

「咽喉頭癌の経口的手術と反回神経の再生医療」

防衛医科大学校 耳鼻咽喉科学講座 塩谷彰浩

Key Takeaways (重要ポイント)

- ✓ 頸部外切開や気管切開が不要な咽喉頭癌に対する低侵襲手術として、経口的咽喉頭部分切除術：TOVS (Transoral Videolaryngoscopic Surgery)を新規に開発した。
- ✓ TOVSの治療成績、術後機能は良好で、頭頸部癌診療ガイドラインに収載され、早期下咽頭癌の標準治療になった。
- ✓ 反回神経麻痺における声帯再運動化を目指した、遺伝子治療・分子治療開発のための研究を行い、過誤神経支配等の神経学的問題解決の糸口がつかめた。

「喉頭機能の温存と再生」の観点から研究を行った。喉頭機能の温存に関しては、頸部外切開や気管切開が不要な咽喉頭癌に対する経口的咽喉頭部分切除術 TOVS (Transoral Videolaryngoscopic Surgery) を新規術式として開発するとともに、その有用性を検証する研究を行い、喉頭機能の再生に関しては、反回神経麻痺において麻痺した運動神経機能を再生させ、声帯運動回復を目指した遺伝子治療・分子治療の開発の研究を行ってきた。ここでは、これらの概要について報告する。

咽喉頭癌の経口的手術

TOVSの開発

従来の下咽頭癌に対する喉頭機能温存手術は、気管切開の後、頸部外切開によるアプローチで下咽頭に達して腫瘍を切除するもので、咽頭欠損部は場合により再建も必要であった。このように侵襲が大きい手術であるにもかかわらず、術後の嚥下機能等は満足できるものとは言えなかった。

この問題を解決するため、頸部外切開や気管切開を要さず経口的に腫瘍の一塊切除ができるように、拡張型喉頭鏡、喉頭硬性内視鏡、細径腹腔鏡手術用の電気メスや鉗子を組み合わせた新たな手術環境を開発し、2004年から声門上癌、下咽頭癌の早期病変を対象として経口的咽喉頭部分切除術を開始した。そしてこの手術を TOVS (Transoral Videolaryngoscopic Surgery) (図1) と名付けた。

TOVSの外観とイメージ

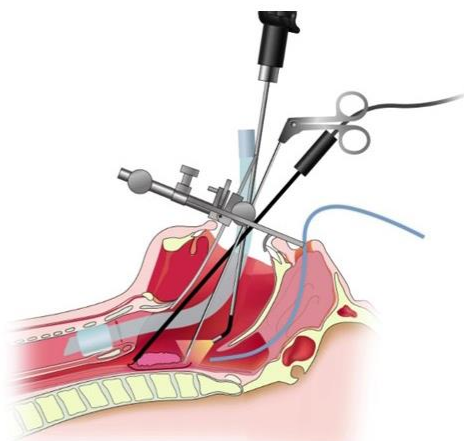


図1 TOVSの外観(左)と概念図(右) 術者と助手の2名で行う経口的内視鏡手術である。

TOVS の適応は中下咽頭癌、声門上癌で Tis, T1, T2 一部の T3 病変および(化学)放射線治療後の rT1, 一部の rT2 病変が含まれる。

治療成績・術後機能

初回治療として TOVS を施行した合計 192 例の解析を行った。各疾患の初回治療例における 5 年粗生存率、疾患特異的生存率、喉頭温存率は p16 陽性中咽頭癌 (83.9%、87.6%、100%)、p16 陰性中咽頭癌(76.8%、85.7%、100%)、下咽頭癌 (86.4%、92.4%、94.3%)、声門上癌 (80.0%、95.0%、94.7%) で、TOVS の初回治療後の長期治療成績は良好であった。(化学)放射線治療後の救済手術についても、5 年粗生存率、疾患特異的生存率、喉頭温存率は 85.7%、85.7%、78.0%と良好であった。

術後機能成績は、術後嚥下機能を Functional Outcome Swallowing Scale (FOSS)を用いて評価したところ、FOSS stage は約 96%の症例でほぼ正常または代償されている状態の 0、1 および 2 で、胃瘻の適応となった症例は 1 例のみであった。術後音声機能についても満足できるものであった。

TOVS は、早期下咽頭癌の診療ガイドラインに記載され、標準治療になった。

付随研究

上記の他、経口的手術に関する付随研究として、経口的手術の全国症例登録研究、腫瘍深達度やセンチネルリンパ節生検による選択的頸部郭清の適応決定に関する研究、腫瘍溶解性センダイウイルスを用いた頭頸部癌への新規治療法の開発に関する研究等を行ったが、紙面の都合上割愛する。

反回神経の再生医療

背景と解決すべき問題点

現在行われている片側反回神経麻痺に対する治療は、声帯位を静的に矯正する手術が中心であり、これのみでは満足な結果が得られない症例もある。両側麻痺においては自然気道と音声の両立は困難である。唯一、動的回復を目的としている神経縫合や移植等の神経支配回復手術は、声帯運動回復の点では、ほとんど無効であるために普及していない。したがって、今後新しい反回神経麻痺治療の開発にあたっては、反回神経麻痺を運動神経麻痺として神経学的にとらえて、声帯運動の回復を目指す研究が必要である。

声帯運動回復のために解決すべき問題点 (図 2) として、神経損傷に伴う、

- 1) 疑核にける運動神経細胞死
- 2) 神経損傷部位の神経線維や運動終板の変性や再生不良
- 3) 喉頭筋の萎縮

がある。さらに、反回神経をうまく再生させても、非選択的神経再生が生じてしまうと、

- 4) 神経再生後の過誤神経支配

により、本来支配すべきでない神経細胞が別の喉頭筋を支配することとなる。その結果、神経支配が再確立されても合目的運動機能が回復しないという問題が生じる。

このような神経学的問題を解決するため、遺伝子治療・分子治療の有用性に注目し、ラット反回神経損傷モデルを用いた研究を行ってきた。以下にその具体的内容を示す。

声帯運動回復のために解決すべき神経学的問題点

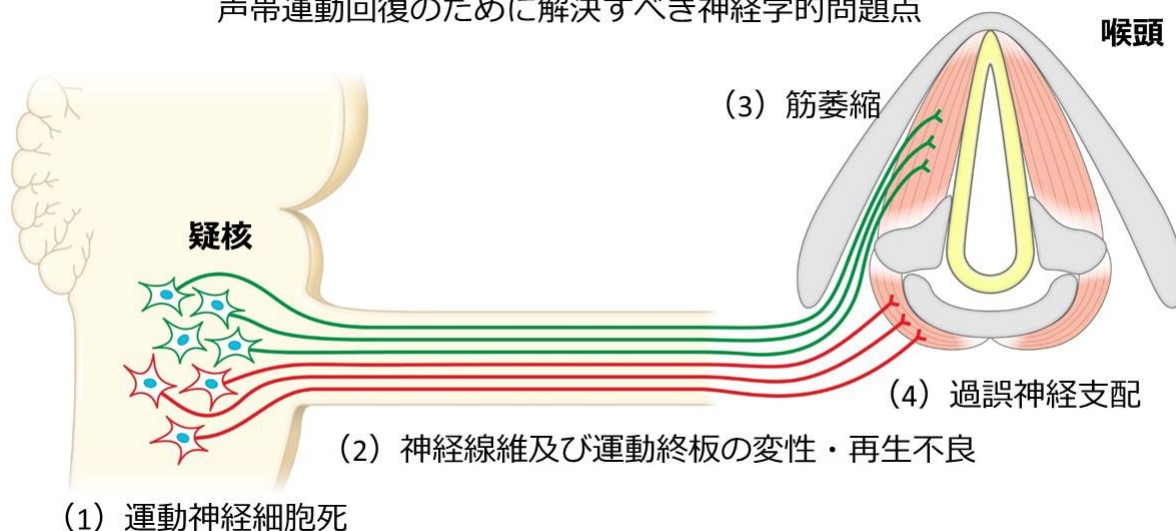


図2 声帯運動回復のために解決すべき神経学的問題点

喉頭筋萎縮、神経線維・運動終板変性に対する遺伝子治療

脱神経に伴う筋萎縮防止、神経線維・運動終板再生促進を目的として、反回神経切断直後にラット喉頭筋（甲状披裂筋）に、筋細胞、神経細胞の両者に対して強力な栄養作用を持つ IGF-I 遺伝子を導入した。遺伝子導入法には骨格筋細胞特異的な actin-promotor と共に IGF-I 遺伝子を含む formulated plasmid を用いた。その結果、遺伝子導入後4週の時点で、治療群とコントロール群の治療効果比較では、筋線維径は有意に増大し、筋萎縮改善の所見を示し、また、神経線維の再生度や運動終板の組織学的保存度が有意に改善した。これらの所見は IGF-I 遺伝子治療が、喉頭筋萎縮防止や神経線維・運動終板再生促進において有用性があることを示すものであった。

疑核における運動神経細胞死に対する遺伝子治療

疑核における脱神経に伴う運動神経細胞死の抑制を目的に、運動神経細胞に対して強力な栄養作用を持つ、GDNF 遺伝子を疑核運動神経細胞に導入した。まず、ラット迷走神経を頸静脈孔レベルで抜去し疑核運動神経細胞死誘発モデルを作成し、頸静脈孔から adenovirus ベクターを用いて、疑核運動神経細胞に選択的に GDNF 遺伝子導入を行った。遺伝子導入後2週、4週の時点で、コントロール群に比べ疑核運動細胞死が有意に抑制された。また、GDNF 遺伝子導入群では神経障害時に誘導される NOS (nitric oxide synthase) の発現も抑えられ、神経損傷後速やかに減弱する ChAT (choline acetyltransferase) 活性が保存された。さらに BDNF 遺伝子を GDNF 遺伝子とともに同時導入を行なうと、コントロール群はもちろんのこと、GDNF 遺伝子単独導入と比べても、疑核運動細胞死が有意に抑制された。これらの所見は神経切断に伴う疑核での運動神経細胞死を GDNF 遺伝子治療、あるいは BDNF 遺伝子治療により抑制し、神経再生を促進させ得ることを示すものであった。

過誤神経支配解決のための分子治療

過誤神経支配を抑制し、機能回復を促進する新しい治療法の開発を目的として、1) DDS の一つとなりうる神経再生誘導チューブ (Nerbridge®) (PGA-コラーゲンチューブ) の神経再生効果を検討し、2) 感覚神経再生を担う NGF-TrkA pathway に作用しこれを阻害する TrkA 阻害薬を PGA-コラーゲンチューブを足場として使用した場合の神経再生への影響と機能改善効果、過誤再生改善効果を検討した。神

経端々吻合群と比較して神経再生チューブ単独架橋群（チューブ単独架橋群）では、有髄神経再生促進効果、喉頭筋萎縮予防効果、吻合部の肉芽予防効果は認められたが、機能回復には至らなかった。TrkA 阻害剤を浸透させた神経再生チューブの架橋群（TrkAi 治療群）では、単独架橋群と比較して、声帯運動機能改善効果（回復率 43.8% vs. 6.7%）を認め、逆向性標識法では、TrkAi 治療群は単独架橋群と比較して反回神経の感覚中枢である迷走神経節の標識細胞数の減少と運動中枢である疑核の標識細胞の分布の変化をみとめた。神経再生チューブは切断創部において神経再生を促進する足場となり、TrkA 阻害剤を併用することで、チューブ内で感覚神経再生を阻害し、運動神経が再生しやすい環境が創出され、感覚神経と運動神経間の過誤再生を抑制し、声帯運動の改善に寄与したものと考えられた。

NGF 阻害剤や Trk 阻害剤は既に上市されていることから、TrkA 阻害剤が開発され、本治療法が臨床応用される日も近いと考えられる。