

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591854

研究課題名(和文)ハイリスク放射線治療患者での直腸粘膜障害の予防と治療－亜鉛製剤の設計と評価－

研究課題名(英文)A prophylaxis and a treatment for radiation induced mucosal damage in high risk radiotherapy patient

研究代表者

上紺屋 憲彦(KAMIKONYA, NORIHIKO)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：00185985

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：動物実験はアスピリン(ASA)を併用し放射線粘膜障害を検討した。肉眼的、組織学評価では、ASA投与による放射線粘膜障害の増悪は認めなかった。組織学的重症率は、炎症の程度、深達度で20mg群が軽症で、抗炎症作用が確認できた。臨床研究は前立腺癌放射線治療で糖尿病合併、抗凝固剤使用での直腸粘膜への影響を検討したが、糖尿病、抗凝固剤の放射線粘膜障害に及ぼす影響は明らかでなかった。本研究は抗凝固剤使用など、放射線治療に対しハイリスクと考えられる患者の放射線治療の安全性確立を目的としたが、基礎臨床研究とも放射線粘膜障害に対し抗凝固剤による増悪は認めず、抗凝固剤の容量によっては抗炎症作用も示唆された。

研究成果の概要(英文)：A total of 34 female Wistar rats were used. The rats were divided into five groups: aspirin 5 mg/kg/day group (ASA5), aspirin 10 mg/kg/day group (ASA10), aspirin 20 mg/kg/day (ASA20), and saline group (Saline). The rats were administered with aspirin at dose of 5, 10, 20 mg/kg or saline orally, day by day before and after irradiation. A single fraction of 25 Gy was delivered selectively for the rectum without any surgical procedures. The rectal mucosal changes of each rat were evaluated macroscopically and pathologically. There were no apparent correlation between the administration of aspirin and the severity of radiation proctitis in the macroscopic findings, and the morphological mucosal damage in the pathological examination. In the proportion of the severe changes and the morphological mucosal damage, the ASA20 group showed significantly milder inflammation than the other groups ($p < 0.05$).

研究分野：放射線治療

キーワード：放射線障害 直腸粘膜障害 亜鉛 抗凝固剤

1. 研究開始当初の背景

近年我が国では、前立腺癌を代表とする高齢者における癌放射線治療患者が急増している。一方で放射線治療に伴う有害事象として放射性直腸炎は照射線量の増加と共に重篤となり、治療後の患者 QOL 低下をきたしている。一般に高齢癌患者では脳・心血管障害疾患も合併する頻度が高く、抗凝固剤治療が広く行われている。抗凝固剤は放射性直腸炎を重篤化させ出血の危険から、放射線治療の危険因子とされ、一般には放射線治療中の休薬を行うか、放射線治療線量の減量を行う。しかし、放射性直腸炎への影響について具体的に検討した報告はない。さらに病理学的に閉塞性血管障害が主と考えられる晩発性直腸粘膜障害にとって、抗凝固剤は病態改善に働く可能性もある。臨床的には前立腺がんの担癌状態が患者の重篤な血拴塞栓症リスクを増加させる報告、抗凝固剤使用による放射線治療後前立腺癌生化学的制御率の改善の報告など抗凝固療法容認の報告が混在し、臨床現場では障害回避・予防・治療に対する明確なデータが切望されていた。申請者らは、既にラットによる動物実験放射線直腸炎評価モデルを開発し報告してきた。

～ また放射線直腸炎に対する修復薬剤として亜鉛化合物に注目し、すでに実験動物用亜鉛化合物製剤の作成と評価を終えていた。

2. 研究の目的

放射線照射部位における閉塞性血管障害を主因とした粘膜障害に対し、抗凝固剤の功罪を明確にし、さらに亜鉛化合物の抗酸化作用、粘膜保護作用、創傷治癒促進作用を期待。亜鉛化合物を坐剤・軟膏として製剤し、放射線直腸粘膜障害に対する予防および治療の有効性を検討する。

3. 研究の方法

本研究は実験動物による基礎研究と、前立腺癌放射線治療患者による臨床的研究に大別している。基礎研究は申請者らが既に開発したラットによる動物実験放射線直腸炎評価モデルを用いる。抗凝固剤としてアスピリンを使用する。抗凝固剤の影響は、放射線照射と同時に投与し直腸粘膜障害の発生につき病理組織学的変化を評価する系と、放射線照射で作成された直腸粘膜障害に抗凝固剤を投与し障害に対する影響を評価する系の2系列で検討。同時に亜鉛化合物を重複投与し直腸粘膜障害の変化を比較検討する。臨床検討では前立腺癌放射線治療中の抗凝固剤使用患者につき照射線量・照射体積・照射期間と直腸粘膜障害の関連を解析後、亜鉛坐剤を投与、直腸粘膜の病理組織学的変化・肉眼的変化を検討する。臨床研究では前立腺癌放射線治療における直腸障害を、糖尿病合併、抗凝固剤使用、骨盤領域の手術既往について確認し、治療期間中及び経過観察期間で後ろ向きに調査し、直腸障害に与える影響について検討

を行う。

4. 研究成果

動物実験モデルによる基礎研究では、晩発性障害を、血管障害の数値化として客観的に評価する方法を確立した。抗凝固剤の放射線炎への影響では、抗凝固剤としてアスピリン(ASA)を使用、放射線照射時および放射線照射後障害発生時の2つの時系列で、病理組織学的、分子生化学的变化で抗凝固剤の放射線粘膜障害への影響を評価。同時に亜鉛化合物を重複投与し直腸粘膜の変化を比較検討した。肉眼的所見および組織学的粘膜障害では、ASA投与による放射線粘膜障害の増悪は認められなかった。ASA5、10、20mg/kg群、生理食塩水群間での組織学的重症率は、炎症の程度では90.0%、100.0%、16.7%、100.0%。深達度では20.0%57.1%0.0%60.0%であり、20mg群がいずれも他群より軽症で、生理食塩水群との間にも有意差を認めた。よってアスピリンを抗凝固剤として用いた場合は、放射線障害を増悪させる可能性は低く、容量によって抗炎症作用を示すことが確認された。

臨床研究では前立腺癌放射線治療において、糖尿病、抗凝固剤使用、骨盤領域の手術既往患者について、直腸障害に与える影響について検討を行った。対象患者184名中、糖尿病患者15名、抗凝固剤使用患者19名、手術既往患者が25名認められた。これら疾患併存群での照射総線量は中央値68Gyと通常線量より軽減されていた。184名中39名(21.2%)に直腸障害としての下血が確認できた。直腸障害の39名中、アルゴンプラズマ凝固法が必要であった重症例は1名で、それ以外の患者は内科的加療にて軽快していた。糖尿病患者では15名中3名(20.0%($p=0.83$))。抗凝固剤使用患者では19名中3名(15.8%($p=0.75$))、手術既往患者では25名中9名(36.0%($p=0.051$))に直腸出血が認められた。よって、放射線治療患者の糖尿病合併、抗凝固剤使用は放射線直腸障害の重症度に及ぼす影響は明らかでなかったが、骨盤領域手術既往歴のある患者において、有意差はないものの放射線照射による直腸障害の危険性が示唆された。本研究は抗凝固剤使用や糖尿病合併したいわゆる放射線治療に対しハイリスクであると考えられる患者の放射線治療を安全かつ有効に行うことを目的としていたが、基礎研究でも臨床研究でも晩発性放射線障害に対し抗凝固剤による増悪は確認されず、基礎研究では抗凝固剤の容量によっては抗炎症作用も期待できることが示唆された。今後はこの抗炎症作用を障害の治療に利用することを研究の課題としている。

<引用文献>

Kevin C., Ashesh J., and Stanly L.: External beam radiotherapy for prostate cancer patients on anticoagulation therapy. How significant is the bleeding toxicity?

Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. Vol.76, 755-760, 2010.

Van Hemelrijck M, Adolffson J, Garmo H, et al: Risk of thromboembolic diseases in men with prostate cancer: results from the population-based PCBaSe Sweden. *Lancet Oncol.* 11(5):450-458, 2010.

C hoe KS, Correa D, Jani AB, et al: The use of anticoagulants improves biochemical control of localized prostate cancer treated with radiotherapy. *Cancer* vol.116 No.7 2010
土井啓至、上紺屋憲彦、高田康弘、他：ラット放射線性直腸障害モデルを用いた亜鉛製剤の有効性の評価。日放腫会誌 21:149-154, 2009

土井啓至、上紺屋憲彦、高田康弘、他：放射線直腸炎に対する亜鉛製剤直腸内投与の初期経験。臨床放射線 55:443-449, 2010.

志方敏幸、中村豪志、日笠真一、他：ポラプレジンク坐剤の品質試験と放射性直腸炎に対する臨床評価。医療薬学 36: 549-56. 2010

Doi H, Kamikonya N, Takada Y, et al: Efficacy of polaprezinc for acute radiation proctitis in a rat model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 80(3):877-84. 2011

上紺屋憲彦、土井啓至、富士原将之：放射線治療に伴う粘膜障害は軽減できるか？：亜鉛製剤の有用性に迫る。口腔・咽喉科;24:1:29-34. 2011

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 10 件)

Miura H, Tanooka M, Inoue H, Fujiwara M, Kosaka K, Doi H, Takada Y, Odawara S, Kamikonya N, Hirota S. DICOM-RT Plan Complexity Verification for Volumetric Modulated Arc Therapy. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology.* 査読有 2014, 3, 117-124.

Tanooka Masao, Doi Hiroshi, Miura Hideharu, Inoue Hiroyuki, Niwa Yasue, Takada Yasuhiro, Fujiwara Masayuki, Sakai Toshiyuki, Sakamoto Kiyoshi, Kamikonya Norihiko, Hirota

Shozo. Three-dimensional radiochromic film dosimetry for volumetric modulated arc therapy using a spiral water phantom. *Journal of Radiation Reserch* 査読有 2013;54:1153-9

Doi Hiroshi, Beppu Naohito, Odawara Soichi, Tanooka Masao, Takada Yasuhiro, Niwa Yasue, Fujiwara Masayuki, Kimura Fumihiko, Yanagi Hidenori, Yamanaka Naoki, Kamikonya Norihiko, Hirota Shozo. Neoadjuvant short-course hyperfractionated accelerated radiotherapy (SC-HART) combined with S-1 for locally advanced rectal cancer. *J Radiat Res* 査読有 2013 ;54:1118-24

Miura H, Fujiwara M, Tanooka M, Doi H, Inoue H, Takada Y, Kamikonya N, Hirota S. Dosimetric and delivery characterizations of full-arc and half-arc volumetric-modulated arc therapy for maxillary cancer. *J Radiat Res* 査読有 2012;53:785-90

Doi H, Kamikonya N, Takada Y, Fujiwara M, Tsuboi K, Miura H, Inoue H, Tanooka M, Nakamura T, Shikata T, Kimura T, Tsujimura T, Hirota S. Long-term sequential changes of radiation proctitis and angiopathy in rats. *J Radiat Res* 査読有 2012 ; 53 : 217-24 doi:10.1269/jrr.11075

[学会発表](計 24 件)

高田康弘, 鈴木公美, 小田原聡一, 土井啓至, 丹羽康江, 富士原将之, 井上裕之, 田ノ岡征雄, 坪井慶太, 上紺屋憲彦, 廣田省三. 当院における前立腺癌-125 小線源療法 of 臨床的検討. 日本放射線腫瘍学

会第 27 回学術大会 2014.12.11 神奈川県横浜市 パシフィコ横浜

丹羽康江, 高田康弘, 鈴木公美, 小田原聡一, 土井啓至, 富士原将之, 田ノ岡征雄, 井上裕之, 上紺屋憲彦, 廣田省三. 新規分子標的治療薬の影響を受けたと考えられた晩期放射線性皮膚軟部組織障害の一例 .日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会 2014.12.13 神奈川県横浜市 パシフィコ横浜

小田原聡一, 土井啓至, 辻村亨, 志方敏幸, 鈴木公美, 小坂賢吾, 井上裕之, 田ノ岡征雄, 高田康弘, 丹羽康江, 富士原将之, 上紺屋憲彦, 廣田省三. 放射線腸管障害に対する亜鉛製剤による防護効果 .日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会 2014.12.12 神奈川県横浜市 パシフィコ横浜

鈴木公美, 土井啓至, 富士原将之, 丹羽康江, 小田原聡一, 高田康弘, 中山雅裕, 志方敏幸, 木村健, 上紺屋憲彦, 廣田省三 放射線粘膜障害に対するポラプレジンク含嗽液の前向き臨床試験 .日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会 2014/12/13 神奈川県横浜市 パシフィコ横浜

井上 裕之、田ノ岡 征雄、小坂 賢吾、樽谷 和雄、若山 司、高田 康弘、土井 啓至、春井 章吾、富士原 将之、門前 一、上紺屋 憲彦 三次元半導体検出器を用いた VMAT における線量分布検証法の確立に向けて .日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会 平成 26 年 12 月 12 日 神奈川県横浜市 パシフィコ横浜

Yasuhiro Takada, Soichi Odawara, Hiroshi Doi, Yasue Niwa, Masayuki Fujiwara, Keita Tsuboi, Masayuki Izumi, Miwa Nakamori, Norihiko Kamikonya, Shozo Hirota .

Evaluation of the bladder volume of

prostate cancer patients in intensity modulated radiation therapy planning .

The 73th Annual Meeting of the Japan Radiological Society 2014.4.11 Pacifico Yokohama, Yokohama City, Japan

Soichi Odawara, Hiroshi Doi, Tooru Tohru Tsujimura, toshiyuki Shikata, Hitomi Suzuki, Kengo Kosaka, Hiroyuki Inoue, Masao Tanooka, Yasuhiro Takada, Yasue Niwa, Masayuki Fujiwara, Norihiko Kamikonya, Shozo Hirota . Polaprezinc Protects Intestinal Epithelium from Radiation-induced Damage in Mice .

ASTRO's 56th Annual Meeting 2014.9.14-17 San Francisco, USA

高田康弘, 小田原聡一, 土井啓至, 丹羽康江, 富士原将之, 三浦英治, 井上裕之, 田ノ岡征雄, 坪井慶太, 上紺屋憲彦, 廣田省三. 前立腺癌強度変調放射線治療時の膀胱容量に関する要因分析 .日本放射線腫瘍学会第 26 回学術大会 2013.10.19 青森県青森市 ホテル青森 上紺屋憲彦 .放射線治療 .(教育講演)第 51 回日本癌治療学会学術集会 2013.10.24 京都府京都市 京都国際会議場

Doi Hiroshi, Beppu Naohito, Odawara Soichi, Tanooka Masao, Takada Yasuhiro, Niwa Yasue, Fujiwara Masayuki, Kimura Fumihiko, Yanagi Hidenori, Yamanaka Naoki, Kamikonya Norihiko, Hirota Shozo. Safety and adverse events of neoadjuvant short-course hypofractionated accelerated radiotherapy (SC-HART) combined with chemotherapy for rectal cancer ECCO2013(The European Cancer Congress) 2013.9.27 Amsterdam,

Nederland

上紺屋憲彦 . 放射線治療に伴う粘膜障害は軽減できるのか? : 亜鉛製剤の有用性に迫る . 第 62 回中国・四国放射線治療懇話会 2013.6.15 島根県出雲市 ニューウエルシティ出雲

丹羽康江 , 大江与喜子 , 不破信和 , 村上昌雄 , 上紺屋憲彦 , 廣田省三 . 放射線治療後の晩期障害と高気圧酸素治療 ~ 現在の社会的背景と今後の展望 ~ . 第 23 回日本臨床工学会 2013.5.18 山形県山形市山形国際ホテル

丹羽康江 , 土井啓至 , 上紺屋憲彦 , 高田康弘 , 富士原将之 , 石丸英美子 , 田ノ岡征雄 , 三浦英治 , 山本新吾 , 廣田省三 . 肥満は前立腺癌の放射線治療副作用に影響するか 当院における遡及的検討 (初期報告) 日本放射線腫瘍学会第 25 回学術大会 2012.11.24 東京国際フォーラム 東京都

Doi H , Ishimaru F , Tanooka M , Miura H , Inoue H , Takada Y , Fujiwara M , Yamamoto S , Kamikonya N , Hirota S . Is obesity correlated with gastrointestinal toxicity induced by radiotherapy for prostate cancer? . European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2012.5 Barcelona Spain

[図書] (計 2 件)

上紺屋憲彦 . 消化器癌の放射線治療 . 猪俣泰典 編 . 放射線医学放射線腫瘍学 京都 : 金芳堂 2012 : 97-103 176 頁

上紺屋憲彦 . 24) 直腸がん . 日本放射線腫瘍学会 , 日本放射線腫瘍学研究機構 編 . 臨床放射線腫瘍学 最新知見に基づいた放射線治療の実践 . 東京 : 南江堂 2012 : 354-7 536 頁

[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
上紺屋 憲彦 (KAMIKONYA , NORIHIKO)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号 : 00185985

(2) 研究分担者
富士原 将之 (FUJIWARA , MASAYUKI)
兵庫医科大学・医学部・非常勤講師
研究者番号 : 90388827

高田 康弘 (TAKADA , YASUHIRO)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 20461048

土井 啓至 (DOI , HIROSHI)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 50529047

前田 弘彰 (MAEDA , HIROAKI)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 00388828

廣田 省三 (HIROTA , SHOZO)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号 : 20181216

丹羽 康江 (NIWA , YASUE)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 60648294

(3) 連携研究者

()
研究者番号 :