

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 6 日現在

機関番号：32409

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791586

研究課題名（和文）

脳白質線維画像統合による安全な定位放射線治療の確立

研究課題名（英文）

Integration of diffusion tensor tractography into stereotactic radiosurgery

研究代表者

甲賀 智之（KOGA TOMOYUKI）

埼玉医科大学・医学部・助教

研究者番号：40456124

研究成果の概要（和文）：

脳の定位放射線治療に脳白質線維画像を統合することを汎用化することを実現した。これまでに全治療の約半数に達する 71 例で実際に統合を行った。後方視的にケースコントロール研究を行うと、特に皮質脊髄路に近い病変で統合して治療を行った 24 例では、統合開始以前に治療を行った類似の病変を有する 28 例に比較して、有意に治療後の麻痺が減少していた。定位放射線治療に白質線維画像を統合することは治療をより安全にするものと期待される。

研究成果の概要（英文）：

Diffusion tensor tractography was integrated into stereotactic radiosurgery. Tractography integrated treatment was performed for 71 among 144 patients. In a case control study, motor complication after treatment was significantly reduced in 24 patients with lesions close to the corticospinal tract who were treated by tractography integrated procedure compared with 28 patients with similar lesions who were treated without use of tractography.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学 脳神経外科学

キーワード：定位放射線治療、脳白質線維画像

## 1. 研究開始当初の背景

脳の定位放射線治療は、脳動静脈奇形や脳腫瘍をはじめとするさまざまな頭蓋内病変に対してガンマ線などの放射線を正確に大量一括照射するものである。その有効性は広く知られており、1968 年にスウェーデンで開発され、日本全国、また世界各地においても多数例の治療が行われている。研究代表者らはこれまでその効果を報告してきた (Neurol Med Chir (Tokyo) 50: 737-748, 2010

など)。病変の存在する部位によって常に一定の確率で治療に伴う合併症が発生する。特にこの治療は運動野や視覚中枢、言語中枢など開頭による摘出術に伴うリスクが高い部位の病変に対して用いられることが多く、大脳白質内の線維はこれまではその存在部位が同定できなかったため、時に失語症や運動障害を含む重篤な合併症を伴うことがあるのが現状である。脳腫瘍や脳動静脈奇形などの

脳疾患の臨床においては、近年の画像診断技術の進歩により MRI の拡散テンソル画像から大脳の白質線維を描出するトラクトグラフィ（軸索画像）という技術が行われるようになってきている。この技術は診断に用いられるのが主流であるが、我々はこれまでこの技術を用いて脳の主な白質線維を画像として描出し、これをガンマナイフによる治療に統合することを試みてきた（*J Neurosurg* 102:673-677, 2005、*J Neurosurg* 107:721-726, 2007、*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:1330-1335, 2008）。しかしながらガンマナイフ治療の有害事象は即時性のある外科手術と異なり、半年程度の期間の後に出現するため、現状では治療結果に与える効果は不明であり、評価のためには、この手技を汎用化する必要がある。

## 2. 研究の目的

これまで試みられてきたガンマナイフ治療計画への軸索画像の統合を、一般の治療計画に汎用することを目的とする。一般にガンマナイフ治療後の有害事象が出現する期間とされる半年以上、これらの症例を追跡し、この技術を応用する以前の症例と治療後の経過を比較する。以上により、ガンマナイフ治療に軸索画像を統合することで、有害事象の発生を抑制することができるか否かを明らかにする。このシステムの開発により、これまで一定の割合で発生していた定位放射線治療に伴う障害を確実に軽減あるいは回避することができ、定位放射線治療の安全性を向上させることが期待され、本研究は極めて重要な意義を持っている。現状でガンマナイフ治療にこの手法の応用を試みているのは、世界でも唯一我々の施設である。さらにこれを汎用化し、その治療結果を報告することができれば、独創的な研究結果として期待しうる。軸索路の合成により、手術による合

併症を軽減しうることは広く報告されており、本研究における結果としては、ガンマナイフ治療においても軸索路の統合により、治療に伴う有害事象を軽減しうる事が予想される。このことが明らかとなれば、ガンマナイフ治療において軸索路を治療計画に統合することで、より安全な治療が可能となることを示すことができ、世界的に重要な意味を持つ研究となると考えられる。

## 3. 研究の方法

ガンマナイフ治療の治療計画に軸索路を統合することを汎用化するために、種々の計算処理環境を整える。特に治療計画に用いる CT、MRI 画像の規格を調査し、これに白質画像を統合するための必要な画像処理を行う。画像統合の誤差を計算することが可能であればその算出も行う。

MRI の拡散テンソル画像から得られるトラクトグラフィを合成し、ガンマナイフ治療計画機で使用可能なものとするために処理する環境を整える。臨床用に用いられる拡散テンソル画像を、OS の 1 つである LINUX 上で起動する画像解析ソフトウェア Dr. View に転送し、3 次元的合成を行う。画像処理には Windows、LINUX、UNIX という 3 つのオペレーティングシステムで別々に行っていた白質線維の描出、治療計画用画像への 3 次元的な合成とフォーマット変換という複雑な画像処理を、短時間で簡便に、そして必要最低限の操作にて行えるようにするシステムを開発・構築する。ガンマナイフ治療の対象症例のうち、病変と錐体路、視放線、弓状束が近接すると考えられる症例において、これらの白質線維を治療計画に統合する。各治療計画において統合した白質線維に照射される線量を計算する。その際、軸索画像を合成しなかった場合の白質路への照射線量と、軸索画像を合成し、白質路への照射線

量を低減すべく修正を行った後の白質路への照射線量を比較する。治療計画の修正に際しては、以前の解析において、合併症が出た症例で軸索画像と治療計画の関係を調べた結果を参照する ( Maruyama K et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70: 1330-1335, 2008 )。

#### 4 . 研究成果

本研究において確立した画像処理システムにより、実際に治療に応用しうる時間の範囲内で、脳白質線維画像を定位放射線治療の治療計画に統合することが可能となった。実際に、144 例の治療のうち、病変が白質路に近接し、必要と判断した 71 例で白質線維画像を統合して治療を行った。45 例で皮質脊髄路、22 例で視放線、13 例で弓状束の画像合成を行った。治療後経過観察において 144 例中 1 例で永続的麻痺、3 例で一過性の神経症状の悪化がみられたが、これは historical control と比較すると低い有害事象発生率と考えられ、白質線維画像の統合が治療をより安全にする可能性が示唆された。

実際に、その点を統計学的に検証するためケースコントロール研究を行った。錐体路に近接する病変で治療を行った 24 例の結果につき、白質線維画像の統合を開始する前の同様の病変の治療例 28 例と比較した。治療成績に關与する因子として、病変体積は統合例の方が有意に大きく ( $p = 0.026$ )、視床基底核病変の割合 ( $p = 0.46$ )、年齢 ( $p = 0.76$ ) には有意な差はみられなかった。運動麻痺は統合開始後は 1 例、開始前は 5 例 ( $p = 0.021$ ) で、白質線維画像統合開始後に有意に合併症率が低下していた。病変の治癒率 ( $p = 0.68$ ) は両者に有意な差がなかった。白質線維画像を定位放射線治療に統合することにより、治療効果を減ずることなく神経学的な有害事象を減ずることができると考えられた。

#### 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 10 件 )

Maruyama K, Koga T, Niranjana A, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford D. Radiosurgery for brainstem arteriovenous malformation. **Progress in Neurological Surgery** 27: 67-72, 2013 ( 査読有 )

Koga T, Saito N. Efficacy and limitations of stereotactic radiosurgery in the treatment of glioblastoma. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 52: 548-52, 2012 ( 査読有 )

Koga T, Maruyama K, Tanaka M, Ino Y, Saito N, Nakagawa K, Shibahara J, Todo T. Extended field stereotactic radiosurgery for recurrent glioblastoma. **Cancer** 118: 4193-200, 2012 ( 査読有 )

Hanakita S, Koga T, Shin M, Shojima M, Igaki H, Saito N. Role of stereotactic radiosurgery in the treatment of high-grade cerebral arteriovenous malformation. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 52: 845-851, 2012 ( 査読有 )

Hanakita S, Koga T, Shin M, Shojima M, Igaki H, Saito N. Role of gamma knife surgery in treatment of intracranial dural arteriovenous fistula. **J Neurosurg** 117 Suppl:158-63, 2012 ( 査読有 )

Usami K, Kawai K, Koga T, Shin M, Kurita H, Suzuki I, Saito N. Delayed complication after gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy. **J Neurosurg** 116: 1221-5, 2012 ( 査読有 )

Koga T, Shin M, Maruyama K, Kamada K, Ota T, Itoh D, Kunii N, Ino K, Aoki S, Masutani Y, Igaki H, Onoe T, Saito N. Integration of corticospinal tractography reduces motor complication after radiosurgery.

**Int J Radiat Oncol Biol Phys** 83: 129-133, 2012 (査読有)

**Koga T**, Maruyama K, Kamada K, Ota T, Shin M, Itoh D, Kunii N, Ino K, Terahara A, Aoki S, Masutani Y, Saito N. Outcomes of diffusion-tensor tractography integrated stereotactic radiosurgery. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 82: 799-802, 2012 (査読有)

**Koga T**, Shin M, Maruyama K, Kurita H, Kawamoto S, Saito N. Contribution of technological progress, inter-operator difference and experience of operators in gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformation. **Acta Neurochir (Wien)** 153: 879-882, 2011 (査読有)

**Koga T**, Shin M, Terahara A, Saito N. Outcomes of radiosurgery for brain stem arteriovenous malformations. **Neurosurgery** 69: 45-52, 2011 (査読有)

[学会発表](計5件)

**甲賀智之**, 藤堂具紀, 花北俊哉, 辛正廣, 丸山啓介, 武笠晃丈, 齊藤邦昭, 齊藤延人. 再発神経膠芽腫の長期腫瘍制御をめざした定位放射線治療の照射野拡大の効果(特別シンポジウム) 社団法人日本脳神経外科学会総会第70回学術総会 横浜 2011.10.13

**甲賀智之**, 辛正廣, 丸山啓介, 花北俊哉, 井垣浩, 齊藤延人. High-grade AVM の治療における定位放射線治療の役割(シンポジウム) 第40回日本脳卒中の外科学会 京都 2011.7.31

**甲賀智之**, 辛正廣, 丸山啓介, 花北俊哉, 井垣浩, 齊藤延人. 拡散テンソルトラクトグラフィ合成によるガンマナイフ治療に伴う合併症の予防(シンポジウム) 第

20回日本定位放射線治療学会 名古屋 2011.7.29

**甲賀智之**, 辛正廣, 花北俊哉, 齊藤延人. 頭蓋底髄膜腫治療における定位放射線治療の役割 第23回日本頭蓋底外科学会 大阪 2011.6.17

**Koga T**, Shin M, Maruyama K, Hanakita S, Kunii N, Ino K, Mastani Y, Saito N. Comparison of outcomes after brain radiosurgery with and without use of diffusion-tensor tractography. 10th Biennial Congress and Exhibition of the International Stereotactic Radiosurgery Society, Paris, France, 2011.5.11

[図書](計1件)

**Tomoyuki Koga**, Nobuhito Saito. Role of Neuroimaging in Brain Radiosurgery, ISBN: 978-953-51-0200-7 In book: Neuroimaging - Clinical Applications, pp129-144, Intech 2012

6. 研究組織

(1) 研究代表者

甲賀 智之 (KOGA TOMOYUKI)  
埼玉医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 40456124