

令和元年5月10日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10309

研究課題名(和文) ASLを用いた頭頸部扁平上皮癌に対する放射線治療の治療効果予測

研究課題名(英文) Predicting response to radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma using arterial spin labeling

研究代表者

加藤 博基 (Kato, Hiroki)

岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：70377670

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,000,000円

研究成果の概要(和文)：子宮頸癌(扁平上皮癌)と病理診断され、放射線治療が施行された17例にMRIで intravoxel incoherent motion (IVIM) を撮像した。いずれの患者も治療前、20Gy終了時点、40Gy終了時点の3回のMRIを撮像した。治療終了後3ヶ月の時点の治療効果判定は、完全寛解(CR)群が11例、非CR群が6例だった。20Gy終了時点のADC、D、D*、fの変化率はいずれもCR群が非CR群より高かった。40Gy終了時点のADCの変化率はCR群が非CR群より高かった。IVIMは子宮頸癌(扁平上皮癌)に対する放射線治療または化学放射線治療の早期治療効果予測に補助的な役割を果たす。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の検討により、MRIの新しい撮像法である intravoxel incoherent motion (IVIM) は子宮頸癌(扁平上皮癌)に対する放射線治療または化学放射線治療の早期治療効果予測に補助的な役割を果たすことが分かった。IVIMのパラメータは放射線治療の途中段階において治療戦略、追加治療、経過観察を計画する際に有益な情報をもたらす、患者予後の改善に貢献することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：To assess if intravoxel incoherent motion (IVIM) imaging can be used to predict early response to chemoradiotherapy (CRT) in cervical cancer. IVIM imaging before and during CRT (at doses of 20 and 40 Gy) was performed in 17 patients with cervical squamous cell carcinoma. Three months after completion of CRT, the patients were divided into two groups, namely complete remission (CR [n = 11]) and non-CR (n = 6). The percentage changes of IVIM parameters (apparent diffusion coefficient [ADC], true diffusion coefficient [D], perfusion-related pseudo-diffusion coefficient [D*], and perfusion fraction [f] at a dose of 20 Gy and ADC at a dose of 40 Gy) were significantly higher for CR than non-CR groups (p < 0.05). IVIM may play a supplementary role for predicting early response to CRT in cervical cancer.

研究分野：放射線医学

キーワード：子宮頸癌 IVIM 放射線治療 治療効果予測

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌治療では癌の根治性とともに、機能や形態の温存を念頭に置く必要があり、放射線治療が重要な役割を果たす。放射線治療ではいったん開始した治療が適切かどうかを早い段階で治療効果を判定することが望まれる。近年、腫瘍の血流を評価することで放射線治療の治療効果を早期に予測するという報告が散見されるが、血流を評価する目的ではCTでヨード造影剤、MRIでガドリニウム造影剤の使用が必須であったため、腎機能が低下した患者や造影剤アレルギーの患者には施行できなかった。

Arterial Spin-Labeling (ASL) は造影剤を用いずに血流を評価できる非侵襲的なMRIの撮像法であり、灌流・拡散イメージング (Intravoxel Incoherent Motion: IVIM) や拡散尖度画像 (Diffusional Kurtosis Imaging: DKI) などと並んで次世代のイメージングとして期待されている撮像法の一つである。ASLは流入する動脈血を磁氣的に標識 (ラベリング) し、それらを内因性のトレーサーとして用いることで、非侵襲的に灌流画像を得ることができる非侵襲的な撮像法である。造影剤を用いないため、腎機能低下や造影剤アレルギーの患者にも繰り返し施行することができる。一般的には脳血流を評価する際に施行され、多くの中枢神経疾患 (脳血管障害、アルツハイマー型認知症などの変性疾患、側頭葉てんかんなど) でその有用性が報告されている。近年、MRI装置の高性能化が実現したため、ASLが中枢神経領域以外の様々な領域でも撮像できるようになり、今後はさらに広く応用されることが予測される。我々は既にASLを用いて耳下腺腫瘍の血流を評価し、耳下腺腫瘍の鑑別におけるASLの有用性を報告している。

近年、頭頸部扁平上皮癌に対する放射線治療の重要性はますます高まっている。化学放射線療法は局所進行性頭頸部扁平上皮癌に対する標準治療であり、放射線治療は早期喉頭癌に対する標準治療のひとつである。頭頸部扁平上皮癌に対する放射線治療の治療効果は治療途中で中間評価され、治療効果が良好の場合は治療が継続され、治療効果が不良の場合は治療の変更を検討する必要があるため、できるだけ早い段階での治療効果判定が望まれる。頭頸部癌に対する放射線治療の治療効果はダイナミック造影MRIやMR灌流画像で血流を評価することにより早期に判定できるとの報告があるが、これらは化学療法などで腎機能が低下した患者や造影剤アレルギーの患者には施行できないため、造影剤使用を必要としないASLが早期に治療効果を判定できれば臨床的に有用である。

2. 研究の目的

当初の目的は、頭頸部扁平上皮癌に対する放射線治療の治療効果予測におけるASLの有用性を検討することであった。

3. 研究の方法

平成28年度

[1] ASLの適切な撮像パラメータの設定

平成28年度はASLの適切なパラメータを設定した。我々が設定した撮像シーケンスのパラメータを以下に示す。pseudo-continuous arterial spin labeling (pCASL): labeling duration, 1800ms; post-label delay, 1280ms; TR, 4300ms; TE, 12ms; flip angle, 90°; FOV, 240×240mm; matrix, 80×80 (recon 128×128); slice thickness, 5mm; number of slices, 20; scanning time, 4m26s, intravoxel incoherent motion (IVIM): single-shot spin-echo echo-planar imaging (EPI); TR, 4500ms; TE, 65ms; flip angle, 90°; b-values, 0, 50, 100, 200, 400, 800; FOV, 240×240mm; matrix, 80×80 (recon 128×128); slice thickness, 5mm; number of slices, 20; scanning time, 3m09s, diffusion kurtosis imaging (DKI): single-shot spin-echo echo-planar imaging (EPI); TR, 4500ms; TE, 64ms; flip angle, 90°; b-values, 0, 500, 1000, 1500; FOV, 240×240mm; matrix, 80×80 (recon 128×128); slice thickness, 5mm; number of slices, 20; scanning time, 3m22s, dynamic contrast-enhanced (DCE) perfusion: three-dimensional (3D)-T1 fast field echo (T1-FFE) sequence; TR, 119ms; TE, 2.3ms; flip angle, 60°; temporal resolution, 4s; dynamic phase, 15 phases; FOV, 240×240mm; matrix, 128×102 (recon 320×128); slice thickness, 5mm; number of slices, 20; scanning time, 1m01s。これらの画像データを解析ソフトまたはビューワソフトに入力すると、定量値の算出が可能となった。

平成29年度

[2] 画像データの取得

平成28年度末 (2017年1月) から本研究の研究対象 (頭頸部扁平上皮癌の放射線治療前) の患者に対して本研究の説明を行ってきたが、平成29年度末 (2018年3月末) までに同意した頭頸部扁平上皮癌の患者はわずか4名であった。当院では未治療の頭頸部扁平上皮癌に対して放射線治療を行う頻度が低く、平成29年度中に同意患者の少なさに危機感を覚えたため、下記の通りに研究内容を変更することにした。当院では産婦人科により婦人科癌 (子宮頸癌・子宮体癌・卵巣癌) を多く診療しているため、対象疾患を頭頸部扁平上皮癌から子宮頸癌に変更した。子宮頸癌は扁平上皮癌が占める割合が多く、頭頸部扁平上皮癌と同様に放射線感受性が高い腫瘍である。子宮頸癌が存在する骨盤内ではarterial spin labeling (ASL) および

dynamic-contrast enhanced (DCE) perfusion を撮像して腫瘍の血流を評価することが難しいため、撮像シーケンスを intravoxel incoherent motion (IVIM) に変更した。そして当初の計画通り、それぞれの患者に対して 治療前、20Gy 終了時点、40Gy 終了時点の 3 回の MRI を撮像することにした。

平成 30 年度

[3] 画像データの解析

各患者において 3 回撮像された IVIM から以下のパラメータを算出した：apparent diffusion coefficient (ADC), true diffusion coefficient (D), perfusion-related pseudo-diffusion coefficient (D*), and perfusion fraction (f)。このパラメータを用いて、20Gy 終了時点の変化率： $\%Value_{20Gy} = (Value_{20Gy} - Value_{pre}) / Value_{pre} \times 100\%$ および 40Gy 終了時点の変化率： $\%Value_{40Gy} = (Value_{40Gy} - Value_{pre}) / Value_{pre} \times 100\%$ を計算した。治療終了後 3 ヶ月の時点で病理所見または MRI 所見で治療効果判定を行ったところ、CR (complete remission) 群が 11 例、非 CR 群が 6 例であったため、20Gy 終了時点の変化率と 40Gy 終了時点の変化率を CR 群と非 CR 群で比較した。

4. 研究成果

$\%ADC_{20Gy}$ ($39.0 \pm 16.9\%$ and $14.1 \pm 20.5\%$), $\%D_{20Gy}$ ($37.4 \pm 23.7\%$ and $13.5 \pm 9.7\%$), $\%D^*_{20Gy}$ ($1.7 \pm 1.0\%$ and $0.7 \pm 0.5\%$), $\%f_{20Gy}$ ($12.7 \pm 7.3\%$ and $5.2 \pm 3.5\%$)はいずれも CR 群が非 CR 群より高かった。 $\%ADC_{40Gy}$ ($73.3 \pm 38.5\%$ and $34.4 \pm 20.7\%$) は CR 群が非 CR 群より高かった。IVIM は子宮頸癌(扁平上皮癌)に対する放射線治療または化学放射線治療の早期治療効果予測に補助的な役割を果たすと考えられた。IVIM のパラメータは放射線治療の途中段階において治療戦略、追加治療、経過観察を計画する際に有益な情報をもたらし、患者予後の改善に貢献することが示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

1. Hiroki Kato, Kae Esaki, Takahiro Yamaguchi, Hidekazu Tanaka, Kimihiro Kajita, Tatsuro Furui, Ken-ichirou Morishige, Satoshi Goshima, Masayuki Matsuo. Predicting Early Response to Chemoradiotherapy for Uterine Cervical Cancer Using Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging. Magnetic Resonance in Medical Sciences. In press. DOI: 10.2463/mrms.tn.2018-0138.

[学会発表](計 2 件)

1. 発表者名：加藤博基，松尾政之，発表課題：ASL および IVIM を用いた耳下腺腫瘍の鑑別，学会名：日本医学放射線学会 第 164 回中部地方会，発表年月日：2018 年 7 月 7 日，発表場所：岐阜大学（岐阜県・岐阜市）

2. 発表者名：Hiroki Kato，Kae Esaki，Takahiro Yamaguchi，Hidekazu Tanaka，Masayuki Matsuo，発表課題：Predicting early response to chemoradiotherapy for uterine cervical cancer using intravoxel incoherent motion MR imaging，学会名：第 46 回日本磁気共鳴医学会大会，発表年月日：2018 年 9 月 8 日，発表場所：ホテル日航金沢（石川県・金沢市）

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：

番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：松尾 政之
ローマ字氏名：Masayuki Matsuo
所属研究機関名：岐阜大学
部局名：医学（系）研究科（研究院）
職名：教授
研究者番号（8桁）：40377669

研究分担者氏名：田中 秀和
ローマ字氏名：Hidekazu Tanaka
所属研究機関名：岐阜大学
部局名：医学部附属病院
職名：助教
研究者番号（8桁）：30509782

研究分担者氏名：水田 啓介
ローマ字氏名：Keisuke Mizuta
所属研究機関名：岐阜大学
部局名：医学（系）研究科（研究院）
職名：准教授
研究者番号（8桁）：10190638

研究分担者氏名：青木 光広
ローマ字氏名：Mitsuhiro Aoki
所属研究機関名：岐阜大学
部局名：医学（系）研究科（研究院）
職名：准教授
研究者番号（8桁）：30283302

(2)研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。