OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	T2N0M0声門癌に対するレーザー減量術併用放射線治療の成績
Author(s)	鈴木, 弦; 早渕, 尚文; 戸田, 幸博 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2002, 62(4), p. 151-155
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15329
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

T2N0M0声門癌に対するレーザー減量術併用放射線治療の成績

鈴木　弦[1)]　早渕　尚文[1)]　戸田　幸博[1)]
末藤　大明[1)]　淡河恵津世[1)]　中島　格[2)]

1)久留米大学放射線科　2)久留米大学耳鼻咽喉科

Laser-radiation Therapy for T2N0M0 Laryngeal-glottic Cancer

Gen Suzuki[1)], Naofumi Hayabuchi[1)], Yukihiro Toda[1)], Hiroaki Suefuji[1)], Etuyo ogo[1)], and Tadashi Nakajima[2)]

Purpose：To evaluate the laser-radiation combined therapy for T2N0M0 laryngeal-glottic cancer in order to preserve the larynx. Methods and Materials：The subjects consisted of 52 patients with T2N0M0 laryngeal-glottic cancer treated with laser-radiation combined therapy between 1980 and 1999. Patients ranged in age from 40-88 years, with a median of 70 years, and included 51 men and one woman. During this period, treatment was administered with different radiation devices (^{60}Co or 4MV-X ray), and 40-72 Gy (median, 60Gy) of radiation therapy ware administered. Tumor and treatment characteristics were correlated with local control at a median follow-up of 61 months (range 12-210 months). Concurrent chemotherapy was administered to 32 patient; 29 were treated with 5-FU and vitamin A (FAR), and 3 were treated with low-dose CDDP. Post treatment vocal function was examined in 37 patients. The voice was evaluated in terms of four parameters: maximum phonation time (MPT), mean air flow rate during phonation over a comfortable duration (MFR), fundamental frequency range of phonation (F0 range), and sound pressure level range of phonation (SPL range). Results：The five-year cause-specific-survival rate was 98.0%, and the local control rate was 91.8%. Three of 4 patients who had locally relapsed were administered total laryngectomy as salvage therapy. One patient was administered the tracheostomy for late complication. The actuarial laryngeal preservation rate was 92.3%. We did not find any significant relationship between local relapse and extent of disease, subglottic extension, or anterior commissure involvement. Concurrent chemotherapy was not a significant prognostic factor. Laser debulking followed by radiation therapy did not change the voice significantly except the F0 range. Conclusion: We conclude that the laser-radiation combined therapy for T2N0M0 laryngeal-glottic cancer was effective therapy for not only preservation of the voice but also for vocal function.

Research Code No.: 603.6

Key words: *Laser debulking, Radiation therapy, T2, Glottic cancer, Preservation of the larynx*

Received Jan. 11, 2002; revision accepted Feb. 13, 2002

1) Department of Radiology, School of Medicine, Kurume University
2) Department of Otolaryngology, School of Medicine, Kurume University

別刷請求先
〒830-0011　久留米市旭町67
久留米大学放射線科
鈴木　弦

はじめに

早期声門癌の生命予後は非常に良好である[1)]．そのため喉頭の機能を可能な限り温存しつつ癌巣を制御することが治療の大きな課題となっている．したがって放射線治療は第一選択として行われることが多い．しかしながらT1N0M0声門癌(以下，T1声門癌)の放射線治療による局所制御率が約90%であるのに対し，T2N0M0声門癌(以下，T2声門癌)のそれは約70%と著明に低下[2),3)]し，T2声門癌に関しては決して満足のいく治療結果とはいえないのが現状である．局所再発は後の救済手術で声を失う可能性さえあり，患者にとってきわめて深刻な問題である．1980年以降，当院においてはT2声門癌の治療成績の向上を目的とし，腫瘍の体積をレーザーで減量した後に放射線治療を行ってきており，1991年以降はこれを標準的治療法としている．当院における本治療法を用いたT2声門癌の治療成績を評価し，その有用性を検証する．

対象と方法

1980年1月から1999年12月までに当院において病理学的に扁平上皮癌と診断され初回治療としてレーザー減量術後に放射線治療が施行されたT2声門癌52症例を対象とした．症例は放射線治療開始日より最低でも1年以上の経過観察が可能であったものを対象とし，経過観察期間は12カ月から210カ月(中央値61カ月)であった．患者，腫瘍背景をTable 1に示す．性別は男性51症例と女性1症例であり，年齢は40～88歳(中央値70歳)であった．初診時の局所所見の記録をもとに腫瘍背景を評価したところ，腫瘍の声門下進展，声門上進展はそれぞれ13症例(25%)，39症例(75%)にみられた．声帯可動制限の有無については3症例が不詳であったが，可動制限が8症例(16%)にみられた．また前交連への腫瘍浸潤は31症例(60%)にみられた．レーザー減量術は喉頭微細手術下に喉頭を展開しつつCO_2レーザーを用いて腫瘍を蒸散している．当院耳鼻科においてはレーザーはあくまでも腫瘍体積の減量を目的に行っているため，術後の音声機能を考慮し，声帯靱帯を露出させないこと，ま

Table 1 Distribution of patients according to various characteristics

	No. of patients	%
Gender		
Male	51	98
Female	1	2
Extent of disease		
Supraglottic	13	25
Subglottic	39	75
Impaired cord morbility		
Yes	8	15
No	41	79
Unknown	3	6
Commissure involvement		
Yes	31	60
No	21	40
Concurrent chemotherapy		
Yes	32	62
No	20	38

た声帯が蒸散によって正常の形態となった時点で手術を終了することを基本方針としている．同様の理由で前交連部の腫瘍に対しては腫瘍表面のみを蒸散するにとどめ，積極的な蒸散は行っていない．声帯深部や前交連に残存した病巣に対しては放射線科の責任領域として照射を行っている．放射線治療は1990年3月までは^{60}Co-γ線を，それ以降は4MV-X線を用いて左右対向2門法で1回線量2Gyを照射した．照射は1日1回で，線量評価点は照射野中心で行った．1990年までの総照射線量は原則60Gyであったが，1991年以降は本治療法がT2声門癌に対する標準的治療となり，レーザー減量後に残存する腫瘍体積が大きくなることが予想されたため目標線量を70Gyに上げた．なお，減量後の照射線量は40Gyが1症例，46Gyが2症例に認められたがいずれも初期の症例であった．また，結核にて照射期間が著しく長くなった1症例(総照射期間158日)には72Gyまで照射した．残りの48症例は60～70Gyであり，全症例の総線量の中央値は60Gyであった．照射野の面積は16～54 cm^2(中央値25cm^2)で所属リンパ節を含まない狭い照射野(通常5×5cm，場合によっては6×6cmまでの大きさ)を原則としたが，声門下浸潤が顕著な症例に限っては頸部傍気管リンパ節を照射野に含めるようにした．1症例のみが4×4cmの照射野で治療されていたが，初期の症例であった．楔状フィルターはおもに頸の大きな症例を対象に26例(50%)に用いられた．顔面や頸部の固定には1993年以前はテープによる簡易固定を行っていたが，1994年からは試験的にシェルを導入し，1995年からは全例にシェルによる固定を行っており19例(36%)に用いられた．レーザー術後に比較的massが残存している割合が大きいと考えられた症例や，前交連浸潤や声門上下に広く浸潤しハイリスクと考えられる症例には積極的に抗ガン剤の併用を検討し32症例(62%)に併用した．その内訳はFAR療法(放射線治療中毎日，5FU 250mgを静注，Vitamin A 50,000単位を筋注後にRadiation)併用29症例，CDDP少量併用は3症例であった．総治療期間は30～158日(中央値48日)であった．予定の総治療期間から7日を超えて治療期間が延長した症例は13症例であり，おもな理由は急性障害が5症例で，そのうち2症例はFAR療法併用に伴う下痢であった．年末年始など国民の休日による照射の中断が3症例であった．照射期間中のラリンゴ精査による中断は2症例，ほか結核，譫妄，熱発など全身状態の不良による中断が計3症例にみられた．

本治療法による累積生存率，原病生存率および局所制御率の算出にはKaplan-Meier法を用いた．また抗ガン剤併用が局所制御率の向上に寄与するかを検討し，有意差検定にはLog-rank testを用いた．さらに一般に局所再発の危険因子といわれている腫瘍の声門下進展例，前交連浸潤例，さらに声帯可動制限例と局所再発との関連についてχ^2検定を行い評価した．

治療後の音声機能検査を37症例に行い得たので，治療後のQOLの評価として声の質についても検討を行った．検査は最大発声持続時間 maximum phonation time(MPT)(正常値：10～15 sec以上)，平均呼気流率 mean air flow rate during phonation over a comfortable duration (MFR)(正常値：60～80 ml/sec以上，200～250 ml/sec以下)，基本周波数変動率fundamental frequency range of phonation(F0 range)(正常値：18～24semitone)，声の強さ域sound pressure level range of phonation(SPL range)(正常値：23～28dB)の併せて4項目について行い，それぞれの項目の平均値について過去に報告された正常値[4]をもとに比較検討した．

結　果

治療終了時の一次効果は全例においてCRであった．再発は6症例にみられた．再発様式は局所再発が4症例と最も多く，リンパ節再発＋遠隔転移，遠隔転移のみが各1症例であった．遠隔転移はいずれも肺であった．5年局所制御率は91.8%で，5年以降の再発はみられなかった(Fig. 1)．局所再発した4症例のうち3症例が救済治療として喉頭全摘術が行われ，晩期障害で気管切開を行った1症例と併せると喉頭温存率は92.3%であった．なお救済手術が行われた4症例では，最短11カ月から最長16年5カ月の間いずれも再発を認めていない．原疾患での死亡例は遠隔転移を来した2症例のみであった．5年累積粗生存率は80.3%で，5年原病生存率は98.0%であった(Fig. 1)．

抗ガン剤併用の有無による局所制御率を比較した(Fig. 2)．検討症例数が十分とはいえず一概に評価はできないと思われるが，抗ガン剤併用の5年局所制御率は92.8%で，非併用のそれは90.0%であり，抗ガン剤併用は局所制御率の向上に寄与しているとはいえなかった($p = 0.61$)．局所再発と初診時の腫瘍の占拠部位，声帯可動制限の有無の関連性につき検定を行ったが，腫瘍の局在部位，声帯可動制限の有無と局所制御との間に関連は見出せなかった(Table 2)．

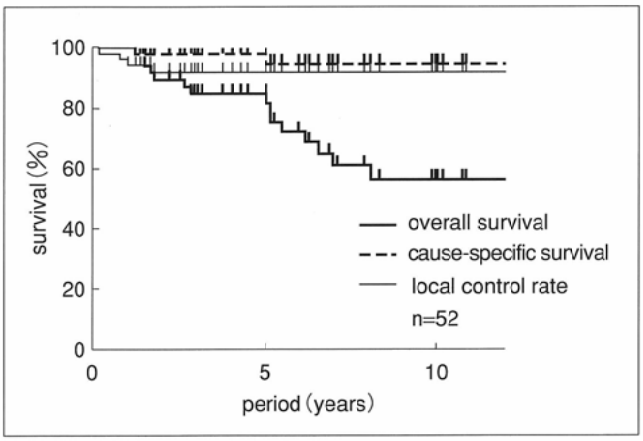

Fig. 1　Survival and local control. The 5-year overall survival was 80.3%, and the 5-year cause specific survival was 98.0%. The 5-year local control rate was 91.8%.

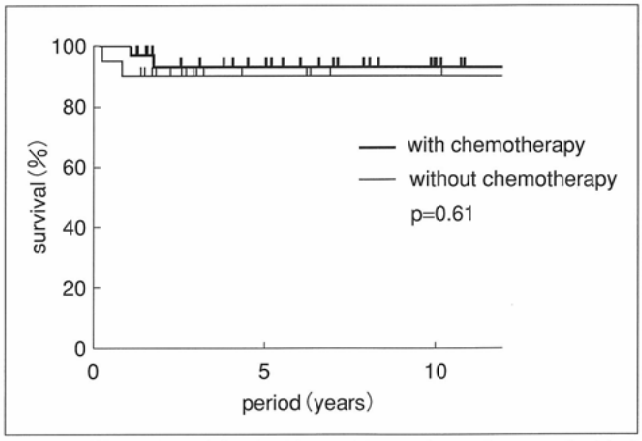

Fig. 2　Effect of combined with or without chemotherapy devided into quartiles on local control. Treatment combined with chemotherapy showed no statistically significant ($p = 0.61$).

Table 2　Local failure according to various characteristics

	(+)	(−)
Subglottic extension	1/13 (7.7%)	3/39 (7.7%)
Supraglottic extension	3/39 (7.7%)	1/13 (7.7%)
Anterior commissure involvement	3/31 (9.7%)	1/21 (4.8%)
Impaired cord mobility	0/8 (0%)	4/41 (9.8%)

Table 3　Post-treatment vocal function in comparison to normal range

	MPT (sec)	MFR (ml/sec)	F0 range (semitone)	SPL range (dB)
normal range	10-15<	60-80< <200-250	18-24	23-28
vocal function of 37 patients	16.8±9.1	238.2±136.2	15.3±6.5	26.4±8.7

有害事象については，急性障害は前述のごとく5症例(9.6%)にみられ，そのうち4症例に抗ガン剤が併用されていた．晩期障害についてはGrade 3以上の障害が3症例(5.8%)にみられ，重症喉頭粘膜炎(Grade 3)2症例と喉頭壊死(Grade 4)が1症例であった．重症喉頭粘膜炎を発症した1症例は入院にて保存的治療を行い軽快し，1症例は喉頭の狭窄が強く気管切開を行った．喉頭壊死を来した症例は喉頭部分切除が行われた．この3症例中2症例に抗ガン剤が併用されていた．なおレーザー減量術併用放射線治療後の音声機能については検討した各項目とも多少のばらつきがあるものの，基本周波数変動率を除く，最大発声持続時間，平均呼気流率，声の強さ域の3項目はいずれも正常範囲であった(Table 3)．

考　察

早期声門癌に対する初期治療として放射線治療が第一選択されることに異論はないところである．しかし放射線治療が施行されたT2声門癌の約3割の症例に局所再発がみられ[2),3)]，それらの多くは後の救済手術によって命と引き替えに声を失うことを受け入れなくてはならない．声は社会生活を営むうえで最も基本的なコミュニケーションの手段であり，これを奪われることによる患者の落胆と不安は計り知れないものである．このような背景からT2声門癌の治療方針については依然再考の余地があることはいうまでもない．T2声門癌がT1声門癌に比較して治療成績が不良となる原因のひとつに腫瘍体積があるものと考えられる．そこで1991年4月以降，われわれの施設では声門癌に対してレーザーで腫瘍体積を減量した後に放射線治療を行うことを標準的治療としている．それまでに行われていた症例を併せて今回検討したところT2声門癌でも5年局所制御率は91.8%，喉頭温存率は94.2%とおおむね満足できる結果が得られた．Table 4に欧米と日本の代表的施設におけるT2声門癌の放射線治療成績[2),3)]を示す．症例数が十分とはいえず

Table 4 Results of radiation therapy of T2N0M0 laryngealglottic cancer

Investigation	No. of patients	local control (%)
Princess Margaret	224	69
MD Andarson	275	74
Univ. of Maryland	34	88
Univ. of California	42	52
Univ. of Florida	120	75
JASTRO (Inoue)	211	72
Univ. of Kurume	52	92

単純な比較はできないが，今回われわれが報告した治療成績はこれらに十分匹敵し，凌ぎ得る結果であった．局所制御不良因子のひとつに挙げられる腫瘍体積[5),8),11)]をレーザーで減量した後に放射線治療を行うわれわれの基本方針は，治療成績の向上を考えるうえできわめて合理性があると思われ，今回報告した良好な治療成績がそれを裏付けていると思われる．

今回の検討対象となった同時期にわれわれの施設において手術単独で治療されたT2声門癌は36例であった．治療方針の決定については1990年以前は耳鼻科医の主導のもとで行われてきたが，それ以降は，まず手術と放射線治療の長所，短所を患者によく説明し，治療後の喉頭のサンプルを患者自身に見せ，音声を聞かせて患者自身に選択させている．その結果，初回治療に手術が選択され喉頭全摘術が施行された症例は8例で，また術後再発の救済手術で喉頭全摘術が施行された症例は5例であった．これらを併せて喉頭温存率は64%(23/36)であった．

以上，手術単独群の治療成績と比較しても本治療法の有用性は明白と思われ，QOLの向上に著しく寄与しているといえる．早期声門癌における予後因子としては近年，T因子，腫瘍体積のほかに前交連浸潤，腫瘍形態，PS，血清ヘモグロビン値，総治療期間などの因子が挙げられている[6)-11)]．腫瘍が前交連に浸潤すると前連合靭を介して容易に前方の甲状腺軟骨に進入することが指摘されており[12)]，また上下方向へ進展する拠点のひとつとも考えられており[13)]，解剖学的に腫瘍の浸潤に弱い部位であることが示唆される．しかし今回のわれわれの検討では前交連への腫瘍進展については局所再発と関連性が見出せなかった．またT2声門癌の予後不良因子に限っては声門下進展，声帯可動制限が局所制御を阻む因子であることが強調されているが，これらについても同様に再発と関連はなかった．この理由のひとつとして1990年以前の症例においては，いわゆる喉頭室癌や，サイズの大きな腫瘍に対しては外科的切除に根治を委ねていたため[1)]，レーザー減量後に放射線治療が行われるT2症例は比較的小さなものが対象となっていたことも影響しているのかもしれない．しかし照射前の腫瘍体積の減量がこれらハイリスク症例に対して奏功している可能性は十分にあると考えられる．1991年以降，本治療法はT2声門癌に対して標準的に行われるようになり，総線量も60Gyから70Gyに上げた．このことがどれほど癌の制御に寄与したかは分からないが，少なくともこれによって副作用が増加したという事実はなく，今回示した良好な治療成績をみる限り，現時点においては70Gyの総線量が望ましいと考えている．またわれわれの施設では治療前ならびに治療中に耳鼻科医と放射線科医の両方が最低でも週2回の合同カンファランスを行い，一緒に患者を診察し，最良の治療方針を決定するようになった．そして初診時の所見のみならず喉頭微細手術やレーザー減量術の際の術中所見も考慮に入れつつ，前交連を主座とする腫瘍や声門上下に広く進展した腫瘍など局所制御が困難と思われるハイリスクな症例に対しては積極的に抗ガン剤の併用を行ってきた．耳鼻科と放射線科とのチームによる声門癌治療の概要とその有用性は既に報告したが[1)]，これらも治療成績の向上に大きく寄与した一因と考えている．今回われわれの検討では抗ガン剤が局所制御の向上に寄与しているとはいえなかったが，ハイリスク症例群に対して好んで併用された結果かもしれない．頭頸部扁平上皮癌に対する放射線と抗ガン剤の併用は臓器温存率を向上させることが示されており[14)]，したがって今後もハイリスク症例に対しては積極的に併用していくべきと考えている．

治療において何よりも優先すべきことは癌の根治であることはいうまでもなく，そのうえで次に優先すべきことは患者のQOLである．声門癌の治療後の音声機能は患者のQOLを考えるうえできわめて重要である．レーザー切除後の音声障害は放射線治療後のそれに比べて大きいことが報告されている[15)-17)]．われわれの施設ではレーザーで減量を行う際に声帯が正常の形態となった時点で減量術を終了し，また前交連部の腫瘍に対しては術後のweb形成を最小限とするため，腫瘍の表面のみを蒸散することとしている．これによってT1声門癌の検討では治療後の音声は放射線単独治療後のそれよりやや悪いものの正常程度にまで回復することを確認している[16),17)]．今回の検討結果よりT2声門癌に対しても決して癌の根治性を全く損なうことなく，日常生活に支障がない程度にまで音声を保存できることが分かった．患者の声の質に対する価値観は千差万別ではあるが，われわれは高い根治性を目指した故の軽微な音声機能の低下は許容され得る範囲と考えている．今回の検討では，治療後の音声については基本周波数変動率のみが正常値以下であったが，外来で診察を行う限りはほとんどの患者が治療後の自身の声質に満足し，われわれ医療従事者も健常人とほとんど遜色のない程度に音声が保存されていることを実感している．

有害事象については抗ガン剤を約6割に併用しているにもかかわらず，Grade 3以上の晩期障害が5.8%と過去に報告されたものと同等であり[18)]，本治療法は安全かつ有効な治療手段と思われる．FAR療法による急性障害が2例に認められ治療期間の延長を余儀なくされたため，1994年以降

は抗ガン剤併用は少量CDDPを用いて行っており，以降は抗ガン剤併用例において治療の中断を要する急性障害は認められていない．

近年，加速多分割照射や多分割照射は治療成績の向上において新たな突破口として期待されている[19),20)]．全身状態が悪くレーザー減量術が併用できない症例や照射中の定期診察にて腫瘍の縮小効果が芳しくない症例，あるいは何らかの事情で治療期間が遅延した，あるいは遅延する可能性のある症例に対しては，さらなる根治性の向上を目指して今後積極的に行っていこうと考えている．

結　語

1. レーザー減量術放射線療法を行ったT2N0M0声門癌症例52例の治療成績を報告した．
2. ハイリスク症例に対しては抗ガン剤を積極的に併用し，5年累積粗生存率は80.3%，5年原病生存率は98.0%，5年局所制御率は91.8%，喉頭温存率は92.3%であった．
3. 音声機能や有害事象の点を考慮しても，本治療法はT2N0M0声門癌に対し有用と考えられた．

文　献

1) 早渕尚文，小島和行，戸田幸博，他：チーム医療による喉頭癌の治療とその成績－2．声門部喉頭癌について－．日放腫会誌 12：29–36，2000
2) Medenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, et al: Larynx.Perez CA, Brady LW ed: Principles and practice of Radiation Oncology. 3rd ed. 1069–1093, 1997, Lippincott, Philadelphia.
3) 井上俊彦，三橋紀之，茶谷正史，他：頭頚部癌(喉頭，上・中・下咽頭)の治療成績．日放腫会誌 10(Suppl 2)：4–10，1998
4) 田中信三，日比正史，平野　実：発声機能検査．耳喉頭頸 65(11)：187–195，1993
5) Dubben HH, Thames HD, Beck-Bornholdt HP: Tumor volume: a basic specific response predictor in radiotherapy. Radiothel. Oncol 47: 167–174, 1998
6) Franchin G, Emilio M, Gobitti C, et al: Radiation treatment of glottic squamous cell carcinoma, stage I and II: Analysis of factors affecting prognosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40: 541–548, 1998
7) Marshak G, Brenner B, Shvero J, et al: Prognostic factors for local control of early glottic cancer: The Rabin medical center retrospective study on 207 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43: 1009–1013, 1999
8) Warde P, O'Sullivan B, Bristow RG, et al: T1/T2 glottic cancer managed by external beam radiotherapy: The influence of pretreatment hemoglobin on local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41: 347–353, 1998
9) Hirota S, Soejima T, Obayashi K, et al: Radiotherapy of T1 and T2 glottic cancer: Analysis of anterior comissure involvement. Radiat med 14: 297–302, 1996
10) Van der Voet JCM, Keus RB, Hart AAM, et al: The impact of treatment time and smoking on local control and complications in T1 glottic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 42: 247–255, 1998
11) Narayana A, Vaughan ATM, Kathria S, et al: P53 overexpression is associated with bulky tumor and poor local control in T1 glottic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46: 21–26, 2000
12) 森　茂樹，岩田重信，高須昭彦，他：前交連病変を有する声門癌症例の臨床的検討．耳鼻臨床　補 65：133–140，1993
13) 茶谷正史：喉頭．平岡真寛，笹井啓資，井上俊彦編：放射線治療マニュアル，219–230，2001，中外医学社，東京
14) 羽藤直人，湯本英二，兵藤政光，他：頭頚部扁平上皮癌に対する少量Cisplatin連日投与と放射線併用療法．癌と化学療法 25(10)：1533–1537，1998
15) 丘村　熙，佐々木裕美，湯本英二：声帯レーザー手術後の発生機能．耳鼻 29：904–908，1983
16) 藤浦仁美：喉頭癌に対する喉頭保存治療後の音声に関する研究．耳鼻臨床　補 93：1–21，1997
17) 森　一功，三保木美子，中島　格，他：音声機能を考慮したレーザー併用の喉頭癌放射線治療．喉頭 9：145–149，1997
18) Howell-Burnke D, Peters LJ, Goepfelt H, et al: T2 glottic cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 116: 830–835, 1990
19) Sugawara T, Nakazawa M, Ohgawara K, et al: The effect of overall treatment time on locoregional tumor control in patients with glottic cancer. 日放腫会誌 8：293–301，1996
20) 喜多みどり：頭頚部腫瘍における多分割照射法．頭頚部腫瘍 22：522–527，1996