

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592091

研究課題名(和文)治療効果予測システムの開発

研究課題名(英文)The development of prediction system for treatment effect

研究代表者

杉山 一彦(Sugiyama, Kazuhiko)

広島大学・大学病院・教授

研究者番号：30243554

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：1HMRSによるlactateの検出が脳幹gliomaの予後不良因子であることを明らかにした。Gliomaの中で最も悪性度の高い膠芽腫において、b値を4000に設定したDWIでADCを測定すると、膠芽腫におけるADCはPCNSLと比較して有意に高く、両者の鑑別が可能となり治療方針の決定に有用であることを明らかにした。また、b値4000で得られるADCが細胞密度との相関が高いことを示した。膠芽腫に対してVEGFに対する分子標的薬投与時に生じる偽性反応について、MacDonald基準よりもRANO基準がより病態を明確に表すこと、高いb値を用いたDWIが偽性反応の鑑別に有用であることを発見した。

研究成果の概要(英文)：The single voxel 1HMRS detection of lactate is a prognostic factor in patients with diffuse intrinsic pontine glioma. Calculating the apparent diffusion coefficient value is useful for distinguishing lymphoma from glioblastoma. High b-value DWI reflects cell density more accurately than regular b-value DWI at 3 tesla MRI. It was easier to identify pseudo-responses with RANO- than MacDonald criteria, however the reduction of edema by bevacizumab rendered the early diagnosis of tumor progression difficult by RANO criteria. In some patients with recurrent glioma treated with bevacizumab, high b-value DWI criteria did, while McDonald- and RANO criteria did not identify pseudo-responses at an early point after the start of therapy. In patients with recurrent glioma, high b-value DWI criteria are useful for the differentiation between pseudo- and true responses to treatment with bevacizumab.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科

キーワード：glioma glioblastoma pseudo-response DWI proton MR spectroscopy ADC VEGF

1. 研究開始当初の背景

従来の原発性悪性脳腫瘍、転移性脳腫瘍の放射線化学療法の治療効果判定は、治療終了後に MRI を撮影し腫瘍病変の大きさの変化を complete response (CR)、partial response (PR)、stable disease (SD)、progressive disease (PD) として評価してきた。しかし、テモダールの登場により、治療効果があるにもかかわらずあたかも PD の状態であるかのように見える、いわゆる "pseudo-progression" の頻度が増加した。さらには血管新生を抑制して腫瘍効果をあらわすアバスタチンの登場により、治療効果がないにもかかわらず造影病変が縮小して CR や PR のように見える、いわゆる "pseudo-response" が起こることが知られるようになってきている。

癌の化学療法はテーラーメイド治療の時代に突入し、治療効果や副作用の発生を抑制するなどの観点から、患者個別に最適な薬剤の組み合わせを選択することを試みるようになってきている。治療開始早期に抗がん剤の治療効果が予測できれば、他の治療選択肢への早期変更が可能となり、治療選択性は広がり、患者に優しい癌薬物療法が選択可能となる。われわれはこれまでに一貫して脳腫瘍の MR 画像診断を研究してきた。そして、得られた知見を応用して、advanced MR imaging による化学療法の治療効果予測システムを開発の着想に至った。

2. 研究の目的

MR 画像から得られる情報をもとに、治療効果予測システムを開発する。従来の MacDonald 基準や新しく開発された response assessment in Neuro-oncology group criteria (RANO 基準) による治療効果判定の問題点を検証し、advanced MR imaging により pseudo-progression、pseudo-response の問題を解決することを研究の主目的とする

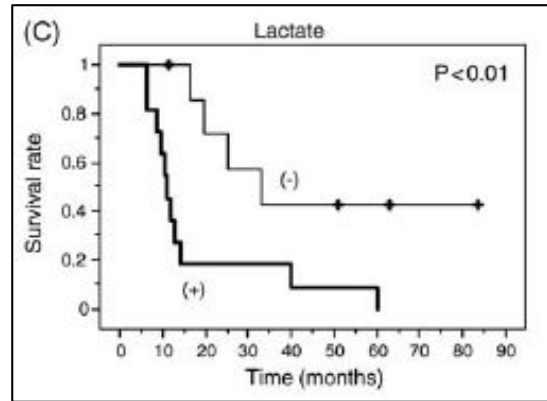
3. 研究の方法

放射線治療、化学療法前後の検査として、conventional MR imaging と advanced MR imaging 検査を行う。Advanced MR imaging としては DWI (b-1000 と b-4000)、perfusion-weighted-imaging (PWI)、拡散 tensor 画像、MR Spectroscopy を行う。それぞれを定量的に評価する。Conventional MR で得られる T1 値の変化、T2 値の変化、造影率の変化、腫瘍サイズの変化、そして実際の臨床経過を参照して、RECIST 基準、MacDonald 基準での治療効果を判定する。さらに advanced MR imaging の各パラメーターの変化を統計学的に検討して、治療効果予測システムを確立する。

4. 研究成果

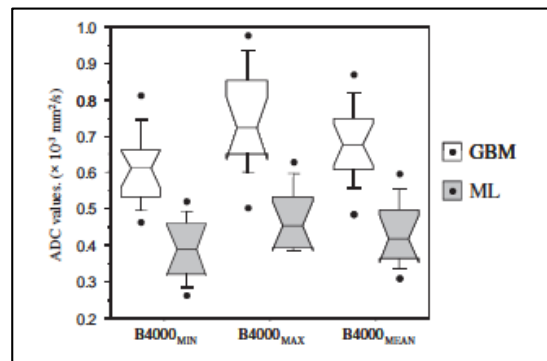
脳幹部の glioma を詳細に検討し、single proton MR spectroscopy による lactate の検出が予後不良因子であることを証明した (図 1)。また conventional MR imaging が予後予測因子にならないことを明らかにした。

図 1



続いて glioma の中で最も悪性度の高い glioblastoma において、b 値を 4000 に設定した拡散強調画像で拡散係数 (apparent diffusion coefficient) を測定すると、glioblastoma における ADC は central nervous system malignant lymphoma の ADC と比較して有意に高く、両者の鑑別が可能となり、治療方針の決定の上で極めて有用であることを明らかにした (図 2)。

図 2



さらに、b 値 1000 と比較した場合に、より正確に細胞密度と相関することを明らかにし、高い b 値での拡散強調画像の有用性を明確にした。

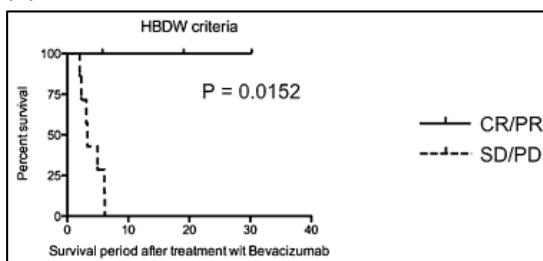
他に、glioma の分類で、oligodendroglial tumor と astrocytic tumor の血流量に着目し、術前画像診断において血流量の多い oligodendroglial tumor と血流量の少ない astrocytic tumor の鑑別診断が可能であることを報告した。

初発、再発悪性神経膠腫におけるギリアドール留置の有用性を臨床試験にて示した。また、再発悪性神経膠腫におけるアバスタチンの有用性を臨床試験にて示した。

さらに、glioblastoma に対して分子標的薬の bevacizumab を用いた時に生じる pseudo-response について、FLAIR 画像で病

変が拡大する FLAIR only PD では予後とは無関係であることを確認し、高い b 値を用いた拡散強調画像が pseudo-response と true-response の鑑別に有用であることを発見した(図3)。

図 3



脳腫瘍の長期生存例における quality of life を患者、患者家族の立場から検討し報告した。

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 24 件)

- 1) Kinoshita Y, Tominaga A, Saitoh T, Usui S, Takayasu T, Arita K, Sakoguchi T, Sugiyama K, Kurusu K. Postoperative fever specific to neuroendoscopic procedures. *Neurosurg Rev.* 37: 99-104, 2014. (査読有)
- 2) Aoki T, Nishikawa R, Sugiyama K, Nonoguchi N, Kawabata N, Mishima K, Adachi JI, Kurisu K, Yamasaki F, Tominaga T, Kumabe T, Ueki K, Higuchi F, Yamamoto T, Ishikawa E, Takeshima H, Yamashita S, Arita K, Hirano H, Yamada S, Matsutani M. A Multicenter Phase I/II Study of the BCNU Implant (Gliadel® Wafer) for Japanese Patients with Malignant Gliomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54:290-301, 2014. (査読有)
- 3) Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K. Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors. *Qual Life Res.* 23:1059-1068, 2013. (査読有)
- 4) Kagawa K, Iida K, Kakita A, Katagiri M, Nishimoto T, Hashizume A, Kiura Y, Hanaya R, Sugiyama K, Arihiro K, Arita K, Kurusu K. Electrographic-histopathologic correlations implying epileptogenicity of dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 53:676-687, 2013. (査読有)
- 5) Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishida

Y, Kamibeppu K. Factors influencing self- and parent-reporting health-related quality of life in children with brain tumors. *Qual Life Res.* 22:185-201, 2013. (査読有)

6) Kinoshita Y, Tominaga A, Usui S, Arita K, Sakoguchi T, Sugiyama K, Kurusu K. The arginine and GHRP-2 tests as alternatives to the insulin tolerance test for the diagnosis of adult GH deficiency in Japanese patients: a comparison. *Endocr J.* 60:97-105, 2013. (査読有)

7) Doskaliyev A, Yamasaki F, Ohtaki M, Kajiwara Y, Takeshima Y, Watanabe Y, Takayasu T, Amatya VJ, Akiyama Y, Sugiyama K, Kurusu K. Lymphomas and glioblastomas: differences in the apparent diffusion coefficient evaluated with high b-value diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T. *Eur J Radiol.* 81:339-344, 2012. (査読有)

8) Saito T, Yamasaki F, Kajiwara Y, Abe N, Akiyama Y, Kakuda T, Takeshima Y, Sugiyama K, Okada Y, Kurusu K. Role of perfusion-weighted imaging at 3T in the histopathological differentiation between astrocytic and oligodendroglial tumors. *Eur J Radiol.* 81:1863-1869, 2012. (査読有)

9) Yamasaki F, Kurusu K, Aoki T, Yamanaka M, Kajiwara Y, Watanabe Y, Takayasu T, Akiyama Y, Sugiyama K. Advantages of high b-value diffusion-weighted imaging to diagnose pseudo-responses in patients with recurrent glioma after bevacizumab treatment. *Eur J Radiol.* 81:2805-10, 2012. (査読有)

10) Ishizawa K, Hirose T, Sugiyama K, Kageji T, Nobusawa S, Homma T, Komori T, Sasaki A. Pathologic diversity of glioneuronal tumor with neuropil-like islands: a histological and immunohistochemical study with a special reference to isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) in 5 cases. *Clin Neuropathol.* 2012; 31: 67-76. (査読有)

11) Nagane M, Nishikawa R, Narita Y, Kobayashi H, Takano S, Shinoura N, Aoki T, Sugiyama K, Kuratsu J, Muragaki Y, Sawamura Y, Matsutani M. Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma. *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42: 887-95. (査読有)

12) Shimada S, Ueno H, Yamasaki F, Sugiyama K, Yasutomi H, Sekine M, Ohshita T, Kurashige T, Nakamura T, Nishihara H, Yamawaki T, Kurusu K, Matsumoto M. A case of central nervous system lymphomatoid granulomatosis successfully treated with

corticosteroids. Brain Nerve. 64:85-87, 2012. (査読有)

13) Watanabe Y, Yamasaki F, Nakamura K, Kajiwara Y, Takayasu T, Nosaka R, Sugiyama K, Kobayashi M, Kurusu K. Evaluation of cerebellar mutism by arterial spin-labeling perfusion magnetic resonance imaging in a patient with atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT): a case report. Childs Nerv Syst. 28:1257-1260, 2012. (査読有)

14) 山崎文之、中村和洋、杉山一彦、小林正夫、栗栖薫. 脳腫瘍を含む小児がんに対するステロイド使用の現状：全国アンケートの集計結果. 脳神経外科 40: 607-616, 2012. (査読有)

15) 山崎文之、渡邊陽祐、高安武志、野坂亮、梶原佳則、花谷亮典、富永篤、杉山一彦、栗栖薫. 大脳のびまん性血流低下を示した cerebellar mutism の 1 例. Brain and Nerve 64: 1431-1433, 2012. (査読有)

16) 渡邊陽祐、山崎文之、梶原佳則、齋藤太一、西本武史、杉山一彦、栗栖薫. 星細胞系腫瘍における phosphoprotein enriched in astrocytes 15 kDa (PEA-15) の発現. 広島医学 65:78-83, 2012.

17) 高安武志、杉山一彦、飯田幸治、山崎文之、梶原佳則、西本武史、渡邊陽祐、香川幸太、栗栖薫、廣川裕. メチオニン PET による再発脳腫瘍の術前評価とその手術支援への応用. 広島医学 65:159-160, 2012. (査読有)

18) 杉山一彦、山崎文之、梶原佳則、渡邊陽祐、高安武志、栗栖薫. 髄芽腫臨床を理解するための 12 項目. 脳神経外科ジャーナル 20:363-371, 2011. (査読有)

19) Yamasaki F, Kurusu K, Kajiwara Y, Watanabe Y, Takayasu T, Akiyama Y, Saito T, Hanaya R, Sugiyama K. Magnetic resonance spectroscopic detection of lactate is predictive of a poor prognosis in patients with diffuse intrinsic pontine glioma. Neuro Oncol. 13:791-801, 2011. (査読有)

20) 山崎文之、杉山一彦、梶原佳則、渡邊陽祐、高安武志、権文雅浩、栗栖薫. テモゾロミド点滴静注用剤と脳神経外科領域での制吐療法. 脳神経外科速報 21: 1134-1141, 2011. (査読有)

21) Wakabayashi T, Kayama T, Nishikawa R, Takahashi H, Hashimoto N, Takahashi J, Aoki T, Sugiyama K, Ogura M, Natsume A, Yoshida J. A multicenter phase I trial of combination therapy with interferon- α and temozolomide for high-grade gliomas (INTEGRA study): the final report. J Neurooncol. 104: 573-577, 2011. (査読有)

22) Kinoshita Y, Hama S, Tominaga A, Arita K, Sugiyama K, Sakoguchi T, Usui S, Kurusu K. Masked hyperprolactinemia:

Tumor-derived factors inhibiting prolactin secretion caused by pituitary stalk damage. J Clin Neurosci. 18:1651-1655, 2011. (査読有)

23) Bohara M, Hirano H, Tokimura H, Hanaya R, Yonezawa H, Campos F, Sugiyama K, Sugata S, Arita K. Pineal mixed germ cell tumor with a synchronous sellar lesion in the sixth decade. Brain Tumor Pathol. 28:163-166, 2011. (査読有)

24) Sadamura Y, Sugiyama K, Uchida H, Hanaya R, Eguchi K, Kurusu K, Arita K, Hirano H. Intracranial germinoma presenting with hemiatrophy--follow-up results and literature review--two case reports. Neurol Med Chir (Tokyo). 51: 148-52, 2011. (査読有)

[学会発表](計 13 件)

1) 杉山一彦: 脳腫瘍診療ガイドラインの紹介: 第 31 回日本脳腫瘍学会: 2013 年 12 月 10 日: 宮崎シーガイア(宮崎県)

2) 杉山一彦: 再発膠芽腫に対する bevacizumab 単剤投与長期生存者の検討: 第 31 回日本脳腫瘍学会: 2013 年 12 月 8 日: 宮崎シーガイア(宮崎県)

3) 杉山一彦: carmustine wafer (ギリアデル) 本邦における適正使用: 第 33 回日本脳神経外科コンgres: 2013 年 5 月 11 日: 大阪国際会議場(大阪府)

4) 杉山一彦: 日本脳神経外科学会と利益相反: 第 70 回日本脳神経外科学会総会: 2012 年 10 月 18 日: 大阪国際会議場(大阪府)

5) 杉山一彦: 都道府県がん診療連携拠点病院による都道府県のがん対策との連携について広島県の取組み: 第 5 回都道府県がん診療連携拠点病院連絡協議会: 2012 年 7 月 23 日: 国立がん研究センター中央病院(東京都)

6) Sugiyama K: Medulloblastoma. Current Status and Future Problems in Japan. 4th International Symposium of Brain Tumor Pathology: 2012 年 5 月 24 日: 名古屋

7) Sugiyama K: Neuronal and glio-neuronal tumors. 9th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, Educational Seminar of Neuropathology: 2012 年 4 月 21 日: 台北(台湾)

8) 杉山一彦: A phase II, multicenter, clinical trial of bevacizumab alone with recurrent malignant gliomas in Japan. J022506-Avastin study group. 第 29 回日本脳腫瘍学会 2011 年 11 月 27 日(岐阜)

9) 杉山一彦: Preparing guideline for brain tumors in Japan. 第 49 回日本癌治療学会 2011 年 10 月 28 日 (名古屋)

10) 杉山一彦: 脳腫瘍の術中迅速診断の要点-臨床面から-. 第 3 回病理サマーフェスタ 2011 年 8 月 28 日 (京都)

11) 杉山一彦: Future issues of non-germinomatous CNS germ cell tumors. 第 70 回日本脳神経外科学会総会 2011 年 10 月 12 日 (横浜)

12) 杉山一彦: Medulloblastoma 治療の進歩. 第 29 回日本脳腫瘍病理学会教育セミナー 2011 年 5 月 20 日 (東京)

13) 杉山一彦: 脳腫瘍の病理. 脳神経外科医が必要な知識. 第 31 回日本脳神経外科コンgres 2011 年 5 月 8 日 (横浜)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
<http://seeds.hiroshima-u.ac.jp/soran/e3245d9/r.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉山一彦 (Kazuhiko Sugiyama)
広島大学病院・教授
研究者番号：30243554

(2) 研究分担者

栗栖 薫 (Kaoru Kurisu)

広島大学・医歯薬保健学研究院・教授
研究者番号：70201473

山崎 文之 (Fumiyuki Yamasaki)
広島大学・医歯薬保健学研究院・助教
研究者番号：60444692

(3) 連携研究者

()

研究者番号：