



フェニックス

化学療法併用多分割放射線治療による口腔癌の
制御向上と晩期有害事象低減に関する研究

(課題番号 14571787)

平成14年度～平成16年度科学研究費補助金
基盤研究(C)(2)
研究成果報告書

平成 17年 6月

研究代表者：藤田 實
(広島大学大学院医歯薬学総合研究科助教授)



目 次

I.	はしがき	-----	1
II.	研究組織	-----	2
III.	交付決定額	-----	2
IV.	研究発表	-----	3
V.	研究成果		
	化学療法併用多分割放射線治療による口腔癌の 制御向上と晩期有害事象低減に関する研究	-----	4

広島大学図書

0130509200



は し が き

放射線治療では、1) 腫瘍の制御率を高め、2) 正常組織の副作用を可能な限り低く抑えるために、空間的線量配分と時間的線量配分の改善に努力が傾注されている。最近の強度変調放射線治療(IMRT)や画像誘導放射線治療(IGRT)の発達はめざましいが、これらの基本には長い放射線治療の歴史の中で1日1回 1.8 - 2.0 Gyの照射を週5回行う通常分割照射法が標準的照射法として確率されている。しかし、1970年代から始まった通常分割照射法の変更の試みは、寡分割照射法とともに、多分割照射法を日常臨床に応用する可能性を開いた。1980年代に入って多分割照射による放射線生物学的知見が増し、またいくつかの臨床試験が試みられたことによって、この方法による有効性が認識され始めた。特に、頭頸部癌の一つである中咽頭癌に対して試みられた臨床試験で多分割照射法が局所制御を有意に改善することが示された。現在まで系統だったrandomized clinical trialとして行われた臨床試験は少ないが、それらの報告では、いずれも多分割照射法によって従来の通常分割照射法よりも高い腫瘍の制御率が得られる可能性の高いことが報告されている。しかし、これまでの報告では口腔癌は頭頸部癌のひとつとして治療対象に加えられるものの症例数は少なく、かつ、口腔癌単独の成績を示して検討したものはない。また、晩期有害事象に言及した報告は見当たらない。一方で、近年化学療法を併用した報告も多くみられるが、同様に口腔癌に限った治療成績を示したものはない。したがって、本研究では、口腔癌のみを対象として多分割照射法あるいは化学療法を併用した多分割照射法を行い、治療成績の改善に及ぼす効果・影響を明らかにすることを目的として、臨床的検討を企画した。

研究組織

平成14年度

研究代表者：藤田 實（広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教授）

研究分担者：内藤久美子（広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助手）

研究分担者：李 薫（広島大学・歯学部附属病院・助手）

研究分担者：広川 裕（広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教授）

平成15年度

研究代表者：藤田 實（広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教授）

研究分担者：内藤久美子（広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助手）

研究分担者：李 薫（広島大学・歯学部附属病院・助手）

平成16年度

研究代表者：藤田 實（広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教授）

研究分担者：内藤久美子（広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助手）

研究分担者：李 薫（広島大学・歯学部附属病院・助手）

交付決定額（配分額）

交付決定額（配分額）		金額単位：千円	
	直接経費	間接経費	合計
平成14年度	1,400	0	1,400
平成15年度	1,200	0	1,200
平成16年度	800	0	800
総計	3,400	0	3,400

研究発表

(1) 学会誌等：なし

(2) 口頭発表：

1) 藤田 實、廣川 裕、村上祐司、木村智樹、権丈雅浩、兼安祐子、
伊藤勝陽

多分割照射による放射線治療後の下顎骨晩期有害事象

－下顎表在歯肉癌の一症例－

日本放射線腫瘍学会 第16回学術学会，

平成15年11月22日，東京.

2) 藤田 實、村上祐司、木村智樹、権丈雅浩、兼安祐子、和田崎晃一、
赤木由紀夫、廣川 裕、伊藤勝陽

多分割照射法による放射線治療後の骨障害

－上顎歯肉癌における骨障害－

日本放射線腫瘍学会 第17回学術学会，

平成16年11月18日，千葉.

(3) 出版物：なし

研究 成 果

化学療法併用多分割放射線治療による口腔癌の 制御向上と晩期有害事象低減に関する研究

緒 言

放射線治療は長い経験から確立されてきた1回1.8~2Gyで1日1回の照射方法が標準治療として確率されている。これに対し、放射線生物学上の知見が増えるにつれ放射線治療における時間-線量関係の変更が治療結果に影響を与えることが予測されはじめ、1970年代後半頃から1日のうちに複数回の照射を行う多分割照射法が行われ始め、無作為臨床試験によって治療成績の向上をもたらすことが証明されつつある^{3、7、8、9、11)}。放射線治療のよい適応である頭頸部領域でも、放射線単独治療による治癒率向上を目指して同じ頃から多分割照射法を試みる動きが見られ始めた^{3、7、8、9、11)}。多分割照射は、1回線量を通常分割照射線量に比べて少なく設定し晩発反応系組織の障害を低く抑え、より多くの線量を腫瘍に与えるとともに、1日2ないし3回の照射を行って分裂速度の速い腫瘍細胞数を1日複数回の照射によって効率的に減少させることによって、腫瘍制御の可能性の増加を図る方法である^{7、12)}。

これまでの報告では、1回1.2 Gyを6時間以上の間隔をあけて1日2回照射することで、治療による急性粘膜反応を抑えつつ、治療の中断なく放射線治療を完遂できることが報告されている^{1、2、3、7、9、11)}。局所制御については、中咽頭癌で従来の通常分割照射法に比べて有意に高い成績が報告されているが、生存率の改善については差は示されていない^{6、10)}。

これまでの報告中では、口腔癌は含まれていなかったり、あるいは頭頸部癌のひとつとして対象症例中に含まれてはいるものの症例数は少なく、口腔癌についての知見を得るには不十分な症例構成の報告しか見当たらない。

一方で、従来の放射線治療においても口腔を治療範囲に含む場合には歯の存在によって生じる歯周組織の変化や下顎骨に生じる有害事象が問題となっていたが、これらについての検討を加えた報告も見当たらない。

したがって、本研究では対象を口腔癌だけに限定し、治療成績のみならず晩期有害事象について検討を行った。

方法及び材料

1990年から2003年6月までに1日2回の多分割照射法で治療され、根治治療として放射線治療が完遂された口腔扁平上皮癌症例は92例であったが、このうち期間を通して1回線量を変更せずに治療が行われた症例は58例であった。男性は34名、女性は24例であり、年齢は47歳から90歳に及び、平均年齢は70.6歳であった。症例の内訳は、T1, 6例；T2, 30例；T3, 9例；T4, 13例で、N0, 48例；N1, 5例；N2, 5例であった。放射線治療は、1回線量1.2ないし1.4 Gyで、6時間以上の間隔を開けて1日2回、1週あたり5日間、計10回の照射が行われた。総線量は、61.2 - 85.4 Gyであり、治療期間は6 - 6.5週であった。

1回線量1.2 Gyが用いられた症例は33例で、平均総線量は72.7Gy、平均治療期間は6.5週であった。化学療法を併用した症例は20例あり、放射線治療単独症例が13例、放射線治療前に施行された症例が13例、放射線治療と同時に施行されたのが7例であった。一方、1回線量1.4 Gyが用いられた症例は25例で、平均総線量は73.7Gy、平均治療期間は6.5週であった。化学療法を併用した症例は2例のみで、いずれも放射線治療前に施行されていた。他の23例は放射線治療単独で治療されていた。

すべての症例は現在まで、もしくは死亡時まで経過観察が行われた。

結 果

1) 局所制御率

1回線量1.2 Gyが用いられた症例では、治療終了時に10例の非制御例（遺残例）が確認された。治療終了時、腫瘍は消失していたもののその後再発を生じた症例は11例であった。最終観察日まで制御が確認できたのは12例であった。放射線治療単独群では13例中5例(23.1%)、放射線治療の前に化学療法が行われた症例では13例中3例(38.5%)、放射線治療と同時に化学療

法が行われた症例では7例中4例(57.1%)が制御された。T別の局所制御率は、T1, 100%; T2, 40%; T3, 28.6%; T4, 12.5%で、全体では36.4%であった。

一方、1回線量1.4 Gyが用いられた症例では、治療終了時に6例の非制御例(遺残例)が確認された。治療終了時、腫瘍は消失していたもののその後再発を生じた症例は5例であった。最終観察日まで制御が確認できたのは14例であった。放射線治療単独群では23例中12例(48%)、放射線治療の前に化学療法が行われた症例では2例中2例(100%)が制御された。T別の局所制御率は、T1, 33.3%; T2, 66.6%; T3, 50%; T4, 40%で、全体では56%であった。

全体でのT別局所制御率は、66.6%、53.3%、33.3%、23.1%であり、最終局所制御率は、44.8%であった。

2) 顎骨に生じた晩期有害事象

全症例中晩期有害事象が生じたのは20例であった。それらは、歯の動揺から脱落に至る経過を辿り、顕著な顎骨の露出を認めない場合(3例)と、局所再発に対して行われた救済手術後に顎骨が露出した症例(8例)、さらに明らかな原因なくあるいは義歯の使用が原因と思われる、また既存の歯周疾患を起点として顎骨露出や骨髄炎様の炎症を繰り返し、広範な顎骨の壊死を生じた症例(9例)であった。

1回線量1.2 Gyの群では、それぞれ2例、6例、4例の計12例であり、1回線量1.4 Gyの群ではそれぞれ1例、2例、5例の計8例であった。

化学療法の併用でみると、1回線量1.2 Gyの群では、放射線治療単独群で5例、放射線治療前の併用では5例、同時併用では2例、1回線量1.4 Gyの群では、放射線治療単独群で6例、放射線治療前の併用では2例であった。

歯の脱落を主とする場合、放射線治療終了後1年ないし2年頃から歯根膜腔の拡大が始まり、歯槽骨がゆっくり破壊され、歯槽骨の支持を失った歯が動揺を強めながら脱落していく過程を辿った。この変化はほぼ照射範囲内に限定して生じた。救済手術を契機にあるいはそれ以外の原因で骨露出を生じる場合にはいづれも下顎骨に生じており、一旦発生すると改善は困難であった。このような症例では下顎骨の大部分が照射野内に含まれる場合が多く、下顎骨体部のほぼ全体に骨破壊が及び、最終的に病的骨折ま

で進行してゆくのが観察された。

考 察

1) 局所制御率

本研究では、結果に示した通り、局所制御の可能性は原発腫瘍のT病期に依存すると考えられた。1回線量1.2Gyの場合、放射線治療単独群よりも放射線治療前に化学療法を行った群の方が、さらに放射線治療と同時に化学療法を行った群の方が、高い制御率を示した。同様に、1回線量1.4Gyの場合でも、放射線治療単独群よりも放射線治療前に化学療法を行った群の方が高い制御率を示した。1回線量で比較すると、1.4Gyの群の方が1.2Gyの群に比べて、放射線治療単独群でも放射線治療に化学療法を併用した群でも、より高い制御率が得られていた。このことは1回線量が腫瘍の制御に重要であること、化学療法を加えることによって制御率は向上すること、さらに、化学療法を併用する場合放射線治療の前に使用する場合よりも放射線治療と同時に使用の方がより高い制御率をうる可能性が高いことが示された。このことは、現在海外で行われている放射線治療を主体にした臨床試験で同時併用化学療法が標準的な治療法であると認識されつつある状況と同様である。

したがって、従来から放射線治療のよい適応とされていた低いT病期の口腔癌ばかりでなく、従来手術が治療の主体であったような歯肉癌や、手術の役割が大きいと考えられるような大きさの腫瘍に対しても多分割放射線治療を用い、形態と機能を温存することを目指す可能性も生じてくる。一方、T3やT4のような局所進行癌では、従来と大きく変わらない低い制御率であった⁵⁾が、1回線量を1.4Gyと高めに設定し、化学療法を同時併用することによってこれまでよりもより高い制御率を得ることができるよう示された。しかし、局所進行癌に対しては、治療を手術主体と割り切って、手術非適応例を適応例にまで改善することに主眼にして今後の検討を進めていくことが将来的にまず検討されるべき選択肢であるように思われる。手術後のQOLの低下の程度を改善することが可能であるならば、照射によって手術可能症例を多くすることはとりあえず生存率の改善につながるものと考えられる。

2) 顎骨に生じた晩期有害事象

今回の結果では、顎骨にあらわれた晩期有害事象は通常分割照射で観察されるよりも明らかに高い頻度で観察された。この頻度は1回線量や化学療法の併用の有無にも依存しているようにはみえなかった。

今回の症例でみられた顎骨の晩期有害事象は大きく分けると、歯が脱落する場合と発症の契機にはいくつかの原因が考えられるものの下顎骨の広範な壊死を生ずる場合の2種類であるようにみえる。顎骨に生じる放射線骨障害の発生過程は、歯根膜腔の拡大、歯槽硬線の消失、周囲歯槽骨の破壊消失、そして歯の脱落という経過を辿ることが知られているが、歯が脱落する場合にみられた変化は、まさにこの順序で生じており、異なるのは全過程に要する時間であるように思われた。同様に、さらに広範な顎骨の破壊を伴う症例では、歯の周りに生じた歯槽骨破壊がそのまま顎骨体部に進展し、より大きな骨破壊を引き起こしていることが画像から推測できることから、両者の発生には、放射線照射による歯周組織および顎骨の傷害が基本に存在することが疑われる。

放射線治療の場合の腫瘍の制御には、腫瘍の分裂速度と正常細胞の分裂速度が関与する。通常分割照射に比べて、多分割照射法を用いる利点は、この両者の細胞分裂の速度の差を利用して、相対的に分裂速度の緩やかな正常細胞の放射線照射による影響をできるだけ少なくし、かつ分裂速度の早い腫瘍細胞を効率的に消失させることである。このこの効果によって腫瘍制御率は従来よりも若干良好であったが、一方で顎骨の有害事象が増加したということは、顎骨のある部分が腫瘍と同様の放射線感受性を持っており、腫瘍細胞が死滅するのと同様に、機能を失ってしまったのではないかと考えることができる。顎骨の破壊は極端に進行しないことから放射線照射による骨組織の不活性化は中等度と考えることができるので、発症の契機となる部位、すなわち、歯周組織のどこかにその契機となる部分が存在するものと考えることができる。細胞分裂の速度からそれが歯肉の付着上皮であるだろうことが推測できるが、実験的な証明が必要かも知れない。

以上のことを踏まえて、臨床上的歯科の立場からは、全口腔単位での綿密な経過観察と管理が必要であるように思われる。従来から強調されているように、後に感染巣となりうるような歯科的疾患を放射線治療前に根絶しておくこと、治療中から治療終了後、さらに長期にわたる経過観察期間

中常に綿密な口腔管理を行うことに注意が払われるべきである。一方で、放射線治療の立場からは、顎骨体部とともに歯周組織の領域をできるだけ照射範囲からはずす努力を試みる必要があると考えられる。CT等を利用したon-lineシステムによる位置決め操作が一般的に行われる現在では、治療開始前の治療計画の段階で試みるということが重要であるように思われた。

ま と め

今回の検討では、総線量、化学療法の内容、治療期間等症例間で治療内容の若干の違いを無視している。また、症例がすべての病期に亘っておりバラツキがあったことなどが反省点として挙げられる。しかし、口腔癌症例を対象に多分割放射線治療を行った結果、(1) 1回線量は1.2 Gyよりも1.4Gyの方が腫瘍制御という点で優れている可能性があること、また(2) 化学療法の併用は制御率の向上に寄与する可能性のあること、(3) 化学療法を併用する場合、放射線治療の前に用いるよりも、放射線治療中に同時に用いる方が腫瘍制御という点で有効であることが示唆された。さらに、(4) 多分割照射法を用いた場合、顎骨に生じる晩期有害事象としての歯の脱落や顎骨露出、骨壊死の発生頻度が増加する可能性の高いこと、(5) その発生には正常に存在する細胞分裂の活発な一部の歯周組織が関与している可能性のあることが推測された。

多分割放射線治療の有用性を考慮すれば、口腔癌症例に対して広く利用することが有益であるように思われるが、重篤な晩期有害事象を低減するための方策には限界があるようにも思われる。照射方法や放射線量には変更の余地は少ないので、綿密な治療計画によってこれを未然に防ぐ努力をすることが重要と考えられた。一方で、効果的な抗癌剤の種類・使用量・使用時期を明らかにしてゆくことが、制御率向上にはやはり必要と考えられた。これらと協調する形で、治療前、治療中、治療後長期にわたって患者一人一人に対する綿密な歯科的取り組みも必要であることが示唆された。

参 考 文 献

1)Parsons JT, Mendenhall WM,Cassissi NJ et al.; Hyperfractionation for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 14: 649-658, 1988.

2)Van den Bogaert W, van der Shueren E, Horiot JC, et al. ; Early results of the EORTC randomized clinical trial on multiple fractions per day (MDF) and misonidazol in advanced head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 12: 578-591, 1986.

3)Marcial VA, Pajak TF, Chang C, et al.; Hyperfractionated photon radiation therapy in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, and sinuses, using radiation therapy as the only planned modality; (preliminary report) by the radiation therapy oncology group(RTOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 13: 41-47, 1987.

4)Cox JD, Pajak TF, Marcial VA, et al.: ASTRO plenary: Interfraction interval is a major determinant of late effects, with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of upper respiratory and digestive tracts: results from radiation therapy oncology group protocol 8313. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 20: 1191-1195, 1991.

5)Cox JD, Pajak TF, Marcial VA, et al.: Dose-response for local control with hyperfractionated radiation therapy in advanced carcinomas of the upper aerodigestive tracts: preliminary report of radiation therapy oncology group protocol 83-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 18: 515-521, 1990.

6)Horiot JC, Fur RL, N'Guyen T, et al.: Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol*, 25: 231-241, 1992.

7)Jampolis S, Pipard G, Horiot JC, et al.: Preliminary results using twice a day fractionation in the radiotherapeutic management of advanced cancers of the head and neck. *AJR*, 129: 1091-1093, 1977.

8)Parsons JT, Cassissi NJ, Million RR: Results of twice a day irradiation of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 10: 2041-2051, 1984.

9)Schkovsky LK, Fletcher GH, Montague ED, et al.: Experience with twice a

day fractionation in clinical radiotherapy. *AJR*, 126: 155-162, 1976.

10)Horiot JC, Fur RL, N'Guyen T, et al.: Hyperfractionation compared with conventional radiotherapy in oropharyngeal carcinoma: an EORTC randomized trial. *Eur J Cancer*, 26:779-780, 1990.

11)Million RR, Parsons JT, Cassisi NJ: Twice-a-day irradiation technique for squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer*, 55:2096-2099, 1985.

12)Thames HD, Peters LJ, Withers HR, et al.: Accelerated fractionation vs hypofractionation: Rationales for several treatments per day. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 9: 127-138, 1983.