

17-4 喉頭機能を温存した頭頸部がんの標準的治療法の確立に関する研究

主任研究者 大阪府立成人病センター 吉野 邦俊

研究成果の要旨

1) 下咽頭がんの放射線治療例 167 例を集積して救済手術の実態を調査した。原発巣に対する救済手術が行われた 34 例中、喉頭温存手術は 7 例 (20.6%) であった。照射後の喉頭温存手術の安全性についてさらに症例蓄積の必要がある。照射前の評価で喉頭温存手術が「おそらく可能」であっても、救済時にはほとんど喉頭全摘が行われており今後の課題である。2) 放射線治療感受性の予測指標として微小血管密度の有用性を明らかにするため、声門がん T1/2 放射線治療症例の生検材料 120 例を用いて検討した結果、単位面積あたりの血管周囲径 (血管周囲径: TP/総面積: TA) が有用な指標となりうることを示された。3) 喉頭機能の中で不可欠な誤嚥防止機能の評価法 (嚥下機能評価法) の標準化のため試案を作成した。今後その妥当性を検討予定である。4) 進行喉頭がんを対象として、導入化学療法、化学放射線交代療法による喉頭機能温存の向上のための集学的治療法の計画案を作成し prospective study を行う予定である。

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
吉野 邦俊	大阪府立成人病センター 部長	喉頭機能を温存した頭頸部がんの標準的治療法の確立に関する研究
林 隆一	国立がんセンター東病院 医長	喉頭機能を温存した喉頭がんの標準的治療法の確立に関する研究
川端 一嘉	癌研究会有明病院 部長	頭頸部がんにおける喉頭機能温存治療
長谷川 泰久	愛知県がんセンター中央病院 部長	頭頸部がん治療の標準化に関する研究
藤本 保志	名古屋大学医学部 講師	喉頭機能温存治療における嚥下機能の解析
永原 國彦	草津総合病院 頭頸部外科センター センター長	頭頸部癌における喉頭機能温存術式の開発
松浦 一登	宮城県がんセンター 主任医長	口腔・咽頭癌における喉頭温存手術の適応と超選択式動注化学放射線療法の適応について

研究報告

1 研究目的

頭頸部がんの治療において、日常生活の基本となる喉頭機能を温存してがんを治すことは極めて重要な課題である。そのための治療手段として放射線治療、手術、化

学療法があるが、それぞれ一長一短があり、如何に選択するか、組み合わせるかは異論も多く、標準的治療法は確立されていないのが現状である。また、喉頭機能温存

の評価法にも共通の基準は定まっていない。

本年度は1) 喉頭機能温存が困難な下咽頭がんについて、放射線治療およびその救済手術の実態を解明して、放射線治療の位置づけ、問題点を明らかにすること、2) 放射線治療感受性の予測指標として微小血管密度の有用性を明らかにすること、3) 喉頭機能の中で不可欠な誤嚥防止機能の評価法(嚥下機能評価法)の標準化のため試案を作成すること、4) 喉頭がんを対象として、喉頭機能温存の向上のための化学療法を導入した集学的治療法の研究計画案作成することを目的とした。

2 研究成果

1) 下咽頭がんに対する放射線治療例の実態調査(吉野、全員)

班員、班友の各施設で1999年1月～2003年12月の5年間に放射線治療を施行した下咽頭扁平上皮がんを167例集積した。発癌部位の内訳は梨状陥凹120例(71.9%)、後壁29例(17.4%)、輪状後部14例(8.4%)、多発2例、不明2例であった。T病期はT0 1例、T1 20例、T2 83例、T3 42例、T4 20例、不明1例であり、頸部リンパ節転移は103例(61.7%)に認められた。原発巣に対する照射線量は18-76Gyで平均63Gyであった。

(1)放射線治療を選択した理由:照射による制御の可能性が高いためと考えられていたのは、T1では95%とほぼ全例であったが、T2では半数であり、T3では20%、T4ではほとんど制御不可能と考えられていた。

(2)手術を選択した場合の喉頭温存手術の可能性について照射前の評価:「可能」「おそらく可能」「おそらく無理」「無理」の4段階評価では、照射前に喉頭温存手術が「可能」または「おそらく可能」と考えられたのはT1では85%と大部分であったが、T2では36%に過ぎなかった。また、各施設間での評価には大きなばらつきがみられた。以上(1)(2)の結果から、T1は放射線、手術いずれにおいても喉頭温存可能と考えられるが、T2では喉頭温存治療法について評価が分かれる傾向があることが判明した。

T3/T4では喉頭温存治療の適応はほとんどないといえる。(3)原発巣再発率:T病期別にみた原発巣再発率はT1 6/20(30%)、T2 22/83(26.5%)、T3 20/42(47.6%)、T4 14/20(70%)であった。照射を選択した理由別では「制御の可能性が高いため」は21/72(29.2%)、「制御の可能性は低いが患者の希望のため」は22/51(43.1%)であり、主観による感受性予測が優れているとは言えず、より正確な感受性予測指標の必要性が示唆された。

(4)再発発見時のT病期:下咽頭がん照射後の再発は粘膜の浮腫持続や分泌物の貯留、解剖学的に直視困難な部位

のために、早期発見困難なことが多いことが従来指摘されてきた。今回の調査では、診断時よりも再発発見時にT病期が進行していたのは、再発62例中4例(6.5%)のみであり、とくに2段階以上進行していたのは2例(T1→rT3、T2→T4)のみであった。このことは、内視鏡、画像診断の進歩によるところが大きいと考えられ、これらの検査手技によって従来指摘されていた再発発見の遅れの問題はかなり改善されていることが判明した。

(5)再発(腫瘍残存を含む)に対する救済手術(表):

喉頭温存手術に対する照射前評価別には、「可能」5例のうち4例(80%)に救済手術が行われており、全例に喉頭温存手術が行われていた。「おそらく可能」9例では7例(77.8%)に救済手術が行われていたが、実際に喉頭温存手術が行われたのは1例のみで、残る6例は全摘出術が行われていた。「おそらく無理」14例では11例(78.6%)、「無理」34例では11例(32.4%)に救済手術が行われていたが、喉頭温存手術が可能であったのは1例のみであった。以上の結果より、照射前評価が「可能」であれば救済手術で喉頭温存は可能であるが、「おそらく可能」であっても、喉頭温存が困難であることが示された。今後、この原因を解析することによって喉頭温存の可能性向上の余地を検討したい。一方、照射前の評価が「おそらく無理」「無理」では、救済時にも喉頭温存手術は行われず、縮小手術は困難であることが示された。

表. 喉頭温存手術の可能性についての照射前評価とその後の経過

照射前評価	n	原発巣再発	救済手術	喉頭温存	喉頭全摘
可能	20	5 (25.0%)	4	4	0
おそらく可能	31	9 (29.0%)	7	1	6
おそらく無理	46	14 (30.4%)	11	1	10
無理	65	34 (52.3%)	11	0	11
判定不能	4	2	1	1	0
計	166	64	34	7	27

救済手術が行われた34例中、喉頭温存手術が施行されたのは7例(20.6%)であり、その再建材料は前腕皮弁4例、遊離空腸2例、一次縫合1例であった。術後合併症は瘻孔が1例認められたのみで、ほとんどは術後1-2ヶ月で退院していた。また、非担がん生存が5例、原病死2例(遠隔転移)であった。症例数が少なく明確な結論は出せないが、救済手術としての喉頭温存手術の安全性、有効性は、適応を厳密にすれば期待できるものと思われた。今後、さらに症例の集積を続けて検討したい。

(6)化学療法併用の効果:化学療法併用群80例と非併用群85例の比較を行った結果、原発巣再発は各々34.5%、41.8%で有意差は認められなかった(p=0.34)。ただし、

T1/2 については各々 18.0%、34.6% で有意傾向 ($p=0.057$) がみられ、T1/2 のような比較的小さな原発巣の制御率向上に化学療法寄与の可能性が示唆された。

化学療法投与時期が、照射前群 (39 例) と同時併用群 (28 例) の 2 群について原発巣再発率を比較した結果でも有意差は認められなかった ($p=0.191$)。T1/T2 についてみると、照射前の群が同時併用群よりも再発は低率 (各々 10.0%、28.6% : $p=0.134$) であった。この結果は、照射前の併用では奏効がみられた例に照射が選択され、奏効がみられない例は手術が選択されたことによる症例選択のバイアスの影響が考えられるが、化学療法は照射の感受性を予測する因子として意義が示唆された。

最近、選択的動注による化学放射線治療が、治癒率向上を目指して広く行われるようになってきているが、治療後の組織の癒痕化が高度となり、脆弱化も進むために、再発に対する喉頭温存手術も含めた救済手術の困難さ、危険性は高くなり、治癒切除も困難となることが危惧される。今後救済手術の現状をさらに把握する必要がある。

2) 喉頭声門がんの放射線感受性の検討 (林、全員)

放射線治療は機能温存に優れている反面、晩期障害や誘発がんの危険性、救済手術での創部合併症の増加などの問題点を抱えている。もしも放射線の感受性を正確に予測できれば無駄な治療をしなくて済み、その恩恵は大きい。放射線治療の感受性は組織内の酸素分圧に相関し、組織内の微小血管密度が高いと酸素の拡散が良いとすることから微小血管密度に着目し、以下の研究を行った。

班員施設で放射線治療を行った声門がん T1/2 放射線治療症例の生検材料 120 例 (T1a: 81 例、T1b: 12 例、T2: 27 例) を用いて、総血管密度 (総血管数: TN/総面積: TA)、単位面積あたりの血管周囲径 (血管周囲径: TP/総面積: TA) によって progression-free survival の差を解析した。Cut off 値を TN/TA は 30/mm²、TP/TA は 2 mm/mm² とした結果、progression-free survival は、TN/TA30/mm² 以上の群 (31 例) が 30/mm² 未満の群 (89 例) より P 値 0.095 で良好であり、TP/TA2mm/mm² 以上の群 (30 例) が 2mm/mm² 未満の群 (90 例) より P 値 0.008 で良好であった。この結果より、単位面積あたりの血管周囲径 (血管周囲径: TP/総面積: TA) は、放射線治療感受性を予測するひとつの指標となりうることが示された。

3) 嚥下機能評価の標準化 (藤本、全員)

(1) 嚥下機能補助手術を施行した 45 例の広範囲舌・中咽頭切除・再建症例を検討した結果、摂取可能食品の質に関わる因子としては年齢、舌根切除量、放射線治療の有無が有意であることが多変量解析により明らかとな

った。その後の症例蓄積 (62 例) で、経口摂取可能となるまでの期間は高齢者ほど、放射線治療の既往があるほど長いことが判明した。(藤本)

(2) SupraCricoid Laryngectomy, Crico-Hyoid Pexy

(SCL-CHEP)、喉頭水平部切を施行した 4 例について、嚥下造影検査の画像を用いて術後嚥下動態を経時的に定量的に解析した。その結果、嚥下訓練によって舌骨最大挙上時の位置がより高くなり、最大挙上持続時間の延長が認められ、咽頭クリアランスが改善し、誤嚥リスクを下げるができることが判明した。(藤本)

(3) 頭頸部がん治療後の喉頭機能 (誤嚥防止機能) 評価は、標準的治療法確立のために重要な基盤となる。

しかし、現在の嚥下造影検査の評価は煩雑であり、評価基準がまちまちである。そこで頭頸部がん術後に特化した簡便な評価表を試作した (藤本)。主な特徴は、前述の 2) のような定量的評価を簡便に点数化して定性的評価としたことである。この評価法の妥当性は試作した施設の 2 人の験者によって検討されたが、評価項目によって評価の検者間誤差が問題となったため、ガイドとなる画像例を集めて DVD を作成し、班員に配布した。今後さらに検討を加える予定である。

4) 喉頭声門上がんに対する導入化学療法および化学放射線交替療法による喉頭温存向上 (長谷川、全員)

化学照射療法は機能温存に優れているが、有害事象と救済手術時の重篤な合併症が課題である。このために、外科治療介入のタイミングと喉頭機能温存手術の適応の拡大を検討する。この研究では、外科治療と照射療法、さらに化学療法のそれぞれの治療法に対する個々の症例の反応から、進行喉頭がんに対する個別的治療法を確立することが目的である。

(1) 進行喉頭がんに対する化学放射線交替療法の検討: T2-T4 喉頭がん 115 例を対象として、プラチナ製剤と 5FU の併用化学療法と放射線療法の交替療法を行った。すなわち、併用化学療法 1 コースと放射線療法 30Gy 後の奏効度を判定し、CR/PR の場合はさらに化学療法 1-2 コースと放射線療法の交替療法を追加し計 66Gy 照射、NC/PD の場合は手術療法を行った。その結果、声門上がんの喉頭温存率は、T2: 10/14 (71.4%)、T3/4: 12/16 (75.0%) ととくに高率であった。以上より、声門上がんに対する化学療法と放射線療法の交替療法が喉頭の温存において優れた治療法であることが示された。(長谷川)

(2) 進行声門上がんに対する導入化学療法および化学放射線交替療法の研究計画案: (1) の研究を踏まえて、以下の研究計画を立案した。声門上扁平上皮がん未治療症例

(Stage III/IV) に対して、シスプラチン、5FU 導入化学療法を施行する。PR 以上の症例では続いて放射線治療、抗癌剤治療、放射線治療(sequential therapy)を行い、手術治療を用いず化学放射線療法を施行する。PR に達しない症例では手術治療を行うが、この際にも可能な限り機能温存を考慮する手術治療を選択する。さらに治療施行前、導入化学療法 1 コース後、2 コース前に PET-CT 撮像を行って、臨床における効果との関連性を調べ、機能的な側面から効果予測因子としての意義を検討する。今後、班員・班友各施設での共同研究を行う予定である。

5) 下咽頭がんに対する喉頭機能温存手術 (川端)

機能温存が困難な下咽頭がんに対しても喉頭温存手術が積極的に行われ、その治療結果が蓄積されるにつれて、術式の限界、可能性が明らかになってきた。すなわち、披裂部の温存できる梨状陥凹がん、後壁に限局したがんは、安定した術後機能がほぼ確立したと考えられた。これらのタイプの共通項は、①少なくとも片側の声帯運動が保たれており、②披裂部、披裂喉頭蓋ヒダの堤防としての役割が機能していることである。また下咽頭の全周性の切除に対しても、下咽頭から頸部食道への食物クリアランスを改善する再建が明らかになってきており、今後の症例蓄積で確定するものと考えられる。全周性切除が必要になるものについては、今後はむしろ腫瘍制御の点で適応をさらに明確化する必要性が示唆された。適応の拡大についていえば、声帯にまで切除が及ぶ梨状陥凹がんでは、披裂部の再建を追加することにより機能の向上が可能と考えられる。

6) T2 喉頭がんに対する顕微鏡下 K T P レーザー単独切除術の検討 (永原)

従来、放射線治療、喉頭部分切除術が行われていた T2 喉頭がんに対して、レーザーによる根治切除を 19 例に行い 5 年累積生存率、局所制御率、喉頭温存率ともに 100% と良好な結果が得られた。仮声帯を含む喉頭の上部構造の切除、視野の取りやすい喉頭鏡の導入など工夫の余地があるが、喉頭温存治療法の一つとして期待される。

7) 選択的動注療法の意義の検討 (松浦)

喉頭がん 32 例 (喉頭部切 24 例、選択的動注 8 例) 下咽頭がん 23 例 (下咽頭・喉頭部切 14 例、選択的動注 9 例) を対象に検討した結果、疾患特異的 5 年生存率は喉頭がんでは部切: 81.3%、動注: 87.5% (N.S.)、下咽頭がんでは部切: 39.5%、動注で 55.6% (N.S.) であった。喉頭がんでは部切 2 例、動注 3 例で原発巣再発し喉頭全摘を行った。下咽頭がんでの原発巣再発は 1 例のみであった。これらより選択的動注は喉頭温存治療の一選択肢としての

可能性が示唆された。

4 倫理面への配慮

下咽頭がんの放射線治療例の症例集積は、各施設の登録番号のみの記載として解析施設では個人を特定できないようにした。また、結果の公表についても個人を特定できる情報は含まれていない。その他の研究における情報収集には、個人を特定できる情報は含まれないように配慮した。共同研究のプロトコール実施に当たっては、各施設の倫理委員会の承認を得て実施する。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Yoshimoto, S., Kawabata, K., Retropharyngeal node dissection during total pharyngolaryngectomy for hypopharyngeal cancer. *Auris Nasus Larynx*, 32: 2005.
2. Goto, M., Hasegawa, Y., et al., Prognostic significance of late cervical metastasis and distant failure in patients with stage I and II oral tongue cancers. *Oral Oncol*, 41: 62-69, 2005.
3. Goto, M., Hasegawa, Y., et al., Loss of p21 (WAF1/CIP1) expression in invasive fronts of oral tongue squamous cell carcinomas is correlated with tumor progression and poor prognosis. *Oncol Rep*, 14: 837-46, 2005.
4. Tsukuda, M., Hasegawa, Y., et al., Randomized scheduling feasibility study of S-1 for adjuvant chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Br J Cancer*, 93: 884-889, 2005.
5. Terada, A., Hasegawa, Y., et al., Sentinel lymph node radiolocalization in clinically negative neck oral cancer. *Head Neck*, 28: 114-120, 2006.
6. Goto, M., Fujimoto, Y., et al., Prognostic significance of late cervical metastasis and distant failure in patients with stage I and II oral tongue cancers. *Oral Oncol*, 41: 62-29, 2005.
7. Tateda, M., Matsuura, K., et al., Management of the patients with hypopharyngeal cancer: eight-year experience of Miyagi Cancer Center in Japan. *Tohoku J Exp Med*, 205: 65-77, 2005.

日本語論文

1. 吉野邦俊: 中・下咽頭癌の疫学・臨床統計. *胃と腸* 40(9): 1229-1238, 2005.
2. 吉野邦俊: 1. 下咽頭癌の手術. 1) 下咽頭癌手術の

- ための臨床解剖. イラスト手術手技のコツ 耳鼻咽喉科・頭頸部外科—咽喉頭頸部編. 東京医学社, 東京, pp163-166, 2005.
3. 吉野邦俊: 1. 下咽頭癌の手術. 3) 咽喉食摘 ②粘膜層・筋層切離と止血の要点. イラスト手術手技のコツ 耳鼻咽喉科・頭頸部外科—咽喉頭頸部編. 東京医学社, 東京, pp175-176, 2005.
4. 吉野邦俊: 2. 喉頭腫瘍の手術. 5) 喉頭全摘出術—皮切の選択と術野の確保. イラスト手術手技のコツ 耳鼻咽喉科・頭頸部外科—咽喉頭頸部編. 東京医学社, 東京, pp265-267, 2005.
5. 上村裕和, 吉野邦俊, 他: 下咽頭癌切除不能例に関する検討. 耳鼻と臨床 51(補1): S30-S36, 2005.
6. 吉本世一, 川端一嘉: 舌癌及び下咽頭癌における頸部転移症例の郭清方法について—機能を温存する頸部郭清術—, 頭頸部癌, 31(3): 376-381, 2005.
7. 川端一嘉: 縦隔気管孔造設術における留意点, イラスト手術手技のコツ 耳鼻咽喉科・頭頸部外科—咽喉頭頸部編, 東京医学社, pp354-355, 2005.
8. 川端一嘉: 縦隔手術—皮切の選択と術野の確保, イラスト手術手技のコツ 耳鼻咽喉科・頭頸部外科—咽喉頭頸部編, 東京医学社, pp350-352, 2005.
9. 川端一嘉: 下咽頭の機能再建, イラスト手術手技のコツ 耳鼻咽喉科・頭頸部外科—咽喉頭頸部編, pp185-188, 2005.
10. 別府武, 川端一嘉, 他: 下咽頭扁平上皮癌頸部リンパ節転移に対する超音波断層診断の有用性と限界および頸部郭清術に及ぼす影響について, 日耳鼻, 108: 794-800, 2005.
11. 蝦原康宏, 川端一嘉: 喉頭非定形カルチノイドの2例, 耳鼻臨床, 98(7): 563-570, 2005.
12. 長谷川泰久 他: 頸部郭清術の分類と名称に関する試案. 頭頸部癌, 31: 71-78, 2005.
13. 伊地知圭, 長谷川泰久 他: 原発不明頸部リンパ節転移症例の検討. 日耳鼻, 108: 1083-1090, 2005.
14. 小川徹也, 長谷川泰久 他: 頭頸部扁平上皮癌に対するDocetaxelとCisplatin併用化学療法の第I相試験. 癌と化学療法, 32: 977-981, 2005.
15. 長谷川泰久: 中咽頭癌手術のための臨床解剖. 村上泰監修. イラスト手術手技のコツ 耳鼻咽喉科・頭頸部外科—咽喉頭頸部編, 東京医学社, 東京, pp128-131, 2005.
16. 長谷川泰久: 中咽頭腔へのアプローチ ④下顎骨スウィング法. 村上泰監修. イラスト手術手技のコツ 耳鼻咽喉科・頭頸部外科—咽喉頭頸部編, 東京医学社, 東京, pp138-141, 2005.
17. 長谷川泰久: 側壁進行癌の切除と再建 ②下顎骨と翼と突筋の処理. 村上泰監修. イラスト手術手技のコツ 耳鼻咽喉科・頭頸部外科—咽喉頭頸部編, 東京医学社, 東京, pp145-147, 2005.
18. 加藤久和, 長谷川泰久: 軟口蓋の機能再建 ②遊離弁による軟口蓋再建. 村上泰監修. イラスト手術手技のコツ 耳鼻咽喉科・頭頸部外科—咽喉頭頸部編, 東京医学社, 東京, pp157-160, 2005.
19. 藤本保志, 長谷川泰久, 他: 拡大口腔・中咽頭切除例における摂食機能, 音声言語医学 46: 251-256, 2005.
20. 藤本保志, 頭頸部癌術後の咀嚼嚥下リハビリテーション—耳鼻咽喉科医としての役割—, 頭頸部癌, 31(3), 326-330, 2005.
21. 藤本保志, 頭頸部癌と嚥下障害 JOHNS 21(12)11-15, 2005.
22. 杉浦淳子, 藤本保志, 他: 喉頭半切・亜全摘術施行例における嚥下動態の経時的変化, 耳鼻と臨床, 52(補1), s 53- s 58, 2006.
22. 藤本保志, 口腔咽頭癌手術後の嚥下障害—術式の理解と病態をふまえた対応, よくわかる嚥下障害, 改訂第2版, 藤島一郎(編) 永井書店, 大阪, 2005.
23. 藤本保志, 他, 舌癌術後の嚥下障害患者、ナースのための摂食・嚥下障害ガイドブック, 藤島一郎(編), 中央法規出版, 東京, 2005.
24. 永原國彦, 他: 1. 頸部外科のための縦隔の臨床解剖. イラスト手術手技のコツ 耳鼻咽喉科・頭頸部外科—咽喉頭頸部編. 東京医学社, 東京, pp345-349, 2005.
25. 永原國彦, 他: 13. 甲状腺癌手術—縦隔郭清の実際. イラスト手術手技のコツ 耳鼻咽喉科・頭頸部外科—咽喉頭頸部編. 東京医学社, 東京, pp458-461, 2005.
26. 永原國彦, 他: 3. 甲状腺癌における切除範囲. イラスト手術手技のコツ 耳鼻咽喉科・頭頸部外科—咽喉頭頸部編. 東京医学社, 東京, pp432-434, 2005.
27. 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, 2005.
28. 平野滋, 永原國彦: Zeitel's型喉頭鏡を用いた早期喉頭癌のレーザー手術. 音声言語医学, 47:1-4, 2005.
29. 松浦一登, 他: 口腔・中下咽頭扁平上皮癌pN(+)症例に対する術後治療の有用性について, 頭頸部癌(印刷中)
30. 松浦一登, MRI症例ファイル—下咽頭癌—, JOHNS, 21: 431-438, 2005.