

早期声門癌に対する多分割照射による 放射線治療の有用性

有田 繁 広

近畿大学医学部放射線医学教室

抄 録

頭頸部癌の中で最も罹患率の高い癌の一つに喉頭癌があげられる。喉頭癌に対する治療法としては、手術と放射線療法が選択される。放射線治療は、機能保存および外観保存を併せ持った治療が可能であり、患者のQOL(Quality of Life)に優れた治療法といえる。喉頭癌の中でも早期声門癌(T1-2N0M0)症例は、放射線治療の最も良い適応とされている。近年の放射線生物学の進歩により、正常組織の晩期障害を少なくし、腫瘍の局所制御率を高めることを目的に多分割照射法が行われるようになった。本研究では、早期声門癌に対する放射線治療における多分割照射の有用性を検討した。近畿大学医学部附属病院放射線科にて放射線治療が行われた早期声門癌症例は101例で、そのうち単純分割照射(1日1回)は56例、多分割照射(1日2回)は45例であり、年齢と男女比に有意な差はなかった。照射面積、照射線量、生存率においても両者に差はなかったが、照射による副障害対策としての休止期間および全治療期間において、多分割照射群が単純分割照射群よりも有意に優れているという結果が認められた。また1.5Gy 1日2回総線量60Gyでの多分割放射線治療は、早期声門癌に対して機能保存および形態保存が得られる上に、治療成績も通常の単純分割法と差がなく良好で安全であることが証明された。今回の検討の結果、早期声門癌に対する多分割照射法は単純分割法よりも治療期間をかなり短縮させるという利点があり、より有用な治療法であることが確認された。

Key words : laryngeal cancer, radiotherapy, hyperfractionation

緒 言

早期声門癌は喉頭に局限しており、声門上、声門下に比してリンパ節転移の頻度も少なく、放射線治療により比較的良好な治療効果が得られるものである¹⁻³。放射線治療は、照射範囲もほぼ喉頭に局限して行われ、障害も少なく機能も保存され、確立された質の高い治療法といえる。照射装置や照射線量もほぼ確立されているが、照射技術の一つとして種々の分割照射法が試みられてきた。1日1回週5回の単純分割照射法を標準として、1日多分割照射法が近年になり注目され研究されてきた⁴⁻⁶。実際に各領域で多分割照射が行われるようになってきており、頭頸部領域においても同様に盛んに導入されている⁷⁻¹²。近畿大学医学部附属病院においても1990年より頭頸部癌に対して多分割照射を行っている。本研究では、早期声門癌に対する多分割照射法の有用

性について従来の通常分割法と比較検討した。

対象および方法

1978年より1996年7月までに近畿大学医学部附属病院放射線科において放射線治療を受けた早期声門癌101例(男性95名、女性6名)を対象とした。1978年より1990年11月までは、単純分割による照射が行われ多分割照射は、1990年11月より喉頭癌の第一選択照射法として導入され現在まで継続されている。101例中2例が外来患者であり99例は、入院の上加療された。単純分割照射群(以下単純分割群)は56例(男性53例女性3例)、多分割照射群(以下多分割群)は45例(男性42例女性3例)である。全症例の年齢は38歳から86歳(平均年齢62歳で、単純分割群は38歳から84歳(平均年齢62.5歳)、多分割群は38歳から86歳(平均年齢62歳)である。症例のTNM分類は、T1a 61例、T1b 13例、T2は27例で、単純分割群では

表1 症例構成

	単純分割群	多分割群	全症例	
年齢(才)	62.5	62	62	
男女比	53:3	42:3	95:6	
T分類				
T1a	34	27	61	
T1b	6	7	13	
T2	16	11	27	
照射平均面積 (cm ²)	32	32	32	
照射線量 (Gy)	59.4	59.7	59.5	
治療日数(日)	48.2	30.9	40.2	P<0.01
休止日数(日)	5.9	0.9	3.6	P<0.01

T1a 34例, T1b 6例, T2 は16例, 多分割群では T1a 27例, T1b 7例 T2 は11例である(表1)。今回の検討には1987年の UICC 分類を用いており, それ以前の症例は再分類を行っている¹³。病理組織は全例扁平上皮癌であった。分化度に関しては, 過去の症例では記載のない物が多いので検討を加えていない。放射線治療は, 全例にテレコバルトγ線を使用し, 左右対向2門照射がなされ, 楔フィルターは用いなかった。照射線量は単純分割群は1日1回2Gyで週5回, 多分割群は6時間あけて1日2回, 1回1.5Gyとした。照射野は5cm×5cmから6cm×7cmで平均32cm²であった。両群とも40Gy以上照射されているものを対象とした。照射線量は, 全症例平均59.5Gy, 単純分割群59.4Gy, 多分割群59.7Gyであった。治療日数は, 全症例平均40.2日, 単純分割群48.2日, 多分割群30.9日であった。休止期間は, 全症例平均3.6日, 単純分割群5.9日, 多分割群0.9日であった。両群の比較検討方法としては, 両群の年齢, 男女比, 総線量, T1, T2分布にほとんど相違がないことを確認した上で, 生存率, 全照射期間, 障害について単純分割照射群と多分割照射群とを比較検討した。なお, 両群の各因子についての有意差検定にはT検定を用い, 生存率はKaplan-Meier法により行い, 統計学的有意差の検定にはLogrank検定を用いた。照射における局所の急性反応は, 日本癌治療学会の判定基準に準拠し, 0(変化なし), 1(軽度の疼痛, 紅斑), 2(有痛性紅斑, 軽度の潰瘍・浮腫), 3(中等度~重度の潰瘍・浮腫), 4(重篤な潰瘍・浮腫, 穿孔)と5段階に分けて解析した。

結 果

単純分割群と多分割群との間に, 年齢, 男女比, 照射線量, 照射面積に有意差は認められなかった。治療日数および休止期間に1%の危険率での有意差

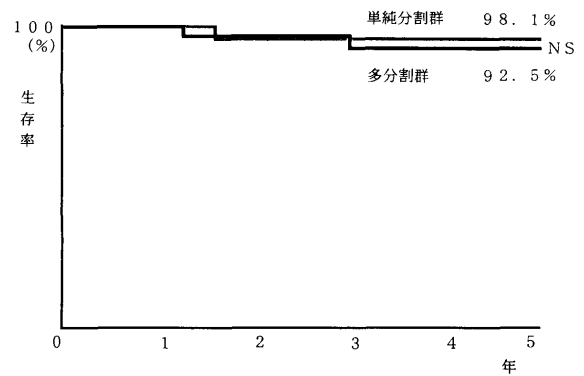


図1 T1, T2 声門癌 5年累積生存率

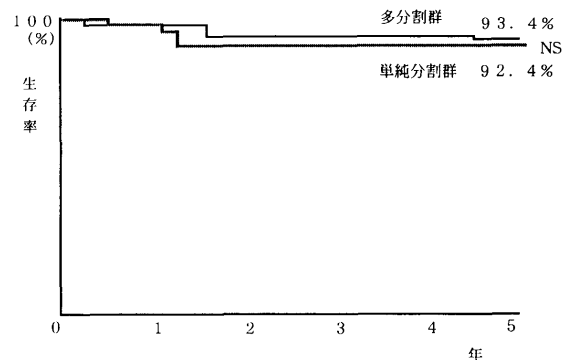


図2 T1, T2 声門癌 5年無再発生存率

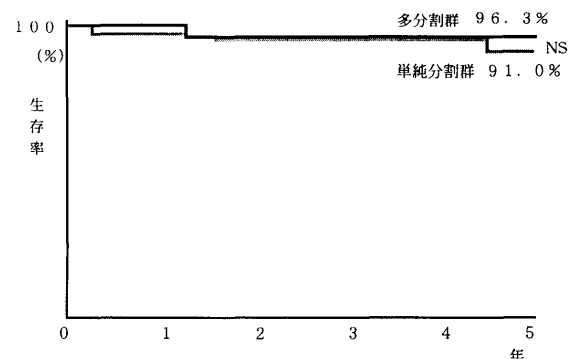


図3 T1 声門癌 5年無再発生存率

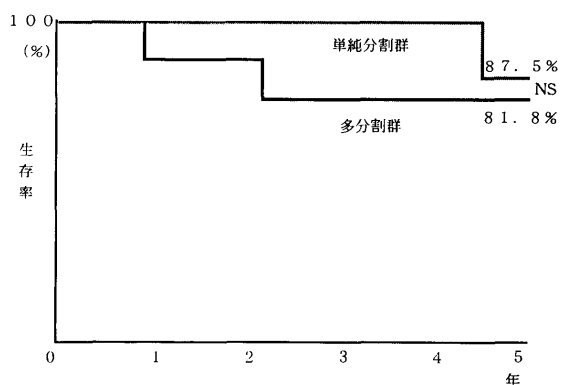


図4 T2 声門癌 5年無再発生存率

表2 無再発5年生存率

	単純分割	多分割	全症例	
全症例	93.4%	92.4%	93.1%	NS
T1	91.0%	96.3%	92.4%	NS
T2	87.5%	81.8%	81.0%	NS

表3 急性障害

障害度	0	1	2	3	4
単純分割群	7	29	20	0	0
多分割群	3	24	18	0	0

- 0；変化なし
 - 1；軽度の疼痛，紅斑
 - 2；有痛性紅斑，軽度の潰瘍・浮腫
 - 3；中等度～重度の潰瘍・浮腫
 - 4；重篤な潰瘍・浮腫，穿孔
- 日本癌治療学会有害反応判定基準より

が認められた。全症例の5年累積生存率は95.9%，単純分割群98.1%，多分割群92.5%であり，各群に有意差は認められなかった(図1)。5年無再発生存率は，全症例93.1%，単純分割群93.4%，多分割群92.4%であり各群に有意差は認められなかった(図2)。また，T1症例の5年無再発生存率は，全症例で92.4%，単純分割群91.0%，多分割群96.3%(図3)で，T2症例の5年無再発生存率は，全症例で81.0%，単純分割群87.5%，多分割群81.8%であった(図4)。全症例，T1およびT2症例の5年累積および無再発生存率において両群間に有意差は認められなかった(表2)。

障害は，ほぼ全例に1ないし2の急性粘膜炎が認められたが，単純分割群と多分割群との間に程度の差は認められなかった(表3)。

考 察

喉頭癌は全頭頸部癌の中で20—45%を占め最も罹患率の高いものであるが，比較的早期に発見され死亡率は低いとされている。中高年の男性に好発し60歳代に特に多いとされている。男女比はほぼ10：1で，今回の調査でも男女比は15：1と女性が少ない結果であったが，平均年齢は62歳で一致している。声門癌は声帯の長軸方向へ緩やかに発育し，前交連に達した頃より深部への進展が始まり，声帯運動を制限させ嚙声を起こさせる。嚙声が初発症状となることが多く，早期発見が可能である。また声門のリンパ流は，声門上部や声門下部に比べてリンパ流が少なくリンパ節転移の頻度が低い。病理組織学的にも高分化型扁平上皮癌がほとんどで，放射線感受性も良好とされている。これらのことが早期声門癌の

治療が容易であるといえる所以である。治療には手術と放射線治療が選択されるが，手術は発声機能に障害を与えることが考えられ，早期症例では放射線治療が第一選択となっている。放射線治療の有利性は，機能が保存されること，照射野が小さいため障害が少ないこと，また前述のように声門癌の腫瘍特異性からも放射線単独での制御が期待できることなどである¹⁻³。喉頭声門癌 T1, T2 に対する放射線治療の一般的な方法としては，線源としてコバルトγ線あるいは4～6 MV の X 線が用いられ，左右対向2門照射法で，照射野は5×5 cm～6×6 cm が平均的な照射野として広く行われている⁴。我々の施設でも全例にコバルトを用い左右対向2門照射を行っている。照射野は5×5 cm～6×7 cm，平均32 cm² とほぼ平均的な照射野となっている。楔フィルターは使用していないが，線量分布を見る限り特に不都合はないと考えている。

放射線は，いかに障害を少なくして腫瘍の治癒率を高め，治療可能比を向上させるかが問題となる。今回の検討課題である多分割照射法は，時間的線量配分を工夫することにより障害を減らし腫瘍致死効果を高めることを目的として試みられている方法である^{15,16}。近年，放射線生物学的研究が進み多分割照射法が注目を浴びてきた⁴⁻⁶。放射線治療の場合に考慮すべき放射線生物学的因子として“4R”と呼ばれる因子がある¹⁷。すなわち repair of sublethal injury (回復), reoxygenation (再酸素化), cell-cycle redistribution (腫瘍細胞の同調), regeneration (組織の再生) である。正常組織においては，急性反応組織と晩発反応組織は別個に考えられており，腫瘍組織では急性反応に類似した反応を示すものが多い。声門癌では，皮膚，下咽頭粘膜等が照射野に含まれることになり，障害に関しては急性反応系の因子が問題となる。“4R”のうち repair of sublethal injury は，分割回数を増やして1回線量を減らすことにより，晩発反応系組織の修復が大きくなるということが動物実験等にて報告されており，総線量を高く設定できることになる¹⁸。Cell-cycle redistribution は，細胞が細胞周期のうち放射線感受性の高い時期に照射された場合，その時期の細胞が多く失われるために部分的な同調が起こることを示す。Elkind らの実験結果では，2分割照射では初回照射の約6時間後に細胞生存率の低下が見られ部分的同調が起こっていることを示しており同調期の再照射は，腫瘍制御に有利に働くことになる¹⁹。Regeneration は，急性反応系細胞や腫瘍において治療期間が長くなる場合，障害の修復に重要な機転となる。正常組織や腫瘍の中の分裂細胞は，照射により分裂を停止するが，

ある時期より再度分裂を開始し regeneration を起こす。そしていったん発現すると分裂細胞は、急速に増殖するため治療期間と局所制御率に大きく関与するといわれており、治療期間の短縮は局所制御に重要な因子と考えられる^{20,21}。これらのことは、多分割照射法が腫瘍制御に対し有用であることを示している。

LQ モデル (linear-quadratic model) は、以前より放射線生物学で線量-細胞生存率曲線を解析するのに適用されてきた生存率モデルである²²。LQ モデルの考え方からすれば、1日に複数回の放射線照射を行う多分割照射法を行うことにより、後期反応である後発正常組織障害は分割線量が小さくなることにより減少するので、総線量を増やすことができると考えられる。この場合正常組織の早期反応は変わらないかやや増強するので総線量が増える分だけ増強する。分割線量を屈曲線量近くまで小さくし分割回数を増やせば間隔が短くなりすぎ、修復 (sublethal repair) が不十分になり後発障害が減少しない可能性も出てくる。後発障害組織の修復は培養細胞で知られている時間よりも長く、少なくとも6時間以上の間隔をあけないと修復不完全で障害が増強すると言われている²³。

多分割照射は、目的により多(超)分割照射 Hyperfractionation, 急速分割照射 Accelerated fractionation, 急速多分割照射 Accelerated hyperfractionation に分けられる。多(超)分割照射は、総線量を増やすことを目的としている。急速分割照射は、治療期間を短縮することを目的とする方法で、その際に急性反応を軽減するために一回線量を少なめにし、途中で休止期間を置く方法が急速多分割照射である^{23,24}。本研究での多分割照射は、治療期間の短縮を目的とした急速分割照射であるが、休止期間を置かずに行っている方法である。現在行われている多分割照射の方法としては、1日2-3回、4-6時間の間隔をあけて行うのが一般的である。その際1回線量は1.0-1.6Gが照射される。頭頸部癌に対しては、Horiotら²⁵、Meozら²⁶およびMillionら²⁷の報告がある。要約すれば、1) 1回線量1.1-1.2Gy, 1日2回照射であれば、正常組織の急性反応は単純分割法と比べて多少強くなるが、休止期間を置くことなく遂行できる。2) 総線量は75-80Gy前後を目安としているが、この程度までは単純分割に比べて晩発反応は強くない。3) 局所制御は良好であるとされている。これは頭頸部癌全体を表しており、本研究の対象となったT1, T2声門癌では、照射面積も小さく粘膜障害をおこす実範囲も小さい。また、治療期間および休止期間が局所制御に影

響があるという報告²⁸があり Sugawaraら²⁹は、28日以下、28-42日、43日以上3群に分類し28日以下の群に生存率の向上を示したと報告している。本研究での早期声門癌においては、1日2回で1回1.5Gyの照射を行っており、休止を必要とする早期障害を起こすことは少ない。また、平均治療日数は約31日であるが、休日、祭日による休止日を考慮すれば短いといえる。休止期間がわずかに1週間で生存率に差がでるといふ報告³⁰もあり本法は、早期声門癌に適した治療法であると推察される。生存率も従来の単純分割法と差がなく諸家の報告と比べても満足できる結果であった^{1,3,8,9,28,29,30}。晩期障害も最長82ヶ月の観察期間で軽度の喉頭浮腫が4例に見られたが、重篤な晩期障害は認められていない。声門癌の放射線治療は、外来で行われる場合1日2回の来院は不利であるが、入院患者にとってはコストパフォーマンス上有利である。以上より早期声門癌に対する多分割照射法による放射線治療は局所制御、患者のQOLの面からも良質な治療法であることが確認された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導ならびに御校閲賜りました放射線医学石田修教授に深甚なる謝意を捧げます。また、終始懇切なる御指導、御助言を賜った放射線医学講師熊野町子先生ならびに放射線医学教室の諸兄に心より感謝いたします。さらに、絶大なる御協力を頂きました耳鼻咽喉科学村田清高教授をはじめとする耳鼻咽喉科学教室の皆様深く感謝いたします。

文 献

1. 唐澤久美子, 大川智彦(1995) 喉頭. 大川智彦編, 癌の臨床別冊. 癌放射線療法. 篠原出版: 530-540
2. 井上俊彦(1991) 頭頸部癌に対する放射線治療-喉頭癌・上咽頭癌を中心に-. 癌と化療, 18: 2077-2082
3. 内田孝俊, 西尾正道, 加賀美秀和(1992) 声門癌の放射線治療成績. 癌の臨床, 38: 1055-1060
4. Withers HR, Thames HD, Peters LJ (1982) Differences in the fractionation response of acutely and late-responding tissues. "Progress in Radio-oncology" ed by Karcher KH, II, Raven Press, New York, pp 287-296
5. Thames HD, Peters LJ, Withers HR (1983) Accelerated fractionation vs hyperfractionation: Rationales for several treatments per day. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9: 127-138
6. 岩井 博(1976) 多分割照射法. 癌の臨床 22: 104-106
7. Wang CC (1986) Factors influencing the success of radiation therapy for T2 and T3 glottic carcinomas. Am J Clin Oncol 9: 517-520
8. 唐澤久美子(1993) 声門癌に対する1日2回照射法の臨床的検討. 東京女子医大誌 63: 1500-1509
9. Wang CC (1986) Hyperfractionation: Twice-a-day

- radiotherapy experience with 800 cases of head and neck cancer. *Head and Neck Oncol*, Bloom HJG, et al, Raven Press, New York, 299-303
10. Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ (1988) Hyperfractionation for head and neck cancer. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 14: 649-658
 11. Fu KK, Clery M, Ang KK, Byhardt RW, Maor MH, Beitler JJ (1995) Randomized phase I/II trial of two variants of accelerated fractionated radiotherapy regimens for advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15; 32(3): 589-597
 12. Dische S, Saunders MI (1990) The rationale for continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART). *Int Radiat Oncol Biol Phys*, 19: 1317-1320
 13. UICC (1987) TNM classification of Malignant Tumors. 4th ed, Springer-Verlag, Berlin. 21-26
 14. 手島昭樹, 茶谷正史, 井上俊彦 (1986) 早期声門部喉頭癌の放射線治療: 照射野, shell および wedge filter についての臨床的評価. *癌の臨床*, 32: 141-146
 15. Henk JM, James KW (1978) Comparative trial of large and small fractions in the radiotherapy of head and neck cancer. *Clin Radiol* 29: 611-616
 16. Weissberg JB, Son YH, Percarpio B (1982) Randomized trial of conventional versus high fractional dose radiation therapy in the treatment of advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: 179-185
 17. Withers HR (1975) The four R's of radiotherapy. *Advances in Radiation Biology*, vol 5, Academic Press, New York, Sanfrancisco, London pp 241
 18. Douglas BF, Fowler JF (1976) The effect of multiple small doses of X-rays on skin reaction in the mouse and a basic interpretation. *Radiat Res* 66: 401-426
 19. Elkind MM (1965) Radiation response of mammalian cells grown in culture. V. Temperature dependence of the repair of x-ray damage in surviving cells. *Radiat Res* 25: 359
 20. Denekamp J (1973) Change in the rate of repopulation during multifraction irradiation of mouse skin. *Br J Radiol* 46: 381-387
 21. Maciejewski B, Preuss Bayer G, Trott K (1983) The influence of the number of fractions and of overall treatment time on local control and late complication rate in squamous cell carcinoma of the larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 321-328
 22. National Council on Radiation Protection and Measurements (1982) Influence of dose and distribution on dose-response relationship for low LET radiations. NCRP Report NO. 64 Washington DC.
 23. 鈴木紀夫 (1995) LQ モデル理論と分割照射法. 大川智彦編, *癌の臨床 別冊, 癌放射線療法*. 篠原出版: 150-158
 24. 兼平千裕, 望月幸夫 (1989) 多分割照射. 江川順編著, *がん放射線治療マニュアル*. 中外医学社: 409-422
 25. Horiot JC, Nabid A, Chaplain G (1982) Clinical experience with multiple daily fractionation in the radiotherapy of head and neck carcinoma. *Cancer Bull* 34: 230-233
 26. Meoz RT, Fletcher G, Peters L (1984) Twice-daily fractionation schemes for advanced head and neck cancer. *J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 831-836
 27. Million RR, Parsons JT, Cassisi NJ (1985) Twice-a-day irradiation technique for squamous cell carcinomas of head and neck. *Cancer* 55: 2096-2099
 28. 小川和彦, 戸板孝文, 末山博男, 滝澤義和, 垣花泰政, 久志亮, 原竜介, 古謝静男 (1995) 早期声門部喉頭癌の放射線治療. *日癌治療会誌* 30: 764-770
 29. Sugawara T, Nakazawa M, Ohgawara K, Shinozaki T (1996) The Effect of Overall Treatment Time on Locoregional Tumor Control in Patients with Glottic Cancer. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 8: 293-301
 30. Nishimura Y, Nagata Y, Okajima K, Mitsumori M, Hiraoka M, Masunaga S, Ono K, Shoji K, Kojima H (1996) Radiation therapy for T1, 2 glottic carcinoma: impact of overall treatment time on local control. *Radiat Oncol Sep*; 40: 225-232