下咽頭扁平上皮癌 stage III・IV 期症例の予後因子についての検討

岡本 美孝¹⁾・松崎 全成¹⁾・更級 則夫²⁾・横溝 道範³⁾
石川 和夫³⁾・戸川 清³⁾・花沢 秀⁴⁾・今野 昭義⁵⁾

The Results of Preoperative Radiotherapy Followed by Extensive Resection in Stage III・IV Carcinoma of the Hypopharynx

Yoshitaka Okamoto and Zensei Matsuzaki
(Yamanashi Medical University)

Norio Sarashina
(Yamanashi Prefectural Central Hospital)

Michinori Yokomizo, Kazuo Ishikawa and Kiyoshi Togawa
(Akita University School of Medicine)

Shigeru Hanazawa
(Mito National Hospital)

Akiyoshi Konno
(Chiba University School of Medicine)

The results of planned combination therapy in 63 cases of stage III・IV hypopharyngeal cancer at our institute between 1972 and 1992 were reviewed. The combination therapy consisted of intravenous chemotherapy, Linac X-ray irradiation (50~60 Gy) followed by sufficiently extensive resection and primary reconstruction. The actual 3 year survival rate was 42.9%. The histopathological effects (pT, pN) of preoperative chemotherapy and radiotherapy were the most important factor in patient prognosis. In particular, the presence of pN predicted a very low possibility of survival and a very high incidence of distant metastasis. The advantages and disadvantages of preoperative radiotherapy were discussed.

Key words : stage III・IV, hypopharyngeal cancer, prognosis factor

はじめに

下咽頭に発生する癌は、頭頸部癌の中でも最も予後不良な癌の1つであるが、その理由として特異的な症状に乏しく受診時すでに進行していることが多いことと、リンパ節・遠隔転移しやすいことが挙げられている^{1)~4)}。

我々は、1972年の秋田大学耳鼻咽喉科学教室開講以来、

full dose の術前照射と初診時の進展範囲に応じた en bloc 切除・即時再建手術といった統一した内容で、かつ可及的に術者も限定して治療を行ってきた⁵⁾⁶⁾。扱った症例数は決して多くはないが、その意味で検討の意義は十分にあると考えられる。これまでのこのような下咽頭癌の治療、特にその多くを占める stage III・IV 期と

1) 現・山梨医科大学耳鼻咽喉科学教室
3) 秋田大学医学部耳鼻咽喉科学教室
5) 現・千葉大学医学部耳鼻咽喉科学教室

2) 現・山梨県立中央病院耳鼻咽喉科
4) 現・国立水戸病院耳鼻咽喉科

いった進行症例の治療成績を振り返り、今後の同様な症例の治療に役立てていきたい。

対象と方法

秋田大学医学部耳鼻咽喉科開講(1972年)以来、1992年までに扱った下咽頭扁平上皮癌の新鮮例のうちM+症例は除き、下記の如く3者併用療法を行い得たのは79症例であり、その初診時のTN分類を表1に示す(但し、頸部食道癌は除く)。このうち、stage III・IV期症例はそれぞれ21例、42例であった。治療は、5FUを1回250mgで週3回、1991年以降はCBDCA 75~100mg週1回と5FU 1回250mgを週2回併用した50~60Gyの術前外照射と、3~4週後に初診時の進展範囲に応じたen bloc拡大切除を行った。照射野は口蓋扁桃上極を上限として咽後リンパ節を含め、下限は進展範囲下端より約4cm下方とした。頸部郭清術については、N0症例では患側の予防的全頸部郭清術、N+症例では患側の全頸部根治的郭清術と他側の予防的全頸部郭清術あるいは全頸部根治的郭清術を施行した(表2)。1982年以降は、術後化学療法としてペブレオマイシン(PEP)+CDDPの投与を同意の得られた症例には原則として使用した。但し、高齢者を中心に腎機能低下例、全身状態不良例には投与はしなかった。投与法はPEP 5mgを7日間筋注し、その翌日にCDDP 50mg/m²をhydrationとともに点滴静注し、これを1クールとして2クール以上行った。

これらの症例について、その予後を年齢、性、原発部位、初診時TN分類、手術摘出標本でのp(pathological) N, pT, 術後化学療法施行の有無といった点から検討を加えた。

表2 治療方針

治療方針	
・術前外照射	50~60 Gy 5FU 併用 CBDCA + 5FU 併用 (1991年~)
・手術	en bloc 切除 頸部郭清
N0 症例	患側の根治的頸部郭清術 (副神経保存)
N+ 症例 (片側)	患側の根治的頸部郭清術 他側の保存的頸部郭清術 (内頸動脈, 副神経保存)
N+ 症例 (両側)	両側の根治的頸部郭清術

結 果

新鮮下咽頭扁平上皮癌 stage III・IV期症例63例の実測3年生存率は、42.9%(27例)であった。死亡例は36例であり、その内訳は局所再発死8例、咽後リンパ節転移または粘膜下進展死4例、遠隔転移死12例、他因死12例であった。遠隔転移死には、局所再発や粘膜下進展の合併の認められる症例は含めなかった。他因死の内訳は、重複癌4例、治療合併症死8例(糖尿病性昏睡、骨髄抑制、敗血症、術後感染出血、急性腹症)であった(表3)。なお、生存率の検討で、目的に応じてはこれら他因死は除外して行った。

(1) 年齢・性別検討

症例の年齢分布を表4に示すが、50歳代、60歳代が中心であった。49歳以下、70歳以上の症例はそれぞれ5例、8例と少ないが、生存率も低値であった。

性差をみると、全体で男性が45例、73.0%を占めたが、

表1 1972~1992年に当科で根治療法を行った下咽頭扁平上皮癌新鮮例の内訳

	生存例(%)	死亡例	死 因			
			局所制御不能	咽後リンパ節 or 粘膜下進展	遠隔転移	他因死
T1N0 (n=5)	4 (80.0%)	1	0	0	0	1
T2N0 (n=11)	10 (90.9%)	1	0	0	1	0
T3N0 (n=11)	6 (54.5%)	5	1	1	1	2
T2-3N1 (n=10)	5 (50.0%)	5	1	1	1	2
T2-3N2 (n=25)	13 (52.0%)	12	2	2	2	6
T1-3N3 (n=5)	4 (40.0%)	3	1	0	1	1
T4N0-3 (n=12)	2 (16.7%)	10	3	0	7	0

表 3 stage III, IV 症例の治療成績

実測 3 年生存 (%)	死亡	死 因			
		局所再発	咽後リンパ節 or 粘膜下進展	遠隔転移	他因死
27例 (42.9%)	36例	8	4	12	12

表 4 年齢, 性別の生存率と死因

年齢 (歳)	生存例 (%)	死 因			
		局所再発	咽後リンパ節 or 粘膜下進展	遠隔転移	他因死
～49 (n= 5)	1 (20.0%)	2	0	2	0
～59 (n=24)	12 (50.0%)	3	2	2	5
～69 (n=26)	13 (50.0%)	2	2	5	4
70～ (n= 8)	1 (12.5%)	1	0	3	3

性 別	生存例 (%)	死 因			
		局所再発	咽後リンパ節 or 粘膜下進展	遠隔転移	他因死
男性 (n=45)	20 (44.4%)	6	3	8	8
女性 (n=18)	7 (38.9%)	2	1	4	4

生存率, 死因において女性と大きな差を認めなかった。

(2) 原発部位

梨状陥凹が全体の68.3%を占め, ついで輪状後部が23.8%, 下咽頭後壁が7.9%であった。性別では, 男性で梨状陥凹が80.4%, 女性では梨状陥凹および輪状後部がそれぞれ35.3%, 44.4%を占めた。

生存率ならびに死因では, 輪状後部癌の予後はより不良であり, 他因子を除くと遠隔転移死の占める割合が75.0%と梨状陥凹癌の47.4%より高かった。後壁原発癌は5症例と少ないが, このうち3例で3年以上の生存が得られた(表5)。

(3) TN 分類(表6, 7)

初診時の TN 分類と予後との関連をみると, Tが増加するに連れ, 生存率は低下する傾向にあり, 特に T4 で

は他因死を除く生存率は16.7%と著しく不良であった。しかし, T1～2とT3～4とまとめて比較すると他因死を除いた生存率はそれぞれ63.6%, 50.0%と大きな差は認められなかった。

一方, Nも高くなるに連れ生存率は低下する傾向があるが, N(－)とN(+)にまとめて比較すると, 他因死を除いた生存率はそれぞれ66.7%, 52.3%であった。

(4) pT, pNの有無(表8, 9)

手術摘出標本での検討から, pT(+)症例の他因死を除いた生存率36.0%は, pT(－)症例の生存率(75.0%)に比べ有意に低かった。但し, それぞれの症例群での局所再発死, 遠隔転移死の割合には差が見られなかった。

一方, pN(+)症例の生存率15.0%はpN(－)症例の生存率82.8%に比べ著しく低く, かつpN(+)症例の死因

表 5 原発部位と生存率および死因

原発部位	男	女	生存例 (%)	死 因			
				局所再発	咽後リンパ節 or 粘膜下進展	遠隔転移	他因死
梨状陥凹	36	7	19 (52.8%)	7	3	9	5
輪状後部	7	8	5 (33.3%)	1	0	3	6
後壁	2	3	3 (75.0%)	0	1	0	1

表6 TN別の生存率と死因(他因死は含まず)

生存(%)	死 因		
	局所再発	咽後リンパ節 or 粘膜下進展	遠隔転移
T1 0	0	0	1
T2 7 (70.0%)	1	1	1
T3 18 (64.3%)	4	3	3
T4 2 (16.7%)	3	0	7
N0 8 (66.7%)	3	0	1
N1 5 (71.4%)	1	1	0
N2 12 (50.0%)	3	2	7
N3 3 (42.9%)	1	0	3

表7 T1-2とT3-4, N-とN+での生存率と死因の比較
(他因死は含まず)

生存(%)	死 因		
	局所再発	咽後リンパ節 or 粘膜下進展	遠隔転移
T1-2 7 (63.6%)	1	1	2
T3-4 20 (50.0%)	7	3	10
N- 8 (57.1%)	3	1	2
N+ 19 (51.4%)	5	3	10

表8 pT(-)とpT(+), pN(-)とpN(+)での生存率と死因の比較
(他因死は含まず)

生存(%)	死 因		
	局所再発	咽後リンパ節 or 粘膜下進展	遠隔転移
pT(-) 18 (75.0%)	3	2	1
pT(+) 9 (36.0%)	4	2	10
pN(-) 24 (82.8%)	3	2	0
pN(+) 3 (15.0%)	4	2	11

表9 TNとpTpNとの関連

	pT(+)(%)	pT(-)	pN(+)(%)	pN(-)
T1 (n=1)	1	0	1	0
T2 (n=13)	5 (38.5%)	8	6 (46.2%)	7
T3 (n=35)	16 (45.7%)	19	11 (31.4%)	24
T4 (n=12)	11 (91.9%)	1	8 (66.7%)	4
N0 (n=15)	8 (53.3%)	7	3 (20.0%)	12
N1 (n=10)	5 (50.0%)	5	1 (10.0%)	9
N2 (n=29)	14 (48.3%)	15	17 (58.6%)	12
N3 (n=7)	6 (85.7%)	1	5 (71.4%)	2

のうち他因死を除くと遠隔転移死の占める割合は64.7%と高く, pN(-) 症例では遠隔転移死は認められなかった。

TN 分類との関連をみると, T と pT は相関がみられ, T が高くなるに連れ pT(+) の割合も増加した。一方, T と pN の有無には関連はみられなかった。N と pN についても N が高くなるに連れ pN(+) の割合が高くなったが, pT(+) の割合とは関連は明らかではなかった。

なお, T3N0 1 例の手術標本での病理検索結果が不明であり, 検討から除外した。

(5) 術後化学療法(表10)

術後化学療法施行群26例の他因死を除く生存率は56.0%と, 非施行群26例の54.2%と比較して差は認められなかった。一方, 死因についてみると, 化学療法施行群では非施行群に比べ, 遠隔転移死の占める割合が高かった(6/11:4/11)。

考 察

1972年の教室開講以来に扱った新鮮下咽頭扁平上皮癌症例の治療成績を生存率から検討した。下咽頭癌の75%は stage III・IV 期が占め, その実測3年生存率は42.9%と不良であった。死亡36症例のうち遠隔転移が12例を占め, 一方他因死も12例を占めた。この他因死の内訳としては前述した如く, 治療合併症死が8割を占めた。これは, 特に再建手術が DP 皮弁や広背筋による有茎皮弁を用いた時代から, 遊離空腸を中心とした遊離移植に移行した時期に比較的多くみられ, 急性腹症や縫合不全, 血流不良からの瘻孔形成, 感染による出血, DIC など

が含まれ, 術式に対する不慣れが原因の1つとして考えられる。治療成績の中には, 今回検討したような予後と同時に機能の問題も含まれるが有茎皮弁から遊離移植に移行したことで, 特に嚥下機能は高く評価されるが⁷⁾このような治療合併症死の存在が高かったことは肝に銘じておく必要がある。さらに, 全身状態が必ずしも良好でない, 特に高齢者に両側頸部郭清を含む根治治療を行ったことも, その適応に大きな問題があったと思われる。

このような他因死を除くと, 遠隔転移死は12例, 50%を占める。full dose の術前照射, 根治手術を軸にした治療の結果, 遠隔転移死が死因の1/2を占めた訳である。

これら症例の予後について検討を進めたところ, 男女差, 原発部位の予後への影響は明らかではなかった。また年齢についても, 症例構成の中心を占める50歳, 60歳代では差がなく, 49歳以下, 70歳以上で低下していたがそれぞれ症例数が少なく比較は困難である。

一方, TN 分類と予後との関連をみると, 確かに T4 では16.7%, N3 では42.9%と生存率は低かったが(他因死を除く), T1~2 と T3~4, N(-) と N(+) と, まとめてそれぞれを比較検討してみると差は認められなかった。

pT, pN の有無と予後との関連をみると, pT(+) あるいは pN(+) 群はいずれも pT(-), pN(-) 群と比べ生存率は著明に不良であった。また T と pT, N と pN には関連が認められた。

術後化学療法の有無でみると, 化学療法施行群で他因死を除く生存率が56.0%と非施行群の54.2%に比べ差が認められなかった。pT, pN との関連でみると, 化学療

表10 術後化学療法施行の有無と生存率, 死因との比較(他因死は含まず)

生存例(%)	死 因		
	局所再発	咽後リンパ節 or 粘膜下進展	遠隔転移
術後化学療法施行群 (n=25)			
pT(-)pN(-) 6 (75%)	2	0	0
pT(+)pN(-) 5 (100%)	0	0	0
pT(-)pN(+) 3 (50%)	1	0	2
pT(+)pN(+) 0 (0%)	2	0	4
非施行群 (n=24)			
pT(-)pN(-) 9 (69%)	0	2	1
pT(+)pN(-) 4 (67%)	2	0	0
pT(-)pN(+) 0 (0%)	0	0	1
pT(+)pN(+) 0 (0%)	1	2	2

法施行群ではpT(-)かつpN(+) 6例のうち3例で生存が得られており、予後の著しく不良なpN(+)群の中でその意義は考えられないこともないが、しかし、化学療法非施行群で対応するpT(-)かつpN(+)症例は1例のみであり比較はできない。一方、pT(+)かつpN(+)症例では化学療法群でも1例の生存もない。また、特記すべきは死因として、遠隔転移死が化学療法施行群でより高かったということであり、このことは少なくとも我々が行ったregimenでの化学療法では予後の改善、特に死因の多くを占めた遠隔転移の治療、予防には役立たなかったということを示す。術後化学療法に期待するならば、大幅なregimenの変更が必要であろう。

ところで、今回の検討の結果、最も大きく予後に関連していた因子はpT, pNの有無であった。もちろん、これらpT, pNはTNとも関連が認められており、TNが高いものは予後不良と、当然のこととも考えられる。しかし、例えばstage IIIのT2~3N0~1群の3年生存率は他因死を除くと66.7%であったが、このうち手術時にpN(-)であったもの14例では10例(83.3%)が生存しており、pN(+)であった3例での生存は1例のみ(33.3%)である。同様に、T2~3N2の3年生存率は他因死を除くと68.4%であるが、このうちpN(-)群11例では10例(90.9%)が生存し、一方pN(+)群7例では3例のみ(42.9%)のみが生存している。予後が著しく不良であるT4N0~3群でも全体の3年生存率は確かに16.7%と低い、しかし、このうちpN(-)であった4例では2例(50.0%)が生存し、pN(+)であった8例では生存者はいない(表11)。

このことは、pT, pNなかでもpNの有無が予後に非常に大きく関与を果たしていることを示し、術前治療の効果の有無により予後が大きく決定されたといっても過言ではない。もちろん、手術治療の意義がないわけではなく、pT(+)やpN(+)症例、すなわち化学療法併用のfull doseの照射療法によっても効果が認められずactiveな癌細胞が残った症例でもそれぞれ、36.0%, 17.6%が救命されており、一方pT(-)かつpN(-)であった症例でも25.0%が手術にもかかわらず再発死していることは、手術療法の意義を示すものともいえる。

以上の点を踏まえ、今後、下咽頭癌の予後の改善をはかるなら下記のような大きく3つのアプローチが考えられる。

1つは手術時のpT(-), pN(-)の率を高めることで

表11 各TN群での生存率(他因死は含まず)

	生存例(%)
T2-3N0-1 (stage III)	
pN(-) (n=12)	10 (83.3%)
pN(+) (n=3)	1 (33.3%)
T2-3N2	
pN(-) (n=11)	10 (90.9%)
pN(+) (n=7)	2 (28.6%)
T4N0-3	
pN(-) (n=4)	2 (50.0%)
pN(+) (n=8)	0

あり、これにはneoadjuvant化学療法を追加するなり、併用化学療法を徹底して術前照射の効果を高める手段が考えられる。しかし、あくまで手術療法を前提として考えるならば、術前治療、特に化学療法の大きな負担は、患者の全身状態の低下を誘導してしまう恐れがある。

他の方法としては、術後化学療法を強力に行うといった手段がある。前述した如く、我々が行ったregimenでの方法では効果は期待できず、内容・組み合わせ、量については検討されなければならないが、その具体化は容易ではない。

他の検討すべき点としては照射の時期であろう。今回の検討の結果、照射治療を主体とした術前療法の結果、特にpN(+)であった症例の予後は著しく不良であり、その死因の多くは遠隔転移死であった。一方、TNが高くても、術前治療でpN(-)になった症例の予後は良好であった。すなわち、照射を中心とした治療でN(+)がpN(-)になった症例、いわゆる効果のあった症例の予後は良好であり、一方効果の少ないpN(+)症例の予後は非常に不良でかつ、遠隔転移が多かった。このことは、照射療法で残存した部位を手術操作で触れることにより転移を誘導した、あるいは、照射の効かない癌に照射をすることで、手術までの時期8~12週が無駄になり転移を誘導したことが考えられる。さらには、照射の効かない癌に照射することは転移を促す可能性も考えられる。術前照射療法ではなく術後照射療法を中心とする施設の報告では、手術単独療法に比べて局所制御率は高まったが、遠隔転移が増加したとするものが多く^{8)~10)}このことを考えると今回検討した術前pN(+)であった症例が手術操作により転移を促されたとは考え難い。むしろ、照射効果のない癌に照射したことで、手術までの期

間が8~12週延びてしまうこと,あるいは,照射により癌の転移が促された可能性の方が高いと考えられる.これらの点についての解明には,今後分子生物学的手法も含め,かつ私たち臨床医が参加した臨床経過と密接に関連したアプローチが必要欠くべからざるものと考えられる.

このように,今後の治療成績の改善には,①術前の照射,化学療法の有効率の向上,②術後化学療法の有効率の向上,③術前照射療法から術後照射療法への変更といった3つのアプローチが考えられるが,いずれにせよ一定期間,まとまった症例数での新たな比較検討が必要である.

ま と め

1972年の開講以来,1992年までに当科で,化学療法併用 full dose の術前照射と拡大 en bloc 切除,即時再建術を施行した新鮮下咽頭扁平上皮癌 stage III・IV 期症例は63例であった.

1. 全体の実測3年生存率は42.9%であり,死因として局所再発死22.2%,咽後リンパ節および粘膜下進展再発死11.1%,遠隔転移死33.3%,他因死33.3%であった.

2. 年齢,性,原発部位,初診時のTN分類,手術標本のpT,pNの有無,術後化学療法の有無から予後因子を検討した.

3. pT,pNの有無,なかでもpNの有無が大きく予後に影響しており,同じTNでもpNの有無により予後は著しく異なった.

4. 照射治療の効果の乏しい腫瘍組織に照射治療を行ったことで,手術までの期間が8~12週延びたこと,および転移を促した可能性について考察を加えた.

参考文献

- 1) Marks JE: Treatment of tumors of the hypopharynx. Comprehensive Management Head and Neck Tumors (ed by Thawley SE and Panje WR). pp 756~774, WB Saunders Company, Philadelphia, 1987.
- 2) Carpenter RJ, Desanto LW and Devine KD: Cancer of the hypopharynx; analysis of treatment and results in 162 patients. Arch Otolaryngol 102: 716~721, 1976.
- 3) EI Badawi SA, Goepfert H, Fletcher GH, et al: Squamous cell carcinoma of the piriform sinus. Laryngoscope 87: 1904~1909, 1977.
- 4) Marks JE, Kurnik B, Power WE, et al: Pharyngeal wall cancer; a reappraisal after comparison of treatment methods. Arch Otolaryngol 111: 79~85, 1985.
- 5) 今野昭義, 花沢 秀, 岡本美孝, 他: 下咽頭頸部食道癌に対する5FU併用, 術前全線量照射の組織学的効果と遠隔成績に与える影響について. 耳鼻 32: 663~669, 1986.
- 6) 今野昭義, 花沢 秀, 西平茂樹, 他: 広背筋皮弁による下咽頭頸部食道再建術. 日気食会報 36: 186~188, 1985.
- 7) 松崎全成, 岡本美孝, 横溝道範, 他: 咽喉食摘後の再建についての検討, 頭頸部外科 6: 55~62, 1996.
- 8) Hamby L, McGrath PC, Luce EA, et al: Optimizing primary treatment for advanced laryngeal and piriform sinus carcinoma. Am J Surg 164: 629~633, 1992.
- 9) Kowalski LP, Santos CR, Magrin J, et al: Factors influencing contralateral metastasis and prognosis from piriform sinus carcinoma. Am J Surg 170: 441~446, 1995.
- 10) Frank JL, Grab JL, Kay S, et al: Postoperative radiotherapy improves survival in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. Am J Surg 168: 477~480, 1994.

(別刷請求先: 岡本美孝
〒409-38 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110
山梨医科大学耳鼻咽喉科学教室)