

令和元年5月16日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K12397

研究課題名（和文）放射線治療法に対する統計科学的アプローチ

研究課題名（英文）Statistical approach to radiation therapy

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） 2,500,000円

研究成果の概要（和文）：悪性腫瘍に対する有力な治療法の1つとして放射線治療法がある。現在、陽子線治療や定位照射などの発達により、ミリメートル単位で正確な照射が可能になっている。そのような状況で最適な照射計画を構築するための基礎理論を検討した。多くの場合、放射線治療は数回から30回程度まで分割して実施する。最適な照射回数を見つけるための数理的モデルの研究は十分ではない。研究代表者および研究分担者は、分割照射が妥当である場合の数理的な条件を提唱している。これを実践的な理論にするために、放射線に対する腫瘍および正常臓器の影響モデルを検討した。さらに、それらのモデルのもとで、理論的に最適な照射計画の構築法を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍に対する放射線治療は、クオリティ・オブ・ライフの観点からも治療効果の観点からも有効な方法である。通常、複数回の照射による分割照射が実施されている。適切な照射回数について、多くの臨床的研究が発表されているが、理論構築は遅れている。本研究では、「腫瘍に大きなダメージを与えながら、同時に正常臓器への障害を最小にする」という原則を統計科学の立場から数理モデルで記述し、最適な照射回数および線量を導出した。本研究成果を基に、今後、臨床的な研究を進めることで、効果的で、効率的な放射線治療法の開発が可能になる。

研究成果の概要（英文）：Radiotherapy is one of the effective treatment methods for tumor. The beam can be controlled with an accuracy of a few millimeters nowadays. The basic theory for constructing the optimal irradiation plan in such a situation was studied. In many cases, radiation therapy is divided into several times up to about 30 times, i.e. fractionated irradiation. We constructed mathematical models to find the optimal number of irradiations. The definitions of the effects of tumor and normal organs on radiation were discussed. We proposed a method of construction for the theoretically optimal irradiation plan based on these models

研究分野：統計科学

キーワード：分割照射 治療計画 制約条件付最適化問題

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

(1) 研究代表者と研究分担者は、2010年ころより、放射線治療における照射回数と線量の最適化について共同で研究を推進してきた。2012年に放射線治療に関するトップジャーナルに掲載された論文(Mizuta, Takao, Date 他, IJR0BP, Impact Factor 4.18)は、大きな反響をよび、申請時点で一流雑誌を中心に短期間に22件の引用がなされた(研究終了時点では、50件を超えた)。これは、照射時における腫瘍と危険臓器(副作用の影響を受けることが危険な臓器)への吸収線量の比と、細胞の生存モデルにおけるパラメータのある種の比の大小関係が最適な照射回数に大きく影響することを数理的に示したものである。また、この成果を利用した学位論文も、Massachusetts Institute of Technologyなどで発表されている。

(2) 2012年に放射線治療における腫瘍への影響と危険臓器への影響の関係を図示する論文を投稿・掲載した(Mizuta, Date 他, Medical Physics, Impact Factor 3.01)。2015年には、臓器の生存モデルとして、高線量時および低線量時に補正したUSCモデル(Universal survival curve)および、腫瘍の増殖を考慮した論文が掲載された(Sugano, Mizuta 他, Medical Physics, Impact Factor 3.01)。前述の基礎理論を拡張する研究成果であり、これらについても、多くの引用がなされている。

#### 2. 研究の目的

(1) 腫瘍に対する放射線治療は、QOL (Quality of Life) の観点のみならず、その治療成績からも注目されている。特に、陽子線治療や定位照射などハードウェアは急速に進歩している。しかし、照射回数や線量について高い自由性があり、腫瘍の部位、患者の状態により最適なプランを選択することは、治療成績に直結する重大な問題である。さらに、照射計画に対する腫瘍制御確率(TCP, Tumor Control Probability) および正常組織障害発生確率(NTCP; Normal Tissue Complication Probability) の評価方法が大きな課題となっている。これらに対する統計科学的アプローチを実施することが基本的な研究目的である。

(2) 研究代表者および研究分担者が中心に提案した最適照射計画に関する数理モデルは、この課題に対する基礎理論となっている。しかし、臨床レベルに発展させるためには、統計科学を中心とした理論の進展が不可欠である。医療においては、RCTによる研究が重要であるが、それらの実施が困難な問題に対しては、妥当性のあるモデルを構築して、その仮定のもとで導出されることを示すことが必要である。そこで、放射線腫瘍学に対する統計科学的な実践的理論構築が実践面での研究目的である。

#### 3. 研究の方法

(1) 問題に対する基本的枠組みを設定する。悪性腫瘍に対する放射線治療における根本的な原則は、腫瘍に十分大きな影響を与えたとともに、危険臓器(重要な正常臓器)への影響を最小にすることである。これに対する統計科学的アプローチを実施するためには、腫瘍および危険臓器への影響を評価する、危険臓器への影響を最小とする解を求める、という2点の課題を検討しなくてはならない。そこで、本問題を制約条件付き最適化問題ととらえ、統計科学的立場から最適解の導出またはその性質を検討する。

(2) 放射線の影響に関するモデルを検討する。放射線治療における「線量 Dose」は重要であるが、異なる照射回数、異なる臓器(腫瘍、正常組織)を比較するためには適切な指標が必要である。直観的かつ理想的な指標は、腫瘍制御確率および正常組織障害発生確率であるが、治療時に評価することは非常に困難である。そこで、それらの近似として臓器(腫瘍)の生存率(SF; Survival Fraction)および生存率の対数にマイナス1を乗じたEffectを考察する。古典的かつ一般的に利用されているのはLQモデルである。その変形である生物学的等価線量(BED; Biological Effective Dose)もよく使われている。さらに、再増殖を考慮したモデルや、高線量における影響を補正したUSCもある。臓器に対する放射線の分布が一樣でない場合におけるモデルについては、慎重に検討する必要がある。

(3) 実際の放射線治療計画策定に数理モデルを適用した場合の解を検討する。放射線治療における技術は急速に向上している。例えば、北海道大学陽子線治療センター等で利用しているスポットキャニング照射技術により、ミリ単位で線量を制御することが可能になった。従って、従来よりも正確な治療が可能になり、同時に厳密な治療計画の策定が求められている。本研究課題で構築した数理モデルを仮定した場合の最適解の導出、解の性質、可視化などを検討する。

#### 4. 研究成果

(1) 放射線治療における治療計画に関する数理的な設定を検討した。問題の設定として、「腫瘍に対して十分な影響を与えながら、危険臓器への影響を最小にする」と「危険臓器への影響を制約範囲内にしながら、腫瘍への影響を最大にする」のどちらが適切かを検討した。医学的な議論により、前者を採用した。また、腫瘍に対する放射線の影響のみならず、再増殖について検討した。最適な線量に関する理論的な検討としては、「一定の線量にすることが最適である」

「徐々に線量を増やすのがよい」、「徐々に線量を減らすのがよい」との矛盾する結論を導いた論文がそれぞれ存在する。その原因は、再増殖のモデルである。等比数列的に増殖する指数モデルを仮定する場合には、等線量の照射が最適であることを確認した。また、危険臓器に対する放射線の照射分布が一様な場合には、数式により理論的な意味における最適な照射計画を導出することができた。照射分布が一様でない場合については、次項に記述する影響モデル (ASF) を仮定した時の最適治療計画を数値計算で導出する方法を構築した。

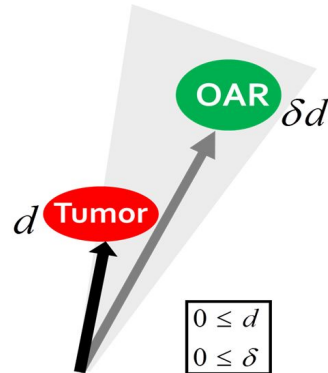


図1 腫瘍と危険臓器への照射

(2) 腫瘍および危険臓器に対する放射線の影響のモデルを構築した。放射線に対する腫瘍および正常組織（危険臓器）の影響を表す適切なモデルの設定について検討した。影響を評価する指標として  $BED(= nd(1 + d/(\dots)))$  が用いられてきた。ただし、 $n$  は照射回数、 $d$  は線量、 $\delta$  はパラメータである。しかし、多くの場合、危険臓器における線量  $d$  が部位によって異なる。この分布の状況は、放射線治療計画において使われる DVH(Dose Volume Histogram) から分かる。従来、腫瘍または危険臓器に対する照射の分布を考慮した指標として IBED(Integral BED) が提案されている。これは FSU (Functional Sub Units; 機能的小単位) における BED の算術平均である。算術平均は必ずしも適切な代表値とは限らない。照射が一様な場合には、BED による議論と生存率(SF)による議論が同値であることを示したが、腫瘍や臓器への線量分布は非均一である場合、IBED と ASF は同値ではない。特徴的な DVH および Differential DVH を 3 つ設定し (図 2)、IBED と ASF を仮定した場合の最適計画を比較した。また、現実的な DVH と Differential DVH(図 3) に対しても同様に計算した。これらの結果から、IBED よりも ASF の方が現実を適切に表現していることが示された。

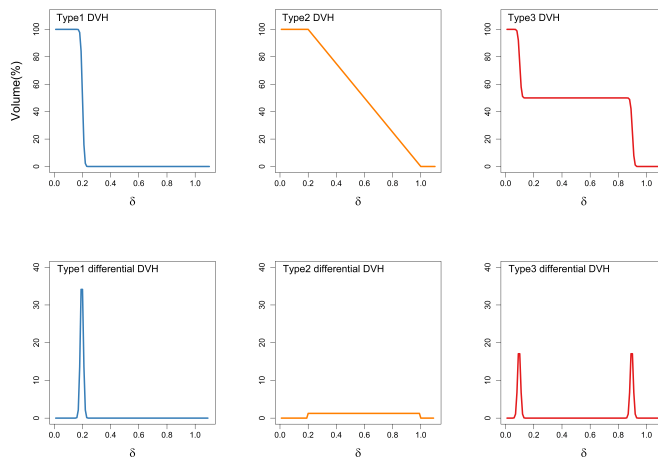


図2 特徴的な DVH と Differential DVH (密度関数)

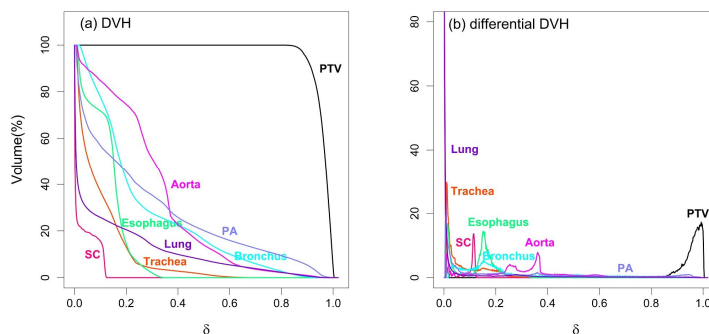


図3 現実的な DVH と Differential DVH

(3) 複数の危険臓器を考慮したモデルを検討した。ここまで、対象とする危険臓器の個数を1として議論をしてきた。それらの成果により、対象とする危険臓器ごとに最適な照射回数が決まる。しかし、現実には、それらを考慮しながら、照射回数を1つだけ決めなくてはならない。これは、典型的なパレート最適化問題となる。従って、設定した数理モデルだけから結論を出すことは不適切である。そこで、照射回数(照射計画)ごとの、各危険臓器の影響を求める方法を提案した。さらに、それをグラフ化することで、臨床的な判断に対する情報を提供することができる。

(4) 今後の課題を明確にし、定式化を実施した。本研究課題により、LQモデルまたはその変形モデルを仮定した場合における理論的な最適治療計画を導出するための枠組みを構築することができた。本研究の推進によって、今後の課題のいくつかが明確になった。複数の危険臓器を考慮したモデルについては一定の成果が得られた。しかし、複数の腫瘍が存在する場合における最適な治療計画については結論が得られていない。これは、非常に現実的な状況ではあり、本研究課題における枠組みで数理的な問題としても記述は可能である。ただし、最適解の導出は容易ではない。また、本研究課題は、一定の仮定の下で理論的に議論したものであり、臨床に適用するには、医学的な検討が不可欠である。

## 5. 主な発表論文等

### [雑誌論文](計6件)

Matsuya Yusuke, McMahon Stephen J., Tsutsumi Kaori, Sasaki Kohei, Okuyama Go, Yoshii Yuji, Mori Ryosuke, Oikawa Joma, Prise Kevin M., Date Hiroyuki, Investigation of dose-rate effects and cell-cycle distribution under protracted exposure to ionizing radiation for various dose-rates, Scientific Reports, 査読有, Vol.8, 2018, 8287-8300, DOI: 10.1038/s41598-018-26556-5

Matsuya Yusuke, Sasaki Kohei, Yoshii Yuji, Okuyama Go, Date Hiroyuki, Integrated Modelling of Cell Responses after Irradiation for DNA-Targeted Effects and Non-Targeted Effects, Scientific Reports, 査読有, Vol.8, 2018, 4849-4862, DOI: 10.1038/s41598-018-23202-y

Mori Ryosuke, Matsuya Yusuke, Yoshii Yuji, Date Hiroyuki, Estimation of the radiation-induced DNA double-strand breaks number by considering cell cycle and absorbed dose per cell nucleus, Journal of Radiation Research, 査読有, Vol.59, 2018, 253-260, DOI: 10.1093/jrr/rrx097

Takagi Ryo, Komiya Yuriko, Sutherland Kenneth L, Shirato Hiroki, Date Hiroyuki, Mizuta Masahiro, Comparison of the average surviving fraction model with the integral biologically effective dose model for an optimal irradiation scheme, Journal of Radiation Research, 査読有, Vol.59, 2017, i32-i39, DOI: 10.1093/jrr/rrx084

Prayongrat Anussara, Umegaki Kikuo, van der Schaaf Arjen, Koong Albert C, Lin Steven H, Whitaker Thomas, McNutt Todd, Matsufuji Naruhiko, Graves Edward, Mizuta Masahiro, Ogawa Kazuhiko, Date Hiroyuki, Moriwaki Kensuke, Ito Yoichi M, Kobashi Keiji, Dekura Yasuhiro, Shimizu Shinichi, Shirato Hiroki, Present developments in reaching an international consensus for a model-based approach to particle beam therapy, Journal of Radiation Research, 査読有, Vol.59, 2017, i72-i76, DOI: 10.1093/jrr/rry008

Shrestha Rojeet, Hirano Ken-ichi, Suzuki Akira, Yamaguchi Satoshi, Miura Yusuke, Chen Yi-Fan, Mizuta Masahiro, Chiba Hitoshi, Hui Shu-Ping, Change in Plasma Total, Esterified and Non-esterified Capric Acid Concentrations during a Short-term Oral Administration of Synthetic Tricaprin in Dogs, Analytical Sciences, 査読有, Vol.33, 2017, 1297-1303, DOI: 10.2116/analsci.33.1297

### [学会発表](計15件)

Masahiro Mizuta, Statistical and Mathematical Models for Radiotherapy, 7th German-Japanese Symposium at TU Dortmund University, 2018

水田正弘, ビッグデータとモデルの関係性について, 2018年度統計関連学会連合大会, 2018  
S. Naijyo, Y. Matsuya, H. Date, Cell surviving fraction model for multi-fractionated radiotherapy considering cancer stem cells (CSCs), The 5th meeting of educational symposium of radiation and health (ESRAH), 2018

Y. Yachi, Y. Yoshii, Y. Matsuya, H. Date, Effects of X-rays energy spectrum and electron track structure on DNA damage, The 5th meeting of educational symposium of radiation and health (ESRAH), 2018

T. Miyao, Y. Matsuya, H. Date, Estimation of biological effect on normal and tumor cells in IMRT, The 5th meeting of educational symposium of radiation and health (ESRAH), 2018

C. Yu, Y. Matsuya, M. Ishikawa, H. Date, Cell responses of lung cancer after exposure to X-rays following in-field and out-of-field configuration, The 18th AOCMP & The 16th SECOMP, 2018

Y. Yachi, Y. Yoshii, Y. Matsuya, H. Date, Micro- and nano-dosimetric analyses of the energy deposition by ionizing radiations, The 18th AOCMP & The 16th SECOMP, 2018

Ryo Takagi, Hiroyuki Minami, Masahiro Mizuta, Meta-Analysis With Symbolic Data Analysis And Its Application For Clinical Data, 10th Conference of the IASC-ARS/68th Annual NZSA Conference, 2017

Masahiro Mizuta, Meta-Analysis and SDA, 6th Symbolic Data Analysis Workshop, 2017

Masahiro Mizuta, Symbolic approach for big data, mini data, and neo big data, ISI, 2017

水田正弘、メタ分析におけるシンボリックデータ解析法の利用について、2017 年度統計関連学会連合大会、2017

Masahiko Mizuta, New Therapeutic Windows in Modern Radiotherapy, 4th GI-CoRE Medical Science and Engineering Symposium Model-based Approach : NTCP & TCP, 2017

Ryo Takagi, Yuriko Komiya, Hiroyuki Minami, Masahiro Mizuta, Assessment in evaluation function for radiation therapy planning, The 4th Workshop in Statistics, 2016

山田亮太、木村堯朗、松谷悠佑、伊達 広行、放射線照射後の細胞生存率曲線の検討 - 細胞生存率モデルとパラメータ決定法の違いが及ぼす影響 - 、第 112 回日本医学物理学学会学術大会、2016

Hiroaki Iijima, Yoichi M. Ito, Masahiro Mizuta, Two stage variable selection approach to detect Gene x Environment interactions for Genome Wide Association Study (GWAS), 2016 International Conference for JSCS 30th Anniversary in Seattle, 2016

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：伊達 広行

ローマ字氏名：(DATE, hiroyuki)

所属研究機関名：北海道大学

部局名：大学院保健科学研究所

職名：教授

研究者番号(8桁)：10197600

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。