



Title	M0例声門部及び声門上部喉頭癌に対する放射線治療成績
Author(s)	増永, 慎一郎; 小野, 公二; 筒井, 一成 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(2), p. 139-145
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15354
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

M0例声門部及び声門上部喉頭癌に対する放射線治療成績

京都大学医学部放射線医学教室（指導：阿部光幸教授）

増永慎一郎 小野 公二 筒井 一成 阿部 光幸

（平成元年7月13日受付）

（平成元年8月24日最終原稿受付）

Clinical Results of Conventional Fractionation Radiotherapy for Glottic and Supraglottic Laryngeal Cancers —The Usefulness of Hyperfractionation for These Cancers—

Shin-ichiro Masunaga, Koji Ono, Kazushige Tsutsui and Mitsuyuki Abe

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. Mitsuyuki Abe)

Research Code No. : 603

Key Words : Laryngeal cancer, Conventional fractionation,
Hyperfractionation

Ninety patients with glottic and eighteen patients with supraglottic laryngeal cancer (anyN, M0) were treated by conventional fractionation radiotherapy between July, 1963 and August, 1988. Tumor control and cause specific survival were evaluated according to tumor location (glottic or supraglottic) and tumor size (T1, T2, T3, or T4). As a result, the steepness of dose-response curve for the tumor control in T1-2 glottic and T2 supraglottic tumors was more slanting upwards than that in other laryngeal tumors, and the patients whose tumors were irradiated at larger doses had a tendency to survive longer. These results suggested that T1-2 glottic and T2 supraglottic laryngeal tumors can have a good application for hyperfractionation radiotherapy which is a radiation therapy with multiple fractions per day with a small fraction size and with which tumors can receive larger radiation doses than with conventional fractionation radiotherapy. Five patients with glottic or supraglottic tumors treated by hyperfractionation radiotherapy obtained CR, and now show no recurrence. We are going to investigate the usefulness of hyperfractionation radiotherapy after treating more patients with Twice-A-Day fractionation radiotherapy.

はじめに

これまで喉頭癌の早期例に対する初回治療として放射線治療または外科治療（部分切除、全摘術）が施行され、共に比較的高い治癒率を得てきた。しかし、喉頭全摘術には、音声言語の消失という深刻な問題を伴い、治療の流れは機能保全の方向に向かっている^{1,2)}。この観点に立って、最近では1日多分割照射法を採用し照射総線量を増加させた放射線治療によって、できるだけ喉頭機能を温

存し腫瘍制御率を向上させようとする報告も認めている³⁾。

今回、我々は、M0例の声門部及び声門上部喉頭癌に対し、初回治療として、1回1.5～2.0Gy、週5回の通常分割法による放射線治療が施行された症例について、その成績を局所制御と遠隔成績に關して分析し、同疾患に対する1日多分割照射法による照射総線量の増加の意義について考察したので報告する。

対 象

1963年7月より1988年8月まで、京都大学医学部放射線科にて、初回治療として放射線治療が施行されたM0例の声門部及び声門上部喉頭癌108例を対象とした。その内訳は、声門部癌90例(T1: 62例, T2: 21例, T3: 7例), 声門上部癌18例(T2: 5例, T3: 7例, T4: 6例)であり、患者の年齢は、26歳~86歳(平均: 65.3歳), 男性101名, 女性7名であった。腫瘍の組織型は、生検の結果いずれも扁平上皮癌であった。なお、全症例のTN分類は、Table. 1に示した。

Table 1 TN distribution

	Glottic			Supraglottic			94
	T1	T2	T3	T2	T3	T4	
N0	61	20	3	3	4	3	94
N1	1			3	2	1	7
N2		1	1		1	1	4
N3					1	2	3
	62	21	7	5	7	6	108

放射線治療は、 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線(STD=80cm)にて症例毎に病変の原発部位及び所属リンパ節転移のあ

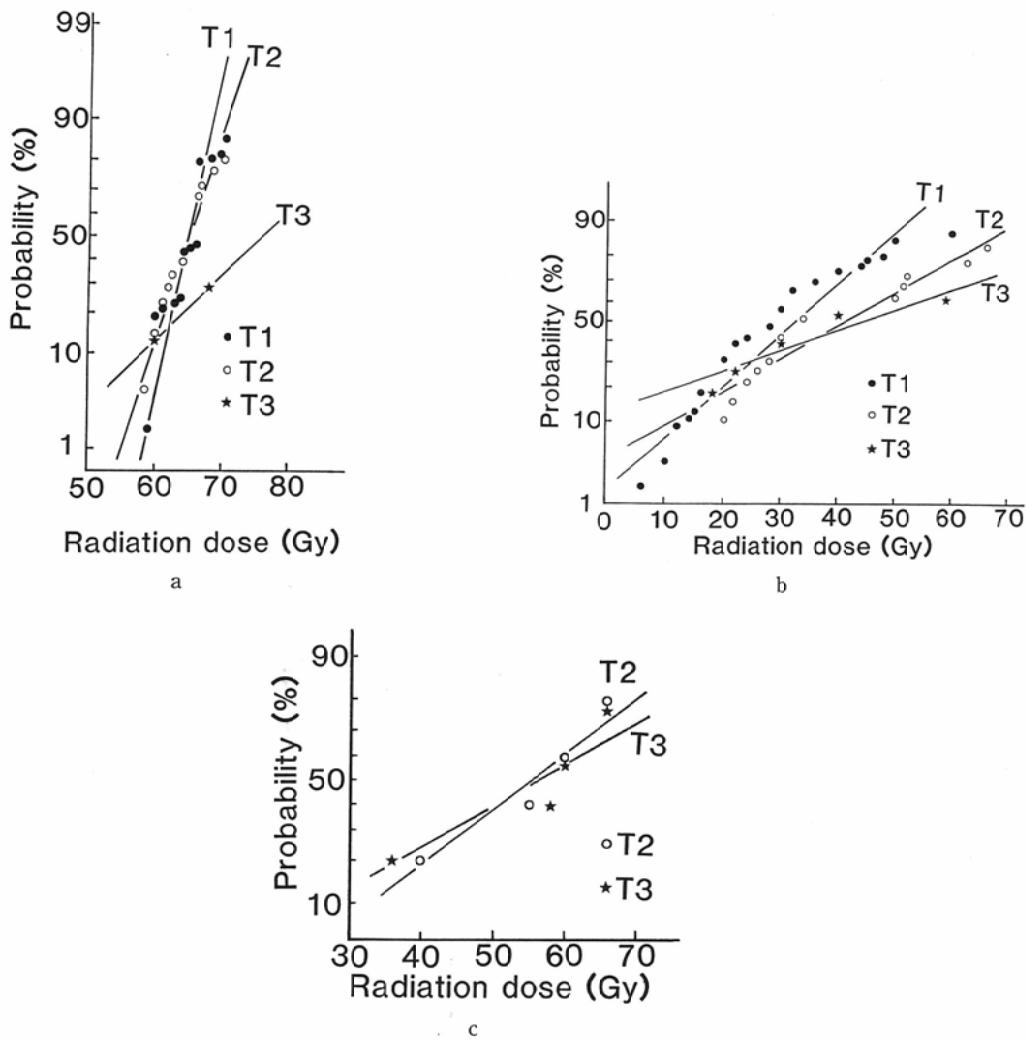


Fig. 1 The dose-response curve for the tumor control (a), disappearance of hoarseness (b) and movability of vocal cord (c) of glottic laryngeal tumors

る場合は転移リンパ節をも含め最善の線量分布が得られるように、かつ患者頸部の外輪郭の大きさに応じて、適宜、15度または30度の wedge filter を使い分けるか、またはこれを用いせず、主に左右対向 2 門によって、1 回 1.5~2.0 Gy (1.5 Gy : 2 名, 1.6~1.7 Gy : 1 名, 1.8~2.0 Gy : 105 名)、週 5 回の通常分割法により、声門部癌に対しては 47.8~70.0 Gy (mean = 63.6 Gy), 声門上部癌に対しては 54.7~71.0 Gy (mean = 63.6 Gy) の総線量を照射した。

原発巣と所属リンパ節転移を同じ照射野に含めた N1~3 症例を含むため、照射野に関しては、声門部癌 : 16~99 cm² (mean = 29.6 cm²), 声門上部癌 : 24~208 cm² (mean = 55.3 cm²) とやや広めとなつた。

方 法

1989年 5月末日までの経過観察において（最短経過観察期間は 9 カ月）局所再発を来さなかつた症例を局所制御されたとみなし、横軸に照射総線量、縦軸に局所制御率をとり図示した (Fig. 1(a), Fig. 2(a))。さらに声門部癌に関しては治療前に、嗄声のあった症例 (T1 : 58 例, T2 : 20 例, T3 : 6 例), 声帯運動が正常ではなかった症例 (T2 : 4 例, T3 : 6 例) について、放射線治療中に初めて嗄声が消失、または声帯運動が正常化するのに要した線量を横軸に、縦軸には対象となった全症例に対する嗄声消失、または声帯運動の正常化した

症例の割合をとり、T 分類別に図示した (Fig. 1(b), (c))。声門上部癌については放射線治療中に初めて腫瘍が消失するのに要した線量を横軸に、縦軸には全症例に対する腫瘍の消失した症例の割合をとり、T 分類別に図示した (Fig. 2(b))。なお、これらの線量効果曲線は、全て正規確率紙にプロットしたため、通常のシグモイド曲線は直線で表されている。

生存率については、それまでの局所制御失敗例の反省に基づき照射線量の増加に耐え得ると判断された症例に対し総線量を 10% 前後増加させる事とし、さらに当院にて診断時に鼻咽頭ファイバースコープが使用され始め TNM 分類がより正確になったと考えられる 1980 年以降と、それ以前、即ちファイバースコープ未使用の 1979 年以前とに分け、原疾患による死亡例のみを死亡と見なし、他疾患による死亡例をその時点での消息不明例と考える cause specific survival を部位別、T 分類別に算出し比較検討を加えた。同時に、この二つの期間の間で、各症例に加わった照射総線量の平均値を、部位別、T 分類別に比較検討した。

なお、TNM 分類は 1978 年 UICC 病期分類に従つた。

結 果

1. 線量効果曲線について

声門部癌の局所制御曲線に関しては、T1 及び T2 の傾斜は T3 よりかなり急峻で、嗄声消失及び

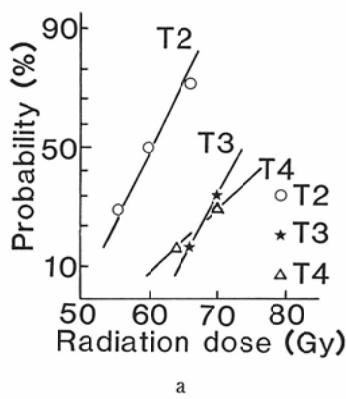
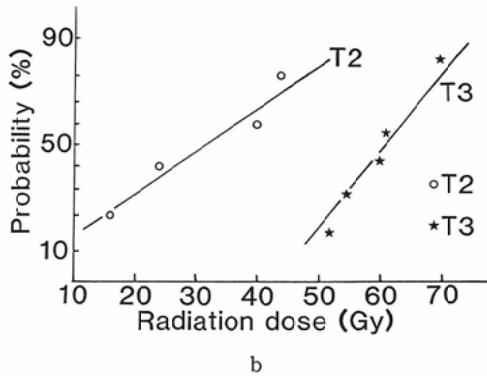


Fig. 2 The dose-response curve for the tumor control (a) and disappearance of tumor (b) of supraglottic laryngeal tumors



声帯運動の正常化についての線量効果曲線に関しては、T1T2T3の順に傾斜が緩やかになった(Fig. 1(a)~(c))。

声門上部癌の局所制御曲線では、T2はT3やT4に比べ傾斜が急峻で、さらに全体に低線量側にあった。腫瘍消失についての線量効果曲線では、T2がT3よりかなり低線量側にあったが、傾斜はT3の方がやや急峻であった (Fig. 2(a), (b))。

2. 生存率について

声門部癌及び声門上部癌共に、何れのT分類群においても、cause specific survivalは、1980年以降の方が1979年以前よりも高いか、ほぼ等しかった(声門部癌T1群では、統計的な有意差を持って1980年以降が1979年以前より高かった: $p=0.02$) (Fig. 3, 4)。なお原疾患による死亡例の内訳は、局所制御の失敗: 6例、リンパ節制御の失敗: 11例、遠隔転移死: 1例であった。

3. 照射総線量について

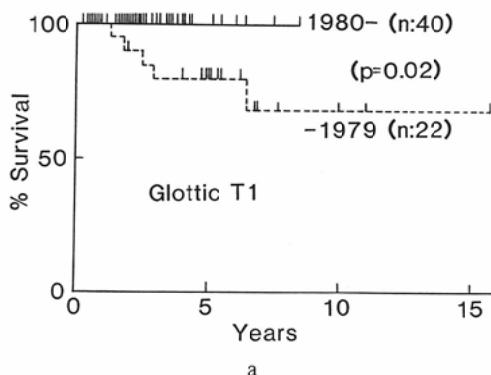
各症例を1979年以前と1980年以降とに分け、更に、部位別、T分類別に照射総線量の平均値を算出すると、何れの群においても1980年以降の方が大きい傾向があった(声門部癌T2群では、有意差を持って大きかった: $p=0.03$) (Table 2)。一回線量及び全治療日数については、この二つの期間の間に一定の変化が認められず、部位別、T分類別毎に様々な変化を認めた。

4. 放射線障害について

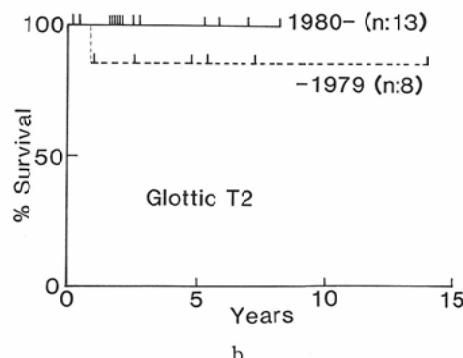
対象となった108例の全てについて、正常粘膜反応等の早期障害は、照射終了と共に急速に改善し、軟骨壊死、長期間持続する浮腫、潰瘍形成等の重篤な晚期障害も認めなかった。

考 察

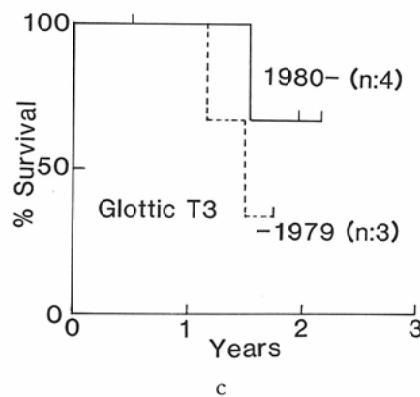
従来の通常分割法による声門部及び声門上部喉頭癌に対する根治的放射線治療は、1日1回、1



a



b



c

Fig. 3 Cause specific survival for T1 (a), T2 (b) and T3 (c) glottic laryngeal cancer according to radiotherapy period

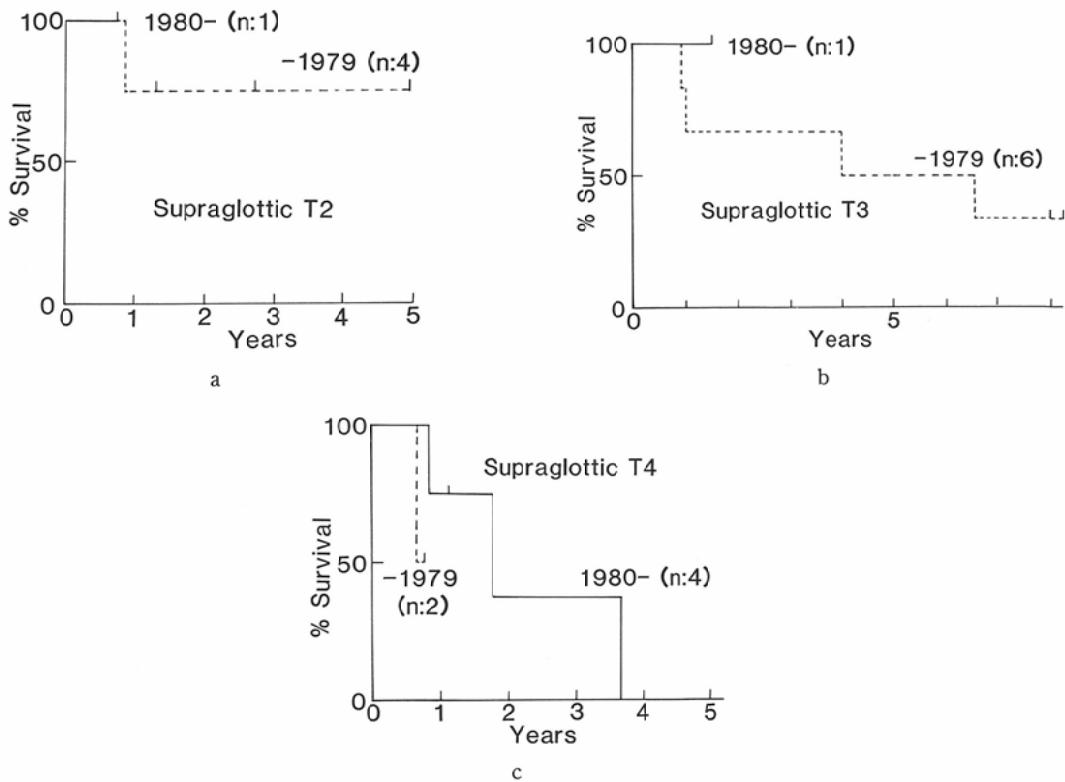


Fig. 4 Cause specific survival for T2 (a), T3 (b) and T4 (c) supraglottic laryngeal cancer according to radiotherapy period

Table 2 Average of total dose (Gy)

Tumor	-1979	1980-	p value
Glottic			
T1	62.1±5.8* (n=22)	64.7±2.0 (n=40)	N.S.+
T2	62.2±2.9 (n= 8)	65.4±2.9 (n=13)	0.03
T3	59.3±0.9 (n= 3)	62.2±3.4 (n= 4)	N.S.
Supraglottic			
T2	61.4±5.3 (n= 4)	66.0 (n= 1)	N.S.
T3	62.0±6.1 (n= 6)	66.0 (n= 1)	N.S.
T4	65.0±5.0 (n= 2)	66.3±4.5 (n= 4)	N.S.

*: mean±s.d., +N.S.: not significant

回1.8~2.4Gy, 週4~5回, 合計5~7週, 20~35分割で行われてきた。この方法によると腫瘍制御, 正常組織障害とも明かな差がない事は良く知られている。ところが、分割回数を少なくした根治的

放射線治療の場合は、晚期障害のために治療可能比が減少し、その有用性には問題があった。

同じ通常分割法による治療成績を基にした今回の我々の分析結果では、声門部及び声門上部喉頭癌の何れのT分類群に対しても、照射総線量のわずかな增加が、生存率(cause specific survival)を改善する傾向が示唆された。さらに、線量効果曲線を用いた局所制御等についての分析結果は、T3声門部癌よりT1及びT2声門部癌, T3及びT4声門上部癌よりT2声門上部癌において、照射総線量の増加によって腫瘍制御率等のより大きな向上が得られるかまたは線量効果曲線において多くの症例を制御しえる範囲に移動させ得る事実を示している。

ヒト腫瘍では腫瘍の部位、進行度によりdose-response curveの傾斜は異なるとされ⁴⁾、Thamesらは、声門上部癌は咽頭癌に比べ、また同じ舌根部癌でもT1~2はT3~4に比べdose-response curve

の傾斜が急峻であることを示している⁴⁾。また、Fowler は、dose-response curve の文献的考察により equivalent dose における腫瘍線量 10% 増加が局所制御率をどの程度向上させうるかを検討し、小さいもので 5~6%，大きいもので 30% 程度の向上が得られる事を示した⁵⁾。しかし、総線量の増加は腫瘍制御率の向上と共に、正常組織の後障害の増加を招来する危険がある。この危険を回避するためには腫瘍病巣に限局した領域に線量を集中することが必要であり、プラグピークを有する荷電重粒子線による照射が理想である。しかし、これには大型の加速器を必要とするため一般的ではない。

一方、急峻な線量効果曲線を有する腫瘍は一般的に放射線感受性が高く、LQ モデルで解析したときの α/β 比は大きいと考えられる。こうした腫瘍では放射線損傷からの回復が小さいため、一回線量を減らし、分割回数を増加させても抗腫瘍効果の減少は小さい。正常組織の晚期障害に関与する細胞の α/β 比は小さいと考えられており、放射線損傷から回復が大きいので、分割回数を増加させる事により、総線量の増加に伴う後障害增加の危険を回避し得る。こうした放射線生物学的視点から 1 日多分割照射法(hyperfractionation)が注目されている^{4)6)~9)}。具体的には、1 回 1.1~1.6 Gy, 4 時間以上の間隔で 1 日 2~3 回、総線量 60~80 Gy が照射される。1 日多分割照射法は生物学的根拠に立脚するため、多くの施設で適応が可能で、事実、Moerz, Wang, Parsons, ら及び EORTC も頭頸部領域の腫瘍に対する 1 日多分割照射法の有効性を示し、その中でも T1~2 腫瘍に対する局所制御率が従来法に比べて特に良好である事を示している^{10)~13)}。今回の我々の結果も、局所制御率の線量効果曲線の分析結果より、T1~2 声門部癌及び T2 声門上部癌が、T3 声門部癌及び T3~4 声門上部癌よりも照射総線量の増加によってより大きな局所制御を得る可能性が高く、生存率についての分析も照射総線量のわずかな増加がその改善につながる可能性を示唆した。従って、今回の我々の対象の中では T1~2 声門部癌と T2 声門上部癌が、正常組織の後障害の増加を押え局所制御率と

Table 3 Patients treated with hyperfractionation

Glottic T1N0M0	cobalt-60 gamma-ray, 5cm × 5cm, wedge : 15°, 1.2Gy × 2/day, total = 74.4Gy/50days, CR, no recurrence
Glottic T2N0MX	cobalt-60 gamma-ray, 5cm × 5cm, wedge : 15°, 1.2Gy × 2/day, total = 74.4Gy/43days, CR, no recurrence
Supragl. T1N0M0	cobalt-60 gamma-ray, 12cm × 12cm, wedge : 15°, 1.5Gy × 2/day, total = 60Gy/38days, CR, no recurrence
Supragl. T1N0M0	cobalt-60 gamma-ray, 11cm × 11cm, wedge : 15°, 1.2Gy × 2/day, total = 75.6Gy/44days, CR, no recurrence
Supragl. T2N0MX	cobalt-60 gamma-ray, 7cm × 6cm, wedge : 15°, 1.5Gy × 2/day, total = 66Gy/30days, CR, no recurrence

生存率の改善のために 1 回線量を小さくして照射総線量を増加させる 1 日多分割照射法の最も良い適応となるものと考えられた。事実、我々の施設においても、症例数が少なく経過観察期間も短いが、1 日多分割照射法が施行された症例には再発を認めず局所制御が得られている (Table 3)。

まとめ

我々は、1963 年 7 月より 1988 年 8 月までの声門部及び声門上部喉頭癌症例に対する通常分割法による放射線治療成績を局所制御と遠隔成績について分析した。その結果、T1~2 声門部癌及び T2 声門上部癌の線量効果曲線の傾斜が急峻で、さらに、全症例とも部位別、T 分類別に分析すると、照射総線量の増加が生存率 (cause specific survival) の改善につながる傾向を示した。また症例数は少ないが、1 日多分割照射法によって治療された症例には今まで局所再発を認めていない。これらの事実は、T1~2 声門部癌及び T2 声門上部癌が、1 回線量を減少させ腫瘍への照射線量を増加させ同時に正常組織の後障害の出現を回避し得る多分割照射法の良い適応となる可能性を示唆した。

文 献

- 1) 森田 守, 佐藤靖雄, 高橋広臣, 他: 喉頭癌の放射線療法—初治療として根治照射を行った 239 例の検討—, 癌の臨床, 21: 373~380, 1975
- 2) 林繁次郎, 森田皓三, 河辺義孝, 他: 喉頭癌の放射線治療成績, 癌の臨床, 24: 11~17, 1978
- 3) Thames HD, Peters LJ, Spanos W, et al: Dose response of squamous cell carcinomas in

- the upper respiratory and digestive tracts. Br J Cancer (Suppl IV) 41 : 35—38, 1980
- 4) Thames HD, Withers HR, Peters LJ, et al : Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation : Implications for dose-survival relationships. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8 : 219—226, 1982
- 5) Fowler JF : Potential for increasing the differential response between tumors and normal tissues : Can proliferation rate be used? Int J Radiat Oncol Biol Phys 12 : 641—645, 1985
- 6) Thames HD, Peters LJ, Withers HR, et al : Accelerated fractionation vs hyperfractionation : Rationales for several treatments per day. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9 : 127—138, 1983
- 7) Withers HR : Biologic basis for altered fractionation schemes. Cancer 55 : 2086—2095, 1985
- 8) Withers HR : Some changes in concepts of dose fractionation over 20 years. Front Radiat Ther Onc 22 : 1—13, 1988
- 9) Fowler JF : Low doses per fraction in radiotherapy : A definition for “flexure dose”. Br J Radiol 56 : 599—601, 1983
- 10) Moez RT, Fletcher GH, Peters LJ, et al : Twice-A-Day fractionation scheme for advanced head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10 : 831—836, 1984
- 11) Wang CC : Hyperfractionation : Twice-A-Day radiotherapy : Experience with 800 cases of head and neck cancer. Head Neck Oncol 299—304, 1986
- 12) Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ, et al : Hyperfractionation for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14 : 649—658, 1988
- 13) Horiot JC, van der Bogaert W, Ang KK, et al : European organization for research on treatment of cancer trial susing radiotherapy with multiple fractions per day. Front Radiat Ther Onc vol 22, p149—161, Karger Bazel, 1988