

特別講演



頭頸部癌における治療戦略の変化  
Paradigm Shift in Head and  
Neck Cancer Treatment

塚原 清彰  
Kiyooki TSUKAHARA

東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野

Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Tokyo Medical University

はじめに

一般の患者さんに「頭頸部外科」というと頭にクエスチョンマークが浮かんでいる顔をされる。医療関係者であっても聞き覚えのない方が少なからずいらっしゃると思う。筆者が医学生であった20数年前、先輩医師のネームプレートには「耳鼻科」と印刷されていた。数年後、医師となった筆者のネームプレートは「耳鼻咽喉科」となっていた。そして2016年から当科のネームプレートは「耳鼻咽喉科・頭頸部外科」となった。現在では全国医学部の過半数が「耳鼻咽喉科・頭頸部外科」と名称変更をしている。頭頸部外科はいわゆる耳鼻咽喉科領域の腫瘍関連領域を指している。守備範囲は硬膜より下、中耳を含む頭蓋底から胸骨鎖骨より上の領域である。2017年時点での日本耳鼻咽喉科学会の会員数は1万人を超えるが、頭頸部がん専門医有資格者はわずか350名程度である。近年、頭頸部癌領域は診断、治療、教育に関して大きな変革期を迎えている。本稿では頭頸部癌治療における治療戦略の変化を述べる。

内視鏡診断の変化

我々の生活を取り巻く電化製品は著しく変化している。1950年代の30cm大白黒街頭テレビ時代、わずか70年後に肉眼を超えるスーパーハイビジョン8K画質が登場するなど誰も想像していなかったであろう。同様に医療を取り巻く光学機器も激しく進化している。筆者が研修医であった頃の軟性内視鏡は万華鏡を見るかの如く、片目をつぶりながら直接内視鏡をのぞき込むタイプ、オリンパスP3が中心であった。当時は間接喉頭鏡では見えない、その小さな世界に感動し、P3のないところでは見落としが怖くて診療できないと感じていた。それからわずか20年たった今ではハイビジョン内視鏡、狭帯域光観察(Narrow Band Imaging: NBI)のないところでは上皮乳頭内血管(Intraepithelial Papillary Capillary Loop: IPCL)が見えなくて診療が怖いと感じるようになってきている。現在のハイビジョン内鏡のNBIモードではごく早期の咽頭癌も明瞭に観察可能である(図1)。

一方、光学機器の解像度、診断システムがいかに向上しようとも物理的に見えない部位の癌は診断で

2017年6月3日 第179回東京医科大学医学会総会における特別講演

キーワード: Modified Killian 法、TORS、ハーモニック Focus、セツキシマブ、アニマルラボトレーニング  
(別冊請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野)

TEL: 03-3342-6111 (内5788) FAX: 03-3346-6275

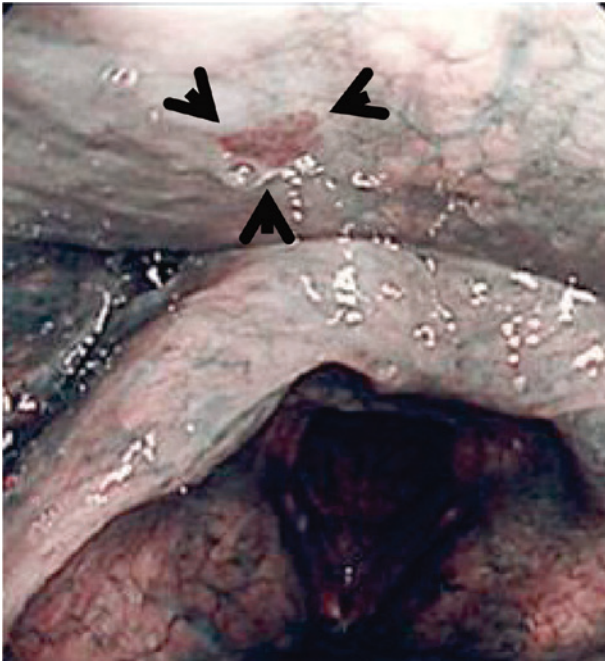
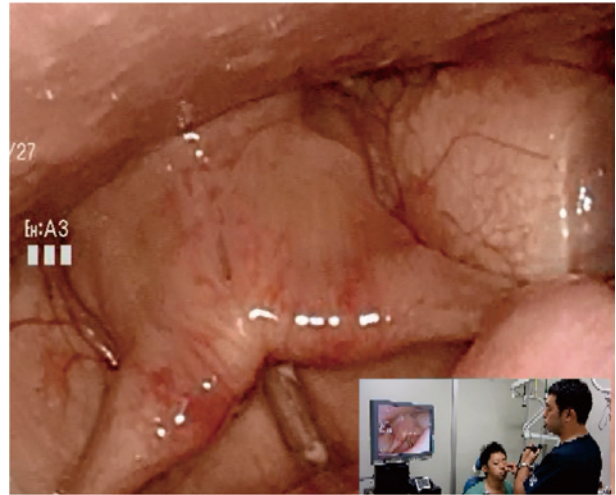


図1 ハイビジョン内視鏡、狭帯域光観察で発見された早期咽頭癌  
中咽頭後壁の早期癌が brownish area として描出されている (矢印)。

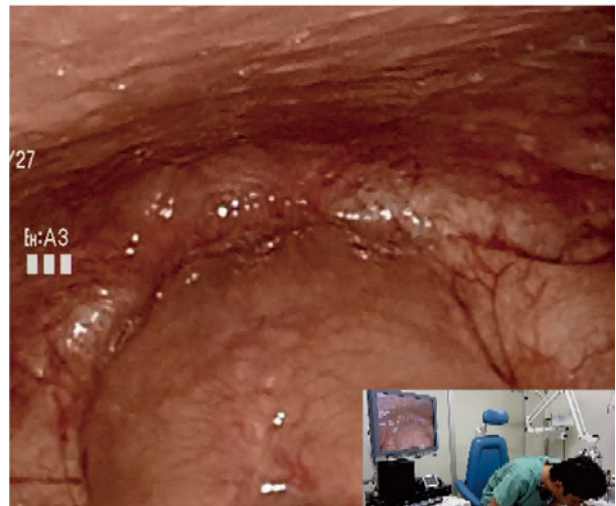
きない。下咽頭は左右梨状陥凹、輪状後部、後壁の4つの垂部位から構成される。このうち左右梨状陥凹は通常体位でも観察可能であるが、後壁、輪状後部は観察できない (図2a)。2014年に Sakai らが報告した Modified Killian 法はこの欠点を大きく克服した。内視鏡施行中に前傾姿勢になり、息こらえをするという実にシンプルな方法が下咽頭全領域の観察を可能にした (図2b)<sup>1)</sup>。1925年に Denker らが間接喉頭鏡で咽頭後壁と声帯後連合を観察するために報告した Killian 体位<sup>2)</sup>は90年の時を経て現代によりみがえったのである。このような光学内視鏡の進化と体位の工夫を背景に、ここ数年は咽喉頭癌の早期発見が増え、従来であれば原発不明とされた症例でも原発巣を発見できるようになってきている<sup>3)</sup>。

早期癌手術戦略の変化

早期癌の発見が増えれば必然的に治療方法にも変化が生まれる。従来、頭頸部早期癌の治療は放射線単独療法が主体であった。しかし、最近では経口切除が増加してきている。現在東京医科大学で行っている咽喉頭癌経口切除方法は大きく2つである。一つ目が Transoral Robotic Surgery (TORS)<sup>4)</sup>、二つ目が Endoscope Laryngo-Pharyngeal Surgery (ELPS)<sup>5)</sup>



a



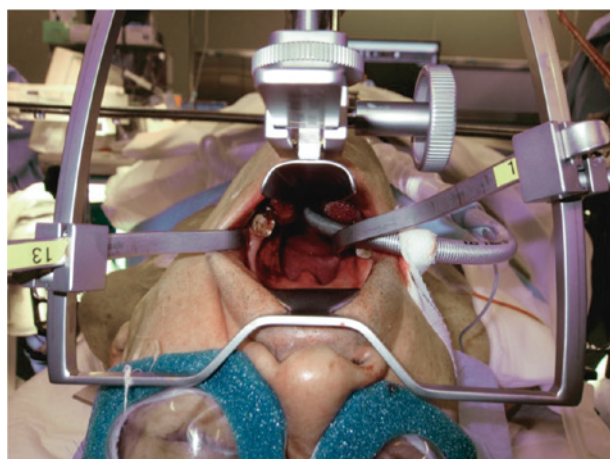
b

図2 通常体位と Modified Killian 法での下咽頭観察所見  
a: 通常体位での観察。輪状後部と後壁は観察できない。  
b: Modified Killian 法での観察。輪状後部と後壁が明瞭に観察できる。

である。TORS は中咽頭、ELPS は下咽頭喉頭が主な対象となる。

1) 経口的ロボット支援手術 (TORS)

TORS は手術用ロボット da Vinci<sup>®</sup> Surgical System (Intuitive Surgical Inc.) を用いて行う。拡大視が可能な高解像度3D内視鏡と、モーションスケール機能、手振れ補正機能とヒトの手首以上の可動域を有するロボットアームにより、術者の動きに応じた滑らかな動きが得られる。これが従来ではアプローチ困難であった咽喉頭病変に対する正確な手術操作を可能とした<sup>6)</sup>。TORS ではFK-WOリトラクター (オリンパスメディカルシステムズ) を用いて



a



b

図3 咽頭領域のロボット支援手術風景

a: FK-WOリトラクター咽頭を展開した。

b: 術者はサージョンコンソールで非清潔、助手は患者サイドで清潔な状態で手術が行われる。

咽喉頭を展開し(図3a)、術者はサージョンコンソールで非清潔、助手は患者サイドで清潔となる(図3b)。サージョンコンソールでの術者の動きにあわせてEndoWrist® instrument(Intuitive Surgical Inc.)が動き、手術が行われる。特に中咽頭癌でその有効性が高い<sup>7)</sup>。従来であれば放射線単独療法が第一選択であった中咽頭前壁癌 stageIIもわずか90分ほどで低侵襲手術が可能となった(図4)。残念ながら日本では耳鼻咽喉科領域は薬事未承認であるが、東京医科大学は日本の先駆けとなりTORSを牽引してきた<sup>8-10)</sup>。また、薬事承認に向けて東京医科大学、鳥取大学、京都大学の3大学で先進医療Bとして「咽喉頭癌に対する経口のロボット支援手術の安全性・有効性に関する多施設臨床試験」が行われた。日本医療研究開発機構(Japan Agency for Medical Research

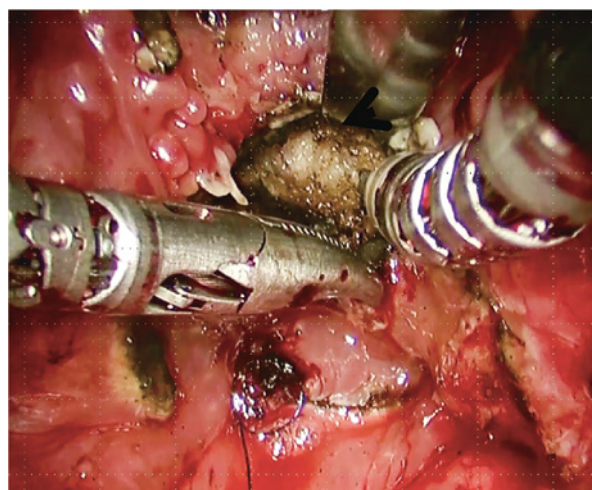


図4 中咽頭前壁癌 stage II に対する Transoral Robotic Surgery  
中咽頭前壁癌を da Vinci® Surgical System にて切除した。

and Development: AMED) 医療技術実用化総合研究事業に採択された本事業は2016年10月に登録を終えた<sup>6)</sup>。今後の薬事承認が期待される。TORSの問題点として口腔内での機器同士の干渉や触覚の欠如がある。25 mmのカニューレ内に3Dカメラと3種のアームが内包されるシングルポートタイプの国内導入、そして触覚を伴う機器の実用化が求められている。

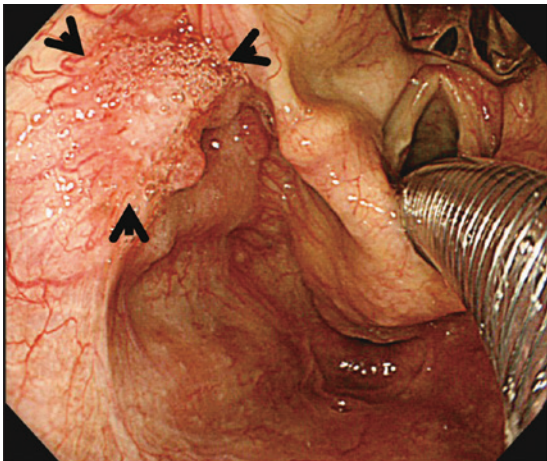
## 2) 内視鏡的咽喉頭手術(ELPS)

ELPSは佐藤式湾曲型喉頭鏡(永島医科機器株式会社)と消化器内視鏡を用いて行う。従来の直達喉頭鏡は直線であった。佐藤式湾曲型喉頭鏡はその名の通り先端が湾曲しているのが特徴である(図5a)。先端が喉頭を腹側に移動させることにより下咽頭のすべてを明瞭な視野に置くことができる(図5b)。まず0.75%ルゴール液を使用し安全域を2-3 mm程度とりマーキングする(図6a)。その後消化器内視鏡医が視野を確保し、術者は長い鉗子と電気メスを用いて病変を一塊切除する(図6b)。本法は下咽頭喉頭癌のみならず、下咽頭梨状陥凹瘻などの良性疾患でも有用である<sup>11)</sup>。

早期癌経口切除の確立により放射線治療の温存が可能となった。頭頸部癌は喫煙、飲酒などが原因となる。そのため、危険因子を同じくする頭頸部、食道、肺の重複癌が多い<sup>12)</sup>。早期中下咽頭癌を経口切除で根治できれば、後に声門型喉頭癌が発症した場合でも放射線治療により音声の温存が可能となる。また放射線誘発癌の危険も回避できる。一方、まだ



a



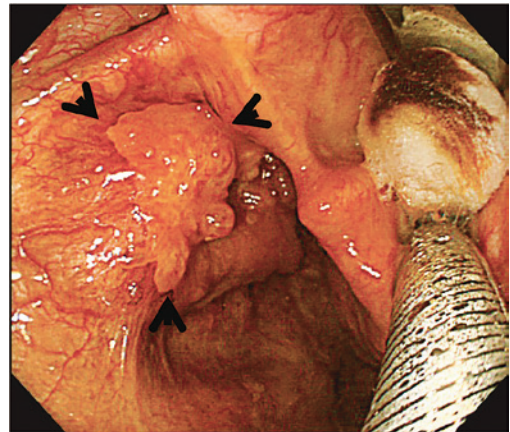
b

図5 佐藤式弯曲型喉頭鏡とそれを用いた下咽頭の展開  
 a: 佐藤式弯曲型喉頭鏡。喉頭を腹側に移動するために先端が湾曲している。  
 b: 佐藤式弯曲型喉頭鏡による下咽頭展開。左梨状陥凹の早期癌 (矢印) 含め、下咽頭全域が明瞭に観察できる。

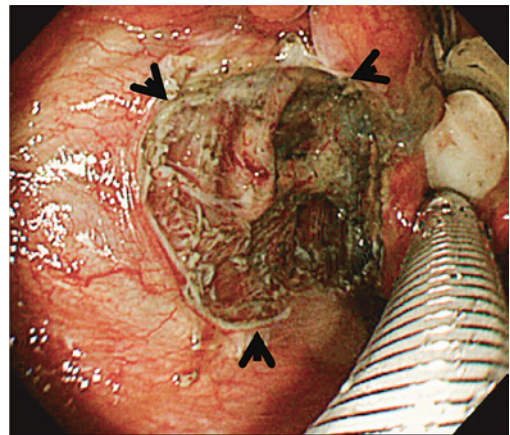
その歴史は浅く、長期的有害事象は明確となっていない。今後の症例蓄積、検討が重要である。

### 進行癌治療戦略の変化

進行頭頸部癌の根治治療戦略は大きく2つに分かれる。拡大切除、皮弁再建と薬物併用放射線療法である。頭頸部癌手術は頸部郭清術に始まり、頸部郭清術に終わるといっても過言ではない。一言で頸部郭清術と言っても術式の幅は広い。大きな節外浸潤を伴う症例では総頸・内頸動脈以外、すなわち胸鎖乳突筋、内頸静脈、副神経などを犠牲にしても根治切除をしなければならない。一方、予防的頸部郭清では外頸静脈、大耳介神経、顔面静脈の細かな分



a



b

図6 Endoscope Laryngo-Pharyngeal Surgery (ELPS) による下咽頭癌切除  
 a: ルゴール染色後。癌の進展範囲が明瞭となる (矢印)。  
 b: ELPS による切除後。2-3 mm の安全域をつけて切除した (矢印)。

岐などを全て温存した、術後機能に優れた術式が望まれる。頭頸部外科専門医は頸部のスペシャリストとして幅広いすべての術式を合併症なく行う必要がある。筆者が研修医時代、頭頸部領域の拡大切除、皮弁再建術は夜中2時過ぎまで必要としていた。現在では後述するような技術と機器の進化により同術式は夕方に終わるようになっていく。また、各種抗癌剤、分子標的薬の出現により手術以外の選択肢も増えた。

### 1) 頸部郭清術

頸部郭清術の基本手技はメスとメツェンバウムによる鋭的切離である (図7)。筆者は癌研究会付属有明病院で研修を行った。当初は術者が電気メスを持つことは許されず、メスによる手技を厳しく指



a



b

図7 メスとメツェンバウムによる頸部郭清術

- a: メスにより内頸静脈周囲の層を明確にしている。  
b: メツェンバウムにより結合織を切離している。

導された。手技のポイントは先行止血である。細かな血管を認識し、挿子でつまみ、助手に焼灼してもらった後にメスで鋭的切離を行う。これを怠ると途端に術野は出血により視野不良となる。この厳しい環境が血管、神経、リンパ管を鑑別する目を養ってくれたと感じている。ある程度の技量を身に着けることができればメス中心で頸部郭清一側を2時間程度で終わらせることができるようになる。さらに鍛錬を積みれば1時間以内で行うことも可能となる。近年はこれらにエネルギーデバイスを併用して手術を行っている。

エネルギーデバイスとはパワーエレクトロニクス関連の器具を指す。その歴史は1926年にBovieがモノポーラを報告したことに始まる<sup>13)</sup>。以後バイポーラ、超音波など様々な器具が臨床応用されてきた。

ハーモニックシステムは1992年に本邦で発売された。55,500 Hzの超音波振動の摩擦熱で蛋白質を変性させながら凝固、切離する。5 mmまでの脈管をシール可能である。2009年には鉗子型のハーモニック FOCUS<sup>®</sup> (ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社) が本邦で発売となった。外科医のストレスレベルを測定、分析すると術者がストレスを感じるのは手術器具の交換時であったため、「1本で剥離、凝固、切離が可能で、器具交換のストレスが軽減できる器具」とのコンセプトで開発された FOCUS<sup>®</sup> はその利便性から、わずか数年で頭頸部外科医に浸透した(図8)。筆者はこれまでに頸部郭清術<sup>14)15)</sup>、気管切開術<sup>16)</sup> など頭頸部領域での有効性を報告し



a



b

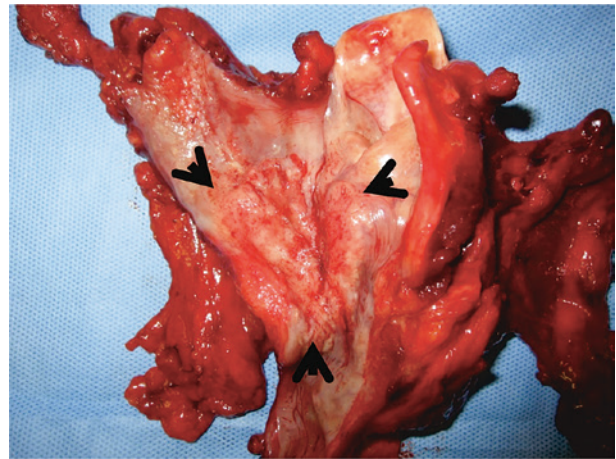
図8 ハーモニック FOCUS<sup>®</sup> とそれを用いた頸部郭清術の術野

- a: ハーモニック FOCUS<sup>®</sup>。小児用ケリー鉗子とほぼ同じ大きさである。  
b: 頸神経の切離。出血のない、きれいな術野が展開されている。

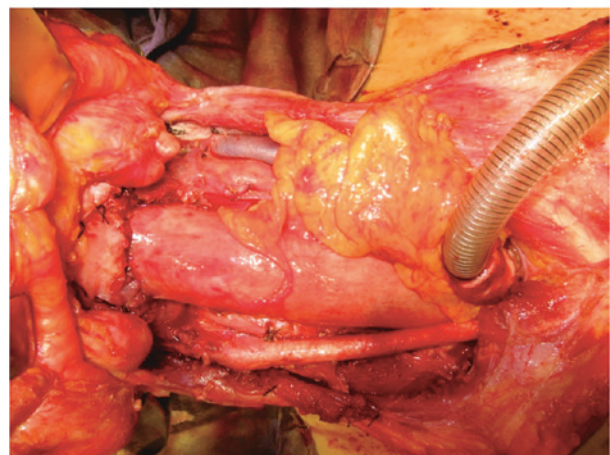
てきている。現在本邦では FOCUS® 以外に2種類の鉗子型エナジーデバイス器具が発売されている。LigaSure™ Small Jaw (コヴィディエンジャパン株式会社)、THUNDERBEAT Open Fine Jaw (オリンパスメディカルシステムズ株式会社)である。LigaSure™ Small Jaw はバイポーラを原理としたベッセルシーリングシステム、THUNDERBEAT Open Fine Jaw はバイポーラと超音波エネルギーの同時出力を可能としたハイブリッドタイプである。各種の形態は似ているが、原理は異なるため特性を理解して使用する必要がある<sup>17)</sup>。また、筆者はエナジーデバイスのみで不安な部位には血管クリップを併用している<sup>18)</sup>。古典的なメスとメツェンバウムの手技にエナジーデバイスと血管クリップをハイブリッドすることにより、現在では一側予防的頸部郭清術の時間は平均40分を切るようになった。手術時間の短縮、出血量低下による低侵襲手術は入院期間の短縮につながっている。

## 2) 代用音声

手技や機器の進化により手術侵襲は大きく変化した。進行頭頸部癌における切除範囲はいまだに大きい。進行下咽頭喉頭癌では必然的に喉頭摘出による失声を余儀なくされる(図9)。喉頭摘出術後の代用音声に電気喉頭と食道発声がある。最近ではこれにプロボックスシステム(アトスメディカル)による気管食道シャント法が加わった。本法では気管と食道にワンウェイバルブのついたシリコン製ヴォイスプロテゼを留置する。気管孔を押さえることで食道あるいは再建空腸に呼気流が流れ込み、粘膜振動を誘発することで発声音源となる。本法は手術合併症として縦隔炎、頸部膿瘍、頸動脈損傷など重篤なものが報告されていた<sup>19)20)</sup>。筆者らはこれを改善すべく挿管チューブを使用した挿入術式を報告した<sup>21)</sup>。現在ではわずか10-20分で合併症なくシャント形成が可能となっている。電気喉頭、食道発声、気管食道シャント法のいずれも一長一短がある(表1)。電気喉頭は術後早期、入院中からリハビリ可能で習得も容易である。メンテナンスは充電のみであり、高齢者にも優しい。しかし、機械音であることと器具を持つ片手が制限されることが欠点である。食道発声は悪い肉声と同様で比較的自然的な感じである。両手も自由で、なによりもメンテナンスが不要な最高技術である。しかし、習得が難しく、挫折する方も少なくない。気管食道シャント法は発声持続



a



b

図9 進行下咽頭喉頭癌に対する咽頭喉頭摘出術および遊離空腸による再建術  
a: 摘出された下咽頭喉頭検体。進行下咽頭癌を認める(矢印)。  
b: 遊離空腸による再建術後。喉頭を摘出しているため、失声を伴う。永久気管孔となる。

時間が長く、音質は悪い肉声同様に、リハビリも容易である。一方、3-9カ月ごとの通院によるシャントチューブ交換が生涯必要となる。患者が高齢となり、通院困難や施設入所を余儀なくされた場合のメンテナンスなどを考えると抱えている問題点も少なくない。気管食道シャント法は患者背景を考えた症例選択が必要である。

## 3) 薬物療法

従来、頭頸部癌領域は少ない症例数をもとに、各施設で独自のレジメンが行われていた<sup>22)</sup>。この10年での大きな変化はエビデンスに基づいた治療の重要性が強く認識されたこと<sup>23)</sup>、支持療法の強化<sup>24)</sup>、そして分子標的薬セツキシマブの出現である。また、全国規模の多施設共同研究を行い、オールジャパン

表1 代用音声の長所と短所

	電気喉頭	食道発声	気管食道 シャント法
手技獲得	容易	難しい	容易
音声の質	機械音	悪い肉声	悪い肉声
発声持続時間	調節可能	短い	呼気流と同じ、長い
手の制限	片手が制限	なし	片手が制限(フリーハンズカセット使用すればなし)
メンテナンス	充電	不要	3-9カ月ごとに通院で交換

で世界に向けたエビデンスを発信する取り組みも増えてきている<sup>25)</sup>。

### 1) 分子標的薬

進行頭頸部癌に対する化学放射線療法はシスプラチン併用がゴールドスタンダードである<sup>26)27)</sup>。しかし、腎機能障害などで使用できない症例も少なくない。2012年12月より本邦で頭頸部癌に保険適応が追加された分子標的薬セツキシマブはこれに風穴を開けた。本剤は上皮細胞増殖因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR)のヒト・マウスキメラ化モノクローナル抗体である。そのため、腎機能障害などで従来の抗がん剤が使用できない症例でも使用可能である。頭頸部癌細胞はEGFRの発現率が高い。Bonner試験では進行頭頸部癌に対する放射線単独療法(radiotherapy: RT)群とセツキシマブ併用放射線療法(bio-chemoradiotherapy: BRT)群を比較している。局所病勢コントロール期間の中央値はRT群で14.9カ月、BRT群で24.4カ月であり、有意に優れていると報告された<sup>28)</sup>。また、EXTREME試験では再発転移頭頸部癌を対象に白金製剤、5-Fluorouracil (PF)投与群とPFとセツキシマブ併用(PF-Cmab)群とを比較した。全生存期間の中央値はPF群で7.4カ月であるのに対し、PF-Cmab群では10.7カ月であり、有意に延長していることが報告された<sup>29)</sup>。世界的エビデンスをもって使用された始めたセツキシマブであるが、本邦の実臨床ではその高い効果と同時に様々な問題点も出現した。当教室で進行頭頸部癌にセツキシマブ併用放射線療法を行った45例を検討したところ<sup>30)</sup>奏効率は84%と期待通りの結果であった。一方、Grade3以上の有害事象は皮膚炎が27%、粘膜炎が69%、間質性肺炎が13%と低くない値であった。本邦で大

腸癌にセツキシマブを使用した際の間質性肺炎発症率は1.6%であり<sup>31)</sup>、明らかに発症率に差を認める。筆者らは大腸癌と頭頸部癌の発症危険因子の差に着目した。すなわち、喫煙者の多い頭頸部癌では必然的に肺気腫症例が多く、これが間質性肺炎発症率の差につながっていると推測した。そこで当教室でセツキシマブを投与した116例を対象に治療前肺気腫の程度により間質性肺炎発症のカットオフ値を検討した。COPDガイドラインで用いられているGodard分類で胸部CTをスコア化<sup>32)</sup>したところ、カットオフ値は3.0であった<sup>33)</sup>。COPDでは0~7点がmild、8~15点がModerate、16~24点がSeriousとされる<sup>32)</sup>。つまり、ごく軽症の肺気腫であってもCmab使用時に間質性肺炎の危険因子となることが判明した。分子標的薬は従来の化学療法と異なる有害事象、危険因子があることを理解したうえで適切使用する必要性がある。

### 2) 根治治療後補助化学療法

根治治療後補助化学療法(Adjuvant Chemotherapy: AC)の役割は原発含め、体内に潜在する可能性のある病変を制御することである。有名なPignonらによるメタアナリシス<sup>34)</sup>を含め、従来頭頸部癌領域ではACの有効性が報告されていない。筆者らは外来投与可能な経口抗がん剤で補助薬物療法としての有効性が示されれば大きな意味を持つと考えた。そこで、術後CCRT併用を含む外科的治療や化学療法併用を含む放射線療法により根治治療がなされたstage III, IVAまたはIVB頭頸部扁平上皮癌を対象にS-1の補助薬物療法としての有効性を検討する試験(ACTS-HNC試験)を行った<sup>25)</sup>。ACTS-HNC試験は本邦の93施設から526例が登録された、オールジャパンでの取り組みとなった。Uracil/tega-

fur (UFT<sup>®</sup>、大鵬薬品工業株式会社) と S-1 (TS-1<sup>®</sup>、大鵬薬品工業株式会社) 群に無作為割り付けをし、原発部位、ステージ (III, IVA, IVB)、根治治療の内容 (手術療法/放射線療法)、施設の4因子を調整因子とする最小化法を用いて検討した。3年全生存率はUFT群で75.8% (95%信頼区間: 69.9-80.7%)、S-1群で4.1% (95%信頼区間: 57.7-69.8%) であり、S-1群で有意に長い結果であった。頭頸部癌でACの有効性を報告したのは本試験が初めてであり、オールジャパンでの取り組みにより、世界に向けたエビデンスを発信することができたと考えている。

### 手術教育の変化

手術手技教育は大きく3つに分類される。on the job training (OJT)、ドライラボトレーニング、ウェットラボトレーニングである<sup>35)</sup>。OJTとは上級医の手術を見て学び、指導医監督下に患者を執刀し、覚える方法である。そして、従来からの外科技術伝承スタイルでもある。OJTで頸部郭清術を十分教育できるとの報告もある<sup>36)</sup>が、近年は医療安全土壌の熟成により推奨しにくい方法となりつつある。ドライラボトレーニングは模型やシミュレーターなどを用いるが、マイナー領域である頭頸部手術では十分な機器が開発されていない。そこで当教室では年に1回遺体、年に4回生体ブタを使用したウェットラボトレーニングを行っている。遺体を使用する場合、死体解剖保存法に基づき、本学人体構造学分野指導の下で行っている。上顎全摘出術、側頭骨亜全摘術、乳突蜂巣削開など骨に関係する手術を含め幅広い手技を学べる。生体ブタを使用する場合、国際実験動物管理認定協会 the Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International: AAALAC)、またはヒューマンサイエンス振興財団 (HS財団)の認証を取得している施設で行っている。生体ブタでは頸部皮膚挙上、甲状腺全摘出術、頸部郭清術、喉頭摘出術、舌切除術および頭頸部再建に使用する各種皮弁のトレーニングが可能である。そのため、初期研修医から専門医まで幅広いレベルに対応できる。動物愛護、費用など留意点もあるが、頭頸部外科医手術教育には有用な方法であると考えている。

### おわりに

頭頸部癌治療は日々変化し、広くかつ深くなって

きている。個人、単科、単施設での取り組みには限界がある。様々な診療科、職種とのチーム医療、オールジャパンでの多施設共同研究そして基礎医学と協力したトランスレーショナルリサーチ<sup>37)</sup>が必要である。頭頸部癌治療チームとして治療戦略をアップデートし、チーム力を強化することが社会貢献につながるかと考えている。

### 文 献

- 1) Sakai A, Okami K, Sugimoto R, Ebisumoto K, Yamamoto H, Maki D, Saito K, Iida M: A new technique to expose the hypopharyngeal space: The modified Killian's method. *Auris Nasus Larynx* **41**: 207-210, 2014
- 2) Denker A, Kahler O, editors: *Handbuch der Hals Nasen Ohrenheilkunde, Band 1.* Berlin: Julius-Springer; 762-863, 1925
- 3) 佐藤宏樹、塚原清彰: 転移性リンパ節腫脹。耳鼻頭頸 **88**: 643-648, 2016
- 4) Weinstein GS, O'malley BW, Hockstein NG: Transoral robotic surgery: supraglottic laryngectomy in a canine model. *Laryngoscope* **115**: 1315-1319, 2005
- 5) 佐藤靖夫、大森 泰、田川宗正: 下咽頭表在癌の手術治療 内視鏡的咽喉頭手術 (ELPS) の経験。日耳鼻 **109**: 581-586, 2006
- 6) 岸本 曜、楯谷一郎、清水 颯、藤原和典、塚原清彰、北野博也、大森孝一、伊藤壽一: 咽喉頭癌に対する経口のロボット支援手術。国内外の現状と今後の展望。日気食会報 **68**: 122-125, 2017
- 7) Hutcherson KA, Holsinger FC, Kupferman ME, Lewin JS: Functional outcomes after TORS for oropharyngeal cancer: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **272**: 463-471, 2015
- 8) 清水 颯、伊藤博之、船戸宣利、吉田知之、鈴木 衛: 経口腔ロボット支援手術を行った中咽頭癌2症例。頭頸部外科 **22**: 297-302, 2013
- 9) 伊藤博之、清水 颯、鈴木 衛、船戸宣利、勝部泰彰: 本邦における経口腔ロボット支援手術の現状と問題点。耳鼻咽喉科展望 **56**: 323-326, 2013
- 10) 清水 颯、塚原清彰: 頭頸部癌に対するロボット手術の未来。日本臨牀 **75**(増刊号2): 583-587, 217
- 11) 坂本ひかり、岡本伊作、塚原清彰、縣 愛弓: 佐藤式彎曲型喉頭鏡が有用であった下咽頭梨状陥凹瘻の1例。耳鼻頭頸 **89**: 271-274, 2017
- 12) 塚原清彰、小柳泰久、吉田知之、井上 齊、伊藤博之、鈴木 衛: 頭頸部癌・食道癌を含む多重癌症例の食道癌治療方法に対する検討。日気食会報 **52**: 456-462, 2001
- 13) O'Connor JL, Bloom DA: William T. Bovie and electrosurgery. *Surgery* **119**: 390-396, 1996



- 14) 塚原清彰：ハーモニック FOCUS を使用した頸部郭清術。耳鼻臨床 **104**：94-95, 2011
- 15) 塚原清彰：頸部郭清に用いる器具の工夫。JOHNS **24**：183-186, 2011
- 16) Tsukahara K, Nakamura K, Motohashi R, Sato H, Suzuki M：Technique of Harmonic Focus<sup>®</sup> In Tracheostomy. *Otolaryngology* doi：10.4172/2161-119X.1000160. 2014
- 17) 塚原清彰：頭頸部領域における手術器具の変化。耳鼻展望 **60**：168-173, 2017
- 18) 相原勇介、佐藤宏樹、岡本伊作、清水 顕、高瀬聡一郎、平澤一浩、塚原清彰：超音波凝固切開装置および血管マイクロクリップを用いて切除した頸動脈小体腫瘍の1例。口腔咽頭 **30**：251-256, 2017
- 19) Andrews JC, Mickel RA, Hanson DG, Monahan GP, Ward PH：Major complications following tracheoesophageal puncture for voice rehabilitation. *Laryngoscope* **97**：562-567, 1987
- 20) Spiro JD, Spiro RH：Retropharyngeal abscess and carotid hemorrhage following tracheoesophageal puncture and voice prosthesis insertion：a case report. *Otolaryngol Head Neck Surg* **102**：162-163, 1990
- 21) Tsukahara K, Nakamura K, Motohashi R, Endo M, Sato H, Suzuki M：Secondary insertion of Provox<sup>®2</sup> using an endotracheal tube. *Acta Otolaryngol* **133**：1317-1321, 2013
- 22) Tsukahara K, Yoshida T, Tokashiki R, Ito H, Hiramatsu H, Suzuki M：Useful combination of intra-arterial chemotherapy and radiation therapy for lateral oropharyngeal wall cancer. *Acta Otolaryngol* **128**：578-582, 2008
- 23) 塚原清彰：頭頸部外科医の視点から見た頭頸部癌治療における薬物療法の役割。耳鼻臨床 **109**：71-79, 2016
- 24) Tsukahara K, Nakamura K, Motohashi R, Sato H, Endo M, Katsube Y, Ueda Y, Suzuki M：Antiemetic therapy of fosaprepitant, palonosetron, and dexamethasone combined with cisplatin-based chemotherapy for head and neck carcinomas. *Acta Otolaryngol* **134**：1198-1204, 2014
- 25) Tsukahara K, Kubota A, Hasegawa Y, Takemura H, Terada T, Taguchi T, Nagahara K, Nakatani H, Yoshino K, Higaki Y, Iwae S, Beppu T, Hanamura Y, Tomita K, Kohno N, Kawabata K, Fukushima M, Teramukai S, Fujii M；ACTS-HNC group：Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with S-1 after curative treatment in patients with squamous-cell carcinoma of the head and neck (ACTS-HNC). *PLoS One* **10**：e0116965, 2015
- 26) Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J：Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* **27**：2091-2098, 2003
- 27) Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA：An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* **21**：92-98, 2003
- 28) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK：Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* **354**：567-578, 2006
- 29) Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R：Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* **39**：1116-1127, 2008
- 30) Hirasawa K, Okamoto I, Motohashi R, Sato H, Takase S, Agata A, Takeda A, Tsukahara K：The efficiency and adverse events of radiotherapy with cetuximab for Japanese head and neck cancer patients. *Auris Nasus Larynx* doi：10.1016/j.anl.2017.01.005
- 31) Ishiguro M, Watanabe T, Yamaguchi K, Satoh T, Ito H, Seriu T, Sakata Y, Sugihara K：A Japanese Post-marketing Surveillance of Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Jpn J Clin Oncol* **42**：287-294, 2012
- 32) Goddard PR, Nicholson EM, Lasco G, et al：Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol* **33**：379-387, 1992
- 33) Okamoto I, Tsukahara K, Sato H, Motohashi R, Yunaiyama D, Shimizu A：Mild pulmonary emphysema a risk factor for interstitial lung disease when using cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Acta Otolaryngol* (in press)
- 34) Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J；MACH-NC Collaborative Group：Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC)：an update on 93 randomised trials and 17, 346 patients. *Radiother Oncol* **92**：4-14, 2009
- 35) 七戸俊明、近藤 哲、持田讓治、他：「外科系医療技術修練の在り方に関する研究」についての報告。日本外科学会雑誌 **110**：304-309, 2009
- 36) 吉本世一、川端一嘉、三谷浩樹、他：当科での頸部郭清術における手術手技教育。頭頸部外科 **17**：187-192, 2007
- 37) Hirasawa K, Moriya S, Miyahara K, Kazama H, Hirota A, Takemura J, Abe A, Inazu M, Hiramoto M, Tsukahara K, Miyazawa K：Macrolide Antibiotics Exhibit Cytotoxic Effect under Amino Acid-Depleted Culture Condition by Blocking Autophagy Flux in

Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cell  
Lines. PLoS One doi : 10.1371/journal.pone.  
0164529. eCollection 2016