

塩酸モルヒネの頓用もしくは食前3回投与を追加する。塩酸モルヒネの水溶剤は速放型の性質を持ち投与後30分程度で効果が発現し、4時間以内に効果が消失する。治療により誘発される痛みに対しては主にレスキューとして用いられるが、経口摂取を目的として食前3回投与を行うと食事摂取量が回復する。

治療中盤（食事がつらいが経口摂取したい）

粘膜炎/口内炎が増悪してくると食事摂取が困難となる。通常は胃瘻などの経管栄養に移行するが、胃瘻がない、もしくは患者が経口摂取を強く希望する場合には塩酸モルヒネ食前3回投与に加え硫酸モルヒネの定時処方を用いる。

しかし、この方法は硫酸モルヒネとレスキューの合計量が多くなってしまふことや誤嚥性肺炎などを誘発する危険があるため、あまり長期には使用しない。本来は進行がんを根治するための化学放射線療法を完遂するのが目的であるため、短期的な経口摂取にこだわるべきではない。

治療中盤-ピーク時（食事がつらい、通常時でも痛くなってきた）

胃瘻や他の代替手段を用いているにもかかわらず疼痛が悪化してくると硫酸モルヒネの定時処方が有効である。レスキューには定時処方の1/6量の塩酸モルヒネを設定し、症状にあわせて定時処方の用量を調節していく。

口内炎/粘膜炎 回復期

放射線治療が終了すると1-2週間遅れて徐々に症状は軽減してくる。モルヒネを投与している期間は1-2

週間に1度以上外来診察を行う漸減処置（tapering）を行う必要がある

上記を簡便に示したシェーマを図1に示す。

Opioid based control program使用上の留意点

その他のオピオイド製剤

パッチ製剤

現在は多くのオピオイド製剤が発売され、その種類も多様になっている。貼付型の製剤は刻々と変化していく化学放射線治療中の口内炎/粘膜炎の痛みに対しては用量調節が難しいため、あまり適していない。しかし、治療開始前から疼痛がある場合には本プログラムを使用せずパッチのほうが有効な場合があるため、柔軟に対処すべきである

オキシコドン製剤

オキシコドン製剤は従来のモルヒネ製剤に比べ副作用が出にくく使用しやすい。本プログラムでは経口摂取できない場合に製剤を粉碎、もしくは粉末状製剤の使用を想定しているため、粉碎すると徐放性を失う製剤が多いオキシコドン製剤は使用していない。しかしモルヒネ製剤に不応な患者に対しては考慮すべき薬剤である。

オピオイド製剤の静脈注射/皮下注射

本プログラムでは外来での患者管理を想定しており、基本的にはオピオイド製剤の静脈注射/皮下注射は行わない。実臨床でも、治療前にオピオイドを要する疼痛がなければ治療による疼痛に対して使用する場面

は殆どない。しかし、治療開始前から疼痛があり高用量のモルヒネが必要な場合には静脈注射/皮下注射のほうが有効な場合があるため、柔軟に対処すべきである

管理上の注意点 処方の変更

- ・ オピオイド製剤の効果（特に定時処方）は直後には判定困難なため処方の変更は2日以上あけてからおこなうこと。
- ・ 治療開始から治療終了後 1 週間までは、疼痛が改善した場合でも基本的には処方ステップを後退させない、
- ・ オピオイド製剤による副作用が強く出現したと判断した場合には処方ステップを後退させる

高用量オピオイド投与時
通常、治療前にオピオイドを要する疼痛がない場合にはモルヒネ換算で100mg/day以上の投与を行うことはあまりない。高用量のオピオイド投与が必要となった場合には感染など他の原因について検索すべきである。

投与経路

経口摂取が不安定な状態、たとえば「経口摂取はできているが胃瘻も使用している」という場合にはオピオイド製剤の投与は経管で行うことが望ましい。

レスキューを含むモルヒネの使用量（オキシコドン、フェンタニルパッチ使用例では経口モルヒネ60mg＝オキシコドン40mg＝デュロテップパッチ*2.5mg＝デュロテップパッチMT*4.2mgとして換算）の記録を行なった。

（倫理面への配慮）

国立がんセンターでは、教育研究に関わる生命倫理ならびに安全管理に関する問題を審議して、これらが適切に遂行されるように、国立がんセンター倫理審査委員会が設置され規則が整備されている。。患者に対しては国立がんセンターおよび各参加施設の倫理審査委員会で承認された説明文書を用いて説明し、自筆の同意書にて同意を確認する。また、患者のプライバシー保護に最大の努力を払う

C. 研究結果

放射線治療休止症例は12.7%であった。照射休止期間の中央値は1日（1-4日）で1週間以上の予期せぬ治療休止は発生しなかった。放射線治療完遂割合は99%であった。各原発部位、施設、年齢、性別などで多変量解析を行い、晩期毒性の評価を含めこのプログラムに最適な条件を検証中である

D. 考察

現在、各原発部位、施設、年齢、性別などで多変量解析を行い、晩期毒性の評価を含めこのプログラムに最適な条件を検証中である

E. 結論

頭頸部放射線治療では支持療法の充実が完遂率の向上につながり、完遂率の向上は3-5年後の生存率向上につながると考えられるため本研究を

継続する意義はある

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tahara M, Araki K, Zenda S, et al. Phase I trial of combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) in patients with locally advanced or recurrent/metastatic head and neck cancer. Ann Oncol
2. Asakura H, Hashimoto T, Zenda S, et al. Analysis of dose-volume histogram parameters for radiation pneumonitis after definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer. Radiother Oncol. 2010 May;95(2):240-4.
3. 全田貞幹がん性疼痛に対する放射線治療 Mebio 2010;27:115-122

4. 田中寛 全田貞幹 IMRTのEBMとは. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療 437-441; 2010 中外医学社

5. 隈部篤寛, 全田貞幹 特集がんの最前線 放射線治療. 東京理科大学科学フォーラム 28-31;11:2010

6. 北條秀博, 全田貞幹, 荻野 尚 脳腫瘍(原発性&転移性)の最新放射線治療 粒子線治療-原発性頭蓋底腫瘍に対する陽子線治療の適応や治療効果を中心に. INNERVISION 12-15; 26(3): 2010

2. 学会発表

2010 日本癌治療学会

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

進行頭頸部がんに対する化学放射線療法を中心とした集学的治療の開発に関する研究

分担研究課題：わが国における中咽頭癌に対する集学的治療の検討

研究分担者 本間明宏 北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科

研究要旨

わが国における中咽頭癌症例の背景および治療の実態を多施設でデータを集積し解析することにより、今後、前向き試験を検討する際の参考とする。2005年4月から2007年3月までの間に参加施設を受診し、治療を受けた中咽頭癌症例について背景、治療内容、などを集積し解析する。平成23年4月までに症例の集積を終え、今後、詳細に解析する予定である。

A. 研究目的

①わが国において、中咽頭癌対しどのような集学的治療が行われているかを、病期別に検討する。②様々な集学的治療において、術式、化学放射線療法のレジメン、根治治療後の補助療法など

について調査する。③各治療法によって、その効果と予後を調査する。④以上の調査によって、今後 前向き試験を検討する際の参考データとする。

B. 研究方法

2005年4月から2007年3月までの

間に参加施設を受診し、治療を受けた中咽頭癌症例について背景、治療内容、などを集積し解析する。

(倫理面への配慮)

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言」及び「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正）」を遵守して実施する。

研究実施に係る生データ類等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータを使用しない。

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正）」の“観察研究であって、人体から採取された試料等を用いない場合”に該当し、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないと判断されるが、当該臨床研究の目

的を含む研究の実施についての情報を公開しなければならない。

そのため、本研究では、審査委員会で承認の得られた文書を国立病院機構東京医療センターホームページに掲載することにより、情報公開を行うこととする。

C. 研究結果

平成23年4月現在、症例の集積を終え、今後、詳細に解析する予定である。

D. 考察

中咽頭癌の治療は多くの選択肢があり、実際に様々な治療が行われているのが現状である。

わが国においては、様々な治療成績の発表はあるが、どのような症例に対して化学放射線療法が行われ、一方、どのくらいの施設で手術を第一に行っているかなどのデータは不明である。

中咽頭癌は、ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)が発症に関与する例が多いことが

明らかとなっており、若年者の性活動の活発化、多様化と相まって、HPV関連の中咽頭癌の発生率が上昇している。HPV関連の中咽頭癌の特徴は癌年齢としては比較的若年者に発生することや化学放射線療法の効果が高いことが挙げられている。

将来、HPV感染と中咽頭癌との関連も含め、治療効果や予後を検討する前向き試験を行うために、今回、わが国での中咽頭癌に対する集学的治療の実態調査を行う。

E. 結論

今回のデータの解析が、今後の前向き試験を検討する際に有益であることが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Homma A, Sakashita T, Oridate N, Suzuki F, Suzuki S, Hatakeyama H, Mizumachi T, Taki S, Fukuda S :
Importance of comorbidity in hypopharyngeal cancer.
HeadNeck32:148-53.2010
- 2) Nishioka T, Fujino M, Homma A, Yamashita T, Sato A, Ohmori K,

Obinata K, Shirato H, Notani K, Nishio M : Cesium implant for tongue carcinoma with a thickness of 1.5 cm or more: cases successfully treated with a Modified Manchester System. Yonsei Med J51:557-61. 2010

- 3) Taki S, Homma A, Oridate N, Suzuki S, Suzuki F, Sakashita T, Fukuda S :
Salvagesurgery for local recurrence after chemoradiotherapy or radiotherapy in hypopharyngeal cancer patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 267:1765-9.2010

- 4) Shimizu Y, Yoshida T, Kato M, Ono S, Homma A, Oridate N, Asaka M :
Screening examination for superficial carcinoma of the head and neck following endoscopic resection for esophageal carcinoma.
Endoscopy 42: 686-7. 2010

- 5) 古田康, 松村道哉, 大谷文雄, 鈴木正宣, 佐藤宏紀, 森田真也, 本間明宏, 折館伸彦, 福田諭 : 化学放射線療法後の喉頭全摘出術における pharyngeal interposition graft を用いた創合併症の予防. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2010; 113:9-14, 2010

- 6) 加納里志, 折館伸彦, 本間明宏, 鈴木清護, 鈴木章之, 原敏浩, 水町

貴論, 稲村直哉, 福田論: 北海道大学における中咽頭癌症例の検討.

耳鼻咽喉科展望53巻補冊

1:6-7,2010

- 7) 古田康, 松村道哉, 大谷文雄, 鈴木正宣, 佐藤宏紀, 森田真也, 本間明宏, 折館伸彦, 福田論: 化学放射線療法後の喉頭全摘出術における pharyngeal interposition graftを用いた創合併症の予防. 日本耳鼻咽喉科学会会報113:9-14, 2010

2.学会発表

- 1) Homma A, Suzuki F, Oridate N, Mizumachi T, Kano S, Furusawa J, Inamura N, Taki S, Sakashita T, and Fukuda S: Superselective intra-arterial cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for laryngeal cancer. 4th World Congress of International Federation of Head and Neck Oncologic Societies, June 15-19, 2010 (Seoul, Korea)
- 2) Homma A, Zenda S, Tahara M, Matsuura K, Kato K, Tachibana H, Kirita T, Monden N, and Asai M.: Multicenter Phase II Study of an Opioid-based Pain Control Program for Head and Neck Cancer Patients Receiving Chemoradiotherapy. 35th European Society for Medical Oncology Congress, October 8-12, 2010 (Milan, Italy)
- 3) Homma A, Oridate N, Suzuki F, Sakashita T, Furusawa J, Taki S,

Inamura N, Mizumachi T, Kano S, Yoshida D, Onimaru R, and Fukuda

S: The efficacy of superselective intra-arterial infusion for unresectable carcinoma of the paranasal sinuses. The American Head and Neck Society 2010 Research Workshop, October 28-30, 2010 (Arlington, VA, USA)

- 4) 本間明宏, 折館伸彦, 鈴木章之, 原敏浩, 真栄田栄行, 加納里志, 水町貴論, 瀧重成, 稲村直哉, 古沢純, 福田論: 下咽頭癌—手術可能症例に対する治療—超選択的動注療法. 第15回頭頸部癌化学療法研究会, 2010.3.6, 博多
- 5) 本間明宏: 頭頸部癌に対する超選択的動注療法—北海道大学病院耳鼻咽喉科の現状—. 第64回日本口腔科学会 サテライトセミナー 「口腔癌の動注化学療法セミナー」, 2010.6.24, 札幌
- 6) 本間明宏, 福田論: 臨床教育講演 「新しいがん治療と機能温存」. 超選択的動注化学療法と放射線の同時併用療法. 第72回耳鼻咽喉科臨

- 床学会総会・学術講演会, 2010.7.2, 倉敷
- 7) 本間明宏, 水町貴諭, 原敏浩, 福田諭: パネルディスカッション—鼻副鼻腔腫瘍治療戦略の新しい可能性を探る— . 鼻副鼻腔悪性腫瘍に対する超選択的動注療法. 第49回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2010.8.28, 札幌
- 8) 本間明宏, 折館伸彦, 鈴木清護, 畠山博充, 加納里志, 古沢純, 水町貴諭, 坂下智博, 鈴木章之, 瀧重成, 稲村直哉, 福田諭: 北海道大学病院における鼻副鼻腔癌の治療成績～上顎洞原発扁平上皮癌を中心に～. 第16回北日本頭頸部癌治療研究会, 2010.10.2, 札幌

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

進行頭頸部がんに対する化学放射線療法を中心とした集学的治療の開発に関
する研究

分担研究課題：化学放射線療法の QOL 向上を目指した支持療法の開発

研究分担者 松浦 一登 宮城県立がんセンター 頭頸科医療部長

研究要旨

新規化学療法剤の出現や照射技術の進歩に伴い、頭頸部癌治療において放射線化学療法（chemoradiation therapy, CRT）は手術と並んで重要な根治治療手段となっている。放射線増感作用のある抗癌剤の併用は治療効果を高める反面、口腔・咽喉頭の粘膜炎（Grade2：50%、Grade3：45%（Zenda et al., *Jpn J Clin Oncol* 2007））を憎悪させ、その結果栄養状態の悪化や治療の中断、在院期間の延長をもたらす。CRT中に粘膜炎のため経口摂取不良に陥った場合は、高カロリー輸液・経管栄養などが行われるが、治療継続困難な例もあり治療上の問題となっている。（治療完遂率は70～80%）実際には頭頸部癌CRTに対する支持療法として、オピオイドを用いた疼痛対策や胃瘻を併用した栄養管理などが試みられているが、治療期間を通じて10%程度の体重減少を認める場合も多い。

頭頸部癌に限らずCRTの必要エネルギー量やストレス係数についてはこれまで

十分な検討がなされておらず、頭頸部癌CRTにおける適切な投与エネルギー量は解っていない。今回我々は、安全なCRTを目指し適切な栄養管理を行うための指標を見つけることを目的として研究を行った。その結果、CRT前にBMI高値の患者では体重減少率が大きい事が明らかとなり、このことから6~7週間にわたる放射線治療は慢性消耗性疾患と同様の状況と考えられ、脂肪から消費されていくことが推測された。

A. 研究目的

新規化学療法剤の出現や照射技術の進歩に伴い、頭頸部癌治療において放射線化学療法 (chemoradiation therapy, CRT) は手術と並んで重要な根治治療手段となっている。その一方、頭頸部癌CRTにおいて口腔・咽頭の粘膜炎とそれに伴う疼痛、経口摂取障害、誤嚥性肺炎を初めとした感染症などの合併頻度は高く、合併症により治療の中断や中止を余儀なくされる場合も少なくない。頭頸部癌CRTに対する支持療法として、オピオイドを用いた疼痛対策や胃瘻を併用した栄養管理

などが試みられているが、治療期間を通じて10%程度の体重減少を認める場合も多い。しかしながら、頭頸部癌に限らずCRTの必要エネルギー量やストレス係数についてはこれまで十分な検討がなされておらず、頭頸部癌CRTにおける適切な投与エネルギー量は解っていない。

本研究はより安全なCRTを目指し適切な栄養管理を行うための指標を見つけることを目的として行った。

B. 研究方法

1. 当科におけるレトロスペクティブ

な検討

宮城県立がんセンター頭頸科において、2006年1月から2008年12月までの3年間にHigh dose CDDP、FP、TPFを用いて行ったCRT症例での体重減少率を調査した。

2. 厚生労働省がん研究助成金・浅井班のデータ解析

昨年度までに厚生労働省がん研究助成金・浅井班において、頭頸部 CRT に対する疼痛管理法として、オピオイドを中心とした疼痛緩和プログラム (Opioid-based pain control program) を作成し、このプログラムの妥当性を検討するためプロスペクティブ・スタディを他施設共同研究にて行った。症例の集積は北海道大学、宮城県立がんセンター、国立がん研究センター東病院、国立病院機構東京医療センター、東京女子医科大学、県立静岡がんセンター、愛

知がんセンター中央病院、奈良県立医科大学、兵庫県立がんセンター、四国がんセンターの10施設で行なった(順不同)。症例の登録と解析は独立したデータセンター(スギメディカルリサーチ株式会社、東京都)で行なった。2008年2月より症例登録を開始し、2009年5月に110例の登録を終了した。登録110症例の内、9例は不適格症例として解析対象から除外した。

これらの症例のデータを利用して体重減少率を求め、さらに治療前の標準体重、基礎代謝量、体表面積、BMIなどが体重減少の指標となるかを検討した。

C. 研究結果

1. 当科におけるレトロスペクティブな検討

栄養管理を行うために治療前から

PEG（内視鏡的胃瘻造設）を作成した PEG 群と PEG を用いなかった非 PEG 群とを比較した。PEG 群（39 症例）では平均 8.0%の体重減少を認めたのに対し、非 PEG 群では平均 6.5%の体重減少であった。当初の予想と異なり、PEG 群の方に体重減少が大きく認められた。

2. 厚生労働省がん研究助成金・浅井班のデータ解析

101 例中 92 例が体重減少を来していた。平均減少率は 6.89%であった。最大では 19.84%の減少（CTCAE V3.0 の G2 相当）を認めた症例もあった。

症例のバックグラウンドを揃えるために、ステージⅢ/Ⅳで CDDP+RT 療法（CDDP：80~100mg/m²、3w 毎）による根治治療を行った 39 症例について更に解析を加えた。これらの症例では平均 8.17%の体重減少を示し、39 例

中 37 例が体重減少を認めた。

これらの症例を体重減少率から CTCAE V3.0 での G0/G1 群（28 例）と G2 群（11 例）に分けて、治療前の標準体重、基礎代謝量、体表面積、BMI が体重減少の指標となるかを検討した。

G0/G1 群と G2 群では、標準体重(kg)が 58.53 ± 6.02 対 57.90 ± 8.59 (N. S.)、基礎代謝量 (10³Kcal) が 1.27 ± 0.20 対 1.36 ± 0.27 (N. S.)、体表面積 (m²) が 1.63 ± 0.15 対 1.70 ± 0.23 (N. S.) であり、有意差を認めなかった。しかし、BMI (kg/m²) においては 22.05 ± 2.43 対 24.54 ± 3.48 と $p < 0.05$ で有意差を認めた。

D. 考察

検討からは単施設でも多施設でも、頭頸部癌に対する CCRT によって大多数の患者が体重減少を来しているこ

とが明らかとなった。当科の症例ではPEGを作ったにも関わらず、体重減少が大きいという結果が示された。これは、PEGを作ることが重要なのではなく、いかにこれを用いて栄養管理をすることが大切であるかが示されたものである。

体重減少のグレードとしてはG2までに収まっており、治療の中断につながる低栄養状態には至っていなかった。しかし臨床試験に参加した施設はいずれも本邦の頭頸部がん治療におけるトップクラスの施設であり、支持療法に対する十分な意識の無い施設においては著明な栄養不良状態が生じるか、または治療強度を下げた治療が行われている可能性が懸念される。こうしたことより、栄養管理は頭頸部癌CCRTに対する支持療法の一つとして喫緊の課題であると考えられた。

体重減少を来しやすい患者を予測するにあたって、CCRT治療前にBMI高

値（すなわち肥満傾向）の患者ほど、体重減少率が大きいことが示された。このことは脂肪の消費が大きいと推測され、こうした病態は慢性消耗性疾患において見られるものである。すなわち6～7週間にわたる放射線治療は慢性消耗性疾患と同様の状況が生じているのだと考えられた。

今後治療の開発が進むにつれて、強度の強い治療が必要となることが予想される。体重は非常に簡便な指標であるが、栄養管理をするうえで欠かせない指標であり、慢性消耗性疾患に対する栄養管理法を頭頸部癌CCRTに取り入れることは、質の高い治療を行うことにつながると思われた。今後は多施設による栄養管理プロトコルを立ち上げることが必要であると思われた。

E. 結論

頭頸部CCRTについての侵襲は十分に検討されていない。しかし、著名な体重減少を来たす症例が少な

くない事より、栄養管理は重要な支持療法と考えられる。しかし、「何を」「どれくらい」投与すれば良いのかが、全く判っていない。この事を明確にできたなら、治療後のQOLのみならず、治療中のQOLを高めることに繋がると期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tahara M, Minami H, Kawashima M, Kawada K, Mukai H, Sakuraba M, Matsuura K, Ogino T, Hayashi R, Ohtsu A : Phase I trial of chemoradiotherapy with the combination of S-1 plus cisplatin for patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Sci. 102(2): 419-424, 2011
2. Ogawa T, Matsuura K, Shiga K, Tateda M, Katagiri K, Kato K, Saijo S, Kobayashi T : Surgical treatment is recommended for advanced oral squamous cell carcinoma. Tohoku J Exp Med. 223: 17-25, 2011.
3. 松浦一登、加藤健吾、片桐克則、今井隆之、石田英一、角田梨紗子、西條茂：術中心停止にて再建手術を行えなかった舌喉頭全摘術症例。頭頸部外科 20 巻 3 号 Page231-237(2011.3)
4. 松浦一登、野口哲也、片桐克則、今井隆之、石田英一、角田梨紗子、浅田行紀、小川武則、加藤健吾、西條茂：ダブル・スコープ法による内視鏡的咽喉頭手術 (ELPS) について。頭頸部癌 36 巻 4 号 Page466-472(2010.12)
5. 松浦一登：下咽頭喉頭部分切除術のピットフォール。第 21 回日本気管食道科学会認定気管食道科専門医大会テキスト Page11-15(2011.2)
6. 松浦一登：頸部郭清術の EBM. JOHNS 27 巻 2 号 Page153-156(2011.2)
7. 松浦一登：【頭頸部腫瘍診療における論点—下咽頭喉頭頸部編】下咽頭癌に対する導入化学療法は必要か？不必要とする立場から。JOHNS 26 巻 10 号 Page1617-1619(2010.10)
8. 松浦一登：放射線治療に対する期待と希望。JASTRO NEWS LETTER 2010 年 No.1 通巻 95 号 Page17-18(2010.04)

9. 今井隆之、松浦一登、嵯峨井俊、片桐克則、石田英一、角田梨紗子、西條茂：声門下に発生した喉頭腺系癌の2症例。頭頸部癌 36 巻 3 号 Page327-333 (2010.11)

10. 片桐克則、松浦一登、加藤健吾、今井隆之、石田英一、角田梨紗子、西條茂：宮城県立がんセンターにおける中咽頭癌症例の検討。耳鼻咽喉科展望 53 巻補 1 号 Page27-29(2010.06)

11. 丹生健一、鬼塚哲郎、川端一嘉、藤井隆、浅井昌大、林隆一、宮崎眞和、松浦一登、吉積隆、西寫渡、菅澤正、土井勝之、岸本誠司、朝蔭孝宏、藤井正人、甲能直幸、古川まどか、長谷川泰久、北村守正、門田伸也、中谷宏章、富田吉信、中島格、尾尻博也、斉川雅久：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 36 巻 1 号

Page82-88(2010.04)

12. 松本恒、松浦一登、加藤健吾、西條茂：進行上顎癌に対して眼動脈経由動注療法を施行した3症例。

頭頸部癌 36 巻 1 号

Page9-15(2010.4)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表

①Kazuto Matsuura, et.al: Estimation of heat requirement and stress index in head and neck cancer patients under chemoradiation therapy : 4th European Conference on Head and Neck Oncology, Athens (Greece), 2010.

②Kazuto Matsuura, et.al: Endoscopic laryngo-pharyngeal surgery using a double scope: 4th World Congress of International Federation of Head and Neck Oncologic Societies, Seoul (Korea), 2010.

③松浦一登、他：ダブル・スコープ法による内視鏡的咽喉頭手術 (ELPS) について。第34回日本頭頸部癌学会。東京, 2010. 6

④松浦一登、他：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。京都, 2010. 11

⑤松浦一登、他：動き出した頭頸部が学会. 宇都宮, 2011.1
ん専門医制度. 第21回日本頭頸部外科

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

進行頭頸部がんに対する化学放射線療法を中心とした集学的治療の開発に関する研究

分担研究課題：化学放射線療法による頸部リンパ節制御

研究分担者 岩江信法 兵庫県立がんセンター頭頸部外科部長

研究要旨：化学放射線療法 (chemoradiotherapy: CRT) による腫瘍制御が、原発巣と比較して困難と推測される頸部リンパ節転移巣に対して、CRT後の制御率を低下させる因子を解明し、さらにはその対処として一般臨床に応用できる治療方法を確立することを目的に検討を行った。具体的な研究項目としてCRTによる頭頸部がん臓器別の転移リンパ節残存状況と原因を解明すること、CRT後に組み込む頸部制御手術、特に計画的頸部郭清術 (planned neck dissection: PND) の必要性と有効性について検討しさらに、PNDの安全性と、利益・不利益についての検討である。中咽頭癌症例では2/4側 (50%)、下咽頭癌症例では9/13側 (69%) で、郭清リンパ節内の腫瘍細胞 (viable cell) 残存を認めた。残存を認めたリンパ節領域はすべて治療前から転移を把握していた領域であった。下咽頭癌においては、レベルIIで6/11側 (77%)、レベルIIIで5/10側 (50%)、レベルIVで2/7側 (29%)、レベルVで3/4 (75%) であった。CCRT後にあらたに転移が出現した領域はなかった。咽頭癌においては、同時併用化学放射線療法 (CCRT) では頸部リンパ節転移巣の制御が困難であることが推測されるため、それを補完する目的での計画的頸部郭清術 (PND) を効果的に取り入れることが重要となる。

A. 研究目的

本研究の目的は、化学放射線療法 (chemoradiotherapy: CRT) による腫瘍制御が、原発巣と比較して困難と推測される頸部リンパ節転移巣に対して、CRT後の制御率を低下させる因子を解明し、さらにはその対処として一般臨床に応用できる治療方法を確立することである。具体的な研究項目は下記の3項目である。

1) CRTによる頭頸部がん臓器別の転移リンパ節残存状況と原因を解明する。

2) CRT後に組み込む頸部制御手術、特に計画的頸部郭清術 (planned neck dissection: PND) の必要性と有効性について検討する。

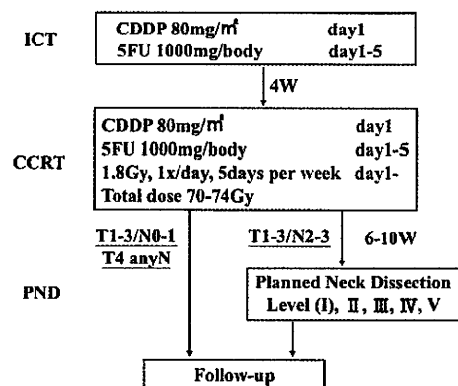
3) PNDの安全性と、利益・不利益について検討する。

B. 研究方法

同時併用化学放射線療法 (Concurrent chemoradiotherapy: CCRT)

施行患者、特に発症早期から頸部リンパ節転移を来す頻度が高い咽頭癌患者を対象とした。まず導入化学療法 (Induction chemotherapy: ICT) とCCRTを施行し、CCRT終了後8~12週目にPNDを施行した。摘出リンパ節標本の病理組織学的診断結果からviable cellの残存状況を確認し、原発巣や所属リンパ節領域別の腫瘍制御率を検討した。治療の実際を図に示す。

図1 当院のICT/CCRT/PND



(倫理面への配慮)

個人は特定されず個人情報観点からの問題はない。また治療内容は現在の保険診療に則ったものである。したがって倫理的問題はないものとする。

C. 研究結果

中咽頭癌症例では2/4側(50%)、下咽頭癌症例では9/13側(69%)で、郭清リンパ節内の腫瘍細胞(viable cell)残存を認めた。残存を認めたリンパ節領域はすべて治療前から転移を把握していた領域であった。下咽頭癌においては、レベルIIで6/11側(77%)、レベルIIIで5/10側(50%)、レベルIVで2/7側(29%)、レベルVで3/4(75%)であった。CCRT後にあらたに転移が出現した領域はなかった。

D. 考察

1986年にMendenhallらが報告したPNDによる頸部リンパ節転移巣の制御については、その必要性や合併症に関する議論が賛否両論存在する。実際に、ICT/CCRT後の転移リンパ節内のviable cellの残存状況について検討した報告(米澤, 岩江ら頭頸部癌 2007)では、CCRT後に腫瘍残存リンパ節を同定するのは困難であるとの結論であり、またリンパ節領域別に検討した照射線量因子の検討(藤井, 岩江ら頭頸部癌 2009)でも、頸部後方のレベルVでは線量分布が低下しやすく注意を要するとの結論となっている。CCR T後のviable cellの残存が、中咽頭癌で50%、下咽頭癌で69%と高率であったことを考慮すると、CCRTによる制御の不十分さを補完する目的でのPNDはその妥当性が支持される結果となるが、PNDを要さない症例を如何にして排除すべきかについてはさらなる検討を要する。なおPNDの安全性と利益・不利益については、術後のQOLに関する検討を以前に行っているが(岩江ら耳鼻と臨床 2009)、今後さらに詳細な検討をおこないたい。

E. 結論

咽頭癌においては、同時併用化学

放射線療法(CCRT)では頸部リンパ節転移巣の制御が困難であることが推測されるため、それを補完する目的での計画的頸部郭清術(PND)を効果的に取り入れることが重要となる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 岩江信法 Planned Neck Dissection の EBM とは？
池田勝久 EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療 2010-2011
中外医学社 東京 2010
468-472 頁

2. 米澤宏一郎 岩江信法 長谷川稔文 小松弘和 副島俊典 辻野佳世子 太田陽介 藤井收中・下咽頭癌に対する Planned neck dissection におけるリンパ節転移残存状況に関する検討
頭頸部癌 第36巻1号 89-92 頁 2010

2. 学会発表

1. 四宮弘隆 岩江信法 平山裕次 小松弘和 唾液腺腫瘍のドップラーエコーにおける PI 値の有用性に関する検討 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会 2010/5/20-2010/5/22 仙台

2. 岩江信法 平山裕次 小松弘和 四宮弘隆 副島俊典 辻野佳世子 太田陽介 藤井收 原田文 松本葉子 米澤宏一郎 中・下咽頭癌に対する planned neck dissection における郭清範囲縮小の妥当性に関する検討 第34回日本頭頸部癌学会 2010/6/10-2010/6/11 東京

3. 合田泰志 安達嘉織 垣尾尚美 辻本純子 加古学 橋口周子 西岡節子 岩江信法 副島俊典 奥川斉 咽頭癌化学放射線治療患者向け有害事象対策用パンフレットの作成 - 支持療法薬を中心にして - 第23回日本放射線腫瘍学会 2010/11/18-2010/11/20 浦安

4. 松本葉子 副島俊典 上蘭玄
 永野史子 太田陽介 辻野佳世
 子 副島俊典 岩江信法 廣田
 佐栄子 余田栄作 藤井收 甲
 状腺未分化癌に対する放射線治
 療成績 第 23 回日本放射線腫
 瘍 学 会
 2010/11/18-2010/11/20 浦安
5. 岩江信法 平山裕次 四宮弘隆
 手島直則 頸部郭清術における
 副神経の胸鎖乳突筋穿通部位に
 ついての検討 第 21 回日本頭
 頸 部 外 科 学 会

2011/1/27-2011/1/28 宇都宮

- H. 知的財産権の出願・登録状況（
 予定を含む。）
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表