

令和 2 年 9 月 9 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11243

研究課題名(和文) 喉頭全摘出術SCL-CHEP：長期予後に関する包括的検討

研究課題名(英文) SCL-CHEP: analyses of long term effects

研究代表者

中山 明仁 (NAKAYAMA, MEIJIN)

横浜市立大学・医学研究科・客員教授

研究者番号：20207955

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：喉頭機能温存手術Supracricoid Laryngectomy with Cricohyoidoepiglottopexy (SCL-CHEP)を1997年に北里大学で導入してから23年が経過した。手術後の喉頭機能を支えるメカニズムを解析し、より良好な喉頭機能を目指した臨床的介入に反映してきた。SCL-CHEPの長期予後について包括的に検討した。1)長期予後の臨床的解析と病理所見の関連性の解析では、SCL-CHEPの根治性高さが形態学的に実証された。2)嚥下機能の長期経過の解析では、長期生存例でも嚥下機能の低下を示さなかった。3)音声機能の長期経過の観察では、低下することは観察されなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

喉頭癌は頭頸部癌の中でも予後が比較的良好な悪性腫瘍である。しかし、機能温存治療の主役である放射線根治照射後に再発した症例や進行喉頭癌症例は、本邦では喉頭全摘出術が第一選択となる。喉頭全摘出術を受けると、患者さんの生活の質を大きく変えることとなる。喉頭機能温存手術(SCL-CHEP)は、永久気管孔を作らずに、上気道の呼吸を介した生理的生活の質を低下させることもない。本研究では、長期観察例の検討を通して、本術式が包括的に安定した効果を提供することができることが確認され、重要な学術的意義と社会的意義に貢献できた。

研究成果の概要(英文)：Twenty-three years has pasted since we at the Kitasato University first introduced Supracricoid Laryngectomy with Cricohyoidoepiglottopexy(SCL-CHEP) in 1997. We had studied the anatomical and physiological mechanisms which supported the laryngeal functions after SCL-CHEP and reflected the results to refine the surgical techniques. In this grant period, we analyzed the long-term clinical and oncological results of SCL-CHEP cases in reflect to their pathological examinations. SCL-CHEP showed solid pathological results as an oncological surgery. In the long-term follow-up of swallowing function and vocal quality, both showed stable functional results.

研究分野：頭頸部外科学

キーワード：喉頭癌 頭頸部外科 機能温存 喉頭部分切除

1. 研究開始当初の背景

喉頭癌は頭頸部癌の中で最も頻度の多い疾患である。本邦では年間約 4000 例の新規患者があると推定されている。喉頭内の声帯から主に生じる本疾患は早期発見できれば、放射線治療などにより、喉頭の主要機能である音声・嚥下機能を温存できる場合が多い。しかし、T2 後期から T3, T4 の進行癌については喉頭全摘出術が標準的治療である。また、放射線根治治療後に再発した場合もほとんど喉頭全摘出術が適応されている。喉頭全摘出術は自然気道での生活と発声の喪失、永久気管孔の開存を伴い、3 級身体障害として術後患者に身体的・精神的に大きな負担となる。

喉頭の 1/4 を温存し機能を喪失しない、喉頭機能温存手術 Supracricoid Laryngectomy with Cricohyoidoepiglottopexy (SCL-CHEP) を 1997 年に北里大学で導入してから 23 年が経過した。手術後の喉頭機能を支えるメカニズムを解析し、より良好な喉頭機能を目指した臨床的介入に反映してきた。今回の基盤研究では、SCL-CHEP の長期予後について包括的に検討した。

2. 研究の目的

喉頭機能温存手術 SCL-CHEP 術後の喉頭機能とそれを支えるメカニズムの解析を平成 20-23 年度の基盤研究にて検討し、より良好な喉頭機能を目指した臨床的介入を目的に、平成 24-27 年度の基盤研究を基に、亜全摘の長期成績について包括的に検討した。5 年以上長期経過した症例を用いて、(1) 長期予後の臨床的解析と病理所見の関連性の解析、(2) 嚥下機能の長期経過の解析、(3) 音声機能の長期経過の観察、を通してより安定した臨床成績の獲得に向けた臨床応用への展開を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 長期予後の臨床的解析と病理所見の関連性の解析

喉頭癌は予後の良好な頭頸部悪性腫瘍の一つである。初期で発見されることが多く、機能を温存できるレーザー治療や放射線治療の高い成績が報告されている。一方、進行癌になると喉頭全摘出術が多く適用されている現状がある。また、化学放射線同時併用療法が主要な治療の一つである現状では、照射後再発例の救済手術としても喉頭全摘出術は主要な役割を果たしてきた。喉頭亜全摘出術は進行喉頭癌や放射線照射後再発例の救済手術としても適用できる。その腫瘍学的、機能面での治療成績は照射例でも非照射例でも変わらない。喉頭亜全摘出術の腫瘍学的成績は局所再発率で表すと 5-10%前後とされている。自験例の SCL-CHEP 100 例の解析でも 7%の結果であった。局所再発は特に T3-T4 の進行癌で多く認められ、患側披裂部後端～声門下領域での制御が困難な症例が多かった。長期成績を追跡し、大切片標本による局所進展形式と対比し、進展の特徴と局所再発率の関連について検討する。

(2) 嚥下機能の長期経過の解析

喉頭亜全摘出術の嚥下機能については国内外より嚥下機能の獲得率や長期経過した時の誤嚥性肺炎の問題など、懸念が示されている。これに答えるために、長期経過症例の咽頭食道造影、嚥下内視鏡検査などを用いて経時的に嚥下機能の予備的集積を行った。集積した結果を解析し、嚥下リハビリテーションの効果に還元する。80 歳を超える亜全摘患者にしばしばみられる、咽喉頭粘膜の Pliability 柔軟性の向上がどのように、加齢により低下が想定される嚥下機能を代償できるのかについて検討した。喉頭機能温存手術 SCL-CHEP では病変を含む甲状軟骨を中心に 3/4 の喉頭が切除され、輪状軟骨と披裂軟骨からなる 1/4 の喉頭が温存される。再建の過程で温存喉頭部は舌骨まで引き上げられ喉頭蓋・舌根部との相互作用により音声・嚥下機能を可能にしている。新声門が機能するために

Cricoarytenoid Unit(以下 CAU)の温存は不可欠である。CAU は輪状軟骨と披裂軟骨（両側・片側）と内喉頭筋（後輪状披裂筋：後筋，外側輪状披裂筋：側筋，披裂筋：横筋）と上喉頭神経、反回神経からなる。CAU によってもたらされる新声門の閉鎖は術後の喉頭機能を維持する上で重要である。CAU がどのようにこの代償機転に関わるかについても明らかにする。

(3) 音声機能の長期経過の観察

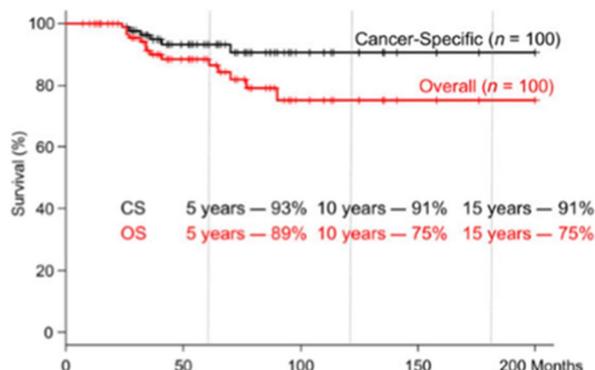
喉頭亜全摘術後の音声は GRBAS 音声評価でしばしば GRADE3 になり、粗糙性と氣息性の音声として聴覚される。患者の社会復帰や日常会話、社会生活には問題ないものの、詳細な明瞭度が問題となることが確認されている。予備的研究では、しばしば有声音が無声音に、無声音が有声音に異聴されることが分かっている。また、は行のような口腔、口蓋摩擦音については発声が困難であるという指摘もある。音声機能の経時的検査結果や言語検査を集積し、亜全摘患者特有の音声言語学的負荷を確認する。術後音声の特徴、長期経過によってもたらされる変化を確認することで、術後どの時期に音声訓練を介入できるか、また、その必要性と効果についても検討を行う。

4. 研究成果

(1) SCL-CEEP 術後の 喉頭機能とそれを支えるメカニズムの解析を平成 20～23 年度の基盤研究にて検討し、より良好な喉頭機能を目指した臨床的介入を目的に平成 24～27 年度 の基盤研究につなげた。今研究では、亜全摘の長期予後について包括的に検討した。1) 長期予後の臨床的解析と病理所見の関連性の解析、2) 嚥下機能の長期経過の解析、3) 音声機能の長期経過の観察、を通して、腫瘍学的成績の安定、音声・嚥下機能の安定獲得など、本手術の潜在性が実証された。下記(2)に詳述する。

新たな取り組みとして、米国スタンフォード大学と次世代喉頭全摘術の開発にも着手した。本手術はより低侵襲で安定した術後機能の獲得を目的としている。さまざまな課題はあるものの、少しずつ前進し、臨床応用に向けた予備的研究を続けてきた。経口的手法を用いて、喉頭亜全摘術がどこまで施行できるかについて検討して来た。外切開法で考案された原法を完全に経口的に施行することは、1) 弯曲機器の限界、2) 神経の位置を内腔から確認する解剖学的指標の欠如、3) 輪状軟骨と舌骨を接合する手法の限界、などの限界点が示され、現状では困難であることが示された。自在性の高い弯曲回転機器、神経同定機器の開発など進行中のプロジェクトがある。今後、より実施可能な手法に向けた再検討を行い、新たな研究計画を立案、推進する。

(2) 喉頭亜全摘術は、1) 長期予後の臨床的解析と病理所見の関連性の解析では、SCL-CHEP の根治性高さが形態学的に実証され、長期経過しても良好な成績を示した。



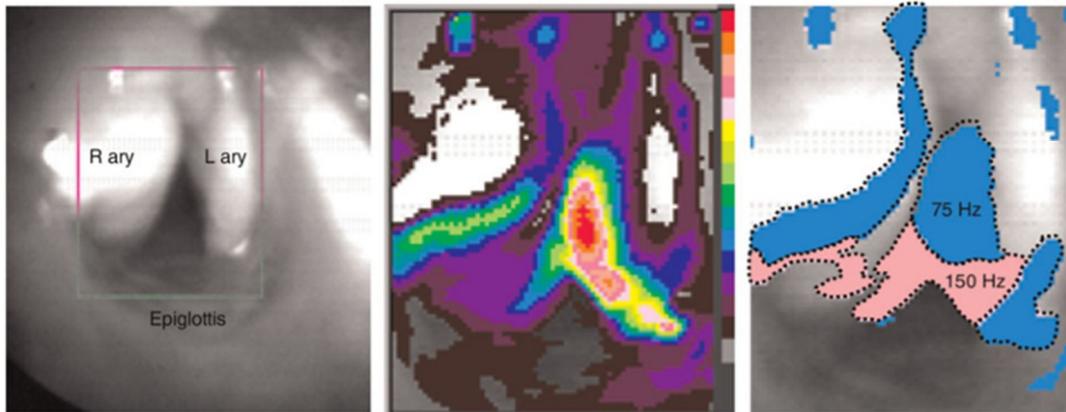
【図1 SCL-CHEP100例の長期成績】

Cancer specific survival 癌特異的生存率と Overall survival 粗生存率は15年観察で、CSが91%、OSが75%と推測され、共に高い生存率と腫瘍学的安定性を示した。

2) 嚥下機能の長期経過の解析では、長期生存例でも嚥下機能の低下を示さず、誤嚥性肺炎などで喉頭全摘出術などによる追加介入を必要とした症例は認められなかった。3) 音声機能の長期経過の観察では、粗造性の音声ではあるが、音質、音量共に低下し、会話が不可能になることも観察されなかった。これら3つの研究プロジェクトを通して、SCL-CHEPの腫瘍学的安定性、獲得音声・嚥下機能の安定性など、本喉頭機能温存手術の潜在性が確認できた。

	Cases with bilateral arytenoids		Cases with unilateral arytenoids	
	Respiration	Phonation	Respiration	Phonation
Laryngoscopy				
Arytenoid & cricoid cartilages				
Airway				

【図2 3DCT 画像による SCL-CHEP 後の新声門】
分散型よりも集約型が良好な音声嚥下に関係する。

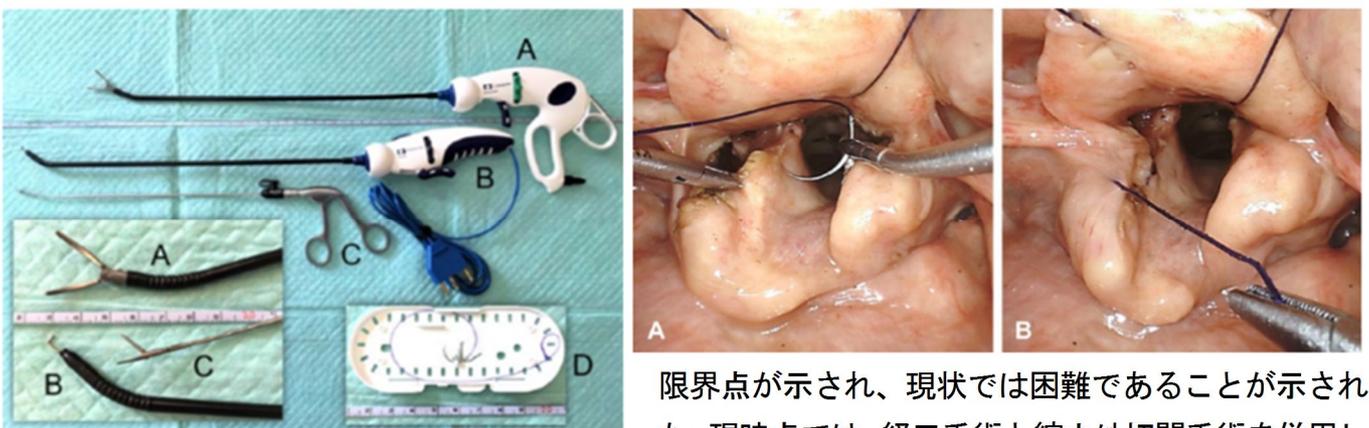


【図3 超高速撮影による SCL-CHEP 後新声門の音源定位】音源は残存披裂部と喉頭蓋の間で形成されることが確認された。さらに、周囲粘膜は倍音の周波数で

振動しており、この特性が SC-CHEP 後の音声の質を支えていることが明らかとなった。長期の観察でも嚥下機能・音声機能共に、低下を来し、喉頭全摘が必要とする症例はなく、亜全摘後の 1/4 の喉頭は安定した機能を提供できると確認された。

(3) 今後の課題と新たな取り組みとして、3年前より米国スタンフォード大学と次世代喉頭全摘術の開発にも着手した。本手術はより低侵襲でより安定した術後機能の獲得を目的としている。さまざまな課題はあるものの、少しずつ前進し、臨床応用に向けた、予備的研究を続けている。

Transoral approach 経口的手法を用いて、喉頭亜全摘術がどこまで施行できるかについて検討して来た。外切開法で考案された原法を完全に経口的に施行することは、1) 機器も 限界、2) 反回神経の位置を内腔から確認する解剖学的指標の欠如、3) 輪状軟骨と舌骨を接合する手法の限界、などの



限界点が見られ、現状では困難であることが示された。現時点では、経口手術と縮小外切開手術を併用した、ハイブリッド手術による Minimally invasive surgery(MIS)の導入が現実的と考えられた。新たな Hybrid Supracricoid Partial Laryngectomy with Cricohyoidoepiglottopexy(SCPL-CHEP)では1)

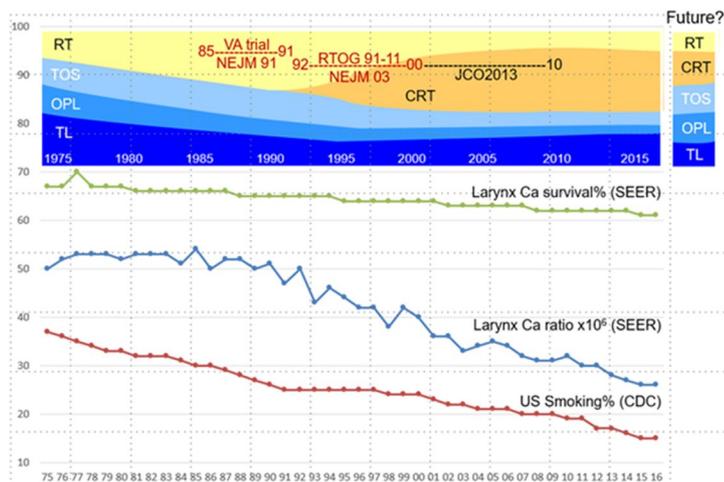
た、ハイブリッド手術による Minimally invasive surgery(MIS)の導入が現実的と考えられた。新たな Hybrid Supracricoid Partial Laryngectomy with Cricohyoidoepiglottopexy(SCPL-CHEP)では1)

経口手術の機器の選択が検討された。Intuitive Surgical の da Vinci Sp robotic system や【図3・4 新たな経口鉗子の導入と経口手術の提案】

SILS 内視鏡鉗子、Havas 可鍛性鉗子が導入され、試用された。各機器に長所短所があり、継続した検討が必要であることが明らかとなった。頸部外切開においても、20cm の T 字切開をどれだけ縮小すれば、安全な頸部操作を妨げないか検討が行われた。現時点では、輪状甲状膜直上に 6cm の横切開を置くことが最小侵襲でのアプローチであると考えられた。頸部郭清が必要な場合、どのようにして侵襲度を上げずに、根治性を保持する検討が必要である。今後も継続してより実施可能な手法に向けた研究をスタンフォード大学と継続して行うこととなった。

(4) 研究成果の学術的意義や社会的意義

喉頭癌は頭頸部癌の中でも予後が比較的良好な悪性腫瘍である。しかし、機能温存治療の主役である放射線根治照射後に再発した症例や進行喉頭癌症例は、本邦では喉頭全摘出術が第一選択となる。喉頭全摘出術を受けると、生来の音声機能を喪失するのみでなく、永久気管孔の形成により、上気道での生理的生活の大きな変化をしいたげられる。具体的には気管・気管支の乾燥による炎症性疾患のリスク、永久気管孔からの水分に流入による肺炎や事故など、患者さんの生活の質を大きく変えることとなる。喉頭機能温存手術 Supracricoid Laryngectomy with Cricohyoidopiglottopexy (SCL-CHEP) は、喉頭全摘出術が従来必要とされてきた、多くの症例の喉頭機能を温存し、永久気管孔を作らずに、上気道の呼吸を介した生理的生活の質を低下させることもない。本邦では、SCL-CHEP の効果は以前より認められているものの、長期経過した時の経験がなかった。本研究では、長期観察例の検討を通して、本術式が包括的に安定した効果を提供することができることが確認され、重要な学術的意義と社会的意義に貢献できたと考えている。



【喉頭癌治療の今までと将来像】喉頭癌は禁煙運動による喫煙率の減少により、減少傾向にあります。本邦では年間 4000 例の初診患者が登録されている。機能温存治療をさらに推進することは社会のニーズに応えることにもなる。また、近年低侵襲外科治療 MIS に対する患者のニーズが高まっている中、経口・縮小外切開アプローチは頭頸部外科学の将来にとっては必然で、今後も革新に鋭意に取り組んでいきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 MEIJIN NAKAYAMA	4. 巻 129(9)
2. 論文標題 Hybrid supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopiglottopexy via transoral robotic surgery.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laryngoscope	6. 最初と最後の頁 2065-2070
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/lary.27628	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Meijin Nakayama	4. 巻 49(5)
2. 論文標題 The dawn of robotic surgery in otolaryngology: head and neck surgery.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JJCO	6. 最初と最後の頁 404-411
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyz020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 中山明仁、宮本俊輔、清野由輩、岡本旅人、加納孝一	4. 巻 47(7)
2. 論文標題 Neoglottal revisions after supracricoid laryngectomy with cricothyroidopiglottopexy	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 642-645
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyw044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakayama Meijin, Orosco Ryan K., Holsinger F. Christopher, Spriano Giuseppe, Succo Giovanni, De Virgilio Armando, Oridate Nobuhiko	4. 巻 129(3)
2. 論文標題 Endoscopic Transoral Hybrid Supracricoid Partial Laryngectomy with Cricothyroidopiglottopexy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Otology, Rhinology & Laryngology	6. 最初と最後の頁 273 ~ 279
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0003489419885139	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Orosco Ryan K., Tam Kenric, Nakayama Meijin, Holsinger F. Christopher, Spriano Giuseppe	4. 巻 41
2. 論文標題 Transoral supraglottic laryngectomy using a next generation single port robotic surgical system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Head & Neck	6. 最初と最後の頁 2143 ~ 2147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.25676	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 MEIJIN NAKAYAMA
2. 発表標題 Development of next generation Supracricoid Partial Laryngectomy
3. 学会等名 ASHNO 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中山明仁
2. 発表標題 喉頭亜全摘の切除限界について
3. 学会等名 スタンフォード大学特別招聘セミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 MEIJIN NAKAYAMA
2. 発表標題 Hybrid supracricoid partial laryngectomy A pearl of international collaboration
3. 学会等名 TSOHNS Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 MEIJIN NAKAYAMA
2. 発表標題 Minimally invasive Hybrid SCPL Treatment of Laryngeal Cancers in Japan
3. 学会等名 2nd Oncological Laryngology Int Master Vittorio Veneto (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 MEIJIN NAKAYAMA
2. 発表標題 Minimally invasive Hybrid SCPL from the anatomic lab to clinical implementation
3. 学会等名 16th Annual State of the Art Concepts in Laryngeal Conservation Surgery LLU (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考