



# Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck squamous cell carcinoma

Kubota, Hikaru

---

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2021-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7924号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007924>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head  
and neck squamous cell carcinoma

頭頸部扁平上皮癌患者における放射線性顎骨壊死の危険因子に関する検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

放射線腫瘍学

(指導教員：佐々木 良平 教授)

窪田 光

## 【背景】

放射線性顎骨壊死（osteoradionecrosis of the jaw; ORNJ）は頭頸部扁平上皮癌（head and neck squamous cell carcinoma; HNSCC）に対する放射線治療後の重篤な晚期合併症の一つであり、ひとたび発症すると治療に難渋することが多い。近年、放射線治療技術の進歩により、強度変調放射線治療（intensity modulated radiation therapy; IMRT）などの技術を用い、正常臓器の線量低減を図り、最適な線量分布を得ることができるようになった。特に従来の放射線治療では避けることが難しかった唾液腺線量の低減による口内乾燥の改善がよく知られている。下顎骨においても IMRT の手法により、ORNJ の発症低減が期待されている。一方で、下顎骨の耐用線量を示した文献は乏しく、線量分布の最適化には課題がある。

## 【目的】

著者らは後方視的研究により、下顎骨の線量体積ヒストグラム（dose-volume histogram; DVH）を中心に、HNSCC 患者における ORNJ 発症リスク因子を抽出することを目的として研究を行った。

## 【対象と方法】

- ・ 症例選択  
2008 年から 2018 年の 10 年間に神戸大学医学部附属病院放射線腫瘍科で HNSCC に対して根治あるいは術後放射線治療を施行された 616 症例を対象とした。
- ・ ORNJ 診断基準  
3 か月以上持続する照射野内骨露出を認めること、及び画像上 ORNJ が明らかな症例も含めた。
- ・ 評価因子
  - 患者関連因子（年齢、性別、喫煙歴、飲酒歴、糖尿病の有無、Performance status、放射線治療前の歯科評価、放射線治療前後の抜歯）
  - 腫瘍関連因子（原発腫瘍部位、T 因子、リンパ節転移の有無）
  - 治療関連因子（放射線治療前の頭頸部手術及び下顎手術歴、導入化学療法及び同時化学放射線療法、照射方法）
  - DVH パラメータ（10Gy-70Gy 以上照射される下顎体積の全下顎体積に対する割合；V10-V70）
- ・ 統計解析方法
  - Mann-Whitney U 検定を用いて ORNJ 発症群と非発症群の DVH パラメータを比較した。
  - Akaike information criterion（AIC）を用いて DVH パラメータの閾値を決定した。
  - 単変量及び多変量 COX 回帰分析を用いて ORNJ の発症リスク因子解析を行った。

-Kaplan-Meier 法を用いて ORNJ の累積発生率の推定を行い、log-rank 検定を用いて ORNJ 発生率の差を比較した。

## 【結果】

- ・ ORNJ 症例

ORNJ をきたした症例は 616 例中 46 例で、発症率は全体の 7.5%であった。経過観察期間中央値は 40 ヶ月（範囲：3～145 ヶ月）であった。放射線治療終了から ORNJ 発症までの期間の中央値は 27 ヶ月（範囲：2～127 ヶ月）であった。原発部位の内訳は、中咽頭 22 例、口腔 18 例、下咽頭 3 例、上咽頭 2 例、原発不明頸部転移癌 1 例であり、中咽頭/口腔癌が全体の 87%を占めていた。

- ・ DVH パラメータの比較

DVH 解析の結果、ORNJ 非発症群と比較し、ORNJ 発症群では下顎骨 V30-V70 が有意に高値を示した。特に V60 で顕著な差を認めた（12.16% vs. 35.31%,  $p<0.0001$ ）。

- ・ DVH パラメータの閾値

最適な DVH パラメータの閾値を決定するため、各パラメータ値で 2 群に分けた場合の AIC 値を求めた。AIC 値は V60 を 14%で二分した場合に最低値（AIC=494.19）となるため、同値を DVH パラメータの閾値とした。

- ・ 単変量解析

患者関連因子、腫瘍関連因子、治療関連因子および DVH パラメータの中で、V60>14%（HR 6.969, 95%CI 2.745–17.70,  $p<0.0001$ ）、中咽頭/口腔癌（HR 6.667, 95%CI 2.824–15.74,  $p<0.0001$ ）、放射線治療前下顎手術歴（HR 3.053, 95%CI 1.356–6.875,  $p=0.0070$ ）、放射線治療後の抜歯（HR 2.630, 95%CI 1.350–5.125,  $p=0.0045$ ）が有意な因子として同定された。

- ・ 多変量解析

多変量解析には単変量解析で有意となった因子をすべて含めた。V60>14%（HR 3.872, 95%CI 1.460–10.27,  $p=0.0065$ ）と中咽頭/口腔がん（HR 3.577, 95%CI 1.443–8.866,  $p=0.0059$ ）が有意な発症リスク因子となった。

- ・ 累積発症率

3 年累積発生率は、V60 $\leq$ 14%および>14%群で、それぞれ 2.5%および 8.6%（ $p<0.0001$ ）であった。また原発腫瘍部位によって分類した 3 年累積発生率は、中咽頭/口咽癌とその他でそれぞれ 9.3%および 1.4%であった（ $p<0.0001$ ）。

## 【考察】

本研究から、ORNJ 非発症群と比較して、ORNJ 発症群は下顎骨 V60 値が 14%よりも大きく、原発腫瘍部位が中咽頭及び口腔がんが多いことが示された。

ORNJ はこれまで様々な発症リスク因子が報告されてきた一方で、下顎骨の線量評価に関する報告は乏しい。過去には 70Gy を超えるような高線量の関与が示唆されてきたものの、近年の中咽頭癌を対象とした DVH 解析からは下顎骨の V50 や V60 が発症リスク因子となると報告されている。特に MD Anderson Head and Neck Cancer Symptom Working Group は、放射線治療を行った中咽頭癌症例を対象に下顎骨の DVH 解析を行い、ORNJ 発症には  $V44 \geq 42\%$  及び  $V58 \geq 25\%$  が関与していると報告している。本研究では中咽頭癌のみならず HNSCC 全体を対象として ORNJ 発症について検討した。その結果、下顎骨  $V60 > 14\%$  が発症リスク因子として同定された。

また、原発腫瘍部位が発症リスク因子として同定された。中咽頭癌や口腔癌はその解剖学的位置から、高線量照射を要する部位が下顎骨と近接する。そのため、他部位の腫瘍と比較すると、下顎骨線量が必然的に増加することとなる。原発腫瘍部位が発症リスク因子となることは過去にも報告されている。IMRT の技術により、腫瘍線量を担保したうえで、下顎骨 V60 を 14% 以下に低減し、最適な線量分布を得ることができれば、これらの原発腫瘍部位に関しても ORNJ 発生を低減できる可能性が期待できる。

#### 【結論】

下顎骨  $V60 > 14\%$ 、中咽頭/口腔がんが ORNJ の独立した発症リスク因子であることを示した。特に下顎骨  $V60 > 14\%$  は実臨床における IMRT 治療計画の際に、下顎骨線量に対する最適化の指標となり、ORNJ の発生率を低減するために有用であると考えられる。