

【高気圧酸素治療エビデンスレポート】

放射線障害(Delayed radiation injury)

丹羽 康江*¹⁾ 大栗 隆行*²⁾ 合志 清隆*³⁾
 (* : 学術委員会)

宇治徳洲会病院 放射線治療科¹⁾

産業医科大学病院 放射線治療科²⁾

琉球大学病院 高気圧治療部³⁾

I. 概略

がん治療の3本柱は、外科療法、化学療法、放射線治療であるが、わが国では現在、がん患者全体の1/3に放射線治療が適用されており、年々その割合が増加しつつある。欧米でのがん患者の放射線治療適用の割合は2/3であり、わが国でも今後ますます放射線治療の患者数が増加するものと推定されている¹⁾。

放射線治療はX線、γ線、電子線だけではなく陽子線、炭素線、中性子線など使用する線種の多様化や強度変調放射線治療、画像誘導放射線治療、スポットスキニングなど使用する装置の高精度化も進化し、より腫瘍に高線量を照射することが可能になり、以前の放射線治療に比べ局所制御率が向上してきている。

その結果、早期がん症例では、従来から放射線治療のよい適応疾患とされてきた喉頭がん、舌がん、子宮がんに加え、近年では前立腺がん、肺がん、肝がん、食道がんなどで外科療法と同等以上の治療成績が得られるようになり、局所の進行がんに対しても外科療法、化学療法と併用した集学的治療法によって根治性が向上している。がんの治癒あるいは長期生存を得られる一方で、放射線障害の一つである晩期有害事象(晩期障害)により生活の機能制限を受ける事例も多くなっている。

晩期障害の原因や過程は複雑であるが、組織学的変化で共通していることは最小動脈を中心とした血管閉塞や異常血管からの出血、その後の線維化や中枢神経系でのグリオーシスが認められることである^{2,3)}。組織の虚血性変化と線維化は実質細胞や幹細胞の枯渇から消失に至り、これらは2次的な組織障害を来す

ことになる。さらに異常血管からの持続性の大量出血や組織感染の合併は極めて重篤な病態を招き、これらに対する治療法も確立されておらず、病変部の外科切除が確実な手段として行われている。

軟部組織の創傷治癒過程には組織線維化と新生血管形成(neovascularization)が必要であり、この2つの作用から注目されているのが高気圧酸素治療(hyperbaric oxygen therapy, HBO2)である⁴⁾。特に、HBO2による新生血管形成の血管新生(angiogenesis)に加えて⁵⁾、骨髄幹細胞ないし前駆細胞の動員と定着による血管発生(vasculogenesis)がHBO2により促進されることがわかり⁶⁻⁸⁾、晩期障害に対する唯一有望な治療法としての期待が高まっている⁹⁾。

II. 治療結果

晩期障害に対するHBO2の効果をみた14のランダム化比較試験(RCT)があり(対象:753例)、骨壊死を伴う皮膚粘膜の改善作用(RR: 1.3, 95% CI: 1.1-1.6, p=0.003, 対象:246例, 報告:3件)が示され、さらに骨壊死の手術後での創離開が少なくなっている(RR: 4.2, 95%CI: 1.1-16.8, p=0.04, 対象:264例, 報告:2件)¹⁰⁾。また、この報告のなかで1つずつのRCTに過ぎないが、放射線による直腸炎でHBO2の治療効果が示され(RR: 1.72, 95%CI: 1.0-2.9, p=0.04)、皮弁形成術後(RR:8.7, 95%CI: 2.7-27.5, p=0.0002)と片側下顎骨切除術後(RR:1.4, 95% CI: 1.1-1.8, p=0.001)の状態とともにHBO2の効果が示されている。また、放射線治療後の抜歯の組織治癒でのHBO2による改善が示されているが(RR:1.4, 95% CI:1.1-1.7, p=0.009)、脳・脊髄の中枢神経系の

晩期障害では比較対照試験が行われておらず、その効果は明らかではない。その他の臓器での晩期障害におけるHBO2の治療効果はRCTで示されていない。以下に臓器別の晩期障害とHBO2について具体的な治療結果について紹介する。

A) 下顎放射線骨壊死

頭頸部癌に対する放射線治療後に発生した下顎骨の放射線骨壊死 (osteoradionecrosis, ORN) に対するHBO2は1970年代から使用されている。下顎骨ORNの発生頻度は照射線量に依存し60Gy未満では発生率0%であるが、60-70Gy:1.8%, 70Gy以上では9%といわれている¹¹⁾。Marxらによる268症例の治療結果は68%がstage III (病的骨折、瘻孔形成と下顎骨下部への広がりを含む) で下顎骨切除と再建術の処置を必要としたが、全例が成功したとしている¹²⁾。これに対してAnnaneらはプラセボ群 (酸素9%窒素91%混合ガス) との比較検討の結果ではHBO2は無効と結論している¹³⁾。しかしAnnaneらの対象とした60例はMarxらのstage I (病的骨折、瘻孔形成ないし下顎骨下部への広がり1つがみられる) であり、一般的に良好な治療結果が得られることから、そのHBO2の否定的な結論は疑問視されている。むしろ従来の結果をまとめたレビューでは371例の下顎骨ORNのうち310例83.6%は効果的であった¹⁴⁾。

B) 放射線性膀胱炎

放射線性膀胱炎の症状は血尿、尿意逼迫、疼痛などであり、病理学的には粘膜浮腫、毛細血管拡張、粘膜下出血、閉塞性動脈内膜炎、平滑筋萎縮が特徴的な所見である^{2,9)}。放射線性膀胱炎に対するHBO2を行った17論文をまとめたレビューでは、257例中196例 (76.3%) が部分的または完全に治癒しており、さらに血尿発症から6ヶ月以内にHBO2を開始すると治癒率が96%に向上するとされる¹⁴⁾。

C) 放射線性直腸・腸炎

この臓器障害の199例の治療例のレビューがされており、このなかで41%が完全治癒で、全体で86%に何らかの改善がみられ、全く反応がみられなかったのは14%とされている¹⁴⁾。また、1つの再発性の直腸炎の150例を対象としたRCTでは、平均して2年間の観察期間のなかで改善率を対照群と比較すると88.9%と

62.5% ($p=0.00009$) であり、32%のリスク軽減が示されている¹⁵⁾。

D) その他の領域の障害

喉頭壊死: 喉頭摘出術を必要とする強い障害を呈した43例中37例 (86%) が声帯温存でき、周囲の軟部組織壊死も50%以上の改善が80%以上に認められる¹⁴⁾。

胸壁障害: 乳癌術後放射線治療後にまれに起こる。軟部組織の壊死、胸骨・肋骨まで及ぶ壊死の場合には有茎皮弁などの再建術を要するが、術前HBO2で治療に成功している¹⁶⁾。

腔潰瘍: 高線量率小線源治療で局所的に高線量が照射されると腔潰瘍や腔ろう (膀胱、小腸、直腸など) に対するHBO2は70-80%以上で改善が認められ、さらに術前HBO2で手術合併症を減じる効果がある¹⁴⁾。

四肢放射線障害: 原発性腫瘍に対する放射線治療後に限られたものであるが、HBO2が行われた17例のなかで11例は完全回復している¹⁴⁾。

放射線性脊髄炎: Hartは5名の放射線脊髄炎にHBO2を行い、全例に感覚障害の改善を認めたが、運動麻痺の改善には至らなかったと述べた¹⁵⁾。Calabroは照射12ヶ月後に発症した横断性脊髄炎に対して、HBO2を行い臨床症状およびMRI所見上の改善を認めたとしている¹⁷⁾。

脳壊死: 小児例の放射線障害10例に20-40回のHBO2 (2-2.4ATA, 90-120分) が行われ、全例に改善または症状安定が得られたとの報告がある¹⁸⁾。さらに、29例を対象とした治療結果では58%に症状改善が得られ、69%にはステロイドが減量されたとの報告がある¹⁹⁾。

視神経炎: 有効と無効の報告が混在しており、発症72時間以内にHBO2の開始で有効であるとの4症例の治療報告があるが²⁰⁾、治療効果は明らかではない。

腕神経叢・仙骨神経叢障害: HBO2が疼痛除去に有効であった症例の報告もあるが、34例の二重盲検無作為化試験では、HBO2により感覚性麻痺の改善は認められたが腕神経叢障害の改善は認められていない²¹⁾。

E) 晩期障害の予防

高線量の放射線が照射された領域に、照射にともなう壊死を高率で発生させるリスクの高い手術が予定されたとき、術前に予防的なHBOを行うことが有効とされ、欧米では行われている。下顎骨に少なくとも68Gy照射された患者について抜歯前HBO2とペニシリンの2群で前向き無作為比較試験を行った結果、顎骨壊死はHBOグループ(5.4%)が有意にペニシリングループ(29.9%)より少なく抜歯前HBOによる予防効果が示された¹²⁾。照射骨へのインプラント治療についても予防的なHBO2が有効とされ、Uedaは92.3%のインプラント成功率を報告している²²⁾。

転移性脳腫瘍に対する定位放射線治療後の4~6カ月と比較的早い段階で放射線障害が生ずることから、この時期にHBO2を行うことで放射線障害が顕著に抑制されると101例を対象とした報告があり、1年後の放射線障害が起こる可能性が単変量解析で示され(HBO2: 2%, 対照群:36%, $p<0.02$)、多変量解析ではHBO2の高い有効性が示唆されている(OR: 4.34, 95%CI: 0.86-21.70, $p=0.07$)²³⁾。その他には骨盤の軟部組織障害に対する術前予防的なHBO2で5例中2例が奏効した報告がある²⁴⁾。

Ⅲ. プロトコール

晩期障害に対して定まったHBO2の治療パターンはないが、2~2.4ATAの90分間で日に1回が30~40回行われ、組織による平均の治療回数に多少の差がみられるが、下顎骨では30回であり、その他の軟部組織は40回が1つの目安とされている^{10,25)}。中枢神経系の脳の晩期障害には20~60回のHBO2が行われている¹⁹⁾。さらに、多くの場合に40回をめどに治療効果の評価がなされ、場合によっては60回まで続けられることもある²⁵⁾。また、中田らは放射線膀胱炎のHBO2では2ATAの90分間の治療として平均して62回を行っている²⁶⁾。

Ⅳ. その他の臨床事項

最大の懸念は腫瘍再発リスクの増加に関するものであるが、放射線障害に対するHBOが悪性腫瘍の成長を促し、休眠中の腫瘍を再活性化する原因になるの

ではないかという懸念に対して、多数の臨床成績あるいは実験結果は否定的である^{14,27,28)}。

V. まとめ

放射線治療による晩期障害の治療では、病変部の広範な外科的切除が行われることがあるが極めてリスクが高く、この病態に対して保存的治療のなかでHBO2が唯一有効な治療手段と判断してよいと考えられる。軟部組織や骨組織での晩期障害にはHBO2による積極的な治療が望まれる一方で、治療効果をより明確にするために各種臓器における晩期障害を対象とした多施設でのRCTの実施が望まれる。

参考文献

- 1) 手島昭樹: 2011年度 全国放射線治療施設構造調査の解析結果 第1報. 日本放射線腫瘍学会 (<http://www.jastro.or.jp/aboutus/child.php?eid=00025> 2012/8/24)
- 2) Moss WT, Brand WN, Battifora H: Radiation oncology: rationale, technique, results. St. Louis: CV Mosby; 1979. pp246-251.
- 3) Kondziolka D, Lunsford LD, Claassen D, Maitz AH, Flickinger JC: Radiobiology of radiosurgery: Part I. The normal rat brain model. Neurosurgery 1992; 31: 271-279.
- 4) 合志清隆: "The Hyperbaric Research Prize" 受賞にみる医学研究の重要性. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2008; 43: 75-77.
- 5) Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, et al: Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. Arch Surg 2000; 135: 1293-1297.
- 6) Thom SR, Bhopale VM, Velazquez OC, et al: Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006; 290: H1378-1386.
- 7) Milovanova TN, Bhopale VM, Sorokina EM, et al: Hyperbaric oxygen stimulates vasculogenic stem cell growth and differentiation in vivo. J Appl Physiol ; 2009; 106: 711-728.
- 8) Thom SR, Milovanova TN, Yang M, et al: Vasculogenic stem cell mobilization and wound recruitment in diabetic patients: increased cell number and intracellular regulatory protein content associated with hyperbaric oxygen therapy. Wound Repair Regen. 2011;19: 149-161.
- 9) Jain KK: Hyperbaric oxygen therapy in the management of radionecrosis. In: Jain KK, editor.

- Textbook of hyperbaric Medicine. MA: Hogrefe and Huber Publishers; 2009. pp177-187.
- 10) Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C: Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD005005.
 - 11) Bedwinek JM, Shukovsky LJ, Fletcher GH, Daley TE: Osteonecrosis in patients treated with definitive radiotherapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and naso-and oropharynx. *Radiology*. 1976;119: 665-667.
 - 12) Marx RE, Johnson RP, Kline SN: Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc*. 1985; 111: 49-54.
 - 13) Annane D, Depondt J, Aubert P, et al: Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 4893-4900.
 - 14) Feldmeier JJ: Hyperbaric oxygen therapy and delayed radiation injuries (soft tissue and bony necrosis) : 2012 update. *Undersea Hyperb Med* 2012; 39: 1121-1139.
 - 15) Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, et al: Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Sep 1;72 (1) :134-143.
 - 16) Hart GB, Mainous EG: The treatment of radiation necrosis with hyperbaric oxygen (OHP) . *Cancer*. 1976; 37: 2580-2585.
 - 17) Calabrò F, Jinkins JR: MRI of radiation myelitis: a report of a case treated with hyperbaric oxygen. *Eur Radiol*. 2000;10: 1079-1084.
 - 18) Chuba PJ, Aronin P, Bhambhani K, et al: Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced brain injury in children. *Cancer*. 1997; 80: 2005-2012.
 - 19) Warnick R, Gesell LB, Breneman J, et al: Hyperbaric oxygen is an effective treatment for radiation necrosis of the brain. *Neurosurgery*. 2002; 51: 560.
 - 20) Guy J, Schatz NJ: Hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced optic neuropathy. *Ophthalmology*. 1986; 93: 1083-1088.
 - 21) Pritchard J, Anand P, Broome J, et al: Double-blind randomized phase II study of hyperbaric oxygen in patients with radiation-induced brachial plexopathy. *Radiother Oncol* 2001; 58: 279-286.
 - 22) Ueda M, Kaneda T, Takahashi H: Effect of hyperbaric oxygen therapy on osseointegration of titanium implants in irradiated bone: a preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1993; 8: 41-44.
 - 23) Ohguri T, Imada H, Kohshi K, et al: Effect of prophylactic hyperbaric oxygen treatment for radiation-induced brain injury after stereotactic radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 67: 248-255.
 - 24) Pomeroy BD, Keim LW, Taylor RJ: Preoperative hyperbaric oxygen therapy for radiation induced injuries. *J Urol* 1998; 159: 1630-1632.
 - 25) Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE, Feldmeier J: Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. *Cancer* 2012; 118: 3860-3868.
 - 26) 中田瑛浩, 吉田泰行, 中田浩子, 他: 前立腺癌, 子宮頸癌, 膀胱癌, 直腸癌の放射線治療により生じた放射性膀胱炎に対する高気圧酸素治療の長期予後. *日本高気圧環境・潜水医学会雑誌* 2013; 48: 171-174.
 - 27) Granowitz EV, Tonomura N, Benson RM, et al: Hyperbaric oxygen inhibits benign and malignant human mammary epithelial cell proliferation. *Anticancer Res*. 2005; 25: 3833-3842.
 - 28) Feldmeier JJ, Heimbach RD, Davolt DA, et al: Does hyperbaric oxygen have a cancer causing or promoting effect? A review of the pertinent literature. *Undersea Hyperb Med* 1994; 21: 467-475.