

令和元年6月3日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10382

研究課題名(和文)放射線治療後晩期有害事象に対する高気圧酸素療法の研究

研究課題名(英文)Hyperbaric oxygen therapy for late toxicities caused by radiation therapy

研究代表者

松下 晴雄(MATSUSHITA, Haruo)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：20302250

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 700,000円

研究成果の概要(和文)：当施設の高気圧酸素療法を調査し、放射線治療後晩期有害事象に対して施行された症例について分析した。また、他施設の研究報告を調べるため放射線治療関連学術大会に出席した。結果として、副作用の発生頻度と重篤さ、および治療奏功により得られる利益のインパクトが大きい疾患の一つに放射線治療後直腸潰瘍があると考えられた。そのため、放射線治療の副作用対策特集が組まれたのを機会に原稿を投稿し、これが書籍に掲載された。また、当施設で高気圧酸素療法のデータベース化に取り組んだ。副次的に従来紙ベース運用であったオーダーシステムを病院情報端末上で可能にし、紙台帳のみであった実施記録も病院端末上に記録されるようになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化社会で放射線治療を受けるがん患者は増加し、治療成績向上とともにいわゆる「がんサバイバー」も急増している。このため、必然的に放射線治療後の晩期有害事象対策は重要さを増していくと考えられる。放射線治療後晩期有害事象に対しては、一般的には難治性という理解が広く知れ渡っていると考えられ、高気圧酸素療法が有用な治療ツールとなりえることは十分知られているとは言えず、欧米に比しても遅れている。今回の研究にて高気圧酸素療法が放射線治療後直腸潰瘍に対して特に有用であることが確認され、これを書籍に掲載できたことで、ある程度の情報発信ができたものと思われる。

研究成果の概要(英文)：I investigated Hyperbaric Oxygen Therapy(HBOT) in our hospital and analyzed about cases with late toxicities after radiation therapy. In addition, I attended at radiation therapy-related academic meetings to check the studies of other facilities. As a result, I found that radiation-induced rectal ulcer was one of the most severe and common radiation toxicities that HBOT could give a big impact by healing. Therefore I contributed a manuscript to a special number featuring about side effects of radiation therapy, and this was published in the book. In addition, I played a part in making database of HBOT in our hospital. Taking opportunity, order system of HBOT was built in our hospital information system (HIS), and the HBOT records came to be reviewed on the HIS.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：高気圧酸素療法 放射線治療 晩期有害事象 直腸潰瘍

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんの根治的治療選択の中で比較的侵襲が少ない放射線治療は、特に高齢者や合併症を持った患者さんに対する治療として適しており、治療症例数が増加を続けている。根治的放射線治療においては腫瘍への投与線量と周囲臓器の耐容線量の関係から一定の割合で晩期有害事象の発生を受け入れざるを得ないのが現実である。晩期有害事象への対策は準備しておくべきであるが、現状では確立されていない。

一方、高気圧酸素療法は潜水病や一酸化炭素中毒、脳梗塞、嫌気性菌感染症に対する治療などの疾患に対し利用されているが、放射線治療増感効果を狙っての癌の放射線治療との併用や、放射線治療後の晩期有害事象に対する治療としても使用されてきた。放射線治療後晩期有害事象は難治性であると考えられているが、高気圧酸素療法はこれらに対する根治的治療手段として有望視されている。高気圧酸素療法は低侵襲で副作用の少ない治療であるがその治療法の標準化や効果判定に関しては研究報告が少なく、十分な研究が行われていないのが状況である。

2. 研究の目的

比較的高頻度で見られ、かつ難治性晩期放射線有害事象である骨・脳壊死、尿路・消化管・皮膚潰瘍や四肢浮腫に対する治療方法を確立するため、これらの治療として有望視されている高気圧酸素療法についての研究が必要と考えられた。有効性の判定には前向き試験による評価が望ましいが、現時点では治療内容の解析や症例数が少ないことから困難と考えた。今回の研究目的は放射線治療後晩期有害事象に対する高気圧酸素療法施行の現状把握と最適化への準備である。

3. 研究の方法

当院で施行された晩期放射線有害事象に対する高気圧酸素療法症例について原疾患、病期、年齢、合併症、がんの治療内容、放射線治療内容、有害事象の種類、放射線治療から有害事象発生までの期間、晩期放射線有害事象に対する治療歴、高気圧酸素療法の試行回数、終了直後の状態、終了後、1,3,6,12,24,36 か月後の状態、治療効果の評価、治療効果出現までの期間、高気圧酸素療法の有害事象、などについてデータ集積を行った。岩手医科大学病院と連携し、同施設のデータ集積も行う予定であったが実現できなかった。

今後の研究継続のため、HBOT の効果判定として必要と思われるデータの項目を検討した。

4. 研究成果

当施設で施行された高気圧酸素療法症例の調査の結果、放射線治療後の晩期有害事象のうち高気圧酸素療法が最も有用である疾病の一つに、放射線治療後の腸管潰瘍、特に子宮癌などに対して小線源治療を併用して高線量が投与された結果生じる直腸潰瘍があると考えられた。治療開始後 10 回目程度と比較的開始早期から症状の改善は出現していたが、潰瘍の治癒までには通常 30 回ほどの高気圧酸素療法が必要と思われた。3 例施行された 3 例とも放射線性直腸潰瘍は治癒し、以後の再燃も認めず、癌の再発も観察記録内には認めなかった。

放射線性直腸潰瘍以外の症状で施行されていたものとして、頭頸部癌への放射線治療後の顎骨壊死や骨髄炎、食道癌への放射線治療後の放射線性脊髄症、前立腺癌への放射線治療後の直腸粘膜毛細血管拡張症からの下血、子宮癌への放射線治療後の血尿、乳癌への術後放射線治療後の上肢浮腫、子宮癌放射線治療後の下肢浮腫、頭頸部放射線治療後の末梢神経障害の症例も調査を行った。症状改善傾向の症例も多く認めたが、前記の腸管潰瘍のような完全完解というような明確な治療効果として示すことが困難であった。

高気圧酸素療法の有害事象では、耳痛以外には大きな自覚的副作用は見られなかったが、頸部浮腫、上気道狭窄を認めた症例で酸素投与による CO₂ ナルコーシスと考えられる症例が認められた。気胸のリスクがある症例に対しての施行にはすでに注意が呼びかけられているが、CO₂ ナルコーシスのリスクのある症例にも厳重な注意が必要と考えられた。

岩手医科大学など他施設の臨床成績の集積と、当施設の臨床データ統合を考えていたが、データ持ち出しなどの準備が十分行えず、今回は行えなかった。今後の研究課題と考える。

研究結果報告の一環として、放射線治療後晩期有害事象の病態及び高気圧酸素療法が奏功するメカニズムの推測などを含めた報告を書籍紙面上で行った。これは技術情報協会での出版の「がん治療でおこる副作用・合併症の治療法と薬剤開発」という書籍名にて 2018 年 8 月 31 日に刊行された。日本医学放射線学会や放射線腫瘍学会学術集会における発表についてはテーマや時期がうまく合致せず、発表の機会が得られなかったが、北日本腫瘍学研究会や晩期通カンファレンスなどの学術集会において、放射線治療の晩期有害事象やその治療方法において、特に高気圧酸素療法の適応疾患や治療効果について情報発信を行った。気仙沼市立病院や県立大船渡病院などでも職員向けの講演においても放射線治療の副作用及びその治療法に関して講演を行い、放射線治療後晩期有害事象において高気圧酸素療法の適応となる疾患があること、およびその治療効果などについて情報を発信した。当施設における院内勉強会レベルでの発表機会もあり、高気圧酸素療法の有用性のある程度広めることができたと考えている。

また、当施設では以前は高気圧酸素療法開始依頼が紙ベースで行われており、高気圧酸素治療実施記録も病院情報システム上には反映されていない状況であった。東北大学病院高気圧酸素療法室のスタッフ、主に medical engineer の方々と面談し、現時点での高気圧酸素療法を行

う上での問題点や望まれるシステム構築などについてディスカッションを行った。結果として本研究におけるデータベース構築準備に関連して、副次的に病院情報システム上でオーダーができるようなシステムが構築されることとなり、また、実施記録も病院情報システム上で入力されるようになった一面があると考えられる。このような進歩において今回の研究費によるPC購入などは大変有用であったと考えている。

当施設での高気圧酸素療法へのアクセスが容易になったということで、今後の治療症例数増加や治療成績の記録という点で大きな進歩であったと考えられる。

2018年4月の診療報酬点数改正にて、放射線治療後の晩期有害事象を含む慢性疾患に対する高気圧酸素療法の保険点数が、200点/日から3000点/日に大幅に増点となった。一方で、このような慢性疾患に対する高気圧酸素療法試行回数が30回まで制限が設けられた。この制限による成績への影響や、最適試行回数の研究などは今後の課題である。すでに、2019年の医学放射線学会総会でも放射線治療部門の教育講演にて高気圧酸素療法が取り上げられるなど、本治療法は今後注目を浴び、さらなる研究の継続が必要となる可能性が感じられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計1件)

「がん治療で起こる副作用・合併症の治療法と薬剤開発」技術情報協会 2018年
総508ページ

第2章 放射線治療で起こる副作用の病態と実臨床での具体的対処法

10節 放射線性直腸炎 松下晴雄 P243-254

〔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：

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：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：有賀久哲

ローマ字氏名：Ariga Hisanori

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。