

特集：ここまでの低侵襲性がん治療の進歩 Part2

下咽頭表在癌の治療

Therapy of Superficial Cancer in the Hypopharynx

富 樫 孝 文 佐 藤 雄 一 郎 甲 斐 竜 太

Takafumi TOGASHI, Yuichiro SATO and Ryuta KAI

要 旨

頭頸部癌は社会の高齢化に伴い、近年増加傾向にある疾患群である。そのなかでも、症状が顕在化しにくい下咽頭癌は、初診時に進行癌で発見されることが多く、現時点では再建手術を併用する拡大手術や化学放射線療法が主流である。しかし、これらの治療による発声機能の喪失、唾液分泌障害など、長期にわたる有害事象は解決すべき問題である。近年、内視鏡など光学機器の進歩から、頭頸部表在癌の早期発見、早期治療が可能となり、前述のような高侵襲治療の回避に期待が集まっている。一方、頭頸部領域の内視鏡治療に関わる手術手技、偶発症などクリアすべき課題は多い。本稿では、自験例をもとに、下咽頭癌の早期発見および今後の低侵襲治療の課題について述べる。

はじめに

下咽頭は解剖学的に視野が確保しにくく、痛みや嚥下困難感の症状を呈しにくい部位である。そのため下咽頭癌は進行した状態で発見されることが多い¹⁾。下咽頭癌の治療成績は疾患特異的5年生存率30~40%の報告が多く^{2,3)}、早期発見と効果的な治療戦略が求められている。現在、進行癌症例は咽喉頭食道摘出術や化学放射線療法が行われることが多いが、手術による発声機能の喪失、放射線療法の有害事象は、患者にとって決して満足できるものとは言えない。一方、早期癌では単独放射線療法、化学放射線療法、外切開を要する喉頭機能温存手術が標準とされ、5年局所制御率は80%を超え、5年全生存率は40~80%との報告がある⁴⁾。つまり、下咽頭癌の根治性と機能温存の両立のためには、早期発見が重要であることは論を待たない。近年、頭頸部領域の内視鏡の進歩は目覚しく、ファイバースコープから電子スコープへの変遷、電子スコープやNarrow band imaging (NBI) に代表される特殊光の併用で、下咽頭表在癌の早期発見が比較的容易になってきている⁵⁾。そのように発見された下咽頭表在癌の治療は、多彩な内視鏡治療により発展しつつある。

I 症例提示

49歳女性

既往歴：胸部上部食道癌治療後

現病歴：

2013年5月20日 咽頭違和感、咳嗽を主訴に近医耳鼻科受診した。咽喉頭ファイバーで下咽頭粘膜病変を指摘され、6月3日当科受診された。咽喉頭ファイバー上は下咽頭輪状後部に表面平坦な不整腫瘤を認め、同部位より生検し扁平上皮癌と診断された。腫瘍は輪状後部左側にintra-epithelial papillary capillary loop (IPCL) を伴ったbrownish area (BA) を認め、サイズは15mm程度と判断された。頭頸部癌取り扱い規約第5版によると⁶⁾、肉眼的深達度は0-IIbと診断された。頸胸部CTではリンパ節転移や遠隔転移を認められなかった。

診 断：下咽頭表在癌

組織型：扁平上皮癌

治療方針：食道癌気管周囲再発のため下咽頭は既照射野に含まれており、放射線療法は適応外である。腫瘍の肉眼的所見から消化器内視鏡医と共同でのendoscopic submucosal dissection; ESDを選択した。

治 療：2013年8月29日全身麻酔下に頭頸部外科医が佐藤式彎曲型喉頭鏡で視野展

開(図1)を行い、消化器内視鏡医により通常光で腫瘍全体を同定した(図2)。NBIでは同部位のBAを(図3)、ヨード染色では不染帯を確認できた。その後ESDを施行し腫瘍を一塊に切除した(図4)。腫瘍は輪状後部から被裂部に進展を認めた。

佐藤式彎曲型直達鏡



図1 佐藤式彎曲型喉頭鏡

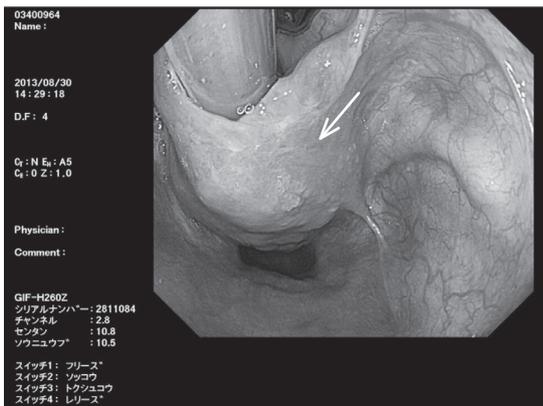


図2 佐藤式彎曲型喉頭鏡による視野確保。下咽頭輪状後部の表在癌(白矢印)

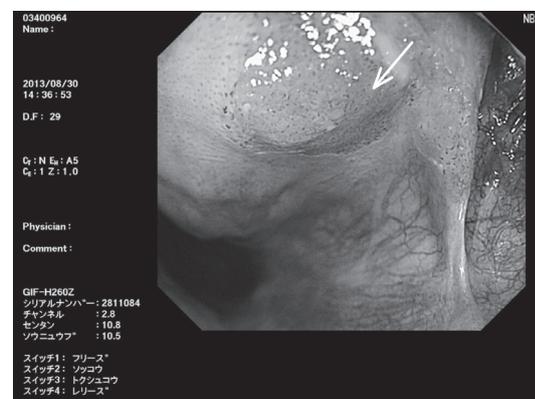


図3 NBIで異型血管の増生像により、通常観察よりも腫瘍進展範囲の拡大が確認できる(白矢印)

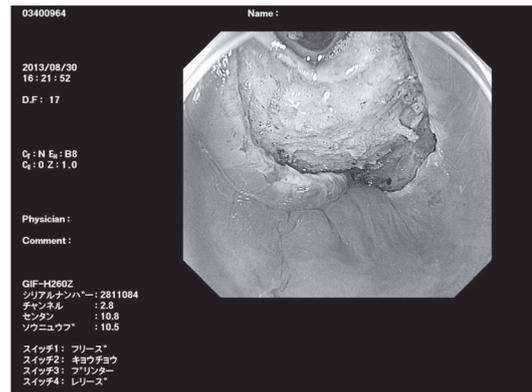


図4 ESDによる切除後

- 病 理：摘出物の病変はsquamous cell carcinoma, poorly differentiated typeであり、浸潤度は、表面平坦型+表面隆起型(0-IIb+IIa)、病変サイズは22×16mm、腫瘍の厚さ：450 μ m、浸潤様式：膨隆型、ly0、v0、pn0、表層部断端：(+)、浸潤部断端：(-)(距離1050 μ m)、深達度評価はSubepithelial layer:SEPであった。

結 果：術後3カ月の時点で咽喉頭ファイバー上は再発を認めない。

II 表在癌の定義

頭頸部表在癌の定義は、本邦が世界に先駆けて2005年頭頸部がん取り扱い規約改訂第4版に初めてEMR検体の取り扱いと病理所見の記載を行った⁷⁾。2012年頭頸部がん取り扱い規約改訂第5版では、頭頸部表在癌は癌細胞の進展が上皮下にとどまるもので、リンパ節転移の有無は問わないとしている⁶⁾。一方、下咽頭癌と同様の扁平上皮癌からなる食道癌で表在癌の定義は確立されている。食道癌取り扱い規約第10版補訂版では、癌腫の壁深達度が粘膜下層にとどまり、リンパ節転移の有無は問わないものを表在癌と呼ぶ⁸⁾。

III 適 応

頭頸部表在癌の治療では、病期分類が確立されていないため明確な適応基準がないが、表1のような適応例がある⁹⁾。頸部リンパ節転移を有するものは、stage IIIの進行癌となり、内視鏡治療は推奨されない。当院は、頸部リンパ節転移を認めず、平坦で薄い病変や小隆起や可動制限が比較的少ない病変を適応と考えている。例えば病期分類で2cmを超えるような広いT2病変であっても、薄く深達度が浅い病変と考えられる場合には、内視鏡治療の適応と考え積極的な表在癌治療を目指している。

表1 咽喉頭表在癌に対する内視鏡治療の適応⁹⁾

絶対的適応
①術前検査にてリンパ節転移を認めない
②内視鏡的壁深達度が上皮内癌
相対的適応
①術前検査にてリンパ節転移を認めない
②内視鏡的壁深達度が上皮下浸潤癌

IV 治療法

昨今行われている経口的下咽頭癌部分切除術の術式には大きく2通りあり、佐藤式彎曲型喉頭鏡を使用するものと直達喉頭鏡を使用するものがある。前者は、消化器内視鏡医が行っている内視鏡的粘膜切除 endoscopic mucosal resection; EMR, 内視鏡的粘膜下層剥離術 endoscopic submucosal dissection; ESD, 消化器内視鏡医と頭頸部外科医との共同で行う内視鏡的咽喉頭手術 endoscopic laryngo-pharyngeal surgery; ELPSがある。後者は transoral laser microsurgery: TLM, transoral videolaryngoscopic surgery: TOVS, transoral robotic surgery: TORSがある。

【彎曲型喉頭鏡下手術】

1) EMR

食道癌に対するEMR-C法 (EMR using cap method) と同様に行う。下咽頭梨状陥凹や被裂部は粘膜の進展が良好でEMRを施行しやすいが、後壁は進展が少なく吸引が困難なため、EMRは難渋することがある。大きさは1 cm程度の病変であれば、爪付き拡大斜型キャップを用いたEMRで一括切除可能である¹⁰⁾。

2) ESD

食道癌に対する方法と同様であるが、咽喉頭は解剖的に立体的であるため輪状後部や接線方向の操作に難渋しやすい。そのため、佐藤式彎曲型喉頭鏡を挿入することで術野の広がりを得られ、ESDを行う方法である。当院ではこの方法を採用している。まず、全身麻酔の後に、頭頸部外科医が内視鏡ガイド下で佐藤式彎曲型喉頭鏡を声門直上に挿入する。それにより喉頭全体が持ち上がり、喉頭・下咽頭・さらには食道入口部までが広く視野が展開される。その後消化器内視鏡医がESDの手技を用い腫瘍を一塊に切除する。

3) ELPS

経口的に鉗子を挿入し、内視鏡補助下に上皮下層を剥離する方法である。全身麻酔の後に佐藤式彎曲型喉頭鏡を挿入し、下咽頭の視野を確保した状態で、経口的に挿入した鉗子と電気メスで、カウンタート

ラクションをかけながら上皮下層を剥離し、病変を一塊に切除する方法である。ELPSはESDで困難な、喉頭蓋や被裂、舌根など切除困難部位も切除可能である⁹⁾。さらに食道入口部へ連続する病変では、下咽頭はELPSを使用し、頸部食道はESDで行うハイブリッド手術も行われており¹¹⁾、治療方法を併用することで解剖学的に困難な部位へのアプローチも可能となる。しかし、一方で彎曲したデバイスの取り扱いが難しく、消化器内視鏡とそれらの手術機材が干渉するため手技習得が難しいと言われている¹²⁾。しかし、松浦らは、ダブルスコープ法によるELPSを行うことで把持鉗子の到達域が広く、カウンター・テンションをかけることが可能となり、一括切除範囲が拡大したと報告している¹³⁾。

【直達喉頭鏡使用下手術】

1) TLM

Steinerらは、下咽頭癌に対するTLMでCO₂レーザーを用いた分割切除を報告している¹⁴⁾。またGrantらは、TLMでは舌根癌も適応としている¹⁵⁾。

2) TOVS

塩谷らが開発した拡張型喉頭鏡、ビデオ喉頭鏡、腹腔鏡手術鉗子などを用いた手術方法である¹⁶⁾。Weerda型喉頭鏡とFKリトラクターを用いて術野を展開した後、High definitionカメラシステムに接続した喉頭内視鏡や先端彎曲型ビデオスコープを用いて咽喉頭の視野全体を得る。切開、凝固止血には3mmの細径腹腔鏡手術鉗子を用いて行う。これにより、TLMでの欠点である術野の視野の狭さ、分割切除による断端評価の困難さ、視軸方向にしか切開できないこと、レーザーと鉗子の干渉をTOVSは解消したとしており、適応は下咽頭癌だけでなく、声門上癌のT1,T2病変と一部のT3病変とされている。Yamashitaらは、舌根方向へのマージンもビデオラリソスコープを用手的に保持することで術野観察を可能と述べている¹⁷⁾。

3) TORS

da Vinci手術システムを経口的頭頸部癌切除に応用したTORSは米国や韓国で広く汎用されている。これにより咽頭後壁等だけでなく、前壁の舌根への経口的アプローチとして非常に優れた利点を持っており、舌根に限ればT1-T3に適応があり、T4aは片側の外舌筋浸潤は適応とする報告もある¹⁸⁾。日本では、da Vinci手術システムは2009年に厚生労働省薬事・食品衛生審議会での国内の製造販売が承認され、2012年4月に前立腺全摘で保険収載されているが、頭頸部治療での使用は薬事未承認で、限られた施設での臨床研究の段階である。

【内視鏡治療の偶発症】

- 1) 出血：術中出血に難渋することはないが、抜管後の後出血は気道閉塞を生じることがあるため、特に注意が必要である。
- 2) 喉頭浮腫：喉頭周囲の広範な切除を行った場合は、喉頭浮腫を起し窒息のリスクがある。特に被裂部から喉頭にかけて広く切除する場合には、一晚気管内挿管による人工呼吸器管理や気管切開の施行が必要となることがある。また食道癌術後や、頭頸部手術歴のある場合、喉頭浮腫をきたしやすい報告がある⁹⁾。
- 3) 穿孔（皮下、縦隔）：梨状陥凹や食道入口部は内視鏡の操作性が悪く、ESDなどでは穿孔に注意が必要である¹⁰⁾。
- 4) 嚥下障害：食道入口部で3/4周以上の切除は術後狭窄の可能性が高く、嚥下障害を生じる¹⁹⁾。佐藤らは、切除後の拘縮予防にfibrin glueとpolyglycolic acid sheet (PGAシート) による創部の被覆を行い、拘縮の予防および疼痛の軽減の効果が期待できると報告している¹²⁾。
- 5) 声帯麻痺：彎曲型喉頭鏡の不適切な位置への挿入により生じる。常に先端位置の確認が必要である¹⁰⁾。

IV 考 察

下咽頭癌は自覚症状が潜在的であることから早期発見が困難であり、頭頸部領域のなかでも予後不良な疾患のひとつである。発見時はすでに進行癌であることが多く、外科治療が必要となる症例における失声、嚥下障害、整容面の変化は看過できない問題である。また、形態温存が可能な放射線療法が選択されても、咽喉頭の変形や狭窄などによる嚥下障害、呼吸困難などの晩期障害によるQOLの低下は否めない。また、咽喉頭の再建術後や放射線療法後の局所再発症例は、救済治療が困難な症例も多く、こういった場合の緩和ケアは腫瘍による疼痛、嚥下障害、出血、窒息等で患者、医療者ともに苦悩することが多い。以上のような状況を鑑みて、当科では頭頸部癌の早期発見により余分な再建手術を回避すること、早期例では可能な限り外科治療を行い放射線療法は最後の一手として温存することを心がけている。例えば、下咽頭表在癌であれば低侵襲の内視鏡治療を行い、喉頭早期癌では放射線療法と並列してLASER手術などの外科治療を提案する。しかし、現実とは異なり前述のような低侵襲治療が適応と

なる症例は限られる。それは当院における2007年から2012年まで放射線療法（単独治療と化学療法併用を含む）を行った下咽頭癌43例を見ても、stage I・II・III・IV症例はそれぞれ0例（0%）・3例（7%）・9例（21%）、31例（72%）と進行癌症例が大多数であることから理解できる。つまり、下咽頭癌における低侵襲治療を推進する基盤には、患者の多くを表在癌の段階から発見する努力が必要と考えられる。

一般的に癌の早期発見には検診の重要性が説かれるが、頭頸部癌では費用対効果の側面から咽喉頭ファイバーによるスクリーニングは必ずしも推奨される手技ではない。そこで、考えられる方法は頭頸部癌罹患に関わる疫学的知識を、医療従事者ならびに一般へ啓蒙、周知を促す努力である。例えば、食道癌と頭頸部扁平上皮癌症例では、同時もしくは異時性に重複癌が多い事実がある。これは1953年にSlaughterらにより発癌因子（喫煙、飲酒、ウイルス、癌遺伝子等）の臓器指向性と同一系統の組織に及ぼす作用が指摘され、field cancerizationとしてすでに認識されている²⁰⁾。また、日本人においてはアルコール代謝酵素のヘテロ欠損者が多いことも食道癌との重複癌患者の増加の一因として報告されている²¹⁾。上記の疫学的知識は頭頸部癌治療医のみならず、上部消化管を扱う医師にも重要な周辺知識であると思われる。Watanabeらは、1118例の食道癌症例で127例（11.4%）に頭頸部癌が重複したと報告しており²²⁾、当科の下咽頭癌患者の食道癌合併率は10%であり、妥当な数字と考えられた。

次に、頭頸部癌低侵襲治療と言える咽頭癌内視鏡治療の治療成績について述べる。川久保らは咽頭表在癌内視鏡治療の長期成績が、210例のうち原病死は6例¹⁰⁾、佐藤らは113例のうち原病死は2例¹²⁾、渡邊らは200例を超える治療例のうち、原病死は1例のみであり、死因特異的生存率は95%と報告している⁵⁾。再発例や放射線治療後残存に対しても、佐藤らはELPSを行っており再発、偶発症、後遺症を認めないとしている¹²⁾。当院では食道癌放射線治療後で治療領域が重複する症例、頭頸部癌放射線治療後の再発症例では、遊離皮弁による再建術を併用したopen surgeryが選択されてきた。しかし前述の成績によれば、照射領域の救済治療では内視鏡治療の適応があるならば、癌の根治性および有害事象の回避の点で有利と思われる。

頭頸部癌内視鏡治療の問題点に、表在癌の病期分類が確立していないことが挙げられる。食道癌は深達度が反映されているが、頭頸部表在癌では粘膜筋板がないこともあり、食道癌と同様の評価はできず、取り扱い規約では腫瘍の厚さを計測することを推奨していた。肉眼分類は2012年頭頸部がん取り扱い規約改訂第5版に初めて、食道癌取り扱い規約に

準じると記載され、病理学的には、粘膜を上皮 (EP) と上皮下層 (SEP) に分けて記載し、食道癌取り扱い規約との整合性を図る意図がある。さらに咽喉頭表在癌は癌細胞の浸潤が上皮下層 (SEP) にとどまり、固有筋層 (MP) に及んでいないものを表在癌と定義すると記載された⁶⁾。深達度の評価は規約分類で定義されたが、現状では腫瘍の広がりやの深達度はなされていない。すなわちリンパ節転移を伴わない浅く広い腫瘍は、現状ではT分類からは進行癌と判断されかねない。例えば、現時点では2cmをわずかに超えるような表在癌であっても、規約上のT分類はT2評価となるが、表在癌であればT2は過大な評価の可能性が考えられる。一方で表在癌であってもリンパ節転移があれば進行癌となりうる。そのため頭頸部表在癌も食道癌と同様に、今後は深達度とリンパ節転移率の関連が明らかになることで、更なる詳細な病期分類と広がりへの評価分類が期待される。

以上より、頭頸部表在癌治療を推進するためには、早期発見の努力と上部消化管を扱う医師との連携が必須である。頭頸部外科、耳鼻咽喉科医の表在癌への意識は高いが、現状で頭頸部表在癌と遭遇する機会が多いのは、内視鏡を手にする消化器内科医や消化器外科医であると考えている。口腔から食道への通過点という意識であったものを、field cancerizationの概念から頭頸部重複癌の存在を再認識していただきたい。そうすることで、より多くの頭頸部表在癌の早期発見が可能となることが見込まれる。また、我々頭頸部外科医に求められることは、頭頸部癌治療後の患者に食道癌の早期発見のため、定期的な上部消化管内視鏡検査を励行することである。

解剖の複雑な頭頸部から頸部食道の診察法も重要である。Sakaiらは、下咽頭を広く展開するためにKillian頭位にValsalva法、発声法の組み合わせの工夫が有用であると報告している²³⁾。もちろん、本手技に近年普及してきたNBI光などの特殊光観察の併用することがさらに効果的である²⁴⁾。内閣府の平成25年度版の高齢社会白書によると、2060年には2.5人に1人が65歳以上となり、4人に1人が75歳以上の試算がある²⁵⁾。さらに、新潟県では65歳以上の高齢者割合が2012年の27.2%から、2040年には38.7%と増加することが予測されている。このような高齢化社会と働き盛り年齢層の減少は、本邦国民皆保険制度の経済的基盤に大きく影を落としている。そのためにも、国民ひとりひとりの医療消費についてわれわれ医療従事者が考えることも大事であり、これまでのような高侵襲治療による長期入院を回避する医療システムの発想も問われることになる。つまり、今回のテーマである頭頸部癌低侵襲治療の全国的な普及も医療費抑制の一助となるであろう。更に“癌にならないからだ作り”のため癌リスクからの回避

も重要である。頭頸部癌のリスクである喫煙や過度な飲酒を避けるように、治療医である我々が社会へ発信し続けることは、最低限の義務であることを忘れてはならない。

まとめ

- 1) 下咽頭癌表在癌の低侵襲治療について述べた。
- 2) 下咽頭表在癌の定義、適応、治療方法、長期成績、内視鏡治療の偶発症について説明した。
- 3) 下咽頭表在癌の課題と展望について説明した。

文 献

- 1) 前田明輝, 梅野博仁, 中島格: 下咽頭癌治療のこれまでの歩み. *JOHNS* 29(6): 947-950, 2013.
- 2) Laranne J, Bäck L, Koivunen P, et al: Hypopharyngeal carcinoma in Finland from 1990-1999. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 262(5): 374-378, 2005.
- 3) Ferlito A, Shaha AR, Buckley JG, et al: Selective neck dissection for hypopharyngeal cancer in the clinically negative neck should it be bilateral? *Acta Otolaryngol.* 121(3): 329-335, 2001.
- 4) 西村哲夫: 根治的放射線治療単独療法. *JOHNS.* 29(6): 989-992, 2013.
- 5) 渡邊昭仁, 谷口雅信: 下咽頭癌診断の進歩 内視鏡による早期発見. *JOHNS.* 29(6): 963-966, 2013.
- 6) 日本頭頸部癌学会(編): 頭頸部癌取り扱い規約 改訂5版: p64-65. 金原出版, 2012.
- 7) 日本頭頸部癌学会(編): 頭頸部癌取り扱い規約 改訂4版: p54. 金原出版, 2005.
- 8) 日本食道学会(編): 食道癌取り扱い規約第10版補訂版: 金原出版, 2007.
- 9) 川久保博文, 大森 泰, 横山 顕, 他: 咽喉頭表在癌に対する内視鏡診断と治療および長期成績. *消化器内科* 55: 466-472, 2012.
- 10) 土田知宏, 石山晃世志, 春日章良, 他: 中・下咽頭表在癌の内視鏡治療EMRの立場から. *胃と腸* 45(2): 244-251, 2010.
- 11) 加藤孝邦: 中・下咽頭癌の診断と治療. *日本耳鼻咽喉科学会専門医通信* 104: 8-9, 2010.
- 12) 佐藤靖夫, 荒木康智, 富永健裕, 他: 咽喉頭癌に対する経口的切除術 咽喉頭癌に対するELPS 偶発症・後遺障害の予防対策 PGAシートによる被覆法と練習モデルによるELPSトレーニングの試み. *頭頸部癌* 37(4): 514-519, 2011.
- 13) 松浦一登, 野口哲也, 片桐克則, 他: ダブルスコープ法による内視鏡的咽喉頭手術 (ELPS) について. *頭頸部癌* 36(4): 466-472, 2010.
- 14) Steiner W, Amobrosch P, Hess CF, et al: Organ preservation by transoral microsurgery in piriform sinus carcinoma. *Otolaryngol Head and Neck* 124(1): 58-67, 2001.
- 15) Grant DG, Hinni ML, Salassa JR, et al: Oropharyngeal Cancer-A case for single modality treatment with transoral laser microsurgery. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg.* 135(12): 1225-1230, 2009.
- 16) Shiotani A, Tomifuji M, Araki K, et al: Videolaryngoscopic transoral en block resection of supraglottic and hypopharyngeal cancers using laparoscopic surgical instruments. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 119(4): 225-232, 2010.
- 17) Yamashita T, Tomifuji M, Araki K, et al: Endoscopic transoral

- oropharyngectomy using laparoscopic surgical instruments. *Head and Neck* 33(9):1315-1321, 2011.
- 18) O'Malley BW Jr, Weinstein GS, Snyder W, et al: Transoral robotic surgery (TORS) for base of tongue neoplasms. *Laryngoscope* 116(8): 1465-1472, 2006.
- 19) 川久保博文, 大森 泰, 中村理恵子, 他: 下咽頭癌 ESD/ELPS後狭窄の実態と狭窄予防への対策. *消化器内視鏡* 25(5):688-691, 2012.
- 20) Slaughter D.P, Southwick H.W, Smejkal W: "Field canerization in oral stratified squamous epithelium". Clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 6(5): 963-968, 1953.
- 21) Yokoyama A, Omori T: Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and risk for esophageal and head and neck cancers. *Jpn J Clin Oncol* 33(3): 111-121, 2003.
- 22) Watanabe A, Hosokawa M, Taniguchi M, et al: Head and neck cancer associated with esophageal cancer. *Auris Nasus Larynx* 34(2): 207-211, 2007.
- 23) Sakai A, Okami K, Ebisumoto K, et al: New techniques to detect unknown primaries in cervical lymph node metastasis. *Laryngoscope* 120(9): 1779-1783, 2010.
- 24) Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, et al: The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancers. *Head and Neck Surgery* 138(4): 446-451, 2008.
- 25) 内閣府:平成25年度版高齢社会白書(全体版)[引用日:2014.1.17]
http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2013/zenbun/25pdf_index.html