



Title	数理腫瘍モデルに基づく高精度放射線治療における不確かさと腫瘍体積への影響評価
Author(s)	中野, 永
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96242
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 （ 中 野 永 ）	
論文題名	数理腫瘍モデルに基づく高精度放射線治療における不確かさと腫瘍体積への影響評価
<p>論文内容の要旨</p> <p>【背景】近年の放射線治療は、コンピュータの高性能化やIT技術の進歩、そして技術革新により腫瘍に対して高い線量を正確に照射し、正常組織への線量を低下させる高精度放射線治療が普及している。しかしながら、日々の放射線照射時の様々な不確かさにより、計算線量と実際に照射された患者の体内線量が完全に一致して再現されることはない。腫瘍への照射線量に対する物理学的な不確かさを評価した先行研究はこれまでに数多く報告されているが、生じた不確かさが腫瘍体積に与える影響を評価した報告は少ない。本論文では、高精度放射線治療の中でも肺癌に対する体幹部定位放射線治療（stereotactic body radiation therapy; SBRT）と多発脳転移に対するシングルアイソセンタ脳定位放射線治療（single-isocenter multiple metastases; SIMM）に焦点を当て、数理腫瘍モデルに基づいて高精度放射線治療において生じる不確かさが腫瘍体積に与える影響を評価した論文を統合する内容とした。</p> <p>【主論文1】非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer ; NSCLC）に対するSBRTによる腫瘍細胞への致死効果を予測するために、常微分方程式（ordinary differential equation; ODE）とマイクロドジメトリック運動学モデル（microdosimetric kinetic model; MKM）を組み合わせた新しい数理腫瘍モデルを開発した。(1) 細胞生存率モデルの違い（線形二次曲線モデルとMKM）、(2) 腫瘍体積に対する活動性および休止性腫瘍細胞の比率、(3) 照射時間の長さ、以上の不確かさが生じた際のNSCLCのA549およびNCI-H460の細胞株に対する照射終了時の腫瘍体積から治療効果を評価した。使用した細胞生存率モデルの違い、活動性腫瘍細胞の比率、そして照射時間の長さは治療効果に影響を与えた。ODEとMKMを組み合わせた数理腫瘍モデルに基づく本研究の結果は、今後のNSCLCに対するSBRTをより最適化するために必要な知見や情報を提供可能になると考えられる。</p> <p>【主論文2, 3】多発脳転移に対して単一のアイソセンタを用いて複数のターゲットである多発脳転移を同時に照射するSIMMは、アイソセンタがターゲットの中心に必ずしも存在しないため、従来の照射法と比較して患者セットアップ時の不確かさがターゲットへの照射線量に与える影響が大きくなると考えられる。本論文では、自作プログラムによりターゲットに対して仮想的な3次元線量分布を作成し、ターゲットの直径、アイソセンタからの距離、患者セットアップ時の不確かさが変化した場合のターゲット線量を評価した。ターゲットの直径が小さく、アイソセンタからの距離と患者セットアップ時の不確かさが大きくなる程、ターゲット線量は大きく低下した（主論文3）。主論文3で導出したSIMMにおける低下したターゲット線量が腫瘍体積に及ぼす影響を数理腫瘍モデルに基づいて評価した。不確かさが大きくなることでターゲット線量が低下すると、SIMM照射終了時の腫瘍残存体積率が大きくなることが示された（主論文 2）。主論文2と3の結果より、SIMMにおける不確かさは腫瘍体積に影響を与えることから、不確かさには注意が必要であることが示唆された。</p> <p>【総括】本論文では数理腫瘍モデルに基づき高精度放射線治療における不確かさが腫瘍体積に与える影響を評価し、本論文の革新的なアプローチは、今後実現しなければならない患者個別化放射線治療に貢献すると考えられる。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (中 野 永)			
論文審査担当者	(職) 氏 名		
	主 査	教授	西尾 禎治
	副 査	教授	小泉 雅彦
	副 査	教授	小山内 実

論文審査の結果の要旨

【主論文1】

体幹部定位放射線治療（stereotactic body radiation therapy; SBRT）は、腫瘍に局限した領域に1回10Gyを超える高線量を照射する方法であり、早期非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer; NSCLC）に対する標準治療となっている。しかしながら、SBRTの放射線生物学的効果において幾つか課題がある。放射線生物学的効果を評価し臨床使用されている計算モデルであるlinear quadratic model（LQM）の計算値は、1回10Gyを超える高線量域において細胞生存率の測定値と差が生じると報告がある。また、SBRTは通常の照射法と比較して照射時間が延長するため、照射中に腫瘍細胞の回復現象が起きることで放射線致死効果が低下するといった報告もある。したがって、SBRTにおける使用する放射線生物学的効果の計算モデルや照射時間などの不確かさが腫瘍体積へ与える影響をマイクロドジメトリック運動学モデル（microdosimetric kinetic model; MKM）に基づいた新たな数理腫瘍モデルにより評価した。腫瘍細胞の状態と腫瘍増殖率を区別する常微分方程式（ordinary differential equation; ODE）に基づく多成分数学モデル（multi-component mathematical model; MCM）とMKMを組み合わせることで、放射線照射による腫瘍細胞の致死と増殖を計算し、SBRTによる腫瘍体積への影響を評価した。NSCLCのA549とNCI-H460（H460）細胞における腫瘍増殖と放射線感受性を表す測定値を使用し、測定値に一致するように数理腫瘍モデルのパラメータの最適化を行った。吸収線量ごとの照射時間を1、5、10、30、60分、総腫瘍体積を500 mm³、1000 mm³、2000 mm³、処方線量は48 Gy/4回、54 Gy/3回と設定した。またSBRTの効果を評価するために照射終了1日後の腫瘍体積の初期腫瘍体積に対する比率を使用した放射線効果値（radiation effectiveness value; REV）を定義し、評価を行った。

数理腫瘍モデルにおけるMCMによる腫瘍増殖の計算値とMKMを用いた細胞生存率の計算値は測定値と良好な一致を示した。MCMとMKMを組み合わせた数理腫瘍モデルにおいて、LQMを組み合わせた場合と比較してREVは大きく低下した。照射時間延長はREVに影響を与え、照射時間が長くなるほどREVは大きく低下した。REV低下の傾向は、総腫瘍体積が500 mm³、処方線量48 Gy/4回と総腫瘍体積と処方線量が小さいほど大きくなった。また、A549とH460細胞ともに同様の傾向であった。

NSCLCに対するSBRTにおいて、ODEとMKMを組み合わせた新たな数理腫瘍モデルを用いることで腫瘍体積を評価した。細胞生存率の計算モデルや照射時間のような不確かさがSBRTにおける腫瘍体積に影響を与える可能性が示唆された。

【主論文2と3】

多発脳転移に対する放射線治療において、近年では単一のアイソセンタと強度変調回転照射を用いて複数のターゲットを同時に照射するSingle-isocenter multiple metastases（SIMM）が用いられてい

る。アイソセンタが多くの条件でターゲット中心に存在しないため、患者セットアップエラーがターゲット線量に及ぼす影響は増加すると考えられる。したがって、患者セットアップエラーにより低下した物理学的なターゲット線量が腫瘍体積に及ぼす影響を数理腫瘍モデルに基づいた評価し、腫瘍体積の許容値を満たすためのアイソセンタからの距離を導出した。

自作ソフトウェアを用いて、臨床条件を模擬した直径 1.0、2.0、3.0 cmのターゲット (gross tumor volume; GTV) と27 Gy/3回の処方線量の線量分布をGTVに対して作成した。アフィン変換によりアイソセンタまでの距離 (0-10 cm) を変化させながらGTVの並進誤差 (0-1.0 mm) と回転誤差 (0-1.0°) を計算することで、GTVに対する6軸セットアップエラーの付与を行った。肺癌の多発脳転移を想定したNSCLCのA549とH460細胞の腫瘍増殖と放射線感受性を表す測定値に対して最適化を行ったMCMとLQMを組み合わせた数理腫瘍モデルを使用することで、多発脳転移に対するSIMMにおける腫瘍増殖と放射線照射による腫瘍致死効果を計算し、照射終了後のGTV体積を評価した。また、照射終了時のGTV体積率の許容値を10%、35%、50%と定義した。

6軸セットアップエラーとのアイソセンタからの距離が大きく、GTVの直径が小さいほど物理的なGTV線量の減少率は大きくなった。6軸セットアップエラーとのアイソセンタからの距離が大きく、GTVの直径が小さいほど、照射終了後のGTV体積率は大きくなる結果となった。GTV体積率の許容値10%と6軸セットアップエラー 0.5 mmと0.5° の場合、1.0 cmのGTVにおけるGTV体積率の許容値を満たすために必要なアイソセンタからの距離は、A549では2.0 cm、H460では2.4 cmと、より短いアイソセンタからの距離の設定が必要となった。一方で許容値35%または50%、6軸セットアップエラー 0.5 mmと0.5° の場合、アイソセンタからの距離が10 cm程度離れたとしても全てのGTVは体積率の許容値を満たす結果となった。

多発脳転移に対するSIMMにおいて、アイソセンタからの距離と6軸セットアップエラーが大きく、そしてGTVの直径が小さいほど、数理腫瘍モデルに基づいた評価において腫瘍体積率は増加した。また、腫瘍体積率の許容値を満たすためには、より短いアイソセンタからの距離の設定が必要となる可能性が示唆された。

上記の通り、肺癌に対するSBRTと多発脳転移に対するSIMMに焦点を当て、数理腫瘍モデルに基づいて高精度放射線治療において生じる不確かさが腫瘍体積に与える影響を評価した。本論文で用いた数理腫瘍モデルによるアプローチと人工知能やビッグデータを組み合わせることで、今後の放射線治療における様々なデータの統合により、実際の物理学的な腫瘍情報から腫瘍制御率などの定量的評価が可能となり、今後実現しなければならない患者個別化放射線治療開発に向けた新たなデータ蓄積と基盤構築に繋がる可能性を示した。このような独創的な視点により、放射線治療において生じる様々な物理学的な指標と放射線生物学的な指標を繋ぐために重要な基盤技術と評価方法を提案した。以上の内容を踏まえ、本論文審査を行った結果、合格と判定した。

以上のことから博士（保健学）の授与に値すると判断する。