

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591830

研究課題名(和文)高齢者に対する根治的放射線治療適応基準の確立に向けた研究

研究課題名(英文)Radical radiotherapy for elderly patients: establish the indication

研究代表者

鬼丸 力也(Onimaru, Rikiya)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80374461

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：80歳以上の高齢肺癌患者の治療成績を検討し、5年生存率は47.4%であった。間質性肺炎の患者でGrade3の放射線肺臓炎が出現したが、その他のGrade3の有害事象は認められなかった。脊髄神経鞘腫も照射野を限局させた3次元原体照射で治療されており、9例の脊髄神経鞘腫の患者では4mm以上の増大を示したものは1例で、その1例も8mmの増大後に腫瘍サイズの変化は見られなかった。高齢者に体幹部定位放射線治療は有効かつ安全に実施可能と思われた。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the clinical results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for patients with lung cancer aged 80 and over. Sixty-five patients were evaluated. Overall survival (OS) was 47.4% at 5 year. A patient with interstitial pneumonitis experienced Grade 3 radiation pneumonitis following lethal aspiration pneumonia.

We also evaluated the efficacy of 3-dimensional conformal fractionated radiotherapy for spinal schwannoma. One patient experienced transient expansion by 8 mm in diameter at 12 months after the completion of radiotherapy (35 mm to 43 mm), and then tumor size remained unchanged for 7 years. No severe late toxicity equal to or above Grade 3 was observed.

SBRT seems to be effective treatment for elderly patients, however, more research is needed to establish its indication.

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：高齢者 体幹部定位放射線治療 肺癌 脊髄神経鞘腫

1. 研究開始当初の背景

10年前と比較して元気な高齢者が増加し、高齢者の癌患者さんも増えてきている。近年の放射線治療技術の発展により、腫瘍に集中して放射線を照射し、正常組織への照射線量を少なくすることが可能となった。強度変調放射線治療(Intensity modulated radiotherapy, IMRT)や体幹部定位放射線治療(Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT)などが代表である。IMRTでは放射線障害の起きる可能性のある臓器の線量を低くすることができ、SBRTでは腫瘍に対して従来の放射線治療では照射自体が危険であった高線量を短期間にかけることが可能となり、治療効果をあげている。従来の放射線治療と比較して、急性期および晩期ともに合併症の発生を低く抑えることが出来ている。これらの治療の普及も、高齢者で根治的放射線治療を受ける患者さんが増えていることにつながっていると思われる。

しかし、高齢者は生理機能に余力がないことも多く、ひとたび放射線治療による急性期反応で全身状態が低下した場合、そこから全身状態が回復しないこともたびたび経験される。

2. 研究の目的

高齢癌患者に対してどのような放射線治療であれば安全かつ効果的に行えるのか検討し、根治的放射線治療の適応基準の作成を行う。

3. 研究の方法

(1)放射線治療患者のデータベースより、75歳以上の高齢患者の割り出しを行い、どの部位の癌にどのような治療が行われているかを検討した。そこから、高齢者にとって安全かつ効果的な治療法を絞り込んだ。

(2)PET の利用が照射野縮小に有効な可能性があり、上咽頭癌患者でその検討を行った。

(3)高齢者肺癌患者で放射線治療を受けた患者の増加が著しいことがわかったため、その治療成績を検討し、安全性や効果について検討した。

(4)脊髄神経鞘腫はまれな疾患であるが、病変のみに限局させて放射線治療を行えば良く、体幹部定位放射線治療の良い適応と思われた。その放射線治療成績について検討した。

4. 研究成果

(1)北大病院の放射線治療患者データベースを検索した。対象は1985年から2010年間に放射線治療を受けた患者とし、その期間の患者数、年齢構成、初回照射部位の推移を検討した。複数回の放射線治療を受けた患者は、初回の放射線治療を受けた時点のみを対象とした。表1に5年間毎の初回照射部位別の75歳以上の人数の推移を示す。2005年から

2009年の間で、75歳以上の患者が多かった部位は肺癌、頭頸部癌、骨(大部分骨転移)であった。

表1

| | 脳脊髄 | 頭頸部 | 食道 | 肺縦隔 | 乳房 | 腎尿路 | 前立腺 | 婦人科 | 骨 |
|-------|-----|-----|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|
| 84~89 | 2 | 45 | 9 | 17 | 2 | 3 | 2 | 26 | 5 |
| ~94 | 16 | 94 | 18 | 17 | 4 | 1 | 6 | 33 | 22 |
| ~99 | 26 | 65 | 16 | 29 | 3 | 6 | 15 | 37 | 47 |
| ~04 | 50 | 97 | 20 | 92 | 14 | 12 | 27 | 39 | 84 |
| ~09 | 58 | 82 | 19 | 157 | 30 | 34 | 43 | 24 | 105 |

表2に80歳以上の人数の推移を示す。患者が多かった部位の順位は80歳以上でも75歳以上でも同じ順位であった。

| | 脳脊髄 | 頭頸部 | 食道 | 肺縦隔 | 乳房 | 腎尿路 | 前立腺 | 婦人科 | 骨 |
|-------|-----|-----|----|-----|----|-----|-----|-----|----|
| 84~89 | 0 | 6 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| ~94 | 4 | 37 | 9 | 1 | 1 | 0 | 1 | 12 | 6 |
| ~99 | 9 | 28 | 7 | 12 | 0 | 4 | 5 | 15 | 15 |
| ~04 | 15 | 34 | 7 | 33 | 4 | 7 | 6 | 20 | 32 |
| ~09 | 11 | 41 | 6 | 83 | 6 | 26 | 9 | 11 | 39 |

北大病院ではこの10年間は高齢者の治療患者数が増加している。特に肺癌の増加が著しく、要因の1つは体幹部定位放射線治療の浸透にあると思われる。体幹部定位放射線治療は放射線治療による急性期反応や有症状の晩期反応を生じることなく治癒させることも可能であり、適応とされれば高齢患者に非常にやさしい治療であると言える。

(2)[18F]fluoromisonidazole ([18F]FMISO)を用いて低酸素領域を可視化しており、上咽頭癌の低酸素領域に対して強度変調放射線治療を用いて線量増加の治療計画を試みた。症例数が少ないため有意差は出ていないが、低酸素領域では線量増加が可能であり、正常組織の線量も臨床上許容されるものと思われた。

(3)80歳以上の患者65人を検討した。年齢は80歳から90歳にわたり、年齢の中央値は83歳であった。腫瘍の大きさは1.0cmから6.5cmの範囲で、中央値は2.5cmであった。

病理組織は、腺癌 47 病変、扁平上皮癌 23 病変、非小細胞肺癌 3 病変、臨床的に悪性が 3 病変であった。大きな合併症としては、6 人が心血管病変、4 人が他癌の既往、4 人が肺癌で手術の既往、パーキンソン病が 2 名、以下各 1 名ずつ、脳梗塞、脳出血、認知症、慢性腎不全、間質性肺炎が見られた。

線量は、腫瘍中心で 40Gy/4 回が 10 病変、腫瘍中心で 48Gy/4 回が 25 病変、PTV の D₉₅ で 40Gy/4 回病変、PTV の D₈₅ で 40Gy/4 回が 1 病変、PTV の D₉₅ で 48Gy/4 回が 1 病変であった。3 年生存率は 54.6%、5 年生存率は 47.4%であった。いずれも動体追跡治療装置を用いて治療された。また、無増悪生存期間は 3 年で 42.4%であったが、直径 3cm 以下のものに限ると 57.4%であった。また、局所効果も満足のものであり、局所制御率は 3 年で 74.4%、直径 3cm 以下のものでは 3 年で 79.3%であったのに対し、直径が 3cm を超えるものでは 3 年で 59.9%であった。間質性肺炎のあった患者で Grade3 の放射線肺臓炎が出現したが、それ以外は Grade3 以上の有害事象の発生は見られなかった。体幹部定位放射線治療は、高齢肺癌患者に対して有効で安全な治療と思われた。

(4) 9 例の脊髄神経鞘腫の患者を検討した。50Gy/25 回で 8 例、66Gy/33 回で 1 例が治療されていた。経過観察の中央値が 72 ヶ月で、3mm 以内の縮小を示したものが 3 例、3mm 以内の増大で止まったものが 3 例、腫瘍サイズに変化のないものが 1 例、8mm の増大を示した後に増大が止まったままのものが 1 例であった。Grade3 以上の有害事象は見られなかった。脊髄神経鞘腫に対して放射線治療は手術と組み合わせることで低侵襲な治療となる可能性があると思われた。現在論文投稿中である。

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 1 件)

- (1) 鬼丸力也、安田耕一、加藤徳雄、他 : 放射線治療における Positron emission tomography (PET) 検査の利用、頭頸部癌 37(3)、376 - 380、2011. (査読無し)

[学会発表] (計 7 件)

- (1) 鬼丸力也. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Non-Small Cell Lung Cancer. (教育講演) 第 73 回日本医学放射線学会総会, 2014 年 4 月 12 日, 横浜.

- (2) Onimaru R, Katoh N, Inoue T, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) using Real-time Tracking Radiotherapy (RTRT) system for patients with lung cancer aged 80 and over. The 54th Annual Meeting of American Society of Radiation Oncology (ASTRO), 2012 Oct 28-31, Boston, USA.

- (3) Onimaru R, Katoh N, Inoue T, Shimizu S, Tsuchiya K, Kinoshita R, Konishi-Sakakibara J, Onodera S, Yasuda K, Shirato H: Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Patients with Lung Cancer Aged 75 and Over. The 6th S.Takahashi Memorial Symposium & The 6th Japan-US Cancer Therapy International Joint Symposium, 2012 Jun 19-21, Hiroshima, Japan.

- (4) Onimaru R, Shimizu S, Kinoshita R, et al. Real-time tumor-tracking radiotherapy (RTRT) for non-small cell lung cancer (NSCLC). Second International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique, 2012 Feb 16-17, Kyoto, Japan.

- (5) 鬼丸力也、安田耕一、加藤徳雄、他. 放射線治療における PET の利用 北大の経験 第 24 回日本高精度放射線外部照射研究会, 2012 年 2 月 4 日, 横浜.

- (6) 鬼丸力也. 北海道大学病院での高齢者に対する放射線治療. 第 56 回北日本放射線腫瘍学研究会, 2011 年 6 月 16 日, 盛岡.

- (7) 鬼丸力也、安田耕一、加藤徳雄、他. 放射線治療における PET の利用. 第 35 回日本頭頸部癌学会, 2011 年 6 月 10 日, 名古屋.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

鬼丸 力也 (ONIMARU RIKIYA)

北海道大学大学院医学研究科・准教授

研究者番号：80374461

(2)研究分担者

なし