

13-DA04

## 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** 本研究課題は、平成 24 年度学際大規模情報基盤共同利用・共同研究拠点公募型共同研究に採択された研究課題をより発展させることを目的とする。

悪性腫瘍（癌）の治療法は、腫瘍に対する三大療法として、外科手術、化学療法、放射線治療がある。そのうち放射線治療は、患者への負担が小さいだけでなく、他の療法以上の治療成績を上げる場合も少なくない。放射線治療において、高線量を 1 回で照射するのではなく、少量の線量を複数回に分けて照射する分割照射放射線療法は、多くの場合、良好な治療成績を上げている。しかし、臨床的には、通常分割照射が好ましくない例も少なくない。

以上の背景より、数学的理論の拡張および小分割照射放射線療法の評価を中心に、数理モデルとその解釈に関する研究を推進している。

### 1. 研究の目的と意義

分割照射放射線療法において最適な照射回数、照射線量、照射間隔を求めることは本質的課題である。しかし、現状では、臨床的な経験に基づきこれらのパラメータを決めていることが多い。そのため、医療施設または医師ごとに治療計画が異なることもあり、関係学会で多くの議論がある。そこで、計算機統計学の観点より、この課題に対する理論な最適解の導出法を構築することを目的とする。

本研究課題の解決がなされることにより、放射線治療による早期障害および晩期障害が低減された治療計画を作成できる。すなわち、予後および治療期間の両面から、患者の利益となる。さらに、従来の施設に比べて高額ではあるが有効性が高い粒子線治療における照射回数等についても成果が得られると予想できる。

また、本研究課題により、危険臓器の生存率をもとに、最適な分割照射計画を立案する方法が確立すると、理論的にも臨床的にも大きな波及効果が発生する。特に、IMRT および定位固定照射に基づく放射線治療において、単に治癒率が向上するだけでなく、QOL (Quality of Life) を考慮した治療方針の決定に寄与できる可能性が高い。

現在、粒子線治療は、腫瘍に対する効果的な方法であることは知られているが、重粒子線の設備は約 120 億円、陽子線でも約 80 億円の費用がかか

る。そのため、我が国には、現時点で重粒子線が 5 ヶ所、陽子線が 8 ヶ所しか設置されていない。本研究課題の成果により、根拠に基づく方法で(重)粒子線治療における最適な照射回数を設定することができれば、貴重な社会的資源である高価な医療機器の効率的な運用が可能になる。

### 2. 当拠点公募型共同研究として実施した意義

#### (1) 共同研究を実施した拠点名および役割分担

本共同研究を実施した拠点は、北海道大学である。副代表者の伊達広行教授（北海道大学大学院保健科学研究院長）は、大学院保健科学研究院医用生体理工学分野および北海道大学病院・分子追跡放射線医療研究部門に所属している医療の専門家である。研究分担者の栗原考次教授（岡山大学大学院 環境学研究科、岡山大学副学長）は、日本計算機統計学会の副会長であり、データ解析に関する専門家である。研究分担者の南弘征准教授は、ネットワークおよび並列計算の専門家である。それぞれの専門分野により、役割分担しつつ、協力し合い、研究を推進している。

#### (2) 共同研究分野

「超大規模データ処理系応用分野」

#### (3) 当公募型共同研究ならではの事項など

従来の医工連携を超えた研究体制である点が、

当公募型共同研究としての特徴である。数理モデルの構築をし、それらの計算機統計学的な評価、臨床への応用などの一連の研究を推進する。

### 3. 研究成果の詳細と当初計画の達成状況

#### (1) 研究成果の詳細について

現時点で、進行中の研究成果を報告する。

#### 3.1 OAR への照射が非一様とした場合の考察

Mizuta *et al.* (2012)では、OAR への照射を一様と仮定し、腫瘍への照射  $d$  に対して OAR には  $\delta d$  照射されると仮定した。しかし、現実では、OAR への照射は一様ではない。これは、IMRT における DVH を見ると明らかである。

Jan Unkelbach *et al.* [5] は、Mizuta *et al.* [1] をもとに、OAR への照射が非一様である場合について考察した。以下に、概略を示す。OAR の voxel  $i$  を考え、 $\delta_i = d_i / d_T$  とおく。ただし、 $d_T$  は腫瘍に対する線量、 $d_i$  はその voxel に対する線量とする。腫瘍に対する BED を一定値  $BED_T$  とする。つまり、

$$BED_T = nd_T \left( 1 + \frac{d_T}{\frac{\alpha_0}{\beta_0} / \frac{\alpha_1}{\beta_1}} \right)$$

とする。これは、 $\sum_{i=1}^n (\alpha_1 d_i + \beta_1 d_i^2)$  を固定するのと同値である。そのとき、voxel  $i$  への  $BED_i$  を考え、

$$BED_i = n\delta_i d_T \left( 1 + \frac{\delta_i d_T}{\frac{\alpha_0}{\beta_0} / \frac{\alpha_1}{\beta_1}} \right)$$

を最大とする。これは、

$\exp \left\{ -\sum_{i=1}^n [\alpha_0 (\delta d_i) + \beta_0 (\delta d_i)^2] \right\}$  の最大化[1]と同じである。

(4)に(3)を代入して

$$BED_i = \left( \frac{1}{\delta_i} - \frac{1}{\frac{\alpha_0}{\beta_0} / \frac{\alpha_1}{\beta_1}} \right) \delta_i^2 n d_T + \frac{\delta_i^2}{\frac{\alpha_0}{\beta_0} / \frac{\alpha_1}{\beta_1}} BED_T$$

となる。これを最小にする。並列臓器全体に対する Effect を integral BED

$$BED_{OAR} = \sum_i BED_i$$

$$= \left( \frac{1}{\bar{\delta}} - \frac{1}{\frac{\alpha_0}{\beta_0} / \frac{\alpha_1}{\beta_1}} \right) \sum_i \delta_i^2 n d_T + \sum_i \frac{\delta_i^2}{\frac{\alpha_0}{\beta_0} / \frac{\alpha_1}{\beta_1}} BED_T$$

として定義している。これを最小化する。これよ

り、 $\delta$  ではなく、 $\bar{\delta} = \frac{\sum_i \delta_i^2}{\sum_i \delta_i}$  と  $R = \frac{\alpha_0}{\beta_0} / \frac{\alpha_1}{\beta_1}$  の大

小関係を調べるとよい。これが正しいければ、使いやすい結果である。しかし、Integral BED の妥当性について疑問がある。Integral BED は単に、voxel (正確には、differential DVH において等線量受ける部分)ごとの BED の算術平均となっている。現論文では、臨床的な根拠として、36 名の患者について IntegralBED を計算して、その値が高い 4 名について晩期障害が起きたことを示しているが、あまりにも極端な例となっている。この件については、Jan Unkelbach *et al.* [5]の著者の 1 人である T. Bortfeld 教授 (Harvard Medical School-Harvard University)と札幌で意見交換をした。

以上の背景を踏まえると、OAR への照射が非一様と仮定した場合における OAR への Effect は、

$$E_0(d, n) = -\ln \int_0^\infty \exp(-n(\alpha_0 \delta d + \beta_0 \delta^2 d^2)) f_0(\delta) d\delta$$

と定義する方がより妥当であると考えられる。これは、各 Voxel に対する Effect の平均である。これを利用した放射線治療計画の評価を検討している。

#### 3.2 腫瘍の再増殖を考慮したモデルの構築

分割照射が適切な場合において、適切な照射回

数を導出するためには、腫瘍への Effect を詳細に検討しなくてはならない。

腫瘍に対する、増殖 (repopulation) を考慮した LQ (生存) モデルを以下のようにする。

$$S_1(d) = \exp \left\{ (-\alpha_1 d - \beta_1 d^2) + \frac{\ln 2}{T_{pot}} (T - T_k) \right\}$$

ここで、 $T_k$  は、増殖の開始時期、 $T_{pot}$  は doubling time とする。以下、腫瘍への 1 回線量を  $d$ 、照射回数を  $n$  とする。OAR への Damage Effect を

$$E_0(d, n) = n(\alpha_0 \delta d + \beta_0 (\delta d)^2) \quad (3)$$

とする。このとき、 $E_1(d, n) = n(\alpha_1 d + \beta_1 d^2)$  を  $E_1$  に固定した条件下で  $E_0(d, n)$  を最小とする 1 回線量を  $d$ 、照射回数を  $n$  を求める。

腫瘍への Effect を

$$E_1(d, n) = n(\alpha_1 d + \beta_1 d^2) - n\gamma + K$$

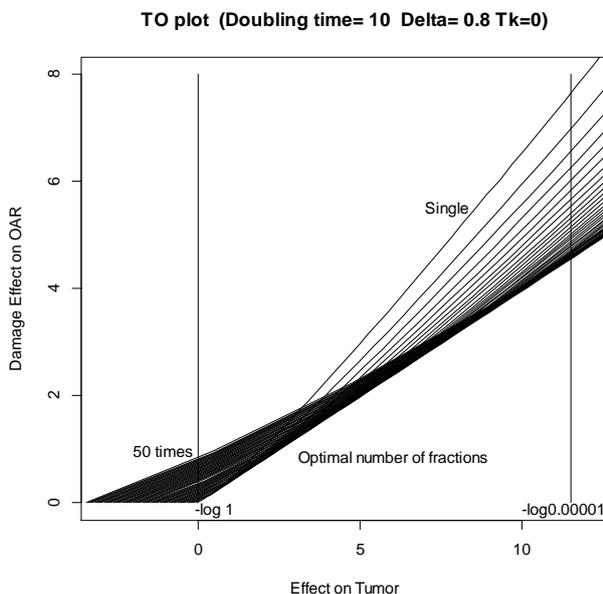
とおく。ただし、 $\gamma = \frac{\ln 2}{T_{pot}}$ 、 $K = \frac{T_k \ln 2}{T_{pot}}$  とおく。

OAR への Damage Effect は

$$E_0(d, n) = n(\alpha_0 \delta d + \beta_0 (\delta d)^2) \quad (3)$$

となる。

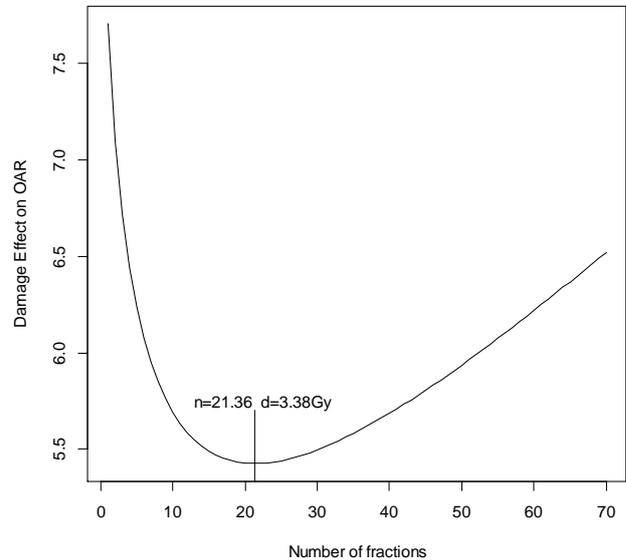
以上の準備のもとで、腫瘍への Effect を固定した時の、OAR への Damage Effect が最小となる 1 回あたりの照射量  $d$  および照射回数  $n$  を求めることができる。



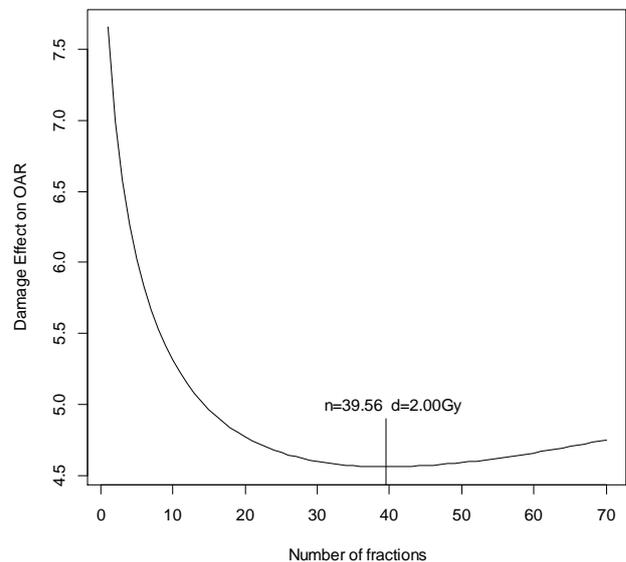
$\alpha_0, \beta_0, \alpha_1, \beta_1$  を設定して、Effect on Tumor

$E_1 = -\ln 0.00001$  としたときの、照射回数と Effect on OAR の plot を示す。左は  $T_{pot} = 5$  days、右は  $T_{pot} = 10$  days である。

Effects (Doubling time= 5)



Effects (Doubling time= 10)



これより、最適回数、最適線量は、それぞれ 3.38Gy で 21 回、2.00Gy で 40 回となる。ただし、これらの値は、いくつかのパラメータに依存しているため、臨床に利用するには、さらなる検討が不可欠である。

### 3.3 USC による考察

現在、放射線治療における線量評価として LQ モデルが利用されているが、これは高線量（例えば 6Gy 以上）のとき、当てはまりが悪いことが知られている。通常分割照射の場合には、2Gy 前後の線量を利用することが多いので、LQ モデルで問題がない。しかし、粒子線治療などでは、小分割照射が利用されることが多く、LQ モデルをそのまま利用することが適切とは言い難い。

LQ model の利用が不適切な高線量の部分を multitarget model (Linear model) とした USC (Universal survival curve) を適用することができる。典型的な USC では、以下のようにモデル設定をする。

腫瘍： 線量  $d$  が 0Gy から 6Gy → LQ model

線量  $d$  が 6Gy 以上 → 直線 model

OAR: 線量  $\delta d$  が 0Gy から 6Gy → LQ model

線量  $\delta d$  が 6Gy 以上 → 直線 model

この場合、腫瘍への線量  $d$  で場合分けして考察しなくてはならない。

Case 1: 0Gy から 6Gy

腫瘍、OAR ともに、LQ model となり、Mizuta et al.(2012a)と同じ

Case 2: 6Gy から  $6+\delta Gy$

腫瘍は LQ-model, OAR は直線モデル

Case 3:  $6+\delta Gy$  以上

腫瘍、OAR ともに、直線モデル

これらの条件での成果の一部については、菅野康貴、水田正弘、高尾聖心、小宮由里子、白土博樹、伊達広行(2013)で報告した。

#### (2) 当初計画の達成状況について

申請時における研究計画は、以下の事項を示した。

(1) 分割照射療法において、腫瘍および危険臓器の体積の影響を検討する。

(2) 体積の大きい腫瘍については、低酸素細胞の存在が問題となるので、低酸素細胞の部分とそれ以外を分離した理論の構築を目指す。

(3) 危険臓器には、並列的な臓器と直列的な臓器があり、臓器内の損傷の影響が異なる。そこで、それらを考慮した理論の構築を目指す。

(4) 腫瘍の増殖スピードが無視できない場合も少なくないため、時間的因子を考慮した理論を構築する。

(1), (3), (4)については、一定の成果が得られた。(2)の低酸素細胞の部分の扱いについては、理論的な検討のみ実施した。すなわち、4項目のうち、3項目については十分なレベルで計画を達成できた。1項目については完全な解決には至っていない。

### 4. 今後の展望

2012年3月に研究代表者および分担者により発表した論文[1]を引用している論文がいくつか公表されている[3][4][5][6][7][8][9]。これらの大部分は放射線治療における国際的な一流ジャーナルである。また、海外の博士論文(Massachusetts Institute of Technology[10])や修士論文(University of Toronto[11])にも引用されている。

以上のように、本研究課題に関して、国際的に大きな反響がある。さらに研究を推進させ、複数の論文を国際ジャーナルに投稿予定である。

### 5. 研究成果リスト

(1) 学術論文

(2) 国際会議プロシーディングス

M. Mizuta (2013) A Mathematical Study on Optimization of Dose Fractionation based on Linear Quadratic Model, Hokkaido University-Korea University Proceedings of the Second Joint Workshop in Statistics, pp.1-4

(3) 国際会議発表

M. Mizuta (2013) Analysis of distribution valued data using techniques of FDA. ISI invited session, Analysis of distributional data Sponsoring Association: IASC, Hong Kong Convention and Exhibition Center (招待セッション)

(4) 国内会議発表

水田正弘(2013) 分布値データと放射線治療について 2013年度統計関連学会連合大会講演報告集, 205 (2013)大阪大学

菅野康貴、水田正弘、高尾聖心、小宮由里子、白土博樹、伊達広行(2013) 寡分割照射放射線治療における最適分割方式の検討. 日本放射線腫瘍学会第 26 回学術大会報文集 135p. Proceedings of the 26th Annual Meeting of JASTRO

(5) その他 (特許, プレス発表, 著書等)

#### 参考文献

[1] M. Mizuta, S. Takao, H. Date, N. Kishimoto, K.L. Sutherland, R. Onimaru, H. Shirato (2012a) A mathematical study to select fractionation regimen based on physical dose distribution and the linear-quadratic model. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 84 829-833 2012/11

[2] M. Mizuta, H. Date, S. Takao, N. Kishimoto, K. L. Sutherland, R. Onimaru, H. Shirato (2012b) Graphical representation of the effects on tumor and OAR for determining the appropriate fractionation regimen in radiation therapy planning, *Med. Phys.* 39, 6791; <http://dx.doi.org/10.1118/1.4757580>

[3] A.L. Appelt, I.R. Vogelius, S.M. Bentzen (2013) Modern Hypofractionation Schedules for Tangential Whole Breast Irradiation Decrease the Fraction Size-corrected Dose to the Heart, *Clinical Oncology*, Volume 25, Issue 3, March 2013, Pages 147–152

[4] B. Saka, R. L. Rardin, M. P. Langer (2013) Biologically guided intensity modulated radiation therapy planning optimization with fraction-size dose constraints, *Journal of the Operational Research Society* doi:10.1057/jors.2013.144

[5] J. Unkelbach, D. Craft, E. Salari, J. Ramakrishnan, T. Bortfeld (2012) The

dependence of optimal fractionation schemes on the spatial dose distribution, *Physics in Medicine and Biology*, Volume 58 Number 1, 156-167

[6] J. Flanz, T. Bortfeld (2012) Evolution of technology to optimize the delivery of proton therapy: the third generation, *Seminars in Radiation Oncology* Volume 23, Issue 2, 142–148, doi:10.1016/j.semradonc.2012.11.006.

[7] D. M. Aleman, J. Wallgren, H. Edwin Romeijn, J. F. Dempsey (2013) A fluence map optimization model for restoring traditional fractionation in IMRT treatment planning. *Optimization Letters*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 201310.1007/s11590-013-0672-z

[8] H. Keller, A. Hope, G. Meier, M. Davison (2013) A novel dose–volume metric for optimizing therapeutic ratio through fractionation: Retrospective analysis of lung cancer treatments. *Med. Phys.* 40, 084101 doi: 10.1118/1.4812884

[9] H. Keller, A. Hope, G. Meier, M. Davison (2013) A novel dose–volume metric for optimizing therapeutic ratio through fractionation: Retrospective analysis of lung cancer treatments. *Med. Phys.* 40, 084101 doi: 10.1118/1.4812884

[10] J. Ramakrishnan (2013) Dynamic optimization of fractionation schedules in radiation therapy. Ph.D. Thesis, Department of EECS, Massachusetts Institute of Technology

[11] P. Miasnikof (2013) Pierre Optimization of

Dose Schedules in Radiotherapy. A thesis submitted in conformity with the requirements for the degree of Master of Applied Science Graduate Department of Mechanical and Industrial Engineering, University of Toronto