

告は施設の規定に従う。

## 17. 倫理的事項

### 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

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、臨床研究に関する倫理指針（2008年7月31日 厚生労働省）、並びに研究実施計画書を遵守して実施する。

### 17.2. 被験者の同意

#### 17.2.1. 説明文書及び同意書の作成

研究責任医師は、被験者から臨床研究への参加の同意を得るために用いる説明文書（及びその他の説明文書）を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。作成または改訂された当該文書は、倫理審査委員会の承認を得て使用する。説明文書には少なくとも以下の項目を含むこととする。

- 1) 当該臨床研究への参加は任意であること
- 2) 当該臨床研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと
- 3) 被験者又は代諾者等は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく撤回することができること
- 4) 被験者として選定された理由
- 5) 当該臨床研究の意義、目的、方法及び期間
- 6) 研究者等の氏名及び職名
- 7) 予測される当該臨床研究の結果、当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該臨床研究終了後の対応
- 8) 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法についての資料を入手又は閲覧することができること
- 9) 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること
- 10) 当該臨床研究の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先
- 11) 被験者を特定できないようにした対処した上で、当該臨床研究の成果が公表される可能性があること
- 12) 当該臨床研究に係る資金源、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
- 13) 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報

14) 当該臨床研究に伴う補償の有無（当該臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）

#### 17.2.2. 同意取得の時期と方法

1) 担当医師は被験者に対し、被験者が臨床研究に参加する前に、倫理審査委員会の承認を得た説明文書を使用して十分説明した後、同意書を用いて自由意思による臨床研究参加の同意を本人から得る。

2) 説明に当たっては、担当医師は被験者から同意を得る前に、被験者が質問する機会と、臨床研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。さらに、その際当該担当医師は、すべての質問に対して被験者が満足するように答えなければならない。

3) 同意書には、説明を行った担当医師、及び被験者が署名し、各自日付を記入する。

4) 担当医師は署名と日付が記入された同意書の写し及び説明文書を被験者が臨床研究に参加する前に被験者に渡す。

5) 担当医師は、被験者に他に主治医がいるか否かを確認し、被験者の同意のもとに、主治医に被験者の臨床研究への参加について知らせるものとする。

6) 各被験者において臨床研究参加の継続の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、担当医師は当該情報を速やかに被験者に伝え、臨床研究に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、その旨を日付とともに診療記録等に記録する。

#### 17.2.3. 説明文書の改訂

1) 被験者の同意に影響し得る新たな重要な情報（通常、説明文書の改訂を必要とする情報）が得られた場合には、研究責任医師は、速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、予め倫理審査委員会の承認を得る。

2) 担当医師は、すでに臨床研究に参加している被験者に対しても改訂の都度、改訂内容について当該情報を速やかに伝え、臨床研究に継続して参加するか否かについて、被験者の意思を確認するとともに、改訂された説明文書を使用して改めて説明し、臨床研究への参加の継続について同意書を用いて被験者から自由意思による同意を得る。

#### 17.2.4. 代諾者の選定

同意表示能力を欠く等により被験者の同意を得ることが困難である場合には、担当医師は、被験者の代諾者に治験の内容等を同意文書及びその他の説明文書を用いて十分説明し、研究への参加について文書による同意を得るものとする。この場合、同意に関する記録とともに代諾者と被験者との関係を示す記録を残すものとする。

担当医は以下に定める人の中から、被験者の家族構成や置かれている状況等を勘案し、被験者の意思や利益を代弁できると考えられる人が選定する。

1) 任意後見人、親権者、後見人や補佐人が定まっている時はその人

2) 被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の

親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる人

### 17.3. 個人情報の保護

各医療機関は、個人情報及び診療情報などのプライバシーに関する情報は、個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、「プライバシーポリシー」を定め、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。

### 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

本研究は厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業による補助金を資金源としており、この他に特定の団体からの資金提供や薬剤等の無償提供などは受けない。したがって、資金提供による利害関係は生じることはなく、研究者の関連組織との関わりもない。

参加施設での診療において本研究に関わる者の利益相反については、参加施設の医療機関の規定に従う。被験者又は代諾者等に対する説明を行う。

## 18. プロトコル倫理審査委員会の承認

本試験の施行に際して、本プロトコル及び患者への説明文書の倫理審査委員会の承認を必要とする。多施設で行う際には、研究代表者の所属施設だけでなく、各参加施設における倫理審査委員会の承認が必要である。

なお、本プロトコル及び患者への説明文書の各医療機関の審査承認の年次更新の有無については、各医療機関の規定に従う。

## 19. プロトコルの変更

### 19.1. プロトコルの改訂

研究代表者は、臨床研究の進行中にプロトコルに変更の必要性が生じた場合は、必要に応じて効果安全性委員会と協議して変更内容を決定し、変更内容とその理由につき速やかに各医療機関の研究責任医師に通知する。

### 19.2. プロトコルの内容変更について

プロトコルの内容の変更については、改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。また、プロトコル内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いについては下記のとおり。

#### 19.2.1. 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の主要評価項目に

関連するプロトコルの部分的変更。効果安全性評価委員会及び各施設の倫理審査委員会の承認を有する。

プロトコルの表紙に効果安全性委員会の承認日および発効日を記載する。

#### 19.2.2. 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目に関連しないプロトコルの変更。効果安全性評価委員長承認を有する。各施設の倫理審査委員会の承認については、各医療機関の取り決めに従う。

プロトコルの表紙に効果安全性委員会の承認日および発効日を記載する。

#### 19.2.3. メモランダム (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/試験事務局から本研究の関係者に配布するプロトコルの補足説明。効果安全性評価委員会への報告を要する。

プロトコルの表紙への記載は不要である。

## 20. 試験の中止・中断・終了

### 20.1. 試験の中止・中断

本試験の一部及び全体の中止・中断規定は以下のとおりとし、何れの場合も研究代表者は中止・中断時点において成績の収集及び解析を行う。

#### 20.1.1. 試験全体の中止・中断

本研究の妥当性が否定された場合及び予期せぬ重篤な有害事象が認められ本研究の実施が医学的・倫理的に実施不可能と判断されたとき等、本研究の全体を中止又は中断せざるを得ない理由が生じた場合、研究代表者は本研究の中止・中断並びにその理由の詳細を医療機関に速やかに文書で通知する。医療機関の長は研究責任医師及び倫理審査委員会にその旨を通知し、文書で詳細を説明する。担当医師は被験者にその旨を通知し、適切な治療及び事後処理を保証する。

#### 20.1.2. 各医療機関における試験の中止・中断

##### 20.1.2.1. 研究責任医師による中止・中断

研究責任医師が本試験を中止又は中断した場合、研究責任医師は研究代表者及び医療機関の長へ速やかにその旨を通知するとともに、詳細を文書にて説明する。医療機関の長は倫理審査委員会に対し、速やかにその旨を文書で通知するとともに、詳細を文書にて説明する。

##### 20.1.2.2. 倫理審査委員会による中止・中断

実施中の臨床研究の継続審査等において、倫理審査委員会が、有害事象等何らかの医学的情報又は倫理的判断に基づいて既に承認した事項の取消しの決定を下し、その旨が医療機関の長に通知された場合、医療機関の長は、これに基づく指示、決定を倫理

審査委員会の取消しに関する日付入り文書の写しとともに、研究責任医師に速やかに通知するものとする。また、倫理審査委員会の決定について、研究責任医師に文書で詳細に説明する。なお、研究責任医師は中止・中断が決定した旨を研究代表者に通知するものとする。

## 20.2. 試験の終了

試験が終了した場合には、研究責任医師は研究代表者及び医療機関の長にその旨を文書で通知し、臨床研究結果の概要を文書で報告する。医療機関の長は、倫理審査委員会に対し、速やかに終了の旨を文書で通知するとともに、終了報告書に基づき、研究結果の概要を報告する。

## 21. 記録の保存

### 21.1. 倫理審査委員会

倫理審査委員会の設置者は、標準業務手順書、委員名簿（各委員の資格を含む）、委員の職業（職名）及び所属のリスト、提出された文書、会議の議事要旨及び書簡等の記録等について、各施設の基準にしたがって保存する。また、倫理審査委員会の設置者は、医療機関の長（当該倫理審査委員会の設置者ではない医療機関の長が倫理審査委員会に意見を求める場合）又は研究代表者から、倫理審査委員会の標準業務手順書及び委員名簿の提示を求められた場合には、これに応じるものとする。

### 21.2. 医療機関

医療機関の長は、臨床研究の実施にかかる必須文書について、各施設の基準にしたがって保存する。医療機関の長又は記録の保管責任者は、これらの記録がこの保存義務期間中に紛失又は廃棄されることがないように、また、求めに応じて提示できるような措置を講じるものとする。

### 21.3. 研究責任医師

研究責任医師は、臨床研究の実施にかかる必須文書（申請書類の写し、医療機関の長からの通知文書、被験者識別コード、同意書、症例報告書の写し等、臨床研究の倫理的実施及びデータの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録）を各施設の基準にしたがって保管する。

### 21.4. 試験事務局

試験事務局は中央登録番号をもとに、送られた調査票および画像写真をデータベースに登録し適切に保管する。不明の点がある場合は、担当医に問い合わせを行う。

## 22. 研究組織

### 22.1. 研究代表者

長谷川泰久 愛知県がんセンター頭頸部外科部長

### 22.2. 研究分担者

吉本 世一	国立がん研究センター中央病院 頭頸部腫瘍科	医長
松塚 崇	福島県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	講師
甲能 直幸	杏林大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	教授
本間 明宏	北海道大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	准教授
塩谷 彰浩	防衛医科大学校 耳鼻咽喉科	教授
横山 純吉	順天堂大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	准教授
大倉 康男	杏林大学 病理学	教授
小須田 茂	防衛医科大学校 核医学	教授
高橋 克昌	群馬大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	講師
永藤 裕	杏林大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	助教
吉崎 智一	金沢大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	教授
上村 裕和	大阪府立成人病センター 頭頸部外科	副部長

三浦 弘規	国際医療福祉大学三田病院 頭頸部腫瘍センター	准教授
菅澤 正	埼玉医科大学国際医療センター 頭頸部腫瘍科	教授
鈴木 幹男	琉球大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科	教授
海老原 充	国立がん研究センター東病院 頭頸部腫瘍科	医長
平野 滋	京都大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	講師
伊地知 圭	名古屋市立大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	助教
尾瀬 功	愛知県がんセンター 疫学予防部	研修生
谷田部 恭	愛知県がんセンター 遺伝子病理診断部	部長

### 22.3. 割り付けおよび統計解析担当

松尾恵太郎 愛知県がんセンター研究所疫学・予防部室長

尾瀬 功 愛知県がんセンター研究所疫学・予防部

川北 大介 愛知県がんセンター研究所疫学・予防部リサーチレジデント

### 22.4. 試験事務局

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

T E L 052-762-6111

F A X 052-764-2944

### 23. 成果の公表

研究成果は、国内・海外の学会及び英文論文にて公表する。

#### 24. 文献

1. Montes, D.M. and B.L. Schmidt, Oral maxillary squamous cell carcinoma: management of the clinically negative neck. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008. 66(4): p. 762-6.
2. Capote, A., et al., Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma--does it influence recurrence and survival? *Head Neck*, 2007. 29(1): p. 3-11.
3. Huang, S.F., et al., Neck treatment of patients with early stage oral tongue cancer: comparison between observation, supraomohyoid dissection, and extended dissection. *Cancer*, 2008. 112(5): p. 1066-75.
4. Haddadin, K.J., et al., Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head Neck*, 1999. 21(6): p. 517-25.
5. Fakhri, A.R., R.S. Rao, and A.R. Patel, Prophylactic neck dissection in squamous cell carcinoma of oral tongue: a prospective randomized study. *Semin Surg Oncol*, 1989. 5(5): p. 327-30.
6. Borgstein, P. and S. Meijer, Historical perspective of lymphatic tumour spread and the emergence of the sentinel node concept. *Eur J Surg Oncol*, 1998. 24(2): p. 85-9.
7. Gould, E.A., et al., Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer*, 1960. 13: p. 77-8.
8. Morton, D.L., et al., Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*, 1992. 127(4): p. 392-9.
9. Giuliano, A.E., et al., Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*, 1994. 220(3): p. 391-8; discussion 398-401.
10. Alex, J.C. and D.N. Krag, The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am*, 1996. 5(1): p. 33-41.
11. Veronesi, U., et al., A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349(6): p. 546-53.
12. Morton, D.L., et al., Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 2006. 355(13): p. 1307-17.
13. Ross, G.L., et al., Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol*, 2004. 11(7): p. 690-6.
14. Forastiere, A., et al., Head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2001. 345(26): p. 1890-900.



15. Spiro, R.H., et al., Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg*, 1986. 152(4): p. 345-50.
16. Rasgon, B.M., et al., Relation of lymph-node metastasis to histopathologic appearance in oral cavity and oropharyngeal carcinoma: a case series and literature review. *Laryngoscope*, 1989. 99(11): p. 1103-10.
17. Fukano, H., et al., Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. *Head Neck*, 1997. 19(3): p. 205-10.
18. Beenken, S.W., et al., T1 and T2 squamous cell carcinoma of the oral tongue: prognostic factors and the role of elective lymph node dissection. *Head Neck*, 1999. 21(2): p. 124-30.
19. Shintani, S., et al., The usefulness of intraoral ultrasonography in the evaluation of oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2001. 30(2): p. 139-43.
20. Goto, M., et al., Prognostic significance of late cervical metastasis and distant failure in patients with stage I and II oral tongue cancers. *Oral Oncol*, 2005. 41(1): p. 62-9.
21. Lindberg, R., Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*, 1972. 29(6): p. 1446-9.
22. Byers, R.M., P.F. Wolf, and A.J. Ballantyne, Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg*, 1988. 10(3): p. 160-7.
23. Shah, J.P., Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg*, 1990. 160(4): p. 405-9.
24. Byers, R.M., et al., Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck*, 1997. 19(1): p. 14-9.
25. Crean, S.J., et al., Reduction of occult metastatic disease by extension of the supraomohyoid neck dissection to include level IV. *Head Neck*, 2003. 25(9): p. 758-62.
26. 後藤満雄, et al., 「口腔癌の診断と治療」後発転移について. *頭頸部癌*, 2007. 33(3): p. 232-237.
27. Rinaldo, A., K.O. Devaney, and A. Ferlito, Immunohistochemical studies in the identification of lymph node micrometastases in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2004. 66(1): p. 38-41.
28. Nieuwenhuis, E.J., et al., Assessment and clinical significance of

- micrometastases in lymph nodes of head and neck cancer patients detected by E48 (Ly-6D) quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction. *Lab Invest*, 2003. 83(8): p. 1233-40.
29. Hamakawa, H., et al., Genetic diagnosis of micrometastasis based on SCC antigen mRNA in cervical lymph nodes of head and neck cancer. *Clin Exp Metastasis*, 1999. 17(7): p. 593-9.
30. Stoeckli, S. J., et al., The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Ann Surg Oncol*, 2005. 12(11): p. 919-24.
31. De Cicco, C., et al., Lymphatic mapping to tailor selective lymphadenectomy in cN0 tongue carcinoma: beyond the sentinel node concept. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006. 33(8): p. 900-5.
32. 松塚崇, et al., 頸部リンパ節手術-舌癌N0症例について- センチネルリンパ節生検と頸部郭清術  
耳鼻と臨床, 2009. 55: p. S55-S62.
33. Matsuzuka, T., et al., Sentinel node mapping for node positive oral cancer: potential to predict multiple metastasis. *Laryngoscope*, 2008. 118(4): p. 646-9.
34. Alvi, A. and J. T. Johnson, Extracapsular spread in the clinically negative neck (N0): implications and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996. 114(1): p. 65-70.
35. Lim, Y. C., et al., Treatment of contralateral N0 neck in early squamous cell carcinoma of the oral tongue: elective neck dissection versus observation. *Laryngoscope*, 2006. 116(3): p. 461-5.
36. Alkureishi, L. W., et al., Does tumor depth affect nodal upstaging in squamous cell carcinoma of the head and neck? *Laryngoscope*, 2008. 118(4): p. 629-34.
37. Sargi, Z. B. and E. J. Franzmann, Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 2008. 30(2): p. 273-4; author reply 274-5.
38. Kohno, N., et al., Feasibility of sentinel lymph node radiolocalization in neck node-negative oral squamous cell carcinoma patients. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2003. 65(1): p. 66-70.
39. Tomifuji, M., et al., Sentinel node concept in clinically n0 laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(9): p. 2568-75.
40. Ohno, Y., et al., [Identification of sentinel lymph node in neck-node-negative oral and pharyngeal carcinoma study of patients, it's

- feasibility, and problems]. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 2005. 108(5): p. 522-7.
41. Kano, M. and T. Matsuzuka, [Sentinel lymph node biopsy in oral cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2004. 31(6): p. 971-8.
  42. Chikamatsu, K., et al., A preliminary study on sentinel lymph node biopsy: feasibility and predictive ability in oral cavity cancer. *Ann Nucl Med*, 2004. 18(3): p. 257-62.
  43. Terada, A., et al., Sentinel lymph node radiolocalization in clinically negative neck oral cancer. *Head Neck*, 2006. 28(2): p. 114-20.
  44. Kosuda, S., et al., Feasibility and cost-effectiveness of sentinel lymph node radiolocalization in stage N0 head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003. 129(10): p. 1105-9.
  45. Terada, A., et al., Intraoperative diagnosis of cancer metastasis in sentinel lymph node of oral cancer patients. *Oral Oncol*, 2008. 44(9): p. 838-43.
  46. Terada, A., et al., Follow-up after intraoperative sentinel node biopsy of N0 neck oral cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010.
  47. Yamauchi, K., Y. Fujioka, and N. Kohno, Sentinel node navigation surgery versus observation as a management strategy for early tongue carcinoma. *Head Neck*, 2011. in press.
  48. Miwa, K., et al., Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. *Br J Surg*, 2003. 90(2): p. 178-82.
  49. Kinami, S., et al., [Limited surgery for early gastric cancer using lymphatic basin dissection--a sure method of sentinel node biopsy for gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2005. 32(3): p. 405-10.
  50. de Boer, M., et al., Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med*, 2009. 361(7): p. 653-63.
  51. 長谷川泰久, et al., 頸部郭清術の分類と名称に関する試案. *頭頸部癌* 2005. 31: p. 71-78.
  52. Hermanek, P., et al., International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer*, 1999. 86(12): p. 2668-73.
  53. Crumley, R.L. and J.D. Smith, Postoperative chylous fistula prevention and management. *Laryngoscope*, 1976. 86(6): p. 804-13.
  54. Nibu, K., 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. *International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology*, 2010. 15(1):

p. 33-8.

55. Inoue, H., et al., Quality of life after neck dissection. Archives of otolaryngology--head & neck surgery, 2006. 132(6): p. 662-6.

56. Piantadosi, S., ed. Clinical Trials: a methodologic perspective. 2005, John Wiley and Sons.

資料 1

質問用紙

お名前

施設名

施設 ID

アンケート実施日 年 月

日

下記の質問について手術前と比べて現在の状態に当てはまる答えを○で囲んでください。

左右の上肢挙上テストは術前にも行います。

0. まず始めに、あなたの利き腕はどちらですか？ (右利き 左利き)

1. 肩や首が硬くなりましたか？

右 まったくない ほとんどない 少し硬くなった かなり硬くなった 大変硬くなった

左 まったくない ほとんどない 少し硬くなった かなり硬くなった 大変硬くなった

2. 肩や首が締めつけられますか？(首が重く感じられますか？)

右 まったくない ほとんどない 少しある かなり締め付けられる 大変締め付けられる

左 まったくない ほとんどない 少しある かなり締め付けられる 大変締め付けられる

3. 肩や首が痛みますか？頭痛を感じるが増えましたか？

右 まったく痛まない ほとんど痛まない 少し痛む かなり痛む とても痛む

左 まったく痛まない ほとんど痛まない 少し痛む かなり痛む とても痛む

4. 首のしびれを感じますか？

右 まったく感じない ほとんど感じない 少ししびれる かなりしびれる 大変しびれる

左 まったく感じない ほとんど感じない 少ししびれる かなりしびれる 大変しびれる

5. 肩が下がったと感じますか？

右 まったく感じない ほとんど感じない 少し下がった かなり下がった 大変下がった

左 まったく感じない ほとんど感じない 少し下がった かなり下がった 大変下がった

6. 高い所のものが取りにくくなりましたか？

右 問題ない ほとんど問題ない すこし取りにくい かなり取りにくい 大変取りにくい

左 問題ない ほとんど問題ない すこし取りにくい かなり取りにくい 大変取りにくい

りにくい

7. 首や肩の外観の変化が気になりますか？

右 気にならない ほとんど気にならない 少し気になる かなり気になる 大変気になる

左 気にならない ほとんど気にならない 少し気になる かなり気になる 大変気になる

上肢挙上テスト 右 左  
手の甲を上にして図のごとく上肢を外転する。

または痛みを伴う

5. 無理なく真上まで挙げられ、痛みも伴わない

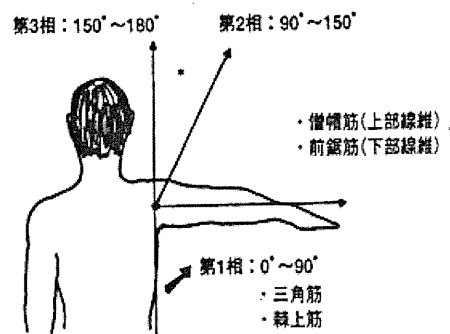
0. 全く、あるいは、ほとんど挙げられない

1. 水平、あるいは、その前後までしか挙げられない

2. 水平以上挙げられるが、160度以上は挙げられない

3. 160度以上挙げられるが、真上までは挙げられない

4. 真上まで挙げられるが、努力が必要、



資料2

Web 登録システム

口腔癌に対するSN生検術の有用性の検証 臨床第3相試験			
登録票			
<b>【施設情報】</b>			
施設名			
科名		担当医師名	
<b>【被験者情報】</b>			
性別		手術予定日	
同意取得日		病期	
部位			
<b>【選考基準】</b> <span style="float: right;">はい/いいえ 分類/年齢</span>			
画像診断(頸部CT)にてリンパ節転移を認めない口腔癌(cT1(深達度5mm以上)~T2)ですか			
前治療のない初回手術治療例ですか			
同意取得の年齢が18歳以上ですか			
文書による同意の有無			
<b>【除外基準】</b> <span style="float: right;">いいえ/はい</span>			
根治治療後の再発はありますか			
頸部に放射線治療の既往がありますか			
診断後、手術前に何らかの前治療(化学療法、放射線治療等)が行われましたか			
妊婦、授乳中及び妊娠の可能性又は意思がある症例ですか			
その他、担当医が本試験を実施するのに不相当と判断した症例ですか			

口腔癌に対するSN生検術の有用性の検証  
臨床第3相試験

### 登録確認票

登録票へご入力いただきました下記症例は適格と判定されました。

施設名			
科名			
担当医師名		性別	
年齢		分類	
同意取得日		手術予定日	

登録番号・登録日・割付群は以下の通りとなります。

登録日	
登録番号	
割付群	

本登録適合性確認票は貴施設にて保管をお願いいたします。

資料 3(別紙参照)  
症例 Web 登録マニュアル

資料 4(別紙参照)  
CRF

資料 5(別紙参照)  
SN 転移と郭清パターン例集 (頸部郭清術補足説明)

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

当院における舌がんセンチネルリンパ節生検術についての研究報告

研究分担者 吉本 世一 独立行政法人国立がん研究センター中央病院頭頸部腫瘍科 医長

研究要旨

頭頸部がんに対する SN（センチネルリンパ節）生検については、一部の施設を除いては未だ普及しているとは言えない状況にある。これまでにその有用性を多施設で検証していくための臨床試験が組まれてきたが、当院では舌癌の SN 生検において、その第 2 相試験に参加する形で 5 例、第 3 相試験に参加する形で 1 例、その他 1 例の計 7 症例を経験した。結果として、施行した 7 例全例で SN が同定され、4 例の SN の 2mm 切片での病理検査で微小な転移を診断することができた。SN 以外のリンパ節には転移は認めず、SN 理論が舌癌でも成立すると考えられた。

A. 研究目的

頭頸部がんに対する SN（センチネルリンパ節）生検についてはその有用性は認識されているものの、一部の施設を除いては未だ普及しているとは言えない状況にある。しかしそれらの施設の多くでは SN を術前に検索した後、術中凍結切片による迅速病理で診断し、頸部郭清術が必要な患者を一期的に選別している。SN 生検の有用性を多施設で検証していくために、第 2 相試験が平成 22 年～23 年に行われ、平成 24 年からは第 3 相試験が行われている。本研究では、当院において主にそれらの試験に参加する形で SN 生検の手技を取り入れた手術を行ったので、その結果を報告し、その有用性について検討した。

B. 研究方法

トレーサとしては<sup>99m</sup>Tc-phytate（フチン酸）を使用した。放射線管理区域内で術前日に、フチン酸キットに<sup>99m</sup>Tc 注射液 2～8mL を加え、よく振り混ぜて<sup>99m</sup>Tc-phytate を作成。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 26G 針で分注した。注射に先だって、キシ

ロカイン注射液 1% 1.0 mL を局所に注入している。

トレーサ注入後、うがいをして、口腔内の残存放射能を除去した。

投与後 1～2 時間にリンパシンチグラフィの撮像を行った。撮影は、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。患者の背側にアクリル製の面線源容器（<sup>99m</sup>Tc 37 MBq の溶液を満たす）を用いて撮影し、患者の輪郭が描出されるようにした。撮影時間は 1 コマ 5～10 分とした。SPECT（360 度収集、15 分間）収集し、再構成し、SPECT と CT の融合画像（axial, sagittal, coronal）を作成した。

手術では、原発巣を Pull through 切除する以外では全て、Shine through を避ける目的で、原発切除を先行させた。その後まず頸部に必要な切開を置き、リンパシンチグラフィおよび SPECT/CT を参考にガンマプローブ（neo2000）を用いて SN を検索した。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とした。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）とともに記録した。

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。

迅速検査で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とした。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こととした。

転移陰性の場合、第2相試験への参加症例の場合は、予防的に患側のND(SJ1-2)の範囲を郭清し、第3相試験への参加症例(SNB割り当て群)は原発巣をpull through切除する場合を除いて、頸部郭清を省略することとした。

頸部郭清を施行した場合は、念のため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。

術後病理診断としては、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 $\mu$ 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。転移が陽性と判明した場合で頸部郭

清を行っていない時は、6週間以内に二次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。

#### （倫理面への配慮）

本研究はIRBで許可された臨床試験に参加する形で行われている。臨床試験に直接参加していない症例も、臨床試験の対象としての適格基準を満たしている。よって倫理的な問題はなと考えられた。

### C. 研究結果

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に関しては、当院よりその第2相試験に参加する形で5例、第3相試験に参加する形で1例、その他1例の計7症例を経験した。全例が舌癌のStage IIであり、年齢は21歳から53歳まで（中央値39）、男性が6例、女性が1例であった。より詳細に述べると、1例目が53歳の男性で原発巣の大きさが23mm×20mm×5mm、2例目が40歳の男性で30mm×23mm×10mm、3例目が30歳の男性で29mm×21mm×7mm、4例目は33歳の男性で31mm×22mm×10mm、5例目が39歳の男性で33mm×20mm×7mm、6例目が46歳の男性で32mm×15mm×10mm、7例目が21歳の女性で32mm×20mm×7mmであった。

センチネルリンパ節の検索では、1例目ではリンパシンチグラフィにて3個、SPECT-CTでも3個、最終的にもガンマプローブで3個のセンチネルリンパ節(SN)を認めたが、2mm切片での検索で結局HEでも全て転移陰性であった。2例目ではリンパシンチで3個、SPECTでは5個、ガンマプローブでも5個のSNを認め、そのうちガンマプローブのカウント数の大きい順で2番目だった患側中頸部のSNにHEで0.5mmの微小転移を認めていた。3例目ではリンパシンチで6個、SPECTで4個のSNを認め、ガンマプローブではカウント数の大きい順に5個の

リンパ節をSNとして精査したが、最大のカウント数を示した患側上頸部のSNにHEでITC (isolated tumor cells) と思われる転移を認めていた。4例目ではリンパシンチで5個、SPECTで3個のSNを認め、ガンマプローベではカウント数の大きい順に5個のリンパ節をSNとして精査したが、最大のカウント数を示した患側顎下部のSNに3mm大の転移巣を凍結切片(2mm)による迅速病理で認めていた。5例目ではリンパシンチで2個、SPECTではSNを同定できなかったが、ガンマプローベではカウント数の大きい順に5個のリンパ節をSNとして精査し、その中で最大のカウント数を示した患側上頸部のSNに1mm大の転移巣を凍結切片(2mm)による迅速病理で認めていた。6例目ではリンパシンチで5個、SPECTではSNを同定できなかったが、ガンマプローベではカウント数の大きい順に5個のリンパ節をSNとして精査し、2mm切片で全て陰性であった。7例目ではリンパシンチでもSPECTでも4個のSNが同定され、ガンマプローベではカウント数の大きい順に5個のリンパ節をSNとして精査した結果、2mm切片で全て陰性であった。いずれの症例にもSN以外のリンパ節には転移が確認できなかった。

全症例の観察期間はまだ1~20ヵ月であるが、術後治療を行った症例はなく、また再発も認めていない。

#### D. 考察

結果として、2例目から5例目に転移陽性のSNが確認されたことになる。その転移巣のサイズの内訳は、3mm大が1例、1mm大が1例、0.5mm大が1例、ITCが1例であった。3mm大のものと1mm大のものは2mm切片による凍結切片で術中診断がなされていたが、0.5mm大とITCは術中の2mm切片での迅速診断では判明せず、術後のHEで

判明していた。以上より、非常に微小な転移を凍結切片による迅速診断のみで全て同定するのは困難であると思われたが、全体を通じて7例中4例が3mm以下のリンパ節転移を診断されていて、これらは通常の検索では転移陽性と判断される確率は非常に低く、SNを精査する重要性を実証する形となった。今後の症例の蓄積を待って、その有用性については更なる検証がされることになるであろう。

#### E. 結論

舌癌に対するSN生検において、施行した7例全例でSNが同定され、4例のSNの2mm切片での病理検査で、微小な転移を診断することができた。SN以外のリンパ節には転移は認めず、SN理論が舌癌でも成立すると考えられた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

① Yoshimoto S, Hasegawa Y, Matsuzuka T, Shiotani A, Takahashi K, Kohno N, Yoshida T, Kitano H: Sentinel node biopsy for oral and laryngopharyngeal squamous cell carcinoma: A retrospective study of 177 patients in Japan. *Auris Nasus Larynx* 39: 65-70, 2012

② 吉本世一: 本邦での頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節生検の現状. *頭頸部癌* 37(3): 359-361, 2011

##### 2. 学会発表

① 吉本世一・長谷川泰久・松塚 崇・塩谷彰浩・高橋克昌・甲能直幸・吉田知之・北野博也: 本邦での頭頸部癌センチネルリンパ節生検における臨床の現状. 平成23年6月9日 第35回日本頭頸部癌学会シンポジウム1 名古屋

② 吉本世一: センチネルナビゲーション

頸部郭清術. 平成 23 年 12 月 4 日 頸部  
郭清術講習会 名古屋

③ S. Yoshimoto: Management of neck  
for early tongue cancer and actual

status of sentinel node biopsy in Japan.  
11<sup>th</sup> Japan-Taiwan Conference on  
Otolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Dec. 8, 2011, Kobe

分担研究報告書

「分子生物学的手法による頭頸部癌リンパ節転移診断の臨床的意義の検討」  
に関する研究

研究分担者 松塚 崇 福島県立医科大学耳鼻咽喉科学講座 講師

研究要旨

センチネルリンパ節生検は、従来病理検査で転移の有無を確認するため病理医の協力が不可欠である。OSNA法(One Step Nucleic Acid Amplification)は遺伝子学的手法を用いてリンパ節転移を診断する方法で、約30分で処理が可能である。既に乳癌で保険医療が可能であるが、今回頭頸部癌症例を対象にOSNA法での解析結果を従来の病理検査結果と比較した。頸部郭清あるいはセンチネルリンパ節生検で得られたリンパ節を、採取されたリンパ節を分割し断面から標本を作製し従来の病理検査を行い、残りをOSNA法としてCK19mRNAを直接増幅・検出した。

CK19mRNAのコピー数のカットオフ値を131copies/ $\mu$ Lに設定すると、迅速病理で転移陽性であった33リンパ節中30個はOSNA法で陽性であり、迅速病理で転移陰性であった141リンパ節すべてがOSNA法で陰性であった。本結果から、OSNA法を用いた転移リンパ節の迅速診断は病理診断と同等の精度を持つ可能性があると考えられた。

A. 研究目的

現在、癌治療学においてセンチネルリンパ節の同定が脚光を浴び、その有用性に関する研究が進められている。

OSNA法(One Step Nucleic Acid Amplification)は遺伝子学的手法を用いてリンパ節転移を精度よく診断する方法で、乳がんの領域ではOSNA法のエビデンスが集積し保険医療となっている。

従来の迅速病理診断法に代わる可能性を秘めた診断法であるが乳癌以外の領域ではその有用性は確認されていない。本研究は頭頸部癌におけるOSNA法の有用性を検討し臨床上的エビデンスを集積し、臨床での有用性を拡大することにより、術中のリンパ節転移診断が従来法に比べ簡便にできるようになる可能性がある。

今回の研究では手術で採取したリン

パ節からOSNA法での解析結果を従来の病理検査結果と比較することにより検証する。

B. 研究方法

1. 頭頸部癌患者を対象にリンパ節生検や頸部隔清術で摘出したリンパ節(肉眼的に壊死したリンパ節を除く)を直ちに4分割し現行法として、得られた3割面から標本を作製し、現行の病理検査としてパンサイトケラチン(AE1/3)で免疫染色を施し鏡検による病理診断を行う。
2. OSNA法として、4分割のうち隣接しない2分割分の検体を用いて、リンパ節を可溶化し、該試料中に内在するRNAを抽出・精製することなく、CK19mRNAを直接増幅・検出し、転移診断を行う。