



Title	スキャニング陽子線治療における線量付与の空間・時間的構造が生物学的効果に及ぼす影響に関する研究
Author(s)	笠松, 幸生
Citation	北海道大学. 博士(医理工学) 甲第15516号
Issue Date	2023-03-23
DOI	10.14943/doctoral.k15516
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/90075">http://hdl.handle.net/2115/90075</a>
Type	theses (doctoral)
File Information	Koki_Kasamatsu.pdf



[Instructions for use](#)

学位論文

スキャンニング陽子線治療における線量付与の空間・時間的構造が

生物学的効果に及ぼす影響に関する研究

(Studies on impact of spatial and temporal structure of the dose delivery  
on biological effectiveness in scanning proton therapy)

2023年3月

北海道大学

笠松 幸生



学位論文

スキャンニング陽子線治療における線量付与の空間・時間的構造が

生物学的効果に及ぼす影響に関する研究

(Studies on impact of spatial and temporal structure of the dose delivery  
on biological effectiveness in scanning proton therapy)

2023年3月

北海道大学

笠松 幸生

# 目次

発表論文目録および学会発表目録.....	1
第1章 緒言.....	3
1.1 がんと放射線治療の概要.....	3
1.2 陽子線の線エネルギー付与.....	5
1.3 陽子線治療における生物効果.....	7
1.4 細胞の損傷修復.....	10
1.5 散乱体照射法とスキヤニング照射法.....	11
1.6 本研究の目的.....	13
1.7 本論文の構成と概要.....	14
略語表.....	16
第2章 生物物理モデルによる陽子線生物効果の推定.....	17
2.1 Linear Quadratic モデル.....	17
2.2 LQ モデルに基づく RBE・生物線量の導出.....	18
2.3 細胞実験から得られる LQ モデルのパラメータ.....	19
2.4 種々の生物物理モデルにおける LQ パラメータの LET 依存性.....	21
2.5 修復効果と Lea-Catcheside の G-factor.....	25
第3章 修復効果の細胞固有パラメータ依存性.....	29
3.1 手法.....	29
3.1.1 線量率構造モデル.....	29
3.1.2 修復効果影響の評価のための $RBE_r$ の定義.....	31
3.1.3 生物モデルパラメータ.....	31
3.1.4 治療計画: 水ファントム.....	33
3.1.5 治療計画: 患者プラン.....	34
3.2 結果.....	35
3.2.1 水ファントム.....	35
3.2.2 患者プラン.....	38
3.3 考察.....	43
第4章 スキヤニング陽子線治療における線量率構造の影響評価.....	46
4.1 手法.....	46
4.1.1 線量率構造モデル.....	46
4.1.2 線量計算用パラメータセット.....	50
4.1.3 治療計画: 水ファントム.....	50
4.1.4 治療計画: 患者プラン.....	51
4.1.5 評価指標.....	52
4.2 結果.....	52
4.2.1 水ファントム.....	52
4.2.2 患者プラン.....	55

4.3 考察.....	59
4.3.1 結果に対する考察.....	59
4.3.2 今後に向けた考察.....	63
第5章 総括および結論.....	66
謝辞.....	69
引用文献.....	71

## 発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Koki Kasamatsu, Taeko Matsuura, Sodai Tanaka, Seishin Takao, Naoki Miyamoto, Jin-Min Nam, Hiroki Shirato, Shinichi Shimizu, Kikuo Umegaki  
“The impact of dose delivery time on biological effectiveness in proton irradiation with various biological parameters”  
*Medical Physics*, **47**, 4644-4655, (2020)
2. Koki Kasamatsu, Sodai Tanaka, Koichi Miyazaki, Seishin Takao, Naoki Miyamoto, Shusuke Hirayama, Kentaro Nishioka, Takayuki Hashimoto, Hidefumi Aoyama, Kikuo Umegaki, Taeko Matsuura  
“Impact of a spatially dependent dose delivery time structure on the biological effectiveness of scanning proton therapy”  
*Medical Physics*, **49**, 702-713, (2022)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Koki Kasamatsu, Hiroki Shirato, Taeko Matsuura  
“SLD repair impact on prolonged proton irradiation with various biological parameters”  
The 7th GI-CoRE Medical Science and Engineering Symposium, 2019/8/18, Hokkaido University Sapporo campus
2. Koki Kasamatsu, Taeko Matsuura, Seishin Takao, Sodai Tanaka, Naoki Miyamoto, Jin-Min Nam, Hiroki Shirato, Kikuo Umegaki  
“SLD repair impact on prolonged proton irradiation with various cell specific parameters”  
第 119 回日本医学物理学会学術大会, 2020 年 5-6 月, オンライン
3. Koki Kasamatsu, Taeko Matsuura, Sodai Tanaka, Kikuo Umegaki  
“SLD repair impact on treatment effectiveness of proton therapy with various cell specific parameters”  
2020 Joint American Association of Physicist in Medicine (AAPM)|Canadian Organization of Medical Physicist (COMP) Virtual Meeting, 2020/7, virtual
4. Koki Kasamatsu, Hikaru Hosoi, Sodai Tanaka, Koichi Miyazaki, Seishin Takao, Naoki Miyamoto, Kikuo Umegaki, Shinichi Shimizu, Taeko Matsuura  
“Inclusion of energy layer structure into an evaluation of dose delivery time effect in scanning

proton therapy”

第 121 回日本医学物理学会学術大会, 2021 年 4 月, 神奈川県パシフィコ横浜

5. Koki Kasamatsu, Hikaru Hosoi, Sodai Tanaka, Koichi Miyazaki, Seishin Takao, Naoki Miyamoto, Kikuo Umegaki, Takayuki Hashimoto, Kentaro Nishioka, Shinichi Shimizu, Taeko Matsuura

“Influence of sub-lethal damage repair on biological effectiveness of proton with the consideration of dose delivery time structure in scanning proton therapy”

American Association of Physicist in Medicine (AAPM) 63<sup>rd</sup> Annual Meeting, 2021/7/25-29, virtual



# 第1章 緒言

## 1.1 がんと放射線治療の概要

がんは依然として我が国における死因の割合の最上位を占める疾患である。国立がん研究センターがん情報サービスによれば、日本国内における 2020 年のがん死亡者数は 37 万人を超えており、年ごとに増加を続けている(図 1.1, 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計))。主な要因は高齢化とされている。がんの克服と地域に関わらずに適切な医療を行うことを目指して 2006 年に成立したがん対策基本法(厚生労働省 HP)は 2016 年に改正され、改正がん対策基本法(厚生労働省 HP)としてより患者の生活の質(QOL; Quality of life)を意識したがん対策戦略の基盤となっている。国内の高齢化が進む中、こうした施策を受けてより効果的ながん治療の開発が望まれている。

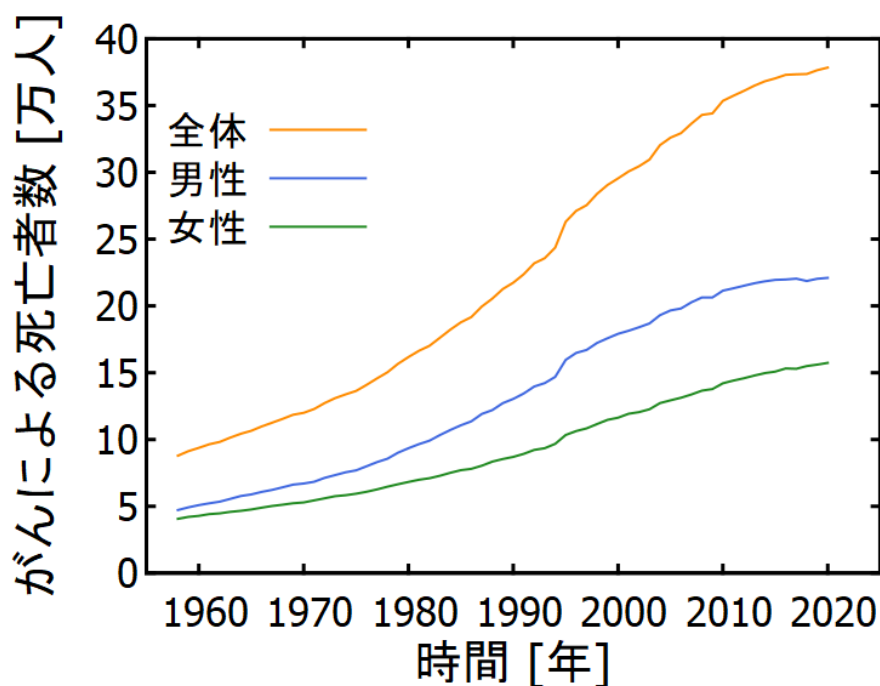


図 1.1 日本におけるがん死亡者数の年次推移(国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計)のデータをもとに作成)

がんに対する三大治療法として、外科治療、化学療法、そして放射線治療が広く知られている。近年では第4の治療法になる可能性として免疫を利用した治療法や、これらを組み合わせた集学的治療が研究されている。外科治療はがんの病巣自体を物理的に切

除する手法であり、多くのがんで効果が示されている。一方その侵襲性の高さから、体力の衰えのある高齢者に対してはときに適応しづらいこともある。化学療法は抗がん剤治療とも呼ばれ、薬剤によってがんを制御しようとするものである。外科手術のような侵襲性は無いが、種類によっては副作用が大きいものもある。放射線治療は本論文の主題であり、DNA(deoxyribonucleic acid)を損傷させることによってがん細胞の増殖能を無くし、治癒に導く治療法である。放射線治療は非侵襲的で QOL の高い治療法であり、高齢化の進む現代で注目されている。デメリットとなるのは放射線による正常臓器への副作用であり、低減のための技術開発・研究が行われている。

現在、世界的に行われている放射線治療の多くを占めるのは X 線によるものである。X 線は非荷電粒子線に分類され、物質との相互作用のうち主に、光電効果、コンプトン散乱、電子陽電子対生成によって物質中にエネルギーを付与する。X 線はビルドアップ部分を除いて物質中を進むにつれてその強度を落としていくという特徴を持っている。非荷電粒子による治療法として、他に中性子線による治療法がある。中性子線は X 線と同じような線量分布を示す一方で、酸素欠乏状態の細胞に対して、X 線に比べて高い治療効果を示すことから盛んに研究がなされ、実際に治療も行われた (Podgorsak, 2015)。現在では中性子線を直接利用するのではなく、人体に投与したホウ素薬剤と中性子線の相互作用で発生するリチウム線によって腫瘍を狙い撃つホウ素中性子補足療法(BNCT; Boron neutron capture therapy)が研究されている。X 線以外に一般的なものとして電子線を使った治療法が挙げられる。電子線は X 線に比べて浅部で高い線量を付与する特徴を持っており、例として皮膚がんの治療に用いられる。

浅部ではエネルギー付与が小さく、深部の一点で急激にエネルギー付与が増加するという特徴を持つのが粒子線である。現在主に実用化されているのは陽子を使用する陽子線と、炭素イオンを利用する炭素線である。この二つは X 線と異なり荷電粒子線に分類される。粒子線治療ではサイクロトロンやシンクロトロンで加速された陽子、炭素イオンを人体に照射することで治療を行う。陽子線の典型的な線量分布を図 1.2 に示す。陽子線の急激な線量増加部分はブラッグピークと呼ばれている。このピークを重ね合わせて拡大ブラッグピーク(SOBP; Spread out Bragg-peak)を腫瘍形状に合わせて作成することで、X 線に比べて病巣に限局した照射が可能となる。SOBP の作成法は複数あり、それぞれで散乱の影響などが異なる。炭素線も同じような形状を持つが、陽子線に比べてエネルギーが大きいため、粒子の経路上で核破砕現象が生じ、ブラッグピークの後方にわずかに線量付与を持つ。これはフラグメンテーションと呼ばれる。正常臓器への影響を最小限にするためには、治療計画時にフラグメンテーションによる線量付与も考慮する必要がある。ブラッグピークによって正常組織への線量を低減した照射が可能となることから、粒子線治療施設は施設数が世界的に増加している。図 1.3 に、日本における粒子線治療施設数の推移を示す。

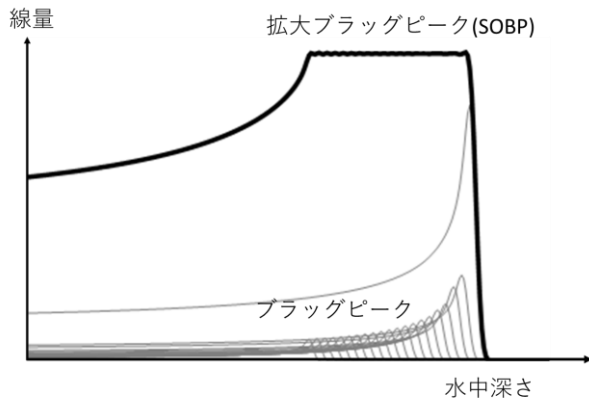


図 1.2 陽子線の拡大ブラッグピーク (SOBP)における線量分布。個々のブラッグピークも同時に示した。

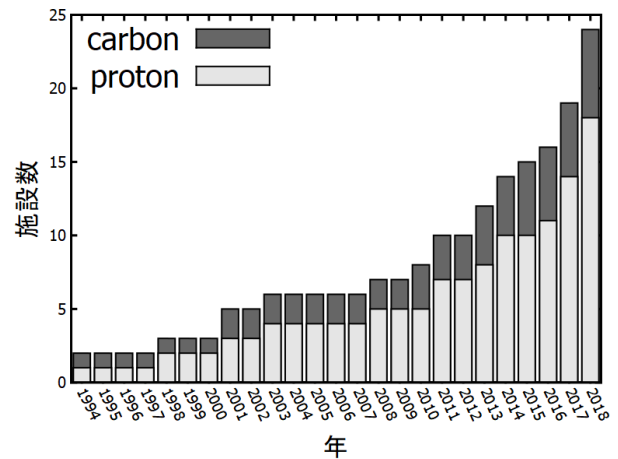


図 1.3 我が国における粒子線治療施設数の推移。Ishikawa らの論文(Ishikawa et al., 2019)のデータをもとに作成した。なお、陽子と炭素両方の治療装置を有する施設は、両方にカウントした。

放射線が生体に及ぼす影響はその種類や、対象とする細胞にも依存しており、異なる条件での治療効果は単純な物理線量では評価できなくなっている。例えば炭素線は典型的には同線量の X 線の、2.5-3 倍の生物学的効果を持つとされている。加えて、この効果の大きさは、対象細胞の腫瘍内の位置にも依存しており、治療効果の向上のために生物学的、化学的、物理学的アプローチで様々な研究が行われている。本研究では細胞の損傷修復が治療効果を低下させる可能性に着目し、物理学的な細胞生存率モデリング手法を通して、陽子線がもたらす細胞致死効果を、後の節で説明する修復効果の影響を含めて、定量的に明らかにするための研究を行った。

## 1.2 陽子線の線エネルギー付与

ここでは陽子線と X 線の生物学的効果が異なる理由を説明するために、陽子線が物質にエネルギーを付与する過程と、よく使用される線エネルギー付与(LET; Linear Energy Transfer)という概念、さらに本研究で実用的に使用される線量平均 LET(LET<sub>d</sub>)について説明する。

治療用の陽子線は加速された後に患者体内に入射し、物質との相互作用でエネルギーを失っていく。主な作用は、物質中の軌道電子との相互作用、原子核との散乱、そして核破砕反応である。このうち核破砕反応は、重粒子線では重要である一方で、陽子線では他の二つの反応に比べて頻度が相対的に小さいため、あまり重要ではない(Gottschalk, 2012)。

従来の X 線治療で用いられてきた、治療効果の物理的な指標は、線量であった。この値は単位質量あたりに付与されるエネルギーとされており、以下の式で表される。

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (1-1)$$

ここで  $dE$  は、放射線によってターゲットの微小領域に付与された平均エネルギーで、 $dm$  は微小領域の質量である。基本的に高線量で照射する方が、がん細胞は死滅する。この値が粒子線にも適応できる一方で、例えば X 線と炭素線を同線量付与しても、死滅する細胞数が異なるという実験結果が得られている。従って、線量という値だけでは放射線による細胞への致死効果は表せないことになり、少なくとも X 線と粒子線、広く取ると放射線の種類ごとに値が異なる指標が必要である。

LET はこの生物効果の違いを線量付与の密度という観点で説明しうる指標である。LET の定義は国際放射線単位測定委員会(ICRU; International commission on radiation units and measurements)が刊行する報告書の report 60(ICRU, 1998)に記述されている。LET は媒質中を荷電粒子が長さ  $dl$  を進んだ時に失われたエネルギーから、 $\Delta$ を越えるエネルギーを持つ二次電子分のエネルギーを引いた値を  $E_{\Delta}$ として、

$$L_{\Delta} = \frac{dE_{\Delta}}{dl} \quad (1-2)$$

で表される。単位は keV/ $\mu\text{m}$  がよく使われる。LET は以下のような形でも記述できる。

$$L_{\Delta} = S_{el} - \frac{dE_{ke,\Delta}}{dl} \quad (1-3)$$

ここで  $S_{el}$  は電子的阻止能、 $dE_{ke,\Delta}$  はエネルギー  $\Delta$  を超えるエネルギーを持つ二次電子全てのエネルギーの総和である。

荷電粒子が落としたエネルギーが高エネルギーの二次電子としてあらわれると、この二次電子は飛程が大きいため、LET の定義で想定している  $dl$  の部分よりも遠いところで大多数のエネルギーを放出する。加瀬によれば、一般的に  $\Delta$  として、連続減速近似のもとで約 5 nm の電子飛程に相当する 100 eV が想定されることが多いが、現実的には  $L_{\Delta}$  の測定は容易ではないため、放射線生物学の領域では一般的に  $\Delta$  を無限大とした  $L_{\infty}$  が LET として使用される(加瀬, 2006)。このときの LET は非制限 LET と称され、値は  $S_{el}$  に等しい。本研究でも LET を呼称するときは、この非制限 LET を指すものとする。

線量計算ボクセルに対して得られる LET はスペクトル状であり、そのボクセルにおける細胞致死効果を特徴づける量となる。スペクトル状の LET を一つの値で示す方法として、線量で重みづけをして平均を取る線量平均 LET( $LET_d$ )の考え方が作られた。図 1.4 にこの考え方を示した。図ではスペクトルを離散的に描いているが、現実的には連続的である。位置  $x$  における  $LET_d$  を与える式として、以下の表式が考えられている(Wilkens and Oelfke, 2004)。

$$LET_d(x) = \frac{\int_0^{\infty} \varphi_E(x) S^2(E) dE}{\int_0^{\infty} \varphi_E(x) S(E) dE} \quad (1-4)$$

ここで、 $\varphi_E(x)$ は位置  $x$  における陽子のエネルギースペクトルである。過去の研究では  $LET_d$  を、求めるために解析計算や Monte Carlo 法によるシミュレーション計算を行っている。本研究では、Hirayama らによって開発された解析計算である、Dual-LET-Kernel model に基づいて  $LET_d$  を導出する(Hirayama et al., 2018)。

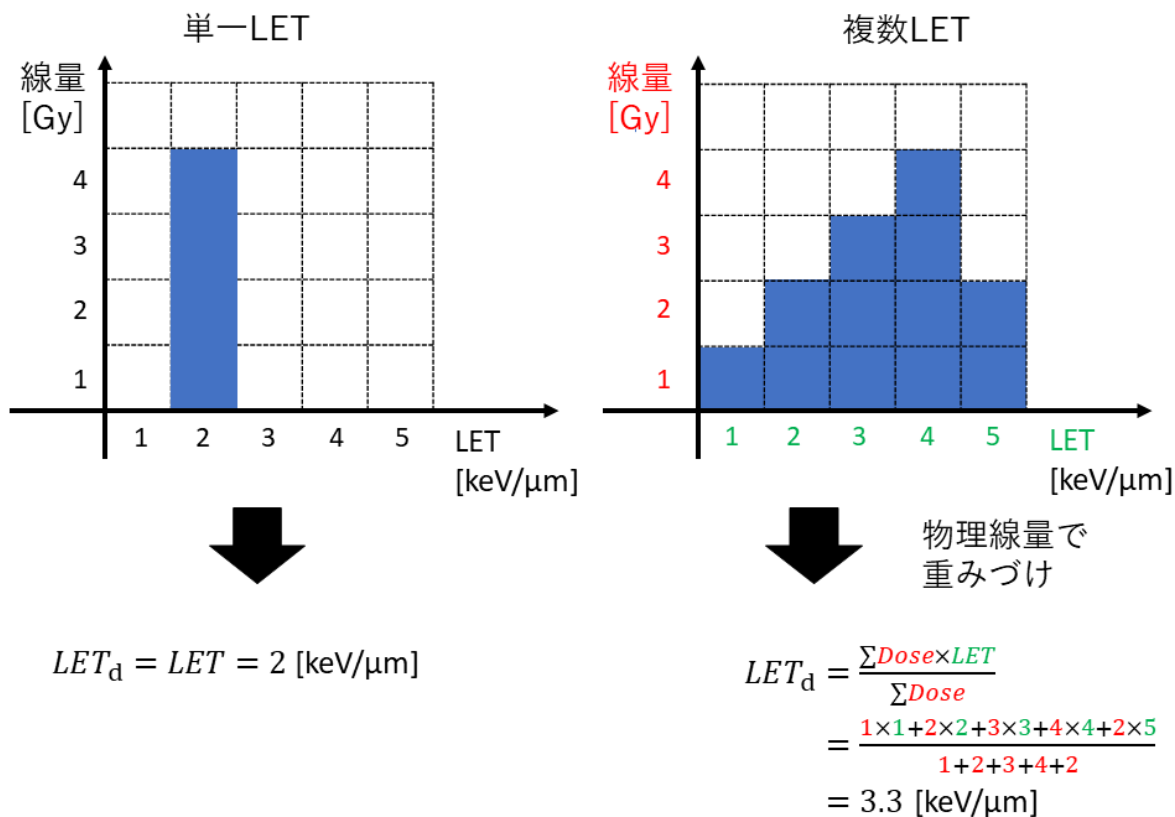


図 1.4  $LET_d$  の説明。単一 LET の場合は平均する必要はないが、様々な LET の値を持つ線量が照射される場合は、線量平均した値が良く用いられており、図右のように線量と LET の積の和を、総線量で割ったものである。

### 1.3 陽子線治療における生物効果

細胞に対する放射線の影響を定量的に調べるために、細胞の生存率を評価する実験が行われた。この方法はコロニーアッセイ法と呼ばれている。コロニーアッセイ法では、まず一定個数の細胞を容器に蒔き、放射線で照射したのちに培養する。一定時間経過後、生き残った細胞は分裂を起こす。分裂した細胞のうちコロニー数が 50 を超えるものについてカウントを行ったとき、最初に蒔いた細胞数を  $N_0$ 、カウントで得られた細胞数を  $N$  とすると、生存率は以下の式で表される。

$$S = \frac{N}{kN_0} \quad (1-5)$$

ここで  $k$  は **Plating Efficiency** と呼ばれ、照射を行わなかった細胞の生存率に相当する。生存の閾値として使われるコロニー数の値は、50 が明確に規定されているわけではないが、慣習的によく使われる。

陽子線治療ではその放射線物理学的相互作用が光子線と異なるために同一の線量を用いても得られる効果が異なることが分かっている。X線治療で得られてきた経験を粒子線治療にも生かすために、生物学的効果比(**RBE; Relative biological effectiveness**)の考え方が用いられている。RBE は細胞死などの生物学的エンドポイントに到達するために必要な線量の比で定義され、リファレンス放射線による線量を  $D_0$ 、粒子線による線量を  $D_{\text{particle}}$  としたとき以下の式で定義される。

$$RBE = \frac{D_0}{D_{\text{particle}}} \quad (1-6)$$

RBE の値は生物学的なエンドポイントにも依存するとされており、エンドポイントには例えば照射した細胞の生存率などが用いられる。このエンドポイントを示すために、 $RBE_{37}$  や  $RBE_{10}$  のように、エンドポイントとした生存率を添え字に付け加えることが多い。

一般に RBE は放射線の線質と LET に依存するとされている。 $\alpha$  線や炭素線などの重粒子は高 LET 放射線と呼ばれ、細胞致死効果の高さが示されている。そのメカニズムを図 1.5 に示す。この図は LET が異なる放射線によって細胞内に発生する損傷を、模式的に示したものである。低 LET の放射線では単位長さあたりに落とすエネルギーが低いため、細胞内の損傷は広く分布する。一方で高 LET の放射線による損傷は粒子のトラックの近くに密集して発生する。これらの損傷の実態は完全には証明されていないものの、DNA の鎖切断と関連づけられると考えられている。一つの DNA の鎖切断の近くにまた別の鎖切断が存在すると、修復が困難となり、細胞死に至る。これが高 LET の放射線による細胞死である。高 LET の放射線による細胞死は修復が不可能なことから線量の一次に依存すると考えられている。

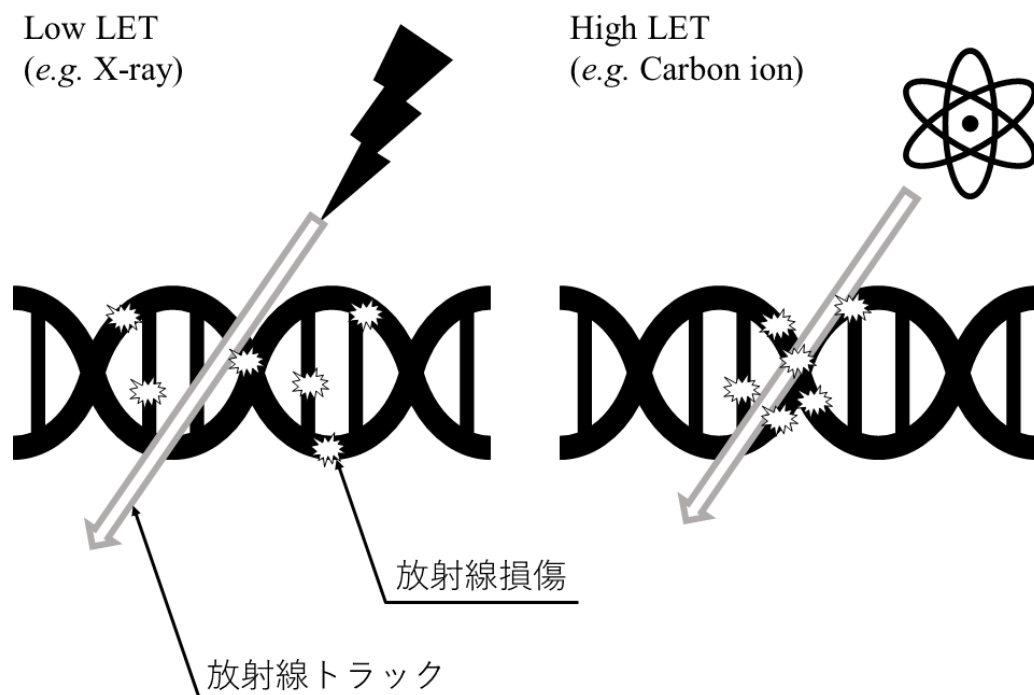


図 1.5 LET の異なる放射線による、DNA への損傷分布の違いの模式図。

粒子線が物質内を透過するとき、粒子は主に電磁相互作用によりエネルギーを失っていくため、場所によって LET が異なる。重粒子線治療ではこの変動を治療に取り入れることが必須であり、RBE も場所によって変動するモデルが使用されている(Inaniwa et al., 2015a; Kanai et al., 1999)。一方で陽子線治療では重粒子線に比べて LET の変動が小さく、低 LET であることから、RBE は場所に依らない一定値である 1.1 が使用されてきた。Paganetti らによれば、この 1.1 という値は陽子線治療の黎明期の *in vivo* 実験によって得られた値である(Paganetti et al., 2019)。1.1 という値は臨床実用上、適切な値として一定のコンセンサスが得られており、実際に治療に使われてきた。しかし近年陽子線においても場所によって RBE が変動するということが *in vitro* 実験で示されている(Maeda et al., 2016; Matsumoto et al., 2014)。こうした結果を受け、固定 RBE と変動型 RBE の是非が議論されている(Paganetti, 2014a; Ödén et al., 2018)。この動きは実際のプランを用いたシミュレーション研究(Marteinsdottir et al., 2021)や、臨床データをベースにした研究にも波及し(Bauer et al., 2021)、2022 年には、ヨーロッパの陽子線施設に対してアンケート調査が行われ、対象の施設すべてで固定 RBE が使用されているものの、一部の施設では実際に LET 分布の計算が行われていることが明らかになった(Heuchel et al., 2022)。本研究では RBE の効果を考慮した線量を評価に用いるため、この線量を生物線量と呼称し、以下のような定義で利用する。

$$\text{生物線量}(D_{\text{bio}}) = \text{物理線量}(D) \times RBE. \quad (1 - 7)$$

## 1.4 細胞の損傷修復

放射線による細胞へのダメージには修復しうるものと修復できないものがあると考えられている。Elkind と Sutton は Chinese Hamster の細胞へ X 線を分割照射し、分割照射間に発生する損傷修復によって、細胞生存率が向上することを示した(Elkind and Sutton, 1960)。損傷のうち、修復できないものは致死損傷(LD; Lethal damage)、修復可能なものは亜致死損傷(SLD; Sub lethal damage)と潜在的致死損傷(PLD; Potentially lethal damage)と呼ばれている。SLD は細胞に付与する線量を分割したときに、生存率の向上という形で表れる。PLD は細胞に線量を付与した後、細胞を特殊な条件下に置くと修復される損傷である。正常細胞とがん細胞には感受性に差があるため、SLD 回復によって両者へのダメージの差異は大きくなる。現在の放射線治療ではこの仕組みを利用するために、多くの照射法で分割照射を採用している。分割回数は多くの場合数十回であり、一日に一回、または数回照射が行われる。

分割照射における SLD 回復の影響は、上記のように、日をまたぐオーダーの分割間隔が着目されてきた。しかし、細胞の殺傷効率に影響を及ぼす可能性のあるものとして、一回の照射中における細胞の損傷修復が指摘されている。この影響を調べるべく、Elkind と Sutton の実験以降、他の細胞やヒト由来の細胞でも分割照射、または時間をかけた照射での実験が行われており、修復による生存率の上昇が確認されている(Hashimoto et al., 2018; Matsuya et al., 2014; Morgan et al., 2002; Shibamoto et al., 2004; Zheng et al., 2010)。実験に加えて、細胞の生存率をパラメタライズすることにより、修復の影響を定量的に調べる試みが行われている。Wang らは、前立腺がんの X 線治療実績から得たパラメータ(Wang et al., 2003a)で治療効果の計算を行うことによって、強度変調放射線治療(IMRT; Intensity modulated radiation therapy)のように、照射に時間がかかるような照射法では、一回の照射中に細胞が損傷修復を起こすことにより、治療効果が低下する可能性を指摘している(Wang et al., 2003b)。また、この損傷修復の影響は X 線だけでなく粒子線についても研究されている。Inaniwa らは生物物理モデルの一つである MKM(Microdosimetric kinetic model)での解析により、炭素線治療では一回の照射時間が 30 分以上に及ぶと、治療効果が有意に低下するとしている(Inaniwa et al., 2013)。Takei と Inaniwa は腫瘍位置の深さや物理線量といった、陽子線照射の物理的なパラメータに着目して修復効果を検証し、フラクシオン当たりの線量が高いほうが修復による影響が大きいと結論付けた(Takei and Inaniwa, 2019)。Manganaro らはモンテカルロ計算を MKM に取り入れた MCt-MKM(Monte Carlo temporal MKM)を用いて過去のデータを検証し、陽子線の散乱体照射では照射に 10 分間かかった場合に RBE が 3%減少すると報告した(Manganaro et al., 2017)。陽子線は炭素線に比べて低 LET であるため、修復可能な損傷の割合が大きく、照射時間が治療効果に及ぼす影響も大きいと考えられる。こうした修復効果の影響評価は、今後の治療計画を立てるときのみならず、過去の治療実績を振り返って検討するときにも重要となると考えられる。



## 1.5 散乱体照射法とスキャニング照射法

1.1 節で述べたように、陽子線での SOBP を作成する方法は複数あり、次の節で詳述するが、修復効果の影響はこの作成法にも依存することが予期される。この節では一般的に用いられる、散乱体照射法とスキャニング照射法について説明する。

陽子線治療において、過去広く使用されてきたのは散乱体法であった。散乱体法は、加速器から取り出した細い陽子線を板状の金属に当てることによって散乱させ、ビーム進行方向に垂直な方向へと広げる(図 1.6)。さらにビームがリッジフィルタを通過する過程でエネルギーが失われ、最終的に様々なエネルギーの陽子がビームに含まれるように調整することで、ビーム進捗方向に均一な線量分布を作り出す。こうして作り出した SOBP が腫瘍形状に適合した形になるようにボーラスやコリメータで調整することにより、陽子線に期待される高い局所線量付与を実現している。一方で散乱体法では深さ方向の変調が均一的になされるため、腫瘍の形状によっては、腫瘍に含まれない領域に SOBP がかかってしまうことがあった。また、ノズル部分での陽子の損失が発生するため、陽子の利用が非効率になることが課題であった。

スキャニング照射はこうした課題を解決し、現在広く臨床で活用されている。図 1.7 にスキャニング照射法の一つである、スポットスキャニング照射の模式図を示した。スキャニング照射法は、加速器から供給される細いビームをそのまま活用し、これを磁力で曲げることにより腫瘍をなぞるように照射する手法である。スキャニング照射法では、まず腫瘍が深さごとに仮想的な層上に分割され、その深さに対応するエネルギーを持った陽子線により、各層が深い側から照射される。この層はエネルギーレイヤーと呼ばれ、腫瘍サイズに応じて数十レイヤーが臨床で使われる。スポットスキャニング照射の場合、各エネルギーレイヤーの面上にスポットと呼ばれる、陽子線の仮想的な標的が設定され、このスポットを順番に適切な陽子線量で照射することによって、必要な線量分布が形成される。スキャニング照射の場合、ノズルにおける散乱が小さいため、陽子の利用効率が良いとされている。また、腫瘍の輪郭に適合した照射が可能なため、散乱体法よりもさらに細やかな線量分布が実現できる。スキャニング照射の開発により、陽子線版の IMRT ともいえる、強度変調陽子線治療(IMPT; Intensity modulated proton therapy)(Lomax et al., 2001)も実現され、臨床で活用されている。

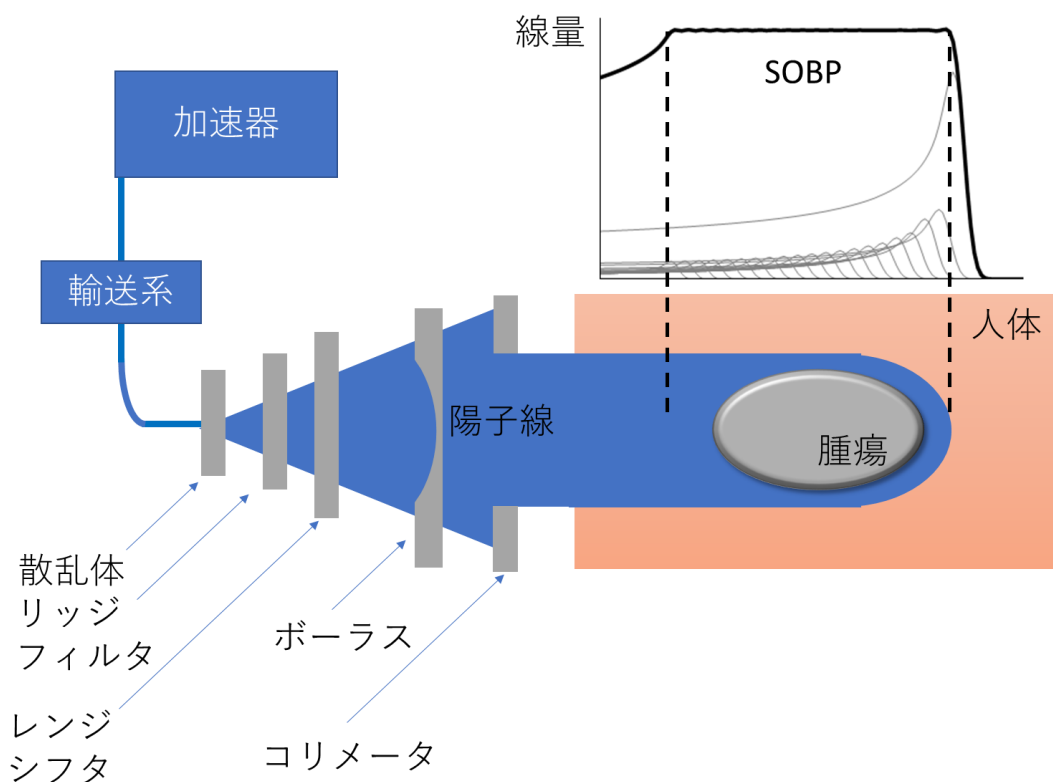


図 1.6 散乱体照射法の模式図。ビーム輸送の詳細や陽子線照射ノズルの構造は簡略化して描述した。

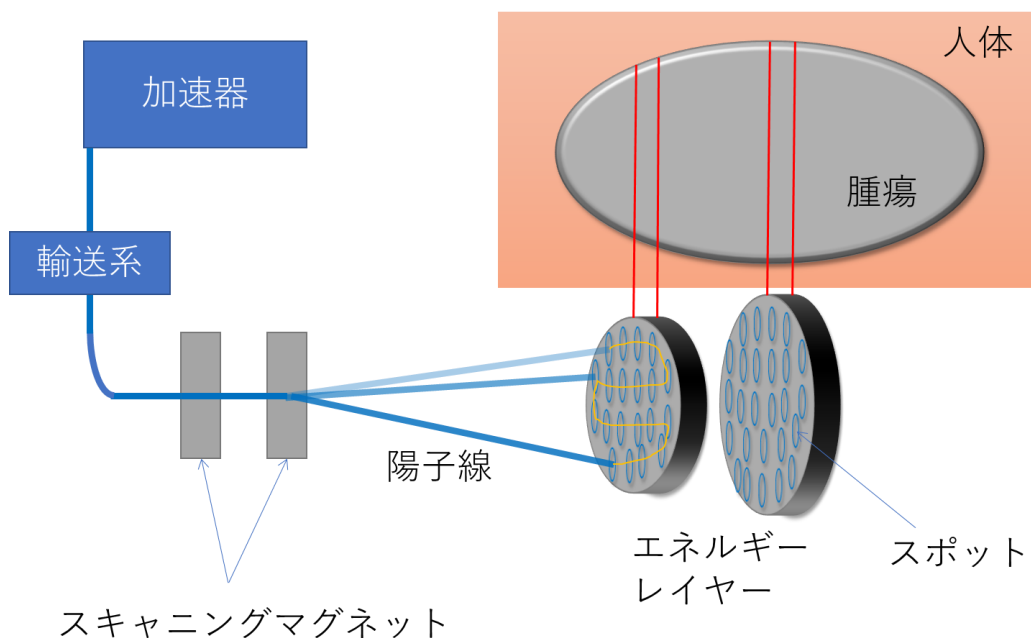


図 1.7 スキャンニング照射法の一つである、スポットスキャンニング照射の模式図。ビーム輸送の詳細や陽子線照射ノズルの構造は簡略化して描述した。また、エネルギーレイヤーについては部分的に抜き出して表示した。

## 1.6 本研究の目的

本研究では陽子線の線量率構造に依存して発生するがん細胞の損傷修復効果が、陽子線治療のがん細胞殺傷効果に与える影響を、細胞固有のパラメータの変動や照射法の違いと合わせて明らかにすることを目的とした。1.3 節までに述べてきた通り、現在の陽子線治療では RBE が固定値とされており、治療計画には LET や修復効果の影響は取り入れられていない。陽子線治療の更なる発展のために、LET については臨床応用を目的として複数の研究が行われてきたが(Paganetti et al., 2019; Lühr et al., 2018)、修復効果については例が少なかった。これは多くの RBE モデルが時間の効果を取り入れていなかったことが理由の一つであると考えている。しかし、1.4 節に述べた通り、近年の研究では X 線のみならず粒子線においても、新たな RBE モデルを活用することにより修復効果を取り入れた研究が展開されている。特に近年の粒子線治療では照射中のイメージングや一回処方線量を増加した治療が発展しつつあり、これらが照射時間の順延につながりうることから、修復効果影響の正確な評価はその重要性が増加していると考えられる。修復効果による影響を評価し、治療計画にフィードバックしていくことで予期していた抗腫瘍効果が低減することを防ぐことができる。1.4 節に述べたように先行研究では 10 min あたり RBE が 3%低下する可能性が示されたが(Manganaro et al., 2017)、これらの研究には複数の面で未検討の課題があった。

一つ目は、より複雑な治療計画に相当する照射での影響が明らかにされなかった点である。先行研究が利用した、定線量率での単門照射における検討は陽子線でも修復効果が生物線量に影響することを浮き彫りにしたが(Takei and Inaniwa, 2019)、肺や肝臓、前立腺がんの治療で使用される複数門照射での影響が未検討であった。また、がんの RBE モデルにおける細胞パラメータはがんごとにさまざまな値を取るが(van Leeuwen et al., 2018)、限定されたパラメータセットが使用されており、パラメータのバリエーションがもたらす影響は未解明であった。陽子線治療の対象は複数のがんにわたるため、パラメータごとに影響を明らかにすることは重要であると考えた。

二つ目に、物理的な側面として、スキャニング照射での影響が明らかにされなかった。スキャニング照射においては 1.5 節で述べたように、腫瘍をエネルギーレイヤーと呼ばれる層構造に仮想的に分割し、ビーム照射側から見て深い方から各層を塗りつぶすような照射が行われる。このとき、陽子線が持つブラッグピークという特徴的な線量分布により、深い方では短時間での線量付与が行われ、浅い方は低線量率でじわじわと照射が行われる。従って線量率構造は空間的な依存性を持っており、結果として位置ごとに異なる度合いの修復効果が予期されるが、このような傾向を取り入れたシミュレーションは過去に例がない。スキャニング照射法は最新鋭の治療法である IMPT を行うことができ、採用施設数が増加傾向にある。その治療効果を正確に把握するためにも、位置依存性を持った線量率構造の影響の解明が重要と考えた。冒頭に述べた目的を達成するために、次節に述べるように二つの段階に分けて研究を行った。

## 1.7 本論文の構成と概要

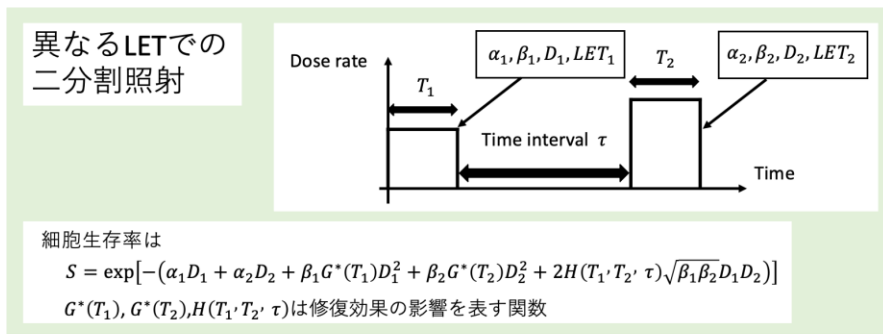
本論文は以下で構成される。第1章では陽子線の生物学的効果に関する背景を述べた。

第2章ではより具体的に、生物学的な効果を表現するためのモデル、及びその数式的な表現について過去の研究をもとにレビューした。

第3章では、第一段階の研究として、線量率構造を散乱体法のものに固定し、複数門照射や、細胞固有パラメータの影響を評価した(図1.8)。三門以上で陽子線が照射される場合、三種類以上の放射線(異なる $LET_d$ を持つ陽子線に相当)が時間構造を持ってがん細胞に入射する。しかし、従来細胞生存率の評価に用いられてきた linear quadratic (LQ) モデルでは上記のような線量率構造における修復効果影響を表す拡張項が開発されていなかった。そこで、第3章ではまず異なる三つ以上の $LET_d$ の陽子線が断続的にがん細胞に入射する場合の細胞生存率の表式を、theory of dual radiation action (TDRA)の表式(Zaider and Rossi, 1980)に基づいて導出し、得られた式で細胞固有パラメータが修復効果と合わせて陽子線の治療効果に及ぼす影響を、水ファントムに対するシミュレーションと患者プランで検証した。加えて、がん細胞ごとのパラメータの違いがもたらす影響を広い範囲で明らかにするために、パラメータ依存性の系統的な評価を行なった。異なる $LET_d$ が付与される水ファントム内三箇所での系統評価から、結果として修復効果の度合いは、SOBPの後方で実現される高 $LET_d$ 部分で小さく、逆に $LET_d$ が小さくなる浅い位置で大きいと明らかにされた。加えて、先行研究で提唱されたように一回処方線量が大きいと修復効果の影響は大きくなり、特にパラメータセットによっては治療時間が修復の半減期よりも短かったとしても、生物線量の低下量が5%を超えることが判明した。また、患者プランでの評価では、肺、前立腺、肝臓がんの順番で生物線量低下量が大きかった。この順番を推定するには、一回処方線量の大きさの順番や $(\alpha/\beta)_x$ による影響の順番単独ではなく両者を同時に考慮することが必要であり、修復効果の影響は物理的、生物学的パラメータを混合して評価されるべきであるということが明らかになった。

第4章では第二段階の研究として、スキャニング照射法において修復効果の影響を評価した。図1.9は典型的なSOBPの線量分布と、それに対応する線量率構造を模式的に示したものである。第一段階の研究や他の先行研究では、一つの門の照射において、腫瘍内の任意の位置における線量率は定数とされていた。一方で、位置依存性を持った線量率構造の影響は未検討である。そこで第4章で、スキャニング照射によって実現される線量率構造を用いて、第3章で導いた細胞生存率モデルに基づくシミュレーション研究を行った。検討は第一段階と同様にまずは水ファントムで行い、次に術後セミノーマと前立腺がんという二つの臨床ケースで行なった。水ファントムでのシミュレーションから得られた結果により、スキャニング照射法では、線量率構造が腫瘍内への位置に大きく依存することに起因し、生物線量の低減具合が腫瘍内でバリエーションを持つことが明らかになった。同様の傾向は二つの臨床ケースにおいても確かめられ、特に術後セミノーマのような単門の照射では、位置依存性を持った修復効果によって、生物線量の均一性が照射時間の延長とともに低下する可能性が明らかになった。

第5章ではこれらの結果をもとに総括を述べる。



↓ 実臨床で使用される多門照射への拡張

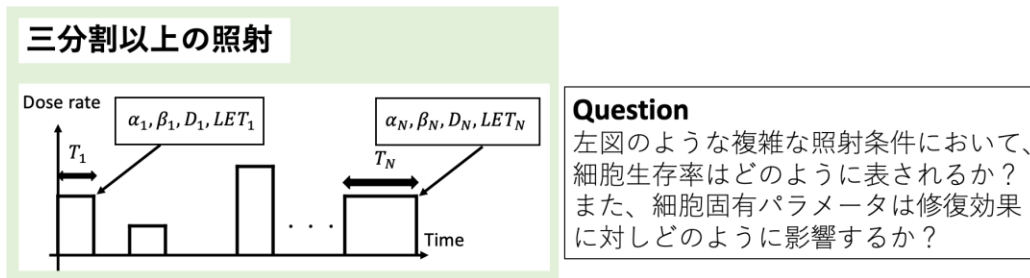


図 1.8 第一段階の研究の概要。先行研究(Zaider and Rossi, 1980)で想定された二分割照射の模式図とその細胞生存率の式に加え、この研究で検討した三分割以上の照射での線量率構造を示した。

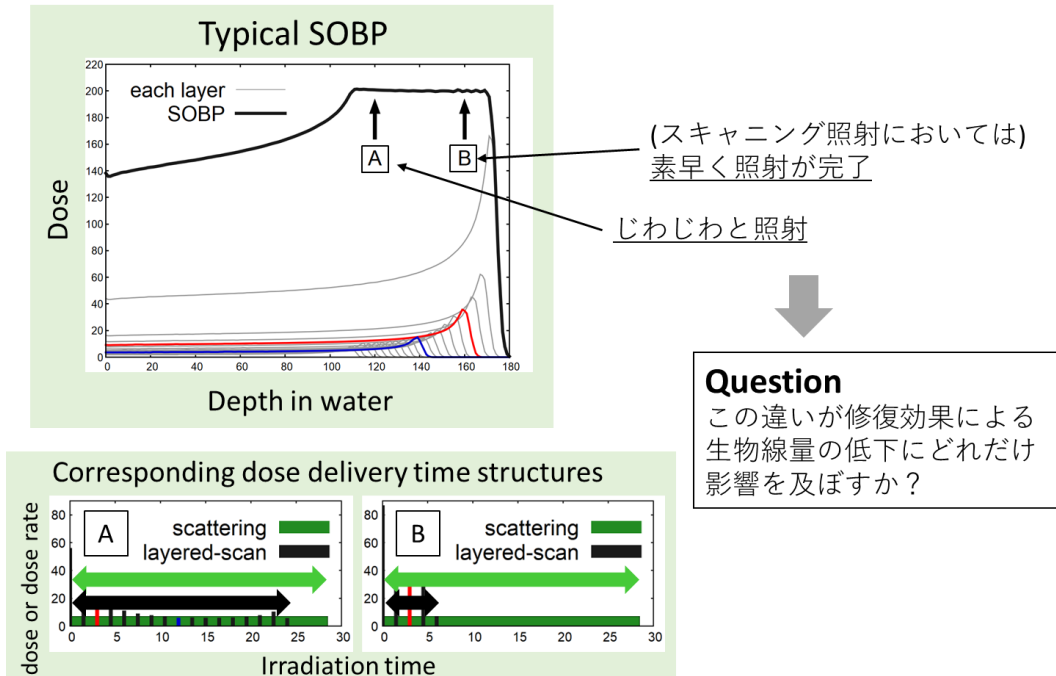


図 1.9 第二段階の研究の概要。スキヤニング照射法における典型的な SOBP について、SOBP 内の異なる二つの深さの位置における線量率構造を示した図。散乱体法で想定される、定線量率での照射における線量率構造についても同時に示している。

## 略語表

CT	Computed tomography
CTV	Clinical target volume
DNA	Deoxyribonucleic acid
DSB	Double strand break
DVH	Dose volume histogram
HC	Homogeneity coefficient
HSG	Human salivary gland
IMPT	Intensity modulated proton therapy
IMRT	Intensity modulated radiation therapy
LD	Lethal damage
LEM	Local effect model
LET	Linear energy transfer
LQ	Linear quadratic
MCt-MKM	Monte carlo temporal microdosimetric kinetic model
MKM	Microdosimetric kinetic model
OAR	Organ at risk
PLD	Potentially lethal damage
QOL	Quality of life
RBE	Relative biological effectiveness
RDD	Relative dose decrease
RMF	Repair misrepair fixation
SFUD	Single field uniform dose
SLD	Sub lethal damage
SOBP	Spread out Bragg-peak
TDRA	Theory of dual radiation action

## 第2章 生物物理モデルによる陽子線生物効果の推定

光子線治療、並びに粒子線治療の治療効果を定量的に求めるために、線量と細胞生存率の関係、さらに粒子線治療の生物線量を説明するための生物物理モデルが構築されている。本章では、まず多くの生物物理モデルの基盤となっている LQ モデルについて述べた後、LQ モデルをベースにした RBE・生物線量取得法について述べる。さらに過去の実験で得られている LQ モデルのパラメータを記述した後に、このパラメータの説明のために考案されてきた生物物理モデルをレビューする。その後、LQ モデルに対する修復影響を考慮した拡張について述べる。

### 2.1 Linear Quadratic モデル

放射線治療の分野では放射線による細胞へのダメージを定量的に計るべく、生物物理モデルが開発されている。従来の X 線治療で主に使われてきたのは LQ モデルであり (McMahon, 2019)、このモデルでは線量  $D$  を付与された細胞の生存率が以下の式で表される。

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (2-1)$$

ここで  $\alpha$  と  $\beta$  は細胞固有のパラメータである。LQ モデルでは細胞死が二つの種類に分けられると考えられ、一つは一回の照射で致命的損傷が発生するケース、もう一方は一度損傷を受けた後、二回目の損傷がトリガーとなって細胞死に至るというものである。前者における損傷は LD、後者の一つ目の損傷は SLD に対応しており、SLD の方は修復が可能である。これらの損傷については DNA の損傷との関連性が指摘されているものの、具体的な生物学的損傷との意味付けは未だ不明である。実際に文献から得られた  $\alpha$ ,  $\beta$  値を用いて生存率  $S$  をプロットしたものを図 2.1 に示す。

図 2.1 において黒の実線は式(2-1)で表される X 線照射で得られた生存率である。線量が大きいくほど細胞が死滅していくため、この曲線は負の傾きを持つ。赤線が高 LET の陽子線の照射によって得られた生存率である。高い LET を持つ陽子線は細胞殺傷効率が高く、同じ線量を付与しても、X 線より低い生存率に至る。式(2-1)中に含まれる項をそれぞれ別にしてプロットしたものが点線と破線である。縦軸を対数で取ったことにより、一次の項、二次の項はそれぞれ一次関数、二次関数のようになる。このときこの交点をとる線量の値はよく  $(\alpha/\beta)_x$  値と呼称される。この値は細胞の特徴を示すパラメータとして多くの細胞実験に付随して示されることが多いほか、臨床データの解析でも提示されることがある。本章の後半で述べる生物物理モデルのいくつかは、この  $(\alpha/\beta)_x$  値を用いて RBE 値を予測している。

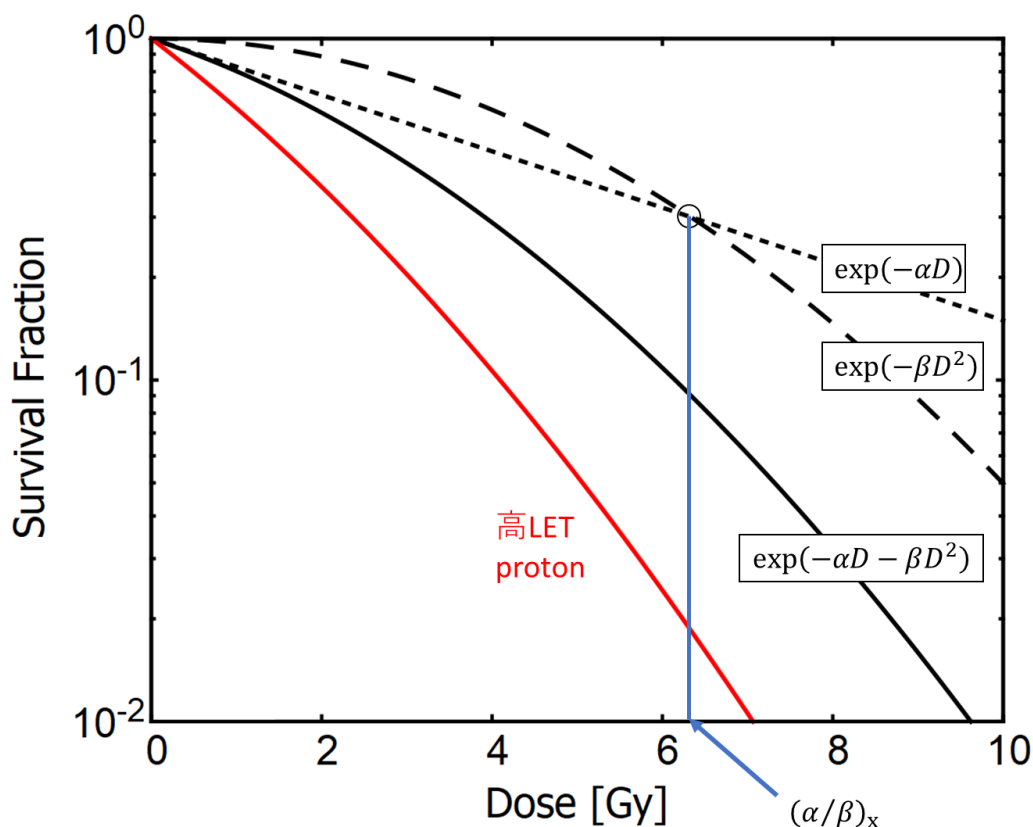


図 2.1 LQ モデルのプロット例。 $\alpha$ 、 $\beta$  のパラメータについては、Matsumoto らの実験データを用いた(Matsumoto et al., 2014)。縦軸は対数である。

LQ モデルは実験結果に基づく現象論的なモデルではあるが、細胞照射実験の結果をよく再現するため利用されている。過去の研究で、この LQ モデルについて二つの効果を含むための拡張が提唱されている(Paganetti et al., 2019)。粒子線治療における LET 変動を考慮に入れた拡張と、照射中に起こる細胞の損傷修復を取り入れる拡張である。

## 2.2 LQ モデルに基づく RBE・生物線量の導出

1.3 節で述べたように、RBE は生物学的な end point で決定され、*in vitro* での細胞照射実験では、生存率が 10%、もしくは 37%となる位置がよく使用されてきた。しかし、多くの *in vitro* 実験では、10%生存率と 37%生存率の地点で得た RBE が異なっている(Aoki-Nakano et al., 2014)。こうしたことから、end point の影響を考えるために、物理線量にも依存させた RBE の式が利用されている。その導出を以下に示す。

今、X 線、陽子線における LQ パラメータをそれぞれ  $\alpha_x$ 、 $\beta_x$ 、 $\alpha_p$ 、 $\beta_p$ 、物理線量を  $D$  とおく。RBE による物理線量の補正を行ったとき、細胞の生存率は一致するため、LQ モデルの式より以下の関係が成り立つ。

$$-\alpha_x(D \times RBE) - \beta_x(D \times RBE)^2 = -\alpha_p D - \beta_p D^2 \quad (2-2)$$



これを RBE について解くことにより、以下の式が得られる。

$$RBE = \frac{-\alpha_x + \sqrt{\alpha_x^2 - 4\beta_x(-\alpha_p D - \beta_p D^2)}}{2\beta_x D} = \frac{-\alpha_x + \sqrt{\alpha_x^2 - 4\beta_x \ln S_p}}{2\beta_x D} \quad (2-2)$$

生物線量  $D_{bio}$  を導出するには、この RBE の式に物理線量を掛ければよい。

$$D_{bio} = RBE \times D = \frac{-\alpha_x + \sqrt{\alpha_x^2 - 4\beta_x \ln S_p}}{2\beta_x} \quad (2-3)$$

最終的に、生物線量を得るために必要なパラメータは $(\alpha/\beta)_x$ 、そして物理線量が  $D$  のときの陽子線での生存率  $S_p$  である。実際にこの  $S_p$  を Matsumoto らの実験データに基づいてプロットしたものが、図 2.1 に示す赤線である。X 線との違いが見やすいように、著者らのデータの中でも特に高 LET の照射で得られたパラメータでプロットした。第 1 章で述べたように、LET が高い場合細胞殺傷の効率が高く、X 線照射から得られたパラメータでのプロット(黒実線)と比較して、同じ線量でも低い生存率を示している。

このように細胞実験で実際に  $\alpha_p$ 、 $\beta_p$  が求められている場合、物理線量さえ決めれば  $S_p$  が求められ、結果的に RBE が計算できる。しかし、このパラメータはとある一つの LET 値に対して有効なものであり、異なる LET に対してはまた別の  $\alpha_p$ 、 $\beta_p$  値が必要である。実際に臨床で使用される陽子線によって実現される LET 値は幅広い値を取っており、全ての LET 値に対して  $\alpha_p$ 、 $\beta_p$  を求めるのは不可能である。そこで、過去の研究では、限定的な LET 値の実験データをもとにして、 $\alpha_p$ 、 $\beta_p$  を LET の関数で表現する試みが行われてきた。

## 2.3 細胞実験から得られる LQ モデルのパラメータ

X 線と異なり、粒子線の  $\alpha$ 、 $\beta$  値は LET に大きく依存する。Furusawa らは、複数の細胞株に対して様々なイオン、LET<sub>d</sub> で照射を行い、網羅的に粒子線の  $\alpha$ 、 $\beta$  値を収集した (Furusawa et al., 2000)。彼らの論文に記載されたデータのうち、ヒト唾液腺由来のがん細胞である HSG(Human salivary gland)細胞のデータを図 2.2 に示す。HSG 細胞は、ヒトのがん細胞の中でも標準的な放射線感受性を有するとされ、日本の重粒子線治療の標準として用いられている(Inaniwa et al., 2015a; Kanai et al., 1999)。 $\alpha$ 、RBE は LET に伴って増加していくが、100 keV/ $\mu$ m 付近で最大値を取った後に、減少に転じる。これは overkill 効果と呼ばれており、エネルギー付与が極めて高密度に行われるために、細胞殺傷効率がかえって低下するという形で説明がなされている。閾値が 100 keV/ $\mu$ m になるのは、DNA 構造のサイズが影響している(Hall and Giaccia, 2012)とされている。DNA の対向する二本鎖の間の距離は約 2 nm であり、LET が 100 keV/ $\mu$ m 程度のとき、DNA の二本鎖切断(DSB; Double strand break)の発生効率が最高になり、結果として殺傷効率が最大になるという説明がなされている(Hall and Giaccia, 2012)。多くの場合 overkill は炭素線やネオン線などの高 LET の放射線で発生するとされる。本研究で使用する陽子線では LET がこの領域に達しないため、overkill は起こらないと考えられる。

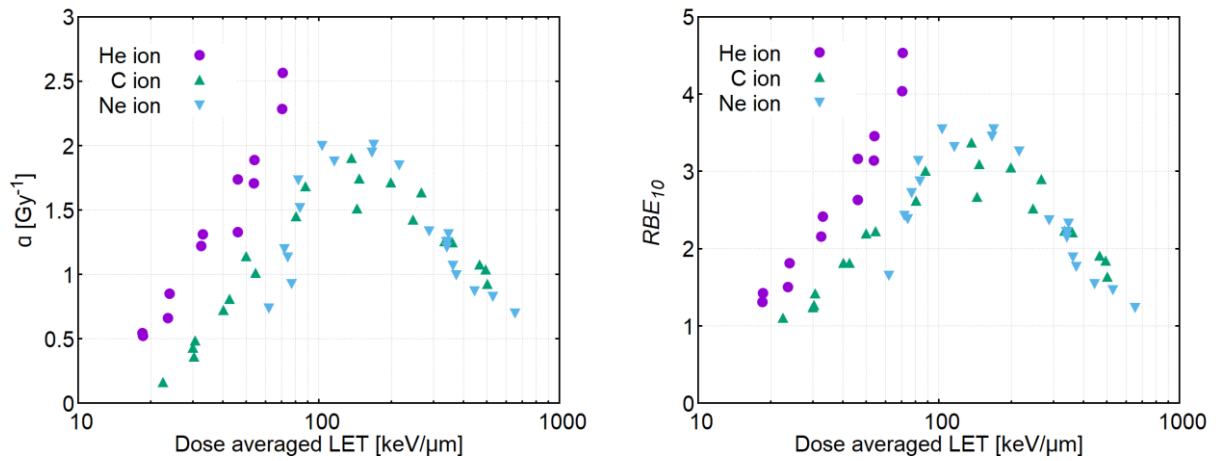


図 2.2 HSG 細胞に対する様々な LET を持った粒子線の照射実験から得られた  $\alpha$  値、または 10%生存率に基づく RBE をプロットした図。プロットには、Furusawa らのデータ (Furusawa et al., 2000) を用いた。

次に、陽子線で取得されたデータに限ったものを図 2.3 に示す。陽子線についても  $\alpha$ 、RBE は LET に伴って増加していくとされており、限られたデータからもその傾向はうかがえる。一方で、 $\beta$  に関しては、定性的な傾向が不明瞭である。こうしたことから、多くの生物物理モデルで  $\alpha$  値の傾向は一致しているものの、 $\beta$  値はモデルごとに取り扱いが大きく異なっている。

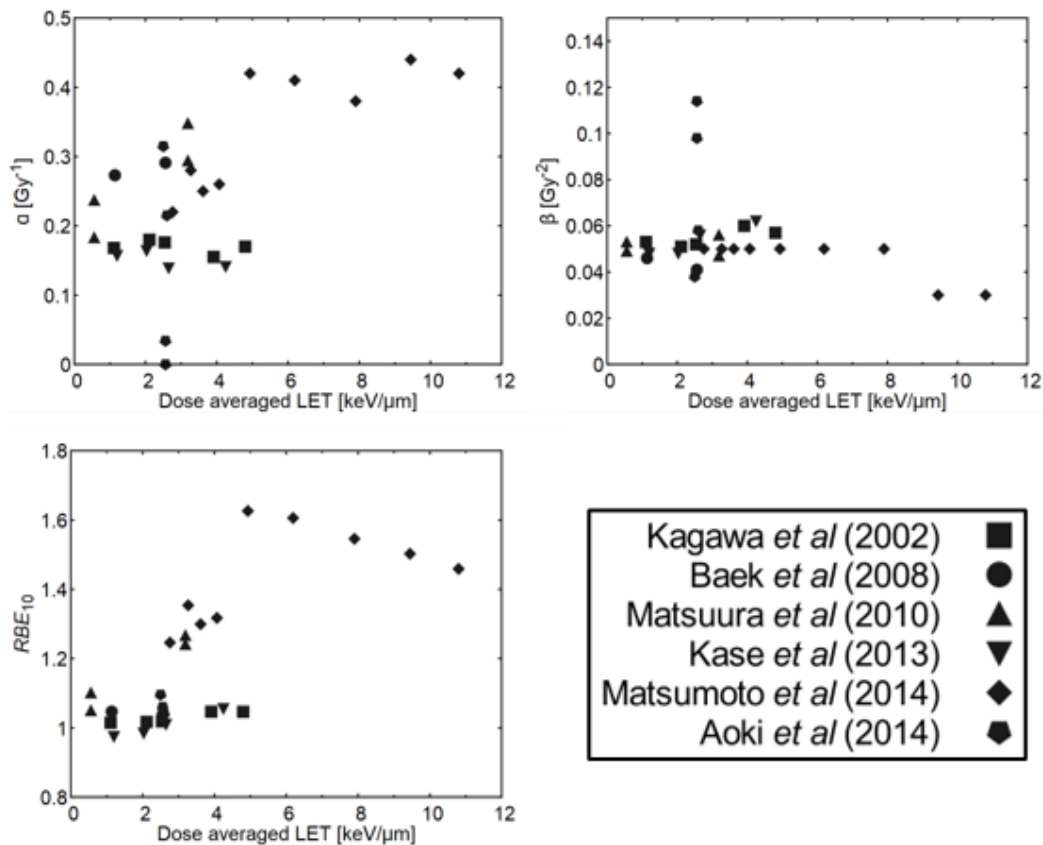


図 2.3 Paganetti がまとめた、HSG 細胞に対する陽子線照射で得られた LQ パラメータと RBE<sub>10</sub>(Paganetti, 2014b)を、横軸を LET<sub>d</sub>にとってプロットした図。元論文(Aoki-Nakano et al., 2014; Baek et al., 2008; Kagawa et al., 2002; Kase et al., 2013; Matsumoto et al., 2014; Matsuura et al., 2010)が載せていない LET<sub>d</sub>については Paganetti によって Janni の参照表 (Janni, 1982)からの取得、またはシミュレーションが行われ、LQ パラメータおよび LET が得られている。

## 2.4 種々の生物物理モデルにおける LQ パラメータの LET 依存性

RBE 予測のために LQ パラメータを新たな細胞実験に依存せずを取得するための生物物理モデルは数多く構築されてきた。その中には、LET に近いものの異なるパラメータを用いたものもある。この節ではこれらを簡潔にレビューし、先行研究で提案されている  $\alpha$ 、 $\beta$  の LET 依存性について、傾向を述べる。

### 陽子線に特化したモデル

陽子線照射における  $\alpha$  の値を LET ごとに求めるための定式化は過去にいくつか行われていて、Paganetti によってまとめられた(Paganetti, 2014b)。Wilkins と Oelfke は過去の陽子線生物実験データから、 $\alpha$  と LET<sub>d</sub>の間に以下のような関係を提唱した(Wilkins and Oelfke, 2004)。

$$\alpha(LET_d) = \alpha_0 + k \times LET_d \quad (2-4)$$

$k$  は細胞ごとに異なると考えられるパラメータである。上式でさらに  $\alpha_0 = \alpha_x$  とすることも可能であると Wilkens らは述べている。V79 細胞のデータにおいては  $\alpha_0 = 0.1 \text{ Gy}^{-1}$ 、 $k = 0.02 \mu\text{mkeV}^{-1}\text{Gy}^{-1}$  と求められた。

Chen と Ahmed は実験データをもとにして現象論的なモデルを構築した(Chen and Ahmed, 2012)。 $\alpha$  は以下の式で与えられる。

$$\alpha = \alpha_0 + \frac{1 - e^{-k_1 \times LET^2}}{k_2 \times LET} \quad (2-5)$$

ここで  $\alpha_0$ 、 $k_1$ 、 $k_2$  はフィッティングパラメータである。V79 細胞のパラメータを使用するとこのモデルでは、 $\alpha$  は LET に伴って増加していき、 $LET_d = 30 \text{ keV}/\mu\text{m}$  あたりでピークに達した後、減少し始める。

Wedenberg らは  $\alpha$  の LET への依存性について光子線照射で得られる細胞固有の  $\alpha$ 、 $\beta$  比を用いて表そうと試みた。その式は以下のように与えられる(Wedenberg et al., 2013)。

$$\alpha = \left(1 + \frac{q \times LET}{(\alpha/\beta)_x}\right) \times \alpha_x \quad (2-6)$$

ここで  $q$  は陽子線や細胞のパラメータに依らない定数とされている。

これまでに述べてきたモデルでは、陽子線による  $\beta$  の値は LET に依らず一定値であるとして、 $\beta = \beta_x$  を採用している。しかし実験データでは  $\beta$  の値にも変動が見られる(図 2.3)。これに対応するべく  $\beta$  の LET 依存性まで考慮したモデルも考えられている。Carabe ら(Carabe et al., 2012)と McNamara ら(McNamara et al., 2015)は、Wedenberg と同じく  $(\alpha/\beta)_x$  を用いて  $\alpha_p$ 、 $\beta_p$  を表すモデルを考案した。それぞれ以下のように記述される。

Carabe et al.,

$$\alpha_p = \left(0.843 + 0.154 \frac{2.686}{(\alpha/\beta)_x} LET_d\right) \alpha_x \quad (2-7)$$

$$\beta_p = \left(1.09 + 0.006 \frac{2.686}{(\alpha/\beta)_x} LET_d\right)^2 \beta_x \quad (2-8)$$

McNamara et al.,

$$\alpha_p = \left(0.999064 + \frac{0.35605}{(\alpha/\beta)_x} LET_d\right) \alpha_x \quad (2-9)$$

$$\beta_p = \left(1.1012 - 0.0038703 \sqrt{(\alpha/\beta)_x} LET_d\right)^2 \beta_x \quad (2-10)$$

両者が考案した式は LET への依存性について  $\alpha_p$  の傾向こそ同じものの、 $\beta_p$  については増加と減少と、真逆の傾向を提案している。

### 重粒子線まで含めたモデル

ここまでのモデルでは  $LET_d$  を放射線致死効果の指標として扱ってきたが、図 2.2 から分かるように、同じ  $LET_d$  でも、粒子種ごとに  $\alpha$  および RBE は異なる。これは様々な重さの粒子を同じ LET になるように加速させると、有効電荷や速さの違いにより、粒子進行方向に対して直角な方向の線量分布の構造が異なることから説明できると考えら

れる(Furusawa et al., 2000)。例えば、モデル上での計算ではあるが、同じ LET を持つヘリウム線と炭素線では、ヘリウム線の方が原子核に近いところで高線量を付与する(加瀬, 2006)。こうした違いが RBE の違いに寄与している。粒子種ごとに細胞致死効果の LET<sub>d</sub> 依存性が異なるというのは、フラグメンテーションで様々な核種が生成する重粒子線治療では重要な現象である。Kellerer と Rossi は細胞内に“site”という微小領域を考え、そこに付与される線量を考えることにより粒子線の種類まで含めて致死効果を説明しようとし TDRA を考案した(Kellerer and Rossi, 1978)。Hawkins が TDRA を発展させて導いた MKM(Hawkins, 1996)は、さらに Kase らにより modify され、以下の表式で  $\alpha$  を表す(Kase et al., 2006; Inaniwa et al., 2013)。

$$\alpha = \alpha_0 + \beta z_{1D}^* \quad (2-11)$$

ここで  $z_{1D}^*$  は MKM における微小領域である domain に付与される、単一イベントの線量平均比エネルギーである。アスタリスクは overkill 効果を表現するための補正がなされた値であることを示している(Kase et al., 2006)。modified MKM では LET が表式に陽には表れないものの、LET が小さいとき、式中の  $z_{1D}^*$  が近似的に  $z_{1D}$  となり(Kase et al., 2006)、さらに  $z_{1D}$  が陽子線においては LET<sub>d</sub> とともに上昇するため(Newpower et al., 2019)、LET に沿って  $\alpha$  が増加する傾向を示す。 $\beta$  に関しては、X 線と同じ値が定数として使われる。

Manganaro らは Kase らが modify した MKM に対し、Monte Carlo 法を用いて生存率を計算する MCt-MKM を考案した(Manganaro et al., 2017)。MCt-MKM の計算結果では、 $\alpha$  は MKM と同じ挙動を示したものの、 $\beta$  に関しては LET の増加に伴って減少する傾向を見せた。

Carlson らは陽子線だけでなく重粒子線も説明できるモデルとして RMF(Repair-misrepair-fixation)モデルを構築し、DNA の二本鎖切断と生物物理パラメータを関連付けた説明を試みた(Carlson et al., 2008)。Frese らは RMF モデルを用いて  $\alpha$  を、任意の放射線 1 Gy によって最初に発生する、一億塩基対あたりの DSB の数を  $\Sigma$  として以下のように定式化した(Frese et al., 2012)。

$$\alpha = \frac{\Sigma}{\Sigma_x} \left[ \alpha_x + 2 \frac{\beta_x}{\Sigma_x} (\Sigma \bar{z}_F - \Sigma_x \bar{z}_{F,x}) \right] \quad (2-12)$$

ここで  $\bar{z}_F$  は頻度平均比エネルギーと呼ばれ、線質によって変動する値であり、LET とも関連する。RMF では  $\beta$  も変動しうるとしており、その値は

$$\beta = \left( \frac{\Sigma}{\Sigma_x} \right)^2 \beta_x \quad (2-13)$$

と表現された。RMF による計算では、複数の細胞において  $\beta$  が LET に伴って増加する傾向を示した(Frese et al., 2012)。先述のように重粒子線ではフラグメンテーションにより種々のイオンが生成されるため、これを追跡するために Monte Carlo シミュレーションと組み合わせた研究もなされている(Kamp et al., 2015)。

ドイツの重イオン研究所(GSI)では Scholz らによって提唱された LEM(Local effect model)が炭素線治療に使用されてきた(Scholz et al., 1997)。LEM は MKM と同様に細胞内の微小領域に付与される線量をもとに生存率を計算しているが、この領域の定義は異なっており、MKM が有限の微小領域を仮定したのに対して、LEM では無限小の領域を考

えている。当初の LEM は細胞核の領域を通過する粒子の数を、ポアソン分布に基づいてサンプリングした上でその平均を取ることによって細胞生存率を求められるとしていたが、計算に時間がかかることから解析的な高速計算の手法が提案された。このとき LEM の生存率モデルは LQ モデルと対比させることができるとされ、 $\alpha$ 、 $\beta$  はそれぞれ以下で与えられる(Scholz et al., 1997; Krämer and Scholz., 2006; Elsässer et al., 2007)。

$$\alpha = \left\{ 1 - \exp\left(-0.16 \times \alpha_z \frac{LET}{\rho A}\right) \right\} \frac{A\rho}{0.16LET} \quad (2-14)$$

$$\beta = \left[ \frac{1 - \exp\left(-0.16 \times \alpha_z \frac{LET}{\rho A}\right)}{0.16 \times \alpha_z \frac{LET}{\rho A}} \right]^2 \beta_z \quad (2-15)$$

ここで  $A$  は細胞核の断面積、 $\rho$  は密度である。 $\alpha_z$  と  $\beta_z$  は“intrinsic coefficient”と呼称される(Scholz et al., 1997; Krämer and Scholz., 2006)、細胞の種類や粒子の種類に依存する値である(Scholz et al., 1997)。Manganaro らの計算によれば、HSG 細胞のパラメータにおいて、LEM の  $\alpha$  は LET に伴って上昇した後低下し、 $\beta$  は LET とともに減少する(Manganaro et al., 2018)。LEM には複数のバージョンがあり、より正確に細胞実験データを予測するための改良がなされている(Elsässer et al., 2007; Elsässer et al., 2008; Herr, 2015)。

いくつかの生物物理モデルによる LQ パラメータの扱いを述べてきたが、それぞれについてまとめると大まかには以下ようになる(表 2.1)。 $\alpha$  の扱いについては一貫して LET とともに増加するという傾向がみられる。ただし、その増加量はモデルごとに異なっている。 $\beta$  に関してはモデルによってかなり予測が異なる。 $\beta$  は実験データのばらつきが非常に大きいため、このような結果になっていると考えられる。また、各モデルが仮定する生物物理効果にもよっている。

表 2.1 種々の生物物理モデルによる  $\alpha$ 、 $\beta$  値の説明

陽子線に特化したモデル			
$\alpha$ : LET とともに	増加	↗	Wilkens and Oelfke, Chen and Ahmed*, Wedenberg, Carabe, McNamara
	増加	↗	Carabe
$\beta$ : LET とともに	変化なし	→	Wilkens and Oelfke, Chen and Ahmed, Wedenberg
	減少	↘	McNamara
重粒子線まで含めたモデル			
$\alpha$ : LET とともに	増加	↗	MKM*, RMF*, LEM*, Mct-MKM*
	増加	↗	RMF
$\beta$ : LET とともに	変化なし	→	MKM
	減少	↘	LEM, Mct-MKM

\* LET に伴って増加するが、一定の値を超えると overkill 効果により減少する。ただし RMF の場合は条件による。

## 2.5 修復効果と Lea-Catcheside の G-factor

前節で述べてきた生物物理モデルでは、MKM、MCt-MKM を除いて基本的に瞬間的な照射での効果を考えており、修復の影響まで加味したものは数が限られる。修復の影響を定量的に検証する実験は、特に X 線で行われてきた。本節ではこの修復の影響を定量的に表すために、LQ モデルに組み込まれるファクターについて記載する。

2.4 節では LET が LQ モデルのパラメータに与える影響について説明してきたが、このうち  $\beta$  については線量率構造という、異なる因子からの影響も受けると考えられている。1.4 節で述べたように、放射線によって細胞に発生する損傷のうち、SLD は修復しうるものである。従って放射線の照射が時間をかけて行われる場合、細胞が二回目の損傷を受けるまでにその損傷を修復することがある。LQ パラメータのうち  $\beta$  のみが時間によることから、以下のような定式化が考えられた。

$$S = \exp(-\alpha D - \beta G D^2) \quad (2-16)$$

ここで、G は Lea-Catcheside の G-factor と呼ばれ、0 から 1 の値を取り、以下の式で与えられる(Brenner et al., 1998; Lea and Catcheside, 1942)。

$$G = \frac{2}{D^2} \int_{-\infty}^{\infty} \dot{D}(t) \int_{-\infty}^t R(t-t') \dot{D}(t') dt' dt \quad (2-17)$$

二重になっている積分のうち、 $t'$ に関する積分は一度目の損傷を、 $t$ に関する積分は二回目の損傷を表す。また、積分範囲は想定する線量率構造のすべての領域で積分を行うことを表しており、現実的な計算を行う際には照射の開始時刻を 0 とし、0 から無限大まで積分を行えばいい。 $R(t-t')$ は SLD の修復関数であり、もし修復がない場合(e.g.,  $R(t-t')=1$ )、G-factor は 1 になり、生存率の式は従来の LQ モデルの式に一致する。修復関数はいくつか形が与えられており、主なものとして以下の二つが挙げられる。

$$R(t-t') = e^{-\lambda(t-t')} \quad (2-18)$$

$$R(t-t') = \frac{1}{1-\lambda(t-t')} \quad (2-19)$$

それぞれ exp 型(Brenner et al., 1998)と reciprocal 型(Fowler, 2002; Huang et al., 2011)と呼ばれ、明確にどちらが正しいかは判明していない。本研究では MKM でも使用されている exp 型を用いる。

パラメータ  $\lambda$  は修復の速さを表すが、より直感的に理解しやすい値として、修復半減期  $T_{1/2}$  がよく使用される。 $T_{1/2}$  は発生した亜致死損傷の数が、修復によって半分になるまでの時間である。 $\lambda$  との関係は以下のように表される。

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} \quad (2-20)$$

本論文において、G-factor の式は形の簡便さから  $\lambda$  で表現するが、第 3、4 章で実際に使用した修復速度は  $T_{1/2}$  で表す。

式(2-17)で表される G-factor は、理論的にはどんな線量率構造でも対応できるが、実際に計算する際にはもう少し式を簡潔にする必要がある。そこでここからはいくつかの特徴的な線量率構造について、式変形を行った結果について説明する。

### Single continuous irradiation

瞬間的な照射以外で最もシンプルなのが、同じ線量率での照射が一定時間続く、single continuous irradiation である。一門での照射に対応すると考えられる。照射時間を T、線量率を  $\dot{D} = D/T$  とすると、G-factor は、

$$\begin{aligned}
 G &= \frac{2}{D^2} \int_{-\infty}^{\infty} \dot{D}(t) \int_{-\infty}^t R(t-t') \dot{D}(t') dt' dt \\
 &= \frac{2}{T^2} \int_0^T dt \left[ \frac{1}{\lambda} e^{-\lambda(t-t')} \right]_0^t \\
 &= \frac{2}{\lambda T^2} \int_0^T (1 - e^{-\lambda t}) dt \\
 &= \frac{2}{(\lambda T)^2} (\lambda T + e^{-\lambda T} - 1) \quad (\equiv G^*(T) \text{とする}) \quad (2-21)
 \end{aligned}$$

と計算される。また、T を 0 にする極限を取ると、指数関数部分を Taylor 展開することで、

$$\begin{aligned}
 G &= \frac{2}{(\lambda T)^2} (\lambda T + e^{-\lambda T} - 1) \\
 &\approx \frac{2}{(\lambda T)^2} \left\{ \lambda T + \left( 1 - \lambda T + \frac{1}{2} \lambda^2 T^2 \right) - 1 \right\} \\
 &= 1 \quad (2-22)
 \end{aligned}$$

となり、瞬間的な照射に一致し、G-factor は 1 になる。

Single continuous irradiation における G-factor を、横軸を照射時間 T としてグラフに表した(図 2.4)。G-factor は照射時間の順延に伴って急激に減少し、しばらくすると低下が緩やかになる。仮に T を無限大とした場合、G-factor は 0 となる。

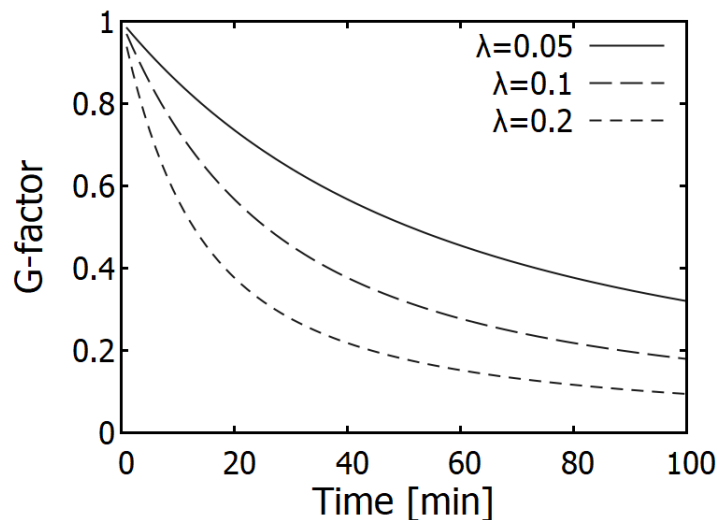


図 2.4 Single continuous irradiation における G-factor を、横軸を照射時間にとってプロットしたもの。修復速度については三通りのパラメータを使用した。



### Split dose irradiation

次に考えるのが、照射が途中で中断した場合、もしくは二回での照射である。この二分割照射を split dose irradiation と定義する。一回目、二回目の照射時間、総線量、線量率を  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $D_1$ 、 $D_2$ 、 $\dot{D}_1$ 、 $\dot{D}_2$  とすると、

$$\begin{aligned}
 G &= \frac{2}{D^2} \int_{-\infty}^{\infty} \dot{D}(t) \int_{-\infty}^t R(t-t') \dot{D}(t') dt' dt \\
 &= \frac{2}{(D_1 + D_2)^2} \left\{ \int_0^{T_1} \dot{D}_1 dt \int_0^t e^{-\lambda(t-t')} \dot{D}_1 dt' \right. \\
 &\quad \left. + \int_{T_1+\tau}^{T_1+\tau+T_2} \dot{D}_2 dt \int_0^{T_1} e^{-\lambda(t-t')} \dot{D}_1 dt' + \int_{T_1+\tau}^{T_1+\tau+T_2} \dot{D}_2 dt \int_{T_1+\tau}^t \dot{D}_2 dt' \right\} \\
 &= \frac{2}{(D_1 + D_2)^2} \left[ \frac{D_1^2}{\lambda^2 T_1^2} \{ \lambda T_1 + e^{-\lambda T_1} - 1 \} + \frac{D_1 D_2}{\lambda^2 T_1 T_2} e^{-\lambda \tau} \{ e^{-\lambda(T_1+T_2)} - e^{-\lambda T_1} - e^{-\lambda T_2} + 1 \} \right. \\
 &\quad \left. + \frac{D_2^2}{\lambda^2 T_2^2} \{ \lambda T_2 + e^{-\lambda T_2} - 1 \} \right] \quad (2-23)
 \end{aligned}$$

のように表される。ここで  $\tau$  は照射の中断時間、もしくは分割照射の時間間隔である。式(2-23)において、 $T_1 = T_2 = 5$  min、 $D_1 = D_2$  とした場合の G-factor を、横軸を  $\tau$  として表したものが図 2.5 である。Split dose irradiation の場合は、 $\tau$  を大きくするにつれて G-factor が小さくなるが、その値は有限の一定値に近づき、0 とはならない。

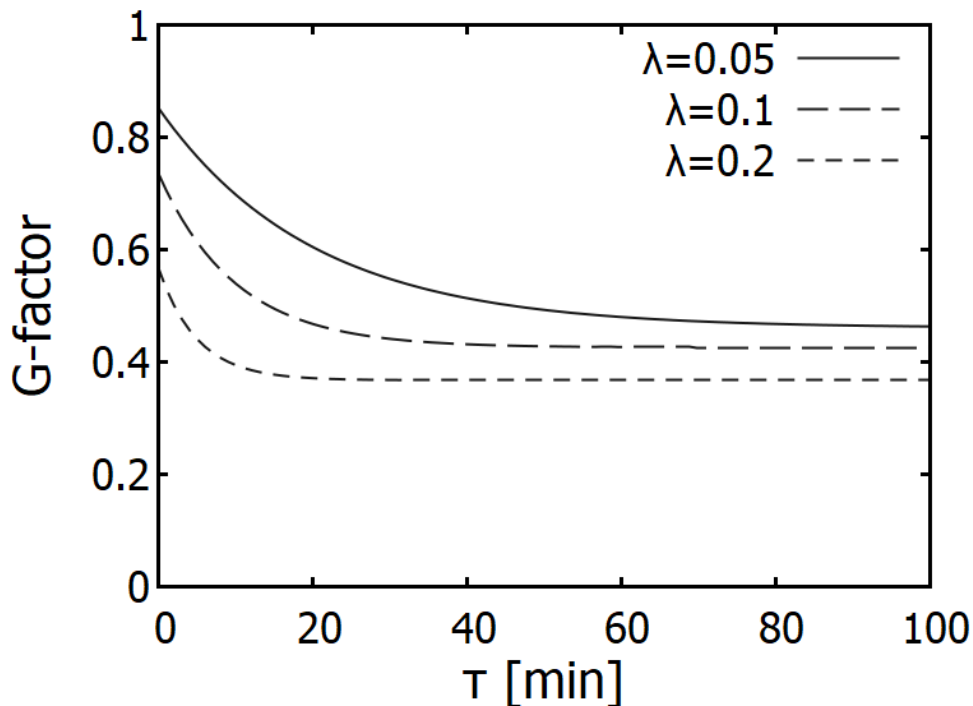


図 2.5 Split dose irradiation における G-factor。横軸は二分割照射における照射間隔である。それぞれの照射は、5 分間の continuous irradiation として計算した。

Split 照射において、各照射の線量が同一、かつ瞬間的な照射、すなわち  $D_1 = D_2 = D$ 、 $T_1 = T_2 = T \rightarrow 0 \text{ min}$  とした場合、G-factor は

$$\begin{aligned}
G &= \frac{2}{(D_1 + D_2)^2} \left[ \frac{D_1^2}{\lambda^2 T_1^2} \{ \lambda T_1 + e^{-\lambda T_1} - 1 \} + \frac{D_1 D_2}{\lambda^2 T_1 T_2} e^{-\lambda \tau} \{ e^{-\lambda(T_1+T_2)} - e^{-\lambda T_1} - e^{-\lambda T_2} + 1 \} \right. \\
&\quad \left. + \frac{D_2^2}{\lambda^2 T_2^2} \{ \lambda T_2 + e^{-\lambda T_2} - 1 \} \right] \\
&\approx \frac{2}{(D_1 + D_2)^2} \left[ \frac{D_1^2}{\lambda^2 T_1^2} \left\{ \lambda T_1 + \left( 1 - \lambda T_1 + \frac{1}{2} \lambda^2 T_1^2 \right) - 1 \right\} \right. \\
&\quad + \frac{D_1 D_2}{\lambda^2 T_1 T_2} e^{-\lambda \tau} \left\{ \left( 1 - \lambda(T_1 + T_2) + \frac{1}{2} \lambda^2 (T_1 + T_2)^2 \right) - \left( 1 - \lambda T_1 + \frac{1}{2} \lambda^2 T_1^2 \right) \right. \\
&\quad \left. \left. - \left( 1 - \lambda T_2 + \frac{1}{2} \lambda^2 T_2^2 \right) + 1 \right\} + \frac{D_2^2}{\lambda^2 T_2^2} \left\{ \lambda T_2 + \left( 1 - \lambda T_2 + \frac{1}{2} \lambda^2 T_2^2 \right) - 1 \right\} \right] \\
&= \frac{2}{4D^2} \left[ \frac{1}{2} D^2 + \frac{D^2}{\lambda^2 T^2} e^{-\lambda \tau} \lambda^2 T^2 + \frac{1}{2} D^2 \right] \\
&= \frac{1}{2} (1 + e^{-\lambda \tau}) \\
&= \frac{1}{2} (\tau \rightarrow \infty) \tag{2-24}
\end{aligned}$$

というシンプルな形で書ける。Single continuous irradiation の式は、やや複雑であり、関数形から修復の様子が想像しにくい一方で、上の式は単純である。時間間隔  $\tau$  が長いほど指数関数部分は小さくなり、 $\tau$  が  $\infty$  の (もしくはラムダに比べて十分大きい) 極限では、 $G = 0.5$  となる。逆に  $\tau$  がほぼ 0 の場合、瞬間照射の表式となり、 $G = 1$  である。

## 第3章 修復効果の細胞固有パラメータ依存性

先行研究では MKM を用いて修復効果の影響が検討されていた(Manganaro et al., 2017; Takei and Inaniwa et al., 2019)。しかし、これらの検討は単純な照射条件に限られており、肝臓がんや肺がんに見られる三門以上での照射における影響が明らかにされなかった。また、少数の細胞固有パラメータセットが使用され、がん細胞ごとの影響が系統的に明らかにされなかった。この章ではまず、複雑な照射条件を表す **G-factor** を記述し、それを用いた水ファントム、患者ジオメトリにおける生物線量計算を行うことで、上記の未解決課題を解くことを目的とした。

### 3.1 手法

#### 3.1.1 線量率構造モデル

本研究では線量率構造として以下の二つを実際に使用した。

##### **Single continuous irradiation**

第2章で解説したように、全線量が固定の線量率によって照射される場合である。対応する **G-factor** は式(2-21)で表される。連続照射においては一つの $\beta_p$ での照射が常に行われるものとする。

##### **Multiple continuous proton irradiation of mixed LET<sub>d</sub> with time lags**

前章の split irradiation では、LQ モデルの  $\beta$  項が、各照射で変わらないこと(すなわち  $\beta$  と **G** が完全に分離できること)を仮定している。しかし、 $\beta$  項については LET とともに変動する可能性が指摘されており、第2章で述べたようにモデルごとに、LET とともに増加・減少の傾向が考えられている。前項の変形では、LET とともに  $\beta$  項が変動する場合の修復影響が計算できない。そこで、Zaider と Rossi らの formulation(Zaider and Rossi, 1980)に基づいて、LET、そして  $\beta$  項が変動する場合の **G-factor** に相当する式を、複数の連続照射(continuous irradiation)が断続的に行われる場合について導出した。

Zaider と Rossi の論文によると(Zaider and Rossi, 1980)、TDRA において、異なる線量、LET の放射線(=  $\alpha$ 、 $\beta$  が異なる)が時間間隔  $\tau$  を持って入射するとき、細胞の生存率は、

$$S = \exp[-(\alpha_1 D_1 + \alpha_2 D_2 + \beta_1 G^*(T_1) D_1^2 + \beta_2 G^*(T_2) D_2^2 + 2H(T_1, T_2, \tau) \sqrt{\beta_1 \beta_2} D_1 D_2)] \quad (3-1)$$
で表される。ここで  $\alpha_1$ 、 $\beta_1$ 、 $D_1$ 、 $T_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta_2$ 、 $D_2$ 、 $T_2$  は、それぞれ1回目と2回目の照射における  $\alpha$ 、 $\beta$ 、物理線量、照射時間である。 $H(T_1, T_2, \tau)$  は1、2回目の照射によってできた損傷の組み合わせの修復効果ファクターであり、

$$H(T_1, T_2, \tau) = \frac{1}{\lambda T_1 T_2} e^{-\lambda \tau} (1 - e^{-\lambda T_1}) (1 - e^{-\lambda T_2}) \quad (3-2)$$

で表される。このように  $\beta$  項では 2 回分の照射によるダメージが生存率の減少に寄与すると考えたとき、放射線の入射が 2 回ではなく  $M$  回行われる場合の照射を考えることができる(図 3.1)。このとき生存率は以下の式で与えられる。

$$S = \exp \left[ - \left\{ \sum_{m=1}^M (\alpha_p, D_m) + \bar{G} \left( \sum_{m=1}^M \sqrt{\beta_{p,m} D_m} \right)^2 \right\} \right] \quad (3-3)$$

ここで、

$$\begin{aligned} \bar{G} = & \frac{1}{\left( \sum_{m=1}^M \sqrt{\beta_{p,m} D_m} \right)^2} \left\{ \sum_{m=1}^M \beta_{p,m} D_m^2 G^*(T_m) \right. \\ & \left. + 2 \sum_{m=2}^M \sum_{l=1}^{m-1} \sqrt{\beta_{p,m} \beta_{p,l} D_m D_l} H(T_l, T_m, g[m-1] - g[l-1] - T_l) \right\}, \end{aligned} \quad (3-4)$$

$$g[m] = \begin{cases} \sum_{j=1}^m (T_j + \tau_j), & m > 0 \\ 0, & m = 0 \end{cases} \quad (3-5)$$

である。 $T_j$  と  $\tau_j$  はそれぞれ  $j$  回目の照射の照射時間と、 $j$  回目と  $j+1$  回目の照射の間の時間を表しており  $g[m]$  は  $m$  回目の照射の開始時刻を示す。

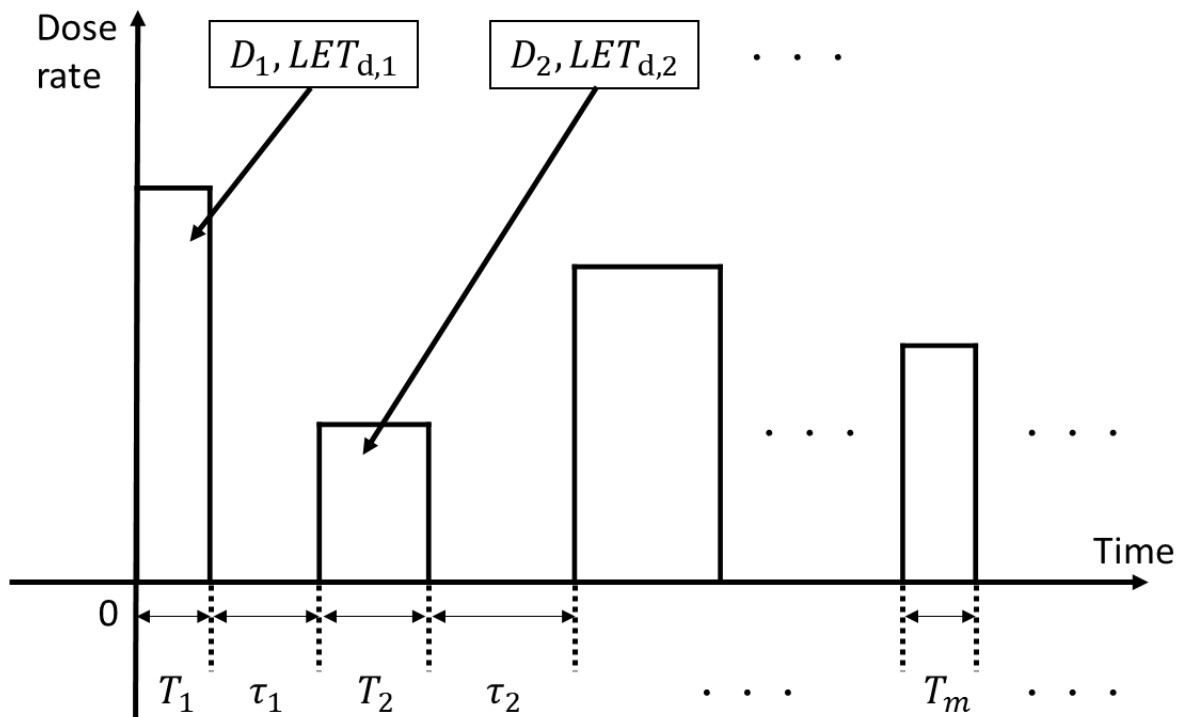


図 3.1 線量率・LET の異なる連続照射が、不規則な時間間隔をもって入射する場合の線量率構造の模式図。

理論上、上記の formulation は様々な LET 値を持った陽子線が任意の時間間隔を持って照射された場合の修復効果影響を計算できる。しかし、この研究では以下のような簡略化された線量率構造を考えることとした。まず、治療が M 個の門で為される場合、各門の照射によって実現される線量分布は、腫瘍全体で同じ照射時間を持つ連続照射によって作られるものとした。さらに、門間の時間も一定とした。これはすなわちスキヤニング照射で実現されるような、照射時間の空間的な依存性は考慮されていないということの意味している。

### 3.1.2 修復効果影響の評価のための $RBE_r$ の定義

修復効果の影響を表すには式(3-3)で示した生存率そのものを導出し、比べることが考えられるが、指数関数で与えられるため値の感覚がつかみにくく、臨床上的の意味合いも不透明である。そこで本研究では、臨床で使用される指標である線量に、生物学的な効果をフィードバックした生物線量によって評価を行う。生物線量は 1.3 節で述べたように物理線量に  $RBE$  を乗じたもので計算されるが、ここで注意点として、本研究では他の研究と同様に特別な  $RBE$  の定義を用いた。通常、 $RBE$  は評価対象の放射線とリファレンスとなる放射線が同条件で照射されることを想定する。修復効果の影響を考えた  $RBE$  を導出しようとする場合、リファレンスとなる X 線も線量率構造を持って照射されるようにし、 $G$ -factor の影響を考える必要がある。しかし、本研究では照射に時間がかかった場合、照射を瞬間的に終えた場合よりもどれだけ細胞殺傷効果が低下するかに着目しており、リファレンスの値を変動させるのは得策ではない。実際に修復効果を取り扱った他の研究においても、リファレンスの放射線は瞬間的に照射されたものと仮定するケースが多い(Manganaro et al., 2017; Takei and Inaniwa et al., 2019)。従って、本研究では修復効果を考慮した  $RBE$  を以下のように定義した。

$$RBE_r = \frac{-\alpha_x + \sqrt{\alpha_x^2 - 4\beta_x \ln S_p}}{2\beta_x D}$$

$$= \frac{-\alpha_x + \sqrt{\alpha_x^2 - 4\beta_x \left\{ -\sum_{m=1}^M (\alpha_{p,m} D_m) - \bar{G} (\sum_{m=1}^M \sqrt{\beta_{p,m} D_m})^2 \right\}}}{2\beta_x D} \quad (3-6)$$

ここで、前節で述べたように、 $\bar{G}$  は線量率構造に依存して決まる値であり、 $\sum_{m=1}^M D_m = D$  である。本研究では上記の  $RBE_r$  に物理線量に乗じた生物線量を主に評価に用いた。

### 3.1.3 生物モデルパラメータ

生物線量の計算のために必要となるパラメータは  $\alpha_{p,m}$ ,  $\beta_{p,m}$ ,  $(\alpha/\beta)_x$ ,  $T_{1/2}$ , 物理線量,  $LET_{d,m}$  そして線量率構造である。物理線量と  $LET_{d,m}$  についてはペンシルビームアルゴリズムと dual-LET kernel model に基づく解析計算によって導出した(Hirayama et al., 2016; Hirayama et al., 2018)。 $\alpha_{p,m}$ ,  $\beta_{p,m}$  は第 2 章で紹介した McNamara のモデルによって計算した。

残る二つのパラメータ、 $(\alpha/\beta)_x$ ,  $T_{1/2}$  が生物線量低下量にもたらす影響を明らかにするために、本研究では水ファントムにおいては系統的にパラメータを変動させた計算を行い、患者ケースにおいてはそのがん細胞の値として報告される $(\alpha/\beta)_x$  を用いる計算を行なった。そのパラメータの範囲を以下に記す。

In vitro 実験や臨床データの解析から、幅広い範囲の $(\alpha/\beta)_x$  値が報告されている。Brenner と Hall は複数のヒト細胞に対する照射実験のデータを集め、平均値 7.3 Gy、標準偏差 5.4 Gy の $(\alpha/\beta)_x$  値を報告した(Brenner and Hall 1991)。van Leeuwen らは臨床データから $(\alpha/\beta)_x$  を取得した 64 個の研究をまとめてレビューした(van Leeuwen et al., 2018)。本研究では Brenner と Hall の研究を参考にし、 $(\alpha/\beta)_x$  の範囲として 1 から 15 Gy を選択することとし、系統的な生物線量計算に利用した。この範囲は、van Leeuwen らがまとめた値のうち負の値を除いた約 85%をカバーするものである。

$(\alpha/\beta)_x$  の状況と異なり、利用可能な  $T_{1/2}$  のデータはそう多くない。Inaniwa らは HSG 細胞に対して炭素腺の二分照射を行い、MKM で解析することにより  $T_{1/2} = 19 \text{ min}$  を得た(Inaniwa et al., 2013)。Wang らは前立腺がんの治療結果のデータを生物物理モデルで解析することにより、 $T_{1/2} = 16 \text{ min}$  を導出した(Wang et al., 2003a)。Brenner と Hall は複数のヒト細胞に対する照射実験データから平均値 32.4 min、標準偏差 54.7 min という  $T_{1/2}$  値を導出した(Brenner and Hall 1991)。これらの値に基づいて、本研究では水ファントムでの系統評価において、 $T_{1/2}$  の範囲として 0 min から 90 min を用いることとした。

水ファントムでの系統評価に加えて、修復効果を臨床ジオメトリで検証するために、前立腺、肝臓、そして肺の腫瘍に対する生物線量を計算した。計算に用いた生物パラメータは表 3.1 に示した通りである。前立腺がんと肺がんにおいては文献の値をそのまま用い(Fowler et al., 2001; Santiago et al., 2016)、肝臓については Tai らの研究を元にした値を用いた(Tai et al., 2008)。 $T_{1/2}$  については、表にあるように 19.0 min と 32.4 min を用いた。

表 3.1. それぞれの患者ケースに用いた、細胞固有パラメータセット.

	Prostate	Liver	Lung
$(\alpha/\beta)_x$	1.49	14.3	3.9
[Gy]	(95% CI 1.25–1.76)	(95% CI 10.4–18.2)	(68% CI 2.2–9.0)
$T_{1/2}$ [min]	19.0, 32.4	19.0, 32.4	19.0, 32.4

### 3.1.4 治療計画: 水ファントム

81 から 119 MeV のエネルギーを持つ陽子線によって、深さ方向に 50 mm の幅を持つ SOBP を作成した。この水ファントムにおける系統評価では、式(2-21)で示される、single continuous irradiation で照射がなされるものとした。修復効果については、先行研究でその程度が物理線量に依存することが明らかにされている。そこで本研究では SOBP 内の平均線量が 2.0, 2.12, 3.45, 6.36 Gy となる、4 種類のプランを作成し、 $(\alpha/\beta)_x$  と  $T_{1/2}$  の変動と合わせて修復効果の傾向を調べた。なお後者三つの値(2.12., 3.45, 6.36 Gy)は本研究で用いた患者ケースである、前立腺、肝臓、肺がんの治療計画の一回処方線量に相当する。

まずは 2.0 Gy のプランに対して、照射時間を変動させた場合のシミュレーションを行なった。総照射時間を 0, 5, 10, 20, 30, 60, 90 min にセットし、生物線量を計算した。細胞固有パラメータについては、以下の 4 通りの組み合わせを使用した。評価指標については、生物線量と相対的生物線量低下量(relative dose decrease; RDD)の分布を使用した。ここで RDD は以下のように定義した。

$$RDD = \frac{|D^{bio}(prolonged) - D^{bio}(instantaneous)|}{D^{bio}(instantaneous)} \times 100 [\%] \quad (3-7)$$

次に異なる三つの処方線量のプランについて、系統評価を行なった。照射時間は 30 min に固定し、SOBP 内の proximal, center, distal という三箇所の評価点(図 3.2)において 3.1.3 に示した通りの範囲の $(\alpha/\beta)_x$  と  $T_{1/2}$  で RDD を計算した。各評価点における LET<sub>d</sub> の値は proximal で 1.83 keV/μm, center で 2.31 keV/μm, distal で 5.96 keV/μm であった。各評価点における物理線量の、SOBP 平均線量からのずれは、±1%以内であった。

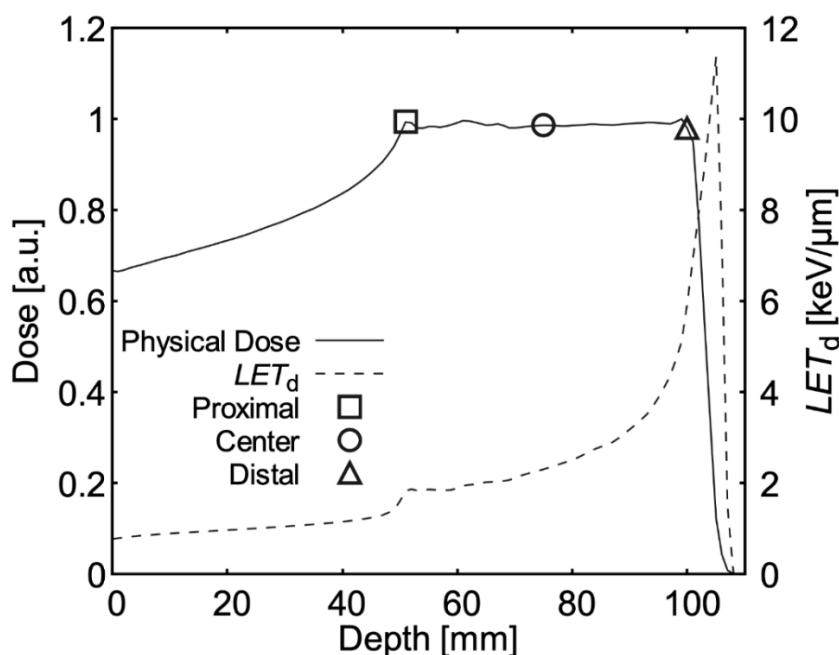


図 3.2 水ファントムにおける、相対的な物理線量分布(実線)と、LET<sub>d</sub>(破線)分布。横軸は水ファントム中の深さを示している。系統評価に用いた評価点を図に示してある。

### 3.1.5 治療計画: 患者プラン

水ファントムに比べてより現実的な条件での評価を行うべく、SFUD(Single field uniform dose)で最適化された前立腺、肝臓、肺がんのプランにおいて、生物線量計算を行なった。前立腺がんのプランは4門で作成し、肝臓がん、肺がんは3門で作成した。治療計画は北海道大学病院のプロトコルに基づいたものを使用しており、処方線量(Gy (RBE=1.1))/fraction 数は、前立腺がんで70/30, 肝臓がんで76/20, 肺がんで70/10であった。治療計画に関する他のパラメータやCTV(clinical target volume)の体積は、表3.2にまとめた。

表 3.2 それぞれの患者プランにおける、治療計画に関連するパラメータ。

	Prostate	Liver	Lung
Angles of the beams [degrees]	105, 75, 285, 255	330, 43, 270	330, 190, 35
Size of the calculation voxel [mm <sup>3</sup> ]	0.98×0.98×1.25	0.98×0.98×2.5	0.98×0.98×2.5
CTV volume [cm <sup>3</sup> ]	34.8	130.5	18.5

線量率構造については、multiple continuous irradiation を想定した。図3.3に肺がんを想定した線量率構造の概念図を示す。それぞれの門に対しては、各門間で共通の変動する照射時間  $T$  を設定し、門間の時間  $\tau$  は1 min で固定した。従って総照射時間( $T_{tot}$ )は、前立腺がんに対しては $3+4\times T$  min、肝臓がんと肺がんに対しては $2+3\times T$  min で表される。現実的には治療時間は、ビーム輸送や動きの抑制の技術といったものから患者固有の因子である腫瘍サイズや処方線量、呼吸パターンに影響される。一例として、北海道大学病院陽子線治療センターにおける、1 fraction における平均の治療時間は前立腺がん、肝臓がん、肺がんに対してそれぞれ、5.1, 8.9, 9.7 min+門間の患者・機器セットアップ時間(10 min <)であった(Yoshimura et al., 2020)。本研究では例外的なケースまでを含めるために、このような平均値の周辺までではなく、長い治療時間まで計算に組み込んだ。照射時間は  $T$  の値を変動させることによってコントロールし、 $T_{tot}$  の範囲が4-6 min のステップで5から60 min となるようにしてシミュレーションを行なった。



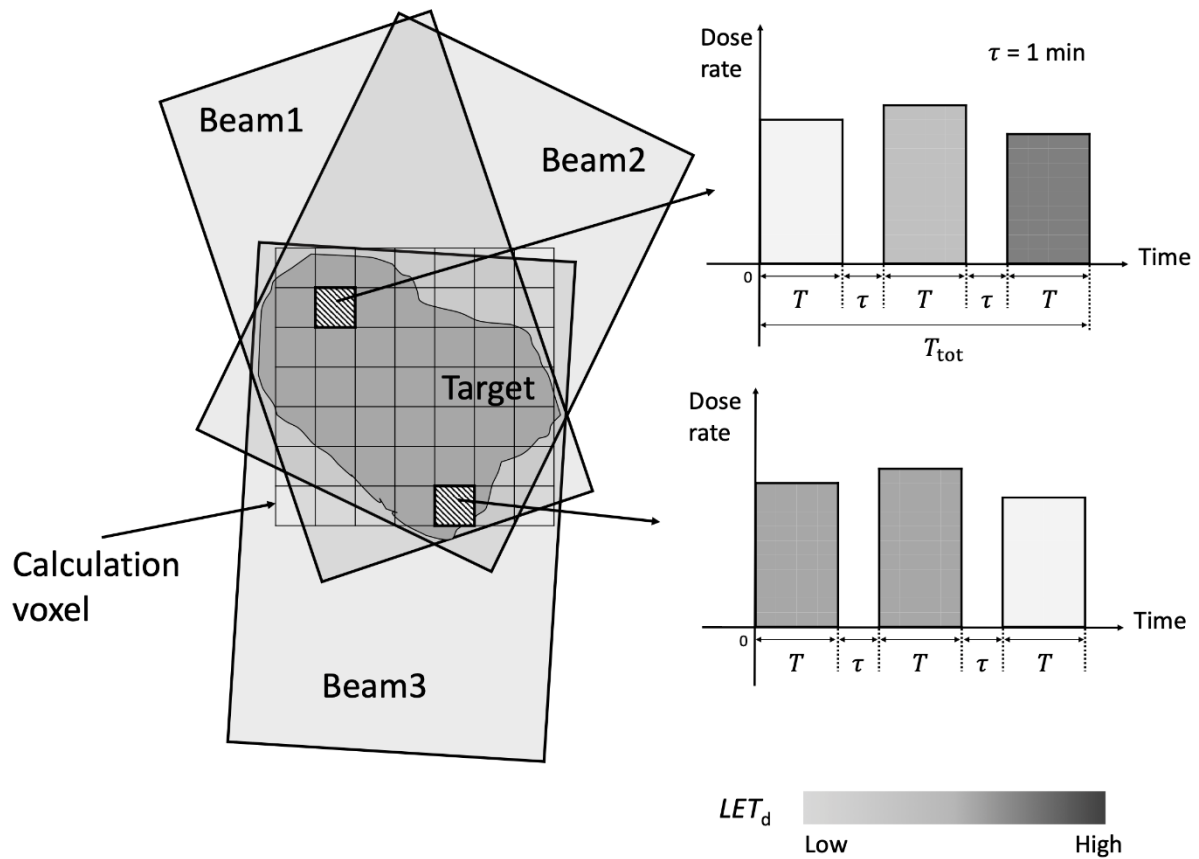


図 3.3 肺がんのケースに対してシミュレートされた線量率構造の概念図。各門に対しては共通の照射時間  $T$  が設定され、門間には固定の値  $\tau = 1 \text{ min}$  が設定された。総照射時間  $T_{\text{tot}}$  は 5 から 60 min の間で変動させた。

患者プランにおいては、CTV に対する DVH(Dose volume histogram) 曲線と二つの DVH 指標を使用した。一つは標的体積の 99% に付与される生物線量である  $D_{99\%}^{\text{bio}}$  を、抗腫瘍効果の評価のために使用した。二つ目として、CTV 内の線量分布の均一性を示す、homogeneity coefficient (HC) を使用した。HC は以下で定義した。

$$HC = \frac{D_{5\%}^{\text{bio}} - D_{95\%}^{\text{bio}}}{D_{99\%}^{\text{bio}}} \times 100 [\%] \quad (3-8)$$

ここで、 $D_{5\%}^{\text{bio}}$  と  $D_{95\%}^{\text{bio}}$  はそれぞれ、CTV 体積の 5% と 95% に照射される生物線量である。

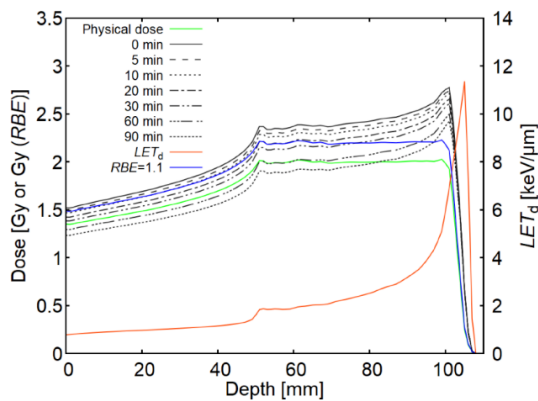
## 3.2 結果

### 3.2.1 水ファントム

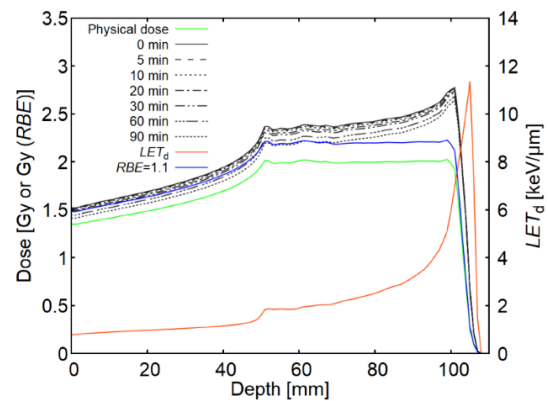
図 3.4 は SOBP 内の平均物理線量が 2.0 Gy であるプランにおける生物線量分布を示している。瞬間照射(黒の実線)においては、すでに McNamara らによって説明されていた

ように、 $(\alpha/\beta)_x$  の低下、または  $LET_d$  の増加とともに生物線量が増加した(McNamara et al., 2015)。図 3.4(a)と(b)に見られるように、 $(\alpha/\beta)_x = 1.5$  Gy の場合、瞬間照射での生物線量は、SOBP 全体で  $RBE = 1.1$  に比べて高く、特に distal においてその傾向が大きかった。一方で、 $(\alpha/\beta)_x$  が高い場合、瞬間照射の生物線量は SOBP 全域で  $RBE = 1.1$  での線量に近い値を取った(図 3.4(c,d))。また、深さに対する依存性も、低 $(\alpha/\beta)_x$  の場合に比べて小さかった。

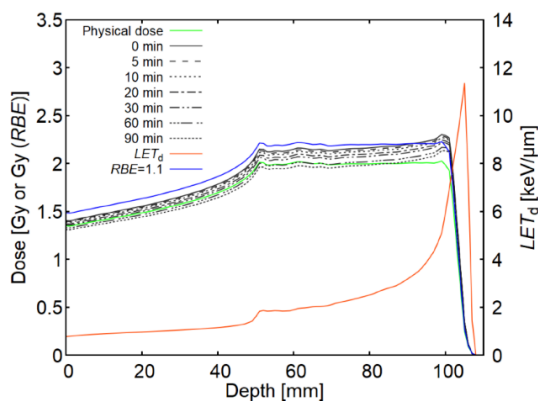
照射時間の延長による生物線量の低下はいずれのケースでも見られ、その低下度合いは図 3.4(a)で最も大きく、図 3.4(d)で最も小さかった。図 3.4(a)の条件において、SOBP の center における RDD は  $T = 5, 10, 20, 30, 60, 90$  min に対して、それぞれ 1.74, 3.37, 6.29, 8.83, 14.7, 18.7%であった。SOBP の深い側では、 $LET_d$  の増加に伴って RDD は段々と低下していき、distal fall-off の地点では  $LET_d$  の増加に加え、物理線量が低下するために、急激に低下した。



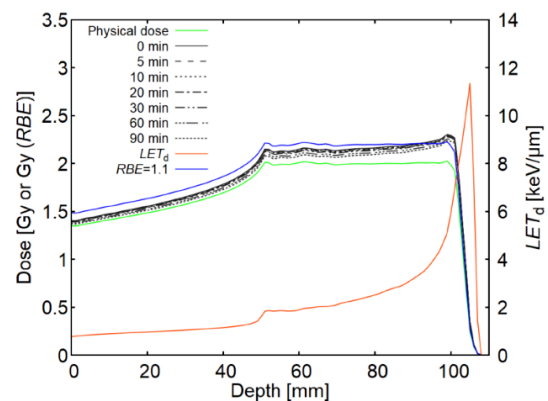
(a)  $(\alpha/\beta)_x = 1.5$  [Gy],  $T_{1/2} = 20.0$  [min]



(b)  $(\alpha/\beta)_x = 1.5$  [Gy],  $T_{1/2} = 80.0$  [min]



(c)  $(\alpha/\beta)_x = 10$  [Gy],  $T_{1/2} = 20.0$  [min]



(d)  $(\alpha/\beta)_x = 10$  [Gy],  $T_{1/2} = 80.0$  [min]

図 3.4 水ファントム内の SOBP に対して計算された生物線量分布。黒の実線と波線は、それぞれ瞬間照射と時間がかかった場合の照射における生物線量分布を示している。緑と青の線はそれぞれ物理線量と、 $RBE = 1.1$  の場合の生物線量を示している。 $LET_d$  についてもオレンジの実線で示した。

図 3.5 は様々な $(\alpha/\beta)_x$ と  $T_{1/2}$ で計算した、三評価点(proximal, center, distal)を示している。計算結果は等高線として図示されており、それぞれの曲線に対する RDD の値は図 3.5 (a-1)に示した。全ての評価点において、RDD は $(\alpha/\beta)_x$ と  $T_{1/2}$ に依存して大きく変動した。RDD は $(\alpha/\beta)_x$ と  $T_{1/2}$ の値が小さいほど大きくなった。例として、 $(\alpha/\beta)_x$ を固定して  $T_{1/2}$ を 1 から 90 min の範囲で変動させると、RDD は 1.13 から 14.4%の範囲で変動した(図 3.5 (a-2)。一方で、 $T_{1/2}$ を 30 min に固定して $(\alpha/\beta)_x$ を 1 から 15 Gy の範囲で変動させると、RDD は 2.3 から 6.8%の範囲で変動した(図 3.5 (a-2)。

SOBP の平均線量を固定した場合、distal 側(高  $LET_d$ )は他の二つの評価点に比べて、全ての $(\alpha/\beta)_x$ と  $T_{1/2}$ の範囲で低い RDD 値を示した。評価点間の物理線量の違いは無視できるほど小さいため、この RDD の違いは  $LET_d$ の違いによって単独で引き起こされたと考えられることができる。Proximal と center の間では、RDD の違いはほとんど見られなかった。LQ モデルにおいて修復効果の影響は二次の項にモデリングされるため、 $(\alpha/\beta)_x$ が大きいほど修復効果の影響が小さいと期待される。しかしながらそれでも、 $T_{1/2}$ の大きさに依存して、15 Gy のような高い $(\alpha/\beta)_x$ において 5%を超える RDD の値が得られており、SOBP center の線量が 2.12, 3.45, 6.36 Gy のとき、それぞれ、 $T_{1/2} < 10, 17, 28$  min である場合に RDD が 5%を超えた。

先行研究で示されていた通り (Takei and Inaniwa, 2019; Inaniwa et al., 2013)、同じ評価点における計算結果を物理線量の違いという観点で比較した場合、共通の $(\alpha/\beta)_x$ と  $T_{1/2}$ セットを考えたとき、物理線量が高い方がより大きな修復効果影響を見せた。特に SOBP 内平均線量が 6.36 Gy の場合での計算結果は、照射時間(30 min)よりも長い  $T_{1/2}$ であったとしても、 $(\alpha/\beta)_x < 10$  Gy であるならば全ての評価点で RDD が 5%を超えるということを明らかにした。

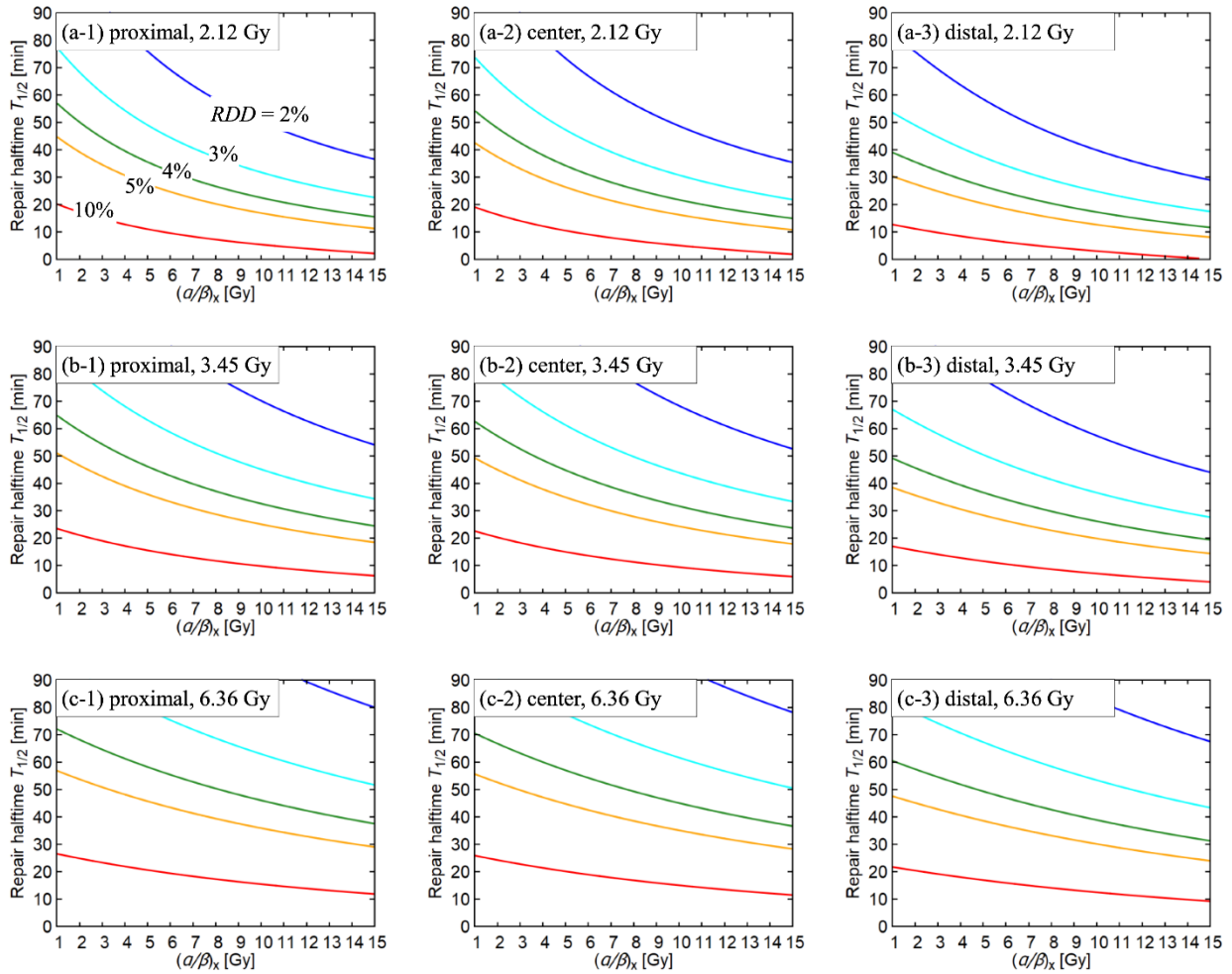


図 3.5 SOBP に対する continuous irradiation において、照射時間を 30 min に固定した場合の proximal, center, distal での RDD の等高線。それぞれの曲線に対応する RDD の値は図 3.5 (a-1) に示している。

### 3.2.2 患者プラン

肺、前立腺、肝臓がんのケースにおける線量、 $LET_d$  分布を図 3.6, 7, 8 に示した。肺がんのケースを例とすると、図 3.6(a) と (b) はそれぞれ、瞬間照射と時間がかかった場合の照射における生物線量を示している。二つの分布を比較してみると、瞬間照射において高線量となっていた CTV 部分は、時間のかかった照射においては消失していた。これは RDD の計算結果を分布として表示した図 3.6 (c) においてより明確に確認できる。この計算において使用したパラメータの組み合わせでは、CTV の大体の領域で 7% を超えていた。

図 3.6 (d) に見られるように、このプランでは CTV 内部の  $LET_d$  が小さく、これが部分的に RDD の増加に寄与した。現在のプランニングでは  $LET_d$  は考慮されておらず、また、

飛程の不確定性の考慮のためにレンジマージンが付与されているため、 $LET_d$ が小さくなった。また、複数の照射門を使用することによって、CTV内の高 $LET_d$ 領域が平均化されたと考えられる。

同様の解析が、前立腺がんにも当てはまり、CTV内部の $LET_d$ が低い結果、CTV内部の多くの領域で6%を超えるRDDが確認された(図3.7)。肝臓がんのケースにおいては、高 $(\alpha/\beta)_x$ のために、修復効果は他の二ケースほど大きくはなかった。このケースにおいては、CTV内部でRDDと $LET_d$ の間に相関が見られた。

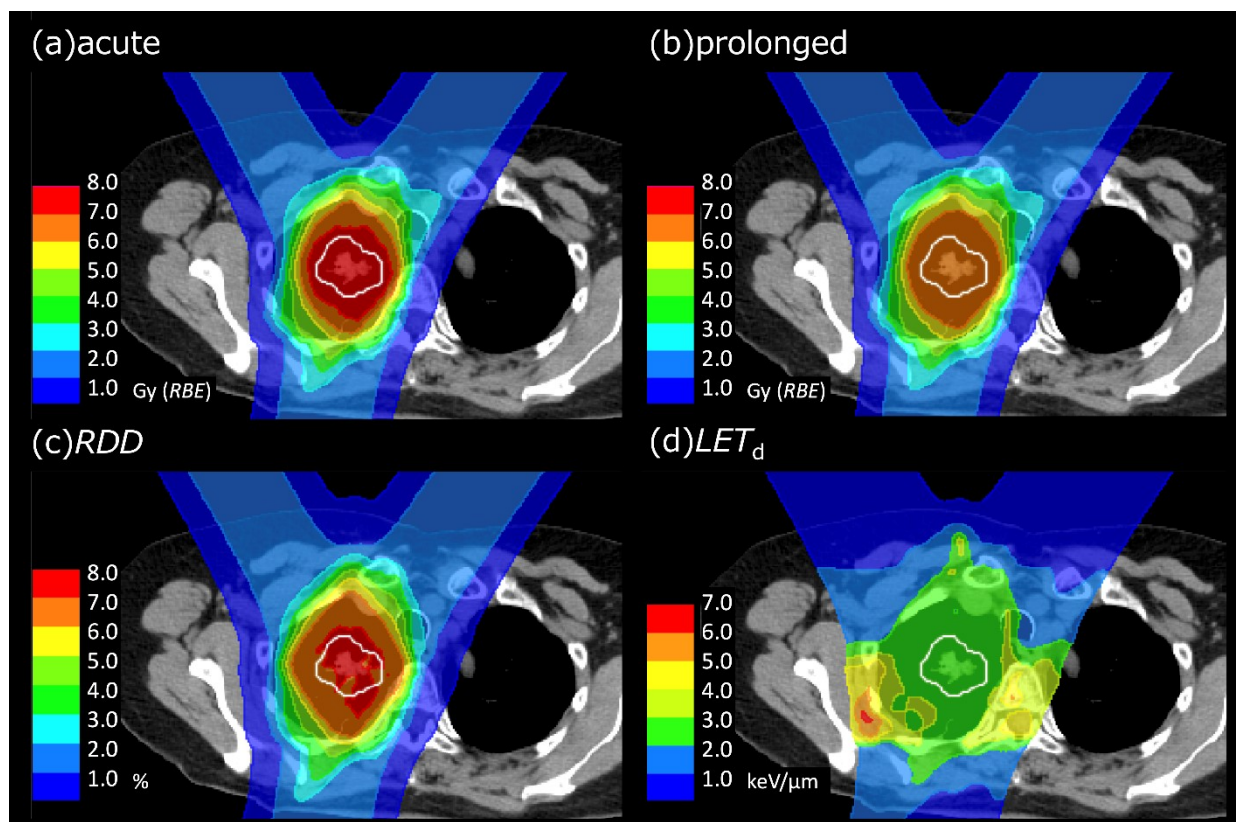


図 3.6 肺がんのケースにおける線量と  $LET_d$  分布。(a)瞬間照射における生物線量。(b)  $(\alpha/\beta)_x = 3.9 \text{ Gy}$ ,  $T_{1/2} = 32.4 \text{ min}$  に設定した場合の、時間がかかった照射における生物線量分布。総照射時間は  $29 \text{ min}$  とした。(c) (a)と(b)から計算された RDD 分布。(d)このプランにおける  $LET_d$  分布。CTV の輪郭を画像の中心に白線で示した。

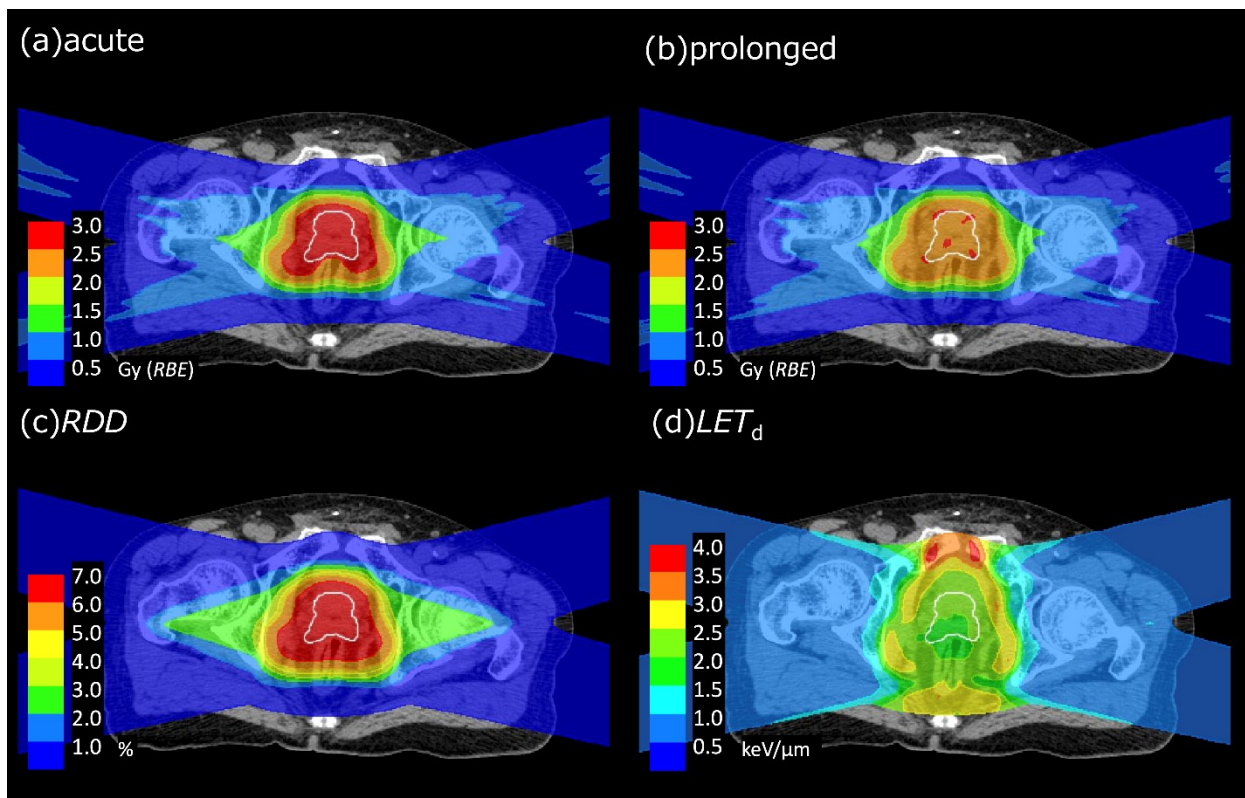


図 3.7 前立腺がんのケースにおける線量と  $LET_d$  分布。(a)瞬間照射における生物線量。(b)  $(\alpha/\beta)_x = 1.49 \text{ Gy}$ ,  $T_{1/2} = 32.4 \text{ min}$  に設定した場合の、時間がかかった照射における生物線量分布。総照射時間は  $31 \text{ min}$  とした。(c) (a)と(b)から計算された RDD 分布。(d)このプランにおける  $LET_d$  分布。CTV の輪郭を画像の中心に白線で示した。

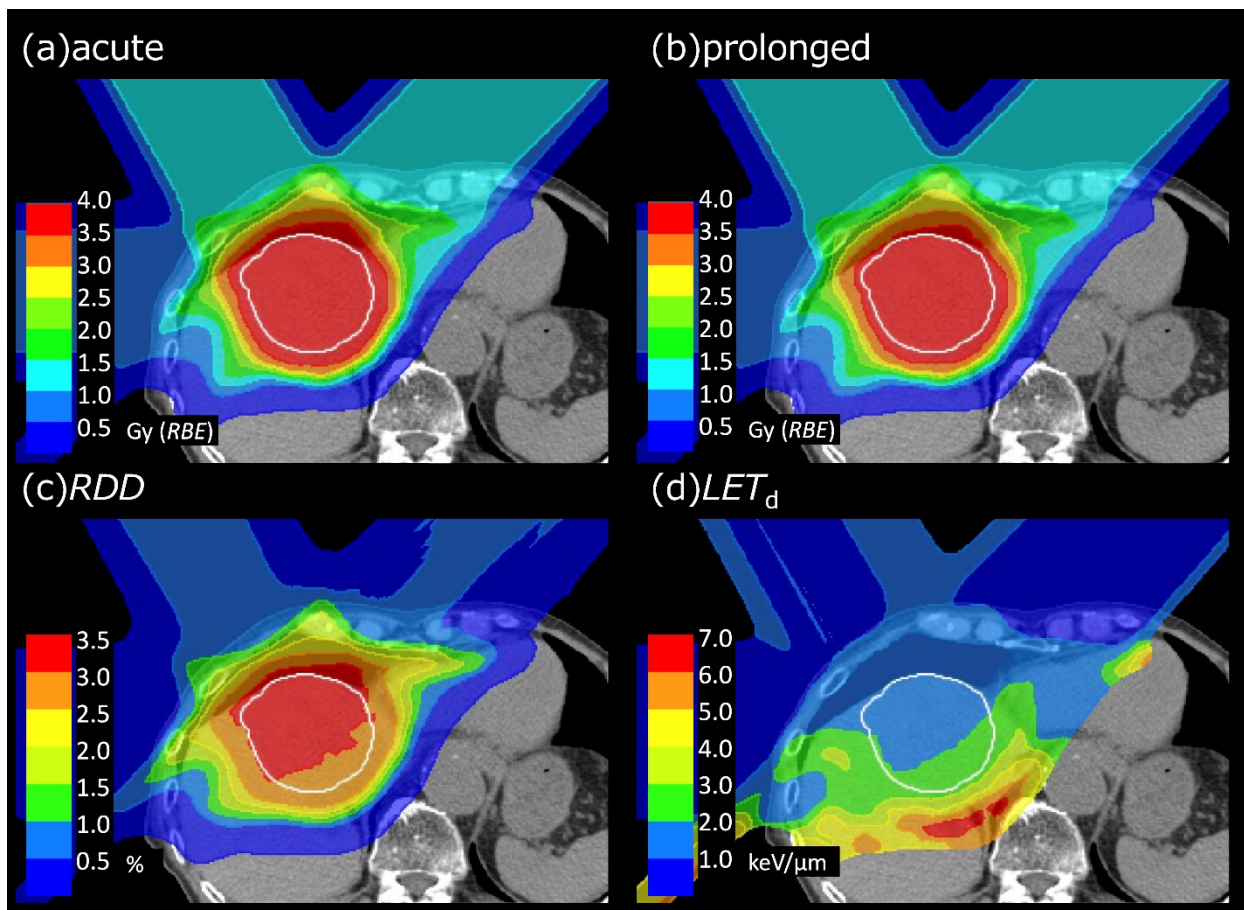


図 3.8 肝臓がんのケースにおける線量と  $LET_d$  分布。(a)瞬間照射における生物線量。(b)  $(\alpha/\beta)_x = 14.3 \text{ Gy}$ ,  $T_{1/2} = 32.4 \text{ min}$  に設定した場合の、時間がかかった照射における生物線量分布。総照射時間は  $29 \text{ min}$  とした。(c) (a)と(b)から計算された RDD 分布。(d)このプランにおける  $LET_d$  分布。CTV の輪郭を画像の中心に白線で示した。

それぞれの患者プランにおいて、様々な照射時間で計算した  $D_{99\%}^{bio}$  を図 3.9 に示す。参考として、瞬間照射における  $D_{99\%}^{bio}$  も一緒にプロットした(黒の実線)。それぞれの腫瘍における  $(\alpha/\beta)_x$  の不確実性から得られた結果は誤差棒として表示した。全てのケースにおいて、 $D_{99\%}^{bio}$  は照射時間とともに減少し、 $T_{1/2} = 19.0 \text{ min}$  での計算結果の方がより傾きの絶対値が大きかった。 $D_{99\%}^{bio}$  が  $0 \text{ min}$  から  $60 \text{ min}$  のまで線形に低下するとして最小二乗法によるフィッティングを行うと、 $T_{1/2} = 32.4 \text{ min}$  のとき、前立腺、肝臓、肺がんのケースに対してそれぞれ、RDD は  $10 \text{ min}$  あたり、 $1.8, 0.87, 2.0\%$  ずつ増加すると見積もられた。 $T_{1/2} = 19.0 \text{ min}$  の場合は  $2.6, 1.2, 3.0\%$  と見積もられた。

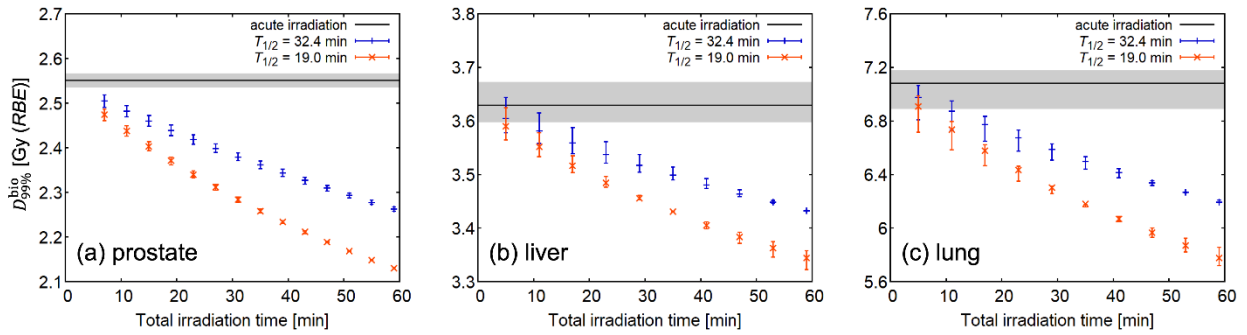


図 3.9 それぞれの患者プランにおいて、様々な照射時間を想定して計算された、CTV の  $D_{99\%}^{bio}$ 。比較のために、瞬間照射における  $D_{99\%}^{bio}$  も黒の実線で示した。灰色のバンドと各プロットに対するエラーバーは、それぞれ、瞬間照射と時間のかかった照射における  $(\alpha/\beta)_x$  の不確定性から得られたものである。

図 3.10 に様々な照射時間で計算した、HC を示した。計算は様々な  $(\alpha/\beta)_x$  と対応する信頼区間の端で行った。三種類の  $(\alpha/\beta)_x$  での計算結果は、ときに大小が反転したため、平均値と信頼区間の端での計算結果は、誤差棒としてではなく、独立のデータ点としてプロットした。ただし、瞬間照射における誤差の範囲は、灰色の帯としてプロットした。  $D_{99\%}^{bio}$  の計算結果と異なり、HC は照射時間に対して明確な依存性を示さなかった。図 3.10(a-1), (a-2), (b-1), (b-2)に見られるように、前立腺がんと肝臓がんのケースにおいては、HC は照射時間とともに変動しつつ、わずかに増加した。一方で、肺がんの場合には、一つのパラメータセット ( $(\alpha/\beta)_x = 9.0 \text{ Gy}, T_{1/2} = 19.0 \text{ min}$ )を除いて、時間と共に減少した。全体的に、瞬間照射と時間がかかった場合の照射間の、HC の違いは微小であり、0.5%を超えなかった。



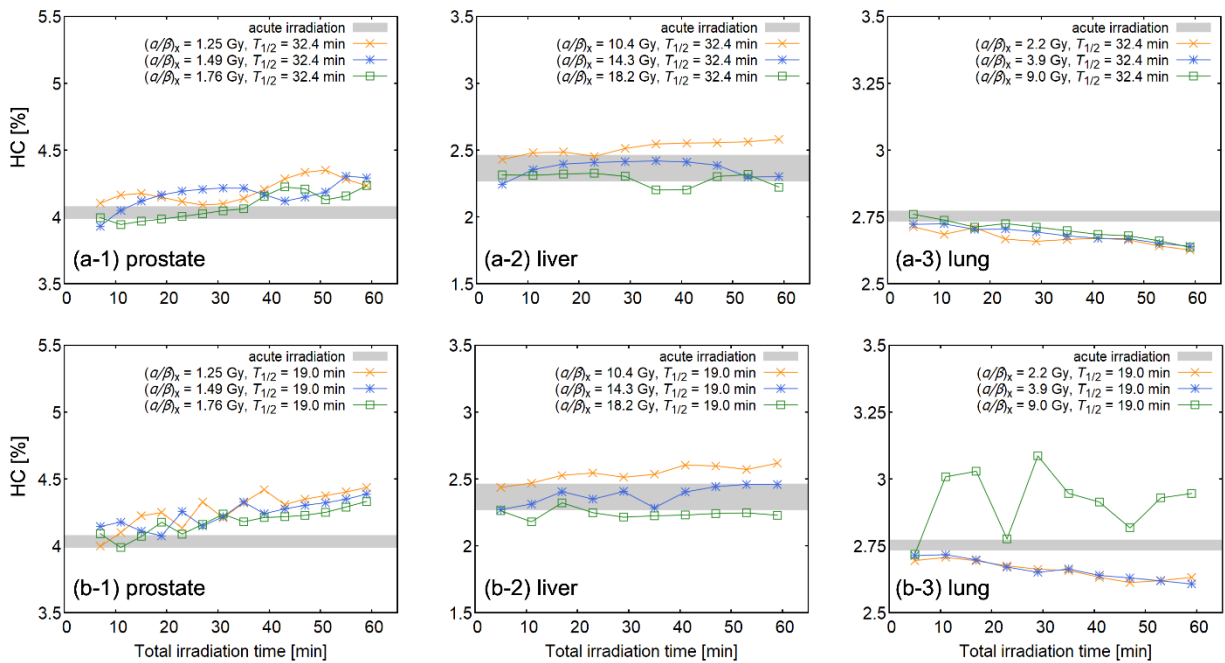


図 3.10 それぞれの患者プランにおいて、様々な照射時間を想定して計算された、CTV の生物線量での HC。上段(図 3.10(a-1),(a-2),(a-3))と下段(図 3.10(b-1),(b-2),(b-3))はそれぞれ、 $T_{1/2} = 32.4$  min と  $T_{1/2} = 19.0$  min での計算結果に相当する。灰色のバンドは瞬間照射において、 $(\alpha/\beta)_x$  の不確定性から導き出されるエラー範囲である。

### 3.3 考察

照射時間の延長は修復効果によって生物線量の低下をもたらし、その度合いは物理的な因子(線量、線量率、LET)のみならず、生物学的な因子( $(\alpha/\beta)_x$  や  $T_{1/2}$ )にも影響される。本研究は MKM をベースにした先行研究を拡張し、修復効果に対する細胞固有パラメータの影響を、拡張型 G-factor を考慮した LQ モデルによって明らかにした。ターゲットのジオメトリや処方線量の違いにより直接的な比較はできないが、先行研究では、処方線量が 2 Gy (RBE = 1.1)、照射時間  $T = 30$  min のとき、 $(\alpha/\beta)_x = 5.1$  Gy,  $T_{1/2} = 19.0$  min を用いると、SOBP 中央の RDD はターゲットのサイズと測定位置に応じて約 5-8%の値を取った(Takei and Inaniwa et al., 2019)。この結果は、SOBP 平均線量が 2.12 Gy のときに  $(\alpha/\beta)_x = 5.1$  Gy,  $T_{1/2} = 19.0$  min を用いた場合の、RDD として 6.4%を与えた本研究の結果と一致している(図 3.5(a-2))。しかし、図 3.5(a-2)に見られるように、RDD の大きさは  $(\alpha/\beta)_x$  と  $T_{1/2}$  に大きく依存しており、正確な評価には、こうした生物学的な因子の考慮が必須である。臨床ケースでは、10 min あたりの  $D_{99\%}^{bio}$  の低下量は、肺がんのケースで最も大きく、前立腺、肝臓のケースが続いた。この順番を推定するには、一回処方線量の大きさの順番(肺がん>肝臓がん>前立腺がん)や  $(\alpha/\beta)_x$  による影響の順番(前立腺がん>肺がん>肝臓がん)単独ではなく、両者を同時に考慮することが必要である。従って、修復効果の影響は、物理的なパラメータと生物学的なパラメータを混合して評価されるべきである。

$D_{99\%}^{bio}$ とは対照的に、HC は照射時間の延長に影響されなかった。これは、修復効果の程度に差異をもたらす CTV 内の  $LET_d$  のバリエーションが、本研究で検討した三つの患者ケースであまり大きくなかったことが理由として挙げられる。

本研究では確立された LQ モデルと、任意の放射線が間歇的に照射される場合に拡張した G-factor を用いた。式(3-3)は、複数の照射門による線量分布が定線量率で照射される場合のみならず、IMPT に見られるような、より複雑な線量率構造にも適用が可能である。もし、全ての  $m$  に対して、 $\beta_{p,m} = \beta_0$  であり、かつモデルのパラメータをいくつか再定義すると、この方程式は、複数の微分方程式によって導かれる、MKM での生存率の式に近い形を取る(Inaniwa et al., 2015b の式(10)や Manganaro et al., 2018 の式(9))。これは、本研究が修復効果に対して、指数型の修復関数を取ったことが理由である。MKM においては、単位時間あたりに修復される損傷の数は損傷数に比例するとされており、この関係が自然に指数型の修復関数を導く。MKM に対して式(3-3)が有利な点は、 $\beta$  項に対して直接的に  $LET_d$  依存性を表現できることである。MKM においては線形の項のみが線量平均比エネルギーに依存しており、 $\beta$  項は一定値とされている。その一方で、いくつかの RBE モデルは  $\beta$  項に対して  $LET_d$  依存性を採用しており (Carabe et al., 2013; McNamara et al., 2015)、式(3-3)は直接的にこの関係を取り入れることができる。また、LQ モデルの式表現における修復関数はフレキシブルなものになっており、reciprocal pattern(Fowler, 1999)と呼称される、他の修復過程を採用することも可能である。こうした修復過程の違いによって引き起こされる修復効果影響の差異を明らかにするためには更なる研究が必要である。

LQ モデルは陽子線治療の分野でもよく使用されてきたが、 $\alpha_p$  と  $\beta_p$  の LET 依存性評価については、未だ大きな不確定性が存在する。そこで、本研究で得られた結果の RBE モデル依存性を明らかにするために、図 3.5 に示した結果を、異なる二つの RBE モデル (Wedenberg et al., 2013; Carabe et al., 2013)で再計算した(図 3.11)。図 3.11 から分かるように、異なる RBE モデルは定性的には同様の傾向を導いたが、定量的に異なる結果を導出した。従って、より正確な RDD の値を得るには、評価したい組織に近い細胞株での実験結果に基づいた RBE モデルを使用することが重要であるかもしれない。加えて、本研究では、 $\alpha_x$ 、 $\beta_x$ 、 $\alpha_p$ 、 $\beta_p$  が全て瞬間照射によって得られたものと仮定したが、この仮定は厳密には正しくない。これは、RBE モデルのフィッティングに使用された細胞実験データが、全て有限の照射時間を持って得られているものだからである。現在はこの実際の照射時間に関するデータが得られないために、上記の過程によって発生するズレを正確に修正することは難しいが、将来的にその修正が可能になれば評価の正確さは向上するだろう。

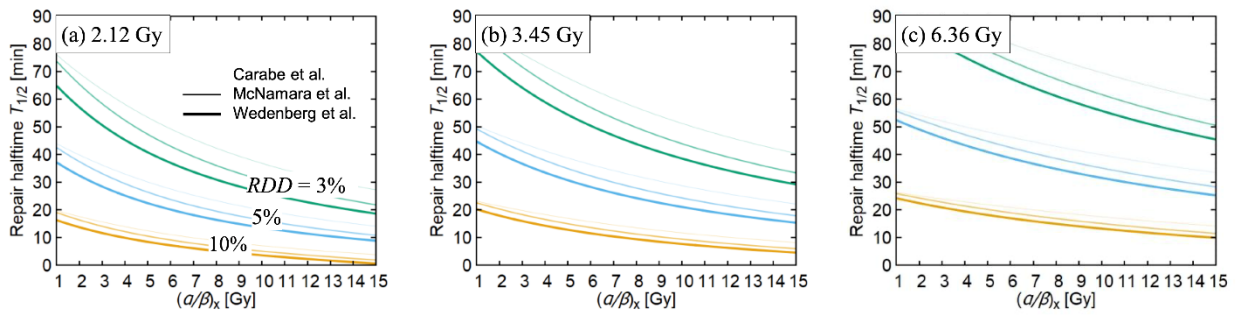


図 3.11 SOBP center における 30 min の continuous irradiation において、三種類の RBE モデルから得られた、RDD の等高線。各曲線に対応する RDD の値は図 3.11(a)に示している。

臨床ケースにおいては、本研究で用いたパラメータセットでの 10 min あたりの  $D_{99\%}^{bio}$  の低下量は最大で 3%であった。この問題に対する率直な対応は例えば高速スキャニング技術(Furukawa et al., 2010)や多段エネルギー引き出し技術(Younkin et al., 2018)により治療時間を短縮することである。たとえ呼吸ゲート照射法を用いたとしても、可変型の磁石励磁パターン(Tsunashima et al., 2008)や複数ゲート照射法(Yamada et al., 2016)を用いることで、治療時間を短縮することができると考えられる。他の手段として、続くフラクションにおいて処方線量を修正することで、修復効果によって失われた分の生物線量を取り戻す戦略が考えられる。注目すべきは照射時間によって線量分布の均一性が大きく影響を受けない点であり、線量分布のスケーリングという簡易的な再治療計画によって上記の戦略が実行できるかもしれない。しかしながら本研究の結果はまだ細胞固有パラメータに大きな不確実性があるために、臨床応用において保守的に用いられるべきである。また、van Leeuwen らに推奨された通り、これらのパラメータは腫瘍の部位や組織型、使用する RBE モデルに基づいて慎重に選ばれるべきである(van Leeuwen et al., 2018)。加えて、これらの結果をスキャニング照射法に適用するには、線量率構造の空間的な依存性を考慮に入れた研究が今後必要である。

## 第4章 スキャニング陽子線治療における線量率構造の影響評価

第3章の最後に述べたように、従来の修復効果評価では、スキャニング照射に特有の線量率構造が無視されていた。そこでこの章では、スキャニング照射のエネルギーレイヤー構造によって実現される線量率構造が生物線量にもたらす影響を、水ファントムへの照射シミュレーションで検討した。検討は、レイヤーの構造を無視した従来の計算法と、新たにレイヤー構造がもたらす線量率構造の空間依存性までを考慮した新たな計算法で行った。次に、より臨床条件に近い検討として、一門で治療された術後セミノーマと二門で治療された前立腺がんの患者 CT(Computed tomography)上で、上記と同様に二手法で線量率構造の影響を調べた。患者ケースでの計算では DVH 指標を導出した。混乱を避けるために、本研究では最初のビームが on になった時刻から最後のビームが off になった時刻までの時間を **treatment time** (位置に依らない), とあるボクセルにおいて最初の線量付与から最後の線量付与までの時間を **dose absorption time**(位置に依る)と定義する。

### 4.1 手法

#### 4.1.1 線量率構造モデル

スキャニング照射では、標的内の各位置における細胞は、それぞれ異なる LET, 時間間隔を持った陽子線によって照射される。このようなスキャニング照射における修復効果の影響を評価し、さらに従来のレイヤー構造を無視した評価法と比べるために、本研究では第3章で述べた細胞生存率の式(3-3)における $\bar{G}$ の計算のために以下の三通りのシナリオを考えた。

#### **Instantaneous radiation (instantaneous scenario)**

このシナリオは現在の治療計画で適用されているものであり、照射が時間をかけずに瞬間的に行われることを想定しているため、 $\bar{G} = 1$ である。

#### **Continuous radiation at a constant dose rate (continuous scenario)**

このシナリオは第3章での評価に使用したものと同一であり、SOBP 内部の線量率構造が均一であることを想定しているため、照射法としては散乱体法に相当する (Manganaro et al., 2017; Takei and Inaniwa, 2019)。このシナリオを以降は **continuous scenario** と呼称する。ここでは、一門と二門の照射を考え、それぞれの門による線量分布は、位置に依らず定数の線量率を持つものとした。後者のような二門照射の場合において、門の間の照射装置のセットアップ時間は 1 min で固定した。一門の照射における $\bar{G}$ は式(2-21)で計算した。二門の場合は式(2-23)で計算した。

### Multiple instantaneous radiations (layered-scan scenario)

このシナリオはレイヤー構造を持ったスキヤニング照射をモデル化したものである。レイヤー構造を持ったスキヤニング照射では、腫瘍は深さに応じていくつものエネルギーレイヤーに(仮想的に)分割され、各レイヤーはペンシルビームによって照射される。実際には、各レイヤーのスキヤンにかかる時間は有限の値を取り、そのレイヤーの線量のウェイトや腫瘍形状、照射装置のスペックなどに依存する。本研究においては簡潔性を考え、こうした詳細な構造は線量率構造モデルに組み込まず、各レイヤーが瞬間的に照射され、レイヤー間のエネルギー変更時間を定数とおくことにした。このシナリオは、これ以降 **layered-scan scenario** と呼称し、その模式図を図 4.1 に示す。このような線量率構造における  $\bar{G}$  は第 3 章で述べた **multiple continuous radiation** の表式(式(3-3))において、 $T_m \rightarrow 0$  とする極限を取るにより得られる。この極限を取った場合、2.5 節で示したように、

$$G^*(T_m) = 1 \quad (4-1)$$

となる。さらにこのとき、 $g[m]$  は単純な式の形となり、

$$g[m] = \sum_{j=1}^m \tau_j, \quad m > 0. \quad (4-2)$$

である。さらに  $H(T_l, T_m, g[m-1] - g[l-1] - T_l)$  中の指数部分について、Maclaurin 展開を行うと、 $\tau_m = t_{m+1} - t_m$  の条件の下で  $H$  は

$$\begin{aligned} H &\approx e^{-\lambda(g[m-1]-g[l-1])} = \exp\left\{-\lambda\left(\sum_{j=1}^{m-1} \tau_j - \sum_{j=1}^{l-1} \tau_j\right)\right\} \\ &= \exp\left\{-\lambda\left(\sum_{j=1}^{m-1} (t_{j+1} - t_j) - \sum_{j=1}^{l-1} (t_{j+1} - t_j)\right)\right\} \\ &= \exp\left[-\lambda\left\{(t_m - t_{m-1}) + (t_{m-1} - t_{m-2}) + \dots + (t_3 - t_2) + (t_2 - t_1)\right\}\right. \\ &\quad \left.- (t_l - t_{l-1}) - (t_{l-1} - t_{l-2}) - \dots - (t_3 - t_2) - (t_2 - t_1)\right] \\ &= \exp\{-\lambda(t_m - t_l)\}. \end{aligned} \quad (4-3)$$

と書くことができる。最終的に **layered-scan scenario** での  $\bar{G}$  は

$$\bar{G} = \frac{1}{\left(\sum_{m=1}^M \sqrt{\beta_{p,m}} D_m\right)^2} \left\{ \sum_{m=1}^M \beta_{p,m} D_m^2 + 2 \sum_{m=2}^M \sum_{l=1}^{m-1} \sqrt{\beta_{p,m} \beta_{p,l}} D_m D_l e^{-\lambda(t_m - t_l)} \right\} \quad (4-4)$$

となる。ここで、 $t_m$ ,  $t_l$  は  $m$  番目と  $l$  番目のレイヤーの照射時刻であり、 $D_m$  と  $D_l$  はそのレイヤーが付与する線量、 $\beta_{p,m}$  と  $\beta_{p,l}$  は各レイヤーにおける LET 依存性を持った LQ パラメータである。上記の式は、レイヤーの通し番号である  $m$  が二門を通して連番として設定されている場合、一門の照射だけでなく二門の照射にも使用が可能である。この場合、 $N$  と  $N+1$  をそれぞれ一門目の最後のレイヤー、二門目の最初のレイヤーと定義した

場合に、 $t_{N+1}-t_N$  が、門間の時間として表される。この門間の時間は **continuous scenario** の場合と同様に 1 min で固定した。

三種類のシナリオにおいて実現する線量率構造の模式図を図 4.2 に示した。縦軸は、瞬間的に線量が付与されるシナリオ(**instantaneous scenario** と **layered-scan scenario**)では線量の絶対値であり、一定の線量率で照射が行われるシナリオ(**continuous scenario**)では、線量率である。

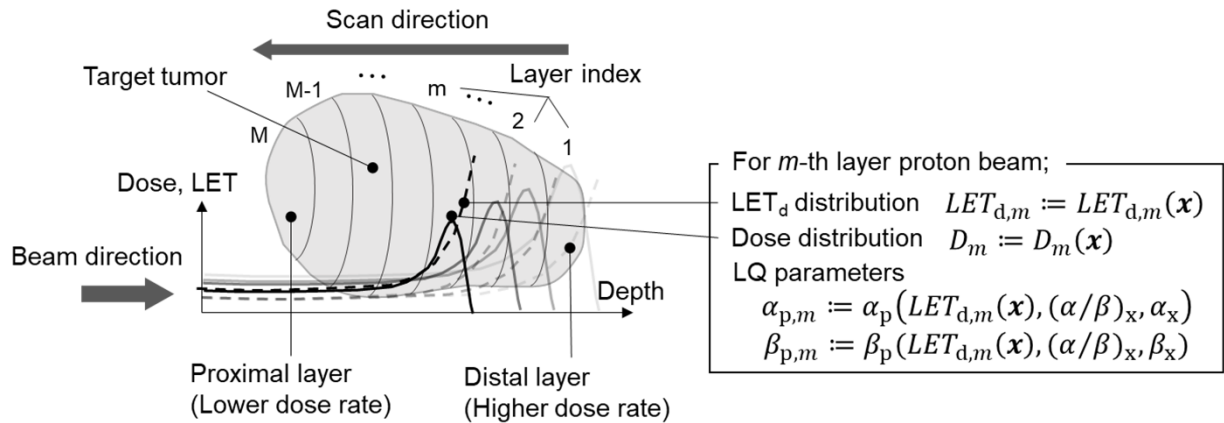
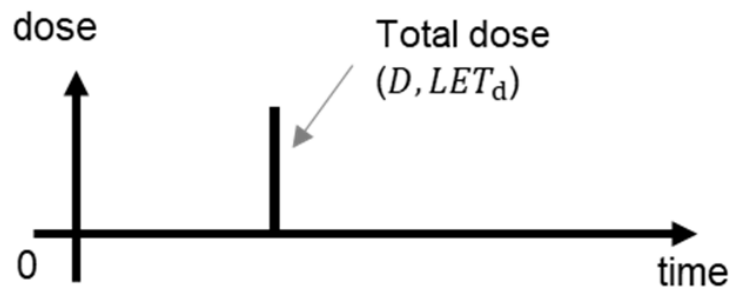
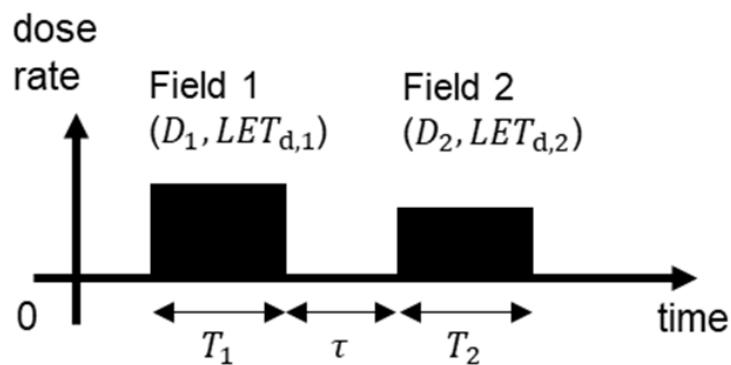


図 4.1 レイヤースキャンニング型陽子線照射法における典型的な線量付与構造の模式図と、生物モデルで用いたパラメータ。腫瘍は 1 から M までの複数のエネルギーレイヤーに分割され、それぞれのレイヤーに対応する線量・LET<sub>d</sub>(それぞれ実線と点線で表示)が順番に付与される。m はレイヤーの index である。陽子線に対する LQ モデルにおける一次と二次の項( $\alpha_p$  と  $\beta_p$ )は、LET<sub>d,m</sub> への依存性により、それぞれのレイヤースキャンごとに異なる値を取る。この依存性は本研究では McNamara の RBE モデルを使用して表現した(McNamara et al., 2015)。

### i) Instantaneous scenario



### ii) Continuous scenario (case of two fields irradiation)



### iii) Layered-scan scenario (case of two fields irradiation)

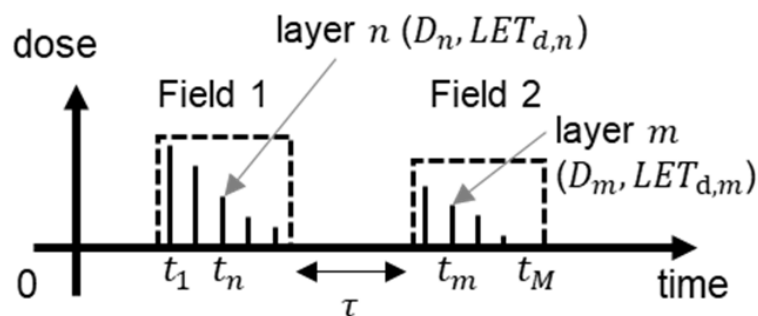


図 4.2 腫瘍内の任意の位置から見た、本研究で使用した線量率構造シナリオの模式図。(i)全ての線量が瞬間的に付与される instantaneous scenario。(ii)それぞれの照射門によって付与される線量分布が、定線量率で照射される continuous scenario。一般的に LET<sub>d,1</sub> と LET<sub>d,2</sub> は異なる値を取る。LET<sub>d</sub> の値は各照射門の線量分布を付与している間は、一定の値を取るものとした。(iii)エネルギーレイヤーが順番に照射されていく、layered-scan scenario。レイヤーの照射は、異なる線量・LET<sub>d</sub> のセット(例えば(D<sub>n</sub>, LET<sub>d,n</sub>))で特徴づけられる。

#### 4.1.2 線量計算用パラメータセット

生物線量の計算のために必要となるパラメータは、第3章のときと変わらず、 $\alpha_{p,m}$ ,  $\beta_{p,m}$ ,  $(\alpha/\beta)_x$ ,  $T_{1/2}$ , 物理線量,  $LET_{d,m}$  そして線量率構造である。物理線量と  $LET_{d,m}$  については、第3章と同じく解析計算によって導出した(Hirayama et al., 2016; Hirayama et al., 2018)。 $\alpha_{p,m}$ ,  $\beta_{p,m}$  についても第3章と同じく McNamara のモデルによって計算した。 $(\alpha/\beta)_x$  については、Wang らによって導かれた値の信頼区間内にある、3 Gy を、研究全体を通して使用した(Wang et al., 2003a)。 $T_{1/2}$  は、Brenner と Hall によってまとめられた複数の細胞実験の平均として得られる、32.4 min を使用した(Brenner and Hall, 1991)。

第3章の結果から明らかになったように、陽子線における生物線量低下量の振る舞いは、細胞固有のパラメータの不確定性と RBE モデルの選択に影響される。細胞固有パラメータについては臨床的な要素とパラメータ取得に使われる手法からもたらされる要素が不確定性に影響している(van Leeuwen et al., 2018)。加えて、第2章でも示した通り、これまでに複数の RBE モデルが、異なる LET や  $\alpha/\beta$  の細胞実験セットから得られており、それぞれの RBE モデルから得られる生物線量間にも違いが見られる(Lühr et al., 2018; Rørvik et al., 2018; McMahan et al., 2021)。このような不確定性が layered-scan scenario にもたらす影響を評価するために、 $(\alpha/\beta)_x$  を 1.5 Gy, 10 Gy とした結果と、McNamara モデルとは異なる二つの RBE モデル(Carabe et al., 2012; Wedenberg et al., 2013)を使用して計算を行った。これらの結果は考察の節にて検討する。

#### 4.1.3 治療計画: 水ファントム

スキヤニング照射における線量率構造の位置依存性が生物線量にもたらす影響を評価し、従来法と比べることを目的として、水ファントムに対する SOBP 照射をシミュレートし、3.1 節で述べた三つのシナリオを用いて生物線量を計算した。生物線量は、水ファントム内の全てのボクセルが、3.2 で述べたパラメータ( $(\alpha/\beta)_x$ ,  $T_{1/2}$ )を持つ細胞で満たされているものと仮定して計算した。in-house の線量計算および線量最適化ツールを用いて、単門照射と二門照射のプランをそれぞれ作成した。線量計算のボクセルは 1 mm グリッドとした。単門照射のプランについては三つのプランを作成し、それぞれのターゲット位置は、水中深さで 50 mm から 110 mm, 110 mm から 170 mm, 170 mm から 230 mm とした。このとき三つのプランはそれぞれエネルギーレイヤー数が 41, 20, 15 であった。処方線量は物理線量で  $2 \text{ Gy} \pm 0.04 \text{ Gy}$  とした。エネルギーレイヤー数が修復効果に及ぼす影響を評価するために、各レイヤーの照射間に 1 min かかるという極端な条件を設定した。このとき三つのプランの treatment time は、浅い方から順に 40, 19, 14 min となる。Continuous scenario についても同じ treatment time を設定した。二門のプランについては、深さ 140 mm から 220 mm の位置にターゲットがある対向二門照射をシミュレートした。両門とも 20 のエネルギーレイヤーを使用し、treatment time については 30 min とした。



#### 4.1.4 治療計画: 患者プラン

修復効果が臨床的なジオメトリにおいて DVH パラメータに及ぼす影響を検討するために、術後セミノーマと前立腺がんに対する治療計画を用いて、生物線量を計算した。治療計画は VQA(Hitachi Ltd., Tokyo, Japan)によって作成した。治療計画作成に用いた OAR(Organ at risk)の線量指標は、表 4.1, 4.2 に示す通りである。処方線量(Gy, RBE=1.1)/分割回数は、術後セミノーマに対して 20/10 で、前立腺がんに対して 63/21 であった。線量計算のボクセルサイズは  $0.9766 \times 0.9766 \times 2.5 \text{ mm}^3$  であった。術後セミノーマに対しては一門(39 レイヤー)を使用し、前立腺がんの方は二門(19+20 レイヤー)を使用した。どちらのプランも、SFUD によって作成した。水ファントムの場合と同様に、3.1 節で示した三つのシナリオを使って生物線量を計算した。具体的な治療時間の例として、第 3 章に挙げた、前立腺がん、肝臓がん、肺がんの値が考えられる。他の先行研究と同様に、本研究では平均値と同程度の値だけでなく、例外的に治療が長引いたケースについても評価を可能とするために長時間の照射についてもシミュレートした(Takei and Inaniwa, 2019)。各シナリオの treatment time は 10 min 刻みで 10 min から 60 min とした。

表 4.1 術後セミノーマの治療計画における、OAR に対する制限.

Structure	Constraint
Spinal code	Dmax < 40 Gy (RBE=1.1)
Kidney	V12Gy (RBE=1.1) < 55%
	V20Gy (RBE=1.1) < 32%

表 4.2 前立腺がんの治療計画における、OAR に対する制限.

Structure	Constraint
Rectum	Dmax < 66 Gy (RBE=1.1)
	V53Gy (RBE=1.1) < 20%
	V50Gy (RBE=1.1) < 20%
	V34Gy (RBE=1.1) < 50%
	V30Gy (RBE=1.1) < 50%
Bladder	Dmax < 66 Gy (RBE=1.1)
	V63Gy (RBE=1.1) < 10 cc
	V48Gy (RBE=1.1) < 25%
	V34Gy (RBE=1.1) < 30%
Femoral Head	V30Gy (RBE=1.1) < 30%
	Dmax < 45 Gy (RBE=1.1)
Bowel	V50Gy (RBE=1.1) < 1cc

## 4.1.5 評価指標

評価指標については、第3章と同じ RDD と HC,  $D_{99\%}^{bio}$  の低下量を用いた。単門の SOBP 照射の結果は、各深さにおける dose absorption time と合わせて表示した。RDD や HC,  $D_{99\%}^{bio}$  は第3章と同様に、 $RBE_r$  によって定義した。Dose absorption time の開始時刻と終了時刻は、それぞれ累積線量が閾値を超えた時刻と、総線量から閾値を引いた値を超えた時刻とした(Folkerts et al., 2020)。閾値については、2 Gy の 0.1%である 0.2 cGy とした。

## 4.2 結果

### 4.2.1 水ファントム

中間深さの SOBP(110 -170 mm)における生物線量、および RDD 分布を計算した結果を図 4.3 に示す。Continuous scenario における生物線量は、SOBP 領域全体に渡って instantaneous scenario よりも低い値を取っており、RDD で約 3.3%となった。一方で、layered-scan scenario においては、SOBP の distal 側でほとんど修復効果の影響が見られず ( $RDD < 0.2\%$ )、instantaneous scenario とほぼ同じ生物線量の値を取った。Layered-scan scenario の生物線量分布は着目する深さが浅くなるにつれて、instantaneous scenario によるカーブから離れ、最終的に、proximal 側で continuous scenario による生物線量分布に一致した。図 4.3 の(c)と(d)から分かるように、この RDD のバリエーションは、深さごとに異なる線量率構造から生じている。Distal 側では短時間で高線量率な線量付与が行われる一方で、proximal では長時間にわたって低線量率の照射が行われているため、RDD のバリエーションが発生する。

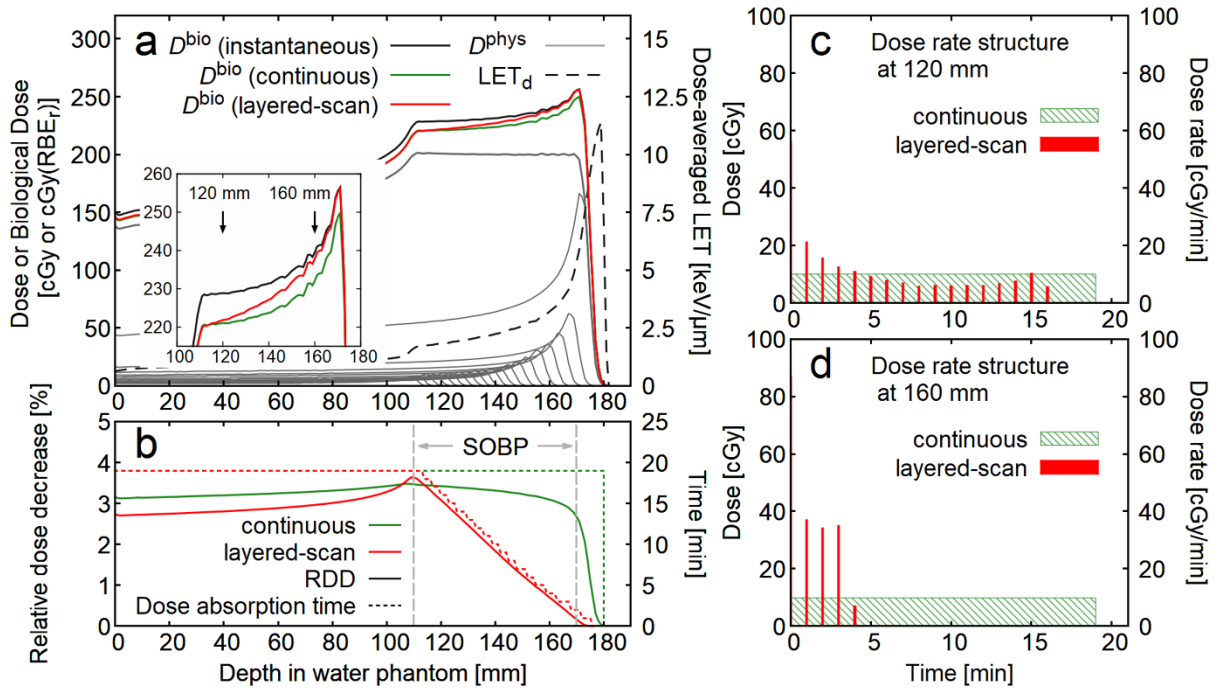


図 4.3 水ファントム中で計算された、3 シナリオによる生物線量( $D^{bio}$ )と相対的線量低下量(RDD)の分布。(a)と(b)はそれぞれ中間深さの標的に対する生物線量、RDD の分布であり、(c)と(d)はそれぞれ、深さ 120 mm と 160 mm における線量率構造を示している。(a)には生物線量と合わせて、物理線量( $D^{phys}$ )と LET<sub>d</sub> も表示した。さらに(b)には各シナリオに対応する dose absorption time を点線で表示している。

図 4.4 は、異なる深さに配置された三つの標的に対するプランにおける RDD 分布を示している。シナリオ間の生物線量の違いは、一番浅い位置にある標的において大きかった。これは、浅い位置の標的が一番多いレイヤー数で照射されており、結果として一番 treatment time が長くなるためである。SOBP の proximal と distal における RDD の違いは、浅い位置の標的に対して 6%を超えていたのに対し、一番深い標的では 2.6%未満にとどまった。

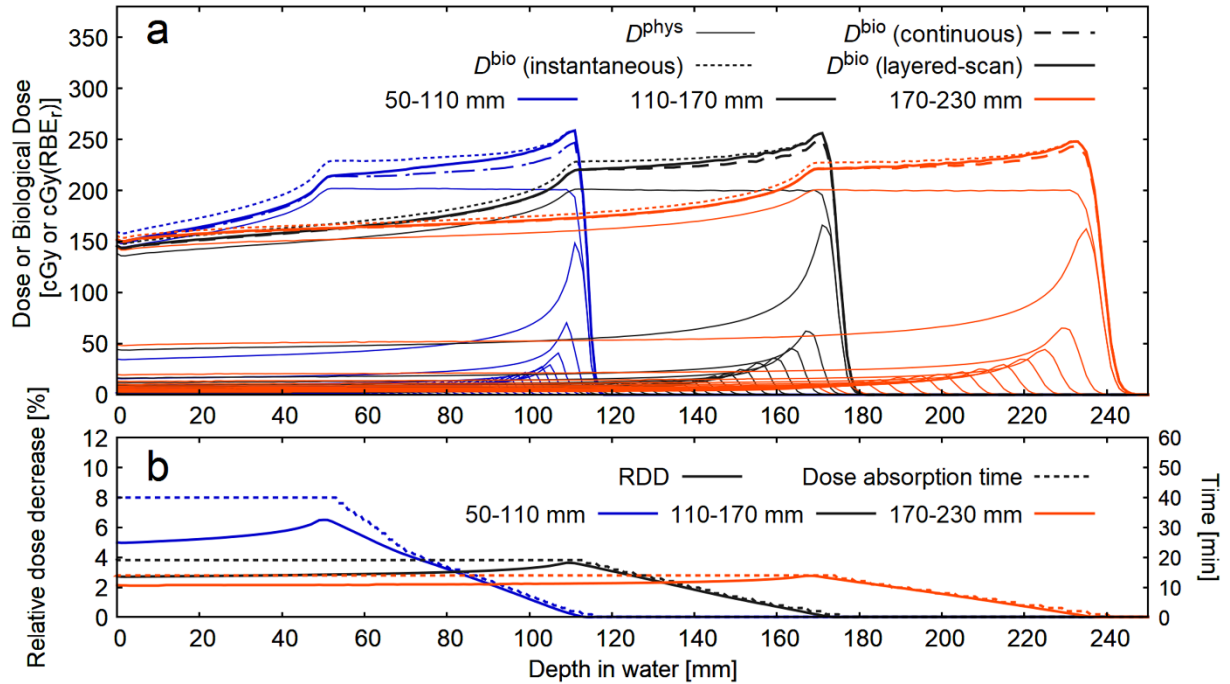


図 4.4 水ファントム中の異なる深さを持つ三つの標的に対して計算された、三つのシナリオによる生物線量と RDD の分布。(a)深さ 50-110 mm, 110-170 mm, 170-230 mm の標的に対して計算された生物線量分布。(b)layered-scan scenario における RDD 分布。それぞれの深さにおける、layered-scan scenario での dose absorption time も点線でプロットした。

図 4.5(a)は対向二門照射における生物線量の分布を示している。Continuous scenario による RDD は、標的領域全体に渡ってほぼ一定であり、4.5%を超えていた。一方で、layered-scan scenario による RDD はそれよりも小さい値を取っており、非対称な形状を示した。Layered-scan scenario における RDD バリエーションの範囲は 1.8%であり、一門目の線量分布の浅い側で最も小さな、3.3%という値を取った。図 4.3 の単門照射の場合と比べると、二門照射における RDD のバリエーションは、短い treatment time と少ないエネルギーレイヤー数で照射される深い標的でのバリエーションよりもさらに小さかった。これは多門照射においては標的内のごく短時間に照射される体積が存在しないためである。すなわち、門と門の間で発生する修復効果が標的内のどの位置でも RDD の増加に寄与する。

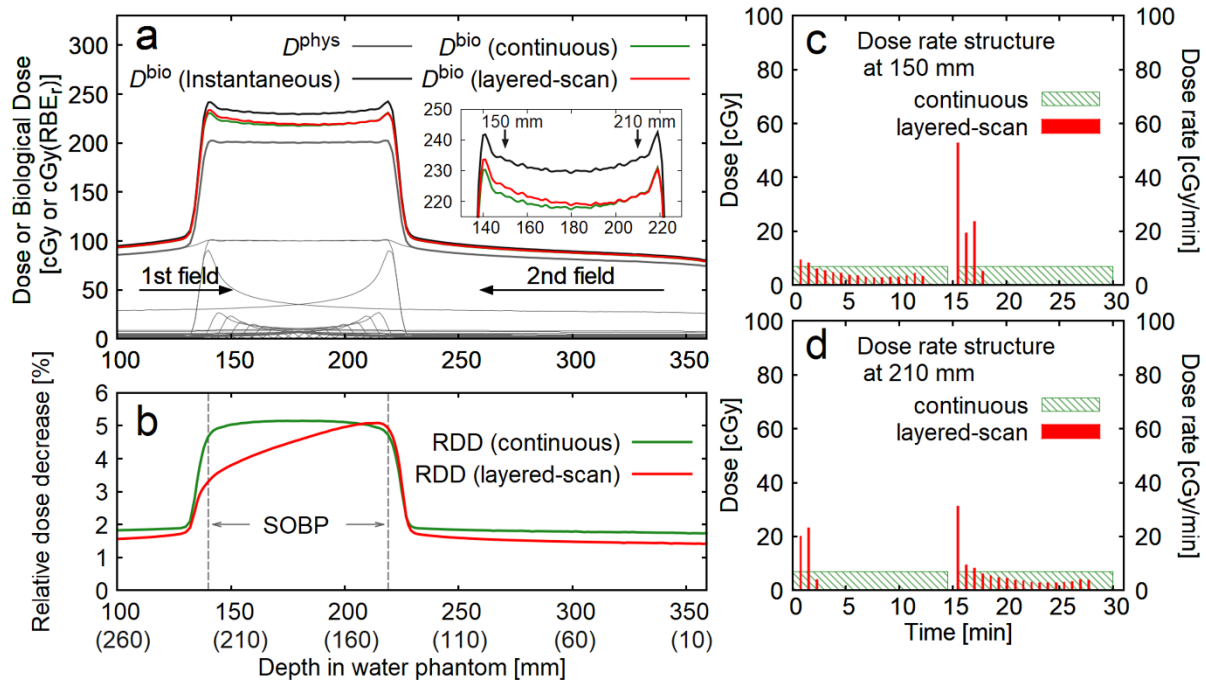


図 4.5 水ファントム中で計算された、3 シナリオによる生物線量( $D^{bio}$ )と相対的線量低下量(RDD)の分布。(a)と(b)はそれぞれ二門照射の標的に対する生物線量、RDD の分布であり、(c)と(d)はそれぞれ、一門目の照射方向から見て深さ 150 mm と 210 mm における線量率構造を示している。(a)には生物線量と合わせて、物理線量( $D^{phys}$ )と  $LET_d$  も表示した。さらに(b)には各シナリオに対応する dose absorption time を点線で表示している。横軸の括弧内の数字は、二門目の照射方向から見た深さである。

#### 4.2.2 患者プラン

図 4.6(a),(c)はそれぞれ、術後セミノーマのプランにおける生物線量、RDD 分布(layered-scan scenario)を示しており、図 4.6(e),(g)は前立腺がんのプランのものを示している。それぞれの症例において、ビームの中央の線でプロファイルを取った場合のグラフを図 4.6(b),(d),(f),(h)に示しており、水ファントムと同様の傾向が得られている。セミノーマのケースでは、水ファントムで見られなかった、SOBP の proximal 側における continuous scenario と layered-scan scenario 間の RDD の違い(2.1%)が見られる。これは標的が凹状の形状取っているためである。ビーム中心における標的の proximal 側は、エネルギーレイヤーのうちの一部のみで照射されており、dose absorption time は treatment time よりも短くなる。このような水ファントムからの違いは、凸形状を持つ前立腺がんのケースにおいては見られなかった。

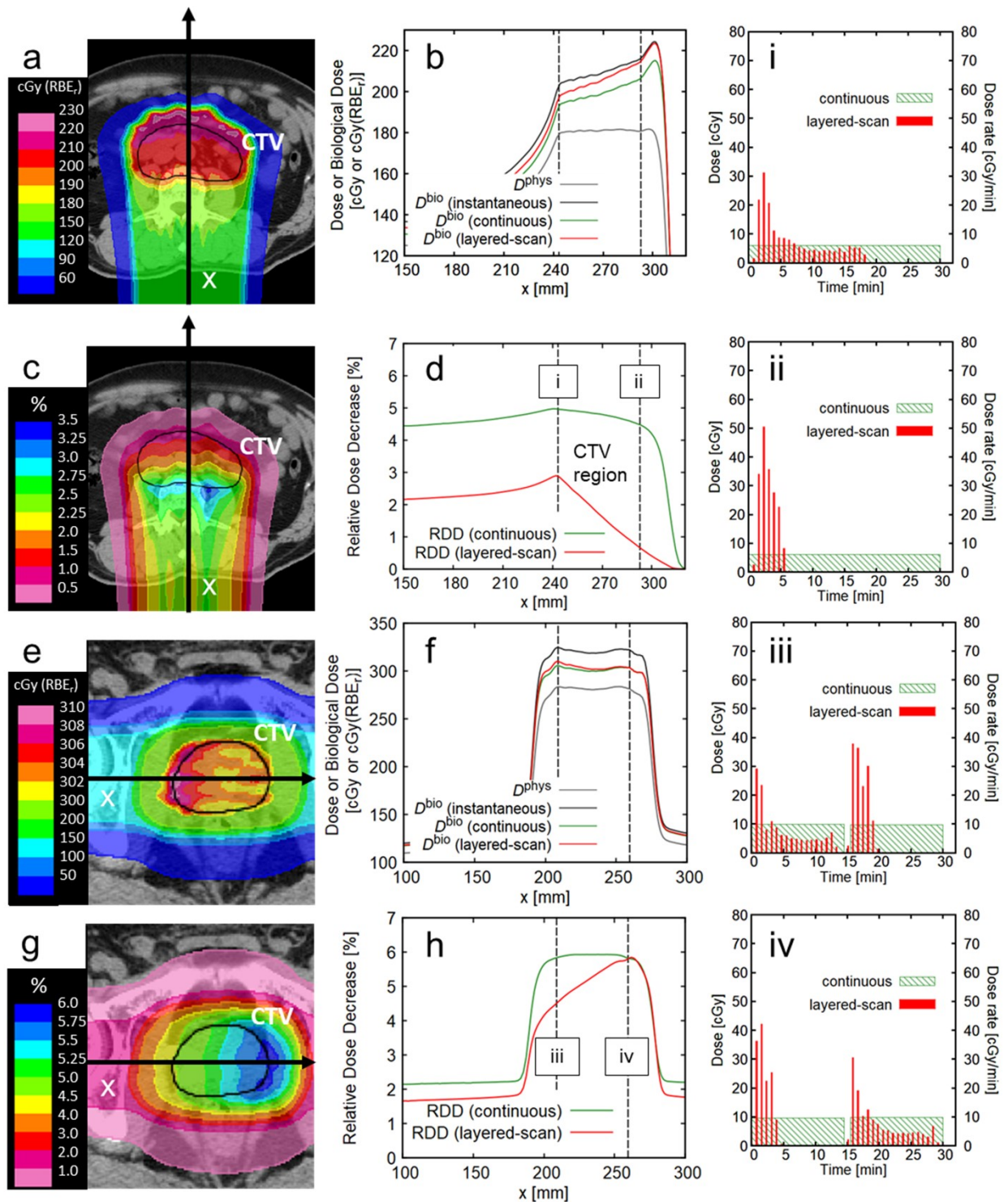


図 4.6 患者プランでの計算における生物線量分布と RDD 分布を代表的な CT スライスで表した図と、プロフィールをとったグラフ。(a)から(d)が術後セミノーマのものであり、(e)から(f)が前立腺がんのケースから得られたデータである。黒の実線は臨床的治療体積 (CTV) を示したものである。(a)と(e)は、layered-scan scenario によって取得した生物線量分布であり、その CT 上でのプロフィールを取ったものが(b)と(f)である。対応する RDD 分布が(c)と(g)であり、同様にプロフィールを(d)と(h)に示した。(i)から(iv)は標的の境界

分布における線量率構造を二つのシナリオ(continuous, layered-scan)に対して示したものである。対応する深さは(d), (h)に記載されている。

図 4.7(a),(b)は、術後セミノーマと前立腺がんのケースにおける DVH を、三つのシナリオと様々な treatment time で比較したものである。セミノーマに対する結果は、continuous scenario と layered-scan scenario 間の明らかな違いを示している。Treatment time が長くなるにつれ、continuous scenario における DVH は形状を保ちながら左側(低線量側)にシフトしていった。一方で、layered-scan scenario による DVH は、高線量部分の値があまり変わらない状態で低線量側にシフトした。このことは、RDD の小さい SOBP の distal 側では高 LET のために生物線量が大きく、低 LET によって生物線量の低い proximal 側では RDD が増加したということを示している。前立腺がんのケースでは、layered-scan scenario と continuous scenario 間の違いはあまり見られず、どちらのシナリオでも DVH は形状を保ちながら低線量側にシフトした。シナリオ間の違いは、treatment times が長くなるほどはっきりと見えるようになり、continuous scenario による DVH の方が、layered-scan scenario よりも低線量側にシフトした。

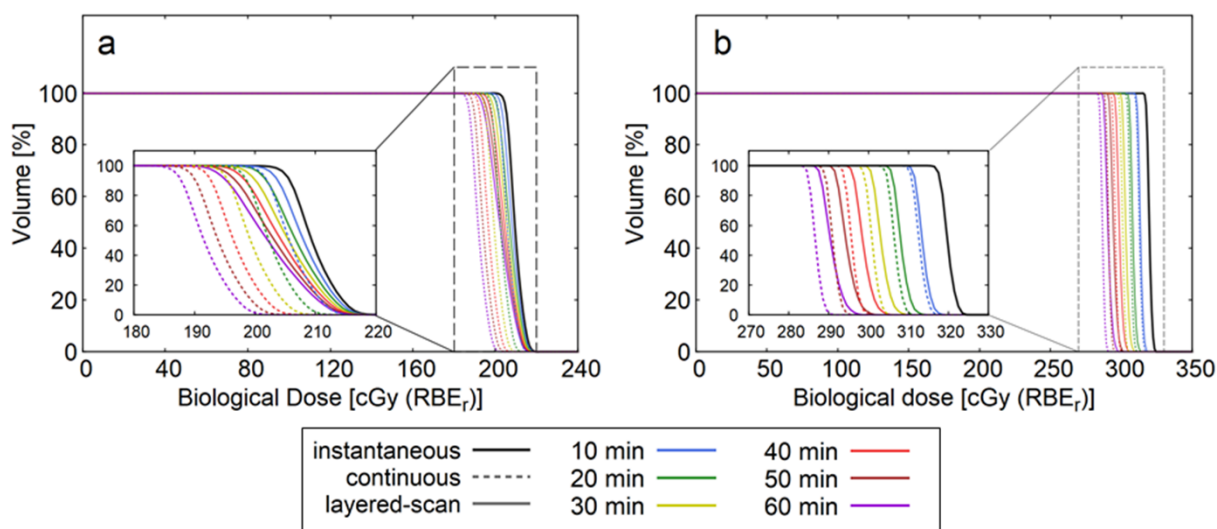


図 4.7 患者プランにおける CTV の生物線量での DVH を、3 シナリオで様々な treatment time のもとで計算した結果。(a)が術後セミノーマのケースであり、(b)は前立腺がんのケースの結果を示す。

図 4.8 から分かるように、治療時間の延長による  $D_{99\%}^{bio}$  の減少は、エネルギーレイヤー構造の考慮に関わらず見られた。セミノーマのケースでは、treatment time が 10 min から 60 min の間のデータについて、 $D_{99\%}^{bio}$  と treatment time の間に線型の関係を仮定した場合、continuous scenario と layered-scan scenario において、10 min あたりの  $D_{99\%}^{bio}$  の減少がそれ

ぞれ 1.4%と 0.9%となることが分かった。これは、layered-scan scenarioの方が、治療時間の延長に対して安全であることを示している。二つのシナリオ間での $D_{99\%}^{bio}$ の減少率の違いは、前立腺がんのケースではほとんどないことが分かった(continuous vs. layered-scan: 1.6% vs. 1.5%)。どちらの患者プランにおいても、layered-scan scenarioでは treatment timeの増加に伴って、HCが増加した。10 minあたりのHCの増加率は、セミノーマのケースの方(0.68%)が、前立腺がんのケース(0.17%)よりも大きかった。一方で、HCの増加率は continuous scenarioでは顕著ではなく、セミノーマのケースで0.13%、前立腺がんのケースではもはや増加傾向が見られなかった。

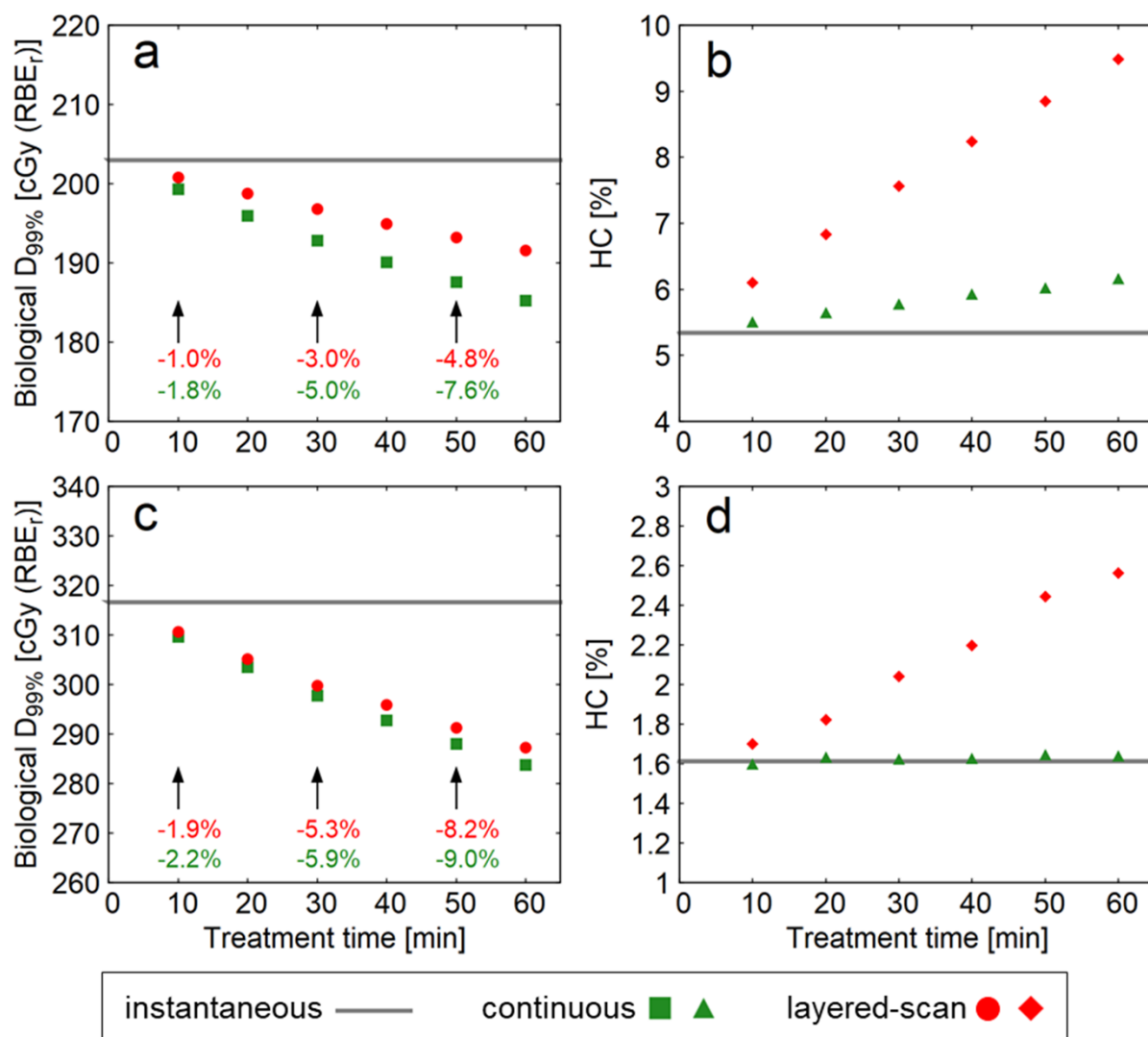


図 4.8 患者プランにおいて、CTV について得られた、生物学的な DVH パラメータを treatment time に対してプロットしたもの。結果は三つのシナリオについて示されており、(a)と(b)が術後セミノーマ、(c)と(d)が前立腺がんのケースである。(a)と(c)は生物線量での $D_{99\%}(D_{99\%}^{bio})$ であり、(b)と(d)が HC である。



## 4.3 考察

### 4.3.1 結果に対する考察

スキャニング照射法は標的に対して高い線量集中性を発揮できるため、近年新たに設置される陽子線治療施設の多くに採用されている。従来法である散乱体法との生物学的な効果の違いについても注目が高まっており(Paganetti et al., 2019; Iwata et al., 2016; Maeda et al., 2016)、本研究ではこの違いを亜致死損傷修復の影響という単純から検討した。修復効果によって SOBP の proximal 側で生物学的効果が低下する可能性は Brahme によって指摘されており(Brahme, 2011)、本研究で定量的に検討された。Layered-scan scenario は、標的内の評価する位置に応じて様々な程度の修復効果影響を生じた。このバリエーションは、スキャニング陽子線治療における修復効果の影響を評価するにあたって、線量付与構造の空間的な依存性が重要であることを示唆している。

RDD の大きさは、物理線量や  $LET_d$ 、線量率構造といった物理的なパラメータから、細胞固有パラメータや RBE モデルの選択など、様々な因子に影響される。一般的に RDD の増加の抑制は、高  $LET_d$ (Inaniwa et al., 2013)や短い dose absorption time によってなされ、この両者は layered-scan scenario における SOBP の distal 側で実現される。図 4.3b 中の赤の実線に見られる proximal 側での RDD の増加は、 $LET_d$  の低下と dose absorption time が長くなることによるものである。しかしながら、少なくとも本研究で用いたパラメータセットとシミュレーション条件では、 $LET_d$  の影響は dose absorption time の影響に比べて小さいものであったと考えられる。この点は、図 4.3b 中の RDD の振る舞いから説明される。Continuous scenario において、SOBP の proximal 側と distal 側は、同じ物理線量、同じ dose absorption time での照射を異なる  $LET_d$  で受けており、その RDD の違いは 0.8% に過ぎなかった。しかし、layered-scan scenario での計算により dose absorption time の違いも考慮すると、RDD の違いは 3.3% にまで増加した。従って、 $LET_d$  の違いよりも dose absorption time の方が大きく RDD に寄与している。しかしながら、先に述べたように、RDD への  $LET_d$  の影響の度合いはシミュレーションの条件に左右されるものである。従って、dose absorption time がより小さい場合は、proximal 側での RDD の増加に対して  $LET_d$  が一番重要な影響を持つ可能性もある。

RDD に寄与する生物学的パラメータの影響を検証するために、追加の計算を行った。図 4.9 に示すように、RDD の分布は定性的にはどの  $(\alpha/\beta)_x$  値に対しても同じであったが、SOBP の proximal 側と distal 側での RDD の違いは、 $(\alpha/\beta)_x$  が低いほど大きかった。 $(\alpha/\beta)_x$  を 1.5, 3, 10 Gy とした場合、SOBP の proximal 側と distal 側での RDD の違いはそれぞれ 4.2%, 3.5%, 1.9% であった。

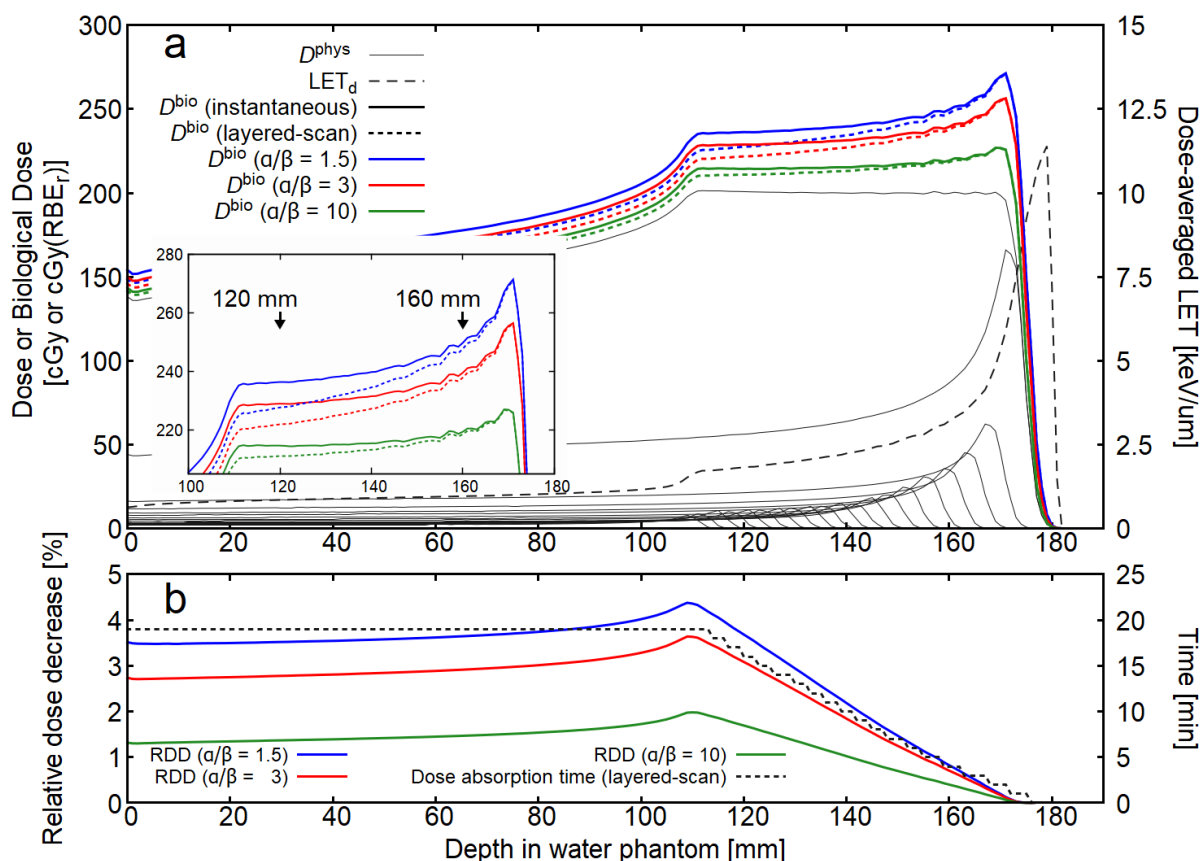


図 4.9 instantaneous scenario と layered-scan scenario を用いて、三種類の $(\alpha/\beta)_x$  値を使用して計算された、水ファントム中の(a)生物線量分布と(b) RDD の分布。

さらに、RBE モデルの違いが生物線量と RDD 分布に及ぼす影響を評価するために、異なる二つの RBE モデル(Carabe et al., 2012; Wedenberg et al., 2013)で得られた結果を図 4.10 にプロットした。結果は定性的にはどのモデルでも変わらず、SOBP 内で最も大きな(小さな)RDD バリエーションを示したのは、Carabe ら(Wedenberg ら)の RBE モデルであった。本研究で用いた RBE モデルがいずれも in vitro の実験データから作成されている一方で、近年では臨床的なデータから治療箇所に応じて RBE のパラメータを取得する研究が行われており(Bahn et al., 2020)、将来的には本研究の手法もこうした臨床的なデータに基づくパラメータと組み合わせることが考えられる。臨床的なパラメータの使用とはまた別方向のテーマとして、がん細胞ではなく正常な細胞での修復効果影響を検討することも興味深い。正常な細胞はがん細胞とはまた異なるパラメータを持っているはずである。本研究ではスキャニング陽子線治療の治療効果検証にフォーカスを置いたが、将来的には正常組織の防護のために、上記のような正常細胞での研究がなされるべきである。

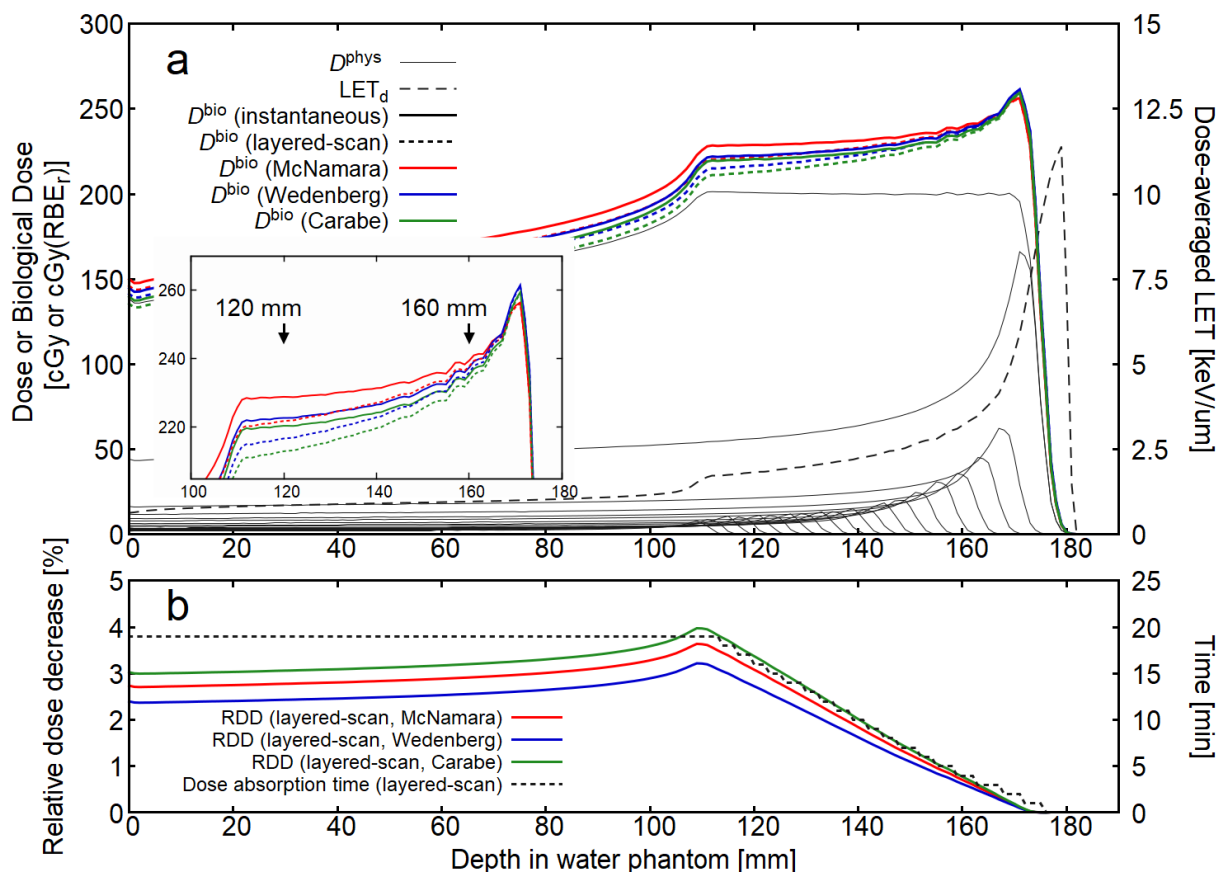


図 4.10 Instantaneous scenario と layered-scan scenario を用いて、三種類の  $\alpha_p$  と  $\beta_p$  の表式を使用して計算された、水ファントム中の(a)生物線量分布と(b) RDD の分布。

本研究では一般的によく用いられる layered-scan を想定して線量率構造をモデル化し、また簡単のために各レイヤーのスキャンは瞬間的に行われ、レイヤー間のエネルギー変更時間を有限の値として設定した。このような線量率構造モデリングの仮定が RDD 分布にもたらす影響を明らかにするために、異なる線量率構造モデリングでの RDD 計算を行った。この新たな線量率構造は、レイヤー間のエネルギー変更時間は無限に小さく、各レイヤーの照射に 1 min かかるとした。図 4.11 に計算結果と、新たな線量率構造モデルの模式図を示した。この新たな線量率構造モデルでの RDD 計算は第 3 章で述べた multiple continuous radiation での生存率の式(式(3-3))を用いて行った。結果的に、二つのモデル間での RDD の違いは、SOBP の領域において最大でも 0.12% を超えなかった。より一般的な話をすれば、現在様々な layered-scan 技術やエネルギー変更モードが実際に使用されており、例えば、スポットスキャンやラスタースキャン、single/multi-energy extraction や moving wedge などがある(Zenklusen et al., 2010; Younkin et al., 2018)。こうした線量投与に関わるテクニックの違いは実現される線量率構造に影響するため、線量率構造のモデルについても照射技術ごとに検証する必要があるだろう。加えて、本

研究では典型的な治療時間だけでなく、例外的に治療が延長したようなケースまで含めるために、60 min という長い時間も評価に含めた。しかし、現実には治療時間は患者ごとに異なっており、例えば腫瘍サイズや呼吸のパターンに影響される(Yoshimura et al., 2020)。従ってより実践的な評価は患者個別の評価によってなされる必要があり、これにはその患者固有の線量率構造を取得している必要がある。この問題を解決するための一つの方策は、照射ログデータの活用である(Yoshimura et al., 2020)。照射ログデータにより、まさにその患者に対して行われた照射の線量率構造を考慮に入れて、修復効果の影響を検討することが可能となる。

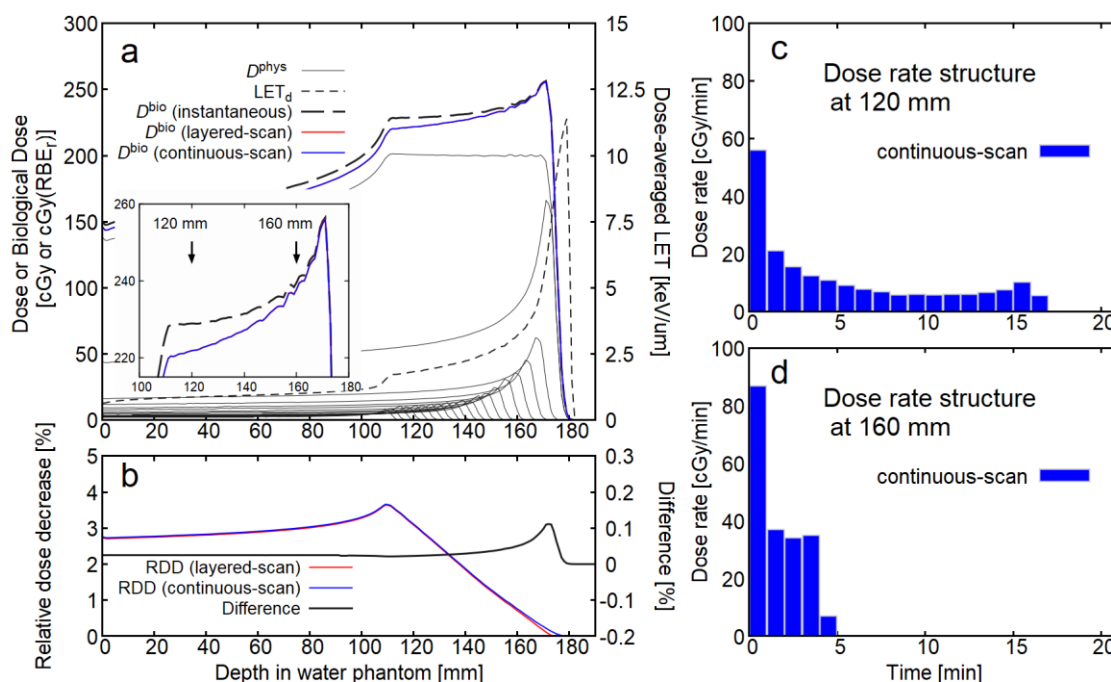


図 4.11 layered-scan シナリオと continuous scan シナリオを用いて水ファントム中で計算された、生物線量と RDD の分布(a, b)。深さ 120 mm と 160 mm における continuous scan シナリオの量率構造も(c), (d)に示した。二つのシナリオ間の RDD の違いを黒の実線で示した(b)。

本研究では SFUD で作成されたプランのみを評価対象としたが、より線量集中性や線量分布に対する自由度の高い計画法として IMPT がある。原則として、IMPT での treatment time は SFUD のそれを超えることはない。むしろ、過去の研究で提唱された、エネルギーレイヤーを減らす手法を用いることで、treatment time を減らすことができる可能性がある(van de Water et al., 2015; Jensen et al., 2018)。こうした点を考えれば、IMPT において SFUD 以上に RDD が大きくなる可能性はない。一方で、門ごとの線量分布のバリエーションは、IMPT においてより顕著なものとなる。従って、RDD の空間的なバリエーションは、SFUD のそれと異なるかもしれない。また、もしこれが仮に本当だっ

たととしても、IMPTにおける最適化の自由度はRDDの増加を抑えるプランを作成するのに有効かもしれない。こうした主張を確かめるための研究は現在進行中である。

#### 4.3.2 今後に向けた考察

本研究でRDDの大きさが腫瘍内部の位置ごとに異なることが分かった。単一SOBPの深い位置ではdose absorption timeが短いため、RDDが小さくなり細胞殺傷効果が高く保たれることが期待される。また、複数の門で照射を行う場合、複数のSOBPが重なり合うことで線量率構造がより複雑になる可能性も考えられる。次に考えられる研究は、修復効果による細胞殺傷効果の低下を乗り越え、予定していた治療効果を得るための手法の検討である。こうした検討は、本研究が主題にした陽子線ではなくX線治療での先行研究があり、以下に二つの例を記載する。

Benedictらは、定位放射線治療(Stereotactic radiation therapy)における修復効果の影響を補填するための手法として、細胞生存率を総照射時間と総線量の関数で表し、その数式をもとに総線量を補正するアプローチを考案した(Benedict et al., 1997)。実際に彼らの研究ではこの補正式に基づいて総線量を補正した結果、修復効果なしで予定していた細胞生存率が得られた。一方で、この式は現象論的なものであり、LQモデルやMKMのような生存率モデルをもとにしたものではなかった。Kawaharaらは、X線治療においてMKMを用いることで、照射に中断が起こった場合に発生する生物線量の低下量を導出し、それを中断後の照射にフィードバックすることで予定していた効果を得る方法を提案した(Kawahara et al., 2020)。彼らは2種類のフィードバック方法を提案しており、一つは中断後の照射線量に対して補正值( $f_2$ )を掛ける方法、もう一つは中断後の照射に対し、追加で線量( $f_{add}D_1$ )を投与する方法である。修復効果の度合いには細胞固有のパラメータが影響するため、彼らを使用したHSG細胞のパラメータ以外のパラメータセットでの検討も必要である。しかし、もし生物学的不確定性無しに、生物物理モデルによって線量低下量が正確に求められれば、線量補正による対策は臨床でも有効と考えられる。

線量補正とは別に考案された対策法として、線量率構造のmodulationがある。従来の修復効果影響研究が総照射時間に着目していた一方で、Altmanらはfractionの中で光子線の線量が時間的にどのように付与されるか(“temporal pattern of applied dose”と表現された)が、修復効果の度合いに影響する可能性について検討した(Altman et al., 2006)。この解析には第2章で解説した、G-factorを組み込んだLQモデルが使用され、図4.12に示すようなトライアングル形状の線量率構造が、V字型のような構造よりも修復効果を抑えられる、すなわち細胞殺傷効果が高いとされた。これは、トライアングル型の場合、中央の凸の部分大きい(端の方の線量付与が小さい)ほど、修復効果の大きさが低下するためと考えられる。Altmanらはこの理由を以下のように考えている(Altman et al., 2006)。序盤で与えた線量は、その時点で相互作用する亜致死損傷が少ないために、致死効果が低くなる。また終盤で与えた線量付与は、その後付与される線量による亜致死損傷と相互作用する量が少ない分、致死効果が低くなる。従って、中盤に線量が集中するtriangle型で効果が高い。Altmanの説明とは別に以下のように説明することもできると考えてい

る。説明のために、図 4.13 に凸度合いの異なる三つのトライアングル型線量率構造を示した。A の場合、中央が高く、端が低いという形状そのものはトライアングル型であるが、凸度合いは小さく、実質的には低線量率での連続照射のように見える。一方で B でははっきりとトライアングル型の形状が視認できる。極端な形状を示したのが C である。グラフ中央での線量付与が極端に大きく、端の方では非常に小さい線量付与が行われる。この場合、形状は近似的には瞬間照射に近く、修復効果は小さいと予想される。V 字型の形状ではこれらとは真逆の、瞬間照射とはかけ離れた照射となるため、トライアングル型と V 字型で違いが出ると考えられる。初期の検討はモデルベースのシミュレーション計算で行われたが、続けて細胞実験での検証が Altman らによって行われ、高線量、長い照射時間、低い $(\alpha/\beta)_x$  値という条件がそろったとき、モデルから示唆される線量率構造の影響が統計的に有意な形で現れることが明らかになった(Altman et al., 2009)。修復効果の影響を検討していた Bewes らもトライアングル型と V 字型の線量率構造によってもたらされる修復効果影響の違いを検討しており、特に一回線量の大きくなる寡分割照射において、線量率構造を変調することで修復効果を抑制することの重要性を指摘した(Bewes et al., 2012)。

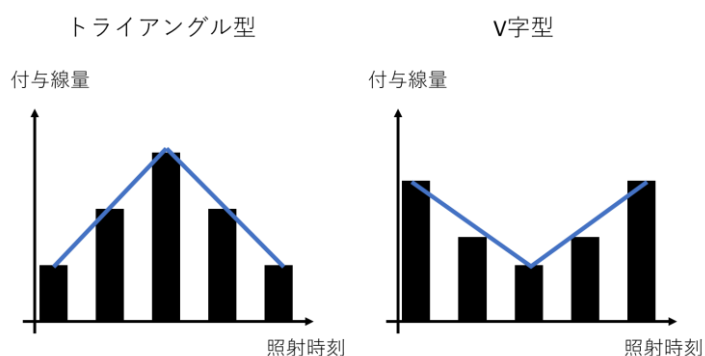


図 4.12 Altman ら(Altman et al., 2006; Altman et al., 2009)や Bewes ら(Bewes et al., 2012)の研究で検討された、トライアングル型と V 字型の線量率構造の模式図。

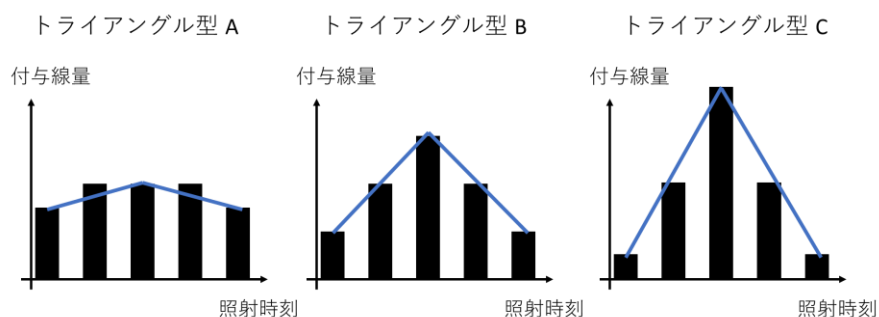


図 4.13 凸度合いの異なる、三つのトライアングル型線量率構造の模式図。C から A の順に、より瞬間的な照射に近い。

上記二手法のうち、臨床的に取り入れやすいのは後者であると考えている。現在の治療計画では照射時間や線量率構造は考慮に入れられていない。従って Altman らが提案しているトライアングル型と V 字型の線量付与の仕方は、そのボクセル(および腫瘍全体)への総線量が保たれている限り、現状の治療では同一のものと考えることができる。つまり物理線量分布を保ったまま、線量率構造を変調できれば、現在の臨床の考え方を阻害しない形で、修復効果影響を取り入れた治療を行うことができる。同様のやり方は LET 最適化にも用いられており、物理線量を保ったまま高 LET の部分を正常組織から腫瘍へ移すことで高 LET による潜在的な副作用を抑制することが検討されている(Liu et al., 2020)。固定 RBE を使用している限り、LET 分布が変動しても物理線量に RBE を乗じた線量分布は変わらないため、治療計画器上で確認できる分布や、DVH の指標などは LET 最適化以前のものと同じとなる。実際に IMRT で線量率構造を変調させる場合には、総線量そのものには多少の変動が想定され、線量分布は完全には同一にはならない可能性が高い。しかし、その変動が臨床的に軽微であれば、上記のようにトライアングル型に線量率構造を変調させることは、臨床適用にかなう可能性がある。

これらの先行研究に基づいて陽子線で考えられる修復効果対策は、前節の最後に述べたような、IMPT による線量分布変調能力の活用である。この点は Bewes らも論文の conclusion で言及しており(Bewes et al., 2012)、IMRT, VMAT を含めた強度変調照射により、線量率構造をコントロールできると考えられる。ただし、陽子線と X 線ではその線量分布が大きく異なるため、過去の X 線ベースの研究はそのまま使用できず、陽子線に向けた新たな研究が必要である。陽子線の場合、ブラッグピークを重ね合わせて線量分布を形成するため、腫瘍内の各ボクセルにおける線量率構造は、体表面からの距離に応じて実現可能性に幅がある可能性がある。加えて、IMPT は一般的に IMRT よりも少ない門数で照射がなされるため、変調の自由度はやや少なくなる可能性がある。本研究から明らかになったように、線量率構造は位置に大きく依存するため、将来的には治療計画装置に組み込まれている線量最適化アルゴリズムに、線量のみならず線量率構造も、ボクセルごとに最適化する仕組みを組み込むことが有効となるかもしれない。

## 第5章 総括および結論

陽子線治療は従来の X 線治療に比べて高い線量集中性を持つことから、その施設数は増加傾向にある。近年では、腫瘍をなぞるように照射するスキヤニング照射により、さらに正常組織への線量を低減した治療が可能となった。実際にこの照射法は多くの新施設で活用されている。このように陽子線治療の普及が進む中、陽子線と X 線の物理的な性質が異なることから、陽子線の生物学的効果についても更なる検証が求められていた。

陽子線と X 線の効果の違いは RBE という考え方をを用いて補正が行われてきた。実際には、陽子線ががんに及ぼす効果については、X 線とは大きくは変わらないと考えられ、1.1 という定数の RBE が、実効的な線量計算のための補正として世界共通に使用されてきた。しかし、細胞実験によりこの RBE は定数ではなく、LET という線量とは異なる指標に依存している可能性が指摘された。この可能性に端を発し、RBE の変動性、及びその影響の解明を目的として臨床データに基づくものを含む多くの研究が行われた。LET の影響が検討される一方で、RBE に影響する別の因子として、照射中に発生する亜致死損傷修復に関する研究が X 線、粒子線を問わず行われてきた。現状の治療計画においては、生物学的な影響を考える際、照射時間というファクターは考慮されていない。しかし、細胞実験に基づく先行研究では照射が順延した場合、がん細胞が自分自身を修復する能力によって、実質的ながん細胞殺傷効果が低下する可能性が指摘されていた。この低下量を見積もるために、放射線に対する細胞の反応をモデル化し、照射後の生存率を定式化するアプローチが使われている。照射条件によって発生する生存率の違いを RBE にフィードバックすることで、亜致死損傷修復効果を考慮した生物線量が計算できる。

修復効果の影響検討は X 線で主に行われ、どのように線量を付与するか、すなわち、線量付与の時間的な構造が、修復効果影響の度合いに寄与していることが示唆された。粒子線においても修復効果影響を理解するための研究が行われたが、単純な線量率構造での評価が主だった。また、限定された細胞固有パラメータセットでの計算が行われており、がんごとに大きく異なる LQ パラメータが修復効果に及ぼす影響が明らかにされなかった。加えて、過去の研究は従来の照射法である散乱体法を模擬したものに限定されており、採用施設数が増加傾向にあるスキヤニング照射法に適応できる研究は存在しなかった。散乱体法を模擬した照射では、照射野内の線量率が一定として表現されるため、先に述べた線量率の時間的な構造は、腫瘍全体にほぼ均一的に作用するものとして計算がなされる。一方で、スキヤニング照射においては、腫瘍がエネルギーレイヤーという層構造に仮想的に分割され、深い側から順番に照射が行われるために、従来とは異なる位置依存性の大きい線量率構造が実現される。この場合、場所に応じて修復効果の度合いが大きく異なるため、実効的な線量である生物線量が腫瘍内部で不均一となってしまう可能性が考えられる。本研究はこれらの点に着目し、細胞生存率モデルに基づく生物線量計算というアプローチで検討を行った。



本研究で得られた新知見は以下の通りである。

- ・ 修復効果の影響を表す **G-factor** を、異なる  $LET_d$  での照射が断続的に行われる場合の形として表し、陽子線での複数門での照射やスキヤニング照射での修復効果影響評価を可能にした。
- ・ 水ファントムおよび患者ケースに対して、様々な $(\alpha/\beta)_x$  値や  $T_{1/2}$  値を用いて系統的に生物線量計算を行った。結果として、陽子線治療における修復効果影響評価において、従来確認されていた一回物理線量だけでなく、細胞固有のパラメータが重要であることが明らかになった。
- ・ 水ファントムに対するスキヤニング照射の線量率構造を模擬したシミュレーションを行うことで、従来の定線量率照射シミュレーションでは見られなかった、修復効果の位置依存性を明らかにした。
- ・ 単純な **SOBP** 照射の計算では、従来法での評価が **SOBP** 全域にわたってほぼ定数での生物線量低下量を示すのに対し、スキヤニング照射を模擬した評価では **SOBP** 内の深い位置ほど修復効果の影響が小さいことが明らかになった。修復効果影響のバリエーションは、細胞固有のパラメータ等にも影響されるが、本研究で使用したパラメータでは、生物線量の変動量に最大で **6%** 程度のバリエーションが見られた。
- ・ 術後セミノーマと前立腺がんという二つの臨床例を用いた生物線量計算の結果、スキヤニング照射においては、従来法では見られなかった、腫瘍内線量分布の均一性の低下という現象が確認され、特に術後セミノーマのケースで顕著であることが判明した。
- ・ 生物線量の導出にあたって不確定性を考慮し、様々な細胞固有パラメータ、複数の **RBE** パラメータ、異なる線量率構造モデルで、上記に述べた傾向が定性的に同じであることを確認した。

上記の新知見は、世界的に普及の進むスキヤニング陽子線治療において、がんごとの細胞固有パラメータの違いまで含めた計算を提案し、より正確な修復効果影響の理解につながる。特に本研究での計算結果は線量という従来から治療の指標として用いられる単位で表現されており、治療効果の評価とスムーズに連結できる。修復効果の影響は一回処方線量が大きい照射法で大きいと計算されており、この照射法は寡分割照射に相当する。寡分割照射は治療期間が短期間で済むことから更なる活用が進んでおり (Morgan et al., 2018; Lewis et al., 2022)、さらに従来 X 線治療で適用されてきた一方、陽子線での利用も広まりつつある (Hong et al., 2016; Nakajima et al., 2018)。こうした治療法において、照射時間を記録し、評価に用いることが期待される。

今後展開される研究として、まずは治療効果と照射時間の関係を、過去の治療データをもとに検討する研究が考えられる。このような研究は Dasu らが前立腺がんの X 線治療において行なった例があるが(Dasu and Toma-Dasu, 2015)、著者の知る限り、粒子線での研究は行われていない。本研究の知見から、スキヤニング照射においては局所的に修復効果が大きい症例の存在が考えられるため、腫瘍が再発したケースで、再発位置とその位置における線量率構造を検討することは、臨床条件での修復効果の影響度合いについて新知見をもたらす可能性がある。また、位置依存的な線量率構造の影響が明らかになったため、4.4 節で述べたような、修復効果を抑えるような治療計画の試みが可能性として挙げられる。この試みには達成可能な線量率の値に影響を与える加速器側の性能も関連してくるため、物理学的・生物学的な性質を混合した、分野横断的な取り組みが期待される。

今後の課題としては、生物学的な不確定性が主なものとして挙げられる。本研究や他の多くの RBE 研究が細胞実験に基づいているが、こうした結果が生体に対する影響をどこまで正確に表現できているかについて疑問が残る。この問題に対しては臨床データをもとにした研究が重要であると考えられる。実際、LET の影響を検討する研究は細胞実験が多かったが、近年になって患者 MRI 上で有害事象発生位置と LET 分布を比較する研究などがなされている(Bahn et al., 2020)。修復効果影響の検討についてもこうした手法が考えられる。

## 謝辞

本論文は筆者が北海道大学大学院医理工学院博士後期課程に在籍中の研究成果をまとめたものであり、その過程で多くの方々にお世話になりました。

北海道大学大学院工学研究院量子ビーム応用医工学研究室の松浦妙子准教授には、修士課程から引き続き、合計で五年間ご指導いただきました。学部から分野を変えて研究を始めた自分が、複数の投稿論文の出版に至ることができたのは、ひとえに先生のご指導のおかげと存じます。研究に対する考え方や、論文の書き方・読み方など多くの貴重なことを学ばせていただきました。心より御礼申し上げます。

北海道大学大学院工学研究院の梅垣菊男客員教授には、修士課程で突然外部から現れた当方を研究室に迎え入れていただき、博士後期課程に至るまで、引き続き研究室ゼミで様々なアドバイスを頂きました。心より感謝申し上げます。

北海道大学大学院工学研究院量子ビーム応用医工学研究室の宮本直樹准教授、高尾聖心准教授、陳叶助教には、研究室ゼミでディスカッションいただき、研究に対して多くのアドバイスをいただきました。論文投稿時の査読にうまく対応できたのも、日頃より臨床の視点や客観的な視点でご助言いただいたりしたのおかげと存じます。厚く御礼申し上げます。また、同研究室の横川航平助教には、研究そのものに限らず、研究生活についても有益なご助言等をいただきました。深く感謝申し上げます。さらに同研究室の元宮崎康一特任助教には、研究へのアドバイスや学会での発表についてご助言をいただきました。深く御礼申し上げます。

北海道大学大学院医学研究院医理工学グローバルセンターの白土博樹教授、同大学院放射線科学分野放射線治療学教室の青山英史教授、医理工学グローバルセンターの橋本孝之准教授、西岡健太郎助教には、臨床的な視点から研究に対して貴重なご助言をいただきました。心より感謝申し上げます。

同医理工学グローバルセンターの小野寺康仁准教授には、本論文の副査として生物学的な観点からのご指導をいただきました。深く御礼申し上げます。

北海道大学大学院理学研究院医理工連携教育推進室の合川正幸教授には本論文の副査として理工学的な観点からのご指導をいただきました。深く御礼申し上げます。

量子科学技術研究開発機構量子生命・医学部門物理工学部の田中創大主任研究員には、研究に対する多岐にわたるご助言から、研究生活についても様々なご助言をいただきました。深く感謝申し上げます。

株式会社日立製作所研究開発グループの平山嵩祐研究員には、陽子線における線量計算手法や Dual-LET Kernel model を使った LET 計算、そもそもの java を使ったプログラミングについてご教授いただきました。ご指導のおかげで博士後期課程において、自分の思ったように線量計算や生物効果評価が可能となりました。厚く感謝申し上げます。

学会出張からリサーチアシスタントの書類に至るまで、北海道大学病院医学物理部の菅野敦子技術補助員には多くのサポートをいただきました。深く御礼申し上げます。

上田英明博士研究員をはじめとした、北海道大学大学院工学院量子ビーム応用医工学研究室の皆様へ感謝申し上げます。特に生物学的効果の研究で同じグループに所属していた、細田芽生氏、細井光氏、富田愛里氏、井上翔氏には、日々のミーティングでディスカッションの相手になっていただいたり、研究室でたわいない会話に付き合っていたりしました。研究室生活の後半で同学年の学生がいない中、孤独感無く研究に没頭できたのも、皆様と一緒に研究を進められたからだと思います。ありがとうございました。

最後に、遠方から支えてくれた母と妹、そして在学中に亡くなった父に、心より感謝いたします。

## 引用文献

- Altman, M. B., Chmura, S. J., Deasy, J. O., Roeske, J. C. (2006). Optimization of the temporal pattern of radiation: An IMRT based study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 66, 898-905.
- Altman, M. B., Stinauer, M. A., Javier, D., Smith, B. D., Herman, L. C., Pytynia, M. L., Aydogan, B., Pelizzari, C. A., Chmura, S. J., Roeske, J. C. (2009). Validation of temporal optimization effects for a single fraction of radiation in vitro. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 75, 1240-1246.
- Aoki-Nakano, M., Furusawa, Y., Uzawa, A., Matsumoto, Y., Hirayama, R., Tsuruoka, C., Ogino, T., Nishio, T., Kagawa, K., Murakami, M. et al. (2014). Relative biological effectiveness of therapeutic proton beams for HSG cells at Japanese proton therapy facilities. *J. Radiat. Res.* 55, 812-815.
- Baek, H., Kim, T., Shin, D., Kwak, J., Choo, D., Lee, S., Furusawa, Y., Ando, K., Kim, S., Cho, K. (2008). Radiobiological characterization of proton beam at the national cancer center in Korea. *J. Radiat. Res* 49, 509-515.
- Bahn, E., Bauer, J., Harrabi, S., Herfarth, K., Debus, J., Alber, M. (2020). Late contrast enhancing brain lesions in proton-treated patients with low-grade glioma: clinical evidence for increased periventricular sensitivity and variable RBE. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 107, 571-578.
- Bauer, J., Bahn, E., Harrabi, S., Herfarth, K., Debus, J., Alber, M. (2021). How can scanned proton beam treatment planning for low-grade glioma cope with increased distal RBE and locally increased radiosensitivity for late MR-detected brain lesions? *Med. Phys.* 48, 1497-1507.
- Benedict, S. H., Lin, P., Zwicker, R. D., Huang, D. T., Schmidt-Ullrich, R. K. A. (1997). The biological effectiveness of intermittent irradiation as a function of overall treatment time: Development of correction factors for linac-based stereotactic radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37, 765-769.
- Bewes, J. M., Suchowerska, N., Cartwright, L., Ebert, M. A., McKenzie, D. R. (2012). Optimization of temporal dose modulation: Comparison of theory and experiment. *Med. Phys.* 39, 3181-3188.
- Brahme, A. Accurate description of the cell survival and biological effect at low and high doses and LET's. (2011). *J. Radiat. Res.* 52, 389-407.

Brenner, D. J., Hall, E. J. (1991). Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 20, 181-190.

Brenner, D. J., Hlatky, L. R., Hahnfeldt, P. J., Huang, Y., Sachs, R. K. (1998). The linear quadratic model and most other common radiobiological models result in similar predictions of time-dose relationships. *Radiat. Res.* 150, 83-91.

Carabe, A., Moteabbed, M., Depauw, N., Schuemann, J., Paganetti, H. (2012). Range uncertainty in proton therapy due to variable biological effectiveness. *Phys. Med. Biol.* 57, 1159-1172.

Carabe, A., España, S., Grassberger, C., Paganetti, H. (2013). Clinical consequences of relative biological effectiveness variations in proton radiotherapy of the prostate, brain and liver. *Phys. Med. Biol.* 58, 2103–2117.

Carlson, D. J., Stewart, R. D., Semenenko, V. A., Sandison, G. A. (2008). Combined use of monte carlo DNA damage simulations and deterministic repair models to examine putative mechanisms of cell killing. *Radiat. Res.* 169, 447-459.

Chen, Y., Ahmad, S. (2012). Empirical model estimation of relative biological effectiveness for proton beam therapy. *Radiat. Prot. Dosim.* 149,116-123.

Dasu, A., Toma-Dasu, I. (2015). Will intrafraction repair have negative consequences on extreme hypofractionation in prostate radiation therapy? *Br. J. Radiol.* 88, doi: 10.1259/bjr.20150588.

Elkind, M. M., Sutton, H. (1960). Radiation response of mammalian cells grown in culture I. Repair of X-ray damage in surviving Chinese hamster cells. *Radiat. Res.* 13, 556-593.

Elsässer, T., Scholz, M. (2007). Cluster effects within the local effect model. *Radiat. Res.* 167, 319-329.

Elsässer, T., Krämer, M., Scholz, M. (2008). Accuracy of the local effect model for the prediction of biologic effects of carbon ion beams in Vitro and in Vivo. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 71, 866-872.

Folkerts, M. M., Abel, E., Busold, S., Perez, J. R., Krishnamurthi, V., Ling, C. C. (2020). A framework for defining FLASH dose rate for pencil beam scanning. *Med. Phys.* 47, 6396-6404.

Fowler, J. F. (1999). Is repair of DNA strand break damage from ionizing radiation second-order rather than first-order? A simpler explanation of apparently multiexponential repair. *Radiat. Res.* 152, 124–136.

Fowler, J., Chappell, R., Ritter, M. Is  $\alpha/\beta$  for prostate tumors really low? (2001) *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50, 1021–1031.

Fowler, J. F. (2002). Repair between dose fractions: a simpler method of analyzing and reporting apparently biexponential repair. *Radiat. Res.* 158, 141-151.

Frese, M. C., Yu, V. K., Stewart, R. D., Carlson, D. J. (2012). A mechanism-based approach to predict the relative biological effectiveness of protons and carbon ions in radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 83, 442-450.

Furukawa, T., Inaniwa, T., Sato, S., et al. (2010). Performance of the NIRS fast scanning system for heavy-ion radiotherapy. *Med. Phys.* 37, 5672–5682.

Furusawa, Y., Fukutsu, K., Aoki, M., Itsukaichi, H., Eguchi-Kasai, K., Ohara, H., Yatagai, F., Kanai, T., Ando, K. (2000). Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated  $^3\text{He}$ -,  $^{12}\text{C}$ - and  $^{20}\text{Ne}$ -ion beams. *Radiat. Res.* 154, 485-496.

Gottschalk, B. (2012). “Physics of proton interactions in matter. In *Proton Therapy Physics*”, Paganetti H, ed. (Boca Raton, U.S.A.:Taylor & Francis Group), pp. 19-59

Hall, E. J., Giaccia, A. J. (2012). “Radiobiology for the Radiologist 7th Edition”, Mitchell C W ed. (Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins)

Hashimoto, S., Sugie, C., Iwata, H., Ogino, H., Omachi, C., Yasui, K., Mizoe, J., Shibamoto, Y. (2018). Recovery from sublethal damage and potentially lethal damage proton beam irradiation vs. X-ray irradiation. *Strahlenther. Onkol.* 194, 343-351.

Hawkins, R. B. (1996). A microdosimetric - kinetic model of cell death from exposure to ionizing radiation of any LET, with experimental and clinical applications. *Int. J. Radiat. Biol.* 69, 739-755.

Herr, L. (2015) Modeling of time-dose-LET effects in the cellular response to radiation. Ph.D Thesis, Technische Universität, Darmstadt

Heuchel, L., Hahn, C., Pawelke, J., Sørensen, B. S., Dosanjh, M., Lühr, A. (2022). Clinical use and future requirements of relative biological effectiveness: Survey among all European proton therapy centres. *Radiother. Oncol.* 172, 134-139.

Hirayama, S., Takayanagi, T., Fujii, Y., Fujimoto, R., Fujitaka, S., Masumi Umezawa, M., Nagamine, Y., Hosaka, M., Yasui, K., Omachi, C., et al. (2016). Evaluation of the influence of double and triple Gaussian proton kernel models on accuracy of dose calculations for spot scanning technique. *Med Phys.* 43, 1437-1450.

Hirayama, S., Matsuura, T., Ueda, H., Fujii, Y., Fujii, T., Takao, S., Miyamoto, N., Shimizu, S., Fujimoto, R., Umegaki, K., et al. (2018). An analytical dose-averaged LET calculation algorithm considering the off-axis LET enhancement by secondary protons for spot scanning proton therapy. *Med. Phys.* 45, 3404-3416.

Hong, T. S., Wo, J. Y., Yeap, B. Y., Ben-Josef, E., McDonnell, E. I., Blaszkowsky, L. S., Kwak, E. L., Allen, J. N., Clark, J. W., Goyal, L. et al. (2016). Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 34, 460-468.

Huang, Z., Mayr, N. A., Lo, S. S., Wang, J. Z., Jia G., Yuh, W. T. C., Johnke, R. (2012). A generalized linear-quadratic model incorporating reciprocal time pattern of radiation damage repair. *Med. Phys.* 39, 224-230.

ICRU (1998) Fundamental quantities and units for ionizing radiation. ICRU Report 60 Bethesda, MD

Inaniwa, T., Suzuki, M., Furukawa, T., Kase, Y., Kanematsu, N., Shirai, T., Hawkins, R. B. (2013). Effects of dose-delivery time structure on biological effectiveness for therapeutic carbon-ion beams evaluated with microdosimetric kinetic model. *Radiat. Res.* 180, 44-59.

Inaniwa, T., Kanematsu, N., Matsufuji, N., Kanai, T., Shirai, T., Noda, K., Tsuji, H., Kamada, T., Tshujii, H. (2015a). Reformulation of a clinical-dose system for carbon-ion radiotherapy treatment planning at the National Institute of Radiological Sciences, Japan. *Phys. Med. Biol.* 60, 3271-3286.

Inaniwa, T., Kanematsu, N., Suzuki, M., Hawkins, R. B. (2015b). Effects of beam interruption time on tumor control probability in single-fractionated carbon-ion radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Phys. Med. Biol.* 60, 4105-4121.



Ishikawa, H., Tsuji, H., Murayama, S., Sugimoto, M., Shinohara, N., Maruyama, S., Murakami, M., Shirato, H., Sakurai, H. (2019). Particle therapy for prostate cancer: The past, present and future. *Int. J. Urol.* 26, 971-979.

Iwata, H., Ogino, H., Hashimoto, S., Yamada, M., Shibata, H., Yasui, K., Toshito, T., Omachi, C., Tatekawa, K., Manabe, Y. et al. (2016). Spot scanning and passive scattering proton therapy: relative biological effectiveness and oxygen enhancement ratio in cultured cells. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 95, 95-102.

Janni, J. F. (1982). Proton range energy tables, 1 keV-10 GeV. *Atomic Data Nucl. Data Tables* 27, 147-529

Jensen, M. F., Hoffmann, L., Petersen, J. B. B., Møller, D. S., Alber, M. (2018). Energy layer optimization strategies for intensity-modulated proton therapy of lung cancer patients. *Med. Phys.* 45, 4355- 4363.

Kagawa, K., Murakami, M., Hishikawa, Y., Abe, M., Akagi, T., Yanou, T., Kagiya, G., Furusawa, Y., Ando, K., Nojima, K., et al. (2002). Preclinical biological assessment of proton and carbon ion beams at Hyogo Ion Beam Medical Center. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 54, 928-938.

Kamp, F., Cabal, G., Mairani, A., Parodi, K., Wilkens, J. J., Carlson, D. J. (2015). Fast biological modeling for voxel-based heavy ion treatment planning using the mechanistic repair-misrepair-fixation model and nuclear fragment spectra. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 93, 557-568.

Kanai, T., Endo, M., Minohara, S., Miyahara, N., Koyama-Ito, H., Tomura, H., Matsufuji, N., Futami, Y., Fukumura, A., Hiraoka, T., et al. (1999). Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 44, 201-210.

Kase, Y., Kanai, T., Matsumoto, Y., Furusawa, Y., Okamoto, H., Asaba, T., Sakama, M., Shinoda, H. (2006). Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams. *Radiat. Res.* 166, 629-638

Kase, Y., Yamashita, W., Matsufuji, N., Takada, K., Sakae, T., Furusawa, Y., Yamashita, H., Murayama, S. (2013). Microdosimetric calculation of relative biological effectiveness for design of therapeutic proton beams. *J. Radiat. Res.* 54, 485-493.

Kawahara, D., Nakano, H., Saito, A., Ozawa, S., Nagata, Y. (2020). Dose compensation based on biological effectiveness due to interruption time for photon radiation therapy. *Br. J. Radiol.* 93, 20200125.

Kellerer, A. M., Rossi, H. H. (1978). A generalized formulation of dual radiation action. *Radiat. Res.* 75, 471-488.

Krämer, M., Scholz, M. (2006). Rapid calculation of biological effects in ion radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 51, 1959-1970.

Lea, D. E., Catcheside, D. G. (1942). The mechanism of the induction by radiation of chromosome aberrations in *tradescantia*. *J. Genet.* 44, 216-254.

Lewis, S., Barry, A., Hawkins, M. A. (2022). Hypofractionation in hepatocellular carcinoma - The effect of fractionation size. *Clin. Oncol.* 34, e195-e209.

Liu, C., Patel, S. H., Shan, J., Schild, S. E., Vargas, C. E., Wong, W. W., Ding, X., Bues, M., Liu, W. (2020). Robust optimization for intensity modulated proton therapy to redistribute high linear energy transfer from nearby critical organs to tumors in head and neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 107, 181-193.

Lomax, A. J., Boehringer, T., Coray, A., Egger, E., Goitein, G., Grossmann, M., Juelke, P., Lin, S., Pedroni, E., Rohrer, B., et al. (2001). Intensity modulated proton therapy: A clinical example. *Med. Phys.* 28, 317-324.

Lühr, A., von Neubeck, C., Krause, M., Troost, E.G.C. (2018). Relative biological effectiveness in proton beam therapy – Current knowledge and future challenges. *Clin. Trans. Radiat. Oncol.* 9, 35-41

Maeda, K., Yasui, H., Matsuura, T., Yamamori, T., Suzuki, M., Nagane, M., Nam, J., Inanami, O., Shirato, H. (2016). Evaluation of the relative biological effectiveness of spot scanning proton irradiation in vitro. *J. Radiat. Res* 57, 307-311.

Manganaro, L., Russo, G., Cirio, R., Dalmasso, F., Giordanengo, S., Monaco, V., Muraro, S., Sacchi, R., Vignati, A., Attili, A. (2017). A Monte Carlo approach to the microdosimetric kinetic model to account for dose rate time structure effects in ion beam therapy with application in treatment planning simulations. *Med. Phys.* 44, 1577-1589.

- Manganaro, L., Russo, G., Bourhaleb, F., Fausti, F., Giordanengo, S., Monaco, V., Sacchi, R., Vignati, A., Cirio, R., Attili, A. (2018). "Survival": a simulation toolkit introducing a modular approach for radiobiological evaluations in ion beam therapy. *Phys. Med. Biol.* 63, 08NT01(8pp).
- Marteinsdottir, M., Wang, C. C., McNamara, A., Depauw, N., Shin, J., Paganetti, H. (2021). The impact of variable relative biological effectiveness in proton therapy for left-sided breast cancer when estimating normal tissue complications in the heart and lung. *Phys. Med. Biol.* 66, 035023.
- Matsumoto, Y., Matsuura, T., Wada, M., Egashira, Y., Nishio, T., Furusawa, Y. (2014). Enhanced radiobiological effects at the distal end of a clinical proton beam : in vitro study. *J. Radiat. Res.* 55, 816-822.
- Matsuura, T., Egashira, Y., Nishio, T., Matsumoto, Y., Wada, M., Koike, S., Furusawa, Y., Kohno, R., Nishioka, S., Kameoka, S. et al. (2010). Apparent absence of a proton beam dose rate effect and possible differences in RBE between Bragg peak and plateau. *Med. Phys.* 37, 5376-5381.
- Matsuya, Y., Tsutsumi, K., Sasaki, K., Date, H. (2014). Evaluation of the cell survival curve under radiation exposure based on the kinetics of lesions in relation to dose delivery time. *J. Radiat. Res.* 56, 90-99.
- McMahon, S. J. (2019). The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges. *Phys. Med. Biol.* 64, 01TR01.
- McMahon, S. J. (2021). Proton RBE models: Commonalities and differences. *Phys. Med. Biol.* 66, 04NT02.
- McNamara, A. L., Schuemann, J., Paganetti, H. (2015). A phenomenological relative biological effectiveness (RBE) model for proton therapy based on all published in vitro cell survival data. *Phys. Med. Biol.* 60, 8399-8416.
- Morgan, W. F., Naqvi, S. A., Yu, C., Smith, L. E., Bose, M. (2002). Does the time required to deliver IMRT reduce its biological effectiveness. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 54, 222.
- Morgan, S. C., Hoffman, K., Loblaw, D. A., Buyyounouski, M. K., Patton, C., Barocas, D., Bentzen, S., Chang, M., Efstathiou, J., Greany, P. et al. (2018). Hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA evidence-based guideline. *J. Clin. Oncol.* 36, 3411-34.

Nakajima, K., Iwata, H., Ogino, H., Hattori, Y., Hashimoto, S., Nakanishi, M., Toshito, T., Umemoto, Y., Iwatsuki, S., Shibamoto, Y. et al. (2018). Acute toxicity of image-guided hypofractionated proton therapy for localized prostate cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 23, 353-360.

Newpower, M., Patel, D., Bronk, L., Guan, F., Chaudhary, P., McMahon, S. J., Prise, K. M., Schettino, G., Grosshans, D. R., Mohan, R. (2019). Using the proton energy spectrum and microdosimetry to model proton relative biological effectiveness. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 104, 316-324.

Ödén, J., DeLuca, P. M., Orton, C. G. (2018). The use of a constant RBE=1.1 for proton radiotherapy is no longer appropriate. *Med. Phys.* 45, 502-505.

Paganetti, H. (2014a). Relating proton treatments to photon treatments via the relative biological effectiveness-Should we revise current clinical practice? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 91, 892-894.

Paganetti, H. (2014b). Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Phys. Med. Biol.* 59, R419-R472.

Paganetti, H., Blakely, E., Carabe-Fernandez, A., Carlson, D. J., Das, I. J., Dong, L., Grosshans, D., Held, K. D., Mohan, R., Moiseenko, V. et al. (2019). Report of the AAPM TG-256 on the relative biological effectiveness of proton beams in radiation therapy. *Med. Phys.* 46, e53-78.

Podgorsak, E. B. (2015). "Interactions of Neutrons with Matter. In *Radiation Physics for Medical Physicists Third Edition*", Becker K H, Meglio J D et al., eds. (Basel, Switzerland:Springer International Publishing AG), pp. 442-443.

Rørvik, E., Fjæra, L. F., Dahle, T. J., Dale, J. E., Engeseth, G. M., Stokkevåg, C. H., Thörnqvist, S., Ytre-Hauge, K. S. (2018). Exploration and application of phenomenological RBE models for proton therapy. *Phys. Med. Biol.* 63, 185013(20pp)

Santiago, A., Barczyk, S., Jelen, U., Engenhardt-Cabillic, R., Wittig, A. (2016). Challenges in radiobiological modeling: can we decide between LQ and LQ-L models based on reviewed clinical NSCLC treatment outcome data? *Radiat. Oncol.* 11, 67.

Scholz, M., Kellerer, A. M., Kraft-Weyrather, W., Kraft, G. (1997). Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy The model and its approximation. *Radiat. Environ. Biophys.* 36, 59-66.

Shibamoto, Y., Ito, M., Sugie, C., Ogino, H., Hara, M. (2004). Recovery from sublethal damage during intermittent exposures in cultured tumor cells: Implications for dose modification in radiosurgery and IMRT. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 59, 1484-1490.

Tai, A., Erickson, B., Khater, K. A., Li, X. A. (2008). Estimate of radiobiologic parameters from clinical data for biologically based treatment planning for liver irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 900–907.

Takei, H., Inaniwa, T. (2019). Effect of irradiation time on biological effectiveness and tumor control probability in proton therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 105, 222-229.

Tsunashima, Y., Vedam, S., Dong, L., Umezawa, M., Sakae, T., Bues, M., Balter, P., Smith, A., Mohan, R. et al. (2008). Efficiency of respiratory-gated delivery of synchrotron-based pulsed proton irradiation. *Phys. Med. Biol.* 53, 1947–1959.

van de Water, S., Kooy, H. M., Heijmen, B. J. M., Hoogeman, M. S. (2015). Shortening delivery times of intensity modulated proton therapy by reducing proton energy layers during treatment plan optimization. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 92, 460-468.

van Leeuwen, C. M., Oei, A. L., Crezee, J., Bel, A., Franken, N. A. P., Stalpers, L. J. A., Kok, H. P. et al. (2018) The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat. Oncol.* 13, 96.

Wang, J. Z., Guerrero, M., Li, X. A. (2003a). How low is the  $\alpha/\beta$  ratio for prostate cancer? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 55, 194-203.

Wang, J. Z., Li, X. A., D'Souza, W. D., Stewart, R. D. (2003b). Impact of prolonged fraction delivery times on tumor control: A note of caution for intensity-modulated radiation therapy(IMRT). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57, 543-552.

Wedenberg, M., Lind, B. K., Hårdemark, B. (2013). A model for the relative biological effectiveness of protons: the tissue specific parameter  $\alpha/\beta$  of photons is a predictor for the sensitivity to let changes. *Acta. Oncol.* 52, 580-588.

Wilkens, J. J., Oelfke, U. (2004). A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams. *Phys. Med. Biol.* 49, 2811-2825.

Yamada, T., Miyamoto, N., Matsuura, T., Takao, S., Fujii, Y., Matsuzaki, Y., Koyano, H., Umezawa, M., Nihongi, H., Shimizu, S. et al. (2016). Optimization and evaluation of multiple gating beam delivery in a synchrotron-based proton beam scanning system using a real-time imaging technique. *Phys. Med.* 32, 932–937.

Yoshimura, T., Shimizu, S., Hashimoto, T., Nishioka, K., Katoh, N., Inoue, T., Taguchi, H., Yasuda, K., Matsuura, T., Takao, S. et al. (2020) Analysis of treatment process time for real-time-image gated- spot-scanning proton-beam therapy (RGPT) system. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 21, 38-49.

Younkin, J. E., Bues, M., Sio, T. T., Liu, W., Ding, X., Keole, S. R., Stoker, J. B., Shen, J. et al. (2018). Multiple energy extraction reduces beam delivery time for a synchrotron-based proton spot-scanning system. *Adv. Radiat. Oncol.* 3, 412-420.

Zaider, M., Rossi, H. H. (1980). The synergistic effects of different radiations. *Radiat. Res.* 83, 732-739.

Zenklusen, S. M., Pedroni, E., Meer, D. (2010). A study on repainting strategies for treating moderately moving targets with proton pencil beam scanning at the new Gantry 2 at PSI. *Phys. Med. Biol.* 55, 5103-5121.

Zheng, X. K., Chen, L. H., Wang, W. J., Ye, F., Liu, J. B., Li, Q. S., Sun, H. W. (2010). Impact of prolonged fraction delivery times simulating imrt on cultured nasopharyngeal carcinoma cell killing. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 78, 1541-1547.

加瀬 優紀. (2006). 組織等価比例計数管を用いた重粒子線ビームの線質測定と生物効果の推定. 東京工業大学大学院, 博士論文

国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計) ([集計表ダウンロード: \[国立がん研究センター がん統計\] \(ganjoho.jp\)](#)), (最終閲覧 2022年9月16日)

厚生労働省 改定がん対策基本法の概要 (最終閲覧 2022年9月16日)  
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000146884.pdf>

厚生労働省 がん対策基本法の概要 (最終閲覧 2022年9月16日)  
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan03/pdf/1-1.pdf>