

令和 3 年 5 月 25 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10464

研究課題名(和文) 確率論的LQモデルによる放射線治療効果予測法の研究

研究課題名(英文) Evaluation of predictivity of Stochastic Linear Quadratic model (LQ model) to calculate tumor control probability of radiotherapy

研究代表者

鬼丸 力也 (Onimaru, Rikiya)

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：80374461

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では不均一線量分布における放射線治療後の腫瘍制御率(Tumor Control Probability, TCP)を計算する手法として、乱数を用いたコンピューターシミュレーションで放射線照射後の生存細胞数を数え上げるrandom variable (RV) approachを開発した。毎回の照射後の細胞生存率の分散の影響を考えたところ、分散が大きくなるにつれて局所制御率が悪くなることが判明した。この影響は照射後の細胞生存率が毎回の照射で変化することを仮定すると小さくなった。不均一線量分布のTCPを計算し、RV approachが不均一線量分布でも適切にTCPを算出できることも確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の放射線治療では強度変調放射線治療や定位放射線治療が普及している。従来の放射線治療では腫瘍内部の線量の違いは大きくなく、ほぼ均一に照射されていた。近年普及した強度変調放射線治療や定位放射線治療では腫瘍内部の線量は従来の放射線治療と比較して差が大きく、従来の放射線治療の効果予測法とは異なる効果予測法の開発が望まれていた。本研究では放射線治療中の細胞生存率を変化させたり、線量分布が不均一であったりといった状況でも放射線治療後の腫瘍制御率を計算する手法を開発した。

研究成果の概要(英文)：We developed random variable (RV) approach to calculate Tumor Control Probability (TCP) of inhomogeneous radiation dose distribution, using computer simulation to count surviving cells after radiotherapy using random variables. Considering the variance of surviving probability, TCP is worse with increasing the variance of surviving probability. The effect is less when the surviving probability is changed in each irradiation. We also confirmed that RV approach is able to calculate TCP adequately if dose distribution of tumor is inhomogeneous.

研究分野：放射線治療

キーワード：LQ model 確率 放射線治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

局所治療である放射線治療の評価には生存率のみならず局所制御率が用いられる。局所制御率が低く生存率も低い場合は、放射線の線量増加による局所制御率の向上とそれによる生存率の向上が治療法の改善として有望である。例えば非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療は、病巣に高線量を照射することで治療成績の向上をもたらした。このように局所制御率の向上は有望な開発目標であるから、十分な局所制御率を得られる線量を予想することは治療開発戦略を計画するうえで重要である。従来は以下の LQ モデルを用いて照射効果の予想・比較が行われてきた。

$$S = \exp(-\alpha d - \beta d^2) \quad S: \text{生存率}, d: 1 \text{ 回線量}, \alpha, \beta: \text{定数}.$$

しかし、LQ モデルは誤差を含まないため決定論的に生存細胞数が決まってしまう確率による議論が出来ないという問題がある。治療開発戦略を立てる上で重要な局所制御率の正確な予測のために確率的影響を考慮したモデルが必要であると思われる。

2. 研究の目的

本研究では、放射線治療中の照射後細胞生存率に確率的変動を考慮し、局所制御率 (Tumor Control Probability, TCP) を、乱数を用いたコンピューターシミュレーションによって計算する手法を開発することを目的とした。

また、近年普及してきた強度変調放射線治療や定位放射線治療では線量分布が不均一であり腫瘍内部で照射された線量は異なる。このような状況下でも、乱数を用いたシミュレーション手法により TCP を計算できないか検討することも目的とした。

3. 研究の方法

乱数を用いたコンピューターシミュレーションで放射線照射後の生存細胞数を数え上げる random variable (RV) approach を開発した。

(1) 照射後細胞生存率に確率的変動を考慮し TCP を計算する。

放射線治療中の照射後細胞生存率への確率的変動を、それぞれの腫瘍で照射後細胞生存率が確率的に異なる場合(シナリオ A)と、毎回の照射で照射後細胞生存率が確率的に異なる場合(シナリオ B)とを検討した。シナリオ A とシナリオ B とともに 33 回照射での放射線治療を行うこととした。1 万個の腫瘍を治療し、そのうち生存細胞数がゼロの場合を局所制御イベントが発生したものと、1 万個の腫瘍の内局所制御イベントが発生した腫瘍の割合を TCP とした。

(2) 不均一線量分布での TCP を計算する。

不均一線量分布を微小な均一線量分布集団の集合と捉えることで、乱数を用いたコンピューターシミュレーションで放射線照射後の生存細胞数を数え上げるという random variable (RV) approach を開発し、今までの解析的な方法を均一線量分布集団に用いその結果を統合する Analytical approach との比較や臨床応用の可能性を検討した。

RV approach では、不均一線量分布により照射後生存確率 (=p) が腫瘍内で不均一に分布するものとした。照射後の細胞の生死は成功確率 p によるベルヌーイ試行とし N 個の細胞に照射後の生存細胞数は母数(N, p)の二項分布に従うとしてシミュレーションを行った。腫瘍を複数の領域に分割し、各領域の照射後生存確率と腫瘍細胞数から治療後の生存細胞数を求め、それぞれを合計して局所制御率を算出した。Analytical approach では均一線量分布集団の TCP を $TCP = \exp(-N p^n)$ で計算し、不均一線量分布の TCP を求める際には全ての均一線量分布集団の TCP の積をとったものとした。両者の差を検討するために、仮想的

な 10cm³ の腫瘍を 1 回線量 0.02Gy から 6.0Gy まで 0.02Gy 刻みに増加させて 33 回照射した場合の TCP を計算し、差も計算した。細胞密度は 10⁸/cm³ とした。

臨床応用の可能性を検討すべく、3 個の転移性脳腫瘍の TCP を計算した。

3 個の転移性脳腫瘍の放射線感受性が同一と仮定した場合は、LQ model のパラメーターとして腫瘍の α/β を 10 とし、 $\alpha=0.3$ として照射後細胞生存率を求めた。RV approach と Analytical Approach の両方で TCP を計算し、その差も計算して評価した。細胞密度は 10⁸/cm³ とした。

3 個の転移性脳腫瘍の放射線感受性がそれぞれ異なると仮定した場合は、 α の値はそれぞれ、GTV1 は 0.4、GTV2 は 0.35、GTV3 は 0.3 とし、 α/β はいずれも 10 とした。

なお、LQ model で計算される照射後細胞生存確率は α/β を 10 とした場合、 $\alpha=0.4$ 、 $\alpha=0.35$ 、 $\alpha=0.3$ の場合、それぞれ 0.38289、0.43171、0.48675 であった。

4 . 研究成果

(1) 照射後細胞生存率に確率的変動を考慮し TCP を計算する。

以下の表に、シナリオ A とシナリオ B における照射後生存確率の平均値と分散と TCP の関係を示す。

TCP						
照射後細胞生存率の平均値 (= 分布の平均値)	分散	≒0.001	≒0.002	≒0.005	≒0.01	≒0.02
		0.3	シナリオ A	100%	100%	99.9%
	シナリオ B	100%	100%	100%	100%	100%
	ベータ分布の、	(50, 116.7)	(25, 58.33)	(15, 35)	(6, 14)	(3, 7)
0.4	シナリオ A	99.8%	99.0%	95.7%	89.1%	79.8%
	シナリオ B	100%	100%	99.99%	100%	99.99%
	ベータ分布の、	(80, 120)	(40, 60)	(20, 30)	(10, 15)	(4, 6)
0.5	シナリオ A	74.6%	69.7%	63.9%	59.5%	55.8%
	シナリオ B	89.1%	90.0%	89.1%	89.9%	92.2%
	ベータ分布の、	(100, 100)	(60, 60)	(25, 25)	(12, 12)	(5, 5)
0.6	シナリオ A	3.1%	7.9%	14.9%	22.7%	30.7%
	シナリオ B	0%	0%	0%	0.2%	5.0%
	ベータ分布の、	(120, 80)	(60, 40)	(30, 20)	(15, 10)	(6, 4)

表から、照射後細胞生存率の平均値が同じであっても分散が大きくなるにしたがって(表の右に行くにしたがって) TCP は変化していくことが分かる。

照射ごとの照射後細胞生存率が変化しないシナリオ A は、腫瘍間の照射後細胞生存率のみが確率的に変化し、照射ごとの照射後細胞生存率は変化しない状況と解釈される。シナリオ A の状況では照射後細胞生存率の分散が大きくなることの TCP への影響が強く現れている。照射後細胞生存率が低い(放射線治療が効きやすい)腫瘍の場合は、照射後細胞生存率の分散が大きくなるにつれて TCP が低下している(放射線治療で治りにくくなる)ことが分かる。照射後細胞生存率が高い(放射線が効きにくい)場合は、照射後細胞生存率の分散が大きくなるにつれて TCP が上昇している(放射線治療で治りやすくなる)ことが分かる。分散の増大により TCP が低下する平均値と上昇する平均値の境界は 0.5 と 0.6 の間にありそうである。

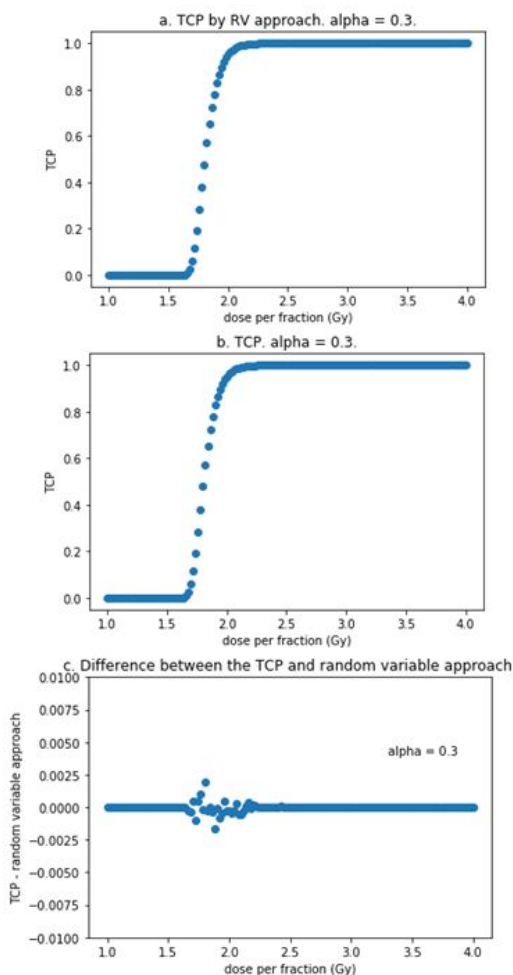
シナリオ B は照射ごとに照射後細胞生存率が変化している状況で、照射ごとに放射線感受性

に影響する事象がランダムに生じている状況と解釈される。この場合、照射後細胞生存率の分散が大きくなることによる変化はシナリオ A よりも小さい。また、検討した範囲では分散増大による TCP 低下は明確とは言いがたい結果であった。しかし照射後細胞生存率が 0.6 と高い場合、すなわち放射線が効きにくい場合は、照射後細胞生存率の分散が 0.02 まで大きくなると TCP が 5% に増加しており、**放射線抵抗性の腫瘍であっても時々放射線の効果が高まるような介入をすることにより治療成績を向上することが可能であることが示唆されていると思われた。**

本結果は 2018 年の米国放射線腫瘍学会で発表された。

(2) 不均一線量分布での TCP を計算する。

10cm³ の仮想腫瘍に 33 回照射した場合の TCP を RV approach と Analytical approach とを用いて計算し、その両者の差を計算したグラフを下に示す。図の a は RV approach による TCP、b は Analytical approach による TCP、c は RV approach と Analytical approach の差を明示したものである。横軸が 1 回線量、縦軸が TCP である。



図の c から読み取れるように、RV approach と Analytical approach による TCP の差は最大で 0.0025(=0.25%)と非常に小さく臨床応用する際に許容できる誤差範囲と思われた。

3 個の転移性脳腫瘍の TCP は、放射線感受性が同一と仮定した場合、RV approach では GTV1、GTV2、GTV3 の TCP が 0.23017、0.46644 および 0.17694、Analytical approach では 0.23192、0.46355 および 0.17706 であり、ほぼ同一の TCP となった。放射線感受性が異なる場合も RV approach では GTV1、GTV2、GTV3 の TCP が 0.99576、0.96036 および 0.17883、Analytical approach では GTV1、GTV2、GTV3 の TCP が 0.99637、0.96188 および 0.17706 であり、ほぼ同一の TCP となった。

以上から、RV approach により不均一線量分布や不均一放射線感受性の場合でも TCP が計算できることが示された。

本結果は 2019 年日本放射線腫瘍学会で発表された。

今後の発展性について

本研究で示されたように、RV approach を用いて確率的な影響を考慮し TCP を計算することが可能となった。照射後細胞生存率に確率的変動を考慮し TCP を計算する手法と、不均一線量分布での TCP を計算する手法を組み合わせることで、照射後細胞生存率を変化させるような化学療法投与スケジュールや放射線生物学分野で知られている再酸素化、再分布、再増殖といった現象を組み込んだ上で TCP を計算できる手法が開発できるものと思われた。近年普及してきた強度変調放射線治療や定位放射線治療といった不均一線量分布による放射線治療と化学療法の併用の組み合わせによる TCP の改善・悪化もより正確に計算できる可能性があり、今後の治療開発戦略立案のために有用な手法となるものと思われた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Onimaru R., Mori T., Yasuda K., Shirato H.	4. 巻 102
2. 論文標題 Preliminary Study of Cell Survival Modelling Considering Stochastic Fluctuations in Cell Survival Rates During Radiation Therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics	6. 最初と最後の頁 e338 ~ e339
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijrobp.2018.07.1035	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 鬼丸力也、安田耕一、森崇、白土博樹
2. 発表標題 不均一線量分布（不均一照射後生存確率）における局所制御率算出の試み
3. 学会等名 第32回日本放射線腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Onimaru R, Mori T, Yasuda K, Shirato H.
2. 発表標題 Preliminary Study of Cell Survival Modelling Considering Stochastic Fluctuations in Cell Survival Rates During Radiation Therapy
3. 学会等名 American Society for Radiation Oncology (ASTRO) 60th Annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------