

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791226

研究課題名（和文）

末梢血流動態が正常組織の放射線感受性に与える影響の基礎的・臨床的検討

研究課題名（英文） Clinical and basic study of the effect of microvascular blood flow to normal tissue radiosensitivity

研究代表者

泉 佐知子（IZUMI SACHIKO）

東京女子科大学・医学部・助教

研究者番号：50292602

研究成果の概要（和文）：二次元レーザー血流計を用い、照射前後の正常組織の末梢血流動態を測定し、空間的・時間的変化と有害事象の程度を解析した。急性有害事象では末梢血流量の変化は照射部位と末梢血流量の関連はみられたが照射前の血流状態は有害反応出現に関する予測因子にはならなかった。晩期有害事象では、皮下浮腫の有無は末梢血流量との関連が示唆されたが、唾液腺障害（口腔乾燥症）に関しては、健側耳下腺の平均線量との関連はみられたが、末梢血流量との関連はなかった。

研究成果の概要（英文）：Laser Doppler flowmeter was used to measure normal skin microvascular blood flow before and after irradiation, and degrees of spatial and temporal changes and adverse events were also analysed. Changes in the microvascular blood flow of the irradiated skin were associated with the degree of acute adverse event, but not with the non-irradiated skin (=normal tissue blood flow). Although, late adverse event such as subcutaneous edema, had trend of correlation with microvascular blood flow. There was no correlation between parotid gland dysfunction (xerostomia) and microvascular blood flow.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

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：放射線腫瘍学、末梢血流動態、放射線治療、レーザー血流計、急性有害事象、晩期有害事象、正常組織障害

## 1. 研究開始当初の背景

近年では癌治療では治療成績のみならず、癌治療時・治療後におけるQOL維持の必要性が、より注目されている。形態・機能の温存を特徴とする放射線治療は、各種癌の治療に果た

す役割が非常に大きくなってきている。しかし、通常使用されている高エネルギーX線では、少なくとも腫瘍周囲の正常組織の影響を避けることはできない。近年ではコンピュータ技術の進歩に伴い、腫瘍に線量を集中させ

正常組織への線量を出来るだけ減らすような強度変調放射線治療 (IMRT) や定位放射線治療など、より高精度な放射線治療技術の開発がなされてきた。しかし、このような高精度放射線治療では、治療成績の向上を目指し、腫瘍への線量を従来より大きく設定することがしばしば行われ、結果的に部分的には正常組織への障害リスクが上昇している側面もある。さらにこれらの高精度放射線治療では、様々な方向からの照射が行われるため、皮膚での接線方向の照射が多くなり、予想以上に強い皮膚反応が臨床的に経験されるようになってきた。これらの有害反応は治療中のみならず、治療後も長期間にわたり出現する可能性があり、QOL の維持、ひいては生存期間の延長のためにも正常組織の障害の程度を予想した上での放射線治療の個別化が今後の重要な課題となりうる。

しかし、同一の線量の放射線照射を行っても、有害事象の発現は個人差が大きい。この個人差は様々な遺伝子異常、内科的疾患の存在、例えば膠原病、糖尿病や高血圧、加齢などが影響していることが経験的に明らかになっているが、決定的な因子は未だ不明である。

正常組織の放射線感受性の差異の原因は細胞固有の放射線感受性の違いと、血流状態・組織構築などの環境による違い、に分けて考えることが可能である。前者に関しては、ATM を代表とする遺伝子変異による放射線感受性が変化する、などのデータが多数報告されてきているものの、SNIPS などでも決定的な結果はでていない。一方で後者に関しては臨床的には糖尿病・膠原病合併症例では放射線治療による晩期有害事象が強く出現することが臨床的には知られている。これらの疾患はいずれも病態として末梢の微小血管障害を有しており、末梢の微小血流状態と正常組織の晩期有害事象の程度の関連が示唆しているが、前向きな研究はこれまでのところは見られていない。昨年度より我々は非浸襲接触型プローブを用い、レーザー組織血流計 (オメガフロー, オメガウェーブ) で末梢血流量の測定を行なっている。この装置では、リアルタイムで時間的な血流変化は測定できるが、測定範囲が半径約 1mm に限られるためわずかな測定点のずれにより測定値は大きく変化し、半定量的にでも血流状態を把握することが困難であった。放射線治療の照射野の血流量解析では、特に皮膚反応が出現しやすい接線照射時には、測定部位により皮膚線量が異なるため、点としての測定のみでなく、面として二次元での血流測定を行なうことで、より効果的な測定と解析が可能であると考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究では、末梢の微小血流状態と正常組織の放射線感受性との関係を明らかにすることを目的に、臨床に使用しうる正常組織の末梢血流量の非浸襲的な測定システムの開発と、そのシステムを用いた末梢血流量と放射線治療による正常組織反応の関係について前向きに検討し、特に照射野内での血流状態とそのメカニズムを明らかにする。

メカニズムにおいては、近年再生医学の研究から、血管内皮前駆 (EPC) 細胞の生理学的重要性が深く認識されるようになり糖尿病や動脈硬化危険因子多数保有例では EPC 細胞の流血中の数や増殖能、遊走能が低いことが報告されており、VEGF、HGF、 $\beta$ FGF などの増殖因子とともに血管新生と関連していることが明らかになりつつある。放射線照射と EPC 細胞との関連としては、照射による骨髄ストローマ中に存在するマトリックス・メタロプロテイナーゼ 9 (MMP-9) の活性化による好中球や肥満細胞等の増殖・動員の促進と VEGF 産生の増加による骨髄由来 EPC 細胞が末梢へと動員するとの仮説がある。実際には関連性は不明な点が多いため、これらの因子と放射線照射の関連性に関しての基礎的研究を行なう。

## 3. 研究の方法

血流量の測定は、二次元レーザー血流計 (オメガゾーン、オメガウェーブ) を用いる。このレーザー血流計では短時間で広範囲の血流動態が測定できるため、照射野内と照射野外との血流変化の比較が、より正確にかつ客観的に可能である。

### (1) 臨床的検討:

①末梢血流動態測定を行うための基礎的データの収集: 測定部位の妥当性を含めた検証を行う。

②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、放射線治療前中後の末梢血流量測定を経時的に行い、急性有害事象との関連を検討する。

③上記症例の経過観察を行い、晩期有害事象に関しての検討を行う。

②③に関しては、通常照射法での基本データの集積により、安定した血流変化測定システムが確認されたのちに、頭頸部・頭部 IMRT 治療症例での照射部位の血流変化の測定を行い、この結果と治療計画装置 (Eclipse, パリアン) により計算された線量分布と比較を行う。

④晩期有害事象の出現に関しては、過去に放射線治療を施行した症例で、高度な有害事象を生じた例につき、retrospective に、現在の末梢血流量測定し、遅発性有害事象の発現に関係があるのかを明らかにする。

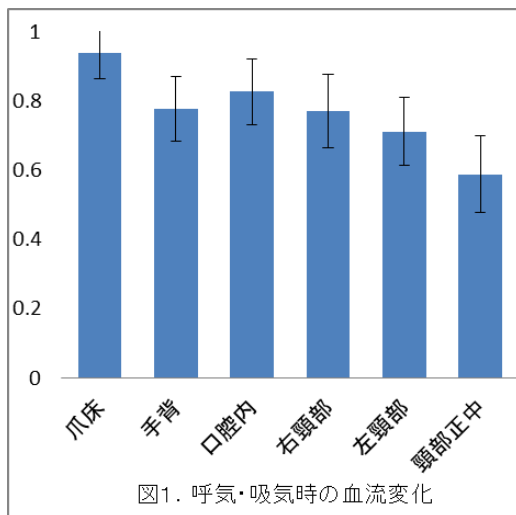
(2) 基礎的検討を行うことにより、放射線照

射による血流変化のメカニズムを明らかにする。近年、腫瘍の血管新生のメカニズムとしてMMP-9の存在が注目されており、放射線感受性とMMP-9、増殖因子との関連性につき検討する。

#### 4. 研究成果

##### (1)

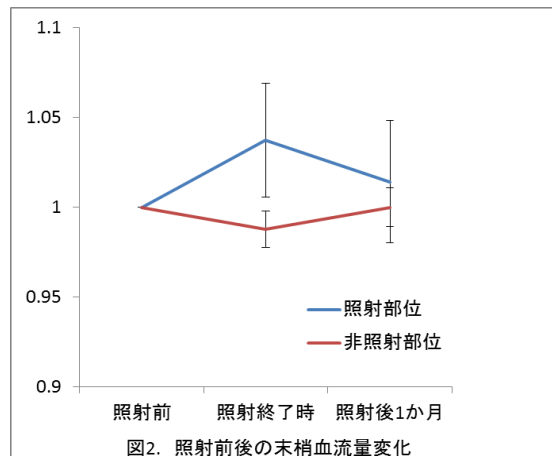
①二次元レーザー血流計を用い、照射/非照射部位を同時に、連続的に測定することにより、空間的・時間変化を解析した。健康成人の手(爪部・手背)、頸部(左・右・正中)、前胸部、口腔内の血流量の測定を行い、呼吸と血流変化の関係につき確認した。結果、深吸気時には多くの部位で血流量の一時的な増加を認めた。その血流変化比(最小血流量/最大血流量)は爪部  $0.94 \pm 0.07$  手背  $0.78 \pm 0.09$ 、左頸部  $0.71 \pm 0.10$  右頸部  $0.77 \pm 0.11$ 、頸部正中  $0.59 \pm 0.11$ 、口腔内  $0.83 \pm 0.09$  であった(図1)。



爪床では最も呼吸による血流変化が少なく、頸部では血流変化が大きい結論を得た。この結論より、安定した測定値を得られる爪床・手背を中心に末梢血流量の測定を行うことが妥当と考えられた。

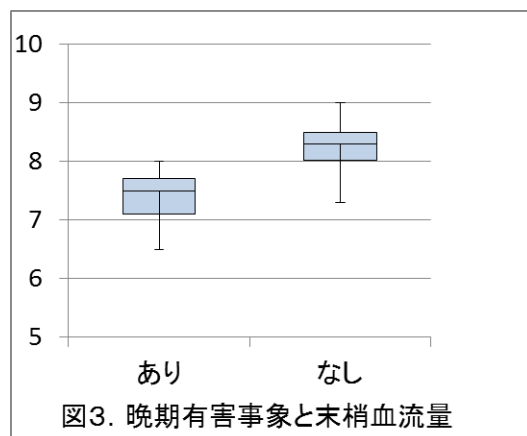
②ライナック X線を用いた外部照射を施行している症例の末梢血流量を測定した。前述のデータを基に、血流測定は比較的簡便で呼吸による影響を受けにくい爪床と、呼吸による影響を受ける手背を基準とし、照射部位・近傍の非照射部位で行なった。急性有害事象に関しては乳房温存術後症例では皮膚炎、頭頸部癌照射症例では皮膚炎と粘膜炎により判断した。照射前後での皮膚血流量は、照射開始後、照射部位の末梢血流量は一時増加し、照射終了後は比較的早期に血流量の低下を認めてい

る。しかし非照射部位の正常血流量には有為な変化は認められなかった(図2)。

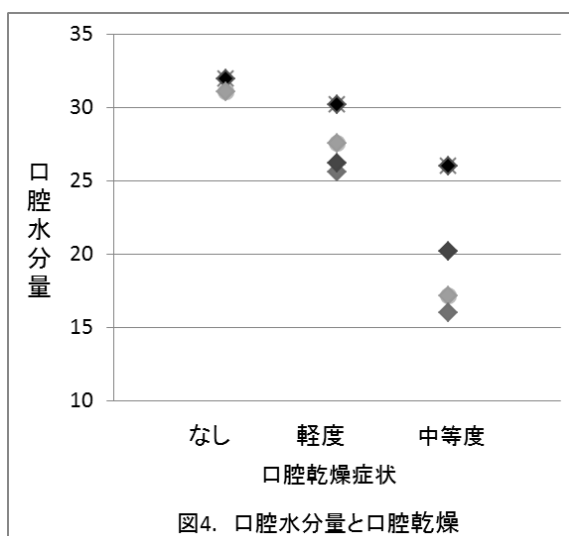


血流量の増加に伴い急性有害反応である肉眼的皮膚炎・粘膜炎は増強していたが、照射前の血流量や血流量変化の程度は急性有害事象の強さを予測するものではなかった。しかし照射後に肉眼的に急性有害事象である皮膚炎が残存していても、局所血流量が低下している症例では、その後速やかに皮膚炎が改善している例があり、急性有害事象の遷延の有無を予想する先行指標となり得る可能性も示唆された。

③晚期有害事象は乳房温存術後症例で皮下浮腫を、頭頸部癌照射症例では唾液腺障害を口腔乾燥自覚症状を検討した。皮下浮腫の有無は末梢血流量との関連が示唆されたが、症例も少なく、明らかな有意差はみられなかった(図3)。



唾液腺障害に関しては、口腔乾燥の自覚症状と口腔水分計の測定値では関連が示唆された。(図4)



しかし、口腔水分計の測定値と関連がみられた因子は、健側耳下腺の平均線量であり、末梢血流量との関連はみられなかった。

④数か月から数年の経過を経て出現する晩期有害事象の検討として、胸部照射を以前に施行した症例のうち、有症状の胸水貯留・心嚢液貯留を生じ、治療介入がなされた5症例について、retrospective に末梢血流障害の有無を測定した。胸水・心嚢液の貯留症例では、末梢血流が比較的不良な傾向はみられたが、今後症例を重ねて検討する必要がある。なお、治療中に高度の乳腺炎を生じた一例では、治療前の健常部位の末梢血流低下がみられていた。

今回の検討では、現段階では症例数がまだ少なく観察期間が短いため、有意な結果は得られていない。しかし、特に高度な晩期有害事象を生じた症例のretrospective な検討では、末梢血流量との関連も示唆されること、現時点でも末梢血流障害と皮膚晩期有害事象との関連の傾向がみられることから、今後観察期間の延長と症例の集積により、これまでの仮説が証明される可能性は十分にある。引き続きの症例集積と、その他の晩期有害事象、特に重篤な心肺合併症、脳壊死などにつきprospective 検証を行うことにより、非侵襲的に有害事象を事前予測することが可能になることを期待する。

(2) 基礎研究：MMP-9 との関連性に関しては現段階では明らかな結論はでていない。今後、VEGF など他の増殖因子などとの関連性についても検討を行い、メカニズムの解明を行っていく。

## 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1件)

泉佐知子, 三橋紀夫 (1 番目) 【頭頸部癌診療の今】放射線治療の進歩 高精度放射線治療 強度変調放射線治療を中心に, Pharma Medica, 29 巻, 7 号, 43-47, 2011

〔学会発表〕(計1件)

泉佐知子, 秋元哲夫 (他 7 名) 中咽頭癌に対する強度変調放射線 (IMRT) 治療中の耳下腺容積と照射線量の変化, 日本放射線腫瘍学会 第24回学術大会, 2011. 11. 19, 神戸

## 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