

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 20 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K15815

研究課題名（和文）陽子線治療における部位別正常組織有害事象発生確率パラメータの決定

研究課題名（英文）Determination of site-specific normal tissue complication probability parameters in proton therapy

研究代表者

馬場 大海 (Baba, Hiromi)

国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・医学物理士

研究者番号：70763572

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、体内の位置によって変化する陽子線の生物学的効果を考慮した有害事象発生予測の実現を目指す。そのため、生物線量計算システムの開発および線量情報と診療情報のレトロスペクティブ解析を行い、正常組織別の有害事象発生確率モデルのパラメータを決定することを目的とした。本研究により、細胞実験結果に基づく陽子線の生物学的効果を考慮した線量計算および有害事象発生予測が可能なシステムが構築できた。計算精度検証結果から、RBE計算精度向上のためのモデリングや種々の細胞実験の必要性が示唆された。今後も継続してシステムの計算精度及びデータベースの更新を行い正常組織別のNTCPモデルパラメータを決定する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果によって、陽子線治療の生物学的効果を考慮した有害事象発生予測が可能になるため、今後患者の治療効果及びQOL予測の精度向上が期待される。さらに、正常組織に対する耐用線量が、陽子線の生物学的効果によって従来とは異なることが示されれば、従来では治療困難とされていた部位に対する治療適用拡大にも寄与できると考える。

また、現状国内海外問わず陽子線治療のRBEは1.1にて臨床利用されているが、本研究結果を応用した生物研究、臨床試験など体内で変化するRBEを用いた臨床での治療計画を目指した様々な研究を促進することが期待できる。

研究成果の概要（英文）：This study aims to realize the prediction of adverse events for proton therapy that take into account the biological effects depending on the position in the body. Therefore, the purpose was to develop a biological dose calculation system and perform retrospective analysis of dose information and medical information to determine the parameters of normal tissue complication probability model for each normal tissue. We constructed a system that can calculate the biological dose based on the results of cell experiments and predict the occurrence of adverse events. As a result of calculation accuracy verification, it was suggested that modeling and various cell experiments are necessary to improve RBE calculation accuracy. We will continue to update the system calculation accuracy and database to determine the site-specific NTCP model parameters.

研究分野：医学物理学

キーワード：陽子線治療 正常組織有害事象発生確率モデル RBE 生物線量計算

1. 研究開始当初の背景

近年、陽子線治療を含む粒子線治療はその優れた物理特性、生物特性から注目されており、国内だけではなく海外でも治療施設、患者数が年々増加している。陽子線は体内のある特定の深さで急激に線量の付与が高くなり（ブラッグピーク）、ピークから先では線量が急激に減りゼロとなる特性を持っており、このピーク位置を腫瘍の位置に制御することで、正常組織への線量を可能な限り低く抑えながら、腫瘍に線量を集中させることが可能となる。この優れた物理学的特性から、有害事象を低減したまま腫瘍への線量を増加することができ、従来根治照射ができなかった腫瘍に対しても抗腫瘍効果や Quality of life (QOL) の向上が期待される。そのため、陽子線治療では腫瘍の局所制御率の向上を目指すだけではなく、正常臓器の障害発生率を下げるために正確なリスク評価を行い治療を実施することが重要となる。

現在放射線治療のリスク評価としては、治療計画から得られる線量体積ヒストグラム (Dose Volume Histogram : DVH) による視覚的評価や DVH 指標が一般的に用いられている。しかしながら、投与線量の上限を規定しているのは病巣周囲の正常組織の晩期反応と考えられており、物理線量と体積の関係を表す DVH のある点の値だけで予後を予測するのは困難である¹⁾。そこで、正常組織有害事象発生確率 (Normal Tissue Complication Probability : NTCP) 等の放射線生物学的特性を考慮に入れた定量的指標の必要性が高まっている。NTCP は正常組織の応答確率=障害発生確率が吸収線量に対してシグモイド形状を描くとした数学モデル (NTCP モデル) から算出される。NTCP モデルは様々なモデルが提唱されてきたが、現在光子線治療で最もよく用いられている Lyman-Kutcher-Burman (LKB) NTCP モデルでは、臨床データを基に 3 つのパラメータ (NTCP パラメータ) を用いてシグモイド形状を示す数式にフィッティングし、これを応答関数とする^{2,3)}。光子線治療においては、NTCP を予測するために必要な NTCP パラメータが数多く報告されている。しかしながら、陽子線治療は新しい治療モダリティであることから臨床データが少なく、これら生物学的特性を含めた治療計画の定量的指標があまり確立されていない。

また、陽子線治療では治療効果を推定するための線量分布は物理的な吸収線量つまり巨視的な単位質量あたりの吸収エネルギーだけではなく、その線質つまり細胞核内での空間的な微細構造にも依存するため、生物学的効果比 (Relative Biological Effectiveness : RBE) を補正した臨床線量を用いる。陽子線の RBE に関しては X 線とほぼ同様の 1.1 であると考えられており、同等の生物学的効果を起こすのに X 線が物理線量で 2Gy 必要ならば陽子線は 1.8Gy 照射すればよいことになる。しかしながら、近年陽子線の RBE はピーク終端においてより高い可能性があることが複数の研究グループから報告されており、従来の治療計画線量と実際の生物学的効果が異なる可能性が示唆された⁴⁾。これにより、予期せぬ有害事象の出現が懸念されるため、それらの生物学的効果を考慮した有害事象発生予測が求められる。

2. 研究の目的

本研究では体内の位置によって変化する陽子線の生物学的効果を考慮した線量評価を行い、線量情報と診療情報から正常組織別の有害事象発生確率モデルのパラメータを決定することを目的とする。本研究は陽子線の生物学的効果を考慮した生物線量を計算可能なシステムの開発、および開発システムで再計算された過去症例の生物線量情報及び診療情報のレトロスペクティブ解析を行う。

3. 研究の方法

(1) 陽子線の生物学的効果を考慮した生物線量計算システムの開発

① 細胞実験による陽子線 RBE 測定

食道癌細胞株 (OE21, KYSE450) に対して X 線、陽子線照射を行い、コロニー法を用いて細胞生存率曲線を作成する。陽子線においては細胞に線量が付与される飛程 (=深さ) の位置を変えて照射し、ピーク終端における殺細胞効果の変化を解析する。コロニー法は対数増殖期の細胞を用い細胞数を計測する。400-12000 個の細胞を 35mm ディッシュまたは 25mm² フラスコに播種し、12-24 時間後に照射を行う。X 線照射装置は True beam (VARIAN 社製)、陽子線照射装置は Cyclotron C235 (Sumitomo Heavy Industries 社製) を使用した。陽子線照射はフラスコの手前にポリエチレン製のファントムを挿入し、さらにその厚みを変えることで細胞に照射される飛程の位置を調整する。それらの結果から $RBE = (\text{基準となる X 線である生物効果を得るために要する吸収線量}) / (\text{陽子線で同等の効果を得るために要する吸収線量})$ を求める。

② RBE モデルを組み込んだ生物線量計算システムの開発

RBE を算出するモデルと吸収線量計算アルゴリズムを組み合わせることで、RBE の変化を考慮した生物線量計算が可能なシステムを開発する。

治療計画装置 PT-PLAN (In house) をベースにして、サーバーから Computed Tomography (CT) 画像、輪郭情報、照射条件を転送し、それらジオメトリ情報から線量計算が可能な仕様とする。吸収線量の線量計算には臨床的に十分な精度であるモンテカルロ法相当のアルゴリズムを採用する。また、RBE モデルはこれまでに報告された複数のモデルを実装し、①で測定した RBE 解析結

果を反映するようにパラメータを入力する。これらの計算システムは GP-GPU 搭載のハードウェアにて高速計算に対応するよう実装する。

③ 生物線量計算システムの精度検証

②で開発した計算システムの生物線量計算精度確認のため、吸収線量および RBE の計算精度検証を行う。水等価物質内、不均質物質内（水+空気+骨）における単純条件（矩形、非矩形照射野）擬似患者条件（前立腺、鼻腔、肺照射野）で照射を行い、検出器を用いた測定値と計算システムの吸収線量計算値を比較した。さらに、臨床例に対して、システムに採用した SMC と従来臨床に用いられてきた Pencil Beam Algorithm (PBA) の計算線量の比較を行なった。また、RBE 計算精度検証として、均質物質内での深さごとの RBE の計算を行い、これまでに報告された細胞実験結果および他 RBE モデル計算結果と比較した。

(2) レトロスペクティブ解析および NTCP パラメータ決定

① 臨床例のレトロスペクティブ解析

NTCP パラメータ算出のため過去国立がん研究センター東病院にて陽子線治療を施行した患者の治療計画情報及び有害事象発生情報のレトロスペクティブ解析を行う。対象は 1999 年 4 月から 2018 年 3 月に国立がん研究センター東病院にて陽子線治療を施行した頭頸部 553 例、肺縦隔 645 例、肝臓 262 例、前立腺 799 例、食道 185 例とする。化学療法併用により正常組織反応の重症度が悪化することが予想されるため、同時放射線化学療法を施行している症例は除外する。そのため登録目標数は頭頸部 200 例、肺縦隔 200 例、肝臓 100 例、前立腺 400 例、食道 100 例とする。有害事象の規定は、眼障害、神経系障害、耳及び迷路障害、皮膚及び皮下組織障害、心臓障害、呼吸器、胸郭及び縦隔障害、胃腸障害、肝胆道系障害、腎及び尿路障害、生殖系及び乳房障害とするが、解析開始後適宜追加する。有害事象の評価期間は照射終了時より最小 3 年間とし、有害事象の評価基準は Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) ver. 4.0 に従う⁵⁾。評価期間内において最も高い重篤度をエンドポイントとする。線量情報の収集に関しては、(1) で開発した線量計算システムに、各症例の治療計画に用いた CT 画像、ターゲット形状、ビーム条件を転送し、治療計画線量の再計算を行い、DVH データを収集する。

② 部位別の NTCP パラメータ決定

NTCP モデルは光子線治療にて一般的に用いられている LKB-NTCP モデルを用いた。下記に式を示すが、このモデルは横軸を等価均一線量 (Equivalent Uniform Dose : EUD)、縦軸を NTCP とした曲線が誤差関数に従うとした数式モデルであり、体積依存係数 n 、NTCP 曲線の勾配係数 m 及び 50% の有害事象を発生する耐用線量 TD_{50} の 3 つのパラメータがある。

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t \exp(-x^2/2) dx$$

$$t = \frac{(EUD - TD_{50})}{m \cdot TD_{50}}$$

$$EUD = \left(\sum_i v_i D_i^{\frac{1}{n}} \right)^n$$

①で得られた DVH データと障害有無情報から LKB-NTCP モデルを用いてフィッティングを行い、最大推定値となる NTCP パラメータを各エンドポイントにおいて決定する。また、推定した NTCP パラメータのばらつきに対する評価として、プロファイル尤度法を用いて 95% 信頼区間を算出する。

4. 研究成果

本研究で開発する生物線量計算システムには陽子線の吸収線量計算機能、RBE の計算モデル、モデルの関数となる線エネルギー付与 (Linear Energy Transfer : LET) の計算機能が必要となる。吸収線量および LET、粒子 track の計算には、臨床的に十分な精度であるモンテカルロ法相当のアルゴリズム Simplified Monte Carlo method (SMC)⁶⁾ を採用した。RBE モデルに関しては、これまでに報告された LEM モデル⁷⁾、MKM モデル⁸⁾ など複数のモデルを利用可能な Survival code⁹⁾ を実装した。また、RBE 測定に関して、食道癌細胞株に対して X 線及び陽子線照射を行い、コロニー法を用いて細胞生存率曲線を作成し、深さごとに RBE を求めた。陽子線照射に関しては、図 1 に示すように、フラスコの手前にポリエチレン製のファントムを挿入し、さらにその厚みを変えることで細胞に照射される飛程の位置を調整した。利用する RBE モデルに (MKM モデルをデフォルトとした) 前述の実験結果から得られた X 線、陽子線の細胞生存率曲線の α, β 値の入力、モデルパラメータの調整を行なった。さらに、付随機能として生物線量計算結果のビューワー機能、さらにレトロスペクティブ解析のために複数患者の DVH 情報を自動解析し一括出力する機能をソフトウェアに組み込んだ。また、吸収線量、LET、粒子数等の並列計算の計算時間短縮のため、線量計算エンジンを GP-GPU での高速計算が可能となるよう実装した。これらのシステム開発により、細胞実験結果に基づく RBE の変化を考慮した陽子線治療患者の生物線量が計算可能となった。図 2 に計算結果の一例を示すが、RBE=1.1 の線量分布と比べて深

さによって変化する RBE の影響で線量分布が変化しているのが分かる。

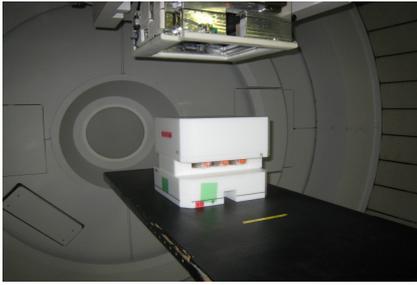


図1 陽子線照射室での細胞実験

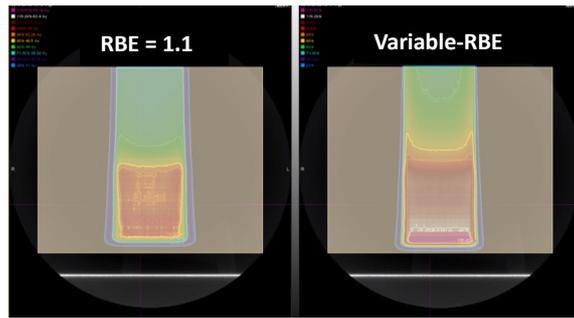


図2 単純条件における生物線量計算結果

次に、開発した計算システムの生物線量計算精度確認のため、線量計算アルゴリズム SMC の吸収線量計算精度検証および臨床例における線量分布計算、さらに RBE の計算精度検証を行った。陽子線照射室 1、2 室ごとに水等価物質内、不均質物質内（水+空気+骨）における単純条件（矩形、非矩形照射野）擬似患者条件（前立腺、鼻腔、肺照射野）で照射を行い、検出器を用いた測定値と計算システムの計算値を比較した。単純条件における計算値と測定値の比較結果の一例を図 3 に示す。擬似患者条件も含め、測定深を変えて比較した結果、全ての条件にて一致度を示す指標である γ インデックス評価（3mm/3%）にて 90%以上の一致を示した。施設許容値に対してこれらの結果は妥当な計算精度で吸収線量が計算可能であることが示唆された。

5 部位（前立腺、肝臓、鼻腔、肺、食道）、各 10 症例の計 50 症例にて PBA と SMC 線量の比較を行った。RBE は従来と同じ 1.1 を用いて生物線量計算を行いアルゴリズム間の線量変化を解析した。結果の一例を図 4 に示すが、PBA では肺症例の腫瘍内平均線量は過大評価されており、また鼻腔症例における脳幹、肺、食道症例における脊髄の最大線量は±10%程度の違いが見られた。空気、骨、軟部組織など様々な物質が混在する不均質領域が支配的な肺、鼻腔、食道において、大きな線量変化が生じることが示唆された。

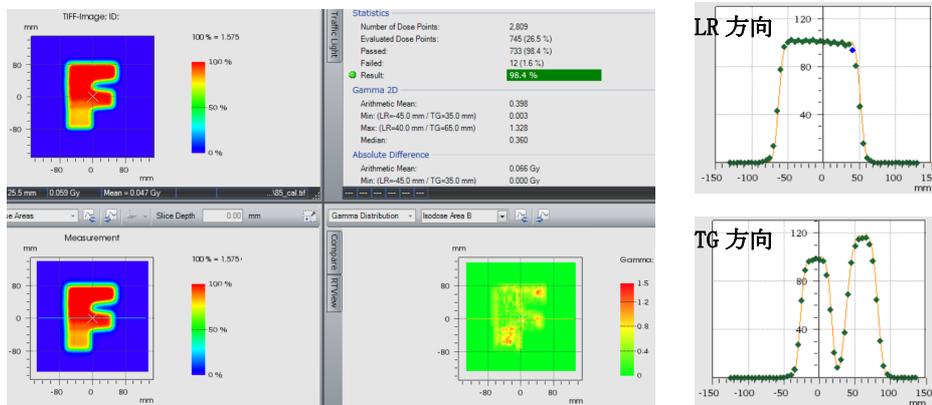


図3 非矩形照射での吸収線量計算値（図左上&実線）と測定値（図左下&点）の比較結果

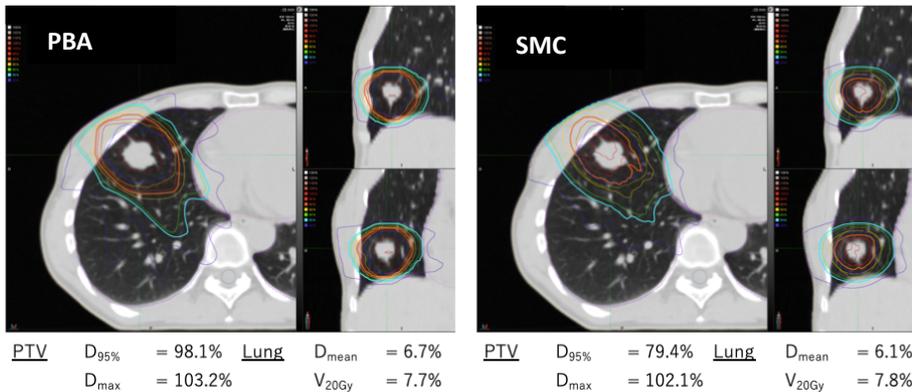


図4 肺癌症例における PBA と SMC の線量計算結果の比較 (RBE=1.1)

開発システムの RBE 計算精度検証として、過去に Khachonkham らが報告した前立腺癌細胞に対する細胞実験結果及び他種の RBE モデル (McNamara モデル) の計算結果と比較を行った¹⁰⁾。文献の照射条件にて生物線量計算を行なった結果 (図 5) および RBE 計算値の比較結果 (図 6) を示す。各深さにおける RBE の計算結果は、細胞実験結果に比べて低い結果となったが、他 RBE モデルの計算結果とは良好な一致を示した。本結果から、RBE 計算のモデリングの必要性および精度の改善、様々な種類の細胞実験結果との比較検証の必要性が示唆された。

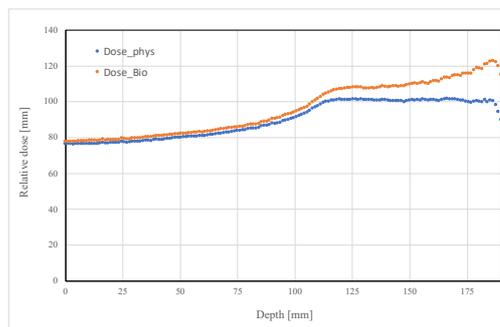


図 5 均質物質内での深さごとの生物線量計算値

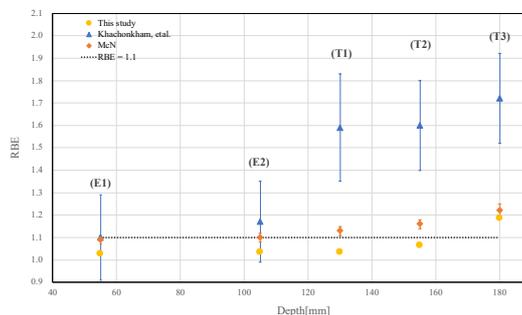


図 6 RBE 計算値との比較結果 (Khachonkham et al 実験結果, McNamara モデル)

本開発システムを用いて、過去に陽子線治療を実施した前立腺癌症例の治療計画情報から生物線量の再計算を実施し、それらの線量情報及び診療情報のレトロスペクティブ解析を行った。レトロスペクティブ解析に関しては、前立腺癌以外の症例も含めて 2021 年度も継続して実施し正常組織別の NTCP モデルパラメータを決定する。

近年の NTCP モデルに関する報告にて、Jesper らは X 線治療のデータベースを用いた NTCP モデルは陽子線治療患者の有害事象を過大/過少に予測し、さらに RBE や画像誘導技術の不確かさは臨床成績に影響し予測精度を低下させると報告している¹¹⁾。そのため、本研究で得られる陽子線治療のデータベースを用いた NTCP モデルによって、より精度の高い有害事象発生予測が期待できる。

<引用文献>

- 1) Feng-Ming K et al, Physical Models and Simpler Dosimetric Descriptors of Radiation Late Toxicity Semin Radiat Oncol, 17 (2007)
- 2) Lyman JT. Complication Probability as Assessed from Dose-Volume Histograms. Radiat Res, 104, 1985
- 3) Burman C et al. Fitting of Normal Tissue Tolerance Data to an Analytic Function. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 21 (1991)
- 4) Pankaj C et al. Relative Biological Effectiveness Variation Along Monoenergetic and Modulated Bragg Peaks of a 62-MeV Therapeutic Proton Beam: A Preclinical Assessment Int J Radiat Oncol Biol Phys, 90 (2014)
- 5) JCOG ホームページ <http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcaev4.html>
- 6) Hotta K, et al. Improved dose-calculation accuracy in proton treatment planning using a simplified Monte Carlo method verified with three-dimensional measurements in an anthropomorphic phantom, Phys. Med. Biol. 55; 3545-3556 (2010)
- 7) M. Scholz et al. Track structure and the calculation of biological effects of heavy charged particles, Advances in Space Research 18, 5-14 (1996)
- 8) Y. Kase, et al. Biophysical calculation of cell survival probabilities using amorphous track structure models for heavy-ion irradiation, Physics in Medicine and Biology 53, 37-59 (2008)
- 9) L. Manganaro et al. Survival: a simulation toolkit introducing a modular approach for radiobiological evaluations in ion beam therapy. Physics in Medicine and Biology 63(8), 08NT01 (2018)
- 10) S. Khachonkham et al. RBE variation in prostate carcinoma cells in active scanning proton beams: In-vitro measurements in comparison with phenomenological models. Physica Medica 77, 187-193 (2020)
- 11) Jesper P et al. Cross-modality applicability of rectal normal tissue complication probability models from photon-to proton-based radiotherapy. Radiat Oncol, 142, 253-260 (2020)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
研究協力者	堀田 健二 (Hotta Kenji)	国立がん研究センター東病院 (82606)	

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