

第117回日本医学物理学会学術大会特集



日本医学物理学会機関誌

卷頭言	
	重瘍の「顔」をとらえる―生物学的不均一性に応じた放射線治療の幕開け―」
特	達美に寄せて
_	表原伸一
〈第117	回日本医学物理学会学術大会特集〉
シンポ	ジウム:腫瘍の「顔」をとらえる―生物学的不均一性に応じた放射線治療の幕開け― …
解調	説 総ト協力を敷さMDI お母幼海疾への新たな屋間
仍	(龍と) 脾司を蒸く MRI 一 放射 緑石旗 への 制 にな 展 囲一
	溝脇尚志, 富樫かおり
杉	医学による治療計画の最適化とリアルタイム治療イメージングへの展開
U-F	高橋美和子,山谷泰賀
月里	1場内低酸系変動の可悦化と放射線生物子における息義 - 安井博宮 - 松元慎吾 - 稲波 - 修 - Murali Cherukuri Krishna
R	adiomicsによる分子分類と治療戦略
	内山良一 19
重	に粒子線治療のLET修飾
_	相廷 拍
解	Ħ.
*	医医学物理学会タスクグループ100レポート
[]	放射線治療の品質マネジメントへのリスク解析法の適用」の概説
	岡本裕之,太田誠一,川守田 龍,坂本昌隆,中村哲志,西尚史絵,株木重人,正井範尚,
	小野杭又,百台曾入,山平就一即,取局康太即,伊膝万祀,傍田昭一,羔间村彦, 川村愃一 橘 茧伷 遠山尚紀 由村 睠 峯村傍行 由山優子
国際学会	会参加記
А	OCMP参加記 在但和編
Δ	○CMP 2019 会加報告
Λ	松田匠平
E	PSM & AOCMP 2019参加報告
	中山雅央
主 言	$\overline{\mathbf{v}}$
	◎ 診療放射線基礎テキストシリーズ 放射線物理学』
	树田喜正 42
[]	放射線物理学』
_	四部俱司
編集後書	名
	【複写される方へ】
	本誌に掲載された著作物を複写したい方は、(社)日本複写権センターと包括複写許諾契
	る次の団体から許諾を受けて下さい.
	↓ 〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3階 一般社団法人 学術著作権協会
	FAX: 03-3475-5619 E-mail: info@jaacc.jp
	著作物の転載・翻訳のような、複写以外の許諾は、直接本会へご連絡下さい
	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~

# 目 次

# CONTENTS

PREFATORY NOTE
Preface to Special Issue "Identify the Tumor: Approaching New Era
of Biologically Adaptive Radiotherapy"
Shinichi Minohara 1
〈Special Issue: The 117th Scientific Meetings of the Japan Society of Medical Physics〉 Symposium: Identify the Tumor: Approaching New Era of Biologically Adaptive Radiotherapy
REVIEWS
MRI Connecting Functions and Anatomy: A New Bridge for Radiotherapy Mami IIMA, Yusuke IIZUKA, Yukinori MATSUO, Kenji TAKAYAMA, Yuji NAKAMOTO, Akira YAMAMOTO, Masako KATAOKA, Takayoshi Ishimori, Takashi Mizowaki, Kaori Togashi
Nuclear Medicine for Ontimized Treatment Strategy and
Real-Time Therapy Imaging
Miwako Takahashi, Taiga Yamaya
In Radiation Biology Hironobu Yasui, Shingo Matsumoto, Osamu Inanami, Murali Cherukuri Krishna ··· 13 Radiomics for Molecular Classification and Treatment Strategy
Yoshikazu Uchiyama
Dose and Radiation Quality Optimized Heavy-Ion Radiotherapy Taku INANIWA
REVIEW
Summary of the Report of Task Group 100 of the AAPM: Application of Risk Analysis Methods to Radiation Therapy Quality Management Hiroyuki Okamoto, Seiichi Ota, Ryu Kawamorita, Masataka Sakamoto, Satoshi Nakamura, Shie Nishioka, Shigeto Kabuki, Norihisa Masai, Norifumi Mizuno, Tomohisa Furuya, Toshijiro Yamamoto, Kotaro IIJIMA, Yoshinori Ito, Syouichi Katsuta, Masahiko Kurooka, Shinji Kawamura, Hidenobu Tachibana, Naoki Toyama, Masaru Nakamura, Toshiyuki Minemura, Yuko Nakayama 28 REPORT OF INTERNATIONAL CONFERENCE Report of AOCMP2019 Kazuki Kubo 35
Report of AOCMP 2019
Shohei Matsuda
Report of EPSM & AOCMP 2019 Masao Nakayama 39
BOOK REVIEW 42
EDITOR'S NOTE

## 巻頭言

# 「腫瘍の「顔」をとらえる一生物学的不均一性に応じた 放射線治療の幕開け一」特集号に寄せて

第117回医学物理学会学術大会長 養原伸一 神奈川県立がんセンター物理工学科

2019年4月のJRC2019 (JSMP117)での合同シンボジウ ムの一つとして,医学物理学会からの提案で「腫瘍の「顔」 をとらえる一生物学的不均一性に応じた放射線治療の幕開 け一」を企画しました.大会のメインホールで開催された このシンポジウムには,医学物理関係者のみならず多くの 医師・診療放射線技師の参加があり,700名を超えるほぼ 満席に近いなかで,熱気のこもったシンポジウムとなりま した.この関心の高かった講演について,出席できなかっ た会員の方々にその内容を伝えるとともに,出席された方 にはあらためて知識を整理し,次世代を見据えた今後の研 究活動の参考にしていただきたいと考え,講演いただいた 先生方に解説原稿をお願い申し上げて特集号とし企画しま した.

放射線診療の対象となる腫瘍が、均一でないこと(空間, 臓器、あるいは患者等の各レベルで)は誰もがわかってい るつもりですが、一方、医学物理が深く関わる放射線治療 計画ではCTV (clinical target volume), GTV (gross tumor volume), OAR (organ at risk)などと輪郭で囲んだ途端にそ のことを忘れがちです. さらにそのあとは商用治療計画ソ フトが、幾何学と物理の問題として解き、線量分布を提示 します. もちろんこの標準化で放射線治療は大きく進歩し たわけですが、一方、ベテランの放射線腫瘍医は腫瘍反応 の不均一性を臨床的に経験していたと思います. ただこれ を物理の問題と結びつけるには、放射線応答から見た生物 学的不均一性の定量化とその空間分布が必要となります.

そこでこのシンポジウムでは、①従来の幾何学的形状に 対する IGRT / Adaptive Radiotherapy ではなく、腫瘍/ 周辺正常組織の不均一性に対する Adaptive Radiotherapy の展開・可能性について、②腫瘍特性の空間分布の可視化 と、それに対応した線量分布/LET分布の修飾に関した医 学物理的アプローチ、を趣旨として企画しました.またキー ワードとして、Biological imaging, Functional imaging, Physiologic imaging, Multimodality, Tumor heterogeneity, Tumor hypoxia, Personalized radiotherapy, Radiomics, Biological dose painting, Adaptive radiotherapy を 掲 げ ました. これらのキーワードやその概念は必ずしも新しい ものではありませんが、最新の知見をもとに再考し、次世 代の物理技術と合わせて新たながん治療法に展開していた だきたいとの思いで企画しました.

本テーマは大会長であった私自身の強い思い入れのも

と、座長をお願い申し上げた松藤成弘先生、篠藤誠先生に 演者を推薦いただきました。その際にお願いしたのは、各 分野で中堅若手として活躍されている先生方に、次世代の 放射線診療に向けて忌憚のないご意見をご講演いただくこ とでした。

飯間麻美先生には「機能と解剖を繋ぐMRI」として,放 射線治療での役割,特に各種のMRI撮影法が腫瘍の不均一 性のイメージングにどう役立つかを解説いただきました. 最新のMRI搭載ライナックが示す照射中のリアルタイム 画像のリアリティは,治療に関わる者に強いインパクトを 与えましたが,これにMRI特有の各種撮影法が加わるこ とで,従来のIGRTとは異次元の展開が期待されます.

高橋美和子先生には「核医学による治療計画の最適化と リアルタイム治療イメージングへの展開」と題し,腫瘍の 悪性度・浸潤範囲をPETでどうとらえるかを解説いただ きました.さらに放射線治療直前・治療中の状況を動的に とらえる物理技術としてOpen PETを紹介いただきました. 従来のコーンビームCT/in-room CTに続いて,現在MRI 搭載ライナックが商用化されましたが,その先にはPET搭 載型の放射線治療装置も期待されます.そこには従来の診 断画像とのFusion法とは異なる世界があるように思いま す.

安井博宣先生には「腫瘍内低酸素変動の可視化と放射線 生物学における意義」について執筆いただきました. 腫瘍 内の低酸素と放射線抵抗性については,放射線生物学の最 初に学ぶことの一つかと思いますが,そこから先の研究最 前線については,医学物理学会員の多くが知識に乏しいの ではないかと思います.低酸素が腫瘍細胞の遺伝子発現に 大きく影響し,さらに腫瘍内に分単位・時間単位で増減す る周期的低酸素が存在することなど.安井先生にはESR・ MRIを組み合わせた腫瘍内酸素分圧分布の動的なモニタ リング法と,周期的低酸素への治療的アプローチを紹介い ただきました.

内山良一先生には「Radiomicsによる分子分類と治療戦略」と題し、この分野の展開について俯瞰的に解説いただきました. Radiomics, AI,あるいはデータサイエンスはJRC大会においても最近のトレンドで、人気のあるセッションです.しかしながら技術革新の早いこの分野では、目先の話題に振り回されがちです.そこでは未来を見据え

た全体像を常に意識しながら,個別の課題に取り組んでい く必要があります.医学物理学会のなかでも今後さらに拡 大していく分野ですが,若い会員の方には,内山先生が述 べられている視点を是非学んで,新たな分野を切りひらい ていただきたいと思います.

4人の先生には、それぞれの専門分野における最新のア プローチ・知見が、「腫瘍の生物学的不均一性」をどうと らえているかを解説いただきました.最後はこれらの知見 を利用した新たな放射線治療法の一つとして、稲庭拓先生 に「重粒子線治療のLET修飾」について紹介いただきま した.「線量」のほかに、放射線の生物学的効果に関わる 「線質」の2つのパラメータを制御し、腫瘍の生物学的不 均一性に最適化した線量分布を形成するというものです. 複数核種を用いて粒子線治療の持つポテンシャルを最大化す る強度変調複合イオン照射法について紹介いただきました.

各分野で活躍される先生方の5つの解説を、どれも同じ レベルで理解するのはかなり難しいですが、医学物理に求 められることの一つは、これらの研究知見の「ピース」を 横断的に組み合わせて、新たなジグソーパズルを描くこと かと思います。もちろん最初は孔だらけのパズルでしょう し、また各ピースは、それより小さなピースからならパズ ルでもあり、階層的です。各分野の専門家として新たなピー スを見つけ出すのも研究ですが、それらをうまく組み合 わせて新たな解釈・治療法を組み上げるために「System Radiation Oncology」に基づくようなアプローチが今後は 大変重要になるだろうと思います。そのような観点からも、 この特集号の解説を通しで読んでいただけたら幸いです。

## 解説

〈第117回日本医学物理学会学術大会特集〉 シンポジウム:腫瘍の「顔」をとらえる一生物学的不均一性に応じた放射線治療の幕開け―

# 機能と解剖を繋ぐMRI

一放射線治療への新たな展開-

飯間麻美*1.2,飯塚裕介3,松尾幸憲3,高山賢二4,中本裕士1,山本 憲1.5,片岡正子1,石守崇好1, 溝脇尚志³, 富樫かおり¹ 1京都大学医学部附属病院 放射線診断科 ²京都大学医学部付属病院 臨床研究総合センター ³京都大学医学部附属病院 放射線治療科 4天理よろづ相談所病院 放射線治療科 5京都大学医学研究科 医学教育・国際化推進センター

## MRI Connecting Functions and Anatomy: A New Bridge for Radiotherapy

Mami IIMA^{*1,2}, Yusuke IIZUKA³, Yukinori MATSUO³, Kenji TAKAYAMA⁴, Yuji NAKAMOTO¹, Akira YAMAMOTO^{1,5},

Masako KATAOKA¹, Takayoshi ISHIMORI¹, Takashi MIZOWAKI³, Kaori TOGASHI¹

¹ Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Kyoto University Hospital

² Department of Clinical Innovative Medicine, Institute for Advancement of Clinical and Translational Science (iACT), Kyoto University Hospital

³ Department of Radiation Oncology and Image-Applied Therapy, Kyoto University Hospital

⁴ Department of Radiation Oncology, Tenri Hospital

⁵ Medical Education Center, Kyoto University

Advances in medical devices have allowed the use of CT, MRI, and PET-CT for the diagnosis of tumors and the detailed evaluation of the extent of lesions. For several decades, CT has been established as the gold standard modality for the treatment planning of radiotherapy, while MRI has emerged as a tool to evaluate the functional characteristics of tumors without radiation exposure. To further optimize precision radiation therapy, we should consider how functional images can be used in the workflow for radiation therapy. In this regard, MRI, as a modality without the need for a contrast agent, may allow more frequent scans and more detailed dose painting, such as increasing the dose to viable lesion parts while reducing the dose to less aggressive parts. Thus, a more personalized treatment based on precision radiation medicine might be realized. In recent years, MR-Linac systems (MRI integrated linear accelerator radiation therapy systems) have been applied in clinical settings by fusing MRI with Linac planning, and further development of radiation therapy utilizing MRI-derived functional images is expected. The use of MR-Linac techniques allows the characteristics of the tumor to be evaluated in more detail before treatment, and the treatment planning can be modified according to the position and characteristics of the tumor (which may change daily during irradiation) to avoid harming normal tissue. Compared with conventional cone beam CT, MR-Linac can offer MR images with much better contrast of soft tissue for image-guided radiation therapy, even when acquired at 0.35 T. A multicenter study of liver tumors using MR-Linac was recently reported. In current tumor imaging, various MRI sequences can be used to evaluate tumor functional information such as tumor heterogeneity, cell density, microenvironment, angiogenesis, necrosis, hypoxic status, and microstructure. In this article, we introduce state-of-the-art acquisition methods for MRI imaging, and discuss how the functional information obtained from these imaging methods can be useful for radiation therapy.

Keywords: MRI, radiotherapy, tumor, functional images, MR-Linac

## 1. 放射線治療と画像診断装置

昨今の医用機器の著明な進歩により、CTやMRI, PET-CTを用いて腫瘍の診断、病変の進展範囲などを詳細に評 価することが可能となった. 医用機器の中でもよく使用さ れている CT, MRI, PET-CTを放射線治療の面から比較し た場合につき考察する(Table 1).利用のしやすさに関し てはCTのほうがより普及している一方でMRIやPET/CT はCTと比較し高価であり撮影時間も長く、また体内金属 などある症例に対してMRIは適応外である点を考慮する

京都大学医学部附属病院 放射線診断科・臨床研究総合センター [〒606-8507 京都都市左京区聖護院川原町54] Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Department of Clinical Innovative Medicine, Institute for Advancement of Clinical and Translational Science (iACT), Kyoto University Hospital, 54 Shogoin-Kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

E-mail: mamiiima@kuhp.kyoto-u.ac.jp

と、CTのほうがMRIやPET/CTより撮りやすいといえ る. 形態評価に関しては、対象疾患などにもよるが放射線 治療計画において求められる腫瘍の形態評価として、また 組織コントラストも考慮するとMRIは良好といえる.機 能評価については、PET/CTやMRIでより多くの機能画 像が開発されているといえよう. また, 放射線治療の治療 効果判定などを目的とした頻回の撮影が可能か(放射線被 ばくと関連するか)という点に関しては、PET/CTやCT は放射線被ばくの点を考慮するとMRIよりも頻回の撮影 は難しいといえる. その一方. 放射線治療計画の線量計算 にはCT画像から得られるCT値を主に使用するが、診断 用MRIやPET/CTにはそのような線量計算を直接行える ようなソフトウェアは未だ実装されていない.本稿では, このように大きな短所がなく、どの方面においてもオール ラウンドに活躍できるMRIにフォーカスをあて、MRIか ら導き出される機能画像が放射線治療へどのように役立て るか、その展望について考察する.

Table 1 放射線治療の面から評価したCT, MRI, PET-CTの特徴

	СТ	MRI	PET/CT
availability	0	0	$\bigtriangleup$
morphology	0	$\odot \sim \odot$	0
function		0	O
frequent scan (allow for radiation?)	△~ ×	0	×

◎:非常に優れる,非常に適する

○:優れる,適する

△:やや劣る,やや適さない

×:劣る, 適さない

#### 2. 放射線治療の最適化に向けて

Precision radiation medicine として放射線治療をさら に最適化するために、放射線治療のワークフローの中で機 能画像をどのように役立てるか考察する(Fig. 1). 従来の 診療のフローとしては通常と画像診断の後に治療前の撮 影,そして治療計画,治療を複数回施しフォローアップと いう流れとなる.まず、最初の撮影で腫瘍のviable lesion を機能画像により認識可能となると, viable lesion にはよ り線量を多くするという手法(dose painting)が使用可能 となる.しかしながら、治療の間に通常は撮影を挟まない 場合が多い. 例えば毎週MRI撮影を行える環境があると すると腫瘍が縮小し、かつ viable lesion が腫瘍内で移動し ている場合がある (2dn week, Fig. 1). すると, このよ うな症例では、viable lesionには線量を多くしてよく効い ているところには線量を落とすというようなよりきめ細や かな dose painting が可能と考える (Fig. 1). さらに頻回の 撮影が可能となり、より Precision radiation medicine に 則した治療が可能となるかもしれない.

## 3. MRI装置と照射装置の融合

放射線治療装置はIT技術の進歩により、X線写真による2次元治療計画から、CT画像による3次元治療計画へ と発展を遂げ画像誘導放射線治療(Image Guided Radiation Therapy: IGRT),や定位放射線照射,強度変調放射 線治療等の様々な高精度放射線治療の実現が可能となっ た.昨今,さらにMRIとLinac(放射線治療装置)の融合 によるMR-Linac(MRI一体型放射線治療装置)も実用化 され,機能画像を活かした放射線治療のさらなる発展が期



Fig. 1 Precision radiation medicine: Workflow integration. MRI may allow more frequent scans and specialized dose painting, such as increasing the dose to viable parts while reducing the dose to well-treated parts



Fig. 2 Treatment set up image quality improved with MRI. 0.35T MRI has a better soft tissue contrast resolution compared to conventional cone beam CT

(Michael Bassetti MD PhD, Radiation Oncology Department of Human Oncology, University of Wisconsin, Madison, USAのご厚意による)

待されている. MR-Linacの特徴として,治療前に腫瘍の 特徴をより詳細に評価でき,また治療中も正常組織を傷つ けずに腫瘍の位置や性状にあわせた治療計画が可能とな る. MRIdianは米国ViewRay社が開発したMR-Linacで あり,国内でもすでに国立がん研究センター中央病院や江 戸川病院で導入が進んでいる.また,Philips社とElekta 社の共同開発によるUnityも世界中で導入が進められてい る.従来のcone beam CTと比較し,MR-Linacでは0.35T でもはるかに軟部組織のコントラストのよいMR画像を画 像誘導放射線治療に活用できる(Fig. 2).

MRIの非侵襲性という利点を活かして腫瘍の形状や性 状を毎日追跡できるようになり、かつ照射中にリアルタイ ムで実際の腫瘍を確認しながら照射できるようになる.こ のように腫瘍を正確に描出することによって治療の正確性 を高められ、正常な組織には当てず、腫瘍には線量を増や すという効率的な治療が可能となる. Cone beam CTと比 べて画質も優れており、危険臓器の近くでもより確実に標 的に対する線量を増やすことも可能である. セットアップ の誤差の低減に加えて、照射中の腫瘍の位置変化に対して は、腫瘍が適切な位置にあるときにのみ照射でき、planning target volume (PTV)を可能な限り小さくすることが 可能である. 照射期間中の腫瘍形状・性状の変化に対して は、照射前に撮像したMRI画像をもとに治療計画を修正 することも可能である (Adaptive Therapy).

通常の診断目的 MRI で撮影するような T2 強調画像や拡 散強調画像なども撮影できるため,治療効果判定のための 診断目的 MRI の代わりとして使用できる可能性もあり, 放射線治療だけでなく放射線診断のワークフローの改善も 見込まれる.

海外では国内より先駆けてこれらの一体型MRI放射線 治療装置の臨床応用が進んでいる.MRIdianによる肝腫 瘍(原発性肝腫瘍および肝転移腫瘍)の多施設研究での治 療成績が最近報告されており,局所無増悪率は21.2月で 80.4%,2年間の生存率は約60%と,従来の肝腫瘍放射線 治療の成績と遜色なかった¹⁾. 国際磁気共鳴医学会 (ISM-RM) においても「MR in radiation therapy」という新た なスタディグループが活動を開始しており, さらなる臨床 応用が期待される.

## 4. 腫瘍イメージングにおけるMRI

現在の腫瘍イメージングにおいて,MRIは腫瘍の不均 一性や細胞密度,微小環境,血管新生,壊死,低酸素環境, 微小構造などの腫瘍の機能情報を,MRI特有の様々なシー クエンスでもって評価可能である²⁰.本稿では,これらの 腫瘍イメージングの中でもMRIの代表的な撮影法につき 紹介し,これらの撮影法から得られる機能情報がどのよう に放射線治療に役立つのか考察する.

## 4.1 拡散MRI

拡散強調MRIを用いることにより生体内の水分子の拡 散運動を定量化できる. 脳梗塞や腫瘍MRIイメージング など,日常臨床で広く使われているADC (Apparent Diffusion Coefficient)だけでなくIVIM (intravoxel incoherent motion)やKurtosisなど様々な定量値を算出すること が可能である.ADCは生体内の水分子が自由拡散である という前提のもとに直線の傾きを用いて計算されるが,実 際の生体内の信号減衰は直線ではなく曲線であり(非ガウ ス拡散),おおよそ200 sec/mm²以下の低いb値における 曲線に関してはIVIM効果として認められ、またおおよそ 1000 sec/mm²以上の高いb値で認められる曲線は阻害拡 散や制限拡散により説明でき,Kurtosis modelなどの数 理モデルを用いて定量化可能である(Fig. 3).また非常に 高いb値における信号は noise floorに達するため,ノイズ 補正を行う必要がある.

特に IVIM は造影剤を用いずとも灌流の定量情報を評価 可能であり,近年注目を浴びている.生体内の水分子の微 視的な運動には,水分子の純粋な拡散運動の他にも微小血 管の中を流れる水分子の動き(灌流)がある.というのも,



Fig. 3 The relationship between the DW signal attenuation and the b-value. The semilog plot of signal attenuation vs b value should be straight (red line) in Gaussian diffusion, while the actual signal decay in tissues is not straight (blue curve)

微小血管のレベルでの血流は方向性を持つ coherent な運 動であるが,MRI のボクセルレベルで見るとランダムな incoherent な運動として観察可能であり,もう一つの拡 散現象として捉えることができる.この灌流の速度は真の 拡散速度よりもかなり早く,複数のb値を用いて拡散強調 画像を取得することにより,これらの灌流と拡散の成分を 分離することができる.IVIMの概念は30年前にLe Bihan らにより提唱された³⁾が,技術的な問題により臨床 応用までなかなか至らず,長い間日の目を見なかった.よ り高いb値の取得が可能になり,シグナルノイズ比が向上 するようになって技術的な問題がある程度改善された 2010年代ごろからあらゆる臓器での論文発表が見られる ようになり, IVIMに関する複数の総説や本も出版されて いる⁴⁾.

拡散強調画像の画質向上やIVIM・非ガウス拡散解析法 の進歩は目覚ましく,灌流を始めとする様々な腫瘍の特徴 を反映した新たなバイオマーカーが造影剤を使用せずとも 可能である.これらのバイオマーカーを組み合わせること により通常の造影剤を用いた乳房 MRI 診断法に診断能が 匹敵するという報告も発表され⁵⁾,治療効果判定において も乳腺や頭頸部,直腸がんなどで多数の検討があり,造影 剤を用いた診断法とほぼ同等,または優位性を示す論文も 見受けられる^{6)~8)}.

放射線治療への臨床応用も進められ,拡散強調画像 (IVIM, ADC)や造影MR画像,PETを用いて食道がんに おける治療効果判定が可能かどうか検討する多施設前向き 研究が始まっている⁹⁾.解剖情報だけでなく拡散強調MRI で取得可能な機能情報を活かした,日常臨床における新た な役割が期待される.

### 4.2 MR spectroscopy

(主にプロトンの) MRS (MR spectroscopy)を用いて生

体中の代謝物を非侵襲的に測定可能であり、様々な病態解 析を行える. コリン(choline; Cho)やクレアチン(creatine; Cr), N-アセチルアスパラギン酸 (N-acetyl aspartate; NAA) やブドウ糖 (glucose), 乳酸 (lactate) などが測定可 能であり、脳腫瘍診断などで臨床応用が進んでいる. 脳腫 瘍(神経膠腫)において、治療後の腫瘍再発と放射線障害 の鑑別が時に困難であるが、腫瘍再発群においてCho/ NAAやCho/Crの値が放射線障害より有意に高く、鑑別に 有用であった報告がある¹⁰⁾.乳腺腫瘍の良悪性鑑別にお ける診断能については、感度51~100%、特異度61~100% と幅がある結果となっている¹¹⁾. 放射線治療への応用と して、新規の膠芽腫症例においてMR spectroscopic imagingガイド下における放射線治療と従来の放射線治療を比 較した phase III の多施設研究が進められている¹²⁾. MRS は解像度が低く、撮影時間も比較的長く、またスペクトラ ムも正確性に劣る場合が多く,技術面での課題を複数抱え るが技術の改良に伴い、さらなる放射線治療への展開が期 待される.

### 4.3 BOLD MRI

BOLD (blood oxygenation level dependent) MRI は オ キシヘモグロビンとデオキシヘモグロビンの比率により MRIの信号強度が変化するという効果を利用した撮影法 である.オキシヘモグロビンは反磁性体であり磁場に影響 を与えない一方,デオキシヘモグロビンは常磁性体である ため磁場を歪めMRI信号が弱まる.BOLDの概念は小川 らにより1990年に発明され長らく脳機能イメージング, fMRIとして用いられてきた¹³⁾が,最近腫瘍への臨床応用 の試みもある.乳腺腫瘍の化学療法前において,治療奏功 群のほうがそうでない群よりもBOLDの反応が高かった という報告がある¹⁴⁾.腫瘍の低酸素 (hypoxia) 状態を評価 するのに有用な撮影法であると考えられ,今後のさらなる 臨床応用が見込まれる.

#### 4.4 CEST MRI

CEST (Chemical Exchange Saturation Transfer) MRI はアミドとバルク水など,異なる周波数を持つ二つのプロ トンプール間でプロトンが交換する現象を利用してコント ラストを得る撮影法である.従来のMRIでは検出困難な 低濃度の化合物でも高い感度で観察可能となる生体内のア ミドプロトンを対象としたAPTを中心に臨床応用が進め られている.CESTから得られる定量値(アミド(amide) や核オーバーハウザー効果(NOE: Nuclear Overhauser Effect)が,脳転移の放射線治療後の再発と放射線壊死と の鑑別に有用との報告がある¹⁵⁾.

# 4.5 Hyperpolarized MRS (magnetic resonance spectroscopy)

超偏極にはいくつかの方法があるが、今回は13C-Hyperpolarized MRSにつき概説する.13Cは炭素の中で、 自然存在比は1.1%しかなく、この感度の低い13Cを検出 するためには数桁の感度向上が必要である.

MRI信号の感度はスピンの向きが揃った割合を示す偏 極率に比例するため,超偏極を使うことによりMR感度が 非常に低い13Cを検出できるようになる.リアルタイム で代謝の評価を行うことができ,かつMR信号の約 100,000倍の感度を持つため,検出がうまくいけば非常に 有用な撮影法である.ただ検出のためには高磁場MRや長 い撮影時間を必要とし,技術的な課題がいくつも存在す る.腫瘍においては十分な酸素下では乳酸はピルビン酸に 代謝されるが,低酸素下ではピルビン酸が乳酸へと代謝さ れる.この代謝の割合を利用して前立腺がん診断の有用性 において検討した報告がある¹⁶⁾.実施可能な施設も非常 に限られているが,腫瘍のミクロレベルでの代謝情報を得 られるイメージング技術として今後の展開が期待される.

## 5. 結 語

腫瘍の形態情報だけでなく、様々な機能情報を得られる モダリテイとしてMRI技術の進化は目覚ましい.MRI装 置と照射装置を一体化させたMR-Linacの臨床応用も盛ん であり、同時に複数の撮影技術が開発され臨床応用も進ん でいる.MRIによる放射線診断技術が放射線治療のさら なる個別化医療に果たす役割は非常に大きいと考えられ る.

## 参考文献

- Rosenberg SA, Henke LE, Shaverdian N, et al.: A multi-institutional experience of mr-guided liver stereotactic body radiation therapy. Adv. Radiat. Oncol. 4: 142– 149, 2018
- Garcia-Figueiras R, Baleato-Gonzalez S, Padhani AR, et al.: How clinical imaging can assess cancer biology. Insights Imaging 10: 28, 2019
- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al.: MR imaging of intravoxel incoherent motions: Application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology 161: 401-407, 1986
- Le Bihan D, Iima M, Federau C, et al.: Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) MRI: Principles and Applications. CRC Press, 2018
- 5) Iima M, Kataoka M, Kanao S, et al.: Intravoxel incoherent motion and quantitative non-gaussian diffusion mr imaging: Evaluation of the diagnostic and prognostic value of several markers of malignant and benign breast lesions. Radiology 287: 432-441, 2018

- Chu W, Jin W, Liu D, et al.: Diffusion-weighted imaging in identifying breast cancer pathological response to neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. Oncotarget. 9: 7088, 2018
- Amodeo S, Rosman AS, Desiato V, et al.: MRI-based apparent diffusion coefficient for predicting pathologic response of rectal cancer after neoadjuvant therapy: Systematic review and meta-analysis. Am. J. Roentgenol. 211: W205-W216, 2018
- Chung SR, Choi YJ, Suh CH, et al.: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting response to chemoradiation therapy for head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. Korean J. Radiol. 20: 649-661, 2019
- 9) Borggreve A, Mook S, Verheij M, et al.: Preoperative image-guided identification of response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer (PRIDE): A multicenter observational study. BMC Cancer 18: 1006, 2018
- 10) Zeng Q-S, Li C-F, Zhang K, et al.: Multivoxel 3D proton MR spectroscopy in the distinction of recurrent glioma from radiation injury. J. Neuro-Oncol. 84: 63-69, 2007
- 11) Begley JK, Redpath TW, Bolan PJ, et al.: In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of breast cancer: A review of the literature. Breast Cancer Res. 14: 207, 2012
- 12) Laprie A, Ken S, Filleron T, et al.: Dose-painting multicenter phase III trial in newly diagnosed glioblastoma: The SPECTRO-GLIO trial comparing arm A standard radiochemotherapy to arm B radiochemotherapy with simultaneous integrated boost guided by MR spectroscopic imaging. BMC Cancer 19: 167, 2019
- 13) Ogawa S, Lee T-M, Kay AR, et al: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc. Natl. Acad. Sci. 87: 9868–9872, 1990
- 14) Jiang L, Weatherall PT, McColl RW, et al.: Blood oxygenation level-dependent (BOLD) contrast magnetic resonance imaging (MRI) for prediction of breast cancer chemotherapy response: A pilot study. J. Magn. Reson. Imaging 37: 1083–1092, 2013
- 15) Mehrabian H, Desmond KL, Soliman H, et al.: Differentiation between radiation necrosis and tumor progression using chemical exchange saturation transfer. Clin. Cancer Res. 23: 3667–3675, 2017
- 16) Chen HY, Larson PEZ, Gordon JW, et al.: Technique development of 3D dynamic CS-EPSI for hyperpolarized (13) C pyruvate MR molecular imaging of human prostate cancer. Magn. Reson. Med. 80: 2062–2072, 2018

#### 著者紹介

飯間 麻美 (いいま・まみ)

(現職)京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター・放射 線診断科

放射線診断専門医. 拡散強調 MRIを始めとする様々な MRIの撮 影法を用いた新たながん診断法の開発を行っています. 画像から 導き出される様々な情報が, 腫瘍のどのような特徴を捉えている のか明らかにすることを目指します.

mamiiima@kuhp.kyoto-u.ac.jp

## 解説

〈第117回日本医学物理学会学術大会特集〉 シンポジウム:腫瘍の「顔」をとらえる一生物学的不均一性に応じた放射線治療の幕開け―

# 核医学による治療計画の最適化と リアルタイム治療イメージングへの展開

## 高橋美和子*, 山谷泰賀

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 先進核医学基盤研究部 イメージング物理研究グループ

## Nuclear Medicine for Optimized Treatment Strategy and Real-Time Therapy Imaging

#### Miwako TAKAHASHI*, Taiga YAMAYA

Imaging Physics Group, Department of Advanced Nuclear Medicine Sciences, National Institute of Radiological Sciences (NIRS), National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology (QST)

PET and SPECT provide us with information about biological quantitative values at localized area, even at the deep component of human. They usually have been used for diagnosis, but when combining with radiotherapy, PET and SPECT images would be helpful to make a decision on radiation-dose distribution for treatment because the patient images can be obtained in the similar condition under radiation therapy. In addition, anti-tumor effect of radiation therapy is now precisely controlled for target. Therefore, precise information of tumor, such as extent of tumor and heterogeneity within tumor, would make the treatment more effective, while normal organ functions are preserved. What nuclear medicine can do for the ideal treatment is discussed in this section.

**Keywords**: radiotherapy, positron emission tomography (PET), ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG), ¹¹C-methionine (MET), depth-ofinteraction (DOI)

## 1. はじめに

体の深部に至る情報を得る手法としてCT, MRIや, 核 医学のPET, SPECTがあり、こうした生体画像技術は主 に疾患の診断方法として使用されるが、これらの情報を直 接的に利用して治療に役立てることができるのが放射線治 療である. 放射線治療は外科治療に比べると、治療中の患 者の姿勢が固定され、外科手術のように手術操作による臓 器の移動がないため、画像情報と近い状態に患者さんを維 持することができ,術前に得た画像上の局所情報をそのま ま利用しやすい. また, 放射線治療は化学療法と違って, 抗がん作用を局所に集中させることができ、単純に考える と、がんにあたれば抗がん作用、それ以外では副作用であ り、放射線治療における照射範囲や線量分布の空間的な情 報は、画像情報と重ね合わせることで、治療効果や副作用 の予測にも役立つ. とくに放射線治療法の技術向上によっ て高い精度で線量分布を制御できるようになり、画像情報 から腫瘍と正常組織の境界や、腫瘍内における生物学的情 報が得られれば、これを正確に放射線治療計画に反映させ ることが可能になってきた.

#### 2. 腫瘍の生物学的不均一さ

## 2.1 腫瘍の広がり

腫瘍と正常組織の境界を決定することは,辺縁に被膜構 造を伴う腫瘍で,それが高精度な画像で明瞭に描出されな いかぎり,多くの場合困難である.腫瘍と正常組織の境界 線の正解を知るには,腫瘍の全周において顕微鏡的な検索 を要するが,現在,それを実施できる手法はない.

我々は、この境界線の問題に核医学の手法がどのように アプローチできるか、浸潤性グリオーマを対象に¹⁸F fluorodeoxy-glucose (FDG) PET と L-methyl-¹¹C-methionine (MET) PETを用いて検討した.

背景として、以下のような医学的に蓄積された知見があ る.多くの腫瘍は、FDG集積程度と悪性度に相関がある. つまり、FDG集積が高ければ、腫瘍の増大傾向や浸潤傾 向が高く、ステージ分類とも相関する.FDGの細胞内へ の集積機序もモデル化されており、集積機序の重要な役割 を担うグルコーストランスポーターとヘキソカイネース活 性は、遺伝子発現のカスケードとも関連づけられ、遺伝子 のレベルからがんの悪性度との一連の生物学的理解の中に

^{*} 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 先進核医学基盤研究部 イメージング物理研究グループ [〒263-8555 千葉市稲毛区穴川4-9-1]

Imaging Physics Group, Department of Advanced Nuclear Medicine Sciences, National Institute of Radiological Sciences (NIRS), National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology (QST), 4–9–1 Anagawa, Inage-ku, Chiba 263–8555, Japan

E-mail: takahashi.miwako@qst.go.jp

位置づけられている.したがって、FDG集積は、がんの 悪性度を、いわば総合的に反映しうるトレーサであるとと らえることができる.一方,脳腫瘍の悪性度を知るうえで は、正常灰白質も高い糖代謝があるため、FDG-PETで腫 瘍と正常灰白質との境界を見分けることはしばしば困難で ある. FDG-PETで脳腫瘍を見る場合,正常灰白質より高 い集積を呈する場合は、ほぼ悪性度の高い腫瘍である、し かし、腫瘍や血管障害と関連して、てんかん発作のような 神経細胞の異常過活動がある場合は、発作症状として出現 しなくとも糖代謝が亢進する.糖代謝に関わる要因が複数 あるため、FDG-PETは多くの情報を持つ一方で、慎重な 解釈を要する.この点で、METは¹¹C標識天然アミノ酸 で、正常脳実質への能動的な集積機序がないため、脳腫瘍 の描出はFDG-PETよりも分かりやすいという利点があ る. MRIも異常の有無を知るには有用であるが、グリオー マは血管構造を障害せずにも浸潤するため、造影MRIで も腫瘍範囲の同定は困難である(Fig. 1).

FDG-PETの一般的な利用方法は、FDG-PETで計測される腫瘍糖代謝率と腫瘍悪性度との相関性が高いことから、腫瘍悪性度の推定にある.治療自体に侵襲性が高く、



Fig. 1 Axial brain images of recurrent glioblastoma at the level of fronto-parietal, centrum semiovale, and basal ganglia (from the left). a) MET-PET shows abnormal uptake extended from the right parietal to the bilateral thalamus (red arrows), suggesting the tumor infiltration. b) FDG-PET shows decreased FDG accumulation at the area corresponding to the MET increased area. c) MRI T2WI shows high-intensity only at the right parietal lobe. An abnormal finding (white arrows) in the right scalp is a surgical scar of the previous surgery. d) Gd-MRI shows no abnormal enhanced area. かつ,悪性度が高い場合には進行が早いため,悪性度とその範囲をできるだけ正確に知ることが治療開始のための第 一歩となる.糖代謝率を知るには定量測定することが基本 であるが,Fig.2に示すように,同一撮像内に比較対照と なる正常領域(参照領域)がある場合は,トレーサ集積が 平衡状態に達した時間帯における参照領域のカウント値と 腫瘍カウントの比が代謝率指標として使われる.これは, 動脈血採血による入力関数と動態撮像による定量法よりも 安定して算出することができる.グリオーマの場合は,発 生母地として正常白質を構成する細胞と考えられている が,灰白質との比のほうが悪性度との相関性が高いとする 報告が多く,正常灰白質とのカウント比を使うことが多 い.腫瘍内のもっとも代謝が高い部位から術前の悪性度を 推定することは,CTやMRIに比して有用性が高いもの の,代謝指標のみでは推定困難なものも存在する.

そこで我々は,悪性腫瘍のもう一つの特徴である浸潤範 囲について推定できないか着眼した.この検討をするため に,医学的な知見や経験から以下の3点を仮定した.

- ・MET-PETはグリオーマの検出感度が高い.
- ・FDG-PETでは、正常灰白質はグルコースを唯一のエネ ルギー源とするため、ある閾値以上にFDG集積が保た れる.
- ・脳腫瘍の進展範囲は大脳実質の1/2を超えない(これは 正常灰白質の値を算出するうえで必要な前提条件であっ たが、臨床的にも大脳の半分以上を腫瘍が占める症例は 経験がない).

この3点を仮定すると、脳腫瘍患者における正常灰白質の FDG集積低下域に、MET集積がある場合は、腫瘍浸潤が あると仮説を立てることができる(Fig. 3). つまり、腫瘍 細胞の浸潤によって、正常灰白質の機能低下を来し、エネ



Fig. 2 The same axial images of the left column of Figure 1. The white arrow indicates tumor area in each image, and the red arrows indicate area which seems to be normal. The circles are representative region of interests (ROIs) placed on the tumor and the normal cortex. The most commonly used metabolic index is calculated by the average count of the tumor ROIs divided by the normal ROIs.



Fig. 3 Our research hypothesis on the relationship between FDG and MET uptake in patient with brain tumor. Tumor area with either the MET or FDG high uptake indicates high-grade glioma (grade III or IV). The other uptake patterns is difficult to differentiate high- and low-grade tumor. The hypothesis is that tumor infiltration area would be larger in high-grade tumor than those in low-grade tumor.

ルギー需要を低下させるため、FDG集積も低下する。-方, METは腫瘍細胞のみに集積するため, METの分布は 認められる.たとえば、細胞浸潤を伴わない浮腫であれば、 FDGが低下したとしてもMETは集積しない. 我々は, 2016WHO分類に従って脳腫瘍の診断を得た63症例にお いて、後方視的に浸潤を疑う領域をPET画像から計算し た. Grade III, IV を High-grade 群, Grade I, II を Lowgrade群として比較した結果, High-grade群のほうが有 意に高く (high-vs. Low-grade glioma, 43.8±30.2 mL vs 14.0±12.6mL; P=0.005 [t test])¹⁾, 悪性腫瘍における 浸潤傾向を算出しうると考えられた.ただし、治療へ応用 するには、この手法の確からしさを高める必要がある. く まなく病理学的に検索し照合する手法は現実的には不可能 で、術中ナビゲーションシステムと連動させ、患者脳の位 置とPET上の位置を照合させ、複数個所の病理学的検証 を行うか,あるいは,放射線治療範囲を変え,生存期間や 無増悪生存期間の延長を確認することで有用性を確かめる 必要がある.

## 2.2 腫瘍内の不均一さ

腫瘍の性質を正確に捉えようとした場合,複数の情報を 組み合わせることに頼らざるをえないのが現状である.し かし,FDG-PETとMET-PETを比較した場合でも,腫瘍 内の代謝率の高い部位が異なることにもしばしば遭遇す る.Yamaguchiら²⁾は,FDG-PETとMET-PETの高集 積部位が腫瘍内で不一致であった2症例において,MET の高集積部位とFDGの高集積部位を術中ナビゲーション システムでそれぞれ摘出し,FDG高集積部位のほうが 病理学的に高い悪性度を検出しえたと報告している. Aihara ら³⁾は、Oligodendroglioma/Anaplatic oligodendrogliomaを対象に、再発時の同一腫瘍内におけるMET 高集積部位と低集積部位では異なる遺伝子変異があること を明らかにしており、遺伝子変異の表現型の一つとして、 代謝変化をPETでとらえうることが示唆された.また、 Aiharaら³⁾は、初発時と再発時の遺伝子変異を網羅的に 調べ、その一致率は様々であるが、平均33.3%にすぎない ことを報告しており、再発腫瘍における遺伝子変異の視点 からも、腫瘍の多様性が示唆された.

腫瘍内不均一性のうち、X線やy線を使った放射線治療 と関連する重要な因子の一つは腫瘍の低酸素状態であるこ とが知られ、フリーラジカルが抗がん作用としてのDNA 損傷に関与するためと説明される. 低酸素イメージングで 得られた情報の放射線治療における有用性を示すには、生 存率への影響を確かめる必要がある. Vera ら⁴⁾は、非小 細胞肺がんを対象に多施設第II相臨床試験を行い,¹⁸F fluoromisonidazole (FMISO) PET低酸素イメージングで 陽性と判定された腫瘍部位にブースト照射を行った群 (n=24)と、ブースト照射のない標準治療を行った群 (n=10)を比較し、前者において、生存期間の中央値が後 者に比較して有意に延長(11.2ヵ月)したことを報告し ている.一般に、なんらかの介入が有用かどうかを示すに は生存率へ影響を示すことがもっとも重要であるが、同時 にハードルの高い臨床試験でもある. 画像情報を放射線治 療へ応用を成功させるためには、画像情報から線量分布を 決定することにあり、Thureauら⁵⁾はFMISO-PETの低 酸素領域の決定手法についても十分な検討を経て、臨床試 験を行っている.つまり、18施設の核医学医が連携して、 低酸素領域の有無の判定、領域決定についての再現性を確 認し、PETデータから低酸素領域を決定する方法の最適 化を行ったのである. 日本にはこのような基盤はなく、イ ンパクトの高い臨床試験を成功させるには、体制作りから 必要であると考えられた.

#### 3. 画像情報と治療の時間的な乖離

悪性腫瘍の場合,腫瘍全体の容量や低酸素状態など, 様々な生物学的状況が経時的にも変化しうる.こうした経 時的な変化にどういう対応ができるかという観点では,画 像情報と治療との間隔ができるだけ短いことが望ましく, 理想的には治療室あるいはその直前に腫瘍や臓器機能の画 像情報を得ることにある.

そのような理想形の一つとして,我々が開発したのが OpenPETである(Fig. 4)⁶. 高精度なPET装置を作るため の原則は,画像化する空間を,検出器によって密に囲み, かつ,検出器が被写体に接近していることである. OpenPETは,検出器で囲まれていない空間のPET画像が 取得でき,いわば,PET開発の黄金律を覆す発想で開発



Fig. 4 A scheme of our "Open PET" of two rings type (left) and of one ring type (right). Therapeutic beam pathway (red arrows) is spared



Fig. 5 A design of depth-of-interaction (DOI) capable detector (right) and a conventional detector without DOI (left). The DOI provides information on where incoming gamma-photon interacts within the crystal. Spatial resolution deteriorates with oblique direction in the conventional detector due to lack of DOI information, which is overcome by multilayer crystals

された.通常のPETでは,撮像中の患者さんの様子を観察することさえ困難であるが,OpenPETでは検出器で囲まれない空間を使って,重粒子線の経路を作ることさえ可能としている.

一般に、PET装置の課題として、以下のことがある. PETで計測する消滅放射線(511 keV)は結晶によって可視 光に変換することで検出するため、原子番号の大きい元素 からなる結晶が必要で、かつ、結晶自体の長さも必要であ るが、そのため、結晶の長軸に対して斜め方向から入射し た消滅放射線に対する位置弁別能が低下してしまう(Fig. 5). この課題にたいして、我々は、結晶の深さ方向の相互 作用位置(depth-of-interaction; DOI)を弁別する検出手 法⁷⁾を開発した.これは、短い結晶を長軸方向に重ね、結 晶間の反射材の配置を工夫することによって、結晶内で発 生した3次元に広がる光を2次元に投影する.これにより、 位置弁別能の劣化を防ぐことに成功した.Open PET は、 検出器のないスペースから斜め方向に入射する消滅放射線 をDOI検出器によって的確にとらえるため、検出器で囲 解説

まれない空間でも PET 画像を作ることを可能にしている. 本装置は、さらに、粒子線治療において、治療ビームの体 内停止位置を核破砕反応で体内に生じる PET 核種を画像 化することで治療範囲をモニタリングする手法を可能とす る.現在、その精度を高めるための研究が進められている. まさに、がんの浸潤範囲を描出し、それに基づき治療標的 を決定し、実際の照射範囲を画像化するという、診断と治 療の一体化がイメージング技術によって可能になることが 期待されている.

## 4. 最後に

がん治療は、古くからある縦割りの診療科を乗り越え、 集学的な手法によって治療成績を向上させてきた.現在、 医学・工学といった学際的な努力によってさらに飛躍しつ つある.学際的な連携を維持するのは、その構成要素とな る各専門領域の独立性と柔軟な発展にあるが、残念なが ら、その見えにくい部分が蔑ろにされている場面にも出会 う.我々の世代は連携と独立を担い、その両立の重要性を 強調しなければならない局面に来ているように思う.

## 参考文献

- Takahashi M, Soma T, Mukasa A, et al.: Pattern of FDG and MET distribution in high- and low-grade gliomas on PET images. Clin. Nucl. Med. 44: 265–271, 2019
- Yamaguchi S, Kobayashi H, Hirata K, et al.: Detection of histological anaplasia in gliomas with oligodendroglial components using positron emission tomography with (18)F-FDG and (11)C-methionine: Report of two cases. J. Neurooncol. 101: 335–341, 2011
- Aihara K, Mukasa A. Nagae G, et al.: Genetic and epigenetic stability of oligodendrogliomas at recurrence. Acta Neuropathol. Commun. 5: 18, 2017 doi: 10.1186/s40478-017-0422-z
- 4) Vera P, Mihailescu SD, Lequesne J, et al.: Radiotherapy boost in patients with hypoxic lesions identified by (18) F-FMISO PET/CT in non-small-cell lung carcinoma: Can we expect a better survival outcome without toxicity? [RTEP5 long-term follow-up]. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 46: 1448–1456, 2019
- Thureau S, Chaumet-Riffaud P, Modzelewski R, et al.: Interobserver agreement of qualitative analysis and tumor delineation of 18F-fluoromisonidazole and 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine PET images in lung cancer. J. Nucl. Med. 54: 1543-1550, 2013
- 6) Yoshida E, Tashima H, Shinaji T, et al.: Development of a whole-body dual ring OpenPET for in-beam PET. IEEE Trans. Radiat. Plasma Med. Sci. 1: 293–300, 2017
- Tsuda T, Murayama H, Kitamura K, et al.: A four-layer depth of interaction detector block for small animal PET. IEEE Trans. Nucl. Sci. 51: 2537-2542, 2004

## 著者紹介



高橋 美和子 (たかはし・みわこ) (現職名)QST放射線医学総合研究所 先進核医学基盤研究部イメージング物 理研究グループ 主幹研究員 2008年博士(医学)取得.2018年より 現職.16年間の核医学診療の経験を活

かして,基礎研究,物理研究から核医 学の推進(特に医工連携)に従事する とともに,若手核医学医師の育成に努 めている.



山谷 泰賀(やまや・たいが) (現職名)QST放射線医学総合研究所 先進核医学基盤研究部イメージング物 理研究グループ グループリーダー 2000年博士(工学)取得.2004年放射 線医学総合研究所研究員,2009年より 現職.病気で困らない未来を一日でも 早くをモットーに,独自アイディアを 具現化する研究を推進.学生研究(医 工学)指導にも従事.

## 解説

〈第117回日本医学物理学会学術大会特集〉 シンポジウム:腫瘍の「顔」をとらえる一生物学的不均一性に応じた放射線治療の幕開け―

# 腫瘍内低酸素変動の可視化と放射線生物学における意義

安井博宣*1, 松元慎吾², 稲波 修¹, Murali Cherukuri Krishna³

1北海道大学大学院獣医学研究院応用獣医科学分野放射線学教室

²北海道大学大学院情報科学研究院生命人間情報科学専攻磁気共鳴工学研究室

³米国国立衛生研究所 NIH/NCI

## Imaging of Tumor-Specific Hypoxia Dynamics and Its Significance in Radiation Biology

Hironobu YASUI*1, Shingo MATSUMOTO², Osamu INANAMI¹, Murali Cherukuri KRISHNA³

¹ Laboratory of Radiation Biology, Department of Applied Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University

² Division of Bioengineering and Bioinformatics, Graduate School of Information Science and Technology, Hokkaido University

³ Radiation Biology Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute

Hypoxia has been known to be a feature associated with tumor radioresistance. So far, clinical strategies to overcome chronic hypoxia due to the limitation of the oxygen diffusion have been designed. However, intermittent or acute/cycling hypoxia, whose frequency can range between a few cycles per minutes to hours, is receiving increased attention, because this type of hypoxia has been reported to have an influence on tumor malignancy as well as treatment resistance via increased expression of pro-survival pathways. Therefore, a priori information on fluctuating hypoxia can be important in clinical treatment planning, but complicated dynamics makes it difficult to elucidate biological significance of intermittent hypoxia.

Here, we illustrate the use of pulsed electron spin resonance imaging (ESRI) as a novel imaging method to directly monitor fluctuating oxygenation i.e. cycling hypoxia in transplanted tumors. A common resonator platform for both ESRI and magnetic resonance imaging (MRI) provided  $pO_2$  maps with anatomical guidance without positional movement. Oxygen images every 3 min in  $pO_2$  could visualize the rapid oxygen fluctuation and distinguish the cycling hypoxia and chronic hypoxia. Furthermore, we have examined the vascular renormalization process by longitudinally  $pO_2$  mapping during treatments with a multi-tyrosine kinase inhibitor sunitinib. Transient improvement in tumor oxygenation and the decrease of cycling tumor hypoxia were visualized by ESRI 2 to 4 days following antiangiogenic treatments. Radiation treatment during this time period of improved oxygenation by antiangiogenic therapy resulted in a synergistic delay in tumor growth.

In conclusion, this ESRI technique combined with MRI, may offer a powerful clinical tool to noninvasively detect variable hypoxic status in tumors and to identify a window of vascular renormalization to maximize the effects of combination therapy with antiangiogenic drugs.

Keywords: cycling/chronic hypoxia, radiotherapy, electron spin resonance, imaging

## 1. はじめに

一般に固形腫瘍内には低酸素領域が存在し、細胞生存や 増殖に大きな役割を果たすとともに、放射線治療や化学療 法に顕著な抵抗性を示すことが知られている.この放射線 抵抗性の原因として、古くよりX線やy線などの低LET電 離放射線による生物効果が酸素分圧に依存するという酸素 効果によるものであることが明らかになってきた.した がって、放射線抵抗性を示す低酸素細胞を感受性に転換す るために、misonidazoleやetanidazoleといった酸素類似 物質として作用する薬剤が数多く開発されてきたが、中枢 および末梢神経系への毒性などの点から臨床での成功はな らなかった¹⁾.一方で近年、低酸素は腫瘍細胞の遺伝子発 現に大きく影響し,特に2019年にノーベル生理学医学賞 を受賞したSemenzaらによって発見された低酸素誘導因 子(hypoxia-inducible factor: HIF)と呼ばれる転写因子に よって,数多くの下流遺伝子が活性化し,(I)好気的解糖 の亢進,(II)アポトーシス抵抗性の増強,(III)血管新生や 浸潤・転移に関連するシグナル経路の亢進,(IV)ストレス 応答タンパク質の発現上昇による治療抵抗性の獲得などが 複合的に起こることがわかってきた^{2),3)}.現在では,この 腫瘍細胞の低酸素適応応答に対して特異的に抗腫瘍効果を 発揮する分子標的薬剤が開発され単独使用での臨床試験が 進められているとともに⁴⁾,放射線で殺傷しきれない低酸 素細胞への抑制効果を補完するという考えから放射線との 併用試験も行われている⁵⁾.

^{*} 北海道大学大学院獣医学研究院応用獣医科学分野放射線学教室[〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目] Laboratory of Radiation Biology, Department of Applied Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Kita 18 Nishi 9, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-0818, Japan E-mail: yassan@vetmed.hokudai.ac.jp

加えて、現在まで一般的に低酸素と考えられていた現象 は、血管からの距離に依存し、酸素拡散性の限界によって 起こる低酸素(diffusion-limited hypoxia)であった⁶⁾.正常 組織においては細胞増殖と血管新生誘導が規律を保ち制御 されているのに対し,異常な増殖状態にある腫瘍組織にお いては血管新生が追随できず、低栄養および低酸素に陥っ ている状態が存在する。この低酸素状態は多くの実験的腫 瘍において腫瘍コードと呼ばれる血管を中心としたひも状 構造の辺縁に存在し、4~10日程度持続することがわかっ ており, 慢性低酸素 (chronic hypoxia) と表現される⁷⁾. そ の一方で, 慢性低酸素とは異なり, 分単位もしくは時間単 位で増減する周期的低酸素(cycling hypoxia)あるいは急性 低酸素 (acute hypoxia)の存在が示唆されてきた⁸⁾. しかし, 慢性低酸素に比べ、周囲の様々な微小環境に大きく依存し その動態も複雑であることから、両者を区別して分析、定 量化することが非常に難しかった.最近になってようやく、 光酸素プローブや window chamber などを用い低酸素領域 の変動を追うことで、周期的低酸素の役割、時間空間的な 細胞種間での違いならびに遺伝学的形質との関わりなどに ついて考察されるようになってきている.

そこで本稿では、低酸素研究の新しいトピックである周 期的低酸素について、我々の研究結果を中心に概説する.

## 2. 周期的低酸素の意義

固形腫瘍内に低酸素状態が生じる機序は、1955年に Thomlinsonらによって提唱されたが、血管からの酸素の 拡散限界に伴う慢性低酸素を指すものであった⁶⁾. それに 対し、1979年にBrownらはin vivoで照射した腫瘍細胞を 用いたコロニー形成法によって、またYamauraらは生体 に移植した window chamber を用いて照射後の腫瘍の再増 殖を観察する方法で周期的低酸素の存在を示唆した^{8),9)}. 最近の報告では、実際のがん患者においてマルチチャンネ ルレーザードップラーシステムを用いて60分間の経時的 測定を行った際に、観察した54%ほどの微小領域で1.5倍 程度の血流変動があったことや、19%ほどの領域では4~ 44分の時間推移で血流の反転が起こるなど、周期的低酸素 の存在を示唆する結果が得られている¹⁰⁾. 周期的低酸素の 発生機序に関してはDewhirstらが詳しく説明しているが, 腫瘍内の血管は急速に成長する腫瘍の栄養物および酸素要 求にあわせて未熟な状態で形成されるため、容易に破断や 閉塞を起こしやすい、それにより一時的な血流の停滞や遮 断が起こり、周期的低酸素が発生すると考えられている (Fig. 1)¹¹⁾. 慢性低酸素環境と周期的低酸素環境それぞれ による腫瘍の形質変化を比較した場合、幾つかの点におい て周期的な低酸素曝露がよりがんの悪性化を進展させるこ とがわかってきた¹²⁾. 例えば, KHTマウス肉腫やME-180 頚部がんを移植したモデルでは、マウスへの低酸素ガス吸 入を反復させることで肺やリンパ節への転移が増幅する^{13),14)}.



Fig. 1 The scheme of chronic hypoxia and cycling hypoxia

また周期的低酸素処理によってHIF-1経路の活性化や同 じく細胞生存, 増殖に関わるmTOR 経路が活性化するこ とも報告されている^{15),16)}. このメカニズムについて明確 な答えはまだ不明ではあるが,酸化的DNA損傷や脂質過 酸化を指標とした実験において周期的低酸素が酸化ストレ スを増幅することや17),再酸素化されるに伴い起こる活 性酸素種 ROS の産生¹⁸⁾ を介して protein kinase A (PKA) やAktの活性化を引き起こしているからではないかと考え られている^{19),20)}.我々の別の研究によって、周期的低酸 素に曝露されたグリオーマ細胞は通常酸素条件や持続的低 酸素条件で培養されたがん細胞に比べ、放射線感受性が減 弱していることを明らかにしている(未公表データ).同 様の結果は、肺がん細胞²¹⁾や大腸がん細胞²²⁾でも報告さ れていることから、慢性低酸素だけでなく周期的低酸素も 放射線治療の抵抗因子として考慮する必要があると考えら れた.

## 3. 周期的低酸素イメージング

このように周期的低酸素が腫瘍微小環境因子として重要 な役割を担っている証拠がそろいつつあるにもかかわら ず,検出方法や定量方法の難しさから依然として腫瘍内分 布および動態についてわかっていることは少ない. 腫瘍内 での酸素濃度変動を測定する方法として,現在までに酸素 電極²³⁾,ミスマッチ染色法²⁴⁾,リン光寿命法²⁵⁾ならびに 核磁気共鳴イメージング(MRI)^{26),27)}などが考案されてい るが,本稿では周期的低酸素を描出することに成功した電 子スピン共鳴(ESR)イメージングについて紹介する.

ESRは、核磁気共鳴法(NMR)と似た原理を持つ分光法 であり、核スピンの代わりに遷移金属錯体やフリーラジカ ルの不対電子のスピンを検出する.MRIが生体に十分量存 在する水分子のプロトンを利用して空間分解能の高い解剖 像を画像化できるのに対し、ESRでは内因性常磁性体が 不足していることから解剖学的形態イメージングを行うに は実用的ではない.しかし、近年、Fig. 2に示すような毒 性的にも薬理学的にも生体投与に適した常磁性トリチルラ ジカルが手に入るようになり、十分な精度をもって in vivo イメージングが行えるようになってきている²⁸⁾. こういっ た常磁性体は単にそれ自身の生体内分布に基づく造影剤と しての役割を果たすだけでなく,存在場所において分子状 酸素との相互作用によって敏感にそのスペクトルの半値幅 を変化させるという酸素感受性性質を有する. この変化率 が周囲の酸素濃度と比例関係にあるため、このプローブを 用いたESRは酸素濃度を絶対定量できるという利点を持 つ(Fig. 3). 通常のESR分析では、均一な外部磁場のもと でマイクロ波を照射し共鳴スペクトルを得るが、これには 位置情報が含まれない. 空間情報を付加するために2次元 または3次元の方向に磁場勾配を与えて、得られたスペク トルを射影データとして画像再構成することで常磁性ト レーサーの空間分布を得ることができる²⁹⁾. これまでの 画像解析装置や画像作成アルゴリズムに関する様々な改良 のもと、酸素濃度に依存した線幅に基づくスペクトル情報 とトレーサー空間分布から腫瘍を含む生体中における ESR 酸素イメージングが可能となってきた.

前述したようにESRだけでは生体の解剖学的情報を得る ことができない.この欠点を補うために,ESR画像にMRI 画像を付加する方法が開発されてきている.不対電子の共 鳴周波数はプロトンのそれに比べ約660倍大きいため,例



Fig. 2 The chemical structure of an oxygen-sensitive trityl radical



Fig. 3 The relationship between the line width of ESR spectra of an oxygen probe and partial oxygen pressure



Fig. 4 3D oxygen image using ESRI in a SCCVII tumor corresponding anatomical image obtained from T2-weighted MRI



Fig. 5 Noninvasive imaging of fluctuating  $pO_2$  indicating cycling hypoxia in SCCVII tumors using ESRI

として300MHz周波数帯で測定するのに必要な磁場強度 はMRIでは7Tであるのに対し,ESRでは10mTである. 我々は300MHzでESRとMRI共に動作する共振器を開発 し,ESRでトリチルラジカルプローブのマッピングを行 い,測定対象を共振器ごとMRIに移動して解剖像を撮像 し,両者を重ね合わせることに成功した^{30),31)}.このシス テムを用いて得られた坦がんマウスの腫瘍内における酸素 分圧の空間的分布をFig.4に示す.MRIが示す解剖像と 位置が完全に一致した連続的な画像が得られていることが わかる.さらに一つの3D画像を得るのにかかる時間を約 3分まで短縮することが可能となり,今まで不可能であっ た腫瘍内酸素分圧の短時間変動を画像としてモニタリング することに成功し(Fig.5),これにより周期的低酸素領域 の可視化と定量化が可能となった^{30)~32)}.

## 4. 治療標的としての周期的低酸素

先に述べたように、周期的低酸素は異常な血管新生によ る形態・機能異常によって生じると考えられているため、 血管新生を標的とする抗がん剤がその抑制に効果を示すの ではないかと考えられる.最近の報告では、血管新生阻害 剤であるベバシツマブやソラフェニブを投与することで腫 瘍内血管網が正常化され、血流が回復した結果、低酸素領 域が減少するVascular Normalizationという現象が注目 され³³⁾、放射線との併用も試みられている.このような 報告をもとに我々は坦がんマウスにスニチニブという血管 新生阻害剤を投与した際の周期的低酸素状態への影響を ESRIにて評価した.その結果、スニチニブを投与した腫 瘍では明らかに酸素変動が安定しており、周期的低酸素に 陥る領域が減少していることが明らかとなった³⁴⁾.加え て、この一過性の周期的低酸素の緩和が見られているタイ ミングで放射線を照射すると腫瘍成長抑制が顕著に増強す ることも見いだした³⁴⁾.

## 5. 結 論

以上の結果は、ESRイメージングによる腫瘍内低酸素の 変化を経時的に追跡することは、抗がん剤による放射線治 療の効率化を考えるうえでも有効な手法であることが示唆 された.周期的低酸素の動態や形質については依然として 不明な点が多いが、ESRイメージングのような非侵襲的か つ定量性に優れた酸素イメージングを駆使することにより、 今後も新しい知見が得られるものと期待される.

## 付記

この研究の一部は第117回日本医学物理学会学術大会 (2019年4月神奈川県横浜市)にて発表された.

#### 参考文献

- Overgaard J: Clinical evaluation of nitroimidazoles as modifiers of hypoxia in solid tumors. Oncol. Res. 6: 509-518, 1994
- Wang GL, Semenza GL: Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. J. Biol. Chem. 270: 1230– 1237, 1995
- Harris AL: Hypoxia: A key regulatory factor in tumour growth. Nat. Rev. Cancer 2: 38–47, 2002
- Semenza GL: Development of novel therapeutic strategies that target HIF-1. Expert Opin. Ther. Targets. 10: 267–280, 2006
- Bischoff P, Altmeyer A, Dumont F: Radiosensitising agents for the radiotherapy of cancer: Advances in traditional and hypoxia targeted radiosensitisers. Expert Opin. Ther. Pat. 19: 643–662, 2009
- 6) Thomlinson RH, Gray LH: The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. Br. J. Cancer 9: 539–549, 1955
- Durand RE, Sham E: The lifetime of hypoxic human tumor cells. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 42: 711–715, 1998
- Brown JM: Evidence for acutely hypoxic cells in mouse tumours, and a possible mechanism of reoxygenation. Br. J. Radiol. 52: 650–656, 1979
- Yamaura H, Matsuzawa T: Tumor regrowth after irradiation: An experimental approach. Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 35: 201–219, 1979
- Pigott KH, Hill SA, Chaplin DJ, et al.: Microregional fluctuations in perfusion within human tumours detected using laser Doppler flowmetry. Radiother. Oncol. 40: 45–50, 1996
- Dewhirst MW, Cao Y, Moeller B: Cycling hypoxia and free radicals regulate angiogenesis and radiotherapy response. Nat. Rev. Cancer 8: 425–437, 2008
- 12) Michiels C, Tellier C, Feron O: Cycling hypoxia: A key feature of the tumor microenvironment. Biochim. Biophy. Acta 1866: 76–86, 2016
- 13) Cairns RA, Kalliomaki T, Hill RP: Acute (cyclic) hypoxia enhances spontaneous metastasis of KHT murine tumors. Cancer Res. 61: 8903–8908, 2001
- 14) Cairns RA, Hill RP: Acute hypoxia enhances spontaneous

lymph node metastasis in an orthotopic murine model of human cervical carcinoma. Cancer Res. 64: 2054–2061, 2004

- 15) Yuan G, Nanduri J, Khan S, et al.: Induction of HIF-1alpha expression by intermittent hypoxia: Involvement of NADPH oxidase, Ca2+signaling, prolyl hydroxylases, and mTOR. J. Cell. Physiol. 217: 674–685, 2008
- 16) Ning XH, Chen SH, Buroker NE, et al.: Short-cycle hypoxia in the intact heart: Hypoxia-inducible factor 1alpha signaling and the relationship to injury threshold. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 292: H333–341, 2007
- 17) Kalliomaki TM, McCallum G, Lunt SJ, et al.: Analysis of the effects of exposure to acute hypoxia on oxidative lesions and tumour progression in a transgenic mouse breast cancer model. BMC Cancer 8: 151, 2008
- 18) Chen WL, Wang CC, Lin YJ, et al.: Cycling hypoxia induces chemoresistance through the activation of reactive oxygen species-mediated B-cell lymphoma extra-long pathway in glioblastoma multiforme. J. Transl. Med. 13: 389, 2015
- 19) Toffoli S, Feron O, Raes M, et al.: Intermittent hypoxia changes HIF-1alpha phosphorylation pattern in endothelial cells: Unravelling of a new PKA-dependent regulation of HIF-1alpha. Biochim. Biophys. Acta 1773: 1558–1571, 2007
- Martinive P, Defresne F, Quaghebeur E, et al.: Impact of cyclic hypoxia on HIF-1alpha regulation in endothelial cells: New insights for anti-tumor treatments. FEBS J. 276: 509–518, 2009
- 21) Liu Y, Song X, Wang X, et al.: Effect of chronic intermittent hypoxia on biological behavior and hypoxia-associated gene expression in lung cancer cells. J. Cellular Biochem. 111: 554–563, 2010
- 22) Rouschop KM, Dubois LJ, Keulers TG, et al.: PERK/eI-F2alpha signaling protects therapy resistant hypoxic cells through induction of glutathione synthesis and protection against ROS. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 110: 4622– 4627, 2013.
- 23) Helmlinger G, Yuan F, Dellian M, et al.: Interstitial pH and pO2 gradients in solid tumors in vivo: High-resolution measurements reveal a lack of correlation. Nat. Med. 3: 177–182, 1997
- 24) Chaplin DJ, Olive PL, Durand RE: Intermittent blood flow in a murine tumor: Radiobiological effects. Cancer Res. 47: 597–601, 1987
- 25) Erickson K, Braun RD, Yu D, et al.: Effect of longitudinal oxygen gradients on effectiveness of manipulation of tumor oxygenation. Cancer Res. 63: 4705–4712, 2003
- 26) Baudelet C, Cron GO, Ansiaux R et al.: The role of vessel maturation and vessel functionality in spontaneous fluctuations of T2*-weighted GRE signal within tumors. NMR Biomed. 19: 69–76, 2006
- 27) Panek R, Welsh L, Baker LCJ, et al.: Noninvasive imaging of cycling hypoxia in head and neck cancer using intrinsic susceptibility MRI. Clin. Cancer Res. 23: 4233–4241, 2017
- 28) Ardenkjaer-Larsen JH, Laursen I, Leunbach I, et al.: EPR and DNP properties of certain novel single electron contrast agents intended for oximetric imaging. J. Magn. Reson. 133: 1–12, 1998
- 29) Kuppusamy P, Chzhan M, Zweier JL: Principles of Imaging. In: Berliner LJ ed, In vivo EPR (ESR): Theory and application. 99–152, Springer US, Boston, MA, 2003
- 30) Yasui H, Matsumoto S, Devasahayam N, et al.: Low-field magnetic resonance imaging to visualize chronic and cycling hypoxia in tumor-bearing mice. Cancer Res. 70:

6427-6436, 2010

- Krishna MC, Matsumoto S, Yasui H, et al.: Electron paramagnetic resonance imaging of tumor pO₂. Radiat. Res. 177: 376–386, 2012
- 32) Matsumoto S, Yasui H, Mitchell JB, et al.: Imaging cycling tumor hypoxia. Cancer Res. 70: 10019–10023, 2010
- 33) Jain RK: Normalization of tumor vasculature: An emerg-

ing concept in antiangiogenic therapy. Science (New York, N.Y.) 307: 58–62, 2005.

34) Matsumoto S, Batra S, Saito K, et al.: Antiangiogenic agent sunitinib transiently increases tumor oxygenation and suppresses cycling hypoxia. Cancer Res. 71: 6350–6359, 2011

# 解説

〈第117回日本医学物理学会学術大会特集〉 シンポジウム:腫瘍の「顔」をとらえる一生物学的不均一性に応じた放射線治療の幕開け―

# Radiomicsによる分子分類と治療戦略

## 内山良一*

熊本大学大学院生命科学研究部医療技術科学分野

## Radiomics for Molecular Classification and Treatment Strategy

Yoshikazu UCHIYAMA*

Radiological Sciences, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

After the end of human genome project, the cost of genetic analysis has rapidly declined with the advancement of next-generation sequencers. In addition, the relationship between various diseases and genes has been clarified. Therefore, it is likely that genetic testing may be performed in daily clinical practice in the near future. In such background, a novel research 'radiomics' is spreading to offer a new viewpoint for the use of genotype in radiological field which has traditionally focused on the analysis of imaging phenotypes. Radiomics is applied to the molecular classification or treatment strategy. This paper explains what radiomics is and what kind of changes it would bring.

Keywords: radiomics, radiogenomics, molecular classification, treatment strategy

## 1. はじめに

近年, 分子生物学は大きな発展を遂げている. DNA上 の情報である塩基配列(AGCTの並び)は、RNAポリメ ラーゼによってmRNAへ転写され、合成されたmRNAは タンパク質合成(翻訳)を指令し、タンパク質が作られる. この情報の流れはすべての生物で共通であって、セントラ ルドグマと呼ばれる¹⁾. この生命現象を包括的に解析・解 明できれば、未来型のゲノム医療の展開が期待できるた め、研究が盛んに行われてきた。2003年にヒトゲノム計 画が終了して以降,次世代シークエンサーの急速な発展も あり、ヒトの塩基配列にコード化された情報の解析・解明 が進み、様々な疾患との関係が明らかになった、この知識 を利用した分子標的薬も開発され²⁾, がんの3大療法であ る、手術、放射線治療、抗がん剤、に並ぶ新たな治療法選 択の時代に入った. さらに、リキッドバイオプシーの技術 革新も目覚ましく、血液1滴から10種類以上のがんの存 在を高精度で検出する技術が開発されており³⁾、従来の検 査・診断・治療の形が大きく変わろうとしている. 1回の 画像検査で10種類以上のがんを同時に検出することは 様々な困難を伴うため、近未来では血液検査によるがんの スクリーニングが第一選択になると予想される⁴⁾. 競争優 位性が持続する時代が終焉し、技術革新のスピードが加速 した現代においては、画像検査や放射線治療の強みを再検 証し、組み替え、新しい強みを作り続ける研究がますます 重要であると言えよう^{5),6)}.本稿では,Radiomicsとは何 か,どのような変革をもたらす可能性があるのかについて 解説する.

### 2. Radiomicsとは

Fig. 1にRadiomics研究の概観を示す⁷⁾. ゲノムや遺伝 子に関する研究をGenomicsと呼び、タンパク質の構造や 機能に関する研究をProteomicsと呼ぶ. これらの研究は、 語尾にOmics(オミックス)がついているため、オミック ス研究と総称される. Radiomicsとは、画像を表すRadio とOmicsを組合せた造語であり、様々な種類の医用画像 における病変の表現型(画像所見)のことを表す. これま でに画像所見と病理・病態に関する研究は多く行われ、放 射線医学の教科書にまとめられてきた. しかし、画像所見 と分子・遺伝的背景の理解は進んでいない. そこで、病変 の「表現型」と「分子・遺伝型」に関する研究を進めて、 画像の新しい価値を創造しようというのがRadiomics研 究の目的である.

Radiomics研究では、病変の大きさ、形状、濃度、テク スチャなどに関する数百の画像特徴量が用いられる.これ は、約2万5千個の遺伝子と画像所見の関係を分析するた めには、なるべく多くの画像特徴量が必要であるというの が理由である⁸⁰.テクスチャなどは古くからよく知られた 画像特徴量であるため、Radiomicsは古い技術を新しい言 葉で置き換えたものに過ぎないと解釈される場合も多い. しかし、Radiomics研究の目的は、病変の「表現型」と「分 子・遺伝型」の関係分析であると分類・整理すれば、従来

^{*} 熊本大学大学院生命科学研究部医療技術科学分野 [〒862-0976 熊本県熊本市中央区九品寺4-24-1]

Radiological Science, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, 4–24–1 Kuhonji, Chuo-ku, Kumamoto 862–0976, Japan E-mail: y_uchi@kumamoto-u.ac.jp



Fig. 1 Overview of radiomics research

研究との違いは明確であって混乱を招くことはない.特 に,病変の「表現型」と「遺伝型」の関係分析をする研究 はRadiogenomicsと呼ばれ,病変の「表現型」と「タン パク質」の関係分析をする研究はRadioproteomicsと呼ば れる⁷⁾.

Radiomicsの言葉を用いて、病変の検出や良悪性鑑別を 行う研究が多く報告されていることから, Radiomics研究 はコンピュータ支援診断(Computer-Aided Diagnosis: CAD)と混同されることも多い. 医療は,病変の存在診断, 鑑別診断,治療の順番で行われる.CADは病変検出や良 悪性鑑別の支援を行う研究であるため、医療の前半を支援 する人工知能(AI)システムと分類・整理できる.一方, Radiomicsは、病変の表現型と遺伝型の関係を分析する研 究であるため、病変が発見された後、つまり医療の後半を 支援するAIシステムである. 医療の前半と後半のAIは, 誰に対して恩恵を与えるかを問うた場合、異なる設計思想 が存在する. CADは病変の存在診断や良悪性鑑別を支援 するため、放射線科医の仕事を支援するAIである.しか し治療は、患者の自己決定権に基づく医師の裁量によって 行われることが望ましいため、医療の後半を支援するAI では、医師のためだけではなく患者のためのAIという視 点が入る.

## 3. 画像からがんの遺伝型を推定

そもそも病変の表現型には分子・遺伝型に関する情報が 含まれているのだろうか.また、何故、そのような研究が 行われているのだろうか.これまで、がんの診断は病理画 像に基づく組織分類によって最終診断名が決定されてき た.しかし、ポストゲノム研究が進むにつれて、腫瘍形成 のメカニズムが明らかになり、腫瘍の遺伝型に基づく分子 分類が行われるようになった.例えば、乳がんでは、Luminal A, Luminal B, HER2 Type,トリプルネガティブな どのサブタイプ分類が臨床で用いられており⁹⁹, WHO脳 腫瘍分類 2016では IDH 変異や 1p/19q 共欠失などの分子 遺伝学的情報によって脳腫瘍の層別化が行われた¹⁰⁰.こ のような分子分類の利点は、客観的な遺伝子情報を用いる ことで生物学的に明確な分類が可能になること,分類法が 分子標的薬などの治療法と直結することである.

しかし、遺伝子解析にはコストと時間がかかること、遺 伝子解析を行える施設が限られていること、生検は侵襲的 であることから、非侵襲な画像検査を用いてがんの遺伝型 を推定する Radiomics 研究が行われている。例えば、画像 からトリプルネガティブ乳がんを検出する研究¹¹⁾, 脳腫瘍 の IDH 変異を推定する研究¹²⁾, 肺がんの EGFR 変異を推 定する研究¹³⁾ などがある。これらの研究では、パターン 認識¹⁴⁾ に基づく手法が採用されている。画像の病変から、 Radiomics 特徴量を計測し、それらを入力とした識別器に よってサブタイプ分類や遺伝子変異の有無の判別が行われ ている。

これらの研究の目的は大きく2つある.一つ目は、がん の遺伝的性質に関係する画像バイオマーカーの探索であ る. 数百次元のRadiomics特徴量と遺伝子変異の関係を網 羅的に分析し、遺伝子変異の有無と強く相関する Radiomics 特徴量が見つかれば、その Radiomics 特徴量を画像バ イオマーカーとして医師が診断で利用することが可能であ る.しかしながら.これまでのところ有用なバイオマー カーは見つかっていない.二つ目は、サブタイプや遺伝子 変異を高精度に推定するための手法の構築である.パター ン認識や深層学習が代表的手法である.現在の推定精度 は、ROC曲線以下の面積(AUC)が0.70~0.90程度である ことが報告されている.したがって、病変の表現型には遺 伝型に関する情報が含まれており、それらを用いれば高度 な推定が可能であるが、病変の表現型と遺伝型は単純な関 係ではないというのが現在の知見である。患者の視点で考 えれば、自身のがんが著効する治療法が選択できればよい から、AIがどのRadiomics特徴量を用いて判断をしたの かの根拠が重要なのではなく、最終的に高い精度で推定す るシステムの開発が重要であるのかもしれない¹⁵⁾.

#### 4. 予後予測とハイリスク集団の層別化

がんは遺伝子変異の蓄積によって悪性度が高くなる¹⁶⁾. もし、がんの表現型に遺伝型に関する情報が含まれている ならば、画像検査によって患者の予後を予測することも可 能ではないだろうか.Radiomics特徴量を用いて非小細胞 肺がん患者の予後を予測する研究が行われている¹⁷⁾.こ の研究では、ステージIの術前CT画像の病変から、大き さ、形状、濃度、テクスチャなどに関する294項目のRadiomics特徴量を計測し、予後予測に有用な特徴量を4つ 選択したのち、それらを入力としたRandom Survival Forestを用いて生存時間を予測している.時間依存性 ROC解析を用いた評価では、平均AUCが0.826の高い予 測性能を示している.したがって、この研究結果から、画 像の表現型には患者の予後を予測する情報が含まれている 可能性が高いことが示唆される.

肺がんはTNM分類に基づいて病期が分類されている が、同じステージに分類された患者でも生存時間にバラツ キが存在する.ステージIの非小細胞肺がんの患者の標準 治療は手術であり、術後化学療法が加療される場合もあ る.外科医にとっては、術後に体の負担がかかる化学療法 を施したくないのが本音だろう.Radiomicsによる予後予 測によって、潜在的悪性度の高いハイリスク集団の層別化 が可能となれば、より強度の高い治療を試みるなど患者ご との治療法の最適化を図る際の契機になる可能性がある.

#### 5. 放射線治療の効果予測

がんの遺伝的性質と放射線治療の効果には関係があるの だろうか.がんの表現型に遺伝型に関する情報が含まれて いるならば、画像から放射線治療の効果を予測することが 可能かもしれない.定位放射線治療後に局所再発する可能 性を画像から推定する研究が行われている¹⁸⁾.この研究 では、放射線治療後の3ヶ月目における最初の経過観察 CT画像から、219個のRadiomics特徴量を計測し、局所 再発の高リスク群と低リスク群を分ける4つのRadiomics 特徴量を選択したのち、それらの重み付き線形結合により 局所再発のリスクを予測している.局所再発の予測性能 は、AUCが0.80であったことから、画像から放射線治療 の効果を予測することが可能であると考えられる.

Radiomics研究で明らかになってきたことは、病変の表 現型には遺伝的性質を推定する情報が含まれていることで ある.よって、この研究の意味することは、がんの遺伝的 性質が放射線治療の効果に関係する可能性があるというこ とである.同様の観点から、ヒトパピローマウィルス (HPV)関連の中咽頭がんは、化学放射線治療が著効する例 が多いという報告もある¹⁹⁾.HPVのゲノムは、ウィルス 遺伝子の発現調整に関わるLCR領域、タンパク質をコー ドするORF領域、初期遺伝子、および後期遺伝子からな るとされている.HPVの初期遺伝子のE6とE7が発がん に関与しているとされ、E6タンパクはがん抑制遺伝子で あるp53タンパクを不活性化し、E7タンパクはがん抑制 遺伝子産物のRbタンパクを不活性化することで細胞周期 の調整が外れ,がん化に至ると考えられている^{20),21)}. そ のため,HPV陽性の中咽頭がんは,放射線治療が奏効す る症例が多いと予想されている.しかし,HPV陽性の中 咽頭がんで放射線治療の効果が低い症例もあり,がんの遺 伝型と放射線治療の効果に関するメカニズムがすべて解明 したわけではない.これまで,発がんの仕組みは多く研究 されてきた.しかし今後は,どのタイプのがんには,どの ような治療を行うのが生物学的に正しいかを追求する研究 が必要であると考えられる.

近年,血中遊離 DNA(cfDNA),血中循環腫瘍細胞(CTC), エクソソームなどを用いたリキッドバイオプシーの技術が 大きく進展している²²⁾.これらの技術を用いれば,近い 将来,血液検査によってがんの様々な遺伝的性質の取得が 可能になると期待されている.したがって,画像検査に よって簡便にがんの遺伝的性質を推定する Radiomics 研 究は,一時的な競争優位性を獲得しているだけなのかもし れない.しかし,血液による遺伝子検査では,病変の解剖 学的な位置や空間的広がりに関する情報を得ることは困難 であるから,遺伝子検査と相補関係にある情報は何かを把 握し,それらをどのように統合すれば精度がより向上する かを見極める研究が重要である²³⁾.このように,技術の 賞味期限がすぐに切れる時代においては,画像検査の強み を組み直し,変革によって新しい強みを作り続けることが 必要である.

#### 6. 医療の後半を支援するAI

ここまで述べてきた Radiomics 研究, リキッドバイオプ シー、知的情報処理を組み合わせた場合に、どのような未 来型の医療が実現できるのであろうか. 医療の後半を支援 するAIを体系づけるために必要な理論的枠組み(状態, 予測,制御)とその応用例をFig.2に示す.まず「状態」 とは、ある時点のスナップショットとしての画像や血液検 査をもとに患者の現在の状態x_iを診断する手法である.こ れらの手法は、遺伝子変異の推定、サブタイプ分類、ハイ リスク患者の層別化などに応用できる. つぎに「予測」と は、現在の状態 x_tから未来の状態 x_{t+1}を予測する手法であ り,再発・転移の予測,治療効果の予測などに応用できる. この予測法は、2つのアプローチに大別されるが、天気予 報を例に説明するとわかりやすい.一つ目は、現在の天気 図に類似した過去の天気図をビッグデータから探し、見つ かった類似日以降の実際の天気を用いて予測する手法であ る.パターン認識は、このアプローチの代表的手法である. このアプローチの問題は、判断根拠が過去の類似症例とな るため、大量の学習データが必要な点である.二つ目は、 流体力学を用いて計算機シミュレーションを行い、次の日 の天気を予測する手法である. このアプローチは、現象を 支配する規則に基づくものであり、大量の学習データを必 要としない.しかし,患者の予後予測に応用するためには,



Fig. 2 AI system that supports the second half of medical treatment

生体内で起きている生化学反応を理解しなければならず, 仮に理解できたとしても、その反応は複雑で式で表現する ことが困難であると予想される.これらの問題に対するひ とつの解決策は、上記2つのアプローチを融合させたデー タ同化²⁴⁾が知られているから、今後の展開が期待される. 最後に「制御」とは、患者の現在の状態をもとに将来を予 測・シミュレーションして、将来の状態が良くなるような 治療法を提案することである.著者の知る限り、この部分 は報告された例はない.状態、予測、制御の3つの世界観 を持った学問としては、システム生物学²⁵⁾が知られてい る.これらの学問を整理・展開して、新たな理論を体系づ けることによって、アウトカムが最大となる診断・治療を 支援するAIシステムを実現することが可能である.

## 7. おわりに

CADは医師の診断を支援するAIシステムとして発展し てきた.しかし医療は、患者中心に行われるべきであり、 患者は苦痛を伴わず奏効率の高い治療を望んでいるから、 患者にとって恩恵のあるAIとは何かという視点を持つこ とが次のイノベーションの種になり得る¹⁵⁾.非侵襲な画 像検査,低侵襲なリキッドバイオプシー、そしてAIを組 合せれば、未来型のPrecision Medicineの実現に一歩近づ くと考えられる.

## 参考文献

- 1) 菅野純夫監修:よくわかるゲノム医学. 羊土社, 2016
- 2) 西尾和人,西條長宏:がんの分子標的と治療薬辞典. 羊土 社, 2010
- 3) 落谷孝広,吉岡祐亮:医療を変えるエクソソーム.化学同 人,2018
- Kiessling F: The changing face of cancer diagnosis: From computational image analysis to systems biology. Eur. Radiol. 28: 3160-3164, 2018
- 5) リタ・マグレイス:競争優位の終焉. 日本経済新聞出版社, 2014
- デビッド・J・ティース:ダイナミック・ケイパビリティ戦略.ダイアモンド社,2013

- 内山良一:医用画像ディープラーニング入門(藤田広志監 修),19章 医用画像とRadiomics.オーム社,2019
- Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al.: Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. Nature Commun. 5: 4006, 2014
- 9) 津田 均,木下貴之,田村研治:乳癌診療のための分子病 理エッセンシャル、南山堂,2016
- 10) 日本脳神経外科学会,日本病理学会:脳腫瘍取扱い規約第4 版.金原出版,2018
- 甲斐千遥,石丸真子,内山良一,他:Radiogenomicsによるトリプルネガティブ乳癌の鑑別における特徴量の決定. 日本放射線技術学会雑誌75:24-31,2019
- 12) Wu S, Meng J, Yu Q, et al.: Radiomics-based machine learning methods for isocitrate dehydrogenase genotype prediction of diffuse gliomas. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 145: 543-550, 2019
- 13) Jia TY, Xiong JF, Li XY, et al.: Identifying EGFR mutations in lung adenocarcinoma by noninvasive imaging using radiomics features and random forest modeling. Eur. Radiol. 29: 4742–4750, 2019
- 14) 内山良一:よくわかる医用画像情報学(石田隆行監修),6
   章 画像認識、オーム社,2018
- クレイトンMクリステンセン:ジョブ理論. ハーパーコリンズ・ジャパン, 2017
- 16) ロバートAワインバーグ:がんの生物学. 南江堂, 2017
- 吉岡拓弥,内山良一: Random Survival Forest を用いた肺 がん患者の予後予測. 医用画像情報学会雑誌 36: 93-97, 2019
- 18) Li Q, Kim J, Balagurunathan Y, et al.: CT imaging features associated with recurrence in non-small cell lung cancer patients after stereotactic body radiotherapy. Radiat. Oncol. 12: 158, 2017
- 19) 折舘伸彦,水町貴諭,佐野大佑:ヒト乳頭腫ウィルス(HPV)関連中咽頭癌.耳展58:194-197,2015
- 20) Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, et al.: Human papillomavirus type in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: A systematic review. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 14: 467–475, 2005
- 21) 松本義久(編集):人体のメカニズムから学ぶ放射線生物学. メジカルビュー社,2017
- 22) 医学のあゆみ: Liquid biopsyへの期待と限界. 265(6), 2018
- 23) 近藤雅敏,幸野佑光子,金子沙世,他:遺伝子と画像特徴 量を用いた膠芽腫の予後予測.医用画像情報学会雑誌35(1): 12-16,2018
- 24) 樋口知之(編著):データ同化入門. 朝倉書店, 2011
- 25) 久保田浩行:生物をシステムとして理解する. 共立出版, 2018

#### 著者紹介



 内山 良一 (うちゃま・よしかず)
 (現職名) 熊本大学 准教授
 (専門分野) 医用画像処理・認識、コン ピュータ支援診断, Radiogenomicsに
 関する研究を行っている.博士(工学).
 現在の職場では、ONとOFFの切り替 えを大切に、他ではできないようなワ クワクする研究を続ければ、優秀な人
 材が自然に集まってくるだろうと期待 して、将来のリーダーの育成に取り組 んでいる.

## 解説

〈第117回日本医学物理学会学術大会特集〉 シンポジウム:腫瘍の「顔」をとらえる一生物学的不均一性に応じた放射線治療の幕開け―

# 重粒子線治療のLET修飾

## 稲庭 拓*

量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所物理工学部

## Dose and Radiation Quality Optimized Heavy-Ion Radiotherapy

Taku INANIWA*

Department of Accelerator and Medical Physics, National Institute of Radiological Sciences, QST

The biological effectiveness of charged-particle beams depends not only on dose but also on radiation quality. The radiation quality of charged-particle beams has been most commonly represented by the linear energy transfer (LET) in radiation biology studies. We investigated a new therapeutic technique of charged-particle therapy in which two or more ion species are delivered in one treatment session for optimizing the dose and LET distributions in a patient. We refer the therapeutic technique as an Intensity Modulated composite <u>PArtiCle Therapy</u> (IMPACT). Helium, carbon, oxygen and neon ions are considered as ion species for the IMPACT. To demonstrate the effectiveness of the IMPACT for simultaneous optimization of dose and LET distributions, an IMPACT plan was made for a prostate case. In accordance with the prescriptions, LETs in prostate, planning target volume (PTV), and rectum could be adjusted at  $80 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , at  $50 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , and below  $30 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , respectively, while keeping the dose to the PTV at 2 Gy uniformly. The IMPACT enables the optimization of the dose and the LET distributions in a patient, which will maximize the potential of charged-particle therapy by expanding the therapeutic window.

Keywords: charged-particle therapy, Treatment planning, Linear energy transfer (LET)

## 1. はじめに

放射線の細胞殺傷効果は、線量と細胞殺傷効率を表す生物学的効果比RBE (Relative Biological Effectiveness)の積で与えられる.ここで、RBEは線エネルギー付与LET (Linear Energy Transfer)に代表される放射線の質(線質)に密接に関連する.一般的にLETが高い放射線はRBEが高いことが知られている.よって、放射線の細胞殺傷効果



Fig. 1 Schematic drawing of relation among absorbed dose, cell-killing efficiency (RBE: Relative Biological Effectiveness), and cell-killing effect for a carbon-ion beam は、線"量"と線"質"の二つの物理量に依存する。例と して、炭素線の線量分布、RBE、細胞殺傷効果の関係を Fig.1に示した.これまで、炭素線治療を含むすべての外 部放射線治療において、線質やRBEの分布は放射線の種 類や照射方向、照射野サイズによって決まる、いわば調整 不能な物理量とされてきた.つまり、これまでの外部放射 線治療では、調整可能な物理量である線量分布だけを調整 することによって、腫瘍内に所望の細胞殺傷効果を実現し てきたと言える.このことから、高LET放射線である炭 素線治療においても、その放射線のもつポテンシャルを十 分に活かしきれてはいなかったと考えられる.

近年のPETやMRIを用いた診断技術やRadiomicsの進 展によって、個々の症例において、低酸素領域など腫瘍内 での放射線感受性の違いを同定できるようになってきた. 本稿では、これらの情報を用いて、より効果的な治療を行 うために、線量と線質を最適化した新たな重粒子線照射方 法を提案する.

## 2. 方 法

## 2.1 強度変調混合イオン照射法

体内に入射した重粒子線のLETやそれによるRBEは深 さとともに増加する.またRBEは放射線の種類によって

^{*} 量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所物理工学部 [〒263-8555 千葉市稲毛区穴川 4-9-1] Department of Accelerator and Medical Physics, National Institute of Radiological Sciences, QST, 4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba-shi, Chiba 263-8555, Japan

E-mail: inaniwa.taku@qst.go.jp

も変わる。がん治療に用いられたことのある放射線の中 で、炭素線と同様にブラッグピークを用いて治療を行う放 射線には、陽子線、ヘリウム線、酸素線、ネオン線などが ある.これらは、陽子線、ヘリウム線、炭素線、酸素線、 ネオン線の順に粒子が大きく, 重くなり, 細胞殺傷効率 RBEも一般に高くなる.炭素線はがん治療に有効な核種 ではあるが. 例えば放射線が効きにくい抵抗性の腫瘍に対 しては、炭素よりも重い酸素やネオン線がより有効な場合 があるだろう.一方,放射線感受性の高い腫瘍に対しては, 炭素線よりも軽いヘリウム線や陽子線で十分な殺傷効果が 得られる場合もありうる. そこで, 腫瘍を治療する際に, 炭素線を単独で照射するのではなく、陽子線、ヘリウム線、 酸素線、ネオン線などの複数の核種を組み合わせて照射す る, 強度変調複合イオン照射法(IMPACT: Intensity Modulated composite <u>PArtiCle Therapy</u>)を提案した¹⁾. 線質 の異なる複数の核種を組み合わせることで、線量だけでな く線質の分布を自由に制御できると考えられる.

## 2.2 強度変調混合イオン照射法の評価

2.2.1 ビームモデリング

IMPACTの有用性をシミュレーションにより評価する. ここでは、治療ビームとして、陽子線、ヘリウム線、炭素 線、酸素線を考える.量子科学技術研究開発機構放射線医 学総合研究所(量研・放医研)のスキャニングビームポー ト²⁾をモンテカルロシミュレーションGeant4³⁾内に構築 し、4核種それぞれについて、水中飛程が10~300mmま で2mm階調となる146種の単一エネルギービームを発生 させ、水ファントムに入射させた.各ビーム照射で、ファ ントム内の各位置に付与されるエネルギースペクトルか ら、そのビームjの線量分布 $d_j(\mathbf{r})$ と線量平均LET分布 $b_l(\mathbf{r})$ を求め、それを3ガウスモデル^{4),5)}で近似することで治療 計画での解析的線量計算に用いた.

2.2.2 線量および線量平均LETの最適化

IMPACTで体内に照射される線量分布Dと線量平均 LET分布Lはそれぞれ

$$D(\mathbf{r}, \mathbf{w}) = \sum_{j} d_{j}(\mathbf{r}) \cdot w_{j}$$
(1)

$$L(\mathbf{r}, \mathbf{w}) = \sum_{j} l_{j}(\mathbf{r}) \cdot d_{j}(\mathbf{r}) \cdot w_{j} / \sum_{j} d_{j}(\mathbf{r}) \cdot w_{j}$$
(2)

で計算される. ただし、wは全ペンシルビームjの粒子数

*w*_jのベクトル表示であり、以下の目的関数を最小にする ように逐次近似演算によって最適化される.

$$f(\mathbf{w}) = \sum_{\mathbf{r}\in\mathbf{T}} \left( Q_{\mathrm{T}} \left( \frac{D(\mathbf{r}, \mathbf{w}) - D_{\mathrm{T}}}{D_{\mathrm{T}}} \right)^{2} + \hat{Q}_{\mathrm{T}} \left( \frac{L(\mathbf{r}, \mathbf{w}) - L_{\mathrm{T}}}{L_{\mathrm{T}}} \right)^{2} \right) + \sum_{\mathbf{r}\in\mathbf{O}} \left( \hat{Q}_{\mathrm{O}} H \left[ \frac{L(\mathbf{r}, \mathbf{w}) - L_{\mathrm{O}}^{\mathrm{max}}}{L_{\mathrm{T}}} \right]^{2} \right)$$
(3)

ここで、下付き文字TとOは標的と重要臓器を表し、 $D_{\rm T}$ ,  $Q_{\rm T}$ は標的への処方線量、標的線量誤差へのペナルティー を表す. 一方、 $L_{\rm T}$ ,  $\hat{Q}_{\rm T}$ ,  $L_{\rm max}^{\rm max}$ ,  $\hat{Q}_{\rm 0}$ は、標的への処方線量平 均LET,標的線量平均LET誤差へのペナルティー、重要 臓器への許容線量平均LET、許容線量平均LET超過への ペナルティーを表す.逐次近似演算には擬ニュートン法を 用いた.

2.2.3 評価

臨床例における IMPACT の有用性を評価するため, Fig. 2に示す前立腺症例に対して,左右 2方向から,炭素 線治療計画(計画1)と3種の IMPACT 計画(計画2-4) を立てた.この症例では,計画標的体積 PTV(Planning Target Volume)と重要臓器である直腸が部分的に重なり 合っている.各計画における線量および線量平均LETの 処方を Table 1 にまとめた.すべての計画で PTV には線量 2Gyを処方した.ここでは,原理を説明する目的で, RBE 加重線量⁶⁾ではなく吸収線量を用いた.計画2では PTV の線量平均LET を $L_{\rm T}$ =50 keV/ $\mu$ mとし,計画3では 直腸への許容線量を $L_{\rm Dax}^{\rm Dax} \leq$  30 keV/ $\mu$ mとする制限を加え た.また,計画4では,計画2,3の条件に加えて,前立腺 への線量平均LET を $L_{\rm T}$ =80 keV/ $\mu$ mとする条件を加えた.



Fig. 2 Axial CT image of the prostate cancer case. Arrows indicate the directions of opposing fields

Table 1 Dose and dose-averaged LET prescriptions for PTV, prostate and rectum in a carbo-ion therapy treatment plan (Plan-1) and three IMPACT plans

計画ID	$D_{\mathrm{T}}$ : PTV (Gy)	$L_{\rm T}$ : PTV (keV/ $\mu$ m)	$L_{\rm T}$ : prostate (keV/ $\mu$ m)	$L_0^{\rm max}$ : rectum (keV/ $\mu$ m)
1	2.0	_	_	_
2	2.0	50.0		
3	2.0	50.0		30.0
4	2.0	50.0	80.0	30.0

Fig. 3に, 計画 1-4の線量分布 Dと線量平均LET分布 L を示した. すべての計画において, PTVの線量は2Gyで 均一に照射されている. 線量平均LETに制限を課してい ない炭素線治療計画では, 80keV/ $\mu$ mを超える高LET は PTV 辺縁に集中しており, PTV 中心の前立腺領域のLET は45keV/ $\mu$ m程度であることがわかる. IMPACT計画2で は、PTV 内での線量平均LET は、50keV/ $\mu$ mで一様に保 たれている. その結果, PTV と重なり合う直腸の一部に も50keV/ $\mu$ mが照射されている. IMPACT計画3では, 直腸への線量平均LET は大幅に減少( $\leq$  30keV/ $\mu$ m) し ており, それ以外のPTVの線量平均LET はおおよそ 50keV/ $\mu$ mに保たれている. IMPACT計画4では,前立 腺内の線量平均LET は劇的に上昇しており,前立腺内 の線量平均LETの中央値は79.4keV/ $\mu$ mとなった. 一方 で,直腸の線量平均LET は IMPACT計画3と同様に ≤30keV/µmに抑えられていた.ただし、IMPACT計画4 では、大腿骨頭への平均線量が1.13Gyとなり、計画1-3 での平均線量(≈0.94Gy)よりも20%程度増加した.

## 4.考察

線質の異なる複数の核種を組み合わせて照射する強度変 調混合イオン照射法IMPACTにより,線量分布とともに 線量平均LETの分布を独立に最適化できる.これは,線 量分布のみを最適化していた従来の外部放射線治療では実 現できなかったことであり,将来的に強力な外部放射線治 療のツールになりうる.しかし,IMPACT計画4で,前 立腺の線量平均LETを80keV/µmに引き上げる代償とし て大腿骨頭の線量が20%程度増加したように,線量平均 LETを最適化することで,線量分布の悪化を招く可能性 もあり,治療計画において両者の妥協点を探していく必要 がある.

量研・放医研では、膵臓がんに対する IMPACTの適用



Fig. 3 Dose D (left column) and dose-averaged LET L (right column) distributions of plan 1 (upper row), plan 2 ( $2^{nd}$  upper row), plan 3 ( $2^{nd}$  lower row) and plan 4 (lower row) for a prostate cancer case



Fig. 4 Dose D (left column) and dose-averaged LET L (right column) distributions of a carbon-ion radiotherapy treatment plan (upper row) and an IMPACT plan (lower row) for a pancreas cancer case

を検討している.これは膵臓がんが、難治がんである(5 年生存率7%)⁷⁾,周囲を重要臓器に囲まれており大幅な線 量増加は困難である(Fig. 4参照), 腫瘍本体が低酸素状 態である⁸⁾,腫瘍辺縁よりも腫瘍本体からの再発が多い⁹⁾, などの特徴をもつためである. 膵臓がん症例に対する炭素 線治療の典型的な線量分布と対応する線量平均LET分布 Fig. 4に示した. 標的内に均一な線量分布が照射されてい るが、腫瘍辺縁の重要臓器の近辺には100keV/µm近い高 LET が照射されており、腫瘍本体である肉眼的腫瘍体積 GTV (Gross Tumor Volume) には45 keV/µm 程度の中庸 なLETが照射されている.同じ症例に対してIMPACTを 適用することで、線量分布をほぼ同等に保ちながら、重要 臓器付近のLETを30keV/μm以下に下げ,GTVへのLET を100keV/µmに引き上げることができている.一般に酸 素 増 感比 OER (Oxygen Enhancement Ratio) は、低 LET でのOER~3から $L=50 \text{ keV}/\mu m$ を超えると下がり始め、 100 keV/µm 付近でOER~1.5 程度となり、更なる高LET で1に近づく. つまりIMPACTを適用して低酸素状態に あるGTVへの線量平均LETを100keV/µmに引き上げる ことで、周辺の重要臓器へのダメージを増すことなく、治 療効果を2倍に増やせる可能性である.従来の炭素線治療 で、線量分布だけを調整することにより、周辺の重要臓器 へのダメージを増すことなく2倍の治療効果を達成するこ とは困難である. IMPACTにより線量と線質の分布を個々 の症例に合わせて最適化していくことで、従来の外部放射 線治療に比べて、難治がんに対する治療効果を劇的に改善 できる可能性がある.

IMPACTを実現するためには、様々な線質の放射線に よる、様々な環境下(低酸素など)での生物・動物実験デー タを蓄積していく必要がある.また,過去の臨床データ解 析によって,再発と線量平均LETや有害事象と線量平均 LETの関係性を明らかにしていく必要がある.個々の症 例における標的や重要臓器内での放射線感受性の違いを可 視化するバイオマーカーやイメージング法の開発も重要に なる.さらに,複数の核種を複数の方向から照射するIM-PACTでは,体内での飛程決定精度に求められる要求は従 来の粒子線治療に比較して格段に高くなるため,飛程決定 精度向上のための研究開発も必須になる.これらはすべ て,量研・放医研において現在進行中の研究課題である.

## 5. 結 論

陽子線や炭素線などを用いた粒子線治療は、正常組織へ のダメージを低く抑えながら腫瘍にダメージを集中するこ とができる優れた治療法であり、世界的に普及が進んでい る. 粒子線は停止位置付近で集中的にエネルギーを放出す ることに加えて、特に炭素線はその位置での細胞殺傷効率 が高い.しかしながら、炭素線治療でも骨軟部肉腫や膵が んといった難治性の腫瘍では十分な成績を上げることがで きていない. 難治性の腫瘍に対する治療成績を劇的に改善 させるためには、正常組織へのダメージを低く保ちなが ら、がん細胞の殺傷効果をこれまで以上に高めることが望 まれる. ところが、線量分布だけを調整することで腫瘍内 に所望の殺傷効果を実現しようとする炭素線治療を含む従 来の治療技術では、この目標を達成することは難しい. そ こで、本稿では、線質の異なる複数の核種を組み合わせて 照射する強度変調混合イオン照射法 IMPACT を提案した. IMPACTによって、線量と線質の分布を個々の症例に合 わせて最適化していくことで、難治がんに対する治療効果 を劇的に改善できる可能性がある.

## 付記

この研究の一部は第105回日本医学物理学会学術大会 (2013年4月横浜市)および第117回日本医学物理学会学 術大会(2019年4月横浜市)にて発表された.

## 利益相反

本研究に利益相反はありません.

## 参考文献

- Inaniwa T, Kanematsu N, Noda K, et al.: Treatment planning of intensity modulated composite particle therapy with dose and linear energy transfer optimization. Phys. Med. Biol. 62: 5180-5197, 2017
- Furukawa T, Inaniwa T, Sato S, et al.: Performance of the NIRS fast scanning system for heavu-ion radiotherapy. Med. Phys. 37: 5672–5682, 2010
- Agostinelli S, Allison J, Amako K, et al.: Geant4–a simulation toolkit. Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A. 506: 250–303, 2003

#### 著者紹介



稲庭 拓(いなにわ・たく)

(現職名)国立研究開発法人量子科学技 術研究開発機構 グループリーダー (専門分野)医学物理学.現在は,粒子 線の治療計画に関わる研究開発(特に 線量計算手法の開発や粒子線生物効果 のモデリング)を行っている.また, 新たな粒子線治療技術の開発も進めて いる.

- 4) Inaniwa T, Kanematsu N, Hara Y, et al.: Implementation of a triple Gaussian beam model with subdivision and redefinition against density heterogeneities in treatment planning for scanned carbon-ion radiotherapy. Phys. Med. Biol. 59: 5361–5386, 2014
- Inaniwa T, Kanematsu N: A trichrome beam model for biological dose calculation in scanned carbon-ion radiotherapy treatment planning. Phys. Med. Biol. 60: 437–451, 2015
- 6) Inaniwa T, Kanematsu N, Matsufuji N, et al.: 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, 2015
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statics. C. A. Cancer. J. Clin. 65: 5–29, 2015
- Koong AC, Mrhta VK, Le QT, et al.: Pancreatic tumors show high levels of hypoxia. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 48: 919–922, 2000
- 9) Hagiwara Y, Bhattacharyya T, Matsufuji N, et al.: Influence of dose-averaged linear energy transfer on tumor control after carbon-ion radiation therapy for pancreatic cancer. Clin. Trans. Radiat. Oncol. 21: 19–24, 2020

## 解説

# 米国医学物理学会タスクグループ100レポート 「放射線治療の品質マネジメントへのリスク解析法の適用」の概説

岡本裕之*1. 太田誠一², 川守田 龍³, 坂本昌隆⁴, 中村哲志¹, 西岡史絵¹, 株木重人⁵, 正井範尚⁶, 水野統文7. 古谷智久8. 山本鋭二郎9. 飯島康太郎1. 伊藤芳紀10. 勝田昭一11. 黒岡将彦12. 川村愼二¹³, 橘 英伸¹⁴, 遠山尚紀¹⁵, 中村 勝¹⁶, 峯村俊行¹⁷, 中山優子¹⁸ 1国立がん研究センター中央病院 放射線品質管理室 ²京都府立医科大学附属病院 医療技術部放射線技術課 ³多根総合病院 医療技術部 4浜松医科大学医学部附属病院 放射線部 5東海大学医学部 ⁶都島放射線科クリニック 放射線治療計画室 7聖路加国際大学聖路加国際病院 放射線科放射線治療品質管理室 ⁸がん・感染症センター都立駒込病院 放射線物理室 ⁹大阪府済生会野江病院 放射線治療科 10昭和大学病院 放射線治療科 11国立がん研究センター中央病院 放射線技術部 12 東京医科大学病院 放射線治療部 13帝京大学大学院保健学研究科 診療放射線科学専攻 14国立がん研究センター東病院 放射線品質管理室 15 東京ベイ先端医療・幕張クリニック 医療技術部医学物理室 16爱知医科大学病院 中央放射線部 17国立がん研究センターがん対策情報センター 放射線治療品質管理推進室 18国立がん研究センター中央病院 放射線治療科

## Summary of the Report of Task Group 100 of the AAPM:

## Application of Risk Analysis Methods to Radiation Therapy Quality Management

Hiroyuki OKAMOTO^{*1}, Seiichi OTA², Ryu KAWAMORITA³, Masataka SAKAMOTO⁴, Satoshi NAKAMURA¹, Shie NISHIOKA¹, Shigeto KABUKI⁵, Norihisa MASAI⁶, Norifumi MIZUNO⁷, Tomohisa FURUYA⁸, Toshijiro YAMAMOTO⁹, Kotaro IIJIMA¹, Yoshinori ITO¹⁰, Syouichi KATSUTA¹¹, Masahiko KUROOKA¹², Shinji KAWAMURA¹³, Hidenobu TACHIBANA¹⁴, Naoki TOYAMA¹⁵, Masaru NAKAMURA¹⁶, Toshiyuki MINEMURA¹⁷, Yuko NAKAYAMA¹⁸

¹ Department of medical physics, National Cancer Center Hospital

- ² Division of Radiological Technology, Department of Medical Technology, University Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine
- ³ Department of Radiation Oncology, Tane General Hospital

## ⁴ Department of Radiology, Hamamatsu University School of Medicine

- ⁵ Department of Radiation Oncology, Tokai University School of Medicine
- ⁶ Department of Medical Physics, Miyakojima IGRT Clinic
- ⁷ Department of Radiation Oncology, St. Luke's International Hospital
- ⁸ Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital
- ⁹ Department of Radiation Oncology, Osaka Saiseikai Noe Hospital
- ¹⁰ Department of Radiation Oncology, Showa University School of Medicine
- ¹¹ Department of Radiological Technology, National Cancer Center Hospital
- ¹² Department of Radiation Oncology, Tokyo Medical University Hospital
- ¹³ Division of Radiological Sciences, Graduate School of Health Sciences, Teikyo University
- ¹⁴ Radiation Safety and Quality Assurance division, National Cancer Center Hospital East
- ¹⁵ Division of Medical Physics, Tokyo Bay Advanced Imaging & Radiation Oncology Makuhari Clinic
- ¹⁶ Department of Radiology, Aichi Medical University Hospital
- ¹⁷ Division of Medical Support and Partnership, Center for Cancer Control and Information Services National Cancer Center
- ¹⁸ Department of Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital

* 国立がん研究センター中央病院 放射線品質管理室 [〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1]

Department of Medical Physics, National Cancer Center Hospital, 5–1–1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104–0045, Japan E-mail: hiokamot@ncc.go.jp

In 2016, the American Association of Physicists in Medicine (AAPM) has published a report of task group (TG) 100 with a completely new concept, entitled "application of risk analysis methods to radiation therapy quality management." TG-100 proposed implementation of risk analysis in radiotherapy to prevent harmful radiotherapy accidents. In addition, it enables us to conduct efficient and effective quality management in not only advanced radiotherapy such as intensity-modulated radiotherapy and image-guided radiotherapy but also new technology in radiotherapy. It should be noted that treatment process in modern radiotherapy is absolutely more complex and it needs skillful staff and adequate resources. TG-100 methodology could identify weakness in radiotherapy procedure through assessment of failure modes that could occur in overall treatment processes. All staff in radiotherapy have to explore quality management in radiotherapy safety.

Keywords: TG-100, occurrence, severity, detectability, FTA, FMEA, process map

## 1. はじめに

2016年に米国医学物理学会(AAPM)からタスクグルー プ100 (TG-100) レポート「放射線治療の品質マネジメン トへのリスク解析法の適用」が刊行された¹⁾.このTG-100は、これまでのAAPMの技術的ガイドラインとは全 く内容が異なり、装置の試験内容や頻度、基準値などが記 述されていない.

今日まで強度変調放射線治療や画像誘導放射線治療など の高精度放射線治療が臨床導入されてきた. 放射線治療が 高精度化の一途を辿る一方、放射線治療プロセス全体が複 雑化し、放射線治療従事者には高度な知識と技能が求めら れている. 放射線治療エラーは必ずしも装置などの機械的 な故障や欠陥だけの要因ではなく、プロセスの欠陥や従事 者の技能不足,劣悪な労働環境など様々な要因で発生す る.このTG-100では装置の機械的な品質管理から視点を 変え、放射線治療プロセス全体の品質マネジメントについ て提案している.特に効率的で効果的な手法としてリスク 分析法の利用を推奨している.国立がん研究センター研究 開発費「安全で効果的な質の高い放射線治療の実施体制確 立のための基盤研究,課題番号: 30-A-14 (研究代表者 中山優子)」において、安全で効率的な高精度放射線治療 の実施体制の構築を目指し、これまで医療安全やチーム医 療に関するワークショップを開催してきた. TG-100が提 唱するリスク分析においても早くからその重要性について 議論を重ね,今回TG-100レポートの和訳を刊行するに 至った²⁾.本稿ではTG-100レポートの和訳を引用する形 式で概説する.

## 2. TG-100 レポートの構成

TGレポートは、セクション1~9と付録AからGで構成 されている。セクション1と2では主にTG-100レポート の指針と読み方の注意点や勧告が記載されている。セク ション3では、従来の品質管理手法の問題点を指摘してい る。セクション4においては、品質マネジメントの概要と 用語の定義について示されている。セクション5において は、TG-100が推奨する品質マネジメントについて提案し、 故障モード影響解析 (Failure Mode Effect Analysis, FMEA), 故障の木解析 (Fault Tree Analysis, FTA)の利用

法を記述している. セクション6においては、セクション 5で示された解析結果もとにした放射線治療全体の品質マ ネジメント手法について説明している. セクション7と8 については、今後の研究と開発についての指針が示されて いる. セクション9は、一般的な方法の適用例と全体のま とめで構成されている. 付録の構成については次の通り である. 付録A: FMEAを実践する際に役立つ実用的ガイ ドラインと方法論,付録B:教育およびトレーニング用, 付録C:TG-100のすべての潜在的エラーである故障モー ド (Failure Mode, FM)のリスト, FMの潜在的な原因, および強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT) プロセスの様々なステップの結果に対す る各FMの影響,付録D:IMRTにおけるFMEAの解析と 考察,付録E:IMRTプロセスツリーを補完する全体的な フォルトツリー、付録F:品質マネジメント活動を付加し たフォルトツリー, 付録G:品質マネジメントプログラム 例と品質管理に関する勧告.

#### 3. 用語の定義

「品質」は、様々な定義が報告されているが、一般的に は「良好な状態」という意味で使われる. TG-100 レポー トでの品質の定義は次の通りである.

- ・診療を提供するスタッフと施設側の専門的,経済的な ニーズも考慮に含め,医学的,心理的および経済的に患 者のニーズを満たすこれらの特徴
- ・全国的に受け入れられている実務的な標準や仕様を満た し,がん治療を行う上で実現するように設計された臨床 的プロセス
- ・エラーおよび誤りがないこと
- 「品質管理 (Quality Control, QC)」の定義
- ・治療パラメータの現状の評価を行うこと
- ・治療パラメータを望ましい値と比較すること
- ・目標到達のために,現状と望ましい値との差異に対応す ること
- 「品質保証 (Quality Assurance, QA)」の定義
- ・作業やパラメータの品質目標が満たされていることを証 明し、品質が望ましい水準であることを確認する

## 4. 従来の品質管理の問題点とリスク分析の導入

放射線治療の品質や安全性は過去のシステム障害や過誤 照射などの失敗をきっかけに改善されてきた. 明らかに安 全と障害は相反する関係にあるが、相互的な関係で治療技 術が促進された一面もある.従来の品質管理に関するガイ ドラインは、機器特有の品質管理に重点を置いてきた、そ のため、不適切なプロセス設計に関するエラー、情報フ ロー,トレーニング不足,文書化,および機器の脆弱性に 対する患者個別の確認の適合不備などのエラーに関しての 記述は不十分であり、指針も示されてこなかった、最近で は、品質および安全性を損なう主な原因は、放射線治療プ ロセスの脆弱さから生じるという認識が高まってきてい る. 例えば、放射線治療装置の機械的仕様や技術的な運用 方法などは、メーカ間で若干の違いはあるものの、IEC (International Electrotechnical Commission)などの規格 によりある程度は標準化されてきたと言える. しかしなが ら, 放射線治療プロセス自体は, 施設間で大きく異なり, 標準的な指針が十分に示されてきていないのが現状であ る. 今後, プロセスを熟知しているスタッフ自らの行動に よって,業務の効率化および効果的な業務を推進するため の品質管理プログラムの実施が求められる. TG-100にお いては、プロセスマップ、FMEA、およびFTAがこの問題 解決の中心的役割を担うと考える. またこの手法は、すで に確立されている治療技術に適用するだけでなく、今後新 しい治療技術が臨床導入された場合に対しても柔軟に対応 できる可能性を示唆している.

## 5. 安全性に対する後ろ向きアプローチと 前向きなプローチ

エラーや故障が発見された際は、安全性に対する後ろ向 き(事後処理型)アプローチが採用される.この目的は, システムの改善を早急に行い患者に害を与えるリスクを最 小限に留めることである. 事象の原因を特定する方法とし ては、根本原因解析 (Root Cause Analysis, RCA) が有用 である.根本原因解析とは、適切な対策を講じるために、 根本的な原因を特定する分析方法である.反対に前向き (未然防止型) アプローチの目的は、失敗や故障が生じる 前に危険性の高いプロセスステップをリスク分析によって 特定することである。その後、要求される結果が損なわれ る前に、考え得る失敗や故障の発生率を軽減、または失敗 や故障の検出率を高めるための新たなプロセスの設計や既 存プロセスの改善を行う. このような未然防止のためのリ スク分析は、プロセスに内在する危険を解析するプロセス であり、主に工業分野で広く普及してきた. TG-100は、 前向きアプローチとして次の解析法を提案している.

・プロセスマップ

 $\cdot$  FMEA

· FTA

・品質マネジメントプログラム

#### 6. TG-100のリスク分析

## 6.1 はじめに

TG-100の解析法を行うにあたっては、すべての放射線 治療に関わる職種の参画を推奨し、単独での実施は推奨し ていない.またはじめから大規模なプロジェクトで開始す ると柔軟に対応できないため、小規模なプロジェクトから 開始すると良い.施設ごとで、治療手技や医師のトレーニ ング、医師の方針、人的リソース、環境などが異なるため、 それぞれの施設で独自のプロセスマップ、FMEA、FTA、 品質管理マネジメントプログラムを検討する必要がある.

#### 6.2 プロセスマップ

プロセスマップは、プロセス開始から終了までのすべて の作業のフローを可視化する.異なるプロセス間の関係性 や時間的なプロセスが明確になり、標準的な診療手順を再 確認するきっかけを提供する.Fig.1にTG-100が示す IMRTの典型的なプロセスマップを示す.プロセスツリー の作成にあたっては、詳細に記述してしまうと全体のフ ローや関係が不明瞭になる.反対に詳細に記述されていな い場合は、関係性や重要な作業が不明瞭になるため注意が 必要である.

#### 6.3 FMEA

FMEAの目的は、リスクの高い事象を特定し、前述し た前向きなアプローチにより事前にエラーの発生を抑制す ることである.作成したプロセスマップとこれまでの自施 設での経験などを参考にし、考え得る潜在的なエラーFM を可能な限り洗い出しをする.また、過去のインシデント レポートより収集したデータの活用も有用である.そし て、それぞれのFMについて、下記にある3つの特徴につ いて定量的な分析を行う.それぞれの数値は1~10の段階 で示され、数値が大きいほど発生確率は高く、重大であり、 検出も難しい.検出難易度を評価する際にはそれぞれの QC (Quality Control)での検出難易度を評価するのではな く、放射線治療プロセスを基に治療の段階で最終的にエ ラーが防げるかどうかの観点から評価する必要がある.

- ・O(発生確率, Occurrence): FM が発生する確率
- ・S (重大性, Severity): FM が検出または修正されない場合に、その結果として生じる最終プロセス結果への影響度(重大度)
- ・D(検出難易度,検出能の欠如,Detectability):事
   象が検出されない可能性(確率)

これらの3つのパラメータを掛け合わせて,リスク優先 度(*RPN*, *Risk Profile Number*):*RPN*=*O*×*S*×*D*と呼ば れる1つの定量的指標を計算する.*RPN*は,分類された



解説

		Table 1	metric of occurrence, severity, and de	ceetability for failure mode	
数值	発生確率(O)		重大性(S)		検出難易度(D)
	定性的分類	頻度(%)	定性的分類	分類	エラーの非検出 確率(%)
1	はかびみしょい	0.01	影響なし	_	0.01
2	- はは光生しない	0.02	て如人たくよとナ	て如人たくたくナ	0.2
3		0.05	小郁音をもたらり	小郁音をもだらり	0.5
4	多少発生する	0.1	軽微な線量のエラー	最適ではない計画あるいは治療	1.0
5	-	< 0.2	限定された毒性、もしくは		2.0
6	吐と死止ナフ	< 0.5	腫瘍線量の低下	り低下 誤った線量,線量分布,位置,	
7	- 時々充生する	<1	潜在的に重篤な毒性、もしくは	または体積	10
8		<2	腫瘍線量の低下		15
9	繰り返し発生する	<5	重篤な毒性. もしくは 腫瘍線量の低下	極めて誤った線量,線量分布,	20
10	必然的に発生する	>5	大事故・悲惨的な状況	1 位直, または体積	>20

Table 1 Metric of occurrence, severity, and detectability for failure mode²

Table 2 The ten highest RPN in IMRT from the TG100 FMEA

プロセス	原因	Avg. O	Avg. S	Avg. D	Avg. <b>RPN</b>
CTV定義	FDG-PETのコントラストの調整などが原因	6.5	7.4	8.0	388
輪郭描出	GTV/CTV 定義の大きな誤り	5.3	8.4	7.9	366
治療中のエラー	装置の故障, MUの誤り, MLCリーフの不正確な駆動, 平坦性/対称 性など	5.4	8.2	7.2	354
治療計画の指示	再治療、過去の治療、小線源など	5.3	8.6	7.3	333
輪郭描出	GTV/CTV 定義の誤り	5.9	6.6	8.0	326
PTV作成	PTVマージンの誤り	7.3	5.4	7.9	316
治療計画の承認	承認していない治療計画の使用	4.9	8.0	7.9	313
治療	呼吸管理法の誤りなど	6.2	6.7	7.1	310
治療	特別な指示(ペースメーカー,アレルギー,排尿,腸処理など)の誤り	5.3	8.8	6.5	306
治療計画	線量評価	5.6	7.0	7.1	303

FMが検出されないものとして,患者に与える影響を相対的に表した代替的指標である. *RPN*値を参考にすることにより,品質マネジメントがもっとも必要なFMを特定し,その構成要素(O, S, D)の特徴を把握することができる.

Table 1は、TG-100の委員によって合意の得られた FMEAのO, S, およびDの数的分類を示している. これら の尺度を使用することによって、定性的な分類から3つの 特徴を定量的に評価することができる. Table 1より RPN の範囲は1~1,000である. 個々のO, S, およびDの尺度が 直線的ではなく対数で表される傾向があることは注目すべ きである. 放射線治療では、幅広い重大性、発生確率、お よび検出難易度を取り扱う必要があるためである.

TG-100ではIMRTのFMEAの例を示している. 執筆者 らによってIMRTのFMの洗い出しを行い,構成要素(*O*, *S*, *D*)の算出を行った. Table 2に最も *RPN*が高い10件を 示す. またこれらのFMに対する対策として最も多かった ものを次に挙げる.

- ・人的ミス
- ・標準的な手順の欠如
- ・不十分なトレーニング
- ・コミュニケーション不足
- ・ハードウエアおよびソフトウエアの故障
- ・不十分なリソース(治療に必要な設備,人的要員など)
- ・不適切な設計仕様
- ・不十分なコミッショニング

#### 6.4 FMEAの問題点

FMEAは個人の経験や判断によりTable 1に記載の尺度 は大きく変わる.したがって、チーム内で様々な意見を集 約しコンセンサスの得られた尺度を用いるとよい.しか し、数値化自体に幾つかの問題点が残されている.例えば、 異なる施設間で比較した場合に尺度の解釈が異なる.つま り、同じ事象であっても数値は異なる.また、RPNの数 値上の安全な域と危険な域との判別(閾値)が困難である. さらに、RPNを数値として扱う場合、解釈が容易でない.



Fig. 2 An example of FTA²

例えば, FM 1の RPNが100, FM 2が150だとすると,両 者の差の50の違いをどのように解釈するか難しい.課題 は残されたままであるが,以下の点について留意すると良 い.むやみに尺度の変更はせず,方針をもとに尺度を決定 する.また RPNを絶対値として解釈せずランキング形式 をもとに FM の重要度を決定する.

## 6.5 FTA

フォルトツリーはFMに対して関連する原因をリスト アップし,それぞれの原因に対してのQC活動を可視化す る方法である。例えばFig.2にフォルトツリー解析の1例 を示す。左側に事象を示し,それが起きる原因を右側に列 挙する。その原因に対して必要なQC活動を論理的「OR」 ゲートで示す。1つの事象に対して考える原因を列挙する ことにより,エラーの伝搬とそれぞれのQCが整理される。 脆弱なプロセスがあれば、QCの強化を図ることになる。

## 6.6 品質マネジメント

ここでの作業は、これまでのリスク分析から脆弱なプロ セスを特定し、必要に応じてプロセスの改善を図ることで ある.FMEAにより得られた*RPN*値および重大性S値を もとにランキング形式でFMをリストアップする.この方 法を採用することでリスクの高いFMに注目することがで きる.また、プロセスマップ上に*RPN*が高い事象、重大 性Sの高い事象をわかりやすく示し、議論となる材料を揃 えることである.Fig.1では、TG-100の解析結果の例を 示す.円1(図中では番号1の円)は重大性Sが比較的高 い事象が多く集まっているプロセス、円2(図中では番号 2の円)は*RPN*が比較的高い事象が多く集まるステージ を示している. Fig. 1から, RPNとSが多いステージは比 較的同じ位置にあり,治療計画立案のステージでリスクの 高い事象が多いことがわかる.治療計画のステージにどの ようなFMが存在するのかをチーム内で確認し,またフォ ルトツリー解析からQCの改善を図る. TG-100の解析か ら品質マネジメントには以下の要件が必要である.

- ・標準的な手順
- ・十分なスタッフ,物理的・情報技術設備
- ・スタッフへの十分なトレーニング
- ・ハードウエアおよびソフトウエア設備の保守
- ・スタッフ間の明確な情報共有方法

#### 7. 臨床導入の例

TG-100のリスク分析を新しい治療技術に適用する場合, スタッフ自身の経験が乏しいため, FMの発生確率を評価 することは非常に難しい. Table 1にある定性的分類から 見積もるしか方法はないが個人の判断で結果は左右され る.一方で重大性、検出難易度に関しては、現在運用して いる体制をもとに専属スタッフで協議することにより、あ る程度合意の得られた数値が得られる.本稿の筆頭筆者の 施設でもMRIdian (ViewRay Inc., Cleveland, OH, USA) を用いた on-line adaptive radiotherapy (ART) に対して TG-100を適用した.1年近くのon-line ARTの運用を経 て、プロセスマップを作成し標準的な診療手順の確立を 図った. また、レポーティングシステムを運用し、実際に 起きた事象および専属スタッフによるブレインストーミン グを用いて可能な限り多くのFMを収集した。得られた FMに対し、影響の高い事象や発見が難しいFMを特定し た.発生確率については、経験が十分になかったため算出 することはできなかったが,影響度,検出難易度からだけ でも,現在運用しているプロセスの問題点を特定すること ができると考える.まずは,放射線治療に携わる職種が集 まり,標準的な放射線治療プロセス確立のためにプロセス マップの作成とプロセスマップをもとにしたFMの洗い出 しからはじめてみてはいかかであろうか.

## 謝辞

TG-100の冊子化については,国立がん研究センター開発費(課題番号:30-A-14)および日本放射線腫瘍学会の 支援を受けました. 付記

TG-100の概説については, 第113回日本医学物理学会 学術大会の早朝教育講演「Risk-based analysis for radiotherapy according to AAPM TG-100—AAPM TG-100 に 準拠した放射線治療におけるリスク分析—」においても報 告した. なお,本研究に関して,開示すべき利益相反関連 事項はない.

## 参考文献

- Huq MS, Fraass BA, Dunscombe PB: The report of Task Group 100 of the AAPM: Application of risk analysis methods to radiation therapy quality management. Med. Phys. 2016: 4209.
- 和訳本米国医学物理学会タスクグループ100レポート「放射 線治療の品質マネジメントへのリスク解析法の適用」URL: https://www.jastro.or.jp/medicalpersonnel/safety/cat4/ (2020/2/14 アクセス)

# 国際学会参加記 AOCMP参加記

久保和輝* 多根総合病院 放射線治療科

## Report of AOCMP2019

Kazuki KUBO* Tane General Hospital, Radiation Oncology

## 1. はじめに

2019年のAsia-Oceania Conference of Medical Physics (AOCMP)は、Engineering & Physical Scientists in Medicine (EPSM)と合同で10月28日から30日の日程で オーストラリアのパースで開催された.パースは、西オー ストラリア州の州都(オーストラリアの中では第4の都市) でスワン川沿いに位置しており、世界で一番美しく住みや すい街として知られている。街並みもさることながら自然 の美しさや動物とのふれあいが魅力の街である(Fig. 1). 日本からの直行便が2019年9月より就航しており、所要 時間はおよそ10時間であった。オーストラリアの10月は 日本の春に当たり、日中の気温が20°C前後だったため非 常に過ごしやすい気候であった。

## 2. AOCMPについて

AOCMP は、Asia-Oceania Federation of Organizations for Medical Physics (AFOMP)によって毎年開催さ れており、アジア・オセアニアだけでなく世界各国から医 学物理士が参加する学会である。AFOMPは2000年5月 に設立され、アジアおよびオセアニア地域における医学物 理学を促進する重要な役割を担っており、AOCMPは今年 で第19回目の開催であった.筆者は過去に2度参加して いる (バンコク (2016年)、クアラルンプール (2017年)) が、毎年臨床に沿った内容から最新の技術を用いた研究ま で幅広く議論されており、また研究者同士の距離が近く



Fig.1 ロットネスト島の海岸とクォッカワラビー

アットホームな雰囲気があると感じている. 今年のテーマ は,「Elements and Interactions」であった.

## 3. 発表内容

筆者は「Inter-planner variation in treatment plan quality of hypofractionated prostate only and simultaneous integrated boost whole pelvis volumetric modulated arc therapy plans created with a knowledge-based treatment planning」という演題名で口頭発表を行った. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) や volumetric modulated arc therapy (VMAT)では, 治療計画者あ るいは施設の経験や治療計画スキルに依存して "plan quality"が変化することが問題視されている^{1),2)}. Plan quality はターゲットに対する dose coverage と Organ at risk (OAR)に対する dose sparing によって評価されるが, plan qualityを決定する因子としては特に治療計画作成の 工程の一つである optimization の影響が大きい.近年, plan qualityの変動を低減させる方法として, knowledgebased treatment planning (KBP)が注目されている^{3)~6)}. KBPは、過去の治療計画のデータに基づき、新規患者で 達成可能なOARのdose sparingを推定することが可能で あり, optimization時の治療計画者のスキルへの依存を排 除することを目的としている.理想的にはoptimization を全自動で完了できることが望まれるが,現状ではKBP を用いた場合にも治療計画者による若干の修正を必要とす る場合^{7),8)}があり、その場合のplan qualityの変動につい ては明らかではない. そこで9名の治療計画者がそれぞれ KBPを用いて比較的シンプルな症例(前立腺がん)と複 雑な症例(前立腺がんとリンパ節領域)に対して optimizationを行い、その結果のplan qualityについて評価し た. 結果、シンプルな症例の場合には治療計画者に依存せ ず同等のplan qualityを示す治療計画の作成が可能であっ たが、複雑な症例ではKBPを使用している状況であって も治療計画者の経験に依存して plan quality が変動するこ とが明らかとなった. なお,本研究はPhysica Medicaへ の掲載が承認されたので詳細はそちらを確認されたい⁹⁾.

^{*}E-mail: panda.kazu1002@gmail.com



Fig. 2 近畿大学大学院の一同

## 4. さいごに

海外学会で発表を行うことは、費用や言語などいくつも のハードルがあり、容易なことではないと感じており、い ざ学会に参加してからも発表以外で緊張する場面をしばし ば経験した.しかし、海外の研究者と議論を交わせたこと や、今のトレンドを知れたこと、また海外の研究者とつな がりができたことなど得られる経験はそれ以上であったと 感じた.今後も医学物理に貢献できるように日々研究に精 進し、その成果を海外で報告したいと思う.また海外学会 への参加を考えている方に対して筆者の経験が一助になれ ば幸いである.

本学会への参加に際し、多大なる支援をしてくださった 日本医学物理学会に深く感謝申し上げます.また、研究指 導していただいた門前一先生、田村命先生はじめ近畿大学 大学院医学物理学の皆さま、研究に協力してくださった多 根総合病院放射線の皆さまにお礼申し上げます.

## 参考文献

- Nelms BE, Robinson G, Markham J, et al.: Variation in external beam treatment plan quality: An inter-institutional study of planners and planning systems. Pract. Radiat. Oncol. 2: 296–305, 2012
- 2) Chung HT, Lee B, Park E, et al.: Can all centers plan intensity-modulated radiotherapy (IMRT) effectively?: An external audit of dosimetric comparison between three-dimensional conformal radiotherapy and IMRT for adjuvant chemoradiation for gastric cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 71: 1167–1174, 2008
- Kubo K, Monzen H, Ishii K, et al.: Dosimetric comparison of RapidPlan and manually optimized plans in volumetric modulated arc therapy for prostate cancer. Phys. Med. 44: 199–204, 2017
- 4) Tamura M, Monzen H, Matsumoto K, et al.: Mechanical performance of a commercial knowledge-based VMAT planning for prostate cancer. Radiat. Oncol. 13: 163, 2018
- Ueda Y, Fukunaga J, Kamima T, et al.: Evaluation of multiple institutions' models for knowledge-based planning of volumetric modulated arc therapy (VMAT) for prostate cancer. Radiat. Oncol. 13: 46, 2018
- 6) Kamima T, Ueda Y, Fukunaga J, et al.: Multi-institutional evaluation of knowledge-based planning performance of volumetric modulated arc therapy (VMAT) for head and neck cancer. Phys. Med. 64: 174–181, 2019
- 7) Chang ATY, Hung AWM, Cheung FWK, et al.: Comparison of planning quality and efficiency between conventional and knowledge-based algorithms in nasopharyngeal cancer patients using intensity modulated radiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 95: 981–990, 2016
- Fogliata A, Belosi F, Clivio A, et al.: On the pre-clinical validation of a commercial model-based optimization engine: Application to volumetric modulated arc therapy for patients with lung or prostate cancer. Radiother. Oncol. 113: 385–391, 2014
- 9) Kubo K, Monzen H, Ishii K, et al.: Inter-planner variation in treatment-plan quality of plans created with a knowledge-based treatment planning system. Phys. Med. 67: 132–140, 2019

# 国際学会参加記 AOCMP 2019参加報告

## 松田匠平*

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻放射線腫瘍学分野博士1年

## Report of AOCMP 2019

Shohei MATSUDA* Department of Radiation Oncology Tohoku University Graduate School of Medicine

## 1. はじめに

2019年10月28~30日にわたって開催された第19回ア ジア・オセアニア医学物理学会(19th Asia-Oceania Congress of Medical Physics: AOCMP)にて口頭発表をしたた め、その報告を行う.今年のAOCMPはオーストラリア西 部のパースにて開催された.パースは「世界で最も美しい 街」と謳われており、世界遺産であるピナクルズやロット ネスト島などの大自然のほか、珍しい動物、キングス・パー クという小高い丘で綺麗な夜景を楽しむことができる.ま さに文明と自然が調和した街であった.滞在期間中、時折 訪れた観光名所にも触れながら本報告をさせていただく.

## 2. AOCMPの概要と主な議題

今年のAOCMPはパース中心部にある5つ星ホテルPan Pacific Perthで開催された (Fig. 1). AOCMPとはアジア, オセアニア各地域の第一線で活躍する,医学物理,医用生 体工学,放射線医学,放射線治療,核医学,放射線防護, 放射線生物学,放射性薬品科学等に関する研究者が一堂に 会し,各分野における最新の研究報告やシンポジウムが行 われる国際学会である.今年はメンデレーエフが元素の周 期律を発見してからちょうど150年目にあたることから "Elements and Interactions"をテーマに掲げていた. 2019年は国際周期表年であり,医学物理分野にとっても 節目の年だったように思う.

近年はDeep learningによる画像診断やRadiomicsによ る予後予測等,放射線治療においても人工知能(AI)を用い た報告が多くなってきている.今回のAOCMPにおいて もやはりというべきか,急速に性能向上が進むAIを如何 に放射線治療に応用していくかがメインの議題の一つで あった.招待講演ではAIの精度とモデルの中身の解釈を どうするかが論点となった.一般的にAIは層を深くする ことでモデルが特徴を捉えやすくなり,学習精度が向上す ると言われている.一方で"深層"であるほどその特徴を "人間が理解すること"が難しくなってくる.そのため, 臨床で用いるにはモデルの特性を理解し,目的に応じてど ういった症例でうまく学習が機能するのか,もしくはしな

*E-mail: s.matsuda@med.tohoku.ac.jp



Fig.1 会場前での集合写真(筆者は一番右)



Fig. 2 筆者が口演している様子

いのかを吟味していく必要がある,といった内容だった. AI関連の研究をしている者の端くれとして,大変勉強に なるものばかりであった.

## 3. 自分の口演について

私は、「Development of convolutional neural networkbased automated segmentation using evolutionary algorithm on prostate MR images」というタイトルで口演を



Fig.3 キングス・パークからの夜景

行った(Fig. 2). Deep learningを用いてMR画像上の前立 腺を自動抽出するモデルを開発するという内容である. Deep learningを用いたモデルと言っても、その構造は多 種多様であり、実際どういった構造が最適なのかはよくわ かっていないのが現状である。もしこれを一から検証しよ うとすると莫大な労力と時間を要する問題がある。そこで 本研究では最適化問題を解くための数学的な手法である進 化的アルゴリズムに注目した。進化的アルゴリズムを用い て自動的に繰り返し最適解を探索することで、前立腺抽出 のための最適モデルを構築できる可能性がある。

今年は英語圏であるオーストラリアでの開催ということ もあって、例年よりもレベルの高いディスカッションが多 く交わされていた.私も例に漏れずオーディエンスからい くつか質問を受けたが、なかなか流暢に答えることができ なかった.引き続き研究を進めていくことは勿論、今後は 英語でディスカッションする力を養っていきたい.

## 4. ちょっとだけ観光

学会終了後に,パースで1番の観光名所と噂の「キング ス・パーク」に行ってみた.ちょっと小高い丘に登るとそ こではパース市内の夜景を一望でき,きらきらと光る街並



Fig. 4 オージービーフのステーキ

みが幻想的であった(Fig. 3). また, 折角オーストラリア に来たのだから本場のオージービーフを食べねば, という ことでステーキをいただくことに. 旨味の詰まった赤身の お肉が絶品だった(Fig. 4).

2019年9月からANAで成田〜パースの直行便が就航している. 今後日本からパースに行きやすくなったのは間違いない. 是非一度訪れてみることをお勧めする.

#### 謝辞

今回の国際学会に参加して海外の医学物理研究に触れら れたことは、今後の研究を進めていくうえで大変よい刺激 になりました.海外での口演は初めてではないものの、自 分の英語で説明し議論する力がまだまだ未熟であることを 痛感しました.次につなげられるように反省点を生かし て、今後も国際学会に挑戦していきたいと思います.

最後になりますが,AOCMP2019へ参加するにあたり, 日本医学物理学会より研究成果報告奨励金として旅費の援 助をいただきましたこと,心より御礼申し上げます.また, 本研究成果を発表するに至るまで指導していただいた先生 方と研究室のメンバーにこの場を借りて厚く御礼申し上げ ます.ありがとうございました.

# 国際学会参加記 EPSM & AOCMP 2019参加報告

## 中山雅央*1,2

¹Discipline of Medical Radiations, School of Health and Biomedical Sciences, RMIT University ²神戸大学大学院医学研究科放射線腫瘍学分野

## Report of EPSM & AOCMP 2019

Masao NAKAYAMA^{*1, 2}

¹Discipline of Medical Radiations, School of Health and Biomedical Sciences, RMIT University ²Division of Radiation Oncology, Graduate School of Medicine, Kobe University

第19回目となる Asia-Oceania Congress on Medical Physics (AOCMP) conference は 2019年10月28~30日にオー ストラリアのパースで開催された. AOCMPは Asia-Oceania Federation of Organizations for Medical Physics (AFOMP)により2001年から年1回行われており,オース トラリアでの開催は2003年のシドニー以来2回目である. 前年の時点ではクウェートで開催と発表されていたが演題 登録前に変更され,オーストラリアの医学物理学会 Australian College of Physical Scientists & Engineers in Medicine (ACPSEM) 主催の Engineering & Physical Sciences in Medical (EPSM) Conference との共同開催と なった.本稿ではその参加報告とともに開催国オーストラ リアの医学物理士に関しても述べたいと思う.

開催地のパースは広大な西オーストラリア州の州都で, スワン川に沿って自然と建物が調和したコンパクトな都市 であり(Fig. 1),その周辺の美しいビーチとともにロット ネスト島やピナクルズといった大自然が有名である.日本 からはちょうど今回の学会約2カ月前の9月に全日空が成 田〜パース間で直行便を就航させ,約10時間のフライト でアクセスが可能となった.私は現在メルボルンで留学中 であるが,国内といえども約4時間のフライトに加えて3 時間の時差があり,オーストラリア大陸の広さを感じさせ られた.メルボルンから車で参加した強者もおり,会場に 着くまでに4日かかったそうだ.この時期のパースの季節 は春で,Welcome Receptionが行われた学会前日27日だ けは最高気温37℃の異常な猛暑日だったものの,後の 3日間は日中25℃前後,天候も良好で快適に過ごせた.

会場はパース中心地の東側に位置するホテル Pan Pacific Perthの Function room フロアの貸し切りで,ロビーを挟 んで発表エリアと企業展示エリアに分かれていた.発表エ リアには4つの口演発表会場があり,会場前の廊下に沿っ てポスター発表が展示されているというスタイルであった (Fig. 2, 3).前回のアデレードで開催されたEPSMではポ スター発表はすべて電子ポスターであったのに対して,今



Fig.1 スワン川沿いから見たパースの街並み

回は紙ポスターのみであった.一般演題数は私がプログラ ム上で数えた限りでは288件(口演201件,ポスター87 件),これに招待講演等が加わり全体で約300件であった. EPSMと共催ということもあり,オーストラリア国内の 施設からの発表件数が圧倒的に多かったなか,日本からは 口演23件,ポスター20件とおそらくオーストラリアに次 いで多い演題数だったのではないかと思う.企業展示は約 20ブースあり,オーストラリアで展開している企業や関 連施設がメインであった.

演題の内容は治療計画やQAといった治療分野のセッ ションがやはり多く、またAIや3Dプリンターの応用、 MRIリニアックなど最近のトピックスに関連した演題も 多数発表されていた。特にAOCMPらしいセッションと しては、初日午前~夕方にかけて行われたEducation & Professional Standardsセッションで、AFOMPに加盟し ているマレーシア、インド、ベトナムといったアジア諸国 の医学物理士の現状に関する発表、議論が包括的に行われ ており、ほかの学会では見ることがない非常に興味深いも のであった。これらの多くの国で放射線治療の需要が高 まってきている一方、医学物理士の数は圧倒的に不足して

^{*} Discipline of Medical Radiations, School of Biomedical & Health Sciences, RMIT University, Bundoora Campus, Victoria 3083, Australia

E-mail: masao.nakayama@rmit.edu.au



Fig. 2 口演会場の様子



Fig. 4 懇親会 Gala Dinnerの様子. この後室内へ移動し, 食事 とともに夜遅くまでダンスパーティーが催された



Fig. 3 筆者,同じ研究室の大学院生と.彼女はミトコンドリアに着 目した金ナノ粒子の放射線増感効果に関してポスター発表 を行った

おり、教育、トレーニング、そして認定制度が不十分なな か、それらの課題に対してどのように取り組んでいるかが 主な内容であった. ほかに印象的だったのは最終日の Medical Physics Future Research Forumで、放射線治療 分野のなかで今後医学物理士に期待されていること、また 臨床と研究をどのように両立させていくかといった内容が 取り上げられており、学会閉会後の情報交換会的なフォー ラムであったにもかかわらず、ビール片手に多くの議論が 交わされていた.

私自身はサマリウムによる二酸化チタンナノ粒子の放射 線増感効果の向上に関する内容で15分の口演を行った. これまでの研究で二酸化チタンナノ粒子による放射線増感 効果を報告してきたが,今回の発表ではこれに高原子番号 のサマリウムを加えることによりinvitroでナノ粒子自体 の細胞毒性は変わらず,その増感効果は向上することを報 告した.詳しいメカニズムに関しては引き続き研究を行っ ているが,サマリウムによりナノ粒子とX線の反応断面積 が大きくなり、その結果生成される活性酸素種が増加した と考えている。前年のEPSMではナノ粒子のセッション があったものの今大会はなかったため, Radiobiology セッ ションでの発表となったが、最終日の最後のセッション枠 にもかかわらず多くの聴衆が集まり、放射線生物学に興味 をもっている医学物理士の多さを実感した.発表後の質問 もいただき有益な時間であったことは言うまでもない一方 で、英語での発表においてどうしてもこの質疑応答が不安 に感じることは多いと思う. 英語の聞き取りに加えて英語 で議論する力が必要となるため、単純な質疑応答でもこう いったことに慣れていないとスムーズに答えることは容易 ではない. こればかりは多くの日本人が抱えている課題か と思うが、本大会でも複数の日本の先生の演題が受賞した ように、発表内容は優秀なものばかりだと思うので、この ような国際学会で今後もより多くの先生方が発表されるこ とを楽しみにしている.

今回の大会はEPSM 共催ということもあり、会期中多 くのオーストラリアの医学物理士と交流する機会をもつこ とができた(Fig. 4). また留学中にいくつかのオーストラ リア国内の施設を見学させてもらっており、ここでオース トラリアの医学物理士について少し述べておきたいと思 う.オーストラリアの医学物理士はACPSEMが認定を 行っており、日本のような全般的な認定はなく、治療専門 医学物理士であれば Radiation Oncology Medical Physicist (ROMP)というように、治療、診断、核医学のそれぞ れの専門領域に最初から細分化されて認定される. これは 放射線技師も同様で、私が所属している RMITの技師コー スでは学部1年目から既に専門分野が分かれている. 医学 物理士においては大多数が物理系の学部出身者で、医学物 理士コースの修士課程を経て、臨床研修であるTraining Education and Assessment Program (TEAP)を完了した 後、認定されるという流れが一般的である。なお、オース トラリアの大学は附属病院をもたないため、TEAPを受け

るために大学外の病院に所属することになる. TEAPでは ACPSEMが定めるトレーニングガイドに沿った内容を行 い,各項目に課題や試験が課せられ,プログラム修了には 通常4~5年を要する.また認定後も経験年数とスキルに 応じてグレードが上がっていくシステムになっている.実 際の臨床業務はQA/QCに関することがメインで,普段の 治療計画は放射線技師が行うため,どちらかというと日本 より米国の医学物理士に近い印象をもった.現在認定され ているROMPは600人に満たない程度であるが,認定を もっていても特に都市部での医学物理士のポジションの競 争率は非常に高く,定員2人の枠に70人以上の応募があっ たという話も聞いた.今後どのように雇用を増やしていく かが課題の一つのようである.もし興味があれば詳細や最 新情報はACPSEMのウェブページで確認していただきた い.

次回のAOCMPは2020年10月8~10日にタイのプー ケットで開催される予定で,同6月末が演題登録の締め切 りとなっている.さらに2021年の開催地はバングラデ シュを予定しているというアナウンスもあった.EPSM は2020年11月2~4日,32年ぶりにプリスベンで開催さ れる.

最後になりましたが、このような貴重な機会を与えてい ただきまして日本医学物理学会、同国際交流委員会、およ び関係する先生方に心より御礼を申し上げます.

Jpn. J. Med. Phys. Vol. 40 No. 1: 42 (2020)

書評

# 『診療放射線基礎テキストシリーズ 放射線物理学』

本書は,診療放射線技師を目指している学生の教科書・ 参考書として執筆されたものである.最新の2020年版診 療放射線技師国家試験出題基準に則した内容となってお り,目次を見ると判るが,その順番まで出題基準とほぼ同 じ構成となっている.以下に,本書の特徴を紹介する.

## 診療放射線技師を目指す学生の教科書として

放射線物理学の分野において、壊変や相互作用などの非 常に多岐にわたる現象を理解することは、初学者にとって は容易なことではない.本書は、そのような現象を解説す る際に図をふんだんに使用しており、また、説明の後に具 体例を挙げている部分が多く、初学者にとって非常に理解 し易い構成となっている.また、原子と原子核、壊変、相 互作用の各項目について、とても詳細な部分まで解説され ており、数式も導入部分から詳説されている箇所が多く、 より理解を深められる内容となっている.

## 診療放射線技師国家試験の参考書として

本書は各章の詳細な解説とともに,章末に重要箇所を復 習できるように演習問題を載せている.演習問題は診療放 射線技師国家試験を受験するうえで重要となる内容が多 く,知識の定着がしやすい構成となっている.よって,国 家試験の参考書としても非常に有益である.

#### 医学物理士の教科書として

本書は放射線物理学について基礎から詳細に解説されて おり,診療放射線技師国家試験のみに限らず,第一種放射 線取扱主任者,医学物理士等の他の資格を取得する際にも 参考書の一つとして利用可能であると考える.

## それでは、本書を章ごとに紹介していく.

第1章は,放射線の定義から種類,性質などといった基礎の部分が簡潔にまとめられおり,以降の章における学習 の導入の役割を担っている. 編集委員:鬼塚昌彦,他 著者:鬼塚昌彦,他 発行所:共立出版 発行日:2019年3月



第2章は、原子と原子核についてまとめた章である。原 子については、ラザフォードやボーアの原子核模型などの 歴史的背景から要点が順序立てて整理されている。また、 量子数と電子軌道の小項目の部分では、パウリの原理と選 択則について表を使用して解説されている。原子核につい ては、質量欠損や核スピン、磁気モーメント等について図 を多く用いて説明されている。

第3章は、放射線の発生についてまとめた章であり、壊 変によるものとX線に分けて解説されている、壊変による 放射線の発生については、α壊変、β壊変、γ壊変について それぞれの特徴、それと競合する現象が図を使用して解説 されており、それぞれ実際の壊変の具体例を挙げている. X線については定義や制動X線の発生原理、特性X線につ いて詳説されている.

第4章は、放射線の相互作用について、光子、電子、重 荷電粒子、中性子に分けて述べられている。各粒子ともに、 相互作用が起こる過程が一から述べられており、また、図 をふんだんに使用して解説されている。重要となる数式も 導入部分から詳細に解説されている部分が多くみられる。

第5章は,超音波について,放射線物理学で取り扱う内容を要点に絞って解説されている.特に,音響インピーダンスやドプラ効果について,図を用いて説明がされている.

第6章は、核磁気共鳴について、共鳴周波数や緩和時間の解説がされている。特に共鳴周波数については、数式を 用いて詳細に述べられており、深い理解を得ることができ る内容となっている。

放射線を取り扱う技術者にとって,放射線物理学はその 業務を安全に行ううえで,身につけなければならない知識 の一つであると言える.本書は,放射線物理学を一から学 び直そうと考えている診療放射線技師にとっても適した 1冊である.

評者:桝田喜正(千葉大学医学部附属病院放射線部)

書評

# 『放射線物理学』

編著者:榮 武二,遠藤真広
 監修:日本医学物理学会
 発行所:(株)国際文献社
 発行日:2019年6月30日



医学物理学教科書シリーズは大学院レベルを想定した構 成となっている.医学物理学全般を体系的に網羅された和 書は少なく,医学物理学会自らが監修した待望のシリーズ である.医療で使用される診断機器や放射線治療装置の発 展は目まぐるしいものがあり,放射線物理学がこれらを理 解するために必要不可欠な基礎的知識であることは言うま でもない.したがって,医学物理学教科書『放射線物理学』 は放射線物理学の全般を基本的な原理から丁寧に解説して おり,正に大学院での学修に適した教材と言える.

本書の特徴は,原子核・原子,放射線と物質との相互作 用などでは量子力学での記述を必要最小限にとどめ,でき るだけ古典論の範囲で物理的モデルに基づき物理的意味に も言及しながら解説している.さらに荷電粒子の加速原理 や波動(超音波・電磁波)についても丁寧に述べられてい る.

まず第1章は「原子核の構造と原子核反応」である.こ の章では原子核の性質,核力と原子核モデル,原子核反応, 核分裂と核融合,原子核の崩壊について解説される.特に 原子核の性質については原子核の大きさ・形・安定性・半 経験的質量公式にとどまらず,原子核の角運動量とパリ ティ・磁気モーメントについてもわかりやすく述べられて おり,医学物理士に求められる原子核の基本的知識がすべ て取り上げられている.

第2章は「原子の構造」である.この章では原子構造の 基礎知識を得るための内容となっている.軌道電子に対す るシュレーディンガー方程式の解より量子数が与えられ, その結果として形成される原子の殻構造・電子配置を丁寧 に記述している.これらの知識により放射線と物質との相 互作用やゼーマン効果を現象論的に捉えることができる.

第3章は「放射線の発生」である.この章では、放射線 の分類・放射線場に関する基本的事項に続き、放射線の発 生源として、放射能・放射性壊変、制動X線・特性X線、 放射光、中性子の発生について、数式だけでなく図表を多 く用いて詳細に記述されており非常にわかりやすい構成と なっている.

第4章は「荷電粒子の加速原理」である.この章では装置の種類だけでなく原理的な部分から詳細に解説されている.前半では相対性理論に基づいた荷電粒子の加速原理, 軌道の安定性・ビームの集束性について,後半では具体的 にがん治療に用いられる加速器についても詳細に述べられている.

第5章は「荷電粒子と物質との相互作用」である.この 章ではクーロン力を介して自らのエネルギーを与える荷電 粒子線について解説されている.エネルギー損失について は数式を用いて表されているがその物理的意味にも言及さ れており,非常にわかりやすく展開されている.さらに阻 止能と飛程,多重散乱,ストラグリング,最後に荷電粒子 の種類に応じてそれらの特徴に基づいて線量分布が述べら れている.

第6章は「光子と物質の相互作用」である. この章では 前半に相互作用をミクロな視点から弾性散乱,光電効果, コンプトン散乱,電子対生成などを記述し,後半では光子 の減衰(減弱)について,マクロな視点から減衰係数・エ ネルギー吸収係数,線質・フィルタニング,半価層,ビル ドアップについて記述している.特に弾性散乱,光電効果 では,半古典論により丁寧に記述しているところは興味深 い.

第7章は「中性子と物質の相互作用」である.この章で は基礎的現象について記述されている.はじめに微視的断 面積と巨視的断面積の物理的意味について解説し,それら の関係についても言及している.散乱・吸収とそれに伴い 生じる核変換・放射化について具体的に核反応を例に挙げ ながら丁寧に解説されている.また輸送理論と拡散近似か ら中性子の拡散について詳細に記述されている.さらに BNCTで重要となる熱中性子の物理的特性,生体内での 相互作用についてわかりやすく記述されている.

第8章は「波動」である.この章では音波と電磁波を分けて解説している.前半では波動の基本的性質を波動方程 式から記述し超音波による加熱にも言及している.後半で は電磁波の物理的特性とその医学応用の基礎について詳細 に述べられている.

本書は学部レベルを想定した内容をさらに物理学の基本 法則から記述されており,さらに荷電粒子の加速の原理, 電磁波の医学応用について詳細に記述された放射線物理学 の書籍はあまり見受けられない.これから医学物理士を目 指す人だけでなく医学物理学領域の教育・研究職や医療技 術職の方にも是非薦めたい1冊である.

評者:阿部慎司 (茨城県立医療大学保健医療学部)

	_ 替	助く	> 吕	夕	
	只	- 1	A 只	1	
エレクタ	株 式	会 社	東 洋 メ デ	イック	株式会社
株 式 会 社	応 用	技 研	長瀬ラン	ダウア	株式会社
加速器エンジニア	リング株	式会社	株式会	社 日 立	製 作 所
住友重機械工	業株式	会社	ユーロメラ	ディテック	,株式会社
株式会社千代	田テク	ノル	公益社団法	人 日本生	体医工学会
株式会社通商	i 産 業 研	究社			

<u>~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~</u>	集 後	記	>>>>>	~~~	>>>>>	>>>>>	>>>>>>
本号では 2019 年 4 月の JSMP117・ の先生方に解説を書き下ろしていただ テーマに、「顔」を特徴づける生物学 による「顔」の把握、そしてマルチャ 放射線生物・診断・治療の三輪が揃 させる刺激的なシンポジウムだったと になれば幸いです. このほか本号では AOCMP2019 に 告のほか、書評もいただきました.ご ました皆様に厚く御礼申し上げます. 「医学物理」は今年より巻と発行年 発刊を進めてまいります.今後共会員 申し上げます. なお、このたびの新型コロナウイル した JRC2020 は Web 開催となること 方もいらっしゃるかと存じます.一刻 上げます.	■ JRS 前イっと参ごを員 くざり くろう おうりょう おうりょう たいしょう しょうしょう しょうしょう しょうしょう しょうしょう しょうしょう しょう	<ul> <li>記 シとのいたす。たち、2020</li> <li>ご シい選た時本、名か、2020</li> <li>ジ にした、</li> </ul>	◎ ポた展「弋ഹ」のわ「年友」伴た皆 ◎ ◎ ジしと顔迎画 先ら 第を , うま ● ◎	◇ ムしRにえが 主ず いど 4寸の (編◇ 医◇ でたいでく 方快 0う 月応ご 集◇ ここや応ご員 カマ 考そ しに笑 集◇	◇ ご Pじつ いく 巻ぎ ここ無 委 ≫ 講種Eたあの らご とよ 予当事 員 ≫ ~ 演瘍Tたる皆 の執 しろ 定たを 員 ≫	そのの台こ様 学筆 てし しらお 終くれ 「診照との 会い 全く てれ祈 膝 物	た頃所身をご 参た 4 5 おてり 成 7 名を術,感考 報き のい まるし い 7 1000000000000000000000000000000000000
Editorial Board T. Hasegawa (Chief) M. Akimoto F. Araki N. Kanematsu R. Kohno S. Sato S. Sugimoto Y. Takahashi A. Nohtomi M. Hashimoto T. Fujisaki T. Magome N. Matsufuji S. Minohara T. Yamamoto H. Watabe	新 新 2	量 集 委長委秋荒兼河佐杉高納橋藤馬松蓑山渡 社 4 員谷員元木松野藤本橋冨本崎込藤原本部 団	長川 不 昭成達大成伸 浩 人名 未男幸介香聡豊弘世也貴弘一徹司 日	▶ ( (((((((((((((((( 本) 1) 北 倉熊放放工順大九北茨駒放神北東 医 1) 男互身身⊥ラ隊州県切洋身を済れ (4)		<b>10</b> 病)学学(学)))医)学立学)学い学会(学))) たいうう (学)) (学) (学) (学) (学) (学) (学) (学) (学) (学	<b>生</b> 研究所) 研究所) 学) バンター)
c/o International Academic Publishing, Co., Ltd., 358–5 Yamabukicho, Shinjuku-ku, Tokyo 162–0801, Japan TEL: 03–6824–9384 FAX: 03–5227–8631	ד () T	= 162-08 株)国際 EL: 03-	801 東 祭文献社 -6824-9	〔京都 上内 )384	新宿区 FAX:	山吹岡 03-52	丁 358-5 227-8631

JSMP Editorial Office:

c/o International Academic Publishing, Co., Ltd., 332-6 Yamabuki-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162–0801, Japan TEL: 03–6824–9363 FAX: 03–5206–5332

ISSN: 1345-5354

Japanese Journal of Medical Physics [JJMP] is published four times per annual volume by the Japan Society of Medical Physics.

JJMP is indexed in Index Medicus and MEDLINE on the MEDLARS system.

公益社団法人日本医学物理学会編集事務局: 〒162-0801 東京都新宿区山吹町 332-6 (株) 国際文献社内

TEL: 03-6824-9363 FAX: 03-5206-5332

ISSN: 1345-5354

本誌は年1巻とし、1号、2号、3号及び4号として発 行します.

本誌の研究論文, 資料, 特集のレポート等は MEDLINE で検索できます.

# Japanese Journal of Medical Physics

目

次

卷頭	
	「腫瘍の「顔」をとらえる―生物学的不均一性に応じた放射線治療の幕開け―」
	特集号に寄せて
	蓑原伸一
/佐 4	
〈先し	/ 凹口本広子物理子云子側入云行集/ ポジウム・睡疸の「兡」をとらえる――生物学的不圴――性に広じた故射線治療の草閉け――
ビング	がクラム・産物の「原」でとうえる。土物子的1%3。 住に心した放射線冶原の審用的 説
111	機能と解剖を繋ぐMRI―放射線治療への新たな展開―
	飯間麻美,飯塚裕介,松尾幸憲,高山賢二,中本裕士,山本 憲,片岡正子,石守崇好,
	溝脇尚志, 富樫かおり
	核医学による治療計画の最適化とリアルタイム治療イメージングへの展開
	局橋美和子,山谷泰貨・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	理場内低酸系変動の可悦化と放射線生物子における息我   安井捕宮 松元慎五 稲油 修 Murali Charulari Krishna
	Radiomicsにトス分子分類と治療能略
	内山良一
	重粒子線治療のLET修飾
	稲庭 拓
解	
	米国医学物理学会タスクグルーフ 100 レホート
	瓜射線冶焼の前負マインメントへのリスク脾竹法の週用」の構成 
	水野統文 古谷智久 山本鋭二郎 飯鳥康大郎 伊藤芳紀 腾田昭一 里岡将彦
	川村愼二,橘 英伸,遠山尚紀,中村 勝,峯村俊行,中山優子
国際	学会参加記
	AOCMP参加記
	久保和輝····································
	AOCMP 2019 参加 報音 松田 F 平 37
	FPSM & AOCMP 2019 参加報告
	中山雅央
書	評
	『診療放射線基礎テキストシリーズ 放射線物理学』
	『放射線物理子』 「「「」」「」」「」」「」」「」」「」」「」」「」」「」」「」」「」」」 「」」「」」
	45
編集	後記
	<b>〈 本誌に掲載された著作物を複写したい方は, (社)日本複写権センターと包括複写許諾契</b>
	約を締結されている企業の方でない限り,著作権者から複写権等の行使の委託を受けてい
	💡 る次の団体から許諾を受けて下さい.
	< 〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3階 一般社団法人 学術著作権協会
	FAX: 03-3475-5619 E-mail: info@jaacc.jp
	◇ - 茎化物の転載・細記のとろた。 海宮四周の査装は、古校本合へ デ連效下さい、
	著作物の転載・翻訳のような、複写以外の許諾は、直接本会へご連絡下さい.

医学物理 第40巻 第1号

令和 2年3月31日発行 公益社団法人 日本医学物理学会 東京都新宿区山吹町358-5 (株)国際文献社内 平成 2 年 6 月11日第 4 種郵便物認可

定価 2,000円