

<特集「陽子線治療—陽子線が拓く未来の医療—」>

陽子線治療の新潮流, 未来への展望と治療戦略

清水 伸一*

北海道大学大学院医学研究科放射線治療医学分野

New Trend of Proton Beam Therapy, Prospects for the Future and Treatment Strategies

Shinichi Shimizu

*Department of Radiation Oncology,
Graduate School of Medicine, Hokkaido University*

抄 録

日本国内 11 の施設で先進医療の枠組みのもとで陽子線治療が行われている。陽子線の体内での物理的挙動を利用することにより X 線治療と比較し優れた線量分布を得ることができる。近年では、加速器、コンピューター制御技術を初め様々な機器の進歩により、スキャンニング法、強度変調陽子線治療などの従来理論的に優れているとされてきた治療法が現実のものとなりつつある。さらに、画像誘導放射線治療、動体追跡放射線治療などの X 線治療を通して開発、進歩した新たな放射線治療技術を粒子線治療と融合することによって、実時間画像誘導陽子線治療を初め、治療室内で撮像する CT 画像の利用など画像誘導技術も利用可能となった。これら新規機器を通して、従来は行えなかった治療戦略が新たな選択肢として提供され、将来の標準治療を担うことができるよう臨床試験が検討・実施されている。

キーワード：強度変調陽子線治療、動体追跡放射線治療、実時間画像誘導スポットスキャンニング陽子線治療。

Abstract

Proton beam therapy has been conducted in 11 facilities in Japan under the framework of advanced medical care. With the use of physical aspect of the proton beam in human body, it is possible to obtain an excellent dose distribution compared to photon therapy. Recently, with the progress of radiotherapy equipment such as accelerator and computer technology, treatment methods like scanning particle beam therapy, intensity modulated proton beam therapy that are regarded as being theoretically superior have been come to be used clinically. In addition, by the developing of advanced radiation therapy techniques through the experience of photon therapy such as image-guided radiation therapy, real time tumor tracking radiation therapy, Real-time-image Guided Proton beam Therapy and utilization of CT images to obtained in the treatment room have become available clinically. Clinical trials are being implemented

平成29年 1 月10日受付

*連絡先 清水伸一 〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西 7 丁目
sshing@med.hokudai.ac.jp

to provide new treatment options that could not be done previously and to be able to take up the future standard treatment.

Key Words: Intensity modulated proton beam therapy (IMPT), Real-time tumor tracking radiation therapy (TRTR), Real-time-image gated proton beam therapy (RGPT).

はじめに

陽子線治療は現在日本国内で11の施設で先進医療の枠組みのもとで治療が行われている。1984年より暫くの間、国内の限られた施設、地域のみで受けられる治療であったが、平成28年4月、小児がんの陽子線治療に対しては健康保険の適応が認められたこと、準備中、建設中の医療機関が複数あり陽子線治療へのアクセスに関する、経済的・地理的障壁は医療者、関係各々の尽力により徐々に取り除かれつつある。

陽子線は、患者の体内に届けられた後、必要に応じて特定の深さで特異的にエネルギーを放出し、より深部には影響を及ぼさない理想的な物理的特性を持っている。これをがん治療に応用することで、腫瘍に対しては可能な限りの線量を与える一方で、でき得る範囲で極力正常組織を守りたいと言う、今までのX線を用いた放射線治療では実現が困難な一般的には相反する臨床上の要請を克服することができる。この特性は癌治療において放射線を用いて腫瘍の根治を求める際の理想に近いものである。米国では戦後まもなく、本邦においても20世紀後半からこの優れた陽子線の物理的特性をがん治療に用いる試みがなされてきた。

最大で光の速度の60%前後まで加速された荷電粒子は、体内の必要な場所に適切に届けられなければならない。腫瘍の存在する場所には届き、腫瘍の無い、すなわち正常組織のみが存在する場所には極力不要な粒子による殺細胞的影響が与えられないことが望まれる。しかし、量子力学の領域にある、極度に制御された物理的現象である粒子の高速な流れを、体の動きのようなある程度までは抑制が可能な随意運動、意思で制御の難しい腸管の蠕動の如く不随意な運動、腸管ガスの経時的な位置変動、呼吸による

動き、日を追って変わりうる腫瘍の容積・形状等々、物理学の領域からすればあまりにも不確定な要素に満ちた体内へ適切に届けることは容易なことではない。物理・技術を医療に用いるに当たって、特に陽子線治療の領域における新たな潮流として、スキャニング法および強度変調陽子線治療、臓器の動きに対応する技術、特に動体追跡と体内に位置する腫瘍を正確に狙う技術について以下概説を試みたい。

スキャニング法

従来、散乱体法と呼ばれる方法で粒子を加速したのちに医療に用いるのに必要な広さと深さを持った陽子線を得る方法での陽子線治療装置が用いられてきた。これは、一旦一本のまとまりになるよう加速された細い陽子線を、敢えて「散乱」させ、一本の線から縦と横の面方向、さらに体の皮膚に近い方から奥側に向かう奥行き方向も含めた立体的な広がりのある陽子線束を得るものである。腫瘍の形に合わせた形状を得るために、腫瘍の形に合わせたコリメーターと呼ばれる金属製の鋳型を用いて腫瘍の周囲の不要部分の陽子線を遮蔽することにより取り除き、深さ方向にはボラスと呼ばれる樹脂製の器具を用いている。近年の技術開発によって加速した陽子線を散乱させることなく、細い線束のまま、コンピューター制御で腫瘍に対して送り出す「スキャニング法」による陽子線治療が行われるようになった。

散乱体法は前述の如く手順で陽子線を散らすことで広さを得ているため原理的に照射野内で線量の強弱を得ることは難しい。一方スキャニング法ではコンピューターによる制御で実現しているため容易に照射範囲内で強弱を作り出すことができる。技術的優位性は腫瘍への線量集中、正常組織への余分な線量付与を減らすこと

により副作用の低減と相まって放射線治療の自由度を高め、高度かつ高精度な放射線治療が可能となる。また、ボラス・コリメーターを用いなくとも治療が行えるため従来これら器具のサイズを超えたサイズの大照射野での治療は困難であったが、スキヤニング法では問題無く実施可能である。次世代の治療法とされていたスキヤニング法による治療は実臨床に適用され、更にスキヤニング法による陽子線治療を用いたより高度な治療技術として強度変調陽子線治療 (IMPT: Intensity Modulated Proton Therapy) が用いられ現在に至っている。

強度変調陽子線治療 (IMPT)

強度変調陽子線治療は、粒子線スキヤニング法を用いて行う照射のうち、さらに高度に複雑な形状への対応や線量分布に対する高度な要請を実現し、腫瘍に対する線量増加および保護すべき臓器に対する線量負荷を低減可能な治療技術である。がん診療において世界的に著名な MD アンダーソンがんセンターでは 2010 年より臨床使用が開始されている。スキヤニング法は、腫瘍を複数の層に分割し、層ごとにスポット (点描) または一筆書きの如く立体に色を塗りこむように細い陽子線ビームを届けることで治療を行う。深さ方向に関しては、陽子線加速のエネルギーの変更もしくは介在物を挿入することによって制御する。層ごとの面内での形状は、電磁石を用いて陽子ビームの方向を上下左右に振り分けることによって形成する¹⁾。

スキヤニング法による陽子線治療は、例え一門照射であっても、その照射門の中で、ある部位は線量を多く、ある部位は少なくと言ったように、照射門中での線量強弱をつけることが可能であるが、臨床上望まれる線量分布を得るための治療計画を行う際、スキヤニング法での線量計算の最適化法として、SFO 法 (各門毎最適化法: Single Field Optimization), MFO 法 (複数門最適化法: Multi Field Optimization) がある²⁾。SFO 法では各門それぞれ独立して線量を計算する。照射門毎の体内各部位への付与線量は、アイソセンター (照射を行う際の座標系中

心) もしくは臨床標的体積 (CTV: clinical target volume) など選択した容積に対して付与される線量 (D99) 等が各門独立して計算される。複数門を用いた治療では各門の計算結果を積算した線量分布で治療計画を評価する。MFO 法では、臨床的パラメーターを達成するよう逆演算によって照射パラメーターが計算され、それぞれの門ごとの線量配分比も演算によって決定される。陽子線はある深さで停止するためそれ以深の臓器の有害事象は避け得るが、腫瘍前面に位置する臓器の保護は困難である。こうした場合に、MFO 法を用いる IMPT では粒子線の治療計画上不都合な線量投与経路の部分を敢えて他の照射門に分担させ、腫瘍手前側の臓器への線量付与をも避けることが可能となる (図 1)。腫瘍への線量集中性および有害事象を避けるための線量制約をより高い次元で実現可能な点でスキヤニング法による IMPT は非常に優れた治療法であり、将来標準的な治療法となっていくことが期待される。

動体追跡技術

粒子線治療をスキヤニング法で行う際には、加速した粒子を体内の狙った位置へと射出する間に標的が想定している位置から移動してしまい、線量が想定とは異なって不均一に分布してしまう、インタープレイエフェクトと呼ばれる現象が発生することが知られている³⁾。標的の体内での動きがどのようなものとなっているか、そしてそれらを克服する実際的な解決手段として、X 線治療では既に 16 年以上の臨床実績がある動体追跡技術⁴⁾を用いている。前述のインタープレイエフェクトを解決するための手段としてこの動体追跡技術を用い、リアルタイムで標的を観測し治療粒子線を制御する、実時間画像誘導陽子線治療: Real-time-image Gated Particle beam Therapy (RGPT) が北海道大学で実用化され 2014 年より臨床治療が開始された。

放射線治療では、治療計画 CT を撮像する検査時の検査室の空間座標系を、検査で取得した画像中から取得する腫瘍や正常組織の位置を CT 座標系と連携させたコンピューター上の仮

仮想空間である治療計画装置内で抽出し、その仮想空間系の中で投与すべき線量を計算する「治療計画」作業を行う。最適な治療計画が作成されると、照射室内において仮想空間の座標系を患者上の座標系に投影し再現するプロセスを経る。この全ての過程に加え照射を行っている際の標的位置の変動要素が治療の空間精度に影響を与える。

まず、治療を行う前の「患者位置決め」として患者座標系を治療計画座標系と一致させるプロセスを行う。これは治療室寝台上の患者を撮像したX線画像と事前に治療計画装置上で作成した仮想画像とを比較し、主に骨構造の位置関係を一致させることで、仮想空間と実際の患者（およびその体内の位置）が同じ関係にあるという前提の基に治療が行われている。この方法を用いることで骨構造に囲まれ軟部組織が骨に支持されているため形状変化の起こりにくい頭部、頸部領域では、体内標的の空間定位は高い精度で達成されるとされてきた。しかし、胸部、腹部、骨盤等の領域では、体内で起きる呼吸運動、腸管蠕動、膀胱内容量の変化などによって、経時的に形態および位置変化が容易に起き得るため、治療計画CTを撮像したときと治療時との間で同一の空間位置を精度を保って再現することは難しい。さらに、患者位置決め後、治療のための放射線を体内へ届ける照射中に関しては、前述の如く呼吸、腸管蠕動などの標的の存在位置変動を与える不確定要素が加わり、さらに精度を担保することは困難である。

1990年台後半からX線治療の領域では体幹部定位放射線治療の技術開発を通じてこれら体内標的の存在位置および形態変化の克服が研究されてきた。照射中の標的の動きに対する対策としては、概念的な整理と4D-CTの普及により、CTV; clinical target volume, PTV; planning target volumeの設定に介在するITV; internal target volumeと言うこれら不確定要素を内含するために標的容積を予め拡大して設定しておくことで標的の“撃ち逃し”を避けるための概念が提唱され臨床的に用いられている。こうした概念的な克服が試みられる一方で、腫瘍の位

置そのものをリアルタイムに把握し治療放射線を制御する機器を開発・導入する試みがなされてきた。陽子線治療においては、感圧式のセンサーを用いて呼吸位相を取得し、望ましい呼吸位相にある場合にのみ陽子線照射を行う呼吸同期法が行われてきた⁵⁾⁶⁾。1999年には標的の空間位置をX線で認識可能なマーカーを用いることでリアルタイムに捕捉しながら適切な位置に存在しているときにのみ迎撃的に照射を行う動体追跡放射線治療装置が臨床に供された。

スキヤニング法による照射に際して、シミュレーション研究では、5mm以上の動きを持つ標的にスキヤニング照射を特段の対策無く行うと許容できる範囲を超えた不均一が発生し臨床的に問題とされる³⁾。これを緩和するために、標的容積に対し何回かに分けて分散的に照射を行うリペインティング法を用いることである程度の動きまでは許容範囲内に押さえることができる。現実には、横隔膜近傍では通常標的の動きは通常5mm以上であり、また標的の実際の動きはシミュレーションの如く理想的ではない。リアルタイムに標的位置を認識できる動体追跡機能をスポットスキヤニング陽子線治療装置に装備することで、適切な位置に標的がある瞬間のみ治療陽子線を照射でき、これら問題は実用的に克服可能となった⁷⁾(図2)。

実時間画像誘導陽子線治療 (Real-time-image Gated Proton beam Therapy; RGPT) 装置では、腫瘍近傍のマーカー等特徴点の空間位置をX線透視で最大毎秒30回リアルタイムに認識し、標的が治療計画装置上で認識した仮想空間で想定された空間位置と同じ位置に存在する瞬間に陽子線を照射するゲーティング照射法を行うことができる。通常マーカー位置は治療計画時と ± 2 mmの変位内である時に陽子線が照射され、前述したリペインティング法に依らず標的へ計画した線量を投与できる⁸⁾。同機能は既に薬事承認を得、臨床使用が行われている。(図3)

画像誘導粒子線治療と コーンビームCT

X線治療の領域で研究が進められてきた画像

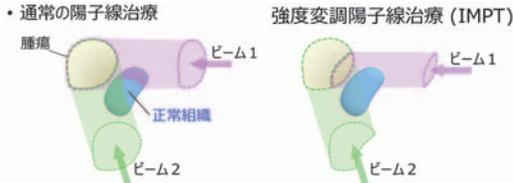


図1 通常の陽子線治療と強度変調放射線治療 (IMPT) の比較模式図

通常の陽子線治療では腫瘍前面の正常組織は避け得ないが、IMPTでは前面にある正常組織への余分な線量負荷を避けることができ、より副作用の少ないがん治療が可能となる。



図2 実時間画像誘導スポットスキャニング陽子線治療装置 (Real-time-image Gated Proton beam Therapy system)

治療陽子線が射出されるノズルと患者との間には介在物の必要が無いスキャニング法を用いていることから、治療時には重量物を患者寝台の上で扱う必要が無い。透視X線装置を用いることで体内臓器のリアルタイムの位置把握が可能である。また、透視装置を用いてコーンビームCTの撮像により精密な患者位置合わせが可能となる。

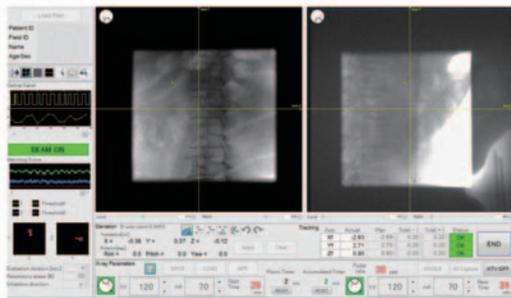


図3 実時間画像誘導スポットスキャニング陽子線治療：治療中イメージ

2方向の透視画像を用いて体内マーカーの存在位置をリアルタイムに補足し、陽子線が計算上望ましい位置に存在している瞬間にのみ治療陽子線が自動的に投与可能。透視X線はマーカー近傍のみを観察すればよく、周囲に見える黒い枠は過剰な範囲に被曝を及ぼさないよう絞機機構で透視を遮蔽した部分。通常はマーカー認識に問題無い範囲までさらに絞り込んで治療を行う。

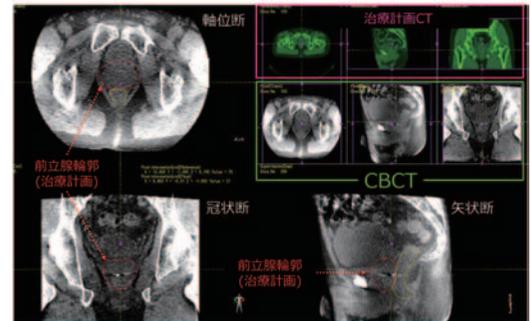


図4 治療室内で撮像したコーンビームCT画像

治療計画時に用いたCT画像と、治療直前に照射室内で撮像するコーンビームCT画像とを比較し、精密な位置合わせ、正常組織への不要な線量付与の有無、マーカーを用いている際にはその位置変移の有無を確認できる。

誘導放射線治療技術のうち照射室内の透視装置を活用しCT画像を取得するコーンビームCTによる患者位置合わせも粒子線治療の領域で活用が開始されつつある。

画像誘導放射線治療 (Image Guided Radiation Therapy: IGRT) とは、「2方向以上の二次元照合画像、または三次元照合画像に基づき、治療時の患者位置変位量を三次元的に計測、修正

し、治療計画で決定した照射位置を可能な限り再現する照合技術」と定義されている¹⁰⁾。診療報酬上は、「毎回の照射時に治療計画時と照射時の照射中心位置の三次元的な空間再現性が5 mm以内であることを照射室内で画的に確認・記録して照射する治療」とされている。前述の実時間画像誘導陽子線治療は治療を行っている最中の標的の空間位置を ± 2 mm以内にあるように制御する技術であるが、このIGRT技術は現状では治療前の患者位置決めの際の精度を高める方法である。IGRTを実現するための機器的要件として、照合画像を取得する装置には、(a) 2方向以上の透視が可能な装置－治療室内設置の装置、放射線照射装置に付属の撮影装置 (b) 画像照合が可能なCT装置－治療室内に設置されたCT装置、放射線照射装置に付属のコンベームCT撮影装置 (c) 画像照合可能な超音波診断装置がガイドライン上挙げられている。

X線治療の領域では、すでに (b) が実用化され (a) による骨構造主体の位置照合からCT画像によって標的・正常組織を含めた軟部組織の形態、位置を患者寝台上、照射直前の位置照合に用いる事ができる機器が商用的に提供され用いられている。粒子線治療においても研究開発が続けられてきた¹¹⁾ が本邦では2015年4月に治療室内ガントリー設置型のコンベームCTの薬事承認が得られ臨床使用が開始されている(図4)。粒子線治療においては位置照合精度だけでなく、皮膚面から標的までの体内環境の変動、腫瘍の経時的容積変動など粒子線の飛程への影響や患者体内での照射対象の位置変動は適

切な線量付与を行う上で望ましくない影響をもたらす不確実性要素となる。これらを考慮するため患者寝台上で軟部組織を含めた治療直前(理想的には治療中も含めた)評価が可能な画像を取得しこれら影響を評価するシステムの実現が臨床上求められており、研究が進められている。将来的には、治療直前に取得した画像を用いてその日の治療が患者個別に最適化が行えるようにするという試みなどが検討されている。

未来への展望と治療戦略

陽子線治療は、陽子線の物理的特性をがん治療に適応する研究が続けられ、さらにX線治療で実践されてきた動体追跡技術、強度変調放射線治療、画像誘導技術などを取り入れ・融合していくことでさらに高精度かつ低侵襲な治療の実現を目指してきたがいくつかの先進技術は既の実証の過程にある。こうした技術開発を通してがん治療に新たな選択肢を提供し将来、標準治療を担うことができるよう放射線治療・粒子線治療実施施設の共同した取り組みが必要となってくる。先進医療および健保収載に係わる動向に加え、設置・運用に際してのコスト等を考慮しつつ、学会による統一治療方針の運用などと合わせより確度の高い臨床成績の蓄積を通し、放射線・粒子線によるがん治療が有害事象fs少なく治癒率の高い治療の一つとしての根治治療の一角が担えるよう期待したい。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Matsuura T, Miyamoto N, Shimizu S, Fujii Y, Umezawa M, Takao S, Nihongi H, Toramatsu C, Sutherland K, Suzuki R, Ishikawa M, Kinoshita R, Maeda K, Umegaki K, Shirato H: Integration of a real-time tumor monitoring system into gated proton spot-scanning beam therapy: an initial phantom study using patient tumor trajectory data. *Med Phys* 2013; 40: 071729.
- 2) Quan EM, Liu W, Wu R, Li Y, Frank SJ, Zhang X, Zhu XR, Mohan R: Preliminary evaluation of multifield and single-field optimization for the treatment planning of spot-scanning proton therapy of head and neck cancer. *Med Phys* 2013; 40: 081709.
- 3) Knopf AC, Hong TS, Lomax A: Scanned proton

- radiotherapy for mobile targets-the effectiveness of re-scanning in the context of different treatment planning approaches and for different motion characteristics. *Phys Med Biol* 2011; 56: 7257-7271.
- 4) Shirato H, Shimizu S, Shimizu T, Nishioka T, Miyasaka K: Real-time Tumor-tracking radiotherapy. *Lancet* 1999; 353: 1331-1332.
- 5) Ohara K, Okumura T, Akisada M, Inada T, Mori T, Yokota H, Calaguas MJ: Irradiation synchronized with respiration gate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 853-857
- 6) Inada T, Tsuji H, Hayakawa Y, Maruhashi A, Tsujii H: Proton irradiation synchronized with respiratory cycle. *Nippon Acta Radiol* 1992; 52: 1161-1167.
- 7) Matsuura T, Miyamoto N, Shimizu S, Fujii Y, Umezawa M, Takao S, Nihongi H, Toramatsu C, Sutherland K, Suzuki R, Ishikawa M, Kinoshita R, Maeda K, Umegaki K, Shirato H: Integration of a real-time tumor monitoring system into gated proton spot-scanning beam therapy: an initial phantom study using patient tumor trajectory data. *Med Phys* 2013; 40: 071729.
- 8) Shimizu S, Matsuura T, Umezawa M, et al : Preliminary analysis for integration of spot-scanning proton beam therapy and real-time imaging and gating. *Phys Med* 2014; 30: 555-558.
- 9) Shimizu S, Miyamoto N, Matsuura T, Fujii Y, Umezawa M, Umegaki K, Hiramoto K, Shirato H: A proton beam therapy system dedicated to spot-scanning increases accuracy with moving tumors by real-time imaging and gating and reduces equipment size. *PLoS One* 2014; 18; 9: e94971.
- 10) 日本放射線腫瘍学会・他：JASTRO公認ガイドライン IGRTガイドライン, <https://www.jastro.or.jp/cmsdesigner/dlfile.php?entryname=guideline&entryid=00001&fileid=00000030&IGRTガイドライン.pdf>, 2010.
- 11) Shimizu S, Takao S, Matsuura T, Miyamoto N, Baba R, Umekawa T, Matsuda K, Sasaki T, Nagamine Y, Umegaki K, Shirato S: Realization of the Cone Beam CT by FPDs That Mounted on the Spot-Scanning Dedicated Proton Beam Gantry. 56th Annual Meeting of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology 2014; San Francisco 14-17, USA.

著者プロフィール



清水 伸一 Shinichi Shimizu

所属・職：北海道大学大学院医学研究科放射線治療医学分野・教授

略 歴：1995年3月 北海道大学医学部医学科卒業

1995年4月 北海道大学大学院医学研究科

2000年10月 市立函館病院放射線科

2003年6月 恵佑会札幌病院放射線科

2007年7月 北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 助教

2012年4月 米国MDアンダーソン癌センター 客員研究員

2012年11月 北海道大学大学院医学研究科放射線治療医学分野 特任准教授

2014年10月 北海道大学大学院医学研究科放射線治療医学分野 准教授

2016年10月～現職

専門分野：放射線治療医学

- 主な業績：1. Shirato H, Shimizu S, Shimizu T, et al. Real-time Tumor-tracking radiotherapy *Lancet* 1999; 353: 1331-1332.
2. Shimizu S, Shirato H, Xo B, et al. Three-dimensional movement of a liver tumor detected by high-speed magnetic resonance imaging. *Radiother Oncol* 1999; 50(3): 367-70.
3. Shimizu S, Shirato H, Kagei K, et al. Impact of respiratory movement on the computed tomographic images of small lung tumors in three-dimensional (3D) radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46(5): 1127-33, 2000.
4. Shimizu S, Shirato H, Aoyama H, et al. High-speed magnetic resonance imaging for four-dimensional treatment planning of conformal radiotherapy of moving body tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(2): 471-4.
5. Shimizu S, Shirato H, Kitamura K, Shinohara N, Harabayashi T, Tsukamoto T, Koyanagi T, Miyasaka K. Use of an implanted marker and real-time tracking of the marker for the positioning of prostate and bladder cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(5): 1591-7.
6. Shimizu S, Shirato H, Ogura S, Akita-Dosaka H, Kitamura K, Nishioka T, Kagei K, Nishimura M, Miyasaka K. Detection of lung tumor movement in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(2): 304-10.
7. Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, Shimizu S, van Herk M, Lebesque JV, Miyasaka K. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 53(4): 822-34.
8. Shimizu S, Hosokawa M, Itoh K, Fujita M, Takahashi H, Shirato H, Can hybrid FDG-PET/CT detect subclinical lymph node metastasis of esophageal cancer appropriately and contribute to radiation treatment planning? A comparison of image-based and pathological findings. *Int J Clin Oncol*. 2009 Oct; 14(5): 421-5.
9. Shimizu S*, Osaka Y, Shinohara N, Sazawa A, Nishioka K, Suzuki R, Onimaru R, Shirato H, Use of implanted markers and interportal adjustment with real-time tracking radiotherapy system to reduce intrafraction prostate motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Nov 15; 81(4): e393-9, 2011.
10. Shimizu S, Miyamoto N, Matsuura T, Fujii Y, Umezawa M, et al. A Proton Beam Therapy System Dedicated to Spot-Scanning Increases Accuracy with Moving Tumors by Real-Time Imaging and Gating and Reduces Equipment Size. *PLoS ONE* 9(4): e94971. doi: 10.1371/journal.pone.0094971, 2014.
11. Shimizu S, Matsuura T, Umezawa M, Hiramoto K, Miyamoto N, Umegaki K, Shirato H, Preliminary analysis for integration of spot-scanning proton beam therapy and real-time imaging and gating. *Phys Med*. 30(5): 555-558, doi: 10.1016/j.ejmp.2014.04.002., 2014.
12. Shimizu S, Nishioka K, Suzuki R, Shinohara N, Maruyama S, Abe T, Kinoshita R, Katoh N, Onimaru R, Shirato H, Early Results of Urethral Dose Reduction and Small Safety Margin in Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Localized Prostate Cancer Using a Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy (RTRT) System. *Radiat Oncol* 9: 118, 2014.