

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月27日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23791428

研究課題名（和文） 悪性グリオーマに対する神経線維追跡放射線治療の検討

研究課題名（英文） Feasibility study of Fiber-Tracted Radiation Therapy for Malignant Glioma

研究代表者

上原 和之 (Kazuyuki Uehara)

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：80582006

研究成果の概要（和文）：

悪性グリオーマの再発形式は腫瘍周囲に流入・流出する神経線維束との関連性が指摘されているが、従来の放射線治療ではほとんど考慮されていない。本研究では悪性グリオーマの再発形式と MIB-1 Labeling Index との関連性を論文として報告した。また拡散テンソル画像を治療計画に導入し、正常脳組織の線量低減、及び腫瘍に対する線量増加の可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：

The relationship with the pattern of failure for glioblastoma and nerve fibers inside the brain has not been considered on the radiotherapy for glioblastoma. We published a paper regarding recurrence pattern of malignant glioma and effectiveness of MIB-1 Labeling index for predicting the pattern of failure in glioblastoma. In addition, we evaluated the efficacy of diffusion tensor imaging into radioation treatment planning. Our results suggested a possibility that Diffusion Tensor imaging can used to reduce the radiation dose to normal brain, and escalated the radiation dose to primary tumor.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	1,800,000	540,000	2,340,000

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：放射線治療学、拡散テンソル解析

1. 研究開始当初の背景

悪性グリオーマ、特に膠芽腫は最も悪性度の高い脳腫瘍である。有効な治療法は外科的な可及的切除術であるが、浸潤性が強いために術後の腫瘍残存は不可避である。残存腫瘍の制御を目的として化学放射線治療が行われることが多く、特に放射線治療の有効性が報告されている。

しかし従来の膠芽腫に対する放射線治療の課題として、悪性グリオーマの正確な進展

範囲を捉えることが困難であることが挙げられる。そのため放射線治療計画における治療の標的体積には MRI 画像を参考に決定した腫瘍や浮腫領域に対して 2cm 程度の一定の大きさのマージンが加えられている。しかし実際の腫瘍浸潤は均一でないことが予想され、従来の手法では腫瘍浸潤のない正常な脳組織が標的体積に含まれ、同時に腫瘍浸潤のリスクの高い領域が標的体積から外れてしまっていることが危惧される。

一方で悪性グリオーマはその再発形式と腫瘍周囲に流入・流出する神経線維束との関連性が指摘されている(図1)が、従来の放射線治療計画では全く考慮されていない。拡散テンソル解析は、傾斜磁場(motion probing gradient: MPG)の方向を変えて取得した複数の拡散強調画像を基に、水分子の三次元的な拡散の異方性を解析する分子イメージングの手法である。白質内の神経線維束では水分子の神経走行と平行な方向への拡散は強く、直交する方向への拡散は制限されて弱いため、拡散テンソル解析によって神経線維束の流れを視覚的に認識することが可能となる(Fiber Tractography、図2)。

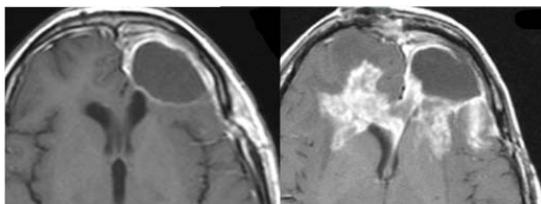


図 1. 膠芽腫の放射線治療前の画像(左)と再発時の画像(右)。神経繊維が密な脳梁膝部に相当する半球連絡路を介して対側脳へ強く進展傾向が認められる。

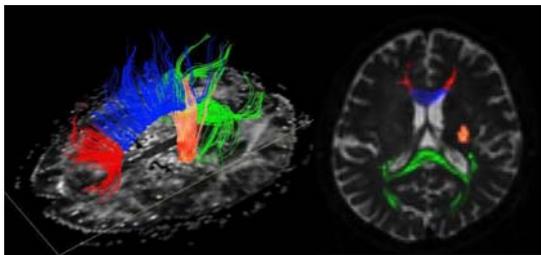


図 2. 脳梁及び錐体路のFiber Tractographyの3D画像(左)と2D画像表示(右)

2. 研究の目的

白質内の三次元的な拡散異方性を解析することで神経線維束を画像化する拡散テンソル解析によって、悪性グリオーマの再発形式と神経線維束との関連性の解析を行い、それを放射線治療計画に考慮する神経線維追跡放射線治療(Fiber-Tracted Radiation Therapy: FTRT)について検討を行う。

3. 研究の方法

(1) 悪性グリオーマの放射線治療成績と再発形式に関するデータベースの作成

神戸大学医学部附属病院及び兵庫県立がんセンターにて2000-2010年に放射線治療を

施行した悪性グリオーマ症例についてデータベースを作成し、Retrospectiveな解析を行った。再発形式との関連因子として、腫瘍切除率、組織悪性度、放射線治療線量、化学療法、MIB-1 Labeling Index、MGMT promoter Methylation Statusなどを対象として解析を実施した。

(2) 拡散テンソル解析を導入した治療計画の検討

作成したデータベースの中から拡散テンソル解析が可能であった8症例を対象とし、画像データを使用した。従来の標的体積と、拡散テンソル解析により腫瘍周囲の神経走行を考慮した標的体積に対する強度変調放射線治療プランをそれぞれ作成した。放射線治療計画装置にはPhilips社のPinnacle3 ver8.0mを用いた。拡散テンソル解析にはVolume-oneソフトウェアとプラグインdTV II SR(東京大学医学部画像情報処理解析研究室)を使用した。

MRI T2強調画像上にFiber Trackingによって描出した主要神経走行を合算した画像とFractional Anisotropy Map(FA-MAP)を作成し、これらの画像と治療計画用のCT画像とのRegistrationを実施して標的体積の設定に利用した。

4. 研究成果

(1) 悪性グリオーマの再発形式との関連因子の解析結果

悪性グリオーマ 131例(退形成性星細胞腫:26例、膠芽腫:105例)のデータを収集した。全生存率や無再発生存期間、再発形式等の治療成績は諸報告と比べて同等に結果であった。画像上で再発が確認された58例について、再発形式との関連因子を評価した結果、MIB-1 Labeling Indexの値に有意な相関がみられた(表1)。

Sites of recurrence	MIB-1 (n=58)		surgical removal (n=58)		Chemotherapy (n=53)	
	<30	≥30	>80% [†]	<80% [†]	ACNU based	TMZ based
Central	n=30 25	n=28 15	n=20 15	n=38 25	n=23 17	n=30 20
Others*	5	13	5	13	6	10
P value	0.014		0.471		0.569	

表 1. 悪性グリオーマの再発形式との関連因子の解析

(2) 拡散テンソル解析を導入した放射線治療計画

MRI T2強調画像能高信号域とFA-MAPの異常信号域とを比較すると平均で7.3%、T2強調画像の高信号域の体積が大きかった(図3)。

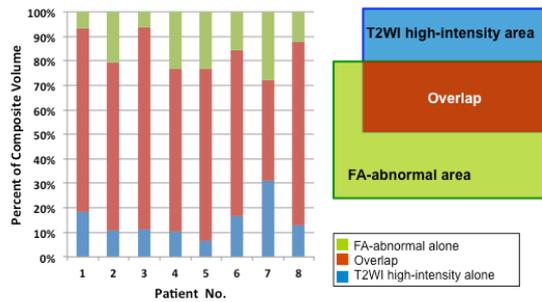


図 3. T2 強調画像の高信号域と FA-MAP の異常信号域の関連性評価

再発時の MRI を治療計画の線量分布に重ね合わせ、従来の T2 強調画像の高信号域に対してマージンを付加する方法 (A 法) と Tractography で描出した神経走行及び FA-MAP の異常信号域にマージンを付加する方法 (B 法) について再発腫瘍との関連性を比較した。神経走行に沿って標的体積を設定した B 法がより少ないマージンサイズで再発腫瘍をカバーしていた。

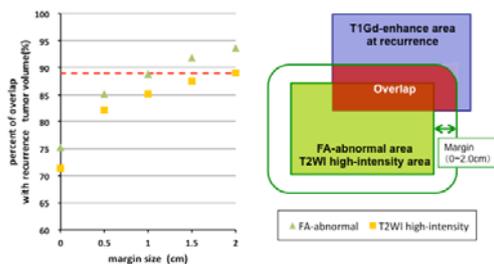


図 4 : 各計画法の標的体積に含まれる再発腫瘍容積の評価

上記の結果から A 法では 2cm、B 法では 1cm のマージンサイズを採用し、最終的な計画標的体積 (PTV:Planning Target Volume) を比較した。A 法の PTV 容積の平均値は 743.2cc (525.9-1091.6cc)、B 法の PTV 容積の平均値は 576.0 (399.0-925.8cc) であり、約 25.9% の縮小が見られた。これに伴い、正常脳線量の平均値は A 法 : 39.8Gy (30.5-44.1Gy)、B 法 : 34.2Gy (24.7-40.5Gy) と約 11.9% 減少した (図 5)。

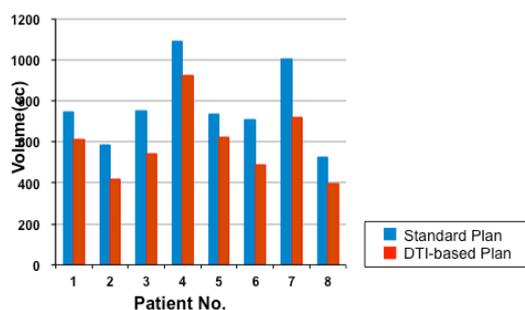


図 5. PTV 容積の比較

有害事象発生のリスクを評価する NTCP (Normal Tissue Objective Probability) を両プランで算出すると A 法 : 2.4%、B 法 : 1.3% であった。NTCP を指標として B 法に対して A 法と同じ程度に有害事象のリスクを抑えながら局所線量増加を試みた結果、平均 14.4Gy の線量増加が可能であった。

本研究で明らかになったことは、治療方針を決定する上で重要な悪性グリオーマの再発形式に病理組織学的なパラメータ (MIB-1 Labeling Index) の関連が示唆されたこと。悪性グリオーマの放射線治療計画に神経線維走行の情報を考慮することにより、標的体積が最適化できる可能性があること。その結果、正常な臓器の被曝を低減し、放射線抵抗性の高い悪性グリオーマに対してより線量を高めた放射線治療が可能となることであった。

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 1 件)

(1) K. Uehara, T. Sasayama, D. Miyawaki, H. Nishimura, K. Yoshida, Y. Okamoto, N. Mukumoto, H. Akasaka, M. Nishihara, O. Fujii, T. Soejima, K. Sugimura, E. Kohmura and R. Sasaki, "Patterns of failure after multimodal treatments for high-grade glioma: effectiveness of MIB-1 labeling index", Radiation oncology, 査読有, Vol 7, 2012, pp104-115

[学会発表] (計 3 件)

(1) K. Uehara, T. Sasayama, D. Miyawaki, M. Nishihara, K. Yoshida, H. Nishimura, Y. Okamoto, M. Nakayama, N. Mukumoto, H. Akasaka, K. Sugimura, R. Sasaki, "Combination Efficacy of MGMT Promoter Methylation Status and MIB-1 Labeling Index for Pattern of Recurrence in Glioblastoma Treated with Multimodal Treatment", 98th Scientific Assembly and Annual Meeting of The Radiological Society of North America, 2012/11/25-30, McCormick Place Chicago

(2) K. Uehara, T. Sasayama, D. Miyawaki, H. Nishimura, K. Yoshida, Y. Okamoto, M. Nishihara, K. Sugimura, R. Sasaki, "Impact of MGMT Promoter Methylation Status and MIB-1 Labeling Index on Recurrence Pattern after Multimodal

Treatment in Glioblastoma”, The 6th S. Takahashi Memorial Symposium & The 6th Japan- US Cancer Therapy International Joint Symposium, 2012/7/19-21, International Conference Center Hiroshima

(3) K. Uehara, R. Sasaki, D. Miyawaki, H. Nishimura, K. Yoshida, M. Nakayama, T. Soejima, O. Fujii, T. Sasayama, and K. Sugimura, “Dosimetric Analysis of Patterns of Failure for High-grade Glioma with Multimodality Treatment: Relationship to MIB-1 Labeling Index”, 53rd Annual Meeting of American Society for Radiation Oncology, 2011/10/2-6, Miami Beach Convention Center ”

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上原 和之 (UEHARA KAZUYUKI)

神戸大学医学系研究科医学研究員

研究者番号 : 80582005