

20072|00|B

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

頭頸部がんの頸部リンパ節転移に対する標準的手術法の確立に関する研究

平成17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 齊川 雅久

平成20(2008)年 3月

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		
頭頸部がんの頸部リンパ節転移に対する標準的手術法の確立に関する研究 齊川雅久	-----	1
(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(206例、272側)の解析結果	-----	24
(資料2) 頸部郭清術手順指針(案) 第2稿	-----	36
(資料3) 頸部郭清術の手術術式の均一化		
対照群(904例)と第2段階症例(132例)の解析結果	-----	194
(資料4) 舌がんの頸部リンパ節転移に対する治療ガイドライン 修正案	-----	208
(資料5) 下咽頭がんに対する頸部郭清術のガイドライン案	-----	209
(資料6) 喉頭がんに対する頸部郭清術のガイドライン案	-----	214
(資料7) 口腔がんに対する頸部郭清術のガイドライン案	-----	219
(資料8) 頸部郭清術の後遺症に関する実態調査 臨床研究実施要項	-----	223
(資料9) 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	-----	239
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	252

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

頭頸部がんの頸部リンパ節転移に対する標準的手術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

頭頸部がんの頸部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。その開発経緯から機能温存術には多くの術式が存在し、各術式の適応やリンパ節切除範囲、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、術式細部の均一化を図る研究を実施に移し、予定症例数 235 例の登録を完了した。平成 15 年度頸部郭清術施行例 904 例を対照群として、本研究第 2 段階症例群との間で 2 年頸部制御率の比較を行ったが、第 2 段階症例群 80.3%、対照群 78.5%で、平成 19 年度末時点では有意差は認められなかった。調査票解析により、施設差の存在が確実な項目が 13 項目、施設差の存在が疑われる項目が 7 項目認められた。これらの項目について協力施設間で意見調整を行い、頸部郭清術手順指針(案)を作成した。研究の第 1 段階から第 2 段階への移行に伴い施設差の程度が低下した項目が 11 項目あり、本研究が施設差の解消に貢献したことが明らかになった。「凍結保存遺体による標準的頸部郭清術」のビデオを作成した。

2) 舌がんの頸部リンパ節転移に対する治療ガイドライン案の見直しを行い、推奨する郭清範囲を修正した。舌がん、下咽頭がん、および喉頭がんの頸部郭清術に関する文献調査を行い、結果をまとめた。さらに、中咽頭がんに関する文献調査を開始した。術前進展度診断の標準化を目指して、頸部リンパ節転移の画像診断基準案を作成した。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。

3) 本研究班で考案した頸部郭清術後機能評価法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行った。機能評価調査票の解析から、P 領域郭清を省略したり副神経を温存することが術後の Quality of Life (QOL) に寄与すること、多くの術後後遺症が経過とともに改善傾向を示すこと、P 領域郭清を行った症例では術後の積極的なリハビリテーションが有効と考えられること、が明らかになった。この結果に基づいて、手術術式均一化に関する前向き研究に連動して術後機能評価を行い、術式細部と術後機能の関係を調査する新たな多施設共同研究を立案し、実施に移した。

4) 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臨床第 1・2 相試験を実施し、第 1 相試験を完了した。CDDP の推奨用量は 30mg/m² となった。引き続き第 2 相試験を行い、その安全性および効果を確認した。

5) 頸部郭清術講習会を開催し、若手耳鼻咽喉科医を中心とする 175 名の参加を得た。講演および質疑応答を通して本研究班の研究成果を詳しく伝え、参加者にはとても好評であった。

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 病院長

(平成 17 年 4 月 1 日～平成 19 年 3 月 31 日)

吉積 隆

群馬県立がんセンター 外科第三部長

(平成 17 年 4 月 1 日～平成 19 年 3 月 31 日)

西寫 渡

埼玉県立がんセンター 頭頸部外科部長

川端 一嘉

癌研究会有明病院 頭頸科部長

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

(平成 17 年 4 月 1 日～平成 19 年 3 月 31 日)

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

藤井 隆

大阪府立成人病センター

耳鼻咽喉科副部長

富田 吉信

独立行政法人国立病院機構

九州がんセンター 頭頸科医長

浅井 昌大

国立がんセンター中央病院

外来部頭頸科医長

(平成 19 年 4 月 1 日～平成 20 年 3 月 31 日)

松浦 一登

宮城県立がんセンター

耳鼻咽喉科診療科長

(平成 19 年 4 月 1 日～平成 20 年 3 月 31 日)

朝蔭 孝宏

東京大学大学院医学系研究科

耳鼻咽喉科・頭頸部外科講師

(平成 19 年 4 月 1 日～平成 20 年 3 月 31 日)

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および手術適応は厳密に定められており、今日み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。予防的頸部郭清術や両側頸部郭清術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頸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、頸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(機能的頸部郭清術、Radical neck dissection で通常切除する非リンパ組織[内頸静脈・副神経・胸鎖乳突筋]を温存するもの、Bocca E: J Laryngol Otol 1966;80:831-838)や Selective neck dissection(選択的頸部郭清術、頸部リンパ節切除範囲を全頸部ではなく、より縮小するもの、Jesse RH et al: Cancer 1977;39(2 Suppl):868-872)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(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頸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、その頸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い難い状況である。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、頸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) 頸部郭清術の手術術式の均一化（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術式細部の均一化）
 - 2) 頸部郭清術に関する原発部位別、進展度別ガイドラインの作成および修正（各術式の手術適応の統一）
 - 3) 頸部郭清術の術後後遺症に関する調査
 - 4) 頸部郭清術の術後補助療法に関する検討
- により、頸部郭清術の標準化を目指す。これらの研究項目は、いずれも平成14年度～平成16年度厚生労働科学研究費補助金「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」班より引き継いだものである。

B. 研究方法

- 1) 頸部郭清術の手術術式の均一化（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術式細部の均一化）

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、頸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細部に関して均一化を図る。

平成14年度から見学調査に関する研究計画書の作成を開始し、平成15年度に研究計画書を本研究協力施設(20施設)の倫理審査委員会に提出して、審査を受けた。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例とし、研究に第1段階(93例、術式の差異および合理的な手術法の検討に主眼をおく)と第2段階(142例、2年頸部制御率をエ

表1. 頸部郭清術の手術術式の均一化

研究協力施設 (22 施設)

1. 国立がんセンター東病院 頭頸科
2. 宮城県立がんセンター 耳鼻咽喉科
3. 群馬県立がんセンター 頭頸部外科
4. 埼玉県立がんセンター 頭頸部外科
5. 埼玉医科大学 頭頸部腫瘍科
6. 千葉県がんセンター 頭頸科
7. 国立がんセンター中央病院 頭頸科
8. 癌研究会有明病院 頭頸科
9. 東京大学大学院医学系研究科
耳鼻咽喉科・頭頸部外科
10. 東京医科歯科大学 頭頸部外科
11. 杏林大学医学部 耳鼻咽喉科
12. 独立行政法人国立病院機構
東京医療センター 耳鼻咽喉科
13. 神奈川県立がんセンター 頭頸部外科
14. 静岡県立静岡がんセンター 頭頸科
15. 愛知県がんセンター中央病院
頭頸部外科
16. 独立行政法人国立病院機構
京都医療センター 耳鼻咽喉科
17. 大阪府立成人病センター 耳鼻咽喉科
18. 神戸大学大学院医学系研究科
耳鼻咽喉・頭頸部外科
19. 独立行政法人国立病院機構
四国がんセンター 耳鼻咽喉科
20. 高知大学医学部
聴平衡・嚥下機能統御学教室
21. 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
22. 久留米大学医学部
耳鼻咽喉科・頭頸部外科

ンドポイントとする)を設けた。多数の医師がお互いに見学調査を行うことになるので、調査基準を明確にするため、78項目からなる調査票を作成し、これに沿って見学調査を行うことにした。平成16年度までに20施設中19施設の承認が得られ、承認の得られた施設のみを対象として平成16年2月18日より見学調査を開始した。平成16年度末に研究第1段階の症例登録を完了し、研究第2段階に移行した。

平成17年度に埼玉医科大学頭頸部腫瘍科および神奈川県立がんセンター頭頸部外科の2施設が新たに本研究に参加し、協力施設総数は表1に示す22施設となった。平成17年度中に新

規参加2施設を含むすべての施設で倫理審査委員会の承認が得られた。分担研究者丹生が計画する術後後遺症に関する新規の多施設共同研究に連動させるため、調査票項目を1項目追加し、79項目とした。研究第2段階の症例登録を進め、平成17年度末までに181例を登録した。調査票中間解析で判明した施設差の存在が確実な項目、および施設差の存在が疑われる項目について協力施設間で意見調整を行い、その結果を頸部郭清術手順指針(案)にまとめた。さらに米国に研究者を1名派遣し、本研究調査票を用いて米国における頸部郭清術の現況調査を行った。

平成18年度は研究第2段階の見学調査を継続し、予定症例235例の症例登録を完了した。

手術見学実施例206例における頸部郭清術272側を対象として調査票解析を行い、調査票各項目における施設差の有無について調べた。調査票の基本情報および頸部郭清術に関する全体的な調査項目から、各因子間の交絡関係を検討した上で、施設、手術時年齢、原発部位、T分類、N分類、郭清側(患側/健側)、研究段階、およびBMI(Body Mass Index、肥満指数)の8因子を説明変数とした。調査票の「頸部郭清術に関する局所的な調査項目」に属する50項目が術式細部を直接反映する因子であり、これら50項目を従属変数とした。解析方法としてはカテゴリカル分析(χ^2 検定、Fisherの正確検定、Cochran-Mantel-Haenszel検定[CMH検定])を用いた。その理由は最も重要な説明変数である施設の水準数が21と非常に多いためである。Logistic回帰分析による多変量解析なども試みたが、解析対象となる郭清術の総数が272側と説明変数の水準数に見合った数ではないため、結果がやや不安定であった。CMH検定により説明変数における交絡要因の影響を除去しつつ、施設因子と各従属変数との関係を解析した方がより正確な結果が得られると考えた。カテゴリカル分析の結果、説明変数中で従属変数に大きな影響を与えていたものは施設、原発部位、N分類、郭清側(患側/健側)の4因子で、与える影響は原発部位が最も大きく、以下施設、N分類、郭清側(患側/健側)の順であった。そこで施設を説明変数、原発部位、N分類および郭清側(患側/健側)の3因子を交絡要因として、各従属変数との間でCMH検定を行った。これにより5%の有意水準で有意であった従属変数を「施設差の存在が確実な項目」とした。交絡要因を3因子から2ないし1因子に減らすと有意になった従属変数は「施設差の存在が疑われる項目」とした。さらに、同様の調査票解析を研究の第1段階と

第2段階に分けて行った。

平成17年度に実施した米国における頸部郭清術の現況調査について結果をまとめた。凍結保存遺体を用いて頸部郭清術手順指針(案)に沿った標準的頸部郭清術を実施し、その動画および写真を撮影した。

平成18年度に手術見学が完了したため、平成19年度は追跡調査を継続した。予後情報を更新した上で、平成18年度と同様の調査票解析を行い、さらに以下の解析を加えた。

調査票各項目に施設以外のどのような因子が影響を与えているか調べるために、Logistic回帰分析を行った。説明変数および従属変数は、平成18年度に行ったカテゴリカル分析と同一とした。まず各従属変数について、説明変数を8因子のいずれか1つとしてLogistic単変量回帰を行った。有意水準を15%として、各従属変数について有意な因子を含む説明変数を特定した。次に、各従属変数について、単変量回帰で有意となった説明変数のみを用いてLogistic多変量回帰を行った。その際、施設、原発部位、N分類、郭清側(患側/健側)の4因子は説明変数として必ず含めるようにした。この場合も有意水準は15%とした。

頸部制御率に影響を与える「局所的な調査項目」を調べるため、Cox回帰を行った。まず局所的調査項目のいずれか1つを取り込んでCox単変量回帰を行った。その結果、有意水準15%で有意となった15項目を取り込んで、Cox多変量回帰を行った。多変量回帰における有意水準も15%とした。

平成18年度の解析で施設差の存在が確実とされた13項目、および施設差の存在が疑われた7項目について、協力施設間で意見調整を行い、平成17年度に作成した頸部郭清術手順指針(案)に改訂を加えた。

全協力施設(22施設)で平成15年の1年間に行った頸部郭清術904例を対照群として、第2段階症例と対照群の間で2年頸部制御率の比較を行った。本研究は、その実施により参加施設の医師に教育的効果をもたらすため、本研究実施中ないし実施後の症例を対照群にはできない。そのため次善の策として、本研究実施直前の症例を対照群とした。第2段階症例および対照群に共通する46因子を特定した。この46因子には背景因子9因子(施設、手術時年齢、性別、原発部位、病理組織、T分類、N分類、M分類、術前治療の有無)、頸部リンパ節切除範囲24因子(オトガイ下部、顎下部、上内頸静脈部、中内頸静脈部、下内頸静脈部、副神経部、鎖骨上部、

頸部気管傍部、咽頭後部、耳下腺部、浅頸部、上縦隔部、いずれも患側と健側の両方)、非リンパ組織切除の有無 13 因子(内頸静脈、副神経、胸鎖乳突筋、迷走神経、交感神経幹、頸部皮膚、深頸筋、いずれも患側と健側の両方、ただし深頸筋については健側はすべて切除なしのため患側のみ)が含まれる。これらの 46 因子を説明変数、群(第 2 段階症例群 or 対照群)を従属変数として Logistic 多変量回帰を行い、有意水準 15%で変数選択を行った。得られた変数モデルを用いて各症例の propensity score を計算し、propensity score に基づいて第 2 段階症例と対照群との間で 1:2 のマッチングを行った。マッチングには、SAS 用にインターネット上で公開されている Greedy Program を使用した。マッチングされた 279 例(第 2 段階症例 93 例、対照群 186 例)を用いて Kaplan-Meier 法による頸部制御率の計算、および Log-rank 検定、一般化 Wilcoxon 検定による頸部制御曲線間の比較を行った。さらに、頸部制御率に影響を与える因子を調べるために、マッチングされた症例を用いて Cox 多変量回帰を行った。Cox 多変量回帰における説明変数は、他の解析結果を参照して、施設、原発部位、T 分類、N 分類、術前治療の有無、群(第 2 段階症例群 or 対照群)、propensity score の 7 因子とした。有意水準は 15%として、変数選択は行わずにすべての変数をモデルに取り込んだ。

平成 18 年度に撮影した凍結保存遺体による頸部郭清術の動画を利用して、手順指針(案)に沿った標準的頸部郭清術を解説するビデオを作成した。

すべての統計計算には、The SAS System Release 9.1.3 Service Pack 4 for Windows (SAS Institute Japan, Ltd.)を用いた。

本研究項目は主任研究者齊川が中心になって行った。

2) 頸部郭清術に関する原発部位別、進展度別ガイドラインの作成および修正(各術式の手術適応の統一)

原発部位別、進展度別に標準的な頸部郭清範囲を決定する。

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)で行った前向き研究の追跡調査結果に基づいて、平成 14 年度から平成 16 年度にかけて舌がん、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。

これらのガイドライン案を公表可能な形とす

るには、エビデンスの追加および内容の充実が不可欠と考えられたため、平成 17 年度から以下の検討を開始した。

①文献的エビデンスの検索

国内外の論文をもとに文献的エビデンスを追加し、ガイドライン案の妥当性を検証する。

②頸部リンパ節転移の画像診断基準の標準化

頸部リンパ節転移診断に必要な画像診断法を決定し、転移に関する画像診断基準を作成することにより、術前進展度診断を標準化し、原発巣別、進展度別ガイドラインの効果的運用を実現する。

③舌がん T2N0 症例に対する推奨郭清範囲の再検討

舌がんに関するガイドライン案で推奨郭清範囲が不明瞭な T2N0 症例について、早期 T2、進行 T2 の概念を明らかにし、推奨郭清範囲を明確にする。

④特殊リンパ節領域の郭清に関する検討

ガイドライン案で提示した推奨郭清範囲に含まれない特殊リンパ節領域(咽頭後リンパ節および頸部気管傍リンパ節)について、転移発生に関与する因子を特定し、必要であればガイドライン案に記載を加える。

平成 17 年度は舌がんの頸部郭清術に関する国内外 111 編の論文を対象として、エビデンスレベルの評価を含む詳細な文献調査を行い、構造化抄録を作成した。舌がんに関するガイドライン案に修正を加えた。さらに画像診断基準に関する検討を開始した。

平成 18 年度は平成 17 年度に作成した構造化抄録を舌がんの頸部郭清術に関する日常的な Research Questions(RQ)に関連付ける作業を行った。また下咽頭がんおよび喉頭がんについても、同様の文献調査、構造化抄録作成および RQ への関連付けを開始した。

わが国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法を割り出し、診断基準案を作成した。

本研究班協力施設において 1999 年 10 月から 2003 年 9 月までの 4 年間に初回治療を受けた舌がん症例のデータを集積し、検討を行った。T2 症例においては原発病変の厚みに注目し、術前超音波検査で計測した厚みを「臨床的な腫瘍の厚み」、切除標本のプレパラート上で計測した厚みを「病理学的な腫瘍の厚み」と定義して、厚

みに関するデータも併せて集積した。

岸本班協力施設において 1999 年 8 月から 2000 年 11 月までの期間に初回治療を開始した下咽頭がん 129 例を対象として、特殊リンパ節領域に関する検討を行った。

平成 19 年度は下咽頭がんおよび喉頭がんに関する文献調査結果をまとめ、舌がんに関する文献調査結果の見直しを行った。さらに、中咽頭がんに関する文献調査を開始した。

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 例を対象として、平成 18 年度に作成した画像診断基準案の評価を行った。

本研究項目は分担研究者岸本、松浦、中島、川端、朝蔭が中心になって行った。

3) 頸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、頸部郭清術式と術後後遺症の関係を検討する。

頸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 年度に既存の評価法を比較検討した上で、術後機能質問表(15 項目、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頸部郭清術後機能評価法を考案した。

平成 15~16 年度に神戸大学附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科において、本評価法を用いた cross section 法によるパイロットスタディーを行ったところ、郭清範囲や非リンパ組織の取り扱いと各質問項目のスコアとの間に有意な相関関係が認められ、本法が信頼できる評価法であることが確認された(Inoue H, Nibu K, Saikawa M, et al: Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:662-666)。

この結果に基づき、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、大阪府立成人病センター、癌研究会有明病院、および神戸大学附属病院の 4 施設において、本評価法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立案した。方法は longitudinal study とし、術後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、および 12 ヶ月と経時的に機能評価を行うことにした。研究実施期間は 2 年間(症例集積期間 1 年間、機能評価調査票収集期間 1 年間)とした。対象症例では術中頸神経の温存に努め、特に P 領域の郭清を行わない症例 [ND(SJ1-2)および ND(SJ)] では通常頸神経を温存した。また肩関節の拘縮を予防するため、術後積極的に頸部や肩のリハビリテーションを行った。平成 16 年度から症例登

録を開始し、平成 17 年度に症例登録を完了、平成 18 年度に術後 12 ヶ月までの機能評価を完了した。機能評価調査票の解析を行い、郭清範囲の縮小や非リンパ組織の温存が術後機能にどのような影響を与えているかを検討した。

さらに平成 18 年度には、郭清範囲の縮小や非リンパ組織の温存に加え、手術手技の細かな相違や術後照射、リハビリテーションなどが、術後機能や Quality of Life (QOL) に対してどの様に、そしてどの程度関与しているかをより詳細に検討するため、本研究班の全協力施設を対象とする新たな多施設共同研究を立案した。平成 18 年度に研究計画書を全協力施設の倫理審査委員会に提出し、承認の得られた施設を対象として、平成 19 年度に研究を実施に移した。

本研究項目は分担研究者丹生が中心になって行った。

4) 頸部郭清術の術後補助療法に関する検討

進展例に対し広く行われている術後補助療法について標準化を目指す。

過去に実施した術後補助療法について平成 16 年度に検討を行ったが、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判明した。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たため(Cooper JS et al: New Engl J Med 2004;350:1937-1944, Bernier J et al: New Engl J Med 2004;350:1945-1952)、頸部郭清術後の補助療法としても同療法が有効ではないかと考えた。

そこで平成 17 年度に術後化学放射線同時併用療法に関する臨床第 1・2 相試験を立案した。今回の臨床試験は愛知県がんセンター単独で行うことにしたため、研究計画書を愛知県がんセンターの倫理審査委員会に提出し、その承認を得て平成 17 年度末に症例登録を開始した。平成 18~19 年度は、臨床第 1・2 相試験を継続した。

本研究項目は分担研究者長谷川が中心になって行った。

5) 頸部郭清術講習会の開催

平成 14 年度~平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金「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」班から通算すると、本研究班は平成 19 年度で 6 年目を迎えることになり、研究成果が蓄積してきた。これらの研究成果を広く公表すべきであると考え、平成 19 年度に主に耳鼻咽喉科医師を対象とする専門分野研究者研修会の開催を企画した。参加者を増やすため学会との共催を計画したが、日程の関係でうまく行かず、結局本講習会を学

会とは別個に単独開催せざるを得なかった。開催場所も東京1カ所となった。

耳鼻咽喉科領域でこのような講習会開催は珍しいため、参加者確保の目的で、大学病院・市中病院へのポスター配布、雑誌への広告掲載、学会でのパンフレット配布など広報活動を積極的に行った。

(倫理面への配慮)

頸部郭清術の手術術式均一化に関する前向き研究については、本研究協力施設(22施設)の倫理審査委員会で研究計画書の審査を受け、全施設の承認を得て研究を実施した。見学対象となる患者には、担当医が術前に他施設の医師が見学することを説明し、患者から書面による同意を得た。対象症例のプライバシーに十分配慮し、個人が特定されることのないようデータの取扱いに注意している。

対照群として使用した904例については、全協力施設から連結不可能匿名化した既存情報のみを収集したため、倫理上の問題は発生しないと考えている。

動画および写真撮影に使用した凍結保存遺体は、すべて遺体提供者本人ならびにそのご家族から書面による同意を得て、使用を許可されたものである。

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については、プロトコル自体が過去のデータより得られた最も妥当な術式を採用し、それに基づくOne arm studyであったことから、各施設において十分なインフォームド Consentのもとに手術が行われていれば倫理上の問題はないと考えた。さらに、個人情報の守秘の徹底にも十分な配慮を行った。

癌研究会有明病院の症例による頸部リンパ節転移の画像診断基準案の検討に関しては、日常診療の結果得られた既存資料を院内で検討したのみであるため、倫理的問題は発生しないと考えた。

舌がん症例データの集積は、個人情報すべてを除去した形(連結不可能匿名化)で、過去に実施した治療により発生した既存情報のみを複数の施設から集積したものであり、疫学研究に関する倫理指針には抵触しないと判断した。今回超音波検査画像および病理プレパラートを利用して腫瘍の厚みを計測したが、元々一部の症例のカルテにはこれらの厚みが記録されており、今回はそれを対象症例全例で徹底させたに過ぎない。したがって新規情報を集積したとは必ずしも言えず、新たにインフォームド Consentの取得を必要とするような研究内容ではないと

考えた。

神戸大学における術後後遺症に関するパイロットスタディーは、神戸大学大学院医学倫理委員会の承認を得て実施した。

術後後遺症の長期経過観察を行う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、その承認を得て研究を実施した。対象となる患者には担当医が説明を行い、書面による同意を得た。

術式の細部と術後機能の関係を調査する新たな多施設共同研究については、本研究協力施設すべての倫理審査委員会に研究計画書を提出した。すでに、神戸大学、癌研究会有明病院、埼玉医科大学、愛知県がんセンター、国立がんセンター(中央病院と東病院の一括審査)、大阪府立成人病センター、神奈川県立がんセンター、九州がんセンターの9施設で承認が得られている。静岡県立静岡がんセンター、京都医療センター、久留米大学の3施設においては、本研究は手術術式均一化の前向き研究の一部と見なされ、新規倫理審査は不要との結論になった。残りの施設については、現在なお審査中である。

術後化学放射線同時併用療法に関する臨床第1・2相試験については、研究計画書を愛知県がんセンター倫理審査委員会に提出し、その承認を得て実施に移した。対象となる患者からは書面による同意を得ている。

C. 研究結果

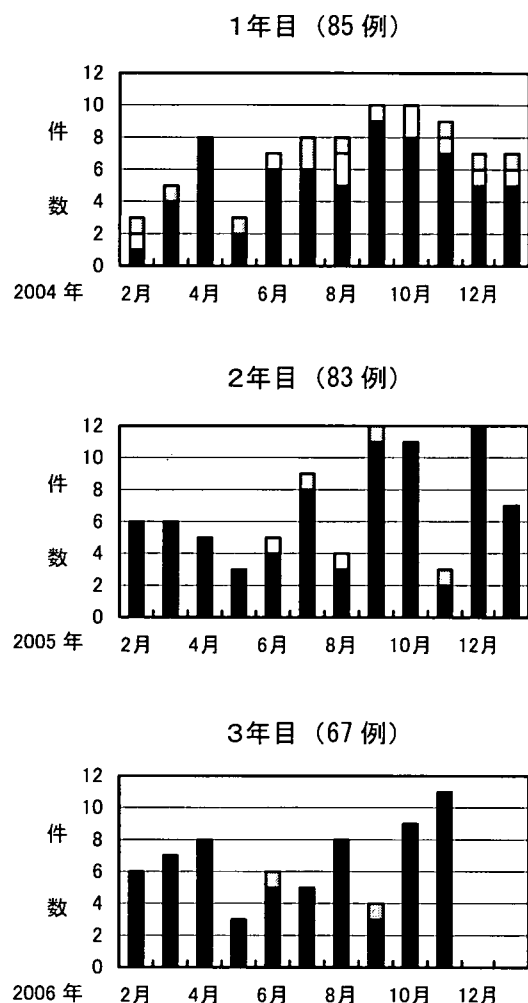
1) 頸部郭清術の手術術式の均一化

見学調査は順調に進み、平成18年11月22日に予定症例数235例の登録を完了した(図1)。症例集積期間は3年間の予定であったが、2年9ヶ月で完了することができた。

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14例あった。見学される側の理由によるものが8例(患者の発熱3例、術中迅速でリンパ節転移がなかったため頸部郭清術施行を中止/術直前のCT検査で肺転移が判明し手術中止/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6例(担当患者容態急変のため見学に行けず3例、他の医師が病気になる出張できず/見学する医師が病気になる出張できず/台風のため飛行機が飛ばず各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

図1. 手術見学月別実績

実施例 (■ 適合例 □ 不適合例 □ 未実施例)



たものは221例であった。

ここで問題になるのは、見学調査を実施しても研究計画書の適格条件に合致しないため、解析に加えることのできなかつた不適合例が12例存在したことである。12例の内訳は、再発例

9例、原発不明頸腫2例、頭頸部以外が原発のがん1例であった。不適合例を見学調査の対象に含まないようにするため、頸部郭清術予定表にチェック欄を設けて、担当医が事前にチェックするよう改善した。

この効果があつてか、見学調査2年目では不適合例が著明に減少し、3年目では全く見られなかった(表2)。見学未実施例も2年目、さらに3年目で著明に減少していた。これは、協力施設が本研究に慣れたために、中止になる可能性が高い手術などをあらかじめ見学調査の対象から省いたためと考えられた。

以上より、手術見学実施例でかつ研究計画書の適格条件に合致した適合例は209例となるが、この中で同一の頸部郭清術を2名の医師が同時に見学するという重複見学を3例に実施したため、適合例の実数は206例となった。重複見学については非常に興味深い傾向が認められるため、後日改めて検討を加える予定である。

適合例209例について地方別にみた見学実績を示す(表3)。協力施設が関東圏に集中していたためどうしても関東圏内での見学が多くなったが、見学調査の50.7%(106例)は異なる地方間で実施された。

重複見学を除く適合例206例について、調査票解析を行った。206例の基本情報を資料1-Aに示す。206例中、片側の頸部郭清術を行ったものが105例、両側の頸部郭清術を行ったものが101例あり、頸部郭清術は307側に行われたが、このうち実際に見学調査を行ったものは272側であった。頸部郭清術272側に関する全体的な調査項目の集計結果を資料1-Bに示す。全頸部郭清術が50側、選択的頸部郭清術が222側であった。さらに、頸部郭清術に関する局所的な調査項目の集計結果を資料1-Cに示す。

206例全例における頸部制御率は、頸部郭清術実施後12ヶ月の時点で79.1%(72.0~84.5%、

表2. 頸部郭清術の手術術式の均一化 不適合例、見学未実施例

	1年目	2年目	3年目	計
適合例	66 (77.6%)	78 (94.0%)	65 (97.0%)	209 (88.9%)
不適合例	10 (11.8)	2 (2.4)	0 (0.0)	12 (5.1)
見学未実施例	9 (10.6)	3 (3.6)	2 (3.0)	14 (6.0)
計	85 (100.0)	83 (100.0)	67 (100.0)	235 (100.0)

表 3. 地方別見学実績 (適合例 209 例のみを対象とする)

		見学者の所属施設						計
		東北	関東	中部	近畿	四国	九州	
見 学 さ れ る 施 設	東北 (1 施設)		3	1	0	0	0	4
	関東 (12 施設)	6	8 9	1 3	1 1	1 0	9	1 3 8
	中部 (2 施設)	1	1 1	0	8	0	3	2 3
	近畿 (3 施設)	2	1 1	5	7	3	2	3 0
	四国 (2 施設)	0	2	0	0	1	0	3
	九州 (2 施設)	0	1	0	3	1	6	1 1
計		9	1 1 7	1 9	2 9	1 5	2 0	2 0 9

括弧内は 95%信頼区間を示す、以下同)、24 ヶ月の時点で 78.0%(70.7~83.7%)であった。研究段階別にみた頸部制御率を資料 1-D に示す。頸部郭清術実施後 12 ヶ月時点における頸部制御率は、第 1 段階で 78.9%(66.9~87.0%)、第 2 段階で 79.0%(69.6~85.8%)、24 ヶ月時点では、第 1 段階で 77.1%(64.8~85.6%)、第 2 段階で 79.0%(69.6~85.8%)であった。平成 19 年度末の時点において、第 1 段階と第 2 段階の頸部制御曲線間に有意差は認められなかった。

説明変数を施設、交絡要因を原発部位、N 分類および患側/健側の 3 因子、「頸部郭清術に関する局所的な調査項目」50 項目を従属変数として Cochran-Mantel-Haenszel 検定 [CMH 検定] を行った結果を資料 1-E に示す。「施設差の存在が確実な項目」(交絡要因 3 因子で有意)が 13 項目、「施設差の存在が疑われる項目」(交絡要因 2 ないし 1 因子で有意)が 7 項目認められた。

同様の解析を研究第 1 段階と第 2 段階に分けて行ったところ(資料 1-F)、第 1 段階と第 2 段階では施設差の認められる項目に相違のあることが判明した。施設差を「施設差は存在しない」、「施設差の存在が疑われる」、「施設差の存在が確実」の 3 段階に分類し、この順に施設差の程度が高くなると定義すると、第 1 段階から第 2 段階への移行に伴い施設差の程度が低下した項目が 11 項目、逆に施設差の程度が上昇した項目が 6 項目認められた。

Logistic 回帰分析の結果を資料 1-G に示す。従属変数の違い、および単変量回帰か多変量回帰かにより結果は異なるが、全体的な傾向とし

て、施設以外に原発部位、N 分類、および郭清側(患側/健側)が各項目値(術式細部)に大きな影響を与えていることがわかる。

Cox 単変量回帰により有意水準 15%で有意となった局所的調査項目は、皮切の形、皮弁剥離の層、上内頸静脈部上縁、胸鎖乳突筋、肩甲骨筋、深頸筋、後頭動脈、内頸静脈、内頸静脈鞘、総顔面静脈、外頸静脈、副神経、副神経と頸神経の交通枝、舌下神経、胸管または右リンパ本幹の 15 項目であった。これら 15 項目を取り込んで Cox 多変量回帰を行ったところ、上内頸静脈部上縁および後頭動脈の 2 項目のみが、有意水準 15%で有意となった。

施設差の存在が確実な項目、および施設差の存在が疑われる項目について協力施設間で意見調整を行い、その結果に基づいて平成 17 年度に頸部郭清術手順指針(案)初稿を作成した。平成 19 年度に、新たな解析結果に基づいて再び意見調整を行い、手順指針(案)を改訂した。改訂版(第 2 稿)を資料 2 に示す。各調査票項目について詳細を希望する声が多かったため、上記に示した調査票解析(生存分析、カテゴリカル分析、Logistic 回帰分析、Cox 回帰)の結果をすべて含めた。さらに各調査票項目について原発部位別、N 分類別、郭清側(患側/健側)別、研究段階別に検討した結果も含めた。「施設差が存在しないと考えられる」項目は初稿に掲載していなかったが、これらの項目の中にも頸部郭清術を実施する上で重要な項目が多数含まれている。そのため、改訂版には「施設差が存在しないと考えられる」項目も含めた。

第2段階症例と対照群の間で2年頸部制御率の比較を行った。対照群904例の集計結果を資料3-Aに示す。第2段階症例は、全症例142例から見学未実施5例、不適合例2例、および重複見学実施による重複登録3例を除く、132例を対象とした。第2段階症例群132例の集計結果を資料3-Bに示す。

第2段階症例群および対照群の両群に共通する46因子を説明変数としてLogistic多変量回帰を行い、有意水準15%で変数選択を行ったところ、患側耳下腺部、健側オトガイ下部、および健側頸部皮膚の3因子が有意な因子として選択され、このモデルを用いて各症例のpropensity scoreを計算した。上記3因子はやや意外なものであったため、説明変数を変更して他のモデルを多数作成してみたが、結果としては上記3因子によるモデルを利用した場合に、マッチング後の群間差が最小となった(資料3-C)。

Propensity scoreに基づいて第2段階症例群と対照群との間で1:2のマッチングを行ったところ、279例(第2段階症例群93例、対照群186例)マッチングされた。マッチングされた症例のみを用いて、頸部制御率の比較を行った(資料3-D)。平成19年度末時点における2年頸部制御率は、第2段階症例群で80.3%(69.2~87.8%)、対照群で78.5%(71.2~84.2%)であり、両者の間に有意差は認められなかった。

マッチングされた症例のみを用いて、さらにCox多変量回帰を行い、頸部制御率に影響を与える因子を調べた。その結果を資料3-Eに示す。有意水準15%で有意な因子を含むものは、施設、原発部位、およびN分類であった。

平成17年度に実施した米国における頸部郭清術の調査では、105日間に4施設5病院において17例の頸部郭清術を見学した。見学病院を以下に列記する。

1. St. Johns Hospital (Springfield, IL)
2. Memorial Medical Center
(Springfield, IL)
3. St. Johns Hospital (Baltimore, MD)
4. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
(New York, NY)
5. The University of Chicago Hospital
(Chicago, IL)

平成17年度調査票中間解析で施設差の認められた14項目について、米国での実態を示すと以下の通りであった。

A. 施設差の存在が確実な項目(10項目)

1. 下内頸静脈部下縁

静脈角より距離ある部分で切除

2. 胸鎖乳突筋

できるだけ温存

3. 胸鎖乳突筋膜

裏面のみ切除

4. 肩甲舌骨筋

症例ごとに差異あり

(必要により切断)

5. 外頸静脈

できるだけ温存

6. 副神経胸鎖乳突筋枝

できるだけ温存

7. 副神経と頸神経の交通枝

できるだけ温存

8. 頸神経

できるだけ温存

9. 大耳介神経

できるだけ温存

10. 耳下腺下極

切除せず

B. 施設差の存在が疑われる項目(4項目)

1. 深部での剥離の層

深頸筋膜の直上

2. 胸管周囲のリンパ節

切除せず

3. 頸神経と深頸筋膜の間のリンパ節

切除せず

4. 顎二腹筋

できるだけ温存

使用する器具や手術操作の細部は施設および術者による差があり、むしろ尊重されている印象であった。

平成18年度に凍結保存人体標本6体を用いて、頸部郭清術手順指針(案)に沿った9種類の頸部郭清術を実施し、その動画および写真撮影を行った。平成19年度にはこの動画を利用して、手順指針(案)に沿った標準的頸部郭清術をわかりやすく解説するビデオを作成した。後述の頸部郭清術講習会で同ビデオを供覧し、同ビデオを納めたDVDを講習会参加者全員に配布した。

2) 頸部郭清術に関する原発部位別、進展度別ガイドラインの作成および修正

①舌がんに関するガイドライン案の見直し

厚生労働省がん研究助成金岸本班の前向き研究で集積した舌がん症例について、平成17年度に再検討を行った。その結果、N1症例およびN2b、N2c、N3症例については、「舌がんの頸部リンパ節に対する治療ガイドライン案」で推奨した郭清範囲を変更する必要があることが判明した。ガイドライン案に修正を加え(資料4)、学会誌

に発表した(朝蔭、岸本、斉川ら: 頭頸部癌 2005;31:536-540)。

②文献的エビデンスの検索

平成 17 年度に、舌がんの頸部郭清術に関する国内外の論文 111 編を対象として、エビデンスレベルの評価を含む詳細な文献調査を行った。

平成 18 年度に、舌がんの頸部郭清術に関して、臨床で頻出する問題点に留意しつつ 10 項目の Research Questions (RQ)を設定し、平成 17 年度に作成した構造化抄録を関連付けて、結果を一応まとめた。下咽頭がんおよび喉頭がんについても、同様の文献調査を開始した。下咽頭がんおよび喉頭がんについて、それぞれ舌がんと同様の RQ を設定し、まず下咽頭がんの頸部郭清術に関する論文 17 編および喉頭がんの頸部郭清術に関する論文 17 編について、構造化抄録を作成した。

平成 19 年度には、下咽頭がんおよび喉頭がんに関する作業結果を、「下咽頭がんに対する頸部郭清術のガイドライン案」(資料 5)、「喉頭がんに対する頸部郭清術のガイドライン案」(資料 6)にまとめた。また平成 18 年度に作成した舌がんに関するまとめを再検討し、その結果を「口腔がんに対する頸部郭清術のガイドライン案」(資料 7)にまとめた。

中咽頭がんに関する文献調査を開始し、まず Cochrane Library の検索を行ったが、放射線療法、化学放射線療法等の治療法を比較する論文は掲載されているものの、頸部郭清術について述べられたものは皆無であった。現在、他のデータベースにおいて再度検索を行っている。

③頸部リンパ節転移の画像診断基準の標準化

平成 17 年度には画像診断基準案作成に関する基本方針を決定した。まず、どの画像診断法が標準的検査法となるかを決めなければならない。頸部郭清術における術前診断としての標準的画像診断法を考えるならば、

1. 手術を行うど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

が条件となる。その上で、診断基準の詳細について検討することにした。

平成 18 年度は、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%)より回答を得た。その結果は以下のとおりであった。

a. 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%、

表 4. 頸部リンパ節転移の画像診断基準 (CT 検査用、修正案)

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

MRI 検査 25%、穿刺細胞診(FNA) 22%、PET 6%。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。

b. 検査状況

CT 検査、超音波検査、細胞診はどの施設でも容易に実施可能だったが、MRI 検査は 60%の施設で混雑し実施が容易でない状況であった。

c. 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、1. FNA、2. CT 検査、3. 超音波検査、4. 触診、5. PET の順であった。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であることを示す結果であった。

d. CT 検査の診断基準

CT 検査による頸部リンパ節転移の診断基準について、本研究班小委員会で基準案を作成し、それを提示して、各施設との相違を調査した。基準案は、リンパ節のサイズ、局所欠損、節外進展、融合、非対称の 5 項目よりなる。その結果、サイズの基準

が異なる施設が 26%認められた。ただサイズの差は微妙であり、基本的には基準案と大きく異なるものではなかった。非対称の基準を用いない施設が 28%みられ、他の基準が 90%以上の施設で同一であったのに比べて格差がみられた。

e. 超音波検査の診断基準

超音波検査についても、小委員会で基準案を示し、各施設での基準との比較をお願いしたが、CT 検査の場合と比べて診断基準にばらつきが多く基準案でまとまるには困難な状況であった。診断基準の優先順位としては、厚み/最大径、厚み、内部エコー像、リンパ門の消失の順であった。

以上より、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。診断基準案については、アンケート調査の際に提示した基準案が妥当と考えられた。

平成 19 年度に、癌研究会有明病院の症例を用いて、CT 検査による転移の有無の診断結果と病理組織学的検査結果を対比させたところ、CT 検査により転移陽性と診断された 10mm 以上のリンパ節で、病理学的検査では転移を認めなかったもの(false positive)は 37 例中 1 例のみであった。一方、病理組織学的検査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

リンパ節であるにもかかわらず CT で転移陰性と判断されたもの(false negative)はリンパ節領域に応じて 4~25%であった。

平成 18 年度に提示した CT 検査に関する診断基準案のうちで、どの基準が実際の転移診断に用いられているかを調べると、サイズ、節外進展、focal defect が主に用いられていた。特に 10mm 以下のリンパ節では、focal defect が診断基準として用いられることが多く、精度も高かった。ただ多くの症例では、節外浸潤とサイズの大きいことなど、1 つ以上の診断基準が重なって認められ、診断を容易にしていた。

以上を考慮して、CT 検査に関する診断基準案を表 4 に示すように修正した。

超音波検査に関しても同様の検討を行い、診断基準案を表 5 に示すように修正した。

④舌がん T2N0 症例に対する推奨郭清範囲の再検討(平成 18 年度)

岸本班における調査と今回の調査を合わせると、舌がん計 795 例のデータが集積された。うち T2 症例は 307 例(39%)であった。T2N0 症例は 238 例で全体の 30%、T2 症例の 78%であった。これら T2N0 症例 238 例について検討した。

年齢は 20-90 歳(平均 58 歳、中央値 60 歳)、性別は男性 139 例、女性 99 例であった。予防的頸部郭清術施行例は 84 例(35%)であった。そのうち病理組織学的リンパ節転移陽性例は 22

表 5. 頸部リンパ節転移の画像診断基準(頭頸部扁平上皮がん)
(超音波検査用、修正案)

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

例(予防的頸部郭清術施行例の 26%)であった。また予防的頸部郭清術非施行例 154 例中、術後後発転移を来した症例は 58 例(予防的頸部郭清術非施行例の 38%)であった。これらを合わせた 80 例を T2N0 症例における潜在転移例と考えると、T2N0 症例全体の 34%を占めた。

腫瘍の厚みが計測された症例は 149 例あった。臨床的な腫瘍の厚みは 1-26mm で、平均 8.3mm、中央値 7mm であった。臨床的な腫瘍の厚みと潜在転移の有無との関係を調べると、腫瘍の厚みが 1-5mm の群では他の群と比較して潜在転移の少ない傾向が見られたものの統計学的有意差は認めなかった。

同様に、病理学的な腫瘍の厚みは 1-30mm で、平均 7.6mm、中央値 7mm であった。病理学的な腫瘍の厚みと潜在転移の有無との関係を調べても、臨床的な腫瘍の厚みと同様に、病理学的な腫瘍の厚みが 1-5mm の群では他の群と比較して潜在転移の少ない傾向が見られたものの、統計学的有意差は認めなかった。

⑤特殊リンパ節領域の郭清に関する検討(平成 18 年度)

対象症例 129 例のうち、治療経過中に咽頭後リンパ節転移を認めた症例は 17 例(13.2%)であった。その内訳は、初回治療時に咽頭後リンパ節郭清を施行し病理組織検査にて転移陽性の症例が 10 例、初回治療後咽頭後リンパ節に再発が出現した症例が 7 例であった。咽頭後リンパ節転移は Stage IVA 以上の症例で 10%以上に認められた。

5 年生存率を比較すると、初回治療時の咽頭後リンパ節郭清で転移陽性であった症例では 30.0%であったが、初回治療後に咽頭後リンパ節再発を認めた症例では 0%であった($p=0.054$)。

Stage IVA 症例 76 例について、初回治療時咽頭後リンパ節郭清施行例と非施行例との 5 年生存率をみると、それぞれ 48.1%、28.6%であった($p=0.16$)。統計学的有意差は存在しないものの、咽頭後リンパ節郭清施行例の方が 5 年生存率の高い傾向が認められた。

治療経過中に頸部気管傍リンパ節転移を認めた症例は 22 例(17.1%)であった。その内訳は、初回治療時に頸部気管傍リンパ節郭清を施行し病理組織検査にて転移陽性の症例が 16 例、初回治療後頸部気管傍リンパ節に再発が出現した症例が 6 例であった。頸部気管傍リンパ節転移は Stage III 以上の症例で 20%以上に認められた。

5 年生存率を比較すると、初回治療時の頸部気管傍リンパ節郭清で転移陽性であった症例では 25.0%だったが、初回治療後に頸部気管傍リ

ンパ節再発を認めた症例では 0%であった($p=0.0013$)。

3) 頸部郭清術の術後後遺症に関する調査

①術後後遺症の長期的経過観察を行う前向き研究

最終的に 224 例が登録された。224 例に対し 291 側の頸部郭清術が行われたが、郭清範囲の内訳は、J1 および J2 領域を含むもの(グループ III)が 61 側、J 領域全体を含むもの(グループ IV)が 117 側であった。J 領域および P 領域を含むものは 113 側であったが、そのうち副神経が温存されたもの(グループ V)が 70 側、副神経が合併切除されたもの(グループ Vx)が 43 側であった。頸部郭清術未施行(グループ N)133 側をコントロールとして機能評価調査票の解析を行ったところ、以下の結果を得た。

- a. 以下の項目において術後の時間経過とともに統計学的に有意な回復傾向が認められた。
 - ・副神経温存例(グループ III, IV, V)において、「頸部の硬さ」と「上肢挙上機能」
 - ・P 領域郭清を省略した症例(グループ III, IV)において、「頸部の締付感」と「頸部の外観」
 - ・郭清範囲を J2 領域までに留めた症例(グループ III)において、「頸部の痛み」と「肩の下がり」
- b. 術後 12 ヶ月時点で各項目のスコアを術式別に比較したところ、以下の項目において有意差を認めた。
 - ・グループ III とグループ IV 間で、「上肢挙上機能」
 - ・グループ IV とグループ V 間で、「頸部の硬さ」、「頸部の締付感」、「肩の下がり」
 - ・グループ V とグループ Vx 間で、「頸部の硬さ」、「肩の下がり」、「上肢挙上機能」
- c. 術後のリハビリテーションが術後機能に及ぼす影響を調べるために、リハビリテーションを積極的に行った今回の調査症例と、リハビリテーションを積極的に行っていなかった神戸大学パイロットスタディーの症例とで、上肢挙上テストのスコアを術式別に検討した。統計学的に有意差は認められなかったが、特に P 領域を郭清したグループ(グループ V, Vx)においてリハビリテーションによる平均スコアの上昇が目立っていた。

中間解析結果を学術雑誌(丹生, 齊川ら: 頭頸部癌 2005;31:391-395)ならびに学会(丹生: 2005)において報告した。また、最終結果を学会(Nibu K, , Saikawa M, et al.: 2007, 丹生,

齊川ら：2007)において報告した。

②術式の細部と術後機能の関係を調査する新たな前向き研究

郭清範囲の縮小や非リンパ組織の温存に加え、手術手技の細かな相違や術後照射、リハビリテーションなどが、術後機能やQOLに対してどの様に、そしてどの程度関与しているかをより詳細に検討するため、本研究班の全協力施設を対象とする新たな多施設共同研究を立案した。対象は頸部郭清術の術式均一化に関する前向き研究で他施設医師による見学調査が行われ、術式に関して詳細な情報が得られている206例とし、術後12ヶ月以上経過した時点で機能評価を行うことにした。パイロットスタディーおよび長期観察研究の結果から、術後機能質問表の15項目のうち、質問8～15については左右の頸部を独立して評価することが難しく、原発部位治療法による影響も大きいことが判明した。そのため、質問1～7までの7項目に絞った術後機能質問表改訂版を作成し、本研究ではこれを用いるようにした。

平成18年度中に研究計画書(資料8参照)を全協力施設の倫理審査委員会に提出した。倫理審査を通過した施設を対象として、平成19年度に研究の実施を開始し、平成20年2月29日までに、82例の術後機能評価表を回収した。

本研究では、機能や症状が安定すると考えられる術後1年以上を経過した時点で術後機能評価を行うこととしている。2007年12月末までに対象症例(206例)全例が術後1年以上を経過しており、本来であれば全例の術後機能評価表が回収されてしかるべきだが、倫理審査が完了していない施設があるため、まだ全例の回収は難しい。さらに、頸部郭清術が必要となる頭頸部がんの1～2年生存率は50～70%と予想されるため、死亡により調査不能になる症例が80例前後見込まれる。追跡不能例および調査拒否例を加えると、今後回収できる術後機能評価表の数は30例程度と見込んでいる。

現在、残りの術後機能評価表の回収を急いで進めている。

4) 頸部郭清術の術後補助療法に関する検討

術後化学放射線同時併用療法に関する臨床第1・2相試験を立案し、研究計画書を作成した(資料9)。同療法の実施に当たっては副作用が頻発する可能性を否定できないため、今回の臨床試験は愛知県がんセンター単独で行い、その結果を踏まえた上で、後日多施設協同研究を改めて計画することにした。対象症例は頭頸部扁平上皮がんに対し手術を施行した症例で、再発に関

してハイリスクと考えられるもの(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)とし、術後6週間以内に放射線(50Gy/25回)およびシスプラチン(CDDP)(20、25、または30mg/m²、第1、8、15、22、29日目)による同時治療を開始する。第1相のエンドポイントはCDDPの最大耐用量および推奨用量、第2相のエンドポイントはCDDP推奨用量における再発率とした。

平成17年度末から症例登録を開始し、平成19年度末までに20例を登録した。その内訳は、レベルI(CDDP 20mg/m²)4例、レベルII(CDDP 25mg/m²)3例、レベルIII(CDDP 30mg/m²)13例である。そのうち第1相試験は14例(レベルI 4例、レベルII 3例、レベルIII 7例)で、第2相試験は13例(レベルIII 13例)である。レベルIII最初の7例は第1相試験、第2相試験に共通と考えた。20例の性別は男性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。

①第1相試験

a. レベルI (CDDP 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。

b. レベルII (CDDP 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。

c. レベルIII (CDDP 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、白血球低下を認め用量制限毒性(DLT)出現となった。

以上よりCDDPの推奨用量を30mg/m²と決定し、第2相試験に移行した。

②治療経過

頸部郭清術施行から化学放射線同時併用療法開始までの中央値は27日(13～56日)、完遂率は85%であった。観察期間の中央値は264日(54～699日)で、8例に再発が認められ、うち1例は死亡した。再発までの期間の中央値は117日(23～220日)。再発8例のうち、局所再発は2例であった。第2相試験における再発率は、平成19年度末時点では38.5%であった。

③有害事象

粘膜炎が一番多く8例(40%)に認めた。

3例で治療を中断した。次回CDDP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を中断し、

1例で患者の希望により治療を中断した。Grade3の白血球減少とGrade3の皮膚障害を示した1例では、治療そのものは完遂できた。

Grade4の有害事象は認めなかった。

5) 頸部郭清術講習会の開催

平成19年12月1日に、国際研究交流会館(東京都中央区築地、国立がんセンター敷地内)において専門分野研究者研修会「頸部郭清術講習会」を開催した。当日は、若手医師を中心とする175名の参加者が日本全国から集まり、大変な盛況であった。講演および活発な質疑応答を通して本研究班の6年間の研究成果を参加者に詳しく伝えることができた。また、前述の「凍結保存遺体による標準的頸部郭清術」のビデオを会場で供覧し、同ビデオを納めたDVDを講習会参加者全員に配布した。

講習会開催後に回収したアンケート調査では、「わかりやすかった」と好意的な回答が大部分を占め、とても好評であった。

D. 考察

1) 頸部郭清術の手術術式の均一化

前向き研究の症例登録は予定より早めに完了し、手術見学自体は終了したが、追跡調査は今後も継続する予定である。追跡期間は2年間であるため、追跡調査の完了は平成20年11月22日以降になるが、外来受診間隔などを考慮すると、平成21年3月頃になるであろうと予想している。それまでの間は、中間解析の追加により頸部制御率を明らかにするとともに、協力施設間の意見調整をさらに進めて頸部郭清術手順指針(案)の内容をより充実させていく予定である。追跡調査の完了後は、最終解析結果をできるだけ早急に取りまとめて、公表する予定である。

研究計画書では本研究における見学未実施例および不適合例を全症例の10%と見込んでいた。しかし登録例における見学未実施例および不適合例の割合をみると、第1段階で20.4%(19/93)、第2段階で4.9%(7/142)、全体では11.1%(26/235)となり、全体では目標の10%をクリアできなかった。第1段階における見学未実施例および不適合例の多さが響いた形だが、対照群と頸部制御率の比較を行う第2段階では10%以内に収まったため、本研究そのものの意義は損なわれていないと考えている。

研究の第1段階から第2段階への移行に伴い、施設差の程度に変化を生じた項目が多数存在したことは興味深い。変化した項目を1つ1つみていくと、そのほとんどにおいて組織をより温存する方向への変化が認められた。施設差の程

度が低下した項目については、調査票中間解析の度に施設差の認められる項目を協力施設に周知してきたため、その効果が現れた可能性が高いと考える。施設差の上昇した項目については、研究の進行とともに一部の施設で温存率を上げていったのが原因と思われ、必ずしも憂慮すべき事態とは断定できないが、協力施設に注意を呼びかけた。

頸部制御率については、propensity scoreにより対象症例の背景因子の違いや術式の細かい差を取り除いて比較を行ったにもかかわらず、平成19年度末の時点では第2段階症例群と対照群とで有意差が認められなかった。前向き研究により協力施設全体における術式細部の差が薄められ、全体的に機能温存が図られるようになったにもかかわらず、それが頸部制御率に反映されないのは、残念としか言いようがない。しかし、最終的にどのような結果になるかは、追跡調査の完了を待たなければならない。

本研究に関する質問で最も多いものは、例えば「下咽頭がんのN2b症例で、原発巣切除も同時に行うとき、胸鎖乳突筋はどのように扱うべきか?」のように、頸部郭清術の細部に関する具体的な質問である。頭頸部がん診療を行う医師にとって、頸部郭清術は非常に重要な術式であり、種々の状況に置ける術式細部一つ一つの処理方法が明らかにされないと、満足できないようだ。その意味で、頸部郭清術手順指針(案)の整備は、多くの医師の希望を叶えるものと言えそうである。当初は、本研究協力施設内における意見統一のために手順指針(案)を利用することを考えていたため、「施設差の存在が確実」な項目、および「施設差の存在が疑われる」項目のみを初稿に含めた。しかし、頸部郭清術を実施する上で重要な項目は施設差の認められない項目にも多数含まれており、多くの医師の希望を考慮すればこれらの項目も手順指針(案)に含めるべきであると考えた。そこで、平成19年度に作成した改訂版では「施設差が存在しないと考えられる」項目も含めた。また多くの医師が原発部位による違い、N分類による違い、郭清側(患側/健側)による違いを知りたがるので、これらに関する細かいデータも改訂版に含めた。今後さらに内容を充実させ、本研究完了時には手順指針(案)を公表したいと考えている。そうすることにより、本手順指針(案)は本研究協力施設間における術式均一化を進めるのみならず、わが国全体における術式均一化に貢献できるはずである。

Logistic回帰分析の結果やマッチングされ

た症例におけるCox多変量回帰の結果をみると、頸部郭清術の術式細部には、原発部位、N分類、郭清側(患側/健側)など、施設以外の要因も大きく関与していることがわかる。今後術式均一化をさらに推し進めようとするならば、これらの要因を無視することはできない。そこで、原発部位、N分類、郭清側、術前治療の有無を特定した上で、ガイドライン案に基づく推奨郭清範囲を提示し、本研究で判明した施設差の出やすい項目を術式均一化ポイントとして、術式均一化ポイントの処理が手順指針(案)通りに行われたか否かを写真判定する、といった新たな研究計画の立案を開始している。これにより術式均一化をより推進することが可能であるし、ガイドライン案ならびに手順指針(案)の妥当性の検証も行える。このような形で、今後もさらに研究を進めていきたいと考えている。

米国における頸部郭清術は基本的にはわが国の手術と同様であり、大きな差はなかったが、総頸動脈周囲や内頸静脈裏面の剥離は行わない、外頸静脈・頸神経・大耳介神経はできるだけ温存するなど、術後機能の温存がきわめて重視されており、手術範囲の縮小傾向が明らかであった。これは、近年米国において頭頸部がん治療の主体が手術から化学放射線同時併用療法に移行しつつある現実と無縁ではないと考えられた。

凍結保存遺体では組織の質感が生体とほぼ同一の状態に保たれており、頸部郭清術を行う際には通常の手術とほとんど変わらない感触で手術を行うことができた。血流がないため血管がつぶれており、頸動脈・内頸静脈など大血管の同定がしにくいという欠点も存在するが、血流のないことは組織の透過性の高さにもつながっており、筋肉・筋膜・神経など解剖学的構造がわかりやすいという利点にもなっていた。動画・写真撮影においては、出血がないためきれいな術野を撮影できる、感染に対する配慮が不要で撮影者が被写体に近づける、など生体にはない利点も認められた。

凍結保存遺体を使用した標準的頸部郭清術に関するビデオについては、編集を専門業者に依頼し、プロによるイラストやナレーションを加えて、できるだけわかりやすくするように努力した。その結果、総時間30分を超える長いビデオになったが、チャプターを挿入することにより見やすくなるよう工夫した。DVDによる配布を行ったが、研究費で作成したビデオであり、営利目的ではないため、コピー可能とした。したがって、希望者にはいつでも配布可能である。ただこのような形態にすると、望ましくない利

用をされることがあるとの指摘があり、対応策として著作権を明示して不適切利用を防止するようにした。本ビデオがわが国で広く利用され、頸部郭清術手順指針(案)の普及に貢献することを切に願っている。

2) 頸部郭清術に関する原発部位別、進展度別ガイドラインの作成および修正

頸部郭清術に関する文献調査を精力的に進めているが、良質のエビデンスを提供する論文は極めて少ない。その結果、調査を行っても文献間でしばしば結論の食い違いが生じることになる。このような状況は当分続くと考えられるが、現状において最良の対処法は、科学的な誤りを犯さない範囲で、ある程度幅のある結論、知見、意見などを取り込むことであろう。したがって、ただの「文献調査」といっても数々の考慮が必要であり、結果をまとめるのは非常に労力を要する作業である。その結果、文献調査結果のまとめが当初の予定より遅れ気味であるが、平成17~19年度の作業により、舌がん、下咽頭がんおよび喉頭がんについて一応まとめたものを提示することができた。

しかし、いずれのまとめについても、さらなる検討が必須である。今後作成する中咽頭がんに関するまとめも含めて、さらに検討を進め、最終的にガイドライン案に取り込めるような形にしたいと考えている。

頸部リンパ節転移の画像診断においては、主にCT検査と超音波検査が用いられていた。頸部郭清術における術前診断としての標準的画像診断法を考えるならば、

- ①手術を行うど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

が条件となる。現時点ではCT検査がこれに当たるものであることに異論はない。

CT診断基準のなかで、focal defect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、診断基準として採用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。平成19年度における検討では、10mm以上で転移と診断したリンパ節について、false positiveは37例中1例のみ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。解析対象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。平成 18 年度のアンケートでは、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。診断の実際からみると、この数 mm の差は本質的なものではないと考えられる。スクリーニングとしての意味では、診断基準案として例えば 15mm をとるよりも、10mm とした方が見逃がしを少なくするという意味で妥当と考える。

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。

超音波検査が、診断の精度を高めるために非常に有用な手段であることは言うまでもない。超音波検査については、再現性および結果の保存性に難点があること、検者の経験の差により診断精度に差があること、などの問題点があるが、リンパ節個々の質的診断が可能であるという大きな利点があり、転移診断の標準的検査法に取り込むべきと考えた。診断基準については画像小委員会のメンバー古川より提案された基準案が妥当と考えるが、現状では施設による差が大きく、検討の余地を多く残している。超音波検査については、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。

今後さらに検討を加え、画像診断基準案をより正確なものとして、ガイドライン案に組み込む予定である。

舌がんに関するガイドライン案では T2N0 症例を early と late に区分しているが、区分基準が明確にされていない。この基準を明確にするために舌がん症例データの検討を行った。舌がん T2N0 症例については、これまでの研究 (Asakage T et al: Cancer 1998;82:1443-1448) から、腫瘍の厚みが早期例と進行例の鑑別に有用な因子となることが期待された。しかし平成 18 年度の解析では腫瘍の厚みと潜在転移の有無との間に統計学的に有意な関係を認めることができなかった。この理由は定かではないが、腫瘍の厚みの計測方法自体が確立しておらず、施設によりばらつきがあったことが一つ原因と

考えられた。現在、今後の研究計画について検討中である。これまでに集積したデータから舌がん T2N0 症例における潜在転移発生の高危険群をある程度特定し、その高危険群を対象として前向き研究を実施すること、あるいは腫瘍の厚みの測定方法を規定し、腫瘍の厚みを含めた臨床データの収集を目的とする前向き研究を実施すること、などを考えている。

下咽頭がん症例における咽頭後リンパ節転移の検討では、Stage IVA において初回治療時咽頭後リンパ節郭清施行例と非施行例との 5 年生存率を比較しても統計学的有意差は認められなかった。しかし咽頭後リンパ節郭清施行例の方が 5 年生存率の高い傾向が認められたこと、後発転移に対する救済治療が困難であったことを考え合わせると、Stage IVA 以上の症例に対しては、たとえ明らかな転移が存在しなくても、初回治療時に咽頭後リンパ節郭清を施行すべきと考えられた。

同様に頸部気管傍リンパ節郭清についても、下咽頭がん Stage III 以上では初回治療時に施行すべきと考えられた。

今後さらに検討を進めていくとともに、関連学会の委員会等とも協力して、ガイドライン公表に向けての努力をしていきたい。

3) 頸部郭清術の術後後遺症に関する調査

パイロットスタディーならびに 4 施設による長期観察研究から、P 領域郭清を省略したり副神経を温存することが術後の QOL に寄与すること、多くの術後後遺症が経過とともに改善傾向を示すこと、J3 領域の郭清を行っても術後の後遺症や機能に有意な変化はほとんどないこと、が明らかになった。これらの結果は、QOL の観点から術式を選択する際に重要な知見であると考えられた。さらに、P 領域の郭清を行った症例では術後リハビリテーションを受けた群が受けなかった群より上肢挙上に関するスコアが高かったことから、術後リハビリテーションについて検討を続けていく必要があると考えられた。

術式均一化に連動した新たな多施設共同研究については、現在術後機能評価表の回収を積極的に進めている。全症例が回収できた時点で、まず、今回の調査目的の主眼である施設間の手術手技の違いが術後機能や後遺症に与える影響を検討し、さらにこれまでに得られた 4 施設のデータと併せて、術後照射やリハビリテーションによる影響を解析する予定である。

頸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。

4) 頸部郭清術の術後補助療法に関する検討

頭頸部がん手術後のハイリスク症例に対する術後補助療法として化学放射線治療(照射 66Gyに CDDP と 5-FU を併用)を行い、照射単独 66Gy と比較したところ、5 年局所制御率、5 年無病生存率ともに化学放射線治療の方が良好であったとの報告がある。ただし、粘膜炎等の有害事象は化学放射線治療の方が多かった。

化学放射線同時併用療法に関するいくつかの無作為化比較試験では 15%から 20%の局所制御率が報告されており、最近のメタ解析では 5 年局所制御率に 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いのが現状である。本研究では、照射と 5-FU による粘膜障害、および将来的な外来患者への使用を考慮して、CDDP のみの併用とした。

Cooper ら (New Engl J Med 2004;350:1937-1944)、Bernier ら (New Engl J Med 2004;350:1945-1952) 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。これらの報告では、CDDP 100mg/m² の 3 週毎投与を行ったが、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、根治手術施行後に 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。

本研究は、完了まであと数例を残すのみとなった。できるだけ早い時期に完了できるような症例の確保に努めている。その結果を踏まえた上で、可能であれば、多施設協同研究を立案したいと考えている。

頸部郭清術後の補助療法については、現在も進展例を中心に広く行われてはいるが、施設によりその具体的方法は様々であり、実際に効果があるか否かに関する科学的検証も不十分である。本研究により補助療法の効果が科学的に証明できれば、補助療法の標準化にも大いに貢献できると考える。

5) 頸部郭清術講習会の開催

このような講習会はあまり前例がないこと、学会とは別個の単独開催であること、東京 1カ所のみで行うこと、など不利な条件が重なったため、当初あまり多くの参加者は見込めないと考え、定員 180 名の国際研究交流会館を会場と

した。しかし喜ばしい誤算と言うべきか、事前予約が非常に多く入り、誠に遺憾ではあるが事前予約の段階で 50 余名の希望者に参加をお断りしなければならなくなった。事前に行った広報活動が効果的だったと考えられるが、結果的に会場手配に問題があったことは明らかである。

当方にとって講習会開催は初めてであったため、その他にもいくつか問題が生じた。最大の問題点は講習会の内容である。総じて好評だったとはいえ、参加者が希望している内容と発表内容との食い違いが見られた。アンケートの結果を見ると、参加者の多くは、頸部郭清術の細部に関してより具体的な、可能であれば手術実習に近いような講習を希望している。講習会という形式を取る限り、参加者の希望を 100%叶えるのは難しい部分があるが、できるだけ希望に添った講習内容を検討すべきと考えた。

本講習会が非常に好評だったため、可能であれば、平成 20 年度も同様の講習会を開きたいと考えている。すでに分担研究者の一部からは、場所を関西に移して開催してほしいという声が出ている。会場、開催時期、開催形態、発表内容をよく検討し、より良い講習会にするよう努力したい。

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調査することにより、術式細部の均一化を図る研究を計画し、実施に移した。見学調査は順調に進み、平成 18 年 11 月 22 日に予定症例数 235 例の登録を完了した。このうち実際に見学調査を実施し、かつ研究計画書の適格条件に合致した適合例は 209 例であった。全協力施設 (22 施設) で平成 15 年の 1 年間(手術見学実施直前)に行った頸部郭清術 904 例を対照群として、本研究第 2 段階症例群との間で 2 年頸部制御率の比較を行ったが、第 2 段階症例群 80.3%、対照群 78.5%で、平成 19 年度末時点では有意差は認められなかった。

調査票解析により、施設差の存在が確実な項目が 13 項目、施設差の存在が疑われる項目が 7 項目認められた。研究第 1 段階から第 2 段階への移行に伴い、施設差の程度が低下した項目が 11 項目、上昇した項目が 6 項目認められた。施設差の程度が低下した項目については、施設差の存在を協力施設に周知してきた効果が現れたものと考えた。

施設差の存在が確実な項目および施設差の存在が疑われる項目について協力施設間で意見調整を行い、頸部郭清術手順指針(案)を作成した。