

令和元年9月4日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19769

研究課題名(和文) 頭頸部重粒子線治療における口腔粘膜炎発症線量の解析

研究課題名(英文) Analysis of oral mucositis onsets for Carbon-ion radiotherapy of head and neck cancer

研究代表者

武者 篤 (MUSHA, ATSUSHI)

群馬大学・重粒子線医学推進機構・助教

研究者番号：60637122

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：頭頸部癌における放射線治療は放射線性の口腔粘膜炎が発症する。本研究では、経時的に口腔粘膜の写真撮影により詳細な発症部位を記録し、考案した粘膜線量モデルと対比させ、照射された線量との関連や口腔粘膜炎発症時期が明らかになった。重粒子線治療だけでなく高度変調放射線治療においても発症線量が解明された。本研究により口腔粘膜炎の発症線量や発症時期が明らかになった為、患者指導や医療従事者への情報提供が可能である。また、発症が予測される部位によっては、効果的な口腔ケアの提供によりQOLの向上が期待される。口腔粘膜炎発症線量付近であれば、口腔清掃状況により粘膜炎発症を予防できる可能性も期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部癌における放射線治療時の口腔粘膜の写真撮影により口腔粘膜炎の詳細な発症部位を記録し、考案した粘膜線量モデルと対比させ、照射された線量との関連や口腔粘膜炎発症時期が明らかになった。重粒子線治療だけでなく高度変調放射線治療(IMRT)においても発症線量が解明された。本研究により口腔粘膜炎の発症線量や発症時期が明らかになった為、患者指導や医療従事者への情報提供が可能である。社会への還元性を考慮すると、IMRTにおける頭頸部癌の対象疾患は、頭頸部癌患者の9割以上を占める扁平上皮癌が多くを占める為、比較的放射線感受性が低い疾患が対象となる重粒子線治療に比べて社会への貢献度は高いといえる。

研究成果の概要(英文)：We applied a surface model using 3D treatment planning for Carbon-ion radiotherapy and Intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancer. We analyzed the maximum and mean dose and dose-volume histogram associated with acute radiation mucositis in head and neck cancers patients. The location of the acute radiation mucositis coincided with the high-dose anatomical region in the Oral mucosal dose surface model. Using this model, there was a clear dose-response relationship between maximum and mean dose and acute radiation mucositis grade, as assessed by the RTOG criteria. In addition, this model may facilitate early support for performing oral care when related toxicity can be predicted. This model is a useful tool for sharing information regarding radiation mucositis with both the entire medical staff and the patient, since it is a 3D image that is easy to interpret and predicts which patients are at a high risk for radiation mucositis in corresponding anatomical sub-regions.

研究分野：放射線治療

キーワード：口腔粘膜炎 粒子線治療 放射線治療

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

### 1. 研究開始当初の背景

放射線療法は単に癌細胞への殺細胞効果を期待するだけでなく、手術療法にて失いかねない他の正常組織を保護して治療後の QOL の維持を支援する治療としても重要であり、その需要は増える一方である。近年、従来の放射線療法と比較して、生物学的効果が高く、線量集中性に優れ、正常組織に副作用が生じにくい重粒子線治療が注目されている。頭頸部癌に対する重粒子線治療は、放射線医学総合研究所(放医研)において1994年より開始され、従来の放射線治療では難治性であり制御が困難であった腺癌、腺様嚢胞癌、粘表皮癌、悪性黒色腫などの非扁平上皮癌に対し、局所制御率や生存率の向上が認められるなど良好な成績をおさめており、早期の手術と並んで治療成績の向上が期待される治療法と考えられる。群馬大学では、2010年から重粒子線治療を開始している。局所効果は良好であるが、口腔領域に近接する頭頸部癌においては、重粒子線治療に際して重度の口腔粘膜炎症が散見される。線量集中性が高いことから、口腔粘膜炎症発症部位は限局的であるが、著しいQOLの低下を招く。口腔内に近接する局所進行頭頸部癌の場合、口腔内に高線量が照射されることで重度の口腔粘膜炎症を予防することは難しいことが予想される。そこで我々は、重粒子線治療時の更なるQOL維持という見地から、治療計画を元に、治療前からの口腔粘膜炎症発症予想を考えた。口腔内に照射される線量を3次的に表現することに着目し、口腔粘膜表面線量モデルを作成することとした。

従来の放射線療法における急性期有害事象としての口腔粘膜炎症は、QOLを著しく低下させるだけでなく、疼痛や不安が持続することにより闘病意欲低下にもつながることから、口腔粘膜炎症のケアが治療に与える影響は大きいとされる(1-3)。有害事象の検討として、視神経や皮膚、直腸などを、線量-体積ヒストグラム(DVH:Dose volume histogram)にて検証している報告は既に存在する(4-6)が、一方で、口腔を含む頭頸部領域の放射線療法を受ける患者の85~100%に口腔粘膜炎症が発症すると言われている(7)にもかかわらず、口腔粘膜炎症に関する詳細な検討として、従来の放射線療法も含め、明確な発症線量が明らかにされていないのが現状である。

我々は放射線治療時、特に重粒子線治療時のQOL維持の確立を目指し、放射線性口腔粘膜炎症の発症を解明する研究をしてきた。これまでに、口腔粘膜の表面線量をMIM Maestro ver.6.0.2(MIM Software Inc.USA)を利用し3次的にモデル化することに成功している(図1)。

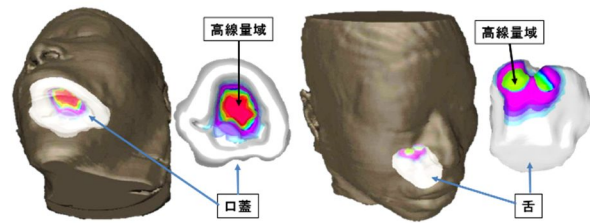


図.1 MIM Maestro ver.6.0.2 による  
口腔粘膜表面線量モデル

本モデルを口腔内写真と比較させると、口腔粘膜炎症発症部位とモデルの高線量域は一致することが明らかとなった(図2)。

重粒子線治療による口腔粘膜炎症発症部位の境界は明確であることから、これまでの研究成果を利用・発展させ、口腔粘膜炎症の発症線量が解明できると考え、継続研究の着想に至った。

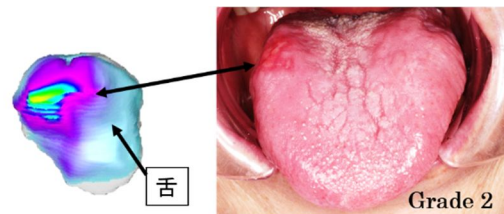


図.2 舌の口腔粘膜表面線量モデルと  
口腔粘膜炎症の対比

### 2. 研究の目的

これまでに確立できている口腔粘膜表面線量モデルを利用し

- (1).口腔粘膜への照射線量による口腔粘膜炎症の発症部位や程度。
- (2).口腔清掃状況や口腔細菌数を検討し線量以外のリスク因子の存在。
- (3).患者やスタッフへの情報提供に本モデルを使用し、その効果。
- (4).強度変調放射線治療(IMRT:Intensity Modulated Radiation Therapy)にも応用の可能性。について明らかにする。

### 3. 研究の方法

頭頸部癌の重粒子線治療患者の個々の口腔粘膜表面線量モデルを作成し口腔粘膜炎症発症の部位や程度、並びに発症線量を解析する。具体的には、治療計画を作成した後に、その線量分布をMIM Maestro ver.6.0.2(MIM Software Inc.USA)を利用し3次的にモデル化する。口腔粘膜炎症の検討部位はCTにて比較的判別可能な口蓋と舌を対象とし、口蓋と舌を3次的に再構築した後に線量分布を線量毎に色分けして表示する(図1)。得られた口腔粘膜表面線量モデルと治療開始時から経時的に撮影した口腔内写真を対比し、口腔粘膜炎症の発症部位や程度を比較・解析し発症線量とする。また、線量-体積ヒストグラム(DVH:Dose volume histogram)や線量-表面ヒストグラム(DSH:Dose surface histogram)も検討し、体積や面積に応じた線量の変化についても検討を行う。

#### 4. 研究成果

口腔粘膜炎発症部位と口腔粘膜表面線量モデルの高線量域は一致し、grade2(RTOG)以上の口腔粘膜炎は、口蓋は43.0Gy(RBE)以上、舌では54.3Gy(RBE)以上で有意差をもって発症するという結果を得た(8)(図3; 鼻腔悪性黒色腫 total dose:64Gy(RBE)/16fr)。

続いて、口腔粘膜炎発症の境界線量が解明されたことをうけ、線量を可及的に低下させる試みを行った(9)。

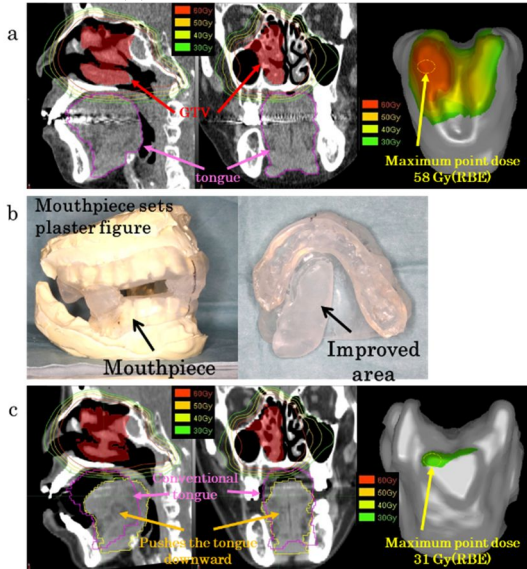


図4 口腔粘膜表面線量モデルを応用した口腔粘膜炎予防

頭頸部重粒子線治療では下顎の固定にマウスピースを作成しており、図4bに示すようなマウスピースを装着している。固定のみを目的としたマウスピースは、図4aの様に58Gy(RBE)照射され、粘膜炎の発症が予想されるが、マウスピースの改良により舌を下方へ圧排し、線量低下を図っている。実際に本症例は、31Gy(RBE)となり(図4c)、粘膜炎の発症は抑えられている。

更に、IMRTでも口腔粘膜炎発症部位の境界は比較的明瞭であることから、これまでの研究成果を利用・発展させ、IMRTによる口腔粘膜炎の発症線量も解明できると考え同様の研究を行った。IMRTでも粘膜炎発症部位と高線量部位とはほぼ一致していた(10)(図5; 中咽頭扁平上皮癌 total dose:66Gy/33fr)。

CTCAEの舌の最大線量はgrade0、1で $38.2 \pm 32.6$  Gy、grade2、3では $72.2 \pm 6.8$  Gy( $p < 0.001$ )、RTOGの最大線量はgrade0、1で $38.3 \pm 28.4$  Gy、grade2、3では $73.3 \pm 4.0$  Gyであった( $p < 0.001$ )。また、最大線量と粘膜炎発症の関係をROC曲線にて解析すると、CTCAEでは71.4 Gy、RTOGでは70.1Gyがgrade2以上の舌の粘膜炎発症のcut off値であった(10)(図6)。

#### <引用文献>

- (1) 武者 篤, 他. 日本口腔ケア学会雑誌 2011, 5(1):26-29
- (2) Vera Llonch M, et al. Cancer 2006, 106:329-336
- (3) Silverman S. J Support Oncol 2006, 5:13-21
- (4) Hasegawa A, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006, 64:396-401
- (5) Yanagi T, et al. Radiother Oncol 2010, 95:60-65
- (6) Ishikawa H, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006, 66:1084-1091
- (7) Trotti A, et al. Radiother Oncol 2003, 66:253-262
- (8) Musha A, et al. PLOS ONE 2015,
- (9) Musha A, et al. Physics and Imaging in Radiation Oncology. 2017, 1-4
- (10) Musha A, et al. Int J Oral Maxillofac Surg. 2019, in press

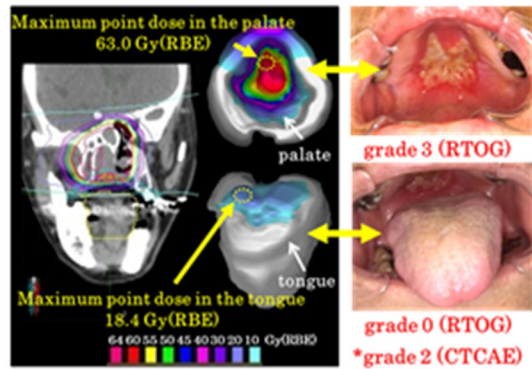


図3 口腔粘膜表面線量モデルと口腔粘膜炎の対比(重粒子線治療)

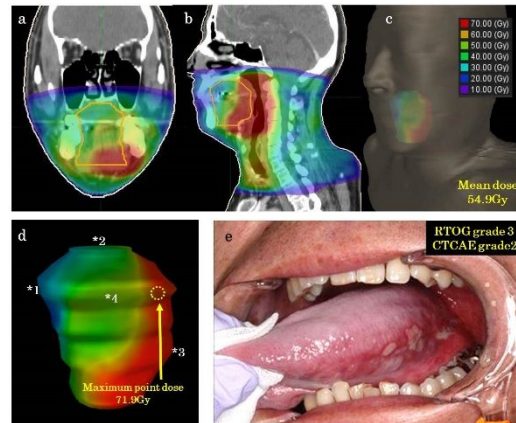


図5 口腔粘膜表面線量モデルと口腔粘膜炎の対比 (IMRT)

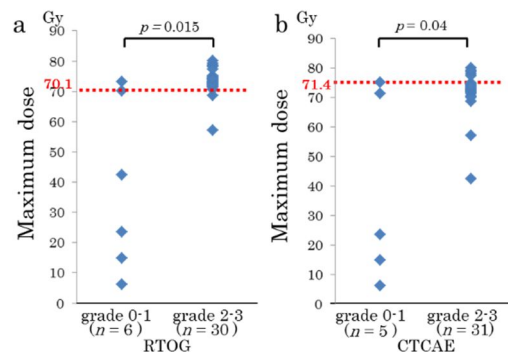


図6 各 grade 別の口腔粘膜の最大表面線量 (RTOG、CTCAE)



## 5 . 主な発表論文等

### [雑誌論文](計 11 件)

Atsushi Musha, Hirofumi Shimada, Katsuyuki Shirai, Jun-ichi Saitoh, Satoshi Yokoo, Kazuaki Chikamatsu, Tatsuya Ohno, Takashi Nakano. Prediction of acute radiation mucositis using an oral mucosal dose surface model in carbon ion radiotherapy for head and neck tumors. PLOS ONE 2015 査読有  
DOI: 10.1371/journal.pone.0141734.

Yukari Yoshida, Koichi Ando, Ken Ando, Kazutoshi Murata, Yuya Yoshimoto, Atsushi Musha, Nobuteru Kubo, Hidemasa Kawamura, Sachiko Koike, Akiko Uzawa, Takeo Takahashi, Tatsuya Ohno, Takashi Nakano. Evaluation of therapeutic gain for fractionated carbon-ion radiotherapy using the tumor growth delay and crypt survival assays. Radiother Oncol 2015; 117(2):351-7. 査読有  
DOI: 10.1016/j.radonc.2015.09.027.

Katsuyuki Shirai, Jun-ichi Saitoh, Atsushi Musha, Takanori Abe, Daijiro Kobayashi, Yosuke Takakusagi, Yukihiro Takayasu, Masato Shino, Minoru Toyoda, Katsumasa Takahashi, Kazuaki Chikamatsu, Tatsuya Ohno, Takashi Nakano. Clinical Outcomes of Definitive and Postoperative Radiotherapy for Stage I-IVB Hypopharyngeal Cancer. Anticancer Res 2016; 36:6571-8. 査読有  
DOI: 10.21873/anticancer.11261

Atsushi Musha, Jun-ichi Saitoh, Katsuyuki Shirai, Satoshi Yokoo, Tatsuya Ohno, Takashi Nakano. Oral mucosal melanoma treated with carbon ion radiotherapy: a case report. J Med Case Rep. 2016 査読有  
DOI: 10.1186/s13256-016-1071-8

武者 篤, 白井克幸, 齋藤淳一, 渋谷 圭, 大野達也, 中野隆史, 高山 優, 横尾 聡. 口腔癌術後の化学放射線療法直後に発症した急性呼吸促迫症候群(Acute Respiratory Distress Syndrome: ARDS)の1例. 歯科放射線 2016; 56(1):39-41. 査読有  
DOI: <https://doi.org/10.11242/dentalradiology.56.39>

Atsushi Musha, Jun-ichi Saitoh, Katsuyuki Shirai, Yoshiki Kubota, Hirofumi Shimada, Takanori Abe, Yuka Komatsu, Shuichiro Komatsu, Tatsuya Ohno, Takashi Nakano, Satoshi Yokoo. Customized mouthpieces designed to reduce tongue mucositis in carbon-ion radiotherapy for tumors of the nasal and paranasal sinuses. Physics and Imaging in Radiation Oncology 2017; 3:1-4. 査読有  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phro.2017.07.003>

Atsushi Musha, Masaru Ogawa, Satoshi Yokoo. Granular cell tumors of the tongue: fibroma or schwannoma. Head & Face Medicine 2018; 14:1-7. 査読有  
DOI: 10.1186/s13005-017-0158-9

Atsushi Musha, Satoshi Yokoo, Yu Takayama, Hiro Sato. Clinicopathological investigation of odontogenic fibroma in tuberous sclerosis complex. Int J Oral Maxillofac Surg 2018; 47:918-22. 査読有  
DOI: 10.1016/j.ijom.2018.03.025

武者 篤, 布施亜由美, 鈴木奈穂, 福島圭子, 大串圭太, 五味暁憲, 黒田真右, 辻野啓一郎, 横尾 聡, 一戸達也, 新谷誠康. エベロリムスを服用している結節性硬化症患者の口腔管理. 障歯誌 2018; 39:154-159. 査読有  
DOI: <https://doi.org/10.14958/jjsdh.39.154>

武者 篤, 熊澤琢也, 吉本由哉, 阿部孝憲, 水上達治, 白井克幸, 齋藤淳一, 大野達也, 中野隆史, 菅野勇樹, 小川 将, 横尾 聡. 下顎骨区域切除術後において放射線治療計画 CT 時の大開口により誘発された顎関節脱臼の1例. 歯科放射線 2018; 58(1):15-18. 査読有  
DOI: <https://doi.org/10.11242/dentalradiology.58.15>

Atsushi Musha, Kyohei Fukata, Jun-ichi Saitoh, Katsuyuki Shirai, Takanori Abe, Tatsuji Mizukami, Motohiro Kawashima, Satoshi Yokoo, Kazuaki Chikamatsu, Tatsuya Ohno, Takashi Nakano. Tongue surface model can predict radiation tongue mucositis due to intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. Int J Oral

Maxillofac Surg 2019; in press. 査読有  
DOI: in press

[学会発表](計 14 件)

Atsushi Musha, Hirofumi Shimada, Katsuyuki Shirai, Jun-ichi Saitoh, Satoshi Yokoo, Kazuaki Chikamatsu, Tatsuya Ohno, Takashi Nakano. Acute radiation mucositis evaluated by oral mucosal dose surface model in head and neck tumors treated by carbon ion radiotherapy. 15<sup>th</sup> international congress of radiation research, 2015, Kyoto

Atsushi Musha, Katsuyuki Shirai, Jun-ichi Saitoh, Satoshi Yokoo, Tatsuya Ohno, Takashi Nakano. Carbon ion radiotherapy for oral mucosal melanoma. 22<sup>nd</sup> international conference on oral and maxillofacial surgery, 2015, Melbourne

Atsushi Musha, Hirofumi Shimada, Katsuyuki Shirai, Jun-ichi Saitoh, Satoshi Yokoo, Kazuaki Chikamatsu, Tatsuya Ohno, Takashi Nakano. Prediction of acute radiation mucositis using an oral mucosal dose surface model in carbon ion radiotherapy for head and neck tumors. 28<sup>th</sup> annual meeting of the Japanese society for radiation oncology, 2015, Gunma

Atsushi Musha, Hirofumi Shimada, Katsuyuki Shirai, Jun-ichi Saitoh, Takanori Abe, Daijiro Kobayashi, Satoshi Yokoo, Kazuaki Chikamatsu, Tatsuya Ohno, Takashi Nakano. Temporal pattern of acute radiation mucositis by oral mucosal dose surface model in head and neck cancers treated by carbon ion radiotherapy. ASTRO 's 58<sup>th</sup> annual meeting, 2016, Boston

武者 篤, 島田博文, 白井克幸, 齋藤淳一, 阿部孝憲, 小林大二郎, 横尾 聡, 近松一朗, 大野達也, 中野隆史. 頭頸部重粒子線治療時の口腔粘膜表面線量モデルによる急性期口腔粘膜炎の推移. 第 54 回日本癌治療学会, 2016, 横浜

小此木みなみ, 武者 篤, 中村真美, 白井克幸, 齋藤淳一, 柳沢雅江, 今井裕子, 大野達也, 中野隆史. 重粒子線治療を受けた頭頸部腫瘍患者における QOL の定量的評価. 日本放射線腫瘍学会第 29 回学術大会, 2016, 京都

武者 篤, 深田恭平, 島田博文, 白井克幸, 齋藤淳一, 阿部孝憲, 重田有香, 横尾 聡, 大野達也, 中野隆史. 強度変調放射線治療における口腔粘膜炎発症線量の予測. 第 61 回日本口腔外科学会総会・学術大会, 2016, 千葉

武者 篤, 横尾 聡. 強度変調放射線治療における口腔粘膜炎発症線量の予測. 第 35 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 2017

Atsushi Musha, Kyohei Fukata, Hirofumi Shimada, Katsuyuki Shirai, Jun-ichi Saitoh, Takanori Abe, Yuka Shigeta, Satoshi Yokoo, Tatsuya Ohno, Takashi Nakano. Prediction of acute radiation mucositis using an oral mucosal dose surface model in intensity modulated radiation therapy for head and neck tumors. The 7th International Society of Radiation Neurobiology Conference, 2017

Atsushi Musha, Satoshi Yokoo. Prediction of acute radiation mucositis using an oral mucosal dose surface model in Intensity Modulated Radiation Therapy for head and neck tumors. 23rd International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, 2017

Atsushi Musha, Jun-ichi Saitoh, Katsuyuki Shirai, Yoshiki Kubota, Hirofumi Shimada, Takanori Abe, Satoshi Yokoo, Tatsuya Ohno, Takashi Nakano. Customized mouthpiece in reducing tongue mucositis in carbon-ion radiotherapy for nasal tumors; technical report. 56th Annual Meeting of Particle Therapy Co-Operative Group, 2017

武者 篤, 白井克幸, 齋藤淳一, 阿部孝憲, 横尾 聡, 近松一朗, 大野達也, 中野隆史. 強度変調放射線治療における口腔粘膜炎発症線量の検討. 第 41 回日本頭頸部癌学会, 2017

Atsushi Musha, Katsuyuki Shirai, Jun-ichi Saitoh, Takanori Abe, Satoshi Yokoo, Kazuaki Chikamatsu, Tatsuya Ohno, Takashi Nakano. Forecast accuracy of mucositis using an oral mucosal dose model in intensity modulated radiation therapy for head and neck. ASTRO ' S 59th Annual Meeting, 2017

武者 篤, 横尾 聡. 口腔粘膜表面線量モデルを利用したマウスピースによる口腔粘膜炎発症予防. 第 36 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 2018

〔図書〕(計 1 件)

武者 篤, 他 患者さんと家族の為に放射線治療 Q&A 2015 年版 日本放射線腫瘍学会編. 金原出版, 2015 総ページ数 184 頁, 75-79

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。