当科の下咽頭癌治療症例の検討

市立釧路総合病院耳鼻咽喉科

樋口 栄作, 飯塚 桂司, 庄田 英明, 武市 紀人

OUTCOME OF HYPOPHARYNGEAL CANCER

EISAKU HIGUCHI, M.D., KEIJI IIZUKA, M.D., HIDEAKI SHODA, M.D.
and NORIHITO TAKEICHI, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Kushiro City General Hospital, Hokkaido

An analysis of 41 patients with hypopharyngeal cancer treated between April 1985 and March 1996 is presented. Our guidelines for the treatment of hypopharyngeal cancer are a combination of chemotherapy, radiotherapy and surgery. The schedule of combination therapy is as follows: chemotherapy first, preoperative radiotherapy second, and surgery last. The surgery for hypopharyngeal cancer is pharyngolaryngoesophagectomy with radical neck dissection. In many cases free jejunum transplantation was used for reconstruction. The mean age of the patients was 64.8 years, and there were 39 men and 2 women. There were 33 cases of pyriform sinus type, 4 cases of postcricoid type, 3 cases of retropharyngeal type, and 1 case of unclassified type. Histopathologically, there were 40 cases of squamous cell carcinoma and 1 case of anaplastic carcinoma. Five-year total survival rates were 23.0% and 5-year survival rates at each tumor stage were 0% (T-1), 19.9% (T-2), 32.4% (T-3), 0% (T-4). There were no statistically significant differences between tumor stages. Five-year survival rates for each nodal stage were 14.1% (N-0), 54.5% (N-1), 0% (N-2), 0% (N-3). The survival rate for stage N-1 was significantly better ($p < 0.05$) than that for stage N-2. Five-year survival rates for all stages were 0% (I), 0% (II), 46.3% (III), 0% (IV). The survival rate for stage III was significantly better ($p < 0.05$) than that for stage IV. Twenty-five patients were operated on with or without chemotherapy and radiotherapy and, 16 patients received nonsurgical treatment. The 5-year cause-specific survival rate for patients who underwent surgery was 57.7% and for patients who underwent nonsurgical treatment was 0%. The survival rate for the radical treatment group was significantly better ($p < 0.05$) than that for the nonradical treatment group. The 5-year cause-specific survival rate for patients who underwent radical radiotherapy was 0%. That for patients who were treated by chemotherapy was 51.4% and for patients who were not so treated was 20.1%. The results of this study suggest several significant conclusions: 1. Stage is not a good predictor of outcome in hypopharyngeal cancer. 2. Patients undergoing surgery with or without chemotherapy and radiotherapy as the primary treatment enjoyed improved survival. 3. Radical radiotherapy provided poor prognosis. We think that chemotherapy provided some survival benefit.

Key words: 下咽頭癌, 集学的治療, 治療成績, 5年生存率

A 99-1185-53309

はじめに
再建外科の進歩によって原発巣に対する拡大手術が

積極的に行われるようになった現在でも, 下咽頭癌は
頭頸部腫瘍の中で最も予後不良なものの一つであり,

累積5年生存率は14～47%である^{1)~8)}。その原因として、粘膜下の豊富なリンパ流によって広範囲に周囲に浸潤する特性と、初診時すでに stage III や IV の進行例が大多数を占めることがその原因として挙げられるが、患者母集団の特徴としてアルコール摂取量が多く全身免疫能の低下しているものが多いことや、腫瘍生物学的にみて他の頭頸部扁平上皮癌よりも悪性度や転移傾向が強いことなどが関与していると言われている²⁾。

当科では下咽頭癌に対して、再建術を前提とした根治的拡大手術を主体にし、化学療法と放射線療法をバランス良く組み合わせた集学的治療を目指しており、昭和60年よりこの方針で治療した下咽頭癌新鮮例41例について治療成績を中心に臨床的検討を行い、若干の文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

昭和60年4月から平成8年3月までの11年間に、当科で治療を行った下咽頭癌新鮮例41例を対象とした。追跡調査は平成8年3月の時点まで全症例に行っており、病期分類はUICCのTNM分類(1987年)に従った。経過観察期間は1～129カ月、平均28.6カ月であった。41例のTNM分類を表1に示す。

41例の年齢分布は平均62.8歳(44～83歳)で、性別は男性39例(95%)、女性2例(5%)であった。

発生部位は梨状陥凹型が33例(80%)と最も多く、輪状後部型が4例(10%)、咽頭後壁型が3例(7%)、判定不能が1例であった。

病理組織別では扁平上皮癌が40例(98%)、未分化癌が1例(2%)であった。扁平上皮癌のうち分化度が判明したのは35例で、その内訳は高分化型が8例(23%)、中分化型が19例(54%)、低分化型が8例(23%)であった。

下咽頭癌に対する当科の治療方針は、化学療法と放射線治療、手術療法を組み合わせた集学的治療であり、治療スケジュールは初めに化学療法を行い、次に術前照射を行ったのち手術的切除を行うのが原則であるが、縦隔郭清を行う場合は術後の気管壊死を防止する目的で化学療法、手術、術後照射の順に行う。

原発巣に対する手術は咽頭喉頭食道摘出術であり、喉頭を保存する下咽頭部分切除術は誤嚥の問題と、咽頭周囲のリンパ節郭清が不十分になるため施行したのは1例のみである。再建方法は遊離空腸を主体とするが、広背筋皮弁や大胸筋皮弁も用いる。頸部郭清術は

表1 TNM分類(1987年, UICC)

	N 0	N 1	N 2	N 3	計
T 1	2	0	1	0	3
T 2	4	5	6	1	16
T 3	7	7	5	0	19
T 4	0	0	2	1	3
計	13	12	14	2	41

咽頭後壁型や輪状後部型では両側性に、梨状陥凹型では症例に応じて患側もしくは両側性に行うが、術前に上縦隔への転移が疑われた症例に対しては上縦隔郭清を行う。

放射線療法は40～50Gyの術前照射を原則とするが、上縦隔郭清が必要な症例では化学療法、手術の後に40～60Gyの術後照射を行う。照射装置はLinac X線であり、照射方法は1回線量2～2.5Gyで週4回行う。根治照射を行う場合、原発巣に60～70Gyを照射するが、根治可能な症例はすべて手術の適応としているため、根治照射は根治手術ができない理由がある場合のみに限られる。

化学療法はすべて術前に行うが、biochemical modulationとしてのUFTを1日2～3錠経口下に、5-FUとCDDPまたはCBDCAを併用し、原則として2クールを行う⁹⁾。投与方法は5-FU1500mg/day/body 5日間をベースにCDDP総量30～130mgを併用する方法と、CDDPの代わりにCBDCA75～150mgを併用する方法を1クールとして、腫瘍縮小効果や副作用をみながら症例ごとに2週間の間隔をあけて行う。症例によっては5-FU単独療法やCDDPとMTX, PEPを併用したものもある。

41例中根治治療を行ったのは25例で、非根治治療に終わったのは16例であった。根治治療と非根治治療の違いは根治手術を行ったか否かであり、化学療法と放射線療法の併用の有無は問わない。非根治治療群16例の内訳は全身状態不良のため根治手術ができなかったのが10例で、根治手術を拒否したのが6例であった。

治療成績はKaplan-Meier法による累積5年生存率により平成8年3月の時点で評価した。5年生存率の差の検定は一般化Wilcoxon, Cox-Mantel検定で有意水準を0.05として行った。

結 果

全症例は3年生存率は42.2%、5年生存率は23.0%、

図1 全症例の累積5年生存率: 23.0%
(n=41)

表2 性別, 部位別, 年齢別の累積5年生存率

	n	5年生存率 (%)	p Value
男性	39	23.6	
女性	2	0	N.S.
梨状陥凹	33	29.5	
輪状後部	4	0	N.S.
咽頭後壁	3	0	
年齢<70	29	17.9	
年齢≥70	12	28.6	N.S.

他病死を除いた3年生存率は51.0%, 5年生存率は36.5%であった(図1)。41例中12例が非担癌生存しており, 6例が他病死し, 21例が原病死(うち6例が遠隔転移死で, 4例が合併症死)し, 2例が担癌生存している。

性別や発生部位別, 年齢別(70歳以上と70歳未満)の生存率に有意差は認められなかった(表2)。

tumor stage別の5年生存率はT1が0%, T2が19.9%, T3が32.4%, T4が0%であったが(図2), 各stageの間に有意差は認められなかった。

nodal stage別の5年生存率はN0が14.1%, N1が54.5%, N2とN3がそれぞれ0%で, N1とN2の間に有意差が認められた(一般化Wilcoxon検定 $p < 0.05$, Cox-Mantel検定 $p < 0.01$)(図3)。N陽性例全体の5年生存率は25.1%で, N0との間に有意差は認められなかった。

overall stage別の5年生存率はstage Iとstage IIがそれぞれ0%, stage IIIが46.3%, stage IVが0%で, stage IIIとstage IVの間に有意差が認められた(一般化Wilcoxon検定 $p < 0.05$, Cox-Mantel検定 $p < 0.01$)(図4)。

図2 tumor stage別の累積5年生存率
T-1: 0%(n=3), T-2: 19.9%(n=16), T-3: 32.4%(n=19), T-4: 0%
(n=3)

図3 nodal stage別の累積5年生存率
N-0: 14.1%(n=13), N-1: 54.5%
(n=12), N-2: 0%(n=14), N-3:
0%(n=2)

図4 overall stage別の累積5年生存率
I: 0%(n=2), II: 0%(n=4),
III: 46.3%(n=19), IV: 0%(n=16)

扁平上皮癌の分化度別の5年生存率は, 高分化型0%, 中分化型24.0%, 低分化型が18.8%で, 各分化度の間に有意差は認められなかった。

根治治療群と非根治治療群の他病死を除く5年生存率は, 根治治療が53.1%, 非根治治療群が0%で, 両群に有意差が認められた(一般化Wilcoxon検定 $p < 0.05$, Cox-Mantel検定 $p < 0.01$)(図5)。

根治手術を行った25例と, 根治手術が可能であるに

図5 根治治療群と非根治治療群の累積5年生存率

根治治療群: 53.1% (n=25), 非根治治療群: 0% (n=16)

もかかわらず根治照射療法を行った8例(うち2例は化学療法を併用)の生存率を比較した。根治手術が可能かどうかは局所所見と画像所見から判定した。他病死を除く5年生存率は根治手術群が53.1%, 根治照射群が0%と、根治手術群の方が高かったが両群の間に有意差は認められなかった。根治手術を行った25例中4例が頸部再発し、根治手術による局所制御率は84.0%であった。根治照射を行った8例中5例が局所再発し、2例が他病死し、1例が頸部リンパ節転移死した。局所再発した5例中salvage surgeryが施行できたのは3例で、そのうち1例は腫瘍死し、1例は合併症死し、1例は非担癌生存している。salvage surgeryが施行できなかった2例は、1例が腫瘍死し1例が他病死した。

化学療法を行った23例と化学療法を行わなかった18例の生存率を比較した。化学療法施行群の原発巣に対する効果の内訳は、CRが1例、PRが16例、MRが2例、NCが2例、PDが1例、判定不能が1例であった。全体の74%がPR以上の奏効率を示した。5年生存率は化学療法施行群が34.1%、未施行群が7.6%で、両群に有意差は認められた(一般化Wilcoxon検定 $p < 0.01$, Cox-Mantel検定 $p < 0.01$)。なお、化学療法施行群のうち根治治療を行ったのは18例(78%)で、未施行群のうち根治治療を行ったのは5例(28%)であった。

考 察

TNM分類で生存率に有意差が認められたのは、overall stageのstage IIIとIV, nodal stageのN1とN2だけであった。必ずしも各stageの早期群の予後が良いわけではなかったが、この原因としてT1やT2でも68%がN陽性の進行癌であることや、N1は83%

に根治治療を行っているのに対し、N0は54%にしか根治治療を行っていないこと、overall stage I+IIは6例と少なく、その中で非担癌生存しているものがまだ5年を経過していないことなどが挙げられる。このうちstage IIの1例は、化学療法と放射線療法が著効したものの根治手術を拒否し、根治照射を行わざるを得なくなった症例で、早期癌でありながら結局局所再発死したが、喉頭全摘に対する精神的な克服がなされれば救命し得た症例であると思われる。Hoら¹⁾は109例の下咽頭癌を検討し、overall stageとnodal stageが予後を左右すると述べているが、Marksら³⁾は93例の梨状陥凹癌を検討し、TNM分類によるstageと生存率に相関がみられないため、stageは予後の指標にはならないと述べている。今回の検討では、N2・N3やstage IVなどの進行度の高い癌の予後が不良であることに加え、早期癌の予後も必ずしも良好ではなく、stageは必ずしも予後の指標にはならないというMarksら³⁾の報告を支持する結果となった。しかし、全体の症例数が41例と少ないことを考えると、単純に各stageのKaplan-Meier法による生存率を比較して、stageと予後の相関を結論することは難しいかもしれない。

根治治療群の予後は非根治群に比べ有意に良かったが、これはMarksらの34.6%³⁾、日野らの35.7%⁴⁾、田中らの41%⁶⁾、吉野らの51.8%⁸⁾、岡本の52%⁷⁾と比べても良好な成績であった。根治手術が可能であるにもかかわらず根治照射を行った群の予後は不良であり、全身状態が不良で姑息治療に終わった症例を含めた非根治治療群と同様に3年生存率の段階で0%であった。岡本らは28例に初回治療として根治照射を選択し43%の5年生存率を報告しているが⁷⁾、日野ら¹⁰⁾、Marksら³⁾は化学療法併用例も含めた根治照射群の5年生存率はそれぞれ20.7%、0%であり、当科の症例と同様に予後は不良であると報告している。根治照射群の予後を不良にする要因として、高い局所再発率とsalvage surgeryの困難性が挙げられる³⁾が、今回の検討でも根治照射群の63% (5/8)が局所再発し、salvage surgeryが施行できた3例中生存は1例で、その1例も術後4カ月しか経過していない状態である。下咽頭癌の場合、吉野ら⁸⁾も述べているように根治照射の適応となるのは早期癌のごく一部に限られ、大部分の症例では根治手術の有無が予後を左右するものと考えられる。

下咽頭癌に対する化学療法の有用性については否定

的な報告が多い³⁾⁶⁾が、集学的治療の一部として化学療法を取り入れ良好な成績を報告している施設もある²⁾⁸⁾。今回の化学療法施行群の検討では、原発巣に対するPR以上の奏効例が74%に達しており、下咽頭癌は抗癌剤に対する感受性が非常に高い腫瘍であると考えられるため、通常投与される量よりも少ない抗癌剤の量で十分な腫瘍効果を期待できると思われる。当科では下咽頭癌に対する術前化学療法を、集学的治療の中で重要な治療手段の一つと考えているが、術前化学療法で最も大切なことは、抗癌剤による副作用のため手術時期を逸しないことであり、抗癌効果の判定を早い時期に行うことができ、十分な効果が得られないと判断されたときには速やかに他の治療手段に切り替えることが可能であるという条件を重要視している¹⁾。今回、化学療法施行群の方が未施行群より有意に予後が良好であったが、これはプラチナ製剤を通常の投与量以下で用いて、治療効果をみながら症例ごとに投与回数や投与量を決定していくというきめの細かい当科の化学治療が、バランスの良い集学的治療につながり、予後に良い影響を与えたためと思われる。下咽頭癌の集学的治療については、今後さらに症例数を増やして検討を重ねる必要があると思われる。

ま と め

1. 当科で治療を行った下咽頭癌41例について検討した。累積5年生存率は粗生存率が23.0%、他病死を除いた生存率が36.5%で、stageは必ずしも予後の指標にはならなかった。
2. 根治治療群の予後は非根治治療群より有意に良好で、根治治療群の他病死を除いた累積5年生存率は53.1%であった。
3. 初回治療で根治照射を行った群の局所再発率は高く、予後は不良であった。
4. 化学療法は予後の改善にある程度寄与していると思われた。

参 考 文 献

- 1) HO CM, Lam KH, Wei WI, Yuen PW, Lam LK: Squamous Cell Carcinoma of The Hypopharynx: Analysis of Treatment Results. Head&Neck September/October: 405-411, 1993.
- 2) 村上 泰, 安田範夫, 河田 了, 中井 茂, 任 青熹 他: 下咽頭癌治療成績—治療コンセプト変化との関連性—, 耳喉頭頸 67: 610-614, 1995.
- 3) Marks SC, Lolachi CM, Shamsa F, Robinson K, Aref A, et al: Outcome of Pyriform Sinus Cancer: A Retrospective Institutional Review. Laryngoscope 106: 27-31, 1996.
- 4) 日野 剛, 安部由美子, 谷川博一, 今野昭義, 金子敏郎: 保存的治療を行った下咽頭癌症例の長期成績, 頭頸部腫瘍 20: 130-134, 1994.
- 5) 田中信三, 平野 実, 松岡秀隆, 佐藤公則, 真田友明: 下咽頭癌の治療—20年間173例の検討, 日気食 43: 88-95, 1992.
- 6) 吉野邦俊, 佐藤武男, 藤井 隆, 稲上憲一, 橋本典子, 他: 下咽頭癌—大阪府立成人病センターでの経験—, 耳喉頭頸 67: 577-582, 1995.
- 7) 岡本牧人: 下咽頭・頸部食道癌の治療とその成績, 耳喉頭頸 67: 598-603, 1995.
- 8) 倉富勇一郎, 富田吉信, 益田明典, 山本智矢, 熊本芳彦 他: 下咽頭癌の治療とその成績—九州大学, 耳喉頭頸 67: 591-596, 1995.
- 9) 本間明宏, 米川博之, 飯塚桂司: 頭頸部癌の化学療法, 市立釧路総合病院医学雑誌 6: 9-21, 1994.
- 10) 日野 剛, 沼田 強, 今野昭義: 当科における下咽頭癌の治療とその成績, 耳喉頭頸 67: 584-590, 1995.
- 11) 飯塚桂司, 古田 康, 川浪 貢: 5-FU単独大量療法と頭頸部癌の集学治療, 耳鼻臨床 82: 421-428, 1989.

本論文の要旨は第172回日本耳鼻咽喉科学会北海道地方部会において口演した。

(1996年4月30日受稿 1996年7月4日受理)

別刷請求先 〒085 釧路市春湖台1-12

市立釧路総合病院耳鼻咽喉科 樋口栄作

A 99-1200-22481

日耳鼻

先天性真珠腫の局在部位、形状と耳小骨奇形の関係

——自験40耳と文献的考察——

末武光子 (東北労災) 小林俊光 (長崎大)

佐々木直子・高坂知郎 (東北大)

湯浅 涼 (呼監耳鼻咽喉科)

最近9年間に経験した先天性真珠腫38例40耳および内外の文献から、先天性真珠腫の局在部位、形状、耳小骨奇形との関連について検討した。その結果、1. 自験例を含めた本邦報告例(95耳)では、中鼓室後上部(PSQ)を占める小真珠腫(33耳)が同前上部(ASQ)を占める小真珠腫(14耳)より多く、いわゆるopen-typeの真珠腫も19%みられ、アメリカ合衆国、カナダの報告とは異なる傾向がみられた。2. 耳小骨奇形と先天性真珠腫の合併している症例では、PSQや上鼓室にopen-typeの真珠腫の存在する場合が多く、奇形はキヌタ骨長脚、アブミ骨上部構造の欠損が主であった。

今後更に、初期先天性真珠腫症例の蓄積と詳細な解析、胎生学的研究が必要と考えられる。

A 99-1208-42592

日耳鼻

妊娠による味覚機能の変化に関する検討

久我むつみ (日大)

本研究は妊娠による味覚機能の変動の詳細を検討したものである。妊婦97例を対象に妊娠後の味覚につき問診し味覚検査を行った。32例については、経時的な味覚機能の変化の検討を行った。72例については、血清微量元素の測定も行った。対照は健康女性30例とし、妊婦、対照とも検査は全例同一検者が行った。妊婦の味覚域値は妊娠前期から中期に、非妊娠女性に比べ有意に上昇していた。妊婦の血清亜鉛値は妊娠中期から後期に低下する傾向を認めた。従って妊娠初期の味覚障害の成因を亜鉛欠乏との関連のみで説明づけることは困難であると思われた。

A 99-1185-53309

日耳鼻

当科の下咽頭癌治療症例の検討

樋口栄作・飯塚雄司・庄田英明・武市紀人 (市立剣路)

当科で治療を行った下咽頭癌新鮮例41例の臨床的検討を行った。当科の治療方針は、化学療法と放射線治療、手術療法を組み合わせた集学的治療であり、全症例の累積5年生存率は23.0%で、stage別の5年生存率はstage Iとstage IIがそれぞれ0%, stage IIIが46.3%, stage IVが0%であった。根治治療群25例と、非根治治療群16例の他病死を除く5年生存率は、それぞれ53.1%と0%で両群に有意差が認められた。stageは必ずしも下咽頭癌の予後の指標にならなかった。根治手術を行った症例は予後が良好であり、根治照射を行った症例は予後不良であることが結論として得られた。

A 99-1190-52389

日耳鼻

中咽頭側壁扁平上皮癌の予後を

左右する因子の解析

吉瓜知彦・鎌田信悦・川端一嘉・中溝宗永

保喜克文・三谷浩樹・永橋立望・横島一彦

吉本世一 (癌研)

癌研究会附属病院頭頸科において、過去20年間に治療した中咽頭側壁型扁平上皮癌79例の臨床像、病理像、治療法、生存率の見直しを行い、予後を左右する因子について検討した。病期分類では、T4, N2b以上、Stage IVの治療成績は有意に不良であった。年齢、腫瘍の進展範囲、肉眼的性状、病理学的分化度は、多変量解析の結果、有意な予後因子とは証明されなかった。放射線感受性の違いも生存率に影響しなかった。Stage IIIに対して手術を行った群の生存率は、根治照射を行った群よりも有意に良かったが、その最大の要因は原発巣制御率の違いであった。特にT3症例に対しては手術が望ましいことが示唆された。