

200824073A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

咽喉頭がんのリンパ節転移に対する標準的治療法の確立に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 齊川 雅久

平成21(2009)年 3月

目 次

I. 総括研究報告		
咽頭がんのリンパ節転移に対する標準的治療法の確立に関する研究	-----	1
齊川雅久		
(資料1)「下咽頭がんおよび声門上がんに対する		
頸部郭清術の術式均一化に関する研究」臨床研究実施要項	-----	22
(資料2) 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	-----	71
(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	-----	77
(資料4) 頸部郭清術手順指針(案) 第3稿	-----	81
II. 分担研究報告		
1. 咽頭がんの原発巣治療法に応じた		
頸部リンパ節転移の治療法選択の標準化に関する研究	-----	274
岸本誠司		
2. 咽頭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 -頸部リンパ節転移の画像診断-	-----	276
川端一嘉		
3. 下咽頭がんと喉頭がんの臨床像の違いについて		
-臨床統計および頸部微細リンパ節転移像からの検討-	-----	283
西 渡		
4. 喉頭がん根治照射例における頸部再発形式と頸部郭清術式に関する検討	-----	285
藤井 隆		
5. 咽頭がんリンパ節転移に対する超音波診断基準の確立	-----	286
古川まどか		
6. EBMに基づく咽頭がんの頸部リンパ節転移に対する		
手術治療ガイドラインの確立に関する研究	-----	288
松浦一登		
7. 頸部リンパ節転移の術前診断の精度に関する研究	-----	291
藤本保志		
8. 下咽頭がんにおける頸部郭清術の標準化に関する研究	-----	293
朝蔭孝宏		
9. 咽頭がんにおける計画的頸部郭清の適応、術式に関する研究	-----	294
花井信広		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	296

厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

咽頭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

研究代表者 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）であるが、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、厚生労働科学研究費補助金前齊川班（平成14～19年度）では頸部郭清術の術式細部の均一化に着手し、ある程度成功を収めた。本研究ではこれを引き継ぎ、頸部郭清術の均一化をより高度に推し進めることを目標として、以下の研究を行った。

1) 下咽頭がんおよび声門上がんを対象として術式均一化の更なる推進を目指す新たな前向き研究、「下咽頭がんおよび声門上がんに対する頸部郭清術の標準化に関する前向き研究」を立案し、研究計画書を作成した。これを全協力施設（17施設）の倫理審査委員会に提出し、現在までに15施設の承認を得た。全施設の承認が得られた時点で、本プロトコルをUMIN臨床試験登録システムに登録し、症例登録を開始する予定である。

2) 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した。見学調査は平成18年度に完了したため、本年度は追跡調査を継続した。平成15年度頸部郭清術施行例904例を対照群として第2段階症例群との比較を行ったところ、2年頸部制御率については第2段階症例群79.4%、対照群79.0%で有意差は認められなかったが、2年全生存率については第2段階症例群87.2%、対照群74.9%となり、有意水準5%で有意差が認められた。頸部郭清術手順指針（案）第3稿を作成し、本年度開催した頸部郭清術講習会において参加者全員に配布した。

3) 前齊川班で作成した「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」の公表を目指して、エビデンスの追加を行った。本年度は文献検索の範囲を広げ、新たに33編の論文をピックアップして、構造化抄録の作成を行った。

4) 原発部位別、進展度別ガイドラインの効果的運用には、術前画像診断の正確性・画一性が必須条件となるため、診断基準の確立を目指して検討を行った。昨年度作成したCT検査に関する画像診断基準案の検証を行い、基準案に若干の修正を加えた。超音波検査に関して、本研究班協力施設中5施設において精度調査を行った。その結果、対象とした5施設では昨年度作成した診断基準案の検証が十分に可能であることが判明した。

5) 近年、咽頭がんに対して化学放射線療法（CRT）が多用されるが、CRT後に頸部郭清術を行う場合の術前診断基準や適応、術式に関しては混乱が見られる。前向き研究により一定の見解を示すことを目標として、本年度はまず過去のCRT実施例の検討を行った。その結果、CRT後に頸部郭清術の必要性を検討する際の画像診断基準に関して前向き研究を行うことになり、予備研究を立案した。

6) 第2回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165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。

7) 昨年度作成した「凍結保存遺体による標準的頸部郭清術」ビデオの英語版を作成し、アジア地域11カ国15名の高名な頭頸部外科医に無料提供した。

研究分担者

岸本 誠司

東京医科歯科大学 頭頸部外科学教授

川端 一嘉

癌研究会明病院 頭頸科部長

西脇 渡

埼玉県立がんセンター 頭頸部外科部長

藤井 隆

大阪府立成人病センター

耳鼻咽喉科副部長

古川 まどか

神奈川県立がんセンター

頭頸部外科医長

松浦 一登

宮城県立がんセンター

耳鼻咽喉科診療科長

藤本 保志

名古屋大学大学院医学系研究科

耳鼻咽喉科講師

朝蔭 孝宏

東京大学大学院医学系研究科

耳鼻咽喉科・頭頸部外科准教授

花井 信広

愛知県がんセンター中央病院

頭頸部外科医長

A. 研究目的

頭頸部がん患者の約 40%が初診時の段階で頸部リンパ節転移を有しており、さらに再発症例の 50%以上が頸部リンパ節に初回再発を起こす。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 年以上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、今日見られるような混乱は一切認められなかった。

しかし普及に伴い、Radical neck dissection の欠点も明らかになった。最大の欠点は術後後遺症が多いことで、副神経切断による肩関節の運動障害や胸鎖乳突筋切除による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機能温存術は、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。新たに開発された機能温存術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。

現在では機能温存術が頸部郭清術の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。

このような状況を打開し、頸部郭清術に関する施設差を解消するために、厚生労働科学研究費補助金前齊川班(平成 14~19 年度)では、22 施設の医師がお互いに手術を見学調査すること

により、手術術式に関する施設間交流を深め、術式細部の均一化を図る前向き研究を実施し、均一化にある程度成功した。しかし均一化は未だ完全とは言えず、原発部位、N分類、郭清側(患側/健側)を特定して均一化をさらに推進する必要があると考えられた。

本研究の目的は、前斉川班で着手した頸部郭清術の均一化をより高度に推し進めることである。具体的には、

- 1) 下咽頭がんおよび声門上がんに対する頸部郭清術の標準化に関する前向き研究(下咽頭がんおよび声門上がんを対象として、術式均一化の更なる推進を目指す)
- 2) 頸部郭清術の手術術式均一化に関する前向き研究(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)
- 3) 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
- 4) 頸部リンパ節転移に関する画像診断基準の確立
- 5) 化学放射線療法(Chemoradiotherapy: CRT)後の頸部郭清術に関する検討
- 6) 頸部郭清術講習会の開催
- 7) 「凍結保存遺体による標準的頸部郭清術」ビデオの英訳ならびに諸外国への配布

により、頸部郭清術の標準化を目指す。

これらの研究項目のうち、2)、3)、4)、6)、および7)は平成14~16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」班および平成17~19年度厚生労働科学研究費補助金「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」班(いずれも前斉川班)から引き継いだものであるが、1)、および5)は本研究班で新たに開始するものである。

B. 研究方法

1) 下咽頭がんおよび声門上がんに対する頸部郭清術の標準化に関する前向き研究

下咽頭がんおよび声門上がんを対象として、術式均一化の更なる推進を目指す新たな前向き研究を実施する。

前斉川班における「頸部郭清術の手術術式均一化に関する前向き研究」(後述)により頸部郭清術の術式均一化はある程度まで達成されたが、未だ不十分と考えられた。同研究により、頸部郭清術の術式細部には、施設、原発部位、N分類、および郭清側(患側/健側)が大きく関与しており、術式細部の均一化をさらに推進するため

には、施設以外の因子を統一する必要があることが判明した。そこで、原発部位を下咽頭および声門上部に限定し、前斉川班で作成した治療ガイドライン案をN分類毎および郭清側毎に推奨郭清範囲として提示して、その採用を促す形で術式均一化を進める新たな前向き研究を立案した。

平成20年5月30日に本研究項目委員6名が集まり、プロトコール作成の基本方針を決定した。それに基づいて同年6月30日にプロトコール案初稿を作成し、班員の意見を聞きながら修正を繰り返した上で(改訂稿:同年8月26日、第3稿:同年9月5日)、9月12日にプロトコール初版を完成し、各施設に配布した。現在、各施設において倫理審査中である。

本研究項目は研究代表者斉川、研究分担者西脇、藤井、朝蔭、花井、研究協力者菅澤が中心になって行った。

2) 頸部郭清術の手術術式均一化に関する前向き研究

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施設間の交流を促し、術式細部の均一化を図る前向き研究を実施した。

見学調査を行う医師は多数存在するため、評価基準を統一する目的で79項目からなる調査票を作成し、これに沿って調査を行うことにした。協力施設の立場で考えると他施設の医師が頻繁に手術室を訪れることになり、また見学対象となる患者の立場で考えると自分の個人情報(他施設の医師にさらされることになるため、見学する医師の守秘義務や患者からの文書による同意の取得を義務づけた研究計画書を作成した。研究実施期間は5年間(症例集積期間3年間、追跡期間2年間)、予定症例数は235例とし、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年頸部制御率をエンドポイントとする)を設けた。研究計画書を全協力施設(22施設)の倫理審査委員会に提出し、平成17年度までに全施設の承認を得た。

見学調査は平成16年2月18日から開始し、平成18年11月22日に予定症例235例の登録を完了した。症例集積期間は3年間の予定であったが、2年9ヶ月で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例を対象として調査票解析を行い、施設差の有無について調べた。施設を説明変数、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(すなわち、術式細部)を従属変数、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、Cochran-Mantel-Haenszel検定[CMH検定]を行い、有意水準5%で有意な従属変数を「施設差の存在が確実な調査票項目」、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る従属変数を「施設差の存在が疑われる調査票項目」と定義したところ、施設差の存在が確実な調査票項目が13項目、施設差の存在が疑われる調査票項目が7項目認められた。

研究第1段階と第2段階に分けて同様の解析を行ったところ、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、本研究が施設差の解消にある程度貢献したことが明らかになった。

施設差の存在が確実な調査票項目および施設差の存在が疑われる調査票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年度に最新の解析結果を反映してこれを改訂し第2稿としたが、各調査票項目に関する詳細を希望する声が多かったため、詳細な解析結果を含めた。「施設差が存在しないと考えられる調査票項目」は手順指針(案)初稿に掲載しなかったが、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、第2稿には「施設差が存在しないと考えられる調査票項目」も含めた。

調査票の「頸部郭清術に関する局所的な調査票項目」に属する50項目について、各項目値(すなわち、術式細部)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回帰分析を行ったところ、施設以外に原発部位、N分類、および郭清側(患側/健側)がに大きな影響を与えていることが判明した。

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。平成19年度の解析で、propensity scoreに基づいて第2段階症例と対照群とで1:2のマッチングを行い、マッチングされた279例(第2段階症例93例、対照群186例)について2年頸部制御率を計算したところ、第2段階症例では80.3%(69.2~87.8%、括弧内

は95%信頼区間を示す、以下同)、対照群では78.5%(71.2~84.2%)となり、両者の頸部制御曲線間に有意差は認められなかった。

以上が、前斉川班における本研究の経緯である。

症例集積は平成18年度に完了したが、追跡調査は未完了であるため、本年度は追跡調査を継続した。追跡期間は2年間であり、理論的には平成20年11月22日に完了するはずであるが、実際には対象症例の外來受診間隔の問題があり、平成21年3月19日時点においてもまだ全症例の2年後の追跡調査は完了していない。

本年度の追跡調査の結果を反映しつつ、上記のCMH検定(手術見学例全例、第1段階症例、第2段階症例を対象として)を再度行った。その際、従属変数として「頸部郭清術に関する局所的な調査票項目」に属する50項目以外に、各症例の郭清部位12項目(オトガイ下、顎下、上内頸静脈、中内頸静脈、下内頸静脈、副神経、鎖骨上、頸部気管傍、咽頭後、耳下腺、浅頸、上部上縦隔)を追加して解析を行った。

さらに初回頸部再発を発生部位別に集計し、各部位における再発発生件数、発生時期、制御率について検討した。

上記の対照群を用いて、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。2年頸部制御率と2年全生存率に乖離の認められることが判明したため、本年度の調査では2年全生存率についても比較を行った。第2段階症例および対照群に共通する44因子を特定した。この44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22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、ただしオトガイ下部および上縦隔部については側性なしとした)、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44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、これに基づいて第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)を用いて頸部制御率および全生存率の計算、頸部制御曲線間および生存曲線間の比較を行った。

以上の統計解析において、カテゴリカル分析には χ^2 検定、Fisherの正確検定、およびCMH検定、頸部制御率および全生存率の計算にはKaplan-Meier法、頸部制御曲線間および生存曲線間の比較にはLog-rank検定および一般化Wilcoxon検定を用いた。すべての統計計算は、The SAS System Release 9.1.3 Service Pack 4 for Windows (SAS Institute Japan, Ltd.)を用いて行った。

さらに本年度は上記の解析結果を反映させて、頸部郭清術手順指針(案)に新たな改訂を加え、第3稿とした。

本研究項目は研究代表者齊川が中心となり、研究分担者および研究協力者全員が協力して行った。

3) 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

原発部位別、進展度別に標準的な頸部郭清範囲を決定し、治療ガイドラインにまとめて、その公表を目指す。

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、前齊川班では「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。これらの治療ガイドライン案についてはエビデンスが不足していると考えられたため、エビデンスを追加する目的で、舌がん、下咽頭がん、喉頭がん、および中咽頭がんの頸部郭清術について、文献調査、構造化抄録作成、Research Questions(RQ)の設定、および構造化抄録のRQへの関連付けを行った。あわせて、ガイドライン案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)に関する検討も行った。

構造化抄録のRQへの関連付けにより治療ガイドライン案にエビデンスを追加していく作業は、時間と根気を要する非常に困難な作業であり、まだ十分に行い得たとは言えない面がある。そこで本年度と来年度は本作業を継続し、治療ガイドライン案の形をできるだけ整えるよう努力することにした。

本研究項目は研究分担者岸本、松浦が中心になって行った。

4) 頸部リンパ節転移に関する画像診断基準の確立

原発部位別、進展度別ガイドラインの効果的運用には、術前進展度診断の正確性・画一性が必須条件となる。術前進展度診断は主に画像診断によって行われるため、その診断基準の確立を目指して、検討を進めた。

平成18年度に国内主要施設112施設を対象として頸部リンパ節転移の画像診断基準に関するアンケート調査を実施した。その結果、画像診断にはCT検査および超音波検査が多く用いられていること、CT上で頸部リンパ節転移と判定するサイズは施設により異なること、超音波検査では画像の再現性および検者の経験による診断精度のばらつきが問題になること、が判明した。この結果に基づき、平成19年度に、CT検査および超音波検査を標準的画像診断法と位置づけ、各検査法について診断基準案を作成した。

本年度はCT検査に関する診断基準案について、癌研究会有明病院の症例を用いて検証を行った。さらに、超音波検査に関する診断基準案の検証を行う準備として、愛知県がんセンター、四国がんセンター、名古屋大学、宮城県立がんセンター、および神奈川県立がんセンターの5施設において超音波検査の精度調査を行った。

本研究項目は研究分担者川端、古川、研究協力者尾尻が中心になって行った。

5) 化学放射線療法(CRT)後の頸部郭清術に関する検討

近年、頭頸部がんに対する初回治療としてCRTを選択する患者が急増しているが、CRT後に頸部郭清術を行う場合の術前診断基準や適応、術式に関しては異論が多く、臨床の現場から一定の見解を求める声が上がっている。本研究班においても、特に若手研究者から強い要望が出されたため、当初の予定外ではあったが、本研究項目を新たに加えることにした。

本年度は、まず過去のCRT実施例の検討を行った。その結果に基づいて、前向き研究の実施可能性に関して検討を行い、研究計画書案を作成した。

本研究項目は研究分担者花井、古川、松浦、藤本、研究協力者門田が中心になって行った。

6) 頸部郭清術講習会の開催

前齊川班から通算すると、本研究班は本年度で7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、昨年度平成19年12月1日に第1回の専門分野研究者研修会「頸部郭清術講習会」を国際研究交流会館(東京都中央区築地、国

立がんセンター敷地内)において開催した。日程の都合で学会との共催ができないなど不利な条件にもかかわらず、当日は若手耳鼻咽喉科医師を中心とする175名の参加者が日本全国から集まり、本研究班の研究成果に関する講演および活発な質疑応答を通じて有意義な講習を行うことができた。

上記の第1回講習会は非常に好評を博したが、参加希望者が殺到して会場の収容人数をはるかに超えたため、事前予約の段階で50余名の参加を断わらざるを得なかった。ニーズの非常に高いことを考慮して、本年度第2回講習会を開催することにした。開催地については当初関西方面を希望する声もあったが、第1回参加者のアンケート調査でも本研究班所属施設の希望でも「やはり東京が一番便利で良い」という意見が強く、結局昨年と同時期に同じ場所で開催することになった。

第1回参加者のアンケート調査結果に「単なる研究成果の発表ではないか?」、「講習会と呼ぶにはふさわしくない講演がある」との意見が散見されたため、講習会の内容に工夫を加え、講習会にふさわしい、わかりやすい内容にするよう努めた。また、手術の実技指導に近い内容の講演を希望する意見が多かったため、「凍結保存遺体による標準的頸部郭清術」ビデオの解説を工夫し、高名な頭頸部外科医が手術のコツを伝授する形に改めた。

耳鼻咽喉科領域でこのような講習会開催は珍しいため、昨年度同様、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、雑誌への広告掲載など広報活動を積極的に行った。

7)「凍結保存遺体による標準的頸部郭清術」ビデオの英訳ならびに諸外国への配布

平成17~18年度に、凍結保存遺体6体を用いて頸部郭清術手順指針(案)に沿った9種類の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19年度に、この動画を利用して、標準的頸部郭清術をわかりやすく解説するビデオ(オリジナル日本語版)を作成した。平成19年度の第1回頸部郭清術講習会および本年度の第2回頸部郭清術講習会で本ビデオを供覧し、本ビデオを納めたDVDを参加者全員に配布した。本ビデオの利用を促進するため、DVDはコピー可能としたが、著作権を明示し不適切利用を防止する配慮を行った。

オリジナル日本語版は非常に好評で、大学などで研修用教材として活用されている。本年度は、研究分担者岸本より本ビデオを韓国釜山で開かれる学会で供覧したいとの要望が出された

ため、当初の研究計画には入っていなかったが、急遽本ビデオの英語版を作成することにした。

本研究項目は研究代表者齊川および研究分担者岸本が中心になって行った。

(倫理面への配慮)

1) 下咽頭がんおよび声門上がんに対する頸部郭清術の標準化に関する前向き研究

研究計画書を作成し、全協力施設(17施設)の倫理審査委員会に提出した。平成21年3月19日現在なお審査中であるが、すでに15施設(北里大学、久留米大学、癌研究会有明病院、埼玉県立がんセンター、神奈川県立がんセンター、国立がんセンター東病院、国立がんセンター中央病院、大阪府立成人病センター、愛知県がんセンター、埼玉医科大学、宮城県立がんセンター、東京医科歯科大学、名古屋大学、四国がんセンター、慶応義塾大学)で承認が得られている。全施設の承認が得られてから、本プロトコルをUMIN臨床試験登録システムに登録し、症例登録を開始する予定である。

本プロトコルの説明文書には、本研究がヘルシンキ宣言を遵守し、個人の人権が侵害されることがないように配慮していること、本研究への参加はあくまでも自由意志によるものであり、参加を拒否しても治療上何ら不利益を被ることはないこと、本研究への参加に同意しても、その同意はいつでも撤回できること、本研究への参加により治療上不利益を受けることはないこと、等を明記した。研究対象となる患者には、主治医がこの説明文書を用いて説明を行い、患者から書面による同意を得る予定である。

2) 頸部郭清術の手術術式均一化に関する前向き研究

平成17年度までに全協力施設(22施設)の倫理審査委員会で研究計画書が承認された。見学対象となる患者には、主治医が術前に文書を用いて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。

3) 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

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コンセント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。

4) 頸部リンパ節転移に関する画像診断基準の確立

癌研究会有明病院の症例による画像診断基準案(CT 検査)の検討に関しては、自験例の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。

5) 化学放射線療法(CRT)後の頸部郭清術に関する検討

CRT 後に頸部郭清術の必要性を検討する際の画像診断基準に関する前向き研究については、予備研究の研究計画書を作成中である。対象となる患者の画像情報のみならず、病理組織所見、一般診療情報等も集積する予定であるため、本プロトコルの説明文書に個人情報の保護および患者の権利の保護について明記する予定である。さらに研究対象となる患者には、主治医がこの説明文書を用いて説明を行い、患者から書面による同意を得る予定である。

7) 「凍結保存遺体による標準的頸部郭清術」ビデオの英訳ならびに諸外国への配布

動画撮影で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。

C. 研究結果

1) 下咽頭がんおよび声門上がんに対する頸部郭清術の標準化に関する前向き研究

研究計画書を作成した(資料 1)。協力施設は表 1 に示す 17 施設である。

対象症例は、原発部位が下咽頭または声門上部、病理組織が扁平上皮がんで、初回治療の一環として頸部郭清術が施行され、文書による同意の得られた症例とした。遠隔転移を有する症例、過去に頸部郭清術が実施された症例、および再発例は除外した。

前齊川班で作成した「下咽頭がんおよび声門上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 N 分類毎および郭清側(患側/健側)毎に推奨郭清範囲として提示し、その採用を促すことにした。

術式細部 50 項目については、そのすべてを一度に均一化することが難しいため、上内頸静脈領域上縁、下内頸静脈領域下縁、後頸三角領域後縁、および頸神経の 4 項目を均一化重点項目

表 1. 下咽頭がんおよび声門上がんに対する頸部郭清術の術式均一化に関する研究

研究協力施設 (17 施設)

1. 国立がんセンター東病院 頭頸科
2. 国立がんセンター中央病院 頭頸科
3. 宮城県立がんセンター 耳鼻咽喉科
4. 埼玉県立がんセンター 頭頸部外科
5. 埼玉医科大学国際医療センター
耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍科
6. 東京医科歯科大学大学院
歯学総合研究科 頭頸部外科
7. 東京大学大学院医学系研究科
耳鼻咽喉科・頭頸部外科
8. 慶應義塾大学医学部 耳鼻咽喉科
9. 癌研究会有明病院 頭頸科
10. 北里大学医学部 耳鼻咽喉科
11. 神奈川県立がんセンター 頭頸部外科
12. 名古屋大学大学院医学系研究科
耳鼻咽喉科
13. 愛知県がんセンター中央病院
頭頸部外科
14. 大阪府立成人病センター 耳鼻咽喉科
15. 神戸大学大学院医学系研究科
耳鼻咽喉科頭頸部外科学分野
16. 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
17. 久留米大学医学部
耳鼻咽喉科・頭頸部外科

と定め、前齊川班で作成した頸部郭清術手順指針(案)を推奨手術手順として提示し、その採用を促す。さらに、頸部郭清術終了時点で均一化重点項目の写真撮影を義務づけ、写真により推奨郭清範囲や推奨手術手順が守られたか否かを判定することにした。

Primary endpoint は 2 年頸部制御率とし、secondary endpoints は 2 年全生存率、推奨郭清範囲の採用率、および推奨手術手順の採用率とした。2 年頸部制御率および 2 年全生存率については、本研究開始直前の症例(2006 年から 2007 年の 2 年間に協力施設において頸部郭清術を施行した下咽頭がんおよび声門上がん症例)を対照群とし、propensity score に基づくマッチングにより群間比較を行うことにした。予定症例数は 198 例、研究実施期間は 4 年間(症例集積期間 2 年間、追跡期間 2 年間)である。

作成した研究計画書を全協力施設の倫理審査

委員会に提出した。平成 21 年 3 月 19 日現在なお審査中であるが、すでに 15 施設(北里大学、久留米大学、癌研究会有明病院、埼玉県立がんセンター、神奈川県立がんセンター、国立がんセンター東病院、国立がんセンター中央病院、大阪府立成人病センター、愛知県がんセンター、埼玉医科大学、宮城県立がんセンター、東京医科歯科大学、名古屋大学、四国がんセンター、慶応義塾大学)で承認が得られている。

2) 頸部郭清術の手術術式均一化に関する前向き研究

追跡調査の結果に基づき予後情報を更新した上で、調査票解析を再度行った。解析対象は平成 19 年度と同じく、登録症例 235 例から手術見学未実施 14 例、研究計画書の適格条件に合わない不適合例 12 例、および重複見学実施による重複登録 3 例を除いた 206 例とした。206 例の基本情報のうち、本年度の追跡調査により昨年度から変更された項目を資料 2-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 例に行われたが、このうち実際に見学調査を行ったものは 272 例であった。

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 80.1% (73.5~85.3%)、24 ヶ月の時点で 78.1% (71.2~83.5%) であった。研究段階別にみた頸部制御率を資料 1-B 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 80.8% (72.3~87.0%)、24 ヶ月時点では、第 1 段階で 77.1% (64.8~85.6%)、第 2 段階で

78.7% (69.8~85.2%) であった。現時点において、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。後述するように第 2 段階症例と対照群との比較では生存曲線において頸部制御曲線とは異なる結果が得られたため、研究段階別に全生存率もみてみたが(資料 1-C)、第 1 段階と第 2 段階の生存曲線間に有意差は認められなかった。

平成 19 年度と同様の Cochran-Mantel-Haenszel 検定[CMH 検定]を全例、および各研究段階を対象として行ったが、従属変数として「頸部郭清術に関する局所的な調査項目」に属する 50 項目を使用した結果については、昨年度と全く同一であった。本年度は従属変数として新たに各症例の郭清部位 12 項目(オトガイ下、顎下、上内頸静脈、中内頸静脈、下内頸静脈、副神経、鎖骨上、頸部気管傍、咽頭後、耳下腺、浅頸、上部上縦隔)を追加したが、これらに関する集計結果を資料 1-D、CMH 検定の結果を 1-E(全例)および 1-F(研究段階別)に示す。全例を対象とした解析では、施設差の存在が確実な調査票項目がオトガイ下、鎖骨上、咽頭後の 3 項目、施設差の存在が疑われる調査票項目が下内頸静脈、頸部気管傍の 2 項目認められた。研究が第 1 段階から第 2 段階へと移行するに従い、施設差の程度が低下した項目は 2 項目、上昇した項目も 2 項目であった。

初回頸部再発の発生部位別集計を行った。各部位における再発発生件数を表 2 に示す。咽頭後部および上内頸静脈部への再発が多いことがわかる。再発発生時期を 0~6 ヶ月、6~12 ヶ月、12~18 ヶ月、18~24 ヶ月、24 ヶ月以上に分け

表 2. 初回頸部再発発生件数 (発生部位別)

オトガイ下	2		
患側顎下	3	健側顎下	4
患側上内頸静脈	9	健側上内頸静脈	6
患側中内頸静脈	1	健側中内頸静脈	3
患側下内頸静脈	2	健側下内頸静脈	1
患側副神経	2	健側副神経	1
患側鎖骨上	2	健側鎖骨上	3
患側頸部気管傍	4	健側頸部気管傍	1
患側咽頭後	14	健側咽頭後	5
患側耳下腺	1	健側耳下腺	0
患側浅頸	1	健側浅頸	0
上部上縦隔	1		

て、再発発生部位、再発発生側(患側/健側)、郭清範囲の内か外か?との関係をそれぞれカテゴリカル分析で調べてみたが、有意差は全く認められなかった。各部位別に頸部制御率を検討したが、再発発生件数による制御率の違いはあるものの、各制御曲線に取り立てて部位による特徴は認められなかった。以上より、初回頸部再発を発生部位別に検討しても、発生件数の違いが目立つのみで、発生時期や制御曲線に部位による特徴は一切認められず、検討の意味はあまりないことがわかった。

第2段階症例と対照群の間で2年頸部制御率および2年全生存率の比較を行った。対照群904例の集計結果は昨年度とほぼ同様であるが、昨年度から変更のあった項目を資料3-Aに示す。第2段階症例の解析対象も昨年度同様、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例とした。第2段階症例群132例の集計結果中、昨年度と異なる項目を資料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44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、国立がんセンター中央病院、術前化療あり、患側耳下腺部、患側深頸筋、健側頸部皮膚の5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。

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)がマッチングされた。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-C)。現時点における2年頸部制御率は、第2段階症例群で79.4%(68.9~86.7%)、対照群で79.0%(71.8~84.5%)であり、両者の頸部制御曲線間に有意差は認められなかった。同様に全生存率の比較を行ったところ(資料3-D)、現時点における2年全生存率は、第2段階症例群で

87.2%(77.2~93.0%)、対照群で74.9%(67.6~80.8%)であり、第2段階症例群の生存曲線が対照群の生存曲線を上回っていた。一般化Wilcoxon検定では、この生存曲線間の差は有意水準5%で有意であった。

本年度の解析中に、対象症例の予後不明率が高いことに気がついた。本研究第2段階のエンドポイントは2年頸部制御率であり、頸部郭清術施行後2年以内の頸部再発がイベント、2年以内の原発巣再発・遠隔部位再発・死亡が打ち切りとなるため、本研究では再発のない生存例で、かつ頸部再発観察期間が2年未満の症例が予後不明例となる。表3に予後不明率をまとめた。調査時点で第2段階症例の約1/3が2年に達していなかったため、第2段階症例の予後不明率の高さはある程度致し方ないと思われたが、第1段階症例については全例が2年以上を経過しており、この予後不明率の高さは問題と思われた。

平成19年度の調査票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、協力施設間の意見調整をさらに進め、指針に変更を加えて、頸部郭清術手順指針(案)第3稿を作成した(資料4)。第3稿では各調査票項目に関するさらに詳細な資料を掲載した。これを本年度の頸部郭清術講習会(後述)において参加者全員に配布した。

3) 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

本年度は文献検索の範囲を広げ、主にCochrane Library Issue 4, 2008およびMEDLINEから頸部郭清術に対する無作為比較試験(5編)、センチネルLN生検(2編)、早期がんの手術治療(5編)、切除可能進行がんの手術治療(10編)、術後放射線治療(11編)に関する計33編の論文をピックアップし、構造化抄録の作成を開始した。さらに下咽頭がんおよび声門上がんについてRQの設定を再確認した。

本年度作成した「下咽頭がんおよび声門上がん

表3. 予後不明率

	症例数	予後不明例	予後不明率 (%)
手術見学群	206	81	39.3
第1段階症例	74	19	25.7
第2段階症例	132	62	47.0
対照群	904	265	29.3

表4 画像診断基準案(CT)

1. サイズ 横断像最大径が10mm以上では転移の可能性が高い
2. 局所欠損 focal defect(=中心壊死central necrosis)
サイズにかかわらず単独で転移の可能性の高い所見
ただ小さいものでは、over diagnosis になることがある
3. 節外進展 周囲組織との境界不明瞭
単独で転移を確定する所見

参考所見

- 1) 原発巣の部位・リンパ節の領域・付随所見をさんこうとする
- 2) 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

んに対する頸部郭清術の標準化に関する前向き研究」の研究計画書では治療ガイドライン案に基づく推奨郭清範囲が提示されているが、検索し得た範囲でこの推奨郭清範囲に矛盾する論文は見当たらなかった。

4) 頸部リンパ節転移に関する画像診断基準の確立

昨年度作成した CT 検査に関する画像診断基準案について、癌研究会有明病院の自験例 150 例を対象として検証を行ったところ、ほとんど問題は認められなかったが、focal defect に関しては画像診断上陽性であっても実際にはリンパ節転移の存在しない場合のあることが判明した。これに基づいて、画像診断基準案に若干の修正を加えた(表 4)。

超音波検査については、昨年度作成した診断基準案の普及を目的として、12 の学会および講演会で発表を行うとともに、3 つの講習会を開催した。さらに診断基準案の多施設における検証を行う準備として、本研究班協力施設中 5 施設における超音波診断の精度調査を行った。5 施設から得られた超音波画像は当初の予想以上に良好で、検査条件も詳細に設定されており、検査の精度に関して大きな問題は存在しないことが判明した。アンケート調査の結果からも、

調査を実施した 5 施設においては、診断基準案を検証することが十分に可能であることがわかった。

5) 化学放射線療法(CRT)後の頸部郭清術に関する検討

愛知県がんセンターで CRT を実施し、原発巣の CR が得られた中咽頭・下咽頭がん症例 119 例を検討したところ、一次治療の一環として計画的に頸部郭清術を施行した 42 例の頸部制御率、無病生存率、粗生存率はいずれもそれ以外の 77 例より高い傾向にあった。有意差は認められなかったものの、計画的頸部郭清術の有用性が示唆された。

しかし、本研究項目委員が所属する神奈川県立がんセンター、宮城県立がんセンター、名古屋大学、四国がんセンターの結果は必ずしもこれと一致せず、そもそもこれらの施設で現状行われている CRT の治療内容に大きなばらつきのあることが判明した。

前向き研究で検討を行うためには各施設における CRT の治療内容を均一化することが望ましいが、それぞれ独自のプロトコールに則ってすでに開始されている治療内容を一挙に均一化することは難しいと考えられた。そのため、まず CRT 後に頸部郭清術の必要性を検討する際の画

像診断基準について研究を行うことにした。具体的には画像診断と術後の病理所見を対比させ、CRT 後の画像診断でリンパ節内の残存をどこまで見極められるか、どの方法がその判断のために最も優れているのかを明らかにする。最初は比較的少ない症例で予備研究を行うことにし、研究計画書案を作成したが、症例集積期間などに問題があり、現在さらに検討中である。

6) 頸部郭清術講習会の開催

平成 20 年 12 月 6 日に第 2 回の専門分野研究者研修会「頸部郭清術講習会」を国際研究交流会館(東京都中央区築地、国立がんセンター内)で開催した。当日は主に若手耳鼻咽喉科医を中心とする 165 名の医師が日本全国から参加し、大盛況であった。参加者全員に頸部郭清術手順指針(案)第 3 稿および「凍結保存遺体による標準的頸部郭清術」ビデオ(DVD)を無料配布した。

講習会終了後のアンケート調査では、昨年度のような講演内容に関する不満はほとんど見られず、講習会の内容は「わかりやすかった」と好評であった。一方で、「内容が濃いのに時間が短すぎるので、後日復習に使えるような教材がほしい」という希望が目立った。

昨年度の第 1 回参加者のアンケート調査で、手術の実技指導に近い内容の講習を希望する意見が多かったため、本年度、試験的に第 2 回講習会参加者から希望者を募り、本研究班参加施設で行っている手術を見学させることにした。国立がんセンター東病院と癌研究会有明病院の 2 施設で平成 21 年 1~2 月に手術見学会を開催したが、見学希望者は国立がんセンター東病院 6 名、癌研究会有明病院 15 名であったにもかかわらず、実際に手術見学に訪れた参加者は両病院ともに 2 名のみであった。手術見学自体は、事前に両病院の関係者に許可を得ていたこともあって問題なく行えた。見学に訪れる側の医師は忙しい診療の合間を縫って訪れることになるため、参加者数が少ないのは致し方ない面もあるが、参加者の中には直前まで「参加する」と意思表示しながら当日何の連絡もなく現れなかった者もいた。通常医師間で手術見学をお願いする場合にはこのような非礼は極めて常識外れであり、このような形での手術見学実施を再考せざるを得ない結果となった。

7) 「凍結保存遺体による標準的頸部郭清術」ビデオの英訳ならびに諸外国への配布

昨年度作成した「凍結保存遺体による標準的頸部郭清術」ビデオ(オリジナル日本語版)を英訳し、国際学会等で発表できる形とした。

まず平成 20 年 11 月に韓国釜山で開かれる学

会において研究分担者岸本が本ビデオを供覧することになり、それに合わせて岸本が急速オリジナルビデオを若干短縮した上で、画面説明をすべて英訳した。英語音声は上記学会に間に合わなかったため、学会終了後、研究代表者齊川がオリジナル日本語版のナレーションを英訳し、専門のナレーターによる吹き込みを行った。

完成した英訳版ビデオを、本研究班研究分担者および研究協力者全員に配布した。さらに、アジア地域の 11 カ国 15 名の高名な頭頸部外科医に本ビデオを無料提供し、本研究班の趣旨を伝えるとともに、本ビデオに対する意見や批判を寄せていただくよう、また本ビデオの提供先として適当な医師がいれば推薦していただくよう、お願いした。

D. 考察

1) 下咽頭がんおよび声門上がんに対する頸部郭清術の標準化に関する前向き研究

2 施設で倫理審査がなお継続中であるが、いずれの施設においても近日中に承認が得られる見通しである。倫理審査が完了した時点で、本プロトコールを UMIN 臨床試験登録システムに登録し、症例登録を開始する予定である。

本研究の実施により、術式均一化をより一層推進すると同時に、推奨郭清範囲(治療ガイドライン案)および推奨手術手順(頸部郭清術手順指針案)の検証も行えるものと考えている。

本研究により協力施設における頸部郭清術式がさらに均一化されれば、均一化は全国レベルにまで広がると予想され、わが国の頸部郭清術に関する技術水準は全体的に向上すると考えられる。

2) 頸部郭清術の手術術式均一化に関する前向き研究

本研究により頸部郭清術の術式細部にみられた施設差がある程度解消したのは事実であり、その結果各施設で行われる頸部郭清術に変化が起こったことは確実である。しかしながら、「具体的にどこがどのように変わったのか？」という質問をよく頂戴するようになった。確かに、本研究で結論づけた施設差の変化は各調査票項目の施設分布から原発部位、N 分類、郭清側(患側/健側)の影響を取り除いて判定したものであるため、直感的にはわかりにくい部分がある。

そこでまず、研究段階により施設差の程度が変化した項目について、どのような変化が起きたかを検討してみた。

表 5 に施設差の程度が低下した 11 項目を示す。中間解析で施設差が存在すると考えられた項目

表5. 施設差の程度の低下した術式細部項目 (11項目)

術式細部項目	第1段階 (74例、100側)		第2段階 (132例、172側)
30. 深部での剥離の層	△	↓	×
32. 下内頸静脈部下縁	△	↓	×
36. 副神経後上方のリンパ節	△	↓	×
38. 胸鎖乳突筋	○	↓	×
39. 胸鎖乳突筋膜	○	↓	×
51. 内頸静脈鞘	△	↓	×
56. 副神経胸鎖乳突筋枝	○	↓	×
57. 副神経と頸神経の交通枝	△	↓	×
61. 頸神経	○	↓	×
68. 大耳介神経	○	↓	△
69. 耳下腺下極	○	↓	△

施設差の存在が ○：确实、 △：疑わしい、 ×：認められない

図1. 施設差の変化の実例 (1)

32. 下内頸静脈部下縁 (施設差の程度の低下した術式細部項目)

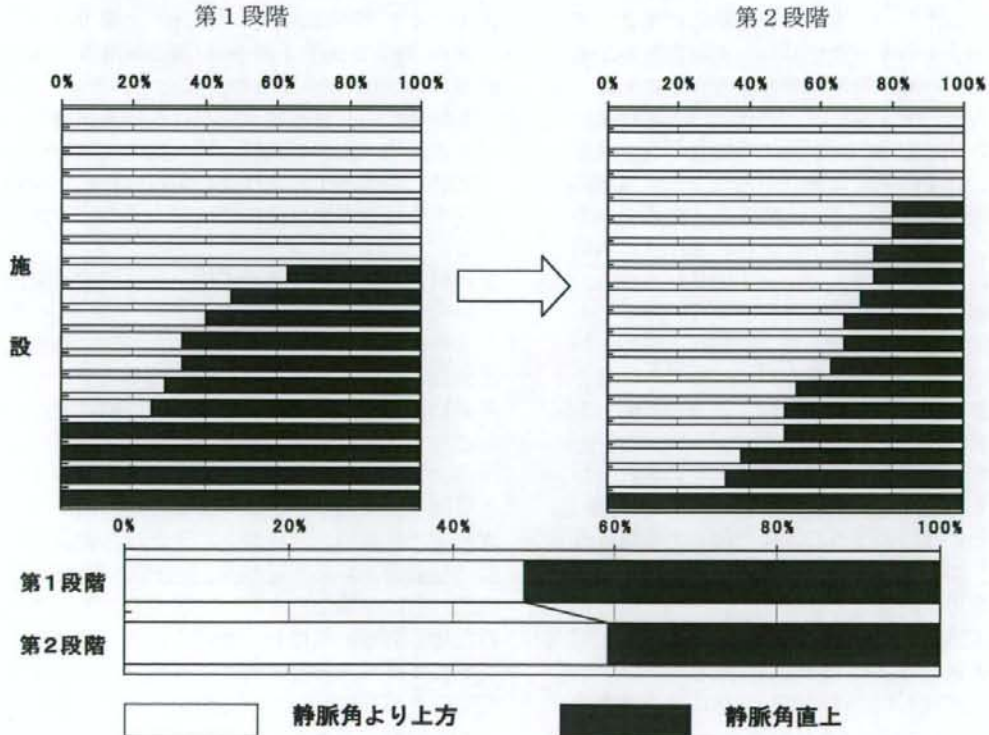


図2. 施設差の変化の実例(2)

38. 胸鎖乳突筋(施設差の程度の低下した術式細部項目)

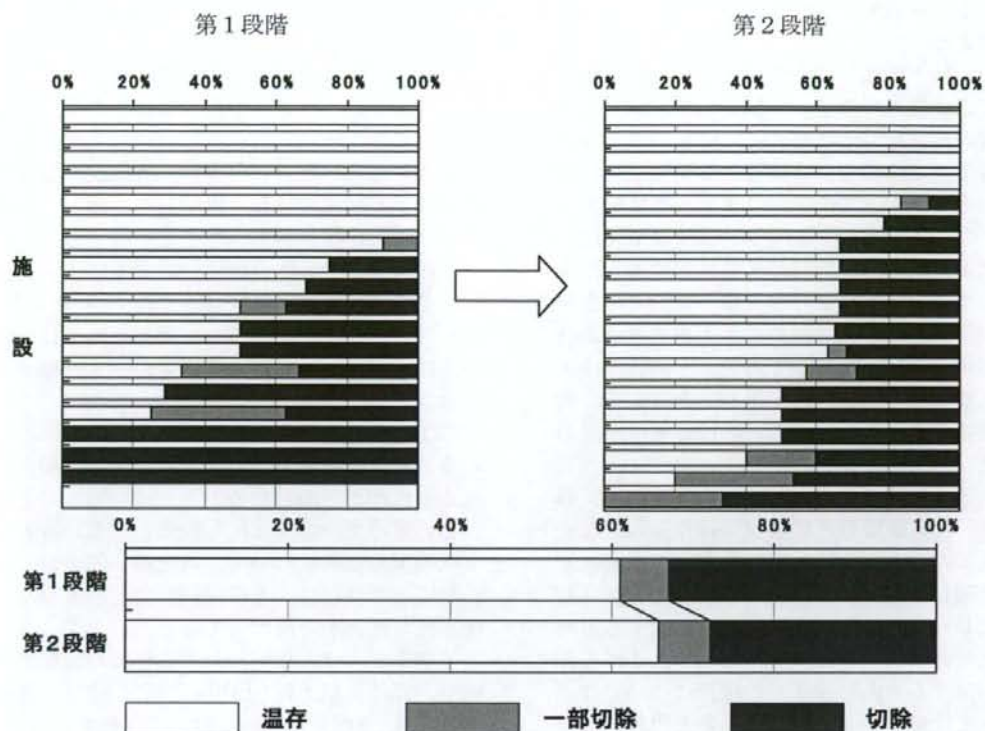


表6. 施設差の程度の低下した術式細部項目(11項目)
研究第1段階から第2段階への移行により認められた変化

術式細部項目	全体的な変化の傾向	各項目値が占める%の最大変化量
30. 深部での剥離の層	より切除する方向へ	2.3%
32. 下内頸静脈部下縁	より温存する方向へ	10.3
36. 副神経後上方のリンパ節	より温存する方向へ	5.2
38. 胸鎖乳突筋	より温存する方向へ	5.2
39. 胸鎖乳突筋膜	より温存する方向へ	13.4
51. 内頸静脈鞘	より温存する方向へ	4.5
56. 副神経胸鎖乳突筋枝	より温存する方向へ	2.6
57. 副神経と頸神経の交通枝	より温存する方向へ	10.2
61. 頸神経	より温存する方向へ	19.3 **
68. 大耳介神経	より切除する方向へ	1.5
69. 耳下腺下極	より温存する方向へ	7.6

** : $p < 0.01$ (頸神経と研究段階から作成したクロス表のカテゴリカル分析による)

については、本研究班の班会議を開くたびに、協力施設に注意を促していた。研究後半になってこれらの項目の施設差が低下した原因として、このような注意喚起が果たした役割は大きかったと考える。

しかし個々の項目に注目すると、実際に起こった変化は様々である。一例として下内頸静脈部下縁の変化を見ると(図1)、第1段階では静脈角直上まで郭清を行う施設と静脈角まで郭清せずにその上方までの郭清にとどめる施設の大きく2つに分かれていた。それが第2段階では、症例により双方を使い分ける施設が増加し、全体として施設差が目立たなくなった。総計を見ると、第2段階では静脈角より上方までの郭清にとどめる症例が増加しており、全体的には組織をより温存する方向に変化したと言える。胸鎖乳突筋の場合(図2)にも、同様の変化が認められた。

施設差の程度が低下した11項目について、第1段階から第2段階への移行に伴う全体的な変化を見てみると(表6)、より温存する方向に変化した項目が多い。しかし「深部での剥離の層」や「大耳介神経」のように、より切除する方向に変化した項目も存在する。ただし、これらのより切除する方向に変化した項目については、%の最大変化量が小さい傾向があると思われる。

表7に施設差の程度が上昇した6項目を示す。

この場合も、実際に起こった変化は項目により様々である。「頸神経下方のリンパ節(頸神経と深頸筋膜の間に存在するリンパ節)」については、第1段階でのデータが存在しないため、一応施設差の程度が上昇したと考えたが、仮にデータが存在していれば異なる結論となった可能性がある。

実例として総顔面静脈の変化を見ると(図3)、

第1段階ではほとんど切除されていたものが、第2段階に入って温存される症例が増加したために、かえって施設差を生じたことがわかる。全体的には組織をより温存する方向への変化が認められた。

施設差の程度が上昇した6項目について、第1段階から第2段階への移行に伴う全体的な変化を見てみると(表8)、この場合もより温存する方向に変化した項目が多い。各施設が温存する非リンパ組織の種類を増やしたのだが、足並みの揃わない項目があったことが伺える。しかし「頸神経ワナ」や「胸管」のように、より切除する方向に変化した項目も存在する。ただし、これらのより切除する方向に変化した項目については、ここでも%の最大変化量が小さい傾向がある。

以上より、本研究の実施により術式細部項目の多くで、組織をより温存する方向への変化が認められたことがわかる。

これだけではあまりにも漠然としているので、下咽頭がん症例について、研究第1段階から第2段階への移行により切除範囲にどのような変化が見られたかを検討してみた。

下咽頭がん N2 症例に対する患側の頸部郭清術で、郭清範囲上縁(上内頸静脈部上縁)、郭清範囲下縁(下内頸静脈部下縁)、郭清範囲後縁(副神経部後縁)、および主な非リンパ組織(胸鎖乳突筋、内頸静脈、副神経、頸神経、外頸静脈、肩甲骨骨筋)について、どのような変化が認められたかを表9にまとめた。これによると、下咽頭がん N2 患例に対する頸部郭清術については、第2段階における切除範囲の縮小傾向が明らかであり、郭清範囲の上縁、下縁、後縁はいずれも組織をより温存する方向へと変化し、非リンパ組織では副神経、頸神経、肩甲骨骨筋の温存

表7. 施設差の程度の上昇した術式細部項目(6項目)

術式細部項目	第1段階 (74例、100側)		第2段階 (132例、172側)
37. 胸管周囲のリンパ節	△	↗	○
37a. 頸神経下方のリンパ節	データなし	↗	△
40. 顎二腹筋	×	↗	○
52. 総顔面静脈	×	↗	△
64. 頸神経ワナ	×	↗	△
73. 胸管	×	↗	○

施設差の存在が ○：确实、△：疑わしい、×：認められない

図3. 施設差の変化の実例(3)

52. 総顔面静脈(施設差の程度の上昇した術式細部項目)

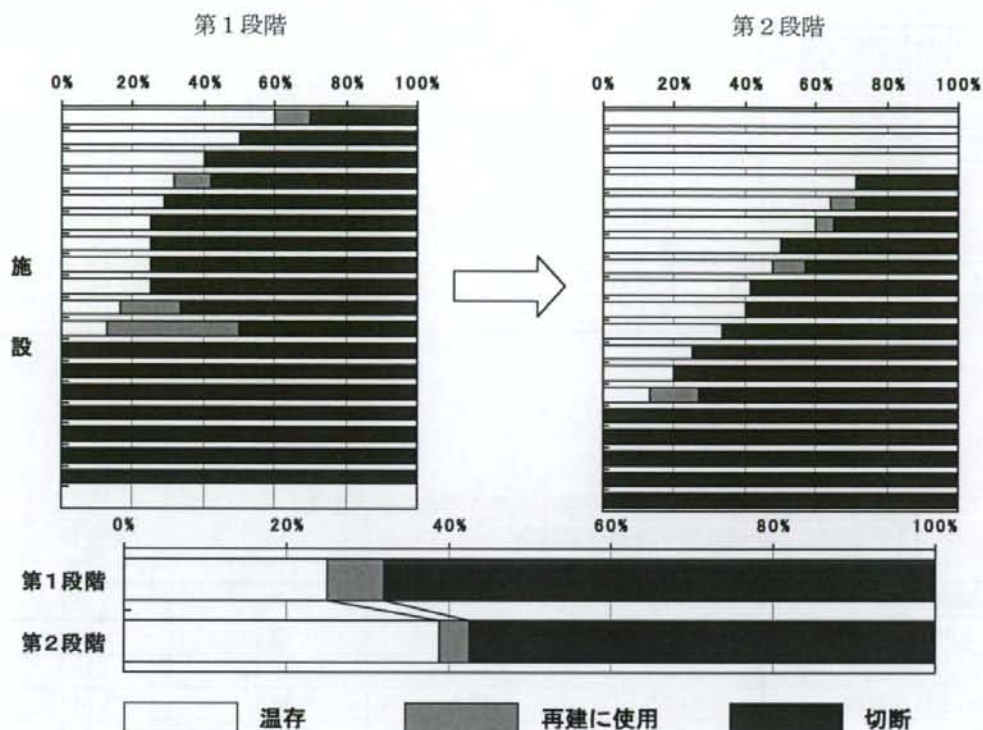


表8. 施設差の程度の上昇した術式細部項目(6項目)
研究第1段階から第2段階への移行により認められた変化

術式細部項目	全体的な変化の傾向	各項目値が占める%の最大変化量
37. 胸管周囲のリンパ節	より温存する方向へ	8.7%
37a. 頸神経下方のリンパ節	(第1段階のデータなし)	-.
40. 顎二腹筋	より温存する方向へ	5.7
52. 総顔面静脈	より温存する方向へ	13.9*
64. 頸神経ワナ	より切除する方向へ	0.2
73. 胸管	より切除する方向へ	5.4

*: $p < 0.05$ (総顔面静脈と研究段階から作成したクロス表のカテゴリカル分析による)

表9. 研究第1段階から第2段階への移行に伴う切除範囲の変化
下咽頭がん、N2、患側に対する頸部郭清術

術式細部項目	切除範囲の変化	変化の内容 (20%以上の変化を認めた項目値)
31. 上内頸静脈部上縁	縮小	頸二腹筋を上方に牽引 → 頸二腹筋下縁まで
32. 下内頸静脈部下縁	縮小	静脈角直上まで → 静脈角の上方まで
33. 副神経部後縁	縮小	僧帽筋前縁を確認 → 僧帽筋前縁付近まで
38. 胸鎖乳突筋	変化なし	
50. 内頸静脈	変化なし	
55. 副神経	縮小	切断 → 温存
61. 頸神経	縮小	全切断 → 温存 or 一部切断
54. 外頸静脈	変化なし	
41. 肩甲舌骨筋	縮小	全切除 → 上腹のみ切除

表10. 研究第1段階から第2段階への移行に伴う切除範囲の変化
下咽頭がん、患側に対する頸部郭清術

術式細部項目	N0	N1	N2	N3
31. 上内頸静脈部上縁	拡大	縮小	縮小	縮小
32. 下内頸静脈部下縁	変化なし	変化なし	縮小	拡大
33. 副神経部後縁	変化なし	拡大	縮小	変化なし
38. 胸鎖乳突筋	縮小	拡大	変化なし	変化なし
50. 内頸静脈	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
55. 副神経	変化なし	変化なし	縮小	縮小
61. 頸神経	縮小	拡大	縮小	縮小
54. 外頸静脈	縮小	縮小	変化なし	縮小
41. 肩甲舌骨筋	縮小	変化なし	縮小	縮小

傾向が明らかであった。

同様の分析を下咽頭がん患側についてN分類別に行ってみると(表10)、全体的には組織を温存する方向への変化が認められたが、必ずしもすべての術式細部で温存傾向が認められた訳ではなく、かえって切除範囲が拡大された術式細部も存在したことがわかる。実際に起こった変化はかなり混沌としていたことがわかる。

本研究が様々な原発部位の様々な進展度の症例を対象にした以上、ある程度仕方のない結果だと思われるが、よりわかりやすい結果を目指すならば、原発部位や進展度などを絞って均一化を図る必要があると思われる。これを実現するのが前述の「下咽頭がんおよび声門上がんに

対する頸部郭清術の標準化に関する前向き研究」である。今後は同様の研究を多数追加することにより、研究成果をよりわかりやすい形にまとめていく努力が必要と思われる。

本研究の今後の計画だが、年度内に追跡調査を完了できなかったため、平成21年度早々に最終追跡調査を行い、追跡調査を完了する予定である。ここで問題になるのは本研究における予後不明率の高さである。予後不明率は一般に5～10%以下に抑えるべきと言われており、数字が高くなると研究成果の正確性が疑問視されてしまう。今回の調査時点で、第2段階症例においては約1/3の症例が2年に達していなかったため、数字の高さはやむを得ない部分がある。ま

た対照群については、そもそも後向き研究であるため、多少数字が高いことはやむを得ない。しかし、第1段階症例は前向き研究の対象症例であり、しかも全例2年以上を経過しているにもかかわらず、予後不明率が25%を超えているのは許されないことである。

最終追跡調査においては、この点を改善するため、予後不明例全例を再調査対象に加える予定である。対照群の予後不明例も再調査対象に加える。

本研究第2段階におけるエンドポイントは2年頸部制御率であったため、本研究では対象症例が2年以内に死亡した場合には打ち切りとするよう定められている。しかし、第2段階症例と対照群との比較で生存曲線間に有意差が認められ、2年全生存率に関する解析も必要になった。本研究のもとの追跡調査方法では2年全生存率を正確に算定することができない。2年以内の死亡も打ち切りとせずにイベントと扱う必要がある。これを可能とするためには、一部の症例について追跡調査の延長が必要になる。最終追跡調査では、これに関する再調査も行う予定である。

頸部郭清術について施設差の有無を調査した結果、頸部郭清術範囲の辺縁部で施設差の見られやすいことが判明した。どのような条件で施設差が出やすいのか、今後さらに検討を加える予定である。

初回頸部再発の発生部位別検討については、あまり意味のないことがわかった。

本年度も第2段階症例群と対照群との比較を行ったが、2年頸部制御率については有意差を認めなかったものの、2年全生存率については第2段階症例群が対照群を有意に上回っていた。現時点でこの理由は不明であるが、今後サブグループ解析などを行い、詳細を検討する予定である。

最終追跡調査の完了後は最終解析を行い、その結果に基づいて、まず頸部郭清術手順指針(案)を改訂し、第4稿を作成する予定である。さらに最終結果を英文論文としてまとめ、また海外における学会発表も行う予定である。

本研究を含む前齊川班の研究全体を本としてまとめることを考えていたが、一部の結果はすでに論文として発表されており、これらを重複して本に取り込むことは著作権の関係で難しいと思われる。そこで本研究班のホームページを立ち上げ、そこに既発表論文へのリンクを掲載し、さらに頸部郭清術手順指針(案)、原発部位別・進展度別ガイドライン案、画像診断基準案、

標準的頸部郭清術手術手順書(標準的頸部郭清術ビデオの内容を写真を使用してまとめたもの)など論文として直ちに発表することが難しい研究成果を掲載することを考えている。掲載内容については、協力施設間でさらなる意見調整、ホームページ公表後に頂戴する多数のご意見、本研究班における今後の新たな研究成果などを取り込みつつ、充実を図っていく予定である。それにより、術式均一化をより広く進めることができると考えている。

本研究が目指す術式均一化は外科手術の品質管理という側面を持っている。外科手術においては「品質管理」という言葉をあまり聞かないが、がん治療における他の治療法について考えてみると、放射線治療では比較的早い時期に世界的な均一化が進められ、標準的な品質管理の方法が確立している。化学療法についてもプロトコルスタディの形で品質管理・安全管理が急速に進められ、同時に均一化が進んでいる。これらの現状を考えると、外科手術だけがいつまでも医局内の閉鎖空間における伝承教育のみにとどまることは難しいと思われるし、国民もそれを望んではいないであろう。外科手術の品質管理は今後真剣に考えるべき問題だと思うが、本研究で行ったような医師間における手術見学が最適な方法かという点、必ずしもそう言い切れない面があり、まず方法論について議論する必要がある。本研究や近々開始する「下咽頭がんおよび声門上がんに対する頸部郭清術の標準化に関する前向き研究」はその先駆けをなすものと考えられ、これらの研究の成否は我が国における外科療法の将来にとって、大きな意味を持つものと考えている。

3) 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

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。

現在、本年度新たにピックアップした論文の構造化抄録を作成しており、完了次第、RQへの関連付けを行う予定である。来年度はこれらの作業を継続し、文献調査結果をガイドライン案

に組み込める形にまとめていく予定である。

日本頭頸部癌学会が中心となって作成していた「頭頸部がん診療ガイドライン」が本年度完成し、まもなく上梓される。今回の初版には頸部郭清術のガイドラインを含めることができなかったが、改訂版には本研究班で作成したガイドラインを組み込みたいと考えており、そのための努力を続けている。

4) 頸部リンパ節転移に関する画像診断基準の確立

CT 検査に関する画像診断基準案について今後必要なことは、咽頭後リンパ節、頸部気管傍リンパ節など、この基準が適用できない領域に対する検証である。咽頭後リンパ節転移については8mm以上を陽性とする基準が報告されているが、最大径と厚みの比を基準にした検討なども行われており、結論はまだ出ていない。今後検討を進め、可能であれば診断基準案に追加したいと考えている。PET-CTや臨床情報などを加味することにより、より精度の高い診断基準を作成できる可能性があり、それについても検討を行いたいと考えている。

超音波検査については、本年度の調査結果から、各施設が標準的な診断手順および診断基準案を受け入れることが可能であることが判明した。今回の結果を見る限り、調査対象施設を拡大し、より広い範囲で調査および検証を行うことも可能であろうと思われた。今後、頸部リンパ節転移に関する超音波診断の標準的診断手順を作成し、診断基準案とともに、多施設での検証を行う予定である。また超音波診断全般に関する精度管理の方法についても検討する予定である。

今後さらに検討を進め、最終的には画像診断基準案をガイドライン案に組み込みたいと考えている。

5) 化学放射線療法(CRT)後の頸部郭清術に関する検討

CRT後に頸部郭清術の必要性を検討する際の画像診断基準に関する前向き研究については、現在予備研究の研究計画書を作成中である。来年度できるだけ早期に研究計画書を完成させ、まずは予備研究の実施にこぎつけたいと考えている。

予備研究実施後は、症例数を増やして本番の前向き研究を立案・実施する予定である。その際には、各施設におけるCRTの治療内容に踏み込めるよう努力したいと考えている。

本研究によりCRT後の頸部郭清術に関して一定の方針が得られれば、臨床の現場に即効性の

ある医学情報を提供できるものと思われる。

6) 頸部郭清術講習会の開催

本年度も事前予約が殺到し、事前予約の段階で62名の参加をお断りせざるを得なかった。このような講習会のニーズはまだまだあるものと思われ、来年度も同様の講習会を開催する予定である。

講習会の内容については、本年度のアンケート調査では昨年度のような不満は聞かれず、総じて好評であった。わかりやすい内容にするという工夫はひとまず成功したと思われるが、来年度はさらに工夫を重ねていきたい。

「凍結保存遺体による標準的頸部郭清術」ビデオ供覧では高名な外科医が手術のコツを伝授するという形をとったが、当日ビデオ機材の故障があり、あまりうまくはいかなかった。動くビデオの画面に合わせた的確な説明を続けていくことは非常に困難な技のようで、講演を行う側のとまどいもあった。来年度はもう少し工夫を加えて、よりわかりやすい講演にしたいと考えている。

講習会終了後の復習で使えるような教材を希望する声が多かったこと、当日会場でビデオの撮影許可を求める医師が目立ったこと、などから、来年度は講習会全体をビデオ撮影し、これをDVD2枚にまとめて後日無料配布する計画を立てている。講習会参加者以外にも無料配布することにより、講習会への参加希望者の殺到を抑制する効果もあるのではないかと考えている。

手術見学会については、参加者数が少なく、成功とは言えなかった。その理由としては、頸部郭清術の手術予定が決まるのは前週木曜日夕方であるため見学予定日が間際にならなければわからないこと、参加者は主に若手医師であるため間際になって翌週の手術見学を申し出ても上司からの許可を得にくいこと、そもそも毎日診療に忙しい若手医師が手術見学に丸1日時間を割くことは難しいこと、などが考えられる。1つ気になったことは見学会参加に同意しながら、当日何の連絡もなく参加しなかった医師がいたことで、通常の間際における手術見学ではあり得ないことである。手術見学を行う際には、見学される患者の個人情報に関するリスク、見学される施設の衛生面でのリスク、見学される施設職員の余分な負担によるリスクなどが重なる訳で、軽々しい気持ちで行えるものではない。手術見学会は他動的に与えられたチャンスであるため、参加者が一種の学生気分であるとするならば、極めて大きな問題である。以上を考慮すると、本年度行ったような手術見学会を続