Ⅱ Beyond Precision：高精度放射線治療のさらなる展開

11. 不確かさを越えて線量反応に迫る腫瘍制御確率モデリング

日戸 諒一 筑波大学医学医療系 / 慶應義塾大学医学部放射線科学教室（治療）

正常組織には可能なかぎり低い線量を，腫瘍には十分に高い線量を――これは，放射線治療における基本原則である。

体幹部定位放射線治療（stereotactic body radiation therapy：SBRT）は，急峻な線量勾配によって腫瘍近傍の正常組織を保護しつつ，腫瘍に高線量を集中させることで高い局所制御率を実現してきた[1,2]。この基本原則を，先鋭的な形で具現化した治療技術の一つと言える。

では，その線量は実際にどれだけの効果を生むのか。線量と腫瘍制御との関係を定量的に記述するのが，腫瘍制御確率（tumor control probability：TCP）モデルである[3,4]。十分な予測精度を持つ数理モデルが得られれば，治療前の局所制御率の予測や治療計画の最適化に活用できる。

TCPモデルを構築するアプローチは，大きく2つに分けられる。1つは，放射線生物学的理論を出発点として，臨床的な線量反応を予測する順方向のアプローチである。臨床成績をよく説明するモデルも現れているが[5]，統計的に最良の適合である保証はない。もう1つは，観察された臨床成績から線量反応を統計的に推定する逆方向のアプローチである[6]。後者は直感的に理解しやすい一方，放射線生物学的理論と整合しないパラメータが推定されるという問題があった[7]。

本稿では，この問題の背景にある線量軸と局所制御率軸の不確かさを明示的に取り扱うために，われわれが開発した新たな推定フレームワークと，今後の展望について述べる。

TCPモデルの基礎

TCPモデルの出発点は，「腫瘍が制御される」とは腫瘍内に増殖能を有する腫瘍細胞（clonogen）が一つも生き残らないことである，という考え方にある。照射前のclonogen数をN，線量Dにおける細胞生存率を$SF(D)$とすれば，照射後に生き残るclonogen数の期待値は$N \cdot SF(D)$となる。生存数がポアソン分布に従うと仮定すると，生き残りが一つもない確率として腫瘍制御確率は，

$$TCP = \exp(-N \cdot SF(D)) \quad \cdots\cdots (1)$$

と表される[8]。この式は，低線量域ではほとんど制御が得られず，ある線量を境に急峻に立ち上がり，やがて100％に漸近するシグモイド状の曲線を描く（図1―）。

この式で$SF(D)$を与えるのが放射線生物学的モデルである。最も広く用いられるのはlinear-quadratic（LQ）モデルであるが[9]，SBRTのような1回大線量域では細胞死を過大に評価することが指摘されており[10]，高線量域を補正したモデルとしてuniversal survival curve（USC）モデル[11]やsaturable repair and repairability（SRR）モデル[12]などが提案されている。

臨床データから推定したいのは，TCPがどの線量域で立ち上がるのか，すなわち曲線の位置である[13]。

ただし，式（1）はclonogen数Nと放射線感受性が均一である場合にのみ成り立つ。実臨床では，同じがん種であっても，腫瘍の大きさが異なればclonogen数は異なる。また，放射線感受性についても，同一がん種の細胞株間で大きく異なることが知られている[14]。これらの

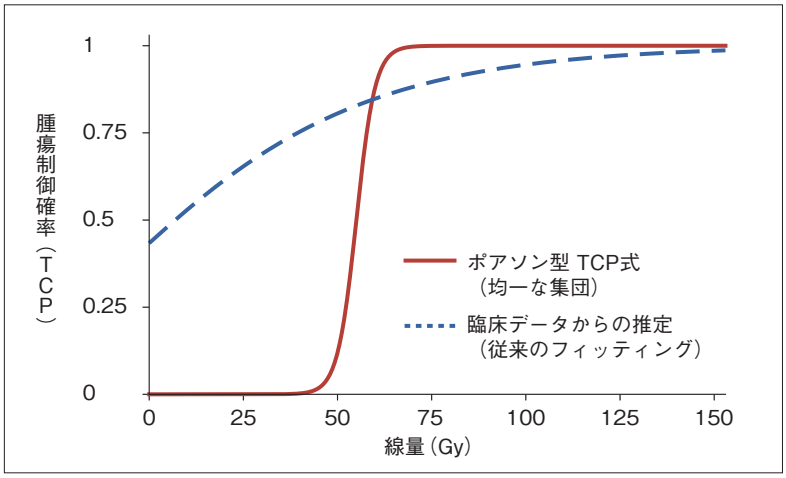


図1 ポアソン型TCP式が与える線量反応曲線（―）と，従来のフィッティングで臨床データから推定される平坦な曲線（-----）の模式図

〈0913-8919/26/￥300/論文/JCOPY〉

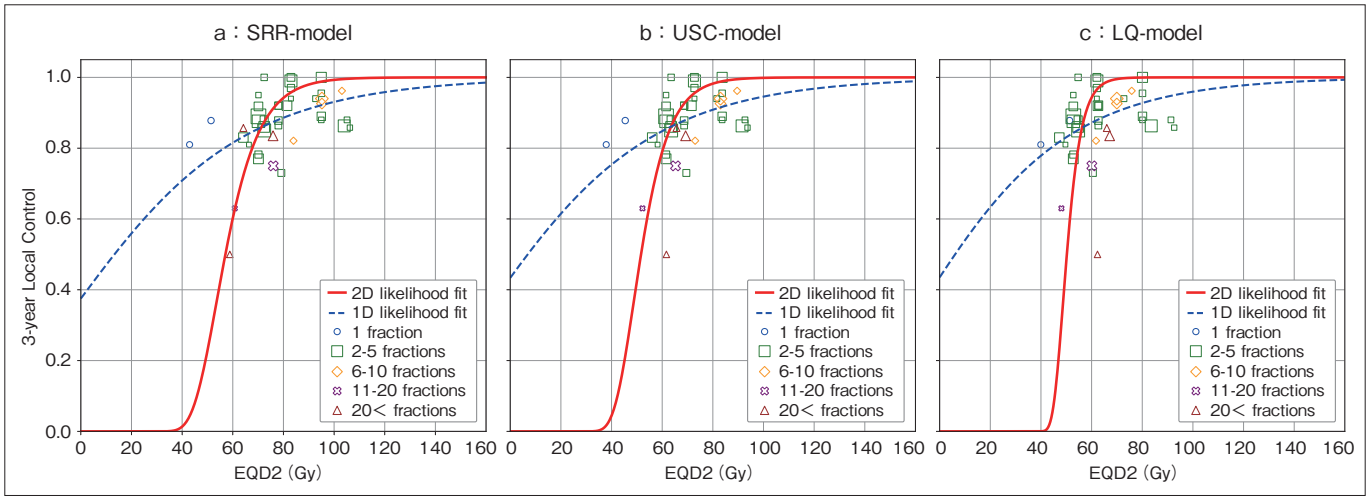


図2　臨床コホートの3年局所制御率に対するSRRモデル，USCモデル，LQモデルのフィッティング
——は二次元最尤法，------は従来の一次元フィッティングによる曲線。マーカーの大きさは患者数に比例し，分割回数により色分けしている。
（参考文献19）より引用転載）

く外れた。この観点からも，LQモデルは高線量域を含むデータの記述には適さないことが示唆される。一方，従来のフィッティングが与えるclonogen数Nから同様に腫瘍径を求めると，ほぼ0となる。すなわち腫瘍が存在しないことになり，大きな矛盾を生む。

以上のことから，ポアソン型TCP式に基づく臨床データからの推定は，線量軸の不確かさを組み入れてフィッティングすることで，細胞実験データと臨床コホートのデータを矛盾なく説明できることが示された。

ところで，これらの結果は，早期NSCLCで十分な局所制御を得るために，どの程度の線量が必要だと示唆しているのだろうか。われわれのフレームワークが予測する局所制御率を，代表的な臨床試験と比べてみる。線量はいずれも計画標的体積（PTV）辺縁の値である。RTOG 0236の54Gy/3回[1]に対する予測はSRRモデル，USCモデルとも99%で，報告された3年原発巣制御率97.6%と矛盾しない。一方，JCOG0403の42Gy/4回[22]に対する予測は82～84%で，報告された3年局所制御率85～87%と整合する。

今後の展望

前節では，推定したTCP曲線が代表的な臨床試験の成績と矛盾しないことを確認した。しかし，試験の成績がすでにあるのなら，その制御率を望む臨床家は，その試験の線量を用いればよい。では，われわれはなぜTCPを知りたいのだろうか。答えの一つが個別化である。

試験の成績も，われわれが推定した曲線も，コホートの平均的な線量反応にすぎない。同じ早期NSCLCでも，患者ごとに腫瘍体積は異なり，放射線感受性も細胞株のレベルで大きく異なる[14]。式（2）では，前者はclonogen数N，後者はE_2として明示的に現れる。腫瘍体積は画像から得られるので，Nは今日でも患者ごとに与えられる。しかし，われわれの解析では，コホートのバラツキの96～97%は感受性の差に由来し，腫瘍体積の寄与は約3%にとどまった[19]。これは，患者間の感受性のバラツキがTCP曲線の急峻さを決める主因であるとする過去の研究[15),17),23)]とも整合する。個別化のカギは感受性にある。式（2）が細胞レベルの感受性E_2と臨床の線量反応を矛盾なく結ぶことは，前節で述べたとおりである。したがって，例えば，遺伝子発現に基づく感受性指標[24),25)]から患者個別のE_2を推定できれば，腫瘍体積から得たNとともに式に与えることで，目標とする局所制御率に必要な線量をその患者について予測できると考えられる。

このフレームワークには，もう一つの役割がある。導入で述べた順方向のアプローチ，すなわち放射線生物学的理論から線量反応を予測するモデルも，最終的には臨床データに対して適合度の評価やパラメータの調整を行う。その時，線量軸の不確かさを無視すれば，適合度を正しく評価できていない可能性や，「臨床データはこれまで何を示していたのか」の節で述べたバイアスが，今度はモデルの機構の側に取り込まれてしまう可能性がある。両軸の不確かさを扱うわれわれのフレームワークは，この意味で評価のフレームワークでもある。人工知能（AI）[26]，microdosimetric kinetic model（MKM）[21]を含む機構的なモデル[5),27),28)]などによる予測を正しく評価する土台が整ったと言える。今後は，こうしたモデルとの協働を通じて，その成果を臨床に還元していきたい。

●参考文献
1）Timmerman, R.D., Paulus, R., Galvin, J., et al. : Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*, 303 (11) : 1070-1076, 2010.
2）Lee, P., Loo, B.W.Jr., Biswas, T., et al. : Local control after stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 110 (1) : 160-171, 2021.
3）Munro, T.R., Gilbert, C.W. : The relation between tumour lethal doses and the radiosensitivity of tumour cells. *Br. J. Radiol.*, 34 : 246-251, 1961.
4）Webb, S., Nahum, A.E. : A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Phys. Med. Biol.*, 38 (6) : 653-666, 1993.
5）Jeong, J., Oh, J.H., Sonke, J.J., et al. : Modeling the cellular response of lung cancer to radiation therapy for a broad range of fractionation schedules. *Clin. Cancer Res.*, 23 (18) : 5469-5479, 2017.