

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：「2) 頸部郭清術の手術術式均一化に関する前向き研究」によりある程度達成された頸部郭清術の術式均一化をさらに推進するため、原発部位を下咽頭および声門上部に限定した新たな前向き研究を立案した。平成21年5月19日に本研究協力施設(17施設)における倫理審査が完了し、全施設から承認を得たため、5月28日に本研究をUMIN臨床試験登録システムに登録し(UMIN試験ID: UMIN000002004)、6月1日から症例登録を開始した。11月30日までに48例を登録し、症例登録はほぼ予定通りのペースで進んでいる。回収済み調査票39例分の解析結果では、片側郭清が13例、両側郭清が26例に行われ、頸部郭清は65側に行われた。この65側について均一化重点項目に対する手術手順を見ると、上内頸静脈領域上縁では手順はほぼ一定であったが、下内頸静脈領域下縁および後頸三角領域後縁ではばらつきが認められた。

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。平成21年7月27日に追跡調査を完了し、本研究を完了した。最終解析の結果、2年頸部制御率は第2段階症例77.7%(68.7~84.4%、括弧内は95%信頼区間を示す、以下同)、対照群77.1%(74.0~79.9%)であり、両者の間に有意差は認められなかった。2年全生存率は第2段階症例74.7%(66.1~81.4%)、対照群71.6%(68.5~74.4%)であり、こちらも有意差は認められなかった。最終解析結果を反映して、頸部郭清術手順指針(案)第4稿を作成した。最終解析結果を国際学会および英文論文にて公表した。

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：前齊川班で作成した「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」の公表を目指す。本年度は昨年度ピックアップした論文33編について詳細な構造化抄録を作成し、ガイドラインに組み込める形とした。

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す。前齊川班で作成した診断基準案の検証を行うため、前向き研究「超音波検査による頭頸部癌頸部リンパ節転移診断基準の有効性に関する検討」を立案した。対象は昨年度の精度調査に協力した4施設、頸部郭清術施行前に規定の方法で超音波検査を行い、結果を術後病理組織診断と比較して正診率を検討する。予定症例数は30例、研究期間は1年間である。研究計画書を対象施設の倫理審査委員会に提出し、現在審査中である。

5) 化学放射線療法(CRT)後の頸部郭清術に関する検討：近年、咽喉頭がんに対してCRTが多用されるが、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い。前向き研究により一定の見解を示すことを目指す。予備研究「化学放射線療法後の頸部郭清に関する検討」を立案した。CRTを実施した咽喉頭がん患者を対象として、特定の評価基準に従って経過観察または頸部郭清術実施を選択し、頸部郭清術を実施した場合には術前画像診断と術後病理組織診断を比較する。対象施設は本研究班協力施設中5施設、Primary endpointは評価基準に用いる各評価法の正診率、予定症例数は20例、研究実施期間は1年間である。研究計画書を対象施設の倫理審査委員会に提出し、現在審査中だが、すでに1施設の承認は得られた。

6) 頸部郭清術講習会の開催：一昨年度から開催している講習会が非常に好評なため、平成21年12月12

日に第3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。本年度は講習会全体をビデオ撮影し、2枚組DVDに編集して、後日希望者に無料配布する予定である。

## 2. 前年までの研究成果

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**：昨年度、原発部位を下咽頭および声門上部に限定し、推奨郭清範囲および4つの均一化重点項目に関する推奨手術手順を提示して、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。頸部郭清術終了時に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。Primary endpointは2年頸部制御率、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)とした。研究計画書を作成して、全協力施設(17施設)の倫理審査委員会に提出し、年度内に15施設の承認を得た。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16年2月18日から平成18年11月22日の間に235例を登録し、見学調査を行った。調査票解析により、施設差の存在が確実な術式細部項目(C)が13項目、施設差の存在が疑われる術式細部項目(S)が7項目認められた。研究が第1段階から第2段階へと進むにつれて、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。術式細部項目(C)および(S)について、協力施設間で意見調整を行い、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、第3稿—平成20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、エビデンス追加の目的で詳細な文献調査を行い、口腔がん、喉頭がん、下咽頭がんについてResearch Questionsとその解説文をまとめた。昨年度は文献調査の範囲を広げ、頸部郭清術に関する論文計33編をピックアップした。4) **頸部リンパ節転移に関する画像診断基準の確立**：平成19年度に、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。昨年度は、診断基準案検証の準備作業として、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) **CRT後の頸部郭清術に関する検討**：昨年度、過去のCRT実施例の検討を行い、その結果、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前向き研究を行うこととし、予備研究の立案に着手した。6) **頸部郭清術講習会の開催**：専門分野研究者研修会「頸部郭清術講習会」を平成19年12月1日(参加者175名)と平成20年12月6日(参加者165名)に東京で開催した。当日は日本全国から若手耳鼻咽喉科医を中心とする参加者が集まり、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。参加者全員に頸部郭清術手順指針(案)および標準的頸部郭清術ビデオ(日本語版)を配布した。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**：平成19年度に、凍結保存遺体を用いて標準的頸部郭清術をわかりやすく解説するビデオ(日本語版)を作成した。昨年度、同ビデオの英語版を作成し、アジア地域11ヵ国15名の高名な頭頸部外科医に無料提供した。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

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**：今後、さらに症例登録を継続する予定である。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**：残念ながら本研究による頸部制御率および全生存率の改善は証明できなかった。しかし本研究により複雑な手術術式がある程度まで均一化されたことは紛れもない事実であり、外科手術の品質管理というあまり前例のない試みに成功したことは、外科手術の将来に大きな影響を与えうると考える。頸部郭清術手順指針(案)は論文の形では公表しにくいいため、本研究班のWebサイトを作成し、そこにガイドライン案などとともに掲載する予定である。

1)のような前向き研究によるエビデンスの追加および手順指針(案)の充実・普及により、均一化はさらに推進されると考える。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：前齊川班でまとめた治療ガイドライン案と文献検索結果との間に若干の齟齬が認められるため、今後両者の整合性を図る予定である。本年度公表された「頭頸部癌診療ガイドライン2009年版」の改訂版作成委員会に、本研究項目担当者が入ることが決まり、改訂版に本研究班で作成したガイドライン案の反映されることが確実にされた。4)頸部リンパ節転移に関する画像診断基準の確立：研究計画書が承認され次第、前向き研究を実施に移す予定である。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に組み込みたいと考えている。5)CRT後の頸部郭清術に関する検討：研究計画書が承認され次第、予備研究を実施に移す予定である。予備研究終了後は、より大規模な前向き研究を立案、実施する予定である。6)頸部郭清術講習会の開催：本年度も参加希望が殺到したため、来年度も開催する予定である。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：今後、日本語版、英語版ともに、種々の機会を使用して配布を重ね、本研究班が推奨する標準的手術を普及させたいと考えている。

#### 4. 倫理面への配慮

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(17施設)および頸部郭清術の手術術式均一化に関する前向き研究(22施設)については、全協力施設の倫理審査委員会から承認を得て、研究を実施している。前向き研究「頸部リンパ節転移に関する画像診断基準の確立」(4施設)および予備研究「化学放射線療法後の頸部郭清に関する検討」(5施設)については、現在対象施設の倫理審査委員会にて研究計画書を審査中である。すべての研究において、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。

#### 5. 発表論文

- 1) Saikawa M, Kishimoto S. Standardizing the extent of resection in non-radical neck dissections: the final report of the Japan Neck Dissection Study Group prospective study. *Int J Clin Oncol* (in press)
- 2) Kamiyama R, Saikawa M, Kishimoto S. Significance of retropharyngeal lymph node dissection in hypopharyngeal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(10):632-637.
- 3) Nibu K, Ebihara Y, Ebihara M, Kawabata K, Onitsuka T, Fujii T, Saikawa M. Quality of life after neck dissection: a multicenter longitudinal study by the Japanese study group on standardization of treatment for lymph node metastasis of head and neck cancer. *Int J Clin Oncol* (in press)
- 4) 木村幸紀, 柳澤昭夫, 山本智理子, 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, 岡野友宏. Stage I・II舌癌頸部リンパ節後発転移例の予後：節外進展の組織像との関係. *頭頸部癌* 2009;35(1):9-14.
- 5) 上村裕和, 吉野邦俊, 藤井隆, 鈴木基之. 下咽頭癌に対する頸部郭清術先行放射線治療の妥当性とQOL. *耳鼻と臨床* 2009;55(補1):S11-S19.
- 6) Furukawa MK, Furukawa M. Diagnosis of lymph node metastases of head and neck cancer and evaluation of effects of chemoradiotherapy using ultrasonography. *Int J Clin Oncol* (in press)
- 7) 松浦一登, 浅田行紀, 加藤健吾, 山崎宗治, 西條茂. 化学放射線療法(CRT)後の頸部郭清術. *耳鼻と臨床* 2009;55(補1):S98-S103.
- 8) 朝蔭孝宏, 岸本誠司, 齊川雅久, 林隆一, 川端一嘉, 林崎勝武, 土井勝之, 吉積隆, 丹生健一, 白根誠, 中谷宏章, 菅澤正, 浅井昌大, 長谷川泰久, 富田吉信, 鬼塚哲郎, 古川まどか, 甲能直幸, 門田伸也, 西島渡, 西條茂, 松浦一登, 北村守正, 藤井隆, 中島格. 舌癌T2N0症例の頸部リンパ節の取り扱いについて. *耳鼻と臨床* 2009;55(補1):S45-S54.
- 9) 朝蔭孝宏. 舌癌T1-2N0症例の頸部リンパ節転移に対する治療方針は？経過観察とする立場から. *JOHNS* 2009;25(10):1515-1517.
- 10) 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* 2009;31(1):131-135.

- 11) Ando M, Asai M, Asakage T, Oyama W, Saikawa M, Yamazaki M, Miyazaki M, Ugumori T, Daiko H, Hayashi R. Metastatic neck disease beyond the limits of a neck dissection: attention to the 'para-hyoid' area in T1/2 oral tongue cancer. Jpn J Clin Oncol 2009;39(4):231-236.
- 12) Ando M, Asai M, Ono T, Nakanishi Y, Asakage T, Yamasoba T. Metastases to the lingual nodes in tongue cancer: a pitfall in a conventional neck dissection. Auris Nasus Larynx 2009 (Epub ahead of print)
- 13) 花井信広, 寺田聡広, 小澤泰次郎, 平川仁, 川北大介, 丸尾貴志, 三上慎司, 長谷川泰久. 中咽頭側壁癌の切除と再建. 口咽科 2009;22(1):11-15.
- 14) 寺田聡広, 花井信広, 小澤泰次郎, 平川仁, 川北大介, 丸尾貴志, 三上慎司, 長谷川泰久. 頸部郭清の基本手技—全頸部郭清術—. 頭頸部外科 2009;19(1):33-37.

## 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所属研究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
斉川 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 外来部頭頸科	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	癌研究会有明病院 頭頸科	部長
西嶋 渡	下咽頭がんと喉頭がんの臨床像の違いについて—臨床統計および微細頸部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	喉頭がん根治照射後の頸部再発例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	主任医長
藤本 保志	頸部リンパ節転移の画像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	名古屋大学医学部附属病院 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	東京大学医学部附属病院 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

