

令和 6 年 5 月 25 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15639

研究課題名（和文）止血目的の緩和的放射線治療における単回照射と多分割照射の比較に関する研究

研究課題名（英文）Research on the Comparison between Single Fraction and Multi-Fraction Radiation Therapy for Hemostatic Palliative Radiotherapy

研究代表者

片野 厚人（Katano, Atsuto）

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80822410

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,500,000 円

研究成果の概要（和文）：放射線治療は、血管の病理状態や腫瘍の出血など、様々な場面で非常に重要な役割を果たしている。しかし、この治療法に関する止血応答やそれに関連する最適スケジュールについての評価はまだ不十分である。そこで、当院で放射線治療を受けた患者を対象に、治療の効果とリスク因子を明らかにする解析を行った。具体的には、治療を受けた患者のデータから放射線治療の内容や効果を評価した。さらに、患者の背景因子として年齢や性別、病状、治療前の体力状態、原発巣の部位や組織診断、転移の有無、輸血の有無などを考慮し、止血反応に影響を与える放射線治療スケジュールを分析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんに伴う症状緩和目的の放射線治療は欠かすことのできない治療オプションである。腫瘍出血に対する緩和照射のそも一つとして有用であるが、国内外ともに放射線治療の分割回数が腫瘍出血に与える影響を定量的に検討した報告は一部の報告に限られている。これを明らかにすることで、患者負担や介護者の負担を軽減することが可能である。また経済毒性の観点からも、不要な医療負担を省き、患者側からも国家経済の面からも有用である。

研究成果の概要（英文）：Radiation therapy plays a crucial role in various scenarios, such as vascular pathologies and tumor bleeding. However, the assessment of hemostatic response and the optimal schedule related to this treatment modality remains insufficient. To address this gap, we conducted an analysis targeting patients who underwent radiation therapy at our institution to elucidate the treatment's effectiveness and risk factors. Specifically, we evaluated the radiation therapy regimen and its effects based on patient data. Furthermore, considering patient background factors such as age, gender, clinical condition, pre-treatment physical status, primary tumor location and histology, presence of metastasis, and transfusion history, we analyzed the radiation therapy schedules influencing hemostatic response.

研究分野：放射線治療

キーワード：緩和医療 放射線治療 腫瘍出血 止血効果

## 1. 研究開始当初の背景

厚生労働省 2019 年人口動態統計によれば、悪性新生物による死亡は年間 37.6 万人であり、昭和 56 年以降、死因順位の第 1 位となり続けている。これと同時に高齢者人口は過去最高となり、総人口に占める割合も増加する一方である。こうした背景とともに、がん三大治療法のひとつである放射線治療は、形態と機能の温存、侵襲の低さなどの利点から、がん治療における需要は拡大傾向である。

近年は治療装置や技術の発展に伴う放射線治療の高精度化が脚光を浴びているが、放射線治療の主要な役割の一つに緩和医療分野における緩和照射がある。古くから緩和照射に関しては多くの報告があるが、近年においても分子標的薬・免疫療法・遺伝子解析技術・オーダーメイド医療などの進展により、がん患者の予後が飛躍的に伸びており緩和照射への需要は高まる一方である。

がんに伴う症状緩和目的の放射線治療は欠かすことのできない治療オプションである。具体的な利用目的としては 疼痛緩和 (骨転移、神経浸潤など) 止血 (喀血、直腸出血など) 潰瘍・腫瘍病変の制御、狭窄・閉塞の改善 (気道、食道など) 症状の原因となる腫瘍の縮小 (脳転移、皮膚病変など) オンコロジーエマージェンシーの対応 (脊髄圧迫など) が挙げられる。すべての緩和的放射線治療のスケジュールとしては 30Gy/10fr (30Gy を 10 分割して毎日投与する方式: 即ち 10 日間の照射日数が必要となる) または 20Gy/5fr などの分割照射が一般的ではあるが、全身状態が不良な症例には 8Gy/1fr による単回照射法も各放射線腫瘍医の判断で実施されてきた。しかしながら、あくまで単回照射と分割照射の使い分けは患者の生命予後から換算した逆算的素因による部分が大きく、治療反応や効果持続性の相違に関しては医学的エビデンスには乏しいことが問題である。

## 2. 研究の目的

現在の緩和医療では、疼痛症状緩和だけでなく、腫瘍による出血を抑えるための放射線治療も行われている。この治療は、一時的に 50% から 90% の高い止血効果が期待できるが、最適な放射線の量や治療スケジュール (照射回数や期間) はまだ明確ではない。通常、この治療には 10 回の照射が必要とされてきたが、最近ではより少ない回数でも同様の効果が得られることが報告されている。

頻度の比較的高い骨転移痛に対する放射線治療は近年単回照射 (8Gy/1fr) と分割照射 (20Gy/5fr、30Gy/10fr) の比較が多数なされ、疼痛緩和効果としてはほぼ同等であることが明らかとなっている (Lutz, Pract Radiat Oncol : 2017)。この結果は驚くべきことであり、我々放射線腫瘍医は患者予後に余裕があるのであれば少しでも投与する総放射線量を高めるため、分割回数を多くする (照射の回数を増やす) ことに執心してきた。しかしながら、医学的エビデンスとしては 10 回の照射も 1 回の照射も骨転移疼痛緩和に関しては同程度の効果であることが判明したのである。また、脊髄圧迫に関しても単回照射と分割照射のランダム化比較試験を通じて両群間の治療効果の差は小さいことが明らかとなってきており (Hoskin, JAMA : 2019)、患者にとっての利便性を考えれば単回照射も十分な治療オプションと見なせるようになってきている。このように緩和照射の歴史は古いながらも、治療効果を定量的に評価するエビデンスが確立してきたのは極めて最近になってからである。

止血目的の緩和的放射線治療に対しては最適な照射スケジュールは分かっていないため本研究を発案した。

## 3. 研究の方法

本研究は止血照射に用いる緩和放射線量 (治療スケジュール) が止血反応に果たす効果を明らかにすることを第一の目的とする。副次的に再出血までの期間の違いや全生存率に果たす影響なども評価できる可能性を包含している。止血という目標を得るために、10 回という照射期間が本当に必要かどうか、必要であればどれだけの優位性が存在するのかを検証した。

国内外ともに放射線治療の線量が腫瘍出血に与える影響を定量的に検討した報告は一部の報告に限られている。30 人の胃がんによる出血に関して放射線治療の有効性を報告した論文では、放射線量 36Gy 以上は止血効果と有意に関連していたと報告している (Lee, Tumori, 2009)。即ち分割照射により高い線量を投与した方が高い治療効果が得られるということである。この一方、別の胃癌出血における論文では 39Gy 以上と 39Gy 未満のグループ間で止血の奏効率に差はないと報告されている (Tey, Int J Radiation Oncology Biol Phys : 2007)。このように、腫瘍出血に関する放射線治療の止血効果に線量依存性があるかどうかに関してはいまだに結論は出ていない。この他、膀胱癌 (Lacarrière, Int Braz J Urol : 2013)、子宮頸癌 (Onsrud, Gynecol Oncol : 2001)、肺癌 (Rodrigues, Pract Radiat Oncol : 2011) など多彩な固形腫瘍からの止血照射の報告がなされており、高い止血反応率は臓器横断的にみとめられる。しかしながら、原発

巢が限定されていた報告では症例数が限られるためエビデンスとしては弱いものしか存在せず、後方視研究であることからその限界は免れない。

当院において止血目的に放射線治療を受けた患者に対しに後方視研究を行い、電子カルテ、放射線治療計画データなどの情報をもとに以下の項目について評価を行った。放射線治療の最適な線量・スケジュールを抽出すると共に、全患者に対する止血応答率、初期止血応答後の再出血率、治療中断率、全生存率、有害事象、治療完遂割合を明らかとした。後方視解析ではあるが患者背景因子として、年齢、男女、Karnofsky performance status、原発巣、組織診断、転移の有無、輸血を抽出し、止血反応に対するリスク因子を同定した。

#### 4. 研究成果

研究成果は、当施設の倫理審査委員会の承認の下、後方視的研究として、東京大学医学部附属病院の電子カルテから止血照射を受けた患者を抽出し、構造化されたデータベースを作成した。同データベースの解析により、放射線量と治療スケジュールによる止血効果の比較だけでなく、原発疾患、全身状態、有害事象、生存期間との関連性についても調査を実施した。この研究の結果は、国内学術集会で発表され、査読付きの英文学術雑誌に論文が掲載された。止血照射の適応の頻度の高い胃癌に着目をして研究を遂行し、これに関しても査読付きの英文学術雑誌へと研究成果を発表することができた。

一例として、手術不能の進行期胃癌患者 23 例（男性 12 例、女性 11 例）の解析においては、中央全生存期間は 3.9 ヶ月であり（95%信頼区間：1.0-8.7 ヶ月）、放射線治療前に赤血球輸血を必要とした患者は 16 例で、そのうち 13 例（83%）で放射線治療後に必要な赤血球輸血量が減少した。平均赤血球輸血単位量は有意に減少し、4.2（標準偏差 [SD]：4.3）から 1.7（SD：3.6）となり（ $p = 0.02$ ）、Grade 3 以上の有害事象は観察されなかった。進行期胃癌に対する姑息的放射線治療は良好な反応率を示し、輸血量という客観的指標から止血効果を明らかにすることが可能であり、治療スケジュールに大きく依存しないことを明らかにすることができた。

本研究は国内学会 4 回、国際学会 2 回の口頭発表を行い、国際学会 The 3rd International Congress of the Asian Oncology Society（2023 年 10 月）においては Best Oral Presentation を、国際学会 The 6th Meeting of the Federation of Asian Organizations for Radiation Oncology (FARO) においては Oral Presentation Award（2023 年 10 月）を受賞することができた。

一方、照射スケジュールの違いが、患者さん自身の QOL の違いや、および、ご家族の QOL に大きく関わることを示唆された。また、輸血量や入退院の状況、通院負担、介護負担なども異なるため、費用対効果分析などの必要性も認識され、今後の更なる研究であると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Katano Atsuto	4. 巻 10
2. 論文標題 Remarkable remission of a tumor stage mycosis fungoides on the scalp by single fraction palliative radiotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 e6333
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ccr3.6333	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Katano Atsuto, Yamashita Hideomi	4. 巻 -
2. 論文標題 The Impact of Palliative Radiation Therapy on Patients With Advanced Gastric Cancer: Results of a Retrospective Cohort Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7759/cureus.32971	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Katano Atsuto, Takeuchi Kenta, Yamashita Hideomi	4. 巻 -
2. 論文標題 Radiotherapeutic Outcomes for Localized Primary Rectal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: A Consecutive Case Series of Three Patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7759/cureus.22307	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Katano Atsuto, Takeuchi Kenta, Yamashita Hideomi, Nakagawa Keiichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Stereotactic Body Radiotherapy for a Sacral Metastasis Clarified by Diffusion-Weighted Whole-Body Imaging With Background Body Signal Suppression in a Patient With Castration-Resistant Prostate Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7759/cureus.23047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Katano Atsuto, Yamashita Hideomi	4. 巻 18
2. 論文標題 Remarkable response to radiation therapy with concurrent chemotherapy in Stewart Treves syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 840 ~ 840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jcrt.jcrt_215_21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katano Atsuto, Yamashita Hideomi	4. 巻 23
2. 論文標題 Brain metastasis: Recent treatment modalities and future perspectives (Review)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2022.13311	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katano Atsuto, Minamitani Masanari, Nakagawa Keiichi, Yamashita Hideomi	4. 巻 -
2. 論文標題 The Spontaneous Remission of Recurrent Lymph Node Metastatic Prostate Cancer With Lowering Serum Prostate-Specific Antigen Level	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7759/cureus.25333	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katano Atsuto	4. 巻 0
2. 論文標題 Stereotactic ablative radiotherapy for the primary site in a patient with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Radiation and Cancer Research	6. 最初と最後の頁 0 ~ 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jrcr.jrcr_13_22	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katano Atsuto, Yamashita Hideomi	4. 巻 0
2. 論文標題 Usefulness of palliative radiotherapy in reducing the frequency of red blood cell transfusion in patients with malignant tumor bleeding	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 0~0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jcrt.jcrt_2090_21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katano Atsuto, Yamashita Hideomi	4. 巻 18
2. 論文標題 Primary urinary bladder marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1814~1814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jcrt.jcrt_238_21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katano Atsuto, Yamashita Hideomi	4. 巻 18
2. 論文標題 Primary urinary bladder marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1814~1814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jcrt.jcrt_238_21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katano Atsuto, Minamitani Masanari, Yamashita Hideomi, Nakagawa Keiichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Delayed Onset of Pleural Effusion After Thoracic Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: A Case Report With Over 30-Year Follow-Up	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7759/cureus.27138	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katano Atsuto	4. 巻 0
2. 論文標題 Changing treatment paradigms of radiotherapy for the treatment of lung cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Radiation and Cancer Research	6. 最初と最後の頁 0~0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jrcr.jrcr_5_22	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katano Atsuto	4. 巻 0
2. 論文標題 A narrative review of clinical manifestations and pathogenetic mechanisms of neuropathy induced by radiation therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Radiation and Cancer Research	6. 最初と最後の頁 0~0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jrcr.jrcr_57_21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katano Atsuto, Yamashita Hideomi	4. 巻 -
2. 論文標題 Long-Term Outcomes of Definitive Chemoradiotherapy for Early-Stage Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma, Nasal Type: A Retrospective Analysis From a Single Center	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7759/cureus.34348	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katano Atsuto, Nozawa Yuki, Imae Toshikazu, Yamashita Hideomi, Nakagawa Keiichi	4. 巻 -
2. 論文標題 An Invisible Skin Marker for External Beam Radiation Therapy: Utilization of Ultraviolet Fluorescent Marker Pens	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7759/cureus.34347	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katano Atsuto, Yamashita Hideomi	4. 巻 -
2. 論文標題 Long-Term Survival After Repeated Salvage Chemoradiation Therapy for Metastatic Lymph Node Recurrence in Advanced Gastric Cancer: A Case Report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7759/cureus.36649	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katano Atsuto, Minamitani Masanari, Nozawa Yuki, Yamashita Hideomi, Nakagawa Keiichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Intractable Pleural Effusion After Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage Lung Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7759/cureus.36925	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katano Atsuto, Yamashita Hideomi	4. 巻 13(11)
2. 論文標題 The Efficacy of Hemostatic Radiotherapy for Advanced Malignancies Assessed by World Health Organization Bleeding Status	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 e19939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7759/cureus.19939	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 片野厚人
2. 発表標題 緩和的放射線治療を用いた腫瘍出血患者の赤血球輸血頻度への影響の解析
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第35回学術大会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 片野厚人
2. 発表標題 腫瘍出血に対する緩和的放射線照射の有効性
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関