

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 18 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2015

課題番号：23500369

研究課題名(和文) 癌放射線治療の線量時間効果関係を表す時間組込一般直線2次モデルの確立と応用

研究課題名(英文) Establishment and application of a general linear quadratic model that incorporates the time factor

研究代表者

関根 広 (Sekine, Hiroshi)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：40187852

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：放射線治療の分割照射では分割線量と照射間隔と分割回数で治療効果が決まる。従来のLQモデルでは分割線量と分割回数に変数であるが、照射間隔を規定する変数がない。そのため、休止期間が入ると治療効果が低下するということが説明できない。そこで、分割間隔を考慮したGLQモデルを考案した。このモデルにより以下のことを説明した。腫瘍に対する分割様式を変えたときに比較できることを証明した。分割照射後の局所再発に腫瘍の不均一な放射線感受性が関与している可能性を証明した。経時的に定量測定した放射線皮膚紅斑の結果をGLQモデルに当てはめることができることを証明した。

<http://www.radbiolog.jp>

研究成果の概要(英文)：Treatment effect of fractionated radiotherapy is defined by fractionated dose, fractionation interval, and the number of fractionation. Although traditional LQ model has variables of fractionated dose and the number of fractionation, it has not variable of fractionated interval. Therefore, this model can't explain decline of local control after long time treatment split. Then, we developed GLQ model considering fractionated interval. This model explains following situations: It can compare the treatment effect of the various fractionation regimen. It proved that there is a possibility that the non-uniform radiosensitivity of the tumor participates in local recurrence after radiotherapy. It proved to be able to reproduce the radiation dermatitis which changes with time.

<http://www.radbiolog.jp>

研究分野：放射線治療

キーワード：放射線治療 分割照射 時間線量分割関係 LQモデル GLQモデル 放射線感受性 放射線性紅斑 放射線皮膚炎

1. 研究開始当初の背景

放射線治療の効果は1回線量、分割回数、照射期間で決まる総線量によって決定されることが1960年代に示された。ある効果を示す線量(D)は治療期間(T)の関数で与えられ、 $D \propto kT^p$ で表されることがL. Cohenによって示された。

一方、培養癌細胞への放射線照射後のコロニー形成率を測定した結果をもとに、線量と生残率を測定した結果、直線2次(LQ)モデル $SF = \text{Exp}[-(\alpha d + \beta d^2)]$ でよく表されることが証明された。放射線に曝露した細胞は修復機構によって亜致死障害から経時的に回復(SLDR)する現象が知られている。分割照射の場合、各分割間隔内で完全に回復したと考えればn回の分割照射後の生残率は $SF = \text{Exp}[-n(\alpha d + \beta d^2)]$ になるはずである。

2. 研究の目的

放射線治療の分割照射では、近年、大線量を短期間に照射する定位照射等の寡分割照射が注目されて、その局所制御率の高さが評価されている。従来のLQモデルでは治療間隔や治療期間を変化させる変数がないため、どのような分割方法をとっても同じ照射効果が導かれることになり、臨床結果と齟齬が生じている。

そこで、この研究では4つの時間を組み込むことにより、照射の決定から放射線治療を経て治療効果判定までの期間の線量効果関係を関数的に表すことを試みた。この関数の妥当性を見るために3D-ガウス分布する腫瘍に対する分割照射や、放射線照射に伴う皮膚紅斑などをシミュレーションする。

3. 研究の方法

分裂死と間期死を加味したGLQ(General Linear Quadratic)モデルの作成：時間因子として1.照射決定から治療効果判定までの時間、2.照射決定から照射開始までの待機時間、3.週間の分割回数と照射回数から得られる治療期間、4.腫瘍の時間増殖関係(腫瘍の場合は指数関数を用い、正常組織はヴェアフルスト人口モデルを用いる)を導入した。

$$Sf[t] = \frac{1}{p+k} \left\{ p \prod_{i=1}^n \text{Exp}[-(\alpha d + \beta d^2) f_{cont}[t, t_i]] + k \prod_{i=1}^n \text{Exp}[-(\alpha d + \beta d^2) f_{apo}[t, t_i]] \right\} g(t)$$

分裂死 $f_{cont}[t, t_i]$ と間期死 $f_{apo}[t, t_i]$ は $t < t_i$

の時は0であり、 $t \geq t_i$ のときは $f_{apo}[t, t_i] = 1$

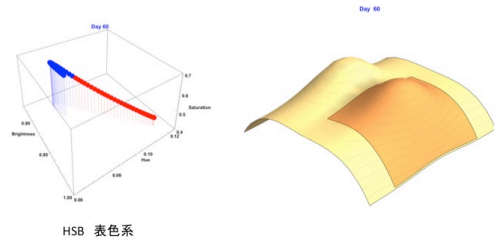
$$f_{cont}[t, t_i] = 1 - \text{Exp} \left[\frac{-(t - t_i) \text{Log} 2}{t_{1/2}} \right]$$

4. 研究成果

(1) 正常組織の放射線治療による皮膚反応：乳癌の温存療法で乳房へ50Gy/25fr/5週間の治療による皮膚紅斑の程度を経時的に分光測色計を用いて測定した。得られたデータを色相、彩度、明度に変換し、その値を対数変換してGLQモデルに当てはめた。正常組織の回復関数 $g[t]$ の極限値は1.0になるように設定する。以上の結果を、3D表記した乳房に再現した。

図1. Radiation skin erythema

50Gy/25fr/5weeks to right breast
60 days from start of RT = 27 days from the end of RT
Using GLQ model



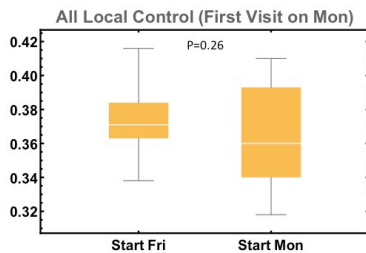
(2) 定位放射線治療の時間-線量-分割関係への応用：最近では、高精度の放射線治療が可能になり、小さな肺癌に対して大線量を少数分割で照射する定位照射が行われるようになってきた。左肺尖部の扁平上皮癌で50Gy/5fr/4dの治療を行った時のCTによる経過観察をGLQモデルでシミュレーションを試みた。扁平上皮癌の α/β は10($\alpha=0.25, \beta=0.025:SQ5$ のデータより)とし、体積倍加時間112.5日(CHEST 1974: 65: 3-8より計算)、半減期74.5日とした。そのシミュレーションをホームページに公開した(<http://radbiolog.lp/>)。

(3) 不均一な放射線感受性を持つ腫瘍を生成し統計的手法により時間・線量・分割(Time-Dose-Fractionation)効果関係を導く：均一な放射線感受性を持つ腫瘍に対する照射では、受診してから早く照射を開始する方が高い効果が得られることが、このモデル解析で示すことができる。ただし最近では、腫瘍は増殖するに従い、変異を起こして不均一性が出てくるのが明らかになった。そこで、不均一な放射線感受性を持つ腫瘍を発生させ、それに対して分割照射したときの局所制御率を、確率統計的手法を用いて解析してみた。

【検討1】500例の腫瘍を発生させ、各々を週5回照射で、60Gy/30Frを照射する。照射前とDay150の腫瘍体積をプロットする。局所制御の閾値を設定し、各群の生存率を求め

る。500 例 20 群を 1 セットとして 2 セット作る。月曜日を初診日として、照射開始日を 1 セットは金曜日とし、別のセットは次の月曜日としたとき、Day150 での生存率を比較する。
【結果 1】腫瘍の大きさを考慮しなければ、線量効果の等価性からは金曜日開始と月曜日開始での局所制御率には有意差がないと考えられる。

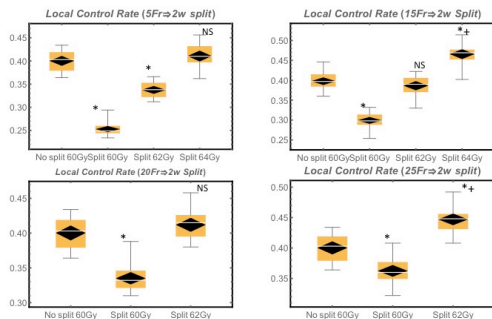
図2.金曜日開始と月曜日開始での局所制御率の比較



【検討 2】放射線治療に長期の休止期間が入る場合がある。そのような場合では、局所制御率の低下が示唆されている。実臨床で意図的に休止期間を介入させるのは無理があるので、休止期間を設定したモデルを作成し分割照射後の局所制御率を推定する。また、局所制御率を維持するための補償線量を推定してみる。照射は 60Gy/30fr/6 週を基準とした。

【結果 2】いずれの時期に 2 週間の休止期間が入っても、局所制御率は休止期間がない場合と比べ明らかに低下した。分割照射に休止期間が入る場合には、照射開始から早い時期に休止期間が入る方が、休止期間が後半に入るより局所制御率の低下は大きいことが分かった。そのために、補償する線量は照射後早い時期に休止期間が入る場合は 2fr (=4Gy)、後半に休止期間が入る場合は 1fr (=2Gy) 程度の追加をする必要があると考えられる。

図3.休止期間が入る時期による局所制御率の変化と補償線量



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① Hiroshi Sekine, and Yuki Otani, Development of Simulation Models of Respiratory Tracking and Synchronizing for radiotherapy. The Mathematica Journal. 査読有り.16:2014:1-8. doi:10.3888/tmj.16-12
- ② Hiroshi Sekine, and Kenji Suzuki, Temporal changes in skin erythema induced by fractionated radiotherapy simulated using the time-dependent linear-quadratic model. Jikeikai Medical Journal. 査読あり 62(1):2015:1-7

[学会発表] (計 9 件)

- ① 関根広. 分割照射による皮膚紅斑の時間効果関係を GLQ モデルによる動的シミュレーションする. 日本放射線腫瘍学会第 24 回大会. 2011. 11. 17-19. 神戸市
- ② 関根広. 線量分布に GLQ model を適応し照射野内再発を解析的に考察する. 日本医学放射線学会関東地方会. 2011. 6. 25. 東京
- ③ 関根広. 乳房温存術後の放射線治療による皮膚紅斑の時間効果関係をコンピューターシミュレーションする. 第 19 回日本乳癌学会. 2011. 9. 1-4. 仙台市
- ④ Hiroshi Sekine, et al. Virtual computer simulation of skin erythema severity categorized by breast size after breast conserving therapy using generalized LQ model. 欧州放射線腫瘍学会 (ESTRO).2012.5.8-12.バルセロナ
- ⑤ Hiroshi Sekine, et al. Virtual computer simulation of skin erythema during and after breast conserving therapy using Generalized LQ model. 米国放射線腫瘍学会 (ASTRO). 2012.10.28-11.1. ボストン
- ⑥ 関根広. 他. 不均一な放射線感受性をもつ腫瘍の時間線量分割関係の 3D シミュレーション. 第 25 回日本放射線腫瘍学会. 2012.11.23-25.東京
- ⑦ 関根広. 他. 乳房温存術後の放射線治療による皮膚紅斑. GLQ モデルによる時間効果関係のシミュレーション. 第 50 回日本放射線腫瘍学会生物部会.2012.6.29-30.沖縄宜野湾市
- ⑧ Hisohi Sekine, et al. 3D simulation of Time-Dose-Fractionation Relationship of non-homogeneous radiosensitive tumor. 2013.4.19-23 Geneva
- ⑨ 関根広. 不均一な放射線感受性クローンをもつ腫瘍の線量・効果関係の解析.第 52 回日本放射線腫瘍学会生物部会 2014.7.12 京都市

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.radbiolog.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関根 広 (SEKINE, Hiroshi)
東京慈恵会医科大学・医学部・教授
研究者番号：40187852