

13-6 頭頸部がんにおける機能温存治療の標準化に関する研究

主任研究者 国立がんセンター東病院 林 隆一

研究成果の要旨

声門がん放射線治療後の再発症例に対しては喉頭全摘術が一般的に行われているが、喉頭部分切除により根治性と同時に音声の温存が可能な症例も経験されることから、声門がん放射線治療後の再発症例に対しては喉頭部分切除が標準的な術式になりうると考え研究を行った。平成 14 年 10 月より声門がん T1T2 症例放射線治療後再発症例に対しては喉頭部分切除を原則とすることで、プロトコルスタディを開始した。平成 16 年 9 月までの 2 年間に集積された症例は 50 例であった。術式別の内訳では喉頭全摘術 10 例、喉頭垂全摘術 6 例、喉頭部分切除術 34 例であり喉頭部分切除術が 68%を占めた。とくに、再発時 T1-2 症例 39 例中 32 例(82%)に対しては喉頭部分切除、5 例に対しては喉頭垂全摘術、喉頭全摘術は 2 例に実施されたのみであった。再発の早期発見も喉頭温存の可能性の向上につながると考えられる。50 例全例生存しており（観察期間中央値 12.5 ヶ月）、喉頭部分切除ないしは垂全摘を行った 40 例中 37 例（93%）の症例において現在のところ喉頭温存が可能となっている。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
林 隆一	国立がんセンター東病院 医長	頭頸部がんにおける機能温存治療の標準化に関する研究
長谷川泰久	愛知県がんセンター 部長	喉頭機能温存手術の標準化
藤井正人	独立行政法人国立病院機構東京医療センター 部長	頭頸部がんの機能温存治療における癌化学療法の役割に関する研究
川端一嘉	癌研究会有明病院 副部長	頭頸部がんにおける喉頭機能温存治療
吉野邦俊	大阪府立成人病センター 部長	喉頭・咽頭がんにおける機能温存治療
永原國彦	独立行政法人国立病院機構京都医療センター 手術部長	喉頭がん・下咽頭がんに対する喉頭温存手術の標準化
雲井一夫	独立行政法人国立病院機構姫路医療センター 医長	頭頸部がんにおける機能温存治療の標準化に関する研究

総括研究報告

1 研究目的

頭頸部がん治療では、根治性と同時に摂食・会話をはじめとする様々な機能を温存することが必要である。外科治療においては喉頭がん・下咽頭がんで行われる喉頭を温存した部分切除術が、機能温存手術として根治性および術後機能も良好な結果が報告されているが、その適

応についてはいまだ明らかでない面も多い。頭頸部がんの 95%は扁平上皮がんであり、頭頸部がん治療における放射線治療の役割は大きい。しかし、非制御時の治療を念頭に置くことも必要であり、今後は放射線治療に対する反応性の指標となるマーカーも必要と考えられる。このように機能温存という観点からは、がんの原発部位や

進行度によって様々な治療がなされているのが現状であり、それら治療の安全な適応範囲を研究し、標準化を図ることが本研究の目的である。

2 研究成果

1) 声門がん T1/T2 症例放射線治療後再発症例に対する喉頭部分切除術の標準化

1988年から1997年までの放射線治療後局所再発症例168例の集積結果では、喉頭全摘術 97 例 (58%)、喉頭垂全摘術 1 例、喉頭部分切除術 70 例 (42%) であり、術式別には喉頭全摘術が過半数を占めた。放射線治療後の喉頭部分切除では術後の甲状軟骨壊死や瘻孔、誤嚥が問題とされている。しかし甲状軟骨壊死は 70 例中 3 例 (4%) に認められたのみで、いずれの症例も保存的に創治癒が得られていた。部分切除術後、合併症により喉頭摘出を要した症例は誤嚥による 1 例のみであった。声帯再建の材料による合併症の発生率に差はなく、瘻孔の発生率は喉頭全摘術では 9%、喉頭部分切除術では 13% であり、創傷治癒の点から喉頭部分切除術の適応が制限されることはないと考えられた。喉頭部分切除による喉頭温存率は 81% であった。喉頭全摘術施行群と垂全摘・部分切除施行群での 5 年死因特異的生存率は全摘群 88%、垂全摘・部切群 91% と有意差はなく、放射線治療後再発例に対して、喉頭部分切除術は標準的な術式となりうると考えられた。以上の結果をもとに、1) 原発部位：喉頭声門がん 2) 病理組織：扁平上皮がん 3) T1/2 声門がん放射線治療非制御例 4) M0 症例 5) 手術時年齢：80 歳以下 6) 手術が制限されるような重篤な合併症を伴わない 7) 治療方針を左右するような同時性多重がんを伴わない 8) 他の頭頸部がんに対する既往治療がない以上のような症例を対象として、平成 14 年 10 月より声門がん T1/T2 症例放射線治療後再発症例に対しては喉頭部分切除を原則とすることで、プロトコルスタディを開始した。平成 16 年 9 月までの 2 年間に集積された症例は 50 例であった。平均年齢 63.5 歳 (45-80 歳)、性別は男性 49 例、女性 1 例であり、照射線量の平均は 65.3Gy (56-70Gy) であった。初診時の T 分類では T1:24 例、T2:26 例であり、再発時の T 分類では T1:24 例、T2:15 例、T3:9 例、T4:2 例であった。再発症例に対する術式別の内訳では喉頭全摘術 10 例、喉頭垂全摘術 6 例、喉頭部分切除術 34 例であり、集積結果とは対照的に喉頭部分切除術が 68% を占めた。とくに、再発時 T1-2 症例 39 例中 32 例 (82%) に対しては喉頭部分切除、5 例に対しては喉頭垂全摘術、喉頭全摘術は 2 例に実施されたのみであった。再発の早期発見も

喉頭温存の可能性の向上につながると考えられる。50 例全例生存しており (観察期間中央値 12.5 ヶ月)、喉頭部分切除ないしは垂全摘を行った 40 例中 37 例 (93%) の症例において現在のところ喉頭温存が可能となっている。喉頭温存が不可能であった 3 症例の内訳は感染による喉頭摘出が 1 例、局所再発が 2 例であった。今後も経過観察の予定である。

2) 生検材料における微小血管分布と放射線治療感受性の検討

1992 年から 1997 年までに早期喉頭がんとして国立がんセンター東病院で放射線治療を行った 55 例の生検組織内の微小血管についての免疫組織学的検討では、生検組織全体の面積に対する生検組織内の血管周囲径の比が、放射線感受性を予知するのにもっとも有効な因子であった。以上のことから 1991 年 1 月から 1996 年 12 月までに放射線治療を行った喉頭声門がん T1/T2 症例を対象として解析を行っている。5 年以上経過を観察できて転帰が明らかで、生検材料が検討可能な症例の生検材料の未染プレパラート各 5 枚と HE プレパラート 1 枚を東病院で染色し評価する。その結果を各施設に返信し予後の確認を行い、放射線科感受性を予知する方法としての妥当性を検討することとした。206 例の症例が集積され現在解析中である。

3) 分担研究

喉頭部分切除後は声門の変形や狭窄などで局所再発の発見が困難な場合がある。局所再発症例の 40% が原病死することから検索法が今後の課題である (吉野)。声門がん放射線治療後再発症例に対する喉頭部分切除は発声機能の低下など改良しなければならない点もあるが本術式を標準的な治療とする妨げにはならない (川端)。輪状軟骨上喉頭部分切除は両側声帯に病変が及ぶ症例においても機能温存が可能であり、今後の適応拡大につながると考えられる (長谷川)。

3 倫理面への配慮

手術に際しては他の治療についても十分な説明を行い同意を得た。データの公表にあたっては、患者のプライバシーには十分に配慮する。集積結果に際しては登録番号のみとし、データの配布に際しては、登録番号も排除し守秘性を厳守している。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Sang-Chul Lim, Haryashi, R., et al., Predictive

Markers for Late Cervical Metastasis in Stage I and II Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue, *Clinical Cancer Research*, 10:166—172, 2004.

2. Okumura, K., Hasegawa, Y., et al., A COMPARATIVE STUDY OF p53 STATUS AND CLINICAL RESPONSE TO CHEMOTHERAPY IN HEAD AND NECK CANCER, *Nagoya Med J*, 46(4):171—180, 2004.
3. Nagayama, B., Hasegawa, Y., et al., Reconstruction using a three-dimensional orciotzygomatic skeletal model of titanium mesh plate and soft-tissue free flap transfer following total maxillectomy, *Plast Reconstr Surg*, 114(3): 631—639, 2004.
4. Fujii, M., Tsukada, M., et al., Phase I / II trial of weekly docetaxel and concomitant radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck, *Int J Clin Oncol*, 9:107—112, 2004.
5. Nakamura, H., Fujii, M., et al., Constitutive and induced CD44 shedding by ADAM-like proteases and membrane-type 1 matrix metalloproteinase, *Cancer Research*, 64:876—882, 2004.
6. Ozawa, H., Fujii, M., et al., Intramuscular myxoma of scalene muscle a case report, *Auris Nasus Larynx*, 31:319—322, 2004.
7. Mishima, Y., Kawabata, K., et al., Combination Chemotherapy (Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine with Continuous-Infusion Cisplatin and Etoposide) and Radiotherapy with Stem Cell Support Can Be Beneficial for Adolescents and Adults with Esthesioneuroblastoma, *American Cancer Society*, 101(6):1437—1444, 2004.

日本語論文

1. 山崎光男、林 隆一、他、頸部郭清術の範囲—喉頭癌の場合—, *JOHNS*, 20(9):1420—1421, 2004.
2. 櫻庭 実、林 隆一、他、特集 下咽頭・頸部食道の再建 喉頭温存手術における下咽頭再建、形成外科、47(11):1227—1233, 2004.
3. 松浦一登、林 隆一、他、当科で経験した下眼瞼悪性腫瘍2症例—malar flapと硬口蓋粘骨膜を用いた眼瞼再建—, 頭頸部外科、14(2):197—201, 2004.
4. 木股敬裕、林 隆一、他、国立がんセンターにおけるチーム医療の現状、頭頸部癌、30(3):401—406, 2004.
5. 松浦一登、林 隆一、他、舌扁平上皮癌一次治療症例(274例)の手術治療成績、頭頸部癌、30(4):550—557, 2004.
6. 上條朋之、林 隆一、他、頸部食道がんの治療成績とその検討、頭頸部腫瘍、30(1):61—66, 2004.
7. 林 隆一、海老原 敏、ビデオシンポジウム 頸胸部領域における先端的外科手術 下咽頭がんにおける喉頭を温存した外科療法、日気食会報、55(2):142—143, 2004.
8. 櫻庭 実、林 隆一、他、頭頸部再建術後の全身合併症の検討、耳鼻と臨床、50(補1):72—76, 2004.
9. 木股敬裕、林 隆一、他、頭頸部再建における穿通枝皮弁の適応、日本マイクロ会誌、17:290—294, 2004.
10. 兵藤伊久夫、長谷川泰久、特集 頭頸部癌の治療指針—私たちはこうしている—、4. 下咽頭治療—切除範囲と再建— 1) 下咽頭部分切除・喉頭半切除、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、76(8):515—519, 2004.
11. 長谷川泰久、下咽頭癌の外科治療、口腔・咽頭科、16(2):229—236, 2004.
12. 小川徹也、長谷川泰久、特集 手術範囲と術式 前壁型中咽頭癌、*JOHNS*, 20(9):1371—1374, 2004.
13. 長谷川泰久、特集 頭頸部癌化学療法の進歩 頭頸部癌化学療法におけるテーラーメイド療法、*JOHNS*, 21(1):107—111, 2004.
14. 藤井正人、小澤宏之、他、頭頸部癌未治療例に対するドセタキセル、シスプラチン、5-FU 併用療法の検討、癌の臨床、50(10):837—841, 2004.
15. 藤井正人、特集 頭頸部癌化学療法の進歩 Concurrent chemoradiotherapy の役割とエビデンス、*JOHNS*, 21(1):31—35, 2004.
16. 冨田茂樹、藤井正人、他、特定機能病院における包括評価が口腔・中咽頭癌診療に与える影響—平成15年度版の検討—、耳鼻咽喉科展望、47:322—327, 2004.
17. 藤井正人、小澤宏之、他、頭頸部癌に対するドセタキセル、シスプラチン、TS-1 併用療法の検討、耳鼻と臨床、50:S14—S18, 2004.
18. 藤井正人、特集 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の癌化学療法レジメン II. 頭頸部の扁平上皮癌以外の悪性腫瘍 1. 腺系癌、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、76(13):941—945, 2004.
19. 藤井正人、佃 守、他、頭頸部癌に対するドセタキセル併用放射線治療の治療成績と予後、頭頸部癌、30(4)

- :625—629, 2004.
20. 三浦弘規、川端一嘉、他、咽頭後リンパ節に転移を来した甲状腺乳頭癌の検討、臨床研究、21(1):33—38, 2004.
21. 杉谷 巖、川端一嘉、他、甲状腺乳頭癌における遠隔転移—予後の予測と治療方針—、頭頸部腫瘍、30(1):78—84, 2004.
22. 吉本世一、川端一嘉、他、舌・喉頭・下咽頭癌手術における予防的頸部郭清術の適応とその範囲、頭頸部外科、14(1):73—79, 2004.
23. 三谷浩樹、川端一嘉、他、進行舌癌における術前照射効果と予後について、耳鼻と臨床、50(1):33—40, 2004.
24. 米川博之、川端一嘉、他、頸動脈切除術の治療成績、頭頸部癌、30(4):589—593, 2004.
25. 吉野邦俊、特集 頭頸部癌の治療指針—私たちはこうしている— 1. 頭頸部癌は増えているか 1) 頸部癌の疫学、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、76(6):345—350, 2004.
26. 赤羽 誉、吉野邦俊、他、特集 頭頸部癌の治療指針—私たちはこうしている— 4. 下咽頭癌の治療—切除範囲と再建— 2) 再建法と術後嚥下機能評価、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、76(8):522—527, 2004.
27. 吉野邦俊、下咽頭・食道重複癌の治療、日耳鼻専門医通信、81:18—19, 2004.
28. 藤井 隆、吉野邦俊、他、シンポジウム 気管、下咽頭・食道領域の悪性腫瘍への治療最前線 当科における下咽頭癌治療の最近の治療戦略、日気食会報、55(2):120—126, 2004.
29. 藤井 隆、吉野邦俊、他、舌根部癌治療に際しての喉頭全摘、頭頸部外科、14(1):99—103, 2004.
30. 藤井 隆、吉野邦俊、他、特集 手術範囲と術式 声門上癌、JOHNS、20(9):1399—1402, 2004.
31. 永原國彦、甲状腺未分化癌、日本耳鼻咽喉科学会専門医通信、78:10—20, 2004.
32. 永原國彦、森谷季吉、甲状腺癌、JOHNS、20:1429—1432, 2004.
33. 平野 滋、永原國彦、甲状腺癌頸部リンパ節転移症例の治療方針—郭清をどこまで行うか—、再建例からの検討、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、76:615—619, 2004.
34. 平野 滋、永原國彦、下咽頭癌に対する喉頭温存術式の術後発声状況、日気食会報、56:10—16, 2004.
35. 干谷安彦、雲井一夫、頸部筋肉内脂肪腫の1例、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、75(13):992—995, 2004.
36. 干谷安彦、雲井一夫、他、頸部に発生した Low-grade fibromyxoid sarcoma の1例、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、76(12):899—902, 2004.