

令和元年6月3日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10394

研究課題名(和文)MRIベース小線源治療におけるADC値の4次元解析ソフトウェア開発と有用性の検討

研究課題名(英文)Evaluation of usefulness of software for the analysis of ADC value in MRI based brachytherapy

研究代表者

吉田 賢史 (Yoshida, Kenji)

神戸大学・医学部附属病院・特命准教授

研究者番号：80351906

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：IGBT期間中のHR-CTVのDWIから得られるADC値の変化については、ヒストグラムを用いて様々な解析を行ったが有意な結果は得られなかった。そこで我々は、化学放射線療法前の腫瘍(GTV)のADC値と初回IGBT時のHR-CTV値の関連性について検討を行った。両者は中等度の相関性を示し、再発例のADC値はいずれも非典型的なパターンを示した。これは一つの知見であると言えたが、症例数が20例と極めて少ないため、今後の長期にわたる症例の蓄積と随時の解析が必要であるという結論となった。現在90例以上の症例蓄積ができ、今後新たな検討を解析を急ぐ必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後MRIを用いた子宮頸癌に対する画像誘導小線源治療(IGBT)は日本においても広まってゆくと考えられる。MRIはCTより得られる情報が豊富であり、その一つがADC値である。当院はMRIを用いたIGBTにおける先駆施設であり、今のところ症例数は十分とは言えないがそれでも日本において有数である。その当院に於いてADC値等から何らかの確定的知見が得られるとすればそれは非常に意義の高いものであるといえる。

研究成果の概要(英文)：No useful results could be obtained from the change of ADC value using histogram analyses. Therefore, correlation between ADC value of GTV at diagnosis and HR-CTV at first brachytherapy (BT) was investigated. Moderate correlation was observed between 2 factors. In addition, ADC value of recurrent cases showed atypical patterns. This might indicate the usefulness of this Analysis. However, only 20 cases could be evaluated at that time and Long term accumulation of the cases and more detailed Analysis were required. Now 90 cases are evaluable and new investigation should be performed as much as possible.

研究分野：放射線治療学

キーワード：小線源治療

1. 研究開始当初の背景

子宮頸癌は現在世界的に減少傾向にある癌の一つであるといえるが、放射線治療が根治的治療において手術とほぼ同様もしくはそれ以上に有用である癌でもあることは広く知られている。従って、放射線治療の需要は高く、特に欧米でその傾向が強かった。しかし、日本においてはこれまでは手術されることが多かった FIGO IIB 期の子宮頸癌も、現在では欧米にならって放射線治療が施行される割合が高くなっており、放射線治療の需要は増しつつあるといえる。子宮頸癌の放射線治療において特徴的なのは、腔内照射を用いた局所制御の向上であり、根治治療においては必須とされる。近年、放射線治療全体の高精度化が進む中、オーストリア、ウィーン医科大学の Richard Pötter 教授らはそれまで 2 次的に X 線フィルムを用いて行われていた腔内照射において、IGBT という概念を導入し、最終的に MRI をベースとした IGBT を可能とし、小線源治療の世界ではすでに常識となっている high risk clinical target volume (HRCTV) という概念を生み出し世界中に広めた。しかし、現在のところ日本においては施設の諸事情もあり、CT ベースの IGBT が主流となっている。当該施設においても CT ベースの IGBT は既に可能であったが、CT と MRI の画像精度の差は明らかであり、IGBT としては不十分であった。そこで研究申請者はさらなる精度の向上を求め、世界的な標準となりつつある MRI ベースの IGBT の日本での確立を目指してウィーン医科大学に一年間留学し、Pötter 教授のもと臨床・研究双方において指導を受けた。オーストリアから帰国後、申請者は現地にて習得した臨床経験を生かして当該施設において MRI ベースの IGBT を展開してきた。その中で実感されたのが、この治療は放射線腫瘍学と放射線診断学と協力することによりその有用性がさらに向上するのではないかとということである。腔内照射時の MRI の撮像というのは放射線診断部門の協力なしでは不可能であるが、申請者は MRI ベースの IGBT を行うにあたって十分に協議し協力を得ることに成功、臨床面では緊密な協力関係のもとで現在の治療が施行されている。しかし、MRI ベースの IGBT をさらに前進させるためには研究面においても放射線診断部門との共同研究・開発を進めていくのが重要であると考えられた。それがこの研究を着想するに至った経緯である。そこで我々は、ウィーン医科大学においても施行されていなかった DWI の撮像を導入し、さらに DWI から得られる定量的画像である ADC map を作成し、ADC 値を用いた研究を行うこととした。DWI 及び ADC 値を用いた研究は、化学放射線療法の前後の効果判定という観点のものは存在し、有用であると報告されているが、腔内照射期間中の評価を行った研究は国内外においてほぼ皆無に等しく、学術的な背景において非常に新規性に富んでいると言える。

2. 研究の目的

現在日本では、CT を用いた画像誘導小線源治療(Image guided brachytherapy: IGBT)が子宮頸癌治療における主流である。しかし組織の描出能においては圧倒的に MRI が優れており、今後 10 年以内に欧米と同様に MRI を導入する施設が急増する可能性が高いと考えられる。当該施設では昨年 10 月より全例に対して MRI ガイドの IGBT を始めており、日本における先駆的な施設といえる。本研究は、腫瘍の活性を反映する拡散協調画像 (Diffusion weighted image: DWI)における定量的数値である Apparent diffusion coefficient (ADC 値)に着目、小線源治療中のターゲットの ADC 値を計測、それを 3 次的に構築しその意義及び現時点での問題点を抽出する。そしてそれらを改善し正確な ADC 値を把握し、治療計画装置との融合を可能とするソフトウェアを開発する。これに経時的変化を加え 4 次的に評価し、早期の局所制御予測における有用性を検討することを目的とする。

3. 研究の方法

平成 28 年度研究計画：MRI ベース IGBT 開始後から、研究期間開始までに蓄積された症例をい、全てについて IGBT 期間中のターゲット内(HRCTV, GTV)の ADC 変化についてヒストグラム解析を中心とした検討を行う。ADC に影響を及ぼす要素を抽出し、詳細に把握してどのようにすればそれらの影響を最小化することができるかを検討しつつ、その他の問題も明確化する。

平成 29 年度以降の計画：28 年度に得られた結果より、ADC 値に影響を与えうる因子を自動的に排除して、正確なヒストグラム解析が行え、3 次的に治療計画装置との融合を可能とし、時間的な変化を加えることによる 4 次元解析も出来るソフトウェアを開発する。ソフトは明確化されたその他の問題点にも出来る限り対応したものとし、次にそれをもとに遡及的に症例の再解析による正確性の検証を行った後、局所制御予測における有用性を前向きに検討する臨床試験を行う。

4. 研究成果

IGBT 期間中の HR-CTV の DWI から得られる ADC 値の変化については、ヒストグラムを用いて様々な解析を行ったが有意な結果は得られなかった。そこで我々は、治療 (化学放射線療法)前の腫瘍 (GTV)の ADC と初回 IGBT 時の HR-CTV 値の関係について検討を行った。全 20 症例の検討にお

いて、HR-CTV と GTV の関係には決して強い相関性はなかったが、中等度の相関性を認めた。HR-CTV / GTV の平均値は 1.49 であった。これらの症 例群には 2 例の局所再発例が含まれており、これらについては個別の検討が行われた。1 例は腺癌であり、HR-CTV / GTV 値が 1.21 と全症例で最も低い値を示していた。また、あと 1 例は扁平上皮癌であったが、この症例では ADC 値が GTV、HR-CTV とともに極端に低い値を示しており、いずれも非典型的なパターンを示すものであった。これは一つの知見であると言えたが、いずれにしても症例数が 20 例と極めて少なく、またさらに局所再発症例は少ないため、今後の長期にわたる症例の蓄積と随時の解析が必要であるという結論となった。現時点では当院で根治的治療が施行された症例は 90 例を超えた。局所再発は 6 例であるためまだまだ十分ではなく、今後の検討が必要である。

ADC 値の研究に加え、MRI-based IGRT に関する研究は当院に於いては非常に積極的に行われている。本研究と関連するものとしては 18F-FDG PET / MRI における imaging biomarker と化学放射線療法に対する反応に関する研究があり、北米放射線腫瘍学会に採択されている。こちらでも現時点で追加研究を行っている段階である。さらに治療計画関連の研究発表等も積極的に行われている。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. Nishikawa R, Yoshida K, Ebina Y, Omoteda M, Miyawaki D, Ishihara T, Ejima Y, Akasaka H, Satoh H, Kyotani K, Takahashi S, Sasaki R. Comparison of dosimetric parameters in the treatment planning of magnetic resonance imagingbased intracavitary image-guided adaptive brachytherapy with and without optimization using the central shielding technique. J Radiat Res. 2018 Mar 6. doi: 10.1093/jrr/rry009.

〔学会発表〕(計 8 件)

1. Kenji Yoshida. Experience of Image Guided Brachytherapy using Magnetic Resonance Imaging for Gynecologic malignancies at Kobe University Hospital. 3-D IMAGE-GUIDED ADAPTIVE BRACHYTHERAPY FOR GYNECOLOGIC MALIGNANCIES (招待講演) Chiba University Hospital 2019
2. 吉田賢史 治療計画支援装置を用いた子宮頸癌放射線治療における小線源・外部照射線量合算による中央遮蔽の線量的影響の初期検討 第 31 回日本放射線腫瘍学会 2018
3. Kenji Yoshida. Impact of 18F-FDG PET / MRI imaging biomarkers (SUV, ADC) on the tumor response of cervical cancer to external beam radiotherapy at the time of brachytherapy. ASTRO2017 (the 60th ASTRO annual meeting) 2018
4. 吉田賢史. 治療計画支援装置を用いた子宮頸癌放射線治療における小線源・外部照射線量合算による中央遮蔽の線量的影響の初期検討 第 20 回日本放射線腫瘍学会 小線源部会学術大会 2018
5. Kenji Yoshida. Experience of IGRT using interstitial needles for locally advanced gynecologic malignancies 第 29 回日本放射線腫瘍学会 2016
6. Kenji Yoshida. Comparison of dosimetric parameters in the treatment planning of magnetic resonance imaging based intracavitary image guided adaptive brachytherapy with and without optimization in combination with external beam radiotherapy using Japanese specific central shielding technique. The 5th Japan-Taiwan Radiation Oncology Symposium 2016
7. 吉田 賢史. 子宮頸癌に対する MRI ガイド下画像誘導小線源治療の初期経験 日本婦人科腫瘍学会 2016
8. 吉田賢史. 子宮頸癌に対する MRI を用いた画像誘導腔内照射における A 点処方 plan と optimized plan の比較 第 18 回日本放射線腫瘍学会 小線源部会学術大会 2016

〔図書〕(計 1 件)

1. Kenji Yoshida, Ryo Nishikawa, Daisuke Miyawaki, Yasuhiko Ebina, Ryohei Sasaki. [Book] "Radiotherapy", ISBN 978-953-51-5126-5. Book edited by: Prof. Cem Onal, Image guided adaptive brachytherapy for cervical cancer using magnetic resonance imaging: Overview and experience. INTECH, 2016

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：高橋哲
ローマ字氏名：TAKAHASHI SATORU
所属研究機関名：神戸大学
部局名：医学部附属病院
職名：特命教授
研究者番号（8桁）：40311758

研究分担者氏名：宮脇大輔
ローマ字氏名：MIYAWAKI DAISUKE
所属研究機関名：神戸大学
部局名：医学部附属病院
職名：助教
研究者番号（8桁）：30546502

研究分担者氏名：西川遼
ローマ字氏名：NISHIKAWA RYO
所属研究機関名：神戸大学
部局名：医学部附属病院
職名：医員
研究者番号（8桁）：80736835

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。