

博士論文

High sampling rate log file による患者個別の Dose volume histogram QA の
精度と感度に関する研究

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科

保健学専攻 医療科学領域 量子診療技術学分野

学籍番号 1929022032

氏 名 西山 史朗

主任指導教員 武村 哲浩

副指導教員 市川 勝弘 岡本 博之

提出年月日 令和 5 年 7 月 6 日

要旨

強度変調放射線治療 (Intensity modulated radiation therapy; IMRT)は、ターゲットに集中させた高線量分布を投与すると共に、近接するリスク臓器の線量を低減することが可能な照射方法である。患者に投与される IMRT の線量分布の品質を保証するためには、作成した治療計画の IMRT 線量検証システムの確かさを保証することが重要である。

IMRT 線量検証システムの一つとして、装置の Log file を利用した解析方法がある。Log file には、治療装置のパラメータに関する情報が含まれており、これらの情報をもとにして線量分布を再構築する方法が患者個別の Log file-based 品質保証(Quality assurance; QA) としていくつかが報告されている。これらの方法は、物理的な測定は必要なく、効率的に IMRT の QA を行うことが出来る。しかし、リニアックの装置ごとに Log file のサンプリング時間や内容が異なり、ファイルの書き込みフォーマットも様々である。また、Elekta 社製リニアックには、サンプリング時間が異なる 2 種類の Log file が存在するが、サンプリング時間が 40 ms の短い High sampling rate log file (HLF) による患者個別 Dose volume histogram (DVH) QA の報告はない。

本研究の目的は Elekta 社製リニアックから出力されるサンプリング時間が 40ms の HLF を用いて、また、それを解析する自作のソフトウェアを作成し、系統的なリーフ誤差に対する患者固別の DVH QA の精度と線量の感度を明らかにすることである。

10 名の前立腺における強度変調回転放射線治療 (Volumetric modulated arc therapy; VMAT) 計画を無作為に選択し、リーフ位置の系統誤差が ± 0.2 、 ± 0.4 、 $\pm 0.8\text{mm}$ を加え、合計 70 プランを作成した。HLF の各リニアックの Multi-leaf collimator (MLC)位置を補間して各制御点での値を求め、治療計画装置 (Radiation treatment planning system; RTP)ファイルを作成し、治療計画システムにインポートした。HLF による線量計算の精度を評価するために、HLF に基づく計画によってファントム(Delta4 Phantom+)にて計算されたアイソセンタ線量を、ファントム内のダイオードによって測定された線量と比較し、HLF-based QA の精度を確認した。また、計画標的体積(Planning target volume; PTV) の D95 を、HLF-based プランと、リーフの位置誤差を付加したオリジナルの計画 (Theory-based プラン) の間で比較した。ターゲット、直腸、膀胱の DVH パラメータの感度も、系統的なリーフ位置誤差を変化させて計算した。

70 のプランのうち、HLF に基づく計算と測定との間のアイソセンタ線量の相対差は $0.21\% \pm 0.67\%$ (s.d.)であった。70 例のうち HLF-based プランと Theory-based プランの計画間の PTV D95 の最大相対差は 0.11%であった。患者固有の DVH 検証法は、系統的なリーフ位置誤差が $\pm 0.2\text{mm}$ のとき、目標 DVH パラメータの変化を 1%未満で検出した。

本研究結果により、提案する HLF-based DVH 検証法は、精度と感度を損なうことなく、患者固有の線量 QA 手順を簡略化できる可能性が示唆され、各施

設の患者個別 VMAT QA のリファレンスの一つとなり、IMRT 線量検証システムの品質の向上に寄与することを期待できる。

目次

要旨

1. 背景.....	7
1.1 放射線治療技術の発展.....	7
1.2 強度変調放射線治療による治療成績の向上と有害事象の低下	9
1.3 強度変調放射線治療の特徴とマルチリーフコリメータの位置の重要性.....	11
1.4 Log file を利用した VMAT の患者個別プランの線量評価方法.....	13
1.5 Elekta Synergy の MLC の制御方法	14
2. 目的.....	16
3. 方法.....	18
3.1 対象患者の特徴と VMAT 治療計画	18
3.2 リーフ位置誤差の設定と HLF-based VMAT プランの作成.....	19
3.3 HLF-based プランと Theory-based プランの線量分布の比較による 精度検証	22
3.4 HLF-based プランによるアイソセンタ線量と実測定されたアイソセンタ線量の 比較による精度検証	22
3.5 DVH パラメータと線量分布の感度試験.....	23
4. 結果.....	24

4.1 HLF-based プランと Theory-based プランの PTV D95 の計算値比較	24
4.2 HLF-based プランの計算と測定値とのアイソセンタ線量の比較	25
4.3 リーフ位置の誤差を変化させた場合の DVH パラメータの感度	25
5. 考察	34
5.1 HLF-based プランの PTV D95 の線量分布の正確性	34
5.2 HLF-based プランの DVH パラメータの感度	35
6. 結論	38
7. 謝辞	39
8. 倫理申請番号	40
9. 参考文献	41

1. 背景

1.1 放射線治療技術の発展

放射線治療の目的は、ターゲットである腫瘍へ線量を集中させて、正常組織への線量を低減し、有害事象の発生を減少させることである。強度変調放射線治療（Intensity modulated radiation therapy; IMRT）は、照射する放射線強度を変調させることで、従来の照射法である3次元原体照射（Three dimensional conformal radiation therapy; 3D-CRT）に比較してターゲットに近接するリスク臓器への線量低減をより可能とすると共に、ターゲットへの投与線量を増加させるメリットがある。また、日本放射線腫瘍学会の強度変調放射線治療の物理・技術ガイドライン2011では、IMRTは、「リスク臓器等に近接する標的への限局的な照射において、空間的・時間的に強度変調を施した線束を利用し、逆方向治療計画にてリスク臓器等を避けながら標的形状と一致した最適な三次元線量分布を作成し治療する照射療法」と定義されている¹⁾。

図1は、前立腺癌治療における3D-CRTとIMRTの線量分布を示す。この3D-CRTのプランは、前後左右からの4門照射で計画され、それぞれ均一な線量で照射されているため、標的に対してボックス状の線量分布を形成する。一方、IMRTは、標的に対して線量を集中させながら、リスク臓器である直腸を

避けて線量分布を形成している。これは、照射中の放射線の強度を変化させることで実現可能となる。

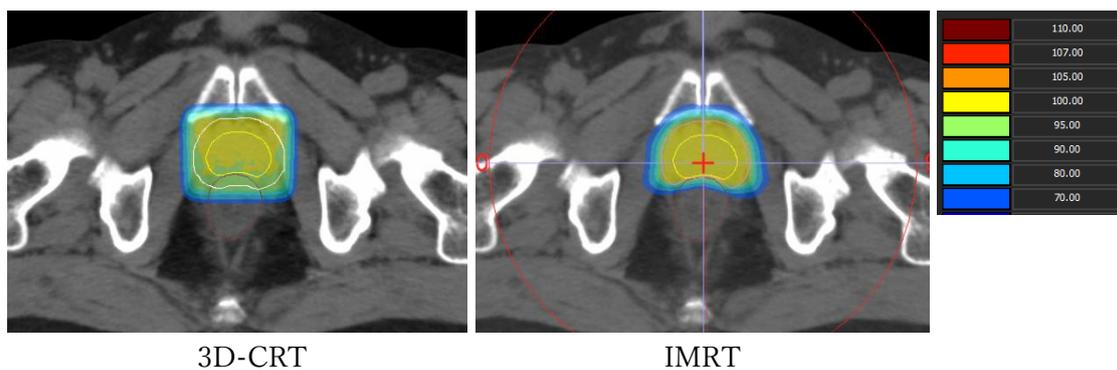


図 1. 3D-CRT と IMRT の総線量の 70%以上の線量分布

1.2 強度変調放射線治療による治療成績の向上と有害事象の低下

前立腺癌の放射線治療では、線量増加を行うことで治療成績が向上することがわかっている。RTOG94-96 では、3D-CRT にて 68.4 – 78 Gy までの線量増加試験を行い、中・高リスク群共に線量増加による生化学的非再発率が低下することを示した²⁾。Viani らは、前立腺癌の 3D-CRT におけるランダム化比較試験について、メタアナリシスを行い、72Gy 以上の高線量照射において全てのリスク群で良好な生化学的非再発率が得られているが、線量増加により Grade2 以上の晩期の泌尿器系と消化器系の副作用は増加し、その危険度はそれぞれ 1.58 倍/1.2 倍になると報告した³⁾。Zelevsky らは、772 例の前立腺癌症例に対して、投与線量の違いによる前立腺特異抗原 (Prostate-specific antigen; PSA) の無再発生存割合、および Grade2 以上の晩期直腸障害発生率に関して報告している⁴⁾。治療後 3 年の生化学的非再発率は 81 Gy 群で中リスク群：86%、高リスク群：81 % と報告した。

一方、Grade 2 以上の晩期直腸障害発生率については、64.8-70.2 Gy を 3D-CRT にて投与した群においては、5 %であったが、75.6 Gy 以上を 3D-CRT にて投与した群では、優位にこの発生率が増加した。しかし、IMRT によって直腸線量を低下させて、81 Gy を投与された群は、3D-CRT による治療を実施し

た群と比較して、Grade 2 以上の直腸障害発生率を大幅に低減できることを示した⁵⁾。その為、IMRT を用いることにより総線量の増加を可能とし、副作用を軽減させながら治療成績を向上させることが可能となった。

1.3 強度変調放射線治療の特徴とマルチリーフコリメータの位置の重要性

IMRT には、ビーム強度を変調させるために様々な方法が存在する。最も一般的な方法は、汎用的なりニアック装置のマルチリーフコリメータ (Multi-leaf collimator; MLC) を用いたものである。また、MLC を用いた強度変調放射線治療は、Segmented multi-leaf collimator (SMLC) 方式と Dynamic multi-leaf collimator (DMLC) 方式の 2 種類に大別される。SMLC は、複数のガントリ角度において、MLC によって小さなセグメントを形成し、照射を行った後、照射が停止中に MLC が次のセグメントの形状に移動し、小さな Monitor Unit (MU) 値の照射を繰り返し行う方法である。この方法は Step and Shoot 法とも呼ばれている。一方、DMLC は、照射中に MLC が連続的に動作し、線量率を可変させて放射線の強度を変調させる。さらにガントリ回転も連続的に行うことにより、強度変調回転放射線治療 (Volumetric modulated arc therapy ; VMAT) を行うことが可能となる。VMAT は、IMRT の中でも効率的に放射線をターゲットに投与することが可能であり、照射時間、投与 MU も SMLC に比較して少なくすることができる。

Losasso らは、DMLC 方式において、MLC 開度が狭くなると、リーフの位置誤差による線量誤差が増加することを述べた⁶⁾。具体的には、2 cm の MLC

開度に対して、1 mm のリーフの位置誤差は、約 5 % の線量誤差となることを報告した。また、図 2 では、MLC 開度が 0.2 mm 以内の誤差であれば、線量誤差を 1 % 未満にすることができる。DMLC 方式である VMAT では、リーフ位置誤差を 0.2 mm 未満になる管理が必要といえる。

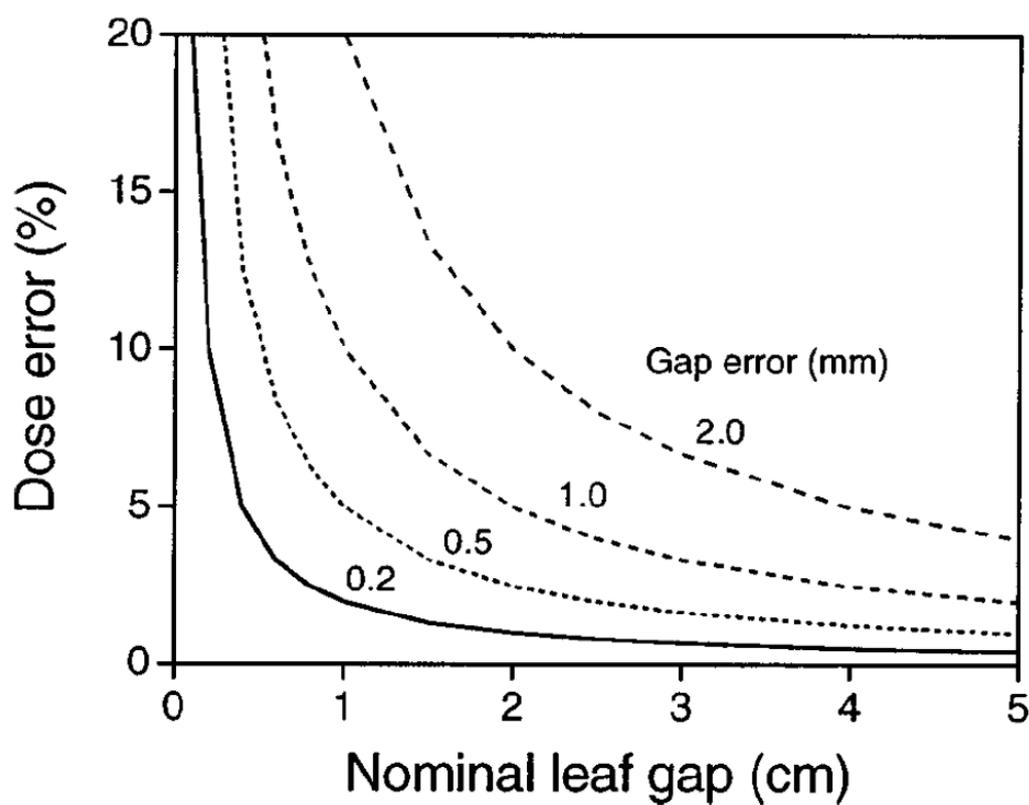


図 2. DMLC 方式における MLC 開度誤差と線量誤差の関係⁶⁾

1.4 Log file を利用した VMAT の患者個別プランの線量評価方法

強度変調治療の治療計画の線量投与の正確性を確認するために、装置の Log file 解析が提案された⁷⁻¹³⁾。Log file には、治療装置のパラメータに関する情報が含まれており、治療ビームが照射されると同時に装置ごとに規定されているサンプリング時間によって記録される。この治療装置のパラメータには、MLC の各リーフ位置、Jaw 位置、ガントリ角度、コリメータ角度、MU 値等が含まれる。これらの情報をもとにして線量分布を再構築する方法が患者個別の Log file-based (Quality assurance; QA)としていくつか報告されている¹⁴⁻¹⁷⁾。この方法は、物理的な測定は必要なく、効率的に IMRT の QA を行うことができる。さらに、オリジナルプランのコントロールポイントにおけるリーフ位置を Log file から取得し、同施設の治療計画装置で線量分布を再構築することで、患者の解剖学的構造に関連する線量分布を視覚化でき、また線量データを定量的に解析することが可能になる。これは特殊な線量検証ツールを必要とせず、さらに効率的な検証プロセスを構築できることは大きなメリットである。ただし、装置によって Log file のファイル形式やパラメータ取得のサンプリング時間が異なり、さらに Log file を解析するソフトウェアは、各施設の In-house software で行っているのが一般的である。

1.5 Elekta Synergy の MLC の制御方法

エレクタ社のリニアックでは、サンプリング間隔が 250-500 ms の Low sampling rate log file (LLF) と 40 ms の High sampling rate log file (HLF) の異なる 2 種類の Log file を提供している。患者固有の VMAT の QA のために Elekta linac から得られた Log file を使用した研究がいくつか発表されているが、いずれも LLF を採用している¹⁸⁻²⁵⁾。Pasler らは、LLF を用いた VMAT 照射時のリニアック QA 結果を報告した¹⁹⁾。リーフの速度が最大となるコントロールポイントにおいて、Log file と計画との間に大きなリーフの位置の不一致が観察された。彼らはその原因を LLF の粗いサンプリングに起因すると結論づけた。また、Katsuta らは、サンプリング間隔 500 ms の LLF を用いた患者別 VMAT QA の精度を評価したが、ここでは、より小さな系統的なリーフ位置誤差の影響を示さずに、最小 0.4 mm というリーフ位置誤差が採用された。

Szeverinski らは、250 ms の LLF を用いた前立腺 VMAT 計画の二次モンテカルロ線量計算を提案し、Log file はサンプリング間隔が大きく、補間を必要とする可能性があるため制御点での偏差をもたらすかもしれないと述べている²⁵⁾。さらに、リスク臓器 (Organ at risk; OAR) において線量の不一致が観察されたが、その量は示さずに臨床的に無視できる程度であったと述べている。

Kabat らは 40 ms の HLF を用いて MLC の性能を評価したが、HLF を用いた患者固有の QA については何も言及していない²⁶⁾。Oliver らは、VMAT 計画において、系統的なリーフ位置誤差は、ランダムなリーフ位置誤差よりも線量誤差に大きな影響を及ぼすと述べている²⁷⁾。LoSasso らは、DMLC (Dynamic multi-leaf collimator) において、線量誤差を 1.0 % 以内にするためには MLC 開度を 0.2 mm 以内に制御する必要があると述べている⁶⁾。上記の Log file 検証では、ガンマ解析が用いられていた。

2. 目的

IMRT のプラン検証において、重要な事は、作成された治療計画における MLC 位置等のパラメータが正しく照射装置に登録されて、患者に正しい線量が投与されていることの確認である。プラン検証方法には、様々な方法があり、照射装置から照射されたビームを実測し、評価点線量検証と線量分布検証を行う。しかし、実測するには、特殊な機材を必要とし、また測定におけるマンパワーが必要である。また線量分布検証においては、検出器が存在する 2 次元の断面の線量分布の評価指標である Dose difference、Distance to agreement やガンマ解析を行っているが、3 次元的な解剖学的構造の線量の評価は、検出器間の値を補間した推定値である。一方、Log file を解析する方法は、特殊な機材を必要とせず、また自施設の治療計画装置にて Log file から作成した照射中の情報を用いて再計算を行うことで、簡便に患者の臓器の線量进行评估することが可能である。Woon らは、True Beam (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) を使用して、Log file を使用した DVH 解析の感度を述べたが、正確性については検討していない²⁸⁾。また、照射装置のメーカーによって Log file のファイル形式やサンプリング時間は様々であるが、Elekta 社は、サンプリング時間が 250 ms – 500 ms の Log file とサンプリング時間が 40 ms の Log file の 2

種類が存在する． 40 ms のサンプリング時間の Log file は、患者個別の Log file-based DVH QA の正確性と系統的なリーフ位置誤差に関する線量誤差の感度は報告されていない．

この研究の目的は、40 ms のサンプリング時間で記録されている Elekta Synergy の Log file を解析する自作ソフトウェアを作成し、得られたリーフ位置から作成した Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM)-RT ファイルを治療計画装置で再計算する手法を構築し、その解析の正確性とリーフ位置の誤差に対する線量誤差の感度を明らかにすることである．

3. 方法

3.1 対象患者の特徴と VMAT 治療計画

本研究では、無作為に抽出した 10 名の前立腺癌患者の VMAT 計画を利用した。患者の平均年齢は 73.5 歳(範囲：66-82 歳)であった。前立腺癌患者は I 期が 4 名、II 期が 5 名、IV 期が 1 名であった。すべての患者は前立腺のみに照射され、所属リンパ節は除外された治療計画であった。データの使用は、済生会川口総合病院の倫理審査委員会 (IRB 番号 2022-14) により承認された。

VMAT 計画はすべて Monaco Treatment planning system (TPS) version

5.11.02 (Elekta, Stockholm, Sweden) にて作成された。臨床標的体積

(Clinical target volume; CTV) は前立腺の体積として定義され、計画標的体積

(Planning target volume; PTV) は患者の位置の不確かさを考慮して CTV に 5

mm の等方性マージンを追加して定義された。さらに、直腸や膀胱の OAR へ

の照射を避けるために、PTV から直腸や膀胱の部分を除外した。直腸は S 状結

腸の接合部から肛門までを定義した。10 名の患者の CTV, PTV, 直腸, 膀胱

の平均体積と標準偏差はそれぞれ 24.66 ± 7.71 mL, 54.05 ± 13.85

mL, 63.10 ± 18.81 mL, 204.73 ± 58.92 mL となった。

アイソセンタは PTV の中心に配置した。VMAT は 10MV の X 線、360° のシングルアーク、コリメータ角度 10°、36 分割 72 Gy の線量処方計画された。計算グリッドサイズは 2 mm で、線量計算アルゴリズムは X 線ボクセルモンテカルロ法 (X-ray voxel monte carlo; XVMC) とセグメント形状最適化が使用された。XVMC の計算結果は、ヒストリーの数に依存し、したがって統計的な不確かさがある。Keall らは、最大線量の統計的不確かさが 2 %未満であれば、等線量線、DVH 及び生物学的指標に大きな影響を与えないことを報告している²⁹⁾。我々は、DVH に影響を与えない十分に小さな統計的不確か性である 1 計画あたり 0.5 %の統計的不確か性を採用した。最適化計算のための線量制約は、PTV 容積の 95 %に照射される最小線量が 72 Gy、直腸の最大線量が 70 Gy、60 Gy 以上を受ける膀胱容積が 10 mL 以下とした。

3.2 リーフ位置誤差の設定と HLF-based VMAT プランの作成

オリジナルプランの照射野を定義する Beam's eye view のアクティブリーフ対の右側に ± 0.2 、 ± 0.4 、 ± 0.8 mm の系統的なリーフ位置誤差を加えた。本研究では、各リーフ対が形成するリーフギャップ幅をアイソセンタ面上で定義し、これを「MLC リーフギャップ幅」と呼び、Agility MLC ではアイソセンタ

面上の最小リーフギャップ幅を 3.5 mm に制約した。リーフギャップ幅がこの制限を下回ってしまう場合は、3.5 mm に調整した。

6 種類のリーフの位置誤差を含むプランは、オリジナルプランの RTP ファイルのアクティブリーフに上記の系統的な誤差を加えて作成され、それぞれをさらに DICOM-RT プランファイルに変換して Monaco TPS にインポートし、線量計算を行ったものである。以下、これらのプランは、HLF データに基づかないため、「Theory-based プラン」と称する。

リニアック制御システムの Integrity R 4.0 は、ビーム照射直後にリニアックのマシンパラメータを 40 ms ごとに HLF にバイナリファイルとして記録した。JAVA と Python を使用して、HLF からコントロールポイント n おけるリーフ位置を取得し、オリジナルプランのリーフ位置を HLF から取得したものに置き換えた DICOM-RT ファイルを作成するための自作ソフトウェアを開発した。さらに、各コントロールポイントにおけるリーフ位置を得るために線形補間をおこなった。この DICOM-RT ファイルを Monaco TPS にインポートし、線量分布を再計算して、オリジナルプランと同じ条件での HLF-based プランを得た (図 1)。自作ソフトウェアの正確性を確認するテストとして、特定

の1つのリーフに誤差を加え、照射と同時に HLF を取得した。そして、HLF を解析することで、位置誤差が発生したリーフを特定できることを確認した。

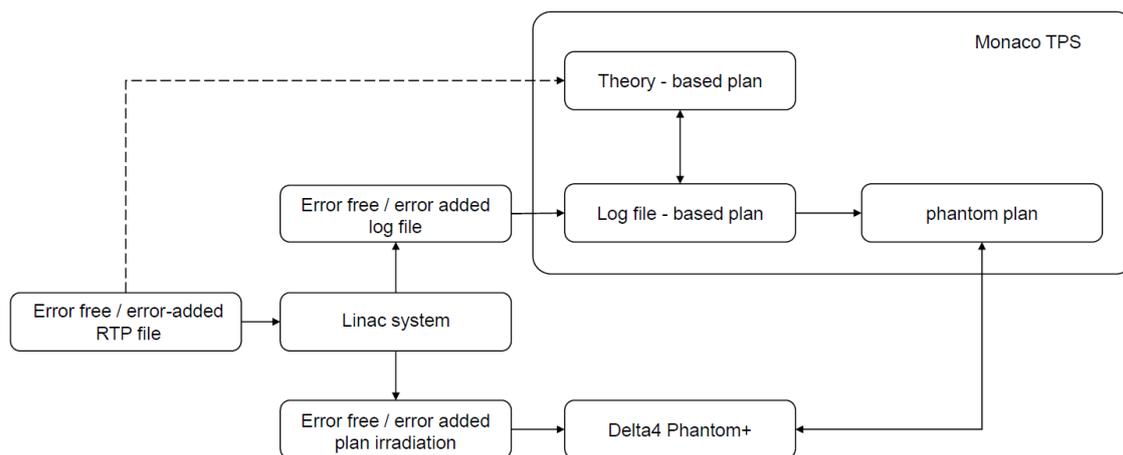


図 3. HLF-based プランにおける線量計算の精度試験のフローチャート

3.3 HLF-based プランと Theory-based プランの線量分布の比較による 精度検証

PTV の D95 が、HLF-based プランと Theory-based プランの比較のために、Monaco TPS で計算された。これは、HLF に基づかない Theory-based プランに対して、HLF-based プランの線量分布の精度を確認するためにおこなった。両プランには、Beam's eye view でアクティブリーフ対の右側に ± 0.2 、 ± 0.4 、 ± 0.8 mm の系統的な誤差が追加された。PTV の D95 は腫瘍の局所制御に関連する標的線量パラメータとして知られている。両プランの PTV の D95 の平均線量と標準偏差を比較した。

3.4 HLF-based プランによるアイソセンタ線量と実測定されたアイソセンタ 線量の比較による精度検証

アイソセンタでの絶対線量を測定するために、Delta4 Phantom+システム (ScandiDos, Uppsala, Sweden) を使用した。この装置は、直径 1.0 mm の 1069 個の p-Si ダイオードで構成されている。Delta4 Phantom+ はリニアック設置時に校正され、12 ヶ月毎に校正が繰り返された。Delta4 Phantom+ を使用する前に、 10×18 cm² の長方形の照射野をガントリ角度 0 度と 90 度で照射し、Delta4 Phantom+ が照射野の中心に配置され、照射野の端にある検出器の線量

測定値が同じであることを確認した。70 の Theory-based プランの全てを用いて、2 Gy の規定線量を Delta4 Phantom+ に照射し、アイソセンタでの絶対線量を測定し、同時に TPS での HLF-based プランの線量計算のために HLF を取得した。

3.5 DVH パラメータと線量分布の感度試験

HLF-based プランの感度を評価するために、PTV と CTV の D2 (%) 値を計算し、標的体積のホットスポットを評価した。ここで、標的の DVH パラメータのそれぞれは、リーフの位置誤差を含まない HLF-based プランで計算された値で正規化した。D95 (%), Dmean (%) は、PTV と CTV のカバー率を評価するために採用された。直腸と膀胱の D2 (Gy) は OAR 体積のホットスポットの評価に、直腸と膀胱の V70 (mL) と V50 (mL) はこれらの照射体積の変化の評価に使用した。リーフ位置誤差のない HLF-based プランに基づき、系統的なリーフ位置誤差のある HLF-based プランの DVH パラメータの相対的な変化を算出した。リーフ位置誤差の関数として、各 DVH パラメータから線形近似式と R^2 を求めた。

4. 結果

4.1 HLF-based プランと Theory-based プランの PTV D95 の計算値比較

HLF-based プランと Theory-based プランの 70 の計算結果の PTV D95 の平均線量差を標準偏差とともに表 3 に示す。リーフ位置の誤差がない HLF-based プランと Theory-based プランの PTV D95 の平均はそれぞれ 72.17 と 72.11 Gy で、その差は 0.06 ± 0.04 Gy であった。リーフ位置の誤差があるプランでも PTV D95 の差は 0.1 Gy を超えず、標準偏差は常に < 0.05 Gy であった。HLF-based プランと Theory-based プラン間の PTV D95 の最大差は、リーフの位置誤差が -0.8 mm と -0.4 mm の場合で 0.08 Gy であった。0.1 Gy の値は総線量 72 Gy の 0.14 % に相当する。また、総線量で規格化した線量の差は、リーフの位置誤差が 0.2 mm で 0.06 ± 0.09 %、リーフの位置の誤差が -0.2 mm で 0.10 ± 0.06 % であった。

表 3. HLF-based プランと Theory-based プランの PTV D95 の平均線量の比較.

Leaf position errors (mm)	-0.8	-0.4	-0.2	0.0	0.2	0.4	0.8
mean HLF-based plan (Gy)	70.31	71.28	71.74	72.17	72.59	72.99	73.73
mean theory-based plan (Gy)	70.22	71.20	71.66	72.11	72.55	72.94	73.66
mean difference (Gy)	0.08	0.08	0.07	0.06	0.04	0.05	0.06
SD (Gy)	0.04	0.05	0.04	0.04	0.06	0.02	0.03

SD: standard deviation

4.2 HLF-based プランの計算と測定値とのアイソセンタ線量の比較

10名の患者のプランは、Beam's eye view のアクティブリーフ対の右側に7種類の系統的なリーフ位置誤差 (0 mm の誤差を含む) が加えられた。HLF-based プランの70個の計画に対する計算と測定との間のアイソセンタの平均線量差と標準偏差は 0.005 ± 0.015 Gy、測定値に正規化した線量差は 0.21 ± 0.67 %であった。

4.3 リーフ位置の誤差を変化させた場合の DVH パラメータの感度

図4は HLF に基づいた計画で、リーフの位置誤差を変化させた場合の計算された DVH パラメータ (PTV と CTV は D2、D95、D98、Dmean、直腸と膀胱は D2、V50、V70) の感度を示している。PTV と CTV の線量誤差は、リーフ位置の誤差がない場合の線量で正規化した。PTV と CTV のすべての DVH パラメータにおいて、リーフ位置誤差 ± 0.2 mm での相対平均線量誤差は 1.0 %未満であった。PTV の場合、最大の相対平均誤差は HLF-based プランの D98 で -2.92 %であり、リーフ位置の誤差は -0.8mm であった。CTV では、最大の相対平均誤差は HLF-based プランの D2 で 2.05 %であり、リーフ位置の誤差は 0.8mm であった。直腸の D2 はリーフ位置の誤差が +0.2 mm と -0.2

mm で、それぞれ 0.72 Gy と -0.54 Gy の平均誤差であった。膀胱の D2 は、リーフ位置の誤差が +0.2 mm と -0.2 mm で、それぞれ 0.46 Gy と -0.41 Gy のばらつきがあった。OAR に関しては、HLF ベースのプランでリーフ位置誤差が 0.8 mm での D2 が直腸で 2.72 Gy、膀胱で 1.88 Gy と最大の平均誤差を示した。V70 と V50 のリーフ位置の誤差が ±0.8 mm までの場合の最大平均誤差は、直腸で <0.6 mL、膀胱で <1.2 mL であった。

表 4. HLF ベースの計画でリーフ位置誤差を変化させた場合の計算された DVH パラメー

タ (PTV と CTV は D2、D95、D98、Dmean、直腸と膀胱は D2、V50、V70)

Leaflets (mm)	PTV				CTV			
	D2 (%)	D98 (%)	D95 (%)	Dmean (%)	D2 (%)	D98 (%)	D95 (%)	Dmean (%)
+0.8	2.61±0.58	2.33±0.50	2.25±0.48	2.27±0.51	2.05±0.55	1.59±0.45	1.75±0.77	1.74±0.46
+0.4	1.14±0.18	1.09±0.14	1.05±0.13	1.02±0.15	0.87±0.25	0.73±0.19	0.72±0.19	0.77±0.20
+0.2	0.45±0.24	0.52±0.09	0.49±0.11	0.46±0.11	0.33±0.21	0.33±0.17	0.34±0.19	0.33±0.17
0.0	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
-0.2	-0.61±0.13	-0.71±0.10	-0.68±0.11	-0.63±0.11	-0.51±0.21	-0.51±0.20	-0.49±0.19	-0.45±0.21
-0.4	-1.08±0.15	-1.40±0.12	-1.32±0.12	-1.32±0.12	-0.87±0.22	-0.87±0.22	-0.91±0.20	-0.85±0.21
-0.8	-2.02±0.25	-2.92±0.28	-2.73±0.26	-2.35±0.26	-1.53±0.25	-1.53±0.25	-1.87±0.31	-1.67±0.27

Leaflets (mm)	Rectum			Bladder		
	D2 (Gy)	V70 (mL)	V50 (mL)	D2 (Gy)	V70 (mL)	V50 (mL)
+0.8	2.72±0.36	0.45±0.24	0.53±0.19	1.88±0.37	1.19±0.49	1.10±0.41
+0.4	1.38±0.17	0.22±0.12	0.26±0.09	0.89±0.12	0.58±0.22	0.53±0.18
+0.2	0.72±0.14	0.11±0.06	0.14±0.05	0.46±0.07	0.30±0.12	0.27±0.10
0.0	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
-0.2	-0.54±0.05	-0.08±0.06	-0.10±0.04	-0.41±0.07	-0.25±0.09	-0.23±0.08
-0.4	-1.24±0.07	-0.15±0.10	-0.21±0.07	-0.80±0.15	-0.51±0.21	-0.48±0.15
-0.8	-2.57±0.17	-0.19±0.14	-0.46±0.14	-1.73±0.28	-1.10±0.46	-1.00±0.32

図 4 と 図 5 において、DVH パラメータはリーフの位置誤差に対してほぼ線形に変化し、 R^2 は 0.88 から 1.00 の範囲であった。 R^2 が最小となるのは直腸の V70 であった。これらの図の各プロットに示すように線形近似を用いることで、単位リーフ変位あたりの DVH パラメータの感度を算出することができた。PTV と CTV の Dmeans の感度はともに 2.86 %/mm であり、PTV と

CTV の D95 の感度はそれぞれ 3.07 %/mm と 3.03 %/mm であった。直腸と膀胱の D2 はそれぞれ 3.29 Gy/mm と 2.23 Gy/mm であった。

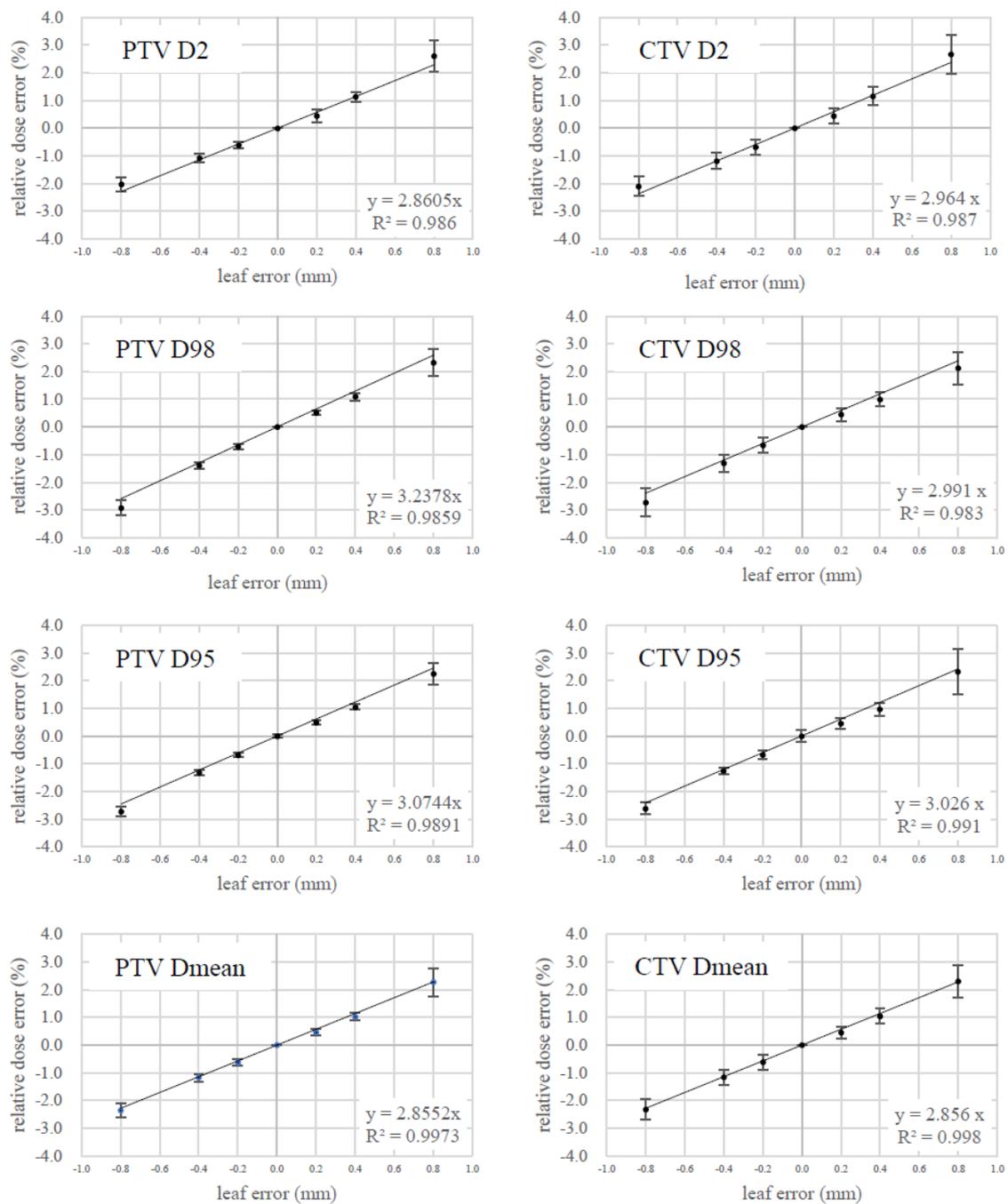


図 4. HLF-based プランの 70 個の計画について計算されたターゲット DVH パラメータの

感度. PTV : 計画標的体積、CTV : 臨床標的体積.

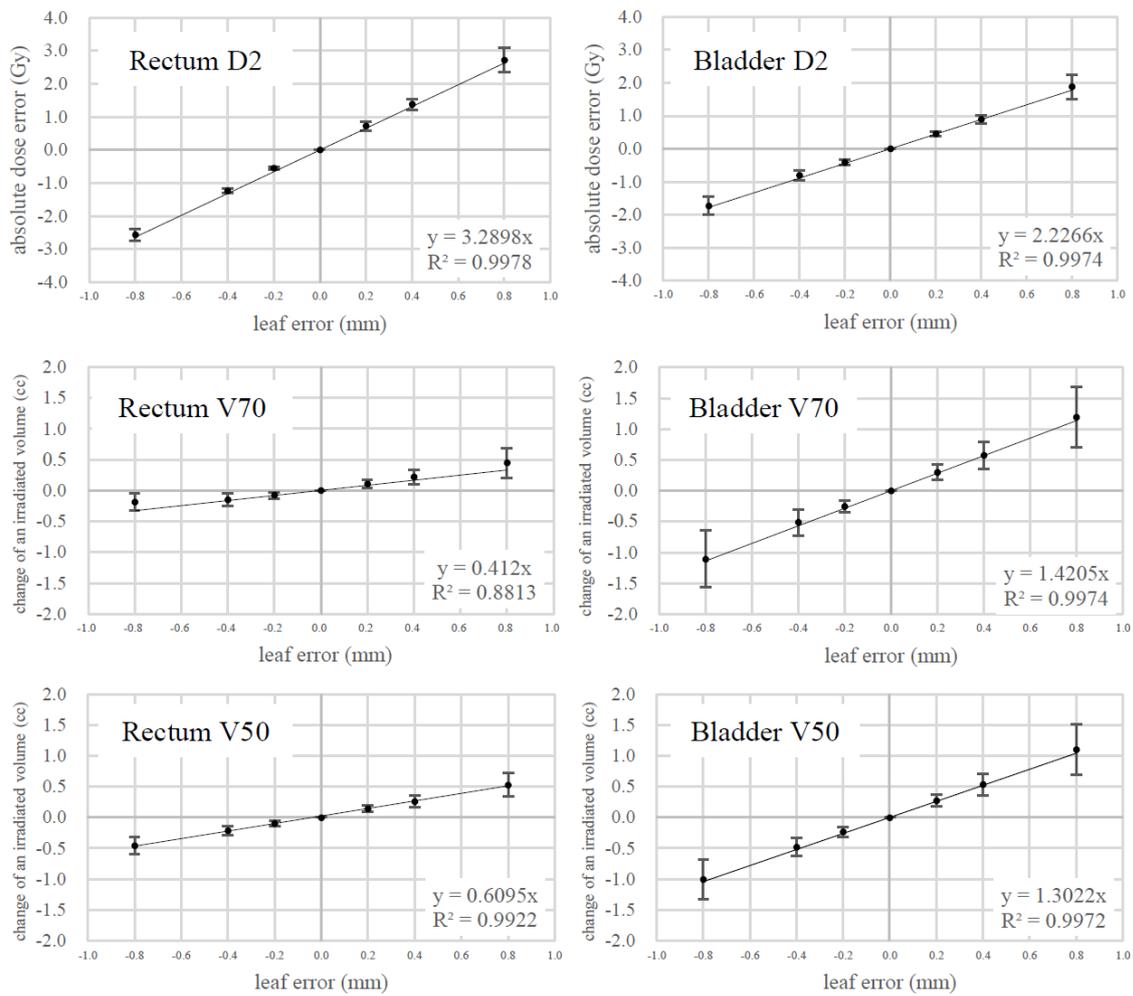


図 5. HLF-based プランの 70 個の計画について計算された直腸と膀胱の DVH パラメータの感度.

図6は、Beam's eye view 方向の右側のアクティブリーフ対に、(A) 0.8 mm, (B) 0.4 mm, (C) 0.2 mm, (D) -0.2 mm, (E) -0.4 mm, (F) -0.8 mm のリーフ位置誤差を付加し、HLF に基づいた計画にて系統的なリーフ位置誤差を付加した場合と付加しなかった場合の直交3面の線量差が大きい部分の事例を示す図である。正のリーフエラーは Beam's eye view で右側のアクティブリーフを右方向に変位させ、負のリーフエラーは左方向に変位させた。赤の領域はリーフの位置誤差が加わることで線量が高くなり、青の領域はリーフの位置誤差が加わることで線量が低くなることを示している。リーフの位置誤差が大きいほど、線量の差は大きくなる。また、リーフ位置の系統的な誤差が 0.2 mm でも、線量分布への影響が可視化されることが示された。

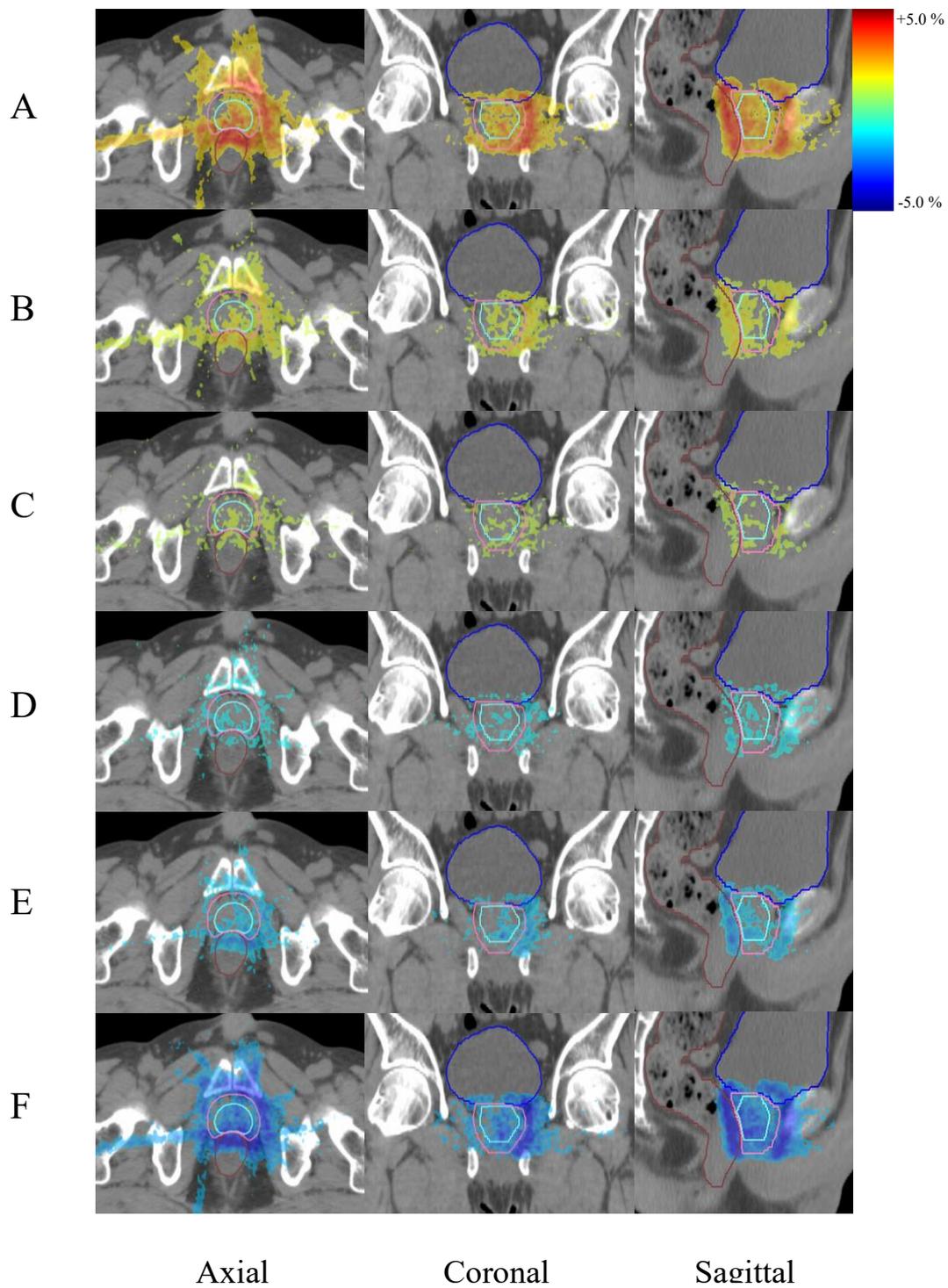


図 6. Beam's eye view 方向の右側のアクティブリーフ対に、(A) 0.8 mm, (B) 0.4 mm, (C) 0.2 mm, (D) -0.2 mm, (E) -0.4 mm, (F) -0.8 mm のリーフ位置誤差を付加した場合の

HLF-based プランで系統的なリーフ位置誤差がある場合とない場合で有意な線量差が生じた領域を示した直交 3 断面を示す.

5. 考察

5.1 HLF-based プランの PTV D95 の線量分布の正確性

本研究では、提案する方法が精度や感度を損なうことなく、患者固有の線量 QA 手順を簡略化できるかどうかを評価した。精度に関しては、表 3 に示すように、リーフの位置誤差が ± 0.8 mm まで異なる HLF-based プランと Theory-based プランの 70 個の計画間の PTV D95 の最大平均線量差は、総線量 72Gy に正規化後、0.11 % であり 0.08 Gy であった。したがって、0.2 % 以下の精度で、HLF を用いた DVH パラメータの検証が可能であることが示唆された。感度に関しては、70 個の計画のうち、HLF に基づく計算と Delta4 Phantom+ による測定との間のアイソセンタ線量の相対差は、 $0.21 \% \pm 0.67 \%(\text{s.d.})$ であった。Delta4 検出器の応答の不確かさは 0.1 % と報告されている³⁰⁾。一方、Monaco TPS の計算の不確かさは 0.5 % である。その結果、HLF に基づく計算では、計算精度の範囲内で測定されたアイソセンタ線量を再現することができた。

5.2 HLF-based プランの DVH パラメータの感度

Oliver らは Eclipse TPS (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) で作成した頭頸部 VMAT 計画の DICOM-RT ファイルにリーフ位置誤差を加えて Log file に基づいた計画を評価し、PTV 平均線量変化が 2 %以内であるためにはリーフの位置誤差が 0.6 mm 以内でなければならないと結論づけている²⁷⁾。その結果、PTV の平均線量の 2 %以内の差を満足するためには、リーフ位置の誤差が 0.65 mm 以内である必要があることがわかった(図 2)。このリーフ位置の誤差は Oliver らの報告値と同等であるが、彼らの報告値より若干大きい。これは、MLC リーフギャップ幅が小さくなると線量感度が上がることが知られているため、頭頸部 VMAT 計画と前立腺 VMAT 計画の平均 MLC リーフギャップ幅の違いによって説明できるかもしれない³¹⁾。Losasso らは、線量誤差を 1.0 %以下に抑えるためには、アイソセンタープランで Dynamic MLC のリーフ位置誤差を 0.2 mm 以下にすることを推奨している⁶⁾。本研究では、表 3 に示すように、系統的なリーフ位置誤差が 0.2 mm と -0.2 mm の場合、PTV D95 はそれぞれ 0.49 %と -0.68 %変化し、いずれも 1.0 %を下回っていることが示された。

図 5 より、リーフの位置誤差を変化させた場合、膀胱の V70 および V50 は直腸のそれよりも感度が大きいことがわかる。これは、膀胱の体積が直腸より大きいため、膀胱の V70、V50 が直腸より大きくなると考えられる。各アクティブリーフに小さな系統的なリーフ位置誤差を加えると、70 Gy と 50 Gy の等線量面はわずかに変形した。そして、V70 と V50 は、それぞれ元の値に比例してわずかに変化した。

リーフの位置の系統誤差が ± 0.2 mm であっても、HLF-based プランでは、OAR の容積にかかわらず、直腸と膀胱の V70 と V50 の変化を検出することができた。

図 6 は、PTV 周辺のリーフ位置誤差がある場合とない場合の HLF-based プランの線量分布の有意差を示しており、リーフ位置誤差が ± 0.2 mm の場合でも線量誤差が可視化されていることがわかる。つまり、リーフの位置誤差が ± 0.2 mm の場合、HLF-based プランでは目標線量差を検出することができた。

本研究では、提案した DVH 検証手法の精度と感度を述べた。実際には、各 DVH パラメータに対してアクションレベルを定義する必要がある。Yi らは 5% の変化をアクションレベルとして採用した³²⁾が、臨床的な観点から各

DVH パラメータのアクションレベルを設定するために、さらなる研究が待たれるところである。

本研究は、前立腺癌に対する VMAT 計画のみを用いたという制約があり、他の照射方法や他の腫瘍部位に対する QA 手法の精度を検討する必要がある。一般に、Log file 解析では、ビーム出力の変動、MLC のリーフの透過、MLC の Tongue and groove 効果などは考慮されていない。これらの特性は患者固有のものではないので、リニアック装置の QA は TPS とともにこれらの特性を考慮する必要がある。例えば、MLC のリーフの透過は、TPS でモデル化することができる。Tongue and groove 効果は、コリメータを 10 度などわずかに回転させることで軽減できる。

6. 結論

我々は、Elekta リニアックで利用可能な 40 ms の HLF を用いた患者固有の DVH 検証のための新しい方法を提案した。本手法に対して様々な計算と測定により検証を行い、その解析の正確性とリーフ位置の誤差に対する線量誤差の感度を明らかにした。したがって、提案する DVH 検証法は、精度と感度を損なうことなく、患者固有の線量 QA 手順を簡略化できる可能性があることが示唆された。

7. 謝辞

本研究を行うにあたり、熱心なご指導を頂いた金沢大学大学院医薬保健研究域保健学系の武村哲浩教授に心から御礼を申し上げます。

本研究の重要項目である High sampling rate log file に関して、有益な情報とアドバイスをいただいた Elekta 社の依田潔氏、また Synergy の VMAT プランにリーフ誤差を付加する実験にあたり、有益な情報を提供いただいた Elekta 社の神戸臨太郎氏に深く感謝いたします。

本研究の進めるにあたり、装置の使用と実験の実施を快く許諾頂いた埼玉県済生会川口総合病院 佐藤雅彦院長、また博士課程後期課程の在学を認めて頂き、小生の博士号取得を応援いただいた済生会川口総合病院 診療技術部部长 富田博信様をはじめとして放射線技術科スタッフの方々、また、本研究に協力いただいたすべての皆様に深謝いたします。

最後に 3 人の娘が在学中にもかかわらず、私が大学院に進学する事を認め、また献身的にサポートしてくれた妻 朝子に心から感謝いたします。

8. 倫理申請番号

データの使用は、済生会川口総合病院の倫理審査委員会(IRB 番号 2022-14)により承認された。

9. 参考文献

- 1) 日本放射線腫瘍学会 QA 委員会 IMRT 物理 QA ガイドライン専門小委員会, 強度変調放射線治療 物理・技術的ガイドライン 2011, 2011.
- 2) Mickalski J, Winter K, Roach M, et al. Clinical outcome of patients treated with 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on RTOG 9496. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83: e363-370.
- 3) Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, et al. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(5):1405-1418.
- 4) Zelefsky MJ, Funks Z, Hunt M, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 1111-1116, 2002.
- 5) Zelefsky MJ, Funks Z, Hunt M, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol*. 166: 876-881, 2001.

- 6) LoSasso T, Chui CS, Ling CC. Physical and dosimetric aspects of a multileaf collimation system used in the dynamic mode for implementing intensity modulated radiotherapy. *Med Phys.* 1998;25(10):1919-1927.
- 7) Defoor DL, Vazquez-Quino LA, Mavroidis P, Papanikolaou N, Stathakis S. Anatomy-based, patient-specific VMAT QA using EPID or MLC log files. *J Appl Clin Med Phys.* 2015;16(3):206-215.
- 8) Luo W, Li J, Price Jr RA, et al. Monte Carlo based IMRT dose verification using MLC log files and R/V outputs. *Med Phys.* 2006;33(7):2557-2564.
- 9) Calvo-Ortega JF, Teke T, Moragues S, Pozo M, Casals J. A varian dynalog file-based procedure for patient dose-volume histogram-based IMRT QA. *J Appl Clin Med Phys.* 2014;15(2):100-109.
- 1 0) Stanhope CW, Drake DG, Liang J, et al. Evaluation of machine log files/MC-based treatment planning and delivery QA as compared to ArcCHECK QA. *Med Phys.* 2018;45(7):2864-2874.
- 1 1) Mubarok S, Wibowo WE, Pawiro SA. Evaluation of MLC errors of LINAC based on log file. *J Phys Conf Ser.* 2019;1248(1):012057.

- 1 2) Neal B, Ahmed M, Kathuria K, Watkins T, Wijesooriya K, Siebers J. A clinically observed discrepancy between image-based and log-based MLC positions. *Med Phys.* 2016;43(6):2933-2935.
- 1 3) Agnew CE, Irvine DM, McGarry CK. Correlation of phantom-based and log file patient-specific QA with complexity scores for VMAT. *J Appl Clin Med Phys.* 2014;15(6):204-216.
- 1 4) Agnew CE, King RB, Hounsell AR, McGarry CK. Implementation of phantom-less IMRT delivery verification using Varian DynaLog files and R/V output. *Phys Med Biol.* 2012;57(21):6761–77.
- 1 5) Dinesh Kumar M, Thirumavalavan N, Venugopal Krishna D, Babaiah M. QA of intensity-modulated beams using dynamic MLC log files. *J Med Phys.* 2006;31(1):36–41.
- 1 6) Schreibmann E, Dhabaan A, Elder E, Fox T. Patient-specific quality assurance method for VMAT treatment delivery. *Med Phys.* 2009;36(10):4530–35.

- 1 7) Teke T, Bergman AM, Kwa W, Gill B, Duzenli C, Popescu IA. Monte Carlo based, patient-specific RapidArc QA using Linac log files. *Med Phys*. 2010;37(1):116–23.
- 1 8) Haga A, Nakagawa K, Shiraishi K, et al. Quality assurance of volumetric modulated arc therapy using Elekta Synergy. *Acta Oncol*. 2009;48(8):1193-1197.
- 1 9) Pasler M, Kaas J, Perik T. Linking log files with dosimetric accuracy - A multi-institutional study on quality assurance of volumetric modulated arc therapy. *Radiother Oncol*. 2015;117(3):407-411.
- 2 0) Kosaka K, Tanooka M, Doi H, et al. Feasibility of Estimating Patient-Specific Dose Verification Results Directly from Linear Accelerator Log Files in Volumetric Modulated Arc Therapy. *Int J Med Physics Clin Eng Radiat Oncol*. 2016;05(04):317-328.
- 2 1) Katsuta Y, Kadoya N, Fujita Y, et al. Patient-Specific Quality Assurance Using Monte Carlo Dose Calculation and Elekta Log Files for Prostate Volumetric-Modulated Arc Therapy. *Technol. Cancer Res Treat*. 2017;16(6):1220-1225.

- 2 2) Imae T, Haga A, Watanabe Y, et al. Retrospective dose reconstruction of prostate stereotactic body radiotherapy using cone-beam CT and a log file during VMAT delivery with flattening-filter-free mode. *Radiol Phys Technol.* 2020;13(3):238-248.
- 2 3) Szeverinski P, Kowatsch M, Künzler T, Meinschad M, Clemens P, DeVries AF. Error sensitivity of a log file analysis tool compared with a helical diode array dosimeter for VMAT delivery quality assurance. *J Appl Clin Med Phys.* 2020;21(11):163-171.
- 2 4) Katsuta Y, Kadoya N, Fujita Y, et al. Quantification of residual dose estimation error on log file-based patient dose calculation. *Phys Medica.* 2016;32(5):701-705.
- 2 5) Szeverinski P, Kowatsch M, Künzler T, Meinschad M, Clemens P, DeVries AF. Evaluation of 4-Hz log files and secondary Monte Carlo dose calculation as patients-specific quality assurance for VMAT prostate plans. *J Appl Clin Med Phys.* 2021;22(7):235-244.

- 2 6) Kabat CN, Defoor DL, Myers P, et al. Evaluation of the Elekta Agility MLC performance using high-resolution log files. *Med Phys.* 2019;46(3):1397-1407.
- 2 7) Oliver M, Gagne I, Bush K, Zavgorodni S, Ansbacher W, Beckham W. Clinical significance of multi-leaf collimator positional errors for volumetric modulated arc therapy. *Radiother Oncol.* 2010;97(3):554-560.
- 2 8) Woon WA, Ravindran PB, Ekayanake P, et. al. Trajectory log file sensitivity: A critical analysis using DVH and EPID. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2018;23(5):346-359.
- 2 9) Keall PJ, Siebers J, Jeraj R, Mohan R. The effect of dose calculation uncertainty on the evaluation of radiotherapy plans. *Med Phys.* 2000;27(3):478-484.
- 3 0) Sadagopan R, Bencomo JA, Martin RL, Nilsson G, Matzen T, Balter PA. Characterization and clinical evaluation of a novel IMRT quality assurance system. *J Appl Clin Med Phys.* 2009;10(2):104-119.
- 3 1) LoSasso T. IMRT delivery performance with a Varian multileaf collimator. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys.* 2008;71(1 SUPPL.):85-88.

3 2) Yi X, Lu WL, Dang J et al. A comprehensive and clinical-oriented evaluation criteria based on DVH information and gamma passing rates analysis for IMRT plan 3D verification. *J Appl Clin Med Phys.* 2020;21(8):47-55.