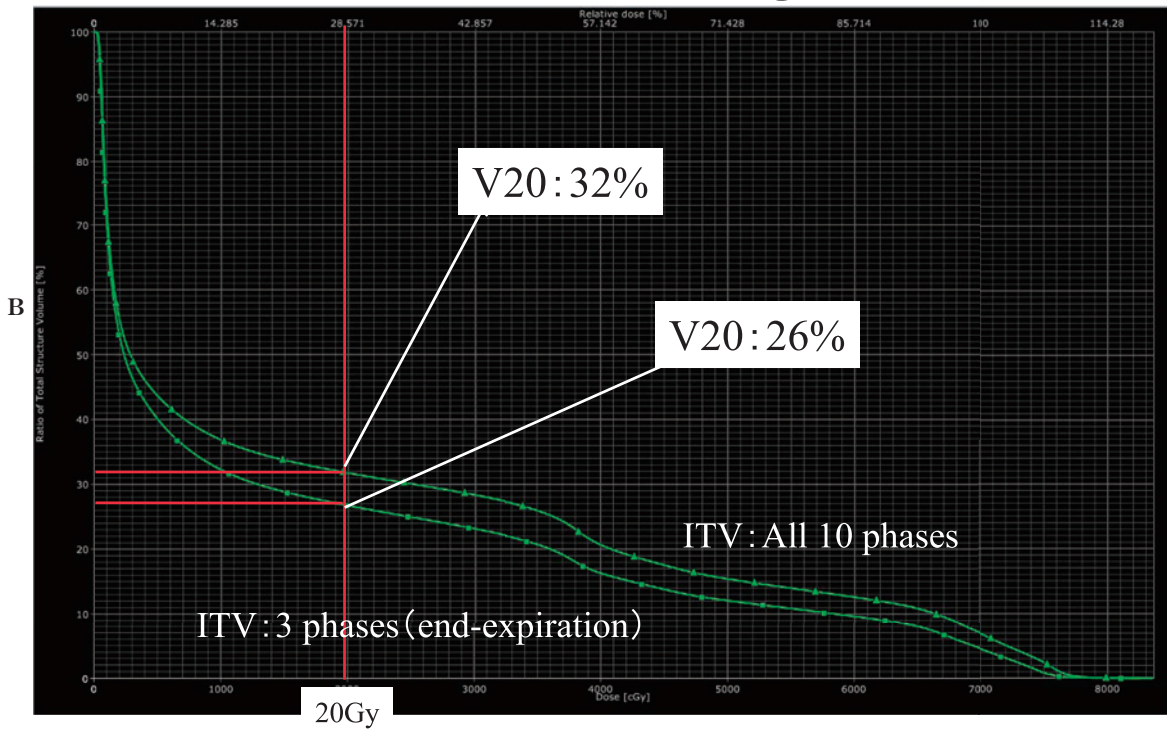
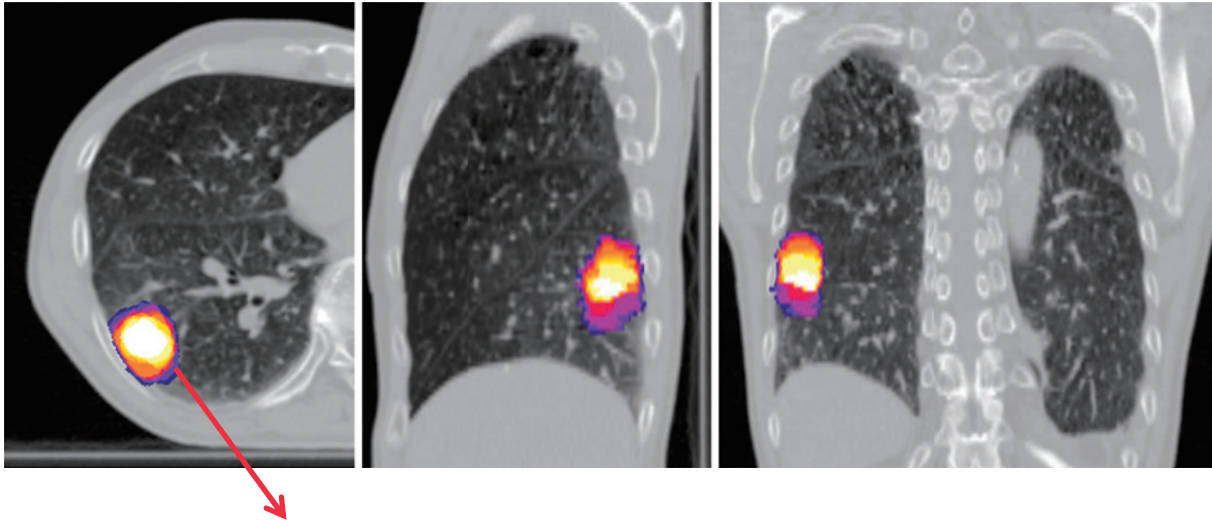


Figure 4. A case of non-small cell lung cancer (NSCLC); T2N1M0. (A) Comparison of irradiated fields (beams' eye view) between gating and non-gating procedures. (B) Dose-volume histograms. Respiratory-gated plans can reduce V20 by 32% to 26%.

Time-adjusted ITV (TTV)



TTV80 is shown as a white lesion.

Figure 5. A case of time-adjusted ITV (TTV). We defined TTV₈₀ as the percentage of TTV in which the existence probability of the presence of a tumor is more than 80% per ITV-MIP (maximum intensity projection) to evaluate high existence probability area of the presence of tumors quantitatively, and it is shown as a white lesion.

撮影時の呼吸状態を実際の照射の際に再現可能か、そして照射期間を通じた安定した呼吸を再現できるかが問題である。初回照射時は患者側に緊張もあり、これによる筋肉の硬直や精神的な影響が呼吸の再現性を乱す可能性が十分ある。Nishioka らは RTRT システムを用いた動体追跡照射時の終末呼気相の変動について解析したところ、全方向で 0.2~12.7 mm の変動を平均して 18.4% に認めたと報告している。⁵ また、呼吸同期照射期間中の呼吸パターンの変動について言及した報告もある。⁶ 我々の施設では呼吸の再現性を保つため音声ガイドを用いており、4D-CT 撮影時にもこれを用いた練習を行うため、照射時に比較的安定した呼吸を得ることが可能となっている。また、施設によっては音声だけでなくパソコン画面への呼吸波形を患者自身に見てもらい視覚によるガイドを併用することで、再現性の向上だけでなく照射時間の短縮も得られたとの報告もある。⁷ また、呼吸の再現性以外にも照射中に咳などの突発的な呼吸の乱れも問題となるが、これは RPM 側で不規則な呼吸波形を認識しないようになっている。

次に問題となる不確定要素は、4D-CT 上での標的の輪郭描画である。前述したように 4D-CT では 1 呼吸サイクルを 10 相に分けて表示するため、吸気及び呼気相の画像が混在している。吸気相では動きによるアーチファクトが生じやすく、Persson らは特に終末吸気相でアーチファクトによる計画者間の GTV 描画の再現性が低下す

ると報告している。⁸ これらの不確定要素は呼吸相の選択にも影響を生じ、安全域を設けるためより多くの呼吸相を選択することは、呼吸同期の本来の意味を失わせることを忘れてはならない。

2) 治療計画の煩雑さ

呼吸同期照射における治療計画では、少なくとも選択した呼吸相の全ての GTV を描画する必要があり、通常の計画より確実に時間を要する。また、腫瘍の縮小に伴う再計画にも呼吸同期を用いるのであれば、同様の作業が待っていることになる。当科でも本システムを導入した当初は標的の輪郭描画だけでも数時間を要していたが、learning curve により徐々に短縮はできている。ただ、今後比較的マンパワーのない施設にまでこれを普及させるには、自動輪郭を行えるソフトの導入などを考慮する必要がある。また、この煩雑さは輪郭描画の量の多さだけでなく、呼吸再現性の対策など、これまでに述べてきた内容についても労力を要することは言うまでもない。

3) 4D-CT 撮影に伴う被曝

4D-CT 撮影においては、通常の撮影法より被曝量が増加する。当科での検討では、通常の CT 撮影条件（電圧 120 kV、電流 200 mA）での被曝を 1 とすると、同じ条件での 4D-CT 撮影では約 10 倍の被曝量になることが判明した。従って、当科では 4D-CT 撮影時には電流を約 1/4 の 50 mA 程度にして撮影を行うことで、約 2 倍程度の被

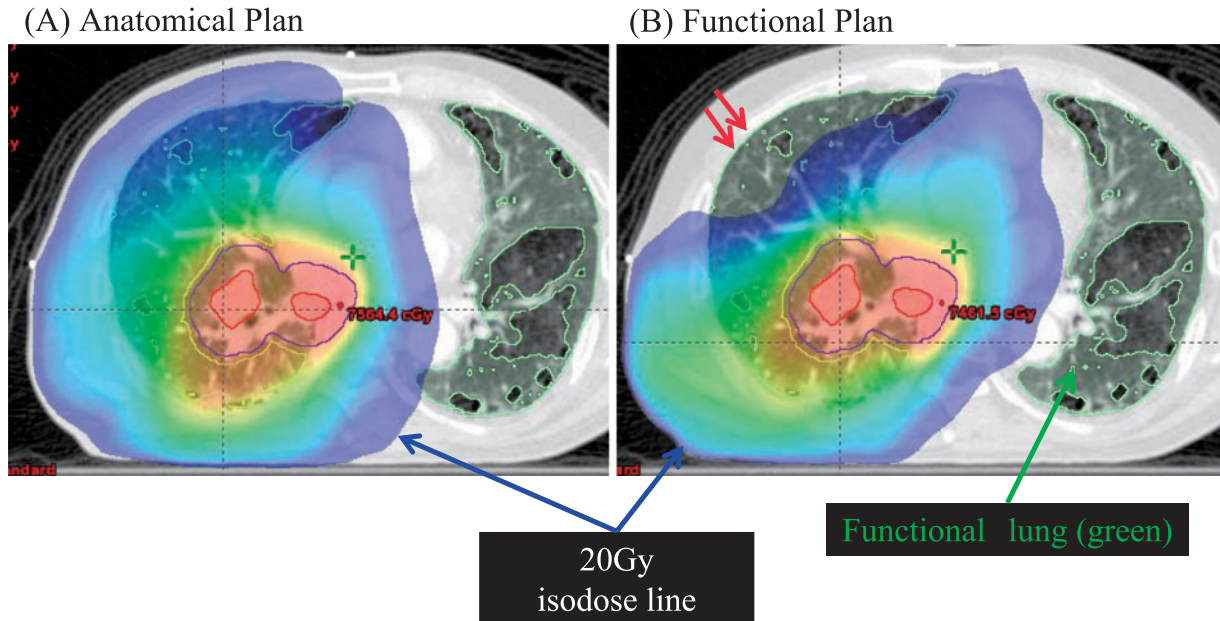


Figure 6. (A) Anatomical plan. (B) Functional plan show dose distributions: Isodose line ≥ 20 Gy (blue) and functional lung area (green). The isodose line ≥ 20 Gy was decreased at the functional lung in the functional plan (red arrows).

曝量で抑えるようにしている。ただし、電流を下げることによる画質の低下には留意する必要がある。空気の含有量の多い胸腔であればこの程度の電流でも画質は耐えられることが多いが、腹部領域では少し上げる必要がある。計画を行う部位や目的によって各施設での検討が必要である。

4) エビデンスの確立

呼吸同期照射の利点は何と言っても正常肺の線量低減であるが、本当にこの利点が労力に見合った臨床的効果をあげているかどうかはあまり議論されていない。Muirheadらは5 mm以上の呼吸性移動を有する肺癌患者15例での検討を行ったところ、通常の計画と比較して、肺V20は吸気での同期で中央値2.0%、呼気での同期で中央値0.6%の減少を認めたのみで、非常に限られた臨床的効果しかもたらさないのではないかと報告している。⁹ もちろん、より呼吸性移動の大きな患者に限局して適応すれば、より大きな効果は期待できると思われるが、これを証明した第III相試験はない。しかし、これは呼吸同期照射だけに限らず強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiotherapy; IMRT) など新たな技術が臨床応用される際には常に言えることであるが、時間を要する第III相試験による検証は放射線腫瘍学における技術の絶え間ない進化を止めることにもなりかねないことも事実である。¹⁰ 例えば限局照射野での線量増加において、呼吸同期照射の併用により有害事象の危険性を軽減したり、局所制御を改善したりすることが間接的なエビデンスを示すことにもなっている。このような観点から、

我々も様々なデータを発信していく必要がある。

今後の展望

4D-CTを用いた肺腫瘍及び転移リンパ節の呼吸性移動に関する研究¹¹や、呼吸同期を用いた4D-PETの治療計画の応用¹²などは既に試みられている。我々は新たに4D-CTを用いて時間的要素を加味したITVとしてtime-adjusted ITV (TTV)を作成し、実際には複雑な腫瘍の動きを立体的に観察可能とするだけでなく、呼吸同期照射における呼吸相の選択やIMRTの治療計画への応用も模索している (Figure 5)。¹³ また、4D-CTを用いて肺機能画像を作成し、これに呼吸同期を併用したIMRTを行うことで、COPD合併例などでも効率よく機能肺への線量を軽減する試みも行っている (Figure 6)。¹⁴

おわりに

呼吸同期照射をはじめとする4次元放射線治療は呼吸性移動への対応が必須である肺癌領域において、精度向上による局所制御の改善及び有害事象の軽減に関して極めて有用な手段であると言える。一方で様々な不確定要素を内包しており改善すべき課題の多い発展途上の技術とも言えるが、臨床試験などを通じたエビデンスの構築や様々な方面への応用により、必要不可欠な技術として今後さらに普及していくものと考えている。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Shirato H, Shimizu S, Shimizu T, Nishioka T, Miyasaka K. Real-time tumor-tracking radiotherapy. *Lancet*. 1999;353:1331-1332.
2. Onishi H, Kawakami H, Marino K, Komiyama T, Kuriyama K, Araya M, et al. A simple respiratory indicator for irradiation during voluntary breath holding; a one-touch device without electronic materials. *Radiology*. 2010;255:917-923.
3. Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, Kini VR, Robertson JM, Stromberg JS, et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44:911-919.
4. Negoro Y, Nagata Y, Aoki T, Mizowaki T, Araki N, Takayama K, et al. The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor: reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:889-898.
5. Nishioka S, Nishioka T, Kawahara M, Tanaka S, Hiromura T, Tomita K, et al. Exhale fluctuation in respiratory-gated radiotherapy of the lung: a pitfall of respiratory gating shown in a synchronized internal/external marker recording study. *Radiother Oncol*. 2008;86:69-76.
6. Hugo G, Vargas C, Liang J, Kestin L, Wong JW, Yan D. Changes in the respiratory pattern during radiotherapy for cancer in the lung. *Radiother Oncol*. 2006;78:326-331.
7. Linthout N, Bral S, Van de Vondel I, Verellen D, Tournel K, Gevaert T, et al. Treatment delivery time optimization of respiratory gated radiation therapy by application of audio-visual feedback. *Radiother Oncol*. 2009;91:330-335.
8. Persson GF, Nygaard DE, Brink G, Jahn JW, Munck af Rosenschöld P, Specht L, et al. Deviations in delineated GTV caused by artefacts in 4DCT. *Radiother Oncol*. 2010;96:61-66.
9. Muirhead R, Featherstone C, Duffton A, Moore K, McNee S. The potential clinical benefit of respiratory gated radiotherapy (RGRT) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol*. 2010;95:172-177.
10. Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Radiotherapy for lung cancer: clinical impact of recent technical advances. *Lung Cancer*. 2009;64:1-8.
11. Donnelly ED, Parikh PJ, Lu W, Zhao T, Lechleiter K, Nystrom M, et al. Assessment of intrafraction mediastinal and hilar lymph node movement and comparison to lung tumor motion using four-dimensional CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:580-588.
12. Aristophanous M, Berbeco RI, Killoran JH, Yap JT, Sher DJ, Allen AM, et al. Clinical utility of 4D FDG-PET/CT scans in radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 [Epub ahead of print]
13. Nishibuchi I, Kimura T, Nakashima T, Ochi Y, Murakami Y, Kenjo M, et al. Time-Adjusted Internal Target Volume (TTV) based on Four-Dimensional Computed Tomography (4D-CT) for Radiotherapy Planning of Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(Suppl 1):S535.
14. Kimura T, Nishibuchi I, Murakami Y, Kenjo M, Kaneyasu Y, Nagata Y. Functional Image-guided Radiotherapy Planning in Respiratory-gated Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Lung Cancer Patients with Pulmonary Emphysema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(Suppl 1):S723.