

200400471A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 齊川 雅久

平成17(2005)年 4月

厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床 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（機能温存術）である。しかし機能温存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実施に移し、97例を登録した。調査票の10項目で施設差の存在が疑われた。2) 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。3) 頸部郭清術の分類と名称に関する試案について学会発表を行い、学会誌に論文を投稿した。4) 本研究班で考案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前向き研究について、研究計画書を4施設の倫理審査委員会に提出し、3施設の承認を得て研究を開始した。5) 頸部郭清術の術後補助療法について過去の実施例を検討したところ、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わかった。そこで化学放射線同時併用療法に注目し、頸部郭清術の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一相試験について研究計画書の作成を開始した。

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
耳鼻咽喉・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
西島 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
独立行政法人国立病院機構
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

術併用、補助療法、手術の倫理審査委員会による。術併用、補助療法、手術の倫理審査委員会による。

C. 研究結果

1) 頸部郭清術の手術術式の均一化
 研究計画書の倫理審査の継続により
 新たに2施設の承認が得られ、その結果
 本研究協力施設20施設中19施設で研究
 計画書が承認された。残りの1施設で
 も「研究計画書一部修正により承認の
 予定」との回答を得ており、現在修正
 作業中である。

研究計画書に小規模の改訂を行い、
 研究計画書第二版を制作し、改訂内
 容は、調査票項目の追加ならびに修
 正、研究組織の改訂である。調査票
 目録統一案に内容の一貫性を保つた
 式名記載部分の変更を行い、「頸部皮
 膚合併切除の有無」を「深頸筋」の
 項目を追加した。対象患者の体格と
 「体重」の項目を加えた。その結果、
 項目数は従来74項目から78項目に
 増加した。研究組織については、人
 員の変更、若手医師の増強、増強
 加せたいと希望する医師を中核とし
 主員を行なった。小規模改訂のため、
 は各施設内審査委員会の承認を得た。

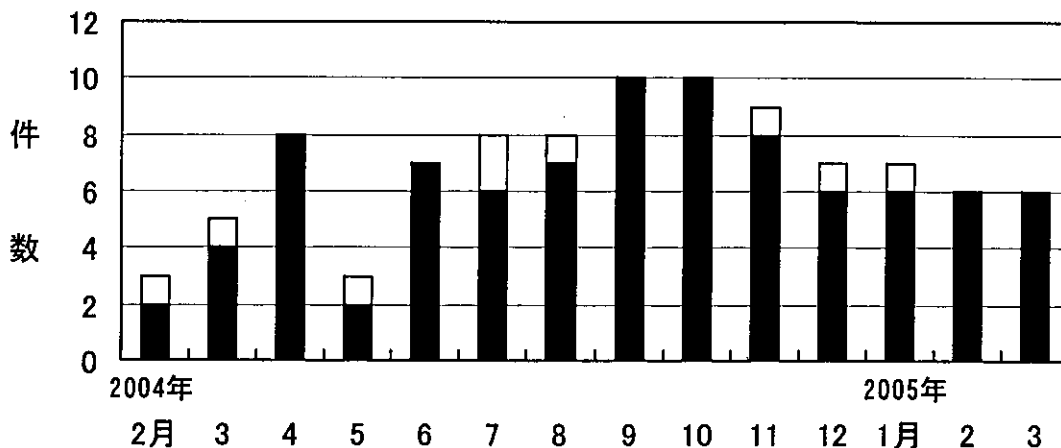
昨年度の研究成果発表会で、本研究
 の第2段階につき、対照群を変更し
 propensity scoreを導入した細かい比

較を対照群に一致する20施設を集積
 した。第2段階のprimary endpointは2
 年頸部制御率であるが、対照群の症例
 はまだすべてが2年を経過しているわけ
 ではないため、現時点ではpropensity
 scoreを計算できない。追跡調査の結果
 を待ってpropensity scoreを計算し、
 研究計画書に新たな改訂を加える予定
 である。

見学調査については順調に進んでお
 り、平成17年3月25日までに97症例を登
 録した(図1)。見学調査開始当初は承
 認の得られた施設数が少なかったため
 登録の症例数も少なかったが、承認の
 得られた施設数の増加に伴い、登録の
 症例数も増加していったことがわかる。
 予定登録症例数は3年間で235例であ
 り、年間約80例が目標であるが、現
 在の症例登録ペースはこれを十分に

見学する側と患者側とを両方合意に
 より見学が決定した。手術日までの
 数日間、突発的な理由で見学の
 実施できなかったものが9例あった。
 (患者側からの理由によるものが6例
 (患者側からの理由によるものが6例
 の発熱2例、術中迅速リンパ節転移
 が患者側の白血球減少/患者側の不
 能低下/患者側の希望によるものが
 3例)、見学側の理由によるものが3
 例(担当患者の急変のため見学に行
 けず2例、他の理由で見学できず
 1例)であった。結果として見学調
 査を実施できたものは88例であっ

図1. 見学調査月別実績 (■ 実施例、□ 未実施例)



検討したが、前向き研究の結果からは early T2N0 と advanced T2N0 を区分する基準をはっきりさせることができなかった。この基準を明確にするためには、臨床試験が必要と考えられた。

3) 頸部郭清術に関する名称の統一
本研究班で考案した新たな分類と名称に関する試験（「頸部郭清術の術後遺症に関する試験」）について、第28回日本頭頸部腫瘍学会において発表を行った。さらに同学会から要請により、発表内容に関する論文を学会誌に掲載し、現在掲載待ちの状態である。

4) 頸部郭清術の術後遺症に関する調査

本研究班で作成した頸部郭清術後機能評価表を用いて、神戸大学附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科で頸部郭清術を受けた74例を対象として cross section 法によるアンケート調査を行った。その結果、以下の結論を得た。

- 1) I3 領域（下内頸静脈リンパ節）・P 領域（後頸三角リンパ節）の郭清により「首の痛み」と「首のしびれ感」が有意に増していた。
- 2) 副神経切断症例において "shoulder drop" が有意に増加し、上肢挙上機能が低下していた。
- 3) 両側胸鎖乳突筋切断により日常生活への影響が、一側切断により仕事や趣味への影響がみられた。
- 4) 副神経は一側切断だけでも日常生活・仕事・趣味へ有意な影響がみられた。
- 5) 頸部の外観や締めつけ感については各術式間に有意差はみられなかった。
- 6) 内頸静脈の切断は長期的にはいずれの項目に対しても影響はみられなかった。

副神経の温存や郭清範囲の縮小が術後 QOL に大きな影響を与えることが明らかとなり、一方で新評価表を用いたアンケート調査の有用性が再確認された。

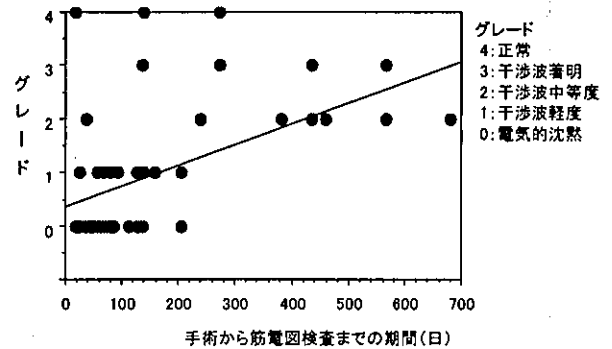
新評価表を用いて術後後遺症の長期的経過観察を行う前向き研究について、昨年度末に作成した研究計画書（資料3）を本研究項目小委員会に所属する4施設の倫理審査委員会に提出し、審査

表1. 術後後遺症の長期的経過観察に関する前向き研究の進行状況

施設	有効症例	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
A	49	4	9	17	19
B	18	10	8	0	0
C	48	6	7	18	17
計	115	20	24	35	36

図2. 僧帽筋筋電図（最大収縮電位：干渉波）

胸鎖乳突筋・副神経温存例 54例



を仰いだ。その結果、3施設の承認が得られたため（残り1施設では審査継続中）、承認の得られた施設で研究を開始した。平成17年1月24日までに115例が登録され、このうち36例で術後12ヶ月までの機能評価を完了した（表1）。

本研究項目小委員会に所属する静岡県立静岡がんセンターでは頸部郭清術施行の際に胸鎖乳突筋および副神経を温存した54例を対象として僧帽筋筋電図の観察を行った。機能温存術を施行したにもかかわらず、術直後は多くの症例で筋電図の異常が認められたが、術後の時間経過とともに筋電図には改善傾向が認められた（図2）。

5) 頸部郭清術の術後補助療法に関する検討

過去に実施した術後補助療法に関して検討を行った。一例として愛知県がんセンターで病理学的頸部リンパ節転移多発例および被膜外浸潤例112例に対し50Gyの術後照射療法を行った結果を見ると、5年無病生存率は30.6%であった。これは同様な症例の一般的な術後成績とあまり変わりがなく、術後補助療法としての照射単独では効果の薄いことがわかった。同様に化療単独の場合も明らかな効果が認められなかった。

最近、進行頭頸部がんに対し術後化学放射線同時併用療法が有用であったとする研究報告が相次いで出され（New Engl J Med 2004; 350:1937-1944, 同2004; 350:1945-1952）、頸部郭清術後の補助療法としても化学放射線同時併用療法が有効ではないかと考えられた。そこで頸部郭清術の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一相試験を立案し、現在研究計画書を作成中である。

E. 結論

1) ある施設の頸部郭清術を他施設の医師が直接見学の調査を計画したり、研究計画より、20施設中19施設の承認を得た。残る1施設でも近日中に承認が得られる見通しである。承認の得られた施設が増加したため見学調査は順調に進み、平成17年3月25日までに97例を登録した。このうち実際に見学調査を実施したものは88例であった。調査票の解析により、皮弁剥離の層、上内頸静脈部上縁、下内頸静脈部下縁、副神経の後上方に存在するリンパ節、胸鎖乳突筋、胸鎖乳突筋の10項目で施設差の存在が疑われた。施設差の疑われる項目について、デルファイ法により意見の修練を図ることを考えた。

2) 厚生労働省が研究助成金を本班の前向き研究の結果に基づいて、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。

3) 頸部郭清術の分類と名称に関する試案について学会発表を行い、学会の要請により発表内容を学会誌に投稿した。

4) 本研究班で考案した術後機能評価表を用いてcross section法によるアンケート調査を行い、副神経の温存や郭清範囲の縮小が術後QOLに大きな影響を与えることを明らかにした。新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について、研究計画書を4施設の倫理審査委員会に提出し、3施設の承認を得て研究を開始した。現在までに115例を登録し、うち36例では術後12ヶ月までの機能評価を完了した。頸部郭清術施行例に対し僧帽筋筋電図の観察を行ったところ、術後の時間経過に伴う筋電図の改善を認め、術後補助療法について、従来照射単独あるいは化学療法単独では効果の薄いことがわかった。そこで化学放射線同時併用療法に注目して、頸部郭清術の術後補助療法として、化学放射線同時併用療法に関する第一相試験を立案し、研究計画書の作成を開始した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 齊川雅久他. 頸部郭清術の変遷 - 根治的頸部郭清術から機能温存を主眼とする頸部郭清術へ - . 頭頸部外科 2004;14(1):93-98.
- ② 松浦一登, 齊川雅久他. 舌扁平上

皮癌一次治療症例(274例)の手術治療成績. 頭頸部腫瘍学 2004;30(4):550-557.

2. 学会発表

- ① 長谷川泰久, 齊川雅久他. 頸部郭清術の分類と名称の試案. 第28回日本頭頸部腫瘍学会 2004年6月 福岡.
- ② 井上博之, 齊川雅久他. アンケートによる頸部郭清術後機能評価. 第28回日本頭頸部腫瘍学会 2004年6月 福岡.
- ③ 松浦一登, 齊川雅久他. 舌扁平上皮癌一次治療症例(274例)の手術治療成績. 第28回日本頭頸部腫瘍学会 2004年6月 福岡.
- ④ 清野洋一, 齊川雅久他. 下咽頭後壁がんの頸部リンパ節転移に関する検討. 第28回日本頭頸部腫瘍学会 2004年6月 福岡.

資料1 :

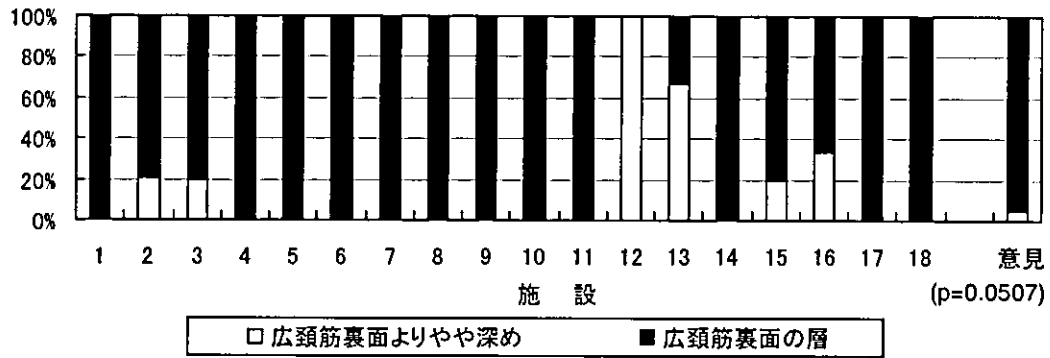
頸部郭清術の手術術式の均一化 手術見学実施症例 (65例) の解析結果

A. 基本情報

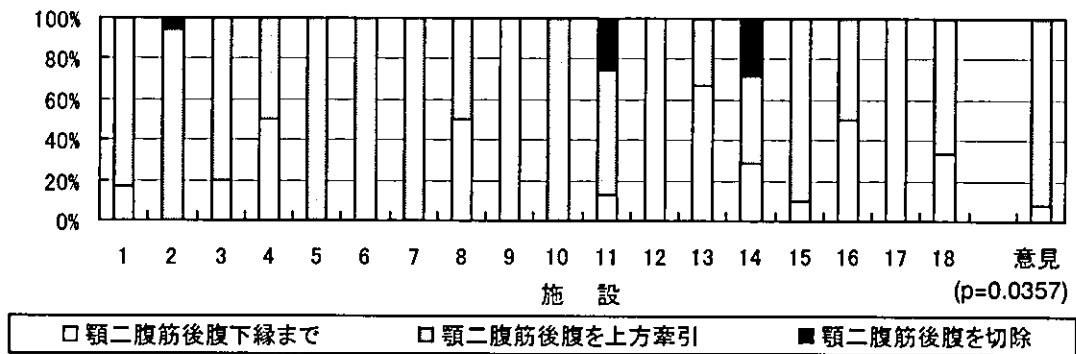
- 1) 性別
男性 52 (80.0%)
女性 13 (20.0%)
- 2) 年齢(頸部郭清術実施時)
平均値 63.8 歳 ± 9.7 歳(標準偏差)
中央値 63.0 歳
範囲 32 歳 ~ 89 歳
- 3) 原発部位
下咽頭 23 (35.4%) (頸部食道 2例を含む)
口腔 18 (27.7%)
中咽頭 10 (15.4%)
喉頭 7 (10.8%)
甲状腺 4 (6.2%)
耳下腺 2 (3.1%)
鼻副鼻腔 1 (1.5%)
- 4) 病理組織
扁平上皮がん 58 (89.2%)
乳頭がん 3 (4.6%)
腺がん 2 (3.1%)
腺扁平上皮がん 1 (1.5%)
未分化がん 1 (1.5%)
- 5) 術前治療
なし 46 (70.8%)
放治+化療 11 (16.9%)
化療単独 6 (9.2%)
放治単独 2 (3.1%)
- 6) 手術形態
頸部郭清術単独 3 (4.6%)
原発巣切除+頸部郭清術 62 (95.4%)
- 7) 片側or両側
片側 33 (50.8%)
両側 32 (49.2%)
- 8) 頸部郭清術の種類(母数は87例)
全頸部郭清術
ND(SJP/VNM) 3 (3.4%)
ND(SJP) /VNM以外 21 (24.1%)
選択的頸部郭清術
ND(JP) 23 (26.4%)
ND(J) 25 (28.7%)
ND(SJ1-2) 14 (16.1%)
その他 1 (1.1%)
- 9) 患側or健側(母数は87例)
患側 63 (72.4%)
健側 24 (27.6%)
- 10) 初回再発観察期間 (調査済症例 24 例のみ対象)
平均値 6.5 ヶ月 ± 1.9 ヶ月(標準偏差)
中央値 7.2 ヶ月
範囲 1.0 ヶ月 ~ 7.8 ヶ月
- 11) 頸部制御率 (調査済症例 24 例のみ対象)
6 ヶ月の時点で 95.5% (95%信頼区間 71.9% ~ 99.3%)

B. 施設差の疑われる調査項目

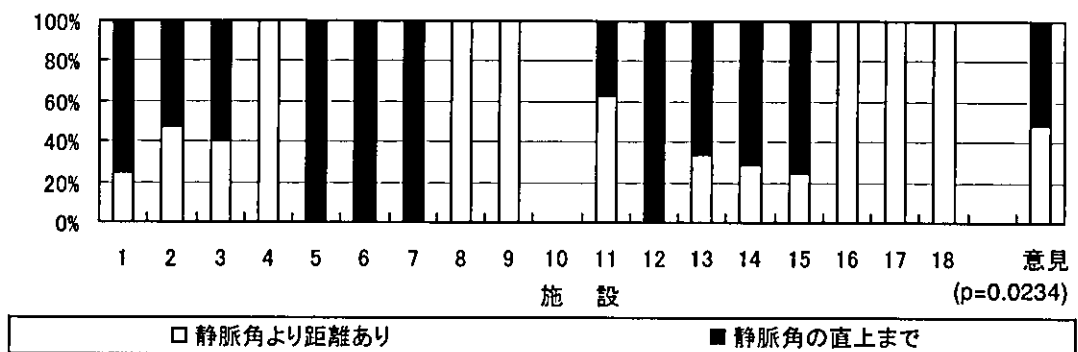
1) 皮弁剥離の層



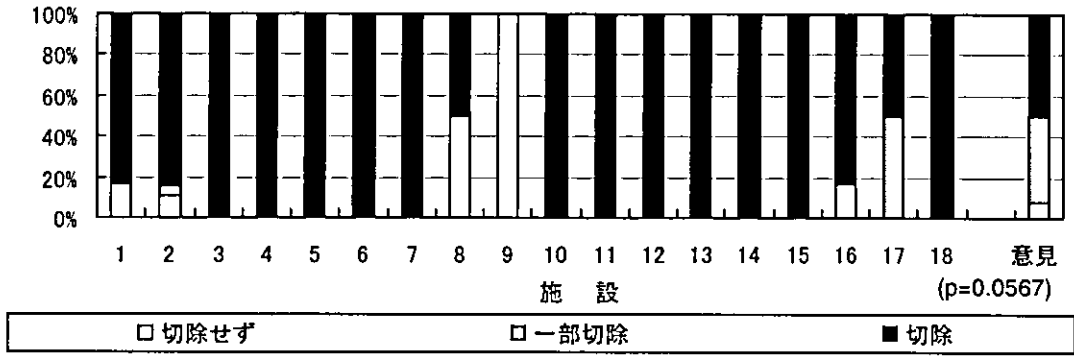
2) 上内頸静脈部上縁（郭清範囲外 1 例を除く）



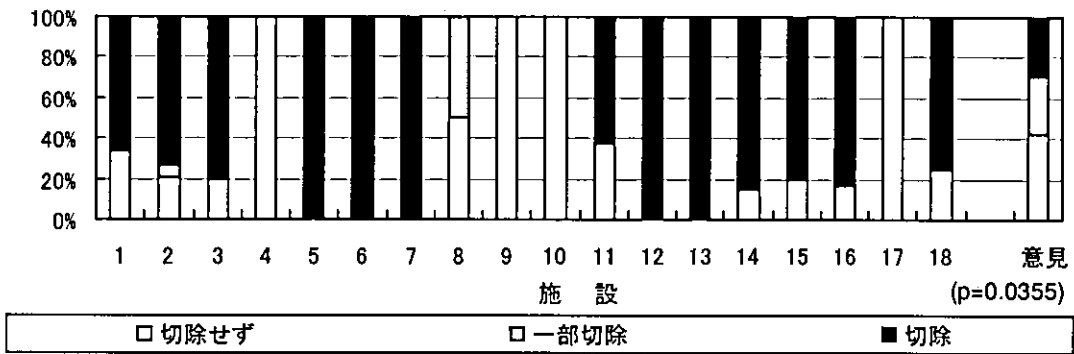
3) 下内頸静脈部下縁（郭清範囲外 9 例を除く）



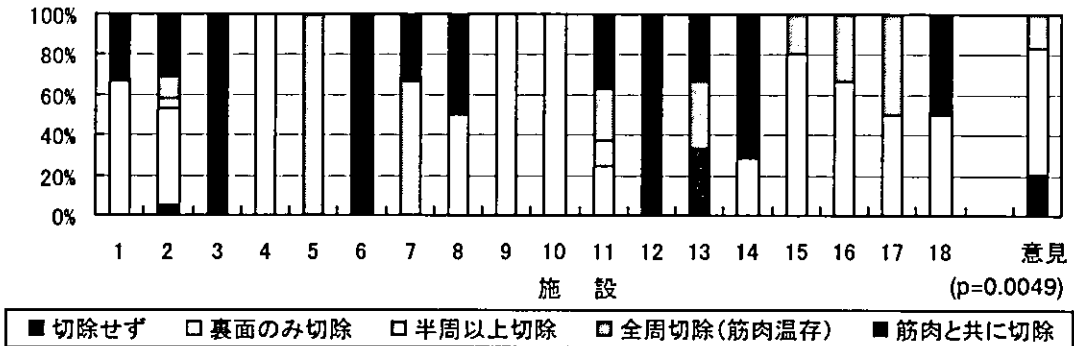
4) 副神経の後上方に存在するリンパ節



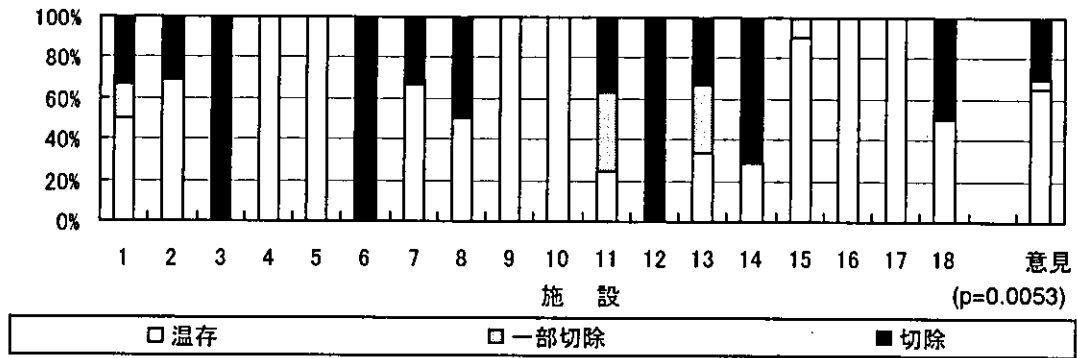
5) 胸管または右リンパ本幹周囲のリンパ節



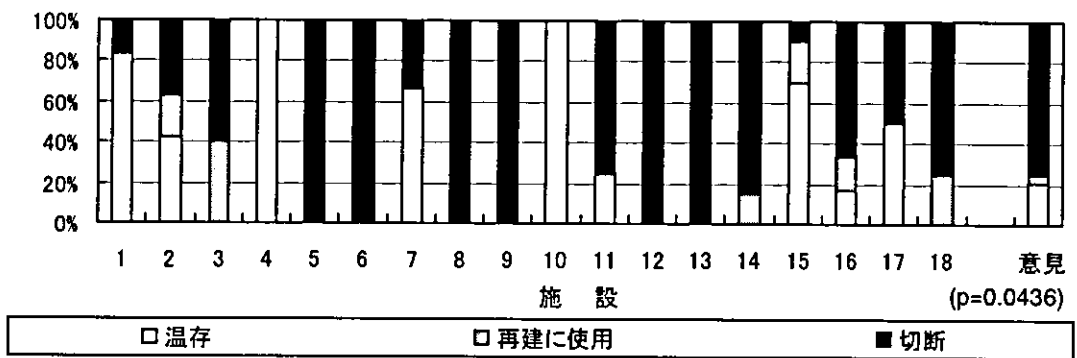
6) 胸鎖乳突筋膜



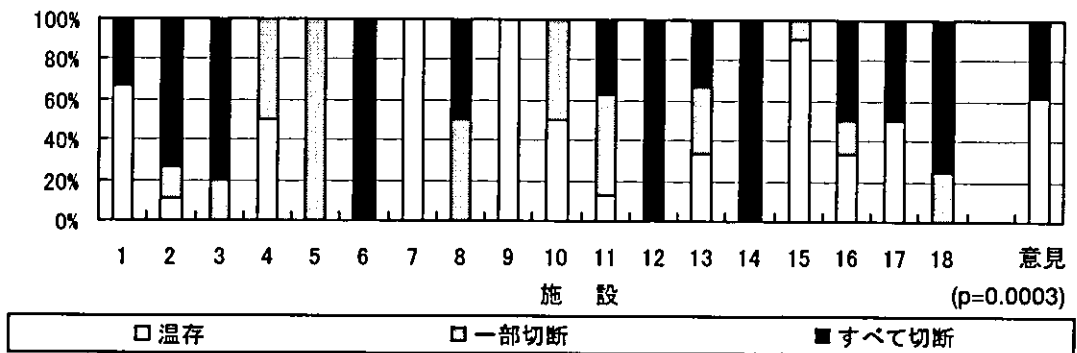
7) 胸鎖乳突筋



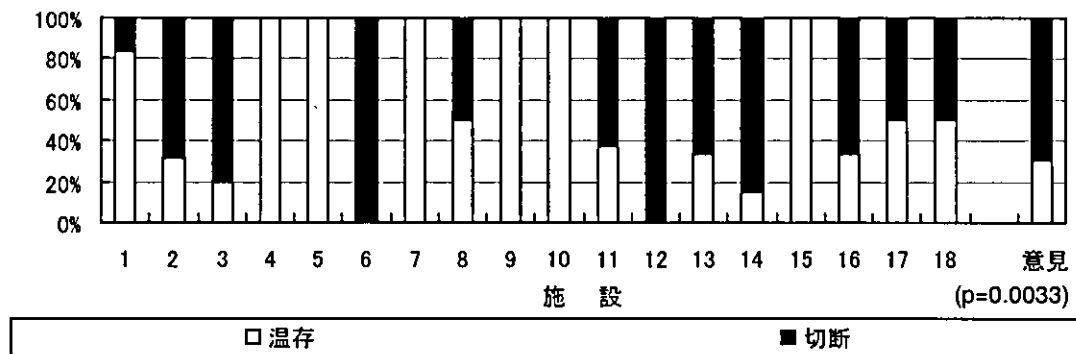
8) 外頸静脈 (欠損例 1 例を除く)



9) 頸神経



10) 大耳介神経



資料 2 :

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

はじめに

頭頸部がんの頸部リンパ節に対する取り扱い、原発部位の治療法に大きく左右される。中咽頭がんの場合、亜部位が多くさらに原発巣治療法にも様々なものがあり、標準的治療法はまだ確立されていない。従って本ガイドライン案では、頸部郭清術の適応自体については言及せず、頸部郭清術を行う場合に推奨される郭清範囲について提言する。なお、このガイドライン案は厚生労働省がん研究助成金10-7「頭頸部がんの頸部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」班（岸本班）によって集積された症例の解析結果をもとに作成された。

ガイドライン

頸部リンパ節転移の治療前評価のための診断法：

身体的検査と画像診断（超音波検査、CT、MRIなど）

原発巣に対する治療法：

各施設の治療方針に従う。

頸部リンパ節に対する治療法：

放射線照射や化学療法などの併施については各施設の治療方針に従う。

以下、頸部郭清術において推奨される郭清範囲を示す。

***N0:**

患側：上・中内頸静脈リンパ節の予防的郭清を行う。

健側：原発巣の進展範囲に応じて症例毎に判断する。

***N1, 2a:**

患側：顎下部・オトガイ下部を除く全頸部郭清を行う。

健側：原発巣の進展範囲に応じて症例毎に判断する。

***N2b, 2c, 3:**

患側：顎下部・オトガイ下部を含めた全頸部郭清を行う。

咽頭後部への転移が高率にあり、原発巣切除の際同部の郭清を行うことが望ましい。

健側：原発巣の進展範囲に応じて症例毎に判断する。

資料 3 :

厚生労働省厚生科学研究
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)

頸部郭清術の後遺症に関する実態調査
(質問紙調査)
臨床研究実施要項

第 1 相試験

研究代表者： 丹生健一
神戸大学大学院医学系研究科
器官治療医学講座
耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野

計画書案

初稿：2004年1月17日

第2稿：2004年2月 1日

第3稿：2004年3月29日

《目次》

1. 研究の概要	17
2. 背景	20
3. 目的	20
4. 対象	21
5. 説明と同意	22
6. 治療方法	22
7. 調査方法	23
8. 研究期間と予定症例数	23
9. エンドポイント	24
10. 研究にかかる費用	24
11. 調査用紙とデータ管理	24
12. 研究結果の発表・臨床への還元	25
13. 研究組織	25
14. 調査担当事務局	26
15. 文献	26

添付1 研究趣意書（患者様用）

添付2 同意書（患者用、医療機関保管用）

添付3 患者情報票

添付4 質問紙

1. 研究の概要

1) 目的：

本研究班は、頭頸部がんのリンパ節転移に対する外科的治療法である頸部郭清術の標準化を目指して組織された。今回の調査は、その一環として、頸部郭清術をうけた方々の抱える苦痛と日常生活における問題点を明らかにし、郭清範囲の縮小や非リンパ組織の温存が、どの程度術後のQuality of Lifeへ寄与しているかを検討することを目的とする。

2) 臨床試験の形態：

質問票による調査

3) 対象：

1. 頭頸部がんに対する治療の一環として頸部郭清術が施行が予定されている（施行された）症例
2. 患者本人から本調査研究に関して文書による同意が得られていること

4) 治療：

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、当該施設の担当地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: 質問紙の回答率

Secondary Endpoint: 副神経・胸鎖乳突筋・内頸静脈の切除の有無やP領域（後頸三角リンパ節）郭清の有無など各質問項目のスコアと関連を統計学的に調べる。

6) 研究期間と予定症例数：

予定症例数 200例

症例集積期間：平成16年4月～平成17年3月

調査票収集期間：平成17年4月～平成18年3月

7) 調査方法：

患者情報票（医師が記入）と質問紙（患者様が記入）により以下の情報を収集する。

1. 患者情報票

- 1) 症例についての基本情報
- 2) 原疾患およびその治療法
- 3) 頸部郭清術の術式

2. 質問紙

頸部および肩の症状を中心としたQuality of Lifeに関する質問項目（16項目）

8) 倫理的配慮

臨床研究計画について各施設の倫理審査委員会の承認を受けて行う。趣意書に基づき説明を行い、書面にて同意を得る。

9) 研究にかかる費用

研究に必要な消耗品費、通信費、印刷費などは厚生労働省下顎研究費補助金 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。

10) 研究実施機関

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. 千葉県がんセンター頭頸科
7. 東京医科歯科大学大学院頭頸部外科
8. 東京大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科
9. 癌研究会附属病院頭頸科
10. 国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科
11. 杏林大学医学部耳鼻咽喉科
12. 静岡県立静岡がんセンター頭頸科
13. 愛知県がんセンター頭頸科