

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461877

研究課題名(和文)小児白血病長期生存患者の認知機能障害とMRI機能的画像の関係：照射群VS非照射群

研究課題名(英文)Cognitive impairment and MRI of long-term survivors of pediatric cancer

研究代表者

麦倉 俊司 (MUGIKURA, Shunji)

東北大学・大学病院・准教授

研究者番号：20375017

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：小児白血病など小児がん長期生存者の約60%に、認知機能障害という困難な晩期障害が生じる危険があるとされている。これは90年代半ばまで広く行われていた予防的全脳放射線照射の影響が主たる原因と考えられ、現在、認知機能障害をも考慮した長期フォローアップガイドラインの作成が日本でも進行中である。一方、近年高磁場(3テスラ)を含むMRI技術の進歩に伴い、従来からの形態画像のみならず機能的画像による評価が可能になっている。本研究の目的は、小児がん長期生存者を対象に、MRI機能的画像所見と認知機能の有無、障害の程度との関係を明らかにすることで、晩期認知機能障害のバイオマーカーになり得るという仮説を検証した。

研究成果の概要(英文)：We sought to determine effects of radiation field size and dose on the extent of developing cavernous malformations in long-term survivors of pediatric cancer. The study involved 34 patients with a history of intracranial germ cell tumors treated with either whole-brain or reduced-field irradiation and undergoing MRI with a mean follow-up of 18.5 years. A total of 235 cavernous malformation lesions were observed in 32 of 34 patients. The mean number of lesions was 2.3 times as high in the whole-brain group as in the reduced-field group. The number of lesions in high-dose fields was significantly larger than in low-dose or untreated fields. Radiation field size and dose were positively associated with the number of cavernous malformations developed. Cavernous malformations can be used as a surrogate marker for microvascular injury following intracranial irradiation in long-term cancer survivors.

研究分野：放射線医学

キーワード：MRI 認知機能障害 脳腫瘍 小児がん 放射線治療

1. 研究開始当初の背景

近年の医療レベルの進歩に伴い小児白血病患者の長期予後は著明に改善しているが、全米癌諮問委員会によると、小児白血病を含む小児がん長期生存者の約60%に、のちに認知機能障害という困難な晩期障害が生じる危険があるという。頭蓋内照射を受けた患者(照射群)では、受けなかった患者群(非照射群)に比べ、認知機能障害が多く、高度であるとの報告以降、頭蓋内照射の中樞神経系への影響が認知機能障害の主たる原因と考えられている。この認知機能障害のために、多くの患者が、白血病再発がないにもかかわらず、学習障害、人付き合いが困難、行動適応障害、長期にわたる教育・職業上の障害などに直面しているという。このため米国癌政策委員会は、長期生存患者の認知機能障害に関する病態の解明、将来の認知機能障害をも考慮した治療ガイドライン、治療後の長期的フォローアップガイドラインの作成を求め、現在日本においても小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)中の長期フォローアップ委員会(委員長前田、本研究分担者、力石ら)がガイドライン作成中である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、小児白血病など小児癌長期生存者を対象に、MRI機能的画像所見と認知機能の有無、障害の程度との関係を明らかにすることで、機能的MR画像が、晩期認知機能障害のバイオマーカーになり得るという仮説を検証することである。

3. 研究の方法

(1) 患者

1983年から1996年12月までに当院放射線治療科にて初回の放射線治療を受けた頭蓋内胚細胞腫患者を全例登録する。そのうち、以下の基準を満たす対象となる症例を登録した。全症例で頭蓋内放射線治療が施行され、最後の頭蓋内放射線治療終了時点から10年以上経過。条件を満たした34症例を研究対象とした。

(2) 研究群

34症例はカルテの情報に基づいて全脳照射群(全脳群、20症例)と拡大局所照射群(局所群、14症例)に分けた。2群間に総線量、初回治療時の平均年齢、平均フォロー期間、化学療法併用の有無、いずれも2群間に有意差を認めなかった。

(3) 画像評価

T2*強調像(T2*WI): T2*WIで微小血管障害を反映する微小低信号が検出される。軸位断T2*強調像を用いてスライスごとに2mm以上、10mm以下の微小低信号を数える。拡散テンソル画像: 拡散テンソル画像を用いて脳白質髄鞘の損傷程度を推測することができる。MR spectroscopy (MRS): NAAは神経細胞の密度に相関する。Crは程度一定に保たれている。従ってNAA/Cr比は神経細胞の密度の変化を反映する。

細胞の密度に相関する。Crは程度一定に保たれている。従ってNAA/Cr比は神経細胞の密度の変化を反映する。

(4) 認知機能の評価

成人にはWAIS-R、15歳未満の小児例にはWAIS-IIIにより評価する。正常では100、1SDが15と標準化されている。

4. 研究成果

結果

94%(32/34例)にT2*WI微小低信号が検出された(Figure 1)。Cavernous malformationと呼ばれ、放射線照射による微小血管損傷を反映すると考えられている。微小低信号は照射野に出現し、全脳室群では平均4個、全脳群では平均9個が検出された。全脳群は局所群に比べて微小低信号が有意に多く出現した(Figure 2)。また、高線量照射域では低線量照射域に比べて有意に多かった(Figure 3)。上記の微小低信号のフォロー中に、症候性出血例(嘔吐と頭痛で発症)も認められた(Figure 4)。Fractional anisotropy (FA)は拡散異方性の強さの指標であり、全脳群でのFA値の低下を認めた。NAA/Cr比は神経細胞密度減少の指標であり、2群間で有意差を認めなかった。

認知機能の評価に関しましては、局所群では、観察期間の経過によってもIQ scoreは不変であったが、全脳群は経年によりIQ scoreが低下することが明らかとなった。

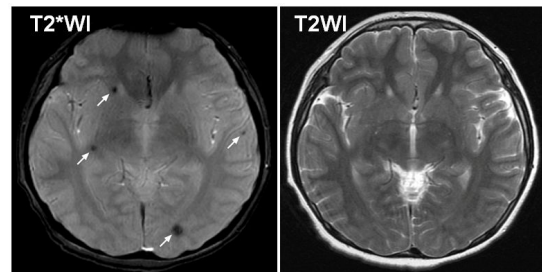


Figure 1: Axial T2*WI (600/26 ms) MR image and T2WI (4240/96 ms) MR image obtained in a 36-year-old man with a history of intracranial germ cell tumor at a follow-up time of 23.7 years after whole-brain irradiation (total dose of 50 Gy). Four RI-CM lesions showing very low signal intensity are visible on the T2*WI image; however, these lesions were poorly visualized on a conventional T2WI image. (論文)

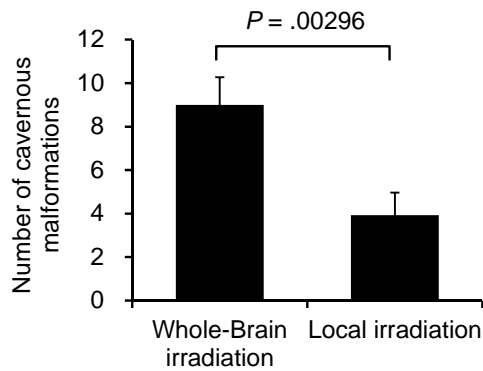


Figure 2: Difference in the number of radiation-induced cavernous malformations between whole-brain and local irradiation groups demonstrates the effect of radiation field size on the extent of cavernous malformations development. The number of lesions developing in the large-field irradiation (whole-brain) group is significantly larger compared with that in the local irradiation group ($P = 0.00296$, Mann-Whitney U test). Bars are SEM. (論文)

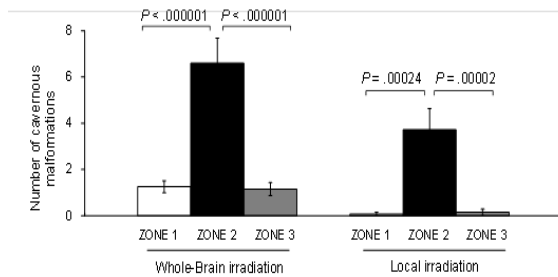


Figure 3: Difference in the number of radiation-induced cavernous malformations among zones in each group demonstrates the effect of radiation dose on the number of cavernous malformations developed. The number of lesions developed in the high-dose field (zone 2) is significantly larger compared with that in the low-dose (zones 1 and 3 of the whole-brain group; $P < 0.000001$) or untreated fields (zones 1 and 3 of the local group; $P < 0.001$); calculated using Tukey's HSD test. Bars are SEM. (論文)

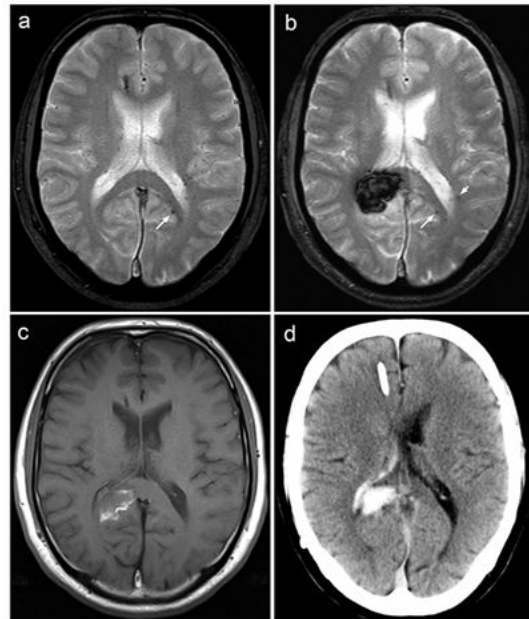


Figure 4: Cavernous malformations with symptomatic hemorrhage. a, axial T2*WI image acquired 28 years after extended-local irradiation demonstrates a cavernous malformation in the left posterior cingulate gyrus showing a low-signal-intensity focus measuring 2.3 mm in diameter (long arrow). Very small low-signal-intensities measuring less than 2 mm were excluded for counting as cavernous malformations. b-d, 1.5 years later, MR images including axial T2*WI (b) and T1WI (c) and CT image (d). These images, obtained because of sudden onset of severe headache with vomiting, reveal a new low-signal-intensity focus (b, short arrow) and an acute hemorrhagic lesion located in the splenium of the corpus callosum with intraventricular rupture and subarachnoid hemorrhage. The hemorrhagic lesion was interpreted as an interval appearance of a new cavernous malformation, followed by hemorrhage, because of its nidus with little surrounding edema and its follow-up imaging features of shrinkage without enhancement (not shown). (論文)

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 19 件)

Mugikura S, Takahashi S, Takase K, Relationship between Ischemic Injury and Patient Outcomes after Surgical or Endovascular Treatment of Ruptured

Anterior Communicating Artery Aneurysms.,
AJNR Am J Neuroradiol、査読有、2018
DOI: 10.3174/ajnr.A5564

Mata-Mbemba D, Mugikura S, Nakagawa A,
Murata T, Ishii K, Kushimoto S, Tominaga T,
Takahashi S, Takase K, Traumatic midline
subarachnoid hemorrhage on initial
computed tomography as a marker of severe
diffuse axonal injury., J Neurosurg、査読
有、2018

DOI:10.3171/2017.6.JNS17466.

Mugikura S, Takahashi S, Letter by
Mugikura and Takahashi Regarding Article,
"Ischemic Amnesia: Causes and Outcome".,
Stroke、査読有、2018

DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019366

Mugikura S, Kikuchi H, Fujimura M, Mori
E, Takahashi S, Takase K, Subcallosal and
Heubner artery infarcts following surgical
repair of an anterior communicating artery
aneurysm: a causal relationship with
postoperative amnesia and long-term
outcome., Jpn J Radiol、査読有、2018

DOI: 10.1007/s11604-017-0703-2

Mugikura S, Takase K, Fear of linear
gadolinium-based contrast agents and the
Japanese radiologist's choice., Jpn J
Radiol、査読有、2017

DOI: 10.1007/s11604-017-0682-3

Mugikura S, Fujimori K, Takase K, For Whom
Should We Write a Radiology Report, an
Attending Physician or a Patient?, AJR Am
J Roentgenol、査読有、2017

DOI: 10.2214/AJR.17.18150

Mugikura S, Fujimura M, Takahashi S,
Takase K, Further Implications of Off-Label
Use of Acetazolamide in the Management of
Moyamoya Disease in Japan., Radiology、査
読有、2017

DOI: 10.1148/radiol.2017170252

Mugikura S, Fujimura M, Takahashi S,
Implications of Off-Label Use of
Acetazolamide in the Management of
Moyamoya Disease in Japan., Radiology.,
査読有、279、2016、652-653、DOI:

10.1148/radiol.2016152305.

麦倉俊司、金森政之、斉藤竜太、脳室内お
よびその近傍の腫瘍、画像診断、査読無、36、
2016、1270-1282、DOI:なし

麦倉俊司、腫瘍性疾患、臨床放射線 6 1 巻
臨時増刊号 Multi-Organ Disease 臓器から
アプローチする全身疾患、査読無、
61、2016、1319-1322、DOI:なし

麦倉俊司、内分泌疾患、臨床放射線 6 1 巻
臨時増刊号 Multi-Organ Disease 臓器から
アプローチする全身疾患、査読無、61、2016、
1345-1348、DOI:なし

Mugikura S, Fujimura M, Takahashi S,
Implications of Off-Label Use of
Acetazolamide in the Management of
Moyamoya Disease in Japan., Radiology、査
読有、279(2)、2016、652-3., DOI:
10.1148/radiol.2016152305

Mugikura S, Abe N, Ito A, Kawasaki I, Ueno
A, Takahashi S, Fujii T., Medial temporal
lobe activity associated with the
successful retrieval of destination
memory., Exp Brain Res、査読有、Jan;234(1)、
2016、95-104、DOI:
10.1007/s00221-015-4415-5.

Mata-Mbemba D, Mugikura S, Nakagawa A,
Murata T, Kato Y, Tatewaki Y, Takase K,
Kushimoto S, Tominaga T, Takahashi S,
Canadian CT head rule and New Orleans
Criteria in mild traumatic brain injury:
comparison at a tertiary referral hospital
in Japan., Springerplus., 査読有、Feb
25;5:176、2016、176、DOI:

10.1186/s40064-016-1781-9. eCollection
2016.

Mugikura S, Takahashi S, Fornix
Infarction due to Involvement of Posterior
Circulation., J Stroke Cerebrovasc Dis、
査読有、24(12)、2015、2883-5、DOI:
10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.07.0
09. Epub 2015

Mugikura S, Fujimura M, Takahashi S,
Cortical Microvascularization and
Leptomeningeal Collaterals in Moyamoya
Disease., Eur Neurol., 査読有、73(5-6):、
2015、351-2., DOI: 10.1159/000430811.

Mugikura S, Takahashi S, Infarction in
the pars libera of the column of fornix
including pre (cholinergic)- and post
(circuit of Papez fiber
tracts)-commissural fibers causes "basal
forebrain" amnesia., Neuroradiology、査読
有、57(7)、2015、1504、DOI:
10.1007/s00234-015-1504-x

Mata-Mbemba D, Mugikura S, Nakagawa A,
Murata T, Kato Y, Tatewaki Y, Li L, Takase
K, Ishii K, Kushimoto S, Tominaga T,
Takahashi S, Intraventricular hemorrhage
on initial computed tomography as marker of
diffuse axonal injury after traumatic
brain injury., J Neurotrauma., 査読有、

1;32(5):、2015、359-65.、DOI:
10.1089/neu.2014.3453.

Li L, Mugikura S, Kumabe T, Murata T, Mori E, Takase K, Jingu K, Takahashi S, A comparative study of the extent of cerebral microvascular injury following whole-brain irradiation versus reduced-field irradiation in long-term survivors of intracranial germ cell tumors.、Radiother Oncol.、査読有、Nov;117(2):、2015、302-7.、DOI:
10.1016/j.radonc.2015.09.017.

〔学会発表〕(計10件)

麦倉俊司、Medial temporal lobe activity associated with the successful retrieval of destination memory、Bio-magnetic Sendai 2017 Organized Session2 Functional magnetic resonance imaging、2017年5月23日、国際センター(仙台市)

麦倉俊司、MR Imaging of Subcallosal Artery Infarct Causing Amnesia after Surgery for Anterior Communicating Artery Aneurysm、Chinese Society of Neuroradiology(CSNR)「STAR Program」(招待講演)国際学会)2017年4月22日、Wyndham Xuzhou East Former : Grand Barony 徐州市(中国)

麦倉俊司、おさえておきたい脳血管障害と関連疾患、日本画像医学会(招待講演)2017年02月25日~2017年02月26日、ステーションカンファレンス東京(東京都)

麦倉俊司、藤村幹、高橋昭喜、高瀬圭、前交通動脈穿通枝の3D-CISSによる評価、第39回東北脳血管障害研究会、2016年12月03日~2016年12月03日、長陵会館(仙台市)

麦倉俊司、「片麻痺、四肢麻痺、錐体路」、Neuro-Imaging Refresher Club(招待講演)2016年11月06日~2016年11月06日、東京コンファレンスセンター・品川(東京都)

Li Li, Mugikura Shunji, Murata Takaki, Akashi Toshiaki, Sato Shiho, Kanamori Masayuki, Watanabe Mika, Tamura Hajime, Takahashi Shoki, Takase kei、Morphologic features of intratumoral susceptibility signals on PRESTO for predicting the WHO grade of gliomas、第44回日本磁気共鳴医学界大会、2016年09月09日~2016年09月11日、大宮ソニックシティ(大宮市)

麦倉俊司、てんかんの画像診断:Requisite、第5回YGカンファレンス(招待講演)2016年07月23日~2016年07月23日、ローズホテル横浜(横浜市)

Mugikura S, Kikuchi H, Fujii T, Murata T,

Takase K, Mori E, Marinkovic S, Takahashi S、Subcallosal Artery Infarct Causing Amnesia: Acute phase DWI and Chronic phase 3D-MR.、38th Annual Meeting , ESNR (国際学会)2015年09月17日~2015年09月20日、Naples Italy

Mugikura S, Kikuchi H, Fujii T, Murata T, Takase K, Mori E, Marinkovic S, Takahashi S、Subcallosal Artery Infarct Causing Amnesia: Acute phase DWI and Chronic phase 3D-MR.、KCR 2015 - The 71st Korean Congress of Radiology And Annual Delegate Meeting of The Korean Society of Radiology (招待講演)(国際学会)2015年09月12日~2015年09月15日、Seoul, Korea

Mugikura S, Kikuchi H, Fujii T, Murata T, Takase K, Mori E, Marinkovic S, Takahashi S、MR Imaging of subcallosal artery infarct causing amnesia after surgery for anterior communicating artery aneurysm.ASNR 53rd Annual Meeting & The Foundation of the ASNR Symposium 2015 Sheraton Chicago Hotel & Towers Chicago, Illinois 2015 4. 25 - 30、ASN 53rd Annual Meeting & The Foundation of the ASNR Symposium (国際学会)2015年04月25日~2015年04月30日、Chicago, Illinois

6. 研究組織

(1)研究代表者

麦倉 俊司(MUGIKURA, Shunji)
東北大学・大学病院・准教授
研究者番号:20375017

(2)研究分担者

神宮 啓一(JINGU, Keiichi)
東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号:00451592

力石 健(RIKIISHI, takeshi)
東北大学・大学病院・助教
研究者番号:40400379

高橋 昭喜(TAKAHASHI, Shoki)
東北大学・医学系研究科・名誉教授
研究者番号:80148874