

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) 下咽頭癌喉頭温存手術 166 例を対象として喉頭切除範囲と術後機能の関係を検討した結果、輪状軟骨の切除範囲が気管孔閉鎖の可能性を予測する指標になる可能性が示唆された。気管孔開存・輪状軟骨半側以上切除例において嚥下機能低下が顕著であった。2) 2006 年 8 月より開始した下咽頭癌放射線治療例の前向き研究では、現在までに 78 例が登録されている。3) 昨年度作成した嚥下機能評価表の煩雑さを解消するため、この前段階としてスクリーニングを目的とした 3 項目の簡易スケールを試作した(2 段階評価法) 4) 喉頭癌に対する化学放射線交替療法-臨床第 2 相試験-を開始し、現在までの登録 11 例では全例で原発巣の CR が得られ重篤な副作用はみられていない。5) 声門癌 T1/2 の照射後再発例に対する救済手術のプロトコルスタディの分析結果、喉頭温存手術が標準治療となり得ることが示唆された。喉頭癌に対する喉頭微細手術下の KTP レーザー治療切除の有効性、下咽頭癌に対する切除・一次縫合の術式の適応基準、喉頭温存手術での誤嚥防止術式の工夫が示された。6) 選択動注照射後の広範囲な救済手術で、術後合併症は非常に高率となる問題点が明らかになった。

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

研究報告

1 研究目的

本年度は 1) 下咽頭癌の喉頭温存手術における喉頭切除範囲と術後機能の関係を明らかにして喉頭温存手術の適応標準化のための基礎データとすること、前年度に引き続き、2) 下咽頭癌放射線治療例の prospective study

を行い、救済手術としての喉頭温存手術の役割、問題点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)の標準化を図ること、4) 喉頭癌に対する化学放射線交代療法第 2 相試験

の研究計画を開始して、安全性、耐用性、効果を検証すること、5) 喉頭温存手術の適応の確立、改良・工夫、6) 選択動注照射後の救済手術の問題点の解明を主な目的とした。

2 研究成果

1) 下咽頭癌の喉頭温存手術における喉頭切除範囲と術後機能 (吉野、全員)

過去の下咽頭癌の喉頭温存手術について、共通の調査用紙をもとに調査して集積された166例を対象とした。年齢は平均62.7歳(34~85歳)で、T病期はT1/T2/T3/T4: 41例/80例/25例/18例であった。手術以前の治療は、放射線治療63例(38.0%)、化学療法50例(30.1%)で、再建材料は一次縫合22例、前腕皮弁78例、遊離空腸46例、その他19例であった。

a) 軟骨切除と喉頭軟部組織切除の関係: 披裂軟骨と輪状軟骨いずれも「切除なし」の86例では、喉頭軟部組織が切除されたのは仮声帯の3例(3.5%)のみで、96.5%とほとんどは切除されていなかった。一方、披裂軟骨と輪状軟骨いずれも「切除あり」の38例では、喉頭軟部組織は仮声帯~声帯は全例切除されていた。前2群の中間の切除範囲となる、輪状軟骨「切除なし」披裂軟骨「切除あり」の14例では、仮声帯切除が10例(71.4%)、仮声帯~声帯切除が7例(50.0%)であり、喉頭軟部組織の切除範囲は様々で多様性が認められた。

b) 甲状軟骨切除の範囲: 切除「あり」は126例(76.4%)であり、切除範囲は甲状軟骨翼「一側半分以下」、「一側半分以上」、「一側全部」、「一側~両側」の4つに分類できた。その分布はそれぞれ52例(31.5%)、24例(14.5%)、38例(23.0%)、10例(6.1%)であった。

c) 輪状軟骨切除の範囲: 切除「あり」は53例(32.1%)であり、全て披裂軟骨も切除されていた。切除範囲は輪状軟骨「一部」「一側後方」「半側以上」の大きく3つに分類でき、それぞれ14例(8.5%)、5例(3.0%)、31例(18.8%)であった。

d) 軟骨切除と気管孔閉鎖率の関係(表1): 輪状軟骨の切除範囲と気管孔閉鎖率の関係を検討した。気管孔閉鎖率は、輪状軟骨「切除なし」78.5%(84/107)、「一部切除」78.6%(11/14)と高率であったが、「一側後方」では40.0%(2/5)、「半側以上」13.8%(4/29)と低率となっていた。このことから輪状軟骨のリング状構造がなくなる「一側後方」以上の切除範囲になると気管孔閉鎖は困難になる可能性が大きくなることが示唆された。

ただ、輪状軟骨「切除なし」で披裂軟骨「切除あり」の18例では、気管孔閉鎖率は50.0%(9/18)に留まってい

た。この結果は、甲状軟骨切除や先に述べた喉頭軟部組織の切除範囲の多様性が関係している可能性と考えると、次の検討を行った。

表1

軟骨切除		
輪状軟骨	披裂軟骨	気管孔閉鎖率
—	—	75/89 (84.3%)
—	+	9/18 (50.0%)
+(一部)	+	11/14 (78.6%)
+(一側後方)	+	2/5 (40.0%)
+(半側以上)	+	4/29 (13.8%)

e) 輪状軟骨「切除なし」披裂軟骨「切除あり」18例について: 甲状軟骨の切除範囲別にみた気管孔閉鎖率は、「一側:~半分」7/8(87.5%)「一側:半分~」2/3(66.7%)であったのに対して、「一側全部」「一側~両側」では0/7(0%)と気管孔閉鎖が可能な例はなかった。輪状軟骨切除がない場合でも、甲状軟骨一側全体以上(全て仮声帯切除)+披裂軟骨の切除例は気管孔閉鎖が困難であると思われた。

f) 軟骨切除と嚥下機能

気管孔閉鎖が可能であった群と開存したままの群では、嚥下機能が異なる可能性があるため、この2群に分けて嚥下機能を検討した。その結果、①気管孔閉鎖例では、食事時間が術前よりやや長くなり、柔らかい食品を摂取して、「むせ」が「ときどき」ある例が増えるものの、大部分は術前とほとんど変化はみられなかった。②気管孔開存例では、誤嚥による発熱、嚥下性肺炎はほとんどみられなかったが、軟骨の切除範囲が大きい輪状軟骨「半側以上切除」例において、「食形態調整」、「経管併用」の割合が多く、食事時間が術前の「2倍」以上かかる割合が高く、栄養摂取の苦勞が伺われた。

g) 後日の喉頭摘出の頻度とその理由

後日、喉頭摘出されたのは12例(7.2%)であったが、9例は腫瘍再発によるもので、誤嚥によるものは2例(1.2%)のみであった。

2) 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)

救済手術としての喉頭温存手術の役割を検討するため、下咽頭がんに対する放射線治療例の prospective study を2006年8月より開始した。現在までに78例の症例が登録されている。登録時に、手術をずらした場合には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。

3) 嚥下機能評価の標準化に関する研究 (藤本、全員)

昨年度は本研究班にて作成した頭頸部癌術後嚥下機能評価表(案)を用いた評価結果をもとに、評価項目を10項目に減らした。しかし、これでも検査は煩雑であり検査の普及の困難性が考えられたため、評価法の簡便さと妥当性・信頼性の両立を目的に2段階の評価法を提案した。詳細な検討は頭頸部癌術後嚥下造影評価法にて可能だが、その前段階としてスクリーニングを目的として誤嚥の程度と咽頭残留率、不顕性誤嚥の有無を基準とした簡易スケールを試作した(表2)。25例の喉頭亜全摘術後、舌癌術後を対象として検討した結果、このスケールの信頼性と妥当性があることが示唆された。今後さらに実際の摂食状況や予後を含めた検討を進める予定である。

表2: 嚥下造影簡易評価。

5点以上で経口摂取訓練が可能と考えられる。

A: 誤嚥		R: 残留		S: 不顕性誤嚥	
誤嚥なし	7	なし	3	有り	-1
少量誤嚥	4	空嚥下でクリア	2	なし	0
多量誤嚥	1	空嚥下後少量残る	1		
		空嚥下後多量に残る	0		

嚥下造影所見からまず3項目を評価する。

A: 誤嚥 (Aspiration), R 残留 (Residue), S: 不顕性誤嚥 (Silent aspiration; むせのない誤嚥) の3項目の点を合計した10点満点で評価。

4) 進行喉頭癌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-臨床第2相試験 (長谷川、全員)

喉頭癌(Ⅲ,Ⅳ期)に対する化学放射線交代療法第2相試験の研究計画をまとめ、研究班各施設の倫理委員会の承認を経て、臨床試験を開始した。現在のところ3施設において承認されている。予定登録数は50例、予定登録期間は2年で追跡期間は5年を予定している。これまでに11例が登録されたが、そのうち治療を完遂した6例では、原発巣は全例でCRを達成した。N2aの1例はプロトコルに従い、計画的頸部郭清術を受けた。1例では縦隔リンパ節転移再発に対し救済手術を必要とした。G3以上の重篤な副作用を認めていない。これまでの結果では全例で原発巣にCRの効果が得られ、重篤な副作用はなく、本試験は継続可能な臨床試験と考える。さらに研究を継続する予定である。

5) 喉頭温存手術の適応の確立、改良・工夫

(1) 声門癌T1/2 放射線治療後再発例に対する喉頭部分切除術の標準化(林、全員)

2002年10月より声門癌T1/2の放射線治療後再発例に対しては部切を原則とすることで、プロトコルスタディを開始した。2004年9月までに50例が集積された。実際に行わ

れた手術は部切:34例(68%)、全摘:10例(20%)、亜全摘:6例(12%)であった。健存48例、原病死2例、喉頭温存率は全例では72%(36/50)、喉頭温存手術群では90%(36/40)であった。喉頭温存手術での局所制御は良好であり、放射線治療後再発症例に対しても喉頭温存手術が標準的治療となり得る可能性が示唆された。

(2) 下咽頭癌切除一次縫合症例の検討(林)

下咽頭表在癌でEMRが非適応となる高度の上皮下浸潤が疑われる症例に対して、切除後一次縫合を行った32例について検討した結果、局所制御、術後合併症の点からも本術式の有用性が認められた。喉頭温存率は88%(28/32)であった。一次縫合が可能な範囲は梨状陥凹癌では1側の梨状陥凹および披裂喉頭蓋ヒダおよび喉頭蓋基部の切除、輪状後部癌では輪状後部の粘膜と1側の梨状陥凹内側、後壁癌では粘膜欠損が2-3cmで後壁に限局する範囲と考えられた。

(3) 誤嚥を防ぐための喉頭温存術式の工夫(川端)

下咽頭癌の喉頭温存手術において、切除後の再建の皮弁を喉頭蓋断端に縫合することによって、喉頭入口部への覆いを作成する方法は、従来の下咽頭部分切除再建に比べて、誤嚥防止の上でより有効な術式の可能性であることが考えられた。今後の検証が必要である。

(4) 喉頭微細手術下のKTPレーザー治療切除の有効性の検討(永原): T1/2 声門癌61例について検討した結果、前連合型の2例のみに局所再発を認めた。その原因として喉頭前連合の視野の悪さが考えられた。これに対して仮声帯を含む喉頭の上部構造の切除と、Zeitels型など前連合の視野の取り易い喉頭鏡の有用性が示唆された。

6) 選択動注照射後の救済手術の検討(松浦)

選択動注照射後に救済手術を行った24例について検討した。その結果、手術時間や出血量が多くなる傾向があり、手術範囲が大きくなれば術後合併症は非常に高率(ときに致命的)であるため、初回治療時には症例の十分な吟味の上で選択動注を選ぶべきであり、安易に本治療法を選択すべきではないと考えられた。

4. 倫理面への配慮

下咽頭癌の喉頭温存手術症例、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いる。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Daiko, H., Hayashi, R., et al., Surgical management of carcinoma of the cervical esophagus. *Journal of Surgical Oncology*, 96:166-172, 2007.
2. Sarukawa, S., Hayashi, R., et al., Immediate maxillary reconstruction after malignant tumor extirpation. *Science Direct EJSO*, 33:518-523, 2007.
3. Kawashima, M., Hayashi, R., et al., Accelerated radiotherapy and larynx preservation in favorable-risk patients with T2 or worse hypopharyngeal cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 37(5):345-352, 2007.
4. Kawashima, M., Hayashi, R., et al., Influence of delayed tumor clearance on reliability of complete response rate in chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 37(8):559-567, 2007.
5. Shinozaki, T., Hayashi, R., et al., Palliative total pharyngo - laryngo - esophagectomy. *Auris Nasus Larynx*, 34:561-564, 2007.
6. Tsukahara, K., Kawabata K., Three cases of bilateral chylothorax developing after neck dissection. *Auris Nasus Larynx*, 34:573-576, 2007.
7. Yoshimoto, S., Kawabata, K., Treatment results for 84 patients with base of tongue cancer. *Acta Oto-Laryngologica*, 127:123-128, 2007.
8. Ebihara, Y., Kawabata K., Carcinoid tumor of the larynx: clinical analysis of 33 cases in Japan. *Acta Oto-Laryngologica*, 127:145-150, 2007.
9. Ijichi, K., Hasegawa, Y., et al., Pretreatment with 5-FU enhances cisplatin cytotoxicity in head and neck squamous cell carcinoma cells. *Cancer Chemother Pharmacol*, in press 2008.
10. Okada, T., Hasegawa Y., Fujimoto, Y., et al., En bloc petrosectomy for malignant tumors involving the external auditory canal and middle ear: surgical methods and long-term outcome. *J Neurosurg*, 108(1):97-104, 2008.
11. Hasegawa, Y., et al., Prediction of chemosensitivity using multigene analysis in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncology*, 73:104-111, 2007.
12. Suzuki, T., Hasegawa, Y., et al., One-carbon metabolism-related gene polymorphisms and risk of head and neck squamous cell carcinoma: case-control study. *Cancer Sci*, 98:1439-1446, 2007.
13. Hiraki, A., Hasegawa, Y., et al., Gene-gene and gene-environment interactions between alcohol drinking habit and polymorphisms in alcohol-metabolizing enzyme genes and the risk of head and neck cancer in Japan. *Cancer Sci*, 98:1087-1091, 2007.
14. Ohno F., Hasegawa Y., et al., Regional difference in intratumoral lymphangiogenesis of oral squamous cell carcinomas evaluated by immunohistochemistry using D2-40 and podoplanin antibody: an analysis in comparison with angiogenesis. *J Oral Pathol Med*, 36:281-289, 2007.
15. Fujimoto, Y., Hasegawa, Y., et al., Swallowing function following extensive resection of oral or oropharyngeal cancer with laryngeal suspension and cricopharyngeal myotomy. *Laryngoscope*, 117:1343-1348, 2007.
16. Kohno, S., Fujimoto, Y., et al., Oncolytic virotherapy with an HSV amplicon vector expressing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor using the replication-competent HSV type 1 mutant HF10 as a helper virus. *Cancer Gene Therapy*, 14(11):919-926, 2007.
17. Yagi, S., Fujimoto, Y., et al., Use of the internal mammary vessels as recipient vessels for an omental flap in head and neck reconstruction. *Annals of Plastic Surgery*, 58(5):531-535, 2007.
18. Sone, M., Fujimoto, Y., et al., Characterizing the auditory changes in tumor metastasis to the bilateral internal auditory canals. *J Clin Neurosci*, 14(5):470-473, 2007.
19. Hirano, S., Nagahara, K., et al., Upper mediastinal node dissection for hypopharyngeal and cervical esophageal carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 116:290-296, 2007.

日本語論文

1. 吉野邦俊、頭頸部癌 I. 拡大手術と縮小手術の比較、癌と化学療法、34 (7) : 1023-1026、2007.
2. 赤羽 誉、吉野邦俊、他、口腔癌術後の咀嚼・嚥下、

- 耳鼻咽喉科・頭頸部外科、79(5) : 165-172、2007.
3. 赤羽 誉、吉野邦俊、頭頸部がんを知る、成人病、47(1) : 26-28、2007.
 4. 吉野邦俊、他、当科における進行下咽頭癌の治療戦略、日気食会報、58(2) : 112-118、2007.
 5. 藤井 隆、吉野邦俊、悪性疾患をうたがう顔面および頸部所見一中・下深頸部腫脹一、MB ENT、85:48-55、2008.
 6. 藤井 隆、吉野邦俊、他、高齢者・合併症をもつ進行癌症例の治療—手術症例一、頭頸部癌、印刷中.
 7. 林 隆一、下歯肉癌 T3・T4 症例の手術治療、JOHNS、23(4) : 607-609、2007.
 8. 林 隆一、頭頸部癌に対する導入化学療法、医学のあゆみ、221(4) : 261-263、2007.
 9. 林 隆一、各論 4. 頭頸部腫瘍術後の機能回復 1) 口腔がん術後の咀嚼、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、79(5) 増刊:173-176、2007.
 10. 櫻庭 実、林 隆一、他、特集 上顎癌切除後の再建と形態の回復 チタンメッシュと遊離皮弁による眼窩底一次再建、形成外科、50(8) : 869-875、2007.
 11. 櫻庭 実、林 隆一、他、下顎再建の方法 選択と問題点、日本マイクロサージャリー学会会誌、20(3) : 287-292、2007.
 12. 三谷浩樹、川端一嘉、鼻・副鼻腔悪性腫瘍に対する頭蓋底手術成績について、頭頸部外科、17(1) : 57-62、2007.
 13. 杉谷巖、川端一嘉、頸部から郭清し得る気管前傍リンパ節の範囲—甲状腺癌取扱い規約における上縦隔リンパ節の定義の問題点、内分泌外科、24(3) : 147-150、2007.
 14. 酒井昭博、川端一嘉、甲状腺良性結節と診断して保存的に経過観察した症例から未分化癌が生じた 3 例、内分泌外科、24(3) : 151-155、2007.
 15. 三浦弘規、川端一嘉、前側方喉頭垂直部分切除術を施行した喉頭癌 74 例の臨床的検討—根治照射後救済手術としての有用性—、日耳鼻、110 : 571-580、2007.
 16. 川端一嘉、気管孔形成術のための臨床解剖、JOHNS、24 : 523-528、2008.
 17. 上嶋伸知、長谷川泰久、他、食道がん手術患者に対する専門的口腔ケアの試み—第 2 報—、日摂食嚥下リハ会誌、10:376、2007.
 18. 坂井謙介、長谷川泰久、他、愛知県がんセンター中央病院歯科における口腔ケアの取り組み、日摂食嚥下リハ会誌、10:375-376、2007.
 19. 中山敏、長谷川泰久、他、上下顎骨再建例における感染した血管柄付き腭骨のサルベージ手術、日本マイクロ会誌、20:394-401、2007.
 20. 藤本保志、他、咽喉頭領域の腫瘍による嚥下障害の評価と対応、摂食嚥下リハビリテーション、pp300-305、才藤栄一編、医歯薬出版、2007.
 21. 藤本保志、他、喉頭癌音声温存術式の音声・嚥下機能の比較、喉頭、19(2) : 70-74、2007.
 22. 藤本保志、特集—悪性疾患を疑う顔面および頸部所見—顎下部の腫脹、MB ENT、85:26-32、2008.
 23. 藤本保志、すぐに役立つ嚥下障害治療のコツ—手術適応と手術の実際、MB Med Reha、88:77-83、2008.
 24. 杉浦淳子、藤本保志、他、頭頸部腫瘍術後の喉頭挙上不良を伴う嚥下障害例に対する徒手の頸部筋力増強訓練の効果、摂食嚥下リハ(投稿中)
 25. 松浦一登、他、—術後QOLを考慮したアプローチ法と再建法を考える—中咽頭癌前壁型の根治手術とQOL、頭頸部外科、17(1) : 27-33、2007.
 26. 松浦一登、【口腔癌にどう対応するか—症例から学ぶ—】舌癌late T2・T3 症例の治療—手術を中心として—、JOHNS、23(4) : 623-626、2007.