

学位論文題名

Ipsilateral Irradiation for Carcinomas of Tonsillar Region
and Soft Palate Based on Computed Tomographic Simulation

(扁桃および軟口蓋原発中咽頭癌における
CT シミュレーションを用いた片側照射)

学位論文内容の要旨

「はじめに」中咽頭癌の放射線治療において放射線による口内乾燥症はしばしば認められる副作用である。口内乾燥症は致死的障害ではないが食事摂取や味覚の障害により患者の QOL (quality of life) に対する影響は大きい。従来用いられてきた対向二門照射法では、両側耳下腺が標的体積内に含まれるので、口内乾燥症が大きな副作用であった。いっぽう、扁桃原発の比較的小さな腫瘍では反対側の頸部リンパ節転移の頻度は低く、対側の耳下腺を標的体積から外す片側照射で口内乾燥症の軽減されることが知られていた。しかし、片側照射で局所制御率を損ねないためには、腫瘍の位置と耳下腺をはじめとする重要臓器の位置関係を 3 次元的に把握することが必要とされてきた。当施設で 1987 年に開発された CT シミュレーターは頭頸部領域の 3 次元治療計画に有用であるため、我々はこれを用いた片側照射を扁桃および軟口蓋原発の中咽頭癌に対して行ってきた。今回、長期の経過観察によりその臨床的有効性を解析し、同治療法の意義と症例の適応基準を明らかにする。

「対象と方法」片側照射の対象は扁桃ないし軟口蓋原発の扁平上皮癌で、原発腫瘍が正中を越えず、反対側の頸部リンパ節転移がない症例とした。1989 年 5 月から 1996 年 12 月にかけて 50 例の扁桃ないし軟口蓋原発扁平上皮癌の放射線治療を行ったが、そのうち根治的目的で片側照射を行った症例は 32 例であった。年齢は 35 から 81 歳で、中央値は 61 歳、男性 26 例、女性 6 例であった。24 例は扁桃、12 例は軟口蓋原発であった。UICC (International Union Against Cancer) 1987 の病期分類は、T1 が 6 例、T2 が 12 例、T3 が 12 例、T4 が 2 例、N0 が 22、N1 が 5 例、N2 が 4 例、N3 が 1 例であった。

熱可塑性マスクを固定具として用いながら治療計画用 CT を撮り、CT シミュレーターにて 3 次元治療計画を行った。片側照射の標的体積は原発腫瘍および患側の頸部リンパ節領域とした。標的体積に根治線量を投与しつつ、反対側の耳下腺の照射体積を出来るだけ小さくするようビーム方向・照射野の形状・サイズ、ガントリー角度等を決定した。片側照射は斜め前方一門および斜め後方一門の二門照射で、くさびフィルタを用いた。治療装置はテレコバルトであり、線量分割は週 4 回照射で 1 回線量 2.5 Gy で 65 Gy を 26 分割で照射した。脊髄の線量は 40Gy 以下とした。頸部リンパ節転移陽性例では患側ないし両側の頸部へ、前方一門照射で 40 Gy を 16 分割で照射した。12 例にカルボプラチン少量、週 1 回の照射同時化学療法を行った。

生存率および原病生存率は放射線治療開始日より計算し、カプラン・マイヤー法により求め、統計学的有意差検定はログ・ランク法で行った。口内乾燥症の重症度を次のように分類した。第 0 度は症状なし。第 1 度は軽度の症状があるが、食事の際飲水を必要としないもの、第 2 度は中等度の症状で食事の際常に飲水を必要とするもの、第 3 度は高度の症状があり、常に飲水を必

要とするもの。重症度の判定は放射線治療後 24 ヶ月後、24 ヶ月以内に死亡した症例では最終観察日に行った。観察期間は 4 から 86 ヶ月で中央値は 44 ヶ月であった。経過観察中の途中脱落例は認めなかった。

「結果」片側照射例の実測 5 年生存率は 64%、原病生存率は 79%、局所制御率は 74%であった。標的体積外の局所再発は認めなかった。原発部位および T 因子別の粗局所制御率はそれぞれ扁桃が 14/20 (70%)、軟口蓋が 11/12 (92%)、T1 が 5/6 (83%)、T2 が 10/12 (83%)、T3 が 10/12 (83%)、T4 が 0/2 (0%) であった。原発部位および N 因子別の粗頸部リンパ節制御率はそれぞれ扁桃 16/20 (80%)、軟口蓋 5/12 (42%)、N0 が 15/22 (68%)、N1 が 4/5 (80%)、N2 が 2/4 (50%)、N3 が 0/1 (0%) であった。反対側頸部リンパ節への転移による再発は認めなかった。腫瘍の舌根部への浸潤、軟口蓋への浸潤、前方領域 (舌、日後部、頬粘膜、歯肉) への浸潤の有無は局所制御および頸部制御の有意な予測因子ではなかった。口内乾燥症は重症度 0 が 13%、重症度 1 が 78%、重症度 2 が 9%で、重症度 3 は認めなかった。治療計画用の CT で斜め前方一門の線錐内に対側耳下腺が含まれているか否かを検討したところ、全てが含まれていたのは 25%、部分的に含まれていたのは 31%、全く含まれていなかったのは 44%。手術を要する放射線骨壊死を 1 例 (3.3%) にのみ認めた。

「考察」今回の研究の期間中に扁桃・軟口蓋原発の中咽頭癌で根治的放射線治療を行ったのは 45 例であり、腫瘍体積が大きく従来の対向 2 門照射が必要であった 13 例を除く 32 例、すなわち 7 割に片側照射が可能であった。無作為割付試験ではないため比較は困難であるが、32 例の 5 年生存率、5 年原病生存率および局所制御率は、対向 2 門照射の成績と同等である。少なくとも、正中を越えない扁桃ないし軟口蓋原発の中咽頭癌では、CT シミュレーターを用いた治療計画と片側照射により局所制御率・生存率を損ねることなく治療することが可能であることが、今回の研究で示唆されたと言えよう。

Jackson らの片側照射で治療した 178 例の扁桃原発扁平上皮癌の報告では、局所制御率 75%で、T1 は 94% (34/36)、T2 は 79% (63/80)、T3 は 58% (31/53)、T4 は 56% (5/9)、頸部制御率 86%で、N0 は 92% (93/101)、N1 は 91% (49/54)、N2 は 71% (5/7)、N3 は 38% (6/16)、片側照射後の反対側の頸部リンパ節転移率は N0 で 2%、N1 で 4%と、我々の結果と同様良好な結果であった。また、O'Sullivan らも反対側頸部リンパ節転移率は 3%と報告し、Murphy らは 20 例の扁桃原発 N0、N1 の中咽頭癌では片側照射後に反対側の頸部リンパ節転移はなかったと報告している。我々の結果は、これらの報告と矛盾せず、適当な症例の選択で十分な腫瘍制御が片側照射で可能であることが確認された。

今回の研究で、中咽頭癌の片側照射では口内乾燥の程度が軽度であることが示され、これは従来の対向 2 門照射の報告よりも優れていた。Nishioka らは口内乾燥が対向 2 門照射では 93% (13/14) が grade2 以上であったと報告し、Mark らは左右対向二門照射後では 100% (17/17) に口内乾燥症を認めたと報告している。Antognoni らは左右対向二門照射後の口内乾燥症を 5 段階に分類し、重症度 0 が 18% (9/51)、重症度 1 が 27% (14/51)、重症度 2 が 18% (9/51)、重症度 3 が 43% (22/51)、重症度 4 が 12% (6/51) であったと報告し、Eisbruch らは、非対向の多門照射により口内乾燥症は重症度 0 が 40% (6/15)、重症度 1 が 13% (2/15)、重症度 2 が 13% (2/15)、重症度 3 が 33% (5/15) と報告している。左右対向二門照射後では口内乾燥症は殆どの症例に認められ、反対側耳下腺を標的体積から外した片側照射により口内乾燥症の頻度は減少することが、今回の研究より示唆された。

今回の研究では、CT シミュレータそのものによる寄与がどの程度あるのかは判定できない。CT を用いない高性能 X 線シミュレータでも、腫瘍部位のみを標的体積として対側の耳下腺への線量を減らすことができれば、同じ効果が期待できるであろう。しかし、今後は強度変調放射線治療など複雑化する放射線治療において、さらに 3 次元的な解剖情報が重要と考えられ、CT シミュレーションの重要性は一段と高まるものと予想される。

「結論」CTシミュレータを用いた片側照射は、正中を越えない扁桃ないし軟口蓋原発で対側リンパ節転移のない中咽頭癌に適応があり、これらの患者に対して口内乾燥症を軽減することができることが示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 玉 木 長 良
副 査 教 授 杉 原 平 樹
副 査 教 授 宮 坂 和 男

学 位 論 文 題 名

Ipsilateral Irradiation for Carcinomas of Tonsillar Region and Soft Palate Based on Computed Tomographic Simulation

(扁桃および軟口蓋原発中咽頭癌における
CT シミュレーションを用いた片側照射)

中咽頭癌の放射線治療において、放射線による口内乾燥症はしばしば認められる副作用である。従来用いられてきた対向二門照射法では、両側耳下腺が標的体積内に含まれるので口内乾燥症が重篤となることが多い。一方、扁桃原発の比較的小さな腫瘍では対側頸部リンパ節転移の頻度は低く、対側耳下腺を標的体積から外す片側照射で口内乾燥症が軽減されることが知られていた。しかし、片側照射で局所制御率を損ねないためには、腫瘍の位置と耳下腺をはじめとする重要臓器の位置関係を3次元的に把握することが必要である。今回我々は、CTシミュレーターを用いることで、従来の治療では片側照射が適応とならない進行症例にも、腫瘍の制御率を対向二門照射と同様に維持し、口内乾燥症の軽減が可能か否かを検討するため、前向き第二相臨床試験を行った。扁桃ないし軟口蓋原発の扁平上皮癌で、原発腫瘍が正中を越えず、反対側の頸部リンパ節転移がない症例を、片側照射の適応基準とした。1989年5月から1996年12月にかけて50例の扁桃ないし軟口蓋原発扁平上皮癌の根治的放射線治療を行ったが、そのうち32例が片側照射の適応基準を満たし、片側照射を行った。24例は扁桃、12例は軟口蓋原発であった。UICC1987の病期分類は、T1が6例、T2が12例、T3が12例、T4が2例、N0が22、N1が5例、N2が4例、N3が1例であった。CTシミュレーターにて3次元治療計画を行い、標的体積は原発腫瘍および患側の上頸部リンパ節領域とした。照射法は斜め前方一門および斜め後方一門の二門照射で、くさびフィルタを用いた。口内乾燥症の重症度を4段階に分類し、放射線治療後24ヶ月後ないし最終観察日に行った。観察期間は4から86ヶ月で中央値は44ヶ月であった。

片側照射例の5年生存率は64%、原病生存率は79%、局所制御率は74%であった。標的体積外の局所再発は認めなかった。原発部位およびT因子別の粗局所制御率はそれぞれ扁桃が14/20(70%)、軟口蓋が11/12(92%)、T1が5/6(83%)、T2が10/12(83%)、T3が10/12(83%)、T4が0/2(0%)であった。また、照射野外の局所再発は認めなかった。原発部位およびN因子別の粗頸部リンパ節制御率はそれぞれ扁桃16/20(80%)、軟口蓋5/12(42%)、N0が15/22(68%)、N1が4/5(80%)、N2が2/4(50%)、N3が0/1(0%)であった。反対側頸部リンパ節への転移による再発は認めなかった。口内乾燥症は重症度0が13%、重症度1が78%、重症度2が9%で、重症度3は認めなかった。

片側照射を行った32例の生存率および局所制御率は左右対向2門照射の報告例と同等であり、正中を越えない扁桃ないし軟口蓋原発の中咽頭癌では、CTシミュレーターを用いることで片側照射により局所制御率と生存率を損ねることなく治療することが可能であることが確認された。今回の研究で、片側照射後の口内乾燥症は91%の症例で重症度1(軽度以下)であることが示された。当施設の西岡らは、対向二門照射を行った上咽頭癌では93%が重症度2以上であったと報告しており、片側照射により口内乾燥症が著明に軽減することが示唆された。

口頭発表に際し、杉原教授より臨床試験に関わる患者への説明、対側頸部リンパ節転移の診断方法、扁桃原発と軟口蓋原発腫瘍の局所制御率、頸部制御率の相違、メラノーマおよび皮膚癌の放射線感受性と陽子線治療の効果について質問があった。宮坂教授より対側耳下腺の投与線量、CTシミュレーターの意義について質問があった。また、玉木教授より照射法と口内乾燥症の程度の関係、組織型、ブースト照射の有無ないし化学療法の有無と治療成績の関係、照射装置および放射線のエネルギーについておよび今後の展望について質問があった。申請者は自身の研究結果と文献的知識に基づき、概ね適切に回答しえた。

本研究は、前向き第Ⅱ相試験により、扁桃および軟口蓋中咽頭癌に対する片側照射の適応および安全性を示し、片側照射により口内乾燥症が軽減することを明らかにした。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。