中咽頭側壁扁平上皮癌の臨床検討

寺田友紀¹⁾ 佐伯暢生²⁾ 宇和伸浩¹⁾
佐川公介¹⁾ 毛利武士³⁾ 阪上雅史¹⁾

要旨：1997年から2008年の12年間に一次治療を行った中咽頭側壁扁平上皮癌45例を検討した。5年粗生存率は55%，5年疾患特異的生存率は67%であった。原発巣の一次治療（N=45）は、concurrent chemoradiotherapy（以下CCRT）が37例，手術が8例であり，それぞれの治療法における5年原発巣制御率は，CCRTが69%，手術が88%であった。5年頸部リンパ節制御率は，救済手術を含むCCRT症例が65%，術後照射を含む頸部郭清術症例が100%（有意差なし）であった。CCRT症例ではN2a，N3での制御率が低く，特に転移リンパ節サイズが40mm以上で制御できない印象を受けたため，今後このような症例は頸部郭清術を選択することも考慮したい。

キーワード：中咽頭側壁癌，扁平上皮癌，治療，臨床検討

Summary Clinical analysis of lateral wall oropharyngeal carcinoma:

Tomonori Terada¹⁾, Nobuo Saeki²⁾, Nobuhiro Uwa¹⁾, Kousuke Sagawa¹⁾, Takeshi Mohri³⁾ and Masafumi Sakagami¹⁾. ¹⁾ Department of Otolaryngology, Hyogo College of Medicine, ²⁾ Department of Otolaryngology, Kobe 100 Years Memorial Hospital, ³⁾ Department of Otolaryngology, Hyogo Prefectural Awaji Hospital

We analyzed 45 cases of lateral wall oropharyngeal squamous cell carcinoma treated at our institution during the period from 1997 to 2008. Five-year overall and disease-specific survival rates were 55 and 67%, respectively. Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) was performed in 37 cases, and surgical resection was conducted in 8 cases. Five-year local control rates with CCRT and surgical resection were 69 and 88%, respectively. The 5-year cervical lymph node control rate was 100% with neck dissection and postoperative irradiation, and 65% with CCRT and salvage neck dissection, showing no significant difference. It is considered that CCRT was unable to control metastasis to lymph nodes greater than 40 mm in N2a and N3. These findings suggest that neck dissection is a preferable treatment for cases of N2a and N3.

Key words: lateral wall oropharyngeal carcinoma, squamous cell carcinoma, treatment, clinical analysis

[Received Aug. 12, 2011, Accepted Dec. 1, 2011]

はじめに

中咽頭癌は発生頻度が少なく，一施設での症例数に限りがあり，また発生部位によって異なる多彩な臨床像を示すため，一貫した治療方針がとりにくい

癌である¹⁻³⁾。このような背景により，治療法は照射単独から拡大切除再建を含めた手術，化学放射線同時併用療法（concurrent chemoradiotherapy：以下CCRT）と多岐にわたり，また時代に伴い変化してきた⁴⁾。そこで今後の治療方針の一助とするため，中咽頭癌の中で最も頻度の高い側壁型扁平上皮癌症例について臨床的検討を行った。

¹⁾ 兵庫医科大学耳鼻咽喉科

²⁾ 神戸百年記念病院耳鼻咽喉科

³⁾ 兵庫県立淡路病院耳鼻咽喉科

[平成23年8月12日受付，平成23年12月1日受理]

対象および方法

1997年から2008年の12年間に兵庫医科大学耳鼻咽喉科を受診した中咽頭癌患者127例のうち、側壁癌症例は54例（43%）であった。そのうち当科で一次治療を行った扁平上皮癌45例を対象とした。年齢は42～83歳（平均63歳）、性別は男性35例、女性10例であった。亜部位は、扁桃40例、口蓋弓5例であった。これらの対象症例に対し、頭頸部癌取扱い規約2005年第4版に基づきTNM分類、病期分類、治療法、予後についてretrospectiveに検討した。

経過観察期間は7～192か月（中央値52か月、平均55か月）であった。5年生存率や5年制御率の算出はKaplan-Meier法、有意差検定はLog-rank検定を用いた。

結 果

1) TNM分類と病期分類

対象症例の初診時TN分類を表1に示す。T分類はT1：15例、T2：15例、T3：12例、T4a：3例でありT4症例が少なかった。N分類はN0：11例、N1：5例、N2：24例（N2a：10例、N2b：13例、N2c：1例）、N3：5例であり、初診時に76%の症例にリンパ節転移が認められた。病期分類は、Stage I：1例、Stage II：5例、Stage III：9例、Stage IV：30例（IVa：25例、IVb：5例、IVc：なし）であり、Stage I/IIの早期癌は13%のみで、Stage IIIが20%、Stage IVが67%を占めた。

2) 一次治療の内訳

原発巣に対する一次治療として放射線治療を行った症例は37例であった。そのうち32例は頸部病変を含めた根治照射例で、5例は頸部郭清を行った後に頸部への術後照射を兼ねて原発巣の根治照射を行った症例であった。照射総線量は50Gy：3例（全身状態不良例）、60Gy：20例、64Gy：2例、66Gy：12例であった。全身合併症の問題がある4例を除く33例に化学療法を同時併用した。使用薬剤は2002年までの13例は、主にカルボプラチンを使用し、2003年以降20例は主にドセタキセルを使用した。

原発巣に対する一次治療として手術を行った症例は8例であり、口内法切除：5例、拡大切除再建：3例であった。口内法切除はT1：3例とT2：2例に行われ、拡大切除再建はT2：1例、T3：1例、T4：1例に行われ、舌根浸潤例や口蓋弓原発例でいずれもN2以上のStage IVa症例であった。

表1 TN分類（頭頸部癌取扱い規約第4版 2005）

	N0	N1	N2 (a, b, c)	N3	計
T1	1	2	9 (6, 3, 0)	3	15
T2	5	0	9 (2, 7, 0)	1	15
T3	4	3	4 (2, 2, 0)	1	12
T4a	1	0	2 (0, 1, 1)	0	3
計	11	5	24 (10, 13, 1)	5	45

図1 治療別原発巣制御率

手術症例の5年局所制御率は88%であった。CCRT症例の5年局所制御率は69%であり、手術症例に比べ劣るものの有意差を認めなかった。

3) 治療成績

1. 原発巣制御率

口内法により切除した5例に局所再発例はなく、拡大切除再建を行った3例のうち1例に局所再発を認めた（観察期間中央値：77か月）。手術症例の5年局所制御率は88%であった（図1）。局所再発をきたした1例は、救済手術により原発巣の制御はできていたが、肺転移により原病死した。

CCRTまたは放射線単独療法を行った37例のうち6例に局所再発を認めた（観察期間中央値：47か月）。局所再発までの期間は、0～46か月であり、46か月の1例を除くとすべて1年以内の再発であった。CCRT症例の5年局所制御率は69%であり、手術症例に比べ劣るものの有意差を認めなかった（図1）。T分類別の局所制御症例数はT1が12例中11例（92%）、T2が12例中11例（92%）、T3が10例中7例（70%）、T4が3例中2例（67%）であった。局所再発に対し救済手術を施行したのは3例（口内法による切除1例、拡大切除再建2例）であった。口内法による切除を行った症例は5年以上健存したが、拡大切除再建を行った2例は、局所制御はできていたが、頸部転移と肺転移によりいずれも原病死した。また、局所再発に対し化学療法を行った症例が3例、治療を行わなかった症例が1例

表 2 転移リンパ節の大きさと CCRT の効果 (○ : 制御, × : 非制御)

N1		N2a		N2b		N2c		N3	
size (mm)	制御	size (mm)	制御	size (mm)	制御	size (mm)	制御	size (mm)	制御
				15, 10, 10	×				
10	○	32	○	20, 15	○	患側 25 健側 10, 10	○	61	○
12	○	32	○	20, 15	×			62	×
20	○	35	○	28, 10	○			65, 10	×
25	○	40	○	30, 10	○				
25	×	40	×	30, 20	○				
		45	×	32, 10	○				
		55	×	33, 10	○

図 2 治療法別頸部リンパ節制御率

5年頸部リンパ節制御率は、CCRT 症例が 65% (救済手術を含む)、頸部郭清術症例が 100% (術後照射を含む) であり、頸部郭清の方が CCRT より成績が良かったが、有意差を認めなかった。

図 3 粗生存率と疾患特異的生存率

5年粗生存率は 55%, 5年疾患特異的生存率は 67%であった。

存在し、これらの症例は全例原病死した。以上のことより一次治療で原発巣が制御できなかった症例の予後は不良であった。

2. 頸部リンパ節制御率

頸部リンパ節転移が存在した 34 例のうち、一次治療として頸部郭清術を行った 10 例 (N2a : 3 例, N2b : 5 例, N3 : 2 例) は、そのうち 8 例で術後照射も施行していることもあり、全例頸部リンパ節転移の制御が可能であった (観察期間中央値 63 か月)。

頸部リンパ節転移に対する一次治療として CCRT を行った 24 例 (放射線単独の 1 例を含む) の N 分類は、N1, N2a, N2b, N2c, N3 がそれぞれ 5 例, 7 例, 8 例, 1 例, 3 例で、N3 の 3 例はすべて頸動脈が腫瘍に取り囲まれている手術適応外症例であった。このうち頸部リンパ節転移が制御できなかった症例は 8 例であり、N1 : 1 例 20%, N2a : 3 例 43%, N2b : 2 例 25%, N2c : なし 0%, N3 : 2 例 67% であった (観察期間中央値 : 52 か月)。N2a や N3 症例での制御率が低く、制御できなかった 8 例の最大リンパ節径の平均値は 41mm で、そのうち 5 例が最大リンパ節径 40mm 以上の症例であった。また、

最大リンパ節径が 40mm を超える 7 例のうち CCRT で制御できた症例は 2 例 (29%) のみで、転移リンパ節のサイズが大きいものが特に制御できない傾向があった (表 2)。CCRT で頸部リンパ節の制御ができなかった 8 例のうち、救済頸部郭清術を行った症例は 6 例 (2 例は手術拒否) で、そのうち 4 例で長期間頸部制御が可能であったが、2 例は頸部リンパ節が制御できず原病死した。CCRT 症例の救済手術を含む 5 年頸部リンパ節制御率は 65% であった (図 2)。

3. 生存率

全症例の 5 年粗生存率は 55%, 5 年疾患特異的生存率は 67% であった (図 3)。Stage 別では Stage I・II が 80%, Stage III が 63%, Stage IV が 74% であり、各 Stage 間で生存率に有意差を認めなかった。また治療法別では、手術症例が 67%, CCRT 症例が 70%, 頸部郭清後原発巣に CCRT (or RT 単独) を行った症例が 100% であり、各治療法間で生存率に有意差を認めなかった。

4. 転帰

45 例中 5 年以上健存した症例が 21 例、原病死した症例が 13 例であった。原病死の内訳は原発巣が

制御できなかった症例が2例、頸部リンパ節が制御できなかった症例が4例、原発巣と頸部リンパ節が制御できなかった症例が2例、遠隔転移が制御できなかった症例が3例、原発巣と遠隔転移が制御できなかった症例が1例、合併症死1例であった。また、他病死が3例であった。

5. 重複癌

重複癌を認めた症例は、同時異時あわせて45例中11例(24.4%)で、のべ19部位に及んだ。その中には3重複癌が5例、5重複癌が1例存在した。また主な重複先は、食道が最も多く7例、下咽頭が3例、喉頭が3例、肺が2例であった。

考 察

中咽頭側壁扁平上皮癌の治療法は、照射単独から口内法切除や拡大切除再建を含めた手術、CCRTなど多岐にわたり、また時代に伴い変化している⁴⁾。われわれの施設でも対象期間の前半2001年までは局所進行癌に対して拡大切除再建を選択することが多かったが、2002年以降はほとんどの症例でCCRTを選択していた。

原発巣の治療として手術を選択した場合、根治切除後の嚥下・構音障害は程度の差こそあれ不可避である。一方、側壁癌の過半数を占める口蓋扁桃癌は、放射線感受性が高く、高率に局所制御が期待できる。したがって、根治照射後の障害と手術後の障害を比較検討して、治療方針の決定を行う必要がある⁵⁾。

当科では、局所進行癌に対する拡大切除再建後の嚥下・構音機能障害は、CCRT後の味覚障害、口腔乾燥、う歯、下顎骨骨髓炎などの障害よりQOLの低下が大きいと考えている。よって原発巣に対する拡大切除再建は、当科では初回治療として選択されることが少なく、放射線感受性が低いと言われている舌根浸潤例⁶⁾や口蓋弓原発例^{7,8)}に限られていた。その結果、それ以外の大部分の症例は初回治療法としてCCRTが選択されていた。

早期の表在性または隆起性腫瘍に対しては、口内法切除の方がCCRTより術後機能障害が軽微であるため、口内法切除が第一選択と考えている。しかし、実際には口内法切除を行えた症例は少なく、これはT1、T2症例でもN2以上の頸部リンパ節転移を持つ症例が非常に多いからであった。実際にT1、T2症例30例のうち頸部リンパ節転移陽性例は24例(80%)を占め、そのうち22例(92%)がN2以上であった。

当科では節外浸潤のあるN2a症例やN2b以上の症例は、原則的に全例術後照射を行う方針のため、

早期の表在性または隆起性腫瘍に対し口内法切除+頸部郭清術を施行した場合、ほとんどの症例に術後照射が必要となってしまう。その結果、このような症例は手術と放射線治療両方の障害を受けることになる。一方、初回治療としてCCRTを選択した場合、CCRTで根治に至る症例は放射線治療のみの障害ですむ。また、口内法切除+頸部郭清術という術式は、リンパ流も含めた完全なen-block切除とならないため、可能な限り避けたい術式である。よって早期癌に対しても初回治療としてCCRTを選択することが多かった。

頸部リンパ節転移の治療として頸部郭清術を行ったのは、以下の(1)～(3)のような場合であった。(1)拡大切除再建例、(2)転移リンパ節に頸動脈が大きく接しているが根治切除可能な症例や原発巣と転移リンパ節に頸動脈が挟まれているが根治切除可能な症例、(3)CCRTで制御困難が予想される切除可能なN3症例であった。(2)や(3)の場合、CCRT後転移リンパ節が残存・再発した場合、大きなリスクを伴う救済頸部郭清術が必要となるため、このような症例では先に頸部郭清術を行い、頸部郭清後すみやかに進行した頸部病変の術後照射を兼ね原発巣にCCRTを行った。

原発巣の制御は、手術例も放射線治療例も良好な成績であったが、初回治療で原発巣が制御できなかった症例では、救済治療で再発病変を制御することが難しく、予後は不良であった。蝦原ら⁴⁾は、再発部位が局所単発であれば救済の可能性があるが、原発巣頸部同時再発や頸部多発再発の場合は救済困難なため、一次治療による局所制御の重要性を強調しており、われわれも同様の意見である。

頸部リンパ節の制御は、表2に示す結果よりリンパ節転移の個数より大きさが重要であることが示唆された。今回の検討では有意差はないが、CCRT±救済頸部郭清術の成績よりも、頸部郭清術±術後照射の成績が良く、さらにCCRT後の頸部再発に対する救済頸部郭清術の制御率が決して高くないため、CCRTで制御率が低かったN2a以上、特に40mm以上のリンパ節転移のある症例では先に頸部郭清術を施行することも必要と考えられる。

経過中遠隔転移が出現した症例は5例あった。これらはすべてStage IV(IVa:4例、IVb:1例)の症例であり、Stage IV症例全体の17%を占めた。進行癌では、CCRTや手術によってある程度の局所制御率や生存率が得られても遠隔転移が制御できないという懸念があり、その結果遠隔転移の出現の制御を目的とした導入化学療法的重要性が再認識されつつある^{9,10)}。

近年高リスク型ヒトパピローマウイルス (HPV) が中咽頭扁平上皮癌の発生に関与していると考えられている¹²⁻¹⁷⁾。そのほとんどが HPV 16 型で、その検出率は、Kreimer ら¹³⁾ は 35.6%, Deng ら¹⁴⁾ は 50% で検出されたと述べている。亜部位別では側壁癌が最も検出率が高く、猪原¹²⁾ は 41.8%, Deng ら¹⁴⁾ は扁桃癌で 63.6% の HPV 検出率があると述べている。さらに中咽頭癌の中で高リスク型 HPV 陽性例が占める割合が近年増加傾向にあるという¹⁵⁾。

高リスク型 HPV 陽性例は HPV 陰性例に比べ、手術症例および (化学) 放射線治療症例いずれにおいても治療成績が良く、予後良好といわれている^{16, 17)}。今回の検討症例の中で、手術適応の無かった T3N3 症例が CCRT で治癒し 5 年以上の長期生存したことや、同じく CCRT で治癒した T4a 症例などは、今思えば高リスク型 HPV 陽性例であった可能性が高いと思われる。よって、HPV 検出率の高い中咽頭癌に対して高リスク型 HPV が陽性か否かを治療前に知っておくことは、治療効果や予後などを予測する上で大きな情報となり得るだろう。われわれも約 2 年前より中咽頭癌症例において、治療前に新鮮生検組織の HPV 検査を開始しているが、今後の中咽頭癌治療に還元されていくことが期待される。

まとめ

当科で一次治療を行った中咽頭側壁扁平上皮癌 45 例について検討した。

5 年原発巣制御率は、CCRT が 69%, 手術が 88% で有意差はなく良好な成績であったが、初回治療で原発巣が制御できなかった症例では、救済治療で再発病変を制御することが難しく、予後は不良であった。

5 年頸部リンパ節制御率は、頸部郭清症例 (術後照射を含む) の方が CCRT (救済頸部郭清術を含む) より成績が良かった。CCRT 症例では特に N2a, N3 での制御率が低く、また再発時の救済率も低いため、頸部リンパ節制御率の向上には、このような症例に対し頸部郭清術を先行させることを考慮する必要があると思われる。

本論文の要旨は、第 21 回頭頸部外科学会学術講演会 (2011 年 1 月 27 日, 28 日, 宇都宮) において口演した。

文 献

- 1) 檜垣雄一郎, 富田吉信: 中咽頭癌の疫学. *JOHNS*, 17: 515-519, 2001.
- 2) 真島一彦, 小野 勇, 海老原敏, 他: 中咽頭側壁悪性腫瘍の臨床像. *日耳鼻*, 85: 1553-1561, 1982.
- 3) 苦瓜知彦, 鎌田信悦, 川端一嘉, 他: 中咽頭側壁扁平上皮癌の予後を左右する因子の解析. *日耳鼻*, 99: 1190-1199, 1996.
- 4) 蝦原康宏, 吉田昌史, 安藤瑞生, 他: 当院における中咽頭側壁癌の臨床的検討. *頭頸部癌*, 33: 526-529, 2008.
- 5) 藤井 隆, 佐藤武男, 吉野邦俊: 中咽頭癌側壁型の手術術式と成績. *JOHNS*, 17: 555-558, 2001.
- 6) 西口 郁: 中咽頭癌側壁型の放射線治療の適応と成績. *JOHNS*, 17: 549-554, 2001.
- 7) 稲上憲一, 佐藤武男, 吉野邦俊, 他: 中咽頭癌の治療—とくに原発巣の制御について—. *頭頸部腫瘍*, 25: 163-168, 1999.
- 8) 藤井 隆, 佐藤武男, 吉野邦俊, 他: 中咽頭癌 (stage I・II) の治療上の課題—治療後の機能障害の面から—. *頭頸部腫瘍*, 22: 65-71, 1996.
- 9) 中村香織, 秋元哲夫, 茂木 厚, 他: IV 期中咽頭癌に対する放射線治療成績. *頭頸部癌*, 34: 530-535, 2008.
- 10) Adelstein DJ, LeBlanc M: Does induction chemotherapy have a role in the management of locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer? *J Clin Oncol* 24: 2624-2628, 2006.
- 11) 鬼塚哲郎, 海老原 敏, 大山和一郎, 他: 中咽頭側壁扁平上皮癌の治療成績. *頭頸部腫瘍*, 28: 12-17, 2002.
- 12) 猪原秀典: 乳頭腫ウイルス. *耳鼻咽喉科感染症の完全マスター成績*. *耳喉頭頸*, 83: 206-211, 2011.
- 13) Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, et al: Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 467-475, 2005.
- 14) Deng Z, Hasegawa M, Matayoshi S, et al: Prevalence and clinical features of human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma in Okinawa, southern Japan. *Eur Arch Otorhinolaryngol* Published Online 15: Feb, 2011.
- 15) Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, et al: Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 125: 362-366, 2009.
- 16) Licitra L, Perrone F, Bossi P, et al: High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 24: 5630-5636, 2006.
- 17) Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al: Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363: 24-35, 2010.