

放射線治療の有害事象 Up to Date

放射線治療の歴史は有害事象との戦いであったともいえます。いかにして有害事象を回避しつつ治療効果を上げるか、言葉で言うのは簡単ですが現実にはさまざまな困難を伴います。

放射線の治療効果と有害事象はそれぞれ腫瘍に対する効果と正常臓器・組織に対する障害あり、写真で言えばポジとネガとの関係に相当します。現在のように3D-CRTが標準的に行われるようになる以前は、正確な線量評価が大変困難であったために、結果的に治療効果、有害事象の双方に線量の過大評価、過小評価が行われたこともあります。現在では各部位ごとの正確な線量評価が可能となり、予想外の有害事象に直面する機会は20年以上前と比較して格段に少なくなりました。しかし、未だ満足すべき段階ではありません。

放射線治療の限界は許容できる有害事象により規定されます。より詳細な有害事象の知見が求められる所以です。2016年11月に平岡真寛大会長のもとで開催されました日本放射線腫瘍学会第29回学術大会におきましても、放射線治療の有害事象がテーマのひとつとして取り上げられてシンポジウムが行われており、有害事象に対する関心の高まりがうかがわれます。

そこで今回は「放射線治療の有害事象 Up to Date」と銘打って、最新の有害事象の現況を各分野のご専門の先生方にご執筆して頂きました。年末の慌ただしくご多忙な時期に無理をお願いしてご執筆頂きました諸先生方には改めて御礼申し上げます。

島根大学医学部放射線腫瘍学 猪俣泰典

胸部・腹部放射線治療後の晩期有害事象 特に10年以上後に発症または進行する合併症

●近畿大学医学部奈良病院放射線科 岡嶋 馨

要旨

- (1) 近年の治療技術の進歩により癌治療後の生存者は増加の一途である。したがって最近の癌治療においては治癒率のみでなく治療後の Quality of Life (QOL) が重要である。
- (2) 放射線治療後8年から10年を経過してなお進行または出現する合併症はまれではない。
- (3) 遅発性の合併症の原因のひとつは、結合組織の線維化やそれに伴う血流障害が長い時間をかけて進行するためとされている。
- (4) 晩期合併症の軽減は重要課題であるが、特に若手がそれを経験する機会が限られていることも現代放射線治療の大きな問題である。治療の高度化と患者数の増加が、もともと限られていた教育と経験の機会をさらに制限している。

放射線治療後の経過観察は腫瘍学の大きな一部

分である。それに際して、おおむね10年を経過する頃から診療の内容と心構えが変化してくる。すなわち再発の可能性はほとんどなくなって、徐々に進行する合併症を観察しながら当時の線量分布を振り返るようになる。10年経過後に発症する晩期有害事象は多種に及ぶが、比較的頻度の高いもの4種類を考察した。

1. 肺線維症 pulmonary fibrosis

治療後の放射線肺炎が沈静化したあと肺線維症が長期にわたって進行することは、全身照射以外の症例でも時おり経験する。小児がん治療後の患者を経過観察するChildhood Cancer Survivor Study (CCSS) の報告において肺障害は死因の第2位である⁽¹⁾(図1)。その原因が放射線治療であるとは言えないが、治療を受けなかった同胞と比較して肺線維症の相対危険度は3.5 (95% CI, 2.3-5.4) (p<.001) で

ある⁽¹⁾。治療方法のなかでは、化学療法に比して放射線治療の影響の方が圧倒的に高い⁽²⁾。

2. 放射線心膜炎 radiation pericarditis

症状を有する心合併症は、食道がんに対する放射線治療の場合20%以上とされ⁽³⁾、なかでも心膜炎の頻度は5-20%とするものが多い。それらは10年以内に発症するが、以後の経過の長い場合には対策に苦慮することが多い(症例1:図2、図3)。図3は放射線心膜炎の組織像(自験例)であるが、正常では認められない線維化の膜が心臓側を覆っていることがわかる。

3. 出血性膀胱炎 hemorrhagic cystitis

前立腺がんに対する放射線治療後の直腸出血は時に難治性であるが、その発症は5年以内との報告がほとんどであり、それ以降は徐々に改善していくことが多い。一方、尿路合併症のなかでも出血性膀胱炎は、5-10年以上を経過した後も発症し増加し続ける⁽⁴⁾(図4)。Bernadette らの考察では、出血性膀胱炎の発症には数年の潜伏期(Latent phase)がある⁽⁵⁾(図5)。急性炎症が治まり潜伏期になると組織像は正常と大差ないが、その数年を経て粘膜下にコラーゲンの沈着、線維芽細胞の増加、血管内皮の炎症、浮腫などが起こって出血に至る。当院でも前立腺がんの根治的放射線治療を行った270例中3例がGrade 2以上の出

血性膀胱炎をきたし、いずれも8年以上経過した後の発症であった。

4. 骨髄性新生物 Myelodysplastic syndrome and Myeloid leukemia

二次発がんとしての骨髄性新生物はWHO分類(2008)では‘Therapy-related myeloid neoplasms’として独立した疾患群に定義された。骨髄異型性症候群(MDS)全体の20%、骨髄性白血病(ML)の10%が治療関連と推定されている⁽⁶⁾。Kaplanらによると、乳がん放射線治療を行った5760例中17例(0.3%)が骨髄異型性症候群または骨髄性白血病を発症した⁽⁷⁾(図6)。頻度は低いものの、相対危険度がMDSで10.88(95% CI = 3.84-24.03)、MLでは5.32(95% CI = 1.31-14.04)と比較的高い。当院でも乳房温存療法を行った627名中3名がいずれも10年以上経過後にMDSまたはMLを発症した。

以上のほかにも10年以上経過して進行する有害事象には多くのものがあり、特に神経障害や内分泌障害は重要である。しかし放射線腫瘍学を目指す若手が10年以上同じ患者を経過観察することは難しい。さらに症例数の増加や治療の高精度化により、経過観察を行うことの時間的制約は厳しくなる一方だが、それでも直接患者から真摯にお話を伺うことは、放射線治療医としては不可欠の経験である。

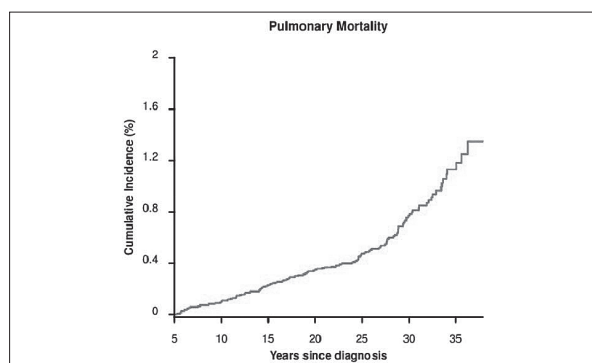


図1. 治療後の小児腫瘍患者の、肺障害での累積死亡頻度(n=20670, Dietz AC, Cancer 2016 (1))

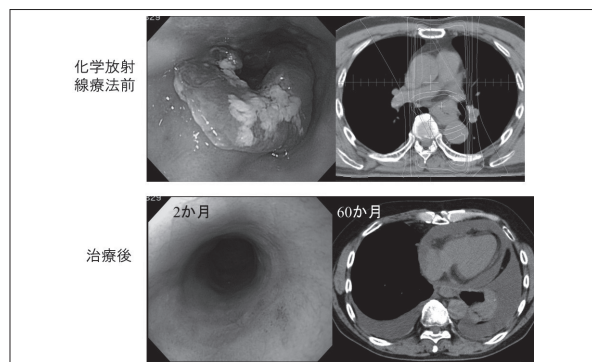


図2. 症例1(自験例):69歳男性、中部食道扁平上皮がん(T3N1M0). 化学放射線治療後により原疾患は治癒したが、心のう水による呼吸困難が進行するため治療後61か月の時点で心膜開窓術をおこなった。

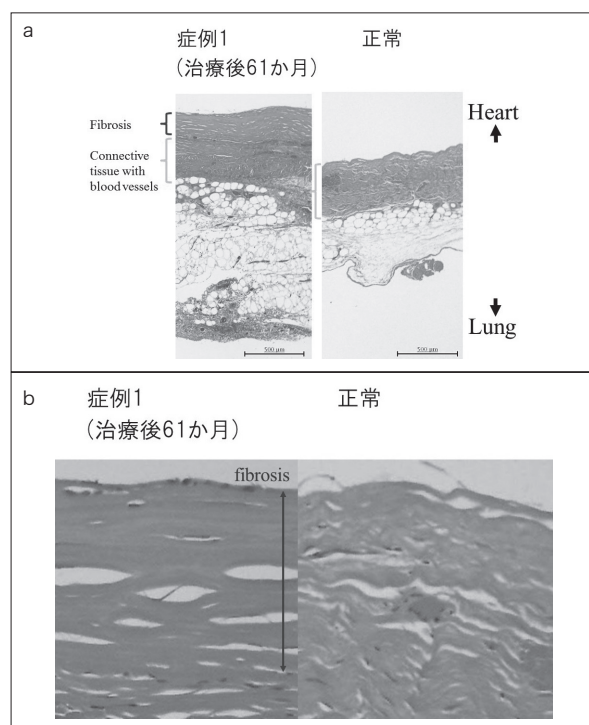


図3. 症例1の開窓術により得た心膜の組織像(右は別症例:正常)

a. 心臓側の表面に厚い線維化の膜がある。
b. a.の拡大図:線維化の層には血管がない。

- (1) Dietz AC, Cancer 2016, Aug 9 (Epub)
- (2) Mertens AC, Cancer 2002, 95: 2431-41
- (3) Ogino I, Strahlenther Onkol. 2016,192(6): 359-67
- (4) Leapman MS, Urology 2014, 83: 1350-55

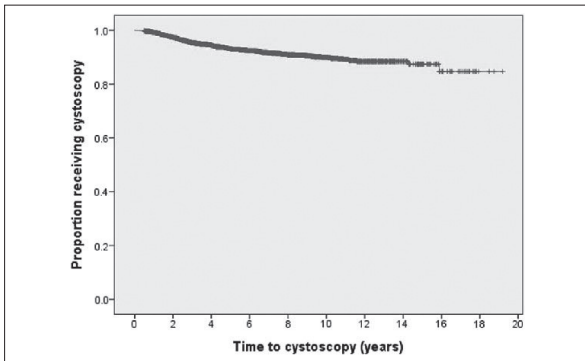


図4. 肉眼的血尿のない症例の率(n=2534, Leapman MS, Urology 2014)

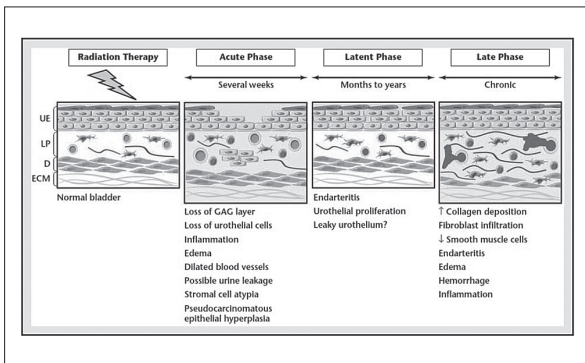


図5. 膀胱組織が出血性膀胱炎に至る過程 (Bernadette MM, Rev Urology 2016)

- (5) Bernadette MM, Rev Urology 2016, 18 (2) :5 7-65
- (6) Chen Y, Leuk Lymphoma 2015, 56 (4) : 1012-17
- (7) Kaplan HG, BMC Cancer 2011, 11:260

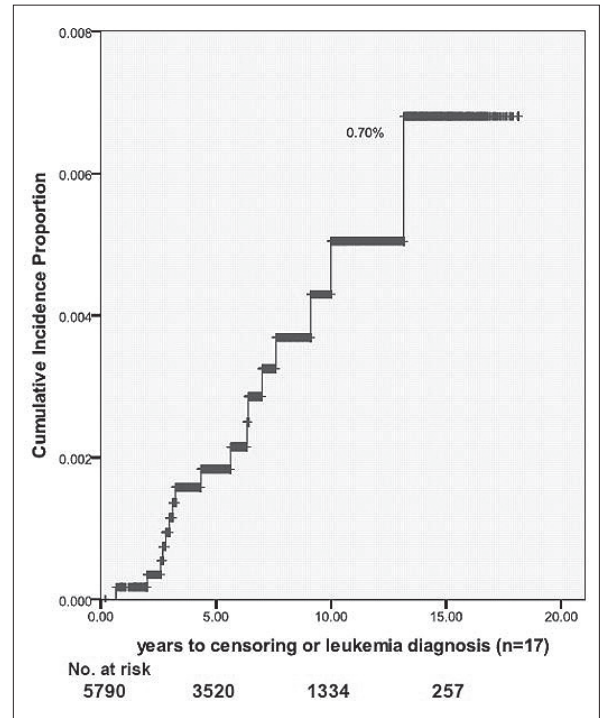


図6. 乳癌放射線治療後の、骨髄性新生物発症の累積頻度 (n=5790, Kaplan HG, BMC Cancer 2011)

放射線脳壊死の治療

●大阪医科大学 がんセンター 宮武 伸一

脳腫瘍、頭頸部がんに対する高線量、高精度放射線治療の適応により、放射線脳壊死 (BRN) が問題となっている。このBRNに対してはステロイドホルモン等が経験的に投与されているが、有効な治療法は確立されていない。BRNが症候性となれば、ステロイドホルモン以外には手術しか症状の軽快は望めないが、時には手術により術前より症状を増悪させることもありえる。

BRNの病態についてわれわれの仮説を紹介する(図1)。放射線治療により、腫瘍および周囲小血管が損傷を受け、虚血が生じる。これにより、虚血性転写因子 HIF-1α が亢進し、その制御下に VEGF が反応

性星細胞により産生される。この VEGF が脆弱で血漿成分の漏れやすい血管新生を惹起し、浮腫が生じ、ますます虚血が更新する。よって後に述べる抗 VEGF 抗体製剤であるベバシズマブを用いた症候性 BRN の治療は、極めて理にかなったものと思われる。

しかしながら、そもそも脳腫瘍に放射線治療を適応した場合、MRI で造影病変、浮腫の増悪をきたしたとき、腫瘍再発と BRN の鑑別は困難である。手術が可能なら両者とも手術による摘出の対象になるが、多くの場合手術の対象になりにくい病変に放射線治療を選択することが多い。よってこの浮腫の原因が腫瘍再発と診断されれば再照射も選択枝に入り、壊死が

浮腫の原因と診断されれば、壊死に対する治療が選択されるべきであり、間違ってもこのような症例に再照射を選択してはならない。

我々は両者の鑑別にアミノ酸PETを使用しており、その1例を図2Cに示す。この症例は転移性脳腫瘍に対して2度の定位放射線治療を施行され、図2A、Bに示すような画像に至った。この症例では、診断にF-BPA-PETを使用し、病変/正常脳比が2.1であり、われわれの基準によれば、浮腫の原因が腫瘍再発でなく、BRNと診断し、ベバシズマブ5mg/kgを2週ごとに3回投与したところ、造影病変、浮腫ともに劇的に改善した。図2A、Bにベバシズマブ投与前、C、Dに投与終了後のMRIを示す。この症例では投与前に失語症、頻回の痙攣を認めたが、ベバシズマブ投与により症状も改善している。

このように、診断さえ正しければベバシズマブ投与

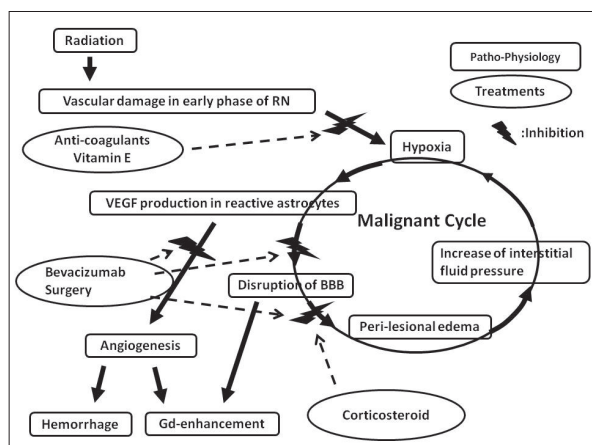


図1

により、BRNは画像、症状ともに著明に改善を認めるが、いまだ、我が国も含めて世界で本治療が薬事で認められている国はない。そこで我々は、厚労科研究費のサポートを受けて先進医療を行い、その成果を公表した（A prospective multicenter single-arm clinical trial of bevacizumab for patients with surgically untreatable symptomatic brain radiation necrosis. Neuro-Oncology Practice 3:272-280, 2016）。ご興味があればぜひその結果をご参照いただきたい。

現在この成果をもととし、また「放射線脳壊死の診療ガイドライン」を作成し、厚生労働省およびPMDAにBRNに対するベバシズマブの薬事承認を働きかけている。できるだけ早期にBRNに悩む患者および医師に保健制度化でのベバシズマブの簡便な使用を目指したい。

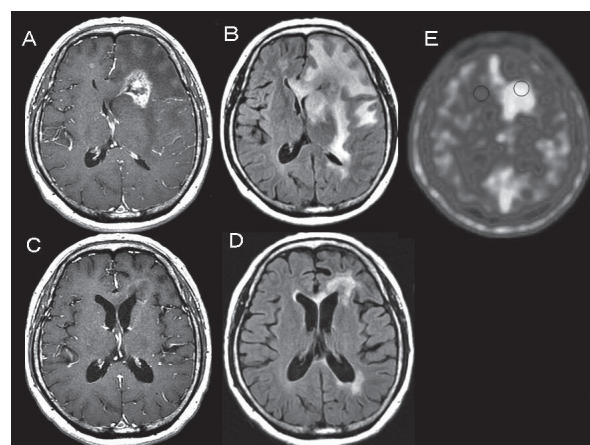


図2

放射線肺炎の予測と予防

はじめに

肺癌・食道癌などの胸部腫瘍に対する放射線治療は重要な治療モダリティのひとつであるが、その遂行を制限する有害事象の代表が放射線肺炎（radiation pneumonitis；RP）である。多くは自然経過で収束し臨床的な問題は少ないが、一部は重篤となりQOLを低下し、稀ではあるが照射野外に広がり致死的事となることもある。局所進行肺癌に対する標準治療である化学放射線同時併用療法（CCRT）においては有症状のRPの発症頻度が5～50%と高く、その一部は重症となり、1～2%は致死的な肺炎を

●兵庫県立がんセンター放射線治療科 辻野 佳世子

発症している。そのため、RPの発症頻度、特に重症RPの発症を個々の症例において予測し、放射線治療の適応判断および適切な治療計画を立案することが治療効果比を高め、重篤な放射線肺炎の発症を避けるために重要である。

放射線肺炎発症予測因子

DVH関連因子

肺は典型的な並列臓器とされ、RPの発症は照射される線量と容積の両者に依存し、現在の標準である三次元放射線治療計画においては、線量容積ヒスト

グラム (dose-volume histogram : DVH) から導かれる種々のパラメータと RP 発症の相関性が検討されてきた。我々は肺癌通常分割照射での CCRT 例について解析し、両肺の V20 (20Gy 以上照射される肺体積の全肺体積に対する割合) と steroid を要する RP の発症に有意な相関性を認めた⁽¹⁾。V20 が 31% 以上の 2 例で死亡例が発生したことから、以後当院の 60Gy/30fr の CCRT 症例では、V20 を 30% 以下にする計画を作成するよう努めている。その後 ASTRO の QUANTEC project で 70 以上の報告の review が行われ、通常分割照射における有症状肺炎の発症は Vdose、平均肺線量 (MLD) との関連が高いことが確認され、V20 値および MLD 値と有症状 RP の発症率の関係にひとつの基準が提示された⁽²⁾ (表 1)。

一方、強度変調放射線治療 (IMRT) のような多門や回転照射後に全肺に広がる致死放射線肺炎発症の報告が散見され、広範な低線量照射の影響が示唆されている。低線量領域のパラメータとしては V5 (%) の報告が多い⁽³⁾が、VS5 (cc) (5Gy 照射されない肺の実容積) が特に肺障害との相関性が高かったという報告もある⁽⁴⁾。

その他の臨床因子

無論 DVH パラメータのみでの予測能には限界があり、他の因子の考慮も必要である。RP 発症のリスクが高い可能性があるとして報告されている患者・腫瘍因子としては、年齢 (高齢)、性別 (女性)、喫煙歴 (非喫煙者)、併存肺疾患 (間質性肺炎、COPD)、肺機能不良 (FEV1, DLCO, PaO2 低値)、腫瘍部位 (下葉)、腫瘍体積、病期、放射線治療以外の治療因子としては併用化学療法のタイミングやレジメなどがある。

表 1 QUANTEC による DVH 関連因子と有症状放射線肺炎の発症率 (文献 2)

DVH parameter	range	Symptomatic RP
V20	≤ 30%	≤ 20%
	7Gy	5%
	13Gy	10%
MLD	20Gy	20%
	24Gy	30%
	27Gy	40%

表 2 局所進行肺癌化学放射線同時併用時の線量制約の例 (兵庫がん、NCCN)

parameter	Hyogo CC	NCCN 2016
V20	≤ 30%	≤ 35%
MLD	≤ 16Gy	≤ 20Gy
VS5	≥ 1500cc	-
V5	-	≤ 65%
Risk score (PRS)	≤ 8	-

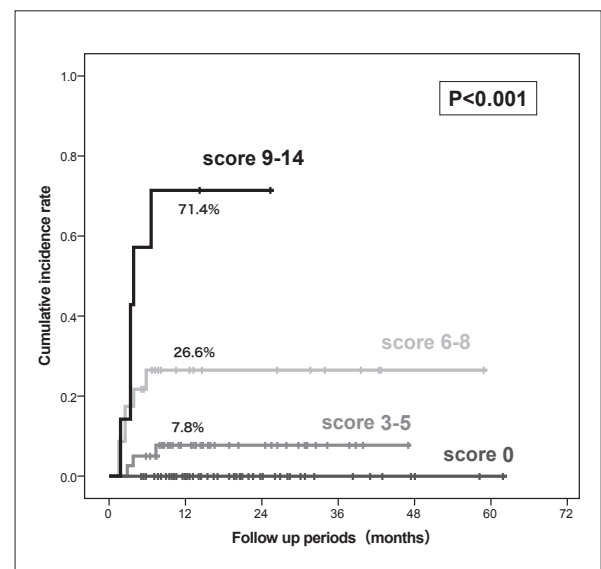
既往の照射歴や化学療法歴また近年種々のサイトカインや遺伝子型との関連性についても精力的に検討されており、特に TGF-β1 との相関性が注目されている。

非小細胞肺癌に対し同時性化学放射線療法を施行した国際多施設個別患者データ 836 例によるについての種々の因子を検討したメタアナリシスによると、有症状肺炎の発症率 29.8%、致死肺炎発症率 1.9% であり、有症状肺炎のリスク因子は多変量解析で V20、化学療法内容 (carboplatin + paclitaxel) であった⁽⁵⁾。

両因子を含めた発症予測モデル

前述のように我々は V20 ≤ 30% の制約下に局所進行非小細胞肺癌の CCRT を行ってきたが、その中でも時に重症の RP を経験した。そこでさらに V20 ≤ 30% 線量制約下で CCRT を行った 122 症例を対象に、重症 RP (グレード 3 以上) の発症と種々の DVH 関連因子およびその他の臨床因子との相関性を検討した。V20 高値の他に、VS5 低値、背景肺の肺線維化 (蜂巣肺) を認める場合、高齢の 4 因子が独立して重症 RP の発症と相関しており、これら 4 因子から以下の重症 RP の発症リスクスコアを提案した⁽⁶⁾ : PRS (リスクスコア) = 3 (if 年齢 ≥ 68 歳) + 5 (if CT 背景肺線維化スコア PFS ≥ 2) + 3 (if V20 ≥ 26) + 6 (if VS5 < 1500cc)。このリスクスコアとグレード 3 以上の RP の発症は強く相関しており (図 1)、さらに症例数を 250 例に増加し検討したところ、グレード 3 以上の発症のみでなく致死的な RP についても相関性が認められた。これらの結果に基づき、現在当院では非小細胞肺癌に対し 60Gy/30 回の CCRT を行う際には肺の線量制約として V20 ≤ 30% と共に、MLD ≤

図 1 非小細胞肺癌化学放射線同時併用症例における PRS (predictive risk score) とグレード 3 以上の放射線肺炎発症曲線 (文献 6 から改変)



16Gy、VS5 $\geq$ 1500cc、PRS $\leq$ 8を満たすように努めている(表2)。

考察とまとめ

今後日本でも局所進行肺癌に対してもIMRTの導入が進むと思われるが、その際にはV20やMLDに加えてV5、VS5などの低線量域の制約が重要になると考える。また今後の高齢化社会では高齢者や肺疾患合併症例など根治的治療の適応に迷う症例が増加すると予想され、複数のDVHパラメータの指標に加え年齢や背景肺の間質性変化の状況などを総合的に勘案することが必要となり、我々の提案したリスクスコアなどが選択の一助になるとと思われる。

最後にRPは根治的治療を目指す限りある程度の発症は避けられず、危惧するあまりに癌の治療が不十分なものになってはならない。上記の点を十分に考慮し、慎重な適応患者の選択と放射線治療計画の工夫および治療後の丁寧な経過観察が重要である。

文献

1. Tsujino, K., et al. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55, 110-115(2003).
2. Marks, L.B., et al. Radiation dose-volume effects in the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76, S70-76 (2010).
3. Yom, S.S., et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68, 94-102 (2007).
4. Wang, S.L., et al. Investigation of clinical and dosimetric factors associated with postoperative pulmonary complications in esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64, 692-699 (2006).
5. Palma, D.A., et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 85, 444-450 (2013).
6. Tsujino, K., et al. Combined analysis of V20, VS5, pulmonary fibrosis score on baseline computed tomography, and patient age improves prediction of severe radiation pneumonitis after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 9, 983-990 (2014).

口腔・消化管障害の予防と治療

●兵庫医科大学放射線医学教室 上紺屋憲彦

はじめに

放射線治療の目的は、腫瘍周辺の正常組織に対し、その重致死障害の修復が及ばない程の障害を与えることなく、腫瘍細胞を致死させることである。極言すれば正常組織の障害が問題とならなければ、どのような悪性細胞であろうと十分量の放射線を照射することで死に至らしめることが可能である。しかし実際には正常組織の障害が放射線治療のDose limiting factorとなることがほとんどであり、放射線治療の問題は有害事象の問題そのものである。放射線による障害は、急性障害が実質組織を構成する細胞への放射線の直接障害であるのに対し、晩発障害では血管・結合組織などの間質組織障害であり、前者の代表が

放射線治療中の急性口腔粘膜障害、後者の代表が照射線治療後の放射線肺炎・放射線直腸炎であろう。

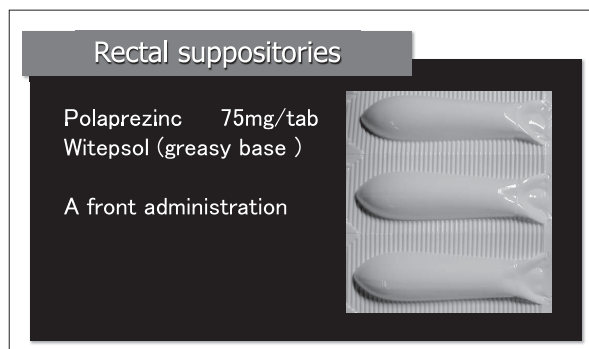
口腔粘膜障害

頭頸部の化学放射線治療での口腔粘膜障害は高精度放射線治療が可能となった現在でも必発である¹⁾。放射線口腔粘膜炎は、放射線の粘膜細胞への直接作用だけでなく、唾液腺分泌障害から口腔内乾燥、口腔内感染といった口腔内の炎症サイクルともいえるべき相互作用が原因となる。そのため口腔粘膜障害の予防として、乾燥に対しては保湿を、感染に対しては、口腔内の汚れを除去し、口腔内を清潔に保つことが必要である。当院では、口腔外科と連携し、放射線

治療開始前に口腔内のブラッシング指導、齲歯の処置を行っている。また治療中の刺激物、アルコール、喫煙の禁止は当然として、必要に応じて食事の形態についても栄養士の介入を求めている。口腔粘膜障害に対する治療は、アルギン酸ナトリウム²⁾、亜鉛製剤³⁾、等の報告があり、疼痛緩和剤として局所麻酔薬も使用される。急性期の放射線粘膜障害の発症機序は複雑であるが、活性酸素などの作用による口腔粘膜細胞障害もその一因である。亜鉛製剤は活性酸素消去作用、活性酸素産生抑制作用を有することが確認されている³⁾。我々の施設では、照射開始時から粘膜炎の発症予防も期待し、亜鉛製剤の内服・うがいを開始している⁴⁾。亜鉛製剤としては胃潰瘍治療薬であるポラプレジンクを使用。患部への付着性からカルメロースナトリウムを溶媒として使用している。ポラプレジンクの投与は、1回10mlを朝昼夕の3回、1分程含有させた後嚥下。服用後30分は飲食水を禁止した。当院の成績では、ポラプレジンク投与群では重症口内炎の発生率に於いて、明らかな有意差を認めている。

直腸粘膜障害

放射線性直腸炎は骨盤腔内への放射線治療の晩期合併症として、5-20%に発生する⁵⁾。近年高精度放射線治療によりリスク臓器線量の低減が可能になり粘膜障害の軽減が期待されるが⁶⁾、依然骨盤腔内への放射線治療での頻度が高い晩期合併症である。肛門痛、出血、貧血、直腸機能障害などで患者のQOLを低下させる。肉眼的には、粘膜の充血、発赤、浮腫、毛細血管の拡張像がみられ、易出血性である。放射線性直腸炎の治療は、ステロイド⁷⁾やスクラルファート⁸⁾、などの薬物治療やAPCなどの内視鏡的治療⁹⁾、高圧酸素療法¹⁰⁾の報告があるが、確立されたものは無い。晩期障害として発生した放射線性直腸炎は難治であり、薬剤投与は長期に及ぶことも多い。その結果、投与による粘膜の脆弱化や易感染性などの副作用が問題になる。当院では前立腺癌放射線治療後の放射線性直腸炎に対して亜鉛製剤を坐剤として製剤・投与している¹¹⁾。坐剤は基剤としてウイテプゾールを用い、坐剤1個あたりポラプレジンク75 mgを含有するように製剤した(図)。ポラプレジンクは内服投与では



図

安全性が高い薬剤であり、坐剤投与が長期に及んだ場合でも認容性は高いと考えられる。投与に伴う明らかな副作用を認めておらず、治療効果を認めた症例を経験している。

さいごに

近年、高精度放射線治療に伴う治療線量の増加、対象患者の高齢化に伴う心血管・代謝性疾患の併発とそれに対する抗凝固剤の投与等々、我々が放射線粘膜障害と対応しなければならない機会は少なくない。IMRT等によるリスク臓器の線量軽減に努めるのは当然として、真に患者に優しい治療となるべく、障害の予防と経過観察に更に時間を割くべきであろう。

【文献】

- 1) M.U.Naidu, G.V.Ramana et al : Chemotherapy induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis complicating the treatment of cancer, Neoplasia 6:423-431,2004
- 2) S.Katayama, J.Ohshita et al : New medicinal treatment for severe gingivostomatitis Int J Mol Med, 2: 675-679,1998
- 3) Ertekin MV, Koc M, Karslioglu, et al : Zinc sulfate in the prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis : a prospective, placebo controlled, randomized study Int J Radiat Oncol Biol Phys 58: 167-174. 2004
- 4) 上紺屋憲彦, 富士原将之: 放射線照射時の口腔粘膜障害予防と亜鉛. 治療別冊,87:36-40,2005
- 5) K. Leiper, A.I. Morrisa: Treatment of Radiation Proctitis. Clin Oncol. 19: 724-729, 2007
- 6) 須古信一郎, 江口洋之, 吉田健一、他: 強度変調放射線療法 (IMRT) 後における放射線性直腸炎24症例の臨床学的検討 日本消化器病学会雑誌 112 (7) : 1299-1308, 2015
- 7) Sherman LF et al: Factitial proctitis: a restudy at the University of Minesota. Dis Colon Rectum14: 281-285:1971.
- 8) Kneebone A et al: Effect of oral sucralfate on late rectal injury associated with radiotherapy for prostate cancer: A double-blind, ,randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 15;60 (4) :1088-97, 2004
- 9) 千野晶子ほか: 放射線性直腸炎の出血に対する治療戦略-Argon plasma coagulation (APC) の最適な治療方法;日消誌, 102 : 1405-1411, 2005

10) M. Nakabayashi et al: Treatment of a radiation-induced rectal ulcer with hyperbaric oxygen therapy in a man with prostate cancer. Urol. Oncol. 24: 503-508, 2006

11) 志方敏幸、中村豪志、日笠真一、他：ポラブレジン坐剤の品質試験と放射線性直腸炎に対する臨床評価 医療薬学 36 (8) : 549-556, 2010.

「頭頸部の放射線治療に伴う唾液腺障害とその対策」

●島根大学医学部放射線腫瘍学 猪俣 泰典

はじめに

唾液腺は放射線感受性の高い臓器として知られており、治療開始後まもなくして患者が口渇を訴えることはしばしば経験される。唾液腺有害事象の典型的な症状である唾液産生の低下による口渇は、急性期有害事象であるとともに晩期有害事象でもあるという点で特徴的である。本稿では唾液腺障害とその対策について概説する。

唾液腺の中で最も容積の大きい耳下腺は唾液の60%を産生しており、有害事象を評価するための重要臓器として認知されている。顎下腺や舌下腺は軽視されがちであるが、頭頸部癌の放射線治療では少なくとも治療開始時から40-45Gy程度までは照射範囲内に顎下腺や舌下腺を含めざるを得ない場合が殆どであることが関係しているのかもしれない。顎下腺の注目度は低いが唾液成分であるムチンのほとんどを産生しており、粘膜のバリア機能を保つために重要な働きをしている。

唾液腺障害の容積-線量関係と耐容線量

唾液腺の全容積を照射した場合、唾液腺機能の一時的な損失による口腔乾燥症は10-20Gy、永久的損失による口腔乾燥症は25Gyで生ずる。臓器別のlabeling indexと有害事象発現の潜伏期を比較した検討では、labeling indexが小さいほど有害事象の潜伏期は長くなるが、唾液腺のみはlabeling indexが小さいにもかかわらず潜伏期が極端に短いことが示されている⁽¹⁾。このことは耳下腺の有害事象が治療中に生じて線量によってはそのまま治療完了後も継続する理由として、晩期障害発症までの潜伏期が極端に短いと考えることの妥当性を裏付ける。

耳下腺をすべて含めて照射した場合の照射開始後1年間の経時的な唾液流量率を分析した検討では、10Gyでは2ヶ月後以降は65%程度を維持してそれ以上低下しなかった。15Gyでは同様に4ヶ月後以降は30%程度を維持した。しかし、20Gy以上では8ヶ

月の時点で10%にまで低下した。さらに耳下腺の頭側半分に照射した場合と尾側半分に照射した場合とでは、照射後1年経過した時点で唾液流量率が大幅に異なり、頭側半分では約40%であったのに対し尾側半分では65%と尾側半分照射した場合に唾液分泌機能がよく保たれた。

急性期での線量-唾液流量率は耳下腺の頭側半分照射した場合と尾側半分照射した場合とで差はほとんど見られず、40Gy照射してもともに80%程度を維持した。耳下腺を100%含めて照射した場合でも30Gyの照射で60%を維持した。唾液流量率は線量に応じて低下するものの、その程度はゆるやかであった。

それに対して晩期（照射後1年）での線量-唾液流量率は耳下腺の頭側半分照射した場合と尾側半分照射した場合とで大きく異なり、40Gy照射後では頭側半分では約40%であったのに対し尾側半分では80%と、尾側半分照射した場合に唾液分泌機能がよく保たれた。急性期と同様に唾液流量率は線量に応じて低下したがその程度は大きく、耳下腺全体に照射した場合では20Gy以上照射すれば10%にまで低下した⁽²⁾。

IASTROが発行している「放射線治療計画ガイドライン（2016年版）」付表1、通常分割照射における正常組織の耐容線量の耳下腺の項目に掲載されている耳下腺の3分の2以上照射された場合の耐容線量はTD5/5が32Gy、TD50/5が46Gyとなっている。同じく付表2、QUANTECによる正常組織の耐容線量では耳下腺のendpointを「長期間の耳下腺機能が放射線治療前の25%未満にまで低下した場合」と定義している。これらはおおよそ耳下腺の3分の1が照射されなければ、口渇が日常生活に大きな影響を与えない程度の唾液の産生には十分であるとするこれまでの考えとおおよそ合致する。

IMRTによる治療を行った際に耳下腺の線量-効果の関係を分析した最近の報告では、患側耳下腺の平均線量を25Gy程度とし、対側患側耳下腺の平均線量

を20Gy未満にすれば唾液分泌低下はまれであるとしている⁽³⁾。今後の唾液腺に対する耐容線量を評価する上で注目すべき結果である。

唾液腺障害対策

ピロカルピン塩酸塩は緑内障の治療に用いられている薬剤であり、唾液腺のムスカリンM3受容体に直接作用して唾液の分泌を促進する。このために頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善に用いられている。ピロカルピン塩酸塩による6つの前向き無作為化臨床試験を分析した結果では、同薬剤を照射期間中に投与することで唾液量が増加し放射線治療後3-6カ月後の口渇感を改善しうることが示されている⁽⁴⁾

Rodeらの検討では3D-CRT以前の方法による唾液腺障害に対するピロカルピンの効果を分析している。従来方法では照射中および照射後6週間ピロカルピンを投与しても照射後6カ月以降はほぼ完全に唾液の分泌機能は損なわれていた。しかし、照射中に抗コリン剤のビペリデンを投与し、照射後6週間ピロカルピンを投与した場合には照射後1年の時点で照射前の20%程度、唾液分泌が見られたと報告している⁽⁵⁾。唾液腺を耐容線量以下に出来ない場合の一つのヒントとなり得る。

おわりに

放射線治療に伴う唾液腺障害は患者のQOLを大きく損ない得るだけに、今後も頭頸部癌の治療を行う上で同障害の防止・予防は重要なテーマである。AdhAQP1 (アデノウイルスベクター)を用い、損なわれた唾液腺機能を劇的に回復させる研究も行われており、放射線治療後の口渇症に苦しむ方々への福音となるかもしれない。

参考文献

1. Vissink A, Mitchell JB, Baum BJ, et al. Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head-and-neck cancer patients: success and barriers. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. phys. 2010; 78 (4) : 983-991.
2. Konings AWT, Cotteleer F, Faber H, et al. Volume effects and region-dependent radiosensitivity of the parotid gland. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. phys. 2005; 62 (4) : 1090-1095.
3. Thor M, Owosho AA, Clark HD, et al. Internal and external generalizability of temporal dose-response relationships for xerostomia following IMRT for head and neck cancer. Radiotherapy and Oncology 2016 ; (in press)
4. Yang Wei-fa, Liao Gui-ging, Hakim SG, et al. Is pilocarpine effective in preventing radiation-induced xerostomia? A systematic review and meta-analysis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. phys. 2016; 94: (3) : 503-511
5. Rode MR, Smid L, Budihna M, et al. The effect of pilocarpine and biperiden on salivary secretion during and after radiotherapy in head and neck cancer patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. phys. 1999; 45: (2) : 373-378