

12-DA02

放射線治療に関する計算機統計学的アプローチ

水田正弘（北海道大学）

概要

腫瘍に対する放射線治療について数理モデルを構築し、その解について検討した。腫瘍に放射線を照射するとき、多くの場合、腫瘍周辺にある重要な臓器（危険臓器）にも放射線が照射される。定位放射線治療などの発達により、危険臓器への線量は少なくなっているが、危険臓器への照射は早期障害・晩期障害に対する大きな因子となる。そこで、ある線量の放射線を照射したときの腫瘍への影響(Effect)と危険臓器への影響(Damage Effect)を設定し、最適な照射回数および線量を理論的に考察した。さらに、腫瘍および危険臓器への影響の関係のグラフィカル表現法を開発した。

1. 研究の目的と意義

日本人の年間死亡原因の第一は悪性腫瘍(癌)であり、その治療は社会的にも重要な課題である。腫瘍の治療法として代表的なものは、外科療法、化学療法、放射線療法である。そのうち、放射線療法による治癒率は年々向上しており、腫瘍の種類によっては、外科療法以上の成績を上げている。この治癒率の向上の背景には、定位放射線治療、動体追跡照射などの進展により照射精度を 1mm 程度にまで向上できたことがある。さらに、強度変調放射線治療(Intensity Modulated Radiation Therapy; IMRT)により、照射範囲をきめ細かく制御することが可能になったことも重要である。これらの先端的放射線療法において、コンピュータが本質的な役割を果たしている。例えば、IMRT における Inverse planning は非線形最適化問題の解法と解釈することができ、人手では作成不可能な照射計画を大量のシミュレーションにより立案している。

以上の背景により、多様な形状・性質を有する腫瘍およびその周辺にある正常組織を正確に評価し、放射線による適切な治療計画を作成するための基礎理論の構築を本研究の目的とする。特に、放射線の適切な照射回数ならびに線量を求めるためのフレームを構築する。すなわち、現在、渴望されている、スーパーコンピューターなどの支援に基づく 4 次元高精度放射線療法の基礎理論を目

指す。

2. 当拠点公募型共同研究として実施した意義

腫瘍に対する放射線療法において、多くの本質的部分が理工学的技術によって支えられている。特に、放射線に対する細胞および臓器の生存率のモデルの構築や、放射線の正確な照射のための制御、画像データ処理などが大きく寄与している。近年の、正確な照射制御、画像データ処理の格段なる進歩により、腫瘍周辺にある重要な臓器（危険臓器 OAR と呼ばれる）への曝露とその影響に関する評価が可能になった。

そこで、本拠点に関係している医学、統計学、情報工学の専門家の協力により、研究を実施した。

共同研究を実施した大学等は、北海道大学、岡山大学、統計数理研究所である。北海道大学情報基盤センター、北海道大学大学院医学研究科、岡山大学大学院環境学研究科、統計数理研究所データ科学研究系に所属する教員が共同研究者となった。共同研究者にはなっていないが、北海道大学情報基盤センターに所属する原子核の専門家からの助言も得ている。

本研究課題の共同研究分野は、超大規模データ処理系応用分野である。

当公募型共同研究ならではの事項として、特記すべき点は、本研究課題は、北海道大学情報基盤センター共同研究として採択された課題、

「平成 23 年度 大規模医学データの統計的解析とその応用 (代表、岡山大学 栗原考次教授)」から共同研究が始まったことにある。情報科学、計算機統計学、環境学の研究成果を医学、特に放射線治療法に適用したという融合的な研究である。

3. 研究成果の詳細と当初計画の達成状況

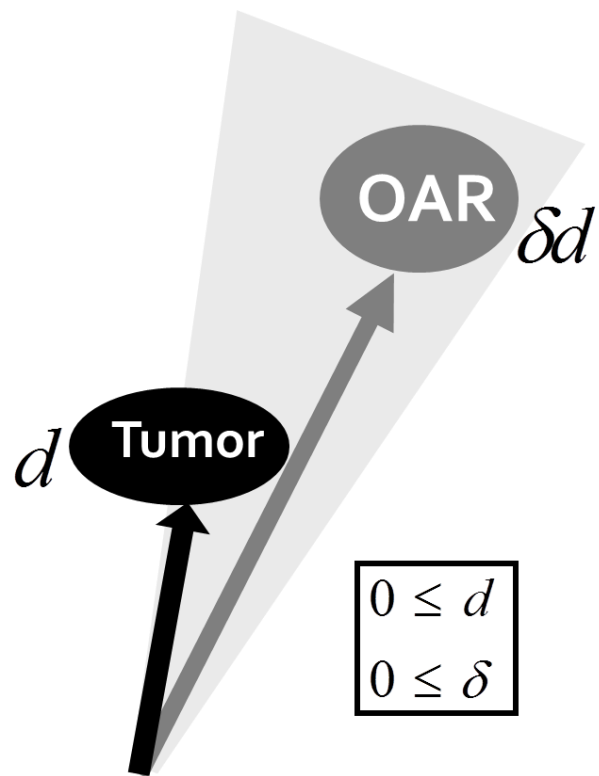
放射線に対する組織の生存モデルとして広く使われているのは、LQ モデル (Linear Quadratic model) である。吸収線量を d (Gy グレイ) とするとき、組織の生存率を $S(d) = e^{-\alpha d - \beta d^2}$ と近似する。

ここで、 α, β は組織に固有のパラメータである。以下では、腫瘍のパラメータを α_0, β_0 、危険臓器のパラメータを α_1, β_1 とおく。前立腺癌など例外はあるが、多くの場合、放射線に対する腫瘍の影響は 1 次の項の影響が大きく、正常組織では 2 次の項の影響が大きい。すなわち、 $\frac{\alpha_0}{\beta_0} < \frac{\alpha_1}{\beta_1}$ が成り立つ。

放射線による腫瘍の治療において、1 回だけの照射で治療を実施する方法と、複数回の照射で治療を実施する方法がある。問題を単純化するため、1 回での照射と複数回の照射 (以下、分割照射とよぶ) を考える。腫瘍と正常組織との放射線に対する影響が異なることから、分割照射の優位性が説明されることが多い。すなわち、低線量を照射した場合には、正常組織は、数時間で回復するのに対して、腫瘍は比較的回復しにくい。しかし、臨床的知見より、1 回または少数回の照射での治療をすることも少なくない。このことを数理モデルの構築を通して検討する。

放射線治療を実施する場合、腫瘍には十分な線量を与えることで、照射計画全体により、腫瘍の生存率を一定値 (例えば、 10^{-5}) 以下とする。そこで、照射回数を N とし、腫瘍への線量を d_1, d_2, \dots, d_N とおく。LQ モデルを仮定すると、腫瘍への Effect は、 $E_1 = \sum_{i=1}^N (\alpha_1 d_i + \beta_1 d_i^2)$ となる。腫瘍の生存率を 10^{-5} とすると、

$E_1 = \sum_{i=1}^N (\alpha_1 d_i + \beta_1 d_i^2) = -\log(10^{-5})$ が成り立たなくてはならない。危険臓器への線量は、腫瘍への線量に比例していると仮定することができる。腫瘍への線量を d とするとき、危険臓器への線量を δd とする。ここで、 δ は、正の定数である。直感的には、危険臓器への線量は、腫瘍への線量以下として $0 \leq \delta \leq 1$ と考えてもよい。しかし、 $\delta \leq 1$ の条件は、以下の議論において不要である。さらに、前立腺癌における尿管のように、 δ が 1 を超えるここもある。放射線治療における臨床では DVH (dose-volume histogram) が広く使われているが、これから δ に妥当な値を設定することができる。



腫瘍への N 回の照射線量を d_1, d_2, \dots, d_N としたので、危険臓器への線量は、 $\delta d_1, \delta d_2, \dots, \delta d_N$ となる。このとき、危険臓器への Effect は、

$$E_0 = \sum_{i=1}^N [\alpha_0 (\delta d_i) + \beta_0 (\delta d_i)^2]$$

となる。

腫瘍への Effect を

$$E_1 = \sum_{i=1}^N (\alpha_1 d_i + \beta_1 d_i^2) = -\log(10^{-5}) \quad (1)$$

と固定したときに、危険臓器への(Damage) Effect

$$E_0 = \sum_{i=1}^N [\alpha_0 (\delta d_i) + \beta_0 (\delta d_i)^2] \quad (2)$$

が最小になる照射計画 d_1, d_2, \dots, d_N を求める。

(1)式より、

$$\sum_{i=1}^N d_i^2 = \frac{1}{\beta_1} \left(E_1 - \alpha_1 \sum_{i=1}^N d_i \right) \quad (3)$$

が得られる。そこで、

$$\begin{aligned} E_0 &= \sum_{i=1}^N (\alpha_0 \delta d_i + \beta_0 \delta^2 d_i^2) \\ &= \alpha_0 \delta \sum_{i=1}^N d_i + \beta_0 \delta^2 \sum_{i=1}^N d_i^2 \\ &= \alpha_0 \delta \sum_{i=1}^N d_i + \beta_0 \delta^2 \frac{1}{\beta_1} \left(E_1 - \alpha_1 \sum_{i=1}^N d_i \right) \\ &= \left(\alpha_0 \delta - \beta_0 \delta^2 \frac{\alpha_1}{\beta_1} \right) \sum_{i=1}^N d_i + \frac{\beta_0 \delta^2}{\beta_1} E_1 \\ &= \frac{\alpha_1 \beta_0 \delta}{\beta_1} \left(\frac{\beta_1 \alpha_0}{\alpha_1 \beta_0} - \delta \right) \sum_{i=1}^N d_i + \frac{\beta_0 \delta^2}{\beta_1} E_1 \\ &= \frac{\alpha_1 \beta_0 \delta}{\beta_1} \left(\frac{\alpha_0 / \beta_0}{\alpha_1 / \beta_1} - \delta \right) \sum_{i=1}^N d_i + \frac{\beta_0 \delta^2}{\beta_1} E_1 \quad (4) \end{aligned}$$

となる。従って、 $\frac{\alpha_0}{\beta_0} / \frac{\alpha_1}{\beta_1} \geq \delta$ であれば、 $\sum_{i=1}^N d_i$ が小さいほど、危険臓器への Effect が小さくなる。

逆に、 $\frac{\alpha_0}{\beta_0} / \frac{\alpha_1}{\beta_1} < \delta$ であれば、 $\sum_{i=1}^N d_i$ が大きいほど、危険臓器への Effect が小さくなる。

次に、制約条件(1)における $\sum_{i=1}^N d_i$ の最大、最小について考察する。(1)式より、

$$\sum_{i=1}^N \left(d_i^2 + \frac{\alpha_1}{\beta_1} d_i \right) = \frac{E_1}{\beta_1}$$

$$\sum_{i=1}^N \left[d_i^2 + \frac{\alpha_1}{\beta_1} d_i + \left(\frac{\alpha_1}{2\beta_1} \right)^2 \right] = \frac{E_1}{\beta_1} + N \left(\frac{\alpha_1}{2\beta_1} \right)^2$$

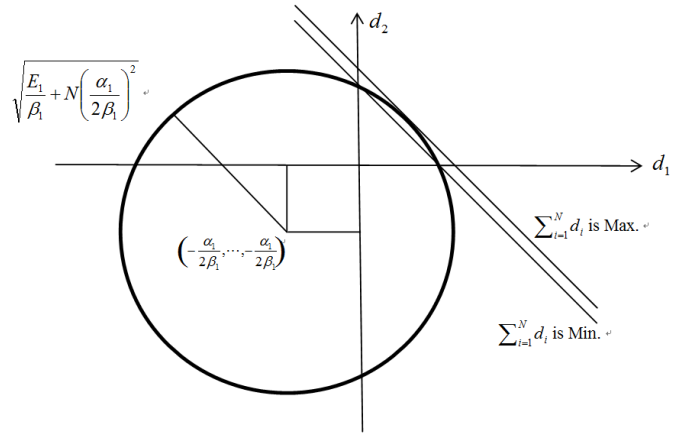
$$\sum_{i=1}^N \left(d_i + \frac{\alpha_1}{2\beta_1} \right)^2 = \frac{E_1}{\beta_1} + N \left(\frac{\alpha_1}{2\beta_1} \right)^2 \quad (5)$$

となる。ここで、 (d_1, \dots, d_N) を N 次元空間の成

分と考えると、(5)式は、中心 $\left(-\frac{\alpha_1}{2\beta_1}, \dots, -\frac{\alpha_1}{2\beta_1} \right)$ 、

半径 $\sqrt{\frac{E_1}{\beta_1} + N \left(\frac{\alpha_1}{2\beta_1} \right)^2}$ の超球を表している。

ただし、 $d_i \geq 0$ である。



この超球の第一象限が選択可能な照射線量である。総線量が最大となるのは、各照射の線量が同じ場合であり、総線量が最小となるのは、1回の照射以外はすべて照射しないという場合となる。

以上の議論をまとめると、以下の結論が得られる。

(i) $\frac{\alpha_0}{\beta_0} / \frac{\alpha_1}{\beta_1} \geq \delta$ の場合には、1 回のみの照射が最適な治療計画となる。

(ii) $\frac{\alpha_0}{\beta_0} / \frac{\alpha_1}{\beta_1} < \delta$ の場合には、分割照射が最適な治療計画となる。

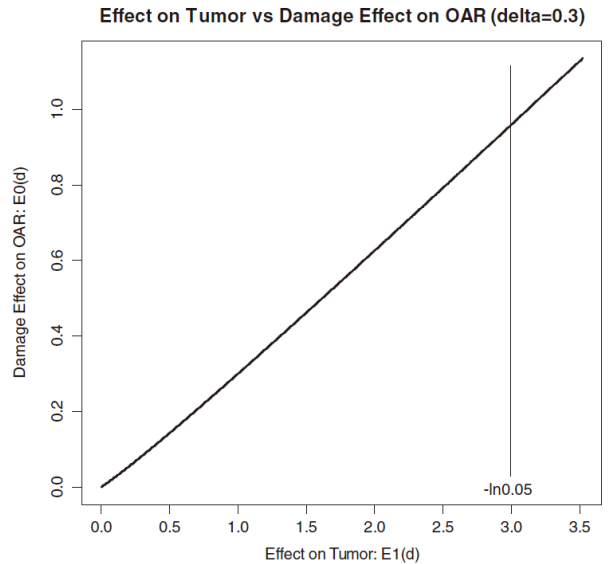
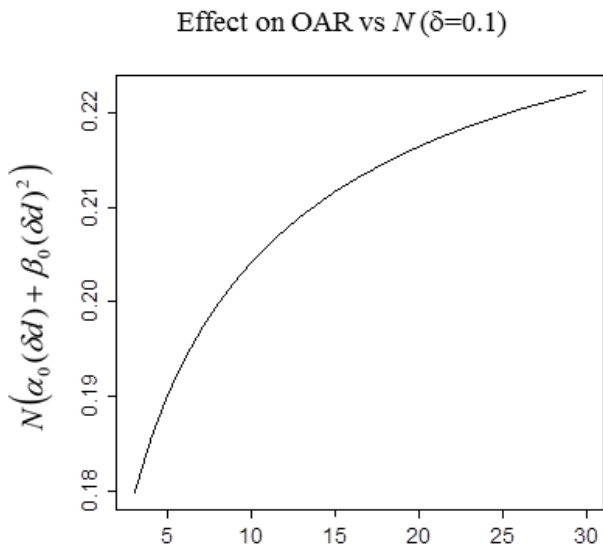
この結論は、制約条件として固定する E_1 の値や、パラメータ $\alpha_0, \beta_0, \alpha_1, \beta_1$ には依存しない。

$\frac{\alpha_0}{\beta_0} / \frac{\alpha_1}{\beta_1}$ と δ の大小関係のみに依存する。

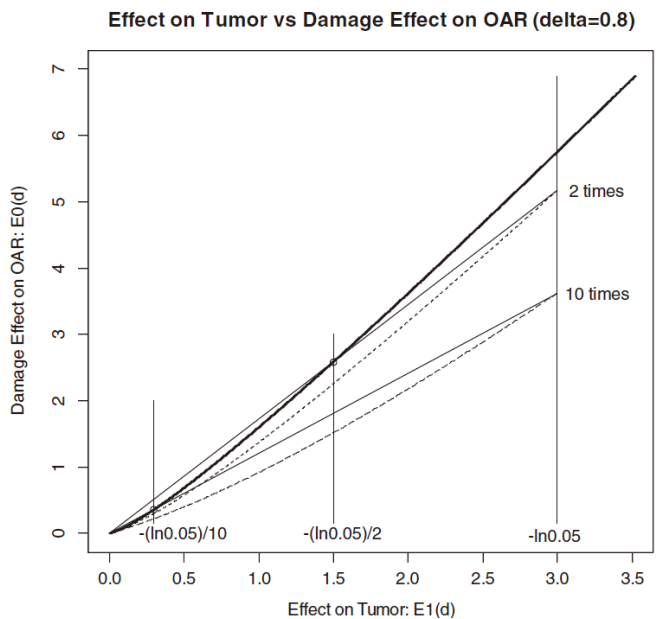
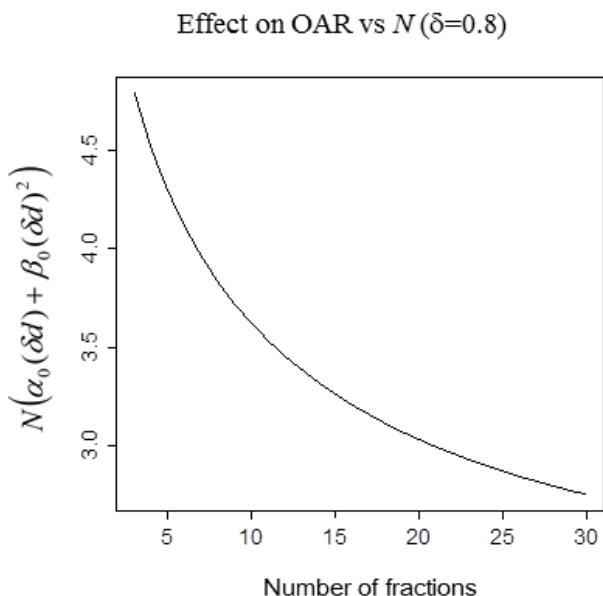
危険臓器(正常組織)のパラメータの比の典型的な値 $\alpha_0/\beta_0=2$ 、および腫瘍の典型的な値 $\alpha_1/\beta_1=10$ を利用すると、 $\frac{\alpha_0}{\beta_0} / \frac{\alpha_1}{\beta_1} = 0.2$ となる。すなわち、腫瘍への線量の 20% が危険臓器への線量である場合が境界となり、20% 以下、すなわち、腫瘍と危険臓器が離れている場合には、1 回(または少数回)の照射が妥当である。逆に、腫瘍と危険臓器が隣接している場合には、低線量による照射を複数回実施することが好ましい。この理論的結論は、経験から得られた臨床的知見と一致している。

以上で、最も簡単な数理モデルの構築とその評価が終了した。次に、腫瘍と危険臓器への Effects の関係をグラフィカル表示する方法を提案する。

横軸に腫瘍への Effect、縦軸に危険臓器への Effect を対応させ、腫瘍への照射線量を変えた時の曲線を考察する(下図)。ただし、照射回数は 1 回とする。

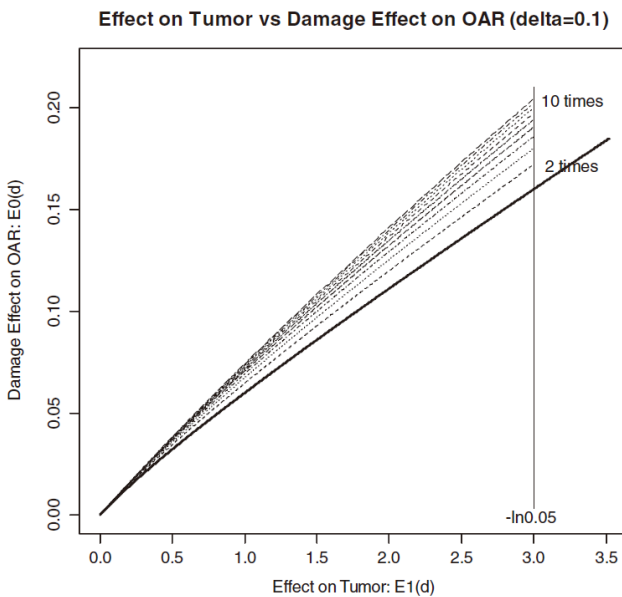
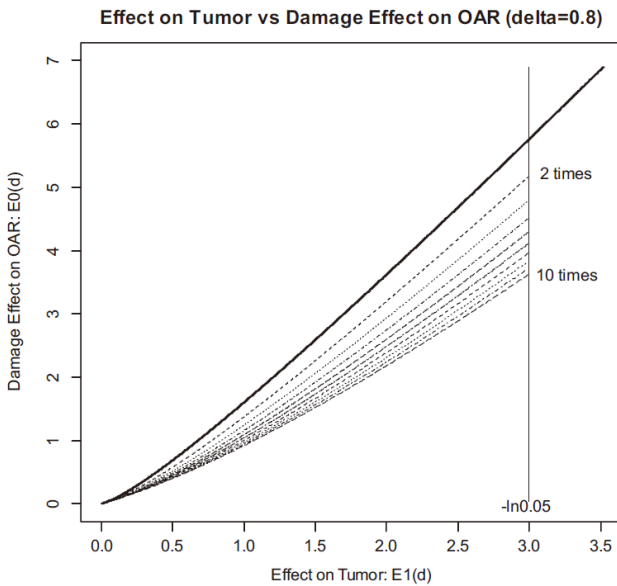


同様に、分割照射についても、同様に曲線を示す(照射回数 1 回、2 回、10 回)。



この図から、腫瘍への Effect を $-\log(0.05)$ としたとき、照射回数が 2 の場合と 10 の場合の危険臓器への Effect を比較することができる。一般に、1

回照射における曲線が上に凸か、下に凸かによって 1 回の照射がよいか、分割照射が良いかが分かる。



このことは、

$$\frac{dE_0}{dE_1} = \frac{dE_0}{dd} \frac{1}{\frac{dE_1}{dd}} = \frac{\alpha_0 \delta + 2\beta_0 \delta^2 d}{\alpha_1 + 2\beta_1 d}$$

および

$$\begin{aligned} \frac{d}{dE_1} \left(\frac{dE_0}{dE_1} \right) &= \frac{d}{dd} \left(\frac{dE_0}{dE_1} \right) \frac{1}{\frac{dE_1}{dd}} \\ &= \frac{2\alpha_1 \beta_0 \delta \left(\delta - \frac{\alpha_0 / \beta_0}{\alpha_1 / \beta_1} \right)}{(\alpha_1 + 2\beta_1 d)^2} \times \frac{1}{\alpha_1 + 2\beta_1 d} \\ &= \frac{2\alpha_1 \beta_0 \delta \left(\delta - \frac{\alpha_0 / \beta_0}{\alpha_1 / \beta_1} \right)}{(\alpha_1 + 2\beta_1 d)^3} \end{aligned}$$

から証明できる。従って、

(i) $\frac{\alpha_0}{\beta_0} / \frac{\alpha_1}{\beta_1} \geq \delta$ の場合には、上に凸、(1 回のみ

の照射が最適な治療計画)

(ii) $\frac{\alpha_0}{\beta_0} / \frac{\alpha_1}{\beta_1} < \delta$ の場合には、下に凸、(分割照射

が最適な治療計画)

となる。これは、先の結果と一致しており、そのグラフィカル表示となっている。

4. 今後の展望

上記の通り、腫瘍に対する放射線治療についての 1 つの数理モデルを構築し、その評価を実施できた。また、そのグラフィカル表示法を開発した。それぞれ、放射線治療のトップジャーナル、医療物理における国際的ジャーナルに掲載された。また、既に、数件の一流学術雑誌の論文において引用されている。

しかし、腫瘍の特性をこのモデルで全て表現できたわけではない。細胞レベル、細胞の集合体である器官として考えた場合、それぞれ、モデルに入れなくてはならない重要な要素が残っている。それらについて、検討中である。

また、臨床において使いやすい理論が重要である。特に、理論的に最適な治療計画を提示するとともに、それが臨床的にも最適であるかを医者が容易に判断できるツールが重要である。その点から本グラフィカル表示の医療における実用化が課題だと思われる。

本研究課題の成果により、危険臓器へのダメー

ジを最小とする照射計画の理論的評価ができる。
また、腫瘍や危険臓器に関わる種々の計測値を時間空間データとして扱うことにより、照射の影響を具体的に検討することが可能になる。

腫瘍の治療効果モデルとしての数理的フレームが確立できることで、より具体的かつ実践的な治療計画の作成や、治療効果の定量化あるいは指標化に貢献することが期待される。放射線療法の大きな特徴として QOL(Quality Of Life)の高さがある。外科療法と比べて、患者への直接的な身体負担が小さく、症例によっては通院での治療も可能である。ただし、その前提としては、腫瘍以外への影響を最小限に抑えることが重要である。これは、本研究課題において最も重点を置いている条件と一致している。また、近年注目されている先端医療である陽子線治療では、施設のコスト(100億円前後)が大きな問題となっている。本研究課題により、最適な照射回数を導出することが臨床的に可能となれば、施設の効率的な運営が可能になる。

本研究課題は、上記の理論的な事項、臨床的なレベル、社会的な影響など多面的な意義がある。

5. 研究成果リスト

(1) 学術論文

Mizuta M., Date H., Takao S., Kishimoto N., Sutherland KL, Onimaru R., Shirato H., Graphical representation of the effects on tumor and OAR for determining the appropriate fractionation regimen in radiation therapy planning. Med Phys. 2012 Nov;39(11):6791-5. doi: 10.1118/1.4757580.

(2) 国際会議プロシーディングス

(3) 国際会議発表

Mizuta M., Optimization of Dose Fractionation based on 3D dose distribution and LQ model
The 31st Sapporo International Cancer Symposium 2012 - Advanced Radiation Therapy and Cancer Research Up-to -Date, July 23-24, 2012
The alumni Hall "Frate", Hokkaido University

Invited Lecture

Mizuta M., Study on Radiation Therapy with Distribution Valued Data. 3rd Workshop in Symbolic Data Analysis, Madrid, 7-9 Nov. 2012.

(4) 国内会議発表

水田正弘、高尾聖心、伊達広行、白土博樹、腫瘍の放射線治療における数理モデルについて. 2012 年度統計関連学会連合大会. 2012 年 9 月 9 日 -12 日.

(5) その他 (特許, プレス発表, 著書等)