原　著

照射位置の偶然誤差による線量分布の変化に対して照射野の形状が及ぼす影響

笹本　龍太

Key words：放射線治療，照射野形状，PTVマージン，偶然誤差，線量分布

要旨　放射線治療計画における計画標的体積（PTV）は，照射位置のばらつきによる等線量曲線の偏位を補償するための余白（PTVマージン）を，腫瘍細胞の存在範囲に加えることで作成する．今回，必要なPTVマージンの値に照射野の形状が及ぼす影響を検討することを目的に，van Herkの理論値（正確法，近似法）の妥当性を検討した．部分的に凸形～凹形を有する7種類の照射野を作成し，照射方向は対向2門，4 MV X線と10 MV X線でそれぞれ線量分布を計算した．線量分布にばらつきを加える数値シミュレーションを行い，等線量曲線（処方線量の95%）の偏位を理論値と比較した．正確法は照射野辺縁が平坦な場合はシミュレーションと一致したが，照射野の凹凸が大きくなると不一致が見られた．近似法は多くの場合不一致が見られたが，不一致の範囲は正確法より小さかった．PTVマージンの算出に際しては，照射野形状の考慮が必要である．

1．緒言

悪性腫瘍に対する放射線治療において，腫瘍に対して十分な線量を投与することは，腫瘍制御のための重要な条件である．これを達成するため，国際放射線単位測定委員会（International Commission on Radiation Units & Measurements: ICRU）は，ICRU report 50で光子線外照射の放射線治療計画における体積の概念を提唱し，その体積はICRU report 62でより詳細に定義された[1, 2]．その中で治療の標的として，肉眼や画像診断で認識できる肉眼的腫瘍体積（Gross Tumor Volume: GTV），GTVに顕微鏡的腫瘍進展範囲を加えた臨床標的体積（Clinical Target Volume: CTV），更に標的位置の不確実性を加えた計画標的体積（Planning Target Volume: PTV）が定義された．放射線治療計画では，PTVに十分な線量が投与されるようにすることが，腫瘍に十分な線量が投与されるための指標となっている．

治療計画に際してPTV作成のためにCTVに加える余白（PTVマージン）を計算するためには，標的位置の不確実性の大きさが数値として必要である．マージン算出を目的とする場合，不確実性は系統誤差（システマティックエラー）と偶然誤差（ランダムエラー）に分類される．系統誤差は治療計画用CT画像上の標的位置と治療中の標的平均位置とのずれであり，偶然誤差は日々の照射で生じる標的位置のばらつきである．ある患者群の系統誤差と1患者内の偶然誤差はいずれも正規分布に従うと考えられ，PTVマージンはそれぞれの標準偏差（系統誤差：Σ，偶然誤差：σ）を用いて計算される．

PTVマージンの理論式は様々な報告があり[3–6]，一般に系統誤差を補償するマージンと偶然誤差を補償するマージンからなる．広く用いられているのはvan Herkらの理論式（後述）であるが，照射野形状の違いが全く考慮されていない．今回，偶然誤差を補償するマージンに対して照射野の形状が及ぼす影響を明らかにし，van Herkの理論値の妥当性を検討することを目的として，数値シミュレーションを行った．概要としては，数値ファントム上にいくつかの形状の照射野を作成し，それぞれの線量分布をばらつかせた際に生じる累積線量分布の変化をコンピュータ上でシミュレートした．その後，そこで得られた値とvan Herkらの理論値とを比較した．

新潟大学大学院保健学研究科放射線技術科学分野
平成29年12月13日受理

2．対象と方法

2-1. PTVマージンの計算理論

van Herkらの提唱したPTVマージンは，(A)：「90%の患者において」，(B)：「CTVが処方線量の95%を照射される」ために必要なマージンを表す[5]．

条件(A)を満たすためには，3次元空間においてX, Y, Z方向にそれぞれ標準偏差Σの系統誤差をもつ点Ps（各患者の治療期間全体におけるアイソセンタ平均位置）を考えた場合，座標中心（治療計画におけるアイソセンタ）からの距離（Ms）の中に，90%の確率で点Psが含まれるための距離を取得する必要がある．この計算に必要な累積確率密度関数は，標準偏差Σの3次元正規分布により計算できる．今回の研究主題ではないため詳細は割愛するが，点Psが90%の確率で半径Msに含まれるために必要なMsの値は，2.5Σとなる．この値は3次元正規分布の確率分布のみから算出できる値であるため，照射野の形状や線量分布形状に左右されない普遍的な値である．

条件(B)を満たすためには，個々の患者において照射野位置が標準偏差σの偶然誤差でばらついた際に生じる照射野辺縁の線量低下により，CTVが受けるべき最低線量の範囲が縮小（等線量曲線が照射野内側に偏位）する距離（Mr）を取得する必要がある．CTVが受けるべき線量は，ICRU report 62では処方線量の95%とされている．照射野辺縁の線量プロファイルは通常，なだらかなS字状曲線を描く．この場合，線量分布が標準偏差σでばらついた際に生じる95%線量ラインの偏位量はこのS字状曲線の形状に左右されるため，σのみで求めることができない．van Herkらは，照射野辺縁の線量プロファイル形状が誤差関数（正規分布の累積確率密度関数）に類似していることに着目し，線量プロファイルを，半影を持たない仮想的な線量分布が標準偏差σ_pでばらついたものとみなした．これによりばらつきの標準偏差の合成が可能となり，標準偏差σでばらついた線量分布は，半影を持たない線量分布がσとσ_pの合成標準偏差（$\sqrt{\sigma^2+\sigma_p^2}$）でばらついた結果であるとみなすことができる．ばらつきの中心である50%線量の位置はばらついても変わらないため，50%線量の位置は半影を持たない仮想的線量分布の辺縁に等しい．そこで50%線量位置から95%線量位置までの距離を求めると，ばらつき前は1.64σ_p，ばらつき後は $1.64\sqrt{\sigma^2+\sigma_p^2}$ となる．従って，ばらつきによる95%線量ラインの偏位量Mrは

$$Mr = 1.64\left(\sqrt{\sigma^2+\sigma_p^2}-\sigma_p\right) \quad ・・・式(1)$$

と表すことができる（以下，正確法と呼ぶ）．さらにvan Herkらは，σ_p=3.2 mmの際には

$$Mr \fallingdotseq 0.7\sigma \quad ・・・式(2)$$

と直線近似できることも示している（以下，近似法と呼ぶ）．以上よりvan HerkらのPTVマージン（M）の理論式は，系統誤差と偶然誤差の成分（MsとMr）を加算して，

$$M = 2.5\Sigma + 1.64\left(\sqrt{\sigma^2+\sigma_p^2}-\sigma_p\right) \quad ・・・式(3)$$

あるいは，

$$M = 2.5\Sigma + 0.7\sigma \quad ・・・式(4)$$

と表されている[5]．

2-2. 使用機器

治療計画装置はEclipse ver.8.9 研究用（Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA）を使用し，ビームデータはClinac iX（Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA）の4 MV-X線および10 MV-X線，マルチリーフコリメータはMillennium MLC120（中央部40対が5 mm幅，両端部10対ずつが10 mm幅）（Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA），CT画像のボクセルサイズは1×1×1 mm，数値ファントムのサイズ（前後×左右×頭尾）は20×30×20 cm（CT値：0 HU）とした．数値シミュレーションは数値計算ソフトMATLAB（MathWorks, Natick, MA, USA）を用いた．

2-3. 治療計画

図1に今回作成した7種類の照射野と線量評価点を示す．**図1**の角度θは30°, 60°, 120°, 180°, 240°, 300°, 330°である．線量評価点は照射野によらず同じ位置とし，いずれの照射野形状でも照射野辺縁にならない位置とした．治療計画は対向2門照射（ファントム表面からアイソセンタまで10 cm，重み付け1：1）で，処方線量10 Gyとし，4 MV-X線を用いた場合と10 MV-X線を用いた場合の線量計算を行った．計算グリッドサイズは1×1×1 mm，線量計算アルゴリズムはEclipseに実装されているAnalytical Anisotropic Algorithm ver.8.9.08を使用した．

2-4. 線量分布の半影の取得

作成した線量分布データをDigital Imaging and Communications in Medicine形式で取り出し，MATLABに読み込んだ．線量プロファイルは，アイソセンタを通り対向２門のビーム中心軸に垂直な平面上で，7種類それぞれの照射野の正中線上で評価した（**図1**）．線量プロファイル上で50%線量ラインと95%線量ライン

の距離を1.64で除すことにより，線量分布の半影を表す仮想的な標準偏差σ_pを求めた（計算根拠は2-1.に前述した通り）．

2-5．ばらつきの数値シミュレーション

照射位置の3次元的なばらつきを加味した累積線量分布を，線量分布データと「偶然誤差によるばらつきの存在確率分布」とを重畳積分することによりシミュレートした（**図2**）．偶然誤差の標準偏差は，頭頸部で2.01～3.11 mm，胸部で3.99～5.51 mm，骨盤部で3.75～4.31 mmと報告されている[7]．今回は3次元の全軸方向で標準偏差2 mmと4 mmの2種類を検討した．ばらつきデータの計算間隔は各軸方向で1 mm，計算範囲は標準偏差の4倍の半径を持つ球に含まれる範囲までとし，確率の総和が100%となるよう正規化した．この操作（標準偏差の4倍より外を計算しないこと）による確率データの損失は0.2%未満である．

2-6．累積線量分布変化の評価と理論値との比較

数値シミュレーションによる累積線量分布の変化は，半影の取得と同じライン上で評価した．通常，線量評価点に対する線量処方では標的が処方線量の95%ラインに含まれることが条件となるため，ばらつきを加味しない95%線量ラインがばらつきによって照射野内側方向へ偏位する距離を評価した．

van Herkらが示した理論の偶然誤差を補償するマー

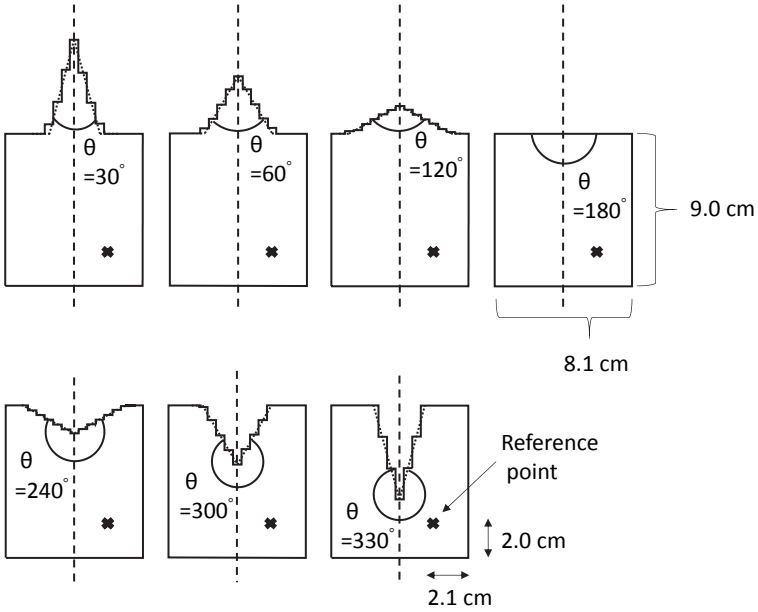

図1　今回用いた7種類の照射野．破線は照射野正中であり，プロファイルを取得する位置を表す．Reference pointは線量評価点を表す．角度θは照射野を作成するにあたりマルチリーフコリメータをフィッティングするために描いた線（点線）のなす角を表す．マルチリーフコリメータは点線に対して“middle”の設定でフィッティングした．

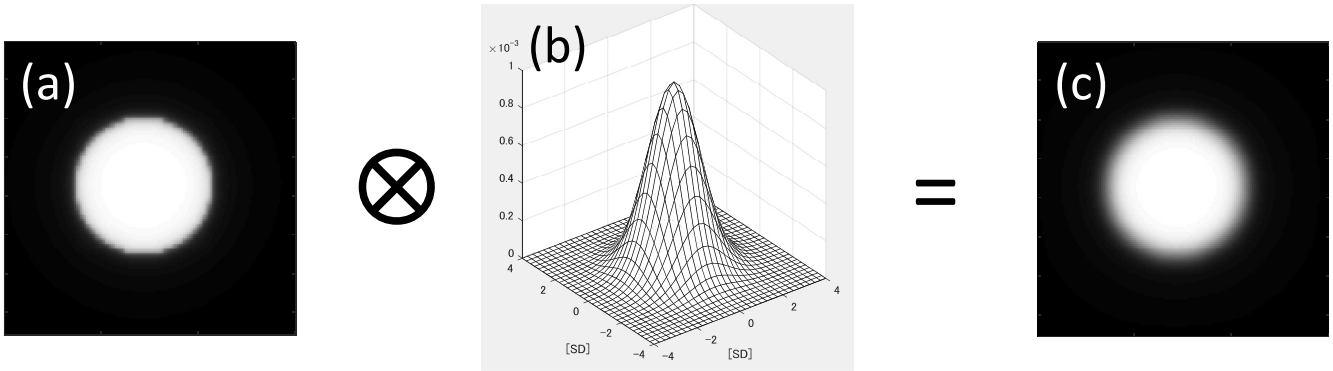

図2　ばらつきを加味していない線量分布(a)に照射野のばらつきを表す確率分布(b)を重畳積分することにより，ばらつきを加味した線量分布(c)を得る．図(b)は2次元の確率分布（高さは確率）を示しているが，実際には3次元的な確率分布を計算に用いている．照射野のばらつきにより，(c)では線量分布の辺縁のボケが大きくなっている．

ジン式において，正確法では式(1)に従いσ_pとσより算出する．近似法では前述の通り計算に際してσ_pを必要としない式(2)より，今回の検討で用いたσ＝2 mmおよび4 mmの条件においてマージンはそれぞれ1.4 mmおよび2.8 mmで一定となる．

数値シミュレーションで求めた95%線量ラインの偏位量と，van Herkの正確法および近似法で求めたマージン（95%線量ラインの偏位量理論値）とを比較した．

3．結果

3-1．線量分布の半影の取得

線量プロファイル上で処方線量の50%から95%までの距離を1.64で除したσ_pの値と照射野の角度θとの関係を**図3**に示す．σ_pの値はX線のエネルギーが4 MVの場合は1.5～28.3 mm，10 MVの場合は3.0～27.4 mmであり，いずれの場合も照射野の角度θが大きくなるにつれてσ_pの値は小さくなった．

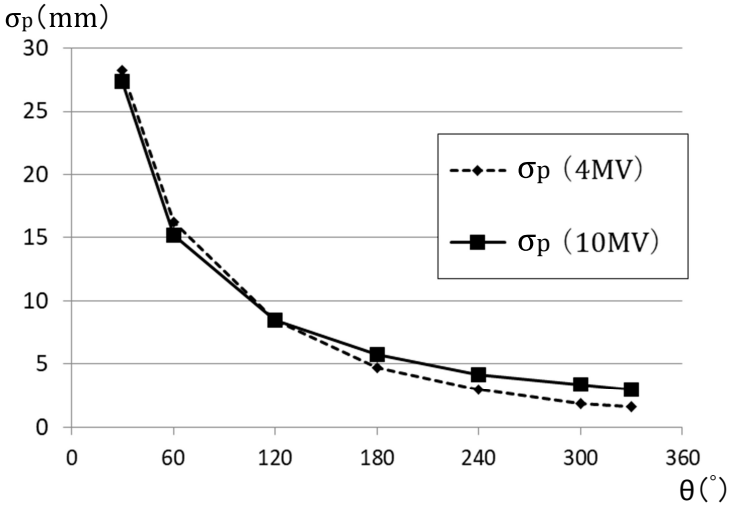

図3　照射野の角度θと，線量分布の半影を表す仮想的な標準偏差σ_pとの関係．X線のエネルギーが4 MVでも10 MVでも，角度θが大きくなるに従いσ_pはほぼ同様に小さくなる．

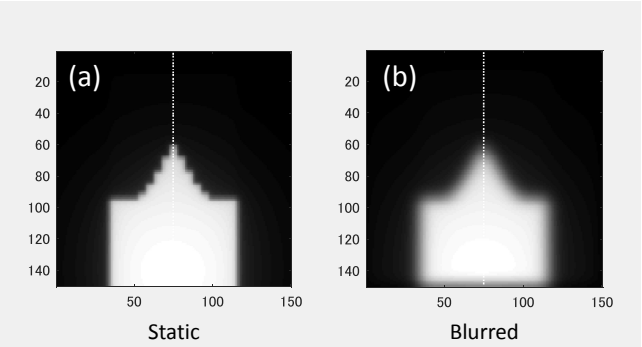

図4　ばらつきによる線量分布の視覚的変化．点線はプロファイルをとるラインを示す．(a) X線エネルギー4 MV, 照射野のθ＝60°の，ばらつきのない線量分布．(b) 標準偏差4 mmでのばらつきを加えた線量分布．線量分布の辺縁がぼけていることが視覚的に確認できる．

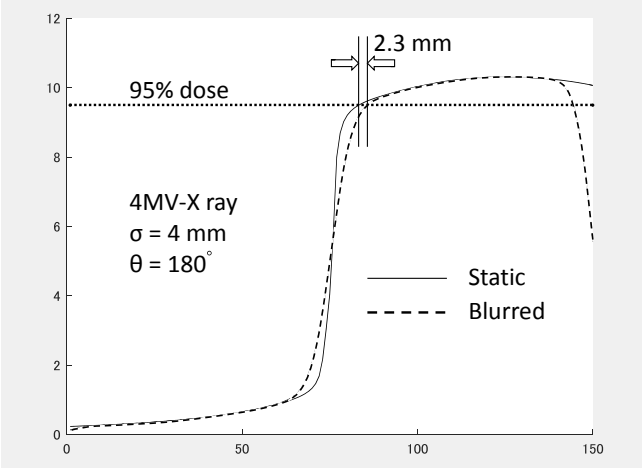

図5　X線エネルギー4 MV, ばらつきの標準偏差4 mm，照射野のθ＝180°における，ばらつきによる線量プロファイルの変化．2つの曲線のうち，実線はばらつきのないプロファイル，破線はばらつきを加えたプロファイル，水平の点線は処方線量の95%線量を表す．曲線が95%線量を示す点の，ばらつきによる偏位量（矢印で挟まれた部分）を求めると，2.3 mmであった．

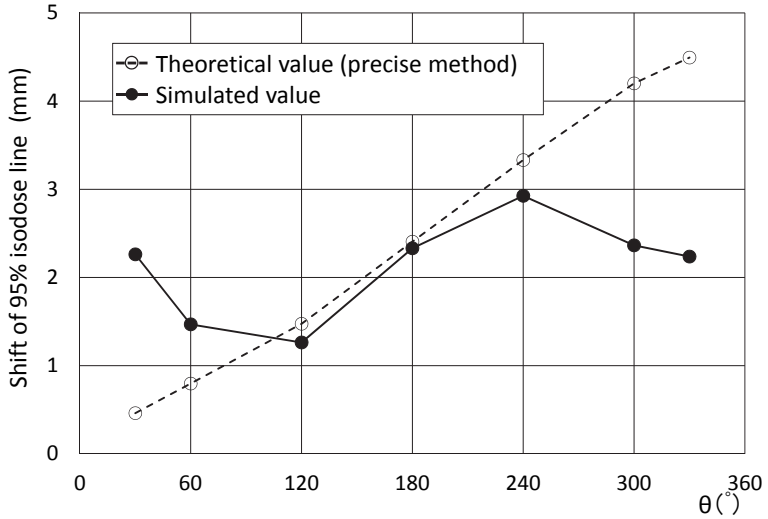

図6　X線エネルギー4 MV, ばらつきの標準偏差4 mmにおける，照射野の角度θと95%線量ラインのばらつきによるシフト量の関係．破線はvan Herkの理論値（正確法），実線はシミュレーションによる値．理論値ではθが増加するに従ってシフト量が増加するが，シミュレーションではθ=180°前後では理論値とほぼ一致するものの，θが180°からはずれると，理論値との乖離がみられる．

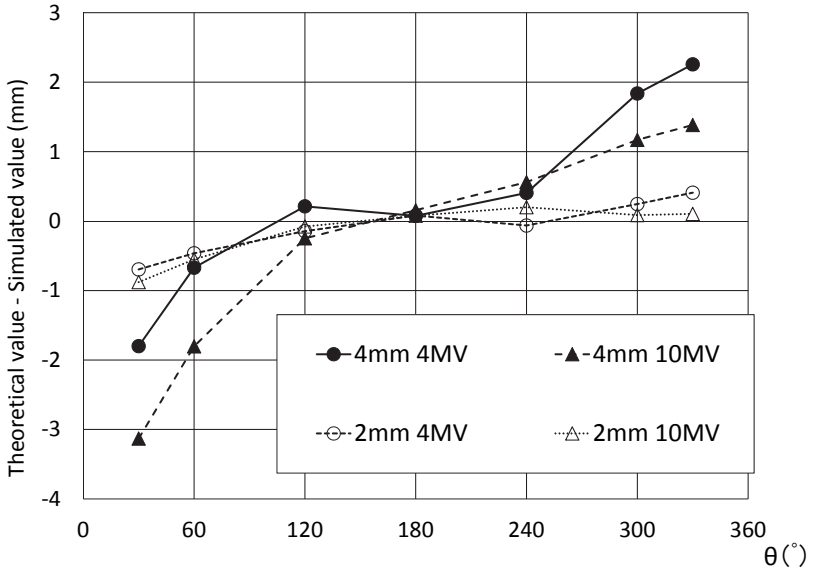

図7　van Herkの理論値（正確法）とシミュレーションの差分．値が大きいほどシミュレーションに対して理論値が過大，値が小さいほど過小であることを表す．いずれの条件でも照射野の角度θ＝180°では差はほぼ0であったが，180°より小さい角度では理論値が過小，180°より大きい角度では理論値が過大となった．

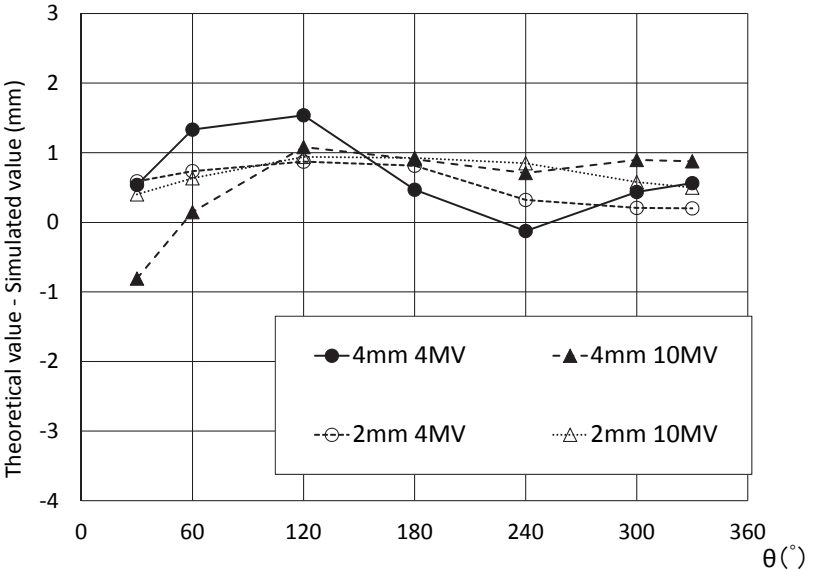

図8　van Herkの理論値（近似法）とシミュレーションの差分．値が大きいほどシミュレーションに対して理論値が過大，値が小さいほど過小であることを表す．ほとんどの条件で誤差は0から乖離していたが，誤差の範囲は正確法に比して小さかった．

3-2．累積線量分布変化の評価と理論値との比較

線量評価平面における，ばらつきによる累積線量分布の変化の例を**図4**に示す．照射野辺縁の線量分布のボケが大きくなっていることが視覚的に確認できる．プロファイル変化の例を**図5**に示す．95%線量ラインの偏位量は，σ=2 mmの場合，4 MV-X線では0.5～1.2 mm，10 MV-X線では0.5～1.0 mm，σ=4 mmの場合，4 MV-X線では1.3～2.9 mm，10 MV-X線では1.7～3.6 mmであった．

角度θと95%線量ラインの偏位量との関係を示したグラフの例（エネルギー4 MV，ばらつきの標準偏差4 mm，数値シミュレーションと正確法の比較）を**図6**に示す．角度θが180°前後では数値シミュレーションと正確法の値がほぼ一致したが，角度θが小さい場合と大きい場合では不一致が大きくなった．正確法における不一致の大きさ(理論値－数値シミュレーション)を**図7**に示す．不一致の範囲は-3.1 mm～2.3 mmであった．ばらつきの標準偏差が2 mmの場合の方が4 mmの場合よりも不一致は少ない傾向がみられた．角度θが180°の場合はX線のエネルギーやばらつきの大きさによらず不一致がほとんど見られず，θが小さい場合は理論値が過小，θが大きい場合は理論値が過大となる傾向がみられた．

近似法における不一致を**図8**に示す．不一致の範囲は-0.8 mm～1.5 mmであった．不一致がX線エネルギーやばらつきの大きさによらず小さくなるような角度は存在せず，不一致は角度θに応じて特定の傾向を示さなかったが，不一致の範囲は正確法に比して狭かった．

4．考察

今回7種類の照射野を用いて，処方線量の95%線量ラインが照射位置の偶然誤差によって照射野内側方向に偏位する距離をシミュレーションによって求め，偶然誤差を補償するために必要なマージンを検討した．van Herkらが提唱したマージンの理論値（正確法）は，照射野形状が平坦（θ=180°）あるいはそれに近い場合にはシミュレーションと一致したが，照射野形状の凸形状が強いほどシミュレーションに対して過小，凹形状が強いほど過大となった．この理由は，プロファイル計測方向に対して垂直方向に線量分布がばらつくとき，平坦部では線量の増減がないのに対して，凸部では線量が減少，凹部では線量が増加することが原因と思われた(**図9**)．以下これを形状効果と呼ぶ．なお，ばらつきの値が4 mmの場合より2 mmの場合で不一致が小さくなったのは，ばらつきが小さくなることにより，算出される95%線量ラインの偏位量そのものが理論値もシミュレーション値も0に近づくことが原因と思われた．

一方近似法は正確法に比して，不一致が小さくなることも少ないと同時に，不一致が大きくなることも少なかった．特に凹凸の強い部分では正確法よりも近似法で不一致が小さい傾向がみられた．シミュレーションでは，凸部分ではσ_pが大きいことを反映してマージンが小さくなることと形状効果によりマージンが大きくなることが相殺し，凹部分ではその逆の現象が起きることにより，必要なマージンは角度θによって正確法ほど大きく変動しない（**図6**）．このことが結果として，角度θによらずマージンが一定の値となる近似法と同様の結果をもたらしたと考えられる．本検討の結果から，臨床でPTVマージンを算出する際に必ずしも正確法が優れているとはいえないことが示されたといえる．

照射野の形状やサイズがマージンに与える影響を検討した報告は少ない[8–10]．Herschtalらは，標的を囲む高線量部分が完全な球体である場合を想定し，球の半

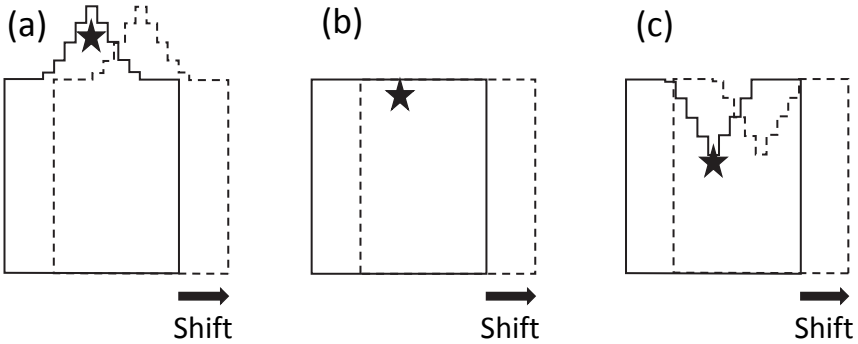

図9　形状効果の概念図．照射野（実線）が矢印（→）の方向へ移動（破線）した場合，星印（★）の部分の線量は，(a)では減少，(b)では不変，(c)では増加する．

径と必要なマージンとの関係を検討した[10]．その結果，球の半径が小さくなるほど，必要なマージンは大きくなった．球の半径が小さくなることは球体表面の曲率が大きくなること，すなわち形状が平坦から凸型に近くなることを意味しており，凸型ではより大きなマージンが必要となることを示した本検討の結果と一致する．しかし，彼らの報告では凹型については検討されていない．Zhengらは標的の表面形状が凸型の場合と凹型の場合で標的表面の全ての点が95%の確率でPTVに含まれるためのマージンを検討し，マージンは凸型では大きく，凹型では小さくなることを示した[8]．その傾向は本検討の結果と同様であるが，同報告は線量分布の半影を考慮しておらず，実際に95%線量ラインが偏位する距離は示されていない．

本検討で用いたシミュレーション以外の計算でPTV形状の凹凸からマージンを導くのは難しい．前出のHerschtalらは球体状の仮想的線量分布を仮定して球の半径からPTVマージンを導く式を求めたが，実際の線量分布形状が球体であることは少なく，また凹型も混在している．更に，今回は対向2門に限った検討であるが，実際には3門以上の治療もしばしば行われる．門数の増加はσ_pの増加につながり，形状効果の影響も変化すると思われる．本手法は治療計画で得られた線量分布を3次元的にばらつかせて変化を見ることから，門数によらず適用可能である．van Herkらのマージンなどを用いて仮の治療計画を作成した上で本検討の手法により95%線量ラインの偏位を確認し，照射野を修正していく反復的手法が必要と思われた．

近年普及が進んでいる強度変調放射線治療（Intensity modulated radiation therapy: IMRT）は，照射野内の線量強度に強弱をつけることにより標的形状に合わせた高線量領域を作成できる手法である．従来の3次元原体照射に比してIMRTの高線量領域の形状は凹凸が複雑に混在した形状を呈し得るため，本検討の結果を踏まえると，IMRTのPTVマージンは，3次元原体照射に比べて形状効果の影響を強く受けると考えられる．現状ではIMRTのPTVマージンはvan Herkらの式や経験的・文献的な値に隣接リスク臓器の耐容線量も加味して決められているが，特に凸型が強い場合にはPTVの線量不足を招きやすいことに注意が必要と思われた．

本検討には制限事項がある．まず1つ目に，照射野が偏位することによる線量分布形状自体の変化を考慮していない点である．しかし今回の検討は照射野に対して十分大きい内部均一なファントムの中心部で評価していることから，影響は少ないと考えられる． 2つ目に，体内の臓器移動や変形に伴う線量分布形状の変化を考慮していない点である．例えば前立腺は膀胱や直腸の変形に伴い移動・変形することが観察され，また肺野内の結節は呼吸に応じて正規分布に従わない存在確率で往復運動をしている．この問題を解決するには臓器移動・変形に伴う線量分布形状の変化を加味したシミュレーションを行う必要がある．解決法として非剛体変形を用いたCT画像の変形と，その変形情報を用いた線量分布の変形を今回のシミュレーションに組み合わせることが考えられ，現在検討中である．

今回の検討は偶然誤差のみに着目したが，実際の治療では系統誤差も発生する．しかしvan Herkの理論式(3), (4)において系統誤差を補償するマージン（2.5Σ）は3次元正規分布の確率分布のみから算出できる普遍的な値であることから，形状効果は影響しないと考えられた．

5．結語

偶然誤差に伴う95%線量ラインの照射野内側方向への偏位，即ち偶然誤差を補償するためのマージンは照射野形状の影響を受け，一般に用いられているPTVマージンの算出法のうち，van Herkの正確法は照射野形状が凹型の場合は過大，凸型の場合は過小であった．特にIMRTなどで標的の凸型が強い場合には，同部でPTVの線量不足が生じうることを認識する必要があると思われた．一方，近似法は正確法に比して，誤差が小さくなることも少ないと同時に，誤差が大きくなることも少なかった．

6．謝辞

本研究を行うにあたり，ご協力いただいた新潟大学医歯学総合病院放射線治療科の青山英史教授，本検討前の基礎実験に協力してくださった新潟大学大学院保健学研究科（当時）の渋谷直樹氏，八巻諒人氏，重田尚吾氏，および同医学部保健学科（当時）の岡田翔太氏，恩田涼吾氏に心より感謝いたします．

引用文献

1）International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU Publications; 1993, Bethesda, U.S.A.

2）International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy（Supplement to ICRU Report 50）. ICRU Publications; 1999, Bethesda, U.S.A.

3）Bel A, van Herk M, Lebesque J V. Target margins for random geometrical treatment uncertainties in conformal radiotherapy. Med Phys. 1996;23:1537–1545.

4）Stroom JC, De Boer HCJ, Huizenga H, et al. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;43:905–919.

5）Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, et al. The probability of correct target dosage: Dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47:1121–1135.

6）Van Herk M, Remeijer P, Lebesque J V. Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;52:1407–1422.

7）Hui SK, Lusczek E, DeFor T, et al. Three-dimensional patient setup errors at different treatment sites measured by the Tomotherapy megavoltage CT. Strahlentherapie und Onkol. 2012;188:346–352.

8）Zheng B, Huang Z, Li J. The Effects of the Shape and Size of the Clinical Target Volume on the Planning Target Volume Margin. PLoS One. 2014;9:e109244.

9）Witte MG, van der Geer J, Schneider C, et al. The effects of target size and tissue density on the minimum margin required for random errors. Med Phys. 2004;31:3068–3079.

10）Herschtal A, Kron T, Fox C. Radiotherapy margin design with particular consideration of high curvature CTVs. Med Phys. 2009;36:684–697.

The impact of irradiation field shape on isodose line deviation due to random geometrical uncertainties in radiotherapy

Ryuta SASAMOTO

Department of Radiological Technology, Graduate School of Health Sciences, Niigata University

Key words：radiotherapy, irradiation field shape, PTV margin, random geometrical uncertainty, dose distribution

Abstract The planning target volume (PTV) on the radiotherapy plan is created by adding a margin (PTV margin) to the volume in which tumor cells spread, for compensating the deviation of the isodose curve due to geometrical uncertainties. In this study, the validity of van Herk's theoretical value (precise method, approximation method) was evaluated for the purpose of examining the impact of the irradiation field shape on necessary PTV margin value. Seven types of irradiation fields with partially convex to concave shapes were prepared, and the dose distributions were calculated with the parallel opposed fields, using 4 MV X-ray and 10 MV X-ray data. Numerical simulation was carried out to add geometrical uncertainties to the dose distribution, and the deviation of the isodose line (95% of the prescribed dose) was compared with the theoretical value. The precise method was consistent with the simulation when the edge of the irradiated field was flat, but inconsistency was observed when the irregularities of the irradiation field was increased. Although the approximation method was found to be inconsistent in many cases, the range of inconsistency was smaller than that of the precise method. When calculating the PTV margin, the influence of the irradiation field shape should be taken into account.

Accepted：2017.12.13