

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：84409

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19808

研究課題名(和文) 頭頸部癌放射線療法後の有害事象の体系化:正常組織障害予測モデルを用いて

研究課題名(英文) Development of NTCP model for trismus after radiotherapy of Head & Neck cancer

研究代表者

森本 将裕 (Morimoto, Masahiro)

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター(研究所)・その他部局等・医長

研究者番号：00745359

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：放射線治療前後の定期的な開口測定を行う。132例中で30例が開口径が35mmを下回る。3次元治療計画CTで開口障害にかかわる筋肉や関節を描出し線量因子と臨床因子を用いて多変量解析を行い開口障害に関係する臨床、線量因子を割り出した。重要因子は放射線治療前の開口径と対側顎関節の平均線量であった。開口障害が何%で起こるかを示した簡便な開口障害予測早見表を作ることができ日常臨床に非常に役だてることができた。

研究成果の概要(英文)：Development of NTCP model for trismus after radiotherapy of Head & Neck cancer.

We measured the MIO of Head & Neck cancer patients before and after radiotherapy. Of 132 patients, 32 patients had trismus after radiotherapy. We contoured the related organ to trismus and detected the important factor for trismus. Baseline MIO and mean dose of contralateral mandible joint is the most important factor for trismus. We could make the useful table for trismus in the clinical practice.

研究分野：放射線治療

キーワード：開口障害

1. 研究開始当初の背景

放射線療法の技術革新と化学療法との併用は頭頸部癌患者の予後の延長をもたらした。その結果、放射線療法による頭頸部癌患者の晩期有害事象が問題となってきた。唾液分泌障害、味覚障害、嚥下障害、開口障害、甲状腺機能障害は患者の生活の質を下げる代表的な障害である。これらの有害事象は発現後に薬物療法やリハビリテーションを行っても根本的には難治性であることが知られ、その発現に関与する因子の同定と正常組織障害予測モデルの確立、体系化は、患者や医療関係者にとって非常に重要である。

2. 研究の目的

放射線治療前と治療後の患者の唾液分泌量、味覚、嚥下機能、開口径、甲状腺機能の低下を定量化する。唾液分泌、味覚、嚥下、開口、甲状腺機能に関与すると予想される関節、筋肉、臓器を三次元放射線治療計画で描出する。患者の臨床因子と線量因子から多変量解析を用いて唾液腺障害、味覚障害、嚥下障害、開口障害、甲状腺機能障害に最も関与する因子を同定する。その因子を用いて、それぞれの正常組織障害予測モデルを確立することによって頭頸部癌の放射線療法後の有害事象を体系化する。

3. 研究の方法

前向きに頭頸部癌の根治放射線療法前と治療後に(6 か月)に唾液量、味覚、嚥下機能、最大開口径、甲状腺機能を測定する。障害に関係すると予測される患側と健側の多数の筋肉、関節、臓器を3次元放射線治療計画で描出し、それぞれの線量因子を抜き出す。また、開口障害に関係すると予測される多数の臨床因子を明らかにしておく。多変量ロジスティック回帰分析で開口障害に有意に関与する臓器とその線量因子、臨床因子を上記から同定する。有意な線量因子、臨床因子を用いて有害事象の正常組織障害予測モデルを確立する。

4. 研究成果

最大開口径でデータを収集可能であった。他施設データでは132例中30例で開口障害あり(開口径35mm以下かつ治療前より80%以下を開口障害と規定)であった。患者因子として、年齢中央値62歳、男性102例、一番の多い原発は喉頭癌68例、N2cが39例、扁平上皮癌が130例、ステージは期が59例をしめた。ベースラインの最大開口径は42

mm、幅は19から70mmであった。通常分割照射が37例、過分割照射が95例であった。線量因子としては、顎関節、内側翼突筋、外側翼突筋、咬筋、側頭筋を三次元治療計画CTで描出し、その平均線量、最大線量、V60、V40、V20を求めた。多変量解析を用いて、治療前の開口径と対側の顎関節の平均線量が最も開口障害に関与していることがわかった。開口障害の正常組織障害予測モデルは以下の数式で表現された。

$$NTCP = (1 + e^{-s})^{-1}, \text{ where}$$

$$S = 0.494 + [\text{Mean dose to contralateral mandible joint (Gy)} \times 0.061] + [\text{Baseline MIO (mm)} \times (-0.06)]$$

NTCP: 正常組織障害予測モデル、MIO: 最大開口径、Baseline: 治療前、contralateral mandible joint: 対側顎関節。

以下に、この開口障害のNTCPモデルを日常臨床で利用するための早見表を示す(図1)。縦軸に最大開口径、横軸に対側顎関節の平均線量を示す。

Appendix 2. Quick reference matrix of NTCP for trismus in HNC patients treated with radiotherapy.

		Mean dose to contralateral mandible joint												
		0 Gy	5 Gy	10 Gy	15 Gy	20 Gy	25 Gy	30 Gy	35 Gy	40 Gy	45 Gy	50 Gy	55 Gy	60 Gy
Baseline of maximum inter-incisal opening	5 mm	55%	62%	69%	75%	80%	85%	88%	91%	93%	95%	96%	97%	98%
	10 mm	47%	55%	62%	69%	75%	81%	85%	88%	91%	93%	95%	96%	97%
	15 mm	40%	47%	55%	62%	69%	75%	81%	85%	88%	91%	93%	95%	96%
	20 mm	33%	40%	48%	55%	63%	69%	75%	81%	85%	88%	91%	93%	95%
	25 mm	27%	33%	40%	48%	55%	63%	70%	76%	81%	85%	89%	91%	93%
	30 mm	21%	27%	33%	40%	48%	55%	63%	70%	76%	81%	85%	89%	91%
	35 mm	17%	21%	27%	33%	40%	48%	56%	63%	70%	76%	81%	85%	89%
	40 mm	13%	17%	21%	27%	33%	41%	48%	56%	63%	70%	76%	81%	85%
	45 mm	10%	13%	17%	22%	27%	34%	41%	48%	56%	63%	70%	76%	81%
	50 mm	8%	10%	13%	17%	22%	27%	34%	41%	48%	56%	63%	70%	76%
55 mm	6%	8%	10%	13%	17%	22%	27%	34%	41%	48%	56%	63%	70%	
60 mm	4%	6%	8%	10%	13%	17%	22%	27%	34%	41%	49%	56%	64%	
65 mm	3%	4%	6%	8%	10%	13%	17%	22%	28%	34%	41%	49%	56%	
70 mm	2%	3%	4%	6%	8%	10%	13%	17%	22%	28%	34%	41%	49%	

NTCP, normal tissue complication probability; HNC, head and neck cancer

図1 頭頸部癌の放射線治療後開口障害の発生予測の早見表

これを用いて開口障害の予測モデルを簡単に利用できるようになった。この早見表を用いると、例えば、開口径50mmの症例で対側の顎関節に20Gy照射されると、22%の確率で開口障害が発生することがわかる。また、開口径60mmの症例で対側の顎関節に50Gy照射されると、49%の確率で開口障害が発生することがわかる。

放射線治療によって、繊維芽細胞が活性化され、繊維を活発に算出することがわかっている。顎関節で繊維化が進むと、顎関節の滑らかな動きが制限される。それにより、開口が制限され、動きに伴って顎関節の痛みが出

てくる。当研究は、そのハイリスクグループの同定に役立つ。治療前に開口径が小さい症例は、顎関節の平均線量をより下げようとするべく、頭頸部癌の放射線治療後の開口障害の発生をできるだけ抑えるという戦略をとることができる。また、開口径が大きい症例ならば、顎関節の平均線量がある程度まで許容され、ほかのリスク臓器の線量を下げる戦略をとることができる。また、開口障害ハイリスク群には、早期のリハビリテーションプログラムを準備することができる。当研究の成果で、頭頸部癌根治放射線治療後の開口障害の発生の具体的な予測モデルを作ることができた。視覚的にわかりやすくとらえるために、以下に棒グラフで視覚的に見やすくした図を示す(図2)。縦軸が開口障害の正常組織障害確率で、横軸が治療前最大開口径で、奥行きが対側顎関節の平均線量を示している。

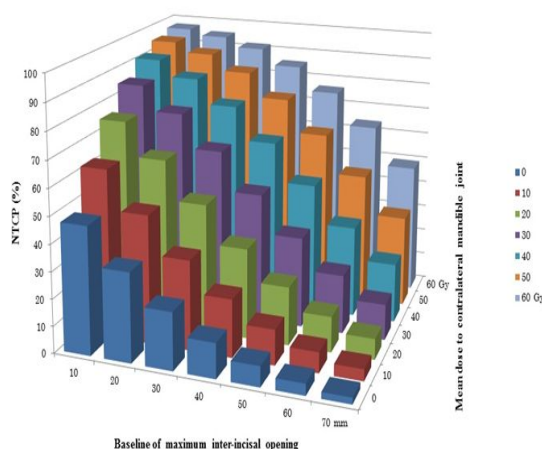


図2 頭頸部癌放射線療法後の開口障害発生予測の棒グラフ

今後は、この開口障害の予測モデルを利用して、ハイリスク群に対する障害発生を予防するプログラムの開発を推進することができる。また、ハイリスク群に対して、薬剤によって線維化を改善し、線維化を予防することで、開口障害の改善をはかることができる可能性がでてくる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計3件)

Tamiya A, Morimoto M, Fukuda S, Naoki Y, Ibe T, Okishio K, Goto H, Yoshii A, Kita T, Nogami N, Fujita Y, Atagi S. A phase I/II trial of pemetrexed plus

radiotherapy in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer. Invest New Drugs. 2018 Mar 23.[Epub ahead of print] DOI : 10.1007/s10637-018-0587-8 査読有 Morimoto M, Okishio K, Akira M, Omachi N, Tamiya A, Asami K, Kawaguchi T, Atagi S. Duration of twice-daily thoracic radiotherapy and time from the start of any treatment to the end of chest irradiation as significant predictors. Clin Lung Cancer. 2017;18:e117-27. DOI : 10.1016/j.clonc.2016.09.004 査読有 Maekura T, Shimizu S, Kawaguchi T, Morimoto M, Okuma T, Matsui H, Atagi S. Intravascular synovial sarcoma of the pulmonary artery with massive pleural effusion: report of a case with a favorable response to ifosfamide chemotherapy and palliative radiation therapy. Intern Med. 2015;54(9):1095-8. DOI:10.2169/intermalmedicine.54.3624 査読有

〔学会発表〕(計6件)

森本将裕、三浦幸子、玉本哲郎、本津茂人、木村弘、審良正則、沖塩協一、大町直樹、田宮朗裕、安宅信二、長谷川正俊 限局型小細胞肺癌に対する同時化学療法併用45 Gy/30分割の加速過分割照射後の再発形式 日本放射線腫瘍学会第30回学術大会 2017/11/17-9 グランフロント大阪 (大阪府)

和田健太郎、井川俊樹、金山尚之、平田岳郎、森本将裕、小西浩司、手島昭樹 3期非小細胞癌に対する加速過分割照射の治療成績への影響 日本放射線腫瘍学会第30回学術大会 2017/11/17-9 グランフロント大阪 (大阪府)

富澤由雄、田宮朗裕、後藤秀人、野上尚之、吉井明弘、藤田結花、北俊之、井部達也、森本将裕、福田礁一、安宅信二 71才以上高齢者、切除不能局所進行非小細胞癌に対する、ペメトレキセド+胸部放射線同時併用療法、第I/II相試験 第57回日本呼吸器学会学術講演会 2017/4/21-3 東京国際フォーラム (東京都)

森本将裕 胃瘻による穿孔性腹膜炎で照

射期間が延長した声門上癌の一例 第32
回奈良県頭頸部腫瘍研究会 2016/7/9
巖櫃会館 (奈良県)

Morimoto M, Tamamoto T, Hasegawa M,
Hontsu S, Atagi S, Akira M, Kawaguchi
T, Okishio K, Aasami K, Omachi N,
Tamiya A. Sum of diameters of primary
tumor and metastatic lymph node is an
independent prognostic factor in
limited small-cell lung cancer : a
two-institution study. 日本放射線腫
瘍学会第28回学術大会 2015/11/19-21
ベイシア文化ホール (群馬県)

森本将裕、玉本哲郎、長谷川正俊、本津
茂人、安宅信二、審良正則、川口知哉、
沖塩協一、浅見和弘、大町直樹、田宮朗
裕 二施設の限局型小細胞肺癌に対する
同時化学放射線療法 第308回日本医学
放射線学会関西地方会 2015/10/24 エ
スセラール大阪 (大阪府)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

森本 将裕 (Morimoto, Masahiro)

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国
際がんセンター(研究所)・その他部局・医
長 研究者番号:00745359

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

()

研究者番号:

(4)研究協力者

()