

照射線量に依存した脳の<sup>1</sup>H-MRS における変化松島 秀<sup>1</sup>, 室加 守<sup>1</sup>, 内山幸男<sup>1</sup>, 森田皓三<sup>1</sup>,  
野本由人<sup>2</sup>, 紀ノ定保臣<sup>2</sup><sup>1</sup>愛知県がんセンター放射線治療部<sup>2</sup>三重大学医学部放射線医学教室

## はじめに

悪性脳腫瘍患者に実施される放射線治療の主たる目的は、病巣の縮小および消失であるが、健常脳組織への影響も否定することは出来ない。放射線治療に伴う脳障害については、脳萎縮、脳壊死、脳室に近傍する白質の浮腫などが報告されているが<sup>1),2)</sup>、いずれも放射線治療終了後に起こる障害である。従来、急性期および亜急性期の障害は一般に無治療でも自然に治癒する症例が多いとされ、障害としてはさほど重要視されていなかった<sup>3)</sup>。障害を軽減するために放射線治療では、分割照射法を用いている。しかし、局所制御率の向上および quality of life の向上を目的として、急性反応の耐容線量の限界近くまで急速に照射する治療法が用いられるようになってきた<sup>4)</sup>。治療法の変化に伴い放射線治療期間中に起こる急性期の障害をより早く評価することが、腫瘍制御率を高めることと共に重要なファクターとなり、照射線量に依存したパラメータを得ることが必要になった。

放射線治療終了後に起こる脳萎縮、脳壊死、脳室に近傍する白質の浮腫は、脳組織の形態学的な変化として X-ray computed tomography

(X-CT) や magnetic resonance imaging (MRI) により画像診断が可能である。しかし、放射線治療期間中に起こる急性期の変化は、脳組織の生化学的な変化であるために、従来の画像診断法ではこれらの影響を早期に捉えることは困難である。

無侵襲、悲観血的に人脳での生化学的な状態を観察する手法として magnetic resonance spectroscopy (MRS) がある。MRS は組織内の代謝情報を提供する化学的な計測手段であり、生体を対象とした場合には<sup>1</sup>H や<sup>31</sup>P が利用可能な核種である。<sup>1</sup>H-MRS に関しては、脳疾患に関する検討が幾つか報告され、検出された物質間での peak area ratio の変化が、疾患による特異性を示すことが報告されている。しかし、放射線治療期間中に起こる健常脳組織の変化については、報告が少ない。一方、放射線障害に関しては、<sup>31</sup>P-MRS が照射線量に依存して変化することが報告されている<sup>5),6)</sup>。しかし、これらは、放射線障害の大きい一回照射法 (single fractionation) を用い、照射後の障害についての報告である。放射線治療に用いられている分割照射法は、一回照射法と比べて放射線障害は小さく、放射線治療期間中の変化を検討するためには、感度の高い MRS 核種が望まれる。<sup>1</sup>H

キーワード <sup>1</sup>H-MRS, brain, radiation therapy

の生体内での存在割合は<sup>31</sup>P に比して十分に大きいため MRS 核種としては<sup>1</sup>H が最適である。

本研究の目的は、第一に、照射線量に依存したパラメータを得ることであり、第二に、得られたパラメータが急性放射線脳障害の程度を示すパラメータとなり得ることを検討することである。今回我々は、<sup>1</sup>H-MRS を使用し、放射線治療患者の深部白質におけるスペクトルが、総照射線量に依存した変化を示したことを報告する。さらに、総照射線量に依存したスペクトルの変化は、急性障害の程度により変化が異なり、急性放射線脳障害の程度を示すパラメータとなり得ることを報告する。

## 対 象

対象は、全脳照射を実施した患者 19 名であり、平均年齢は 55.3 歳であった。患者の内訳は、転移性脳腫瘍患者 15 名、全脳予防照射患

者 4 名であり、複数回の検査を含め延べ 26 回の<sup>1</sup>H-MRS を実施し、深部白質における放射線治療による生化学的変化を検討した。

## 方 法

使用装置は、SIGNA ADVANTAGE (Ver. 4.68) である。使用したパルス系列は、巨大な組織中の水からの信号を抑制する CHES (chemical shift selective) パルス付きの STEAM (stimulated echo acquisition mode) 法による Single Voxel 法である。<sup>1</sup>H-MRS は、放射線照射後 6 時間以内に実施し、指定領域は、放射線障害を受けやすいとされる側脳室近傍の深部白質<sup>1),2)</sup>で行った。また、検査時に位置決め画像と指定領域のみの画像を撮影し、指定領域の位置ずれ及び指定領域外からの contamination がないことを確認した (Fig.1)。測定条件は TR=2000ms, TE=272ms, voxel size=2.5×2.5

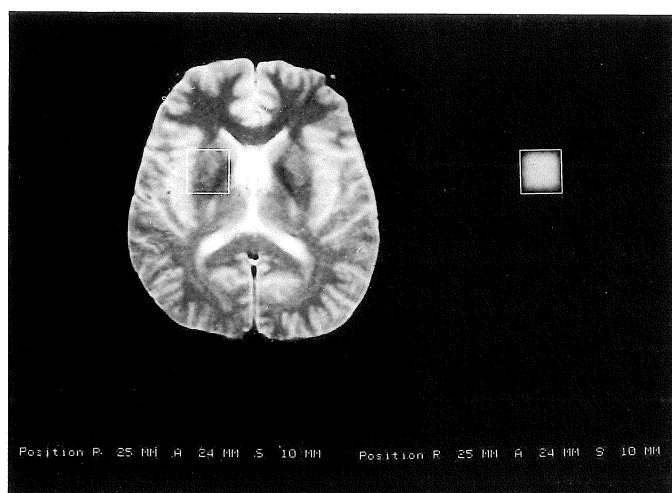


Fig.1. T<sub>2</sub>-weighted image for localization (left) and volume of interest (VOI) (right) at clinical examination. The rectangle indicates the 2.5×2.5×2.5 cm<sup>3</sup>. VOI selected for localized STEAM.

×2.5cm<sup>3</sup>, NEX=128である。また、シム時には水からの信号の半値幅が8Hz以下になるようにした。さらに、使用した水抑制パルスのバンド幅は50Hzである。

計測されたMRSデータに対しbase line補正, 4096点までのzero fill, apodization (exponential, line broadening = 2Hz), 1D-FFT, 位相調整を順次行い, その後ローレンツ及びガウス型を組み合わせた曲線でcurve fitを行うことにより, 各物質のpeak areaを計測した。計測されたpeak areaには基準となる物質が存在せず, 定量的な信号の評価を行うことが困難であるため, 各2物質間でpeak area ratioを算出した。

得られたpeak area ratioについてMann-Whitney検定により有意差検定を実施した。さ

らに各peak area ratioと総照射線量(dose)間での回帰分析も併せて実施した。回帰に際しては直線回帰と曲線回帰の両方を行い相関係数の高い方を採用した。

臨床用装置で<sup>1</sup>H-MRSを行う場合, 計測手法の精度を確認することが重要である。今回我々が使用した計測手法は, 10mmol程度の濃度物質を使用し, 1×1×1cm<sup>3</sup>程度の領域から約10分で解析可能なMRS信号を取得することが可能である<sup>7)</sup>。さらに, ethanol phantomを使用した実験により, CHESS pulseの水抑制能力および他の信号に対する影響度, 化合物濃度の検出能, スペクトル分解能について良好な結果が得られている<sup>8)</sup>。上記の結果より, 本研究に用いた計測手法は, データ取得における十分な精度を有していると考えられた。

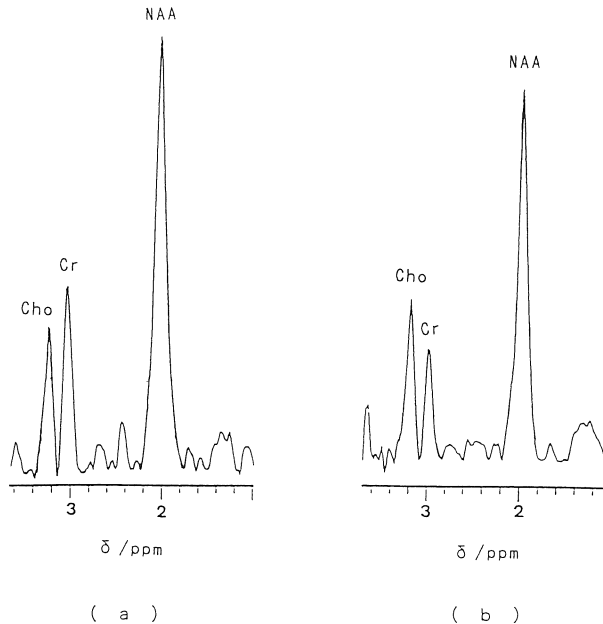


Fig.2. <sup>1</sup>H-MRS of white matter. The measurement was performed by the STEAM (TR/TE 2000/272 ms, averaging 128). Cho; choline, Cr; phosphocreatine and creatine, NAA; N-acetyl-aspartate.

- (a) preirradiated data (0 Gy)
- (b) during irradiated data (27.7Gy)

Table 1

Patient No.	Age/Sex	Fraction	Dose (Gy)	Cho/Cr	Cho/NAA	Cr/NAA
1	72/M	—	0	0.8887	0.3038	0.3418
2	77/M	—	0	0.8074	0.4523	0.5602
3	22/M	—	0	0.7896	0.6974	0.8832
4	51/F	—	0	0.8097	0.2104	0.2598
5	42/M	—	0	0.8563	0.3313	0.3869
6	62/M	—	0	0.8794	0.3798	0.4319
7	49/M	C. F.	27.7	1.292	0.4888	0.3783
		—	0	0.8534	0.4245	0.4974
8	57/M	A. H.	24.0	0.6866	0.3104	0.4521
		C. F.	2.6	0.7386	0.1940	0.2626
9	62/M	C. F.	2.6	0.6728	0.3438	0.5109
		C. F.	33.3	1.561	0.4353	0.2788
10	73/M	C. F.	3.2	1.147	0.4484	0.3908
11	44/M	C. F.	5.7	1.166	0.3904	0.3350
		C. F.	25.7	1.318	0.3666	0.2782
12	53/F	C. F.	8.6	1.090	0.6406	0.6350
13	63/M	A. H.	9.0	1.284	0.4986	0.3883
		A. H.	24.0	1.123	0.4275	0.3807
14	68/M	A. H.	10.5	1.019	0.3057	0.3000
15	57/M	A. H.	12.0	1.315	0.5894	0.4482
		A. H.	34.5	0.6766	0.3487	0.5154
16	58/F	A. H.	12.0	1.256	0.6101	0.4882
		A. H.	25.5	1.154	0.5337	0.4624
17	48/M	A. H.	15.0	1.378	0.5784	0.4197
18	45/M	C. F.	44.4	1.643	0.3447	0.2097
19	45/M	C. F.	44.4	1.645	0.5366	0.3262

Irradiate dose and PAR at the <sup>1</sup>H-MRS study. C. F. and A. H. indicate conventional fractionation (2Gy/Fr. once a day) and accelerated hyperfractionation (1.5Gy/Fr. twice a day).

放射線治療に関しては、リニアック 6MV X 線を使用し、最大総照射線量は 44.4 Gy である。照射方法は、conventional fractionation (C. F.) と accelerated hyperfractionation (A. H.) である。C. F. は一回の照射線量は 2 Gy であり、一日一回の照射を実施した。A. H. は一回の照射線量は 1.5 Gy であり、6 時間の間隔をあけて一日二回の照射を実施した。A. H. は、急性反応の耐容線量の限界近くまで急速に照射することによって、局所制御率の向上を狙いとする照射法である<sup>9)</sup>。従って、A. H. は C. F. と比較して急性障害は大きいと考えられた。

得られたパラメータの臨床的な有効性を検討するために、peak area ratio と総照射線量 (dose) 間での回帰分析を、急性障害が異なると予想される A. H. 群と C. F. 群で比較検討し

た。

## 結 果

Fig.2 は、照射前 (Fig.2 (a)) および照射期間中 (Fig.2 (b)) において計測された C. F. 群の<sup>1</sup>H-MRS スペクトルである。なお、(a) (b) は同一患者からのデータであり、いずれの場合も測定条件は一定とした。同図において、2ppm に N-acetylaspartate (NAA), 3ppm に creatine および phosphocreatine (合わせて Cr とする), 3.2 ppm に choline および phosphocoline, glycerophosphocoline などのコリン化合物 (合わせて Cho とする) の信号が見られる。さらに、放射線照射を受けることにより、Cho の peak area が Cr の peak area よりも大きくなるのが観察

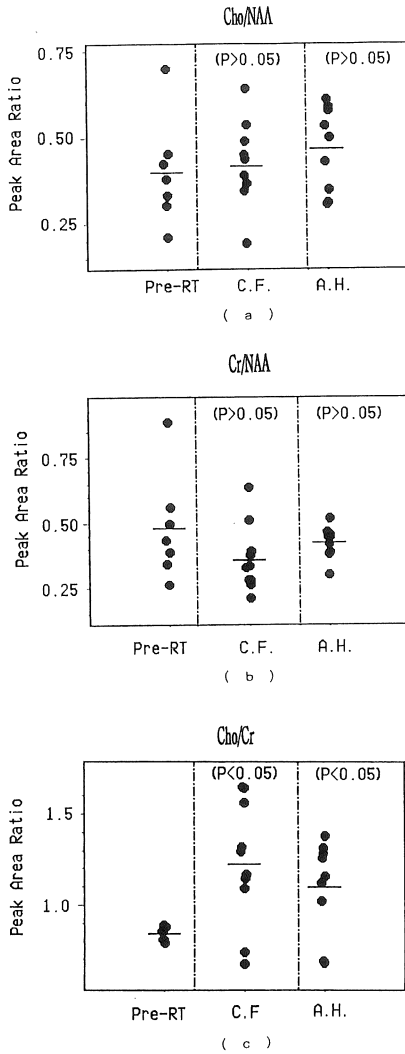


Fig.3. Comparison of peak area ratio (PAR) in preirradiated group (left) and PAR in conventional fractionation group (center : C. F.) and accelerated hyperfractionation group (right : A. H.).

- (a) choline/NAA ratio
- (b) creatine/NAA ratio
- (c) choline/creatine ratio

された。

Table.1 に本研究で実施した全 19 例 26 回の測定に対する <sup>1</sup>H-MRS 施行時の総照射線量とその時に得られた NAA, Cr, Cho 間での peak area ratio を示した。併せて、患者の性別と年齢を示した。前述のごとく、C. F. では照射線量の増加に伴い、Cho/Cr の比率が次第に高くなっていく様子が読み取れる。一方、A. H. では、総照射線量 12 Gy を境として、Cho/Cr の比率が増加あるいは減少する様子が読み取れた。

Fig.3 には照射前群 (Pre-RT) と C. F. 照射群 (C. F.) と A. H. 照射群 (A. H.) における 3 物質の peak area ratio を示す。なお、同図中の (・) は各計測値であり (—) はそれぞれの平均値を示し、( ) 内の値は Mann-Whitney 検定の結果を示している。Cho/NAA (Fig.3 (a)) および Cr/NAA (Fig.3 (b)) では、未照射群と C. F. 群と A. H. 群で有意差は認められなかった。また、対象群である未照射群において、測定データのばらつきが大きく (peak area ratio の平均値 ± 標準偏差 : Cho/NAA  $0.3999 \pm 0.1539$ , Cr/NAA  $0.4802 \pm 0.2033$ ), 照射による変化を示すパラメータとしては適していないと考えられた。しかし、Cho/Cr (Fig.3 (c)) では、照射前群に対して C. F. 群および A. H. 群で共に明らかな増加を示し、C. F. 群、A. H. 群共に 5% 以下の危険率で有意差を示した。さらに、未照射群における測定データのばらつきが小さく ( $0.8406 \pm 0.0385$ ), 照射による変化を示すパラメータとして適していると考えられた。

Fig.4 には 3 物質の各 peak area ratio と総照射線量との関係およびそれぞれの回帰曲線を示した。なお、同図中に示した (●) は照射前、(■) は C. F., (▲) は A. H. の各計測値であり、R は相関係数である。Cho/NAA (Fig.4 (a)) および Cr/NAA (Fig.4 (b)) は、いずれも相関係数が低く、(Cho/NAA : C. F. 群  $R=0.20$ , A. H. 群  $R=0.39$ , Cr/NAA : C. F. 群  $R=0.45$ , A. H. 群  $R=0.28$ ), 総照射線量と相

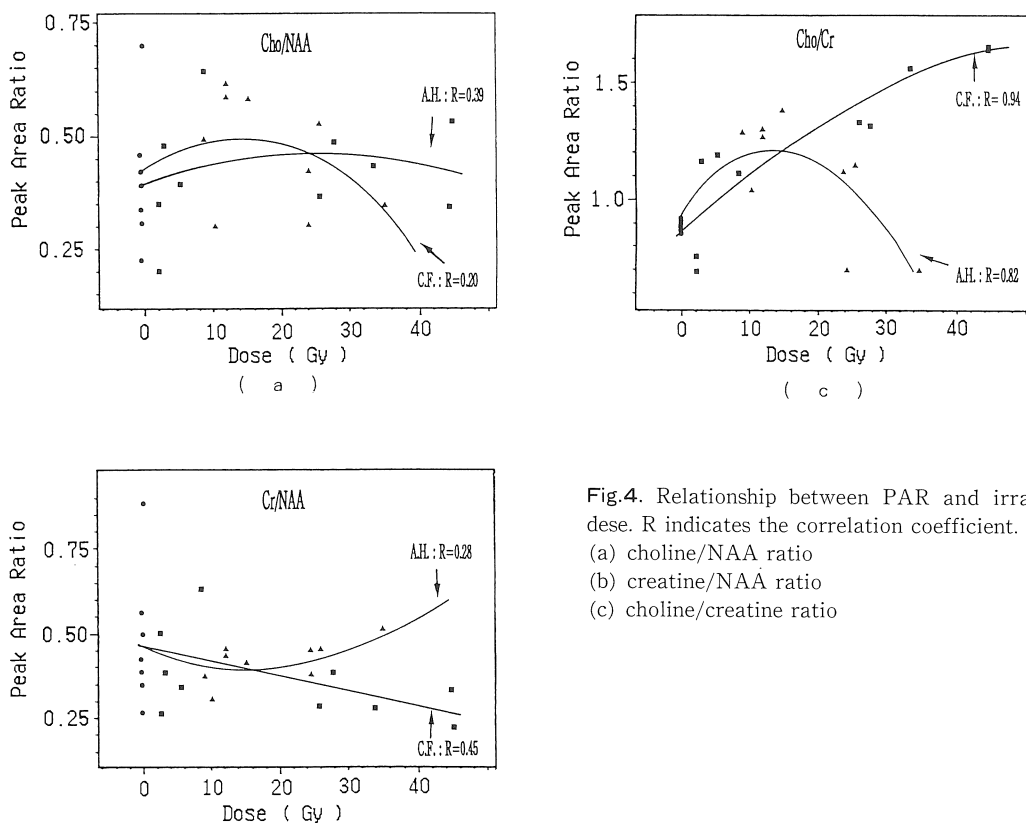


Fig.4. Relationship between PAR and irradiated dose. R indicates the correlation coefficient.  
 (a) choline/NAA ratio  
 (b) creatine/NAA ratio  
 (c) choline/creatine ratio

関性を示さず照射線量に依存した変化を示すパラメータにはなり得なかった。しかし、Cho/Cr (Fig.4 (c)) では、C. F. 群で 50 Gy, A. H. 群で 12.5 Gy, に変曲点をもつ曲線回帰を示すと共に、相関係数は、C. F. 群で 0.94, A. H. 群で 0.82 といずれも高い相関を示し、総照射線量と非常に高い相関性を示した。以上の結果より、Cho/Cr は、照射線量に依存した変化を示すパラメータになり得ると考えられた。

### 考 察

放射線治療を受けた患者の脳は、治療後時の経過と共に、萎縮や脳室に近接する白質での浮腫、広範な白質の異常信号などの所見が認められるとの報告が増加しており<sup>1),2)</sup>、これらの原因

としては脱髄、血液脳関門の障害および血管周囲の炎症等が考えられている<sup>1),2)</sup>。しかし、これらの所見はいずれも治療終了後に得られるものである。Quality of life の高い放射線治療を実施するためには、照射線量に依存した変化を示し、さらに治療期間中に起こる急性期の障害を、より早期に評価することが可能なパラメータが必要である。

急性期の変化は、脳組織の形態学的な変化ではなく生化学的な変化であるために、これらの変化を画像として捉えることは困難である。本研究では、<sup>1</sup>H-MRS を用いて放射線照射に伴うスペクトルの変化を検討することにより、総照射線量に依存した変化を示すパラメータを得ることができた。得られたパラメータに関して、文献的な考察も含めて臨床的な有効性を検討し

た。

今回我々が着目した物質は、Cho, Cr, NAAの3物質である。Choは、細胞膜の形成に関与し<sup>10)</sup>、Crは細胞のエネルギー代謝・貯蔵に関与するとされている<sup>11)</sup>。またNAAは神経細胞活動の指標になると考えられている<sup>12)</sup>。上記の3物質の量的な相互関係を比較検討することにより、生化学的な変化を把握した。Fig.3に示したように、Cho/Crは、照射前群におけるデータのばらつきが小さく、放射線照射によるpeak area ratioの変動も大きい。また、Fig.4に示したように、Cho/Crは、総投与線量と非常に高い相関を示している。以上の結果から、Cho/Crは、照射線量に依存した変化を示すパラメータとなると考えられる。さらに、急性障害が大きいと考えられるA. H. 群の方がC. F. 群よりも急激な変化を示していることからCho/Crは、放射線照射による急性期の障害を示すパラメータになり得る可能性があると考えられた。

脳疾患に関する<sup>1</sup>H-MRSの報告として次の二点が興味深い。1) 脳梗塞の急性期ではNAAをはじめ、Cr, Choが共に低下し、Choに比べてCrの減少がより大きい。これは細胞膜の浸透圧機構の破綻によるCrの分解あるいは流出のためであるとされている<sup>13)</sup>。2) astrocytomaでは悪性度が高くなるにつれてCho/Crも上昇する<sup>14)</sup>。

照射による急性障害に関する報告としては、Wangらの報告<sup>15)</sup>が興味深い。Wangらは、頭頸部癌に対してA. H. およびC. F. を実施し、口腔粘膜における急性障害について報告している。急性障害は、C. F. よりもA. H. の方が大きく、A. H. における急性障害は、急速に立ち上り総照射線量の1/2程度の線量(38.5Gy/65Gy)でピークに達することを報告している。

本研究で得たデータは、代謝物質の量的な相互関係を比較しているため、各代謝物質の増減を言及することは困難である。また、健常脳組織での放射線照射による生化学的な反応機構に関しても言及することは困難である。これは、NAAの変動により反応機構の解釈が異なるため

である。各代謝物質の増減および放射線照射による生化学的な反応機構については、代謝物質の絶対量測定および動物実験など今後研究課題である。

しかし、Cho/Crは、NAAの変動が関与していないこと、Choが細胞膜の形成に関与し、Crが細胞のエネルギー代謝・貯蔵に関与することおよび脳疾患に関する報告から、放射線治療期間中に健常脳組織では、放射線照射により、細胞のエネルギー代謝障害およびmembrane break downが生じ、その後総照射線量の増加と共に、細胞膜の浸透圧機構の破綻が起きるのではないかと推察することは可能である。さらに、Cho/Crが総照射線量と非常に高い相関を示し、照射線量に依存した生化学的な変化を示すパラメータであること、急性障害が大きいと考えられるA. H. 群がC. F. 群よりも急激な変化を示し、放射線照射における急性放射線障害の程度<sup>15)</sup>と一致することから、Cho/Crは、急性放射線脳障害を評価するために有効なパラメータになり得ると考えられる。

## ま と め

全脳照射を施行した19名について、放射線治療前と放射線治療期間中に<sup>1</sup>H-MRSを実施し、放射線治療に伴う健常脳組織のスペクトルの変化を検討することにより生化学的な変化を検討した。また急性障害の程度が異なることが予測される二種類の放射線治療を実施し、これを比較することにより、得られたパラメータの臨床的な有効性を検討した。Cho/Crは、放射線治療における急性期の脳障害の程度を示している可能性が高く、また、総放射線照射線量に依存した生化学的な変化を示すパラメータである。

## 文 献

- 1) Constine S L, Konski A, Ekholm S, McDonald S, Rubin P: Adverse effects of brain radiation correlated with MR and CT imaging. Int J

- Radiat Oncol Biol Phys, 15 : 319-330, 1988.
- 2) Cunes J T, Laster D W, Ball M R, Moody D M, Witcofski R L : MRI of radiation injury to the brain. AJR, 147 : 119-124, 1986.
  - 3) 斎藤真理 : 放射線脳障害における線量-容積-効果関係の臨床評価. 日放線腫瘍学会誌, 2 : 171-179, 1990.
  - 4) Paris K J, Spanos W J, Lindberg R D, Jose B, Albrink F : Phase I-II study of multiple daily fraction for palliation of advanced head and neck malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 25 : 657-660, 1993.
  - 5) Mahmood U, Alfieri A A, Koutcher J A : Radiation dose dependent <sup>31</sup>P NMR spectral changes. Book of abstracts, SMRM, Twelfth Annual Scientific Meeting, New York, 21 : 1993.
  - 6) Koutcher J A, Alfieri A A, Devitt M L, et al. : Quantitative changes in tumor metabolism, partial pressure of oxygen, and radiobiological oxygenation status postradiation. Cancer Res, 52 : 4620-4627, 1992.
  - 7) Luyten P R, Hollander J A : Observation of metabolites in the human brain by MR spectroscopy. Radiology, 161 : 795-798, 1986.
  - 8) 松島 秀, 紀ノ定保臣 : <sup>1</sup>H-MRSによる急性放射線障害の評価. 医用電子と生体工学, 31 (2) : 197-204, 1993.
  - 9) 森田皓三 : 多分割照射. 日放線技会誌, 47 (12) : 2017-2024, 1991.
  - 10) Ansell B, Spanner S, : Sources of choline for acetylcholine synthesis in the brain. In : Nutrition and the brain, vol 5, 435-445, Raven Press, New York, 1979.
  - 11) Walker J B, : Creatine biosynthesis, regulation and function. Adv Enzymol, 50 : 177-242, 1979.
  - 12) Bruhn H, Frahm J, Gyngell M L : Noninvasive differentiation of tumors with use of localized H-1 MR spectroscopy *in vivo* ; Initial experience in patients with cerebral tumor. Radiology, 172 : 541-578, 1989.
  - 13) Bruhn H, Frahm J, Gyngell M L, Merboldt K D, Hancicke W : Cerebral metabolism in man after acute stroke ; New observations using localized proton NMR spectroscopy. Magn Reson Med, 9 : 126-131, 1989.
  - 14) Gill S S, Thomas D G T, Bruggen N V : Proton MR spectroscopy of intracranial tumors : *In vivo* and *in vitro* studies. J Comput Assist Tomogr, 14 (4) : 497-504, 1990.
  - 15) Wang C C, Blitzer P H, Suit H D : Twice-a-day radiation therapy for cancer of the head and neck. Cancer, 55 : 2100-2104, 1985.



## Radiation Dose-dependent Change in Brain <sup>1</sup>H-MRS

Shigeru MATSUSHIMA<sup>1</sup>, Mamoru MUROKA<sup>1</sup>, Yukio UCHIYAMA<sup>1</sup>,  
Kozo MORITA<sup>1</sup>, Yoshihito NOMOTO<sup>2</sup>, Yasutomi KINOSADA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Radiation Oncology, Aichi Cancer Center Hospital  
1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464*

<sup>2</sup>*Department of Radiology Mie University School of Medicine*

We have investigated the usefulness of <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS) for the assessment of acute radiation damage of the human brain. Nineteen patients were treated with the whole brain irradiation. Biochemical changes in white matter were measured by *in vivo* <sup>1</sup>H-MRS. The measurement was performed 1 or 2 times in each case at the radiation doses ranged from 0 to 44.4 Gy with conventional fractionation (2 Gy pre fraction, once a day) or accelerated hyperfractionation (1.5 Gy per fraction, twice a day). For the measurement of <sup>1</sup>H-MRS, 1.5T whole body MR system was used and stimulated echo acquisition mode (STEAM) with chemical shift selective (CHESS) pulse was applied. Volume of the interest (VOI) was 2.5×2.5×2.5cm<sup>3</sup>, and the repetition time and echo time were 2000ms and 272ms, respectively. The acute radiation damage of the brain was evaluated by the change of peak area ratio (PAR) of choline, creatine and N-acetylaspartate (NAA). <sup>1</sup>H-MR spectra obtained before irradiation were different from those observed during irradiation. There were statistically significant (p < 0.05) in the choline/creatine ratio between the irradiated group and preirradiated group. Noteworthy, the change of choline/creatine ratio showed good correlation with irradiated dose (correlation coefficient : conventional fractionation group=0.94, accelerated hyperfractionation group=0.82). Still more, in the accelerated hyperfractionation group the change was more intense. As PAR seems to correlate with irradiated dose, it is suggested that choline/creatine ratio might be a useful indicator which reflects the acute radiation damage of the human brain. <sup>1</sup>H-MRS can be useful for assessment of acute radiation damage.