

令和 5 年 5 月 21 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17168

研究課題名（和文）微細構造物に対する高精度な線量計算法の確立により二次がんリスクの細分化を実現する

研究課題名（英文）Establishment of Secondary Cancer Risk Assessment Method for Microstructure

研究代表者

黒須 圭太（Kurosu, Keita）

大阪大学・大学院医学系研究科・招へい研究員

研究者番号：60761400

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：ボクセルと連続四面体形状それぞれを基礎とした人体ファントムデータに対し、Total Body Irradiation を実施した場合の二次がんリスクを評価した。連続四面体形状を使用した場合は、実臨床における線量のバリエーションをより詳細に評価できることを明らかにした一方で、各臓器の受ける平均線量の差と、算出されたOrgan Effective Dose及びExcess Absolute Riskの傾向が異なることから、連続四面体形状を用いた2次がんリスクの評価は、従来のボクセルを用いた先行研究とは傾向が異なる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、放射線治療に伴う二次がんリスクの推定手法として初めて連続四面体形状を採用し、従来方法と比較して実臨床における線量のバリエーションをより詳細に評価できることを明らかにした。また、従来方法の制約を指摘し、連続四面体形状の採用によって適切な2次がんリスクの評価が可能であることを示唆した。この成果は、治療計画の立案において重要な情報を提供し、患者や医療関係者がより適切な意思決定を行うことを支援する。また、リスク評価の精度向上により、放射線治療による2次がん発生リスクを最小限に抑えるための最適な戦略や予防策の開発にも貢献する。

研究成果の概要（英文）：We evaluated the secondary cancer risk in human phantom data based on voxel and tetrahedral mesh representations under Total Body Irradiation. While using the tetrahedral mesh allowed for a more detailed evaluation of dose variation in clinical settings, there were differences observed in the average dose received by each organ and in the calculated Organ Effective Dose and Excess Absolute Risk. These differences suggest that the evaluation of secondary cancer risk using the tetrahedral mesh may exhibit different trends compared to previous studies based on voxel representations.

研究分野：放射線治療学

キーワード：二次がん モンテカルロシミュレーション テトラファントム TBI 高精度放射線治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

放射線治療はがんを治療する有効な方法であるが、正常細胞にも影響を及ぼすため、二次がんの発生に繋がることがある。Curtis らによる研究では、放射線治療による二次がんの発生率は成人では 14%増加し、長期予後が期待される 0-17 歳の小児では約 6 倍に増加することが報告されている (Curtis et al., NIH Publ 2006)。近年では Excess Absolute Risk (EAR) や Lifetime Attributable Risk という数値指標を用いて、二次がんリスクを定量的に評価する手法が広く採用されている。また、放射線治療計画の立案段階で二次がんリスクを簡便に計算できるプログラムツールの開発も進んでおり (Kang et al., Radiat Oncol. 2021)、二次がんリスクを考慮した放射線治療計画の立案の重要性が増している。

二次がんリスクの評価には、患者の放射線治療計画用 CT 画像上や人体ファントム上で計算された、ボクセルと呼ばれるキューブ (例えば、 $0.98 \times 0.98 \times 1.0 \text{ mm}^3$ のサイズ) における線量体積データを使用して算出される。しかし、ボクセルを基礎とした人体表現方法では、皮膚表面や腸管などの流線形構造物や、ボクセルサイズ未満の微細構造物を正確に表現することが難しいという課題があり、二次がんリスクの評価に影響を及ぼす懸念点が存在する。

2. 研究の目的

本研究課題では、工学分野で広く使用されている連続四面体形状を人体表現方法として採用し、二次がんリスク値を算出してその有効性を評価することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) モンテカルロシミュレーションツール PHITS への計算体系の導入

本研究では、高精細な線量計算を実施するため、モンテカルロシミュレーションツール PHITS (Particle and Heavy Ion Transport code System) v3.24 を使用した (Sato et al., J Nucl Sci Technol. 2018)。人体ファントムとして、ボクセルを基礎とした Adult Reference Computational Phantom (ICRP Publication 110) を計算体系に構築し、連続四面体形状を基礎とした人体ファントムとして Mesh-type Reference Computational Phantom (ICRP Publication 145) の別の計算体系を構築した。放射線の線源モデルとして TrueBeam (Varian Medical Systems) の Phase Space Data を使用し、X / Y Jaw をメーカー提供の図面に基づいて再現した。

本研究で使用する人体ファントムは、内部及び外部被ばくに対する放射線防護量を求めるために広く使用されており、ファントム内部には癌腫瘍は存在しない。したがって、腫瘍細胞の根絶及び骨髄移植後にドナー骨髄の拒絶反応を防ぐ目的で行われる Total Body Irradiation (TBI) を想定した照射ジオメトリを構築した。線量計算には、Table 1 で示す照射パラメータを使用した。

Table 1 線量計算で使用した照射パラメータ

	パラメータ
エネルギー	6X
ガントリ角度	90, 270 deg
コリメータ角度	45 deg
X/Y フィールドサイズ	40 cm
処方線量	8 Gy
分割回数	4 fr
処方点	腹部中心 (臍部)

一般的に、TBI プロトコルでは体軸方向の線量均一性を $\pm 10\%$ に集中させることが必要とされており、この目標を達成するために補償材を使用する。本研究でも、人体の体厚変化を考慮して、照射口付近に Cerrobend ブロックを配置した。体厚に応じた Cerrobend ブロックの適切な厚みは、先行研究 (Galvin et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1980) を元に以下の式を使用して算出した。

$$I/I_0 = [T(A_R, d_r)/T(A, d)] \cdot OAR_d$$

及び

$$I/I_0 = \exp(-\mu_{eff} t_c)$$

ここで、 I_0 は補償材が追加される前の線量、 I は補償材が追加された後の線量を表す。 $T(A_R, d_r)$ は正中の深さ d_r 、等価フィールド A_R に対する基準となる体幹部領域の Tissue-phantom ratio、 $T(A, d)$ は正中の深さ d 、等価フィールド A に対する補正対象領域の Tissue-phantom ratio を示す。 OAR_d は、処方点に対する深さ d での Off-axis ratio、 μ_{eff} は TBI の状況下における補償材

の実効線源弱係数、 t_c は補償材の厚みを示す。

(2) 二次がんリスクの推定

二次がんリスクの推定には、原爆生存者から得られた Linear Non-Threshold モデルに加えて、局所への放射線治療として約 40 Gy を受けたホジキン病の患者データを結合させた Schneider の線量応答モデル (Schneider et al., Theor Biol Med Model. 2011) が広く採用されている。臓器全体に対する EAR は以下の式により定義される：

$$EAR = \frac{1}{V_T} \sum_i V(D_i) \beta RED(D_i) \mu(\text{agex}, \text{agea})$$

ここで、 V_T は臓器の全体積、 $V(D_i)$ は線量 D_i を受ける体積、RED (Risk Equivalent Dose) は放射線による発がんの線量応答関係を表す。また、 β は低線量の線量応答曲線の勾配を示し、修飾関数 μ は母集団に依存する変数を含んでおり、以下の式により定義される：

$$\mu(\text{agex}, \text{agea}) = \exp(\gamma_e(\text{agex} - 30) + \gamma_a \ln\left(\frac{\text{agea}}{70}\right))$$

ここで、フィッティングパラメータは性別平均であり、被曝時年齢 30 歳及び到達年齢 70 歳を中心としたものである。同一の臓器において異なる 2 つの放射線治療計画間の二次がんリスク比を評価するために、Organ Effective Dose (OED) を導入した：

$$\begin{aligned} \frac{EAR_A}{EAR_B} &= \frac{\frac{1}{V_T} \sum_i V_A(D_i) \beta RED(D_i) \mu(\text{agex}, \text{agea})}{\frac{1}{V_T} \sum_i V_B(D_i) \beta RED(D_i) \mu(\text{agex}, \text{agea})} \\ &= \frac{\frac{1}{V_T} \sum_i V_A(D_i) RED(D_i)}{\frac{1}{V_T} \sum_i V_B(D_i) RED(D_i)} = \frac{OED_A}{OED_B} \end{aligned}$$

OED は線量応答曲線の勾配 β や修飾関数 μ に依存せず、不確かさを最小とした指標である。本研究では、放射線による発がんの線量応答関係として、細胞死と分割効果を考慮した Mechanistic Model を採用した。癌腫 (Carcinoma) に対しては以下の式により定義される：

$$RED(D) = \frac{e^{-\alpha'D}}{\alpha'R} \left(1 - 2R + R^2 e^{\alpha'D} - (1-R)^2 e^{-\frac{\alpha'R}{1-R}D} \right)$$

及び

$$\alpha' = \alpha + \beta d = \alpha + \beta \frac{D}{D_T} d_T$$

ここで、 d は 1 回線量、 D は合計線量、 R は再増殖/再生パラメータ、 D_T 及び d_T は標的体積に対する処方線量及び 1 回線量である。本研究では、正常組織に対する β / α 比を 3 とした。皮膚に対しては、上式のパラメータ R を $R=0$ 及び $R=1$ に制限した場合の 2 つの線量応答曲線モデルを考慮した。また、甲状腺に対しては先行研究を参考に Bell-shaped モデルを使用した (Murray et al., Clin Oncol J. 2015)。

Bell-shaped dose-response curve ($R=0$)

$$RED(D) = D \exp(-\alpha'D)$$

Plateau model ($R=1$)

$$RED(D) = \frac{1 - \exp(-\alpha'D)}{\alpha'}$$

肉腫 (Sarcoma) の発生に対する Mechanistic Model は以下の式により定義される：

$$RED(D) = \frac{e^{-\alpha'D}}{\alpha'R} \left(1 - 2R + R^2 e^{\alpha'D} - (1-R)^2 e^{-\frac{\alpha'R}{1-R}D} - \alpha'RD \right)$$

本研究で二次がんリスクの推定に使用したパラメータの一覧を Table 2 に示す。

Table 2 Carcinoma 及び Sarcoma の RED を算出するために使用したパラメータ。Schneider の報告を中心とし、複数の先行研究で採用されているパラメータを用いた。

Site	Mechanistic Model	Bell-shaped	Plateau	EAR	e	a	
	R						
Brain/CNS	0.018	0.93		0.7	-0.024	2.38	
Salivary Gland	0.087	0.23		0.73	-0.024	2.38	
Thyroid			0.318	0.4	-0.046	0.6	
Skin			0.047	0.047	0.46	-0.61	4.36
Female Breast	0.044	0.15		8.2	-0.037	1.7	
Lung	0.042	0.83		8	0.002	4.23	
Heart	0.06	0.5		0.7	-0.013	-0.56	
Stomach	0.46	0.46		5.2	-0.002	1.9	
Liver	0.323	0.29		2.4	-0.021	3.6	
Small Intestine	0.591	0.09		10	-0.056	6.9	
Colon	0.001	0.99		7.4	-0.056	6.9	
Bladder	0.219	0.06		3.8	-0.024	2.38	

4. 研究成果

本研究では、Cerrobend ブロックによる線量減弱曲線を考慮し、頸部のフィルタ厚を 0.90 cm、脚部のフィルタ厚を 0.65 cm と設定して線量計算系に組み込んだ。その結果、各臓器に対して算出された平均線量、OED、及び EAR を Table 3 に示す。

先行研究では、低エネルギー領域 (<0.03 MeV) においてはファントム間の吸収線量差が顕著であると報告されているが (Yeom et al., Nucl Eng Technol. 2019)、本研究では最大で 3.4% の差が観察されたに留まった。特に皮膚や乳腺、胃、小腸など流線形の構造物では吸収線量の差が大きくなる傾向が確認された。この差の原因として、人体表現方法の違いや、及びボクセルファントムとメッシュファントムは同じ CT データを使用して構築されているものの、体表面から各臓器までの距離は完全に一致していないことが挙げられる (ICRP Publ. 145)。臓器に対する入射エネルギーの分布からは、高エネルギー側で差が見られる臓器が確認され、体表面から各臓器までの深さの違いが吸収線量の差に寄与していることが示唆された。

各ボクセル及びメッシュの吸収線量に基づいて OED 及び EAR を算出したが、平均線量の差の傾向と異なる結果が得られた。例えば、メッシュファントムでは平均線量が小さい臓器でも、OED 及び EAR の値が予想と反転する臓器が確認された。さらに、吸収線量の差よりも OED 及び EAR の差が大きくなっている臓器も存在している。これは、各ボクセル及びメッシュのサイズや体積の違いが、各ボクセル及びメッシュにデポジットされる線量に影響を与えていることが要因として考えられる。ボクセルファントムはサイズが固定されているため、デポジットするエネルギーは一定の幅に収束するが、メッシュファントムはメッシュの個数によってそれぞれのサイズが異なるため、デポジットするエネルギーが幅広く分布している (図 1)。つまり、ボクセルサイズ未満の線量強度変調を検出することができる。RED の算出では、各ボクセル及びメッシュの吸収線量に再増殖/再生パラメータなどを適用するため、算出される RED も同様に幅広く分布することとなる。従来から用いられているリスクモデルは Dose-Volume Histogram のデータと臨床結果をフィッティングすることにより考案されており、線量検出サイズが小さい場合でも適用可能であると想定されるが、ボクセルを元に算出されてきた先行研究の報告と傾向が異なる可能性がある。したがって、連続四面体を使用した二次がんリスクを評価する際には注意が必要であり、その妥当性を評価するためには臨床結果との比較が次の段階で必要となる。

Table 3 ボクセル及びメッシュファントムに対して得られた各臓器の平均線量、OED、EAR。Rel. Diff.は (メッシュファントムの線量 - ボクセルファントムの線量) / (ボクセルファントムの線量) として算出した。

	Average Dose (Gy)			OED (Gy)		EAR		Rel. Diff.	Abs. Diff.
	Voxel	Mesh	Rel. Diff.	Voxel	Mesh	Voxel	Mesh		
Brain	6.37	6.26	-1.67	5.58	5.49	3.90	3.84	-1.60	-0.06
Salivary Gland	6.68	6.58	-1.54	2.83	2.68	2.06	1.96	-5.07	-0.10
Thyroid	6.58	6.61	0.41	0.29	0.37	0.12	0.15	27.50	0.03
Skin (Plateau)	7.58	7.39	-2.59	5.70	5.46	2.62	2.51	-4.18	-0.11
Skin (Bell-shaped)	7.58	7.39	-2.59	4.16	3.96	1.92	1.82	-4.99	-0.10
Breast	8.88	8.67	-2.36	4.56	4.29	37.42	35.21	-5.90	-2.21
Spinal Cord	6.23	6.22	-0.11	5.45	5.36	3.81	3.75	-1.66	-0.06
Lung	7.28	7.33	0.63	5.06	5.03	40.49	40.24	-0.63	
Heart	8.07	7.93	-1.72	0.41	0.42	0.29	0.29	2.06	-0.26
Stomach	8.26	7.98	-3.38	0.59		3.09	3.17	2.47	0.08
Liver	7.96	7.94	-0.27	0.58	0.58	1.39	1.39	0.32	0.0045
Small Intestine	8.17	8.01	-1.92	0.09		0.93	1.15	23.98	0.22
Colon	8.20	8.11	-1.12	8.08	7.99	59.77	59.10	-1.13	-0.67
Bladder	7.15	7.09	-0.82	0.68	0.72	2.57	2.75	7.30	0.19

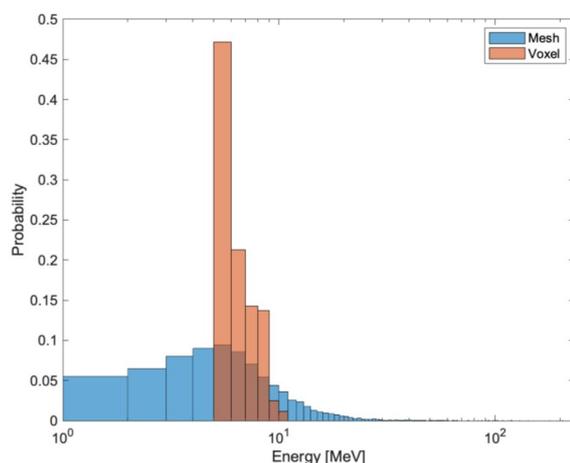


図 1. Thyroid の各ボクセル及びメッシュにデポジットするエネルギー分布。ボクセルのデータ群が中央部分に集中しているのに対し、メッシュのデータ群は幅広く分布している。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Varnava Maria, Sumida Iori, Oda Michio, Kurosu Keita, Isohashi Fumiaki, Seo Yuji, Otani Keisuke, Ogawa Kazuhiko	4. 巻 62
2. 論文標題 Dosimetric comparison between volumetric modulated arc therapy planning techniques for prostate cancer in the presence of intrafractional organ deformation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 309 ~ 318
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rraa123	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------