肝硬変を併存する頭頸部癌患者への対応

横 島 一 彦 中 溝 宗 永 稲 井 俊 太
酒 主 敦 子 粉 川 隆 行 山 口 智
戸 根 裕 子 八 木 聰 明

要旨：肝硬変を併存する頭頸部癌症例に対する治療方法の選択は難しい。種々の併存疾患の中で肝硬変は最も深刻であり，多臓器不全の準備状態であるからである。われわれは自験例を解析し，肝硬変の重症度と頭頸部癌治療の可否について検討した。

1999 年から 2009 年に当科を初診した肝硬変併存頭頸部扁平上皮癌症例 20 例（治療機会 25 回）を対象にした。

Child-Pugh 分類 C 群は放射線単独治療を完遂できない症例が目立ち，治療自体に限界があった。Child-Pugh 分類 B 群は放射線単独治療の完遂は可能であったが，他の治療を選択できないと判断したため，進行癌には限界があった。Child-Pugh 分類 A 群ではすべての治療法を行ったが，大規模手術後の合併症が目立ち，解決に向けた工夫が必要と思われた。

キーワード：頭頸部癌，肝硬変，併存疾患，治療選択

Summary Management of head and neck cancer in patients with liver cirrhosis:

Kazuhiko Yokoshima, Munenaga Nakamizo, Shunta Inai, Atsuko Sakanushi, Takayuki Kokawa, Satoshi Yamaguchi, Yuko Tone and Toshiaki Yagi. Department of Oto-laryngology, Nippon Medical School

Liver cirrhosis is considered as a risk factor for surgery as liver cirrhosis is a severe condition which can lead to multiple organ failure. Hence management of head and neck cancer in patients with liver cirrhosis is difficult. In the present study, the Child-Pugh classification was employed as the basis for criteria informing the choice of treatment for head and neck cancer patients presenting liver cirrhosis.

From 1999 to 2009, 20 patients (19 male, 1 female) with liver cirrhosis with 25 sessions of treatment for head and neck cancer were treated at the Nippon Medical School Hospital. The mean and standard deviation of age was 61.6 and 9.4 yrs.

In 2 out of 3 cases evaluated as Child-Pugh Class C cirrhosis, radiotherapy could not be accomplished. In cases with Child-Pugh Class B cirrhosis, radiotherapy could be accomplished although management of the advanced cancer was limited. Child-Pugh Class A cirrhosis cases enabled choose from various modalities of treatment. However, a high incidence of postoperative complications suggests that to achieve a superior surgical outcome, preoperative optimization for the evaluation and treatment of head and neck cancer in patients with liver cirrhosis is necessary.

Key words: head and neck cancer, liver cirrhosis, comorbidity, choice of the treatment

[Received May 24, 2010, Accepted Aug. 3, 2010]

はじめに

併存疾患を有する頭頸部癌患者の診療を行う機会は、年々増加しているように思われる。その併存疾患の種類や重症度によっては、頭頸部癌自体よりも多くの問題を孕んでおり、治療方針の決定をも左右する要因になる。

種々の併存疾患の中で肝硬変は最も深刻な疾患の1つである。それは肝硬変が肝不全の準備状態であり、頭頸部癌に対する治療の負担により簡単に多臓器不全に陥る可能性がある^{1,2)}からである。そのため、頭頸部癌の原発巣や病期から考えられる治療効果だけではなく、肝硬変の予後を考えた対応が必要であることは容易に理解できる。しかし、具体的にそれらを示した研究はなく、このような症例に直面した際に症例ごとに対応を考えているのが現状である。そこで、今までに経験した肝硬変併存頭頸部癌症例の診療経過を検討し、同様の症例への対応について考察した。

対象と方法

1999年1月から2009年12月までに当科を初診した症例で、肝硬変を併存した頭頸部扁平上皮癌と診断された20例（治療機会25回）を対象にした。初回治療時年齢の平均±標準偏差は61.6±9.4歳、男性が19例、女性が1例であった。頭頸部癌の原発巣は下咽頭11例、口腔4例、中咽頭3例、喉頭2例であった。

肝硬変の診断は当院肝臓内科で臨床病理学的に行った。原因はアルコール性が13例、ウイルス

(HCV)性が6例、両者の判別が不可能であった症例が1例であった。Child-Pugh分類で重症度を分類するとA群が13例、B群が4例、C群が3例であった。

治療中の管理においては、通常頭頸部癌治療の際よりも肝臓内科・外科、集中治療室・麻酔科との連携を密に行った。特に大規模手術後は集中治療室で管理を行い、循環状態が安定した状態になってから一般病室に戻るようにした。

結 果

1) Child-Pugh 分類 C 群の経過（表1）

Child-Pugh分類C群は3症例であった。肝硬変の状態が不良であったため、放射線単独治療以外の選択肢はないと判断した。治療希望の有無を確認して、全例に治療を開始した。

症例①は下咽頭癌の精査中から肝不全がより悪化し、一旦は放射線治療を始めたものの治療の継続が不可能になった。症例②は治療中に頭蓋内出血を生じ、その悪化のために2か月後に死亡した。症例③は放射線治療を完遂することはできなかったものの、下咽頭癌が明らかに残存した。15か月後には癌の増大と肝硬変の悪化のために死亡した。

頭頸部癌の根治に至らないばかりでなく、3例中2例では放射線治療が完遂できなかった。

2) Child-Pugh 分類 B 群の経過（表2）

Child-Pugh分類B群は4症例であった。肝硬変の状態が不良であり、手術や化学放射線治療には相当の危険を伴う旨を説明し、結果的には全例に放射線単独療法を行った。

表1 Child-Pugh 分類 C 3症例の経過

症例	年齢	性別	原発巣	病期	治療	治療経過	死因	死亡時期
①	63	男	下咽頭	T3N2b	放射線	治療中に肝硬変悪化→治療中止	肝硬変	1M
②	57	男	中咽頭	T2N0	放射線	治療中に頭蓋内出血→治療中止	合併症	2M
③	53	男	下咽頭	T2N1	放射線	完遂（致死的合併症なし）	癌＋肝硬変	15M

表 2 Child-Pugh 分類 B 4 症例の経過

症例	年齢	性別	原発巣	病期	治療	治療経過	死因	死亡時期
i	59	男	口腔	T3N2c	放射線	本人の希望で治療中止	癌	5M
ii	51	男	喉頭	T3N0	放射線	完遂（致死の合併症なし）	癌	15M
iii	65	男	下咽頭	T2N0	放射線	完遂（致死の合併症なし）	肝硬変	36M
iv	75	男	中咽頭	T4N2c	放射線	完遂（致死の合併症なし）	癌	5M

表 3 Child-Pugh 分類 A 13 症例の経過

治療 No.	年齢	性別	原発巣	病期	背景	治療中有害事象	経過・要因, 時期
姑息的放射線治療							
1	55	男	舌根	T3N0	AD, 手術拒否	(-)	DOHNC (12M)
2	55	男	下咽頭	T3N2c	EV, AD, 精神障害	(-)	DOHNC (19M)
放射線治療							
3	72	男	喉頭	T1aN0	EV, DM	(-)	T (11M) → No.8
4	56	男	下咽頭	T1N0	EV, DM, AP, Epi	(-)	T (49M) → No.18
5	67	男	下咽頭	T3N1	AD, 同時中咽頭癌	せん妄	TN (8M) → No.15
6	42	女	下咽頭	T2N1	AD, Epi, 舌癌	(-)	DOOD (5M)
小・中規模手術 (No.9 は頸部郭清術後放射線治療)							
7	64	男	舌	rT0N1	小線源治療後 N, HCC	(-)	T (2M) → No.12
8	73	男	喉頭	-	No.3 → T	(-)	NED (59M)
9	47	男	下咽頭	T3N2b	EV	(-)	T (8M) → No.17
10	75	男	上歯肉	T2N0	EV, HCC	(-)	NED (12M)
大規模手術							
11	70	男	下咽頭	T3N0	HCC, DM, AP	腹水	DOLC (25M)
12	64	男	舌	-	No.7 → T	腹水, 肺炎	DOLC (8M)
13	63	男	下咽頭	T3N0	AP, CRF	頸部血腫, 縫合不全	DOC (3M)
14	71	男	下咽頭	T3N2b	(-)	腹水	DOLC (19M)
15	68	男	下咽頭	-	No.5 → TN	腹水, せん妄, 腸腰筋膿瘍	DOC (3M)
16	71	男	舌	T3N2c	(-)	頸部血腫, 縫合不全, 肺炎	DOC (2M)
17	48	男	下咽頭	-	No.9 → T	(-)	NED (25M)
18	60	男	下咽頭	-	No.4 → T	腹水	NED (13M)

AD: アルコール依存症, EV: 食道静脈瘤, DM: 糖尿病, AP: 狭心症, Epi: てんかん, HCC: 肝細胞癌, CRF: 慢性腎不全

T: 原発巣再発, N: 頸部再発, TN: 原発・頸部再発

DOHNC: 頭頸部癌死, DOC: 術後合併症死, DOLC: 肝硬変死, DOOD: 他病死, NED: 頭頸部癌無再発, () 内は治療後期間, 時期

2010 年 5 月 15 日現在

症例 i は自身の希望により治療を中止したが、他 3 例は放射線治療を完遂することができた。放射線治療で根治したと考えられる症例 iii は肝硬変が死因となったが、放射線治療後に残存・再発した症例 ii, iv は肝硬変が悪化する前に頭頸部癌の悪化が死因となった。いずれも追加治療は不可能であった。

3 例では放射線単独治療を完遂することができ、少なくとも姑息的な目的は達成できる可能性が示唆された。

3) Child-Pugh 分類 A 群の経過 (表 3)

Child-Pugh 分類 A 群は 13 症例であった。治療後再発に対する救済治療を含めると、治療機会は 18 回であった。放射線単独治療のみでなく、

相当の危険を伴うものの手術や化学放射線治療も可能な旨を充分説明した上で治療方針を決定した。

姑息治療を選んだ症例は2例のみで、12症例16機会は根治治療として治療を行った。

放射線治療（内2例は化学療法併用）を施行した症例は4例であった。再発を3例に認めたが、治療中に重大な有害事象を生じずに治療を完遂することができた。

小・中規模手術を施行した症例は4例であった。治療7は放射線治療後頸部再発に対する頸部郭清術、治療8は放射線治療後原発巣再発に対する喉頭全摘出術、治療9は放射線治療に先行した頸部郭清術、治療10は上歯肉切除＋頸部郭清術を施行した。その内2例に再発を認めたが、手術後の経過は良好であり、合併症を生じなかった。

大規模手術を行った症例は8例であった。下咽頭・喉頭全摘出＋遊離空腸による再建術を行った下咽頭癌が6例、舌（亜）全摘出＋腹直筋皮弁による再建術を行った舌癌症例が2例であった。重大な術後合併症が多くの症例で認められ、合併症が明らかでなかったのは1例（治療17）のみであった。3例は合併症によって死亡した。術後合併症死した3例を除いた5例の内3例（治療11、12、14）は肝硬変の悪化により死亡した。

以上の結果から、Child-Pugh分類A群に対して、中規模手術までの治療は有害事象少なく施行できるものと考えられた。一方で、大規模手術については術後合併症の危険性が非常に高いことが明らかになった。

考 察

近年、併存疾患を有する頭頸部癌症例の診療をする機会は増加しているように思われる。種々の併存疾患は、時に頭頸部癌自体よりも深刻で多くの問題を含んでいるが、多くの場合、併存疾患よりも頭頸部癌の増大・悪化は広義の気道・食道に早期に影響することから、癌の治療率が低い状態であっても頭頸部癌治療を行わざるを得ないのが現実である。しかし、その結果について論じた研究は少なく、このような対応がどの程度有効であるかは不明である。特に深刻な併存疾患を有する場合の対応については不明な点が多い。本研

究はその一部を解決する研究として意義があるものと考えられる。

多くの併存疾患の中で、肝硬変は最も深刻な疾患である。肝硬変は単なる肝機能障害ではなく、肝細胞の壊死・線維化により生じた肝不全準備状態であるからである。つまり、肝硬変を併存する患者に癌治療のストレスを加えることで、簡単に多臓器不全に陥り、死に至る可能性^{1,2)}が危惧される。また、一旦肝不全の状態に陥ると、腎不全に対する血液透析のような人工的な対処がないことも肝硬変への対応が難しい一因になっている³⁾。よって、両疾患の自然経過、治療効果、予後予測を考えて総合的に治療方針を決定することが重要である。しかし、このような原則論だけで臨床的な判断を下すのは不可能であり、臨床に即したデータの解析が求められている。

肝硬変全体で考えると、その原因はC型、B型を合わせた肝炎ウイルス性が80%を占め、アルコール性が少ないのが本邦での特徴⁴⁾とされている。しかし、本研究対象の65%がアルコール性肝硬変と診断されており、頭頸部癌と飲酒の密接な関係を示すものと思われる。飲酒による発癌の代表であり、本研究の対象疾患の多くを占める下咽頭癌の総数が増加している⁵⁾ことを考えると肝硬変併存頭頸部癌も増加することが懸念され、対応指針の作成は急務であると思われる。

肝硬変を併存する場合の治療適応の判断が難しいのは、頭頸部癌だけの問題ではない。腹部手術の場合、種々の評価方法^{1,2)}の中でChild-Pugh分類が広く用いられており、群ごとに治療効果を推測することが可能になっている²⁾。そこで、本研究もChild-Pugh分類を用いて検討してみた。

Child-Pugh分類C群とB群は、肝硬変が癌治療内容を規定する要因となり、放射線単独治療以外は選択できず、進行癌症例への対応には限界がある点が共通していた。一方、治療の可能性がある症例では、治療完遂の可否に明らかな差があるように思われた。C群は、B群に比べ完遂率が低かったのは、治療適応を考える上で特筆すべき事項かもしれない。

Child-Pugh分類A群の治療法選択結果を一見すると、全ての治療方法を選択することが可能な印象を受ける。しかし、個々を調べてみると、間

題点が多い。最も大きな問題は大規模手術を行った際の合併症の多さである。腹水の大量貯留が多く症例で認められている。これは循環不全の現れであり⁶⁾、深刻に受け止めて、術式の再検討が必要なのかもしれない。例えば、下咽頭喉頭全摘出を行って空腸で再建する術式ではなく、切除範囲を縮小してでも喉頭全摘出・下咽頭部分切除にとどめ、前腕皮弁で再建する術式を選択すれば開腹することによる負担を軽減できる。また、術後の嚥下障害が必発の舌(亜)全摘出術が必要な場合、術後機能を犠牲にして舌喉頭全摘出術を選択すれば術後合併症の危険性を軽減することも可能である。

在院合併症死が8例中3例に生じたのも問題である⁷⁾。それらの中には、血液透析を必要とする慢性腎不全をも併存した症例や重度のアルコール依存症の症例などが含まれており条件がさらに不良であったが、肝硬変についての評価が不十分であった可能性もある。事後に考えてみると、癌治療直前のみの評価でChild-Pugh分類A群と判断したものの、それ以前には、B群あるいはC群という、より悪化した状態であった可能性があるのである。つまり、合併症死は肝硬変を過小評価して手術を行った結果であるとも考えられ、これらは手術適応でない症例だったのかもしれない。

本研究により、不明確ながら肝硬変併存頭頸部癌治療の限界や治療適応基準がある程度分かってきた。より明確な基準に向けての研究を進めなければならないが、指針が明らかになれば新たな課題が顕在化するよう思われた。肝硬変の併存のために治療適応外と判断された症例に対する緩和

ケアが充分整備されていないこと⁸⁻¹⁰⁾はその1つである。本研究と緩和医療は関連性が少ないように思われるが、臨床医学的に難解な問題の解決策を考える時には常に、その反面にある緩和医療の問題を解決する必要がある。その解決に向けた進歩があってはじめて、本研究が医療の実践につながるものと思われた。

本論文の要旨は第20回日本頭頸部外科学会(2010年1月、東京)で口演した。

文 献

- 1) 玉熊正悦, 齋藤英昭: 術前の特殊状態の評価と管理 消化器外科の術前術後管理, 43-56, 中外医学社, 東京, 1991.
- 2) 葛西眞一, 水戸勉郎: 肝硬変を合併する際の手術の危険度. 肝硬変のマネジメント (水戸勉郎, 谷川久一編), 65-72, 医学書院, 東京, 1993.
- 3) 平澤博之: 肝硬変患者の管理. 合併症をもつ患者の術前・術中・術後管理 (平澤博之編), 69-89, 医学書院, 東京, 1988.
- 4) 青柳 豊: 本邦の肝硬変の成因と現状. 肝硬変の成因別実態 2008, 1-10, 中外医学社, 東京, 2009.
- 5) 吉野邦俊: 下咽頭癌. Client 21 頭頸部腫瘍 (野村恭也, 小松崎篤, 本庄 巖, 犬山征夫編), 379-393, 中山書店, 東京, 2000.
- 6) 辻井 正, 福井 博: 腹水の治療. 肝硬変のマネジメント (水戸勉郎, 谷川久一編), 176-181, 医学書院, 東京, 1993.
- 7) 横島一彦, 中溝宗永, 粉川隆行, 他: 頭頸部癌手術後の在院合併症死 頭頸部癌, 36: 101-104, 2010.
- 8) 吉野邦俊: 緩和医療. 新図説耳鼻咽喉科・頭頸部外科講座 頭頸部腫瘍 (古川 昶編), 84-87, メジカルビュー社, 東京, 2001.
- 9) 横島一彦, 中溝宗永, 粉川隆行, 他: 頭頸部癌患者の死の臨床. 頭頸部腫瘍, 28: 160-163, 2002.
- 10) 横島一彦, 中溝宗永: 耳鼻咽喉領域心因性疾患への対応. 頭頸部癌 ENTONI 12, 21-26, 2002.