

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861097

研究課題名(和文) 骨髄温存を考慮した強度変調放射線治療の有用性：FLT-PETによる検討

研究課題名(英文) Effectiveness of bone marrow sparing IMRT using FLT-PET

研究代表者

磯橋 文明 (ISOHASHI, Fumiaki)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00448036

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：骨盤骨には骨髄が多く含まれているために、骨盤への放射線照射により骨髄抑制が発生する。今回の研究で骨髄抑制を減少させる放射線治療の方法を検討した。主たる研究成果は以下の通りである。腸管を避ける強度変調放射線治療(IMRT)では骨髄抑制はむしろ増加していた。骨髄抑制の頻度は骨盤骨に比較的高線量領域(V40-45 Gy)が照射された患者に多く発生していた。以上より、骨盤骨を避ける目的のIMRTにより骨髄抑制が減少する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Pelvic radiotherapy contributes significantly to the development of hematologic toxicity (HT). More than one-half of the body's bone marrow is located in pelvic bones. To purpose of this study was to evaluate bone marrow sparing intensity modulated radiotherapy (IMRT). The main results of this study as follows; Patients treated with bowel sparing IMRT had a higher incidence of acute HT. The volume of the pelvic bone receiving relatively high-dose (V40-45 Gy) radiation is associated with acute HT. In conclusion, techniques to limit the pelvic bone irradiation may reduce acute HT.

研究分野：放射線治療学

キーワード：放射線治療学 急性期有害事象 骨髄抑制

1. 研究開始当初の背景

局所進行及び術後再発高リスク子宮頸癌に対する標準的治療はプラチナ製剤併用の同時放射線化学療法であり、放射線単独治療と比較して、有意な無増悪生存および全生存率の改善が報告されている。しかし、グレード3を超える骨髄抑制が15%程度発生し、計画された治療を完遂できない症例も多く、放射線化学療法中に治療休止した症例の予後が有意に不良であることも報告されている。これらの事実から、放射線化学療法に伴う骨髄抑制を減弱させ、治療を中断なく遂行することが重要となる。当院では子宮頸癌に対する同時放射線化学療法に強度変調放射線治療 (IMRT) を採用している。この手法により照射される骨盤内の腸管体積を減弱させ、腸管有害事象の軽減を達成できた。今回の研究の目的は、IMRTの手法を骨髄に対しても用いて、放射線化学療法に伴う骨髄抑制を軽減させることである。

2. 研究の目的

現在、局所進行及び術後再発高リスク子宮頸癌に対する標準的治療はプラチナ製剤併用の同時放射線化学療法であり、放射線単独治療と比較して、有意な無増悪生存および全生存率の改善が報告されている。しかし、グレード3を超える骨髄抑制が15%程度発生し、計画された治療を完遂できない症例も多く (Rose PG, *N Engl J Med*, 1999)、放射線化学療法中に治療休止した症例の予後が有意に不良であることも報告されている (Monk BJ, *Gynecol Oncol*, 2007)。また悪性度が高い腫瘍に対するプラチナ製剤併用の放射線化学療法の成績は依然満足できるものではなく、治療成績改善のため、さらに強力な化学療法の併用が模索されている (Klopp AH, *Curr Oncol Rep*, 2011)。これらの事実から、放射線化学療法に伴う骨髄抑制を減弱させ、治療を中断なく遂行することが重要となる。当院では子宮頸癌に対する同時放射線化学療法に強度変調放射線治療 (IMRT) を採用している。この手法により照射される骨盤内の腸管体積を減弱させ、腸管有害事象の軽減を達成できたことを2012年の婦人科腫瘍学会で報告した。今回の研究の目的は、IMRTの手法を骨髄に対しても用いて、放射線化学療法に伴う骨髄抑制を軽減させることである。

放射線化学療法に伴う骨髄抑制の原因として、造血骨髄細胞が広範囲に照射されてしまい、化学療法との増感作用によって骨髄抑制が強く起こるメカニズムが考えられている。臨床的にも骨髄への照射体積と骨髄抑制が有意に相関した報告や (Albuquerque K, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011 and Mell LK, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006)、

実際に骨髄の温存照射を施行したIMRTにより骨髄抑制が軽減された臨床報告がある。しかし、解決できていない問題も沢山ある。最も重要な問題は、最適な造血骨髄の同定方法である。標的体積としての骨髄の定義は報告によって様々で、骨盤骨全体の輪郭を骨髄として代用している報告や、骨髄腔の輪郭を骨髄として代用している報告が多い。しかし、骨髄には造血を行っている骨髄 (赤色骨髄) と造血していない骨髄 (黄色骨髄) の2種類が存在していることがわかっているが、CTでは区別できない。赤色骨髄の同定の方法としては、sulfur colloid SPECTを用いる方法 (Roeske JC, *Radiother Oncol*, 2005) や [¹⁸F]fluorodeoxyglucose (FDG)-PET とMRIを組み合わせる方法などが報告されている (Liang Y, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010)。しかし、しかしいずれの方法も解像度や特異性の点で問題があり、赤色骨髄を同定する最適な方法はいまだに解明されていないのが現状である。今回、赤色骨髄の同定方法として [¹⁸F]fluorothymidine (FLT)-PETを用いる手法を評価しようと考えた。 [¹⁸F]FLTはDNA合成を行っている細胞に集積し、赤色骨髄にも強く集積することが知られている (Agool A, *J Nucl Med*, 2006)。また、 [¹⁸F]FLT-PETを使用し全身の造血骨髄を評価したところ、有意な個人差があったことも報告されている (Hayman JA, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011)。このことは、 [¹⁸F]FLT-PETにより赤色骨髄の分布と個々の差異を評価し、集積の強い赤色骨髄を温存する放射線治療計画を遂行できる可能性を示している。しかし、骨髄に対する [¹⁸F]FLTの集積を基礎的に評価した報告は少ない。また実験動物を使用し、 [¹⁸F]FLTの骨髄への集積を放射線照射前後で評価した報告はない。さらに [¹⁸F]FLT-PETによる骨髄温存IMRTは方法論や線量・体積の解析結果は報告されているものの (McGuire SM, *Radiother Oncol*, 2011)。臨床成績の解析は未だに報告されていない。そこで本研究により、放射線に対する骨髄の [¹⁸F]FLT集積の影響を基礎的に検討すると共に、 [¹⁸F]FLT-PETにより赤色骨髄を同定し、骨髄温存IMRTの臨床的有用性を検討することとした。

3. 研究の方法

まず、放射線を照射したマウスに対して [¹⁸F]FLT投与を行い、小動物用PET-MRIによる照射前後の骨髄内局在の経時的変化とマクロおよびミクロ病理標本とPETおよびMRIの画像を重ね合わせ、 [¹⁸F]FLTの骨髄内局在

とミクロレベルの病変の局在を対応させる。次に、附属病院倫理委員会での承認後、適応患者に ^{18}F FLT-PETを撮影し、 ^{18}F FLTが集積した骨髄を温存する強度変調放射線治療を行う。治療中の骨髄抑制の程度と、骨髄に対する線量-体積パラメータの相関を解析する。

4. 研究成果

今回の研究目的は、小動物用PET-MRI装置によるマウスに対する放射線全身照射前後 ^{18}F FLTの全身骨髄に対する分布の画像化と解析、病理学的標本との比較により、放射線の線量と治療前後の ^{18}F FLTのSUVの変化及び病理学的変化の相関を検討することである。まず臨床的にCTで同定した骨盤骨に対するパラメータが有意に骨髄抑制に相関していることを見した。骨盤骨のV40 (40 Gy以上照射される骨盤骨の体積)が49.2%を超える症例のグレード3以上の骨髄抑制発生率が45%なのに対して、49.2%未満の症例のグレード3以上の骨髄抑制発生率は15%に抑えられた($p = 0.02$)。この成果を2014年9月の米国放射線腫瘍学会ポスターセッションで発表した。動物実験にてFDGを投与したラットの骨髄にFDGが集積していることを確認できた。次に、子宮頸がん術後照射においてIMRTで治療した32例と3次元照射で治療した30例を比較したところ経過観察期間中央値40か月で、3年全生存率、局所・領域制御率、無増悪生存率は、IMRT群でそれぞれ92%、95%、92%、3次元照射群で85%、82%、70%と有意差を認めなかった。また腸管の有害事象はIMRT群で有意な減少が認められた。一方、IMRT群で骨髄抑制の頻度が高かった。この成果を2015年5月の国際放射線研究会議(京都)にて発表した。また研究成果を国際誌に発表した(Radiat Oncol 2015;10:180)。次に、検討症例での腸管の晩期有害事象の頻度が高かったために、腸管の有害事象とDVHパラメータの相関も検討したところ、小腸V15、V40の両方が大きかった症例に有意な腸管有

害事象が発生していた。大腸は腸管有害事象の発生には関与していなかった。この成果は国際誌に投稿し採択された(J Radiat Res, in press)。

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 2 件)

1. Isohashi F, Mabuchi S, Akino Y, Yoshioka Y, Seo Y, Suzuki O, Tamari K, Yoshino K, Sawada K, Ueda Y, Kobayashi E, Sumida I, Mizuno Y, Okubo H, Kimura T, Ogawa K.

Dose-volume analysis of predictors for chronic gastrointestinal complications in patients with cervical cancer treated with postoperative concurrent chemotherapy and whole-pelvic radiation therapy. J Radiat Res, in press.

2. Isohashi F, Mabuchi S, Yoshioka Y, Seo Y, Suzuki O, Tamari K, Yamashita M, Unno H, Kinosa Y, Kozasa K, Sumida I, Otani Y, Kimura T, Ogawa K. Intensity-modulated radiation therapy versus

three-dimensional conformal radiation therapy with concurrent nedaplatin-based chemotherapy after radical hysterectomy for uterine cervical cancer: comparison of outcomes, complications, and dose-volume histogram parameters. Radiat Oncol, 2015;10:180

[学会発表](計 3 件)

1. 磯橋文明、玉利慶介、高橋 豊、隅田伊織、鈴木 修、瀬尾雄二、吉岡靖生、小川和彦

Dose-volume analysis of predictors for chronic gastrointestinal complications in patients with cervical cancer treated with postoperative concurrent

chemotherapy and whole-pelvic radiation Therapy. 第28回日本放射線腫瘍学会. 2015年11月20日. ベイシア文化ホール(群馬県・前橋市).

2. Isohashi F, Mabuchi S, Yoshioka Y, Seo Y, Suzuki O, Tamari K, Yamashita M, Unno H, Kinose Y, Kozasa K, Sumida I, Otani Y, Kimura T, Ogawa K. Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy with concurrent nedaplatin-based chemotherapy after radical hysterectomy for uterine cervical cancer: comparison of outcomes, complications, and dose-volume histogram parameters. International congress of radiation research. 2015年5月26日. 京都

3. Isohashi F, Yoshioka Y, Mabuchi S, Seo Y, Suzuki O, Sumida I, Otani Y, Kimura T, Ogawa K. Dose-volume analysis of predictors for acute hematologic toxicity in patients with cervical cancer treated with postoperative pelvic radiation therapy and concurrent nedaplatin-based chemotherapy. ASTRO 56th annual meeting. 2014年9月15日. San Francisco (USA).

6 . 研究組織

磯橋 文明 (ISOHASHI, Fumiaki)
大阪大学・大学院医学系研究科・特任准教授
(常勤)
研究者番号 : 00448036