



口腔・咽喉頭領域のがんと治療最前線

静岡県立静岡がんセンター
頭頸部外科 向川 卓志



本日の内容

1. 頭頸部がんの概要
2. 口腔・咽喉頭がんの診断と治療
3. 咽喉頭がんにおけるトピック



本日の内容

1. 頭頸部がんの概要
2. 口腔・咽喉頭がんの診断と治療
3. 咽喉頭がんにおけるトピック



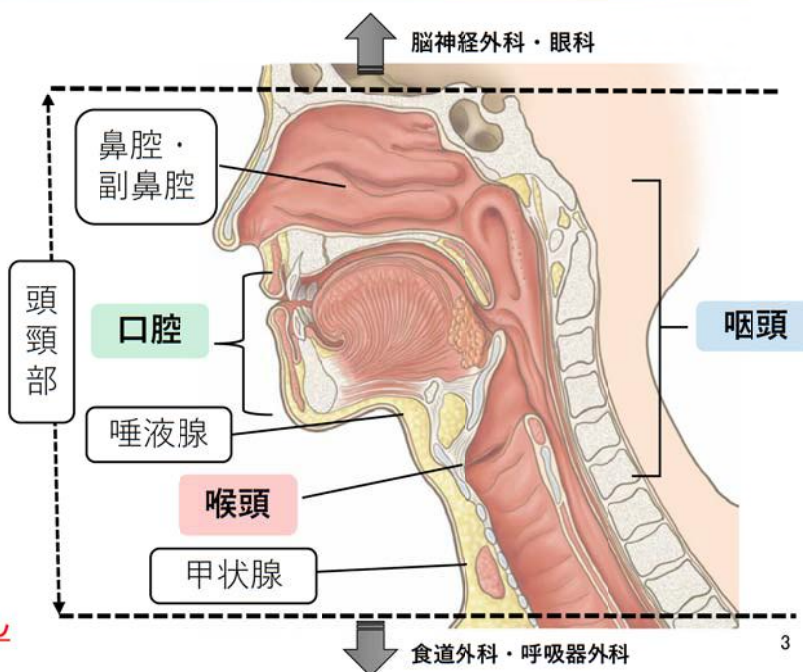
頭頸部がんとは

頭頸部とは
 脳より下の頭蓋底部から
 鎖骨より上の顔や首
 の領域を指す。

- この範囲に含まれる
- ✓ 鼻・副鼻腔 (はな)
 - ✓ 口腔 (くち)
 - ✓ 咽頭・喉頭 (のど)
 - ✓ 唾液腺
 - ✓ 甲状腺

などにできるがんを総称したがんが
 「頭頸部がん」

頭頸部がんのうち、多くは口腔・咽頭・喉頭がん





頭頸部がんの罹患頻度

部位別がん罹患数
【男性 2019年】

部位別がん罹患数
【女性 2019年】



- ✓ 罹患数 (2019年)
口腔・咽頭がん 約23600人
喉頭がん 約5100人

あわせて 約29700人

- ✓ 男女比
2:1~15:1
で男性に多い(部位による)

- ✓ 頭頸部がんは全てのがんのうちの約5%程度

国立がん研究センターがん対策情報センター「がん登録・統計」



口腔・咽頭がんの罹患推移

罹患率 年次推移



年齢調整罹患率 年次推移



- ✓ 喉頭がんの罹患は横ばいからやや減少
- ✓ 口腔・咽頭がんの罹患者は年々増加傾向

国立がん研究センターがん対策情報センター「がん登録・統計」



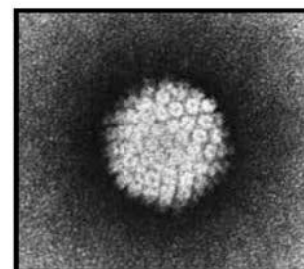
頭頸部がんの発症要因

- ✓ **喫煙・飲酒**: 頭頸部がん全体の80%に関与発症のリスク
 喫煙: 5~25倍
 飲酒: 5.5~33.8倍
 大量喫煙家&飲酒家・・・200倍以上



日本頭頸部癌学会HPより

- ✓ **ウイルス感染**
 Epstein-Barr virus (EBウイルス)・・・上咽頭がん
 Human papilloma virus (HPV:ヒトパピローマウイルス)・・・中咽頭がん

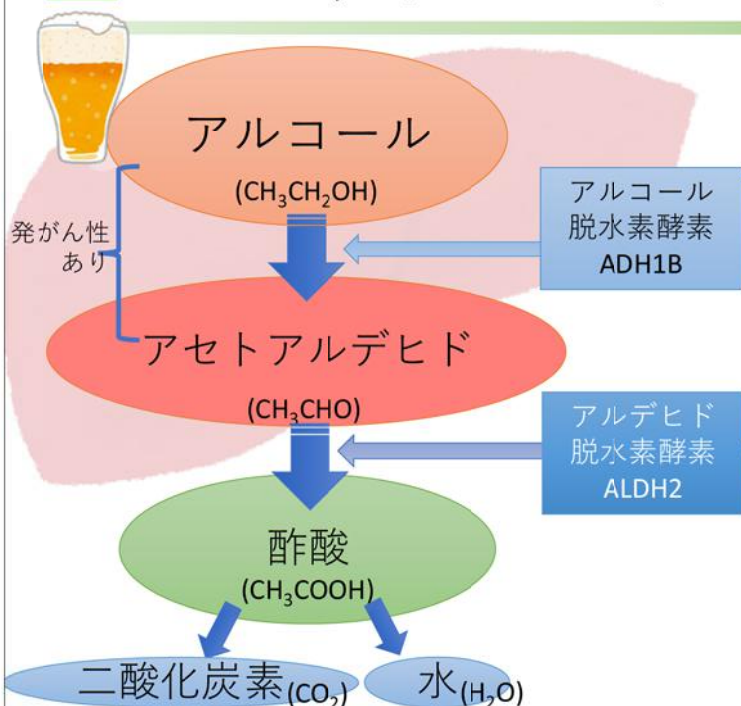


Cancer Res 1988
J Natl Cancer Inst. 2006
Am J epidemiol. 2013

- ✓ **その他**
 食物繊維摂取量が少ない
 放射線治療歴 など



アルコールと頭頸部がん



✓アルコールとアセトアルデヒドは発癌がん性物質

✓ADH1B低活性型・・・日本人の約7%
アルコールが体に残りアルコール依存症になりやすい体質

✓ALDH2低活性型・・・日本人の約40%
飲酒で赤くなり二日酔いを起こしやすい体質
ALDH2 活性型: 約50%強 (お酒に強い人)
ALDH2 低活性型: 約40% (お酒に弱い人)
ALDH2 非活性型: 約7% (お酒を全く飲めない人)

ALDH2低活性型の人
・・・コップ一杯のビールで顔が赤くなる

✓これらが低活性型の人飲酒家になると
・・・口腔・咽頭・食道がんのリスクが高い





本日の内容

1. 頭頸部がんの概要
2. 口腔・咽喉頭がんの診断と治療
3. 咽喉頭がんにおけるトピック

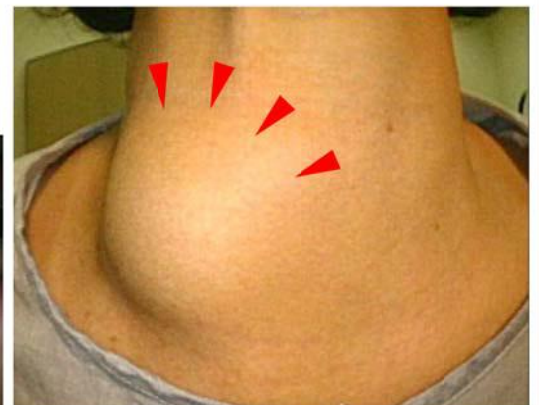
8



症状

様々ながんの種類があるため、がんができた部位に応じて症状は異なりますが、以下のような症状が継続して生じる可能性があります。

- ・口やのどの違和感や痛みがつづく
- ・口やのどからの出血
- ・飲み込みにくさ
- ・嗄声、息のしづらさ
- ・首のかたいしこり



9



診断に必要な検査

➤咽喉頭内視鏡(NBI):

- 鼻からのどにかけて、細いファイバースコープをします。
- NBI内視鏡にて詳細の病変や病気の範囲を観察します。
- 同時に組織採取を行うことがあります。

➤超音波検査:

- リンパ節の性状を調べます。
- 穿刺吸引細胞診を行います。

➤CT・MRI検査

- がんの進展範囲や転移の有無を調べます。
- 病期を判断するための基本となる検査です。

➤上部消化管内視鏡検査:

- 重複癌を検索します。
(食道や胃の病気)



病期 (がんのステージ)

T
腫瘍の大きさ
1~4段階

T1

T2

T3

T4

N
リンパ節転移
0~3段階

N1

N2

N3

IVB期

IVc期

*M1: 遠隔転移はIVc期



頭頸部がんの治療

非手術治療	進行度	手術治療
放射線療法	I	経口的切除 内視鏡切除
放射線療法(+化学療法)	II	外切開による切除
化学放射線療法 または (導入化学療法→化学放射線療法)	III	
	IV 切除可能	外切開切除 + 再建移植 ± 術後補助療法
	IV 切除不能	×

*口腔がんは手術が、上咽頭がんは非手術治療が主体になります

*あくまで目安です



頭頸部がん治療方針の決定

- ✓原発部位 (がんの発生場所)
- ✓組織型 (がん細胞の性状)
- ✓病期 (Stage 1~4)
- ✓年齢、基礎疾患、臓器機能

これらを踏まえた上で治療方針を決定します



最初の治療の目標

- ✓まずは がんが制御されること
- ✓そして 機能(食事ができ声)がより残ること

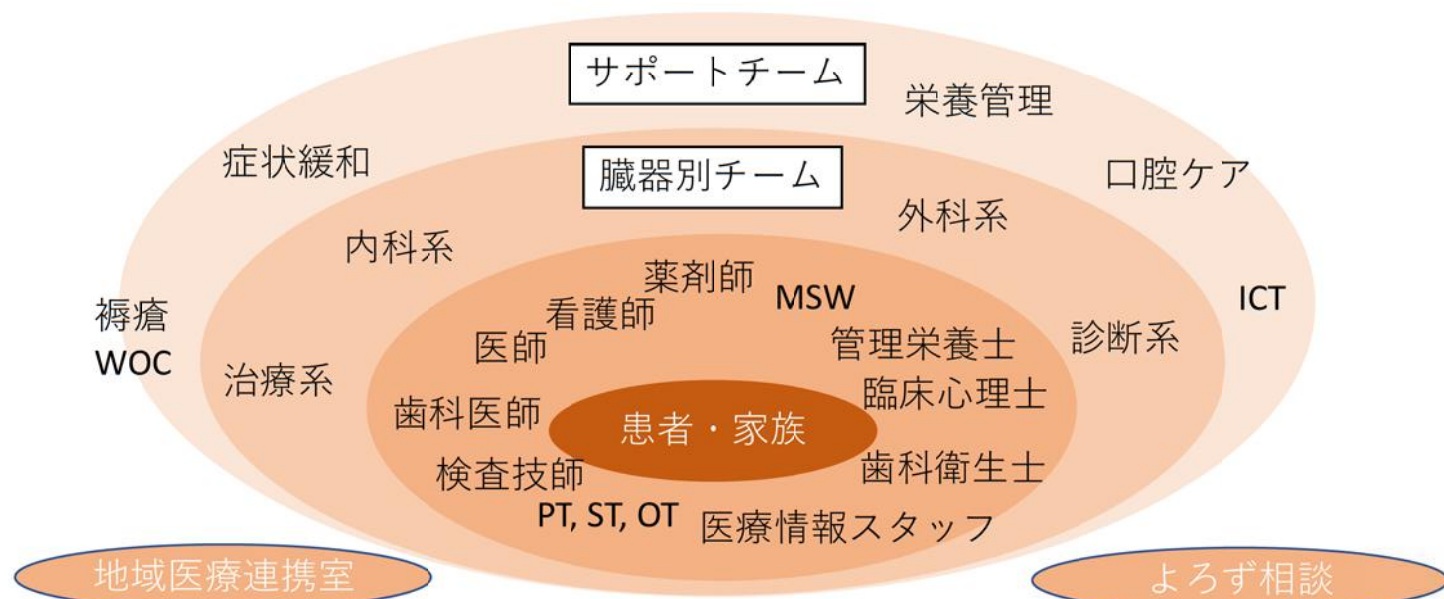


また頭頸部がんの治療は、治療後に機能低下を伴う場合もあり、個人個人の価値観に応じて治療方針を決める必要がある

- 早期発見・早期治療が望ましい
- 様々な専門職の知識・技術・サポートがより良い治療に繋がる



静岡がんセンターにおける多職種チーム医療





多職種合同カンファレンス

・ キャンサーボード

毎週火曜日の夕方

頭頸部がん治療における各領域の専門職が集まり

1人1人の患者さんの治療方針を話し合う

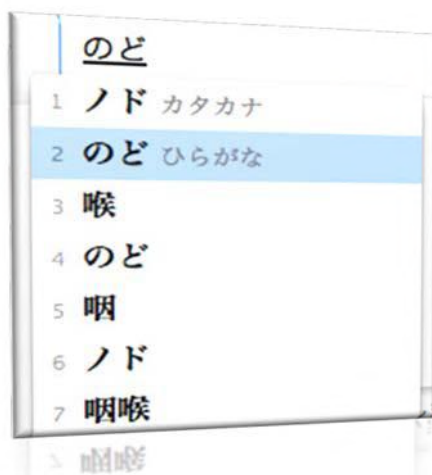


- ✓ がんは最初の治療がとても大切
- ✓ 頭頸部がんは種類が細分化されており 解剖機能や治療内容もとても複雑
- ✓ 進行がんに対しては集学的治療が必要なこともあり
- ✓ 治療の発展により、専門性を持った多職種の協力が欠かせない時代



頭頸部の大切な機能

“のど”は漢字で

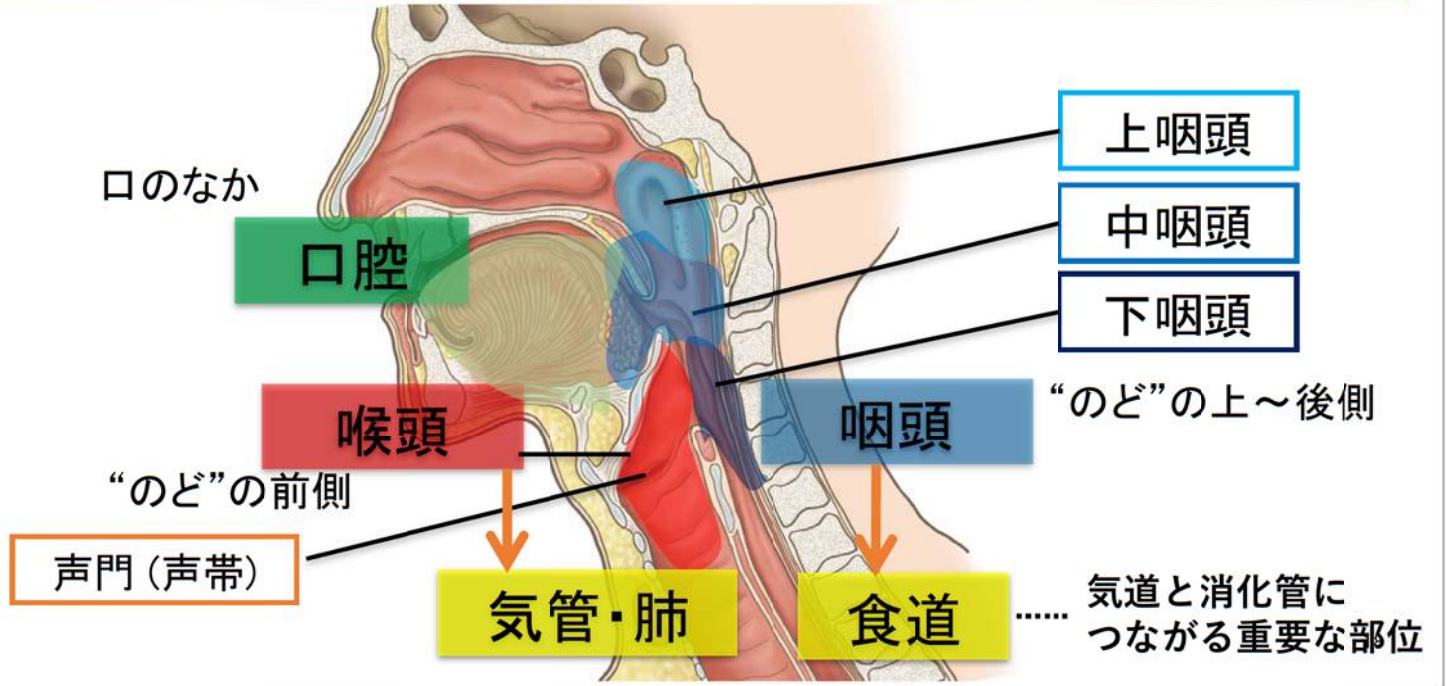


喉 (のど) = 喉頭

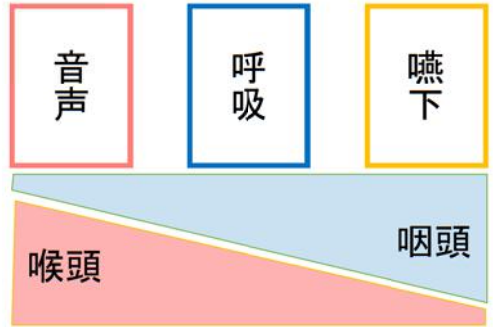
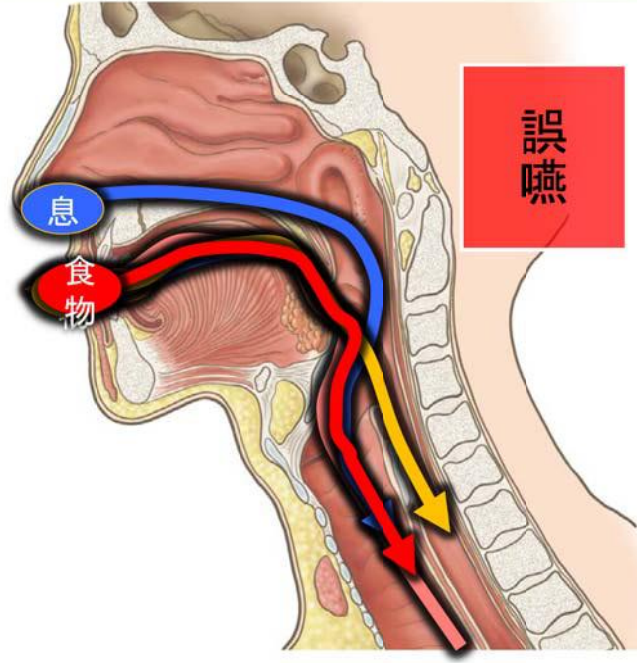
咽 (のど) = 咽頭



のど (喉頭・咽頭) の周辺



主な機能



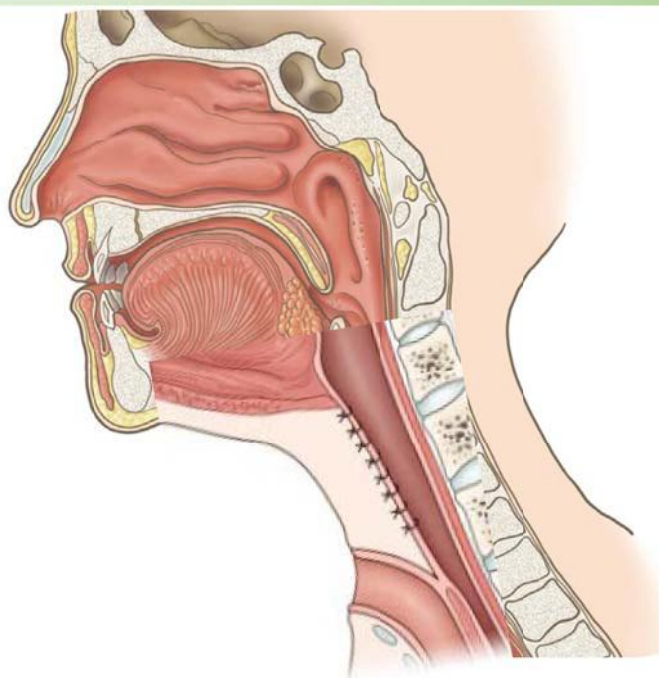
頭頸部は

- 息の通り道 (上気道)
- 食事の通り道 (消化管)

この2つが交差する危険な構造
⇒神様の最大の失敗?とも言われる



喉頭全摘・咽頭全摘



喉頭摘出：喉頭全摘・咽頭全摘術は
主目的はがんを摘出すること

だが同時に **音声** を犠牲にし

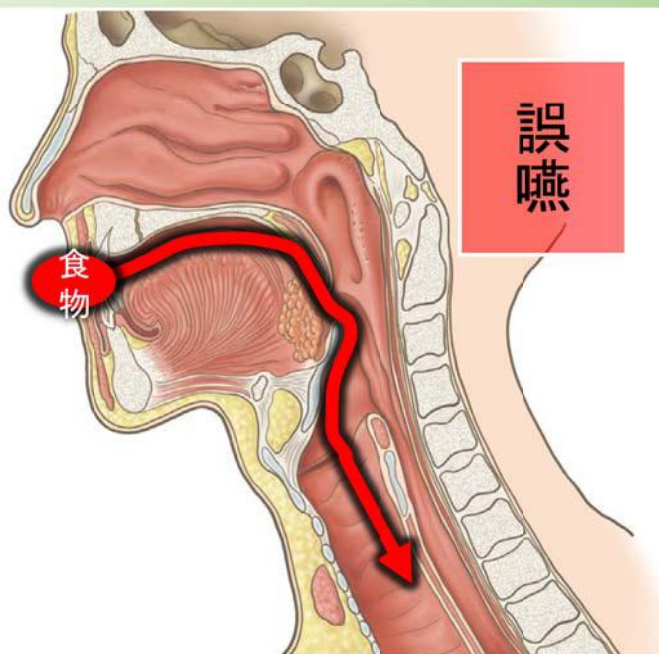
- **呼吸** (息の通り道)
- **嚥下** (食事の通り道)

を分離する手術

食事の摂取が優先される



喉頭温存手術



喉頭温存手術(部分切除)では
がんを摘出し かつ

咽頭・喉頭を部分的に残す手術

- **音声** を温存するため
- **呼吸** (息の通り道)
- **嚥下** (食事の通り道)

は分離されない手術

近年では 内視鏡手術/低侵襲性手術で
行う機会が増えている



頭頸部がんの治療

非手術治療	進行度	手術治療
放射線療法	I	経口的切除 内視鏡切除
放射線療法(+化学療法)	II	
化学放射線療法 または (導入化学療法→化学放射線療法)	III	外切開による切除
	IV 切除可能	外切開切除 + 再建移植 ± 術後補助療法
	IV 切除不能	×

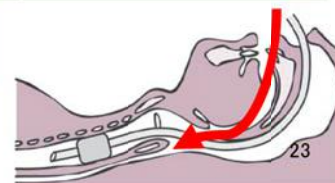
*口腔がんは手術が、上咽頭がんは非手術治療が主体になります
*あくまで目安です



咽喉頭がんの内視鏡下切除

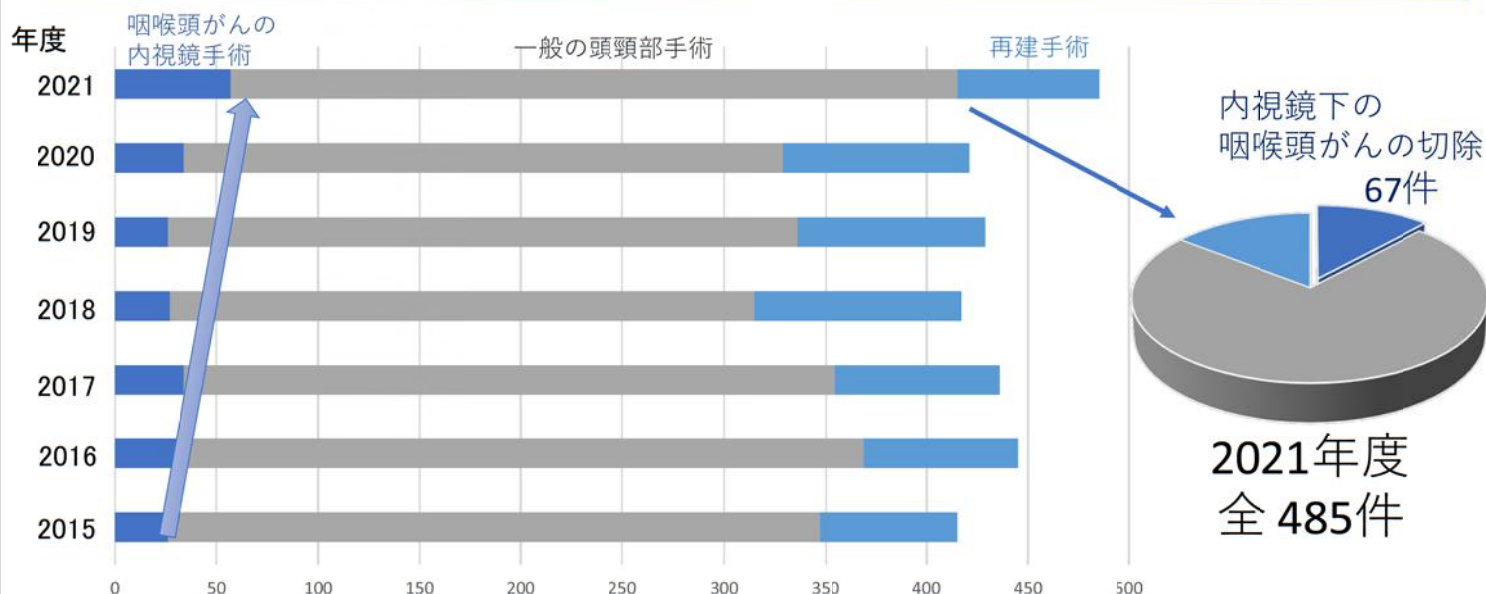
	名称	デバイス	備考	当院での実施
ELPS	Endoscopic laryngo-pharyngeal surgery	・上部消化管内視鏡 ・湾曲型喉頭鏡	内視鏡科医と 頭頸部外科医 合同	○ 実施
TOVS	Trans-oral videolaryngoscopic surgery	・硬性内視鏡 ・拡張型喉頭鏡	頭頸部外科主体	○ 実施
TORS	Trans-oral robotic surgery	・ロボット支援下手術 ・ダヴィンチ サージカルシステム ・主に拡張型喉頭鏡	頭頸部外科主体 海外中心に普及 国内では一部の施設	○ 本年度より実施

低侵襲性手術として内視鏡下で経口的切除を行う手術が発展





手術件数 静岡がんセンター



咽頭がんに対する 低侵襲の内視鏡手術件数が増加



内視鏡手術の適応の目安

- ✓ T1-T2、一部のT3 の比較的早期のがん
- ✓ リンパ節転移の有無は問わない
- ✓ 元々の嚥下機能・年齢・基礎疾患の有無が重要



手術システムの発達

TOVS(内視鏡手術)



拡張型開口器



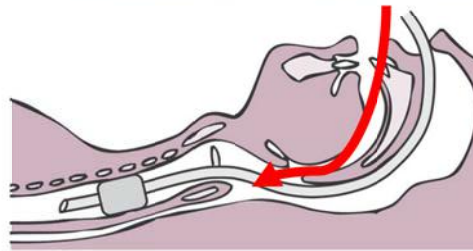
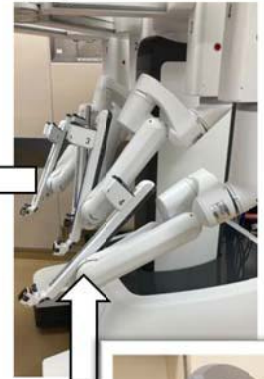
高周波ナイフ
経口切除用鉗子



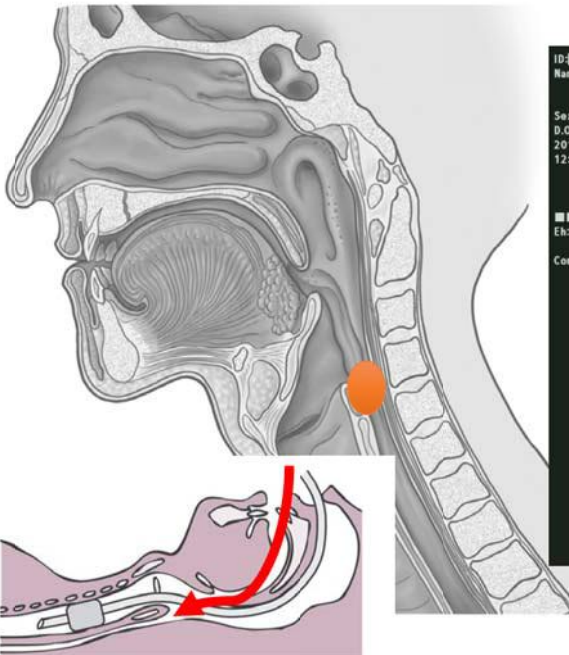
内視鏡



TORS(ロボット支援下)



頭頸部がんの低侵襲性手術 (TOVS)



ID:
Name:
Sex: Age:
D.O.B.:
2017/03/29
12:27:51
■■■■/—(0/1)
Eh:A5 Ca:1
Comment:





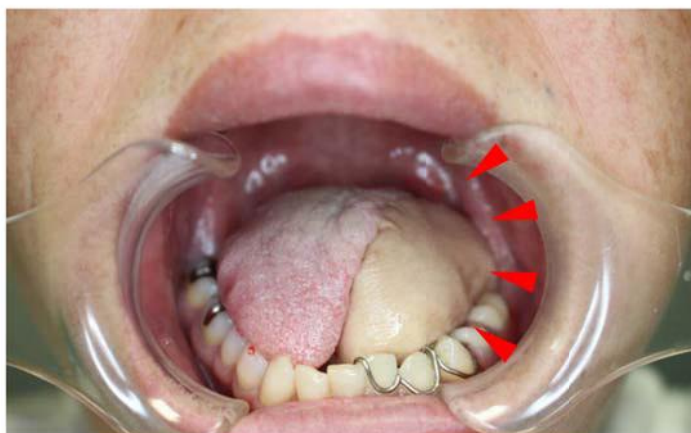
頭頸部がんの治療



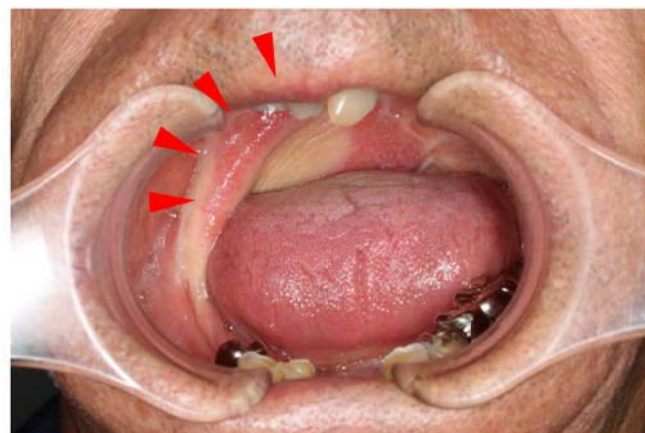
*口腔がんは手術が、上咽頭がんは非手術治療が主体になります
*あくまで目安です



頭頸部がんの再建手術



進行舌がん：
舌半側切除と遊離皮弁移植

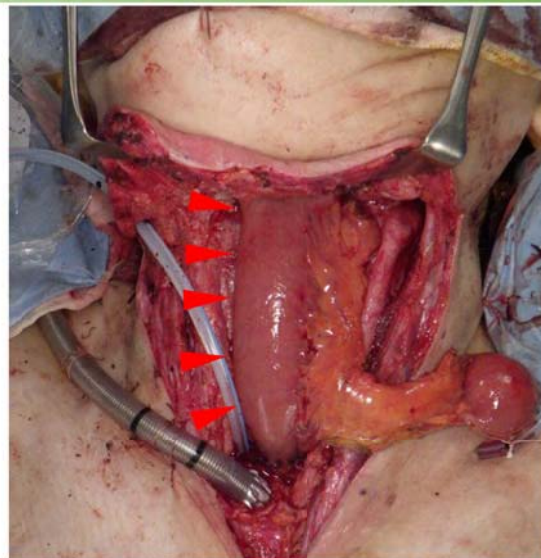
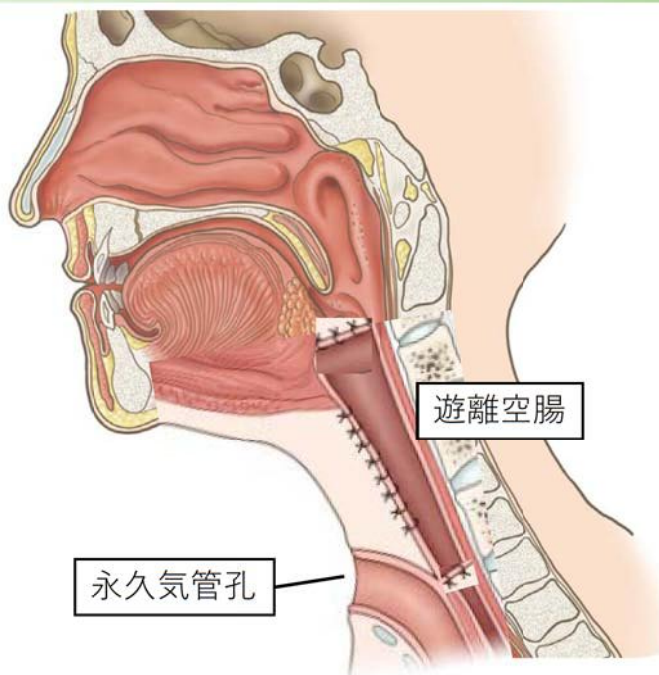


進行中咽頭がん：
拡大中咽頭切除と遊離皮弁移植

✓皮弁移植を行うことで、進行がんの切除により生じる機能低下を極力抑える



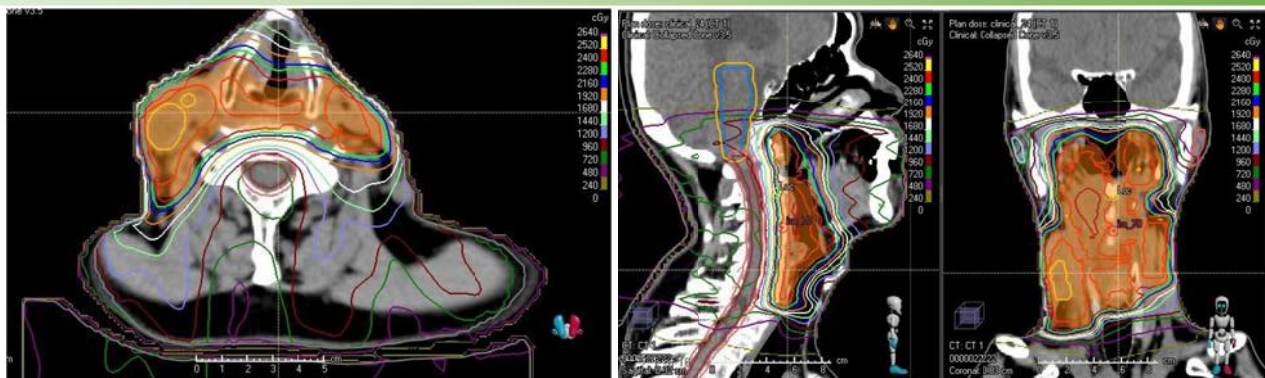
頭頸部がんの再建手術



進行下咽頭がん：
下咽頭喉頭全摘と遊離空腸移植



頭頸部癌に対する化学放射線療法



Week	1	2	3	4	5	6	7
RT	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓
CDDP	↓			↓			↓

RT : 2 Gy / Fr x 33~35 Fr (total 66 ~ 70 Gy)
 CDDP : シスプラチン 80 mg / m² / day × 3cycle



手術治療 と 放射線治療

手術		放射線治療 (化学放射線療法)
約1-4週間	治療期間	約7週間
<ul style="list-style-type: none"> 創部の治癒遅延 縫合不全 気道の浮腫 など 	主に治療中の影響	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚炎 粘膜炎 感染 など
<ul style="list-style-type: none"> 嚥下障害 神経障害 切除範囲によって機能低下が顕著にでること 	治療中～後の影響	<ul style="list-style-type: none"> 唾液分泌低下・口腔乾燥 味覚障害 嚥下障害 など
<ul style="list-style-type: none"> 嚥下機能 切除可能かどうか 全身麻酔が可能かどうか 	治療選択における制限	<ul style="list-style-type: none"> 嚥下機能 過去の放射線治療と重複する場合は困難 臓器機能によっては化学療法併用が困難

32



本日の内容

1. 頭頸部がんの概要
2. 口腔・咽喉頭がんの診断と治療
3. 咽喉頭がんにおけるトピック

33

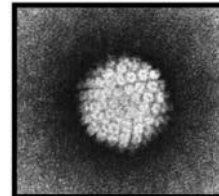


HPV感染と頭頸部がん

- 1983年～ 子宮頸がん組織からHPV 16,18型を検出
- 1985年 口腔がんではHPV type16のDNAウイルスを検出
- 1990年頃～ 中咽頭がんではHPV type16のDNAを検出
- 2000年頃～ HPV中咽頭がんの報告が増加
- 2010年～ HPVによる中咽頭がんの層別化が提唱され始めた
- これまでに100種類以上のHPVが知られている
発がんリスクが高い型・・・HPV16,18型



Harald zur Hausen M.D.
2008年ノーベル生理学・医学賞を受賞



Int J Oral Surg. 1983;4
J Invest Dermatol. 1985



HPV感染

HPV and Oropharyngeal Cancer

[Español \(Spanish\)](#) | [Print](#)

Human papillomavirus (HPV) can cause serious health problems, including warts and cancer.

What Is HPV?

HPV is the most common sexually transmitted infection in the United States. Of the more than 100 types of HPV, about 40 types can spread through direct sexual contact to genital areas, as well as the mouth and throat. Oral HPV is transmitted to the mouth by oral sex, or possibly in other ways. Many people are exposed to oral HPV in their life. About 10% of men and 3.6% of women have oral HPV, and oral HPV infection is more common with older age. Most people

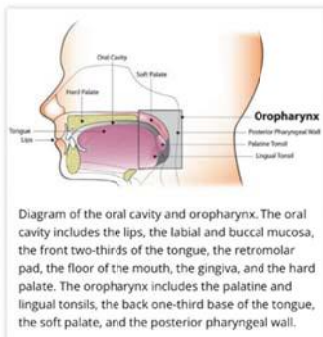


Diagram of the oral cavity and oropharynx. The oral cavity includes the lips, the labial and buccal mucosa, the front two-thirds of the tongue, the retromolar pad, the floor of the mouth, the gingiva, and the hard palate. The oropharynx includes the palatine and lingual tonsils, the back one-third base of the tongue, the soft palate, and the posterior pharyngeal wall.

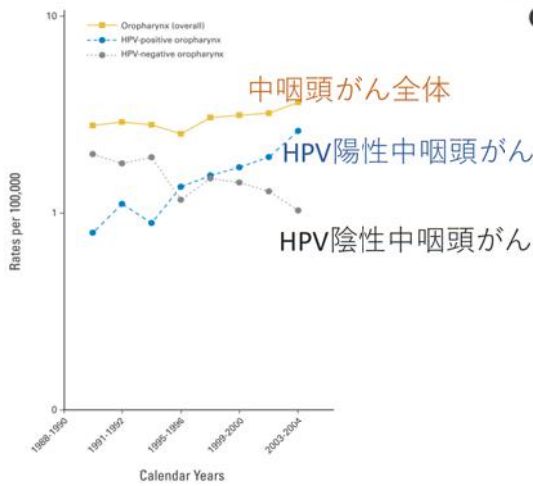
- ・HPVは主に性行為によりヒト→ヒト感染をするウイルス
- ・ヒトの免疫が働き大半のヒトは1-2年程度で体内より消失する
- ・100人に1-2人の頻度でHPVが持続感染し、発がんリスクが高い型であった場合
10-30年の経過を経て咽頭がんを発症する



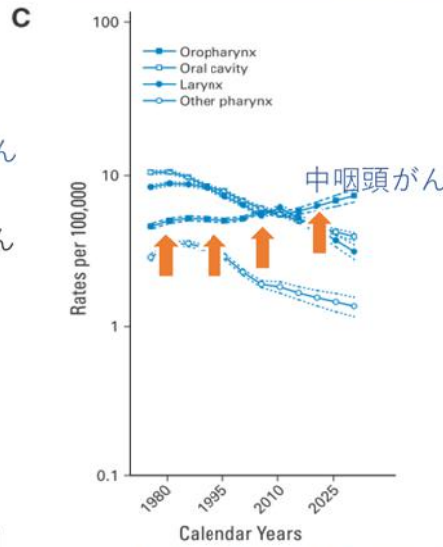
...ed oropharyngeal cancer. HPV is thought to cause 70% of



中咽頭がん 発生頻度の推移



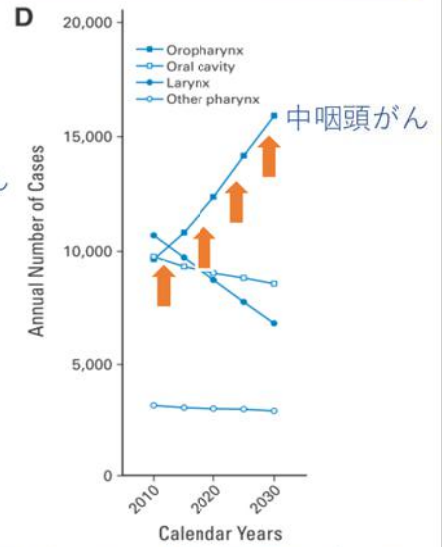
✓ HPV感染による中咽頭がんが増加傾向



✓ HPV感染による中咽頭がんは、今後頭頸部がんの主ながんになると予想されている

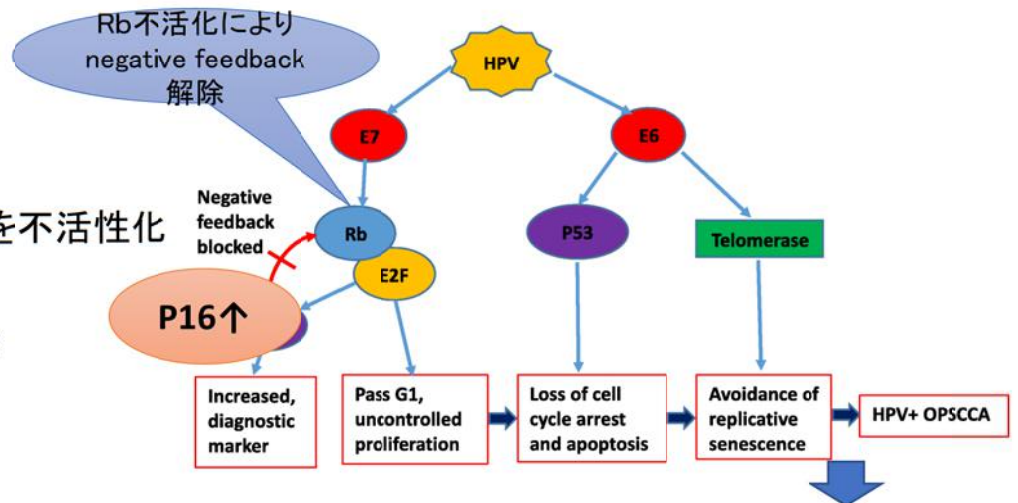
36

Journal of clinical oncology. 2011.



HPV感染による発がんとp16検査

- 2つの主要な蛋白 E6, E7
- E6/E7は がん抑制遺伝子p53/Rbを不活性化
- P16 発現が増加
これがE6をさらに活性化



p16の高発現はHPV感染のよい指標

37

Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery. 2018

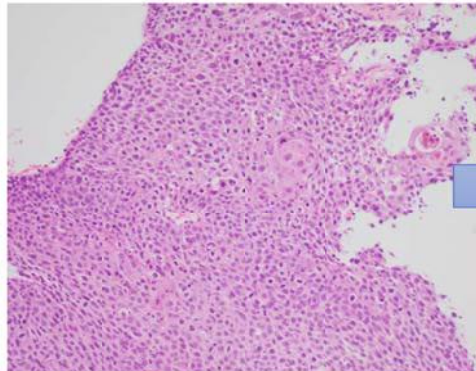


HPV関連中咽頭癌の検査法

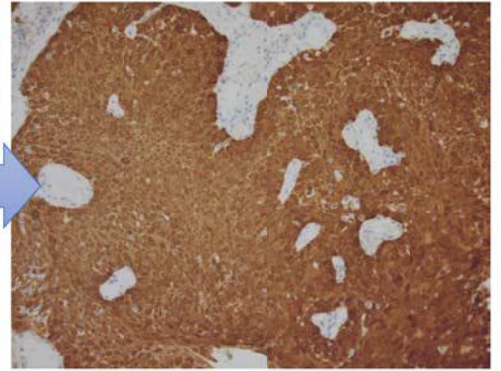
- ✓ 外来の内視鏡での組織採取(生検の検体)で調べることができます
- ✓ P16蛋白の免疫組織学的染色を行うことでわかります



組織採取



通常の組織標本(HE:Hematoxylin-Eosin)



P16免疫組織学的染色 38



HPV感染と他の頭頸部がん

HPV 評価
N=311名(45.5%)→297

Table 1. Summary of p16 Expression and High-Risk HPV Status

	RTOG 0129 (n = 288)		RTOG 0234 (n = 129)		RTOG 0522 (n = 266)		Total (N = 683)	
	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.
p16 tested								
Tested, value known	85	29.5	95	73.6	142	53.4	322	47.2
Tested, value unknown	18	6.3	4	3.1	12	4.5	34	5.0
Not tested	185	64.2	30	23.3	112	42.1	327	47.9
p16 status								
Negative	73	85.9	72	75.8	115	81.0	260	80.7
Positive	12	14.1	23	24.2	27	19.0	62	19.3
p16 status, oral cavity								
Negative	8	66.7	51	75.0	59	73.8	118	73.8
Positive	4	33.3	17	25.0	21	26.3	42	26.3
p16 status, hypopharynx								
Negative	20	100.0	6	85.7	25	73.5	51	83.6
Positive	0	0.0	1	14.3	9	26.5	10	16.4
p16 status, larynx								
Negative	45	84.9	15	75.0	90	83.3	150	82.9
Positive	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

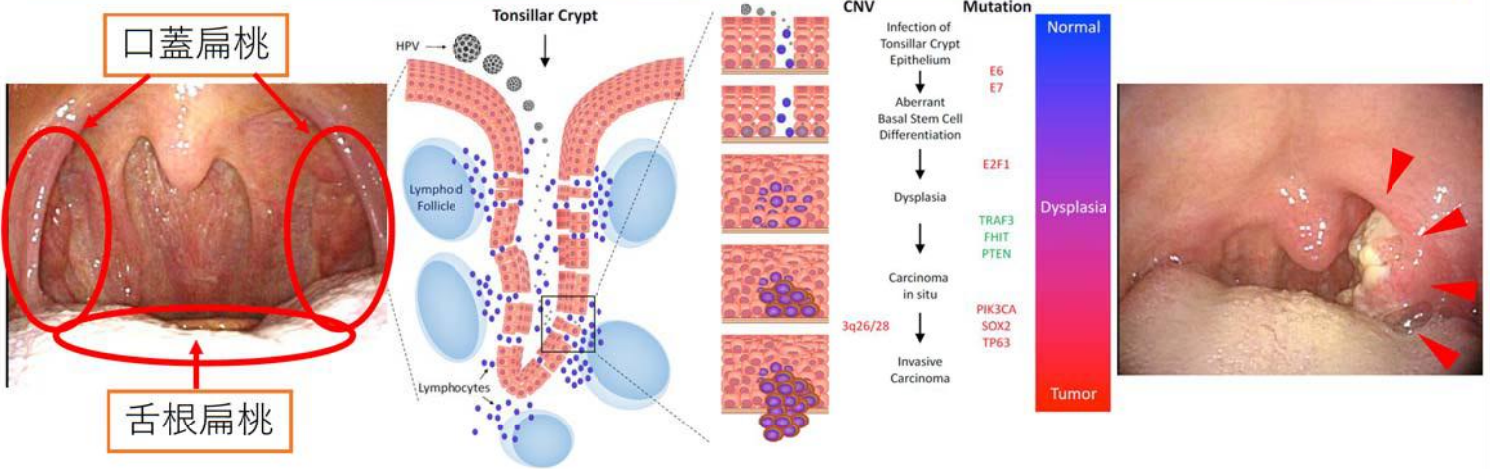
口腔 14.6%

下咽頭 5.3%

喉頭 7.9%

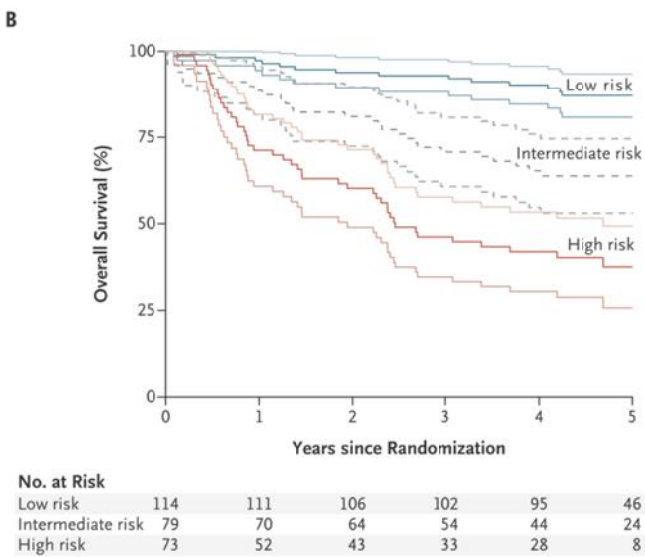
- ✓ 中咽頭以外の頭頸部がんについてはHPV感染はそれほど強い関連はない

なぜ中咽頭がんが多いのか



- ✓ 中咽頭がんに関与するがんが多い理由は、詳しくはわかっていない
 - ✓ 中咽頭の口蓋扁桃・舌根扁桃といった扁桃組織に発生することが多い
 - ✓ Tonsillar crypt (扁桃陰窩) という窪みの構造 (粘膜破綻部位への感染)、扁桃組織内の免疫環境などが要因か ⁴⁰
- Microbes and Infection, 2017*

HPV感染と中咽頭がんの予後

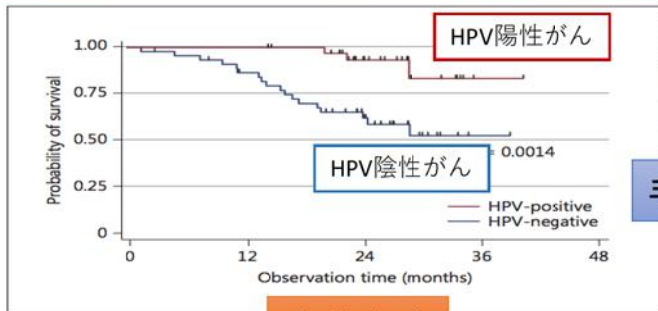


		3年全生存率
低リスク群	✓ HPV陽性・喫煙少 ✓ HPV陽性・喫煙多・N ≤ 2a	93.0%
中リスク群	✓ HPV陽性・喫煙多・N ≥ 2b ✓ HPV陰性・喫煙少・T ≤ 3	70.8%
高リスク群	✓ HPV陰性・喫煙少・T ≥ 4 ✓ HPV陰性・喫煙多	46.2%

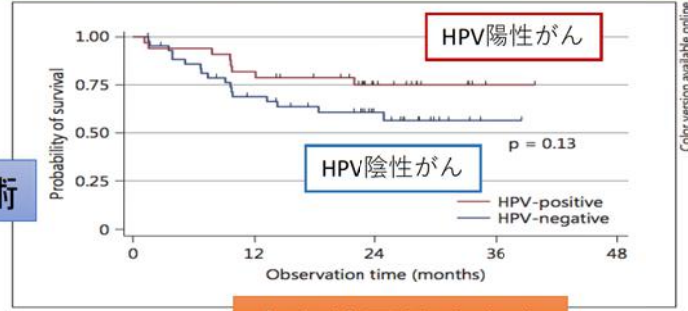
• 中咽頭がんは、HPV関連、非喫煙者は予後良好



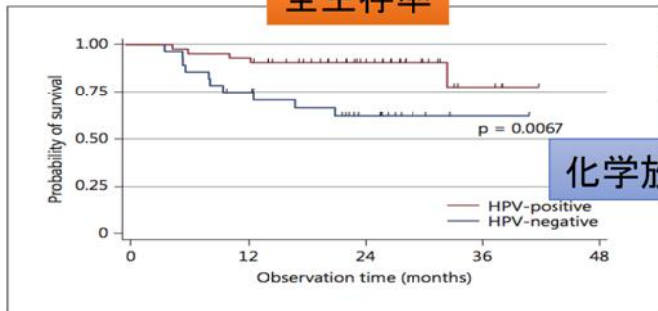
日本におけるHPV関連中咽頭がん



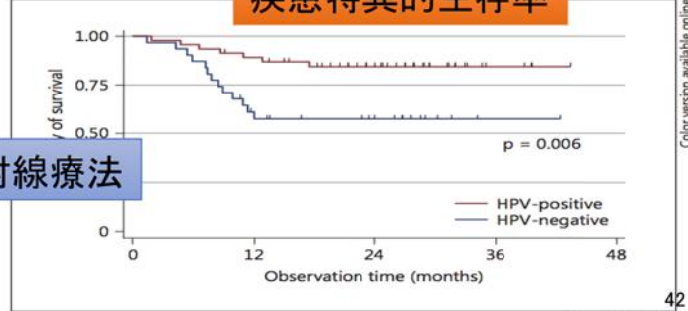
全生存率



疾患特異的生存率



化学放射線療法



HPV中咽頭がんと頭頸部がんの比較

HPV陽性 中咽頭がん		HPV陰性 中咽頭がん その他の咽喉頭がん
若い方にも発症し得る	年齢層	高齢者に多い
少ない傾向	飲酒喫煙	多量の飲酒喫煙歴あり
口蓋扁桃・舌根	部位	全てに生じる
少ない	重複がん	多い
良好	化学療法・放射線感受性	限定的
予後良好	予後	予後不良



取り扱い規約の改訂

✓ P16陽性中咽頭がんは
他の頭頸部がんと分離して取り扱われること
になった

✓ 取り扱い規約・・・
がんの状態や治療の結果を記録する際の約
束事を臓器別にまとめた取決めのこと



P16陽性中咽頭がんの病期改訂

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

口腔・下咽頭・喉頭がん
P16陰性中咽頭がん共通

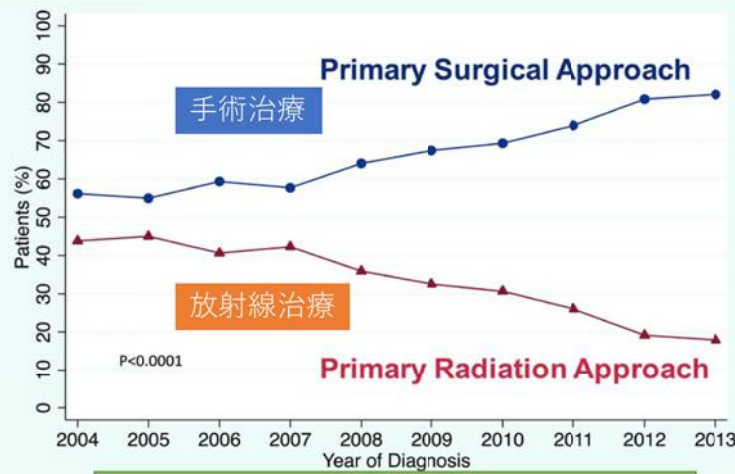
	N0	N1	N2	N3
T1	I 期		Ⅱ期	Ⅲ期
T2	Ⅱ期			
T3	Ⅲ期		Ⅳ期	Ⅴ期
T4	Ⅳ期			

P16陽性中咽頭癌



早期中咽頭癌の治療

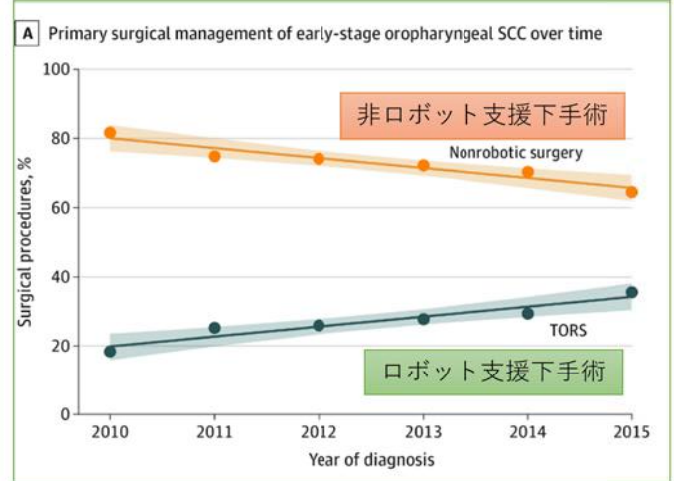
海外では手術支援ロボットを中心に早期中咽頭がんに対して手術治療を行う割合が増加している



T1-T2の中咽頭がんに対する治療アプローチ

N=8768

T1-T2 OPSCC

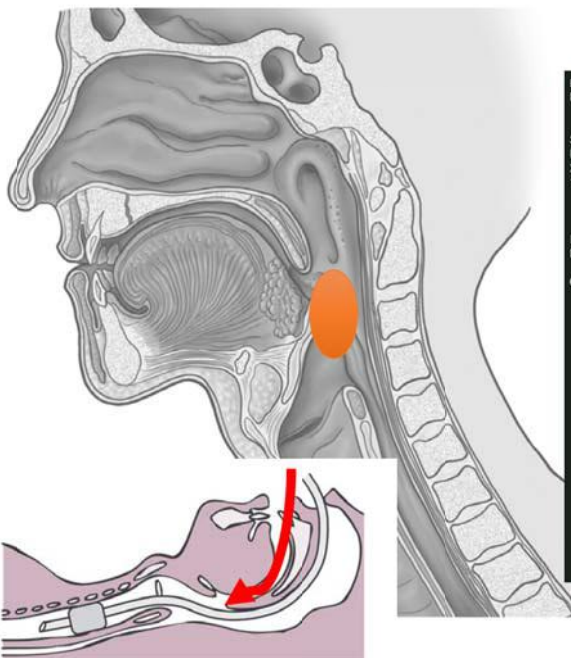


早期中咽頭がんに対する手術加療

Cancer. 2016 46
JAMA Oncology, 2020



中咽頭がんの低侵襲性手術





HPV中咽頭がんの治療

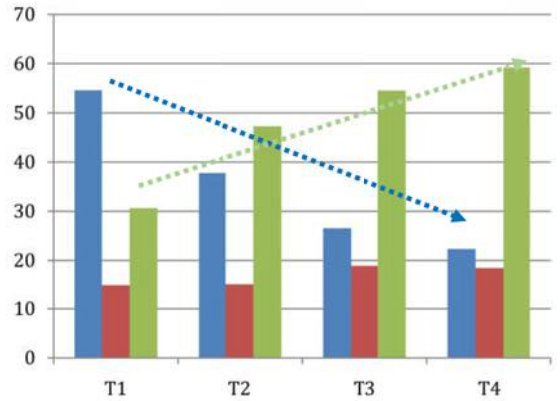
- ✓ 早期がんを中心に低侵襲性手術が発展
- ✓ ただし全ての中咽頭がんに適応になる訳ではない
- ✓ 病状によっては放射線治療＋化学療法がよい

- ✓ ひと昔前の頭頸部がんの治療・・・
早期がんは放射線で
進行がんは手術で という画一的な治療が一般的であったが

内視鏡手術・ロボット支援下手術
化学療法や放射線療法の発展により

- ✓ 近年の頭頸部がんの治療・・・
早期がんを低侵襲性手術で
進行がんを化学療法＋放射線療法で 治療できる機会も増えてきた

■手術 ■放射線 ■化学放射線



48
The Laryngoscope. 2013.



HPV中咽頭がんまとめ

- ✓ HPV中咽頭がんは他の頭頸部がんとは別に扱われることになった
- ✓ HPV中咽頭がんは手術、放射線治療ともに予後良好
- ✓ 予後が良好で、若年層でも発症し得る・・・より後遺症を少なく治したいがん
ただし現状では治療の差別化には至っていない
・・・現在治療の低侵襲化を試みるために現在様々な臨床試験が進行中
・・・当院では、導入化学療法後に低侵襲性手術を施行する臨床試験を実施
- ✓ 他の頭頸部がん同様、早期発見・早期治療が大切
幅広い年代で注意を



HPVワクチンによる感染予防

HPVワクチンによる感染予防(子宮頸部:日本人女性 20-22歳)

		HPV Positive, No. (%)	Multivariate Analysis ^a		
			aOR (95% CI)	aVE, % (95% CI)	P
HPV16/18	Unvaccinated	10 (2.2)	1 (reference)		
	Vaccinated	1 (0.1)	0.06 (.01-.55)	93.9 (44.8-99.3)	.01
HPV31/45/52	Unvaccinated	21 (4.6)	1 (reference)		
	Vaccinated	13 (1.3)	0.32 (.14-.75)	67.7 (24.9-86.1)	.01

HPVワクチンによる感染予防(口腔内:アメリカ成人)

		Vaccinated	Unvaccinated	P
Vaccine type				
HPV16/18 /6/11	No. of infections	1	32	0.008
	Prevalence, % (95% CI)	0.11 (0.0-0.96)	1.61 (1.00-2.47)	0.054
HPV16	No. of infections	1	19	0.024
	Prevalence, % (95% CI)	0.11 (0.0-0.96)	0.94 (0.47-1.67)	0.052

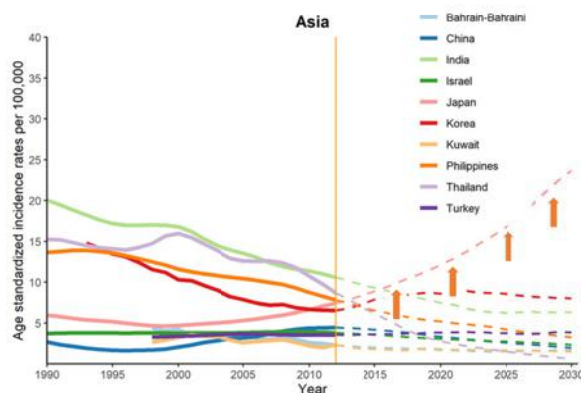


The Journal of Infectious Diseases. 50:19
Journal of clinical oncology. 2018



HPV関連がんの増加と予防

- ✓ ワクチンは子宮頸部のHPV感染や子宮頸がんを減少させる効果あり
- ✓ 近年では口腔内HPV感染の予防にも効果が示されている
- ✓ 2022年4月～子宮頸がんに対するHPVワクチン定期接種の積極的接種勧奨が再開
- ✓ ワクチン接種の普及により将来的に中咽頭がんの予防効果も期待される（男性の接種普及は、女性の子宮頸がん予防だけでなく、自身の中咽頭がん発症予防に効果が期待される）



今後、日本ではHPV関連がんが他国と比較しても顕著な増加が危惧されている



まとめ

- ✓ 頭頸部がんのうち、多くは口腔・咽喉頭がん
- ✓ 過度の飲酒・喫煙がリスクだが近年HPV関連中咽頭がんが増加傾向
- ✓ 今後、HPVワクチンの普及が望まれる
- ✓ 早期の病変は低侵襲治療が可能
- ✓ 治療の発展により頭頸部がんは多職種による治療を行う疾患
- ✓ 早期発見・治療が望ましい 幅広い年代で注意を