

分担研究報告書

頸部郭清術後の頸部再発例の検討

分担研究者 浅井 昌大 国立がんセンター中央病院 外来部頭頸科医長

研究要旨

舌がんの頸部リンパ節転移における口腔底頸部間の再発を retrospective に検討することで、原因、予後、とり得る対策、予後改善の可能性について調査した。結果はリンパ節転移の可能性が高く、この部位の再発をあらかじめ考慮して治療しないと予後はきわめて不良であった。

A. 研究目的

舌がんの頸部再発の中で口腔底と顎下の間に腫瘍を形成するものがあるが、一旦生じると予後はきわめて不良という印象がある。症例を振り返って検討し、その原因、予後、対策法について明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

1993年より2002年までの10年間において口内法による切除を施行した舌がん T1/T2 248例を対象として、retrospective に頸部再発の有無、部位、予後を調査した。また口腔底・顎下間の再発で手術した症例を調査し、その部位、病理組織学的特徴なども検討した。

（倫理面への配慮）

retrospective な調査で全ては匿名化しており、個人情報流出防止も配慮した。

C. 研究結果

原発巣再発をきたした症例を除く222例のうち、13例(5.9%)に口腔底顎下部間に再発をきたした。頸部郭清術施行の有無に関しては差を認めなかった。13例中1例を除き全て原病死しており予後はきわめて不良であった。研究中に新たに経験した舌がんのうちで頸部郭清術施行時に舌骨旁、舌動脈根部に病変を認めた症例を2例認めた。同部位の再発に相当する位置の病変であり、1例は病理組織学的検討においてリンパ節構造を認め1例は健側の病変であった。以上よりリンパ節転移と考えられた。

D. 考察

口腔底顎下間の再発は舌がん特有な再発形式で他の頭頸部がん、口腔がんには見られない

再発形式である。きわめて予後不良と考えられており、防止に頸部郭清術後放射線治療などが試みられているが改善の証拠はない。実際にどのような比率で発生し、予後に影響しているか、発生原因は何かを探るため retrospective に症例を検討した結果、約6%という高率に発生し、その予後はきわめて不良であることが確認された。前治療に頸部郭清術施行の有無が無関係であることが示され、リンパ流が郭清術で途絶したため原発巣深部再発が通常と異なる部位に広がったという仮説は否定的であった。むしろ同部位の中に属し通常郭清されない舌骨旁や舌動脈根部に頸部リンパ節転移を認めたことは、同部位の再発にはこれらのリンパ節転移が大きく関与していることが示唆された。同部位のリンパ節は解剖学的には舌の筋層からのリンパ流が舌動脈や舌下神経に沿ってリンパ管が導出されて頸部に至るはじめのリンパ節として約30%に存在すると古い成書に記載されており、本来原発巣と頸部リンパ節を en-bloc に切除するがん治療の基本的考え方よりすれば郭清範囲に含まれるべきリンパ節と考えられた。舌骨旁や舌動脈根部のリンパ節の郭清はそれほど時間がかからず、侵襲もほとんど増えないため、pilot study として舌がん頸部郭清術施行例に対しこれらを追加して行うことが有用ではないかと考えられた。もしそれで再発が減少する可能性があれば新たに臨床試験として行うべきと考えられた。

E. 結論

舌がんにおいて口腔底顎下間の再発はきわめて予後不良で生存率悪化の大きな原因となっていた。原発巣深部再発よりも通常郭清されない

舌骨旁や舌動脈根部のリンパ節転移である可能性が示唆されるため、頸部郭清術の範囲を広げることによって少しでも制御率が向上する可能性が示唆された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

①Daiko H, Asai M, et al. Surgical management of carcinoma of the cervical esophagus. J Surg Oncol 2007;96(2):166-172.

### 2. 学会発表

①安藤瑞生, 浅井昌大他. 舌癌の頸部リンパ節転移の一形式に関する検討. 第31回日本頭頸部癌学会 2007年6月 横浜.

分担研究報告書

頸部郭清術施行ガイドライン作成に関する研究

分担研究者 松浦 一登 宮城県立がんセンター 耳鼻咽喉科診療科長

研究要旨

下咽頭がんおよび喉頭がんの頸部郭清術に関する文献調査結果をまとめた。さらに舌がんに関する文献調査結果について、昨年度作成したまとめの見直しを行った。

A. 研究目的

厚生労働省がん研究助成金真島班(平成 8 年度)および岸本班(平成 10~13 年度)では、舌がん、喉頭がん、中・下咽頭がんを対象として頸部リンパ節転移の頻度および好発部位を検討し、それに基づいて各がんに対する郭清範囲の標準化を目標とした前向き研究を行った。厚生労働科学研究費補助金齊川班(平成 14~16 年度)ではこの結果に基づいて、舌がん、下咽頭がん、声門上がん、中咽頭がんの頸部リンパ節転移に対する治療ガイドライン案を作成した。しかし、これらのガイドライン案についてはエビデンスが豊富とは言えず、エビデンスの追加が不可欠と考えられた。

本研究の目的は、国内外の文献調査に基づいてガイドライン案に文献的なエビデンスを追加すること、および得られたエビデンスに照らし合わせてガイドライン案の妥当性を検証することである。

B. 研究方法

下咽頭がんおよび喉頭がんの頸部郭清術に関する内外の論文を医学中央雑誌、PubMed、Cochrane Library 等から検索し、抽出した各がん各々17 編の論文について構造化抄録を作成した。さらに日常の臨床で頻出する問題点に留意しつつ各がんに関する Research Questions (RQ)を設定し、これに構造化抄録を関連付けた。

舌がんについては昨年度までに構造化抄録作成、RQ 設定、構造化抄録の RQ への関連づけをある程度完了したが、なお問題を残す部分があるため、再度見直しを行った。

中咽頭がんに関する文献調査を開始し、Cochrane Library 等の検索を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究はガイドライン案に関する文献調査が

主な作業であるため、倫理的な問題は発生しないと考えた。

C. 研究結果

作業の結果を、「下咽頭がんに対する頸部郭清術のガイドライン案」(文末資料 1)、「喉頭がんに対する頸部郭清術のガイドライン案」(文末資料 2)、および「口腔がんに対する頸部郭清術のガイドライン案」(文末資料 3)にまとめた。

中咽頭がんに関する文献調査では、まず Cochrane Library の検索を行ったが、放射線療法、化学放射線療法等の治療法を比較する論文は掲載されているものの、頸部郭清術について述べられたものは皆無であった。現在、他のデータベースにおいて再度検索を行っている。

D. 考察

舌がん、下咽頭がん、および喉頭がんのいずれについても当てはまることだが、頸部郭清術に関して良質のエビデンスを提供する論文の数は極めて少ない。その理由は

- ①これらのがん罹患する患者数が世界的に見ても多いものではなく、どの研究も母数が少なくなってしまうこと
- ②頸部郭清術のような手術療法は、放射線療法や化学療法のような規格化が難しく、大規模な phase 3 study は行いづらく
- ③その結果、発表される論文はどれも 1 施設ないし数施設での治療成績の発表になり、対象症例の範囲、術式の細かい差などのポイントが隠れてしまい、結果の評価が難しくなること

である。その結果、文献調査を行っても文献間でしばしば結論の食い違いが生じることになる。事実、文献間で食い違いの認められる問題点については、学会で盛んに論争が繰り返されてい

るものが多く、本研究班協力施設の間でさえ意見の相違が認められる。

このような状況を打開するための唯一の方法は良質なエビデンスの創出だが、すぐに可能なことではない。現状において可能と思われる最良の対策は、科学的な誤りを犯さない範囲で、ある程度幅のある結論、知見、意見などを取り込むことであろう。

このように考えると、一口に「文献調査」といっても数々の考慮が必要となり、結果をまとめるのは非常に労力を要する作業である。その結果、文献調査結果のまとめが当初の予定より遅れ気味であるが、本年度は下咽頭がんおよび喉頭がんについて一応まとめたものを提示することができた。さらに舌がんに関するまとめについても、内容の見直しを行うことができた。

しかし、いずれのまとめについても、さらなる検討が必須である。今後作成する中咽頭がんに関するまとめも含めて、さらに検討を進め、最終的にガイドライン案に取り込めるような形にしたいと考えている。

## E. 結論

下咽頭がんおよび喉頭がんの頸部郭清術に関する文献調査結果をまとめた。さらに舌がんに関する文献調査結果について、昨年度作成したまとめの見直しを行った。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

①松浦一登. 舌癌 late T2・T3 症例の治療—手術を中心として—. JOHNS 2007;23(4): 623-626.

### 2. 学会発表

①松浦一登. 頭頸部癌に対する超選択的動注化学放射線療法後の救済手術. 第18回日本頭頸部外科学会総会 2008年1月 京都.

### 【下咽頭がん治療の現状】

本邦における下咽頭がん治療の現状は、平成9年度斉川班（「咽頭がんの標準的治療法の確立に関する研究」）において調査されている<sup>1)</sup>。この時には主要な全国12施設より945例のデータを集積し、有効データ893例を解析している。この報告が、現時点での下咽頭がん治療の実体を把握するのに有用であると考えられる。

これによると根治治療例759例(85.0%)、姑息治療例134例(15.0%)で、姑息治療例も含めて全例の死因特異的生存率は、3年で51.9%、5年で44.6%であった。

予後因子の多変量解析を行った結果、治療態度(根治治療か姑息治療か)、N分類、T分類が予後を規定する因子として重要であることが確認された。よってガイドラインにおいてはN分類、T分類が治療方法を選択する際の重要な因子となると考えられた。

T分類別の治療成績(5生率)をみるとT1が48.7%、T2が42.2%、T3が30.6%、T4が22.6%となっていた。このうち手術療法では各々62.7%、40.8%、34.7%、28.7%であり、一方放射線療法では各々41.8%、45.0%、19.1%、3.2%であった。これよりT3、T4症例では有意に手術療法が放射線療法を上回る成績となっていた。施設毎の治療方針をみると、T1では放射線治療が主体であったが、T2では手術中心の施設と放射線治療中心の施設に分離する傾向がみられた。T3、T4については根治治療を行うか否かの判断が施設間の差となって現れていた。手術療法において原発巣に対する術式はがんの広がりによって様々な術式となっていた。

一方、N分類別の治療成績(5生率)をみるとN0が48.8%、N1が39.7%、N2が26.4%、N3が10.8%となっていた。このうち手術療法では各々50.0%、44.4%、28.8%、15.6%であり、一方放射線療法では各々48.6%、24.8%、18.3%、5.0%であった。これよりN(+)症例では有意に手術療法の方が良い成績となっていた。施設毎の治療方針は、N0では原発巣に対する治療法にほぼ準じて頸部治療法が決められており、N(+)症例では頸部郭清術の施行が主体であった。頸部郭清の内容については、頸部手術を行った618例中、両側郭清は332例(53.7%)、患側郭清のみが246例(39.8%)となっており、状況において患側のみか両側かを決めていると思われた。また、根本的頸部郭清と保存的頸部郭清についても左右とも相半ばしていた。

### 【治療法の選択】

治療成績からはT1、T2かつN0症例、すなわちステージI、IIについて手術療法と放射線療法は同等に扱って良いと考えられ、標準的治療として両者を選択可能である。現状でもステージI、IIでの治療法選択は手術と放射線がほぼ半々となっている。ただし、ステージI、IIの原発巣に対する手術術式をみると、計101例中で喉頭温存がなされたのは22例(21%)であり、治療後のQOLを考えると今後は手術療法における喉頭温存への工夫が求められる。

一方、T3、T4およびN(+)症例では手術療法の治療成績が有意に良いことより、ステージIII、IVでは手術療法が標準的治療法になると考えられる。ただし、これらのうちT1、T2症例では機能温存の観点から、原発巣に対して放射線治療による喉頭温存を図り、N(+)に対して手術を行う治療法が治療の選択肢として可能と考えられる。ただし放射線治療後に頸部郭清を行うのがよいのか、頸部郭清後に放射線治療を行うのがよいのかは意見が定まっていない。

### 【文献的考察】

T1、T2症例の局所制御率は放射線療法にて70~80%であり、良好な成績が示されている<sup>2-5)</sup>。手術療法でも同様の成績が示されているが<sup>6)</sup>、喉頭温存を行った上での手術療法の局所制御についての報告は無い。欧米ではステージI、II症例に対し、喉頭温存の観点から、放射線療法が選択されることが多い。一方、原発巣がT3以上となると放射線治療による制御率は著しく低下し、放射線量を増やしても局所制御率の向上が図れない<sup>2,6)</sup>。これよりT3、T4症例に対して手術療法を標準的治療とすることは妥当であると考えられた。

N(+)例については、N1まで(長径3cm以下)なら放射線治療でも制御率が90%以上の報告があり<sup>2)</sup>、このことからT1N1、T2N1症例には根治的放射線治療の選択肢が生じると考えられた<sup>6-10)</sup>。しかし、N2

以上の症例や照射抵抗性のリンパ節転移症例に対しては頸部郭清術が標準的治療として妥当であると考えられた。

欧米においてもステージⅢ、Ⅳの標準的治療は手術療法であるが<sup>11-12</sup>、T1、T2N(+)症例では原発巣に対して放射線治療による喉頭温存を図り、N(+)に対して手術を行う治療法が選択肢に挙げられている<sup>5,7,11,12</sup>。本邦においても現時点における標準治療の一つとして良いと考えられた。

進行がんに対する補助療法については、術後照射が予後の向上につながらないとされ<sup>13</sup>、術後化学療法についても有益との結果は得られていない<sup>14</sup>。術前照射や術前化学療法についても生存率向上のエビデンスは得られていない<sup>14,15</sup>。以上より、現状においては標準的治療の中に術前・術後の補助療法を加えることは時期尚早と考えられた。また、放射線化学療法により機能温存と予後の改善が図られたことが報告されているが<sup>16,17</sup>、現時点においては臨床試験の段階であると考えられた。

#### 【頭頸部癌学会治療ガイドライン案における下咽頭がん治療法】

進行度に応じて放射線治療、外科療法を選択することになるが、下咽頭がんは進行がんが多く、頭頸部がんの中でも予後が最も不良であることから、最近ではQOLの観点から、化学放射線治療や喉頭温存手術も多くの施設で実施されている。下咽頭がんT1、T2については、根治照射または喉頭温存を含めた手術療法を標準的治療と考えてよいといえる。

術式として喉頭温存・下咽頭部分切除術、喉頭摘出・下咽頭部分切除術、下咽頭・喉頭全摘出術、下咽頭・喉頭・食道全摘出術に分類される。咽頭粘膜の全周性欠損となる下咽頭・喉頭全摘出術が最も多い術式である。Induction chemotherapyにより喉頭温存の可能性は高まることが指摘されているが、我が国でのエビデンスが未だないので、本ガイドラインでは標準的治療としては入れず可能性として残した。術前照射は、我が国ではよく行われているが、進行がんではその意義がはっきりしていないので、オプションとした。

頸部リンパ節に対する治療は原発巣に対する治療に左右される。頸部郭清を先行し、術後照射と原発巣の根治照射を行う方法も可能であろう。

#### 【参考文献】

- 1) 齊川雅久：咽頭がんの標準的治療法の確立に関する研究 9-16. 厚生省がん研究助成金による研究報告集. 国立がんセンター. Pp.674-677, 1998.
- 2) Bataini P, Brugere J, Bernier J, Jaulerry CH, Picot C, Ghossein NA.: Results of radical radiotherapeutic treatment of carcinoma of the pyriform sinus: experience of the Institut Curie. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 8(8):1277-1286, 1982.
- 3) Dubois JB, Guerrier B, Di Ruggiero JM, Pourquier H.: Cancer of the pyriform sinus: treatment by radiation therapy alone and with surgery. *Radiology.* 160(3):831-836, 1986.
- 4) Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR.: Radiotherapy alone or combined with neck dissection for T1-T2 carcinoma of the pyriform sinus: an alternative to conservation surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 27(5):1017-1027, 1993.
- 5) Garden AS, Morrison WH, Clayman GL, Ang KK, Peters LJ.: Early squamous cell carcinoma of the hypopharynx: outcomes of treatment with radiation alone to the primary disease. *Head Neck* 18(4), 317-322, 1996.
- 6) Vandenbrouch C, Eschwege F, De la Rochefordiere A, Sicot H, Mamelle G, Le Ridant AM, Bosq J, Domenge C.: Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: retrospective study of 351 cases treated at the Institut Gustave-Roussy. *Head Neck Surg* 10(1), 4-13, 1987.
- 7) Amdur RJ, Mendenhall WM, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ.: Organ preservation with radiotherapy for T1-T2 carcinoma of the pyriform sinus. *Head Neck* 23, 353-362, 2001.
- 8) French Head and Neck Study Group (GETTEC): Early pharyngolaryngeal carcinomas with palpable nodes. *Am J Surg*, 162(4), 377-380, 1991.
- 9) Jones AS, Wilde A, McRae RD, Phillips DE, Field JK, Husband DG. The treatment of early squamous cell carcinoma of the pyriform fossa. *Clin Otolaryngol.* 19(6):485-490, 1994.
- 10) Dubois JB, Guerrier B, Di Ruggiero JM, Pourquier H. Cancer of the pyriform sinus: treatment by radiation therapy alone and with surgery. *Radiology.* 160(3):831-836, 1986.

- 11) Hypopharynx. Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of cancer of the head and neck. The American Society for Head and Neck Surgery and The Society of Head and Neck Surgeons; 1996: pp 39-44.
- 12) Cancer.gov - Hypopharyngeal Cancer (PDQ®): Treatment.  
<http://cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/hypopharyngeal/healthprofessional/>
- 13) Kokal WA, Neifeld JP, Eisert D, Lipsett JA, Lawrence W Jr, Beatty JD, Parker GA, Pezner RD, Riihimaki DU, Terz JJ. : Postoperative radiation as adjuvant treatment for carcinoma of the oral cavity, larynx, and pharynx: preliminary report of a prospective randomized trial. J Surg Oncol. 38(2):71-76, 1988.
- 14) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L, on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. : Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. Lancet 355: 949-955, 2000.
- 15) Kramer S, Gelber RD, Snow JB, Marcial VA, Lowry LD, Davis LW, Chandler R. : Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. Head Neck Surg. 10(1):19-30, 1987.
- 16) Lefèbvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahnoud T. : Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst. 88(13): 890-9, 1996.
- 17) Beauvillain C, Mahe M, Bourdin S, Peuvrel P, Bergerot P, Riviere A, Vignoud J, Deraucourt D, Wesoluch M. Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas. Laryngoscope. 107(5): 648-53, 1997.

注：太字は構造化抄録有り。

#### 【リサーチクエスチョン】

上記の現状分析から、以下のリサーチクエスチョン(以下 RQ)を設定した。

- RQ1 T1-2N0 症例では頸部郭清が必要であるか。行うとすればどの範囲で行うか。
- RQ2 T1-2N(+) 症例ではどの範囲で頸部郭清を行うのか。
- RQ3 T3-4N0 症例ではどの範囲で頸部郭清をおこなうのか。
- RQ4 T3-4N(+) 症例ではどの範囲で頸部郭清をおこなうのか。
- RQ5 下咽頭がん手術症例では頸部郭清術後に術後照射を必要とするのか。

#### 【リサーチクエスチョンへの回答】

RQ1 T1-2N0 症例では頸部郭清が必要であるか。行うとすればどの範囲で行うか。

原発巣治療により頸部郭清を検討する。

範囲は患側の ND(J) (lateral neck dissection) で十分である。

下咽頭がんの頸部リンパ節転移率は本邦の報告で T1 : 52.9%、T2 : 63.3% と高率である (Jap J Head Neck Cancer 2005;31suppl:60-69, 2006;32suppl:56-64, 2007;33suppl:56-64)。T1-2N0 症例における微小転移頻度は高くないが (口咽科 2004;16:311-316)、下咽頭がん N0 症例における潜在的リンパ節転移の頻度は 50-56% と高く (Eur Arch Otorhinolaryngol 1993;250:446-449, J Laryngol Otol 1996;110:937-941, Head Neck 2000;22:380-385)、一般的に転移率が 20% を超える疾患に対しては予防的頸部郭清の適応とされているため (Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994;120:699-702)、T1-2N0 症例においては原発巣治療法により頸部郭清を検討すべきである。健側については T1-2N0 症例における潜在的リンパ節転移の頻度は 8.6% であり (耳鼻 2003;49(補 1):S51-54)、頸部郭清を必ずしも必要とするわけではない。しかし梨状陥凹内側がんにおいては健側 N0 頸部で再発頻度が高いとの報告もあり (Head Neck 1994;16:401-405)、輪状後部・後壁原発と合わせ注意を要する。原発巣の治療法により考えが変わるが、

サルベージ手術が困難な原発巣切除の場合は頸部郭清を併用するが、郭清範囲としては転移が多いとされる患側のND(J) (Head Neck 1990;12:197-203, Laryngoscope 1991;101:516-518)が妥当と思われる。

#### RQ2 T1-2N(+)症例ではどの範囲で頸部郭清を行うのか。

亜部位、N分類により考える必要がある。

下咽頭がん全体の頸部リンパ節転移率が患側では J1:62%、J2:35%、J3:25%、S:6%、pt:9%、P:0%、健側では J1:20%、J2:10%、J3:4%、pt:4%であることを元に、郭清範囲を N1 症例では患側 ND(J)、N2a・b 症例では患側 ND(J, pt)、N2c 症例では両側 ND(J, pt) + 患側 ND(S) とする報告がある(厚生労働科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 頭頸部がんのリンパ節転移に対する標準的治療法の確立に関する研究, 平成 15 年度, 23 頁)。しかし、ここでの問題として、術前病期(cN)と pN との比較においては cN が過小評価となることが多いこと(耳鼻 2000;46:82-89)と、健側頸部の予防郭清については論議中であることがある(Am J Surg 1996;172:689-691, Ann Otol Rhinol Laryngol 2002;111:169-173)。pN upgrade については pN2b が多いが pN2c は少なく((口咽科 2004;16:311-316)、梨状陥凹外側がん T1-2 においては健側潜在性頸部転移が少ないため予防郭清を必要としない(耳鼻 2003;49(補 1):S51-54, Head Neck 1990;12:197-203)との報告がある。しかしながら一方で、T1-4 患側 N(+)における健側転移の可能性は 26%との報告がある(Laryngoscope 2006;116:1268-1272)。こうしたことより梨状陥凹内側がん、輪状後部・後壁癌 T1-2 においては健側潜在性頸部転移の注意が必要である(耳鼻 2003;49(補 1):S51-54, Head Neck 1994;16:401-405)。また、咽頭後リンパ節郭清を推奨する報告もある(Head Neck 1994;16:173-180)。

#### RQ3 T3-4N0 症例ではどの範囲で頸部郭清を行うのか。

下咽頭 T3-4 がんにおいては予防的頸部郭清の適応である。  
梨状陥凹がんに対しては患側 ND(J) + 両側 ND(pt)の郭清範囲が妥当である。

下咽頭がんの頸部リンパ節転移率は本邦の報告で T3:84.6%、T4:83.3%と高率である(Jap J Head Neck Cancer 2005;31suppl:60-69, 2006;32suppl:56-64, 2007;33suppl:56-64)。T3-4 における潜在的リンパ節転移の頻度として患側 46.7%、健側 15.3%(頭頸部外科 2004;14:73-79)さらに健側潜在性頸部転移頻度は 31%との報告もある(耳鼻 2003;49(補 1):S51-54)。術前 N0 と診断されても、潜在的微小転移検出率が T3 以上となると 63%と高率であり、また N2b となった 80%以上が T3 - 4 がん(口咽科 2004;16:311-316)である。下咽頭がん N0 症例における潜在的リンパ節転移の頻度は 50-56%と高く(Eur Arch Otorhinolaryngol 1993;250:446-449, J Laryngol Otol 1996;110:937-941, Head Neck 2000;22:380-385)、これらより下咽頭 T3-4 がんにおいては予防的頸部郭清の適応である。下咽頭がん T3 - 4 の転移率が患側では J1:47%、J2:39%、J3:21%、S:0%、pt:9%、P:6%、rp:12%であり、健側では J1:16%、J2:16%、J3:8%、pt:9%、rp:6%であること(頭頸部外科 2004;14:73-79)から検討すると、梨状陥凹がんに対しては患側 ND(J) + 両側 ND(pt)の郭清範囲(頭頸部外科 2004;14:73-79)が妥当である。S, P 領域は単独での転移はなく(Head Neck 1990;12:197-203, 厚生労働科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 頭頸部がんのリンパ節転移に対する標準的治療法の確立に関する研究, 平成 15 年度, 23 頁)、予防郭清の範囲に含める必要はない(Acta Otolaryngol 2007;16:1-5)。

健側の予防郭清については健側 ND(J) (耳鼻 2003;49(補 1):S51-54)を推奨する報告がある一方で、議論を反する報告も多い(厚生労働科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 頭頸部がんのリンパ節転移に対する標準的治療法の確立に関する研究, 平成 15 年度, 23 頁, Am J Surg 1996;172:689-691, Ann Otol Rhinol Laryngol 2002;111:169-173)。梨状陥凹がんにおいては患側 clinical N0 症例では健側 N(+)がないことから、正中にかからなければ患側の予防郭清のみを推奨する報告もある(Laryngoscope 2006;116:1268-1272)。しかし、健側の予防郭清を行わなかった場合は転移率を理解の上、厳重な経過観察が必要である。



RQ4 T3-4N(+)症例ではどの範囲で頸部郭清を行うのか。

亜部位、N分類により考える必要がある。

下咽頭がん T3-4 の転移率は、患側では J1:47%、J2:39%、J3:21%、S:0%、pt:9%、P:6%、rp:12%であり、健側では J1:16%、J2:16%、J3:8%、pt:9%、rp:6%と報告されており(頭頸部外科 2004;14:73-79)、他の報告でも患側 J 領域へのリンパ節転移が多く、S、P 領域への単独での転移はない(Head Neck 1990;12:197-203)とされる。これより、N1 症例では患側 ND(J)、N2a・b 症例では患側 ND(J, pt)、N2c 症例では両側 ND(J, pt) + 患側 ND(S)の郭清範囲が推奨されている(厚生労働科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 頭頸部がんのリンパ節転移に対する標準的治療法の確立に関する研究, 平成 15 年度, 23 頁)。しかし、ここでの問題としては術前病期(cN)と pN との比較においては cN が過小評価となることが多いこと(耳鼻 2000;46:82-89)である。また健側頸部の予防郭清については未だ議論が定まらない(Am J Surg 1996;172:689-691, Ann Otol Rhinol Laryngol 2002;111:169-173)。梨状陥凹があっても、患側N(+ )における健側転移の可能性は26%との報告があり(Laryngoscope 2006;116:1268-72)、健側 ND(J)の予防郭清を推奨する報告もある(耳鼻 2003:49(補 1):S51-54)。また、咽頭後リンパ節郭清を推奨する報告もある(Head Neck 1994;16:173-180)。

RQ5 下咽頭がん手術症例では頸部郭清術後に術後照射を必要とするのか。

現在なお議論のあるところである。

pN+でNが多発している場合や被膜外進展があった場合は術後照射が検討される。

術後照射については予後の向上につながらないとする報告(J Surg Oncol 1988;38:71-76)と、手術と照射の併用群は手術単独群に比して生存率と局所制御率において勝るとの報告がある(Am J Surg 1994;168:476-480, Otolaryngol Head Neck Surg 1986;94:601-604)。本邦においても N2-3 において術後照射が予後の改善に貢献したとする報告(日気食会報 2007;58:112-118)が見られる。照射時期においては術前照射と比較して術後照射が予後に貢献するとの報告がある(Cancer 1977;39:1445-1449, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:21-28)。pN2 以上、多発リンパ節転移、被膜外浸潤症例の予後は不良であるとの考えが多く(JOHNS 2004;20:1417-1419, Laryngoscope 1980;90:557-570, Laryngoscope 1976;86:814-839)、術後照射は検討の余地がある。術後化学放射線療法が放射線単独療法より優れた局所制御を示すとの報告もある(N Engl J Med 2004;350:1937-1944, 1945-1952)が、照射量や範囲、併用化学療法等なお議論が必要である。

また原発巣が小さいながらも、頸部転移リンパ節によりステージⅢ、Ⅳとなる症例が進行がんの約 20%に見られる(日気食会報 2007;58:112-118)。これらの N2-3 症例に対し頸部郭清術を先行させ、頸部郭清術後照射 + 下咽頭根治照射による喉頭温存治療で効果をあげている報告も見受けられる(日気食会報 2007;58:112-118, 頭頸部癌 2006;32:364-367)。

### 【喉頭がん治療の現状】

喉頭がんの発生数は日本で毎年約 4500 人(男女比 15.6:1)<sup>1,2)</sup>であり男性優位の疾患である。部位別の頻度は声門上がんが約 30~35%、声門がんが 60~65%、声門下がんが 3~5%とされている<sup>3,4)</sup>。これらの 95%は扁平上皮がんであり、このうち 96%は喫煙者である<sup>4)</sup>。

各部位の Stage 別頻度をみると、本邦では声門上がん(n=331)では stage I :5%、stage II :27%、stage III :37%、stage IV :31%、声門がん(n=603)では stage I :63%、stage II :23%、stage III :11%、stage IV :2%と報告されている<sup>5)</sup>。声門上がんは進行がんが 7 割を占め、一方声門がんは早期がんが 8 割前後を占めていた。

喉頭がん診断時の頸部リンパ節転移率は声門上がんでは T1:35%、T2:42%、T3:50%、T4:50%であり、声門がんでは T1:0.7%、T2:1.5%、T3:16%、T4:40%(日本 TNM 分類委員会報告)であった<sup>6)</sup>。全経過中における頸部リンパ節転移は声門上がんでは 25~75%に認められ、T1:6~20%、T2:30~70%、T3・T4:65~80%とされている。一方声門がんでは stage I で 2%以下、stage II :10%、stage III :15%とされており転移の頻度は少ない<sup>7)</sup>。しかし前連合を中心とした transglottic type の症例では頸部リンパ節転移を来しやすい<sup>8)</sup>。頸部への転移部位は主として J 領域であり、S 領域への転移は 5%にすぎないとされる<sup>9)</sup>。

本邦においてどのような治療法が選択されたかについて頭頸部癌取扱い規約(改訂第 3 版)における頭頸部悪性腫瘍全国登録によると<sup>10)</sup>、声門上がん(1062 例)では放射線治療を主体としたものが T1 で 69%、T2 で 40%、T3 で 15%、T4 で 26%であった。一方、手術治療を主体としたものが T1 で 22%、T2 で 46%、T3 で 66%、T4 で 55%であった。一方声門がん(2146 例)では放射線治療を主体としたものが T1 で 78%、T2 で 59%、T3 で 15%、T4 で 5%であった。一方、手術治療を主体としたものが T1 で 17%、T2 で 34%、T3 で 69%、T4 で 71%であった。

喉頭がん全体の 5 年相対生存率は大体 65%前後である<sup>1)</sup>。部位別にみても、声門上がんでの全体の 5 年相対生存率は 69%であり、内訳は stage I で 62%、stage II で 82%、stage III で 70%、stage IV で 53%であった。また声門がんの相対 5 年生存率は全体で 93%であり stage I で 98%、stage II で 90%、stage III で 75%と良好であるが、stage IV で 44%であった<sup>5)</sup>。

T 別の治療成績をみると声門上がんでは手術治療では T1、T2 が 84%、T3 が 60~70%、T4 が 50%であり、放射線治療では T1 が 70~80%、T2 が 60~70%、T3 が 50%前後、T4 が 20~30%であった。また声門がんでは手術治療で T1、T2 が 95%、T3 が 60~70%、T4 が 50%であり、放射線治療では T1 が 80~95%、T2 が 70~80%、T3 が 50%前後、T4 が 20~30%であった<sup>11)</sup>。

### 【治療法の選択】

早期喉頭がんの成績は良好であり、特に声門がんの 5 年相対生存率は優れたものであると考えられる。声門上がんの全体の生存率が悪いのは、先にも述べたように進行がん症例が多数を占めているためと考えられた。T 別の治療成績から T1、T2 症例では手術療法も放射線療法も同等の治療成績であり、治療後の QOL の観点から早期がんに対しては放射線療法が主体となっている。一方、T3、T4 の進行がん症例では放射線療法よりも手術療法のほうが良い成績であり、現状としても手術が多く取り入れられている。

### 【文献的考察】

喉頭の進行がん症例全体では 5 年相対生存率は Stage III で約 75%、Stage IV で約 45%となっているが、これをリンパ節転移の有無で比べてみると T3-4N0 症例では 72%であるのに対して T1-4N(+) 症例では 46%となっていた<sup>4)</sup>。これより進行がんにおいては原発巣の進行の度合いより、リンパ節転移の有無が予後により大きく関わってくるものと思われた。特に声門上がんでは初診時並びに経過中のリンパ節転移が認められることが多く、頸部郭清術の導入を積極的に考えてよいものと考えられた。遠隔転移についても T 進行例よりも N 進行例の方にリスクが高くなるとされている<sup>12)</sup>。ただし遠隔転移は声門上がんでは約 15%、声門がんでは約 3%と少なく、そのほとんどが肺転移である<sup>9,12,13)</sup>。術後経過をみる際に、リンパ節転移陽性例の治療後再発までの期間については、声門上がんでは 90%は 24 ヶ月以内であったとの報告がある<sup>14)</sup>。

術後の病理検索で多発転移例、神経浸潤例、血管内浸潤例、節外浸潤例、甲状軟骨浸潤例、喉頭外進展例、切端断端陽性例では術後照射が適応とされるが、断端陰性で病理学的転移が pN0 または pN1 症例では放射線治療は温存したほうが良いとの意見がある<sup>12,15)</sup>。術前に気管切開を行っている声門がん症例では喉頭全摘術時に両側の気管傍郭清と患側の甲状腺葉峡部合併切除を行い、その後気管孔および上縦隔を含めた術後照射が望ましい<sup>16)</sup>。また気管傍リンパ節転移陽性例でも気管孔および上縦隔を含めた術後照射が望ましい<sup>12)</sup>。

患者数の一番多い声門がんでは、二次がんが再び咽喉頭に発生するのは患者の 5~6%であり、照射例は非照射例の 2 倍の発生頻度とされている<sup>16)</sup>。そして照射野内晩期発癌(放射線治療後 5 年以上の発癌)については 3.4%との報告がみられた<sup>17)</sup>。

#### 【頭頸部癌学会治療ガイドライン案における喉頭がん治療法】

喉頭がんの治療については早期例に対しては放射線治療、進行例に対しては外科療法とほぼ確立されている。しかし、喉頭部分切除術や 1990 年以降導入された KTP レーザーによる治療など喉頭温存手術の報告も多い。しかし、レーザーは現在のところ標準治療として確立されているとはいえ、また根治照射後の腫瘍残存や再発に対する喉頭部分切除術についての安全性、喉頭亜全摘術の適応についても同様である。

頸部リンパ節に対する治療は原発巣に対する治療に左右される。頸部郭清を先行し、術後照射と原発巣の根治照射を行う方法も可能であろう。

#### 【参考文献】

- 1) 佐藤武男：日本における頭頸部癌の罹患推移. *JOHNS* 7(5) : 541-546, 1991.
- 2) がんの統計 9 9 : 悪性新生物罹患数、粗罹患数および年齢階級別罹患数 (平成 6 年<平成 5 年~7 年値>). <http://wwwinfo.ncc.go.jp/statistics/status1999/japanese/>
- 3) 小野勇：疫学的にみた喉頭癌の動向. *JOHNS* 4(9) : 1171-1174, 1988.
- 4) Shah JP, Karnell LH, Hoffman HT, Ariyan S, Brown GS, et al: Patterns of care for cancer of the larynx in the United States; *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 123(5): 475-483, 1997.
- 5) 藤井隆、佐藤武男、吉野邦俊、稲上憲一、橋本典子、他：喉頭癌治療成績にみる生存率算出方法の比較. *頭頸部腫瘍* 23(1):245-249,1997.
- 6) 長谷川泰久、松浦秀博：喉頭癌のリンパ節処理—頸部郭清術—*JOHNS* 4(9) : 1337-1342, 1988.
- 7) Spaulding CA, Hahn SS, Constable WC: The effectiveness of treatment of lymph nodes in cancers of the pyriform sinus and supraglottis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13(7): 963-968, 1987.
- 8) 宮原裕：喉頭癌の進展形式の特異性について. *JOHNS* 4(9) : 1261-1268, 1988.
- 9) Sinard RJ, Netterville JL, Garrett CG, Ossoff RH: Cancer of the Larynx. *Cancer of the Head and Neck Third Edition*, ed by Myers EN, Suen JY. W.B. Saunders Co. : pp381-421,1996.
- 10) 頭頸部癌取り扱い規約 (改訂第 3 版) : 附 4. 頭頸部悪性腫瘍全国登録. Pp. 84-92, 金原出版. 東京. 2001.
- 11) 松浦一登、西條茂、浅田行紀：下咽頭癌と喉頭癌の治療を今改めて考える - 喉頭部分切除術および下咽頭喉頭部分切除術の適応拡大を目指して. *頭頸部癌* 32 (3) : 321 - 27, 2006.
- 12) Hanna E, Suen JY: Larynx. *Essentials of Head and Neck Oncology*, ed by Close LG, Larson DL, Shah JP. Thieme: pp223-239,1998.
- 13) 宮原裕、佐藤武男、吉野邦俊、馬谷克則、鶴田至宏：喉頭癌、下咽頭癌における遠隔転移. *日耳鼻* 89: 1521 - 1522, 1986.
- 14) Biller HF, Davis WH, Ogura JH: Delayed contralateral cervical metastasis with laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Laryngoscope* 81(9): 1499-1502,1971.
- 15) Weymuller Jr. EA, Stack Jr. BC: Supraglottic carcinoma. *Current Therapy in Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 6th ed., ed by Gates GA. Mosby: pp278-281,1998
- 16) Bailey BJ: Glottic carcinoma. *Current Therapy in Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 6th ed., ed by Gates GA. Mosby: pp281-285,1998.
- 17) 吉野邦俊、佐藤武男、藤井隆：喉頭癌の最近の動向と外科治療. *JOHNS* 13(9) : 1343-1347, 1997.

注：太字は構造化抄録有り。

【リサーチクエスション】

上記の現状分析から、以下のリサーチクエスション(以下 RQ)を設定した。

RQ1 T1-2N0 症例では頸部郭清が必要であるか。行うとすればどの範囲で行うか。

RQ2 T1-2N(+) 症例ではどの範囲で頸部郭清を行うのか。

RQ3 T3-4N0 症例では頸部郭清が必要であるか。行うとすればどの範囲で行うか。

RQ4 T3-4N(+) 症例ではどの範囲で頸部郭清をおこなうのか。

【リサーチクエスションへの回答】

RQ1 T1-2N0 症例では頸部郭清が必要であるか。行うとすればどの範囲で行うか。

声門がん T1-2N0、声門上がん T1N0 では頸部郭清は必要としない。

声門上がん T2N0 では予防的頸部郭清が推奨され、範囲は ND(J1-2)あるいは ND(J)が推奨される。

声門がん T1 では頸部リンパ節転移の頻度は極めて低く、1252 例中 10 例、0.8%((日本頭頸部 TNM 分類資料 1989-1998)、439 例中 0 例(日耳鼻 1997;100:856-863)、83 例中 0 例(日耳鼻 2002;105:790-798)と報告されている。声門がん T2 においても頸部リンパ節転移の頻度は低く、168 例中 9 例、5.3%(日耳鼻 1997;100:856-863)、24 例中 1 例、4.1%(日耳鼻 2002;105:790-798)と報告されている。また、声門がん T2N0 に対して予防的頸部郭清を行った場合の病理的リンパ節陽性率は 7.8%(J Surg Oncol 2006;93:464-467)、4.0%(Laryngoscope 1984;94:1086-1090)等の報告がある。以上より声門がん T1-2N0 では潜在的リンパ節転移の頻度は少なく、予防的頸部郭清は必要ないと考えられる。

声門上がんの潜在的リンパ節転移は T1N0 で 8.3%、T2N0 で 25.0%、T3N0 で 23.3%、T4N0 で 16.7%との報告(J Surg Oncol 2006;93:464-467)があり、声門がんと比較して特に T2 以上でその頻度は高く、T2N0 では予防的頸部郭清が推奨される。声門上がん N0 に対して予防的頸部郭清を行った報告では、S, J1, J2, J3, P 各領域への病理的リンパ節転移陽性率は各々 6%, 18%, 18%, 9%, 1.5%であった((Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990;116:433-435)。これより郭清範囲は ND(J1-2)あるいは ND(J)が推奨される。声門上がんでは、両側頸部リンパ節転移(N2c)の頻度が T1, T2, T3, T4 で各々 0%, 4.6%, 12.0%, 19.7%(日耳鼻 1997;100:856-863)、あるいは 5.9%, 9.3%, 13.0%, 23.9%(日本頭頸部 TNM 分類資料 1989-1998)と報告されており、T2 症例でも 5-10%に両側頸部リンパ節転移を示している。これより両側に予防的頸部郭清を行うことも考慮される。

RQ2 T1-2N(+) 症例ではどの範囲で頸部郭清を行うのか。

声門がんでは患側の、声門上がんでは両側の ND(J)の郭清が推奨される。

N(+)喉頭がんに対して治療的頸部郭清を行った報告では、S, J1, J2, J3, P 各領域での頸部リンパ節転移陽性率は、声門がんでは 9%, 42%, 71%, 24%, 2%、声門上がんでは 6%, 62%, 55%, 32%, 5%であった(Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990;116:433-435)。従って声門上がん、声門がん共に郭清範囲は ND(J)が推奨される。

一方で、対側頸部の潜在的リンパ節転移率は T3-4 声門がんでも 1~2%でしかない(Ann Otol Rhinol Laryngol 1999;108:828-32)。これより声門がんでは対側の予防的郭清は必要ないと考えられる。声門上がんでは、前述の通り T2N0 症例でも両側の予防的頸部郭清が考慮されることから、T1-2N(+) 症例では健側の予防的郭清が推奨されると考えられる。

RQ3 T3-4N0 症例では頸部郭清が必要であるか。行うとすればどの範囲で行うか。

T3-4N0 では声門がん、声門上がん共に予防的頸部郭清が推奨される。

郭清範囲は声門がんでは患側の、声門上がんでは両側の ND(J1-2)または ND(J)の郭清が推奨される。

潜在的頸部リンパ節転移は、声門がんでは T3N0 症例:14.3%、T4N0 症例:36.4%であり、声門上がんでは T3N0 症例:23.3%、T4N0 症例:16.7%と局所進行がんではその頻度が高い(J Surg Oncol 2006;93:464-467)。従って T3-4N0 症例では声門上がん、声門がん共に予防的頸部郭清が推奨される。転移部位については、声門がんの潜在的リンパ節転移陽性率が J1, J2, J3, P 各領域で各々21%、29%、7%、7%であり、声門上がんでは各々18%、18%、9%、1.5%との報告がある(Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990;116:433-435)。また、79例のN0喉頭がん(声門がん、声門上がん、transglotticを含む)に対して予防的頸部郭清を行い、23例(29%)でリンパ節転移を認めたが、J3領域への転移率は9%、P領域への転移例は認めなかったとされる(Head Neck 2001;23:441-446)。対側頸部への潜在的リンパ節転移については、T3-4声門がんでは1~2%、声門上がんでは13~30%と報告されている(Ann Otol Rhinol Laryngol 1999;108:828-832)。

以上より、T3-4N0喉頭がんの予防的郭清範囲は、声門がんの場合は患側ND(J1-2)またはND(J)であり、声門上がんでは両側ND(J1-2)またはND(J)が推奨される。

#### RQ4 T3-4N(+)症例ではどの範囲で頸部郭清を行うのか。

声門がんでは患側の、声門上がんでは両側のND(J)の郭清が推奨される。

RQ2で既述の通り、N(+)喉頭がんの郭清範囲は声門がん、声門上がん共にND(J)が推奨される。一方、RQ4で既述の通り、対側頸部の潜在的リンパ節転移率はT3-4声門がんでは1~2%、声門上がんでは13~30%との報告がある(Ann Otol Rhinol Laryngol 1999;108:828-32)。

以上より、声門がんでは患側の、声門上がんでは両側のND(J)の郭清が推奨される。

#### リサーチクエストション参考文献

##### RQ1

1. 日本TNM分類委員会：日本頭頸部TNM分類資料（1989~1998年）
2. 藤井 隆、佐藤武男、吉野邦俊、稲上憲一、長原昌萬、他：大阪府成人病センターにおける喉頭癌1079例の臨床統計。日耳鼻 100：856-863, 1997
3. 宮原 裕、家根旦有、鶴田至宏、上村裕和：喉頭癌の臨床的検討。日耳鼻 105：790-798, 2002
4. Zhang B, Xu ZG, Tang PZ: Elective Neck Dissection For Laryngeal Cancer in the Clinically Negative Neck. J Surg. Oncol. 93: 464-467, 2006
5. Bocca E, Calero C, Vincentiis ID, Marullo T, Motta G, et al. : Occult Metastases in Cancer of the Larynx and Their Relationship to Clinical and Histological Aspect of the Primary Tumor: A Four-Year Multicentric Research: Laryngoscope 94: 1086-1090, 1984
6. Candela FC, Shah J, Jaques DP, Shah JP: Patterns of Cervical Node Metastases From Squamous Carcinoma of the Larynx. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 116: 433-435, 1990

##### RQ2

1. Candela FC, Shah J, Jaques DP, Shah JP: Patterns of Cervical Node Metastases From Squamous Carcinoma of the Larynx. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 116: 433-435, 1990
2. Myers EN, Fagan JJ: Management of the Neck in Cancer of the Larynx. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 108: 828-832, 1999

##### RQ3

1. Zhang B, Xu ZG, Tang PZ: Elective Neck Dissection For Laryngeal Cancer in the Clinically Negative Neck. J Surg. Oncol. 93: 464-467, 2006
2. Candela FC, Shah J, Jaques DP, Shah JP: Patterns of Cervical Node Metastases From Squamous Carcinoma of the Larynx. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 116: 433-435, 1990
3. Leon X, Quer M, Orus C, Sancho FJ, Baque S, et al. : Selective Dissection of levels II-III with Intraoperative Control of the Upper and Middle Jugular Nodes: A Therapeutic Option for the

NO Neck. Head Neck 23: 441-446, 2001

4. Myers EN, Fagan JJ: Management of the Neck in Cancer of the Larynx. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 108: 828-832, 1999

RQ4

1. Myers EN, Fagan JJ: Management of the Neck in Cancer of the Larynx. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 108: 828-832, 1999

### 【口腔がん治療の現状】

1994年頭頸部TNM分類研究資料によると、頭頸部がん全体(1335例)に対する各部位の罹患率は口腔がんが41.0%(548例)と最多であり、以下喉頭がん26.9%、下咽頭がん12.0%と続いていた。口腔がん548例の内訳では舌がんが53.6%(294例)と最多であり、以下は歯肉がん18.6%(102例)、口腔底がん13.9%(76例)、頬粘膜がん9.1%、(50例)、硬口蓋がん3.3%(18例)、口唇がん0.9%(5例)、その他0.5%(3例)であった。亜部位ごとに罹患率にはかなりの差を有し、舌・歯肉・口腔底で全体の86.1%を占めることが示された。

頭頸部がん全体に対する各部位の死亡数・割合(平成7年人口動態統計)では、頭頸部がん癌全体で6561人の死亡が認められたが、口腔がんが32.23%(2115人)と最多であった。口腔がんによる死亡者2115人の内訳は舌がん41.47%(877例)、歯肉がん37.07%(784例)、口腔底がん6.62%(140例)、硬口蓋がん2.84%(60例)、口唇がん1.51%(32例)、その他10.50%(222例)であった。口腔がんの死亡者数でも舌・歯肉・口腔底は85.16%と罹患率と同様の割合を占めていた。

罹患率、死亡数の現状から、口腔がんの主体は舌がんであり、舌・歯肉・口腔底で全体の8割5分を占めることよりガイドラインもこれらの部位を中心としたものとなると考えられた。

本邦での治療成績は、舌がんではおおむねstageⅠ:80~90%、stageⅡ:70%台、stageⅢ:40~60%、stageⅣ:30%前後である。国立がんセンター東病院における舌がん一次治療症例274例(1992~2000)の検討では、stageⅠ:85%、stageⅡ:75%、stageⅢ:62%、stageⅣ:43%であった<sup>18)</sup>。他の亜部位ごとの治療成績の報告はほとんど無く、国立がんセンターより報告された成績では全例の5年累積生存率が下歯肉がん(49症例):82%、口腔底がん(63症例):69%であった。

### 【治療法の選択】

頭頸部癌取扱い規約(改訂第3版)より、舌がんおよび舌がん以外の口腔がんにおけるT別の治療法を①放射線治療単独、②手術治療単独、③(術前、術後)放射線+手術、④三者併用、⑤放射線+化学療法、⑥その他と分類し、このうち手術主体の治療法②・③を集計した。

手術を主体とした治療法の割合は、舌がんではT1:67%、T2:55%、T3:49%、T4:33%であった。また、舌がん以外の口腔がんではT1:66%、T2:54%、T3:38%、T4:39%であった。これより、原発巣のサイズが小さいものは手術治療が中心であるが、大きくなるに連れて治療法が多様化していることが認められた。治療法が多様化していることは、現状における治療選択の難しさと治療者側の苦悩を表しているものと思われるが、マンパワー不足での治療や治療経験症例数の少ないことが、多彩な治療方針をとることに繋がっているのではないかと推測された。

### 【文献的考察】

早期の口腔がんに対する治療について、LevelⅠ/Ⅱのエビデンスを有する報告は無く、LevelⅢエビデンスとして手術療法と放射線療法とで治療成績が変わらないことが報告されている。

早期の口腔がんに対する手術治療成績は5年生存率で42~86%であり、亜部位別では頬粘膜がんが予後不良と報告されている。予後不良因子として、①断端陽性、②リンパ節転移、③浸潤性発育、が挙げられている。術後合併症としては縫合不全、軟部組織欠損、瘻孔形成、出血があり、切除範囲が広いほど、また舌後方の切除ほど生じやすいとされる。また術後の構語・咀嚼・嚥下機能は手術範囲に影響される。

放射線治療においては、現在の小線源治療はイリジウムによるアフターローディング法が主体であり、T1-2可動部舌がんの局所制御率は80~90%とされている。主たる合併症は軟部組織壊死と放射線性下顎骨壊死であり、これらの合併症は治療後6~24ヶ月以内に15~20%の患者に生じるとされている。そして5%未満の症例に対し合併症対策として手術治療が必要となる。

頸部リンパ節に対する治療では外照射か手術治療が必要である。

治療法の選択についてNCI(National Cancer Institute)、AHNS(The American Society for Head and Neck Surgery)、NCCN(National Comprehensive Cancer Network)におけるガイドラインのStage別治療

法選択では、いずれも Stage I、II の早期の口腔がんは手術療法と放射線療法が並存しており、一方 Stage III、IV の進行がんは手術が主体となる治療法を示している。

#### 【頭頸部癌学会治療ガイドライン案における口腔がん治療法】

頭頸部癌学会治療ガイドラインでは口腔がんの代表的疾患として舌がんを取り上げており、記載も舌がんに関心を合わせている。以下の記載は舌がんの治療法である。

照射線源の管理の問題などにより、組織内照射が可能な施設に限られてきており、(筆者注：2000年の時点で、全国で放射線治療の可能な病院は677施設であるが、小線源治療設備を有する施設は134病院にすぎない。実際に舌がんに対する小線源治療を行っている施設はこの数よりはるかに少ないと考えられる。)舌がんの治療は外科治療が中心となってきた。進行がんでの手術では切除範囲により自家遊離組織移植をはじめとする再建手術を要する。広範囲舌切除後は嚥下機能の保持が問題となる。

放射線治療を行う場合、組織内照射は T1、T2 症例、表在性の T3 症例に対して適応となる<sup>14,15)</sup>。セシウム針、イリジウム線源を中心とした低線量率、RALS(遠隔操作式後装填方式)を利用した高線量率に分けられる<sup>16,17)</sup>。高線量率治療は RALS 装置を使用するため術者への被爆がなく、隔離病室への入院も不要であるが、全身麻酔が必要で侵襲が少なくない。

手術において舌の切除術式は、舌部分切除術、舌可動部半側切除術、舌可動部(亜)全摘術、舌半側切除術、舌亜全摘術、舌全摘術に分類される。頸部郭清術は N0 症例に対して行う場合は患側の顎下部および上中内深頸部の郭清が基本であるが、N 陽性例に対しては転移部位に応じて郭清範囲を決定する。再建手術は一般に舌半側切除を越えると必要となる。N0 症例に対する予防的頸部郭清術の適応は一定の見解が得られていない。これは後発リンパ節転移に対する救済手術も有効であることによる<sup>18,19)</sup>。舌(亜)全摘症例では術後に高度の誤嚥を認めることがある。こうした症例に対し、遊離腹直筋皮弁のような容量のある再建材料を用いて口峽部を狭く再建すると術後機能の保持につながるとされる<sup>20,21)</sup>。

化学療法の位置付けであるが、放射線治療との同時併用、導入化学療法として用いられる。レジメンとしては白金製剤を含む単剤又は多剤併用療法が行われる。

#### 【参考文献】

22. Wildt J. et al: Clin Otolaryngol. 1989 Apr;14(2):107-13
23. Fein DA. et al: Head Neck. 1994 Jul-Aug;16(4):358-65
24. Robertson AG. et al: Clin Oncol (R Coll Radiol). 1998;10(3):155-60.
25. Hemprich A. et al: Int J Oral Maxillofac Surg. 1989;18(1):39-42.
26. Hicks WL Jr. et al: Am J Otolaryngol. 1998;19(1):24-8.
27. Spiro RH. et al: Head Neck Surg. 1986;9(1):27-31.
28. Rogers SN. et al: Head Neck. 1999;21(5):394-401.
29. Fein DA. et al: Head Neck. 1994;16(4):358-65.
30. Mazon JJ. et al: Radiother Oncol. 1991;21(1):39-47.
31. Piedbois P. et al: Radiother Oncol. 1991;21(2):100-6.
32. Pernot M. et al: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37(3):577-85.
33. Podd TJ. Et al: Br J Oral Maxillofac Surg. 1994;32(4):207-13.
34. 長谷川泰久、嶽崎俊郎：舌癌の疫学. JOHNS 2000;16:549-553.
35. Nakagawa T, Shibuya H, Yoshimoto R et al: Neck node metastasis after successful brachytherapy for early stage tongue carcinoma. Radiother Oncol 2003;68:129-135.
36. Oota S, Shibuya H, Yoshimura R et al: Brachytherapy of stage II tongue carcinoma; Prediction of local control and QOL. Radiat Oncol 2006;1:21.
37. 渋谷均、吉村亮一、大田さやか他：舌癌 I・I I 期の小線源治療とその結果. 臨床放射線 2002;47:741-749.
38. Inoue T, Inoue T, Yoshida K et al: Phase III trial of high- vs low-dose-rate interstitial radiotherapy for early mobile tongue cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:171-175.
39. 松浦一登、林隆一、海老原敏：舌扁平上皮癌一次症例(274例)の手術治療成績. 頭頸部癌 2004;30:550-557.



40. 朝蔭孝宏、岸本誠司、斎川雅久他：舌癌に関する頸部郭清術の適応と郭清範囲の標準化に関する研究。頭頸部癌 2005;31:536-540.
41. Kimata Y, Uchiyama K, Ebihara S et al: Postoperative complications and functional results after total glossectomy with microvascular reconstruction. Plast Reconstr Surg 2000;106:1028-1035.
42. 中塚貴志、波利井清紀、小野勇他：腹直筋皮弁を用いた頭頸部癌切除後の再建。日本形成外科学会誌 1986;6:964-972.

【リサーチクエスチョン】

上記の分析から、以下のリサーチクエスチョン（以下 RQ）を設定した。

- RQ1 T1-2N0 症例では頸部郭清が必要であるか。行うとすればどの範囲で行うか。
- RQ2 T3-4 症例ではどの範囲で頸部郭清をおこなうのか。
- RQ3 口腔がんで頸部郭清術後に術後照射を必要とするのか。

【リサーチクエスチョンへの回答】

RQ1 T1-2N0 症例では頸部郭清が必要であるか。行うとすればどの範囲で行うか。

原発巣の状況にて頸部郭清術の適応を決める。

口腔がんの N0 で予防的頸部郭清術を行う場合には ND(SJ1-2)が推奨される。

深部浸潤が 4mm を超えた場合は予防的頸部郭清術が予後を改善するとの報告があり (Am J Surg 1989;158:309-313)、原発巣の深部浸潤が 5mm 以上の場合は患側の ND(SJ1-2) (上頸部郭清術、supraomohyoid neck dissection, SOND)を施行すべきであるとの報告もある (ANZ J Surg 2005;75:101-105)。その他、分化度、角化度などのパラメーターを参考にすることが示されている (Laryngoscope 2002;112:1320-1323)。

T1-2 で N0 の場合でも頸部郭清術を行うと 36%に病理学的に転移陽性が認められている (Am J Surg 1999;177:90-92)。また、予防的頸部郭清で多発する微少転移が証明されることもある (Ann Surg Oncol 2004;11:213-218)。したがって T1-2 で予防的頸部郭清術を施行すると予後の改善につながるとの報告もある (Semin Surg Oncol 1989;5:327-30)。これらの中には、特に T2 症例で予防的頸部郭清術が予後を改善するとの報告 (J Otolaryngol 2001;30:283-288)や、T1 は経過観察で良いが T2 以上は予防的頸部郭清術が推奨されるとの報告もある (Laryngoscope 1999;109:1160-1164)。

N0 の場合、経過観察を行って頸部転移が発生してから頸部郭清を行う方法もあるが、予防的頸部郭清術を行って pN+であった症例と比較して予後は不良であるとの報告もある (Am J Surg 1993;166:380-383)。

郭清範囲については、N0 の口腔がんには SOND で充分でありそれ以上の郭清の利点は乏しい (Head Neck 1995;17:119-123)。口腔がんで術前に N0 または N1 と診断された場合、頸部郭清術を行っても転移部位は S, J1 領域がほとんどで J2, J3 領域は数%であることが知られている (Head Neck 2002;24:921-924)。これより、T1-2N0 症例の場合、SOND で十分である。

RQ2 T3-4 症例ではどの範囲で頸部郭清を行うのか。

拡大 SOND[ND(SJ)]や Modified radical neck dissection[ND(SJP), VNM のいずれかを温存]が推奨される。

N0 ないし N1 であっても T3-4 では郭清領域を拡大する必要がある (Am J Surg 1999;178:73-77)。T4 までを含めた検討では拡大 SOND[ND(SJ)]を推奨するとの報告がある (Head Neck 2003;25:758-762)。N2b 以上の多発転移の症例には SOND[ND(SJ1-2)]や Lateral neck dissection[ND(J)]は適応されない (Head Neck 1997;20:138-144)。N2 以上では郭清範囲を選んだ郭清術は危険であり、Modified radical neck dissection[ND(SJP), VNM のいずれかを温存するもの]が推奨される。

RQ3 NO で術後に pN+であった場合に術後照射は適応となるか。

pN+で N が多発している場合や節外浸潤があった場合は術後照射が推奨される。

予防的頸部郭清を施行して pN+の場合は術後照射が推奨される (Am J Surg 1999;177:90-92)。N が多発している場合や節外浸潤があった場合は術後照射が推奨されるが (Oral Oncol 2002;38:309-312)、術後照射を行っても再発する場合は癌の悪性度と関連する。

分担研究報告書

舌がん頸部郭清術の標準化に関する研究

分担研究者 朝蔭 孝宏 東京大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科講師

研究要旨

Stage II 舌がんに対する予防的頸部郭清術の適応、郭清範囲、意義について検討した。腫瘍の厚みが5mmを超える症例には level I-III の予防的頸部郭清術の適応があるものの、その意義は術後頸部リンパ節転移の抑制に限られた。

A. 研究目的

Stage II 舌がんに対する予防的頸部郭清術の適応と、適切な郭清範囲、および意義を明らかにすることを目的として研究を行った。

B. 研究方法

1998年から2003年の6年間に本研究参加18施設において初回治療を施行したStage II舌がん238例を対象として、治療、病理、予後につき検討した。

（倫理面への配慮）

連結不可能匿名化を行ったデータのみ取り扱ったため、特別な配慮は不要と考えた。

C. 研究結果

潜在的頸部リンパ節転移は患側の level I-III の領域に多く認められた。腫瘍の厚みが5mmを超える症例では術後頸部リンパ節転移が有意に多く認められた。また予防的頸部郭清術施行群と非施行群では術後頸部リンパ節転移の発生頻度においては予防的頸部郭清術施行群で有意に少なかったが、死因特異的生存率においては有意差を認めなかった。また腫瘍の厚みが5mmを超える症例に対して予防的頸部郭清術を施行した場合も死因特異的生存率に差を認めなかった。

D. 考察

予防的頸部郭清術の意義は術後頸部リンパ節転移の抑制に限局される。

E. 結論

腫瘍の厚みが5mmを超える症例には level I-III の予防的頸部郭清術の適応があるものの、その意義は術後頸部リンパ節転移の抑制に限ら

れた。

G. 研究発表

1. 論文発表

①朝蔭孝宏. 頸部リンパ節への対応 舌癌 NO 症例の頸部への対応. JHNS 2007;23(4): 661-664.

2. 学会発表

- ①朝蔭孝宏他. Stage II 舌癌に対する予防的頸部郭清術－厚生労働省がん研究班会議における検討－. 第45回日本癌治療学会総会 2007年10月 京都.
- ②朝蔭孝宏他. 原発不明頸部転移癌に関する臨床的検討. 第31回日本頭頸部癌学会 2007年6月 横浜.

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Daiko H, Hayashi R, Saikawa M, Sakuraba M, Yamazaki M, Miyazaki M, Ugumori T, Asai M, Oyama W, Ebihara S	Surgical management of carcinoma of the cervical esophagus	J Surg Oncol	96 巻 2 号	166-172	2007
岸本誠司	頭蓋頸椎移行部病変の症候と治療法・治療指針 頭蓋頸椎移行部病変の治療に伴う合併症 頭頸部外科から	Clinical Neuroscience	25 巻 12 号	1387-1390	2007
丹生健一	頸部郭清術における手術器具の使い分け	JOHNS	23 巻 5 号	806-809	2007
Otsuki N, Nishikawa T, Iwae S, Saito M, Mohri M, Nibu K	Retropharyngeal node metastasis from papillary thyroid carcinoma	Head Neck	29 巻 5 号	508-511	2007
千々和秀記, 坂本菊男, 梅野博仁, 中島格	頸部食道癌の臨床病理組織学的検討	耳鼻	53 巻 6 号	330-333	2007
坂本菊男, 千々和秀記, 佐藤公則, 白水英貴, 梅野博仁, 中島格	進行声門上癌の浸潤様式についての臨床病理学的検討	日気食会報	58 巻 1 号	51-58	2007
千々和秀記, 進武一郎, 坂本菊男, 梅野博仁, 中島格	前頭部・顔面皮膚悪性腫瘍リンパ節転移に対する郭清範囲についての臨床的検討	日耳鼻	110 巻 3 号	103-106	2007
西島渡	舌癌 T1・early T2 症例の治療	JOHNS	23 巻 4 号	615-617	2007
川端一嘉	Evidence に基づく下咽頭進行癌の治療戦略 上縦隔郭清の意義	日気食会報	58 巻 2 号	126	2007
Tsukahara K, Kawabata K, Mitani H, Yoshimoto S, Sugitani I, Yonekawa H, Beppu T, Fukushima H, Sasaki T	Three cases of bilateral chylothorax developing after neck dissection	Auris Nasus Larynx	34 巻 4 号	573-576	2007
吉本世一, 川端一嘉, 三谷浩樹, 米川博之, 別府武, 福島啓文, 佐々木徹, 新橋渉, 酒井昭博, 塚原清彰, 折田頼尚, 吉田昌史	当科での頸部郭清術における手術手技教育	頭頸部外科	17 巻 2 号	187-192	2007
杉谷巖, 川端一嘉	頸部から郭清し得る気管前傍リンパ節の範囲－甲状腺癌取扱い規約における上縦隔リンパ節の定義の問題点	内分泌外科	24 巻 3 号	147-150	2007