様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２９ 年　 ６ 月　 ２ 日現在

機関番号：１４５０１
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2014～2016
課題番号：２６８６１３８２

研究課題名（和文）メタボロミクスによる頭頸部癌の診断・治療法の確立

研究課題名（英文）Establishment of diagnostic and therapeutic methods for head and neck cancer by metabolomics

研究代表者
森本　浩一（MORIMOTO, KOICHI）

神戸大学・医学研究科・特命准教授

研究者番号：９０４５７０４４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,000,000円

研究成果の概要（和文）：　早期声門癌を含む声帯病変に対しては診断と治療を兼ねた低侵襲手術である声帯切除はtype I,IIのみでなく、type IIIでも容認される結果であった。
　下咽頭癌に対する低侵襲手術である経口的切除では全例喉頭機能を温存できた。水平断端陽性は局所再発のリスクファクターではあるが、陽性であっても腫瘍制御できている症例も多い。また今回の検討では脈管侵襲と再発様式に一定の傾向は認めなかったが、症例を集積していくことにより新たなリスクファクターを検討していく必要がある。

研究成果の概要（英文）：For vocal cord lesions including early glottic carcinoma, vocal cord resection, which is a minimally invasive surgery combined with diagnosis and treatment, was not only acceptable for types I and II cordectomy, but also for type III cordectomy.
For hypopharyngeal cancers, transoral resection, which is minimally invasive surgery, can preserved laryngeal function in all cases and oral resection was also possible. Horizontal margin positive is a risk factor of local recurrence, but many cases are achieved to tumor control even if horizontal margin is positive. In this study, although there was no certain association between vascular invasion and recurrence pattern, it is necessary to investigate new risk factors by accumulating cases.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：頭頸部癌　低侵襲手術

１．研究開始当初の背景

プロテオミクスやメタボロミクスなどタンパク質や代謝産物解析の画期的技術が続々と開発されつつある。ゲノミクス、プロテオミクスの手法で癌の発生、進展についての理解は進歩したが、その診断・治療に貢献する腫瘍マーカーの発見には至っていない。

頭頸部癌においても神戸大学大学院医学研究科の質量分析総合センターのガスクロマトグラフィー質量分析装置を用いて解析を行い、glucose などの解糖系の代謝産物が頭頸部癌患者の血清において上昇しており、リシン、trans-4-hydroxy-L-proline などのアミノ酸が低下していることを我々の研究チームが報告している。

2011 年における日本で年間に癌による死亡者数は35 万人を超える。代表的な頭頸部癌である喉頭癌は全国の年間罹患数は約5000名、年間死亡者数は約950 人で最近10 年間は大きく増減なくほぼ横ばいである。喉頭は発声、呼吸、嚥下に深く関係する臓器であり、癌治療による機能喪失は喉頭癌および下咽頭癌患者の生活の質を著しく低下させる。喉頭癌、下咽頭癌を制御できたうえで社会復帰させることが現在の癌治療において最も求められる。また、早期喉頭癌は前癌病変とされているdysplasia（異型）やhyperplasia（過形成）との鑑別が必要であるが、現状は視診による鑑別は困難で、ある程度の組織量の病理検査によってのみ確定診断が行われている。喉頭癌、下咽頭癌において観血的治療、放射線治療、化学療法があるが、それぞれの治療法において技術的進歩が見られ、また癌制御だけではない、生活の質も含めた治療成績の観点の必要性が提言されており、現状の腫瘍の進展範囲だけに頼った早期喉頭癌には放射線治療、進行癌には観血的治療といった従来の治療ガイドラインも再考が必要となってきている。臨床現場での実用的な頭頸部癌の診断、治療効果判定を目的とした腫瘍マーカーが存在せず、早期診断、治療効果判定に寄与するバイオマーカーの発見が必要とされている。

２．研究の目的

喉頭および下咽頭原発の扁平上皮癌に対し、質量分析計を用いて全代謝産物を網羅的に解析できるメタボローム解析の手法を用いることにより観血的治療の効果を調べ、さらに臨床試験と連携して喉頭癌に対する最適な治療戦略を確立する。

３．研究の方法

（１）喉頭癌、下咽頭癌で発現される代謝産物の基礎的データの解析

（２）喉頭癌、下咽頭癌に対する最適な治療戦略の確立

の２つの研究を並行して行う。

４．研究成果

３年間で経口的切除症例としては悪性腫瘍症例のみで 96 例を集積でき、単一施設としてのハイボリュームを維持できた。研究代表者が喉頭癌のほぼ全症例、下咽頭癌の全症例を手術しており、術者間の手技によるバラツキなく組織が集積できた。

ただ研究方法の一つであった代謝産物の基礎的データの解析については、術前に浸潤癌と判明していないものが多く、浸潤癌と判明するまで外来で組織生検検査を施行することや、場合によっては複数回組織生検検査を反復した上で確定診断ができないといった状況が現実的な対応でないため、浸潤癌疑いといった診断のままで経口的切除を施行せざるを得ない症例が多数を占めた。この場合の手術で得られた切除組織標本から浸潤癌の有無、切除断端での癌細胞の有無、静脈・リンパ管・周囲神経への癌細胞の浸潤の有無といった病理結果を確実にするために十分な組織量が必要である。病理結果から得られるこれらのパラメーターも再発や転移、予後に影響する可能性があるため軽視できない。以上の事から経口的切除適応症例となる喉頭癌、下咽頭癌は小さな病変であるため、ホルマリン固定をしていない組織検体をメタボローム解析用に採取することが困難であることが多く、当初のメタボローム解析に支障をきたした状況は改善できなかった。

そのため喉頭癌は早期声門癌、下咽頭癌は経口的切除を施行できた症例を検討していった。

（１）まず声帯病変に対する CO2 レーザー切除症例を検討していった。2010 年 1 月から2014 年 12 月の期間での 56 症例を対象とした。

性別は男性 53 例、女性 3 例で、年齢は 47 歳から 86 歳で平均 68 歳であった。喉頭癌のリスクファクターとされる喫煙歴があるものが 52 例、ないものが 4 例であった。観察期間は 3.2 ヶ月から 55 ヶ月で中央値は 17 ヶ月であった。切除の深さでの分類である cordectomy type では声帯上皮のみを切除する type I cordectomy が 32 例 57%、声帯靭帯までを切除側に含める type II cordectomy が 6 例 11%、声帯筋まで切除側に含める type III cordectomy が 14 例 25%、両声帯に切除がまたがる type VI cordectomy が 4 例 7.1%であった（表１）。病理結果では扁平上皮癌が 30 例 54%、高度異形成から上皮内癌が 13 例 23%、角化が 5 例 8.9%、軽度異形成が 4 例 7.1%、乳頭腫、ポリープが各々2 例 3.6%であった。悪性、非悪性での切除様式の違いは type III cordectyomy になるものはほとんど浸潤した扁平上皮癌で、非浸潤癌では type I cordectomy であった。

（表１）切除様式

	症例数	%
Type I	32	57
Type II	6	11
Type III	14	25
Type VI	4	7.1

（表２）組織型

組織型	症例数	%
扁平上皮癌	30	54
高度異形成-上皮内癌	13	23
角化	5	8.9
軽度異形成	4	7.1
乳頭腫	2	3.6
ポリープ	2	3.6

悪性症例での検討では観察期間が 3.3 ヶ月から 55 ヶ月、中央値 21 ヶ月であった。全例局所制御できており、頸部リンパ節転移や遠隔転移例はなかった。

声帯病変の治療においては腫瘍の制御と同様に生活の質という点での音声の評価が重要であるが、聴覚印象のみならず最長発声持続時間(MPT)、音声障害の自覚度評価（VHI）といった観点で検討したところ type I, type III ともに術後１年で聴覚印象、MPT は安定、VHI は type I 症例で術後１年において有意に改善しており、type III より声の満足度も有意に高い結果となった。

以上の事から早期声門癌を含む声帯病変に対しては診断と治療を兼ねた低侵襲手術である声帯切除は type I,II のみでなく、type III でも容認される結果となった。

（２）次いで下咽頭癌に対する経口的切除に関する検討であるが、2012 年 1 月から 2016 年 5 月の期間で 27 症例を検討した。性別は男性 25 例、女性 2 例で、年齢は 52 歳から 82 歳で平均 69 歳であった。下咽頭癌での最大のリスクファクターとされる飲酒歴は全員があり、飲酒量も 2 単位から 25 単位で平均 8 単位であった。結果であるが観察期間は 12 か月から 54 ヶ月で中央値 20 ヶ月であった。下咽頭癌症例では食道癌の重複が多いとされるが 16 例で重複を認めた。T 分類では pTis, pT1, pT2 がそれぞれ 11 例、7 例、9 例であった。所属リンパ節である頸部リンパ節に転移を認めたものが 2 例あり、2 例共に頸部郭清も併施した(pN2b)。補助治療として放射線治療を１例で施行している。局所再発は 6 例 22%で認め、そのうち 5 例では経口的手術による再切除を施行、残り 1 例では放射線治療を施行した。転帰としては 1 例が脳出血による他因死が 1 例、肺・脳転移での担癌生存症例が 1 例あり、残り 25 例が再発無く生存している。

病理学的結果の検討では水平断端陽性が 16 例あり、そのうち 10 例は上皮内癌陽性であった。脈管侵襲は 27 例中 21 例の 78%において静脈・リンパ管ともに侵襲なかったが、6 例では静脈、リンパ管のいずれかまたは両者への侵襲が認められた。ただ再発との関連は明らかでなかった。

下咽頭癌においても腫瘍の制御と同様に生活の質の点でも評価が重要であるが、喉頭温存は全例でできており、嚥下機能においても全例経口切除が可能であった。

以上の事から下咽頭癌に対する低侵襲手術である経口的切除では全例喉頭機能を温存できた。水平断端陽性は局所再発のリスクファクターではあるが、陽性であっても腫瘍制御できている症例も多い。また今回の検討では脈管侵襲と再発様式に一定の傾向は認めなかったが、症例を集積していくことにより新たなリスクファクターを検討していく必要がある。

５．主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計４件）

（１）森本　浩一、丹生　健一、【内視鏡手術の上達ポイント】《咽喉頭・唾液腺領域》 経口的咽喉頭部分切除術、耳鼻咽喉・頭頸部外科、89 巻 4 号、査読無、2017、pp.333-9 10.11477/mf.1411201216

（２）Takagi M, Demizu Y, Hashimoto N, Mima M, Terashima K, Fujii O, Jin D, Niwa Y, Morimoto K, Akagi T, Daimon T, Sasaki R, Hishikawa Y, Abe M, Murakami M, Fuwa N Treatment outcome of particle radiotherapy using protons or carbon ions as a single-modality therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck, Radiother Oncol, 査読有、3, 2014, pp.364-70 10.1016/j.radonc.2014.11.031.Epub 2014

Nov 29.

（３）大月　直樹、四宮　弘隆、小松　弘和、森本　浩一、齋藤　幹、清田　尚臣、佐々木良平、丹生　健一、頭頸部進行がんに対する治療戦略　進行期(Stage III/IV)喉頭癌・下咽頭癌の治療戦略、頭頸部癌、査読有、4、2014、pp.406-11

（４）島田　貴信、清田　尚臣、今村　善宣、森本　浩一、斉藤　幹、西村　英樹、大月　直樹、佐々木　良平、丹生　健一、当院における再発・転移頭頸部がんに対するドセタキセル・シスプラチン併用(DC)療法の遡及的解析、頭頸部癌、査読有、4、2014、pp.490-6

〔学会発表〕（計７件）

（１）Koichi Morimoto　Treatment outcome of Transoral Resection against Hypopharyngeal Cancers 5th Congress of Asian Society of Head and Neck Oncology 2017.3.24, バリ（インドネシア）

（２）森本　浩一、早期声門癌に対する経口的 CO2 レーザー切除術の治療成績、第 9 回喉頭機能温存治療研究会、2016.11.9、品川カンファレンスセンター（東京都）

（３）森本　浩一、声帯病変の取り扱い　治療方針とその時期、第 7 回北六甲耳鼻咽喉科研究会、2016.4.16、三田ホテル（兵庫県）

（４）Koichi Morimoto, Treatment outcome of transoral resection using CO2 LASER against early glottis canncers、第 4 回アジア頭頸部癌学会、2015.6.3-6、神戸国際会議場（兵庫県）

（５）森本　浩一、当科における声帯病変に対する CO2 レーザー切除症例の検討、第 27 回日本喉頭科学会、2015.4.9-10、ホテルグランドヒル市ヶ谷（東京都）

（６）森本　浩一、喉頭蓋病変に対して経口的切除を施行した 5 症例の検討、第 66 回日本気管食道科学会、2014.11.13-14、高知県立県民文化ホール、三翠園（高知県）

（７）Koichi Morimoto, Partial Laryngectomy for Radiation-Failure, 5th World Congress of IFHNOS & Meeting of the AHNS, 2014.7.26-30、ニューヨーク（アメリカ）

６．研究組織

(1)研究代表者

森本　浩一（MORIMOTO, Koichi）
神戸大学・医学研究科・特命准教授
研究者番号：90457044

(2)研究分担者

丹生　健一（NIBU, Ken-ichi）
神戸大学・医学研究科・教授
研究者番号： 20251283