

★シリーズ 最新のがん

中咽頭癌の診断と治療

安松 隆治

近畿大学医学部 耳鼻咽喉・頭頸部外科学

Oropharyngeal Cancer: Diagnosis and Treatment

Ryuji Yasumatsu

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kindai University Faculty of medicine

抄 録

中咽頭癌発症のリスク因子として、喫煙や飲酒のほか、ヒト乳頭腫ウイルス (HPV) 感染があげられる。一般的に HPV 感染に伴う癌 (HPV 関連癌) は非関連癌と比較して予後良好であるが、その正確な診断及び予後リスク評価の確立が重要である。進行癌に対しては手術、放射線、化学療法を含めた集学的治療が必要で、近年、その治療法は大きな進歩を遂げている。

Key words: 中咽頭癌, ヒトパピローマウイルス, 集学的治療

はじめに

頭頸部癌は、口腔、咽頭、喉頭、鼻副鼻腔、唾液腺など多様な解剖学的部位から発生する悪性腫瘍で、臨床的には異質性の高い疾患群である。発症に関するリスク因子として、喫煙や飲酒に加えて、ヒト乳頭腫ウイルス (HPV) 感染に関連した中咽頭癌が増加傾向にある¹。発症様式や予後はそれぞれの疾患によって異なり、近年、頭頸部癌の中でも中咽頭癌について、その概要と治療法を中心に概説する。

中咽頭癌の概要

中咽頭癌は口蓋扁桃・舌根・軟口蓋・咽頭側壁に発生する扁平上皮癌が主体で (図1), HPV 関連癌と HPV 非関連癌に分類される^{2,3}。HPV 関連癌は、ヒトパピローマウイルス (主に16型と18型) の持続感染を背景に発生する中咽頭、とくに口蓋扁桃・舌

根部を中心とした扁平上皮癌で、従来の飲酒・喫煙関連 (HPV 非関連癌) とは生物学的にも臨床学的にも異なる独立した疾患概念である。これらは生物学・予後が大きく異なることが知られており、一般的に HPV 関連癌は非関連癌と比較して予後良好で

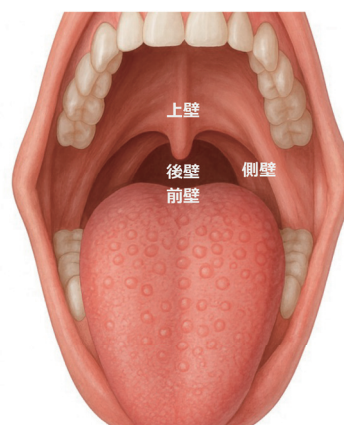


図1 中咽頭の亜部位

ある⁴。診断・病期・治療方針は HPV 非関連癌と区別して考えることが求められ、NICC 第 8 版の病期別分類では HPV 関連癌と非関連癌ではそれぞれ独立した病期分類が採用されている（図 2）⁵。

HPV 非関連癌

進展度	N0	N1	N2	N3	M1
Tis	0 期				
T1	I 期	Ⅲ期	ⅣA期	ⅣB期	ⅣC期
T2	Ⅱ期	Ⅲ期	ⅣA期	ⅣB期	ⅣC期
T3	Ⅲ期	Ⅲ期	ⅣA期	ⅣB期	ⅣC期
T4a	ⅣA期	ⅣA期	ⅣA期	ⅣB期	ⅣC期
T4b	ⅣB期	ⅣB期	ⅣB期	ⅣB期	ⅣC期

HPV 関連癌

進展度	N0	N1	N2	N3	M1
Tis	0 期				
T1	I 期	I 期	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期
T2	I 期	I 期	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期
T3	Ⅱ期	Ⅱ期	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期
T4	Ⅲ期	Ⅲ期	Ⅲ期	Ⅲ期	Ⅳ期

図 2 中咽頭癌の病期分類

疫学と危険因子

2000年代以降、本邦を含めた先進国を中心に HPV 関連中咽頭癌は増加している。その特徴として男性に多く、発症年齢は HPV 非関連癌と比較してやや若年である（表 1）^{1,2}。HPV 関連癌であっても喫煙歴は予後修飾因子で、10-20 pack-years（1 日 20 本* 年数）超で予後が悪化することが指摘されている。日本では 2013 年に一時停止していた HPV ワクチンの積極的勧奨が 2022 年 4 月に再開され、子宮頸がん発症予防に加えて、今後の HPV 関連中咽頭癌の発症抑制が期待されている。

表 1 HPV 関連癌、非関連癌の特徴

	HPV 関連癌	HPV 非関連癌
好発部位	側壁(扁桃), 前壁(舌根)	すべての部位
年齢	若い年齢層	中高年層
リスク因子	高リスク型 HPV 感染	飲酒, 喫煙
T/N 分類の特徴	早期 / 進行(嚢胞状リンパ節)	一定の傾向はない
重複癌	少ない	多い

病因・発症機序

HPV 非関連癌：喫煙、飲酒が主なリスクファクターであり、発症には TP53 変異などが関わっている。リスクファクターが共通である他の頭頸部癌や食道癌などの同時性、異時性重複癌が散見される。HPV 関連癌と比べて予後不良である。

HPV 関連癌：子宮頸がんと同様に、中咽頭での高リスク型 HPV の持続感染がリスクファクターである。HPV E6/E7 発現によって p53/Rb 経路が不活化されることにより腫瘍化が進んでいく。病理組織学的には多くが非角化型（non-keratinizing）扁平上皮癌である。一般的には放射線、化学療法に対する感受性が高く、予後良好である⁴。

病理学的診断と HPV 検査

通常の HE 染色を用いた病理組織診断に加えて、本邦では HPV 関連癌か否かの判定に代用マーカーである p16 蛋白発現の有無を調べる免疫組織染色が保険適用となっている。

p16 免疫染色が判定手段となっている理由として、以下が挙げられる。

1. HPV 特異的検査（DNA/RNA ISH や PCR 法）と比べて p16 免疫染色の方が安価で簡便である。
2. HPV E7 により pRb が失活し、CDKN2A（p16）過剰発現が持続することによって p16 は腫瘍細胞核＋細胞質に強拡散性に染まるため、代用マーカーとして確立している（図 3）。

ただ一方で、2. について検証したメタ解析では感度 94%、特異度 83%と報告されており、100%の一致率ではない⁶。中咽頭癌について、同一検体を用いて後方視的に p16 免疫染色と HPV 特異的検査で検証を行った報告によると、p16+/HPV- または p16-/HPV+ は約 9-11%に生じると指摘されている⁷。不一致例の予後は、p16+/HPV+ ほど良好ではないため、p16 免疫染色結果のみでの予後予測は危険である⁸。口腔・喉頭・下咽頭癌で検証した報告によると、同領域での p16 過剰発現は HPV 非依存状態で起こりうるため、p16 を高リスク型 HPV 感染の代用マーカーとすることは不適であると指摘している⁹。これらの検証結果を踏まえて、2025 年 CAP 改訂ガイドラインは、新規中咽頭癌一次例に対して HPV 特異的検査（RNA/DNA ISH 等）を第一選択とすることを明確化した。p16 免疫染色を HPV 感染の判定に用いる場合には、陽性例に限って HPV

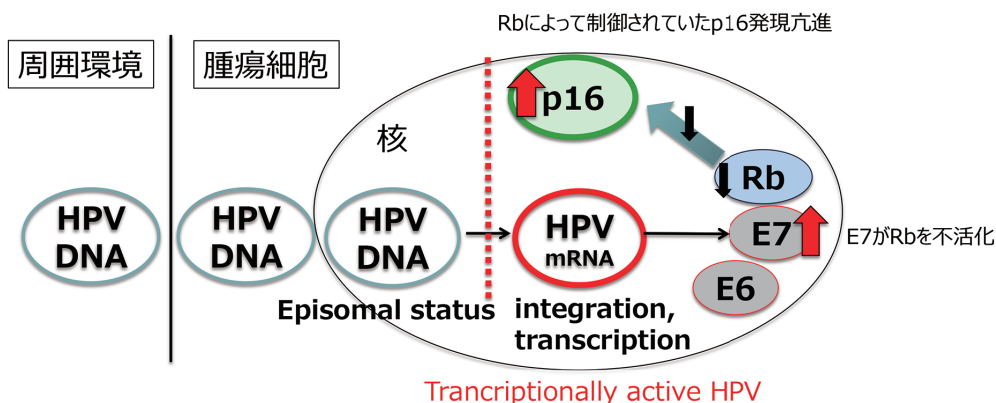


図3 高リスク型 HPV (HPV16) の感染メカニズム

特異的検査で確認するというアルゴリズムを提示しており¹⁰、本邦でも今後対応が進むと考えられる。

臨床所見

HPV 関連癌では、原発巣として扁桃（側壁）や舌根（前壁）が多い。これらの部位は、子宮頸部と同じく外的刺激に対して組織学的に脆弱な部分が存在し、HPV が侵入、感染しやすいと考えられている。実臨床では、頸部の嚢胞状リンパ節転移で発見されることもしばしば見受けられる。原発巣が微小な病変の場合は原発不明癌として診断されることもある¹¹。

治療

一次治療例に対する治療

中咽頭癌を含む頭頸部癌の治療として、全体のおおよそ半数を占める局所進行例に対しては、手術、放射線（RT）、化学療法を用いた集学的治療（multidisciplinary treatment, MDT）が必要となることが多い。導入化学療法（IC）＋手術／化学放射線治

療（CRT）や、機能温存を目的とした手術＋術後 RT／CRT が適応となる⁵。

また、嚥下機能・発声機能・容貌、身体機能の維持を目的として、医師、歯科医師、栄養士、看護師、薬剤師、リハビリなどの多職種チーム医療が求められている。特に高齢者や併存疾患を有する症例では、治療強度と全身状態のバランスをとる必要があり、頭頸部がん治療の専門医のみならず、老年腫瘍学の視点も重要である。さらに、治療後のサバイバーシップケアや機能回復支援、精神心理的ケア、社会復帰支援なども含めた全人的医療の構築が今後の課題である。

手術療法

外切開による腫瘍摘出、再建手術から、近年ではロボット支援下手術（TORS）や経口内視鏡手術（ELPS, TOVS など）の導入により、低侵襲かつ音声、嚥下、構音機能温存を目指した治療が可能となっている（図4）。本邦でも公的保険診療として実施が可能である。

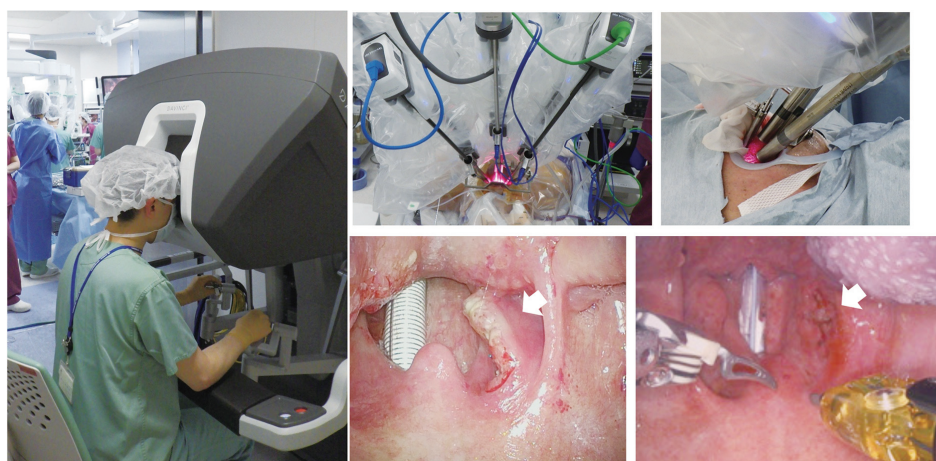


図4 ロボット支援下経口腔の中咽頭悪性手術風景

白矢印は扁桃腫瘍を示す。

放射線療法

シスプラチン（CDDP）併用の放射線治療（CRT）が標準治療として行われている。強度変調放射線治療（IMRT）の普及によって、唾液腺などの正常組織の損傷を最小限に抑えつつ、腫瘍に高線量を照射することが可能となった。また、HPV 関連癌に対しては、過剰治療による QOL の低下を避けるため、世界的に治療関連有害事象の軽減を目的とした臨床試験で活発にデエスカレーション戦略（治療強度軽減）が検討されている⁵。一方で、このような治療選択肢を確立するためにも、前述したように HPV 関連癌の正確な診断及び予後リスク評価の確立が急務と考えられている。

薬物療法

従来の CDDP 併用 CRT に加えて、導入化学療法（IC）の有効性が実臨床で再評価されている。今後標準治療として、手術を前提とした一部の症例に対して、免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor: ICI）を用いた導入化学療法が治療選択肢として加わる可能性がある¹²。

再発・転移例に対する治療

ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）

BNCT は、腫瘍細胞内に集積させたボロファラン（Steboronine[®]）に熱外中性子を照射し、これらの反応で発生する高 LET 粒子を用いて、細胞レベルで選択的に DNA を致死損傷させる放射線治療である。本邦では2020年3月、「切除不能局所再発または切除不能進行頭頸部癌」を適応として承認され

た。手術あるいは放射線治療後の局所再発または切除不能な局所進行病変で標準治療が困難な症例が対象であり、特に再照射の安全域が狭い症例で有用とされている。

製造販売後全国調査では、再発頭頸部癌の1年全生存率（OS）78.8%、2年 OS 60.7%、奏効率（ORR）72.3%、CR 46%と報告されている¹³。通常の X 線再照射困難例に対して、高い奏効と実用的な安全性を示し、QOL 改善（疼痛、嚥下、呼吸路確保）に資する可能性があると考えられている。

急性期有害事象として、高アミラーゼ血症、口内炎、唾液腺炎、皮膚炎、脱毛などが報告されているが、多くは Grade 1-2 で対症可能とされている。一方、晩期有害事象としては嚥下障害、軟部組織感染や骨壊死、腫瘍壊死に伴う組織欠損から二次感染や頸動脈破綻なども報告されており、適応の厳密化や口腔衛生管理が重要である。

光免疫療法

免疫療法（Photoimmunotherapy: PIT）は、腫瘍特異的モノクローナル抗体に光感受性色素を結合させ、近赤外光照射により選択的に癌細胞死を誘導する新規治療法である。切除不能局所進行または再発頭頸部癌に対して2021年より公的保険診療として実施が可能となった。方法として、抗 EGFR 抗体セツキシマブと IRdye[®]700DX を結合させた ASP-1929（製品名 Akalux[®]）を用いる。ASP-1929 は腫瘍細胞表面の EGFR に結合し、690 nm の赤色光を照射すると、IR700 が活性化され、細胞膜が破壊されて急速な壊死が生じる（図5）。光照射やセツキシマブ

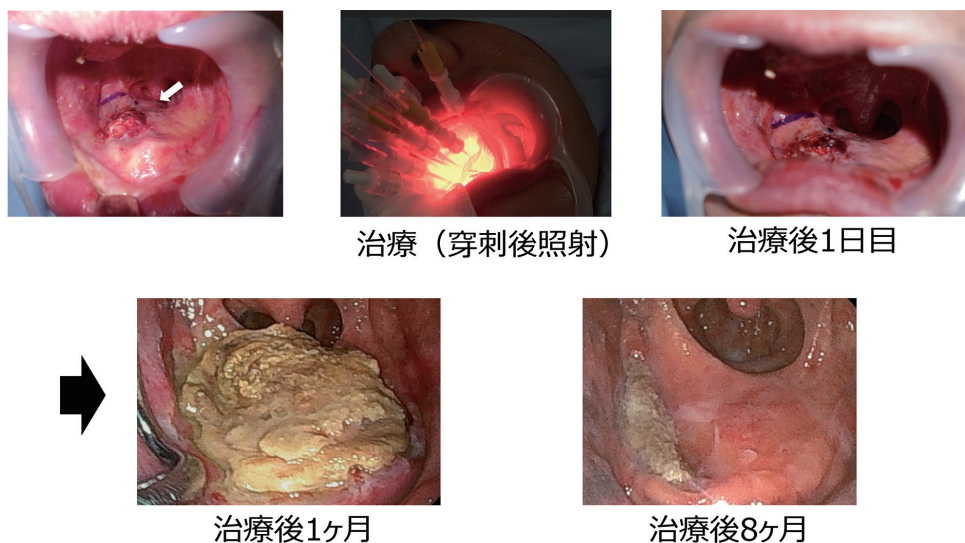


図5 光免疫療法による治療経過（症例：口腔～中咽頭にわたる口腔癌再発症例）

投与に対する禁忌がないことが条件で、主な有害事象は、照射部位の浮腫、疼痛、発赤、一過性の腫瘍部出血などである。適応症例は限定的だが、PITの1年OSは約50%と報告されており、新たな局所療法として注目されている¹⁴。

薬物治療

頭頸部癌に対しても免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) が導入され、再発・転移性頭頸部扁平上皮癌 (R/M HNSCC) に対する治療体系が大きく変化した。第III相試験 (KEYNOTE-048 試験) の結果を踏まえて、PD-L1 陽性例に対するペムブロリズマブ単剤療法が第一選択として承認されたほか、PD-L1 発現が低い／不明な症例にはペムブロリズマブ＋化学療法 (プラチナ製剤) の併用療法も推奨されている¹⁵。これにより、ICI は R/M HNSCC に対する治療選択肢として大きな位置を占めるようになった。

また、ICI 投与後に免疫関連有害事象 (irAE) が発生した症例では、治療効果が高い可能性があることが報告¹⁶されており、今後は、投与前に治療効果を予測する因子の解明が期待されている。一般的な抗がん剤と比較して、有害事象の頻度、重症度は低いものの、超高齢者やサルコペニア患者における有効性・安全性に関する検討は必要であり、ICI 単剤・併用の使い分け判断も重要となる^{17, 18}。

おわりに

中咽頭癌を含めた頭頸癌の診断と治療は日進月歩で進化しており、常に最新の知見を取り入れ、個別化かつ集学的な治療戦略を実践することが求められている。今後は、HPV 関連癌と非関連癌での治療方針の最適化が一層求められ、バイオマーカーや遺伝子プロファイルを活用した層別化医療が重要になると考えられる。また、予防医学の観点からは、啓発活動をさらに推進し、男性に対しても HPV ワクチンの定期接種・対象を拡大していくことが重要である。

参考文献

1. 安松隆治 (2023) 頭頸部癌. 近畿大医誌 48 : 3-7
2. 安松隆治 (2017) 中咽頭癌を見逃さないコツと pitfall. ENTONI 202 : 42-46
3. 安松隆治 (2024) ヒトパピローマウイルスと頭頸部腫瘍. 臨床と研究 101 : 370-373
4. Jiromaru R, et al. (2022) A clinical analysis of oropharyngeal squamous cell carcinoma: a single-institution's experience. Eur Arch Otorhinolaryngol 279: 3717-3725
5. 安松隆治, 中島寅彦 : 臨床頭頸部癌学 診療ガイドライン. 田原信, 林隆一, 秋元哲夫 編. p15-23, 南江堂, 東京, 2022
6. Mehanna H, Alemany L, von Buchwald C (2024) Advances in testing for human papillomavirus-mediated head and neck cancer. Curr Opin Oncol 36: 143-146
7. Khan A, et al. (2025) Evolution of testing for the diagnosis of human papillomavirus (HPV) status in head and neck squamous cell carcinoma: Where from and where to? Oral Oncol 62: 107208
8. Jiromaru R, et al. (2021) p16 overexpression and Rb loss correlate with high-risk HPV infection in oropharyngeal squamous cell carcinoma. Histopathology 79: 358-369
9. Arsa L, et al. (2021) Discrepancy in p16 expression in patients with HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma in Thailand: clinical characteristics and survival outcomes. BMC Cancer 21: 504
10. Current CAP Guidelines: Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas. <https://documents.cap.org/documents/hpv-head-neck-update-algorithm.pdf>
11. 安松隆治 (2020) めずらしい腫瘍に対するアプローチ 治療法がめずらしい 原発不明癌. JOHNS. 36(11): 1539-1541
12. Uppaluri R, et al. (2025) Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. N Engl J Med. 393: 37-50
13. Sato M, et al. (2024) Safety of Boron Neutron Capture Therapy with Borofalan (10B) and Its Efficacy on Recurrent Head and Neck Cancer: Real-World Outcomes from Nationwide Post-Marketing Surveillance. Cancers 16: 869
14. Ailioaie LM, Ailioaie C, Litscher G (2025) Next-Generation Cancer Treatment: Photoimmunotherapy's Promise for Unresectable Head and Neck Cancers. Pharmaceuticals 17: 716
15. Burtneess B, et al. (2019) Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 394: 1915-1928
16. Matsuo M, et al. (2020) Relationship between immune-related adverse events and the long-term outcomes in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with nivolumab. Oral Oncol 101: 104525
17. Kitano M, Yasumatsu R (2024) The impact of sarcopenia in the treatment for patients with head and neck cancer. Auris Nasus Larynx 51(4): 717-723
18. Kimura T, et al. Prognostic Impact of sarcopenia on clinical outcomes in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. Cancer Diagn Progn in press.