

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：11101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670950

研究課題名(和文) 抗酸化食品の積極的摂取と治療後の放射線皮膚炎回復の関連

研究課題名(英文) Relationship between active consumption of antioxidant nutrients and recovery of radiodermatitis following radiotherapy

研究代表者

井瀧 千恵子 (Itaki, Chieko)

弘前大学・保健学研究科・教授

研究者番号：00285008

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、放射線治療を受けた乳がん患者の皮膚状態と血清酸化/抗酸化ストレス状態へ積極的にトマトジュース摂取が効果をもたらすかを明らかにすることである。放射線治療後1ヶ月間毎日トマトジュース(160ml)を摂取させた。皮膚状態の指標は皮膚表面温(SST)と皮膚水分量(SMI)とした。血清酸化/抗酸化ストレス状態を決める指標はd-ROMs とBAPであった。測定ポイントは、放射線治療開始時、終了時、治療1ヶ月後、治療3ヶ月後とした。トマトジュースを1ヶ月間摂取した後の治療3ヶ月後では皮膚表面温は上昇しているが、水分量も上昇していた。d-ROMs とBAPは測定期間を通して変化はなかった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of study is to elucidate the effects of tomato juice that the patients intook on the change of skin conditions and serum oxidant/antioxidant status. The patients drank tomato juice (160ml) every day for one month after radiotherapy. The parameters of skin conditions were the skin surface temperature (SST) and the skin moisture index (SMI). The parameters that determine serum oxidant/antioxidant status are Reactive Oxygen Metabolites-derived compounds (d-ROMs) and biological antioxidant potential (BAP). The time-points of measurement were at the beginning and the end of points, and one month and three months of point after completion of radiotherapy.

The difference in SST was smallest one month after completion of radiotherapy, and the difference in SMI was biggest after completion of radiotherapy. After they took the tomato juice for one month, their SST and SMI became high after three months. The d-ROMs and BAP were not changed throughout the measurement period.

研究分野：看護学

キーワード：放射線皮膚炎 抗酸化食品 酸化ストレス度 抗酸化力 慢性経過

1. 研究開始当初の背景

放射線皮膚炎を含む急性有害事象は、必ずしも治療期間中にピークが到来せず、しばしば終了後 2 週間から 1 ヶ月後にピークを迎える。また、放射線治療を受けた正常組織は、晩期有害事象として少なからず慢性的な線維化を生じる。治療終了後は酸化ストレスからの早期の回復が望まれ、正常細胞の回復が重要となる。放射線皮膚炎を含む有害事象は、治療直後がピークではなく、終了後 2 週間から 1 ヶ月後にピークを迎える。放射線治療を受けた正常細胞は、少なからず慢性的な線維化が生じる。申請者らは、照射野の皮膚表面温度、皮膚水分量、皮膚紅斑、メラニンの変化から放射線皮膚炎の経過を観察し(井瀧ら 2013)、慢性炎症は終了後も軽微に持続していることを推測した。また、酸化ストレス度 d-ROMs と抗酸化力 BAP は、放射線治療中の患者のストレス状態を推測する指標となりうる(川村ら 2013)。抗酸化食品の摂取は、抗酸化力を高めるために効果的(Mats et al, 2012)であり、運動負荷で生じた活性酸素による DNA 損傷の産生物質との関連は数多く報告されているが、放射線治療後の酸化ストレス度および抗酸化力との関連は十分に研究されていない。抗酸化食品の摂取と治療後の慢性経過と抗酸化力を高めることの関連を明らかにすることは患者の食事指導へエビデンスとなりうる。

2. 研究の目的

本研究は、がん放射線治療を受けた患者の治療後の放射線皮膚炎と酸化ストレス度 d-ROMs (Reactive Oxygen Metabolites-derived compounds) と抗酸化力を示す BAP (biological antioxidant potential) と抗酸化食品摂取の関連を解析し、放射線皮膚炎の慢性的な回復過程を解明する。抗酸化食品摂取が放射線治療後の放射線皮膚炎の回復過程へ及ぼす効果を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

対象は A 病院放射線科および B 病院放射線科において乳房温存術後の標準治療として術後放射線治療を行う乳がん患者のうち、インフォームド・コンセント(IC)が得られた患者。予定対象者は 50 人とした。

(1) がん放射線治療を受けている患者の治療中、治療直後、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後のストレス状況を酸化ストレス度 d-ROMs と BAP の値から評価する。放射線皮膚炎は医師による視診、有害事象共通用語規準(以下 CTCAE)、サーモグラフィ、皮膚表面温、皮膚水分量を指標とした。

(2) 対象者には放射線治療終了後にトマトジュース(リコピン 16mg 含有)/日を 1 ヶ月間摂取してもらった。トマトジュースが飲めないグループは通常の通院時のフォローとした。

(3) 各グループの血中カロテノイド濃度(リコ

ピンを含む)の推移を測定した。

(4) 本研究は大学および対象施設の倫理委員会の承認を得て行った。対象者には、本課題の概要と放射線治療後の放射線皮膚炎の回復過程を調査する意義を詳細に説明し、ご理解をいただいた上で承諾を得た。また、研究参加拒否あるいは研究途中で参加撤回しても診療において不利益のないことを説明した。

4. 研究成果

(1) 乳がん患者の放射線皮膚炎に対する予防的スキンケアについて

乳がん患者の放射線皮膚炎に対する予防的スキンケアの日本の看護実践を明らかにした。対象施設は、日本放射線腫瘍学会における認定放射線治療施設(296 施設)及びがん放射線療法看護認定看護師の所属施設(114 施設)、重複を除く合計 321 施設である。対象はそれらの施設における外来の放射線治療の診療に携わっている看護師とした。1 施設につき代表 1 名が質問調査に回答するよう依頼した。質問紙は<有害事象について>、<マーキングの注意点>、<照射野の洗浄と拭き取り>、<衣類の工夫>、<クーリング>、<軟膏塗布>、<日常生活>で構成した。

<照射野の洗浄と拭き取り>において、放射線皮膚炎に対する看護実践として、治療中に「照射野近傍・照射野に石鹸を使用する」は 77.3% であり、治療後に「石鹸を使用する」は 93.3% であった。治療中に「弱酸性の石鹸を使用して洗う」は 42.7% であり、治療後は 50.7% であった。治療中に「石鹸を使用する場合によく泡立てて、泡を滑らせるように洗う」は 66.7% であり、治療後は 81.3% であった。治療中に「照射部位の水分を軽く押さえ拭きし、こすらない」は 83.3% であり、治療後は 80.7% であった。

本調査の結果、石鹸を使用して照射部位を皮膚洗浄することを指導している看護師は治療後 9 割に対し、治療中は 7 割にとどまった。治療後に比べ治療中の清潔保持の指導が少ないことから治療中の清潔保持の指導が十分ではないことが考えられた。したがって、放射線皮膚炎のケアにおいて大切なことは、治療の時期にかかわらず清潔を保持することであると考えられる。

(2) 乳がん患者の放射線治療後の抗酸化食品摂取と放射線治療後の酸化ストレス状態及び抗酸化力について

放射線治療後に積極的に抗酸化食品の一つであるトマトジュースを摂取してもらうことが、乳がん患者の放射線治療後の酸化ストレス状態及び抗酸化力にどのように影響するのかを検討した 2 事例の報告である。対象者は、乳房温存術の後に放射線治療を施行した、乳がん患者 2 名。標準的照射方法が 1 名(事例 A)、標準的照射方法 + Boost 照射が 1 名(事例 B)であった。放射線治療開始前後から放射線治療終了時および終了 1 ヶ月

後、2ヶ月後、3ヶ月後の定期採血によって得られた血清をサンプルとした。得られた血清サンプルは、治療開始時、2週目、3週目、4週目、標準的照射終了時、Boost照射終了時、終了1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後である。血清酸化ストレスマーカーの計測には、生化学自動分析装置 TBA-120FR(TOSHIBA)を使用した。酸化ストレスマーカーとして d-ROMs 及び BAP を用い、d-ROMs test 値(酸化ストレス)、BAP test 値(抗酸化力)、修正 BAP test 値/ d-ROMs test 値/ 7.541(潜在的抗酸化能)で評価した。トマトジュースは 160ml 中リコピン 16mg 含有の食塩無添加のものを 30 本提供し、1ヶ月間飲用してもらった。さらに、治療後の3ヶ月間はトマトジュース摂取の有無と緑黄色野菜の摂取状況を記録してもらった。

事例 A は、放射線治療終了翌日からトマトジュース摂取を依頼していたが、化学療法の有害事象の影響で摂取できていなかった。治療2ヶ月後の受診時に全身症状を確認し、主治医の許可のもと治療2ヶ月後から1ヶ月間トマトジュースを摂取した。d-ROMs の経過は、放射線療法開始当初に比べ治療開始後に数値が低下したが、治療後半にかけて数値は上昇した。治療2ヶ月後の d-ROMs 値が最も高く、トマトジュース摂取後の治療3ヶ月後では低下していた。BAP 値は、放射線療法開始により低下し、その後回復したが、治療開始時のレベルまでの回復には至らなかった。潜在的抗酸化能は、治療2ヶ月後で最も低かったが、トマトジュース摂取後の治療3ヶ月後には健常者の修正比 (1.000±0.13) と同等となった。

事例 B は、Boost 照射終了後から1ヶ月間トマトジュースを摂取し、治療1ヶ月後と3ヶ月後をフォローした。d-ROMs の経過は、治療開始後わずかに低値を示すが大きな変化はなかった。治療3ヶ月後が最も高い値であった。BAP 値は、放射線療法開始後、上昇と低下を繰り返し、治療1ヶ月後が最も低値であった。治療3ヶ月後には少し上昇した。観察経過中、健常者の値 (2137.1±228.3) 以上の値を示すことが多かった。潜在的抗酸化能は、BAP 値が高値を示した時点と一致して健常者の修正比と同等の数値を示したが、治療3ヶ月後が最も低値を示した。

事例 A では、放射線療法終了後の化学療法の有害事象が強く出現していた影響もあり、治療2ヶ月目の時点がもっとも酸化ストレス状態であったと考えられる。トマトジュースに含有されるリコピンは、一重項酸素(活性酸素の一種)の消去能力にすぐれている。トマトジュースの1ヶ月間の連続摂取は血液中のリコピン濃度を一定に保ち、酸化ストレス物質に効果的に働いた可能性が考えられ、治療3ヶ月後の潜在的抗酸化能が上昇したと考えられる。一方、事例 B では、経過観察中の BAP 値が健常者に比較しても高値を示しており、もともと抗酸化力が高かった可能性が

ある。そのため、治療後のトマトジュース摂取が抗酸化力、潜在的抗酸化能に効果として現れなかったと推察された。

(3) 放射線治療中の乳がん患者の酸化ストレス状態及び抗酸化力について

放射線治療中の乳がん患者の酸化ストレス状態及び抗酸化力を評価した。対象者は、乳房温存術の後に標準的照射方法で放射線治療を施行した、乳がん患者 18 人とした。放射線治療開始前後から放射線治療終了時までの期間、週一回の定期採血によって得られた血清をサンプルとした。得られた血清サンプルは、0Gy ~ 4Gy、10Gy ~ 18Gy、20Gy ~ 28Gy、30Gy ~ 38Gy、40Gy ~ 50Gy の5時点である。血清酸化ストレスマーカーの計測には、生化学自動分析装置 TBA-120FR(TOSHIBA)を使用した。酸化ストレスマーカーとして d-ROMs 及び BAP、炎症マーカーとして CRP を用い、d-ROMs test 値(酸化ストレス)、BAP test 値(抗酸化力)、修正 BAP test 値/ d-ROMs test 値/ 7.541(潜在的抗酸化能)、CRP 値で評価した。分析は、Repeated measure ANOVA 及び Tukey-HSD 検定、One sample t test で行い、有意水準は 5%未満とした。

対象者の平均年齢は 59.6±11.0 歳。放射線治療中の d-ROMs test 値、BAP test 値、潜在的抗酸化能及び CRP 値の5時点の変化について、いずれも有意な変動はなかった。放射線治療期間中の d-ROMs test 値は平均 358±5.1CARR U、BAP test 値は平均 2076±31.4µM、潜在的抗酸化能は平均 0.81±0.02、CRP 値は平均 0.09±0.1 であった。先行研究と比較したところ、BAP test 値と5時点の BAP test 値の比較では、40Gy ~ 50Gy 時点の BAP test 値が有意に低かった(p<0.01)。また、d-ROMs test 値では5時点全てにおいて健常者の値よりも有意に高く(p<0.01)、潜在的抗酸化能は5時点全てにおいて健常者よりも有意に低かった(p<0.01)。

健常者の BAP/ d-ROMs は 7.541±0.978 であり、BAP/ d-ROMs/ 7.541 で算出される比は 1.000±0.131 である。本研究の乳がん患者においても d-ROMs 値及び BAP 値は対象者の酸化ストレス状態及び抗酸化力を反映しているといえる。本研究で放射線治療中の d-ROMs 値、BAP 値、及び潜在的抗酸化能で有意な変動がなかったことは、放射線治療開始時は術後の影響が大きく、その後は放射線治療の影響によるものと考えられた。健常者と放射線治療中の乳がん患者の潜在的抗酸化能の比較では、放射線治療中の乳がん患者は潜在的抗酸化能が低かった。特に、放射線量 40Gy ~ 50Gy の時点において抗酸化力が低く、酸化ストレスは高い状態であった。40Gy ~ 50Gy 時は、有害事象の悪化予防に十分注意する必要があるといえる。

(4) 放射線治療後1ヶ月間トマトジュースを摂取した時の乳がん患者における皮膚状態と酸化ストレスの変化について

目的は、皮膚状態と血清酸化/抗酸化ストレ

ス状態の変化に対する、乳がん患者が摂取したトマトジュースの効果を明らかにすることである。

対象は乳房温存術後に放射線治療を受けた患者5人。放射線治療後1ヶ月間毎日、トマトジュース(160ml)を摂取した。皮膚状態の指標は皮膚表面温(SST)と皮膚水分量(SMI)であった。SSTとSMIは放射線治療側の測定値から対照側の測定値を引くことで算出した。血清酸化/抗酸化ストレス状態を決める指標はd-ROMsとBAPである。SST、SMIの平均値を算出した。測定ポイントは、放射線治療開始時、終了時、治療1ヶ月後、治療3ヶ月後とした。

皮膚表面温の差は、治療1ヶ月後で 0.1 ± 0.8 と最も小さく、水分量の差は放射線治療後1ヶ月で -20.4 ± 7.9 指数と最も大きかった。トマトジュースを1ヶ月間摂取した後の治療3ヶ月後では皮膚表面温は 0.6 ± 0.5 上昇しているが、水分量も -7.6 ± 3.8 指数上昇していた。d-ROMsとBAPは測定期間を通して変化はなかった。

治療3ヶ月後に再び放射線皮膚炎の悪化が懸念される。しかしながら、水分量が治療後3ヶ月で高くなっており、皮膚状態は良好な傾向にあることが示唆された。本研究では、対象者が5人で少ないため、統計学的な分析が十分でなかった。今後は対象者を増やし、トマトジュースを飲まない対象者との比較が必要である。

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. 福士泰世, 井瀧千恵子. 乳がん患者の放射線皮膚炎に対するスキンケアの指導の実際—がん放射線療法看護認定看護師とがん放射線資料に携わる看護師との比較—. 日本放射線看護学会誌, 3, 42-53, 2015 (査読有)

〔学会発表〕(計 5 件)

1. 井瀧千恵子, 福士泰世, 真里谷靖, 北島麻衣子, 三上佳澄, 野戸結花. 乳がん放射線治療後のトマトジュース摂取が酸化ストレス状態及び抗酸化力に与える影響. 第5回日本放射線看護学会 2016年9月3~4日, 東京医療保健大学国立病院機構キャンパス(東京都目黒区)

2. 福士泰世, 井瀧千恵子, 真里谷靖. 放射線治療中の乳がん患者の酸化ストレス状態及び抗酸化力の評価. 第5回日本放射線看護学会 2016年9月3~4日, 東京医療保健大学国立病院機構キャンパス(東京都目黒区)

3. 福士泰世, 井瀧千恵子, 真里谷靖. 放射線治療を受けた乳がん患者のセルフケアの現状と放射線皮膚炎の経過. 第4回日本放射線看護学会 2015年9月12~13日, 鹿児島県指宿ベイテラス HOTEL&SPA・メディアポリ

ス国際陽子線治療センター(鹿児島県指宿市)

4. Yasuyo Fukushi, Chieko Itaki. Nursing practice of skin care for radiodermatitis in breast cancer patients. The 18th East Asian Forum of Nursing Scholars, 2015年2月5~6日, 台北(台湾)

5. 西野麻耶, 真里谷靖, 野戸結花, 井瀧千恵子, 北島麻衣子, 三上佳澄, 對馬恵, 高井良尋, 甲藤敬一, 齊藤百美子, 米沢純子. 乳房温存手術放射線治療における急性および晩期有害事象の経時的マルチモーダル解析. 第27回日本放射線腫瘍学会 2014年12月11-13日, パシフィコ横浜会議センター(神奈川県横浜市)

〔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

井瀧 千恵子 (ITAKI, Chieko)
弘前大学・大学院保健学研究科・教授
研究者番号: 00285008

(2)研究分担者

真里谷 靖 (MARIYA, Yasushi)
むつ総合病院・副院長
弘前大学・大学院保健学研究科・客員研究員
研究者番号: 20239148

野戸 結花 (NOTO, Yuka)
弘前大学・大学院保健学研究科・教授
研究者番号: 80250629

北島 麻衣子 (KITAJIMA, Maiko)
弘前大学・大学院保健学研究科・助教
研究者番号：70455731

對馬 惠 (TSUSHIMA, Megumi)
弘前大学・大学院保健学研究科・講師
研究者番号：90592254

三上 佳澄 (MIKAMI, Kasumi)
弘前大学・大学院保健学研究科・助教
研究者番号：40709143

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

福士 泰世 (FUKUSHI, Yasuyo)
菅沼 大行 (SUGANUMA, Hiroyuki)
相澤 宏一 (AIZAWA, Koichi)
平井 あゆ美 (HIRAI, Ayumi)