

201020014A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 齊川 雅久

平成23(2011)年 3月

## 目 次

I. 総括研究報告		
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	-----	1
齊川雅久		
(資料) 頸部郭清術手順指針(案) 第4稿	-----	18
II. 分担研究報告		
1. 咽喉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	-----	245
岸本誠司		
2. 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		
－頸部リンパ節転移の画像診断－	-----	247
川端一嘉		
尾尻博也		
3. 梨状窩原発下咽頭がんT3-4N1-2aM0症例の		
頸部リンパ節転移の実態について		
～5ミクロン連続切片によるリンパ節転移の検討～	-----	251
西  崑  渡		
4. 下咽頭がん多発頸部リンパ節転移に対する		
術後照射の効果に関する検討	-----	255
藤井  隆		
5. 咽喉頭がんリンパ節転移に対する超音波診断基準の確立	-----	257
古川まどか		
6. EBMに基づく咽喉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	-----	261
松浦一登		
(資料) 平成22年度齊川班構造化抄録	-----	268
7. 頸部リンパ節転移の画像診断の精度に関する研究	-----	374
藤本保志		
8. 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	-----	376
朝蔭孝宏		
9. 咽喉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	-----	378
花井信広		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	380

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

研究代表者 齊川 雅久 独立行政法人国立がん研究センター東病院  
頭頸部腫瘍科・形成外科 外来医長

研究要旨

咽喉頭がんのリンパ節転移に対する現在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、各術式の適応や術式細部（頸部リンパ節切除範囲、切除する非リンパ組織の種類等）については、大きな施設差が存在した。この施設差を解消するために、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（いずれも前齊川班）では、手術術式均一化に関する前向き研究、ガイドライン案作成、名称統一案の作成、術後後遺症の調査等の研究を行い、均一化をある程度まで達成することができた。本研究ではこれを引き継ぎ、機能温存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術式均一化に関する研究」の症例登録を継続し、平成 23 年 3 月 11 日までに 175 例を登録した。本年度はさらに対照群症例調査を行い、319 例を集積した。今後は症例登録をできるだけ早期に完了させるとともに、追跡調査を継続する予定である。

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前向き研究「頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究」を実施した。本年度は最終解析結果を反映させた頸部郭清術手順指針（案）第 4 稿を作成し、これを本年度開催した第 4 回頸部郭清術講習会において参加者全員に配布した。さらに、本研究が複雑な外科手術の多施設間における均一化というあまり前例のない試みに成功したことを、昨年度に引き続き、学会および論文にて発表した。

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、構造化抄録およびクリニカル・クエスチョン（Clinical Question, CQ）の見直し、各構造化抄録へのエビデンスレベル明示、各 CQ への推奨レベル設定を行った。その結果得られたガイドライン案、構造化抄録、CQ を日本頭頸部癌学会診療ガイドライン検討委員会に提出したところ、特に問題は認められず、本研究班が作成したガイドライン案の「頭頸部癌診療ガイドライン改訂版」への掲載が同委員会により承認された。

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。CT 検査に関する診断基準案の正確性および客観性を高める目的で、5 種類の CT 所見に点数付けを行いその合計点により転移の有無を判断する CT scoring system を考案した。陰性を判断する指標である特異度および陰性予測値がいずれも約 95% と高率であり、本 system により頸部リンパ節転移陰性との正確な判断が可能と思われた。多施設共同研究プロトコル「超音波検査による頭頸部癌頸部リンパ節転移診断基準の有効性に関する検討」を実施に移し、15 例を登録した。中間解析の結果では、超音波診断基準案に基づく頸部リンパ節転移診断の精度に大きな問題はみられなかった。

5) 近年、咽喉頭がんに対して化学放射線療法 (Chemoradiotherapy, 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指して検討を行った。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予備研究「化学放射線療法後の頸部郭清に関する検討」を実施に移し、平成 23 年 1 月 14 日に予定症例数 20 例の登録を完了した。今後は本予備研究をできるだけ早急に完了し、より大規模な前向き研究の立案・実施に取り組む予定である。

6) 第 4 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 134 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。本年度も昨年度に引き続き、講習会全体をビデオ収録し、これを 2 枚組 DVD にまとめ、復習用教材として希望者に配布した。

#### 研究分担者

岸本 誠司  
東京医科歯科大学頭頸部外科 教授  
川端 一嘉  
癌研究会有明病院頭頸科 部長  
西嶋 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いんこう科  
医療部長  
藤本 保志  
名古屋大学医学部附属病院耳鼻いんこう科  
講師  
朝蔭 孝宏  
東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・  
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、術式の名称統一案等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斉川班(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「頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究」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

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. 国立がん研究センター東病院	頭頸部腫瘍科・形成外科
2. 国立がん研究センター中央病院	頭頸部腫瘍科・形成外科
3. 宮城県立がんセンター	耳鼻いんこう科
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	頭頸部外科
7. 東京大学医学部附属病院	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. 名古屋大学医学部附属病院	耳鼻いんこう科
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

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したものである。

## 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。

前齊川班における前向き研究「頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究」(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、前齊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。

協力施設は表1に示す17施設、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。

N分類毎および郭清側(患側/健側)毎に推奨郭清範囲を提示してその採用を促すとともに、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と定め、それらに関する推奨手術手順を提示してその採用を促し、さらに、頸部郭清術終了時に均一化重点項目の写真撮影を義務づけて、写真判定医が審査を行い、推奨郭清範囲や推奨手術手順が採用さ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、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、予定症例数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)とした。

研究計画書を作成し、それを全協力施設の倫理審査委員会に提出した。平成21年5月19日に倫理審査が完了し、全施設から承認が得られたため、平成21年5月28日に本プロトコルをUMIN臨床試験登録システムに登録し(UMIN試験ID: UMIN00002004)、平成21年6月1日から症例登録を開始した。症例登録は順調に進み、平成22年3月末までに81例が登録された。

本年度は症例登録を継続した。

本研究の研究計画書では、対照群を「全協力施設において平成18~19年の2年間に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で、本研究の適格条件に合致する症例」と定め、本研究登録症例と対照群との間で2年頸部制御

率および2年全生存率の比較を行うことにしている。対照群としては本来登録症例と同時に発生する症例が望ましいが、本研究が協力施設の医師に与える教育的効果の大きさを考えると、どうしても歴史的対照群を採用せざるを得ない。それによる過誤を最小にとどめるため、本研究施行直前の症例を対照群とした。

対照群の収集は、全協力施設から資料提供を受ける形で行うが、「疫学研究に関する倫理指針(平成19年8月16日全部改正)」に則って、既存資料を連結不可能匿名化することにより、対照群対象者から同意を得ない形で行う。最終的に解析するのは2年頸部制御率および2年全生存率であるため、各症例の観察期間は2年以上必要である。対照群は平成18~19年の症例であるため、全症例の観察期間が2年を超えるのはどんなに早くても平成21年の年末以降となり、実際には外来受診間隔の関係で平成22年3月以降となる可能性が高い。そのため研究計画書では、対照群の収集は平成22年5月以降に1回のみ実施するとした。

これらの記述に従い、本年度、対照群の症例集積を行った。

本研究項目は研究代表者齊川、研究分担者西島、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「頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究」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 日に予定症例数 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、2.76 年で症例登録を完了した。

昨年度、平成 21 年 7 月 27 日に追跡調査を完了し、本研究を完了した。追跡期間は 2 年間の予定であったが、実際には 2.69 年を要した。これは、昨年度の最終追跡調査において、当初から予定していた頸部制御に関する 2 年間の調査のみならず、生命予後に関する 2 年間の調査も行ったためである。これにより予後不明率は大幅に改善し、許容範囲と言われる 5%以下にほぼ収まった。

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 例を解析対象として治療成績を調べたところ、206 例全例における 2 年頸部制御率は 77.5%(70.5~83.0%、括弧内は 95%信頼区間を示す、以下同)、2 年全生存率は 72.9%(66.2~78.6%)であった。

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 段階症例群(132 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ところ、2 年頸部制御率は第 2 段階症例群で 77.7%(68.7~84.4%)、対照群で 77.1%(74.0~79.9%)、2 年全生存率は第 2 段階症例群で 74.7%(66.1~81.4%)、対照群で 71.6%(68.5~74.4%)であり、いずれにおいても両群間に有意差は認められなかった。

解析対象全例(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。

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)が大きな影響を与えていることが判明した。

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は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。その後これに改訂を加え、平成 19 年度に第 2 稿、平成 20 年度に第 3 稿を作成した。本年度はさらなる改訂を行い、最終解析結果に基づく第 4 稿を作成した。

本研究の実施による治療成績の改善を示すことはできなかったが、本研究が複雑な外科手術の多施設間における均一化というあまり前例のない試みにある程度成功したことは間違いないため、昨年度この結果を国際学会および英文論文にて発表した。本年度も引き続き国際学会および論文にて本研究の成果を公表した。

本研究項目は研究代表者斉川が中心となり、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、前斉川班で「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、前斉川班では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、CQ の設定、および構造化抄録の CQ 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 CQ への関連づけにより治療ガ

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った。そこで平成 20 年度に文献検索の範囲を広げ、主に Cochrane Library および MEDLINE から頸部郭清術に対するランダム化比較研究(5 編)、センチネルリンパ節生検(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、そのうち 29 編について昨年度構造化抄録を作成した。昨年度はさらに CQ の再設定を行い、各 CQ に対する答えを作成し直した。その結果、頸部郭清の術式については保存的頸部郭清が勧められていること、早期がんについては予防的頸部郭清を行わない方針も受け入れられること、進行がんにおいて術後ハイ・リスク症例には化学放射線治療を行うことが望ましいことが示された。これらの結果は、通常我々が日常臨床で行っている治療方針を支持するものであった。

本研究班が昨年度までに作成したガイドライン案、構造化抄録、CQ およびその答えは詳細かつ高品質なもので、本研究班案はガイドラインに組み込める形として十分にまとまったと思われる。

平成 21 年 3 月に日本頭頸部癌学会から「頭頸部癌診療ガイドライン 2009 年版」が出版されたが、頸部郭清術の適応および郭清範囲に関する記載は極めて乏しいものであった。平成 23 年に同ガイドライン改訂版を出版することが決まり、本年度から改訂に向けた具体的作業が始まった。作業に当たる日本頭頸部癌学会診療ガイドライン検討委員会のメンバーとして本研究班研究分担者である松浦一登氏、朝蔭孝宏氏、川端一嘉氏、および研究協力者である丹生健一氏、尾尻博也氏、門田伸也氏が選ばれた。特に松浦一登氏は本研究項目における文献調査をきれいにまとめた本人であり、これにより、ガイドライン改訂版に本研究班が作成したガイドライン案の反映されることが確実にされた。

本年度は診療ガイドライン検討委員会の中で、ガイドラインの検討を具体的に進めた。

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。

CT 検査に関する診断基準案について、平成 20 年度および昨年度に、癌研究会有明病院の自験例を対象として検証を行った。その結果、本診断基準案に基づいて、頸部リンパ節転移の有無に関して診断を行う場合、節外進展のある症例ではリンパ節転移ありとの診断が間違いなく下せるが、それ以外の場合には 70~80%程度の正診率しか得られず、正診率をそれ以上上げることは困難であることが判明した。

超音波検査については、診断基準案の普及を目的として、平成 20~21 年度に 19 の学会・講演会発表を行い、8 つの講習会を開催した。

平成 20 年度には、診断基準案の多施設における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。

この結果を踏まえ、昨年度、診断基準案を複数の施設で使用し、その妥当性を検証する多施設共同研究プロトコール「超音波検査による頭頸部癌頸部リンパ節転移診断基準の有効性に関する検討」を立案した。対象症例の術前超音波診断結果を術後の摘出リンパ節所見および最終病理診断と照合することにより、超音波診断基準案の検証を行う。対象施設は平成 20 年度の精度調査に協力した 5 施設、primary endpoint は頭頸部がん頸部リンパ節転移に関する超音波診断基準案を診断に用いた場合の正診率、予定症例数 30 例、研究期間は 1 年間とした。研究計画書を対象施設の倫理審査委員会に提出し、平成 22 年 3 月末までに 1 施設(神奈川県立がんセン



ター)から承認を得た。

本年度は、CT 検査に関する診断基準案の正確性および客観性を高める目的で、5 種類の CT 所見に点数付けを行いその合計点により転移の有無を判断する CT scoring system を考案し、その評価を試みた。超音波検査については、多施設共同研究プロトコル「超音波検査による頭頸部癌頸部リンパ節転移診断基準の有効性に関する検討」を実施に移した。

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。前向き研究の実施により、一定の見解を示すことを目標として検討を行った。

平成 20 年度に、まず過去の CRT 実施例の検討を行った。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 の治療内容には大きなばらつきのあることが判明した。

前向き研究を実施する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、各施設が独自のプロトコルに従ってすでに開始している治療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かを明らかにする。最初は比較的小さい症例で予備研究を行うことにした。

昨年度は上記の方針に基づいて、予備研究「化

学放射線療法後の頸部郭清に関する検討」を立案した。CRT 実施後の咽喉頭がん患者を対象として、CRT 終了 4~6 週後に CT(または MRI)および超音波検査を施行、CRT 終了 8~12 週後に PET-CT および超音波検査を施行し、頸部残存病変の有無を判定して、経過観察とするか頸部郭清術を実施するかを選択する。頸部郭清術を実施した場合には術前画像診断と術後病理組織診断を比較する。それにより、各画像診断法の正診率を明らかにする。対象施設は本研究班協力施設中 5 施設(宮城県立がんセンター、神奈川県立がんセンター、名古屋大学、四国がんセンター、愛知県がんセンター)、primary endpoint は評価基準に用いる各評価法の正診率、予定症例数は 20 例、研究実施期間は 1.5 年間とした。

研究計画書を対象施設の倫理審査委員会に提出し、平成 22 年 3 月末までに 3 施設(宮城県立がんセンター、愛知県がんセンター、および神奈川県立がんセンター)の承認を得た。

承認の得られた 3 施設において、平成 22 年 1 月 12 日より症例登録を開始した。

本年度は予備研究を継続した。

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 9 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 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、国立がん研究センター内)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。

第 1 回講習会が非常に好評を博したため、このような講習会へのニーズは高いと判断し、平成 20 年 12 月 6 日に第 2 回講習会を、平成 21 年 12 月 12 日に第 3 回講習会を同じ会場で開催した。いずれも若手耳鼻咽喉科医を中心とする医師が日本全国から集まった(第 2 回 165 名、第 3 回 156 名)。参加者全員に頸部郭清術手順指針(案)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。

第 1 回、第 2 回、第 3 回いずれも参加予約開始から 2 週間以内に参加希望者が定員(150 名)をオーバーしたため、事前予約の段階で 30 名以

上の参加を断わらざるを得なかった。開催地の変更やより広い会場の確保を考えたが、参加者のアンケート調査や本研究班所属施設の要望では「やはり東京が一番便利で良い」、「同じ会場が良い」との意見が多く、結局同じ会場を使用することになった。

第1回参加者のアンケート調査結果では「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、第2回では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。第3回では各講演者の講演時間を1人20分から30分に延長し、講演者が余裕を持って発表を行えるようにした。これらの工夫の結果、第2回および第3回講習会終了後のアンケート調査では、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。講習会全体の印象に関する質問で「大変良かった」と答えた参加者の割合は、第1回では34.2%であったが、第2回では39.0%、第3回では50.0%と増加した。

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、平成20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、実際に手術見学を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。見学を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について再考せざるを得なかった。結局、このような手術見学会は実効性に乏しいという結論に達し、以後の実施を断念した。

第2回参加者のアンケート調査で「講習会の内容が濃いのに時間が短すぎるので、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ため、昨年度は講習会全体をビデオ収録し、それを2枚組DVDに編集して、復習用教材とし

て後日希望者191名全員に送付した。第3回講習会参加者数よりDVD送付希望者数の方が多く、復習用DVDの配布には、講習会への参加希望者の殺到を抑制する効果もあったと思われた。

参加希望者数は毎年少しずつ減少しているものの、定員を上回る状態が続いているため、講習会そのものに対するニーズはまだまだあるものと判断し、本年度も第4回頸部郭清術講習会を開催することにした。本年度も講習会全体をビデオ収録し、それを2枚組DVDに編集して、復習用教材として後日希望者に配布することにした。

耳鼻咽喉科領域でこのような講習会開催は珍しいため、一昨年度・昨年度同様、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年度以降、毎年1回開催した頸部郭清術講習会で本ビデオを納めた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。

平成20年度に、研究分担者岸本より本ビデオを平成20年11月に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。まず岸本が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。英語音声は当該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、アジア地域の11カ国15名の高名な頭頸部外科医に無料提供した。その結果、お礼の手紙とともに追加配布先に関するご推薦を数多くいただき、ご推薦にしたがった配布を行った。

昨年度、平成21年9月に台北市(台湾)で開催されたThe First Congress of Asian Society of Head and Neck Oncology (ASHN02009)において、英訳版ビデオの配布を行った。

本年度も、オリジナル日本語版および英訳版ビデオの配布に努めた。

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5月19日に審査が完了し、全施設から承認を得たため、5月28日に本プロトコルをUMIN臨床試験登録システムに登録し(UMIN試験ID: UMIN000002004)、6月1日から症例登録を開始した。

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

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た。

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無いと考えた。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

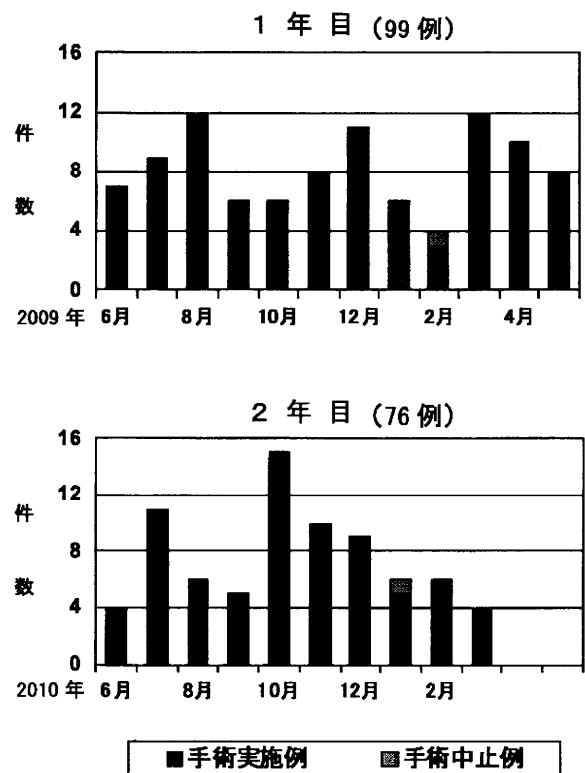
CT scoring system の評価については、自験

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。個人情報についても院内個人情報管理基準に従って厳重な保護を行った。

多施設共同研究プロトコル「超音波検査による頭頸部癌頸部リンパ節転移診断基準の有効性に関する検討」については、対象5施設(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、神奈川県立がんセンター)における倫理審査により、四国がんセンター、名古屋大学、神奈川県立がんセンターの3施設で承認が得られた。愛知県がんセンターおよび宮城県立がんセンターについては、次回の倫理審査委員会(平成23年3月予定)での承認に向けて申請手続き中である。承認の得られた3施設において症例登録を開始した。研究対象となる患者には主治医が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ている。研究に利用する診療情報は、各施設で匿名化した上でデータセンターに送付し、個人情報対応表は各施設の個人情報管理者が施設内で厳重に管理している。

図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

症例登録状況



### 5)化学放射線療法(CRT)後の頸部郭清術に関する検討

昨年度、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予備研究「化学放射線療法後の頸部郭清に関する検討」を立案し、研究計画書を対象5施設(宮城県立がんセンター、神奈川県立がんセンター、名古屋大学、四国がんセンター、愛知県がんセンター)の倫理審査委員会に提出した。昨年度中に3施設(宮城県立がんセンター、神奈川県立がんセンター、愛知県がんセンター)から承認が得られたが、本年度は名古屋大学から承認が得られ、承認の得られた施設数は4となった。残りの1施設(四国がんセンター)ではなお審査が継続中である。承認の得られた施設において、平成22年1月12日より症例登録を開始した。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ため、本プロトコルの説明

文書には個人情報の保護および患者の権利の保護について明記した。研究対象となる患者には主治医が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ている。各施設から収集する情報は匿名化し、個人が特定できないように配慮している。

### 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

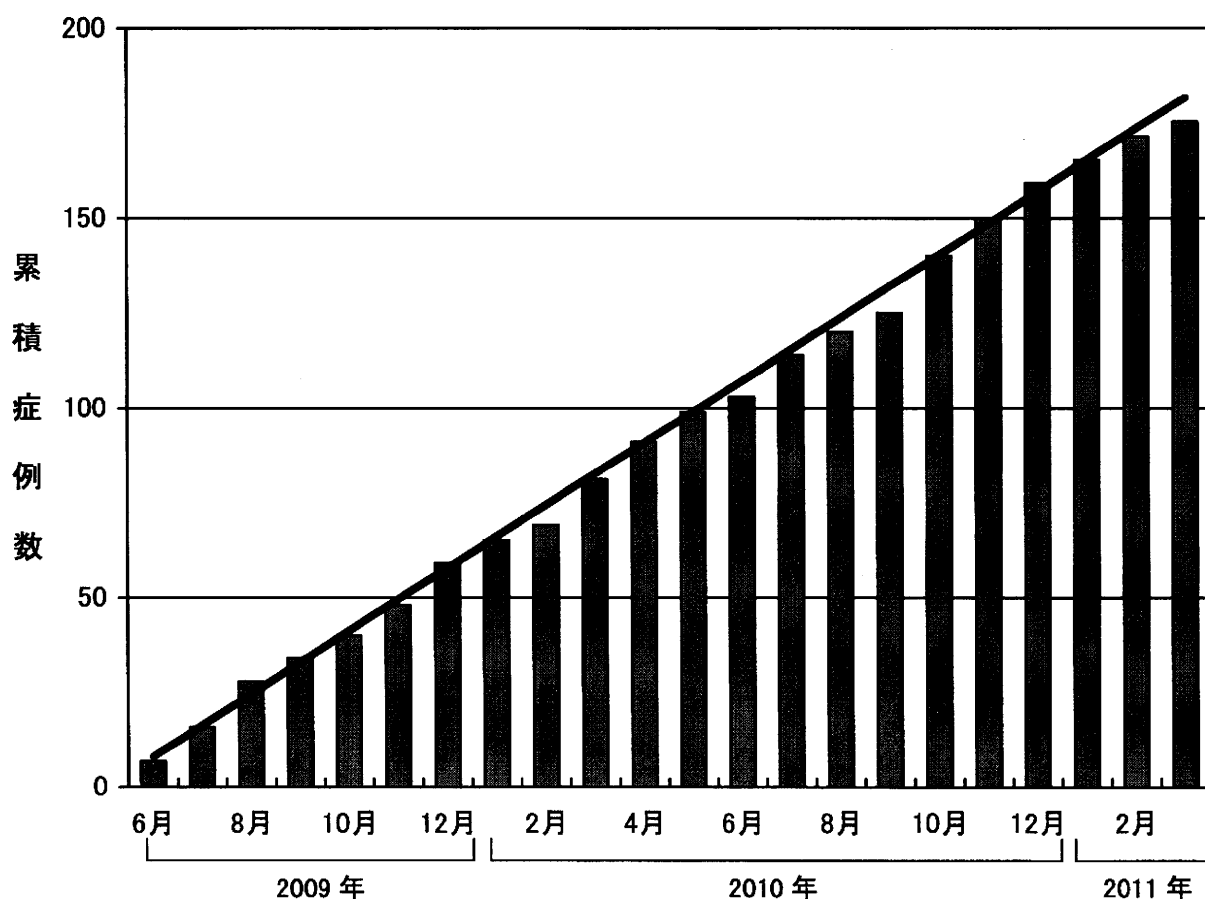
#### 1) 下咽頭がんおよび声門上がんに対する頸部郭清術の標準化に関する前向き研究

症例登録を継続し、平成23年3月11日までに175例を登録した。図1および図2に平成23年3月11日における症例登録状況を示す。症例

図2. 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

#### 症例登録状況(累積症例数)

直線は、仮に研究計画通りに症例登録が進んだ場合の累積症例数を示す。



登録はほぼ予定通り順調に進んでいるが、平成23年2～3月になって予定を3～4例下回る状況となっている。

175例中2例では、患者の拒否により予定されていた手術が中止された。平成23年3月11日時点では、166例の頸部郭清術調査票および術中写真が回収されており、このうちデータベースへの登録が完了したものが109例、181例、術中写真判定が完了したものが98例であった。

99例、163側の段階で調査票の中間解析を行った。対象症例の年齢は41～88歳、性別は男性91例、女性8例、原発巣の部位は下咽頭がん81例、声門上がん18例であった。解析結果の詳細については朝蔭孝宏氏の分担研究報告書(376～377頁)をご覧ください。

本年度はさらに、対照群症例の集積を行った。平成22年7月30日～同年11月26日の調査により、319例が集積された。これは研究計画書における予想症例数384例の83.1%に相当した。

追跡調査は、平成22年3～4月および平成23年1～2月の2回行った。いずれも調査時点で6ヶ月以上経過した生存例を対象とした。2回目の追跡調査は予定より4ヶ月遅れて実施したが、これは上記の対照群症例調査が予想外に労力を要するものであったため、各施設の負担軽減を考慮したためである。

## 2) 頸部郭清術の手術術式均一化に関する前向き研究

頸部郭清術手順指針(案)について、最終解析結果を反映させた第4稿を作成した(資料参照)。これを本年度の第4回頸部郭清術講習会(後述)において参加者全員に配布した。

本研究が複雑な外科手術の多施設間における均一化というあまり前例のない試みに成功したことを、昨年度に引き続き、学会(学会発表①および②)および論文(論文発表②および③)にて発表した。特に学会発表①については、平成22年6月に韓国ソウルで開催された国際学会(4th World Congress of International Federation of Head and Neck Oncologic Societies, IFHNOS SEOUL 2010)のパネルディスカッションにおいて、欧米の研究者とともに質の高い討論を行うことができ、本研究の成果に対して同席した研究者や会場から多大な賞賛を得た。

## 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

本研究班が作成したガイドライン案を日本頭頸部癌学会診療ガイドライン検討委員会に提案するに当たり、以下の作業を実施した。

① 昨年度設定したCQをさらに検討し、29個あ

ったCQ案を18個にまとめた。

- ② 新たなCQに対して資料を収集した。二次資料としてはNational Comprehensive Cancer Network(NCCN)ガイドライン、National Cancer Institute (NCI)におけるPhysician Data Query (PDQ®)、Cochrane libraryを選択した。二次資料のないものについてはMEDLINEでのKeyword検索を行いエビデンスレベルの高いものから選択した。
- ③ 新たに集めた資料に基づいて昨年度作成した構造化抄録を整理し直し、32編とした。さらに2編のReviewを追加し、全34編について、日本医療機能評価機構が実施している医療情報サービス事業Mindsの形式に従って構造化抄録を整備した。
- ④ 各構造化抄録に対してエビデンスレベルの評価を行った。
- ⑤ 構造化抄録を基に各CQに対して推奨を行った。

上記の詳細については、松浦一登氏の分担研究報告書(261～267頁)ならびに資料(268～373頁)をご覧ください。

上記作業の結果得られたガイドライン案、構造化抄録、CQおよびその答えを診療ガイドライン検討委員会に提出し、「頭頸部癌診療ガイドライン」との整合性を確認した。その結果特に問題が認められなかったため、同委員会によりガイドライン改訂版に本研究成果を統合することが承認された。

## 4) 頸部リンパ節転移に関する画像診断基準の確立

CT scoring system(表2)を考案した。評価対象となるリンパ節において、原発病変の患側は

表2. “CT scoring system”

CT 所見	点数
原発病変との関係	1点：患側
最小横断径	1点：6mm以上8mm未満 2点：8mm以上12mm未満 3点：12mm以上
節外進展	0点：なし 1点：判断困難 3点：あり
局所欠損	0点：なし 1点：判断困難 3点：あり
リンパ門	マイナス1点：あり

表 3. “CT scoring system” による評価の結果

CT 所見の結果	各頸部レベルでの病理結果		計
	陽性	陰性	
陽性 (3 点以上)	30	6	36
陰性 (2 点以下)	7	129	136
計	37	135	172

1 点、最小横断径で 6mm 以上で 8mm 未満を 1 点、8mm 以上で 12mm 未満を 2 点、12mm 以上を 3 点、節外進展・局所欠損は同定されれば 3 点、判断が困難な場合は 1 点、リンパ門が同定された場合は(転移の可能性が低いとして)マイナス 1 点とし、合計点数を算定し、3 点以上を転移陽性の可能性が高いと判断した。

本 system の評価を行うため、頭頸部がん 34 例に施行した 51 例、全 172 レベルの頸部郭清術を対象として、各レベルごとに本 system による判定結果と病理結果を比べたところ(表 3)、感度 81.1%(30/37)、特異度 95.6%(129/135)、正診度 92.9%(159/172)、陽性予測値 83.3%(30/36)、陰性予測値 94.8%(129/136)であった。

超音波検査については、診断基準案の普及活動を継続し、9 つの学会・講演会発表を行い、3 つの講習会を開催した。

昨年度作成した多施設共同研究プロトコール「超音波検査による頭頸部癌頸部リンパ節転移診断基準の有効性に関する検討」について、対象 5 施設(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、神奈川県立がんセンター)における倫理審査を継続し、3 施設(四国がんセンター、名古屋大学、神奈川県立がんセンター)で承認が得られた。愛知県がんセンターおよび宮城県立がんセンターについては、次回の倫理審査委員会(平成 23 年 3 月予定)での承認に向けて申請手続き中である。

承認の得られた 3 施設において症例登録を開始し、現在までに 15 例を登録した。この 15 例から得られた 51 個のリンパ節(転移陽性 22 個、転移陰性 29 個)を検討したところ、診断基準案に基づく頸部リンパ節転移診断の精度に問題は認められなかった。ただし、リンパ節内部の情報が得にくい場合には偽陽性となる傾向がみられた。

5) 化学放射線療法(CRT)後の頸部郭清術に関する

検討

予備研究「化学放射線療法後の頸部郭清に関する検討」について、対象 5 施設(宮城県立がんセンター、神奈川県立がんセンター、名古屋大学、四国がんセンター、愛知県がんセンター)における倫理審査を継続し、本年度は名古屋大学から承認が得られた。これで承認の得られた施設数は 4(宮城県立がんセンター、神奈川県立がんセンター、名古屋大学、愛知県がんセンター)となった。残りの 1 施設(四国がんセンター)ではなお審査が継続中である。

症例登録を継続し、平成 23 年 1 月 14 日に予定症例数 20 例の登録を完了した。症例の内訳は中咽頭がん 6 例、下咽頭がん 10 例、声門上がん 4 例であった。CRT 後の画像診断に基づき頸部郭清術を施行したものは 4 例であった。20 例中 7 例においては、現在、画像診断による治療効果判定中である。

6) 頸部郭清術講習会の開催

平成 22 年 12 月 4 日に第 4 回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、国立がん研究センター内)で開催した。当日は主に若手耳鼻咽喉科医を中心とする 134 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 4 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。

講習内容については昨年度とほぼ同様であったが、講習会終了後のアンケート調査では参加者からの好意的な意見が多く、講習会全体の印象に関する質問で「大変良かった」と答えた参加者の割合は 53.9%と、第 3 回(50.0%)よりさらに増加した。一方で、「実技に関する講習を増やしてほしい」との意見は相変わらず多かった。

本年度も昨年度に引き続き、講習会全体をビデオ収録し、これを復習用教材として 2 枚組 DVD にまとめた。本年度は編集作業が順調に進み、平成 23 年 2 月 1 日に DVD を希望者 182 名全員に送付した。

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

本年度も昨年度に引き続き、オリジナル日本語版および英訳版ビデオの配布に努めた。

平成 22 年 12 月 4 日に開催した第 4 回頸部郭清術講習会でオリジナル日本語版 DVD を参加者全員に無料配布した。

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

予定症例数 198 例が目前に迫り、症例登録は最終段階に入っている。登録は進んでいるものの、平成 23 年に入り再び予定症例数を下回るようになった。そのため、平成 23 年 2 月 25 日に開催した本研究班の平成 22 年度第 2 回班会議において症例登録への協力を呼びかけた。予定通り症例登録を完了するため、努力を行っている。

現時点における最大の問題は、収集した頸部郭清術調査票および術中写真のデータベースへの登録が遅れていることである。登録作業に時間を要するのが原因だが、近日中に登録を完了すべく作業中である。

術中写真判定については、当方の努力が実り、術中写真の質が全体的に向上したため、以前ほど判定に難儀することがなくなってきた。データベースへの登録が終わらなければ術中写真判定ができないため、こちらもペースの遅れていることが問題だが、回収分についてはできるだけ早く判定を終えるよう努力していきたい。

本年度の対照群症例調査により、予想症例数 384 例の 83.1% に相当する 319 例が集積された。予想症例数を下回ったのは残念であるが、集積に伴う労力が非常に大きかったことを考えると、やむを得ない結果だと考えている。319 例という数字自体は今後の解析作業を十分可能にするものであるため、このまま研究を継続する予定である。

追跡調査を 2 回行ったが、研究開始から 1 年 9 ヶ月しか経過していないため、まだ 2 年頸部制御率・2 年全生存率は計算できない。今後追跡調査を繰り返していく予定である。

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、推奨郭清範囲および推奨手術手順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

平成 14 年度から開始した本研究項目であるが、昨年度の最終追跡調査をもって無事完了することができた。残念ながら本研究による治療成績の改善は証明できなかったが、本研究が複雑な外科手術の多施設間における均一化というあまり前例のない試みにある程度成功したことは間違いのない事実であり、今後ともこの成果を広く公表していくことは本研究班の重要な任務であると考えている。

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「品質管理」という言葉はあまりなじみのないものであるが、がん治療における他の治療法を見てみると、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」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

本年度の作業により、日本頭頸部癌学会から平成 23 年に出版される「頭頸部癌診療ガイドライン改訂版」に本研究班の作成したガイドライン案が掲載されることが確実にになった。これにより、治療ガイドラインの公表を掲げた本研究班の目標が達成されることになった。

今後はさらに細部の検討を行い、公表されるガイドラインの整備を進めていく予定である。

ガイドライン改訂版発行後も、内容の見直しは必要であるが、これについては日本頭頸部癌学会診療ガイドライン検討委員会の中で引き続き行っていくことになる。

本研究班における長年の作業の中で、最も苦しみられたことは、頸部郭清術に関する良質なエビデンスの少なさであった。本研究班が作成したガイドライン案においても、その影響は大きく、ある CQ に対して科学的に明確な回答を得ることが困難な状況がしばしば発生した。そのため、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結果となった。今後研究の進歩に伴い、このような状況は次第になくなると思われるが、十分なエビデンスの確立には時間を要するため、それまでの間は従来通りの対処を行わざるを得ない。誤りを犯さないよう、慎重な対処を行っていきたいと考えている。

#### 4) 頸部リンパ節転移に関する画像診断基準の確立

新たに考案した CT scoring system では、陰性を判断する指標である特異度および陰性予測値がいずれも約 95% と高率であり、本 system により頸部リンパ節転移陰性との正確な判断が可能と思われた。これは臨床の現場において、ある部位の頸部郭清を省略する際の確証を与えることになり、日常臨床における有用性が高い。一方で、陽性を判断する感度および陽性予測値は、いずれも 80% 強と従来の診断基準案とほぼ同等の結果であった。今後項目選択や各項目の点数配分等を検討し、正確性をより向上させたいと考えている。

多施設共同研究プロトコール「超音波検査による頭頸部癌頸部リンパ節転移診断基準の有効性に関する検討」については、症例登録が比較的順調に進んでいる。倫理審査の完了していない 2 施設については、できるだけ早期に完了し、症例登録を加速させたいと考えている。

本研究における対象施設は日常的に頸部超音波検査を多用している施設であるためか、超音波診断基準案に基づく頸部リンパ節転移診断に今のところ大きな問題はみられない。しかし経験の少ない施設の場合は、事前の教育活動や継続的な検証が必要であろうと思われた。

リンパ節内部の情報が得にくい場合、偽陽性となる傾向がみられた点に関しては、対策が必要である。一回の検査のみでは超音波所見が十分に得られない場合もあるので、そのような場合には、「転移陽性」か「転移陰性」かではなく、「判定不能」、「判定保留」、「要再検査」、「要精査」などの診断を下すよう指導していきたいと考えている。

本研究完了時には、超音波診断基準案を再検証し、必要があれば基準案の改訂を行う予定である。

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

予備研究「化学放射線療法後の頸部郭清に関する検討」については、今後追跡調査を継続する予定である。

予備研究実施後は、より大規模な前向き研究を立案・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

本年度は事前予約が定員に達せず、同形式による講習会のニーズはひとまず落ち着いたと思われる。今後は別の形で本研究班の成果を広げていきたいと考えている。

講習会終了後 4 ヶ月以上を経過した現時点においても、なお講習会資料や会場ビデオ収録 DVD を希望するメール等が届き、逐一对応している状況である。今後も希望者には資料の提供を続ける予定である。

#### 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

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。英訳版についてもお誉めの言葉を多数いただいた。本研究班が「頸部郭清術の手術術式均一化に関する前向き研究」などを通じて提唱している「標準的頸部郭清術」という概念は、国際的にも受け入れられる素地があるものと考えられた。

今後頸部郭清術講習会や国際学会などにおいてオリジナル日本語版および英訳版ビデオの配布に努めることにより、本研究班の研究成果を世界中に広める足がかりが得られるものと期待している。

#### E. 結論

1) 原発部位を下咽頭および声門上部に限定し、N 分類毎および郭清側毎に推奨郭清範囲を提示して、その採用を促す形で術式均一化をより推進する新たな前向き研究「下咽頭がんおよび声門上がんに対する頸部郭清術の術式均一化に関する研究」について、症例登録を継続し、平成 23 年 3 月 11 日までに 175 例を登録した。本年度はさらに対照群症例調査を行い、319 例を集積した。今後は症例登録をできるだけ早期に完了させるとともに、追跡調査を継続する予定である。

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前向き研究「頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究」を計画し、実施に移した。本年度は最終解析結果を反映させた頸部郭清術手順指針(案)第 4 稿を作成し、これを本年度開催した第 4 回頸部郭清術講習会において参加者全員に配布した。さらに、本研究が複雑な外科手術の多施設間における均一化というあまり前例のない試みに成功したことを、昨年度に引き続き、学会および論文にて発表した。



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、構造化抄録およびCQの見直し、各構造化抄録へのエビデンスレベル明示、各CQへの推奨レベル設定を行った。その結果得られたガイドライン案、構造化抄録、CQを日本頭頸部癌学会診療ガイドライン検討委員会に提出したところ、特に問題は認められず、本研究班が作成したガイドライン案の「頭頸部癌診療ガイドライン改訂版」への掲載が同委員会により承認された。

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。CT検査に関する診断基準案の正確性および客観性を高める目的で、5種類のCT所見に点数付けを行いその合計点により転移の有無を判断するCT scoring systemを考案した。陰性を判断する指標である特異度および陰性予測値がいずれも約95%と高率であり、本systemにより頸部リンパ節転移陰性との正確な判断が可能と思われた。多施設共同研究プロトコル「超音波検査による頭頸部癌頸部リンパ節転移診断基準の有効性に関する検討」を実施に移し、15例を登録した。中間解析の結果では、超音波診断基準案に基づく頸部リンパ節転移診断の精度に大きな問題はみられなかった。

5) 近年、咽喉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、まず予備研究「化学放射線療法後の頸部郭清に関する検討」を立案した。CRT実施後の咽喉頭がん患者を対象として、CRT終了4~6週後にCT(またはMRI)および超音波検査を施行、CRT終了8~12週後にPET-CTおよび超音波検査を施行し、頸部残存病変の有無を判定して、経過観察とするか頸部郭清術を実施するかを選択する。頸部郭清術を実施した場合には術前画像診断と術後病理組織診断を比較する。それにより、各画像診断法の正診率を明らかにする。平成22年1月12日より症例登録を開始し、平成23年1月14日に予定症例数20例の登録を完了した。今後は本予備研究をできるだけ早急に完了し、より大規模な前向き研究の立案・実施に取り組む予定である。

6) 第4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134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、さらに頸部郭清術手順指針(案)第4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)を参加者全員に無料配布した。参加者にはとても好評であった。本年度も昨年度に引き続き、講習会全体をビデオ収録し、これを2枚組DVDにまとめ、復習用教材として希望者に配布した。講習会参加者のほぼ全員がDVD配布を希望したが、講習会参加者以外からもDVD配布希望が多数あり、講習会への参加者殺到を抑制する効果もあったと考えられた。

7) 「凍結保存遺体による標準的頸部郭清術」ビデオについて、本年度も昨年度に引き続き、オリジナル日本語版および英訳版ビデオの配布に努めた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① Saikawa M. Neck dissection revisited. *Int J Clin Oncol* 2010;15(1):2-4.
- ② Saikawa M, et al. Standardizing the extent of resection in nonradical neck dissections: the final report of the Japan Neck Dissection Study Group prospective study. *Int J Clin Oncol* 2010;15(1):13-22.
- ③ 齊川雅久. 頸部郭清術における術式細部の標準化を目指して. *JOHNS* 2011;27(2):147-151.
- ④ Hasegawa Y, Saikawa M. Update on the classification and nomenclature system for neck dissection: revisions proposed by the Japan Neck Dissection Study Group. *Int J Clin Oncol* 2010;15(1):5-12.
- ⑤ Nibu K, Saikawa M, et al. Quality of life after neck dissection: a multicenter longitudinal study by the Japanese Clinical Study Group on Standardization of Treatment for Lymph Node Metastasis of Head and Neck Cancer. *Int J Clin Oncol* 2010;15(1):33-38.
- ⑥ 丹生健一, 齊川雅久他. 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—頸部郭清術の後遺症調査—. *頭頸部癌* 2010;36(1):82-88.
- ⑦ 岸本誠司. 頸部郭清術の変遷. *JOHNS* 2011;27(2):141-146.
- ⑧ 岸本誠司. 疾患からみたインフォームド・コンセントの実際 側頸部腫脹 転移性リンパ節腫脹を中心に. *JOHNS* 2010;26(12):

- 1976-1978.
- ⑨佐々木徹, 川端一嘉. 特殊領域の頸部リンパ節郭清—適応と手技 後頸部リンパ節. *JOHNS* 2011;27(2):221-224.
- ⑩西島渡他. 5 ミクロン連続切片による頸部リンパ節微細転移の検討—下咽頭がん N2a 症例の根本的頸部郭清術検体例における検討—. *埼玉県医学会雑誌* 2010;45(1):214-217.
- ⑪Furukawa MK, et al. Diagnosis of lymph node metastases of head and neck cancer and evaluation of effects of chemoradiotherapy using ultrasonography. *Int J Clin Oncol* 2010;15(1):23-32.
- ⑫古川まどか, 齊川雅久他. 頸部リンパ節の画像診断 超音波診断. *JOHNS* 2011;27(2):171-177.
- ⑬古川まどか他. 頸部の画像検査. 山唄達也, 小川郁他編, 永井良三監修: 耳鼻咽喉科・頭頸部外科研究ノート 診断と治療社: 東京 2011 pp199-204.
- ⑭松浦一登. 頸部郭清術のEBM. *JOHNS* 2011;27(2):153-156.
- ⑮Ogawa T, Matsuura K, et al. Survival of a free jejunal graft after the resection of its nutrient vessels. *Auris Nasus Larynx* 2010;37(1):125-128.
- ⑯朝蔭孝宏. どの範囲まで郭清すべきか—ガイドライン作成に向けて—. *JOHNS* 2011;27(2):157-160.
- ⑰Ando M, Asakage T, et al. Metastases to the lingual nodes in tongue cancer: a pitfall in a conventional neck dissection. *Auris Nasus Larynx* 2010;37(3):386-389.
- ⑱安藤瑞生, 朝蔭孝宏他. 舌癌における「舌骨傍領域 (para-hyoid area)」の制御を目指して. *頭頸部癌* 2010;36(3):303-308.
- ⑲花井信広. 頸部郭清術の新しい考え方 化学放射線療法後の計画的頸部郭清術. *JOHNS* 2011;27(2):195-199.
- ⑳花井信広他. 中下咽頭癌における計画的頸部郭清術の検討. *頭頸部癌* 2010;36(3):354-358.
- ㉑花井信広他. N2-3 症例で化学放射線治療後のリンパ節の治療は?—計画的頸部郭清術の立場から—. *JOHNS* 2010;26(10):1699-1702.
- ㉒花井信広他. 頸部リンパ節転移. *JOHNS* 2010;26(3):500-504.
- ㉓Terada A, Hanai N, et al. Follow-up after intraoperative sentinel node biopsy of N0 neck oral cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(3):429-435.
- ## 2. 学会発表
- ①Saikawa M. The importance of standardization in neck dissection: observations based on outcomes. 4<sup>th</sup> World Congress of International Federation of Head and Neck Oncologic Societies Jun. 2010 Seoul, Korea.
- ②齊川雅久他. 頭頸部がんにおける頸部郭清術の標準化を目指して 頸部郭清術の術式均一化. 第48回日本癌治療学会学術集会 2010年10月 京都.
- ③木村幸紀, 川端一嘉他. Stage 1・2 舌癌における頸部リンパ節後発転移とその予後: 筋層浸潤部の角化様式からどこまで予測可能か? 第34回日本頭頸部癌学会 2010年6月 東京.
- ④白倉聡, 西島渡他. 当科における下咽頭癌手術症例(下咽頭喉頭全摘例)のpN因子の臨床解析. 第20回日本頭頸部外科学会 2010年1月 東京.
- ⑤上村裕和, 藤井隆他. 下咽頭癌、頸部食道癌に対する気管傍郭清術の気管壊死とその予防について. 第62回日本気管食道科学会 2010年11月 別府.
- ⑥金澤成典, 藤井隆他. 下咽頭癌手術症例における気管傍リンパ節転移に関する検討. 第21回日本頭頸部外科学会 2011年1月 宇都宮.
- ⑦古川まどか. 教育講演 頸部リンパ節転移の超音波診断. 第30回日本画像医学会 2011年2月 東京.
- ⑧古川まどか他. 頭頸部扁平上皮癌頸部リンパ節転移検索における超音波診断基準(案)の検討. 第20回日本頭頸部外科学会 2010年1月 東京.
- ⑨古川まどか他. 超音波検査による頭頸部扁平上皮癌リンパ節転移診断基準作成に関する検討事項. 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会 2010年5月 仙台.
- ⑩古川まどか他. 化学放射線治療による咽頭癌頸部リンパ節転移超音波像の変化. 第83回日本超音波医学会 2010年5月 京都.
- ⑪古川まどか他. 超音波組織弾性イメージングによる頭頸部癌頸部リンパ節転移診断. 第34回日本頭頸部癌学会 2010年6月 東京.
- ⑫古川まどか他. 超音波診断による頭頸部扁

- 平上皮癌頸部リンパ節転移診断基準に関する検討。第48回日本癌治療学会学術集会 2010年10月 京都。
- ⑬古川まどか他。喉頭癌、下咽頭癌における頸部リンパ節転移超音波診断基準の検討。第62回日本気管食道科学会 2010年11月 別府。
- ⑭Furukawa M, Furukawa MK, et al. Ultrasonographic evaluation of therapeutic effects of chemoradiotherapy on cervical lymph node metastasis in patients with hypopharyngeal cancer. 16<sup>th</sup> World Congress for Bronchoesophagology Jun. 2010 Budapest, Hungary.
- ⑮松浦一登, 齊川雅久他。頭頸部がんにおける頸部郭清術の標準化を目指して EBM から見た頸部郭清術の適応—ガイドライン作成に向けて—。第48回日本癌治療学会学術集会 2010年10月 京都。
- ⑯石田英一, 松浦一登他。当院における頭頸部癌 N3 症例の検討。第34回日本頭頸部癌学会 2010年6月 東京。
- ⑰朝蔭孝宏他。高周波手術装置を用いた頸部郭清術。第111回日本耳鼻咽喉科学会総会 2010年5月 仙台。
- ⑱朝蔭孝宏, 齊川雅久他。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(第一報)。第34回日本頭頸部癌学会 2010年6月 東京。
- ⑲朝蔭孝宏, 齊川雅久他。頭頸部がんにおける頸部郭清術の標準化を目指して 舌がん・下咽頭がんの頸部郭清術の標準化。第48回日本癌治療学会学術集会 2010年10月 京都。
- ⑳花井信広他。頭頸部がんにおける頸部郭清術の標準化を目指して 頸部郭清術の個別化を目指すセンチネルリンパ節生検術。第48回日本癌治療学会学術集会 2010年10月 京都。
- ㉑花井信広他。頭頸部・食道悪性腫瘍の頸部・上縦隔郭清。第62回日本気管食道科学会 2010年11月 別府。

資料

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  
(H20-がん臨床-一般-014)

## 頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究

### 頸部郭清術手順指針（案）

#### 第4稿

文責 国立がん研究センター東病院  
頭頸科 齊川 雅久

施設差が存在する調査票

項目に関する指針（案）	第1版：2005年12月27日
頸部郭清術手順指針（案）	初稿：2006年2月3日
	第2稿：2008年3月26日
	第3稿：2008年11月10日
	第3稿B：2009年10月26日
	第4稿：2010年11月7日