

以下のごとくの診断基準では原則として本研究検討対象症例から除外するが、理学所見およびUS所見を加えて総合的に判断する。

1. サイズ：

①最大径(横断像)が上内深頸リンパ節・顎下リンパ節は15mm以上、その他は10mm以上、②最小径(横断像)が上内深頸リンパ節は11mm以上、その他は10mm以上、③咽頭後リンパ節は8mm以上。

2. 画像所見：

①中心壊死を示す局所欠損像、②節外進展を示す境界不明瞭像、③3個以上のリンパ節融合、④患側の最大径が健側の2倍以上の非対称性。

5.1.4.2. US

USはN0の判定の補助手段とする。その診断基準は以下のごとくである。

USで、頸部全体を観察し、検出されたリンパ節のサイズを3次元で測定し、さらに形状、内部エコーを観察し診断する。

皮膚に垂直な面でリンパ節の最大断面を描出し、最大径を長径、最大径と直交する方向の長さを厚みとする。

1)リンパ節の部位にかかわらず、頸部に厚み6mm以上のリンパ節がある。

2)厚みが6mm未満の場合でも、次のいずれかの条件を満たすリンパ節がある。

a)厚み / 長径 > 0.5

b)リンパ門の消失

5.2. 用語の定義

5.2.1. lateT1

本プロトコルの適格においては4mm以上の腫瘍深達度のT1と定義し、対象に含める。腫瘍深達度(depth)は腫瘍辺縁の粘膜面を基準とした浸潤の深さであり、腫瘍の厚み(thickness)とは異なる。触診、US、CT、MRのいずれかにて診断する。

5.2.2. 後発リンパ節転移

術後の再発形式のひとつである。頸部郭清領域外のリンパ節転移で、原発とその近傍、さらに郭清領域内(頸部再発とする)に再発のない場合とする。

6. 対象症例

6.1. 適格基準

同意取得時に以下の条件を満たす症例を選択する。

1)画像診断(頸部CT)にて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

6.2. 除外基準

同意取得時に以下のいずれかの条件に該当する対象は除外する

- 1)根治治療後再発症例
- 2)頸部に放射線治療の既往のある症例
- 3)診断後、手術前に何らかの前治療(化学療法、放射線治療等)がなされた症例
- 4)妊娠の可能性または意思のある女性、妊婦または授乳婦
- 5)その他の理由により担当医が本試験の対象として不相当と判断した症例

7. 登録と割り付け

7.1. 登録の手順

各施設の担当医は同意が得られた該当症例の手術を行う際に、対象患者が適格基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、Web 登録システムの「被験者登録フォーム」に必要事項を入力し登録を行う。入力データが不十分な場合は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。適格と判断された場合、その症例の中央登録番号が発行される。

登録の連絡先と受付時間

データセンター

ナイフィックス株式会社

東京都中央区日本橋兜町 21-7

TEL : 03-5651-1411

FAX : 03-3660-0402

E-mail : SN_datacenter@thurch.org

受付時間 : 平日 10~18 時 (土・日曜、祝祭日、年末年始は除く)

症例選択基準に関する問い合わせ先

試験事務局 長谷川泰久

愛知県がんセンター中央病院 頭頸部外科

愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号

TEL : 052-762-6111

FAX : 052-764-2944

E-mail : hns-gairai@aichi-cc.jp

各施設の担当医は、被験者が Web 登録システムに適格と判断され、さらに割り付けが

行われるまで、プロトコル治療を実施してはならない。

割り付け担当施設

愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部

愛知県名古屋市千種区鹿子殿1番1号

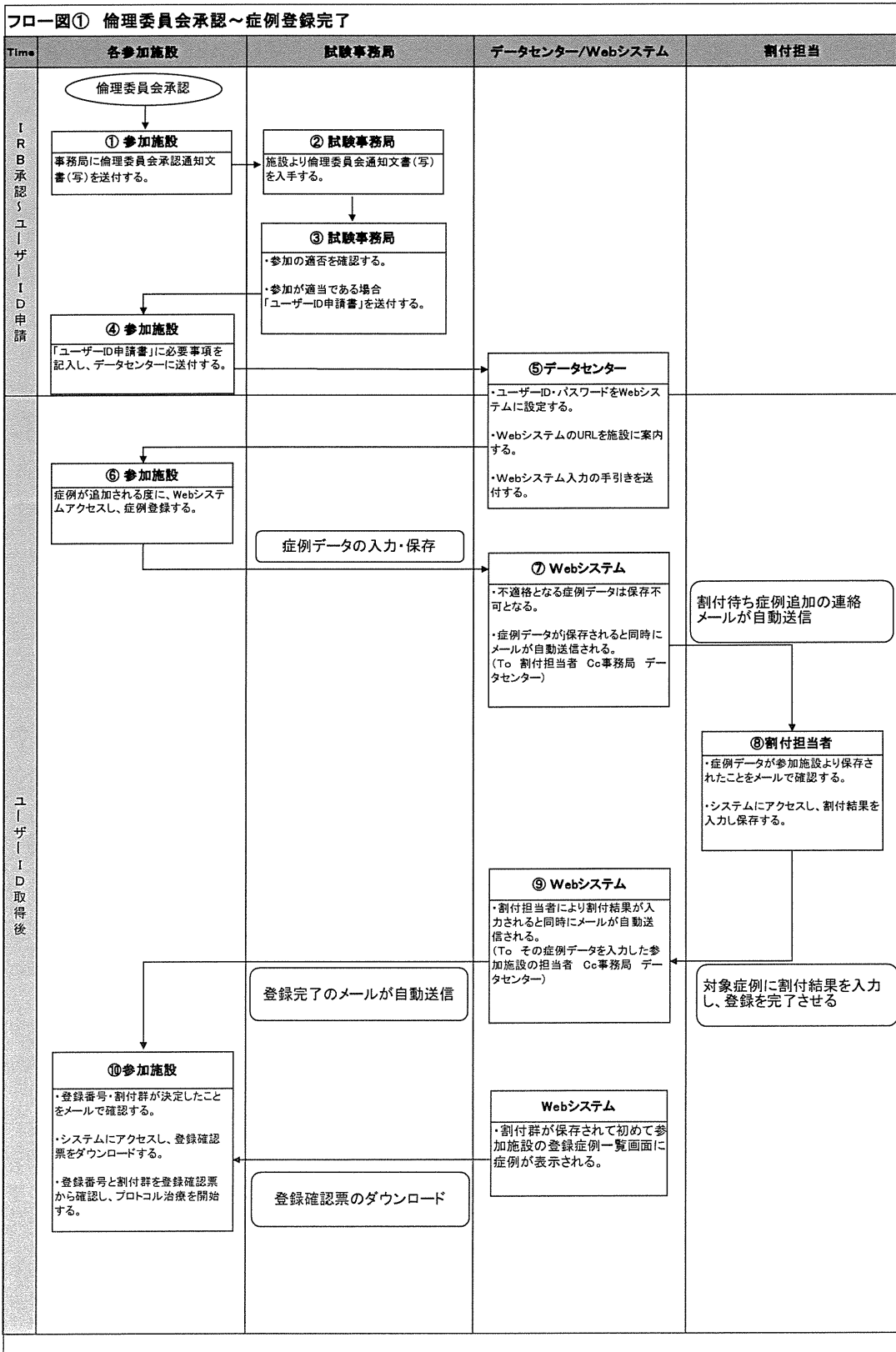
Web登録システムより入手した「登録確認票」は、各施設で保管する。

7.2. 無作為割り付けと割り付け層別化因子

登録にあたって治療群は割り付け担当者により無作為に割り付けられる。

無作為割り付けに際しては、「原発部位」では舌と他の口腔、「病期」ではⅠとⅡで、偏りが生じないようにこれらを層別化因子とする最小化法を用いる。無作為割り付けの詳細な手順は参加施設の研究者には開示されない。

7.3. Web登録システム（資料2参照）



8. 実施計画

8.1. SN 同定および生検

8.1.1. 放射性薬剤(トレーサ)

RI の調製、投与は管理区域内で行う。原則として術前日に行う。放射性医薬品には ^{99m}Tc phytate (フチン酸) を用いる。

^{99m}Tc -phytate (フチン酸) : テクネフチン酸キット (52AM448, 2 パイアル 4,700 円, 10 パイアル 23,000 円) を用いる。 ^{99m}Tc との標識には、 $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ジェネレータもしくは ^{99m}Tc パーテクネテート (過テクネチウム酸ナトリウム) 注射液を用いる。

8.1.2. トレーサの注射

まず、キシロカイン注射液 1% 1.0 mL を局所に注入する。ただし、キシロカイン又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者にはキシロカインは使用しない。フチン酸キットに ^{99m}Tc 注射液 2~8mL を加え、よく振り混ぜて ^{99m}Tc -phytate を作成する。74 MBq (2 mCi) , 1 mL を腫瘍周囲粘膜内 4 か所 (1 か所あたり 0.25 mL) に 27G 針で分注する。注入後、うがいをして、口腔内の残存放射能を除去しておく。注入後、注入部位を軽くマッサージしてもよい。

8.1.3. リンパシンチグラフィの撮像

撮影は投与後 1~2 時間に、シンチカメラで前面、左右斜位像 (顔面を横に向けてシンチカメラのガントリーを 10 から 15 度傾斜)、左右側面像の 5 方向を撮影する。Shine through の影響を防ぐため、適宜、鉛製円盤等を用いて撮影する。患者の背側にアクリル製の面線源容器 (^{99m}Tc 37 MBq の溶液を満たす) を用いて撮影すると患者の輪郭が描出される。撮影時間は 1 コマ 5~10 分とする。症例によっては SPECT (360 度収集、15 分間) 収集し、再構成する。SPECT/CT 装置があれば、SPECT と CT の融合画像 (axial, sagittal, coronal) を作成する。

8.1.4. 術中 SLN 同定、摘出

手術当日、頸部郭清に先立ってリンパシンチグラフィ (planar 像、SPECT 像または SPECT/CT 融合画像) を参考にガンマプローブ (neo2000 または Navigator™ GPS) を用いて SN を検索する。RI が集積しバックグラウンドの 10 倍以上のカウント数 (cpm) を示すリンパ節で、カウント数 (cpm) の高い順に最大 5 個までを SN とする。その存在する部位を頸部郭清術の分類と名称に関する試案 (厚労省科学研究費補助金研究班) の分類でガンマプローブのカウント数 (cpm) とともに記録する。その後、凍結病理診断の結果に従い頸部郭清を施行する。その後確認のため再度ガンマプローブによる検索を行う。

8.1.5. 郭清組織における SN の検索

郭清組織において再度ガンマプローブを用いて SN の取り残しの有無につき確認をする。バックグラウンドの 10 倍以上のカウント数 (cpm) を示す SN があれば、術中検索時と同様に SLN の存在 Level、カウント数 (cpm) を記録しておく。これらは、術中摘

出 SN と区別して、郭清組織から見出されたことがわかるようにしておく。

8.1.6. SN 同定率

SN 同定率は、適格な本試験参加症例数のうち SN 同定された症例数を百分率で表す。

8.2. 頸部郭清術

8.2.1. 選択的頸部郭清術群郭清範囲

選択的頸部郭清術の内容は、下記に示す郭清範囲を行う。

1) 患側：ND(SJ1-2)

2) 健側：原発巣の進展範囲に応じて判断するが、明らかに正中を越えている場合には、ND (SJ1-2) を行う。

3) 転移が術中に見出された場合には SJ の領域内では ND(SJ)、P 領域内では ND (SJP) を行う。健側においても同様である。

8.2.2. SN ナビゲーション頸部郭清術群郭清範囲

8.2.2.1. 転移陽性例一期的手術

術中凍結診断にて転移陽性の場合は、下記に示す郭清範囲を行う。

陰性例では郭清は行わずに生検に留める。ただし、遊離ないしは有茎皮弁を再建に要する例では以下の 1) 及び 2) の郭清術を行う。

1) SN に微小転移以上の転移が術中に見出された場合には SJ の領域内では同側の ND(SJ)、P 領域内では同側の ND (SJP) を行う。健側においても同様である。

2) この原則的頸部郭清範囲に加え、SN を認めた亜区域の郭清を行う。すなわち、SN 領域ナビゲーション郭清術を行う。

8.2.2.2. 転移陰性例

術中凍結診断にて陰性の場合は郭清を行わずに生検に留める。

ただし、遊離ないしは有茎皮弁を再建に要する例では以下の 1) 及び 2) の郭清術を行う。

1) 患側：ND(SJ1-2)

2) 健側：原発巣の進展範囲に応じて判断するが、明らかに正中を越えている場合には、ND (SJ1-2) を行う。

8.2.2.3. 二期的手術

術後病理診断 HE 及びサイトケラチン免疫染色にて、転移が明らかとなった場合は原則として 6 週間以内に二期的頸部郭清術を行う。

郭清範囲は、一期的手術の場合と同様である。

8.2.3. 原発切除の先行

Shine through を避ける目的で、可能ならば原発切除を先行させる。Pull through 切除の場合はその限りでない。

8.2.4. 術後補助療法

リンパ節被膜外浸潤を認める症例においては、原則として頸部照射 60Gy を単独で術後 6 週間以内に行う。

8.3. SN および郭清組織における病理組織学的検索

8.3.1. 切り出し方法

SN は、摘出後直ちにリンパ節専用カッター(ティッシュカッター:シスメックス社製)を用いて 2mm 幅のブロックを作製し、切り出し面の凍結迅速検査を行う。SN のブロックおよびその他の郭清リンパ節はホルマリン固定を行い、その他の郭清リンパ節は代表 1 割面の切り出しを行う。

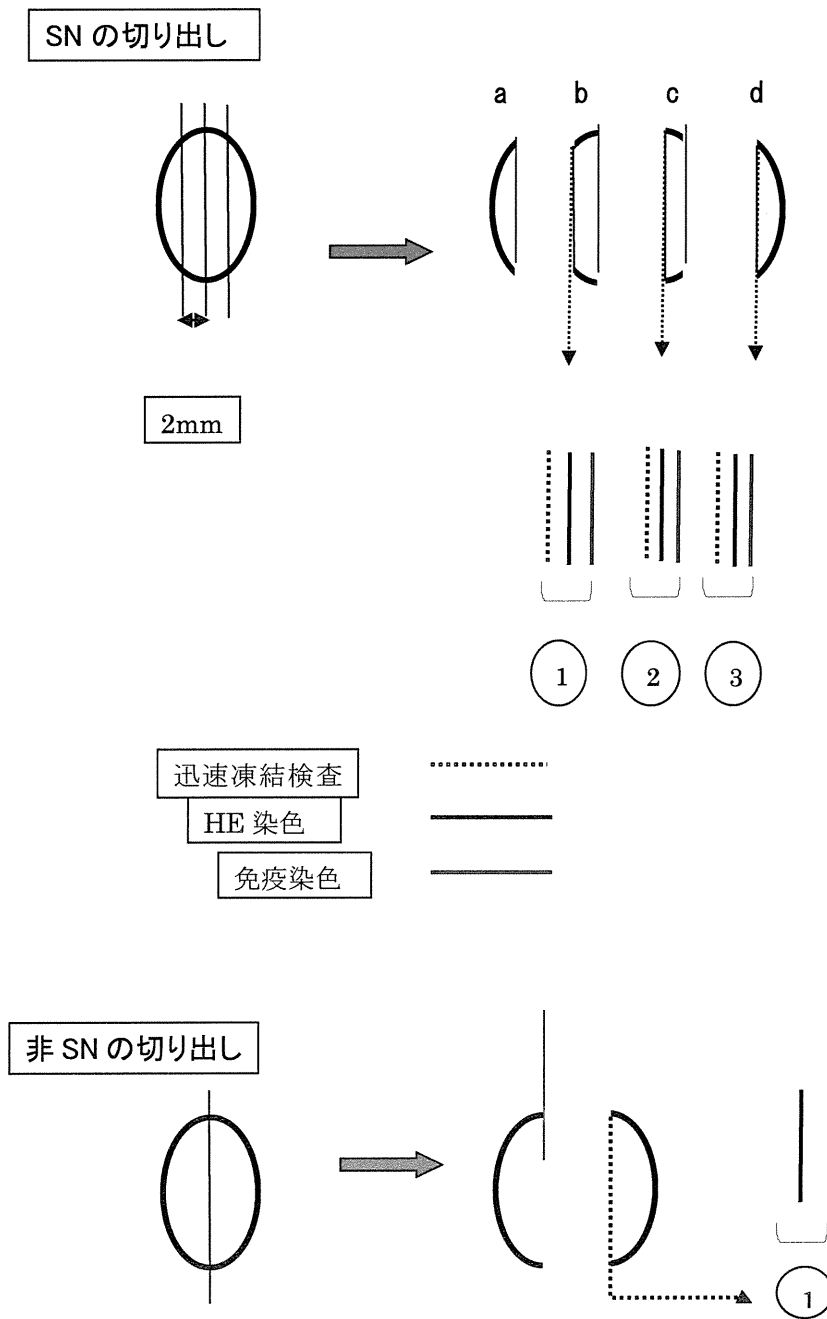
8.3.2. 術中病理組織学的検索

SN は、2mm 幅のブロックを作製後、各ブロックで凍結迅速検査を行い転移の有無を確認する。

8.3.3. 術後病理組織学的検索

パラフィン包埋後、SN は 2mm 幅のブロックで各切り出し面の 4 μ m の薄切標本を 2 枚作製し、HE 染色とサイトケラチン(CK)免疫染色を行う。その他の郭清リンパ節については代表 1 割面で癌の転移の有無を HE 染色で検索する。

免疫染色は抗サイトケラチン抗体 AE1/3(Signet Laboratories, MA, USA)を一次抗体とし酵素抗体間接法(Streptavidin-biotin(SAB)法)にて行う。



8.3.4. 微小転移と ITC(isolated tumor cells)の定義

UICC TNM 分類(6版)および Hermanek P らの報告[52]より以下のごとく定義する。

微小転移はその最大径が 0.2 mm より大きく、しかし、2.0 mm 以下とする。

ITC は、単一の腫瘍細胞または 0.2mm 以下の小細胞のクラスターとする。ITC は通常、悪性の証拠、例えば、増殖や間質反応を示さない。

9. 有害事象の評価

9.1. 薬剤情報と予想される有害事象

9.1.1. 薬剤情報

9.1.1.1. テクネフチン酸キット(富士フィルム RI ファーマ株式会社製品 52AM448, 2 バイアル 4,700 円, 10 バイアル 23,000 円) 詳細については薬剤添付文書を参照のこと。

9.1.1.2. $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータ(富士フィルム RI ファーマ株式会社製品ウルトラテクネカウ 14800AMY00047000 あるいは日本メジフィジックス株式会社メジテック 95AM641) 詳細については薬剤添付文書を参照のこと。

9.1.1.3. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ パーテクネテート(過テクネチウム酸ナトリウム)注射液(富士フィルム RI ファーマ株式会社製品テクネゾール 05AM16 あるいは日本メジフィジックス株式会社テクネシンチ注-10M 02AM849) 詳細については薬剤添付文書を参照のこと。

9.1.1.4. キシロカイン注射液 1% (アストラゼネカ株式会社) 詳細については薬剤添付文書を参照のこと。

9.1.2. 予想される有害事象

9.1.2.1. 薬物による有害反応

テクネフチン酸キットでは(社)日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品安全性専門委員会の「放射性医薬品副作用事例調査報告」において、静脈投与した場合、まれに血管迷走神経反応(顔面蒼白、冷汗など)、発熱、アレルギー反応があらわれることがあると報告されている。

キシロカイン注射液 1%では徐脈、不整脈、血圧低下、呼吸抑制、チアノーゼ、意識障害等を生じ、まれに心停止を来すことがある。また、まれにアナフィラキシーショックを起こしたとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状が現れた場合には、適切な処置を行う。本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。

9.1.2.2. 放射線による有害事象

患者、術者等、検査に従事する者の放射線による有害事象の報告はない。術者の被曝量は自然放射線による被曝量とほとんど変わらない。

9.1.2.3. 手術による有害事象

下内頸静脈リンパ節(J3)にSNが同定される場合にはこの領域の郭清を行うが、これにより、乳糜瘻や横隔神経麻痺の有害事象が生じる危険がある。乳糜瘻の頻度は1-2%である[53]。

9.2. 有害事象の定義と評価

9.2.1. 有害事象の定義

プロトコル治療に際して観察される、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、疾患であり、プロトコル治療との因果関係は問わない。

9.2.2. 重篤な有害事象

有害事象が下記のいずれかに該当する場合、重篤な有害事象として取り扱う。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常・先天性欠損を来すもの
- 6) その他の医学的に重要な状態と判断される事象または反応

9.2.3. 有害事象とプロトコル治療との因果関係

有害事象とプロトコル治療との因果関係は、以下の6段階で判定する。

define (明確に)	プロトコル治療との因果関係は、明らか(plausible)で、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等では説明できないもの
probable (おそらく、十中八九は)	プロトコル治療との因果関係は、妥当であり(reasonable)、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等によるものではないもの
possible (ありうる)	プロトコル治療との因果関係は、妥当で(reasonable)あるが、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等でも説明できる
unlikely (ありそうにない)	プロトコル治療との因果関係は、明らかでなく(improbable)、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等で説明されるもの
not related (関係ない)	プロトコル治療との因果関係はなく、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等で明らかに説明できるもの
unassessable (評価不能)	判断するデータが不十分で、より詳細なデータが必要なもの(conditional)、又は評価困難なもの

9.2.4. 有害事象の重症度の判定

有害事象の重症度の評価は、「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」を用いて判定する。

なお、これらの規準に記載されていない有害事象が発現した場合は、以下に従って、担当医師が臨床的判断により分類する。

Grade	判定基準
Grade 1	軽度の有害事象

	軽度；治療を要さない；症状がない画像所見異常／検査値異常
Grade 2	中等度の有害事象 最低限の治療／局所的治療／非侵襲的治療を要する。
Grade 3	高度の有害事象 入院や侵襲的治療／IVR／輸血／治療的内視鏡／手術などを要する顕著な症状を有する。
Grade 4	生命を脅かす、又は活動不能／動作不能となる有害事象 急性で生命を脅かす代謝性／心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置（緊急 IVR／治療的内視鏡／手術など）を要する。
Grade 5	有害事象による死亡

10. 観察および評価項目

10.1. 登録前の観察・評価項目

10.1.1. 患者背景

- ・ 同意取得日
- ・ 年齢
- ・ 性別

10.1.2. 癌に対する前治療歴

- ・ 既往治療
- ・ 頸部照射歴

10.2. 術前・術後の観察・評価項目

10.2.1. トレーサ投与状況

- ・ 放射線量
- ・ 注入量
- ・ 注入箇所
- ・ 分注数
- ・ 注入法

10.2.2. リンパシンチグラフィ

手術前日に、リンパシンチグラフィ (Planar 像、SPECT 像, もしくは SPECT/CT 融合画像) を実施し、SN を同定 (部位、個数) する。

10.2.3. 手術に関する観察・評価項目

- ・ 手術日
- ・ 原発部位

- ・切除部位
- ・切除術式
- ・再建の有無
- ・手術時間
- ・出血量
- ・術後合併症

10.2.4. 術中リンパ節の同定

- ・ shine-through 現象対策の有無
- ・ 術中迅速凍結診断の有無
- ・ ガンマプローブ検索部位（術中、郭清後）およびカウント

10.2.5. 病理所見（SN、非 SN）

- ・ 多切片法
- ・ 染色法
- ・ 転移状況

10.3. 経過観察

登録した全患者において、手術後 6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月、30 ヶ月及び 36 ヶ月の経過の追跡を行う。観察の項目は、局所再発、後発頸部リンパ節転移、遠隔転移で、それぞれにつき、診断根拠、診断日の記載を要する。これらに対する加療について制限はなく、参加各施設における方針で行う。施行した内容および経過については記載を要する。

10.4. Quality of life に関する質問調査

頸部郭清術後 1、3、6、12 ヶ月経過した症例に質問用紙を用いてアンケートを行う。

11. 有害事象の報告

「Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の臨床安全性情報取扱いガイドライン」に従い、重篤な有害事象（serious adverse event、SAE）または予期されない有害事象が生じた場合、施設研究責任医師は試験事務局/研究代表者へ報告する。

なお、各施設の医療機関の長への報告については、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任医師の責任において適切に行うこと。

11.1. 報告義務のある有害事象

11.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象とする。

- 1) プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡
プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、

後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象とする。

2) 予測されない Grade 4 の有害事象

プロトコル治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断されるものを急送報告の対象とする。

11.1.2. 通常報告義務のある有害事象

プロトコル治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される以下の有害事象を通常報告の対象とする。

1) 最終プロトコル治療日から 31 日以降の死亡

明らかな原病死は該当しない。

2) 予測される Grade 4 の有害事象

3) 予測されない Grade 3 の有害事象

4) その他重大な医学的事象

11.2. 報告手順

11.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合は、症例の担当医は施設研究責任医師を経て、有害事象発生を知ってから極めて迅速に (72 時間以内に電話、ファックス等で) 「研究代表者 (試験事務局宛)」に報告 (1 次報告) しなければならない。さらに施設研究責任医師は、より詳しい情報を記述した報告書を作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に「研究代表者 (試験事務局)」に報告 (2 次報告) しなければならない。

11.2.2. 通常報告

施設研究責任医師は、有害事象発生を知ってから 15 日以内に試験事務局へ郵送または FAX 送付する。

11.2.3. 医療機関の長に対する報告

急送報告または通常報告の対象となる有害事象 (「予測されない Grade 3 の有害事象」を除く) である場合は、施設研究責任医師は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。なお、報告の際に、当該有害事象については、研究代表者 (試験事務局) を通じて効果・安全性評価委員会に報告され審査される予定であることを添える。

11.2.4. その他の報告先に対する報告

本試験に適用される規制により義務づけられている次の報告等は、各医療機関の規定に従って各施設の責任において適切に行う。

医薬品・医療機器安全性情報の報告：

薬事法第 77 条の 4 の 2 第 2 項に基づき、報告の必要があると判断した情報を厚生労

働大臣に報告する。

11.2.5. 報告対象期間

有害事象の報告対象期間は、プロトコル治療開始から術後補助療法開始までとする。術後補助療法時までには有害事象が回復しない場合は、可能な限り有害事象が回復するまで経過を観察する。

11.3. 研究代表者/試験事務局の責務

11.3.1. 緊急対応の判断

施設研究責任医師から報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講じる。また、試験中止あるいはプロトコル改訂の必要性などについても検討する。

11.3.2. 効果安全性評価委員会への報告

研究代表者は、急送報告または通常報告の対象となる有害事象に該当すると判断した場合、当該有害事象に関する研究代表者の見解、および講じた対応策等を施設から送付された報告書類とともに速やかに効果安全性評価委員会に提出し、有害事象の評価とそれに対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

11.4. 効果安全性評価委員会での検討

効果安全性委員会は、研究代表者から報告された有害事象に関して検討を行い、本臨床研究の継続の可否、プロトコルの改訂の要否を含む今後の対応について、研究代表者に文書で勧告する。

12. 目標症例数と研究期間

- 1) 目標症例数：274 例
- 2) 研究期間：2011 年～2016 年
- 3) 登録期間：3 年間(2011 年～2013 年)
- 4) 追跡期間：3 年間(各症例登録後 3 年間)

13. エンドポイント

13.1. 定義

13.1.1. 主要エンドポイント

- 1) 3 年全生存率

13.1.2. 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

13.2. 低侵襲性の研究方法

本研究の副次エンドポイントである低侵襲性について、頸部郭清術による術後機能障害と合併症を研究する。

13.2.1. 頸部郭清術の後遺症に関する実態調査

13.2.1.1. 目的と背景

SN生検ナビゲーション手術による頸部郭清術の省略が、群間の頸部の機能や Quality of Life に対してどの様にそしてどの程度関与しているかを検討することを目的とする。

1906年にCrileが根治的頸部郭清術を紹介して以来、頸部郭清術は頭頸部癌の所属リンパ節転移に対する基本術式として現在に至るまで行われている。その基本概念は下顎下縁、僧帽筋前縁、鎖骨上縁に囲まれた領域の脂肪組織を、胸鎖乳突筋、内頸静脈、副神経を含めて一塊に切除することにより、同部のリンパ節を徹底して郭清するというものであり、100年を経た現在でも最も根治性の高い治療法として世界中で行われている。しかしながら、頸部郭清術が広く普及し、治療成績が向上し長期生存例が増加するとともに、術後の頸部の疼痛や上肢の挙上障害など様々な後遺症が問題となってきた。これに対し、Boccaらは1960年代前半に、胸鎖乳突筋・副神経・頸静脈を温存しつつ顎下部を除いて根治的頸部郭清術と同じ範囲を郭清する、いわゆる機能的頸部郭清術(Functional Neck Dissection)の有用性を提唱した。以来、郭清範囲の縮小や非リンパ組織の温存により modify された様々は術式が考案され、術後機能や Quality of Life に改善されつつあるが十分とは言えない。本研究において更なる低侵襲性を検討することが必要である。

13.2.1.2. 頸部郭清術による術後機能障害

丹生ら[54]は頭頸部癌224例を対象に頸部郭清術後1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後と経時的に質問表によるアンケートと上肢挙上機能テストを行った。「硬さ」、「締め付け」、「痛み」、「痺れ」、「肩の下垂」、「上肢挙上」、「頸部外観」、「上肢挙上機能テスト」の項目について、郭清術式による各項目のスコア値の経時的変化を報告した。

Table 2 Results of questionnaire and arm abduction test

Item	C		III		IV		V		VI	
	Score	<i>P</i>	Score	<i>P</i>	Score	<i>P</i>	Score	<i>P</i>	Score	<i>P</i>
Stiffness										
1 M	4.3	0.7	2.0	<0.0001	2.1	<0.0001	2.0	0.30	1.8	0.27
3 M	4.3		2.5		2.5		2.1		1.8	
6 M	4.2		3.0		2.6		2.2		2.1	
12 M	4.1		3.2		3.0		2.5		2.1	
Constriction										
1 M	4.3	0.84	2.5	0.003	2.4	0.001	2.1	0.12	2.2	0.85
3 M	4.2		2.9		2.6		2.2		2.4	
6 M	4.2		3.4		2.8		2.4		2.2	
12 M	4.3		3.4		3.0		2.6		2.3	
Pain										
1 M	4.4	0.49	3.2	0.03	3.3	0.1	3.0	0.44	3.1	0.83
3 M	4.4		3.4		3.4		3.2		3.1	
6 M	4.3		3.7		3.5		3.2		2.9	
12 M	4.5		3.9		3.7		3.4		3.2	
Numbness										
1 M	4.5	0.95	3.3	0.54	3.2	0.15	3.2	0.50	3.5	0.70
3 M	4.5		3.6		3.2		3.3		3.5	
6 M	4.5		3.6		3.5		3.5		3.2	
12 M	4.4		3.7		3.5		3.2		3.3	
Shoulder drop										
1 M	4.6	0.30	3.3	0.001	3.6	0.05	3.5	0.60	3.5	0.06
3 M	4.5		3.0		3.6		3.3		3.1	
6 M	4.4		3.4		3.6		3.4		2.8	
12 M	4.4		3.9		3.9		3.5		2.9	
Reach above										
1 M	4.6	0.29	2.4	<0.0001	2.8	<0.0001	2.7	0.01	2.6	0.65
3 M	4.3		2.6		2.8		2.6		2.4	
6 M	4.3		3.3		3.2		3.2		2.3	
12 M	4.4		3.7		3.5		3.2		2.3	
Neck appearance										
1 M	4.5	0.44	3.4	0.04	3.2	<0.0001	3.2	0.40	3.0	0.99
3 M	4.4		3.2		3.4		3.3		3.2	
6 M	4.5		3.6		3.5		3.5		3.1	
12 M	4.6		3.9		3.6		2.8		3.1	
AAT										
1 M	4.4	0.07	2.9	<0.0001	2.9	<0.0001	2.8	<0.0001	2.3	0.61
3 M	4.5		3.1		3.2		3.3		2.6	
6 M	4.6		4.0		3.6		3.6		2.3	
12 M	4.8		4.4		3.8		4.1		2.7	

AAT arm abduction test, M months, P: P value

P indicates the level of significance between the scores for each question at 1 month and 12 months in the statistical analysis

文献 52 より引用

13. 2. 1. 3. 調査方法と項目

厚生労働省科学研究費補助金「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」班において作成された質問表と上肢挙上テストからなる頸部郭清術後機能評価法[55]を用いる。

術前(上肢挙上テストのみ)、頸部郭清術後 1、3、6、12 ヶ月経過した症例に質問用紙を用いてアンケートを行う。アンケートの施行方法については各施設の判断に一任する。

頸部および肩の症状を中心とした Quality of Life に関する質問項目（7項目）および上肢挙上テスト（資料1）。

13.2.2. 頸部郭清術後の合併症

13.2.2.1. 目的と背景

SN 生検ナビゲーション手術による頸部郭清術の省略が頸部郭清術に伴う合併症発生の軽減に以下に寄与するかを検討する。

頸部郭清術に伴う頸部合併症には、局所合併症（感染、漿液血腫、創哆開、乳糜漏）、気道合併症（喉頭浮腫）、血管合併症（出血、血管破裂）、神経合併症（副神経、横隔神経、舌下神経、迷走神経、交感神経、顔面神経下顎縁枝、腕神経叢）があり、全身合併症として肺合併症（肺炎、肺栓塞）、消化器合併症（ストレス胃潰瘍）、敗血症があげられる。口腔咽喉頭局所の切除と共に頸部郭清術が行われることによって、これらの合併症の頻度は高くなる。

13.2.2.2. 頸部郭清術に伴う合併症

2002 年より 2006 年の間に愛知県がんセンター頭頸部外科において、頸部郭清術を行った 216 例の検討では、16 例、7.4%に頸部郭清に由来する頸部合併症を認めた。乳糜漏が最も多く、4 例、2%であった。

13.2.2.3. 調査方法

CRF に記載された術後 1 か月以内の合併症で、頸部郭清術に伴うと判断された頸部合併症を抽出し、その内容と率を求める。

14. 統計学的考察

14.1. 目標症例数設定の根拠

一次的エンドポイントである 3 年全生存率について、センチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術施行群（実験群）および選択的頸部郭清術施行群（対照群）はともに 85%（Hazard rate=0.055）と想定される。

実験群と対照群との間で臨床上許容できる 3 年生存率の差を 12%として（Hazard rate=1.94）、これを片側 $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ （検出力 80%）の条件下に非劣性を証明するのに必要な症例数を Jung Sh et al. (Samples Size computation for two-sample noninferiority log-rank test. J Biopharm Stat 15;969-979, 2005.) の方法に基づき計算したところ、一群あたり 130 名、二群で 260 名が必要と算定された。5%の症例数のロスを見込み、計 274 名を必要症例数とする。

また、副次エンドポイントである低侵襲性の頸部郭清術による術後機能障害と術後頸部合併症の研究において、実験群 137 名と対照群 137 名による検証は、t 検定及び Wilcoxon rank sum test、さらに χ^2 乗検定において実験群の低侵襲性を証明するに十分な症例数である。

これまでの早期舌癌の潜在的リンパ節転移率の報告から実験群 137 名の内の 25%、対照群 137 名の 100%が頸部郭清術を受けると推測される。

本研究において最も多いと予測される頸部郭清術式はND (S J 1-2) (level I-III) であり、この術式から予測される実験群と対照群の各項目の術後 12 か月のスコア値は「硬さ」：3.9 vs. 3.2、「締め付け」：4.1 vs. 3.4、「痛み」：4.4 vs. 3.9、「痺れ」：4.2 vs. 3.7、「肩の下垂」：4.3 vs. 3.9、「上肢挙上」：4.2 vs. 3.7、「頸部外観」：4.4 vs. 3.9、「上肢挙上機能テスト」：4.7 vs. 4.4 である。これらのスコア値は本研究における予定症例数では全項目において、t 検定及び Wilcoxon rank sum test で $P < 0.001$ と有意な差を認める。

同様に頸部郭清術の頸部合併症率を 7.4%として、両群の合併症を求め、 χ^2 乗検定において $P < 0.05$ と有意な差を認める。

14.2. 患者登録見込

「口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究-臨床第 2 相試験」を 2010 年 1 月から開始した。これまでの進捗状況から、症例登録は 56 例/18 か月/10 施設=3.7 例/年/1 施設と見込まれる。対象は lateT2-T3 であるが、登録症例はほとんど lateT2 である。今回、施設数が 15 施設になること、さらに対象が lateT1-T2 に拡大することから、3.7 例 \times 2x15 施設=111 例/年と推定される。したがって、2 年半で予定症例数に達すると考える。

14.3. 中間解析と試験の早期中止

14.3.1. 中間解析の目的と時期

本試験による参加者が不利益を被ることがないようにするため、本試験の全登録予定症例数の半分の症例に到達した時点で中間解析を原則 1 回行う。

中間解析は群間の生存期間の差および SN 生検法の適正施行について評価する。

14.3.2. 中間解析の方法

登録数が中間に達する時点で、データセンターは試験事務局にその旨を通知し、中間解析を行えるデータが得られる解析時期を予想する。データセンターは試験事務局と協力して予想した解析時期に適切な中間解析が行えるよう、記録用紙の督促や記録用紙の不明点の問い合わせなどを行う。研究事務局は解析に先だって記録用紙の検討 (CRF review) を行い、解析に用いる効果判定などのデータを確定する。

試験全体の α エラーを 5%に保つために、中間解析と最終解析における検定の多重性を、 α 消費関数を用いて調整し群間の生存期間の差について統計学的有意性を調べる。調整法には幾つかの方法があるが、本試験では保守的効果判定を行うために、 α 消費関数として O'Brien-Felming タイプを用い、中間解析は原則 1 回とした。

その場合の棄却限界値 Z ならびに片側 P 値は以下の如くである。

	Z 値	P 値
1 回目	2.538	0.0056
2 回目	1.662	0.0483

本解析の対象は既登録症例のうち、生存に関する評価が可能な 6 ヶ月の観察期間を有する症例とする。解析は、無作為割付の層別化因子を考慮した層別化ログランク検定にて行い、有意水準は O'Brien-Felming の提唱した方法[56]に基づき、同検定の p-value が 0.0056 を下回った場合（棄却限界）には、本試験は参加者に不利益をもたらすとして、効果安全性評価委員会並びに研究代表者の判断により試験を中止する。これを上回る場合には、本試験の参加者が明らかな不利益を被るとは判断出来ないとして、試験を継続する。これに伴い、最終解析における有意水準は 0.0483 となる。

また、研究事務局は SN 生検法の適正施行について評価するために、中間解析時には副次エンドポイントである偽陰性率の検定も行う。「SN 生検法」の項で示したように偽陰性例または SN 非同定例が中間解析対象例に対する 95%信頼区間の下限が各々 10%と 5%を越える症例数に達したときに、本プロトコルの臨床応用は困難と考え効果安全性評価委員会並びに研究代表者の判断により登録を一時停止する。

登録が一時停止された場合、研究事務局は生存期間および SN 生検法について検討を加えた上で追加検討レポートを作成し、効果安全性評価委員会に提出する。また、それと同時にデータセンターは安全性・有効性情報を更新した中間解析レポートを作成し、効果安全性評価委員会に提出する。

14.3.3. 中間解析結果の報告と審査

登録が一時中止された場合、中間解析レポートがデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は中間解析レポートおよび研究事務局から提出された生存期間および SN 生検法の追加検討レポートを元に、以下に示す有益性と不利益とのバランスを考慮して試験継続の可否について検討する。効果・安全性評価委員会は、審査結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

試験を続ける事の利益： SN 生検が頭頸部癌に対する SN ナビゲーション領域郭清術の応用は困難と考えられる場合でも、SN 生検法による不必要な郭清術の選択により術後機能障害と合併症の低下を図ることが出来る。また、多数例において口腔癌のリンパ流を prospective に生体内で明確にすること、すなわちリンパ流のマッピングが可能となり、従来から行われている頸部郭清範囲の検証に役立つ意義のある情報が得られる。

試験を続ける事の不利益： 一律な予防的頸部郭清術に比し、SN 生検法による選択を加えることにより、生存期間に影響する可能性がある。

15. 効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員会は重篤な有害事象、効果、安全性について研究代表者の求めに応じて審議し、提言する。

- 1) 佐藤孝至 愛知学院大学歯学部耳鼻咽喉科
- 2) 加藤久和 岐阜大学耳鼻咽喉科
- 3) 波多野潔 愛知県がんセンター中央病院

16. 症例報告書 (Case Report Form: CRF) 資料 4

病理検査報告があり次第、エクセルによる報告フォーマットに入力し、研究事務局へ報告する。その際には個人情報保護の観点に基づき、施設コード・年齢・性別・手術日の報告に留め、患者氏名、カルテ番号、生年月日など個人が特定される情報は除外する。その後半年ごとに予後情報フォーマットに入力し研究事務局へ報告する。

16.1. CRF の種類と提出期限

本試験で用いる CRF と提出期限は以下のとおり。

- | | |
|--|-------------------|
| 1) 登録連絡票 | 研究事務局へ速やかに FAX する |
| 2) 表紙 | 2)-8) は術後 30 日以内 |
| 3) 臨床基本情報 | |
| 4) SN 基本情報 | |
| 5) リンパシンチグラフィ (Planar 像、SPECT 像, もしくは SPECT/CT 融合画像) データ | |
| 6) γプローブデータ | |
| 7) SN 病理診断データ | |
| 8) 非 SN 病理診断データ | |
| 9) 予後情報 | 術後半年ごとに報告する |
| 10) AE | 11. 有害事象の報告に従う |
| 11) QOL 質問用紙 | |

16.2. CRF の送付方法

登録連絡票を除き、すべての CRF は CDROM に入力し研究事務局へ送付する。

16.3. CRF の修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類などの不備が判明した場合、「10. 観察および評価項目」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。CRF の修正に関する報