

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25540008

研究課題名(和文)分割照射放射線療法における統計モデルに関する研究

研究課題名(英文)Statistical Models for Fractionated Irradiation

研究代表者

水田 正弘 (Mizuta, Masahiro)

北海道大学・情報基盤センター・教授

研究者番号：70174026

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：固形癌に対する放射線治療法として多くの分割照射法が提案されている。しかし、分割照射法に関する統計モデル・数学モデルの構築は大きな課題となっている。本研究では、癌および正常組織に対する放射線に対する生存モデルである(拡張)LQモデル等を利用した理論的枠組みを構築した。すなわち、悪性腫瘍を消滅させるための制約条件のもとで、危険臓器(正常組織のうち損傷を与えると危険な臓器)への影響を最小とすべき目的関数としたモデルを構築し、理論的な最適な照射回数および照射線量を導出した。

研究成果の概要(英文)：Radiotherapy of solid tumors has been performed with various fractionation regimens. However, mathematical model for the fractionation regimens remains insufficient. We forces on (modified) linear-quadratic models and construct a framework for evaluation of fractionation regimens based on the models.

It was found that the optimization of fractionation scheme incorporating the dose volume histogram is possible by employing appropriate cell surviving models. It is possible to optimize the number of fractions and dose per fraction based on the physical dose distribution considering the effects on tumor and organ at risks (OARs) around the tumor. This method may stipulate a new guideline to optimize the fractionation regimen for physics-guided fractionation.

研究分野：統計科学

キーワード：線量効果に関する数理モデル 悪性腫瘍 危険臓器 制約条件付最適化

### 1. 研究開始当初の背景

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。放射線治療の標準的なテキストである「Radiobiology for the radiologist (E.J.Hall,A.J.Giaccia)」等にある通り、分割照射放射線療法の基本的な考え方は、放射線に対する悪性腫瘍(以下、腫瘍とよぶ)と正常組織(危険臓器)の生存曲線の差(多くの場合、腫瘍は線形的、正常組織は2次の項が大きい)の利用である。しかし、分割照射が適応であるかの理論は整備されておらず、臨床的経験に基づいて判断される。

### 2. 研究の目的

以上の背景より、線量効果を記述する数理モデルの代表であるLQモデル等のもとで最適な分割照射計画を統計的に導出することを目的とする。具体的には、以下の課題を解決する。

- (1) LQモデルを仮定した場合の危険臓器への影響を最小とする照射回数の導出
- (2) 危険臓器に対する線量体積ヒストグラムを考慮した最適な分割照射回数の導出
- (3) 腫瘍の増殖、回復など時間的因子を考慮した分割照射モデルの構築

### 3. 研究の方法

#### (1)問題の設定

ある照射をしたときの腫瘍または危険臓器の生存率を $S$ とし、そのEffect(影響) $E$ を $E = -\ln S$ と定義する。腫瘍に対しては、 $S$ が小さいほどよく、 $E$ が大きいほどよい。危険臓器に対しては逆である。以下では、腫瘍および危険臓器がそれぞれ1つの場合を考察する。

ある照射を実施した場合の腫瘍の生存率とEffectを $S_1, E_1$ 、危険臓器の生存率とEffectを $S_0, E_0$ とおく。このとき、 $E_1$ を十分大きな値で固定し、その制約条件下で $E_0$ を最小化する治療計画を求める問題として本課題を設定する。

#### (2)腫瘍と危険臓器の生存モデルについて

はじめに、腫瘍および危険臓器を1点とみなす。これは、照射が腫瘍および危険臓器に対して一様に分布していると仮定することと同値である。一般に、腫瘍に線量 $d$  Gyを照射した場合、危険臓器へ(副作用的に)照射される線量は $d$ と比例関係にあり、 $\delta$ を定数として、 $\delta d$  Gyとなる。1回の照射後の腫

瘍および危険臓器の生存率をそれぞれ $\delta$ および $d$ の関数として $S_1(d), S_0(\delta d)$ と記す。

生存モデルとして広く使われているものは、LQモデルである。さらに、腫瘍の再増殖を考慮したLQモデルも使われている。その場合、生存率は、

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

$$S_0(\delta d) = \exp(-(\alpha_0(\delta d) + \beta_0(\delta d)^2))$$

となる。ただし、 $T_{\text{pot}}$ は倍加時間、 $T_k$ は開始時間とする。

LQモデルは、高線量域の当てはまりが悪いので、それを補正したUniversal survival curve (USC)が提案されている。USCを仮定すると、

$$S_1(d) = \begin{cases} \exp(-(\alpha_1 d + \beta_1 d^2) + \ln 2 / T_{\text{pot}} (T - T_k)) & \text{if } d < D_{t,1} \\ \exp(-(\alpha_1 d + 2\beta_1 D_{t,1})d - \beta_1 D_{t,1}^2 + \ln 2 / T_{\text{pot}} (T - T_k)) & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$S_0(\delta d) = \begin{cases} \exp(-(\alpha_0(\delta d) + \beta_0(\delta d)^2)) & \text{if } d < D_{t,0} \\ \exp(-(\alpha_0(\delta d) + 2\beta_0 D_{t,0})\delta d - \beta_0 D_{t,0}^2) & \text{otherwise} \end{cases}$$

となる。

#### (3)非均一照射分布の扱い

ここまで、腫瘍および危険臓器に対する放射線分布を一様としてきたが、現実的には成り立たない仮定である。特に、危険臓器については非均一な分布を想定するほうが妥当である。すなわち、 $\delta$ の分布を考慮に入れる方が好ましい。 $\delta$ の密度関数は、DVHから導出できる。これを $f(\delta)$ とおく。危険臓器のEffectは、

$$E_0 = -\ln \int_0^{\infty} S_0(\delta d) f(\delta) d\delta$$

とすることができる。

照射回数を $n$ 、1回線量 $d$ をとすると、

$$E_0(n, d) = -\ln \int_0^{\infty} (S_0(\delta d))^n f(\delta) d\delta$$

となる。

#### (4)最適照射計画の導出

以上の準備により、本課題は、 $E_1(n, d)$ を十分大きな値で固定した条件において、 $E_0(n, d)$ が最小となる $n, d$ を求める問題として記述できる。これは条件付き最適化問題と考えられるので、数学的または計算機によって解を求めることができる。

Sugano, Mizuta et al. (2015)に掲載された実際例に対する結果を引用する。前立腺癌の治療において、危険臓器を直腸(Rectum)と膀胱(Bladder)とした。本モデルにおける最適

回数を求めた。膀胱を守るとの観点からは 8 回照射が最適となった。

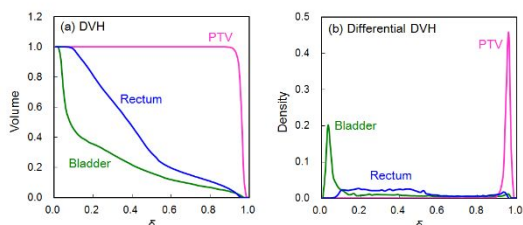


図 1 . DVH および密度関数  
Sugano, Mizuta et al. (2015)

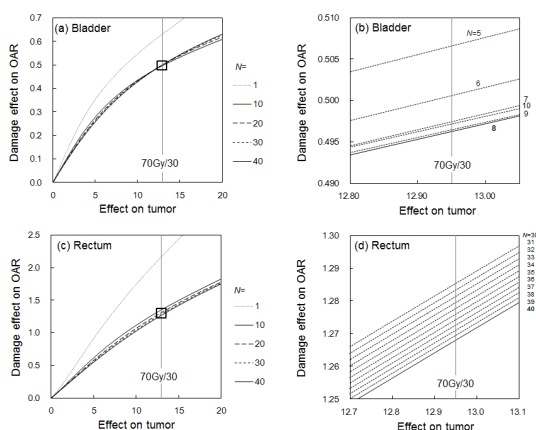


図 2 . 最適回数を表現した図  
Sugano, Mizuta et al. (2015)

#### 4 . 研究成果

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。本研究課題により、この課題に対する理論な最適解の導出法の枠組みを構築し、具体的なケースにおける最適回数を導出した。すなわち、臨床的な治療計画作成のための基礎理論を作ることができた。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関する有用な示唆を求めることができた。

#### 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

Yusuke Matsui, Masahiro Mizuta, Satoru Miyano and Teppei Shimamura: D3M: Detection of differential distributions of methylation patterns. *Bioinformatics*, 査読有, pp.1-8, 2016, doi: 10.1093/bioinformatics/btw138  
Yasutaka Sugano, Masahiro Mizuta, Seishin Takao, Hiroki Shirato, Kenneth L. Sutherland, Hiroyuki Date: Optimization of the fractionated irradiation scheme considering

physical doses to tumor and organ at risk based on dose volume histograms, *Medical Physics*, 査読有, vol.42 pp.6203-6210, 2015, doi: 10.1118/1.4931969

Hiroki Shirato, Rikiya Onimaru, Shinichi Shimizu, Naoki Miyamoto, Ruijiang Li, Albert C. Koong, Masahiro Mizuta: Future of Stereotactic Irradiation - Dose Composition Radiotherapy (DCRT). *Stereotactic Body Radiation Therapy: Principles and Practices*, Springer, 査読有, pp.239-250, 2015, 10.1007/978-4-431-54883-6\_19

Kazuto Igarashi, Hiroyuki Minami, Masahiro Mizuta: Exploratory Methods for Joint Distribution Valued Data and their Application. *Communications for Statistical Applications and Methods*, 査読有, 22-3, pp.265-276, 2015

松井佑介, 小宮由里子, 南 弘征, 水田正弘: 移動関数 k-means 法とその応用. *データ分析の理論と応用*, 査読有, Vol.4, No.1, pp.43-55, 2015.

松井佑介, 小宮由里子, 南 弘征, 水田正弘: 多次元値関数データにおける異常領域の検出法とセンシングデータへの応用. *計算機統計学*, 査読有, 第 27 巻第 2 号, pp.65-77, 2014

Yusuke Matsui, Hiroyuki Minami, Masahiro Mizuta: Symbolic Cluster Analysis for Distribution Valued Dissimilarity. *Communications for Statistical Applications and Methods*, 査読有, Vol.21, No.3, pp.225-234, 2014, DOI: 10.5351/CSAM.2014.21.3.225

浜田 惇, 南 弘征, 水田正弘: モデルインターバルデータに対する主成分分析法の提案, *計算機統計学*, 査読有, 第 26 巻第 1 号, pp.3-16, 2013

Yusuke Matsui, Yuriko Komiya, Hiroyuki Minami, Masahiro Mizuta: Comparison of two Distribution Valued Dissimilarities and its Application for Symbolic Clustering. *Classification, Data Analysis, and Knowledge Organization*, Springer. 査読有, pp.37-46, 2013

〔学会発表〕(計 14 件)

Masahiro Mizuta: Symbolic data analysis for post-big data, DAGStat 2016 4th Joint Statistical Meeting March, 14-18, 2016, Göttingen, Statistics under one umbrella (2016 年 3 月 15 日講演) Abstract 147P. 招待講演、ゲッチンゲン(ドイツ)  
Masahiro Mizuta: Mathematical Models

for Radiotherapy Based on Dose Volume Histogram, 19 Dec@ 9:00-11:00 1/4. IASC-ARS 2015 (2015年12月19日講演), シンガポール(シンガポール共和国)  
Masahiro Mizuta, Hiroyuki Minami: Methods for Analyzing Joint Distribution Valued Data and Actual Data Sets -Mini Data Approach to Big Data- Symbolic Data Analysis Workshop (SDA 2015), Orleans University Campus, IIA Computer Science Building, (2015/11/17講演)オルレアン(フランス)  
水田正弘: Big Dataと統計学、医用画像情報学会(MII)平成27年度秋季(第173回)大会, (2015年10月17日講演)北海道大学医学部保健学科(北海道・札幌市)特別講演  
Yasutaka Sugano, Masahiro Mizuta, Seishin Takao, Hiroki Shirato, Kenneth L. Sutherland, Hiroyuki Date: A Novel Technique for Optimizing the Dose Fractionation Regimen Based on the Universal Survival Curve with Tumor Repopulation RSNA's 100th Scientific Assembly and Annual Meeting, Program in Brief, p.390 Nov.30-Dec.05, 2014, McCormick PLACE, Chicago, (2014年12月2日講演)シカゴ(米国)  
Masahiro Mizuta, Yusuke Matsui: Analysis of sensing data with moving functional methods, 21st International Conference on Computational Statistics (COMPSTAT 2014), Abstract Book p.52, Aug 19-22, 2014, CiCG, Geneva, Switzerland, (2014年8月21日講演)、ジュネーブ(スイス)  
藤崎稔晃, 南 弘征, 水田正弘: 属性に基づくコンセプトのシンボリッククラスタリングについて、日本計算機統計学会第27回シンポジウム、講演論文集 pp.261-264, (2013年11月16日講演) 崇城大学ホール(熊本県・熊本市)  
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: 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, (2013年10月18日講演)ホテル青森・リンクステーションホール青森, (青森県・青森市)  
水田正弘: 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), 2013年9月8日-11日, (2013年9月10日講演) 大阪大学(大阪府・豊中市)  
Masahiro Mizuta: Analysis of distribution valued data using techniques of FDA, ISI invited session, Analysis of distributional data Sponsoring Association: IASC, 2013年

8月25日 30日 Hong Kong Convention and Exhibition Center (2013年8月29日講演)、香港(香港)

Yusuke Matsui, Hiroyuki Minami, Masahiro Mizuta, Symbolic Cluster Analysis for Distribution Valued Data, Proceedings of Joint Meeting of the IASC Satellite Conference and the 8th Conference of the Asian Regional Section of the IASC. pp.305-310, Joint Meeting of the IASC Satellite Conference and the 8th Conference of the Asian Regional Section of the IASC. Yonsei University, Seoul, Korea (2013年8月23日講演), ソウル(韓国)招待講演

Yusuke Matsui, Hiroyuki Minami, Masahiro Mizuta: Hierarchical Symbolic Cluster Analysis with Quantile Function Representation. Conference of the International Federation of Classification Societies IFCS-2013, p.110, July 14-17, 2013, Tilburg, the Netherlands(2013年7月16日講演)、ティルブルフ(オランダ)

Masahiro Mizuta: 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, June 25-26, 2013, Korea University (2013年6月25日講演), ソウル(韓国)

Yusuke Matsui, Yuriko Komiya, Hiroyuki Minami, Masahiro Mizuta: Cluster analysis of distribution valued data and its application, Hokkaido University-Korea University Proceedings of the Second Joint Workshop in Statistics, pp.44-47, June 25-26, 2013, Korea University (2013年6月25日講演), ソウル(韓国)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

水田 正弘 (MIZUTA, Masahiro)  
北海道大学・情報基盤センター・教授  
研究者番号: 70174026

### (2) 研究分担者

伊達 広行 (DATE, Hiroyuki)  
北海道大学大学院・保健科学院・教授  
研究者番号: 10197600