

分担研究報告書

頸部郭清術後の補助療法に関する研究

分担研究者 長谷川 泰久 愛知県がんセンター中央病院 頭頸部外科部長

研究要旨

頸部郭清術後照射例を対象として、再発ハイリスク因子と再発部位について検討した。頸部リンパ節転移の被膜外浸潤と多発がともに陽性の症例における治療成績は、切除術と術後照射療法の併用にもかかわらず不良であり、局所と頸部に再発しやすいことが明らかになった。そこで、術後にシスプラチン投与と放射線療法を同時併用すると局所と頸部の制御率が向上するという仮説を立て、これを検証するために、まず臨床第1・2相試験を計画して実施に移した。

A. 研究目的

頭頸部がんは早期がん(Stage I, II)の場合は、手術または放射線治療、あるいは両者の併用が根治治療として採用され、5年生存率は約50~90%を得ている。Stage III, IVの進行がんについては予後の向上に至っておらず、5年生存率は0~50%に低下する。この場合、再発の2/3は局所と領域で起こり、残りの1/3は遠隔転移である。したがって、進行がんの予後向上を図るには一次治療で確実な局所と領域癌の根絶が不可欠である。局所再発については切除断端陽性、多発リンパ節転移、およびリンパ節転移の被膜外浸潤がハイリスク因子と考えられ、これまでハイリスク要因を有する頭頸部がん手術例に対しては術後照射療法を行ってきた。しかしながら、十分な局所と領域の制御を得るに至らず、更なる制御率の向上が望まれる。

この観点から、頭頸部進行がんの頸部郭清術後照射例を対象にハイリスク因子と再発部位について解析し、この結果を基に頸部郭清術後の補助療法を確立するための臨床試験を計画した。

B. 研究方法

1) 頸部郭清術後照射例におけるハイリスク因子と再発部位の検討

昨年度は頸部郭清術後照射例を対象として術後照射療法の治療成績と今後の課題について検討したが、本年度は同じ症例を対象に、再発ハイリスク因子と再発部位についてさらに詳細な検討を加えた。

愛知県がんセンターにおいて1993年から2003年までの10年間に頸部郭清術後に頸部への照射療法を行った症例は112例であった。このうち、後発頸部リンパ節転移例、腺がん、断

端陽性例、咽頭後リンパ節転移のみ見られた症例を除いた扁平上皮がん一次例72例を検討の対象とした。術後照射の適応は①頸部リンパ節転移の多発、および②頸部リンパ節転移の被膜外浸潤が認められたことであり、創傷治癒遅延例は除いた。照射療法は原則として患側頸部に、50Gy照射した。

2) 頭頸部扁平上皮がんハイリスク例に対する術後化学放射線同時併用療法-臨床第1・2相試験-の立案と実施

研究1)の結果に基づいて、術後にシスプラチン投与と放射線療法を同時併用すると、局所と頸部の制御率が向上するという仮説を立てた。この仮説を検証するために、まず臨床第1・2相試験を計画し、これを実施に移した。

(倫理面への配慮)

臨床第1・2相試験については、GCPを準用する、ヘルシンキ宣言を遵守して実施する、症例報告書の作成、取り扱いは等において被験者の機密保護に配慮する、研究成果を発表する際には個人を識別できる情報は一切入れない、なごの内容を盛り込んだ研究計画書を作成し、これを愛知県がんセンター倫理審査委員会に提出して、その承認を得た。

C. 研究結果

1) 頸部郭清術後照射例におけるハイリスク因子と再発部位の検討

粗生存率と無病生存率は5年でそれぞれ44%と33%であった。無病生存率を用いた比例ハザードモデルによる多変量解析では、被膜外浸潤と多発転移が有意な因子であった。

ハイリスク例を被膜外浸潤(E)と多

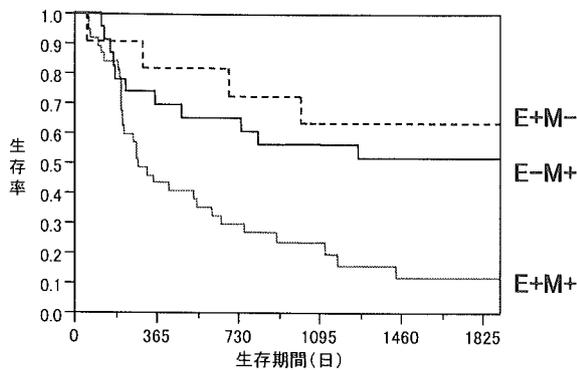


図1. 被膜外浸潤(E)および多発転移(M)別にみた無病生存率

発転移(M)の有無により3群に分類すると、それぞれの5年無病生存率はE+M-で64%、E-M+で52%、E+M+で12%と被膜外浸潤と多発転移をともに有する群で有意に予後不良であった(図1)。

多発転移および被膜外浸潤の有無と再発部位の関係を図2・3に示した。ハイリスク因子のない例との比較で、多発転移例では局所と頸部の再発が高くなり、被膜外浸潤例では遠隔転移の比率が高くなる傾向が認められた。

この検討で以下のことが明らかになった。

- ① 予後因子である被膜外浸潤と多発転移がともに陽性の症例の治療成績は、照射療法の併用にも拘らずきわめて不良である。
- ② 再発部位の検討では、被膜外浸潤陽性例では遠隔部位の再発が多く、また多発転移例では頸部と局所の再発が多い傾向がある。
- ③ これらの結果より、頭頸部扁平上皮がんにおいて頸部リンパ節多発転移に加え被膜外浸潤を有する症例では、さらなる治療法の検討が必要である。

## 2) 頭頸部扁平上皮がんハイリスク例に対する術後化学放射線同時併用療法-臨床第1・2相試験-の立案と実施

研究1)の結果より、頭頸部がんハイリスク例に対して術後化学放射線同時併用療法の臨床試験を立案し、研究計画書を作成した(資料)。愛知県がんセンター倫理審査委員会に研究計画書を提出し、その承認を得て試験を実施に移した。

これまでの登録症例数は2例(レベルI)であるが、今後さらに臨床試験を継続していく予定である。

## 多発リンパ節転移

再発部位	陽性	陰性	計
なし	19 (31%)	7 (64%)	26 (36%)
局所	13 (21%)	0 (0%)	13 (18%)
頸部	21 (34%)	1 (9%)	22 (31%)
遠隔部位	8 (13%)	3 (27%)	11 (15%)
計	61 (100%)	11 (100%)	72 (100%)

図2. 多発リンパ節転移の有無と再発部位との関係

## 被膜外浸潤

再発部位	陽性	陰性	計
なし	15 (31%)	11 (48%)	26 (36%)
局所	9 (18%)	4 (17%)	13 (18%)
頸部	16 (33%)	6 (26%)	22 (31%)
遠隔部位	9 (18%)	2 (9%)	11 (15%)
計	49 (100%)	23 (100%)	72 (100%)

図3. 被膜外浸潤の有無と再発部位との関係

## D. 考察

頸部郭清術後照射例におけるハイリスク因子と再発部位の検討から、頸部リンパ節転移の被膜外浸潤と多発がともに陽性の症例の治療成績は、切除術や術後放射線療法の併用にもかかわらず不良であり、局所と頸部に再発しやすいこと明らかになった。

この結果に基づいて、ハイリスク例における局所と頸部の制御率向上を旨として、術後化学放射線同時併用療法の臨床試験を開始した。年度途中から試験を開始したため、登録症例数はまだ少ないが、現在症例の確保に全力を上げている。

術後化学放射線同時併用療法の実施に当たっては副作用が頻発する可能性が否定できない。そのため今回は、班研究という枠組みの中での研究であるにもかかわらず、愛知県がんセンター単独での臨床試験とした。本臨床試験の結果を踏まえた上で、後日改めて多施設協同研究を計画する予定である。

## E. 結論

これまでの研究成果より、頭頸部がんの再発ハイリスク因子として、転移リンパ節被膜外浸潤と多発リンパ節転移が明らかにされた。術後にシスプラチン投与と放射線療法を同時併用すると局所と頸部の制御率が向上するとい

う仮説を立て、これを検証するために、まず臨床第1・2相試験を計画して、これを実施に移した。

この結果を基に、今後頸部郭清例に対する術後補助療法の第Ⅲ相臨床試験を行う計画である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① 長谷川泰久他. 頸部郭清術の分類と名称に関する試案. 頭頸部癌 2005;31(1):71-78.
- ② Terada A, Hasegawa Y, et al. Sentinel lymph node radiolocalization in clinically negative neck oral cancer. Head Neck 2006;28(2):114-120.
- ③ Goto 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.
- ④ 小川徹也, 長谷川泰久他. 頸部郭清術の標準化と今後の展開 - Planned Neck Dissection (計画的頸部郭清術) -. 頭頸部癌 2005;31(3):387-390.
- ⑤ 伊地知圭, 長谷川泰久他. 原発不明頸部リンパ節転移症例の検討. 日耳鼻 2005;108(11):1083-1090.
- ⑥ 齊川雅久, 長谷川泰久他. 頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究. 頭頸部癌 (in press)

### 2. 学会発表

- ① 齊川雅久, 長谷川泰久他. 頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究および頸部郭清術の分類と名称に関する試案について. 第29回日本頭頸部癌学会 2005年6月 東京.
- ② 小川徹也, 長谷川泰久他. 頸部郭清術の標準化と今後の展開 - Planned Neck Dissection (計画的頸部郭清術) -. 第29回日本頭頸部癌学会 2005年6月 東京.
- ③ 鈴木康士, 長谷川泰久他. 頭頸部進行癌における頸部郭清術後照射療法 of 検討. 第29回日本頭頸部癌学会 2005年6月 東京.

資料：

頭頸部扁平上皮がん再発ハイリスク例に  
対する化学放射線同時併用療法  
-臨床第1・2相試験-

研究計画書

起草者：長谷川泰久

作成日： 第1版 平成16年11月15日

第2版 平成17年10月10日

## 試験の概要

### 試験名:

頭頸部扁平上皮がんハイリスク例に対する化学放射線同時併用療法 -臨床第1・2相試験-

### 薬剤名:

シスプラチン

### 目的:

頭頸部扁平上皮がんの再発ハイリスク例に対する化学放射線同時併用療法において、シスプラチンの最大耐用量(MTD)と推奨用量(RD)の決定、RDでのこのレジメンの安全性、耐用性、効果を検証すること。

### 対象:

頭頸部扁平上皮がん手術例で再発ハイリスク症例(頸部リンパ節多発転移例、頸部リンパ節転移被膜外浸潤例、および切除断端陽性例)。

### 試験のデザイン:

シスプラチン20、25または30mg/m<sup>2</sup>を第1日目、8、15、22、29日目投与し、同時に50Gy/25回(10Gy/週)の頸部照射を開始する。断端陽性例と被膜外浸潤例では断端部位および被膜外浸潤を認めたリンパ節領域に、さらに6Gy照射する。シスプラチンのDose escalationは3-3法で行う。

### 評価項目:

第1相試験エンドポイント

シスプラチンのMTDとRD

第2相試験エンドポイント

RDにおける投与での再発率、生存期間、完遂率および副作用の頻度(grade 3以上)

### 治療対象症例:

本試験の治療対象症例は、登録時に以下の選択基準を満足する症例とする。

- 1)本試験の治療対象症例となることについて本人に同意説明文書を用いて説明し、十分な時間において文書にて同意が得られている症例
- 2)がんの原発部位が上咽頭以外の頭頸部である症例
- 3)病理組織学的に扁平上皮がんであると確診されている症例
- 4)活動性の重複がんのない症例
- 5)年齢が登録時に20歳以上70歳未満(満年齢)の症例
- 6)頸部リンパ節多発転移と被膜外浸潤例、および切除断端陽性例

7)PSが0～2である症例

8)シスプラチンの投与に耐え得るだけの十分な骨髄・肝・腎機能を有する症例

9)少なくとも6ヶ月は定期観察が可能と予測される症例

**除外対象症例:**

本試験の除外対象症例は、登録時に以下の除外基準に該当する症例とする。

1)照射療法を含む治療の再発例

2)創感染ないし壊死、さらに創傷治癒遅延のある症例

**有害事象の評価とその報告**

「NCI-CTCAE v3.0日本語訳JCOG/JSCO版」と「Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の臨床安全性情報取扱いガイドライン」に従う。

**目標症例数:**

登録症例数 30例

**試験実施期間:**

平成17年1月～平成18年12月(2年間)

## 1.試験の背景と計画

### 1-1.頭頸部がんの治療の現状と問題点

頭頸部領域がんは漸増傾向にあり、1995年の罹患者数は全がん腫453,564人に対し、頭頸部がんは17,670人(3.9%)と推定されている。

頭頸部がんの治療の特徴として、腫瘍摘出に伴う臓器欠損は発声、嚥下機能、外見的観点等直接患者QOLに影響を及ぼすことから、全摘を極力避け臓器機能温存を図る根治治療法が優先されている。頭頸部がんは早期がん(Stage I,II)の場合は、根治治療には手術または放射線治療、あるいはこの両者の併用が多用され5年生存率は約50~90%を得ている為、化学療法のみ果たす役割は低い。しかし、Stage III, IVの進行頭頸部がんに対しては飛躍的な予後の向上には至っておらず、5年生存率は0~50%に低下する。この予後の悪い理由は、Stage III, IVの進行頭頸部がんの2/3は局所と領域で再発し、残りの1/3は遠隔転移するためと考えられる。

従って、進行頭頸部進行がんの予後の向上を図るには一次治療で確実な局所と領域がんの根絶が不可欠である。

局所再発については断端陽性および多発リンパ節転移と被膜外浸潤がハイリスク因子と考えられ、われわれの下咽頭がんと舌がんの予後因子の解析においても多発リンパ節転移が有意な予後因子であった。これまで、ハイリスク要因を有する頭頸部がん手術例に対しては、術後照射療法を行ってきた。しかしながら、十分な局所と領域の制御を得るに至らず、更なる制御率の向上が期待されている。

### 1-2.頭頸部扁平上皮がんハイリスク例に対する術後化学照射療法

化学療法の併用が更なる局所と領域の制御をもたらすと期待される。照射療法に化学療法を併用するタイミングとして同時併用の有用性がメタアナリシスによる研究で報告された(Lancet, 2001)。さらに、頭頸部がんを切除した高リスク患者における術後の化学療法と放射線の同時併用療法がIntergroupとEORTCより報告された(N Engl J Med, 2004)。Intergroupの報告では頭頸部がんを切除した高リスク患者において、術後に化学療法と放射線療法を併用すると局所と領域の制御率および無病生存期間が有意に改善した。しかし、この併用療法は、副作用の顕著な増加と関連していた。EORTCの報告ではKaplan-Meier法による5年無進行生存率の推定値は、化学療法・放射線療法併用群と放射線療法群とでそれぞれ47%と36%であった。全生存率についても併用群のほうが放射線療法群よりも有意に高かった。重度の粘膜性有害事象の種類と遅発性の有害事象の発生率は2群で同等であった。

これらの報告より、化学放射線同時併用療法により、局所と領域の制御率および生存率の向上が期待されることが判明した。

### 1-3.投与方法と用量の設定の根拠

これまで、術後の放射線単独療法として50-60Gyの照射治療の経験を重ねてきた。

シスプラチンの用法用量は添付文書ではmonthly scheduleとしてB法:シスプラチンとして50~70mg/m<sup>2</sup>を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。weekly scheduleとしてC法:シスプラチンとして25~35mg/m<sup>2</sup>を1日1回投与し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。これらの方法が認められている。

さらに、頭頸部がんに対する化学療法としてmonthly scheduleに加え、weekly scheduleでシ

スプラチン(CDDP) 25mg/m<sup>2</sup>、5-フルオロウラシル(5FU) 500mg/m<sup>2</sup> x 2日間のレジメンで併用化学療法を行い、重篤な副作用なく投与が可能であることを経験してきた。

そこで、これまでの術後照射療法に加え、weekly scheduleのCDDP/5FU療法を併用することが可能であるが、照射と5FUによる粘膜障害を考慮するとCDDPのみの併用が適切と考えた。レベルIでは20mg/m<sup>2</sup>、レベルIIでは25mg/m<sup>2</sup>、レベルIIIでは30mg/m<sup>2</sup>に増量し、CDDPの最大耐用量(Maximum tolerated dose, MTD)と推奨用量(Recommended dose, RD)を確認し、続いてこの推奨用量での安全性と効果を検証することが可能であると考えた。

## 2.試験の目的と必要性

頭頸部の高リスク扁平上皮がんは、切除術や術後放射線療法の使用にもかかわらず、原発腫瘍と同じ領域に再発することが多い。われわれは、術後にシスプラチン投与と放射線療法を同時併用すると、局所と領域の制御率が向上するという仮説を立てた。

本研究は、この仮説を検証するために必要な第1・2相試験と位置づけられる。

## 3.試験薬の概要

シスプラチン(CDDP)：

3-1.一般名：シスプラチン(cisplatin/CDDP)

3-2.化学名：cis-diamminedichloroplatinum

3-3.効能又は効果：睾丸腫瘍、膀胱がん、腎盂・尿管腫瘍、前立腺がん、卵巣がん、頭頸部がん、非小細胞肺癌、食道がん、子宮頸がん、神経芽細胞腫、胃がん、小細胞肺癌、骨肉腫

3-4.用法及び用量：頭頸部がんには、D法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりB法を選択する。B法：シスプラチンとして50～70mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。D法：シスプラチンとして10～20mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

3-5.副作用：副作用及び臨床検査値異常の発現率は85.6%であり、主なものは嘔気・嘔吐74.6%、食欲不振62.2%、全身けん怠感34.8%、脱毛25.7%、白血球減少36.5%、貧血28.0%、血小板減少17.0%、BUN上昇14.3%、クレアチニン・クリアランス値低下14.1%、血清クレアチニン上昇6.6%等であった。重大な副作用としては1)急性腎不全(0.1%未満)、2)汎血球減少(0.1%未満)等の骨髄抑制、3)ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)、4)聴力低下・難聴(1.4%)、耳鳴(1.7%)、5)うっ血乳頭(0.1%未満)、球後視神経炎(0.1%未満)、皮質盲(0.1%未満)、6)脳梗塞(0.1%未満)、7)血栓性微小血管症(0.1%未満)、8)心筋梗塞(0.1%未満)、うっ血性心不全(0.1%未満)、9)溶血性貧血(0.1%未満)、10)間質性肺炎(0.1%未満)が挙げられる。

表1その他の副作用

種類\頻度	10%以上	1~10%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐 食欲不振	下痢、口内炎	イレウス、腹痛、 便秘、腹部膨満感 消化管出血、 口角炎、急性腭炎
過敏症 精神神経系		末梢神経障害 (しびれ、麻痺等)	発疹、ほてり 言語障害、頭痛、 味覚異常、意識障 害、見当識障害、 痙攣、レールミッ テ徴候
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT (GPT)上昇、Al-P上昇 LDH上昇	ビリルビン上昇、 γ-GTP上昇
循環器			動悸、頻脈、心房 細動、心電図異常 レイノー様症状
電解質		血清ナトリウム、カリウ ム、クロール、カルシウ ム、リン、マグネシウム 等の異常	テタニー様症状、 抗利尿ホルモン分 泌異常症候群
皮膚	脱毛		そう痒、色素沈着
その他	全身けん怠感	発熱	眩暈、疼痛、全身 浮腫、血圧低下 吃逆、高尿酸血症 胸痛

#### 4.治療対象症例および除外対象症例の選択, 除外基準

##### 4-1.対象症例

本試験の治療対象症例は、登録時に以下の選択基準を満足する症例とする。

- 1)本試験の治療対象症例となることについて本人に同意説明文書を用いて説明し、十分な時間  
において文書にて同意が得られている症例
- 2)がんの原発部位が上咽頭以外の頭頸部である症例
- 3)病理組織学的に扁平上皮がんであると診断されている症例
- 4)活動性の重複がんのない症例
- 5)年齢が登録時に20歳以上70歳未満(満年齢)の症例
- 6)頸部リンパ節多発転移と被膜外浸潤例、および切除断端陽性例
- 7)Performance status(ECOG)が0~2である症例

8)シスプラチンの投与に耐え得るだけの十分な骨髄・肝・腎機能を有する症例

ただし、投与開始前の7日以内のデータにより以下の臨床検査値が確認されていること。

白血球数:3500~12000/mm<sup>3</sup>

血小板数:100,000/mm<sup>3</sup>以上

ヘモグロビン:10g/dl 以上

総ビリルビン:1.5mg/dl以下

GOT・GPT:正常値上限の2倍以内

BUN:25mg/dl以下

血清クレアチニン:正常値上限以内

クレアチンクリアランス:60ml/min以上

normal ECG(臨床上問題のない異常は可とする)

9)少なくとも6ヶ月は定期観察が可能と予測される症例

4-2.除外対象症例

本試験の除外対象症例は、登録時に以下の除外基準に該当する症例とする。

1)照射療法を含む治療の再発例

2)創感染ないし壊死、さらに創傷治癒遅延のある症例。主治医の判断により治療可能と判断される小瘻孔はこれに含めない。

3)重篤な合併症を有する症例

4)骨髄への広範な照射を受けた症例

5)妊娠中およびその可能性のある女性

6)試験責任(分担)医師が不相当と判断した場合

5.被験者に説明し同意を得る方法

5-1.同意と説明

担当医師は、投与前に各施設の倫理審査委員会で承認の得られた「同意説明文・同意書」に基づき、試験の内容などを患者または家族に説明し、その後患者に十分な時間を与え文書により自由意思による患者の同意を得る。担当医師並びに患者は、同意書に署名及び日付(説明日、同意取得日)を記載する。

5-2.同意説明文書および同意書による患者への説明事項

同意取得に際し、下記説明事項を同意説明文書および同意書を用いて説明する。

1)試験の目的と方法

2)予測される効果と副作用

3)他の治療法の有無と内容

4)同意されなくても不利益を受けない、またいつでも撤回できること

5)公表される場合でも秘密が保全されること

6)本研究に伴う補償について

7)現在までの症例数について

## 6.試験の方法

### 6-1.試験のデザイン

臨床第1・2相試験

### 6-2.試験薬剤

本試験に用いる薬剤はCDDPである。

### 6-3.治療スケジュール

#### 6-3-1.CDDP投与

##### a)投与スケジュール

術後6週間以内に治療を開始する。

治療開始第1日目、8、15、22、29にCDDP 20(レベルI)、25(レベルII)または30mg/m<sup>2</sup>(レベルIII)の用量を2時間で投与し、その後1000-2000mlの補液を行う。消化器症状に対しベンザミド系薬剤と5-HT<sub>3</sub>拮抗剤を用いる。白血球減少に対してはG-CSF製剤を用いる。症状によりステロイドを併用する。

##### b).薬剤の用量規制毒性(DLT)

CDDPのDLTは以下のように定める。手術後の嚥下障害による経管栄養と経静脈栄養はDLTの判定に含めない。

- 1)白血球数:2000/mm<sup>3</sup> 以下
- 2)血小板数:50000/mm<sup>3</sup> 以下
- 3)grade 3以上で耐え難い痛みを有する粘膜炎
- 4)次回投与直前までに回復しないgrade 1以上の腎機能障害
- 5)腎機能障害、粘膜障害以外のgrade 3以上の非血液毒性
- 6) Performance status(ECOG)が3以下

##### c)薬剤中止の基準

以上のDLTが認められた場合はCDDPの投与を中止する。放射線治療はその基準に従い再開する。

##### d)Dose escalation

はじめの2症例はレベルIで開始し、終了後2週間DLTを観察した後、第3症例に投与する。さらに2週後DLTが認められなければ次のレベルへ移行する。レベルIでDLTが1例にでも認められれば、さらに3症例をレベルIで行う。3例中2例以上、あるいは6例中2例以上にDLTが確認されれば次のレベルへの増量は行わず、CDDPをレベル0(15mg/m<sup>2</sup>)に減量する。レベル0でDLTが3症例中0例または6症例中1例の場合はこのレベルをRDとする。レベルIでDLTが33%未満の場合は用量をレベルIから5mgずつ、レベルIII(30mg/m<sup>2</sup>)まで増量する。レベルIと同様に3-3法で行う。3例中2例以上、あるいは6例中2例以上のDLTを認めた場合、その用量をMTDとする。RDはその1レベル下の用量で、30mg/m<sup>2</sup>でMTDに達しない場合は30mg/m<sup>2</sup>とする。第1相試験はCDDP用量がMTDに達するか、30mg/m<sup>2</sup>になった時点で終了し、第2相試験へ移る。

表2 Dose escalation

レベル 0	: 15mg/m <sup>2</sup>
レベル I	: 20mg/m <sup>2</sup>
レベル II	: 25mg/m <sup>2</sup>
レベル III	: 30mg/m <sup>2</sup>

表3 3-3法(DLT33%)

レベルIより開始

3例中DLT出現が0例 → 次のレベルに増量

3例中DLT出現が2-3例 → レベルIではレベル0に減量  
→ 他のレベルでは増量中止(MTD)

3例中DLT出現が1例 → 最大3例追加

6例中DLT出現が1例 → 次のレベルに増量

6例中DLT出現が2例 → 増量を中止(MTD)

第2相試験ではCDDPの用量はRDまたは30mg/m<sup>2</sup>で行い、15例を予定する。

e)第2相試験での薬剤延期・中止の基準

第2相試験でDLTが認められた場合はCDDPの投与を1週間延期する。2週以上の延期を要する場合は投与を中止する。放射線治療はその基準に従い再開する。

6-3-2.放射線治療

a)スケジュール

断端陽性例には初診時に認めた原発部位に、多発頸部リンパ節転移および被膜外浸潤例に対しては患側全頸部に対して前後対向2門照射を行う。局所と領域のハイリスク例に対しては原発部位と頸部の照射を行う。10Gy/週5日間のスケジュールで、50Gy行い、断端陽性例と被膜外浸潤例では断端部位および被膜外浸潤を認めたリンパ節領域に、さらに6Gy照射する。

b)放射線治療延期基準

下記の場合は放射線治療を一時休止する。ただし、手術後の嚥下障害による経管栄養と経静脈栄養は延期基準に含めない。

1)白血球数:1000/mm<sup>3</sup> 以下

2)血小板数:2500/mm<sup>3</sup> 以下

3)grade 3以上で耐え難い痛みを有する粘膜炎

4)粘膜炎以外のgrade 3以上の非血液毒性

5)感染の再燃や皮膚血流障害で創の状態が悪化したと担当医師が判断する場合

6)Performance status(ECOG)が3以下

c)放射線治療再開基準

下記の基準を満たした場合は放射線治療を再開する。中止期間は3週間までとし、その期間以上の延期を必要とする場合は放射線治療を中止する。ただし、手術後の嚥下障害による経管栄

養と経静脈栄養は延期基準に含めない。

- 1)白血球数:1000/mm<sup>3</sup> 以上
- 2)血小板数:2500/mm<sup>3</sup> 以上
- 3)grade 3以下で耐え難い痛みを伴わない粘膜炎
- 4)粘膜炎以外のgrade 2以下の非血液毒性
- 5)創の状態が改善したと担当医師により判断される場合
- 6)Performance status(ECOG)が0-2

## 7.評価項目(エンドポイント)

### 7-1. 第1相試験

CDDPのMTDとRDの探索

### 7-2.第2相試験

RDにおける投与での再発率、生存期間、完遂率、および副作用の頻度(grade 3以上)  
主要評価項目は再発率である。副次的評価項目は生存期間、完遂率と副作用の頻度。

## 8. 観察・検査項目及び実施時期

担当医師は、下記の観察・検査項目を下記の観察・検査時期に従って実施する。

### 8-1.患者背景調査項目

患者名(イニシャル)、性別、身長、体重、体表面積、年齢、生年月日、カルテ番号、臨床診断名、入院・外来の別、経口投与可能、原発部位、組織型、初発・再発、臨床病期、TNM分類、根治治療法の内容、根治治療終了日、再発日、再発部位、PS、アレルギーの有無、既往歴、合併症、併用薬の有無と内容、同意取得日

### 8-2.検査項目

#### 8-2-1.一般検査

体重、体温、脈拍、血圧

登録前および投与前、投与後毎週第2週まで行う。

#### 8-2-2.血液学的検査

末梢血検査

赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画(好中球)、血小板数

登録前および投与前、投与後毎週第4週まで行う。

生化学的検査

GOT, GPT, ALP, LDH, 血清総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, 血清電解質 (Na, K, Cl, )

登録前および投与前、投与後毎週第2週まで行う。

尿検査:24時間クレアチンクリアランス、潜血、尿糖、尿蛋白

24時間クレアチンクリアランスは登録前に行う。その後必要に応じて行う。他は登録前および投与前、投与後毎週第2週まで行う。

### 8-3. 自他覚症状の観察

### 8-4. 有害事象と有害薬物反応の観察

「NCI-CTCAE v3.0日本語訳JCOG/JSCO版」に基づいて評価する。

## 9. 中止の基準

下記の場合は治療を中止し、適切な治療を行う。

- 1) 腫瘍の再発を認めた場合
- 2) 有害事象や合併症の悪化、その他の理由により、治療継続が困難と担当医師により判断された場合
- 3) 被験者の同意の撤回および中止の依頼
- 4) 妊娠が判明した場合
- 5) 登録後に対象外と判明した場合
- 6) 試験全体が中止された場合

## 10. 有害事象発生時の取り扱い

### 10-1. 有害事象発生時の被験者への対応

試験責任(分担)医師は有害事象を認めたときは直ちに適切な処置を行うと共に、カルテならびに症例報告書にこれを記載する。試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療の必要性がなくなった場合はこれを被験者へ伝える。

### 10-2. 重篤な有害事象の報告

#### 10-2-1. 重篤な有害事象および有害薬物反応

- 1) 治療後30日以内の死亡または死亡につながるおそれ
- 2) 障害または障害につながるおそれ

#### 10-2-2. 重篤な有害事象の報告

「Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の臨床安全性情報取扱いガイドライン」に従い、重篤な有害事象(adverse event、AE)、有害反応(adverse reaction、AR)および薬物有害反応(adverse drug reaction、ADR)が生じたときは急送報告の対象となる。

臨床試験中に生じた事例が急送報告の対象となると判断したときには、その症例の試験担当医は極めて迅速に研究代表者に報告(1次報告)しなければならない。研究代表者は、その事例が急送報告に当てはまると知った日から7日以内のできるだけ早い時期に試験担当医から報告書(2次報告)を入手し、15日以内に、可能なかぎりの完全な報告書(3次報告)を入手し、それを速やかに「効果・安全性評価委員会事務局」に提出する。研究代表者は愛知県がんセンター倫理審査取扱い細則に従い、総長へ報告する。

#### 10-2-3. その他の有害事象

症例報告書に記載する。

## 11.実施計画書からの逸脱

試験分担医師は倫理審査委員会の承認を得る前に試験計画書からの逸脱および変更を行ってはならない。緊急回避等のやむを得ない事情があるときはこの限りではない。逸脱があった場合その理由を研究代表者に報告しなければならない。

## 12.試験の終了、中止、中断

以下の場合に研究代表者は試験の継続を検討する。

- 1)試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- 2)予定症例数に達したとき、または中間解析で試験の目的が達成されたとき

## 13.試験実施期間

平成17年1月～平成18年12月(2年間)とする。

## 14.統計的事項

再発率、有害事象、生存期間について解析する。

## 15.目標症例数

目標症例数は30例とする。第1相と第2相試験は各15例である。第2相試験での期待奏効率を60%、閾値奏効率を30%とした場合の必要症例数は15例である。

## 16.プライバシーの権利その他個人の人権を保障するための配慮

本試験はGCPを準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言を遵守して実施する。症例報告書の作成、取り扱い等において、被験者の機密保護に配慮する。研究成果を発表する際には個人を識別できる情報は一切入れない。

## 17.患者の費用負担と補償

有害事象に対しては通常の保険診療の範囲内で最大限の対応をする。この医療行為に伴う危険性に対し、他の保険診療外の補償はしない。

## 18.効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員会は重篤な有害事象、効果、安全性について研究代表者の求めに応じて審議し、提言する。

堀内正敏 自衛隊中央病院 部長  
波多野潔 愛知県がんセンター 副部長  
小椋美知則 名古屋第二赤十字病院 部長

## 19.成果の公表

研究成果は、国内・海外の学会及び英文論文にて公表する

## 20.研究組織

### 20-1.研究代表者

長谷川泰久 愛知県がんセンター頭頸部外科

### 20-2.試験事務局

愛知県がんセンター頭頸部外科

名古屋市千種区鹿子殿1番1号

TEL 052-762-6111

FAX 052-764-2944

### 20-3.共同研究者

頭頸部外科部 医長 寺田聡広

医長 小川徹也

医長 兵藤伊久夫

放射線治療部 部長 不破信和

医長 古平毅

医長 立花弘之

分担研究報告書

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

分担研究者 藤井 隆 大阪府立成人病センター 耳鼻咽喉科参事兼医長

研究要旨

洗浄細胞診陰性にもかかわらず頸部再発を来した症例は10%未満であったが、予後は不良であった。原発部位では、口腔がん・中咽頭がんでの比率が他に比べて高かった。

A. 研究目的

これまでの術野内洗浄細胞診検査を用いた研究では、術野内播種のリスクは副神経温存のための剥離操作よりも広範囲リンパ節転移による影響の方が大きいと考えられた。また、陽性率は低い（疑い例を含めても4%）ものの、洗浄細胞診陽性例の予後は不良であることが判明した。

今年度は洗浄細胞診陰性例での頸部再発・転帰について検討した。

B. 研究方法

2001年4月～2003年3月までの洗浄細胞診施行例164例のうち洗浄細胞診陰性例157例（両側郭清74例、一侧郭清83例）の2年後の予後を追跡した。

（倫理面への配慮）

検体は術野の洗浄液のみであるため、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

洗浄細胞診陰性にもかかわらず頸部再発を来した症例は、患側頸部郭清154側中13側（8.4%）、健側頸部郭清77側中5側（6.5%）であった。原疾患別では、口腔がん8/55（15%）、中咽頭がん3/22（14%）で高率であった。累積2年生存率は頸部非再発例138例の83%に比し、頸部再発例19例（非郭清側再発3例を含む）では41%と有意に不良であった（ $p < 0.001$ ）。患側頸部再発例は2側を除いて多発リンパ節転移例であり、術後照射の追加にもかかわらず、ほとんどの症例で頸部制御は不可能であった。健側頸部再発例も全例頸部の制御は不可能であった。

D. 考察

洗浄細胞診陰性例では90%以上の確率で頸部制御が見込めるが、頸部再発例の予後は不良であるため、特に多発リンパ節転移例の術後治療についてさらなる検討が今後の課題である。

E. 結論

洗浄細胞診陰性にもかかわらず頸部再発を来した症例は10%未満であったが、予後は不良であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 藤井隆他．舌癌症例の臨床的検討－術後照射の効果と限界．頭頸部癌（in press）
- ② Inoue H, Fujii T, et al. Quality of life after neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg（in press）
- ③ 丹生健一，藤井隆他．術後機能と後遺症からみた頸部郭清術－頸部郭清術の後遺症に関する実態調査より－．頭頸部癌 2005;31(3):391-395.
- ④ 長谷川泰久，藤井隆他．頸部郭清術の分類と名称に関する試案．頭頸部癌 2005;31(1):71-78.
- ⑤ 齊川雅久，藤井隆他．頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究．頭頸部癌（in press）

2. 学会発表

- ① 藤井隆他．舌癌症例の臨床的検討－術後照射の効果と限界－．第29回日本頭頸部癌学会 2005年6月 東京．
- ② 赤羽誉，藤井隆他．頸部食道癌の腫瘍進展範囲とリンパ節転移について．第29回日本頭頸部癌学会 2005年6月 東京．

分担研究報告書

頭頸部がんのリンパ節転移に対する術前化学放射線療法後の  
頸部郭清術の適応と適正な郭清範囲に関する研究

分担研究者 富田 吉信 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 頭頸科医長

研究要旨

舌扁平上皮がんに対し、導入治療として白金製剤を使用した化学放射線療法を行った場合、予防的頸部郭清術は必要ないことが示唆された。

A. 研究目的

頸部郭清術は頭頸部がんの頸部リンパ節転移に対する治療の中核をなすものであるが、その適応、手術時期、郭清範囲などに関する一定の指針がないままに、各施設が独自の方針で治療を行っているのが現状である。頸部郭清術を中心とした頸部リンパ節転移に対する治療の報告は多いが、化学放射線療法を前提とした場合の治療に関する報告は少ない。

本研究は、頭頸部がんに対し導入治療として化学放射線療法を行った場合の頸部リンパ節に対する治療指針を確立することを目的とする。

今回は舌がんについて言及する。

B. 研究方法

1. 対象

1995年9月から2003年3月までに当科で一次治療を行った舌扁平上皮がん69例のうち、一次治療により病変が消失し、かつ原発巣再発を認めなかった47例を対象とした。

対象症例の平均年齢は57歳で、性別は男性31例、女性16例であった。病期別では、Stage I 5例、Stage II 20例、Stage III 11例、Stage IV 11例であった。

2. 治療方針

1) Stage I、II

持続動注併用放射線療法により20 Gy照射後、原発巣に対し小線源治療を行った。導入治療における外照射は1日1.6Gy、週5日間とし、照射範囲は上頸部とした。併用化学療法としてCBDCA AUC5相当量を持続動注した。

原発巣に対し切除再建術を行った5例のみに予防的郭清術を行ったが、他の症例には予防的郭清術を施行しなかった。

2) Stage III、IV

持続動注併用放射線療法により30

～40Gy照射後に、再建術を含む原発巣手術と頸部郭清術を行った。導入治療における外照射と併用化学療法はStage I、II症例と同様であったが、照射範囲のみ全頸部とした。T3N0症例2例に対しては小線源治療を行った。

（倫理面への配慮）

治療は当科における標準的な治療指針に基づいて行われ、全例にインフォームドコンセントを行い、書面による同意を得ている。本研究のために新たな治療プロトコルは導入していません。本研究を行った結果として公表される内容は各症例の個人情報を含まず、特定の個人を同定できるものではない。

C. 研究結果

1. 治療成績

舌がん一次治療例全69例の3年生存率は、カプランマイヤー法で62%であった。研究対象症例47例の3年生存率は87%であった。

2. N分類別頸部制御

N0症例30例のうち、原発巣に対し切除再建術を行った5例には患側予防的頸部郭清術を施行し、すべて頸部制御されていた。頸部に対して持続動注併用放射線療法のみ行った25例では、2例に患側の頸部再発を認められた。2例とも再発時に頸部郭清術を行い、1例は救済されたが、1例は患側の咽頭後リンパ節に再々発を認めN死した。N0症例の頸部制御率は93%であった。

N1症例は7例で、全例原発巣手術とともに患側頸部郭清術を施行しており、いずれの症例も頸部制御されていた。N1症例の頸部制御率は100%であった。

N2症例9例には、全例原発巣手術とともに患側頸部郭清術を行った。N2b症例の2例に頸部再発を認めた。

そのうち1例は健側再発で頸部郭清術により救済されたが、残りの1例は患側上内頸静脈部に再発を認め、救済できずにN死した。N2症例の頸部制御率は78%であった。

N3症例は1例で、頸部郭清術を行ったが、患側の頸部再発を認めN死した。N3症例の頸部制御率は0%であった。

全症例の頸部制御率は89%であった。

### 3. 頸部再発時治療と死因

頸部再発を認めた5例全例に救済手術を行ったが、郭清側に再発を認めた2例と咽頭後リンパ節に再々発を認めた1例は救済できず、N死した。

## D. 考察

舌がんの重要な予後因子の一つに、頸部リンパ節転移が上げられる。現在最も一般的な治療法は頸部郭清術であるが、N0症例における予防的頸部郭清術を施行すべきか否かの結論は未だ見解の一致をみていない。今回の検討では、N0症例のうち頸部に対して持続動注併用放射線療法のみを行った25例の頸部制御率は92%であった。再発を認めた2例のうち、rN1で救済治療を行ったものは最終的に頸部制御されたが、rN2bで救済治療を行ったものは患側の咽頭後リンパ節転移によりN死していた。早期にN再発を捉える事が出来れば充分救済できる可能性が示唆され、また再発リンパ節が2個以上の場合、咽頭後リンパ節郭清を考慮に入れる必要性が示唆された。

このことから、N0症例に対しては頸部に持続動注併用放射線療法を行った場合、頸部に対して経過観察を頻回に注意深く行うことで、予防的頸部郭清術を行わずとも高い頸部制御率を得られることが示唆された。

一方N陽性症例に関しては、N2aまでの症例は持続動注併用放射線療法と頸部郭清術を併施する事で全例頸部制御出来ていたが、N2b以上の症例では3例に頸部再発を認めた。郭清術野内再発の2例は救済手術を行ったにもかかわらずN死していた。N2b以上の症例に関しては、根治的頸部郭清術の施行とともに術後治療の必要性が考えられた。

## E. 結論

舌扁平上皮がんに対し、持続動注併用放射線療法を行った場合、予防的頸部郭清術は必要ないことが示唆された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① 長谷川泰久, 富田吉信他. 頸部郭清術の分類と名称に関する試案. 頭頸部癌 2005;31(1):71-78.
- ② 齊川雅久, 富田吉信他. 頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究. 頭頸部癌 (in press)

## 2. 学会発表

- ① 檜垣雄一郎, 富田吉信他. 当科における舌扁平上皮癌頸部転移症例の検討. 第106回日本耳鼻咽喉科学会総会 2005年5月 大阪.

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岸本誠司	頸部手術 9. 頸部郭清術－皮切の選択	村上泰	イラスト手術手技のコツ	東京医学社	東京	2005	409-410
岸本誠司	頸部手術 12. 頸部郭清術－鎖骨上窩の処理における留意点	村上泰	イラスト手術手技のコツ	東京医学社	東京	2005	421-422

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
齊川雅久, 岸本誠司, 中島格, 長谷川泰久, 西條茂, 川端一嘉, 吉積隆, 西蔦渡, 丹生健一, 甲能直幸, 大山和一郎, 藤井隆, 富田吉信, 浅井昌大, 菅澤正, 藤井正人, 中谷宏章, 林崎勝武, 朝蔭孝宏, 門田伸也, 鬼塚哲郎, 高北晋一, 宮崎眞和, 古川まどか, 尾尻博也	頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究	頭頸部癌	in press		2006
Inoue H, Nibu K, Saito M, Otsuki N, Ishida H, Onitsuka T, Fujii T, Kawabata K, and Saikawa M	Quality of life after neck dissection	Arch Otolaryngol Head Neck Surg	in press		2006
丹生健一, 井上博之, 川端一嘉, 蛭原康弘, 鬼塚哲郎, 藤井隆, 齊川雅久	術後機能と後遺症からみた頸部郭清術－頸部郭清術の後遺症に関する実態調査より－	頭頸部癌	31巻3号	391-395	2005
長谷川泰久, 齊川雅久, 林崎勝武, 菅澤正, 岸本誠司, 中島格, 西條茂, 川端一嘉, 吉積隆, 西蔦渡, 大山和一郎, 富田吉信, 丹生健一, 藤井隆, 甲能直幸, 藤井正人, 浅井昌大, 中谷宏章, 高北晋一, 門田伸也, 鬼塚哲郎, 朝蔭孝宏, 宮崎眞和	頸部郭清術の分類と名称に関する試案	頭頸部癌	31巻1号	71-78	2005