

頭頸部がん治療の進歩

東京医科歯科大学頭頸部外科教授

朝 蔭 孝 宏

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 頭頸部がんについてうかがいます。頭頸部がんにはどのようなものがあるのでしょうか。

朝蔭 頭頸部がんとは聞き慣れない言葉だと思うのですが、解剖学的にいった場合は、目の高さから鎖骨の高さまでの範囲にできる、つまり耳鼻科領域にできるがんの総称です。胃がんや肺がんなど、単一ではなくて、幾つか、例えば喉頭がん、舌がん、そういったものの総称として頭頸部がんと規定されています。

齊藤 そうしますと、耳鼻科領域がメインではあるのでしょうか。

朝蔭 そうですね。耳鼻科の中で特化した領域になると思います。

齊藤 頭頸部がんの中で最近の新しい話題というのと、どういうことになりますか。

朝蔭 従来、我々が学生のころは、耳鼻科領域のがんは、たばこ、お酒によってなると教科書的にもいわれていました。しかし、近年、喫煙に関しては、日本は特に年々喫煙率が減ってい

て、今、男性では30%ぐらい、女性では10%ぐらいで、喫煙によるがんは減少傾向にあります。

次にアルコールです。アルコールについては、実は横ばいです。アルコールをたしなまれる方がそれなりに多いことが一つ。もう一つは、アルコールは肝臓でアルコール脱水素酵素によって代謝されてアセトアルデヒドになります。アセトアルデヒドはアセトアルデヒド脱水素酵素によって代謝され酢酸になります。この中間代謝産物のアセトアルデヒドに、発がん性があることがわかっています。よって、このアセトアルデヒド脱水素酵素の働きが悪いと、体内に長時間、高濃度のアセトアルデヒドが滞留することで発がんすることがわかっています。

このアセトアルデヒド脱水素酵素の活性型か不活性型かを見分ける簡単な方法が一つあります。お酒をちょっと飲んで顔が赤くなる人がいます。アジア人、日本人の40%を占めるのですが、そういう方はアセトアルデヒド脱水素

表 1

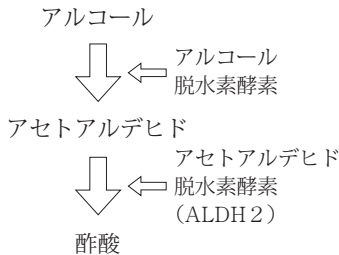
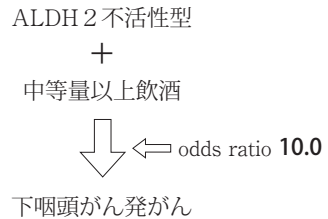


表 2



(Asakage et al. *Carcinogenesis* 2007)

酵素の不活性型になります。そのような方が毎日のようにお酒を飲み続けると、頭頸部でいう下咽頭がんとか食道がん、そういったものの発がんのリスクが10倍程度上がることが明らかになっています (表 1、2 参照)。

齊藤 食道がんでもいわれましたが、この部分にもかかわるのですね。

朝蔭 全く同じメカニズムになります。あと気をつけなければいけないのは、お酒が口からのどを通過して食道、胃に行くので、頭頸部がんになる人は重複がんになりやすい。頭頸部がんと食道がんの重複は、報告にもよりますが、10%ぐらいという報告から、表在がんも入れると30%ぐらい、高率に合併するのが一つの特徴になっています。

齊藤 古典的なリスク因子が出ましたが、新しいものはいかがですか。

朝蔭 近年注目されているのがウイルスです。ヒト乳頭腫ウイルス、いわゆるHPV、パピローマウイルスががんの原因になることが明らかになってい

ます。頭頸部領域では、中咽頭がんと呼ばれる、鏡を見て口の中の突き当たりの部分、両わきの扁桃腺、軟口蓋、あと舌の付け根、このワルダイエルのリンパ輪のあたりにできるがんを、中咽頭がんといいますが、そこにできるがんのかかなりの割合がHPV関連がんであることがわかってきています。かつてはその頻度は非常に低くて、最初に報告されたころは25%程度でしたが、今日は欧米をはじめ日本も75%ぐらいまでHPV関連がんが増えてきています。

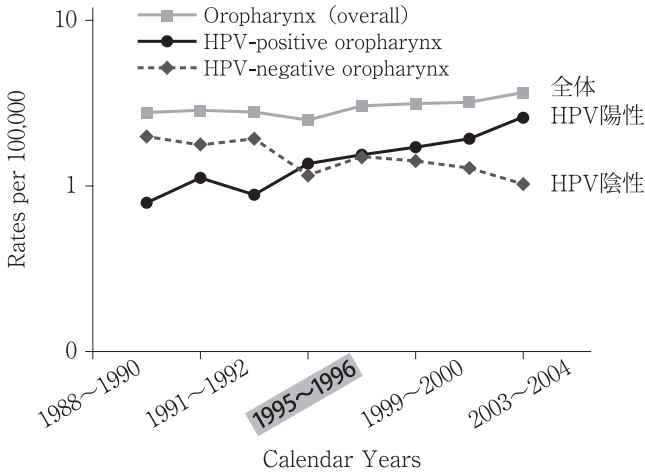
齊藤 これは女性で有名なウイルスですね。

朝蔭 そうですね。最近よくマスコミで出ているのは子宮頸がんですが、子宮頸がんの原因ウイルスと全く同じタイプのものが、頭頸部がん、中咽頭がんの原因ウイルスであることがわかっています。

齊藤 まずは患者さんが自分で気がつくのでしょうか。

朝蔭 のどの違和感とか、そういっ

図 1



(Anil k, JCO 2011改変)

たもので受診される方も多いです。また、のどにはあまり症状がなくても、首のリンパ腺が腫れた状態になって受診して、耳鼻科や頭頸部外科で、のどにおかしいものがあるねと診断されたり、生検したらがんが転移していたというケースもあります。

齊藤 そのがんはHPVがかかわっているのですね。

朝蔭 はい。

齊藤 感染経路はどうなのでしょうか。

朝蔭 経路は完全に同定されていないのですが、「ニューイングランドジャーナル・オブ・メディシン」に以前出たケースコントロールスタディでは、患者さんとコントロール群の性生活に

関するかなりきわどいアンケートをされていて、よく言えば、性生活が活発な方のほうがなりやすい。1人のパートナーに限る人のほうがなりにくいことが明らかになっています。当然、避妊具を使うかどうかでもリスクを減らすために重要です。そういうデータが大規模な試験で出ています。

齊藤 いわゆる性感染症からの発がん。

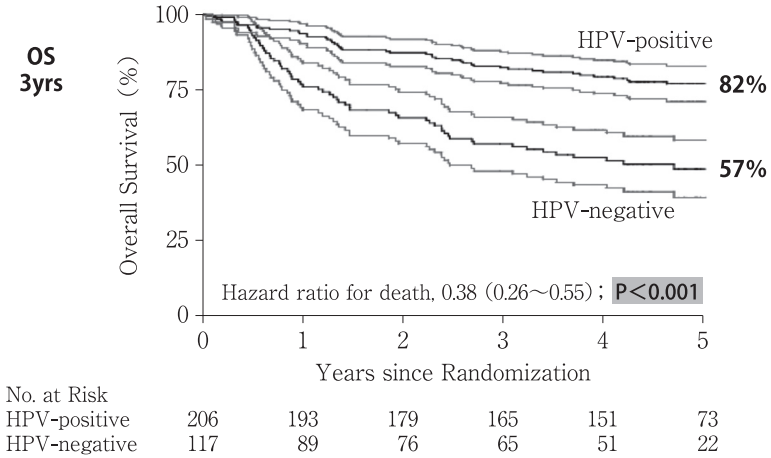
朝蔭 そのように考えて間違いないと思っています。

齊藤 患者さんが増えているということですが、治療あるいは診断で何か特徴的なことはありますか。

朝蔭 「ニューイングランドジャーナル・オブ・メディシン」、また別の

図 2

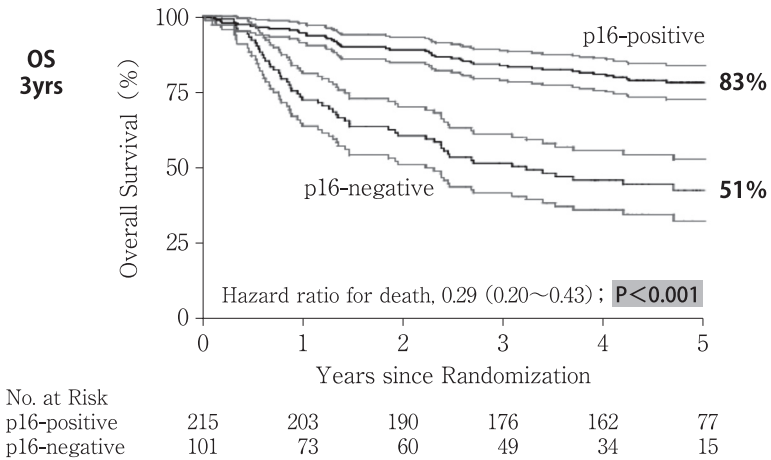
A Overall Survival According to Tumor HPV Status



(Ang KK N Engl J Med 2010改変)

図 3

C Overall Survival According to p16 Expression



(Ang KK N Engl J Med 2010改変)

図6 Clinical Stage p16-negative

	N0	N1	N2	N3
T1	I	III	IV	IV
T2	II	III	IV	IV
T3	III	III	IV	IV
T4	IV	IV	IV	IV

図7 Clinical Stage p16-positive

	N0	N1	N2	N3
T1	I	I	II	III
T2	I	I	II	III
T3	II	II	II	III
T4	III	III	III	III

ジャーナルで、その後、HPV関連がんと従来の喫煙、アルコールでなったがんと比較した場合、HPV関連がんのほうが、はるかに予後がいいことが明らかになっています。

その後、同様の報告もあり、2017年、UICCのTNM分類が改定されたのですが、中咽頭がんは大幅に改定されました。HPV感染の代理マーカーでP16というものがありますが、それは免疫染色で簡単に分けられるのです。P16陽性はHPV関連がん、P16陰性はアルコール、たばこによるがん、というように考えられるのですが、P16の陽性群と陰性群ではTNMの評価の仕方が根本的に変わっています。P16陰性(図6参照)は今までと同じ評価方法ですが、P16陽性(図7参照)、つまり予後のいいグループに関しては、ステージはある意味甘くなっています。従来はステージIVまでありましたが、どんなにリンパ節転移をしても、それはステージIIIまで。遠隔転移があっても初めてステージIVということで、ほとんどはステージIIIまでに分類されるとい

うかたちに修正されました。

齊藤 予後がよいというのは非常に明るいことですね。

朝蔭 そうですね。明るい話題です。

齊藤 治療はどういったものがあるでしょうか。

朝蔭 治療としては、早期がんであれば、一つは近年はやっている経口的な切除。先ほどお話したように、口を開ければ見える部分なので、口から取る。しかも、ただ肉眼で見えるのではなくて、内視鏡で拡大したり、ビデオウェアラリングスコープで拡大して、きっちり安全域を取って切除する方法が広く行われています。

また、欧米ではTrans oral robotic surgery、TORSと略されていますが、医療用のロボットを使って腫瘍を切除する方法もかなり普及してきています。

齊藤 口からする手術は、胃などの内視鏡手術がありますが、そのイメージでしょうか。

朝蔭 そのとおりで、その技術を咽頭がんにも応用していると考えると理解しやすいと思います。

齊藤 かなり低侵襲手術ですね。

朝蔭 そうなります。

齊藤 手術のほか、こういったものがあるでしょう。

朝蔭 進行がんになると、経口切除では難しい場合が増えてきます。進行がんに対して手術をすると、どうしても頭頸部の場合は誤嚥や発声障害が出てしまうので、進行がんに対しては近年、放射線を中心とした治療が好まれる傾向があります。

一番標準的なものは、シスプラチンを高用量、3週ごとに投与して、放射線を全部で70Gy追加する方法が行われています。非常に根治性が高い治療です。しかし、長期間フォローアップすることによって、咽頭が硬くなった、そういったことによる誤嚥の問題が生じてきて、少し今見直しがされて

きています。同時に行うのではなくて、導入化学療法、まず化学療法をしてから放射線治療をする方法も行われています。

あと、現在、臨床試験中ですけれども、治療強度を下げる方法、例えば放射線の線量を減らす。あるいは、シスプラチンではなく、ほかのもう少し有害事象が出にくい薬剤を用いる。放射線の範囲を絞る。あるいは、両側の頸部ではなくて、片側だけの放射線にする。そういった方法が近年行われてきています。

齊藤 予後がよいのはたいへんありがたいことで、それに沿っていろいろ新しい工夫がされているのですね。

朝蔭 そうですね。

齊藤 どうもありがとうございます。