

原 著

## 強度変調放射線治療に伴う放射線性顎骨壊死の頻度と危険因子の検討

工藤 隆治, 高橋 章  
工藤 景子, 宮本 洋二

### Evaluation of the Prevalence and Risk Factors for Osteoradionecrosis of the Jaw in Patients Treated with Intensity-modulated Radiation Therapy

Takaharu Kudoh, Akira Takahashi,  
Keiko Kudoh and Youji Miyamoto

This study aimed to estimate the prevalence and determine the risk factors for the development of osteoradionecrosis (ORN) of the jaw after intensity-modulated radiation therapy (IMRT). The cases of 114 patients who achieved complete remission after undergoing IMRT for head and neck cancer between 2011 and 2017 were retrospectively reviewed. The treatment involved IMRT with simultaneous integrated boost. The maximum dose delivered to the mandible and the mean dose delivered to the maxillae were kept below 70Gy and 35Gy, respectively. Age, sex, disease stage, the intent of radiation therapy, the maximum dose delivered to the jaw, whether the patient was dentulous or edentulous, the presence/absence of chemotherapy, diabetes mellitus, and smoking history were evaluated as risk factors for ORN. ORN was observed in 3 maxillae and 4 mandibles, and a total of 7 (6.1%) patients developed ORN during a median follow-up period of 15 months (6-28 months). The maximum dose delivered to the jaw (70Gy) was significantly related to the development of ORN of the jaw. No other significant factors were identified. As ORN was observed in 3 maxillae, we should consider dose constraints for both the mandible and maxillae to prevent ORN of the jaw.

*Dental Radiology 2020; 60(1) : 17-20*

**Key words** : Osteoradionecrosis of jaw, Intensity-modulated radiation therapy, Maximum dose / 放射線性顎骨壊死, 強度変調放射線治療, 最大線量

#### 緒 言

頭頸部癌の治療において、放射線療法は機能と形態温存について優れた治療法である。放射線治療は、三次元原体照射 (three-dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT) から、強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) や回転 IMRT へと精度が向上している。放射線治療の晩期有害事象である放射線性の下顎骨壊死は、70Gy 以上照射された場合には 9.0% に発症するとされている<sup>1</sup>。しかし、IMRT や回転 IMRT に関する放射線性顎骨壊死の報告は少なく、その発症頻度は 4.3% から 9.2% とばらつきがあり、放射線性顎骨壊死の危険因子も明らかではない<sup>2,3</sup>。また、下顎骨と比較して、上顎骨の放射線性顎骨壊死に関する検討は少ない<sup>4</sup>。

徳島大学病院では 2011 年から頭頸部癌に対して IMRT

を開始している。本研究では、頭頸部癌の IMRT や回転 IMRT 後の顎骨壊死の発症状態と、その危険因子を明らかにすることを目的とした。

#### 対象と方法

##### 1. 対象

2011 年 6 月から 2017 年 12 月までに徳島大学病院において IMRT あるいは回転 IMRT を施行し、照射終了後 3 か月以上明らかな再発が認められない頭頸部癌 114 例を対象とした。2011 ~ 13 年は Novalis Tx (Varian, CA, USA) を用いた IMRT, それ以降は TrueBeam (Varian) あるいは Novalis Tx を用いた回転 IMRT を施行した。放射線治療計画システムは Eclipse (Varian) を用いた。治療計画は、2012 年以降は日本放射線腫瘍学会放射線治療計画ガイドライン 2012 年版, 2016 年以降は同 2016 年版に従い腫瘍, 予防領域と危険臓器を設定している<sup>5,6</sup>。根治照射の場合, 原発巣と腫大リンパ節の総線量は 70Gy/35 回/7 週, 予防リンパ節領域は 50Gy<sub>2</sub>/35 回/7 週, 術後照射の場合, 術後残存病変や断端陽性などの再発ハイリスク領域 60 ~ 70Gy/30 ~ 35 回/6 ~ 7 週, 予防リンパ節領域は 50Gy<sub>2</sub>/30 ~ 35 回/6 ~ 7 週, 危険臓器として脊髄は最大線量 45Gy, 脳幹は 54Gy, 耳下腺は平均線量 26Gy

Received May 14, revision accepted June 4, 2020.  
著者所属 : 徳島大学大学院医歯薬学研究部口腔外科学分野  
別刷請求先 : 〒 770-8504 徳島県徳島市蔵本町 3-18-15  
徳島大学大学院医歯薬学研究部口腔外科学分野 工藤隆治  
From Department of Oral Surgery, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, 3-18-15, Kuramoto-cho, Tokushima city, Tokushima 770-8504, Japan  
Address reprint requests to the author, Dr. T. Kudoh  
版權 : © 2020 日本歯科放射線学会

などの線量制約を設定し、D95 処方にて、標的体積内同時ブーストを行っている。我々は、顎骨については、腫瘍と予防領域に対する線量を維持しつつ、下顎骨には 70Gy の最大線量を、上顎骨には 35Gy の平均線量を超えないことを目標として治療計画を行っている<sup>7</sup>。

2. 方法

腫瘍の再発や転移がない状態で、照射野内の顎骨の露出を長期にわたり認めたものを、放射線性顎骨壊死と定義した<sup>8</sup>。電子カルテから、全 114 症例の年齢、性別、病期、治療目的、歯の有無、化学療法併用の有無、糖尿病の併存と喫煙歴の有無の計 8 項目を、Eclipse から顎骨の最大線量を抽出し、それぞれの放射線性顎骨壊死との関連を検討した（徳島大学倫理委員会 承認番号 3103）。

3. 統計

統計は Fisher's exact test の片側検定を用いた。有意水準は 0.05 とした。

結 果

対象 114 例の内訳は、男性 87 例、女性 27 例、男女比は 3.2 : 1 であった。平均年齢は 68 歳（38 ~ 88 歳）であった。原発部位の内訳を Table 1 に示す。口腔が最も多く 25 例、以下、中咽頭 22 例、下咽頭 22 例、喉頭 18 例、鼻副鼻腔 11 例、上咽頭 9 例、耳下腺 3 例、外耳 3 例と原発不明 1 例であった。病期は I 期 4 例、II 期 22 例、III 期 22 例、IVa 期 62 例、IVb 期 4 例であった。

放射線治療は根治照射 81 例、術後照射 28 例、術後再発の救済目的 5 例であった。総線量の中央値は 70Gy（58 ~ 70Gy）で、経過観察期間の中央値は 29.7 か月（6 ~ 81 か月）であった。

顎骨壊死は放射線治療終了後 6 ~ 28 か月（中央値 15 か月）後に、7 例（6.1%）発症した（Table 2）。発症部位は上顎 3 例（42.9%）、下顎 4 例（57.1%）で、発症部位の最大線量は平均 74.4Gy（53 ~ 79Gy）であった。全

例が男性、根治目的で、化学療法が併用され、有歯顎であった。3 例に糖尿病が併存し、4 例に喫煙歴があった。

放射線性顎骨壊死の発症率は、顎骨の最大線量が 70Gy 以上の場合に有意に高かった（ $P=0.042$ ）が、年齢、性別、病期、治療目的、歯の有無、化学療法の併用、糖尿病の併存と喫煙歴の有無による有意差は認められなかった（Table 3）。

考 察

放射線性顎骨壊死は、上顎骨よりも下顎骨に発症しやすいとされ、Curiら<sup>9</sup>は放射線性の下顎骨壊死 99 例に対して上顎骨壊死はわずか 5 例であったと報告している。

3 DCRT 後の下顎骨壊死の発症率について、Vissinkら<sup>10</sup>は 5.0 ~ 15.0% と報告している。一方、IMRT 後の顎骨壊死の発症率については、Owoshoら<sup>2</sup>は口腔または中咽頭癌患者 1,023 例中の 44 例（4.3%、全例下顎骨）、Mohamedら<sup>3</sup>は中咽頭癌患者 1,700 例中の 83 例（4.9%、全例下顎骨）と報告している。3 DCRT と異なり、逆方向

Table 1 Distribution of primary sites

原発部位	症例数
口腔	25
鼻副鼻腔	11
上咽頭	9
中咽頭	22
下咽頭	22
喉頭	18
耳下腺	3
外耳	3
原発不明顎部リンパ節転移	1
計	114

Table 2 Cases of osteoradionecrosis of the jaw

性別	原発部位	TNM	病期	目的	骨壊死の発症部位	総線量 (Gy)	顎骨の最大線量 (Gy)	同時併用化学療法	歯の有無	糖尿病	喫煙歴	骨壊死の発症時期 (月)
男	中咽頭	T2N2cM0	IVa	根治	上顎	70	79	CF 療法	有	有	有	15
男	上顎洞	T3N2bM0	IVa	根治	上顎	70	79	CDDP 動注	有	無	有	28
男	下顎骨	T4bN1M0	IVb	根治	下顎	70	78	CDDP 動注	有	有	無	6
男	頬粘膜	T2N0M0	II	根治	上顎	70	79	CDDP 単剤	有	有	無	21
男	中咽頭	T4aN2cM0	IVa	根治	下顎	70	76	CDDP 単剤	有	無	無	13
男	口底	T2N1M0	III	根治	下顎	70	77	TXT 動注	有	無	有	19
男	喉頭	T2N0M0	II	根治	下顎	70	53	CF 療法	有	無	有	18

**Table 3** Evaluation of the risk factors for the development of osteoradionecrosis of the jaw

		骨壊死の発症		P値
		あり	なし	
年齢	55 歳以上	7	86	P=0.230
	未満	0	21	
性別	男	7	80	P=0.142
	女	0	27	
病期	I, II 期	2	24	P=0.503
	III, IV 期	5	83	
治療目的	根治	7	74	P=0.085
	術後・再発救済	0	33	
顎骨の最大線量	70Gy 以上	6	48	P=0.042
	未満	1	59	
化学療法	併用あり	7	96	P=0.482
	なし	0	11	
歯	有歯顎	7	89	P=0.290
	無歯顎	0	18	
糖尿病	併存あり	3	32	P=0.367
	なし	4	75	
喫煙歴	あり	4	65	P=0.572
	なし	3	42	

治療計画を行う IMRT や回転 IMRT では、原発巣とリンパ節領域には十分な線量を投与しつつ、顎骨に対する線量制約を設けることができるため、顎骨壊死の危険を低減できると期待される。本研究では、放射線性的下顎骨壊死は頭頸部癌 114 例中の 4 例 (3.5%) で、Vissink らによる 3DCRT における下顎骨壊死の報告よりも少なく、Owosho らや Mohamed らによる IMRT や回転 IMRT の報告と同程度であった。

放射線性顎骨壊死の危険因子として、顎骨の最大線量の他に、病期、治療目的、化学療法併用の有無、歯の有無、糖尿病の併存と喫煙歴の有無が挙げられている<sup>11-17</sup>。Burton ら<sup>11</sup>は進行病期が放射線性顎骨壊死の危険因子と報告している。治療目的については、下顎骨に侵襲が加わる手術を行った術後照射例では放射線性顎骨壊死の頻度が上昇すると報告されている<sup>12</sup>。化学療法併用の有無については、Kumar ら<sup>13</sup>は放射線性顎骨壊死を発症する危険性が高いと報告している。歯については、不良な口腔衛生状態が放射線性顎骨壊死の有意の危険因子とされており<sup>2</sup>、Thorn ら<sup>14</sup>は 80 例の放射線性的下顎骨壊死患者の 44 例 (55.0%) が抜歯に関連していたと報告している。糖尿病

の併存は、Renda ら<sup>15</sup>が、喫煙は Kluth ら<sup>16</sup>や Beumer ら<sup>17</sup>が放射線性顎骨壊死の危険因子であると報告している。今回、顎骨の最大線量以外のいずれの因子も、放射線性顎骨壊死との間に有意の関連は認められなかった。

線量については、下顎骨の線量が 50 ~ 75Gy を超えると危険因子となると報告されており<sup>1, 9, 14, 16, 18-20</sup>、下顎骨の最大線量が 70Gy を超えることにより下顎骨壊死の発症率が有意に高くなるとの報告がある<sup>2</sup>。我々は治療計画において、原発巣とリンパ節領域の線量を維持しつつ、下顎骨には 70Gy の最大線量を目標とし、上顎骨には 35Gy の平均線量を目標に治療計画を行っている。

骨壊死の発症部位の最大線量は平均 74.4Gy (53 ~ 79Gy) であったが、腫瘍制御を優先すると、やむを得ない場合がある。今回、上下顎とも最大線量が 70Gy 以上となったとき、有意に放射線性顎骨壊死が増加した。本研究では放射線性的上顎骨壊死は頭頸部癌 114 例中の 3 例 (2.6%) に発症していた。上顎に対して高線量が照射されると放射線性的上顎骨壊死が発症しやすいとの報告がある<sup>4</sup>。

本研究の限界は経過観察期間が短いことで、これにより発症例数が少なく、発症部位や危険因子の偏りが出現した

可能性がある。にもかかわらず、顎骨の最大線量が放射線性顎骨壊死の発症に有意の因子となった。よって、頭頸部癌の IMRT や回転 IMRT において、下顎骨と同様に上顎骨にも平均線量ではなく、最大線量 70Gy を目標とすることが放射線性顎骨壊死の予防に重要と考えられた。

結 語

頭頸部癌に対する IMRT や回転 IMRT 後の顎骨壊死の発症率は 6.1% (7 例) であった。発症率は、顎骨の最大線量が 70Gy 以上の場合に有意に高かったが、年齢、性別、病期、歯の有無、化学療法の併用、糖尿病の併存と喫煙歴の有無による有意差は認められなかった。発症部位は、上顎骨が 42.9% (3 例)、下顎骨が 57.1% (4 例) であった。このため、頭頸部癌の IMRT や回転 IMRT においては、下顎骨に加えて上顎骨にも最大線量 70Gy を目標とすることが放射線性顎骨壊死の予防に重要であることが考えられた。

謝 辞

本研究は JSPS 科研費 JP19K10268 の助成を受けたものである。本研究の遂行にあたり、ご助言を頂きました。徳島大学大学院医歯薬学研究部耳鼻咽喉科学分野 武田憲昭教授ならびに徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線治療学分野 生島仁史教授に心より感謝いたします。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

文 献

1. Bedwinek JM, Shukovsky LJ, Fletcher GH, Daley TE. Osteonecrosis in patients treated with definitive radiotherapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and naso-and oropharynx. *Radiology*. 1976 ; 119 : 665-667.
2. Owosho AA, Tsai CJ, Lee RS, Freymiller H, Kadempour A, Varthis S, Sax AZ, Rosen EB, Yom SK, Randazzo J, Drill E, Riedel E, Patel S, Lee NY, Huryn JM, Estilo CL. The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral Oncol*. 2017 ; 64 : 44-51.
3. Mohamed ASR, Hobbs BP, Hutcheson KA, Murri MS, Garg N, Song J, Brandon Gunn G, Sandulache V, Beadle BM, Phan J, Morrison WH, Frank SJ, Blanchard P, Garden AS, El-Halawani H, Kamal M, Chambers MS, Lewin JS, Ferrarotto R, Ronald Zhu X, Zhang X, Hofstede TM, Cardoso RC, Gillenwater AM, Sturgis EM, Weber RS, Rosenthal DI, Fuller CD, Lai SY. Dose-volume correlates of mandibular osteoradionecrosis in Oropharynx cancer patients receiving intensity-modulated radiotherapy: Results from a case-matched comparison. *Radiother Oncol*. 2017 ; 124 : 232-239.
4. Cheng SJ, Lee JJ, Ting LL, Tseng IY, Chang HH, Chen

- HM, Kuo YS, Hahn LJ, Kok SH. A clinical staging system and treatment guidelines for maxillary osteoradionecrosis in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 ; 64 : 33-38.
5. 伊藤善之. 頭頸部. 西村恭昌, 秋元哲夫, 他 編著. 放射線治療計画ガイドライン 2012 年版. 東京: 金原出版; 2012 : p.79-122.
6. 伊藤善之. 頭頸部. 宇野 隆, 茶谷正史, 他 編著. 放射線治療計画ガイドライン 2016 年版. 東京: 金原出版; 2016 : p.87-141.
7. Wu VW, Yang ZN, Zhang WZ, Wu LL, Lin ZX. Effect of beam arrangement on oral cavity dose in external beam radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Med Dosim*. 2012 ; 37 : 122-126.
8. Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review *Int Dent J*. 2018 ; 68 : 22-30.
9. Curi MM, Dib LL. Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997 ; 55 : 540-546.
10. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003 ; 14 : 199-212.
11. Burton PG, Gilbert HF. Analysis of Complications Following Megavoltage Therapy for Squamous Cell Carcinomas of the Tonsillar Area. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1966 ; 96 : 28-36.
12. Lee IJ, Koom WS, Lee CG, Kim YB, Yoo SW, Keum KC, Kim GE, Choi EC, Cha IH. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 ; 75 : 1084-1091.
13. Kumar S, Chandran C, Chacko R, Jesija JS, Paul A. Osteoradionecrosis of Jaw: An Institutional Experience *Contemp. Clin Dent*. 2018 ; 9 : 242-248.
14. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: Clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000 ; 58 : 1088-1093.
15. Renda L, Tsai TY, Huang JJ, Ito R, Hsieh WC, Kao HK, Hung SY, Huang Y, Huang YC, Chang YL, Cheng MH, Chang KP. A nomogram to predict osteoradionecrosis in oral cancer after marginal mandibulectomy and radiotherapy. *Laryngoscope*. 2020 ; 130 : 101-107.
16. Kluth EV, Jain PR, Stuchell RN, Frich JC Jr. A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. *J Prosthet Dent*. 1988 ; 59 : 194-201.
17. Beumer J, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Osteoradionecrosis: Predisposing factors and outcomes of therapy. *Head Neck Surg*. 1984 ; 6 : 819-827.
18. Morrish RB, Chan E, Silverman S Jr, Meyer J, Fu KK, Greenspan D. Osteonecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma. *Cancer*. 1981 ; 47 : 1980-1983.
19. Pereira IF, Firmino RT, Meira HC, Vasconcelos BC, Noronha VR, Santos VR. Osteoradionecrosis prevalence and associated factors: A ten years retrospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 ; 23 : 633-638.
20. Wong JK, Wood RE, McLean M. Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997 ; 84 : 16-21.