担当：勝良剛詞

歯学科 4 年生講義　歯科放射線学

放射線治療

I. 代表的な口腔がん治療

・外科療法（手術）

利点：術後の予測をつけやすい、病気の大きさや病期に左右されない、繰り返し行える。

欠点：切除範囲が大きくなると機能の温存が困難、患者の全身状態に左右される。

特徴：口腔の環境が術中・術後の合併症と関連し、術中・術後の合併症は術前の歯科受診で予防可。

・放射線治療（放射線療法）

利点:機能，形態を温存に優れる、患者の全身状態に左右されにくい、手術不可能部位の治療が可能。

欠点：術後の予測がつけにくい、病気の大きさや種類に効果が左右される、繰り返し行えない、周囲正常組織の被曝が避けられない、誘発癌の可能性がある。

特徴：治療中の口の状態が治療成績と関連し、治療中の有害事象は治療前の歯科受診で予防でき、治療後の有害事象は治療後の定期歯科受診で予防できる（放射線治療を理解している歯科医師の存在が重要)。

・薬物療法（化学療法）

利点：機能，形態を完全に温存できる。

欠点：患者の全身状態に左右され、口腔がんではあくまで上記の補助療法であり、治療中の副作用は急激に起きる。

特徴：治療中の口の状態が治療成績と強く関連し、治療中から治療後一定期間の可能な歯科治療が限定される。

II. 放射線治療とは

電離放射線を利用し、腫瘍細胞を死滅させ治癒に導く治療

電離放射線： DNA を損傷させ、細胞を傷害したり死滅させたりする電離作用を有する放射線

Ⅳ. 放射線の影響

・分子レベル

DNA 損傷：間接作用によるものが 70%、直接作用によるものが 30%、1Gy で Single-strand break（SSB）が 1000 個、Double-strand break（DSB）が 40 個起こる。

・細胞レベル

放射線による細胞死には増殖死と間期死がある。通常行われる放射線治療では，リンパ球のような放射線感受性の非常に高い細胞を除き、大線量の放射線が必要となる間期死は起こらない。

増殖死：細胞が何回か分裂を繰り返しながら分裂速度が低下し死に至る現象。最終的に機能細胞が減少しそれらの細胞から構成される組織が機能しなくなること。

間期死：増殖死の様な細胞分裂をすることなく照射直後に死に至り組織障害を起こす現象。
間期死には病的な死（ネクローシス）、オートファージ様細胞死、プログラム死（アポトーシス）がある。

・細胞死シグナルと細胞生存シグナル

放射線が細胞死に照射されると細胞死シグナルと細胞生存シグナルが発生・活性化する。これらのバランスで放射線による細胞レベルの影響が決まる。

細胞死シグナル：DSB が起きるとセンサーとしてのタンパク（ATM,ATR キナーゼ）が活性化し、主にリン酸化を介してトランデューサー（Chk1,Chk2）がエフェクター（Cdc25A,Wee1）に損傷を伝達し、エフェクターから様々な応答タンパク（G2/M では Cdc25C）が放出され、細胞停止を起こし、DSB 修復が起こる。がんの様にＰ53 の変異があると、細胞停止や DSB 修復が不完全になり細胞死シグナルが発生。

細胞生存シグナル：頭頸部がん等で過剰発現している細胞膜の EGFR が放射線により自己リン酸化し MAP キナーゼや PI3 キナーゼが活性化することで、生存シグナルが活性化する。

・組織レベル

組織の放射線感受性を考える上でベルゴニエ・トリボンドーの法則が基本概念になる。

ベルゴニエ・トリボンドーの法則：これは組織の放射線感受性は細胞の分裂頻度の高いものほど、将来行う細胞分裂の回数が多いものほど，形態や機能の分化度が低いのものほど放射線感受性が高いとする法則。

L-Q モデル：DNA の DSB と SSB での修復を考慮した臨床に近いモデル。
早期反応組織や腫瘍はアルファベータ比が大きく（約 10）、生存率は線量に依存し、晩期反応組織はアルファベータ比が小さく（約 3）、生存率は線量率に依存。

生物学的効果線量（Biological effective dose: BRE）：照射効果をアルファで割った値で、分割照射における照射効果を比較するのに用いられる。

Ｖ．治癒率（放射線感受性）を左右する因子

・細胞周期：細胞周期により放射線感受性が異なる。
放射感受性は、M 期＞G2 期＞G1 期 ＞S 期である。
S 期は相同組み換え修復が起り放射線抵抗性になる。

・酸素効果：組織内の酸素分画（酸素濃度）により放射線感受性が異なる。
放射線感受性は、酸素性細胞＞低酸素細胞である。
酸素性細胞：酸素濃度が高い領域にある細胞。
低酸素細胞：酸素濃度が低い領域にある細胞。
酸素により発生したラジカル（活性酸素）により、放射線による DNA の損傷を固定されるため、酸素性細胞は放射線感受性が高くなる。

・温熱効果：加温により放射線感受性が上昇する。
熱感受性は、S 期＞G2 期＞M 期＞G1 期である。
加温による酸素効果の増強と S 期は熱に対し高感受性であるため放射線感受性が高くなる。

Ⅵ. 4R : Recovery/Repair（回復/修復）、Redistribution（再分布）、Repopulation（再増殖）、Re-oxygenation（再酸素化）の頭文字をとって 4R と表現さえる。

・Repair：放射線治療は腫瘍細胞と正常細胞の放射線感受性と DNA の損傷からの回復能の差を利用し、治療線量を分割して行われる。これにより、腫瘍致死線量を変えずに正常組織の耐用線量を上げる（副作用を少なくする）ことが出来る。

DNA 損傷：同じ放射線量であれば正常細胞よりも腫瘍細胞の方が損傷する。一方で DNA の損傷は 6h で回復し、正常細胞の方が腫瘍細胞より回復する。この回復を、亜致死性損傷回復（ Elkind 回復）という。

・Redistribution：放射線が細胞に照射されると感受性の高い細胞が死滅し感受性の低い細胞が生存する。同時に G2/M ブロック現象が起き多くの放射線抵抗性細胞が同調し M 期になる。そして、生存した感受性の低い細胞が様々な細胞周期に再分布する。

・Repopulation：組織は細胞死を起こした細胞の量を補うために増殖する。3～4 週以降から治療の回数が増えるにつれ分裂速度が速くなる（加速再増殖）。一般的に放射線治療の一時中断は腫瘍細胞を急速に増加させ腫瘍制御を困難にする。

・Re-oxygenation：低酸素領域の細胞は放射線抵抗性である。しかし、照射により酸素細胞層の腫瘍細胞が減少し低酸素細胞層の腫瘍細胞が酸素細胞層に移行する。また、毛細血管の拡張と血管透過性の亢進により酸素細胞層が拡大する。

・線質：線質により放射線感受性が異なる。

線エネルギー付与（LET）：線質を表す指標。

RBE（生物学的効果比）：線質による生物学的効果を表す指標。

酸素増感比（OER）：酸素効果を表す指標。X 線、γ 線で約 3.0 であり、炭素線で約 2.0 であり、 X 線や γ 線は炭素線の約 1.5 倍酸素の影響を受ける.

低 LET 放射線：X 線、γ 線、β 線（電子線）、陽子線

高 LET 放射線：中性子線、重粒子線

酸素効果：低 LET 放射線＞高 LET 放射線である。これは、主な作用が間接作用か直接作用かの差である。

・線量率効果：線量率により放射線感受性が異なる。これは、亜致死性損傷からの回復の差である。

線量率効果：低 LET 放射線＞高 LET 放射線、である。

・防護剤：SH 基や S-S 結合化合物、血管収縮剤

・増感剤：ハロゲン化核酸前駆物質、低酸素細胞増感剤

Ⅶ. 放射線治療

・放射線治療の種類

がん病巣と放射線源との位置関係により、外部照射法、内部照射法に分類される。

手術や化学療法との関係により、単独照射、術前照射、術後照射、化学・生物学的放射線治療に分類される。

治療の目的により、根治的放射線治療、姑息的放射線治療、緩和的放射線治療に分類される。

・治療計画とコンツアリング

コンツアリング：放射線治療計画の立案のために、ターゲットとなる腫瘍の大きさや周辺臓器の位置関係を把握するために CT 画像や MRI 画像上でそれぞれの臓器および組織の輪郭を描出する作業のこと。

肉眼的標的体積（Gross Tumor Volume：GTV）、臨床的標的体積（Clinical Target Volume：CTV）、計画標的体積（Planning Target Volume：PTV）、リスク臓器（Organ at Risk：OAR）がある。

・外部照射法

以下の種類がある。

三次元原体照射（3D-CRT）：CT の 3 次元のデータを参考に MLC を用いて照射野を病巣の形状に一致させて照射する方法。

強度変調放射線治療（IMRT）：インバースプランに基づき、空間的、時間的に不均一な放射線を多方向から照射する方法。MLC と JAW を用いて照射野と線量強度を病巣に一致させることができ、線量精度が高い。

画像誘導放射線治療（IGRT）：放射線治療中に、エックス線、赤外線、超音波などの画像で患者位置を 2 次元・3 次元的に照合し照射する方法。治療計画時と治療時の患者位置を一致させることができ位置精度が高い。正常組織の線量軽減が可能。

定位放射線治療（SRT）：専用患者固定具を用い病巣に治療線量を 5 門以上の多門固定照射あるいは運動照射を行う方法。固定誤差≦1 mm、病巣≦直径 5cm は対象となる。正常組織の線量軽減が可能。

粒子線治療（PRT）：陽子線や重粒子線を用いた放射線治療。シクロトロン・サイクロトロンという大型加速器を用いて陽子や炭素の原子核を加速させる。Bragg Peak という物理学的特徴があり線量集中性が高い。

ホウ素中性子捕獲療法（BNCT）：ホウ素化合物をがん病巣に集積させたのち中性子を照射する方法。細胞の大きさに類似した飛程の α 線（10μm）と 7Li 半跳核（7μm）を発生させることで、正常細胞への影響が少なく線量集中性が高い。

・深部線量百分率（Percent Depth Dose PDD）：水ファントム等の吸収体内で、ビーム中心軸に沿った任意の深さにおける吸収線量の基準点吸収線量に対する百分率。

陽子線や炭素線は、一定の深さ以上には進ず、停止直前に線量が最大になる Bragg Peak という特徴を有しており、X 線や γ 線に比べ、正常組織に強い障害をおこすことなく，病巣に十分な線量を照射することが可能である

・分割方法

通常分割照射：1 回線量（1.8～2 Gy）を 1 日 1 回照射。標準となる分割方法。

過分割照射：1 回線量（1.～1.3 Gy）を 1 日 2 回照射。治療期間を変えず 1 回線量を低くし総線量を増加させることで、晩期有害事象を少なくし腫瘍制御率を向上させるために考案された分割方法。

加速多分割照射：1 回線量（1.3～2 Gy）を 1 日 2～3 回照射。1 回線量と総線量を変えず治療期間を短縮し再増殖を抑えることで、腫瘍制御率を向上させるために考案された分割方法。治療中の口腔粘膜炎や晩期有害事象が悪化することが報告され、現在はあまり利用されない。

寡分割照射：1 回線量を増加させ、治療回数と治療期間を短縮する分割方法。腫瘍制御率は変わらないが、晩期有害事象が多くなることから、骨転移などの緩和照射に利用されていたが、IMRT や SRT などのピンポイント治療が可能になり前立腺がんや乳がんでも利用されるようになっている。

・小線源治療（内部照射・組織内照射・密封小線源治療）

照射される放射線量がが組織で最も高く、照射範囲が極めて限定的であるため、腫瘍制御率が高く、副作用が少ない治療法であり、以下の方法がある。

組織内照射：管、針、ワイヤー、粒状などの形状となった放射線源をがん組織に直接挿入する方法。

腔内照射：食道、気管支、子宮などの腔内にあらかじめ細い管（カテーテル）を配置し、その管を通して放射線源を送り込み一定時間留置する方法。

モールド照射：口蓋や歯肉などの表在性で可動性の少ない領域のがん組織に放射線源を密着させる方法。

線源の種類

低線量率（LDR）線源：198-Au、192-Ir、137-Cs、125-I、226-Ra、103-Pd

高線量率（HDR）線源：192-Ir、60-Co

線源の特徴

形状、平均エネルギー、半減期、半価層（組織・鉛）にそれぞれ特徴がある（詳細はスライドハンドアウトを参照）。

・放射線治療の適応と治療成績（詳細は、スライドハンドアウトを参照）

口腔がん：T1-2N0、亜部位別に治療法が異なる。

唾液腺がん：病理組織学的高悪性度症例（粘表皮癌、腺様嚢胞癌）術後残存症例、切除不能例、局所再発例。

上顎洞がん：三者併用療法（手術・放射線・化学療法）。

内部照射：T1-2N0、T3 表在型、術後残存症例。

術後照射：顕微鏡的切除断端陽性、被膜外浸潤あり、複数の転移リンパ節。

・放射線治療の考え方

$$\text{治療可能比（TR）} = \frac{\text{正常組織耐用線量（TTD）}}{\text{腫瘍致死線量（TLD）}}$$

・治療期間と予後との関係

治療期間の延長により、局所制御率は 1.5～2.3%/日の低下。

Ⅷ. 有害事象

・正常組織反応

急性反応（がん）：可逆的、α/β 比が大（10 Gy 程度）、総線量・感受性・組織代謝回転に依存

晩期反応（正常組織）：不可逆的、α/β 比が小（3 Gy 程度）、時間・1 回線量に依存

・頭頸部の耐用線量と体積

照射体積が広くなるほど低線量で発症、高線量ほど高頻度である。

・口腔がん放射線治療で起こる有害事象

口腔粘膜炎（放射線口腔粘膜炎）

発生率は 80%以上であるが、食事の変更や医療用麻薬が必要なほどの疼痛を伴う口腔粘膜炎は外部放射線治療で多く、組織内照射では少ない。重篤な口腔粘膜炎は、治療中の生活の質を低下させるだけでなく、治療意欲の低下や治療の一時中断・中止を引き起こす。治療の一時中断による治療期間の延長は、残存腫瘍の急速な再増殖（加速再増殖）により、治療の中止は線量不足から腫瘍細胞が残存し、治療成績を低下させる。また、残存がん細胞は、放射線抵抗性のため線量を追加してもコントロール困難である。

【発生機序】

主に放射線の間接作用であるフリーラジカルなどの活性酸素（Reactive oxygen species：ROS）により基底細胞障害による代謝回転の低下と炎症である血管透過性の亢進が起きる。その後、炎症性サイトカインが発現による炎症の増幅と代謝回転の低下による粘膜構成細胞の減少から、炎症を伴った粘膜糜爛が発生。粘膜糜爛に細菌が定着することで炎症がさらに増幅され、強い痛みを伴う粘膜潰瘍が発生し、粘膜潰瘍に口腔内常在菌が定着することにより、炎症が悪化し疼痛の増強・経口摂取減少・全身感染を引き起こす。

【リスク因子】

口腔因子の多くは歯科管理により改善可能である。治療因子は放射線治療中の口腔粘膜炎のリスク評価ための重要な指標となる。

口腔特有のリスク因子として、照射野の歯科用金属がある。歯科用金属に放射線が照射されると後方散乱線が発生し、局所的な線量増加により粘膜炎が悪化する。

【対応】

予防対応が重要である。口腔リスク因子は治療前に極力除去する。また、歯科用合金が照射野に含まれることが予測される場合、口腔内装置の作製や歯科用合金の除去を考慮する。口腔内装置は、口腔粘膜の低線量領域への移動や舌の動きの抑制を目的に作製する。治療中は粘膜炎を増悪させないために、良好な口腔衛生の維持と保湿剤による粘膜保護を行う。粘膜炎が発症した時は予防対応に加え、疼痛の程度に合わせた鎮痛剤の処方や局所管理ハイドロゲル創傷被覆・保護材を塗布する。

唾液腺障害（放射線口腔乾燥症）

放射線治療中に発症し治療後数年に渡り改善または消失しない特徴的な有害事象である。3D-CRT

も耳下腺の線量を抑えることが可能な IMRT も 70%と高頻度であるが、組織内照射では発生しない。回復の程度や時期は唾液腺の線量に依存する。

【発生機序】

主に放射線の間接作用であるフリーラジカルなどの ROS により基底細胞傷害による細胞数の減少と血管透過性の亢進による炎症が起こる。その後、炎症性サイトカインが発現し炎症が増幅し、唾液腺細胞の減少と血管内皮障害による血流量の低下による唾液分泌量の低下。治療後徐々に細胞数は増加するが、唾液腺細胞数と血管障害や間質の線維化の程度より唾液腺機能の回復が異なる。

【対応】

予防対応： IMRT を選択し腫瘍の治療線量を維持しつつ両側の耳下腺の平均線量を 26 Gy 以下にするよう努力する。26 Gy 以下にできない場合、片側の耳下腺の平均線量を 20 Gy 以下にすることを目標にする。

治療対応：ムスカリンアゴニストのピロカルピン塩酸塩の処方を考慮する。

対症療法：人口唾液や保湿剤を利用する。

う蝕（放射線う蝕）

代表的な晩期口腔有害事象であり、歯頸部と咬合面に好発し、多発性で急速進行性である。3D-CRT[で多く、IMRT では少なくなる傾向があり、組織内照射では認められない。進行したう蝕は骨壊死の誘因となる。

【発生機序】

エナメル質の微小硬さの増加と象牙質の微小硬さの低下によるエナメル象牙境の破壊、コラーゲン線維の断裂および象牙細管の閉塞、歯髄の血流低下が 30 Gy から始まり、60 Gy 以上で顕著化する。これらの歯質の変化に加え、唾液分泌低下による唾液の生理作用低下により、歯頸部や咬合面に限局し発生する。

【対応】

フッ化物応用を含めた綿密な口腔衛生管理を行う。ホームケアにおいてもフッ化物応用は必須である。う蝕や根尖病巣は放置せず可能な限り治療を行う。補綴不可能な歯は必ずしも抜歯の適応にならない。55 Gy 以上の高線量域の抜歯は顎骨壊死を引き起こす可能性が高く、必ず抜歯部位の線量および抜歯の可否について放射線治療科医師に照会し治療方針を決める。

顎骨壊死（放射線顎骨壊死）

代表的な晩期口腔有害事象である。発生頻度は 10%以下と低いが難治性であり、患者の生活の質は低下させる。下顎骨に好発し、上顎骨は稀である。骨露出と骨の不規則な硬化や融解を伴いながら腐骨を形成する。さらに進行すると口腔皮膚瘻や病的骨折を発症する。治療方針の決定に画像診断が必須である。

【発生機序】

放射線により顎骨の骨細胞の減少（Hypocellular）、血管の減少（Hypovascular）、低酸素（Hypoxic）が起こることに加え、骨と周囲組織の線維化により顎骨は脆弱化する。この脆弱した骨組織に外傷性障害が加われることで発症する。放射線治療後の綿密な口腔管理を行うことで予防が可能である。

【リスク因子】

口腔関連因子の多くは歯科管理により改善可能である。治療因子はリスク評価のための重要な指標になり、照射された骨の範囲が広いほど、照射された骨の線量が高いほど、発症リスクが上昇する。

【対応】

予防対応：口腔関連リスク因子は治療前に可能な限り除去するが、根治症例では放射線治療開始を遅らせないことを心がける。組織内照射では顎骨線量を低下させることが可能な口腔内装置（スペーサー）作製する。外部照射では IMRT を利用することで顎骨線量を低下させることが可能となる場合がある。

治療対応

① 初期病変や安定病変：抗菌薬を併用した露出骨面やおよび壊死組織の洗浄や除去を行い、腐骨が分離後に腐骨除去（保存療法）を行う。治癒率：50%。

② 保存療法で制御困難な進行性病変：下顎辺縁切除による広範な腐骨除去術、顎骨区域切除および再建術などの外科療法を考慮する。

③ 補助療法として、高気圧酸素療法が併用されることがある。治癒率：保存療法；50%、外科療法；40%。

Ⅸ．放射線治療患者の歯科管理

放射線治療は急性獣害事象だけでなく晩期有害事象を考慮する点で、他のがん治療と異なる。

歯科管理の内容は、教育、コンディショニング、オーラルケア、オーラルマネジメント、メンテナンスである。

・放射線治療前：目的は、急性・晩期口腔有害事象（口腔粘膜炎・顎骨壊死）の予防・緩和のための土台作りである。内容は、リスク評価、患者教育、リスク因子の除去、口腔内装置の作製であり、放射線治療の開始を遅らせない、患者教育は複数回行う、抜歯は治療開始 14～21 日前までに行い、55 Gy 以上の領域の歯以外は応急処置に留めることが重要である。

・放射線治療中：目的は、急性口腔有害事象（口腔粘膜炎・口腔乾燥・味覚障害）による治療の一時中断や中止を起こさないことであり、患者自身による口腔ケアのコンプライアンスを如何に維持するかが重要である。内容は、感染管理、疼痛管理、栄養管理であり、医師、歯科医師、歯科衛生士、看護師、栄養士、言語聴覚士、薬剤師で構成される多職種連携によるチーム医療が必須である。

・放射線治療後：目的は、晩期口腔有害事象（顎骨壊死・う蝕・口腔乾燥）の予防・緩和であり、再発の早期発見・早期対応が重要である。内容は、エックス線による歯や顎骨の評価、歯周検査による歯周組織の評価、口腔衛生管理（スケーリング・PMTC・フッ素塗布）、生活指導（禁煙・糖質コントロール・間食制限）であり、小児がん患者（5 歳以下）の患児は歯や顎骨の成長障害が起こる可能性があり、成長を見守りつつ歯科治療・口腔管理を行い、歯性感染による顎骨感染は顎骨壊死の最大のリスクであり、根管治療・歯周初期治療は顎骨壊死のリスクにならない。

2025 年 1 月 6 日版