

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
土井健司	主査 教授 檜 林 勇
	副査 教授 木 下 光 雄
	副査 教授 花 房 俊 昭
	副査 教授 谷 川 允 彦
	副査 教授 田 窪 孝 行
主論文題名 Diagnostic Usefulness and Changing Value during Irradiation of Bone Metabolic Markers for Metastatic Bone Tumor (転移性骨腫瘍に対する骨代謝マーカーの診断的有用性と放射線治療中の測定値の変化)	
学位論文内容の要旨	
<p>《目的》</p> <p>転移性骨腫瘍に除痛目的で放射線治療が行われる際、その評価は主観的な痛みの軽減で行われる。その理由は、骨に囲まれた腫瘍の画像評価は、正常な骨組織が回復した後に可能となるためである。また、診断に用いられる骨シンチグラフィーも放射線治療後には一過性の骨代謝亢進を反映し、骨腫瘍への異常集積が増強することが知られており、異常集積の正常化は数ヶ月後になる。また、腫瘍マーカーは原発巣が残存する場合や、骨以外の転移が存在した場合は骨転移に対する放射線治療の効果を評価するには不適當である。そこで我々は骨転移の診断目的で使われている骨代謝マーカーを放射線治療前後に測定し、腫瘍マーカーのように治療後に速やかに治療効果が評価出来るものか検討した。我々は転移性骨腫瘍患者に対し、血中骨代謝マーカーのうちで骨吸収の指標として I 型コラーゲン C 端テロペプチド (ICTP)、骨形成の指標として I 型プロコラーゲン C 端プロペプチド (PICP) を測定した。そして骨代謝マーカーの診断的有用性を評価した後に、放射線治療前後で骨代謝マーカーがどのような変動を示し、放射線治療の効果を反映するものか検討した。なお、治療効果の評価は放射線治療後に速やかに行う必要があるため、1ヶ月間あたりの測定値の増加比を評価した。</p> <p>《対象および方法》</p> <p>対象は1997年5月から1999年4月まで、放射線治療目的で大阪医科大学附属病院放射線科を受診し、高Ca血症や慢性腎不全、副甲状腺機能亢進症などの代謝性骨疾患を持たない108例で、骨転移を持つ患者は96例(肺癌33例、乳癌23例、肝細胞癌14例、その他26例)、持たない患者は12例(肺癌3例、乳癌8例、食道癌1例)であった。それらを骨転移の程度で分類すると骨転移個数1個 (grade 1)は37例、2個から5個 (grade 2)は27例、6個以上 (grade 3)は32例であった。また、96例のうち放射線治療前後でICTPとPICPを測定したのは49例であり、それらを、すべての骨腫瘍を放射線治療の照射野に含めることが出来た25例 (Com group)とすべての病変を含めることが出来なかった24例 (InCom group)に分類し、ICTPとPICPの1ヶ月あたりの増加比を比較した。なお、2例のみ放射線治療前後を含めて 80 日間骨代謝マーカーの経過を測定出来た。</p> <p>骨代謝マーカーの測定は血清を用い、ICTPはピリジリンICTP「中外」キット、PICPはプロコラーゲンPICP「中外」キットを用いて測定し、カットオフ値はキットが推奨する値としてICTPは 4.5ng/ml、PIC</p>	

Pは 160ng/ml とした。骨転移の診断は主に骨シンチグラフィーを用い、経験のある2名以上の放射線診断医が診断した。なお、骨シンチグラムで診断が困難な場合は他の画像診断も参照した。放射線治療は経験のある放射線治療医が、X線計画装置 (Toshiba 社製 LX40) を用いて照射野を設定し、放射線治療機 (Toshiba 社製 Mevatoron KD2-50) により適切な照射を行った。統計的な評価は統計ソフト Stat-View (SAS Institute Inc.) を用いて計算し、 $p < 0.05$ を統計的有意とした。

《結果》

96例の骨転移のある患者においてICTPとPICPは骨転移のない患者に比べ有意に高値を示した。また、測定キットが推奨するカットオフ値を用いて診断能を評価し、ICTPは正診率 81.5%、感度 86.5%、特異度 41.7%でPICPはそれぞれ 61.6%、46.9%、91.7%であった。骨転移の程度にて個数によって分類した3群(grade1 から 3)において、ICTPは有意差を示さなかったが、PICPは3群間に有意差を示し、grade1 と grade3 に有意差を認めた。放射線治療前後の増加比はICTPにて Com group は InCom group に比べ、約25%有意に低値を示したが、PICPでは有意差を示さなかった。

80日間の経過を追えた2症例は1例が Com group で、2カ所の頸椎骨転移に対する放射線治療によりICTPは横ばいとなり正常化しなかったが、以後骨転移の再発はなく治療効果は良好であった。もう1例は InCom group で、多発性骨転移に対し、痛みの強い部分にのみ放射線治療を行ったが、治療後もICTPは増加を続け、別部位での再治療を必要とした。

《考察》

骨代謝マーカーは転移性骨腫瘍を来しやすい肺癌、乳癌、前立腺癌の骨転移に対して診断的有用性が報告されているが、我々は放射線治療を必要とする骨転移を対象としたため、様々な原発臓器に対する転移性骨腫瘍に対して測定を行い、ICTPは感度が高く、PICPは特異度が高く、診断的有用性を認めた。同様の研究によりICTPは原発腫瘍の組織型により異なる鋭敏度を持ち、PICPは組織型によらない特異度を持つ傾向にあり、本検討でも同様の傾向を示しており、診断能の向上のためには原発腫瘍の組織型により骨代謝マーカーを使い分ける必要があると考えられた。

放射線治療前後での骨代謝マーカーの変化に対する検討で、放射線照射による正常な骨組織の影響を評価するためには、骨腫瘍がない患者に放射線治療を行った場合の骨代謝マーカーの変動を測定する必要があると考えられたが、倫理上困難であった。そこで放射線治療が有効であると考えられる、すべての骨病変を照射野に含めた症例群 (Com group) の骨代謝マーカーの変動と、放射線治療の効果が乏しいと考えられる、すべての骨病変の照射野に含められなかった症例群 (InCom group) を比較した。また、このようなマーカーの変動は正常な骨代謝を介するため、腫瘍マーカーのように治療後速やかに回復してこない可能性も考えられたが、この検討では放射線治療が終了していると思われる1ヶ月間の増加比を検討対象とした。結果はICTPについては放射線治療の効果が乏しいと思われる InCom group では治療後も測定値は増加していたが、効果があると思われる Com Group では変化がないか低下を来しており、治療終了時に正常値を示さなくとも治療効果が良好であると評価できた。PICPは治療前後では有意な変動を示さなかったが、骨転移の程度における評価では個数が増えるごとに測定値が高値を示す傾向にあり、評価期間を延長すれば治療効果を反映する可能性が考えられた。

《結論》

骨代謝マーカーであるICTPとPICPは転移性骨腫瘍に対し診断性有用性を持ち、そのうちICTPはすべての病変に対して放射線治療を行った場合、正常値を示さずとも治療後、不変ないし低下を来していれば治療効果良好であると推測できた。逆に治療後にて増加していれば、治療が不十分か、未治療の骨転移の存在が疑われ、画像診断を繰り返さなくとも治療方針の変更を検討する指標となりうるものと考えられた。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	土 井 健 司
論文審査担当者		主 査 教 授 檜 林 勇	
		副 査 教 授 木 下 光 雄	
		副 査 教 授 花 房 俊 昭	
		副 査 教 授 谷 川 允 彦	
		副 査 教 授 田 窪 孝 行	
主論文題名			
Diagnostic Usefulness and Changing Value during Irradiation of Bone Metabolic Markers for Metastatic Bone Tumor (転移性骨腫瘍に対する骨代謝マーカーの診断的有用性と放射線治療中の測定値の変化)			
論文審査結果の要旨			
<p>転移性骨腫瘍において、骨代謝マーカーが診断に有用であり、化学療法などの治療効果を反映するとの研究が報告されている。しかし、転移性骨腫瘍には放射線治療が臨床的に行われているにもかかわらず、その治療効果判定は主観的な症状の軽減により行われ、治療直後での画像による評価は困難である。診断に用いられる骨代謝マーカーが放射線治療によりどのように変動し、治療効果を反映するものか検討した報告は認められていない。</p> <p>申請者は放射線治療が行われる転移性骨腫瘍患者に対し、骨腫瘍マーカーであるICTPとPICPを測定し、診断的有用性と、放射線治療前後での測定値の変動を検討し、以下の結果を得ている。</p> <p>1) 転移性骨腫瘍患者に対し、ICTPとPICPは診断的有用性を持ち、PICPは骨転移個数の増加に伴って高値を示すことを明らかにした。</p> <p>2) すべての骨転移に放射線治療を行った症例群は、一部しか治療できなかった症例群に比べ、ICTPの治療前後の増加比が約 25%低値を示し、放射線治療が良好に行われた場合に、ICTPは治療直後でも不変か低値を示すことを明らかにした。</p> <p>本研究は転移性骨腫瘍患者に放射線治療を行う際に、骨腫瘍マーカーにて治療経過を客観的に評価する有用性を示すものであり、放射線治療を行うに当たり重要な情報を提供するものと考えます。</p> <p>以上により、本論文は本学学位規程第3条第2項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p>			
(主論文公表誌)			
Bulletin of the Osaka Medical College 53(3): 147-153, 2007			