下咽頭癌の放射線化学療法における喉頭温存 および手術操作の注意点について

山 本 智 矢¹⁾ 益 田 宗 幸²⁾ 中 島 寅 彦²⁾
梅 崎 俊 郎²⁾ 熊 本 芳 彦²⁾ 倉 富 勇 一 郎²⁾
小宮山 莊太郎²⁾

要旨：下咽頭癌は進行して発見されることが多く、また喉頭、中咽頭や頸部食道に進展しやすく治療成績も不良である。当科では治療成績と臓器保存率の向上のために、5-FUおよびvitaminAを併用する放射線化学療法（FAR療法）を行っている。これによる死因特異的5年生存率は49%であり、早期癌（Stage IおよびStage II）の成績は92%と良好であった。また、進行癌症例ではStage IIIが55%、Stage IVが35%であった。最近では成績向上のために5-FUに変えてTS-1併用を行っている。放射線化学療法の手術では、皮弁を厚めに剥離し、外頸静脈を皮弁に含めている。また剥離は層を保存しながら、病変が線維化に被包された状態で一塊に切除することが重要である。

キーワード：下咽頭癌、放射線化学療法、5-FU、TS-1、chemoradiotherapy

Summary Organ presevation by chemoradiotherapy (FAR regimen) and operational pitfalls for patients with hypopharyngeal carcinoma:

Tomoya Yamamoto, Muneyuki Masuda, Torahiko Nakashima, Tosiro Umezaki, Yoshihiko Kumamoto, Yuichiro Kuratomi, and Sohtaro komiyama. Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Patients with hypopharyngeal cancer usually visit the hospital in their advanced stages and their therapeutic prognosis is not satisfactory. For better therapeutic effect and organ preservation, the authors have been using the FAR regimen, a kind of chemoradiotherapy. which consists of 5-FU, vitamin A and radiotherapy. If the therapeutic effect is CR or is close to CR at the dose of 30 Gy, the FAR regimen may be continued until the total dose of 60-70 Gy. If the therapeutic effect was poor at the dose of 30 Gy, succeeding radical operation may be selected. The total cause-specific five-year survival rate was 49%. The result for the early stage groups (Stage I and Stage II) was satisfactory (92%), while that for Stage III and Stage IV remained at 55% and 35%, respectively. In the surgical operation after chemoradiotherapy, preservation of the external cervical vein contained in the lateral skin flap and Grillo type tracheostomy are important to prevent post-operative fistula formation. There results indicate that the FAR therapy may be recommended for hypopharyngeal cancer for better survival rate and organ preservation.

¹⁾ 独立行政法人国立病院九州医療センター耳鼻咽喉科

²⁾ 九州大学大学院医学研究院臓器機能医学部門外科学講座
耳鼻咽喉科分野

Key words: hypopharyngeal cancer, chemoradiotherapy, FAR therapy, organ preservation, operation

はじめに

下咽頭癌は嚥下痛、嚥下障害やリンパ節転移が明らかとなる進行期まで発見されにくく、発見された時点ですでに進行期となっていることが多い。腫瘍は喉頭や中咽頭、頸部食道に進展し早期に頸部リンパ節転移を伴うので、治療成績も一般に不良である。根治的治療が可能な例であっても進行癌であれば咽頭喉頭摘出術が必要となり、音声を失うなど患者のQOLが低下しやすい。

近年では電子内視鏡や画像診断の発達により、早期に発見される症例も増えている一方で、進行度や生活習慣病、アルコール依存などの合併のために根治的な治療が困難な症例も存在する。このように、下咽頭癌の治療においては治療成績を向上させるだけでなく、喉頭を保存するなど患者のQOLを保つことが目標の一つとなっている。

このため、早期癌においては喉頭を保存する根治的な治療が、また進行癌では治療成績を向上させる治療が、また手術不能なものでは姑息的であってもQOLを低下させない治療が求められている。さらに最近では、在院日数の短縮や包括医療の導入などの医療経済に対する配慮も必要である。

当教室では下咽頭癌に対し喉頭保存率および治療成績の向上を目的として放射線治療に化学療法(5-FUおよびVitaminA)を併用する化学療法を併用した放射線療法の一つであるFAR療法を行っている。さらに近年では従来からのフルオロウラシル製剤(5FU)に代えて抗腫瘍効果が優れたテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(TS-1)を使用している。

一般に放射線化学療法後の手術では皮弁や粘膜、

骨などの血流が低下しているために、手術操作に様々な注意が必要である。実際の手技の注意点や課題についても考察する。

対 象

今回の検討対象である下咽頭扁平上皮癌一次症例の詳細を表1に示す。症例は男性が77%を占め、病変部位としては梨状陥凹型が85%と多かった。近年の高齢化を反映して80歳以上の高齢者が5例みられた。

対象のTNM分類を表2に示す。通常FAR療法により根治が期待できるのはT1およびT2でN0のStage IおよびStage II症例であるが、T3でN0およびT1, T2でN1などのStage III症例の一部も治療効果によっては根治が望める場合がある。

対象の治療法を表3に示す。保存的療法の適応はStage IおよびStage IIの9例であり、Stage III以上の症例は放射線化学療法および根治手術の併用を勧めたが、同意が得られずに保存療法となったものである。下咽頭腫瘍に対しては放射線化学療法および根治手術(咽喉食摘+頸部郭清+遊離空腸再建術)が標準的な治療であるが、このなかでStage Iの2例およびStage IIの3症例は放射線化学療法の治療効果が十分でなかったために標準的な手術を行った症例である。根治手術のみの症例は主に高齢や全身状態不良のために放射線化学療法を行わず手術療法を行った症例である。このように、下咽頭癌に対する放射線化学療法のための保存療法はStage IおよびStage IIが適応と考えられるが、過去の治療成績を示して詳細なインフォームドコンセントを行った結果、手術を希望

表 1 対象症例

期間	1995年1月～2000年12月		
性別	男性 60 例	女性 5 例	
年齢	42～87 歳	(平均 64 歳)	
亜部位	梨状陥凹型 55 例,	咽頭後壁型 6 例,	輪状後部型 4 例
観察期間	25～99 ヶ月	(平均 55 ヶ月)	

せず放射線化学療法のみを選択した症例が 24 例 (37%) と多くなっている。

治療方針について

FAR 療法は、放射線治療 (1.5~2 Gy/day) に 5-FU (250mg, iv, 照射前) と vitaminA (レチニールパルミテート 5 万 U, im, 照射前) を併用する (図 1)。照射 30 Gy の時点で生検を行って病理学的な治療効果判定し、腫瘍が CR もしくは CR に近い場合は根治照射としてさらに 30 Gy ないし 40 Gy (総量 60~70 Gy) を追加する。治療

効果が不良の場合は原則として手術を選択するが、手術拒否例や全身状態不良のため手術不能の場合は放射線化学療法による根治照射とする。また、手術後に病理学的に検索し切除範囲に不安がある場合は術後治療として 20 ないし 30 Gy 照射を加えている。

頸部リンパ節転移例では原発巣が 30 Gy の時点で CR であれば 60~70 Gy の根治照射後に頸部郭清を行い、治療効果が不良の場合は原発巣の手術と頸部郭清を行う。原発巣再発に対しては可能であればレーザー治療や部分切除による喉頭温存を図るが、喉頭保存が困難な場合は咽頭喉頭全摘術を行う。

治療成績

全症例の死因特異的 5 年生存率は 49% であった。病期毎に検討すると、Stage I, Stage II 症例の成績は 92% と高く、早期癌に対する FAR 療法の有効性が高いことがわかる (図 2)。進行癌症例では Stage III が 55%, Stage IV が 35% と、前回の

表 2 症例の T 分類および N 分類

T	N0	1	2a	2b	2c	3	計
1	1	1		1			3
2	11	9	1	11	1		33
3	1		2	4	2		9
4	2	2	1	11*	3	1	20
計	15	12	4	27	6	1	65

*このうち 2 例が遠隔転移あり

表 3 施行された治療法

治療法	stage I, II	III	IV	計
保存的治療	9	4	11	24 (37%)
放射線化学療法+根治手術	2	3	20	25
根治手術のみ	1	2	4	7
姑息治療, 治療不能		2	7	9
計	12	11	42	65

図 1 FAR 療法の治療方針

30 Gy まで放射線化学療法を行い、CR もしくは CR に近い治療効果が得られた場合は根治照射とし、効果不良の場合は手術を選択する。術後に病理検査の所見によって術後照射 30 Gy を追加する場合がある。

図 2 下咽頭癌病期別治療成績

Stage I および II の成績は良好だが Stage III は 55%, Stage IV は 35% に留まる。3 年以後の治療成績の低下は見られない。

図 3 下咽頭癌治療別治療成績

根治治療が可能であった症例では50%以上の成績である。放射線化学療法および手術の併用によって原発巣と頸部リンパ節の制御を確実に行えば、3年以降の治療成績の低下は少ない。

図 4 下咽頭癌TN別治療成績

T1 および T2 の成績は良好だが T3, T4 の治療成績は不良である。N 病変が高度となるに従って成績が低下している。3 年以後の治療成績の低下は見られない。

報告のそれぞれ 54%, 28% よりわずかに改善しているが、さらに治療成績向上の余地がある。

次に治療方法別の成績では (図 3), 早期癌が主である保存的治療が 55%, また進行癌でも定型的な FAR 療法に咽喉頭摘出術, 遊離空腸による咽頭再建術を併用したものでは 56% と良好な成績となっている。このことから, 下咽頭癌において放射線化学療法を併用した根治的な治療が可能であ

れば, 50% 以上の 5 年生存率が望めることがわかる。

次に, T 別, N 別の治療成績を図 4 に示す。T 別の成績では T1, T2 および T3, T4 の間に大きな治療成績の差が認められる。これは原発巣が大きくなると中咽頭や頸部食道方向への進展が強く, 頸部転移も高度となるため治療成績が低下すると考えられる。同様に N 別の成績については, 頸部

Hypopharyngeal Ca T2N2cM0 IVa F 67yo

図5 輪状後部型の下咽頭癌 T2N2cM0 症例 (67歳女性)。心臓疾患のため TS-1 併用 FAR 療法を 60 Gy にて原発巣は病理学的 CR となった。

リンパ節病変が高度になるに従って生存率が低下している。

このように、下咽頭癌では原発巣から周囲への進展と頸部リンパ節転移の制御が治療成績を決定する要因となっており、治療成績の向上のためには単に手術法の改善だけでなく、放射線化学療法などの付加的な治療の導入が強く求められる。また FAR 療法では早期癌においては喉頭保存が望める症例が多く、その3年以後の生存率は殆ど低下していない。これは早期癌において放射線化学療法による完治率が高いこと、また電子内視鏡や超音波等を用いて綿密に外来観察を行って再発を早期に発見できれば、再発例の多くが定型的な手術によってサルベージできることを示している。

新しい放射線化学療法の導入について

最近では多くの部位の癌について 5-FU の効果が EBM に基づいて再評価されている。なかでも 5-FU の有効性を高めた TS-1 は有望な薬剤である。私たちは従来の FAR 療法の 5-FU を TS-1 に変更し、さらなる治療効果の向上を図っている。また TS-1 は内服薬のため煩雑な静脈注射が必要でなく、外来加療も可能となるなど、患者と医療提供者の両者にとって利点の多い薬剤である。

ここで TS-1 を用いた FAR 療法において高い治療効果を得た症例を呈示する。(図5)。症例は 67 歳女性で輪状後部型の下咽頭癌 T2N2cM0 症例で

ある。合併症として心臓病があるため、TS-1 併用 FAR 療法を 60 Gy 行ったところ、原発巣は病理学的に CR となった。TS-1 を併用した FAR 療法は原発巣だけでなく頸部リンパ節に対しても効果が高く、図6のように両頸部のリンパ節は著明に縮小した。この症例に対しては原発巣を保存し、両頸部リンパ節郭清を行った。

TS-1 併用 FAR 療法については、いまだ統計処理を行える症例数が蓄積されていないが、現在までの経験では 5-FU に比べ原発巣だけでなくリンパ節転移に対しても高い効果が得られている。従来、FAR 療法による根治は T1, T2 症例のうち N0 もしくは N1 症例の一部に限られていたが、現在では TS-1 の併用により T2N2a および T3N0 症例の一部でも根治が得られるようになっている。

放射線化学療法後の手術における注意点

FAR 療法において手術が選択されるのは、30 Gy の時点で原発巣および頸部リンパ節が CR もしくは CR に近い治療効果が得られなかった場合、および根治線量 60~70 Gy で CR となった後に再発した症例である。

通常 FAR 療法 30 Gy 後の手術では、原発巣およびリンパ節病変が繊維化によって被包された状態になっている。放射線治療を併用しない症例に比べ皮弁の血流を保つために皮切デザインや剥離操作に注意を要するが、層を意識して剥離を行う

Hypopharyngeal Ca T2N2cM0 IVa F 67yo

図 6 同症例。TS-1 併用 FAR 療法によって頸部リンパ節は PR となったため、原発巣を保存し両頸部リンパ節郭清のみを行った。

こと、主としてバイポーラーによる止血を確実に
行うことなどの基本的な手術手技は同様である。
根治線量 60～70 Gy まで照射された症例につい
ては、縫合不全や瘻孔形成を防ぐための注意が必要
である。

治療のプランニング

確実な手術のためには手術直前の治療効果を把握することが重要である。このため、当科においては2週間毎に電子内視鏡によって局所病変の変化を観察し、頸部超音波検査によって頸部リンパ節の治療効果および脈管や周辺組織との癒着の程度を判定している。さらに、多重癌の精査、糖尿病や高血圧などの生活習慣病のコントロール、インフォームドコンセントの獲得、術後の代用音声の訓練スケジュール、家族および地域のサポートの確認、消化器外科とのチーム医療としてのスケジュールなどを徹底する。

皮切デザインは通常U字型切開に側頸部切開を加えた形とし、図7のように皮弁の血流が保たれるように皮弁の幅と長さのバランスに留意する。皮弁の剥離は皮弁の血流を保つために、胸鎖乳突筋外側では胸鎖乳突筋の筋膜および外頸静脈を皮

図 7 放射線化学療法後の手術の注意点。皮弁はU字+側頸部切開とし、外側皮弁に外頸静脈を含める。剥離は層を意識し、病変を線維化に被包された状態で一塊に摘出する。

弁に含め、外頸静脈のアーケードを保存するように努力している。胸鎖乳突筋の内側では広頸筋直下で剥離するが、上下深頸部リンパ節の節外浸潤が予想される場合はその部の広頸筋を腫瘍側を含めて切除している。また対側の外頸静脈を保存することにより皮弁の血流が保存され、術後の顎下部の浮腫も軽減する。

皮弁の剥離では皮弁およびそれに含まれる外頸静脈を愛護的に処理する。また全般に線維化が見られるが、剥離の層が一定になるように処理し、バイポーラーおよび結紮によって丁寧に止血する。

図 8 放射線化学療法後の手術の注意点。頸部食道への進展例では上方に開いた気切孔を作成する。本症例では抜糸に 4 週間を要した。

咽頭喉頭頸部食道摘出および遊離空腸による再建は定型的に行うが、原発巣および頸部リンパ節の病変付近では周辺が組織反応により線維化しているので、病変を繊維化の被包の外側で一塊として摘出することが重要である。

進行した下咽頭癌では腫瘍が頸部食道や気管に進展するために縦隔気切孔を作成する必要がある。このような症例では胸骨上端および両側の胸鎖関節を一部鉗除し、傍気管リンパ節および上縦隔を郭清する。気切孔は大血管の圧迫による瘻孔形成を防ぐため、図 8 のように Grillo の手法を用いて気切孔を上方に開口するように作成することが望ましい。FAR 療法の症例では気切孔周囲の治療が遅延するので、気切孔の作成にはマットレス結紮を多用し、抜糸も長期に亘って治療状況を確認しながら慎重に行っている。

持続吸引ドレーンは 1 日排液量が 30ml 以下になるまで留置し、遊離空腸の血流はモニターフラップの色調によって確認している。術創の圧迫は耳下部、顎下部、鎖骨上のデッドスペースを生じやすい部位を中心に行うが、圧迫によって移植空腸の血行が阻害されないように注意する。

術後経過が良好であれば術後 12 日に透視を行い、通過が良好であれば経口摂取を開始する。頸部に発熱や疼痛が見られる場合は速やかに創を開放し、咽頭瘻孔や膿瘍などの原因を明らかにする。

当科ではこれまで再手術を要した移植結腸壊死は 1 例のみである。術後照射は経過が良好であれば術後 3 週目より開始しているが、特に問題を経験していない。

医療経済への対応

このように、放射線化学療法が高い臓器温存率と治療効果を持つことは広く認識されるようになっている。しかし、医療経済の観点からは放射線化学療法の長い入院期間が問題となる。このため、当科では放射線科と治療計画を入念に検討し、放射線治療 30 Gy の時点で一度退院とし、その後病棟の稼働状況を見て当科および放射線科への再入院を原則としている。そのためには治療前に治療計画について十分なインフォームドコンセントを得ることが重要であり、放射線化学療法の喉頭保存率や治療成績が良好であることを十分説明する必要がある。このような治療計画により、下咽頭癌症例の殆どで包括医療の基準日数以下の在院日数を実現している。

参考文献

- 1) 富田吉信, 小宮山莊太郎: 下咽頭癌の頸部郭清術—術前放射線・化学療法併用例について— 頭頸部外科, 5: 109-115, 1995.
- 2) 小宮山莊太郎: 頭頸部癌の放射線化学療法とその効果増強に関する研究 (ISSN 0447-7227) 耳鼻と臨

- 床, 福岡, 2000, 26-46.
- 3) 山本智矢：放射線化学同時併用療法（FAR 療法）による頭頸部癌の治療. 耳鼻と臨床, 49(supp 13) : 175-180, 2003.
 - 4) 國武直信, 中村和正, 塩山善之, 他：下咽頭癌の放射線治療 —放射線高感受性腫瘍に対する喉頭温存の試み. 日本医放会誌, 63 : 570-573, 2003.
 - 5) Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP et al : Mature results of a phase II randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 88(4) : 876-883, 2000.
 - 6) Humerickhouse RA et al : Phase I study of eniuracil, a dyhydropyrimidine dehydrogenase inactivation, and oral 5-fluorouracil with radiation therapy in patients with recurrent of advanced head and neck cancer. Clin Cancer Res 5 : 291-298, 1999.
 - 7) Grillo HC, Mathisen DJ : Cervical exenteration. Ann Thorac Surg Mar ; 49(3) : 401-8 : discussion 408-409, 1990.