

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461900

研究課題名(和文) 脳転移放射線治療患者における脳有害事象および脳機能変化の新たな評価法

研究課題名(英文) New method to estimate brain damage and altered brain function due to radiotherapy in the patients with brain metastasis

研究代表者

真里谷 靖 (Mariya, Yasushi)

弘前大学・保健学研究科・教授

研究者番号：20239148

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)：脳血流SPECTに基づく脳血流機能画像(3D-SSP解析)の脳転移放射線治療有害事象評価での有用性を検討した。12例に全脳照射、部分脳照射、定位照射(WBRT、PRT、SRT)を用い、全例でMRI、3D-SSP解析、認知機能検査(MMSE)を施行、6例で治療後に再検を行った。治療前は脳転移に相応する血流低下を認め、3D-SSP所見とMMSEスコアは矛盾しなかった。治療前後で比較した6例中4例はWBRTで腫瘍は縮小したが、半数に治療前血流低下がない領域での低下が出現、MMSEスコアも悪化した。PRTやSRT例では結果に乖離があった。3D-SSPにより放射線治療に伴う脳血流低下を詳細に解析できた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the availability of stereotactic statistical analysis of brain perfusion SPECT using 3-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) to estimate the influence of radiation on brain function. The subjects were 12 with brain metastases. Whole brain, partial brain, and stereotactic radiotherapy (WBRT, PBRT and SRT) were delivered. Before and after radiotherapy, MRI, 3D-SSP and mini-mental state examination (MMSE) were performed. Regional cerebral blood flow (rCBF) decreased in the areas of tumor. For 6, 3D-SSP and MMSE were serially analyzed. Two of the 4 who received WBRT showed diffusely decreased rCBF, as well as decreased MMSE score. The remnant 2 showed no changes for both. One who received PBRT showed decreased rCBF, but the MMSE score was maintained. The other receiving SRT showed no change in rCBF, though the MMSE score decreased. Radiotherapy possibly has a risk to decrease rCBF, detected by 3D-SSP analysis.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：脳血流機能画像 脳転移 放射線治療 脳血流低下 認知機能低下 全脳照射

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳転移の放射線治療において、腫瘍制御と共に脳機能維持の重要性が注目されている。特に、neurocognitive function: NCF を維持できるか否かは患者の Quality of Life (QOL) を左右する。このため、頭蓋外病変の増悪を抑え生命予後を改善すると共に、脳転移による中枢神経死を減少させ、NCF、QOL を低下させないことが重要なポイントとなる。また、成人の脳内(海馬等)に neuronal stem cells (NSCs) を含む germinal niches が存在し、中枢神経系の恒常性維持、ダメージ修復、機能的再構築などで重要な役割を果たすと考えられること、NSCs が放射線照射によって容易に障害されることが報告されている。加えて、加齢に伴い細胞内の余備能が低下する高齢者では reactive oxygen species (ROS) などの生体ストレスに対する脆弱性が存在し、全脳照射施行例において加齢が照射後の認知機能低下の重要なリスク因子となることも知られている。

(2) これらの観点から、全脳照射を主体とする旧来の脳転移放射線治療は現在見直され、治療自体が原因となる NCF 低下を回避すべく“NSC-preserving manner”を有する治療方針、照射技法が模索されている。我々は、脳転移に対し全脳照射を出来る限り避け、腫瘍制御と線量集中性に優れた Stereotactic Radiosurgery (SRS) を初回・救済治療として用いる Repeat SRS (RSRS) がこの目的に適う手法の一つであることを示してきた。特に脳転移を有しつつ長期生存が期待できる患者や高齢者の治療経過において RSRS が果たす役割は大きく、MRI 定期観察による脳内新転移巣の迅速な診断と RSRS による対処は、脳組織ダメージ低減、脳機能維持を可能にする選択肢として臨床的有用性が高いと考えられる。

しかし、脳組織のダメージや NCF を評価することは臨床的に必ずしも容易ではない。これまで前者は主に画像診断により検討されてきたが、客観的、定量的にダメージを評価することは困難であった。後者には、知的機能検査として Mini-Mental State Examination (MMSE) や改訂長谷川式簡易知能評価スケール (Revised Version of Hasegawa's Dementia Scale, HDS-R) があるが、何れも認知症の簡便なスクリーニングのため開発され

たものである。我々は HDS-R を用い NCF を評価してきたが、治療の脳機能への影響を定量的、或いは局所解剖・機能を考慮し検討するのは困難であった。これらを解決し得る客観的、定量的手法について模索・検討したところ、放射線治療の DVH 解析、生体損傷を反映するバイオマーカー解析、脳血流代謝機能画像解析を中心とした本研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

(1) 脳転移放射線治療では、脳機能を維持しつつ腫瘍を制御することが期待されるようになった。しかし、従来の gold standard であった全脳照射は、治療自体による脳機能への悪影響が存在することが指摘されており、特に細胞の余備能が低下する高齢者において問題となる。現在、これに対処すべく放射線治療の工夫がなされているが、治療に伴う脳神経組織へのダメージや脳機能評価は未だ十分に確立されてはならず、臨床的に重要な課題となっている。

(2) 本研究は、塩酸 N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン (123-I) を用いた脳血流 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) および脳血流代謝機能画像による局所脳血流の治療前後比較を行い、放射線治療における 3 次元的な線量分布解析を参考とし治療自体に起因するダメージや実際の脳機能の変化を詳細に検討することで、脳転移放射線治療のさらなる改善に繋げることを目的とした。

(3) バイオマーカー解析については、脳照射の場合に血清・尿中の指標の変動が軽微に留まる可能性もあるため、対象を転移性脳腫瘍に限定せず甲状腺癌を中心とする他部位の腫瘍についても併せて評価した。

3. 研究の方法

(1) 弘前大学附属病院および関連病院において、脳転移に対し全脳照射 (Whole Brain Radiation Therapy: WBRT)、部分脳照射 (Partial Brain Radiation Therapy: PRT) あるいは定位脳照射 (Stereotactic Irradiation: STI) を施行した患者を対象とし、以下の内容を中心に検討を行った。放射線治療計画について、海馬などのリスク臓器の線量に注意しつつ線量分布を解析した。

治療開始前から治療終了後まで経時的にバイオマーカーを測定し、照射組織のダメージの定量化を試みた。治療開始前、終了後

3ヶ月、以降は可能な限り3ヶ月毎に、定期的な診察と神経学的検査、MMSE、MRI、脳血流 SPECT および脳血流代謝機能画像解析を行った。放射線治療による抗腫瘍効果の判定はMRIを用いて行った。

(2) バイオマーカーとしては、患者血清ないし尿を検体として放射線治療などによる生体組織へのダメージを定量的に測定可能な、以下3種類の酸化ストレスマーカー3項目を用いた。8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) : DNA塩基が酸化損傷を受け産生される分子。ELISAあるいはイムノクロマト法で測定する。Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs) : 生体内で活性酸素・フリーラジカルにより産生されたヒドロペルオキシドを定量する。酸化ストレス度を総合的に評価できる。血清検体を用い、呈色反応によって測定する。Biological Anti-Oxidant Potential (BAP) : 活性酸素・フリーラジカルに対抗する抗酸化物質による還元力(抗酸化力)を総合的に評価できる。血清検体を用い、呈色反応によって測定する。

(3) 脳血流 SPECT とそのデータを用いて得られる脳血流代謝機能画像解析には、3-Dimensional Stereotactic Surface Projections (3D-SSP) を行い、照射開始前をベースラインとして3ヶ月間隔で経時的に評価していく。MRIによる画像評価を並行して行う。

4. 研究成果

(1) 最終的に検討対象として用いることができた転移性脳腫瘍患者は12例であった。何れのケースにも神経学的所見ほか臨床所見、認知機能検査所見(MMSEスコア)、MRIによる治療効果判定、脳血流 SPECT および3D-SSPによる機能画像解析が施行された。この結果、治療開始前には、脳転移病巣およびその周囲のperifocal edemaに合致する局所脳血流低下が認められ、この所見とMMSEスコアの間には関連がみられた。

(2) 治療開始前に血流低下が存在しなかった領域に、転移と無関係の新たな血流低下が出現したケースが複数存在し、特にWBRT施行例(4例)では脳全体に及ぶ瀰漫性、散在性の局所脳血流低下が半数(4例中2例)にみられた。これらは何れも高齢者であった。

(3) しかし、このうち1例はWBRT後長期的なフォローアップが可能で、正常レベルから一旦認知症のレベルにまで低下したMMSEスコアがその後再び正常レベルにまで回復を示した。これは、局所脳血流低下とこれに伴

う認知機能障害は必ずしも不可逆的な変化ではないことを示唆する所見であり、放射線治療による脳機能ダメージとその回復の機序からみても非常に興味深い1例と考えられた。

(4) 放射線治療は、局所脳血流を低下させるリスクを有すると考えられるが、認知機能の変化については転移病巣の存在による修飾もあって個々の患者間でのバリエーションが大きく臨床経過も多彩であった。

(5) 転移性脳腫瘍患者においては、臨床経過と酸化ストレスマーカーの関連は明らかでなかった。しかし、それ以外の患者では甲状腺癌I-131内用療法施行患者において、I-131治療に伴う尿中酸化ストレスマーカーの上昇ならびにcytogenetic damageが認められた。

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5件)

Ayumi Nakamura, Satoru Monzen, Yuki Takasugi, Andrzej Wojcik, Yasushi Mariya, Journal of Radiation Research, 査読有, Vol. 57, 2016, pp. 121-126. doi: 10.1093/jrr/rrv103.

Satoru Monzen, Yasushi Mariya, Andrzej Wojcik, Chika Kawamura, Ayumi Nakamura, Mitsuru Chiba, Masahiro Hosoda, Yoshihiro Takai. Predictive factors of cytotoxic damage in radioactive iodine treatment of differentiated thyroid cancer patients. Molecular and Clinical Oncology, 査読有, Vol. 3, No.3, 2015, pp. 692-698. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4471615/>

Satoru Monzen, Yasushi Mariya, Ayumi Nakamura, Chika Kawamura, K. Taira, Mitsuru Chiba, Yoshihiro Takai, Cytogenetic dosimetry by micronucleus assay using peripheral blood cells is modified by thyroid hormones, Radiation protection Dosimetry, 査読有, Vol. 167, No. 1-3, 2015, pp. 321-325. doi: 10.1093/rpd/ncv271.

對馬 恵, 真里谷 靖, 高井 良尋, 超音波エラストグラフィを用いた乳房温存手術後の放射線治療による乳房線維化の評価、臨床放射線、査読有, Vol. 60, 2015, pp. 823-831. <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/magazi>

nes/detail.html?kubun=09349&code=093492015060

Yasuyo Fukushi, Maiko Kitajima, Chieko Itaki, Yuka Noto, Yoshiko Hirota, Keiichi Katto, Yasushi Mariya, Changes in skin surface temperature and erythema intensity during and after radiotherapy for breast cancer patients. Radiation Emergency Medicine, 査読有, Vol. 3, No. 2, 2014, pp. 47-51. http://www.hs.hirosaki-u.ac.jp/~hibaku-pro/rem/archives5_rem3_2.html

〔学会発表〕(計 5 件)

Yasushi Mariya, Megumi Tsushima, Stereotactic statistical analysis of brain perfusion SPECT using 3-dimensional stereotactic surface projections to estimate brain function of the patients harboring brain metastases before and after radiotherapy, ESMO ASIA 2015, 18-21 December, 2015, Singapore, Singapore.

中村 歩美、真里谷 靖、Siamak Haghdoost、リコピン含有トマトジュースによる放射線防護効果の探索、日本放射線影響学会放射線ワークショップ、2015年10月16-17日、富山大学(富山県、富山市)。

Ayumi Nakamura, Y. Fujishima, Yasuyo Fukushi, Maiko Kitajima, Satoru Monzen, Tomisato Miura, Ayako Saito, Toko Yonezawa, T. Sukanuma, Koichi Aizawa, Chieko Itaki, M. Yoshida, Andrzej Wojcik, Yasushi Mariya, Siamak Haghdoost, Investigation of the radioprotective effect of tomato juice containing lycopene in healthy donors, 15th International Congress of Radiation Research, 25-29 May, 2015, Kyoto International Conference Center (Kyoto, Kyoto), Japan.

Satoru Monzen, Yasushi Mariya, Andrzej Wojcik, Yoshihiro Takai, Cytotoxic damage of peripheral blood cells by 131-I treatment of differentiated thyroid cancer patients, 15th International Congress of Radiation Research, 25-29 May, 2015, Kyoto International Conference Center (Kyoto, Kyoto), Japan.

Yasushi Mariya, Chika Kawamura, Ayumi Nakamura, Satoru Monzen, Yoshihiro Takai, Ayako Saito, Toko Yonezawa, Availability of oxidative stress-related marker to estimate radiation damage in the thyroid

cancer patients, 15th International Congress of Radiation Research, 25-29 May, 2015, Kyoto International Conference Center (Kyoto, Kyoto), Japan.

〔図書〕(計 2 件)

真里谷 靖、他、遺伝子検査技術、宇宙堂八木書店、2016、120-121.

真里谷 靖、他、医療科学社、新版 放射線生物学、2015、67-73, 95-110.

〔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
無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

真里谷 靖 (MARIYA, Yasushi)
弘前大学・大学院保健学研究科・教授
研究者番号：20239148

(2) 研究分担者

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

對馬 恵 (TSUSHIMA, Megumi)
弘前大学・大学院保健学研究科・助教
研究者番号：90592254

吉田 英樹 (YOSHIDA, Hideki)
弘前大学・大学院保健学研究科・准教授
研究者番号：20400145