

研究課題 咽喉頭がんのリンパ節転移に対する標準的治療法の確立に関する研究  
課題番号 H20-がん臨床-一般-014  
研究代表者 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) 下咽頭がんおよび声門上がんに対する頸部郭清術の標準化に関する前向き研究

後述の「頸部郭清術の手術術式均一化に関する前向き研究」により頸部郭清術の術式均一化はある程度まで達成されたが、未だ不十分と考えられた。同研究により、頸部郭清術の術式細部には、施設、原発部位、N分類、および郭清側(患側/健側)が大きく関与しており、術式細部の均一化をさらに推進するためには、施設以外の因子を統一する必要のあることが判明した。そこで、原発部位を下咽頭および声門上部に限定し、前齊川班で作成した治療ガイドライン案をN分類毎および郭清側毎に推奨郭清範囲として提示して、その採用を促す形で術式均一化を進める新たな前向き研究を立案した。対象症例は、原発部位が下咽頭または声門上部、病理組織が扁平上皮がんで、初回治療の一環として頸部郭清術が施行され、文書による同意の得られた症例である。

術式細部 50 項目については、そのすべてを一度に均一化することが難しいため、上内頸静脈領域上縁、下内頸静脈領域下縁、後頸三角領域後縁、および頸神経の 4 項目を均一化重点項目と定め、前齊川班で作成した頸部郭清術手順指針(案)を推奨手術手順として提示し、その採用を促す。さらに、頸部郭清術終了時点で均一化重点項目の写真撮影を義務づけ、写真により推奨郭清範囲や推奨手術手順が守られたか否かを判定することにした。

Primary endpoint は 2 年頸部制御率とし、secondary endpoints は 2 年全生存率、推奨郭清範囲の採用率、および推奨手術手順の採用率とした。2 年頸部制御率および 2 年全生存率については、本研究開始直前の症例(2006 年から 2007 年の 2 年間に本研究班協力施設において頸部郭清術を施行した下咽頭がんおよび声門上がん症例)を対照群とし、propensity score に基づくマッチングにより群間比較を行うことにした。予定症例数は 198 例、研究実施期間は 4 年間(症例集積期間 2 年間、追跡期間 2 年間)である。本研究の実施により、術式均一化をより一層推進すると同時に、推奨郭清範囲(治療ガイドライン案)および推奨手術手順(頸部郭清術手順指針案)の検証も行えるものと考えている。

研究計画書を作成し、平成 20 年 9 月 12 日に本研究班協力施設(17 施設)の倫理審査委員会に提出した。現在なお審査中であるが、6 施設(北里大学、久留米大学、癌研有明病院、愛知県がんセンター、国立がんセンター東病院、国立がんセンター中央病院)ですでに承認が得られている。

### 2) 頸部郭清術の手術術式均一化に関する前向き研究

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細部に関して均一化を図る前向き研究を実施した。症例登録は完了しているため、本年度は追跡調査を継続した。

第 2 段階症例と対照群とで propensity score に基づくマッチングを行い、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 79.4%(68.9~86.7%、括弧内は 95%信頼区間を示す、以下同様)、対照群では 79.0%(71.8~84.5%)であり、両者の間に有意差は認められなかった。しかし 2 年全生存率については、第 2 段階症例で 87.2%(77.2~93.0%)、対照群で 74.9%(67.6~80.8%)であり、有意水準 5%で有意差が認められた。

昨年度作成した頸部郭清術手順指針(案)改訂稿について、協力施設間の意見調整をさらに進め、第 3 稿を作成した。本年度の頸部郭清術講習会(後述)において参加者全員に配布する予定である。

### 3) 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

前斉川班で作成した「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」の公表を目指して、作業を行っている。

本年度は文献検索の範囲を広げ、主に Cochrane Library Issue 4, 2008 および MEDLINE から早期がんの手術治療(5 編)、切除可能進行がんの手術治療(10 編)、手術の術式(7 編)、術後放射線治療(11 編)に関する計 33 編の論文をピックアップした。現在、構造化抄録の作成を行っている。

### 4) 頸部リンパ節転移に関する画像診断基準の確立

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、その診断基準の確立を目指して、検討を進めている。

超音波検査について、昨年度作成した診断基準案の普及を目的として、12 の学会および講演会で発表を行うとともに、3 つの講習会を開催した。さらに本診断基準案の多施設における検証を行う準備として、本研究班協力施設中 5 施設における超音波診断の精度調査を行った。

### 5) 化学放射線療法(CRT)後の頸部郭清術に関する検討

近年、頭頸部がんに対する初回治療として CRT を選択する患者が急増しているが、CRT 後に頸部郭清術を行う場合の術前診断基準や適応、術式に関しては異論が多く、臨床の現場から一定の見解を求める声が上がっている。本研究班においても、特に若手研究者から強い要望が出されたため、当初の予定外ではあったが、本研究項目を新たに加えることにした。

本年度は、まず過去の CRT 実施例の検討を行った。愛知県がんセンターで CRT を実施し、原発巣の CR が得られた中咽頭・下咽頭がん症例 119 例を検討したところ、一次治療の一環として計画的に頸部郭清術を施行した 42 例の頸部制御率、無病生存率、粗生存率はいずれもそれ以外の 77 例より高い傾向にあった。有意差は認められなかったものの、計画的頸部郭清術の有用性が示唆された。

### 6) 頸部郭清術講習会の開催

昨年度初めて開催した講習会が非常に好評を博したため、平成 20 年 12 月 6 日に第 2 回講習会を国際研究交流会館(東京都中央区築地、国立がんセンター内)で開催する予定である。参加予定者の総数は 177 名で、そのほとんどは若手耳鼻咽喉科医であり、日本全国に及んでいる。

昨年度会場で実施したアンケート調査では、手術実習に近い内容の講習を希望する

意見が多かったため、本年度は試験的に講習会参加者から希望者を募り、本研究班参加施設で行っている手術を見学させることにした。国立がんセンター東病院と癌研有明病院の2施設で平成20年12月以降に手術見学会を行う予定である。

#### 7) 標準的頸部郭清術ビデオの英訳ならびに諸外国への配布

昨年度、標準的頸部郭清術をわかりやすく解説するビデオを作成し、頸部郭清術講習会などの機会を利用して国内への配布を行ったが、非常に好評で、大学などで研修用教材として活用されている。本年度は、研究分担者より本ビデオを国際学会で供覧したいとの要望が出されたため、当初の研究計画には入っていなかったが、急遽、本ビデオの英語版を作成することにした。現在、画面上の説明文の英訳は完了しており、近日中に英語ナレーションの吹き込みを行う予定である。

## 2. 前年度までの研究成果

本研究は3年計画の1年目であるが、本研究の大部分は前斉川班(「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」班 [H17-がん臨床-一般-001])の研究内容を引き継いでいるため、前斉川班における研究成果を示す。

#### 2) 頸部郭清術の手術術式均一化に関する前向き研究

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術式細部項目が13項目、施設差の存在が疑われる術式細部項目が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。

施設差の存在が確実な術式細部項目および施設差の存在が疑われる術式細部項目については、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)(初稿-平成17年度、改訂稿-平成19年度)を作成した。

#### 3) 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

平成14~16年度に、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。平成17~19年度には、これらにエビデンスを追加するため、詳細な文献調査を行い、構造化抄録の作成、頸部郭清術に関するClinical Questions(CQ)への関連付けを行った。さらに、ガイドライン案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。

#### 4) 頸部リンパ節転移に関する画像診断基準の確立

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。

この結果に基づき、平成19年度には、CT検査および超音波検査を標準的検査法と

位置づけ、各検査法に関する診断基準案を作成した。

#### 6) 頸部郭清術講習会の開催

平成 19 年 12 月 1 日に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。当日は若手耳鼻咽喉科医を中心とする 175 名が日本全国から集まり、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。

#### 7) 「凍結保存遺体による標準的頸部郭清術」ビデオの作成

平成 17~18 年度に、凍結保存遺体を用いて頸部郭清術手順指針(案)に沿った標準的頸部郭清術を実施し、その動画および写真を撮影した。平成 19 年度に、この動画を利用して、標準的頸部郭清術をわかりやすく解説するビデオを作成した。平成 19 年度の頸部郭清術講習会で本ビデオを供覧し、本ビデオを納めた DVD を講習会参加者全員に配布した。本ビデオの利用を促進するため、DVD はコピー可能としたが、著作権を明示し不適切利用を防止する配慮を行った。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

#### 1) 下咽頭がんおよび声門上がんに対する頸部郭清術の標準化に関する前向き研究

全協力施設の倫理審査委員会から承認を得た時点で、本プロトコールを UMIN 臨床試験登録システムに登録し、症例登録を開始する予定である。2008 年 12 月中に倫理審査完了予定の施設が多いが、施設によっては審査開始がこれからというところもあり、倫理審査の完了は本年度末頃と予想している。できるだけ早急に症例登録を開始できるよう努力したい。

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

#### 2) 頸部郭清術の手術術式均一化に関する前向き研究

本年度の解析では、2 年頸部制御率については第 2 段階症例群と対照群との間で有意差を認めなかったが、2 年全生存率については第 2 段階症例群が対照群を有意に上回っていた。現時点でこの理由は不明であり、今後検討を行う予定である。本年度はさらに解析を進め、結果を頸部郭清術手順指針(案)第 4 稿にまとめる予定である。

追跡調査は平成 21 年 3 月頃までに完了すると予想される。完了後に最終解析を行い、その結果を論文ならびに本の形にまとめたいと考えている。同時に、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、時期を見て手順指針として公表する予定である。それにより、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。

#### 3) 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

本年度は新たにピックアップした論文の構造化抄録をまとめ、CQ への関連付けを行う予定である。来年度はこれらの作業を継続し、文献調査結果をガイドライン案に組み込む予定である。

日本頭頸部癌学会が中心となって作成していた「頭頸部がん診療ガイドライン」が本年度完成し、まもなく上梓される。今回の初版には頸部郭清術のガイドラインを含めることができなかったが、改訂版には本研究班で作成したガイドラインを組み込み

たいと考えており、そのための努力を続けている。

#### 4) 頸部リンパ節転移に関する画像診断基準の確立

超音波検査について、精度調査の結果から多施設で診断基準案を検証することは可能と考えられた。来年度は、診断基準案の見直しや普及活動を継続しつつ、多施設における検証の準備を進め、再来年度に検証を実施する予定である。

今後さらに検討を進め、最終的には診断基準案をガイドライン案に組み込みたいと考えている。

#### 5) 化学放射線療法 (CRT) 後の頸部郭清術に関する検討

前向き研究を実施したいと考えているが、各施設で行われている CRT の治療内容には大きなばらつきがあり、一挙に治療内容の細部に踏み込むような前向き研究を計画することは難しいと考えられた。そのため、まず CRT 後に頸部郭清術の必要性を検討する際の画像診断基準について研究を行うことにした。具体的には画像診断と術後の病理所見を対比させ、CRT 後の画像診断でリンパ節内の残存をどこまで見極められるか、どの方法がその判断のために最も優れているのかを明らかにする。現在、研究計画書の作成に向けて、検討を重ねている。

#### 6) 頸部郭清術講習会の開催

昨年度同様、本年度の講習会にも参加希望者が殺到したため、来年度および再来年度も同様の講習会を開催する予定である。手術見学会については本年度の結果を確認した上で、問題がなければ、来年度は見学施設を増やして行いたいと考えている。

#### 7) 標準的頸部郭清術ビデオの英訳ならびに諸外国への配布

近日中に英語ナレーションの吹き込みを行い、英訳版ビデオを完成させる予定である。完成時には、近隣諸国の主要施設に無料配布したいと考えている。

### 4. 倫理面への配慮

#### 1) 下咽頭がんおよび声門上がんに対する頸部郭清術の標準化に関する前向き研究

研究計画書を全協力施設 (17 施設) の倫理審査委員会に提出した。現在なお審査中であるが、6 施設 (北里大学、久留米大学、癌研有明病院、愛知県がんセンター、国立がんセンター東病院、国立がんセンター中央病院) ですでに承認が得られた。全施設の承認が得られてから、症例登録を開始する予定である。研究対象となる患者には、主治医が説明文書を用いて説明を行い、患者から書面による同意を得る予定である。

#### 2) 頸部郭清術の手術術式均一化に関する前向き研究

平成 17 年度に全協力施設 (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り扱いに注意している。

### 5. 発表論文

- 1) 竹村博一, 林隆一, 山崎光男, 宮崎眞和, 鶴久森徹, 大幸宏幸, 篠崎剛, 櫻庭実, 矢野智之, 河島光彦, 全田貞幹, 斎川雅久, 海老原敏. 化学放射線療法施行後の遺残, 再発症例に対する下咽頭喉頭全摘術の治療成績. 頭頸部癌 2008;34(1):47-51.

- 2) 岸本誠司. 頭頸部腫瘍とその臨床像. JOHNS 2008;24(4):563-567.
- 3) 伊藤卓, 岸本誠司. 症例から学ぶ 頭頸部悪性腫瘍 顎下部の腫瘍. JOHNS 2008;24(4):649-652.
- 4) 福島啓文, 川端一嘉, 三谷浩樹, 吉本世一, 米川博之, 別府武, 佐々木徹, 新橋渉, 酒井昭博, 塚原清彰, 吉田昌史. 手術治療を中心とした下咽頭癌の治療法の検討. 頭頸部癌 2008;34(1):9-13.
- 5) 佐々木徹, 川端一嘉, 三谷浩樹, 吉本世一, 米川博之, 別府武, 福島啓文, 新橋渉, 酒井昭博, 塚原清彰, 吉田昌史. 当科における頸部食道癌の臨床的検討. 頭頸部癌 2008;34(1):56-61.
- 6) 藤井隆, 吉野邦俊, 上村裕和, 栗田智之, 鈴木基之, 毛利武士, 島田貴信, 赤羽誉. 喉頭がん (T2,T3) 治療法の選択—「手術」側の立場から—. 頭頸部癌 2008;34(3):345-351.
- 7) 藤井隆, 吉野邦俊, 上村裕和, 栗田智之, 鈴木基之, 毛利武士, 島田貴信. 高齢者・合併症をもつ進行癌症例の治療—手術症例—. 頭頸部癌 2008;34(1):1-8.
- 8) 藤井隆, 吉野邦俊. 悪性疾患をうたがう顔面および頸部所見—中・下深頸部腫脹. ENTONI 2008;85:48-55.
- 9) Furukawa M, Kubota A, Fujita Y, Furukawa M. Ultrasonographic evaluation of the effect of cervical lymph node metastasis after concurrent chemoradiotherapy in the patients with hypopharyngeal carcinoma. Kato H, Kohno N, Tsuboi M, Ohira T, Shiotani A(eds.): International Proceedings of the 15th World Congress for Bronchology(WCB) and the 15th World Congress for Bronchoesophagology(WCBE) Monduzzi Editore : Bologna 2008 pp82-84.
- 10) 古川まどか, 古川政樹. 癌の鑑別のための診断 頭頸部腫瘍の超音波検査. JOHNS 2008;24(4):574-579.
- 11) 古川まどか, 古川政樹. 頸部の腫れをどう扱うか 頸部超音波診断. ENTONI 2008;89:17-25.
- 12) 松浦一登, 小川武則, 加藤健吾, 去石巧, 西條茂. 頭頸部癌に対する超選択的動注化学放射線療法後の救済手術. 頭頸部外科 2008;18(1):7-12.
- 13) 藤本保志. 悪性疾患をうたがう顔面および頸部所見—顎下部の腫脹. ENTONI 2008;85:26-32.
- 14) Ishiki H, Miyajima C, Nakao K, Asakage T, Sugawara M, Motoi T. Synovial sarcoma of the head and neck: rare case of cervical metastasis. Head Neck (in press)
- 15) Terada A, Hasegawa Y, Yatabe Y, Hyodo I, Ogawa T, Hanai N, Ikeda A, Nagashima Y, Masui T, Hirakawa H, Nakashima T. Intraoperative diagnosis of cancer metastasis in sentinel lymph node of oral cancer patients. Oral Oncol 2008;44(9):838-843.
- 16) 寺田聡宏, 兵藤伊久夫, 長谷川泰久, 花井信広, 小澤泰次郎, 平川仁, 川北大介, 三上慎司, 丸尾貴志, 神山圭史. 脈管温存に留意した頸部郭清. 頭頸部癌 2008;34(3):241-244.
- 17) 池田篤彦, 寺田聡広, 花井信広, 兵藤伊久夫, 長谷川泰久. DPC に対応したクリニカルパスの実際 悪性腫瘍 (6)頸部郭清術. 耳喉頭頸 2008;80(7):491-497.

## 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	咽喉頭がんのリンパ節転移に対する標準的治療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、頭頸部外科	国立がんセンター東病院外來部	頭頸科医長

岸本 誠司	咽喉頭がんの原発巣治療法に応じた頸部リンパ節転移の治療法選択の標準化に関する研究	京都大学医学部、昭和48年卒、医学博士、頭頸部外科	東京医科歯科大学頭頸部外科	教授
川端 一嘉	咽喉頭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、頭頸部外科	癌研究会明病院頭頸科	部長
西舘 渡	下咽頭がんと喉頭がんの臨床像の違いについて－臨床統計および頸部微細リンパ節転移像からの検討－	徳島大学医学部、昭和53年卒、医学博士、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
藤井 隆	喉頭がん根治照射例における頸部再発形式と頸部郭清術式に関する検討	大阪大学医学部、昭和61年卒、頭頸部外科	大阪府立成人病センター耳鼻咽喉科	副部長
古川まどか	咽喉頭がんリンパ節転移に対する超音波診断基準の確立	横浜市立大学大学院、昭和63年卒、医学博士、頭頸部外科	神奈川県立がんセンター頭頸部外科	医長
松浦 一登	EBMに基づく咽喉頭がんの頸部リンパ節転移に対する手術治療ガイドラインの確立に関する研究	東北大学医学部、平成2年卒、医学博士、頭頸部外科	宮城県立がんセンター耳鼻咽喉科	診療科長
藤本 保志	頸部リンパ節転移の術前診断の精度に関する研究	名古屋大学医学部、平成2年卒、医学博士、頭頸部外科	名古屋大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科	講師
朝蔭 孝宏	下咽頭がんにおける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、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	准教授
花井 信広	咽喉頭がんにおける計画的頸部郭清の適応、術式に関する研究	名古屋市立大学医学部、平成8年卒、医学博士、頭頸部外科	愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科	医長