放射線性喉頭壊死症例の検討

松尾 美央子¹⁾ 力丸 文秀¹⁾
檜垣 雄一郎¹⁾ 富田 吉信²⁾

要旨：放射線治療は喉頭・下咽頭癌の治療において喉頭機能温存の点で優れた治療法だが，一方で重篤な局所障害を招く事があり喉頭壊死もその一つである。今回検討した喉頭壊死の発症頻度は2.9%で，臨床所見として咽頭粘膜浮腫・壊死，喉頭麻痺，皮膚潰瘍，嚥下障害が認められた。また壊死症例のうち88%が照射終了後18か月以内の発症で，喉頭壊死は晩期障害とはいえ比較的早期に発症する事を認識した。治療は保存的に治癒したのが38%，手術が必要だったのが63%で，壊死症例の喉頭温存率は63%であった。喉頭温存目的の放射線治療が，結果として喉頭機能を失わせる事もあり，今後この合併症をいかに減らすかが課題の一つと思われた。

キーワード：放射線性壊死，喉頭，治療

Summary Radionecrosis of the larynx:

Mioko Matsuo¹⁾, Fumihide Rikimaru¹⁾, Yuichiro Higaki¹⁾ and Kichinobu Tomita²⁾. ¹⁾ Division of Head Neck Surgery, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center, ²⁾ Institute for clinical research, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center

Radiotherapy is a good treatment for larynx and hypopharyngeal carcinomas in terms of functional preservation of the larynx, but serious local complications are occasionally caused by radiotherapy, including radionecrosis of the larynx. A study of radionecrosis revealed that the frequency of radionecrosis of the larynx was 2.9%. Clinical features included laryngeal and pharyngeal edema, larynx paralysis, skin ulcer, and dysphasia. 88% of necrosis cases occurred within 18 months after radiotherapy, so radionecrosis of the larynx is a late complication of radiotherapy compared with complications that are recognized relatively early. 38% of the radionecrosis cases were cured by preservative treatment. Operation was necessary in 63% of cases, therefore radionecrosis could have preserved the larynx in 63% of cases. Although radiotherapy is used for preserving laryngeal function, since larynx function is lost as a result, it is necessary to study ways to reduce this complication in future.

Key words: radionecrosis, larynx, treatment

[Received Feb. 16, 2010, Accepted Jun. 1, 2010]

---

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター頭頸科

²⁾ 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター臨床研究部

[平成22年2月16日受付，平成22年6月1日受理]

はじめに

早期の喉頭癌・下咽頭癌の治療において放射線治療は音声機能温存の点で優れた治療方法である。一方で重篤な局所の障害を引き起こすことがあり喉頭壊死もその一つである。今回われわれは当科で経験した喉頭壊死について検討したためここに報告する。

対象症例と検討項目

1997年1月から2008年5月の期間に当科で放射線治療を行った喉頭癌・下咽頭癌症例395例中、癌治療で喉頭を摘出していないのは274例であり、このうち喉頭壊死をきたした8例を対象とした。観察期間は1997年1月から2010年1月で全例20か月以上経過していた。検討項目は①発症率 ②発症時の所見 ③喉頭壊死発症までの期間 ④発症後の治療・転帰とした。発症率は、原疾患・T分類・線源の種類・線量・併用化学療法の有無別に検討した。なおTNM分類については頭頸部癌取り扱い規約改訂第4版を用いた。統計

学的な有意差検定はFisher検定を用いた。

放射線治療内容

当科の放射線治療の線源はX線が中心で、以前は早期喉頭癌の一部にのみ γ 線(Co^{60})も用いられていた。1回線量は1.6～2.0Gyで1日1回の週5回、総線量は40～120Gyであった。また化学療法の同時併用については、併用がない症例とCDDP中心の点滴静注化学療法を行った症例の2通りであった。

結 果

1. 壊死症例8例について

壊死症例8例の一覧を表1に示す。性別は男性7例、女性1例、年齢は47歳～79歳、原疾患は全例が喉頭癌で、T1が2例、T2が5例、T3が1例であった。線源は7例に γ 線(Co^{60})が1例にX線が使用され、線量は60Gyが1例、70Gyが7例であった。また照射前にレーザー減量術を併施された症例が4例あり、照射後の原発巣再発(以下T再発)に対し喉頭部分切除術を施行され

表 1 喉頭壊死一覧

症例					癌の治療内容				CT 所見	臨床所見		手術内容		転帰・予後
No	年	性	原病	T	線源	線量	CH	OP	壊死部位	喉麻	皮潰	喉摘	皮再	
1	75	男	喉頭	1	γ (Co^{60})	60	—	部切	—	+	—	—	—	無病生存中
2	47	女	喉頭	2	γ (Co^{60})	70	+	レーザー	—	—	—	—	—	無病生存中
3	69	男	喉頭	2	γ (Co^{60})	70	+	レーザー	披裂軟骨	+	—	—	—	無病生存中
4	65	男	喉頭	2	γ (Co^{60})	70	+	レーザー	披裂軟骨	+	—	+	—	無病生存中
5	69	男	喉頭	1	γ (Co^{60})	70	+	—	甲状軟骨	+	+	+	+	無病生存中
6	65	男	喉頭	2	γ (Co^{60})	70	+	—	甲状軟骨	+	+	—	+	気切と胃瘻を 2年後閉鎖可能
7	75	男	喉頭	2	γ (Co^{60})	70	+	レーザー	甲状軟骨	+	+	—	+	気切閉鎖できず 遠隔転移死
8	79	男	喉頭	3	X	70	+	—	輪状軟骨	—	—	+	—	無病生存中

・CH…化学療法   ・OP…手術侵襲   ・喉麻…喉頭麻痺   ・皮潰…皮膚潰瘍   ・皮再…皮膚再建
・+…あり   ・—…なし

表 2 発症率

因子		症例数 (n=274)	発症率 (2.9%)	有意差
原疾患別	喉頭	213	3.8%	N.S
	下咽頭	61	0%	
T 別	1	130	1.5%	N.S
	2	98	5.1%	
	3	26	3.8%	
	4	20	0%	
性別	男性	253	2.8%	N.S
	女性	21	4.8%	
線源別	X 線	132	0.7%	P < 0.05
	Co 線	142	4.9%	
線量別	50Gy 以下	19	0%	N.S
	60Gy	69	1.4%	
	70Gy	128	5.5%	
	80Gy	45	0%	
	90Gy	2	0%	
	100Gy	4	0%	
	110Gy 以上	7	0%	
化学療法 併用別	無し	57	1.8%	N.S
	有り	217	3.2%	

た症例を 1 例認めた。

2. 発症率 (表 2)

1997 年 1 月から 2008 年 5 月に当科で喉頭を中心とした放射線治療を行ったのは 395 例で、うち癌治療で喉頭摘出しなかったのは 274 例であった。この 274 例中 8 例が喉頭壊死を発症しており、発症率は 2.9%であった。原疾患別にみると、喉頭癌の発症率は 3.8%であったのに対し、下咽頭癌の中に発症は認めなかった。T 分類別 (以下 T 別) にみると T1 は 1.5%, T2 は 5.1%, T3 は 3.8%の発症率で、T4 の発症は認めなかった。性別では男性 2.8%, 女性 4.8%の発症率であった。線源別では X 線 0.7%の発症率に対し、 γ 線 (Co⁶⁰) は 4.9%の発症率であった ($p < 0.05$)。線量別にみると、50Gy 以下の発症はなく、60Gy では 1.4%に、70Gy では 5.5%に発症、80Gy 以上での発症は認めなかった。化学療法を併用しなかった症例は 1.8%の発症率で、併用した場合 3.2%の発症率であった。

3. 発症時の所見

臨床所見として全例に咽喉頭粘膜の浮腫及び厚く白帯が付着した粘膜壊死状態を認め、これは照射終了後も続いた。粘膜壊死が改善しないまま 8 例中 5 例に両側喉頭麻痺が出現、残りの 3 例中 1 例は片側喉頭麻痺、1 例は皮膚発赤のみ、1 例は重度の嚥下・通過障害が出現した。また両側喉頭麻痺 5 例中、皮膚潰瘍をおこし軟骨が露出した症例が 3 例あった。

CT 所見は、甲状軟骨壊死が 3 例、披裂軟骨壊死が 2 例、輪状軟骨壊死が 1 例、軟骨壊死がはっきりしないものが 2 例あった。臨床所見と CT 所見を照合すると (図 1)、壊死部位が甲状軟骨の場合は臨床所見として両側喉頭麻痺と前頸部皮膚潰瘍が、披裂軟骨壊死では両側喉頭麻痺が、輪状軟骨壊死では嚥下・通過障害が認められた。軟骨壊死が CT でははっきりしない場合の臨床所見は皮膚発赤か片側喉頭麻痺であり、壊死部位で臨床所見が異なる傾向にあった。

4. 喉頭壊死発症までの期間 (図 2)

喉頭壊死の発症までの期間は、照射終了後 6 か月以内に 3 人、6 ~ 12 か月で 2 人、12 ~ 18 か月で 2 人であり、8 例中 7 例 88%が 18 か月以内に発症していた。また 39 か月目に発症した 1 例は、照射後 24 か月で T 再発し喉頭部分切除術が施行された症例であった。

5. 発症後の治療・転帰

発症後は気道確保のため 8 例中 7 例に気管切開を施行、その後 8 例全例に保存的加療を開始した。保存的治療内容として、抗菌剤とステロイド剤が 8 例全例に投与され、症例に応じてデブリードメント、高圧酸素療法、プロスタグランディン製剤投与が併用されていた。

気管切開を行わなかった 1 例は保存的加療のみで治癒した。気管切開をした 7 例中 4 例は喉頭を温存できたが、3 例は喉頭摘出を要した。喉頭が温存できた 4 例中 2 例は保存的加療のみで治癒し気管切開も閉鎖したが、残りの 2 例は皮膚再建を要した。また皮膚再建 2 例中 1 例は再建後も上気道狭窄と誤嚥が続き、気管切開が閉鎖でき経口摂取も可能となるまで約 2 年かかり、もう 1 例は上気道狭窄のため気管切開が閉鎖できず開存したままであった。

A：甲状軟骨壊死 (n=3)

C：輪状軟骨壊死 (n=1)

B：破裂軟骨壊死 (n=2)

D：CTで軟骨壊死ははっきりせず (n=2)

図 1 臨床所見と CT 所見

図 2 喉頭壊死発症までの期間

最終的に 8 例中 7 例は無病生存中で、気管切開を閉鎖できなかった 1 例のみが遠隔転移再発をきたし原病死していた。また喉頭壊死をおこした 8 例全例に T 再発はなく、喉頭摘出した 3 例の病理標本でも再発所見はなかった。

考 察

喉頭癌・下咽頭癌に対する治療のうち、放射線治療は喉頭温存という点で優れているが、様々な障害もひきおこす。咽喉頭の粘膜炎や浮腫などの急性期障害は可逆的だが、晩期障害は不可逆的で徐々に進行し重篤な臓器障害をおこすことが多く、喉頭の軟骨炎・軟骨壊死もその一つである。その発症頻度について Stell¹⁾ら 3%，Chandler²⁾ら 2%，竹田³⁾ 11.5%，湯本⁴⁾ら 2.8%と報告しており、当科でも 2.9%と他の報告と同様の結果であった。放射線治療後、喉頭の細動脈や毛細血管は、内皮細胞の肥厚により血管内腔が狭小化する。これに伴い周囲組織が浮腫・虚血となり繊維化する上、粘膜上皮の線毛機能や分泌腺の機能の障害により、喉頭は外界からの感染が起こりやすくなる。これら局所の閉塞性動脈炎および周囲組織の低酸素状態が、慢性的に続くとは不可逆的になり、感染などを契機に最悪の場合喉頭壊死に至

表 3 喉頭の放射線障害の重症度分類 (Chandler JR:1979²⁾より引用)

グレード	症状	臨床所見	治療
1	軽度嗄声 軽度乾燥	軽度浮腫 血管拡張	なし
2	中等度嗄声 中等度乾燥	軽度声帯運動障害 中等度浮腫 発赤	なし
3	重度嗄声 呼吸困難 中等度嚥下痛 嚥下困難	声帯固定 著明浮腫 皮膚変化	加湿 抗生剤
4	呼吸窮迫 重度疼痛 重度嚥下痛 体重減少 脱水 発熱	瘻孔形成 口臭 皮膚と喉頭の癒着 浮腫による気道閉塞	気管切開 喉頭摘出術

る。しかし喉頭壊死にまで至るのはどのような症例かについてははっきりしておらず、今回の検討では危険因子が検知できるかを試みた。

まず原発部位であるが喉頭癌の報告が多く^{2,4,5)}、今回検討した発症症例も喉頭癌のみという結果であったが原発部位別の有意差はなかった。またT別について竹田ら³⁾は、重症になるものはT1では3.8%で、T1以外では20~27%と報告しているが、当科ではTによる差もなかった。線量について竹田ら³⁾の報告では80Gy以下では重度障害発生率は15.4%、80~100Gyでは48.7%、100Gyでは72.7%と線量が上昇すると発症頻度が上昇していると報告している。しかし当科の検討では70Gyまでは発症率が徐々に上昇したが80Gyを超えると発症は認めず、線量による有意差もなかった。また抗癌剤併用も、壊死発症の促進因子の一つとされているが、静注との併用については具体的な報告は少なく⁶⁾、今回の検討でも抗癌剤の併用の有無で壊死の発症に有意差は認めなかった。一方動注との併用では6~9%と比較的高い頻度で喉頭壊死をきたしたと報告^{7,8)}されているものの、照射併用のない上甲状腺動脈動注のみでの喉頭軟骨壊死も報告⁹⁾されており、動注併用が放射線性喉頭壊死をきたしやすいのか、動注そのものが壊死をひきおこすかは不明と思われた。

一方線源別の検討では、X線で0.7%の発症率に対しγ線(Co⁶⁰)では4.9%と有意に高い結果であった。他の喉頭壊死の症例報告もγ線(Co⁶⁰)の使用例が多く^{2,4,10)}、吉野らはX線で照射した175例においての発症は認めなかったと報

告しており¹¹⁾、γ線(Co⁶⁰)は壊死発症の危険因子の一つと考えられた。この理由として、線量分布においてγ線(Co⁶⁰)はX線に比べ、浅い部分で吸収されるため皮膚炎がおこりやすく、皮膚炎が壊死の引き金となった可能性があること、装置の違いからγ線(Co⁶⁰)はX線より、照射野内の線量分布が不均一となりやすく、部分的に高度障害をおこし壊死に至らせた可能性があることが考えられた。現在当科はγ線(Co⁶⁰)を使用せずX線のみを使用しており、喉頭壊死の頻度が今後減少するのは注目すべき点と考えている。

レーザー併用について、湯本ら⁴⁾はレーザー手術の併用が軟骨壊死と関係する可能性は低いとしながらも、感染の機会をつくるという意味で慎重に施行する必要があると報告している。一方田中¹²⁾らは照射後30年経過して喉頭にレーザー手術をした後の喉頭壊死について報告し、放射線治療による循環障害がベースにありレーザーの熱損傷が軟骨膜炎を惹起し軟骨炎、軟骨壊死へとすすんだとしている。当科でも壊死症例のうち8例中4例がレーザー手術を施行されており、レーザー手術の併用には慎重を要すると思われた。

喉頭壊死の臨床所見については、Chandlerの重症度分類にもあるように²⁾、浮腫・声帯運動制限・皮膚変化・瘻孔形成などが挙げられ(表3)、今回の検討でも咽喉頭粘膜浮腫・壊死、喉頭麻痺、皮膚潰瘍、嚥下障害が主に認められた。またこれらの所見が、甲状軟骨壊死では両側喉頭麻痺と皮膚潰瘍、披裂軟骨壊死では両側喉頭麻痺、輪状軟骨壊死では嚥下障害と壊死軟骨部位によって異なる傾向にあるのは、今回の検討で新たに認識

図3 喉頭壊死と喉頭癌再発の鑑別のための診断と治療のチャート (McGuirt et al: 1998²⁰⁾より引用)

できた結果であった。

喉頭壊死に至るまでの期間は、発症まで10年以上経過した症例報告^{13,14)}もあるが、多くは照射終了後6か月以内とされる¹²⁾。われわれの検討でも88%が18か月以内の発症であり、喉頭壊死は晩期障害とされているが、比較的早期に発症することが多い障害であると考えられた。

喉頭壊死の診断については困難なことが多く、炎症なのか腫瘍の残存・再発なのかの鑑別は困難とされる⁴⁾。1回の生検で診断が付くことは少なく、喉頭壊死は発症すると保存的治療による制御が難しいこともあり、再発との鑑別と同時に治療という意味で現実的には喉頭摘出術に踏み切るケースが多い。実際、軟骨壊死として喉頭摘出した7例中2例に癌があったというRowley¹⁵⁾の報告や、10例中6例に癌の再発が混在したというPeter¹⁶⁾の報告もある。われわれも繰り返し画像・組織検査を行ったが、再発か否かの診断には非常に苦慮した。結果として今回の検討症例に再発の混在はなかったが、所見が改善するか喉頭摘出す

るまで確信はなく、確定診断の困難さを痛感した。

治療は軟骨壊死をおこす前に抗菌薬とステロイドの投与により壊死への進行を防ぎ、保存的治療に抵抗する場合は喉頭摘出術が必要とされる。保存的治療に関しては、高圧酸素療法の有効性についての報告や^{17,18)}、PGI²製剤の有効性についての報告¹⁹⁾もある。ただし一度発症すると多くは保存的治療での制御は困難で、実際の喉頭壊死症例の報告はほとんどが喉頭摘出を余儀なくされていた^{4,6)}。当科では喉頭温存は8例中5例(63%)と割合高い確率であったが、温存した5例のうち1例は気管切開を閉鎖できず、もう1例は喉頭機能が正常化するまで2年を要しており、やはり喉頭壊死を発症すると症例の多くは、本来の喉頭機能を大きく損なうものと思われた。今後は、いかに喉頭壊死が発症しないよう予防するか、また発症してもChandlerの重症度分類に基づきMcGuirt²⁰⁾が提示した(図3)ような、術前診断方法と治療方法で早急に対処して喉頭機能を温存するかが課題

と思われた。

放射線治療は喉頭温存のための治療法であるにもかかわらず、その副作用により本来の喉頭機能が損なわれ、最悪の場合喉頭摘出まで余儀なくされるという矛盾がある。喉頭壊死の確率を減少させる事は、今後の喉頭癌・下咽頭癌の放射線治療における課題の一つであると再認識させられた。

まとめ

1. 1997年1月から2008年5月に当科で喉頭を中心とした放射線治療を行った395例中、喉頭温存できたのは274例であり、そのうち8例(2.9%)に喉頭壊死を発症した。原疾患・T分類・線量・化学療法併用の有無別にみて発症率に有意差はなかったが、線源別の検討でのみ、X線では0.7%の発症率に対し⁶⁰Coでは4.9%と有意に高い発症率であった。

2. 喉頭壊死の臨床所見としては咽喉頭粘膜壊死、喉頭麻痺、皮膚潰瘍、嚥下障害が認められた。またCT所見で判明した軟骨壊死部位と臨床所見を照合すると、甲状軟骨壊死をおこすと両側喉頭麻痺に皮膚潰瘍を伴い、披裂軟骨壊死は皮膚変化を伴わず両側喉頭麻痺のみ、輪状軟骨壊死は嚥下障害のみと軟骨壊死部位により臨床所見が異なる傾向にあった。

3. 照射終了から喉頭壊死に至るまでの期間は88%が18か月以内の発症で、喉頭壊死は晩期障害とはいえ、比較的早期に発症することが多い事が認識された。

4. 保存的治療のみで治癒したのは3例、手術が必要だったのは5例で、喉頭全摘術は8例中3例に施行され、喉頭温存率は63%であった。

文 献

- 1) Stell PM, Morrison MD: Radiation necrosis of the larynx; etiology and management. Arch Otolaryngol 98 : 111-113, 1973.
- 2) Chandler JR: Radiation fibrosis and necrosis of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol 88 : 509-514, 1979.
- 3) 竹田千里, 松浦 鎮, 小野 勇, 他: 喉頭癌の高エネルギー放射線による後障害の臨床的分析. 日

気食会報, 18 : 406-416, 1969.

- 4) 湯本英二, 丘村 熙: 放射線治療による喉頭壊死の2症例. 日気食会報, 37 : 453-460, 1986.
- 5) Keene M. FRCS, Harwood AR, Bryce DP, et al: Histopathological study of radionecrosis in laryngeal carcinoma. Laryngoscope 92 : 173-180, 1982.
- 6) 坂爪 誠, 大内 仁, 小川克二: 放射線照射後の甲状軟骨壊死により大出血をきたした喉頭癌の1症例. 耳喉, 53 : 120-134, 1981.
- 7) 遠藤壮平, 渡辺健一, 鈴木 伸, 他: 進行喉頭癌に対する超選択的動注化学放射線療法の効果. 喉頭, 18 : 78-83, 2006.
- 8) 吉崎智一, 田中房江, 志賀英明, 他: 頭頸部がんに対する超選択的動注化学療法. 頭頸部腫瘍, 29 : 445-449, 2003.
- 9) 片岡健一, 池田 誠, 北野博也, 他: 上甲状動脈よりの動注後の喉頭軟骨壊死. 耳鼻臨床, 85 : 1631-1636, 1992.
- 10) 小林麻里, 伊藤依子, 尾関英徳, 他: 喉頭壊死をきたした放射線療法晩期障害の1症例. 耳鼻頭頸, 73 : 53-56, 2001.
- 11) 吉野邦俊, 佐藤武男, 藤井 隆, 他: 長期観察例からみた喉頭癌の放射線治療とくに晩期障害について. 耳鼻, 42 : 498-504, 1996.
- 12) 田中和成, 北嶋和智, 花満雅一, 他: レーザー手術後の喉頭軟骨壊死. 耳鼻臨床, 89 : 713-718, 1996.
- 13) 華岡 肇, 窪田哲昭, 松井和夫, 他: 放射線照射後20年で発症した喉頭壊死症例. 耳鼻臨床補, 109 : 102-104, 2002.
- 14) 国部 勇, 東松琢郎, 高橋光明, 他: 放射線照射による遅発性甲状軟骨壊死の1例. 耳鼻, 47 : 185-189, 2001.
- 15) Rowley H, Walsh M, McShane D, et al: Chondro-radionecrosis of the larynx — Still a diagnostic dilemma—. J Laryngol Otol 109 : 218-220, 1995.
- 16) Peter Zbären, MD, Marco Caversaccio, MD, Harriet C. Thoeny, MD, et al: Radionecrosis or tumor recurrence after radiation of laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 135 : 838-843, 2006.
- 17) 西田明子, 本多伸光, 木谷芳晴, 他: 高圧酸素療法が有効であった放射線治療後の喉頭壊死例. 耳鼻臨床, 100 : 1021-1026, 2007.
- 18) 松下晴雄, 根本健二, 小川芳弘, 他: 放射線治療の晩期有害事象に対する高気圧酸素療法についての検討. 日放腫会誌, 19 : 147-155, 2007.
- 19) 松原尚子, 梅崎俊郎, 安達一雄, 他: 放射線喉頭軟骨壊死症例に対するPGI2製剤の使用経験. 耳鼻, 48 : 391-396, 2002.
- 20) McGuirt WF, Greven KM, Williams III DW, et al: Laryngeal radionecrosis versus recurrent cancer — A clinical approach—. Ann Otol Laryngol 107 : 293-296, 1998.