

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25461923

研究課題名(和文) 脳定位放射線照射における神経損傷の拡散テンソル画像による解析

研究課題名(英文) Analysis of euro-injury induced stereotactic irradiation utilizing diffusion tensor tractography

研究代表者

細野 雅子 (Hosono, Masako)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：00315988

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、トラクトグラフィを用いて神経線維の走行を可視化し、定位放射線照射による神経線維の線量と神経線維の損傷によるトラクトの変化、また、それによる神経症状との相関関係の定量化を試みたものである。既存の治療計画装置を用いて治療計画画像：CTと別途撮像したMRIより作成したDiffusion tensor tractography (DTT)をImage Fusionにより2Dでの評価が可能になった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to evaluate the injury of corticospinal tract by stereotactic irradiation; hypo fractionated radiotherapy, utilizing the diffusion tensor tractography.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：定位放射線照射 神経線維の損傷 トラクトグラフィ

## 1. 研究開始当初の背景

定位放射線照射：Stereotactic Irradiation (STI)は頭蓋内腫瘍の有効な治療法として -Knife の開発以降、汎用型の直線加速器による STI、さらに Cyber Knife などの高精度放射線治療機器に至り、その高い局所効果により広く普及が進んできた。一方、STI は標的体積が大きい病変の場合は分割による定位放射線治療(SRT)が用いられるが、臨床においては頭蓋内病変で用いられる寡分割照射での放射線生物学的効果を異なる分割回数、総線量において比較する手法は確立していない。in vitro では、1960年代にElkindらにより間歇的照射で亜致死損傷からの回復(sublethal damage repair SLDR)がおこることが証明されて以来【Radiat Res, 1961;13:556-593.】、放射線治療における生物学的効果の評価方法についてはLQモデルを基礎に理論構築されてきた【Br J Radiol, 1989;62:679-694.】。寡分割照射においてもLQ model が活用できる可能性は示唆されているが【Radiother Oncol, 2009; 91: 307- 313.】直列器官としての性質の強い神経線維の損傷を適切に評価しうる方法は未だ確立していない。また、神経線維の損傷は、非可逆的ではあるが部分的な損傷であれば神経機能自体は代償機能により保たれる場合がある。このような神経線維の損傷と機能障害との関係を解明するための正確な実験モデルの作成は困難であり、臨床におけるデータを解析することにより線量-効果関係を検討することが現実的でしかも有用であると考えられる。一方、機能情報を可視化し定量的に神経機能の評価する方法の1つとしてMRIの拡散強調画像を用いた拡散テンソル画像(DT tractography; DTT)とそのパラメータによる機能評価が試みられており、現在その臨床的意義が様々な疾患で評価されている。そこで今回、DTTを治療計画装置上で治療計画の座標上に表示し、その線量とSTI後の神経線維の走行の変化をDTTとそのROI化により定量化し、さらにこれらの定量化された神経線維の影響と臨床症状との相関についても検討するという着想に至った。

## 2. 研究の目的

頭蓋内病変に対するSTIにおいて神経線維の損傷をDTTをROI化することで定量評価を試みる。これにより神経線維の線量を把握し、治療後も経過観察で撮像するMRIにおいても治療計画時と同様の条件でROIを設定することにより経時的な神経線維の走行の変化を治療計画時のCT画像：線量計算の基準画像と重ね合わせすることで神経線維の走行の変化の可視化も試みることを計画した。

## 3. 研究の方法

### (1)評価対象症例の選択

本研究は、当院において転移性脳腫瘍に対してSRTを受けた患者データを使用することとした。当院倫理委員会の承認のもと、治療計画時と経過観察時にDTT作成のためのシーケンスの追加を行うこととした。下記の条件を満たす患者に本研究の承諾書を用意し、理解を得られた症例のみデータ収集を行うこととした。

PS2以上で90日以上以上の予後が見込める。  
対象は転移性脳腫瘍でSRTを受ける患者  
原発巣は問わない。  
神経線維に放射線治療以外の影響を排除するため、頭蓋内に手術歴のある患者は除外。

SRT そのものの方針については本研究に参加することで何らかの修飾を加えることなく、標準通りのSRTを施行し、治療計画時と経過観察時にDTT作成用のシーケンスを追加するのみとした。

<患者選択 定位放射線治療実施 経過観察まで>

SRT 依頼時  
SRT 依頼日より約1ヶ月以内のMRIもしくはCTにてSRTの適応となることを確認

SRT 治療計画  
治療計画用MRIの撮像：造影T1強調像+DTT  
治療計画用造影CTの撮像：上記MRIより2週間以内とする  
原則35-40Gy/5frとし、転移巣の個数、標的体積に応じて総線量、分割回数を増減する。

SRTの実施  
SRT期間中、放射線腫瘍医、主治医がSRTの実施の障害とならないと判断された場合は、化学療法の併用も許容する。

効果判定(DTTの変化を経過観察のDTTで評価)

(経過観察1回目)治療終了後4~6週以内にMRI撮像：治療計画装置上で再度ROI化可能にするため、通常のSRT効果判定のシーケンスにDTTを追加。

(経過観察2回目)経過観察1回目より8~10週以内にMRI撮像：撮像方法は1回目と同様。

1回目以降については、治療部位の増大あるいは新病変の出現等、更に厳重な観察が必要と判断される場合は約1ヶ月後、それ以外は原発巣の性質も考慮し、2~3ヶ月ごととする。

## DTT データ解析

臨床で使用した患者データをメディアを使用して試作した治療計画装置で展開する。試作機に内蔵されているモジュールにより DTT 作成（錐体路）し、治療計画時の画像上で ROI 化する。

経過観察で撮像した MRI も治療計画時の CT を primary のデータとして Image fusion 行い ROI 化する。

経時的に経路の変化が如何に生じたかを作成した DTT を治療計画時を基準としてサブトラクションすることで定量評価を行う。

治療計画時の CT を基準に key slice を選択し、2 次元的にも経路の変化の評価を行う。

これらのデータと神経学的所見の対比を行う。

### (2) 研究用治療計画装置への機能付加

臨床データの安全性担保のため、研究用の治療計画装置は、研究用のものを用意し、臨床のネットワークとは接続できないようにオフラインでの運用とした。

当院で頭蓋内病変の STI にはエレクタ社製 ERGO++ で治療計画を行っている。本研究では、これと同じ研究用装置を作成し、DTT 作成用モジュールを導入することとした。

研究用 ERGO++ に ERGO++ 開発者の協力のもと DTT 作成用モジュールの導入を行う。

本研究への協力が得られた患者の CT, MRI を研究用 ERGO++ で展開し、臨床用と同じく動作可能か確認する。

#### DTT の ROI 化の検討

ERGO++ では Image Fusion に使用できるイメージが 1 種類のため ROI 化のプロセスと経過観察の DTT の走行の比較方法について再現性を確認する。

### (3) 臨床例での検討方法

研究用 ERGO++ への DTT 作成モジュールの導入と既存の画像データでの動作確認が終了した後、(2) に示した臨床試験として転移性脳腫瘍の患者を対象に臨床データを収集する。なお、DTT は錐体路を描出し、SRT を施行する病変が含まれ、その走行の変化を評価できる範囲を基準画像となる CT での座標を決めて症例ごとに設定する。この座標を元に経過観察の DTT を作成する。

### (4) 錐体路以外の神経線維の損傷の評価

転移性脳腫瘍では、摘出術を施行することなく STI を選択される症例が多いことから集積する症例群とした。しかしながら、その経過観察が頭蓋内病変以外の要因で（脳以外の転移巣あるいは原発巣の増悪等）長期経過観察が困難なことも予想される。従って、(1)～(4)のプロセスが転移性脳腫瘍の症例で再現性が確認され、何らかの DTT の変化が呈示した方法で解析可能であることが証明された場合には、頭蓋底腫瘍の症例について視索の DTT 作成とその評価が可能かの検討を行う。

## 4. 研究成果

### (1) DTT 作成用モジュールの導入

DTT 作成プログラムを既存の定位放射線照射用の治療計画装置に組み込み、治療計画装置上のインターフェイスを作業行程がわかりやすくなるよう改良を試みた。

DTT 作成プログラムは Camino を用いた。

現在、定位放射線照射の治療計画装置として使用されている ERGO++ に DTT 作成プログラムを導入し、ERGO++ のモジュールの 1 つとして DTT 作成を行えるように研究用 ERGO++ として改良を行った。

準備段階として、研究開始前に基準画像上に DTT が描出されることは確認を行っていたが、使用する画像ファイルにより基準画像上の DTT に歪みが生じることが判明した。これは渦電流の影響によるもので、渦電流補正された画像の DICOM ファイルを確認し DTT 作成することで解消された。また、trial ERGO++ 上で作成した DTT を ROI として認識することも確認した。

しかし、作成した ROI としての DTT は線描出された volume としてしか認識しておらず、線維束が領域として認識されていない。したがって、ROI としての volume が非常に小さく、線維束の経路の変化を subtraction として評価するには誤差が非常に大きくなると考えられた。つまり、トラクトグラフィの ROI 化については、ソフトウェアによる自動輪郭抽出の条件付けが困難であることが判明した。また、この DTT 作成がオペレーター依存性が大きいことを考慮すべきであり、以下のような方法を考案した。

DTT を作成する範囲を SRT の治療計画用 CT にて設定し、左右の錐体路の DTT の作成を行う

病変が存在するスライス（治療計画 CT の座標で確認）で計画した SRT により患側の錐体路の線量が最も高くなる領域を ROI として設定する (ROI\_T)。

このROI\_Tに相当する対側の錐体路の領域をROI\_0とする。  
パラメータとしては、これらROI\_T、ROI\_0の異方向性率(Fractional anisotropy:FA)の平均値を求める。  
上記のFA値とともに左右比を経時的に追跡する。

上記に示す方法の場合、治療計画時のCTをもとに経過観察時にもこの画像とImage Fusionすることで、ROI\_T、ROI\_0の位置の再現性が保たれる。治療後の脳浮腫や腫瘍サイズの変化により治療計画時の画像とのFusionが困難な場合も想定されるため、3DのDTTを参考にROI\_T、ROI\_0を複数設定することとした。

## (2) 症例集積の状況

本研究にあたって、これまでの当院での実績などから年間10例程度の症例集積は可能と判断していた。しかしながら、症例集積が困難を極め、転移性脳腫瘍以外でも本研究の対象となりうるSRT症例の集積も困難となり、臨床例での本研究の解析を取りまとめることが延長も行ったが研究期間内で困難となった。

## (3) 本研究に関する今後の見通し

本院の定位放射線照射装置の老朽化もあり、更に時間をかけて症例集積は困難と考えられる。装置更新がなされた際に新たな検討方法を考案するべきと考える。

## 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 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

細野 雅子(HOSONO Masako)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号：00315988

### (2) 研究分担者

三木 幸雄(MIKI Yukio)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：80303824

坂本 真一(SAKAMOTO Shinichi)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号：40464648

堤 真一(TSUTSUMI Shinichi)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号：60647866

### (3) 連携研究者 なし

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者 なし

( )