



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 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	笠松, 幸生
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第15516号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90027
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Koki_Kasamatsu_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医理工学） 氏 名 笠松 幸生

学 位 論 文 題 名

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

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

【背景と目的】陽子線治療は腫瘍への高い線量集中性を有することからその有効性が期待されている。陽子線による細胞殺傷効果が X 線と異なることから、陽子線の線量は物理線量に対して生物学的効果比（RBE）という値を掛けることで補正されてきた。RBE は陽子の線エネルギー付与（LET）に依存して変動することが明らかになっており、RBE の正確な測定は臨床上重要である。本研究では RBE に影響を与えうるもう一つの因子として、陽子線による線量付与の空間・時間的構造に着目した。過去の研究から、X 線を短時間で照射した場合と時間をかけて照射した場合、後者の方がより高い細胞生存率を導くことが示されている。この生存率の向上はがん細胞が放射線による亜致死損傷を修復することによるものと考えられており、治療が順延した場合に治療効果が低下する可能性を示している。近年の実験から粒子線においても修復効果が発生するとされ、細胞殺傷効果を定式化し、修復効果の影響を評価する研究が行われてきた。しかし、これまでの研究は同一の線量分布が定線量率で付与される単純な条件に限られていた。また、限られた数の細胞固有パラメータで計算が行われ、がんごとに異なる感受性の影響が系統的に明らかにされなかった。加えて、線量率構造に位置依存性を持つスキャニング照射法に合わせた評価がなされなかった。本論文ではこれらの未解明な点を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】RBE は陽子線照射後の細胞生存率から計算される。本論文ではまず過去の二分割照射での生存率モデルに基づいて、異なる LET の陽子が断続的に照射される場合の生存率の式を導出した。この式により多門照射やスキャニング照射での評価が可能となる。

次に水ファントム中の単純な拡大ブラッグピーク（SOBP）照射や、現実的に陽子線治療が行われる前立腺、肺、肝臓がんについて散乱体照射を模擬した線量率構造を想定し修復効果影響を評価した。水ファントムでは細胞固有パラメータを変動させた系統評価を行い、臨床ジオメトリでは各がんに対する細胞固有パラメータを使用した。評価指標として物理線量に RBE を乗じることで得られる生物線量を導出し、照射が瞬間的に終わった場合と時間がかかった場合の生物線量の差分である相対生物線量低下量（RDD）も算出した。

さらに、スキャニング照射法に特異的な線量率構造を模擬したシミュレーションを行った。第一段階と同様に水ファントムへの SOBP 照射において、従来検証されてきた散乱体

法での修復効果影響と、本論文が新たに用いたスキャンニング法での修復効果影響を比較した。加えて、術後セミノーマと前立腺がんのケースで、修復効果を加味した場合の生物線量体積ヒストグラムと照射時間の関係を計算した。RDD についても計算した。

【結果】水ファントム中における単一 SOBP を用いた系統評価から、細胞固有パラメータが RDD の程度に大きく影響することが明らかになった。特に高線量での照射の場合、亜致死損傷の修復半減期より短い照射時間だったとしても、パラメータによっては 5%を超える RDD が計算された。臨床ジオメトリにおける計算では、肺、前立腺、肝臓がんの順番で RDD が大きく、10 分あたりの生物線量の減少量はそれぞれ 2.0、1.8、0.87%と見積もられた。

スキャンニング照射に適合した計算では位置依存性の大きい照射が行われるため、水ファントムに対する SOBP 内で RDD に大きなバリエーションが見られた。従来の散乱体照射を想定した場合に SOBP 内で RDD が均一的に 3.3%を示したのに対し、スキャンニング照射の方では浅部で 3.3%、深部では 0.2%以下であった。このようなバリエーションは臨床ケースでも確認され、単門で照射される術後セミノーマのケースでは腫瘍内部での生物線量の均一性が照射時間とともに低下した。ただし、対向二門で照射される前立腺がんのケースでは均一性の低下は小さかった。

【考察】複雑な照射条件に適用できる生存率モデルを用いた計算により、定線量率照射のみならず、スキャンニング照射での評価が可能となった。先行研究では RDD の評価において一回線量が RDD に影響することが示唆されたが、本論文における系統的な評価は細胞固有パラメータも同様に RDD の評価において重要であることを示した。スキャンニング照射における修復効果影響の評価では特徴的な線量分布の形成法により位置依存性を持つ線量率構造が実現し、SOBP または腫瘍内で RDD のバリエーションが見られ、結果的に生物線量の均一性が低下した。X 線を用いた先行研究でも線量率構造が RDD に影響を与えることが示されていたが、本論文はこの効果が陽子線の SOBP でも顕著であることを明らかにした。

本論文で明らかになった修復効果影響に関する今後の研究として、照射時間を記録し、位置依存性を持った線量率構造とその RDD を、腫瘍の再発箇所と比較していくことで修復効果が治療に与える影響を検討することが考えられる。もう一つの研究として、線量率構造を変調させ、RDD が小さくなるプランを作成することが考えられる。このような例は X 線で過去に研究されているが、陽子線に特有な線量分布の活用、特に強度変調陽子線治療 (IMPT) の利用は未検討である。IMPT は線量分布形成の自由度が高いため、本研究が明らかにした RDD の傾向と組み合わせることで実効的な生物線量を高められる可能性がある。

【結論】本論文では陽子線照射に時間のかかった場合に発生する修復効果に対し、複雑な照射条件に適用できる細胞生存率モデルを用いて、細胞固有パラメータや照射法という異なる角度から検討を行なった。水ファントムや臨床ケースでの計算により、がんごとに異なるパラメータの重要性や、位置依存性を持つ線量率構造が修復効果と合わせて腫瘍内の生物線量分布にもたらすバリエーションを明らかにした。今後は実際の照射時間を記録し、線量率構造を解析することで修復効果が実臨床での治療効果にもたらす影響を評価する試みが考えられる。さらに、IMPT が可能にする線量率構造の変調を持って修復効果を抑制することで、時間がかかった照射においても治療効果を保持する試みも期待される。