福井大学リポジトリ
UNIVERSITY OF FUKUI REPOSITORY

体脂肪と子宮頸癌の急性期放射線性腸炎との検討

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2023-03-17 キーワード (Ja): キーワード (En): cervical cancer, radiation-induced enteritis, body fat 作成者: 工藤, 渉, 杉田, 元気, 井上, 大輔, 津吉, 秀昭, 品川, 明子, 黒川, 哲司, 辻川, 哲也, 吉田, 好雄, Kudo, Sho, Sugita, Genki, Inoue, Daisuke, Tsuyoshi, Hideaki, Shinagawa, Akiko, Kurokawa, Tetsuji, Tsujikawa, Tetsuya, Yoshida, Yoshio メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.34463/0000029470

原著論文

体脂肪と子宮頸癌の急性期放射線性腸炎との検討

工藤渉[1)]，杉田元気[※]，井上大輔[2)]，津吉秀昭[2)]，品川明子[2)]，黒川哲司[2)]，辻川哲也[3)]，吉田好雄[2)]
医学系研究科[1)]
医学領域　器官制御医学講座 産科婦人科学[2)]
医学領域　病態解析医学講座　放射線医学分野[3)]

An Analysis of Body Fat and Acute Radiation-Induced Enteritis for Cervical Cancer

KUDO, Sho[1)], SUGITA, Genki[※], INOUE, Daisuke[2)], Tsuyoshi, Hideaki[2)], SHINAGAWA, Akiko[2)], KUROKAWA, Tetsuji[2)], TSUJIKAWA, Tetsuya[3)], YOSHIDA, Yoshio[2)]
Graduate School of Medical Sciences[1)]
Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui[2)]
Department of Radiology, Division of Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui[3)]

要旨

子宮頸癌の放射線療法においては，急性期放射線性腸炎が治療中断の原因となることがある。脂肪の組織修復機能に着目し，体脂肪と放射線性腸炎の関連を検討するため，2006 年から 2018 年に福井大学医学部附属病院で広汎子宮全摘術後に放射線療法を行った 18 例（術後 RT 群），広汎子宮全摘術後に同時化学放射線療法（concureent chemoradiotherapy，CCRT）を行った 38 例（術後 CCRT 群），根治的な同時化学放射線療法のみを施行した 34 例（CCRT 単独群）を対象として，患者背景，手術結果，総照射線量，脂肪面積を抽出し Grade2 以上の下痢の有無について後方視的に検討した。術後 CCRT 群において，Grade2 以上の下痢が 57.9%に認められた。Grade2 以上の下痢が認められた例においては，認められなかった例に比べ脂肪面積および内臓脂肪面積が有意に低値であった。術後 RT 群と CCRT 単独群においては，Grade2 以上の下痢と体脂肪および内臓脂肪の分布・面積には有意差が認められなかった。体脂肪および内臓脂肪が少ない患者に対する広汎子宮全摘術後の CCRT は Grade2 以上の下痢を誘発する可能性が示唆された。

キーワード 子宮頸癌,放射線性腸炎,体脂肪

Abstract

In radiation therapy for cervical cancer, acute radiation-induced enterocolitis may cause treatment interruption. To evaluate the relevance between body fat and acute radiation-induced enterocolitis in cervical cancer patients, patient backgrounds, surgical results, total irradiation dose, and fat area were extracted from 18 patients who underwent radical hysterectomy followed by radiotherapy (postoperative RT group), 38 patients who underwent radical hysterectomy followed by concurrent chemoradiotherapy (CCRT) (postoperative CCRT group), and 34 patients who received only radical concurrent chemoradiotherapy (CCRT alone group), and were compared retrospectively for the presence of Grade 2 or higher diarrhea. In the postoperative CCRT group, diarrhea of Grade 2 or higher was observed in 57.9% (22/38) of patients. The group with Grade 2 or higher diarrhea had significantly less total and visceral fat area than the group without diarrhea. In the postoperative RT and the CCRT alone groups, there was no significant difference between the presence of Grade2 or higher diarrhea and total/visceral fat area. CCRT after radical hysterectomy in patients with low body and visceral fat content was suggested to cause Grade 2 or higher diarrhea.

Keywords cervical cancer, radiation-induced enteritis, body fat

Corresponding Author：吉田 好雄 〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3　e-mail:yyoshida@u-fukui.ac.jp
（Received 8 Feburuary, 2023 ; accepted 15 March, 2023 ）
※加賀市医療センター Kaga-city Medical centor

はじめに

進行子宮頸癌の標準治療として放射線療法(radiation therapy，RT)が広く行われている。術後補助療法としても，手術摘出検体の病理組織学的所見に基づいた術後再発リスク因子を有する症例では，再発予防目的に放射線療法が推奨されている [1]。放射線療法の問題点として，放射線照射野に含まれる多くの正常組織，特に細胞増殖能の高い腸管粘膜細胞が損傷を受けやすく [2) 3)]，早期障害として照射開始から照射後 3 か月までの間に，下痢や頻便，腹部膨満などの症状を呈することが挙げられる。これらの症状は 50～78%に認められ [4)]，患者の 15～20%は重症化し治療期間の遅延や中止に至り，癌の治癒率低下につながっている [5)]。したがって，放射線性腸炎のコントロールは重要な治療効果因子の一つである。放射線性腸炎のハイリスク症例を予測することができれば，強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy，IMRT）で腸管への照射線量を減らし，放射線性腸炎の発症を予防することも可能となると報告されている [6)]。また，最近では放射線性腸炎の予防方法も開発されており [7)]，予防薬による発症抑制も試みられている。放射線性腸炎のリスク因子については，過去の報告では喫煙歴やボディマス指数（Body mass index，BMI）などで検討されている [8) 9)]。しかしながら，明らかな予測因子が発見されていないのが現状である。

そこで，我々は新たな予測因子として脂肪に注目した。脂肪細胞が組織修復に関与し，再生医療への応用が期待されているからである [10) 11)]。脂肪組織に由来する幹細胞が存在することは知られており，またこの細胞を用いた研究の一つとして，放射線療法後の創傷治癒への可能性も報告されている [12)]。さらに，体脂肪は CT 画像から，2 種類の脂肪組織（皮下脂肪と内臓脂肪）の体内分布を分割して計測することが可能となった [13)]。この 2 点から，組織修復力のある脂肪量が多い症例において，放射線療法により生じる急性期腸炎の頻度・程度が低いかどうかを後方視的に検討した。

方法

2006 年 9 月から 2018 年 9 月までに福井大学医学部附属病院で治療を行った子宮頸癌 IB 期から IVB 期の症例は 192 例であった。そのうち，広汎子宮全摘術後の再発中リスク群に放射線療法を行った 18 症例（術後 RT 群），広汎子宮全摘術後の再発高リスク群に同時化学放射線療法（concurrent chemoradiotherapy，CCRT）を行った 38 症例（術後 CCRT 群），根治的な同時化学放射線療法のみを施行した 34 症例（CCRT 単独群）を対象とした。なお，根治的な放射線療法のみを行ったものは，症例数が少ないため解析から除外した。

放射線療法は，10MV X 線による骨盤外部照射で，線量 1.8～2.0Gy/fr，計 45.0～66.8Gy で行った。CCRT 単独群においては，高線量率腟内照射の併用を，イリジウム-192 を用いて，A 点線量 5～6Gy/fr，計 10～24Gy で行った。術後照射においては，2015 年以降は IMRT を行った。化学療法は週 1 回のシスプラチン 40mg/m^2 を 4～7 コース行った。

脂肪計測の方法は，医用体脂肪計測ソフト FatVizCalc（リジッド社）を使用して，放射線療法開始直前の臍高レベルの CT 水平断画像の脂肪面積を解析した。

各群における患者背景として，年齢，BMI，臨床進行期，組織型，放射線療法の総照射線量，総脂肪面積，皮下脂肪面積，内臓脂肪面積について比較検討した。急性期放射線性腸炎は下痢として，共通有害事象用語用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE）v4.0[14)] を用いて評価し，放射線療法開始から終了までの Grade2 以上（ベースラインと比べて 4 回以上の排便回数の増加）を重篤な早期消化管障害ありとした。

本研究は診療録を用いた後方視的調査による臨床研究であり，院内倫理審査の承認のうえ施行された(20150029)。

結果

患者背景は表 1 の通りで，年齢中央値と BMI は術後 CCRT 群でそれぞれ低下していた。郭清したリンパ節の個数，総照射線量，脂肪面積は各群間に有意差を認めなかった。90 例中 42 例で Grade2 以上の放射性腸炎を認め，大部分は整腸剤と止痢薬の使用，必要に応じ輸液の併用で改善したが，3 例で治療計画の変更（照射の延期もしくは中止）を要した。

表 1　患者背景

	術後 RT 群 n=18	術後 CCRT 群 n=38	CCRT 単独群 n=34
年齢中央値	61 （30～83）	50 （30～75）	58 （37～83）
BMI（平均値）	22.2（16.7～26.3）	20.6（15.3～28.8）	22.3（16.5～36.7）
臨床進行期(FIGO)			
I	8	16	0
II	9	19	3
III	1	2	26
IV	0	1	5
組織型			
扁平上皮癌	14	28	30
非扁平上皮癌	4	10	4
郭清したリンパ節数（平均値）	9	9	なし
総照射線量(Gy)（平均値）	48.2（36.0～59.6）	47.4 （27.0～69.0）	55.4 （45.0～66.8）
総脂肪面積(cm^2)（平均値）	261.8（64.8～406.6）	214.2 （45.1～435.9）	267（29.2～420.9）
皮下脂肪面積(cm^2)（平均値）	169.4（28.3～274.3）	139.5（29.6～316.7）	182.3（31.1～308.7）
内臓脂肪面積(cm^2)（平均値）	92.4 （21.6～132.3）	74.4 （4.4～162.3）	68.8（14.4～130.8）

1. 手術の有無による重篤な早期消化管障害の検討

術後 CCRT 群に生じた Grade2 以上の下痢の頻度は，57.9%（22/38）であった。一方，手術無しの CCRT 症例（CCRT 単独群）に生じた Grade2 以上の下痢の頻度は，50.0%（17/34）であった。手術の有無による放射線療法後の重篤な早期消化管障害の有無に有意差を認めなかった。

2. 術後 RT 群における脂肪分布・面積と重篤な早期消化管障害の検討

術後 RT 群の重篤な早期消化管障害の有無が，脂肪の分布と面積により変化するのか検討した。Grade2 以上の下痢は 16.7%（3/18）に認めたが，総脂肪面積，皮下脂肪面積，内臓脂肪面積において，いずれも有意差を認めなかった（表 2）。

表 2　脂肪の分布と面積による術後 RT 群の重篤な早期消化管障害の比較

	Grade2 以上の下痢		p 値
	あり（n=3）	なし（n=15）	
総脂肪面積(cm^2)（平均値±標準偏差）	235.3 ± 60.7	267.1 ± 102.7	0.616
皮下脂肪面積(cm^2)（平均値±標準偏差）	140.3 ± 43.9	175.2 ± 74.4	0.449
内臓脂肪面積(cm^2)（平均値±標準偏差）	95.0 ± 16.8	91.9 ± 34.2	0.88

3. 脂肪分布・面積による術後 CCRT 群の重篤な早期消化管障害の検討

術後 CCRT 群の重篤な早期消化管障害の有無が，脂肪の分布と面積により変化するのか検討した。Grade2 以上の下痢は 57.9%（22/38）に認め，総脂肪面積と内臓脂肪面積において，有意差を認めた（表 3）。総脂肪面積，特に内臓脂肪面積が少ない患者において，重篤な早期消化管障害を起こす可能性が示唆された。

表 3　脂肪の分布と面積による術後 CCRT 群の重篤な早期消化管障害の比較

	Grade2 以上の下痢		p 値
	あり（n=22）	なし（n=16）	
総脂肪面積(cm^2)（平均値±標準偏差）	180.4 ± 97.9	260.6 ± 95.0	0.016
皮下脂肪面積(cm^2)（平均値±標準偏差）	122.4 ± 69.5	163.1 ± 55.6	0.061
内臓脂肪面積(cm^2)（平均値±標準偏差）	57.6 ± 34.7	97.6 ± 46.4	0.004

4. 脂肪分布・面積による CCRT 単独群の重篤な早期消化管障害の検討

CCRT 単独群の重篤な早期消化管障害の有無が，脂肪の分布と面積により変化するのか検討した。Grade2 以上の下痢は 50.0%（17/34）に認めたが，総脂肪面積，皮下脂肪面積，内臓脂肪面積において，いずれも有意差を認めなかった（表 4）。

表 4　脂肪の分布と面積による CCRT 単独群の重篤な早期消化管障害の比較

	Grade2 以上の下痢		p 値
	あり（n=17）	なし（n=17）	
総脂肪面積(cm^2)（平均値±標準偏差）	235.2 ± 134.1	266.6 ± 84.6	0.423
皮下脂肪面積(cm^2)（平均値±標準偏差）	172.1 ± 97.5	192.5 ± 60.3	0.47
内臓脂肪面積(cm^2)（平均値±標準偏差）	63.1 ± 39.2	74.1 ± 28.8	0.36

5. 総放射線量と早期消化管障害の関連の検討

総放射線量が早期消化管障害と関連するか検討した。結果は表 5 の通りであり，腸炎発症群と非発症群で総照射線量に有意差は認めなかった。

表 5　総放射線量と早期消化管障害の有無

	Grade2 以上の下痢		p 値
	あり（n=42）	なし（n=48）	
総照射線量(Gy)　（平均値±標準偏差）	51.2± 8.0	50.0±6.2	0.43

考察

本研究では, 子宮頸癌に対する術後 CCRT の際に, 総脂肪面積, 特に内臓脂肪面積が少ない患者において, 重篤な早期消化管障害（Grade2 以上の下痢）を起こしやすいことを示した。

子宮頸癌において放射線療法の成否は，手術と同様に，患者の予後を大きく左右する。放射線療法継続の可否には，早期の放射線性腸炎が関与する。クルスンらは子宮頸癌に対する CCRT 中の治療中断例のうち 15%が消化管毒性によるものであったと報告している [15]。早期障害のコントロールは重要な治療効果因子の一つであると考えられるが，過去の放射線性腸炎に関する研究は，遅発性腸炎（下血，腸閉塞，穿孔など）を対象にしたものが多く，早期障害にはあまり着目されていない。過去の研究では，放射線性腸炎の危険因子として, 化学療法の同時使用, 炎症性腸疾患や血管障害などの併存疾患, 遺伝的素因が挙げられている [16]。手術との関連では，腹部手術の既往が危険因子と言われており，それは術後の小腸の垂れ込みや，外科的癒着により照射野内の小腸が固定されることなどが，腸管への放射線被爆を増加させる要因になると考えられている [17]。

子宮頸癌に対する放射線療法の実臨床では，痩せ型の症例において，治療中の頻回な下痢が多い。そこで脂肪が少ないことに注目し，脂肪組織の多寡によって放射線性腸炎の影響を受けやすいのではないかと仮定した。また，最近では脂肪細胞の組織修復機能に関する報告 [9)~11)] もあり，我々は治療前 CT 画像から得られる脂肪面積による検討を行った。

放射線療法前の手術の有無による重篤な早期消化管障害の頻度に差はみられなかった。双方とも CCRT 症例における比較であり，50%程度の頻度にみられた。CCRT の急性毒性については RT 単独に比して強いことが知られ [18]，ドラチャムらは FIGO2009 II 期～III 期に対する CCRT において、Grade2 以上の急性期胃腸障害は 68%にみられたと報告している [19]。本検討での各群における頻度の高さは，化学療法の修飾が大いに関与しているため，早期消化管障害に関しては手術のみで受ける影響は少ないと推測された。

各群における脂肪の分布と面積をみると，術後 CCRT 群のみで総脂肪面積と内臓脂肪面積に有意差を認めた。手術または化学療法併用の単独要素では影響が少なかったが，二つの危険因子が組み合わさると，脂肪面積による影響を受けやすいことが示唆された。ただ，内臓脂肪の少ない症例が放射線性腸炎を発症しやすいことは，照射野内にある小腸の体積が多いことと相関しているかもしれない。マーティンらは急性期放射線性腸炎と小腸との体積との関連を報告している [20] が，小腸の体積の算出は容易ではない。その点，CT 画像による内臓脂肪面積の算出は比較的容易であり，放射線性腸炎の簡便な予測因子となる可能性がある。脂肪組織自体の放射線性腸炎への保護作用は本研究では明らかにされないため，小腸体積を均一にした実験系での検証も必要となるだろう。今回の研究では特に広汎子宮全摘術後の CCRT 群において内臓脂肪面積と放射性腸炎の発症頻度に相関を認めたことから，痩せ型の患者に広汎子宮全摘術後 CCRT を行う際には放射性腸炎の出現に十分留意する必要があると考えられる。IMRT など照射野の正確な調整や，ハイリスクと考えられる患者には予防的な乳酸菌製剤の投薬，排便コントロールを安定させるための食事指導を行うなどの対策が考慮される。

本検討は単施設による後方視的検討であり対象症例数が十分でなかったため，過去に報告されている危険因子を含めた多変量解析を行えなかった。放射線照射の照射量が統一されていないことや，IMRT で行った症例が含まれていることもバイアスとなっている。発症群と非発症群で照射線量に有意差は認めなかったが，照射方法を統一して検証した場合結果が異なる可能性がある。術前後の内臓脂肪面積の変化，脂肪面積と関連する栄養状態も検討していない。今後は条件を統一して症例数を蓄積し，詳細な検討を行う必要がある。

結語

子宮頸癌に対する広汎子宮全摘術後の同時化学放射線療法において，総脂肪面積，特に内臓脂肪面積が少ない患者において，頻回の下痢を起こす可能性が示唆された。内臓脂肪面積は CT 画像から簡便に計測できるため，早期消化管障害の予測因子として活用でき，治療継続の一助となるかもしれない。

開示すべき利益相反状態はない。

参考文献

1) 日本婦人科腫瘍学会編：子宮頸癌治療ガイドライン 2022 年版. 東京 ： 金原出版 ; 2022.

2) 石原 弘：放射線障害から小腸粘膜は回復できるか. 分子消化器病; 10 (1) : 51-55, 2013

3) Nejdfors P, Ekelund M, Weström BR et al. : Intestinal permeability in humans is increased after radiation therapy. Dis Colon Rectum, ; 43 (11) : 1582–1587, 2000

4) 千野晶子, 菅沼孝紀, 浦上尚之,ほか：放射線性腸炎. 消化器内視鏡 ; 52 (5) : 1381-1392, 2010

5) Do NL, Nagle MD, Poylin VY : Radiation proctitis: current strategies in management. Gastroenterol Res Pract, 2011

6) Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK et.al: Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys,; 87 (3) : 542–548, 2013

7) Bowen JM, Gibson RJ, Coller JK et.al; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) : Systematic review of agents for the management of cancer treatment-related gastrointestinal mucositis and clinical practice guidelines. Support Care Cancer; 27 (10) : 4011–4022, 2019

8) Chon BH, Loeffler JS : The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy. Oncologist; 7 (2) : 136–143, 2002

9) Kizer NT, Thaker PH, Gao F et.al : The effects of body mass index on complications and survival outcomes in patients with cervical carcinoma undergoing curative chemoradiation therapy. Cancer; 117 (5) : 948–956, 2011

10) 武城英明, 齋藤 康：脂肪組織と先端医療. アディポサイエンス ; 3 (4) : 439-446, 2007

11) Maria OM, Shalaby M, Syme A et.al : Adipose mesenchymal stromal cells minimize and repair radiation-induced oral mucositis. Cytotherapy ; 18 (9) : 1129–1145, 2016

12) Haubner F, Gassner HG : Potential of adipose-derived stem cells concerning the treatment of wound healing complications after radiotherapy. HNO ; 63 (2) : 111–117, 2015

13) 中村 正：内臓脂肪測定. 総合臨牀; 58 (4) : 699-700, 2009

14) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40

15) Krusun S, Supakalin N, Thamronganantasakul K et.al : Treatment interruption during concurrent chemoradiotherapy of uterine cervical cancer; analysis of factors and outcomes. Asian Pac J Cancer Prev; 15 (14) : 5653–5657, 2014

16) Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD et.al: Gastrointestinal radiation injury: symptoms, risk factors and mechanisms. World J Gastroenterol ; 19 (2) : 185-198, 2013

17) Hauer-Jensen M : Late radiation injury of the small intestine. Clinical, pathophysiologic and radiobiologic aspects. Acta Oncol; 29 (4) : 401-415, 1999

18) Kirwan JM, Symonds P, Green JA et.al: A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. Radiother Oncol; 68 (3) : 217–226, 2003

19) Dracham CB, Mahajan R, Rai B, Elangovan A et.al : Toxicity and clinical outcomes with definitive three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) and concurrent cisplatin chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma. Jpn J Clin Oncol ; 49 (2) : 146–152, 2019

20) Martin E, Pointreau Y, Roche-Forestier S et.al: Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: small bowel. Cancer Radiother; 14 (4-5) : 350–353, 2010