

学位論文の全文に代えてその内容を要約したもの

愛知学院大学

甲 第 731 号	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(National Institute of Radiological Sciences: NIRS)の重粒子線加速器(HIMAC: Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba)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垂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(RBE: Relative biological effectiveness)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。Yanagiらは、以前にC-ion RTを施行した72名の頭頸部粘膜悪性黒色腫患者の治療成績について報告した。5年局所制御率は84.1%、3年及び5年の全生存率がそれぞれ46.1%と27.0%(経過観察期間の中央値:49.2か月)であり、C-ion RTは頭頸部領域の粘膜悪性黒色腫の根治的治療となる可能性を示した。しかしながら、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

この後ろ向き研究はNIRSのヒト臨床研究に関する倫理委員会において承認を得た。1997年4月から2013年4月までにC-ion RT単独で施行した19例を対象とした。全例において病理組織学的に悪性黒色腫と診断され、医学的に手術非適応もしくは手術拒否例であった。OMMのTNM分類に関しては、International Union Against Cancer (UICC)によるTNM分類の第7版を用いた。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(範囲;44~84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(58%)、上顎歯肉:4例(21%)、舌:2例(11%)、下顎歯肉:1例(5%)、口唇:1例(5%)であった。

1. 炭素イオン線治療について

臨床的・生物学的効果比(RBE)値はブラックピークの最深部で3.0である。炭素イオンの線量の単位は、RBEにより物理学的線量から算出されたGy(RBE)で表現される。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。

NIRSでは、C-ion RT前に、各種画像検査、固定具作成と並行して、患者へのインフォームドコンセント、倫理審査放射線治療部会にて治療患者の適格性検討をおこなう。そして最終的に炭素イオン線治療検討会にて各治療患者の仮想線量分布から照射方法の適否の判断をおこない、その承認後に照射開始となる。C-ion RTは、正常組織への線量を低減させ標的に線量を集中させるため、患者の固定精度が重要になる。そのため、照射時における患者体位の再現性に加え、体位の保持性向上のため固定具を作成した。また頭頸部領域の治療では、口腔粘膜への不必要な照射を避け、顎位の安定と再現性を得るために特殊なマウスピースを作成した。放射線治療計画では、固定具、マウスピースを装着し、実際の治療姿勢による治療計画用のCTを撮影し、その画像に治療前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、あるいは各種画像を融合し、肉眼的腫瘍体積(GTV: Gross tumor volume)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: Clinical target volume)はGTVの全周に5~10mmを付与して設定し、計画的標的体積(PTV: Planning target volume)はCTVの全周に2~3mm付与して設定した。また線量分布の向上のため、2門以上を使用し、3次元放射線治療計画はHIPLAN softwareにより施行した。

2. 評価方法について

急性期、晩期有害事象はCommon Terminology Criteria for Adverse Events ver.4.0(CTCAE)で評価した。Local controlは、PTV内または全口腔領域に腫瘍再発を認めないこと、regional controlは、領域リンパ節転移を認めないこととそれぞれ定義した。照射後の経過観察方法は、治療終了から2年間は2、3ヶ月毎の、それ以降は3~6ヶ月毎のMRIまたはCTと内視鏡検査を施行した。

3. 統計解析について

生存期間は、治療開始から死亡日もしくは最終生存確認日までを算出した。局所制御率(Local control rate: LC)、局所領域制御率(Loco-regional control rate)、全生存率(Overall survival rate: OS)、無増悪生存率(Progression free survival rate: PFS)についてKaplan-Meier法を用いて算出した。それぞれの予後因子(性、年齢、原発部位、T、N分類)の検定は、Log-rank検定を用いた。統計解析にはJMP(ver.11.0)を用いた。またP値は、0.05未満を有意差ありと判定した。

IV. 結果

経過観察期間の中央値は 61 か月(範囲：8-190 か月)、現在も生存している患者の経過観察期間の中央値は 106 か月(範囲：55-190 か月)であった。また追跡不能症例は認めなかった。

1. 局所制御率

3年、5年のLCはともに89.4%(95%信頼区域[CI]=66.3%-97.3%)であった。3年、5年の局所領域制御率はともに66.5%(95%CI=42.5%-84.2%)であった。局所再発は3例(T3:1例、T4a:2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、2例は頸部郭清術、1例は再度C-ion RT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、無増悪生存率

3年、5年のOSはそれぞれ68.4%(95%CI=45.2%-85.1%)、57.4%(95%CI=35.0%-77.2%)であった。また3、5年のPFSはともに51.6%(95%CI=30.0%-72.8%)であった。死亡原因は、10例で遠隔転移による原病死(T3:6例、T4a:4例)を認め、4例で他病死を認めた(原発肺癌1例、原発胃癌1例、心不全1例、不明1例)。代表的な症例を図8に呈示した。

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60.0%であった($P=0.014$)。5年OSはT3群71.4%、T4a群20.0%であった($P=0.015$)。

4. 有害事象

急性期有害事象としては、粘膜炎がGrade 2:11例、Grade 3:8例で認めたものの、全例でC-ion RTを最後まで完遂し得た。皮膚反応はGrade 2を1例のみで認めた。晩期有害事象では、皮膚反応は認めなかった。放射線性顎骨壊死(ORN: Osteoradionecrosis)はGrade 2を3例(16%)、Grade 3を4例(21%)で認めた。Grade 3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Grade 2が3例、Grade 3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、Grade 2以上は認めなかった。線量体積ヒストグラム(DVH: Dose-volume histogram)により計算された50Gy(RBE)以上照射された(V50)上下顎骨体積の中央値は、13.1ml(範囲:0-23.4ml)であった。そしてORNのGrade 0-1、Grade 2-3のV50の中央値は、それぞれ13.5ml(範囲:0-23.4ml)、13.0ml(範囲:3.1-22.3ml)であった。

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、皮膚科領域における悪性黒色腫の原発巣の切除範囲は、病巣辺縁から1~2cm程度離して切除することが標準であるとされているが、口腔粘膜悪性黒色腫に対する通常の手術では、腫瘍が咽喉頭や副鼻腔などの複雑な解剖学的構造と近接しているため、1~2cm程度の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、57%(4/7)で完全切除を施行できたと報告

し、Melatiらの報告では、初期治療として手術を施行した11例のOMM患者のうち、7例で完全に切除できたと示し、外科手術による腫瘍残存のリスクは低いと考えられた。また、不完全な切除は遠隔転移の可能性を高め、生存率に影響する可能性があるかもしれない。Shumanらは、52例の頭頸部領域の粘膜悪性黒色腫患者において、手術の切除断端が陰性であった群は、陽性群と比較して有意に全生存率が良好であったとの結果を報告した(生存期間中央値、56か月 vs. 9か月; $P=0.01$)。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。

Liuらは、手術を施行したOMM患者230例の3年全生存率が2.97%と示し、Tanakaらは、手術を施行したOMM患者13例の5年全生存率は13.4%との成績を示した。そして、Petelらは、手術を施行した19例のOMM患者の5年疾病特異的生存率は40%と報告した。本研究では、5年局所制御率と5年全生存率はそれぞれ89.6%、57.4%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る。さらに、局所再発がPTVの外側に1例も認めなかったことから、C-ion RTの照射範囲の設定は適切であったと考えられた。C-ion RTは、腫瘍サイズや原発部位の解剖学的な位置関係のために、手術では十分な切除範囲の確保が困難である患者において、特に有効な治療になりうると考えられた。

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。Sasaharaらは、以前にPTV内の歯の存在(hazard ratio [HR] =11.3)と上顎のV50(HR=1.15)が、C-ion RT後のORNの独立したリスク因子であると報告した。本研究では、Grade 2-3のORNが発症した7例全てにおいて、PTV内に歯が存在した。一方で、PTV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。PTV内の歯の存在は、本研究でもORNの発症に関連している可能性があると考えられた。しかし、上下顎のV50についてはORNの発症に関連がなかった。

ORNの予防のため、通常の放射線治療では抜歯基準があり、放射線治療前にPTV内の予後不良な歯(重度う蝕症、歯周ポケット5mm以上の中~重度歯周炎、進行した根尖性歯周組織炎、埋伏智歯、腫瘍に近接する歯)の抜歯が推奨されている。これらの基準は、C-ion RTにも適応されるべきであると考えられたが、本研究では、Grade 2-3のORNを発症した患者のPTV内の歯や歯周組織の状態についての検討は行わなかった。今後は、ORNのリスク低減にむけて、PTV内の歯や歯周組織の状態と顎骨壊死の関連についてさらに検討していく必要があると考えられた。

ORNの腐骨除去後の患者は、QOLの維持のために義顎を使用することが多い。義顎の使用で、

上顎切除術を受けた患者の発音、嚥下機能を修復できると考えられている。また上顎欠損による機能修復のために、口蓋と歯列を出来る限り残すことができれば、義顎の保持と安定、支持をさらに良好にすることができる。一方で、欠損範囲が広ければ、発音や嚥下機能の回復にはとても不利な状況になる。C-ion RT は、良好な線量集中性のため顎骨への照射範囲は限局化され、通常の放射線治療後の顎骨壊死と比較し、ORN の範囲は小さいと考えられる。本研究において、Grade 3 のORNを発症した4例のうち3例は上顎義顎の使用により、著しいQOLの低下は認めず、発音や嚥下機能の維持が可能であった。

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。T4a 群における5年 LC は 60%であった。T4a 群では、線量の増加や線量分割法の変更を検討したが、頭頸部癌の局所進行例では、脳や脳幹、視神経、咽頭粘膜など重要正常組織が近接していることが多く、正常組織の耐容線量から考えると困難であると考えられた。T4a 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。NIRS では既に 2001 年から頭頸部粘膜悪性黒色腫に対して別のプロトコールにて化学療法(DAV)併用(ダカルバジン(DTIC)、ニドラン(ACNU)、オンコビン(VCR))を施行している。本報告は、炭素イオン線単独での治療効果の評価であるが、今後は DAV 併用療法の治療効果の評価を行う予定である。

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。Ipilimumab (a cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 [CTLA-4] checkpoint inhibitor) や Nivolumab (a programmed death 1 [PD-1] checkpoint inhibitor) 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。Vecchio らは、治療前の粘膜悪性黒色腫患者の 71 人に対し Ipilimumab を投与し、奏功率(RR; response rate)は 12%で、病勢コントロール率(DCR; disease control rate)が 36%であったと示した。Caroline らは転移した悪性黒色腫に対し、Nivolumab と Dacarbazine の効果を比較し、1年全生存率において Nivolumab が明らかに効果が高い(RR; relative risk:1.74)ことを示した(P<.00001)。そして Larkin らは、Ipilimumab と Nivolumab の併用療法は、単剤での治療よりもさらに効果を示したと報告した。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。本研究では、遠隔転移後にこれらの免疫療法を受けた患者は含まれていないが、これらの新しい全身療法を将来的に C-ion RT と併用することにより、更なる生存率の向上を期待したいと考えている。

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。