

悪性腫瘍の放射線治療における 数理的効果予測に関する研究

学位論文内容の要旨

放射線治療では放射線のエネルギーで癌細胞中の DNA などに損傷を与え、癌細胞を死滅させる。腫瘍は癌細胞で構成されているので、癌細胞の死滅によって腫瘍が縮小あるいは消失する。現在の放射線治療では照射する放射線のエネルギー量(線量)は過去の症例に基づいて経験的に決定されている。もし線量と治療効果の定量的な関係が明らかになれば、最低限の被曝でより効果的な治療を実現するための有力な情報となりうる。そのためにはシミュレーションによる治療効果予測が有効である。

これまで放射線治療のシミュレーションが数多く行われてきた。その多くは細胞生物学あるいは分子生物学に基づき、細胞の代謝活動や放射線による細胞死を計算するものである。また、放射線物理学の観点からは、生体内に入射した放射線が引き起こす生体分子の電離・励起反応のシミュレーションも行われている。これらは放射線治療の機序解明に大きく寄与しているが、腫瘍の放射線治療効果を予測する手法はいまだ提案されていない。

そこで本研究では、腫瘍の治療効果を定式化することによる数理的治療効果予測手法について検討した。放射線治療の治療効果は腫瘍領域の縮小であるため、物体の変形を取り扱う力学問題とのアナロジーによる現象の記述が可能である。本研究では放射線を照射した際の腫瘍領域の形状変化を記述する方程式を、外力を負荷した際の物体の変形を表す固体力学の諸関係式から類推し、放射線治療効果の数理モデルを構築した。得られた治療効果予測方程式は有限要素法などの近似解法を用いて解くことが可能である。開発した治療効果予測モデルを汎用の有限要素解析ソフトウェアに組み込み、放射線治療効果のシミュレーションを行った。

さらに本研究では腫瘍の三次元表面形状に基づく治療効果の評価手法について検討した。腫瘍の表面形状を半径などの幾何学的パラメータで表すことで、治療による形状の変化を定量的に評価することが可能となった。また、三次元表面形状の特徴を視覚的に把握するため、二次元のマップを用いた腫瘍形状の表現法を提案した。さらに、腫瘍位置の変動および形状の変化が腫瘍の線量分布に与える影響についても解析を行った。

以上の手法を子宮頸癌および頭頸部リンパ節腫瘍の臨床例に適用し、放射線治療効果のシミュレーションおよび治療効果の評価を行った。腫瘍の三次元形状モデルは治療計画および経過観察の目的で撮影された CT 画像から作成した。シミュレーションに必要なパラメータの値は治療期間中の腫瘍体積および形状の変化に基づいて決定した。子宮頸癌、頭頸部リンパ節腫瘍のいずれの症例においても本治療効果予測手法は臨床結果とよく一致する結果を示しており、本手法の妥当性が確認された。また、各症例の治療期間中の腫瘍三次元形状の変化を解析した結果、腫瘍はおおむね治

療開始時の形状を保ったまま縮小していることが明らかとなった。さらに、治療期間中の腫瘍の線量分布は大きく変化していないことを確認した。

以上より、本研究で提案された数理的放射線治療効果予測手法は臨床における種々の症例の治療効果を表現し得ることが確認された。また、腫瘍形状に基づく治療効果評価手法は治療期間中の腫瘍領域の変化を明らかにした。これらの手法を用いることにより、予測した治療期間中の腫瘍形状変化に基づき照射範囲を最適化する新たな放射線治療技術が実現することが期待される。

本論文は全6章で構成されており各章の概要は以下のとおりである。

第1章では、本論文の総括的な序論として、研究の背景および目的について述べる。

第2章では、放射線治療について概説する。放射線に対する生体反応、および現在の放射線治療技術について述べる。また、放射線治療効果の数学モデルを導出し、コンピュータを用いて数値シミュレーションを行った例を示す。

第3章では、力学アナロジーの手法を用いた放射線治療効果の数理的予測手法を提案する。本手法では外力に対する物体の変形を表す固体力学の諸関係式からの類推によって放射線治療効果を定式化した。得られた放射線治療の数理モデル式を汎用の有限要素法ソフトウェアに組み込むことで治療効果のシミュレーションを行った。本手法を3例の子宮頸癌の臨症例に適用し、妥当性を示した。

第4章では、腫瘍の三次元形状に基いた放射線治療効果の評価法および腫瘍形状変化のシミュレーション手法について述べる。腫瘍の三次元形状の特徴を視覚的に評価するため、表面形状を色によって表す二次元の表面形状マップを導入した。また、体積、表面積、半径などのパラメータを用いて治療期間中の腫瘍形状変化を定量化した。さらに、治療初期の腫瘍の形状変化に基づいてシミュレーションのパラメータを決定し、治療終了時の腫瘍形状を推測するシミュレーション手法を提案した。以上を3例の頭頸部リンパ節腫瘍の症例に適用し、治療期間中腫瘍は初期の形状を保ったまま相似形で縮小していることを明らかにした。

第5章では、これまでに提案した手法の臨床応用の検証結果について述べる。6例の頭頸部リンパ節腫瘍の治療効果シミュレーションおよび治療効果の評価を行った。さらに治療期間中の腫瘍の位置の変動および腫瘍線量分布の変化の解析を行った。治療効果シミュレーションではそれぞれの症例において臨床結果を表現することが可能であった。腫瘍の三次元形状解析からは、いずれの症例も治療期間中その形状が大きく変化せず、腫瘍位置の変動もおおむね $\pm 5\text{mm}$ 程度であることが明らかとなった。また、治療期間中の腫瘍位置の変動および形状の変化を調査し、腫瘍線量分布の評価を行った。治療期間を通して腫瘍には十分な線量が照射されていることを確認したが、正常組織の変化が線量分布へ与える影響など、考慮すべき課題も明らかとなった。

第6章では、結論として本研究で得られた結果を総括するとともに、臨床応用へ向けた課題や今後の展望などについてまとめた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 但 野 茂

副 査 教 授 成 田 吉 弘

副 査 教 授 大 橋 俊 朗

副 査 教 授 白 土 博 樹 (医学研究科)

学位論文題名

悪性腫瘍の放射線治療における 数理的効果予測に関する研究

悪性腫瘍(癌)の放射線治療では、放射線エネルギーで癌細胞中のDNAなどに損傷を与え、癌細胞を死滅させる。腫瘍は癌細胞で構成されているので、癌細胞の死滅によって腫瘍が縮小あるいは消失する。照射する放射線エネルギー(線量)を増大させると、より多くの癌細胞を死滅させることができる。しかし、それに伴って腫瘍周辺の正常組織の放射線障害の危険性も高まる。そこで、正常組織の被曝を最低限に抑え、腫瘍においては最大限の治療効果が表れるように照射線量を決定する必要がある。もし線量と治療効果の定量的な関係が明らかになれば、最低限の被曝でより効果的な治療が実現可能となる。そのためには数値解析による治療効果予測技術の発展が望まれている。

これまで放射線治療の数理的研究が数多く行われてきた。多くは細胞生物学あるいは分子生物学に基づき、細胞の分裂・増殖や細胞死による癌細胞数の変化を計算するものである。また、放射線物理学の観点からは、生体内に入射した放射線が引き起こす生体分子の電離・励起反応のシミュレーションも行われている。これらは放射線治療の機序解明に寄与しているが、腫瘍の放射線治療効果を予測する手法までは至っていない。

そこで本研究では、腫瘍の治療効果を定式化することによる数理的治療効果予測手法を提案している。放射線治療の治療効果は腫瘍領域の縮小と判断できるため、物体の変形に関する力学問題とのアナロジーによる記述が可能となる。本研究では、放射線を照射した際の腫瘍領域の形状変化を記述する方程式を、外力負荷時の物体変形を表記する固体力学の諸関係式と等価として、放射線治療効果の数理モデルを構築している。これらの治療効果予測方程式は、有限要素法などの数値解法を用いて解くことが可能となる。開発した治療効果予測モデルを汎用の有限要素解析ソフトウェアに組み込み、放射線治療効果のシミュレーションを行っている。

さらに本研究では、腫瘍の三次元表面形状に基づく治療効果の評価手法について検討している。腫瘍の表面形状を幾何学的パラメータで表すことで、治療による形状変化の定量的な評価を行っている。また、三次元表面形状の特徴を図式的に表示するため、二次元マップによる腫瘍形状の表現法を提案している。さらに、腫瘍位置の変動および形状の変化が腫瘍の線量分布に与える影響についても解析を行っている。

以上の手法を子宮頸癌および頭頸部リンパ節腫瘍の臨床例に適用し、放射線治療効果のシミュレーションおよび治療効果の評価を行っている。腫瘍の三次元形状モデルは、臨床上の治療計画および経過観察の目的で撮影された CT 画像から作成したものを使用している。シミュレーションに必要なパラメータの値は治療期間中の腫瘍体積および形状の変化に基づいて決定している。子宮頸癌、頭頸部リンパ節腫瘍のいずれの症例においても本治療効果予測手法は、臨床結果とよく一致しており、本手法の妥当性を確認している。また、各症例の治療期間中の腫瘍三次元形状の変化を解析した結果から腫瘍はおおむね治療開始時の形状を保ったまま縮小していることや、治療期間中の腫瘍の線量分布は大きく変化していないことを明らかにしている。

これを要するに、著者は、腫瘍の放射線治療効果に対する数理的予測手法を提案したものであり、これらの成果は、医療福祉工学や人間機械システムデザイン学の発展に寄与するところ大である。よって、著者は北海道大学博士(工学)の学位を授与される資格があるものと認める。