

$T_2N_0M_0$ 声門癌の線量・時間・容積因子の分析

—放射線治療成績向上の可能性について—

大阪大学医学部放射線医学教室

加賀美芳和 西山 謹司 池田 恢

真崎 規江 重松 康

(昭和57年10月28日受付)

(昭和58年2月18日最終原稿受付)

Dose-Time-Volume Factors in Radiotherapy of $T_2N_0M_0$ Glottic Cancer

—To Find Possibility of Improving Local Control Rate by Radiotherapy—

Yoshikazu Kagami, Kinji Nishiyama, Hiroshi Ikeda,

Norie Masaki and Yasushi Shigematsu

Department of Radiology, Osaka University Medical School

Research Code No.: 603

Key Words: $T_2N_0M_0$ glottic cancer, Radiotherapy, TDF, Field size

Fifth-four patients with $T_2N_0M_0$ glottic cancer treated by external radiotherapy at Osaka University Hospital between 1967 and 1979 are analyzed retrospectively, with respect to dose-time-volume factors on local control rate.

We have four conclusions.

- 1) T_2 glottic cancer may be subdivided into a group of normal cord mobility and a group of impaired cord mobility.
- 2) The 5 year local control rate in normal mobility group does not appear to vary over the TDF range (91—116).
- 3) The 5 year local control rate in impaired mobility group improves significantly ($p=0.011$) when TDF of greater than 109 is delivered as compared to less 108. (81.8% and 40.6%, respectively).
- 4) On the overall group of $T_2N_0M_0$ patient, an increase in field size from 25 cm² to greater than 30 cm² resulted in an improvement in 5 year local control rate from 50% to 75% ($p=0.049$).

If we take these conclusions, 5 year local control rate by radiotherapy will improve up to 80% without severe radiation injuries in overall group of $T_2N_0M_0$ glottic cancer.

はじめに

従来のX線, γ 線による放射線治療の限界がいわれ, 治療成績向上を目的として温熱療法および低酸素細胞増感剤との併用, 高LET粒子線治療など様々な試みがおこなわれている。しかしその目的は今のところ達せられつつあるとはいえない。このような状況のなかで我々は今一度, 現在

のあたえられた治療環境のなかで最高の治療をしているのか, 省みる必要がある。

Fletcher¹⁾は放射線治療が失敗する原因として, (1) Geographic miss, (2) New primary, (3) Technical errors, (4) Sigmoid response curveの4点をあげている。この論文では根治的放射線治療がなされた $T_2N_0M_0$ 声門癌の線量・時間・容

積因子と制御率の関係を分析し、照射野設定（上記の(1)、(3)に関連）および線量（同じく(4)に関連）が適当であったかを検討した。このことよりわりあい常識的な取りあつかいをうけている声門癌が現在の治療環境のなかで治療成績の向上が可能かどうかを考えてみた。

対象および治療方法

1967年から1979年までの間に大阪大学医学部放射線科に登録され根治的放射線治療がなされた $T_2N_0M_0$ 声門癌（UICC, 1978年）²⁾54例についてretrospectiveに分析した。全例生検により扁平上皮癌と確認されている。

治療開始時の年齢分布は39歳から84歳にわたりその中央値は61歳であり、性別は男53例女1例であった。

Stage分類は間接喉頭鏡所見、喉頭断層撮影によりおこなわれ、いくつかの例では喉頭造影、直接喉頭鏡所見も加味された。

全例とも ^{60}Co 遠隔治療装置により治療されている。投与された線量は5,000rad/19fractions/42 daysから6,950rad/33fr./47days、照射野（等線量曲線の50%で囲まれる範囲）は $5 \times 5cm$ から $6 \times 8cm$ に分布し、各々の放射線治療医の判断で設定された。照射野が $5 \times 6cm$ 以上の例では4,000radから5,000radの間に $5 \times 5cm$ に縮小された。照射方法はshellなどの固定具を使用しないfree set up、側方対向2門で、1日に片側1門ずつ週5回照射された。

以下にしめす各群の放射線による5年局所制御率は、いずれも50例以下の少数例であるのでKaplan-Meier法³⁾を用いて算出した。有意性の検定は制御率の標準誤差からZ検定でおこなった。

結 果

T_2 声門癌は声門上および声門下への表層進展と声帯運動障害の有無（深層進展）という2要素からなり、いくつかの組み合わせができる。それによる5年局所制御率の相違をみたのがTable 1である。有意の関係を見出すことはできないが、どの表層進展においても声帯運動正常群が障害群と比較して制御率が良い傾向にあることが共通している。これは全体を声帯運動正常群の2群にわ

Table 1 Local extension versus 5 year local control rate— $T_2N_0M_0$ glottic cancer—

Local Extension	Overall	Cord Mobility	
		Normal	Impaired
Glottis	70.0% (10)§	—	70.0% (10)
Supraglottis	55.4% (23)	62.5% (6)	45.9% (17)
Subglottis	46.2% (15)	70.0% (10)	20.0% (5)
Transglottis	66.7% (6)	1/1	60.0% (5)

§ Numbers in parentheses are the number of cases in each category.

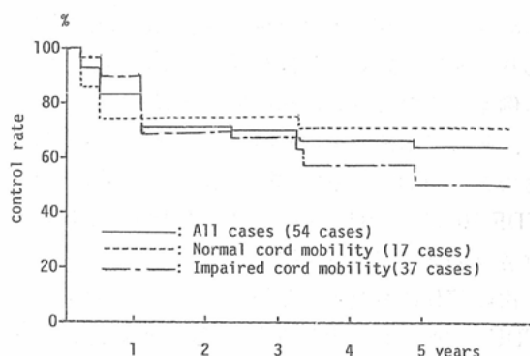


Fig. 1 Local control rates: $T_2N_0M_0$ glottic cancer

けることにより一層明らかとなる（Fig. 1）。5年の時点で全体では62.5%であり、正常群68.8%、障害群50.5%と両群は放射線治療に対する反応が異なる傾向がみられた。以下この2群にわけて5年局所制御率と線量・時間・容積因子との関係の分析をおこなっていく。

TDFと5年局所制御率との関係をTable 2に

Table 2 TDF versus 5 year local control rate— $T_2N_0M_0$ glottic cancer—

TDF®	Overall	Cord Mobility	
		Normal	Impaired
≥109	69.2% (13)§	0/2	81.8% (11)*,**
100—108	52.9% (20)	83.3% (7) 77.1%*	33.2% (13)* 40.6%**
≤99	56.4% (21)	71.4% (8)	48.2% (13)

§ Numbers in parentheses are the number of cases in each category.

* $p=0.011$, ** $p=0.024$, $^{\dagger}p=0.016$

®TDF 110=6800 rad/34 fr./51 days

109=6000 rad/24 fr./36 days

102=5500 rad/22 fr./30 days

99=6000 rad/30 fr./40 days

Table 3 Field size versus 5 year local control rate
—T₂N₀M₀ glottic cancer—

Field size	Overall	Cord Mobility	
		Normal	Impaired
25 cm ²	50.0% (38)§*	50.0% (9)	50.0% (29)
≥30 cm ²	75.0% (16)*	85.7% (8)	66.7% (8)

§ Numbers in parentheses are the number of cases in each category.

*p=0.049

しめす。1日線量が200radの例と250radの例があり、また1患者に両群が混合して投与されている例もあるので単純に総線量の多寡で比較できない。そこで本来は正常組織の耐容量を表示する概念である TDF⁴⁾を投与量の比較のため用いた。TDF 109以上、99以下およびその中間の2群にわけ各々の5年局所制御率を算出した。

次の関係に有意差が認められた(p<0.05)。(1) TDF 108以下で声帯運動正常群と障害群の間(p=0.024)。(2) 声帯運動障害群で、i) TDF 109以上とそれ未満の間(p=0.011)、ii) TDF 109以上と TDF 100~108の間(p=0.017)。

以上により声帯運動正常群と障害群はわけられる2群であることが一層明らかである。すなわち、正常群は今回の投与量の範囲内では線量の多寡にかかわらず制御率はほぼ一定であり、一方障害群は TDF 109以上でそれ未満と比較して明らかに制御率の上昇が認められた。

Table 3に照射野面積と5年局所制御率の関係をしめす。T₂全体で25cm²と30cm²以上で有意差が認められた(p=0.049)。声帯運動障害の有無では、正常群で制御率の差がより大きかった。

考 察

T₂声門癌が必ずしも均質な群ではないことはしばしば述べられている^{5)~7)}。とくに放射線治療がおこなわれた場合、声帯運動障害の有無が予後を推定する因子として強調されている^{8)~9)}。Wang⁶⁾は声帯運動正常群の5年局所制御率が80%、障害群64%と差を認め、Harwood⁷⁾も正常群80%、障害群52%とこの両群に有意差(p=0.0005)を認めている。今回の検討でも正常群68.8%、障害群50.5%と比較的大きな差を認めた。

以上のことは、放射線による腫瘍制御率が腫瘍容積と密接に関係していることから、障害群が正常群よりも腫瘍容積が大きいことを示唆している。

線量と腫瘍制御率の関係は Sigmoid curveを描くとされている¹⁾。つまりわずかな線量の多寡で制御率が大きく変化する部分に引き続き、線量の増加が制御率にあまり影響しない部分がある。この curve は腫瘍容積の増大にしたがい右方移動する。Stewart⁹⁾は声門癌 T_{1,2,3}N₀M₀の制御率を5,000~5,800rad/16fr./21daysの線量・時間関係で比較した。T₁はこの投与線量の範囲内では制御率は一定であったが、T_{2,3}は線量の増加とともに制御率の上昇がみられ、とくに T₃で顕著であった。今回の検討では、声帯運動正常群は TDFが増加しても制御率の上昇はあまりみられなかったが、障害群では TDF 109以上で明らかな向上がみられた(p=0.011)。以上のことは、腫瘍容積が小さいものは比較的低線量で線量の増加が制御率上昇にあまり寄与しなくなるが、腫瘍容積が大きくなるとかなりの高線量域でもわずかな線量の違いが制御率に決定的な差を生ずることを示している。

投与線量は制御率との関係だけから決定しうるものではない。Withers¹⁰⁾が述べているように、腫瘍が放射線により制御できないただひとつの原因は制御しうる線量を投与していないためと考えられる。線量不足の状態で治療を終了せざるをえないのは主に正常組織の耐容量を越えないようにするためである。声門癌の場合、正常組織の耐容量は喉頭壊死が発生する線量とされる。喉頭壊死の発生には投与線量のみではなく、照射野面積、宿主因子なども関与すると思われるが、Stewart⁹⁾は5×5cmの照射野で5,500rad/16fr./21days (TDF 122)以上に、また Aristizabal¹¹⁾は文献的考察より NSD 2,040rets (TDF 123)以上で喉頭壊死が発生したとしている。今回の検討症例では TDF 116以下で治療されていて喉頭壊死が発生した例はなかった。そのため投与線量の上限を示すことはできない。

照射野面積と局所制御率の関係については、Harwood⁷⁾は5年の時点で36cm²未満で57%、

36cm²以上で70%と照射野を大きくすることにより制御率の向上をみている。今回の検討では25cm²と30cm²以上では5年局所制御率が各々50%, 75%と明らかに30cm²以上で制御率の向上がみられた($p=0.049$)。このことは腫瘍が照射野内にすべては含まれていないことがある可能性を示した結果である。この原因としては、治療計画時にすでに含まれていなかったことも考えるが conference などて複数の治療医の check をうけており殆んどありえない。大きく関与していると思われるのは、⁶⁰Co で治療されていることと、free set up であることである。

等線量曲線の50%で囲まれる範囲を照射野としているが、⁶⁰Co の場合、半影が大きいこともあり100%で囲まれるのは照射野5×5cmの時、4×4cm以下と考えるのが妥当である。これはあまり余裕のない大きさである。

今回の⁶⁰Coによる治療時間はおおむね2分から4分の間であったが、なかには5分を越える例もあった。宮崎ら¹²⁾はビデオによる観察から嚥下運動のため喉頭が1椎体半程度動き、治療時間が長くなると嚥下運動が頻繁にみられるようになるので、とくに5分以上の治療時間は避けるべきだとしている。

欧米では一般的である shell (cast)¹³⁾¹⁴⁾は、日本では数カ所の施設で使用されている¹⁵⁾¹⁶⁾だけではほとんどは free set up で治療されている。Shell 使用の大きな目的は患者の固定および beam 方向の決定である。これにより free set up よりも geographic miss の可能性は小さくなる。渋谷ら¹⁶⁾は喉頭癌に対して shell を使用した場合、free set up よりも照射野を小さくしたにもかかわらず喉頭の浮腫、壊死がより低い線量で発生したと報告している。データ分析に疑問のある報告ではあるが、geographic miss が少なくなればそういう結論も導き出さうであろう。それは腫瘍に対しても同じで、Shell 使用により geographic miss が少なくなれば腫瘍制御率も向上する可能性があると考えられる。

結 論

retrospective study であり偏りを多く含む可

能性があることを前提とはするが、根治的放射線治療がなされた54例の T₂N₀M₀ 声門癌の線量・時間・容積因子と5年局所制御率の関係を分析し次の結論をえた。

1) T₂声門癌は声帯運動正常群と障害群の2群にわかれる傾向があり、5年局所制御率は各々68.8%, 50.5%であった。

2) 正常群の5年局所制御率は今回の投与線量の範囲内では TDF の増減にかかわらず71.4%から83.3%とほぼ一定であった。

3) 障害群の5年局所制御率は TDF 109以上とそれ未満で各々81.8%, 40.6%と TDF 109以上での制御率が上廻っていた ($p=0.011$)。

4) T₂全体の5年局所制御率は照射野面積が25cm²と30cm²以上で各々50%, 75%であり、30cm²以上での制御率が上廻っていた ($p=0.049$)。

以上の結論を考慮することにより T₂N₀M₀ 声門癌の放射線治療による5年局所制御率は、喉頭壊死などの障害を発生させることなく現在の62.5%から80%前後まで向上させることが可能であると考えられる。

文 献

- 1) Fletcher, G.H.: Textbook of Radiotherapy. 3rd edition. p. 206, 1980, Lea & Febiger, Philadelphia
- 2) UICC(International Union against Cancer): TNM classification of malignant Tumors. 1978, International Union Against Cancer, Geneva
- 3) 富永祐民: 治療効果判定のための実用統計学. pp. 90—94, 1980, 蟹書房, 東京
- 4) Orton, C.G. & Ellis, F.: A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. Brit. J. Radiol., 46: 529—537, 1973
- 5) Karim, A.B.M.F., Snow, G.B., Ruys, P.M. and Bosch, H.: The heterogeneity of The T₂ glottic carcinoma and its local control probability after radiation therapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 6: 1653—1657, 1980
- 6) Wang, C.C.: Treatment of glottic carcinoma by megavoltage radiation therapy and results. Am. J. Roentgenol., 120: 157—163, 1974
- 7) Harwood, A.R., Beale, F.A., Cummings, B.J., Keane, T.J. and Rider, W.D.: T₂ glottic cancer: An analysis of dose-time-volume factors.

- Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 7: 1501—1505, 1981
- 8) Lederman, M.: Cancer of the larynx. Part 1: Natural history in relation to treatment. Br. J. Radiol., 44: 569—578, 1971
 - 9) Stewart, J.G. and Jackson, A.W.: The steepness of the dose response curve both for tumor cure and normal tissue injury. Laryngoscope, 85: 1107—1111, 1975
 - 10) Withers, H.R. and Peters, L.J.: Basic principles of radiotherapy. (In) Fletcher, G.H. ed.: Textbook of Radiotherapy. p. 146, 1980, Lea & Febiger, Philadelphia
 - 11) Aristizabal, S.A. and Caldwell, W.L.: Radiation tolerance of the normal tissue of the larynx. Radiology, 103: 419—422, 1972
 - 12) 宮崎麻知子, 有竹澄江, 大川智彦, 池田道雄, 田崎英生, 徳久真知子, 高山幹子, 上村卓也: 喉頭癌—当院における放射線治療成績の検討—, 頭頸部腫瘍, 6: 125, 1979
 - 13) Paterson, R.: The treatment of malignant disease by radium and X-ray. pp. 94—132, pp. 149—165, 1948, Edward Arnold & CO., London
 - 14) Cunningham, J.R. and Van Dyk, J.: Laryngeal cancer: Practical problems in effective dose delivery. Laryngoscope, 85: 1029—1038, 1975
 - 15) 晴山雅人, 小柴隆蔵, 桜井智康, 西尾正道, 斉藤明男, 酒匂 健, 加賀美芳和, 斉藤知保子, 新島和也: Shell 成形機の試作について, 臨放, 26: 993—995, 1981
 - 16) 渋谷 均, 堀内淳一, 鈴木宗治, 竹田正宗: シェルを用いた喉頭癌放射線治療への反省. 日医放会誌, 42: 200—202, 1982