口腔底癌の放射線治療成績と下顎保存

池田 恢 井上 俊彦 藤田 昌宏
手島 昭樹* 村山 重行* 小塚 隆弘*
浜端 孟** 久保 和子** 清水谷 公成***

論文要旨

1980年から1988年までの間に大阪大学医学部放射線科で治療された口腔底癌103例（Ⅰ期16，Ⅱ期33，Ⅲ期40，Ⅳ期14例）について、その治療成績と下顎保存の状態を検索した。全例の5年生存率はⅠ期94%，Ⅱ期70%，Ⅲ期49%，Ⅳ期43%と殊に進行期のもので以前にくらべて著明な向上をみた。Ⅰ期例中13例には¹⁹⁸Au グレイン挿入が施行されたが、その全例に局所制御が得られ、下顎が保存された。Ⅱ期のうちでは24例に外照射30Gy／3週＋BLM 90mg／3週（または PEP 60mg／3週）の治療後、その反応により、そのまま経過観察、または手術、あるいは放射線治療のいずれかが行なわれた。このうちでは12例が外照射＋治療後 CR に達し、うち10例が2年以上に亘って局所制御され（10／12）、下顎は保存（10／12）されている。PR 以下の症例には手術または放射線治療が追加されたが、手術の場合には局所制御が3／4に得られたものの、下顎の保存は0／4と良好でなく、組織内照射例の局所制御率5／8、下顎保存率5／8に比べて QOL の面では良いとは言えない。局所制御と下顎保存を考え合わせると、Ⅰ期では¹⁹⁸Au グレインの適用が、Ⅱ期では外照射 30Gy／3週＋BLM 90mg／3週（または PEP 60mg／3週）のあとの適切な治療選択が最も適切な治療手段と考えられた。重複癌発生は103例中16例（15.5%）にみられ、観察が延びるに従い、さらに増加が懸念された。

Key words: 口腔底癌 (Mouth Floor Cancer), 放射線治療 (Radiotherapy), ¹⁹⁸Au グレイン (¹⁹⁸Au grain), プレオマイシン (Bleomycin), 下顎保存 (Mandible Preservation)

口腔底癌は隣接の舌可動部癌と比べると、予後自体が不良で、また、健常部の機能の保存が難しい疾患でもある。従って治療後の患者の生活の質をも考慮にいれ、下顎保存まで言及した報告は少ない。ここでは下顎骨を切除することなく腫瘍を制御し、障害を極力少なく済ませる目的で治療を行った結果を報告する。

対象と方法

1980年から1988年までの間に大阪大学医学部放射線科において治療を行った口腔底扁平上皮癌の新鮮症例は103例である。内訳は男：女＝95：8と男に著しく偏り、年齢は33歳から80歳まで（中央値62歳）と高齢者に多い。1978年 UICC 分類に基づく TNM 別の分布は表1のごとくで、T1N0：16例、T2N0：33例を占める。原発腫瘍の進展の程度を表2に示す。T1では口腔底に留っているものがほとんどであるが、腫瘍の増大に伴い、舌可動部、あるいは下顎歯肉、あるいはそれ以上の範囲までの進展を示した。

大阪大学医学部附属バイオメディカル教育研究センター・生体情報部門集学放射線治療学研究部、大阪大学医学部放射線医学教室*、大阪大学歯学部歯科放射線学講座**、大阪歯科大学放射線学教室***
Hiroshi IKEDA, Toshihiko INOUE, Masahiro FUJITA, Teruki TESHIMA*, Shigeyuki MURAYAMA*, Takahiro KOZUKA*, Hajime FUCHIHATA**, Kazuko KUBO** and Kimishige SHIMIZUTANI***: Management of the carcinoma of the floor of the mouth with the aim of mandibular preservation
Department of Radiation Oncology, Osaka University Medical School, Department of Radiology*, Osaka University Medical School, Department of Dental Radiology**, Osaka University School of Dentistry, Department of Dental Radiology***
Osaka Dental University, Osaka Japan.

Tabel 1 Distribution by TN Classification

	N 0	N 1	N 2	N 3	Total
T 1	16	2			18
T 2	33	19	3	2	57
T 3	6	13	3	2	24
T 4	1			3	4
Total	56	34	6	7	103

Table 2 Extension of the Primary Tumor

	T 1	T 2	T 3	T 4
Confined to Floor	17	11	1	
Extended to Tongue		13	1	
Lower Gum	1	24	9	
Both/Beyond		9	13	4
Total	18	57	24	4

治療内容は多岐にわたるが、基本的には線状線源を使用しない方針とした。T1N0、および一部の T2N0 といった早期例では¹⁹⁸Au グレインの永久挿入を主として

用いた。また外照射の場合には⁶⁰Co-γ線を用い、SSD 75cm, 患側1門または左右対向2門とし、通常1日1.8-2 Gyを照射した。後述するようにブレオマイシンまたはペプロマイシンとの併用の場合が多く、総線量は24~30Gy/2.5~3週(中央値30Gy/3週)を目標とした。化学療法剤としてはブレオマイシン(BLM)またはペプロマイシン(PEP)を用い、⁶⁰Co-γ線と同時併用で、BLMの場合、1回15mg, 週2回, 総計90mg/3週を、PEPの場合、1回10mg, 週2回, 総計60mg/3週を投与した。もとより外照射30Gy/3週とBLM 90mg/3週(またはPEP 60mg/3週)の併用治療はそれ自体が完結した治療ではないため、腫瘍残存がみられた場合には直ちに追加根治治療(手術または組織内照射)を行うことを旨とした。また下顎保存を目的の1つとはしたものの、原発巣の下顎歯肉への浸潤傾向が強い進展症例に対しては手術を優先した場合も多く、これについては結果の項目で詳述される。

他病死で腫瘍再発のないことが確認された症例は死亡時点での追跡不能として扱い、生存率の計算はKaplan-Meier法によった。

結 果

1) T1N0症例の治療成績
¹⁹⁸Auグレインの永久挿入による治療を基本とし、16例中13例に使用した(表3)。内訳は¹⁹⁸Auグレイン単独: 5例, 外照射併用: 8例(うちPEP併用3例)である。¹⁹⁸Auグレインの投与個数は6~14個(中央値9個), 永久線量65~150Gy(中央値89Gy)となった。局所制御はT1N0の16例中14例に得られ、¹⁹⁸Auグレイン治療の

Table 3 Local Control of T1N0 by Treatment of Au Grains

	No. of cases	Local control rate
Au-198 Grain Only	5	
+ ERT	5 *	
+ PEP	3	12/13
Other RT/OP	3 *	2/3

Delivered Dose by Au-198 Grains : 65-150 Gy
(Median : 89 Gy)

Each * indicates the number of case of local failure.

うちの1例, 外照射単独1例の計2例で局所再発が見られ,それぞれ¹⁹⁸Irヘアピン線源による組織内照射で制御された。また, 全例において下顎は保存された。

2) T2N0症例の治療成績

全33例のうちでは24例にBLM(またはPEP)併用放射線治療を行った(表4)。下顎歯肉に達していない12例のうちではCRに達した症例は8例, PR以下のものが4例であった。CR例8例のうちでは追加治療として¹⁹⁸Auグレインの組織内照射を行ったもの6例, 手術を行ったもの1例があり, そのままの様子観察は1例であった。局所再発は組織内照射6例のうち1例にみられ, 手術で救済された。従って, 局所制御: 7/8(救済後8/8), 下顎保存: 6/8となった。PR以下の4例では2例が組織内照射, 2例が手術を追加した。局所制御: 4/4, 下顎保存: 2/4となった。腫瘍が下顎歯肉に達した例は12例に見られ, そのうちではCRを4例に, PR以下を8例に認めた。CR例での追加治療は2例に組織内照射, 1例に手術を行い, 経過観察は1例であっ

Table 4 Response to ERT + BLM/PEP Treatment in T2N0 Carcinoma of the Floor of the Mouth

ERT : External Radiotherapy. BLM : Bleomycin. PEP : Peplomycin. CR : Complete Response
PR : Partial Response. Tx : Treatment. BRA : Brachytherapy. OP : Surgery
() : Mandible preserved. * : Local failure salvaged by surgery.

た。局所制御：4/4，下顎保存：3/4に得られた。PR以下の症例では追加の組織内照射を6例に，手術を2例に施行した。組織内照射施行例中3例，手術例中1例に局所再発を認め，全例手術で救済された。従って局所制御：4/8（救済後8/8），下顎保存：3/8となった。結局，救済を含めた治療成績は，局所制御：19/24（救済後24/24），下顎保存：14/24となった。

BLM（または PEP）非併用で放射線治療を行った症例は9例で，内訳は歯肉への浸潤がないもの4例，あるもの5例である。歯肉浸潤のない4例では組織内照射が治療の軸（外照射併用2例）とされ，すべてに局所制御が得られ，下顎も保存された。歯肉浸潤のある5例では手術適応4例，組織内照射1例であった。手術適応4例のうち施行例は3例で，いずれも局所は制御された（3/3）が下顎保存は成らなかった（0/3）。残り1例は手術を拒否し，組織内照射が行われたが，後2例中では1例が局所再発した。また手術拒否例は局所制御は得られたものの，顎部リンパ節転移が後発し，死亡につながった。従って，BLM（または PEP）非併用例全体では局所制御は9例中7例に，下顎保存は9例中5例に得られた。

3) 治療に由来する合併症

T1N0，T2N0 症例の治療に基づく合併症を表5に記す。ここで，合併症としての軟部組織潰瘍，下顎骨壊死は，それぞれの程度を，軟部組織潰瘍の場合，1度：一過性で3カ月以内に消失するもの，2度：3カ月以上持続するが，保存的，内科的治療で対処できたもの，3度：外科処置を必要とするもの，または死亡につながるものとし，下顎骨壊死の場合，1度：一過性で骨表面の露出が3カ月以内に消失するもの，2度：骨表面の露出ないしは顎骨骨髓の壊死に伴う症状が3カ月以上持続するが，保存的，内科的治療で対処できたもの，3度：外科処置を必要とするもの，または死亡につながるものとした。T1N0 症例では¹⁹⁸Auグレインを使用し，局所制御の得られた症例12例で口腔底部潰瘍1度を2例，2度を1例に，下顎骨壊死2度を3例（25%）に認めた。¹⁹⁸Auグレインを使用せず，局所再発のなかった2例では口腔底部潰瘍，下顎骨壊死のいずれもを認めなかった。T1N0 症例では BLM/PEP 併用放射線治療で局所制御が得られた12例中，口腔底部潰瘍1度を1例，2度を1例に，下顎骨壊死2度を4例（33%）に認めた。BLM/PEP 併用放射線治療を行わず，局所制御が得られた7例中，口腔底部潰瘍1度を1例にのみ認めた。T1N0，T2N0 の全症例で，3度の合併症は認められなかった。

4) 全例の治療成績

全例の治療成績を Kaplan-Meier 法による病期別生存率の形で図1に示す。5年生存率はⅠ期94%，Ⅱ期70

Table 5 Complication as Related to Treatment

	No. Cases	No. Cases Controlled	STN		ORN	
			Gr. 1	2	1	2
T1N0						
With Au Grains	13	12	2	1	—	3(25%)
Without Au	3	2	0	—	—	—
T2N0						
ERT With BLM	24	12	1	1	—	4(33%)
RT Without BLM	9	7	1	—	—	—

STN : Necrosis of soft tissue of the floor of mouth. ORN : Necrosis of the mandible due to radiation, Grade 1 : Transient and mild disorder of ulcer or bone exposure, with duration less than 3 months, Grade 2 : Ulcer or bone necrosis with more than 3 months duration, which necessitated conservative therapy. (Grade 3 was determined as the disorder which necessitated surgery or which resulted in death. However no cases occurred.)

Table 6 Double Primary Neoplasms

Incidence	16/103 = 15.5%	
Esophagus		7
Head and Neck		3
Lung		2
Stomach		1
Hepatocellular Ca.		2
Lymphoma		1

%，Ⅲ期49%，Ⅳ期43%となり，我々の施設における以前の成績^{1,2)}と比較して著明な向上をみた。

5) 予後と重複癌

患者の予後を多大に規定する因子は重複癌の発生で，今回の対象症例中では，この観察期間内に16例（15.5%）に認められた。その大半は食道癌（7例）であった（表6）。

考 察

口腔底は舌可動部と下顎骨および下顎歯肉との間の狭い部位であり，腫瘍はある程度発育進展すると手術的には下顎切除を余儀なくされることが多く，治療後の患者の生活の質には重大な影響を及ぼす。このような解剖学的条件から口腔底癌の治療は機能保存を旨として放射線治療に任せられることも多いが，この部位は放射線の側からみても，耐容性が隣接する舌可動部とは著しく異なり低い。放射線治療としても従来の方針を変えねばならないわけで，大阪大学医学部放射線科では1980年以降はことに早期例に対し，下顎を切除することなく腫瘍を制御し，障害を極力少なくする目的のため，線状線源をなるべく使用しない方針で治療を行ってきた。

¹⁹⁸Auグレインはγ線エネルギー420KV，半減期2.70日という短半減期の点状線源で，検定時1個あたり185

Fig. 1 Cause-Specific Survival of Patients with Carcinoma of the Floor of the Mouth

MBq (5 mCi) の強度で供給され、モールド用途や永久挿入用線源として利用されている。 ^{192}Ir ヘアピン線源などの線状線源は口腔底に挿入すると線源による構成面が下顎骨に平行な形となり、下顎骨の被曝の面積も大きくなるが、その点 ^{198}Au グレインは点状線源であるため、下顎骨の大被曝を受ける部分は小さくて済み、軟部組織潰瘍や骨壊死をきたす面積は小さく、また頻度的にも少なくなる。従って、Horiuchi ら³⁾や、我々⁴⁾が主張しているように、この線源は口腔底の表層性の小病巣に対しても他の口腔や咽頭の病変と同様に適した線源と言える。その線量分布は均一化、規格化しにくいことが欠点と言われているが、現に我々の成績が完璧に近いことからみても、口腔底という狭隘な領域では大きな問題とはなり得ないと思う。

我々の施設では挿入面積（体積）と相関して使用個数を予め算定するのに便利な早見表を作成し、治療計画や線源注文に利用している⁴⁾。

化学療法併用については我々の施設においては従来から種々の薬剤を使用してきた⁵⁾。そのうち BLM および PEP と放射線治療との同時併用は臨床では主として口腔内癌に対して適用され、ある程度の増感効果を示すことが確認されている^{6,8)}。これにより、臨床効果としては外照射 60Gy/6 週で得られると同等とみられる効果が 30Gy/3 週で得られ、ここまで減少させることが可能となった。口腔底癌では、従来は他の口腔底癌と比べて

その制御率は低いとされていたが、部分的に手術侵襲が関与せざるを得ない部位でこの率は評価されるべき成績と考えている。肺の重篤な障害は経験していない。さらに大規模に経験を重ねてよい薬剤および併用法と考えている。

合併症に関する結果は上記の通りで、線状線源は極力使用を避けたが、非再発例での下顎骨壊死の頻度は T1 N0 で 3/12 (25%), T2 N0 で 4/12 (33%) となった。我々は、この頻度は対象とする部位や病変の難しさを考え合わせると、低いと考えている。むしろ他の報告に見られる線状線源を使つての低頻度は信じ難い⁹⁾。

口腔底癌は他の頭頸部癌と共通の cancerogenesis の領域の中にあり、重複癌発生の多いことでも知られる。我々の今回の集計では 15.5% であったが、観察が延びるにつれて増加すべきものと考えられる。

結 論

大阪大学医学部放射線科における 1980 年から 1988 年までの口腔底癌の治療成績は、5 年生存率では I 期 94%, II 期 70%, III 期 49%, IV 期 43% となり、従来の成績に比べて著明な向上をみた。ことに固有口腔底および舌側への浸潤をきたすものに対しては、線状線源の使用を避ける方針で望めば、高い局所制御と低い障害率で治療できる。

T1N0 症例は ^{198}Au グレインで、T2N0 の場合には上記

の化学療法同時併用放射線治療により、治療的な選択を行い、CR の場合には様子観察、PR 以下の場合には¹⁹⁸Au グレインあるいは下顎から十分に離れた腫瘍の場合には¹⁹²Ir ヘアピンなどの組織内照射、あるいは手術で根治を図るべきと考えられた。

口腔底癌患者は、重複癌発生の多い頭頸部癌患者全体のなかでも高い発生頻度を示すため、その検索が必要で、ことに上部気道・消化管の検索を十分にすべきである。

(厚生省がん研究助成金 3-32 増田班によった)

SUMMARY

A retrospective analysis was made of 103 patients (pts.) with carcinoma of the floor of the mouth (16 pts. with stage I, 33 st. II, 40 st. III and 14 st. IV after UICC-TNM '78) treated with radiotherapy, solely or in combination, from 1980 through 1988. In 13 pts. with st. I, permanent implant of ¹⁹⁸Au grains was applied, to a median permanent dose of 89 Gy (range 65-150Gy). In 24 pts. with st. II, a concomitant combination of external radiotherapy (ERT) of a dose of 30 Gy/3 weeks and intravenous infusion of either Bleomycin (BLM), 90 mg/3 w, or Peplomycin (PEP), a derivative of BLM, 60 mg/3 w before applying boost brachytherapy or radical surgery. In pts. with st. I, perfect local control (13/13) was achieved when applied with ¹⁹⁸An grains. In all pts. with st. II, ultimate local control rate of 93% (31/33) was obtained. In 24 pts. treated with combination of ERT+BLM/PEP, results differed according to whether lower gum was involved or not. Clinical complete remission (CR) before brachytherapy or surgery was obtained in 8 of 12 pts. with tumor not extended to the gum, which led to ultimate local control in all pts. and preservation of

mandible in 8. In contrast, of 12 pts. with tumor extended to the gum, only 4 pts. achieved CR, and ultimate preservation of mandible was obtained in only 6 out of 12. Mandible was preserved in all with st. I (16/16) and in some st. II who were treated with ERT+BLM/PEP with brachytherapy (14/24). Overall cause-specific 5-year survival by stage was, 94% for st. I, 70% st. II, 49% st. III and 43% st. IV, respectively.

文 献

- 1) 池田 恢, 西山謹司, 他: 口腔底扁平上皮癌の治療成績と放射線治療の役割 日本医放会誌 45: 877-893, 1985.
- 2) Ikeda, H.: The role of radiation therapy for patients with carcinoma of the floor of the mouth. Oral Radiology 3: 2: 105-112, 1987.
- 3) Horiuchi, J, Takeda, M, et al: Usefulness of ¹⁹⁸Au grain implants in the treatment of oral and oropharyngeal cancer. Radiother Oncol 21: 29-38, 1991.
- 4) 池田 恢, 西山謹司, 他: ¹⁹⁸Au グレインによる口腔・咽頭癌の治療 臨床放射線 32: 269-273, 1987.
- 5) 池田 恢: 化学療法による放射線治療の修飾。臨床面より, 癌の臨床 36: 2244-2247, 1990.
- 6) 真崎規江, 西山謹司, 他: 下顎歯肉癌に対する放射線治療単独とブレオマイシン・放射線併用治療との比較 癌の臨床 30: 1231-1234, 1984.
- 7) 清水谷成, 真崎規江, 他: 口腔癌117例に対するペブロマイシン併用放射線治療成績 臨床放射線 33: 967-971, 1988.
- 8) 真崎規江, 池田 恢, 他: 口腔癌治療における形態と機能温存と放射線治療の役割 癌と化学療法 16: 3105-3110, 1989.
- 9) Mazon, JJ, Grimard, L, et al: Iridium-192 curietherapy for T1 and T2 epidermoid carcinomas of the floor of the mouth. Int J Radiation Oncol Biol Phys 18: 1299-1306, 1990.