

内 容 要 旨 目 次

主 論 文

Clinicopathological Features and Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Cancer of the Pharynx

(咽頭表在癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術における臨床病理学的特徴と治療成績)

安部 真、岩室雅也、河原祥朗、神崎洋光、川野誠司、田中健大、津村宗近、
牧野琢丸、野田洋平、丸中秀格、西崎和則、岡田裕之

ACTA MEDICA OKAYAMA (掲載予定)

主論文

Clinicopathological Features and Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Cancer of the Pharynx

(咽頭表在癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術における臨床病理学的特徴と治療成績)

【緒言】

近年咽頭癌が増加しているが、内視鏡画像技術の発展により、咽頭表在癌として診断される患者も増加している。咽頭表在癌に対しては低侵襲手術である内視鏡的粘膜切除術(EMR)、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)や内視鏡的咽頭喉頭手術(ELPS)といった経口的切除が、外科手術や放射線療法に代わって施行されてきている。本邦において、ESDは多くの施設で、食道、胃、大腸の腫瘍に対して施行されてきており、咽頭腫瘍に対するESDを施行する施設も増加しているが、咽頭表在癌は比較的稀な疾患であることから、咽頭ESDに関する安全性や有効性の報告は少ない。本研究では、当院における咽頭腫瘍に対するESDの安全性、有効性を後方視的に解析検討した。

【対象と方法】

対象患者

2006年9月から2017年2月の間に、当院において咽頭ESDにより切除された59症例70病変の中下咽頭表在癌を対象とした。ESD施行前に咽頭食道胃十二指腸内視鏡検査および頸部超音波検査もしくはCT検査が施行される。ESDは病変が高度異形成もしくは、リンパ節転移および筋層浸潤を認めない中下咽頭扁平上皮癌の患者に対する治療選択肢の一つとして施行された。本研究は岡山大学生命倫理審査委員会において承認(登録番号1804-012)され、ヘルシンキ宣言に基づいて施行された。

ESD手技

咽頭ESDは消化管ESDに熟練した2名の内視鏡医によって施行された。患者は仰臥位で挿管され、全身麻酔下に処置を行った。まず耳鼻咽喉科医が直達喉頭鏡を用いて喉頭展開を行った。その後内視鏡医が先端フード(F-030; Top, Tokyo, Japan)を装着したQ260Jスコープ(Olympus, Tokyo, Japan)を挿入し、腫瘍の位置と操作性が確認された。腫瘍の広がりルゴール染色により確認され、Dual knife(KD650; Olympus)を用いて全周性にマーキングをされた。粘膜下局注液にはインジゴカルミン加グリセオールが用いられた。続いて粘膜切開がDual knifeを用いて行われ、粘膜下層の剥離はDual knifeもしくはMucosectom(Pentax Medical, Tokyo, Japan)を用いて行われた。処置が困難な症例においては耳鼻咽喉科医による咽頭内視鏡を用いて病変の把持も用いられた。

病理組織学的評価

切除病変は10%ホルマリンに24時間浸潤されたのちに2mm間隔で薄切され、腫瘍径、水平および垂直断端、脈管侵襲が評価された。

術後管理

抜管後は経口摂取可能となるまで連日嚥下機能評価が施行された。6か月毎にCT検査および内視鏡検査によってリンパ節転移、局所再発、異時性多発癌のスクリーニングが行われた。

統計解析

本研究における主要評価項目は短期合併症および長期における全生存率である。生存率の解析には Kaplan-Meier法を用いてログランク検定を行い、p値0.05未満を有意と判定した。

【結果】

患者および病変背景

本研究の対象期間に59症例における70病変に対してESDを施行した。年齢中央値は66歳(range 41-91)で、男性が57人(97%)であった。22症例(37.3%)は、食道扁平上皮癌の治療歴を有し、15症

例(25.4%)は、食道扁平上皮癌を合併していた。29 症例(49.2%)は、頭頸部扁平上皮癌の治療歴を有し、4 症例(7%)は主病変以外の頭頸部扁平上皮癌を合併していた。27 症例(45.8%)の病変は食道扁平上皮癌の治療後の経過観察目的の内視鏡検査で指摘されていた。腫瘍径の中央値は 15mm で 53 病変(75.7%)は梨状陥凹に位置していた。

治療成績

病変の一括切除率は 94.2%であった。絶食期間の中央値は 4 日であった。治療関連合併症は 8 症例で生じた。6 症例で誤嚥性肺炎を生じ、ESD より前に咽喉頭全摘術を施行されていた患者で ESD 後に狭窄を生じ、内視鏡的バルーン拡張術で治療された。治療関連死亡は認めなかった。

病理組織学的結果

70 病変のうち、3 病変で水平断端が陽性であり、27 病変で判定困難と診断された。2 病変で垂直断端が陽性と診断された。上皮浸潤は 27 病変で認められた。3 病変で静脈侵襲を認め、4 病変でリンパ管侵襲を認めた。脈管侵襲を認めた全 6 病変はいずれも上皮化浸潤を伴っていた。

治療後経過と長期成績

経過観察期間の中央値は 35.5 カ月 (range 2-119 カ月)であった。水平断端陽性もしくは判定困難と診断された患者で術後に追加放射線療法を受けた症例はなかったが、いずれも局所再発を認めなかった。垂直断端陽性と診断された 2 症例のうち 1 症例は術後に追加放射線療法を施行されたが、23 カ月後に新たな咽頭癌により死亡した。その他の 1 症例には局所再発を認めなかった。7 症例において中央値 8.5 カ月 (range 1.2-54 カ月)で頸部リンパ節転移が明らかとなったが、全症例がリンパ節郭清を施行しその後の転移再発は認めていない。経過観察中に 8 症例が死亡したが、咽頭癌が死因となったのは 1 症例のみであった。9 症例で中央値 24 カ月後 (range 13-52 カ月)に異時性多発癌を認めた。3 年全生存率は 91.5%(95%CI: 76.6-97.3%)であり、疾患特異的生存率は 97.6%(95%CI: 84.9-99.7%)であった。

【考 察】

本施設における咽頭 ESD 施行症例の 3 年生存率は 91.5%、疾患特異的生存率は 97.6%と良好な結果であった。主に消化器内科医によって施行される ESD と同様に病変の一括切除が可能な低侵襲治療に耳鼻咽喉科医によって施行される ELPS があるが、Tateya らの咽頭表在癌 104 病変に対する ELPS の治療成績の報告では、3 年全生存率は 90%、疾患特異的生存率は 100%であり、本研究と同様である。ESD や ELPS は、形態学から表在癌と診断され、リンパ節転移を伴わない咽頭喉頭癌の治療選択肢の一つと考えられている。その他の臓器温存治療法の選択肢として放射線療法があるが、これは表在癌に加えて局所進行咽頭喉頭癌に対しても施行されている。Nakamura らは 95 症例の早期下咽頭癌患者に対する放射線療法の治療成績を報告しているが、全生存率 66.0%、疾患特異的生存率 77.4%であった。ESD、ELPS および放射線療法の治療成績について直接比較した試験は行われていないため、治療方法間での優位性は今後の研究課題である。

本研究で解析された症例の 50.8%で既往および同時性の頭頸部扁平上皮癌が認められ、61.0%で食道扁平上皮癌の既往および同時性食道癌を認め強い相関が認められた。過去の報告でも咽頭表在癌を有する患者には 7.8-44.1%の頭頸部扁平上皮癌と、39.2-85.6%の食道扁平上皮癌の既往および同時性癌を認めている。さらに本研究では 70.0%の患者は頭頸部扁平上皮癌および食道扁平上皮癌の治療後の経過観察目的の検査において本研究で治療された病変を指摘されていた。これらの結果より、食道および頭頸部癌の患者における、食道、咽頭領域の新病変のスクリーニングが強く推奨される。飲酒と喫煙および飲酒後のフラッシング反応は咽頭癌のリスクファクターとして報告されている。さらに Morimoto らは食道癌の ESD 施行後の患者に対し、咽頭癌を早期に発見するための内視鏡による咽頭スクリーニングの有効性を報告している。これらの患者に対する咽頭の厳重な観察が重要であると考えられる。

咽頭 ESD 後に比較的多く認められる合併症として誤嚥性肺炎(4-14.3%)と皮下気腫(2-6%)が報告されている。本研究では 13.6%の患者に治療関連合併症を生じたが、誤嚥性肺炎が 10.2%(6 症例)と最多であった。術者は咽頭 ESD 後による嚥下機能の低下を念頭に慎重に治療および術後管理を行わなければならない。咽頭癌の経口的手術における長期の合併症としても、嚥下機能の低下を認める。Tomifuji らは咽頭癌に対する経口的手術施行後において胃瘻造設が必要となる患者は低率であるが、梨状陥凹と輪状後部に位置する病変の切除後および広範な粘膜切除を施行した場合は術後の嚥下機能障害が有意に多く生じると報告している。しかし、ESD や ELPS についての術後長期における嚥下機能に関する報告はないため、さらなる研究が求められる。

本研究における病変一括切除率は 94.9%であり、他施設の報告(77.4-100%)と同程度であった。水平

断端陽性を 4.3%で、水平断端判定困難を 38.6%で認められたが、術後の追加治療を受けなかった症例において局所再発は認められなかった。水平断端判定困難が比較的高率であったが、これは術後の合併症を抑えるために必要最低限の範囲で切除を行っているために切除切片が熱損傷を受けるためであり、水平断端陽性もしくは判定困難の症例においては、こうした熱損傷の効果を期待して、厳重な経過観察も許容される。本研究では水平断端陽性および判定困難であった症例における局所再発は認めておらず、ルゴール染色に基づいて腫瘍範囲を設定し最小限に切除する本施設の方針は適切であると考えられた。

経過観察期間中央値 35.5 ヶ月の間に 6 症例で頸部リンパ節転移を生じたが、切除された病変は全症例で上皮浸潤を認めており、さらに 4 病変では脈管侵襲を認めていた。全症例で頸部リンパ節郭清により良好にコントロールされた。上皮浸潤を伴う病変は厳重に経過観察をする必要があり、また一括切除による病変の全検索で、リンパ節転移のリスクを評価することが重要であると考えられた。

咽頭表在癌に対しては病変の経口的手術後の経過観察方針として「切除し経過観察」が提唱されている。その方針では不完全切除の可能性がある症例でも、転移再発が確認されるまでは放射線療法等の追加治療を行わず厳重に経過観察を行う。Imai らはこの方針に従った 32 症例 47 病変の経過を報告しており、4 症例の局所再発と 5 症例の頸部リンパ節転移、6 症例の異時性多発癌を認めたが、いずれも局所切除もしくは頸部リンパ節郭清術を行うことで良好な転機が得られている。当院においても同様な経過観察方針であり、「resect and watch」方針が実行可能であることが示された。

本研究における Limitation として、単施設の後向き研究である点と、ESD は熟練医によって施行された点が挙げられるため、他施設の前向き研究が求められる。

【結 論】

咽頭表在癌に対する ESD は 3 年全生存率 91.5%、疾患特異的生存率 97.6%であった。手術施行医は誤嚥性肺炎等の術後早期合併症に注意を払わなければならないが、咽頭表在癌を切除された患者に対する「切除し経過観察」方針は実行可能で有効な経過観察方針であることが示唆された。