

放射線療法への数理的アプローチ

水田 正弘 大学統計教員育成センター 特任教授

1. 腫瘍に対する放射線療法について

悪性腫瘍(癌)に対する四大療法として、手術療法、放射線療法、化学療法(抗がん剤)、免疫療法があります。そのうち放射線療法は、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回る場合も多くなってきました。その背景には、定位放射線治療(SRT: Stereotactic Radio Therapy, SBRT: Stereotactic Body Radio Therapy)および強度変調放射線治療(IMRT: Intensity Modulated Radio Therapy)、さらには、金マーカーを利用した動体追跡照射技術(Real-Time Tumor-Tracking Radiation Therapy)により、mm単位の精度で照射を制御することが可能になったことがあります。特に、北海道大学病院陽子線治療センターでは、これらの技術に加えて、ブラッグピークが存在する陽子線の利用、スポットスキャンによるデジタル化した照射計画により、精度の高い治療が実施されています。これらの大きな特徴は、腫瘍を含む計画標的(PTV: Planning Target Volume)以外への放射線の照射を低減することです。放射線療法では、週に5回通院して、全体で30回程度の照射をする分割照射が基本になっています。しかし、SRTや陽子線治療では、少数回の照射で計画することもあります。

2. 分割照射に関する「教科書的説明」

放射線療法において、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ます。国内外における大部分の放射線治療の教科書では、その理由として、正常組織とがん組織における、放射線照射後の亜致死損傷(SLD: Sublethal Damage)からの回復の差を上げています。すなわち、がん組織と比べて正常組織の照射後の回復が大きいため、1回の線量を小さくして、数時間(通常24時間)の間で正常組織がある程度回復したのちに、次の照射を実施するのが適切であるとの説明です。しかし、その説明では30回の照射ではなく、それ以上の分割をすることの可否、さらに、最近、注目されている、陽子線や重粒子線による治療では、照射回数は比較的少ないことを説明することができません。

3. 放射線の影響モデル

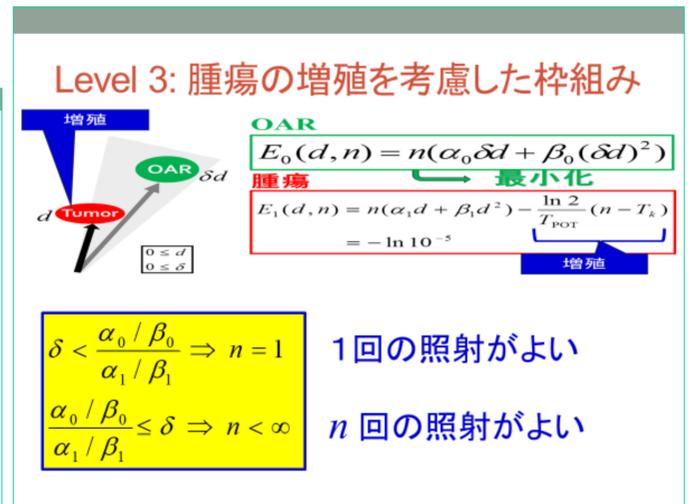
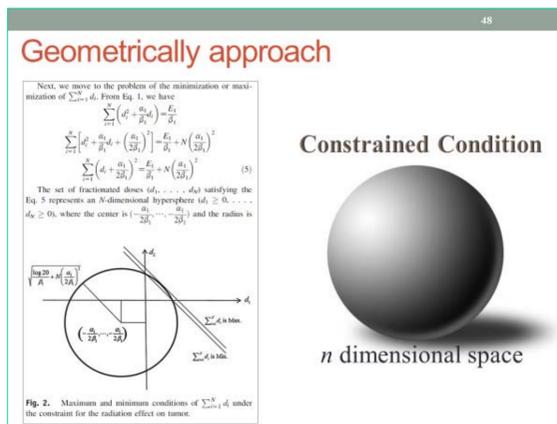
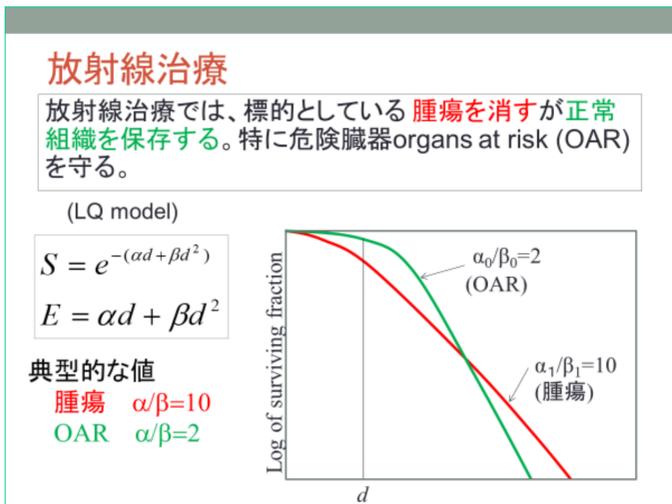
放射線の照射線量に対する臓器や細胞への影響についてのモデルは多数、提案されていますが、その中で、最も広く知られているのは、LQ model (Linear Quadratic model)です。これは、吸収線量 d Gy (物質1kg当り、 d ジュールのエネルギー吸収を与える量)に対する細胞などの生存率を $S = e^{-(\alpha d + \beta d^2)}$ とするものです。ここで、 α, β は、細胞などに依存した定数です。LQ modelは、診療放射線技師国家試験などにも出題されるほど一般的です。さらに、LQ modelにおいて高線量の当てはまりを補正したUSC (Universal Survival Curve)も知られています。

4. 放射線による治療のモデル

放射線療法において基本的な考え方は、「標的としている腫瘍を消すが、正常組織を保存する」ことでもあります。mizuta et al. (2012)では、この考え方を数理的なフレームワークで表現しました。すなわち、「腫瘍を消す」ことを制約条件として、「正常組織への損傷 (Damage Effect)」を最小とすべき目的関数としたものです。この制約条件付き最適化問題を解くことで、(理論的な)最適分割照射計画を求めることができました。最も単純な設定では、腫瘍への照射に対して、リスク臓器(OAR: organ at risk)に照射される割合が小さいときは、少ない照射回数に適しており、その逆であれば、多い照射回数が好ましいことになります。このことは、放射線の専門医の感覚と一致しています。さらに、陽子線治療などにおいて照射回数を少なくすることの理論的説明になっています。

5. 今後の発展

大部分の悪性腫瘍では、複数の癌が存在します。このような場合における放射線療法では、それらの癌に対して同時に照射することが多いようです。しかし、日を変えて別々に照射することも考えられます。これについては、未解決な問題であります。現在、放射線治療分野で世界的な研究を推進している複数の専門家と共同研究を進めています。



PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

Advanced

Display Settings: Abstract Send to: []

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Mar 13. [Epub ahead of print]

A Mathematical Study to Select Fractionation Regimen Based on Physical Dose Distribution and the Linear-Quadratic Model.

Mizuta M, Takao S, Date H, Kishimoto N, Sutherland KL, Onimaru R, Shirato H.
Laboratory of Advanced Data Science, Information Initiative Center, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan.

Abstract
PURPOSE: Hypofractionated irradiation is often used in precise radiotherapy instead of conventional multifractionated irradiation. We propose a novel mathematical method for selecting a hypofractionated or multifractionated irradiation regimen based on physical dose distribution adding to biologic consideration.
METHODS AND MATERIALS: The linear-quadratic model was used for the radiation effects on tumor and normal tissues, especially organs at risk (OARs). On the basis of the assumption that the OAR receives a fraction of the dose intended for the tumor, the minimization problem for the damage effect on the OAR was treated under the constraint that the radiation effect on the tumor is fixed.
RESULTS: For an N-time fractionated irradiation regimen, the constraint of tumor lethality was described by an N-dimensional hypersphere. The total dose of the fractionated irradiations was considered for minimizing the damage effect on the OAR under the hypersphere condition. It was found that the advantage of hypofractionated or multifractionated irradiation therapies depends on the magnitude of the ratio of α/β parameters for the OAR and tumor in the linear-quadratic model and the ratio of the dose for the OAR and tumor.
CONCLUSIONS: Our mathematical method shows that multifractionated irradiation with a constant dose is better if the ratio of α/β for the OAR and tumor is less than the ratio of the dose for the OAR and tumor, whereas hypofractionated irradiation is better otherwise.

Copyright © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

放射線治療のトップジャーナル 被引用数76

