上咽頭癌の放射線治療成績

三 橋 紀 夫 早 川 和 重 本 庄 純 子
玉 木 義 雄 池 田 一 高 橋 育
新 部 英 男

論文要旨

上咽頭癌は発見が遅れることが多いため、初診時すでに進行している症例が大部分をしめるが、放射線感受性が高い低分化型類表皮癌が多いことから放射線単独治療にて十分に治癒が期待できる腫瘍である。しかし、これまでのところ必ずしも満足のいく治療成績が修められていない。そこで、放射線治療成績の分析を行い、放射線治療上の問題点ならびに予後を左右する因子について検討したところ、上咽頭低分化型類表皮癌では広範な骨浸潤をきたしていないかぎり局所制御は容易で、予後を左右している最も重要な因子は、早期に出現する遠隔骨転移であることが明らかとなった。一方、低分化型類表皮癌以外の組織型の局所制御は困難であった。

Key words: 上咽頭癌 (Nasopharyngeal carcinoma), 放射線治療 (Radiation therapy), 局所再発 (Local recurrence), 低分化型類表皮癌 (Poorly differentiated epidermoid carcinoma)

緒 言

上咽頭に腫瘍が存在することによる臨床症状には、鼻閉、鼻出血、耳閉などの症状があるが、上咽頭癌がこうした臨床症状のみで発見されることは極めて稀とされており、頸部リンパ節腫脹や脳神経症状を呈し、進行例として発見されることが多い¹⁾。にもかかわらず、上咽頭癌は、大部分が放射線感受性が高い低分化型類表皮癌であることから、放射線単独治療で局所制御が可能と考えられている。X線 CT や MRI の臨床への導入により、治療成績の向上が認められるものの^{2,3)}、これまでのところ、必ずしも満足すべき治療成績が得られているとはいえず、近年、腔内照射⁴⁾や化学療法との併用⁵⁾が好んで試みられるようになってきた。しかし、局所制御の失敗が上咽頭癌の予後を決定している最も重要な因子とはいえない^{6,7)}。そこで、上咽頭癌を低分化型類表皮癌とそれ以外の組織型とに分類して、放射線治療成績の分析を行い、放射線治療上の問題点ならびに、予後を左右する因子について検討したところ、上咽頭癌の放射線治療上重要と思われる 2, 3 の知見を得たので報告する。

対象ならびに方法

昭和34年4月から平成2年12月までの約30年間に当科で放射線治療を行った上咽頭癌は92例であった。対象症

例92例の組織型別内訳は図1に示すごとく、低分化型類表皮癌74例、分化型類表皮癌12例、腺様嚢胞癌4例、腺癌2例であり、低分化型類表皮癌が全体の80%、類表皮癌の86%を占めた。病期別ではⅣ期例が全体の78%を占め、病期の分布には組織型別差異は認められなかった。なお、古い症例の中には新N分類への翻訳が困難な症例が存在したため、今回は1978年度 UICC 分類を用いて病期分類を行った。組織型別に年齢分布を比較すると、低分化型類表皮癌以外の組織型では、いわゆる癌年齢層に発生をみたが、低分化型類表皮癌では壮年層から若年層に分布が傾いた(図2)。

低分化型類表皮癌の放射線治療は、原則として10 MVX 線を用い、上咽頭部へは、左右対向2門で、頸部へは、前後対向2門で照射し、40Gy以降は患側頸部に絞って照射を継続した。照射線量は1回2Gy、週5回とし、腫瘍の存在した範囲には、60~70Gyまで照射した。頸部リンパ節転移のない症例も、原則として頸部へ40Gyの予防照射を行った。

一方、低分化型類表皮癌以外の組織型では放射線感受性が低いため、限局した照射野で70Gy以上照射した。

臨床経過の追跡は平成2年12月の時点で、直接面談で行った。追跡不能例は1例も認められなかった。

累積生存率は、cause specific survival を用いて算出し、有意差検定には Rognrank 法を用いた。

群馬大学医学部放射線医学教室

Norio MITSUHASHI, Kazushige HAYAKAWA, Junko HONJO, Yoshio TAMAKI, Hajime IKEDA, Iku TAKAHASHI and Hideo NIIBE: Results of radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma
Department of Radiology, Gunma University School of Medicine, Maebashi, Japan

図 1 組織型別にみた各病期の頻度

図 2 上咽頭癌患者の年齢分布

結 果

1. 低分化型類表皮癌の放射線治療成績

低分化型類表皮癌の病期別累積5年生存率は図3に示すごとく、I期：100%、II期、III期：80%、ならびにIV期：39%で、IV期例ではその他の病期に比して有意に予後不良であった。TならびにN因子別にみた治療成績を表1に示した。T因子別に累積5年生存率を比較すると、それぞれT₁：72%、T₂：57%、T₃：42%、T₄：28%と、T因子の進行とともに予後不良となった。一方、N因子についてみると、N因子の進行とともに予後不良となるものの、予後との間にT因子ほど明らかな相関は認められなかった。

T₄症例21例中19症例に脳神経症状が認められたため、

脳神経症状を第Vないし第IV脳神経症状のみを認めた12例と頸静脈孔候群をはじめとする後方の脳神経症状の認められた7例とに分類して治療成績を比較したところ、症例数が少ないため有意差にはいたらないものの、第Vないし第VI脳神経症状のみを有する症例で予後が良好な傾向が認められた。後方の脳神経症状、言い換えれば広範な骨浸潤を呈した症例には5年生存例は認められていない(図4)。

局所再発は23例に認められ、累積5年局所再発率は、43%であったが、上咽頭癌に対する知識の乏しかった昭和45年以前の症例14例と、昭和46年以降で5年が経過した46例について局所再発率を比較すると、有意差にはいたらないものの、68%から37%へと局所再発率の低下が認められた(図5)。局所再発例23例について局所再発

表 1 TならびにN因子別治療成績（累積5年生存率）—低分化型類表皮癌—

	N0	N1	N2	N3	計
T1	100% (6)	100% (1)	— (0)	56% (12) *	72% (19)
T2	80% (5)	100% (1)	0% (1)	51% (16)	57% (23)
T3	67% (4)	— (0)	— (0)	25% (7)	42% (11)
T4	36% (7)	0% (2)	0% (1) *	32% (11) *	28% (21)
計	68% (22)	50% (4)	0% (2)	43% (46)	

*: M1症例を1例含む

図 3 上咽頭低分化型類表皮癌の病期別治療成績

図 4 T4症例の脳神経症状別治療成績

図 5 上咽頭低分化型類表皮癌の局所再発

図 6 局所再発の有無による予後

部位について検討すると、上咽頭のみ再発が18例(78%)、上咽頭ならびに頸部リンパ節同時再発が3例(13%)、頸部リンパ節再発が2例(9%)であった。上咽頭に再発をみた21例のT因子別内訳はT₁:1例、T₂:9例、T₃:2例、T₄:9例であったが、T₁~T₃の12例中8例までが、線量不足や照射野不足などの照射技術の未熟さが再発の原因であった。また頸部リンパ節転移を来した5例はいずれもN₃症例であった。局所再発までの期間をみると、治療後4年以降に局所再発を認めた例もあったが、大部分の症例は治療後3年以内に局所再発を認めた。局所再発の有無により、治療成績を比較したが(図6)、両者間に差異は認められず、局所再発が明らかな予後決定因子とはなっていない。

上咽頭低分化型類表皮癌の臨床経過中に、治療開始か

ら1年以内と比較的に遠隔多発性骨転移を認め予後不良な症例が認められることから、低分化型類表皮癌Ⅳ期例について遠隔骨転移の有無による予後の差異を比較した(図7)。Ⅳ期57例中21例(37%)に遠隔骨転移が認められ、遠隔骨転移の認められなかった例に比して、有意に予後不良であった($P<0.001$)。言い換えるならば、例えⅣ期例でも、遠隔骨転移をきたさなければ、累積5年生存率は61%と、予後良好であった。

再放射線治療を行った2例に放射線脳壊死を認め、1例は障害死したが、残りの1例は脳軟化様症状を呈しながら、ステロイドの投与にて脳壊死発症後4年以上生存している。また、両側頸部に2度にわたる照射を行った1例では、頸部の循環障害ならびに、線維化のための運動障害をきたしている。

図 7 上咽頭低分化型類表皮癌Ⅳ期の治療成績

図 8 上咽頭癌の組織型別治療成績

2. 低分化型類表皮癌以外の放射線治療成績

低分化型類表皮癌以外の症例について、治療成績を比較したが、5年生存率でみるかぎり、いずれも40%前後の治療成績であり、低分化型類表皮癌の5年生存率50%と大きな差異は認められなかった(図8)。しかし、低分化型類表皮癌の生存例は、完全に腫瘍が制御され無病生存しているのに対して、非低分化型類表皮癌では、多くの症例が担癌の状態で生存している。

考 案

上咽頭の低分化型類表皮癌は放射線感受性が高いことから、放射線治療の良い適応とされているが、放射線治療技術の面からみると、近接する眼球、脳、脊髄などを避けなければならない、しかも上咽頭が頭蓋底に接してい

ることから、照射野の中央に原発病巣をもってくることは出来ないことなど、治療計画にあたっては、腫瘍の進展様式を十分に理解したうえで、細心の注意を払った照射野の設定が必要となる代表的疾患と言えよう。これまでの局所再発例を retrospective に再検討してみると、放射線治療上なんらかのミスがあった症例が多くを占めている。したがって、こうした放射線治療上のミスをなくし、適切な放射線治療が行われるならば、後方の脳神経症状を呈するなどの頭蓋底に高度に進展した症例のをぞき、局所制御は容易と考えられる^{1,6)}。特にX線 CT や MRI が臨床に導入される以前には、腫瘍の進展範囲を誤認して照射野が設定されていた可能性が高い。当科でも昭和45年に上咽頭癌の治療成績の向上を目的として、耳鼻科医ならびに病理医と上咽頭癌の進展様式の根本的

な見直しを行い、頭蓋底を十分に含める照射野をとるようになってから局所制御率の向上をみており、X線CTやMRI導入以降もこれらの所見によって照射野が大幅に変更となる症例はほとんど経験していない。しかし、X線CTやMRIにより、上咽頭癌の進展範囲を容易に把握することができるようになったことから、照射野の設定に有益で、その結果治療成績が向上したとの報告がみられる^{2,3)}。このことは、言い換えるならば、X線CTやMRIの導入以前の照射野に問題があることを意味しているとも考えられる。

最近、局所制御率の向上を目的として、腔内照射が積極的に施行される傾向にあるが^{34,8)}、低分化型類表皮癌の局所制御率の向上に本当に有効であるかどうかについては疑問がある。なぜならば、本報告のごとく、外照射のみで頭蓋底への高度進行例をのぞき局所制御が可能であり、また、腔内照射の適応があると考えられる頭蓋底への高度進行例に対してはその線量分布からみて有効性が乏しいと考えられるからである。

また、化学療法も治療成績の向上を目指して併用されることが多くなったが、放射線単独治療にて一部の進行症例を除いて局所制御することが容易な現状において、局所制御率の向上を目的として、化学療法を併用することの妥当性は乏しく、放射線で制御が不可能な局所進行例に対して化学療法の併用がどれほどの効果を発揮するかについても疑問が残る^{9,10)}。化学療法の併用が局所制御率の向上に有効であったとする報告^{5,11,12)}の多くが、二重盲検法によるものでなく、historical control との比較であること、さらに、対象症例の治療後の観察期間が短いことなどから、X線CTやMRIの導入による放射線治療方法の変更が治療成績の向上に大きく寄与していることを化学療法の効果と誤認している可能性がある。一方、遠隔転移の防止を目的とする化学療法の併用に関しては、上咽頭低分化型類表皮癌の予後を決定している重要な因子として遠隔転移とりわけ骨転移があげられることから、意義があるかも知れない。しかし、局所に対する放射線治療のみにて完治する症例が少なからずあること、化学療法との併用で高度な急性反応が出現し、放射線治療の完遂が不可能になる危険性があることなどから、低分化型類表皮癌全例に無差別に化学療法を併用することにも疑問がある。すでに報告⁶⁾したごとく、骨転移を高率にきたしやうい組織型を分離することができるので、こうした予後との相関のある組織分類を確立し¹³⁾、遠隔転移の高危険症例にのみ限って化学療法を併用することが望ましい。また、遠隔転移部位として骨転移が最も問題であることから^{7,14,15)}、骨親和性のある抗癌剤の開発も必要であろう。

低分化型類表皮癌以外の組織型については、これまで

局所に限局した照射野で線量も増加して放射線治療を行ってきたにもかかわらず、局所制御は困難であった。幸いにしてこれらの組織型では進行が緩徐であることから、局所制御が出来ないままに比較的長期にわたって生存しうる。局所制御率の向上のために腔内照射の併用も一法であろうが、線量分布から考えて、大きな腫瘍が残存している際には局所制御は困難と考えられ、手術療法をも考慮した抜本的な治療法の工夫が必要と考えられた。

SUMMARY

A retrospective analysis was performed for 92 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with definitive radiation from 1959 to 1990 at the Department of Radiology, Gunma University Hospital. Of these patients, 74 had poorly differentiated epidermoid carcinoma histologically. There were 6 (8%), 5 (7%), 6 (8%) and 57 (77%) patients with stage I, II, III, and IV diseases, respectively. The cause specific survival rates at 5 years for stage I, II, III, and IV diseases were 100%, 80%, 80% and 39%, respectively. Except for the patients with VII~XII cranial nerve involvement, primary lesions were controlled easily following radiation therapy.

Twenty-three patients developed loco-regional recurrence within five years. Local recurrence was associated with wide invasion to the skull base or geographic errors. There was not a significant difference between the survival rates for patients with recurrent lesions and for patients without recurrent lesions, because the recurrent tumors were controlled with second course of radiation therapy. Twenty-one out of 57 patients with stage IV disease developed distant bone metastases. The 5-year cause specific survival rates for the patients with distant bone metastases and for those without distant bone metastases were 5% and 61%, respectively. There was a significant difference between the survival rates for the patients with distant bone metastases and for the patients without distant bone metastases ($p<0.001$). Therefore, the distant bone metastasis was found to be a significant factor affecting prognosis in the patients with poorly differentiated epidermoid carcinoma of the nasopharynx.

On the other hand, other histological types of nasopharyngeal carcinoma were not controlled with radiation therapy alone even if the primary lesions did not advanced.

文 献

- 1) Chen MS, Lin FJ, et al : Clinical significance of cranial nerve deficit in the therapy of nasopharyngeal carcinoma. Br J radiol 62 : 739-743, 1989.
- 2) Sham JST, Cheung YK, et al : Nasopharyngeal carcinoma : CT evaluation of patterns of tumor spread. Am J

- Neuroradiol 12 : 265-270, 1991.
- 3) Hoe JWM. : Computed tomography of nasopharyngeal carcinoma : A review of CT appearances in 56 patients. Eur J Radiol 9 : 83-90, 1989.
 - 4) Wang CC. : Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost. Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials 14 : 5-8, 1991.
 - 5) Al-Sarraf M. Pajak TF. et al : Chemo-radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma : A radiation therapy oncology group study. J Clin Oncol 8 : 1342-1351, 1990.
 - 6) 三橋紀夫, 新部英男 他 : 上咽頭癌の放射線治療上の問題に関する病理組織学的研究. 日本医放会誌 41 : 220-227, 1981.
 - 7) Leung SF. Teo PML. et al : Clinical features and management of distant metastases of nasopharyngeal carcinoma. J Otolaryngol 20 : 27-29, 1991.
 - 8) Teo P. Tsao SY. et al : Afterloading intracavitary radiation treatment of nasopharyngeal carcinoma. Description of a technique and preliminary treatment results. Acta Oncol 28 : 525-527, 1989.
 - 9) Rossi A. Molinari R. et al : Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer. J Clin Oncol 6 : 1401-1410, 1988.
 - 10) Souhami L. Rabinowits M. : Combined treatment in carcinoma of the nasopharynx. Laryngoscope 98 : 881-883, 1988.
 - 11) Bachouchi M. Cvitkovic E. et al : High complete response in advanced nasopharyngeal carcinoma with bleomycin, epirubicin, and cisplatin before radiotherapy. J Natl Cancer Inst 82 : 616-620, 1990.
 - 12) Atichartakarn V. Kraiphibul P. et al : Nasopharyngeal carcinoma : Result of treatment with cis-diamminedichloroplatinum II, 5 fluorouracil, and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14 : 461-469, 1988.
 - 13) Hsu HC. Chen CL. et al : Pathology of nasopharyngeal carcinoma. Proposal of a new histologic classification correlated with prognosis. Cancer 59 : 945-951, 1987.
 - 14) Zen H. Jame JM. et al : Nasopharyngeal carcinoma with bone marrow metastasis. Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials 14 : 66-70, 1991.
 - 15) Sham JST. Cheung YK. et al : Nasopharyngeal carcinoma : Pattern of skeletal metastases. Br J Radiol 63 : 202-205, 1990.