

研究課題 頭頸部がんの頸部リンパ節転移に対する標準的手術法の確立に関する研究
課題番号 H17-がん臨床-一般-001
主任研究者 国立がんセンター東病院外来部頭頸科医長
齊川 雅久

1. 本年度の研究成果

1) 頸部郭清術の手術術式の均一化

ある施設の頸部郭清術を他施設の医師が直接見学し調査を行うことにより、頸部リンパ節切除範囲や切除する非リンパ組織の種類など術式の細部に関して均一化を図る前向き研究を実施している。症例登録(手術見学)は昨年度に終了したため、本年度は追跡調査を継続した。現時点での2年頸部制御率は、第1段階症例(93例)で77.1%(64.8~85.6%、括弧内は95%信頼区間を示す、以下同様)、第2段階症例(142例)で79.0%(69.6~85.8%)であった。全協力施設(22施設)で平成15年の1年間(前向き研究実施直前)に行った頸部郭清術904例を対照群として、第2段階症例と対照群との間で2年頸部制御率の比較を行った。Propensity scoreに基づいて第2段階症例と対照群とで1:2のマッチングを行い、マッチングされた279例(第2段階症例93例、対照群186例)を用いて2年頸部制御率を計算したところ、第2段階症例では80.3%(69.2~87.8%)、対照群では78.5%(71.2~84.2%)であり、両者の間に有意差は認められなかった。

昨年度の調査票解析で施設差の存在が確実とされた13項目および施設差の存在が疑われた7項目について、協力施設間で意見調整を行い、その結果に基づいて頸部郭清術手順指針(案)を改訂した。施設差の認められない項目にも頸部郭清術を実施する上で重要な項目が多数含まれるため、これらの解析結果も手順指針(案)に含めた。

昨年度撮影した凍結保存人体標本による頸部郭清術の動画を利用して、手順指針(案)に沿った標準的頸部郭清術を解説するビデオを作成した。後述の頸部郭清術講習会で同ビデオを供覧し、同ビデオを納めたDVDを講習会参加者全員に配布した。

2) 頸部郭清術に関する原発巣別、進展度別ガイドラインの作成および修正

厚生労働科学研究費補助金齊川班(平成14~16年度)で、舌がん、下咽頭がん、声門上がん、および中咽頭がんの頸部リンパ節転移に対する治療ガイドライン案を作成した。ガイドライン案の内容をより充実させるため、以下の検討を行った。

下咽頭がんおよび喉頭がんの頸部郭清術に関する文献調査の結果を構造化抄録の形にまとめ、頸部郭清術に関するResearch Questions(RQ)に関連付けた。中咽頭がんについても同様の文献調査を開始した。

下咽頭がん129例を対象として、ガイドライン案で提示した推奨郭清範囲に含まれない特殊リンパ節領域(咽頭後リンパ節および頸部気管傍リンパ節)に関する検討を行った。咽頭後リンパ節転移はStage IVA以上の症例の10%以上に、頸部気管傍リンパ節転移はStage III以上の症例の20%以上に認められた。いずれの領域においても、リンパ節再発後の5年生存率は0%であった。

頸部リンパ節転移の画像診断基準に関して、昨年度実施したアンケート調査の結果に基づき、CT検査および超音波検査を標準的検査法と位置づけ、各検査法について診断基準案を作成した。

3) 頸部郭清術の術後後遺症に関する調査

前述の術式均一化に関する前向き研究に連動して術後機能評価を行い、術式細部と術後機能の関係を調査する新たな前向き研究を実施に移した。対象は他施設医師による頸部郭清術見学調査が行われた 206 例とし、機能や症状が安定すると考えられる術後 1 年以上を経過した時点で機能評価を行うことにした。対象症例の 1~2 年生存率は 70~80% と予想されるため、最終的には 150 例前後の術後機能評価表が回収できる見込みであるが、現在までに回収された評価表は 59 例であった。

4) 頸部郭清術の術後補助療法に関する検討

術後補助療法としての化学放射線同時併用療法に関する第 1・2 相試験を継続し、第 1 相試験 (10 例) を完了した。内訳は Dose Level I (CDDP 20mg/m²) 4 例、Level II (CDDP 25mg/m²) 3 例、Level III (CDDP 30mg/m²) 3 例であった。Level I の 1 例で対側頸部再発のため試験を中断したが、他の 9 例では試験を完遂した。Grade3 以上の有害事象を一切認めず、その結果 CDDP の推奨用量は 30mg/m² となった。

引き続き第 2 相試験 (予定症例数 15 例) に移行し、現在までに 8 例を登録した。うち 1 例で Grade3 の腎障害を認めたため試験を休止中である。5 例では試験を完遂し、2 例は現在治療中である。

5) 頸部郭清術講習会の開催

平成 19 年 12 月 1 日に、主に耳鼻咽喉科医師を対象として、専門分野研究者研修会「頸部郭清術講習会」を東京で開催した。日程の都合で学会との共催ができないなど不利な条件にもかかわらず、当日は若手医師を中心とする 175 名の参加者が日本全国から集まり、本研究班の研究成果に関する講演および活発な質疑応答を通じて有意義な講習を行うことができた。

2. 前年度までの研究成果

1) 頸部郭清術の手術術式の均一化

術式均一化に関する前向き研究を立案し、実施した。見学調査は平成 16 年 2 月 18 日から開始し、平成 18 年 11 月 22 日に予定症例 235 例の登録を完了した。調査票解析により、施設差の存在が確実な項目が 13 項目、施設差の存在が疑われる項目が 7 項目認められた。研究第 1 段階と第 2 段階に分けて同様の解析を行ったところ、第 1 段階から第 2 段階への移行に伴い、施設差の程度が低下した項目が 11 項目、上昇した項目が 6 項目認められ、本研究が施設差の解消に貢献したことが明らかになった。

凍結保存人体標本 6 体を用いて、頸部郭清術手順指針 (案) に沿った 9 種類の頸部郭清術を実施し、その動画および写真を撮影した。

2) 頸部郭清術に関する原発巣別、進展度別ガイドラインの作成および修正

斉川班で作成したガイドライン案にエビデンスを追加するため、平成 17 年度より舌がんの頸部郭清術に関する詳細な文献調査を開始し、平成 18 年度からは下咽頭がんおよび喉頭がんに関する文献調査も開始した。

原発巣別、進展度別ガイドラインの効果的運用には、術前進展度診断の正確性・画一性が必須条件となる。術前進展度診断は主に画像診断によって行われるため、平成 18 年度に国内主要施設 112 施設を対象として頸部リンパ節転移の画像診断基準に関する

るアンケート調査を実施した。その結果、画像診断には CT 検査および超音波検査が多く用いられていること、CT 上で頸部リンパ節転移と判定するサイズは施設により異なること、超音波検査では画像の再現性および検者の経験による診断精度のばらつきが問題になること、が判明した。

3) 頸部郭清術の術後後遺症に関する調査

頸部郭清術の術後後遺症については標準的な評価法が確立していないため、斉川班で術後機能アンケート(主観的評価)と上肢挙上テスト(客観的評価)を組み合わせた新たな術後機能評価表を考案した。この評価表を用いて術後後遺症の長期的経過観察を行う前向き研究を平成 16 年度に開始し、症例登録ならびに術後機能評価を平成 18 年度に完了した。術後機能評価表の解析から、P 領域(副神経領域)郭清を省略したり副神経を温存することが術後の QOL に貢献すること、多くの術後後遺症が経過とともに改善傾向を示すこと、P 領域(副神経領域)郭清を行った症例では術後の積極的なりハビリテーションが有効と考えられること、が明らかになった。

さらに、術式均一化の前向き研究に連動して術後機能評価を行う新たな前向き研究を立案し、研究計画書を本研究協力施設すべての倫理審査委員会に提出した。

4) 頸部郭清術の術後補助療法に関する検討

過去の術後補助療法実施例の検討により、従来の照射単独あるいは化療単独では効果の薄いことが判明した。そこで術後化学放射線同時併用療法に注目し、同療法に関する第 1・2 相試験を立案した。同療法の実施に当たっては副作用が頻発する可能性を否定できないため、今回の実施施設は愛知県がんセンター単独とした。平成 17 年度末より症例登録を開始し、平成 18 年度末までに第 1 相試験に属する 7 例を登録した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

1) 頸部郭清術の手術術式の均一化

前向き研究については、追跡調査を継続する予定である。追跡期間は 2 年間であるため、追跡調査の完了は平成 20 年度後半になる(外来受診間隔などを考慮すると平成 21 年 3 月頃と予想している)。それまでの間は、中間解析の追加により頸部制御率を明らかにするとともに、協力施設間の意見調整をさらに進めて頸部郭清術手順指針(案)の内容をより充実させていく方針である。追跡調査の完了後は、最終解析結果をできるだけ早急に取りまとめて、公表する予定である。その際、手順指針(案)を同時に公表することにより、術式均一化をより広く進めることができると考えている。

頸部郭清術の術式細部には、原発部位、N 分類、郭清施行側が患側か健側か、術前治療の有無など、施設以外の要因も大きく関与している。そのため、施設以外の要因を限定した上で、術式細部の均一化をさらに推し進めるような新たな研究計画についても立案を開始している。

本研究により協力施設における頸部郭清術式が均一化され、均一化がさらに全国レベルにまで広がれば、わが国の頸部郭清術に関する技術水準が全体的に向上すると考えられる。

2) 頸部郭清術に関する原発巣別、進展度別ガイドラインの作成および修正

文献調査に基づく構造化抄録作成および RQ への関連付けは当初の予想以上に困難

な作業であり時間を要しているが、慎重に作業を進めている。

特殊リンパ節領域の検討の結果、下咽頭がんに対する初回治療では、たとえ咽頭後リンパ節や頸部気管傍リンパ節に転移を認めない場合であっても、Stage IVA 以上であれば咽頭後リンパ節郭清を、Stage III 以上であれば頸部気管傍リンパ節郭清を施行すべきと考えられた。これらの結果については、ガイドライン案に盛り込む予定である。

現在、CT 検査および超音波検査における画像診断基準案の妥当性について検討を進めているが、特に超音波検査については施設間格差の大きさが懸念される。今後講習会の開催などにより、診断技術および診断基準の均一化を図りたいと考えている。

今後さらにガイドライン案に関する検討を続け、関連学会とも協力して公表可能な形としてまとめるよう努力していきたい。

3) 頸部郭清術の術後後遺症に関する調査

術式均一化に連動した新たな前向き研究については、現在術後機能評価表の回収を積極的に進めている。回収が終わり次第、術式細部が術後機能に与える影響を詳細に検討し、年度内に結果を出す予定である。頸部郭清術の術後後遺症に関してわが国では大規模な調査は行われておらず、有意義な結果が期待できる。

4) 頸部郭清術の術後補助療法に関する検討

術後補助療法としての化学放射線同時併用療法に関する第 1・2 相試験については、年度内に第 2 相試験を完了できるよう症例の確保に努めている。また可能であれば、本試験の結果を踏まえて多施設協同研究を立案したいと考えている。

5) 頸部郭清術講習会の開催

本年度開催した講習会が非常に好評を博したため、可能であれば来年度も同様の講習会を、場所を変えて開催したいと考えている。

4. 倫理面への配慮

1) 頸部郭清術の手術術式の均一化

前向き研究については、平成 17 年度に本研究協力施設(22 施設)における倫理審査が完了し、すべての施設で研究計画書が承認された。見学対象となる患者様には主治医が文書を用いて説明を行い、書面による同意を得た。対象症例のプライバシーに十分配慮し、個人が特定されることのないようデータの取扱いに注意している。

3) 頸部郭清術の術後後遺症に関する調査

術後後遺症の長期的経過観察を行う前向き研究については、研究計画書を本研究項目小委員会に所属する 4 施設の倫理審査委員会に提出し、その承認を得て研究を実施した。術式均一化に連動する新たな前向き研究については、本研究協力施設すべての倫理審査委員会に研究計画書を提出し、承認を得た施設から研究を実施した。対象となる患者様には主治医が文書を用いて説明を行い、書面による同意を得ている。

4) 頸部郭清術の術後補助療法に関する検討

術後補助療法としての化学放射線同時併用療法に関する第 1・2 相試験については、研究計画書を愛知県がんセンター倫理審査委員会に提出し、その承認を得て実施に移した。対象となる患者様からは書面による同意を得ている。

5. 発表論文集

- 1) 齊川雅久, 岸本誠司, 丹生健一, 中島格, 西島渡, 川端一嘉, 長谷川泰久, 藤井隆, 冨田吉信, 浅井昌大, 松浦一登, 朝蔭孝宏, 菅澤正, 藤井正人, 甲能直幸, 中谷宏章, 土井勝之, 門田伸也, 鬼塚哲郎, 北村守正, 宮崎眞和, 古川まどか, 尾尻博也. 頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究 (続報). 頭頸部癌 (in press)
- 2) 丹生健一. 頸部郭清術における手術器具の使い分け. JOHNS 2007;23:806-809.
- 3) Otsuki N, Nishikawa T, Iwae S, Saito M, Mohri M, Nibu K. Retropharyngeal node metastasis from papillary thyroid carcinoma. Head Neck 2007;29:508-511.
- 4) 千々和秀記, 進武一郎, 坂本菊男, 梅野博仁, 中島格. 前額部・顔面皮膚悪性腫瘍リンパ節転移に対する郭清範囲についての臨床的検討. 日耳鼻 2007;110:103-106.
- 5) 西島渡. 舌癌early T2 症例の治療. JOHNS 2007;23:615-617.
- 6) 川端一嘉. Evidenceに基づく下咽頭進行癌の治療戦略 上縦隔郭清の意義. 日気食会報 2007;58:126.
- 7) 吉本世一, 川端一嘉, 三谷浩樹, 米川博之, 別府武, 福島啓文, 佐々木徹, 新橋渉, 酒井昭博, 塚原清彰, 折田頼尚, 吉田昌史. 当科での頸部郭清術における手術手技教育. 頭頸部外科 2007;17:187-192.
- 8) 杉谷巖, 川端一嘉. 頸部から郭清し得る気管前傍リンパ節の範囲—甲状腺癌取扱い規約における上縦隔リンパ節定義の問題点. 内分泌外科 2007;24:147-150.
- 9) 鈴木秀典, 小川徹也, 寺田聡広, 有馬忍, 小澤泰次郎, 鈴木政博, 中島務, 玉木恒男, 西尾正美, 長谷川泰久. 頭頸部扁平上皮癌におけるFDG-PET、FDG-PET/CTの診断能. 日耳鼻 2007;110:629-634.
- 10) 吉野邦俊, 藤井隆, 上村裕和, 赤羽誉, 栗田智之, 鈴木基之, 宇和伸浩. Evidenceに基づく下咽頭進行癌の治療戦略 当科における進行下咽頭癌の治療戦略. 日気食会報 2007;58:112-118.
- 11) 松浦一登. 舌癌late T2・T3 症例の治療—手術を中心として—. JOHNS 2007;23:623-626.
- 12) 朝蔭孝宏. 頸部リンパ節への対応 舌癌N0 症例の頸部への対応. JOHNS 2007;23:661-664.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関における職名
齊川 雅久	頭頸部がんの頸部リンパ節転移に対する標準的手術法の確立に関する研究 (総括)	北海道大学医学部昭和55年卒・耳鼻咽喉科頭頸部外科	国立がんセンター東病院外来部頭頸科	医長
岸本 誠司	原発巣別頸部郭清術の標準化に関するガイドラインの作成	京都大学医学部昭和48年卒・医学博士・耳鼻咽喉科頭頸部外科	東京医科歯科大学頭頸部外科	教授
丹生 健一	頸部郭清術の術後機能評価	東京大学医学部昭和61年卒・医学博士・耳鼻咽喉科頭頸部外科	神戸大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科	教授
中島 格	転移リンパ節の病理組織学的所見に基づく術後療法についての研究	九州大学医学部昭和48年卒・医学博士・耳鼻咽喉科頭頸部外科	久留米大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科	教授

西 嶋 渡	頸部郭清術における頸部リンパ節転移周囲の微細構造に関する研究	徳島大学医学部昭和53年卒・医学博士・耳鼻咽喉科頭頸部外科	埼玉県立がんセンター頭頸部外科	科長兼部長
川 端 一 嘉	頭頸部がんのリンパ節転移に対する保存的頸部郭清術式と適応に関する研究	東京医科歯科大学医学部昭和52年卒・耳鼻咽喉科頭頸部外科	癌研究会有明病院頭頸科	部長
長谷川泰久	頸部郭清術後の補助療法に関する研究	名古屋大学大学院昭和60年卒・医学博士・耳鼻咽喉科頭頸部外科	愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科	部長
藤 井 隆	舌がんに対する機能温存頸部郭清術における安全性の検討	大阪大学医学部昭和61年卒・耳鼻咽喉科頭頸部外科	大阪府立成人病センター耳鼻咽喉科	副部長
富 田 吉 信	頭頸部がんの頸部リンパ節転移に対する術前化学放射線療法後の頸部郭清術の適応と適正な郭清範囲に関する研究	九州大学医学部昭和56年卒・医学博士・耳鼻咽喉科頭頸部外科	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター頭頸科	医長
浅 井 昌 大	頸部郭清術後の頸部再発例の検討	東京大学医学部昭和54年卒・医学博士・耳鼻咽喉科頭頸部外科	国立がんセンター中央病院外来部頭頸科	医長
松 浦 一 登	頸部郭清術施行ガイドライン作成に関する研究	東北大学医学部平成2年卒・医学博士・耳鼻咽喉科頭頸部外科	宮城県立がんセンター耳鼻咽喉科	診療科長
朝 蔭 孝 宏	舌がん頸部郭清術の標準化に関する研究	山形大学医学部平成3年卒・医学博士・耳鼻咽喉科頭頸部外科	東京大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科頭頸部外科	講師