

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591830

研究課題名(和文)単色エックス線の物質分析法を用いた放射線治療における全く新たな予後予測法の開発

研究課題名(英文)The development of entirely new method for predicting tumor control in radiation therapy using dual-energy spectral CT

研究代表者

青木 昌彦 (AOKI, Masahiko)

弘前大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：70292141

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：人工ガーネット検出器を用いたdual energy CTにより初めて可能となった仮想単色X線等価画像による物質分析の手法を用いて、癌の物質組成と血流状態を定量的に評価することで、放射線療法における全く新たな予後予測法としてのdual energy CTの有用性と限界を明らかにすることを目的として検討を行った。その結果、以下の3点を明らかにした。dual energy CTによる物質分別、物質同定、定量化は正確であった。腫瘍サイズが大きくなるにしたがって平均ヨード密度は有意に低下していた。平均ヨード密度が低下している腫瘍では、腫瘍の大きさに関係なく、放射線治療後の局所再発が有意に多かった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate an efficacy and limitations of dual energy CT, which became possible for the first time by dual energy CT using a garnet detector, for predicting tumor recurrence after radiotherapy.

As a result, we found following three major findings. First, the material differentiation and material identification and quantification by dual energy CT was accurate. Second, the average iodine density was reduced significantly in large tumors. Finally, in tumors that iodine density was reduced, regardless of the tumor size, local recurrence after radiation therapy was significantly higher. The average iodine density estimated by dual energy gemstone spectral CT imaging might be a useful, non-invasive and quantitative assessment of the radioresistance caused by the hypoxic cell population in the tumor.

研究分野：放射線科学

キーワード：放射線治療 放射線抵抗性 低酸素 デュアルエネルギーCT

1. 研究開始当初の背景

(1) 平成 23 年 3 月に dual energy CT とともに導入された物質分析のワークステーションを用いた基礎的検討により以下の結論を得た。ヒストグラムとスペクトラルカーブの違いから、軟水・硬水・炭酸水・電解質輸液の判別が可能である。軟水に不純物を加えると、不純物の濃度に比例してヒストグラムのピーク、およびスペクトラルカーブのパターンが変わる。2 種類の異なった液体を混ぜると、ヒストグラムのピークは、それらの平均値をとる。脂肪、筋肉、肺、腫瘍、大動脈は、ヒストグラムのピークとスペクトラルカーブのパターンが異なるので、各々の判別が可能である。

(2) 次に、体幹部定位照射にエントリーされた局限型肺癌 20 例について物質分析を行い、以下の結果を得た。すりガラス様の肺癌は、充実性腫瘍と比較し、水密度が低い。腫瘍内のヨード密度は、高密度、低密度、混在の 3 パターンに分類される。腫瘍内のヨード密度は、腺癌では均一パターンを示す場合が多いが、扁平上皮癌では辺縁が高密度、中心部が低密度のパターンを示す場合が多い。同じ腺癌でも、ヨード密度が均一に高いものと、均一に低いものが存在する。以上の結果から、dual energy CT を用いた物質分析により、肺癌を水密度とヨード密度の違いから分類することが可能である。しかしながら、本装置は国内市場に導入されてからの期間が短く、その基礎的・臨床的検討は充分とは言えず、特に放射線腫瘍学分野での知見は全く得られていなかった。

2. 研究の目的

本研究は、人工ガーネット検出器を用いた dual energy CT により初めて可能となったモノクロマティックイメージング(仮想単色 X 線等価画像)による物質分析の手法を用いて、癌の物質組成と血流状態を定量的に評価し、治療前・中・後の経時変化を比較することで、放射線療法における全く新たな予後予測法としての dual energy CT の有用性と限界を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、放射線治療にエントリーされる肺癌を中心に、物質組成の精度、放射線治療前・中・後における物質組成と血流の変化、物質組成と血流の変化が治療効果と関係するのか、以上の 3 点を dual energy CT を用いた基礎的・臨床的検討から調べた。

(1) 基礎実験としてウログラフィンと水の混合液(ウログラフィン濃度 0%、0.1%、0.2%、0.5%)、およびオリーブ油と水の混合液(オリーブ油濃度 0%、25%、50%、75%、100%)を作成し、dual energy CT を用いてヨード密度、水密度および脂肪密度を測定した。

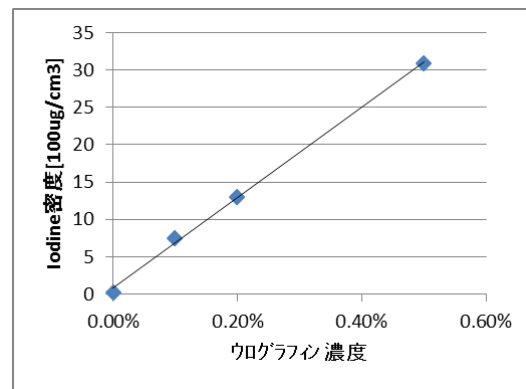
(2) 体幹部定位照射に登録された肺癌およ

び肺転移について、腫瘍の大きさとヨード密度との関係について検討した。

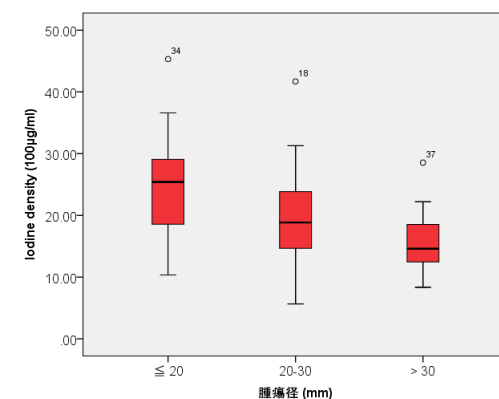
(3) 腫瘍のヨード密度と放射線治療後の局所制御率の関係について、体幹部定位照射に登録された肺癌と肺転移について検討した。

4. 研究成果

(1) 基礎的検討の結果、ヨード、およびオリーブ油の濃度と dual energy CT による測定値は一致しており、物質同定と定量性については正確であった。しかし、ファントムの配置方法と位置に由来する僅かな測定誤差が見られ、ビームハードニングの影響があることが判明した。

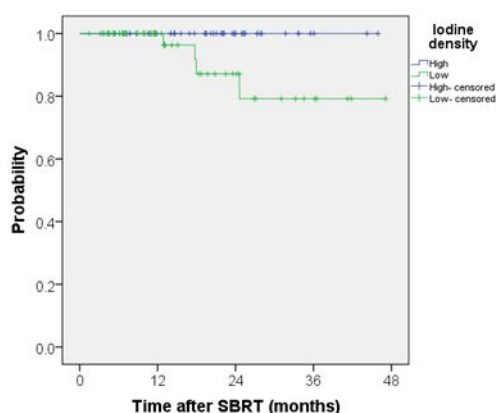


(2) 肺腫瘍 57 例について腫瘍の大きさとヨード密度との関係を解析した結果、腫瘍のサイズが大きくなるにしたがってヨード密度が有意に低下していた。また、ヨード密度の測定値は、腫瘍内の空気の影響を受けなかった。一方、ヨード密度と CT 値に有意な相関を認めなかった。この結果から、dual energy CT を用いたヨード密度の解析は、定量的に腫瘍の血流状態の把握が可能であり、腫瘍の増大により腫瘍の血流が低下し、30mm を超える腫瘍では低酸素細胞分画の増加が示唆された。



(3) 肺腫瘍 102 例について、腫瘍のヨード密度と放射線治療後の局所制御率との関係について検討した結果、ヨード密度が低い腫瘍は高い腫瘍と比較し、局所制御率が有意に不良であることが明らかとなった。また、サブグループ解析の結果、腫瘍径 30mm 以下の

腫瘍でも同様に、ヨード密度が低い腫瘍の局所制御率は有意に低下していた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

Hirose K, Monzen S, Sato H, Sato M, Aoki M, Hatayama Y, Kawaguchi H, Narita Y, Takai Y, Kashiwakura I. Megakaryocytic differentiation in human chronic myelogenous leukemia K562 cells induced by ionizing radiation in combination with phorbol 12-myristate 13-acetate. JRR 査読有 2013; 54: 438-446.

DOI : 10.1093/jrr/rrs125

Hirose K, Monzen M, Sato H, Sato M, Aoki M, Hatayama Y, Kawaguchi H, Narita Y, Takai Y, Kashiwakura I. Effects of radiation on the maturation of megakaryocytes. JRR 査読有 2013; 54: 447-452.

DOI : 10.1093/jrr/rrs127

Chiba D, Hanabata N, Araki Y, Sawaya M, Yoshimura T, Aoki M, Shimoyama T, Fukuda S. Aortoesophageal fistula after thoracic endovascular aortic repair diagnosed and followed with endoscopy. Intern Med 査読有 2013; 52: 451-455.

DOI : 10.2169/internalmedicine.52.9139

Hatayama Y, Aoki M, Kawaguchi H, Narita Y, Hirose K, Sato M and Takai Y. Impact of dexamethasone, etoposide, ifosfamide and carboplatin as concurrent chemoradiotherapy agents for nasal natural killer/T-cell lymphoma. Mol Clin Oncol 査読有 2013; 1: 680-684.

DOI : 10.3892/mco.2013.123

Aoki M, Takai Y, Narita Y, Hirose K, Sato M, Akimoto H, Kawaguchi H, Hatayama Y, Miura H, Ono S. Correlation between tumor size and blood volume in lung tumors: a prospective study on dual-energy gemstone spectral CT

imaging. JRR 査読有 2014; 55: 917-923.

DOI : 10.3892/mco.2013.123

Miura H, Ono S, Shibutani K, Seino H, Tsushima F, Kakehata S, Hirose K, Fujita H, Kakuta A, Aoki M, Hatayama Y, Kawaguchi H, Sato M, Takai Y, Kaneko T, Sawamura D. Contribution of dynamic sentinel lymphoscintigraphy images to the diagnosis of patients with malignant skin neoplasms in the upper and lower extremities. Springerplus 査読有 2014; 3: 625.

DOI : 10.1186/2193-1801-3-625

Koie T, Ohyama C, Yamamoto H, Imai A, Hatakeyama S, Yoneyama T, Hashimoto Y, Yoneyama T, Tobisawa Y, Aoki M, Takai Y. Both radical prostatectomy with neoadjuvant LHRH agonist and estramustine and radiotherapy with neoadjuvant hormonal therapy achieved favorable oncological outcome in high risk prostate cancer: a propensity-score matching analysis. World J Surg Oncol 査読有 2014; 12: 134.

DOI : 10.1186/1477-7819-12-134

Futagami M, Yokoyama Y, Iino K, Aoki M, Shoji T, Sugiyama T, Ariga H, Tokunaga H, Takano T, Watanabe Y, Yaegashi N, Jingu K, Sato N, Terada Y, Anbai A, Ohta T, Kurachi H, Kuroda Y, Nishiyama H, Fujimori K, Watanabe T, Sato H, Tase T, Wada H, Mizunuma H. Investigation of the clinicopathological features of squamous cell carcinoma of the vulva: a retrospective survey of the Tohoku Gynecologic Cancer Unit. Int J Clin Oncol 査読有 2015 in press

DOI : 10.1007/s10147-015-0803-x

Mizunuma M, Yokoyama Y, Futagami M, Aoki M, Takai Y, Mizunuma H. The pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio predicts therapeutic response to radiation therapy and concurrent chemo-radiation therapy in uterine cervical cancer. Int J Clin Oncol 査読有 2015 in press

DOI : 10.1007/s10147-015-0807-6

Aoki M, Sato M, Hirose K, Akimoto H, Kawaguchi H, Hatayama Y, Ono S, Takai Y. Radiation-induced rib fracture after stereotactic body radiotherapy with a total dose of 54-56 Gy given in 9-7 fractions for patients with peripheral lung tumor: Impact of maximum dose and fraction size. Radiat Oncol 査読有 2015; 10: 99.

DOI : 10.1186/s13014-015-0406-8

山内真弓、野戸結花、小倉能理子、西沢

義子、山辺英彰、細川洋一郎、青木昌彦、堤弥生、放射線治療を受けている乳がん患者の急性放射線障害と QOL、日本放射線看護学会誌、査読有、2013;1:13-21.
寺島真吾、細川洋一郎、藤元晋、青木昌彦、高井良尋、On-Board Imager を用いたセットアップエラーならびに上司固定具の固定精度の検証、弘前医学、査読有、2014 ; 64 : 170-175.

〔学会発表〕(計 5 件)

青木昌彦、モノクロマティックイメージングによる腫瘍の物質分析：第一報、日本放射線腫瘍学会第 25 回学術大会、2012 年 11 月 23-25 日、東京国際フォーラム、東京

青木昌彦、Dual energy CT を用いた肺腫瘍の血流評価：腫瘍サイズとヨード密度は反比例する、日本医学放射線学会第 128 回北日本地方会、2013 年 6 月 14 日、朱鷺メッセ、新潟

青木昌彦、Dual energy CT を用いた肺腫瘍の血流評価、第 26 回青森呼吸器研究会、2013 年 8 月 24 日、ホテル青森、青森

青木昌彦、Dual energy CT を用いた肺腫瘍の物質分析：腫瘍サイズとヨード密度は反比例する、日本放射線腫瘍学会第 26 回学術大会、2013 年 10 月 18-20 日、ホテル青森、青森

Aoki M、Prognostic significance of average iodine density assessed by dual-energy spectral imaging for predicting lung tumor recurrence after stereotactic body radiotherapy、第 74 回日本医学放射線学会総会 2014 年 4 月 16-19 日、パシフィコ横浜、横浜

〔図書〕(計 4 件)

青木昌彦 他、ヴァン メディカル、胃がん診療と化学療法、2012、218

青木昌彦 他、金原出版株式会社、放射線治療計画ガイドライン 2012、2012、318

青木昌彦 他、南江堂、臨床放射線腫瘍学、2012、522

青木昌彦 他、メディカル教育研究社、チームで取り組む乳がん放射線療法、2013、239

〔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：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青木 昌彦 (AOKI, Masahiko)
弘前大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：70292141

(2) 研究分担者

畑山 佳臣 (HATAYAMA, Yoshiomi)
弘前大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：20451487

成田 雄一郎 (NARITA, Yuichiro)
弘前大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：30311385

(3) 連携研究者

高井 良尋 (TAKAI, Yoshihiro)
弘前大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：50107653