

## 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) 下咽頭がん放射線治療 167 例を集積して救済手術の実態を調査した。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、救済時には殆ど喉頭全摘が行われており今後の課題である。2006 年 8 月より prospective study を開始し、現在までに 35 例が登録されている。2) 化学放射線療法後の救済手術 155 例の実態を調査した。照射線量の増加や化学療法の同時併用によって手術操作の困難性は増大して高率に術後創部合併症も来し、さらには致死的になる危険性も孕んでいることが示唆された。3) 頭頸部がんの特化した嚥下機能評価表(案)を用いた 41 嚥下の評価結果を基に、評価項目を 10 項目に減らした改訂版を作成した。今後さらに妥当性を検証する予定である。4) 「喉頭癌に対する化学放射線交替療法-臨床第 2 相試験-」のプロトコール開発を行った。今後共同研究を予定している。5) 下咽頭がんの喉頭温存手術について、嚥下機能を良好に保つための再建法を明らかにした。また、切除・一次縫合の単純な術式は手術侵襲・術後機能の点や、表在性病変の発見増加に伴って重要になると考えられた。

### 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 主任部長	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頭頸部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

### 総合研究報告

#### 1 研究目的

日常生活の基本となる喉頭機能を温存してがんを治すために、放射線治療、手術、化学療法を如何に選択するか、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も定まっていない。そこで 1) 下咽頭がん放射線治療後の救済手術としての喉頭温存手術の意義を明らかに

すること、2) 喉頭温存治療として普及してきた化学放射線療法後の救済手術の問題点を明らかにして安全性の評価を行うこと、3) 喉頭機能の中で不可欠な嚥下機能評価法の標準化を行うこと、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を開発すること、5) 下咽頭がんに対する喉頭機能温存手術の標準化を主な目的とした。

## 2 研究成果

### 1) 下咽頭がん放射線治療後の救済手術としての喉頭温存手術の意義に関する研究 (吉野、全員)

研究各施設で1999年1月～2003年12月に放射線治療を施行した下咽頭がんを167例集積した。

(1) 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。

(2) 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や分泌物の貯留などのために、早期発見困難なことが多いことが指摘されてきた。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。

(3) 再発に対する救済手術: 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。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%)のみであったが、術後合併症、局所制御の点から、救済手術としての喉頭温存手術の安全性、有効性は期待できるものと思われた。

救済手術としての喉頭温存手術の役割をさらに検討す

るため、下咽頭がんに対する放射線治療例のprospective studyを開始した。現在までに35例の症例が登録されている。登録時に、手術をするとした場合に喉頭温存の可能性についてあらかじめ評価しておき、実際の救済手術において喉頭温存が可能かどうかをprospectiveに検討する予定である。

### 2) 化学放射線療法(CRT)後の救済手術の実態調査 (吉野、全員)

研究各施設で2001年1月～2006年9月にCRT後の救済手術を施行した155例(喉頭58例、中咽頭43例、下咽頭48例、頸部食道1例)を集積した。平均照射線量は、原発巣: 63.9Gy、頸部: 54.5Gyであった。化学療法の薬剤はCDDP、NDP、CBDCA、5-FU、UFT、TXT、ADRで、3剤併用11例、2剤併用68例、単剤35例であったが、CDDPと5-FUを中心とした多剤併用が大部分で平均総投与量は各々208mg、7,824mgであった。投与経路は静脈内94例、動脈内15例であり、投与時期は同時52例、照射前44例、照射後7例、交替2例であった。

(1) 手術操作の困難性: 手術操作の困難性を「困難なし」「やや困難」「非常に困難」の三段階評価を行った結果、①照射線量との関係: 手術操作が「やや困難」「非常に困難」の占める割合は、59Gy以下; 5.6%(1/18)、60-69Gy; 11.9%(7/59)、70Gy以上; 29.1%(16/55)で、照射線量とともに有意( $p=0.019$ )に高くなっていった。とくに60Gy以上の症例の約5%が「非常に困難」であった。②薬剤投与経路別: 静脈内投与の16.0%に比べて動脈内投与では40.0%と高くなる傾向( $p=0.066$ )がみられ、「非常に困難」が13.3%にみられた。③薬剤投与時期別: 「照射前・後」の12.0%に比べて「同時」併用では30.4%と有意( $p=0.026$ )に困難性が高くなっていった。

(2) 術後創部合併症: 感染、瘻孔、壊死、出血、リンパ漏などの創部合併症がみられたのは、全体の32.7%(49/150)であった。①年齢、発癌部位、照射線量、薬剤投与経路、投与時期、総投与量と創部合併症には相関は認められなかった。②手術操作の困難性: 困難性が高くなるほど術後の創部合併症が有意( $p=0.020$ )に増加していた。③手術時間、出血量、再建手術の有無、頸部郭清の範囲との関係: 手術の長時間化、出血量の増加とともに創部合併症は有意(各々 $p=0.00042$ ,  $p=0.00013$ )に多くなり、再建手術施行例、両側郭清施行例においていずれも有意(各々 $p=0.016$ ,  $p=0.027$ )に増加していた。

今回の調査では、対照としての手術単独例や照射単独後のsalvage手術例との比較は行えなかったが、全体としてみれば、化学療法を併用したことによる術後の創部

合併症が増加している傾向は明らかではなかった。ただし、照射線量の増加に伴って手術操作は困難性を増し、とくに動注を含めて化学療法を同時併用することによってさらに困難性は増大すると思われた。手術操作が困難となれば、術後創部合併症を高率に來し、さらには致死的になる危険性も孕んでいることが示唆された。

### 3) 嚥下機能評価の標準化 (藤本、全員)

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、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。評価項目による評価者間誤差をできるだけ少なくするために、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。これを用いて研究3施設の嚥下造影検査から41嚥下について結果を集約し、術後嚥下造影検査の評価結果をもとに嚥下障害評価法の妥当性を検証した。嚥下造影検査の19項目のなかで13項目では85%以上の一致率をみたが、舌根後方運動(80.5%)舌骨前方運動(53.7%)喉頭蓋谷残留(70.7%)などの項目でのばらつきが目立った。この結果を基にして評価項目数の適正化を含めて、改訂版を作成した。改訂版では19項目あった評価項目を10項目に減らし、評価に必要な時間を短縮することで実際の臨床現場で用い易くした。改訂された評価表では誤嚥・喉頭閉鎖の項目を新設したが、一致率が88%にまで向上した。今後さらに参加施設数を増やして評価法の妥当性を検証する予定である。

### 4) 進行喉頭がんに対する化学放射線交替療法による喉頭温存向上に関する研究 (長谷川、全員)

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)

この研究結果を踏まえて、「喉頭癌に対する化学放射線交替療法-臨床第2相試験-」のプロトコル開発を行った。声門・声門上扁平上皮がん未治療例(Stage III/IV)に対して、FP治療(5FU 700mg/m<sup>2</sup> day1-day5, シスプラチ

ン 80mg/m<sup>2</sup> day6)を1コース施行し、続いて根治線量(66Gy)の約半分(36Gy)の照射を行う。この後評価し、原発巣がCR/PRの場合は化学療法と放射線治療(30Gy)を交互に行う交替療法を行う。NC/PDの場合は可能な限り機能温存を考慮した手術治療を施行する。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に関する研究

(1) 良好な術後喉頭機能が維持できる喉頭温存手術の限界、術式に関する研究

披裂部の温存可能な梨状陥凹がん、後壁に限局したがんの手術では、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から、安定した術後機能が得られることがほぼ確立したと考えられた。また下咽頭の全周性の切除に対しても、①下咽頭入口部の拡大②再建皮弁の周辺(椎前部、喉頭側など)への固定、③fish mouth切開などによる食道吻合部の拡大を行い、下咽頭入口部から食道との吻合部までをきれいに開いた腔として形成することによって下咽頭食物クリアランスがよくなり、嚥下機能が保たれるとの結論に達した。(川端)

#### (2) 下咽頭部分切除・一次縫合の適応に関する研究

内視鏡的粘膜切除(EMR)が非適応の上皮下浸潤が疑われる下咽頭がんに対して、切除後再建を必要としない一次縫合の適応を明らかにするため本術式を施行した28例について検討した。術後合併症は縫合不全3例、肺炎2例、狭窄1例、カニューレ抜去困難1例、創感染1例であった。再発は原発巣、リンパ節に各1例認められた。喉頭温存率は93%(26/28)であった。一次縫合が可能な範囲は、梨状陥凹がんでは1側の梨状陥凹、披裂喉頭蓋ヒダおよび喉頭蓋基部の切除まで、また輪状後部がんでは輪状後部の粘膜と1側の梨状陥凹内側の切除まで、後壁がんでは後壁に限局した2-3cmの切除までなら、一次縫合が可能と考えられた。この術式は単純で手術侵襲・術後機能の点で優れており、今後表在性腫瘍病変の発見増加に伴って重要になる術式と考えられる。(林)

#### 4 倫理面への配慮

下咽頭がんの放射線治療例、化学放射線療法後の救済手術例、および嚥下造影検査例の症例集積は、各施設の登録場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。