

パイ中間子原体照射におけるヒストグラム・リダクション法による 障害発生確率の計算法と有用性

中川 恵一, 赤沼 篤夫, 青木 幸昌, 唐沢 克之,
牟田 信春, 寺原 敦朗, 小野木 雄三, 馳澤 憲二,
坂田 耕一, 佐々木 康人

CALCULATION OF COMPLICATION PROBABILITY OF PION TREATMENT AT PSI USING DOSE-VOLUME HISTOGRAMS

Keiichi NAKAGAWA, Atsuo AKANUMA, Yukimasa AOKI, Katsuyuki KARASAWA
Nobuharu MUTA, Atsuro TERAHARA, Yuzo ONOGI, Kenji HASEZAWA
Kouichi SAKATA and Yasuhito SASAKI

(Received 26 March 1991, accepted 4 June 1991)

Abstract In the conformation technique a target volume is irradiated uniformly as in conventional radiations, whereas surrounding tissue and organs are nonuniformly irradiated. Clinical data concerning radiation injuries that accumulate with conventional radiation are not applicable there without appropriate compensation. Recently a putative solution of this problem was proposed by Lyman using dose-volume histograms. This histogram reduction method reduces a given dose-volume histogram of an organ to a single step which corresponds to the equivalent complication probability by interpolation. As a result it converts nonuniform radiation into a unique dose to the whole organ which has the equivalent likelihood of radiation injury. This method is based on low LET radiation with conventional fractionation schedules, so when it is applied to high LET radiation such as negative pion treatment a high LET dose should be converted to an equivalent photon dose using an appropriate value of RBE. In the present study the histogram reduction method was applied to actual patients treated by the negative pion conformation technique at the Paul Scherrer Institute. Out of 90 cases with pelvic tumors that were evaluated 16 developed grade III-IV bladder injury, and 7 developed grade III-IV rectal injury. The 90 cases were divided into roughly equal groups according to the equivalent doses to the entire bladder and rectum. Observed complication rates and equivalent doses to the full organs in these groups could be represented by a sigmoid dose-effect relation. When RBE from a pion dose to a photon dose is assumed to be 2.1 for bladder injury, the observed rates of complications of the bladder fit best to the theoretical complication curve. When the RBE value was 2.3, the rates of rectal injury fit the theoretical curve best. These values are close to the conversion factor of 2.0 which is used in clinical practice at PSI. This agreement suggests the clinical feasibility of the histogram reduction method in conformation radiotherapy.

Key words: Complication probability, Dose-volume histogram, Histogram reduction method, Pion, RBE

はじめに

スイス, Villigen の Paul Scherrer Institute (以

下 PSI と略, 1987 年に旧 SIN が EIR と合併した
物理系研究所) でのパイ中間子放射線治療は 1982
年の phase II study 開始以来 1990 年 10 月末まで

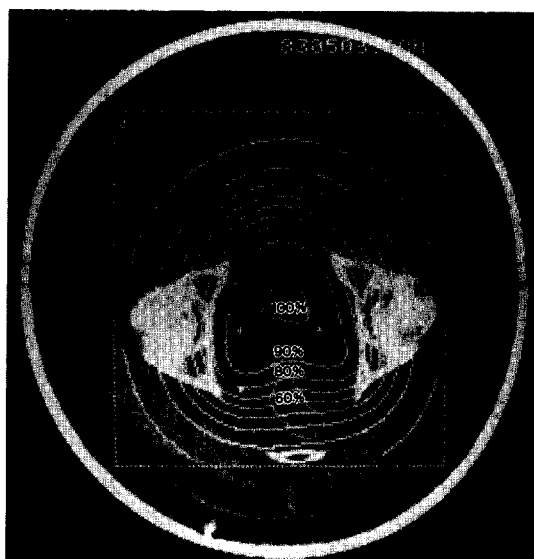


Fig. 1. A dose distribution with pion conformation technique in a case with bladder ca.

に 473 例に及んだ、590 MeV, 20 μ A の陽子線でベリリウムターゲットをヒットすることで発生する負パイ中間子は超伝導マグネットで 2 回曲げられ、360 度方向から患者体内に集中する。この照射機構は Piotron と呼ばれ、米国スタンフォード大学で開発されたものであるが、同大学ではテストのみが行われ、旧 SIN で初めて実用化された。Piotron の導入にあたっては Spot scanning technique が採用された。これは FWHM が x, y 方向に 4.5 cm, z 方向に 6.8 cm のフットボール状の固定されたスポットに対し治療寝台を 3 次元に運動させることにより患者体内で均一な高線量域を得るものである。Spot scanning technique はもともと低線量率を補うために開発された技法であるが、この方法によりパイ中間子による 3 次元原体照射が可能となり、今日その有用性が確立している^{1,2)}。

Phase II study では治療対象疾患は膀胱癌に絞られたが、治療成績に比べて膀胱および直腸の障害が多く、現在は対象外とされている。特に早期の膀胱癌は治療期間中に容積の変化をきたしがちで、原体照射の対象となりにくい点が理由と考えられている。代わって、局所進行軟部組織肉腫や前立腺癌が主な治療対象となり、良好な成績を挙

げている³⁾。

Fig. 1 に示す通り、その線量分布はわが国において普及している多分割絞りコリメータによる光子原体照射の線量分布とほぼ同等か、線量の集中性においてわずかに優っている。PSI では通常の放射線治療で行われている“広範囲照射+局所照射”を採用せず、初めから絞り込んだ原体照射が用いられることが多い。従って、標的容積周囲の臓器は 3 次的に不均一な照射を受けることになる。

一方、臓器の放射線障害に関するデータは主として TD 5, TD 50（それぞれ照射後 5 年に 5%, 50% の確率で重篤な臓器障害を引き起こす線量）の形でその臓器全体に均一に照射された場合の耐容線量として記載されることが多かったため、このような不均一な照射に対する臓器の耐容線量を求めることは極めて困難である。またパイ中間子では物理的吸収線量の他に生物学的効果も関与するので耐容線量の予想はさらに複雑となる。実際後述のようにパイ中間子治療後の晩期障害の頻度はかなり高い。

本研究では DVH を用いた臓器障害発生率の予測法 (Histogram reduction method) を骨盤内腫瘍に対するパイ中間子原体照射に適用し、その臨床的有用性を評価するとともに、線量と障害発生頻度を比較することでパイ中間子原体照射の臨床的 RBE の値に関しても考察する。

対象および方法

対象患者

1982 年から 1988 年までに PSI でパイ中間子治療を施行した骨盤腫瘍 161 例について解析した。骨盤内腫瘍を対象とした理由は、部位として例数が多いこと、膀胱および直腸の障害が多いこと、障害の評価が容易であることである。このうち、治療後 1 年以内に死亡したかまたはパイ中間子照射以外の治療がなされた 71 例が解析の対象から除外され、90 例が評価可能であった。なお、パイ中間子照射による障害で 1 年以内に死亡した患者は除外しなかった。90 例中、膀胱癌が最も多く 27 例、前立腺癌が 26 例、子宮頸癌が 20 例、軟部組織肉腫が 13 例、直腸癌が 2 例、子宮体癌が 2 例で

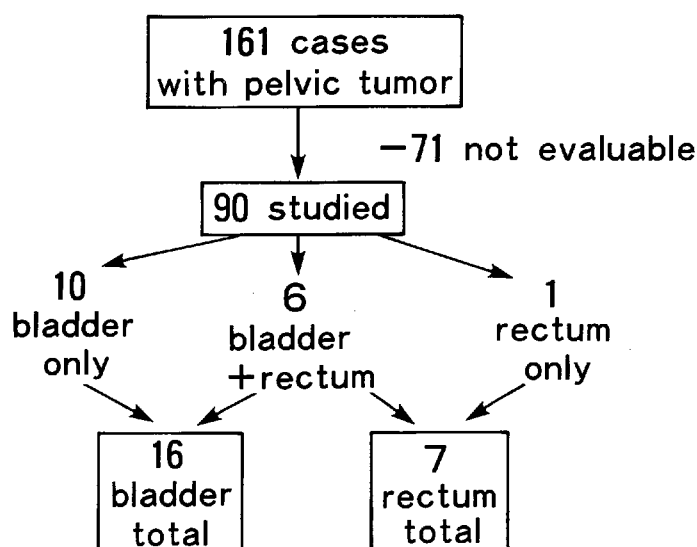


Fig. 2. Radiation injuries (RTCOG grade III-IV) in the bladder and rectum.

Table 1. Summary of the bladder and rectum complications in 17 cases with grade III-IV injuries

Case no.	Total dose (pion Gy)	Grade of bladder injury	Grade of rectal injury	Months to bladder injury	Months to rectal injury
1	30.0	3	0	6	—
2	41.5	4	0	17	—
3	30.6	4	1	5	5
4	36.0	4	4	5	9
5	34.0	3	1	8	8
6	36.0	4	4	6	12
7	36.0	4	3	6	11
8	30.6	4	4	20	20
9	34.0	3	2	8	9
10	36.0	3	1	7	5
11	34.2	4	2	10	12
12	36.0	3	4	6	12
13	36.0	4	2	16	17
14	34.2	4	0	4	—
15	36.0	0	4	—	14
16	36.0	3	0	11	—
17	32.0	3	0	4	—

あった。

放射線障害

パイ中間子照射の晩期障害の解析対象として膀胱および直腸を選んだ。90例中、計17例が膀胱または直腸に3度(RTCOG Grading system)以上の障害を認めた。Fig. 2の通り、11例が膀胱にのみ、1例が直腸にのみ、6例が膀胱および直腸に3

度以上の障害を認めた。Table 1に17症例の膀胱および直腸障害に関してのまとめを示す。

Dose-volume histogram

解析対象患者90例はすべてパイ中間子原体照射によって治療された。臨床トライアル開始直後の1982～1983年に治療された膀胱癌では広く傍大動脈リンパ節まで照射野に含めたが、1984年以

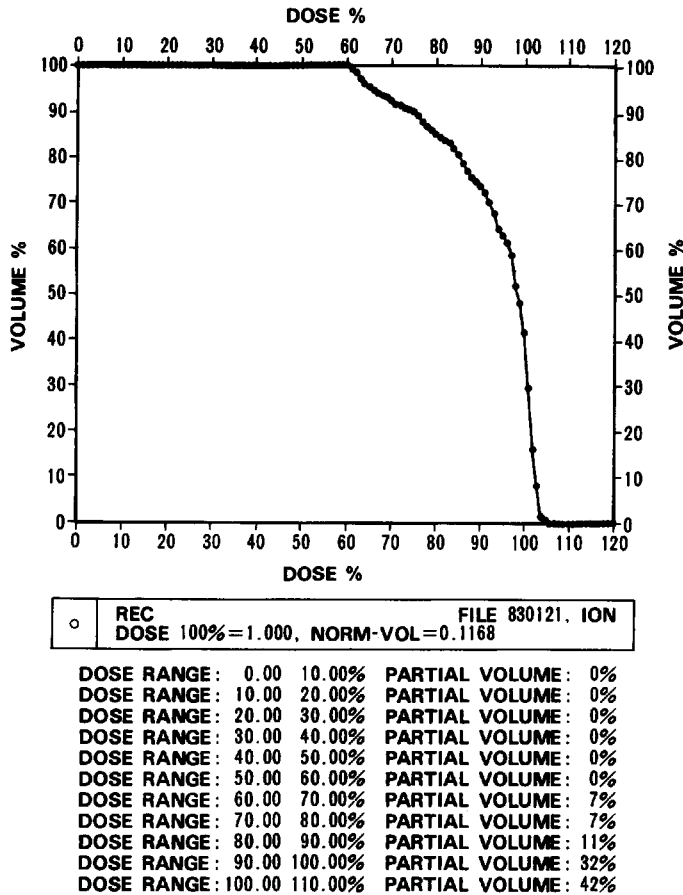


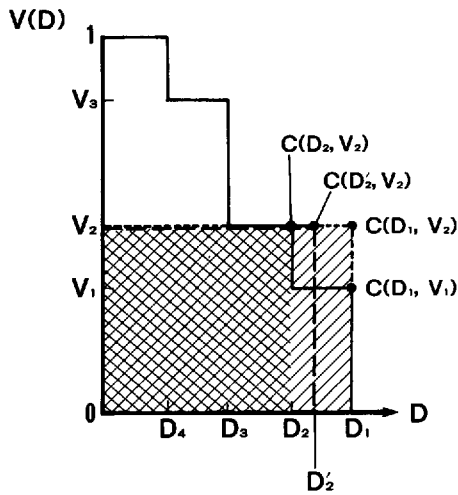
Fig. 3. A dose-volume histogram of the rectum from the dose distribution shown in Fig 1.

降の治療では予防的リンパ節照射は行わず、原発巣に絞った Target volume が採用された。Fig. 1 が膀胱癌に対する典型的線量分布であるが、前述の通り多分割絞りを用いた光子原体照射の線量分布よりやや線量の集中度に優れる程度のものである。PSI では Aarau の州立病院で撮影された CT 画像を MT を介して自家製の治療計画機に転送し、この CT 像上に最適化された線量分布を重ね合わせて表示する。Cumulative dose-volume histogram は各 CT 像上で臓器の輪郭を入力後、やはり独自に開発したプログラムによって作成される。Fig. 3 に Fig. 1 の線量分布に対する直腸の DVH を示す。

上記の 90 例について、膀胱および直腸の DVH を作成した。

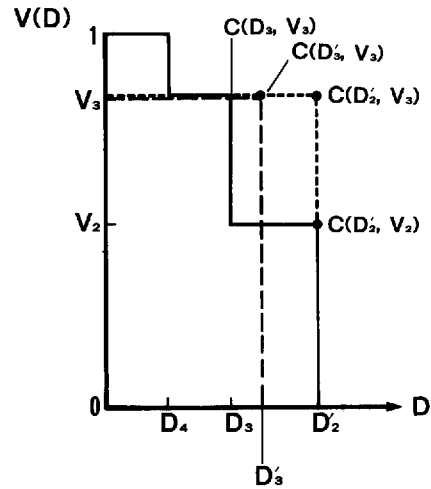
Histogram reduction method

DVH を用いて、3 次元的に不均一な照射をある臓器の障害に関して等価な、臓器全体への線量に変換する方法が Lawrence Berkeley 研究所の J. Lyman により報告された^{5,6)}。これは DVH のコーナーの数を右下から一つ一つ減らしていくため Histogram reduction method と呼ばれる。Fig. 4a は本アルゴリズムの第 1 ステップを示す。D2 の線量が V2 の容積に照射され、D1 の線量が V1 に照射されることと、単一の線量 D2' が V2 に照射されることは臓器の障害については等価である。これにより DVH のステップが一段小さくなる。Fig. 4b は第 2 ステップを示しており、D2' が V2 に照射され、D3 が V3 に照射されることによる障害は D3' が V3 に照射されることによる障害と等価である。この変換を繰り返して行くことで



$$C(D'_2, V_2) = [(V_2 - V_1)/V_2] \cdot C(D_2, V_2) + (V_1/V_2) \cdot C(D_1, V_2)$$

Fig. 4a. First step in process of the histogram reduction method. The text is referred as for $C(D, V)$.



$$C(D'_3, V_3) = [(V_3 - V_2)/V_3] \cdot C(D_3, V_3) + (V_2/V_3) \cdot C(D_2, V_3)$$

Fig. 4b. Second step in process of the histogram reduction method.

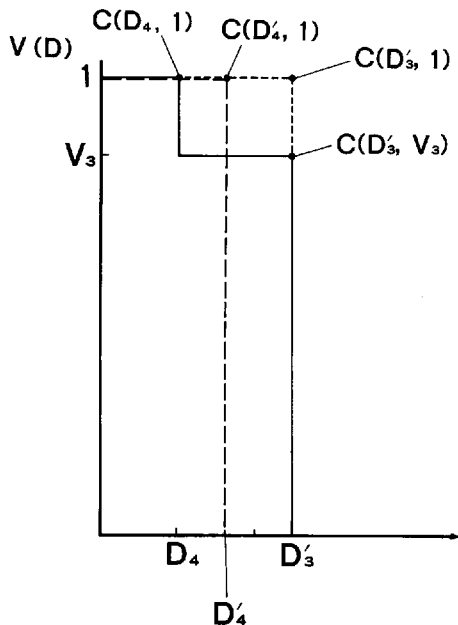


Fig. 4c. A completely reduced dose-volume histogram. D_4' is a dose in uniform radiation providing the same complication probability as the original non-uniform radiation does.

DVH は最終的に Fig. 4c のように 1 ステップのみのものとなり、障害についてはもとの不均照射

射と等価な、均一な分布における臓器全体への線量 (Fig. 4c では D_4') が得られる。臓器の一部に対する不均照射が臓器全体への均一な線量に置き換えることができるわけである。 D_2' 等 (一般には D_n') を求めるにあたり、障害発生確率関数 $C(D, V)$ が導入される。これは、線量と % volume の関数であり、次のように定義される。

$$P_c = C(D, V) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t \exp(-t^2/2) dt$$

$$t = (D - TD_{50}(V)) / \sigma(V)$$

$$TD_{50}(V) = TD_{50}(1) / V^n$$

$$\sigma(V) = m \times TD_{50}(V) \dots\dots\dots (1)$$

ここで $TD_{50}(1)$ は臓器全体に照射されたとき 5 年後に 50% の確率で重篤な臓器障害をもたらす線量 (50% tolerance dose) であり、Lyman は文献的考察から膀胱、直腸に対してそれぞれ 72 Gy および 75 Gy としている。 m と n の値は膀胱、直腸とも 0.1, 0.1 と仮定している。これを用いて D_n' は以下の関係を満たす値として決定される。

$$C(D_n', V_n) = (V_n - V_{n-1}) / V_n \cdot C(D_n, V_n) + (V_{n-1} / V_n) \cdot C(D_{n-1}', V_n)$$

Table 2. 90 cases are divided into roughly equal groups according to the equivalent doses to the entire bladder. Relationship between the equivalent doses and rates of observed bladder injuries in the groups is demonstrated.

Dose range (Gy)	Average dose (Gy)	Total cases (a)	Cases injured (b)	% Complication (b/a) × 100
<20	10.9	51	0	0
20-25	22.4	12	1	8
25-30	27.5	5	1	20
30-35	33.5	10	3	30
35-40	38.7	10	9	90
40-45	40.1	1	1	100
45-50	45.8	1	1	100

Table 3. Relationship between the equivalent doses to the entire rectum and rates of observed rectal injuries is demonstrated.

Dose range (Gy)	Average dose (Gy)	Total cases (a)	Cases injured (b)	% Complication (b/a) × 100
<20	14.4	53	2	4
20-25	22.5	20	1	5
25-30	28.3	12	2	17
30-35	30.9	4	1	25
35-40	37.0	1	1	100

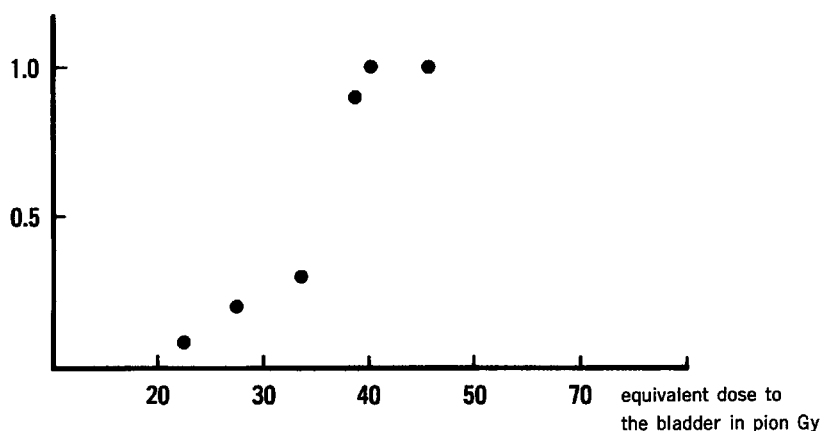


Fig. 5. The observed complication rates of the bladder in Table 2 are plotted against average equivalent doses to the entire bladder.

この方法を 90 例の DVH に適用し、臓器全体に均一に照射された際の障害に関する等価線量を膀胱と直腸について求めた。

結 果

本法によって求められた膀胱と直腸の等価線量

と観察された障害発生頻度との関係を Table 2, 3 に示す。等価線量は 5 パイオングレイ毎に区分してある。各グループ内の平均線量を横軸に、観察された障害発生の頻度を縦軸にとってプロットしたものが Fig. 5, 6 である。直腸障害については症例数が少ないものの、3 度以上の障害と膀胱、直腸

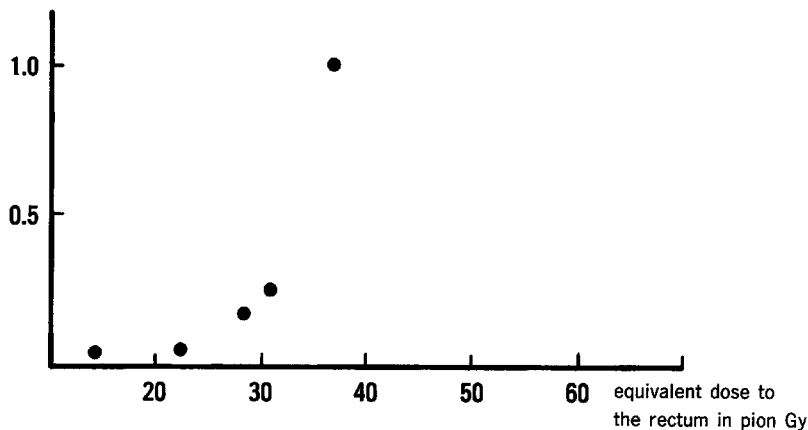


Fig. 6. The observed complication rates of the rectum in Table 3 are plotted against average equivalent doses to the entire rectum.

Table 4a. The summation of square deviations between observed complication rates and theoretical probabilities of the bladder against various values of RBE from 1.8 to 2.5 are demonstrated. P_{ob} is observed complication rate of the bladder. P_{theo} is theoretical complication probability of the bladder.

RBE	$\Sigma (P_{ob} - P_{theo})^2$
1.8	0.628
1.9	0.251
2.0	0.076
2.1	0.050
2.2	0.120
2.3	0.247
2.4	0.346
2.5	0.454

Table 4b. The summation of square deviations between observed complication rates and theoretical probabilities of the rectum against various values of RBE from 1.8 to 2.5 are demonstrated. P_{ob} is the observed complication rate of the rectum. P_{theo} is the theoretical complication probability of the rectum.

RBE	$\Sigma (P_{ob} - P_{theo})^2$
1.8	0.858
1.9	0.638
2.0	0.388
2.1	0.184
2.2	0.064
2.3	0.020
2.4	0.041
2.5	0.140

への等価線量との間にはシグモイド状の関係があることが分かる^{7,8)}。

パイ中間子治療の臨床的 RBE 値を単一の値と仮定し、Fig. 5, 6 の横軸の線量をコバルト換算した後、(1) 式から求めた膀胱および直腸全体への均一な線量に対する障害発生確率の理論的シグモイド曲線との比較を行った。RBE 値を 1.8 から 2.5 まで 0.1 間隔で変化させ、膀胱と直腸に関して理論値と観察値の差の自乗和を計算した結果が Table 4a, 4b である。膀胱では RBE が 2.1、直腸では 2.3 とすると両者は最もよく一致した。Fig. 7 は

RBE を 2.1 とした際の観察された膀胱の障害発生確率（黒丸）と理論的障害発生確率曲線（実線）との関係を示す。Fig. 8 は直腸に関して、RBE を 2.3 として同様の関係を示すものである。膀胱、直腸に関してそれぞれ RBE を 2.1, 2.3 とすることで観察値と理論値には良い一致がみられた。これらの RBE 値は現在 PSI のパイ中間子治療の臨床の場で、光子照射との換算に用いられている値 2.0 に近似する。

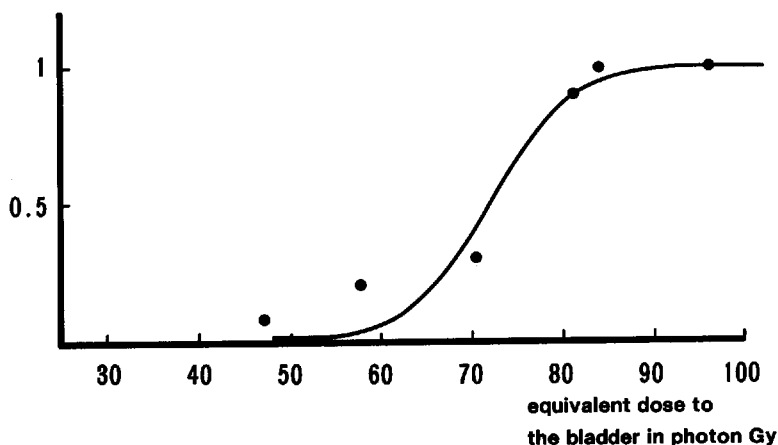


Fig. 7. A theoretical complication probability curve of the bladder (solid line) and the observed complication rates of the bladder (closed circle) when a RBE from total pion dose to total photon dose is 2.1.

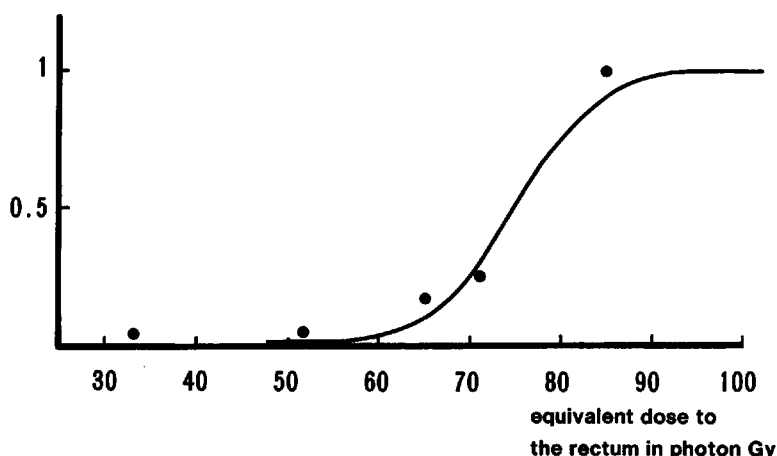


Fig. 8. A theoretical complication probability curve of the rectum (solid line) and the observed complication rates of the rectum (closed circle) when a RBE from total pion dose to total photon dose is 2.3.

結 論

(1) Histogram reduction method を用いることで、膀胱および直腸の等価線量と観察された障害発生頻度との間にはシグモイド状の線量-効果関係が成り立つことが分り、不均一照射の臓器障害確率の予想における本法の有効性が示唆された。
(2) 膀胱障害および直腸障害に関して、RBE をそれぞれ 2.1, 2.3 としてパイオングレイをコバルト換算すると観察された障害発生頻度は理論値とよく一致した。この値は今日臨床の場で用いられて

いる RBE 値 2.0 に近似する。

考 察

PSI でのパイ中間子治療は、高い生物学的効果と優れた線量集中性を兼ね備えており、今後の放射線治療の方向を示している。しかし一方、パイ中間子の生物学的効果による利得と線量分布による利得を別個に評価し得ないという問題点も存在する。今日でも、パイオンの利点が優れた物理的線量分布にあるのか、生物学的効果にあるのかについてのはっきりとした結論は出ていない。

RBE の値についても、パイ中間子原体照射の独特なスポットスキャンのため、一意的にその値を特定することが困難である。事実、Phase II study 開始後の 1982, 1983 年には膀胱癌の治療において高頻度の晩期障害を認めている。当時、PSI でのパイ中間子の臓器の障害に関する臨床的な RBE は総線量間で 1.5 程度と推定されていたが、現在では経験的に 2.0 前後と考えられている。従って、光子に換算した線量としては予想より過大な線量を投与したこととなり、高い障害頻度に結び付いたと考えられる。当時の RBE の過小評価の原因の一つは不均一照射による臓器障害の評価の困難さであると考えられる。

Histogram reduction method は近年普及しつつある原体照射法による臓器の不均一照射による障害発生率の確率を求める方法として注目を集めている。しかし、数例の臨床例にこれを適用してその相対的有用性をうたった報告はあるものの相当数の症例で本法で計算される理論的障害確率と実際に観察された障害頻度とを比較した報告は本研究が初めてである⁹⁾。本研究の問題点のひとつは本来光子原体照射を対象とする Histogram reduction method をパイ中間子原体照射に当てはめた点である。スポットスキニング法によるパイ中間子原体照射では RBE 値は各照射点毎に変わるが、現在この値を算出する手段がなく、物理的線量分布のみを本法で均一化した後、観察されたデータとの比較で RBE を求めるという方法をとった。その結果、本法は臓器が不均一な照射を受けた際の障害予測に有用であることが分かった。症例数が少なく、誤差は大きいと思われるが、総線量間の RBE 値は膀胱と直腸に関して 2.1 および 2.3 程度と示唆され、障害に関する臨床的 RBE 値 2.0 に近いものであった。このことはまた、不均一照射での Histogram reduction method の有効性を示すものと考えられる。

本法を用いた定量的な障害発生確率の予測には蓄積された症例の詳細な分析が必要となる。コバルト換算 70 Gy 以上の線量は、83 年以前に照射されたもので、今後はこうした高線量治療は行われるとは思われないため、高線量での障害発生に関するデータは集まりにくくなると考えられる。(こ

れは患者にとってはもちろん望ましいことではある) 従って、データの蓄積により本法の有用性を確立するためには、多施設間の協同研究等が必要となろう。とくにわが国で普及している光子原体照射は例数も多く、本法の有用性を検証する上で大きな寄与をすると考えられる。市販の治療計画装置上で DVH が計算できるようになってきたことはその支援となろう。今回は線量分布データがほぼ完全に参照できる点、臓器障害が比較的多かった点で PSI のパイ中間子原体照射を対象とした。今後は光子原体照射に関しても同様の評価を行い、報告したい。今後、有効なデータの集積とともに、不均一照射での障害発生確率計算の精度が増すことを期待する。

謝 辞

PSI での研究期間、貴重な助言を頂いた同研究所放射線治療部門 R. Greiner 博士、H. Blattmann 博士、A. Coray 博士に謝意を表する。

本研究の一部は厚生省癌研究助成金 90-26、高精度放射線治療のための画像管理システムの開発 (主任研究者伊藤彬)、文部省科学研究費助成金総合 A、局所進行がん治療における陽子線治療の適応選択に関する研究 (主任研究者辻井博彦)、文部省科学研究費助成金総合 B、原体照射に於ける照合法の開発研究 (主任研究者赤沼篤夫) によって行われた。

文 献

- 1) Von Essen, C. F., Battmann, H., Crawford, J. F. *et al.*: The pion: Initial performance and experience with pion therapy. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **8**: 1449-1509, 1982.
- 2) Von Essen, C. F., Blattmann, H., Bodendoerfer, G. *et al.*: The pion II: Methods and initial results of dynamic pion therapy in phase II studies. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **11**: 217-226, 1985.
- 3) Greiner, R., Blattmann, H., Thum P. *et al.*: A dynamic pion irradiation of unresectable soft tissue sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **17**: 1077-1083, 1989.
- 4) Douglas, B. G., Grulkey, W. R., Chaplin D. J. *et al.*: Pions and pig skin: Preclinical evaluation of

- RBE for early and late damage. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **12**: 221-229, 1986.
- 5) Lyman, J. T., Wolbarst, A. B.: Optimization of radiation therapy, III: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **13**: 103-109, 1987.
 - 6) Lyman, J. T., Wolbarst, A. B.: Optimization of radiation therapy, IV: A dose-volume histogram reduction algorithm. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **17**: 433-436, 1989.
 - 7) K. Nakagawa, A. Coray, H. Blattmann, G. Munkel, R. Greiner, A. Akanuma: Calculation of complication probability of pion treatment at PSI using dose-volume histograms. *Proceedings of Int. Heavy Particle Therapy Workshop*: 27-32, 1990.
 - 8) 中川恵一: パイ中間子原体照射における臓器障害発生確率の計算. 粒子線医学, **14**: 12-16, 1990.
 - 9) M. Austin-Seymour, G. T. Y. Chen, J. R. Castro *et al.*: Dose volume histograms analysis of liver radiation tolerance. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **12**: 31-35, 1986.

要旨：原体照射においては標的容積に隣接する臓器は不均一な照射を受けるため、従来の均一な線量分布でのデータを利用して、その障害発生の確率を予想することが困難である。この問題を解決する有力な方法にヒストグラム・リダクション法がある。これは障害発生確率関数を用いて複雑なドース・ボリウム・ヒストグラム（以下 DVH と略す）を単純化していき、その臓器全体に均一に照射された場合の障害に関する等価線量を求めるものである。本研究では本法をスイス PSI でのパイ中間子原体照射に応用してその有用性を評価した。骨盤内腫瘍 90 例で DVH を作成し、本法により膀胱および直腸の等価線量を計算した。等価線量と実際に観察された膀胱、直腸の障害頻度はシグモイド状の線量-効果関係を示した。膀胱障害に関しては総線量間の RBE を 2.1 として線量をコバルト換算すると、この線量-効果関係は理論的シグモイド曲線によく一致した。同様に直腸障害については RBE を 2.3 として換算すると理論曲線によく一致した。これらの値は PSI で臨床的に用いられている変換係数 2.0 に近似する。ヒストグラム・リダクション法は原体照射の障害発生を予測する上で有用と考えられる。