

顎下腺移動術変法 (modified submandibular gland transfer) の機能成績

Functional Outcomes of the Modified Submandibular Gland Transfer Procedure

Scott Murray, Jeffson Chung, Han Zhang, Sarah Baker, Naresh Jha, Rufus Scrimger, Brock Debenham, Vincent Biron, Jeffery Harris, Daniel O'Connell, Hadi Seikaly

Divisions of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Departments of Surgery, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

Laryngoscope, 130: 925–929, 2020

目的：進行頭頸部癌の治療では、手術後に放射線療法 (RT) が施行されるのが一般的である。RT の続発症として、放射線誘発性の口腔乾燥症が高頻度に発生する。顎下腺移動術変法 (M-SGT) は、顎下腺 (SMG) への放射線照射量を低減することにより口腔癌治療時の口腔乾燥症を軽減する目的で開発された。本研究の目的は、1) M-SGT の放射線照射量の低減効果を明らかにすることと、2) University of Washington Quality-of-Life Questionnaire (UW-QOL: ワシントン大学の QOL 質問票) に基づき、M-SGT の口腔乾燥症軽減効果を評価することであった。

方法：研究対象期間中にアルバータ大学病院 (University of Alberta Hospital) で手術+放射線療法を受けた患者のうち、M-SGT を施行された全例の放射線療法計画をレビューした。評価項目は、1) 耳下腺周囲領域内への移動後の顎下腺への照射線量 (顎下三角 (ST) への照射線量との比較) と、2) UW-QOL

に基づく唾液スコアの患者自己評価 (顎下腺移動術非施行の既存対照との比較) とした。

結果：患者 22 例を研究対象とした。移動後の顎下腺への平均照射線量は 29.00 グレイ (Gy) (標準偏差: 14.59 Gy) であった。顎下腺への平均照射線量は、ST への平均照射線量と比較して統計学的に有意に低く [18.34 Gy (95% 信頼区間: 13.37 ~ 23.32) 低値, $p < 0.01$]、顎下腺の D50 (34 Gy) を下回った。UW-QOL を用いた評価で、唾液が正常または軽度減少と自己評価した患者の割合は、M-SGT 施行群で 65% に対し、対照群で 16% であった ($p = 0.01$)。

結論：M-SGT により、術後補助放射線療法時の顎下腺への照射線量を低減でき、口腔乾燥症に関連する機能成績が SGT 非施行の既存対照群と比較して大幅に改善した。

エビデンスレベル：4

Keywords..... 顎下腺移動術, 口腔乾燥症, 口腔, 唾液腺, 放射線療法, 頭頸部

緒言

進行頭頸部癌 (III および IV 期) の治療では、手術後に補助放射線化学療法が施行されるのが一般的である^{1,2}。頭頸部癌治療の主な続発症の1つが放射線誘発性の口腔乾燥症であり、これは正常な味覚、咀嚼および嚥下を妨げることによって患者の生活の質 (QOL) を著しく低下させる^{3,4}。口腔乾燥症に対しては、いくつかの対応 [潤滑剤および人工唾液の適用, ムスカリン作動薬 (ピロカルピン), amifostine, 高圧酸素療法, 耳下腺温存強度変調放射線療法 (IMRT) など] が開発されている⁵⁻⁹。当グループは以前、顎下腺を放射線照射野からオトガイ下間隙へと移動させる顎下腺移動術 (SGT) を確立させた¹⁰。

SGT により口腔乾燥症が軽減することは、その後、客観的な唾液量検査法と、十分に検証された UW-QOL に基づく定性的な口腔乾燥症スコアの患者自己評価の両方により示されている¹¹⁻¹⁵。さらに、SGT 施行患者では嚥下成績が改善し、SGT に伴う手術合併症は認められなかった^{11,12,14,15}。これらの結果は、SGT が RT 施行患者における口腔乾燥症の発生予防に極めて有効であるとの複数のシステムティックレビューおよびメタアナリシスの結論からも裏付けられている^{16,17}。

しかし、従来型 SGT が適応となるのは、放射線療法の照射野にオトガイ下領域が含まれない原発癌患者 (喉頭, 中咽頭, 下咽頭または皮膚原発癌もしくは原発不明癌) のみである。残念なことに、口腔原発癌の場合、放射線照射時にオトガイ下領域を有効かつ安全にシールドできないため、従来型 SGT の使用は禁忌である。この限界を克服するため、当グループは顎下腺移動術変法 (M-SGT) を開発した。M-SGT では、顎下腺をオトガイ下ではなく、病変部とは反対側の耳下腺周囲領域に移動させる。この手法については、実現可能であり、外科手術として実施可能で、なおかつ腫瘍学的に安全確実な方法であり、RT 時の照射に干渉しないことが最近示されている¹⁸。

このような有望な結果が得られているものの、現時点では、M-SGT 施行患者での機能成績は評価されていない。さらに、耳下腺周囲領域への移動後の顎下腺

の照射線量と、顎下腺の本来の部位であるオトガイ下三角への照射線量の正式な比較は行われていない。本研究の目的は、M-SGT 施行により顎下腺への照射線量低減が可能であるか否かを評価するとともに、M-SGT 施行が口腔乾燥症関連の QOL に与える影響を評価することであった。

対象および方法

研究デザイン

本研究の開始前に、Health Research Ethics Board of Alberta-Cancer Committee から、研究倫理委員会承認を得た。2013 年 11 月～2016 年 3 月にアルバータ大学病院 (University of Alberta Hospital) で手術および術後補助 RT を施行された進行頭頸部癌患者のうち、M-SGT を施行された全例のカルテをレトロスペクティブにレビューした。

研究対象集団

組入れ基準 1) Marzouki ら¹⁸ が報告した顎下腺移動術変法を、適応症に対して施行された者、2) 手術施行日が 2013 年 11 月～2016 年 3 月であった者の両方を満たす患者を本研究に組み入れた。

除外基準 1) 補助放射線療法を受けなかった者、2) 我々が IMRT 治療計画を入手できなかった者、3) 我々が UW-QOL への回答を入手できなかった者、4) アルバータ大学病院外で治療を完了した者のいずれか 1 つ以上に該当した患者を本研究の対象から除外した。

顎下腺移動術変法

M-SGT は Marzouki ら¹⁸ の報告に従って施行された (Fig. 1)。M-SGT は顎下腺を病変部とは反対側の頸部に移動する術式で、反対側の頸部が臨床的転移陰性の場合に限り施行される。最初に、反対側頸部にレベル I, IIa および III の頸部郭清術が施行された。この頸部郭清術により、確実な腫瘍制御を図るのみならず、顎下腺を露出させ、移動術に関連する構造 (顎下腺, 顔面血管, 顎下神経節, 顎下腺管など) を温存し

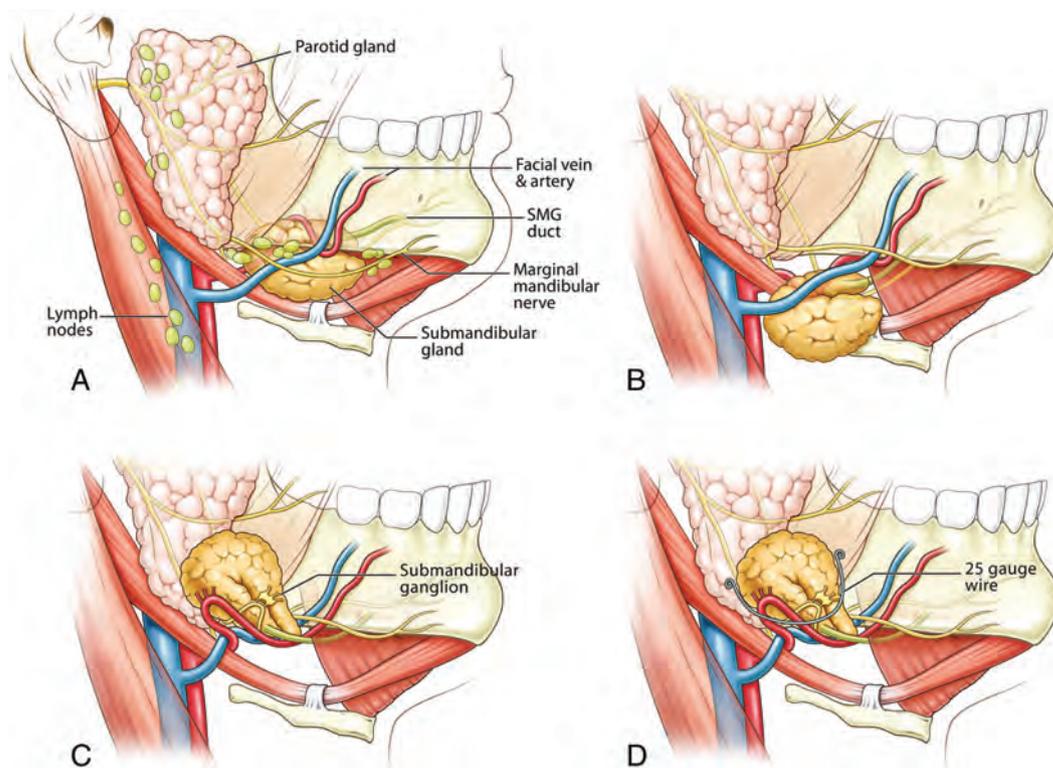


Fig. 1. The modified submandibular gland transfer procedure steps. (A) SMG within the submandibular triangle with all relevant anatomical structures labeled; (B) level I-III neck dissection with mobilization of the SMG and preservation of the facial vessels, submandibular ganglion, and submandibular gland duct; (C) transposition of the submandibular gland to the periparotid area; (D) placement and fixation of the 25-gauge wire. SMG = submandibular gland.

た。その後、有茎の顎下腺を耳下腺前方かつ下顎外側の領域に移動させ、吸収性縫合糸で固定した。RT時の顎下腺の同定および保護を目的として、X線不透過性の25ゲージワイヤーを術中に固定し、画像診断の際に顎下腺境界部のマーカーとした。顎下腺には顔面血管を付けたままとし、近位側でも遠位側でも顔面血管を切離しなかった。最終病理検査で移動部位のいずれかのリンパ節に転移が認められた場合には、顎下腺を放射線からシールドしなかった。

照射線量の評価

各患者のIMRT治療計画を入手した。これらの治療計画を用いて、耳下腺周囲領域（顎下腺を移動させた部位）と顎下三角（顎下腺の本来の部位）への平均照射線量を算出・比較した。さらに、移動後の顎下腺への照射線量を、顎下腺の最大耐容線量（文献値）¹⁹と比較した。

口腔乾燥症に関連する機能成績評価

UW-QOLを用いることにより、患者から口腔乾燥症スコアを聴取した。聴取方法は電話調査としたが、電話で意思疎通ができない患者については診察時に聴取した。「口腔乾燥症なし」または「口腔乾燥症あり」のいずれに該当するかを患者が自己評価した。「口腔乾燥症なし」とは、唾液が正常または軽度に減少している場合と定義し、「口腔乾燥症あり」とは、唾液が中等度～重度に減少している場合または唾液なしの場合と定義した。その後、これらのスコアを、SGT非施行の既存コホート（Seikalyら¹⁵）と比較した。

統計解析

耳下腺周囲領域と顎下三角への照射線量は、対応のあるt検定を用いて比較した。UW-QOLにより評価した口腔乾燥症スコアは、Fisherの正確検定を用いて比較した。

結果

参加者の登録およびフローチャート

本研究の患者登録のフローチャートをFig. 2に示

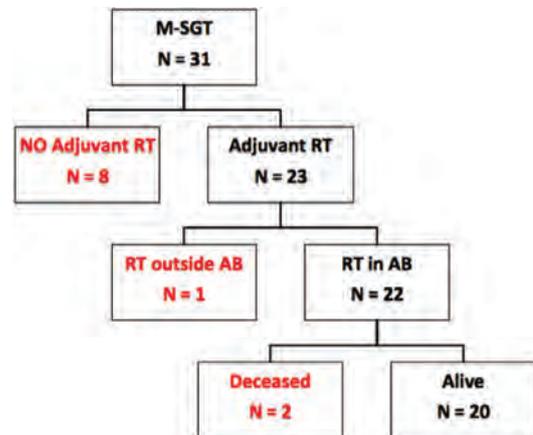


Fig. 2. Patient recruitment flow diagram. AB = Province of Alberta; M-SGT = modified submandibular gland transfer; RT = radiation therapy.

す。研究対象期間（2013年11月～2016年3月）にM-SGTを施行された患者は31例であった。31例中22例を照射線量の評価対象とし、9例を除外した。除外した9例のうち、8例は補助RTを受けておらず、1例はアルバータ大学病院外で補助RTを受けた。補助療法は、最終的な病理学的病期分類およびNational Comprehensive Cancer Network（NCCN：全米総合癌情報ネットワーク）ガイドラインに従って決定された。照射線量の評価対象とした22例のうち、2例は本研究のフォローアップ時点で死亡しており、20例を口腔乾燥症関連の機能成績の評価対象とした。

患者の人口統計学的特性および癌原発部位をTABLE Iに要約し、米国癌合同委員会（American Joint Committee on Cancer）分類第8版に基づき分類した病期の分布をTABLE IIに要約する。これらの表に示す患者は、アルバータ州内でM-SGT施行後に補助RTを受けた患者であり、照射線量の評価対象とした22例であった。

照射線量の評価

耳下腺周囲の間隙に移動させた顎下腺への平均照射線量 [29.0 グレイ (Gy) (範囲 14.4 ~ 43.6 Gy)] は、顎下三角への平均照射線量 [47.3 Gy (範囲 35.2 ~ 59.5 Gy)] と比較して有意に低かった。平均照射線

量の差は 18.34 Gy [95% 信頼区間 (CI) : 13.37 ~ 23.32 Gy, $p < 0.01$] であった (Fig. 3)。

口腔乾燥症関連の機能成績評価

UW-QOL を用いた口腔乾燥症関連の機能成績評価の結果を TABLE III に要約する。「口腔乾燥症なし」と自己評価した患者は、SGT 非施行の既存対照群で 2 例 (16%) であったのに対し、M-SGT 施行群で 13

例 (65%) であった。2 群間に統計学的な有意差が認められた ($p = 0.012$)。

考 察

放射線誘発性の口腔乾燥症が QOL に及ぼす影響は多岐にわたり、発声、嚥下および歯科衛生への影響は特に大きい。従来型 SGT により顎下腺を照射野外に移動させることの有用性を検討した当グループの以前の研究からは、従来型 SGT が RT 施行後の口腔乾燥症を大幅に軽減させることが明らかになっている¹²⁻¹⁴。従来型 SGT の限界は、照射野にオトガイ下三角が含まれる口腔原発癌の治療には使用できないことであった。

Marzouki らは、口腔原発癌の治療に使用できないという従来型 SGT の限界を克服する変法として、M-SGT を報告した。M-SGT は、顎下腺を顎下三角

TABLE I.

Demographics and Primary Subsites of Patients Receiving the Modified Submandibular Gland Transfer.

Age	59.9 years
Male	54.5% (12)
Female	45.5% (10)
Oral cavity	81.8% (18)
Oropharynx (with oral cavity extension)	13.6% (3)
Hypopharynx (with oral cavity extension)	4.5% (1)

TABLE II.

Pathologic Staging Distribution for Patients Receiving the Modified Submandibular Gland Transfer.

Staging	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Total
T1	0	1	0	0	NA	0	1
T2	0	1	1	2	NA	1	5
T3	1	2	0	3	NA	0	6
T4	0	2	2	5	NA	1	10
Total	1	6	3	10	NA	2	

Staging based on the American Joint Committee on Cancer, 8th Edition.

N = node; NA = nonapplicable; T = tumor.

TABLE III.

Summary of the Results of the Xerostomia-Related Functional Assessment.

	Xerostomia		P Value*
	No Xerostomia (10: normal, 20: mild)	(30: moderate, 40: severe, 50: absent)	
No SGT (n = 12)	2 (16%)	10 (84%)	0.012
M-SGT (n = 20)	13 (65%)	7 (35%)	

* $\alpha = 0.05$, determined by Fisher exact test; results derived from patient survey response to the University of Washington Quality of Life Questionnaire. SGT = submandibular gland transfer; M-SGT = modified submandibular gland transfer.

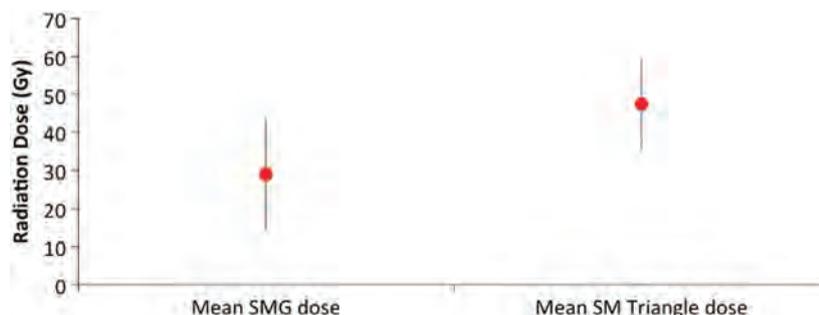


Fig. 3. Comparison of the mean radiation dose in units of Gy applied to the SMG dose versus the SM triangle dose with corresponding 95% confidence intervals. Gy = gray; SM = submandibular; SMG = submandibular gland.

から、病変部とは反対側の耳下腺周囲の間隙内に移動させる手法である。この手法により、口腔原発癌のRT時に照射野から顎下腺を有効に外すことができる。Marzoukiらは、この変法が実現可能であるのみならず、顎下腺への照射線量低減にも有効であることを明らかにした¹⁸。

M-SGTにより照射線量が低減される可能性をさらに詳細に評価するため、我々は、本研究に登録した各患者のIMRT治療計画を活用した。これらの治療計画の解析により、耳下腺周囲領域（顎下腺を移動させた部位）と顎下三角（顎下腺の本来の部位）への平均照射線量を求めることができたため、顎下腺への平均照射線量の低減の程度を算出した。Fig. 3に示すように、この算出の結果、顎下腺への平均照射線量の有意な低減が認められた [18.34 Gy 低減 (95% CI : 13.37 ~ 23.32 Gy), $p < 0.01$]。さらに、この低減により、移動後の顎下腺への平均照射線量 (29.0 Gy [95% CI : 14.4 ~ 43.6 Gy]) が、顎下腺への毒性線量の文献値 (34 Gy) より十分に低値となった¹⁹。

従来型SGTは、UW-QOLを用いた患者自己評価による定量的な口腔乾燥症スコアを大幅に改善することが示されている¹⁵。M-SGT施行患者における口腔乾燥症関連の機能成績を定量的に評価したのは、本研究が初めてであった。平均フォローアップ期間を15か月として評価を実施したところ、「口腔乾燥症なし」と自己評価した患者の割合は、SGT非施行群で16%に対し、M-SGT施行群で65%であり、2群間に統計学的な有意差が認められた。このことから、M-SGTは患者の自己評価による口腔乾燥症の軽減に有効であることが示唆される。

本研究の限界は、症例数が比較的少なかったこと、既存対照群における口腔乾燥症スコアの患者自己評価の信頼性が比較的低いことであった。SGTの有効性は文献で実証されているため、無作為化比較試験を行うには、臨床的均衡を担保できないと考えられる。最後に、今回の解析には唾液流量の客観的測定を行わなかったが、今後の研究では、本研究の結論を強固にするため、こうした評価の追加することに重点を置きたい。

結 論

M-SGTは顎下腺への照射線量低減に有効であった。さらに、この照射線量低減により、顎下腺への平均照射線量が毒性線量の文献値を下回った。SGT非施行患者と比較したところ、M-SGTは唾液機能の維持にも有効であった。これらの結果は、口腔・頭頸部癌の治療におけるM-SGTの役割を支持するものである。

参考文献

- Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005;27:843-850.
- Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501 intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1198-1205.
- Fox PC, van der Ven PF, Sonies BC, Weiffenbach JM, Baum BJ. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *J Am Dent Assoc* 1985;110:519-525.
- Mossman K, Shatzman A, Chencharick J. Long-term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:991-997.
- Warde P, Kroll B, O'Sullivan B, et al. A phase II study of Biotene in the treatment of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 2000;8:203-208.
- Valdez I, Wolff A, Atkinson J, et al. Use of pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction. *Cancer* 1993;71:1848-1851.
- Antonadou D, Pepelassi M, Synodinou M, et al. Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:739-747.
- Fox N, Xiao C, Sood A, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced xerostomia: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol* 2015;120:22-28.
- Wang X, Eisbruch A. IMRT for head and neck cancer: reducing xerostomia and dysphagia. *J Radiat Res* 2016;57:69-75.
- Jha N, Seikaly H, McGaw T, Coulter L. Submandibular salivary gland transfer prevents radiation-induced xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:7-11.
- Seikaly H, Jha N, McGaw T, Coulter L, Liu R, Oldring D. Submandibular gland transfer: a new method of preventing radiation-induced xerostomia. *Laryngoscope* 2001;111:347-352.
- Rieger J, Seikaly H, Jha N, Harris J, Williams D, Liu R, et al. Submandibular gland transfer for prevention of xerostomia after radiation therapy: swallowing outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:140-145.
- Jha N, Seikaly H, Harris J, et al. Phase III randomized study: oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer protocol for the management of radiation-induced xerostomia. *Head Neck* 2009;31:234-243.
- Jha N, Seikaly H, Harris J, et al. Prevention of radiation induced xerostomia by surgical transfer of submandibular salivary gland into the submental space. *Radiother Oncol* 2003;66:283-289.

15. Seikaly H, Jha N, Harris JR, et al. Long-term outcomes of submandibular gland transfer for prevention of postradiation xerostomia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:956–961.
16. Sood A, Fox N, O'Connell B, et al. Salivary gland transfer to prevent radiation-induced xerostomia: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2014;50:77–83.
17. Wu F, Weng S, Li C, et al. Submandibular gland transfer for the prevention of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2015;77:70–86.
18. Marzouki HZ, Elkhaldy Y, Jha N, et al. Modification of the submandibular gland transfer procedure. *Laryngoscope* 2016; 126:2492–2496.
19. Saarilahti K, Kouri M, Collan J, et al. Sparing of the submandibular glands by intensity modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2006;78:270–275.

Published by Wiley Publishing Japan K.K.

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from The Laryngoscope, published monthly on behalf of the Triological Society and affiliated with the American Laryngological Association by Wiley Subscription Services, Inc., a Wiley Company, 111 River St., Hoboken, NJ 07030-5774.

Copyright © 2020 The American Laryngological, Rhinological and Otological Society, Inc. This material is published by Wiley Publishing Japan K.K. with the permission of The American Laryngological, Rhinological and Otological Society, Inc. The American Laryngological, Rhinological and Otological Society, Inc. takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner. This material is supported by an educational grant from Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. for the purpose of furthering medical education in Japan.

Japanese edition 2020

ISSN 1348-7094

© 2020 Wiley Publishing Japan K.K.

Tokyo Office: Koishikawa Sakura Bldg. 4F, 1-28-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0002, Japan

Telephone: 81-3-3830-1221 Fax: 81-3-5689-7276

Internet site: <http://www.wiley.com/wiley-blackwell>

e-mail: ProductionJapan@wiley.com

Associate Commercial Director: Kimiyoshi Ishibashi

Project Team Manager: Shintaro Ashika

The Laryngoscope 日本語版は The Triological Society, American Laryngological Association(ALA), American Broncho-Esophagological Association(ABEA) の公式機関誌である The Laryngoscope 掲載論文より、日本語版編集委員が特に興味深い論文を医学的かつ科学的に公平な立場から選定し、日本語翻訳を紹介する刊行物です。

**本誌で取り上げました論文情報の中での薬剤の効能・効果および用法・用量は日本国内で承認されている内容と異なる場合があります。また、日本国内で承認されていない薬剤が取り上げられている場合もあります。各薬剤の使用にあたっては製品添付文書をご参照下さい。
本資材は医療関係者からの求めに応じて提供するものです。企業が積極的に配布する資材ではありません。**