

分担研究報告書

頸部郭清術におけるリンパ節転移周囲の微細構造に関する研究

分担研究者 西 嶋 渡 埼玉県立がんセンター 頭頸部外科部長

研究要旨

下咽頭梨状陥凹に原発した扁平上皮がん症例のうち、術前の諸検査で、患側頸部に1個のリンパ節転移が確認された5症例（N1:1例、N2a:3例、N3:1例）を対象に、術前のN病期と5ミクロンの連続切片による微細 pN 病期との関係を調べた。5症例とも、未治療一次例で、初発治療として頸部郭清術が施行された症例である。方法は、頸部郭清術で得られた検体を透徹処理後5ミクロンの連続切片を作成し、HE染色にて検鏡し、転移リンパ節周囲の微細転移リンパ節の有無について調べた。その結果、N1症例では、pN1症例であったが、N2a症例では、1例でpN2a、2例でpN2b症例となった。N3症例は、pN2b症例であった。pN2b症例となった3症例の病理学的転移リンパ節個数は3個、7個、9個であった。最小のリンパ節転移は長径2mmのリンパ節内に0.2mm程の転移像を認めた。その他、長径数mmのリンパ節内に大きさ1~2mm程度のリンパ節転移も多数認められた。これらの微細転移は、術前に施行される通常の画像診断（超音波、CT、MRI等）や、術後に検体を腑分けして提出する検査では、同定・認識できないリンパ節転移であった。下咽頭がんでは、頸部郭清術野内の再発率が高く、術前の評価でN2a以上のリンパ節転移症例では、N2bと同等の集学的治療の必要性が示唆された。

A. 研究目的

下咽頭がんの微細頸部リンパ節転移像を明らかにし、術前のN病期と病理学的N病期（pN病期、および微細 pN 病期）との整合性を検討し、下咽頭がんにおける集学的治療の必要性を明らかにする。なお、ここで述べる pN 病期とは、術後に頸部郭清術の検体を腑分けして提出するリンパ節病理検査を意味し、微細 pN 病期とは、検体を腑分けせずそのまま5ミクロンの連続切片を作成し、検鏡により得られたリンパ節個数による病期を意味する。

B. 研究方法

未治療、梨状陥凹原発下咽頭がんのうち、術前の諸検査で患側頸部に1個のリンパ節転移が確認された5症例（N1:1例、N2a:3例、N3:1例）を対象とする。頸部郭清術で得られた検体を分解せずそのまま透徹処理し、ホルマリン固定後に、5ミクロンの連続切片を作成しHE染色し、検鏡にて微細なリンパ節転移の有無を調べ、微細 pN 病期を明らかにする。

（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

微細 pN 病期を調べると、N1症例では、pN1症例であった。N2a症例では、1例でpN2a、2例でpN2b症例となった。N3症例は、pN2b症例であった。pN2b症例となった3症例の微細病理学的転移リンパ節個数はそれぞれ3個、7個、9個であった。最小のリンパ節転移は長径2mmのリンパ節内に0.2mm程の転移像を認めた。その他、長径が数mmのリンパ節内に部分的に大きさ1~2mm程度のリンパ節転移が形成される像が多数認められた。これらの微細転移は、術前に施行される通常の画像診断（超音波、CT、MRI等）や、通常の術後リンパ節病理検査では同定・認識できないリンパ節転移であった。

D. 考察

下咽頭がん、術前の諸検査（触診、超音波、CT、PET、MRI等）で1個のリンパ節転移と判断された症例の60%（3/5）で複数個のリンパ節転移が発見されたことは、注目に値する。下咽頭がんにおいて、潜在性に多数の微細リンパ節転移が存在することは pN 病期から経験的に知ら

れているが、今回の微細 pN 病期は通常の pN 病期では全く見落としてしまう、微細な転移の状態を明らかにしたものである。我々の施設の経験では、同じ扁平上皮がんでも、喉頭がんにおける頸部郭清術後の術野内再発率が 6%であるのに対して、下咽頭がんでは 30% (25/84 : 含ルビエール転移) に及ぶが、今回の調査結果はその経験と関係があるものと推察される。これまでの研究では、下咽頭がんの頸部リンパ節転移の制御の難しい原因を、治療成績および pN 病期から追求してきたが、今回、微細 pN 病期の研究を加えることにより、下咽頭がんの頸部リンパ節制御の難しい原因の一部を他覚的所見として明らかにしたものである。

E. 結論

下咽頭がんでは、頸部に複数個のリンパ節転移が認められる場合には IV 期の進行がんに相当する。IV 期進行がんの治療には、手術・放射線化学療法を混じえた集学的治療が必要となる。1 個のリンパ節転移を認める下咽頭がんの N2a 症例は、治療成績の向上のためには N2b と同等以上の症例として対処する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

①西畠渡. 舌癌 T1・early T2 症例の治療.
JOHNS 2007;23(4):615-617.

2. 学会発表

①高橋直人, 西畠渡他. 舌扁平上皮癌 T1-2N0 症例の後発リンパ節転移に関する臨床病理学的検討. 第 31 回日本頭頸部癌学会
2007 年 6 月 横浜.

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

昨年度作成した頭頸部がんの頸部リンパ節転移診断基準案について見直しを行い、その問題点の検討からより現状に即した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が正しく適用されるためには、正確な転移診断が行われている事が前提となる。このためには、この手術が行われるどのような施設においても、均質な転移診断が可能となる診断基準が望まれ、その基準案について昨年度報告を行った。本年度は、昨年度の基準案について見直しを行い、より臨床に即した診断基準案を提示することを目的とした。

B. 研究方法

癌研究会有明病院において、2006年1月から同年9月までに行われた頸部郭清術症例のうち、病理学的転移状況とCT、MRI、エコー検査の対比が可能であった37例を対象とし、CTスキャンによる画像診断を中心に、実際の臨床の場での診断を通して先の画像診断基準案の評価を行った。

（倫理面への配慮）

治療後の調査研究であり、新たに治療・検査を加えるものではない。また院内個人情報管理規則にしたがい個人情報の保護には十分な配慮がなされている。

C. 研究結果

1. 病理学的転移とCT診断の対比

CTによる転移の有無の診断の評価を病理学的に確認し、リンパ節のサイズとの関係を領域ごとに見たものが文末表1、表2、表3である。表1は舌がんを対象としたものであり、表2および表3は下咽頭がんを対象にしたものである。

舌がんでは、オトガイ下・顎下リンパ節(S)、上内頸静脈リンパ節(J1)、中内頸静脈リンパ節(J2)の領域ごとのCT診断による正診率はそれぞれ76%、84%、76%であり、下咽頭がんでは上

内頸静脈リンパ節(J1)、中内頸静脈リンパ節(J2)、下内頸静脈リンパ節(J3)、頸部気管傍リンパ節(pt)で各92%、83%、67%、100%であった。このうちCTスキャン上、転移陽性の判断をされた10mm以上のリンパ節で診断を誤ったもの(false positive)は、舌下咽頭全体の37例の中で1例のみであった。一方摘出標本の病理診断で転移が確認されたリンパ節のうち摘出標本上10mmを超えるリンパ節がCTで陽性と判断されなかったもの(false negative)は舌がんのS、J1、J2で各8%、4%、12%に、下咽頭がんJ1、J2、J3で各8%、17%、25%に見られている。

CTによるN-stage診断と病理学的なN-stageの対比(2002年UICC分類)(文末表3、4)では、舌がんでは、特に転移数の少ない場合に過少評価がやや多くみられた。これは超音波でも同様の傾向であった。

CTスキャンでの実際の診断では、昨年度の基準案(文末表5)に示されたどの基準が用いられているかを見ると、サイズ、節外進展(周囲組織への浸潤像)、focal defectを判断材料として用いることが主体であり(文末表6)、特に10mm以下のリンパ節に対しては頸部気管傍リンパ節や咽頭後リンパ節のように通常では描出されることが少ない部位を除くと、focal defectが転移のメルクマールとなり、精度も高い。ただ多くの場合には、節外浸潤とサイズの大きい事など、1つ以上の条件が重なってみられ判断を容易にしている(文末図1)。

これらのことから考えられた、CT基準案の修正案は文末表7のとおりである

2. 超音波検査の診断基準について

超音波については、耳鼻咽喉科領域で高頻度に用いられている現状があり、個々のリンパ節に対してはCTと異なる面での情報も多い。CTとの併用を前提として用いられると情報も多い。

その診断基準は前回のものを基本と考えると良いと判断され文末表8に示すとおりである。

3. その他の診断手段としてのPET-CT

最近の診断手段としてPET-CTが広く用いられ初めている。その正確な評価はこれからであるが、通常の検査で判然としない場合の病変部の検索には有用な用途があることは間違いない。頸部転移診断については、治療後の残存の有無の判定に有用であった(文末図2)。咽頭後リンパ節などもよく描出され、病変の存在が濃厚であるが不明な場合の部位の推定などにも有効であることが示唆された。

D. 考察

頸部リンパ節転移の標準的手術法を確立するための前提となる転移診断は、

- ①手術を行う際の施設においても普遍的、一般的な検査であること
- ②診断技術の格差を生じにくいこと
- ③客観性・保存性・再現性があること
- ④診断精度が高いこと

が必要とされる。現時点ではCTスキャンがこれに当たるものであることに異論はない。

その診断基準案については昨年報告したが、そのなかでサイズの基準など多くの問題点が残されてきた。CTスキャンによる転移リンパ節の画像所見については、すでに言い尽くされ確立された感があるが、実際には画像診断の限界のためにあいまいな部分が少なくない。

CT診断基準のなかで、局所欠損と節外進展はそれだけで転移と判断してよい所見であり診断基準として決定することには問題がない。最も問題となるのはサイズの基準である。今回の検討では、10mm以上で転移と診断したリンパ節は37例中false positiveが1例と精度の高いものであった。ただ、病理学的に転移が認められたリンパ節のなかでCTでは転移陽性と判断できなかった10mm以上のリンパ節が、4~25%の頻度でみられており、診断基準として仮に10mm以上のサイズを転移とすることに問題がないわけではない。

ただCT上転移陽性とする所見は、重複して見られることが多く、サイズのみで判断されることは少ないのが実情である。われわれの例でも示されたように、あくまでもリンパ節のサイズは転移を疑うスクリーニングの役割が強く、10mm以上の大きさにfocal defectを伴ったり、不規則な造影効果や内部構造の有無、さらには原発病変がどこであるかなどの臨床情報を加味して診断が行われる。前回のアンケートでは、

サイズの基準を10mm以上とするものから15mm以上とするものなど施設によってさまざまであった。先に述べたような診断の実際からみるとこの数mmの差は本質的には診断に差があるものではないと考えられる。ただスクリーニングとしての意味では診断基準案として、たとえば15mmをとるより10mmという基準が、見逃がしを少なくなるという意味で妥当かと考えられる。

その他の基準として融合や非対称はそれだけで転移を疑うには弱い基準であり、積極的な転移診断基準とはならない。参考所見とするのが適切と考えられた。

超音波については、診断の精度を高めるためには非常に有用な手段であることは言うまでもない。診断基準については、現時点では、画像小委員会のメンバー古川より提案された基準案を用いたい。これについては、再現性、スキルの問題などを含めて今後発展させなければならない分野である。

今後の診断法として、PET-CTなどの新しい手段が加わってきている。転移診断の精度を上げるためには非常に有用な場面があると考えられるが、すべてのケースで必要なわけではない。適応を検討して標準的な適応基準を検討することが必要と考えられた。

E. 結論

頸部リンパ節転移に対する画像診断の標準的基準の修正案を提案した。現時点では、普遍的かつ診断の差が生じにくいと考えられるCTスキャンによる基準が妥当と考えられ、その基準案を示した。ただ、診断技術はどんどん進化を続けてゆくため、これらの基準もそれに対応した変化を常に検討していかなければならないと考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ①川端一嘉. Evidenceに基づく下咽頭進行癌の治療戦略 上縦隔郭清の意義. 日食食会報 2007;58(2):126.
- ②Tsukahara K, Kawabata K, et al. Three cases of bilateral chylothorax developing after neck dissection. *Auris Nasus Larynx* 2007;34(4):573-576.
- ③吉本世一, 川端一嘉他. 当科での頸部郭清術における手術手技教育. *頭頸部外科* 2007;17(2):187-192.
- ④杉谷巖, 川端一嘉. 頸部から郭清し得る気管前傍リンパ節の範囲—甲状腺癌取扱い規

約における上縦隔リンパ節の定義の問題点.
内分泌外科 2007;24(3):147-150.

- ⑤木村幸紀, 川端一嘉他. Stage I・II 舌扁平
上皮癌後発転移症例の頸部郭清術後の予
後: 補助療法を要する組織像の検討. 頭
頸部癌 2007;33(4):444-448.

2. 学会発表

- ①Nibu K, Kawabata K, et al. Quality of life
after neck dissection -multicenter
longitudinal study in Japan-. Collegium
Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae
Sacrum Aug. 2007 Seoul, Korea.
- ②丹生健一, 川端一嘉他. アンケートを用い
た頸部郭清術後機能多施設共同研究. 第
31回日本頭頸部癌学会 2007年6月 横浜.
- ③米川博之, 川端一嘉他. 下咽頭癌における
咽頭後リンパ節転移の予測因子. 第 31
回日本頭頸部癌学会 2007年6月 横浜.
- ④福島啓文, 川端一嘉他. 下咽頭癌に対する
根治照射後の salvage 手術の検討. 第 18
回日本頭頸部外科学会総会 2008年1月
京都.

表 1

リンパ節のサイズよりみた病理学的転移とCT診断の関係

舌がん

□ CTによる誤診症例

抽出標本のリンパ節サイズ

		CT上のリンパ節サイズ						
		20mm以上	15~20	10~15	5~10m	5mm未満	なし	total
オトガイ下・ 顎下リンパ 節(S)	20mm以上	1						1
	15~20							0
	10~15			2			2	4
	5~10		1				2	3
	5mm未満							0
	なし				2		15	17
	total	1	1	2	2	0	19	25
								76%
上内頸静脈 リンパ節(J1)	20mm以上	2	3	1	1			7
	15~20			1				1
	10~15		1	1			1	3
	5~10				1		2	3
	5mm未満							0
	なし			1			10	11
	total	2	4	4	2	0	13	25
								84%
中内頸静脈 リンパ節(J2)	20mm以上			1			1	2
	15~20		1					1
	10~15				1		2	3
	5~10				1		2	3
	5mm未満							0
	なし			1	1		15	16
	total	0	1	1	3	0	20	25
								76%

表 2

リンパ節のサイズよりみた病理学的転移とCT診断の関係

下咽頭がん

□ CTによる誤診症例

抽出標本のリンパ節サイズ

		CT上のリンパ節サイズ						
		20mm以上	15~20	10~15	5~10m	5mm未満	なし	total
上内頸静脈 リンパ節(J1)	20mm以上	2	1	1				4
	15~20		2	2			1	5
	10~15							0
	5~10							0
	5mm未満							0
	なし						3	3
	total	2	3	3	0	0	4	12
								92%
中内頸静脈 リンパ節(J2)	20mm以上	1	1	1				3
	15~20		2	2			1	5
	10~15			1			1	2
	5~10							0
	5mm未満							0
	なし						2	2
	total	1	3	4	0	0	4	12
								83%
下内頸静脈 リンパ節(J3)	20mm以上		1					1
	15~20							0
	10~15						3	3
	5~10							0
	5mm未満						1	1
	なし						7	7
	total	0	1	0	0	0	11	12
								67%

表 3

リンパ節のサイズよりみた病理学的転移とCT診断の関係

		20mm以上	15~20	10~15	5~10	5mm未満	なし	total	
下咽頭がん 頸部気管傍 リンパ節(pt)	20mm以上							0	
	15~20							0	
	10~15				1			1	
	5~10				1			1	
	5mm未満							0	
	なし							10	
total		0	0	0	2	0	10	12	正診率 100%

下咽頭がん画像診断と病理学的転移診断

		CT画像診断							
		N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	total	
病理学的 転移状態	N0	1						1	
	N1		1					1	
	N2a							0	
	N2b		1		4	1		6	
	N2c					2		2	
	N3						2	2	
total		1	2	0	4	3	2	12	一致率 83%

□ CTによるN-stageと病理学的なN-stageが一致しないもの

表 4

舌がん症例画像診断と病理学的転移

		CT画像診断						超音波診断							
		0	1	2a	2b	2c	3	total	0	1	2a	2b	2c	3	total
病理学的 転移	0	9						9	8			1			9
	1	2	2					4	2	1		1			4
	2a							0							0
	2b	1	1		5	1		8	2	1		5			8
	2c					4		4				1	3		4
	3							0							0
total		12	3	0	5	5	25		12	2	0	8	3	25	

□ CTによるN-stageと病理学的なN-stageが一致しないもの

N-stageの一致率はCT 80% 超音波 68%

表 5

画像診断基準(CT) 昨年度案

1. サイズ

最大径(横断像)

上内深頸リンパ節・顎下リンパ節は15mm以上で陽性
 その他は 10mm以上で陽性

最小径(横断像)

上内深頸リンパ節は11mm以上で陽性、
 その他の部位は10mm以上で陽性
 咽頭後リンパ節 8mm以上で陽性

2. 局所欠損 focal defect (=中心壊死central necrosis)

3. 節外進展 境界不明瞭

4. 融合 原発部位リンパ流出経路に位置する3個以上のリンパ節融合は転移の可能性が高い

5. 非対称 対側同レベルと比較して最大径が2倍以上あれば転移の可能性が高い

表 6

CTによる転移診断に用いられた実際の基準

診断基準	リンパ節のサイズ					total
	20mm以上	15~20	10~15	5~10	5mm未満	
サイズ		1	1			2
focal defect				5 (2)		5 (2)
サイズ + focal defect	2	5	2			9
サイズ + 節外進展	1					1
サイズ + 構造不正			2			2
構造不正			2 (2)			2 (2)
total	3	6	7 (2)	5 (2)	0	21 (4)

()は病理学的に転移を認めなかった症例

表 7

画像診断基準修正案(CT)

1. サイズ 横断像での径が10mm以上
2. 局所欠損 focal defect (=中心壊死central necrosis)のみられるもの
3. 節外進展 周囲組織との境界不明瞭

ただし、

1. では原発巣の部位、リンパ節の領域、付随所見を加味した判断を必要とする
2. , 3. は、この所見単独で転移陽性と判断する

融合(原発部位リンパ流出経路に位置する3個以上のリンパ節融合)

非対称(対側同レベルと比較して最大径が2倍以上ある場合)

不規則なリンパ節の内部構造

などの所見は転移の可能性のある参考所見とする

表 8

超音波検査による頸部リンパ節転移診断基準案(頭頸部扁平上皮がん)

Bモード	リンパ節の厚み 6mm以上	原則として転移陽性	転移陽性
		リンパ節門が偏り無く確認できるもの	転移陰性
	リンパ節の厚み 6mm未満	原則として転移陰性	転移陰性
		リンパ節が球形に近く、リンパ節門が確認できないか、または偏在しているもの	転移陽性
パワードプラ法	リンパ節の厚み 6mm以上	原則として転移陽性	転移陽性
		リンパ節門からリンパ節全体に均等に血流が分布するもの	転移陰性
	リンパ節の厚み 6mm未満	原則として転移陰性	転移陰性
		リンパ節が球形に近く、リンパ節門からリンパ節全体への血流分布に欠損部位や血流の乱れが認められるもの リンパ節門以外からの血流がリンパ節内に流入するもの	転移陽性

図1 Focal defect、節外進展

Focal defect はサイズに関係なく有用な基準であり、小さな転移診断の多くに用いられる。
節外進展はCT画像で定義する場合、周囲組織との境界不明瞭であることとなる。
多くの場合2つ以上の基準が同時に見られることが少なくない。

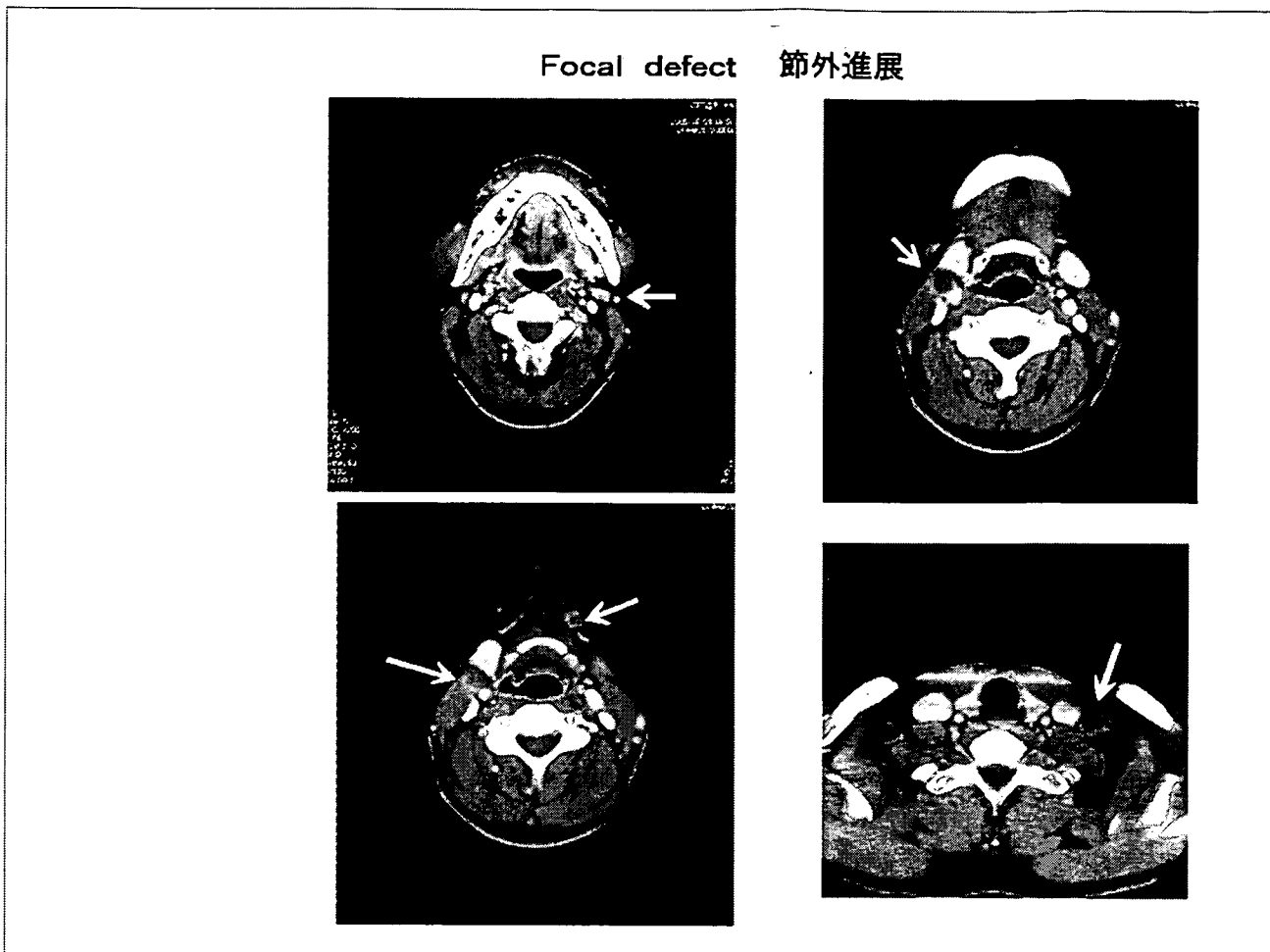
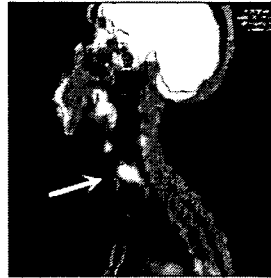


図 2 PET-CT の効用

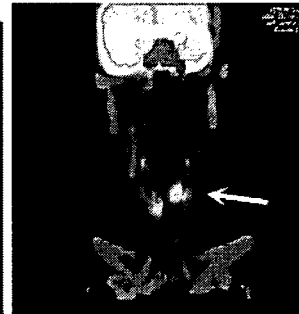
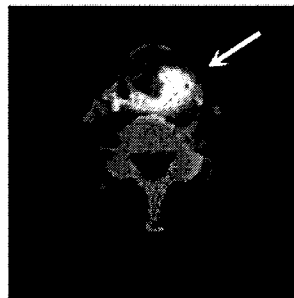
PET-CT

化学療法後の頸部転移残存の確認



原発巣腫瘍残存疑い
リンパ節集積なし

頸部は陰性



咽頭後リンパ節



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

本研究では頸部郭清術後のハイリスク症例に対する放射線治療とシスプラチン(CDDP)の併用療法の最大耐用量(MTD)と推奨用量(RD)について検討した。

CDDP 20mg/m²の用量より増量し、30mg/m²まで完遂する事ができた。症例数を増やし、計13例目で初めて用量制限毒性(DLT)出現となったが3-3法によりCDDPのRDは30mg/m²と決定された。

この結果より、われわれはCDDP 30mg/m²の用量で臨床第Ⅱ相試験を行い、その安全性および効果を確認した。

A. 研究目的

頭頸部扁平上皮がんの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¹⁾、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²⁾。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、術後放射線治療を施行してきた。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る。頭頸部がんの再発ハイリスク例は、原発腫瘍と同じ領域に再発することが多く、これらの症例の術後にシスプラチン(CDDP)投与と放射線治療を同時併用すると、局所と領域の再発抑制率が向上するという仮説を立てた。今回われわれは放射線治療とCDDPの併用第1・2相試験を実施し、CDDPの最大耐用量(maximum tolerated dose, MTD)と推奨用量(recommended dose, RD)の決定、そして推奨用量における投与での安全性、耐用性、効果を検証したので報告する。

B. 研究方法

1. 症例選択基準および除外規定

症例は原則として以下の条件を満たすものを選択した。

選択基準として、

- 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認されている症例
- 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
- ⑦Performance status(PS)が0~2である症例
- ⑧CDDP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/mm³

血小板数：100,000/mm³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とした。

除外対象症例として、

- ①放射線治療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）医師が不適当と判断した場合
- とした。

2. 試験方法

1) 試験薬剤

本試験にはシスプラチン(CDDP)を用いた。

2) 投与スケジュールおよび投与量の設定

術後6週間以内に治療を開始とした³⁾。治療開始第1、8、15、22、29日目にCDDP 20 mg/m²(レベルⅠ)、25 mg/m²(レベルⅡ)または30 mg/m²(レベルⅢ)の用量を2時間で投与し、その後1000-2000mlの補液を行った。消化器症状に対しベンザミド系薬剤と5-HT₃拮抗剤を用いた。白血球減少に対してはG-CSF製剤を使用した。症状によりステロイドの併用も行った。放射線治療はCDDP投与と同時に50Gy/25回(10Gy/週)の頸部照射を開始した。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を照射した。

3) 用量制限毒性(DLT)の基準

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

- ①白血球数：2000/mm³以下
 - ②血小板数：50000/mm³以下
 - ③grade3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 grade1以上の腎機能障害
 - ⑤腎機能障害、粘膜障害以外の grade3以上の非血液毒性
 - ⑥Performance status(PS)が3以下
- とした。

以上のDLTが認められた場合はCDDPの投与を中止し、放射線治療はその基準に従い再開した。その他、重篤な副作用がある場合、適宜検討を行うこととした。

4) Dose escalation および MTD と RD の設定基準

Dose escalationは3-3法により行った。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症例に投与した。さらに2週後にDLTが認められなければ次のレベルへ移行した。DLTが1例にでも認められれば、さらに3症例を同じレベルで行った。DLTがそのレベルの症例中1/3以下の場合、用量をレベルⅠからレベルⅢまで増量することとした。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とし、RDはその1レベル下の用量とした。

(倫理面への配慮)

本研究は愛知県がんセンター倫理委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言に則り行われた。

C. 研究結果

現在までの登録症例数はレベルⅠ4例、レベルⅡ3例、レベルⅢ13例の計20例。そのうち第1相試験は14例で、第2相試験は13例。20例の患者背景は男性13例、女性7例、年齢中央値58歳(30~69歳)、原発部位は口腔17例、原発不明2例、下咽頭1例であった。リスク因子陽性率では、多発転移は19例、被膜外浸潤は12例、断端陽性は3例に認めた(文末表1)。

1. 第1相試験

登録症例の内訳を文末表2に示す。

1) レベルⅠ (20mg/m²)

計4例施行し、3例目で治療中に対側転移を認め中断するも、他の3例は完遂できレベルⅡにdose escalationした。

2) レベルⅡ (25mg/m²)

計3例施行し、3例とも完遂できレベルⅢにdose escalationした。

3) レベルⅢ (30mg/m²)

3例施行し3例とも完遂。第1相試験の症例数を増やすため、4例追加し4例とも完遂した。計7例施行し、7症例目でGrade3の発疹、白血球低下を認めDLT出現となった。

以上よりCDDPのRDを30mg/m²と決定し、第2相試験へ移った。

2. 治療経過

登録症例の治療経過を文末表3に示す。

治療開始までの中央値は27日(13~56日)。完遂率85%。観察期間の中央値264日(54~699日)。転帰は、再発8例、うち死亡1例。再発までの期間の中央値117日(23~220日)。再発8例のうち、局所再発は2例(10%)であった。

3. 有害事象(文末表4)

粘膜炎が一番多く8例(32%)に認めた。Grade3の白血球減少とGrade3の皮膚障害を有した症例は同一症例であるが、治療そのものは完遂できた。次のシスプラチン投与までに回復しないGrade1の腎障害1例は、有害事象のため治療の中断を余儀なくされた。また、1例で治療中に対側転移を認めたため治療が中断され、1例で希望により治療が中断された。Grade4の有害事象は認めなかった。

D. 考察

頭頸部がん手術後に断端陽性および、多発リンパ節転移と被膜外浸潤を持つハイリスク症例に対しては、術後に放射線治療を施行してきた。局所制御の失敗の原因は最初の細胞減少の後、放射線抵抗性の腫瘍細胞が加速的に増殖するためであると報告されており⁴⁾、当院放射線治療部において、頭頸部がん根治手術後に放射線治療を受けた患者 93 人中 47 人が再発。内訳は 12 人が照射野内の再発、15 人が照射野辺縁の再発、20 人が照射野外の再発であった。

現在までのハイリスク症例に対しての術後化学放射線治療の報告では、照射単独 66Gy に対し CDDP と 5-FU、併用照射 66Gy で検討され、その結果 5 年局所制御、無病生存率とも化学放射線治療の方が成績良好であった。しかし、粘膜炎等の有害事象の頻度は上昇していると報告されている⁵⁾。

いくつかの放射線同時化学療法ランダム試験では 15% から 20% の局所制御が報告されており、最近のメタ解析では 5 年制御率に 8% の改善が認められているとの報告もあるが、生存率の改善は認められていない。様々な単剤、合剤、スケジュールの研究がされているが、最善のレジメンは定まっていなかったのが現状である⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾。われわれは、照射と 5-FU による粘膜障害の考慮、今後外来患者への使用も踏まえて、CDDP のみの併用が適切と考えた。

Cooper ら¹⁰⁾、Bernier ら¹¹⁾は頭頸部がんを切除したハイリスク患者において、術後に化学療法と放射線治療を併用すると、局所抑制率および無病生存率が有意に改善したと報告している。しかし、この併用療法は、副作用の増加とも関連していた。これらの報告は、CDDP 100mg/m² の 3 週毎投与となっており、3 コースすべて完遂できたのはそれぞれ 61%、49% であった。本研究のレジメンでは、コンプライアンスは 100% であったが、根治的な治療を行った後、CDDP 100mg/m² のような高用量の化学放射線治療を日本人に行うことは難しく、コンプライアンスが低くなると考えられた。

E. 結論

本研究では放射線治療と CDDP の併用において、MTD と RD について検討した。

CDDP 20mg/m² の用量より増量し、30mg/m² まで完遂する事ができた。症例数を増やし、計 13 例目で初めて DLT 出現となったが 3 - 3 法により CDDP の RD は 30mg/m² と決定された。

この結果より、われわれは CDDP 30mg/m² の用量で臨床第 2 相試験を行い、その安全性および

効果を確認した。

引用論文

- 1) Lefèbvre JL, Castelain B, et al. Lymph node invasion in hypopharynx and lateral epiglarynx carcinoma; A prognostic factor. *Head Neck Surg* 1987;10:14-18.
- 2) 長谷川泰久, 藤本保志他. 進行舌癌手術例における再発と予後因子の検討. *頭頸部腫瘍* 2002;28:489-495.
- 3) Vikram B, Strong EW, et al. Failure in the neck following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg* 1984;6:724-729.
- 4) Withers HR, Taylor JM, et al. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 2001;27:131-146.
- 5) 2006 ASCO RCT trial (440pts).
- 6) Bourhis J, Amand C, et al. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:489s.
- 7) Adelstein DJ, Li Y, et al. An intergroup phase3 comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92-98.
- 8) Brizel DM, Albers ME, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338:1798-1804.
- 9) Calais G, Alfonsi M, et al. Randomized trial of radiation therapy for advanced stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2081-2086.
- 10) Cooper JS, Pajak TF, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-1944.
- 11) Bernier J, Dometge C, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-1952.

G. 研究発表

1. 論文発表

- ①Terada A, Hasegawa Y, et al. Intra-operative diagnosis of cancer metastasis in sentinel lymph node of oral cancer patients. Oral Oncol (in press)
- ②鈴木秀典, 長谷川泰久他. 頭頸部扁平上皮癌における FDG-PET、FDG-PET/CT の診断能. 日耳鼻 2007;110(9):629-634.
- ③後藤満雄, 長谷川泰久他. 「口腔癌の診断と治療」後発転移について. 頭頸部癌 2007; 33(3):232-237.

2. 学会発表

- ①長谷川泰久他. 口腔・咽頭癌における化学放射線治療後再発に対する救済手術. 第 18 回日本頭頸部外科学会総会 2008 年 1 月 京都.
- ②鈴木政博, 長谷川泰久他. N2-3 の中下咽頭扁平上皮癌における計画的頸部郭清の有用性についての検討. 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会 2007 年 5 月 金沢.
- ③後藤満雄, 長谷川泰久他. 口腔癌の診断と治療: 後発転移について. 第 31 回日本頭頸部癌学会 2007 年 6 月 横浜.
- ④池田篤彦, 長谷川泰久他. 頭頸部扁平上皮癌再発ハイリスク例に対する術後同時化学照射療法—臨床第 1-2 相試験—. 第 20 回日本口腔・咽頭科学会 2007 年 9 月 名古屋.
- ⑤寺田聡広, 長谷川泰久他. センチネルリンパ節生検患者における再発の検討. 第 18 回日本頭頸部外科学会総会 2008 年 1 月 京都.

表 1 登録症例

No	レベル	原発部位	年齢	性	TNM	多発転移	被膜外	断端陽性	
1-1		I	頸部転移	61	男	pTON2bM0	+	-	-
1-2		I	口腔底	53	女	pT2N2cM0	+	+	-
1-3		I	口腔底	68	男	pTON2bM0	+	+	-
1-4		I	舌	30	男	pTON2bM0	+	+	-
1-5		II	下歯肉	58	女	pT4aN2bM0	+	-	-
1-6		II	舌	65	男	pT1N2bM0	+	+	-
1-7		II	舌	39	女	pT2N2bM0	+	-	-
1-8	2-1	III	頸部転移	56	男	pTON2bM0	+	-	-
1-9	2-2	III	舌	62	男	pT2N2bM0	+	+	-
1-10	2-3	III	舌	55	男	pTON1M0	-	+	-
1-11	2-4	III	舌	41	女	pT2N2bM0	+	-	-
1-12	2-5	III	舌	60	女	pT2N2bM0	+	-	+
1-13	2-6	III	下歯肉	69	女	rpTON2bM0	+	+	-
1-14	2-7	III	舌	65	男	rpTON2cM0	+	+	-
	2-8	III	舌	47	男	rpTON2bM0	+	-	-
	2-9	III	舌	65	男	pT2N2bM0	+	+	-
	2-10	III	下咽頭	68	男	pT3N2cM0	+	+	-
	2-11	III	舌	56	女	pT2N2bM0	+	+	+
	2-12	III	舌	58	男	pT2N2cM0	+	-	-
	2-13	III	舌	58	男	pT1N2bM0	+	+	+

表 2 第 1 相試験の内訳

No.	レベル	原発部位	年齢	性	多発転移	被膜外	開始日	有害事象	経過	照射量
1	I	頸部転移	61	男	+	-	26日	-	完遂	50Gy
2	I	口腔底	53	女	+	+	27日	G2 口内炎	完遂	56Gy
3	I	口腔底	68	男	+	+	56日	G1 口内炎	対側 転移	中断
4	I	舌	30	男	+	+	23日	G2 白血球減少	完遂	56Gy
5	II	下歯肉	58	女	+	-	28日	G2 口内炎	完遂	50Gy
6	II	舌	65	男	+	+	20日	G2 リンパ球減少	完遂	56Gy
7	II	舌	39	女	+	-	21日	-	完遂	50Gy
8	III	頸部転移	56	男	+	-	35日	G1 口内炎	完遂	56Gy
9	III	舌	62	男	+	+	28日	-	完遂	56Gy
10	III	舌	55	男	+	+	28日	G1 口内炎	完遂	56Gy
11	III	舌	41	女	+	-	26日	G2 食欲不振	完遂	50Gy
12	III	舌	60	女	+	-	21日	G1 口内炎	完遂	50Gy
13	III	下歯肉	69	女	+	+	13日	G1 嘔吐 G2 食欲不振	完遂	56Gy
14	III	舌	65	男	+	+	30日	G3 発疹, G3 白血球減少	完遂	56Gy

表3 治療経過

レベル	原発部位	開始日	転帰	経過	CDDP	照射量	観察期間
I	頸部転移	26日	生存中	完遂	5回	50Gy	699日
I	口腔底	27日	生存中	完遂	5回	56Gy	681日
I	口腔底	56日	対側LN	中断	4回	30Gy	657日
I	舌	23日	生存中	完遂	5回	56Gy	543日
II	下歯肉	28日	生存中	完遂	5回	50Gy	444日
II	舌	20日	対側LN	完遂	5回	50Gy	492日
II	舌	21日	対側LN	完遂	5回	50Gy	393日
III	頸部転移	35日	生存中	完遂	5回	56Gy	261日
III	舌	28日	対側LN	完遂	5回	56Gy	297日
III	舌	28日	生存中	完遂	5回	56Gy	255日
III	舌	26日	生存中	完遂	5回	50Gy	267日
III	舌	21日	生存中	完遂	5回	50Gy	282日
III	下歯肉	13日	局所、死亡	完遂	5回	56Gy	129日
III	舌	30日	対側LN	完遂	5回	56Gy	222日
III	舌	36日	皮膚転移	完遂	6回	50Gy	165日
III	舌	22日	生存中	中断	2回	56Gy	135日
III	下咽頭	27日	生存中	完遂	5回	56Gy	99日
III	舌	27日	生存中	完遂	5回	56Gy	54日
III	舌	39日	生存中	中断	3回	30Gy	69日
III	舌	29日	局所	完遂	5回	56Gy	69日

表4 有害事象

Grade	白血球 減少	血小板 減少	貧血	粘膜炎	悪心 嘔吐	肝機能 障害	皮膚 障害	腎障害
1			1	5	1	3	2	1
2	2	1	1	3	2		1	
3	1						1	
4								

分担研究報告書

舌がんに対する機能温存頸部郭清術における安全性の検討

分担研究者 藤井 隆 大阪府立成人病センター 耳鼻咽喉科副部長

研究要旨

若年者も多い舌がん症例では、転移陽性例でもリンパ節転移状況に応じて郭清範囲の縮小や副神経の温存が可能であり、術後 QOL の高い機能温存術式の有用性と適応が示唆された。

A. 研究目的

舌がん症例は若年者も多く、術後機能障害はより大きな問題となる。頸部リンパ節転移状態および機能温存頸部郭清術式とがん細胞播種との関連を検討し、舌がん症例の安全な機能温存郭清術の選択基準が確立できれば、根治性を損なわずに機能温存を目指せる適切な症例と郭清術式の選択の一助になることが期待できる。

B. 研究方法

2001 年 4 月～2006 年 11 月に頸部郭清術を施行した舌扁平上皮がん 97 例を対象に、郭清術直後に行なった術野内洗浄細胞診検査および頸部再発を指標として機能温存術式の安全性を検討した。

（倫理面への配慮）

術野内洗浄細胞診の検体は洗浄液のみであるため、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

頸部郭清術施行例 97 例・125 側のうち、副神経合併切除例は 3 側のみであったが、洗浄細胞診陽性例は副神経合併切除例の 1 側のみであった。pN1 で後頸部への再発は認められなかった。また、郭清術式による頸部再発率の差は認められなかった。

D. 考察

海外では頸部郭清術後に約 60%の症例で術野に剥脱細胞がみられ、これが局所再発に関連するとの報告がある。しかしながら、今回の舌がん症例の結果からは、術野内洗浄細胞診の陽性率は低く、副神経温存のための剥離操作が再発率増大につながらないことが示唆された。

E. 結論

転移陽性例においても、また N1 の場合後頸部を省略した郭清範囲の縮小を行なっても、リンパ節が副神経に密着していない限り、副神経の慎重な剥離温存を行なえば、頸部再発・予後には影響を及ぼさない。

G. 研究発表

1. 論文発表

①吉野邦俊, 藤井隆他. Evidence に基づく下咽頭進行癌の治療戦略 当科における進行下咽頭癌の治療戦略. 日気食会報 2007; 58(2):112-118.

2. 学会発表

①藤井隆他. 舌癌症例に対する頸部郭清術に関する検討—術野内洗浄細胞診の面から—. 第108回日本耳鼻咽喉科学会総会 2007年5月 金沢.

②Nibu K, Fujii T, et al. Quality of life after neck dissection -multicenter longitudinal study in Japan-. Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum Aug. 2007 Seoul, Korea.

③丹生健一, 藤井隆他. アンケートを用いた頸部郭清術後機能多施設共同研究. 第31回日本頭頸部癌学会 2007年6月 横浜.

分担研究報告書

頭頸部がんの頸部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

頭頸部扁平上皮がんに対し、化学・放射線同時併用療法後に頸部郭清術を行った場合、術後の咽喉頭浮腫に留意すれば通常頸部郭清術と同様に安全に施行可能と推測された。

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、その適応症例、手術時期、郭清の範囲など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（CCRT）を前提とした報告は少ない。

本研究では、頭頸部がんに対し導入療法として化学・放射線療法を行った場合の頸部リンパ節に対する治療方針を確立することを目的とする。今回は化学・放射線療法後行った頸部郭清術について術後合併症を中心に言及する。

B. 研究方法

1) 対象

1997年1月から2004年12月までに当科で一次治療した頭頸部扁平上皮がん頸部リンパ節転移症例197例中、化学・放射線治療後頸部郭清術のみを施行した32例を対象とした（CCRT群）。比較対照群は原発不明頸部転移がん13例とした（ND群）。

対象症例（CCRT群）の詳細は、平均年齢62歳、性別は男性29例、女性3例であった。病期別では、Ⅱ期1例、Ⅲ期6例、Ⅳ期25例、T分類別では、T1 12例、T2 16例、T3 4例、T4 0例で、N分類別では、N1 7例、N2a 1例、N2b 18例、N2c 6例、N3 0例であった。原発部位別では、上咽頭1例、中咽頭13例、下咽頭13例、喉頭5例であった。

一方、比較対照群（ND群）の詳細は、平均年齢62歳、性別では男性11例、女性2例でN分類別では、N2a 3例、N2b 5例、N2c 1例、N3 4例であった。

2) 治療方針

CCRT群では、全例に白金剤を使用したCCRTを30～40Gy施行後、治療効果を評価し、原発巣CRと判定されたもので、引き続きCCRT30Gy照射した。CCRTによる急性障害が落ち着いた後頸部郭清術を施行した。

一方ND群では、まず頸部郭清術が施行された後、CCRT70Gy照射した。

放射線治療は、1日1.6Gy週5日間とし、併用化学療法は、CBDCA AUC6相当量24時間持続動注、CDDP80 mg/m²5日間分割点滴静注投与、及びCBDCA AUC5相当量5日間点滴静注投与であった。

これら2つの群について手術術式、出血量、手術時間、合併症を比較検討した。また、CCRT群においては、手術時期について検討した。有意差検定には、 χ^2 検定、t検定を用いた。

（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ールは導入していない。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、特定の個人を特定できるものではない。

C. 研究結果

1) 手術時期

CCRT群においてCCRT終了後頸部郭清術施行までの期間は平均20日で、25例（78%）で3週間以内に頸部郭清術が行われていた。

2) 手術側

CCRT群では32例33側、ND群では13例13側に頸部郭清術が行われていた。

3) 術式

CCRT 群では、郭清範囲は ND(SJP) 4 側、ND(S2JP) 23 側、ND(JP) 6 側で、切除臓器は、なし 5 側、V 1 側、M 2 側、VM 18 側、NM 1 側、VNM 6 側であった。

一方 ND 群では、郭清範囲は全側 ND(SJP) で、切除臓器は VM 6 側、VNM 7 側であった。

4) 平均出血量

CCRT 群片側頸部郭清術施行例 31 例の平均出血量は 204g であった。

一方 ND 群の平均出血量は 355g であり、有意に ND 群の方が多かった ($p < 0.05$)。

5) 平均手術時間

CCRT 群片側頸部郭清術施行例 31 例の平均手術時間は 296 分であった。

一方 ND 群の平均手術時間は 311 分であった。両者に差は認めなかった。

6) 術後合併症

CCRT 群片側頸部郭清術施行例 31 例の術後合併症は、血腫 1 例(3%)、皮膚縫合不全 3 例(9%)、リンパ漏 4 例(13%)、咽喉頭浮腫 7 例(22%)、であった。

一方 ND 群では、皮膚縫合不全 1 例(8%)、リンパ漏 2 例(15%)、咽喉頭浮腫 1 例(8%)であり、咽喉頭浮腫において有意差はないものの CCRT 群の方が高い傾向にあった。

D. 考察

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、化学・放射線治療を前提とした頸部郭清後の合併症の頻度に関する報告は少ない。今回検討した 32 症例は、Planned Neck Dissection と考えられるが、CCRT の発達普及に伴いその再評価の気運も高まりつつある。

平均出血量は、CCRT 群で 204g、ND 群で 355g と有意差を認めたが、これは ND 群の中に N3 症例が 4 例あり、その内 2 例が 650g、900g の出血があったためと思われた。出血量に関しては、転移リンパ節の大きさや占拠部位が影響を与える可能性が高いが、CCRT 自体が影響を与える可能性は低いと思われた。

平均手術時間に関しても CCRT 群、ND 群とも有意差を認めず、CCRT が手術時間に与える影響は少ないと思われた。

合併症に関していえば、有意差はないものの CCRT 群に高い傾向が認められた。特に咽喉頭浮腫の出現が、CCRT 群で 22%、ND 群で 8%と CCRT 群に高い傾向にあった。咽喉頭浮腫を認めた症例は、ステロイド投与のみで回復しており、気管切開や、挿管など侵襲的治療の必要な症例は

なかった。

E. 結論

CCRT 群と ND 群において平均出血量および平均手術時間を比較検討したが、両者に対する化学・放射線治療の影響は少ないと推測された。術後合併症は CCRT 群の方が、ND 群に比べ有意差はないものの多い傾向にあった。特に咽喉頭浮腫の多い傾向が認められた。全例副腎皮質ホルモン剤の投与のみで回復していた。化学・放射線治療後に頸部郭清術を行う場合、術後の咽喉頭浮腫に留意すれば、比較的安全に施行可能と推測された。

G. 研究発表

1. 論文発表

①Tsurumaru D, Tomita K, et al. Efficacy of intra-arterial infusion chemotherapy for head and neck cancers using coaxial catheter technique: initial experience. Cardiovasc Intervent Radiol 2007; 30(2): 207-211.

2. 学会発表

①檜垣雄一郎, 富田吉信他. 下咽頭癌に対する同時併用化学放射線治療時の頸部廓清術の検討. 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会 2007 年 5 月 金沢.

②力丸文秀, 富田吉信他. 当科における化学放射線治療後の頸部郭清術. 第 18 回日本頭頸部外科学会総会 2008 年 1 月 京都.