

# 下咽頭癌に対する喉頭機能温存手術の開発と展望

国立がん研究センター東病院 林 隆一

## Key Takeaways (重要ポイント)

- ✓ 喉頭機能温存手術の適応拡大には早期発見・早期治療が必要であり、消化器科と耳鼻咽喉科・頭頸部外科との緊密な診療体制の構築が求められる
- ✓ AIを活用した診断や経口的手術、ロボット支援下手術、イルミノックス治療など新規技術の積極的な開発と臨床導入
- ✓ 従来行われてきた喉頭機能温存手術の後進への伝承

## 本文

### I. 下咽頭癌に対する喉頭機能温存手術の開発の歴史

1980年以降遊離自家組織移植の導入により、有茎筋（皮）弁が中心であった再建手術はその自由度が飛躍的に向上し、また一期的再建が可能となったことから手術侵襲は大幅に軽減された。進行癌切除例においても適切な再建手術を行うことで術後の機能保持が可能となり、下咽頭癌に対しても自家遊離組織移植導入当初より喉頭機能温存手術の開発が進められた。当院では1982年より下咽頭癌に対する喉頭機能温存手術を開始したが、初期の段階では一側の梨状陥凹および後壁を切除する症例で喉頭の切除を伴わないものを対象としていたが、その局所制御、喉頭温存は良好な成績であり、1997年以降一側の被裂喉頭蓋ヒダを切除するもの（ただし輪状軟骨の前後径は保持する）まで適応を拡大した。

2000年以降狭帯領域内視鏡（NBI内視鏡）や拡大内視鏡をはじめとする光学技術の進歩や頭頸部癌発生のハイリスク群の抽出による表在性腫瘍病変の検出が可能となった。このような早期の病変に対する低侵襲・機能温存治療として、初期には消化器内視鏡の手技である内視鏡的粘膜切除（EMR）、内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）が中心であったが、その後、それらの手技に加え内視鏡的咽喉頭手術（ELPS）、経口腔的ビデオ喉頭鏡下手術（TOVS）という耳鼻咽喉科領域での手術手技の開発がなされ、経口的手術として現在では広く普及している。

### II. 喉頭機能温存手術の現状

日本頭頸部癌学会による全国登録2017年初診症例の報告書によると、12535例のうち下咽頭は2697例（21.5%）である。外科治療の内訳も調査されており、その結果では2697例中約半数の1386例に外科治療が行われていた。喉頭温存の術式は667例（48%）に対しては行われており、94%が経口的手術ないしは内視鏡による切除術（TOS）である。

喉頭温存手術の術式別の内訳を年次別に見てみると喉頭温存手術に占める経口的手術の割合は近年増加傾向にある一方、再建手術を要するような外切開手術（PP）は実施されているものの漸減傾向にある。これは、内科的治療の普及や経口的手術の適応拡大と技術進歩などの要因が影響していると考えられる（図1）。

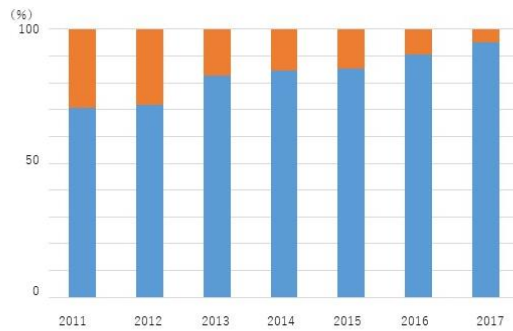


図1 経口的手術・内視鏡切除 (TOS) と喉頭温存手術 (PP) の年次推移

### III. 喉頭機能温存手術の治療成績

#### 1) 頸部外切開による喉頭機能温存手術

1992年から2009年までに国立がん研究センター東病院で実施した喉頭温存・下咽頭部分切除99例であり、そのうち91例は初回治療として行われていた。99例中60例に対して遊離組織移植再建（遊離空腸39例、前腕皮弁21例）、39例には一次縫合が行われていた。5年全生存率は66.9%、5年喉頭機能温存生存率は57.5%であった（図2）。照射の既往あり、ないしは救済手術として喉頭温存手術が行われた8例中、喉頭機能が温存可能であったものは3例のみであったが、全体では99例中80例（80.8%）に喉頭温存が可能であり下咽頭癌に対する機能温存治療として有用な選択肢である。

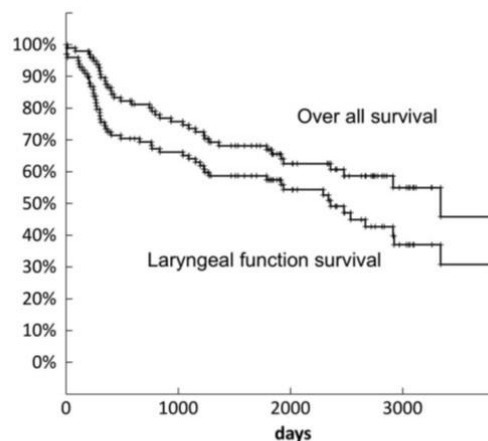


図2 全生存率および喉頭機能温存生存曲線

#### 2) 経口的切除の安全性・有効性の検証

経口的手術の安全性・有効性を多施設で検証すること、および頭頸部表在癌の臨床病理学的解析を行うことを目的に「頭頸部表在癌全国登録調査」を実施した。27施設より599例（700病変）が登録された。解析対象となった568例における3年全生存割合は88.1%と良好であった。総治療数777回のうち有害事象を12.7%に認め、生命に関わる有害事象を0.5%に認めたが、治療関連死はなく低侵襲で安全な手術であることが示された。

### IV. イルミノックス治療

アキラルックス®（一般名：セツキシマブ サロカロタンナトリウム）点滴静注とレーザー光照射による治療で、米国国立癌研究所で開発された新しい癌の治療方法である。アキラルックス®は、キメラ型抗ヒ

ト上皮成長因子受容体 (EGFR) モノクローナル抗体 (IgG1) であるセツキシマブと光感受性物質である色素 IR700 を結合させた抗体-光感受性物質複合体である。BioBlade レーザシステムからの 690nm の光を照射することによって色素が活性化し、複合体が結合した細胞にのみ迅速かつ選択的な殺細胞作用を誘導させることができるとされている(図 3)。2020 年 12 月に切除不能局所進行又は局所再発の頭頸部癌に対して条件付で保険承認がなされた。今後、咽頭領域の早期病変に用いることが可能となれば機能温存治療として期待できると考えている。

## V. 今後の課題と展望

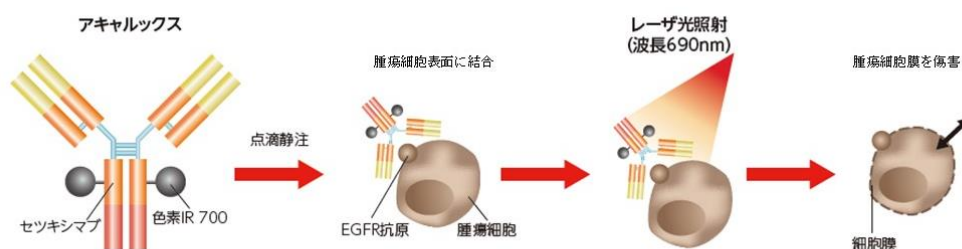


図3 アキラルックス作用機序のシエーマ

経口的手術は下咽頭癌に対する喉頭機能温存手術として広く実施されている。喉頭機能温存手術の適応拡大には早期発見・早期治療が必要であることは言うまでもないが、今後、消化器科医による咽頭癌スクリーニングにより咽頭の早期腫瘍病変の治療機会はさらに増えると考えられ、より緊密な診療連携体制の構築が求められる。

人工知能を用いた内視鏡的診断システムの開発やロボット支援下手術の導入など、様々な医療機器開発も早期発見と低侵襲・機能温存手術の普及に寄与するものと期待される。イルミノックス治療は「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」が適応となっているが、表在性腫瘍など咽喉頭領域の早期の腫瘍に対して有用な治療法の一つとして活用できると考えている。今後、支援機器の開発また適応拡大のための臨床試験の実施など克服すべき課題は多いが、EGFR は頭頸部扁平上皮癌に高頻度に発現していることから有望な機能温存治療の一つとして期待される。

一方、頸部外切開を伴う喉頭機能温存手術の適応は限定的となりつつあるが、再発甲状腺癌に対する手術にも応用しうる手技である。適応となる患者が存在するのは事実であり、その手技をどのように伝えていくか今後の課題である。