

令和元年6月15日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16628

研究課題名(和文)脳血管疾患のガンマナイフ治療における高空間分解能三次元血管撮影画像の応用

研究課題名(英文)Application of high resolution three-dimensional angiography to gamma knife radiosurgery for cerebrovascular disorders

研究代表者

長谷川 洋敬 (Hasegawa, Hirotaka)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60733897

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：三次元血管撮影では最大空間解像度0.2mm程度の高精細画像を撮像出来る。本研究ではこの三次元血管撮影画像を脳血管奇形のガンマナイフ治療へ応用出来ないか試みた。第一に、三次元血管撮影画像のDICOMデータを解析し、治療計画ソフト(ガンマプラン)上で取り扱い可能なデータに変更し、インストールが可能とした。第二に、三次元血管撮影画像の位置合わせに際し0.5mmスライスの定位的CT画像を用い、ガンマプラン内装の高精度自動位置合わせ機能を利用して正確に行い得る方法を考案した。第三段階として本手法の有用性を後方視的データを用いて解析し、放射線治療計画の精確性評価指数が改善することを統計学的に確かめた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ガンマナイフ(GKRS)は根治的低侵襲治療であるが、その手法は放射線画像をベースとした治療計画に基づいているため、画像の質が治療効果や合併症発生に直結すると考えられる。本研究手法を用いることで、これまで利用することが出来なかった三次元血管撮影画像をGKRSに応用出来、それにより治療計画精度の向上、ひいては治療成績向上が期待出来る。本研究のインパクトは大きく、国内誌では定位的放射線治療.22:23-33,2018、国際誌ではAm J Neuroradiol (AJNR).2018,39(10);1867-1870、J Neurosurg. 2018,129(Suppl1);17-25に掲載された。

研究成果の概要(英文)：Three-dimensional rotational angiography (3DRA) provides higher resolution images than any other radiological modalities, which would be the best for image-based radiosurgery. The goal of the present study is to invent a novel method of integrating 3DRA images into gamma knife radiosurgery (GKRS) for brain vascular malformations. First, we enabled installation of 3DRA images onto GammaPlan, a radiosurgery planning software for GKRS, by modifying the DICOM tag without changing the image quality. Second, we devised a method for image co-registration between 3DRA images and stereotactic reference images by deploying 0.5-mm thickness stereotactic CT instead of commonly-used stereotactic MRI. Finally, retrospectively using data on 25 patients, we compared three representative factors that are commonly used to evaluate planning accuracy, between before and after application of the present method. As results, we were able to show the statistical superiority of the present method.

研究分野：脳神経外科

キーワード：定位放射線治療 ガンマナイフ 脳血管奇形 脳動静脈奇形 硬膜動静脈瘻 脳神経外科

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳血管病変に対するガンマナイフ(GK)と治療精度向上に向けて

GKは定位放射線治療の一つであり、脳動静脈奇形・硬膜動静脈瘻といった出血性脳卒中の原因となる脳血管疾患において標準的治療モダリティとされ、手術に比し安全かつ低侵襲な治療が可能である。実際の治療計画においてはCT/MRI(空間分解能は0.5~0.8mm程度)を予め撮影しておき、DICOM画像として治療計画ソフトウェア(ガンマプラン)へ転送、これらを治療当日に撮影した定位的画像(空間座標情報を含んだデータ)と高精度に位置合わせする処理(レジストレーション)をし、これらをもとにして病変を囲むように治療計画を作成、実際の照射を行う。すなわち治療効果や有害事象発生は画像の質に大きく左右され得¹、このためより高精細な画像を用いて無駄のない治療計画を作成することで、治療成績向上と有害事象減少に寄与する可能性は極めて高い²。これには、現行のCTやMRIよりも空間分解能の優れた画像モダリティを用いることが一つの解決法となる。2000年以降導入されてきたフラットパネルディテクタとコーンビーム型X線照射を用いた三次元回転血管撮(3DRA)では、血管病変の描出に特化して優れた空間分解能(最大0.15mm)を有する断層撮影像(CT-like image)を得ることが可能であり、このCT-like imageをガンマナイフに应用することで、治療精度向上に大きく貢献すると考えられる。

(2) CT-like imageのGK治療計画応用における課題

CT-like imageはDICOM情報の整合性の問題などからガンマプランへのインストールが不可能であり、リアルタイムで治療計画に反映することが困難であった。またCT-like imageは高コントラスト領域の空間分解能に優れるものの濃度諧調に乏しく、基盤となる定位的MRI画像データとの高精度かつ再現性の良い統合が困難である。加えて、本邦は世界に先駆けた方法であるがゆえに、実際の臨床における効果は不明であった。

2. 研究の目的

本研究は脳血管奇形(脳動静脈奇形・硬膜動静脈瘻)を対象とし、3DRAによって得られるCT-like imageをGK治療計画へ応用する手法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) CT-like imageデータを抽出し、ガンマプランへインストール可能な画像データ(CT/MRIなど)をコントロールとし、DICOM情報抽出・操作ソフトウェアを用いてCT-like imageのDICOM情報を比較検討。ガンマプランへ対応する形へ修正し、画像をインストールする方法を確立する。

(2) CT-like imageと定位的画像との統合に際し最適なレジストレーション法を確立する。

(3) 上記手法の有用性を、実際の患者データを用いて後方視的に検証。治療計画の精確性に関して統計学的手法を用いて検討した。具体的には、二人の独立したガンマナイフ治療医がそれぞれ、まず従来のやり方で治療計画を作成し(prescription isodose volume before 3DRA integration [PIV_B])、続いて本手法を用いた新しいやり方で別個に治療計

画を作成した(prescription isodose volume after 3DRA integration [PIV_A])。この際に reference となる病変範囲(reference target volume [RTV])は、放射線読影に長けた放射線治療医が独立してセグメンテーションを行った。これらを用い、治療計画によってカバーされている真の病変範囲(RTV_{PIV})を算出した。真の病変範囲に対する治療計画の逸脱程度は、undertreated volume ratio (UVR) = RTV_{PIV}/RTV、overtreated volume ratio (OVR) = RTV_{PIV}/PIV、Paddick's conformal index (CI) = (RTV_{PIV})²/(RTV × PIV)という三種の既知の放射線治療計画の精確性評価指数を用いて算出した。Wilcoxon signed-rank test を用い、3DRA 統合前後における有意差を検定。更に、二人の治療計画医の間で各評価指数の平均値を算出し、それが 3DRA 統合前後でどのように変化したかを % UVR_{ave}、% OVR_{ave}、% CI_{ave} として患者ごとに算出した。

4. 研究成果

(1) CT-like image データのガンマプランへのインストール法の確立

我々は医用画像を制御している DICOM 情報に着目し、ガンマプランに統合可能な CT や MRI 画像の DICOM 情報をコントロールとし、CT-like image の DICOM 情報を読み比べ、齟齬を検証した。結果として、CT-like image の“Modality”を司る DICOM タグが“XA”となっているために、ガンマプランが二次元血管撮影画像であると誤認し、それがインストールの妨げとなっていることを突き止めた。本来 CT-like image はその名の如く (cone-beam) CT であるため、この“XA”を“CT”へ変更することで画像の質を変えずにインストールが可能となった。

(2) CT-like image データの定位的画像へのレジストレーション法の確立

CT-like image は CT のように空間解像度が高くコントラスト解像度が低い撮像法であり、高コントラスト解像度の MRI とは根本的に異なる。このため、CT-like image と同様の画像モダリティである定位的 CT をベースとしたレジストレーション法を考案するに至った。本法では複雑なソフトウェアを経由する必要が無く、ガンマプラン内装の高精度自動位置合わせ機能を用い、頭蓋骨を基準としたレジストレーションが行える。

(3) 実際の治療計画にもたらす影響に関する統計学的検証

実際の患者 25 名のデータを用いて解析した。患者の年齢中央値は 43 歳(15–67 歳)、治療体積中央値は 1.8 ml (0.1–12.8 ml)、最大径中央値は 19 mm (6–32 mm)、8 人が既往出血を経験しており、6 人が以前に GK を受けていた。

二人の治療計画医における各評価指数の平均値は、3DRA 統合前が UVR_{ave} = 0.854、OVR_{ave} = 0.445、CI_{ave} = 0.367 であり、統合後が UVR_{ave} = 0.882、OVR_{ave} = 0.478、CI_{ave} = 0.463 であった。これら全ての指標が、統合後には優位に改善していることが示された(UVR_{ave} : p = 0.009、OVR_{ave} : p < 0.001、CI_{ave} : p < 0.001)。また、特に既往出血のある症例で % OVR_{ave} (中央値 20.8% vs 7.2% : p = 0.023) と % CI_{ave} (中央値 33.9% vs 13.8% : p = 0.014) の改善が著明であった。

(4) 結論

以上、我々は本研究の成果として、空間解像度に優れる CT-like image が脳動静脈奇

形の GK 治療に応用可能なことを示し、かつまたそれが治療計画の精度向上に繋がることを示した。今後更に研究を進め、本手法が実際の治療成績改善に繋がるかどうかを検証していく必要がある。

<引用文献>

Ellis TL, Friedman WA, Bova FJ, Kubilis PS, Buatti JM. Analysis of treatment failure after radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1998;89(1):104-110.
Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. Development of a model to predict permanent symptomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformation patients. Arteriovenous Malformation Radiosurgery Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(5):1143-1148.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Hasegawa H, Hanakita S, Shin M, Kawashima M, Kin T, Takahashi W, Suzuki Y, Shinya Y, Ono H, Shojima M, Nakatomi H, Saito N. Integration of rotational angiography enables better dose planning in Gamma Knife radiosurgery for brain arteriovenous malformations. *J Neurosurg (Suppl)* 129:17–25, 2018. 査読有

Hasegawa H, Hanakita S, Shin M, Kawashima M, Kin T, Takahashi W, Shojima M, Nomoto KA, Aoki S, Saito N. Integrating three-dimensional rotational angiography into gamma knife planning: Technical note. *AJNR Am J Neuroradiol*. Published August 23, 2018 as 10.3174/ajnr.A5763. 査読有

長谷川洋敬, 花北俊哉, 辛正廣, 河島真理子, 高橋渉, 鈴木雄一, 庄島正明, 中富浩文, 斉藤延人. 脳動静脈奇形に対する定位放射線治療: 更なる低侵襲性と治療後合併症“ゼロ”への挑戦 トラクトグラフィと 3 次元回転血管撮影の治療計画への統合 . 定位放射線治療 *Stereotactic Radiother* 2018;22:23-33. 査読有

〔学会発表〕(計 4 件)

Efficacy of integration of three-dimensional angiography into radiosurgical planning for cerebral arteriovenous malformation. 19th Leksell Gamma Knife Society Meeting, Dubai. March 2018

Spetzler-Martin grade II/III 脳動静脈奇形に対する定位放射線治療 490 例の解析. 第 47 回日本脳卒中の外科学会学術集会 福岡 2018.3.15-17

脳動静脈奇形に対するガンマナイフ 766 例の包括的解析: current evidence and future tasks. 日本脳神経外科第 77 回学術総会 仙台 2018.10.10-13

Challenges for minimum invasiveness and “zero” complication in stereotactic

radiosurgery for arteriovenous malformations: integration of tractography and three-dimensional angiography. 第 26 回日本定位放射線治療学会 大阪
2017.6.30

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)
なし

取得状況(計 件)
なし

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1)研究分担者
なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：辛 正廣
ローマ字氏名：(SHIN, masahiro)

研究協力者氏名：河島 真理子
ローマ字氏名：(KAWASHIMA, mariko)

研究協力者氏名：高橋 渉
ローマ字氏名：(TAKAHASHI, wataru)

研究協力者氏名：鈴木 雄一
ローマ字氏名：(SUZUKI, yuichi)

研究協力者氏名：庄島 正明
ローマ字氏名：(SHOJIMA, masaaki)

研究協力者氏名：石川 治
ローマ字氏名：(ISHIKAWA, osamu)

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。