



Title	組織内照射によるN0舌癌の治療成績と潜在性頸部リンパ節転移に対する治療法の検討
Author(s)	辻野, 佳世子; 押谷, 高志; 久島, 健之 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1991, 51(6), p. 671-677
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/16818">https://hdl.handle.net/11094/16818</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 組織内照射による N0舌癌の治療成績と潜在性

### 頸部リンパ節転移に対する治療法の検討

兵庫県立成人病センター放射線科

辻野佳世子	押谷 高志	久島 健之	三枝智恵子
広田佐栄子	小河 幹治	丸田 力	池田 幸央
上田 英二	末松 徹	大林加代子	高田 佳木
石田 輝子	吉田 岳雄	榎林 勇	木村 修治

(平成2年7月19日受付)

(平成2年9月28日最終原稿受付)

### Clinical Results of N0 Tongue Cancer Treated with Interstitial Brachytherapy and Management of Occult Cervical Node Metastases

Kayoko Tsujino, Takashi Oshitani, Takeyuki Kushima, Chieko Mieda, Saeko Hirota,  
Kanji Ogawa, Tsutomu Maruta, Yukio Ikeda, Eiji Ueda, Toru Suematsu,  
Kayoko Obayashi, Yoshiki Takada, Teruko Ishida, Mineo Yoshida,  
Isamu Narabayashi and Syuji Kimura  
Department of Radiology, Hyogo Medical Center for Adults

---

Research Code No. : 603

---

Key Words : *Interstitial brachytherapy,  
Cervical node metastasis, Tongue cancer,  
Prophylactic neck irradiation, Chemotherapy*

---

One hundred patients with T1-2N0 squamous cell carcinoma of the oral tongue were treated with interstitial brachytherapy at the Hyogo Medical Center for Adults between 1962 and 1983. These patients were followed for more than two years. The cumulative five-year survival rate was 89% in T1N0 and 66% in T2N0. The relapse-free survival rate was 88% in T1N0 and 51% in T2N0. The two-year local control rate in the primary site was 100% in T1N0 and 73% in T2N0. Cervical node metastases developed in 41% (T1N0: 33%, T2N0: 43%) of the patients. The five-year survival rate of the patients with subsequent cervical node metastases was 42%, while that of patients without subsequent cervical node metastases was 92% ( $p < 0.001$ ). Twenty-seven patients also received prophylactic neck irradiation (average dose: 33.8 Gy). In patients treated with prophylactic neck irradiation, the rate of subsequent cervical node metastases was 37% and the cumulative five-year survival rate was 62%. In the patients without prophylactic neck irradiation, these figures were 41% and 73%, respectively. There was no statistically significant difference between the two groups.

Between 1984 and 1986, 28 patients with T1-2 N0 squamous cell carcinoma of the oral tongue were treated with interstitial brachytherapy. These patients were prospectively examined for the ability of chemotherapy to prevent the development of cervical node metastasis. In 13 patients treated with chemotherapy (CDDP 80 mg/m<sup>2</sup> + PEP 6 mg/m<sup>2</sup> × 5 days), the two-year local control rate was 90%, the

incidence of cervical node metastases was 38% and the incidence of distant metastases was 15%. In 15 patients treated without chemotherapy, these rates were 93%, 20% and 7%, respectively. No statistically significant difference between the two groups was found.

In conclusion, the development of cervical node metastasis worsens the prognosis of patients with the T1-2N0 oral tongue cancer treated with interstitial brachytherapy. The combination with prophylactic neck irradiation or chemotherapy failed to decrease the incidence of cervical node metastases or improve survival rate.

We need to make efforts to find new treatments to control the development of cervical node metastases.

### はじめに

舌癌に対する組織内照射は、機能と形態を温存して根治できる点で外科療法より優れており、T1～2症例においては高い局所制御率が得られている。しかし、組織内照射の適応となるN0舌癌の予後は、頸部リンパ節転移の発現の有無に左右されることによく知られており、治療成績のさらなる向上のためにはその制御が必要である。そこで今回我々の施設において組織内照射を主体とする治療を行ったT1～2N0舌癌の治療成績を分析し、後発性頸部リンパ節転移が予後に及ぼす影響と予防的外照射及び化学療法の併用による制御効果を検討したので報告する。

### 対象および方法

I. 1962年から1983年までの22年間に兵庫県立成人病センターおよびその前身である兵庫県立がんセンター放射線科において加療した新鮮舌扁平上皮癌は276例であった。そのうちT1～2N0症例は129例で、103例に組織内照射を主体とした治療が施行され、うち2年以上経過観察できたのは100例であった。この100例を対象として治療成績を分析し、頸部リンパ節転移と予後の関係及び予防的外照射の効果をretrospectiveに検討した。100例の年齢分布、性別、T分類を示す(Table 1)。

組織内照射は、Ra針または<sup>137</sup>Cs針を用い、Paterson-Parker法に準じて行い、7日間、70Gyを標準とした。

予防的外照射は、100例中27例に併用された。原則として6MVX線にて左右対向2門で、中頸部までを含めた照射野で行われ、照射線量は、14～61Gy(平均33.8Gy)であった。外照射併用群と非併

Table 1 Characteristics of the patients

Age	19-78	(mean 52.6)
Sex	male	61
	female	39
T-factor	T1	18
	T2	82

Table 2 Characteristics of the patients with/without prophylactic neck irradiation

	Neck RT(+)	Neck RT(-)	$\chi^2$ -test
No. of patients	27	73	
Age			
~20	0	1	
~30	1	0	
~40	4	13	
~50	7	17	N.S.
~60	5	19	
~70	7	15	
~80	3	8	
T-factor			
T1	6	12	N.S.
T2	21	61	

用群で年齢、T因子の分布に有意差を認めなかつた(Table 2)。

II. 次に、1984年から1986年までに当科を受診した新鮮舌扁平上皮癌T1～2N0 28例を対象とし、化学療法併用による頸部リンパ節転移発現予防効果をprospectiveに検討した。クレアチニン・クリアランス $\geq 70\text{ml}/\text{min}$ 、動脈血酸素分圧 $\geq 70\text{mmHg}$ と腎、肺機能の良好な症例には70Gyを標準とする組織内照射後、シスプラチニン80mg/m<sup>2</sup>、ペプロマイシン6mg/m<sup>2</sup>×5日間計30mg/m<sup>2</sup>の化学療法を1回施行し化学療法併用群とし、他は放射線療法のみの対照群とした。化学療法併用

Table 3 Characteristics of the patients with/without chemotherapy

	Chemotherapy (+)	Chemotherapy (-)	$\chi^2$ -test
No. of patients	13	15	
Age			
~30	1	1	
~40	1	0	
~50	2	3	N.S.
~60	5	1	
~70	3	3	
~80	1	7	
Sex			
male	9	9	N.S.
female	4	6	
T-factor			
T1	3	5	N.S.
T2	10	10	
Neck RT (+)	2	4	N.S.
(-)	11	11	

群は13例、対照群は15例、計28例で、全例2年以上経過観察し得た。両群間に年齢、性別、T因子、外照射併用の有無で有意差はなかった (Table 3)。

分析にあたっては、生存率は生命保険数理法およびKaplan-Meier法を用いて算出し、生存率の検定はgeneralized-Wilcoxon test、有意差検定は $\chi^2$ -検定を用いた。

## 結果

### I. 組織内照射による舌癌の治療成績と予防的外照射併用の検討 (1962年~1983年)

対象とした100例のT因子別の生存率曲線を示す (Fig. 1)。T1N0例では、累積5年生存率89%、非再発5年生存率88%、T2N0例では、累積5年生存率66%、非再発5年生存率51%であった。

原発巣の制御率の算出にあたっては2年内に舌局所の再発がなくとも頸部リンパ節転移や遠隔転移あるいは他因で死亡した11例は、2年間にわたって局所が観察できなかったとして母数から除外した。2年局所制御率は、T1例で16/16(100%)、T2例で53/73(73%)であった。

頸部リンパ節転移の経過が明らかであった98例についてみると、T1N0例では18例中6例(33%)、T2N0では80例中34例(43%)、計98例中40例(41%)に初回治療後にリンパ節転移が出現した。リンパ節転移が発現した時点での舌局所について

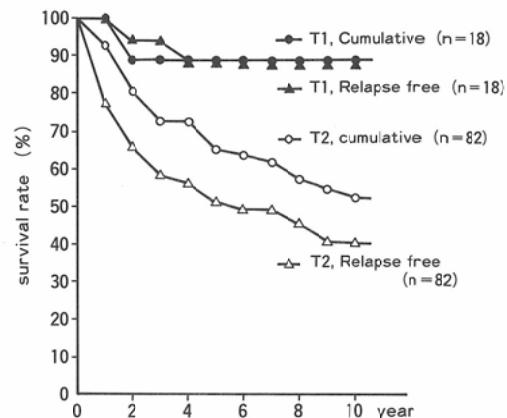


Fig. 1 Cumulative and relapse-free survival curve by T classification

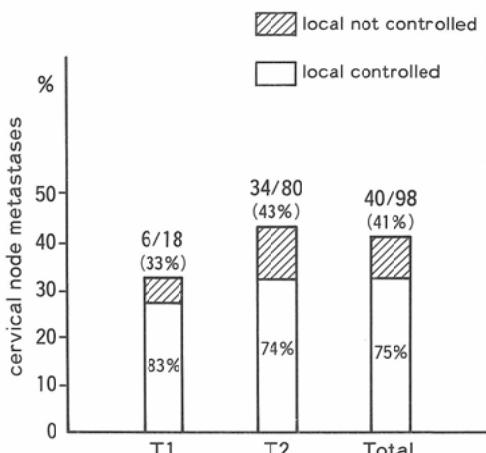


Fig. 2 Incidence of subsequent cervical node metastases by T classification

みると、T1例で6例中5例(83%)、T2例で34例中25例(74%)、計40例中30例(75%)は局所制御されていた (Fig. 2)。また、リンパ節転移発現の時期は、40例中31例(78%)が初回治療後12ヶ月以内であった。頸部リンパ節転移をきたし、救急治療の内容が明らかであった33例中、27例に根治的頸部郭清術が施行され、うち11例は外照射が併用された。頸部リンパ節転移発現の有無による生存率曲線をみると、リンパ節転移の発現した40例の累積5年生存率は42%と、発現しなかった58例の92%と比較し有意に不良であった (Fig. 3)。

予防的外照射を併用した27例と併用しなかった

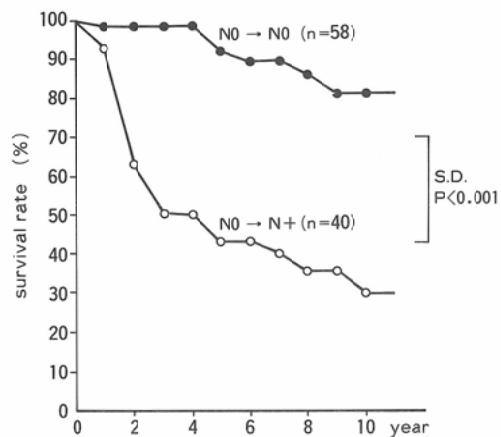


Fig. 3 Cumulative survival curve by development of cervical node metastases

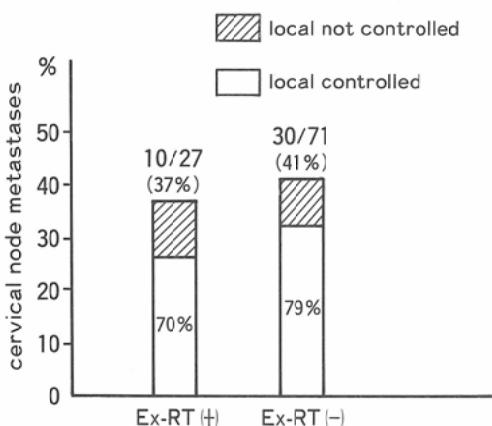


Fig. 4 Incidence of cervical node metastases by external irradiation

73例を比較すると、頸部リンパ節転移発現率は、外照射併用群では10/27(37%)、非併用群では30/71(41%)と併用群でやや低いものの有意差は認められず、外照射による制御効果はみられなかった(Fig. 4)。リンパ節転移発現までの期間は、12カ月以内が外照射併用群で9/10(90%)、非併用群で22/30(73%)とむしろ外照射併用群で短い傾向にあった。外照射併用の有無による生存率曲線を示す(Fig. 5)。累積5年生存率は外照射併用群で62%、非併用群で73%と有意差はみられなかった。

## II. 化学療法併用の検討(1984年～1986年)

28例の治療結果を示す(Table 4)。局所制御率

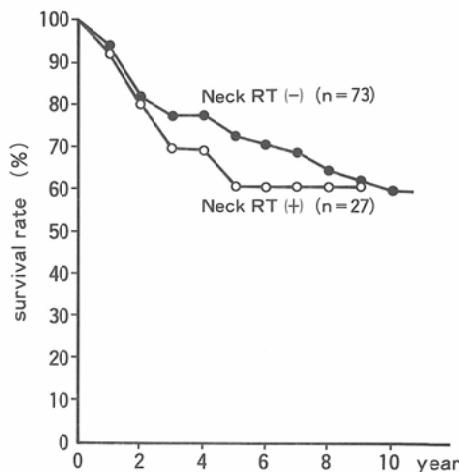


Fig. 5 Cumulative survival curve by prophylactic neck irradiation

Table 4 Comparison of treatment results

	Chemotherapy (+)	Chemotherapy (-)	$\chi^2$ -test
Local control rate for 2 years	9/10(90%)	13/14(93%)	N.S.
Cervical node metastases	5/13(38%)	3/15(20%)	N.S.
Distant metastases	2/13(15%)	1/15(7%)	N.S.

の算出にはIと同様にして4例を母数より除外した。化学療法併用群と対照群で、2年局所制御率は9/10(90%)と13/14(93%)、頸部リンパ節転移発現率は5/13(38%)と3/15(20%)、遠隔転移発現率は2/13(15%)と1/15(7%)といずれも有意差を認めず、制御効果は得られなかった。頸部リンパ節転移発現までの期間は、併用群でやや長く平均6.2カ月、非併用群で平均3.7カ月で、全例12カ月以内に発現した。両群の生存率曲線をみると、Kaplan-Meier法による5年生存率は化学療法併用群69%、対照群86%と有意差は認められなかった(Fig. 6)。

障害の発生率とその程度を壩内らの分類<sup>1)</sup>に従って判定した(Table 5)。粘膜潰瘍は化学療法で併用群8/13(62%)、非併用群2/15(13%)にみられ、併用群で有意に多く、またその程度も重症であった。下顎骨壊死は併用群で1/13(8%)、

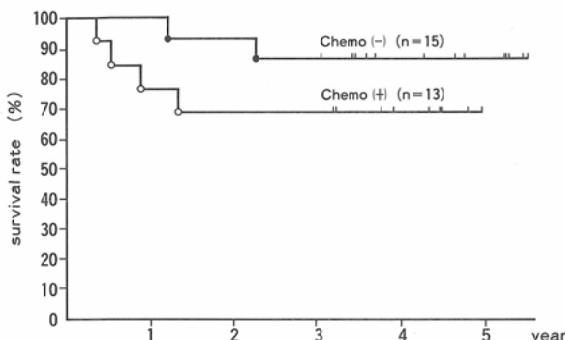


Fig. 6 Survival curve by chemotherapy

Table 5 Incidence of complications

	Chemotherapy (+)	Chemotherapy (-)	$\chi^2$ -test
Mucosal ulcer			
Mild*	5	2	
Moderate †	3	0	p < 0.05
Bone damage			
Mild*	0	0	
Moderate †	1	1	N.S.

\*Healed within six months

† Healed within more than six months

非併用群で1/15 (7%) に発生したが、いずれも保存的な治療で軽快した。

### 考 察

T1~2舌癌は組織内照射によって良好な局所制御が得られており、2年局所制御率はT1で86~100%, T2で75~94%の報告<sup>2)~6)</sup>がみられる。今回の検討でもT1N0で100%, T2N0で73%であった。ところが、舌癌の予後は局所制御よりもむしろ頸部リンパ節転移発現の有無によって大きく影響を受けることは既に多くの報告<sup>3)4)7)~10)</sup>で明らかとなっている。小野ら<sup>11)</sup>は全経過でリンパ節転移が認められなければ3年生存率は94.3%であったのに対し、初診時N0で後発性にリンパ節転移をみた例では43.3%であったとし、影本ら<sup>12)</sup>もN0→N0例の5年生存率86.5%に対し、N0→N(+)例では36.3%であったと述べている。今回の検討でもリンパ節転移の発現しなかった症例の5年生存率は92.3%であったのに対し、発現した症例では42.2%と有意に不良であった。

初診時N0症例で初回治療後経過観察中に頸部リンパ節転移が発現する頻度は、25~47%の報告<sup>4)9)13)14)</sup>がみられ、我々の症例でも41%と同程度であった。T因子別にみると、T1例で33%, T2例で43%と原発巣が大きい程リンパ節転移の発現頻度が高くなる傾向がみられ、渡辺ら<sup>15)</sup>やSpiroら<sup>16)</sup>と同様であったが、相関はみられないとする報告<sup>4)5)9)</sup>もある。また頸部リンパ節転移の発現時期については、小野ら<sup>11)</sup>は初回治療後6カ月以内にその51%, 12カ月以内に84%が出現したと報告しており、12カ月以内に渡辺ら<sup>15)</sup>は92%, 渕端ら<sup>5)</sup>は72%が出現したと述べている。我々の症例でも78%が12カ月以内に発現しており、初回治療後早期に出現するといえる。さらにリンパ節転移が発現した時点での舌原発巣をみると、T1で83%, T2で74%, 計75%が制御されており、全体で98例中30例(31%)が原発巣が制御され得たにもかかわらず頸部リンパ節転移が出現している。堀内ら<sup>14)</sup>も26%に同様の症例の経験をしている。このような成績から考えると、これらの転移の多くは初診時既に潜在していたものが後になって発現してきたのではないかと推測される。DeCroixら<sup>17)</sup>は244例のN0症例に予防的頸部郭清術を施行し84例(34%)に組織学的にリンパ節転移を認めたと報告しており、この値と前述の後発性頸部リンパ節転移発現率が近似している点も興味深い。

このようなおそらくは潜在性と考えられるリンパ節転移の制御方法は未だ統一した見解が得られていない。西尾ら<sup>3)</sup>は、初診時にN1であった症例の5年生存率と、経過観察中にリンパ節転移をきたした症例の5年生存率に差がないことから予防照射や予防郭清はせず慎重にfollow upして転移が出現した時点で治療的頸部郭清を施行するwatching policyを勧めており、我々も基本的にはその方針をとっている。しかし、前述したように、watching policyに従って治療的頸部郭清をおこなっても、その予後が不良であることは事実であり、今後さらなる生存率の向上を期待するならば何らかの予防的処置を試みる必要があると思われる。

予防的頸部郭清についてわれわれは施行してお

らず今回は検討していないが、Vandenbrouck ら<sup>18</sup>は N0 口腔癌75例に対し randomized trial を施行し予防的頸部郭清群とリンパ節転移が出現した時点で治療的頸部郭清を施行した群で生存率に有意差を認めなかったと述べており、他にも否定的な立場をとる報告<sup>19</sup>が多い。

予防的外照射についても賛否両論があるが今回の retrospective な検討では、平均33.8Gy の外照射は有用性を認めなかった。諸家の報告でも、30 Gy 程度の線量では、リンパ節転移出現時期の若干の遅延をみたという報告<sup>20</sup>もあるが、出現率に差を認めないというものが<sup>4)5)21</sup>多い。Fletcher<sup>22</sup>は50Gy/5weeks の頸部照射で90%以上の sub-clinical disease が制御できるとしており、40~50 Gy の高線量ではリンパ節転移出現率が低下したという報告<sup>7)23</sup>がみられる。Leborgne ら<sup>6</sup>は特に照射野内の転移出現はわずか4%であったと報告しているが生存率には有意差はみられていない。しかし、組織内照射と外照射40~50Gy の併用は下頸骨壊死等の後障害の発生を考慮すると問題が多いと思われる。

全身化学療法の併用により、頸部リンパ節転移発現抑制効果を検討した報告は、我々の調べた範囲では他にみられない。頭頸部領域の扁平上皮癌に有効性の高いシスプラチニンとペプロマイシンの併用療法による今回の検討では、頸部リンパ節転移発現率は化学療法併用群で38%，対照群で20%と抑制効果は認められず、局所制御率、遠隔転移

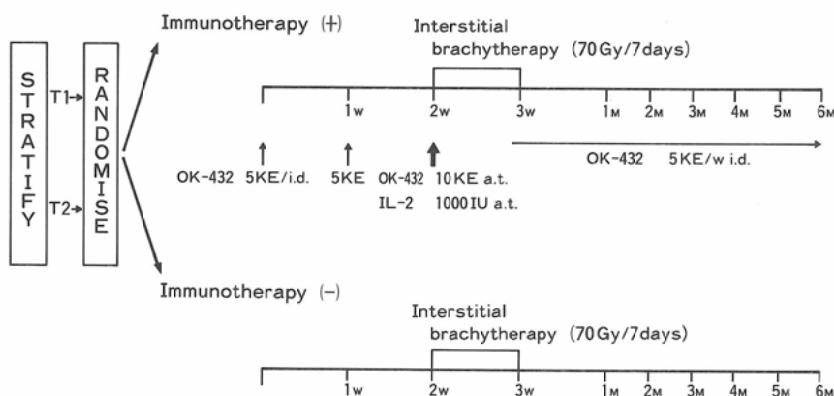
発現率、5年生存率も改善されなかった。有意差はみられないものの全体的に化学療法併用群の方がやや成績が悪く、併用群の方に若年者が多いことが影響を与えたと考えている。後障害についても粘膜潰瘍の発生率が62%と併用群で有意に高く、化学療法併用の意義はみいだせなかった。

そこで、1989年より我々は免疫療法による潜在性頸部リンパ節転移制御効果を prospective randomized trial により検討している。その protocol を示す (Table 6)。すなわち、組織内照射施行時に IL-2 と OK-432 を腫瘍周囲に投与することにより、領域リンパ節を賦活化させようという考えである。OK-432はリンパ球を動員する作用が強く、IL-2はそれを腫瘍細胞障害性を持つリンパ球に誘導する能力を有し両者は synergistic に働くと考えられる。また、腫瘍周囲に集まつたリンパ球は領域リンパ節に移動するという報告<sup>24</sup>があり、腫瘍量の少ない潜在性リンパ節転移を制御し得るかもしれない。舌癌の組織内照射による治療成績はそのリンパ節転移を制御しない限りはさらなる向上は期待できないと思われ、副作用のほとんどないこの方法が有効であれば、舌癌患者の救命と Quality of Life の改善に貢献できるであろう。

### 結論

1) 1962年から1983年までに当科で組織内照射を施行した T1-2N0 舌癌100例では、T1例で累積5年生存率89%，非再発5年生存率88%，T2例で66%，51%であった。

Table 6 Treatment protocol with immunotherapy for T1-2N0 tongue cancer



2) 2年局所制御率は、T1例で100%，T2例で73%であった。

3) 頸部リンパ節転移は41%に発現し、その場合の5年生存率は42%と発現しなかった場合の92%と比較し有意に不良であった。

4) 平均33.8Gyの予防的外照射の併用は、頸部リンパ節転移発現率、生存率を改善しなかった。

5) 1984年から1986年の28例に対するシスプラチンとペブロマイシンによる化学療法併用の検討においても、頸部リンパ節転移発現率、生存率は改善されなかった。

稿を終えるにあたり、多大な御指導、御協力を賜りました神戸大学医学部耳鼻咽喉科学教室天津睦郎教授、非上健造先生、同口腔外科学教室島田桂吉教授、兵庫県立成人病センター頭頸科溝尻源太郎先生、赤沢 登先生に、深く感謝致します。

なお、本論文の要旨は、第2回日本放射線腫瘍学会（神戸）、第14回日本頭頸部腫瘍学会（宇都宮）において発表した。

#### 文 献

- 1) Horiuchi J, Okuyama T, Shibuya H, et al: Results of brachytherapy for cancer of the tongue with special emphasis on local prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: 829-835, 1982
- 2) 渡会二郎、野末政志、芳賀 伴、他：舌癌の組織内照射主体の放射線治療成績、癌の臨床、35: 549-553, 1989
- 3) 西尾正道、桜井智康、加賀美芳和、他：小線源治療を主体とした舌癌の放射線治療成績、癌の臨床、32: 339-344, 1986
- 4) 堀 信一、井上俊彦、重松 康：舌癌TxNO症例の頸部リンパ節転移に関する検討、癌の臨床、23: 507-510, 1977
- 5) 利端 孟、中村太保、山田直之、他：舌癌の放射線治療成績の検討、日本医学会誌、41: 850-856, 1981
- 6) Leborgne F, Leborgne JH, Barlocci LA, et al: Elective neck irradiation in the treatment of cancer of the oral tongue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 1149-1153, 1987
- 7) 堀内淳一、奥山武雄、小西圭介、他：舌癌の放射線治療、日本医学会誌、37: 1041-1051, 1977
- 8) 山下 孝、杉本東一、高山 誠、他：舌癌に対する外部照射と組織内照射の組み合わせ治療について、癌の臨床、27: 1318-1322, 1981
- 9) Vermund H, Brennhovd I, Kaalhus O, et al: Incidence and control of occult neck node metastases from squamous cell carcinoma of the anterior two-third of the tongue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 2025-2036, 1984
- 10) 大山 茂、佐藤滋宏、油井信春、他：舌癌の密封小線源組織内照射治療、癌の臨床、31: 1762-1770, 1985
- 11) 小野 勇：舌がんの予後に影響を及ぼす因子の研究、日耳鼻、80: 146-154, 1977
- 12) 影本正之、広川 裕、柏戸宏造、他：舌癌における頸部リンパ節転移の予後への影響と制御に関する検討、広島医学、41: 1553-1557, 1988
- 13) 森田皓三、林繁次郎、河辺義孝、他：舌癌の放射線治療成績、癌の臨床、23: 511-518, 1977
- 14) 堀内淳一：舌癌、放射線でどこまで治るか、耳鼻と臨床、34: 1357-1362, 1988
- 15) 渡辺紀子、大川智彦、後藤真喜子、他：舌癌の放射線治療成績、日本医学会誌、45: 1455-1461, 1985
- 16) Spiro RH, Strong EW: Epidermoid carcinoma of mobile tongue treated by partial glossectomy alone. *Am J Surg* 122: 707-710, 1971
- 17) DeCroix Y, Ghossein NA: Experience of the curie institute in treatment of the mobile tongue. *Cancer* 47: 503-508, 1981
- 18) Vandebrouck C, Sancho-Garnier H, Chassagne D, et al: Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 46: 386-390, 1980
- 19) 小野 勇、鶴津邦雄、海老原誠、他：舌癌治療における頸部郭清術の評価、癌の臨床、26: 123-130, 1980
- 20) 牧野利雄：舌癌の放射線治療の改善に関する研究、日本医学会誌、33: 308-322, 1973
- 21) Fu KK, Ray JW, Chan EK, et al: External and interstitial radiation therapy of carcinoma of the oral tongue. *Am J Roentgenol* 126: 107-115, 1976
- 22) Fletcher GH: Elective irradiation of sub-clinical disease in cancers of the head and neck. *Cancer* 29: 1450-1454, 1972
- 23) Moetz PT, Fletcher GH, Lindberg RD: Anatomical coverage in elective irradiation of the neck for squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: 1881-1885, 1982
- 24) 折田薰三：OK-432の投与法の変遷と今後、局所療法—リンパ節転移予防—, *Therapeutic Research* 9: 46-55, 1988