放射線後障害による喉頭壊死症例の治療経験

*田中 英一, 井上 鐵三, 平出 文久
椿 康喜代, 都川 紀正, 沢田 政道

A Case Report of Radiation Necrosis of the Larynx

Eiichi Tanaka, M.D., Tetsuzo Inouye, M.D.,

Fumihisa Hiraide, M.D., Yasukiyo Tsubaki, M.D.,

Norimasa Miyakogawa, M.D. and Masamichi Sawada, M.D.

Department of Otolaryngology, National Defense Medical College, Tokorozawa

A case of radiation necrosis of the larynx is reported.

The patient was a 79-year-old man who was radiated with the dosis of 3900 rad for suspected carcinoma of the larynx in 1976 and 5300 rad for carcinoma of the larynx in 1980. After completion of radiation therapy, he started to have hoarseness. He was admitted to the hospital because of severe dyspnea. Fiberoptic examination revealed almost complete obstruction of the laryngeal lumen by necrotic tissues due to radiation necrosis. There was little space reserved for respiration. No motility of the vocal cords and arytenoids was observed. After tracheostomy, conservative local and systemic treatments and repeated removal of necrotic tissues through laryngomicrosurgery were performed. However, an advanced necrosis with infection could not be controlled. Therefore, total laryngectomy was performed. Microscopically, no malignant cells were noted in the larynx. As most soft tissues were degenerated into fibrosis, the pharynx was left open. When infection was entirely controlled, the lining flap method from the anterior chest was applied to close the pharynx.

When severe radiation necrosis occurs in the larynx, laryngectomy is sometimes mandatory to be performed. It is important that infection should be controlled before and after laryngectomy. Delayed skin flap method is advised.

Key words : radiation necrosis, larynx, radiation therapy

I はじめに

喉頭癌に対する放射線療法は、手術療法とならび今日の喉頭癌治療の主流をなしている。とくに、 T_1N_0 および T_2N_0 症例に対しては、放射線療法のみでも十分に根治する症例が少なくない。しかし、放射線は腫瘍組織だけでなく、腫瘍周囲の健常組織をはじめとして照射野に含まれる全ての組織、臓器に影響をおよぼし、なんら

かの副作用を惹起する。その大部分は、数週ないし数カ月の経過で改善、消失するが、時として重篤な障害を残し、死に至ることさえある。数カ月以上遷延する高度な喉頭浮腫、軟骨膜炎、さらに軟骨壊死などは重篤な放射線後障害であり、これを治療するに際しては慎重な態度が必要である。

今回、われわれは、放射線過剰照射により惹起されたとと思われる喉頭軟骨壊死症例を経験し、これを治癒せしめたので若干の文献的考察

*防衛医科大学校耳鼻咽喉科教室
(主任 井上鐵三教授)

を加え、その概要を報告する。

II 症 例

症 例：79歳，男性，会社役員

主 訴：嘔声，呼吸困難，嚥下障害

初 診：昭和56年1月12日

既往歴：糖尿病と診断されたが放置

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：昭和51年頃より嘔声が出現したため，某病院耳鼻咽喉科を受診した。臨床的には悪性腫瘍の像を呈していたが，病理組織診断は，喉頭角化症であった。臨床的悪性を疑い，昭和51年12月8日より翌年1月7日にかけて3900 rad 照射した。喉頭所見は照射後改善し，手術用顕微鏡下にも腫瘍の所見は消失した。その後も，同病院にて経過観察し，数回の病理組織検査を施行したが，悪性細胞を認めなかった。昭和55年6月，ラリンゴマイクロサージェリー下に病変組織を採取し，病理組織学的に検討したところ悪性変化が観察されたため，同年6月11日より7月25日にかけて再び5300 rad を追加照射した。同年10月，米国出張より帰国後，嘔声が増悪し軽度呼吸困難を訴えるようになった。昭和56年1月12日，紹介されて当科を受診した。高度の呼吸困難のため即日入院した。

初診時所見：

全身状態は良好で，貧血などの所見はない。下咽頭，喉頭および喉頭蓋粘膜は発赤しており，とくに披裂部から仮声帯にかけて高度な浮腫が認められた。声門は両側声帯を被う壊死物質で充満し，後連合付近の声門が一部開放しているだけであった。披裂部は両側ともにわずかながら可動性を示したが，声帯の可動性は皆無であった（図1）。頸部リンパ節は触れないが，甲状軟骨は頸部皮下組織に強く癒着し，可動性に乏しい状態であった。頸部皮膚には，照射による色素沈着，脱色などの異常は認めなかった。

入院時検査所見：

血沈値は，1時間値86，2時間値115と異常亢進を示したが，他の血液検査，尿検査，胸部X線写真，ECGなどに異常は認めなかった。

入院後経過：

入院後2週間目に，呼吸困難は著明に増悪し

図1 入院時，喉頭所見。

図2 摘出した喉頭。喉頭内腔は著明な浮腫を呈し，声門付近は壊死組織で充満。前連合部に軟骨破壊と瘻孔を認める。

たので気管切開を施行した。披裂部の可動性をわずかながら認めるため，喉頭機能の回復を期待し，抗生物質，ステロイドなどの全身投与および吸入，喉頭注入などの局所投与による保存的治療を試みた。2月6日，ラリンゴマイクロサージェリー下に壊死組織除去術を施行した。その後，8月7日までに同様の操作を計7回繰り返した。この間，一時期，声門の壊死組織は減少し，声門は開大し，誤嚥も減少した。しか

し、喉頭浮腫および粘膜のうっ血状態は改善しないまま6月頃より再び疼痛著明となり、悪臭を認めるようになった。声門には再び壊死組織が充満し、破裂部も全く固定した状態となり、壊死は甲状軟骨内面にもおよんでいるため保存的治療での治癒は不可能と判断し、喉頭全摘出術を施行した。

手術所見：

昭和56年8月28日、全身麻酔下、頸部正中に縦皮膚切開を加えた。頸部皮下には、厚さ約1 cm程度の脂肪組織が存在し、その直下にある前頸筋群は、全て白黄色に変色しており各々の筋の区別がつきがたく、線維性退行変性を示しているようであった。甲状軟骨はその中央部で軟骨壊死と破壊があり、そのほぼ中心部に小指頭大の瘻孔を認め、瘻孔周囲2~3 cmの範囲は暗赤色を呈し、血行障害を思わせた。瘻孔形成部および甲状軟骨左側縁から上角にかけては、きわめて脆弱であった。甲状腺の一部も線維化していた。輪状咽頭筋、甲状咽頭筋ともに変性していたが、前頸筋群と比較するとその程度は少なかった。下咽頭粘膜、食道入口部粘膜は浮腫状を呈し、ポリプ様に腫脹していた。喉頭摘出後、下咽頭、食道粘膜を縫合し、筋萎縮による欠損部を充填することなく皮膚を縫合し手術を終了した（図2）。なお、摘出喉頭の組織検査では、悪性所見は認められなかった。

術後経過：

術後3日目より、気管孔直上縫合部に瘻孔形成がみられ、唾液および分泌物が多量に漏出した。術後9日目には、食道皮膚瘻も拡大し創部感染を認め、悪臭があるため術創を再開放した。上部食道粘膜縫合部は完全に開離し、粘膜は蒼白で著明に浮腫状を呈していた。周囲軟部組織は感染巣となり、壊死組織で充満していた。術創は開放創とし、局所清掃を毎日行った。胃内からの逆流が著明なため、カフ付カニューレを挿入し気管内への流入を防止するとともに、一時期、経管栄養を中心静脈栄養とした。当然ながら、頻回に細菌検査、感受性試験を施行し、適時抗生物質の投与を行った。開放後10日目頃より悪臭は消失し、壊死組織も減少し、食道粘膜の浮腫も消失し始め正常に近い粘膜となった。しかし、周囲組織は線維性変化

図3 左前胸部にうら打ち有茎皮弁作成。

図4 二期的に食道、頸部皮膚を再建。

が高度で白黄色に癍痕化しており、欠損部補充の二次的再縫合は不可能なため、非照射部位からの有茎皮弁を使用し、下咽頭食道再建術を施行した。

手術操作：

昭和56年10月2日、全身麻酔下、前胸部を利用して、有茎皮弁を作成した（図3）。左大腿部より採取した遊離皮弁を筒状にして前胸部皮弁下裏面に装着縫合した（うら打ち皮弁）。頸部開放創は広範囲にわたり癍痕組織を除去し、一部癍痕化した皮膚も切除し創面をほぼ新鮮な

ものとした。遊離皮弁を一時的に開放創へ植皮し、再感染、癭痕化を極力防止するようにした。

昭和56年10月23日、前回作成した左前胸部有茎皮弁を挙上し、うら打ちした皮弁は完全に血行の充分なことを確かめ、皮弁側と前胸部壁側に切離し食道内壁となるように作図した。この皮弁を咽頭、食道粘膜 および頸部皮膚に縫合し、再建術を終了した(図4)。

術後経過:

創部は感染、縫合不全などの術後合併症もなく、良好に経過した。術後13日目より経口摂取を開始した。食道透視を施行し、癭孔、狭窄などの通過障害がないこと、また、嚥下運動の障害もないことを確認し、昭和56年11月27日、退院した。退院後、6カ月を経過したが、普通食摂取可能であり、経過良好である(図5)。

III 考 察

喉頭癌に対する放射線治療によって生じる後障害は多くの症例で経験されるが、そのほとんどは数週間ないし数カ月のうちに改善、消失し得る。数カ月以上(多くの報告では6カ月以上)にわたり存在する高度な浮腫、軟骨膜炎、さらに軟骨壊死をきたす症例は、比較的稀とされている。Stell¹⁾は喉頭癌407例に照射した結果、12例(3%)に軟骨壊死を認めたと報告している。Chandler²⁾は、122例中3例(2%)に同様な病変を認めている。Aristizabal³⁾は、総線量、1回分割線量、照射期間の相互関係が健常結合組織へ与える生物学的効果をNSD(単位=ret)という概念で表わし、これを用い軟骨壊死の発症頻度を報告している。T₁N₀症例に対し、1920~2040 retsの照射条件では330例中軟骨壊死をきたした症例は1例もなく、2040~2130 retsの条件では90例中6例(7%)に軟骨壊死を認めたと述べている(表1)。

放射線後障害の発症因子としては、総線量、1回分割線量、照射期間、照射野、照射技術などがあげられる。重松ら⁴⁾は、4週間に5500 radと7週間に7000 radという線量では、生物学的効果としてはほとんど等価であり、かえって前者の方が反応が強いこともあり得ると報告しており、前述の照射条件が放射線治療効果に

図5 術後1カ月目の頸部、前胸部所見。

表1 Nominal Standard Dose (Aristizabal³⁾より)

$$NSD = \frac{D}{N^{0.24} \times T^{0.11}} \text{ rets}$$

NSD: Nominal Standard Dose

D: 総線量

N: 照射回数

T: 照射期間

1920~2040 rets=6000~7000 rads/6-8 ws

2040~2130 rets=6500~7000 rads/4-5 ws

5550~5800 rads/3 ws

重要であるとともに、後障害の発症にも重要な因子となっていると思われる。本症例は2回に分けて総線量9200 rad照射しているが、竹田ら⁵⁾の報告にみられるように8000 rad以上の照射では高率に後障害がみられることから過照射であることは否定できない。

照射後に生じる喉頭浮腫は、リンパ球浸潤、血管栓塞、小リンパ管の閉塞などの照射による炎症性変化の結果であり、血管の透過性亢進や血管、リンパ管の閉塞は、粘膜下組織間液の貯留を増大させる原因となる⁶⁾。喉頭の細静脈血管壁の硝子様変性や内皮細胞増殖が血管や小リ

ンパ管を閉塞し,毛細血管圧を上昇させたり,局所からのリンパ液の流出を減少させている⁶⁾。Law ら⁷⁾ はラットを用いた実験で,放射線照射による血管透過性の変化が血漿タンパクを組織内へ漏出させ線維化を促し,動脈内膜の線維化は内腔を狭窄せしめ,局所の循環障害,虚血性変化を惹起させると報告している。これらの変化は一般に,照射終了後数週間ないし数カ月経過すると血管透過性は改善し,血管新生がみられるようになり正常化される。

甲状軟骨をはじめとして喉頭を形成する軟骨は,細胞実質に乏しく健全な状態であれば比較的大量な照射線量にも耐え得る。しかし,軟骨周囲組織の変化,とくに軟骨を唯一栄養している軟骨膜が照射により炎症性,虚血性の変化をおこすと,軟骨の耐性は著明に低下する。また,腫瘍組織による軟骨膜破壊や軟骨への浸潤も同様に耐性を低下させることになる⁸⁾。細菌感染は喉頭浮腫を増長させ,軟骨膜炎や軟骨壊死を惹起,あるいは悪化させる因子として重要である。照射を受けた喉頭は,全体に血行性に乏しくなり易感染性となる。Stell ら¹⁾ は軟骨壊死をきたした12例中全例が喫煙者であり,8例は慢性肺疾患を合併し,3例は慢性鼻副鼻腔疾患を有していたことを強調し,気道の慢性疾患が感染の機会に大きく関与していることを報告している。また,外科的侵襲は感染経路を誘発し,軟骨を露出させる危険性があるので,手術操作時には慎重でなければならない。Kashima ら⁹⁾ は喉頭浮腫に対する気管切開後,軟骨への感染を惹起し軟骨壊死をきたした症例と,喉頭部分切除術後の照射により発生した軟骨壊死症例を報告している。McGovern ら¹⁰⁾ は直達鏡検査および生検を繰り返すことで,深部組織への感染が発生した軟骨壊死症例を報告している。本症例は来院時すでに,声帯の表面が壊死組織で被われ,過照射による軟骨壊死は避け得ることはできなかったと思われる。しかし,当初,保存的な立場をとりながらもラリングマイクロスার্ジェリー下に壊死組織除去術をくり返し施行し,結果的にその後の外科的治療を複雑かつ遷延化させた可能性がある。ふりかえてみると,経口的な外科的侵襲は,術後の創部保護が不可能であり,誤嚥,分泌物の流下などにより

表2 喉頭放射線後障害の治療

A. 保存的
1. ネブライザーなどによる加湿
2. 抗生物質
3. ステロイド
4. 高圧酸素療法
5. その他(栄養改善など)
B. 外科的
1. 気管切開
2. 切開, 排膿
3. 壊死組織除去
4. 喉頭摘出(部分および全)
5. 移植

創部が汚染されるため,本症例の治療法としては積極的に実施すべき方法ではなかったと思われる。

放射線後障害は照射終了後からそのまま遷延し,悪化する場合が多く,発症の時期を決定することは困難であるが,竹田ら⁵⁾ は照射終了後6カ月以内に症状が極期に達した症例が半数以上であったと述べている。本症例も照射終了後約5カ月目に当科を受診しており,受診時には前述したとおりに極期に近い状態であった。照射終了後の期間が長期となれば後障害の発生率は著しく減少するが,喉頭癌に対するラジウム埋没照射後,25年あるいは10年目に軟骨壊死をきたした症例も報告されており¹¹⁾¹²⁾,照射後の長期観察症例においても放射線後障害を留意する必要があると思われる。

喉頭における放射線照射後の障害の程度を臨床面から分類する試みがなされているが²⁾⁵⁾,治療の要,不要の判断,または,保存的,外科的治療の選択などの指標として有用と思われる。

治療は保存的治療と外科的治療に大別される(表2)。保存的治療では喉頭浮腫の軽減,細菌感染の抑制,防止が治療目的となる。抗生物質投与は必須であり,頻回の細菌検査,感受性試験のもとに適正な薬剤を選択すべきである。吸入療法,喉頭注入などの局所療法に加え,ステロイドの全身投与も適宜必要と考える。本症例では抗生物質およびステロイドの局所および全身投与を行ったが,効果はほとんど期待

できなかった。また栄養管理も重要であり、誤嚥、嚥下障害のある症例では鼻腔経管栄養などの処置が必要である。また、糖尿病、動脈硬化、上気道慢性疾患などの改善も併せて試みなければならない。本症例のごとく、糖尿病患者における栄養の問題は細心の注意が必要である。喉頭全摘出後、一時期中心静脈栄養を施行したが、短期間に著明に奏効したと確信する。保存的療法で治癒可能な状態は、竹田ら⁵⁾の分類では第3度、Chandler²⁾の分類ではGrade IIIであり、この時点で精力的に加療することでさらに悪化することを防止し得る。保存的療法は、長期にわたり根気よく継続することが重要で、竹田ら⁵⁾は約1年間の保存的治療により治癒し得た症例を報告している。最近では、高圧酸素療法の導入により軟骨壊死などの放射線後障害を治療する報告が数多くなされており¹³⁾¹⁴⁾、保存的治療適応症例の拡大、治療期間の短縮、また、外科療法との併用とその有用性は、今後充分期待できると思われる。

不幸にして本症例のごとく、保存的治療にもかかわらず第4度あるいはGrade IVに相当する症状、所見を呈してきた場合は、なんらかの外科的治療が必要である。外科的治療の適応については慎重でなければならないが、時期を逸すると感染は照射範囲を越えて広がり、線維化、壊死は進行するため、いたずらに時間を浪費することは避けるべきと考える。呼吸困難、誤嚥などあれば気管切開の適応となるが、局所の悪条件を考慮し、必要最小限の外科的侵襲となるよう務めなければならない。頸部深部組織や皮下に膿瘍を形成した場合は切開排膿が必要である。そして、喉頭機能の改善、回復が不可能と判断された場合にのみ喉頭全摘出術が適応となる。佐藤¹⁵⁾は、状態に応じてcase by caseに手術術式を変更し、場合によっては外喉頭筋群などは剝離せずに一塊として摘出する必要があると述べている。被照射部位は炎症性、虚血性変化が高度であり創傷治癒力はきわめて乏しいため皮膚縫合不全、下咽頭食道一皮膚瘻孔、局所壊死などの術後合併症を惹起しやすい。このため、Stellら¹⁾は照射部位の皮膚、皮下組織も同時に切除することを勧めており、被照射部位からの有茎皮弁を用いて再建することが望ま

しいと述べている。本症例は喉頭全摘出後一次的に下咽頭食道粘膜縫合、皮下、皮膚縫合を施行したが、術後3日目にして瘻孔を形成し、術創の再開放を余儀なくされた。開放してみると局所の感染と壊死が著明に認められた。1カ月後に有茎皮弁にて再建し得たが、局所状態への配慮不足が痛感された。本症例の食道再建はdelayed skin flap (lining flap)とし、二期的に実施した。喉頭摘出後の創部は虚血性変化が高度で感染が存在していたため、術創は開放創とし、局所清掃および全身への抗生物質投与などにより感染を充分にコントロールした。そのうえで、二期的に再建し良好な結果を得た。軟部組織におよぶ広範な線維化、壊死、感染が存在する場合には、一期的再建は縫合不全、瘻孔形成、皮弁脱落などの術後合併症をきたしやすく、皮弁の血行状態をよりよくするうえでも二期的に再建するのが安全と考えられる。

IV ま と め

喉頭癌で放射線治療を施行し、軟骨壊死をきたした症例を経験した。保存的治療を中心に経過観察したが、変性壊死が進行したため喉頭機能は完全に廃絶した。喉頭全摘出術を施行し、術創組織の回復を待つて前胸部からの有茎皮弁により食道、頸部皮膚の再建術を行い満足すべき結果が得られたので、文献的考察を加えてその概要を報告した。

本論文の要旨は第33回日本気管食道科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Stell, P.M. and Morrison, M.D.: Radiation necrosis of the larynx. Arch. Otolaryngol., 98 : 111-113, 1973.
- 2) Chandler, J.R.: Radiation fibrosis and necrosis of the larynx. Ann. Otol., 88 : 509-514, 1979.
- 3) Aristizabal, S.A. and Caldwell, W.L.: Radiation tolerance of the normal tissues of the larynx. Radiology, 103 : 419-422, 1972.
- 4) 重松康, 井上俊彦: 喉頭癌の放射線治療, 耳鼻臨床, 60 : 795-804, 1967.
- 5) 竹田千里・他: 喉頭癌の高エネルギー放射線治療による後障害の臨床的分析, 日気食会報, 18 : 406-416, 1967.
- 6) Calcaterra, T.C. et al.: Dilemma of delayed

- radiation injury of the larynx. *Ann. Otol.*, 81 : 501-507, 1972.
- 7) Law, M.P. and Thomlinson, R.H.: The pathogenesis of necrosis after radiotherapy. *Br. J. Radiol.*, 47 : 740, 1974.
- 8) Goodrich, W.A. and Lenz, M.: Laryngeal chondronecrosis following roentgen therapy. *Am. J. Roentgen*, 60 : 22-28, 1948.
- 9) Kashima, H.K. et al.: Laryngeal chondronecrosis: clinical variations and comments on recognition and management. *Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, 84 : 878-881, 1977.
- 10) McGovern, F.H. et al.: Post-radiation perichondritis and cartilage necrosis of the larynx. *Laryngoscope*, 83 : 808-815, 1973.
- 11) Robson, F.C. and Dawes, J.D.K.: A case of perichondritis and necrosis of laryngeal cartilage 25 years after treatment with radium. *J. Laryngol.*, 75 : 997-998, 1961.
- 12) 高村善夫, 富樫紀彦: 放射線治療後の重篤な骨, 軟骨障害の2症例, *耳鼻臨床*, 70 : 219-224, 1977.
- 13) Hart, G.B. and Mainous, E.G.: The treatment of radiation necrosis with hyperbaric oxygen. *Cancer*, 37 : 2580-2585, 1976.
- 14) Davis, J.C. et al.: Hyperbaric oxygen: a new adjunct in the management of radiation necrosis. *Arch. Otolaryngol.* 105 : 58-61, 1979.
- 15) 佐藤武男: 喉頭癌に対する放射線治療の適応と限界について, *耳鼻臨床*, 60 : 443-450, 1967.
- 別刷請求: 〒359 埼玉県所沢市並木3-2
防衛医科大学校耳鼻咽喉科教室
田中 英一
- (投稿受付 1982年7月8日)