

原 著

高線量率イリジウム線源を用いた組織内小線源治療による
舌癌治療の検討堀永大樹, 真野隆充, 内田堅一郎, 原田耕志, 梅田浩嗣,
岡藤正樹¹⁾, 三島克章, 上山吉哉山口大学大学院医学系研究科歯科口腔外科学 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)
山口県立総合医療センター歯科口腔外科¹⁾ 防府市大字大崎77 (〒747-8511)

Key words : 舌癌, 組織内照射, 高線量率, 遠隔操作式照射装置

和文抄録

当科において, 舌扁平上皮癌患者に対しておこなった高線量率組織内照射の治療効果を検証するため, 他の文献的考察をくわえて検討した。症例は14例, 男性9例, 女性5例で, 年齢は40~88歳(中央値: 71.0歳)であった。初期治療として3例に外部照射が, 11例に動注化学療法が施行された。

5年局所制御率は100%であった。局所再発が2例(14.3%), 頸部リンパ節転移が3例(21.4%)に認められたが, 1例の他病死を除き全例非担癌状態で生存していた。主要な有害事象は口腔粘膜炎, 口内乾燥, 潰瘍を伴った骨露出であった。特に口腔粘膜炎はすべての症例で認められた。

舌癌に対する高線量率組織内照射は口腔機能温存の面から効果的で許容しうる方法である。しかしながら, 放射線による顎骨壊死などの可能性がある。そのため, われわれは注意深く治療後の経過を観察する必要がある。

緒 言

近年, 口腔癌の治療は再建外科の進歩により広範な切除手術が可能となったが, 術後に発音, 嚥下などの口腔機能の障害が生じることから, 機能温存の

ためには侵襲の少ない治療が求められる。

早期の舌癌に対して以前より低線量率組織内照射(以下, LDR)が用いられ, 手術に匹敵する高い局所制御率が報告されている¹⁻³⁾。しかしラジウム(Ra)針やセシウム(Cs)針の腫瘍部への挿入時における医療従事者の被曝や患者の隔離施設が必要となることなどにより, 一部の施設を除いて舌癌治療に使用されていない。

近年Remote After Loading System (RALS)を用いた高線量率組織内照射(以下, HDR)が開発され, これまでのLDRの問題であった医療従事者の被曝, 患者の隔離などが解決され, あらためて小線源治療が機能温存療法として注目されるようになった。

山口大学医学部附属病院放射線部には2003年にRALSが導入され高線量率イリジウム(Ir)によるHDRが可能となった。そこで当科では, 2004年4月より舌癌症例に対し温存療法としてRALSを用いたHDRを主治療とした治療法を開始した。今回われわれは温存療法としてHDRを行った舌癌症例の臨床成績について報告する。

対象および方法

対象は2004年4月から2009年2月までの間に山口大学医学部附属病院歯科口腔外科にてHDRを主治療として加療したT1~early T3舌扁平上皮癌新鮮

症例14例 (T1: 2例, T2: 9例, early T3: 3例)で, 性別は男性9例, 女性5例, 年齢は40~88歳で中央値: 71.0歳であった. 腫瘍の部位は舌縁部12例, 舌尖部1例, 舌下面1例であった. 分化度は高分化型5例, 中分化型9例で, 低分化型の症例はなかった. 腫瘍の深度はエコーにより測定した. その結果, 平均9.71mm (5~14mm)で, 10mm以上が9例であった (表1).

治療は, 基本的には化学療法を行った後にHDRを行った. 術前化学療法はセルジンガー法を用いた超選択的動注化学療法 (ドセタキセル40mg/m²)とTS-1の内服 (65mg/m², 3週間)の併用療法を施行した⁴⁾. しかし化学療法が施行できない症例に対しては外部照射 (30~40Gy)を先行治療として行った (図1). HDRの先行治療として化学療法を施行した症例が11例, 外部照射を施行した症例が3例であった. アプリケーターの刺入は, 基本的には局所麻酔下に口腔外アプローチにより行っている

が, 1例のみT3で腫瘍が舌の後方 (有郭乳頭付近)に存在したため全身麻酔下で施行した. アプリケーターは, 初診時の腫瘍進展範囲の約5mm外側から約8mmの刺入間隔で腫瘍を囲むように刺入した (図2). すなわち, 腫瘍を含め腫瘍マージンより約10mm外方まで約60Gyの照射が可能となるように設計した (図3). 照射は1回6Gyで, 1日2回, 6



図2 ダブルボタン法によるアプリケーターの留置
初診時の腫瘍進展範囲の約5mm外側から8mmの刺入間隔で腫瘍を囲むように刺入.

表1 症例

	年齢	性別	腫瘍の部位	分化度	TNM	深度 (mm)
1	69	女	右側舌縁	高分化	T3N0M0	12
2	65	男	左側舌縁	中分化	T2N0M0	10
3	86	女	右側舌尖	中分化	T2N1M0	10
4	65	男	右側舌縁	高分化	T2N0M0	10
5	73	男	右側舌縁	高分化	T1N0M0	9
6	76	女	右側舌縁	中分化	T1N0M0	8
7	52	女	右側舌縁	高分化	T3N0M0	9
8	88	男	右側舌縁	中分化	T3N0M0	14
9	50	女	右側舌縁	中分化	T2N0M0	14
10	83	男	左側舌縁	中分化	T2N0M0	10
11	77	男	右側舌縁	中分化	T2N0M0	5
12	61	男	右側舌下	高分化	T2N0M0	5
13	40	男	右側舌縁	中分化	T2N0M0	10
14	76	男	右側舌縁	中分化	T2N0M0	10

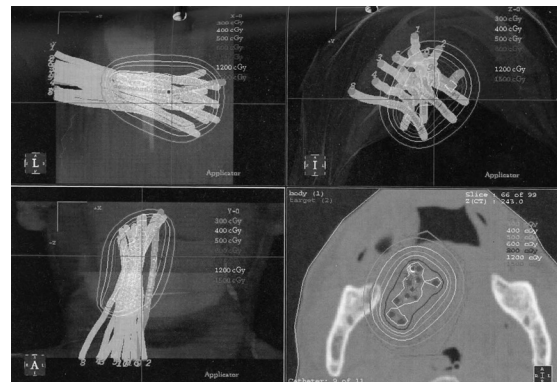


図3 アプリケーター挿入後の照射範囲の計画図
3方向で腫瘍マージンより約10mm外方に1回6Gy照射するように設計.

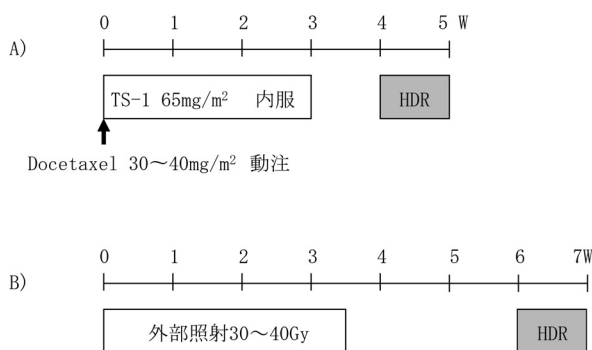


図1 治療スケジュール

A) 先行治療として化学療法を施行, B) 先行治療として放射線治療を施行. 高線量率組織内照射 (HDR)



図4 スペースャ挿入写真
口腔内にプラスチック製またはレジン製のシーネを装着し, 照射側のシーネに粘膜調整材を添加.

時間以上の間隔をあげ、外部照射を先行したものは48Gy、化学療法を先行したものでは54~66GyのHDRを施行した。なお全例で照射中に舌と歯槽部の間にプラスチック製のシーネにティッシュコンディショナー®（松風）を添加したスペーサーを用いた（図4）。有害事象に関してはCTCAEv4.0を用いてgradingをおこなった。

結 果

対象患者全症例に先行治療を施行した。化学療法を行った11症例では臨床的にCR 2症例、PR 9症例で奏効率は100%であった。また外部照射を施行した3症例はすべてPRであった（表2）。HDR後すべての症例において臨床的にCRが得られた。1症例のみHDR後に生検を行い、病理学的CRと診断された（図5）。治療後の経過観察期間は41~142ヵ月（中央値91.5ヵ月）で1症例以外はすべて5年以

上経過観察できており、その中でも4症例は十年以上経過している。ただ治療後経過観察中に局所再発は2症例（14.3%）に認めたが、ともに治療後62ヵ月（症例5）、81ヵ月（症例11）と5年以上経過してからの再発であった。2症例とも舌部分切除、内、1症例は舌欠損部に対して前腕皮弁再建を施行し、術後経過は再発なく良好である。また、HDR後に頸部リンパ節転移が3症例（21.4%）に認められた。そのうち1症例については初診時より転移が疑われたが原発巣の治療を優先し、その後、頸部郭清術を施行した。また、他の2症例はHDR直後と治療後3ヵ月に頸部リンパ節転移を認めた（症例8、症例4）。3症例とも頸部郭清術を施行し、全症例制御できた。治療後の遠隔転移はすべての症例においてみられなかった。経過中に1例のみ他病死（肺炎）を認めた。5年局所制御率は100%、5年累積生存率は92.9%であった（図6）。

有害事象（CTCAEv4.0を参照）として照射後に

表2 前治療とHDR線量

	前治療	治療効果	HDR線量(Gy)
1	化学療法	PR	54
2	化学療法	PR	66
3	外部照射(40Gy)	PR	48
4	化学療法	PR	60
5	化学療法	CR	60
6	化学療法	CR	60
7	化学療法	PR	60
8	外部照射(30Gy)	PR	48
9	外部照射(36Gy)	PR	48
10	化学療法	PR	60
11	化学療法	PR	54
12	化学療法	PR	54
13	化学療法	PR	60
14	化学療法	PR	60

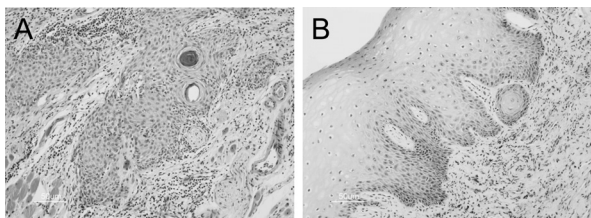


図5 症例3の病理組織学的所見（HE染色）

A：治療前の生検：腫瘍は一部筋層に浸潤しており、軽度、角化を認めるが細胞異型がやや強いことから、扁平上皮癌（中分化型）と診断された。

B：治療後の生検：腫瘍細胞は認められず、大星・下里分類でgrade IVと判定した。

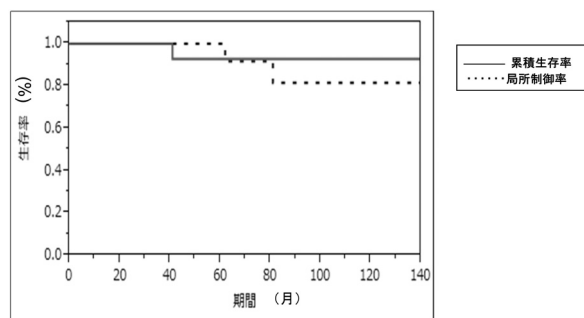


図6 累積生存率（実線）、局所制御率（破線）

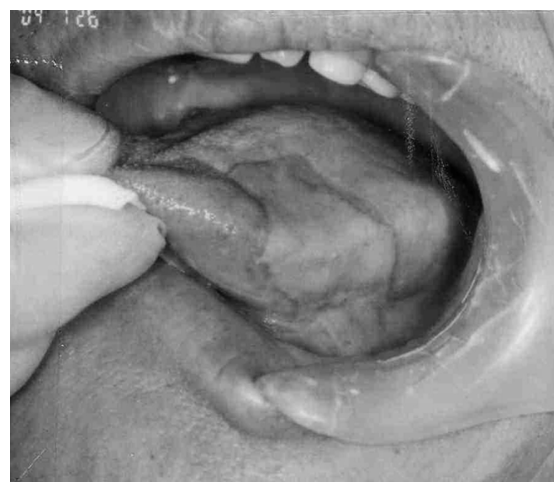


図7 HDR終了後、アプリケーション器除去直後の口腔内写真。腫瘍は消失し偽膜を伴った粘膜炎を認め、周囲の舌乳頭は萎縮している。

表3 HDR治療後骨露出

年齢	性別	照射前治療	RALS線量	骨露出までの期間	義歯の有無
65	男	化学療法	66	20か月	有
65	男	化学療法	60	32か月	無
50	女	外部照射 (36Gy)	48	15か月	無

全例でGrade 3の口腔粘膜炎 (図7) が認められたが、2～3ヵ月で軽快した。照射中に下顎骨と小線源との距離を確保するためにスペーサーを全症例に使用したが、経過観察中に3症例に骨露出が認められた。骨露出はHDR後15～32ヵ月で発症した。このうち1例は義歯性潰瘍から骨露出に至ったが、その他の原因は不明である。3例とも骨露出部の洗浄を繰り返しおこない最終的には腐骨を形成し除去することで治癒に至った (表3)。その他に口内乾燥 (全症例Grade1) が長期間にわたり認められたが、症状は時間経過とともに軽減傾向を示した。その間、含嗽や保湿剤の使用、時には塩酸ピロカルピンの投与を行った。有害事象で先行治療の違いによる明らかな差は認めなかった。

嚥下障害はHDR直後よりGrade3を全例で認め、経管栄養を要したが、時間経過とともに経口摂取が可能となり後遺障害を認める症例はなかった。

考 察

舌癌T1, T2症例では、一般的には舌部分切除術が行われておりその治療成績は良好である⁵⁾。しかし実際の臨床において、患者が手術を拒否する場合や手術によって術後舌の機能障害の出現が予想される場合などには非侵襲性治療が考慮される。現在口腔癌領域での進行口腔扁平上皮癌に対し機能温存療法として超選択的動注化学療法が用いられ良好な成績が得られている⁶⁾。しかしこの治療法は放射線と抗癌剤の副作用が治療中・後に強く発現するため、基本的には手術後に機能障害が強く出現すると考えられる進行がんが適応であり、早期癌の治療には適していない。

一方、小線源治療は口腔癌治療ガイドライン⁷⁾ではT1N0, earlyT2N0で腫瘍の厚さが10mmを超えず1平面治療が可能な症例が奨励されているが、これはRa針, Cs針によるLDR治療の成績から判断されたものである。現在Ra針, Cs針は製造中止とな

って臨床では使用できない。そこで我々は当大病院にRALSの装置が導入されたのを契機に、舌癌でT1～earlyT3症例に対しRALSを用いたHDRを開始した。今回の経験したHDRでは腫瘍深度が14mmの症例でも制御が可能であったことより、10mmを超える深度の深い症例でも適応可能と考える。特にearlyT3症例で手術を行った場合、舌の再建術が必要になるケースが多く、その場合には舌の機能障害が強くなるため⁸⁾、侵襲の少ないHDRは価値のある治療と考える。

HDRの線量、治療計画や効果についてこれまでの報告では、Leungら⁹⁾は1回5.5Gy合計55Gyの照射を行い、95%の4年生存率を得ている。西村ら¹⁰⁾は1回6Gyで2回照射5日間10回照射を標準とし、HDR治療単独では60Gy、先行治療として外部照射を行った症例では45～55Gy、そして化学療法を先行させた症例では50～55Gy照射し、4年疾患別特異的生存率91%、4年無病生存期間85%の成績であった。われわれは基本的にはInoueら¹¹⁾の方法に従って1回6Gy、1日2回を6時間以上の間隔をあけて合計60Gyを基準として、最大66Gy、最小54Gyの照射を行った。先行治療として化学療法を行った11例では54Gy～66Gy (平均59Gy) 照射し、外部照射を行った3例は30Gy～40Gy (平均35Gy) 照射を行った。先行治療の目的は、刺入時の腫瘍の播種を防止するためや、照射前に腫瘍を柔らかくし刺入を安全に行なえるようにするためである。

小線源治療は、以前はLDRであったが現在ではHDRが行われており、HDRの治療成績に関する報告が散見される。Inoueら¹¹⁾は早期舌癌の5年局所制御率はIrヘアピンを用いたLDRで84%、高線量率Irを用いたHDRで87%であり治療成績は同等であると報告している。その後にはHDR症例数の増加にともない再検討をおこない、T分類別の5年局所制御率はT1; 87%, T2; 79%, T3; 89%と報告した¹²⁾。また、塚本ら¹³⁾は舌癌T1, T2症例においてRa針とCs針を用いたLDRでは、5年生存率は89%で切除症例とほぼ同様の結果が得られたと報告している。また、Kakimotoら¹⁴⁾はT3舌癌症例に外部照射を先行させた後にHDRを施行して3年局所制御率71%の成績を報告している。我々の成績は、T1, T2以外にearlyT3症例を含めて化学療法または外部照射を先行したのちHDRを施行した結果5年局所制御

率100%，5年生存率92.9%であり，HDRはLDRと比較して変わらない治療効果が得られた。しかし，Umedaら¹⁵⁾はStage I II症例でのHDRで5年生存率72.9%（LDR：84%），3年局所制御率65%（LDR：83%）と制御率，生存率ともLDRと比べて低い結果を報告している。また，手術療法との比較でもHDRの成績が低く，その理由としてアプリケーションの刺入位置部位，照射範囲の設定が困難であったことを指摘している。

小線源治療での問題点の1つに，線源やアプリケーション挿入時の腫瘍播種の危険性がある。アプリケーションは腫瘍内に挿入されるため腫瘍を播種する危険性があり，特に頸部リンパ節転移の可能性が高くなることが報告されている¹⁶⁾。Inoueら¹¹⁾はHDR後2年以内に24%（25症例中6例）に頸部リンパ転移を認め，Yamazakiら¹⁷⁾は，先行治療として外部照射をおこない，組織内照射（LDRとHDRを含めて）後の5年以内に頸部リンパ節転移を28%（71例中20例）に認めたと報告している。われわれの症例では，すべて先行治療を行ったが，後発頸部リンパ節転移が16.7%（14症例中2症例）に見られた。しかし，1症例は照射中に，また1症例は照射後6ヵ月以内に転移が確認されたことより，アプリケーション挿入による播種ではなく，術前に微小転移が存在したと考える。

今回の結果から先行治療の有用性については症例数が少なく言及できないが，Anshumaら¹⁸⁾は，HDR単独と先行治療として外部照射を用いた後HDRをおこなった2群で治療効果や頸部リンパ節転移に有意差はないと報告している。また，Inoue¹¹⁾やYamazaki¹⁷⁾の結果からは，後発頸部リンパ節転移に先行治療の有無が影響しているとは言えず，今後は入院期間の大幅な短縮につながるため先行治療なしでのHDRを検討している。なお症例3（cT2N1M0）は初診時にオトガイ下リンパ節への転移が認められたが，原発が舌尖部で高齢であったため再建を含めた手術は術後のQOLに影響すると考え，まず原発に対してHDRののちに頸部郭清術を行った。

組織内照射の有害事象としては外部照射による有害事象と同様に口腔粘膜炎，口内乾燥，顎骨壊死などが生じる。しかし組織内照射は外部照射治療に比べ，正常組織への照射量を減量して短時間で高線量

の照射が行える利点を有すると報告されている¹⁹⁾。今回HDRによって口腔粘膜炎（図7）は全例に認められたが治療後2～3ヵ月で消失した。そして口腔粘膜炎の消失とともに全症例で口内乾燥の訴えが強くなったが，外部照射後の口内乾燥と比べれば照射範囲が限定されているため症状は軽度であった。また舌癌に対する小線源治療を行った場合，近接する下顎骨への影響は避けられず顎骨壊死が発症する可能性が高い。そのため我々は線源から下顎骨までの距離を確保するため全例にスペーサーを使用した。しかし3例に骨露出が出現し，そのうち1例はHDR終了2年後，義歯性潰瘍部から骨露出を認めた。その他の2例では義歯の使用はなく原因は不明であるが，残渣，食物などから歯肉粘膜に潰瘍を形成し骨露出にいたったと考えられた。Murakamiら²⁰⁾は基礎的実験からスペーサーの有用性，特にスペーサーに鉛を入れた装置の有用性を報告しており今後鉛を挿入したスペーサーの使用を検討している。今回我々の症例では顎骨壊死Grade3にまで至った症例はなかったが，顎骨壊死の発症防止にはこれまで言われているように必ず放射線治療前には口腔内精査を行い感染源になりそうな歯の処置を行っておくこと，さらに照射後の抜歯等の外科処置に関してはできる限り避ける必要がある。

結 語

舌癌に対するRALSを用いた高線量率小線源治療は，T1～early T3で著効を示し，機能温存を目的とした根治的治療として有用な治療法であると考えられる。

引用文献

- 1) Fujita M, Hirakawa Y, et al. Interstitial brachytherapy for stage I and II squamous cell carcinoma of the oral tongue : factors influencing local control and soft tissue complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 ; 44 : 767-775.
- 2) 神宮賢一，秋田雄三，他．舌癌組織内照射の手法と成績．頭頸部腫瘍 1997 ; 23 : 565-572.
- 3) 西尾正道，明神美弥子，他．舌癌に対する低線量率組織内照射治療．頭頸部腫瘍 1997 ; 23 :

- 558-564.
- 4) 上山吉哉, 岡藤正樹, 他. S-1+Docetaxel (TXT) 超選択的動注併用療法の口腔癌症例に対する臨床第 I 相試験. 癌と化学療法 2009 ; 36 : 395-399.
 - 5) Inagi K, Takahashi H, et al. Treatment effects in patients with squamous cell carcinoma of oral cavity. *Acta otolaryngol (Sup)* 2002 ; 547 : 25-29.
 - 6) 光藤健司, 上田 実, 藤内 祝, 他. 進行性口腔癌に対する逆行性超選択的動注化学放射線療法. 頭頸部癌 2011 ; 37 (3) : 386-389.
 - 7) 口腔癌診療ガイドライン. 第 1 版. 金原出版. 東京, 2009 ; 87-90.
 - 8) Kimata Y, Sakuraba M, et al. Analysis of the Relations Between the Shape of the Reconstructed Tongue and Postoperative Functions After Subtotal or Total Glossectomy. *Laryngoscope* 2003 ; 113 : 905-909.
 - 9) Leung TW, Wong VYW, et al. Technical hints for high dose rate interstitial tongue brachytherapy. *Clin Oncol* 1998 ; 10 : 231-236.
 - 10) 西村哲夫, 野末政志, 他. 高線量率イリジウム線源による舌癌の組織内照射法. 日放腫会誌 1997 ; 9 : 297-304.
 - 11) Inoue T, Inoue T, et al. Phase III trial of high- vs. low-dose-rate interstitial radiotherapy for early mobile tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 51 : 171-175.
 - 12) Yamazaki H, Inoue T, 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* 2007 ; 27 : 491-497.
 - 13) 塚本剛一, 上山吉哉, 他. Stage I, II 舌癌症例に対する組織内照射治療の検討. 岡山歯誌 1998 ; 17 : 189-192.
 - 14) Kakimoto N, Inoue T, et al. Results of low- and high-dose-rate interstitial brachytherapy for T3 mobile tongue cancer. *Radiother Oncol* 2003 ; 68 : 123-128.
 - 15) Umeda M, Komatsubara H, et al. A comparison of brachytherapy and surgery for the treatment of stage I-II squamous cell carcinoma of the tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005 ; 34 : 739-744.
 - 16) Nishimura T, Nozue M, et al. Tumor seeding to the neck through percutaneous applicators of interstitial high-dose-rate brachytherapy for cancer of the tongue : a case report. *Nippon Acta Radiol* 1997 ; 57 : 281-282.
 - 17) Yamazaki H, Inoue T, et al. Lymph node metastasis of early oral tongue cancer after interstitial radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 58 : 139-146.
 - 18) Anshuma B, Sushmita G, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy in early stage oral tongue cancer - 15 year experience from a tertiary care institute. *J Contemp Brachytherapy* 2016 ; 8 : 56-65.
 - 19) Lubos T, Jiri P, et al. Hyperfractionated high-dose brachytherapy in the treatment of oral tongue cancer. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 2011 ; 16 : 243-247.
 - 20) Murakami S, Rinus G, et al. Preventing complication from high-dose rate brachytherapy when treating mobile tongue cancer via the application of a modular lead-lined space. *PLoS One* 2016 ; 11 (4) : e0154226.

Long-Term Outcomes of Interstitial Brachytherapy with the High Dose Rate Iridium Source for Tongue Cancer Treatment

Daiju HORINAGA, Takamitsu MANO,
Kenichiro UCHIDA, Koji HARADA,
Hirotsugu UMEDA, Masaki OKAFUJI¹⁾,
Katsuaki MISHIMA and Yoshiya UEYAMA

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Yamaguchi University Graduate School of
Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi
755-8505, Japan 1) Department of Oral and
Maxillofacial Surgery, Yamaguchi Grand Medical
Center, 77 Osaki, Hofu, Yamaguchi 747-8511,
Japan

SUMMARY

Fourteen patients with tongue squamous cell carcinoma were treated with high-dose-rate interstitial brachytherapy. The patients consisted

of nine males and five females aged from 40 to 88 years (median age, 71.0 years). As an initial treatment, external radiotherapy was combined for three patients, and intra-arterial chemotherapy was combined for eleven patients.

Five-year local control rates were 92.9%. Local recurrence and delayed neck lymph nodes metastasis were detected in two cases (14.3%) and three cases (21.4%) respectively, but all patients lived in non-cancer bearing now, except the one who died from the other illness. The major adverse events were oral mucositis, xerostomia and bone exposure with ulcer. Especially oral mucositis was found in all case, and bone exposure and xerostomia often occurred as late complication. Our data suggested that high-dose-rate brachytherapy for tongue cancer patient may be an effective and an acceptable therapy as a functional preservation therapy against oral cancer. However, this therapy may have a risk of occurrence of radiation osteonecrosis. Thus, we must follow the patient closely.

