

- 10 Tashiro S, Imaizumi T, Ohkawa H, Okada A, Katoh T, Kawarada Y, Shimada H, Takamatsu H, Miyake H, Todani T. Overall report on the registration study of the Japanese study group on pancreaticobiliary maljunction for the past 10 years. In: Koyanagi Y, Aoki T, editors. Pancreaticobiliary maljunction. Tokyo: Igaku Tosho, 2002: 401-410
- 11 Tsuchida A, Itoi T, Endo M, Kitamura K, Mukaide M, Itokawa F, Ozawa T, Aoki T. Pathological features and surgical outcome of pancreaticobiliary maljunction without dilatation of the extrahepatic bile duct. *Oncol Rep* 2004; **11**: 269-276
- 12 Kato T, Matsuda K, Kayaba H, Enomoto S, Hebiguchi T, Koyama K, Hachiya N, Takizawa Y. Pathology of anomalous junction of the pancreaticobiliary ductal system: mutagenicity of the contents of the biliary tract and nuclear atypia of the biliary epithelium. *Keio J Med* 1989; **38**: 167-176
- 13 Shimada K, Chijiwa K, Yanagisawa J, Nakayama F. Biliary bile acids in the gall-bladder and the common bile duct of patients with anomalous pancreaticobiliary ductal junction. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; **8**: 138-141
- 14 Hanada K, Itoh M, Fujii K, Tsuchida A, Hirata M, Ishimaru S, Iwao T, Eguchi N, Kajiyama G. Pathology and cellular kinetics of gallbladder with an anomalous junction of the pancreaticobiliary duct. *Am J Gastroenterol* 1996; **91**: 1007-1011
- 15 Kaneko K, Ando H, Ito T, Kasai K, Watanabe Y, Seo T. Increased cell proliferation and transforming growth factor-alpha (TGF alpha) in the gall-bladder epithelium of patients with pancreaticobiliary maljunction. *Pathol Int* 1996; **46**: 253-260
- 16 Yang Y, Fujii H, Matsumoto Y, Suzuki K, Kawaoi A, Suda K. Carcinoma of the gallbladder and anomalous arrangement of the pancreaticobiliary ductal system: cell kinetic studies of gallbladder epithelial cells. *J Gastroenterol* 1997; **32**: 801-807
- 17 Aoki T, Koyanagi Y, Tsuchida A, Ito S, Yoshimatsu A, Aoki T., Ozawa T, Tamura K, Asami K. Comparative study of the carcinogenetic process between the gallbladder with anomalous arrangement of the pancreaticobiliary ductal union and the common gallbladder. *J Tokyo Med Coll* 1995; **53**: 145-151
- 18 Tanno S, Obara T, Fujii T, Mizukami Y, Shudo R, Nishino N, Ura H, Klein-Szanto AJ, Kohgo Y. Proliferative potential and K-ras mutation in epithelial hyperplasia of the gallbladder in patients with anomalous pancreaticobiliary ductal union. *Cancer* 1998; **83**: 267-275
- 19 Tokiwa K, Iwai N. Early mucosal changes of the gallbladder in patients with anomalous arrangement of the pancreaticobiliary duct. *Gastroenterology* 1996; **110**: 1614-1618
- 20 Seki M, Yanagisawa A, Ninomiya E, Ninomiya Y, Ohta H, Saiura A, Yamamoto J, Yamaguchi T, Aruga A, Yamada K, Takano K, Fujita R, Ikeda M, Sasaki K, Kato Y. Clinicopathology of pancreaticobiliary maljunction: relationship between alterations in background biliary epithelium and neoplastic development. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; **12**: 254-262
- 21 Kijima H, Watanabe H, Iwafuchi M, Ishihara N. Histogenesis of gallbladder carcinoma from investigation of early carcinoma and microcarcinoma. *Acta Pathol Jpn* 1989; **39**: 235-244
- 22 Masuhara S, Kasuya K, Aoki T, Yoshimatsu A, Tsuchida A, Koyanagi Y. Relation between K-ras codon 12 mutation and p53 protein overexpression in gallbladder cancer and biliary ductal epithelia in patients with pancreaticobiliary maljunction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; **7**: 198-205
- 23 Iwase T, Nakazawa S, Yamao K, Yoshino J, Inui K, Yamachika H, Kanemaki N, Fujimoto M, Okushima K, Miyoshi H, Taki N, Nakamura Y, Mizutani S, Horibe Y, Masui T, Tatematsu M. Ras gene point mutations in gallbladder lesions associated with anomalous connection of pancreatobiliary ducts. *Hepatogastroenterology* 1997; **44**: 1457-1462
- 24 Matsubara T, Sakurai Y, Sasayama Y, Hori H, Ochiai M, Funabiki T, Matsumoto K, Hirono I. K-ras point mutations in cancerous and noncancerous biliary epithelium in patients with pancreaticobiliary maljunction. *Cancer* 1996; **77**: 1752-1757
- 25 Matsubara T, Sakurai Y, Zhi LZ, Miura H, Ochiai M, Funabiki T. K-ras and p53 gene mutations in noncancerous biliary lesions of patients with pancreaticobiliary maljunction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; **9**: 312-321
- 26 Tomishige H, Kishikawa T, Hara F, Nishikawa O, Nishida Y., Kongo M, Li SF. Point mutations of K-ras gene in children with congenital biliary dilatation. *J Jpn Soc Pediatr Surg* 1999; **35**: 215-220
- 27 Hanada K, Itoh M, Fujii K, Tsuchida A, Ooishi H, Kajiyama G. K-ras and p53 mutations in stage I gallbladder carcinoma with an anomalous junction of the pancreaticobiliary duct. *Cancer* 1996; **77**: 452-458
- 28 Nagai M, Watanabe M, Iwase T, Yamao K, Isaji S. Clinical and genetic analysis of noncancerous and cancerous biliary epithelium in patients with pancreaticobiliary maljunction. *World J Surg* 2002; **26**: 91-98
- 29 Nagai M, Kawarada Y, Watanabe M, Iwase T, Muneyuki T, Yamao K, Fukutome K, Yatani R. Analysis of microsatellite instability, TGF-beta type II receptor gene mutations and hMSH2 and hMLH1 allele losses in pancreaticobiliary maljunction-associated biliary tract tumors. *Anticancer Res* 1999; **19**: 1765-1768
- 30 Kudo T, Narisawa T, Abo S. Antitumor activity of indomethacin on methylazoxymethanol-induced large bowel tumors in rats. *Gann* 1980; **71**: 260-264
- 31 Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995; **333**: 609-614
- 32 Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995; **83**: 493-501
- 33 Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998; **93**: 705-716
- 34 Lamson DW, Plaza SM. The anticancer effects of vitamin K. *Altern Med Rev* 2003; **8**: 303-318
- 35 Kawakita H, Tsuchida A, Miyazawa K, Naito M, Shigoka M, Kyo B, Enomoto M, Wada T, Katsumata K, Ohyashiki K, Itoh M, Tomoda A, Aoki T. Growth inhibitory effects of vitamin K2 on colon cancer cell lines via different types of cell death including autophagy and apoptosis. *Int J Mol Med* 2009; **23**: 709-716
- 36 Miyazawa K, Nishimaki J, Ohyashiki K, Enomoto S, Kuriya S, Fukuda R, Hotta T, Teramura M, Mizoguchi H, Uchiyama T, Omine M. Vitamin K2 therapy for myelodysplastic syndromes (MDS) and post-MDS acute myeloid leukemia: information through a questionnaire survey of multi-center pilot studies in Japan. *Leukemia* 2000; **14**: 1156-1157
- 37 Yaguchi M, Miyazawa K, Otawa M, Ito Y, Kawanishi Y, Toyama K. Vitamin K2 therapy for a patient with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 1999; **13**: 144-145
- 38 Habu D, Shiomi S, Tamori A, Takeda T, Tanaka T, Kubo S, Nishiguchi S. Role of vitamin K2 in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver. *JAMA* 2004; **292**: 358-361
- 39 Mizuta T, Ozaki I, Eguchi Y, Yasutake T, Kawazoe S, Fujimoto K, Yamamoto K. The effect of menatetrenone, a vitamin K2 analog, on disease recurrence and survival in patients with hepatocellular carcinoma after curative treatment: a pilot study. *Cancer* 2006; **106**: 867-872
- 40 Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in

- postmenopausal women. *Maturitas* 2002; **41**: 211-221
- 41 **Shiraki M**, Shiraki Y, Aoki C, Miura M. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000; **15**: 515-521
- 42 **Orimo H**, Shiraki M, Tomita A, Morri H, Fujita T, Ohata M. Effects of menatetrenone on the bone and calcium metabolism in osteoporosis: a double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Metab* 1998; **16**: 106-112
- 43 **Iwamoto J**, Matsumoto H, Takeda T. Efficacy of menatetrenone (vitamin K2) against non-vertebral and hip fractures in patients with neurological diseases: meta-analysis of three randomized, controlled trials. *Clin Drug Investig* 2009; **29**: 471-479
- 44 **Tajima Y**, Eto T, Tsunoda T, Tomioka T, Inoue K, Fukahori T, Kanematsu T. Induction of extrahepatic biliary carcinoma by N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine in hamsters given cholecystoduodenostomy with dissection of the common duct. *Jpn J Cancer Res* 1994; **85**: 780-788
- 45 **Tsuchida A**, Itoi T, Kasuya K, Endo M, Katsumata K, Aoki T, Suzuki M, Aoki T. Inhibitory effect of meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor, on N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine induced biliary carcinogenesis in Syrian hamsters. *Carcinogenesis* 2005; **26**: 1922-1928

S- Editor Li LF L- Editor Webster JR E- Editor Yang C

## 舌癌に対する高線量率組織内照射の 安全性および課題

楮本智子\*1 齊藤吉弘\*1 齋藤淳一\*1 八木原一博\*2 岡部貞夫\*3

### ■ はじめに

本邦では臨床病期 I～II 期の舌扁平上皮癌に対する標準治療としては、手術療法が第一にあげられる。T1N0, early T2N0 (ことに表在性) の症例に対しては舌部分切除術が主に適応となり、術後管理にもさほど問題は無い。一方、侵襲性の高い手術術式を必要とする例については、高齢化社会を迎え、合併症を有する患者も少なくないことや、機能・形態の温存がますます重要な論点となってきたことより、保存的な治療法についても期待がもたれるところである。ことに舌は、摂食時の嚥下機能や味覚に関与するほか、気道への影響、発声などの意思・情報伝達にも寄与し、その解剖学的位置や機能から、重要器官の一つであるといえる。

舌扁平上皮癌に対しての放射線治療は外照射単独での成績は不良とされている。他方、小線源組織内照射単独もしくは外照射併用組織内照射は、可動部 (前 2/3) 舌癌の T1T2N0 症例に対して、5 年疾患特異的生存割合 47～89% の治療成績が得られると報告されており<sup>1)1)</sup>、舌の形態保存とともに、機能温存も期待される点より、局所治療のモダリティとして重要な役割を担っている。病変が限局性、特に腫瘍厚 10mm 以下の症例では、5 年疾患特異的生存割合 86～88% と良好な成績が報告されている<sup>2)4)</sup>。

我々の施設では従来、外照射併用組織内照射に低線量率密封小線源のセシウム針を用いていたが、これは販売中止となり、線源の更新ができない状況である。臨床的有用性を損なわずに、高線量率組織内照射に移行することは、切迫した課題である。高線量率照射では、対象患者の治療中の管理が一般病棟で可能なため、高齢者や、隔離放射線病室での自己管理に問題のある患者にも治療適応が拡大できる利点を有する。また、医療スタッフへの被曝がない治療法であることから、この治療法についての安全性の検証、治療成績の評価を行う意義は大きいと考えた。

今回、外照射 20Gy/10 回/2 週、組織内照射 48Gy/12 回/8～9 日 (1H2 回, 4Gy/ 回)、を舌の臨床標的体積 (CTV: clinical target volume) に投与する線量分割スケジュールでの治療プロトコルを作成した。局所限局性可動部舌癌に対して、主に安全性について探索するための臨床試験を施行したので、その結果について報告する。

### ● 対象と方法

可動部舌癌 T1-3N0-1 のうち内向型で深達度 (仮想正常粘膜表面からの病変の深さ) が 5～15mm のものを対象とし、5mm 未満の患者は手術療法の

\*1 T. Kazumoto, Y. Saito, J. Saitoh 埼玉県立がんセンター 放射線科 \*2 K. Yagihara 同 口腔外科 \*3 S. Okabe 日本歯科大学 口腔腫瘍診療センター  
〔索引用語: 舌癌, 組織内照射, 高線量率組織内照射〕

適応であるとして除外した。別記の患者選択規準をすべてみたし、除外規準のいずれにも該当しない症例を対象とした(表1)。臨床病期の診断規準にはTNM分類第5版(1997, UICC)をもちいた。N1症例も組織内照射に継続して頸部郭清術を施行するプロトコルを作成していたが、2006年5月～2008年5月の間に登録された6例はすべて、T2N0症例であった。リンパ節転移の有無の診断には超音波検査所見のほか、CT画像診断を用いた。局所病変の深達度の評価については理学的触診所見を用いMRI所見は参考とした。登録患者の年齢は54～76歳(中央値66歳)であり、内訳を(表2)に示す。

初診時には患者に組織内照射のほか、手術療法も提示したが、本療法選択の理由は以下のごとくであった。1) 高齢のため、または機能・形態温存希望で再建を含む手術を回避したい患者の意向、2) 脳梗塞後半身不全麻痺の合併、3) 同胞が舌癌の手術療法を受療しており本人は手術拒否。

患者には、院内臨床研究審査委員会にて審査・承認された臨床試験であることを口答、および文書で説明し、同意の確認も文書によった。

放射線治療は外照射を4～6MV、リニアックX線発生装置で計20Gy、1日1回2Gy、週5日法で施行した。照射方法は左右対向2門照射とした。臨床標的体積(CTV:clinical target volume)は病変部、すなわち肉眼的腫瘍体積(GTV:gross tumor volume)に少なくとも1cmのマージンを加え、一般には舌根部も十分含んだ領域として設定した。計画標的体積(planning target volume:PTV)はCTVに位置決めの誤差や患者の動きを考慮した範囲とした。また、アプリケータの刺入ルートにもあたる顎下部は、これに含めた。

外照射終了後、5～10日後に全身麻酔下に舌内にアプリケータを刺入した。その際、触診上GTVとおもわれる領域にマーキングを行ったが、外照射開始前の画像上のGTVも参考とした。GTVに約5mmのマージンをおいて、特に幅径を十分にカバーするように設定し、CTVを計画した。CT画像による三次元治療計画を行い、処方線量を4Gyとして10%がCTVをカバーするように、最適化を施行した。組織内照射は1日2回、6時間以上の間隔をあけることとし、一連のプロトコル期間中に土曜、日曜の休止期

間がはいるよう設定した。すなわち、48Gy/12回/8～9日(4Gy/回)を投与とした。治療装置は<sup>192</sup>Irリモートアフターローダー(microSelectron-HDR:Nucletron B.V.)を使用した。

治療開始から90日以内の早期有害反応の発生割合、91日～24カ月までの晩期有害事象割合について検討した。また、プロトコル治療完了による完遂率を評価した。

治療期間中は血液検査のほか、自他覚症状としてNCI-CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events ver.3.0 日本語訳)による放射線による粘膜炎/口内炎、浮腫/喉頭(頸部領域まで照射の場合)、唾液腺の変化、嚥下障害、放射線による疼痛、放射線皮膚炎を週1回以上評価した。観察・追跡期間中の60日以内には2週に1回以上、90日以内にさらに1回の上記の自他覚症状の評価を施行した。90日を超えては、上記に追加して、瘦(GI:gastrointestinal)、壊死(GI)、骨壊死もNCI-CTCAE(ver.3.0 日本語訳)によって3カ月に1回以上評価した。また、下顎骨障害については、LENT/SOMA scaleによる下顎骨の反応基準<sup>5)</sup>を付記することとした。(表3)

再発腫瘍については、軟部潰瘍との鑑別を要することがあり、病勢評価項目を策定した。視・触診は終了60日以内は2週に1回以上、90日以内は1カ月に1回以上、90日を超えては3カ月に1回以上、これを行う計画とした。さらに、頭頸部CT、頭頸部超音波検査を定期的に施行するプロトコルとし、遠隔転移の評価に必要な検査は、定期的胸部X線検査のほか、臨床症状、理学所見を鑑みながら、適宜施行することとした。

## ② 結 果

プロトコル治療は全例で完了した。経過観察期間は生存例で13～36カ月(中央値19カ月)。死亡例は、頸部リンパ節非制御による2名であり、舌局所の再発例は認めていない。

早期有害反応としての放射線による粘膜炎/口内炎はgrade 2までの発現であり、極期はアプリケータ抜去後(放射線治療終了後)10～14日(中央値11.5日)であった。しかし、1例で治療終了日のア

表 1 a 適格規準

1)	舌可動部（前 2/3）の病変であり、舌根部や臼後部に及ばない
2)	生検材料により扁平上皮癌の組織型を有すると確信がえられていること
3)	舌腫瘍の腫瘍厚（幅径）が 5mm 以上 15mm 以下であること
4)	リンパ節転移を有しないか、もしくは同側で N1 までの症例（US で評価する、CT 等の画像所見については参考にする）
5)	傍咽頭間隙にリンパ節の腫大のないこと（CT で評価する）
6)	遠隔転移のないこと
7)	年齢が 20 歳以上 85 歳以下であること
8)	Performance status（Zubrou）が 0～2 であること
9)	頸部への放射線治療の既往がないこと
10)	局所放射線治療に問題ない骨髄機能を有すること
	・白血球 2500/mm <sup>3</sup> 以上
	・好中球 1000/mm <sup>3</sup> 以上
	・ヘモグロビン値 8.0g/dl 以上
	・血小板 75000/mm <sup>3</sup> 以上
11)	凝固・止血機能に問題のないこと
	・プロトロンビン時間 130%以下
	・活性化部分トロンボプラスチン時間 40 秒以下
12)	そのほか主要臓器（肝、腎など）の機能が保持されている患者
	・血清アルブミン値 3.0g/dl 以上
	・AST, ALT 各施設正常値の 2 倍以下
	・総ビリルビン 1.5mg/dl 以下
	・血清クレアチニン 1.5mg/dl 以下
13)	試験開始日より 3 カ月以上生存可能と判断される患者
14)	試験参加について患者本人から文書で同意が得られていること

b 除外規準

1)	表在性病変で舌部分切除術の適応となる患者
2)	全身麻酔が困難な患者
3)	活動性の重複癌を有する。ここでは同時性重複癌および無病期間が 2 年以内の異時性重複癌をいう。ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌（Carcinoma in Situ）、もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない
4)	アプリーケータ留置、および放射線治療時の体位保持に問題のある、老人性認知症を有する
5)	ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている
6)	治療実施に支障をきたすと判断される重篤な合併症を有する患者
	・6 カ月以内の心疾患の既往（心筋梗塞、狭心症、慢性心不全など）
	・6 カ月以内の重篤な肝疾患
	・6 カ月以内の重篤な脳血管疾患
	・重症の肺繊維症
	・活動性の膠原病
	・活動性の感染症
	・コントロール困難な糖尿病
7)	妊婦、授乳中の患者
8)	精神疾患を有し、試験への参加が困難と判断される
9)	そのほか、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者

表2 対象症例

年齢	54～76歳 (中央値 66歳)	
性別	男性	5例
	女性	1例
腫瘍の占拠部位		
	舌縁	6例
組織型		
	扁平上皮癌	5例
	腺扁平上皮癌	1例
TNM分類 (UICC 1997)		
	T2N0	6例
腫瘍厚		
	5 ≤ ≤10mm	2例
	10 < ≤15mm	4例

表3 下顎骨の反応基準  
LENT/SOMA scales<sup>5)</sup> から一部抜粋

LENT/SOMA scales	grade			
	1	2	3	4
Subjective 疼痛 咀嚼	時々、ごく軽度	間欠的、耐容可 固形物困難	持続的、強度 軟食困難 歯牙の使用不可	難治、耐容困難
Objective 骨露出 開口障害		≤ 2cm 1～2cm 開口	> 2cm 0.5～1cm 開口	骨折 < 0.5cm 開口
Management	非麻薬鎮痛剤を 時に	非麻薬鎮痛剤を 定期的に 軟食	麻薬を定期的に 流動食	外科的 経管栄養

ブリケータ抜去時に舌病巣後端部から動脈性の出血があった。一時は圧迫止血しえたが、後日再出血あり、外頸動脈結紮術による手術操作を必要とした。これを、予期せぬ grade 3 の出血として院内臨床研究審査委員会へ一次報告を行った。

晩期有害事象としては、1例が治療 6.5 カ月後に下顎骨骨髓炎を発症した。顎下部皮下に炎症の波及あり、皮膚瘻が形成された。非ステロイド性鎮痛消炎剤を要する疼痛のほかは、開口制限はなく、唾液

等の漏出もなかった。経過中、経口摂取には問題を生じなかったが軟部組織の局所的な創傷手当てである医療処置を要したことで、grade 2 と評価した。

異なる 1 例で舌に軟部潰瘍を形成した。組織内照射後 5 カ月で、両側頸部リンパ節転移に対し頸部全郭清術が施行された際であった。左舌縁後 1/3 に潰瘍形成し、1 カ月後には拡大、疼痛コントロールを要し、grade 3 と評価した。原発巣再発との鑑別も問題となったが、以後局所には増悪所見なく、一方、

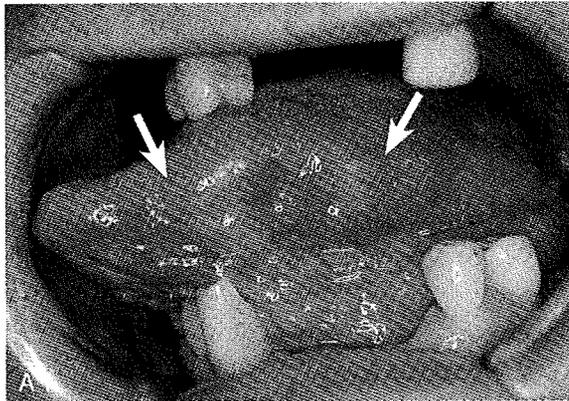


図1 症例（治療開始前）  
A 初診時所見 左舌縁に内向性腫瘍を認める。B MRI 脂肪抑制 T2 強調像

頸部リンパ節，皮膚に再々発し，非制御となった。

### ③ 症 例

76歳，男性。脳梗塞後右半身不全麻痺。

初診時，左舌縁に32×23×15（腫瘍厚）mmの内向性腫瘍を認めた（図1）。高線量率組織内照射は，2列8本のアプリケータを挿入し，外照射20Gy終了7日後から開始した。舌腫瘍のGTVに3～5mmのマーヅンをおいて，処方線量でカバーされるよう線量分布を検討し，治療計画を策定した。治療計画時用，治療時用，と同一形態のスペーサを下顎歯肉から口腔底を覆うよう作成し，治療時用のものには3mm厚の鉛を辺縁部に埋め込んだ（図2）。組織内照射は48Gy/12回/8日で施行した。終了後6.5カ月，下顎歯肉の小白歯部に相当して骨露出部が発現した。さらには，炎症の波及により顎下部に皮膚瘻を形成し，創部処置および非ステロイド性鎮痛消炎剤を要した（図3）。治療開始後15カ月現在，局所，頸部ともに再発を認めない。

### ④ 考 察

従来より内向・浸潤型の可動部舌癌に対し，我々

の施設では外照射併用での低線量率組織内照射を施行してきた。当センター口腔外科によるT2舌癌123例の成績は，原発部位局所再発率は外科切除例20.8%（5/24），組織内照射例24.2%（24/99）で，5年疾患特異的生存率は切除例83.1%，組織内照射例76.3%であった<sup>6)</sup>。松浦らによる舌癌に対する手術単独成績では，5年疾患特異的生存率がII期75%（n=125），III期62%（n=55）と報告されている<sup>7)</sup>。低線量率組織内照射は切除術と比し遜色ない治療成績と考えている。

我々の施設でIr-192ラルス（Remote Afterloading System）による高線量率小線源治療装置を導入した当初は，線源配置の自由度に期待して，線源の多列配列が必要な，腫瘍サイズの大きな舌癌症例に主にこれを適応してきた。低線量率組織内照射の従来の経験から，外照射併用治療を計画し，諸家の報告，およびL/Qモデルによる生物学的等価線量の評価より，外照射30Gy/15frを先行し，組織内照射42Gy/7fr/4days，もしくは40Gy/8fr/4～5daysの分割法を施行した。外照射先行の方針には線源刺入容積を減少させる意図もあった。しかし，晩期有害事象として下顎骨障害の発現が認められ<sup>8)</sup>，検討課題と考え報告した。外照射の線量が多い場合，下顎骨障害のリスクが大きくなることから，従来より報告

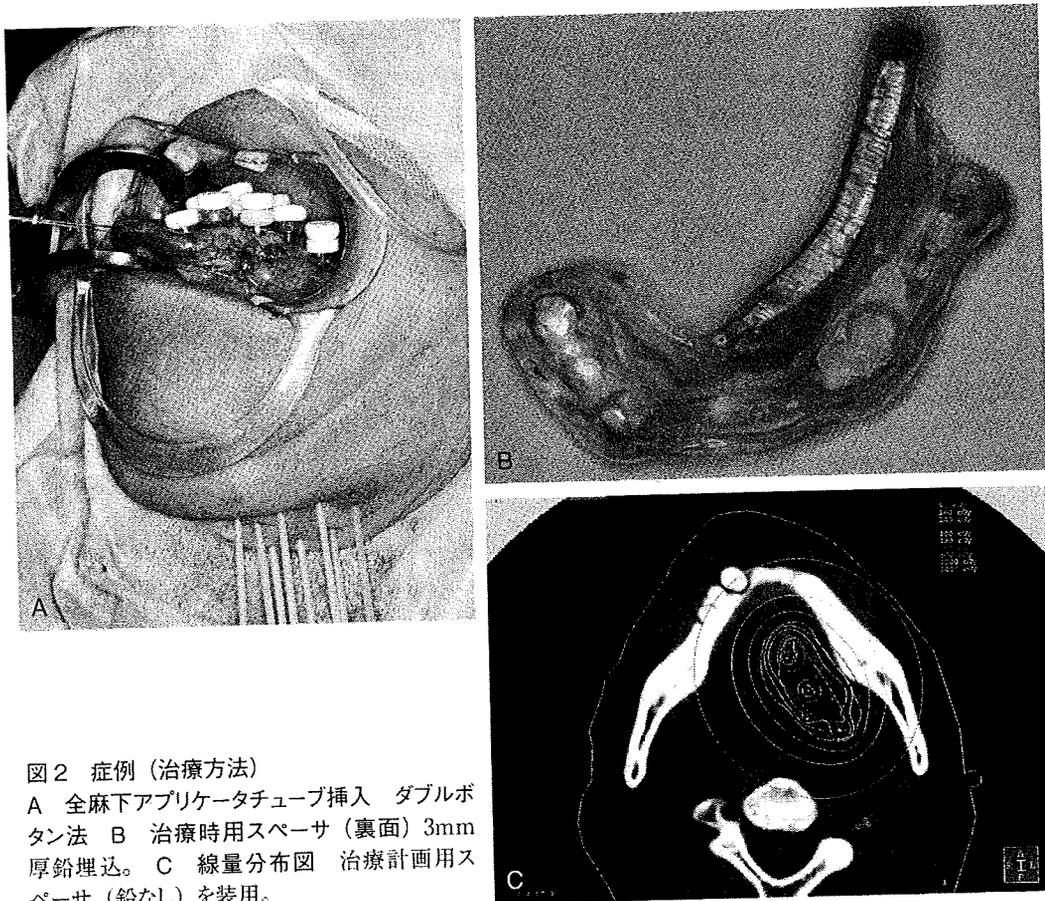


図2 症例 (治療方法)

A 全麻下アプリーケーターチューブ挿入 ダブルボタン法 B 治療時用スペーサ (裏面) 3mm厚鉛埋込。C 線量分布図 治療計画用スペーサ (鉛なし) を装用。

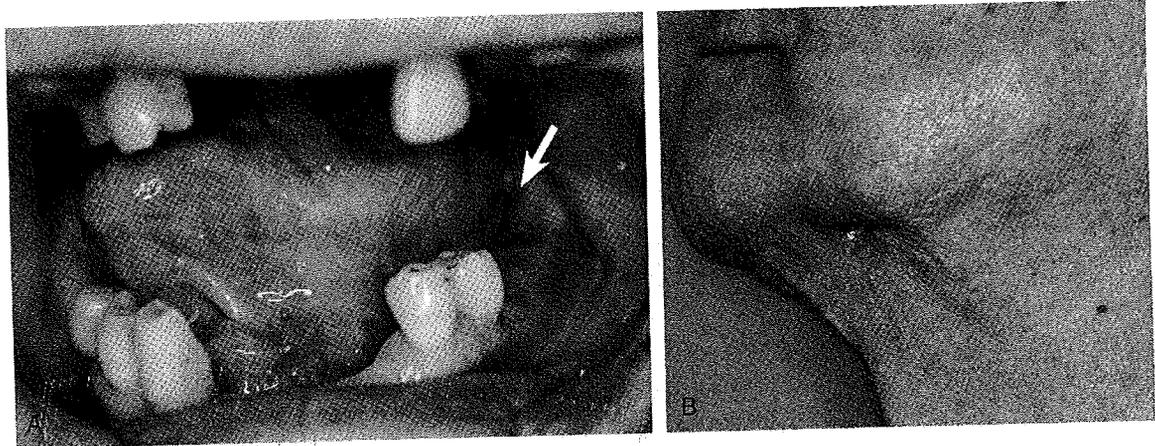


図3 症例 (終了後6.5月)

A 下顎骨骨髓炎により、骨露出部 (発赤部) が発現。同部は拡大なく治癒。 B 顎下部に皮膚瘻形成。

されている<sup>9)</sup>が、放射線生物学的には、高線量率照射により、正常組織の晩期有害事象が低線量率よりも強まるという報告がなされていた。しかし近年、高線量率による分割照射は、局在の腫瘍容積を選択的にかこむ幾何学的優位性のほかに、放射線生物学上も、劣位ではないと提示する研究もある<sup>10) 11)</sup>。高線量率組織内照射に関する口腔癌の長期的成績の報告は少ない。I～II期で10mm厚以下の舌癌に対する大阪大学の臨床第III相試験の長期成績では、60Gy/10fr/5～7 daysの線量スケジュールにて、治療成績が急性炎症反応、晩期有害事象ともに低線量率と有意差がないと報告され<sup>1)</sup>、外照射併用の長期観察例でも、晩期有害事象に明らかな差異はないことが、示されている<sup>12)</sup>。

今回、晩期有害事象の発現率を低減させるため、組織内照射をさらに多分割とし、外照射の線量も減ずる方向で、新しいスケジュールを策定した。

今回、この線量分割スケジュールで治療を行ったII期可動部舌癌に対し、主に安全性について検討した。90日以内の急性期有害事象である放射線による粘膜炎/口内炎はgrade 2までの評価であった。発現および極期の時期、持続期間についても、従来まで経験してきた低線量率組織内照射による急性期の反応と同等であった。

後期有害事象では、1例で下顎骨骨髓炎、1例で舌軟部潰瘍を形成した。

骨髓炎形成例では、約75%の下顎骨辺縁への線量低減を期待して鉛を充填したスペーサを装着した<sup>13)</sup>。しかし、1) 大白歯、小白歯部が無顎歯で、口腔底側への牽引が不十分であった可能性、2) スペーサに埋込んだ鉛部が十分に後方をカバーできなかった可能性、3) 顎下部からのアプローチでは線源停留部位に下顎骨との距離をひらく限界がある点、が考えられた。消炎により自然軽快の認められている有害事象であり、手術による形態変化と画一には比較できないと思われた。

今回の検討で、頸部リンパ節再発後の制御が不十分であり、今後の課題となった。全例腫瘍厚が6mmを超えており、また内向性で、頸部再発については高リスク群に分類される患者であった<sup>14)</sup>。しかし我々の施設では低線量率組織内照射時に従来、N1に対しても、計画的頸部郭清術を施行し、5年疾患特異的

生存率58.7% (n = 16)の成績を経験しており、手術による一次治療の成績に切迫していると考えてきた。頸部再発をより早期に発見し、救済手術を行うことで、治療成績の向上が期待できると考えている。

リンパ節転移の検出に関しては、当初の病期決定にも限界があることが考えられる。センチネルリンパ節の生検も注目されるモダリティと考えられるが、特に頸部転移の高リスク群では、CT、超音波検査のみならず、MRI所見、FDG-PET所見も参考に病期を慎重に決定し、必要時経過観察期間を短縮する等の個別化も考慮すべきと考えている。

## ■ ま と め

可動部舌癌の患者に対し、高線量率組織内照射を施行して、特に安全性を探索する前向き臨床試験臨床を計画し、臨床病期II期6例の患者をこれに登録した。全例でプロトコル治療を完遂した。早期有害反応について、従来の低線量率組織内照射と同等であった。後期有害事象について経過観察中である。アプリータ除去時に予期せぬgrade 3の出血を経験したため、患者説明文書に改訂を加え、同意所得時に十分な説明を追加するようにしている。

[本論文の要旨の一部は第21回日本放射線腫瘍学会学術大会(2008年10月、札幌)において発表した。]

## 文 献

- 1) Pernot M et al: Role of interstitial brachytherapy in oral and or pharyngeal carcinoma: reflection of a series of 1344 patients treated at the time of initial presentation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 115: 519-526, 1996
- 2) Sessions DG et al: Analysis of treatment results for oral tongue cancer. *Laryngoscope* 112: 616-625, 2002
- 3) Palme CE et al: Current treatment options in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am* 13: 47-70, 2004
- 4) Inoue Ta et al: Phase III trial of high- vs. low-dose-rate interstitial radiotherapy for early mobile tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 171-175, 2001
- 5) LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1049-1091, 1995

- 6) 八木原一博ほか：舌扁平上皮癌 T2 症例における局所切除，組織内照射の検討．日口科誌 51 (suppl)：473-474, 2002
- 7) 松浦一登ほか：舌扁平上皮癌一次治療症例 (274 例) の手術治療成績．頭頸部腫瘍 30：550-557, 2004
- 8) 楢本智子ほか：舌癌に対する高線量率組織内照射の問題点と課題についての一考察．日放腫会誌 16 (suppl)：160, 2004
- 9) Støre G et al：Osteoradionecrosis of mandible. Comparison of the effects of external beam irradiation and brachytherapy. Dentomaxillofac Radiol 30：114-119, 2001
- 10) Fowler J, Mount M：Pulsed brachytherapy：the conditions for no significant loss of therapeutic ratio compared with traditional low dose rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23：661-669, 1992
- 11) Orton CG：High-dose-rate brachytherapy may be radiobiologically superior to low-dose rate due to slow repair of late-responding normal tissue cells. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49：183-189, 2001
- 12) Yamazaki H et al：Comparison of three major radioactive sources for brachytherapy used in the treatment of node negative T1-T3 oral tongue cancer：Influence of age on outcome. Anticancer Res.

- 27：491-498, 2007
- 13) Leung TW et al：Technical hints for high dose rate interstitial tongue brachytherapy. Clinical Oncology 10：231-236, 1998
- 14) Yamazaki H et al：Lymph node metastasis of early oral tongue cancer after interstitial radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58：139-146, 2004

### Summary

Prospective phase I trial of high dose-rate interstitial radiotherapy for mobile tongue cancer

This phase I trial was designed for mobile tongue cancer patients with tumor thickness of 5-15 mm. We entered six patients with T2N0 tumor. After 20 Gy of external body radiotherapy, fractionated high dose-rate interstitial brachytherapy for primary tumor were performed. No above grade 3 adverse effects were occurred for acute phase. Ongoing studying ones after treatment for late phase, we reports preliminary evaluation for this feasibility study.

Tomoko Kazumoto et al  
Department of radiology  
Saitama Cancer Center

頭頸部癌治療の現場に待望の1冊!! 原発部位ごとに治療法をコンパクトにまとめ、頭頸部悪性腫瘍全国登録のデータも一部掲載。

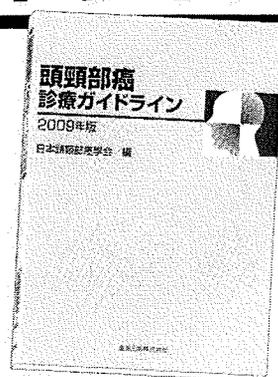
# 頭頸部癌診療ガイドライン

2009年版 日本頭頸部癌学会 / 編

B5判 58頁 9図 2色刷り ISBN978-4-307-20255-8

定価2,310円(本体2,200円+税5%)

本ガイドラインが、各医療者の治療法に制限を加えるものではないが、治療法の選択が多様化している現在、頭頸部癌の治療に要求される基本的レベル、全国の多数の施設において最低限守られるべき治療の内容を、ガイドラインとして全国的に示す必要性は高いといえる。また、診療ガイドラインを公開することは、医療者・患者間の相互理解にも役立つものと思われる。頭頸部癌診療における現状で最も妥当と考えられる診断・治療法について、わが国のエビデンスはなくてもコンセンサスの得られる範囲で採用し、巻末にわが国における頭頸部癌治療の現状を理解する一助となるよう頭頸部悪性腫瘍全国登録のデータを一部掲載した。



おもひ内容 ① ガイドラインについて ② 診断 ③ 治療 ④ 各治療法に対する見解 資料 2009・3

金原出版

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14 TEL03-3811-7184 (営業部直通) FAX03-3813-0288  
振替 00120-4-151494 ホームページ <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

107

