200400471B

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１４年度～１６年度　総合研究報告書

主任研究者　　斉川　雅久

平成１７（２００５）年　４月

別添２

厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書目次

目　　次

Ⅰ．総合研究報告
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
斉川雅久
（資料１）頚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）頚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
（資料３）舌がんの頚部リンパ節転移に対する治療ガイドライン案
（資料４）下咽頭がんおよび声門上がんの頚部リンパ節転移に対する治療ガイドライン案
（資料５）中咽頭がんの頚部リンパ節転移に対する治療ガイドライン案
（資料６）頚部郭清術の分類と名称に関する試案
（資料７）頚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

II．研究成果の刊行に関する一覧表　----------　87

別添３

厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（ がん臨床 研究事業）

（総合）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　斉川　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、頸部リンパ節切除範囲、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た。研究計画書を作成し、本研究協力施設の倫理審査委員会に提出して20施設中19施設の承認を得た。承認の得られた施設を対象として見学調査を開始し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ため、これらの項目についてデルファイ法による意見の修練を試みた。２）厚生労働省がん研究助成金岸本班の前向き研究の結果に基づいて、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。３）頸部郭清術式に関する新たな分類と名称統一案(頸部郭清術の分類と名称に関する試案)を考案した。試案の普及を図るため試案を小冊子にまとめ、国内主要施設(208施設)に配布した。さらに試案に関する学会発表を行い、発表内容を学会誌に投稿した。４）頸部郭清術の術後後遺症について評価を行うため、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。新評価表の試用により新評価表を用いたアンケート調査が頸部郭清術後の機能評価法として有用であるとの結論を得たため、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を計画し、研究計画書を作成した。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を立案して、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

西嶌　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

冨田　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。頚部リンパ節に対する治療は頭頚部がん治療の中でも重要な位置を占めているが、頚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、すなわち頚部郭清術である。

頚部郭清術の歴史は Crile が1906年に提唱した Radical neck dissection（根治的頚部郭清術）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 では頚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頚部の変形などが大きな問題となった。予防的頚部郭清術や両側頚部郭清術の必要性が認識されるに従い、頚部郭清術の適応は拡大される傾向にあったが、後遺症の多い手術で適応拡大を図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、術式開発には大きな困難が伴ったため、結果として世界的に頭頚部がん症例数の多い有名病院がそれぞれ独自に手術法を工夫していった感がある。その結果開発された多数の術式は、開発概念や対象とする病態、手術テクニックなどを異にする多様なものとなり、頚部郭清術の世界に大きな混乱をもたらすことになった。新たに開発された術式の代表的なものとしては、Functional neck dissection（機能的頚部郭清術、Radical neck dissection で通常切除する非リンパ組織［内頚静脈・副神経・胸鎖乳突筋］を温存するもの、Bocca、1966）や Selective neck dissection（選択的頚部郭清術、頚部リンパ節切除範囲を全頚部ではなくより縮小するもの、Jesseら、1977年）などが挙げられる。

現在では機能温存に主眼をおく頚部郭清術（機能温存術）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頚部リンパ節切除範囲や切除する非リンパ組織の種類にまで至る。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「保存的頚部郭清術」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。同様に頚部郭清術のある一つの術式について、その頚部リンパ節切除範囲や切除する非リンパ組織の種類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、術式の名称統一案がいくつか提唱されているが、未だ実効を上げているとは言えない状況である。こうした混乱は頚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。わが国の頭頚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、頚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。

本研究の目的は、頚部郭清術に関するこれらの混乱を統一し、施設間の差を解消することである。具体的には、

1）頚部郭清術の手術術式の均一化（頚部リンパ節切除範囲および切除する非リンパ組織の種類の均一化）
2）頚部郭清術に関するガイドラインの作成（各術式の手術適応の統一）
3）頚部郭清術に関する名称の統一（各術式の名称の統一）
4）頚部郭清術の術後後遺症に関する調査
5）頚部郭清術の術後補助療法に関する検討

により、頚部郭清術の標準化を目指す。

B．研究方法

1）頚部郭清術の手術術式の均一化（頚部リンパ節切除範囲および切除する非リンパ組織の種類の均一化）

ある施設の頚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、頚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。

異なる施設に所属する多数の医師が常時手術を見学し合う状況というのはあまり前例がないので、見学調査が円滑に行われるよう体制を整える必要があると考えられた。また見学調査を行う医師は複数存在するので、調査基準を明確にする必要性が生じた。そこで平成14年度は、まず予備見学を実施し、見学調査に伴う問題点を検討した。また、調査基準を明確にするため調査票を作成し、さらに研究計画書原案の作成を行った。

平成15年度は研究計画書原案に改訂を加え、改訂版を本研究協力施設すべての倫理審査委員会に提出して、審査を受けた。承認の得られた施設で見学調査を開始した。

平成16年度は研究計画書の倫理審査および見学調査の実施を継続した。さらに、見学調査の実施により蓄積した調査票の解析を行い、本研究第1段階の目標である術式の差異の検討および合理的な手術法の検討を行った。

本研究項目は主任研究者斉川が中心になって行った。

2）頚部郭清術に関するガイドラインの作成（各術式の手術適応の統一）

ある特定の原発部位、進展度、病理組織学的所見を有する患者に対し、どのような頚部郭清術が標準的と考えられるかを決定する。

厚生労働省がん研究助成金10-7「頭頚部がんの頚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）では、舌がん、喉頭がん（声門がん、声門上がん）、中・下咽頭がんに対する標準的な郭清範囲を決定するための前向き研究を行った。この追跡調査結果が順次判明するのに合わせて、平成14年度は舌がんの頚部リンパ節転移に対する治療ガイドライン案、平成15年度は下咽頭がん、声門がん、および声門上がんに関するガイドライン案、平成16年度は中咽頭がんに関するガイドライン案を作成することにした。また、平成16年度には舌がんに関するガイドライン案の修正も試みた。

本研究項目は分担研究者岸本が中心になって行った。

3）頚部郭清術に関する名称の統一（各術式の名称の統一）

頚部の解剖学的名称および頚部郭清術式に関する名称を統一する目的で、名称統一案を作成し、その普及に向けて努力する。

平成14年度は、頚部の解剖学的名称および頚部郭清術式の名称に関して、まず既存の案を検討した。頚部郭清術式の名称に関しては既存の案の中に妥当なものが存在しなかったため、本研究班独自の新たな試案を考案した。

平成15年度は、試案について本研究協力施設を対象とするアンケート調査を実施し、問題点の検討を行って、試案に改訂を加えた。さらに、改訂案を小冊子の形で公表した。

平成16年度は試案に関する学会発表を行い、さらに学会誌への論文投稿を行った。

本研究項目は分担研究者長谷川が中心になって行った。

4）頚部郭清術の術後後遺症に関する調査

機能温存術が実際どの程度機能温存に貢献しているかを調査し、頚部郭清術式と術後後遺症の関係を検討する。

頚部郭清術の術後後遺症に関しては標準的な評価法が確立していないため、平成14年度はまず既存の評価法を比較検討した上で、本研究班独自の新たな術後機能評価表を考案した。

平成15年度は、神戸大学附属病院耳鼻咽喉・頭頚部外科においてcross section法によるアンケート調査を行った。その結果、新評価表によるアンケート調査は頚部郭清術後の機能評価法として有用であるとの結論を得たため、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を計画し、研究計画書を作成した。

平成16年度は神戸大学におけるアンケート調査を継続するとともに、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、審査を受けた。承認の得られた施設で前向き研究を開始した。また静岡県立静岡がんセンターでは、頚部郭清術施行後の症例に対して僧帽筋筋電図の観察を行った。

本研究項目は分担研究者丹生が中心になって行った。

5）頚部郭清術の術後補助療法に関する検討

予後不良例に対する術後補助療法は広く行われているが、その適応や具体的な治療内容は施設により大きく異なる。この標準化を目指す。

平成16年度から新たに開始した研究項目であり、平成16年度はまず過去に実施した術後補助療法について検討を行った。さらに、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、研究計画書の作成を開始した。

本研究項目は分担研究者長谷川が中心になって行った。

（倫理面への配慮）

頚部郭清術の手術術式の均一化については、本研究協力施設の倫理審査委員会において研究計画書の審査を受けた。すでに20施設中19施設で承認が得られており、残りの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のみを対象として平成16年2月18日から研究を実施中であるが、見学対象となる患者さんには、担当医が術前に他施設の医師が見学することを説明し、患者さんから書面による同意を得ている。

厚生労働省がん研究助成金岸本班の前向き研究に関しては、参加施設の倫

理審査委員会の承認を得た上で、個々の患者さんから書面による同意を得て行った。

術後後遺症に関する前向き研究については、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研究計画書を提出し、審査を受けた。すでに3施設の承認が得られており（残りの1施設では審査継続中）、承認の得られた施設で研究を実施中である。対象となる患者さんからは書面による同意を得ている。神戸大学におけるcross section法によるアンケート調査および静岡県立静岡がんセンターにおける僧帽筋筋電図の観察は、いずれも所属施設の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

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は、一部の施設で研究計画書を倫理審査委員会に提出し、その承認を得て実施に移す予定である。対象となる患者さんからは書面による同意を得る。

C．研究結果

1）頚部郭清術の手術術式の均一化

平成14年度は、まず4件の予備見学を実施し、見学調査に伴う問題点を検討した。見学そのものは、通常の手術見学と同様に実施でき、きわめて円滑に行われた。見学調査の実施体制についてて大きな問題はないと思われた。しかし、見学する側および見学される側の双方が日常診療に忙殺される医師であるため、医師間のスケジュール調整に手間取った。見学者に見学予定をできるだけ早く通知する、見学される側の施設にもこまめにコンタクトをとる、など協力施設の負担を減らすための工夫が重要であることを痛感した。

平成14年度には調査票の作成も行った。調査項目は頚部リンパ節切除範囲や非リンパ組織切除の有無に関するものを中心とし、使用する道具など治療成績に直接影響を与えないと思われる項目も参考として記載することにした。当初は65項目であったが、平成15年度の研究計画書初版では74項目（資料1 添付文書）、平成16年度の研究計画書第二版では78項目となった。

研究計画書は平成14年度に原案を作成し、平成15年度にこれを改訂して初版とした（資料1）。対象施設は本研究協力施設20施設である（資料1の研究計画書初版では21施設となっているが、その後の人事異動に伴い帝京大学医学部附属市原病院耳鼻咽喉科の協力を得ることが難しくなったため、現在は20施設となっている）。研究を第1段階と第2段階に分けて、第1段階では術式の差異の検討および合理的な手術法の検討を集中的に行い、第2段階では術式均一化をより一層図りつつ2年頚部制御率の改善を目指すことにした。第1段階では、見学調査の結果判明した施設差を全体会議で討論し、最も合理的かつ妥当な手術法は何かを検討していくことになるが、この過程が最も有意義かつ困難で時間を要すると考えられたため、これを一つの研究段階として独立させることにした。研究実施期間は5年間（症例集積期間 3年間、追跡期間 2年間）、予定症例数は235例である。

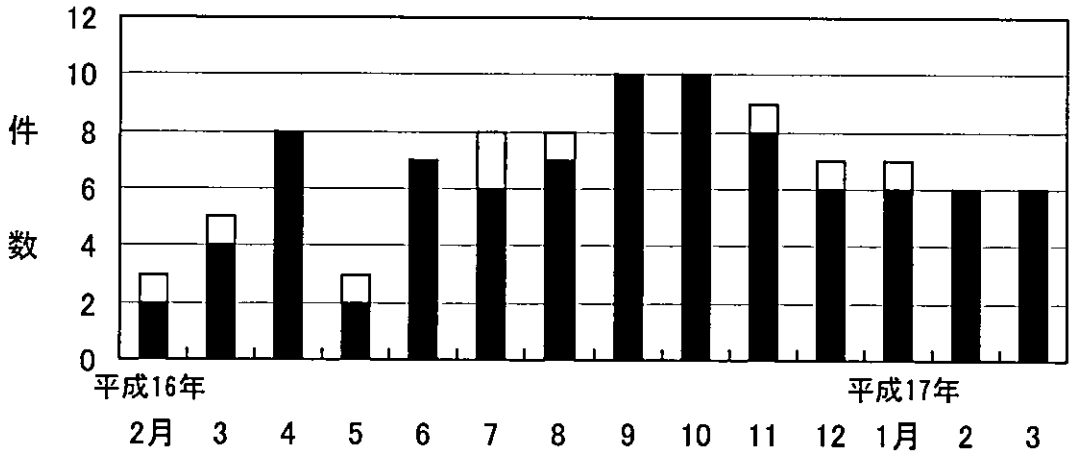
研究計画書初版を、本研究協力施設すべての倫理審査委員会に提出して審査を受けた。審査には予想外に時間を要したが、平成15年11月27日にまず国立がんセンター（中央病院および東病院）で研究計画書が承認され、その後平成17年3月25日までに20施設中19施設の承認が得られた。残りの1施設でも「研究計画書一部修正により承認の予定」との回答を得ており、現在修正作業中である。

平成16年度には研究計画書に小規模の改訂を行い、研究計画書第二版を作成した。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。調査票項目については、本研究班で作成した名称統一案に内容を一致させるため、術式名記載部分の変更を行い、「頚部皮膚合併切除の有無」、「深頚筋」の項目を追加した。また、対象患者の体格が術式に与える影響は無視できないという意見が多かったため、「身長」、「体重」の項目を加えた。研究組織については、人事異動に伴う変更の他、若手医師を研究に参加させたいとの希望が多かったため、主に若手医師を中心とする研究者の増員を行った。小規模改訂のため、対応は各施設内の基準に従ったが、6施設では倫理審査委員会に第二版を提出し、その承認を得た。

平成15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行うよう勧告された。それに従って対照群を、2003年の1年間に頚部郭清術を施行され、かつ研究計画書の適格条件に合致する20施設の全症例と定義し直し、条件に一致する936例を集積した。第2段階のprimary endpointは2年頚部制御率であるが、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。

医師が手術を見学し合うという本研

図1．見学調査月別実績（ ■ 実施例、□ 未実施例 ）



究の性格上、本来であればすべての施設で承認が得られて初めて研究が実施できるのだが、すべての施設による承認までには時間を要すると考えられたため、取りあえず承認の得られた施設のみで研究を始めることにして、平成16年2月18日から見学調査を開始した。当初は承認の得られた施設数が少なかったため登録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、登録症例数も増加し、平成17年3月25日までに97症例を登録した（図1）。予定症例数が3年間で235例であることを考えると、年間約80例が目標であるが、現在の症例登録のペースはこれを十分にクリアしていると考えられる。

見学する側とされる側双方の合意により見学が決まってから手術日までの数日間に、突発的な理由で見学の実施できなくなったものが9例あった。見学される側の理由によるものが6例（患者の発熱 2例、術中迅速でリンパ節転移がなかったため頚部郭清術施行を中止／患者の白血球減少／患者の甲状腺機能低下／患者の身内の不幸のため患者が手術中止を希望 各1例）、見学する側の理由によるものが3例（担当患者容態急変のため見学に行けず 2例、他の医師が病気になり出張できず 1例）であった。いずれもやむを得ない理由と思われるが、その結果実際に見学調査を実施できたものは88例であった。

平成17年3月1日までに74症例分の調査票を回収したが、この中に研究計画書の適格条件に合致しないものが9例含まれていた（再発例6例、原発不明頚腫2例、頭頚部以外が原発のがん1例）。適格条件に合致しない症例を見学調査の対象としないよう、各施設に強く警告した。

適格条件に合致する残り65例について解析を行い、施設による術式の差異の検討を行った。65例の基本情報を資料2-Aに示す。片側の頚部郭清術を行ったものが33例、両側の頚部郭清術を行ったものが32例で、頚部郭清術は97側に行われたが、このうち実際に見学調査の行われたのは87側であった。頚部郭清術施行後6ヶ月時点での頚部制御率は95.5%（95%信頼区間 71.9%～99.3%）であった。

調査票の「B.局所的な調査項目」（49項目）の各項目に影響を与え得る因子として、施設（18変数）、年齢（連続量、1変数）、原発部位（6変数）、臨床的頚部リンパ節転移の有無（1変数）、術前治療の有無（3変数）、患側か健側か（1変数）、頚部郭清範囲（4変数）の7因子を考慮し、これら7因子（34変数）を用いて多変量解析を行ったが、65例87側のデータでは因子数が多すぎて結果が不安定となり、信頼できるデータが得られなかった。そこで、施設と各項目との間でまず単変量解析（χ^2検定）を行うことにし、これにより有意差の存在するものを施設差の疑われる項目として拾い上げることにした。

資料2-Bにχ^2検定の結果施設差の存在が疑われた10項目を示す。有意水準は5%としたが、5%をわずかに超える2項目（皮弁剥離の層、副神経の後上方に存在するリンパ節）も含めた。このうち、皮弁剥離の層、上内頚静脈部上縁、下内頚静脈部下縁、副神経の後上方に存在するリンパ節、胸管または右リンパ本幹周囲のリンパ節、および胸鎖乳突筋膜の6項目は切除境界線に関する項目、胸鎖乳突筋、外頚静脈、頚神経、および大耳介神経の4項目は非リンパ組織の温存に関する項目であり、いずれも頚

部郭清術の成否を左右する重要な項目である。

施設差の存在が疑われる項目について、今後どのように均一化を進めていくかという問題は非常に難しい問題である。本来であれば医学的なエビデンスに基づいて合理的な手術法を決定していくべきであるが、本研究の枠組みの中で10項目すべてについて医学的エビデンスを打ち立てるのは不可能に近いと思われる。そこで本研究では、デルファイ法を用いることにした。

デルファイ法は、専門家がそれぞれ独自に意見を出し合い、相互参照を行って再び意見を出し合うという作業を繰り返し行うことにより、意見を修練させていく方法で、将来起こりうる事象に関する予測などによく用いられる。この手法により各施設の意見を修練させることを考え、本研究班班会議の際に、まずこれら10項目に関するアンケート調査を実施した。調査結果は資料2-Bのグラフ内に「意見」として示した。この結果を見ると、皮弁剥離の層および上内頚静脈部上縁の2項目については、各施設の意見がほとんど一致しており、これらの項目について各施設の意見をまとめるのは容易と思われる。しかし、残り8項目については各施設の意見が大きく分かれている。

今後、今回のアンケート調査結果の公表、再度のアンケート調査実施を繰り返すことにより、各施設の意見の修練を図っていく予定である。

２）頚部郭清術に関するガイドラインの作成

厚生労働省がん研究助成金岸本班で実施した前向き研究の追跡調査結果を順次検討した。

平成14年度には舌がんに関する3年後の追跡調査結果が判明した。舌がん111例に対し、T1N0/early T2N0には頚部郭清術施行せず、advanced T2N0/T3N0には患側オトガイ下、顎下、上・中内頚静脈リンパ節郭清施行、anyTN1-2aには患側オトガイ下、顎下、上・中・下内頚静脈リンパ節郭清施行、という方針で頚部郭清術を行ったところ、3年頚部制御率は81.1%(90/111)と満足できる結果だった。上記治療方針は妥当と考えられたため、これに基づいて舌がんの頚部リンパ節転移に対する治療ガイドライン案(資料3)を作成した。

このガイドライン案においては、T2N0症例についてearly T2N0とadvanced T2N0とでは推奨される郭清範囲が異なっている。しかし、early T2N0とadvanced T2N0を区分する基準がはっきりしていなかったので、平成16年度にデータ解析を追加して検討したが、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。

平成15年度には下咽頭がん、声門がん、声門上がんに関する3年後の追跡調査結果が判明した。

下咽頭がん133例に対し、T1-3N0には患側上・中・下内頚静脈リンパ節の予防的郭清施行、anyTN1-2aには顎下部・オトガイ下部を除く全頚部郭清施行、anyTN2bには顎下部・オトガイ下部を除く全頚部郭清施行(転移個数が多い場合は顎下部郭清を追加することあり)、という方針で頚部郭清術を行ったところ、3年頚部制御率は72.2%(96/133)と予後が比較的不良な下咽頭がんとしては満足できる結果だった。頚部再発は37例に認められたが、このうち24例(18.0%)は術野内への再発だった。13例(9.8%)は術野外への再発であったが、うち11例は通常の郭清範囲には属さない部位の再発（咽頭後リンパ節への後発転移 7例、頚部気管傍リンパ節への後発転移 4例）であった。通常の郭清範囲を考慮する限り術野外再発は少ないので、郭清範囲の設定は妥当と考えられた。しかし術野内再発がやや多く、術式自体の再検討が必要と思われた。さらに通常の郭清範囲外に存在し標準化のなされていない咽頭後リンパ節および頚部気管傍リンパ節について、今後郭清の標準化が必要と考えられた。以上の結果に基づき下咽頭がんの頚部リンパ節転移に対する治療ガイドライン案(資料4)を作成した。

声門がんについては頚部郭清術を実施した症例数が少なく、ガイドライン案を作成することは困難と判断した。

声門上がんは47例登録されたが、そのうち頚部郭清術の実施されたものは31例だった。この31例に対し下咽頭がんと同様の方針で頚部郭清術を行ったところ、3年頚部制御率は74.2%(23/31)と下咽頭がんとほぼ同じであった。頚部再発は8例に認められ、うち5例(16.1%)は術野内への再発だった。3例(9.7%)は術野外への再発であったが、いずれも健側への再発であった。患側の術野外再発はなかったので、郭清範囲の設定は妥当と考えられた。しかし下咽頭がん同様、術野内再発がやや多く、術式自体の再検討が必要と思われた。さらに臨床的に転移の認められない健側に対する予防的頚部郭清の適応について再検討が必要と考えられた。以上の結果に基づき声門上がんの頚部リンパ節転移に対する治療ガイドライン案（資料4）を作成したが、結果

的に下咽頭がんに対するガイドライン案と同じものになった。

平成16年度には中咽頭がんに関する3年後の追跡調査結果が判明した。

中咽頭がんは66例登録されたが、そのうち頚部郭清術の実施されたものは46例だった。この46例に対し、T1-3N0には患側上・中内頚静脈リンパ節の予防的郭清術を施行、T1-3N1-2aには患側上・中・下内頚静脈リンパ節郭清施行、anyTN2b-3には全頚部郭清施行、という方針で頚部郭清術を行ったところ、3年頚部制御率は73.9%(34/46)と予後が比較的不良な中咽頭がんとしては満足できる結果だった。頚部再発は12例に認められたが、このうち3例(6.5%)が術野内への再発、9例(19.6%)が術野外への再発であった。T1-3N1-2a症例の20%(2/10)において、術中に設定範囲外の副神経リンパ節にも転移を認め、術野の拡大を余儀なくされた。また、anyTN2b-3症例の26.9%(7/26)において、術野外の咽頭後リンパ節あるいは頚部気管傍リンパ節に再発を認めた。T1-3N1-2aおよびanyTN2b-3に対し、郭清範囲の設定を拡大すべきであると考えられた。以上の結果に基づき中咽頭がんの頚部リンパ節転移に対する治療ガイドライン案（資料5）を作成した。

3）頚部郭清術に関する名称の統一

平成14年度には、まず頚部の解剖学的名称について、2002年10月に刊行された日本癌治療学会リンパ節規約に従うことにした。頚部郭清術式の名称については、既存の案の中に妥当と思われるものが存在しなかったため、本研究班独自の新たな分類と名称統一案（「頚部郭清術の分類と名称に関する試案」）を考案した。これは頚部を大きく3つの基本領域に分け、その上で頚部郭清術を、3領域すべてを郭清する全頚部郭清術と、郭清範囲がそれより狭い選択的頚部郭清術に大別するもので、表記の際には郭清された領域と切除された非リンパ組織を略字で併記する。

平成15年度には試案について本研究協力施設にアンケート調査を行い、以下のような意見を得た。

* これまで表記が困難であった頚部郭清術変法や選択的頚部郭清術を正確に表記出来る。
* 切除した領域と臓器を記載するので統一があり、表記しやすい。
* 切除した非リンパ組織の略字表記が便利である。
* 領域の表記がローマ数字であり、従来のMemorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) のレベル分類と混同する。
* 全頚部郭清と選択的頚部郭清に分けるよりも全ての頚部郭清を郭清した領域で表す方がよい。

最も多かったのは、MSKCCのレベル分類と混同しやすいという意見であった。そのため頚部リンパ節基本領域について、混同を防ぐための新たな提案を第二案として付記することにした。これは、従来の第一案が頚部リンパ節基本領域の略名をローマ数字で表記していたのに対し、英大文字で表記するよう変更したものである。この修正案を小冊子(資料6)にまとめ、これを国内主要施設(208施設)に配布した。

平成16年度には第28回日本頭頸部腫瘍学会において試案に関する発表を行った。さらに同学会からの要請により、発表内容に関する論文を学会誌に投稿し、現在掲載待ちの状態である。投稿論文では、最終的に第二案を正式案として採用した。

4）頚部郭清術の術後後遺症に関する調査

頚部郭清術の術後後遺症に関しては標準的な評価法が確立していないため、平成14年度はまず既存の評価法を比較検討した上で、本研究班独自の新たな術後機能評価表を考案した(資料7添付3,4)。これは術後機能に関するアンケート（主観的評価）と上肢挙上テスト（客観的評価）を組み合わせて実施するものである。

平成15年度から平成16年度にかけて、神戸大学附属病院耳鼻咽喉・頭頚部外科で頚部郭清術を受けた症例を対象として、この評価表を用いたcross section法によるアンケート調査を行った。74例の調査の結果、以下の結論を得た。

1) J3領域（下内頚静脈リンパ節）およびP領域（後頚三角リンパ節）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) 頚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) 内頚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

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

QOLに大きな影響を与えることが明らかとなり、また一方で新評価表を用いたアンケート調査が頚部郭清術後の機能評価法として有用であることが確認された。

そこで、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を計画し、平成15年度末に研究計画書(資料7)を作成した。平成16年度は、この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、審査を仰いだ。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)。

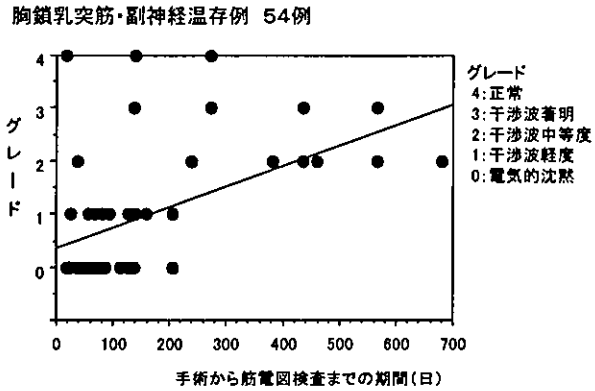
本研究項目小委員会に所属する静岡県立静岡がんセンターでは頚部郭清術施行の際に胸鎖乳突筋および副神経を温存した54例を対象として僧帽筋筋電図の観察を行った。機能温存術を施行したにもかかわらず、術直後は多くの症例で筋電図の異常が認められたが、術後の時間経過とともに筋電図には改善傾向が認められた(図2)。

5）頚部郭清術の術後補助療法に関する検討

平成16年度から新たに開始した研究項目であり、平成16年度はまず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頚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、進行頭頚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)、頚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。そこで頚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。

図2．僧帽筋筋電図（最大収縮電位：干渉波）



D．考察

1）頚部郭清術の手術術式の均一化

ある施設の頚部郭清術を、出身大学の系列など全く関連のない他施設の医師が直接見学し、術式の細部に関する調査を行うというあまり前例のない研究である。医療機関の閉鎖性を排除しつつ多数の施設で行われる外科手術の細部を均一化するという試みは非常にユニークなものと考えるが、一つ間違えば実施困難な状況に陥る可能性もあり得た。しかし現在までのところ、研究は非常に順調に進んでいる。これは関係各施設のご厚意とご協力の賜であり、ここに深く御礼を申し上げたい。

倫理審査継続中の1施設については、できるだけ早期に承認を得られるよう努力している。

propensity scoreについては、平成16年度に集積した対照群の追跡調査により2年頚部制御率を計算し、それに基づくpropensity scoreの計算、研究計画書の改訂を行う予定である。

見学調査については順調に進んでいるので、このまま継続していく予定である。症例数の増加に合わせて、適宜調査票の解析を追加していく。

施設差の疑われる調査票項目については、今後班会議でのアンケート調査結果の公表、再度のアンケート調査実施を行い、また新たな解析結果を示すことにより、各施設の意見の修練を図っていく予定である。デルファイ法を用いる以上、修練された意見が医学的な根拠に基づく結果とは異なるものになってしまう可能性がありうる。修練された意見に問題がありそうな場合に

は、全施設による協議を行い、方針の立て直しを図りたいと考えている。
また、現時点では症例数が少ないため解析の際に頚部郭清範囲を考慮に入れることができなかったが、頚部郭清範囲が術式の細部に与える影響は非常に大きいと予測されるため、今後は頚部郭清範囲をいくつかのパターンに分類して、パターンごとの比較も行いたいと考えている。

2）頚部郭清術に関するガイドラインの作成

作成したガイドライン案を公表可能な形としてまとめるためには、エビデンスの追加が必須と考える。その際、文献検索による文献的エビデンスの追加および臨床試験の実施による臨床的エビデンスの追加の双方が必要であろう。文献的エビデンスについては、今後各がんについて文献検索を進めていく予定である。臨床的エビデンスについては、まず舌がんT2N0症例に関してearly T2N0とadvanced T2N0との区分基準を明確にするための臨床試験を計画する予定である。

さらに舌がん・声門上がんについては臨床的に転移の認められない健側に対する予防的郭清の適応に関する検討、下咽頭がんについては通常の郭清範囲外に存在する咽頭後リンパ節および頚部気管傍リンパ節に対する標準化の検討、下咽頭がん・声門上がんについては術野内再発が多いため、手術術式自体の再検討が必要と思われる。

今後さらに検討を進めるとともに、関連学会の委員会等とも協力して、ガイドラインの公表に向けて努力したい。

3）頚部郭清術に関する名称の統一

本研究班で考案した試案は非常にわかりやすく、国際的な流行にも合致しているので、わが国で広く受け入れられるのは確実と考えている。

今後さらに各方面からご批判やご意見を頂戴し、必要があれば改訂を加えて、本試案をより整った形にしていく予定である。本研究班協力施設が研究発表の際に本試案を積極的に取り入れることも、試案の普及に大いに貢献すると思われる。少し時間は必要と思うが、このような努力の積み重ねにより、試案の普及を少しずつでも進めたいと考えている。

4）頚部郭清術の術後後遺症に関する調査

本研究班で考案した頚部郭清術後機能評価表は、主観的評価と客観的評価の組み合わせにより正確な評価が期待でき、また日常診療の現場で実施しやすいよう配慮がなされているため、普及の可能性が高いと考えているが、今後前向き研究の結果に従ってさらに改訂を加える予定である。

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は予定症例数が200例であり、今後も症例登録を継続する予定である。現在の登録ペースから考えて、予定症例数の確保は数ヶ月後に達成できると思われる。この前向き研究の目的は、術後機能と強く相関する評価項目を抽出して術後機能評価表をより簡潔なものに改訂すること、および術後の時間経過に伴う後遺症の変化を検討することである。後遺症の時間経過については、静岡県立静岡がんセンターにおける僧帽筋筋電図の観察結果と同様、術後の時間経過に伴う後遺症の改善が予測されている。

術後機能評価表の改訂が完了した段階で、本研究協力施設すべてを対象とする新たな臨床試験を計画する予定である。新たな臨床試験は大規模なアンケート調査により頚部郭清術の各術式によるQOLの違いを詳細に検討することを目的とする。頚部郭清術の術後機能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と考える。

また、術式均一化の見学調査に同期してアンケート調査を行い、術式の細部と術後機能の関係を調査することも計画している。

5）頚部郭清術の術後補助療法に関する検討

頚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は、完成した研究計画書を一部の施設の倫理審査委員会に提出し、その承認を得て実施に移す予定である。その結果を踏まえて、さらに第二相試験を計画する予定である。

また、術後補助療法の積極的な活用による機能温存術の安全性拡大および適応拡大を目指した研究も進める予定である。

E．結論

1）ある施設の頚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た。研究計画書を作成し、これを本研究協力施設すべての倫理審査委員会に提出して審査を受けた。審査には予想外の時間を要したが、平成17年3月25日までに20施設中19施設の承認が得られた。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のみで平成16年2月18日から見学調査を開始し、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できたのは88例であった。調査票の解析により、皮弁剥離の層、上内頚静脈部上縁、下内頚静脈部下縁、副神経の後上方に存在するリンパ節、胸管または右リンパ本幹周囲のリンパ節、胸鎖乳突筋膜、胸鎖乳突筋、外頚静脈、頚神経、および大耳介神経の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、デルファイ法による意見の修練を試みた。

２）厚生労働省がん研究助成金岸本班の前向き研究の結果に基づいて、舌がん、下咽頭がん、声門上がん、および中咽頭がんの頚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）頚部郭清術式に関する新たな分類と名称統一案（「頚部郭清術の分類と名称に関する試案」）を考案した。アンケート調査の結果に基づいて若干の修正を加えた上で、試案を小冊子にまとめ、国内主要施設(208施設)に配布した。さらに、試案に関する学会発表を行い、学会の要請により発表内容を学会誌に投稿した。

４）頚部郭清術の術後後遺症に関しては標準的な評価法が存在しないため、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。新評価表を用いてcross section法によるアンケート調査を行ったところ、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になった。新評価表を用いたアンケート調査が頚部郭清術後の機能評価法として有用であるとの結論を得たため、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を計画し、研究計画書を作成した。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。頚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た。

５）頚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、頚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て、研究計画書の作成を開始した。

Ｆ．研究発表

１．　論文発表

①日本ＴＮＭ分類委員会頭頸部小委員会（執筆担当：斉川雅久）．日本における頚部郭清術の現況－疫学的検討－．　JOHNS 2002;18(10):1705-1709.

②斉川雅久他．頚部郭清術の変遷－根治的頚部郭清術から機能温存を主眼とする頚部郭清術へ－．　頭頸部外科 2004;14(1):93-98.

③松浦一登，斉川雅久他．舌扁平上皮癌一次治療症例（274例）の手術治療成績．　頭頸部癌 2004;30(4):550-557.

④岸本誠司．頚部リンパ節転移と頚部郭清術．　JOHNS 2002;18(10):1701-1704.

⑤岸本誠司他．T2-T4、N0症例の頚部郭清術の適応と術式－舌癌－．耳鼻 2002;48(補1):S25-S32.

⑥鈴木政美，岸本誠司．喉頭癌における頚部郭清術の適応．　JOHNS 2002;18(4):803-807.

⑦Nakagawa T, Kishimoto S, et al. Neck node metastasis after successful brachytherapy for early stage tongue carcinoma. Radiother Oncol 2003;68(2):129-135.

⑧古宇田寛子，岸本誠司他．頚部郭清術後リンパ漏に対するミノサイクリン局所注入療法．　日耳鼻 2003;106(2):160-163.

⑨古宇田寛子，岸本誠司．頚部手術後におけるリンパ漏の予防と対応．　JOHNS 2003;19(3):467-469.

⑩岸本誠司．3.ルビエールリンパ節転移の治療方針－下咽頭癌を中心に－　2)ルビエールリンパ節（咽頭後リンパ節）郭清の適応．　耳喉頭頸 2004;76(7):443-449.

⑪岸本誠司．上咽頭癌と頚部郭清術．　JOHNS 2004;20(10):1612-1614.

⑫千々和圭一，中島格他．下咽頭・頚部食道癌のリンパ節郭清術．手術 2002;56(11):1581-1587.

⑬西條茂．頚部郭清術の範囲－下咽頭癌の場合－．　JOHNS 2004;20(9):1417-1419.

⑭吉積隆他．原疾患別にみた頚部郭清術の適応・術式・成績－下咽頭癌．　JOHNS 2002;18(10):1759-1762.

⑮吉積隆他．頚部郭清術の範囲－中咽頭癌の場合－．　JOHNS 2004;20(9):1414-1416.

⑯別府武，川端一嘉他．耳下腺癌における頚部郭清術の方針についての検討．　日耳鼻 2002;105(2):

178-187.
⑰苦瓜知彦，川端一嘉他．原疾患別にみた頸部郭清術の適応・術式・成績－中咽頭癌．　JOHNS 2002;18(10):1755-1758.
⑱別府武，川端一嘉他．顎下腺癌における予防的頸部郭清について．日耳鼻 2003;106(8):831-837.
⑲苦瓜知彦，川端一嘉他．健側リンパ節転移の取り扱い－中咽頭癌の場合－．　耳鼻 2003;49(補1):S55-S59.
⑳吉本世一，川端一嘉他．舌・喉頭・下咽頭癌手術における予防的頸部郭清の適応とその範囲．　頭頸部外科 2004;14(1):73-79.
㉑三浦弘規，川端一嘉他．咽頭後リンパ節に転移を来した甲状腺乳頭癌の検討．　臨床研究 2004;21(1):33-38.
㉒大山和一郎．頸部郭清術．　林隆一編，新癌の外科－手術手技シリーズ８頭頸部癌　メジカルビュー社：東京　2003　pp80-89.
㉓長谷川泰久．術式別頸部リンパ節郭清術－選択的頸部郭清術．JOHNS 2002;18(10):1735-1738.
㉔長谷川泰久．下咽頭癌における頸部郭清術．　JOHNS 2003;19(8):1110-1114.
㉕寺田聡広，長谷川泰久他．センチネルリンパ節ナビゲーション手術　愛知県がんセンター頭頸部外科における現状．　頭頸部外科 2004;14(1):81-86.
㉖寺田聡広，長谷川泰久．センチネルリンパ節の研究最前線　口腔癌－舌癌のセンチネルリンパ節同定について－．　癌と化学療法 2004;31(4):639-643.
㉗Goto M, Hasegawa Y, et al. Prognostic significance of late cervical metastasis and distant failure in patients with stage I and II oral tongue cancers. Oral Oncol 2005;41(1):62-69.
㉘藤井隆他．頸部リンパ節転移に対するその他の対応－術後合併症と機能障害．　JOHNS 2002;18(10):1807-1811.
㉙藤井隆他．当科における下咽頭癌治療の最近の治療戦略．　日気食会報 2004;55(2):120-126.
㉚力丸文秀，冨田吉信他．当科における舌癌N0症例の頸部の治療方針．　頭頸部外科 2004;14(3):209-213.

2.　学会発表

①安達朝幸，斉川雅久，大山和一郎他．梨状陥凹癌の傍咽頭、頭蓋底リンパ節転移についての検討．第26回日本頭頸部腫瘍学会　2002年６月　千葉．
②朝蔭孝宏，斉川雅久他．舌がんT2N0症例の予防的頸部郭清に関する検討．　第27回日本頭頸部腫瘍学会　2003年６月　金沢．
③斉川雅久他．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．　第14回日本頭頸部外科学会　2004年１月　東京．
④松浦一登，斉川雅久他．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．
⑤清野洋一，斉川雅久，大山和一郎他．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．
⑤岸本誠司．頸部リンパ節転移．第７回頭頸部癌化学療法懇話会　2002年１月　金沢．
⑥岸本誠司．上方の郭清はどこまで出来るのか．　第25回頭頸部癌治療カンファレンス　2002年７月　東京．
⑦岸本誠司，斉川雅久他．シンポジウム「各臓器がんにおけるリンパ節郭清手術の評価」－頭頸部がんにおけるリンパ節郭清術の評価と標準化．　第40回日本癌治療学会総会　2002年10月　東京．
⑧岸本誠司，斉川雅久，吉積隆，西嶌渡他．頭頸部がんにおける頸部郭清術の標準化－舌がん、声門がん－．　第104回日本耳鼻咽喉科学会総会　2003年５月　東京．
⑨岸本誠司．頸部郭清術．　第23回日本口腔腫瘍学会　2005年２月　東京．
⑩井上博之，丹生健一，斉川雅久，藤井隆他．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．
⑪志水賢一郎，丹生健一他．中咽頭扁平上皮癌手術症例における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．
⑫千々和秀記，中島格他．下咽頭癌に対する外側咽頭後リンパ節（ルビエール）転移症例の検討．　第27回日本頭頸部腫瘍学会　2003年６月　金沢．
⑬本田和良，中島格他．舌癌におけ

る対側頸部リンパ節転移に関する臨床検討．　第28回日本頭頸部腫瘍学会　2004年６月　福岡．

⑭吉田文明，西條茂．当科における下咽頭がんの頸部郭清の臨床検討．　第13回日本頭頸部外科学会　2003年１月　仙台．

⑮吉積隆他．舌がん手術における健側リンパ節郭清の検討．　第103回日本耳鼻咽喉科学会総会　2002年５月　東京．

⑯西嶌渡他．扁平上皮癌を対象とした当科における頸部郭清術の統計．　第28回日本頭頸部腫瘍学会　2004年６月　福岡．

⑰別府武，川端一嘉他．当科における下咽頭扁平上皮癌頸部リンパ節転移に対する超音波診断について－診断率向上を目指して－．　第27回日本頭頸部腫瘍学会　2003年６月　金沢．

⑱三谷浩樹，川端一嘉他．頸部転移を来たしたstageⅠ・Ⅱ舌癌症例の臨床的検討．　第28回日本頭頸部腫瘍学会　2004年６月　福岡．

⑲長谷川泰久他．後頭郭清術(Posterolateral ND)の検討．第26回日本頭頸部腫瘍学会　2002年６月　千葉．

⑳長谷川泰久，斉川雅久，岸本誠司，中島格，西條茂，吉積隆，西嶌渡，川端一嘉他．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．

㉑寺田聡広，長谷川泰久他．センチネルリンパ節の画像化．　第15回日本頭頸部外科学会　2005年１月　新潟．

㉒藤井隆他．頭頸部癌における機能温存頸部郭清術の安全性に対する検討．　第40回日本癌治療学会総会　2002年10月　東京．

㉓藤井隆他．頭頸部癌における機能温存頸部郭清術の安全性に対する検討．　第104回日本耳鼻咽喉科学会総会　2003年５月　東京．

㉔藤賢史，冨田吉信他．頸部郭清術後の胸腔内リンパ漏(乳糜胸)．第12回日本頭頸部外科学会　2002年１月　金沢．

㉕福崎勉，冨田吉信他．上咽頭癌における頸部郭清術の意義．　第15回日本口腔・咽頭科学会　2002年９月　金沢．

㉖白土秀樹，冨田吉信他．舌癌頸部郭清症例におけるリンパ節micro-metastasisの解析．　第28回日本頭頸部腫瘍学会　2004年６月　福岡．

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）

頚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：　斉川　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 ---------- １５
２．背景 ---------- １７
３．目的 ---------- １８
４．対象症例 ---------- ２０
５．説明と同意 ---------- ２０
６．登録 ---------- ２１
７．治療方法 ---------- ２２
８．調査方法と調査項目 ---------- ２２
９．定期モニタリング ---------- ２３
１０．予定症例数と試験期間 ---------- ２３
１１．臨床試験中の連絡体制 ---------- ２５
１２．研究にかかる費用 ---------- ２５
１３．記録用紙とデータ収集 ---------- ２５
１４．研究成果の発表方法 ---------- ２６
１５．研究組織 ---------- ２６
１６．参考文献 ---------- ２７

臨床試験説明書 ---------- ２８
臨床試験同意書 ---------- ３５
頚部郭清術見学予定通知 ---------- ３６
頚部郭清術予定表 ---------- ３７
頚部郭清術調査記録用紙 ---------- ３８
頚部郭清術調査票 ---------- ３９
頚部郭清術追跡調査票 ---------- ４４

1．試験の概要

1）目的：同じ名称の頚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頚部郭清術を見学・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、頚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. 頭頚部がんを有する症例
2. 初回治療の一環として頚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頚部郭清術式（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年頚部制御率
Secondary Endpoint
第１段階：２年頚部制御率

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. 頚部郭清術実施時：見学を依頼された医師が当該施設に赴き、直接頚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、頚部郭清術調査票に基づいて調査を行う。
2. 頚部郭清術実施後：研究代表者が半年ごとに頚部郭清術追跡調査票を主治医に送り、頚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[1]。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[2] 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で[3),4)]、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[5)]や両側頸部郭清術[6)]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[7)]（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[8),9)]（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[10),11)]などが提唱されているが、未だ実効を上げているとは言えない状況である。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、本研究は頚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頚部郭清術式の細部が均一化されれば、わが国の頭頚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

同じ名称の頚部郭清術を施行した場合でも施設により切除組織や頚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頚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頚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。頚部郭清術式には根治的頚部郭清術、保存的頚部郭清術、選択的頚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、特定の名称の頚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頚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頚部制御率の向上に主眼をおくことにする。頚部制御率の比較対照としては、国立がんセンター頭頚科で1988年から1995年までの８年間に初回治療を受けた頭頚部がん982例中、頚部郭清術を受けた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は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頚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。