



Targeting Anterior Commissure Involvement with Hyperfractionated Radiotherapy for T1-T2 Squamous Cell Carcinoma of the Glottic Larynx

妹尾, 悟史

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第9007号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100492516>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Targeting Anterior Commissure Involvement with
Hyperfractionated Radiotherapy for T1–T2 Squamous Cell
Carcinoma of the Glottic Larynx

前交連浸潤を有する T1–T2 声門扁平上皮癌に対する過分割放射線治療

(指導教員: 神戸大学大学院医学研究科医科学専攻 佐々木 良平教授)

妹尾悟史

声門癌は喉頭癌の中で最も多くを占め、約 65 %が早期癌 (cT1 - T2)である。早期声門癌のリンパ節転移は非常に稀で、放射線治療やレーザー治療などの局所治療が選択されるが、音声期の温存は放射線治療が良く、多くの施設で放射線治療が行わせている。頭頸部癌の中でも治癒する可能性が高く、早期であれば音声機能を失うことなく治癒することが期待でき、放射線治療単独であっても cT1 で 90 %、cT2 で 70 - 80 %で局所完全奏功が得られる。早期声門癌の局所制御の規定因子は病期・腫瘍の進展・貧血・喫煙の継続・声帯運動の制限・前交連浸潤 (ACI: anterior commissure involvement) であり、特に声門の前交連は甲状軟骨内側の軟骨膜との間の結合組織が乏しく脆弱であり、前交連への浸潤は周囲組織への進展契機となるため、診断は非常に重要である。早期声門癌の約 20 %で前交連浸潤が見られ、前交連浸潤と再発率上昇の間に有意な関連が示されているが、現在の TNM 病期分類では前交連の価値は反映されていない。現在では全国的に照射回数を減らすような照射方法 (寡分割照射 = 加速照射、声門癌であれば 60 - 64.8 Gy/25 - 27 分割 (fraction: fr)) を選択する傾向にあるが、当院では前交連浸潤を有する早期声門癌の局所制御率を向上する目的で過分割照射 (74.4 Gy/62 fr、1 日 2 回照射) を行なっており、本研究では特に前交連浸潤の意義に焦点を当て早期声門癌の治療成績を評価することを目的とした。

2008 年から 2021 年にかけて放射線単独で根治的治療を施行した早期声門癌 (T1 - T2N0M0、UICC 第 6 版) の患者 153 人を対象とし、診断・治療方針は頭頸腫瘍カンファレンスで協議し決定した。過去の報告を参照に腫瘍サイズを評価し (Bulky: 声帯全体を含む大型および/または浸潤性の病変で、両側声帯の前方 1/3 以上を含む馬蹄形の病変)、前交連浸潤の有無と腫瘍サイズにより 3 つのカテゴリーに分類した (AC0: 前交連浸潤なし、AC1: 前交連浸潤を有するが Bulky な腫瘍なし、AC2: 前交連浸潤を有し Bulky な腫瘍あり)。放射線治療は 4 MV の X 線で、Virtual Wedge を用いた左右 2 門の矩形照射とし、舌骨と輪状軟骨を参考に照射野を設定した。線量は、T1a では 66 Gy/33 fr (1 日 1 回) を基本とし、前交連浸潤を有する場合やサイズが大きい場合は 74.4 Gy/62 fr (1 日 2 回) を選択し、T1b や T2 では 74.4 Gy/62 fr (1 日 2 回) を基本とし、1 日 2 回の通院や入院での治療が困難な場合は 70 Gy/35 fr を選択した。

放射線治療後は最初の 1 年間は 1 ヶ月ごと、その後 2 年間は 2 ヶ月ごと、3 年目以降は 3 ヶ月ごとに、喉頭鏡を用いて局所再発の有無を評価した。少なくとも 5 年間は、放射線腫瘍科医と頭頸部外科医の両者により、喉頭鏡検査を行い、再発腫瘍が疑われる場合は生検を行った。放射線治療後再発に対する救済手術は Biller らの報告に記載の喉頭部分切除の基準に従った。

統計解析は Prism version 6.0 を用いて行った。イベント発生までの時間は、放射線治療開始日から対象イベント発生までとした。全生存率については、あらゆる原因による死亡を対象イベントとした。局所再発率については、生検結果に基づく局所再発の組織学的確認を対象イベントとした。生存率と局所再発率は Kaplan-Meier 法を用いて評価し、局所再発率の差は log-rank 検定を用いて評価した (p 値 < 0.05 以下を統計的に有意とみなした)。

解析を行った 153 名の年齢中央値は 72 歳 (47 - 91 歳)、男性が 89 %、PS 0 - 1 が 87 %であった。Stage はそれぞれ T1a/T1b/T2 が 32 %/25 %/43 %、前交連浸潤の有無はそれぞれ

AC0/AC1/AC2 がそれぞれ 58 %/25 %/17 %であった。線量は T1a で 80 %が 66 Gy/33 fr、20 %が 74.4 Gy/62 fr、T1b で 29 %が 70 Gy/35 fr、71 %が 74.4 Gy/62 fr、T2 で 6 %が 70 Gy/35 fr、94 %が 74.4 Gy/62 fr を選択された。総治療期間は 48 日(43 – 64 日)であった。

経過観察は 5.1 年(1.2 – 12.6 年)、生存率は 5 年で 92 %、補正生存率は 5 年で 98 %であった。原病死は 3 症例でいずれも T2、2 症例は前交連浸潤を認め、年齢や全身状態から 2 症例は追加治療を行えず、化学療法を行った 1 症例は 2.2 年でリンパ節転移再発し、化学療法施行も治療後 3.6 年に死亡した。局所制御率は 10 年でそれぞれ T1a/T1b/T2 で 94 %/ 88 %/ 81 %と良好な結果であった。前交連浸潤の有無に関しては、有意差は見られなかったが、前交連浸潤を有する場合は局所制御率が低い傾向が見られた。Stage 別で評価すると、前交連浸潤を有する T1a と T1b は前交連浸潤の見られない同病期と比較し、有意差はないものの局所制御はより良い結果であった。一方、T2 に関しては前交連浸潤を有する場合は 5 年の局所制御率が 70 %程度であり、優位差をもって前交連浸潤の見られない同病期よりも低い結果であった。

喉頭温存率は 10 年で 96 %、局所領域に再発した 18 症例のうち、15 症例が救済手術を受けた(7 症例:経口的レーザー声帯切除術された(その後、2 症例で喉頭全摘)、4 症例:喉頭半側切除、4 症例:喉頭全摘)。他文献と比較しても良好な喉頭温存率である。

有害事象に関しては急性期(照射中～照射後 3 ヶ月)で皮膚炎、咽頭粘膜炎、嚥下障害がそれぞれ Grade 0/Grade 1/Grade 2/Grade 3/Grade 4/Grade 5 で 0 %/70 %/42 %/4 %/0 %/0 %、0.7 %/44 %/51 %/4 %/0 %/0 %、25 %/69 %/7 %/0 %/0 %/0 %、晩期(照射後 3 ヶ月以降)で甲状腺機能障害が 83 %/10 %/7 %/0 %/0 %/0 %であった。

メタアナリシスで前交連浸潤は治療法に関わらず、T1 声門腫瘍の予後不良因子であることが示されているが、本研究では有意差はないものの、前交連浸潤を有する T1 病期の治療成績は、前交連浸潤のない同病期の治療成績よりも良好であった。この結果は過分割放射線治療が好影響をもたらしたと考える。一方、前交連浸潤を有する T2 病変では、局所制御が十分とはいえない結果であった。本試験での照射方法である過分割照射は、局所制御の規定因子である前交連浸潤を有する早期声門癌に対し、通常分割照射と比較して局所制御率が改善することがメタアナリシスにより示されている。しかし、その報告であっても T2 に関しては制御不十分であり、T2 病変には抗癌剤併用など新たな治療戦略が必要であると考えられている。前交連浸潤の有無による早期声門癌の治療戦略に関する報告はないが、同様に早期声門癌の局所制御の規定因子である声帯運動制限有無により抗癌剤併用(Cisplatin や 5-fluorouracil など)の放射線治療を行った報告はいくつかある。その報告では局所制御率が低下する声帯運動制限のある早期声門癌が、抗癌剤併用により局所制御率が向上するところを示されており、今後は予後不良の早期声門癌に関しては抗癌剤併用を検討すべきであると考ええる。

治療期間に関しては、頭頸部の扁平上皮癌は治療後半(治療開始後 4 週)で加速再増殖という現象が見られ、放射線治療抵抗性を獲得することが分かっており、全治療時間の延長で局所制御が低下するとの報告がある。この点において、過分割照射は全治療時間の短縮によって利点があると考ええる。

有害事象に関しては、声門癌に対する過分割照射は、皮膚炎や粘膜炎に対する急性期有事象がより強く生じる可能性が高いと考えられる。本研究での過分割照射の総線量(74.4 Gy/62 分割)は他の過分割照射の報告よりもやや少なく有害事象は許容範囲内であり、かつ局所制御も良好な結果であった。

本研究の limitation は単施設の後方視的な報告であることであり、今後は多施設の前向き研究が必要である。また、本研究では傍声帯間隙への浸潤の有無に関し、MRI での評価を全例で施行できていない。傍声帯間隙への浸潤があると T3 となるが、本研究では一部 T3 病変が T2 に分類された可能性もあり、今後は正確な病期診断のために MRI での評価は必要であるとする。

以上、早期声門癌の放射線治療の治療成績に関して、高い局所制御率と喉頭温存率を報告した。前交連浸潤は早期声門癌の治療において重要な因子であるが、過分割放射線治療は喉頭温存の点で優れた治療成績に寄与し、特に前交連浸潤を伴う T1 病変に対しては過分割放射線治療が有効であると思われた。しかし、前交連浸潤を伴う T2 病変に対しては不十分であり、局所制御の改善のため、今後は MRI での正確な評価と化学放射線療法などのより積極的な戦略を考慮しても良いと考える。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 3417 号	氏 名	妹尾 悟史
論 文 題 目 Title of Dissertation	Targeting Anterior Commissure Involvement with Hyperfractionated Radiotherapy for T1 –T2 Squamous Cell Carcinoma of the Glottic Larynx 前交連浸潤を有する T1-T2 声門扁平上皮癌に対する過分割放射線 治療		
審 査 委 員 Examiner	主 査 寺部 浩人 Chief Examiner 副 査 仁田 亮 Vice-examiner 副 査 明石 昌也 Vice-examiner		

（要旨は1，000字～2，000字程度）

声門癌は喉頭癌の中で最も多く、過半数が早期癌である。早期声門癌のリンパ節転移は非常に稀で、局所治療で根治可能である。音声機能の温存を目的に放射線治療が選択されることが多く、放射線治療単独であっても cT1 で約 9 割、cT2 で約 7 割が局所完全奏功が得られる。局所制御の規定因子は病期・腫瘍の進展・貧血・喫煙の継続・声帯運動の制限・前交連浸潤（ACI）である。声門の前交連は甲状軟骨内側の軟骨膜との間の結合組織が乏しく脆弱であり、前交連への浸潤は周囲組織への進展契機となるため、診断は非常に重要である。早期声門癌の約 20% で前交連浸潤が見られ、前交連浸潤と再発率上昇の間に有意な関連が示されているが、現在の TNM 病期分類では前交連の価値は反映されていない。神戸大学では前交連浸潤を有する早期声門癌の局所制御率を向上する目的で過分割照射（74.4Gy/62fr、1 日 2 回照射）を長年施行されており、今回の研究は前交連浸潤の意義に焦点を当て早期声門癌の治療成績を評価することを目的とした報告である。

2008 年から 2021 年にかけて放射線単独で根治的治療を施行した早期声門癌（T1-T2N0M0）の患者 153 人を対象とした。過去の報告を参照に前交連浸潤の有無と腫瘍サイズにより 3 つのカテゴリー（AC0、AC1、AC2）に分類した。放射線治療の線量は腫瘍の状況により 66Gy/33fr、70Gy/35fr、74.4Gy/62fr（1 日 2 回）を選択した。

放射線治療後は少なくとも 5 年間は喉頭鏡を用いて局所再発の有無を評価し、再発の場合は Biller らの報告に記載の喉頭部分切除の基準に従い救済治療を行った。

年齢中央値は 72 歳（47-91 歳）、男性が 89%、PS 0-1 が 87% であった。Stage はそれぞれ T1a/T1b/T2 が 32%/25%/43%、前交連浸潤の有無は AC0/AC1/AC2 がそれぞれ 58%/25%/17% であった。線量は T1a で 80% が 66Gy/33fr、20% が 74.4Gy/62fr、T1b で 29% が 70Gy/35fr、71% が 74.4Gy/62fr、T2 で 6% が 70Gy/35fr、94% が 74.4Gy/62fr を選択された。

経過観察は 5.1 年（1.2-12.6 年）、生存率は 5 年で 92%、局所制御率は 10 年でそれぞれ T1a/T1b/T2 で 94%/88%/81% であった。前交連浸潤の有無に関しては、有意差は見られなかったが前交連浸潤を有する場合は局所制御率が低い傾向が見られた。Stage 別で評価すると、前交連浸潤を有する T1a と T1b は前交連浸潤の見られない同病期と比較し、有意差はないものの局所制御はより良い結果であった。一方、T2 に関しては前交連浸潤を有する場合は 5 年の局所制御率が 70% 程度であり、有意差をもって前交連浸潤の見られない同病期よりも低い結果であった。

喉頭温存率は 10 年で 96%、局所領域に再発した 18 症例のうち、15 症例が救済手術を受けた。

有害事象は Grade3 以上の急性期有害事象で皮膚炎、咽頭粘膜炎、嚥下障害がそれぞれで 4%/4%/0%、Grade2 以上の晩期有害事象である甲状腺機能障害が 7% であった。

前交連浸潤は治療法に関わらず T1 声門腫瘍の予後不良因子であることが示されているが、本研究では有意差はないものの前交連浸潤を有する T1 病期の治療成績は、前交連浸潤のない同病期の治療成績よりも良好であった。この結果は過分割放射線治療が好影響をもたらしたと考える。一方、前交連浸潤を有する T2 病変では、局所制御が十分とはいえない結果であった。本試験での照射方法である過分割照射は、局所制御の規定因子である前交連浸潤を有する早期声門癌に対し、通常分割照射と比較して局所制御率が改善することがメタアナリシスにより示されている。しかし、その報告であっても T2 に関しては制御不十分であり、T2 病変には抗癌剤併用など新たな治療戦略が必

要であると考えられている。前交連浸潤の有無による早期声門癌の治療戦略に関する報告はないが、同様に早期声門癌の局所制御の規定因子である声帯運動制限有無により抗癌剤併用の放射線治療を行った報告はいくつかある。その報告では局所制御率が低下する声帯運動制限のある早期声門癌が、抗癌剤併用により局所制御率が向上するところが示されており、今後は予後不良の早期声門癌に関しては抗癌剤併用を検討すべきであると考ええる。

有害事象に関しては、声門癌に対する過分割照射は、皮膚炎や粘膜炎に対する急性期有事象がより強く生じる可能性が高いと考えられる。本研究での過分割照射の総線量 (74.4Gy/62fr) は他の過分割照射の報告よりもやや少なく有害事象は許容範囲内であり、かつ局所制御も良好な結果であった。

本研究の limitation は単施設の後方視的な報告であることであり、今後は多施設の前向き研究が必要である。また、本研究では傍声帯間隙への浸潤の有無に関し、MRI での評価を全例で施行できていない。傍声帯間隙への浸潤があると T3 となるが、本研究では一部 T3 病変が T2 に分類された可能性もあり、今後は正確な病期診断のために MRI での評価は必要であると考ええる。

本研究は早期声門癌に対する放射線治療について、その過分割照射の有効性を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった前交連浸潤を有する早期声門癌に対する有効性について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。