

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09992

研究課題名(和文) がん放射線療法における慢性炎症およびサルコペニア：暦年齢に代わる予後指標の確立

研究課題名(英文) Chronic inflammation and sarcopenia in radiotherapy for cancer: novel prognosticators over chronological age

研究代表者

松尾 幸憲 (Matsuo, Yukinori)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：80456897

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：慢性炎症や筋肉量減少(サルコペニア)が、がん治療後の生存率に関連しているか否かを評価した。早期肺癌の体幹部定位放射線治療症例においては、慢性炎症が肺癌死(特に遠隔転移死)に、サルコペニアが非肺癌死に、それぞれ関連することが判明した。局所進行非小細胞肺癌症例においては、治療前に全身炎症所見を認める症例および体格指数が低い(BMI < 18.5)症例で予後不良の傾向にあった。これらの結果に基づくと、従来の年齢や肺癌病期に加えて、慢性炎症およびサルコペニアが重要な予後因子であることを示すことができた。

研究成果の概要(英文)：We evaluated relationship of chronic inflammation and sarcopenia with survival outcomes after radiotherapy for cancer. In patients treated with stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer, chronic inflammation and sarcopenia were respectively associated with lung cancer death and non-lung cancer death. Patients with locally-advanced lung cancer with chronic inflammation and lower body mass index had poorer prognosis. The results suggested that chronic inflammation and sarcopenia can be novel prognosticators over chronological age or tumor stage.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：サルコペニア 慢性炎症 放射線治療 がん治療

1. 研究開始当初の背景

放射線療法は手術、化学療法と並ぶがん治療三本柱の1つであり、侵襲の少ないことや臓器温存が可能であることが最大の長である。高齢者ががんが増加している現在においては、放射線療法の重要性は増すばかりである。臨床の現場では、高齢者ががんに対しどこまで積極的な治療を実施するべきか、しばしば議論となる。一般に高齢であることはがん治療の有効性および有害事象両方に悪影響を及ぼし、放射線治療でも同様と考えられている。

近年、全身の慢性炎症や筋肉量減少(サルコペニア)が、がん治療後の生存率や有害事象に関連しているとのデータが示されている。慢性炎症やサルコペニアは加齢と共に増加する傾向があり高齢者での解釈には慎重を要するが、仮に高齢者であっても慢性炎症やサルコペニアの所見が見られない場合には、良好な治療成績が期待され積極的ながん治療の方針を提案することが可能となりうる。これは従来の暦年齢に基づく治療方針決定の限界を打破できる可能性を示唆するものであり、高齢者が多い我が国においては非常に重要となる。

がん患者においては、治療開始前に病期決定(ステージング)目的のCT検査や採血検査がほぼ全例になされる。これらの検査から炎症所見に関するデータ、サルコペニアに関するデータを得ることができ、慢性炎症やサルコペニアを評価するために侵襲的な検査の追加は不要である。この点は患者負担を考える上でメリットが大きい。

2. 研究の目的

本基盤研究の目的は、慢性炎症およびサルコペニアが放射線療法に与える影響を評価すること、およびそれに基づき治療方針の提案を行うことにある。

3. 研究の方法

a. 体幹部定位放射線治療症例の検討

早期肺がんの体幹部定位放射線治療例で、慢性炎症スコアの1つ Glasgow Prognostic Score (GPS)と予後の関連について既知の予後因子を勘案して検討する

b. サルコペニア測定方法の確立

CTもしくはMRI画像において、第3腰椎レベルでの骨格筋面積を測定するのが一般的とされる。フリーソフト(NIH imageJ や 3D slicer など)の活用や放射線治療現場で用いられる治療計画装置の活用を検討し、筋肉量評価方法の確立を目指す。

c. 局所進行がん症例の検討

電子カルテより治療前の採血結果や体重、年齢、放射線治療内容などのデータを、治療前ステージングCTもしくは治療計画用CTから骨格筋量を評価する。治療後の有害事象およ

び治療成績が、治療前の炎症所見やサルコペニア所見と相関が見られるかを評価する。具体的には局所進行肺がんおよび局所進行肺がんが化学放射線療法を対象と考えている。

d. 手術例との比較

体幹部定位放射線治療は標準手術困難な早期肺がん症例に対する標準治療法の1つであることは上述の通りだが、もう一つの治療法として縮小手術が行われることがある。我々はこの2治療法の間で治療成績に差があるかどうかを検討した[3]。治療法選択を左右する因子として年齢、性別、腫瘍径、肺機能など一般的な6因子をPropensity score matchingで調整し比較を行った。治療後5年の時点で肺がん死の差は5%に過ぎなかったのに比して、肺がん以外の原因による死亡が放射線治療例で10%多いという結果であった。肺がん死の差は治療法による差と考えられるが、非肺がん死の差は既知因子での調整がうまく機能していないことを示唆していると考えた。

4. 研究成果

a. 体幹部定位放射線治療症例の検討

早期肺癌の体幹部定位放射線治療症例における慢性炎症が予後に与える影響について検討を行った。慢性炎症の指標としてmodified Glasgow Prognostic Score (mGPS)を使用し、165例を対象とした。mGPS高値群では有意に全生存が悪く(3年全生存で66.4% vs 44.5%, $P < 0.001$)。その原因として肺癌死、特に遠隔転移死が多いことが示唆された。

b. サルコペニア測定方法の確立

サルコペニアに関しては、第3腰椎レベルの腸腰筋面積で評価する方法および第1-2胸椎レベルの傍脊柱筋群の断面積を評価する方法を確立した。

早期肺癌の体幹部定位放射線治療(SBRT)186例を対象にサルコペニアと予後の影響について検討したところ、サルコペニアは非肺癌死と有意な相関が認められた(5年累積発生率が31.3% vs 9.7%, $P = 0.006$)。前年度の結果(慢性炎症スコアのmGPSが肺癌死と相関する)と合わせて、早期肺癌SBRTの多施設共同臨床試験JCOG0403に同様の解析を提案し承認された。同試験のデータ(手術可能60例と不能92例)を用いて評価を行ったところ、慢性炎症が手術可能例において肺癌死と、サルコペニアが手術可能例における有害事象と、それぞれ関連が示唆された。この結果は2016年の世界肺癌会議にてポスター発表を行った

c. 局所進行がん症例の検討

局所進行非小細胞肺癌に対し化学放射線療法を施行した89症例を対象に治療前の全身炎症所見・栄養状態・体格指数・筋肉量指標などと予後の関係について検討した。その結

果、治療前に全身炎症所見を認める症例(CRP高値)および体格指数が低い(BMI < 18.5)症例で予後不良の傾向にあり、この両者を組み合わせるCRP-BMI scoreを作成した。

d. 手術例との比較

手術例に関しては、早期肺癌のSBRTと縮小手術の傾向スコアマッチを用いた比較を行った。従来の比較報告では、SBRTと縮小手術の間で非肺癌死の差があることが問題であったが、今回体格指数(BMI)を傾向スコアに組み入れることで、非肺癌死の影響を低減することができた。本研究は2017年の肺癌学会ワークショップに採択された。

e. 燃え尽き症候群の評価

研究テーマがやや異なるが本基金のサポートにより、放射線腫瘍医における燃え尽き症候群の実態について87名の協力を得てアンケート調査を行った。燃え尽き症候群は20.6%に見られ、うち3.4%は重症と考えられた。燃え尽き症候群に関連する因子として、精神不健康、緩和ケア業務、治療担当数が挙げられた。この結果はJ Radiat Res誌に論文発表された。我が国の放射線腫瘍医における燃え尽き症候群の検討は本研究が初めてのことである。

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 13件)

1. Matsuo Y, Mitsuyoshi T, Shintani T, Iizuka Y, Mizowaki T. Impact of low skeletal muscle mass on non-lung cancer mortality after stereotactic body radiotherapy for patients with stage I non-small cell lung cancer. J Geriatr Oncol. :in press. doi:10.1016/j.jgo.2018.05.003.
2. Shintani T, Matsuo Y, Iizuka Y, Mitsuyoshi T, Mizowaki T. A Retrospective Long-term Follow-up Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer From a Single Institution: Incidence of Late Local Recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(5):1228-1236. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.01.050.
3. Mitsuyoshi T, Matsuo Y, Shintani T, Iizuka Y, Ueki N, Nakamura M, Mizowaki T. Pilot Study of the Safety and Efficacy of Dose Escalation in Stereotactic Body Radiotherapy for Peripheral Lung Tumors. Clin Lung Cancer. 2018;19(3):e287-96. doi:10.1016/j.clcc.2017.11.008.
4. Mitsuyoshi T, Matsuo Y, Ito H, Shintani T, Iizuka Y, Kim YH, Mizowaki T. Evaluation of a prognostic scoring system based on the systemic inflammatory and nutritional status of patients with locally advanced non-small-cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. J Radiat Res. 2018;59(1):50-57. doi:10.1093/jrr/rrx060.
5. Matsuo Y. A promising result of locoregional tumor control with biologically adaptive radiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. Transl lung cancer Res. 2018;7(Suppl 2):S111-S113. doi:10.21037/tlcr.2018.03.01.
6. Mampuya WA, Matsuo Y, Nakamura A, Hiraoka M. Evaluation of the prevalence of burnout and psychological morbidity among radiation oncologist members of the Kyoto Radiation Oncology Study Group (KROSG). J Radiat Res. 2017;58(2):217-224. doi:10.1093/jrr/rrw094.
7. Shintani T, Matsuo Y, Iizuka Y, Mitsuyoshi T, Mizowaki T, Hiraoka M. Prognostic Significance of Serum CEA for Non-small Cell Lung Cancer Patients Receiving Stereotactic Body Radiotherapy. Anticancer Res. 2017;37(9):5161-5167. doi:10.21873/anticancer.11937.
8. Kishi T, Matsuo Y, Nakamura A, Nakamoto Y, Itasaka S, Mizowaki T, Togashi K, Hiraoka M. Comparative evaluation of respiratory-gated and ungated FDG-PET for target volume definition in radiotherapy treatment planning for pancreatic cancer. Radiother Oncol. 2016;120(2):217-221. doi:10.1016/j.radonc.2016.07.012.
9. Hamaji M, Chen-Yoshikawa T-F, Matsuo Y, Motoyama H, Hijiya K, Menju T, Aoyama A, Sato T, Sonobe M, Date H. Salvage video-assisted thoracoscopic lobectomy for isolated local relapse after stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer: technical aspects and perioperative management. J Vis Surg. 2017;3:86. doi:10.21037/jovs.2017.04.02.
10. Hamaji M, Chen F, Matsuo Y, Ueki N, Hiraoka M, Date H. Treatment and prognosis of isolated local relapse after stereotactic body radiotherapy for clinical stage I non-small cell lung cancer: importance of salvage

- surgery. J Thorac Oncol. 2015;10(11):1616-1624. doi:10.1097/JTO.0000000000000662.
11. Kishi T, Matsuo Y, Ueki N, Iizuka Y, Nakamura A, Sakanaka K, Mizowaki T, Hiraoka M. Pretreatment Modified Glasgow Prognostic Score Predicts Clinical Outcomes After Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(3):619-626. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.02.018.
 12. Hamaji M, Chen F, Matsuo Y, Kawaguchi A, Morita S, Ueki N, Sonobe M, Nagata Y, Hiraoka M, Date H. Video-assisted thoracoscopic lobectomy versus stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. Ann Thorac Surg. 2015;99(4):1122-1129. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.11.009.
 13. Ueki N, Matsuo Y, Togashi Y, Kubo T, Shibuya K, Iizuka Y, Mizowaki T, Togashi K, Mishima M, Hiraoka M. Impact of pretreatment interstitial lung disease on radiation pneumonitis and survival after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. J Thorac Oncol. 2015;10(1):116-125. doi:10.1097/JTO.0000000000000359.

〔学会発表〕(計 5 件)

1. Matsuo Y, Mitsuyoshi T, Nakamura A, Iizuka Y, Kishi T, Mampuya AW, Hanazawa H, Hiraoka M. Impact of low skeletal muscle mass on survival after SBRT for non-small cell lung cancer. In: ESTRO 35. Turin, Italy; 2016:Apr 29-May 03.
2. Matsuo Y, Nagata Y, Wakabayashi M, Eba J, Ishikura S, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, Shioyama Y, Onimaru R, Hiraoka M. Impact of Inflammation and Sarcopenia on Outcomes after Stereotactic Body Radiotherapy for T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer. In: IASLC 17th World Conference on Lung Cancer. Messe Wien Exhibition & Congress Center, Vienna, Austria; 2016:12/4-7.
3. Matsuo Y. ESTRO-JASTRO Joint Symposium Imaging for lung SBRT. In: 第 29 回日本放射線腫瘍学会学術大会. 国立京都国際会館、京都; 2016:11/25-27.
4. 松尾幸憲, 陳豊史, 濱路政嗣, 園部誠, 伊達洋至, 平岡真寛. パネルディスカッション2 葉切除高リスク患者の1期非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射

線治療と縮小手術の治療成績. In: 第 33 回 日本呼吸器外科学会. 国立京都国際会館、京都; 2016:5/12.

5. Matsuo Y, Mampuya WA. Evaluation of the prevalence of burnout among Japanese radiation oncologists in the KROSG. In: 第 29 回日本放射線腫瘍学会学術大会. 国立京都国際会館、京都; 2016:11/25-27.

〔図書〕(計 0 件)

〔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 :
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
松尾 幸憲 (MATSUO, Yukinori)
京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号 : 8 0 4 5 6 8 9 7
- (2)研究分担者
中村 晶 (NAKAMURA, Akira)
京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号 : 4 0 7 0 8 5 9 1
- (3)連携研究者
- (4)研究協力者