

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591852

研究課題名(和文)放射線治療におけるイメージングバイオマーカーの有効性

研究課題名(英文)Dose dynamic susceptibility contrast MRI have a potential imaging biomaker after radiotherapy

研究代表者

中山 秀次(NAKAYAMA, Hidetsugu)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20436273

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：放射線治療後の効果判定として、dynamic susceptibility contrast MRI(DSC MRI)が有効か検討した。定位放射線治療を施行する転移性脳腫瘍の患者を対象にDSC MRIによりrelative cerebral blood volume (rCBV), relative cerebral blood flow (rCBF)を照射前後に測定した。1ヶ月後造影MRIでは腫瘍を認めていたが、rCBV ($p = 0.002$)とrCBF ($p = 0.004$)は有意な低下を認め、腫瘍の微小循環の低下を検出できた。DSC MRIは、イメージングバイオマーカーとして有用である。

研究成果の概要(英文)：Radiotherapy causes physiological changes of microenvironment in tumor tissue, which may have potential as a predictive value for radiation response. This study was prospectively conducted to clarify whether dynamic susceptibility contrast (DSC) MR imaging detects the microvascular change in tumor before and after radiotherapy. Patients who had brain metastases underwent stereotactic radiotherapy were assessed by DSC MR imaging. DSC MR imaging was performed within one week before SRT. DSC MR imaging parameters a relative blood volume (rCBV) and a relative cerebral blood volume (rCBF) were analyzed. The differences of rCBV ratios ($p = 0.002$) and rCBF ratios ($p = 0.004$) between pre-SRT and one month after SRT were statistically significance. Microvascluar flow in rCBV ratios and rCBF ratios were deceased prior to shrinking of tumor in contrast weighted T1 imaging. DSC MR imaging has possibility early imaging biomarker for tumor response after radiotherapy.

研究分野：放射線治療

キーワード：イメージングバイオマーカー DSC MRI 放射線治療 機能性MRI 治療効果判定

1. 研究開始当初の背景

放射線治療後の治療効果判定は、画像診断により経時的に腫瘍の容積を計測することによりおこなわれている。多くの場合、放射線治療終了時には、腫瘍は残存している。腫瘍によっては数年の経過観察を行わないと縮小しない腫瘍もあり、治療効果判定には時間を要する。FDG-PET が放射線治療後のイメージングバイオマーカーとして用いられることがあるが、検査施設が限られており、被曝を伴う検査である。今世紀は機能性MRIの時代と言われて久しい。機能性MRIの一つである dynamic susceptibility contrast MRI (DSC MRI) は微小血流循環を描出することが可能で、急性期の脳梗塞の診断に用いられている。一方、腫瘍に放射線治療を施行すると、微小循環に変化が生じ、長期的には放射線により血流が減少すると考えられている。このDSC MRIにより照射後の微小循環の変化を捉えられれば、効果判定を迅速に行うことが可能になるかもしれない。すなわち、DSC MRIにより放射線治療後の微小循環の変化を測定出来るならば、イメージングバイオマーカーとして有効となる。腫瘍の縮小を経時的に画像診断による従来の方法と比較して、短期間に効果判定が可能となり、また、PET検査と比較して多くの病院で施行が出来る、被曝を伴うことなく効果判定が可能となる。医師、患者にとって治療効果が無い場合、追加治療が迅速に施行することが可能となり、生存率の向上に繋がると考えられる。

2. 研究の目的

(1) 被曝を伴わず、長期に経時的変化を追うことなく、迅速に放射線治療後の効果判定がDSC MRIによって可能であることを証明する。まず、腫瘍の微小循環の血流量をDSC MRIのパラメーターである relative cerebral blood volume (rCBV), relative cerebral blood flow (rCBF) が測定できるか検討する。測定が可能であったならば、放射線治療後にrCBV, rCBFを測定する。放射線治療後に腫瘍の容積が変化する前に、rCBV, rCBFが減少していれば、従来の腫瘍容積の減少を観察するに比較して、有効なイメージングバイオマーカーである事を示す。

(2) 腫瘍の違いにより血流量が異なると考えられているが、rCBV, rCBFが異なるか検討し、どのような腫瘍がイメージングバイオマーカーとしてDSC MRIが有効か明らかにする。また、腫瘍の形態、形状との関連に関しても検討する。DSC MRIによる微小循環の血流変化を捉えるためには、放射線治療後どの程度の期間が必要か検討する。

(3) 頭頸部領域の腫瘍に関してDSC MRIにより、腫瘍の血流の変化として捉えられるか検討する。

3. 研究の方法

(1) 前向き試験として、転移性脳腫瘍に対して定位放射線治療を施行する患者を対象とし、治療前に1.5テスラのMRIを用いて、造影T1強調画像、DSC mapにより視覚的に腫瘍の血流の変化が捉えられるか検討した後、rCBV, rCBFを測定する。腫瘍の形状、形態、原疾患により差があるか検討する。rCBV, rCBFが得られた患者を対象に、治療後1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月後に、造影T1強調画像、DSC Map、rCBV, rCBFを測定する。rCBV, rCBFは腫瘍と対側である健常側との比により求める。照射前後のパラメーターの比較はWilcoxon matched paired testを、腫瘍の形状の比較はWilcoxon signed-rank testを用いて解析した。

4. 研究成果

(1) 転移性脳腫瘍に対して定位放射線治療を施行した24名を対象とした。原疾患は18名が非小細胞肺癌、2名が乳がん、残り4名は膀胱がん、腎がん、卵巣がん、子宮体がんであった。定位放射線治療の線量中央値は18 Gy (15.0 - 25.0 Gy)。腫瘍の最大径中間値16.8 mm (5.7 - 27.5 mm)、嚢胞型が4名、充実型が20名であった。嚢胞型とは充実成分の長径が10 mm以上認めない腫瘍を嚢胞型と定義した。嚢胞型の場合、腫瘍径が16 mm以下の2名、充実型の腫瘍径が10 mm以下の3名は、DSC mapにより腫瘍の描出が不可能であった。よって、嚢胞型の2名、充実型の17名はDSC mapにより検出が可能であった。充実型腫瘍の場合のDSC MRIによるcut off値は腫瘍長径が10 mm以上とした。

充実型のrCBVは 5.4 ± 4.5 、嚢胞型のrCBVは 0.3 ± 0.3 であった。また、充実型のrCBFは 1.9 ± 0.9 、嚢胞型のrCBFは 0.8 ± 0.1 であった。充実型は嚢胞型に比較して有意にrCBV ($p = 0.02$), rCBF ($p = 0.02$)とも高値であった。rCBVが2以上であった腫瘍は12個(71%)で、rCBFが2以上であった腫瘍は5個(29%)であった。

原疾患によりrCBV, rCBFに差を認めなかった。また、非小細胞肺癌のなかで、腺がん、扁平上皮がんにおいても有意差を認めなかった。

(2) 定位放射線後1ヶ月に充実型の腫瘍17名の中で、3名は原病の悪化のため撮影が出来なかったため、14名の転移性脳腫瘍のDSC MRIを撮影した。14名中の2名はDSC mapにおいて視覚的に腫瘍を捉えることが出来なかった。DSC mapにより視覚的に腫瘍が確認できた12名の腫瘍のrCBV, rCBFを測定した。照射前のrCBVは 6.0 ± 4.9 rCBFは 2.1 ± 1.0 であり、照射後のrCBVは 1.6 ± 0.7 、rCBFは 1.1 ± 0.1 であった(図1)。rCBV ($p = 0.004$)は照射前に比較して、有意差をもって低下した。rCBF ($p = 0.002$)も同様に有意差をもって低下していた。

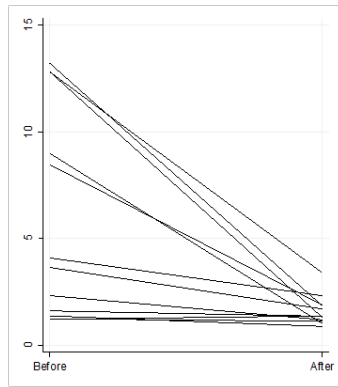
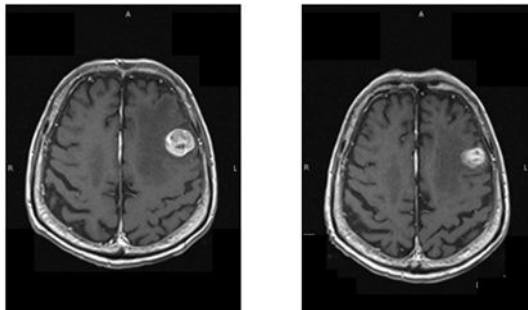


図1 照射前後の rCBV の変化

図2 に定位照射前と照射後1ヶ月後のMRI画像を提示する。1ヶ月後に腫瘍は縮小傾向にあるものの残存している



定位放射線治療前

定位放射線治療後1ヶ月

図2 照射前後の造影T1画像

図3、4はそれぞれ図2と同一部位のrCBV、rCBF画像である。照射前に比較して照射後1ヶ月においてrCBV、rCBFとも低下している。2ヶ月以降はDSC mapによる腫瘍の位置が同定不能になる傾向があった。上述の1ヶ月後にDSC mapにより視覚的に捉えられなくなった場合も、腫瘍が在った位置を同定してrCBV、rCBFを求めると1に近接している。すなわち、健常側と同様な血流であることが推測される。

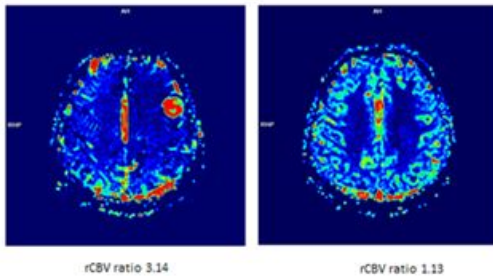


図3 照射前後の rCBV 画像

(3)DSC MRIにより転移性脳腫瘍のDSC mapによる描出が可能で、rCBV、rCBFの測定が可

能であった。腫瘍の形状が嚢胞型の場合は、DSC mapにおいて視覚的に捉えることは可能であっても、rCBV、rCBFの測定を行うことは難しかった。関心領域の設定により、その値が変化しやすいことが理由である。よって、DSC MRIをイメージングバイオマーカーとして用いる場合は、腫瘍計が10mm未満の腫瘍の場合はDSC mapの取得が出来なかったため、10mm以上の充実成分が必要である。転移性脳腫瘍の血流量は増加していると考えられているが、rCBVにおいては健常側の血流に比較して2倍以上に増加している腫瘍を70%に認めた。原疾患においてrCBVに有意差を認めなかった。定位放射線治療照射後1ヶ月後には造影T1MRI画像では腫瘍を認めているが、rCBV、rCBFが治療前と比較して有意差を認めて低下しており、腫瘍の血流が低下したと判断される。腫瘍が充実性で血流量に富む腫瘍であれば、DSC MRIは被曝を伴わないイメージングバイオマーカーとして有効である。この、研究を行なう前には文献的に、放射線治療効果判定にDSC MRIが有効であるかは不明であった。また照射後どの時期に測定したらよいかも不明であった。1ヶ月後には既に血流量の低下としてrCBV、rCBFが低下していることから、さらに早期の時点でDSC MRIにより腫瘍血流量の低下を検出できる可能性がある。

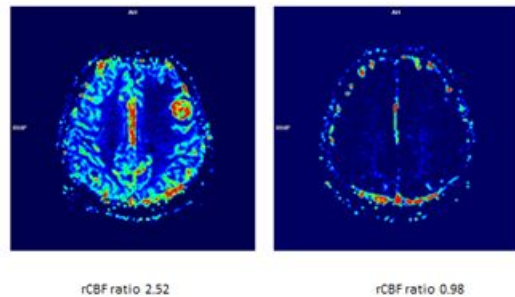


図4 照射前後の rCBF 画像

(4)頭蓋底グロムス腫瘍の2名に対して定位放射線治療前後にDSC MRIを撮影した。グロムス腫瘍は血流量が豊富な腫瘍として知られている。DSC mapによる腫瘍の描出は可能であったが、転移性脳腫瘍に比較すると明瞭では無く、rCBV、rCBFの測定は出来なかった。

5. 主な発表論文等

[学会発表](計2件)

Tomohiro ITONAGA, Hidtsugu NAKAYAM, Yu TAJIMA, Sachica SHIRAIISHI, Ryuji MIKAMI, Mitsuru OKUBO, Shinji SUGAHARA, Koichi TOKUUYE. Can dynamic susceptibility MRI be a potential imaging biomarker after radiotherapy? 33th annual meeting of European society for radiotherapy and oncology, 2014 April

4 -8, Vienne.

白石沙眞、中山 秀次、剣木憲文、田島
祐、三上隆二、大久保充、菅原信二、徳植公
二。Dynamic Susceptibly Contrast MRI
による放射線治療後のイメージングバイオ
マーカーとしての可能性。日本医学放射線学
会関東地方定期大会、2013,12.21、東京

〔その他〕

ホームページ等

題目 放射線治療部門の研究

<http://rad-tmc.fiw-web.net/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

中山 秀次 (NAKAYAMA, Hidetsugu)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20436273

(2)研究分担者

徳植 公一 (TOKUUYE, Koichi)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：00334061

菱田 博俊 (HISHIDA, Hirotooshi)

工学院大学・工学部・准教授

研究者番号：60373966

赤田 壮市 (AKATA, Souichi)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：70246198