

第 44 回放射線治療分科会(神戸)シンポジウム「IMRT における QA と線量照合」

2. インバースプランの原理と実際

兼松メディカルシステム株式会社 神田哲弥

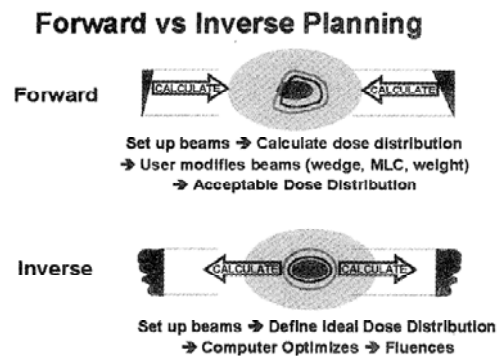
はじめに

IMRT は照射野内ビーム強度分布を変化させる事により標的部位への 3 次元形状への線量収束度を格段に高める放射線治療法の 1 つである。1990 年代後半より急速に進化が行われている IMRT について治療計画装置からのアプローチについて考察する。

1. インバースプランと IMRT

インバースプランと IMRT はきっても切れない関係にあり、IMRT すなわちインバースプランと取られがちだが、インバースプランとは従来の治療計画方法であるフォワードプランの対比語として認知されるべきものだと考えている。インバースプラン自体は IMRT と何ら同意語ではないのに、いつの間にかインバースプラン=IMRT として広く認知されるようになった。IMRT は、従来より照射野内に楔フィルター、補償フィルターなどを使用しビーム強度の変調をかけて治療計画を行っている照射野内の強度変調の延長線上にあると考えられる。

インバースアルゴリズム、インバースプロブレム(逆問題)について、逆問題とは、数学の分野で原因から結果を導くあるいは、入力から出力を求めるフォワードプロブレム(順問題)とは逆に結果から原因を求めるあるいは、出力から入力を求めようとするアプローチの総称であり、真の解が一つしか存在しない狭義のものと、一定な条件で解が複数存在する広義に分類できる。治療計画では、後者の解が複数存在する場合がしばしば起き得る。そして何が最適であるか目的を見出す必要がある。すなわちインバースアルゴリズム(インバースプロブレム)は最適化問題と言い換えることが出来る。フォワードプランは従来より行われているビームの設定条件を経験と試行錯誤で Target により線量分布の収束性の高い条件を繰り返し計算を行うことで探してきた。インバースプランはその逆に収束させる領域と条件を治療計画装置に与え、拘束条件を満足させる解を治療計算機から得るものである。



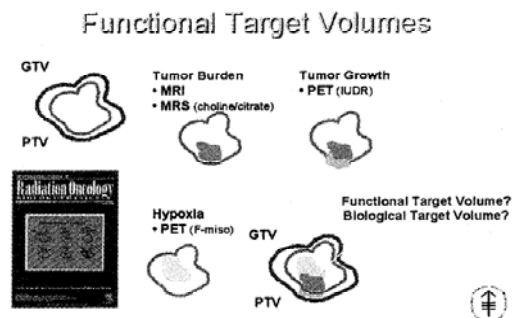
✓ 目的関数 最適化問題を解く際もっとも重要になるのは最適化の目的関数、すなわち何を基準に最適の計画とみなすかという指標である。

物理的な線量を基本とする：Dose based

生物学的反応を基本とする：Biological response based

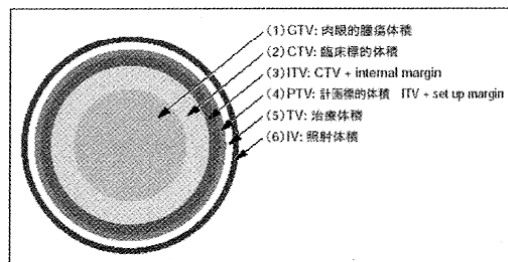
生活の質の確保を基本とする：Quality of Life based

などが考えられるが、現状では多くの治療計画において物理的な線量および容積の制約値(Dose volume constraints)が基準になっている。しかし、場合によっては物理的線量ではなく患者の反応が腫瘍組織の種類や大きさによって変わってくるので、この為の係数を考慮する必要がある。これらの考慮のためには照射回数や期間を考慮した TDF や LQ モデルなどがひとつの評価基準となる。このような生物学的モデルを利用すると、治療計画は物理量だけで求めた結果と当然異なる。物理線量から求めた Dose Volume Histogram (DVH) から腫瘍の制御を見積もる TCP(Tumor Control Probability)や正常組織やリスク臓器が障害を発生させる確率を予測する NTCP(Normal Tissue Complication Probability)をプランの評価基準として最適なプランを求めるようにインバースプランを行うことが出来ればより患者の疾患の治癒へ期待が出来る。



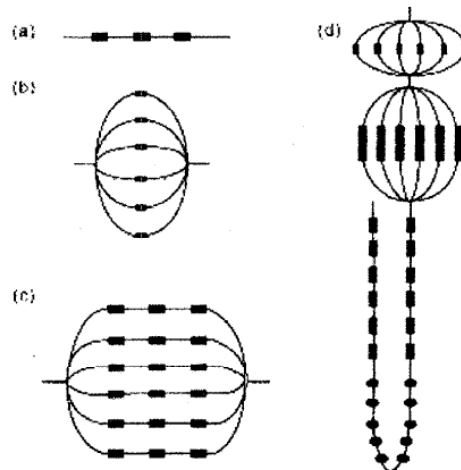
GTV	Gross tumor volume	画像や触診で確認できる肉眼的腫瘍体積
CTV	Clinical target volume	臨床標的体積 = GTV + 顕微鏡的進展範囲
ITV	Internal target volume	CTV + IM
PTV	Planning target volume	計画標的体積 = ITV + SM

IM: Internal margin = 呼吸移動や腸管のガスによる影響など体内臓器の移動にかかわる
SM: set up margin = 毎回の治療における設定誤差にかかわる



この段階では、患者の生物学的な反応が目的関数となる。最終的には、患者の治療が終了し、その後の各患者の生活の質を基に **Planning** が可能であれば放射線治療計画そのものの最終的な目標であると共に、患者の **QOL** を目的関数としたインバースプランと呼ぶことが出来る。残念ながら物理線量を目的関数としたインバースプランの他はまだ、実際に稼働しているとは言い難いのが現状である。今後も新たな試みが多く取り込まれるものと考えられる。

ICRU レポート 50 で提唱された容積率および線量記載との関係レポート 50 で定義された PTV(Planning target volume)全ての位置的変動(患者の動き、CTVを含む組織のサイズ及び形状の変動、ビームサイズ及び方向の誤差など)の影響を考慮して、CTVに予定線量を投与する範囲。治療計画作業中に、ビームのサイズと配置を導ぶために決定すると定義されているが、現実的に正確で完璧な診断(腫瘍の部位、伸展、病期、病理診断など)が要求される。これは、対象とする疾患やその組織型・分化度、臨床病期などを考慮した設定が不可欠である。ターゲットの決定において重要な役割を果たすのは画像診断であり、CTやMRI、PETにとどまらず Molecular Imaging や Functional Imaging の応用で腫瘍の浸潤・残存範囲や正常組織の機能を考慮した治療計画の可能性。また、ICRU レポート 62 では Internal Target Volume に IM(呼吸性移動)を加えた ITV(Internal target volume)+SM(set up margin)を PTV と詳細に識別定義されてきている。また対象臓器が直列組織か並列組織かの検討も重要である。

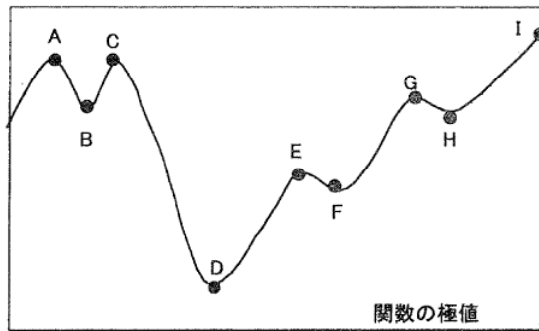


臓器の直列、並列モデルの模式図

2. 最適化計算手法

最適化計算について

関数 f が最小または最大になるような独立変数の値を求める場合、これらの値がわかれば、関数の最大値・最小値はすぐ計算できる。 f の最大値は f の最小値であるから、最大化と最小化は同じ問題と考えられる。数値計算では、当然の事ながら、速く、少ない記憶域で最大化・最小化を行うのが望ましい。計算上の労力のほとんどが関数 f (アルゴリズムによっては f の偏導関数も) 計算に費やされることが度々あり、この場合には、 f の計算回数をできるだけ少なくすることが望ましい。極値(極大値または極小値)は大域的(真の最大値・最小値)であることも、局所的(有限な開区間での最大値・最小値)であることもある。



関数の極値

点 ACEG は極大（局所的な最大）であるが、（大域的）最小ではない。（大域的）最大 I はたまたま関数の定義域の端点であり、ここでの導関数はゼロある必要はない。（大域的）最小は D である。点 E では 2 階導関数がゼロになり、アルゴリズムによっては困難がある。

Intensity Modulated Beam プロファイルの最適化計算方法としては初期に用いられた解析的手法も有るが、適用できる例に限られるので、反復法が一般的でその手法として

- ・ 勾配法(Gradient Method)
 - 長所：計算時間が短い
 - 短所：極小に閉じ込められると真の最小に至らない
- ・ 焼きなまし法(Simulated annealing method)
 - 長所：真の最小解を得るのに適している
 - 短所：計算時間が長い(Bortfeld1977)PTV 内の線量一様性の優先度や、重要臓器線量の制限度などの、設定により最適解の結果は大きく左右される。
- ・ 逆投影法(Filtered back projection)
- ・ 遺伝的アルゴリズム(Genetic algorithm)
 - 長所：最適解の周辺には近づく
 - 短所：局所探索に劣る
- ・ ランダムサーチアルゴリズム(Random search algorithm)

などに分類される。それぞれの手法には長所と短所があり、以下に示す。

2-1 代表的アルゴリズムについて

2-1-1 勾配法(Gradient method)

Bortfeld et al. (1990,1992)はビーム数が少ない(7 ないし 9)場合の beam profile, Intensity Modulation Function (IMF)の計算法を考案した。CT 撮像と IMRT の類似性は当初から広く注目されていたが、Bortfeld らは CT 再構成の一般的使用法である Filtered (back) projection より IMF を計算し引き続く反復最小化の初期値とした。7 または 9 以上のビームを用いても改善度は少ないという有用な結果を得た。

最初のアイデアでは、輪郭を通過する平行ビームに対し、内部の輪郭の交点から得られた情報に重み付けを行い Intensity Modulation Function を得た。その後、DRR 画像を作成する時と同じように、アキシヤル CT 画像をビームの通過するファンビームラインに沿ってそのビームの通過する点と、CT 画像の交点から得られた CT 値を CT 儀—電子密度変換テーブルから、密度に変換し密度補正を行い、ビーム変調強度を算出した。

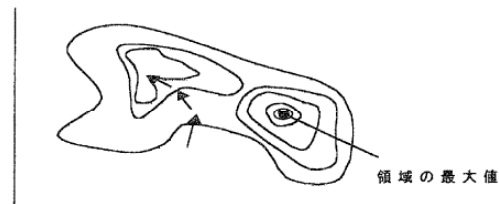
・ 勾配法(Gradient method)

最適値を勾配に沿って求めて行く方法。収束点を求めるのに時間がかからないが、収束点が全体での最適な状態が評価が困難なこともある。

N ビームの IMF からなるベクトルを x とし目的関数 F として次の式を用いた。

$$F(x) = \|T(D_x - p)\|^2 + r\|R(D_x - u)\|^2$$

最初の項は、PTV 線量が処方線量に最も近い一様



値になる目的関数であることを示す。ここで、 D_x は x Intensity Modulation Function による線量分布、 p は処方線量分布であり、 T は総和をとる計算点を PTV 内に制限する演算子である。第2項は、OAR 内線量を値 u 以下に制限する項であり、 R は制限の制御パラメータである OAR 内線量を値 u 以下にする制限項であり、 R は制限の制御パラメータである上式の最小化は Scaled gradient projection 法を用いた。

2-1-2 焼きなまし法(Simulated Annealing Technique)

Webb(1989,1991)は Simulated Annealing を最適に用いた Simulated Annealing は大規模な最適化問題、特に真の最小がたくさんの極小に隠れている場合に向く方法であり、有名な巡回セールスマン問題 (N 個の町を巡回してきて出発点に戻る、どの町にも 1 回ずつ訪れ、巡回の道のりを出来るだけ短くする:TSP)を解決した他、広範囲の問題に使われて来た。加熱した金属を冷やす時、急冷せずゆっくり冷やす(annealing : 焼きなまし)と系の最小エネルギー状態に至る。具体的には液体が凍る時の結晶化や金属が冷える時、高温では液体中の分子は互いに自由に運動する。液体をゆっくり冷やすと、熱的な運動が失われ、原子はしばしばその大きさの何十億倍もの距離について全方向に完全に整列し、純粋な結晶を作る。この結晶が系の最小エネルギー状態である。もし、液体の金属を急冷すれば、この状態より少しエネルギーの高い多結晶質または非晶質の状態に陥ってしまう。その過程を模して最小を求める方法であり、名の由来となっている。文献には TSP 解析プログラム (Pressetal1988)が紹介されている。Simulated Annealing により Intensity Modulation Function の最適解を求めるには目的関数の設定が重要である。反復処理で n 番目に選択されたビーム重み変数セットによる目的関数の例 C_n を示す。

$$C_n = \sqrt{\frac{\sum I(r)\{D_p(r) - D_n(r)\}^2}{M}}$$

ここで $D_p(r)$ は患者内の場所 r の処方線量、 $D_n(r)$ は同点線量の n 回目の計算結果であり、 M 個の線量設定点について加算される。 $I(r)$ は、部位毎の目的関数への寄与を決める係数で利用者が設定する。PTV 線量一様性の優先度や重要臓器(OAR)線量の制限度などの設定により最適解の結果は大きく左右される。Annealing 法では差分

$$\Delta C_n = C_{n+1} - C_n$$

は負であっても $n+1$ への遷移の障壁高は小さいので、勾配法のように局所最小である極小に拘束されることが避けられる。

・ Annealing 法の有効性

Annealing 法の実用例はそれほど多くないと言われており、数ある最適化法の中で Annealing 法が将来どのような位置を占めることになるのかを断言することは難しい。しかし Annealing 法が他に見られない幾つの特徴を持っている事は確かといえる。

1) Annealing 法は「食欲」でなく、慌てて極小に飛び込んで出られなくなる事が少ない。配置替えの方法を十分に一般的にしておけば、ほぼ遷移確率パラメータ T 以下の深さの極小のすべてを自由にさまよい歩く。 T を下げておけば出入りする極小の個数が次第に減る。

2) 配置の決め方はほぼ論理的な順序で進む。エネルギー差が大きい選択は制御変数 T が大きい時に行われる。このような大きな選択は T が下がると固定され、次第に細かな改良に注意が向かれる。例えば前述の巡回セールスマンの問題でセールスマンがもし、巡回のなかで川を渡る事を恐れ川越のためのペナルティを加えたと川を 2 度しか渡らないという選択は T が高いうちになされ、川の各側での道筋は後の方で決定される。

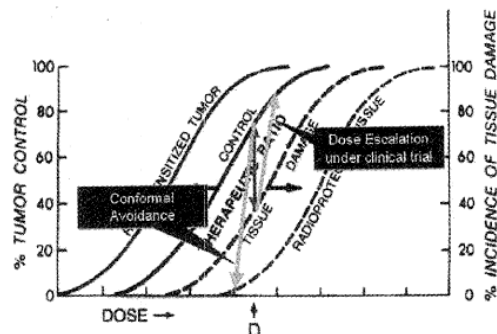
3. IMRT について従来の回転照射などでは対応が困難と言われている複数の重要臓器が隣接した部位で重要臓器を取り囲むような標的が問題とされて、早くから物理的吸収体などを使用する方法が開発されてきた。また、Brahme は 1980 年代から別の手法として照射野内のビーム強度の 2 次元線量分布に強度変調変化を与える方法(Intensity Modulation)で対応可能である事を解析的方法により示した(1988)これは、治療計画を行う者が照射野、ビームの重み付けを設定線量計算を行う従来の方法

(Forward Planning)に対し、要求される線量分布を決め、対応する照射野内のビーム強度を計算する方法 (Inverse Planning)である。

3-1 IMRT の方法

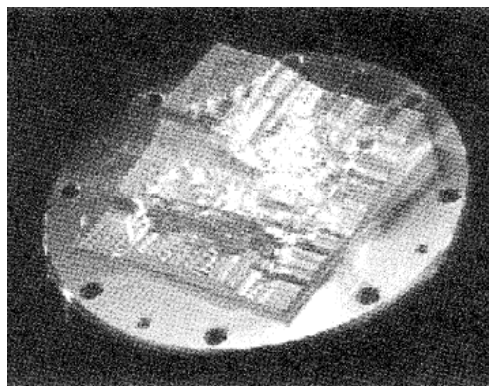
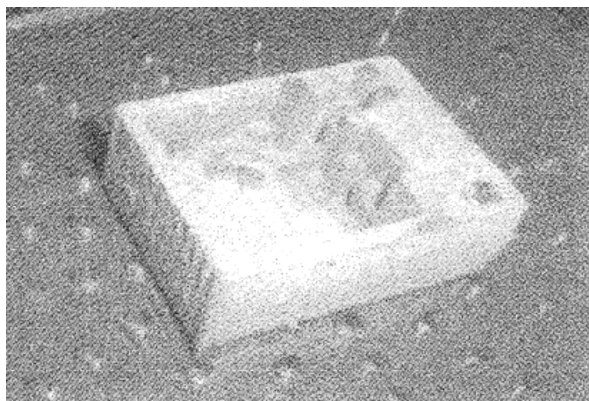
インバースプランニングと IMRT は、正常組織と、腫瘍組織の、生物学的反応を、効果的に引き離す事が可能だと青われている。

IMRT の優れた点は、医師が生物学的観点に、基づき、正常組織の周囲に、有害な線量を、照射することなく腫瘍への線量増加の選択肢が得られる事であり、従来の照射法が、正常組織、障害発生確立と腫瘍、制御確率の関係が直線だとすると IMRT では、この様に傾斜角度を伴った関係と置き換えることが、可能ではないかと、考えられる。すなわち TCP を低下させず、NTCP に対する線量を低減させることが出来る可能性があり、言い換えれば、同じ NTCP 線量でありながら、TCP 線量を向上させることが、実現できる期待が持たれている。



3-2 IMRT を実現するために

照射野内の放射線強度を、変調する方法として物理的な材質を使用しその物質の減衰吸収を使用して実現する方法がある。下記に各社の物理補償フィルターを示す。物理的な、補償フィルターではその製作に関わる経済的費用時間的費用等を、検討する必要がある。照射するビームの門数に対応して補償フィルターを作成する、必要があり、治療計画を変更した場合も当然補償フィルターを再度作成し直さなければならない。特に物理フィルターは個々に作成され、汎用性がないことから再利用が可能な補償材以外は再生使用ができない。



3-3 MLC を使用して実現する方法

MLC を使用して照射野内の強度変調を行う方法として、照射中のリーフの動きをもとに、スタティックな照射法とダイナミックな照射法に分類することが出来る。スタティックな照射方法 SMLC(Step and Shoot)では MLC で構成される照射野を重ね合わせ目的とする線量強度を作成する。ダイナミックな照射方法 DMLC(Sliding Window)では照射中 MLC を連続的に移動させ目的とする線量強度を作成する。

DMLC 法に匹敵する線量分布を得るためには SMLC で必要なレベル数は部位に依存する。

前立腺：5-10 レベル

頭頸部：20 レベルでも標的の囲い込みや要注意臓器の保護に影響が及ぶことがある

乳腺：20 レベルで標的線量均一性に若干の低下が生じる

DMLC 法と較べて SMLC 法は MU 値では 20%~30%少ないが、照射時間 (分) は 200%~300%程度になる。

IMRT を効率良く実現するために

IMRT による放射線治療が開始されているにも拘わらず、いまだ使用者や施設の経験に依存するところが多いことも認め得ざるところがある。対向照射野を用いることはないが、non-coplanar 照射野の重要性は低くなってきている。例えば、MKSS では前立腺には 5 門、頭頸部には 7 門、一方 MCV では頭頸部には 9 門、シカゴ大学では 9 門、スタンフォード大学では CNS には 9 門となっている。施設により部位ごとの照射条件プロトコルを確定して実施している。また、求められたフルエンスから MLC リーフの動作に変換するとき、考慮する点として

- ・ リーフ端形状（幾何学的半影）
- ・ リーフ透過率
- ・ “Tongue and Groove” 効果
- ・ 絞り透過率
- ・ リーフ速度と加速度

などが挙げられる。

4. IMRT プランニングのヒント

- ・ 限界と制限

治療計画装置は与えられた条件のもとで 1 つの解決を導き出す。しかし得られる結果は、計画プロセスである PTV、重要臓器の輪郭情報入力、的確な処方線量や照射条件設定の積み重ねの結果に依存する。完全な結果は、常に可能とは限らない。新たなジオメトリーでは新たな解が得られる。新しい拘束条件では、また新たな解が得られる。

4-1 具体的事象の解決方法のヒント

優先度：TARGET を優先

- ・ PTV に均等な領域を作成するまでリスク臓器 organs at risk(OAR)の優先順位を下げておく。OAR の線量制限を後から加える。
- ・ 周辺の重要臓器に対する不必要な線量をゆっくり低下させる。
- ・ 要望する条件に達するまで OAR 優先度を向上させる。

優先度：Organs at Risk(OAR)を優先

- ・ リスク臓器 organs at risk(OAR)を高い優先度にする。
- ・ PTV には均等な線量を得られない事もある。
- ・ PTV へ体積的な拘束条件を与える。

例：PTV の 90%領域を 45Gy に指示する。

PTV の優先度をゆっくり増加させる

- ・ OAR の拘束条件を崩さないように、可能な限り PTV 優先度を向上させる。

5. IMRT と QA について

- ・ 患者投与線量の Verification

治療計画装置で計画されたプランと実測との比較方法の一例を示す。

治療計画で得られた条件をもとに実測のファントム内での線量を同一条件で比較する。また、他の方法としてはEPIDを使用し透過データをから検証する方法などが提唱されてきている。

6. 治療計画装置の特性

IMRT の限界と制限

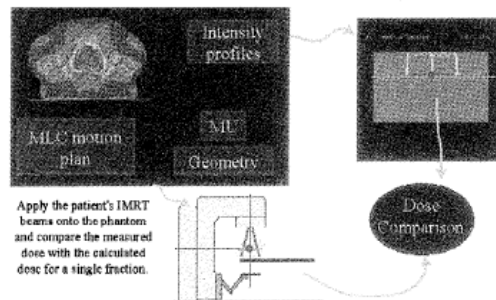
Perfect solution not always possible...

Helios finds one optional plan

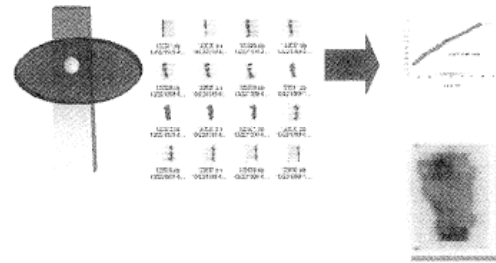
New geometry = new solution

New constraints = new solution

(Varian 社 Corey Zankowski PhD)



線量分布計算の中での誤差範囲を理解することも重要である。計算マトリックス、計算アルゴリズムの違いにより得られる結果の特質を理解する。異なった計算手法による線量計算を行うことで特性の把握をする。MLCを使用したIMRTで利用される複雑な照射野形状は、従来のようにて計算での検証が困難になってきており複数の計算手法による検証が重要である。



結語

インテンシティモジュレーション線量強度変調法は光子線治療において **concave** な照射範囲の作成をも可能とする。より高度な **conformal therapy** を実現させる方法と言われている。そのため、21 世紀の放射線治療の方法としての期待が高いとされている。しかし、未だ、IMRT の確固とした技術の確立がされていない開発初期段階と言わざるを得ないのが現状であり、現状ではその機能を十分活用するためにはかなりの経験と習熟期間を要する。放射線治療を安全・確実に実施するためには、ハードウェアに加えそれに対応できる、十分な品質保証(Quality Assurance, QA)並びに品質管理(Quality Control, QC)の QA/QC システムを確立することが必要である。

参考文献

- ・ ICRU Repot 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy
- ・ ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50)
- ・ James A. Purdy, Bahman Emami, MD: 3D Radiation Treatment Planning and Conformal Therapy
- ・ 角美奈子、非小細胞肺癌日本医放会誌第 62 巻第 5 号 188-192
- ・ 小塚隆弘編集、臨床放射線科のコツと落とし穴
- ・ 丹慶勝市 他、Numerical Recipes in C
- ・ 放射線治療技術マニュアル 日本放射線技術学会
- ・ 伊藤浩子、IMRT の基礎と応用