

平成 21 年 6 月 3 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19790899

研究課題名（和文）末梢血流障害が及ぼす正常組織の放射線感受性に関する検討

研究課題名（英文）Effect of peripheral blood flow on radiosensitivities of normal tissue :basic and clinical study

研究代表者

泉 佐知子（IZUMI SACHIKO）

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：50292602

研究成果の概要：末梢血流動態を、非浸襲接触型プローブでレーザー組織血流計を用い測定した。測定値の安定性を検証するため、身体部位別・環境別に測定を行い、一般的に測定を行なう環境下での測定値は信頼できるとの結果となった。次に高エネルギー放射線照射を施行している患者に対し、照射野内末梢血流量測定と肉眼的皮膚反応の測定を行なった。その結果、放射線治療中の急性期の肉眼的皮膚反応と局所末梢血流量は相関する傾向がみられた。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,100,000	0	2,100,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
総計	3,300,000	360,000	3,660,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：レーザー血流計、末梢血流動態、放射線感受性、急性有害反応、晩期有害反応、微小血管炎

## 1. 研究開始当初の背景

近年、癌診療の場に於いては診断技術や治療法の目覚ましい進歩により、癌治療後の治癒例や長期生存例が増加している。それに伴いこれまではあまり注目されなかった、治療に伴う有害事象による身体的・精神的苦痛がより明らかになっており、その予防やケアが注目されつつある。2004 年 12 月の米国癌治療学会（ASCO）でも癌治療後の長期生存者に対す

る問題提起がなされ、身体的/精神的な長期経過観察や治療に関しての対策本部が設置された。

放射線治療は各種癌の治療に大きな役割を果たしているが、治療範囲内には巨視的、微視的に癌細胞と正常細胞が混在しているため、癌細胞のみならず正常細胞への障害は不可避である。また臓器形態が温存されるとい

う特質は、放射線で障害をうけた正常細胞や正常組織が生体に残存するという事実そのものであり、他の癌治療法に比べ正常組織への障害が長期に渡り問題となるといえる。近年の放射線治療では診断技術や治療機器の発達により、定位放射線治療や強度変調放射線治療のように従来に比べ、より精密な治療範囲の選択が可能となり正常組織への影響を減弱することが可能となった。(Maebayashi K, Nasu S et al: Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) Gan To Kagaku Ryoho. 2006 Apr;33(4):436-43. Review.) しかし正常細胞・正常組織への障害を完全に免れることは不可能であり、線量の集中により治癒率の向上が得られるようになった分、逆に正常組織の遅発性反応が慢性有害事象として長期間問題となるジレンマを抱えている。

正常組織の放射線に対する反応や障害の発現は、同一の線量の照射を行なっても、個人差が大きいことが経験的に知られている。正常組織の放射線感受性は(1)細胞固有の放射線感受性の違い、という細胞レベルの影響と(2)血流状態・組織構築などの環境による違いによる、組織学的レベルでの影響が関与していると考えられている。

(1)に関しては培養細胞を用いた実験から、様々な細胞生存シグナルやアポトーシスなど細胞死のシグナルの経路が解明されつつあり、我々も EGFR レセプターとその下流のシグナル伝達経路が細胞生存に関与し、放射線感受性に影響を与えていることを明らかにしてきた。(Fukutome M, Nasu S, et al: Enhancement of radiosensitivity by dual inhibition of the HER family with ZD1839 ("Iressa") and trastuzumab ("Herceptin"). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Oct 1;66(2):528-36.)

(2)血流状態・組織構築などの環境による放射線感受性の違いに関しては、様々な内科的疾患の存在、例えば遺伝子異常に起因した疾患(ATM)や、collage vascular disease、高血圧、加齢、糖尿病などが影響していることが経験的に知られている。collage vascular disease、高血圧、加齢、糖尿病はいずれも微小血管炎を代表とする血管障害を引き起こす病態であることから、末梢血流の状態が放射線照射時の正常組織反応に差を与えていることが推察される。近年、炎症反応に関する分子学的研究が進んでおり、血管を流れている白血球(リンパ球、好中球、単球など)は組織になんらかの障害があった時、速やかに血管内皮細胞への接着を開始し、血管内皮細胞層を横断して、血管外へ遊走し、さらに障害組織へと移行する過程が、細胞表面の接着因子(セレクチン、インテグリン、免疫グロブリンスーパーファミリー等)と、活性化された細胞から分泌されるケモカインにより行なわれていることが明らかになってきた。TNF や IL-1、IL-6 などのサイトカイン刺激により血管内皮細胞上に発現する E-セレクチンは、炎症の第一ステップにあたるローリング現象を出現させ、糖尿病や動脈硬化による血管障害の発生との関与も示唆されている。

今回の研究ではこの点に着目し、放射線照射後の急性/慢性有害事象と正常組織の血流状態、血管炎の発生との関連に関し研究を行い、放射線照射後の有害事象の先行指標になりうる因子を検討することを目的とする。

## 2. 研究の目的

放射線治療による正常組織の遅発性反応では、微小血管系の障害が大きな組織学的変化の一つとして捉えられており、微小血管障害を引き起こす内科的合併症例では放射線治

療による正常組織の遅発性反応が増強することが予想される。

本研究では組織学的構築に着目し、正常組織の末梢血流状態と放射線感受性との関係を明らかにすることを目的とし、1) *in vivo* 系での放射線照射前後の末梢血流量の非侵襲的測定と、照射後の急性期/慢性期有害事象の評価を行い、各種サイトカインならびにセレクチンの発現の多寡を定量的に評価し、その相関関係を検討する。その結果を元に臨床に使用しうる正常組織の末梢血流量の非侵襲的な測定システムの開発と、そのシステムを用いて臨床症例での末梢血流量と放射線治療による正常組織反応との関係につき *prospective* に検討を行う。

### 3. 研究の方法

#### (1) 基礎的研究

*in vivo* の系にて以下の研究を行なう。

放射線照射前後の末梢血流動態をレーザー組織血流計(オメガフロー、オメガウェーブ)を用いて測定を行う。血流量測定において、非侵襲接触型プローブ(皮下1mm半球程度の部位が測定範囲となる)では現状において安定した測定値を得るのが困難な可能性も考慮する。その予想される原因は測定中のプローブと接触皮膚の位置関係・圧力などが一定していないためと考えられるため、通常プローブに加え、測定深度切り替え可能プローブを用い深度変化による測定値の変動を検討する。その結果をもとに、それらを改善し安定した値が測定出来るシステムの開発を行なう。

同時に照射後は 5-level skin scoring system を用い( Paul Okunieff et al; Curcumin protects against radiation-induced acute and chronic cutaneous toxicity in mice and decreases mRNA expression of inflammatory

and fibrogenic cytokines *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jul 1;65(3):890-8.) 肉眼的皮膚反応を記録し、血流量測定値との相関をそれぞれにつき検討する。

組織学的検討: 照射後のマウスにつき、組織切片を作成し、組織学的、免疫組織学的な検討を行なう。

#### (2) 臨床的研究

末梢血流量を、健常成人に対しレーザー組織血流計(オメガフロー、オメガウェーブ)を用いて、測定する。安定した測定値が得られるよう、 ) の測定システムを用いて検証する。

末梢血流量が安定して測定可能となり次第、以下の *prospective* な検証を行なう。

1) 現在放射線治療(ライナック X 線を用いた治療)を施行している患者について“*prospective study*”として、放射線治療前的手指皮下、照射部皮下で末梢血流量測定を行い、放射線治療による急性反応と末梢血流の状態との関係を明らかにする。放射線治療6か月以後に現れる遅発性反応については治療後の経過観察を通し、その関係を明らかにする。

2) 目的にも示している様に、末梢血流障害と遅発性反応との関係の評価も重要であることから、過去同時期に放射線治療を施行し遅発性有害反応が出現した患者と出現しなかった患者について、現在の末梢血流量と遅発性反応の出現に関係があるのかを明らかにする。

### 4. 研究成果

(1) 基礎的検討に関して: 現在研究をすすめている。

## (2) 臨床的検討に関して

健常成人での末梢血流動態を、非侵襲接触型プローブにてレーザー組織血流計(オメガフロー、オメガウェーブ)を用い測定した。安定した測定値が得られるかをどうか検証するため、身体部位別(1)手指(2)手掌(3)手背(4)前胸部(5)腹部(6)四肢(の皮下)・環境別に測定を行なった(図)。

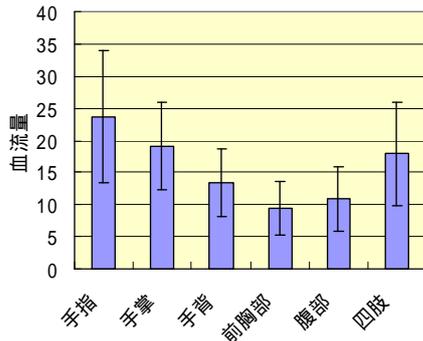
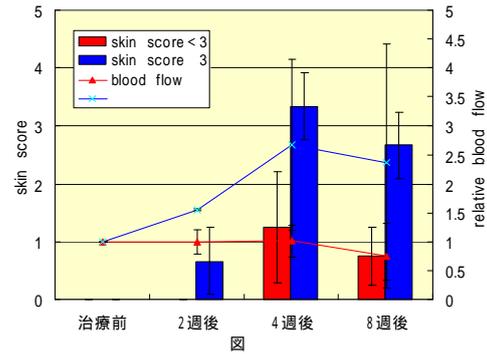


図 測定深度1.8mm 部位別血流量

測定値の再現性を確認するため、日時を変え複数回の測定を行った。また深度切り替えプローブを用い0.6-1.8mmの範囲内での血流量の変化を測定した。その結果、温度差が大きい環境下では特に1)手指では安定した測定値が得られなかったが、4)前胸部では比較的測定値は安定していたこと、また時間経過とともに測定値が安定することが検証され、一般的に測定を行なう環境下(室内、同一環境下で10分以上経過している状態)での測定値は信頼できるものと考えられた。測定深度による血流量の変動は深度が浅い方が測定誤差が大きく、臨床的な検討は深度1.8mmでの測定を行うこととした。

そこで、高エネルギー放射線照射を施行している患者に対し、末梢血流量が比較的安定して測定可能であった前胸部皮下での照射野内末梢血流量測定と5-level skin scoring systemを用いた肉眼的皮膚反応の測定を行なった(図)。



図

検討症例が少なく、末梢血流量測定値には個人差が大きくみられたものの、急性期の肉眼的皮膚反応と照射野内局所末梢血流量は相関する傾向がみられ、血流量変動の相対値も大きい傾向がみられた。また照射中の末梢血流量と照射終了後の血流量の差も大きい傾向がみられた。なお、照射野外の血流状態の測定も行ったが、急性皮膚反応との明らかな相関は得られなかった。また急性反応である皮膚反応が比較的強く表れた群と皮膚反応が軽度の群では治療前の血流量には有意な差はみられず、急性皮膚反応の程度に関しては治療前の末梢血流量は先行指標とはならないことが示唆された。しかし、放射線治療後6か月以降に生じる遅発性反応に関してのretrospectiveな解析では、臨床的に糖尿病・膠原病を有し、正常組織の末梢血流量が低い症例では、血流量測定値の変動が大きく、急性期の肉眼的皮膚反応と差異を認めており、末梢血流動態が合併症を有さない症例と異なる可能性も示唆された。それらの症例では、皮膚以外の臓器での急性反応が強く出現している傾向もあり、引き続き経過観察を継続し結果解析を行っていく予定である。

## 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 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

泉 佐知子 (IZUMI SACHIKO)  
東京女子医科大学・医学部・助教  
研究者番号：50292602

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし