

1 3. 研究組織

1 3-1 研究代表者

神戸大学大学院耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野： 丹生 健一

1 3-2 研究担当者

癌研究会有明病院頭頸科： 川端 一嘉

静岡県立静岡がんセンター頭頸科： 鬼塚 哲郎

大阪府立成人病センター耳鼻咽喉科： 藤井 隆

国立がんセンター東病院頭頸科： 斉川 雅久

1 3-3 研究実施機関および分担研究者

国立がんセンター中央病院外来部頭頸科： 大山 和一郎

国立がんセンター中央病院頭頸科： 浅井 昌大

国立がんセンター東病院頭頸科： 林 隆一

国立がんセンター東病院頭頸科： 宮崎 眞和

宮城県立がんセンター耳鼻咽喉科： 西條 茂

宮城県立がんセンター耳鼻咽喉科： 松浦 一登

群馬県立がんセンター頭頸部外科： 吉積 隆

埼玉県立がんセンター頭頸部外科： 西寫 渡

埼玉医科大学頭頸部腫瘍科： 菅澤 正

埼玉医科大学頭頸部腫瘍科： 肥後 隆三郎

千葉県がんセンター頭頸科： 土井 勝之

東京医科歯科大学頭頸部外科： 岸本 誠司

東京医科歯科大学頭頸部外科： 石原 明子

東京医科歯科大学耳鼻咽喉科： 角田 篤信

東京医科歯科大学耳鼻咽喉科： 杉本 太郎

東京医科歯科大学耳鼻咽喉科： 古宇田 寛子

東京医科歯科大学耳鼻咽喉科： 角 卓郎

東京医科歯科大学頭頸部外科： 白倉 聡

東京医科歯科大学頭頸部外科： 神山 亮介

東京大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科： 朝蔭 孝宏

東京大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科： 中尾 一成

東京大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科： 蝦原 康宏

東京大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科： 藤城 芳徳

東京大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科： 渡辺 健太

癌研究会有明病院頭頸科： 三谷 浩樹

癌研究会有明病院頭頸科： 吉本 世一

癌研究会有明病院頭頸科： 米川 博之

国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科： 藤井 正人

杏林大学医学部耳鼻咽喉科： 甲能 直幸

杏林大学医学部耳鼻咽喉科： 大野 芳裕

杏林大学医学部耳鼻咽喉科： 山内 宏一

神奈川県立がんセンター頭頸部外科： 古川 まどか

神奈川県立がんセンター頭頸部外科： 久保田 彰

静岡県立静岡がんセンター頭頸科： 海老原 充

愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科： 長谷川 泰久

愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科：	寺田 聡広
愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科：	小川 徹也
国立病院機構京都医療センター耳鼻咽喉科：	北村 守正
大阪府立成人病センター耳鼻咽喉科：	上村 裕和
大阪府立成人病センター耳鼻咽喉科：	赤羽 誉
神戸大学大学院耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野：	大月 直樹
神戸大学大学院耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野：	斎藤 幹
神戸大学大学院耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野：	平山 裕次
神戸大学大学院耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野：	森本 浩一
国立病院機構四国がんセンター耳鼻咽喉科：	門田 伸也
国立病院機構四国がんセンター耳鼻咽喉科：	堀 泰高
高知大学医学部聴平衡・嚥下機能統御学分野：	中谷 宏章
国立病院機構九州がんセンター耳鼻咽喉科：	富田 吉信
国立病院機構九州がんセンター耳鼻咽喉科：	檜垣 雄一郎
久留米大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科：	中島 格
久留米大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科：	千々和秀記
久留米大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科：	坂本 菊男

1 4. 研究代表者連絡先

神戸大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野

丹 生 健 一

〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-1

TEL:078-382-6020 FAX:078-382-6039

Email: nibu@med.kobe-u.ac.jp

1 5 . 文献

1 5 - 1 頸部郭清術の術式について

Crile G: Excision of cancer of the head and neck. JAMA 47:1780-1786, 1906.

Bocca E: Supraglottic laryngectomy and functional neck dissection. J Laryngol 80: 831-838, 1966.

Bocca E. Pignataro O. A conservation technique in radical neck dissection. Ann Otol Rhinol Laryngol 76:975-987, 1967.

Ogura JH, Biller HF, Wette R. Elective neck dissection for pharyngeal and laryngeal cancers. Ann Otol Rhinol Laryngol 80:646-653, 1971.

Ballantyne AJ, Jackson GL. Synchronous bilateral neck dissection. Am J Surg 144: 452-455, 1982.

Suen JY, Goepfert H. Standardization of neck dissection nomenclature. Head Neck 10: 75-77, 1987.

Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, *et al.*: Standardizing neck dissection terminology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 117:601-605, 1991

Robbins KT, Clayman G, Levine PA, *et al.* Neck dissection classification update. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 128:751-758, 2002

1 5 - 2 頸部郭清術の術後機能について

Nahum AM, Mullay W, Marmor L. A syndrome resulting from radical neck dissection. Arch Otolaryngol 74:424-434, 1961.

Saunders WH, John EW. Rehabilitation of the shoulder after radical neck dissection. Ann Otol Rhinol Laryngol 84:812-816, 1975.

Short SO, Kaplan JN, Laramore GE, Cummings CW. Shoulder pain and function after neck dissection with or without preservation of the spinal nerve. Am J Surg 148:478-482, 1984.

Sobol S, Jensen C, Sawyer II W, Costiloe P, Thong N. Objective comparison of physical dysfunction after neck dissection. Am J Surg 150:503-509, 1985.

Hassan SJ, Weymuller EA. Assessment of quality of life in head and neck cancer patients. Head Neck 15:485-496, 1993.

Terrel JE, Nanavati KA, Esclamado RM, Bishop JK, Bradford CR, Wolf GT. Head and neck cancer-specific quality of life. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 123:1125-1132, 1997

Kuntz AJ, Weymuller EA. Impact of neck dissection on quality of life. Laryngoscope 109:1334-1338, 1999.

Weymuller EA, Yueh B, Deleyiannis FWB, Kuntz A, Alsarraf R, Coltrera MD. Quality of life in patients with head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 126: 329-336, 2000.

Terrell JE, Welsh DE, Bradford CR, Chepeha DB, Esclamado RM, Hogikyan ND, Wolf GT. Pain, quality of life, and spinal accessory nerve status after neck dissection. Laryngoscope 110:620-626, 2000.

Shah S, Har-El G, Rosenfeld RM. Short-term and long-term quality of life after neck dissection. Head Neck 23:954-957, 2001

Taylor JR, Chepeha JC, Teknos TN, Bradford CR, Sharma PK, Terrell JE, Hogikyan ND, Wolf GT, Chepeha DB. Development and validation of the neck dissection impairment index. a quality of life measure. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 128:44-49. 2002.

丹生健一、井上博之、川端一嘉、蛭原康弘、鬼塚哲郎、藤井 隆、斉川雅久。
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 31:391-394, 2005.

Inoue H, Nibu K, Saito M, Otsuki N, Ishida H, Onitsuka T, Fujii T, Kawabata K, Saikawa M. Quality of life after neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 132: 662-666, 2006.

1. 調査の目的

この調査は、頭頸部がんの治療目的に頸部郭清術を受けられた皆さんが、日常生活を送られる上での悩みや負担について伺い、より良い治療法を開発することを目的として実施するもので、厚生労働省厚生科学研究の一つです。ご回答いただいた結果が、すぐに新しい治療法につながるわけではありませんが、今後、調査を進めていく中で、今回お答えいただいた悩みや負担などをさらに深く掘り下げ、皆さんの悩みの具体的な原因について明らかにし、効果的な手術方法を検討するための基礎資料とさせていただきます。

2. 調査の方法

2-1 この調査は外来通院中の皆さんを対象に、全国一律に同じ内容で実施いたします。調査に同意をいただいたうえで、アンケート用紙にお答えいただくものです。

2-2 お答えいただいた結果を、皆さんが頸部郭清術を受けられたときに行った見学調査の情報と照らし合わせて、総合的に解析いたします。

3. プライバシーは保護されています

調査の趣旨をご理解の上で同意をお願いする書類には署名をしていただくこととなりますが、この同意書およびご回答後のアンケート用紙はあなたが受診されている医療機関で保管をいたします。ご回答いただいたアンケート用紙を事務局に送る場合はお名前が記載された部分を切り取ったものを送り、集合データとしてまとめて分析、公表いたしますので、個人的な情報が報告、公表されることはありません。

4. 参加されない場合でも不利益を被りません

この調査への参加はあなたの意思に任せておりますので、たとえ参加されない場合でも、今後の治療を受けるうえで、不利益を被ることはありません。

5. 答えにくかったら無理に記入しなくても構いません

この調査はあなたの日常生活における悩みや負担などを伺うものですので、答えにくい質問や不快感を与えてしまうことがあるかもしれません。そのように感じられた場合は、無理にお答えいただかなくても構いません。答えられるところだけお答えください。

6. 同意はいつでも撤回できます

この調査への参加に同意してくださった後でも、自由に同意を撤回することができます。撤回した場合でも、あなたが不利益を被ることはありません。

7. 参加される皆さんの人権は守られています

この調査は、各医療機関の倫理審査委員会の審査を受け、参加される皆さんの人権が守られていることが確認され、承認を受けたものです。

8. 全体の傾向をまとめた調査結果が公表されます

調査の報告は、集合結果として全体の傾向をまとめた形で、学会や学術論文、マスメディア等に公表されます。また、各医療機関のホームページへも掲載される可能性があります。

9. 文書による同意をお願いします

この調査では、皆さんの同意を書面で得ることが求められています。以上の内容を十分にご理解いただけましたら、同意書にご署名をお願いします。

[問い合わせ先]

わかりにくい点や疑問に思われる点がございましたら、ご遠慮なく下記までおたずねくださるようお願い申し上げます。

各医療機関名称・研究担当者・住所・電話番号：

神戸大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科 丹生 健一 (にぶ けんいち)

〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1 電話番号 078-382-6020

私は、このたび「頸部郭清術の後遺症に関する実態調査」について、別紙の説明文書「調査の趣旨について」に基づき詳細な説明を受け、以下のことについて了承しましたので、研究へ協力することに同意します。

- 1. 調査の目的
- 2. 調査の方法
- 3. 見学調査の情報を使用します
- 4. プライバシーは保護されています
- 5. 参加されない場合でも不利益を被りません
- 6. 答えにくかったら無理に記入しなくても構いません
- 7. 同意はいつでも撤回できます
- 8. 参加される皆さんの人権は守られています
- 9. 全体の傾向をまとめた調査結果が公表されます
- 10. 文書による同意をお願いします

平成 年 月 日

氏名（自署）_____

上記患者の研究参加については、私が説明致しました。

説明者氏名_____

-----切り取り線-----

網掛け部は必ずご記入ください。

アンケート実施日 西暦 年 月 日 (術後 月 日)

I 施設名 施設内ID
 生年月日 西暦 年 月 日 (歳) 男・女 利き腕 右・左
 病名 病理組織名 T N M
 職業 趣味 頸部・肩関節の既往 有・無

II 手術 施行日 西暦 年 月 日

●原発巣への術式 (含む再建法)

●郭清範囲 郭清した範囲を○で囲んでください
 右 IA IB IIA IIB III IV VA VB VI R 上縦隔 その他 ()
 左 IA IB IIA IIB III IV VA VB VI R 上縦隔 その他 ()
 ●切除組織 切除したものを○で囲んでください
 右 胸鎖乳突筋 (全て切除・胸骨枝のみ切除) 内頸静脈 副神経 頸神経
 左 胸鎖乳突筋 (全て切除・胸骨枝のみ切除) 内頸静脈 副神経 頸神経

III 術前・術後の治療

●放射線治療
 術前 Gy 化学療法との併用 無・有 (内容)
 術後 Gy 化学療法との併用 無・有 (内容)

●化学療法
 術前 _____
 術後 _____

●その他の治療

IV 術後のリハビリテーション 無・有 ()

その他のコメント

注 1) R : 外側咽頭後リンパ節

添付4 質問用紙

-----切り取り線-----

施設名 _____ 施設ID _____ アンケート実施日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

下記の質問について手術前と比べて現在の状態に当てはまる答えを○で囲んでください。

0. まず始めに、あなたの利き腕はどちらですか？ (右利き 左利き)

1. 肩や首が硬くなりましたか？

右 全くない ほとんどない 少し硬くなった かなり硬くなった 大変硬くなった
 左 全くない ほとんどない 少し硬くなった かなり硬くなった 大変硬くなった

2. 肩や首が締めつけられますか？(首が重く感じられますか？)

右 全くない ほとんどない 少しある かなり締め付けられる 大変締め付けられる
 左 全くない ほとんどない 少しある かなり締め付けられる 大変締め付けられる

3. 肩や首が痛みますか？頭痛を感じるが増えましたか？

右 全く痛まない ほとんど痛まない 少し痛む かなり痛む とても痛む
 左 全く痛まない ほとんど痛まない 少し痛む かなり痛む とても痛む

4. 首のしびれを感じますか？

右 全く感じない ほとんど感じない 少ししびれる かなりしびれる 大変しびれる
 左 全く感じない ほとんど感じない 少ししびれる かなりしびれる 大変しびれる

5. 肩が下がったと感じますか？

右 全く感じない ほとんど感じない 少し下がった かなり下がった 大変下がった
 左 全く感じない ほとんど感じない 少し下がった かなり下がった 大変下がった

6. 高い所のものが取りにくくなりましたか？

右 問題ない ほとんど問題ない 少し取りにくい かなり取りにくい 大変取りにくい
 左 問題ない ほとんど問題ない 少し取りにくい かなり取りにくい 大変取りにくい

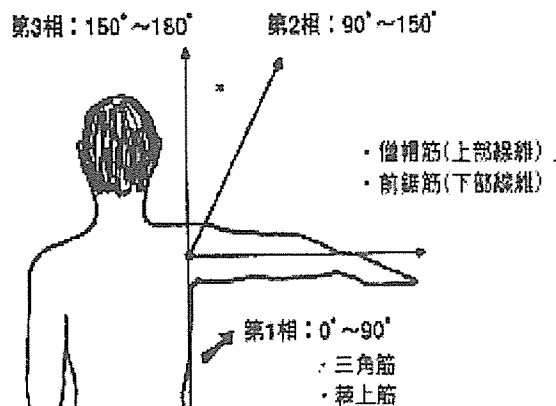
7. 首や肩の外観の変化が気になりますか？

右 気にならない ほとんど気にならない 少し気になる かなり気になる 大変気になる
 左 気にならない ほとんど気にならない 少し気になる かなり気になる 大変気になる

上肢挙上テスト 右 _____ 左 _____

手の甲を上にして 上肢を側方に

0. 全く、あるいは、ほとんど挙げられない
1. 水平、あるいは、その前後までしか挙げられない
2. 水平以上挙げられるが、160度以上は挙げられない
3. 160度以上挙げられるが、真上までは挙げられない
4. 真上まで挙げられるが、努力が必要、または痛みを伴う
5. 無理なく真上まで挙げられ、痛みも伴わない



分担研究報告書

転移リンパ節の病理組織学的所見に基づく術後療法についての研究

分担研究者 中島 格 久留米大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科教授
千々和 秀記 久留米大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科講師
上田 祥久 久留米大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科助手

研究要旨

根治手術を行った頸部食道がん症例を対象に、転移リンパ節の個数、部位数、がん細胞のリンパ節被膜内・被膜外浸潤と予後との関連を検討した。その結果、転移リンパ節の個数が4個以上、部位数が2部位以上、被膜外浸潤を伴う症例に対しては化学療法を併用する必要があると考えられた。

A. 研究目的

頭頸部がんの中でも、極めて予後不良な頸部食道がんのリンパ節転移の特徴を明らかにし、治療成績の向上に反映することを目的とする。

B. 研究方法

1989年から2003年の間に久留米大学病院耳鼻咽喉科および外科で根治手術を行った頸部食道がん38例（男性30例、女性8例）を対象とした。治療の一環として原発巣手術と同時に頸部リンパ節郭清で摘出されたリンパ節を詳細に分別し、食道がん取扱い規約に基づく各区域あたりの転移リンパ節の個数や、転移を認める症例では被膜外への浸潤の有無を、複数の病理専門医によって検討した。その結果を術後の放射線治療や化学療法への導入に反映させ、治療成績との関連を検討した。本研究では原発巣浸潤部位を摘出標本より判断し、下咽頭浸潤頸部食道がん(CePh)、頸部食道がん(Ce)、胸部食道浸潤頸部食道がん(CeUt)に分類して解析した。

（倫理面への配慮）

院内症例に対する通常診療行為の結果得られた情報をretrospectiveに検討するのみであり、倫理面での問題は無いものとする。

C. 研究結果

原発巣浸潤部位はCePh:19例、Ce+CeUt:19例であった。転移率はNo.101が18例(47%)と最も多く、No.102:9例(24%)、No.104:9例(24%)、No.106rec:8例(21%)であった。転移を4個以上認めた6例中4例(67%)、3個以下であった32例中5例(16%)に遠隔転移を認めた。また転移を2部位以上に認めた17例中7例(41%)、1部位以下であった21例中2例(

10%)に遠隔転移を認めた。一方、被膜外浸潤のあった18例中8例(44%)、被膜外浸潤のない20例中1例(5%)に遠隔転移を認めた。いずれも統計学的有意差が確認された。

D. 考察

これまでわれわれは下咽頭がんを中心に頸部リンパ節転移の病理学的所見(2次濾胞消失、被膜外浸潤、脈管浸潤など)と予後の関連を検討してきたが、下咽頭に隣接する頸部食道がんにおいてもリンパ節転移の所見と予後には関連があり、治療の一環としての化学療法の必要性が示唆された。

E. 結論

頸部食道がんにおけるリンパ節転移の個数、部位数および病理組織学的性状は、治療成績を左右する重要因子であり、追加治療を考慮する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 齊川雅久, 中島格他. 頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究. 頭頸部癌 2006;32(1):72-80.
- ② 千々和秀記, 中島格他. 頸部食道癌の外科的治療 頸部食道癌のリンパ節転移に対する臨床的検討ーリンパ節転移群の再検討ー. 日気食会報 2006;57(2):130-133.
- ③ 千々和秀記, 中島格他. 頸部食道癌のリンパ節転移に対する臨床的検討ーリンパ節転移群の再検討ー. 日気食会報 2006;57(3):277-282.

2. 学会発表

- ① Chijiwa H, Nakashima T, et al.
Postoperative treatment according to the histopathology of dissected lymph nodes in hypopharyngeal carcinomas.
Crile Centennial Symposium
Oct. 2006 Cleveland, USA.
- ② 前田明輝, 中島格他. 上顎癌頸部リンパ節転移症例の検討. 第107回日本耳鼻咽喉科学会総会 2006年5月 東京.

分担研究報告書

口腔がんにおける頸部郭清後の術後治療の有用性に関する研究

分担研究者 西條 茂 宮城県立がんセンター 病院長

研究要旨

頭頸部がん根治切除例に対する術後照射として、44Gy/22回の術後放射線治療の妥当性を検討した。結果として、組織学的転移陽性リンパ節個数2個以上5個以下のサブグループを対象とした解析（無病生存率）では総線量が有意予後因子の可能性があり、44Gy以下群の成績が不良であった。

A. 研究目的

昨年度の報告で、口腔がんのpN(+)群では術後治療の有無で5年生存率に有意差は認められなかった。しかし我々が従来施行してきた術後照射は44Gy/22回であり、照射量の妥当性に疑問が残った。そのため、今回は東北大学の症例を加えて、44Gy/22回の術後放射線治療の妥当性を検討した。

B. 研究方法

1990年～2004年に宮城県立がんセンターと東北大学病院にて術後照射を施行した頭頸部扁平上皮がん治癒切除例167例を対象とした。原発部位は口腔70例、中咽頭28例、下咽頭54例、喉頭15例、性別は男性132例、女性35例であった。Stage分類はStageⅡ5例、StageⅢ26例、StageⅣ136例であった。

病理組織学的な risk factor をみると、組織学的転移陽性リンパ節個数は平均3.3個（標準偏差3.23個、範囲0～24個）、切除断端陽性例は28例（16.8%）、転移リンパ節の癒着陽性例は27例（16.2%）であった。

術後照射の総線量は平均48.1Gy（標準偏差4.25Gy、範囲38～60Gy）、照射野は局所のみ17例、全頸部63例、全頸部＋鎖骨上部87例であった。手術から術後照射までの間隔は平均30.0日（標準偏差16.9日、範囲9～102日）であった。

化学療法併施例が86例（51.5%）あった。化学療法の施行時期は、術前73例、照射と同時7例、術前＋照射と同時5例、照射後1例であった。

Cox回帰分析により予後因子の解析を行った。イベントを死亡および再発と定義し（無病生存による解析）、説明変数は年齢、性、原発部位、T分類、N分類、組織学的転移陽性リンパ節個数（pN個数）、切除断端、転移リンパ節の癒着の有無（pN癒着）、術後照射総線量（RTDose）、照射野、手術から術後照射

表1. Cox回帰分析で有意となった予後因子（全例）

変数	β	SE	DF	p値
pN個数	0.194	0.032	1	<.00001
pN癒着	0.645	0.318	1	0.001
原発部位	0.570		3	0.033

β : 回帰係数、SE: 標準誤差、DF: 自由度

までの間隔、化学療法の有無、化学療法の施行時期として、変数減少法により変数選択を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では個人名は特定されず、倫理的には問題ないと考える。

C. 研究結果

表1に対象症例全例におけるCox回帰分析の結果を示す。pN個数2個以上5個以下のグループで同様の解析を行った結果を表2に示す。

総線量44Gy以下と45Gy以上での無病生存曲線を図1に示す。

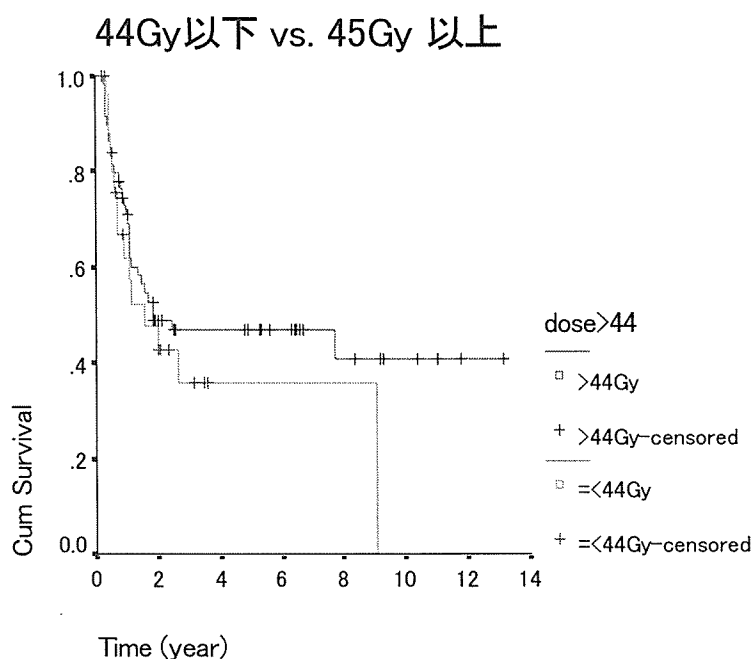
全例において、無病生存に寄与する最大の有意予後因子はpN個数であった。pN個数2個以上5個以下のグループ

表2. Cox回帰分析で有意となった予後因子（pN個数2個以上5個以下のグループ）

変数	β	SE	DF	p値
pN癒着	0.877	0.356	1	<0.014
RTDose	-0.764	0.399	1	0.024
N分類	0.536	0.282	1	0.057

β : 回帰係数、SE: 標準誤差、DF: 自由度

図1 術後照射総線量別の無病生存曲線



では総線量が有意予後因子の可能性があり、44Gy以下の群で成績不良であった。

D. 考察

前年度の研究で、口腔がんでは術後治療の有無により5年生存率に有意差なしと報告したが、今回は東北大の症例も加え、術後照射の照射量が妥当か否かを検討した。

pN個数が生命予後に寄与する大きな因子であることは周知の事実であるが、今回の検討でpN個数2個以上5個以下で見える限り、従来我々が施行してきた44Gyの術後照射量には問題がありそうである。今後は照射量の検討、特に総線量の強化が治療成績改善につながる可能性があると考えられる。

E. 結論

無病生存に寄与する有意予後因子はpN個数であり、pN個数2個以上5個以下のグループでは、放射線総線量が有意予後因子の可能性はある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 齊川雅久, 西條茂他. 頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究. 頭頸部癌 2006;32(1):72-80.
- ② 松浦一登, 西條茂他. 口腔・中下

咽頭扁平上皮癌pN(+)症例に対する術後治療の有用性について. 頭頸部癌 2006;32(1):61-67.

2. 学会発表

- ① 西川仁, 西條茂他. 頭頸部扁平上皮癌N3症例の臨床的検討. 第30回日本頭頸部癌学会 2006年6月 大阪.

分担研究報告書

頸部郭清術後補助療法の検討

分担研究者 吉積 隆 群馬県立がんセンター 外科第三部長

研究要旨

頸部郭清術施行例において複数転移症例を対象に行った術後補助療法のうち、TS-1投与、多剤併用化学療法、放射線単独治療、化学放射線治療を行った症例の予後を検討した。放射線単独治療および多剤併用化学療法では予後向上の期待度は低く、TS-1投与および化学放射線治療が予後の向上に寄与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

前年度の研究において、複数個リンパ節転移症例に対する術後内服補助化学療法の有用性が示唆された。対象例のうち比較的観察期間の短かった、TS-1投与例および多剤併用化学療法施行例、放射線単独治療例、化学放射線治療施行例の経過観察結果から各術後補助療法の有用性を検討する。

B. 研究方法

1998年からの7年間に当科において初回治療時に頸部郭清術を行なった頭頸部扁平上皮がん261例を対象に、病理学的リンパ節転移個数を指標に術後療法別の予後を検討した。原発部位は下咽頭・頸部食道68例、中咽頭37例、舌61例、その他の口腔56例、喉頭38例、上顎1例であった。今回の検討対象はこれらのうち、術後補助療法としてTS-1投与(12例)、多剤併用化学療法(9例)、放射線単独治療(10例)、化学放射線治療(5例)を行った計36症例である。各症例の背景と予後を検討し、それぞれの療法の有効性を検討した。

当科における術後補助療法の対象は病理学的複数リンパ節転移あるいはリンパ節転移節外浸潤例、原発巣切除における断端近接例である。これらの要素が指摘された症例に術後補助療法の目的、副作用等の説明を行い患者の選択によって治療法を決定した。

(倫理面への配慮)

いずれもretrospective studyであるため患者の匿名性は確保され倫理面での問題はない。

C. 研究結果

1) 頸部郭清術の内訳は、片側郭清164例、両側郭清97例であり、全頸部郭清89例、選択的郭清269例であった。術後治療を行わなかった症例が136例、術後治療を行った症例が125例あ

り、術後治療の内訳は化学療法110例(UFT;89例、TS-1;12例、ネダプラチン+5FU;6例、THP+UFT;3例)、放射線単独治療10例、化学放射線治療5例であった。(平均観察期間56ヶ月)

2) TS-1投与例12例の平均観察期間は50ヶ月(46-56ヶ月)、原発部位は舌および口腔6例、下咽頭4例、中咽頭、喉頭各1例であった。病理学的転移リンパ節個数で生存例数をみると、0個(断端近接)1/2、2個1/2、3個0/1、4個1/1、5個0/1、6個1/2、7個1/2、24個1/1であった。複数転移例のみで集計すると5/10(50%)の生存率である。全例でのTS-1投与期間は3ヶ月から12ヶ月であり、6ヶ月間投与が7例と最多であった。

3) 多剤併用化学療法施行例9例の平均観察期間は47ヶ月(28-69ヶ月)、原発部位は中咽頭4例、下咽頭4例、口腔底1例であった。病理学的転移リンパ節個数で生存症例数をみると、1個(節外浸潤あり)1/1、3個1/2、6個1/1、8個0/1、9個1/2、13個0/1、24個0/1であった。複数転移例で集計すると3/8(38%)の生存率である。化学療法の内容は、THP+UFT(THP 15mg/m²/2週間+UFT 300mg/日、外来にて1年間行う方法を3例に施行し2例の生存を得た)およびネダプラチン+5FU(3ヶ月毎の定期入院治療4回を目標として6例で治療を開始したが、4コース完遂した症例は2例のみで、1例は2コース、3例は1コースで中止となった)であった。

4) 放射線単独治療10例の平均観察期間は46ヶ月(35-59ヶ月)、原発部位は中咽頭4例、喉頭2例、舌および口腔2例、下咽頭・頸部食道2例であった。病理学的転移リンパ節個数で生存症例数をみると、1個(断端近接1、節外浸潤1)1/2、3個1/1、4個0/2、5個0/1、6個0/1、9個0/1、13個0/1、14

個0/1であった。全例でも2/10(20%)の生存率であるが、複数転移例で集計すると1/8であった。照射設定範囲は症例により異なる部分はあるが、全例に60-70Gyの根治線量を用いていた。

- 5) 化学放射線治療5例の平均観察期間は46ヶ月(45-48ヶ月)、原発部位は下咽頭・頸部食道4例、中咽頭1例であった。このうち頸部食道がん1例を除く4例は病理学的に咽頭後リンパ節転移を認めた症例であった。病理学的転移リンパ節転移個数で生存症例数をみると、5個1/1、7個0/1、8個1/2、13個1/1(縦隔肺転移担がん生存)であった。現時点での生存率は3/5(60%)である。併用化学療法はDocetaxel 10mg/m²/週であり、対象症例における完遂率は100%であった。

D. 考察

本研究対象症例の観察期間は最長69ヶ月、最短28ヶ月(平均56ヶ月)であり長期観察例ではない。これまでの研究で、複数頸部リンパ節転移症例は頸部郭清術単独による頸部制御率が不良であることが明らかとなった。また術後補助療法において経口補助化学療法(主としてUFT内服)が完遂率も良好で有効である可能性が示唆されることを報告した。

内服化学療法剤としてTS-1は副作用の点から完遂率に懸念があったが、今回の対象症例においては大きな問題にはならなかった。対象の12例で維持化学療法としての効果を評価することは困難ではあるが、3年以上の観察期間で6個以上の転移リンパ節陽性例5例中3例の無再発生存を得ていることは十分に期待できる経過である。

一方、頭頸部扁平上皮がんに対する標準的レジメンとされるCDDP/5FU療法による術後維持療法は完遂率が不良であり、予後の改善を期待できる結果ではなかった。予後不良症例に対してより根治的要素の強い維持療法を取り入れた治療方針を確立することは重要である。しかし放射線単独治療は多発転移症例の予後を向上するとはいえない結果であった。

化学放射線治療の標準的レジメンはやはりCDDP/5FU療法同時併用放射線治療である。当科において術後療法としてWeekly Docetaxel療法を選択した理由は、自他覚的副作用が少なく放射線治療期間の短縮が可能と考えたためである。対象症例の予後不良因子を考慮すると、進行がんの生存期間延長が図られる可能性があるものと考えられる。

E. 結論

複数リンパ節転移あるいは節外浸潤は最も大きな予後不良因子である。頸部郭清術後治療の適応としては、この他に原発巣における断端近接、脈管侵襲、傍神経浸潤などが挙げられるであろう。頸部郭清術施行例ではこれらの組織学的予後因子を明確に把握することができると、予後不良因子を有する患者に対しては、術後の全身状態を十分に考慮しつつ化学放射線治療あるいは内服維持化学療法を選択することがよいと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 齊川雅久, 吉積隆他. 頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究. 頭頸部癌 2006;32(1):72-80.

2. 学会発表

なし

分担研究報告書

転移リンパ節周囲の微細転移について

分担研究者 西 瀧 渡 埼玉県立がんセンター 頭頸部外科部長

研究要旨

下咽頭がんN2b症例における頸部リンパ節転移の微細構造を明らかにし、頸部郭清術後の追加治療の必要性を形態学面から追求した。その結果、長径30mmを超えるリンパ節転移を有するN2b症例では、術前画像診断や術後に行われる通常の病理組織学的検査だけでは渉猟し得ない微細リンパ節転移が多数存在することが示唆された。N2b症例の根治性を高めるためには、頸部郭清術に放射線治療および化学療法を加味した三者併用療法を検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

下咽頭がんは、頭頸部がんの中では予後の悪いがんである。その一番の理由として、頸部リンパ節転移の制御が難しいことが挙げられる。本研究は、その理由を形態学面から追求するものである。

頸部リンパ節転移の評価方法には、1)触診およびCT・MRI・超音波検査等の術前画像診断、2)手術材料からリンパ節転移の個数(pN個数)や血管・神経等への浸潤状態を調べる方法、等がある。1)の限界は、腫瘍が一定以上の大きさにならなければ評価できないことであり、2)の限界は、検体提出方法や作製する切片の枚数によりバイアスがかかることである。

本研究の目的は、これらの評価方法では見落としてしまう微細転移を探索することにより、下咽頭がんの悪性度を再評価するとともに、通常の評価方法で得られる下咽頭がん頸部リンパ節転移に関する情報と、本研究で得られた微細リンパ節転移に関する情報との相関関係を明らかにすることにより、頸部郭清術後の追加治療の必要性に対する形態学的根拠を示すことである。

B. 研究方法

昨年度までに検討した症例を含め、計8例の未治療下咽頭がんN2b症例を対象とした。術前評価では、6例に連鎖状に発生したリンパ節転移を認め、残りの2例ではJ1領域およびJ3領域に各1個リンパ節転移を認めた。8例に対して根治的頸部郭清術を施行し、摘出検体を一塊のままホルマリン固定および透徹処理し、内頸静脈と直行する方向に5ミクロンの連続切片を作製して、検鏡にて微細リンパ節転移について調べた。

1例あたり300枚から500枚のプレパラートを作製した。

検鏡で主に調べた点は以下の点である。(1)転移リンパ節の長径と微細リンパ節転移発生状況との関係、(2)転移リンパ節の存在状況(孤立性、連鎖状、等)と微細転移リンパ節の発生状況との関係、等である。

(倫理面への配慮)

研究に使用した検体は手術材料であるため、本研究により病理組織検査結果の報告や追加治療の開始が遅れないよう最大限配慮した。

C. 研究結果

1. 転移リンパ節の長径が30mmを超えると、全例で微細リンパ節転移が認められた。その部位は被膜近傍(2mm以内)である。単独で存在する長径が20mm以下のリンパ節転移では微細リンパ節転移は認められなかった。長径が20~30mmの範囲のリンパ節転移6個のうち、2個で被膜近傍(2mm以内)に微細リンパ節転移が認められた。
2. リンパ節転移が連鎖状に発生したN2b症例では、1例で被膜近傍の微細転移とは別に、被膜より10mm以上離れた部位に、200ミクロンの微細なリンパ節転移が認められた。
3. pN個数6個以上の4症例では、転移リンパ節間の脂肪織内にはがん細胞の播種や長径2mm程度の画像上では同定できない小さいリンパ節転移を認めた。
4. 長径が50mmを超えたリンパ節転移4個では被膜外浸潤を認め、接触する胸鎖乳突筋内にはがん細胞の播種を認めた。ただし転移リンパ節より4mmを超える部位にはがん細胞の播種は認められなかった。

D. 考察

下咽頭がんN2b症例で連鎖状にリンパ節転移を認める場合、その頸部リンパ節転移の制御が難しい理由としてまず第一に挙げられることは、多数のリンパ節転移が存在することである。術後通常行われるリンパ節掘り出し後の病理検査では、リンパ節周囲の脂肪織などを捨ててしまうため、提出したリンパ節だけを評価しているにすぎず、検出時点でバイアスがかかっている。連続切片で子細に検討すると、実際に多く存在する転移は触診等では同定できない数百ミクロン以下の微細リンパ節転移である。これらの微細転移を考慮すると、病理レポートでpN個数が数個以下の場合でも、実際の転移リンパ節個数は10個以上、場合によっては30個あるいは40個以上という場合も少なくない。

このような事実を鑑みると、根治的頸部郭清術を施行しても深頸筋膜や筋層内に触診等では識別できない微細リンパ節転移を取り残してしまう可能性は充分にあり、その結果として局所再発が多くなるものと推察される。

下咽頭がんN2b症例においては、根治的頸部郭清術を施行したからといって根治性が得られたと判断すべきではない。N2b症例に対しては、頸部郭清術を中心とし、それに放射線治療および化学療法を加味した治療法を組み入れるべきと思われる。

E. 結論

下咽頭がんN2b症例の微細リンパ節転移を調べた結果、連鎖状にリンパ節転移を認める症例では、微細転移を含めるとpN個数は最低でも10個以上となり、時に数十個に及ぶことが判明した。それ故、N2b症例の根治性を高めるためには、頸部郭清術に放射線治療および化学療法を加味した三者併用療法を検討する必要があると判断された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 齊川雅久, 西寫渡他. 頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究. 頭頸部癌 2006;32(1):72-80.

2. 学会発表

- ① 鈴木政美, 西寫渡他. 洗浄細胞診を用いた頸部郭清術における分割郭清の安全性の検討. 第30回日本頭頸部癌学会 2006年6月 大阪.

分担研究報告書

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

分担研究者 川端 一嘉 癌研究会有明病院 頭頸科部長

研究要旨

全国の大学およびがん専門病院にアンケート調査を実施し、頸部リンパ節転移の画像診断の現状を把握するとともに、問題点を明らかにした。頸部リンパ節転移に対する標準的な画像診断基準案を作成した。

A. 研究目的

頸部リンパ節転移に対する標準的手術法を確立するためには、転移診断の標準化が前提条件になる。頸部リンパ節転移の診断には一般に触診と画像診断が用いられるが、近年診断の中心は触診から画像診断に移ってきている。転移の画像診断については、あらゆる検査法について一般的な基準が示されてはいるが、実際には施設毎、あるいは同一施設内でも検者毎に基準の異なることが多い。診断の均質化のためには、各施設の設備の現状をふまえた画像診断基準の統一化が必要である。本研究の目的はわが国における転移診断の実態を把握すること、およびそれに基づいて実際的な画像診断基準案を作成することである。

B. 研究方法

本邦における頸部リンパ節転移の画像診断の実態を明らかにするため、全国の大学医学部耳鼻咽喉科およびがん専門施設、計112施設を対象としてアンケート調査を実施した。調査票の解析により、転移診断に必要で標準的となりうる画像診断基準を検討した。

（倫理面への配慮）

本年度実施したのは施設の実態調査であり、施設名の公開はおこなわず、また個人情報を取り扱うものではないため、倫理面での問題はないと考える。

C. 研究結果

頸部リンパ節転移診断に関するアンケート調査を112施設に行い、96施設（86%）より回答を得ることができた。その結果は以下のとおりであった。

1. 頸部郭清術の頻度

図1に示すように、週2例以上（年間100例以上）の頸部郭清術を行う施設は22%であり、58%は週1例未満の施行頻度であった。

2. 診断のために必ず用いる診断方法
CT検査 89%、触診 87%、超音波検査 51%、MRI検査 25%、穿刺細胞診（FNA）22%、PET 6%という結果であり、その他としてガリウムシンチ、生検が各1施設に見られた。

CT検査が第一選択であり、約9割の施設で診断に必ず用いられていることが確認された。

3. 自施設で可能な検査

図2に示すように、CT検査、MRI検査、超音波検査、細胞診は、ほぼすべての施設において可能な検査となっており、PET検査が37%の施設で、センチネルリンパ節生検が2%の施設で行われていた。

4. 検査状況

検査の実施状況としては、CT検査、超音波検査、細胞診はどの施設においても容易に実施可能であったが、MRI検査は60%の施設で混雑し実施は容易でない状況であった。

5. 診断結果の優先順位

頸部リンパ節転移を診断する際に、診断結果の優先順位で第1位とされたものは、①FNA、②CT検査、③超音波検査、④触診、⑤PETの順であった（表1）。FNAで陽性と出ればその結果が最優先されるのは当然であるが、転移診断ツールとしてはCT検査および超音波検査が主体とされていることを示す結果であった。

6. 超音波診断の現状

1) 耳鼻科医も超音波検査を行っている施設は、回答のあった93施設中74施設にのぼり、耳鼻科医が超音波検査の習得を望んでいることを示す結果であった。

2) 58施設で外来に超音波検査の設備があり、診察の一環として用いられていた。外来に超音波検査の設備がない施設でも、超音波検査は日常的に用いられることが望ましいと考えられていた。

委員会のメンバー古川より提案されている(表7)。今後の検討課題としたい。

E. 結論

頸部リンパ節転移の画像診断における標準的検査法はCT検査であり、超音波検査をこれに加えて判断することが望ましいと考えられた。CT検査における診断基準に関しては、サイズの基準などに微妙な施設間格差を認めたと、本質的な施設間格差は少ないと思われた。超音波検査についてはどの施設でも均質な検査が行われているとはいいがたく、教育をふくめた今後の改善が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Inoue H, Kawabata K, et al.
Quality of life after neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132(6): 662-666.
- ② 齊川雅久, 川端一嘉他. 頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究. 頭頸部癌 2006;32(1):72-80.
- ③ 木村幸紀, 川端一嘉他. Stage I・II舌扁平上皮癌の頸部リンパ節後発転移: 転移の様相と予後との関係. 頭頸部癌 2006;32(4): 449-454.

2. 学会発表

- ① 別府武, 川端一嘉他. 舌癌頸部リンパ節転移に対する超音波断層診断の有用性と限界. 第17回日本頭頸部外科学会 2007年2月 松江.
- ② 吉本世一, 川端一嘉他. 当科における教育的な頸部郭清術. 第17回日本頭頸部外科学会 2007年2月 松江.
- ③ 木村幸紀, 川端一嘉他. pT1, 2N0舌癌症例に生じた頸部後発転移の様相と予後の関係. 第30回日本頭頸部癌学会 2006年6月 大阪.

図 1

頸部郭清術の年間頻度

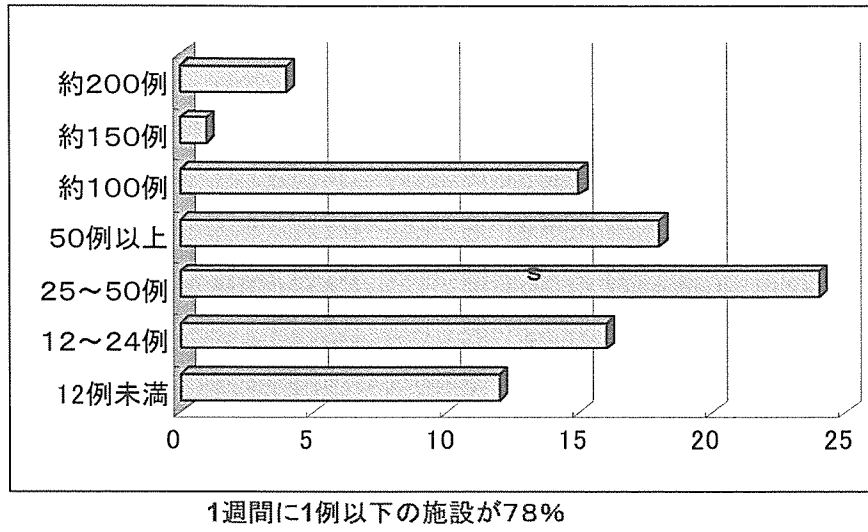


図 2

自施設で可能な検査

