

201020014B

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～22年度 総合研究報告書

研究代表者 齊川 雅久

平成23(2011)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		
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 齊川雅久	-----	1
(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	-----	37
(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	-----	88
(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段階症例群(132例)の解析結果	-----	92
(資料4) 頸部郭清術手順指針(案) 第4稿	-----	98
(資料5) 平成22年度齊川班構造化抄録	-----	325
(資料6) 「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」臨床研究実施要項	-----	431
(資料7) 「化学放射線療法後の頸部郭清に関する検討」臨床研究実施要項	-----	449
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	477

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

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」を立案した。研究計画書を全協力施設(17施設)の倫理審査委員会に提出し、平成21年5月19日までに全施設から承認を得たため、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: UMIN000002004)、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23年3月11日までに175例を登録した。平成22年度には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。調査票中間解析の結果、推奨郭清範囲の採用率については施設差を認めなかったが、推奨郭清手順の採用率については、特に下縁および後縁で施設差を認めた。これについては、今後さらに解析を加える予定である。

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。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。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77.7%、対照群77.1%、2年全生存率については第2段階症例群74.7%、対照群71.6%となり、いずれも有意差を認めなかった。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成功したことは間違いのない事実であり、この成果を国際学会および英文論文にて発表した。協力施設間の意見調整をさらに進めて、平成20年度に頸部郭清術手順指針(案)第3稿を作成し、平成22年度に最終解析結果を反映した第4稿を作成した。毎年1回開催した頸部郭清術講習会において、頸部郭清術手順指針(案)を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」の公表を目指して作業を進め、エビデンスレベルの高い論文のピックアップ、構造化抄録作成、クリニカル・クエスチョン(Clinical Question, CQ)とその答えの設定を行った。平成21年3月に日本頭頸部癌学会から出版された「頭頸部癌診療ガイドライン2009年版」については平成23年に改訂版を発行するこ

とが決まっており、その準備を行う日本頭頸部癌学会診療ガイドライン検討委員会の活動が平成 22 年度より始まった。同委員会委員として本研究班から 6 名のメンバーが選ばれ、同委員会の中で構造化抄録および 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 に特に問題は認められず、同委員会により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 検査に関する画像診断基準案の検証を行ったところ、節外進展のある症例では 100%の正診率が得られるが、それ以外の場合には 70~80%程度の正診率しか得られないことが判明した。そこで平成 22 年度に、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。本 system に基づく診断では、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。超音波検査については、画像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。研究計画書の倫理審査により 3 施設の承認を得たため、症例登録を開始し、現在までに 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、まず CRT 実施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」を立案した。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) 平成 20 年度から平成 22 年度まで毎年 1 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多数の参加を得た (参加者数: 平成 20 年度 165 名、平成 21 年度 156 名、平成 22 年度 134 名)。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。平成 21 年度および平成 22 年度には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。

7) 前齊川班で作成した「凍結保存遺体による標準的頸部郭清術」ビデオの英訳版を作成し、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。その後も、オリジナル日本語版および英訳版の配布に努めた。

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

西島 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等術式細部の均一化)
 - 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。

前斉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の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「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」を立案した。

平成20年9月に研究計画書を全協力施設(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: UMIN000002004)、平成21年6月1日から症例登録を開始した。その後、症例登録を継続するとともに、既登録症例の追跡調査を行った。また適宜中間解析を行った。平成22年度には研究計画書の記述に従って対照群症例を収集した。

本研究項目は研究代表者斉川、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等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を明記し、患者からの文書による同意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、2.76年で症例登録を完了した。

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(頸部郭清術272側)を解析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。

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 年度の解析では、第 2 段階症例群と対照群の頸部制御曲線間に有意差は認められなかった。

以上が、前齊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、追跡調査を継続し、平成 21 年 7 月 27 日に追跡調査を完了した。

平成 20 年度の解析で手術見学群および対照群における予後不明率の高いことが判明した。もともと研究計画書では 2 年頸部制御率のみが endpoint とされていたが、平成 20 年度の解析では第 2 段階症例群における全生存率の高さが指摘され、全生存率についても正確な調査を行う必要があると思われた。そのため、最終追跡調査では、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、手術見学群および対照群の全例に対して行った。

最終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。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。

前述の対照群を用いて、第 2 段階症例群と対照群の間で 2 年頸部制御率および 2 年全生存率の比較を行った。比較の際には、全症例を用いた比較のみならず、propensity score を用いた

比較も行った。

Propensity score を用いた比較においては、まず第 2 段階症例群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 段階症例群と対照群との間で 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。マッチングされた症例のみ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 CMI 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。

上記の解析結果を反映させて、頸部郭清術手順指針(案)に改訂を加え、平成 20 年度に第 3 稿、平成 22 年度には最終解析結果に基づく第 4 稿を作成した。

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、クリニカル・クエスション(Clinical Question, 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から計33編の論文をピックアップし、そのうち29編について平成21年度に構造化抄録を作成した。平成21年度にはさらにCQの再設定を行い、各CQに対する答えを作成し直した。

本研究班が平成21年度までに作成したガイドライン案、構造化抄録、CQ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、平成22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いった。

平成22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年度および平成21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。平成22年度には、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、診断基準案の普及を目的として、学会・講演会発表および講習会開催を積極的に行った。

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、平成20年度に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。その結果、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、平成21年度に、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。研究計画書を対象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)の倫理審査委員会に提出し、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)の承認を得た。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。

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。その結果、各施設で行われている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ー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、最初は比較的少ない症例で予備研究を行うことにした。

上記の方針に基づき、平成21年度に予備研究「化学放射線療法後の頸部郭清に関する検討」を立案した。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、平成21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)の承認を得たため、平成22年1月12日より症例登録を開始した。

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、本研究班は平成20年度で7年目を迎え、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年度から平成22年度の間、毎年1回同様の講習会を開催した。第1回講習会では参加希望者が会場の収容人数をはるかに上回ったため、開催地の変更やより広い会場の確保を検討したが、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。

講習会終了後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」との希望が多かったため、第3回(平成21年度)から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、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国際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、本ビデオの英訳版作成を行った。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するとともに、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。

その後も、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、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:UMIN000002004)、平成21年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)の検討および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。

5) 化学放射線療法(CRT)後の頸部郭清術に関する検討

CRT実施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」を平成21年度に立案し、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。平成21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、平成22年度に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た。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。

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

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。

前斉川班で作成した「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

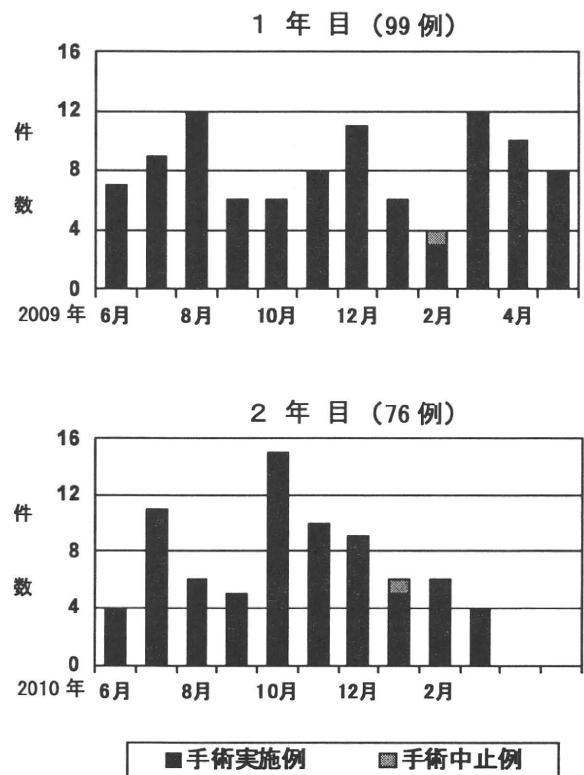
度に均一化することが難しいため、上内頸静脈領域上縁、下内頸静脈領域下縁、後頸三角領域後縁、および頸神経の4項目を均一化重点項目と定め、前斉川班で作成した頸部郭清術手順指針(案)を推奨手術手順として提示し、その採用を促す。さらに、頸部郭清術終了時に均一化重点項目の写真撮影を義務づけ、写真判定医が審査を行い、推奨郭清範囲や推奨手術手順が採用されたか否かを判定することにした。

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。

2年頸部制御率および2年全生存率については、本研究登録症例群と対照群との間で群間比較を行うことにした。対照群は「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」と定めた。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

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



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ことにした。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、対照群の収集は平成22年5月以降に1回の

み実施することにした。

さらに、歴史的対照群採用による過誤を可及的に解消し、かつ多数の術式細部による複雑な影響を最小限にとどめるため、本研究登録症例群と対照群における2年頸部制御率および2年全生存率の群間比較においては propensity score に基づくマッチングを行うことにした。

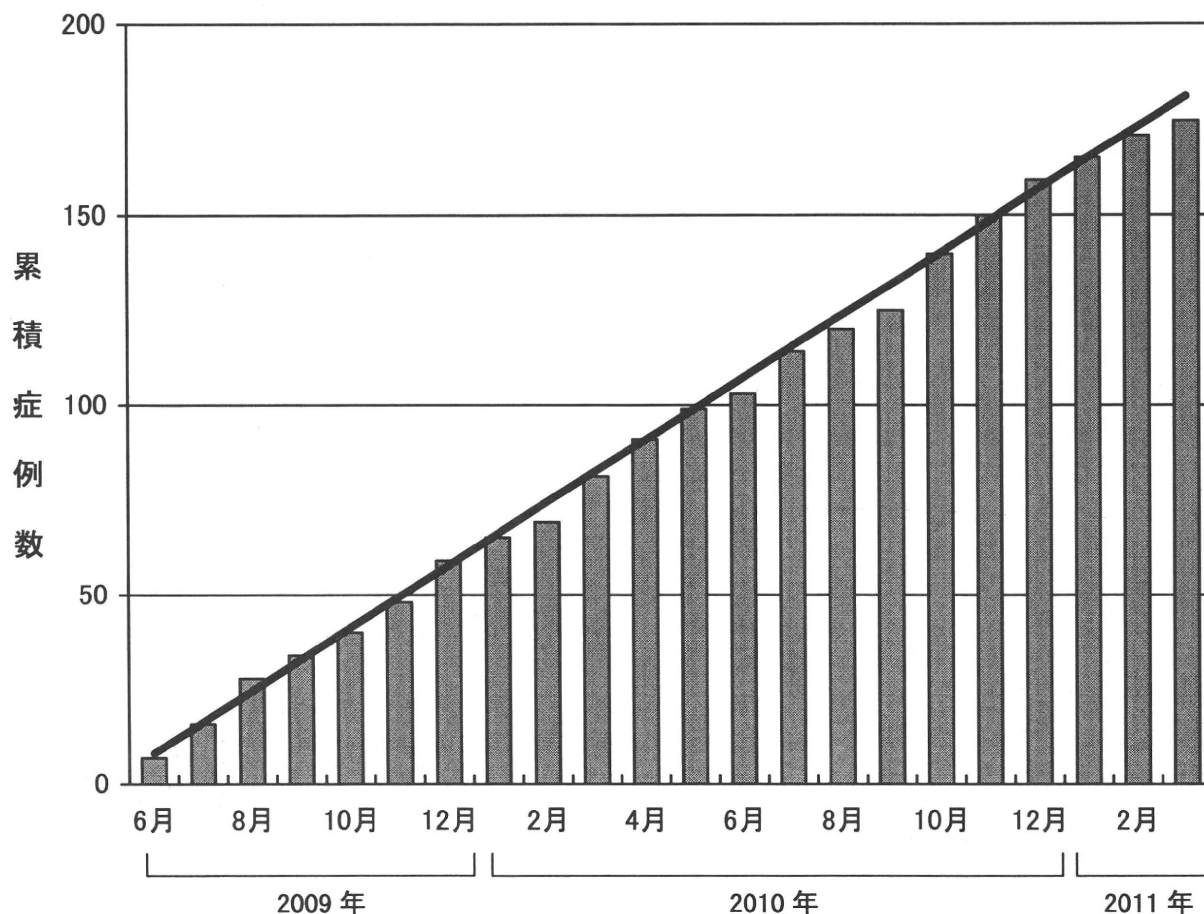
平成20年9月に研究計画書を全協力施設の倫理審査委員会に提出した。平成21年5月19日に審査が完了し、全施設から承認が得られたため、平成21年5月28日に本プロトコルをUMIN臨床試験登録システムに登録し（UMIN試験ID：UMIN000002004）、平成21年6月1日から症例登録を開始した。

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。175例が登録された。症例登録はほぼ予定通り順調に進んだが、平成

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。



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。N0/N1/N2/N3症例はそれぞれ19/11/64/5例であった。全例において上～下内頸静脈領域の頸部郭清が行

われており推奨郭清範囲が採用されていた。しかしながら下内頸静脈領域下縁の解釈は静脈角直上までが73側、静脈角から距離はあるができるだけ下方までが90側、また後頸三角領域後縁は僧帽筋前縁までが55側、僧帽筋付近までが38側(郭清範囲外70側)とばらつきを認めた。また胸鎖乳突筋については温存111側に対して切除52側、頸神経については温存113側に対して切除50側であり、これらの組織の処理にもばらつきを認めた。

平成22年度には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。

表2. 頸部郭清術の手術術式の均一化に関する研究

予後不明率

	症例数	頸部制御に関して			
		最終追跡調査前		最終追跡調査後	
		予後不明例	予後不明率 (%)	予後不明例	予後不明率 (%)
手術見学群	206	29	14.1	6	2.9
第1段階症例	74	3	4.1	3	4.1
第2段階症例	132	26	19.7	3	2.3
対照群	904	71	7.9	43	4.8

	症例数	生命予後に関して			
		最終追跡調査前		最終追跡調査後	
		予後不明例	予後不明率 (%)	予後不明例	予後不明率 (%)
手術見学群	206	86	41.7	14	6.8
第1段階症例	74	19	25.7	5	6.8
第2段階症例	132	67	50.8	9	6.8
対照群	904	197	21.8	27	3.0

予後不明例(頸部制御に関して)：

- 頸部再発が認められた場合、再発日が明らかでない症例
- 原発巣再発が認められた場合、再発日が明らかでない症例
- 遠隔再発が認められた場合、再発日が明らかでない症例
- 再発のない死亡例の場合、頸部再発の有無に関する最終観察日と死亡日が一致せず、かつ頸部制御に関する観察期間が2年未満の症例
- 再発のない生存例の場合、頸部制御に関する観察期間が2年未満の症例

予後不明例(生命予後に関して)：

- 生存例の場合、生命予後に関する観察期間が2年未満の症例
- 死亡例の場合、死亡日が明らかでない症例

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

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。これは研究方法にも記載したように、当初は予定されていなかった生命予後に関する 2 年間の調査を、手術見学群および対照群の全例に対して行ったためである。

最終追跡調査による予後不明率の変化を表 2 にまとめた。ここで「頸部制御に関する観察期間」とは、頸部郭清術施行日を開始日とし、頸部再発確認日(頸部再発が認められた場合)、または原発巣再発確認日(原発巣再発が認められた場合)、遠隔再発確認日(遠隔再発が認められた場合)、死亡日(再発のない死亡例で、頸部再発の有無に関する最終観察日と死亡日が一致する場合)、頸部再発の有無に関する最終観察日(それ以外の場合)を終了日とする期間である。

「生命予後に関する観察期間」とは、頸部郭清術施行日を開始日とし、死亡日(死亡例の場合)あるいは最終生存確認日(生存例の場合)を終了日とする期間である。

表 2 からわかるように、最終追跡調査により予後不明率は大幅に改善した。手術見学群にお

いて生命予後に関する予後不明率は 6.8%となり、理想とされる 5%以下に達しなかったが、それ以外はすべて 5%以下となった。

最終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。解析対象は前斉川班と同様、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、最終追跡調査により値が変わった項目を資料 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 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。

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)であった。2 年全生存率は 72.9% (66.2～78.6%)であった。研究段階別にみた頸部制御率を資料 2-B に示す。2 年頸部制御率は第 1 段階で 77.2% (64.9～85.6%)、第 2 段階で 77.7% (68.7～84.4%)であった。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。研究段階別にみた全生存率を資料 2-C に示す。2 年全生存率は第 1 段階で 70.0% (58.0～79.1%)、第 2 段階で 74.7% (66.1～81.4%)であった。第 1 段階と第 2 段階の生存曲線間についても有意差は認められなかった。

前斉川班と同様の 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

表 3. 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	1 4	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	

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、前斉川班と全く同一であった。

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 3 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 段階症例群と対照群の間で 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 例の集計結果は前斉川班とほぼ同様であるが、最終追跡調査により値が変わった項目を資料 3-A に示す。第 2 段階症例群の解析対象は、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 例とした。第 2 段階症例群 132 例の集計結果中、前斉川班と異なる項目を資料 3-B に示す。

第 2 段階症例群と対照群との間で頸部制御率の比較を行った(資料 3-C)。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%)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)、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、こちらについても両者の生存曲線間に有意差は認められなかった。

第 2 段階症例群と対照群における頸部制御率および全生存率の比較において propensity score を用いた比較も行ったが、全症例を対象とした比較とほぼ同一の結果となったため、結果については省略する。

前斉川班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、平成 20 年度に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。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。平成 22 年度には、最終解析結果を反映させた第 4 稿を作成した(資料 4)。毎年 1 回開催した頸部郭清術講習会(後述)において、頸部郭清術手順指針(案)を参加者全員に配布した。

残念ながら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、本研究が術式細部における施設差の解消に貢献したことは間違いない。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国際学会(学会発表⑥、⑨)および英文論文(論文発表⑤)にて発表した。特に学会発表⑨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。

本研究により頸部郭清術の術式細部における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、「本研究により頸部郭清術がどのように変化したのか具体的によくわからない」という感想を多くいただいた。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 4 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 3)、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

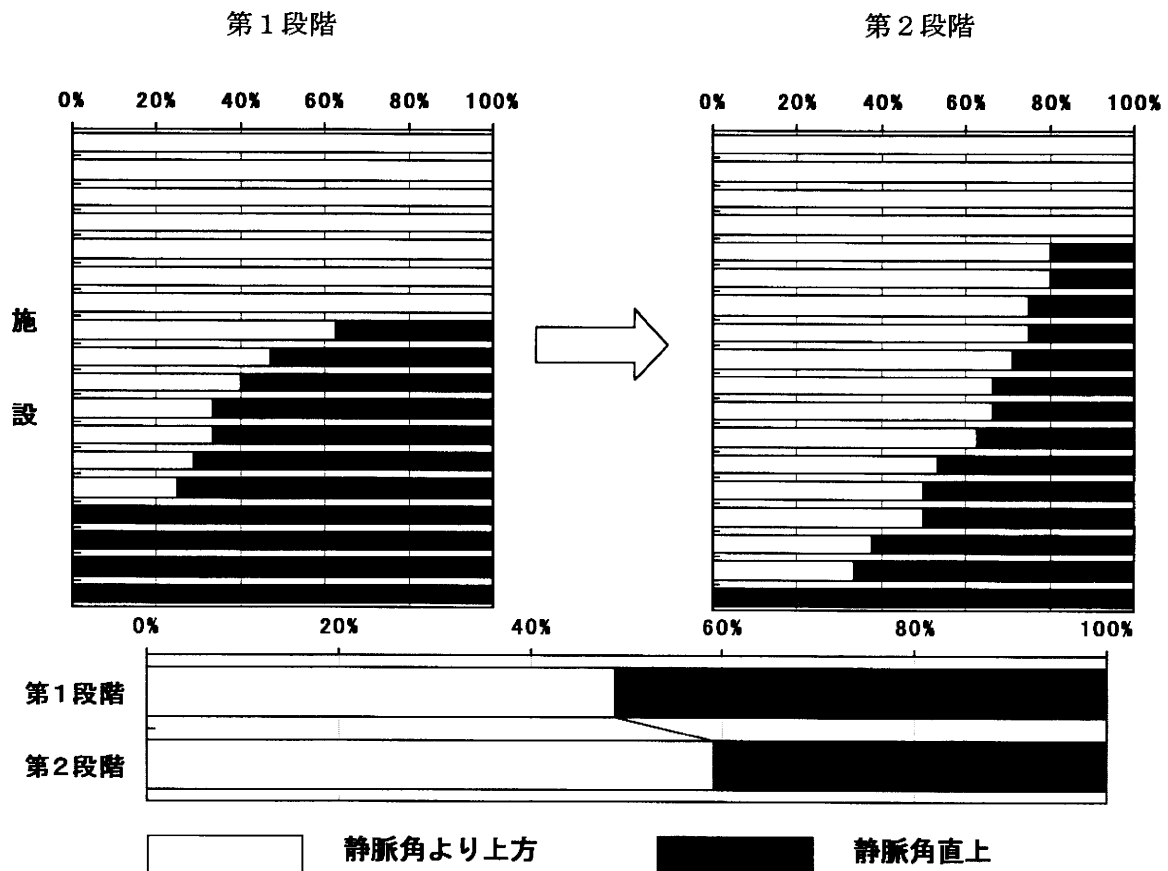
表 4. 施設差の程度の低下した術式細部項目 (11 項目)

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 3. 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)



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 4)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

図4. 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)

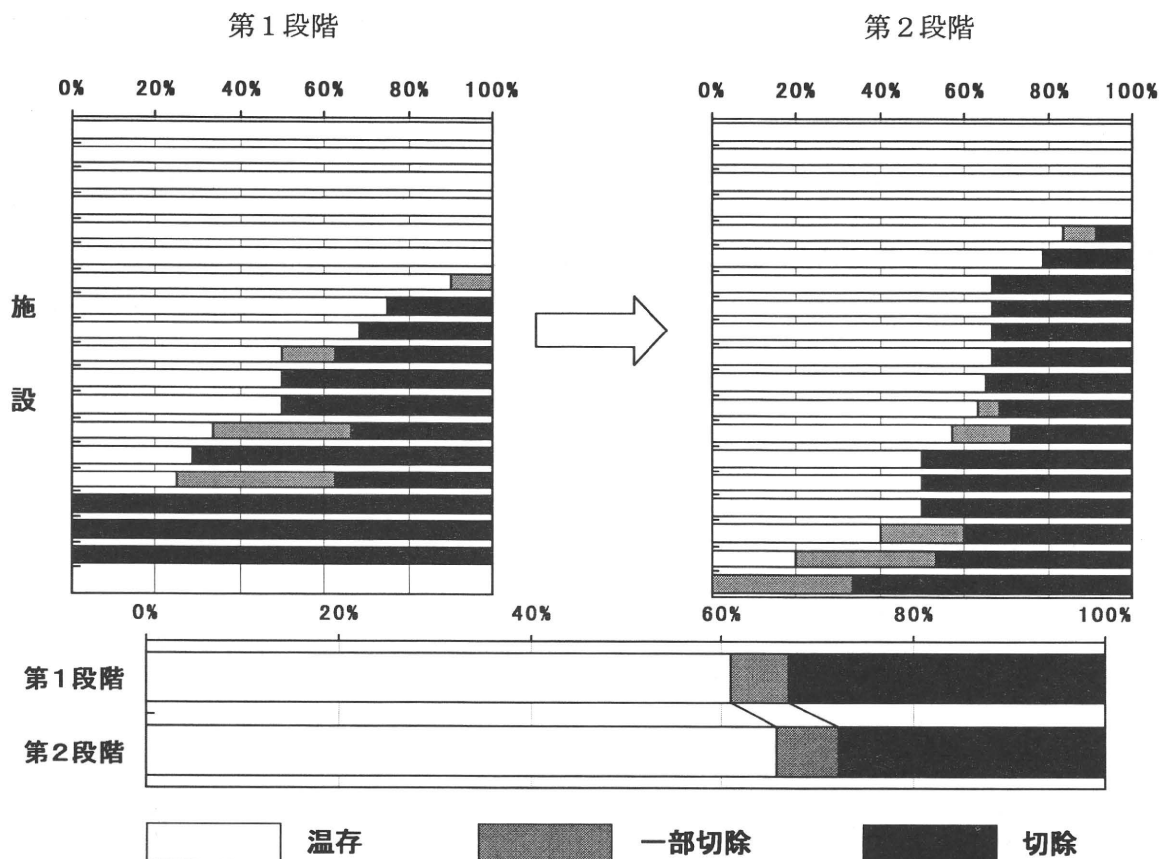


表5. 施設差の程度の低下した術式細部項目(11項目)
研究第1段階から第2段階への移行により認められた変化

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)

化をしてみると(表5)、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6. 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5. 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）

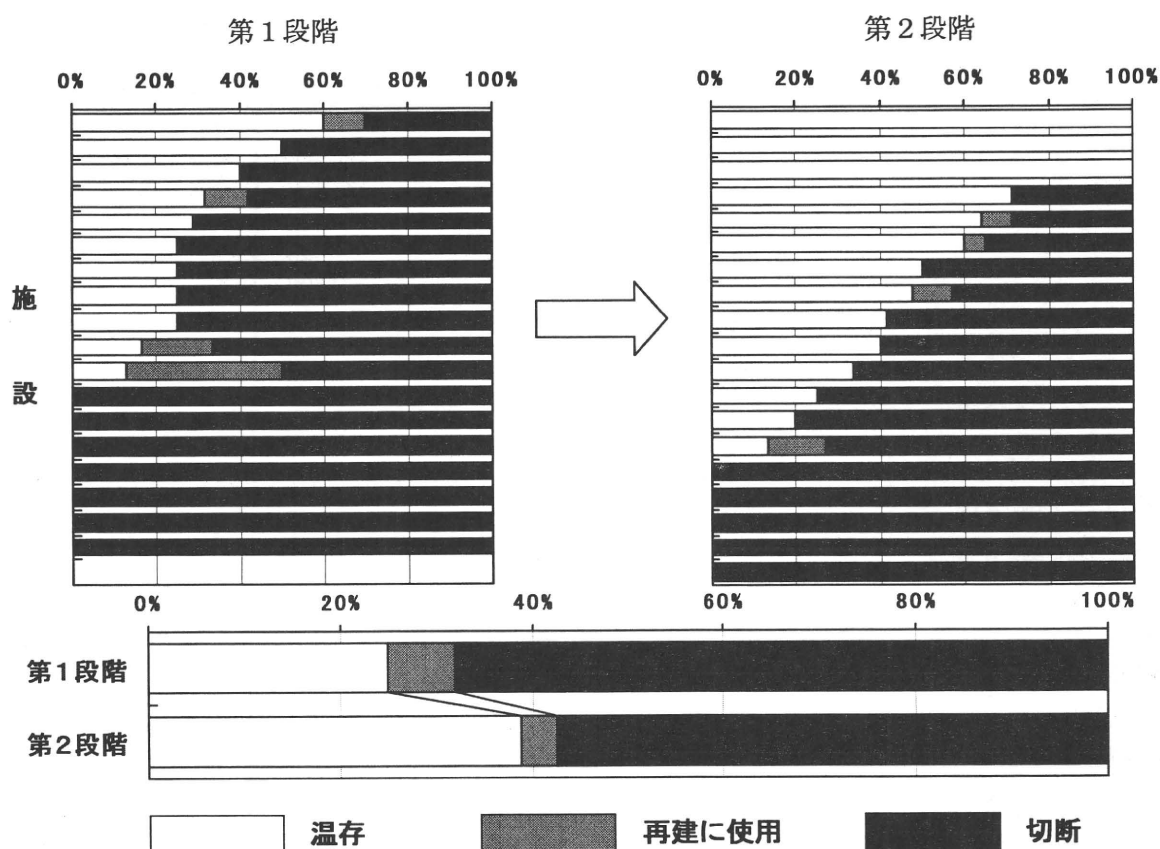


表6に施設差の程度が上昇した6項目を示す。この場合も、実際に起こった変化は項目により様々である。「頸神経下方のリンパ節（頸神経と深頸筋膜の間に存在するリンパ節）」については、第1段階でのデータが存在しないため、一応施設差の程度が上昇したと考えたが、仮にデータが存在していれば異なる結論となった可能

性がある。

実例として総顔面静脈の変化を見ると（図5）、第1段階ではほとんど切断されていたものが、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。

表 7. 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 8. 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	顎二腹筋を上方に牽引 → 顎二腹筋下縁まで
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 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、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

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7)、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起こったことがわかった。

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み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、肩甲舌骨筋)について、どのような変化が認められたかを表8にまとめた。これによると、下咽頭がん N2 患側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、肩甲舌骨筋の温存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9)、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

平成20年度に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、平成21年度に、このうち29編について構造化抄録を作成した。

平成21年度にはさらに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。

平成22年度には、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 平成21年度に設定した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平成21年度に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。

上記作業の結果ピックアップされた34編の論文および各論文に対するエビデンスレベル、CQおよび各CQに対する推奨を以下に示す。構造化抄録については、資料5をご覧ください。

A. ピックアップされた論文およびその評価

文献に対するエビデンスレベルの分類は頭頸部癌診療ガイドライン2009年版に準拠し、以下のごとくとした。

レベルI：システムティック・レビュー/メタアナリシス/ランダム化比較研究

レベルII：非ランダム化比較試験/分析疫学的研究(コホートや症例対照研究)/横断研究

レベルIII：記述研究(症例報告やケースシリーズ)/患者データに基づかない専門委員会や専門家個人の意見

①頸部郭清術に関するランダム化比較研究

1. Fakih AR, Rao RS, Borges AM, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. Am J Surg 1989;158(4):309-13. レベルI

2. Kligerman J, Lima RA, Soares JR, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. Am J Surg 1994; 168(5):391-4. レベルI