

令和元年6月19日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K11081

研究課題名(和文) 進行口腔癌の原発及び頸部リンパ節転移に対する陽子線治療効果の解明

研究課題名(英文) Efficacy of proton beam therapy for advanced oral cancer with cervical lymph node metastasis

研究代表者

高山 香名子 (TAKAYAMA, Kanako)

横浜市立大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：60747997

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：2015年4月～2018年3月に南東北がん陽子線治療センターにて動注化学療法と陽子線治療を併用して治療を行った局所進行口腔癌例のうち遠隔転移及び照射歴のない一次症例・術後再発例72例を対象とし治療及び解析を行った。2年全生存率、原発巣、頸部リンパ節の2年局所制御率はそれぞれ79%、86%、86%であった。急性期有害事象はGrade3の粘膜炎を55%で、晩期有害事象はGrade2の骨髄炎を4例、Grade2-3の嚥下障害を5例で認めた。本研究において、通常X線抵抗性とされる頸部リンパ節転移に対しても良好な治療効果が示唆された。晩期障害の改善については今後再検討すべきと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

局所進行口腔癌の標準治療は手術であるが、高齢化に伴い手術困難症例が増加している。また、臓器温存への期待から動注化学療法を併用した放射線治療が行われ、良好な治療成績も報告されつつある。しかし、頸部リンパ節転移に対する治療効果は満足いくものではない。陽子線は従来の放射線治療と比較して、その優れた線量分布から、正常組織への障害軽減と投与線量の増加が可能であり、頸部リンパ節に対する治療効果も期待される。本研究は頸部リンパ節転移を有する進行口腔癌に対する陽子線を用いた根治的化学放射線治療の治療効果と有害事象の検討を目的とした。

研究成果の概要(英文)：In this study, the 2-year overall survival rate, the 2-year local control rates of the primary tumor and cervical lymph nodes were 79%, 86% and 86%, respectively. Acute adverse events were Grade 3 mucositis at 55%. There were 4 cases of grade 2 osteomyelitis and 5 cases of grade 2-3 dysphagia as late adverse events. Proton beam therapy resulted in satisfactory local control in patients with locally advanced oral cancer with cervical node metastasis. Good treatment effects were suggested for cervical lymph node metastases that are usually considered to be X-ray resistant. With regard to late effects, it was thought that the irradiation dose and range should be reconsidered and improvement should be considered in the future.

研究分野：歯科放射線

キーワード：口腔癌 陽子線治療 動注化学療法 化学放射線療法 頸部リンパ節転移

1. 研究開始当初の背景

人口の高齢化に伴い口腔癌の発生率は増加している。局所進行口腔癌に対する標準治療は手術療法であるが、術後の機能障害が大きい症例や手術不能な症例では化学放射線療法も行われる。近年、動注化学放射線療法による良好な治療成績が報告されており、原発巣の切除が回避できる症例もある。頸部リンパ節転移は進行口腔癌の大きな予後因子の一つであり、根治療法としては頸部郭清術が標準的であるが、治療後の後遺症として頸部の変形・こわばり、上腕拳上障害、顔面浮腫、下唇の運動障害などが生じる。また全身状態の悪い患者では、頸部郭清術の施行が困難となり、根治療法の望みが断たれることとなる。

口腔癌の頸部リンパ節転移に対する従来のX線を用いた放射線治療の効果は、術後照射以外は不十分なものとされている。陽子線は特有のエネルギーのピーク (Bragg-peak) を有し、従来の放射線治療と比較してその優れた線量分布から、病変周囲正常組織への障害軽減が期待される。また、投与線量の増加が可能であることから、頸部リンパ節に対する高い治療効果も期待される。さらに、陽子線はX線よりもDNAの二重らせん構造を傷害する効果が高く、従来の放射線治療抵抗性である、非扁平上皮癌に対しても高い治療効果が報告されている。陽子線治療は手術不能患者に対する根治療法としての治療の選択肢の一つとなる可能性がある。

2. 研究の目的

- (1) 進行口腔癌例に対する動注化学療法併用陽子線治療の治療効果及び有害事象を検討する
- (2) 頸部リンパ節転移を伴う進行口腔癌例に対する陽子線治療の効果を検討する

進行口腔癌例に対し動注化学療法を併用した陽子線治療を施行し、原発巣及び頸部リンパ節転移に対する陽子線治療の効果と有害事象について研究する。原発巣に対しては、特に分子生物学的分析も試みる。これらの研究により、根治的な治療法のない患者に対する新たな治療法の確立が期待される。

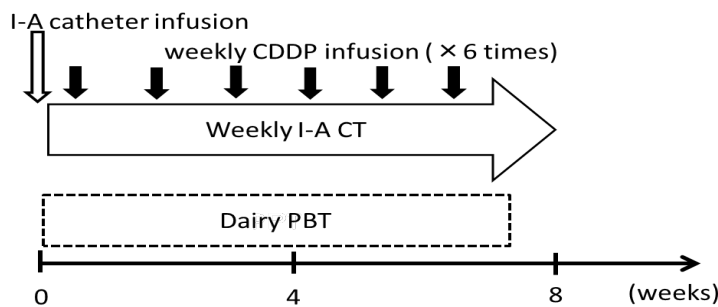
3. 研究の方法

口腔癌の新鮮例もしくは頭頸部への照射歴のない術後再発例、PS0~2、遠隔転移なし、手術拒否もしくは手術不能例を対象とする。頸部リンパ節転移の判定は、頸部リンパ節の短径 10 mm以上、もしくは PET での集積や造影 CT・MRI での内部壊死像を認めたものとする。年間症例数は 20 例を目標に設定する。治療前因子 (年齢、性別、病理、TNM 分類、stage 分類、手術可否、原発巣及び腫瘍のサイズ・形状、リンパ節の部位、SUVmax) を調査する。

治療方法は、1) 陽子線単独: 70-74Gy(RBE)/35-37 回 or 70.4-74.8Gy(RBE)/32-35 回

2) X線治療 (予防域含め 40Gy/20 回) + 陽子線 30Gy(RBE)/15 回とし、動注化学療法 (CDDP20-40mg/m²) を併用する。

(図1) 治療方法



4. 研究成果

頭頸部領域は重要な臓器が密集しており、手術が普及した現在でも手術困難症例や術後の後遺症が重篤となる症例は数多くある。陽子線治療は手術不能例においても施行可能であり、化学療法を適切に併用することで根治性の向上が期待できる。

今回の研究期間である 2015 年 4 月 ~ 2018 年 3 月に南東北がん陽子線治療センターで動注化学療法と陽子線治療を併用して治療を行った局所進行口腔癌例のうち、遠隔転移及び頭頸部に対する照射歴のない一次症例・術後再発例に対し根治目的で治療を行った症例は 72 例であった。そのうち頸部リンパ節転移を伴う症例は 53 例、頸部リンパ節のない症例は 19 例であった。治療前の PS は 0 が 40 例、1 が 22 例、2 が 10 例であった。組織型では、扁平上皮癌が 61 例と全体の 85% を占めた。原発部位では舌が 46 例 (64%)、上顎歯肉が 12 例 (17%)、頬粘膜が 6 例 (8%)、その他が 8 例であった。照射に陽子線のみを用いた症例が 17 例 (24%)、X線による予防照射を行った後に陽子線によるブースト照射を行った症例が 54 例 (76%) であり、照射線量の中央値は 70 (64.2-72.6) Gy(RBE) であった。動注化学療法で用いたシスプラチンの総量の中央値は 300 (100 - 490) mg であり、動注の回数の中央値は 6 回であった。胃瘻を造設した症例は 23 例 (32%) であった。

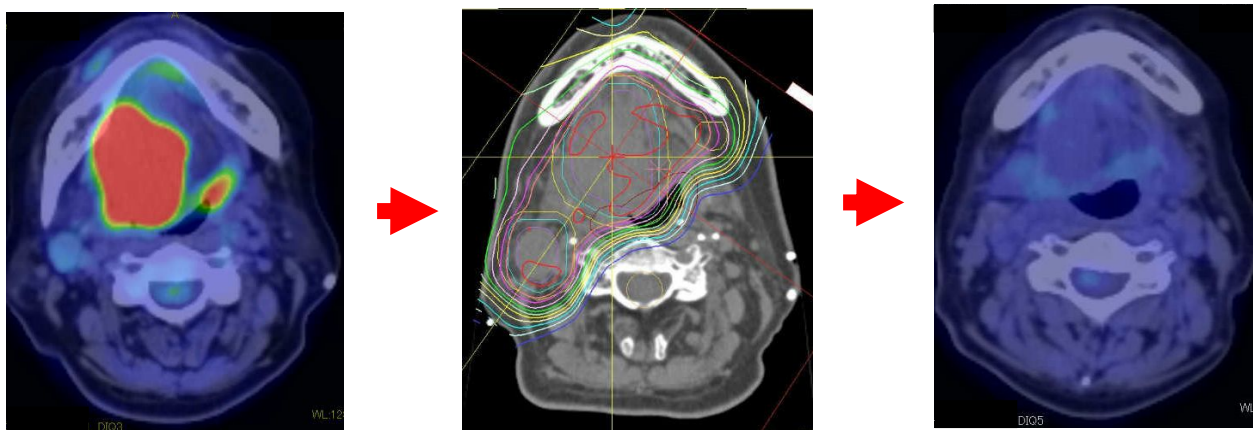
(表 1) 症例の内訳

Characteristics	n or median (% or range)		
	合計	N(+)	N(-)
Number of patients	72	53	19
Age, years	65 (23-86)	65 (23-86)	65 (42-86)
手術歴 あり / なし	16 / 56	9 / 44	7 / 12
性別 男 / 女	47 / 25	36 / 17	11 / 8
ECOG-PS 0 / 1 / 2	40 / 22 / 10	27 / 18 / 8	13 / 4 / 2
T 分類* T3 / T4a / T4b	32 / 35 / 5	19 / 30 / 4	13 / 5 / 1
N 分類* N0 / N1 / N2b / N2c / N3	19 / 16 / 18 / 16 / 3	0 / 16 / 18 / 16 / 3	19 / 0 / 0 / 0 / 0
Stage III / A / B / C	14 / 52 / 3 / 3	2 / 45 / 3 / 3	12 / 7 / 0 / 0
部位	舌	38	8
	上顎歯肉	10	2
	下顎歯肉	0	1
	頬粘膜	2	4
	口腔底	1	2
	硬口蓋	2	2
病理	SCC	47	14
	ACC	5	2
	腺癌	1	1
	エナメル上皮癌	0	1
	粘表皮癌	0	1

*UICC-TNM 8版

治療効果判定は RECIST guidelines (ver1.1)を用いて行い、頸部リンパ節を伴う症例において、原発巣に関してはCR 27例(50%)、PR 24例(45%)、NC 2例(5%)であった。頸部リンパ節に関してはCR 36例(67%)、PR 14例(26%)、NC 2例(5%)、PD 1例(2%)であった。頸部リンパ節を伴わない症例では、CR 15例(79%)、PR 3例(16%)、NC 1例(5%)であった。図2に治療の一例を示す。

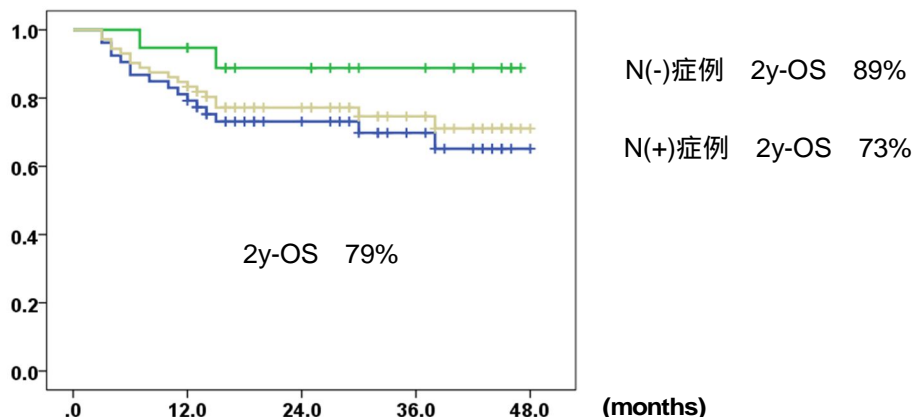
(図2) 症例 舌扁平上皮癌 cT4aN2bM0 61歳 女性



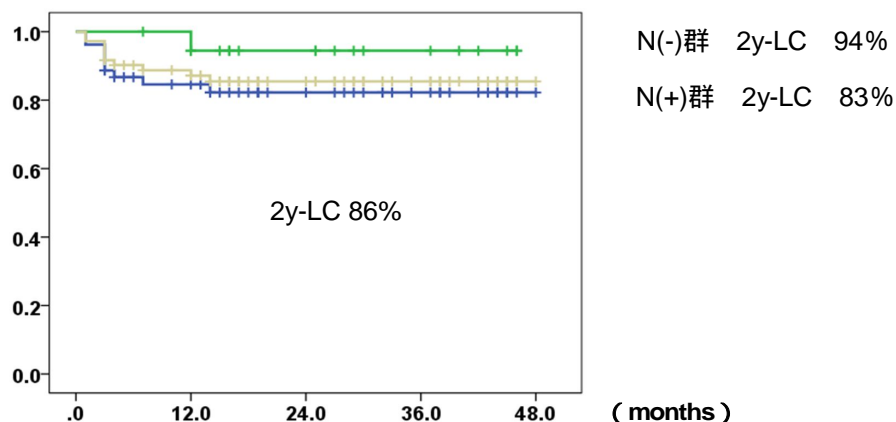
観察期間の中央値は25(3-48)か月であった。全症例の解析において、2年全生存率は79%、原発巣の2年局所制御率は86%、頸部リンパ節の2年制御率は86%であった。頸部リンパ節転移あり症例(N(+))と無し症例(N(-))の比較では、N(+)群の2年全生存率、2年局所制御率、2年領域制御率は73%、83%、86%であった。N(-)群の2年全生存率、2年局所制御率、2年領域制御率は89%、94%、84%であった。全生存率に関して、頸部リンパ節を有する症例で低くなる傾向がみられたが、局所制御率も含め2群間に有意差は認められなかった(図3)。

(図3) 生存曲線

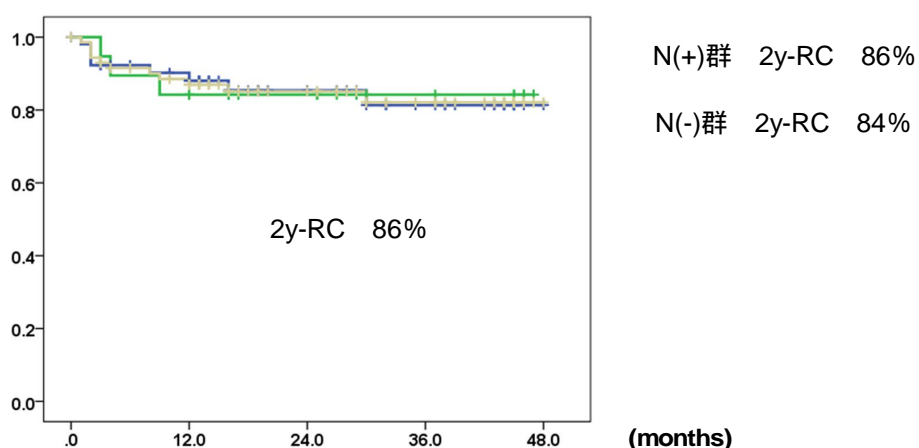
1) 全生存率 (overall survival : OS)



2) 局所制御率 (local control : LC)



3) 領域制御率 (regional control : RC)



亜部位別の解析では、舌が 46 例で全体の 64% を占めた。部位別の治療成績は症例数が少ないため偏りがみられるが、いずれも比較的良好であった (表 2)。また、組織別の解析では、扁平上皮癌が 61 例と全体の 85% を占めた。非扁平上皮癌例が全例制御されているのに対し、扁平上皮癌例では局所再発・後発頸部転移・遠隔転移のいずれも多くみられた (表 3)。扁平上皮癌は病勢が早いものが多く、化学療法の併用を行うことで今回の成績が得られているが、照射単独では治療開始時には縮小に転じない症例も多い。短期成績では非扁平上皮癌が良好な結果となっているが、経過観察期間が短く、今後の経過観察を要する。

(表2) 亜部位別治療成績

	N (%)	2-y OS	2-y LC	2-y RC
舌	46 (64)	73	89	87
上顎歯肉	12 (17)	67	75	83
下顎歯肉	1 (1)	100	100	100
頬粘膜	6 (8)	67	83	50
口腔底	3 (4)	100	100	100
硬口蓋	4 (6)	100	75	100

(表3) 組織型別成績

	N (%)	2-y OS	2-y LC	2-y RC
SCC	61 (85)	71	84	82
非 SCC	11 (15)	100	100	100

有害事象は NCI-CTCAEver.4.0 で評価し、早期有害事象は Grade3 の粘膜炎を 40 例(55%)、頸部放射線性皮膚炎を 11 例(15%)、好中球減少症を 4 例(6%)で認めた。晩期有害事象は Grade2 の骨髄炎(顎骨壊死)を 4 例、嚥下障害を 5 例 (Grade2 が 2 例、Grade3 が 3 例)、創部皮膚潰瘍形成を 1 例で認めた。晩期障害につながる有害事象が生じた症例は術後再発の症例が多く、特に嚥下障害については、治療前から嚥下障害を認めていた症例も複数認めた。

今回の研究において、原発巣の制御についても好ましい結果であるが、通常の X 線治療では十分な治療効果が得られないとされる頸部リンパ節転移病変に対しても良好な治療効果が得られた。陽子線は RBE が 1.1 とされるが、実際まだ陽子線の治療効果については未知な部分も多く、それ以上の効果が期待されている。通常の X 線では皮膚障害が問題となって照射困難な 70Gy/35 回という高線量を、陽子線を用いて比較的 safely に照射することができたことも大きな理由として考えられる。頸部の皮膚炎は術後の症例で一例創部離開が認められたが、他の症例においては問題となる有害事象は生じていない。

晩期障害については、特に術後症例において嚥下障害や骨壊死が発生する率が高く、今後照射範囲を再検討し有害事象低減のために改善を検討すべきと考えられた。今回の研究では、頸部リンパ節に対しても部位によって動注の還流が得られ、治療効果が向上したと考えられるが、厳密な治療効果の判断には動注の還流域をリンパ節ごとに確認する必要がある。照射単独では制御困難なリンパ節に関しては、積極的に動注を行なうことで制御率が高くなる可能性があり、今後の課題としたい。現在当院で用いている陽子線治療装置はブロードビームであるため、今回予防照射には陽子線を用いることができなかったが、今後、スポットスキニングの装置が採用されれば陽子線のみで照射を行うことが可能になり、より一層の効果が期待できるだろう。手術困難な口腔癌症例に対する治療の選択肢となるよう今後も研究を進めたい。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計7件)

1. Hayashi Y, Nakamura T, Mitsudo K, Yamaguchi H, Ono T, Azami Y, Takayama K, Suzuki M, Hatayama Y, Tsukiyama I, Hareyama M, Kikuchi Y, Fuwa N, Tohnai I. Retrograde intra-arterial chemotherapy and daily concurrent proton beam therapy for recurrent oral cavity squamous cell carcinoma: Analysis of therapeutic results in 46 cases. *Head Neck*. 38(8):1145-1151, 2016. 査読有
2. Nakamura T, Azami Y, Ono T, Yamaguchi H, Hayashi Y, Suzuki M, Hatayama Y, Tsukiyama I, Hareyama M, Kikuchi Y, Takayama K, Fuwa N. Preliminary results of proton beam therapy combined with weekly cisplatin intra-arterial infusion via a superficial temporal artery for treatment of maxillary sinus carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 46(1):46-50, 2016. 査読有
3. Takayama K, Nakamura T, Takada A, Makita C, Azami Y, Toyomasu Y, Kato T, Kikuchi Y, Daimon T, Mitsudo K, Tohnai I, Fuwa N. Treatment results of alternating chemoradiotherapy followed by proton beam therapy boost combined with intra-arterial infusion chemotherapy for stage III-IVB tongue cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 142(3): 659-667, 2016. 査読有
4. Hayashi Y, Nakamura T, Mitsudo K, Kimura K, Yamaguchi H, Ono T, Azami Y, Takayama K, Hirose K, Yabuuchi T, Suzuki M, Hatayama Y, Kikuchi Y, Wada H, Fuwa N, Hareyama M, Tohnai I. Re-irradiation using proton beam therapy combined with weekly intra-arterial chemotherapy for recurrent oral cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 13:394-401, 2017. 査読有
5. Endo H, Takayama K, Mitsudo K, Nakamura T, Seto I, Yamaguchi H, Ono T, Suzuki M, Azami Y, Wada H, Murakami M, Tohnai I: Proton beam therapy in combination with intra-arterial infusion chemotherapy for T4 squamous cell carcinoma of the maxillary gingiva. *Cancers*, 10(9):333, 2018. 査読有
6. 高山香名子, 加藤貴弘, 菊池泰裕:【頭頸部腫瘍に対する放射線治療機器の進歩】高精度放射線治療 ~ IMRT、ガンマナイフ、サイバーナイフ. *日歯理工会誌* 37(2): 77-80, 2018. 査読無
7. 高山香名子, 加藤 貴弘, 村上昌雄:【頭頸部腫瘍に対する放射線治療機器の進歩】粒子線

治療～陽子線治療と炭素線治療．日歯理工会誌 37 (2) : 81-85 , 2018 . 査読無

〔学会発表〕(計 11 件)

1. 高山香名子、林 雄一郎、遠藤大雅、廣瀬勝己、高井良尋、光藤健 司、藤内 祝 . 舌癌頸部再発に対し逆行性動注療法とセルジンガー法を併用した化学放射線治療の経験 . 第 61 回日本口腔外科学会総会・学術大会 . 2016 .
2. 遠藤大雅、高山香名子、林雄一郎、光藤健司、藤内 祝 . 上顎歯肉癌 (T4) に対する動注化学療法を併用した陽子線治療の検討 . 第 61 回日本口腔外科学会総会・学術大会 . 2016 .
3. 高山香名子、中村達也、阿左見祐介、鈴木志垣、小野 崇、遠藤大 雅、木村佳奈子、廣瀬勝己、高井良尋、林雄一郎、不破信和、來生 知、光藤健司、藤内 祝、菊池泰裕 . 舌癌の頸部リンパ節転移を伴う原発巣再発症例に対する逆行性動注化学療法併用陽子線治療症例の検討 . 第 35 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会 . 2017 .
4. 林 雄一郎、高山香名子、遠藤大雅、光藤健司、藤内 祝 . 再発口腔癌に対する逆行性動注化学陽子線療法の治療成績 . 第 35 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会 . 2017 . 1
5. 高山香名子 . 口腔領域癌に対する放射線治療の最前線：口腔癌に対する陽子線治療の実際と今後の展望について . 日本歯科放射線学会 第 58 回学術大会 . 2017 .
6. 高山香名子 . 粒子線治療施設における口腔癌治療の現状と将来 . 第 6 回 口腔放射線腫瘍研修会 . 2017 .
7. 高山香名子、中村達也、阿左見祐介、鈴木志垣、小野 崇、遠藤大雅、廣瀬勝己、和田 仁、林雄一郎、光藤健司、藤内 祝、不破信和、菊池泰裕 . 舌癌の頸部リンパ節転移を伴う原発巣再発症例に対する逆行性動注化学療法併用陽子線治療症例の検討 . 第 41 回 日本頭頸部癌学会学術大会 . 2017 .
8. 高山香名子、中村達也、阿左見祐介、鈴木志垣、小野 崇、遠藤大雅、和田 仁、光藤健司、藤内 祝、不破信和、菊池泰裕、村上昌雄 . 頸部リンパ節転移を伴う再発舌癌に対する逆行性動注化学療法併用陽子線治療症例の検討 . 第 14 回 粒子線治療研究会 . 2017 .
9. 高山香名子 . 陽子線治療における顎口腔領域への応用とその成果 . 東京医科歯科大学未来がん医療プロフェッショナル養成プラン シンポジウム「舌癌を切らずに治す！」. 2018 .
10. 高山香名子 . 陽子線治療における顎顔面領域への応用とその成果について . 第 22 回 兵庫粒子線治療研究会 . 2018 .
11. 高山香名子 . 口腔癌に対する陽子線治療の現状 . 第 6 回口腔外科・BNCT 研究会 . 2018 .

〔図書〕(計 4 件)

1. 高山香名子、不破信和 . 頭頸部 舌以外の口腔癌、日本放射線腫瘍学会、金原出版、放射線治療計画ガイドライン 2016 : p91-96 , 2016 .
2. 泉澤 充、高山香名子、中里龍彦 . 歯・顎・口腔の画像診断、顎骨の嚢胞と腫瘍、秀潤社 . 画像診断 37(7) : 651-661 , 2017 .
3. 高山香名子、不破信和 . 頭頸部腫瘍 口腔 (舌以外)、がん・放射線療法 2017 . 秀潤社、p663-670 , 2017 .
4. 高山香名子、加藤貴弘、村上昌雄 : 【口腔癌領域における放射線治療に役立つ知識】口腔癌に対する陽子線治療 . MEDICAL VIEW , 臨床画像 34(11) : 1318-1330 , 2018 .

〔その他〕

ホームページ等 <http://www.southerntohoku-proton.com/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：來生 知

ローマ字氏名：KI01 Mitomu

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号 (8 桁) : 30545059

研究分担者氏名：光藤 健司

ローマ字氏名：MITSUDO Kenji

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名：医学研究科

職名：教授

研究者番号 (8 桁) : 70303641