

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15539

研究課題名(和文)放射線誘発性肺障害の予測モデルおよび進展モデルの構築に関する研究

研究課題名(英文)Prediction and progression model of radiation induced lung injury

研究代表者

山本 貴也 (Yamamoto, Takaya)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：30733159

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：肺定位放射線治療(SRT)後の放射線誘発性肺障害について、治療前、1月後、4か月後、12か月後にCT検査、採血、呼吸機能検査等を前向きに調査し検討を行った。16例について解析を行った。SRT4か月にて肺の平均HUとSD、KL-6、SP-Dがピーク値を示し、呼吸機能については全ての項目で経時的に低下し、SRT後12か月でのデータが最も低値であった。4か月でのSP-D、12か月での努力性肺活量や肺拡散能力はSRTの肺線量との関連が認められた。更に肺線量毎のHUの変化量を調べると線量依存性の関連が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SRTにおける肺線量と呼吸機能との関連を詳細に調べた報告は希少で、特に肺拡散能力とSRTの肺線量の相関の報告は知りうる限り初の報告となる。これによりSRT後のより詳細な呼吸機能予測の一助となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Radiation-induced lung toxicity after lung stereotactic radiotherapy (SRT) was prospectively analyzed using pre-SRT, 1-month, 4-month and 12-month follow-up examinations including CT, laboratory data and pulmonary function tests. Sixteen patients were analyzed. Mean HU and SD of whole lung, KL-6 and SP-D peaked at 4 months after SRT, in contrast, all items of pulmonary function tests declined as time went on and they showed the lowest value at 12-month examination. SP-D at 4 months, forced vital capacity and diffusion capacity for carbon monoxide at 12 months showed significant relationships with lung dose-volume parameters. Furthermore, change of HU in each irradiated dose bins showed dose dependent HU change.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：体幹部定位放射線治療 放射線誘発性肺障害 放射線肺臓炎

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺癌に対する体幹部定位放射線治療(SRT)後の放射線誘発性肺障害(RILT)について様々な報告がなされてきた。SRT後のRILTについて7752症例のプール解析では年齢や20Gy照射される肺の体積の割合(V20Gy)が高くなるほどにGrade2以上のRILTの頻度が高いと報告されている。また本邦で行われたJCOG0403試験でも、RILT以外にも含まれるが手術可能群(65例)で4例(6.1%)、手術不能群(104例)では13例(12.5%)のGrade3以上の有害事象が報告されている。これらの結果により、RILTに関連するものとしてSRT時に肺に照射される線量以外に年齢や手術不能となる要因、個々の患者の予備力であったりCOPDの自然経過であったりと様々な因子が影響していることが考えられた。またRILTの結果として現れる呼吸機能検査についても、努力性肺活量(FVC)や1秒量(FEV1)、予測1秒量(%FEV1)、肺拡散能(DLCO)についての放射線感受性等についても十分に検討されていなかった。

2. 研究の目的

肺癌に対するSRT後のRILTについて包括的に調査すること。肺線量以外の因子の影響も想定し肺換気画像、骨格筋量、採血データを含め多様な因子を、経時的な変化や予測因子を含めて検討することとした。

3. 研究の方法

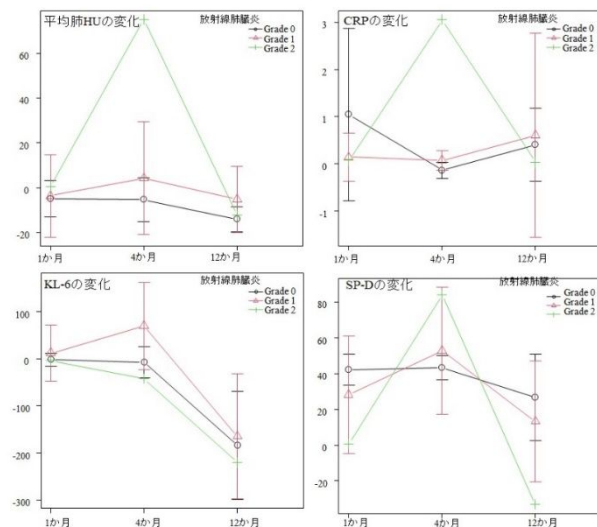
本研究は定位放射線治療後の放射線誘発性肺障害の発症、進展を評価する前向き研究として当院倫理委員会の承認を得た上で行った(倫理委員会参照番号2018-2-117、臨床試験登録番号:UMINID000033898)。SRT施行予定のとなった患者より文書による同意を得た上で、SRT施行前、SRT後1か月、4か月、12か月後に肺換気画像、肺灌流/血流画像、呼吸機能検査、血液検査、ボディマス指数(BMI)及び除脂肪量インデックス(LBMI)の検査を行った。SRT治療内容自体には介入は行わなかった。対象は元々肺転移SRT症例も含め行う予定であったが、東北大学臨床研究推進センタープロトコル作成支援部門と相談の上、呼吸機能への他因子による影響を最小にするため最終的に原発性肺癌患者を対象とした。経時変化の解析には反復測定分散分析を用いた。連続変数の相関関係についてはPearsonの積率相関係数(r)を用いた。肺線量と肺局所のCT値の変化についてはDeformable Image Registration(DIR)を用いたfusionを行い検討した。肺換気画像から肺機能画像を作成し検討することも行った。また前向き患者の登録、検査の継続と平行して、SRT後のRILT研究であるがため過度に肺線量を低減し腫瘍線量が低減するようなバイアスがかからないように、既存データを用いて局所制御による生存率の改善や非現病死についての解析発表を行った。

4. 研究成果

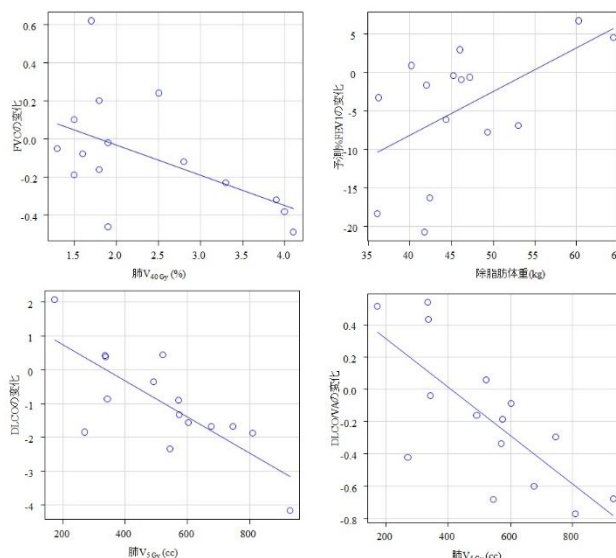
- (1) 17例が登録、1例が後に同意撤回し16例についてフォローアップ継続、16例全例で12か月後のフォローアップデータを得ることが出来た。年齢中央値76歳(64-85歳)、男性14例/女性2例、パフォーマンスステータス0:12例、1:4例、チャールソン併存疾患指数は0-1:6例、2-3:9例、4-5:1例、ブリンクマン指数中央値750(0-2280)、間質性肺炎症例は含まれていなかった。SRTの投与線量は28Gy/1回:3例、30Gy/1回:2例、48Gy/4回:6例、60Gy/8回5例であった。肺線量については、肺V_{5Gy}が中央値15.4%(6.6-35.1%)および中央値534.5cc(173.2-931.2cc)、肺V_{20Gy}が中央値4.7%(2.7-9.8%)および中央値169.2cc(62.8-309.6cc)、肺V_{40Gy}が中央値1.9%(1.3-4.1%)および中央値81.1cc(34.9-125.7cc)であった。観察期間中央値26.6か月、プロトコル期間中に胸部への放射線照射、胸部手術、化学療法のいずれの施行も認めなかった。RILTはGrade0:4例、Grade1:11例、Grade2:1例で認めた。
- (2) 経時測定検査では呼吸機能については全ての項目で経時的に低下し、SRT12か月後のデータが最も低値であった。反復測定分散分析ではFEV1とDLCOが有意な変化であり、FEV1で平均±標準偏差(SD)にて1.93±0.48から1.82±0.53(L)へ、DLCOで12.6±3.0から11.4±3.2(mmHg/min/kPa)へ低下していた(それぞれp=0.02、0.02)。肺の平均CT値(ハンスフィールドユニット:HU)とSD、採血項目のシアル化糖鎖抗原KL-6(KL-6)、肺サーファクタント蛋白-D(SP-D)が4か月時点でピーク値を示しており、肺HUのSDおよびSP-

Dにおいて有意な変化であった(それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.01$)。4 か月時点では RILT として放射線肺臓炎が発症する時期であり、いずれも放射線肺臓炎を反映した変化と考えられた。ベースラインから各測定時期での変化量を実際の放射線肺臓炎の Grade 毎に右図に示した。

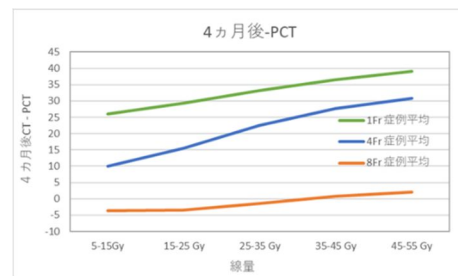
- (3) 次いで 4 か月時点での、放射線肺臓炎を代表する指標として肺平均 HU、CRP、KL-6、SP-D の SRT 前からの変化量に予測因子について解析を行った。SP-D とは肺 V_{20Gy} (%)、肺 V_{40Gy} (%)にて有意な相関を認めた(それぞれ $r=0.58$, $p=0.01$ および $r=0.52$, $p=0.03$)。肺平均 HU、CRP、KL-6 と肺線量との相関は認めず、BMI または LBMI との相関を認めた。BMI は肺平均 HU および KL-6 ($r=0.69$, $p < 0.01$ および $r=0.54$, $p=0.02$)と、LBMI は肺平均 HU と CRP ($r=0.69$, $p < 0.01$ および $r=0.55$, $p=0.02$)とそれぞれ有意な相関を認めた。右図に示されている通り今回 KL-6 は Grade2 の RILT 症例で上昇を認めておらず、放射線肺臓炎をよく反映していると考えられた SP-D との線量関連性が示された。肺平均 HU については肺野全体での平均を算出している影響が考えられたため、(5)の項目で示す追加解析を行った。



- (4) 12 か月時点での呼吸機能検査の低下と相関する予測因子についての解析では、DLCO、DLCO/肺胞気量(VA)、DLCO の変化率において肺 V_{5Gy} (cc) と低線量域との強い相関を認めた ($r=-0.75$, $p < 0.01$ および $r=-0.73$, $p < 0.01$ および $r=-0.70$, $p < 0.01$)。対して比較的高線量である肺 V_{40Gy} (%) とは FVC、肺活量(VC)変化率、FVC 変化率との中等度の相関を認めた ($r=-0.53$, $p=0.03$ および $r=-0.51$, $p=0.04$ および $r=-0.55$, $p=0.03$)。FEV1 については肺線量を含め有意な相関を示す因子は認めなかった。%FVC1 と除脂肪体重とに中等度の相関が認められた ($r=0.54$, $p=0.03$)。図に呼吸機能検査項目で最も強い有意な相関を示した項目を示した。スパイロメトリーと肺拡散能力測定試験で放射線感受性が異なることが示された。特に DLCO、DLCO/VA と肺線量との相関関係は調べうる限りこれまで報告のなかったものであった。また除脂肪体重と %FEV1 の有意な、FEV1 との有意傾向 ($p=0.07$) を認めており、これは筋肉量については呼吸筋量が影響していることが考えられた。



- (5) 4 か月時点での RILT に関し、肺平均 HU とは BMI および LBMI と有意な相関を認めたが、肺線量とは相関を認めなかった。これは肺全体の平均 HU を用いているためと考え、肺換気画像が利用可能な 12 例において肺の線量ラインでビン分けし、ピン毎の解析を行った。5-15Gy、15-25Gy、25-35Gy、35-45Gy、45-55Gy の各領域を、治療計画 CT と 4 か月の CT とで DIR し、HU の変化量を調べたところ線量依存性に正の相関が認められ、線形混合モデルにおいて有意であった ($p < 0.01$)。更にこれを肺機能画像による低機能、中機能、高機能領域に分けると低機能領域では有意ではなく ($p=0.06$)、中機能、高機能領域では有意であった(それぞれ $p < 0.01$, $p=0.02$)。



- (6) また並行して進めた既存データを用いた付随研究には、“Analyses of the local control of pulmonary Oligometastases after stereotactic body radiotherapy and the impact of local control on survival”において、Cox 比例ハザードモデルおよび Landmark 解析により、肺局所が制御されていることが全生存に関する有意な因子であり、局所再発が最もリスク比が高いことを示した。つまり局所制御を犠牲にして RILT 軽減を図ってはならないことを示した。また “Factors related to primary cancer death and non-primary cancer death in patients treated with stereotactic body radiotherapy for pulmonary oligometastases”において SRT での高い照射線量が非原病死に結びつかないことを示した。高い照射線量にて RILT は増える可能性はあるが、高い照射線量自体は非原病死においても有意な因子ではなく安全性は高いと考えられ、SRT は局所制御を得るための最適な照射線量を選択するべきであることを示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yamamoto Takaya, Niibe Yuzuru, Aoki Masahiko, Shintani Takashi, Yamada Kazunari, Kobayashi Mitsuru, Yamashita Hideomi, Ozaki Masatoki, Manabe Yoshihiko, Onishi Hiroshi, Yahara Katsuya, Nishikawa Atsushi, Katsui Kuniaki, Oh Ryoong-Jin, Terahara Atsuro, Jingu Keiichi	4. 巻 20
2. 論文標題 Analyses of the local control of pulmonary Oligometastases after stereotactic body radiotherapy and the impact of local control on survival	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 997
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12885-020-07514-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Takaya, Niibe Yuzuru, Matsumoto Yasuo, Aoki Masahiko, Oh Ryoong Jin, Ozaki Masatoki, Kobayashi Mitsuru, Manabe Yoshihiko, Shintani Takashi, Dekura Yasuhiro, Onishi Hiroshi, Yamashita Hideomi, Jingu Keiichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Factors related to primary cancer death and non primary cancer death in patients treated with stereotactic body radiotherapy for pulmonary oligometastases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 8902 ~ 8911
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cam4.3508	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山本貴也, 勝田義之, 毛利詩菜, 梅澤玲, 石川陽二郎, 角谷倫之, 高橋紀善, 鈴木友, 武田一也, 岸田桂太, 神宮啓一
2. 発表標題 肺定位放射線治療後の放射線肺障害の経時変化に関する検討
3. 学会等名 第145回日本医学放射線学会北日本地方会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------