

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591848

研究課題名(和文) 呼気中一酸化窒素測定による胸部放射線治療後放射線肺臓炎の早期発見・治療効果判定

研究課題名(英文) Measurement of exhaled nitric oxide levels for monitoring radiation pneumonitis after thoracic radiotherapy

研究代表者

山崎 秀哉 (Yamazaki, Hideya)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：50301263

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：胸部放射線療法後の放射線肺臓炎の早期発見・早期治療のため、呼気中一酸化窒素(eNO)値を33人の患者で34回の放射治療前後に測定した。eNOは治療前値 $24.3 \text{ ppb} \pm 12.8 \text{ ppb}$ からRTにより $19.0 \pm 10.4 \text{ ppb}$ まで減少した($p = 0.04$)。5人の患者(14%)にGrade 2以上(胸部異常陰影+咳・発熱などの症状)の放射線肺臓炎が照射3-5ヶ月後に発症し、eNO値は治療前～後最小値から 2.1 ± 0.68 倍に上昇していた。一方放射線肺臓炎を発症しなかった群では 1.4 ± 0.6 倍までの上昇に留まった($p=0.02$)。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the levels of exhaled nitric oxide (eNO) and serum surfactant protein D (SP-D) during and after 34 thoracic radiotherapy (RT) sessions in 33 patients. We measured eNO levels before RT, every week during RT, just after the treatment, and 1, 3, 6, 9, and 12 months after the treatment. The therapy reduced the eNO from $24.3 \text{ ppb} \pm 12.8 \text{ ppb}$ before RT to $19.0 \pm 10.4 \text{ ppb}$ just after RT ($p = 0.04$). Five patients (14%) developed symptomatic RP of grade 2 or higher, 3 - 5 months later, with an elevation in the eNO ratio of 2.1 ± 0.68 -fold the minimum value. The RP-negative group showed up to 1.4 ± 0.6 -fold elevation ($p = 0.02$). No predictive changes in eNO levels were observed before the onset. RT elevated serum SP-D level at 3 - 6 months after RT. There was a statistically significant difference between previous serum SP-D level between RP positive and negative patients.

研究分野：放射線治療

キーワード：放射線肺臓炎 放射線治療 肺がん 呼気中一酸化窒素

1. 研究開始当初の背景

一酸化窒素 (NO) は生体内で L-アルギニンから合成される強力な平滑筋弛緩物質である。血圧調整、神経系での情報伝達、感染免疫、腫瘍免疫、消化管運動・粘膜保護に重要な意義を持つとされ、呼気中 NO(exhaled NO) は気道炎症の客観的指標とされるようになってきた。我々はかつて大型の呼気中 NO 測定器を用いて放射線肺臓炎の早期発見・予防・治療効果判定を行い一定の成果を挙げたが取り扱いの煩雑さなどから中断していた。

2. 研究の目的

近年小型かつ安価な eNO 測定器が開発され、再現性よく高精度に測定が可能となった。同機を導入し、放射線肺臓炎の早期発見・予防・治療効果判定を行った。

3. 研究の方法

胸部放射線療法後の放射線肺臓炎の早期発見・早期治療のため、エアロライン社(スウェーデン)製の NIOX MINO を使用して呼気中一酸化窒素 (eNO) 濃度を測定した。

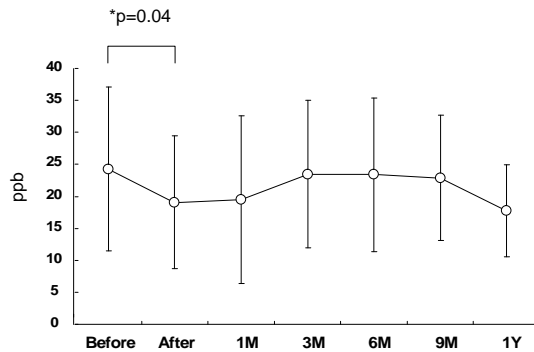


また従来より放射線肺臓炎との関連が報告されている血清中肺サーファクタント プロテイン D(surfactant protein D: SP-D)も併せて測定解析した

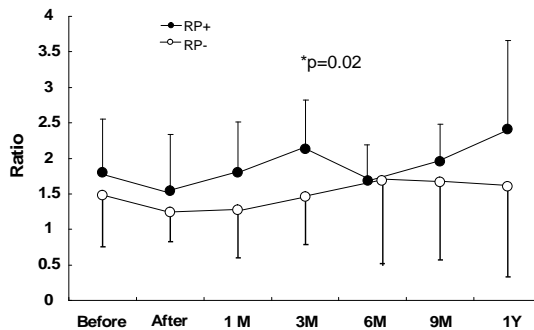
4. 研究成果

33 人の患者で 34 回[16 例の胸部放射線療法 (3DCRT) と 18 例の体幹部定位体放射線療法 (SBRT)]の放射線療法が行われ、治療前後[RT 前、2 週以上の放射線治療では毎週 1 回、治療後、1 月、3 月、6 月、9 月と 12 ヶ月]に eNO と血清 SPD が測定された。eNO は治療前値 $24.3 \text{ ppb} \pm 12.8$

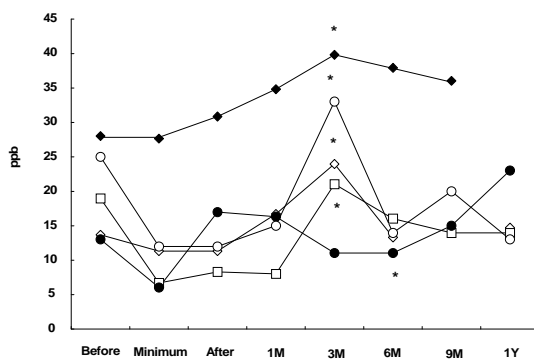
ppb から RT 後 $19.0 \pm 10.4 \text{ ppb}$ まで減少した ($p = 0.04$)



5 人の患者 (14%) に Grade 2 以上 (胸部異常陰影+咳・発熱などの症状) の放射線肺臓炎が照射 3-5 ヶ月後に発症した。彼らの eNO 値は治療前~後に認められた最小値から 2.1 ± 0.68 倍に上昇していた。一方放射線肺臓炎を発症しなかった群では 1.4 ± 0.6 倍までの上昇に留まった ($p=0.02$)。1.4 倍以上の上昇を閾値とすると eNO による RP 同定の感度は 100%であったが、特異度は 52%と低かった。また発症前の予測は困難であった。

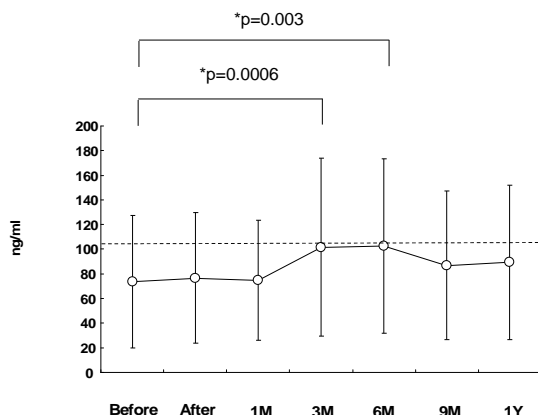


放射線肺臓炎を発症した 5 名の eNO 値は発症時にピーク (*時点) を迎え、症状軽減とともに減少した。

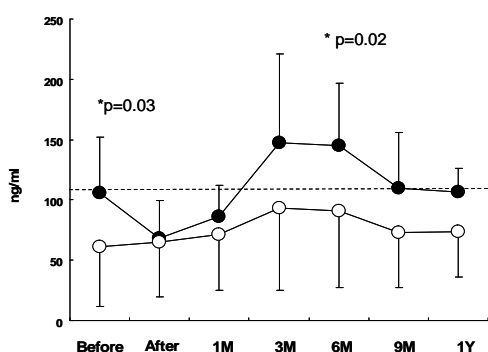


血清 SPD 値は照射後 3-6 ヶ月後に上昇し

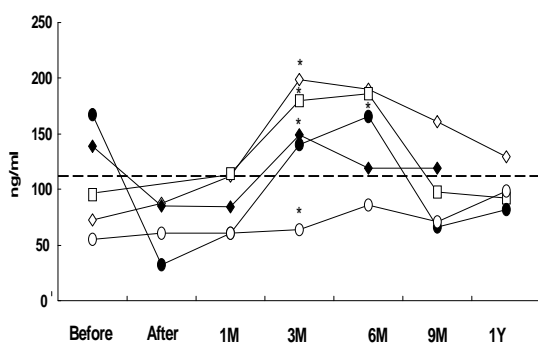
た。



さらに治療前血清 SPD 値の高い群で放射線肺臓炎が発症していた。



放射線肺臓炎を発症した5名のSP-D値はやはり肺炎発症時(*時点)にピークを見せ以降減少した。



治療前～後の eNO 最小値からの上昇率を経過観察することは放射線肺臓炎の同定に有用だが、今回の測定方法では予測が困難であった。測定頻度を増やし、発症前1ヶ月である照射後2ヵ月後を加えるなどの工夫が必要である。また血清 SPD 値を併せて用いて、高危険群を同定し eNO をモニターする方法も考慮できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

1. [Aibe N, Yamazaki H, Nakamura S, Tsubokura T, Kobayashi K, Kodani N, Nishimura T, Okabe H, Yamada K.](#) Outcome and toxicity of stereotactic body radiotherapy with helical tomotherapy for inoperable lung tumor: analysis of Grade 5 radiation pneumonitis. J Radiat Res. 2014 May;55(3):575-82. 査読有
2. [Aibe N, Yamazaki H, Nishimura T, Oota Y, Iwama K, Nakamura S, Ikeno H, Yoshida K, Okabe H, Yamada K.](#) Analysis of intrafractional organ motion by megavoltage computed tomography in patients with lung cancer treated with image-guided stereotactic body radiotherapy using helical tomotherapy. Anticancer Res. 2014 Dec;34(12):7383-8. 査読有

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)
取得状況(計0件)
〔その他〕
なし

6. 研究組織 (1)研究代表者

山崎 秀哉 (YAMAZAKI hideya)
京都府立医科大学・医学研究科・准教授
研究者番号：50301263

(2)研究分担者

相部 則博 (AIBE norihiro)
京都府立医大・医学研究科・助教
研究者番号：50739240
平成 26 年 4 月 1 日～

中村 聡明 (NAKAMURA satoaki)
京都府立医大・医学研究科・講師
研究者番号：60420452
平成 26 年 4 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日

坪倉 卓司 (TUBOKURA takuji)
京都府立医大・医学研究科・助教
研究者番号：50347465
平成 24 年～平成 26 年 3 月 31 日

小林 加奈 (KOBAYASI kana)
京都府立医大・医学研究科・助教
研究者番号：70433282
平成 24 年～平成 26 年 3 月 31 日