

20030439

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

頭頸部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

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 齊川 雅久

平成16(2004)年 4月

## 目 次

I. 総括研究報告	
頭頸部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	1
齊川雅久	
（資料1）頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究 臨床試験実施要項	
（資料2）下咽頭がんおよび声門上がんの頸部リンパ節転移に対する治療ガイドライン案	
（資料3）頸部郭清術の分類と名称に関する試案	
（資料4）頸部郭清術の後遺症に関する実態調査（質問紙調査） 研究計画書原案	
II. 分担研究報告	
1. 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に関する研究	53
岸本誠司	
（資料）下咽頭がんおよび声門上がんの頸部リンパ節転移に対する治療ガイドライン案	
2. 頸部郭清術の術後後遺症に関する研究	56
丹生健一	
（資料）頸部郭清術の後遺症に関する実態調査（質問紙調査） 研究計画書原案	
3. 転移リンパ節の病理組織学的特徴に基づく治療法の研究	59
中島 格	
4. 下咽頭がんの頸部郭清についての検討	60
西條 茂	
5. 頸部郭清術式とその適応に関する研究	61
吉積 隆	
6. 形態学から見た頸部リンパ節転移の子細構造と頸部郭清術への応用	63
西崑 渡	
7. 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	65
川端一嘉	
8. 頸部郭清術後の頸部再発例の検討	68
大山和一郎	
9. 頸部郭清術の分類と名称の統一に関する研究	70
長谷川泰久	
（資料）頸部郭清術の分類と名称に関する試案	
10. 頸部郭清術における機能温存術式の安全性と評価に関する研究	85
藤井 隆	
11. 頭頸部がんのリンパ節転移に対する術前化学放射線治療後の	
頸部郭清術の適応と適正な郭清範囲に関する研究	86
富田吉信	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	88

## 厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床 研究事業）

## 総括研究報告書

## 頭頸部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

主任研究者 齊川 雅久 国立がんセンター東病院 外来部頭頸科医長

## 研究要旨

頭頸部がんのリンパ節転移に対する最も一般的な治療法は機能温存に主眼をおく頸部郭清術である。しかし、機能温存に主眼をおく頸部郭清術には多くの術式が存在し、各術式の名称や適応、リンパ節切除範囲、切除する非リンパ組織の種類などには大きな混乱が見られる。これらの混乱を統一し、頸部郭清術に関する施設差を解消するため、以下の研究を行った。1) ある施設の頸部郭清術を他施設の医師が直接見学・調査することにより、術式の細部の均一化を図る研究を計画し、昨年度作成した研究計画書原案に改訂を加えた。改訂版の倫理審査を通過した一部の施設を対象として研究を開始した。2) 下咽頭がんおよび声門上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。3) 昨年度作成した頸部郭清術式に関する新しい分類と名称統一案に若干の修正を加え、これを小冊子にまとめて、国内の主な施設に配布した。4) 昨年度作成した術後機能評価表を用いて術後後遺症の長期的経過観察を行う prospective study を計画し、研究計画書原案を作成した。

## 分担研究者

岸本 誠司  
東京医科歯科大学  
頭頸部外科教授

丹生 健一  
神戸大学大学院医学系研究科  
頭頸部外科教授

中島 格  
久留米大学医学部  
耳鼻咽喉科・頭頸部外科教授

西條 茂  
宮城県立がんセンター  
副院長

吉積 隆  
群馬県立がんセンター  
外科第三部長

西脇 渡  
埼玉県立がんセンター  
頭頸部外科部長

川端 一嘉  
癌研究会附属病院  
頭頸科副部長

大山 和一郎  
国立がんセンター中央病院  
外来部頭頸科医長

長谷川 泰久  
愛知県がんセンター  
頭頸部外科部長

藤井 隆  
大阪府立成人病センター  
耳鼻咽喉科参事兼医長

富田 吉信  
国立病院九州がんセンター  
耳鼻咽喉科医長

## A. 研究目的

頭頸部がん患者の約40%が初診時の段階で頸部リンパ節転移を有しており、さらに再発症例の50%以上が頸部リンパ節に初回再発を起こす。頸部リンパ節に対する治療は頭頸部がん治療の中でも重要な位置を占めているが、頸部リンパ節転移に対する現在最も一般的な治療法は手術、すなわち頸部郭清術である。

頸部郭清術の歴史は Crile が1906年に提唱した Radical neck dissection（根治的頸部郭清術）に始まる。Radical neck dissection はその後世界中に広まり、100年間の検証を経た今日においてもその有用性が広く認められている。Radical neck dissection では頸部リンパ節切除範囲、切除する非リンパ組織の種類、手術適応は厳密に定められており、今日見られるような混乱は一切認められなかった。

しかし普及に伴い、Radical neck dissection の欠点も明らかになった。最大の欠点は術後後遺症が多いことで、副神経切断による肩関節の運動障害や胸鎖乳突筋切除による頸部の変形などが大きな問題となった。予防的頸

が応症実 能さが開対をれ 性的遺症に 後追施設の混発 要の後は 術がの術病、開は、 必術、と 術がこ つ式でなれ、開は、 術郭たる つ術界チ々たして 郭郭あす ちな世一様発新と 郭類に実 を保う、口、開の 部に、に ぶをよが、結果たも 頸、傾多 ぶをよが、結果たも 側、傾多 ぶをよが、結果たも 両、に、を ぶをよが、結果たも 術、れ、さ ぶをよが、結果たも 清、れ、さ ぶをよが、結果たも 郭、識、は ぶをよが、結果たも 部、認、は ぶをよが、結果たも

Functional neck dissection (機能的頸部郭清術、Radical neck dissection (通常切除する内頸静脈・副神経・胸鎖乳突筋を温存するも、Bocca, 1966) や Selective neck dissection (選別的な頸部郭清術、切除もらる。頸部のものはおり名具がとつや在るもので、上こ術、と成ここにす。す差は、一類リンの統一)

1) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

2) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

3) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

4) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

B. 研究方法

1) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

2) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

3) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

4) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

5) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

6) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

7) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

8) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

9) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

10) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

11) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

12) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

13) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

14) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

15) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

16) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

17) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

18) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

19) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

20) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

21) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

22) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

23) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

24) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

25) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

26) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

27) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

28) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

29) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

30) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

31) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

32) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

33) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

34) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

35) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

36) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

37) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

38) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

39) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

40) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

41) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

42) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

43) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

44) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

45) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

46) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

47) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

48) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

49) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

50) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

51) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

52) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

53) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

54) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

55) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

56) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

57) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

58) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

59) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

60) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

61) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

62) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

63) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

64) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

65) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

66) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

67) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

68) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

69) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

70) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

71) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

72) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

73) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

74) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

75) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

76) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

77) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

78) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

79) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

80) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

81) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

82) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

83) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

84) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

85) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

86) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

87) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

88) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

89) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

90) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

91) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

92) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

93) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

94) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

95) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

96) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

97) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

98) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

99) 頸部郭清術の標準化を目的とする。

100) 頸部郭清術の標準化を目的とする。





る。

E. 結論

1) 医師、計原力査のり大見みたきやおな予

2) 厚生労働省が、下咽リン案部イ3) 修正て、4) 用査てめ、新経過計画し、研究計画書原案を作

5) 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

① 齊川雅久他、頸部郭清術の変遷一  
根治的頸部郭清術へ第14回  
主眼とす頸部外科学会 2004年1月  
東京

② 岸本誠司、齊川雅久他、頸部郭清術の標準化一  
んが、声門がん総第104回日本  
舌耳鼻咽喉科学会 2003年5月  
東京

③ 朝蔭孝宏、齊川雅久他、舌がんと頸部腫瘍  
NO症例の予防的頸部腫瘍学  
検討第27回日本頭頸部腫瘍学会  
2003年6月 金沢

で、来年度中に必要なら修正を加えたい

と、考部郭清術に關するガイドライン

2) 作成咽リン案部イ3) 修正て、4) 用査てめ、新経過計画し、研究計画書原案を作

5) 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

① 齊川雅久他、頸部郭清術の変遷一  
根治的頸部郭清術へ第14回  
主眼とす頸部外科学会 2004年1月  
東京

② 岸本誠司、齊川雅久他、頸部郭清術の標準化一  
んが、声門がん総第104回日本  
舌耳鼻咽喉科学会 2003年5月  
東京

③ 朝蔭孝宏、齊川雅久他、舌がんと頸部腫瘍  
NO症例の予防的頸部腫瘍学  
検討第27回日本頭頸部腫瘍学会  
2003年6月 金沢

資料 1 :

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

頭頸部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

(H15-効果(がん)-021)

## 頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究

### 臨床試験実施要項

研究代表者： 齊川 雅久

国立がんセンター東病院頭頸科

計画書案 初稿：2003年3月7日  
第2稿：2003年7月25日  
第3稿：2003年9月5日  
第3稿B：2003年10月3日  
第3稿C：2003年11月4日  
第3稿D：2003年11月25日

計画書 ○初版A：2003年11月27日（一般用）  
初版B：2003年11月27日（国立がんセンター用）

国立がんセンター倫理審査委員会承認：2003年11月27日  
千葉県がんセンター倫理審査委員会承認：2003年12月18日  
久留米大学倫理委員会承認：2003年12月19日  
宮城県立がんセンター倫理審査委員会承認：2003年12月19日  
帝京大学医学部附属市原病院臨床研究委員会承認：2003年12月27日  
愛知県がんセンター倫理審査委員会承認：2004年1月21日  
国立病院九州がんセンター倫理委員会承認：2004年1月28日  
癌研究会附属病院治験審査委員会承認：2004年2月2日  
大阪府立成人病センター倫理審査委員会承認：2004年2月6日  
群馬県立がんセンター倫理審査委員会承認：2004年2月9日  
国立京都病院倫理審査委員会承認：2004年2月24日  
東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会承認：2004年3月8日  
埼玉県立がんセンター倫理委員会承認：2004年3月9日  
国立病院四国がんセンター倫理委員会承認：2004年3月17日

目次	頁
1. 試験の概要	8
2. 背景	10
3. 目的	11
4. 対象症例	13
5. 説明と同意	13
6. 登録	14
7. 治療方法	15
8. 調査方法と調査項目	15
9. 定期モニタリング	16
10. 予定症例数と試験期間	16
11. 臨床試験中の連絡体制	18
12. 研究にかかる費用	18
13. 記録用紙とデータ収集	18
14. 研究成果の発表方法	19
15. 研究組織	19
16. 参考文献	20
臨床試験説明書	21
臨床試験同意書	28
頸部郭清術見学予定通知	29
頸部郭清術予定表	30
頸部郭清術調査記録用紙	31
頸部郭清術調査票	32
頸部郭清術追跡調査票	37

## 1. 試験の概要

- 1) 目的：同じ名称の頸部郭清術を施行した場合、施設が異なっても、リンパ節切除範囲や切除する非リンパ組織の内容が同じになるよう手術術式の均一化を図る。具体的には、異なる施設に所属する多数の医師達がお互いに頸部郭清術を見学・調査し合うことにより、各施設における術式の差異を明らかとし、合理的な手術法を検討して術式の均一化を図る。さらに術式均一化の成果として、頸部制御率の向上を目指す。
- 2) 臨床試験の形態：歴史的対照群を使用する非無作為化臨床試験  
(第Ⅱ相試験)
- 3) 対象
  1. 頭頸部がんを有する症例
  2. 初回治療の一環として頸部郭清術の施行される症例
  3. 再発例ではないこと
  4. 患者本人から文書による同意が得られていること
- 4) 治療方法  
対象症例に施行する頸部郭清術式（ならびに併用する他の治療法）の内容は、当該施設の担当医が必要と判断したものとし、担当医に一任する。
- 5) エンドポイント  
**Primary Endpoint**  
第1段階：設定しない  
術式の差異および合理的な手術法の検討に主眼をおく  
第2段階：2年頸部制御率  
**Secondary Endpoint**  
第1段階：2年頸部制御率
- 6) 試験期間と予定症例数
  1. 臨床試験実施期間：5年間（症例集積期間3年間、追跡期間2年間）
  2. 予定症例数：235例（第1段階 93例、第2段階 142例）
- 7) 調査方法
  1. 頸部郭清術実施時：見学を依頼された医師が当該施設に赴き、直接頸部郭清術を見学することにより調査を行う。医師毎に調査基準が異ならないよう、頸部郭清術調査票に基づいて調査を行う。
  2. 頸部郭清術実施後：研究代表者が半年ごとに頸部郭清術追跡調査票を主治医に送り、頸部再発の有無について2年間追跡調査を行う。

8) 研究にかかる費用

研究に必要な交通費、宿泊費、消耗品費などは厚生労働科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 頭頸部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 (H15-効果(がん)-021) から支出するものとする。

9) 研究実施機関 (21施設)

1. 国立がんセンター東病院頭頸科
2. 国立がんセンター中央病院頭頸科
3. 宮城県立がんセンター耳鼻咽喉科
4. 群馬県立がんセンター頭頸部外科
5. 埼玉県立がんセンター頭頸部外科
6. 帝京大学医学部附属市原病院耳鼻咽喉科
7. 千葉県がんセンター頭頸科
8. 東京医科歯科大学大学院頭頸部外科
9. 東京大学大学院医学系研究科  
外科学専攻感覚運動機能医学大講座耳鼻咽喉科・頭頸部外科
10. 癌研究会附属病院頭頸科
11. 国立病院東京医療センター耳鼻咽喉科
12. 杏林大学医学部耳鼻咽喉科
13. 静岡県立静岡がんセンター頭頸科
14. 愛知県がんセンター頭頸部外科
15. 国立京都病院耳鼻咽喉科
16. 大阪府立成人病センター耳鼻咽喉科
17. 神戸大学大学院医学系研究科頭頸部外科
18. 国立病院四国がんセンター耳鼻咽喉科
19. 高知医科大学耳鼻咽喉科
20. 国立病院九州がんセンター耳鼻咽喉科
21. 久留米大学医学部耳鼻咽喉科

## 2. 背景

頭頸部がん患者の約 40 %が初診時の段階で頸部リンパ節転移を有しており、さらに再発症例の 50 %以上が頸部リンパ節に初回再発を起こす<sup>1)</sup>。頸部リンパ節に対する治療は頭頸部がん治療の中でも重要な位置を占めているが、頸部リンパ節転移に対する現在最も一般的な治療法は手術、すなわち頸部郭清術である。

頸部郭清術の歴史は Crile<sup>2)</sup> が 1906 年に提唱した Radical neck dissection (根治的頸部郭清術) に始まる。Radical neck dissection はその後世界中に広まり、100 年間の検証を経た今日においてもその有用性が広く認められている。Radical neck dissection では切除組織、切除範囲、手術適応は厳密に定められており、今日見られるような混乱は一切認められなかった。

しかし普及に伴い、Radical neck dissection の欠点も明らかになった。最大の欠点は術後後遺症が多いこと<sup>3,4)</sup>、副神経切断による肩関節の運動障害や胸鎖乳突筋切除による頸部の変形などが大きな問題となった。予防的頸部郭清術<sup>5)</sup>や両側頸部郭清術<sup>6)</sup>の必要性が認識されるに従い、頸部郭清術の適応は拡大される傾向にあったが、後遺症の多い手術を多数実施することは事実上困難であった。

そこで治療成績を保ちつつ術後機能をより温存できるような術式が追求されるようになったが、世界中の施設がそれぞれ独自のアプローチで術式の開発に取り組んだ結果、様々な病態に対応した多数の術式が開発され、混乱を生じることになった。新たに開発された術式の代表的なものとしては、Functional neck dissection<sup>7)</sup> (機能的頸部郭清術、Radical neck dissection で通常切除する内頸静脈・副神経・胸鎖乳突筋を温存するもの) や Selective neck dissection<sup>8,9)</sup> (選択的頸部郭清術、切除範囲を全頸部ではなくより縮小するもの) などが挙げられる。

現在では機能温存に主眼をおく頸部郭清術が主流となっているが、術式の開発途中で発生した種々の混乱はそのまま引き継がれており、混乱の中身は術式の名称、手術適応から各術式におけるリンパ節切除範囲、切除組織にまで至る。術式の名称について言えば、ある術名の表す具体的な手術内容が複数存在する場合がある。例えば「保存的頸部郭清術」という名称が意味する術式は複数存在し、医師により解釈が異なる。同様に、頸部郭清術のある一つの術式について、そのリンパ節切除範囲や切除する非リンパ組織の内容が何通りか存在する場合がある。

もちろん、これらの混乱は世界的なもので、わが国に限定されたものではない。世界的にもこうした混乱は憂慮されており、術式の名称統一案<sup>10,11)</sup>などが提唱されているが、未だ実効を上げていない状況である。こうした混乱は頸部郭清術に関する学術研究の発展を妨げるばかりではなく、施設間における治療成績の差の原因となりうる。わが国の頭頸部がん治療成績には大きな施設間格差の存在することが判明しつつあるが、頸部郭清術に関する違いもこうした格差を生み出す大きな要因の一つと考えられている。

本研究は、これらの混乱のうちリンパ節切除範囲と切除する非リンパ組織の内容について、術式が同じならばどの施設においても一定となるよう均一

化を図るものである。均一化を図る方法にはいろいろ考えられるが、本研究は頸部郭清術に関する専門的知識を有する医師達がお互いの手術を見学・調査し合うことにより、お互いの手術の違いを検討して均一化を図ろうとするものである。あまり前例のないユニークな方法ではあるが、術式の細部を比較するためには医師達が手術を見学し合うことが最も直接的かつ簡便で確実な方法と思われた。本研究によりわが国における頸部郭清術式の細部が均一化されれば、わが国の頭頸部がん診療全体の水準向上が図れるものと考えられ、本研究の意義は大きいと考える。

### 3. 目的

#### 3-1 試験の目的

同じ名称の頸部郭清術を施行した場合でも施設により切除組織や頸部リンパ節切除範囲の異なる現状を正し、少なくとも同じ名称の頸部郭清術を施行した場合には切除組織や切除範囲が同じになるよう手術術式の均一化を図ることを目的とする。

具体的には、異なる施設に所属する多数の医師達がお互いに頸部郭清術を見学し合う状況を作り、見学する側は一定の調査票に基づいて術式の細部に関する記録を取るようにする。頸部郭清術式には根治的頸部郭清術、保存的頸部郭清術、選択的頸部郭清術など多数の種類があり、用語の混乱も著しい。そこで従来の術式名と本研究班で検討中の術式名称統一案を併用し、術者が意図した術式と見学者が実際に確認した術式との間に差異がないかどうか、同じ術式とされているものの中でも施設による差異がないかどうかを、見学者の記録に基づいて検討する。検討の結果浮かび上がった問題点を全体会議で討論し、特定の名称の頸部郭清術において最も合理的かつ妥当な手術法は何かを検討していく。

この試験の最終目標は術式の均一化による頸部制御率の向上であるが、その過程における術式の差異の検討や合理的な手術法の検討が最も有意義であり、かつ困難で時間を要すると考えられる。そこで本臨床試験を2段階に分けて、術式の差異および合理的な手術法の検討を第1段階で集中的に行い、第2段階では同様の検討を継続しつつ頸部制御率の向上に主眼をおくことにする。頸部制御率の比較対照としては、国立がんセンター頭頸科で1988年から1995年までの8年間に初回治療を受けた頭頸部がん982例中、頸部郭清術を受けた431例を歴史的対照群として設定することにした。本臨床試験のように多施設で術式の均一化を図る試みは初めてのことであるため、やむを得ず歴史的対照群を採用した。

わが国では異なる大学や流派に属する外科系の医師が、お互いの手術を見学したり批判したりすることは従来きわめてまれであり、異なる流儀の手術を比較検討する機会ほとんど存在しなかった。本研究はこのような伝統を打ち破り、セクショナリズムを超えて合理的な手術手技を広めようとするもので、その意味では極めて画期的と考える。

手術を見学する側の医師も見学される側の医師も頸部郭清術に精通した医師達であり、術式の相違に関しては細かい部分に至るまで敏感である。

このような医師達が異なる流儀の手術を見学し、そこにある考え方の相違に気がつくことは、単に頸部郭清術式の均一化に役立つのみならず、わが国の頭頸部がん診療全般にも良い影響を及ぼすものと考えている。

### 3-2 臨床試験の段階

本臨床試験を以下の2段階に分ける。

#### 1) 第1段階

見学者の記録に基づき、特定の名称の頸部郭清術式における施設差について検討を行う。頸部郭清術式は多数存在するが、それぞれについて検討を行う。術式名称の混乱により、各施設が施行したと主張する術式間には相当のオーバーラップが存在すると予測されるが、こうした術式名称の混乱を是正する効果も期待できる。

検討の結果判明した施設差については全体会議で討論し、特定の名称の頸部郭清術において最も合理的かつ妥当な手術法は何かを検討していく。合理的な手術法の検討といっても、常に科学的根拠に立脚した検討が行えるわけではなく、また手術適応の適否も絡むため問題が一層複雑になりやすい。場合によっては一つの術式を複数の術式に分けることも必要になるだろうが、こうした工夫を行うことにより、最終的には特定の名称の頸部郭清術式について切除範囲および切除組織を均一化することは可能と考えている。

本臨床試験の中で、この段階が最もむずかしくかつ時間がかかると考えられるため、第1段階では術式の差異および合理的な手術法の検討に主眼をおき、**Primary Endpoint**は設定しない。

#### 2) 第2段階

この段階では、第1段階における検討を継続しつつ、歴史的対照群に対する頸部制御率の向上に主眼をおく。

### 3-3 エンドポイント

#### 1) Primary Endpoint

第1段階：設定しない。

術式の差異および合理的な手術法の検討に主眼をおく。

第2段階：2年頸部制御率

頸部郭清術施行日を基点とする。

頸部リンパ節への初回再発をイベントとする。

初回再発が頸部リンパ節以外の部位（原発巣、遠隔部位）に出現した症例は、初回再発出現時をもって観察打ち切りとする。これは、頸部リンパ節以外への再発がその後の頸部リンパ節再発の有無に大きく関与するからである。

死亡例は、死亡日をもって観察打ち切りと考える。

前述の歴史的対照群431例中、103例で頸部リンパ節への初回再発が認められたが、このうち頸部郭清術施行後1年以内に再発が認められたものは78例（75.5%）、2年以内

に再発が認められたものは95例（92.2%）であった。上記と全く同じ設定で Kaplan- Meier 法により計算した頸部制御率を見ると、頸部郭清術施行後1年で79.0%、2年で73.2%、その後は1年につき約1.2%の割合で低下していた。以上から考えて、頸部郭清術施行後2年の頸部制御率を見れば、頸部郭清術の効果は判定できると考えた。

## 2) Secondary Endpoint

第1段階：2年頸部制御率

第1段階の症例の2年頸部制御率も参考までに計算する。

## 4. 対象症例

### 4.1 適格条件

- 1) 患者本人から文書による同意が得られていること。
- 2) 頭頸部がんを有する症例。原発部位、病理組織型、TNM分類は問わない。
- 3) 初回治療の一環として頸部郭清術の施行が必要と判断された例。術前治療の有無および頸部郭清術の術式は問わない。また、当該頸部郭清術と共に他の術式が併せて施行されてもかまわない。

### 4.2 除外条件

- 1) 再発例。
- 2) 原発不明頸腫の症例。
- 3) その他、担当医の判断により不相当と判断した例。

## 5. 説明と同意

### 5-1 説明

担当医は患者本人に試験の実施に関して説明文書を用い下記の内容を口頭で説明する。

- 1) 臨床試験であること
- 2) 本臨床試験の根拠、意義、必要性、目的など
- 3) 本試験内容
- 4) 期待される効果
- 5) 予想される有害事象
- 6) 頸部郭清術以外の治療の有無およびその内容
- 7) 臨床試験に参加した場合の利益と不利益
- 8) 臨床試験への参加は自由であり、同意した後でもいつでも試験参加を止められること
- 9) 患者の人権、プライバシー保護
- 10) 質問の自由

## 5-2 同意の取得

患者本人が臨床試験参加に同意した場合は同意書に自署による署名を得る。同意書は2部コピーし、原本はカルテに貼付し、コピーの1部は患者本人、もう1部は研究代表者に提出する。研究代表者はそれを保管する。

## 6. 登録

- 6-1 研究代表者は、見学を依頼する医師をあらかじめ選定し、予定見学日の3週間前までにその医師に頸部郭清術見学予定通知を送付し、都合の良い日時に関する情報を得ておく。
- 6-2 各治療施設の医師は、自分の施設における手術予定が判明した時点で頸部郭清術予定表を記載し、できるだけ早急に（遅くとも手術施行日前週の木曜日までに）研究代表者に Fax で送信する。
- 6-3 研究代表者は、各施設の手術予定と見学を依頼する医師のスケジュールの双方を検討し、見学対象とする手術を決定する。  
見学対象とする手術を決定したら、研究代表者はその手術が施行される施設の担当医にその旨連絡する。担当医はこの連絡を受けてから本臨床試験に関する説明を患者本人に行う。一方、研究代表者は見学を依頼する医師に見学を行う施設および手術日時を連絡し、見学可能か否かの再確認を行う。
- 6-4 患者本人からの文書による同意が得られ、かつ見学を依頼する医師のスケジュールに問題がないことが確認されたら、その時点で当該頸部郭清術が本臨床試験に登録されたものと見なす。研究代表者は当該施設の担当医ならびに見学を依頼する医師にその旨再度連絡し、見学医師に頸部郭清術調査票を送付する。見学当日の細かい打ち合わせについては、当該施設担当医および見学医師の間で直接相談してもらうようにする。
- 6-5 患者本人からの文書による同意が得られない場合や、見学医師の都合がつかない場合には、当該頸部郭清術は見学対象とせず、本臨床試験への登録も行わない。研究代表者はその旨速やかに関係者に連絡する。
- 6-6 見学実施が最終的に決定されたにもかかわらず、何らかの理由で見学が実施できなくなった場合には（例、手術の中止など）、当事者ができるだけ早急に研究代表者に連絡する。研究代表者は、連絡を受けたら速やかに他の関係者に連絡を取る。
- 6-7 見学が実施されたら、見学医師は頸部郭清術調査票を記載しできるだけ早急に（遅くとも見学終了後1週間以内に）研究代表者に提出する。研究代表者は当該頸部郭清術に関する情報を頸部郭清術調査記録用紙に記載する。
- 6-8 研究代表者は頸部郭清術調査記録用紙を随時参照し、見学の実施が特定の施設や見学医師に偏らないように気を付ける。
- 6-9 研究代表者が何らかの理由で上記6-1～6-8を実施できない場合には、本臨床試験の研究者の中から代理人を指名することができる。

## 7. 治療方法

### 7-1 頸部郭清術

対象症例に施行する頸部郭清術式（ならびに併用する他の治療法）の内容は、当該施設の担当医が必要と判断したものとし、担当医に一任する。

### 7-2 予想される有害反応

頸部郭清術の施行に伴い合併症や術後後遺症の発生する可能性はあるが、これらはいくまでも治療上必要と判断された頸部郭清術の実施によるものであり、本臨床試験による見学・調査に直接関係するものとは思われない。従って、本臨床試験により直接引き起こされる有害反応は存在しないものとする。

## 8. 調査方法と調査項目

### 8-1 頸部郭清術実施時における調査

#### 1) 調査方法

見学を依頼された医師が当該施設に赴き、直接頸部郭清術を見学することにより、調査を行うものとする。

見学する側の医師は多数存在するので、医師により調査基準が異ならないよう、頸部郭清術調査票に基づいて調査を行う。見学医師は調査票を記載し、できるだけ早急に（遅くとも見学終了後1週間以内に）研究代表者に提出する。

#### 2) 調査項目

頸部郭清術調査票の74項目とする。

##### ①一般事項（15項目）

記載者氏名、調査を受ける施設名、主治医名、手術年月日、全体的なコメント

患者さんに関して－施設内ID、年齢、性別

原疾患に関して－原発部位、病理組織型、TNM分類、術前治療の有無、術前治療の時期

頸部郭清術に関して－手術の形態、片側か両側か？

##### ②頸部郭清術に関する全体的な調査項目（12項目）

郭清の側（左右、患側 or 健側）、手術時間、出血量、

術者によるこの頸部郭清術の術式名、

術者が意図した郭清範囲（日本癌治療学会リンパ節規約による、本研究班案による）、

見学者の観察に基づく郭清範囲（日本癌治療学会リンパ節規約による、本研究班案による）、

郭清の順序、頸部リンパ節を一塊として切除したか？、

主に切除に使用した手術器具

##### ③頸部郭清術に関する局所的な調査項目（47項目）

皮切の形、

剥離の層（皮弁、深部）、

郭清の限界線（上縁、下縁、後縁）、

特定のリンパ節の切除の有無（舌骨表面、上甲状腺動脈周囲、副神経後上方、胸管または右リンパ本幹周囲）  
筋肉（胸鎖乳突筋、胸鎖乳突筋膜、顎二腹筋、肩甲舌骨筋）、  
動脈（総頸動脈、内・外頸動脈、頸動脈鞘、後頭動脈、上甲状腺動脈、頸横動脈、顔面動脈）  
静脈（内頸静脈、内頸静脈鞘、総顔面静脈、顔面静脈、外頸静脈）、  
神経（副神経、副神経胸鎖乳突筋枝、副神経と頸神経の交通枝、迷走神経、交感神経幹、横隔神経、頸神経、腕神経叢、舌下神経、頸神経ワナ、舌神経、舌神経顎下腺枝、顔面神経下顎縁枝、大耳介神経）、  
その他（耳下腺下極、顎下腺、ワルトン氏管、下顎骨膜、胸管または右リンパ本幹、甲状腺）

## 8-2 頸部郭清術実施後の追跡調査

### 1) 調査方法

研究代表者は、頸部郭清術実施後6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月、24ヶ月の4回、頸部郭清術追跡調査票を登録症例の主治医に郵送する。各主治医は送られた追跡調査票に必要な事項を記入し、1週間以内に研究代表者に返送する。

登録症例の追跡は頸部郭清術実施後2年間行うが、登録症例が死亡した場合、初回再発が出現した場合、および患者本人から試験の続行を中止したい旨申し出があった場合には、その時点で追跡を打ちきりとする。

### 2) 調査項目

頸部郭清術追跡調査票の8項目とする。

予後、予後確認日、初回再発の有無、初回再発確認日、  
初回再発の部位（初回再発ありの場合）、

頸部再発の部位（初回再発が頸部に出現した場合）－日本癌治療学会リンパ節規約による部位名、郭清範囲内か範囲外か、  
その他

## 9. 定期モニタリング

9-1 定期モニタリングは原則として年4回、研究代表者が行う。

9-2 全登録症例を対象とする。

9-3 登録症例数、適格性と背景因子、予後、頸部初回再発の有無、追跡打ち切り症例数について行う。

## 10. 予定症例数と試験期間

10-1 予定症例数：235例

第1段階における予定症例数：93例

第2段階における予定症例数：142例

第1段階では Primary Endpoint を設定しないので、この段階に必要な症例数を科学的に決定することは困難である。

見学・調査を実施する件数が多ければ多い程、検討はより正確になると期待されるが、このような見学・調査が医師に強いる負担は非常に大きいと考えざるを得ず、日常診療の妨げにならないような配慮が求められる。また、見学される側の医師も見学する側の医師も頸部郭清術に関する専門的知識を有する医師達であり、術式の相違に関しては敏感であることを考慮すると、同じような見学・調査をいたずらに繰り返しても益は少ないと考えた。

そこで頸部郭清術の種々の術式において、術式の差異および合理的な手術法を検討するためには、各施設において4例程度の手術見学が必要であろうと考え、21施設が参加しているので計84例、不適格例などの評価不能例を10%程度見込んで、第1段階における予定症例数を93例とした。

第2段階における予定症例数は、以下のように算出した。まず、国立がんセンター頭頸科で1988年から1995年までの8年間に初回治療を受けた頭頸部がん982例中、頸部郭清術を受けた431例を歴史的対照群と設定する。歴史的対照群に属する症例は、すべて本臨床試験における適格条件を満たしていた。

この歴史的対照群における2年頸部制御率は73.2% (95%信頼区間 68.5%~77.9%、以下括弧内同様)であった。本臨床試験により2年頸部制御率の改善が10%見込まれると仮定し、Makuch & Simon<sup>12)</sup>の歴史的対照群を用いた非無作為化臨床試験における計算法を用いて必要症例数を計算すると129例となる。不適格例などの評価不能例を10%程度見込むと、第2段階における予定症例数は142例となった。

以上の予定症例数は、参加21施設の症例集積能力から考えて3年以内に集積されると考える (第1段階：1~1.5年、第2段階：1.5~2年)。

10-2 症例集積期間：3年間

10-3 追跡期間：2年間

10-4 中間解析：

1) 中間解析の項目

- ①頸部郭清術調査票の各調査項目における施設差：施設により差異の大きい調査項目を洗い出し、全体会議で検討すべき点を明らかにする。
- ②頸部制御率：第1段階、および第2段階に属する全適格例を対象として、それぞれ Kaplan-Meier 法を用いた推定頸部制御曲線を描き、1年および2年頸部制御率を求める。歴史的対照群における1年頸部制御率は79.0% (74.8%~83.1%)、2年頸部制御率は73.2% (68.5%~77.9%)であるため、80%を下回らないことを期待する。

2) 中間解析の手順

- ①頸部郭清術調査票の調査項目については、研究代表者が2ヶ月毎に検討を行う。全体会議は年2回を予定しているが、必要があれば回数を増やしたり、メールによるやり取りで意見交換を行うなど工夫する。

- ②頸部制御率の算出は、研究代表者が年1回行う。
- ③中間解析中も症例登録を止めない。

### 1 1. 研究中の連絡体制

- 11-1 見学実施症例の選定に当たっては、各施設の担当医、見学を依頼される医師、および研究代表者が密に連絡を取り合って、見学実施の決定ができるだけ円滑に行われるよう努力する。
- 11-2 見学実施が決定されたにもかかわらず、何らかの理由で見学が実施できなくなった場合には（例、手術の中止など）、当事者ができるだけ速やかに研究代表者に連絡する。研究代表者は、連絡を受けたら速やかに他の関係者に連絡を取る。
- 11-3 緊急連絡  
本臨床試験の場合、上記10-1あるいは10-2以外の状況で緊急連絡が必要となることは少ないと思われるが、必要が生じた場合には研究代表者に連絡するものとする。研究代表者は連絡内容に応じて、必要があれば各研究者に連絡を取る。

### 1 2. 研究にかかる費用

- 12-1 見学・調査実施に当たり必要な交通費ならびに宿泊費は厚生労働科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 頭頸部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（H15-効果（がん）-021）から支出するものとする。
- 12-2 その他、研究に必要な消耗品費（用紙など）、会議費、通信費などについても上記の補助金から支出するものとする。

### 1 3. 記録用紙とデータ収集

#### 13-1 記録用紙の種類

- 1) 頸部郭清術見学予定通知
- 2) 頸部郭清術予定表
- 3) 頸部郭清術調査記録用紙
- 4) 頸部郭清術調査票
- 5) 頸部郭清術追跡調査票

#### 13-2 研究代表者への提出時期

- 1) 頸部郭清術見学予定通知：指定された日時までに提出する。
- 2) 頸部郭清術予定表：手術施行日の前週の木曜日までに提出する。
- 3) 頸部郭清術調査記録用紙：研究代表者が記入する。各研究者が提出する必要はない。
- 4) 頸部郭清術調査票：見学終了後1週間以内に提出する。
- 5) 頸部郭清術追跡調査票：送付後1週間以内に提出する。

#### 13-3 記録用紙の管理

各種記録用紙は研究代表者が保管する。