

特 集

最近の癌治療

— 遺伝子治療, 分子標的治療, ロボット手術などを含む —

口腔癌治療の現状と今後

獨協医科大学 口腔外科学

福本 正知 川又 均

はじめに

口腔癌は顎口腔領域に発生する悪性腫瘍の総称であり, その範囲は頬粘膜, 上顎歯肉, 下顎歯肉, 硬口蓋, 舌, 口底とされている¹⁾. また UICC では口唇も口腔に含めている²⁾. 口腔粘膜は歯を除き扁平上皮に被覆されているため, 病理組織学的に口腔癌の 90% 以上は扁平上皮癌であり, そのほかに腺系の腫瘍や悪性黒色腫, 悪性リンパ腫, 肉腫, 転移癌などが生じる. そのうち, 本文では扁平上皮癌を“口腔癌”として, 治療の現状と当科における新たな取組みについて, その概要を解説する.

1. 治療法

口腔癌に対する治療法は, 従来より手術療法, 化学療法, 放射線治療による集学的治療が確立されてきた. また口腔癌ではその解剖学的構造から, 治療に伴い審美面・機能面での障害が生じやすく, 治療後の QOL を最大限考慮し, それらの温存や回復に努める必要がある. さらに近年, 医学研究や医療技術の発達に伴い, 新たな治療法や薬剤が取り入れられている. 以後, 各治療法の現状について述べる.

1) 外科的治療

外科的治療は, 口腔癌に対する主たる治療法である. 顎口腔領域は様々な組織や隙が隣接しており, 原発巣切除においては, 腫瘍の進展・浸潤範囲について術前に各種画像検査による精査・検討を行う. また切除時は正常組織を含め, いわゆる安全域を設けた切除を行うが, 一般に深部断端で切除が不十分になりやすく, 筋層や骨浸潤の有無を考慮しながら十分な切除範囲を設定する必要がある.

口腔癌の大きな特徴として頸部リンパ節への転移が挙げられ, 頸部郭清術が必要となる. 頸部郭清術にはその

郭清範囲や温存組織に応じて, 複数の術式が存在するが, 最も重要なことはリンパ流路を考慮した郭清を行うことである. また頸部郭清術に際しては, 原発巣と頸部リンパ節へのリンパ流路を損傷することなく一塊として切除する pull-through operation が基本となる.

2) 再建法

口腔癌手術後の再建対象となる組織は軟組織, 骨組織に大別される. 軟組織再建は植皮(全層・分層), 有茎皮弁, 遊離皮弁がある.

最近ではほとんどの症例で, 顕微鏡下での血管吻合を介した遊離皮弁が用いられている. 当科でも形成外科のご協力のもと前腕皮弁や腹直筋皮弁をスタンダードな選択肢として適用している.

骨再建については, 人工物(チタンプレート), 遊離自家骨移植, 腸骨海綿骨移植(チタンメッシュでの賦形), 血管柄付き骨移植を用いている.

なお近年, CT データをもとに 3D プリンターを用いた顔面骨模型作製が可能になり, 顎骨離断を伴う腫瘍手術や顔面骨多発骨折などで保険適用となった. 術前の術式シミュレーションだけでなく, 再建においても必要組織の予測や, プレートのプレベンディングなどで高い有用性を示している(図 1).

また顎欠損に対してはこれまで顎義歯による補綴が行われていたが, 残存歯・組織や開口障害などから十分な満足が得られないケースもあった. なかでも維持困難による顎義歯の不安定は常に付きまとう大きな問題点である. しかし近年, 顎骨腫瘍や骨髄炎による広範な組織欠損を伴う症例において, “広範囲顎骨支持”としてインプラント埋入による機能回復が保険診療でも認められるようになった. 当院でも既に多くの症例で適用を開始しており(図 2), 特に維持面でのインプラントの効果は大きく, 良好な治療結果を得ている.

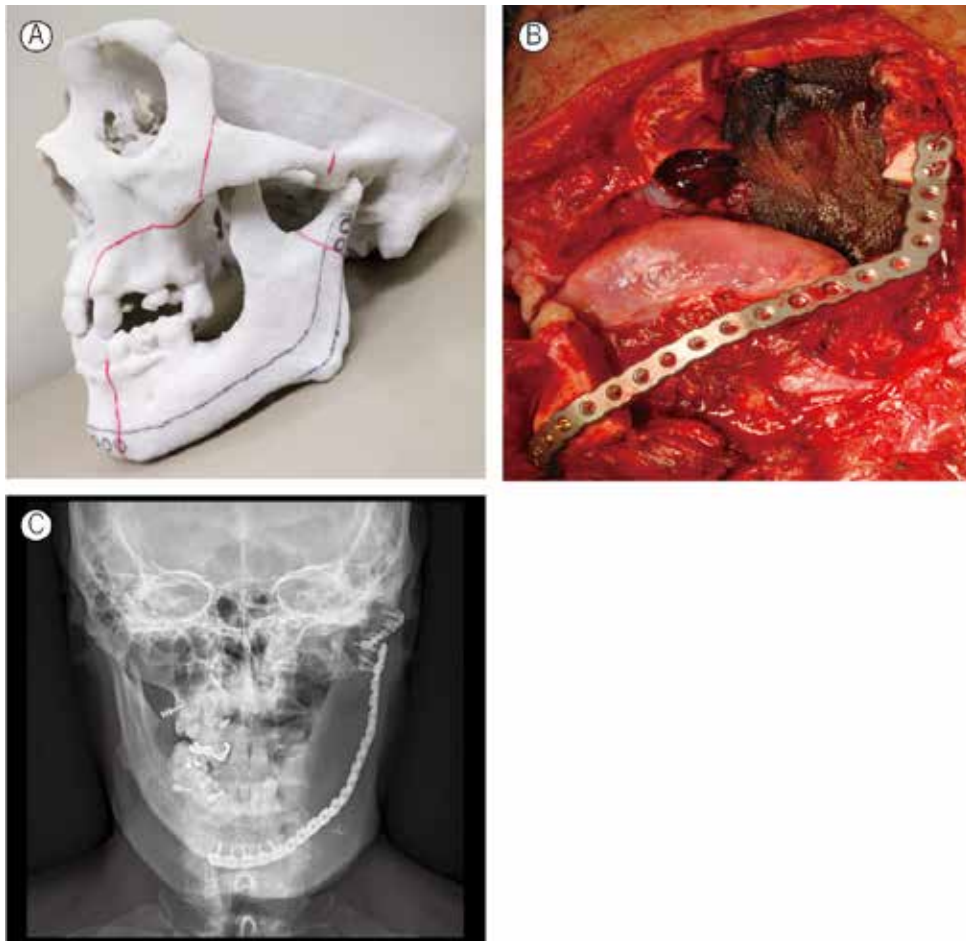


図1 3Dプリンターによる顎顔面模型の活用

左頬粘膜癌 T4bN2bM0 に対する1次手術症例。

- A) 顎顔面模型。術前の切除範囲とプレート再建のシミュレーション。
 B) 術中所見。プレペンディングにより、手術時間の短縮と再建精度の向上が容易に可能。
 C) 術後X線写真。下顎骨外形は保持されている。

3) 化学療法

口腔癌治療に用いられる薬剤は、フルオロウラシル：5-FU，プラチナ製剤（シスプラチン：CDDP，カルボプラチン：CBDCA），タキサン製剤（パクリタキセル：PTX，ドセタキセル：DOC）などがある。投与経路は一般に経口，末梢からの経静脈投与があるが，1990年代以降，選択的あるいは超選択的動注化学療法が用いられるようになり，当科でも症例に応じて導入している。これまで根治的治療が困難であった手術非適応症例に対しても，動注化学療法と放射線治療の併用により腫瘍制御が可能であったケースもみられている。一方でカテーテルの感染や脳梗塞がリスクとして挙げられる。

4) 放射線療法

口腔癌に対する放射線治療は，その目的から手術を伴

わない根治的治療，ハイリスク症例に対する術後治療，制御困難な遠隔転移などに対する症状の緩和やQOL維持を目的とした緩和的治療に分けられる。また照射様式として外部照射と小線源治療がある。

外部照射については，通常分割照射が標準的である。1回線量は1.8～2.0Gyで，40Gy前後で範囲縮小し，総線量は60～66Gy前後が標準である。リスク臓器の照射を避けられる場合は70Gyを超える治療が行われることもある。

また放射線治療と化学療法の同時併用療法（concomitant chemoradiotherapy：CCRT）として白金製剤（CDDP）がよく用いられている。さらにはセツキシマブのような分子標的薬との組み合わせも行われるようになった（後述）。

口腔癌に対する放射線治療において留意すべき副作用

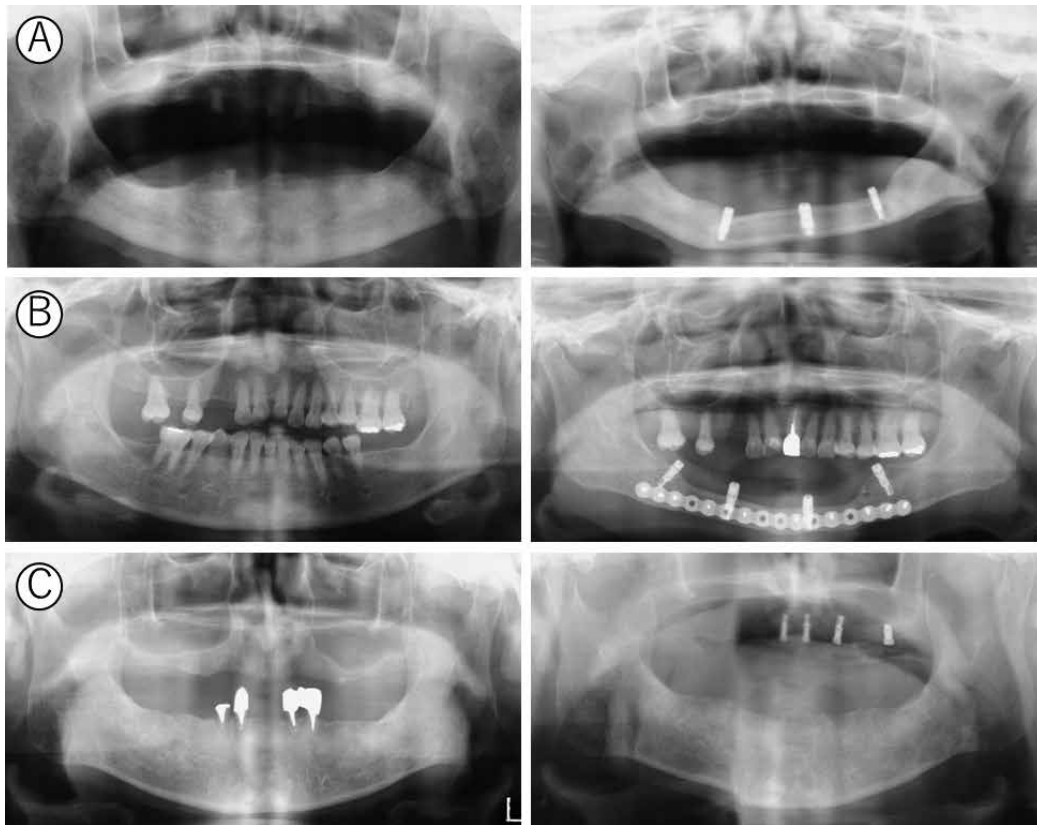


図2 広範囲顎骨支持による機能回復

- A) 左側下顎骨区域切除，腓骨・前腕皮弁再建術後2年10か月でインプラント埋入。
 B) 右側下顎骨区域切除，腓骨・腹直筋再建術後1年半でインプラントを埋入。
 C) 左側上顎骨部分切除後7か月でインプラント埋入。

がいくつかある。急性障害については口腔粘膜炎である。重篤なものでは、強い疼痛を生じるだけでなく経口摂取困難となり治療中断の一因となることもある。口腔ケアによる粘膜炎予防や鎮痛薬を適切に用いながら、なおも経口摂取困難な場合には経管栄養（経鼻）、胃ろうを栄養・薬剤投与ルートとして用いることもある。晩発障害では唾液腺障害による口腔乾燥と、放射線性顎骨骨髓炎・壊死である。唾液には抗菌作用や歯の石灰化成分が含まれており、唾液分泌の低下により齶蝕の多発・急激な進行がみられることがある。また放射線によりダメージを受けた顎骨は脆弱であり、菌性感染や口腔粘膜の損傷により容易に感染を生じ、同骨髓炎・壊死は難治性である。いずれにしても放射線治療中だけでなく、治療前、治療後の口腔衛生管理の介入が必要不可欠である。

また近年、強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy : IMRT) が口腔癌へも応用されている。当院でも本年より口腔癌に対するIMRTを開始頂いており、正常組織の保護というメリットの恩恵は大きいと感じている。

そのほか、まれではあるが従来の治療方法では制御困難な症例に対して、サイバーナイフや γ ナイフ、粒子線治療、中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy : BNCT) が選択されることもある。

5) 分子標的薬

口腔癌においても近年分子標的薬が適用となり、治療法の新たな選択肢となっている。セツキシマブ (Cetuximab : Cxib) は2つの第Ⅲ層臨床試験 (EXTREME 試験³⁾ および Bonner 試験⁴⁾) と、本邦における第Ⅱ相臨床試験を受け、2012年に頭頸部癌への適応拡大が承認された。セツキシマブは上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR) に特異的に結合するキメラ型IgG₁モノクローナル抗体である。EGFRは口腔癌の90%以上に発現しているとされ、他領域の癌と比較しても際立って高い発現率であるため、セツキシマブ導入による効果が大きく期待される⁵⁾。一方で、従来の化学療法薬とは異なる作用機序を持つため、モノクローナル抗体投与に伴って発現する infusion reaction

表1 当科における口腔癌治療成績
当科における5年生存率(2014~2018年は生存率)

	2005~2018年		2014年~2018年	
	全患者 OS	手術患者 OS	全患者 OS	手術患者 OS
Stage I	87.5% (47)	87.1% (45)	90.2% (26)	90.2% (25)
Stage II	88.8% (75)	90.4% (73)	81.8% (23)	81.8% (23)
Stage III	80.9% (68)	83.2% (63)	88.0% (25)	88.0% (25)
Stage IV	62.5% (152)	71.7% (114)	73.8% (59)	88.9% (40)

※ 口腔扁平上皮癌のみ (UICC TNM 病期分類 第8版)

※ () 内は症例数

(IR) や、ざ瘡様皮疹、爪囲炎、間質性肺炎、心毒性、低マグネシウム血症などの特異的な副作用に注意が必要である。IR に対しては特に初回投与時の慎重な対応が求められており、当科では急変時の準備を整えたうえでの入院・個室管理下でセツキシマブ投与、細かな状態管理を行っている。

ニボルマブ (Nivolumab : Nivo) は、免疫チェックポイント阻害薬として開発されたヒト型 IgG₄ 抗 PD-1 抗体である。CheckMate-141 試験の結果を受け⁶⁾、2017年に再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対して適用追加となり、その条件としてプラチナ抵抗性を示すことが定められている。頭頸部がんは免疫監視機構が特に抑制されている悪性腫瘍の一つであるとされ、各種治療により制御困難とされた症例に対する効果が期待される。留意すべき副作用として免疫関連有害事象 (immune related adverse events : irAEs) がある。現時点でニボルマブは再発・転移症例に対する“最後”の治療法として用いられており、奏功した場合はその投与が長期間・高回数に及ぶため、慎重な管理が求められる。今後は手術、化学療法、放射線治療などの1次治療時にニボルマブを併用することにより、それぞれの治療効果が向上できる可能性があり、臨床研究が待たれる。

2. 当院における治療成績と新たな取り組み

1) 当科治療成績と診断精度の向上について

2005年から2018年までの14年間における当科口腔癌患者の5年生存率を表1に示す。Stage I, IIで80%後半、Stage IIIで80%、Stage IVでも60%強と他施設と比較しても良好な治療成績が得られている。また手術症例でより高い生存率が得られており、可能症例については積極的に手術療法を主体とした治療法を提示・推奨している。

当科では、これまで頸部リンパ節転移の診断精度向上

を目的としてPET/CTおよび造影CTの有用性と限界について研究を行ってきた⁷⁾。PET/CT診断時のSUVカットオフ値は2.0が最も高い正診率を示すこと、PET/CTと造影CTの組合せが診断に有用であること、さらにMRIと触診を組み合わせることで偽陰性を減らし、診断精度向上が得られることを明らかにした。頸部リンパ節転移有無の診断精度向上により、治療成績の向上だけでなく、不要な頸部郭清術を抑制しQOLの維持に努めることが期待できると考えている。

2) 新プロトコール導入について

われわれは、高い診断精度と適切な手術技術の維持に加え、更なる治療成績の向上にはどうすればよいか、これまでの治療結果や報告された基礎的研究から検討を行った。これまでの当科報告では、一次治療後の再発・転移症例では術後2年以内にその大半が発生している。担癌時点では、既に全身に“微小転移”が存在し、それらは増殖していない“dormant”な状態にあるとされる。1次治療後にそれらの微小転移が各種因子により増殖・生着し、転移巣として可視化できる状態になる期間が3~6か月であるとする、通常のサーベイランスはもとより術後半年における再発転移抑制が腫瘍制御にきわめて重要であると考えている。また各種画像検査では検出されない頸部リンパ節への微小転移も10%程度であるとされ、それらに対する診断は困難である。われわれは、口腔癌を診断された時点で“全身病”としてとらえ、単純な局所治療だけではなく、腫瘍免疫学的な治療概念が必要不可欠であるという考えに至った。

そこで当科では2014年から、再発・転移抑制の向上を目指し、より系統的な治療プロトコールを考案・導入した。術前診断の結果に加え、1次手術による病理組織学的検査結果を踏まえMajorリスク群とMinorリスク群に分類し、Majorリスク群に対しては術後早期より分

系統的な治療プロトコルの導入

- ✓ **Major risk**: 1次手術にて、“切除断端陽性・近接”, “多発の頸部リンパ節転移・頸部リンパ節転移の節外浸潤”, “組織学的浸潤の悪性度(YK-4D)など, 再発・転移リスクが高いと考えられる状態.
- ✓ **Minor risk**: 1次手術にて, “切除断端陰性および頸部リンパ節転移なし・あるいは単発転移”など, 再発・転移リスクが低いと考えられる状態.

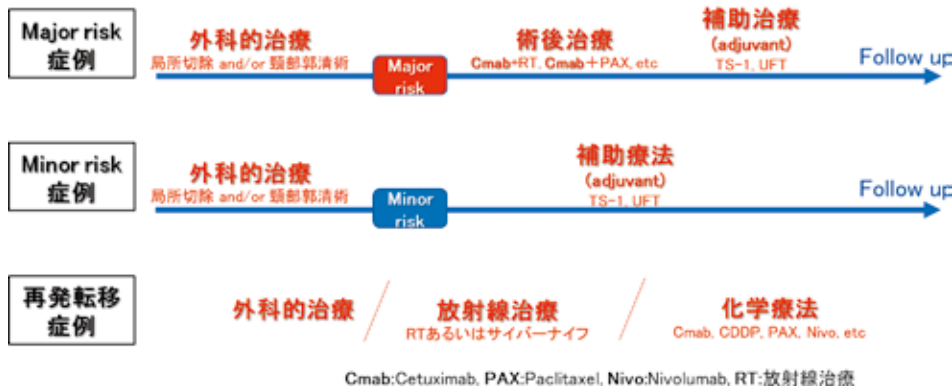


図3 新たな口腔癌プロトコル導入

子標的薬であるセツキシマブを中心とした化学療法（後述のごとく主たる効果は免疫療法と考えられる）あるいは放射線化学療法（放射線免疫療法）を導入することとした（図3）。セツキシマブの作用機序については大きく2つ考えられており、1つはEGFRシグナルの遮断によるもの、もう1つはADCC活性が発揮されCTLによる腫瘍の破壊が生じるというものである。癌種によってどちらのメカニズムが優勢に働いているかはまださだかではないが、頭頸部癌ではEGFRの過剰発現が多くみられるものの、vIIIやTruncatedも多く^{8,9)}、EGFシグナルへの依存度は低いと考えている。われわれは頭頸部癌に対するセツキシマブの抗腫瘍作用はADCC活性による効果が大きいと考えており、想定される微小転移に対する術後治療としてセツキシマブを導入した。

まだ期間は浅いものの、新プロトコル導入後の治療成績はさらに向上しており（表1）。Majorリスク症例におけるセツキシマブの再発・転移抑制効果を示す結果が出始めている。今後はさらに症例数を重ねたうえで当科プロトコルの有用性について発表する予定である。

3) トランスレーショナルリサーチについて

現在当科では臨床的な診断精度・治療成績の向上だけでなく、基礎的研究をもとにしたトランスレーショナルリサーチを多数準備している。

口底に発生した扁平上皮癌で臨床的には早期癌と考えられるにも関わらず、予後不良な結果を示す症例が多々

見られることが知られていたが、その原因については定かではなかった。われわれはマイクロレイ解析を用い、口腔扁平上皮癌の発生母細胞が、9つの遺伝子発現の差異により『小唾液腺由来』、『粘膜由来』に大別できること、そして前者でより予後不良な結果を示していたことを明らかにし、昨年International Journal of Cancerに報告した¹⁰⁾。さらに、マイクロレイあるいはin situ FISHにて骨髓由来の超悪性度口腔扁平上皮癌の抽出も可能になっており、これらは新たな予後予測因子として、更なる研究のうえで臨床応用を目指している。

その他、分子標的薬を含む各種治療過程における制御性T細胞（regularity T cell: Treg）を介した腫瘍免疫機構の解明、独自のオンコパネルによるゲノム診断などにも取り組んでいる。

おわりに

治療技術の発展は日進月歩であるが、特に分子標的薬の登場により、口腔癌治療は大きな過渡期にあると言える。既に他領域の癌では、遺伝子診断による治療法・使用薬剤の選択が確立されている。またオンコパネルの保険導入も2019年6月に施行されており、今後はゲノムレベルでの診断・治療法の選択が大きな役割を占めるものと思われる。次世代シーケンサーによる解析時間も飛躍的に向上しており、全ゲノム解析が標準的に行われる日もそう遠くないと感じている。当科ではそのような背景をもとに、外科的治療を中心に腫瘍の完全排除を目指

す治療,あるいは腫瘍の完全排除はできないまでも内科的な考えのもと腫瘍と共存しADL・QOLを下げない長期生存を目指す治療を組み合わせることにより,口腔癌の5年生存率100%を目指し,日々診療・研究に取り組んでいる。最新のエッセンスを取り入れながら,引き続き診断医・治療医としての研鑽に努めていきたいと考えている。

参考文献

- 1) 日本口腔腫瘍学会編:口腔癌取扱い規約 第2版. 金原出版(東京), 2019.
- 2) Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C 編, UICC 日本委員会 TNM 委員会訳: TNM 悪性腫瘍の分類. 第8版 日本語版, 金原出版(東京), 2017.
- 3) Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al: Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* **359**: 1116-1127, 2008.
- 4) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* **354**: 567-578, 2006.
- 5) 藤内祝, 梅田正博, 桐田忠昭, 他: 口腔癌に対するセツキシマブの安全性と有効性に関する多施設共同後ろ向き観察研究. *日口腔腫瘍会誌* **28**: 169-179, 2016.
- 6) Karabajakian A, Reverdy T, Gau M, et al: Nivolumab in recurrent/metastatic head and neck cancers. *Future Oncol* **14**: 603-609, 2018.
- 7) 和久井崇大, 泉さや香, 越路千佳子, 他: 口腔扁平上皮癌頸部リンパ節転移の評価における FDG-PET/造影CTの有用性と限界. *日口腔外会誌* **64**: 568-576, 2018.
- 8) Wheeler SE, Egloff AM, Wang L, et al: Challenges in EGFRvIII detection in head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One* **10**: e0117781, 2015.
- 9) Gan HK, Cvrljevic AN, Johns TG: The epidermal growth factor receptor variant III (EGFRv III): where wild things are altered. *FEBS J* **280**: 5350-5370, 2013.
- 10) Kinouchi M, Izumi S, Nakashiro KI, et al: Determination of the origin of oral squamous cell carcinoma by microarray analysis: Squamous epithelium or minor salivary gland?. *Int J Cancer* **14**: 2551-2560, 2018.