頭頸部リンパ節腫瘍における放射線治療シミュレーション

Simulation of Radiotherapy for Metastatic Cervical Lymph nodes

○正 高尾 聖心 (北大工) 正 但野 茂 (北大工)
田口 大志 (北大医) 白土 博樹 (北大医)

Seishin TAKAO, Hokkaido University, takao@mech-me.eng.hokudai.ac.jp

Shigeru TADANO, Hokkaido University

Hiroshi TAGUCHI, Hokkaido University

Hiroki SHIRATO, Hokkaido University

The importance of accurate prediction of the radiotherapeutic effect has increased recently with developing the irradiation techniques. The authors have proposed a novel computational method to simulate changes in tumor volume during the treatment. In this work, the method was applied to six clinical cases of metastatic cervical lymph nodes to examine the feasibility of clinical application of this method. The volume change in tumor shrinkage during treatment was formulated mathematically using analogical equations of an elastic deformation in solid mechanics. The values of simulation parameters were determined for each case so that calculated tumor volume change could be obeyed actual tumor volume change through the treatment. The average difference between the calculated and measured volumes for the six cases was 9.9 %. The simulation method was able to represent various patterns of decreases in tumor volume in the cases of metastatic cervical lymph nodes.

Key Words: Computational simulation, Radiotherapeutic response, Parameter identification,

1. 緒言

癌の放射線治療では、腫瘍周辺の正常組織の放射線障害を低減し、同時に腫瘍においては最大限の治療効果が得られるよう、事前の綿密な治療計画に基づいて行われる。放射線治療の効果を予測することができれば、治療計画を立案する上で非常に重要な情報となる。著者らはこれまでに力学的アナロジーを用いた放射線治療効果のシミュレーション手法を提案してきた[1]。本研究ではこの手法を頭頸部リンパ節腫瘍の臨床例に適用し本手法の臨床応用の可能性を検討するとともに、各症例における最適なシミュレーションパラメータの値と臨床パラメータの関連について検討する。

2. 放射線治療効果予測シミュレーション

2.1 放射線治療効果の定式化

放射線治療では放射線エネルギー（線量）の付与により細胞が死滅し、腫瘍が縮小する。本手法では放射線の照射による腫瘍の縮小を以下の方程式を用いて記述する[1]。

各細胞の死滅率－吸収線量関係式は次式で表される。

$$dM_{ij} = C_{ijkl} dD_{kl} \quad (1)$$

ここで、 D_{ij} : 吸収線量、 M_{ij} : 細胞死滅率、 R_i : 腫瘍形状変化である。ここで腫瘍の局所的な等方性を仮定すると、 C_{ijkl} は放射線抵抗係数 E (Reduction Resistance) と放射線抵抗比 ν (Reduction Ratio) の二つのパラメータで表される。 E は放射線量と細胞死滅率の関係を決定し、放射線生物学における線量と治療効果を表す放射線生物学モデル (LQ モデル) から計算される。LQ モデルにおいて、吸収線量と細胞死滅率は次式で表される。

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

α , β は放射線抵抗性を表す定数である。また、 ν は個々の症例間の治療効果の違いを表すパラメータである。吸収線量は以下の関係式を満たすものとする。

$$\frac{\partial(D_{ij})}{\partial x_j} = 0 \quad (3)$$

細胞の死滅率と腫瘍の形状変化量を決定する細胞死滅率－腫瘍形状変化関係式を式(4)で仮定する。

$$dM_{ij} = \frac{1}{2} \left[\frac{\partial(dR_i)}{\partial x_j} + \frac{\partial(dR_j)}{\partial x_i} \right] \quad (4)$$

境界 S_X を通して腫瘍に与えられる線量、すなわち線量の境界条件式は式(5)で表される。

$$d\bar{X}_i = dD_{ij} n_j \quad (5)$$

また、境界 S_R での腫瘍形状の境界条件式は次式となる。

$$d\bar{R}_i = dR_i \quad (6)$$

実際の放射線治療では治療計画 CT の撮影から治療開始までに数週間を有する場合があり、この期間に腫瘍体積が増大する。また、治療期間後半には腫瘍細胞の再増殖による腫瘍体積の増加が知られている。治療期間中の腫瘍の増殖の記述には次式で表される指数関数モデルを用いる。

$$\frac{dV}{dt} = \frac{\ln 2}{T_D} V \quad (7)$$

T_D は腫瘍倍加時間である。なお、治療期間後半における腫瘍の再増殖は、治療開始から時間 T_k が経過した時点で開始するものとした。

2.2 パラメータの決定

本治療効果予測シミュレーションではパラメータの値を各症例毎に適切に設定する必要がある。 α , β は文献値より $\alpha=0.1$, $\beta=0.01$ とした。続いて α , β , 一回線量 d および総線量 D から E の値を決定した。 ν , T_k , 治療開始前と治療期間後半における腫瘍倍加時間 T_{Dg} および T_{Dr} は治療期間中の実際の腫瘍体積変化と計算結果の差が最小となるように決定した。

2.3 解析症例

本手法を六例の頭頸部リンパ節腫瘍の放射線治療症例に適

用し、有効性を検証した。本研究では、2007年2月から2008年11月の期間に北海道大学医学部付属病院で治療された6例の頭頸部リンパ節腫瘍（regional lymph node metastasis）を解析対象とした（症例A～F）。原発巣はいずれも上咽頭であった。病理は症例C、Eが扁平上皮癌（squamous cell carcinoma）、他の4症例は未分化癌（undifferentiated carcinoma）であった。総線量は症例A、Fが66 Gy、その他の症例は70 Gyで、いずれも一回線量は2.0 Gyであった。

3. 結果と考察

3.1 シミュレーション結果

本シミュレーション手法を用いて計算した腫瘍体積と測定された実際の腫瘍体積の比較の例を図1に示す。本シミュレーション手法は臨床における頭頸部リンパ節腫瘍の体積変化を的確に表現し得ることが確認された。解析を行った6症例に関して、治療期間全体を通しての腫瘍体積の実測値と計算結果との誤差は平均9.9%であった。

本シミュレーションでは放射線治療効果パラメータのうち、 ν , T_{Dg} , T_{Dr} , T_k を腫瘍体積の実測値とのフィッティングにより決定した。その値を表1に示す。全ての症例において、増殖時の倍加時間 T_{Dg} （平均67.5日、範囲45-90日）は再増殖時の腫瘍倍加時間 T_{Dr} （平均40.7日、範囲26-64日）と比較して高い値となった。治療前の増殖と比較し再増殖の速度が早いことを意味している。放射線抵抗比 ν は平均0.363（範囲：0.332-0.464）であり、扁平上皮癌の2症例の ν の値の平均は0.412、それ以外の未分化癌の症例では0.338となった。また、図2に示すように放射線抵抗比 ν と治療終了時の腫瘍体積の残存率の間には高い相関が見られた（ $R=0.988$, $p<0.001$ ）。

3.2 考察

治療効果パラメータを適切に設定することにより、シミュレーション結果は治療期間中の腫瘍体積変化の傾向を的確に表現した。本手法が頭頸部リンパ節の治療効果シミュレーションに有効であることが示された。症例によっては、治療開始直後の1、2週間において実測値と計算結果に大きな差が見られた。これは、治療開始前の治療計画期間中の腫瘍の増殖が適切に見積もられていないためであると考えられる。本シミュレーションでは増殖に関するパラメータ T_{Dg} を導入することにより治療開始前の腫瘍細胞の増殖を考慮した。 T_{Dg} の適切な値の検討と併せて、治療計画期間の長さが治療開始前の腫瘍体積の増加に与える影響について調査する必要がある。

放射線抵抗比 ν の平均値を病理毎に比較すると、扁平上皮癌は0.412、未分化癌では0.338となった。 ν の値は病理の違いを反映していると考えられる。また、放射線抵抗比 ν の値と治療終了時の腫瘍体積の残存率の間には高い相関が見られた。放射線抵抗比 ν が治療効果を判断するための重要なパラメータの一つであると言える。なお、初期腫瘍体積と腫瘍残存率の間には明らかな相関が見られなかった。今後症例を蓄積し、シミュレーションパラメータと臨床パラメータの関係、およびそれらと治療効果の関係について明らかにする必要がある。

Table 1 Estimated simulation parameters

Case	α/β	ν	T_{Dg} (days)	T_{Dr} (days)	T_k (days)
A	10.0	0.335	90	56	35
B	10.0	0.332	90	26	21
C	10.0	0.360	60	26	35
D	10.0	0.345	56	40	18
E	10.0	0.464	45	32	28
F	10.0	0.340	64	64	28
Average	10.0	0.363	67.5	40.7	27.5

文 献

- [1] Takao S., Tadano S., Taguchi H., and Shirato H., "Computer Simulation of Radiotherapy for Malignant Tumor -A Mechanical Analogy Method-", *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, vol.4-4, pp.576-588, 200

Fig. 1 Calculated and measured tumor volumes during

Fig. 2 Plot of the reduction ratio ν vs. tumor volume after the treatment period the treatment period.