

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 15 日現在

機関番号：72696

研究種目：若手研究(B)

研究期間：平成 22 年度～24 年度

課題番号：22791231

研究課題名（和文）脳血管内治療時の被ばく測定法標準化と放射線防護剤併用治療に関する基礎的臨床的研究

研究課題名（英文）Standardization of patient dosimetry and investigation of the efficacy of radioprotective agent during neuroendovascular procedure

研究代表者

早川 幹人 (HAYAKAWA MIKITO)

公益財団法人冲中記念成人病研究所 研究員

研究者番号：80450229

研究成果の概要（和文）：蛍光ガラス線量計を用いた脳血管内治療時の直接的被ばく線量測定法を開発、確立し、実際の脳血管内治療症例において計測を行なった。実際の治療症例における最大皮膚照射線量が 3Gy を超える頻度、治療手技毎の一過性脱毛の発現率を明らかにした。また、血管造影装置（シングルプレーン装置、バイプレーン装置）間の被ばく線量分布の差異を明らかにした。加えて、リアルタイムで皮膚照射線量を推定可能な血管造影パラメータである総透視時間、面積線量積と最大皮膚透過線量との良好な相関を明らかにし、術中の被ばく低減方法を考案した。これらの結果は将来の脳血管内治療における被ばく線量低減、ひいては被ばく防護剤の臨床応用において重要な基礎資料となる。

研究成果の概要（英文）：We established a direct dosimetry method of patients' entrance skin doses during neuroendovascular procedure using multiple radiophotoluminescence glass dosimeters. We applied this dosimetry system in clinical neuroendovascular settings, and clarified the frequency of maximum entrance skin dose (ESD) over 3 Gy, the prevalence of temporary epilation as a radiation-induced skin injury, and the difference of radiation-dose distributions between single-plane and bi-plane angiography equipments. In addition, we clarified that total fluoroscopic time and dose-area products were clearly related to maximum ESD and we could estimate the ESD in real-time during neuroendovascular procedure. These results could be the fundamental data to reduce radiation exposure during neuroendovascular procedure and to apply the radioprotective agent in a clinical setting in the near future.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：放射線科学

科研費の分科・細目：

キーワード：蛍光ガラス線量計、皮膚透過線量、インターベンショナル・ラジオロジー、医療被ばく、脳血管内治療

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

IVRによる患者の被ばく線量は1回の治療手技で数Gyを超え、照射時間も数時間単位になることが多い。そのため患者の被ばくが問題となり、ICRP（国際放射線防護委員会）は2001年にPublication 85として「IVRにおける放射線傷害の回避（和題）」を出した。この中で、患者の皮膚線量に応じて（3Gy以上、繰り返す手技の場合は1Gy以上）経過観察等の処置をとるべきであると述べている。しかし、IVR被ばく線量の測定法については、その正確性・汎用性において確立された方法はない状況であった。このようななか、毛髪の生えた球面状の頭部に多くの線量計を短時間で設置する方法として、研究協力者（盛武）らは蛍光ガラス線量計（radiophotoluminescence glass dosimeter; RPLD）素子（Dose Ace, 千代田テクノ）を頭頸部一体型の帽子の上にあらかじめ装着し、更にその帽子を患者に被せるという手法を考案して特許を取得した（2009年北米特許、のち2011年に国内特許第478476号取得、Radirec[®]）。これにより、今までのTLD（熱蛍光線量計）などを使用した直接的な測定法で報告されている欠点、すなわち測定作業労力の問題を大幅に改善することに成功し、実際の32症例の患者に測定を行った結果を論文に報告した。

今後、RPLD線量計を用いた直接的な患者被ばく測定法を広める為には、基盤技術として様々な施設でのエックス線透視条件に対応可能な「線量計読み取り値校正アルゴリズム」の標準化が重要であり、また線量表示方法や患者への線量通知方法についても、その善し悪しが普及を左右すると考えているので、これらの課題に総合的に取り組むことが不可欠である。

我々は、Radirec[®]を実際の脳血管内治療患者で使用し、急性放射線障害である一過性脱毛の部位と皮膚透過線量が良好に一致することを報告し、IVRの詳細な線量分布記録を利用することで、2回目以降の治療の際の局所への過剰な線量集中を避けることができることを提唱しており、さらに症例数・観察期間を増やすことで、線量と実際の急性および晩発性放射線障害との関連、被ばく線量に影響を与える臨床的因子の解析（治療時間、X線入射角度など）が可能となると考えている。

放射線障害の本態は、主に水分子の励起や電離により生じた活性酸素（フリーラジカル）がDNAに損傷を与えることによるが、マウスを用いた実験で2Gyの被ばくで血漿・尿中の8-OHdGが上昇することが報告されているのみで、実際のIVR施行患者でのDNA損傷を定量した試みは無かったため、本研究では血漿・尿中の8-OHdG値

が放射線障害の予測/代替指標となりうるかを、急性/晩発性放射線障害の臨床データや詳細な被ばく線量データを基に相関解析を試みることを企図した。

研究協力者（盛武）らは、脳保護剤（脳梗塞治療薬）であるedaravone（商品名ラジカット）の放射線防護作用を見出し、2003年に用法特許を出願した。研究開始時点で実際に臨床応用されている放射線防護剤はないため、すでに広く利用されている本薬剤をIVR施行時に併用することで、より安全に頭部IVR治療を行うと同時に、被ばくによる組織傷害を低減することにもつながり、患者の益するところが大きいと期待がもたれる。そこで、本研究では実際のIVR治療患者でのedaravone併用臨床試験を実施し、長期にわたる患者の障害追跡データと血漿・尿中8-OHdGマーカーの推移を、詳細な線量データと共に解析することで、「放射線障害の発生を抑制できるか否か」という課題が解決できると考えた。

2. 研究の目的

放射線透視画像を利用するInterventional radiology (IVR)は低侵襲であることから、頭頸部を含む様々な疾患の治療に広く用いられている。しかしIVRによる被ばく線量は癌の放射線治療に次いで大きく、頭頸部IVR（脳血管内治療）においても急性放射線障害である脱毛の発生が報告され、長期的な人体への影響（晩発性障害）も懸念されている。そこで本研究では以下の3点を主な目的とした。

(1) 実際の脳血管内治療において、多数の放射線透視による被ばく線量測定法を普及するための標準化を行う。加えて、臨床的有用性を確立する。

(2) IVR治療の透視・撮影放射線による患者組織損傷の程度を客観的に評価するため、術前後で患者血漿・尿を採取し、酸化的DNA損傷の指標である8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)を定量し、急性/晩発性放射線障害の程度と患者被ばく線量の相関を解析する。

(3) 放射線防護作用を有すると報告されているedaravone（脳保護剤、商品名ラジカット）のIVRに於ける放射線障害予防効果を探るため、当院治療患者を対象とした前向き臨床研究を実施し、その臨床的有用性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 多数のRPLDを用いた直接的被ばく線量測定法を確立・普及するため、実際の脳血管内治療症例に対しRadirec[®]を用いた線量測定を行い、RPLD読み取り値から皮膚透過線量を算出するための標準化手法を確立する。

(2) IVR治療の透視・撮影放射線による患者組織損傷の程度を客観的に評価するために、術前後で患者の血漿・尿中8-OHdGを定量し、急性/晩発性放射線障害の程度と患者被ばく線量の相関を解析する。

(3) 脳血管内治療症例においてedaravoneを実際に投与し、血漿・尿中8-OHdG値の推移、放射線障害の発症への影響を検討し、edaravoneの放射線防護剤としての臨床的有用性を前向きに検証する。

4. 研究成果

(1) 実際の脳血管内治療症例に対しRadirec[®]を用いた線量測定を行い(2013年4月現在110例を超える症例)、約1/4の症例で最大皮膚透過線量(maximum entrance skin dose; maxESD)が3Gyを超え、放射線性皮膚障害である一過性脱毛の発現頻度は脳動脈瘤コイル塞栓術:約14%、硬膜動静脈瘻塞栓術:約57%であることを見出した。maxESDの測定部位と一過性脱毛部位は良好に一致(約90%)し、標準化確立の過程において臨床実地における有用性を示した。放射線性皮膚障害としては、永久脱毛あるいは皮膚潰瘍は発現しなかったことを明らかにした。

(2) Radirec[®]を用いて線量測定を行なった脳血管内治療症例において、線量をリアルタイムに推定できる血管造影装置パラメータである面積線量積(dose area product; DAP)、および総透視時間(total fluoroscopic time; TFT)とmaxESDの高い相関(脳動脈瘤コイル塞栓術におけるDAPとの相関係数: $r=0.7372, p<0.001$ 、TFTとの相関係数: $r=0.6698, p<0.001$)を確認した。このことから、放射線性皮膚障害等の生じうる線量に近づきつつある(具体的には3Gy程度)ことが術中に推定された場合に、管球の位置を再調整することで同一部位への過度な放射線照射を予防できるのではないかと考えている。

(3) 脳血管造影装置にはシングルプレーン装置とバイプレーン装置の2種類が用いられているが、被ばく線量およびその分布に関し、装置間の差異は明らかではなかったため、Radirec[®]を用い両装置間の被ばく線量の特徴を調査した。maxESDについて両装置間で有意差はなく、maxESDとTFTあるいはDAPも両装置でいずれも良好に相関していた(シングルプレーン装置におけるTFTとの相関係数: $r=0.61, p<0.001$ 、DAPとの相関係数:

$r=0.62, p<0.001$ 、バイプレーン装置におけるTFTとの相関係数: $r=0.76, p<0.001$ 、DAPとの相関係数: $r=0.74, p<0.001$)。TFTの延長に伴うmaxESDの増加率は両装置間で差を認めなかったが、DAPの増加率はバイプレーン装置において有意に大きな増加率であった($p=0.01$, ANCOVA)。バイプレーン装置を用いた治療ではmaxESDの部位に加え、左側頭部にESD ≥ 1 Gyとなる部位が見出されたことから、バイプレーン装置の側面管球の被ばくがDAP増大の要因と考えられた。バイプレーン装置を用いた脳血管内治療時は、被ばく低減のため側面管球からの透視・撮影にも注意を払うべきであることを明らかにした。

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2件)

① Hayakawa M, Moritake T, Kataoka F, Takigawa T, Koguchi Y, Miyamoto Y, Akahane K, Matsumaru Y. Direct measurement of patient's entrance skin dose during neurointerventional procedure to avoid further radiation-induced skin injuries. Clin Neurol Neurosurg. 112:530-536, 2010

② Moritake T, Hayakawa M, Matsumaru Y, Takigawa T, Koguchi Y, Miyamoto Y, Mizuno Y, Chida K, Akahane K, Tsuboi K, Sakae T, Sakurai H. Precise mapping system of entrance skin dose during endovascular embolization for cerebral aneurysm. Radiation Measurements 46:2103-2106, 2011

[学会発表] (計7件)

① 高橋英希、磯辺智範、盛武敬、大山高一、小泉洋人、赤羽恵一、早川幹人、松丸祐司、榮武二. 脳血管IVRにおける水晶体被ばく低減システムの開発とその効果の検証. 第100回日本医学物理学会学術大会、東京、2010.9.23-25

②Moritake T, Hayakawa M, Matsumaru Y, Koguchi Y, Miyamoto Y, Mizuno Y, Chida K, Akahane K, Tsuboi K, Sakae T, Sakurai H. Precise mapping of entrance skin dose during neurointerventional procedure: what is the most effective method to avoid radiation-induced skin injury? The 56th Annual Meeting of Radiation Research Society in USA. 2010.9.26-29, Maui, Hawaii, USA

③Moritake T, Hayakawa M, Matsumaru Y, Takigawa T, Koguchi Y, Miyamoto Y, Mizuno Y, Chida K, Akahane K, Tsuboi K, Sakae T, Sakurai H. Precise mapping of entrance skin dose during endovascular embolization for cerebral aneurysm to avoid radiation-induced skin injury 16th International Conference on Solid State Dosimetry, 2010.9.19-24, Sydney, Australia

④大山高一、盛武敬、松丸祐司、小泉洋人、磯辺智範、高橋英希、赤羽恵一、早川幹人、宮本俊男、鶴岡伊知郎、渡邊和洋、坪井康次. 眼球水晶体遮蔽装置の開発と効果の検証. 第 27 回日本脳神経血管内治療学会総会. 2011.11.24-26, 幕張

⑤Hayakawa M, Moritake T, Matsumaru Y, Kawauchi S, Koguchi Y, Miyamoto Y, Akahane K, Sakae T, Tsuboi K, Sakurai H. Difference of skin dose distribution between bi-plane and single-plane systems during neurointerventional procedures. 2012 World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, 2012/5/26-31, Beijing, China

⑥Moritake T, Koizumi H, Matsumaru Y, Hayakawa M, Akahane K, Isobe T, Sakae T, Sakurai H, Tsuboi K. X-ray shielding device for reduction of the irradiation dose to the lens during neurointerventional procedures. 2012 World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, 2012/5/26-31, Beijing, China

⑦早川幹人、盛武敬、松丸祐司、川内寛、小口靖弘、宮本由香、赤羽恵一、榮武二、坪井康次、櫻井英幸. 脳血管内治療における被ばく線量分布の検討—シングルプレーン・バイプレーン装置間比較—. 第 28 回日本脳神経血管内治療学会総会. 2012.11.15-17, 仙台

〔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
早川 幹人 (HAYAKAWA MIKITO)
公益財団法人沖中記念成人病研究所 研究員
研究者番号：80450229

(2)研究分担者 ()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号