

目次

0	研究の概要	22
0.0	シエーマ	22
0.1	目的	24
0.2	対象	24
0.3	適格基準	24
0.4	実施計画	24
0.5	エンドポイント	24
0.6	予定登録数と研究期間	24
0.7	問い合わせ先	24
1.	目的	26
2.	背景	26
3.	試験計画の根拠	27
3.1.	予後向上のための後発リンパ節転移とスキップ転移の制御の必要性	27
3.2.	最適なトレーサについて	28
3.3.	選択的頸部郭清術の意義	29
3.4.	頭頸部癌に対する本邦における feasibility study	29
3.5.	SN 生検法の医療経済的効果[44]	30
3.6.	多施設共同研究の必要性	30
3.7.	多断面迅速凍結病理診断	31
4.	試験のデザイン	31
4.1.	本試験の位置付け	31
4.2.	他の研究への利用の可能性と予測される研究内容	31
4.3.	試験参加に伴って予想される利益と不利益	32
4.4.	被験者の福利に対する配慮と科学性及び社会的利益の比較	32
4.5.	SN 生検法	32
4.6.	対照群の選択的頸部郭清術	34
4.7.	実験群の SN 生検ナビゲーション頸部郭清術	35
4.8.	エンドポイントの設定根拠	36
4.9.	臨床的仮説と登録数設定根拠	36
5.	診断基準と用語の定義	37
5.1.	診断基準	37
5.2.	用語の定義	39
6.	対象症例	39
6.1.	適格基準	39

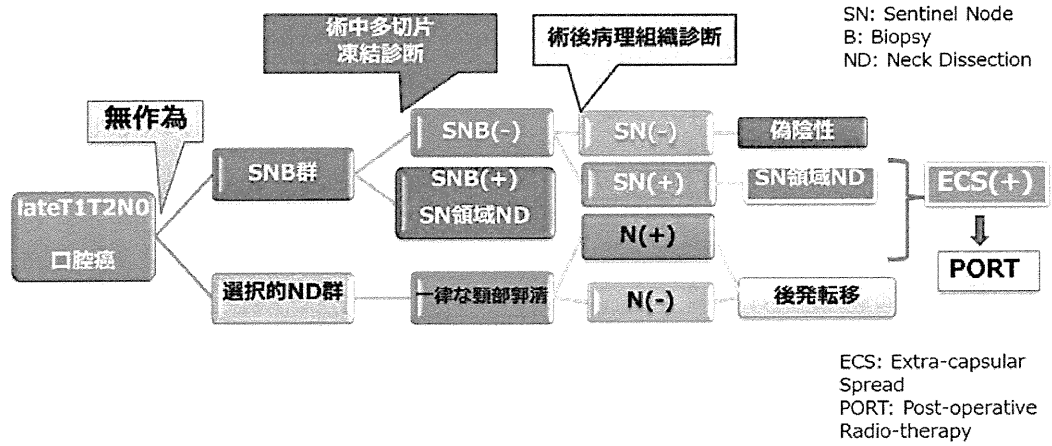
6.2.	除外基準	40	
7.	登録と割り付け	40	
7.1.	登録の手順	40	
7.2.	無作為割り付けと割り付け層別化因子	41	
7.3.	Web 登録システム (資料 2 参照)	41	
8.	実施計画	43	
8.1.	SN 同定および生検	43	
8.2.	頸部郭清術	44	
8.3.	SN および郭清組織における病理組織学的検索	45	
9.	有害事象の評価	47	
9.1.	薬剤情報と予想される有害事象	47	
9.2.	有害事象の定義と評価	47	
10.	観察および評価項目	49	
10.1.	登録前の観察・評価項目	49	
10.2.	術前・術後の観察・評価項目	49	
10.3.	経過観察	50	
10.4.	Quality of life に関する質問調査	50	
11.	有害事象の報告	50	
11.1.	報告義務のある有害事象	50	
11.2.	報告手順	51	
11.3.	研究代表者/試験事務局の責務	52	
11.4.	効果安全性評価委員会での検討	52	
12.	目標症例数と研究期間	52	
13.	エンドポイント	52	
13.1.	定義	52	
13.2.	低侵襲性の研究方法	53	
14.	統計学的考察	55	
14.1.	目標症例数設定の根拠	55	
14.2.	患者登録見込	56	
14.3.	中間解析と試験の早期中止	56	
15.	効果安全性評価委員会	58	
16.	症例報告書 (Case Report Form: CRF) 資料 4	58	
16.1.	CRF の種類と提出期限	58	
16.2.	CRF の送付方法	58	
16.3.	CRF の修正	58	
17.	倫理的事項	59	

17.1.	ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針の遵守	59
17.2.	被験者の同意	59
17.3.	個人情報の保護	61
17.4.	起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	61
18.	プロトコル倫理審査委員会の承認	61
19.	プロトコルの変更	61
19.1.	プロトコルの改訂	61
19.2.	プロトコルの内容変更について	61
20.	試験の中止・中断・終了	62
20.1.	試験の中止・中断	62
20.2.	試験の終了	63
21.	記録の保存	63
21.1.	倫理審査委員会	63
21.2.	医療機関	63
21.3.	研究責任医師	63
21.4.	試験事務局	63
22.	研究組織	64
22.1.	研究代表者	64
22.2.	研究分担者	64
22.3.	割り付けおよび統計解析担当	65
22.4.	試験事務局	65
23.	成果の公表	65
24.	文献	66
資料 1		71
質問用紙		71
資料 2		72
Web 登録システム	-	72 -
資料 3(別紙参照)	-	73 -
症例 Web 登録マニュアル	-	73 -
資料 4(別紙参照)	-	73 -
CRF	-	73 -
資料 5(別紙参照)	-	73 -
SN 転移と郭清パターン例集 (頸部郭清術補足説明)		- 73 -

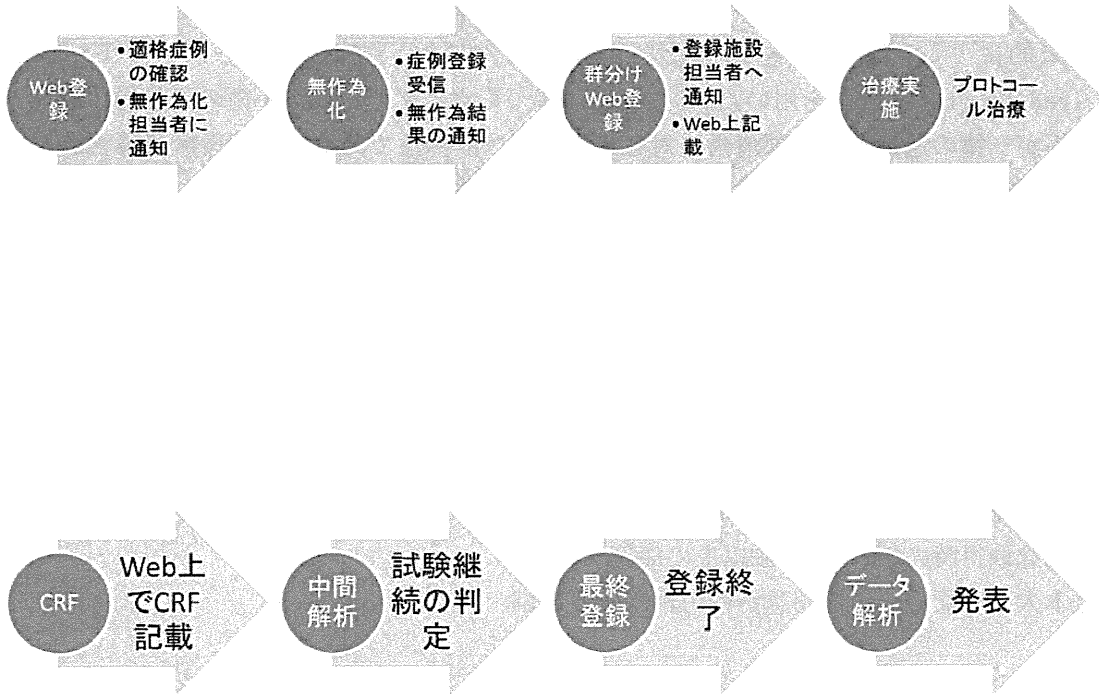
0 研究の概要

0.0 シェーマ

臨床試験の流れ



登録・治療・解析の流れ



0.1 目的

頭頸部癌において、センチネルリンパ節 (SN) 理論によるリンパ節微小転移機構の解明と個別的低侵襲治療法の開発を目指す。SN の概念に基づく診断法は、転移する最も可能性の高いリンパ節を直接同定し、微小段階で治療することを可能にし、予後不良な後発転移再発を防ぐことができる。

臨床的にリンパ節転移を認めない口腔癌症例について、ラジオアイソトープ (radioisotope, RI) を用いた SN 生検法に基づくナビゲーション手術の予防的頸部郭清術が一律の選択的頸部郭清術に対して生存率は非劣性であるが、術後機能障害および合併症において優位性、すなわち低侵襲性を有することを検証する。

0.2 対象

口腔扁平上皮癌

0.3 適格基準

- 1) リンパ節転移を認めない口腔癌 lateT1~T2 症例
- 2) 前治療のない初回手術治療例
- 3) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の症例
- 4) 本人より文書による同意が得られている症例

0.4 実施計画

本試験は、lateT1-T2N0 口腔癌において、選択的頸部郭清術群に対する SN ナビゲーション頸部郭清術群の非劣性を評価する多施設共同無作為化比較試験 (第Ⅲ相試験) である。

0.5 エンドポイント

主要エンドポイント : 3 年全生存率

副次エンドポイント : 1) 頸部郭清術による術後機能障害

2) 頸部郭清術による術後頸部合併症

3) 3 年無再発生存率

4) 対側頸部再発率と偽陰性率

5) 術中凍結診断正診率と SN 同定率

0.6 予定登録数と研究期間

目標症例数 : 274 例、登録期間 : 3 年間 (2011 年~2013 年)、追跡期間 : 3 年間

0.7 問い合わせ先

愛知県がんセンター頭頸部外科（代表：長谷川泰久）
名古屋市千種区鹿子殿1番1号

1. 目的

頭頸部癌において、センチネルリンパ節 (SN) 理論によるリンパ節微小転移機構の解明と個別的な低侵襲治療法の開発を目指す。SN の概念に基づく診断法は、転移する最も可能性の高いリンパ節を直接同定し、微小段階で治療することを可能にし、予後不良な後発転移再発を防ぐことができる。

臨床的にリンパ節転移を認めない口腔癌症例について、ラジオアイソトープ (radioisotope, RI) を用いた SN 生検法に基づくナビゲーション手術の予防的頸部郭清術は一律の選択的頸部郭清術に対して生存率は非劣性であるが術後機能障害および合併症において優位性を有すること、すなわち低侵襲性を検証する。

2. 背景

早期舌癌の場合、初回治療を原発巣の切除のみの方針とすることであるが、転移リンパ節の存在は症例の予後に影響を及ぼし、頸部リンパ節の制御が治療の重要な要素となる。そのため頸部リンパ節転移を認めない症例にも頸部郭清術を行うべきとの報告も多い[1-5]。

一方、早期舌癌における潜在的リンパ節転移率は 20%位であり、頸部郭清術は過半数以上において不必要である。また、頸部のリンパ流は経路が複雑で、潜在転移リンパ節の存在部位を一律に予測するのは困難である。

放射性医薬品や色素を腫瘍の周囲に注入すると、腫瘍からドレナージされる最初のリンパ節を同定できることが知られており、このリンパ節を腫瘍から最初に転移するリンパ節、すなわちセンチネルリンパ節 (Sentinel Node, SN) とみなされる。

SN の歴史は、所属リンパ節の歴史でもある。Aristotle がリンパ管の観察を行い、1863年に Virchow が所属リンパ節の重要性を記している[6]。1939年に Gray が最初に、最も転移の生じやすいリンパ節の存在を報告しており、SN の概念はこの頃から始まったと考えられる。1960年には耳下腺腫瘍における特定のリンパ節を迅速診断し頸部郭清術の適応を決定するという報告をし、このリンパ節を“Sentinel Node”と定めたのが最初であり[7]、SN の概念は頭頸部癌と深い関係がある。手術中に使用が可能なハンディタイプのガンマ線検出器が製品化されたのに伴い、1992年に悪性黒色腫で[8]、1994年に乳癌で SN 生検がはじめて報告された[9]。口腔癌では1996年に最初の報告があり[10]、その後さまざまな施設から報告されている。乳がんについては現在大規模臨床試験が進行しており、乳癌、悪性黒色腫の小規模なランダム化比較試験では SN 生検により所属リンパ節への再発も認めず、郭清術を行った群と生存率に差はなく[11, 12]、SN 生検の evidence-based medicine (EBM) はさまざまな領域で次第に確立されつつある。口腔癌でも多施設研究が進行している[13]。

このリンパ節を精確に同定し、ここに転移がなければ他のリンパ節には転移がほぼな

いものと推定され、頸部郭清術を行わなくてよいと考えられる。

3. 試験計画の根拠

3.1. 予後向上のための後発リンパ節転移とスキップ転移の制御の必要性

頭頸部扁平上皮癌における標準治療の第一選択は手術療法もしくは放射線療法であるが、近年の手術ならびに放射線治療の進歩にも関わらず、5年累積生存率は約50%でありここ20年間で治療成績に大きな変化はおとずれていない[14]。また重要な予後因子は頸部リンパ節転移の有無であり、後発転移を認めることにより累積生存率は50%以下に低下するとも言われている。特に舌扁平上皮癌では原発腫瘍の深達度が潜在的頸部リンパ節転移の危険因子であることはよく知られており、口腔癌における後発頸部リンパ節転移と疾患予後との関係も過去に多く報告されてきた[15-18]。Fukanoら[17]は5mm以上の深達度のN0舌癌で43%の潜在的転移率を報告した。また、Shintaniら[19]は口腔癌の測定において口腔内超音波検査の有用性を報告した。

愛知県がんセンター頭頸部外科の調査[20]では、手術療法を行った可動部舌癌一次症例180例の疾患特異的5年累積生存率は、stage Iが92.7%、stage IIが91.1%、stage IIIが65.9%、stage IVが44.7%であり、stage I、IIが90%以上であるのに対して、stage IIIならびにstage IVとの間に大きな差を認めている。腫瘍の局所進展と頸部リンパ節転移の状態が疾患予後に直接結びつくことを反映した結果と考えられる。

後発頸部リンパ節転移を臨床的観点より評価した。対象とした症例は可動部舌癌一次症例90例である。stage Iは43例(47.8%)、stage IIは47例(52.2%)であり、初回手術の術式は、原発腫瘍切除と同時に選択的頸部郭清術を施行した症例が33例(36.7%)であり、経過観察期間は2-207ヵ月(平均74ヵ月;中央値66ヵ月)である。術後経過に関しては、選択的頸部郭清術が施行された33例中8例(24.2%)に潜在的頸部リンパ節転移が確認された。また、20例(22.2%)に後発頸部リンパ節転移を認めた。局所領域再発は19例(21.1%)に認め、その内3例が原病死した。選択的頸部郭清術の2例(6%)に対側の後発転移を認めている。

予後因子については疾患特異的生存期間で検討した結果で、log-rank testでは後発頸部リンパ節転移と病理組織学的分類が有意な予後因子であった。また全変量を含めて行ったCox比例ハザードモデルによる多変量解析の結果では、後発頸部リンパ節転移のみが独立した有意な予後因子であった。後発頸部リンパ節転移を認めなかった症例の5年累積生存率は98.5%であった。一方、後発頸部リンパ節転移を同側頸部に認めた症例では70.0%、対側頸部に認めた症例では66.7%であった。

口腔癌N0症例における選択的頸部郭清術の概念はすでに定着しているが、郭清領域に関しては施設間ならびに術者によって依存されていると思われる。ここで問題となるのはskip metastasisと思われる。口腔癌の頸部リンパ節転移は古くはLindberg[21]

の報告以来、level I, II, III が主であることはよく知られており、Byers ら[22]も病理組織学的にその立証を行った。Shah[23]の報告ではN0 口腔癌で選択的頸部郭清術(RND)を行った症例で、level IV への潜在的転移を9%に、level V へは2%に認めた。また Byers[24]は level III, IV への skip metastases の頻度を調査して、15.8%の舌癌症例に level III 以上あるいは level IV のみの転移を認めた。さらに level I-III の郭清を行う Supraomohyoid Neck Dissection (SOHND) を行った N0 症例では level IV の後発転移を9.9%に認めたと報告し、N0 舌癌における level I-IV の郭清を提案している。Crean[25]は level IV まで郭清する Extended Supraomohyoid Neck Dissection (ESOHND) を N0 口腔癌に行い、10%の level IV への潜在性転移を報告している。Byers[24]とともに Extended or Expansive SOHND の必要を述べている。

愛知県がんセンター頭頸部外科では、手術療法を行った舌癌一次症例113例(cN0)を対象に調査[26]が行われた。選択的頸部郭清術を行わなかった56例中13例(23.2%)に後発頸部リンパ節転移を認め、5例(8.9%)に level IV への転移を認めた。選択的頸部郭清術を行った症例は57例であり、15例(26.3%)で pN+を認め3例(5.3%)に level IV の潜在的転移を認めた。本症例における郭清領域は症例ならびに術者によって依存されており、level IV を郭清領域に含めなかった症例を加味するとさらなる頻度が考えられることより同領域の扱いも重要と思われる。

頸部リンパ節転移の状態は次の3つに分類できると思われる。1) overt nodal disease (clinical metastases)、2) non-overt nodal disease (occult or subclinical metastases)、3) negative nodal disease (absence of metastases by pathological and subpathological investigations)。

2)に関しては病理組織学的診断により検出され、2-3mm 以下のものに関して微小転移とされる。形態的に連続切片による HE 染色と免疫組織化学による検出ならびに非形態的な分子生物学的解析にもよるが、pN0 症例の中で前者による微小転移の検出は約15%[27]、後者では約20%と言われている[28, 29]。

こういった中で臨床実用性が高いと考えられるのが SN 生検である。過去の報告では cN0 症例の約30%で潜在的頸部リンパ節転移が検出され、陰性リンパ節の検出率は96%を示したことより高い信頼性と正確性を持ち” Staging tool” としての有用性が期待されている[30]。また De Cicco[31]はリンパ流のマッピングとして RI トレーサによるリンパシンチグラフィの応用を報告している。

3.2. 最適なトレーサについて

トレーサについて松塚ら[32]は SN 生検において、レニウムコロイドおよびフチン酸を検討した。腫瘍の周囲に注入するトレーサがリンパ管に流入することと最初に流入したリンパ節内に比較的長時間滞ることが重要である。リンパ管に流入するには、粒子の大きさが数 nm 以下では毛細血管に流入してしまい、数 μm を超すとリンパ管に流入

しにくいいため、この間の大きさの粒子であることが必要である。また、リンパ節内に滞るには数 100nm の粒子が間質に捕獲されやすく、コロイドはマクロファージが貪食しやすい性質を持つ。本研究で使用したトレーサは ^{99m}Tc で標識したレニウムコロイドおよびフチン酸で、レニウムコロイドは粒子径が 100nm 程度、フチン酸は注入時にはコロイドではないが体内のカルシウムイオンと結合し 300nm 前後のコロイドを形成する。SN の個数はレニウムコロイドが平均 3.7 個、フチン酸が平均 2.3 個でコロイド粒子の大きさの違いで検出される SN の個数が異なる事がわかった。また、乳腺・皮膚などリンパ網が少ない領域で SN の数は少ない一方で、頭頸部・食道・胃などはリンパ網が多い領域であり、舌癌の SN はひとつとは限らない。今回の転移陽性であった SN の検出位置は顎下部、上内深頸、そして中内深頸と転移の位置が定まっていなかった。SN 生検なしに転移しやすいリンパ節を予測することは難しいと考えられる。なお、転移が明らかなリンパ節にはリンパの流入が途絶している場合があるのでトレーサの集積をきたさない場合がある[33]。

3.3. 選択的頸部郭清術の意義

舌癌において転移リンパ節の存在は症例の予後に重大な影響を及ぼし、頸部リンパ節の制御、後発頸部転移が予後を規定するとされている[34]。

早期舌癌の潜在リンパ節転移率は 20% 程度であり、頸部リンパ節の取扱は“Wait and See”は薦められず、むしろ頸部郭清術を行うべきだという報告が多い[1-5]。郭清の範囲については健側まで行う必要はないであろうという意見はあるが[35]、明確には定まっていない。頸部郭清術の合併症としては術後出血や下位脳神経麻痺の危険性、そして顔面の浮腫、リンパ液の貯留、知覚異常や疼痛を特徴とする神経障害などが挙げられる。不必要な頸部郭清術を省略できればこれらの危険性や合併症を防ぐことができ、手術侵襲が軽減され入院期間が短縮できる。

われわれは N0 症例に対して予防的頸部郭清術を行う指標として原発腫瘍の深達度を測定し、腫瘍の深さが 5mm を超える場合に予防的頸部郭清術を行うことが適切であると報告したが[17]、どのくらいの深さが最適かは決めかねるとする報告もある[36]。微小転移を検出して頸部郭清術の適応を決定することを目的として、さまざまな方法が報告されているが、CT や MRI、超音波では潜在転移を検出するのは困難であるとの見方もある[28]。最近、予防的頸部郭清術の有無を決めるのに SN 生検がよいとする意見が出てきている[37]。SN 生検の目的は、頸部郭清術を省略できる症例を見分けることにより、不必要な頸部郭清術による合併症を減らすことである。

3.4. 頭頸部癌に対する本邦における feasibility study

2001 年より頭頸部癌微小転移研究会で SN 生検法が検討された。防衛医科大学[38, 39]、

杏林大学[40]、福島医科大学[41]、群馬大学[42]で feasibility study が行われ、口腔咽頭癌で SN 理論が成立することが示唆され、診断手技が研究された。

愛知県がんセンター頭頸部外科では寺田らが報告し[43]、リンパシンチグラフィを併用したガンマプローブによる検出で放射線能の高い3つのSNが重要であり、それらリンパ節の病理組織診断により頸部の状態が反映されうると報告した。^{99m}Tc フチン酸をトレーサとした術中ガンマプローブのカウントと同定された頸部リンパ節のレベル、ならびにバックアップ頸部郭清術による郭清組織内リンパ節転移を行った研究で、SN転移6個中4個が微小転移であったとして確実な術中診断の必要性が示唆された。さらに術中SN生検術の診断にもとづく頸部郭清術適応決定の臨床治験においては、微小転移の診断には2mmスライスによる多断面凍結迅速診断の正診性が高く、SN生検術による術中病理組織診断の有効性を示し、リンパ節の検出にはSPECTとCTの併用が有効であることも示した。

さらに愛知県がんセンターでは口腔癌に対してSN生検法を用いて、頸部郭清の適応決定について研究を行った。SN生検法の妥当性の確認とSN転移陰性例における頸部再発の有無を検討し、さらに本法施行患者における予後を検討した。2003年8月から2009年2月までの間に、SN生検法を行い、頸部郭清の適応をSNの術中迅速診断で決定した臨床的にN0の口腔癌61例を対象とした。61例中1例でSN同定が不可能であった。SNへの転移を8例に認めた。1例はSNに転移を認めず、非SNに転移を認めた。術中迅速診断では6例のSNの転移を見出した。手術後、永久標本での病理診断時点でのSN術中迅速診断の感度、特異度、精度はそれぞれ、患者ベースで66.7%、100%、95%であった。術後経過観察中に局所再発、頸部再発および遠隔転移等何らかの再発をきたした症例は15例であった。SN転移陽性で5例、SN転移陰性で10例に再発を認めた。SN転移陰性で後発の同側頸部リンパ節転移のみを生じた症例が3例認められた。これらは臨床的偽陰性と考えられ、臨床的偽陰性率は3/51の5.9%であった。 Kaplan-Meier法を用いた分析では、SN転移陰性例で有意に良い累積生存が得られた。SN生検法を用いた頸部郭清適応の決定の妥当性が示唆された。

3.5. SN生検法の医療経済的効果[44]

SN生検法は医療の質の高さの向上のみならず、医療経済にも寄与すると期待される。具体例として、N0例において不必要な頸部郭清術が避けられれば、SN生検法の経費を引いて、一症例あたり146,000円の医療費削減効果が見込まれると試算される。

3.6. 多施設共同研究の必要性

頭頸部癌の罹患率とその臓器不均一性、さらに手技の統一を考えると、現時点では安全性を損なわず、腫瘍の病態に考慮したSN領域郭清術の臨床研究を多施設共同で計画実施し、個別化治療のエビデンスを得ることが必要である。このことから、多施設共

同研究によるエビデンスのより高い臨床研究と革新的診断治療法の開発の必要性が求められた。

3.7. 多剖面迅速凍結病理診断

頭頸部癌における SN ナビゲーション手術の実現可能性研究を、N0 口腔癌を対象に行いその実現性を既に報告した[43]。

これに続く研究として、N0 口腔癌を対象に術中診断として多剖面迅速凍結病理診断と捺印細胞診を用い、頸部郭清の適応は迅速凍結診断の結果に基づいて行う臨床試験を実施し、その成果を報告した[45]。迅速凍結病理診断、捺印細胞診、術後の永久標本の結果との比較を行い、それぞれの感度、特異度、精度等を検討した。また、微小転移の検出の検討も併せて行った。その結果、術中診断および微小転移の検出には凍結迅速診断が捺印細胞診より優れるという結果が得られた。

これまでの乳腺の報告から、凍結診断と捺印細胞診の診断能は匹敵するか、捺印細胞診が凍結診断より優れるという結果を予想していたが、実際には凍結診断が捺印細胞診よりも優れるという結果が得られた。

4. 試験のデザイン

本試験は、lateT1-T2N0 口腔癌において、選択的頸部郭清術群に対する SN ナビゲーション頸部郭清術群の非劣性を評価する多施設共同無作為化比較試験（第Ⅲ相試験）である。

4.1. 本試験の位置付け

口腔癌の治療において、潜在的リンパ節転移の可能性が高いグループでは予防的頸部郭清術を行い、低いグループでは、後発転移の出現を待って治療的頸部郭清術を行うのが現状である。前者では多くの実際には転移のない症例に過大な手術が行われ、後者では過少な手術が行われることになる。また予防的頸部郭清術には機能障害の多い根治的郭清術を避け、機能温存を目指した選択的頸部郭清術が行われる。この一律の選択的頸部郭清術も個々の潜在的転移に対応していない。本試験では過不足のない適切な頸部郭清術を実現する。口腔癌の治療における SN ナビゲーション領域頸部郭清術の有効性を検証する。

口腔癌に関する SN 診断の報告は症例数が限られ、方法もそれぞれ異なった少数の報告が多い。SN 生検の妥当性を示す偽陰性率を検証するためには多数例での検討が必要であるため、本試験のような方法論を統一した多数例での多施設共同研究が必須となる。

4.2. 他の研究への利用の可能性と予測される研究内容

他の領域の頭頸部癌においても、センチネルリンパ節理論による個別的低侵襲治療法の開発を目指すことができる。早期咽喉頭癌の診断が内視鏡特殊光観察の技術により可能となってきたが、治療法の確立はいまだ十分と言えない。これまでの研究で得られた経口的切除法にSN生検法を併用する低侵襲治療法は、治療成績とQOLの向上に貢献すると期待される。

4.3. 試験参加に伴って予想される利益と不利益

4.3.1. 予想される利益

本試験で行われる診断と治療では放射性同位元素標識物質は保険適応承認が得られていないが、これは研究費より支出される。他の診断治療法はいずれの群も日常保険診療の範囲内で行われる。評価のための検査や有害事象の観察なども一般診療と同一レベルで行われるので、それに要する費用に関しても一般診療と同様に患者の保険から支払われる。したがって、本試験に参加することにより患者個人に対しては診療上、経済上の特別な利益は生じない。

本試験へ参加することにより、新しい治療法の確立に貢献することができる。

4.3.2. 予想される危険と不利益

頸部郭清術の施行に伴い合併症や術後後遺症の発生する可能性はあるが、これらはあくまでも治療上必要と判断された頸部郭清術の実施によるものであり、本研究の実施に直接関係しない。本研究でセンチネルリンパ節（SN）領域に従い亜区域の郭清が標準郭清範囲に追加されることがあるが、合併症等の増加を招く可能性は低いと考える。また、放射性同位元素標識物質による被曝が予測されるが、極めてその量は低い。本研究により直接引き起こされる有害反応は極めて少ないと考える。

有害事象のリスクや不利益を最小化するために、選択規準および除外基準などが研究グループ内で慎重に検討された。有害事象が予期された範囲内かどうかを効果・安全評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には諸規定にしたがって慎重に検討され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

4.4. 被験者の福利に対する配慮と科学性及び社会的利益の比較

本研究においては、科学性の確保だけでなく、被験者となる可能性のある人の尊厳、人権と安全を守るために、「ヘルシンキ宣言」で示されている倫理規範に基づく「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

4.3.2. 予想される危険と不利益で示したように、本研究では被験者の福利を損なう可能性は極めて低い上に、必要な対策が講じられている。

4.5. SN生検法

自験例に加え、これまでの口腔中咽頭癌 N0 に対する SN 生検法の報告[30]を合わせて、SN 生検法の要約を表に示した。

Summary of the literature review

Author	n a	SLN b	Pos SLN c	%Pos SLN c	Neg SLN d	FN SLN e	NPV f	FNR g
Civantos6	18	18	10	56%	8	1	88%	12.5%
Werner14	55	55	9	16%	46	2	96%	4.3%
Kovacs16	15	15	1	7%	14	1	93%	7.1%
Mozzillo8	41	39	4	10%	35	1	97%	2.9%
Pastore19	20	20	5	25%	15	0	100%	0.0%
Pitman17	20	19	2	11%	17	0	100%	0.0%
Shoaib18	40	36	16	44%	20	1	95%	5.0%
Barzan7	15	14	3	21%	11	1	91%	9.1%
Stoeckli13	19	19	6	32%	13	0	100%	0.0%
ACC	61	60	8	13%	51	3	94%	5.9%
Total	304	295	64	22%	231	11	96%	4.3%

SLN, sentinel lymphnode; Pos, positive; Neg, negative; FN, false negative; NPV, negative predictive value.

a: Number of patients, b: Number of patients with successful detection of a SLN

c: Number and percent of patients with occult disease in the SLN

d: Number of patients without occult disease in the SLN

e: Number of patient with false-negative sentinel lymphnodes , i.e., negative SLNs but occult disease in the neck dissection specimen, f: Negative predictive value of a negative SLN for the remainder of the neck, g: False negative rate

これによれば、10 報告、304 例の検討では SN 同定率は 97 (93-100)%, SN 転移陽性率は 22 (7-56) %、偽陰性率は 4.3 (0-12.5)%であった。本試験で偽陰性率を 10%、SN 同定率は 95%を限界として設定することは十分に実現可能と考える。試験計画の根拠の項で述べたように N0 口腔癌で通常を選択的頸部郭清術 (SOHND、Level I-III) の領域外 (Level IV-V、対側頸部) への潜在性転移が克服すべき課題と考える。Level IV の再発は報告者によっては、頻度は低いとあるが、それらの報告の多くは術後照射を併用しており実際の転移率はマスクされていると考えられる。初回治療時に Level IV 以上の郭清を行った報告では 11% (Shah、Level IV+V)、9.9% (Byers)、10% (Crean) に Level IV への転移が認められた。さらに対側頸部転移のリスクがあり、N0 口腔癌で 6% (自

験例、2/33)、14% (De Cicco、2/14) の報告がある。そこで、N0 口腔癌に SOHND を行ったとして、15%位の後発リンパ節転移が予測される。Level IV-V と対側頸部リンパ節については陰性と評価されて SOHND が行われているので、この数値は SOHND での Level IV-V と対側頸部リンパ節転移の偽陰性率と考えられる。

Level IV への転移への対応として ESOHND を行うとしても、乳糜瘻や横隔神経麻痺のリスクを増大させることになる。一律に頸部郭清術を行うこととのリスク/ベネフィットから SN ナビゲーション頸部郭清術の臨床応用が可能と考えられる。

4.6. 対照群の選択的頸部郭清術

頸部リンパ節は解剖学的には副神経リンパ節鎖、頸横リンパ節鎖、内頸静脈リンパ節鎖の 3 つのリンパ節鎖が三角形に配置する。レベル分類 [46] は Memorial Sloan-Kettering Cancer Center より提唱された頸部のリンパ節分類であり、レベル I~ IV まで分けられている。Shah [21] は全頸部を郭清した 1081 例にて病理組織学的転移の形式を報告した。N0 および N+例でレベル I-V までを郭清し転移頻度を示した報告である。N0 例において潜在的転移の形式を理解するのに有用である。N0 の 343 例では口腔はレベル I-III への頻度が 58%、51%、26%と高く、レベル IV と V はそれぞれ 9%と 2%で低頻度であった。中下咽頭・喉頭では II-IV への頻度が高く、レベル I と V への転移は 0%から 14%と少ない。Lindberg [19] や Byers [20] も原発部位別のリンパ節転移のレベルによる頻度を報告した。このレベル分類は 3 つのリンパ節鎖を臨床的見地から細分しているが、これまでの臨床データからそれぞれのレベルをリンパ領域と考えて良い。本研究で用いられる Japan Neck Dissection Study Group (JNDSG) より新たに提唱された頸部リンパ節分類案であるが、レベル分類と解剖学的な差異は少ない。したがって、口腔癌における選択的頸部郭清術は ND (SJ1-2)、いわゆる SOND が適切と考えられる。

Capote ら [2] は pT1-2N0M0 の口腔癌 154 例において選択的頸部郭清術の意義を検討した。87 例 (56.5%) は選択的頸部郭清術を行い、67 例 (43.5%) は局所切除のみを行った。25 例 (16.2%) の領域再発があり、頸部郭清群では 7 例 (8%)、局所切除群では 18 例 (26.8%) であり、5 年生存率は頸部郭清群で 92.5%、局所切除群で 71.2%であった。頸部郭清術の有無は再発および予後の有意な予後因子であった。頸部郭清術は病期 I では再発率、病期 II では再発および生存率に有意な差を認めた。また、Cox 比例ハザードモデル解析で独立した有意な予後因子であった。早期病変においても、選択的頸部郭清術の有用性が示された。

Huang ら [3] は 380 例の cT1-2N0 舌癌で選択的頸部郭清術の意義を検討した。cN0 は CT または MRI で判定された。324 例が選択的頸部郭清術を受け、56 例は頸部については経過観察された。287 例は supraomohyoid neck dissection (SOND) を、37 例は modified radical neck dissection (MRND) を受けた。5 年全生存率と 5 年頸部制御率

を評価した。頸部郭清群の潜在的リンパ節転移率は cT1 で 5.2%、cT2 で 14.6% であった。(P = .005)。全生存率(P=.029)と頸部制御率(P = .001)は共に頸部郭清群が優っていた。MRND 例は SOND 例に比して、5 年頸部制御率が(91.4% vs 85.3%, P=.415)が高かったが、有意な差を認めなかった。観察群、SOND 群および MRND 群の 5 年全生存率はそれぞれ 75.1%、87.2%、79.6%、また 5 年無病再発率はそれぞれ 55.6%、78.5%、83.3%であった。多変量解析において選択的頸部郭清術と病期が共に全生存率と頸部制御率において、独立した予後因子であった。早期舌癌で CT ないし MRI での頸部転移陰性例においても選択的頸部郭清術が行われるべきであることが示された。

被膜外浸潤が重要な予後因子であることは明らかであるが、Haddadin ら[4]は 137 例の早期舌癌を対象に観察群と選択的頸部郭清群で、被膜外浸潤(94% vs. 50%)と 5 年生存率(44.8% vs. 80.5%)の有意な差を報告した。

Fakih ら[5]は T1-2N0 舌癌を対象に前向き比較試験を行い、選択的頸部郭清群で全生存率(64% vs. 47%)と無再発生存率(57% vs. 28%)に有意な差を認めた。さらに、4mm 以上の深達度例での選択的頸部郭清術の重要性と選択的頸部郭清術群での予後因子として対側頸部転移を明らかにした。

4.7. 実験群の SN 生検ナビゲーション頸部郭清術

われわれ[46]は 45 例の cT1-2N0 口腔癌症例を対象に SN 生検ナビゲーション頸部郭清術の有用性を検証する第二相試験を実施した。術中の SN の状態に基づいて転移陽性例には一期的頸部郭清術を施行した。7 例の SN 陽性例があり、術中多切片凍結診断法の感度、特異度、正診率はそれぞれ 71.4、100、95.6%であった。偽陰性例が 3 例、7.9%に認められた。5 年全生存率は 91.1%であり、術中 SN 生検多切片凍結診断法による一期的手術法の有用性が確認された。

共同研究施設の山内ら[47]は 22 例の cT1-2N0 口腔癌で SN 生検ナビゲーション頸部郭清群と観察群の比較をレトロスペクティブに行った。

各群 11 例中、SN 生検ナビゲーション頸部郭清群に 1 例(9.1%)、観察群に 3 例(27%)の領域再発があり、有意ではないが差を認めた。

4.7.1. SN ナビゲーション領域頸部郭清術

三輪ら[48, 49]は早期胃癌を対象に色素法による SN 生検術を行い Lymphatic basin dissection 法を考案した。Lymphatic basin とはセンチネルリンパ節が存在するリンパ流域である。色素法ではリンパ流と色素に染まるセンチネルリンパ節 (blue nodes) を視覚的に確認することができ、この色素によって染めだされるリンパ領域を Lymphatic basin とした。RI 法における hot nodes もまたこの Lymphatic basin の中のみ認められた。

Lymphatic basin dissection 法は同定生検と術中診断における習熟上と技術的課題を克服する試みであるが、この考えを頭頸部癌 SN 生検法に応用した。

SN を認める JND SG リンパ節分類亜区域を一括切除する郭清が SN ナビゲーション領域頸部郭清術である。この方法で SN を漏らさず生検することが可能であり、術中迅速病理診断法で偽陰性が生じても転移リンパ節を遺残させる危険性は極めて低くなる。SN 生検法を安全かつ正確に臨床応用する手技と考える。SN 陽性例においてこの郭清法を用いる。

4.7.2. ITC 症例における頸部郭清術

ITC の定義は 8.3.4. 微小転移と ITC (isolated tumor cells) の定義を参照。

頭頸部癌において ITC と予後との関係を検討した論文は未だない。乳癌において所属リンパ節への微小転移 (pN1mi)・遊離腫瘍細胞 (ITC) と予後との相関を検討した報告 [50] では、1) 術後補助療法がない場合、pN1mi/ITC+ の有無は生存率に影響する、2) pN1mi/ITC+ がある場合、術後補助療法は生存率を向上させるとの結論であった。乳癌では pN1mi/ITC は確かに予後に影響し pN0 と pN1 の中間の予後とするのが標準になりつつある。

したがって、本研究では被験者の不利になることがないように、ITC を転移陽性として扱う。

4.8. エンドポイントの設定根拠

主要エンドポイントに 3 年全生存率を設定した。

本試験での実施計画に基づく成果により SN ナビゲーション手術は選択的頸部郭清術に生存率において劣らないことが、安全性が高いことが評価されれば、それにより頸部郭清術の適否と範囲領域を決定する個別かつ低侵襲な治療方針が可能となる。

また、口腔癌頸部リンパ節転移陽性例に対するこれまでの治療的頸部郭清術では ND (SJP) (レベル I-V)、いわゆる全頸部郭清術が行われてきた。治療的頸部郭清術を従来の画一的な全頸部郭清術から、より個別な症例と郭清領域での郭清術を可能とするため、SN ナビゲーション領域頸部郭清術の低侵襲性をエンドポイントで評価することができる。また、対側頸部の郭清の必要性を決定することができると思う。

4.9. 臨床的仮説と登録数設定根拠

早期口腔癌に対する頸部郭清術について、4.3. と 4.4. の項でこれまでの報告を述べたように、早期口腔癌に対する選択的頸部郭清群の 5 年生存率は概ね 90-80% であり、また愛知県がんセンターにおける SN ナビゲーション法第 2 相試験での 5 年生存率は 91% であることから、両群の 3 年生存率を 85% と設定することは妥当と考えられた。

また、非郭清群の生存率は 70-45% で 20-35% の差があることから、臨床許容できる 3 年生存率の差を 12% とすることは可能であると考えられた。

SN 生検法の項 (4.2.) で示したように、偽陰性率を 5%、SN 同定率は 95% とすることができる。

以上のパラメータを用いて後述（統計学的事項の項参照）する計算法に基づいて必要登録数を計算し、登録期間年3年、計274例（3年全生存率85%、片側有意水準0.05、パワー0.8）を登録予定数とした。

5. 診断基準と用語の定義

5.1. 診断基準

5.1.1. 口腔癌の概要

口腔は解剖学的に舌、口腔底、上歯肉、下歯肉、頬粘膜、硬口蓋の6つの亜部位に分類され、それぞれに特色のある機能・形態をもっている。これら亜部位の癌に対しては、その部位の特色に応じたきめ細かな治療法が行われている。海外では、NCI (National Cancer Institute)、AHNS(The American Society for Head and Neck Surgery)、NCCN(National Comprehensive Cancer Network)のガイドラインによると、いずれもStage I・IIの早期の口腔癌は手術療法と放射線療法が並存しており、一方Stage III・IVの進行癌は手術が主体となっている。本邦での治療成績は、舌癌ではおおむねStage Iで80~90%、II:70%台、III:40~60%、IV:30%前後である。文献的には、早期の口腔癌に対する手術治療成績は5年生存率で42~86%であり、亜部位別では頬粘膜癌が予後不良と報告されている。予後不良因子として①断端陽性②リンパ節転移③浸潤発育が挙げられている。

5.1.2. UICC TNM分類

1)原発腫瘍(T)

T1:最大径が2cm以下の腫瘍

T2:最大径が2cmを超え、4cm以下の腫瘍

T3:最大径が4cmを超える腫瘍

T4:(口唇)骨髄質、下歯槽神経、口腔底、または顔面(すなわち、顎または鼻)の皮膚に浸潤する腫瘍

- T4a:(口腔)隣接臓器(たとえば、骨髄質、舌深層の筋肉[外舌筋]、上顎洞、および顔面の皮膚)に浸潤する腫瘍

- T4b:咀嚼間隙、翼突板、または頭蓋底に浸潤する腫瘍および/または内頸動脈を包み込む腫瘍

2)所属リンパ節(N)

N0:所属リンパ節に転移を認めない

N1:同側の単発性リンパ節転移で、その最大径が3cm以下のもの

N2:同側の単発性リンパ節転移で最大径が3cmを超え、6cm以下のもの;または同側の多発性リンパ節転移で最大径が6cm以下のもの;または両側あるいは対側のリンパ節転移で最大径が6cm以下のもの

- N2a : 同側の単発性リンパ節転移で直径が 3cm を超え 6cm 以下
- N2b : 同側の多発リンパ節転移で最大径が 6cm 以下
- N2c : 両側あるいは対側リンパ節転移で最大径が 6cm 以下

N3 : 最大径が 6cm を超えるリンパ節転移

3) 遠隔転移 (M)

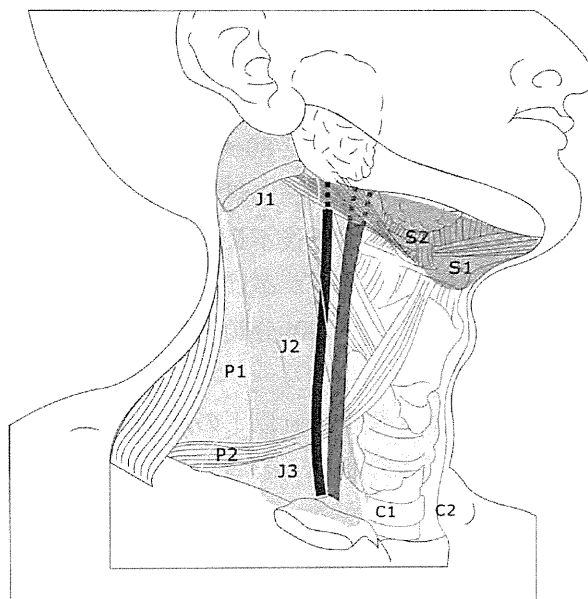
M0 : 遠隔転移を認めない

M1 : 遠隔転移あり

5.1.3. リンパ節領域の定義と名称 (JNDSG 分類)

本研究においてはリンパ節と頸部郭清術の分類は米国のレベル分類に基づく従来のものでなく、Japan Neck Dissection Study Group (JNDSG) より新たに提唱された頸部リンパ節と呼称と分類を用いる[51]。記述性に優れ、多様な頸部郭清術に対応しているからである。

名称	略名
基本領域／亜区域	
オトガイ下・顎下リンパ節	S (S1-2)
1. オトガイ下リンパ節	S1
2. 顎下リンパ節	S2
内頸静脈リンパ節	J (J1-3)
1. 上内頸静脈リンパ節	J1
2. 中内頸静脈リンパ節	J2
3. 下内頸静脈リンパ節	J3
後頸三角リンパ節	P (P1-2)
1. 副神経リンパ節	P1
2. 鎖骨上窩リンパ節	P2
その他の領域	
気管周囲リンパ節	p t
咽頭後リンパ節	r p
耳下腺リンパ節	p g
浅頸リンパ節	s c
上縦隔リンパ節	s m



5.1.4. N0 診断基準

5.1.4.1. CT

CT は N0 の判定に必須とする。