

下咽頭頸部食道癌治療上の問題点

京都府立医科大学耳鼻咽喉科

村上 泰

頸部食道癌(下咽頭癌を含める)の治療における問題点をまとめて報告した。粘膜下リンパ流の方向特異性によって、初発領域別に進展方向に差があり、特に粘膜下不可視病変の進展度が異なっていることを念頭において、切除範囲を決める必要がある。頸部リンパ節への転移頻度が高いことから両側頸部郭清術の必要性を強調した。術後照射および維持化学療法の必要性について述べた。

Key words: carcinoma, hypopharynx, cervical esophagus, safety margin, submucosal invasion, neck metastasis

下咽頭頸部食道癌の5年生存率は相変わらず25~30%と低迷を続けている。予後不良の原因を過去15年間の自験例330症例から分析すると、

- (1) 局所再発がまだ起こりうる。
- (2) リンパ節転移が高頻度
- (3) 遠隔(肺)転移が高頻度
- (4) skip lesion が高頻度
- (5) double lesion が高頻度

などが挙げられる。

初診時すでにstage 3以上の進行癌が圧倒的多数を占めることに主たる原因があることは事実であるが、局所的にresectableであり、手術時に遠隔転移を認めない症例、したがって理論的には根治可能と思われるものでも成績が悪いことをまず認識する必要がある。すくなくともこれらに対しては、何らかの工夫によって成績改善の余地が残されていると考えられるからである。新薬を含む新しい治療法の開発が望まれるが、cisplatinumも喧伝されたほどには伝家の宝刀たりえなかった現時点では、現存する治療法を駆使して成績改善を図る以外に手はない。諸施設での臨床成績を集積分析し、基礎腫瘍学的新知見を採り入れて最善策を練ることになる。そこでここでは下咽頭頸部食道癌治療に必須の問題点のいくつかについて現在明らかになっていることを述べる。

1. 切除郭清範囲

1) Safety margin

下咽頭頸部食道癌には梨状陥凹型(pyriform sinus carcinoma; PSC)、後壁型(posterior wall carcinoma; PWC)および輪状後部型(postcricoid carcinoma; PCC)の3つの型があり、それら3領域の粘膜下リンパ流の方向特異性に伴って進行方向に差がある¹⁾(Fig. 1)。

PSCおよびPWCは口側へ進展する特徴があり、粘膜下不可視病変が中咽頭まで達していることが多く(Fig. 2, 3)、画像診断でも手術時肉眼所見でもはっきりしないために、これを取り残して断端局所再発を来す恐れがある。粘膜下リンパ流は上向して口蓋扁桃下局から管腔外へ出ることを考慮すると、ここを切除上限と定めるべきであって、腫瘍上限からのsafety marginを何cmにするか議論することはナンセンスである。一方、横方向のリンパ流は乏しいから、症例を厳選すれば喉頭を保存しうる可能性がある。

また、肛門側へのリンパ流は乏しいから、safety marginを2cmとすればまず安全である。

これに対してPCCでは、横方向のリンパ流が主で早期に全周性となり嚥下障害を来すことが知られている(Fig. 4)から、喉頭保存は全例に不可である。また、PSCやPWCとは逆に肛門側への粘膜下リンパ流は10cmにも達することがイヌの実験で確認されていて、ただちにヒトに換言できないにせよ、これがskip lesionの原因であろうと推察され、臨床知見とも合致する。そこでPCCおよびPh-Ceでは肛門側での

*第18回卒後教育セミナー・頸部食道癌
<1991年4月17日受理>別刷請求先:村上 泰
〒602 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465
京都府立医科大学耳鼻咽喉科

Fig. 1 Schematic illustration of directional preponderance of submucosal lymphatic drainage in each region of hypopharynx and cervical esophagus.

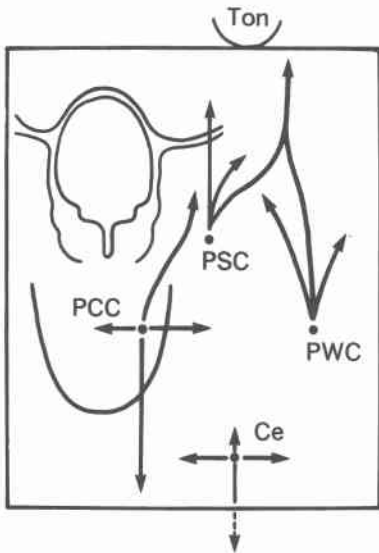


Fig. 2 Most of pyriform sinus carcinoma extends superiorly toward the oropharynx at the base of palatine tonsil.

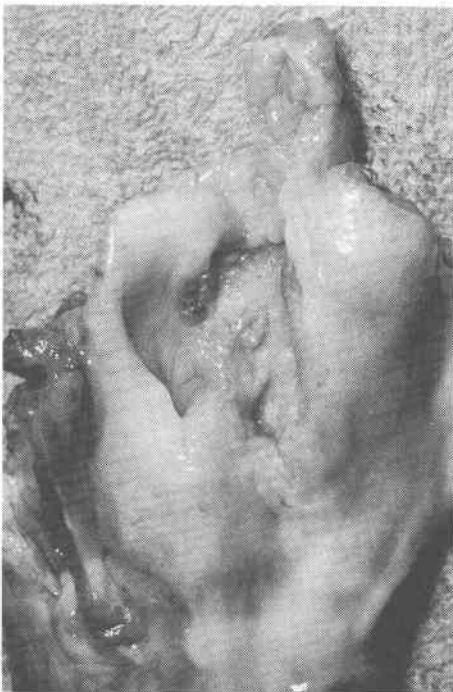


Fig. 3 Submucosal invasion seen in superior margin of this extirpated specimen extends as long as 22mm.

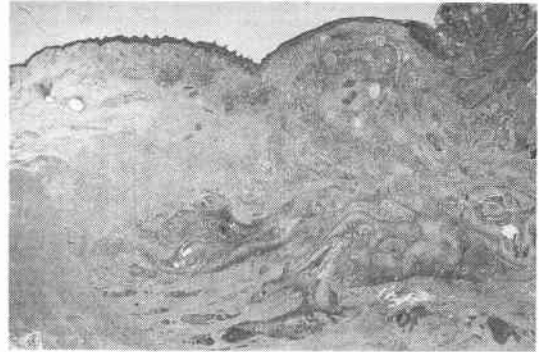
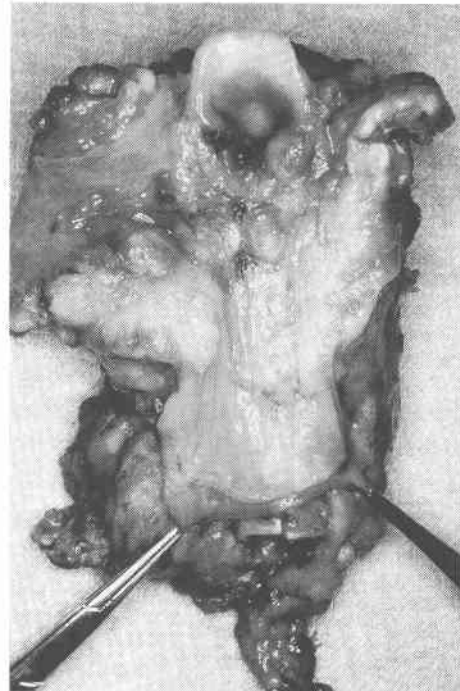


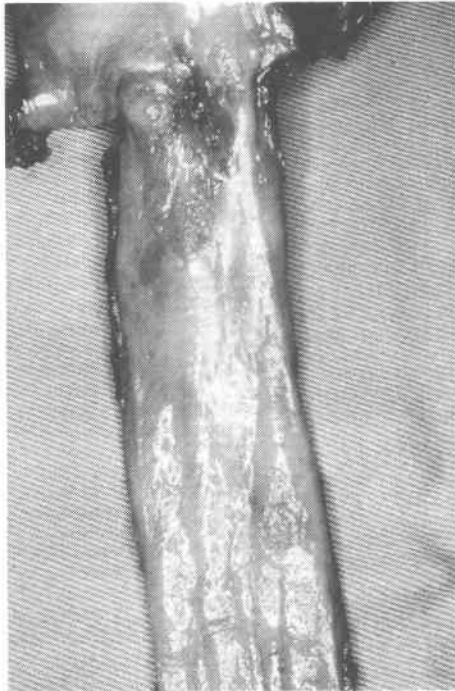
Fig. 4 Postcricoid carcinoma tends to invade circumferentially in the cavity.



safety margin が問題である。切除下限を Th2レベルとし縦隔中心の術後照射で対処しようとする方法と、食道全切除がよいとする2つの意見がある。全周性となるために術前ファイバー下のルゴール検査が困難であることも大いに問題であるが、skip だけでなく多領域発癌の可能性をも考慮すると、できれば全切除が better であろう (Fig. 5).

2) リンパ節郭清

Fig. 5 Carcinomas in the postcricoid and/or cervical esophagus may extend inferiorly far down to the esophagus as a skip lesion.



ここでは頸部リンパ節の取扱いについて述べる。1990年食道疾患研究会アンケート調査²⁾によると、Iu以下の症例での頸部リンパ節転移率は縦隔に比較すると低い。しかしEaでも頸部転移があることに留意せねばならず、5年生存率でも頸部郭清を行ったものの成績が有意に優れ、頸部転移のなかったものの成績が有意に良い。これはIu以下の症例でも両側頸部郭清の適応があることを示すデータである。PhおよびPh-Ceでは、T分類および組織分化度にもよるが、頸部転移頻度ははるかに高い³⁾ (Table 1~5)。Table 6に示すように領域別に頻度の差はあっても、頸部のどのリンパ節にも転移しうるし、患側のはっきりしたPSCの高分化型T2以外は両側転移の危険性が大きい (Table

Table 1 Incidence of histologically proven metastatic node in patients with hypopharyngeal carcinoma of different sites of origin

	Ipsilateral neck	Contralateral neck
PSC (n=48)	35/48=73%	14/48=29%
PWC (n=10)	6/10=60%	3/10=30%
PCC (n= 6)	4/ 6=67%	6/ 4=67%
CE (n= 5)	4/ 5=80%	3/ 5=60%
Total (n=69)	49/68=71%	24/69=35%

Table 2 Incidence of histologically proven metastatic node in different T classifications

	Ipsilateral neck	Contralateral neck
T ₂ (n=19)	12/19= 63%	2/19= 11%
T ₃ (n=41)	28/41= 68%	13/41= 32%
T ₄ (n= 9)	9/ 9=100%	9/ 9=100%
Total (n=69)	49/69= 71%	24/69= 35%

Table 3 Incidence of histologically proven metastatic node in different N classifications

	Ipsilateral neck	Contralateral neck
N ₀ (n=14)	3/14=21%	2/14=14%
N ₁ (n=32)	26/32=81%	6/32=19%
N ₂ (n=23)	20/23=87%	16/23=70%
Total (n=69)	49/69=71%	24/69=35%

5)ことからみて、ほとんど全例で両側根治的頸部郭清が必要である。ただし両側内頸静脈の同時結紮は危険であるから、一側ではこれを保存する。このような症例で縦隔リンパ節転移頻度を示したデータはないが、危険であろうことは当然予想されるから、郭清しないとするば術後照射は必須である。口側での再発の原因の1つに咽後リンパ節転移がある。画像診断しやすいところであるから、かならず読影するよう習慣とすべきである。画像診断の進歩で術前N分類とPNに差がなくなることを期待したいが、現状では術前N(-)と診断されていてPN(+)であるものがまだ多い。

Table 4 Incidence of histologically proven metastatic node in each histological differentiation

	Ipsilateral neck	Contralateral neck
Well Differentiated (n=23)	12/23=52%	7/23=30%
Moderately Differentiated (n=38)	32/38=84%	13/38=34%
Poorly Differentiated (n= 8)	5/ 8=63%	4/ 8=50%
Total (n=69)	49/69=71%	24/69=35%

Table 5 Incidence of histologically proven metastatic node in different combinations of histological differentiation and T classification

			Ipsilateral neck	Contralateral neck
Well (n=23)		T ₂ (n= 6)	2/ 6= 33%	0/ 6= 0%
		T ₃ (n=15)	10/15= 67%	2/15= 13%
		T ₄ (n= 2)	2/ 2=100%	2/ 2=100%
Moderately (n=38)		T ₂ (n= 9)	8/ 9= 89%	2/ 9= 22%
		T ₃ (n=24)	17/24= 71%	10/24= 45%
		T ₄ (n= 5)	5/ 5=100%	5/ 5=100%
Poorly (n= 8)		T ₂ (n= 4)	2/ 4= 50%	1/ 4= 25%
		T ₃ (n= 2)	1/ 2= 50%	1/ 2= 50%
		T ₄ (n= 2)	2/ 2=100%	2/ 2=100%

Table 6 Incidence of histologically proven metastatic node in each region of the neck

superior jugular	≧	middle jugular	>	inferior jugular
> paratracheal > supraclavicular ≡ accessory ≡ submental ≡ submandibular ≡ retropharyngeal				

Fig. 6 Labeling index of S-phase cell may be an indicator for the extent of submucosal invasion.

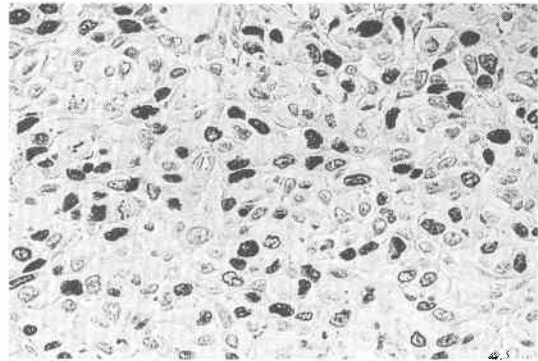
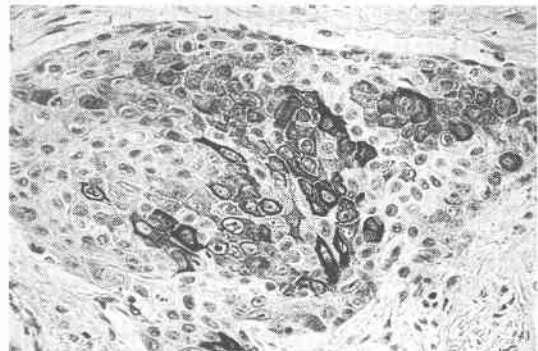


Fig. 7 Immunohistological demonstration of heterogenous expression of cytokeratin No. 13 may indicate various responsibility of each cell to radiotherapy and/or chemotherapy.



2. 基礎腫瘍学の臨床応用

1) S 期細胞指数と粘膜下進展度

下咽頭癌の生検組織を BrdU 加培養液中で 1 時間処理してから固定包埋し、薄切片として抗 BrdU モノクローナル抗体を用いる ABC 法で染色 (Fig. 6) して S 期細胞指数を求めると、口側粘膜下進展度と S 期細胞指数とが正の相関を示すことが報告⁴⁾されている。切除範囲決定に際しての一因子とすべきことが明らかになっている。

2) 核 DNA Ploidy Pattern と予後

DNA ploidy と S 期細胞指数とは正の相関を示さず、分化度とも著しい関係がないことがいわれているが、5 年生存率は aneuploid のものが低い。まだ文献的記載はないが著者の教室での成績には明かな差が出ている。

3) 分化度と糖蛋白発現性の Heterogeneity

低分化扁平上皮癌では全細胞で CK-19 が強陽性であり、CK-13 および 1 は陰性である。中分化型では CK-19 と 13 が陽性となるが heterogenous (Fig. 7) であり、低分化な細胞群で 19 が、高分化な細胞群で 13 が陽性になる。高分化型では CK-19 は陰性で、13 と 1 が陽性となるが heterogenous で、角化の強い細胞群で 1 が陽

性になる⁵⁾。この heterogeneity と照射化学療法に対する反応性のバラツキとが関係するものと考えられるが、まとまった報告はまだない。

4) 悪性度と治療方針

これらの他に悪性度の客観的評価に適切と思われる因子は多い。増殖促進因子、抑制因子、細胞間物質などを含めた転移関連因子などについてまだほとんど不明で、今後の研究の発展が待たれる。

3. 有茎弁による再建手術

切除術式に対応して、色々な再建法がある。下咽頭頸部食道癌では咽頭喉頭頸部食道切除が基本術式で、その欠損修復は遊離空腸によることが多い。何らかの理由で腹部臓器を利用できない場合に有茎大胸筋皮弁や広背筋皮弁が用いられる。その基本術式についての詳細は既に別紙⁶⁾に報告したのでここでは省略する。条件の悪い再建では食道皮膚瘻の発生頻度が高い。前胸壁を用いるこれらの有茎皮弁(小さなDP皮弁)や有茎筋弁(大胸筋弁)はその修復にきわめて有効である。その方法についての詳細は既に別紙⁷⁾に報告した。

4. まとめ

以上を要約すると

1) 梨状陥凹型および後壁型下咽頭癌(頸部食道癌がこれらの領域に進展した場合も同様に考えてよい)では中咽頭へ向かう粘膜下不可視病変が予測よりも広範囲に存在する可能性を考慮して、切除上限を口蓋扁桃下極とし、症例によってはこれも含めて切除するのが安全である。上限を念頭においた咽頭頸部食道切除が基本術式である。

2) 輪状後部型下咽頭癌および頸部食道癌では skip lesion および多中心性発癌を念頭において食道全長の精査が必須である。早期に全周型となってファイバースコープでの精査が不可能なものがあり、その場合には術中検査が必要になる。異時重複癌の頻度が比較的高い(15~20%)ことを考慮すると、食道全切除が基

本術式となる。

3) 頸部リンパ節転移頻度は著しく高いから、高分化型T1-2を除いて全例に両側頸部郭清が必要である。その場合一側の内頸静脈を保存して頭蓋内圧異常亢進を予防する。

4) 術後照射は必須で、照射野は梨状陥凹型および後壁型下咽頭癌では中咽頭を中心にしてルビエールリンパ節群も含める。輪状後部型下咽頭癌および頸部食道癌では縦隔を中心にして鎖骨窩リンパ節群を含める。

5) 遠隔転移頻度が高いことを考慮して術後の維持化学療法を計画的に行う。

文 献

- 1) 猪狩武詔：下咽頭癌の頸部リンパ節転移に関する基礎的並びに臨床的研究。日耳鼻会報 89：627-640, 1986
- 2) 食道疾患研究会：第44回食道疾患研究会アンケート調査。リンパ節郭清範囲による転移の実態と治療成績。食道疾患研究会, 1990
- 3) Murakami Y, Ikari T, Haraguchi S et al: A rationale for bilateral neck dissection in hypopharyngeal cancer surgery. A histological analysis of metastatic nodes in the neck. Keio J Med 36: 399-406, 1987
- 4) 村上 泰, 安田範夫, 村上匡孝ほか：下咽頭癌の増殖指数と粘膜下進展度。日耳鼻会報 93: 71-79, 1990
- 5) 村上 泰, 安田範夫, 斉藤裕子ほか：下咽頭癌および前癌病変のサイトケラチン発現性に関する免疫組織化学的研究。日耳鼻会報 94: 183-191, 1991
- 6) 村上 泰：有茎筋皮弁による頸部食道再建手術。外科Mook(増刊)1: 1-11, 1982
- 7) Murakami Y, Ikari T, Haraguchi S et al: Repair of salivary fistula after reconstruction of pharyngoesophagus. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 114: 770-774, 1988

Some Discussions on Treatment of Carcinomas in the Hypopharynx and Cervical Esophagus

Yasushi Murakami

Department of Otolaryngology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Problems in the treatment of carcinomas in the hypopharynx and cervical esophagus were discussed. For complete resection of carcinomas, safety margins should be decided by careful consideration of the extent of submucosal invasion that varies primarily because of differences in directional preponderance of submucosal lymphatic drainage in each region. Bilateral neck dissection should be performed because of the high incidence of metastasis to regional nodes. Postoperative irradiation and maintenance chemotherapy were stressed as indispensable.

Reprint requests: Yasushi Murakami Department of Otolaryngology, Kyoto Prefectural University of Medicine
465 Kajii-machi, Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyoku, Kyoto, 620 JAPAN