

学位論文内容の要旨

愛知学院大学

論文提出者

長縄 憲亮

論文題目

口腔粘膜悪性黒色腫に対する炭素イオン線治療の
長期治療評価

I. 緒言

口腔粘膜悪性黒色腫(OMM)の発生頻度は、全口腔癌の0.5%、全悪性黒色腫の1%程度である。この低い発生頻度のため、現在まで最適な治療法が確立されていない。OMMの治療法は、外科手術や放射線治療、化学療法が知られている。外科手術は以前より施行されてきた最も一般的な治療であるが、腫瘍の完全切除は、口腔や顎顔面領域の複雑な解剖構造のため、困難であることが多い。OMMの予後は、積極的な手術に関わらず、極めて不良であり、5年全生存率は6.6~40%と報告されている。頭頸部領域の粘膜悪性黒色腫に対する放射線治療は、腫瘍の放射線抵抗性のため、効果的とは言えず、治療適応の範囲は限定的である。Jethanamestらは815人の頭頸部粘膜悪性黒色腫患者において、放射線治療単独の治療を受けた患者は、手術単独の治療を受けた患者と比較して、疾患特異的生存率のリスク比が1.56(95%CI, 1.35-1.72)であったと報告している。またWushouらは、単独の放射線治療を受けたOMM患者21名の3年全生存率は0%であったと報告しており、初期治療における単独での放射線治療の効果は低い。

炭素イオン線治療(Carbon ion radiotherapy: C-ion RT)は、1994年6月から放射線医学総合研究所の重粒子線加速器から発生する炭素イオン線を用いた治療法である。1997年より16回/4週間の分割照射法で、頭頸部悪性腫瘍に対する炭素イオン線治療のPhase II臨床試験を開始し、2003年からは先進医療に移行して治療を行っており、2016年から切除非適応の骨軟

部がん(頭頸部も含む)に対して保険適応となった。炭素イオン線は、通常の放射線治療で使われている高エネルギーX線や γ 線といった人体を透過してしまう光子線とは異なり、任意の深さで beam を止めることが可能で、体内で止まる寸前にブラッグピークと呼ばれる最大の電離を引き起こす。C-ion RT は、このブラッグピークをリッジフィルターで治療対象の腫瘍径に引き延ばし SOBP (Spread -out Bragg Peak) を形成し、各腫瘍に合わせたコリメータで腫瘍辺縁を成形、さらにボラスにて奥行きを成形し照射することで、重要臓器が腫瘍に近接していても、周囲への影響を抑えつつ高線量を集中的に腫瘍に照射することができる。またブラッグピーク領域では高 LET (Linear energy transfer) 放射線を持つ粒子線であり、X線などの低 LET 放射線で照射時に見られる重致死損傷からの回復がほとんどなく、細胞分裂周期や酸素濃度による感受性の差が少ないため、成長速度の遅い腫瘍や低酸素環境の細胞にも効果があるという生物学的特徴を有する。ブラッグピークにおける生物学的効果値はエックス線や陽子線と比較して3倍と言われている。そのため、頭頸部領域では従来の X 線治療では難治とされてきた非扁平上皮癌系の腫瘍に対して、良好な治療効果が得られている。

C-ion RT は、放射線抵抗性として知られる粘膜悪性黒色腫に対しても効果的な治療法の一つになる可能性があると考えられる。現在までに OMM のみを対象にした C-ion RT の治療成績の報告はない。本研究の目的は、OMM

に対する C-ion RT の長期的な治療成績を評価することである。

II. 対象と方法

C-ion RT 単独で施行した 19 例を対象とした。治療前の T 分類は、T3 : 14 例、T4a: 5 例であった。N 分類は、N0 : 16 例、N1 : 3 例であった。また、全例で遠隔転移は認めなかった。患者の年齢は中央値 69 歳。性別は男性 9 例、女性 10 例であった。原発部位は、口蓋: 11 例、上顎歯肉: 4 例、舌: 2 例、下顎歯肉: 1 例、口唇: 1 例であった。

1. 炭素イオン線治療について

本研究の C-ion RT では、全例において総線量 57.6Gy (RBE)、16 回/4 週間の線量分割法で施行された。

放射線治療計画では、治療前 CT、MRI、PET-CT などの画像検査、内視鏡による口腔、鼻腔内所見などを参考にし、肉眼的腫瘍体積 (GTV) を決定した。また、転移リンパ節については GTV に含めた。臨床的標的体積 (CTV) は GTV の全周に 5 ~ 10mm を付与して設定し、計画的標的体積 (PTV) は CTV の全周に 2 ~ 3 mm 付与して設定した。

IV. 結果

経過観察期間の中央値は 61 ヶ月で、追跡不能症例は認めなかった。

1. 局所制御率 (LC)

3 年、5 年の LC はともに 89% であった。局所再発は 3 例で、すべて PTV 内に再発を認め、1 例は救済手術を施行した。また C-ion RT 後のリンパ節

転移は4例認め、3例で救済治療を施行した。救済的治療を受けた4例は、全例において最終観察期間までに腫瘍の再々発は認めなかった。

2. 全生存率(OS)、無増悪生存率(PFS)

3年、5年のOSはそれぞれ68%、57%であった。また3、5年のPFSはともに52%であった。死亡原因は、10例で遠隔転移による原病死を認め、4例で他病死を認めた。

3. 単変量解析

単変量解析では、T分類がLCとOSについて統計学的有意差を認めた。PFSについては明らかな有意差は認めなかった。

5年LCはT3群100%、T4a群60%であった。5年OSはT3群71%、T4a群20%であった。

4. 有害事象

急性期有害事象としては、粘膜炎がGrade2:11例、Grade3:8例で認めたものの、全例でC-ion RTを最後まで完遂し得た。放射線性顎骨壊死(ORN)はGrade2を3例、Grade3を4例で認めた。Grade3は全例で腐骨除去を施行され、3例は義顎の使用により、著しい発音、嚥下機能の低下は認めなかった。

またPTV内の歯の存在の有無についての解析では、PTV内に歯が1本以上存在していた12例では、ORNのGrade2が3例、Grade3を4例で認めた。PTV内に歯が存在していなかった7例では、Grade2以上は認めなかった。

IV. 考 察

1. 治療成績

口腔粘膜悪性黒色腫には、現在まで未だに統一した治療法はないが、様々な著者らが、根治的な外科的切除術が治療の第一選択であると報告している。しかし、口腔粘膜悪性黒色腫に対する通常の手術では、腫瘍が複雑な解剖学的構造と近接しているため、安全域の確保は困難で不確実となる可能性が高い。Nicolas らは、手術を施行した OMM 患者のうち、43%が腫瘍残存を認めたと報告し、外科手術による腫瘍残存のリスクは低くないと考えられた。さらに Moreno らは、頭頸部の粘膜悪性黒色腫患者において、切除断端に残存腫瘍を認めた群は認めなかった群と比較し、原病死と遠隔転移のリスクが有意に高かったと示した。その結果、手術技術が進歩している現在においても、依然として OMM 患者の予後は低いままである。手術での5年全生存率は 6.6~40%と報告されているが、本研究では、5年局所制御率と5年全生存率はそれぞれ 89%、57%であった。これらの成績から、高い生物学的効果を持つ C-ion RT は、OMM に対して効果的な治療法の一つであると考えられた。

2. リンパ節転移について

OMM 患者における頸部リンパ節転移の確率は、頭頸部領域の他部位と比較して高い傾向にあり、その発生率はおおよそ 25~51%と報告されている。しかし、予防的頸部郭清術や頸部予防照射の意義についてはまだ明らかでは

ない。Tanakaらは、OMMの初期治療後に頸部リンパ節転移を生じた18例で、17例が頸部郭清術を施行し制御可能であったと報告している。本研究では、頸部リンパ節領域への予防照射は全例において施行しなかった。しかし、C-ion RT後に照射野外に頸部リンパ節転移を生じた4例のうち、3例は頸部郭清術または再度C-ion RTを受けた。その結果、最終経過観察日までに腫瘍の再々発は認めず、制御可能であった。

3. 放射線性顎骨壊死について

ORNは、OMM患者に対するC-ion RT後の重大な合併症の一つである。本研究では、Grade 2-3のORNが発症した7例全てにおいて、照射野内に歯が存在した。一方で、照射野内に歯が存在しなかった4例は、Grade 2-3のORNは1例も認めなかった。照射野内の歯の存在は、ORNの発症に関連している可能性があると考えられた。

4. 全身療法

単変量解析では、T4a群は、LCとOSにおいて独立したリスク因子であった。T4群における5年OSは20%であり、極めて予後不良であったが、その死因をみると、T4a; 5例のうち4例は、最終的に遠隔転移により死亡した。その理由としてT4a群は、治療開始前の潜在性転移の存在が示唆された。そのため、局所進行例の生存率改善のために、効果的な全身療法が必要であると考えられた。

近年では、悪性黒色腫などの悪性疾患の制御のための研究の焦点は、腫

瘍の進行と消失に関して重要な役割を持つ免疫システムへの関心が高くなっている。Ipillimumab や Nivolumab の投与は、悪性黒色腫患者において効果を発揮することが報告されている。このような免疫療法は、遠隔転移した粘膜悪性黒色腫患者、あるいは転移の可能性が高い患者において効果的な治療や予防のオプションになる可能性があると考えられた。

V.ま と め

OMM に対する C-ion RT は、局所治療において良好な治療成績と安全性を示した。今後も OMM に対する C-ion RT の効果を示すため、症例をさらに集約することが重要であると考えられた。