

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2013

課題番号：21591602

研究課題名(和文) 脳腫瘍への放射線照射後におこる認知機能低下の病態解明と早期予測診断法の開発

研究課題名(英文) Investigation of decline of neurocognitive function after cranial radiation therapy for brain tumors and exploring early diagnostic method

研究代表者

青山 英史 (Aoyama, Hidefumi)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：80360915

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：脳腫瘍の放射線治療後に時に発生する記憶力低下は患者の生活の質を著しく低下させる。本研究では、その早期診断法開発の一部として日本語版認知機能バッテリー(NCB)を作成し、脳放射線治療前後で経時的に認知機能を測定し、拡散強調テンソル画像と比較検討を行った。その結果、全脳照射を行った症例では治療後4か月目では短期記憶の低下が起こるが、8か月目には改善、12ヶ月目に再低下すること、脳放射線照射後の白質構築変化は脳梁部で最も大きいことを明らかにした。なお本研究で作成したNCBはResponse Assessment in Neuro-Oncology groupから国際標準として提唱した。

研究成果の概要(英文)：Adverse radiation effect after brain radiation may cause severe deterioration of neurocognitive function (NCF). The lack of standardized objective scale to determine the severity of the decline of NCF has been an obstacle to investigate the way to prevent and/or treat this condition. We assorted Japanese version of neurocognitive battery which is compatible to those used in Western countries. In a prospective study, this NCB demonstrated deterioration of NCF 4 months after whole-brain radiation therapy (WBRT), recovery at 8 months, and decline at 12 months. In the examination of diffusion tensor imaging, mean diffusivity (MD), which could be a potential index to determine the damage to white matter, continued to increase overtime. At 8 months after radiation, the magnitude of %difference of MD compared with baseline was greatest at corpus callosum followed by cingulate. The correlation of findings in DTI and NCB is a matter of further investigation.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：放射線治療 認知機能 脳腫瘍 拡散テンソル画像

1. 研究開始当初の背景

研究開始に先立ち、研究主任者らは転移性脳腫瘍を対象とした脳放射線照射法に関する無作為割り付け試験を行い、治療後早期と2年以降で、定位照射単独治療を受けた群に比べ全脳照射併用療法群で認知機能の温存割合に違いがあることを明らかとし(図1)、腫瘍の制御と放射線晩期反応のいずれも認知機能を維持するためには重要であることが明らかにした(JAMA 2006、Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007)。これまで本邦には長谷川式やMMSEなど簡易的な認知機能検査が多用されてきたが、より繊細な変化を反映し、かつ日本の臨床現場でも使用可能な評価指標の確立が待たれていた。

2. 研究の目的

- (1) 脳腫瘍に対する放射線治療前後の診察に導入可能な認知機能検査を確定する。また、それは海外でのデータと比較検討可能なものとする。
- (2) 脳照射後、認知機能の経時的変化を検証する。
- (3) 拡散強調テンソル画像を用いて白質構築の経時的変化の検証し、更に認知機能との関連性を検討する。

3. 研究の方法

- (1) 研究の基礎となる日本語版認知機能バッテリー(NCB)を作成する。
- (2) 自主臨床試験「拡散強調テンソル画像(DWI)による転移性脳腫瘍放射線照射後の放射線脳障害早期診断法の開発: Fractional Anisotropy (FA)と認知機能およびQOLとの関連性の検討」を行うと同時に、同研究で作成したNCBの妥当性を検討する。

4. 研究成果

- (1) 全脳照射を行った症例では治療後4か月目では短期記憶の低下が起こるが、8か月目には改善すること。また、この変化は従来のMMSEでは評価不能であり、同NCBの鋭敏さが示され、本NCBの妥当性が示唆された。(図2)
- (2) 治療後4か月時点での検査値は12か月時点での値と有意な相関を示し、前者が白質脳症の前駆指標となる可能性があることが示唆された。
- (3) 脳放射線照射後の白質構築の変化は部位によって異なり、脳梁部で最も大きいことなどが明らかになった。ただし変化指標とした平均拡散能は経時的な悪化を認

め、8か月時点での認知機能の改善と乖離がみられた。(図3)その原因解明は今後の研究課題として残った。

(4) 国際的な研究組織である Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) groupの委員となり、本研究で作成した日本語版NCBを国際標準的バッテリーとしての共同提言した(Lancet Oncol, 2013)。

図1 定位照射単独治療、定位+全脳照射治療群の認知機能温存割合

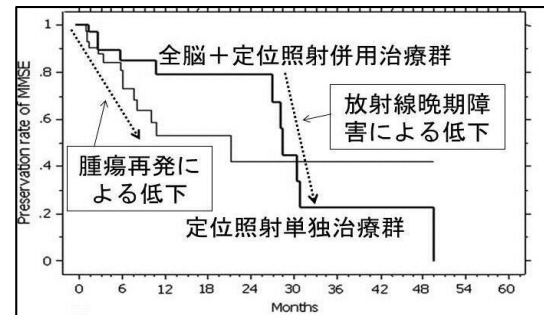
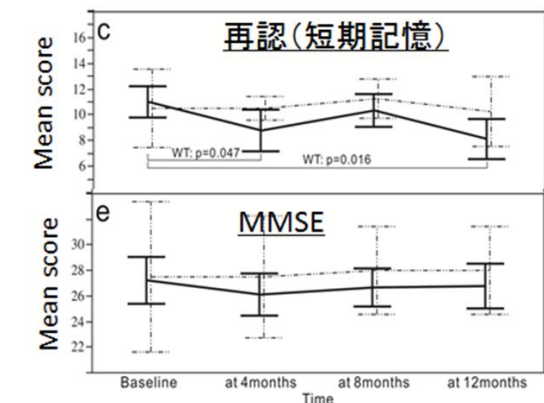


図1 転移性脳腫瘍の照射法別、認知機能温存率

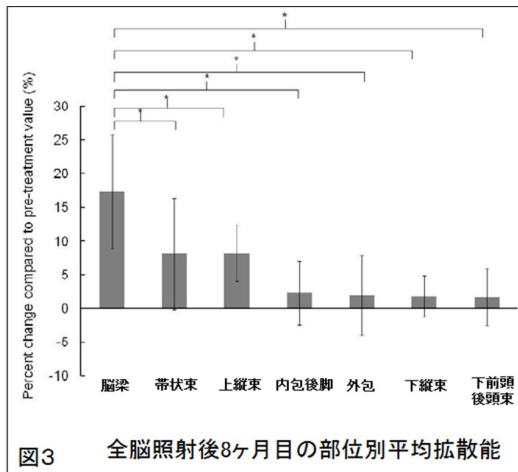
脳放射線治療後早期(約2年間)は定位単独群で認知機能温存率は高い。しかし治療後2年以降では全脳併用群で温存割合が高くなる。これは早期では脳腫瘍の再発が、晩期では放射線による脳への影響が認知機能に強く影響を与えていることを反映していると考えられる。

図2 認知機能バッテリーを用いた脳放射線治療後の認知機能値の経時的変化



短期記憶は脳放射線治療後4ヶ月目では有意に低下しているが、8ヶ月目では治療前と同程度まで改善している。しかし12ヶ月目では再び4ヶ月目と同程度まで低下していることが示された。これらの変化は従来の簡易的認知機能検査法(Mini-Mental Score Examination: MMSE)では有意な変化として検出されないことから、本研究で開発した認知機能バッテリーの有効性が示された。

図3 治療前と全脳照射後8ヶ月目での平均拡散能変化割合



脳治療後の白質構築の変化は部位によって違いが見られ、脳梁部でもっとも変化が大きく、次いで帯状束、上縦束で大きいことが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計28件)

1. Symptomatic outcomes in relation to tumor expansion after fractionated stereotactic radiation therapy for vestibular schwannomas single institutional long-term experience. Aoyama H, (1st/7), Onodera S, Shirato H. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. (査読有) 85: 329-334. 2013
2. Challenges relating to solid tumour brain metastases in clinical trials, part 1: patient population, response, and progression. A report from the RANO group. Lin NU, Aoyama H, (3rd/25), et al. Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group. *Lancet Oncol*. (査読有) 14: e396-406. 2013
3. Challenges relating to solid tumour brain metastases in clinical trials, part 2: neurocognitive, neurological, and quality-of-life outcomes. A report from the RANO group. Lin NU, Aoyama H, (13th/22), et al. Response

Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group. *Lancet Oncol*. (査読有) 14: e407-416. 2013

4. The Role of Whole Brain Radiation Therapy for the Management of Brain Metastases in the Era of Stereotactic Radiosurgery. Abe E, and Aoyama H (2nd/2). *Curr Oncol Rep*. (査読有) 14: 79-84. 2012
5. Radiation therapy for brain metastases in breast cancer patients. Aoyama H. *Breast Cancer*. (査読有) 18: 244-251. 2011
6. Long-term Outcomes of Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Intracranial Skull Base Benign Meningiomas in Single Institution. Onodera S, Aoyama H, et al. *Jpn J Clin Oncol* (査読有). 2010; 41:462-468
7. Clinical outcomes of stereotactic brain and/or body radiotherapy for patients with oligometastatic lesions. Inoue T, Aoyama H, Onodera S, et al. *Jpn J Clin Oncol*. (査読有) 2010;40:788-794.

[学会発表](計26件)

1. (招待講演) 青山英史. 転移性脳腫瘍に対する放射線治療後の認知機能評価、第4回国際放射線神経生物学会大会、高崎市、2014年1月17日
2. (招待講演) Aoyama H. Brain metastasis - What is the optimal radiotherapy? -. The 24th International Symposium Foundation for Promotion of Cancer Research. Malignant Brain Tumors: The Present Status and Future Prospects, Nov 23-25, 2011, Tokyo, Japan

3. (招待講演) 青山英史. 定位照射単独か、全脳照射併用か? 第 52 回日本肺癌学会 (大阪市、2011 年 11 月 3 日)
4. (招待講演) Aoyama H. Neurocognitive decline, WBRT vs. Intracranial progression." Brain Metastases Emerging Therapeutic Strategies and Opportunities for Basic and Translational Research. Sep 16th 2011, Marseille, France
5. (招待講演) Aoyama H. Clinical outcome for intracranial lesions. Symposium 2 Clinical Outcome of Stereotactic Irradiation: First International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique. Feb 3-4, 2011, Kyoto, Japan
6. (招待講演) 青山英史. 転移性脳腫瘍の放射線治療、第 75 回熊本放射線腫瘍研究会 (熊本市、2010 年 12 月 3 日)
7. Aoyama H., Onodera S. et al. Conventionally Fractionated Stereotactic Radiotherapy For Vestibular Schwannoma: A Single Institutional Long-term Outcomes. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) 52nd Annual Meeting, Oct 31 -Nov 4, 2010, San Diego, USA
8. Onodera S, Aoyama H, et al. An Internationally Compatible, Japanese Neurocognitive Function Test Battery for the Assessment of Radiation-induced Brain injury. A Oct 31 -Nov 4, 2010, San Diego, USA
9. (招待講演) 青山英史. 転移性脳腫瘍の放射線治療: 乳癌と非小細胞肺癌の違い、第 11 回よこはま乳癌シンポジウム (横浜市、2010 年 10 月 2 日)
10. (招待講演) 青山英史. 転移性脳腫瘍の放射線治療: 放射線腫瘍医の立場から、第 19 回日本定位放射線治療学会 (大津市、2010 年 7 月 30 日)

〔図書〕(計 7 件)

1. 青山英史 中枢神経腫瘍・胚細胞系腫瘍 (p 213-216) 臨床放射線医学-最新知見に基づいた放射線治療の実践 南江堂 2012 年 12 月 5 日
2. 青山英史 定位放射線治療(頭蓋内) / 平岡真寛 編: これだけは知っておきたい! 放射線療法 Q&A 基礎知識と最前線 がん治療レクチャー Vol. 2, No. 1, 2011, p 24-29 総合医学社

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青山 英史 (AOYAMA, Hidefumi)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号: 80360915

(2) 研究分担者

寺江 聡 (TERAE, Satoshi)
北海道大学・大学病院・准教授
研究者番号: 40240634

(2) 研究分担者

志賀 哲 (SHIGA, Toru)
北海道大学・医学(系)研究科・准教授
研究者番号: 80374495

(3) 連携研究者

小野寺 俊輔 (ONODERA, Shunsuke)
北海道大学・医学(系)研究科・特任助教
研究者番号: 30374458