

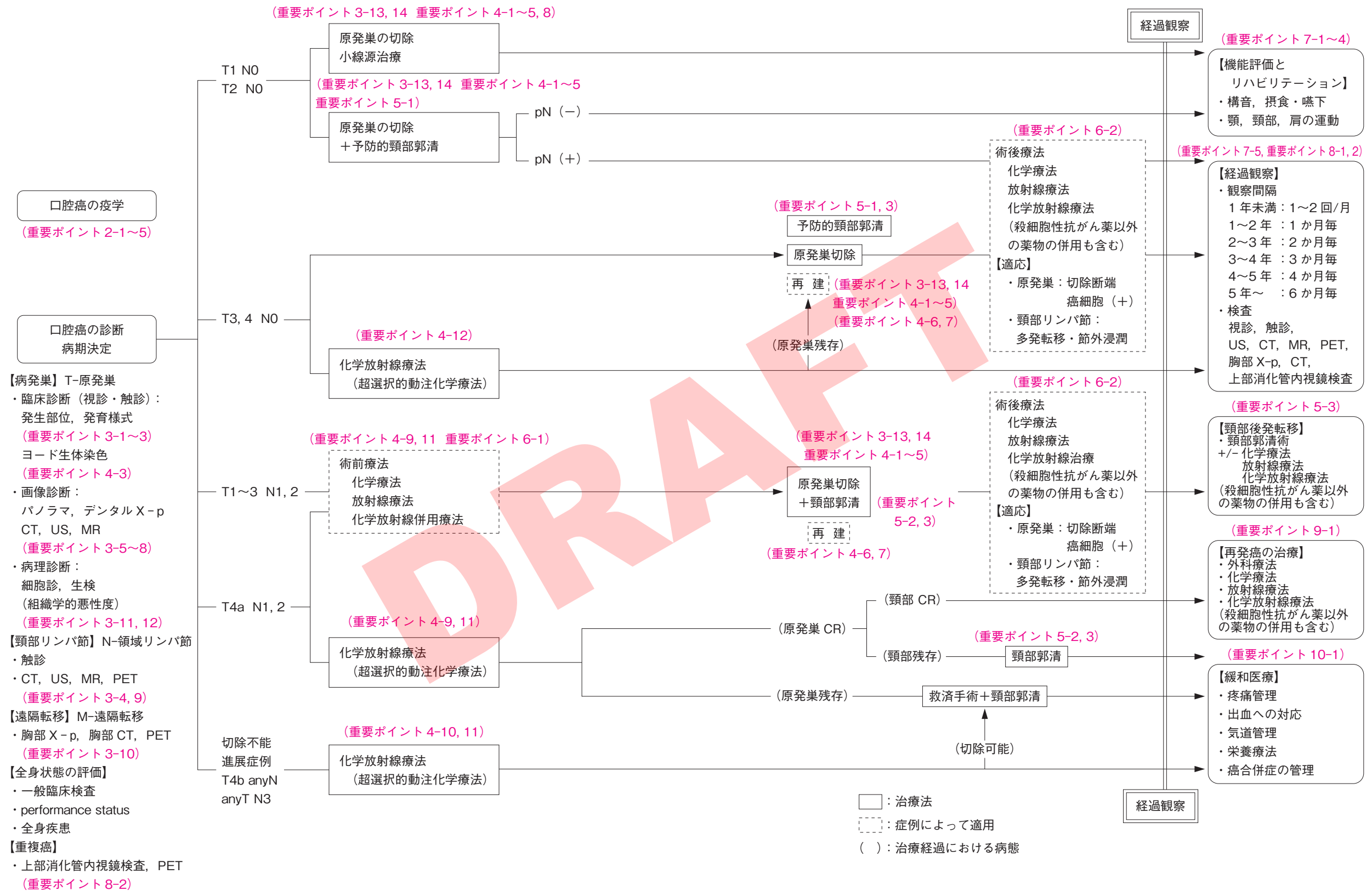
口腔癌診療ガイドライン 2019 年版（案）

DRAFT

Part1

DRAFT

第1章 口腔癌診療アルゴリズム



第2章 疫 学

口腔がんは顎口腔領域に発生する悪性腫瘍の総称である。口腔は歯以外の表面が扁平上皮からなる粘膜で被覆されているため、病理組織学的に口腔がんの90%以上は扁平上皮癌であり、その他としては小唾液腺に由来する腺系癌や、肉腫、悪性リンパ腫、転移性癌がある¹⁾。ここでは、最も頻度が高い扁平上皮癌を「口腔癌」として述べる。

UICC や WHO は、口腔癌取り扱い規約に準じて頬粘膜、上歯肉／上顎歯肉（上顎歯肉）、下歯肉／下顎歯肉（下顎歯肉）、硬口蓋、舌、口腔底／口底（口底）に発生した癌を口腔癌と定義し、原発巣の大きさ、領域リンパ節転移、遠隔臓器転移の有無を基準とする TNM 分類を提案している¹⁻³⁾。なお、頬粘膜は上・下唇の粘膜面、頬の粘膜面、臼後部、上・下の頬歯肉溝（口腔前庭）に、舌は有郭乳頭より前（舌の前方 2/3）の舌背面と舌縁、舌下面（舌腹）に亜分類されている。UICC による TNM 分類では、口唇は口腔と一括して取り扱われているが、その中で口唇は赤唇部のみをさし、上唇（赤唇部）、下唇（赤唇部）と唇交連とに分けられている。いずれも組織学的確証を必要としている。

口腔癌の疫学的手法としてコホート研究、症例対照研究が積み重ねられている³⁾。わが国における口腔癌罹患率は1975年には2,100人、2005年には6,900人であったが、2015年には7,800人になると予測された⁴⁾。しかし、わが国のがん登録・統計は従来より「口腔と咽頭」を合わせた罹患数の集計であり、口腔癌罹患数の信頼性の高いデータは現在のところない。今後、**全国がん登録などの登録事業が厳正に進むことにより、より正確な罹患率が報告されるものと期待される**。年齢調整による男女比は3:2と男性に多く、人口の高齢化に伴って口腔癌の罹患率も増加しつつある（**重要ポイント 2-1**）⁵⁾。また、若年者の口腔癌罹患率も増加しているとの報告もある²⁰⁾。口腔癌の中では舌癌が最も多い^{6,7)}（**重要ポイント 2-2**）。口腔は消化器系の入り口として、喫煙や飲酒⁸⁻¹¹⁾、食物などによる化学的刺激に曝露され、また歯や不良な歯科補綴装置による機械的刺激^{12,13)}があり、発癌にかかわる特殊な環境と危険因子が複数存在することが特徴である（**重要ポイント 2-3**）。

口腔癌は直接見て触れることができるため、その検診は容易に行い得る。口腔癌検診の意義は、口腔癌のみならず白板症や紅板症などの前癌病変、扁平苔癬、鉄欠乏性嚥下困難症

（Plummer-Vinson 症候群）、梅毒などの前癌状態を含めて、早期に診断し治療することにある¹⁴⁾。なお、口腔癌検診での口腔癌と前癌病変の検出率は0.99%と報告されており¹⁵⁾、日本人における前癌病変の保有率は2.5%と報告されている¹⁶⁾。また、前癌病変と前癌状態に関しては、2005年 WHO はこれらを区別せずに oral potentially malignant disorder（口腔潜在的悪性疾患）と呼ぶことを提唱している。（**重要ポイント 2-4**）。

口腔癌患者には同時性あるいは異時性に重複癌が発生することがある。口腔癌を含む頭頸部癌患者における重複癌の 60～70%は上部消化管または肺に認められる¹⁷⁻¹⁹⁾(重要ポイント2-5)。

●参考文献

- 1) 日本頭頸部癌学会編. 頭頸部癌取り扱い規約, 第6版, 金原出版, 東京, 2018.
- 2) Hermanek P, edited. UICC International Union Against Cancer. TNM Atlas 4th edition, 1997.
- 3) Krolls SO, Hoffman S. Squamous cell of the oral soft tissues: a statistic analysis of 14,253 cases by age, sex, and race of patients. JADA. 1976;92:571-4.
- 4) 富永祐民, 黒石哲生, 他編. がん・統計白書—罹患・死亡・予後. 篠原出版新社, 東京, 1999,159-70.
- 5) 桐田忠昭, Zheng Y, 他. わが国の口腔癌の疫学的検討 その推移と将来予測. 日口外誌. 1997;43:140-7.
- 6) 内田安信. 口腔癌に関する口腔外科全国統計による疫学的研究 1986 年度 1,508 症例について. 歯医学誌. 1988;7:16-26.
- 7) 日本 TNM 分類委員会. 頭頸部 TNM 分類研究資料 (1986 年度症例の TNM 分類および一次治療の動向), 頭頸部小委員会編集, 1989.
- 8) 野村武史, 柴原孝彦, 他. 口腔癌における発癌要因に関する研究 喫煙, 飲酒に関する検討. 頭頸部腫瘍. 1998;24:83-9.
- 9) Squier CA, Cox P, et al. Enhanced penetration of nitrosomornlcotine across oral mucosa in the presence of ethanol. J Oral Pathol. 1986;15:276-9.
- 10) Blot WJ, McLaughlin JK, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res. 1988;48:3282-7.
- 11) Silverman S Jr, Gorsky M. Epidemiologic and demographic update in oral cancer: California and national data--1973 to 1985. J Am Dent Assoc. 1990;120:495-9.
- 12) Petti S, Scully C. The role of the dental team in preventing and diagnosing cancer:5.Alcohol and the role of the dentist in alcohol cessation. Dent Update. 2005;32:454-5,458-60,462.
- 13) Campbell BH, Mark DH, et al. The role of dental prostheses in alveolar ridge squamous carcinomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;123:1112-5.
- 14) 小村 健, 戸塚靖則, 他. 口腔癌検診のためのガイドライン作成. 日歯医会誌. 2006;25:54-62.
- 15) 柴原孝彦, 片倉 朗, 編著. 口腔がん検診どうするの, どう診るの, クインテッセンス出版, 東京, 2007.
- 16) 長尾 徹, 池田憲昭, 他: 口腔前がん病変の罹患率と健康・生活習慣との関係. 日口外誌. 2004;50:964-5.
- 17) 堀内正敏. 頭頸部癌症例における重複癌, 新図説耳鼻咽喉科・頭頸部外科講座, 第5巻, 頭頸部腫瘍, メジカルビュー社, 東京, 2001;8-9.
- 18) 佐藤克郎, 花澤秀行, 他. 頭頸部領域内の多重扁平上皮癌症例の検討. 頭頸部癌. 2004;30:608-12.
- 19) 山本哲也, 片山慶馬, 他. 口腔癌患者における異所性重複癌の検討 特に他臓器癌に対するスクリーニング検査の重要性について. 口科誌. 2004;53:161-6.
- 20) Patel SC, Carpenter WR, et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. J Clin Oncol. 2011;29:1488-94.

重要ポイント 2-1：わが国における口腔癌の罹患数はどのくらいか？

2005 年における口腔癌の罹患数は約 6,900 人であり、全がんの約 1%を占めると推定される。

わが国においては、高齢化社会の到来とともに癌罹患数は増加しており、口腔癌においても同様である。口腔癌の罹患率は民族、国、地域、生活様式ならびに習慣などにより異なる。

口腔癌に関する正確な全国調査は実施されていないが、わが国における口腔癌罹患数は 1975 年には 2,100 人、2005 年には 6,900 人であったが、2015 年には 7,800 人になると予測された。これは、全がんの約 1%、全頭頸部癌の約 40%を占める。年齢調整による口腔癌患者の男女比は 3 : 2 と男性に多く、年齢的には 60 歳代に最も多い。人口の高齢化に伴って口腔癌罹患数も増加しつつある^{1-7, 15)}。今後、女性および若年者の罹患数が増加すると予想されている^{16, 17)}。全国がん登録などの登録事業が厳正に進み、より正確な罹患数が報告されるものと期待される。

国際的には、喫煙と飲酒の両方を嗜好する国において口腔癌罹患率が高い^{8, 9)}。特に南アジア諸国に多い。これは檳榔子（ビンロウジ）などの噛みタバコによる習慣が原因と考えられており、インドにおける口腔癌の患者は全人口の 0.5～5%で、250 万人に達すると推定されている¹⁰⁻¹³⁾。わが国における口腔・咽頭癌による死亡率はフランスやイタリアより低い¹⁴⁾が、これには食事や習慣の影響が大きいと考えられている¹⁴⁾。

わが国における癌登録は徐々に普及しつつあるがなお不十分であり、個人情報保護法との兼ね合いも考慮した、より全国的な癌登録が必要である。

●参考文献

- 1) 厚生労働省人口動態・保健統計課発行：平成 13 年人口動態統計の年間推計，2001.
- 2) 桐田忠昭，Zheng Y，他．わが国の口腔癌の疫学的検討 その推移と将来予測．日口外誌．1997;43:140-7.
- 3) 内田安信．口腔癌に関する口腔外科全国統計による疫学的研究 1986 年度 1,508 症例について．歯医学誌．1988;7:16-26.
- 4) 新潟県福祉保健部健康対策課編：新潟県がん登録 平成 15 年標準集計，2007.
- 5) 富永祐民，黒石哲生，他編：がん・統計白書－罹患・死亡・予後．篠原出版新社，東京，1999,p159-70, p185-191.
- 6) Japan Society for Head and Neck Cancer Registry Committee. Report of head and neck cancer registry of Japan. Clinical statistics of registered patients, 2002. Jpn J Head and Neck Cancer 2006;32(suppl):15-34.
- 7) 吉野邦俊．頭頸部癌は増えているか 頭頸部癌の疫学．耳鼻・頭頸外科．2004;76:345-50.

- 8) Krolls SO, Hoffman S. Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex, and race of patients. J Am Dent Assoc. 1976; 92:571-4.
- 9) Blot WJ, McLaughlin JK, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res. 1988;48:3282-7.
- 10) Gupta PC, Mehta FS, et al. Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10-year follow-up study of Indian villagers. Community Dent Oral Epidemiol. 1980;8:283-333.
- 11) Petti S, Scully C. Oral cancer: the association between nation-based alcohol-drinking profiles and oral cancer mortality. Oral Oncol. 2005;41:828-34.
- 12) Sankaranarayanan R., Ramadas K, et al.; Trivandrum Oral Cancer Screening Study Group. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. Lancet 2005;365:1927-33.
- 13) Khanna JN, Andrade NN. Oral submucous fibrosis: a new concept in management, Report of 100 cases. Int J Oral Maxillofac Surg. 1995;24:433-9.
- 14) Tanaka S, Sobue T. Comparison of oral and pharyngeal cancer mortality in five countries: France, Italy, Japan, UK and USA from the WHO Mortality Database (1960-2000) . Jpn J Clin Oncol. 2005;35:488-91.
- 15) 有吉靖則, 島原政司, 他. 2002 年度 (社) 日本口腔外科学会指定研修機関を受診した顎口腔領域の悪性腫瘍に関する疫学的研究. 日口外誌. 2006;52:401-10.
- 16) Joseph LJ, Goodman M, et al. Racial disparities in squamous cell carcinoma of the oral tongue among women: a SEER data analysis. Oral Oncol. 2015;51:586-92.
- 17) Patel SC, Carpenter WR, et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. J Clin Oncol. 2011;29:1488-94.

重要ポイント 2-2：わが国における口腔癌の好発部位はどこか？

わが国における口腔癌の好発部位は舌である。

口腔癌の好発部位は人種や習慣によって異なる。そこで、わが国における口腔癌の部位別発生頻度を検証した。

口腔癌の部位別発生頻度は民族、国、地域、生活様式ならびに習慣により異なる。2002 年の日本頭頸部癌学会の集計では、わが国における口腔癌の部位別発生割合は、舌 60.0%、頬粘膜 9.3%、口底 9.7%、上顎歯肉 6.0%、下顎歯肉 11.7%、硬口蓋 3.1%と報告されている¹⁾。その他の報告においても、わが国における口腔癌の部位別頻度が最も高いのは舌である^{2-6,8)}。米国では、舌 35.2%、口底 28.0%、上・下顎歯肉 10.4%、硬口蓋 8.9%、頬粘膜 2.9%と報告されている⁷⁾。

●参考文献

- 1) Japan Society for Head and Neck Cancer Registry Committee. Report of head and neck cancer registry of Japan. Clinical statistics of registered patients, 2002. Jpn J Head and Neck Cancer 2006;32(suppl):15-34.
- 2) 内田安信. 口腔癌に関する口腔外科全国統計による疫学的研究 1986 年度 1,508 症例について. 歯医学誌. 1988;7:16-26.
- 3) 頭頸部小委員会編. 頭頸部 TNM 分類研究資料 (1990 年度症例の TNM 分類および一次治療の動向). 日本 TNM 分類委員会, p19-37, 1993.
- 4) 野々村直文, 川名正博, 他. 新潟県における頭頸部悪性腫瘍の現況. 新潟医学. 1998;112:53-62.
- 5) 津熊秀明, 井岡亜希子, 他. 頭頸部癌の疫学と一次・二次予防 禁煙・節酒宣言に向けて わが国におけるがん罹患動向と頭頸部がん 大阪府がん登録より. 頭頸部癌. 2006;32:292-9.
- 6) 宮原 裕, 北村溥之, 他. 奈良県施設における頭頸部悪性腫瘍の統計的観察. 癌の臨. 2001;47:333-9.
- 7) Krolls SO, Hoffman S. Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex, and race of patients. J Am Dent Assoc. 1976;92:571-4.
- 8) 有吉靖則, 島原政司, 他. 2002 年度 (社) 日本口腔外科学会指定研修機関を受診した顎口腔領域の悪性腫瘍に関する疫学的研究. 日口外誌. 2006;52:401-10.

重要ポイント 2-3：口腔癌の危険因子は何か？

口腔癌の主な危険因子としては喫煙と飲酒が挙げられている。

口腔癌の危険因子として、喫煙、飲酒、慢性の機械的・化学的刺激、ウイルス感染などが挙げられているが、ここではこれらの危険因子について検証した。

口腔癌の危険因子としては、喫煙、飲酒、慢性の機械的刺激、食事などの化学的刺激、炎症による口腔粘膜の障害、ウイルス感染、加齢などが挙げられているが、疫学的あるいは科学的根拠のあるものは少ない^{1,2)}。発癌には複数の発癌因子が作用して、多段階的に癌に移行すると考えられ、口腔癌も外的慢性刺激により遺伝子異常が生じ、これらが蓄積して初めて生じるものと考えられている^{3,4)}。

喫煙は口腔癌における最大の危険因子と考えられている^{5,6)}。南アジア諸国では全癌の約 30% を口腔癌が占めているが、これは檳榔子（ビンロウジ）などの噛みタバコの習慣によるものが大きいとされている^{7,8)}。喫煙と癌については多くの研究が行われ、タバコの煙に含まれる約 4,000 種類の化学物質の中に発癌のイニシエーターおよびプロモーターとなる物質が存在することが明らかとなっている。最近では、*CYP1A1* や *GSTM1* など発癌物質の活性化や解毒にかかわる酵素についてそれぞれ遺伝子多型 (SNP) を認めることから、喫煙に対する発癌リスクは個々人で異なると考えられている^{9,10)}。

飲酒も口腔癌の危険因子である。アルコールそのものには発癌性はないが、間接的に発癌に関与するとされ、また、アルコールの代謝産物であるアセトアルデヒドに発癌性があると報告されている¹¹⁾。口腔内にも生じたアセトアルデヒドが蓄積することにより発癌するとの報告もある¹²⁾。アセトアルデヒド分解酵素 2 遺伝子 (*ALDH2*) に遺伝子多型 (SNP) が認められることから、飲酒による発癌リスクにも個人差があるとの報告もある¹³⁾。米国では歯科医師により過度の飲酒を避けることが指導されている¹⁴⁾。また、洗口液に含まれるアルコールが口腔癌の発癌リスクを高めることも報告されている¹⁵⁾。飲酒と喫煙は口腔癌の発生に相乗的に作用し、アルコールはタバコ中に含まれる発癌物質の溶媒として作用すると考えられている。

慢性の機械的刺激として傾斜歯、う歯、不良充填物、不適合義歯などが挙げられる。これらが DNA 修復能に異常をもたらす発癌するとされているが、不適合義歯そのものは口腔癌の直接的な原因にはならないとする意見もある¹⁶⁾。

炎症性サイトカインは炎症性細胞の浸潤により DNA 損傷や細胞増殖因子を供給することで、発癌、腫瘍の増大や浸潤に関与する¹⁷⁾。口腔では歯肉炎が、他因子と複雑に絡み合いながら発癌にかかわっている可能性がある。

ウイルス感染、特にヒトパピローマウイルス（HPV）が中咽頭癌と同様に口腔癌の発癌にも関与すると報告され、口腔癌では正常口腔粘膜より 4.7 倍高率に検出されたと報告されている¹⁸⁾。

●参考文献

- 1) 佐藤武男. [癌の High-Risk Group] 頭頸部癌. 癌と化療. 1987;14:2626-31.
- 2) 佐藤武男. 発癌の要因と疫学, 21 世紀耳鼻咽喉科領域の臨床, 17, Client 21, 頭頸部腫瘍 (野村恭也, 他編), 中山書店, p17-29, 2000.
- 3) 宮原 裕, 北村博之, 他. 奈良県施設における頭頸部悪性腫瘍の統計的観察. 癌の臨. 2001;47:333-9.
- 4) Suzuki T, Wakai K, et al. Effect of dietary antioxidants and risk of oral, pharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma according to smoking and drinking habits. Cancer Sci. 2006;97:760-7.
- 5) Kim HY, Elter JR, et al. Prevention and early detection of oral and pharyngeal cancer in veterans. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;102:625-31.
- 6) Gajendra S, Cruz GD, et al. Oral cancer prevention and early detection: knowledge, practices, and opinions of oral health care providers in New York State. J Cancer Educ. 2006;21:157-62.
- 7) 川口浩司, 佐藤淳一, 他. スリランカの農村部における口腔がん検診, 予防指導の長期経過報告 口腔がんとビンロウ嚙みの習癖の関係. 国際保健医療. 2003;17:16-21.
- 8) Khanna JN, Andrade NN. Oral submucous fibrosis: a new concept in surgical management, Report of 100 case. Int J Oral Maxillofac Surg. 1995;24:433-9.
- 9) Katoh T, Kaneko S, et al. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and oral cavity cancer. Int J Cancer. 1999;83:606-9.
- 10) Tanimoto K, Hayashi S, et al. Polymorphisms of the CYP1A1 and GSTM1 gene involved in oral squamous cell carcinoma in association with a cigarette dose. Oral Oncol. 1999;35:191-6.
- 11) Alcohol drinking. Biological data relevant to the evaluation of carcinogenic risk to humans. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1988;44:101-52.
(原稿 International Agency for Research on Cancer: Alcohol drinking. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans 44, IARC, Lyon, p153-177, 1988.)
- 12) Homann N, Jousimies-Somer HJ, et al. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: methodological aspects and pathogenetic implications. Carcinogenesis. 1997;18:1739-43.
- 13) Nomura T, Noma H, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 and glutathione S-transferase M1 polymorphisms in relation to the risk for oral cancer in Japanese drinkers. Oral Oncol. 2000;36:42-6.
- 14) Petti S, Scully C. The role of the dental team in preventing and diagnosing cancer: 5. Alcohol and the role of the dentist in alcohol cessation. Dent Update. 2005;32:454-5, 458-60, 462.
- 15) Winn DM, Blot WJ, et al. Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer. Cancer Res. 1991;51:3044-7.
- 16) Campbell BH, Mark DH, et al. The role of dental prostheses in alveolar ridge squamous carcinomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;123:1112-5.
- 17) 柴原孝彦, 野間弘康, 他. 歯肉癌によって引き起こされる下顎骨浸潤 特に破骨細胞誘導サイトカインの役割. 日口外誌. 2003;49:171-8.
- 18) Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001;91:622-35.

重要ポイント 2-4：口腔癌の前癌病変（口腔潜在的悪性疾患）である白板症の癌化率はどのくらいか？

口腔白板症の癌化率は、海外では 0.13～17.5%であり、わが国では 3.1～16.3%である。

前癌病変とは正常なものに比べて明らかに癌が発生しやすい形態的な変化を伴う組織とされ、臨床的には白板症と紅板症が挙げられ、病理組織学的には上皮性異形成がある。2005 年 WHO はこれらの前癌病変と前癌状態とを区別せずに oral potentially malignant disorder（口腔潜在的悪性疾患）と呼ぶことを提唱している。

口腔白板症の中には悪性化するものがあることや、白板症と診断されるものの中に既に癌化しているものがあることから、白板症は口腔癌の代表的な前癌病変とされている。ここでは口腔白板症の癌化率を検証する。

口腔白板症は口腔粘膜の角化亢進によって生じる白斑状の病変であり、“他のいかなる疾患としても特徴づけられない著明な白色の口腔粘膜の病変”とされている¹⁾。病理組織学的には上皮の過角化（過正角化症・棘細胞症あるいは過錯角化症）から、上皮性異形成を伴うもの、さらには上皮内癌、浸潤癌も含まれる²⁾。しかし上皮内癌や浸潤癌と診断される病変は白板症には含めない。

白板症の定義が明確でないこと以外にも、人種、喫煙などの生活習慣、治療、観察（病悩）期間などにより口腔白板症の癌化率は異なるが、海外では 0.13～17.5%^{3,4)}、わが国では 3.1～16.3%と報告されている^{5,6,10)}。観察期間が長期になるにしたがい癌化率は高くなり、5 年累積癌化率は 1.2～14.5%、10 年累積癌化率は 2.4～29.0%と報告されている^{7,10)}。癌化には性、年齢、臨床型、部位、発症様式、上皮性異形成の有無が影響する。女性の白板症は癌化しやすく、また、50 歳以上では癌化しやすい。疣贅型、結節型、潰瘍型および紅斑混在型のいわゆる非均一型白板症や、可動粘膜、特に舌、頬粘膜、口底に発生するもの、多中心性あるいは多発性のもの、および病理組織学的に上皮性異形成を有する病変が癌化をきたしやすいと考えられている^{8,9)}。また、上皮性異形成が高いほど癌化までの期間は短いとされている⁷⁾。口腔における発癌や悪性化に関与するものとして、TP53、CyclinD1、EGFR など多くのバイオマーカーが報告されており¹¹⁾、今後の研究成果が期待される。

●参考文献

- 1) Pindborg JJ, Reichart PA, et al. Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa. 2nd Ed. Springer-Verlag, Berlin, 1997.
- 2) Waldron CA, Shafer WG. Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias. Cancer. 1975;36:1386-92.
- 3) Silverman S, Bhargava K, et al. Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57,518 industrial workers of Gujarat, India. Cancer. 1976;38:1790-5.
- 4) Silverman S Jr, Gorsky M, et al. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. Cancer. 1984;53:563-8.
- 5) 鷺津邦雄, 小野 勇, 他. 口腔の前がん状態の臨床. 癌の臨. 1981;27:942-7.
- 6) 黒川英雄, 山崎健太郎, 他. 口腔白板症の臨床病理学的検討. 口科誌. 1998;47:61-7.
- 7) Amagasa T, Yamashiro M, et al. Oral leukoplakia related to malignant transformation. Oral Science Int. 2006;3:45-55.
- 8) 鷺津邦雄. 舌がんの早期診断と治療基準の確立に関する研究. 昭和 55 年度厚生省がん研究助成金による研究報告集, 国立がんセンター, p462-470, 1981.
- 9) 太田和俊, 勝本 愛, 他. 口腔白板症の臨床病理学的検討. 日口外誌. 2003;49:439-45.
- 10) Kuribayashi Y, Tsushima F, et al. Long-term outcome of non-surgical treatment in patients with oral leukoplakia. Oral Oncol. 2015;51:1020-5.
- 11) Dionne KR, Warnakulasuriya S, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity: current practice and future directions in the clinic and laboratory. Int J Cancer. 2015;136:503-15.

重要ポイント 2-5：重複癌の好発部位と発生頻度は？

口腔癌と重複する癌としては、上部消化管癌や肺癌が多く、重複癌の発生頻度は 11.0～16.2%とされている。

近年、口腔の多発癌や重複癌は増加しつつある。その原因としては、患者の高齢化、口腔癌治療率の向上、食生活や環境因子での多種の発癌物質への曝露などが挙げられている。口腔癌を含む頭頸部癌患者の重複癌の好発部位と発生頻度を検証する。

複数発生した癌を多重癌あるいは多中心性癌と呼ぶ。また同一臓器に複数の癌が発生したものを多発癌、異なった臓器にできたものを重複癌と呼び、これらは発生時期により同時性あるいは異時性とに分けられる¹⁻³⁾。口腔癌と重複する癌としては、上部消化管癌や肺癌が多く、重複癌の発生頻度は 11.0～16.2%とされている⁴⁾。

口腔癌を含め、頭頸部癌患者における重複癌の特徴として、最近 20 年間に発生頻度が急激に増加している、近隣領域に第 2 癌が発生することが多い、頭頸部癌の治療後に第 2 癌が発生することが多い、重複癌の 60～70%は上部消化管または肺に発生することが挙げられる⁵⁾。上部消化管癌と重複することが多いことの説明として、口腔、咽頭、食道、胃は、同一の発癌環境にあるとされ、field cancerization の概念が挙げられる⁶⁾。また、口腔癌の重複癌の背景因子には、性、生活習慣、過度の喫煙と飲酒などが挙げられる⁷⁻¹⁰⁾。

口腔白板症などの前癌病変の合併^{11,12)}や重複癌の存在は、口腔癌の治療法選択や治療成績に影響を与える^{13,14)}。したがって治療前のみならず治療後にも、上部消化管や肺などの検査が必要である¹⁵⁻¹⁷⁾。

●参考文献

- 1) Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors, a sugery of the literature and a statistical study. Am J Cancer. 1932;16:1358-1414.
- 2) Moertel CG, Dockerty MB, et al. Multiple primary malignant neoplasms. I. Introduction and presentation of data. Cancer. 1961;14:221-30.
- 3) 田中 彰, 土川幸三, 他. 顎口腔領域における重複癌症例の臨床的検討. 頭頸部腫瘍. 1994;20:57-62.
- 4) 宮原 裕: 頭頸部腫瘍学入門. 東京医学社, p61-68, 2004.
- 5) 堀内正敏. 頭頸部癌症例における重複癌, 新図説耳鼻咽喉科・頭頸部外科講座, 第 5 巻, 頭頸部腫瘍, メジカルビュー社, p8-9, 2001.

- 6) Thomson PJ. Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis? Int J Oral Maxillofac Surg. 2002;31:262-6.
- 7) 川上美々喜, 池村邦男. 口腔の扁平上皮癌患者における多重癌 5 年生存率への影響. 口科誌. 2004;53:9-13.
- 8) 中溝宗永, 鎌田信悦, 他. 頭頸部癌における重複癌と喫煙飲酒歴 人年法による解析. 日耳鼻会報. 1993;96:1501-9.
- 9) 山家 誠, 藤内 祝, 他. 口腔癌の症例対照研究 (第 1 報) 喫煙・飲酒・食習慣との関連. 日口外誌. 1996;42:42-50.
- 10) Blot WJ, McLaughlin JK, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res. 1988;48:3282-7,1988.
- 11) Shibuya H, Amagasa T, et al. Leukoplakia-associated multiple carcinomas in patients with tongue carcinoma. Cancer. 1986;57:843-6.
- 12) Silverman S Jr, Gorsky M, et al. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. Cancer. 1984;53:563-8.
- 13) 川辺良一, 大村 進, 他. 口腔多発癌の背景因子に関する検討. 日口外誌. 1999;45:421-6.
- 14) Shibuya H, Hisamitsu S, et al. Multiple primary cancer risk in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer. 1987;60:3083-6.
- 15) Saikawa M, Ebihara S, et al. Multiple primary cancers in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. Jpn J Cancer Res. 1991;82:40-45.
- 16) 山本哲也, 片山慶馬, 他. 口腔癌患者における異所性重複癌の検討 特に他臓器癌に対するスクリーニング検査の重要性について. 口科誌. 2004;53:161-6.
- 17) McGuirt WF. Panendoscopy as a screening examination for simultaneous primary tumors in head and neck cancer: a prospective sequential study and review of the literature. Laryngoscope 1982;92: 569-76.

第3章 診 断

1. 臨床診断

口腔癌の治療にあたって、最初に行わねばならないのは問診、視診、触診などの診査である。これら診査を通して腫瘍の進行状態をある程度把握し、次にどのような画像検査、組織検査を行うか検討する。

腫瘍の進行状態を規定する臨床的因子は、腫瘍の大きさ（T-原発巣）、頸部リンパ節転移（N-領域リンパ節）、遠隔転移（M-遠隔転移）である。これらは治療法の選択に際して重要な因子となり、また患者の予後に多大な影響を及ぼす因子である^{1-4, 74-78)}。判定にあたってはUICCのTNM分類（表3-1）や病期分類（表3-2）、口腔癌取扱い規約が一般的に採用されている。また、わが国では下顎歯肉癌の診断基準について、下顎管を基準とした分類も用いられることがある⁶⁾。

原発巣に関しては、(1) 発生部位、(2) 臨床発育様式、(3) 腫瘍の厚さおよび深達度（depth of invasion: DOI）、(4) 周囲組織への進展程度などが、原発巣再発や頸部リンパ節転移、遠隔転移と関連することが指摘されていることから⁵⁻²⁴⁾、これらの因子についても注意深く診査して、治療法を選択すべきである。(1) 発生部位と転移との関連性としては、舌癌、口底癌、頬粘膜癌では頸部リンパ節への転移が他部位と比べて高いので注意を要する^{6, 25, 26)}。(2) 臨床発育様式^{2, 3, 5, 27-37)}（重要ポイント3-1）については、舌、口底、頬粘膜などに発生したものでは発育様式と頸部リンパ節転移や遠隔転移との関連性が認められる（重要ポイント3-2）。上顎歯肉癌、硬口蓋癌でも関連性がみられるとの報告もあるが、上・下顎歯肉や硬口蓋に発生したものでは関連性は低いとの報告が多くなされている^{2, 5, 21, 26, 31-34, 38-41)}。この点も正確に評価し治療法の選択にあたって考慮すべきである。さらに、舌癌では発育様式の内向型、表在型では原発巣再発率が外向型に比べて高く、治療法選択に際し注意を要する^{6, 13-23)}（重要ポイント3-3）。(3) 腫瘍の厚さ（深達度）については、舌癌では4～5 mm以上では頸部リンパ節への転移傾向が強くなり予後に影響を与えることが報告されている^{21, 32, 39, 41-50)}。従来、T-原発巣は腫瘍の最大長径や周囲臓器への進展度により決定されていたが、UICCによるTNM分類（第8版）では深達度も考慮することになった。触診による硬結範囲の判定が重要となるが^{15, 52)}、深部への浸潤の判定に際しては、さらに超音波検査などによる精査が望まれる。(4) 周囲組織への進展程度については、舌癌で口底部に進展しているもの³¹⁾や頬粘膜癌で臼後部に発生したもの⁵²⁾は、頸部リンパ節転移率が高いと指摘されているので、診査にあたって注意を要する。

頸部リンパ節転移の診断にあたって、触診は有用な診査法であり^{2, 41, 53-62)}（重要ポイント3-4）、第一に行うべきである。頸部リンパ節転移については、転移レベルが進行するほど、転移個数が増えるほど、周囲組織との癒着（節外浸潤）が認められるほど、頸部再発の頻度や遠隔臓器への転移傾向が強くなるとの報告がある^{12, 41, 52, 63-67)}。そのため、UICCによるTNM分類（第8版）ではN-領域リンパ節の決定に際し、転移レベルや転移個数に加え、節外浸潤の有無を考慮することになった。初診時の触診による慎重な診査が大切であるが、確定診断にあたっては触診に加えて、さらに画像検査が必要である。

さまざまな臨床症状（神経麻痺、疼痛、構音障害、嚥下障害、開口障害、体重減少など）

が、腫瘍の病態や進行状態と関連しているとの報告もある。具体的には、下顎歯肉癌でのオトガイ神経障害が癌の進行程度と関連するとの報告、舌癌での構音障害、嚥下障害、また頬粘膜癌での開口障害が癌の進展と関連していると報告されている⁶⁸⁻⁷³⁾。さらに、口腔癌で治療前に自発痛を訴えた症例は予後が悪いとの報告もある^{79, 80)}。臨床発育様式と疼痛との関連性について、内向型で有意に自発痛が発現する頻度が高いという報告もある^{79, 80)}。

表 3-1 TNM 分類

【 T : 原発腫瘍 】

TX : 原発腫瘍の評価が不可能

T0 : 原発腫瘍を認めない

Tis : 上皮内癌

T1 : 最大径が 2 cm 以下かつ深達度が 5 mm 以下の腫瘍

T2 : 最大径が 2 cm 以下かつ深達度が 5 mm をこえる腫瘍、または最大径が 2 cm をこえるが 4 cm 以下かつ深達度が 10 mm 以下の腫瘍

T3 : 最大径が 2 cm をこえるが 4 cm 以下かつ深達度が 10 mm をこえる腫瘍、または最大径が 4 cm をこえ、かつ深達度が 10 mm 以下の腫瘍

T4a (口唇) : 下顎骨皮質骨を貫通する腫瘍、下歯槽神経、口腔底、皮膚 (オトガイ部または外鼻の) に浸潤する腫瘍*

T4a (口腔) : 最大径が 4 cm をこえ、かつ深達度が 10 mm をこえる腫瘍、または下顎もしくは上顎の骨皮質を貫通するか上顎洞に浸潤する腫瘍、または顔面皮膚に浸潤する腫瘍*

T4b (口唇および口腔) : 咀嚼筋間隙、翼状突起、頭蓋底に浸潤する腫瘍、または内頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍

注

* 歯肉を原発巣とし、骨および歯槽のみに表在性びらんが認められる症例は T4a としない。

【 N : 所属リンパ節 】

NX : 領域リンパ節転移の評価が不可能

N0 : 領域リンパ節転移なし

N1 : 同側の単発性リンパ節転移で最大径が 3 cm 以下かつ節外浸潤なし

N2 以下に記す転移 :

N2a : 同側の単発性リンパ節転移で最大径が 3 cm をこえるが 6 cm 以下かつ節外浸潤なし

N2b : 同側の多発性リンパ節転移で最大径が 6 cm 以下かつ節外浸潤なし

N2c : 両側または対側のリンパ節転移で最大径が 6 cm 以下かつ節外浸潤なし

N3a : 最大径が 6 cm をこえるリンパ節転移で節外浸潤なし

N3b : 単発性または多発性リンパ節転移で臨床的節外浸潤*あり

注

*皮膚浸潤か、下層の筋肉もしくは隣接構造に強い固着や結合を示す軟部組織の浸潤がある場合、または神経浸潤の臨床的症状がある場合は、臨床的節外浸潤として分類する。正中リンパ節は同側リンパ節である。

【 M：遠隔転移 】

M0：遠隔転移なし

M1：遠隔転移あり

表 3-2 病期分類 (Stage)

	N0	N1	N2	N3	M1
Tis	0				
T1	I	III	IV A	IV B	IV C
T2	II	III	IV A	IV B	IV C
T3	III	III	IV A	IV B	IV C
T4a	IV A	IV A	IV A	IV B	IV C
T4b	IV B	IV B	IV B	IV B	IV C

●参考文献

- 1) 日本頭頸部癌学会編. 頭頸部癌取扱い規約改訂第4版, 金原出版, 東京, 2005.
- 2) 出雲俊之, 桐田忠昭, 他. 舌癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第1版). 口腔腫瘍. 2005;17:13-85.
- 3) 出雲俊之, 大関 悟, 他. 下顎歯肉癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第1版). 口腔腫瘍. 2007;19:37-124.
- 4) UICC: TNM classification of malignant tumours, Edited by L.H.Sobin and Ch.Wittekind. 6th ed. Wiley-Liss. New York. 2002, p22-26.
- 5) 宮崎晃亘, 野口 誠, 他. 早期舌癌に対する excisional biopsy の適応と治療成績. 口腔腫瘍. 2001;13: 267-70.
- 6) 木戸幸恵, 野口 誠, 他. Stage I, II 口腔扁平上皮癌の外科療法と予後因子 excisional biopsy と preoperative chemotherapy 症例の対比. 口腔腫瘍. 2001;13:271-6.
- 7) Bell RB, Kademani D, et al. Tongue cancer: Is there a difference in survival compared with other subsites in the oral cavity? J Oral Maxillofac Surg. 2007;65:229-36.
- 8) Garzino-Demo P, Dell'Acqua A, et al. Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. J Craniomaxillofac Surg. 2006;34:344-50.
- 9) Choi KK, Kim MJ, et al. Independent prognostic factors of 861 cases of oral squamous cell carcinoma in Korean adults. Oral Oncol. 2006;42:208-17.
- 10) Kademani D, Bell RB, et al. Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade. J Oral Maxillofac Surg.

- 2005;63:1599-1605.
- 11) Pericot J, Escribà JM, et al. Survival evaluation of treatment modality in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *J Craniomaxillofac Surg.* 2000;28:49-55.
 - 12) Woolgar JA, Rogers S, et al. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol.* 1999;35:257-65.
 - 13) Eckardt A, Barth EL, et al. Recurrent carcinoma of the head and neck: treatment strategies and survival analysis in a 20-year period. *Oral Oncol* 2004; 40:427-32.
 - 14) 黒川英雄, 山下善弘, 他. Stage I, II 舌扁平上皮癌における周辺上皮の上皮性異形成について. *頭頸部癌.* 2006;32:455-8.
 - 15) 姉川絵美子, 古賀 真, 他. 臨床発育様式からみた T1, T2 舌扁平上皮癌の悪性度評価に関する臨床病理学的検討. *口腔腫瘍.* 2006;18: 83-9.
 - 16) 楠川仁悟, 亀山忠光. 口腔扁平上皮癌に対する Excisional biopsy の適応と実際. *口腔腫瘍.* 2001;13:261-5.
 - 17) 別府 武, 三谷弘樹, 他. 上歯肉, 硬口蓋原発扁平上皮癌の原発巣制御に関する臨床的検討. *頭頸部癌.* 2005;31:22-7.
 - 18) 松浦一登, 林 隆一, 他. 舌扁平上皮癌一次治療症例 (274 例) の手術治療成績. *頭頸部癌.* 2004;30:550-7.
 - 19) 小村 健, 原田浩之, 他. 口腔癌局所再発例に対する救済手術. *頭頸部腫瘍.* 2003;29:34-40.
 - 20) 桐田忠昭, 今井裕一郎, 他. 舌癌の外科病理 切除標本による検討. *口腔腫瘍.* 2001;13: 211-6.
 - 21) Po Wing Yuen A, Lam KY, et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma-A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features. *Head Neck.* 2002;24:513-20.
 - 22) Spiro RH, Guillaumondegui O Jr, et al. Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head Neck.* 1999;21:408-13.
 - 23) Kirita T, Okabe S, et al. Risk factors for the postoperative local recurrence of tongue carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994; 52:149-54.
 - 24) Wong RJ, Keel SB, et al. Histological pattern of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2000;110:65-72.
 - 25) Ho CM, Lam KH, et al. Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers. *Head Neck* 1992;14:359-63.
 - 26) Umeda M, Yokoo S, et al. Lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity: correlation between histologic features and the prevalence of metastasis. *Head Neck* 1992;14:263-72.
 - 27) 上野 正: 口腔癌の治療に関する研究. *口病誌.* 1969;36:4-19.
 - 28) 山下久雄, 網野三郎, 他. 舌癌の放射線治療. *癌の臨.* 1961;7:195-204.
 - 29) 戸塚盛雄. 口腔領域悪性腫瘍新鮮症例の臨床, 組織及び細胞学的研究 特に其臨床視診型, TNM 分類と組織学的所見. *口病誌.* 1971;38:94-130.
 - 30) 大部大明. 口腔粘膜扁平上皮癌の臨床的研究 治療後の経過を中心として. *日口外誌.* 1973;19:406-34.
 - 31) 木下靱彦, 井上 聡, 他. 多変量解析による舌癌頸部リンパ節転移の予測 多施設共同研究. *日口外誌.* 1997;43:1-7.
 - 32) Asakage T, Yokose T, et al. Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer.* 1998;82:1443-8.
 - 33) 丸岡靖史, 安藤智博, 他. 舌癌 N0 症例の臨床的検討. *頭頸部腫瘍.* 2003;29:51-7.
 - 34) 長谷川光晴, 岡上真裕, 他. 口腔粘膜扁平上皮癌手術症例の臨床視診型分類の意義について 日本大学歯学部口腔外科学教室における 132 症例の検討. *日大歯学.* 2005;79:183-7.
 - 35) 狩野岳史, 砂川 元. 舌扁平上皮癌の臨床病理学的所見と口腔内超音波所見との関連について. *頭頸部癌.* 2005;31:8-14.

- 36) 堀越 勝, 草間幹夫, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の臨床的研究 (1) 原発巣の臨床的観察. 日口外誌. 1989;35:455-61.
- 37) 鷺津邦雄, 鈴木邦夫. 口腔粘膜がんの早期診断について とくに臨床像を中心として. 日歯評論. 1973;372:9-22.
- 38) 小浜源郁, 野口 誠, 他. 口腔扁平上皮癌の臨床所見と病理組織所見に基づいた外科療法 481 例の分析. 口腔腫瘍. 2001;13:33-41.
- 39) Kurokawa H, Yamashita Y, et al. Risk factors for late cervical lymph node metastasis in patients with stage I or II carcinoma of the tongue. Head Neck. 2002;24:731-6.
- 40) 亀卦川昭宗. 口腔扁平上皮癌, 及びその前癌病変における, P53 癌抑制遺伝子産物の発現に関する研究. 口病誌. 2001;68:51-9.
- 41) Shingaki S, Saito R, et al. Recurrence of carcinoma of the oral cavity, oropharynx and maxillary sinus after radical neck dissection. J Maxillofac Surg. 1985;13:231-5.
- 42) Kane SV, Gupta M, et al. Depth of invasion is the most significant histological predictor of subclinical cervical lymph node metastasis in early squamous carcinomas of the oral cavity. Eur J Surg Oncol. 2006;32:795-803.
- 43) Lim SC, Zhang S, et al. Predictive markers for late cervical metastasis in stage I and II invasive squamous cell carcinoma of the oral tongue. Clin Cancer Res. 2004;10:166-72.
- 44) Hayashi T, Ito J, et al. The relationship of primary tumor thickness in carcinoma of the tongue to subsequent lymph node metastasis. Dentomaxillofac Radiol. 2001;30:242-5.
- 45) Spiro RH, Huvos AG, et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. Am J Surg 1986;152:345-50.
- 46) Thompson SH. Cervical lymph node metastases of oral carcinoma related to the depth of invasion of the primary lesion. J Surg Oncol. 1986;31:120-2.
- 47) O-charoenrat P, Pillai G, et al. Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. Oral Oncol. 2003;39:386-90.
- 48) 原田浩之, 小村 健, 他. 舌扁平上皮癌 N0 症例の頸部後発転移に関する臨床病理組織学的検討. 口腔腫瘍. 2001;13:313-7.
- 49) 黒川英雄, 山下善弘, 他. 舌扁平上皮癌における頸部リンパ節への転移予測因子について. 口腔腫瘍. 2001;13:307-11.
- 50) 木村幸紀, 柳澤昭夫, 他. 舌癌における癌の表面の大きさと筋層浸潤 舌部分切除単独治療の pT1, 2 舌癌 145 例の検討. 頭頸部腫瘍. 2000;26:85-9.
- 51) Sato M. A study on measurement of hardness of oral mucosal lesions. Kokubyo Gakkai Zasshi. 1994;61:375-97.
- 52) 西田光男, 安田真也, 他. 10 年間の口腔粘膜扁平上皮癌の臨床的検討. 口腔腫瘍. 2002;14:71-7.
- 53) Shingaki S, Suzuki I, et al. Computed tomographic evaluation of lymph node metastasis in head and neck carcinomas. J Craniomaxillofac Surg. 1995;23:233-7.
- 54) 神田重信, 筑井 徹, 他: 口腔癌の頸部リンパ節転移に対する画像診断法とその診断能. 口腔腫瘍. 2004;16:75-84.
- 55) van den Brekel MW, Castelijns JA, et al. Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1993;250:11-7.
- 56) Cole I, Chu J, et al. Metastatic carcinoma in the neck: a clinical computerized tomography scan and ultrasound study. Aust NZ J Surg. 1993;63:468-74.
- 57) Bergman SA, Ord RA, et al. Accuracy of clinical examination versus computed tomography in detecting occult lymph node involvement in patients with oral epidermoid carcinoma. J Oral Maxillofac Surg. 1994;52:1236-9.
- 58) Woolgar JA, Beirne JC, et al. Correlation of histopathologic findings with clinical and radiologic assessments of cervical lymph-node metastases in oral cancer. Int J Oral Maxillofac Surg. 1995;24:30-7.
- 59) Giancarlo T, Palmieri A, et al. Pre-operative evaluation of cervical adenopathies in

- tumours of the upper aerodigestive tract. *Anticancer Res* 1998;18:2805-9.
- 60) Ali S, Tiwari RM, et al. False-positive and false-negative neck nodes. *Head Neck Surg.* 1985;8:78-82.
 - 61) Takes RP, Knecht P, et al. Regional metastasis in head and neck squamous cell carcinoma: revised value of US with US-guided FNAB. *Radiology* 1996;198:819-23.
 - 62) Steinkamp HJ, Cornehl M, et al. Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy. *Br J Radiol* 1995;68:266-70.
 - 63) Mamelle G, Pampurik J, et al. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 1994;168:494-8.
 - 64) Brugère JM, Mosseri VF, et al. Nodal failures in patients with NO N+ oral squamous cell carcinoma without capsular rupture. *Head Neck.* 1996;18:133-7.
 - 65) 栗田 浩, 小林啓一, 他. 口腔扁平上皮癌における対側頸部リンパ節転移の検討. *日口外誌.* 2003;49:186-91.
 - 66) 木村幸紀, 柳澤昭夫, 他. Stage I・II 舌扁平上皮癌の頸部リンパ節後発転移 転移の様相と予後との関係. *頭頸部癌.* 2006;32:449-54.
 - 67) 西元謙吾, 林 多聞, 他. 頸部リンパ節転移症例における内頸静脈の処理・評価と術後成績. *頭頸部癌.* 2005;31:565-9.
 - 68) 平石幸裕, 和田 健, 他. 顎口腔領域悪性腫瘍症例の臨床統計的検討 確定診断にいたるまでの経過と問題点. *日口診誌.* 2006;19:26-30.
 - 69) Manfredi PL, Shenoy S, et al. Sumatriptan for headache caused by head and neck cancer. *Headache.* 2000;40:758-60.
 - 70) Yueh B, Feinstein AR, et al. Prognostic staging system for recurrent, persistent, and second primary cancers of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:975-81.
 - 71) 吉田俊一, 内田育宏, 他. 口腔癌再発症例の初期症状の検討 特に再発と疼痛の関連について. *口腔腫瘍.* 2002;14:105-9.
 - 72) 尾島泰公, 梅田正博, 他. 上顎歯肉扁平上皮癌 49 例の臨床的検討. *日口外誌.* 2006;52:474-9.
 - 73) 戸塚靖則, 水越孝典, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の臨床的研究. *日口外誌.* 1985;31:36-51.
 - 74) 大関 悟, 池村邦男, 他. 口腔癌治療ガイドライン 下顎歯肉癌 ワーキング・グループ案(2005 年 1 月版). *口腔腫瘍.* 2005;17:87-104.
 - 75) 有地榮一郎, 出雲俊之, 他. 口腔癌治療ガイドライン 舌癌. *口腔腫瘍.* 2007;19:139-61.
 - 76) 出雲俊之, 大関 悟, 他. 頬粘膜癌・口底癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). *口腔腫瘍.* 2008;20:25-117.
 - 77) 出雲俊之, 大関 悟, 他. 上顎歯肉癌・硬口蓋癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). *口腔腫瘍.* 2009;21:71-121.
 - 78) 日本口腔腫瘍学会編. 口腔癌取扱い規約 2010 年版. 金原出版, 東京, 2010.
 - 79) Sato J, Yamazaki Y, et al. Pain may predict poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111:587-92.
 - 80) Sato J, Yamazaki Y, et al. Pain is associated with an endophytic cancer growth pattern in patients with oral squamous cell carcinoma before treatment. *Odontology.* 2010;98:60-4.

重要ポイント 3-1：口腔癌の肉眼型分類はどのようなものが臨床上有用か？

分類としては、表在型、外向型、内向型の 3 型に分類する肉眼型が簡便で、臨床病態をよく反映しており、臨床上有用である。それぞれの型の定義を以下に示す。

表在型 (superficial type)：表在性の発育を主とするもの

外向型 (exophytic type)：外向性の発育を主とするもの

内向型 (endophytic type)：内向性の発育を主とするもの

口腔癌の肉眼所見としてこれまでに多くの分類が提唱されており、基本的には発育形態から外向性発育をみせる隆起性腫瘍と内向性発育をみせる浸潤性腫瘍に大別され、さらに腫瘍表層の特徴からいくつかに分けられている¹⁻⁵⁾。腫瘍表層の特徴としては、鷲津の分類⁵⁾では外向性腫瘍を白斑型、乳頭型、肉芽型に、内向性腫瘍をびらん型、潰瘍型、腫瘤硬結型に分類している。しかし、発育形態と表層の性状の 2 面から分類されているため、客観的な判定が難しく判定に迷う症例も多く、報告者間で発現頻度にはかなりの差異がみられる¹⁻⁵⁾。

これらの報告の肉眼所見に注目すると、発育様式のみでも臨床病態を反映していることがうかがえる^{1-10, 16-20)}。日本口腔腫瘍学会は、臨床病態の診断をより客観性があり簡便なものとするために、表層の特徴にとらわれない舌癌の臨床型分類（上記）を提唱し、本分類が初期舌癌（T1, T2）の原発巣・頸部再発、頸部リンパ節転移（一次転移、後発転移）、遠隔転移、生存率の予測因子となり得ることを示唆した^{11, 16)}。また、臨床発育様式分類を用いた他の報告でも、同様の結果が認められている^{12, 13, 16-20)}。舌癌以外の頬粘膜癌や口底癌に対しても、臨床型分類が有用であることが報告されている。一方、下顎歯肉癌、上顎歯肉癌、硬口蓋癌については、内向型は外向型に比べて転移率が高いとする報告^{14, 19)}もあるが、臨床型分類は有用ではないとの報告¹⁵⁾もあり、臨床型分類の意義は定かでない。発生部位による特性もあることから、今後さらに多数例での検証が必要である。

現在、領域横断的癌取り扱い規約（日本癌治療学会編）の編集が進められている。記載要領や用語の統一を目指しており、本ガイドライン 2013 年度版では「臨床発育様式分類」としていたが、今回の改訂版では「肉眼型」とした。

●参考文献

- 1) 上野 正. 口腔癌の治療に関する研究. 口病誌. 1969;36:4-19.
- 2) 山下久雄, 網野三郎, 他. 舌癌の放射線治療. 癌の臨床. 1961;7:195-204.
- 3) 戸塚盛雄. 口腔領域悪性腫瘍新鮮症例の臨床, 組織及び細胞学的研究 特に其臨床視診型, TNM 分類と組織学的所見. 口病誌. 1971;38:94-130.
- 4) 大部大明. 口腔粘膜扁平上皮癌の臨床的研究 治療後の経過を中心として. 日口外誌. 1973;19:406-34.
- 5) 鷲津邦雄, 鈴木邦夫. 口腔粘膜がんの早期診断について とくに臨床像を中心として. 日歯評論. 1973;372:9-22.
- 6) 宮崎晃亘, 野口 誠, 他. 早期舌癌に対する excisional biopsy の適応と治療成績. 口腔腫瘍. 2001;13:267-70.
- 7) 木下鞆彦, 井上 聡, 他. 多変量解析による舌癌頸部リンパ節転移の予測 多施設共同研究. 日口外誌. 1997;43:1-7.

- 8) Asakage T, Yokose T, et al. Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer*. 1998;82:1443-8.
- 9) 丸岡靖史, 安藤智博, 他. 舌癌 NO 症例の臨床的検討. *頭頸部腫瘍*. 2003;29:51-7.
- 10) 長谷川光晴, 岡上真裕, 他. 口腔粘膜扁平上皮癌手術症例の臨床視診型分類の意義について 日本大学歯学部口腔外科学教室における 132 症例の検討. *日大歯学*. 2005;79:183-7.
- 11) 出雲俊之, 桐田忠昭, 他. 舌癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). *口腔腫瘍*. 2005;17:13-85.
- 12) 姉川絵美子, 古賀 真, 他. 臨床発育様式からみた T1, T2 舌扁平上皮癌の悪性度評価に関する臨床病理学的検討. *口腔腫瘍*. 2006;18: 83-9.
- 13) 狩野岳史, 砂川 元. 舌扁平上皮癌の臨床病理学的所見と口腔内超音波所見との関連について. *頭頸部癌*. 2005;31:8-14.
- 14) 堀越 勝, 草間幹夫, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の臨床的研究 (1) 原発巣の臨床的観察. *日口外誌*. 1989;35:455-61.
- 15) 出雲俊之, 大関 悟, 他. 下顎歯肉癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). *口腔腫瘍*. 2007;19:37-124.
- 16) 日本口腔腫瘍学会編. 口腔癌取扱い規約 2010 年版. 金原出版, 東京, 2010.
- 17) 出雲俊之, 大関 悟, 他. 頬粘膜癌・口底癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). *口腔腫瘍*. 2008;20:25-117.
- 18) 出雲俊之, 大関 悟, 他. 上顎歯肉癌・硬口蓋癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). *口腔腫瘍*. 2009;21:71-121.
- 19) 山川延宏, 山中康嗣, 他. 舌扁平上皮癌 NO 症例の治療成績と頸部後発転移についての検討. *口腔腫瘍*. 2014;26:17-24.
- 20) 水谷美保, 道 泰之, 他. 当科における口腔扁平上皮癌 597 例の臨床的検討 特に舌癌 318 例について. *口病誌*. 2016;83:80-6.

重要ポイント 3-2：内向型の舌癌は表在型や外向型に比べて頸部リンパ節転移の可能性は高いか？

舌癌（T1，T2）において，肉眼型分類の表在型や外向型は頸部リンパ節転移率が低い。一方，内向型では頸部リンパ節への転移率は前二者に比べて高く，治療に際しては注意を要する。

舌癌において，予後に影響する最も重要な因子のひとつに，頸部リンパ節転移があげられる。そのため，頸部リンパ節転移の可能性を治療前に予測することは，治療法の選択に重要である。そこで，肉眼型と頸部リンパ節転移の関連性について検証した。

舌癌 T1, T2 症例に関する多施設共同研究では，一次転移率は表在型 4.9%，外向型 12.6%，内向型 24.9% で，内向型は表在型や外向型に比べて有意に頸部リンパ節転移率が高いことが示されている。また，後発転移率も表在型 12.5%，外向型 15.9%，内向型 27.6% で，内向型は表在型や外向型に比べて頸部リンパ節転移率は高く，統計学的に有意差が認められている^{1, 13-17)}。舌癌の頸部リンパ節転移についての多施設共同研究²⁾でも，臨床視診型の外向型の転移率は 18.1%，膨隆型や潰瘍型（内向型）は 50.5% で，外向型は内向型と比べて頸部リンパ節への転移率は低い。その他の報告でも表在型，外向型は 7～20% で，内向型 50～60% に比べて頸部リンパ節転移率は低い^{3-11, 15)}。さらに，小浜ら¹²⁾は，内向型では組織学的腫瘍浸潤様式の 4C 型や 4D 型が多く，頸部リンパ節転移の治療には注意を要すると報告している（重要ポイント 3-14）。

UICC による TNM（第 8 版）では，口唇、口腔癌の T-原発巣の評価に関して腫瘍の厚さおよび DOI が加わったが，その評価を触診のみで行うか，画像所見などを必要とするかについての具体的な記載はない。

なお，口底癌，頬粘膜癌においても，肉眼型分類と頸部リンパ節転移や遠隔転移との関連性について舌癌と同様の報告がみられる¹⁴⁾。

●参考文献

- 1) 出雲俊之，桐田忠昭，他．舌癌取扱い指針 ワーキング・グループ案（第 1 版）．口腔腫瘍．2005;17:13-85.
- 2) 木下鞆彦，井上 聡，他．多変量解析による舌癌頸部リンパ節転移の予測 多施設共同研究．日口外誌．1997;43:1-7.
- 3) 姉川絵美子，古賀 真，他．臨床発育様式からみた T1，T2 舌扁平上皮癌の悪性度評価に関する臨床病理学的検討．口腔腫瘍．2006;18:83-9.
- 4) Asakage T, Yokose T, et al. Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. Cancer. 1998;82:1443-8.
- 5) 丸岡靖史，安藤智博，他．舌癌 N0 症例の臨床的検討．頭頸部腫瘍．2003;29:51-7.
- 6) 堀越 勝，草間幹夫，他．下顎歯肉扁平上皮癌の臨床的研究（1）原発巣の臨床的観察．日口外誌．1989;35:455-61.
- 7) 狩野岳史，砂川 元．舌扁平上皮癌の臨床病理学的所見と口腔内超音波所見との関連について．頭頸部癌．2005;31:8-14.
- 8) 亀卦川昭宗．口腔扁平上皮癌，及びその前癌病変における，P53 癌抑制遺伝子産物の発現に関する研究．口病誌．2001;68:51-9.
- 9) Shingaki S, Saito R, et al. Recurrence of carcinoma of the oral cavity, oropharynx and maxillary

- sinus after radical neck dissection. J Maxillofac Surg. 1985;13:231-5.
- 10) 長谷川光晴, 岡上真裕, 他. 口腔粘膜扁平上皮癌手術症例の臨床視診型分類の意義について 日本大学歯学部口腔外科学教室における 132 症例の検討. 日大歯学. 2005;79:183-7.
 - 11) 宮崎晃亘, 野口 誠, 他. 早期舌癌に対する excisional biopsy の適応と治療成績. 口腔腫瘍. 2001;13:267-70.
 - 12) 小浜源郁, 野口 誠, 他. 口腔扁平上皮癌の臨床所見と病理組織所見に基づいた外科療法 481 例の分析. 口腔腫瘍. 2001;13:33-41.
 - 13) 日本口腔腫瘍学会編. 口腔癌取扱い規約 2010 年版. 金原出版, 東京, 2010.
 - 14) 出雲俊之, 大関 悟, 他. 頬粘膜癌・口底癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). 口腔腫瘍. 2008;20:25-117.
 - 15) 出雲俊之, 大関 悟, 他. 上顎歯肉癌・硬口蓋癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). 口腔腫瘍. 2009;21:71-121.
 - 16) Capote-Moreno A, Naval L, et al. Prognostic factors influencing contralateral neck lymph node metastases in oral and oropharyngeal carcinoma. J Oral Maxillofac Surg 2010;68:268-75.
 - 17) 山川延宏, 山中康嗣, 他. 舌扁平上皮癌 NO 症例の治療成績と頸部後発転移についての検討. 口腔腫瘍. 2014;26:17-24.

重要ポイント 3-3：内向型と表在型の舌癌は、外向型に比べて原発巣再発頻度が高いか？

舌癌（T1, T2）において、肉眼型の内向型と表在型は外向型と比べて原発巣再発率は高い傾向にある。

舌癌において、予後に影響する重要な因子のひとつは原発巣の制御である。そのため、原発巣の再発の危険性を治療前に予測することは治療法の選択にあたって重要である。そこで、肉眼型と原発巣再発の関連性について検証した。

口腔癌全体の原発巣再発率は13～30%¹⁻⁴⁾、また舌癌の原発巣再発率は11～24%と、報告によりばらつきがみられる⁵⁻⁸⁾。原因として、各報告での原発巣の発生部位の違いや治療法の違いが考えられる。

肉眼型と原発巣再発について、舌癌 T1, T2 症例の多施設共同研究では、内向型 20.0%、表在型 12.4%、外向型 8.8%で、内向型は表在型、外向型に比べて原発巣再発率が高く、統計学的有意差が認められている⁵⁾。他の報告でも、内向型は他の発育様式と比べて原発巣再発率が高いとされている⁸⁻¹²⁾。さらに、DOI が 3 mm 未満では原発巣再発は 0%、3～9 mm では 7%、10 mm 以上では 24%であったとの報告もあり、内向性発育は原発巣再発の危険因子の 1 つと考えられる。

しかし、原発巣再発率は表在型 20%、外向型 14%、内向型 12%で、表在型の再発率が高いとする報告もある⁶⁾。その原因として、癌周囲の上皮性異形成が表在型では 88.2%に、外向型では 37.8%に、内向型では 38.8%に認められたことから、癌周囲の上皮性異形成と原発巣再発との関連性が指摘されている。また、原発巣再発率は癌周囲に上皮性異形成のない症例では 7.6%、上皮性異形成を伴う症例では 17.9%と、上皮性異形成を伴う症例で有意に高いとの報告もある²¹³⁾（重要ポイント 3-13）。

しかし、肉眼型（外向性発育、内向性発育）と原発巣再発との相関性はないとする報告もあり⁴⁾、今後さらなる検証が必要である。

なお、舌癌以外の口腔癌では、頬粘膜癌、硬口蓋癌では関連性がみられるとする報告もあるが、下顎歯肉癌¹³⁾、上顎歯肉癌、口底癌では関連性はみられないとする報告がある¹⁵⁻¹⁷⁾。

●参考文献

- 1) 別府 武, 三谷弘樹, 他. 上歯肉, 硬口蓋原発扁平上皮癌の原発巣制御に関する臨床的検討. 頭頸部癌. 2005;31:22-7.
- 2) 小村 健, 原田浩之, 他. 口腔癌局所再発例に対する救済手術. 頭頸部腫瘍. 2003;29:34-40.
- 3) Eckardt A, Barth EL, et al. Recurrent carcinoma of the head and neck: treatment strategies and survival analysis in a 20-year period. Oral Oncol 2004;40:427-32.
- 4) 木戸幸恵, 野口 誠, 他. Stage I, II 口腔扁平上皮癌の外科療法と予後因子 excisional biopsy と preoperative chemotherapy 症例の対比. 口腔腫瘍. 2001;13:271-6.
- 5) 出雲俊之, 桐田忠昭, 他. 舌癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). 口腔腫瘍. 2005;17:13-85.
- 6) 姉川絵美子, 古賀 真, 他. 臨床発育様式からみた T1, T2 舌扁平上皮癌の悪性度評価に関する臨床病理学的検討. 口腔腫瘍. 2006;18:83-9.
- 7) 松浦一登, 林 隆一, 他. 舌扁平上皮癌一次治療症例 (274 例) の手術治療成績. 頭頸部癌. 2004;30:550-7.
- 8) Kirita T, Okabe S, et al. Risk factors for the postoperative local recurrence of tongue carcinoma.

- J Oral Maxillofac Surg. 1994;52:149-54.
- 9) 黒川英雄, 山下善弘, 他. Stage I, II 舌扁平上皮癌における周辺上皮の上皮性異形成について. 頭頸部癌. 2006;32:455-8.
 - 10) Po Wing Yuen A, Lam KY, et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma-A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features. Head Neck. 2002;24:513-20.
 - 11) Spiro RH, Guillaumondegui O Jr, et al. Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. Head Neck 1999;21:408-13.
 - 12) 姉川絵美子, 古賀 真, 他. 臨床発育様式からみた T1, T2 舌扁平上皮癌の悪性度評価に関する臨床病理学的検討. 口腔腫瘍. 2006;18:83-9. (※文献 6 と同じ)
 - 13) 楠川仁悟, 亀山忠光. 口腔扁平上皮癌に対する Excisional biopsy の適応と実際. 口腔腫瘍. 2001;13:261-5.
 - 14) 出雲俊之, 大関 悟, 他. 下顎歯肉癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). 口腔腫瘍. 2007;19:37-124. (※本文中に表記なし)
 - 15) 日本口腔腫瘍学会編. 口腔癌取扱い規約 2010 年版. 金原出版, 東京, 2010.
 - 16) 出雲俊之, 大関 悟, 他. 頬粘膜癌・口底癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). 口腔腫瘍. 2008;20:25-117.
 - 17) 出雲俊之, 大関 悟, 他. 上顎歯肉癌・硬口蓋癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). 口腔腫瘍. 2009;21:71-121.

重要ポイント 3-4：触診による頸部リンパ節転移の診断はどの程度可能か？

触診による頸部リンパ節転移の診断精度は 60～70%であり、触診は有用である。しかし、頸部リンパ節転移の診断には画像診断を加えた総合的な診断が必要である。

触診は頸部リンパ節転移診断の基本的診査法である。しかし、その診断精度は診断医の熟練度などにより異なることが予想される。そこで、触診による頸部リンパ節転移の診断精度について検証した。

通常触知が可能なリンパ節の大きさは、オトガイ下リンパ節や顎下リンパ節など表在性のものでは 5 mm、内頸静脈/内深頸リンパ節など深在性のリンパ節では 10 mm が限界とされている^{1, 12-15)}。触診による診断精度については、頸部側単位の検索では感度 47～97%、特異度 38～92%、正診率 69～88%と報告され、報告者間で差異がある^{2-10, 21-24)}。また、リンパ節単位では、感度 76%、特異度 79%、正診率 77%と報告されている¹¹⁾。

一方、CT では、感度 49～95%、特異度 38～100%、超音波では感度 58～95%、特異度 37～96%と報告され、診断率の高い数値を見る限りにおいては、触診による診断精度は画像診断の精度と大差はない²⁾。しかし、診断精度にばらつきがある¹⁶⁻²⁰⁾。このことは診断基準となるリンパ節の硬さや可動性などが主観的因子であり、客観的な診断基準を示すことが困難なことに起因していると考えられる。

触診には豊富な臨床経験を必要とするが、リンパ節の硬さや可動性など他の診断法では得難い診断情報を得ることができる。頸部リンパ節転移の診断には、触診と客観的評価が可能な画像診断とによる総合的な診断が必要である。

●参考文献

- 1) 出雲俊之, 桐田忠昭, 他. 舌癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). 口腔腫瘍. 2005;17:13-85.
- 2) 神田重信, 筑井 徹, 他. 口腔癌の頸部リンパ節転移に対する画像診断法とその診断能. 口腔腫瘍. 2004;16:75-84.
- 3) van den Brekel MW, Castelijns JA, et al. Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1993;250:11-7.
- 4) Cole I, Chu J, et al. Metastatic carcinoma in the neck: a clinical computerized tomography scan and ultrasound study. Aust NZ J Surg. 1993;63:468-74.
- 5) Shingaki S, Suzuki I, et al. Computed tomographic evaluation of lymph node metastasis in head and neck carcinomas. J Craniomaxillofac Surg. 1995;23:233-7.
- 6) Bergman SA, Ord RA, et al. Accuracy of clinical examination versus computed tomography in detecting occult lymph node involvement in patients with oral epidermoid carcinoma. J Oral Maxillofac Surg. 1994;52:1236-9.
- 7) Woolgar JA, Beirne JC, et al. Correlation of histopathologic findings with clinical and radiologic assessments of cervical lymph-node metastases in oral cancer. Int J Oral Maxillofac Surg. 1995;24:30-7.
- 8) Giancarlo T, Palmieri A, et al. Pre-operative evaluation of cervical adenopathies in tumours of the upper aerodigestive tract. Anticancer Res. 1998;18:2805-9.
- 9) Ali S, Tiwari RM, et al. False-positive and false-negative neck nodes. Head Neck Surg. 1985;8:78-82.
- 10) Takes RP, Knecht P, et al. Regional metastasis in head and neck squamous cell carcinoma: revised value of US with US-guided FNAB. Radiology. 1996;198:819-23.

- 11) Steinkamp HJ, Cornehl M, et al. Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy. Br J Radiol. 1995;68:266-70.
- 12) 日本口腔腫瘍学会編. 口腔癌取扱い規約 2010 年版. 金原出版, 東京, 2010.
- 13) 出雲俊之, 大関 悟, 他. 頬粘膜癌・口底癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). 口腔腫瘍. 2008;20:25-117.
- 14) 出雲俊之, 大関 悟, 他. 上顎歯肉癌・硬口蓋癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). 口腔腫瘍. 2009;21:71-121.
- 15) 出雲俊之, 大関 悟, 他. 下顎歯肉癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). 口腔腫瘍. 2007;19:37-124.
- 16) 横井 共, 阿部 厚, 他. 頸部リンパ節転移における PET の診断精度および病理組織学的所見について. 日口外誌. 2010;56:409-15.
- 17) 林 孝文. 口腔癌頸部リンパ節転移の画像所見と病理所見の対応について. 日口外誌 2008;54:361-7.
- 18) 有地榮一郎. 口腔癌頸部リンパ節転移の画像診断 診断基準の設定について. 日口外誌 2008;54:309-15.
- 19) 林 孝文, 新国 農, 他. 口腔扁平上皮癌頸部リンパ節転移の画像診断. 新潟歯会誌 2007;37:173-86.
- 20) Liao CT, Wang HM, et al. PET and PET/CT of the neck lymph nodes improves risk prediction in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. J Nucl Med. 2011;52:180-7.
- 21) 道 泰之, 香月佑子, 他. 口腔癌の TNM 分類を考える N をどう診断するか? cN と pN はどれくらい一致するのか. 口腔腫瘍. 2016;28:103-8.
- 22) Martínez-Gimeno C, Rodríguez-Delgado LE, et al. A new method for the prediction of cervical node metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a combination of Martínez-Gimeno Scoring System and clinical palpation. J Craniomaxillofac Surg. 2011;39:534-7.
- 23) Woolgar JA, Triantafyllou A, et al. Prognostic biological features in neck dissection specimens. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270:1581-92.
- 24) Leusink FK, van Es RJ, et al. Novel diagnostic modalities for assessment of the clinically node-negative neck in oral squamous-cell carcinoma. Lancet Oncol. 2012;13:e554-61.
- 25) Iqbal H, Pan Q. Image guided surgery in the management of head and neck cancer. Oral Oncol 2016;57:32-9.

II. 画像診断

1 T-原発巣の画像診断

a. 舌癌

舌癌原発巣の画像診断では、舌内および周囲組織への進展を評価する必要がある¹⁻³⁾。T1, T2 症例では視診・触診で十分な場合もあるが、客観的に進展を評価し、記録するという点に画像検査の意義がある。軟組織の診断が中心となるので、CT⁴⁻⁶⁾、MR^{4, 6-12, 66, 67, 86, 87)} および超音波検査 (US)^{13-19, 68, 69, 88, 89)} が主として用いられる (重要ポイント 3-5)。

舌内進展の評価では、舌筋群の変化と画像上の厚さや深さが評価される (重要ポイント 3-6)。CT では、造影により腫瘍の範囲が明瞭になる。冠状断画像が有効な場合がある。歯冠修復物などによる金属アーティファクトが出現する。MR は一般的に CT より組織分解能が優れており、T1 強調画像、T2 強調画像、脂肪抑制 T2 強調画像、脂肪抑制造影 T1 強調画像などが基本的な撮像シーケンスである。T2 強調画像、脂肪抑制 T2 強調画像、脂肪抑制造影 T1 強調画像では腫瘍は高信号を示す。冠状断画像が有効な場合がある^{66, 67)}。磁性体の存在によりアーティファクトが出現する。口腔内走査型の超音波装置は腫瘍の厚さや深さの評価に使用される^{13-15, 18, 19, 95, 96)}。腫瘍は低エコー領域として描出される。口腔外走査型の装置でも、腫瘍を描出できる場合がある^{16, 17)}。2017 年に UICC の T 分類に腫瘍の隣接粘膜基底部分を結んだ仮想線から腫瘍最深部まで引いた垂線の長さとして DOI が導入されたが¹⁾、画像上での定義は研究途上である⁹⁷⁾。

周囲組織への進展の評価では、舌内進展の評価同様に CT, MR が有効である。顎骨の吸収を評価する際にはパノラマ X 線撮影や口内法撮影に加え CT, MR が用いられる。

b. 口底癌

基本的には舌癌の場合と同様に画像検査を進める。US は適応が困難な場合がある。

c. 頬粘膜癌

基本的には舌癌の場合と同様に画像検査を進める。軟組織への進展では顔面皮膚への進展、咀嚼筋隙への進展の評価が重要である¹⁾。

d. 下顎歯肉癌

下顎歯肉癌原発巣の画像診断では、下顎骨および周囲軟組織への進展を評価する必要がある¹⁾ (重要ポイント 3-7)。UICC による TNM 分類 (第 8 版)¹⁾ では、歯肉原発病変で骨及び歯槽の表在性びらんの場合には T4a と評価しないとされ、これをこえる骨吸収の判定が重要となる。日本口腔腫瘍学会は、画像上の骨吸収の深さについては下顎管の所見も記載することを推奨している²⁰⁾。画像上の骨吸収と組織学的な癌浸潤範囲は必ずしも一致しないことに注意する必要がある²¹⁻²³⁾。一般的に骨吸収の判定にはパノラマ、頭部後頭前頭方向、下顎骨斜位、咬合法、口内法 X 線写真²²⁻²⁵⁾ や CT^{21, 26-28)} を標準とし、MR も参考とする^{29, 30, 70, 71)}。最近では、歯科用コーンビーム CT が有用との報告もある^{31, 72)}。骨シンチグラフィも使用される³²⁻³⁴⁾ が一般的に普及はしていない。一方、画像上の所見 (骨吸収型) は平滑型と虫喰い型および両者の中間型に分類される (表 3-4)。多くの報告で予後と

の関連性が指摘されている³⁵⁻³⁷⁾ (重要ポイント **3-8**)。PET の有用性を示す報告もある⁷³⁾。
咀嚼筋間隙, 翼状突起, 頭蓋底, 頸動脈への進展の評価には CT, MR が必須となる³⁸⁾。

表 3-3 下顎骨吸収型の分類

①平滑型 (pressure type)	骨吸収縁が明瞭, 平滑で骨吸収部に遊離骨片を認めないもの
②中間型 (mixed type)	骨吸収縁がやや不明瞭で不整であるが, 骨吸収部に遊離骨片を認めないもの
③虫喰い型 (moth-eaten type)	骨吸収縁が不明瞭, 不整で骨吸収部に遊離骨片が認められるもの

e. 上顎歯肉癌

上顎歯肉癌原発巣の画像診断では, 上顎骨および上顎洞への進展と周囲軟組織への進展の評価が重要となる¹⁾。上顎骨進展の評価にはパノラマ, 口内法 X 線写真および CT を標準として使用する³⁹⁻⁴¹⁾。上顎洞への進展はパノラマ, Waters 法 X 線写真, CT および MR を使用する。周囲軟組織進展の評価には CT, MR を使用する^{38, 39)}。頬粘膜, 咀嚼筋間隙, 側頭下窩などへの進展を評価する³⁹⁾。

f. 硬口蓋癌

基本的には上顎歯肉癌の場合と同様に画像検査を進める。

2 N-領域リンパ節の画像診断 (重要ポイント **3-9**)

口腔癌の頸部領域リンパ節転移の画像診断には, CT, MR や US が一般的に使用される^{2, 3, 42-45)}。初回検査時には, CT あるいは MR を使用して原発巣を含めた検査が行われることが多い。核医学検査として, 近年は PET の有用性を示す報告が増えている^{46, 47, 74-76, 82-85)}。術後の経過観察など頻回の検査には US が有用である^{48-51, 91)}。

扁平上皮癌のリンパ節転移の特徴的な所見として中心壊死が挙げられ, この所見が認められる場合は大きさにかかわらず転移をほぼ確定し得る。造影 CT では内部に低濃度域が認められ, 辺縁部が強く造影されるため, rim-enhancement と表現される^{44, 45)}。MR では T2 強調画像で内部に高信号域が, 脂肪抑制造影 T1 強調画像では内部に低信号域が認められる^{44, 45)}。US では無エコー域がみられる^{44, 45)}。ドプラ法では正常な血流の欠落領域として認められる場合もある⁵²⁻⁵⁴⁾。角化が著明な場合には, 単純 CT で高濃度域, US で高エコー域がリンパ節内部に観察されることがある^{55, 56)}。大きさについては, リンパ節の短径が 10 mm 以上の場合に転移とする基準が最も多く受け入れられている⁴⁴⁾。一方, 非転移の所見として内部にリンパ門 (hilum) が認められる場合を挙げるものもある⁴⁴⁾。補助的な診断法として超音波エラストグラフィも応用されている^{77, 78, 90)}。

近年ではセンチネルリンパ節生検が口腔癌にも導入され, その同定に核医学検査が応用されている^{57, 79, 93)}。

各検査法はそれぞれに特長があり、適切に組み合わせることで診断精度の向上が望まれる⁹²⁾。

3 M-遠隔転移の画像診断（重要ポイント 3-10）

最も多い肺転移の診断に胸部 X 線撮影がこれまで使用されてきたが、CT が一般に用いられている⁵⁸⁾。他の全身への転移に対しては⁶⁷Ga シンチグラフィや骨シンチグラフィが施行されてきた^{59, 60)}が、最近では PET の高い有用性が認められ、検査が一般的に行われるようになった。^{61, 62, 80, 81, 94)}

4 その他の画像診断

口腔癌患者では、消化管や呼吸器等に重複癌が高頻度で発生することが知られており（重要ポイント 2-5）、その発見には内視鏡検査や消化管の造影検査が有用である⁶³⁻⁶⁵⁾。最近では PET によって重複癌が発見されることも報告されている^{62, 80, 81, 94)}。さらに予後の予測や経過観察における PET の有用性が報告されるようになっている^{82, 83)}。

●参考文献

- 1) Brierley JD, Gospodarowicz MK, et al. eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. Wiley-Blackwell, Oxford, UK, 2017.
- 2) 出雲俊之, 桐田忠昭, 他. 舌癌取扱い指針 ワーキング・グループ案（第 1 版）. 口腔腫瘍. 2005;17:13-85.
- 3) 日本口腔腫瘍学会学術委員会・日本口腔外科学会学術委員会 合同委員会編. 口腔癌治療ガイドライン—舌癌—合同委員会案（第 1 版）. 口腔腫瘍. 2007;19:139-61.
- 4) Sigal R, Zagdanski AM, et al. CT and MR imaging of squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Radiographics*. 1996;16:787-810.
- 5) Aspestrand F, Boysen M, et al. Prognostic significance of contrast enhancement and tumor demarcation at CT of squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Acta Radiol*. 1994;35:217-21.
- 6) Hermans R, Verwaerde L, et al. CT and MR imaging in tumors of the tongue, tongue base, and floor of the mouth: a comparative study. *J Belge Radiol*. 1994;77:78-83.
- 7) Preda L, Chiesa F, et al. Relationship between histologic thickness of tongue carcinoma and thickness estimated from preoperative MRI. *Eur Radiol*. 2006;16:2242-8.
- 8) Ariyoshi Y, Shimahara M. Relationships between dynamic contrast-enhanced MRI findings and pattern of invasion for tongue carcinoma. *Oncol Rep*. 2006;15:1339-43.
- 9) Lam P, Au-Yeung KM, et al. Correlating MRI and histologic tumor thickness in the assessment of oral tongue cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182:803-8.
- 10) Iwai H, Kyomoto R, et al. Magnetic resonance determination of tumor thickness as predictive factor of cervical metastasis in oral tongue carcinoma. *Laryngoscope*. 2002;112:457-61.
- 11) 有吉靖則, 島原政司, 他. ダイナミック MRI における舌扁平上皮癌の信号増強効果発現パターンの定量的評価. 日口外誌. 2005;51:113-9.
- 12) Murakami S, Fuchihata H, et al. Usefulness of fat-suppressed Gd-enhanced MR imaging of tongue cancer. *Oral Radiol*. 1999;15:19-26.
- 13) Hayashi T, Ito J, et al. The relationship of primary tumor thickness in carcinoma of the tongue to subsequent lymph node metastasis. *Dentomaxillofac Radiol*. 2001;30:242-5.
- 14) Shintani S, Yoshihama Y, et al. The usefulness of intraoral ultrasonography in the evaluation of oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001;30:139-43.
- 15) Kimura Y, Aiji Y, et al. Doppler sonography of the deep lingual artery. *Acta Radiol*. 2001;42:306-11.
- 16) Narayana HM, Panda NK, et al. Ultrasound versus physical examination in staging carcinoma of the mobile tongue. *J Laryngol Otol*. 1996;110:43-7.

- 17) Ikezoe J, Nakanishi K, et al. Sonographic staging of cancer of the mobile tongue. *Acta Radiol.* 1991;32:6-8.
- 18) 山根正之, 石井純一, 他. 舌扁平上皮癌の超音波組織性状診断. *日歯医学会誌.* 2006;25:76-81.
- 19) 狩野岳史, 砂川 元. 舌扁平上皮癌の臨床病理学的所見と口腔内超音波所見との関連について. *頭頸部癌.* 2005;31:8-14.
- 20) 出雲俊之, 大関 悟, 他. 下顎歯肉癌取り扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). *口腔腫瘍.* 2007;19:37-124.
- 21) Nakayama E, Yoshiura K, et al. Detection of bone invasion by gingival carcinoma of the mandible: a comparison of intraoral and panoramic radiography and computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol.* 1999;28:351-6.
- 22) Totsuka Y, Usui Y, et al. Mandibular involvement by squamous cell carcinoma of the lower alveolus: analysis and comparative study of histologic and radiologic features. *Head Neck.* 1991;13:40-50.
- 23) Iwaki H. [Clinical, radiological and histopathological studies of squamous cell carcinoma of lower gingiva]. *Kokubyo Gakkai Zasshi (口腔病会誌).* 1992;59:643-80. Japanese.
- 24) 清水谷公成, 田中義弘, 他. 下顎歯肉癌の顎骨侵襲. *歯放線.* 1980;20:121-30.
- 25) Jikko A, Murakami S, et al. Correlation between radiographic and histopathological findings in squamous cell carcinoma of the gingiva. *Oral Radiol.* 1989;5:33-40.
- 26) Huntley TA, Busmanis I, et al. Mandibular invasion by squamous cell carcinoma: a computed tomographic and histological study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1996;34:69-74.
- 27) Ogura I, Kurabayashi T, et al. Mandibular bone invasion by gingival carcinoma on dental CT images as an indicator of cervical lymph node metastasis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2002;31:339-43.
- 28) Nakayama E, Yoshiura K, et al. Detection of bone invasion by gingival carcinoma of the mandible: a comparison of intraoral and panoramic radiography and computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol.* 1999;28:351-6.
- 29) Nagata Y, Ohba T, et al. Advanced imaging of carcinoma of the mandibular gingiva. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997;26:192-4.
- 30) Chung TS, Yousem DM, et al. MR of mandibular invasion in patients with oral and oropharyngeal malignant neoplasms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15:1949-55.
- 31) Closmann JJ, Schmidt BL. The use of cone beam computed tomography as an aid in evaluating and treatment planning for mandibular cancer. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:766-71.
- 32) Tsuchimochi M, Katagiri M, et al. Autoradiographic evaluation of 99mTc-methylene diphosphonate accumulation in oral cancer invading the mandible. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57:245-54.
- 33) Imola MJ, Gapany M, et al. Technetium 99m single positron emission computed tomography scanning for assessing mandible invasion in oral cavity cancer. *Laryngoscope.* 2001;111:373-81.
- 34) Van Cann EM, Oyen WJ, et al. Bone SPECT reduces the number of unnecessary mandibular resections in patients with squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2006;42:409-14.
- 35) Nakayama E, Yoshiura K, et al. A study of the association between the prognosis of carcinoma of the mandibular gingiva and the pattern of bone destruction on computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol.* 2000;29:163-9.
- 36) 中澤光博, 加納康行, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の顎骨吸収様式と予後との関連性. *口科誌.* 1991;40:589-99.
- 37) 西村 毅, 横江義彦, 他. 顎歯肉癌における X 線骨吸収像と予後との関連について. *日口外誌.* 1991;37:805-10.
- 38) Kimura Y, Sumi M, et al. Deep extension from carcinoma arising from the gingiva: CT and MR imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:468-72.
- 39) Araki K, Arijji E, et al. Computed tomography of carcinoma of the upper gingiva and hard palate: correlation with the surgical and histopathological findings. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997;26:177-82.
- 40) Talmi YP, Bar-Ziv J, et al. DentaCT for evaluating mandibular and maxillary invasion in cancer of the oral cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996;105:431-7.
- 41) King JM, Caldarelli DD, et al. DentaScan: a new diagnostic method for evaluating mandibular and maxillary pathology. *Laryngoscope.* 1992;102:379-87.

- 42) 神田重信, 筑井 徹, 他. 口腔癌の頸部リンパ節転移に対する画像診断法とその診断能. 口腔腫瘍. 2004;16:75-84.
- 43) Gor DM, Langer JE, et al. Imaging of cervical lymph nodes in head and neck cancer: the basics. Radiol Clin North Am. 2006;44:101-10, viii.
- 44) Nakamura T, Sumi M, et al. Review Article Diagnostic Imaging of Metastatic Cervical Lymph Nodes. Acta Med Nagasaki . 2001;46:1-8.
- 45) 神田重信, 湯浅賢治, 他. 口腔癌頸部リンパ節転移に対する画像診断法のアプローチ. 歯放線. 2000;40:109-21.
- 46) Brouwer J, de Bree R, et al. Positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in the clinically negative neck: is it likely to be superior? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2004;261:479-83.
- 47) Myers LL, Wax MK. Positron emission tomography in the evaluation of the negative neck in patients with oral cavity cancer. J Otolaryngol. 1998;27:342-7.
- 48) Hayashi T, Ito J, et al. The clinical significance of follow-up sonography in the detection of cervical lymph node metastases in patients with stage I or II squamous cell carcinoma of the tongue. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003;96:112-7.
- 49) 河田 了, 辻雄一郎, 他. 口腔癌後発リンパ節転移に対する早期診断. 耳鼻臨床. 2003;96:351-5.
- 50) Hayashi T, Ito J, et al. The usefulness of follow-up sonography in the detection of subsequent cervical lymph node metastasis in patients with stage I/II tongue carcinoma. Oral Radiology. 2002;18:1-7.
- 51) 古川まどか, 久保田彰, 他. 頸部リンパ節転移の超音波診断. 頭頸部腫瘍. 2001;27:717-25.
- 52) Ariji Y, Kimura Y, et al. Power Doppler sonography of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer. AJNR Am J Neuroradiol. 1998;19:303-7.
- 53) Yonetsu K, Sumi M, et al. Contribution of doppler sonography blood flow information to the diagnosis of metastatic cervical nodes in patients with head and neck cancer: assessment in relation to anatomic levels of the neck. AJNR Am J Neuroradiol. 2001;22:163-9.
- 54) 湯浅賢治, 筑井 徹, 他. 超音波パワードブラ法を用いたリンパ節内血流像による転移巣の診断. 頭頸部腫瘍. 2001;27:727-31.
- 55) Nakayama E, Ariji E, et al. Computed tomography appearance of marked keratinization of metastatic cervical lymph nodes: a case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997;84:321-6.
- 56) Hayashi T, Tanaka R, et al. Non-contrast-enhanced CT findings of high attenuation within metastatic cervical lymph nodes in patients with stage I or II tongue carcinoma during a follow-up period. AJNR Am J Neuroradiol. 2003;24:1330-3.
- 57) Khafif A, Schneebaum S, et al. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid single photon emission CT (SPECT)/CT system in oral cavity squamous cell carcinoma. Head Neck. 2006;28:874-9.
- 58) Loh KS, Brown DH, et al. A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. Head Neck. 2005;27:990-4.
- 59) Onizawa K, Yoshida H. Evaluation of ⁶⁷Ga citrate and ^{99m}Tc bone scintigraphy at initial examination for primary oral squamous cell carcinoma. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61:913-7.
- 60) 金村弘成, 近藤壽郎, 他. 口腔癌患者に対する ⁶⁷Ga シンチグラフィーの有用性に関する検討. 頭頸部腫. 2003;29:178-85.
- 61) Nakasone Y, Inoue T, et al. The role of whole-body FDG-PET in preoperative assessment of tumor staging in oral cancers. Ann Nucl Med. 2001;15:505-12.
- 62) Goerres GW, Schmid DT, et al. Impact of whole body positron emission tomography on initial staging and therapy in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. Oral Oncol. 2003;39:547-51.
- 63) Shibuya H, Hisamitsu S, et al. Multiple primary cancer risk in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer. 1987;60:3083-6.
- 64) 有地榮一郎, 神宮賢一, 他. 口底癌患者における重複癌について. 口科誌. 1988;37:654-9.
- 65) 佐野和生, 上原雅隆, 他. 口腔領域扁平上皮癌例における上部消化管検査についての検討. 口科誌. 1997;46:397-403.
- 66) Jung J, Cho NH, et al. Significant invasion depth of early oral tongue cancer originated from the lateral border to predict regional metastases and prognosis. Int J Oral Maxillofac Surg.

- 2009;38:653-60.
- 67) Okura M, Iida S, et al. Tumor thickness and paralingual distance of coronal MR imaging predicts cervical node metastases in oral tongue carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:45-50.
 - 68) Kaneoya A, Hasegawa S, et al. Quantitative analysis of invasive front in tongue cancer using ultrasonography. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:40-6.
 - 69) Tominaga K, Yamamoto K, et al. Intraoperative surgical clearance confirmation of tongue carcinomas using ultrasound. *Dentomaxillofac Radiol.* 2007;36:409-11.
 - 70) Vidiri A, Guerri A, et al. Multi-detector row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of the mandibular invasion by squamous cell carcinomas (SCC) of the oral cavity. Correlation with pathological data. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010;29:73.
 - 71) Rajesh A, Khan A, et al. Can magnetic resonance imaging replace single photon computed tomography and computed tomography in detecting bony invasion in patients with oral squamous cell carcinoma? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46:11-4.
 - 72) Momin MA, Okochi K, et al. Diagnostic accuracy of cone-beam CT in the assessment of mandibular invasion of lower gingival carcinoma: comparison with conventional panoramic radiography. *Eur J Radiol.* 2009;72:75-81.
 - 73) Abd El-Hafez YG, Chen CC, et al. Comparison of PET/CT and MRI for the detection of bone marrow invasion in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol.* 2011;47:288-95.
 - 74) 横井 共, 阿部 厚, 他. 頸部リンパ節転移における PET の診断精度および病理組織学的所見について. *日口外誌.* 2010;56:409-15.
 - 75) Liao CT, Wang HM, et al. PET and PET/CT of the neck lymph nodes improves risk prediction in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Nucl Med.* 2011;52:180-7.
 - 76) Piao Y, Bold B, et al. Evaluation of 18F-FDG PET/CT for diagnosing cervical nodal metastases in patients with oral cavity or oropharynx carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108:933-8.
 - 77) 林 信, 山下徹郎, 他. 頭頸部癌の頸部リンパ節転移診断における Real-time Tissue Elastography の有用性. *頭頸部癌.* 2010;36:349-53.
 - 78) 古川まどか, 久保田 彰, 他. 頭頸部癌頸部リンパ節転移における組織弾性イメージング(Real-time Tissue Elastography)の応用. *日耳鼻.* 2007;110:503-5.
 - 79) Haerle SK, Hany TF, et al. Is there an additional value of SPECT/CT over planar lymphoscintigraphy for sentinel node mapping in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma? *Ann Surg Oncol.* 2009;16:3118-24.
 - 80) 川原一郎, 浜田智弘, 他. 口腔悪性腫瘍診断における FDG-PET-CT の有用性についての検討. *奥羽大歯誌.* 2010;37:93-8.
 - 81) 久富美紀, 此内浩信, 他. 岡山大学歯学部 of 口腔領域悪性腫瘍患者における FDG-PET 検査の有用性に関する検討. *岡山歯会誌.* 2008;27:99-103.
 - 82) Krabbe CA, Pruim J, et al. 18F-FDG PET as a routine posttreatment surveillance tool in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study. *J Nucl Med.* 2009;50:1940-7.
 - 83) Liao CT, Chang JT, et al. Preoperative [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography standardized uptake value of neck lymph nodes predicts neck cancer control and survival rates in patients with oral cavity squamous cell carcinoma and pathologically positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:1054-61.
 - 84) Matsubara R, Kawano S, et al. Clinical significance of combined assessment of the maximum standardized uptake value of F-18 FDG PET with nodal size in the diagnosis of cervical lymph node metastasis of oral squamous cell carcinoma. *Acad Radiol.* 2012;19:708-17.
 - 85) Joo YH, Yoo IR, et al. Extracapsular spread and FDG PET/CT correlations in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013;42:158-63.
 - 86) Hu H, Cheng KL, et al. Predicting the Prognosis of Oral Tongue Carcinoma Using a Simple Quantitative Measurement Based on Preoperative MR Imaging: Tumor Thickness versus Tumor Volume. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36:1338-42.
 - 87) Alsaffar HA, Goldstein DP, et al. Correlation between clinical and MRI assessment of depth of invasion in oral tongue squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;45:61.
 - 88) Arij Y, Goto M, et al. Role of intraoral color Doppler sonography in predicting delayed cervical lymph node metastasis in patients with early-stage tongue cancer: a pilot study. *Oral Surg Oral*

- Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015;119:246-53.
- 89) Yamamoto C, Yuasa K, et al. Vascularity as assessed by Doppler intraoral ultrasound around the invasion front of tongue cancer is a predictor of pathological grade of malignancy and cervical lymph node metastasis. Dentomaxillofac Radiol. 2016;45:20150372.
- 90) Ishibashi N, Yamagata K, et al. Real-time tissue elastography for the diagnosis of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. Ultrasound Med Biol. 2012;38:389-95.
- 91) 湯浅賢治, 香川豊宏, 他. 口腔癌 N0 症例の頸部マネージメント 経過観察中の頸部リンパ節の超音波診断. 口腔腫瘍. 2016;28:57-64.
- 92) 道 泰之, 香月佑子, 他. 口腔癌の TNM 分類を考える N をどう診断するか?—cN と pN はどれくらい一致するのか—. 口腔腫瘍. 2016;28:103-8.
- 93) 土持 眞. 口腔癌のセンチネルリンパ節生検とその新しいアプローチ. 日口腔外会誌. 2014;60:102-11.
- 94) 栗原祐史, 吉濱泰斗, 他. 口腔癌の遠隔転移, 重複癌検索における PET-CT 検査の有用性. Dental Med Res. 2012;32:209-13.
- 95) Klein Nulent TJW, Noorlag R, et al. Intraoral ultrasonography to measure tumor thickness of oral cancer: A systematic review and meta-analysis. Oral Oncol. 2018;77:29-36.
- 96) Tarabichi O, Bulbul MG, et al. Utility of intraoral ultrasound in managing oral tongue squamous cell carcinoma: Systematic review. Laryngoscope. 2018. [Epub ahead of print]
- 97) Iida Y, Kamijo T, et al. Depth of invasion in superficial oral tongue carcinoma quantified using intraoral ultrasonography. Laryngoscope. 2018;128:2778-82.

重要ポイント 3-5：舌癌の T-原発巣の評価にはどのような画像検査が勧められるか？

舌癌原発巣の T 分類のために優先される画像検査法は MR であり, MR が使用できない場合には CT を使用する。厚さや深さの評価には MR あるいは口腔内走査の US が勧められる。

舌癌では, T1, T2 症例においても原発巣の進展範囲を客観的に評価するという点で画像診断の役割は大きい。UICC による TNM 分類¹⁾では, T4a は最大径が 4cm をこえ, かつ深達度が 10mm をこえる腫瘍, または下顎もしくは上顎の骨皮質を貫通するか上顎洞に浸潤する腫瘍, または顔面皮膚に浸潤する腫瘍, T4b は咀嚼筋間隙, 翼状突起, 頭蓋底に浸潤する腫瘍, または内頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍とされている。下顎骨吸収の判定はパノラマ, 口内法 X 線写真あるいは CT による。軟組織進展の評価は重要であり, CT²⁻⁴⁾, MR^{2, 5-10, 30, 34)}, US^{11-19, 32, 35)} あるいは PET^{20, 21, 29, 31, 33)} が適応される。厚さや深さが頸部リンパ節転移や予後と関連するという報告があり, それらの評価には主として MR^{5-7, 22-25, 30, 34)} あるいは口腔内走査に適した小型探触子を利用した US^{11-13, 15-18, 26-18)} が用いられる (重要ポイント 3-6)。

CT では腫瘍は造影を行うことによって範囲が明瞭化する²⁻⁴⁾。MR は一般的に, CT より組織分解能に優れ, 腫瘍の描出率が高いとする報告が多い^{10, 12, 23)}。しかし, CT と同等とするものもある⁴⁾。MR ではさまざまなシーケンスが使用されるが, T1 強調画像, T2 強調画像, 脂肪抑制 T2 強調画像, 脂肪抑制造影 T1 強調画像が基本となる。T1 強調画像では腫瘍は低信号域として, 他のシーケンスでは高信号域として描出される。MR 画像で評価された進展範囲や厚さは組織学的な腫瘍浸潤範囲とよく相関することが確かめられている^{18, 22-24)}が, 過大評価する傾向がある^{22, 23)}。

●参考文献

- 1) Brierley JD, Gospodarowicz MK, et al. eds. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Wiley-Blackwell, Oxford, UK, 2017.
- 2) Sigal R, Zagdanski AM, et al. CT and MR imaging of squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. Radiographics. 1996;16:787-810.
- 3) Mukherji SK, Weeks SM, et al. Squamous cell carcinomas that arise in the oral cavity and tongue base: can CT help predict perineural or vascular invasion? Radiology. 1996;198:157-62.
- 4) Aspestrand F, Boysen M, et al. Prognostic significance of contrast enhancement and tumor demarcation at CT of squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx. Acta Radiol. 1994;35:217-21.
- 5) Preda L, Chiesa F, et al. Relationship between histologic thickness of tongue carcinoma and thickness estimated from preoperative MRI. Eur Radiol. 2006;16:2242-8.
- 6) Ariyoshi Y, Shimahara M. Relationships between dynamic contrast-enhanced MRI findings and pattern of invasion for tongue carcinoma. Oncol Rep. 2006;15:1339-43.
- 7) Lam P, Au-Yeung KM, et al. Correlating MRI and histologic tumor thickness in the assessment of oral tongue cancer. AJR Am J Roentgenol. 2004;182:803-8.
- 8) Iwai H, Kyomoto R, et al. Magnetic resonance determination of tumor thickness as predictive factor of cervical metastasis in oral tongue carcinoma. Laryngoscope. 2002;112:457-61.
- 9) Yasumoto M, Shibuya H, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: MR findings and value of T1-versus T2-weighted fast spin-echo images. AJR Am J Roentgenol. 1995;164:981-7.
- 10) 有吉靖則, 島原政司, 他. 舌癌の画像診断学的検討—MRI ならびに CT における病巣検出能の比較. 日口外誌. 1999;45:482-90.
- 11) Hayashi T, Ito J, et al. The relationship of primary tumor thickness in carcinoma of the tongue

- to subsequent lymph node metastasis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2001;30:242-5.
- 12) Shintani S, Yoshihama Y, et al. The usefulness of intraoral ultrasonography in the evaluation of oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001;30:139-43.
 - 13) Kimura Y, Ariji Y, et al. Doppler sonography of the deep lingual artery. *Acta Radiol.* 2001;42:306-11.
 - 14) Narayana HM, Panda NK, et al. Ultrasound versus physical examination in staging carcinoma of the mobile tongue. *J Laryngol Otol.* 1996;110:43-7.
 - 15) 山根正之, 石井純一, 他. 舌扁平上皮癌の超音波組織性状診断. *日歯医学会誌.* 2006;25:76-81.
 - 16) 狩野岳史, 砂川 元. 舌扁平上皮癌の臨床病理学的所見と口腔内超音波所見との関連について. *頭頸部癌.* 2005;31:8-14.
 - 17) 林 孝文, 新垣 晋, 他. 超音波断層撮影法による N0 舌癌症例の後発頸部リンパ節転移の予測 原発巣の厚みを考慮して. *口腔腫瘍.* 2001;13:257-60.
 - 18) 楠川仁悟, 福田健司, 他. 舌扁平上皮癌に対する MRI と超音波検査による悪性度評価. *口腔腫瘍.* 2001;13:245-51.
 - 19) 林 孝文, 新垣 晋, 他. T1・T2 舌癌の口腔内超音波所見と頸部リンパ節転移との関係. *口腔腫瘍.* 2001;13:75-9.
 - 20) Sakamoto H, Nakai Y, et al. Positron emission tomographic imaging of head and neck lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1997;254 Suppl 1:S123-6.
 - 21) 小豆島正典, 寺崎一典. 口腔領域の悪性腫瘍診断に対する PET の応用. *岩医大歯誌.* 2004;29:213-23.
 - 22) 濱本 泰, 新野恵司, 他. 舌癌における MRI 所見と実際の浸潤範囲の乖離. *山形医学.* 2003;21:31-6.
 - 23) 岩渕博史, 高森康次, 他. 舌癌の MRI 診断—CT 像との感度の比較と病理組織像との比較. *口腔腫瘍.* 2001;13:235-8.
 - 24) 渡邊八州郎, 岩瀬博建, 他. 舌癌における画像診断の検討—MR 画像と病理組織学的所見との対比. *口腔腫瘍.* 2001;13:195-8.
 - 25) 渡邊八州郎, 斉木名執, 他. 舌癌における MR 画像診断と病理組織学的所見との比較検討. *口腔腫瘍.* 2001;13:173-81.
 - 26) 長澤宏和. 高周波口腔内探触子を用いた舌扁平上皮癌原発巣の超音波診断に関する研究. *口病誌.* 1999;66:98-106.
 - 27) Matsuura K, Hirokawa Y, et al. Treatment results of stage I and II oral tongue cancer with interstitial brachytherapy: maximum tumor thickness is prognostic of nodal metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:535-9.
 - 28) 出雲俊之, 桐田忠昭, 他. 舌癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). *口腔腫瘍.* 2005;17:13-85.
 - 29) Chung MK, Jeong HS, et al. Metabolic tumor volumes by [18F]-fluorodeoxyglucose PET/CT correlate with occult metastasis in oral squamous cell carcinoma of the tongue. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:3111-7.
 - 30) Jung J, Cho NH, et al. Significant invasion depth of early oral tongue cancer originated from the lateral border to predict regional metastases and prognosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38:653-60.
 - 31) Ariji Y, Fuwa N, et al. False-positive positron emission tomography appearance with 18F-fluorodeoxyglucose after definitive radiotherapy for cancer of the mobile tongue. *Br J Radiol.* 2009;82:e3-7.
 - 32) Kaneoya A, Hasegawa S, et al. Quantitative analysis of invasive front in tongue cancer using ultrasonography. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:40-6.
 - 33) Pentenero M, Cistaro A, et al. Accuracy of 18F-FDG-PET/CT for staging of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2008;30:1488-96.
 - 34) Okura M, Iida S, et al. Tumor thickness and paralingual distance of coronal MR imaging predicts cervical node metastases in oral tongue carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:45-50.
 - 35) Tominaga K, Yamamoto K, et al. Intraoperative surgical clearance confirmation of tongue carcinomas using ultrasound. *Dentomaxillofac Radiol.* 2007;36:409-11.

重要ポイント 3-6：舌癌原発巣の画像上の厚さ（深さ）は頸部リンパ節転移と関連するか？

画像上の厚さや深さが増すほど頸部リンパ節転移率が高くなる傾向があると報告されている。

舌癌の原発巣においては外向性の発育を示すものや、表面の陥凹を伴うものがあり、厚さおよび深さの定義は重要である。深さは仮想の正常粘膜部から画像上の腫瘍最深部までの距離と定義され、厚さとは区別される¹⁾。2017年にUICCによるTNM（第8版）分類では、腫瘍の隣接粘膜基底部を結んだ仮想線から腫瘍最深部まで引いた垂線の長さとしてDOIが導入されたが^{2,3)}、画像上での定義は未確定である。

T2強調MR画像において、実測した厚さ（actual thickness）とは別に、対側（正常側）の粘膜面から正中までの距離と正中から腫瘍最深部までの距離を基に計算する方法（reconstructed thickness）が提案されている⁴⁾。これは組織学的な深達度と高い相関を示す^{4,5)}。計測にはT2強調画像より造影T1強調画像の信頼性が高いとするものもある⁶⁾。このreconstructed thicknessが6 mm未満の症例では頸部リンパ節転移がみられなかったとするものや⁴⁾、対側に転移のみられる症例ではみられない症例に比較して有意に深達度が大きいとする報告がある⁵⁾。わが国では、造影T1強調画像で厚さ（腫瘍辺縁から最深部までの垂直距離と定義）が8 mm以上になると、頸部リンパ節転移の頻度が有意に高くなるという報告がある⁷⁾。海外では、T2強調画像で厚さ8.5 mmを閾値とする報告もある⁸⁾。腫瘍の厚さの評価には冠状断MRIが有用であり⁹⁾、腫瘍の厚さや舌深動脈までの距離とリンパ節転移に関連があると報告されている¹⁰⁾。MRIにおけるDOIの計測に関する報告があるが¹¹⁾、その普及は今後の課題である。

US検査では口腔内走査に適した小型探触子を用いる。探触子を直接腫瘍に接触させて画像を得るため、腫瘍や正常粘膜の状態に変化が生じ、厚さや深さを明確に区別することが難しい場合があるが、周囲に描出された正常粘膜面を参考として、深さを計測する¹⁾。深さが8 mm以上の症例で頸部リンパ節転移率が上昇することが報告されている^{7,12)}。また、生存率にも8 mmを境として違いがみられるとする報告がある¹²⁾。T1、T2症例の厚さと後発頸部リンパ節転移の関連を分析した報告では、5 mmをcut-off値とした場合に最も高い診断精度が得られると報告されている^{13,14)}。厚さに加えドブラ法が役立つとする報告もある^{15,16)}。組織内照射を施行した症例において、8 mm以上で頸部制御不能例が増える傾向にあることも報告されている¹⁷⁾。治療法との関連では、6～7 mm以上の場合には選択的頸部郭清を考慮する必要があるとするものもある¹⁸⁾。

●参考文献

- 1) 出雲俊之, 桐田忠昭, 他. 舌癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第1版). 口腔腫瘍. 2005;17:13-85.
- 2) Amin MB, Edge S, et al. eds. AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition. Springer International Publishing AG, Switzerland, 2017.
- 3) Brierley JD, Gospodarowicz MK, et al. eds. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Wiley-Blackwell, Oxford, UK, 2017.
- 4) Iwai H, Kyomoto R, et al. Magnetic resonance determination of tumor thickness as predictive

- factor of cervical metastasis in oral tongue carcinoma. *Laryngoscope*. 2002;112:457-61.
- 5) Preda L, Chiesa F, et al. Relationship between histologic thickness of tongue carcinoma and thickness estimated from preoperative MRI. *Eur Radiol*. 2006;16:2242-8.
 - 6) Lam P, Au-Yeung KM, et al. Correlating MRI and histologic tumor thickness in the assessment of oral tongue cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182:803-8.
 - 7) 楠川仁悟, 福田健司, 他. 舌扁平上皮癌に対する MRI と超音波検査による悪性度評価. *口腔腫瘍*. 2001;13:245-51.
 - 8) Hu H, Cheng KL, et al. Predicting the Prognosis of Oral Tongue Carcinoma Using a Simple Quantitative Measurement Based on Preoperative MR Imaging: Tumor Thickness versus Tumor Volume. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36:1338-42.
 - 9) Jung J, Cho NH, et al. Significant invasion depth of early oral tongue cancer originated from the lateral border to predict regional metastases and prognosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38:653-60.
 - 10) Okura M, Iida S, et al. Tumor thickness and paralingual distance of coronal MR imaging predicts cervical node metastases in oral tongue carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:45-50.
 - 11) Alsaffar HA, Goldstein DP, et al. Correlation between clinical and MRI assessment of depth of invasion in oral tongue squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;45:61.
 - 12) 長澤宏和, 高周波口腔内探触子を用いた舌扁平上皮癌原発巣の超音波診断に関する研究. *口病誌*. 1999;66:98-106.
 - 13) Hayashi T, Ito J, et al. The relationship of primary tumor thickness in carcinoma of the tongue to subsequent lymph node metastasis. *Dentomaxillofac Radiol*. 2001;30:242-5.
 - 14) 上田 勉, 工田昌也, 他. Stage I, II 舌扁平上皮癌症例における口腔内超音波検査の有用性. *頭頸部外科*. 2012;22:63-8.
 - 15) Arijji Y, Goto M, et al. Role of intraoral color Doppler sonography in predicting delayed cervical lymph node metastasis in patients with early-stage tongue cancer: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;119:246-53.
 - 16) Yamamoto C, Yuasa K, et al. Vascularity as assessed by Doppler intraoral ultrasound around the invasion front of tongue cancer is a predictor of pathological grade of malignancy and cervical lymph node metastasis. *Dentomaxillofac Radiol*. 2016;45:20150372.
 - 17) Matsuura K, Hirokawa Y, et al. Treatment results of stage I and II oral tongue cancer with interstitial brachytherapy: maximum tumor thickness is prognostic of nodal metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40:535-9.
 - 18) 新谷 悟, 松浦秀博, 他. 舌癌における原発巣の深さは転移予知因子となりえるか. *頭頸部腫瘍*. 1996;22:180-4.

重要ポイント 3-7: 下顎歯肉癌の T-原発巣の評価にはどのような画像検査が勧められるか?

下顎骨吸収の判定はパノラマ X 線写真および CT を基本とし、周囲軟組織への進展の判定には CT および MR を使用することが勧められる。

下顎歯肉癌の T-原発巣の評価には顎骨の吸収と周囲軟組織への進展を評価する必要があるが、T4 の決定に画像診断は重要な役割を果たす。UICC による TNM 分類（第 8 版）によると、骨及び歯槽の表在性びらんの場合には T4a とはしない¹⁾とされ、これをこえる骨吸収の判定が重要となる。骨吸収の深さについては下顎管を指標とする下顎管分類が提唱されてきた²⁾。これらの判定には伝統的にパノラマ、頭部後頭前頭方向、下顎骨斜位、咬合法、口内法 X 線写真、CT が使用されている^{3-26, 35, 36, 40)}。パノラマ X 線写真、パノラマ X 線写真と口内法 X 線写真の併用および CT 軸断像の有用性を比較検討した報告では、骨吸収の有無を評価する場合には、口内法 X 線写真を加えると正診率が低下する傾向にあることが示され、これは口内法 X 線写真では、歯周炎などによる骨変化までを腫瘍による骨破壊と判断する場合があることが原因であるとしている²²⁾。MR で骨への進展を判定しようとする試みもあり^{27, 28)}、骨髄浸潤については CT より感度が高いとする報告がある^{39, 45)}。またダイナミック MR の有用性も報告されるようになった⁴²⁾。骨シンチグラフィが有用との報告は多い²⁹⁻³²⁾が、使用できない施設も多く、また空間分解能が低いため一般的検査法としては定着していない。PET の特異度が高いことが示され³⁷⁾、複数の検査法の併用を推奨する報告も出てきた^{38, 43, 44)}。歯科用コーンビーム CT が有用との報告もある^{33, 41, 46)}。

咀嚼筋間隙、翼状突起、頭蓋底、頸動脈への進展の評価には CT、MR が必須となる。下顎歯肉癌の CT および MR 画像の分析では、周囲の組織間隙への進展は 58% の症例にみられ、大臼歯部に原発したものでは 20% に咀嚼筋間隙への進展がみられるとの報告がある³⁴⁾。

●参考文献

- 1) Brierley JD, Gospodarowicz MK, et al. eds. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Wiley-Blackwell, Oxford, UK, 2017.
- 2) 藤林孝司. 下顎歯肉癌の下顎管分類および下顎管分類と骨吸収様式に基づく下顎切除法. 口腔腫瘍. 2004;16:35-48.
- 3) 清水谷公成, 田中義弘, 他. 下顎歯肉癌の顎骨侵襲. 歯放線. 1980;20:121-30.
- 4) 岸 豊子, 草間幹夫, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の臨床的検討—原発巣腫瘍の進展範囲と頸部リンパ節転移. 日口外誌. 1991;37:633-41.
- 5) 西村 毅, 横江義彦, 他. 下顎歯肉癌における X 線骨吸収像と予後との関連について. 日口外誌. 1991;37:805-10.
- 6) 中澤光博, 加納康行, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の顎骨吸収様式と予後との関連性. 口科誌. 1991;40:589-99.
- 7) Jikko A, Murakami S, et al. Correlation between radiographic and histopathological findings in squamous cell carcinoma of the gingiva. Oral Radiol. 1989;5:33-40.
- 8) 篠原正徳, 原田 猛, 他. 下顎歯肉癌の臨床的, 免疫組織学的検討—腫瘍浸潤様式ならびに細胞外基質出現様式について. 口腔腫瘍. 1994;6:1-10.
- 9) 中條哲子, 吉賀浩二, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の予後関連因子の解析—臨床所見および組織学的悪性度について. 広歯誌. 1995;27:132-8.
- 10) 中嶋正博, 森田章介, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の予後因子に関する検討. 口腔腫瘍. 1996;8:25-32.

- 11) 米持武美, 関山三郎, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌に対する動注化学療法と放射線同時併用療法の治療成績について. 日口外誌. 1998;44:841-51.
- 12) 松本光彦, 渡辺 直, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の手術成績. 日大歯学. 2000;74:651-8.
- 13) 久保田裕美, 野口 誠, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の外科治療成績と予後因子の検討. 口腔腫瘍. 2001;13:9-16.
- 14) 出雲俊之. 下顎歯肉癌手術材料の取り扱い. 口腔腫瘍. 2001;13:99-100.
- 15) 楠川仁悟, 木原俊之, 他. 外科治療を行った下顎歯肉扁平上皮癌の臨床的検討. 頭頸部腫瘍. 2000;26:101-9.
- 16) Swearingen AG, McGraw JP, et al. Roentgenographic pathologic correlation of carcinoma of the gingiva involving the mandible. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1966;96:15-8.
- 17) Ahuja RB, Soutar DS, et al. Comparative study of technetium-99m bone scans and orthopantomography in determining mandible invasion in intraoral squamous cell carcinoma. Head Neck. 1990;12:237-43.
- 18) Totsuka Y, Usui Y, et al. Mandibular involvement by squamous cell carcinoma of the lower alveolus: analysis and comparative study of histologic and radiologic features. Head Neck. 1991;13:40-50.
- 19) 岩城 博. 下顎歯肉扁平上皮癌の臨床的, X 線学的, 病理組織学的研究. 口病誌. 1992;59:643-80.
- 20) Tei K, Totsuka Y, et al. Marginal resection for carcinoma of the mandibular alveolus and gingiva where radiologically detected bone defects do not extend beyond the mandibular canal. J Oral Maxillofac Surg. 2004;62:834-9.
- 21) Brown JS, Griffith JF, et al. A comparison of different imaging modalities and direct inspection after periosteal stripping in predicting the invasion of the mandible by oral squamous cell carcinoma. Br J Oral Maxillofac Surg. 1994;32:347-59.
- 22) Nakayama E, Yoshiura K, et al. Detection of bone invasion by gingival carcinoma of the mandible: a comparison of intraoral and panoramic radiography and computed tomography. Dentomaxillofac Radiol. 1999;28:351-6.
- 23) Nakayama E, Yoshiura K, et al. A study of the association between the prognosis of carcinoma of the mandibular gingiva and the pattern of bone destruction on computed tomography. Dentomaxillofac Radiol. 2000;29:163-9.
- 24) Mukherji SK, Isaacs DL, et al. CT detection of mandibular invasion by squamous cell carcinoma of the oral cavity. AJR Am J Roentgenol. 2001;177:237-43.
- 25) Ogura I, Kurabayashi T, et al. Mandibular bone invasion by gingival carcinoma on dental CT images as an indicator of cervical lymph node metastasis. Dentomaxillofac Radiol. 2002;31:339-43.
- 26) Nakayama E, Yoshiura K, et al. The correlation of histologic features with a panoramic radiography pattern and a computed tomography pattern of bone destruction in carcinoma of the mandibular gingiva. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003;96:774-82.
- 27) Nagata Y, Ohba T, et al. Advanced imaging of carcinoma of the mandibular gingiva. Dentomaxillofac Radiol. 1997;26:192-4.
- 28) Chung TS, Yousem DM, et al. MR of mandibular invasion in patients with oral and oropharyngeal malignant neoplasms. AJNR Am J Neuroradiol. 1994;15:1949-55.
- 29) Higashi K, Wakao H, et al. Bone scintigraphy in detection of bone invasion by oral carcinoma. Ann Nucl Med. 1996;10:57-61.
- 30) Tsuchimochi M, Katagiri M, et al. Autoradiographic evaluation of 99mTc-methylene diphosphonate accumulation in oral cancer invading the mandible. J Oral Maxillofac Surg. 1999;57:245-54.
- 31) Lewis-Jones HG, Rogers SN, et al. Radionuclide bone imaging for detection of mandibular invasion by squamous cell carcinoma. Br J Radiol. 2000;73:488-93.
- 32) Van Cann EM, Oyen WJ, et al. Bone SPECT reduces the number of unnecessary mandibular resections in patients with squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2006;42:409-14.
- 33) Closmann JJ, Schmidt BL. The use of cone beam computed tomography as an aid in evaluating and treatment planning for mandibular cancer. J Oral Maxillofac Surg. 2007;65:766-71.
- 34) Kimura Y, Sumi M, et al. Deep extension from carcinoma arising from the gingiva: CT and MR imaging features. AJNR Am J Neuroradiol. 2002;23:468-72.
- 35) Nakayama E. Imaging diagnosis for bone invasion by gingival carcinoma of the mandible: the value and the limitation. Jpn Dent Sci Rev. 2009;45:23-30.

- 36) 河野憲司, 高橋喜浩, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の顎骨浸潤に対するパノラマ X 線写真の診断精度. 頭頸部癌. 2007;33:400-5.
- 37) Abd El-Hafez YG, Chen CC, et al. Comparison of PET/CT and MRI for the detection of bone marrow invasion in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. Oral Oncol. 2011;47:288-95.
- 38) Gu DH, Yoon DY, et al. CT, MR, (18)F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinomas of the oral cavity. Acta Radiol. 2010;51:1111-9.
- 39) Vidiri A, Guerri A, et al. Multi-detector row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of the mandibular invasion by squamous cell carcinomas (SCC) of the oral cavity. Correlation with pathological data. J Exp Clin Cancer Res. 2010;29:73.
- 40) Albuquerque MA, Kuruoshi ME, et al. CT assessment of the correlation between clinical examination and bone involvement in oral malignant tumors. Braz Oral Res. 2009;23:196-202.
- 41) Momin MA, Okochi K, et al. Diagnostic accuracy of cone-beam CT in the assessment of mandibular invasion of lower gingival carcinoma: comparison with conventional panoramic radiography. Eur J Radiol. 2009;72:75-81.
- 42) Van Cann EM, Rijpkema M, et al. Quantitative dynamic contrast-enhanced MRI for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2008;44:1147-54.
- 43) Van Cann EM, Koole R, et al. Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm. Int J Oral Maxillofac Surg. 2008;37:535-41.
- 44) Babin E, Desmonts C, et al. PET/CT for assessing mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinomas. Clin Otolaryngol. 2008;33:47-51.
- 45) Rajesh A, Khan A, et al. Can magnetic resonance imaging replace single photon computed tomography and computed tomography in detecting bony invasion in patients with oral squamous cell carcinoma? Br J Oral Maxillofac Surg. 2008;46:11-4.
- 46) Hakim SG, Wieker H, et al. Imaging of mandible invasion by oral squamous cell carcinoma using computed tomography, cone-beam computed tomography and bone scintigraphy with SPECT. Clin Oral Investig. 2014;18:961-7.

重要ポイント 3-8：下顎歯肉癌原発巣の画像所見は臨床経過と関連するか？

下顎歯肉癌の画像所見で骨吸収型は予後と関連するという報告が多く、虫喰い型の骨吸収を示すものでは予後が悪いとされる。

下顎歯肉癌の骨吸収の様相は、吸収縁が整で明瞭な平滑型と、不整の虫喰い型に分類されてきている¹⁻²⁵⁾が、口腔癌取扱い規約では、骨吸収型が連続的な分布を示すことに配慮して、両者の中間型を分類項目として採用している²⁶⁾。平滑型は U-shape あるいは皿状吸収、虫喰い型は浸潤型と呼ばれることもある。この分類にはパノラマ、下顎骨斜位、口内法 X 線写真が主として用いられてきた^{1-20, 28)}が、最近では CT^{21-25, 27)}を用いて分類するものもある。虫喰い型の骨吸収を示す場合には予後が不良であるとする報告が多い^{2, 5, 10, 11, 13, 15, 19)}。X 線写真と CT を比較した報告では、パノラマ X 線写真における骨吸収型はリンパ節転移率、再発率、生存率のいずれとも関連を認めないが、CT では関連が認められている²²⁾。この理由として、CT ではパノラマ X 線写真に比較して組織所見との関連がより強いことが一因であろうと考察している。CT 再構築画像で観察することによって、骨吸収型で頸部リンパ節転移のリスクを予測することが可能であるとするものもある²⁴⁾。問題点として、骨吸収型判定の再現性が検証されていないことが挙げられる。10 年以上の経験を有する診断医ではパノラマ X 線写真、CT とともに高い再現性を示すことが確かめられている。しかし、施設や装置の違いによる再現性は明らかではない²¹⁾。

●参考文献

- 1) 藤林孝司. 下顎歯肉癌の下顎管分類および下顎管分類と骨吸収様式に基づく下顎切除法. 口腔腫瘍. 2004;16:35-48.
- 2) 清水谷公成, 田中義弘, 他. 下顎歯肉癌の顎骨侵襲. 歯放線. 1980;20:121-30.
- 3) 岸 豊子, 草間幹夫, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の臨床的検討—原発巣腫瘍の進展範囲と頸部リンパ節転移. 日口外誌. 1991;37:633-41.
- 4) 西村 毅, 横江義彦, 他. 下顎歯肉癌における X 線骨吸収像と予後との関連について. 日口外誌. 1991;37:805-10.
- 5) 中澤光博, 加納康行, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の顎骨吸収様式と予後との関連性. 口科誌. 1991;40:589-99.
- 6) Jikko A, Murakami S, et al. Correlation between radiographic and histopathological findings in squamous cell carcinoma of the gingiva. Oral Radiol. 1989;5:33-40.
- 7) 篠原正徳, 原田 猛, 他. 下顎歯肉癌の臨床的, 免疫組織学的検討—腫瘍浸潤様式ならびに細胞外基質出現様式について. 口腔腫瘍. 1994;6:1-10.
- 8) 中條哲子, 吉賀浩二, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の予後関連因子の解析—臨床所見および組織学的悪性度について. 広歯誌. 1995;27:132-8.
- 9) 中嶋正博, 森田章介, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の予後因子に関する検討. 口腔腫瘍. 1996;8:25-32.
- 10) 米持武美, 関山三郎, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌に対する動注化学療法と放射線同時併用療法の治療成績について. 日口外誌. 1998;44:841-51.
- 11) 松本光彦, 渡辺 直, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の手術成績. 日大歯学. 2000;74:651-8.
- 12) 久保田裕美, 野口 誠, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の外科治療成績と予後因子の検討. 口腔腫瘍. 2001;13:9-16.
- 13) 出雲俊之. 下顎歯肉癌手術材料の取り扱い. 口腔腫瘍. 2001;13:99-100.
- 14) 楠川仁悟, 木原俊之, 他. 外科治療を行った下顎歯肉扁平上皮癌の臨床的検討. 頭頸

- 部腫瘍. 2000;26:101-9.
- 15) Swearingen AG, McGraw JP, et al. Roentgenographic pathologic correlation of carcinoma of the gingiva involving the mandible. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1966;96:15-8.
 - 16) Ahuja RB, Soutar DS, et al. Comparative study of technetium-99m bone scans and orthopantomography in determining mandible invasion in intraoral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 1990;12:237-43.
 - 17) Totsuka Y, Usui Y, et al. Mandibular involvement by squamous cell carcinoma of the lower alveolus: analysis and comparative study of histologic and radiologic features. *Head Neck.* 1991;13:40-50.
 - 18) 岩城 博. 下顎歯肉扁平上皮癌の臨床的, X 線学的, 病理組織学的研究. *口病誌.* 1992;59:643-80.
 - 19) Tei K, Totsuka Y, et al. Marginal resection for carcinoma of the mandibular alveolus and gingiva where radiologically detected bone defects do not extend beyond the mandibular canal. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:834-9.
 - 20) Brown JS, Griffith JE, et al. A comparison of different imaging modalities and direct inspection after periosteal stripping in predicting the invasion of the mandible by oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1994;32:347-59.
 - 21) Nakayama E, Yoshiura K, et al. Detection of bone invasion by gingival carcinoma of the mandible: a comparison of intraoral and panoramic radiography and computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol.* 1999;28:351-6.
 - 22) Nakayama E, Yoshiura K, et al. A study of the association between the prognosis of carcinoma of the mandibular gingiva and the pattern of bone destruction on computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol.* 2000;29:163-9.
 - 23) Mukherji SK, Isaacs DL, et al. CT detection of mandibular invasion by squamous cell carcinoma of the oral cavity. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177:237-43.
 - 24) Ogura I, Kurabayashi T, et al. Mandibular bone invasion by gingival carcinoma on dental CT images as an indicator of cervical lymph node metastasis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2002;31:339-43.
 - 25) Nakayama E, Yoshiura K, et al. The correlation of histologic features with a panoramic radiography pattern and a computed tomography pattern of bone destruction in carcinoma of the mandibular gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96:774-82.
 - 26) 出雲俊之, 大関 悟, 他. 下顎歯肉癌取り扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). *口腔腫瘍.* 2007;19:37-124.
 - 27) Nakayama E. Imaging diagnosis for bone invasion by gingival carcinoma of the mandible: the value and the limitation. *Jpn Dent Sci Rev.* 2009;45:23-30.
 - 28) 松原志津加, 野村武史, 他. 上顎歯肉癌と下顎歯肉癌における顎骨浸潤様式と予後に関する臨床病理学的研究. *歯科学報.* 2007;107:691-9.

重要ポイント 3-9：口腔癌の頸部リンパ節転移（N-領域リンパ節）の評価にはどのような画像検査が勧められるか？

口腔癌の頸部リンパ節転移（N-領域リンパ節）の評価には、CT、MR、US を単独あるいは組み合わせて用いることが推奨される。また、PET も一般的に用いられている。

CT、MR、US の単独使用では 70～80%以上の正診率が報告されている^{1, 2, 29, 31)}。各検査法の特徴と基準となる所見を以下に示す。

CT では、中心壊死が認められる場合は大きさにかかわらず転移をほぼ確定し得る。造影 CT では内部に低濃度域が認められ、辺縁部が強く造影された rim-enhancement 所見を示す^{1-3, 29)}。内部の角化が高濃度域として認められる場合もある^{4, 5)}。大きさについては、リンパ節の短径が 10 mm 以上の場合を転移とする基準が広く受け入れられている^{1, 2)}。

MR でも CT 同様に中心壊死が認められる場合は、大きさにかかわらず転移をほぼ確定し得る³⁾。T2 強調画像で内部に高信号域が、脂肪抑制造影 T1 強調画像では内部に低信号域が認められる。最近では頸部リンパ節に対しても拡散強調画像等の種々の撮像法が使用されるようになった^{6, 7, 50)}。現時点では MR による頸部リンパ節転移の診断能は CT とほぼ同等と評価されている^{2, 8)}。

US でも中心壊死が認められる場合は、大きさにかかわらず転移をほぼ確定できる^{1-3, 31, 37)}。リンパ節内部に壊死による無エコー域が認められる場合⁹⁻¹¹⁾や、角化による不定形の高エコー域が認められる場合がある¹¹⁾。また、ドプラ法では正常な血流の欠落領域として認められる場合もある¹²⁻¹⁶⁾。一方、リンパ門が周囲脂肪組織と連続性のある高エコー域として描出されるため、これの有無が転移の判定に役立つ場合もある¹⁷⁾。最近では超音波エラストグラフィが利用され^{24, 32, 36, 39, 52)}、従来型の US との組合せにより正診率が向上するとの報告がある^{24, 32, 36)}。CT や MRI で検出し得ない転移を診断できるとする報告もある⁵¹⁾。

近年では PET の頸部リンパ節に対する有用性を示す報告が増え^{18, 20, 26-28, 30, 33, 38, 40-49)}、一般的に用いられている。F-18 fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) が核種として使われることが多いが¹⁹⁾、他の核種の使用も試みられている⁴⁵⁾。

N0 症例においては、CT、MR、US、PET に有意な診断能の差はないとの報告がある⁵³⁾。正診率をさらに向上させるために、これらの診断法が組み合わせて使用される^{21-23, 30, 34, 35, 54)}。また、センチネルリンパ節の同定に核医学検査が応用される^{25, 33, 55)}。

●参考文献

- 1) 神田重信, 筑井 徹, 他. 口腔癌の頸部リンパ節転移に対する画像診断法とその診断能. 口腔腫瘍. 2004;16:75-84.
- 2) Nakamura T, Sumi M, et al. Diagnostic imaging of metastatic cervical lymph nodes. Acta Med Nagasaki. 2001;46:1-8.
- 3) King AD, Tse GM, et al. Necrosis in metastatic neck nodes: diagnostic accuracy of CT, MR imaging, and US. Radiology. 2004;230:720-6.
- 4) Nakayama E, Ariji E, et al. Computed tomography appearance of marked keratinization of metastatic cervical lymph nodes: a case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997;84:321-6.
- 5) Hayashi T, Tanaka R, et al. Non-contrast-enhanced CT findings of high attenuation within

- metastatic cervical lymph nodes in patients with stage I or II tongue carcinoma during a follow-up period. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:1330-3.
- 6) Sumi M, Sakihama N, et al. Discrimination of metastatic cervical lymph nodes with diffusion-weighted MR imaging in patients with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:1627-34.
 - 7) Fischbein NJ, Noworolski SM, et al. Assessment of metastatic cervical adenopathy using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:301-11.
 - 8) Leslie A, Fyfe E, et al. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a comparison of MRI and CT in T- and N-staging. *J Comput Assist Tomogr.* 1999;23:43-9.
 - 9) Ishii J, Nagasawa H, et al. Ultrasonography and computed tomography of extracapsular invasion in cervical lymph nodes of squamous cell carcinoma in the oral cavity. *J Med Ultrason* (2001). 2004;31:75-9.
 - 10) 中野敏昭, 野口 誠, 他. 口腔扁平上皮癌の頸部リンパ節転移の超音波診断と偽陰性リンパ節の病理組織学的特徴. *札幌医誌.* 2003;72:15-21.
 - 11) Hayashi T, Ito J, et al. The clinical significance of follow-up sonography in the detection of cervical lymph node metastases in patients with stage I or II squamous cell carcinoma of the tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96:112-7.
 - 12) Arijji Y, Kimura Y, et al. Power Doppler sonography of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19:303-7.
 - 13) Chikui T, Yonetsu K, et al. Multivariate feature analysis of sonographic findings of metastatic cervical lymph nodes: contribution of blood flow features revealed by power Doppler sonography for predicting metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21:561-7.
 - 14) Steinkamp HJ, Teichgräber UK, et al. Differential diagnosis of lymph node lesions. A semiquantitative approach with power Doppler sonography. *Invest Radiol.* 1999;34:509-15.
 - 15) 東海林 理, 白倉義之, 他. 超音波パワードブラ法を用いた転移性頸部リンパ節の血流の評価. *歯放線.* 1998;38:250-7.
 - 16) 湯浅賢治, 筑井 徹, 他. 超音波パワードブラ法を用いたリンパ節内血流像による転移巣の診断. *頭頸部腫瘍.* 2001;27:727-31.
 - 17) Ahuja A, Ying M, et al. Lymph node hilus: gray scale and power Doppler sonography of cervical nodes. *J Ultrasound Med.* 2001;20:987-92; quiz 994.
 - 18) Jeong HS, Baek CH, et al. Use of integrated 18F-FDG PET/CT to improve the accuracy of initial cervical nodal evaluation in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2007;29:203-10.
 - 19) Sigg MB, Steinert H, et al. Staging of head and neck tumors: [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography compared with physical examination and conventional imaging modalities. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1022-9.
 - 20) Kau RJ, Alexiou C, et al. Lymph node detection of head and neck squamous cell carcinomas by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F 18 in a routine clinical setting. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125:1322-8.
 - 21) Eida S, Sumi M, et al. Combination of helical CT and Doppler sonography in the follow-up of patients with clinical N0 stage neck disease and oral cancer. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:312-8.
 - 22) Yuasa K, Kawazu T, et al. Computed tomography and ultrasonography of metastatic cervical lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. *Dentomaxillofac Radiol.* 2000;29:238-44.
 - 23) 喜舎場 学, 砂川 元, 他. 口腔領域扁平上皮癌の頸部リンパ節転移に関する研究—特に US・CT 画像と臨床病理学的悪性度の関連について. *日口外誌.* 1998;44:477-88.
 - 24) 林 信, 山下徹郎, 他. 頭頸部癌の頸部リンパ節転移診断における Real-time Tissue Elastography の有用性. *頭頸部癌.* 2010;36:349-53.
 - 25) 本田耕平, 工藤香児, 他. CT Lymphography を用いた T1T2N0 舌癌に対するセンチネルリンパ節生検の有用性. *耳鼻臨床補冊.* 2010;129:91-5.
 - 26) 横井 共, 阿部 厚, 他. 頸部リンパ節転移における PET の診断精度および病理組織学的所見について. *日口外誌.* 2010;56:409-15.
 - 27) 川原一郎, 浜田智弘, 他. 口腔悪性腫瘍診断における FDG-PET-CT の有用性についての検討. *奥羽大歯誌.* 2010;37:93-8.
 - 28) Ishikita T, Oriuchi N, et al. Additional value of integrated PET/CT over PET alone in the initial staging and follow up of head and neck malignancy. *Ann Nucl Med.* 2010;24:77-82.

- 29) 富田世紀. CT 画像による口腔扁平上皮癌患者における頸部後発リンパ節転移の予後因子探究. 大阪大歯誌. 2010;54:63-75.
- 30) 林 伊吹, 岡村光英, 他. 頭頸部扁平上皮癌転移リンパ節の診断におけるエコーと FDG-PET の有用性と問題点. 頭頸部癌. 2009;35:400-5.
- 31) 外丸雅晴, 林 孝文, 他. 携帯型超音波診断装置による口腔癌頸部リンパ節転移の診断精度. 2009;55:408-14.
- 32) 平 周三, 新国 農, 他. 口腔癌の頸部リンパ節転移の診断における組織弾性イメージング (Real-time Tissue Elastography) の有用性. 頭頸部癌. 2008;34:518-25.
- 33) 荒本孝良, 中城公一, 他. 口腔扁平上皮癌 cN0 症例における FDG PET-CT とセンチネルリンパ節生検の意義. 頭頸部癌. 2008;34:513-7.
- 34) 林 孝文: 口腔癌頸部リンパ節転移の画像所見と病理所見の対応について. 日口外誌. 2008;54:361-7.
- 35) 有地榮一郎. 口腔癌頸部リンパ節転移の画像診断—診断基準の設定について. 日口外誌. 2008;54:309-15.
- 36) Furukawa M, Kubota A, et al. Diagnosis of cervical lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma: usefulness of power doppler ultrasonography and elastography. Medix Suppl. 2007;20-3.
- 37) 三輪邦弘, 湯浅賢治, 他. 超音波像による口腔癌の頸部リンパ節転移と非転移の定量的鑑別法. 超音波医. 2007;34:509-20.
- 38) 鈴木秀典, 小川徹也, 他. 頭頸部扁平上皮癌における FDG-PET, FDG-PET/CT の診断能. 日耳鼻. 2007;110:629-34.
- 39) 古川まどか, 久保田 彰, 他. 頭頸部癌頸部リンパ節転移における組織弾性イメージング (Real-time Tissue Elastography) の応用. 日耳鼻. 2007;110:503-5.
- 40) Liao CT, Wang HM, et al. PET and PET/CT of the neck lymph nodes improves risk prediction in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. J Nucl Med. 2011;52:180-7.
- 41) Liao CT, Wang HM, et al. Influence of pathological nodal status and maximal standardized uptake value of the primary tumor and regional lymph nodes on treatment plans in patients with advanced oral cavity squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77:421-9.
- 42) Krabbe CA, Pruim J, et al. 18F-FDG PET in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a study on inter- and intraobserver agreement. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68:21-7.
- 43) Piao Y, Bold B, et al. Evaluation of 18F-FDG PET/CT for diagnosing cervical nodal metastases in patients with oral cavity or oropharynx carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009;108:933-8.
- 44) Krabbe CA, van der Werff-Regelink G, et al. Detection of cervical metastases with (11)C-tyrosine PET in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx: A comparison with (18)F-FDG PET. Head Neck. 2010;32:368-74.
- 45) Schroeder U, Dietlein M, et al. Is there a need for positron emission tomography imaging to stage the N0 neck in T1-T2 squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx? Ann Otol Rhinol Laryngol. 2008;117:854-63.
- 46) Nahmias C, Carlson ER, et al. Positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) scanning for preoperative staging of patients with oral/head and neck cancer. J Oral Maxillofac Surg. 2007;65:2524-35.
- 47) Krabbe CA, Dijkstra PU, et al. FDG PET in oral and oropharyngeal cancer. Value for confirmation of N0 neck and detection of occult metastases. Oral Oncol. 2008;44:31-6.
- 48) Matsubara R, Kawano S, et al. Clinical significance of combined assessment of the maximum standardized uptake value of F-18 FDG PET with nodal size in the diagnosis of cervical lymph node metastasis of oral squamous cell carcinoma. Acad Radiol. 2012;19:708-17.
- 49) Joo YH, Yoo IR, et al. Extracapsular spread and FDG PET/CT correlations in oral squamous cell carcinoma. Int J Oral Maxillofac Surg. 2013;42:158-63.
- 50) Si J, Huang S, et al. Usefulness of 3T diffusion-weighted MRI for discrimination of reactive and metastatic cervical lymph nodes in patients with oral squamous cell carcinoma: a pilot study. Dentomaxillofac Radiol. 2014;43:20130202.
- 51) Norling R, Buron BM, et al. Staging of cervical lymph nodes in oral squamous cell carcinoma: adding ultrasound in clinically lymph node negative patients may improve diagnostic work-up. PLoS One. 2014;9:e90360.

- 52) Ishibashi N, Yamagata K, et al. Real-time tissue elastography for the diagnosis of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Ultrasound Med Biol.* 2012;38:389-95.
- 53) Liao LJ, Lo WC, et al. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck-a meta-analysis comparing different imaging modalities. *BMC Cancer.* 2012;12:236.
- 54) Sugawara C, Takahashi A, et al. Preoperative evaluation of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity: fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and ultrasonography versus histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114:516-25.
- 55) 土持 眞. 口腔癌のセンチネルリンパ節生検とその新しいアプローチ. *日口外誌.* 2014;60:102-11.

DRAFT

重要ポイント 3-10：口腔癌の遠隔転移（M-遠隔転移）の評価にはどのような画像検査が勧められるか？

__口腔癌の遠隔転移（M-遠隔転移）の評価には一般的に胸部 X 線撮影と CT が用いられてきたが、近年では PET も併せた評価が一般的になっている。

口腔癌の遠隔転移は肺に多く、これまでその診断には胸部 X 線撮影ならびに CT が一般的に用いられている^{1, 2, 9, 10)}。

従来、全身への転移に対しては⁶⁷Ga による腫瘍シンチグラフィや骨シンチグラフィが使用されてきたが、遠隔転移の発見にこれらの検査法は有効ではないとの報告がある^{3, 4)}。近年では、PET による遠隔転移の診断が一般的に行われるようになっている^{5-8, 11-13)}。

●参考文献

- 1) Loh KS, Brown DH, et al. A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. *Head Neck*. 2005;27:990-4.
- 2) Ong TK, Kerawala CJ, et al. The role of thorax imaging in staging head and neck squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*. 1999;27:339-44.
- 3) Onizawa K, Yoshida H. Evaluation of ⁶⁷Ga citrate and ^{99m}Tc bone scintigraphy at initial examination for primary oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:913-7.
- 4) 金村弘成, 近藤壽郎, 他. 口腔癌患者に対する ⁶⁷Ga シンチグラフィの有用性に関する検討. *頭頸部腫*. 2003;29:178-85.
- 5) Goerres GW, Schmid DT, et al. Impact of whole body positron emission tomography on initial staging and therapy in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol*. 2003;39:547-51.
- 6) Teknos TN, Rosenthal EL, et al. Positron emission tomography in the evaluation of stage III and IV head and neck cancer. *Head Neck*. 2001;23:1056-60.
- 7) 川原一郎, 浜田智弘, 他. 口腔悪性腫瘍診断における FDG-PET-CT の有用性についての検討. *奥羽大歯誌*. 2010;37:93-8.
- 8) 久富美紀, 此内浩信, 他. 岡山大学歯学部 of 口腔領域悪性腫瘍患者における FDG-PET 検査の有用性に関する検討. *岡山歯会誌*. 2008;27:99-103.
- 9) 高橋 章, 前田直樹, 他. 口腔顎顔面悪性腫瘍の遠隔転移評価における躯幹部 CT 検査の位置づけ. *四国歯会誌*. 2007;19:239-46.
- 10) Jaspers GW, Witjes MJ, et al. Strategies for patients with newly diagnosed oral squamous cell carcinoma and a positive chest CT. A cohort study on the effects on treatment planning and incidence. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:272-7.
- 11) Arya S, Rane P, et al. Oral cavity squamous cell carcinoma: role of pretreatment imaging and its influence on management. *Clin Radiol*. 2014;69:916-30.
- 12) 栗原祐史, 吉濱泰斗, 他. 口腔癌の遠隔転移, 重複癌検索における PET-CT 検査の有用性. *Dent Med Res*. 2012;32:209-13.
- 13) 山本哲彰, 山内健介, 他. 口腔悪性腫瘍診断における ¹⁸F-FDG-PET/CT の有用性に関する検討. *九州歯会誌*. 2012;66:104-9.

III. 病理診断

口腔癌の病理診断には、検査法として細胞診と組織診がある。組織診はパラフィン切片と凍結切片によるものがあり、検査材料として生検検体と手術検体がある。病理診断は口腔病理医や病理医が行い、細胞診は細胞検査士によるスクリーニングも行われる。

口腔領域に生じる悪性腫瘍には口腔粘膜、唾液腺、顎骨、軟部組織、リンパ節など多岐にわたる組織に由来する多様な組織型があるが、本ガイドラインでは口腔粘膜に発生する扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma: SCC) について記載する。

口腔粘膜の扁平上皮癌には組織亜型として、類基底扁平上皮癌 (basaloid SCC)、紡錘細胞扁平上皮癌 (spindle cell SCC)、腺扁平上皮癌 (adenosquamous carcinoma)、孔道癌 (carcinoma cuniculatum)、疣贅状扁平上皮癌 (verrucous SCC)、リンパ上皮癌 (lymphoepithelial carcinoma)、乳頭状扁平上皮癌 (papillary SCC)、棘融解型扁平上皮癌 (acantholytic SCC) などがある¹⁾。

口腔上皮性異形成 (oral epithelial dysplasia: OED) や上皮内癌 (carcinoma in situ: CIS) を含めた口腔癌早期病変の考え方は、病理診断学の進歩に伴い変化し、従来の疾患概念や診断基準と異なった基準が提案されている²⁻⁴⁾。また、予後判定因子としての組織学的悪性度も、従来の分化度を指標とした Grade 分類 (WHO) に浸潤様式や深達度などを加味するようになった^{1, 5-7)}。

1 病理検査法

a. 細胞診

口腔内では鋭匙や歯間ブラシ、婦人科頸管ブラシなどを用いて、患部から直接擦過する擦過細胞診が主体であり、従来のスライドガラスに検体を直接塗抹する塗抹法より液化化検体検査法の方が細胞の乾燥や消失が少なく、免疫組織化学的検索の併用も可能であることなどから推奨されている⁸⁾。細胞診は初診時のスクリーニングはもとより、治療効果判定や経過観察あるいは集団検診でも利用可能な簡便な検査法である。

細胞採取に際しては、含嗽や綿球などで口腔内清掃を行い、粘膜を湿潤させ、ブラシなどを用いて病変のなるべく広範囲を均一な圧力で 10 回程度擦過し、表層細胞のみの採取にならないように可及的に深層細胞の採取に留意する。出血が多いと細胞が重なり、判定に影響する⁸⁾。なお、口腔癌でも深部病巣に対して、穿刺吸引細胞診が行われる場合がある⁹⁾。

b. 生検

治療を前提とした試験的な組織採取による検査は、隣接する組織を含めて病変の一部分を切除する生検 (部分切除生検, incisional biopsy) が一般的である。生検の目的は癌の確定診断であるが、癌の悪性度、周囲組織への進展、脈管・神経侵襲など、予後を左右する因子の判定にも有効である^{3, 10)} (重要ポイント 3-11)。また、小さな病変の組織診検査としては病変部をすべて切除する切除生検 (全切除生検, excisional biopsy) があり、一度で全体像を把握することが可能である。

c. 術中迅速病理診断

術中迅速病理診断は、手術中に切除断端の癌の有無やリンパ節転移の有無の検索に用いられる。凍結標本を用いるので診断精度はホルマリン固定パラフィン標本には劣るが、手術中に診断できる意義は大きい (重要ポイント 3-12)。

d. 手術検体の検査

手術で切除された検体では、癌の組織型、深達度、進展形態、浸潤様式、切除断端の病変、脈管・神経侵襲、リンパ節転移の有無および手術前治療効果の判定などが検査される。

切除断端における癌の有無を判定することは最も重要であり、また、上皮性異形成の有無も問題となる（重要ポイント 3-13）。

手術検体の切り出し方法は施設により異なっているが、近年学会単位で推奨方法を提示し、統一しようとする動きもある^{3,10)}。また、免疫組織化学染色や in situ hybridization などを用いた分子病理学的検索も導入されている^{4,10)}。

2 上皮内癌を含めた口腔癌早期病変の考え方の変遷

生検検体や手術検体の病理組織診断において、口腔粘膜上皮の口腔癌早期病変（境界病変）はこれまでも重要な課題として検討されてきた。従来から WHO 分類では、臨床的な白板・紅板症などの口腔癌早期病変に対し、上皮性異形成と上皮内癌に分類し、上皮性異形成を軽度、中等度、高度の 3 段階で評価してきた¹¹⁾。一方、本邦の「口腔癌取扱い規約（第 1 版）」では、腫瘍性病変と考えられる「口腔上皮内腫瘍（oral intraepithelial neoplasia: OIN）」と腫瘍性を疑うが異型度が軽度な病変あるいは反応性異型病変と区別できない病変「口腔上皮性異形成」の 2 段階分類とされていた³⁾。しかし、2017 年の WHO 分類（第 4 版）では、口腔上皮性異形成は「遺伝子変異の蓄積により引き起こされ、扁平上皮癌に進展するリスクの増加を伴う、上皮の構造的および細胞学の一連の変化」と定義された¹²⁾。改訂された「口腔癌取扱い規約（第 2 版）」では、病理診断は WHO 分類（第 4 版）に準拠し、口腔上皮性異形成は腫瘍性病変に適用することとし、本用語を「口腔癌取扱い規約（第 1 版）」の概念や定義では用いない点に留意する必要があるとしている¹³⁾。

また、WHO 分類（第 4 版）では、口腔上皮性異形成について従前の軽度、中等度、高度（mild, moderate, severe）の 3 段階評価法と低異型度と高異型度（low-grade, high-grade）の 2 段階評価法が併記された¹²⁾。そのため「口腔癌取扱い規約（第 2 版）」でも 3 段階と 2 段階のいずれの評価法を用いることも可能としている¹³⁾。従って、各施設で病理医と臨床医が用いる評価法に関して十分な共通認識を持つことが重要である。

さらに、WHO 分類（第 4 版）では高度異形成と上皮内癌は同義、あるいは上皮内癌は高異型度口腔上皮性異形成に含まれるなどの記載がなされている¹²⁾。「口腔癌取扱い規約（第 2 版）」では、Tis 癌についての取扱いや表記に混乱が生じる可能性を危惧し、病理組織学的に明確に癌と診断される上皮内病変には高度異形成や高異型度口腔上皮性異形成の用語を用いず、上皮内癌ととしている¹³⁾。

口腔粘膜では上皮内癌の病理組織所見として、上皮全層に異型細胞がみられる全層置換型より、表層に角化層や有棘層への明らかな分化を認め、下層のみに細胞異型を示す表層分化型が多い。そのため「口腔癌取扱い規約（第 2 版）」では、口腔癌早期病変の適切な診断には HE 染色に加えて、サイトケラチン（CK13, CK17）や Ki-67, p53 などの免疫組織化学染色を併用し、細胞分化や増殖細胞の分布などの所見を加味することを推奨している¹³⁾。

3 組織学的悪性度評価と浸潤様式、癌の深達度

従来、重層扁平上皮への分化度を指標として扁平上皮癌を高分化、中分化、低分化に 3 分類する Grade 分類が悪性度と相関するといわれていた¹¹⁾。代表的な組織学的悪性度評価法に Jakobsson 分類⁵⁾や Anneroth 分類⁶⁾がある。また、本邦の口腔外科では、Jakobsson 分類を改変した腫瘍宿主境界部の浸潤様式の山本・小浜分類（YK 分類）⁷⁾を使用する施設が多く、予後、特に頸部リンパ節転移の有無や 5 年累積生存率との相関がみられる¹⁰⁾（重要ポイント 3-14）。しかし、病理医間の判定不一致も指摘されており、YK 分類の判定基準には改善の余地が残されている。なお、「頭頸部癌取扱い規約（第 6 版）」では浸潤様式として膨脹型と浸潤型の 2 型分類が記載されている¹⁴⁾。一方、American Joint Committee on Cancer (AJCC) の Cancer Staging Manual（第 8 版）¹⁵⁾では複数の予後判定因子が挙げられている

が、ここでは組織学的悪性度評価法として癌の DOI と浸潤先端部での浸潤様式評価（worst pattern of invasion: WPOI）について記載する。

DOI は、深部組織への浸潤程度が予後に影響することに着目し、周囲正常粘膜上皮の基底面を基準にした浸潤深さであり¹⁵⁾、従来の腫瘍の大きさ（長径）とともに UICC による TNM 分類（第 8 版）の T-原発巣の分類基準に新たに加えられている。¹⁶⁾

AJCC（第 8 版）では、浸潤様式評価として、Brandwein-Gensler ら¹⁷⁾が従来の Anneroth 分類（4 段階評価の pattern of invasion: POI）に追加した評価項目 WPOI-5、すなわち浸潤先端部の胞巣から 1 mm 以上離れた遊離胞巣が存在する場合を採用している。初期浸潤癌においても 4 mm 以上の深さに浸潤している症例では、WPOI-5 がみられる場合に局所再発の可能性が高まり、また、疾患特異的生存率が低下する可能性があるとされている¹⁵⁾。

●参考文献

- 1) EI-Naggar AK, Chan JKC, et al.: World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics, Head and Neck Tumours, IARC Press, London, p164-79. 2017.
- 2) Crissman, J.D., Sakr, W.A.: Squamous intraepithelial neoplasia of the upper aerodigestive tract. Gnepp, D.R.: Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck, 1st ed, W.B. Saunders, London, 2001, p1-17.
- 3) 日本口腔腫瘍学会編. 口腔癌取り扱い規約, 第 1 版. 金原出版, 東京, 2010.
- 4) Izumo T. Oral premalignant lesions: from the pathological viewpoint. Int J Clin Oncol. 2011;16:15-26.
- 5) Jakobsson PA, Eneroth CM, et al. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. Acta Radiol Ther Phys Biol. 1973;12:1-8.
- 6) Anneroth G, Batsakis J, et al. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. Scand J Dent Res. 1987;95:229-49.
- 7) Yamamoto E, Kohama G, et al. Mode of invasion, bleomycin sensitivity, and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer. 1983;51:2175-80.
- 8) 日本臨床細胞学会編. 細胞診ガイドライン 5 消化器. 第 1 版. 金原出版, 東京, 2015.
- 9) Klijanienko J, Vielth V. Salivary Gland Tumours. Karger, Basel, 2000, p1-4.
- 10) 出雲俊之, 桐田忠昭, 他. 舌癌取り扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). 口腔腫瘍. 2005;17:13-85.
- 11) Pindborg JJ, Reichart PA, et al. World Health Organization Classification of Tumours, Histological typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa, 2nd edition, Springer, Berlin, 1997.
- 12) Barnes L, Eveson JW, et al. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics, Head and Neck Tumours, IARC Press, London, p164-79, 2005.
- 13) 日本口腔腫瘍学会編. 口腔癌取り扱い規約, 第 2 版. 金原出版, 東京, 2019. (印刷中)
- 14) 日本頭頸部癌学会編. 頭頸部癌取り扱い規約, 改訂第 6 版, 金原出版, 東京, 2018.
- 15) Amin MB, Edge S, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition. Springer, Switzerland, p3-94, 2017. (2018 年改訂 : <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/pages/8eupdates.aspx>)
- 16) Brierley JD, Gospodarowicz MK, et al. TNM classification of malignant tumours, 8th edition. Wiley, UK, p1-54, 2017. (2018 年改訂 : https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/UICC_8th_Edition_Errata_25May2018_final.pdf)
- 17) Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. Am J Surg Pathol. 2005;29:167-78.

重要ポイント 3-11：生検検体から口腔癌の診断・治療に対してどのような情報が得られるか？

癌の確定診断だけでなく、予後にかかわる重要な情報が得られる場合が多い。生検の目的は癌の診断を確定することと、癌の性状や予後にかかわるさまざまな情報を得ることである。生検検体から得られる治療に有用な情報について解説する。

生検検体から腫瘍の組織型の確定、腫瘍の浸潤の有無、胞巣の辺縁形態（浸潤様式）、分化度、分裂能（分裂像の数、増殖マーカー陽性率）、脈管・神経侵襲の有無、それらを総合した組織学的悪性度などの情報が得られる¹⁾。これらの因子のすべてが明確に予後と関連するというデータはないが、個々の癌の性状を知る上で非常に有用である²⁻⁵⁾。

一般に口腔領域の生検検体は小さい場合が多いが、診断にあたって免疫組織化学染色などを併用することにより、個々の癌の性状が明確にできる場合もある⁶⁾。また、ヨード生体染色で癌周囲に広範な不染域が認められる場合には、不染域の辺縁組織を採取することにより、切除範囲の決定に有用な情報が得られることもある。

病変部をすべて切除する切除生検（全切除生検）は、十分な術前検査を実施したうえで、しかも病変の一部分を切除する試験的な組織採取（部分切除生検）をするには病変が小さすぎる場合に、一定の安全域を含めて病変を一度で切除する方法である。切除生検検体では、上記の情報はすべて観察可能で、切除断端の病変の有無も判定でき、予後も推察しやすい^{5, 7-10)}。

●参考文献

- 1) 出雲俊之, 桐田忠昭, 他. 舌癌取り扱い指針 ワーキング・グループ案 (第1版). 口腔腫瘍. 2005;17:13-85.
- 2) 横江義彦, 瀬上夏樹, 他. 舌癌の組織学的悪性度と予後との関連について. 口腔腫瘍. 1990;2:164-71.
- 3) 田中 彰, 川尻秀一, 他. 口腔扁平上皮癌の間質線維化と細胞外基質分解酵素の発現に関する病理組織学的検討—癌浸潤様式との関連性について. 口腔腫瘍. 2004;16:169-81.
- 4) 木戸幸恵, 野口 誠, 他. 口腔扁平上皮癌の悪性度評点と予後因子. 頭頸部腫瘍. 2003;29:558-62.
- 5) 佐藤方信, 畠山節子, 他. 生検例における舌癌の病理学的検討. 日口外誌. 1983;29:305-9.
- 6) Kanayasu T, Tsukinoki K, et al. Association between p53 protein expression and chemosensitivity in pretreatment biopsy specimens of oral squamous cell carcinoma. Oral Med Pathol, 2004;9:149-54.
- 7) 矢島安朝, 野間弘康, 他. 舌癌 excisional biopsy におけるヨード生体染色の有用性. 口腔腫瘍. 2001;13:277-82.
- 8) 楠川仁悟, 亀山忠光. 口腔扁平上皮癌に対する Excisional biopsy の適応と実際. 口腔腫瘍. 2001;13(Suppl):261-5.
- 9) 木戸幸恵, 野口 誠, 他. Stage I, II 口腔扁平上皮癌の外科療法と予後因子—excisional biopsy と preoperative chemotherapy 症例の対比. 口腔腫瘍. 2001;13:271-6.
- 10) 宮崎晃亘, 野口 誠, 他. 早期舌癌に対する excisional biopsy の適応と治療成績. 口腔腫瘍. 13(Suppl):267-70, 2001.

重要ポイント 3-12：口腔癌の外科療法において術中迅速病理診断は有用か？

口腔癌の術中迅速病理診断は、切除断端での腫瘍組織残存の有無や頸部リンパ節転移の有無を検索する方法として有用である。術中に切除断端の腫瘍の有無や頸部リンパ節転移の有無を診断できれば、より確実な外科療法を行うことができる。

術中迅速凍結標本は、ホルマリン固定パラフィン標本と比較して診断は困難であり、高い標本作製技能と診断力が必要とされる特殊な病理診断である。しかし、術中迅速病理診断により、治療方針の変更もあり得ることからその意義は大きい¹⁻³⁾。術中迅速病理診断の正診率は97.2%と高く、組織学的分化度と上皮性異形成の正診率は、それぞれ78.7%と80.0%と報告されている⁴⁾。一方、凍結標本での切除断端の状態と原発巣再発や頸部転移には関連性は見られないとの報告もある⁴⁾。

口腔癌の進展は複雑で、すべての切除断端を検索することは実際的には困難であり、術中迅速病理診断で断端陰性であっても、手術検体のホルマリン固定パラフィン標本の検査で切除断端部に腫瘍が見つかることもある。

術中迅速病理診断でのリンパ節転移の診断は比較的容易であり⁵⁾、頸部郭清術時に用いられる。また、センチネルリンパ節の術中迅速病理診断も行われている²⁾。

●参考文献

- 1) Gooris PJ, Vermey B, et al. Frozen section examination of the margins for resection of squamous cell carcinoma of the lower lip. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:890-4; discussion 895-7.
- 2) 日本口腔腫瘍学会学術委員会編. 口腔癌治療ガイドライン—下顎歯肉癌—ワーキング・グループ案 (2005年1月版). *口腔腫瘍.* 2005;17:87-104.
- 3) Byers RM, Bland KI, et al. The prognostic and therapeutic value of frozen section determinations in the surgical treatment of squamous carcinoma of the head and neck. *Am J Surg.* 1978;136:525-8.
- 4) 楠川仁悟, 末藤祐一, 他. Excisional biopsy における術中迅速凍結切片診断の検討. *口腔腫瘍.* 1999;11:83-9.
- 5) Luna MA. Uses, abuses, and pitfalls of frozen-section diagnoses of disease of the head and neck. Barnes L, ed., *Surgical Pathology of the Head and Neck.* Marcel Dekker, Inc. New York, p1-12, 2001.

重要ポイント 3-13：口腔癌において切除断端に上皮性異形成を認めた症例の再発率は高いか？

上皮性異形成の程度と再発率の関連性は明らかでないが、切除断端上皮に高度の異型を認めた症例では、原発巣再発率が高いと推察される。手術検体の検索や術中迅速病理診断時に、切除断端にみられる上皮性異形成に対する臨床的対応は常に問題となる。

口腔癌における切除断端の評価と予後との関連では、5年生存率は断端に癌が陰性の場合には69%、断端に癌が近接する場合は58%、断端陽性の場合には38%である¹⁾。癌が切除断端に近接する場合、上皮性異形成が切除断端に存在する可能性が考えられる。しかし、切除断端に上皮性異形成が認められた症例を経年的に観察したデータは少ない^{2,3)}。

口腔癌ではヨード生体染色不染域を含めて切除されることが多いが、その理由は、ヨード生体染色不染域は上皮性異形成である可能性が高いからである⁴⁾。従前のWHO分類⁵⁾では上皮性異形成は軽度、中等度、高度の3段階に分類されるが、その段階と再発率の相関は明らかではない。一方、口腔上皮内腫瘍（口腔癌取扱規約、第1版）を切除断端に認めた症例では、再発率が高いと報告されている⁶⁾。切除断端に上皮性異形成を認める症例の予後については更なるデータ蓄積が待たれる。

術中迅速病理診断や手術検体の病理診断で、切除断端に上皮性異形成を認めないと診断された症例でも、数年後に切除断端の創部に近接して癌が発生する場合があります。フィールド発癌の可能性も考えられる^{7,8)}。前回の癌の術後再発なのか、新たな癌の発生なのかの判断には、臨床医と病理医の密接な情報の共有が必要である。

●参考文献

- 1) Binahmed A, Nason RW, et al. The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral Oncol.* 2007;43:780-4.
- 2) 楠川仁悟, 亀山忠光. 口腔扁平上皮癌に対する Excisional biopsy の適応と実際. *口腔腫瘍.* 2001;13(Suppl):261-5.
- 3) 木戸幸恵, 野口 誠, 他. Stage I, II 口腔扁平上皮癌の外科療法と予後因子—excisional biopsy と preoperative chemotherapy 症例の対比. *口腔腫瘍.* 2001;13:271-6.
- 4) 矢島安朝, 野間弘康, 他. 舌癌 excisional biopsy におけるヨード生体染色の有用性. *口腔腫瘍.* 2001;13:277-82.
- 5) Pindborg JJ, Reichart PA, et al. World Health Organization Classification of Tumours, Histological typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa, 2nd edition, Springer, Berlin, 1997.
- 6) 出雲俊之, 桐田忠昭, 他. 舌癌取扱指針 ワーキング・グループ案（第1版）. *口腔腫瘍.* 2005;17:13-85.
- 7) Slaughter DP, Southwick HW, et al. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953;6:963-8.
- 8) Henmi T, Yagishita H, et al. A novel approach for histopathological inspection of surgically excised oral mucosal lesions: topographical mapping of premalignant epithelium. *Cancer Sci*, Vol.2/Issue 1・0009. 2016. Open Access Journal.

重要ポイント 3-14：口腔癌の浸潤様式は予後の判定に有用か？

癌の深部浸潤先端部における浸潤様式は、予後判定に有用な病理組織学的所見の1つである。口腔癌の組織学的悪性度評価は予後と相関するとされている。

扁平上皮癌の最も一般的な組織学的悪性度評価法として、従来から Grade 分類 (WHO) がある¹⁾。口唇癌における Broders 分類²⁾に由来し、主として腫瘍の分化度を指標とした分類である。大きな母集団における検索では、予後やリンパ節転移とある程度の相関がみられることから、慣習的に使われてきた。その他の代表的な組織学的悪性度評価法には Jakobsson 分類³⁾、Willen 分類⁴⁾や Anneroth 分類⁵⁾があり、腫瘍宿主境界部の 6～8 因子を点数化し、総合点により悪性度を評価する。その有用性は多くの研究により検証されているが、評価法の煩雑さから広く普及するには至っていない。

本邦の口腔外科では浸潤様式分類として YK 分類⁶⁾を使用する施設が比較的多い。この分類は Jakobsson 分類、Willen 分類における評価項目の中から、腫瘍宿主境界部の胞巣形態に注目したものである。口腔癌特有の高分化癌を YK-1 型、スキラス型の間質反応を伴うびまん性浸潤を YK-4D 型としたのが本分類の特徴である。YK 分類はリンパ節転移と比較的良好に相関し、特に YK-4D 型に転移が多いと報告されている⁷⁾。なお、消化器癌で用いられる浸潤増殖様式 (INF) との対応では、INF α (a) は YK-2 型に、INF β (b) は YK-3 型に、INF γ (c) は YK-4C 型と YK-4D 型に相当する⁸⁾。なお、2005 年の WHO 分類 (第 3 版) では、Grade 分類は予後との相関が低く、深部境界部でのびまん性浸潤様式が重要であることを指摘している⁹⁾。

AJCC (第 8 版) では、WPOI の WPOI-5 を推奨される予後評価基準としている^{10, 11)}。表 3-5 に YK 分類、Anneroth 分類 (POI-1～4) および WPOI-5 の評価基準を示す。YK 分類と Anneroth 分類の POI-1～4 は、生検検体と手術検体のいずれでも評価可能であるが、WPOI-5 は生検検体での評価は困難であり、主に手術検体での評価方法である。T1, T2 の初期浸潤癌でも、特に DOI が 4 mm 以上の場合、WPOI-5 は局所再発や疾患特異的生存率の有意な予測因子とされている¹¹⁾。しかし、予後を決定する因子は複雑であり、更なる検討が必要である。

表 3-5 浸潤様式分類

YK 分類	YK-1	YK-2	YK-3	YK-4C	YK-4D
	境界が明瞭	境界にやや乱れ	境界は不明瞭で、大小の胞巣が浸潤	境界は不明瞭で、小さな索状の胞巣が浸潤 (索状型)	境界は不明瞭で、胞巣を作らずびまん性に浸潤 (びまん型)
POI 分類	POI-1	POI-2	POI-3	POI-4	WPOI-5
	膨張性発育	指状あるいは分離した大型胞巣による膨張性発育	15 個以上の腫瘍細胞からなる胞巣の浸潤性発育	15 個以下の腫瘍細胞からなる胞巣の浸潤性発育	腫瘍から健全組織が 1 mm 以上介在して離れた胞巣の浸潤性発育

●参考文献

- 1) Kramer IR, Pindborg JJ, et al. The World Health Organization histological typing of odontogenic tumours. Introducing the second edition. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1993;29B:169-71.
- 2) Broders AC. Squamous-cell epithelioma of the lip: study of five hundred and thirty-seven cases. JAMA. 1920;74:656-64.
- 3) Jakobsson PA, Eneroth CM, et al. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. Acta Radiol Ther Phys Biol. 1973;12:1-8.

- 4) Willén R, Nathanson A, et al. Squamous cell carcinoma of the gingiva. Histological classification and grading of malignancy. *Acta Otolaryngol.* 1975;79:146-54.
- 5) Anneroth G, Hansen LS. A methodologic study of histologic classification and grading of malignancy in oral squamous cell carcinoma. *Scand J Dent Res.* 1984;92:448-68.
- 6) Yamamoto E, Kohama G, et al. Mode of invasion, bleomycin sensitivity, and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer.* 1983;51:2175-80.
- 7) Yamamoto E, Miyakawa A, et al. Mode of invasion and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck Surg.* 1984;6:938-47.
- 8) 日本口腔腫瘍学会編. 口腔癌取扱い規約, 第2版. 金原出版, 東京, 2019. (印刷中)
- 9) Barnes L, Eveson JW, et al. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics, Head and Neck Tumours, IARC Press, London, p164-79, 2005.
- 10) Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:167-78.
- 11) Amin MB, Edge S, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. Springer, Switzerland, p3-94, 2017. (2018年改訂 : <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/pages/8eupdates.aspx>)

第4章 原発巣の治療

Ia. 外科療法-切除術

口腔癌は、舌、口底、頬粘膜、上顎歯肉、下顎歯肉、硬口蓋など解剖学的構造の異なった部位に発生するために、癌の病態や進展様式は各部位によって大きく異なる。そのため治療法も各部位によって異なってくる。口腔癌の外科切除では、咀嚼および摂食・嚥下、発音などの機能面ならびに顎顔面領域の整容面に及ぼす影響も大きいため、術後の患者の機能や QOL を重視した治療体系が望まれ、欠損部については再建術や、上顎では顎補綴も考慮した外科療法を行う必要がある。

本稿では、口腔癌のなかでも発生率の高い舌癌ならびに下顎歯肉癌を中心に、各部位における外科療法ならびに気管切開について解説する。また、口腔癌の原発巣切除に関する適切な安全域（重要ポイント 4-1）、pull-through operation の適応（重要ポイント 4-2）、生体染色の意義（重要ポイント 4-3）、顎骨切除術（重要ポイント 4-4、4-5）を解説する。

1 舌癌

舌癌は原発巣の大きさ、浸潤の深さ¹⁾および周囲組織への進展により切除範囲が異なる。具体的には、口底浸潤²⁾、舌根浸潤、下顎骨浸潤の有無、程度による³⁻⁶⁾。原発巣の切除範囲が大きければ、皮弁または筋皮弁による再建手術が必要となる。

舌癌 T1N0, early T2N0 症例、表在性の late T2N0, T3N0 症例は口内法による舌部分切除術を行う。late T2N0, T3N0, T4N0 症例は原発巣切除（舌部分切除術、舌半側切除術、舌垂全摘術など）とともに予防的頸部郭清術を行うため、pull-through 法にて頸部郭清組織と一塊として切除することもある⁷⁻¹⁴⁾。T1N1~3, early T2N1~3 症例も pull-through 法にて原発巣組織と頸部郭清組織を一塊として切除する（重要ポイント 4-2）。late T2N1~3, T3, T4N1~3 症例は舌部分切除術、舌半側切除術、舌垂全摘術、さらに癌浸潤の程度により下顎骨など周囲組織の合併切除などの原発巣切除術と頸部郭清術を同時に行う。

表 4-1 舌癌の切除方法

① 舌部分切除術 partial glossectomy	舌可動部の一部の切除、あるいは半側に満たない切除をいう（図 4-1a）。
② 舌可動部半側切除術 hemiglossectomy (oral tongue)	舌可動部のみの半側切除すなわち舌中隔までの切除をいう（図 4-1b, 図 4-2）。
③ 舌可動部（垂）全摘術 subtotal-total glossectomy (oral tongue)	舌可動部の半側を超えた切除（垂全摘）、あるいは全部の切除をいう（図 4-3）。
④ 舌半側切除術 hemiglossectomy	舌根部を含めた半側切除をいう（図 4-4）。
⑤ 舌（垂）全摘術 subtotal-total glossectomy	舌根部を含めた半側以上の切除（垂全摘）、あるいは全部の切除をいう（図 4-5）。

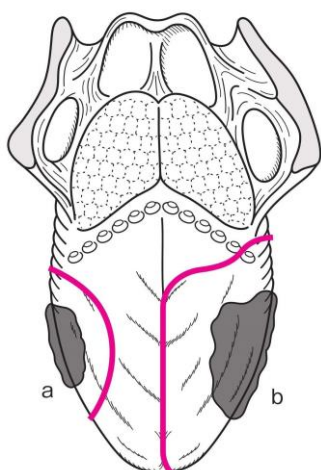


図4-1 舌部分切除術 (a)
舌可動部半側切除術 (b)

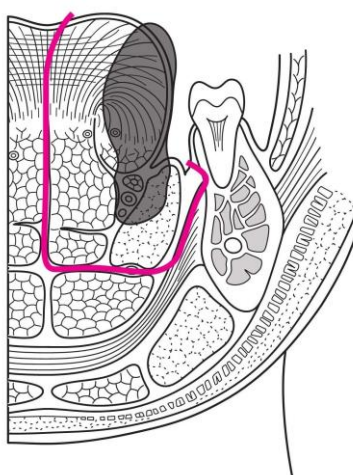


図4-2 舌可動部半側切除術＋口底
部分切除術

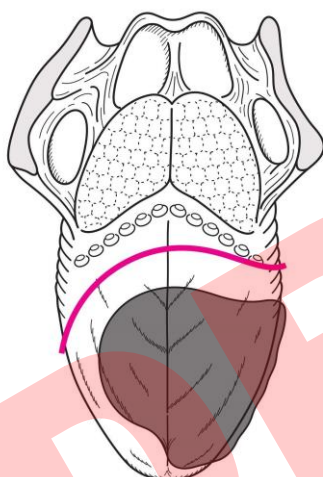


図4-3 舌可動部(Ⅱ)全摘術

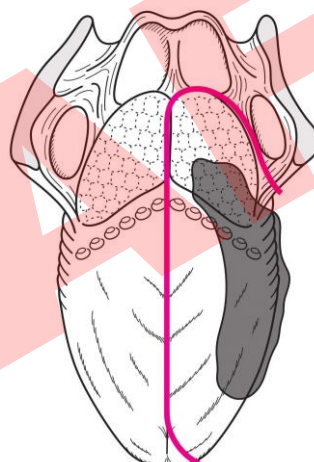


図4-4 舌半側切除術

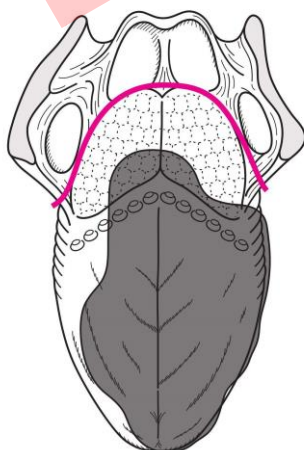
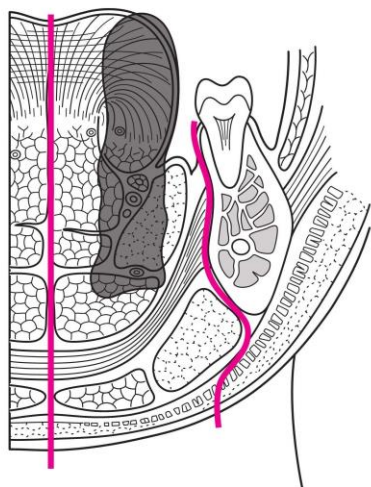


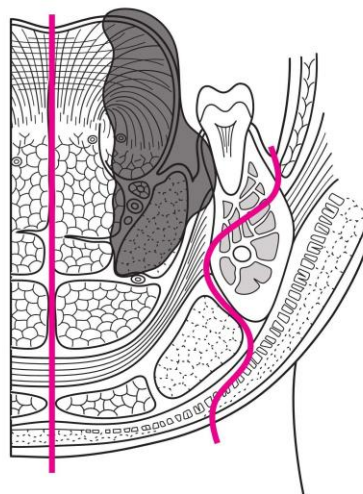
図4-5 舌(Ⅲ)全摘術

下顎骨への浸潤なし



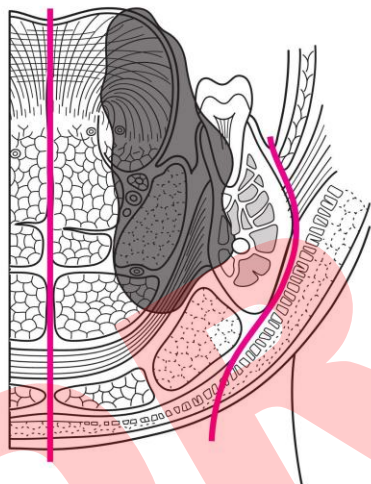
舌半側切除術+pull-through operation

下顎骨に一部浸潤



舌半側切除術+口底切除術+下顎辺縁切除術

下顎骨，顎舌骨筋に浸潤



舌半側切除術+口底切除術+下顎区域切除術

図 4-6 下顎合併切除術

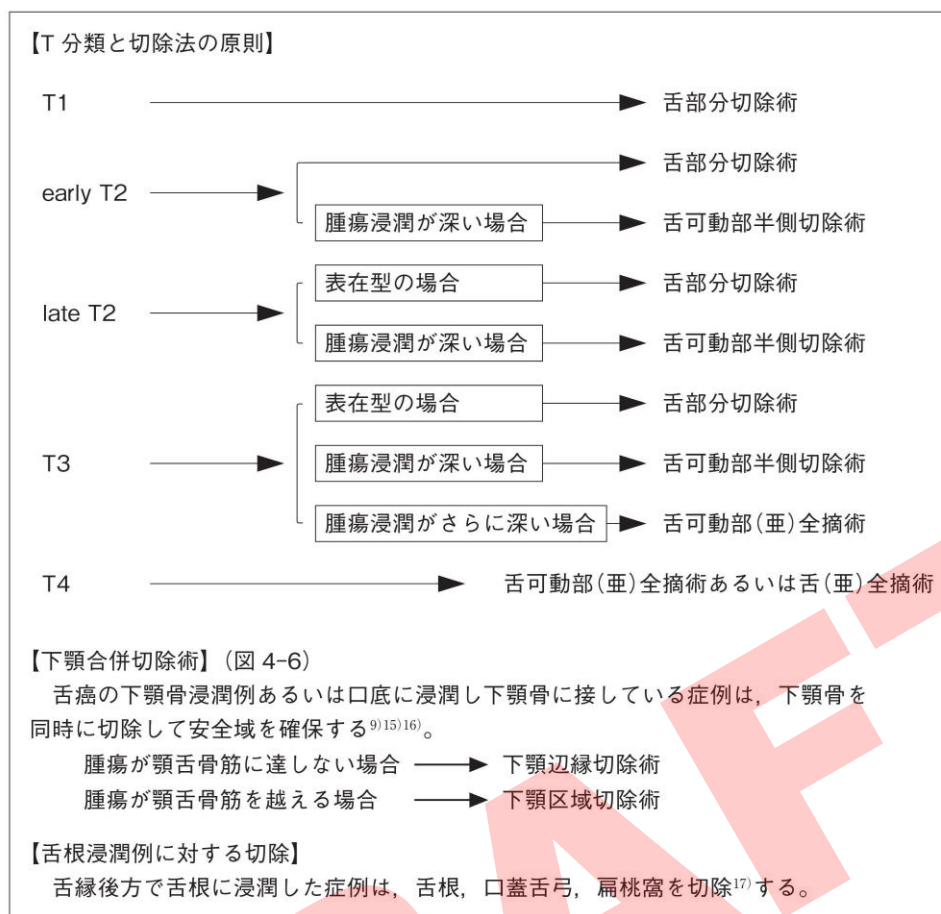


図 4-7 舌癌の外科療法のアルゴリズム

2 口底癌¹⁵⁻²⁰⁾

口底癌は正中型(前歯部相当)と側方型(臼歯部相当)に分けられ、多くは正中型である。側方に進展すると、口底粘膜下が疎性結合組織であるため深部に浸潤しやすいことが特徴である。内方に進展すると舌下面、外方に進展すると下顎歯肉・歯槽部や下顎骨に浸潤をきたす。深部に進展するとオトガイ舌筋、舌舌骨筋、顎舌骨筋への浸潤をきたす。また、内舌筋(下縦舌筋、横舌筋、垂直舌筋など)への浸潤をきたし、舌根(中咽頭)へ進展する。ワルトン管周囲への浸潤や、舌深動脈、舌下動脈、舌神経、舌下神経周囲への浸潤を示す。頸部リンパ節転移は両側に起こりやすい。

口底癌の T1N0, early T2N0 症例は口底部分切除術(口内法)を行う。late T2, T3, T4 症例は原発巣と頸部郭清組織を一塊として切除する pull-through operation が行われる(重要ポイント 4-2)。また、舌や下顎骨に浸潤したものでは、舌や下顎骨の合併切除を行う。

3 頬粘膜癌¹⁸⁻²¹⁾

頬粘膜の亜部位は ①上・下唇粘膜部、②頬粘膜部、③臼後部、④上・下頬歯槽溝に分類される。頬粘膜癌の外方進展は頬筋、皮下および皮膚浸潤である。内方進展は上・下顎歯肉や骨に浸潤し、前方進展は口角に、臼後部からの後方進展は粘膜下に沿って下顎骨・翼突下顎隙への浸潤をきたす。同様に、上方進展は上顎結節や翼口蓋窩へ至り、内方進展は軟口蓋、舌根への浸潤をきたす。

T1, T2 症例では頬粘膜切除術あるいは放射線治療が行われる。進展例では頬粘膜切除術、下顎合併切除術、上顎合併切除術、皮膚切除術、あるいは臼後三角部より上・後方の拡大切除術が行われる。

深部マージンの設定法には腫瘍辺縁からの距離を用いる **metric approach** と構成組織の腫瘍浸潤に対する抵抗性を考慮した **barrier approach** がある。頬粘膜癌の皮膚側深部マージンの設定に関する **barrier approach** として頬筋を基準とした客観的な深部マージンの設定法が報告されている。

4 下顎骨肉癌

下顎骨肉癌は早期に下顎骨に浸潤し、骨破壊を呈する。特に下顎骨内に深く浸潤した場合は放射線治療での治癒が期待できず、高線量では放射線性骨壊死といった副作用も考慮する必要がある¹⁾。また、抗腫瘍薬の骨への移行が悪いことから、外科的切除が基本となる。下顎骨内に進展した腫瘍は直接接触できないために、手術範囲の設定においてパノラマ、頭部後頭前頭方向、顎骨斜位方向、咬合法、口腔内X線写真やCT、MRなどの画像診断により、骨吸収の深達度、骨吸収型、周囲軟組織への進展状況を正確に把握し、治療計画を立てる必要がある²⁻⁶⁾。

a. 下顎骨肉癌の切除方法（表4-2、図4-8）

下顎骨肉癌の外科療法は原則的に下顎骨切除であり、切除範囲によって基本術式は表4-2のように分類される。その適応は腫瘍の進展範囲によって決定される^{2,3,5-10)}。手術標本の病理組織学的所見とX線所見との比較や、原発巣再発率や予後との関連から得られた **retrospective** な結果をもとに切除法の議論がなされてきた。T1 症例では辺縁切除術が行われ、骨吸収が下顎管まで及んだ場合や深部軟組織進展症例のT4 症例では、区域切除術や半側切除術などが適応される⁶⁾。T2, T3 症例においては、特に骨吸収の深達度と骨吸収型との関連^{11,12)} を考慮した次頁b.に示す選択基準により、下顎骨の辺縁切除術か区域切除術が選択される（重要ポイント4-5）。

表 4-2 下顎骨肉癌の切除方法

① 歯肉切除術 gingivectomy	歯肉粘膜・骨膜のみの切除で骨切除を行わない。
② 下顎辺縁切除術 marginal mandibulectomy	下顎骨の辺縁（通常下顎骨下縁）を保存し、下顎骨体を離断しない部分切除。
② 下顎区域切除術 segmental mandibulectomy	下顎骨の一部を歯槽部から下縁まで連続的に切除し、下顎体が部分的に欠損する切除。
④ 下顎半側切除術 hemi-mandibulectomy	一側の関節突起を含めた（顎関節離断）下顎骨の半側切除。
① 下顎亜全摘出術 subtotal mandibulectomy (with/without condylectomy)	下顎骨の半側を越える切除で、通常、下顎枝から対側下顎枝の範囲以上の切除。これに関節突起が温存されたか否かを追記する。
⑥ 下顎全摘出術 total mandibulectomy	両側の関節突起を含めて下顎骨を摘出する切除。

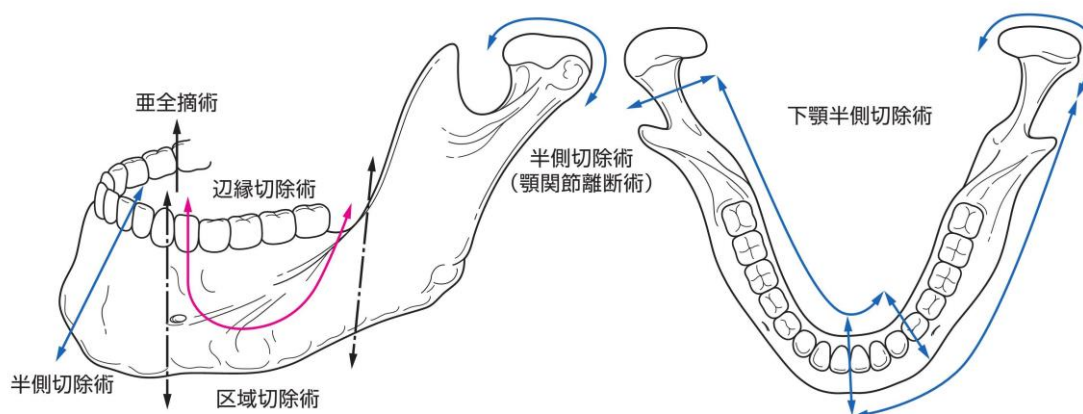


図 4-8 切除範囲の模式図

b. 切除範囲の選択基準

(1) 腫瘍の軟組織への進展

原発巣再発が切除後の骨断端よりも軟組織断端から起こっている報告が多く^{1, 3, 5, 13-16, 28)}，特に顎舌骨筋や咽頭側へ進展した症例では，辺縁切除術では軟組織の切除が不十分となる可能性がある¹⁷⁾。したがって，下顎骨周囲の深部軟組織への進展症例に対しては，周囲軟組織を含めた区域切除術が妥当と考えられる。

(2) 骨吸収の深達度

下顎管に達した腫瘍は，下歯槽神経血管束に沿って進展していくため^{18, 19)}，オトガイ孔，下顎管を含めた区域切除術が必要である。X線学的に下顎管に至らない症例の辺縁切除術か区域切除術かの適応においては，下顎管および骨髓腔内への組織学的浸潤が問題とされる^{2, 12, 20)}。X線学的に骨吸収が認められた下顎骨の手術標本の組織学的検索では，X線像で骨吸収を認める部位から1 cm離れた部位には腫瘍を認めないことから，骨吸収部位から最低1 cmの安全域をとる必要性が報告されている²¹⁾。

(3) 骨吸収型

X線学的な骨吸収型（平滑型，虫喰い型，中間型）は予後因子とされていることから^{11, 12, 26)}，これらの吸収様式は骨吸収の深達度と関連して考慮すべきである。X線学的に平滑型では，組織学的な骨浸潤範囲とX線学的な浸潤範囲が一致するが，虫喰い型では，X線の骨吸収像から腫瘍の組織学的骨浸潤を予測することは難しく，切除範囲を大きく設定する必要がある²²⁾。また，中間型は，平滑型と虫喰い型との中間的な病態として考慮される²⁶⁾。歯槽骨内に限局した症例では辺縁切除術を選択すべきであるが，歯槽骨の一部に限局した場合を除けば⁵⁾，虫喰い型の骨吸収像を示す場合や，平滑型であっても下顎管に近接あるいは達する骨吸収を示す症例では，区域切除術が妥当と考えられる^{3, 5, 6)}。

(4) 下顎骨の垂直的高さ

辺縁切除術では下顎下縁から1 cm以下になると骨折の可能性があることが指摘されており，無歯顎萎縮骨の場合では垂直の高さの点で区域切除術が選択される場合が多い^{16, 21)}。

(5) その他

組織学的悪性度に関しては高悪性度の方が再発率は高く，予後不良例が多いという報告^{23, 24)}や，腫瘍浸潤様式と下顎骨への浸潤状態との関連性を示す報告もある²⁵⁾。また診断前に患部に抜歯などの外科処置が行われた場合には内向性の発育様式を示すものが多く，骨吸収型では虫喰い型を示すことが有意に高いという報告があり^{28, 29)}，治療方針を立てるうえで考慮すべき点である。

下顎歯肉癌の外科療法のアルゴリズムを図4-9に示す。

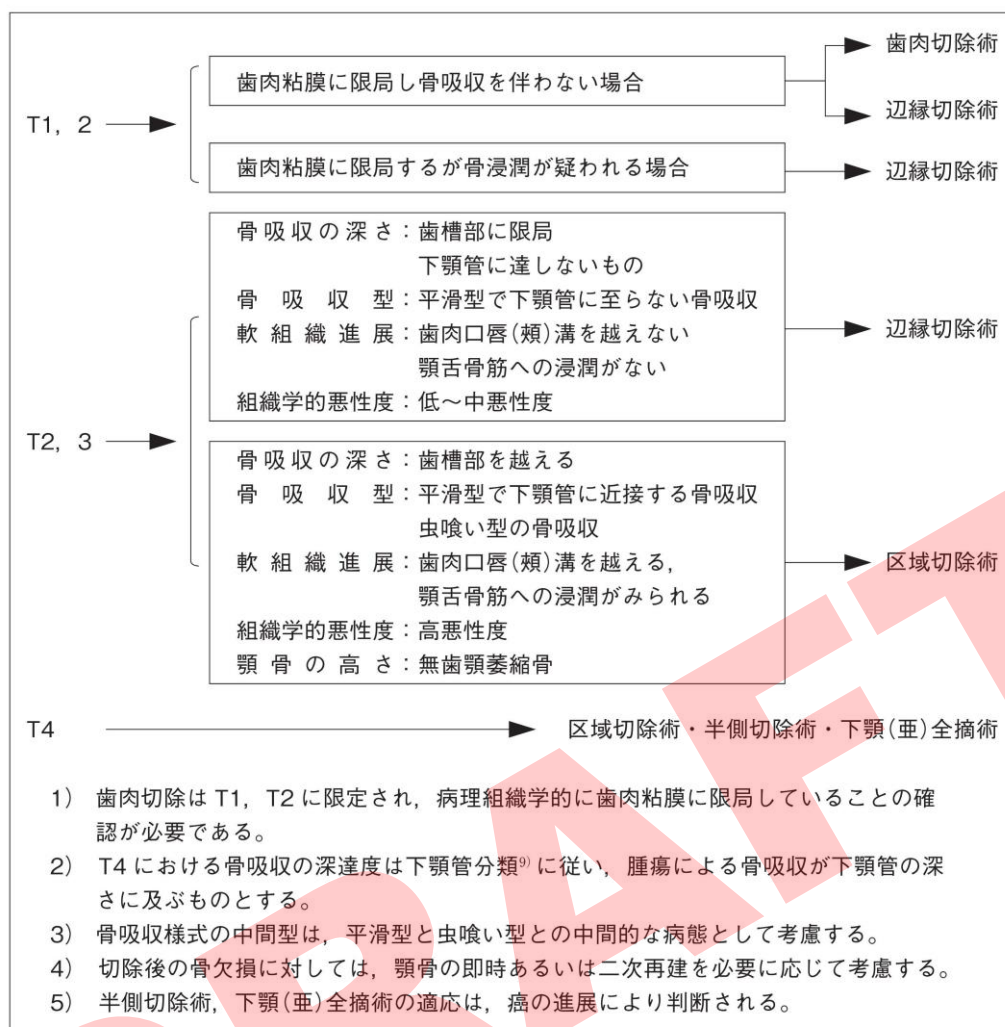


図 4-9 下顎歯肉癌の外科療法のアルゴリズム

5 上顎歯肉癌・硬口蓋癌

上顎歯肉癌は、下顎歯肉癌と比較して発生頻度は低く、硬口蓋癌はさらにその頻度は低いとされる。上顎歯肉癌(硬口蓋癌を含む)は、下顎歯肉癌と同様に、速やかに骨への浸潤をきたしやすい。解剖学的な特徴として、上方へは上顎洞、鼻腔などへの進展があり、後方では翼状突起、翼口蓋窩、側方では頬粘膜に進展する。硬口蓋癌では軟口蓋へ進展することから、切除による口腔機能への影響が大きい。また、他の口腔癌と異なり、原発巣と頸部リンパ節転移巣の一塊切除ができないという解剖学的特徴を有しているが、頸部リンパ節転移の頻度は下顎歯肉癌より低いとされる¹⁾。進行癌では、整容的障害の点からも外科療法単独ではなく、放射線療法や化学療法を併用した集学的治療が用いられることが多い。切除範囲の決定には、解剖学的に複雑な構造をしているために、画像診断による顎骨への浸潤、鼻腔、上顎洞、翼口蓋窩など周囲組織への進展範囲の精査が重要である。また上顎と下顎では骨質の差異がX線所見に影響するとの意見もある⁵⁾。外科的治療では、外向性の早期癌に対して骨膜を含めた歯肉切除術がなされる場合もあるが²⁾、多くは上顎部分切除術や上顎亜全摘出術が行われる^{2)~4)}。切除によって、上顎洞や鼻腔が交通する場合が多い。上顎洞内に大きく進行した場合には、上顎洞癌に準じた上顎全摘出術や拡大上顎全摘出術が適応となる^{3,4)}(表 4-3)。欠損部に対しては整容的障害ならびに言語、摂食障害の点から、顎補綴や遊離組織移植による再建術が行われる。

表 4-3 上顎歯肉癌の切除方法^{4,6)}

①歯肉切除術 gingivectomy	歯槽粘膜・骨膜のみの切除で骨の切除を伴わない。
②上顎部分切除術 partial maxillectomy	上顎歯肉部, 上顎洞内の一部, 上顎洞正中側, 固有鼻腔の一部など, 上顎骨の一部を切除する。
③上顎亜全摘出術 subtotal maxillectomy	眼窩底のみを温存し上顎骨を切除する。
④上顎全摘出術 total maxillectomy	上顎骨のすべてをその周囲組織を含めて切除する。
⑤上顎拡大全摘出術 extended maxillectomy	上顎骨とともに, 眼窩内容や頭蓋底を切除する。

付 気管切開術

口腔癌の外科手術に際し気管切開術がしばしば行われるが、その適応については各施設で異なっているのが現状である。一般的には舌原発巣の切除範囲が広い場合（可動部半側切除術を越える場合）、下顎骨の半側以上の切除を行った場合、両側の頸部郭清術を行った場合および再建皮弁のボリュームなどで気道閉塞の可能性がある場合などに気管切開術が行われることが多い¹⁾。しかし、気管切開術による合併症（出血、閉塞、局所の感染、肺炎、瘻孔形成、気道狭窄など）も問題であり安易に行うべきではない^{2,3)}。最近、気管切開術の適否を客観的に判定する目的で、危険因子のスコアリングによる判定法が報告されている⁴⁾。腫瘍の位置、下顎骨切除の有無、両側頸部郭清術の有無、皮弁再建の状態から気管切開術の適否を決定する試みである。また、最近、気管切開術を行うにあたって参考となる“誰が、いつ、そしてどのようにして気管切開術を実行するべきであろうか？”についてのレビュー報告もなされている⁵⁾。

● 参考文献

（舌癌、口底癌、頬粘膜癌）

- 1) Aksu G, Karadeniz A, et al. Treatment results and prognostic factors in oral tongue cancer: analysis of 80 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35:506-13.
- 2) Asakage T, Yokose T, et al. Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer.* 1998;82:1443-8.
- 3) Bova R, Cheung I, et al. Total glossectomy: is it justified? *ANZ J Surg.* 2004;74:134-8.
- 4) Yuen AP, Lam KY, et al. A comparison of the prognostic significance of tumor diameter, length, width, thickness, area, volume, and clinicopathological features of oral tongue carcinoma. *Am J Surg.* 2000;180:139-43.
- 5) Karakida K, Ota Y, et al. Examination of factors predicting occult metastasis of the cervical lymph nodes in T1 and T2 tongue carcinoma. *Tokai J Exp Clin Med.* 2002;27:65-71.
- 6) Al-Rajhi N, Khafaga Y, et al. Early stage carcinoma of oral tongue: prognostic factors for local control and survival. *Oral Oncol.* 2000;36:508-14.
- 7) Haddadin KJ, Soutar DS, et al. Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head Neck.* 1999;21:517-25.
- 8) Byers RM, El-Naggar AK, et al. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck.* 1998;20:138-44.
- 9) Muñoz Guerra MF, Naval Gías L, et al. Marginal and segmental mandibulectomy in patients

- with oral cancer: a statistical analysis of 106 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1289-96.
- 10) 苦瓜知彦. 舌癌に対する pull-through 手術. *口咽科*. 2003;15:353-5.
 - 11) 朝蔭孝宏, 海老原 敏, 他. 舌癌 N0 症例における頸部リンパ節転移に関する検討. *頭頸部腫瘍*. 2000;26:122-6.
 - 12) 松浦一登, 林 隆一, 他. 舌扁平上皮癌一次治療症例 (274 例) の手術治療成績. *頭頸部腫瘍*. 2004;30:550-7.
 - 13) 寺田友紀, 佐伯暢生, 他. T2 舌癌の切除と再建. *口咽科*. 2005;17:271-8.
 - 14) 柴山将之, 花満雅一, 他. 舌癌治療成績の検討. *耳鼻臨床*. 2006;99:743-9.
 - 15) Ash CS, Nason RW, et al. Prognostic implications of mandibular invasion in oral cancer. *Head Neck*. 2000;22:794-8.
 - 16) Brown JS, Lowe D, et al. Patterns of invasion and routes of tumor entry into the mandible by oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2002;24:370-83.
 - 17) 三谷浩樹. T2 舌癌の切除と再建. *口咽科*. 2005;17:279-84.
 - 18) Chong V. Oral cavity cancer. *Cancer Imaging*. 2005;5 Spec No A:S49-52.
 - 19) Sieczka E, Datta R, et al. Cancer of the buccal mucosa: are margins and T-stage accurate predictors of local control? *Am J Otolaryngol*. 2001;22:395-9.
 - 20) Inagi K, Takahashi H, et al. Treatment effects in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2002;(547):25-9.
 - 21) Ota Y, Aoki T, et al. Determination of deep surgical margin based on anatomical architecture for local control of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *Oral Oncol*. 2009;45:605-9.

(下顎歯肉癌)

- 1) Notani K, Yamazaki Y, et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck*. 2003;25:181-6.
- 2) Politi M, Costa F, et al. Review of segmental and marginal resection of the mandible in patients with oral cancer. *Acta Otolaryngol*. 2000;120:569-79.
- 3) Totsuka Y, Usui Y, et al. Results of surgical treatment for squamous carcinoma of the lower alveolus: segmental vs. marginal resection. *Head Neck*. 1991;13:114-20.
- 4) 出雲俊之, 大関 悟, 他. 下顎歯肉癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第 1 版). *口腔腫瘍*. 2007;19:37-124.
- 5) Tei K, Totsuka Y, et al. Marginal resection for carcinoma of the mandibular alveolus and gingiva where radiologically detected bone defects do not extend beyond the mandibular canal. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:834-9.
- 6) 藤林孝司. 下顎歯肉癌の下顎管分類および下顎管分類と骨吸収様式に基づく下顎切除法. *口腔腫瘍*. 2004;16:35-48.
- 7) Wong RJ, Keel SB, et al. Histological pattern of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2000;110:65-72.
- 8) Wax MK, Bascom DA, et al. Marginal mandibulectomy vs segmental mandibulectomy: indications and controversies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:600-3.
- 9) Genden EM, Rinaldo A, et al. Management of mandibular invasion: when is a marginal mandibulectomy appropriate? *Oral Oncol*. 2005;41:776-82.
- 10) Werning JW, Byers RM, et al. Preoperative assessment for and outcomes of mandibular conservation surgery. *Head Neck*. 2001;23:1024-30.
- 11) Swearingen AG, McGraw JP, et al. Roentgenographic pathologic correlation of carcinoma of the gingiva involving the mandible. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1966;96:15-8.
- 12) 出雲俊之. 下顎歯肉癌の外科病理—下顎骨浸潤様式. *口腔腫瘍*. 2001;13:223-8.
- 13) Nomura T, Shibahara T, et al. Patterns of mandibular invasion by gingival squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63:1489-93.
- 14) Ord RA, Sarmadi M, et al. A comparison of segmental and marginal bony resection for oral squamous cell carcinoma involving the mandible. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55:470-7; discussion 477-8.
- 15) 草間幹夫, 堀越 勝, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌予後不良例についての臨床的検討. *日口外誌*. 1989;35:258-64.
- 16) O'Brien CJ, Adams JR, et al. Influence of bone invasion and extent of mandibular resection on local control of cancers of the oral cavity and oropharynx. *Int J Oral Maxillofac Surg*.

2003;32:492-7.

- 17) Dubner S, Heller KS. Local control of squamous cell carcinoma following marginal and segmental mandibulectomy. *Head Neck*. 1993;15:29-32.
- 18) Zupi A, Mangone GM, et al. Perineural invasion of the lower alveolar nerve by oral cancer: a follow-up study of 12 cases. *J Craniomaxillofac Surg*. 1998;26:318-21.
- 19) Lukinmaa PL, Hietanen J, et al. The histologic pattern of bone invasion by squamous cell carcinoma of the mandibular region. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1992;30:2-7.
- 20) Totsuka Y, Usui Y, et al. Mandibular involvement by squamous cell carcinoma of the lower alveolus: analysis and comparative study of histologic and radiologic features. *Head Neck*. 1991;13:40-50.
- 21) Lam KH, Lam LK, et al. Mandibular invasion in carcinoma of the lower alveolus. *Am J Otolaryngol*. 1999;20:267-72.
- 22) Hong SX, Cha IH, et al. Mandibular invasion of lower gingival carcinoma in the molar region: its clinical implications on the surgical management. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001;30:130-8.
- 23) 平塚博義, 小浜源郁, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の治療成績. *口科誌*. 1987;36:512-26.
- 24) 武 宜昭, 梅田正博, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の臨床的・病理組織学的検討. *口科誌*. 1994;43:263-9.
- 25) 篠原正徳, 原田 猛, 他. 下顎歯肉癌の臨床的, 免疫組織学的検討 腫瘍浸潤様式ならびに細胞外基質出現様式について. *口腔腫瘍*. 1994;6:1-10.
- 26) 日本口腔腫瘍学会編. 口腔癌取扱い規約, 第1版. 金原出版, 東京, 2010, p23, 33, 61-62.
- 27) Nanbu H, Tanaka A, et al. Clinical study on squamous cell carcinoma of the lower gingiva. *日口診誌*. 2010;23:171-5.
- 28) 富岡寛文, 小村 健, 他. 当科受診前に外科処置が行われた歯肉癌症例の検討. *頭頸部癌*. 2011;37:18-23.
- 29) Yamagata K, Ito H, et al. Prognosis for gingival carcinomas with a delayed diagnosis after dental extraction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013;71:2189-94.

(上顎歯肉癌, 硬口蓋癌)

- 1) 楠川仁悟, 亀山忠光. 上顎歯肉扁平上皮癌における頸部リンパ節転移に関する臨床病理学的検討. *口腔腫瘍*. 1998;10:121-7.
- 2) 小浜源郁. 上顎歯肉癌 (歯槽粘膜・口蓋粘膜を含む) の診断と外科療法. 小浜源郁, 清水正嗣監修; 口腔癌—診断と治療—, 初版, デンタルダイヤモンド社, 東京, 1993, 232-43.
- 3) 日本頭頸部腫瘍学会編. 頭頸部癌取扱い規約, 改訂第4版, 金原出版, 東京, 2005, 28-29.
- 4) 小村 健. 上顎腫瘍の摘出手術の実践. 瀬戸皖一, 野間弘康, 香月 武 編集; 口腔外科 YEAR BOOK 一般臨床家, 口腔外科医のための口腔外科ハンドマニュアル'05, 第1版, クインテッセンス出版, 東京, 2005, 183-8.
- 5) 松原志津加, 野村武史, 他. 上顎歯肉癌と下顎歯肉癌における顎骨浸潤様式と予後に関する臨床病理学的研究. *歯科学報*. 2007;107:691-9.
- 6) 日本口腔腫瘍学会編. 口腔癌取扱い規約, 第1版. 金原出版, 東京, 2010, pp73-74.

【気管切開】

- 1) Crosher R, Baldie C, et al. Selective use of tracheostomy in surgery for head and neck cancer: an audit. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1997;35:43-5.
- 2) Halfpenny W, McGurk M. Analysis of tracheostomy-associated morbidity after operations for head and neck cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2000;38:509-12.
- 3) Ong SK, Morton RP, et al. Pulmonary complications following major head and neck surgery with tracheostomy: a prospective, randomized, controlled trial of prophylactic antibiotics. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:1084-7.
- 4) Cameron M, Corner A, et al. Development of a tracheostomy scoring system to guide airway management after major head and neck surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38:846-9.
- 5) Durbin CG Jr. Tracheostomy: why, when, and how? *Respir Care*. 2010;55:1056-68.

重要ポイント 4-1：口腔癌の原発巣切除における適切な安全域は？

口腔癌の切除では 10 mm 以上の安全域をとることが勧められるが明確な根拠はない。

口腔癌の切除では 10 mm 以上の安全域をとることが勧められるが明確な根拠はない。口腔癌の安全域について、舌癌では肉眼的に腫瘍からは 10 mm、ルゴール不染域から 5 mm の設定で切除を行い、原発巣再発率 3.8%と良好な成績の報告がある^{1,2)}。一方、浸潤型の舌癌で腫瘍縁が切除断端に近接することがあるため、安全域は 10 mm 以上を必要とし、切除断端を迅速病理診断で確認すべきとする報告もある³⁻⁵⁾。口腔癌の切除断端の腫瘍陽性率は 15%で、中・下咽頭癌、喉頭癌に比べて高いとの報告がある⁶⁾。また、腫瘍から 5 mm 以内の安全域では術後の原発巣再発率は断端陽性の場合と変わらないとする報告^{7,8)}や、5 mm を超えた十分な切除の 5 倍の再発率 (10%) との報告もみられる^{7,9)}。口腔癌の摘出標本の縮小率は 20～30%とする報告⁸⁾や、30～50%の縮小率を示すとの報告がある^{10,11)}。標本上で 5 mm 以上の安全域があると局所再発率が低いという事実から、手術標本の縮小を考えれば 10 mm 以上という安全域は妥当と思われる¹²⁻²⁰⁾。しかし、病理組織学的な浸潤様式の違いも考慮にいれる必要があり、すべての症例にあてはまるわけではない。

●参考文献

- 1) 梅田正博, 南川 勉, 他. 口腔扁平上皮癌の治療法と予後に関する臨床的検討—1)—手術例の原発巣制御について. 口腔腫瘍. 2006;18:65-73.
- 2) Umeda M, Shigeta T, et al. Clinical evaluation of Lugol's iodine staining in the treatment of stage I-II squamous cell carcinoma of the tongue. Int J Oral Maxillofac Surg. 2011;40:593-6.
- 3) 苦瓜知彦: 舌癌に対する pull-through 手術. 口咽科. 2003;15:353-5.
- 4) 三谷浩樹. T2 舌癌の切除と再建. 口咽科. 2005;17:279-84.
- 5) 寺田友紀, 佐伯暢生, 他. T2 舌癌の切除と再建. 口咽科. 2005;17:271-8.
- 6) Lee JG. Detection of residual carcinoma of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx, and larynx: a study of surgical margins. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1974;78:ORL49-53.
- 7) Looser KG, Shah JP, et al. The significance of "positive" margins in surgically resected epidermoid carcinomas. Head Neck Surg. 1978;1:107-11.
- 8) Alicandri-Ciufelli M, Bonali M, et al. Surgical margins in head and neck squamous cell carcinoma: what is 'close'? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270:2603-9.
- 9) Vikram B, Strong EW, et al. Failure at the primary site following multimodality treatment in advanced head and neck cancer. Head Neck Surg. 1984;6:720-3.
- 10) Mistry RC, Qureshi SS, et al. Post-resection mucosal margin shrinkage in oral cancer: quantification and significance. J Surg Oncol. 2005;91:131-3.
- 11) Johnson RE, Sigman JD, et al. Quantification of surgical margin shrinkage in the oral cavity. Head Neck. 1997;19:281-6.
- 12) 野村武史, 松原志津加, 他. 早期舌癌に対するヨード生体染色の有用性について. 口科誌. 2008;57:297-302.
- 13) 新垣 晋. 口腔粘膜表在性癌の外科的治療—切除範囲設定と予後. 病理と臨. 2008;26 :

562-6.

- 14) 矢島安朝, 野間弘康, 他. 舌癌 excisional biopsy におけるヨード生体染色の有用性. 口腔腫瘍. 2001;13:277-82.
- 15) 内田正興, 井上哲生. 舌癌—どこまで切除するか. 耳鼻と臨. 1988;34:1352-6.
- 16) Nason RW, Binahmed A, et al. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009;107:625-9.
- 17) Kurita H, Nakanishi Y, et al. Impact of different surgical margin conditions on local recurrence of oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2010;46:814-7.
- 18) Binahmed A, Nason RW, et al. The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. Oral Oncol. 2007;43:780-4.
- 19) Varvares MA, Poti S, et al. Surgical margins and primary site resection in achieving local control in oral cancer resections. Laryngoscope. 2015;125:2298-307.
- 20) Yamada S, Kurita H, et al. Estimation of the width of free margin with a significant impact on local recurrence in surgical resection of oral squamous cell carcinoma. Int J Oral Maxillofac Surg. 2016;45:147-52.

DRAFT

重要ポイント 4-2 : pull-through operation の適応は？

舌癌と口底癌の N1～3 症例においては、口腔原発巣から頸部へのリンパ流路を損傷することなく切除することを目的とした pull-through operation が基本となる。

pull-through operation は舌癌、口底癌の N1～3 症例において口腔原発巣から頸部へのリンパ流路を損傷することなく切除しようとする考えで、原発巣と頸部郭清組織を一塊として切除する^{1-4, 6-8)}。T1, early T2N0 症例の場合、多くは口内法の原発巣切除が行われる。予防的に頸部郭清術を同時に行う場合、pull-through operation を支持するものが多い。any TN1～3 症例の場合、pull-through operation が基本となる⁵⁾。

●参考文献

- 1) 梅田正博, 南川 勉, 他. 口腔扁平上皮癌の治療法と予後に関する臨床的検討—1)手術例の原発巣制御について. 口腔腫瘍. 2006;18:65-73.
- 2) 寺田友紀, 佐伯暢生, 他: T2 舌癌の切除と再建. 口咽科. 17:271-278, 2005.
寺田友紀, 佐伯暢生, 他. T2 舌癌の切除と再建. 口咽科. 2005;17:271-8.
- 3) 松浦一登, 林 隆一, 他. 舌扁平上皮癌一次治療症例 (274 例) の手術治療成績. 頭頸部癌. 2004;30:550-7.
- 4) 柴山将之, 花満雅一, 他: 舌癌治療成績の検討. 耳鼻咽喉科臨床. 99:743-746, 2006.
柴山将之, 花満雅一, 他. 舌癌治療成績の検討. 耳鼻臨床. 2006;99:743-9.
- 5) 朝蔭孝宏, 海老原 敏, 他. 舌部分切除術, その術式の選択—口内法による治療成績. 頭頸部腫瘍. 2002;28:57-61.
- 6) Lim YC, Choi EC. Unilateral, clinically T2N0, squamous cell carcinoma of the tongue: surgical outcome analysis. Int J Oral Maxillofac Surg. 2007;36:610-4.
- 7) Jahnke V. Surgery for squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. Auris Nasus Larynx. 1985;12 Suppl 2:S5-9.
- 8) Jahnke V. [Surgery of the tongue and floor of the mouth (author's transl)]. Arch Otorhinolaryngol. 1975;210:275-91. German.

重要ポイント 4-3：口腔癌手術における生体染色の有用性は？

生体染色を用いた異型上皮や悪性腫瘍の識別法は有用である。なかでも、ヨード生体染色の不染色域描出による異型上皮の識別は特異度が高く、有効である。また、舌癌の T1 症例あるいは early T2 症例の表在性病変では、ヨード生体染色を行って切除を行った症例は行わなかった症例に比べ明らかに原発巣再発率は低い。しかし、ヨードは歯肉や口蓋粘膜など角化上皮を染色できないことがある。

生体染色を用いた異型上皮や悪性腫瘍の識別法は有用である。なかでも、ヨード生体染色は上部消化管領域において広く用いられ、早期癌の発見には欠くことのできない補助診断法となっている¹⁾。口腔領域において、ヨード染色は異型上皮を描出し、悪性病変や悪性化の可能性のある病変を識別できる^{5,8-15)}。また、異形成を示す粘膜上皮と正常粘膜上皮の識別では、視診よりヨード染色の正確さが示されている^{6,8-15)}。一方、口腔粘膜の生体染色でトルイジンブルーを用いた口腔扁平上皮癌の病変範囲の診断法は、浸潤性の扁平上皮癌の検出には優れるものの、上皮内癌や高度の異型上皮の病変断端の診断には有用ではないとの報告がある²⁻⁴⁾。局所切除の症例において、ヨード染色の有無により原発巣再発率を検討した結果、ヨード染色をした症例群で有意に原発巣再発率の低いことが示されている^{7,8)}。さらに、ヨードとトルイジンブルーを併せて用いるヨード・トルイジンブルー染色法⁹⁾や、ヨードを2回にわたり染色する2回染色法が切除範囲の決定に有用であるという報告もある¹⁰⁾。しかし、広範囲に不染色域を認めた場合、どこまで切除するか判断が困難な場合もある。ヨード生体染色の欠点として、歯肉や口蓋粘膜など角化上皮を染色できないことがあげられる¹⁶⁾。これらの部位に対する切除範囲決定の補助的手段として、fluorescence visualization (FV) システムの有用性を示す報告がある¹⁷⁾。FVは、健常粘膜の自己蛍光をフィルターを通して肉眼的に観察できるシステムである。腫瘍や異型上皮では蛍光発色が減少することから、口腔粘膜病変の診断における有用性が示されている¹⁶⁻¹⁷⁾。

●参考文献

- 1) 幕内博康. 初心者のための技術解説私はこうしている 色素法 食道のヨード染色. 消内視鏡. 1996;8:700-2.
- 2) Silverman S Jr, Migliorati C, et al. Toluidine blue staining in the detection of oral precancerous and malignant lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1984;57:379-82.
- 3) Kerawala CJ, Beale V, et al. The role of vital tissue staining in the marginal control of oral squamous cell carcinoma. Int J Oral Maxillofac Surg. 2000;29:32-5.
- 4) Martin IC, Kerawala CJ, et al. The application of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the detection of epithelial dysplasia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998;85:444-6.
- 5) Epstein JB, Scully C, et al. Toluidine blue and Lugol's iodine application in the assessment of oral malignant disease and lesions at risk of malignancy. J Oral

- Pathol Med. 1992;21:160-3.
- 6) Kurita H, Kurashina K. Vital staining with iodine solution in delineating the border of oral dysplastic lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;81:275-80.
 - 7) 栗田 浩, 畔上卓也, 他. 口腔粘膜病変におけるヨード溶液を用いた生体染色の有用性に関する検討—ヨード染色と通常視診による病変範囲の診断の比較. *日口外誌.* 2001;47:161-5.
 - 8) 矢島安朝, 野間弘康, 他. 舌癌 excisional biopsy におけるヨード生体染色の有用性. *口腔腫瘍.* 13:277-82.
 - 9) 高野正行, 柿澤 卓, 他. ヨード・トルイジンブルー染色テストを用いた口腔前癌病変と早期癌の臨床分類. *頭頸部腫瘍.* 2002;28:41-6.
 - 10) 前田慶子, 鶴澤成一, 他. 舌扁平上皮癌に対するヨード 2 回染色法の有用性の検討. *日口外誌.* 2015;61:319-24.
 - 11) Umeda M, Shigeta T, et al. Clinical evaluation of Lugol's iodine staining in the treatment of stage I-II squamous cell carcinoma of the tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40:593-6.
 - 12) Izumo T. Oral premalignant lesions: from the pathological viewpoint. *Int J Clin Oncol.* 2011;16:15-26.
 - 13) Petruzzi M, Lucchese A, et al. Use of Lugol's iodine in oral cancer diagnosis: an overview. *Oral Oncol.* 2010;46:811-3.
 - 14) 野村武史, 松原志津加, 他. 早期舌癌に対するヨード生体染色の有用性について. *口科誌.* 2008;57:297-302.
 - 15) Elimairi I, Altay MA, et al. Clinical relevance of the utilization of vital Lugol's iodine staining in detection and diagnosis of oral cancer and dysplasia. *Clin Oral Investig.* 2017;21:589-95.
 - 16) 片倉 朗, 浮地賢一郎, 他. 【口腔粘膜疾患への光診断の応用】口腔粘膜疾患のスクリーニング検査への Fluorescence Visualization 技術の応用. *日レ歯誌.* 2012;23:142-6.
 - 17) Poh CF, Zhang L, et al. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2006;12:6716-22.

重要ポイント 4-4：口底癌における下顎骨合併切除の適応は？

臨床的に下顎歯槽歯肉への浸潤や骨浸潤を認める口底癌症例では、下顎骨の合併切除が必要となる。

口底癌の下顎骨への進展様式には、直接、舌側歯肉より下顎骨に進展していく場合と、骨膜に沿って深部に浸潤していく場合がある¹⁻³⁾。前者の場合、有歯部では歯根膜腔を介し、無歯部では歯槽頂から骨髓腔に進展していく¹⁻³⁾。

骨破壊を認める症例では、下顎歯肉癌と同様に下顎骨切除が必要である。明らかな下顎骨の破壊を認めない場合で、腫瘍と下顎骨の間に一層の正常な組織が介在している場合には、下顎骨の舌側骨膜を切除側に含めることで下顎骨切除は避けられる場合がある^{1, 4-8)}。腫瘍と下顎骨に癒着を認める場合には、臨床所見から下顎骨切除が行われることが多い^{1, 5, 7, 9-13)}。

切除方法は、辺縁切除術か区域切除術かの適応が問題となる^{1, 4-8, 11-15)}。癌の骨髓内浸潤がある場合、下顎骨周囲に癌が深部浸潤した場合、骨浸潤が軽度であっても無歯顎で顎堤吸収が著明な場合には区域切除術が行われる¹⁶⁾。骨膜に腫瘍が進展している場合は区域切除術を推奨する報告がある¹⁷⁾。一方、初期の骨吸収を示す症例であっても、組織学的に骨浸潤は比較的限局性であるとの報告もあり^{1, 7)}、機能温存の面から、できるだけ辺縁切除術により下顎骨の連続性を残そうとする報告が多い^{1, 3, 5, 13-16, 18-23, 25)}。辺縁切除症例と区域切除術症例の比較検討から生存率、再発、転移に有意差はなかったとの報告¹²⁾や、口底癌の下顎骨合併切除に下顎辺縁切除術を適応し、良好な結果を得たとの報告がある^{1, 7, 15)}。辺縁切除術においてはいわゆる歯槽頂を中心に部分切除術を行うか、舌側皮質骨を中心に部分切除術するかについて議論があるが^{3, 23, 24)}、口底癌の周囲軟組織への進展範囲、下顎骨への浸潤方向を考慮して下顎骨の切除範囲が決められる。

●参考文献

- 1) 戸塚靖則, 臼井康裕, 他. 口底扁平上皮癌に対する下顎骨辺縁切除術—適応に関する臨床的・病理組織学的検討. 頭頸部腫瘍. 1989;16:44-7.
- 2) Brown JS, Lowe D, et al. Patterns of invasion and routes of tumor entry into the mandible by oral squamous cell carcinoma. Head Neck. 2002;24:370-83.
- 3) Barttelbort SW, Bahn SL, et al. Rim mandibulectomy for cancer of the oral cavity. Am J Surg. 1987;154:423-8.
- 4) Marchetta FC, Sako K, et al. The periosteum of the mandible and intraoral carcinoma. Am J Surg. 1971;122:711-3.
- 5) 天笠光雄, 岩城 博, 他. 舌, 口底癌における下顎骨の処理—特に腫瘍の浸潤範囲, 手術術式, 治療成績と術後機能について. 頭頸部腫瘍. 1989;16:52-4.
- 6) 戸塚靖則, 臼井康裕, 他. 口底扁平上皮癌の治療成績の検討. 日口外誌. 1988;34:233-42.
- 7) 戸塚靖則, 臼井康裕, 他. 口底癌に対する下顎骨辺縁切除術について. 日口外誌. 1988;34:907-19.
- 8) 奥 尚久, 梅田正博, 他. 口底扁平上皮癌における下顎骨切除方法と原発巣再発との関係について. 口科誌. 1996;45:263-8.

- 9) van den Brekel MW, Runne RW, et al. Assessment of tumour invasion into the mandible: the value of different imaging techniques. *Eur Radiol.* 1998;8:1552-7.
- 10) Shaha AR. Preoperative evaluation of the mandible in patients with carcinoma of the floor of mouth. *Head Neck.* 1991;13:398-402.
- 11) 小宮善昭, 内田育宏, 他. 口底癌 30 例の治療法と治療成績. *日口外誌.* 1995;41:1071-3.
- 12) Wolff D, Hassfeld S, et al. Influence of marginal and segmental mandibular resection on the survival rate in patients with squamous cell carcinoma of the inferior parts of the oral cavity. *J Craniomaxillofac Surg.* 2004;32:318-23.
- 13) Shaha AR. Marginal mandibulectomy for carcinoma of the floor of the mouth. *J Surg Oncol.* 1992;49:116-9.
- 14) 木戸幸恵, 野口 誠, 他. 口底癌の外科療法と治療成績. *頭頸部腫瘍.* 1995;21:99-104.
- 15) Werning JW, Byers RM, et al. Preoperative assessment for and outcomes of mandibular conservation surgery. *Head Neck.* 2001;23:1024-30.
- 16) O'Brien CJ, Adams JR, et al. Influence of bone invasion and extent of mandibular resection on local control of cancers of the oral cavity and oropharynx. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32:492-7.
- 17) Wax MK, Bascom DA, et al. Marginal mandibulectomy vs segmental mandibulectomy: indications and controversies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:600-3.
- 18) 野口 誠, 宮崎晃亘, 他. 口底癌の進展と悪性度に基づく切除法と治療成績. *頭頸部腫瘍.* 2000;26:23-8.
- 19) 大関 悟. 舌・口底癌における下顎骨の処理—下顎骨保存治療に対する術前照射および術前化学療法の有用性. *頭頸部腫瘍.* 1989;16:55-60.
- 20) Dubner S, Heller KS. Local control of squamous cell carcinoma following marginal and segmental mandibulectomy. *Head Neck.* 1993;15:29-32.
- 21) Ota Y, Aoki T, et al. Determination of deep surgical margin based on anatomical architecture for local control of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *Oral Oncol.* 2009;45:605-9.
- 22) Ord RA, Sarmadi M, et al. A comparison of segmental and marginal bony resection for oral squamous cell carcinoma involving the mandible. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55:470-7; discussion 477-8.
- 23) Guerra MF, Campo FJ, et al. Rim versus sagittal mandibulectomy for the treatment of squamous cell carcinoma: two types of mandibular preservation. *Head Neck.* 2003;25:982-9.
- 24) Barttelbort SW, Ariyan S. Mandible preservation with oral cavity carcinoma: rim mandibulectomy versus sagittal mandibulectomy. *Am J Surg.* 1993;166:411-5.
- 25) Muscatello L, Lenzi R, et al. Marginal mandibulectomy in oral cancer surgery: a 13-year experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267:759-64.

重要ポイント 4-5: 下顎歯肉癌の骨浸潤（骨吸収）が歯槽部にとどまっている症例における辺縁切除術の適応は？

T1 症例であれば適応可能である。T2, T3 症例でも X 線学的に骨吸収が歯槽部にとどまっている場合や、骨吸収型が平滑型の場合には辺縁切除術が適応される。ただし虫喰い型の場合、歯槽部にとどまっても骨髓腔内への癌の浸潤が予想されるため、区域切除術が適応となる。

下顎歯肉癌の外科的切除においては、画像診断を基にした骨吸収深達度、骨吸収型、さらに腫瘍の軟組織への進展様相が下顎骨切除範囲の決定に重要である^{1-7, 21)}。骨吸収型は、X 線学的には平滑型（pressure type）と虫喰い型（moth-eaten type）、その中間型（mixed type）に分類することができ^{7-10, 23)}、病理組織学的には圧迫型（expansive type）と浸潤型（invasive type）に分類される⁹⁾。

X 線学的平滑型は 100%が病理組織学的に圧迫型骨浸潤像を示すが、X 線学的虫喰い型は病理組織学的圧迫型が 55%、浸潤型が 45%と報告されている⁹⁾。また病理組織学的圧迫型では骨吸収が癌浸潤よりも先行し、癌浸潤境界と骨吸収面の間に線維性結合組織が介在するが、病理組織学的浸潤型では骨破壊に先行して骨髓腔内に癌が進展することが多い^{9, 11)}。骨吸収深達度ならびに骨吸収型と原発巣制御との関連について統計分析を行い、推奨できる外科療法を検討した報告では、T1 では原則的に辺縁切除術を行い、下顎管に至らない T2, T3 症例では、骨吸収型が平滑型であれば辺縁切除術が勧められている^{2, 3)}。他の報告でも平滑型では、骨内にて比較的限局して腫瘍が存在していることから、おおむね同様の適応基準がとられている^{1, 4, 12-15, 23)}。一方、歯槽部であっても骨吸収型が虫喰い型であれば、骨髓腔内への広範な浸潤の可能性があるため区域切除術が原則的に勧められる^{2, 3)}。しかし、再発の多くは周囲軟組織から起こりやすいこと^{12-19, 24)}から、虫喰い型であっても歯槽部の一部に限局していれば、辺縁切除術が可能との意見もある¹³⁾。なお、骨浸潤が歯槽部にとどまっている場合でも周囲軟組織に高度に進展した場合には、区域切除術が選択される。無歯部の萎縮した下顎骨は、辺縁切除術では骨折を起こす可能性があるため区域切除術が適応となる^{18, 20)}。

●参考文献

- 1) Politi M, Costa F, et al. Review of segmental and marginal resection of the mandible in patients with oral cancer. Acta Otolaryngol. 2000;120:569-79.
- 2) 藤林孝司. 下顎歯肉癌の下顎管分類および下顎管分類と骨吸収様式に基づく下顎切除術. 口腔腫瘍. 2004;16:35-48.
- 3) Okura M, Yanamoto S, et al; Japan Oral Oncology Group. Prognostic and staging implications of mandibular canal invasion in lower gingival squamous cell carcinoma. Cancer Med. 2016;5:3378-85.
- 4) Wong RJ, Keel SB, et al. Histological pattern of mandibular invasion by oral

- squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2000;110:65-72.
- 5) Wax MK, Bascom DA, et al. Marginal mandibulectomy vs segmental mandibulectomy: indications and controversies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:600-3.
- 6) Genden EM, Rinaldo A, et al. Management of mandibular invasion: when is a marginal mandibulectomy appropriate? *Oral Oncol*. 2005;41:776-82.
- 7) 出雲俊之, 大関 悟, 他. 下顎歯肉癌取扱い指針 ワーキング・グループ案 (第1版). 口腔腫瘍. 2007;19:37-124.
- 8) Swearingen AG, McGraw JP, et al. Roentgenographic pathologic correlation of carcinoma of the gingiva involving the mandible. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1966;96:15-8.
- 9) 出雲俊之. 下顎歯肉癌の外科病理—下顎骨浸潤様式. 口腔腫瘍. 2001;13:223-8.
- 10) Hong SX, Cha IH, et al. Mandibular invasion of lower gingival carcinoma in the molar region: its clinical implications on the surgical management. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001;30:130-8.
- 11) Totsuka Y, Usui Y, et al. Mandibular involvement by squamous cell carcinoma of the lower alveolus: analysis and comparative study of histologic and radiologic features. *Head Neck*. 1991;13:40-50.
- 12) Totsuka Y, Usui Y, et al. Results of surgical treatment for squamous carcinoma of the lower alveolus: segmental vs. marginal resection. *Head Neck*. 1991;13:114-20.
- 13) Tei K, Totsuka Y, et al. Marginal resection for carcinoma of the mandibular alveolus and gingiva where radiologically detected bone defects do not extend beyond the mandibular canal. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:834-9.
- 14) Werning JW, Byers RM, et al. Preoperative assessment for and outcomes of mandibular conservation surgery. *Head Neck*. 2001;23:1024-30.
- 15) Nomura T, Shibahara T, et al. Patterns of mandibular invasion by gingival squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63:1489-93.
- 16) Ord RA, Sarmadi M, et al. A comparison of segmental and marginal bony resection for oral squamous cell carcinoma involving the mandible. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55:470-7; discussion 477-8.
- 17) 草間幹夫, 堀越 勝, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌予後不良例についての臨床的検討. 日口外誌. 1989;35:258-64.
- 18) O'Brien CJ, Adams JR, et al. Influence of bone invasion and extent of mandibular resection on local control of cancers of the oral cavity and oropharynx. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003;32:492-7.
- 19) 小野貢伸, 鄭 漢忠, 他. 下顎歯肉癌再発例の臨床的検討. 口腔腫瘍 12:39-46, 2000.
- 20) Dubner S, Heller KS. Local control of squamous cell carcinoma following marginal and segmental mandibulectomy. *Head Neck*. 1993;15:29-32.
- 21) Muscatello L, Lenzi R, et al. Marginal mandibulectomy in oral cancer surgery: a 13-year experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:759-64.
- 22) 日本口腔腫瘍学会編. 口腔癌取扱い規約, 第1版. 金原出版, 東京, 2010, p33.
- 23) Nanbu H, Tanaka A, et al. Clinical study on squamous cell carcinoma of the lower gingiva. 日口診誌. 2010;23:171-5.
- 24) Patel RS, Dirven R, et al. The prognostic impact of extent of bone invasion and extent of bone resection in oral carcinoma. *Laryngoscope*. 2008;118:780-5.

1b. 外科療法－再建術

口腔癌治療において再建術を行う目的は、手術などで生じた組織欠損を修復することにより、術後の機能障害や整容障害をできるだけ軽減し、QOL を向上させることにある。口腔癌切除による組織欠損は軟組織や硬組織（顎骨）に生じ、さまざまな再建方法が報告されているが（表4-4），安全性が高く、長期的な機能・整容の回復に優れた方法が望まれる。しかし、再建術は適応やその評価方法など標準化が難しく、エビデンスを得るのは困難である。

再建を行う時期には、腫瘍切除と同時に行われる即時再建（一次再建）と、時期を異にして行われる二次再建がある。再建方法、再建時期は欠損の状態に応じて決定されるが、患者の年齢、全身状態、社会生活なども考慮される。

1 軟組織の再建方法（表4-4）

軟組織の欠損修復で重要なことは、残存組織の機能維持が可能な方法を選択することである。そのため、小さな組織欠損の場合は、単純縫縮が術後機能にとって最も有用な方法であることも多い¹⁻³⁾。しかし、単純縫縮により組織欠損部を閉鎖することが困難である場合や、組織移植が術後機能の向上に寄与すると考えられる場合には、再建術を選択することになる。再建方法には、植皮、粘膜移植、局所粘膜弁、有茎（筋）皮弁、遊離組織移植などがある。現在でも有茎（筋）皮弁の有用性は高く評価されており、頸部島状皮弁、広頸筋皮弁、D-P 皮弁、大胸筋皮弁、広背筋皮弁などが用いられている。一方血管柄付き遊離組織移植術は、顎口腔から遠隔領域の皮膚・筋肉・骨などを、大きさ・量を調節しながら移植することが可能であること、移植組織の自由度が高いこと、さらに血行が良好なことから、軟組織の再建に現在最も多く使用されている。口腔再建では、前腕皮弁、前外側大腿皮弁、腹直筋皮弁の使用頻度が高い⁴⁻⁹⁾。

表4-4 現在使用される主な顎口腔再建材料

軟組織の再建	顎骨の再建
①自家組織片移植 皮膚移植 粘膜移植 ②局所弁 舌弁 頬筋粘膜弁 口蓋弁 有茎脂肪体移植 鼻唇溝皮弁 など ③有茎（筋）皮弁 頸部島状皮弁 D-P 皮弁 広頸筋皮弁 大胸筋皮弁 広背筋皮弁 など ④血管柄付き遊離組織移植 前腕皮弁	①自家骨片移植 ブロック骨：腸骨 PCBM：腸骨、脛骨 処理自家骨：凍結骨、煮沸骨 ②人工生体材料 金属：チタンプレート、チタンメッシュ＊ 高分子材料：ポリ-L-乳酸メッシュ＊ ＊メッシュはPCBMの保持のために使用される。 ③血管柄付き遊離骨（皮）弁 腓骨（皮）弁 肩甲骨（皮）弁 肩甲骨付き遊離広背筋皮弁 腸骨（皮）弁 など

前外側大腿皮弁 腹直筋皮弁 広背筋皮弁 など	
------------------------------	--

再建組織の選択は、組織欠損量や形態に応じて決定される（重要ポイント4-6）。舌癌では、舌半側切除術の場合、残存舌の運動を障害しないことが術後機能に有利とされ、比較的薄い皮弁である前腕皮弁や前外側大腿皮弁などが用いられる^{3,11)}。舌亜全摘術や舌全摘術では、再建舌と口蓋・咽頭との接触を容易にして構音、嚥下機能の回復を図ることが重要であるため、容量があり、かつ長期的形態維持が可能である腹直筋皮弁が最も有用である^{4,23,24)}。舌の前方切除では再建を行っても機能障害は高度であり¹³⁾、両側の舌骨上筋群・舌下神経切除例では、特に高齢者においては重篤な嚥下障害が残遺することがある¹⁴⁾。さらに、頬粘膜癌の皮膚進展例などでは口腔・皮膚側の全層再建が必要となるため、折り返した皮弁や2皮島皮弁、または2つの皮弁が同時に用いられる^{25,26,35)}。

2 顎骨の再建方法（表4-4）

下顎および上顎再建における骨再建材料の中で、血管柄付き遊離骨弁は、living bone であるため感染に強く、放射線治療などにより移植床の血行が不良である場合や、顎骨の欠損量が多い場合などに有利である¹⁵⁾。現在では、腓骨、肩甲骨、腸骨が顎骨再建に多く使用されているが、移植骨の選択には明確な基準はなく、それぞれの特徴をよく理解したうえで選択する必要がある¹⁶⁻¹⁸⁾。また、口腔癌では顎骨と共に軟組織が大きく合併切除されることが多いため、腓骨皮弁、肩甲骨皮弁、肩甲骨付き遊離広背筋皮弁など、複合組織移植として用いられることが多い（重要ポイント4-7）。

自家骨片移植術の場合、ブロックや骨髄海綿骨細片（particulate cancellous bone and marrow: PCBM）として用いられ、前腸骨稜、後腸骨稜などから採取される。PCBM の保持にはチタンメッシュやポリ-L-乳酸（poly L-lactic acid: PLLA）メッシュが使用される^{19,27,28)}。再建プレートには主にチタンプレートが用いられ、骨移植までの暫間的な再建材料として利用される^{20,21)}が、長期使用例もある。

下顎再建では、下顎辺縁切除術後に歯科インプラントや顎義歯などによる最終的な咬合再建を目的として、二次的骨移植、骨延長²⁸⁾などを併用した顎堤形成術などを行うことがある。下顎区域切除術後は下顎骨の連続性が失われるため、下顎偏位による咀嚼障害や顔貌の変形を引き起こす。現在は下顎の一次再建では血管柄付き遊離骨皮弁移植術が広く行われているが、再建プレートと軟組織（皮弁や筋皮弁）の併用、軟組織のみの移植も行われる^{23,30-35)}（重要ポイント4-7）。自家骨片移植の即時再建では、感染のリスクを考慮して口腔粘膜側が確実に閉鎖されることが要件である。二次再建には自家骨片移植か血管柄付き遊離骨移植術が主に用いられる^{21,22)}。初回の手術時間は短縮できるが、複数回の手術となり、瘢痕拘縮のため下顎の位置や形態の回復が困難なことがある。また、血管柄付き遊離骨移植術では、移植床に吻合用血管がないと再建そのものが不可能となる場合もある。下顎再建による機能回復に関しては、下顎の連続性が回復しても、上下歯列の咬合関係、周囲軟組織の可動状態、残存歯数などの因子により強く反映されるため、症例ごとにその回復程度は異なる（図4-10：下顎再建アルゴリズム）。

上顎再建の場合、欠損部が大きいと軟組織再建のみでは皮弁の下垂や容量過多などから顎義歯が不安定となる³⁶⁻³⁸⁾。そのため、血管柄付き遊離骨皮弁を用いた再建が導入され³⁹⁻⁴²⁾、歯科インプラントを併用することにより、顎義歯は飛躍的に安定性を増した^{38,43,44)}。硬口蓋や歯槽部が残存し歯があれば、皮弁による閉鎖よりも顎義歯が有効であると考えられる^{40,45-47)}。

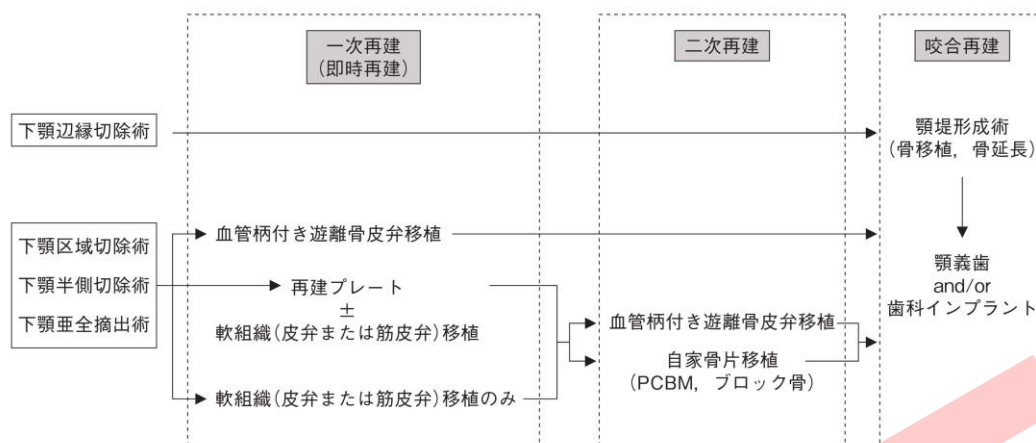


図4-10 下顎再建アルゴリズム

●参考文献

- 1) McConnel FM, Pauloski BR, et al. Functional results of primary closure vs flaps in oropharyngeal reconstruction: a prospective study of speech and swallowing. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;124:625-30.
- 2) Chuanjun C, Zhiyuan Z, et al. Speech after partial glossectomy: a comparison between reconstruction and nonreconstruction patients. J Oral Maxillofac Surg. 2002;60:404-7.
- 3) Hsiao HT, Leu YS, et al. Primary closure versus radial forearm flap reconstruction after hemiglossectomy: functional assessment of swallowing and speech. Ann Plast Surg. 2002;49:612-6.
- 4) Lyos AT, Evans GR, et al. Tongue reconstruction: outcomes with the rectus abdominis flap. Plast Reconstr Surg. 1999;103:442-7;discussion 448-9.
- 5) Nakatsuka T, Harii K, et al. Versatility of a free inferior rectus abdominis flap for head and neck reconstruction: analysis of 200 cases. Plast Reconstr Surg. 1994;93:762-9.
- 6) Wei FC, Jain V, et al. Have we found an ideal soft-tissue flap? An experience with 672 anterolateral thigh flaps. Plast Reconstr Surg. 2002;109:2219-26; discussion 2227-30.
- 7) Hara I, Gellrich NC, et al. Evaluation of swallowing function after intraoral soft tissue reconstruction with microvascular free flaps. Int J Oral Maxillofac Surg. 2003;32:593-9.
- 8) 又賀 泉, 加藤譲治, 他. 口腔癌切除後広背筋皮弁による口腔再建. 口科誌. 1989;38:711-9.
- 9) Vartanian JG, Carvalho AL, et al. Pectoralis major and other myofascial/myocutaneous flaps in head and neck cancer reconstruction: experience with 437 cases at a single institution. Head Neck. 2004;26:1018-23.
- 10) Chen CH, Lin GT, et al. Comparison of deltopectoralis flap and free radial forearm flap in reconstruction after oral cancer ablation. Oral Oncol. 2005;41:602-6.
- 11) Bressmann T, Sader R, et al. Consonant intelligibility and tongue motility in patients with partial glossectomy. J Oral Maxillofac Surg. 2004;62:298-303.
- 12) Kimata Y, Sakuraba M, et al. Analysis of the relations between the shape of the reconstructed tongue and postoperative functions after subtotal or total glossectomy. Laryngoscope. 2003;113:905-9.
- 13) 榎本浩幸, 佃 守, 他. 遊離腹直筋で再建した舌・口腔底癌術後症例の嚥下機能—再建組織の動きの定量的評価—. 日耳鼻. 1996;99:1729-37.
- 14) 藤本保志, 長谷川泰久, 他. 口腔・中咽頭がん広範囲切除における誤嚥防止術式の有用性

- と限界. 日耳鼻. 1998;101:307-11.
- 15) Pogrel MA, Podlesh S, et al. A comparison of vascularized and nonvascularized bone grafts for reconstruction of mandibular continuity defects. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55:1200-6.
 - 16) Takushima A, Harii K, et al. Mandibular reconstruction using microvascular free flaps: a statistical analysis of 178 cases. *Plast Reconstr Surg.* 2001;108:1555-63.
 - 17) Cordeiro PG, Disa JJ, et al. Reconstruction of the mandible with osseous free flaps: a 10-year experience with 150 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg.* 1999;104:1314-20.
 - 18) Disa JJ, Cordeiro PG. Mandible reconstruction with microvascular surgery. *Semin Surg Oncol.* 2000;19:226-34.
 - 19) 木下靱彦, 横矢重俊, 他: 吸収性生体材料ポリ-L-乳酸と自家骨髓海綿骨細片移植による顎骨再建部へのインプラントの応用. 頭頸部腫瘍. 2000;26:525-30.
 - 20) Schöning H, Emschhoff R. Primary temporary AO plate reconstruction of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86:667-72.
 - 21) Wei FC, Celik N, et al. Complications after reconstruction by plate and soft-tissue free flap in composite mandibular defects and secondary salvage reconstruction with osteocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112:37-42.
 - 22) Schimmele SR. Delayed reconstruction of continuity defects of the mandible after tumor surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59:1340-4.
 - 23) Yokoo S, Komori T, et al. Indications for vascularized free rectus abdominis musculocutaneous flap in oromandibular region in terms of efficiency of anterior rectus sheath. *Microsurgery.* 2003;23:96-102.
 - 24) 横尾 聡. 口腔癌広範切除症例に対する嚥下機能再建の意義. 口科誌. 2008;57:1-18.
 - 25) Yokoo S, Komori T, et al. Three-dimensional reconstruction after oral oncologic surgery using single free radial forearm flaps or free rectus abdominis musculocutaneous flaps. *J Oral Sci.* 2004;46:65-70.
 - 26) Yokoo S, Tahara S, et al. Functional and aesthetic reconstruction of full-thickness cheek, oral commissure and vermillion. *J Craniomaxillofac Surg.* 2001;29:344-50.
 - 27) 飯野光喜. チタンメッシュプレートと自家腸骨海綿骨細片による顎骨・顎堤再建. 日口外誌. 2009;55:268-75.
 - 28) 清川兼輔, 力丸英明, 他. 【下顎再建】周囲の軟組織を含めた下顎骨区域切除に対する新しい再生医学的下顎再建法. 日マイクロ会誌. 2007;20:317-22.
 - 29) Hirota M, Mizuki N, et al. Vertical distraction of a free vascularized osteocutaneous scapular flap in the reconstructed mandible for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008;37:481-3.
 - 30) Boyd JB, Mulholland RS, et al. The free flap and plate in oromandibular reconstruction: long-term review and indications. *Plast Reconstr Surg.* 1995;95:1018-28.
 - 31) Chepeha DB, Teknos TN, et al. Lateral oromandibular defect: when is it appropriate to use a bridging reconstruction plate combined with a soft tissue revascularized flap? *Head Neck.* 2008;30:709-17.
 - 32) Disa JJ, Pusic AL, et al. Simplifying microvascular head and neck reconstruction: a rational approach to donor site selection. *Ann Plast Surg.* 2001;47:385-9.
 - 33) Kroll SS, Robb GL, et al. Reconstruction of posterior mandibular defects with soft tissue using the rectus abdominis free flap. *Br J Plast Surg.* 1998;51:503-7.
 - 34) 櫻庭 実, 浅野隆之, 他. 下顎再建プレートと遊離組織移植を用いた下顎再建例の検討. 日マイクロ誌. 2006;19:357-62.
 - 35) Bianchi B, Ferri A, et al. Reconstruction of anterior through and through oromandibular defects following oncological resections. *Microsurgery.* 2010;30:97-104.
 - 36) 木股敬裕, 内山清貴, 他. 国立がんセンターにおける上顎を中心とした即時再建の現状な

- らびに無歯顎症例に対する簡便なスリット型口蓋再建. 頭頸部腫瘍. 2001;27:679-84.
- 37) 野村隆祥, 斉木智章, 他. 上顎および軟口蓋の再建と補綴処置による術後機能回復について. 顎顔面補綴. 1997;20:46-54.
- 38) 風間宜暁, 篠原 淳, 他. 上顎全摘後の即時再建症例に対する咀嚼機能評価. 口科誌. 1999;48:283-90.
- 39) 金子 剛, 緒方寿夫, 他. 血管柄付遊離骨移植による上顎再建－術式と問題点－. 形成外科. 2001;44:959-68.
- 40) Okay DJ, Genden E, et al. Prosthodontic guidelines for surgical reconstruction of the maxilla: a classification system of defects. J Prosthet Dent. 2001;86:352-63.
- 41) Cordeiro PG, Santamaria E. A classification system and algorithm for reconstruction of maxillectomy and midfacial defects. Plast Reconstr Surg. 2000;105:2331-46; discussion 2347-8.
- 42) Mukohyama H, Haraguchi M, et al. Rehabilitation of a bilateral maxillectomy patient with a free fibula osteocutaneous flap. J Oral Rehabil. 2005;32:541-4.
- 43) Brown JS, Jones DC, et al. Vascularized iliac crest with internal oblique muscle for immediate reconstruction after maxillectomy. Br J Oral Maxillofac Surg. 2002;40:183-90.
- 44) Hu YJ, Hardianto A, et al. Reconstruction of a palatamaxillary defect with vascularized iliac bone combined with a superficial inferior epigastric artery flap and zygomatic implants as anchorage. Int J Oral Maxillofac Surg. 2007;36:854-7.
- 45) 岡本美孝, 吉野泰弘, 他. 上顎癌治療後の咀嚼能口蓋半側欠損に対する義顎装用症例の検討. 頭頸部外科. 1992;2:87-91.
- 46) Shestak KC, Schusterman MA, et al. Immediate microvascular reconstruction of combined palatal and midfacial defects. Am J Surg. 1988;156:252-5.
- 47) Davison SP, Sherris DA, et al. An algorithm for maxillectomy defect reconstruction. Laryngoscope. 1998;108:215-9.

重要ポイント 4-6：舌癌切除術後欠損に対する再建方法で、遊離組織移植術（血管柄付き組織移植）は有茎（筋）皮弁に比べて術後の機能は優れているか？

舌癌の術後機能については、舌半側切除術後の構音機能における前腕皮弁の有用性が報告されているが、遊離組織移植術が有茎（筋）皮弁に比べて機能的に優れているとする高いレベルのエビデンスはない。

舌癌切除術後の機能回復には、舌半側までの切除では残存舌の可動性が重要とされている。一方、舌垂全摘術ならびに舌全摘術では皮弁容量による再建舌と口蓋・咽頭接触が重要とされている^{1,3)}。遊離組織移植術は有茎皮弁に比べて皮弁位置の制限や下方への牽引が少なく皮弁デザインのバリエーションも多いため、再建上の工夫が容易であり術後機能回復にも有利と考えられている^{4,5)}。

舌半側切除術後の 100 音節発語明瞭度評価を行った報告⁶⁾では、縫縮：51.2%，D-P 皮弁：67.5%，有茎筋皮弁：77.1%，前腕皮弁：86.3%であり、前腕皮弁による再建群が良好であったが、有茎筋皮弁との間に統計学的有意差はなかったとしている。大胸筋皮弁と前腕皮弁による舌癌再建術後の機能評価では、発語機能は前腕皮弁が優れていたが、嚥下機能は再建方法よりも切除範囲による影響が大きかったとの報告がある⁷⁾。可動部舌半側切除術後の前腕皮弁、腹直筋皮弁、大胸筋皮弁による再建後の簡易機能評価法では、前腕皮弁が優れていた⁴⁾。一方、舌・咽頭癌切除術後に腹直筋皮弁、大胸筋皮弁、前外側大腿皮弁による再建と誤嚥防止術を行った症例の経口摂取の可否の判定では、舌根の切除範囲と年齢（60 歳以上）が影響し、再建材料による差は明らかではなかったとの報告がある⁸⁾。また、舌切除範囲をマッチングさせた症例の遊離皮弁と有茎筋皮弁の嚥下機能、構音機能を比較した結果、明らかな差は認められなかったとする報告もある⁹⁾。

現在、舌癌切除術後の再建には遊離組織移植が第一選択となることが多い。しかし、術後機能の改善には、切除範囲として欠損形態を考慮した再建が必要であり、有茎（筋）皮弁の有用性も高く、それぞれの再建材料の特性を理解して選択することが重要と考えられる。

●参考文献

- 1) Bressmann T, Sader R, et al. Consonant intelligibility and tongue motility in patients with partial glossectomy. J Oral Maxillofac Surg. 2004;62:298-303.
- 2) Hsiao HT, Leu YS, et al. Tongue reconstruction with free radial forearm flap after hemiglossectomy: a functional assessment. J Reconstr Microsurg. 2003;19:137-42.
- 3) Kimata Y, Sakuraba M, et al. Analysis of the relations between the shape of the reconstructed tongue and postoperative functions after subtotal or total glossectomy. Laryngoscope. 2003;113:905-9.
- 4) 川口浩司, 佐藤淳一, 他. 可動部舌半側切除術に伴う再建法の評価. 頭頸部腫瘍. 2004;30:105-10.
- 5) Uwiera T, Seikaly H, et al. Functional outcomes after hemiglossectomy and reconstruction with a bilobed radial forearm free flap. J Otolaryngol. 200;33:356-9.
- 6) 今野昭義, 花沢 秀, 他. 舌切除後の舌・口腔底再建術と術後の構音機能および咀嚼機能の評価. 耳鼻と臨. 1988;34:1393-408.

- 7) Su WF, Hsia YJ, et al. Functional comparison after reconstruction with a radial forearm free flap or a pectoralis major flap for cancer of the tongue. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128:412-8.
- 8) 藤本保志, 長谷川泰久, 他. 口腔・中咽頭がん広範囲切除における誤嚥防止術式の有用性と限界. *日耳鼻.* 1998;101:307-11.
- 9) McConnel FM, Pauloski BR, et al. Functional results of primary closure vs flaps in oropharyngeal reconstruction: a prospective study of speech and swallowing. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:625-30.

DRAFT

重要ポイント 4-7：血管柄付き骨移植による下顎再建は他の方法と比較して優れているか？

血管柄付き骨移植は、他の方法と比較して多くの利点を有し、特に下顎区域切除後の一次再建においては第一選択と考えられる。

下顎の一次再建では、成功率が高いこと、十分な骨量が得られること、欠損部位に応じて微細な形態付与が可能であること、術後の咬合再建が容易になることなど、多くの利点を有していることから、血管柄付き骨皮弁移植術が最適と考えられる。しかし、患者の年齢や合併症、癌の進行度、術後機能、下顎骨や周囲組織の切除範囲などを考慮して、他の方法も選択される。

下顎の一次再建は、整容的、機能的回復を目的として、血管柄付き骨皮弁移植術、下顎再建プレートと軟組織（皮弁や筋皮弁）の併用、軟組織のみの移植の3方法に大別される。その中で、信頼性の高さや術後の咬合再建（インプラント等）の容易さ等から、血管柄付き骨皮弁による再建が第一選択とされる¹⁻⁵⁾。肩甲骨、腓骨、腸骨など、再建骨の選択は、各骨弁の特徴および付随する皮弁の特徴を理解し、最も使いなれたものを選択すべきである⁶⁾。下顎区域切除後の再建では、患者の年齢や基礎疾患によって血管吻合や長時間手術が不可能な場合は、再建プレートと軟組織を併用した再建が行なわれる場合がある。この場合のプレート関連合併症は側方欠損では5～33%、前方欠損では35～56%と報告され、プレート露出や感染、破折が多く、下顎骨欠損は可及的に骨弁による再建を行うべきであるとの意見がある^{7,8)}。プレート関連合併症を回避するための対策も報告されている^{9,10)}。一方、全身状態不良例や下顎半側切除術と軟組織の広範合併切除症例など、下顎再建全体の5%を遊離腹直筋皮弁のみで再建し、良好な顔貌と許容できる術後機能を得たとする報告もある¹¹⁾。さらに、下顎骨後方切除（下顎体臼歯部から下顎枝）の機能障害は、骨欠損より軟組織欠損が主原因であるため、遊離腹直筋皮弁のみの充填で良いとする報告があり、良好な顔貌、構音、嚥下機能が得られている¹²⁾。しかし、オトガイを含む前方部欠損は、顔貌や口腔の機能、気道確保の点から下顎連続性再建は絶対的適応であり、プレート関連合併症の頻度の高さから、血管柄付き遊離骨皮弁移植術が汎用されている^{13,14)}。

●参考文献

- 1) Takushima A, Harii K, et al. Mandibular reconstruction using microvascular free flaps: a statistical analysis of 178 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2001;108:1555-63.
- 2) 櫻庭 実, 浅野隆之, 他. 【下顎再建】下顎再建の方法—選択と問題点. *日本マイクロ誌*. 2007;20:287-92.
- 3) 中川雅裕, 飯田拓也, 他. 下顎骨再建の update 腫瘍切除後の一次下顎再建における治療指針の確立 下顎骨切除後の硬性再建を行わない遊離皮弁単独再建. *頭頸部癌*. 2008;34:482-7.

- 4) 上田倫弘, 山下徹郎, 他. 下顎骨再建の update 腫瘍切除後の一次下顎再建における治療指針の確立 肩甲骨皮弁による下顎再建—下顎再建の範囲と咬合・摂食機能. 頭頸部癌. 2009;35:337-43.
- 5) 小村 健, 原田浩之, 他. 遊離血管柄付き骨による下顎再建. 口腔腫瘍. 2010;22:61-8.
- 6) 又賀 泉. 口腔癌切除後顎骨再建とインプラントの応用の現状. Hosp. Dent. (Tokyo). 2002;14:83-98.
- 7) Boyd JB, Mulholland RS, et al. The free flap and plate in oromandibular reconstruction: long-term review and indications. Plast Reconstr Surg. 1995;95:1018-28.
- 8) Wei FC, Celik N, et al. Complications after reconstruction by plate and soft-tissue free flap in composite mandibular defects and secondary salvage reconstruction with osteocutaneous flap. Plast Reconstr Surg. 2003;112:37-42.
- 9) Yokoo S, Komori T, et al. Indications for vascularized free rectus abdominis musculocutaneous flap in oromandibular region in terms of efficiency of anterior rectus sheath. Microsurgery. 2003;23:96-102.
- 10) Chepeha DB, Teknos TN, et al. Lateral oromandibular defect: when is it appropriate to use a bridging reconstruction plate combined with a soft tissue revascularized flap? Head Neck. 2008;30:709-17.
- 11) Disa JJ, Pusic AL, et al. Simplifying microvascular head and neck reconstruction: a rational approach to donor site selection. Ann Plast Surg. 2001;47:385-9.
- 12) Kroll SS, Robb GL, et al. Reconstruction of posterior mandibular defects with soft tissue using the rectus abdominis free flap. Br J Plast Surg. 1998;51:503-7.
- 13) 櫻庭 実, 浅野隆之, 他. 下顎再建プレートと遊離組織移植を用いた下顎再建例の検討. 日マイクロ誌. 2006;19:357-62.
- 14) Bianchi B, Ferri A, et al. Reconstruction of anterior through and through oromandibular defects following oncological resections. Microsurgery. 2010;30:97-104.

II. 放射線療法

放射線療法を目的別に分類すると、単独で根治をねらう根治治療、術前に腫瘍の縮小や不活化をはかる術前治療、術後に腫瘍の再発を防ぐための術後治療、腫瘍の根治は望まないが、症状の緩和や QOL を上げるための緩和的・姑息的治療となる。ここでは、特に根治的放射線療法について記載する。

口腔癌の放射線療法を治療手段により分けると、外部照射と小線源治療とになる。外部照射単独の治療成績が外科療法に匹敵するという報告はほとんどなく（薬物療法を併用した放射線療法は別項で述べる）、根治性を求めるうえでは小線源を主体とした治療が選択される¹⁻⁴⁾。初診時に頸部リンパ節転移が存在する場合は、一般的には原発巣と頸部リンパ節を同時に治療できる外科療法が選択される。

1 小線源治療

小線源治療は機能・形態を温存できる治療法として定着している。

小線源治療には腫瘍に近接して線源を配置し照射するモールド照射、腫瘍内に線源を刺入する組織内照射、腔内にアプリーケーターを挿入して照射する腔内照射がある⁵⁻⁷⁾。舌など軟部組織には組織内照射が行われる。口蓋や頬粘膜の表在性腫瘍にはモールド照射が行われる。小線源治療に先行して外部照射が行われることもある。

小線源治療は、線量率により、従来から使用されている低線量率治療^{4,8)}と近年使用されるようになった高線量率治療⁸⁾に分けられる。

a. 低線量率の組織内照射

1) 針状線源

針状線源には¹⁹²Ir, ¹³⁷Cs がある。通常は 1 cm 以内の厚さの腫瘍であれば 1 平面刺入, 1 cm から 2 cm 程の厚みの腫瘍であれば 2 平面刺入, それ以上の厚みがあれば立体刺入を行う⁹⁾。¹⁹²Ir の場合は最初にガイドピンを挿入し線源配列を確認した後本線源と置換する（後装填法）ため、術者の被曝は軽減される。しかし、半減期が 74 日と短く、供給された直後には¹³⁷Cs と比較して線量率が高いので、短時間での抜針が必要となる場合がある。通常、5~7 日間で 70 Gy を照射するが、¹⁹²Ir では線量率が変わっても 70 Gy 照射すれば制御率は変わらないと報告されている¹⁰⁾。従来使用されていた²²⁶Ra の廃棄が勧告されたことや、¹³⁷Cs 針の製造が中止されたために、現在では¹⁹²Ir のみが本目的で使用されている。

2) 粒状線源

粒状線源には¹⁹⁸Au グレインがある。¹⁹⁸Au グレインは大きさが φ 0.8 mm×2.5 mm で半減期が 2.7 日と短いために、永久刺入用線源として使用されている。舌の可動性も妨げず、針状線源の使用が難しい症例にも適応される。線量分布の均等性を保つために表在性の小さな腫瘍が適応となる¹¹⁻¹⁴⁾。

b. 高線量率の組織内照射

高線量率組織内照射は、低線量率組織内照射の欠点である術者の被曝や、放射線管理病棟での患者管理等の短所を克服した治療法である^{4,15-18)}。線源としては高線量の¹⁹²Ir が使用

される。分割方法，総線量，術式等はまだ確立されていないが，1日2回照射，1回6 Gy，総線量60 Gyで良好な成績も報告されている¹⁸⁾。

c. 小線源治療の適応^{1-3,19-33)}

一般的に，T1N0，early T2N0で，腫瘍の厚さが1.0 cmを超えず，1平面刺入で治療が可能な症例が適応となる。原発巣制御率は約90%である^{1-3,19-26)}（重要ポイント4・8）。T3N0症例や腫瘍の厚さが1.0 cmを超える症例でも，外部照射単独と比較して制御率は高く，適応の可能性はあるが^{2,27,28)}，その適応については放射線治療医と検討すべきである。舌癌では有害事象もスぺーサーの使用で予防可能となっている^{34,35)}。

2 外部照射

X線やγ線を用いた従来型の外部照射単独で根治は期待できない。近年では高精度の強度変調照射法（IMRT）が普及してきており³⁶⁻³⁸⁾，粒子線治療^{39,40)}とともに進行癌の治療にも期待が寄せられている。しかしながら粒子線の適応としては，扁平上皮癌以外の頭頸部悪性腫瘍が対象となっている。

●参考文献

- 1) Umeda M, Komatsubara H, et al. A comparison of brachytherapy and surgery for the treatment of stage I-II squamous cell carcinoma of the tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34:739-44.
- 2) Leborgne F, Leborgne JH, et al. Cesium-137 needle brachytherapy boosts after external beam irradiation for locally advanced carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Brachytherapy.* 2002;1:126-30.
- 3) Pernot M, Malissard L, et al. The study of tumoral, radiobiological, and general health factors that influence results and complications in a series of 448 oral tongue carcinomas treated exclusively by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29:673-9.
- 4) Shibuya H, Hoshina M, et al. Brachytherapy for stage I & II oral tongue cancer: an analysis of past cases focusing on control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26:51-8.
- 5) Prisciandaro JI, Foote RL, et al. A buccal mucosa carcinoma treated with high dose rate brachytherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2005;6:8-12.
- 6) Yoden E, Hiratsuka J, et al. High dose rate microselectron mould radiotherapy of a widespread superficial oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1999;28:451-3.
- 7) Jolly DE, Nag S. Technique for construction of dental molds for high-dose-rate remote brachytherapy. *Spec Care Dentist.* 1992;12:219-24.
- 8) Yamazaki H, Inoue T, et al. Comparison of the long-term results of brachytherapy for T1-2N0 oral tongue cancer treated with Ir-192 and Ra-226. *Anticancer Res.* 1997;17:2819-22.
- 9) 西尾正道. 小線源治療総論（総説）. *日医放会誌.* 2005;65:207-15.

- 10) Inoue T, Hori S, et al. Dose and dose rate in ¹⁹²Ir interstitial irradiation for carcinoma of the tongue. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol.* 1978;17:27-31.
- 11) Kimura Y, Fuwa N, et al. Stage I and II mobile tongue carcinomas treated by external radiation and gold seed implantation. *Acta Oncol.* 2003;42:763-70.
- 12) Matsumoto S, Takeda M, et al. T1 and T2 squamous cell carcinomas of the floor of the mouth: results of brachytherapy mainly using ¹⁹⁸Au grains. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;34:833-41.
- 13) Shimizutani K, Koseki Y, et al. Application of ¹⁹⁸Au grains for carcinoma of oral cavity. *Strahlenther Onkol.* 1995;171:29-34.
- 14) Horiuchi J, Takeda M, et al. Usefulness of ¹⁹⁸Au grain implants in the treatment of oral and oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol.* 1991;21:29-38.
- 15) Leung TW, Wong VY, et al. High dose rate brachytherapy for early stage oral tongue cancer. *Head Neck.* 2002;24:274-81.
- 16) Strnad V, Lotter M, et al. Early results of pulsed-dose-rate interstitial brachytherapy for head and neck malignancies after limited surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:27-30.
- 17) Rudoltz MS, Perkins RS, et al. High-dose-rate brachytherapy for primary carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Laryngoscope.* 1999;109:1967-73.
- 18) Inoue T, Inoue T, et al. Phase III trial of high- vs. low-dose-rate interstitial radiotherapy for early mobile tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:171-5.
- 19) Fujita M, Hirokawa Y, et al. Interstitial brachytherapy for stage I and II squamous cell carcinoma of the oral tongue: factors influencing local control and soft tissue complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:767-75.
- 20) Harrison LB. Applications of brachytherapy in head and neck cancer. *Semin Surg Oncol.* 1997;13:177-84.
- 21) Pernot M, Hoffstetter S, et al. Epidermoid carcinomas of the floor of mouth treated by exclusive irradiation: statistical study of a series of 207 cases. *Radiother Oncol.* 1995;35:177-85.
- 22) Podd TJ, Carton AT, et al. Treatment of oral cancers using iridium-192 interstitial irradiation. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1994;32:207-13.
- 23) Henk JM. Treatment of oral cancer by interstitial irradiation using iridium-192. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1992;30:355-9.
- 24) Lefebvre JL, Coche-Dequeant B, et al. Interstitial brachytherapy and early tongue squamous cell carcinoma management. *Head Neck.* 1990;12:232-6.
- 25) Akine Y, Tokita N, et al. Stage I-II carcinoma of the anterior two-thirds of the tongue treated with different modalities: a retrospective analysis of 244 patients. *Radiother Oncol.* 1991;21:24-8.
- 26) Matsuura K, Hirokawa Y, et al. Treatment results of stage I and II oral tongue cancer with interstitial brachytherapy: maximum tumor thickness is prognostic of nodal metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:535-9.

- 27) Ihara N, Shibuya H, et al. Interstitial brachytherapy and neck dissection for Stage III squamous cell carcinoma of the mobile tongue. *Acta Oncol.* 2005;44:709-16.
- 28) Kakimoto N, Inoue T, et al. Results of low- and high-dose-rate interstitial brachytherapy for T3 mobile tongue cancer. *Radiother Oncol.* 2003;68:123-8.
- 29) Bachaud JM, Delannes M, et al. Radiotherapy of stage I and II carcinomas of the mobile tongue and/or floor of the mouth. *Radiother Oncol.* 1994;31:199-206.
- 30) Lefebvre JL, Coche-Dequeant B, et al. Management of early oral cavity cancer. Experience of Centre Oscar Lambret. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1994;30B:216-20.
- 31) Pernot M, Malissard L, et al. Iridium-192 brachytherapy in the management of 147 T2N0 oral tongue carcinomas treated with irradiation alone: comparison of two treatment techniques. *Radiother Oncol.* 1992;23:223-8.
- 32) Lambin P, Haie-Meder C, et al. Curietherapy versus external irradiation combined with curietherapy in stage II squamous cell carcinoma of the mobile tongue. *Radiother Oncol.* 1992;23:55-6.
- 33) Benk V, Mazon JJ, et al. Comparison of curietherapy versus external irradiation combined with curietherapy in stage II squamous cell carcinomas of the mobile tongue. *Radiother Oncol.* 1990;18:339-47.
- 34) Miura M, Takeda M, et al. Factors affecting mandibular complications in low dose rate brachytherapy for oral tongue carcinoma with special reference to spacer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41:763-70.
- 35) Murakami S, Verdonchot RG, et al. Preventing Complications from High-Dose Rate Brachytherapy when Treating Mobile Tongue Cancer via the Application of a Modular Lead-Lined Spacer. *PLoS One.* 2016;11:e0154226.
- 36) Simone CB 2nd, Ly D, et al. Comparison of intensity-modulated radiotherapy, adaptive radiotherapy, proton radiotherapy, and adaptive proton radiotherapy for treatment of locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2011;101:376-82.
- 37) Chu KP, Le QT. Intensity-modulated and image-guided radiation therapy for head and neck cancers. *Front Radiat Ther Oncol.* 2011;43:217-54.
- 38) Fregnani ER, Parahyba CJ, et al. IMRT delivers lower radiation doses to dental structures than 3DRT in head and neck cancer patients. *Radiat Oncol.* 2016;11:116.
- 39) 溝江純悦. 頭頸部領域の粒子線治療. 頭頸部癌. 2008;34:310-4.
- 40) 溝江純悦, 長谷川安都佐, 他. 【頭頸部の診断と治療 update】放射線治療総論 粒子線治療—重粒子線. 臨放. 2008;53:1555-64.

重要ポイント 4-8：舌癌 T1, T2 症例に対する組織内照射は外科療法と同等の原発巣制御率が得られるのか？

1 平面刺入組織内照射が行える厚さ 1 cm 未満の原発巣であれば、外科療法と同等の 90% 程度の原発巣制御率が得られる。しかし、厚さが 1 cm を超える原発巣では、組織内照射より外科療法が勧められる。

舌癌の低線量率組織内照射で、T1 症例は 86～93%，T2 症例では 65～80% 程度の原発巣制御率が報告されている^{1,3-5,7-14)}。しかし、T2 症例では腫瘍の大きさにより制御率が異なり、early T2 では 81～83%，late T2 では 72～80% となり、腫瘍が大きくなるにつれ原発巣制御率が低下するとの報告もある^{3, 9)}。

また、¹⁹²Ir を利用した高線量率組織内照射においても、低線量率組織内照射と同等の原発巣制御率を報告している施設もある^{2,5-7)}。

●参考文献

- 1) Umeda M, Komatsubara H, et al. A comparison of brachytherapy and surgery for the treatment of stage I-II squamous cell carcinoma of the tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34:739-44.
- 2) Rudoltz MS, Perkins RS, et al. High-dose-rate brachytherapy for primary carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Laryngoscope.* 1999;109:1967-73.
- 3) Fujita M, Hirokawa Y, et al. Interstitial brachytherapy for stage I and II squamous cell carcinoma of the oral tongue: factors influencing local control and soft tissue complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:767-75.
- 4) Matsuura K, Hirokawa Y, et al. Treatment results of stage I and II oral tongue cancer with interstitial brachytherapy: maximum tumor thickness is prognostic of nodal metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:535-9.
- 5) Inoue T, Inoue T, et al. Phase III trial of high- vs. low-dose-rate interstitial radiotherapy for early mobile tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:171-5.
- 6) Matsumoto K, Sasaki T, et al. Treatment outcome of high-dose-rate interstitial radiation therapy for patients with stage I and II mobile tongue cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43:1012-7.
- 7) Wierzbicka M, Bartochowska A, et al. The role of brachytherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:269-76.
- 8) Dearnaley DP, Dardoufas C, et al. Interstitial irradiation for carcinoma of the tongue and floor of mouth: Royal Marsden Hospital Experience 1970-1986. *Radiother Oncol.* 1991;21:183-92.
- 9) Harrison LB. Applications of brachytherapy in head and neck cancer. *Semin Surg Oncol.* 1997;13:177-84.
- 10) Pernot M, Malissard L, et al. The study of tumoral, radiobiological, and general health factors that influence results and complications in a series of 448 oral tongue carcinomas treated exclusively by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29:673-9.
- 11) Shibuya H, Hoshina M, et al. Brachytherapy for stage I & II oral tongue cancer: an analysis of past cases focusing on control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26:51-8.
- 12) 児玉久幸, 和田崎晃一, 他. I 期, II 期舌癌に対する組織内照射の治療成績. *広島医学.* 2007;60:13-7.
- 13) 中島寅彦, 中村和正, 他. 早期舌癌に対する手術療法の治療成績—放射線治療との比較. *日耳鼻.* 2010;113:456-62.
- 14) Yamazaki H, Yoshida K, et al. Age is not a limiting factor for brachytherapy for carcinoma of the node negative oral tongue in patients aged eighty or older. *Radiat Oncol.* 2010;5:116.
- 15) Khalilur R, Hayashi K, et al. Brachytherapy for tongue cancer in the very elderly is an alternative to external beam radiation. *Br J Radiol.* 2011;84:747-9.
- 16) Oota S, Shibuya H, et al. Brachytherapy of stage II mobile tongue carcinoma. Prediction of local control and QOL. *Radiat Oncol.* 2006;1:21.

III. 化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物の併用も含む）

化学放射線療法は進行癌を中心に施行され、用いられる場面としては、切除可能進行癌に対して手術を回避し臓器機能温存を目指す場合、手術拒否の場合、切除不能進行癌に対して残された治療方法の中での根治療法として用いられる場合、根治切除後の再発高リスク症例に対しての術後療法として用いられる場合の4つが考えられる。

切除可能症例や手術拒否症例に対しては手術回避による臓器・機能温存療法として期待され（重要ポイント4-9）、根治切除不能症例においては、放射線療法単独に比べ原発巣・頸部制御率と生存率ともに有意に優れているため、根治を目指した標準的治療法として考慮される^{1,2)}（重要ポイント4-10）。レジメンとしては、CDDP 100 mg/m², 3週毎, 3コースと放射線療法 70 Gy/35 Fr（根治療法）もしくは 60~66 Gy/30~33 Fr（術後療法）が標準となっている²⁾。また, cetuximab (Cmab)（初回 400mg/m², 以後毎週 250mg/m²）と放射線療法（66~70Gy）との併用は、放射線療法単独と比較して、頭頸部癌における有意な生存率の改善が認められている³⁾。CDDPを主体とした化学放射線療法とCmabを併用した化学放射線療法との比較では、口腔癌と中咽頭癌において、CDDPを主体とした化学放射線療法が原発巣・頸部制御率、全生存率、疾患特異的生存率のいずれも優位であるという報告があるが⁴⁾、治療完遂率では、Cmabを併用した化学放射線療法の方が高いという報告がある⁵⁾。また、CDDP投与非適応症例においては、Cmabを併用した化学放射線療法が選択される場合が多いが、インフュージョンリアクション、重篤な皮膚障害、間質性肺炎などの有害事象が生じる場合があるので、適切な準備と対処が必要である。

口腔癌の治療では咀嚼、嚥下、構音機能の温存や審美的な側面から形態の温存が強く要望される。非外科的治療法としては、化学放射線療法が選択される場合が多いが、口腔癌を含めた頭頸部癌に対する併用方法としては、放射線と同時に化学療法を施行する同時併用法（concurrent）、放射線治療前もしくは後に施行する継続併用法（sequential）、そして放射線治療と交互に行う交替療法（alternating）の3つがあり、この中で同時併用法に最も高いエビデンスが見いだされている^{6,7)}。

最近では、進行頭頸部癌に対して化学療法を超選択的に施行し、放射線療法を同時に行う超選択的動注化学放射線療法を根治療法として施行し、完全寛解が得られた場合には手術を回避し、効果が得られなかった症例にのみ救済手術

を施行するという治療方針（重要ポイント 4-11）も選択肢の一つとしている施設もある⁸⁾。

●参考文献

- 1) Wendt TG, Grabenbauer GG, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. J Clin Oncol. 1998;16:1318-24.
- 2) Adelstein DJ, Li Y, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol. 2003;21:92-8.
- 3) Bonner JA, Harari PM, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006;354:567-78.
- 4) Magrini SM, Buglione M, et al. Cetuximab and Radiotherapy Versus Cisplatin and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized Phase II Trial. J Clin Oncol. 2016;34:427-35.
- 5) Strom TJ, Trotti AM, et al. Comparison of every 3 week cisplatin or weekly cetuximab with concurrent radiotherapy for locally advanced head and neck cancer. Oral Oncol. 2015;51:704-8.
- 6) Pignon JP, Bourhis J, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet. 2000;355:949-55.
- 7) Browman GP, Hodson DI, et al; Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative Head and Neck Cancer Disease Site Group. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. Head Neck. 2001;23:579-89.
- 8) Mitsudo K, Shigetomi T, et al. Organ preservation with daily concurrent chemoradiotherapy using superselective intra-arterial infusion via a superficial temporal artery for T3 and T4 head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;79:1428-35.

重要ポイント 4-9：切除可能進行口腔癌において、化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物の併用も含む）の原発巣・頸部制御率および生存率は放射線療法および外科療法と比較して高いか？

切除可能な進行口腔癌に対して、化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物の併用も含む）が放射線療法や外科療法と比較して、原発巣・頸部制御率や生存率を明らかに向上させたというエビデンスは認められないが、非外科的治療を希望する患者に対する臓器・機能温存療法としての治療選択肢の可能性が示されている。

切除可能進行頭頸部癌（口腔癌を 27%含む）に対しては、CDDP を主体とした化学放射線療法施行群と外科療法と術後放射線療法施行群を比較した報告で、原発巣・頸部制御率や生存率の向上は認めていないものの臓器・機能温存の可能性が示されている^{1,2)}。同様に放射線療法単独との比較（口腔癌を 4%含む）では、全生存期間に差は認められないものの、原発臓器温存率および 5 年無再発生存率が有意に高いことが報告されている³⁾。口腔癌（舌癌）の原発巣に対する化学放射線療法の臨床的効果と組織学的効果の相関性が認められ、臨床効果の高い症例に対する手術回避や縮小手術の可能性が示されており、臓器・機能温存療法として期待されている^{4,5)}。また、最近では化学療法を超選択的に施行し、放射線療法を同時に行う超選択的動注化学放射線療法が臓器・機能温存療法として有用性が高いという報告もみられる⁶⁾。このように、化学放射線療法は、切除可能進行口腔癌に対し、臓器・機能温存療法としての可能性と高い生存率について報告しているものもあるが、十分なエビデンスはまだ示されていない。また、下咽頭癌や喉頭癌においては、放射線療法単独と比べて生存率に差は認められないものの、原発部位や頸部の臓器温存率が有意に向上したという報告がある^{7,8)}。レジメンとしては、CDDP 100 mg/m²、3 週毎、3 コースと放射線療法 70 Gy/35 Fr が標準となる。

●参考文献

- 1) Pignon JP, Bourhis J, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet. 2000;355:949-55.

- 2) Soo KC, Tan EH, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer*. 2005;93:279-86.
- 3) Adelstein DJ, Lavertu P, et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2000;88:876-83.
- 4) Kirita T, Ohgi K, et al. Primary tumour resection of tongue carcinoma based on response to preoperative therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002;31:267-72.
- 5) Iguchi H, Kusuki M, et al. Outcome of preoperative concurrent chemoradiotherapy and surgery for resectable lingual squamous cell carcinoma greater than 3 cm: the possibility of less extensive surgery. *Oral Oncol*. 2006;42:391-7.
- 6) Mitsudo K, Shigetomi T, et al. Organ preservation with daily concurrent chemoradiotherapy using superselective intra-arterial infusion via a superficial temporal artery for T3 and T4 head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79:1428-35.
- 7) Adelstein DJ, Lavertu P, et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2000;88:876-83.
- 8) Forastiere AA, Goepfert H, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:2091-8.

重要ポイント 4-10：切除不能進行口腔癌において、化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物の併用も含む）の原発巣・頸部制御率および生存率は、放射線療法単独と比較して高いか？

根治切除不能な進行口腔癌の治療に対する CDDP を主体とする化学放射線療法は、放射線療法単独に比べて原発巣・頸部制御率と生存率ともに有意に優れている。また、頭頸部癌に対する Cmab を併用した化学放射線療法は、放射線療法単独に比べて、原発巣・頸部制御率と生存率の向上ならびに生存期間の延長が認められている。

切除不能進行癌に対する報告では、従来から放射線療法が施行されてきたが、60～70%が原発巣・頸部再発または遠隔転移を示し、5年生存率も25%以下と極めて不良であった。そのため、化学放射線療法の検討が無作為化比較試験にてなされ、いくつかの報告がみられる。それらによると、原発巣・頸部制御率は36～70%と放射線単独に比べ有意に高く、生存率も37～55%と有意に優れていることが示されており、現在では、根治切除不能な症例に対しては、化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物の併用も含む）が標準的治療と考えられている^{1,2,3,4)}。しかし、Grade 3以上の粘膜炎や皮膚炎、骨髄毒性などの急性有害事象も38～89%にみられ^{1,4)}、同様に有意に高いことが示されており、治療の完遂には効果的な支持療法が必須となる^{5,6)}。標準的なレジメンは、CDDP 100 mg/m²、3週毎、3コースと放射線療法 70 Gy/35 Fr であるが、5FUを加えたレジメンも報告されている^{1,7)}。

また、Cmab を併用した化学放射線療法も検討され、頭頸部癌において、放射線療法単独と比較して生存率の有意な改善が示されている⁸⁾。CDDP を用いた化学放射線療法を Cmab を併用した化学放射線療法とを比較した試験では、口腔癌 14%を含む頭頸部癌（n=70）で検討され、全症例での2年原発巣・頸部制御率と全生存率では差は見られていないが、口腔癌と中咽頭癌でのサブグループ解析では、症例が少ないが、CDDP を用いた化学放射線療法の方が原発巣・頸部制御率、全生存率、疾患特異的生存率のいずれも有意に優れていたことが報

告されている⁹⁾。さらに、2.5%の口腔癌を含む頭頸部癌（n=279）を対象とした両療法のレトロスペクティブな比較検討では、2年原発巣・頸部制御率、全生存率、遠隔転移率のいずれも有意差は認められなかったが、スケジュール通りの治療完遂率は、CDDPを用いた化学放射線療法が53.5%であったのに対し、Cmabを併用した化学放射線療法は92%であったことが示されている¹⁰⁾。また、頭頸部癌 stage III, IVA, IVB 非手術症例 4520 例に対する両者の比較検討では、両者のPSのmatch解析やunmatch解析のいずれにおいても、CDDPを用いた化学放射線療法の方が、Cmabを併用した化学放射線療法に比べて、口腔癌を含む主な頭頸部癌において有意に全生存率が上回っていたことが報告されている（全生存期間中央値：1.7年 vs 4.1年，ハザード比：1.61，95%信頼区間：1.44-1.79， $p<0.001$ ）。また、これらはCDDPの投与量の違い（low dose：30-50 mg/m²，high dose：80-120 mg/m²）に関わらず、Cmabを併用した化学放射線療法に比べて上回っていたことが示されており、進行頭頸部癌に対する非手術療法におけるCDDPを用いた化学放射線療法の優位性が示唆されている¹¹⁾。

なお、頭頸部癌において、CDDPを用いた化学放射線療法へのCmabの併用による生存率向上への上乗せ効果は現時点では認められず、有害事象のみが増強されるために推奨されていない（RTOG 0522）¹²⁾。また、Cmabは循環器系や腎臓、骨髄、神経などへの毒性が少ないことから、これらに障害を持つものに対してはCmabと放射線療法との併用は選択肢の一つとなり得る。しかし、CDDPを用いた化学放射線療法とは異なる有害事象が見られる場合もあり、注意と対応が必要である。そのため、高齢である、臓器障害を有する、全身状態が不良であるといった理由だけで安易に適応すべきではなく、総合的な判断が必要である。

●参考文献

- 1) Adelstein DJ, Li Y, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol. 2003;21:92-8.
- 2) Wendt TG, Grabenbauer GG, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. J Clin Oncol. 1998;16:1318-24.
- 3) Borman GP, Hodson DI, et al; Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative Head and Neck Cancer Disease Site Group. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. Head Neck. 2001;23:579-89.

- 4) Argiris A, Karamouzis MV, et al. Head and neck cancer. *Lancet*. 2008;371:1695-709.
- 5) Elting LS, Cooksley C, et al. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003;98:1531-9.
- 6) Kojima Y, Yanamoto S, et al. Relationship between dental status and development of osteoradionecrosis of the jaw: a multicenter retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;124:139-45.
- 7) Pignon JP, le Maître A, et al; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92:4-14.
- 8) Bonner JA, Harari PM, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354:567-78.
- 9) Magrini SM, Buglione M, et al. Cetuximab and Radiotherapy Versus Cisplatin and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:427-35.
- 10) Strom TJ, Trotti AM, et al. Comparison of every 3 week cisplatin or weekly cetuximab with concurrent radiotherapy for locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2015;51:704-8
- 11) Bauml JM, Vinnakota R, et al. Cisplatin versus cetuximab with definitive concurrent radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: An analysis of Veterans Health Affairs data. *Cancer*. 2019;12:406415.
- 12) Ang KK, Zhang Q, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol*. 2014;32:2940-50.

重要ポイント **4-11**: CDDP を主体とした超選択的動注化学放射線療法はどのような症例に有効と考えられるか？

超選択的動注化学放射線療法は、現時点では、他療法との比較を行ったエビデンスレベルの高い報告はみられないが、stage III, IV の進行癌や切除不能癌に対する臓器温存を目指した治療法として期待されている。

CDDP を主体とした超選択的動注化学放射線療法は、Robbins ら¹⁾の報告以来、進行癌における非外科的療法として行われている治療法の 1 つである。カテーテル挿入法としては、Seldinger 法を用いた大腿動脈からの方法と浅側頭動脈あるいは後頭動脈経由の主に 3 つの方法がある。抗がん薬として CDDP を high-dose で動注し、中和剤としてチオ硫酸ナトリウムを静注する。動注は 1 週間ごとに 4 週施行し、放射線を 2 Gy/日で週 5 回、トータル 70 Gy を照射する RADPLAT 法とよばれている療法が代表的なレジメンである¹⁾。適応としては、一般的に動注の比較的行いやすい舌動脈、顔面動脈、顎動脈支配の進行頭頸部癌となるが、複数領域に及ぶ場合はカテーテルの入れ替えや 2 経路からのアプローチなどの工夫が必要である^{2,3)}。

進行頭頸部癌（約 1/3 は切除不能）における本療法では、原発巣再発率 5.6%、頸部再発率 2.6%、遠隔転移率 17.9%であり、5 年累積生存率は全生存率で 38.8%、補正生存率（cancer-related）で 53.6%であり、原発巣・頸部制御率は 74.3%であったと報告されている⁴⁾。また、頭頸部癌 stage IV 症例（口腔癌を含む）に対する多施設共同研究では、原発巣 CR 率が 85%、頸部 CR 率 88%、1 年および 2 年原発巣・頸部制御率がそれぞれ 66%と 57%、1 年および 2 年無病生存率が 62%と 46%と非常に高い効果が示されている⁵⁾。しかし、grade 3 以上の有害事象も 86%と高率に認め、治療関連死も 3%に認めたことが報告されている³⁾。さらに、切除不能頭頸部癌 stage IV 症例（口腔癌を含む）に対し本療法を施行し、原発巣 CR 率 91%、頸部 CR 率 90%、1 年および 2 年原発巣・頸部制御率がそれぞれ 82%と 69%であったとする報告もある。同報告における治療関連死は 3.8%とされている⁶⁾。また、T3, T4 の頭頸部癌（全 30 症例のほとんどが口腔癌）に対し、decetaxel（total 60 mg/m²）、CDDP（total 150 mg/m²）による単経路もしくは 2 経路から支配動脈への超選択的動注化学療法と放射線療法 60 Gy/6 週により、原発巣 CR 率

100%, 最終局所制御率 88.0%, 5 年生存率 70.2%と非常に良好な結果が得られたという報告もみられる³⁾。

しかし、本療法は、静注例との無作為化比較試験で、原発巣・頸部制御率、無病生存率、全生存率のいずれも有意差が認められておらず⁷⁾、また、外科療法を中心とした標準的な治療法との無作為化比較試験も行われていないため、優位な治療方法であると断定できないが、口腔癌を含む進行頭頸部癌に対する臓器温存療法としての期待はできるものと考えられる。

●参考文献

- 1) Robbins KT, Vicario D, et al. A targeted supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer. *Am J Surg.* 1994;168:419-22.
- 2) 岩井俊憲, 光藤健司, 他. 下顎歯肉癌に対する浅側頭動脈と後頭動脈よりの超選択的動注法—顎動脈と顔面動脈へのカテーテル同時留置術. *頭頸部癌.* 2009;35: 273-8.
- 3) Mitsudo K, Shigetomi T, et al. Organ preservation with daily concurrent chemoradiotherapy using superselective intra-arterial infusion via a superficial temporal artery for T3 and T4 head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1428-35.
- 4) Robbins KT, Kumar P, et al. Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer: analysis of 213 patients. *Head Neck.* 2000;22:687-93.
- 5) Robbins KT, Kumar P, et al. Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615. *J Clin Oncol.* 2005;23:1447-54.
- 6) Balm AJ, Rasch CR, et al. High-dose superselective intra-arterial cisplatin and concomitant radiation (RADPLAT) for advanced head and neck cancer. *Head Neck.* 2004;26:485-93.
- 7) Rasch CR, Hauptmann M, et al. Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: Results of a randomized phase 3 trial. *Cancer.* 2010;116:2159-65.

第5章 頸部転移巣の治療

口腔癌の頸部リンパ節転移の制御は予後を左右する重要な因子である。頸部リンパ節転移に対する治療は外科療法（頸部郭清術），放射線療法，化学療法，あるいはこれらの併用療法があるが，この中でも頸部郭清術は最も重要な位置を占めている。しかし，その術式の選択は施設により異なっているのが現状である^{1,2)}。

1 頸部リンパ節のレベル分類

頸部リンパ節はその部位により，Level I～VIに分類される。さらにLevel I，IIおよびVはA，Bに分けられている³⁻⁵⁾（[図5-1](#)）。一般的に口腔癌の領域リンパ節はLevel I～Vとされている。

Level I：オトガイ下リンパ節（Level IA），顎下リンパ節（Level IB）

Level II：上内頸静脈/上内深頸リンパ節（Level IIA：副神経より前方，Level IIB：副神経より頭側）

Level III：中内頸静脈/中内深頸リンパ節

Level IV：下内頸静脈/下内深頸リンパ節

Level V：副神経リンパ節（Level VA），頸横リンパ節，鎖骨上窩リンパ節（Level VB）

Level VI：前頸部リンパ節

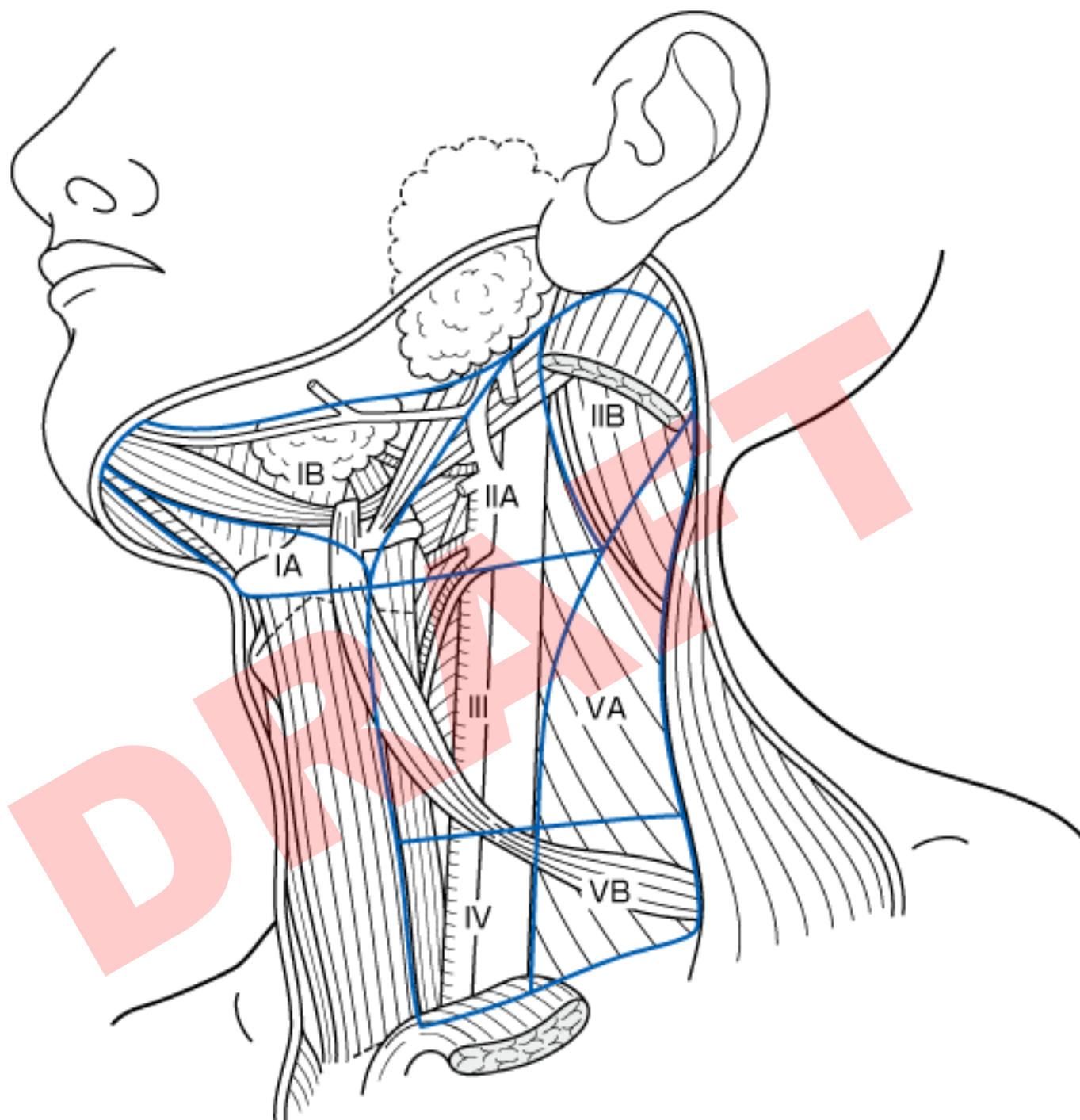


図5-1 頸部リンパ節のレベル分類（Level VIは省略）

2 頸部郭清術の基本術式（表 5-1）

従来，頸部郭清術は内頸静脈，胸鎖乳突筋，副神経を切除する根治的頸部郭清術（RND）⁶⁾が行われてきたが，術後の機能障害が大きい⁷⁾。そこで，RNDの根治性を損なうことなく，よ

り低侵襲の手術術式が検討され、根治的頸部郭清術変法 (MRND) が行われるようになった⁸⁻¹⁰⁾。さらに原発部位とレベル別のリンパ節転移頻度が検討され、口腔癌ではLevel I～Ⅲの転移頻度が高いことが示された¹⁰⁻¹²⁾。そのため、治療的頸部郭清術の一部や予防的頸部郭清術においては、肩甲舌骨筋上頸部郭清術 (SOHND)¹³⁾ のような選択的 (部分的) 頸部郭清術^{14,15,36,37)} が行われるようになっている。

表5-1 口腔癌における頸部郭清術の分類

(1) 根治的頸部郭清術 (radical neck dissection : RND) Level I～Vのリンパ節・組織を胸鎖乳突筋、内頸静脈、副神経を含めて郭清する。 (2) 根治的頸部郭清術変法 (modified radical neck dissection : MRND) Level I～Vのリンパ節・組織を郭清するが、胸鎖乳突筋 (M)、内頸静脈 (V)、副神経 (N) のいずれか1 つは保存する。保存的頸部郭清術 (conservative neck dissection) あるいは機能的頸部郭清術 (functional neck dissection) とも表現される。保存した組織によりtype I～Ⅲに細分類される。 type I : 副神経を保存する。 type II : 内頸静脈と副神経を保存する。 type III : 胸鎖乳突筋、内頸静脈、副神経のいずれも保存する。 (3) 選択的 (部分的) 頸部郭清術 (selective neck dissection : SND) 頸部リンパ節の3 つあるいは4 つのレベルを選択的に郭清する。口腔癌ではLevel I～Ⅲが選択されることが多いが、郭清範囲により下記のような術式がある。 (i) 肩甲舌骨筋上頸部郭清術 (supraomohyoid neck dissection : SOHND) Level I～Ⅲのリンパ節・組織を郭清する。 (ii) 拡大肩甲舌骨筋上頸部郭清術 (extended supraomohyoid neck dissection : ESOHND) Level I～Ⅳのリンパ節・組織を郭清する。 (4) 超選択的頸部郭清術 (superselective neck dissection : SSND) 頸部リンパ節の1 つあるいは2 つのレベルを選択的に郭清する。 (i) 舌骨上頸部郭清術 (suprahyoid neck dissection : SHND) Level I, IIのリンパ節・組織を郭清する。 (ii) 顎下部郭清術 (submandibular neck dissection : SMND) Level Iのリンパ節・組織を郭清する。 (5) 拡大頸部郭清術 (extended neck dissection) Level I～V以外のリンパ節・非リンパ組織を切除する。

3 頸部郭清術の適応

口腔癌のN0 症例に対して、予防的頸部郭清術を行った場合と後発リンパ節転移に対して救済治療を行った場合では治療成績に差はないという報告や、予防的頸部郭清術を行う方が無病生存率は有意に高かったという報告がある。予防的頸部郭清術式については、SOHNDが術後機能障害が少ないことから、これを適用すべきであるという意見が多い。

舌癌ではT1N0やearly T2N0症例に対して通常は経過観察が行われる。しかし、T1やearly T2症例でも潜在性転移が強く疑われる場合や、潜在性転移率の高いlate T2以上の症例に対しては予防的頸部郭清術が行われる²¹⁾。また、原発巣が口底部にまで及ぶ症例や再建手術を必要とする症例に対しても予防的頸部郭清術が行われる¹⁶⁻²⁰⁾ (重要ポイント5-1)。その術式としては、口腔癌はLevel I～Ⅲに転移する頻度が高いことから、SOHNDが選択される。最近では、飛び石転移によるLevel IVへの転移も約16%認められることから、Level IVを含めたESOHNDを適用

すべきとする意見もある^{14,15,22)}。一方で、口腔癌ではLevel II Bへの頸部リンパ節転移が6%と非常に低いことが報告されたが、Level II Bの郭清の省略については議論の余地がある³⁸⁾。T3症例に対してもSOHNDで良いとする意見や²¹⁾、RND/MRNDをすべきであるという意見もある⁹⁾。また、T4症例においてもMRNDを勧める意見がある²³⁾。潜在性頸部リンパ節転移に関しては、T2症例であっても4～5 mm以上の深達度などを示す舌癌では潜在性転移が高いことや²⁴⁻³⁰⁾、E-cadherinの減弱や浸潤能の評価など潜在性リンパ節転移予測因子の研究が進んでいることから^{27,31,32)}、これらを参考にする必要がある。

口腔癌の潜在性リンパ節転移の診断におけるセンチネルリンパ節生検の有用性が報告されている^{33,34,39-48)}。センチネルリンパ節の同定法では色素法、放射線同位元素法、CT lymphographyを用いた方法などが検討され、最近ではPETを用いた報告もされている⁵⁰⁾。センチネルリンパ節の検出度は概ね100%に近い同定がなされている。また、転移検出法として、免疫組織学的評価法ならびに分子生物学的手法が検討されている。

N1～3症例に対する治療的頸部郭清術ではRND/MRNDを基本とするが、MRNDは温存する臓器と癒着（節外浸潤）を認めないなど転移の状況を考慮する。また、Level IのN1症例ではSOHNDが選択される場合もある（重要ポイント5-2）。

4 頸部郭清術後の治療法

多発性リンパ節転移例、節外浸潤例などでは、頸部再発や遠隔転移をきたしやすく予後不良例が多いことから³⁵⁾、頸部郭清術後に放射線療法、化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物の併用を含む）が行われる。また遠隔転移を予防するために薬物療法が行われることもある（重要ポイント5-3）。

5 その他の治療法

頸部リンパ節転移に対しては原則として外科療法が行われるが、手術適応のない症例に対しては、放射線療法、化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物の併用を含む）が行われる。

●参考文献

- 1) 大関 悟, 池村邦男, 他. アンケート調査よりみた下顎歯肉癌治療の現状と問題点. 口腔腫瘍. 2004;16:183-91.
- 2) 前田顕之, 大関 悟, 他. アンケート調査よりみた舌扁平上皮癌治療の現状と問題点. 口腔腫瘍. 2007;19:163-75.
- 3) 日本癌治療学会編. 日本癌治療学会リンパ節規約, 金原出版, 東京, 2002.
- 4) Committee on Classification of Regional Lymph Nodes of Japan Society of Clinical Oncology. Classification of regional lymph nodes in Japan. Int J Clin Oncol. 2003;8:248-75.
- 5) Robbins KT, Clayman G, et al; American Head and Neck Society; American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128:751-8
- 6) Crile G. Excision of cancer of the head and neck.with special reference to the plan of dissection based on one hundred and thirty-two operations. JAMA. 1906;XLVII:1780-6.
- 7) Nahum AM, Mullally W, et al. A syndrome resulting from radical neck dissection. Arch Otolaryngol. 1961;74:424-8.
- 8) Bocca E, Pignataro O, et al. Functional neck dissection: an evaluation and review of 843 cases. Laryngoscope. 1984;94:942-5.
- 9) Bier J, Schlums D, et al. A comparison of radical and conservative neck dissection. Int J Oral

- Maxillofac Surg. 1993;22:102-7.
- 10) Byers RM, Wolf PF, et al. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg.* 1988;10:160-7.
 - 11) Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg.* 1990;160:405-9.
 - 12) Shah JP, Candela FC, et al. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer.* 1990;66:109-13.
 - 13) Medina JE, Byers RM. Supraomohyoid neck dissection: rationale, indications, and surgical technique. *Head Neck.* 1989;11:111-22.
 - 14) Crean SJ, Hoffman A, et al. Reduction of occult metastatic disease by extension of the supraomohyoid neck dissection to include level IV. *Head Neck.* 2003;25:758-62.
 - 15) Ferlito A, Mannara GM, et al. Is extended selective supraomohyoid neck dissection indicated for treatment of oral cancer with clinically negative neck? *Acta Otolaryngol.* 2000;120:792-5.
 - 16) Beenken SW, Krontiras H, 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;21:124-30.
 - 17) Lim YC, Lee JS, et al. Treatment of contralateral N0 neck in early squamous cell carcinoma of the oral tongue: elective neck dissection versus observation. *Laryngoscope.* 2006;116:461-5.
 - 18) Kaneko S, Yoshimura T, et al. Primary neck management among patients with cancer of the oral cavity without clinical nodal metastases: A decision and sensitivity analysis. *Head Neck.* 2002;24:582-90.
 - 19) Haddadin KJ, Soutar DS, et al. Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head Neck.* 1999;21:517-25.
 - 20) Yii NW, Patel SG, et al. Management of the N0 neck in early cancer of the oral tongue. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1999;24:75-9.
 - 21) 朝蔭孝宏, 岸本誠司, 他. 舌癌に対する頸部郭清術の適応と郭清範囲の標準化に関する研究. *頭頸部癌.* 2005;31:536-40.
 - 22) Byers RM, Weber RS, et al. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck.* 1997;19:14-9.
 - 23) 岸本誠司, 林 隆一, 他. T2-T4, N0 症例の頸部郭清術の適応と術式—舌癌. *耳鼻と臨床.* 2002;48:S25-S32.
 - 24) Byers RM, El-Naggar AK, et al. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck.* 1998;20:138-44.
 - 25) Asakage T, Yokose T, et al. Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer.* 1998;82:1443-8.
 - 26) Kurokawa H, Yamashita Y, et al. Risk factors for late cervical lymph node metastases in patients with stage I or II carcinoma of the tongue. *Head Neck.* 2002;24:731-6.
 - 27) Lim SC, Zhang S, et al. Predictive markers for late cervical metastasis in stage I and II invasive squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Clin Cancer Res.* 2004;10:166-72.
 - 28) Clark JR, Naranjo N, et al. Established prognostic variables in N0 oral carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135:748-53.
 - 29) Veness MJ, Morgan GJ, et al. Anterior tongue cancer and the incidence of cervical lymph node metastases with increasing tumour thickness: should elective treatment to the neck be standard practice in all patients? *ANZ J Surg.* 2005;75:101-5.
 - 30) Sparano A, Weinstein G, et al. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131:472-6.
 - 31) Sheahan P, O'Keane C, et al. Predictors of survival in early oral cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:571-6.
 - 32) Chien CY, Su CY, et al. High expressions of CD105 and VEGF in early oral cancer predict potential cervical metastasis. *J Surg Oncol.* 2006;94:413-7.

- 33) 木原圭一, 甲能直幸, 他. 口腔癌 N0 症例におけるセンチネルリンパ節の検討. 頭頸部腫瘍. 2002;28:108-13.
- 34) Shoaib T, Soutar DS, et al. The accuracy of head and neck carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically N0 neck. Cancer. 2001;91:2077-83.
- 35) Shah JP. Nodal factors affecting prognosis, Head and Neck Surgery, 2nd ed, Mosby-Wolfe, London, 1996, 357.
- 36) Ferlito A, Silver CE, et al. Elective management of the neck in oral cavity squamous carcinoma: current concepts supported by prospective studies. Br J Oral Maxillofac Surg. 2009;47:5-9.
- 37) Lea J, Bachar G, et al. Metastases to level IIb in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a systematic review and meta-analysis. Head Neck. 2010;32:184-90.
- 38) Pagedar NA, Gilbert RW. Selective neck dissection: a review of the evidence. Oral Oncol. 2009;45:416-20.
- 39) 本田耕平, 工藤香児, 他. CT Lymphography を用いた T1T2N0 舌癌に対するセンチネルリンパ節生検の有用性. 耳鼻臨床補冊. 2010;129:91-5.
- 40) 荒本孝良, 中城公一, 他. 口腔扁平上皮癌 cN0 症例における FDG PET-CT とセンチネルリンパ節生検の意義. 頭頸部癌. 2008;34:513-7.
- 41) 長谷川正午, 小村 健, 他. 口腔癌における新しい低侵襲治療 センチネルリンパ節ナビゲーション手術. 日歯医学誌 27:40-4, 2008.
- 42) Ferris RL, Xi L, et al. Intraoperative qRT-PCR for detection of lymph node metastasis in head and neck cancer. Clin Cancer Res. 2011;17:1858-66.
- 43) Christensen A, Bilde A, et al. The prevalence of occult metastases in nonsentinel lymph nodes after step-serial sectioning and immunohistochemistry in cN0 oral squamous cell carcinoma. Laryngoscope. 2011;121:294-8.
- 44) Terada A, Hasegawa Y, et al. Follow-up after intraoperative sentinel node biopsy of N0 neck oral cancer patients. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011;268:429-35.
- 45) Alkureishi LW, Ross GL, et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. Ann Surg Oncol. 2010;17:2459-64.
- 46) Trivedi NP, Ravindran HK, et al. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. Head Neck. 2010;32:1437-43.
- 47) Civantos FJ, Zitsch RP, et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. J Clin Oncol. 2010;28:1395-400.
- 48) Goerkem M, Braun J, et al. Evaluation of clinical and histomorphological parameters as potential predictors of occult metastases in sentinel lymph nodes of early squamous cell carcinoma of the oral cavity. Ann Surg Oncol. 2010;17:527-35.
- 49) Alkureishi LW, Burak Z, et al. European Association of Nuclear Medicine Oncology Committee; European Sentinel Node Biopsy Trial Committee. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. Ann Surg Oncol. 2009;16:3190-210.
- 50) Heuveling DA, Karagozoglu KH, et al. Feasibility of intraoperative detection of sentinel lymph nodes with 89-zirconium-labelled nanocolloidal albumin PET-CT and a handheld high-energy gamma probe. EJNMMI Res. 2018;8:15._

重要ポイント 5-1：N0 症例に対する予防的頸部郭清術はどのような症例に適応されるか？

予防的頸部郭清術は N0 症例のうち、潜在性リンパ節転移の存在が強く疑われる症例に適応される。また原発巣切除が頸部に及ぶ症例や、再建手術のために頸部の手術が行われる症例に適応される。その術式としては SOHND が汎用される。

潜在性頸部リンパ節転移に対して予防的頸部郭清術を行うか、経過観察を行い後発頸部リンパ節転移を認めた時点で救済治療をするかに関しては、統一した見解が得られていないのが現状である。

予防的頸部郭清術は潜在性リンパ節転移の存在を予測して行う頸部郭清術である。デンジョン・アナリシスでは、潜在性転移率が 20%以上なら予防的頸部郭清術を行う意義があると報告されている¹⁾。口腔癌の潜在性転移率は 8～48.2%²⁻⁹⁾と報告に幅があるが、T1N0 症例では潜在性転移率は低いことから経過観察が行われる^{27,28)}。予防的頸部郭清術と経過観察との無作為前向き試験にて、3 年無病生存率は予防的頸部郭清群 69.5%、経過観察群 45.9%で、予防的頸部郭清術群が有意に高かったという報告がある³⁹⁾。一方、T1N0 および T2N0 症例の口腔癌では、5 年生存率において経過観察群と予防的頸部郭清群の間に有意差がないなど^{5,11,30,31)}の研究もあり、予防的頸部郭清術の適応に関して統一した結論は得られていない。

しかし、舌癌 T1N0 および T2N0 症例に対して行われた経過観察か予防的頸部郭清かの無作為前向き試験の結果、5 年の疾病特異的生存率ではそれぞれ 87%と 89%と差が少ないため、経過観察を勧める報告がある³²⁾。舌癌では T1N0 および T2N0 症例でも潜在性頸部リンパ節転移が 26.8～48.2%と高いことから、late T2 以上の症例に対しては予防的頸部郭清術を施行すべきであるという報告が多い⁶⁾。本邦における多施設共同研究では、N0 症例の後発頸部リンパ節転移は T1 で 19%、early T2 で 33%であったが救済治療が行い得たこと、late T2N0 症例においては頸部転移死が 23%と高率であったことから、late T2N0 および T3N0 症例においては予防的頸部郭清術が勧められている^{12,33)}。またその際、late T2 症例では腫瘍の厚さ 6 mm 以上を基準とする案もある³³⁾。予防的頸部郭清術を有効な治療にするには、潜在性頸部リンパ節転移の高危険群を抽出することが重要である。初期口腔癌 (T1, T2) の頸部リンパ節転移予測因子は舌癌での検討が多いが、腫瘍の厚さが 4～5 mm を超えるものを高危険群とする報告が多い^{7,13-17,34,35)}。さらに予測因子としては、組織学的悪性度^{14,17)}、浸潤様式¹⁴⁻¹⁷⁾、分化度、脈管侵襲や神経浸潤¹⁴⁾、E-cadherin の低発現¹⁵⁾、CD105、VEGF の発現¹⁸⁾などが報告されている。また、これらの予測因子を加味した治療体系もとられるようになってきている^{15,17,36)}。今後、画像診断精度の向上、センチネルリンパ節生検の応用、転移予測因子の臨床データの集積と分析が必要と思われる。

対側に転移がない症例における対側頸部郭清術に関しては、患側にリンパ節転移を認める T3, T4 症例の進行口腔癌で原発巣が正中に近接している場合には、対側の頸部郭清をすべきという意見もある¹⁹⁾。

手術術式では、口腔癌におけるリンパ節転移の多くは Level I～IIIに認められ²⁰⁾、また N0 症例では SOHND と MRND との間には 5 年生存率、再発率に差がないことから^{21,22)}、現在では SOHND が口腔癌の予防的頸部郭清術として広く用いられている^{6,22,23,37,38)}。しかし、Level IV を含む ESOHND が望ましいという意見もあり²⁴⁻²⁶⁾、評価が分かれる。

●参考文献

- 1) Weiss MH, Harrison LB, et al. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120:699-702.
- 2) Capote A, Escorial V, et al. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma--does it influence recurrence and survival? *Head Neck.* 2007;29:3-11.
- 3) Hao SP, Tsang NM. The role of supraomohyoid neck dissection in patients of oral cavity carcinoma. *Oral Oncol.* 2002;38:309-12.
- 4) Dias FL, Kligerman J, et al. Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125:23-9.
- 5) Keski-Säntti H, Atula T, et al. Elective neck treatment versus observation in patients with T1/T2 N0 squamous cell carcinoma of oral tongue. *Oral Oncol.* 2006;42:96-101.
- 6) Dias FL, Lima RA, et al. Relevance of skip metastases for squamous cell carcinoma of the oral tongue and the floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134:460-5.
- 7) Clark JR, Naranjo N, et al. Established prognostic variables in N0 oral carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135:748-53.
- 8) Yu S, Li J, et al. Efficacy of supraomohyoid neck dissection in patients with oral squamous cell carcinoma and negative neck. *Am J Surg.* 2006;191:94-9.
- 9) Layland MK, Sessions DG, et al. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope.* 2005;115:629-39.
- 10) Duvvuri U, Simental AA Jr, et al. Elective neck dissection and survival in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Laryngoscope.* 2004;114:2228-34.
- 11) Smith GI, O'Brien CJ, et al. Management of the neck in patients with T1 and T2 cancer in the mouth. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004;42:494-500.
- 12) 朝蔭孝宏, 岸本誠司, 他. 舌癌に対する頸部郭清術の適応と郭清範囲の標準化に関する研究. *頭頸部癌.* 2005;31:536-40.
- 13) Veness MJ, Morgan GJ, et al. Anterior tongue cancer and the incidence of cervical lymph node metastases with increasing tumour thickness: should elective treatment to the neck be standard practice in all patients? *ANZ J Surg.* 2005;75:101-5.
- 14) Sparano A, Weinstein G, et al. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131:472-6.
- 15) Lim SC, Zhang S, et al. Predictive markers for late cervical metastasis in stage I and II invasive squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Clin Cancer Res.* 2004;10:166-72.
- 16) Sheahan P, O'Keane C, et al. Predictors of survival in early oral cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:571-6.
- 17) Kurokawa H, Yamashita Y, et al. Risk factors for late cervical lymph node metastases in patients with stage I or II carcinoma of the tongue. *Head Neck.* 2002;24:731-6.
- 18) Chien CY, Su CY, et al. High expressions of CD105 and VEGF in early oral cancer predict potential cervical metastasis. *J Surg Oncol.* 2006;94:413-7.
- 19) Koo BS, Lim YC, et al. Management of contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2006;28:896-901.
- 20) Shah JP, Candela FC, et al. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer.* 1990;66:109-13.
- 21) Results of a prospective trial on elective modified radical classical versus supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous carcinoma. *Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. Am J Surg.* 1998;176:422-7.
- 22) Lim YC, Lee JS, et al. Treatment of contralateral N0 neck in early squamous cell carcinoma of the oral tongue: elective neck dissection versus observation. *Laryngoscope.* 2006;116:461-5.

- 23) Khafif A, Lopez-Garza JR, et al. Is dissection of level IV necessary in patients with T1-T3 N0 tongue cancer? *Laryngoscope*. 2001;111:1088-90.
- 24) Crean SJ, Hoffman A, et al. Reduction of occult metastatic disease by extension of the supraomohyoid neck dissection to include level IV. *Head Neck*. 2003;25:758-62.
- 25) Ferlito A, Mannara GM, et al. Is extended selective supraomohyoid neck dissection indicated for treatment of oral cancer with clinically negative neck? *Acta Otolaryngol*. 2000;120:792-5.
- 26) Byers RM, Weber RS, et al. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck*. 1997;19:14-9.
- 27) Liu TR, Chen FJ, et al. Elective neck dissection in clinical stage I squamous cell carcinoma of the tongue: Does it improve regional control or survival time? *Oral Oncol*. 2011;47:136-41.
- 28) Wensing BM, Merks MA, et al. Assessment of preoperative ultrasonography of the neck and elective neck dissection in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2010;46:87-91.
- 29) 安里 亮, 神田智子, 他. 頸部リンパ節手術 口腔癌 N0 症例について—予防的頸部郭清術の適応と効果. *耳鼻と臨*. 2009;55:S63-S68.
- 30) D'Cruz AK, Siddachari RC, et al. Elective neck dissection for the management of the N0 neck in early cancer of the oral tongue: need for a randomized controlled trial. *Head Neck*. 2009;31:618-24.
- 31) 平島惣一, 吉岡 泉, 他. 口腔扁平上皮癌 Stage I, II 症例に対する予防的頸部郭清の検討. *日口外誌*. 2009;55:622-8.
- 32) Yuen AP, Ho CM, et al. Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N0 neck of early tongue carcinoma. *Head Neck*. 2009;31:765-72.
- 33) 朝蔭孝宏, 岸本誠司, 他. 口腔癌 N0 症例について—舌癌 T2N0 症例の頸部リンパ節の取り扱いについて. *耳鼻と臨*. 2009;55:S45-S54.
- 34) Mark Taylor S, Drover C, et al. Is preoperative ultrasonography accurate in measuring tumor thickness and predicting the incidence of cervical metastasis in oral cancer? *Oral Oncol*. 2010;46:38-41.
- 35) Patel RS, Clark JR, et al. Prognostic factors in the surgical treatment of patients with oral carcinoma. *ANZ J Surg*. 2009;79:19-22.
- 36) Brennan S, Corry J, et al. Prospective trial to evaluate staged neck dissection or elective neck radiotherapy in patients with CT-staged T1-2 N0 squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Head Neck*. 2010;32:191-8.
- 37) Ferlito A, Silver CE, et al. Elective management of the neck in oral cavity squamous carcinoma: current concepts supported by prospective studies. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2009;47:5-9.
- 38) Mishra P, Sharma AK. A 3-year study of supraomohyoid neck dissection and modified radical neck dissection type I in oral cancer: with special reference to involvement of level IV node metastasis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:933-8.
- 39) D'Cruz AK, Vaish R, et al; Head and Neck Disease Management Group. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:521-9.

重要ポイント 5-2 : Level I に転移した口腔癌 N1 症例に対して、SOHND は応用できるか？

SOHND は、症例を選択すれば、Level I に転移した N1 症例に対しても適応し得るが、さらに検討が必要である。

胸鎖乳突筋、内頸静脈、副神経を切除する RND は術後の機能障害が大きいことから、根治性を保ちつつ、より低侵襲の手術術式の検討がなされてきた。口腔癌のレベル別転移頻度や、N0 症例に対する頸部郭清術式別の生存率、再発率の検討から、現在、SOHND は口腔癌の予防的頸部郭清術として広く用いられている¹⁻⁵⁾。同時に、治療的頸部郭清術としての SOHND についても検討されている^{2,6-17)}。

N1 症例に対する SOHND については、その頸部再発率が MRND と比較して大差がないことから、N1 症例に対しても SOHND を適用して良いという報告もあるが、適応症例の選択基準等を含めた前向きランダム化試験による検討が必要とされている^{7-10,15-18,25,26)}。なお、N1 症例に対する SOHND 後には放射線治療の必要性を示す報告が多い^{7,8,10,11)}。一方、根治性から N1 症例でも Level I ~IV²⁷⁻³⁰⁾や Level I ~V まで郭清すべきであるという報告も多い^{6,13,14,19,20,30,31)}。

適応症例の選択基準に関しては、原発巣の大きさでは T1 ならびに T2、転移リンパ節の大きさでは 3 cm 以下、転移部位では Level I が提唱されている^{7,9,21)}。本邦における舌癌の多施設共同研究からは、any TN1 症例に SOHND が勧められている^{18,32)}。また、組織学的悪性度や浸潤様式なども考慮する必要があるとされている^{22,23)}。

一方、舌癌では N0 症例であっても約 16% に Level III または IV への飛び石転移が認められること²⁴⁾や、口腔癌の N1 と N2b 症例に対して行った治療的 SOHND 群の頸部再発率は、N0 症例に対して行った SOHND 群と比較して 6.3 倍も頸部再発率が高いとの報告もある²¹⁾。

●参考文献

- 1) Li XM, Wei WI, et al. Cervical lymph node metastatic patterns of squamous carcinomas in the upper aerodigestive tract. J Laryngol Otol. 1996;110:937-41.
- 2) Davidson BJ, Kulkarny V, et al. Posterior triangle metastases of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Am J Surg. 1993;166:395-8.
- 3) Shah JP, Candela FC, et al. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. Cancer. 1990;66:109-13.
- 4) Spiro JD, Spiro RH, et al. Critical assessment of supraomohyoid neck dissection. Am J Surg. 1988;156:286-9.
- 5) Results of a prospective trial on elective modified radical classical versus supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous carcinoma. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. Am J Surg. 1998;176:422-7.
- 6) Dias FL, Lima RA, et al. Relevance of skip metastases for squamous cell carcinoma of the oral tongue and the floor of the mouth. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;134:460-5.
- 7) Santos AB, Cernea CR, et al. Selective neck dissection for node-positive necks in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a word of caution. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;132:79-81.
- 8) Schiff BA, Roberts DB, et al. Selective vs modified radical neck dissection and postoperative radiotherapy vs observation in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral tongue. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;131:874-8.
- 9) Kowalski LP, Carvalho AL. Feasibility of supraomohyoid neck dissection in N1 and N2a oral cancer patients. Head Neck. 2002;24:921-4.

- 10) Majoufre C, Faucher A, et al. Supraomohyoid neck dissection in cancer of the oral cavity. *Am J Surg.* 1999;178:73-7.
- 11) Byers RM, Clayman GL, et al. Selective neck dissections for squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: patterns of regional failure. *Head Neck.* 1999;21:499-505.
- 12) Ambrosch P, Freudenberg L, et al. Selective neck dissection in the management of squamous cell carcinoma of the upper digestive tract. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1996;253:329-35.
- 13) Ho CM, Lam KH, et al. Treatment of neck nodes in oral cancer. *Surg Oncol.* 1992;1:73-8.
- 14) O'Brien CJ, Soong SJ, et al. Is modified radical neck dissection only a staging procedure? *Cancer.* 1987;59:994-9.
- 15) Andersen PE, Warren F, et al. Results of selective neck dissection in management of the node-positive neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:1180-4.
- 16) Traynor SJ, Cohen JI, et al. Selective neck dissection and the management of the node-positive neck. *Am J Surg.* 1996;172:654-7.
- 17) 三谷浩樹, 鎌田信悦, 他. stage III・IV舌癌の頸部治療成績について. *耳展.* 2004;47:222-30.
- 18) 朝蔭孝宏, 岸本誠司, 他. 舌癌に対する頸部郭清術の適応と郭清範囲の標準化に関する研究. *頭頸部癌.* 2005;31:536-40.
- 19) 荒木南都子, 河田 了, 他: 口腔癌 73 症例の臨床的検討—頸部リンパ節転移の診断と治療を中心に. *耳鼻臨床.* 2006;99:19-24.
- 20) 黒川英雄, 山下善弘, 他. 舌扁平上皮癌における頸部リンパ節への転移予測因子について. *口腔腫瘍.* 2001;13:307-11.
- 21) Chone CT, Silva AR, et al. Regional tumor recurrence after supraomohyoid neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:54-8.
- 22) Kurokawa H, Yamashita Y, et al. Risk factors for late cervical lymph node metastases in patients with stage I or II carcinoma of the tongue. *Head Neck.* 2002;24:731-6.
- 23) 小浜源郁, 野口 誠, 他. 口腔扁平上皮癌の臨床所見と病理組織所見に基づいた外科療法—481 例の分析. *口腔腫瘍.* 2001;13:33-41.
- 24) Byers RM, Weber RS, et al. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck.* 1997;19:14-9.
- 25) Rapoport A, Ortellado DK, et al. Rationale for selective neck dissection in N+ oral cancer. *Int Surg.* 2009;94:339-43.
- 26) Rapoport A, Ortellado DK, et al. Radical versus supraomohyoid neck dissection in the treatment of squamous cell carcinoma of the inferior level of the mouth. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73:641-6.
- 27) 鈴木基之, 吉野邦俊, 他. 舌癌 N1 に対する頸部郭清術の郭清範囲に関する検討. *頭頸部癌.* 2009;35:370-3.
- 28) Ehsan-ul-Haq M, Warraich RA, et al. Cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of tongue and floor of mouth. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011;21:55-6.
- 29) Lodder WL, Sewnaik A, et al. Selective neck dissection for N0 and N1 oral cavity and oropharyngeal cancer: are skip metastases a real danger? *Clin Otolaryngol.* 2008;33:450-7.
- 30) Pagedar NA, Gilbert RW. Selective neck dissection: a review of the evidence. *Oral Oncol.* 2009;45:416-20.
- 31) Mishra P, Sharma AK. A 3-year study of supraomohyoid neck dissection and modified radical neck dissection type I in oral cancer: with special reference to involvement of level IV node metastasis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267:933-8.
- 32) 朝蔭孝宏, 岸本誠司, 他. 口腔癌 N0 症例について—舌癌 T2N0 症例の頸部リンパ節の取り扱いについて. *耳鼻と臨.* 2009;55:S45-S54.

重要ポイント 5-3：頸部郭清術による手術標本の病理組織学的検索では、どのような転移様相の場合に予後不良となるか？

病理組織学的検索において、節外浸潤、多発性頸部リンパ節転移、複数レベル（多領域）のリンパ節転移、遠位レベルの転移がみられる場合には予後不良となる。

頸部リンパ節転移の制御は、原発巣制御とともに口腔癌の予後を左右する因子の1つとして重要である¹⁾。臨床病態と病理組織学的検索の積み重ねにより、頸部リンパ節転移の様相が予後に深く関係することが指摘されている。

頸部リンパ節転移は口腔癌の治療成績を左右する因子の1つであり、N(+)症例は予後が不良であり、その転移様相により予後に差があるとされている²⁾。

転移レベルに関して、舌癌の頸部再発には転移レベルが深く関与し、Level IVおよびVへの転移が予後不良の最大の因子であると報告され³⁾、転移レベルの重要性が報告されている⁴⁾。

複数レベル（多領域）の転移については、口腔癌では3レベル（領域）以上に転移が及んでいる場合には、節外浸潤の有無にかかわらず頸部再発の危険性が高いと報告されている¹⁾。また、対側へのリンパ節転移は予後不良の一因であるとする報告もある⁵⁾。

また、節外浸潤は予後不良因子の1つであると指摘されている^{6,7)}。

転移リンパ節の個数に関しては、3個以上になると予後が不良になると報告されている^{8,9)}。また、転移度（転移リンパ節数/検索したリンパ節数）も予後に相関すると報告されている¹⁴⁾。

こうしたなか、早期舌癌における後発転移症例では、転移リンパ節の個数、レベル数、最遠位レベルが重要であり、また、リンパ節被膜の破壊程度は予後と関係するが、転移巣の大きさとは関係しないとの報告もある¹⁰⁾。

なお、頭頸部癌の術後再発危険因子として、切除断端陽性、節外浸潤リンパ節転移、2個以上の多発性頸部リンパ節転移が挙げられ、3因子のいずれかを有する症例は予後が不良との報告もある¹¹⁻¹³⁾。

●参考文献

- 1) 松永和秀, 吉川博政, 他. 口腔癌における頸部郭清術後の頸部転移死症例の検討. 口腔腫瘍. 2002;14:45-51.
- 2) 岡本 学, 大関 悟, 他. 口腔癌における頸部郭清術施行例の検討—頸部リンパ節転移様相と予後. 日口外誌. 1985;31:554-62.
- 3) 原田浩之, 小村 健, 他. 舌扁平上皮癌の頸部非制御に関与する因子—頸部転移様相から. 日口外誌. 2002;48:301-5.
- 4) Kowalski LP, Bagietto R, et al. Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma. Head Neck. 2000;22:207-14.
- 5) 栗田 浩, 小林啓一, 他. 口腔扁平上皮癌における対側頸部リンパ節転移の検討. 日口外誌. 2003;49:186-91.
- 6) Woolgar JA, Rogers SN, et al. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. Oral Oncol. 2003;39:130-7.
- 7) Shingaki S, Nomura T, et al. The impact of extranodal spread of lymph node metastases in patients with oral cancer. Int J Oral Maxillofac Surg. 1999;28:279-84.

- 8) 三谷浩樹, 鎌田信悦, 他. stage III・IV舌癌の頸部治療成績について. 耳展. 2004;47:222-30.
- 9) 重松久夫, 加賀谷雅之, 他. 口腔悪性腫瘍に対する頸部郭清とリンパ節転移に関する臨床的検討. 日口診誌. 2003;16:204-13.
- 10) 木村幸紀, 柳澤昭夫, 他. Stage I・II舌扁平上皮癌の頸部リンパ節後発転移ー転移の様相と予後との関係. 頭頸部癌. 2006;32:449-54.
- 11) Cooper JS, Pajak TF, et al; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2004;350:1937-44.
- 12) Bernier J, Domette C, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med. 2004;350:1945-52.
- 13) 清田尚臣, 田原 信. 頭頸部癌の化学療法. 腫瘍内科. 2007;1:584-91.
- 14) Safi AF, Kauke M, et al. The importance of log odds of positive lymph nodes for locoregional recurrence in oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2017;72:48-55.

DRAFT

第6章 術前・術後療法

1 術前療法

術前療法の目的は、手術の根治性を高めるとともに、潜在性微小転移を根絶することにより、生存率の改善を図ることである。また、腫瘍の縮小により口腔の機能温存を期待することもある。

術前療法については、導入化学療法として主に切除可能もしくは切除不能喉頭癌における喉頭温存と生存率の向上を目的に行われてきており、喉頭温存については一定の有用性が報告されているものの、生存率向上への上乗せ効果は示されていないのが現状である¹⁾。また、口腔癌については、進行例において術前化学療法もしくは術前化学放射線療法として検討されている。術前化学療法では、N2症例に対して生存率を改善する可能性が示唆されている報告もあるが²⁾、全症例では有意差は認められておらず、他の報告と同様に生存率の向上には至っていない³⁾。また、術前化学放射線療法については、手術単独療法と比較し、局所制御率および3年生存率に優位性が示され⁴⁾、その他の報告でもその有用性が示唆されているものもあるが⁵⁾、大規模なランダム化比較試験はなされておらず、その有効性は明らかではない。また、本ガイドライン Part 2 の GRADE アプローチによる推奨で示しているように、早期症例ならびに切除可能、切除不能進行口腔癌一次症例における術前化学療法については、「行わないことを弱く推奨」している。そのため、術前療法としての化学療法および化学放射線療法についての意義は現時点では明らかではなく、今回の改定においては口腔癌治療アルゴリズムから削除することとした(重要ポイント 6-1)。

2 術後療法

術後療法の目的は術後の再発を予防するとともに、潜在性転移を根絶し、生存率の改善を図ることである。主に術後の再発高リスク症例、すなわち切除断端陽性例や節外浸潤を有する症例、多発リンパ節転移例に対して通常施行される。近年、高い原発巣・頸部制御効果が示されている化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物療法を含む）を術後療法として用いることにより、原発巣・頸部制御率および生存率の改善が期待されている。

a. 薬物療法

術後化学療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物療法を含む）は根治的外科療法

による原発巣・頸部制御の可能性を高めるばかりではなく、遠隔転移の制御を目的として用いられる。しかしながら、進行頭頸部癌を対象としたランダム化比較試験からは、遠隔転移率の低下は認められるものの、生存率の改善への寄与を示すエビデンスは得られていない⁶⁾。

b. 放射線療法

術後放射線療法は原発巣・頸部制御率の改善を目的に施行されているが、制御率は35～70%で効果には差がある。切除断端陰性症例における微小な残存癌細胞の根絶には50 Gyが必要で、断端陽性などの術後再発高リスク症例においては、より高線量の放射線が必要なことが示されている⁷⁾。しかし、63 Gy以上の線量増加は原発巣・頸部制御率の改善に寄与しないことも示されている⁸⁾。また、加速分割照射法も術後放射線療法として試みられているが、ランダム化比較試験でも結果は一定ではない^{9,10)}。

c. 化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物療法を含む）

進行頭頸部癌に対する術後化学療法の効果は、遠隔転移率の低下への寄与は認められたものの、生存率の改善には至っていない。術後放射線療法群と化学放射線療法群（継続併用）の大規模ランダム化比較試験でも、化学放射線療法群では遠隔転移率の低下がみられたものの、生存率の改善には至っていない¹¹⁾。しかし、サブグループ解析において、術後再発高リスク症例（被膜外浸潤、切除断端陽性、多発リンパ節転移、脈管および神経浸潤）では、化学療法の併用により原発巣・頸部制御率および生存率の改善が認められたと報告されている。また、その後の大規模ランダム化比較試験によって、術後再発高リスク症例における化学放射線療法の原発巣・頸部制御率および生存率の改善への寄与が示されている^{12,13)}（重要ポイント6-2）。

以上のように、術後再発高リスク症例に対し、化学放射線療法は標準的治療とされるが、有害事象の発生頻度や程度が高いことを考慮する必要がある。

●参考文献

- 1) Lefebvre JL, Chevalier D, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst. 1996;88:890-9.
- 2) Marta GN, Riera R, et al. Induction chemotherapy prior to surgery with or without postoperative radiotherapy for oral cavity cancer patients: Systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2015;51:2596-603.

- 3) Ma J, Liu Y, et al. Induction chemotherapy decreases the rate of distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma but does not improve survival or locoregional control: a meta-analysis. *Oral Oncol.* 2012;48:1076-84.
- 4) Mohr C, Bohndorf W, et al. Preoperative radiochemotherapy and radical surgery in comparison with radical surgery alone. A prospective, multicentric, randomized DOSAK study of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx (a 3-year follow-up). *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1994;23:140-8.
- 5) Kirita T, Ohgi K, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy plus radical surgery for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: an analysis of long-term results. *Oral Oncol.* 1999;35:597-606.
- 6) Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma. Final report of the Head and Neck Contracts Program. *Cancer.* 1987;60:301-11.
- 7) Fletcher GH, Evers WT. Radiotherapeutic management of surgical recurrences and postoperative residuals in tumors of the head and neck. *Radiology.* 1970;95:185-8.
- 8) Peters LJ, Goepfert H, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26:3-11.
- 9) Fu KK, Pajak TF, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:7-16.
- 10) Sanguineti G, Richetti A, et al. Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: results of a multicenter Phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:762-71.
- 11) Laramore GE, Scott CB, et al. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23:705-13.
- 12) Bernier J, Dumenil C, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1945-52.
- 13) Cooper JS, Pajak TF, et al; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004;350:1937-44.

重要ポイント 6-1: 口腔癌に対する術前療法は、原発巣・頸部制御率および生存率を改善するか？

術前療法の有用性を示すエビデンスレベルの高い報告はなく、特に術前化学療法は行わないのが標準的である。

進行頭頸部癌（口腔癌を含む）に対する外科療法と術後照射による 5 年生存率は 40% に満たないものであった^{1,2)}。このことから、原発巣・頸部制御率ならびに生存率の改善を目的とした術前療法が試みられるようになった。CDDP と 5-FU の複合化学療法（PF 療法）を中心とした進行頭頸部癌に対する大規模比較試験の結果は、原発巣に対する高い抗腫瘍効果および術後の遠隔転移率の低下はみられるものの、原発巣・頸部制御率ならびに生存率の改善は示されなかった^{3,4)}。また、口腔癌のみを対象とした術前化学療法の効果に関するランダム化比較試験⁵⁾では、頭頸部癌を対象とした先行研究と同様に、生存率の改善は示されなかった。

化学放射線療法については、切除不能進行頭頸部癌の治療や臓器温存療法として行われ一定の効果が得られているが⁶⁻⁹⁾、これを術前療法として用いる試みもなされるようになった。DÖSAK による口腔癌および中咽頭癌を対象とした中規模ランダム化比較試験では、術前化学放射線療法群は外科療法単独群に比べて、原発巣・頸部再発制御率ならびに生存率ともに有意な改善が示されている¹⁰⁾。また、後ろ向き検討ではあるものの、切除可能口腔癌に限った検討においても、術前化学放射線療法群は、術後化学放射線療法群ならびに外科療法単独群に比べ、5 年生存率が良好であったことが報告されている^{12,13)}。本邦における報告^{11) 14)}でも、口腔癌に対する術前化学放射線療法と根治的手術により、高い原発巣・頸部制御率と生存率が得られたことが示されている。

しかし、ランダム化比較試験などによる十分なエビデンスは示されていないため、術前療法としての化学療法および化学放射線療法についての意義は現時点では明確ではなく、本ガイドライン Part 2 の GRADE アプローチによる推奨では、術前化学療法についてはむしろ「行わないことを弱く推奨」としており、今回の改定では口腔癌治療アルゴリズムから削除することとした。

●参考文献

- 1) Kramer S, Gelber RD, et al. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology

- Group. *Head Neck Surg.* 1987;10:19-30.
- 2) Kumar PP, Good RR, et al. Outcome of locally advanced stage III and IV head and neck cancer treated by surgery and postoperative external beam radiotherapy. *Laryngoscope.* 1987;97:615-20.
 - 3) El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol.* 1996;14:838-47.
 - 4) Pignon JP, Bourhis J, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet.* 2000;355:949-55.
 - 5) Licitra L, Grandi C, et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:327-33.
 - 6) Adelstein DJ, Lavertu P, et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 2000;88:876-83.
 - 7) Forastiere AA, Goepfert H, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:2091-8.
 - 8) Wendt TG, Grabenbauer GG, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol.* 1998;16:1318-24.
 - 9) Adelstein DJ, Li Y, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:92-8.
 - 10) Mohr C, Bohndorf W, et al. Preoperative radiochemotherapy and radical surgery in comparison with radical surgery alone. A prospective, multicentric, randomized DOSAK study of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx (a 3-year follow-up). *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1994;23:140-8.
 - 11) Kiritani T, Ohgi K, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy plus radical surgery for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: an analysis of long-term results. *Oral Oncol.* 1999;35:597-606.
 - 12) Mücke T, Konen M, et al. Low-dose preoperative chemoradiation therapy compared with surgery alone with or without postoperative radiotherapy in patients with head and neck carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2739-47.
 - 13) Klug C, Berzaczy D, et al. Preoperative chemoradiotherapy in the management of oral cancer: a review. *J Craniomaxillofac Surg.* 2008;36:75-88.
 - 14) Nomura T, Murakami R, et al. Phase II study of preoperative concurrent chemoradiation therapy with S-1 in patients with T4 oral squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:1347-52.

重要ポイント 6-2：術後化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物療法を含む）はどのような症例に施行すべきか？

口腔癌術後再発高リスク症例において、術後化学放射線同時併用療法は原発巣・頸部制御率および生存率ともに向上させることが示されている。

局所進行頭頸部癌（口腔癌を 20~28%含む）の根治切除した後の再発高リスク症例に対する補助療法としては、放射線療法単独に比べ、化学放射線療法（CDDP 100 mg/m², 3 週毎, 3 コース）が原発巣・頸部制御率, 無増悪生存率, 無再発生存率のいずれにおいても有意に優れていることが報告されている^{1,2)}。また, 全生存率についても化学放射線療法が有意に優れていたことが示されており³⁾, 術後再発高リスク症例に対する標準的な術後療法は, CDDP (CDDP 100 mg/m², 3 週毎, 3 コース) と放射線療法 (60~66 Gy/30~33 Fr) との併用であることが示されているが, 治療に伴う有害事象も強く現れることを考慮する必要がある^{1,2)}。顕微鏡的切除断端陽性と節外浸潤は再発高リスク因子とされ, 術後に CDDP を用いた化学放射線療法を行うことが勧められているが, その他のリスク因子である複数個の頸部リンパ節転移, 神経周囲浸潤, 静脈侵襲, リンパ管侵襲などでは, 明らかな有用性は示されなかった³⁾。そのため, 特に顕微鏡的切除断端陽性と節外浸潤を再発高リスク因子と規定し, 術後に CDDP を用いた化学放射線療法が施行され, その他のリスク因子のみの場合は, 術後放射線療法単独が勧められる。また, いずれのリスク因子も認められない場合は再発低リスク症例とし, 術後治療を行うことなく, 通常の経過観察を行うことになる。

術後の化学放射線療法の開始時期と総治療期間は, 予後および原発巣・頸部制御率と関連することも明らかとなっており, 化学放射線療法は術後 6 週以内に開始し, 中断なく治療が完遂されることが望ましいとされている⁴⁾。さらに, 手術施行から術後放射線療法終了までの総治療期間との関連では, 外科療法後から放射線療法終了までの期間が 10 週以下では, 5 年原発巣・頸部制御率が 76%, 5 年生存率が 48%であったが, 11-13 週ではそれぞれ 62%, 27%と低下し, 14 週以上では, それぞれ 38%, 25%と有意に低下していたことが示されており, 総治療期間との関連性も報告されている⁵⁾。

Cetuximab (Cmab) を併用した化学放射線療法では, 頭頸部癌（口腔癌を 47.2%含む）の術後再発高リスク症例（断端陽性, 節外浸潤, 複数個頸部リンパ節転移と規定）に対して, CDDP を用いた化学放射線療法（CDDP 100 mg/m², 3 週毎と放射線 58-66 Gy）と weekly CDDP (30 mg/m²) + Cmab の併用による化学放射線療法, weekly docetaxel (15 mg/m²) + Cmab の併用による化学放射線療法との比較試験が報告されている (RTOG 0234)。それによると, 2 年無再発生存率, 全生存率ともに Cmab を加えたレジメンの方が有意に良好であり, 特に docetaxel と Cmab を併用した化学放射線療法により良好な結果が示され, 遠隔転移が有意に少なかったことが示されている⁶⁾。これについては, phase II/III の臨床試験が行われている (RTOG1216)。

現在, CDDP を用いた化学放射線療法は世界標準であり, 日本人にも認容性

があることは確認されており⁷⁾、安易な減量や延期はすべきではない。しかし、これらの報告は、PS が 0 もしくは 1 と良好で、腎機能、肝機能、骨髄抑制などが正常で、全身状態の良好な患者を対象としたものであるため、この基準を満たさないものについては減量や分割投与などを考慮せざるを得ない場合もある。すなわち、CDDP の 1 回投与量を 80 mg/m² に減量したり、20 mg/m² × 4 日のように分割したり、40 mg/m² を毎週投与するなどの方法となるが、その適応は慎重に考えるべきである。放射線療法との併用において、CDDP の総投与量が 200 mg/m² 未満の場合は、200 mg/m² 以上の場合と比較して有意に全生存率が劣ることも示されている⁸⁾。そのため、200 mg/m² 以上の投与が見込めない場合は CDDP を適応とせず、放射線療法単独を選択するなどの配慮が実際の臨床では必要となる。

いずれにせよ、どのような治療方針のもとで、どの治療法を選択するのかについては、その治療法のメリットとデメリットを患者と家族に十分に説明し、インフォームドコンセントを得たうえで決定されなければならない。また、使用する新規化学療法のレジメンについては、各施設の医療倫理委員会の承認のもと施行されなければならない。

●参考文献

- 1) Bernier J, Domette C, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med. 2004;350:1945-52.
- 2) Cooper JS, Pajak TF, et al; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2004;350:1937-44.
- 3) Bernier J, Cooper JS, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). Head Neck. 2005;27:843-50.
- 4) Peters LJ, Goepfert H, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;26:3-11.
- 5) Ang KK, Trotti A, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;51:571-8.
- 6) Harari PM, Harris J, et al. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. J Clin Oncol. 2014;32:2486-95.
- 7) Kiyota N, Tahara M, et al. Phase II feasibility trial of adjuvant chemoradiotherapy with 3-weekly cisplatin for Japanese patients with post-operative high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Jpn J Clin Oncol. 2012;42:927-33.
- 8) Loong HH, Ma BB, et al. Prognostic significance of the total dose of cisplatin administered during concurrent chemoradiotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol. 2012;104:300-4.

第7章 支持療法とリハビリテーション

口腔癌では、運動および感覚機能の障害、口腔乾燥を主症状とする唾液分泌減少、整容面の変化、それらによってもたらされる心理的障害やコミュニケーション障害など、治療後に起こり得る障害は多岐にわたる^{1-4,7)}。障害は、原発巣や転移巣の治療に直接関連する外科的侵襲や放射線治療の侵襲によるもの、化学療法の有害事象としての骨髄抑制・悪心を主とする消化器症状・脱毛を主とする皮膚症状、再建術のドナー部位における運動および感覚機能の障害・審美的障害、さらには治療を受ける患者側の局所および全身状態、生理的年齢、精神的状態、介助および家庭環境、経済状況などが大きな修飾因子となり、治療後には包括的アセスメントと全人的対応が求められる。

例えば、口腔癌の進展度、治療範囲、歯の残存状態、生理的年齢、患者の意欲などによって術後機能は大きく影響を受ける。口唇閉鎖能、液体や食塊の保持および搬送能が障害されると嚥下障害が生じ、嚥下機能と同じ運動器官が司る構音機能も障害され、構音障害が生じる。咀嚼機能においては、残存歯の歯数と状態が術後機能回復のキーとなり、臼歯での咬合支持と顎堤が良好であれば安定した顎補綴装置の作製が可能となる¹²⁾。切除範囲の具体例を挙げると、舌半側を越える切除や口底の広範囲切除、舌骨上筋群を含めた下顎骨の半側以上の区域切除、軟口蓋に及ぶ広範囲の口蓋欠損の場合には口腔機能の回復に難渋する。さらに、顎堤の状態が不良で残存歯数が少ないか無歯顎の場合には、機能回復は一層困難なものとなる。頸部郭清術を行った場合には、術式によっては肩の回旋や上肢の挙上障害が生じることがある。以前は術後の機能回復は患者自身に委ねられていたが、現在では摂食嚥下リハビリテーションと同様に、十分な指導のもとに様々な術後の機能訓練が行われるようになっている^{17,18,41-43)}。一方、放射線療法では、粘膜炎、口腔乾燥、う蝕および歯周病の管理などの支持療法が重要である^{5,33,45)}。

機能回復は個人差が大きく、意欲のある患者では、咬合の回復が十分でなくても経口摂取が可能な場合がある¹²⁾。治療後の障害をより軽度に留めるには、治療開始前から口腔ケアおよび訓練を一連の治療として計画することが必要である^{1,7-10,26,27)}。

機能障害に対しては、現状の記録、障害の予測、治療および評価を繰り返し行う。治療には歯科医師や医師のみならず、看護師、歯科衛生士、歯科技工士、薬剤師、理学療法士、言語聴覚士、心理療法士、管理栄養士、社会福祉士、臨床検査技師、診療放射線技師などの多職種参加によるチーム医療が望ましい^{1,11,12,19,23)}。口腔癌の摂食嚥下障害に対するリハビリテーションは、従前は患者と医療者の個々の努力に頼るところが大きかったが^{17,18)}、最近では系統的な訓練が有効であることが報告されている^{27,41,43,44)}。

1 治療開始前からの摂食嚥下リハビリテーションおよび治療後の上肢挙上訓練の導入（重要ポイント 7-1）

患者は、治療前の段階では治療後に生じる機能障害について正確に把握できていないことが多い。手術の場合には術前から術後に生じる機能障害を丁寧に説明し¹⁸⁾、十分な理解を得て、精神的ケアを行った上で術前から摂食嚥下機能訓練を導入することにより、術後の機能障害を軽減させることが可能となる。具体的には舌の運動訓練、喉頭挙上訓練、呼吸訓練、排痰訓練などを術前から行うことが推奨されている^{8,10,17,18,27,43,44)}。術後には体力の

消耗と共に、創部の腫脹・疼痛・違和感が生じ、運動機能と感覚機能は低下する。そのような状態になってから初めて説明し、指導することは非効率的であることは明らかであり、術前訓練の導入が効率化に繋がることは容易に想像できる。一方、化学放射線療法の場合には、粘膜炎とそれに伴う疼痛や味覚の変化が早期に出現し、さらに唾液性状の変化と口腔乾燥の出現、晩発性に瘢痕形成や神経障害により機能障害と感覚障害が生じることを治療前に丁寧に説明し、患者に十分理解してもらう必要がある³³⁾。治療後に疼痛以外の原因で摂食嚥下障害が生じる場合には、速やかに摂食嚥下機能訓練を施行する。特に、外科療法と化学放射線療法を併用した場合には重度の瘢痕拘縮が生じ、それに伴って極めて重度の摂食嚥下障害が出現することがある。特に瘢痕拘縮が食道入口部に生じた場合は食塊の通過障害が生じ、重度の場合には胃管を挿入することも不可能となり、経皮内視鏡的胃瘻造設術の施行が必要になることもある。瘢痕拘縮を予防または軽減するためには、放射線照射開始時よりストレッチ運動と手指による伸長マッサージを行う。運動制限が生じ始めてきた場合には、いわゆる「痛み持ち好い（イタキモチイイ）」感覚が生じる強度でストレッチを長めにそして頻回に行う。また、頸部郭清術後に生じる肩の旋回や上肢の挙上障害においては、患者自身による障害予防と回復訓練が不十分である場合には、理学療法士によるリハビリテーションを行う¹⁶⁾。いずれの場合も、術前に施術者側が説明し、患者の理解を得たと思った内容が、家族も含めた患者側が実際に理解した内容と乖離していることも少なくないため、施術者側は患者側が理解した内容について確認する作業を怠ってはならない。

2 治療開始時からの口腔管理（重要ポイント 7-2）

口腔管理には、口腔内の清潔保持、口腔内の刺激による機能の賦活、廃用性萎縮の予防などの役割がある。治療開始前から口腔内を清潔に保つことは、創部感染や誤嚥性肺炎の予防^{22,24,25)}に有用であり、治療開始時から口腔ケアを開始することは、患者に口腔内の清潔を保つことを意識づけ、合併症のリスクを減少させる^{1,13-15,22,24,30,32,47)}。特に、化学放射線療法においては、全身的な副作用に加えて、口腔粘膜炎も重篤になる傾向がある。歯の問題も含めた口腔内合併症に対しては、化学放射線療法を完遂させるためにも配慮が必要であり、特に粘膜炎や疼痛に対する支持療法が重要である^{33,45,46)}。十分な口腔管理を行うためには、チーム医療の導入^{19,23)}や急性期病院と地域歯科医療機関との連携体制なども求められている^{53,54)}。

3 治療後の QOL 評価（重要ポイント 7-3）

患者の QOL の評価を行うことは、口腔癌治療に限らず、全ての医療行為を行う上で極めて重要である³⁴⁾。リハビリテーションのゴール設定を行う上でも、治療前に患者の QOL を評価することは不可欠である。リハビリテーションの効果を把握するために QOL の評価を繰り返し行い、QOL の改善が得られない場合には、頻度や手法も含めてリハビリテーションを見直す必要がある^{8,10,18,20,28,34,43,48-50)}。

4 術後の摂食嚥下リハビリテーションと舌接触補助床（重要ポイント 7-4）

術後の摂食嚥下リハビリテーションを効率的に行うためには、術後の障害の原因と程度

を的確に把握し、患部の状態、全身状態、体力、肺炎などの合併症のリスク、リハビリテーションに対する意欲や要望などを考慮した上で、適切なリハビリテーション法を選択する必要がある。

摂食嚥下リハビリテーションを開始するに先立ち、患者の栄養評価を行い、栄養が不足している場合は栄養投与量を増やし、摂食嚥下リハビリテーションと同時進行で改善を図る。摂食嚥下リハビリテーションでは排痰・排出訓練は必須で、嚥下機能を評価しながら、可動域拡大訓練、筋力強化訓練、巧緻性獲得訓練、嚥下反射誘発訓練などの飲食物を用いない間接訓練を症例に応じて選択し、実行させる。続いて、訓練効果、誤嚥の程度、誤嚥物の排出能、咳嗽反射の有無などを評価しながら飲食物を用いた直接的訓練を取り入れる¹⁰⁾¹⁸⁾²¹⁾。直接訓練では、嚥下調整食、姿勢調節法、嚥下機能改善装置などのいわゆる代償法を症例に応じて適用する^{6,35,67)}。なお、直接訓練開始後も間接訓練は継続して行う。

嚥下機能改善装置のうち、舌接触補助床 (palatal augmentation prosthesis : PAP) は上顎に装着する口蓋部を肥厚させた形態の装置で、舌癌、口底癌などの切除術や再建術後の舌運動障害患者に用いられるほか、脳血管障害、神経筋疾患に起因する舌運動障害患者などに適用される^{35,51,52)}。舌接触補助床を装着することにより、食塊の保持と送り込みが容易になり、嚥下機能が改善する。また、舌と舌接触補助床の接触により、舌運動が賦活化することもある^{29,31)}。

5 放射線療法と抜歯 (重要ポイント 7-5)

根治的放射線療法の後に照射野に含まれた歯の抜去を行うことは、放射線性骨壊死の危険因子であるために禁忌とされていた³⁶⁻³⁸⁾。このことは現在でも変わらない。放射線療法前に予防的に抜歯が行われることがあるが、抜歯から放射線治療までに設けるべき期間に一定の見解はなく、予防的に抜歯をしても骨壊死を生じることがある。そのため、抜歯を回避するためにも、う蝕および歯周病に対する管理が重要である³⁶⁻³⁸⁾。しかし、抜歯が必要になった場合には、放射線療法の線量と範囲、抜歯部位、抜歯術式を考慮し、場合によっては高気圧酸素療法などの併用を検討する³⁶⁻⁴⁰⁾。

●参考文献

- 1) 鄭漢忠. 頭頸部癌術後の咀嚼・嚥下リハビリテーションー口腔外科の立場からー. 頭頸部癌. 2005;31:308-12.
- 2) 山本憲幸, 光藤健司, 他. 口腔癌患者における手術後の社会生活変化に関する検討ー術後機能障害及び社会的, 経済的变化. 頭頸部腫瘍. 2000;26:57-62.
- 3) Takahashi K. Management of speech disorders following treatment for oral cancer. Oral Cancer: Diagnosis and Therapy. edited by Kirita T, Omura K, NY, Springer, 2015, p361-71.
- 4) Takahashi K. Management of dysphagia following treatment for oral cancer. Oral Cancer: Diagnosis and Therapy. edited by Kirita T, Omura K, NY, Springer, 2015, p.373-401.
- 5) Mercadante S, Aielli F, et al. Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients. Support Care Cancer. 2015;23:3249-55.
- 6) Ono T, Hamamura M, et al. Collaboration of a dentist and speech-language pathologist in the

- rehabilitation of a stroke patient with dysarthria: a case study. Gerodontology. 2005;22:116-9.
- 7) 富田祥一, 寺尾保信, 他. 舌垂全摘後の味覚機能. 頭頸部癌. 2014;40: 329-33.
 - 8) 鮫島靖浩, 村上大造, 他. 頭頸部癌治療後嚥下障害のマネージメント 予防策からリハビリテーションまで 頭頸部癌手術前の嚥下機能評価と術前および術中の介入の意義. 頭頸部癌. 2014;40: 302-9.
 - 9) 藤本保志. 【摂食嚥下障害リハビリテーション ABC】頭頸部がん—病態に応じたりハビリテーション—. MB Medical Rehabilitation. 2017;212:217-23.
 - 10) 西川邦男, 門田伸也. 耳鼻咽喉科における術前・術後の管理と看護—口腔・咽頭癌手術—. JOHNS 2001;17:439-44.
 - 11) 丹生健一. 舌・口腔癌治療の最前線 チーム医療の最前線. 日耳鼻. 2013;116:586-91.
 - 12) 谷口 尚, 隅田由香, 他. 頭頸部癌術後の咀嚼・嚥下リハビリテーション—顎補綴の立場から—. 頭頸部癌. 2005;31:319-25.
 - 13) 船原まどか. 頭頸部がん, 食道がん手術時の周術期口腔機能管理の標準化とエビデンスの検証に向けて. 日口腔ケア会誌. 2016;10:53-5.
 - 14) 延原 浩, 眞次 康弘, 他. 【侵襲時の生体反応を改善する新しい試み】 周術期口腔ケアによる消化器外科術後の感染性合併症に対する予防効果. 外科と代謝・栄養. 2017;51:165-74.
 - 15) 柴田 哲, 宮本 一, 他. 頭頸部腫瘍再建手術における口腔ケアの有用性の検討. 日口腔ケア会誌. 2016;11:8-12.
 - 16) 鬼塚哲郎, 海老原充, 他. 頭頸部腫瘍に対する多職種チーム医療. 頭頸部癌. 2005;31:118-23
 - 7) 大部一成, 金城亜紀, 他. 大学病院における摂食・嚥下障害患者への対応 摂食・嚥下機能支援外来の設立とチームアプローチの試み. 日摂食嚥下リハ誌. 2004;8:167-72.
 - 18) 赤羽 誉, 吉野邦俊, 他. 頭頸部腫瘍術後の機能回復 1) 口腔癌術後の咀嚼・嚥下. 耳鼻・頭頸外. 2007;79:165-72.
 - 19) 栗田 浩, 鎌田孝広, 他. 口腔がんに対するチーム医療 当科における口腔癌に対する周術期口腔機能管理の取り組み 根拠に基づく口腔機能管理を目指して. 頭頸部癌. 2016;42:277-83.
 - 20) Rogers SN, Laher SH, et al. Importance-rating using the University of Washington quality of life questionnaire in patients treated by primary surgery for oral and oro-pharyngeal cancer. J Craniomaxillofac Surg. 2002;30:125-32.
 - 21) 津田豪太. 段階的訓練, 食形態の工夫など. 溝尻源太郎・熊倉勇美編, 口腔・中咽頭がんのリハビリテーション, 第1版, 医歯薬出版, 東京, 2000, pp195-99.
 - 22) 大田洋二郎. 【急性期患者の予後を左右する病院における口腔ケア】口腔ケア介入は頭頸部進行癌における再建手術の術後合併症率を減少させる 静岡県立静岡がんセンターにおける挑戦. 歯界展望. 2005;106:766-72.
 - 23) 高橋美貴, 大高木淑恵, 他. 口腔癌治療後の摂食・嚥下カンファレンス介入効果. 言語聴覚研究. 2015;12:272-80.
 - 24) 古土井春吾, 元村昌平, 他. 血管柄付き遊離皮弁を用いた口腔癌即時再建症例の術後感染に対する口腔ケアの効果. 日口感染症会誌. 2007;14:19-26.
 - 25) 坪佐恭宏, 佐藤弘明, 他. 食道癌に対する開胸開腹食道切除再建術における術後肺炎予

- 防. 日外感染症会誌. 2006;3:43-7.
- 26) Kulbersh BD, Rosenthal EL, et al. Pretreatment, preoperative swallowing exercises may improve dysphagia quality of life. *Laryngoscope*. 2006;116:883-6.
 - 27) Ahlberg A, Engström T, et al. Early self-care rehabilitation of head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol*. 2011;131:552-61.
 - 28) Qin SH, Li XM, et al. [Systematic retrospective study of oral cancer-related quality of life scale]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2018;36:410-20.
 - 29) de Carvalho-Teles V, Sennes LU, et al. Speech evaluation after palatal augmentation in patients undergoing glossectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134:1066-70.
 - 30) 山崎宗治, 松浦一登, 他. 口腔ケアと再建手術術後合併症の検討. 頭頸部外. 2009;19:105-10.
 - 31) Okayama H, Tamura F, et al. Effects of a palatal augmentation prosthesis on lingual function in postoperative patients with oral cancer: coronal section analysis by ultrasonography. *Odontology*. 2008;96:26-31.
 - 32) 片岡智子, 梅田正博, 他. 口腔癌手術後肺炎に対する口腔ケアの予防効果について. 日口腔診断会誌. 2008;21:1-6.
 - 33) 加藤健吾, 松浦一登, 他. 化学放射線療法を行う頭頸部がん患者を対象とするクリニカルパスを用いた疼痛管理法有効性/安全性評価試験. 頭頸部癌. 2011;37:153-7.
 - 34) Infante-Cossio P, Torres-Carranza E, et al. Impact of treatment on quality of life for oral and oropharyngeal carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38:1052-8.
 - 35) 老年歯科医学会, 日本補綴歯科学会編. 摂食・嚥下障害, 構音障害に対する舌接触補助床 (PAP) の診療ガイドライン. 老年歯科医学会, 日本補綴歯科学会. 2011.
 - 36) Hancock PJ, Epstein JB, et al. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc*. 2003;69:585-90.
 - 37) Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40:229-43.
 - 38) Katsura K, Sasai K, et al. Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: a retrospective longitudinal study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105:731-8.
 - 39) Chang DT, Sandow PR, et al. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? *Head Neck*. 2007;29:528-36.
 - 40) Reuther T, Schuster T, et al. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003;32:289-95.
 - 41) 高橋浩二. 口腔癌手術後の口腔機能評価とリハビリ 難治性の摂食・嚥下障害を有する頭頸部癌術後患者の対応 経口摂取不能あるいは困難と他院で診断された頭頸部癌術後患者に対する入院加療. 口腔腫瘍. 2009;21:245-54.
 - 42) 大釜信政, 大釜徳政, 他. 多重的問題を抱える口腔がん患者の Rework Process 及びその影響要因に関する研究. ヒューマンケア研会誌. 2011;2:11-7.
 - 43) 高橋浩二. 舌・口底癌患者に対する摂食・嚥下リハビリテーションの最前線. 顎顔面補

綴. 2010;33:70-2.

- 44) 関谷秀樹, 濱田良樹, 他. 口腔癌手術後の口腔機能評価とリハビリ 口腔悪性腫瘍術後の嚥下障害に対する評価とリハビリテーション その標準化に向けて. 口腔腫瘍. 2009;21:237-44.
- 45) Zenda S, Matsuura K, et al. Multicenter phase II study of an opioid-based pain control program for head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy. Radiother Oncol. 2011;101:410-4.
- 46) Stokman MA, Spijkervet FK, et al. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. J Dent Res. 2006;85:690-700.
- 47) Sato J, Goto J, et al. Oral health care reduces the risk of postoperative surgical site infection in inpatients with oral squamous cell carcinoma. Support Care Cancer. 2011;19:409-16.
- 48) Rogers LQ, Courneya KS, et al. Physical activity and quality of life in head and neck cancer survivors. Support Care Cancer. 2006;14:1012-9.
- 49) Gourin CG, McAfee WJ, et al. Effect of comorbidity on quality of life and treatment selection in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope. 2005;115:1371-5.
- 50) 望月裕美, 小村 健, 他. 口腔がんの手術が施行される患者の心理特性と生活の質の経時的変化. 口病誌. 2009;76:16-24.
- 51) 横尾 聡. 口腔癌広範切除症例に対する嚥下機能再建の意義. 口科誌. 2008;57:1-18.
- 52) 関谷秀樹, 園山智生, 他. 口腔悪性腫瘍術後の摂食・嚥下障害に対する舌接触補助床(PAP)を用いた機能回復法の有効性の検討 嚥下・構音障害と PAP 形状の関係, その適応と限界:第3報として. 顎顔面補綴. 2010;33:66-9.
- 53) 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス 全国共通がん医科歯科連携講習会テキスト.(更新・確認日:2014年05月08日)
http://ganjoho.jp/med_pro/med_info/dental/koshukai_text.html
- 54) 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス がん診療連携登録歯科医名簿.(更新・確認日:2018年12月06日)
http://ganjoho.jp/med_pro/med_info/dental/dentist_search.html

重要ポイント 7-1：摂食嚥下リハビリテーションの導入は、術後の機能の向上に有用か？

口腔癌に対して拡大切除を行うと、術後の機能障害のために社会復帰が遅れる場合も少なくない。近年、口腔癌切除患者に対する口腔機能リハビリテーションが導入されるようになり、その有効性が報告されている。

口腔癌に対する外科療法が選択され、原発巣の拡大切除と再建術が予定された場合、術後の機能障害についての正確な把握が困難なために、患者が精神的に不安に陥りやすいといわれている。また、外科療法の進歩により治療成績が向上して長期生存が可能となってきたが、術後に生じる摂食嚥下障害によって QOL が大きく損なわれる場合もみられる¹⁻⁴⁾。近年、口腔癌切除後の機能回復のためのリハビリテーションが多く施設で精力的に行われ、その有効性が報告されている¹⁻¹⁰⁾。従来、口腔癌の治療は主に担当医が中心に行われてきたが、現在は外科療法担当医、放射線療法医、腫瘍内科医、リハビリテーション医、補綴担当歯科医、看護師、歯科衛生士、言語聴覚士、歯科技工士、臨床検査技師、管理栄養士、社会福祉士等を含めた多職種によるチーム医療が行われ、その有効性が認められている⁶⁻⁹⁾。一方、そのプロトコルはいまだ確立されたものとはいえず、各施設で独自に行われているのが実状である。機能障害の評価を繰り返して行い、適切な訓練によって術後機能の早期回復を図ることが、在院日数の短縮と社会復帰への近道であることに疑問の余地はなく、系統的かつ適切な摂食嚥下リハビリテーションのプロトコルの作成が待たれる^{11,12)}。

●参考文献

- 1) Jansen F, Snyder CF, et al. Identifying cutoff scores for the EORTC QLQ-C30 and the head and neck cancer-specific module EORTC QLQ-H&N35 representing unmet supportive care needs in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E1493-500.
- 2) Zhen Y, Wang JG, et al. Efficacy survey of swallowing function and quality of life in response to therapeutic intervention following rehabilitation treatment in dysphagic tongue cancer patients. *Eur J Oncol Nurs*. 2012;16:54-8.
- 3) Nguyen NP, Moltz CC, et al. Impact of swallowing therapy on aspiration rate following treatment for locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2007;43:352-7.
- 4) 藤本保志. 【摂食嚥下障害リハビリテーション ABC】頭頸部がん—病態に応じたリハビリテーション—. *MB Medical Rehabilitation*. 2017;212:217-23.
- 5) 鮫島靖浩, 村上大造, 他. 頭頸部癌治療後嚥下障害のマネージメント 予防策からリハビリテーションまで 頭頸部癌手術前の嚥下機能評価と術前および術中の介入の意義. *頭頸部癌*. 2014;40: 302-9.
- 6) 丹生健一. 舌・口腔癌治療の最前線 チーム医療の最前線. *日耳鼻*. 2013;116:586-91.
- 7) Schenker Y, Arnold RM, et al. An enhanced role for palliative care in the multidisciplinary approach to high-risk head and neck cancer. *Cancer*. 2016;122:340-3.
- 8) 高橋美貴, 大高木淑恵, 他. 口腔癌治療後の摂食・嚥下カンファレンス介入効果. *言語聴覚研究*. 2015;12:272-80.
- 9) Lörincz BB, Jowett N, et al. Decision management in transoral robotic surgery: Indications,

individual patient selection, and role in the multidisciplinary treatment for head and neck cancer from a European perspective. Head Neck. 2016;38 Suppl 1:E2190-6.

- 10) 石田 瞭. 口腔癌手術後の口腔機能評価とリハビリ 摂食・嚥下リハビリテーション専門科からの関わり. 口腔腫. 2009;21:230-6.
- 11) 高橋浩二. 舌・口底癌患者に対する摂食・嚥下リハビリテーションの最前線. 顎顔面補綴. 2010;33:70-2.
- 12) 関谷秀樹, 濱田良樹, 他. 口腔癌手術後の口腔機能評価とリハビリ 口腔悪性腫瘍術後の嚥下障害に対する評価とリハビリテーション その標準化に向けて. 口腔腫瘍. 2009;21:237-44.

DRAFT

重要ポイント 7-2：口腔癌治療における口腔管理は合併症の予防に有用か？

口腔癌に対する外科療法，放射線療法，薬物療法を受ける患者に対して，治療前から治療後に至るまで口腔管理を積極的に行うことにより，急性期のみならず晩期においても合併症の発生を減少させることができる。

口腔癌の外科療法は，口腔内常在菌が存在するため，術野が細菌に曝露されるという特徴がある。術後創感染や肺炎に対して，手術術式の工夫や合併症の有無，腫瘍病変部の細菌学的検索や抗菌薬の選択などの検討が行われてきたが，術後感染を著明に減少させることはできなかった¹⁻³⁾。また，化学放射線療法を中断なく完遂するためには，口腔管理を含めた支持療法が重要であるとされている^{7,8)}。

口腔機能を含めた管理が肺炎の発症率を減少させるとの報告がなされ，口腔管理の重要性が認識されるようになった^{4,9)}。消化器悪性腫瘍の外科療法や血液疾患の薬物療法および造血幹細胞移植においても，同様に口腔管理の有用性が認められている^{10,18,19,26,28)}。また，薬物療法や放射線療法に伴う口内炎に対しては，口腔内の清潔保持，局所麻酔剤の外用，麻薬性鎮痛薬を含めた鎮痛剤投与が行われてきたが，近年，粘膜炎表層を局所的に被覆・保護することにより疼痛緩和を行う，ハイドロゲル創傷被覆・保護剤（商品名：エピシル）が開発された。すでにその有効性が報告されており³¹⁾，本邦でも2018年から保険適用が可能となった。

口腔癌を含めた頭頸部癌に対する切除・再建手術や化学放射線療法では，積極的に口腔管理を行うことにより，感染の予防や経口摂取開始までの期間の短縮，晩期合併症の減少が報告されている^{5-8,11-15,20,21,24,25,29)}。口腔管理は2012年より周術期口腔機能管理として保険収載され，がん患者のみならず，心臓血管外科や整形外科を含めた全身麻酔患者に対しても行われ，その有効性が示されている³²⁾。口腔癌を含めたがん患者の口腔管理は，主に治療が行われる急性期病院で行われていたが，2014年度から地域歯科医療機関に向けた「全国共通がん医科歯科連携講習会」が各地で開催されている²²⁾。がん診療連携登録歯科医はインターネット上で公開され，がん患者が地域歯科医療機関で口腔機能管理を受けられる体制が整備されてきている^{23,27)}。また，口腔癌の治療を円滑に進めるために，歯科衛生士を含めた多職種による包括的なチーム医療も望まれている^{16,17,30)}。

●参考文献

- 1) 寺田聡広，兵藤伊久夫，他．口腔癌患者の術後頸部感染の検討．耳鼻と臨．2004;50:S77-S80.
- 2) 坂本春生，青木隆幸，他．【病院感染制御と抗菌薬 治療的・予防的視点からのアプローチ】周術期の感染制御—口腔外科．感染と抗菌薬．2005;8:161-8.
- 3) Skitarelić N, Morović M, et al. Antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck oncological surgery. J Craniomaxillofac Surg. 2007;35:15-20.
- 4) Yoneyama T, Yoshida M, et al. Oral care and pneumonia. Oral Care Working Group. Lancet. 1999;354:515.
- 5) 古土井春吾，元村昌平，他．血管柄付き遊離皮弁を用いた口腔癌即時再建症例の術後感

染に対する口腔ケアの効果. 日口感染症会誌. 2007;14:19-26.

- 6) 大田洋二郎. 【急性期患者の予後を左右する病院における口腔ケア】 口腔ケア介入は頭頸部進行癌における再建手術の術後合併症率を減少させる 静岡県立静岡がんセンターにおける挑戦. 歯界展望. 2005;106:766-72.
- 7) 加藤健吾, 松浦一登, 他. 化学放射線療法を行う頭頸部がん患者を対象とするクリニカルパスを用いた疼痛管理法有効性/安全性評価試験. 頭頸部癌. 2011;37:153-7.
- 8) Zenda S, Matsuura K, et al. Multicenter phase II study of an opioid-based pain control program for head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy. Radiother Oncol. 2011;101:410-4.
- 9) Sjögren P, Nilsson E, et al. A systematic review of the preventive effect of oral hygiene on pneumonia and respiratory tract infection in elderly people in hospitals and nursing homes: effect estimates and methodological quality of randomized controlled trials. J Am Geriatr Soc. 2008;56:2124-30.
- 10) Scully C, Epstein J, et al. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. Head Neck. 2004;26:77-84.
- 11) 山崎宗治, 松浦一登, 他. 口腔ケアと再建手術術後合併症の検討. 頭頸部外. 2009;19:105-10.
- 12) 志水大地, 加藤洋史, 他. 口腔癌患者において術前口腔ケアは術後抗生物質の使用期間と入院期間を短縮できる. 栃木県歯医誌. 2008;60:9-15.
- 13) 片岡智子, 梅田正博, 他. 口腔癌手術後肺炎に対する口腔ケアの予防効果について. 日口口診断会誌. 2008;21:1-6.
- 14) Stokman MA, Spijkervet FK, et al. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. J Dent Res. 2006;85:690-700.
- 15) Sato J, Goto J, et al. Oral health care reduces the risk of postoperative surgical site infection in inpatients with oral squamous cell carcinoma. Support Care Cancer. 2011;19:409-16.
- 16) 片倉 朗: がん治療の予後に大きく影響する口腔ケア (第 2 回) —がん治療における口腔ケアの必要性和その効果. 歯衛士. 2010;34: 70-3.
- 17) 奥井沙織, 雨宮智美, 他. 歯科衛生士による「がん緩和ケア」としての専門的口腔ケアの確立に向けて. 日歯衛会誌. 2009;3:14-21.
- 18) Akutsu Y, Matsubara H, et al. Pre-operative dental brushing can reduce the risk of postoperative pneumonia in esophageal cancer patients. Surgery. 2010;147:497-502.
- 19) Soga Y, Sugiura Y, et al. Progress of oral care and reduction of oral mucositis--a pilot study in a hematopoietic stem cell transplantation ward. Support Care Cancer. 2010;19:303-7.
- 20) 勝良剛詞, 後藤早苗, 他. 頭頸部放射線治療後の歯科的健康状態維持における歯科管理の効果. 頭頸部癌. 2009;35:266-72.
- 21) Bueno AC, Ferreira RC, et al. Periodontal care in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. Support Care Cancer. 2013;21:969-75.
- 22) 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス 全国共通がん医科歯科連携講習会テキスト. (更新・確認日: 2014年05月08日)

http://ganjoho.jp/med_pro/med_info/dental/koshukai_text.html

- 23) 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス がん診療連携登録歯科医名簿.(更新・確認日：2018年12月06日)

http://ganjoho.jp/med_pro/med_info/dental/dentist_search.html

- 24) Uruno H, Higo M, et al. 口腔癌患者における周術期口腔ケアの有効性に関する評価 (Evaluation of the effectiveness of perioperative oral care in patients with oral cancer) . Oral Sci Jpn. 2015;2015:93-6.
- 25) 藤村季子, 根岸明秀, 他. 口腔癌患者に対する周術期専門的口腔ケアの有害事象予防効果に関する検討. 日本口腔ケア学会雑誌. 2013;7:56-64.
- 26) 船原まどか. 頭頸部がん, 食道がん手術時の周術期口腔機能管理の標準化とエビデンスの検証に向けて. 日口腔ケア会誌. 2016;10:53-5.
- 27) 大田洋二郎. 歯科医院ががん患者の口腔を守る. がん患者の口腔緩和ケアを行うには. The Quintessence. 2011;30:1090-6.
- 28) 延原 浩, 眞次 康弘, 他. 【侵襲時の生体反応を改善する新しい試み】 周術期口腔ケアによる消化器外科術後の感染性合併症に対する予防効果. 外科と代謝・栄養. 2017;51:165-74
- 29) 柴田 哲, 宮本 一, 他. 頭頸部腫瘍再建手術における口腔ケアの有用性の検討. 日口腔ケア会誌. 2016;11:8-12.
- 30) 栗田 浩, 鎌田孝広, 他. 口腔がんに対するチーム医療 当科における口腔癌に対する周術期口腔機能管理の取り組み 根拠に基づく口腔機能管理を目指して. 頭頸部癌. 2016;42:277-83.
- 31) Hadjieva T, Cavallin-Ståhl E, et al. Treatment of oral mucositis pain following radiation therapy for head-and-neck cancer using a bioadhesive barrier-forming lipid solution. Support Care Cancer. 2014;22:1557-62.
- 32) 宮下みどり, 上條留美, 他. 周術期口腔機能管理保険導入前後における血液培養検体中の口腔細菌検出率の変化. 有病者歯科医療. 2015;24:2-8.

重要ポイント 7-3：口腔癌治療後の QOL 評価にはどのような方法があるか？

口腔癌の治療後に後遺する機能障害は多岐に渡り、QOL に大きな影響を与える。口腔癌を含む頭頸部癌の疾患特異性を考慮した QOL を評価するスケールとしては、UW-QOL scale, EORTC QLO-C30 and H&N35, FACT, PSS, MDASI-HN などがある。

外科療法の進歩によって再建術は進歩したが、重篤な機能障害が後遺する場合も少なくない。また、放射線療法においても、口腔粘膜湿潤度の低下に伴う機能障害や感覚障害、ニューロパチーや瘢痕拘縮に起因する感覚障害や運動障害が長期にわたって後遺することがしばしばある。他の部位の癌治療後と比べ、口腔癌治療後に出現する機能障害は、生命維持に直結する呼吸機能の障害や摂食嚥下機能の障害、高次脳機能に関連する言語機能の障害さらに整容面の劣化などと多岐に渡り、QOL に大きな影響を与える¹⁻¹²⁾。

口腔癌患者においては外科療法後の顔貌の変化、摂食嚥下機能や言語機能の障害、放射線療法後の口腔乾燥・味覚障害・ニューロパチー・瘢痕拘縮などにより頭頸部領域の後遺症に留まらず、心理面や社会生活も含めて患者の QOL は大きく影響を受ける。術後の障害を評価することは以前から行われてきたが、近年、治療後の QOL の維持も重要な治療目標と認められるようになり、口腔癌を含む頭頸部癌の疾患特異性を考慮した QOL を評価するスケールが次々と開発されており¹⁻¹²⁾、UW-QOL scale^{5,8,10,13)}、EORTC QLO-C30 and H&N35^{1,2,4-7)}、FACT^{3,5,11)}、PSS¹⁴⁾、MDASI-N¹²⁾などがある。QOL 評価には医療者が評価する方法と患者自身が評価する方法があるが、患者自身によって記入される調査票を用いる方が望ましいとされている^{15,16)}。わが国でも、アンケート調査を含め、嚥下、構音、咀嚼機能全般を含めた QOL に関する報告が増えつつある^{10,17)}。QOL は患者の年齢、術前の状態、治療方法、併用療法、術後経過などが複雑に影響し、その評価結果を治療法の改善に結びつけていくことが次のステップとして求められている。

●参考文献

- 1) Wan Leung S, Lee TF, et al. Health-related quality of life in 640 head and neck cancer survivors after radiotherapy using EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires. BMC Cancer. 2011;11:128.
- 2) Rathod S, Gupta T, et al. Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): evidence from a prospective randomized study. Oral Oncol. 2013;49:634-42.
- 3) Peng LC, Hui X, et al. Prospective evaluation of patient reported swallow function with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT), MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) and the Sydney Swallow Questionnaire (SSQ) in head and neck cancer patients. Oral Oncol. 2018;84:25-30.
- 4) Guenzel T, Walliczek-Dworschak U, et al. Health-related quality of life in oropharyngeal cancer survivors - a population-based study. Otolaryngol Pol. 2018;72:30-35.
- 5) Qin SH, Li XM, et al. [Systematic retrospective study of oral cancer-related quality of life

- scale]. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2018;36:410-20.
- 6) Nie M, Liu C, et al. Development and evaluation of oral Cancer quality-of-life questionnaire (QOL-OC). BMC Cancer. 2018;18:523.
 - 7) Sjamsudin E, Maulina T, et al. Assessment of oral cancer pain, anxiety, and quality of life of oral squamous cell carcinoma patients with invasive treatment procedure. Oral Maxillofac Surg. 2018;22:83-90.
 - 8) Høxbroe Michaelsen S, Grønhøj C, et al. Quality of life in survivors of oropharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis of 1366 patients. Eur J Cancer. 2017;78:91-102.
 - 9) Yanamoto S, Naruse T, et al. Function and quality of life of patients after neck dissection for oral cancer. Oral Sci Jpn. 2015:27-30, 2015.
 - 10) 倉脇由布子, 笹原妃佐子, 他. 口腔癌治療後の生活の質に関する研究. 広大歯誌. 2015;47:97-110.
 - 11) Koizumi A, Matsushima E, et al. Changes in the psychological characteristics of oral cancer patients in the perioperative period: a quantitative evaluation. J Med Dent Sci. 2013;60:41-53.
 - 12) Bacorro WR, Sy Ortin TT, et al. Validation of the MD Anderson Symptom Inventory-Head-and-Neck-Filipino (MDASI-HN-F): clinical utility of symptom screening among patients with head-and-neck cancer. BMJ Support Palliat Care. 2017;7:140-9.
 - 13) Rogers SN, Hogg ES, et al. 'What will I be like' after my diagnosis of head and neck cancer? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015;272:2463-72.
 - 14) Yadav K, Nair D, et al. Prevalence of Functional Problems After Oral Cavity Malignancy Treatment at a Tertiary Center: Utilizing PSS HN (Performance Status Scale for Head and Neck) Scale. J Maxillofac Oral Surg. 2016;15:38-44.
 - 15) Kanatas AN, Rogers SN. A systematic review of patient self-completed questionnaires suitable for oral and maxillofacial surgery. Br J Oral Maxillofac Surg. 2010;48:579-90.
 - 16) Djan R, Penington A. A systematic review of questionnaires to measure the impact of appearance on quality of life for head and neck cancer patients. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013;66:647-59.
 - 17) 松田悠平, 三田 未咲, 他. 口腔関連 QOL 尺度(OHRQL)の口腔癌患者への適応に関する予備的検討. 日歯衛会誌. 2017;12:47-55.

重要ポイント 7-4：舌接触補助床は術後の機能改善に有用か？

舌口底部切除後に舌の容量が減少した場合や舌の可動性が大きく障害された場合には、舌接触補助床（palatal augmentation prosthesis, palatal appliance: PAP）を用いて口腔容積を減少させることにより、構音機能や摂食嚥下機能の回復が期待できる。術後の機能訓練や口腔ケアに加えて、このPAPによる歯科補綴的アプローチが機能改善に貢献することがある。

舌口底部癌の外科療法後に残存舌の容量が減少したり、舌の可動性が制限されたりする場合には、舌が口蓋に接触しないために構音や口腔期の嚥下機能が障害されることがある。このような場合、舌と口蓋の間の空隙をレジンによって補填する装置を PAP といい、この装置を用いたリハビリテーションが、構音機能や嚥下機能の回復に有用であることが報告されている¹⁻⁸⁾。PAP は舌や再建皮弁と口蓋との接触を代償するとともに、機能訓練により舌の機能を賦活化する効果もあり⁹⁾、脳血管疾患患者にも応用されている^{5,6)}。PAP は上顎に装着される補綴装置であるが、無歯顎でも装着が可能であり、口腔内の条件を比較的選ばないのが利点である。PAP は、歯科医師や言語聴覚士が構音や嚥下の状態を確認しながら、歯科医師が作製する¹⁰⁾。PAP は訓練が開始される術後早期からの適用が望ましいとされている。PAP の効果は、年齢、社会復帰への意欲、コミュニケーションの必要度などにより影響を受けるとされている^{3,4)}。一方、PAP の問題点としては装着による違和感、味覚低下、唾液分泌の亢進などが挙げられている。舌の前突機能の低下や口裂の閉鎖不全がみられる場合には唾液が貯留し、流涎が問題となることがある¹¹⁾。「顎顔面補綴診療ガイドライン 2009 年度版」⁵⁾と「摂食・嚥下障害、構音障害に対する舌接触補助床（PAP）の診療ガイドライン」⁶⁾が既に公表されており、臨床の現場で活用されている。また、中空型 PAP を用い、違和感を軽減させた報告もある。

●参考文献

- 1) de Carvalho-Teles V, Sennes LU, et al. Speech evaluation after palatal augmentation in patients undergoing glossectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;134:1066-70.
- 2) Okayama H, Tamura F, et al. Effects of a palatal augmentation prosthesis on lingual function in postoperative patients with oral cancer: coronal section analysis by ultrasonography. Odontology. 2008;96:26-31.
- 3) 横尾 聡. 口腔癌広範切除症例に対する嚥下機能再建の意義. 口科誌. 2008;57:1-18.
- 4) 関谷秀樹, 園山智生, 他. 口腔悪性腫瘍術後の摂食・嚥下障害に対する舌接触補助床 (PAP)を用いた機能回復法の有効性の検討 嚥下・構音障害と PAP 形状の関係, その適応と限界;第 3 報として. 顎顔面補綴. 2010;33:66-9.
- 5) 日本顎顔面補綴学会/日本補綴歯科学会/日本口腔外科学会合同委員会編. 顎顔面補綴診療ガイドライン 2009 年度版. 日本顎顔面補綴学会/日本補綴歯科学会/日本口腔外科学会合同委員会, 東京, 2009.
- 6) 日本老年歯科医学会/日本補綴歯科学会編. 摂食・嚥下障害, 構音障害に対する舌接触補助床 (PAP) の診療ガイドライン. 日本老年歯科医学会/日本補綴歯科学会, 東京, 2011.

- 7) 小貫和佳奈, 笹 杏奈, 他. 舌癌術後の摂食嚥下障害に対し間接訓練ならびに直接訓練を実施した 1 症例. 新潟歯学会誌. 2018;48:43-8.
- 8) 波多野典子, 山越典雅, 他. 舌接触補助床を用いた舌垂全摘術後の 1 例. 顎顔面補綴. 2018;41:17-25.
- 9) 中島純子, 唐帆健浩, 他. 舌部分切除症例における舌接触補助装置による嚥下動態の変化-Manofluorography による解析の試み. 日摂食嚥下リハ会誌. 2005;9: 206-12.
- 10) 有岡享子, 石田 瞭, 他. 口腔腫瘍術後の摂食 嚥下障害に対し舌接触補助床(PAP)を適応した 5 症例. 日摂食嚥下リハ会誌. 2005;9:76-82.
- 11) Marunick M, Tselios N. The efficacy of palatal augmentation prostheses for speech and swallowing in patients undergoing glossectomy: a review of the literature. J Prosthet Dent. 2004;91:67-74.

DRAFT

重要ポイント 7-5：放射線照射野内の抜歯は避けるべきか？

放射線性骨壊死（以下、骨壊死）は、抜歯を契機に発症することが多いために危険因子とされており、原則的には禁忌である。しかし、実際には、抜歯が避けられない場合がある¹⁾。

放射線療法後に照射野内の抜歯を行うと骨壊死が生じることが知られており^{3,4)}、長期的に予後不良が予測される歯が存在した場合、予防的に放射線療法前に抜歯が行われてきたが、それでも骨壊死を回避できないこともある^{5,13,16)}。抜歯から放射線治療までに設けるべき期間に一定の見解はないが、2週間前に終わらせておくことが勧められている¹⁴⁾。しかし、放射線療法が終了後に抜歯が避けられないこともある。放射線療法後の抜歯は原則的には禁忌であるが、骨壊死の研究より、最近では放射線療法の線量と範囲、抜歯部位、抜歯術式、併用する治療を考慮することにより、放射線療法後の抜歯が必ずしも禁忌ではないとされている²⁾。口腔癌の放射線療法後に抜歯を行う場合、60 Gy 以上の照射⁶⁾ および下顎臼歯の抜歯の方が骨壊死の発症率が高いとされている⁷⁾。骨壊死は、一旦発症すると難治性であるため、抗菌薬の投与⁸⁾、抜歯創の完全閉鎖⁹⁾、高気圧酸素療法の併用^{2,3,17)}など、抜歯の施行にあたっては十分な配慮が望まれる。また、骨壊死は外傷性潰瘍からの感染で生じることもある。

骨壊死を予防するためには、抜歯を回避することが重要と考えられるが、骨壊死のリスクは何年経過しても変わらないため、抜歯に至らせないための歯周病やう蝕の歯科的管理が必要である^{3,10,11)}。

放射線療法の進歩は著しく、固定照射法である対向2門や直向2門と比較して、三次元放射線治療、さらに IMRT (intensity-modulated radiation therapy) などの導入により顎骨の線量が減少してくると、放射線療法後の抜歯適応は今までと変わってくる可能性が考えられる¹²⁾。三次元放射線治療と IMRT とを比較した後向き研究では、放射線性骨壊死の発症率には差が認められなかったという報告があり¹⁵⁾、今後のさらなる研究が必要である。

●参考文献

- 1) Hancock PJ, Epstein JB, et al. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. J Can Dent Assoc. 2003;69:585-90.
- 2) Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2011;40:229-43.
- 3) Katsura K, Sasai K, et al. Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: a retrospective longitudinal study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;105:731-8.
- 4) Koga DH, Salvajoli JV, et al. Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature. Oral Dis. 2008;14:40-4.

- 5) Chang DT, Sandow PR, et al. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? Head Neck. 2007;29:528-36.
- 6) Thorn JJ, Hansen HS, et al. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. J Oral Maxillofac Surg. 2000;58:1088-93; discussion 1093-5.
- 7) Reuther T, Schuster T, et al. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2003;32:289-95.
- 8) 松本義之. 頭頸部癌根治照射例における後障害に対する研究. 歯科医学. 2000;63:15-22.
- 9) Harding SA, Hodder SC, et al. Impact of perioperative hyperbaric oxygen therapy on the quality of life of maxillofacial patients who undergo surgery in irradiated fields. Int J Oral Maxillofac Surg. 2008;37:617-24.
- 10) Craddock HL. Treatment and maintenance of a dentate patient with 'radiation caries'. Dent Update. 2006;33:462-4, 467-8.
- 11) 勝良剛詞, 後藤早苗, 他. 頭頸部放射線治療後の歯科的健康状態維持における歯科管理の効果. 頭頸部癌. 2009;35:266-72.
- 12) Ben-David MA, Diamante M, et al. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;68:396-402.
- 13) Beech NM, Porceddu S, et al. Radiotherapy-associated dental extractions and osteoradionecrosis. Head Neck. 2017;39:128-32.
- 14) Sonis ST, Woods PD, et al. Oral complications of cancer therapies. Pretreatment oral assessment. NCI Monogr. 1990;(9):29-32.
- 15) Maesschalck T, Dulguerov N, et al. Comparison of the incidence of osteoradionecrosis with conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. Head Neck. 2016;38:1695-702.
- 16) Wanifuchi S, Akashi M, et al. Cause and occurrence timing of osteoradionecrosis of the jaw: a retrospective study focusing on prophylactic tooth extraction. Oral Maxillofac Surg. 2016;20:337-42.
- 17) Bennett MH, Feldmeier J, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD005005.

第8章 治療後の経過観察

治療後の経過観察の目的は、原発巣再発、頸部再発および後発転移、遠隔転移、異時性重複癌などをできるだけ早期に発見し、速やかに適切な治療をすることにある。治療成績を向上させ、癌を治癒に導くためには、初回の治療法が最も重要であるが、術後の経過観察も同様に重要である。定期的な経過観察は、治療成績の向上だけでなく、経済的効果や患者教育の観点からも重要とする報告がある¹⁾。術後の経過観察期間（重要ポイント **8-1**）については、原発巣再発あるいは頸部再発・後発転移を考慮した場合、5年間は必要であるとする報告が多い^{2,3)}。また一般に、癌の治療成績は5年生存率に基づいて判断されることから、少なくとも術後5年までは経過観察を慎重に行うべきである。治療後の経過観察においては、原発巣、頸部、遠隔臓器などに対して注意深い診察と超音波検査（US）や造影CT、PET、PET/CTなどの各種モダリティを用いた検査の実施（重要ポイント **8-2**）が必要である。

●参考文献

- 1) Zätterström U, Boysen M, et al. Significance of self-reported symptoms as part of follow-up routines in patients treated for oral squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2014;34:6593-9.
- 2) Tewari M, Rai P, et al. Long-term follow-up results of Nd: YAG laser treatment of premalignant and malignant (Stage I) squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Surg Oncol.* 2007;95:281-5.
- 3) Merckx MA, van Gulick JJ, et al. Effectiveness of routine follow-up of patients treated for T1-2N0 oral squamous cell carcinomas of the floor of mouth and tongue. *Head Neck.* 2006;28:1-7.

重要ポイント 8-1：口腔癌一次治療後に必要な経過観察の間隔と期間は？

口腔癌一次治療後の経過観察を行う場合、間隔としては、治療後1年間は最低月1回（可能であれば月2回）、1～2年では月1回、2～3年では2か月に1回、3～4年では3か月に1回、4～5年では4か月に1回、5年以降は個々の症例に応じて6か月に1回程度が勧められる。

口腔癌一次治療後の経過観察については、国際的に統一した見解はない。これは、国によって医療制度や施策が異なり、さらに根拠となるデータが十分でないためである。National Comprehensive Cancer Network (NCCN)ガイドラインでは、最初の1年を1～3か月に1回、1～2年では2～6か月に1回、2～5年は4～8か月に1回、5年以降は1年に1回の経過観察を推奨している¹⁾。米国やカナダのNational boardでは、NCCNガイドラインに準じた経過観察を推奨している。参考として、各国のガイドラインが推奨する、一次治療後の経過観察の間隔と期間についての比較を表に示す²⁻⁴⁾。

各国のガイドラインが推奨する経過観察の間隔と期間						
	一次治療後					
	0～1年	1～2年	2～3年	3～4年	4～5年	5年～
National Comprehensive Cancer Network (2016)	1-3 か月毎	2-6 か月毎	4-8 か月毎	4-8 か月毎	4-8 か月毎	1年毎
The education committee of American Head and Neck Society (2016)	NCCNに準じる					
Canadian Cancer Society (2017)	NCCNに準じる					
United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines (2017)	2か月毎	2か月毎	3-6 か月毎	3-6 か月毎	3-6 か月毎	-
口腔癌診療ガイドライン2019年版 (2019)	2週間～1か月毎	1か月毎	2か月毎	3か月毎	4か月毎	6か月毎

我が国において、一次治療後の経過観察について考える場合、原発巣再発、頸部再発および後発転移、遠隔転移、異時性重複癌の早期発見を前提としたものでなければならない。したがって、それぞれの発現する期間に関する論文を参考に、我が国において推奨すべき経過観察の間隔と期間を考慮するのが妥当と考える。

頸部リンパ節後発転移は、そのほとんど（70～80%）が1年以内に発現することや、局所再発を含めると90%が2年以内に発生していることから、少なくとも治療後2年間は厳重な経過観察が必要であるとする報告が多い^{5,6)}。また、一次治療後の経過観察をいつまで行うべきかのコホート調査では、原発巣再発および頸部リンパ節の再発・後発転移のみを考慮すると、3～5年で十分とする報告が多い^{5,7, 8)}。しかし、治療後5年以上経過しても全症例の約2～6%程度は二次癌が発症するとの報告⁹⁾や、放射線誘発癌、異時性重複癌が発生したという報告もあり^{10,11)}、このことから症例によっては5年経過しても引き続きの経過観察は必要と考える。

経過観察中に行う各種モダリティを考えた場合、原発巣再発、頸部再発および後発転移に関しては造影 CT が有用で、基本的には 6 か月に 1 回程度、さらに病状に応じて必要があれば追加して実施すべきと考える。また、頸部再発および後発転移については、US もしくは US と造影 CT の組み合わせが有用で、US に関しては術後 1～2 年間は月 1 回（可能であれば月 2 回）、それ以降は 3～6 か月に 1 回は実施すべきとの報告がある¹²⁾。また、これらの妥当性について、多施設共同後ろ向き研究で検証した報告があり、その結果、ここで示す各種モダリティを用いた推奨期間は妥当であると結論している⁶⁾。

以上のことから、我が国における口腔癌一次治療後の経過観察の間隔は、治療後 1 年間は最低月 1 回（可能であれば月 2 回）、1～2 年では月 1 回、2～3 年では 2 か月に 1 回、3～4 年では 3 か月に 1 回、4～5 年では 4 か月に 1 回、5 年以降は症例によって 6 か月に 1 回程度の経過観察が推奨され、術後 5 年までは原発巣、頸部再発および頸部リンパ節後発転移の経過観察を行うべきであると考えられる。

●参考文献

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology Head and Neck cancers. Version 3. 2016.
- 2) Roman BR, Goldenberg D, et al; Education Committee of American Head and Neck Society (AHNS). AHNS Series--Do you know your guidelines? Guideline recommended follow-up and surveillance of head and neck cancer survivors. Head Neck. 2016;38:168-74.
- 3) Canadian Cancer Society. Follow-up after treatment for oral cancer, 2018. (Accessed-Mar 4, 2018, at <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/oral/treatment/follow-up/?region=nu>)
- 4) RSimo R, Homer J, et al. Follow-up after treatment for head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016;130(S2):S208-11.
- 5) Zätterström U, Boysen M, et al. Significance of self-reported symptoms as part of follow-up routines in patients treated for oral squamous cell carcinoma. Anticancer Res. 2014;34:6593-9.
- 6) 柳本惣市, 上田倫弘, 他. 口腔扁平上皮癌 stage I, II における後発頸部リンパ節転移例の治療成績に関する多施設共同後ろ向き研究. 口腔腫瘍. 2014;26:103-12.
- 7) Tewari M, Rai P, et al. Long-term follow-up results of Nd: YAG laser treatment of premalignant and malignant (Stage I) squamous cell carcinoma of the oral cavity. J Surg Oncol. 2007;95:281-5.
- 8) Kissun D, Magennis P, et al. Timing and presentation of recurrent oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and awareness in the outpatient clinic. Br J Oral Maxillofac Surg. 2006;44:371-6.
- 9) Sasaki M, Aoki T, et al. Postoperative follow-up strategy in patients with oral squamous cell carcinoma. J Oral Maxillofac Surg. 2011;69:e105-11.
- 10) 足利雄一, 栗林和代, 他. 口腔内多発癌の臨床的検討. 北海道歯誌. 2016;37:20-4.
- 11) Petit T, Georges C, et al. Systematic esophageal endoscopy screening in patients previously treated for head and neck squamous-cell carcinoma. Ann Oncol. 2001;12:643-6.
- 12) 湯浅賢治, 香川豊宏, 他. 口腔癌 NO 症例の頸部マネージメント 経過観察中の頸部リンパ節の超音波診断. 口腔腫瘍. 2016;28:57-64.

重要ポイント 8-2：治療後の経過観察に必要な検査法は？

治療後の経過観察で推奨されるモダリティとしては、US、あるいはUSと造影CTによる評価が有効である。また、遠隔転移に対しては、胸部CTによる検査が有効である。また、経過観察中に再発・転移が疑われる場合はPET、PET/CTによる追加検査を行うことが勧められる。

口腔癌の再発、転移の診断において、視診・触診に加え画像診断がよく用いられる。しかし、国際的に統一したモダリティの使用についての明確な指針はない。これは各国の保険制度の違いや、設備状況の違いなどが影響しているためである。我が国におけるモダリティの使用については、施設の状況などにも左右されるが、一般的に治療後の再発、転移診断におけるベースライン画像は、USおよび造影CTが有効とされる。

頸部リンパ節診断においては、US単独あるいはUSと造影CTの併用が有用であるとの報告が多い^{1,2)}。また、検査の間隔では、特に非侵襲的診断が可能なUSにおいては、術後1～2年間は月1回が勧められ、2週間に1回であれば大きさの変化が掌握可能であると報告されている^{1,2)}。また、頸部転移が疑われるときにはUSガイド下での穿刺吸引細胞診を有効とする報告もある³⁻⁵⁾。

一次治療後の遠隔転移の評価については、肺転移の頻度が高いことから、主に胸部X線撮影あるいは胸部CTが行われる。肺転移の評価については、従前より進展度に応じて3～6か月に1回の胸部X線撮影が行われていたが、近年その有効性が低いとの報告^{6,7)}がみられ、このことから現在は胸部CTによる評価が勧められる。検査間隔については、術後1年目は6か月に1回、2年目は年に1回の割合で撮像することを勧める報告や、術後1年までは3か月に1回の胸部CTが有効であるとする報告がある^{1,8)}。NCCNガイドラインでは、喫煙歴のある患者においてのみ定期的な胸部CTの撮像が推奨されており、目的は肺癌のスクリーニングのためであると記載されている。

異時性重複癌については、口腔癌では高頻度に認められることから上部消化管内視鏡によるスクリーニング検査を施行している施設は多い。しかし治療後のルーチンな検査については、頭頸部癌患者の治療後に年2回の上部消化管内視鏡検査を行ったところ、食道癌を発見できたものの、予後には影響しなかったとする報告があり⁹⁾、定期的な上部消化管内視鏡検査の有用性については一定の見解が得られていない。

経過観察において、一次治療後のPET、PET/CTの有用性については、近年、わが国におけるPET、PET/CTの普及により、頸部リンパ節転移や遠隔転移だけでなく、局所再発（特に深部再発）の評価に有効であるとの報告が多数認められるようになった^{10,11)}。さらに最近のsystematic reviewでは、術後再発が疑われた場合、通常の検査に加え、PET、PET/CTを追加検査することにより、遠隔転移診断の感度、特異度がそれぞれ92%、95%に上昇したと報告している¹²⁾。このことから、再発、転移が疑われる場合にPET、PET/CT検査を追加して行うことは有用であると考えられる。

腫瘍マーカーについては、比較的古くよりその有用性が報告され、特にSCC抗原が臨床

では良く用いられている。SCC 抗原の測定については、口腔癌のスクリーニングとしての意義は低いものの、再発・転移症例では、治療前の SCC 抗原が高値を示すことが多いため、一次治療後 SCC 抗原を定期的に測定することは、再発・転移の予測に有効かもしれないと報告している¹³⁾。また、Cyfra 21-1 が口腔癌の独立した予後因子として有用であるとの報告¹⁴⁾や、SCC 抗原、Cyfra 21-1、CEA、TPS の combination marker としての有用性が報告されている¹⁵⁾ものの、いずれも一定の見解は得られていない。したがって、経過観察に腫瘍マーカーの使用の必要性を裏付ける強力な証拠はないものの、補助的因子として、SCC 抗原をはじめとする各種腫瘍マーカーの変化を観察するのは有効かもしれない。

まとめると、一次治療後の検査法としては、頸部再発・転移診断の向上のため、定期的な US と造影 CT が推奨される。また、近年局所再発や遠隔転移の診断に PET、PET/CT が有用であるという報告が多く、再発、転移が疑われる場合は、PET、PET/CT を行うべきである。また、異時性重複癌の診断のための一次治療後の定期的な上部消化管内視鏡検査や、SCC 抗原などによる腫瘍マーカーの定期的な検査については、その有効性は限定的であり、現在のところ強く推奨するにはいたっていない。

●参考文献

- 1) 柳本惣市, 上田倫弘, 他. 口腔扁平上皮癌 stage I, II における後発頸部リンパ節転移例の治療成績に関する多施設共同後ろ向き研究. 口腔腫瘍. 2014;26:103-12.
- 2) 湯浅賢治, 香川豊宏, 他. 口腔癌 N0 症例の頸部マネージメント 経過観察中の頸部リンパ節の超音波診断. 口腔腫瘍. 2016;28:57-64.
- 3) van den Brekel MW, Reitsma LC, et al. Sonographically guided aspiration cytology of neck nodes for selection of treatment and follow-up in patients with N0 head and neck cancer. AJNR Am J Neuroradiol. 1999;20:1727-31.
- 4) Nieuwenhuis EJ, Castelijns JA, et al. Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node? Head Neck. 2002;24:282-9.
- 5) van den Brekel MW, Castelijns JA, et al. Outcome of observing the N0 neck using ultrasonographic-guided cytology for follow-up. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;125:153-6.
- 6) Merckx MA, Boustahji AH, et al. A half-yearly chest radiograph for early detection of lung cancer following oral cancer. Int J Oral Maxillofac Surg. 2002;31:378-82.
- 7) Ong TK, Kerawala CJ, et al. The role of thorax imaging in staging head and neck squamous cell carcinoma. J Craniomaxillofac Surg. 1999;27:339-44.
- 8) 高橋 章, 前田直樹, 他. 口腔顎顔面悪性腫瘍の遠隔転移評価における軀幹部 CT 検査の位置づけ. 四国歯会誌. 2007;19:239-46.
- 9) Petit T, Georges C, et al. Systematic esophageal endoscopy screening in patients previously treated for head and neck squamous-cell carcinoma. Ann Oncol. 2001;12:643-6.
- 10) Müller J, Hüllner M, et al. The value of ¹⁸F-FDG-PET/CT imaging in oral cavity cancer patients following surgical reconstruction. Laryngoscope. 2015;125:1861-8.
- 11) Sjövall J, Chua B, et al. Long-term results of positron emission tomography-directed management of the neck in node-positive head and neck cancer after organ preservation therapy. Oral Oncol. 2015;51:260-6.
- 12) Gao S, Li S, Yang X, et al. ¹⁸FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment. A meta-analysis. Oral Oncol. 2014;50:163-7.
- 13) 石上享詞, 肥後盛洋, 他. 口腔扁平上皮癌における SCC 抗原の有用性についての検討. 日口外誌. 2014;60:407-15.
- 14) Zhong LP, Zhu HG, et al. Detection of serum Cyfra 21-1 in patients with primary oral squamous cell carcinoma. Int J Oral Maxillofac Surg. 2007;36:230-4.
- 15) Barak V, Meirovitz A, et al. The Diagnostic and Prognostic Value of Tumor Markers (CEA, SCC, CYFRA 21-1, TPS) in Head and Neck Cancer Patients. Anticancer Res. 2015;35:5519-24.

第9章 再発癌の治療

口腔癌の根治的治療後の原発巣および頸部での再発は、最も大きな予後不良因子であることは言うまでもない。各種根治的治療後の原発巣・頸部再発率は通常 24～48%¹⁻³⁾ と報告され、そのうち原発巣再発が半数以上を占めている²⁾。また、再発癌の 75%以上は一次治療後 2 年以内に認められており^{4,5)}、これらを考慮した経過観察が必要である。

再発癌の治療法としては、外科療法、放射線療法、薬物療法が用いられ、癌特異的ペプチドや樹状細胞を用いた免疫療法なども試みられている。また、姑息的な放射線療法や薬物療法を含む緩和治療も挙げられる。これらは、再発部位や再発時の進行度および先行治療の内容、患者の全身状態によって選択されている（重要ポイント 9-1）。切除可能な再発例に対しては外科療法が行われ、切除不能な症例に対しては放射線療法が行われることが多いが、放射線療法の既往がある場合には困難である。局所療法が困難な場合は、分子標的薬を含む薬物療法が行われることが多い。進行再発および遠隔転移症例では、臨床研究への参加も考慮すべき選択のひとつである。

1 外科療法

再発癌が切除可能と判断でき、患者の全身状態も良好であれば、通常はまず外科療法が選択される。特に放射線療法の既往がある症例においては、外科療法は第一選択であり、薬物療法や放射線療法、化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物の併用も含む）に比べ予後が良いことが報告されている^{2,6)}。しかし、再発時に進行しているものや進行癌の再発例においては一般的に予後不良である^{2,7,8)}。また、予後は原発巣と再発部位にも影響され、最も予後不良であるのは頸部再発であることが報告されている⁷⁾。口腔癌を含む頭頸部再発癌における外科療法の治療成績は 15～67%²⁾と幅が広いが、2 年無病生存率で 44%、また、メタ・アナリシスでは、5 年生存率 39%と報告されている⁷⁾。

2 放射線療法ならびに化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物の併用も含む）

再発癌が切除不可能な場合や患者の全身状態により手術不能である場合や再発癌術後療法を行う場合に、放射線療法や化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物の併用も含む）が選択される。再発癌に対しては通常 50～60 Gy 以上の高線量の外部照射、または比較的小さな再発・転移の場合は組織内照射や体幹部定位放射線治療（stereotactic body radiation therapy：SBRT）が選択される場合もある^{9,10,17-19)}。組織内照射では組織壊死や骨髄炎、瘻孔形成、強度の組織線維化などの合併症が生じるため、合併症の比較的低い外部照射が選択される場合が多い⁹⁾。ただ、再発癌の場合、既治療で放射線療法が施行されて

いることも多く、高線量の施行が困難であることも多い。最近では、化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物の併用も含む）^{11, 20)}に加えて、術中放射線照射²¹⁾、SBRT^{19, 22-24)}、強度変調放射線治療（IMRT）²⁵⁾、ホウ素中性子捕捉治療（BNCT）²⁶⁾、粒子線治療²⁷⁾により治療成績を向上させる工夫が行われている。

化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物の併用も含む）では、CDDP との併用、5-FU と hydroxyurea (HU) との併用、CDDP と 5-FU との併用、CDDP (CBDCA) と paclitaxel との併用、5FU, S-1 との併用などが行われている¹¹⁾。分子標的薬である cetuximab (Cmab) との併用は局所進行癌で効果がみられた²⁸⁾ことから、再発癌における効果も期待されている。現状において、局所進行および再発癌に対する放射線療法との組み合わせで標準的とされているのは高用量の CDDP²⁹⁾、CBDCA と 5-FU の併用³⁰⁾、Cmab²⁸⁾の3つある。

3 薬物療法

既治療として根治線量（60～70 Gy）の照射が施行された原発巣再発癌に対しての再照射は困難で、また、切除不可能である場合や遠隔転移を伴っている場合は、多くは薬物療法が選択されることになる。薬物療法は通常 CDDP や CBDCA などのプラチナ製剤、5-FU や S-1、paclitaxel や docetaxel といったタキサン系をベースにした多剤併用療法が施行される場合が多い。単剤による薬物療法も用いられているが、多剤併用療法の方が奏効率は良好である¹²⁾。分子標的治療薬としては、MMP および NF- κ B の阻害薬、VEGF、VEGFR、および EGFR などを分子標的とした治療薬があり、単独または他の薬物療法や放射線療法との併用による効果が報告されている³¹⁻³³⁾が、生存期間および生存率の改善までには至っていない¹³⁻¹⁵⁾。ただ、EGFR を標的とした Cmab は他の薬物療法³⁴⁾および放射線療法²⁸⁾に対する上乗せ効果があり、生存期間の改善を示すことが期待されている。Cmab 導入前の再発・転移癌に対する標準治療であった CDDP と 5-FU の併用療法と、これに Cmab を追加した併用療法とを比較した臨床試験（EXTREME 試験³⁴⁾）で、Cmab の併用により全生存期間中央値の 7.4 か月が 10.1 か月になり、生存期間が延長することが示され、進行・再発癌に対する標準治療として用いられている。

現状において、頭頸部扁平上皮癌におけるキードラッグはプラチナ製剤（CDDP もしくは CBDCA）であり、再発・転移例に対する標準的な薬物療法は、CDDP (CBDCA)、5-FU、Cmab³⁴⁾による多剤薬物療法であるとされている。プラチナ製剤が使用できない、または、プラチナ不応（プラチナ製剤使用 6 か月以内の再発、プラチナ製剤使用中もしくは投与後 6 か月以内の増悪）症例の場合は、Cmab と paclitaxel との併用³⁵⁾が検討されている。

一方、新規の免疫療法として、免疫チェックポイント阻害剤である nivolumab が頭頸部再発・転移癌に対する臨床効果を示すことが確認されている。ただし、nivolumab は特有の有

害事象の可能性があるため、専門的な知識と経験を持つ医師と連携し、「厚生労働省 頭頸部癌最適使用推進ガイドライン ニボルマブ（遺伝子組換え）」に従った治療を行なうことが必要である。

その他の免疫療法としては、口腔癌の切除不能な再発症例や進行症例に対して、癌特異的ペプチドや樹状細胞を用いた癌ワクチン療法が試みられており、phase I の臨床試験も行われている。ペプチドには survivin-2B, URLC10, TTK, WT1 が用いられており、特に survivin-2B を用いた場合には、一部の症例で PR や腫瘍マーカーの低下といった臨床効果がみられており、少なくとも多くの症例で特異的細胞傷害性 T 細胞の誘導が確認されている³⁶⁾。現状ではいずれの臨床成果も十分とはいえないが、有害事象が少ないことなどもあり、今後の役割が期待される。

●参考文献

- 1) Kiritani T, Okabe S, et al. Risk factors for the postoperative local recurrence of tongue carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994;52:149-54.
- 2) Schwartz GJ, Mehta R, et al. Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck.* 2000;22:34-41.
- 3) Whitehurst JO, Droulias CA. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the oral tongue: factors influencing survival. *Arch Otolaryngol.* 1977;103:212-5.
- 4) Coolney TR, Poulsen MG. Is routine follow-up useful after combined modality therapy for head and neck cancer? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125:379-82.
- 5) Haas I, Hauser U, et al. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001;58:177-83.
- 6) Eckardt A, Barth EL, et al. Recurrent carcinoma of the head and neck: treatment strategies and survival analysis in a 20-year period. *Oral Oncol.* 2004;40:427-32.
- 7) Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: When do the ends justify the means? *Laryngoscope.* 2000;110(suppl):1-18.
- 8) Lacy PD, Spitznagel EL, et al. Development of a new staging system for recurrent oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer.* 1999;86:1387-95.
- 9) Kaspers N, Slotman B, et al. A review on re-irradiation for recurrent and second primary head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2005;41:225-43.
- 10) Garofalo MC, Haraf DJ. Reirradiation: a potentially curative approach to locally or regionally recurrent head and neck cancer. *Curr Opin Oncol.* 2002;14:330-3.
- 11) Wong SJ, Machtay M, et al. Locally recurrent, previously irradiated head and neck cancer: concurrent re-irradiation and chemotherapy, or chemotherapy alone? *J Clin Oncol.* 2006;17:2653-8.
- 12) Ganly I, Kaye SB. Recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck: overview of concurrent therapy and future prospects. *Ann Oncol.* 2000;11:11-6.
- 13) Burtner B, Goldwasser MA, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2005;23:8646-54.
- 14) Herbst RS, Arquette M, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2005;24:5578-87.
- 15) Cohen EEW, Kane MA, et al. Phase II trial of gefitinib 250 mg daily in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res.*

- 2005;11:8418-24.
- 16) Ganly I, Kim D, et al. A phase I study of Onyx-015, an E1B attenuated adenovirus, administered intratumorally to patients with recurrent head and neck cancer. *Clin Cancer Res.* 2000;6:798-806.
- 17) Schiefke F, Hildebrandt G, et al. Combination of surgical resection and HDR-brachytherapy in patients with recurrent or advanced head and neck carcinomas. *J Craniomaxillofac Surg.* 2008;36:285-92.
- 18) Jiang YL, Meng N, et al. Percutaneous computed tomography/ultrasonography-guided permanent iodine-125 implantation as salvage therapy for recurrent squamous cell cancers of head and neck. *Cancer Biol Ther.* 2010;9:959-66.
- 19) Siddiqui F, Patel M, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary, recurrent, and metastatic tumors in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:1047-53.
- 20) Spencer SA, Harris J, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2008;30:281-8.
- 21) Perry DJ, Chan K, et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy for recurrent head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:1140-6.
- 22) Rwigyema JC, Heron DE, et al. Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of previously-irradiated recurrent head and neck carcinoma: updated report of the University of Pittsburgh experience. *Am J Clin Oncol.* 2010; 33:286-93.
- 23) Heron DE, Ferris RL, et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase I dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:1493-500.
- 24) Rwigyema JC, Heron DE, et al. The impact of tumor volume and radiotherapy dose on outcome in previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck treated with stereotactic body radiation therapy. *Am J Clin Oncol.* 2011; 34:372-9.
- 25) Sher DJ, Balboni TA, et al. Efficacy and toxicity of chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy for unknown primary of head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;80:1405-11.
- 26) Kato I, Fujita Y, et al. Effectiveness of boron neutron capture therapy for recurrent head and neck malignancies. *Appl Radiat Isot.* 2009;67:S37-42.
- 27) Yamazaki H, Demizu Y, et al. Reirradiation for recurrent head and neck cancers using charged particle or photon radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2017;193:525-33.
- 28) Bonner JA, Harari PM, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354:567-78.
- 29) Adelstein DJ, Li Y, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:92-8.
- 30) Denis F, Garaud P, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:69-76.
- 31) Argiris A, Karamouzis MV, et al. Phase II trial of pemetrexed and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29:1140-5.
- 32) Siu LL, Soulieres D, et al. Phase I/II trial of erlotinib and cisplatin in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a Princess Margaret Hospital phase II consortium and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25:2178-83.
- 33) Chung CH, Aulino J, et al. Nuclear factor-kappa B pathway and response in a phase II trial of bortezomib and docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2010;21:864-70.
- 34) Vermorken JB, Mesia R, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1116-27.
- 35) Hitt R, Irigoyen A, et al. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma

- of head and neck. Ann Oncol. 2012;23:1016-22.
- 36) Miyazaki A, Kobayashi J, et al. Phase I clinical trial of survivin-derived peptide vaccine therapy for patients with advanced or recurrent oral cancer. Cancer Science. 2011;102:324-9.

DRAFT

重要ポイント 9-1：口腔癌の根治的治療後の再発癌に対する治療法と治療成績は？

治療法としては、外科療法、放射線療法、免疫チェックポイント阻害剤を含む薬物療法が行われている。切除可能であれば、外科療法は他療法に比べて最も有効な治療法である。一方、化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物の併用も含む）や多剤併用薬物療法、さらに最近では、免疫チェックポイント阻害薬でも生存率や生存期間の延長が得られている。

再発癌が切除可能で、かつ患者の状態が手術可能であれば、通常は外科療法が選択され¹⁾、他療法に比べ良好な予後が認められている^{2,3)}。口腔癌を含む頭頸部再発癌の外科療法による治療成績は、無病生存中央値が 18 か月、2 年無病生存率は 44%（口腔癌のみでは 47%）であり、再発時の stage が進行しているほど予後不良で、再発時 stage I が 73%、stage II が 67%、stage III が 33%、stage IV が 22%であり、再発部位では頸部での再発が最も不良であったという報告がある⁴⁾。

放射線治療歴のない症例では放射線療法が選択肢にあがる。多くは化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物の併用も含む）による報告が多いが、再発癌に対する放射線外部照射による原発巣および頸部における 2～5 年の制御率は 12～36%、2 年生存率は 10～26%、5 年生存率は 0～15%と報告されている⁵⁻⁷⁾。放射線療法単独の場合、放射線外部照射の原発巣・頸部制御率は 13～33%、5 年生存率は 13～20%⁶⁾、組織内照射の 2 年および 5 年生存率はそれぞれ 13～48%、1～30%であるが、組織壊死や骨髄炎、瘻孔形成、強度の組織線維化などの合併症が 5～47%生じると報告されている⁸⁾。局所進行および再発癌に対する放射線療法との組み合わせで標準的とされている高用量の CDDP⁹⁾を併用した研究では、3 年累積全生存率は 37%（放射線単独 23%）と報告されている。CBDCA と 5-FU¹⁰⁾を併用した報告では 5 年累積生存率は 22%（放射線単独 16%）、Cmab^{11,12)}を併用した報告では 5 年累積生存率は 45.6%（放射線単独 36.4%）と報告されている。近年、精度の高い放射線照射が可能となり粒子線治療¹⁹⁾の報告もあり、生存期間を延長させる可能性はあるが、十分なエビデンスを得るまでには至っていない。

遠隔転移や手術不能で放射線治療歴のある再発症例では薬物療法が選択される。一般的に再発癌に対する薬物療法単独での治療効果は低く、奏効率は 10～35%程度であり、5 年生存率も 5%以下とされている²⁰⁻²³⁾。CDDP や CBDCA といったプラチナ製剤がキードラッグであり、それに 5-FU や S-1、paclitaxel や docetaxel といったタキサン系を加えた多剤併用療法は、他の薬物療法に比べ治療成績は良いものの、おおむね生存期間中央値は 6～17

か月であり、1年生存率は30～60%、5年生存率は5%以下である^{20,21)}。分子標的治療薬を用いた臨床試験において、CmabをCDDPと5-FUの併用療法に追加すると、再発転移頭頸部癌で生存期間中央値が7か月から10か月まで有意に延長したと報告²⁴⁾されている。国内において再発転移口腔癌を対象に検討した報告では、無増悪生存期間および全生存期間の中央値はそれぞれ7.8か月、12.1か月と報告²⁵⁾されている。プラチナ製剤が使用できない、または、プラチナ不応（プラチナ製剤使用6か月以内の再発、プラチナ製剤使用中もしくは投与後6か月以内の増悪）症例の場合はCmabとpaclitaxelとの併用療法が用いられており、無増悪生存期間および全生存期間の中央値はそれぞれ4.2か月(95%信頼区間：2.9-5.5)、8.1か月(95%信頼区間：6.6-9.6)と報告されている²⁶⁾。

一方、免疫チェックポイント阻害剤であるnivolumabは、CDDP不応の再発・転移頭頸部扁平上皮癌を対象とした臨床試験（CheckMate 141試験）では、nivolumab投与群は単剤化学療法群(MTX, DTXあるいはCmab)と比較して、それぞれの全生存期間中央値は7.5ヵ月(95%信頼区間：5.5～9.1)と5.1ヵ月(95%信頼区間：4.0～6.0)であり、有意に生存期間が延長すること²⁷⁾、さらには患者のQOLの維持にも有効であったこと²⁸⁾が報告されている。

●参考文献

- 1) Arnold DJ, Goodwin WJ, et al. Treatment of recurrent and advanced stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Radiat Oncol.* 2004;14:190-5.
- 2) Schwartz GJ, Mehta RH, et al. Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck.* 2000;22:34-41.
- 3) Eckardt A, Barth EL, et al. Recurrent carcinoma of the head and neck: treatment strategies and survival analysis in a 20-year period. *Oral Oncol.* 2004;40:427-32.
- 4) Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: When do the ends justify the means? *Laryngoscope.* 2000;110(suppl):1-18.
- 5) Kao J, Garofalo MC, et al. Reirradiation of recurrent and second primary head and neck malignancies: A comprehensive review. *Cancer Treat Rev.* 2003;29:21-30.
- 6) Garofalo MC, Haraf DJ. Reirradiation: a potentially curative approach to locally or regionally recurrent head and neck cancer. *Curr Opin Oncol.* 2002;14:330-3.
- 7) Spencer SA, Harris J, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2008;30:281-8.
- 8) Wong SJ, Machtay M, et al. Locally recurrent, previously irradiated head and neck cancer: concurrent re-irradiation and chemotherapy, or chemotherapy alone? *J Clin Oncol.* 2006;24:2653-8.
- 9) Adelstein DJ, Li Y, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:92-8.
- 10) Denis F, Garaud P, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:69-76.
- 11) Bonner JA, Harari PM, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the

- head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354:567-78.
- 12) Bonner JA, Harari PM, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010;11:21-8.
 - 13) Siddiqui F, Patel M, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary, recurrent, and metastatic tumors in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:1047-53.
 - 14) Rwigyema JC, Heron DE, et al. Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of previously-irradiated recurrent head and neck carcinoma : updated report of the University of Pittsburgh experience. *Am J Clin Oncol*. 2010; 33:286-93.
 - 15) Heron DE, Ferris RL, et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck : results of a phase I dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:1493-500.
 - 16) Rwigyema JC, Heron DE, et al. The impact of tumor volume and radiotherapy dose on outcome in previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck treated with stereotactic body radiation therapy. *Am J Clin Oncol*. 2011; 34:372-9.
 - 17) Sher DJ, Balboni TA, et al. Efficacy and toxicity of chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy for unknown primary of head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;80:1405-11.
 - 18) Kato I, Fujita Y, et al. Effectiveness of boron neutron capture therapy for recurrent head and neck malignancies. *Appl Radiat Isot*. 2009;67:S37-42.
 - 19) Yamazaki H, Demizu Y, et al. Reirradiation for recurrent head and neck cancers using charged particle or photon radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2017; 193:525-33.
 - 20) Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2006;24:2644-52.
 - 21) Wong SJ, Machtay M, et al. Locally recurrent, previously irradiated head and neck cancer: concurrent re-irradiation and chemotherapy, or chemotherapy alone? *J Clin Oncol*. 2006;24:2653-8.
 - 22) Burtneiss BA, Manola J, et al. A randomized phase II study of ixabepilone (BMS-247550) given daily x 5 days every 3 weeks or weekly in patients with metastatic or recurrent squamous cell cancer of the head and neck : an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Ann Oncol*. 2008;19:977-83.
 - 23) Samlowski WE, Moon J, et al. Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) : a Southwest Oncology Group Phase II Study. *Cancer Invest*. 2017;25:182-8.
 - 24) Vermorken JB, Mesia R, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1116-27.
 - 25) Yanamoto S, Umeda M, et al. Multicenter retrospective study of cetuximab plus platinum-based chemotherapy for recurrent or metastatic oral squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81:549-54.
 - 26) Hitt R, Irigoyen A, et al. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol*. 2012;23:1016-22.
 - 27) Ferris RL, Blumenschein G Jr, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016;375:1856-67.
 - 28) Harrington KJ, Ferris RL, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1104-15.

第 10 章 緩和医療

緩和医療（palliative medicine）は、一般には緩和ケア（palliative care）とほぼ同様に用いられている。日本緩和医療学会によると、WHO が 2002 年に定めた緩和ケアの定義は、「生命を脅かす病に関連する問題に直面している患者とその家族の QOL を、痛みやその他の身体的・心理社会的・スピリチュアルな問題を早期に見出し的確に評価を行い対応することで、苦痛を予防し和らげることを通して向上させるアプローチである」としている。がん治療では、受診時の不安や告知後の抑うつに対する対応、術後や化学放射線療法施行時ならびに施行後の疼痛管理やせん妄を含む精神症状のケアが必要となることが多く、現在は初診時から緩和医療が介入できる体制が必要とされている。がんの終末期では、がん性疼痛、呼吸器症状、消化器症状、精神症状、出血などが生じるが、特に口腔癌の領域では、気道狭窄による呼吸困難、嚥下障害による栄養障害、構音障害によるコミュニケーション障害、整容的な障害などを生じやすいことが知られており、患者だけでなく、家族や周囲の介護の負担も大きい。このような口腔癌終末期患者の特殊性があるにも関わらず、それらに対応できる習熟した施設やスタッフが少なく、看取りの場が不足していることが指摘されている¹⁾。また、がん患者の苦痛は全人的苦痛（トータルペイン）と呼ばれ、複雑で多面的であり、個別性が高いことから、近年集学的な多職種によるチームアプローチが必要とされている（重要ポイント 10-1）。

1 疼痛管理

口腔癌におけるがん性疼痛の制御は、WHO が推奨しているように、終末期だけではなく治療中を含めた早い段階から必要になることが多い。WHO は、がん疼痛治療の成績向上を目的として、「がんの痛みからの解放」第 1 版を 1986 年に、第 2 版を 1996 年に発表した²⁾。WHO 方式がん性疼痛治療法は、初版の公表から 30 年以上経過しているが、各国のフィールド調査で 70～80%以上の鎮痛効果が得られていることが示されている。我が国のがん性疼痛に対する薬物療法については、日本緩和医療学会より、「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年度版」が刊行されており、こちらを参照されたい³⁾。また、厚生労働省は、「がん対策推進基本計画」に基づき、様々な薬剤の使用および精神的な対応においては、緩和ケアチーム、緩和ケア科および精神腫瘍科などとの密接な連携が必要であると述べている。

口腔癌の疼痛管理は、WHO が提唱する非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、アセトアミノフェン、そして弱オピオイドと強オピオイドを用いた 3 段階の薬物療法を中心に行う。また、鎮痛薬の使用については、(1) 経口的、(2) 時間を決めて規則正しく、(3) 除痛ラダーに沿って効力の順に、(4) 患者ごとの個別的な量で、(5) その上で細かい配置を、の 5 原則に従って使用することを推奨している。しかし、口腔癌の場合、経口投与が困難なことが多く、経管、経皮、経直腸、持続皮下注または持続静脈内投与を選択しなければならないことがある。また、予後不良が予想される場合は、患者および家族に対して適切な説明を行い、同意を得た上で胃瘻の増設や CV ポートを留置して投与経路を確保することが望ましい。適切な用量調整を行っても十分な疼痛管理が得られない場合には、鎮痛補助薬の使用、放射線療法、神経ブロックなどを行う^{4,5)}。鎮痛補助薬としては、抗うつ薬、抗けい

れん薬、局所麻酔薬、抗不整脈薬、NMDA 受容体拮抗薬、中枢性筋弛緩薬、コルチコステロイド、ベンゾジアゼピン系抗不安薬などがある。また、口腔癌の疼痛は、神経浸潤や圧迫による疼痛、放射線療法や外科療法に伴う疼痛以外に、顔面の変形などによる心理的な因子も加わるため、薬物療法の原則に従って適切な用量調整を行っても、十分な痛みのコントロールが得られない症例も存在する。通常、がん性疼痛は持続性であり、鎮痛薬の血中濃度が低下すると再び疼痛が生じるため、一定の間隔で投与する。加えて、突出痛に対しては、基本処方一日量の約 1/6 を一回投与量とするレスキュードーズでの即効性薬剤で対応するが、投与後の効果や眠気などを判断して適宜調整する必要がある。また、オピオイドの副作用により鎮痛効果を得られるだけの投与ができない時や、鎮痛効果が不十分な時には、投与中のオピオイドから他のオピオイドに変更するオピオイドローテーションを行う必要がある。モルヒネは、がん性疼痛の管理に最もよく用いられるオピオイドであり、中等度から重度の痛みに対して用いられる。口腔癌患者においてモルヒネの内服が困難な場合には、経管投与、直腸内投与、経皮的投与、持続皮下注または持続静脈内投与などの投与法を検討する^{6~8)}。また、放射線療法が疼痛緩和の手段として選択されることがある⁹⁾。疼痛を伴う骨転移は放射線療法の適応であり、複数のランダム化比較試験により 80~90% の疼痛緩和が認められていると報告されている¹⁰⁾。また、骨転移には、ビスフォスフォネート製剤やデノスマブ^{11,12)}、放射性ストロンチウム (⁸⁹Sr)¹³⁾ の投与が有効である。

2 栄養療法

進行癌患者における栄養療法の目標は、症状緩和および快適性にある¹⁴⁾。終末期においても、摂食機能から導かれる口腔感覚や食べる喜びを維持することが望ましいが、口腔癌の存在や治療の影響により経口摂取が困難なことが多い。口腔癌患者では、咽頭より下部の消化器に異常を認めないことが多いため、経口摂取が困難な場合は経腸的な栄養摂取が好ましい。そのため、経口摂取が困難となることが予想される場合は、全身状況が悪化する前に経皮内視鏡的胃瘻造設 (PEG) を行い、栄養摂取および薬剤投与のための経路を確保することが望ましい^{15,16)}。

3 精神症状の緩和

約半数のがん患者が何らかの精神症状を有し、なかでも適応障害、うつ病およびせん妄の頻度が高い。がん患者の適応障害やうつ病の危険因子として、若年者、独居、進行がん・再発がん、痛みの存在、身体的機能の低下、うつ病の既往、神経質な性格傾向、周囲からの乏しい援助などが知られている。これらの中でもコントロールできない痛みの存在は不安や抑うつ最大の原因の一つであり、精神症状とがん性疼痛が同時に存在する場合には原則として除痛が優先される。また、せん妄は、軽度から中程度の意識混濁に、幻覚、妄想、興奮などの様々な精神症状を伴う特殊な意識障害であり、手術直後や入院中、がん終末期にみられることが多い。終末期で入院を要する患者では、せん妄の割合が増加し、30~90% に及ぶことが報告されている¹⁷⁾。適応障害への対応としては、医療者との良好な信頼関係を基礎とした支持的コミュニケーションが不可欠であり、効果が不十分な場合は、薬物療法として半減期の短い抗不安薬を投与して対応する。うつ病への対応は、支持的コミュニケーションに加えて、薬物療法として抗うつ薬を投与する¹⁷⁾。せん妄患者への対応

は、原因となる薬剤、脱水、高 Ca 血症、感染症への対応を試み、薬物療法として抗精神病薬を併用することが多い。

4 口腔癌患者の終末期医療

1) 輸液療法

終末期の口腔癌患者は、低栄養に伴う体重減少、るいそうが認められ、明らかに健常時と比較し代謝量は減少する。終末期患者の輸液管理は、肺水腫に伴う呼吸障害や気道分泌量の増加に注意が必要である。日本緩和医療学会から出版された、「終末期がん患者の輸液療法に関するガイドライン 2013 年版」では、抗がん治療に反応しない終末期の段階での輸液量は個別に対応するとともに、生命予後が 1～2 週間と見込まれた場合には輸液を行わないことを推奨している¹⁹⁾。

2) 鎮静

終末期の口腔癌患者は、疼痛コントロールで十分に苦痛を取り除くことができないことがある。日本緩和医療学会から出版された、「苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン 2010 年版」では、本人あるいは家族の意思を十分に確認したうえで、かつ生命予後が 2～3 週間以内である場合には、標準的薬剤としてミダゾラムを推奨している²⁰⁾。鎮静を行うと意思の疎通が取れなくなるばかりでなく、呼吸抑制が増悪することから、使用量に十分注意し、場合により生命予後に影響することも家族に対して十分に説明する必要がある。

5 口腔癌患者の緊急医療

1) 電解質異常

口腔癌でしばしばみられる高 Ca 血症は、腫瘍による骨破壊もしくは副甲状腺ホルモン関連タンパクの異常産生によって引き起こされ、悪心・嘔吐、全身倦怠感、意識障害を生じる。高 Ca 血症の治療としては、生理食塩水による大量輸液を行い、脱水を回避しながら Ca の排泄を図るが、急激または重度な高 Ca 血症では、ヒドロコルチゾン、カルシトニン、ビスフォスフォネート製剤およびデノスマブを使用する^{11,12)}。がん患者での低 Na 血症は、低栄養による Na 摂取不足および腫瘍による抗利尿ホルモンの異常産生などにより発症する。治療としては、NaCl を用い、緩徐に経静脈的な補正を行う。

2) 出血

大量出血はショックや気道閉塞により死に直結し、また慢性持続性の出血は貧血をきたして QOL の低下を招く。腫瘍浸潤による出血を生じた場合は、手動的な圧迫や局所止血剤の貼付が有効であるが、腫瘍の栄養血管である外頸動脈の結紮や、IVR (interventional radiology) を応用して白金コイルやゼラチンスポンジ等を用いた動脈塞栓術が行われることもある²¹⁾。

3) 上気道閉塞

腫瘍や周囲組織の浮腫、治療後の気道の狭窄、あるいは出血、肺炎、気道分泌物の増加により呼吸困難を生じる際には、慎重な気道管理が必要である。原因や気道狭窄部位とその程度により対応を選択する。上気道閉塞の症状は咳から始まり、冷汗・頻呼吸・陥没呼吸・吸気時の高調喘鳴・チアノーゼを認める。呼吸苦への対応としては、体位や呼吸法の工夫、去痰法、酸素療法などがあり、また精神的ケアによる不安の軽減も必要である。浮

腫に対してはステロイドの投与が有効である。気道異物により気道が閉塞している場合は、速やかに手動的に掻き出すか、ハイムリッヒ法や腹部突き上げ法により異物の除去を試みる。咽頭ならびに喉頭の浮腫や腫瘍浸潤、外方からの腫瘍による圧迫が原因で気道が閉塞し、重篤な状況やそれが予見される場合は、気管内挿管が可能かを判断する。高度の気道浮腫や狭窄・閉塞などの気管内挿管が困難な場合は、気管切開を考慮する。気管切開に際しては、生命予後と患者個々のQOLを考慮し、その適否を決める必要がある。なお気管切開の際には、腫瘍による気管の偏位に配慮する必要がある。

●参考文献

- 1) 石川茂樹, 品川 隆. 高齢者終末期口腔がん患者に対する緩和ケアの地域医療連携モデル. 老年歯学.2011;26:31-5.
- 2) World Health Organization Cancer Pain Relief, 2nd ed, World Health Organization, Geneva, 1996.
- 3) 日本緩和医療学会編: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年度版 金原出版, 2014.
- 4) Varghese, B. T., Koshy, R. C., et al. Combined sphenopalatine ganglion and mandibular nerve, neurolytic block for pain due to advanced head and neck cancer. Palliat Med 16:447-448, 2002.
- 5) 原野 清, 三溝慎次, 他. 知覚神経ブロック 三叉神経ブロック. ペインクリニック. 1997;18:315-22.
- 6) Hanks GW, Conno F, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain : the EAPC recommendations. Br J Cancer.2001;84:587-93.
- 7) Drexel H, Dzien A, et al. Treatment of severe cancer pain by low-dose continuous subcutaneous morphine. Pain.1989;36:169-76.
- 8) 占部一彦, 鏡内 肇, 他. 口腔領域の末期癌患者におけるフェンタニルパッチの鎮痛効果. 日口外誌.2004;50:773-6.
- 9) Salazar OM, Sandhu T, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease : a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 50: 765-75.
- 10) Tong D, Gillick L, et al. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer.1982;50:893-9.
- 11) 河野範男. 【骨転移病変に対する最新の基礎的知見と臨床マネージメント】エビデンスに基づいた骨転移治療戦略 骨転移治療の大規模臨床試験によるエビデンス. Surgery Frontier.2015;22:46-51.
- 12) Lipton A, Goessl C. Clinical development of anti-RANKL therapies for treatment and prevention of bone metastasis. Bone.2011;48:96-9.
- 13) 山口慶一郎. 放射性ストロンチウム (89Sr) 複数回投与骨転移疼痛緩和療法の初期成績. 臨床放射線.2009;54:1649-57.
- 14) Brown JK, Byers T, et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. CA Cancer J Clin.2006;53:268-91.
- 15) 宮澤英樹, 栗田 浩, 他: 口腔癌術後摂食障害患者における経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) を用いた栄養管理. 口腔腫瘍.2003;15:25-9.
- 16) 上山義弘, 山川延宏, 他: 口腔癌患者の放射線治療中における摂食障害発生のリスク因子について 胃瘻造設の判断基準の検討. 頭頸部癌.2017;43:472-7.
- 17) Lawlor PG, Gagnon B, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. Arch Intern Med.2000;160:786-94.
- 18) Breitbart W, Marotta R, et al. A double blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. Am J Psychiatry.1996;153:231-7.
- 19) 日本緩和医療学会編 終末期患者の輸液療法に関するガイドライン 2013 年度版 金原出版, 2013.
- 20) 日本緩和医療学会編 苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン 2010 年度版 金原

出版, 2010.

- 21) 吉濱泰斗, 西山明慶, 他:出血制御のために動脈塞栓術を施行した末期口腔癌の3例. 口腔腫瘍.2003;15:13-9.

DRAFT

重要ポイント 10-1：緩和医療の基本的な知識を習得する PEACE プロジェクトとは？

口腔癌の終末期患者は、会話や食事などの機能の低下、がんの進行による整容面の低下など、著しいQOLの低下をきたすことがあり、患者や家族に対する苦痛の予防と軽減を図ることが必要となる。これらの達成には、多職種によるチームアプローチが必要不可欠であるため、口腔癌に携わる者は、日本緩和医療学会が示す「PEACE プロジェクト」に参加し、緩和医療の基本を学ぶことが必要である。

厚生労働省は、がん対策基本法に基づくがん対策推進基本計画（2012年6月閣議決定）において、「がん診療に携わる全ての医療従事者が基本的な緩和ケアを理解し、知識と技術を習得する」ことを目標としている。これを受けて、がん診療に携わるすべての医療従事者が緩和ケアについての基本的な知識を習得し、がん治療の初期段階から緩和ケアが提供されることを目的に、これら医療従事者に対する緩和ケアの基本的な知識等を習得するための研修会を行うように開催指針が出された。平成30年からは、新たに事前学習としてのe-learning受講とワークショップ形式の集合研修を受けるよう開催指針が変更されている。

【PEACE プロジェクト】

日本緩和医療学会は、米国で開発された「オンコロジストに対する緩和ケアの教育プログラム」(Education in Palliative and End-of-life Care-Oncology: EPEC-O)を2005年から導入し、わが国のがん医療と緩和ケアの実情にあわせ、新たに「症状の評価とマネジメントを中心とした緩和ケアのための医師の継続教育プログラム」(Palliative care Emphasis program on symptom management and Assessment for Continuous medical Education: PEACE)を開発した。現在、我が国では、がん診療連携拠点病院を中心に日本緩和医療学会が主催する「PEACE プロジェクト」を実施し、厚生労働省からがん等の診療に携わるすべての医師・歯科医師が、緩和ケア研修会を受講すべきであると通達されている。また、現在まで緩和医療に関連する各種ガイドラインが発刊されており、口腔癌治療に携わるすべての医療従事者はこれらに準拠した診療が求められる¹⁻⁵⁾。

●参考文献

- 1) 日本緩和医療学会編　がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年度版　金原出版, 2014.
- 2) 日本緩和医療学会編　がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン 2016年度版　金原出版, 2016.
- 3) 日本緩和医療学会編　がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン 2017年度版　金原出版, 2017.
- 4) 日本緩和医療学会編　終末期患者の輸液療法に関するガイドライン 2013年度版　金原出版, 2013.
- 5) 日本緩和医療学会編　苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン 2010年度版　金原出版, 2010.

Part 2 GRADE アプローチによる推奨

要 旨

本診療ガイドライン Part 2 の GRADE アプローチによる推奨は、口腔癌患者の診療に携わるすべての医療従事者に、まだ標準治療として確立されていない口腔癌の治療法に関するエビデンスに基づく推奨を示し、治療成績の施設間格差を少なくすることを通じて、国民が安心して治療を受けられるようにすることを目的とする。

推奨：

1. **早期例**に対して、導入化学療法による術前治療は行わないことを弱く推奨する(弱い推奨/エビデンスの確実性: 非常に低)。
外科療法を行う場合、予防的頸部郭清術の併用を弱く推奨する(弱い推奨/エビデンスの確実性: 中)。
2. **切除可能な進展例**に対して、導入化学療法による術前治療を行わないことを弱く推奨する(弱い推奨/エビデンスの確実性: 低)。
リンパ節転移に対する頸部郭清術の術式としては、選択的頸部郭清術を行わないことを弱く推奨する(弱い推奨/エビデンスの確実性: 非常に低)。
切除断端陽性や節外浸潤などの予後不良因子がある場合の術後治療は、放射線療法より化学放射線療法を弱く推奨する(弱い推奨/エビデンスの確実性: 低)。
3. **遠隔転移のない切除不能な初発局所進展例**の一次治療として、CDDP を含む化学放射線療法を行う場合に導入化学療法を行わないことを弱く推奨する(弱い推奨/エビデンスの確実性: 非常に低)。
4. **外科療法と放射線療法が不能な再発・遠隔転移例**に対して、分子標的薬を含む薬物療法を行うことを弱く推奨する(弱い推奨/エビデンスの確実性: 中)。

口腔癌患者に対しては、外科療法を中心に、化学放射線療法を併用することが望ましい。外科療法以外の治療法や再発・遠隔転移口腔癌患者に対する治療法のエビデンスは少ないことが明らかとなった。

はじめに

本診療ガイドラインは、口腔癌患者の診療に携わるすべての医療者に、口腔癌の種々の治療法に関する標準治療としての推奨を示し、治療成績の施設間格差を少なくすることを通じて、国民が安心して治療を受けられるようにすることを目的とする。口腔癌は、頭頸部癌の一部であるが、頭頸部の中でも他部位とは治療成績や治療方法の違いも多く、口腔癌のみを対象とする診療ガイドラインが必要であると考え、日本口腔外科学会と日本口腔腫瘍学会により、本診療ガイドラインが作成された。本診療ガイドライン第2版(2013年版)¹⁾の内容は本邦の若手医師・歯科医師に極めて有用と判断したので、この度の改訂(第3版)ではその内容を教科書的な記述に改訂し、総説としてPart 1に掲載した。従って、このPart 2のエビデンスに基づく推奨は、Part 1の記載に基づいた上で追加されるものである。

なお、本診療ガイドラインは口腔癌患者に対する治療法の適応についての一応の目安を示すものであり、記載した適応と異なる治療法を施行することを規制または否定するものではない。

1. 方法

1) 診療ガイドライン作成方法について

診療ガイドラインの定義ならびに全体の構成は、旧米国アカデミー医学研究所(Institute of Medicine of the National Academies: IOM)の方針に従った(表1)^{2,3)}。詳細な手順としてはコクランハンドブックならびに、Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) ワーキンググループによって開発された GRADE アプローチに従って作成した^{4,5)}。GRADE アプローチでは、エビデンスの効果推定値の確実性(表2)を評価した上で、望ましい効果と望ましくない効果のバランスについて判断し、その後、推奨の強さを決断する(表3)。

本診療ガイドライン作成上の留意点は、(1)1つのクリニカルクエスチョン(clinical question: CQ)に対して1つのシステマティックレビュー(systematic review: SR)を行い、1つの推奨文を作成するのではなく、複数のキークエスチョン(KQ)を作成してより患者が知りたい包括的な疑問に対応した。(2)単にSRであればエビデンスレベルが高いというエビデンスレベルの間違った解釈でなく、質の高いSRであっても、その中のエビデンスの確実性が高い場合もあれば低い場合もあることを明確にした。(3)推奨の強さと方向に関する確実性の程度(エビデンスの質)の判断には、確実性は「連続体」である、という認識が必要であり、例えば、「行うことを弱く推奨する」場合、様々な要因や患者との相談の結果「行わない」ことを選択する場合も少なくないことを明記した(図1)。

日本語の用語は、Minds(日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部)の「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」ならびに「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」も参考にした^{6,7)}。ただし、作成方法は、GRADE アプローチのみに従って作成した。そのため、本診療ガイドラインは、「口腔癌診療ガイドライン第2版(2013年版)」や「頭頸部癌診療ガイドライン(2018年版)」とは作成方法が大きく異なるが、できる限り用語の使用法などは統一させた⁸⁾。さらに、利用者の混乱を防ぐため「口腔癌診療ガイドライン第2版(2013年版)」と「頭頸部癌診療ガイドライン(2018年版)」と推奨などが異なる項目については、「3. 考察」に理由を記載した。

表1 旧米国アカデミー医学研究所による診療ガイドラインの定義

Clinical Practice Guidelines are statements that include recommendations intended to optimize patient care that are informed by a systematic review of evidence and an assessment of the benefits and harms of alternative care options. (診療ガイドラインはエビデンスのシステマティックレビューと複数の治療選択肢の利益と害の評価に基づいて患者ケアを最適化するための推奨を含む文書である。)

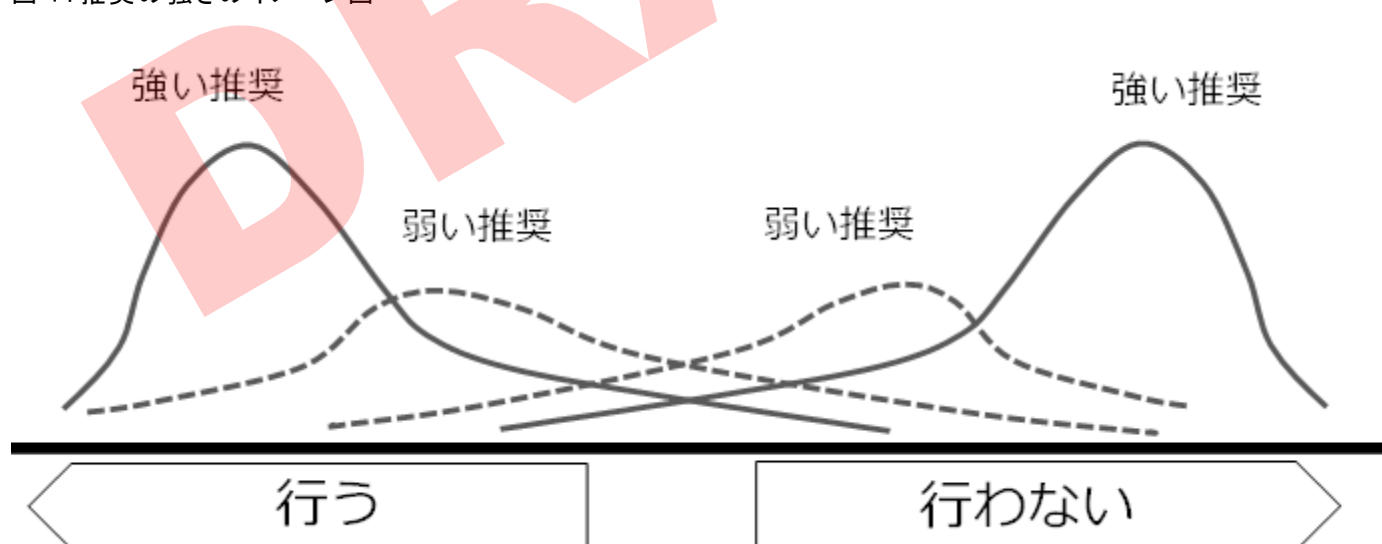
表 2: エビデンスの効果推定が正しいという確実性の程度(エビデンスの質)のカテゴリー

エビデンスの確実性	定義
高	真の効果が効果推定値に近いという確信がある。
中	効果推定値に対し、中等度の確信がある。真の効果が効果推定値に近いと考えられるが、大幅に異なる可能性もある。
低	効果推定値に対する確信には限界がある。真の効果は効果推定値とは大きく異なるかもしれない。
非常に低	効果推定値に対しほとんど確信がもてない。真の効果は、効果推定値とは大きく異なるものと考えられる。

表 3: 推奨度

推奨の強さ	「強い」(strong・強く推奨する・推奨する)	「弱い」(weak・弱く推奨する・提案する・条件付きで推奨する)
定義	介入による望ましい効果(利益)が望ましくない効果(害, 負担, コスト)を上回る, または下回る確信が強い。	介入による望ましい効果(利益)が望ましくない効果(害, 負担, コスト)を上回る, または下回る確信が弱い。
患者にとって	その状況下にあるほぼ全員が, 推奨される行動を希望し, 希望しない人がごくわずかである。	その状況下にある人の多くが提案される行動を希望するが, 希望しない人も多い。
臨床家にとって	ほぼ全員が推奨される行動を受け入れるべきである。ガイドラインに準じた推奨を遵守しているかどうかは, 医療の質の基準やパフォーマンス指標としても利用できる。患者の価値観と意向に添った意思決定を支援するために, あえて形式の整った支援活動を用意することまでは不要だろう。	患者によって選択肢が異なることを認識し, 各患者が自らの価値観と意向に一致したマネジメント決断を下せるよう支援しなくてはならない。個人の価値観と意向に一致した決断を下すための決断支援ツールが有効であると考えられる。臨床家は, 患者の意思決定に向けて作業する際は, 患者と十分な時間をとらなければならない。

図 1: 推奨の強さのイメージ図



注意: 高さは強さの程度を示すのではなく, その推奨を希望する人数をイメージした

2) 口腔癌診療ガイドラインの対象について

本診療ガイドラインは, 口腔癌のみを対象としている。しかし, 多くの研究が, 口腔癌のみならず中咽頭癌などを含めた頭頸部癌を対象としているため, 口腔癌の定義については Chan ら⁹⁾のコクランレビューの基準(表 4

4: 50%が口腔癌の研究を選択)を基本とした。しかし、50%の基準については、診療ガイドライン委員会で検討した結果、できる限り口腔癌のみのデータを抽出するが、抽出が不能な場合は50%にこだわることなく、SR担当者の判断で採用を決定することにした。また、抽出・層別が困難で、口腔癌以外が多く含まれる場合は、エビデンスの確実性を評価する際に非直接性の評価を下げることを検討した。ただし、口腔癌と他の頭頸部癌を区別する必要がある場合は、推奨の注意として記載することとした。また、明らかに対象が上皮内癌である研究は検索結果としても存在しなかったために除外した。

また、口腔癌のほとんどが扁平上皮癌であるため、扁平上皮癌以外の組織型は多くの研究で結論に影響するほどの比率ではないと考えられた。しかし、扁平上皮癌以外の比率が多い研究は、SR担当者の判断で不採用を決定とした。ベースラインリスクについては、Chanらの研究⁹⁾を参考にしたが、ChanらはPulteらの研究^{9,10)}を基本に利用しているので、本診療ガイドラインもPulteらに従ったものと言える。

予後因子については、多くの因子(ステージ分類や口腔領域の亜部位分類など)の関与があり得るが、異質性があった場合には、Jadhavら¹¹⁾が示した予後因子に従って統合推定値の非一貫性の検討を行うこととした。また、生検や外科療法で得られた組織標本でのバイオマーカーの検索については、本診療ガイドラインでは予後因子としてのサブグループ解析は行わないが、今後エビデンスが明確になれば、その時点で解析することとした。

表 4: Chan らのコクランレビューの基準

ICDコードの C01-C02, C03, C04, C05-C06, C09, C10 で定義された口腔癌あるいは中咽頭癌のいずれかと診断された患者を収録した。下咽頭癌 (ICD-O: C13), 上咽頭癌 (ICD-O: C11), 喉頭癌 (ICD-O: C32), 口唇癌 (ICD-O: C00), 転移性病変 (WHO 1992)のみの試験は除外した。もし口腔癌あるいは中咽頭癌患者のデータが別に利用可能であれば、あるいは試験の参加者の少なくとも50%が口腔癌であれば、参加者が頭頸部癌と記載されていても、その試験は収録した。私たちは原発性の扁平上皮癌、その組織学的亜型 (adenosquamous, verrucous, basaloid, papillary), ならびに上皮内癌を収録した。

3) 包括的疑問について

本邦の診療ガイドラインで多く見られる臨床疑問(CQと呼ばれる疑問文)と回答というQ&A形式では、利用者が様々な疑問と回答についての組み合わせを考えなくてはならないために利便性が低下すると判断し、本診療ガイドラインでは、できる限り医療者が各状況の口腔癌患者に対し何をしたら良いかが解りやすい文章で推奨することとした。

包括的疑問として、「早期例の口腔癌患者に対して、最も望ましい治療法は?」、「切除可能・進行例の口腔癌患者に対して、最も望ましい治療法は?」、「切除不能・初発進展例の口腔癌患者に対して、最も望ましい治療法は?」、「切除不能・再発進展例の口腔癌患者に対して、最も望ましい治療法は?」の4つの疑問を設定した。さらにその中に、前治療、主治療、後治療などで細分類した詳細なKQを組み合わせて設定した。

4) SRとevidence-to-decision framework (EtD)表について

本診療ガイドラインを作成するために7件のSR(SR1~7)を行った。SR1~6は、エビデンスプロファイルを表で示した。その詳細は論文として報告予定である。

5) 推奨度の表現について

推奨度の表現については、GRADEアプローチでは、推奨の強さと方向で、「行わないことを強く推奨する」、「行わないことを弱く推奨する」、「行うことを弱く推奨する」、「行うことを強く推奨する」の用語が最も使用されている。しかし、「行わないことを弱く推奨する」は、利用者が直ちに理解できない懸念もある。その場合は、「提案する」、「条件付きで推奨する」、「臨床医は〜すると良いだろう」と置き換えて解釈しても差し支えない。また、「注意」として、誤解されないための文章を併記した。

2. 推奨と根拠

1) 早期例の治療

推奨:

早期例に対して、導入化学療法による術前治療は行わないことを弱く推奨する(弱い推奨/エビデンスの確実性:非常に低)。

外科療法を行う場合、予防的頸部郭清術の併用を弱く推奨する(弱い推奨/エビデンスの確実性:中)。

注意:

術前治療の推奨は外科療法を含む局所治療に関するものである。早期に治療を行えない場合もあり、すべての術前治療を制限するものでない。

嚴重な経過観察が可能であれば、予防的頸部郭清術を行わないこともある。

* 原発巣治療には、外科療法以外に小線源治療があり、それに関しては Part 1 に記載した。

(1) 包括的臨床疑問の設定

早期例の原発巣治療には、外科療法以外に小線源治療などがあるが、既に確立された治療と認識されていることより Part 1 に記載した。

一方、多くの施設で外科療法が最も多く行われており、T1 症例では、手術時間も短く、入院期間も短期である。また、外科療法を含めた各治療と、外科療法を行わない治療(小線源治療や化学放射線療法など)をランダム化比較試験で直接比較しているエビデンスがないことから、本推奨では外科療法を前提とした。

しかし、同じ外科療法であっても、例えば領域リンパ節の郭清範囲や化学療法、放射線療法の前治療・後治療の併用の有無などに多様性があり、組み合わせすべてを比較して推奨を作成することは不可能である。従って、外科療法を中心とした場合に、臨床医が特に悩む治療選択肢に対して複数の KQ を設定した(表5)。その KQ の判断に必要なエビデンスを求めるための SR の結果に基づく推奨となっている。

以上のように、外科療法を前提とした治療法についての推奨であるが、外科療法を行わないことを望む患者に対して、臨床研究として行われている超選択的動脈注射化学療法と放射線療法の併用療法(超選択的動注化学放射線療法)¹²⁾に関しては、早期例でもエビデンスの存在を期待した SR を行った。

なお、臨床疑問を設定する診療ガイドラインパネル会議では、小線源治療を施行できる施設が限定されている現状を踏まえ、学会として普及を推進して欲しいとの意見があった。

表 5: 早期例の治療の KQ と SR

KQ: 切除可能で外科療法を予定している症例に対して、術前治療を行うべきか(SR1)

KQ: 切除可能・早期例に対して、外科療法と他の治療法のどちらが良いか(SR6: 超選択的動注化学療法)

KQ: 原発巣の外科療法と同時に予防的頸部郭清術を行うべきか(SR2)

KQ: 口腔癌術後の局所頸部再発のリスク症例に、追加治療を行うべきか(SR4)

(2) 推奨と注意の判断根拠

SR1: 術前治療に対しては、外科療法単独の場合の前治療に対するエビデンスはなかったため、今回のエビデンスは、局所治療という放射線療法などの各治療法が入り交じった結果であることに注意が必要である。メタ分析の結果、全生存率のハザード比(hazard ratio: HR)は 0.96 で、95%信頼区間(confidence interval: CI)は 0.68~1.33(以下, [0.68, 1.33] と記載)となり、望ましい効果はわずかであった(表 6)。従って、望ましい効果が望ましくない効果を下回ると判断された。また、メタ分析に含まれた研究は、いずれも 3 クールの化学療法を行っており、本邦では外科療法がその期間で可能であると考えられた。従って、外科療法まで待機する必要があるならば、術前の化学療法を行わないことを推奨することとなった。

また、術前治療として放射線療法ならびに分子標的薬などを使用したランダム化比較試験がないことから、今回の推奨は化学療法のみの場合となる。また、本推奨は、外科療法までの待機期間中の化学療法を妨げるものではないが、化学療法による有害事象のバランスを考慮しながら慎重に行うことが望まれる。しかし、「行わないことを弱く推奨する」という表現に対して、理解しにくいのではという意見があったことより、注意に「早期に治療を行えない場合もあり、すべての術前治

療を制限するものでない。」との文章を追加することとした。

表 6: SR1 の早期例のエビデンスプロファイル*

							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究 数	研究デザイン	バイアス のリスク	非一貫性	非直接性 #	不精確	その他の 検討	術前治療を行 う(介入)	術前治療を行 わない(対照)	相対危険 度 (95% CI)	絶対差 (95% CI)		
全生存率(死亡者数)												
2	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻	非常に深刻 ^a	なし	85/227 (37.4%)	89/227 (39.2%)	HR: 0.96 (0.68 to 1.33)	12 少ない/1,000 (105 少ない～92 多い)	⊕○○○ 非常に低	重大
口腔癌そのものに対するアウトカム(局所再発率)												
2	ランダム化 試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻	非常に深刻 ^a	なし	68/227 (30.0%)	80/227 (35.2%)	HR: 0.94 (0.64 to 1.38)	17 少ない/1000 (110 少ない～99 多い)	⊕○○○ 非常に低	重大
口腔癌そのものに対するアウトカム(遠隔転移)												
2	ランダム化 試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻	非常に深刻 ^a	なし	15/227 (6.6%)	22/227 (9.7%)	HR: 0.91 (0.64 to 1.30)	8 少ない/1000 (34 少ない～27 多 い)	⊕○○○ 非常に低	重大
口腔機能に関するアウトカム - 未報告												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	重大
発熱性好中球減少症 - 未報告												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	重要
顎骨骨髓炎 - 未報告												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	重要

CI: 信頼区間, HR: ハザード比

a 利益と害の閾値をまたいでいる(例えば全生存率の 95% CI で考えると, 1000 人中 105 人死亡者数が少なければ, その治療を選択すると思うが, 92 人多ければ, その治療を選択しないと思われるため, 明確な閾値は不明であるが, 少なくとも利益と害の閾値がこの信頼区間のどこかにあると判断できる)。

b 盲検化など深刻な限界がある。

採用した研究には, 早期例の症例が少なかった。よって, 非直接性は早期例の口腔癌患者に対する治療に対しては「深刻」となり, 進展例の口腔癌患者に対しては「深刻でない」となる。

SR2:エビデンスの確実性は中等度で, 全生存率の HR が 0.64 [0.49, 0.85] と臨床的にも意味があるとされる減少が認められた(表 7)。また, 頸部郭清術を行えば, 当然行わないより有害事象は増えるため, それらの望ましくない効果を上回る望ましい効果でなければならない。採用論文に記載されていた有害事象は郭清範囲により異なるが, 頸部郭清術を行えば肩関節障害と審美障害が生じることを前提として表 8 に示したが, いずれも望ましい効果が上回る程度より有害事象の頻度も低かった。なお, 他の SR より, この SR での比較が有害事象の違いが最も大きいと思われたので一覧表を示したが, 他の SR は付録のみの記載とした。

また, 超音波検査による厳密な経過観察があれば, 予防的頸部郭清術を行わなくても良いとの意見があった。これに関しては, 施設の診断精度が求められ, 患者の来院回数が増えることなどより, すべての施設で可能とは限らないために, 注意として併記することとした。

次に, 予防的頸部郭清術の際に全頸部郭清術と選択的頸部郭清術のどちらを行うべきかに関して, 「頭頸部癌診療ガイドライン(2018 年版)」では「NO 症例に対する肩甲骨骨筋上頸部郭清術の適応には一定のコンセンサスが得られている」と記載されているが, 適切な比較試験がないために, 本診療ガイドラインでは言及しなかった。今後, さらなる研究が行われることを期待したい。いずれにしろ, 予防的頸部郭清術を行う場合は, 「頭頸部癌診療ガイドライン(2018 年版)」と同様に機能温存を考慮することは必要であろう。

* エビデンスプロファイルの項目については, GRADE アプローチの文献に従った。各項目(バイアスのリスク(risk of bias), 非一貫性(inconsistency), 非直接性(indirectness), 不精確(imprecision), その他(other))に詳細な定義・基準がある。

SR4:後治療について、外科療法後の後治療の有無に関する研究がないため、追加治療を行うことを前提とした放射線単独療法と化学放射線療法とを比較したエビデンスを利用した。しかし、ハイリスク症例の研究しかなく、術前に早期例と診断されても、T2N0 症例で予防的頸部郭清術後にリンパ節外浸潤などが判明すると、早期例ではなくハイリスク例になることから、今回のエビデンスのみで後治療に対する推奨を判断することは困難であると考えられた。

SR6:早期例の治療は、外科療法を前提としているが、本邦では早期例に対する超選択的動注化学放射線療法も臨床研究として行われていることを考慮して SR を行った。早期例においては、有意差がないものの外科療法が優位であった。しかし、外科療法群では N0 と N1 例が 100%であるのに対し、超選択的動注化学放射線療法では 14%と明らかに少なく、この違いが外科療法群を優位している可能性が大きく、望ましい効果と望ましくない効果は不明であると考えられた。従って、推奨には含めなかった。

表 7:SR2 のエビデンスプロファイル

							患者数		効果		エビデンスの確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	介入(予防的頸部郭清術)	対照#	相対危険度(95% CI)	絶対差(95% CI)		
全生存率(イベントは死亡数)												
3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない ^b	深刻でない	なし	66/307 (21.5%)	110/326 (33.7%)	HR: 0.64 (0.49 to 0.85)	121 少ない/1000 (51 少ない~172 少ない)	⊕⊕⊕○ 中	重大
								10.0%#		36 少ない/1000 (15 少ない~51 少ない)		
癌関連死												
3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	17/100 (17.0%)	34/108 (31.5%)	HR: 0.51 (0.31 to 0.86)	154 少ない/1000 (44 少ない~217 少ない)	⊕⊕○○ 低	重大
								10.0%#		49 少ない/1000 (14 少ない~69 少ない)		
疾病進行												
4	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	106/343 (30.9%)	199/361 (55.1%)	HR: 0.57 (0.46 to 0.71)	237 少ない/1000 (160 少ない~298 少ない)	⊕⊕⊕○ 中	重大
頸部郭清術後の肩関節障害												
0 ^d												重大

CI:信頼区間, HR:ハザード比, RR:リスク比

a 組み入れられた論文の隠蔽化がほぼ不明。

b メタ分析で荷重が最も大きかった D' Cruz 2015¹³⁾によると T1 と T2 のサブグループで違いがある。また、予防的頸部郭清術を行わなかった症例に対して、超音波検査による経過観察が半数であり、本邦とは異なるため、バイアスのリスクと合わせてグレードを 1 段階下げた。

c 効果量の 95% CI の上限は 0.86 であり、対照群が 31%で 10%の減少で臨床的に意味がある場合、各群 301 例となるため、「深刻」とした。

d 頸部郭清術後の肩関節障害について報告したランダム化比較試験は 1 報もなかった(全頸部郭清術では肩関節障害が起こることは明らかであり SR3 では約 30%であった)。なお、予防的頸部郭清術を行わなかった群の、最終的な頸部郭清術を受けた割合は 9.1%~45%であった。

採用研究からは対照群の全死亡率が 33.7%であったが、本邦での早期例は 10%程度と考えられるため(全国調査はないため、九州がんセンター早期例 5 年生存率 95%と国立がん研究センター東病院 1 期 5 年生存率 85%を参考にした)、10%での絶対差の計算も行った。

表 8:SR2 の害・有害事象・副作用

		介入(予防的頸部郭清術)	対照
D' Cruz 2015	術後血腫(neck hematoma)	1.23%	
	乳糜ろう	0.41%	
	創部出血(口腔内)	0.41%	0.40%
	創部感染	0.41%	0.79%
	アナフィラキシー	0.41%	0.40%
	放射線照射後後遺症	1.64%	
Yuen 2009	報告なし		
Fakih 1989a	報告なし		
Klingerman 1994	報告なし		

2) 切除可能な進展例の治療

推奨:

切除可能な進展例に対して、導入化学療法による術前治療を行わないことを弱く推奨する(弱い推奨/エビデンスの確実性:低)。

リンパ節転移に対する頸部郭清術の術式としては、選択的頸部郭清術を行わないことを弱く推奨する(弱い推奨/エビデンスの確実性:非常に低)。

切除断端陽性や節外浸潤などの予後不良因子がある場合の術後治療は、放射線療法より化学放射線療法を弱く推奨する(弱い推奨/エビデンスの確実性:低)。

注意:

術前治療の推奨は外科療法を含む局所治療に関するものである。早期に治療を行えない場合もあり、すべての術前治療を制限するものでない。

リンパ節転移に対する頸部郭清術の術式に関しては、全頸部郭清術が一般的である。選択的頸部郭清術を行う場合には、症例ごとの慎重な検討が必要である。

術後治療を行う群と行わない群の比較試験はなかったが、予後不良因子がある場合は術後治療を考慮する。

(1) 包括的疑問の設定

ほとんどの切除可能・進行例が集学的治療(外科療法、放射線療法、化学療法の組み合わせ)の対象になるが、すべての組み合わせを網羅する SR は不可能であるため、外科療法を含む集学的治療を中心とした場合に、臨床医が特に悩む治療選択肢に対する複数の KQ(表 9)を設定した。なお、化学療法はあまりにも多岐に渡るため、現時点では SR が困難と判断し、今後の課題とした。

表 9: 切除可能な進展例の治療の KQ と SR

KQ: 切除可能で外科療法を予定している症例に対して、術前治療を行うべきか(SR1)
KQ: 頸部転移症例において、原発巣の手術と同時に行う頸部郭清術は、全頸部郭清術よりも選択的頸部郭清術を行うべきか(SR3)
KQ: 超選択的動注化学放射線療法を行うべきか(SR6)
KQ: 口腔癌術後の局所頸部再発のリスク症例に、追加治療を行うべきか(SR4)

(2) 推奨と注意の判断根拠

SR1: 術前治療については、早期例と同様に、外科療法単独の場合の前治療に対するエビデンスはなかった。メタ分析の結果、全生存率の HR は 0.96 [0.68, 1.33] となり、望ましい効果は、ごくわずかであった(表 10)。

SR3: 頸部郭清術の範囲については、より機能を温存する方法が望ましいが、そのために全生存率が減少してはならない。検索し得た研究は、いずれも観察研究でありエビデンスの確実性が極めて低となった(表 11)。また、これらの研究では、全頸部郭清術(根治的頸部郭清術・根治的頸部郭清術変法)と選択的頸部郭清術(頸下部郭清術、肩甲舌骨筋上頸部郭清術、拡大肩甲舌骨筋上頸部郭清術など)との選択基準は、不明な点が多くて判断不能であり、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは不明とした。しかし、全頸部郭清術に対して選択的頸部郭清術の HR は 0.83 [0.65, 1.04] で、有意差がないものの点推定値が改善していたことから、少なくとも必ず全頸部郭清術を行わなければならないというエビデンスもないことが判った。このメタ分析の結果への荷重が大きく、点推定値が全頸部郭清術優位になる大きな要因であった Feng らの研究¹⁴⁾においてのみ、選択的頸部郭清術として拡大肩甲舌骨筋上頸部郭清術が行われている。よって、選択的頸部郭清術を行った症例に本来ならば全頸部郭清術を行うべき症例が含まれることにより、全頸部郭清術の全生存率が優位となっている懸念を生じた。

また、全頸部郭清術を行うと約 30%に肩関節障害が生じるとされているため、全頸部郭清術を行う場合は、患者に十分な説明が必要であることが確認された。

診療ガイドラインパネル会議では、選択的頸部郭清術を行うか行わないかの判断が分れたが、最終的に、画像診断精度が各施設で異なり、見逃しの可能性が否定できない限り、推奨の方向としてはより確実な全頸部郭清術を薦めるということになった。

SR6: 外科療法を併用しない場合の超選択的動注化学放射線療法については、エビデンスの確実性は非常に低い、外科療法と放射線療法の併用療法より、超選択的動注化学放射線療法の結果が優位であるというエビデンスが存在した。ただし、外科療法と超選択的でない化学放射線療法の併用療法と超選択的動注化学放射線療法の比較に関しては、ランダム化比較試験だけでなく、対照のある観察研究もなかった。また、進展例の場合、外科療法を選択しない患者もいると思われるので、超選択的でない化学放射線療法と超選択的動注化学放射線療法の比較も必要であるが、これについても対照のある観察研究は存在しなかった。

従って、本 SR は推奨には含めなかった。なお、対照のある観察研究を適格基準として採用した研究の症例数が少なく、評価には適切ではないことから、今後は症例集積研究をも含めた SR を検討課題とすべきとの意見があった。

SR4: 術後治療については、追加治療を行うことを前提とした放射線療法単独と化学放射線療法の比較のみであったので、推奨にその前提を記載した。化学放射線療法は、HR は 0.73 [0.62, 0.86] であり、放射線と化学療法の両方の有害事象が若干増加するが、放射線療法単独よりも望ましい効果が優位であった(表 12)。

表 10: SR1 の進行例のエビデンスプロファイル

							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究 数	研究デザイン	バイアス のリスク	非一貫性	非直接性 #	不精確	その他の 検討	術前治療を行 う(介入)	術前治療を行 わない(対照)	相対危険 度 (95% CI)	絶対差 (95% CI)		
全生存率(死亡者数)												
2	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	85/227 (37.4%)	89/227 (39.2%)	HR: 0.96 (0.68 to 1.33)	12 少ない/1,000 (105 少ない~92 多い)	⊕⊕○○ 低	重大
口腔癌そのものに対するアウトカム(局所再発率)												
2	ランダム化 試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	68/227 (30.0%)	80/227 (35.2%)	HR: 0.94 (0.64 to 1.38)	17 少ない/1000 (110 少ない~99 多い)	⊕○○○○ 非常に低	重大
口腔癌そのものに対するアウトカム(遠隔転移)												
2	ランダム化 試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	15/227 (6.6%)	22/227 (9.7%)	HR: 0.91 (0.64 to 1.30)	8 少ない/1000 (34 少ない~27 多 い)	⊕○○○○ 非常に低	重大
口腔機能に関するアウトカム - 未報告												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	重大
発熱性好中球減少症 - 未報告												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	重要
顎骨骨髄炎 - 未報告												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	重要

CI: 信頼区間, HR: ハザード比

a 利益と害の閾値をまたいでいる(例えば全生存率の 95%信頼区間で考えると, 1,000 人中 105 人死亡者数が少なければ, その治療を選択すると思うが, 92 人多ければ, その治療を選択しないと思われるため, 明確な閾値は不明であるが, 少なくとも利益と害の閾値がこの信頼区間のどこかにあると判断できる)。

b 盲検化など深刻な限界がある。

採用した研究には, 早期例の症例が少なかった。よって, SR1 の非直接性は早期例の口腔癌患者に対する治療に対しては「深刻」となり, 進展例の口腔癌患者に対しては「深刻でない」となる。

表 11: SR3 のエビデンスプロファイル

							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究 数	研究デ ザイン	バイアス のリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検 討	選択的頸 部郭清(介 入)	全部頸部郭 清(根治的) (対照)	相対危険度 (95% CI)	絶対差 (95% CI)		
全生存率(死亡の人数)												
3	観 察 研 究	非 常 に 深 刻 ^a	深 刻 で な い	深 刻 で な い	深 刻 ^b	なし	59/141 (41.8%)	86/171 (50.3%)	HR: 0.83 (0.60 to 1.15)	85 少ない/1000 (201 少ない〜75 多い)	⊕○○○○ 非常に低	重大
口腔癌そのものに対するアウトカム(疾患関連死亡)												
3	観 察 研 究	非 常 に 深 刻 ^a	深 刻 で な い	深 刻 で な い	深 刻 ^b	なし	54/141 (38.3%)	76/171 (44.4%)	HR: 0.84 (0.60 to 1.17)	71 少ない/1000 (178 少ない〜76 多い)	⊕○○○○ 非常に低	重大
口腔癌そのものに対するアウトカム(頸部再発率)												
4	観 察 研 究	非 常 に 深 刻 ^a	深 刻 で な い	深 刻 で な い	深 刻 ^b	なし	25/165 (15.2%)	30/214 (14.0%)	RR: 1.07 (0.65 to 1.76)	10 多い/1000 (49 少ない〜107 多い)	⊕○○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間, HR: ハザード比, RR: リスク比

a 介入と対照の割合が不明。

b 閾値をまたいでいる。

表 12: SR4 のエビデンスプロファイル

							患者数\$		効果		エビデンスの確 実性	重要性
研究 数	研究デ ザイン	バイアス のリスク	非一貫性	非直接性 #	不精確	その他 の検討	化学放射線 療法(介入)	放射線療法 (対照)	相対危険度 (95% CI)	絶対差 (95% CI)		
全生存率												
4	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	-/471	-/476	HR: 0.73 (0.62 to 0.86)		⊕⊕○○ 低	重大
全生存率(長期予後)												
1	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	-/206	-/210	HR: 0.88 (0.71 to 1.09)		⊕○○○ 非常に低	重大
口腔癌そのものに対するアウトカム(無病生存率)												
4	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	-/471	-/476	HR: 0.72 (0.61 to 0.85)		⊕⊕○○ 低	重大
口腔癌そのものに対するアウトカム(局所再発率)												
4	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	-/471	-/476	HR: 0.56 (0.44 to 0.71)		⊕⊕○○ 低	重大
QOL - 未報告												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	重大
治療関連死 (CDDP のみ)												
3	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	5/408 (1.2%)	2/419 (0.5%)	RR: 2.10 (0.52 to 8.44)	5 多い/1000 (2 少ない~36 多 い)	⊕○○○ 非常に低	重大
口腔粘膜炎/摂食嚥下障害 (CDDP のみ)												
3	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	136/408 (33.3%)	77/419 (18.4%)	RR: 1.80 (1.41 to 2.30)	147 多い/1000 (75 多い~239 多 い)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間, HR: ハザード比

a ランダム割付けが不明・割付け後に除外など。

b 口腔癌の症例が約 20%であった。

c 閾値をまたいでいる。

SR4 は、早期例と切除可能な進展例の両方で行われた。早期例の口腔癌患者に対する治療に対しては、再発のリスク患者以外の研究(単純な早期例)はなかったため、非直接性が非常に深刻と考えられた。一方、切除可能な進展例では深刻となった。本稿には、切除可能な進展例の口腔癌患者のエビデンスプロファイルのみを代表として記載している。

\$ 死亡者数などデータがなく絶対差の算出が不能であった。

3) 切除不能な初発局所進展例の治療

推奨:

遠隔転移のない切除不能な初発局所進展例の一次治療として、CDDP を含む化学放射線療法を行う場合に導入化学療法を行わないことを弱く推奨する(弱い推奨/エビデンスの確実性: 非常に低)。

(1) 包括的臨床疑問の設定

切除不能な初発進展例のほとんどの症例に対しては、化学放射線療法が行われていると考え、化学放射線療法を前提とした KQ を設定した(表 13)。しかし、化学放射線療法にはレジメンを含めて画一化された治療法はなく、施設ごとの違いが大きいのが現状である。そこで、切除不能な初発進展例の治療としては、最も望ましい治療法の推奨ではなく、化学放射線療法前に導入化学療法を行うべきかという臨床疑問に絞った推奨とした。今後、化学療法のレジメンなどについて詳細な検討を行う臨床研究が報告されれば検討したい。

表 13: 切除不能な初発局所進展例の治療の KQ と SR

KQ: 切除不能な初発局所進展例(遠隔転移なし)の化学放射線療法前に導入化学療法を行うべきか(SR5)

KQ: 超選択的動注化学放射線療法を行うべきか(SR6)

(2) 推奨と注意の判断根拠

SR5: 現時点で標準的主治療とされている CDDP を含む殺細胞性薬剤を化学放射線療法前に導入化学療法として行うことについては、望ましい効果も少なく、全生存率の HR は 0.97 [0.81, 1.15] であり、治療関連死が若干増加することから、導入化学療法として行わないことが良いと考えられた(表 14)。ただし、導入化学療法を行わずに放射線治療の併用薬として cetuximab (Cmab) を使用した化学療法と導入化学療法として TPF を使用した場合の比較では、docetaxel + CDDP + 5-FU (TPF) を導入化学療法として用いた方が HR は 0.57 [0.35, 0.93] と効果があった。しかし、これ以外の研究はないため、導入化学療法として Cmab を用い、TPF を主治療とする場合との比較などの追加研究が必要と考えられる。さらに、CDDP を含む化学放射線療法前に Cmab を用いた導入化学療法を行う効果(Cmab の上乗せ効果)を検討した試験や、Cmab とシスプラチンの効果を直接比較したランダム化比較試験も、現時点ではなかった。

SR6: 超選択的動注化学放射線療法については、「3.2.2. 推奨と注意の判断根拠」と同じ理由で採用しなかった。

表 14: SR5 のエビデンスプロファイル

							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究 数	研究デ ザイン	バイアス のリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	化学放射線療法 前に導入化学療 法を行う(介入)	導入化学療 法を行わな い(対照)	相対危険度 (95% CI)	絶対差 (95% CI)		
全生存率(殺細胞性の抗癌剤)												
4	ランダム 化試験	深 刻 で な い	深 刻 で な い	深 刻 ^a	深 刻 ^b	なし	-/490	-/435	HR: 0.97 (0.81 to 1.15)		⊕⊕○○ 低	重大
全生存率(導入化学療法として TPF 後、放射線治療との併用薬として Cmab)												
1	ランダム 化試験	深 刻 で な い	深 刻 で な い	深 刻 ^a	非 常 に 深刻 ^{b,c}	なし	-/79	-/78	HR: 0.57 (0.35 to 0.93)		⊕○○○○ 非常に低	重大
口腔癌そのものに対するアウトカム(殺細胞性の抗癌剤)(無増悪生存期間)												
4	ランダム 化試験	深 刻 で な い	深 刻 で な い	深 刻 ^a	深 刻 ^b	なし	-/489	-/436	HR: 0.89 (0.76 to 1.04)		⊕⊕○○ 低	重大
口腔癌そのものに対するアウトカム(殺細胞性の抗癌剤)(Cmab)												
1	ランダム 化試験	深 刻 で な い	深 刻 で な い	深 刻 ^a	非 常 に 深刻 ^{b,c}	なし	-/79	-/78	HR: 0.58 (0.38 to 0.89)		⊕○○○○ 非常に低	重大
治療関連死												
3	ランダム 化試験	深 刻 で な い	深 刻 で な い	深 刻 ^a	深 刻 ^b	なし	15/562 (2.7%)	4/383 (1.0%)	RR: 2.09 (0.66 to 6.60)	11 多い/1000 (4 少ない~58 多 い)	⊕⊕○○ 低	重大
治療完遂率 - 未報告												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	重大

CI: 信頼区間, HR: ハザード比, RR: リスク比

a. 口腔癌が約 20%である。

b. 閾値をまたいでいる(約 10%の改善悪化があれば臨床的に意味があると判断した)。

c. OIS(最適情報量)が満たない(国立がん研究センター東病院の舌がん IV 期 5 年生存率 34%より 30%と考えて、10%の改善が臨床的に必要とした場合、294 例となる)。

4) 局所治療が不能な再発例の治療

推奨:

外科療法と放射線治療が不能な再発・遠隔転移症例に対して、分子標的薬を含む薬物療法を行うことを弱く推奨する(弱い推奨/エビデンスの確実性: 中)。

注意:

ニボルマブは特有の有害事象の可能性があるため、専門的な知識と経験を持つ医師と連携し、「厚生労働省・最適使用推進ガイドライン ニボルマブ(遺伝子組換え)」¹⁵⁾に従った治療を行うことが必要である。

(1) 包括的臨床疑問の設定

切除不能な再発例については、多くの症例で既に放射線療法が行われているために、放射線療法の追加は困難な場合が多いので、化学療法を中心とした治療に関する KQ(表 15)に対する SR を行った。

また、治療法は多岐に渡るため、幅広くランダム化比較試験を検索したが、以下の 3 件の比較しか検討できなかった。さらに、これらの研究では治療法に関するネットワークメタ分析も不能であった。(1)高用量 CDDP と低用量 CDDP の比較研究、(2)プラチナ製剤を用いた化学療法と Cmab とプラチナ製剤を併用した化学療法の比較研究、(3)ニボルマブと他の単剤による化学療法の比較研究であった。なお、国内で頭頸部癌に対して保険適応されている化学療法のみを選択した。

表 15: 局所治療が不能な再発例の治療の KQ と SR

KQ: 局所治療が不能な再発例に、化学療法を行うべきか(放射線療法の有無は問わない)(SR7)

(2) 推奨と注意の判断根拠

SR7: まず、従来から CDDP などのプラチナ製剤を用いた化学療法が行われているが、この治療が有効か否かを検証するためエビデンスを検索した。プラチナ製剤とプラセボ(積極的支持療法のみ)と比較したランダム化比較試験において、今回の採用基準に一致する研究は存在しなかった。Morton らの研究¹⁶⁾では、4 群比較であるが CDDP 単独群とコントロール群(未治療と考えられるが詳細不明)の比較も行われていたが、再発例と進展例が混在することや途中でコントロール群への割付けが行われていないことなどから、ランダム化比較試験としては不備があるとして不採用とした。しかし、CDDP 単独群とコントロール群との比較試験が他にないことより、重要な研究ではあると考えられた。その結果は、CDDP 単独群がコントロール群より優位な結果であったが、上記の理由よりランダム割付けの不備が懸念された。

次に、(1)高用量 CDDP と低用量 CDDP の比較では、2 群間に差がなかったことから、従来の CDDP などによる化学療法についての推奨は検討できなかった。一方、近年、Cmab やニボルマブなどの分子標的薬が登場してきたため、分子標的薬を含む化学療法についてのみ記載することとした。

(2)プラチナ製剤化学療法と Cmab の併用療法と、プラチナ製剤化学療法の比較では、Cmab の併用療法で全生存率の HR は 0.86 [0.76, 0.99] であり(表 16)、7.4 か月に対して 10.1 か月、8.0 か月に対して 9.2 か月の延長があった。また、疾病進行に対しては、HR は 0.60 [0.49, 0.73] であり、3.3 か月に対して 5.6 か月、2.7 か月に対して 4.2 か月の延長であった。しかし、プラセボ(積極的支持療法のみ)との比較は不明であった。

(3)ニボルマブと他の単剤による化学療法の比較では、第 III 相試験¹⁷⁾が 1 つのみであった。この試験では、対照群として他の単剤の化学療法のうち日本で保険認可されていない医薬品が含まれるので、非直接性を深刻とした。全生存率の HR は 0.70 [0.51, 0.96] であり、中央値は、5.1 か月 [4.0, 6.0] から 7.5 か月 [5.5, 9.1] と約 2 か月延長し、サブグループ解析では、6.2 か月と 9.5 か月であり 3.3 か月の延長があった。最も効果が少ないとされる 95%CI の上端でも HR は 0.96 であるため、治療必要数は 25 名に治療を行なって 1 名の利益となる。この 25 名という人数は、切除不能な再発例においては臨床的に意味があるという意見もあった。しかし、疾病進行は、OR は 0.66 [0.37, 1.20] であり、2.3 か月から 2.0 か月と減少していた。切除不能・再発進展例の場合、QOL を考えると口腔の腫瘍が増大しないことが重要なアウトカムとなると考えられる。また、ニボルマブと Cmab との直接比較は 15 例のみであり、Cmab の生存時間中央値は 4.1 か月、HR は 0.47 [0.22, 1.01] であった。ニボルマブの有害事象は、市販後調査の結果の詳細は不明であるが、免疫関連の有害事象が重要視されている。

次に、アウトカムの重要性として、切除不能・再発進展という状況下であるために口腔の機能などの QOL を考慮すると、無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)などの疾病進行のアウトカムを全生存率より重要と考える患者もいると推測されることより、価値観と意向は不確実性またはばらつきがあると判断された。

以上の(2)と(3)の結果から、診療ガイドラインパネル会議では、それぞれの場合に対して行うことを弱く推奨することとした。そして推奨文は、例えば CDDP と Cmam の用量など研究途中の条件や病態が不明な点が多いため、(2)と(3)を合わせて、分子標的薬を含む薬物療法を行うことを弱く推奨することとした。

また、Cmam は中央値で約2か月、ニボルマブは約2か月の生存期間の延長がみられるが、社会的リソースを併せて考えると、これらの値をどのように評価するのか、今後の議論が必要と考えられた。海外の費用対効果に関する論文や NICE の Technology Appraisal Guidance では¹⁸⁾、ニボルマブは費用対効果が小さく、日常的な使用は推奨できないとされている。診療ガイドラインパネル会議では、あくまでも患者の直接コスト(支払額)のみを推奨の要因として評価した。

今回はエビデンスが少ないため、例えば「Cmam とプラチナ製剤を含む化学療法をまず行い、プラチナ製剤耐性の場合にはニボルマブを行う」などの具体的な治療法の推奨ではなく、分子標的薬を含む薬物療法を「弱く推奨する」という内容に留まっている。今後、積極的支持療法、Cmam とプラチナ製剤を含む化学療法、あるいはプラチナ製剤耐性の制限がある場合に、ニボルマブを含む化学療法などのどれが最も効果が高いのか、さらに、その効果の順番などに関する研究が必要である。

表 16: SR7 のエビデンスプロファイル

							患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究 数	研究デ ザイン	バイアス のリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	化学療法を 行う(介入)	化学療法を行 わない(対照)	相対危険度 (95% CI)	絶対差 (95% CI)		
(1)高用量 CDDP vs 低用量 CDDP:全生存率												
1	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	図の提示によると2群の生存率はほぼ重複				⊕⊕○○ 低	重大
(1)高用量 CDDP vs 低用量 CDDP:口内炎												
1	ランダム 化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	0/25 (0.0%)	3/29 (10.3%)	OR: 0.15 (0.01 to 3.02)	86 少ない/1000 (102 少ない~155 多い)	⊕⊕○○ 低	重大
(2)プラチナ + Cmab vs プラチナ:全生存率のアウトカム												
2	ランダム 化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	-/0	-/0	HR: 0.86 (0.76 to 0.99)		⊕⊕⊕○ 中	重大
(2)プラチナ + Cmab vs プラチナ:疾病進行(PFS)												
2	ランダム 化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	-/0	-/0	HR: 0.60 (0.49 to 0.73)		⊕⊕⊕⊕ 高	重大
(2)プラチナ + Cmab vs プラチナ:発熱性好中球減少症												
1	ランダム 化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	10/219 (4.6%)	10/215 (4.7%)	OR: 0.98 (0.40 to 2.41)		⊕⊕⊕○ 中	重大
(3)ニボルマブ vs 単剤による化学療法:全生存率のアウトカム												
1	ランダム 化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	-/240	121/-	HR: 0.70 (0.51 to 0.96)		⊕⊕○○ 低	重大
(3)ニボルマブ vs 単剤による化学療法:口腔癌そのものに対するアウトカム(半年後の疾病)												
1	ランダム 化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	190/240 (79.2%)	103/121 (85.1%)	OR: 0.66 (0.37 to 1.20)	61 少ない/1000 (172 少ない~22 多い)	⊕⊕○○ 低	重大
(3)ニボルマブ vs 単剤による化学療法:QOL(2ヶ月後の VAS scale の変化量)												
1	ランダム 化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	35	103	-	MD: 8.7 より低 (18.83 低~ 1.43 高)	⊕⊕○○ 低	重大
(3)ニボルマブ vs 単剤による化学療法:発熱性好中球減少症												
1	ランダム 化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	0/240 (0.0%)	8/121 (6.6%)	OR: 0.03 (0.00 to 0.49)	64 少ない/1000 (33 少ない~0)	⊕⊕○○ 低	重大

CI:信頼区間, HR:ハザード比, OR:オッズ比, MD:平均差, PFS(無増悪生存率)

a 単剤の化学療法のうち日本で保険認可されていない医薬品が含まれるので深刻とした。

b. 95% CI は広く治療決断閾値をまたぐので深刻とした。

c. ランダム化比較試験が適切に行われたか判断困難であった。

注意:サブグループによる項目が多くなるので、記載のあったアウトカムのみを表示した。

3. 考察

今回、口腔癌患者を早期例、切除可能な進展例、切除不能な初発進展例、局所治療が不能な再発・転移例の4つに分け、GRADEアプローチに従って診療ガイドラインを作成した。結果は、エビデンスの確実性は中等度から非常に低であり、いずれの推奨も弱い推奨となった。

本診療ガイドラインでは、外科療法を含むためランダム化比較試験が少なく、作成は困難を極めた。よって、以下にあげられるような限界があるが、特に①～③に対しては他の固形癌の診療ガイドラインでも同じ問題があると思われる。①外科療法の手技が予後に影響するような介入に対しては、外科療法の術式が研究で異なっていたり、対照を含む観察研究ですらほとんど存在しない、②HRの記載がなかったり、アウトカムの定義が研究によって異なっている、③できる限り5年生存率のHRなどのデータを利用したが、予後に多くの要因(再手術なども含む)が関与するため、長期予後の統合が困難である、④口腔癌の領域では、TNM分類¹⁹⁾に従ったベースラインリスク別に介入を明確に分けている研究が少なく、多くの研究は部位、手術可能不能、早期例進展例などの用語で分類されている、⑤できる限りGRADEアプローチに従ったが、困難な点もあった。

④に関しては、本診療ガイドラインにおける分類は、口腔癌の専門医にとっては納得できるものと思われる。しかし、他の領域からすると違和感があるかもしれない。今回は臨床医が使いやすい形式とした。

⑤に関しては、やはりエビデンスがないことが困難の一番の要因であった。そのため、推奨の判断に必要な臨床的重要なアウトカムすべてを利用できない状況で、推奨を行わないといけなかった。

以上のような限界があるものの、口腔癌領域の診療ガイドラインとしては、作成方法が最も明確で、透明性や公平性にも長けているものと考えられる。特に、SRだからエビデンスレベルが高いとする従来の診療ガイドラインの作成方法とは根本的に異なった方法とした。

従来の診療ガイドラインと作成方法が異なることにより、何らかの相違点が生じることは当然であるが、臨床医が混乱しないように解説を加える。診療ガイドラインは、解説文まで熟知して使用することが求められるが、表16に「口腔癌診療ガイドライン第2版」(2013年版)の要約を記載した。例えば、CQ4-9やCQ4-11などは確立された方法であり、本診療ガイドラインはこれらの知識を前提として作成されているために推奨文としなかった。一方、今回の推奨と方向が異なるのが、CQ5-1、CQ6-1、CQ9-1である。CQ5-1は、D'Cruzらの研究²⁰⁾が2015年に追加されたために推奨が異なっている。CQ6-1に関しては、「口腔癌診療ガイドライン第2版」(2013年版)で研究デザインによるエビデンスレベルが高いとして採用しているMohrらの研究²¹⁾を、本診療ガイドラインでは採用しなかったことが大きな要因である。このMohrらの研究では、術前の化学放射線療法を行った群が外科療法単独群よりも生存率が高かったという結果を示している。しかし、放射線の継続を望む者を術前治療群より25名(16.4%、127名がプロトコルに従った術前治療群)も除外していることより、ランダム化割付けを行ったとは言えないために採用しなかった。また、この研究は、80%以上がステージIVであったFurnessらのコクランレビュー²²⁾においても、25%以上の脱落があるためにメタ分析の統合には採用されていない。CQ9-1は、2013年以降分子標的薬に対してのエビデンスが蓄積されてきたので、推奨が異なることになっても問題ではない。

表 17: 2013 年版口腔癌診療ガイドライン要約

早期例の口腔癌患者

●CQ 5-1: 予防的頸部郭清術は、潜在性リンパ節転移の存在が強く疑われる症例に適応される。

切除可能な進展例の口腔癌患者

CQ 4-9: 化学放射線療法は進行癌を中心に施行される。

CQ 4-10: 放射線療法や外科療法に比較して化学放射線療法が向上させるというエビデンスはない。

CQ 5-2: 肩甲骨骨筋上頸部郭清術、症例を選択すれば適応し得るが、さらに検討が必要である。

●CQ 6-1: 術前化学放射線同時併用療法は、原発巣・頸部制御率ならびに生存率を改善する可能性がある。

CQ 6-2: 術前治療によって、縮小手術の適用の可能性が示唆されているが、推奨できるだけの十分な根拠はない。

CQ 6-3: 術後化学放射線同時併用療法は、原発巣・頸部制御率および生存率ともに向上させる。

切除不能・初発進展例の口腔癌患者

CQ 4-9: 化学放射線療法は、標準的治療法であると考えられる。

CQ 4-11: 化学放射線療法は、放射線療法単独に比べて優れている。

再発、転移口腔癌患者

●CQ 9-1: 治療法としては、外科療法、放射線療法、化学療法、また最近では、分子標的治療薬なども試みられているが、現時点では、外科療法は他療法に比べ唯一予後の改善が認められる治療法である。

その他(超選択的動注化学放射線療法)

CQ 4-12: 現時点では、他の治療法と比較したエビデンスレベルの高い報告はない。

注意: 推奨の方向のみ分る記載であり、推奨文ではない。●: 本診療ガイドラインと異なる。

今回の作成では、介入間の比較を厳密に分類することとした。その結果、従来より標準治療とされていた治療に根拠がないことが判明した。例えば、主治療として外科療法の前に術前治療を行わないなどの根拠となっていた Pignon らの SR²³⁾では、論文の選択基準が曖昧であり、今回行った SR で不採用となった論文が多く含まれていただけでなく、術前治療後の主治療は局所治療というだけの記載であり、種々の治療が混在していると考えられ、さらには、外科療法が含まれている場合と含まれていない場合も混在していた。

従来は、再発、転移口腔癌患者に対しては高用量のプラチナ製剤を使用した化学療法が行われていたが、その根拠となるランダム化比較試験がプラセボや積極的な支持療法との比較では行われていなかったことが判明した。確かに、このような患者に対してランダム化比較試験を行うのは困難であるが、今後増えてくるであろう分子標的薬に関する研究が同じように行われるのであれば、従来のプラチナ製剤を使用した化学療法より害が少なく、さらに生存期間が延長したとしても、積極的な支持療法だけの場合より本当に望ましい効果があるのかが不明のままになることが懸念された。

利益相反について

診療ガイドライン作成に関わったすべての者が利益相反の申告書を提出し、関係する推奨に対して利益相反が存在する場合は、その推奨の合意に関与しなかった。詳細は付録に掲載した。また、本診療ガイドラインは、日本口腔外科学会と日本口腔腫瘍学会の助成を受けて作成した。

参考文献

- 1) 口腔腫瘍学会, 日本口腔外科学会, 合同委員会編: 科学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン, 金原出版, 東京, 2013.
- 2) National Research Council. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
- 3) 相原守夫. 診療ガイドラインのための GRADE システム 第2版. 凸版メディア. 2015.
- 4) GRADE[Internet]. The GRADE working group[cited 2017 Apr 24]. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
- 5) Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- 6) 福井次矢, 山口直人監修. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院. 2014. https://minds.jcqhc.or.jp/s/doc_tool_manual
- 7) 小島原典子, 中山健夫, 他編. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部. 2017. https://minds.jcqhc.or.jp/s/doc_tool_manual
- 8) 日本頭頸部腫瘍学会編. 頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版. 金原出版. 2017.
- 9) Chan KK, Glenny AM, et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: targeted therapy and immunotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(12):CD010341.
- 10) Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. Oncologist. 2010;15:994-1001.
- 11) Jadhav KB, Gupta N. Clinicopathological prognostic implicators of oral squamous cell carcinoma: need to understand and revise. N Am J Med Sci. 2013;5: 671-9.
- 12) Homma A, Onimaru R, et al. Dose-finding and efficacy confirmation trial of the superselective intra-arterial infusion of cisplatin and concomitant radiotherapy for locally advanced maxillary sinus cancer (Japan Clinical Oncology Group 1212): Dose-finding phase. Head Neck. 2018;40:475-84.
- 13) D'Cruz AK, Vaish R, et al; Head and Neck Disease Management Group. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. N Engl J Med. 2015;373: 521-9.

- 14) Feng Z, Li JN, et al. Supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous cell carcinoma: special consideration for skip metastases at level IV or V. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72: 1203–11.
- 15) 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン ニボルマブ(遺伝子組換え)(販売名: オプジーボ点滴静注 20 mg, オプジーボ点滴静注 100 mg)～頭頸部癌～. 平成 29 年 3 月. https://jaspo-oncology.org/jo9tswfh6-3040/?action=common_download_main&upload_id=1687 2018 年 3 月 12 日アクセス
- 16) Morton RP, Rugman F, et al. Cisplatin and bleomycin for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised factorial phase III controlled trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1985;15:283–9.
- 17) Ferris RL, Blumenschein G Jr, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1856–67.
- 18) NICE. Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance [TA490] Published date: 22 November 2017 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta490>) 2018 年 2 月 23 日アクセス
- 19) Lydiatt WM, Patel SG, et al. Head and Neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:122–37.
- 20) D'Cruz AK, Vaish R, et al; Head and Neck Disease Management Group. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373: 521–9.
- 21) Mohr C, Bohndorf W, et al. Preoperative radiochemotherapy and radical surgery in comparison with radical surgery alone. A prospective, multicentric, randomized DOSAK study of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx (a 3-year follow-up). *Int J Oral Max Surg.* 1994;23: 140–8.
- 22) Furness S, Glenny AM, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;4:CD006386.
- 23) Pignon JP, le Maître A, et al; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92:4–14.

付録

1. 本改訂に関わった委員

1.1. 「Part 1 : 総説」の作成

口腔癌診療ガイドライン改訂合同会議

公益社団法人 日本口腔外科学会 学術委員会 口腔癌診療ガイドライン改訂小委員会

横尾 聡	群馬大学医学部口腔外科学講座(委員長・合同会議メンバー)
足立雅利	公立阿伎留医療センター歯科口腔外科・日本歯科大学附属病院口腔外科(副委員長・合同会議メンバー)
佐々木朗	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔顎顔面外科学分野(合同会議メンバー)
栗田 浩	信州大学口腔外科学講座(合同会議メンバー)
野村武史	東京歯科大学オーラルメディスン・口腔外科学講座(合同会議メンバー)
仙波伊知郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科口腔病理解析学分野(合同会議メンバー)
中山英二	北海道医療大学歯科放射線学分野(合同会議メンバー)
佐藤一道	東京歯科大学オーラルメディスン・口腔外科学講座(合同会議メンバー)
湯浅秀道	独立行政法人国立病院機構豊橋医療センター歯科口腔外科(アドバイザー)
相原守夫	相原内科医院・Member of the GRADE working group(アドバイザー)

一般社団法人日本口腔腫瘍学会 ワーキンググループ1『口腔がん診療ガイドライン』改定委員会

中村誠司	九州大学大学院歯学研究院顎顔面腫瘍制御学分野(グループ長・合同会議メンバー)
足立雅利	公立阿伎留医療センター歯科口腔外科・日本歯科大学附属病院口腔外科(副グループ長・合同会議メンバー)
桐田忠昭	奈良県立医科大学口腔外科学講座(合同会議メンバー・日本口腔腫瘍学会理事長)
楠川仁悟	久留米大学歯科口腔医療センター(合同会議メンバー)
高橋浩二	昭和大学歯学部スペシャルニーズ口腔医学講座口腔リハビリテーション医学部門 (合同会議メンバー)
林 孝文	新潟大学大学院医歯学総合研究科顎顔面放射線学分野(合同会議メンバー)
原田浩之	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 医歯学系専攻 口腔機能再構築学講座 顎口腔外科学(合同会議メンバー)
柳下寿郎	日本歯科大学附属病院 歯科放射線・口腔病理診断科(合同会議メンバー)
太田嘉英	東海大学医学部外科学系口腔外科学領域(合同会議メンバー)
大鶴 洋	独立行政法人国立病院機構東京医療センター歯科口腔外科(合同会議メンバー)
三浦雅彦	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔放射線腫瘍学分野(合同会議メンバー)
林 隆一	国立がん研究センター東病院頭頸部外科(外部委員として)
不破信和	伊勢赤十字病院放射線治療科(外部委員として)
後藤 温	国立がん研究センター社会と健康研究センター疫学研究部(外部委員として)
藤原崇志	倉敷中央病院耳鼻咽喉科(外部委員として)
藤内 祝	横浜市立大学大学院医学研究科顎顔面口腔機能制御学(前理事長として計画に参加)

1.2. 「Part 2: GRADE アプローチによる推奨」の作成

1.2.1. 口腔癌診療ガイドラインパネル会議

横尾 聡	口腔外科(群馬大学医学部口腔外科学講座)*
中村誠司	口腔外科(九州大学大学院歯学研究院顎顔面腫瘍制御学分野)**
桐田忠昭	口腔外科(奈良県立医科大学口腔外科学講座)**

佐々木朗	口腔外科(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔顎顔面外科学分野)*
仙波伊知郎	口腔病理(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科口腔病理解析学分野)*
林 孝文	歯科放射線(新潟大学大学院医歯学総合研究科顎顔面放射線学分野)**
林 隆一	頭頸部外科(国立がん研究センター東病院頭頸部外科)**
不破信和	放射線科(伊勢赤十字病院放射線治療科)**
山崎知子	頭頸部内科(宮城県立がんセンター頭頸部内科)
植松裕美	歯科衛生士(日本歯科大学附属病院)
増澤祐子	看護師(京都大学医学部健康情報学分野)
天野慎介	医療消費者(一般社団法人グループ・ネクサス・ジャパン)
中村千賀子	医療消費者(NPO 法人 健康と病いの語り DIPEX japan)
會田昭一郎	医療消費者(市民のためのがん治療の会)

*公益社団法人 日本口腔外科学会 学術委員会 口腔癌診療ガイドライン改訂小委員会 委員

**一般社団法人日本口腔腫瘍学会 ワーキンググループ1『口腔がん診療ガイドライン』改定委員会 委員

1.2.2. 資料作成班

足立雅利 (資料作成班リーダー)

公益社団法人 日本口腔外科学会 学術委員会 口腔癌診療ガイドライン改訂小委員会

阿部 厚	名古屋掖済会病院歯科口腔外科
安部貴大	東京大学医学部附属病院顎口腔外科
伊原木聰一郎	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔顎顔面外科学分野
荻野靖人	公立阿伎留医療センター歯科口腔外科
加島義久	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎口腔外科学分野
加藤崇雄	金沢医科大学 顎口腔外科学講座
加藤智弘	横浜南共済病院
金山宏幸	大阪急性期・総合医療センター歯科口腔外科
金子允子	公立阿伎留医療センター歯科口腔外科
結城百合子	日本歯科大学附属病院口腔外科
見立英史	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科顎口腔再生外科学分野 (福岡歯科大学口腔・顎顔面外科学講座口腔外科学分野)
佐藤春樹	名古屋第一赤十字病院歯科口腔外科
佐藤 仁	昭和大学歯学部口腔外科学講座顎顔面口腔外科学部門
佐藤文彦	一宮市立市民病院歯科口腔外科
坂口 修	九州歯科大学口腔内科学分野
山下憲昭	日本歯科大学附属病院口腔外科
山川延宏	奈良県立医科大学口腔外科学講座
山田 幸	日本歯科大学附属病院口腔外科
山田慎一	信州大学医学部附属病院特殊歯科・口腔外科
山田麻衣子	日本歯科大学附属病院口腔インプラント診療科
山本哲彰	大分大学医学部歯科口腔外科学講座
小田原聖	松江市立病院 歯科口腔外科
上田順宏	奈良県立医科大学口腔外科学講座
菅 省吾	平成横浜病院歯科口腔外科
菅野千敬	国際医療福祉大学三田病院
生駒文晴	神奈川歯科大学大学院歯学研究科顎顔面病態診断治療学講座
早坂純一	自治医科大学医学部歯科口腔外科学講座
大鶴光信	東海大学医学部付属大磯病院
丹野咲貴	日本歯科大学附属病院口腔外科
檀上 敦	佐賀大学医学部歯科口腔外科
長谷川巧実	神戸大学 大学院医学研究科外科系講座口腔外科学分野
長谷川正午	豊田若竹病院歯科口腔外科

藤林えみ	大阪大学大学院歯学研究科口腔外科学第一教室
夫 才成	中東遠総合医療センター歯科口腔外科
武田大介	神戸大学大学院医学研究科外科系講座口腔外科学分野
伏見千宙	国際医療福祉大学三田病院
平岡慎一郎	大阪大学大学院歯学研究科口腔外科学第一教室
米原啓介	富山大学附属病院歯科口腔外科
北詰栄里	日本歯科大学附属病院口腔外科
麻生真希	日本歯科大学附属病院口腔外科
野口一馬	兵庫医科大学歯科口腔外科
野村昌弘	人吉医療センター - 地域医療機能推進機構(JCHO) 歯科口腔外科
柳生貴裕	奈良県立医科大学口腔外科学講座
柳本惣市	長崎大学口腔腫瘍治療学分野
柚島宏和	長崎大学口腔腫瘍治療学分野
鈴木大貴	東京歯科大学オーラルメディスン・口腔外科学講座
傳田祐也	東海大学医学部外科学系口腔外科学
齋藤寛一	東京歯科大学 口腔がんセンター
筋生田整治	慶應義塾大学医学部歯科口腔外科学教室
鈴木総史	東京西徳洲会病院 口腔外科
五十嵐俊	横浜市立脳卒中・神経脊椎センター薬剤科(薬剤・化学療法アドバイザー)
南 聡子	大阪歯科大学図書館(図書館司書・検索アドバイザー)
伊藤さよ子	大阪歯科大学図書館(図書館司書・検索アドバイザー)
大野圭子	元朝日大学図書館(図書館司書・検索アドバイザー)
菅井健一	日本歯科大学図書館(図書館司書・検索アドバイザー)

一般社団法人日本口腔腫瘍学会 ワーキンググループ1『口腔がん診療ガイドライン』改定委員会
藤原崇志 倉敷中央病院耳鼻咽喉科

1.2.3. システマティックレビュー担当

システマティックレビュー統括: 足立雅利

SR1: 大鶴光信(リーダー), 佐藤文彦, 小田原 聖

SR2: 藤原崇志(リーダー), 武田大介, 金山宏幸, 長谷川巧実

SR3: 筋生田整治(リーダー), 武田大介, 佐藤春樹, 山田慎一

SR4: 長谷川正午(リーダー), 檀上 敦, 早坂純一, 柳本惣市

SR5: 夫 才成(リーダー), 丹野咲貴, 鈴木総史, 見立英史

SR6: 阿部 厚(リーダー), 北詰栄里, 柳生貴裕, 齋藤寛一, 伊原木聡一郎, 上田順宏

SR7: 藤原崇志(リーダー), 加藤崇雄, 菅 省吾, 鈴木大貴

文献収集: 見立英史

1.3. 外部評価

2 学会のガイドライン評価委員会による評価の後に追記予定

2. 本改訂の資金

会議に関わる会場費などは原則として日本口腔外科学会と日本口腔腫瘍学会が折半をして助成をしたが、委員の出張費はそれぞれが所属する学会から助成をした。ただし、資料作成班による文献調査や会議に関わる費用は公益社団法人 日本口腔外科学会が助成した。

3. 診療ガイドライン作成方法について

本診療ガイドラインの定義ならびに全体の構成は、旧米国アカデミー医学研究所(Institute of Medicine of the National Academies:IOM)の方針に従った [IOM 2011] [相原 2015]。詳細な手順としては、コクランハンドブックならびに、Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) ワーキンググループによって開発された GRADE アプローチに従って作成した [GRADE 2013] [相原 2015] [Cochrane 2011]。

4. 口腔癌診療ガイドラインの対象について

本診療ガイドラインは口腔癌を対象とした。しかし、多くの研究が、口腔と中咽頭などを含めた頭頸部癌を対象としているため、口腔癌の定義については表 4 の Chan 2015 らのコクランレビューの基準を基本とした。

5. 包括的疑問・analytic framework・キークエスション・システマティックレビューについて

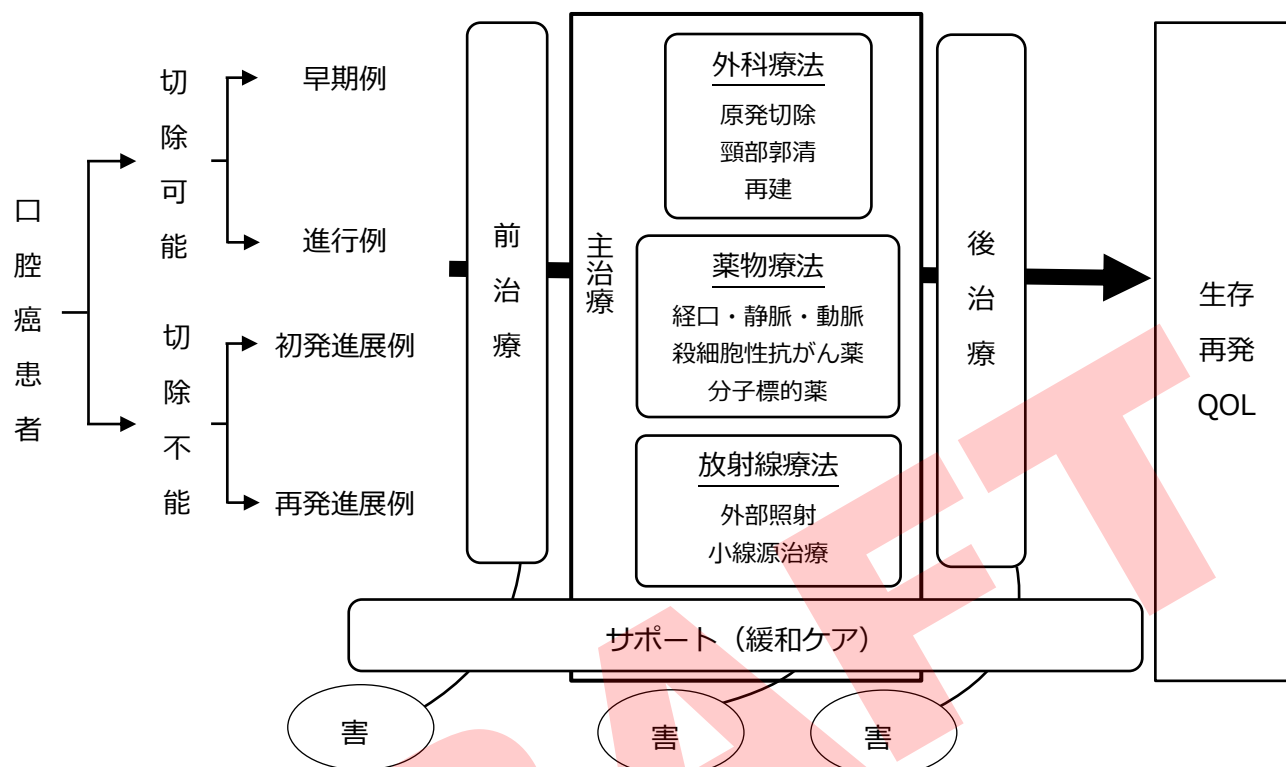
5.1. analytic framework

口腔癌の治療をすべて記載すると、例えば切除可能な場合、術前治療、主治療、術後治療の 3 つの組み合わせがあり、さらにその治療方法には外科療法、化学療法、放射線療法があり、しかもその詳細としては、例えば手術なら原発巣の切除範囲や頸部郭清術の方法など、化学療法なら薬剤の種類、投与方法、それらの組み合わせなど、放射線療法なら外部照射や小線源治療の種類、その組み合わせなど、極めて多様である。口腔癌ではほとんど行われてないが、例えば根治手術が望めない進展症例であっても、減量手術を含めると外科療法が前治療・後治療にもなりうるため、組み合わせはさらに複雑となる。

以上のようなことを勘案し、図 1 のような analytic framework を作成したが、この図が複雑になることを避けるために、KQ の矢印ならびに害については記載してない。また、これらすべての組み合わせをすべて疑問とすることは不可能であるし、逆にその中で最も良いと思われる 1 つの治療法を選ぶことも不可能である。

そこで今回は、この中で代表的な組み合わせを中心とした包括的な疑問を設定し、それに対して具体的な KQ を数個作成して、その上で KQ に対して必要な SR を行った。また、今回の改訂で検討した KQ に関しては、包括的疑問の推奨に必要最小限度とし、包括的疑問に対してすべての組み合わせの検討が行われてないため、一部の治療法を限定する前提条件を記載した推奨も存在する。これに関しては、今後の課題とした。

図 5.1.1. analytic framework



注意：・前治療は、導入療法、後治療は、追加治療との表現も可能である
 ・前治療に減量手術などは含めなかった
 ・早期例、進行例の分類は、研究によって異なり、深さなどの要因も加味する場合など多義にわたる
 ・切除不能は、全身状態などの要因もあるが、おおよそ「T4b anyN と anyT N3」を想定する

5.2. 包括的疑問と KQ と SR の関係

本診療ガイドラインは、GRADE アプローチに従って推奨度とエビデンスの確実性を判断したが、それ以外にも本邦の診療ガイドラインと異なる点がある。本邦で作成されている多くの診療ガイドラインは Minds 2014 の手引き (Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver. 2.0) に従って作成されており、多くの場合は 1 つの CQ に対して、1 つの SR を行い、そこから 1 つの推奨文が作成され、CQ と推奨文と対比させて、Q&A 形式で記載されている。Minds 2014 と Minds 2017 の手引きには、この方法が必須とは記載されていないが、最も単純な構造であるため、多くの診療ガイドラインが採用している。

これに対して、本診療ガイドラインでは、analytic framework より治療を最適化するため、判りやすい包括的疑問を設定した (表 3.2.1)。この包括的疑問は、Minds 2014 の手引きの用語を使うと、重要臨床課題と言えるだろう。Minds 2014 の手引きにも、「必ずしも重要臨床課題と CQ とが 1 対 1 の対応になるとは限らない。ひとつの重要臨床課題から複数の CQ が作られることもある」と記載されている。

そして、この包括的疑問に対して、複数の KQ を設定した。そして、KQ を解決するための SR を設定して基本のエビデンスとした。今回は、たまたま 1 つの KQ に対して 1 つの SR、または 2 つの KQ に対して 1 つの SR となったが、1 つの KQ に対して複数の SR が必要なこともある。

ここまでの記載で、「包括的疑問」・「重要臨床課題」・「CQ」・「KQ」・「SR」と用語が氾濫している。これらの用語の使用法が、海外のいろいろな文章でも混在しているのが現状である。特に、「診療ガイドラインの推奨を作

成するために項目として設定した CQ」と、「SR 作成時に設定した CQ」とが混在して用いられている場合が多い。よって、本診療ガイドラインでは、CQ という用語をできるだけ記載せずに記載することとした。表1に包括的疑問と KQ と SR の関係を記載したが、KQ でも SR を作成しなかった理由などは、各包括的疑問のまとめの項目に記載した。

表 5.2.1. 包括的疑問と KQ と SR の関係

包括的疑問 1: 早期例に対して、最も望ましい治療法は？

KQ1: 切除可能・早期例に対して、術前治療を行うべきか

KQ1-1: 切除可能で外科療法を予定している症例に対して、術前治療を行うべきか (SR1)

KQ1-2: 切除可能だが外科療法を予定をしていない症例に対して、術前治療を行うべきか

KQ2: 切除可能・早期例に対して、どのような主治療が望ましいか

KQ2-1: 切除可能・早期例に対して、外科療法と他の治療法のどちらが良いか (一部が SR6)

KQ2-2: 切除可能・外科療法を予定している症例に対して、どのような手術が望ましいか

KQ2-2-1: 原発巣の外科療法と同時に予防的に頸部郭清術を行うべきか (SR2)

KQ2-2-2: 原発巣の外科療法と同時に予防的頸部郭清術を行うならば、全頸部郭清術 (根治的) か選択的頸部郭清術のどちらを行うべきか

KQ3: 切除可能・早期例に対して、術後治療を行うべきか

KQ3-1: 口腔癌術後の局所頸部再発のリスク症例に、追加治療を行うべきか (SR4)

包括的疑問 2: 切除可能な進行例に対して、最も望ましい治療法は？

KQ1: 切除可能・進行例に対して、術前治療を行うべきか

KQ1-1: 切除可能で外科療法を予定している症例に対して、術前治療を行うべきか (SR1)

KQ2: 切除可能・進行例に対して、どのような主治療が望ましいか

KQ2-2-1: 原発巣の外科療法と同時に予防的に頸部郭清術を行うべきか

KQ2-2-2: 頸部転移症例において、原発巣の外科療法と同時に行う頸部郭清術は、全頸部郭清術よりも選択的頸部郭清術を行うべきか (SR3)

KQ2-3-1: 超選択的動注化学放射線療法を行うべきか (SR6)

KQ3: 切除可能・進行例に対して、術後治療を行うべきか

KQ3-1: 口腔癌術後の局所頸部再発のリスク症例に、追加治療を行うべきか (SR4)

包括的疑問 3: 切除不能な初発局所進展例に対して、最も望ましい治療法は？

KQ1: 切除不能な初発局所進展例 (遠隔転移なし) の化学放射線療法前に導入化学療法を行うべきか (SR5)

KQ2: 超選択的動注化学放射線療法を行うべきか (SR6)

KQ3: 口腔癌患者に対して、もっとも有用な化学放射線療法のレジメンは

包括的疑問 4: 局所治療が不能な再発例に対して、最も望ましい治療法は？

KQ1: 局所治療が不能な再発例に、放射線療法を含めた治療を行うべきか

KQ2: 局所治療が不能な再発例に、化学療法を行うべきか (放射線療法の有無は問わない) (SR7)

SR 一覧*:

SR1: 切除可能で外科療法を予定している症例に対して、術前治療を行うべきか

SR2: 原発巣の外科療法と同時に予防的に頸部郭清術を行うべきか

SR3: 頸部転移症例において、原発巣の外科療法と同時に行う頸部郭清術は、全頸部郭清術よりも選択的頸部郭清術を行うべきか

SR4: 口腔癌術後の局所頸部再発のリスク症例に、追加治療を行うべきか

SR5: 切除不能な初発局所進展例 (遠隔転移なし) の化学放射線療法前に導入化学療法を行うべきか

SR6: 超選択的動注化学放射線療法を行うべきか

SR7: 局所治療が不能な再発例に、化学療法を行うべきか (放射線療法の有無は問わない)

注意:例えば、「KQ1: 切除可能・早期例に対して、術前治療を行うべきか」では、「KQ1-1: 切除可能で外科療法を予定している症例に対して、術前治療を行うべきか」だけでなく、「切除可能・放射線療法予定患者に対して、術前治療(化学療法)を行うべきか」なども組み合わせとしては存在する。しかし、すべての組み合わせを KQ として挙げていない。さらに、細分化できる KQ と SR に対しては、すべての階層化を記載していない。

#: 包括的疑問1は、外科療法を前提とした治療法についての疑問であるが、近年臨床研究として行われている超選択的動脈注射化学療法と放射線療法の併用療法に関して、エビデンスの存在を期待して SR6 を行うこととした。

包括的疑問1の KQ2-2-2 は、予防的頸部郭清術の中での比較となるが、今回は検討していない。

包括的疑問2の KQ2-2-1 は、進行例は頸部リンパ節転移が高率に存在するため、今回は検討していない。

6. アウトカムについて

6.1. SR のアウトカム一覧と診療ガイドラインパネル会議で合意された重要度

SR1: 切除可能で外科療法予定症例に対して、術前治療を行うべきか

1. 全生存率のアウトカム: 9
2. 口腔癌そのものに対するアウトカム: 9
3. 口腔機能に関するアウトカム: 8
4. 発熱性好中球減少症: 6
5. 顎骨骨髓炎: 6

コメント: 口腔機能に関するアウトカムは、術前治療で改善すれば、その後の原発切除までの QOL にも関係すると考えた。最終的な QOL は、この選択には関係ないので省いた。また、顎骨骨髓炎と発熱性好中球減少症は、それらによってその後の手術が延期されるなどもあるため、重要でないかもしれないが含めた。

SR2: 原発巣の外科療法と同時に予防的に頸部郭清術を行うべきか

1. 全生存率のアウトカム: 9
2. 口腔癌そのものに対するアウトカム: 9
3. 頸部郭清術後肩関節障害: 9

コメント: もし全生存率が頸部郭清術の有無に関わらず同じであるならば、QOL の評価をみるまでもなく予防的頸部郭清術は必要ない。もし頸部郭清術を行った方が行わなかった方より全生存率が良かった場合を仮定すると、頸部郭清術程度の審美的障害や肩関節障害で、患者が全生存率が低い頸部郭清術なしを選択することはほとんどないと考えられるが、可能性を否定することもできないので、頸部郭清術後肩関節障害のみを含めた。

SR3: 頸部転移症例において、原発巣の外科療法と同時に行う頸部郭清術は、全頸部郭清術よりも選択的頸部郭清術を行うべきか

1. 全生存率のアウトカム: 9
2. 口腔癌そのものに対するアウトカム: 9
3. 頸部郭清術後肩関節障害: 8

コメント: この頸部郭清術の術式の違いで最も重要な QOL は肩関節障害であり、それ以外の審美的障害を含む QOL はどちらの介入でも起こりえるため、臨床判断に役立たないと考えてアウトカムを上記とした。

SR4: 口腔癌術後の局所頸部再発のリスク症例に、追加治療を行うべきか

1. 全生存率のアウトカム: 9
2. 口腔癌そのものに対するアウトカム: 9
3. QOL: 9
4. 治療関連死: 8
5. 摂食嚥下障害: 7

コメント: QOL はあくまで大きなカテゴリーとして捉え、その中に口腔粘膜炎と顎骨骨髓炎も含まれると考えて個別のアウトカムとしなかった。また、治療によって、口腔機能の中でも特に摂食嚥下障害が重度に生じると問題になるので、一応含めることとした。完遂率に関しては、患者に直接関係がないために含めなかった。

SR5: 切除不能な初発局所進展例(遠隔転移なし)の化学放射線療法前に導入化学療法を行うべきか

1. 全生存率のアウトカム: 9
2. 口腔癌そのものに対するアウトカム: 9
3. 治療関連死: 8
4. 治療完遂率: 7

コメント: 発熱性好中球減少症も可逆性の場合が良いが、不可逆性の場合には治療関連死に含まれると考えられる。この SR は、導入化学療法の有無であり、その後はすべて化学療法を行うので、口腔機能に関するアウトカムなどは必要ないと考えられた。

SR6: 超選択的動注化学放射線療法を行うべきか

1. 全生存率のアウトカム: 9
2. 口腔癌そのものに対するアウトカム: 9
3. 口腔機能に関するアウトカム: 8
4. QOL: 8
5. 顎骨骨髓炎: 8

コメント: この SR では、この治療法の有用性をみるため、治療関連死は全生存率と同じと考えられる。口腔粘膜炎も摂食嚥下障害に含めた。

SR7: 局所治療が不能な再発例に、化学療法を行うべきか(放射線療法の有無は問わない)

1. 全生存率のアウトカム: 9
2. 口腔癌そのものに対するアウトカム: 8
3. 口腔機能に関するアウトカム: 8
4. QOL: 8
5. 発熱性好中球減少症: 7
6. 口腔粘膜炎: 7

コメント: この SR では、この治療法の有用性をみるため、治療関連死は全生存率と同じと考えられる。QOL の評価がない場合、発熱性好中球減少症や口腔粘膜炎などが指標になる可能性もあるので含めた。

6.2. 各アウトカムの詳細な定義(定義が研究によって異なる場合は、厳密に従ってない場合もある)

A: 望ましい効果

- (a) 全生存率のアウトカム: overall survival outcome (口腔癌に関係なく死亡した場合も含めてすべての生死をアウトカムとするものです)

OS: 全生存／全死亡 (overall survival)

- (b) 口腔癌そのものに対するアウトカム: oncologic efficacy outcomes (例えば, 口腔癌そのものが再発した場合や, 口腔癌が大きくなって死亡した場合など, あくまでも口腔癌に関係した場合のみのアウトカム)

DSS/CSS: 疾患関連死亡 (disease specific survival, cause-specific survival, cancer-specific survival)

RFS: 無再発生存期間 (relapse-free survival, local recurrence-free survival, metastasis-free survival)

PFS: 無増悪生存期間 (progression-free survival)

- (c) 口腔機能に関するアウトカム: oral functional outcomes (例えば, 腫瘍によって摂食嚥下障害が起きている場合, 外科療法によって顎骨がなくなった場合の摂食嚥下障害が, 再建術で回復した場合, 化学療法で口腔粘膜炎がある薬で改善して咀嚼が可能になった場合などに用いられます, 摂食嚥下障害などが既に起きている患者への改善の介入のための益のアウトカムです・手術によって咀嚼障害が起きたような害のアウトカムは別です・術前の状態の把握に関して注意してデータ抽出すること)

咀嚼機能の評価

咬合機能の評価

嚥下機能の評価

言語機能の評価

- (d) QOL (生活の質に関するアウトカム)

QOL: 生活の質 (quality of life)

PS: 参加者の満足度 (participant satisfaction)

注意: 例えば, 全生存率の相対的危険度が 1 未満の場合, その介入が「害」となる。

B: 望ましくない効果(害・harms associated with treatment (adverse events)): 意図の有無を問わず, 手術を行う場合に必ずおこる事象も含む

注意: ただし, 再建術では摂食嚥下障害の改善が望ましい効果であり, 顎骨骨髓炎の治療ならその改善が望ましい効果(その他のアウトカムが必要)

B-1: 合併症 (原疾患による合併症を除く)・有害事象

- (a) 発熱性好中球減少症 (化学療法時に白血球が減少して感染しやすくなる)

- (b) 口腔粘膜炎 (放射線療法・化学療法時に口内炎が起きて疼痛など生じる, 日中の疼痛の苦痛は真のアウトカムですが, 口内炎による摂食嚥下障害と考えると代理のアウトカムとなります)

- (c) 顎骨骨髓炎 (放射線療法による顎骨の骨髓炎で歯科治療もできなくなります)

B-2: 併発症 (避けようと努力しても不可避なものとして, 合併症(避けようと思えば可能で, できるだけ避けようと努力するもの)と区別します)

- (a) 摂食嚥下障害 (手術・放射線療法・化学療法時に口内炎や手術での顎骨切除などで食事ができなくなります, 「口腔粘膜炎」と重複しますがより患者主体のアウトカムとして使い分けて下さい, 「oral functional outcomes」と重複する点がありますが, 介入で障害が生じる場合のアウトカムです)

- (b) 審美的障害 (手術時によって顔の変形などが起こります)

- (c) 頸部郭清術後肩関節障害 (頸部郭清術の影響で腕が上がらなくなります)

- (d) 治療関連死

C: その他(状況に応じて作成)

DFS: 無病生存 (disease-free survival): あらゆる死亡・再発・二次がん

TTF: 治療成功期間 (time to treatment failure): あらゆる死亡・治療中止

原発・頸部リンパ節制御 (局所 (原発と頸部) 再発率) (locoregional control)

治療完遂率 (proportion of treatment completion)

患者への直接コスト (direct costs to participants and health services)

* 無イベント生存率 (event-free survival, EFS) は, 定義が不明で用いなかった

7. 検索式:

7.1. P: 疾患(口腔癌)について

口腔癌のみの検索でなく、頭頸部癌で検索を行い、スクリーニングで口腔癌が含まれる研究を選択した。
 (("tongue neoplasms"[Mesh] OR "palatal neoplasms"[Mesh] OR "gingival neoplasms"[Mesh] OR "mouth neoplasms"[Mesh] OR "head and neck neoplasms"[Mesh:NoExp]) OR ((intraoral*[tiab] OR intraoral*[tiab] OR oral*[tiab] OR mouth*[tiab] OR gingiva*[tiab] OR "head and neck"[tiab] OR tongue[tiab] OR platal[tiab])) AND (malignant[tiab] OR carcinom*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer[tiab] OR tumor[tiab])))

7.2. 研究デザインについて

7.2.1. 既存の SR・既存の診療ガイドライン

("meta-analysis"[PT] or "meta-analysis"[TIAB]) OR ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] or "systematic review"[TIAB]) OR ("practice guideline"[PT] or "practice guidelines as topic"[MH] or (guideline*[TIAB] not medline[SB]))

7.2.2. ランダム化比較試験

コクランハンドブックより, Box 6.4.a: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format, または, Box 6.4.b: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format を使用する。

(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[MeSH Subheading] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals [mesh] NOT humans [mesh])

または,

(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])

7.2.3. 害について(採用論文に記載されている場合や、既存の明確な資料がある場合は、検索を行わなかった) 参考としたウェブサイト(<http://dal.ca.libguides.com/c.php?g=257491&p=2055280>)から検索式を以下とした。

((harm*[tiab] OR safe*[tiab] OR side effect[tiab] OR adverse*[tiab] OR toxicity[tiab]) AND (((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]) OR ("meta-analysis"[PT] or "meta-analysis"[TIAB]) OR ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] or "systematic review"[TIAB]) OR ("practice guideline"[PT] or "practice guidelines as topic"[MH] or (guideline*[TIAB] not medline[SB])) OR ("clinical study"[PT] OR "clinical studies as topic"[MH] OR "study characteristics"[PT] OR "epidemiologic study characteristics as topic"[MH] OR (clinical trial*[TIAB] OR clinical stud*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB]) not medline[SB]))))

研究デザインでの特定で論文数に問題がある場合は、「etiology[sh] OR "adverse effects"[sh]」のサブヘディングをフィルターとした(なお, etiology は, complications, chemically induced を含む)。

((etiology[sh] OR "adverse effects"[sh]) NOT ("animals"[mh] NOT "humans"[mh]))

または, 以下の検索式も利用した。

(harm*[tiab] OR safe*[tiab] OR side effect[tiab] OR adverse*[tiab] OR toxicity[tiab]) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR systematic review[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR practice guideline[pt] OR clinical trial[pt] OR observational study[pt] OR comparative study[tiab] OR evaluation study[tiab])

7.3. 治療・介入（一覧）

表 7.3.1. SR ごとの介入の検索式一覧

SR1	pre-operative[tiab] OR preoperative[tiab] OR “neoadjuvant”[tiab] OR “preoperative care”[mh] OR “neoadjuvant therapy”[mh] OR “induction chemotherapy”[tiab]
SR2	(dissection[tiab] OR dissections[tiab]) AND (neck[tiab] OR necks[tiab] OR lymph[tiab] OR lymphs[tiab]) OR “lymph node excision”[mesh]
SR3	(dissection[tiab] OR dissections[tiab]) AND (neck[tiab] OR necks[tiab] OR lymph[tiab] OR lymphs[tiab]) OR “lymph node excision”[mesh] ランダム化比較試験がない場合は、以下の検索式で観察研究をスクリーニングした ((dissection[tiab] OR dissections[tiab]) AND (neck[tiab] OR necks[tiab] OR lymph[tiab] OR lymphs[tiab])) OR “neck dissection”[tiab] OR (lymph node excision[mesh] AND (modified[tiab] OR selective[tiab]))
SR4	(post-operative[tiab] OR postoperative[tiab] OR “postoperative care”[mh] OR “adjuvant”[tiab])
SR5	((unresectable[tiab] OR “unresectable advanced”[tiab] OR inoperableness[tiab] OR inoperable[tiab])) AND ((“induction chemotherapy”[mh] OR (“induction”[tiab] AND “chemotherapy”[tiab]) OR “induction chemotherapy”[tiab])) ランダム化比較試験がない場合は、切除不能でなく進展例として検索した(advanced[tiab])
SR6	(super-selective[tiab] OR superselective[tiab]) AND (“intra-arterial”[tiab] OR “arterial injection”[tiab] OR “arterial injection”[mh] OR “injections, Intra-arterial”[mh] OR “infusions, intra-arterial”[mh]) AND (chemotherapy[tiab] OR chemotherapy[mh])
SR7	(recurrence[tiab] OR “recurrence”[mh] OR “Neoplasm Recurrence, Local”[mh]) OR (metastasis[tiab] OR “neoplasm metastasis”[mh]) AND (“drug therapy”[mh] OR chemotherapy[tiab])

* 但し、SR ごとに、検索の年数は既存のシステマティックレビューに応じて変更した。

7.4. データベース

基本的に 2 つ以上のデータベースから検索を行った。Medline (PubMed による) の検索は必須とした。その他、データベースとしては、Embase、コクランライブラリー (CENTRAL)、医学中央雑誌を検索した。

8. GRADE アプローチ:EtD frameworks¹

8.1. 包括的疑問 1: 早期例に対して、最も望ましい治療法は？

8.1.1. KQ について

当初作成した KQ は、表 1「包括的疑問と KQ と SR の関係」の記載であるが、この中で一部の KQ で SR を行わなかった理由は、以下のとおりである。「KQ1-2: 切除可能だが外科療法を予定をしていない口腔癌患者に対して、術前治療を行うべきか」と「KQ2-1: 切除可能・早期例に対して、外科療法と他の治療法のどちらが良いか」は、口腔癌は切除可能な場合の標準的治療が外科療法であるため、このような状況を選択することはごくまれと考えられたので SR を行わなかった。これらの KQ は、患者がどうしても外科療法を拒否する場合、既存治療として確立している小線源治療、または臨床研究の一環として行われている超選択的動注化学放射線療法などの場合が想定される。一方、超選択的動注化学放射線療法を外科療法の代わりに行う本邦の報告があるため、エビデンスの存在を期待して超選択的動注化学放射線療法に関する SR を行った (SR6)。

また、検索を進めると、KQ1-1 のための SR1 に関しては、表 6.1.2. のように細分化する必要があった。その中で、もっとも純粋に外科療法と外科療法＋術前治療の効果のみを判断できる SR1.1 に対しては研究が存在しなかったため、SR1.2 の研究を使用することとした。

表 8.1.2. KQ1-1 のための SR1 の細分化について

SR1: 切除可能で外科療法を予定している症例に対して、術前治療を行うべきか

SR1.1: 切除可能症例に対して、外科療法単独と比較して、術前治療と外科療法が有効か

SR1.2: 切除可能症例に対して、外科療法を必ず含む局所治療と比較して、術前治療と外科療法を必ず含む局所治療が有効か

SR1.3: 切除可能症例に対して、局所治療と比較して、術前治療と外科療法以外の局所治療または術前治療以外の治療を行わない場合が有効か

備考: さらに詳細な細分化は、SR1 の項目に記載してある

¹ EtD 表の項目について: EtD framework には、異なる視点 (例えば、個人や集団) により、異なるタイプの推奨や決断に合わせて異なるテンプレートが用意されているが、今回は個人のテンプレートを使用した。個人のテンプレートの場合、コストの項目がなくなるため、GRADE アプローチの推奨決定の 4 要因に従ってコストの項目を追加した。また、容認性と実行可能性に関しては、項目はないが、推奨文を考える場合の要因として議論を行っている。

「価値観や意向: values and preferences」とは、ある特定の意思決定およびそれによって起こりうるアウトカムに対して各個人が抱く一連の目標、期待、性質、および信念のことを指す。

「必要資源量: Cost」については、患者が支払う直接コストについて記載した。ただし、ニボルマブなど社会問題になった薬剤については、社会的な観点からの情報も記載した。

SR の順番は、前治療、主治療、後治療の順番で記載した。

8.1.2. EtD 表

表 8.1.3. 包括的疑問 1 の EtD 表

包括的疑問1：早期例に対して、最も望ましい治療法は？			
SR1：切除可能で外科療法を予定している症例に対して、術前治療を行うべきか SR6：超選択的動注化学放射線療法を行うべきか SR2：原発巣の外科療法と同時に予防的に頸部郭清術を行うべきか SR4：口腔癌術後の局所頸部再発のリスク症例に、追加治療を行うべきか			
	判断	リサーチエビデンス	備考
エビデンスの確実性	効果に関する全体的なエビデンスの確実性の程度は何ですか？ ● 非常に低：SR1, SR6, SR4 ○ 低： ● 中：SR2 ○ 高 ○ 採用研究なし	SR1：進行例を多く含む研究のため非直接性を深刻とした。各アウトカムで非常に低であった。また、採用研究は、手術を必ず含む局所治療に術前治療を組み合わせた場合の研究であり、局所治療が多岐に渡ることには注意が必要である。 SR6：観察研究でバイアスのリスクもあり非常に低となった。 SR2：全生存率と口腔癌そのものに対するアウトカムが、重大なアウトカムで点推定値が同じ方向であり、利益と不利益のバランスが確実のため中等度となった。 SR4：当初の計画で、手術後の後治療の有無のみの条件であるが、実際の SR としては、再発のリスク患者以外の研究（単純な早期例）はなかった。そのため追加治療を行わない場合との比較試験はなく、 <u>追加治療を行うことを前提とした放射線単独療法と化学放射線療法との比較のみの SR である。</u>	
価値観と意向	主要なアウトカムをどの程度重視するかについて不確実性がありますか？ ○ 不確実性またはばらつきあり ○ 不確実性またはばらつきの可能性あり ○ 不確実性またはばらつきはおそらくなし ● 不確実性またはばらつきはなし	価値観：いずれの SR であっても、この包括的疑問の場合は、全生存率をもっとも重大なアウトカムとするなど、ばらつきは少ないと考えられる。SR2 においても、頸部郭清術を行うと、審美的・機能的な問題があるが、それであっても全生存率を重大とする価値が多岐に渡ることは少ないと考えられる。 意向：SR1 において、もし効果が確実でなければ、外科療法前の術前治療は、患者が望まない限り、害を考慮すると選択しないと考えられる（早期の外科療法を希望すると推察）ため、ばらつきはないと考えられた。SR6 は、機能温存の有無が大きく異なるより、同じ生存率であれば、患者のほとんどが外科療法を選択しない可能性がある。SR2 においても、より機能温存を望むと思われる。SR4 も、追加の治療を望むことは少ない。	

効果のバランス	望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？ ○ 比較対照が優位 ● 比較対照がおそらく優位：SR1 ○ 介入も比較対照もいずれも優位でない ● おそらく介入が優位：SR2 ○ 介入が優位 ○ さまざま ● 分からない：SR6, SR4	SR1: 全生存率(死亡の人数で計算)において、メタ分析の結果、術前治療によって死亡が1000人中12人減少(95%信頼区間105人減少から92人増加)となった。これらの研究は、ステージII以上が対象となっていたので、早期例と進行例の両方の包括的疑問に対応できると考えられるが、進行例に対する症例が多いエビデンスであった。また、メタ分析に含まれた研究は、いずれも3クール of 化学療法を行っていた。以上より、3クール行っても効果の差がほとんど認められないことより、化学療法の有害事象の可能性を考慮すると、利益より害が大きいと判断された。また、前治療として化学療法以外のランダム化比較試験がなかったことより、導入化学療法としてのSRとなった。 SR6: 同じ研究内に対照を持つ観察研究を検索したところ、海外の報告は存在しなかった。本邦での報告が1つのみ存在し、手術単独群より有意差がないものの超選択的動脈注射化学放射線療法の結果が劣っていた。ただし、手術単独例のステージに早期例が多かったが、超選択的動脈注射化学放射線療法は進展例が多かったため、早期例の疑問のエビデンスとしては採用できないと判断した。 SR2: 頸部郭清術を行わない場合より予防的頸部郭清術を行う場合が1000人中121人の全生存の増加の効果が認められた。これは、臨床的にも有用な差と考えられた。手術の有無の比較のため、頸部郭清術による審美的障害・疼痛(肩の痛み)・機能的障害(腕の可動域)がある。また、頸部郭清術による死亡症例の報告もあるが極めて稀である。また、超音波検査による厳密な経過観察があれば、予防的頸部郭清がなくても良いとの意見があった。 SR4: 術後治療として放射線療法単独より化学放射線療法は、若干の害が増加するが、望ましい効果が優位である。ただし、SRに含まれた多くの研究は進展例が多かったため、早期例の効果は限定的と考えられた。また、例えばT2N0で予防的頸部郭清術後に節外浸潤などのためにハイリスクと判明すると早期例とは言えなくなることより、効果のバランスは不明とした。	SR2: もっとも症例数の多いD' Cruz 2015によるとT1とT2のサブグループで違いがある。また、予防的頸部郭清術を行わなかった症例に対して、超音波検査による経過観察が半数であるため、本邦とは異なる。
必要資源量	資源要件(コスト)はどの程度大きいのですか？ ○ 大きなコスト ○ 中等度のコスト ● 無視できるほどのコストの増加や節減 ○ 中等度の節減 ○ 大きな節減 ○ さまざま ○ 分からない	いずれの治療方法であっても、患者の直接コストは、高額療養費制度によって、一律のコストとなる。社会全体のリソースとしては、治療が増えることによってコストが増加する。	

推奨のタイプ	KQ	確実性	行わないことを強く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行うこと・行わないことを弱く推奨する	行うことを弱く推奨する	行うことを強く推奨する
	術前治療 SR1	非常に低		●			
	超選択的動注化学放射線療法 SR6				SR の採用なし		
	主治療（予防的頸部郭清術）SR2	中				●	
	後治療（化学放射線療法）SR4				SR の採用なし		

8.2. 包括的疑問 2: 切除可能な進行例に対して、最も望ましい治療法は？

8.2.1. KQ について

当初作成した KQ は表 1 の「包括的疑問と KQ と SR の関係」であるが、進行例で、術前に頸部リンパ節転移がない可能性は低いと考えられるため、「KQ2-2-1: 原発巣の手術と同時に予防的に頸部郭清術を行うべきか」の SR は行わなかった。

また、本邦で保険適応ではないが臨床研究として報告されている超選択的動注化学放射線療法についても、切除不可能症例に対して行うのではなく、切除可能症例に対して行うことをより積極的に検討すべきかを考えて SR を作成した。

8.2.2. EtD 表

表 8.2.2. 包括的疑問 2 の EtD 表

包括的疑問2: 切除可能な進行例に対して、最も望ましい治療法は？			
SR1: 切除可能で外科療法を予定している症例に対して、術前治療を行うべきか			
SR6: 超選択的動注化学放射線療法を行うべきか			
SR3: 頸部転移症例において、原発巣の手術と同時に進行頸部郭清術は、全頸部郭清術よりも選択的頸部郭清術を行うべきか			
SR4: 口腔癌術後の局所頸部再発のリスク症例に、追加治療を行うべきか			
	判断	リサーチエビデンス	備考
エビデンスの確実性	効果に関する全体的なエビデンスの確実性の程度は何ですか？ ● 非常に低: SR3, SR6 ● 低: SR1, SR4 ○ 中: ○ 高 ○ 採用研究なし	SR1: 各アウトカムともに、不精確が非常に深刻であることなどにより低となった。外科療法を必ず含む局所治療に術前治療を組み合わせた場合の研究であり、局所治療が多岐に渡ることには注意が必要である。 SR3: いずれのアウトカムも観察研究で研究の限界もあり、非常に低となった。 SR6: 観察研究でバイアスのリスクもあり非常に低となった。 SR4: 当初の計画では、外科療法後の後治療の有無のみの条件であったが、実際の SR としては再発のリスク患者以外の研究はなかった。そのため追加治療を行わない場合との比較試験はなく(リスク患者に対しては、追加治療を行う事が標準とされているので、新たに追加治療を行わない研究が行えない)、追加治療を行うことを前提とした放射線単独療法と化学放射線療法との比較のみの SR となった。	

価値観と意向	主要なアウトカムをどの程度重視するかについて不確実性がありますか？ ○ 不確実性またはばらつきあり ○ 不確実性またはばらつきの可能性あり ○ 不確実性またはばらつきはおそくなし ● 不確実性またはばらつきはなし	価値観：いずれの SR であっても、この包括的疑問の場合は、全生存率をもっとも重大なアウトカムとするなど、ばらつきは少ないと考えられる。SR3 においても、全頸部郭清術を行うと、審美的・機能的な問題があるが、それであっても全生存率を重大とする価値が多岐に渡ることは少ないと考えられる。 意向：SR1 において、もし効果が確実でなければ、外科療法前の術前治療は、外科療法までの待期期間が長くなり、害を考慮すると患者が望まない限り選択しないと考えられる（早期の外科療法を希望すると推察）ため、ばらつきはないと考えられた。SR3 において、選択的頸部郭清術では副神経が温存されるため肩関節障害が生じない可能性が高いことより、患者が望むと考えられる。SR6 は、機能温存の有無が大きく異なるより、同じ生存率であれば、ほとんどの患者が外科療法を選択しない可能性が大きい。SR4 も、追加の治療を望むことは少ない。	
---------------	--	---	--

効果のバランス	望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？ ○ 比較対照が優位 ● 比較対照がおそらく優位：SR1 ○ 介入も比較対照もいずれも優位でない ● おそらく介入が優位：SR4 ○ 介入が優位 ○ さまざま ● 分からない：SR3, SR6	SR1: 全生存率(死亡の人数で計算)において、メタ分析の結果、術前治療によって死亡が 1000 人中 12 人減少(95%信頼区間 105 人減少から 95 人増加)となった。また、メタ分析に含まれた研究は、いずれも 3 クール of 化学療法を行っていた。以上より、3 クール行っても効果の差がほとんど認められないことより、化学療法の有害事象の可能性を考慮すると、利益より害が大きいと判断された。 SR3: 検索された研究には、いずれも観察研究の 4 論文が存在した。また、これらの研究で選択的頸部郭清術か全頸部郭清術かの選択の基準は不明であることが多く、判断不可能であった。そのため、術者選択の場合、よりハイリスクの症例に全頸部郭清術が選択されている可能性が高いため、選択的頸部郭清術の予後が良い方向に効果の修飾が働いている可能性がある。また、Yanai 2012 では、全頸部郭清術の場合、肩関節障害が 30.6%に生じたとしている。また、一般的に頸下部郭清術はこの障害が起こらない。以上より、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは不明とした。 SR6: 同じ研究内に対照を持つ観察研究を検索したところ、海外の報告は存在しなかった。本邦での報告が 1 つのみ存在し、手術+放射線療法より超選択的動脈注射化学放射線療法の結果が優位であった。現在、進展例で標準的治療とされている手術と術後の化学放射線療法と、超選択的動脈注射化学放射線療法(手術なし)の比較の研究はなかったことより、バランスは不明とした。また、SR6 では、対照のある観察研究を適格基準としたが、その結果採用された研究の症例数が少なく、適切ではなかったことより、症例集積研究を含めた SR を今後の課題とすべきとの意見交換がなされた。 SR4: 後治療として、放射線療法単独より化学放射線療法は口腔粘膜炎などの害が増加するが、全死亡率で望ましい効果が優位であった(HR0.73 [0.62,0.86])。この SR も、進展例で現在標準となっている外科療法と術後化学放射線療法を、手術単独と比較した試験はなかった(臨床試験の計画そのものが不可能)。	
必要資源量	資源要件(コスト)はどの程度大きいのですか？ ○ 大きなコスト ○ 中等度のコスト ● 無視できるほどのコスト ○ 増加や節減 ○ 中等度の節減 ○ 大きな節減 ○ さまざま ○ 分からない	いずれの治療方法であっても、患者の直接コストは、高額療養費制度によって一律のコストとなる。社会全体のリソースとしては、治療が増えることによってコストが増加する。	

推奨のタイプ	KQ	確実性	行わないことを強く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行うこと・行わないことを弱く推奨する	行うことを弱く推奨する	行うことを強く推奨する
	術前治療 SR1	低		●			
	主治療（選択的頸部郭清術を）SR3	非低		●			
	超選択的動注化学放射線療法 SR6				-		1
	後治療（化学放射線療法）SR4	低				●	

8.3. 包括的疑問 3: 切除不能な初発局所進展例に対して、最も望ましい治療法は？

8.3.1. KQ について

当初作成した KQ は表 1 の「包括的疑問と KQ と SR の関係」であるが、この中で一部の KQ で SR を行わなかった KQ の理由は、以下のとおりである。切除不能・初発進展例の場合、ほとんどの症例で化学放射線療法が行われていると診療ガイドライン委員会が想定して KQ を作成した。しかし、化学療法のレジメンなども含めて画一された治療はなく、施設ごとの違いが多いのが現状である。そこで、包括的疑問としては、もっとも最も望ましい治療法を推奨するのではなく、化学放射線療法前に導入化学療法を行うべきかという問題点に絞った推奨とした。これに関しては、今後、レジメンなどの詳細な検討を行う臨床研究が報告されれば、それらも含めた推奨にしていきたいと考える。また近年では、分子標的薬も行われているため、それも化学療法の一つとして含めた。なお、本診療ガイドラインの Part1 では、殺細胞性抗がん薬に限定する場合は化学療法とし、限定しない場合は薬物療法と標記するようにしている。また、化学放射線療法の場合は、殺細胞性抗がん薬以外の薬物を含む場合は化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物の併用も含む）と追記するようにしている。ただし、Part 2 では標記が複雑となるため、分子標的薬などの殺細胞性抗がん薬以外の薬物を含んだ場合でも、化学療法あるいは化学放射線療法と標記することとした。

8.3.2. EtD 表

表 8.3.1. 包括的疑問 3 の EtD 表

包括的疑問3: 切除不能な初発局所進展例に対して、最も望ましい治療法は？ SR5: 切除不能な初発局所進展例（遠隔転移なし）の化学放射線療法前に導入化学療法を行うべきか SR6: 超選択的動注化学放射線療法を行うべきか			
	判断	リサーチエビデンス	備考
エビデンスの確実性	効果に関する全体的なエビデンスの確実性の程度は何ですか？ ☒ 非常に低: SR5, SR6 ☐ 低: ☐ 中: ☐ 高 ☐ 採用研究なし	SR5: 望ましい効果と望ましくない効果のバランスが不確実なため、最も低いアウトカムの非常に低とした。 SR6: 観察研究でバイアスのリスクもあり非常に低とした。	
価値観と意向	主要なアウトカムをどの程度重視するかについて不確実性がありますか？ ☐ 不確実性またはばらつきあり ☐ 不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 不確実性またはばらつきはおそらくなし ☒ 不確実性またはばらつきはなし	価値観: 初発例であるが、緩和ケアを行う患者もいると思われるが、一般的には積極的な治療として SR5 と SR6 ともに全生存率を望むと考えられた。 意向: より侵襲が少なく、時間が短期な治療法を望むと考えられた。	
効果のバランス	望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？ ☐ 比較対照が優位 ☒ 比較対照がおそらく優位: SR5 ☐ 介入も比較対照もいずれも優位でない ☒ おそらく介入が優位: SR5 (セツキシマブ) ☐ 介入が優位 ☐ さまざま ☒ 分からない: SR6	SR5: 望ましい効果も少なく、全生存率の HR は 0.97 [0.81,1.15]であり、さらに治療関連死が若干増加することより、導入化学療法を行わないことが良いと考えられた。ただし、導入化学療法として TPF を用いた後に、放射線治療との併用薬として Cmab を使用した場合は、導入化学療法の効果が若干認められた(HR: 0.57 [0.35,0.93]) (主治療として Cmab と TPF の比較の試験がない中で、主治療が Cmab として行われた試験である)。 SR6: 切除不可能例に対してのエビデンスはなかった。	

必要資源量	資源要件(コスト)はどの程度大きいですか？ ○ 大きなコスト ○ 中等度のコスト ● 無視できるほどのコスト の増加や節減：SR5, SR6 ○ 中等度の節減 ○ 大きな節減 ○ さまざま ○ 分からない		患者の直接コストは、高額療養費制度によって一律のコストとなる。社会全体のリソースとしては、治療が増えることによってコストが増加する。				
推奨のタイプ	KQ	確実性	行わないことを強く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行うこと・行わないことを弱く推奨する	行うことを弱く推奨する	行うことを強く推奨する
	導入化学療法 SR5	非常に低		●			
	超選択的動注化学放射線療法 SR6				-		

8.4. 包括的疑問4：局所治療が不能な再発例に対して、最も望ましい治療法は？

8.4.1. KQ について

全国調査などの報告はなかったため、診療ガイドラインパネル会議での専門医の意見ではあるが、多くの症例で既に放射線療法が行われていて、さらなる追加治療が困難なため、放射線療法を主とした治療という KQ に対しては SR を行わなかった。まず、従来より CDDP などの化学療法が行われているか、果たしてこの治療が必要かどうかのエビデンスが必要であると考えて検索したが、プラセボ(積極的支持療法のみ)と比較したランダム化比較試験は存在しなかった。その中で高用量 CDDP と低用量 CDDP の比較研究[Veronesi 1985]が 1 つだけ存在した(その結果は 2 群間に差がなかった)。以上より、従来の CDDP による化学療法が必要かどうかに対する推奨は行うことができなかった。その後、Cmab やニボルバムなどの分子標的薬が用いられるようになったため、今回の推奨は分子標的薬を加えた療法に絞って記載することとした。

次の 2 つの比較研究があったが、ネットワークメタ分析は不可能であった。1 つはプラチナ製剤を用いた化学療法と Cmab とプラチナ製剤を併用した化学療法の比較研究[Vermoken 2008・Burtneess 2005]であり、2 つ目はニボルマブと他の単剤による化学療法(methotrexate:52 例, docetaxel:54 例, Cmab:15 例)の比較研究[Ferris 2016]であった。よって今回の推奨は、少なくとも積極的支持療法のみと比較してプラチナ製剤を用いた化学療法などの治療法が、返って生存率を短縮することがないことが前提となる。

8.4.2. EtD 表

表 8.4.1. 包括的疑問1の EtD 表

包括的疑問4: 局所治療が不能な再発例に対して、最も望ましい治療法は？ SR7: 局所治療が不能な再発例に、化学療法を行うべきか(放射線療法の有無は問わない) (1)「高用量 CDDP と低用量 CDDP の比較研究」 (2)「プラチナ製剤を用いた化学療法と Cmax とプラチナ製剤を併用した化学療法の比較研究」 (3)「Cmax と他の単剤による化学療法の比較研究」			
	判断	リサーチエビデンス	備考
エビデンスの確実性	効果に関する全体的なエビデンスの確実性の程度は何ですか？ ☐ 非常に低: ☒ 低: (1)(3) ☒ 中: (2) ☐ 高 ☐ 採用研究なし	SR7: 研究(1)はバイアスのリスクと不精確のため、研究(2)は不精確のため、研究(3)は非直接性と不精確のためにダウングレードした。研究(3)に関しては、対照群である他の単剤の化学療法に日本で保険認可されていない医薬品が含まれるので、非直接性を深刻とした。また、95%CI の上端である HR0.96 に対して、臨床的に意味があるという意見もあった。	
価値観と意向	主要なアウトカムをどの程度重視するかについて不確実性がありますか？ ☒ 不確実性またはばらつきあり ☐ 不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 不確実性またはばらつきはおそらくなし ☐ 不確実性またはばらつきはなし	SR7: 全生存率を重大と考えるか、QOL を重大と考えるか、患者間のばらつきは多いと考えられる。アウトカムの重要度は、パネリストの合意で全生存率のアウトカムが 9 点、口腔癌そのものに対するアウトカムが 8 点であったが、再発進展例のために QOL を考慮すると、口腔の腫瘍の増大は重要なアウトカムと考えられる。QOL の評価がない場合、発熱性好中球減少症や口腔粘膜炎症などが指標になる可能性もあるので含めた。よって、これ以上の無増悪生存期間(PFS: progression-free survival)を、全生存期間より重要と考える患者もいるだろう。	

効果のバランス	望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？ ○ 比較対照が優位 ○ 比較対照がおそらく優位 ○ 介入も比較対照もいずれも優位でない ● おそらく介入が優位 ○ 介入が優位 ○ さまざま ○ 分からない		SR7: 研究 (2) の Cmab は、全生存率では HR は 0.86[0.76, 0.99] であり、7.4 か月に対して 10.1 か月、8.0 か月に対して 9.2 か月の延長がみられ、疾病進行については HR は 0.60 [0.49, 0.73] であり、3.3 か月に対して 5.6 か月、2.7 か月に対して 4.2 か月の延長がみられ、上乗せ効果が認められた。しかし、プラセボ (積極的支持療法のみ) との比較は不明であった。また、Cmab は重篤な害も報告されている。 研究 (3) のニボルマブは、ニボルマブと他の単剤による化学療法の比較では、対照群の他の単剤のうち日本で保険認可されていない医薬品が含まれるので、非直接性を深刻とした。全生存率の HR は 0.70 (97%CI 0.51-0.96) であり、全生存期間の中央値は 5.1 (95%CI 4.0-6.0) から 7.5 (95%CI 5.5-9.1) か月と 2.4 か月延長していた。しかし、疾病進行に対しては、OR は 0.66[0.37, 1.20] であり、2.3 か月から 2.0 か月と減少していた。また、「Cmab とニボルマブ」の直接比較は、15 例のみで行われており、Cmab の生存期間の中央値 4.1 か月、HR は 0.47 [0.22, 1.01] であった (調整がないサブグループ解析)。アジアによるサブグループ解析では、6.2 か月と 9.5 ヶ月であり、3.3 か月とごくわずかの延長があった [Kiyota 2017]。ニボルマブの有害事象に関しては、認可されたばかりであるために市販後調査の結果は不明である。さらに、免疫関連有害事象に対しての問題が重要視されつつある。				
	必要資源量 資源要件(コスト)はどの程度大きいですか？ ○ 大きなコスト ○ 中等度のコスト ○ 無視できるほどのコストの増加や節減 ○ 中等度の節減 ○ 大きな節減 ● さまざま: 直接コストのみなら、保険適応のため小さなコストとも言える ○ 分からない		Cmab とニボルマブはともに、高額療養費内であるために患者の直接コストに差はないが、30-1000 万円程度の違いがある。 ニボルマブの唯一のランダム化比較試験 [Ferris 2016] に対しては、複数の費用対効果論文が報告されている。例えば、2018 年 2 月 23 日までの検索では、Zargar 2017 (カナダ)、Tringale 2017 (アメリカ)、Ward 2017 (アメリカ)、NICE 2017 (英国)。いずれの国も、日本より薬価が安いに関わらず、費用対効果が小さいとされている。よって、NICE 2017 では、「全生存期間は 2.6 ヶ月延長するが、2 年後の長期生存期間は不確実である。費用対効果が小さいため、日常的な使用は推奨できない。」としている。				
推奨のタイプ	KQ	確実性	行わないことを強く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行うこと・行わないことを弱く推奨する	行うことを弱く推奨する	行うことを強く推奨する
	化学療法 SR7(2)	中				●	
	化学療法 SR7(3)	低				●	

参考文献

- 1) Ferris 2016: Ferris RL, Blumenschein GJ, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2016;375:1856-67.

- 2) Zargar 2017: Zargar M, McFarlane T, et al. Cost-Effectiveness of Nivolumab in Recurrent Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Oncologist*. 2018;23:225-33.
- 3) Tringale 2017: Tringale KR, Carroll KT, et al. Cost-effectiveness Analysis of Nivolumab for Treatment of Platinum-Resistant Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110:479-85.
- 4) Ward 2017: Ward MC, Shah C, et al. Cost-effectiveness of nivolumab for recurrent or metastatic head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2017;74:49-55.
- 5) NICE 2017: Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance [TA490] Published date: 22 November 2017 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta490>) 2018 年 2 月 23 日アクセス
- 6) Kiyota 2017: Kiyota N, Hasegawa Y, et al. A randomized, open-label, Phase III clinical trial of nivolumab vs. therapy of investigator's choice in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: A subanalysis of Asian patients versus the global population in checkmate 141. *Oral Oncol*. 2017;73:138-46.

DRAFT

9. 根拠となる SR

9.1. SR1: 切除可能で外科療法を予定している症例に対して、術前治療を行うべきか

9.1.1. SR1 について

SR1 は、例えば、外科療法単独なのか放射線療法などを含む局所治療のかなどで比較するパターンが異なる。これらを細分化すると、表 7.1.1. のようになる。より純粋に外科療法に対しての術前治療の有無の効果を評価するならば外科療法単独との比較でなければならないが、局所治療との比較の研究しか存在しなかった。

表 9.1.1. SR1 の細分化

SR1: 切除可能で外科療法を予定している症例に対して、術前治療を行うべきか

SR1.1: 切除可能な口腔癌患者に対して、外科療法単独と比較して、術前治療と外科療法が有効か

SR1.1.1: 切除可能な口腔癌患者に対して、外科療法単独と比較して、術前治療と外科療法(切除範囲の縮小などは行わない)が有効か

SR1.1.2: 切除可能な口腔癌患者に対して、外科療法単独と比較して、術前治療と外科療法(切除範囲の縮小など変更を含む)が有効か

SR1.2: 切除可能な口腔癌患者に対して、外科療法を必ず含む局所治療と比較して、術前治療と外科療法を必ず含む局所治療が有効か

SR1.2.1: 切除可能な口腔癌患者に対して、外科療法を必ず含む局所治療と比較して、術前治療と外科療法を必ず含む局所治療(対照とまったく同じ計画)が有効か

SR1.2.2: 切除可能な口腔癌患者に対して、外科療法を必ず含む局所治療と比較して、術前治療と外科療法を必ず含む局所治療(対照と異なることもある)が有効か

SR1.3: 切除可能な口腔癌患者に対して、局所治療と比較して、術前治療と外科療法以外の局所治療または術前治療以外の治療を行わない場合が有効か

備考: (1) 術前治療に TS-1 (フッ化ピリミジン系) のみの内服治療は含まない。

(2) 局所治療に動注化学療法は含まない。

(3) SR1.1 と SR1.2 は、CR (完全寛解) になっても外科療法を行う。

(4) SR1.2.1 は、対照と介入における局所治療がまったく同一であること。例えば、切除範囲の変更もなく、放射線の線量も同一であること。

(5) SR1.2.2 は、「外科療法を必ず含む局所治療」という治療計画と、「術前治療と外科療法を必ず含む局所治療(術前治療の結果で切除範囲を決定するなど)」という治療計画の比較であるので、術前治療だけの有無の比較ではない。

(6) 「まず化学療法・放射線療法・化学放射線療法・免疫療法などを行って、CR になるかどうかを観察してから、治療法を決定する」という治療戦略は、本 SR に含まない。

(7) 「切除可能か不明のため、術前治療を行って外科療法が可能となったら手術を行う」という治療戦略は、本 SR に含めない。

(8) 導入化学療法は neoadjuvant あるいは induction な療法とした。

(9) 局所治療は口腔癌の局所に対する治療全般のためにいろいろな組み合わせがある。

9.1.2. 文献検索

SR1 に関しては術前治療の方法を、1) 化学療法、2) 放射線療法、3) ターゲット療法または免疫療法の3通りに分けて検討した。

1) 化学療法: 術前治療として化学療法を主とした場合の検索では, SR の検索より有名な Pignon 2009 や, コクランレビューである Furness 2011 が得られた。しかし, Pignon 2009 では, 多くの解説で術前治療の根拠として使われているものの, 上記の表 7.1.1 の SR1.2 と SR1.3 が混在したまま解析しているなどより, 臨床的に役立つとは言えない。一方, Furness 2011 では, SR1.2 と SR1.3 を分けて解析していた(外科療法単独と SR1.1 のように記載している表があるが, 局所治療の誤りであった)。そして, 最も新しい Marta 2015 でも, SR1.1 の研究はなく, SR1.2 を解析していた(Bossi 2014, Licitra 2003, Zhong 2013)。そこで, SR1.1 の研究を Marta 2015 の報告後の検索も追加したが, SR1.1 の研究がないことが明らかとなった。また, SR1.2 では, Marta 2015 の報告以降に 1 論文が存在することが明らかとなった(Zhong 2015)。そのため, SR1.2 においては, 4 論文が採用したが, 短期予後と長期予後の同じ研究を 2 つの論文となっていたので, Bossi 2014/Licitra 2003 (同じ研究で 2014 が長期予後)と Zhong 2015/Zhong 2013 (同じ研究で Zhong 2015 が長期予後)の 2 研究 4 論文を採用した。そして, 2つの研究は異なる薬剤やレジメンによるものであったが, 殺細胞性の抗がん薬による術前治療という観点から, SR 班は同一の治療と判断してメタ解析を行った。

2) 放射線療法: SR として, コクランレビューの Glenn 2010 を採用した。その後のランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) を追加検索して 5 論文の全文のスクリーニングを行ったが, 採用できる論文はみられなかったため, Glenn 2010 の参考文献である Lawrence 1974 と Terz 1981 の 2 論文を検討した。その結果, 2 論文は同じ研究であったが, 研究における問題点が多く, また介入方法も現在とは大きく異なることから, 術前放射線療法に関するエビデンスが得られる論文はみられなかった。

3) ターゲット療法または免疫療法: コクランレビューの Chan 2015 および, SR との記載がないが系統的に検索されていた Bhatia 2017 の SR を検討した。その結果, 「術前のターゲット療法または免疫療法」にて術前治療を行った「外科療法」と「外科療法単独」の比較を行った論文はみられなかった。

表 9.1.2. SR1 の採用論文の一覧

	Licitra 2003	Bossi 2014	Zhong 2013	Zhong 2015
ランダム化の方法	Block randomization	Block randomization	Block randomization	Block randomization
対象人数	198	198	256	256
年齢	Median 55 (介入群) Median 55 (対照群)	左記同様	Median 55 (介入群) Median 56 (対照群)	左記同様
性別 (男性/女性 男性%)	85/13 (86.7%) (介入群) 78/19 (80.4%) (対照群)	左記同様	91/37 (71.1%) (介入群) 88/40 (68.8%) (対照群)	左記同様
部位 口腔 (%)	195 (100.0%)	左記同様	256 (100.0%)	左記同様
Disease stage (介入群 vs 対照群)	II : 25 vs 24 III : 46 vs 40 IV : 27 vs 33	左記同様	III : 84 vs 93 IVA : 44 vs 35	左記同様
治療レジメ	CDDP 100 mg/m ² 5-FU 1,000 mg/m ² 5 days three cycles, every 21 days	左記同様	DTX 75 mg/m ² CDDP 75 mg/m ² 5FU 750 mg/m ² 5 days	左記同様
組み入れ基準 *先行治療の適宜等	未治療 切除可能 T2-4, N0-2, M0 T2>3cm	左記同様	切除可能 T1-2, N1-2, M0 T3-4, N0-2, M0	左記同様

除外基準	Karnofsky performance status less than 70 以下 クレアチニン異常 白血球数 4,000/ μ l 以下 血小板数 100,000/ μ l 以下, and 栄養状態不良 心肺機能不良	左記同様	遠隔転移や重複癌を認めたとき 過去に手術が行われている 過去に放射線治療や化学療法を受けている 他の悪性腫瘍治療後 5 年以内 クレアチニンクリアランス 30 ml/min 以下	左記同様
全生存率 (介入群 vs 対照群)	45.5% vs 47.5% (45/99 vs 47/99)	54.5% vs 61.6% (54/99 vs 61/99)	31.3% vs 32.8% (40/128 vs 42/128)	NA
局所再発発生率 (介入群 vs 対照群)	28.3% vs 30.3% (28/99 vs 30/99)	NA	NA	31.3% vs 39.1% (40/128 vs 50/128)
遠隔転移発生率 (介入群 vs 対照群)	6.1% vs 8.1% (6/99 vs 8/99)	NA	NA	7.0% vs 10.9% (9/128 vs 14/128)
二次癌発生率 (介入群 vs 対照群)	8.1% vs 28.3% (8/99 vs 14/99)	NA	NA	3.1% vs 7.0% (4/128 vs 9/128)
【備考】 導入化学療法有害事象	3例が治療中に死亡 Grade4 が 11 例 発熱性好中球減少症 NA		死亡例:0例 Grade 4:0 例 発熱性好中球減少症:0 例	
Memo	年齢, 性別, 部位は 198 名でなく 195 名で 集計			

9.1.3. 論文からのデータ抽出とデータの統合

図 9.1.1. 全生存率

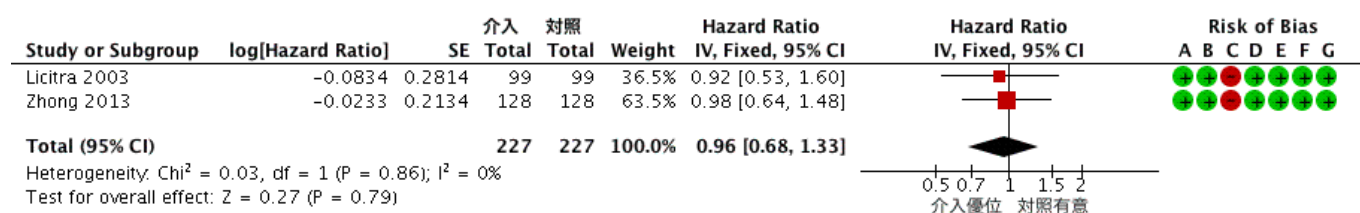


図 9.1.2. 局所再発

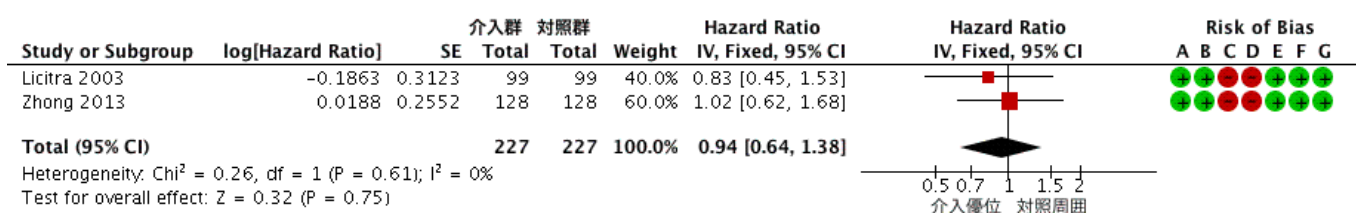


図 9.1.3. 遠隔転移

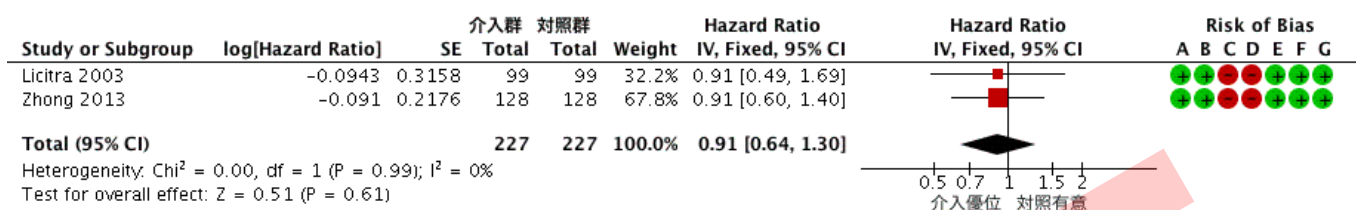


表 9.1.3. SR1 の採用論文の害一覧

Lichitra 2003		介入群母数 (n=99)				対照群母数 (n=99)			
	粘膜裂開	12 (12%)				17 (17%)			
	部分的皮膚壊死	5 (5%)				7 (7%)			
	皮膚外瘻	6 (6%)				6 (6%)			
	局所感染	7 (7%)				4 (4%)			
	フラップ壊死	13 (13%)				18 (18%)			
	出血	2 (2%)				1 (1%)			
	肺炎	2 (2%)				3 (3%)			
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	ヘモグロビン	19 (19%)	8 (8%)	3 (3%)	1 (1%)				
	白血球	14 (14%)	13 (13%)	4 (4%)	1 (1%)				
	好中球/顆粒球	23 (23%)	20 (20%)	13 (13%)	5 (5%)				
	血小板	7 (7%)	7 (7%)	3 (3%)	2 (2%)				
	心臓全般	4 (4%)	2 (2%)	3 (3%)	3 (3%)				
	神経	2 (2%)	0	0	0				
	ビリルビン	10 (10%)	1 (1%)	0	0				
	悪心/嘔吐	33 (33%)	27 (27%)	7 (7%)	0				
	脱毛	16 (16%)	9 (9%)	2 (2%)	0				
	粘膜炎	7 (7%)	4 (4%)	7 (7%)	1 (1%)				
	クレアチニン	16 (16%)	0	0	0				
Bossi 2014		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	嚥下障害*	29 (29%)	5 (5%)	0	0	29 (29%)	14 (14%)	0	0
	線維症*	10 (10%)	12 (12%)	0	0	33 (33%)	7 (7%)	0	0
	口腔乾燥症	5 (5%)	0	0	0	5 (5%)	0	0	0
	粘膜炎	2 (2%)	0	0	0	0	0	0	0
Zhong 2013		介入群母数 (128)				対照群母数 (128)			
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	血液毒	18 (14%)	9 (7%)	8 (7%)	0				
(手術までの有害事象)	下痢	11 (9%)	6 (5%)	1 (1%)	0				
	脱毛	83 (65%)	3 (2%)	0	0				
	悪心/嘔吐	66 (52%)	2 (2%)	0	0				

	肝機能障害	19 (15%)	5 (4%)	0	0				
	発熱性好中球減少	0	0	2 (2%)	0				
(放射線治療 後の有害事 象)	粘膜炎	38 (30%)	44 (34%)	7 (5%)	0	41 (32%)	43 (34%)	7 (5%)	0
	開口障害	28 (21%)	35 (27%)	6 (5%)	0	33 (26%)	34 (27%)	6 (5%)	0
	皮膚炎	31 (24%)	41 (32%)	5 (4%)	0	29 (23%)	38 (30%)	4 (3%)	0
	嚥下障害	25 (20%)	29 (23%)	6 (5%)	0	26 (20%)	31 (24%)	6 (5%)	0

参考文献

採用論文：

- 1) Bossi 2014: Bossi P, Lo Vullo S, et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable OCSCC: Long-term results of a randomized phase III trial. Ann Oncol. 2014; 25:462-6.
- 2) Lawrence 1974: Lawrence W Jr, Terz JJ, et al. Proceedings: Preoperative irradiation for head and neck cancer: a prospective study. Cancer. 1974; 33: 318-23.
- 3) Licitra 2003: Licitra L, Grandi C, et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer : a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2003; 21: 327-33.
- 4) Terz 1981: Terz JJ, King ER, et al. Preoperative irradiation for head and neck cancer: results of a prospective study. Surgery. 1981; 89: 449-53.
- 5) Zhong 2013: Zhong LP, Zhang CP, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. J Clin Oncol. 2013; 31: 744-51.
- 6) Zhong 2015: Zhong LP, Zhang CP, et al. Long-term results of a randomized phase III trial of TPF induction chemotherapy followed by surgery and radiation in locally advanced oral squamous cell carcinoma. Oncotarget. 2015; 6: 18707-14.

既存のシステマティックレビュー：

- 7) Bhatia 2017: Bhatia A, Burtneess B. Novel Molecular Targets for Chemoprevention in Malignancies of the Head and Neck. Cancers 2017; 9: pii: E113.
- 8) Chan 2015: Chan KK, Glenny AM, et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: targeted therapy and immunotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 12:CD010341.
- 9) Furness 2011: Furness S, Glenny AM, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (4): CD006386.
- 10) Glenny 2010: Glenny AM, Furness S, et al; CSROC Expert Panel. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: radiotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 12:CD006387.

- 11) Marta 2015: Marta GN, Riera R, et al. Induction chemotherapy prior to surgery with or without postoperative radiotherapy for oral cavity cancer patients: Systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2015; 51: 2596-603.
- 12) Pignon 2009: Pignon JP, le Maître A, et al; MACH-NC Collaborative Group: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. 2009; 92:4-14.

9.2. SR2: 原発巣の外科療法と同時に予防的に頸部郭清術を行うべきか

9.2.1. 文献検索

SR2 については近年に RCT が発表され [D' Cruz 2015], それを含めた SR がいくつか報告されている。既存の SR と診療ガイドラインの検索により SR が 8 つ見つかり [Bessell 2011, Fasunla 2011, Bhandari 2015, Ren 2015, Tang 2016, Abu-Ghanem 2016, Zhang 2016, Paleri 2016], それらを検討した結果, 既存の SR は少なくともスクリーニング結果は使用できると判断した。最新の SR [Abu-Ghanem 2016] に組み入れられた RCT が今回の CQ2 に組み入れるべきか再確認するとともに, 「放射線療法」と「放射線療法と頸部郭清術の併用療法」の比較の研究を除外し, 既存の SR から新たに発表された RCT のスクリーニングを行い, 4 論文を採用した。

9.2.2. 組み入れた論文

今回の SR では, 局所治療は外科療法に限定した。組み入れた論文は, D' Cruz 2015, Yuen 2009, Kligerman 1994, Fakih 1989 の 4 論文であり, その概要を表に示した。なお, 頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版に記載されている Vandenbrouck 1980 の研究は, 局所治療が外科療法ではなく放射線療法であったために除外した。

表 9.2.1. SR2 の採用論文の一覧

	D' Cruz 2015	Yuen 2009	Kligerman 1994	Fakih 1989
患者数	596	72	67	100
部位 舌 口底 頬粘膜	423/496, 85.5% 5/496, 1.0% 68/496, 13.7%	71/71, 100%	41/67, 61.2% 26/67, 38.8%	70/70, 100%
TNM 分類 T1N0 T2N0	219/496, 44.2% 277/496, 55.8%	43/71, 60.6% 28/71, 39.4%	31/67, 46.3% 36/67, 53.7%	24/70, 34.3% 46/70, 65.7%
頸部郭清術範囲	Ipsilateral selective neck dissection; submandibular (level I), upper jugular (level II), and midjugular (level III) nodes.	Level 1-3	Level 1-3, plus resection of submandibular gland. SCM, Accessory nerve, and JV were preserved.	Classical radical neck dissection
外科療法前治療	なし	なし	なし	なし
外科療法後治療	①リンパ節転移あり, ②深さ 10mm 以上, ③	リンパ節転移あれば術後照射を検討	リンパ節転移あれば術後照射施行	断端陽性の時は術後照射

	断端陽性のうちどれかを満たした場合、術後照射併用。			
予防的頸部郭清術群のリンパ節転移の割合	60/234, 25.6%	8/36, 22.2%	7/34, 20.6%	10/30, 33.3%

注意：D' Cruz 2015 の研究に対しては、各種の評価がある[頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版][日本臨床頭頸部癌]

9.2.3. 論文からのデータ抽出とデータの統合

SR に組み入れる論文を、コクランハンドブックのバイアスのリスクテーブルを用いて評価した。評価の項目は、A:ランダム化、B:隠蔽化、C:参加者および研究者の盲検化、D:評価の盲検化、E:不完全なアウトカム、F:選択的アウトカム報告、G:その他、とした。バイアスのリスクは高リスク、低リスク、不明の 3 つで評価した。この SR では、再発と早期の死亡が重大なアウトカムのため、ハザード比でなく、生存率で評価することとした。

頸部郭清術後肩関節障害をアウトカムとして報告しているランダム化比較試験は存在しなかった。そのため、頸部郭清術後肩関節障害は頸部郭清術を受けた患者のみに生じることから、頸部郭清術を受けた患者数を参考までに算出した。

図 9.2.1. 全生存率のアウトカム

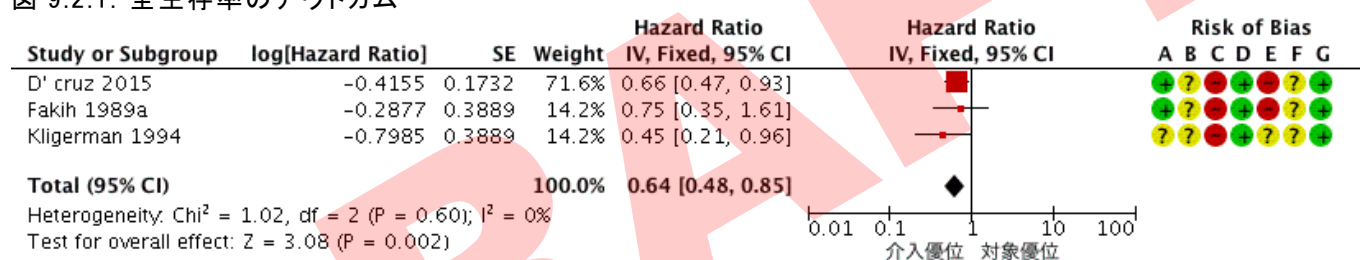
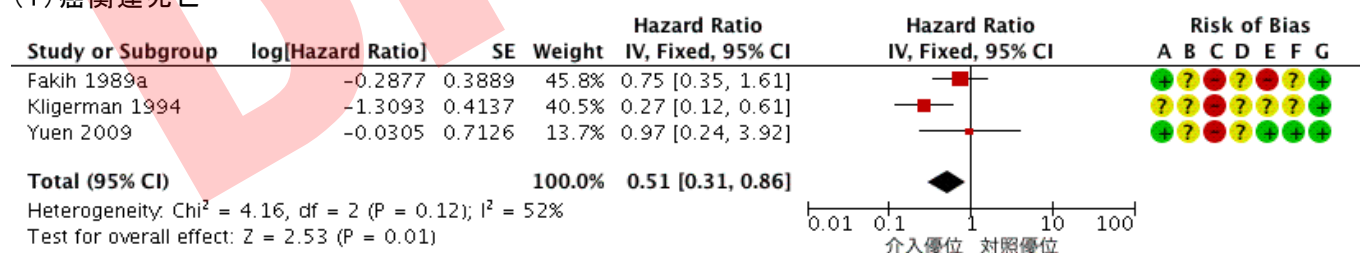


図 9.2.2. 口腔癌そのものに対するアウトカム

(1) 癌関連死亡



(2) 疾病進行

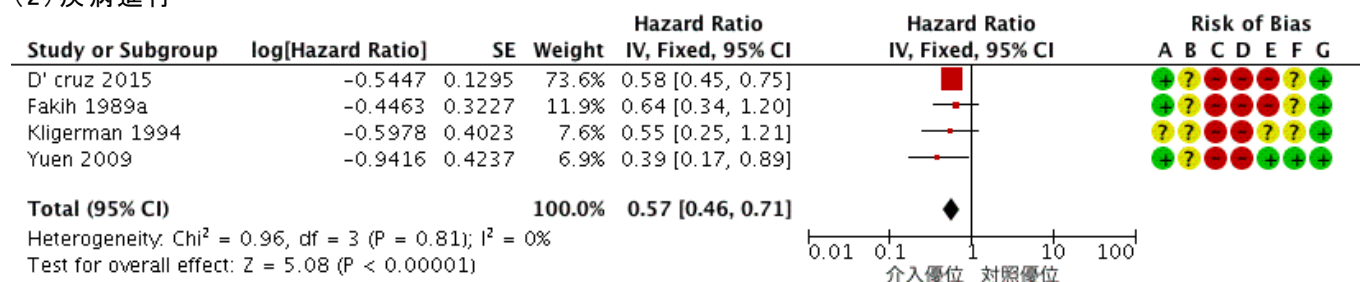
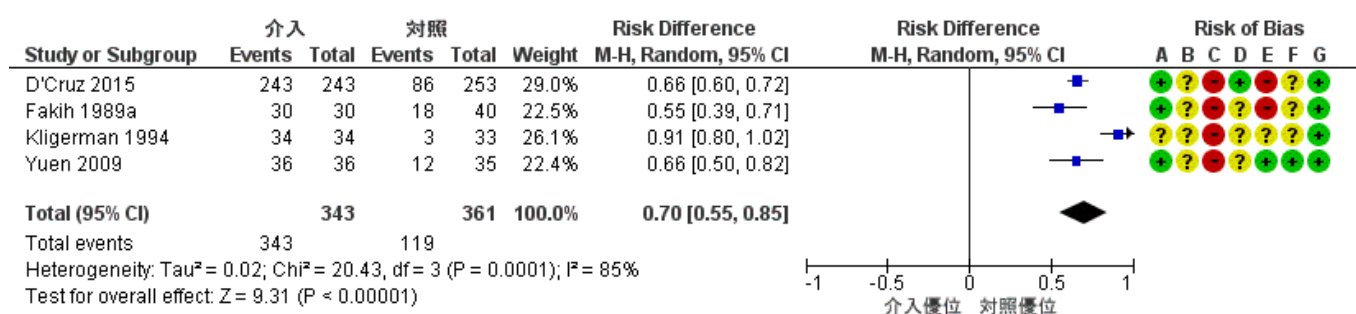


図 9.2.3. 頸部郭清術後肩関節障害(参考:頸部郭清術)



参考文献

採用論文：

- 1) D' Cruz 2015: D'Cruz AK, Vaish R, et al; Head and Neck Disease Management Group: Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373:521-9.
- 2) Fakih 1989: Fakih AR, Rao RS, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg.* 1989; 158: 309-13.
- 3) Kligerman 1994: Kligerman J, Lima RA, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg.* 1994; 168: 391-4.
- 4) Yuen 2009: Yuen AP, Ho CM, et al. Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N0 neck of early tongue carcinoma. *Head Neck.* 2009; 31:765-72.

既存の SR：

- 5) Abu-Ghanem 2016: Abu-Ghanem S, Yehuda M, et al. Elective Neck Dissection vs Observation in Early-Stage Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue With No Clinically Apparent Lymph Node Metastasis in the Neck: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 142: 857-65.
- 6) Bessell 2011: Bessell A, Glenny AM, et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 7: CD006205.
- 7) Bhandari 2015: Bhandari K, Wang DC, et al. Primary cN0 lip squamous cell carcinoma and elective neck dissection: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2015; 37:1392-1400.
- 8) Fasunla 2011: Fasunla AJ, Greene BH, et al. A meta-analysis of the randomized controlled trials on elective neck dissection versus therapeutic neck dissection in oral cavity cancers with clinically node-negative neck. *Oral Oncol.* 2011; 47: 320-4.
- 9) Paleri 2016: Paleri V, Urbano TG, et al. Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016; 130: S161-9.
- 10) Ren 2015: Ren ZH, Xu JL, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer: Evidence from five randomized controlled trials. *Oral Oncol.* 2015; 51: 976-81.

- 11) Tang 2016: Tang L, Leung YY. When should elective neck dissection be performed in maxillary gingival and alveolar squamous cell carcinoma with a cN0 neck? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 45: 1358-65.
- 12) Zhang 2016: Zhang WB, Peng X. Cervical metastases of oral maxillary squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2016; 38: E2335-42.

採用されなかった論文:

- 1) Vandenbrouck 1980: Vandenbrouck C, Sancho-Garnier H, et al. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity: results of a randomized clinical trial. *Cancer.* 1980; 46: 386-90.

その他:

頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版:日本頭頸部腫瘍学会編. 頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版. CQ2-4 舌扁平上皮癌病期 I・II 症例に対して予防的頸部郭清術を行うことは, 経過観察を行い再発時に頸部郭清術を行う場合に比べて, 生存率の向上に寄与するか(P95). 金原出版. 2017 年 12 月.

日本臨床 頭頸部癌:日本臨床増刊号頭頸部癌学 診断と治療の最新研究動向. 頸部郭清術式の変遷と今後の展望(長谷川泰久 P412). 日本臨床社. 2017 年 2 月.

9.3.SR3: 頸部転移症例において, 原発巣の外科療法と同時に行う頸部郭清術は, 全頸部郭清術よりも選択的頸部郭清術を行うべきか

9.3.1. 文献検索

SR を検索したところ, Liang 2015 が今回の内容に一致していた。そこで, Liang 2015 で採用された論文に Liang 2015 以降の RCT ならびに観察研究のスクリーニングを追加して, 採用論文の再検討を行ったところ, 観察研究の 4 論文が採用となった。

9.3.2. 組み入れた論文

表 7.3.1. SR3 の採用論文の一覧

	Yanai 2012	Shin 2013	Feng 2014	Patel 2008
対象	口腔癌	口腔癌	口腔癌	頭頸部癌
口腔の対象人数	68	54	190	67
口腔の割合(%)	100.0%	100.0%	100.0%	32.7%
2 群の振分けの基準	術者選択式	不明	不明	不明
全頸部郭清術	36	34	101	43
内訳				
根治的	36	NA	NA	NA
根治的変法	0	NA	NA	NA
選択的頸部郭清術	32	20	89	24
内訳				
顎下部	32	0	0	0
肩甲舌骨筋上	0	20	68	24

拡大肩甲舌骨筋上	0	0	21	0
組み入れ基準	口腔癌一次例 手術を行い5年以上 の経過観察 384例中5例は経過 不明で除外 切除断端陽性例を 除外 297例 Level I のみの cN1 68例	口腔癌一次例 cN+ 症例で治療的 頸部郭清術を行 った cN1,2a 54例が対 象	口腔癌一次例 頸部郭清術を行い 3年の経過期間 遠隔転移なし 637例 cN+ 190例	頭頸部癌一次例 治療的頸部郭清術を 最短2年の経過観察 頸部再発については口 腔癌のみ67例の抽出が できた

この中で、Feng 2014 の肩甲舌骨筋上頸部郭清術と拡大肩甲舌骨筋上頸部郭清術は併せて考える。Yanai 2012 の根治的頸部郭清術と、Shin 2013 の根治的頸部郭清術変法は同じと考える。最終的に、cN+に対する選択的頸部郭清術と全頸部郭清術の比較とした。

採用論文の術式は以下のように標記した：

CND (comprehensive neck dissection) : 全頸部郭清術 (= RND or MRND : ただし違う定義をする研究もある)

RND (radical neck dissection) : 根治的頸部郭清術

MRND (modified radical neck dissection) : 根治的頸部郭清術変法

SND (selective neck dissection) : 選択的頸部郭清術 (= SMND or SOHND or ESOHND : ただし違う定義をする研究もある)

SMND (submandibular neck dissection) : 顎下部郭清術

SOHND (supraomohyoid neck dissection) : 肩甲舌骨筋上頸部郭清術

ESOHND (extended supraomohyoid neck dissection) : 拡大肩甲舌骨筋上頸部郭清術

9.3.3. 論文からのデータ抽出とデータの統合

SR に組み入れる論文を、「診療ガイドラインの GRADE システム-第2版-」p.44「観察研究の限界」の4項目を用いて評価した。評価の項目は、A: 適切な適格基準をしていない、B: 測定の不備、C: 交絡が十分にコントロールされていない、D: 追跡・観察期間が不十分、とした。バイアスのリスクは高リスク、低リスク、不明の3つで評価した。

また、頸部郭清術後の肩関節障害をアウトカムとして報告している RCT はなかった。各論文にデータがない場合、著者に問い合わせしている Liang 2015 らの SR からの数字を利用した。

図 9.3.1. 総死亡 (OS: overall survival) (死亡数がイベント)

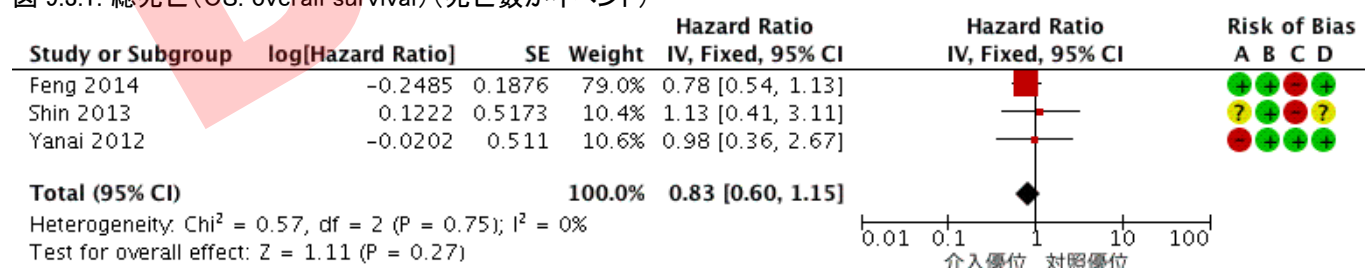


図 9.3.2. 癌関連死亡 (DSS: disease-specific survival)

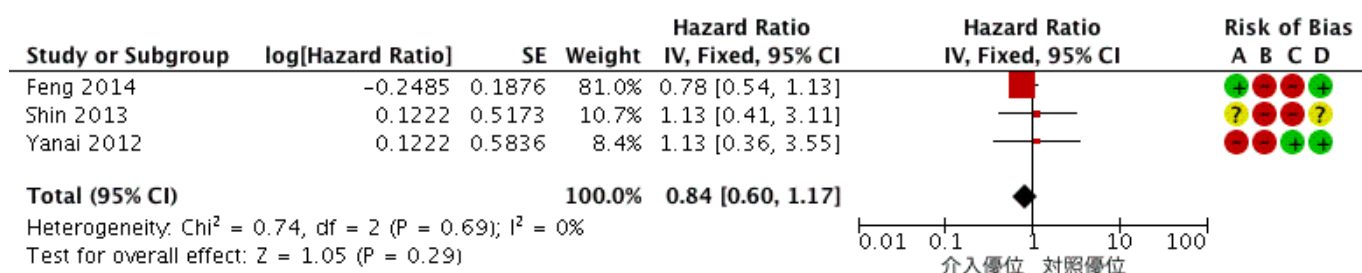


図 9.3.3. 頸部制御率 (NCR: neck control rate)

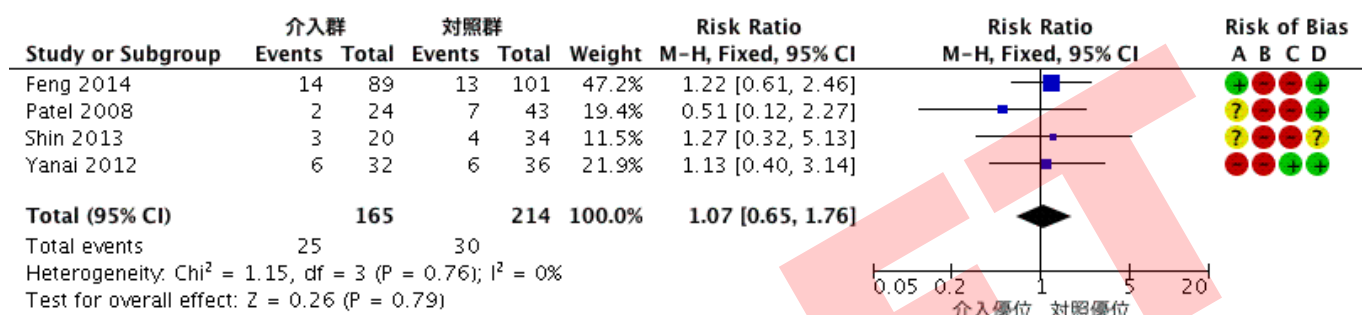


表 9.3.2. SR3 の採用論文の害のまとめ

採用論文	有害事象・副作用	選択的頸部郭清術	全頸部郭清術
Yanai 2012	肩関節障害(肩の可動性)	0%(正確な記載なし)	30.6%(11/36)
Shin 2013	記載なし		
Feng 2014	記載なし		
Patel 2008	記載なし		

参考文献

採用論文:

- 1) Feng 2014: Feng Z, Li JN, et al. Supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous cell carcinoma: special consideration for skip metastases at level IV or V. J Oral Maxillofac Surg. 2014; 72: 1203–11.
- 2) Patel 2008: Patel RS, Clark JR, et al. Effectiveness of selective neck dissection in the treatment of the clinically positive neck. Head Neck. 2008; 30: 1231–6.
- 3) Shin 2013: Shin YS, Koh YW, et al. Selective neck dissection for clinically node-positive oral cavity squamous cell carcinoma. Yonsei Med J. 2013; 54: 139–44.
- 4) Yanai 2012: Yanai Y, Sugiura T, Imajyo I, Yoshihama N, Akimoto N, Kobayashi Y, Hayashi K, Fujinaga T, Shirasuna K, Takenoshita Y, Mori Y. Retrospective Study of Selective Submandibular Neck Dissection versus Radical Neck Dissection for N0 or N1 Necks in Level I Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. J Oncol. 2012; 2012: 634183.

既存の SR:

- 1) Liang 2015: Liang L, Zhang T, et al. A meta-analysis on selective versus comprehensive neck dissection in oral squamous cell carcinoma patients with clinically node-positive neck. Oral Oncol. 2015; 51: 1076-81.

7.4. SR4: 口腔癌術後の局所頸部再発のリスク症例に、追加治療を行うべきか

9.4.1. 文献検索

既存の SR と診療ガイドラインを検索したところ、2017 年 5 月 17 日の時点で 105 件の SR が見つかった。それらより、今回の CQ に一致する SR の検討で最も引用されているのは Pignon 2009 らのメタ分析と Furness 2011 らのコクランレビューである。しかし、Pignon 2009 らの報告は、論文の選択基準が広く、選択された論文そのものにバイアスのリスクが高く問題があるものが多いだけでなく、化学放射線療法の HR が 0.81 で、導入化学療法の HR が 0.96 に対して補助化学療法の HR が 1.06 と記載されているが、ネットワークメタ分析は行われておらず、その補助化学療法の比較も局所治療という包括的な治療がベースであり、補助化学療法のエビデンスとしては問題が多い。また、Furness 2011 らの報告も 2011 年からアップデートされていない。

その後、2017 年に Winkvist 2017a らによって Ontario の診療ガイドラインが報告された。これは、2017 年の Winkvist 2017b らの SR に基づくものである。この Winkvist 2017b らの SR は、従来の SR に加えて、キー論文とされる Bernier 2004 らの報告や Cooper 2004 らの報告も含まれている。術後に化学療法のみを行うか行わないかを比較した研究はなかった。

以上より、Winkvist 2017b らの SR で選択されている研究と Winkvist 2017b らの検索年が 2015 年までであるため、2015 年以降の研究を新たに追加して、スクリーニングを行った結果、4 研究 6 論文を採用した。

なお、手術後に放射線療法などは行わず、UFT あるいは TS-1 の内服のみを行う治療に対しては、今回の SR から除外した。

9.4.2. 組み入れた論文

表 7.4.1. SR4 の採用論文の一覧

	Bachaud 1996	Smid 2003/Zakotnik 2007	Cooper 2004/2012	Bernier 2004
対象人数	83	114	416	334
部位 口腔(%)	RT: 4/44 (9.1%) CDDP + RT: 2/39 (5.1%) Total: 6/83 (7.2%)	RT: 11/55 (20%) MMC + BLM + RT: 10/59 (16.9%) Total: 21/114 (18.4%)	RT: 62/210 (30%) CDDP + RT: 50/206 (24%) Total: 112/416 (26.9%)	RT: 46/167 (28%) CDDP + RT: 41/167 (25%) Total: 87/334 (26%)
治療レジ メ(対照)	RT: 1 回/日, 5 日/週, 計 65-74 Gy を照射	RT: 5MV もしくは ⁶⁰ Co による 1 回/日, 5 日/週, 計 56-70 Gy を照射	RT: 30-33 回にわけて 60-66 Gy を 6-6.6 週で照射	RT: 27 回で 54 Gy を 5 1/2 週以上かけて照射 不適切な切除による播種 のリスクが高い部位は 12Gy 追加照射(その場 合, 33 回で 66Gy を 6 1/2 週以上かけて照射)
治療レジ メ(介入)	毎週の RT 初日に CDDP (50 mg/身体)を点滴で投与	RT 10 Gy 後に MMC (15 mg/体表面積)を投与。なお, MMC 投与日は, 中 6 時間おいて 2 回の RT を施行 RT と同時に 2 回/週, BLM (5 mg)を筋注で投与	RT 初日, 22 日, 43 日に CDDP (100 mg/体表面積)を点滴で投与	RT 初日, 22 日, 43 日に CDDP (100 mg/身体)を点滴で投与

組み入れ基準 * 先行治療の適宜等	切除可能な Stage III, IV の頭頸部 SCC の切除後で、ハイリスク因子を有する	Stage III, IV 頭頸部 SCC の切除後で、ハイリスク因子を有する	肉眼的に完全切除し得た口腔、中咽頭、下咽頭、喉頭の SCC で、ハイリスク因子を有する	pT3 または pT4, any N stage, M0 の口腔、中咽頭、下咽頭および喉頭の扁平上皮癌で、ハイリスク因子を有する
ハイリスクの定義	病理組織学的リンパ節被膜外進展	リンパ節被膜外進展 腫瘍の神経周囲、リンパ管、血管への浸潤 肉眼的、病理組織学的腫瘍残存	2 個以上の所属リンパ節への病理組織学的浸潤 リンパ節被膜外進展 病理組織学的粘膜切除断端陽性	T1 または T2 の N0 または N1 であっても、リンパ節被膜外進展・切除断端陽性・神経周囲浸潤または血管の腫瘍塞栓が認められる 口腔、中咽頭癌においては、level IV あるいは V に転移が認められる

RT: 放射線療法, MMC: mitomycin C, BLM: bleomycin, ECS: 節外浸潤, SCC: 扁平上皮癌

9.4.3. 論文からのデータ抽出とデータの統合

SR に組み入れる論文を、コクランハンドブックのバイアスのリスクテーブルを用いて評価した。評価の項目は、A:ランダム化、B:隠蔽化、C:参加者および研究者の盲検化、D:評価の盲検化、E:不完全なアウトカム、F:選択的アウトカム報告、G:その他、とした。バイアスのリスクは高リスク、低リスク、不明の3つで評価した。データの一部は Winquist 2017 の SR から引用したが、著者への問い合わせは行っていない。bleomycin と mitomycin C の比較の研究に対しては、本邦でほとんど行われていないため、それらを除外して感度分析を行ったが、結果が一致することを確認している。

図 9.4.1. 全生存率

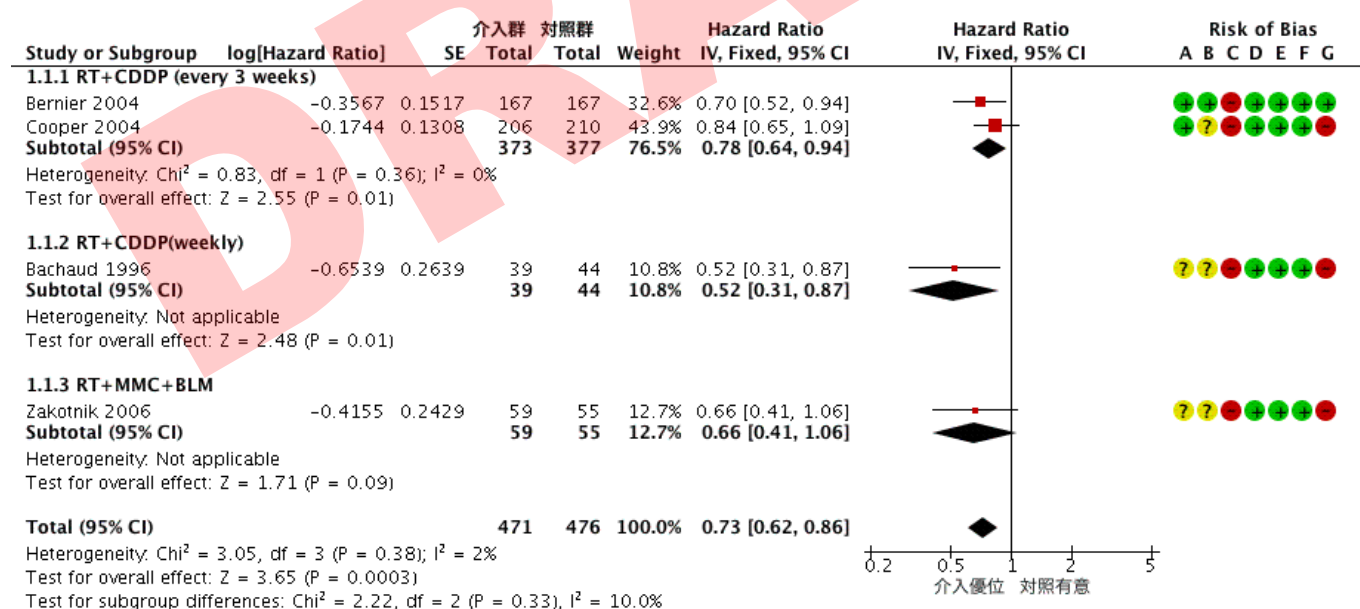


図 9.4.2. 全生存率(長期予後)

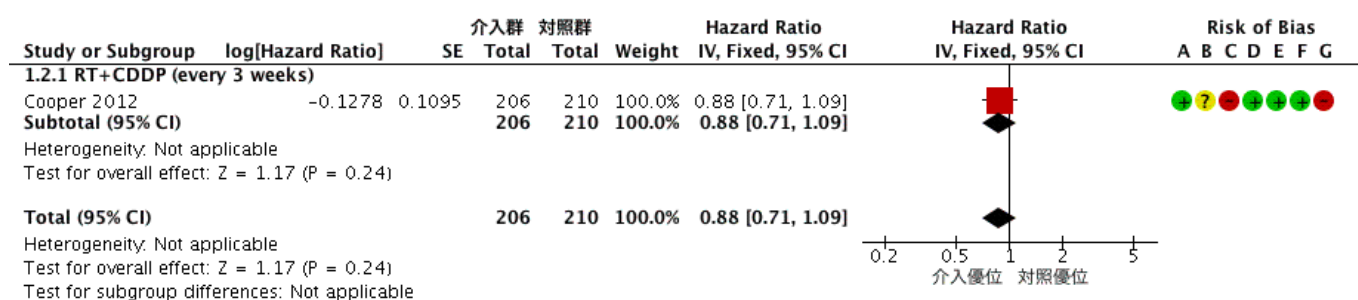


図 9.4.3. 無病生存率

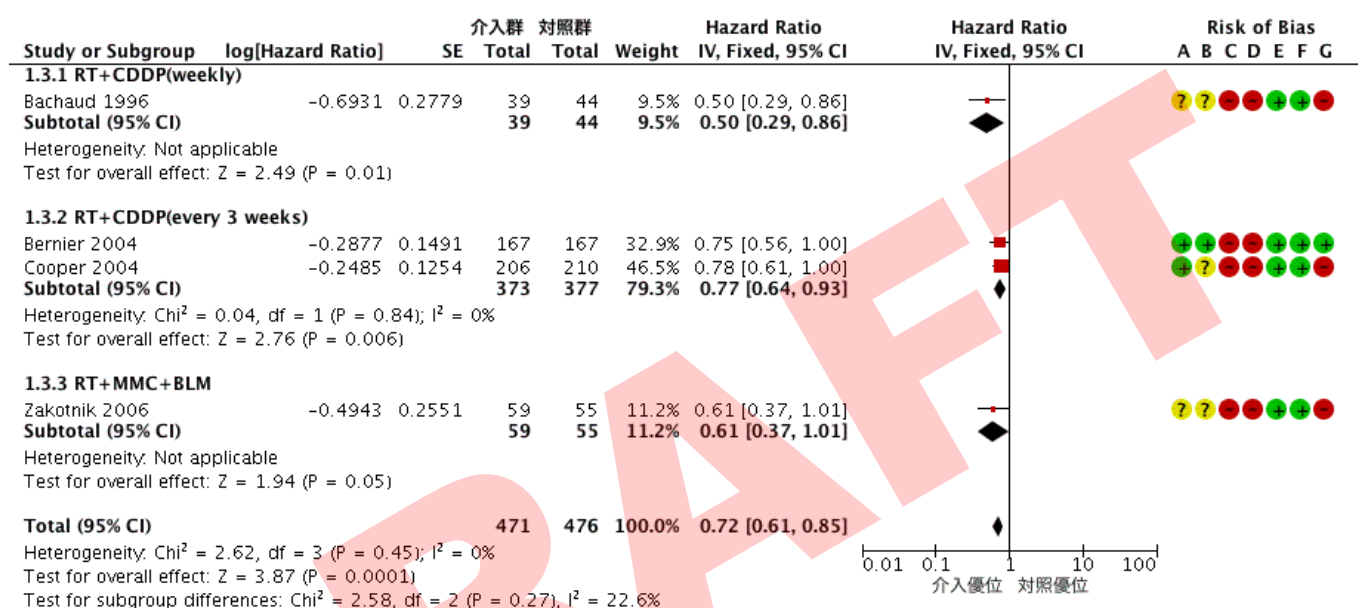


図 9.4.4. 局所再発率

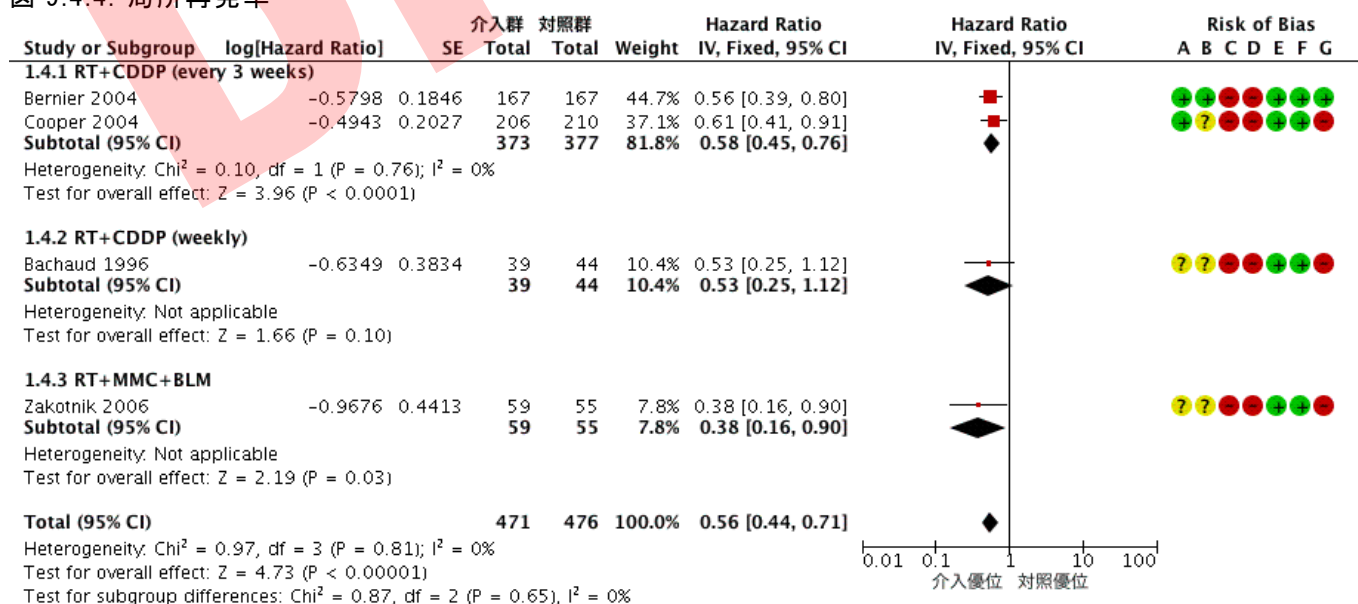


図 9.4.5. 治療関連死 (CDDP)

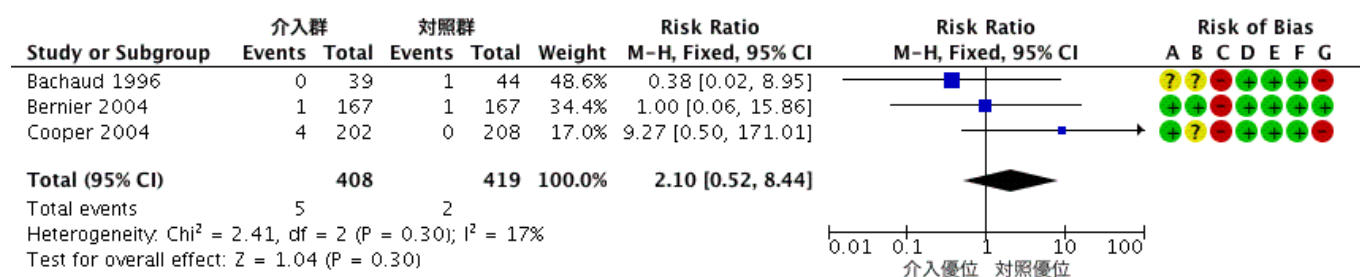


図 9.4.6. 口腔粘膜炎症/摂食嚥下障害 (CDDP)

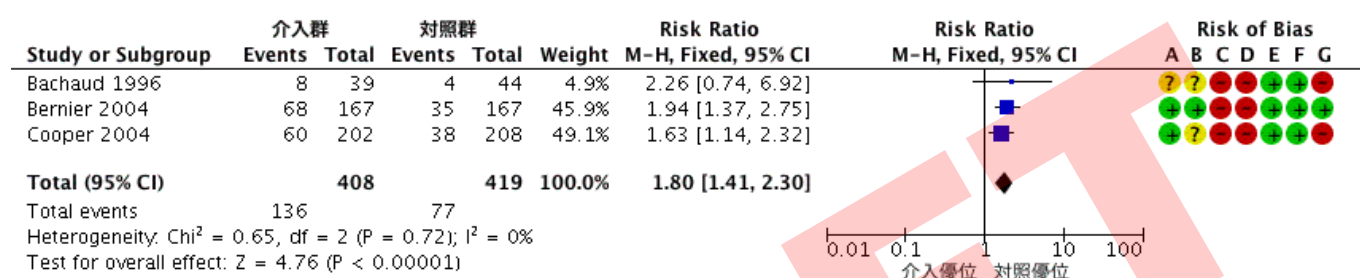


表 9.4.2. SR4 の重篤な (Grade3 ≤) 害・有害事象・副作用

		放射線療法	化学放射線療法
Bachaud 1996	体重減少	7 %	21 %
	粘膜炎症/摂食嚥下障害(急性/晩発)	9 % / 7 %	21 % / 3 %
	嘔気/嘔吐	0 %	23 %
	好中球減少	0 %	10 %
	貧血	0 %	3 %
	腎障害	0 %	0 %
	頸部皮下線維症	3 %	7 %
	下顎放射線整骨壊死	0 %	3 %
Smid 2003/Zakotnik 2007	粘膜炎症(急性)	55 %	86 %
	皮膚炎	36 %	36 %
	感染	2 %	10 %
	白血球減少	0 %	7 %
	血小板減少	0 %	7 %
	貧血	0 %	0 %
	血液生化学異常(急性/晩発)	0.5 % / 1 %	38 % / 1 %
Cooper 2004/2012	粘膜障害(急性/晩発)	18 % / 2 %	30 % / 2 %
	摂食嚥下障害(急性/晩発)	15 % / 6 %	25 % / 7 %
	嘔気/嘔吐	0 %	20 %
	上気道障害(急性/晩発)	3 % / 0.4 %	16 % / 1 %
	皮膚(急性/晩発)	10 % / 1 %	7 % / 2 %
	感染	0 %	6 %
	神経障害(急性/晩発)	0 % / 1 %	5 % / 1 %
	泌尿生殖障害	0 %	3 %
	貧血	0 %	3 %
	喉頭障害(急性/晩発)	1 % / 2 %	3 % / 2 %
	腎障害(急性/晩発)	0 % / 0 %	2 % / 1 %
	唾液腺障害(急性/晩発)	1 % / 2 %	2 % / 3 %
	皮膚障害(急性/晩発)	0 % / 3 %	1 % / 1 %
	下痢	0 %	1 %
	肝障害	0 %	1 %
	呼吸障害	0 %	0 %
	骨障害(急性/晩発)	0.4 % / 1 %	0.5 % / 3 %

Bernier 2004	関節障害	1 %	0.4 %
	粘膜炎	21 %	41%
	筋線維症	5 %	10 %
	口腔乾燥	20 %	14 %
	摂食嚥下障害	12 %	10 %
	肩関節障害	8 %	5 %
	リンパ瘻の増悪	7 %	2 %
	骨の障害	1 %	2 %
	粘膜壊死	1 %	2 %
	皮膚線維症	1 %	2 %
	白血球減少	–	16 %
	好中球減少	–	13 %
	嘔気	–	12 %
	嘔吐	–	11%

参考文献

採用論文：

- 1) Bachaud 1996: Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 36: 999–1004.
- 2) Bernier 2004: Bernier J, Domenge C, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2014; 350: 1945–52.
- 3) Cooper 2004: Cooper JS, Pajak TF, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1937–44.
- 4) Cooper 2012: Cooper JS, Zhang Q, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84: 1198–205.
- 5) Smid 2003: Smid L, Budihna M, et al. Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for advanced head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56: 1055–62.
- 6) Zakotnik 2007: Zakotnik B, Budihna M, et al. Patterns of failure in patients with locally advanced head and neck cancer treated postoperatively with irradiation or concomitant irradiation with Mitomycin C and Bleomycin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67: 685–90.

既存の SR：

- 1) Winquist 2017b: Winquist E, Agbassi C, et al; Head and Neck Disease Site Group. Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 4: 29.

採用されなかった論文(一部):

- 1) Furness 2011: Furness S, Glenny AM, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 13: CD006386.
- 2) Pignon 2009: Pignon JP, le Maître A, et al; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. 2009; 92: 4-14.

その他:

- 1) Winquist 2017a: Winquist E, Agbassi C, et al; Head and Neck Disease Site Group. Systemic therapy in the curative treatment of head-and-neck squamous cell cancer: Cancer Care Ontario clinical practice guideline. Curr Oncol. 2017; 24: e157-62.

9.5. SR5: 切除不能な初発局所進展例(遠隔転移なし)の化学放射線療法前に導入化学療法を行うべきか?

9.5.1. 文献検索

口腔癌(頭頸部癌)の初発進行症例において、化学放射線療法と導入化学療法+化学放射線療法の比較の研究で、化学放射線療法後に縮小したために原発巣の切除を行った症例と切除を行わなかった症例とを区別している研究がなかったため(不明なものが多かった)、これらの区別は行わずに検索を行った。

既存のSRと診療ガイドラインを検索したところ、Budach 2016, Kim 2015, Kiong 2018, Vidal 2017 が選択された。これらのSRで採用されている論文とこれらのSRが2015年までの検索であったため、2016年からのRCTの論文から本SRに該当する論文として7論文の詳細をさらに検討した。その結果、Takacs-Nagy 2015, Cohen 2014, Haddad 2013, Hitt 2005 を除外し、Ghi 2017, Hitt 2014, Paccagnella 2010 の3論文を採用した。

9.5.2. 組み入れた論文

表 7.5.1. SR5 の採用論文の一覧

研究	Ghi 2017	Hitt 2014	Paccagnella 2010
対 象	技術的に切除不能(頭蓋底, 椎骨, 上咽頭への腫瘍の固定/浸潤あるいは固定性の転移性リンパ節) 手術での低治療成績(T3-4, N2-3, T1N2 は除く)	技術的に切除不能(縦隔浸潤, 鎖骨, 頭蓋底, 頸椎への固定, 上咽頭浸潤) 手術での低治療成績 医学的に手術不可症例	技術的に切除不能(腫瘍の頭蓋底, 頸椎, 上咽頭への固定/浸潤あるいは固定性の転移性リンパ節) 手術での低治療成績(T3-4, N2-3, T1N2 は除く) 臓器温存
口腔癌の割合	19.8% (82/414)	21.2% (93/439)	17.8% (18/101)

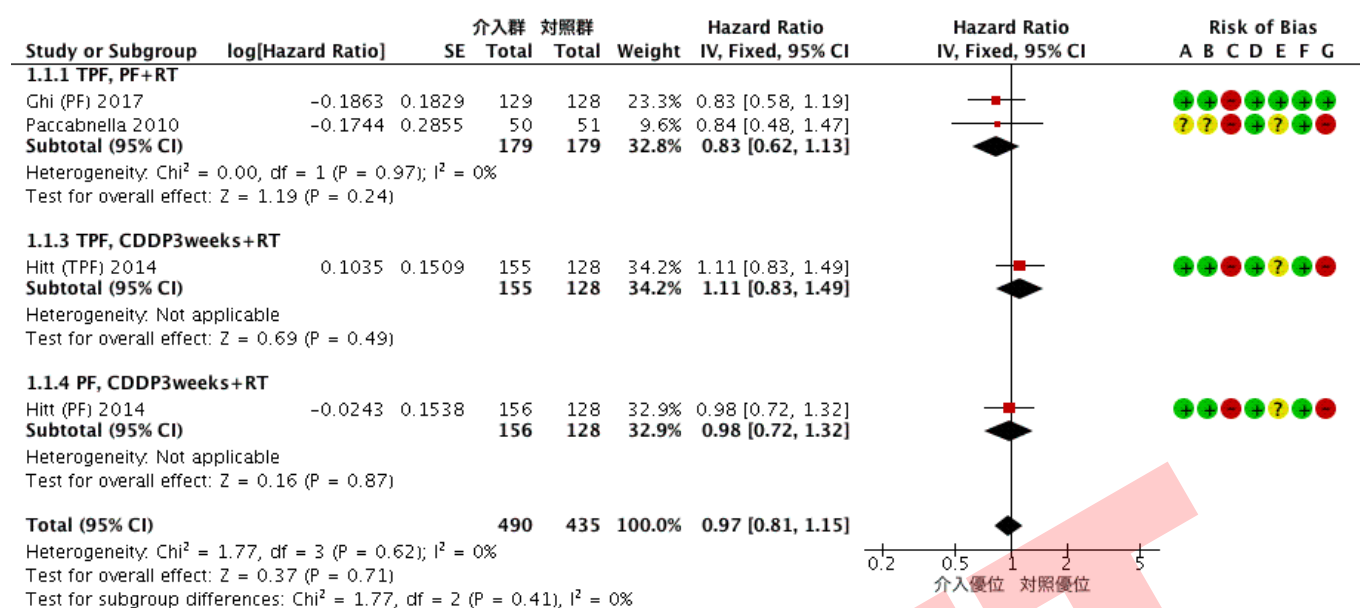
導入化学療法	DTX 75 mg/m ² , CDDP 80 mg/m ² , 5FU 800 mg/m ² /day, 96-h, every 3 weeks, 3 cycles	DTX 75 mg/m ² , CDDP 75 mg/m ² , 5FU 750 mg/m ² /day, 120-h, every 3 weeks, 3 cycles CDDP 100 mg/m ² , 5FU 1000mg/m ² /day, 120-h, every 3 weeks, 3 cycles	DTX 75 mg/m ² , CDDP 80 mg/m ² , 5FU 800 mg/m ² /day, 96-h, every 3 weeks, 3 cycles
化学放射線療法の放射線療法の方法	通常分割照射 3D 原体照射, IMRT は可 原発部位は 70 Gy 頸部は頸部郭清術を適応, 計画によって 60 Gy 以上	通常分割照射 原発部位は 70 Gy 頸部は予防的であれば 50 Gy	通常分割照射 原発部位は 70 Gy 頸部は 50 Gy (頸部郭清術を を予定)-60 Gy
化学放射線療法の化学療法 のレジメン	CDDP 20 mg/m ² day1-4, 5FU 800 mg/m ² /day 96-h week 1 and 6 Cmab 400 mg/m ² loading before RT, 250 mg/m ² , weekly	CDDP 100 mg/m ² , every 3 weeks	CDDP 20 mg/m ² , day1-4, 5FU 800 mg/m ² 96-h week 1 and 6

9.5.3. 論文からのデータ抽出とデータの統合

SR に組み入れる論文を、コクランハンドブックのバイアスのリスクテーブルを用いて評価した。評価の項目は、A:ランダム化, B:隠蔽化, C:参加者および研究者の盲検化, D:評価の盲検化, E:不完全なアウトカム, F:選択的アウトカム報告, G:その他, とした。バイアスのリスクは高リスク, 低リスク, 不明の 3 つで評価した。2研究では導入化学療法として TPF が行われていたが, Hitt_2014 では導入化学療法として TPF と PF の両方が行われていた。既存研究 [Vermorken 2007, Posner 2007]では導入化学療法として TPF の治療成績が PF を上回ることから, Hitt 2014 では導入化学療法の中で TPF と PF をサブグループとしてフォレストプロットを作成したが, 最終的に従来の殺細胞性抗がん薬による導入化学療法として統合した。

また, Ghi 2017 らの研究の一部が Cmab を使用した化学放射線療法のため, 他の研究と異なると判断した。その結果, 従来の殺細胞性抗がん薬によるメタ分析の結果, RR は 0.97 [0.81, 1.15] であった。一方, Cmab を使用した化学放射線療法は 1 研究の一部のみであり, RR は 0.57 [0.35, 0.93] であった。

図 9.5.1. 全生存率(殺細胞性の抗がん剤)



注意: Chi (PF), Hitt (TPF)など著者名の後にカッコの場合は, 3 群比較・サブグループのデータの抜き出し

図 9.5.2. 全生存率(導入化学療法として TPF 後, 放射線治療との併用薬としてセツキシマブ)

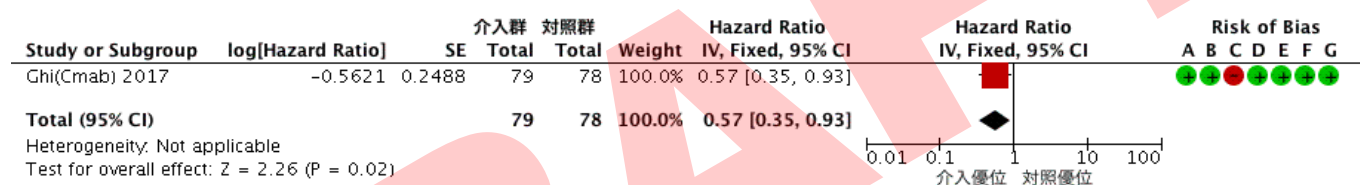


図 9.5.3. 口腔癌そのものに対するアウトカム(殺細胞性の抗癌剤)(TPF)(無増悪生存期間)

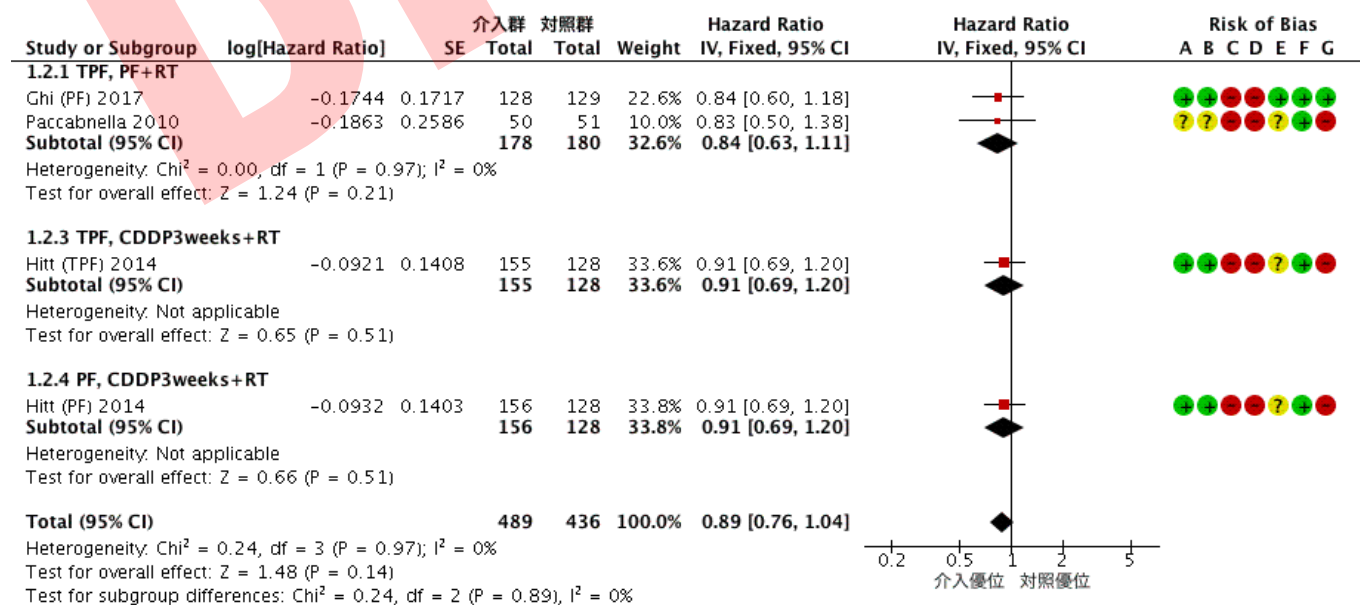


図 9.5.4. 口腔癌そのものに対するアウトカム(殺細胞性の抗癌剤)(セツキシマブ)(無増悪生存期間)

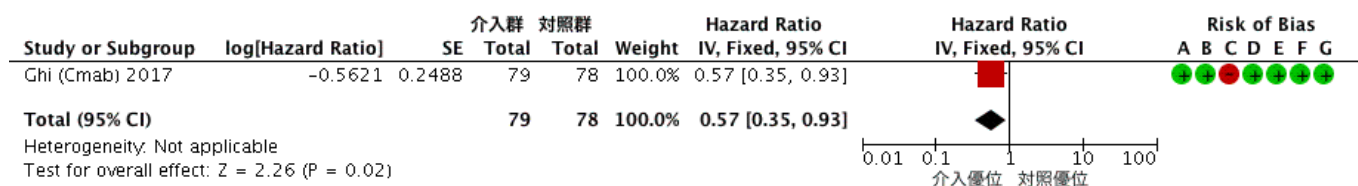


図 9.5.5. 治療関連死

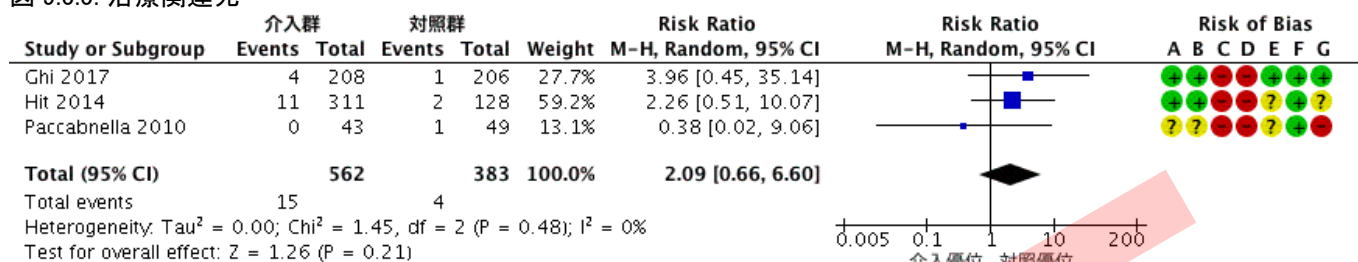


表 9.5.2. SR5 の採用論文の害の一覧

a. Ghi 2017

	化学放射線治療群	導入化学療法⇒化学放射線治療群
白血球減少	3 (1.5)	5 (3)
好中球減少	2 (1)	8 (4)
発熱性好中球減少	2 (1)	0
貧血	1 (0.5)	4 (2)
血小板減少	0	2 (1)
粘膜炎	83 (41)	63 (34.5)
皮膚炎	30 (15)	26 (14)
皮膚発疹	12 (6)	3 (1.5)
熱発	6 (3)	2 (1)
肝障害	1 (0.5)	0
腎障害	1 (0.5)	2 (1)
神経障害	1 (0.5)	0
心障害	0	0
嘔気/嘔吐	0	0
下痢	0	0

カッコ内は%

腎障害のみグレード2

その他はグレード3-4

b. Hitt 2014

	導入化学療法の期間				化学放射線治療の期間					
	TPF (n=153)		PF (n=156)		TPF-CCRT		PF-CCRT		CCRT	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 3	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
血液毒性	貧血	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (4.7)	0 (0.0)	5 (4.4)	1 (0.9)	4 (3.4)
	血小板減少	5 (3.3)	0 (0.0)	5 (3.2)	4 (2.6)	8 (7.6)	4 (3.8)	6 (5.3)	3 (2.6)	4 (3.4)
	好中球減少	9 (5.9)	20 (13.1)	41 (26.3)	13 (8.3)	25 (23.6)	7 (6.6)	19 (16.7)	4 (3.5)	18 (15.3)
	発熱性好中球減少	6 (3.9)	20 (13.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	4 (3.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球減少	14 (9.2)	10 (6.5)	4 (2.6)	2 (1.3)	12 (11.3)	4 (3.8)	14 (12.3)	1 (0.9)	11 (9.3)
非血液毒性	静脈血栓塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内炎	12 (7.8)	2 (1.3)	18 (11.5)	5 (3.2)	42 (39.6)	10 (9.4)	45 (39.5)	12 (10.5)	34 (28.8)
	嘔気	5 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (2.8)	0 (0.0)	4 (3.5)	0 (0.0)	5 (4.2)
	嘔吐	9 (5.9)	1 (0.7)	3 (1.9)	0 (0.0)	5 (4.7)	0 (0.0)	4 (3.5)	0 (0.0)	8 (6.8)

腎症	8 (5.2)	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	5 (4.2)	1 (0.9)
感染	5 (3.3)	2 (1.3)	3 (1.9)	0 (0.0)	4 (3.8)	1 (0.9)	5 (4.4)	2 (1.8)	4 (3.4)	1 (0.9)
下痢	9 (5.9)	2 (1.3)	5 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
無力症	15 (9.8)	1 (0.7)	8 (5.1)	0 (0.0)	7 (6.6)	0 (0.0)	7 (6.1)	0 (0.0)	4 (3.4)	0 (0.0)
脱毛症	3 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.7)	0 (0.0)	14 (11.3)	2 (1.8)	9 (7.6)	0 (0.0)
低カリウム血症	5 (3.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.7)	1 (0.9)
低ナトリウム血症	7 (4.6)	1 (0.7)	6 (3.9)	1 (0.6)	3 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
食欲低下	8 (5.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	7 (6.1)	1 (0.9)	2 (1.7)	0 (0.0)
嚥下痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (13.2)	0 (0.0)	17 (14.9)	0 (0.0)	8 (6.8)	0 (0.0)
嚥下障害	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	9 (8.5)	0 (0.0)	6 (5.3)	0 (0.0)	5 (4.2)	0 (0.0)
聴覚毒性	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
神経毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)
その他	28 (18.4)	12 (7.8)	26 (16.9)	4 (2.6)	27 (25.2)	2 (1.8)	32 (27.0)	7 (6.1)	32 (27.2)	5 (4.5)

*カッコ内は%

c. Paccagnella 2010

	CT/RT (n=49)			TPF + CT/RT (n=43)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4
貧血	0	0		2 (4.5%)	0
好中球減少症	2 (4.1%)	2 (4.1%)		2 (4.5%)	0
発熱性好中球減少	0	0		0	0
白血球減少症	4 (8.2%)	2 (4.1%)		3 (6.9%)	0
血小板減少症	2 (4.1%)	0		2 (4.5%)	0
粘膜炎	17 (34.7%)	1 (2.0%)		10 (23.2%)	2 (4.5%)
嚥下障害	7 (14.3%)	3 (6.1%)		6 (13.9%)	3 (6.8%)
皮膚障害	5 (10.2%)	1 (2.0%)		8 (18.6%)	0
疼痛	4 (8.2%)	1 (2.0%)		3 (6.9%)	1 (2.3%)
体重減少	1 (2%)	0		2 (4.5%)	0
嘔吐	0	0		0	0
無力症	3 (6.1%)	1 (2.0%)		1 (2.3%)	0
感染	0	0	1 (2.0%)	0	0

*カッコ内は%

参考文献

採用論文:

- 1) Ghi 2017: Ghi MG, Paccagnella A, et al; for the GSTTC (Gruppo di Studio Tumori della Testa e del Collo) Italian Study Group. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. Ann Oncol. 2017; 28: 2206-12.
- 2) Paccagnella 2010: Paccagnella A, Ghi MG, et al; Gruppo di Studio Tumori della Testa e del Collo XRP 6976 F/2501 Study. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. Ann Oncol. 2010; 21: 1515-22.
- 3) Hitt 2014: Hitt R, Grau JJ, et al; Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. Ann Oncol.

2014; 25: 216–25.

既存の SR:

- 1) Budach 2016: Budach W, Bölke E, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. Radiother Oncol. 2016; 118: 238–43.
- 2) Kim 2015: Kim R, Hahn S, et al. The Effect of induction chemotherapy using docetaxel, cisplatin, and fluorouracil on survival in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. Cancer Res Treat. 2016; 48: 907–16.
- 3) Kiong 2018: Kiong KL, de Souza NN, et al. Meta-analysis of induction chemotherapy as selection marker for chemoradiation in the head and neck. Laryngoscope. 2018; 128: 1594–601.
- 4) Vidal 2017: Vidal L, Ben Aharon I, et al. Role of Induction Chemotherapy Prior to Chemoradiation in Head and Neck Squamous Cell Cancer—Systematic Review and Meta-analysis. Cancer J. 2017; 23: 79–83.

除外論文:

- 1) Cohen 2014: Cohen EE, Karrison TG, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer, J Clin Oncol. 2014; 32: 2735–43.
- 2) Haddad 2013: Haddad R, O’Neill AO, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. H Lancet Oncol. 2013; 14: 257–264.
- 3) Hitt 2014: Hitt R, Grau JJ, et al; the Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. Ann Oncol. 2014; 25: 216–25.
- 4) Takasci-Nagy 2015: Takácsi-Nagy Z, Hitre E, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemoradiotherapy alone in stage III–IV unresectable head and neck cancer: Results of a randomized phase II study. Strahlenther Onkol. 2015; 191: 635–41.

その他の論文:

- 1) Vermorken JB, Remenar E, et al; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med. 2007; 357:1695–704.
- 2) Posner MR, Hershock DM, et al; TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with

docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med. 2017; 357:1705-15.

9.6. SR6: 超選択的動注化学放射線療法を行うべきか？

9.6.1. 文献検索

口腔癌患者に対して超選択的に行う動注化学療法と放射線療法の同時併用療法（以下：超選択的動注化学放射線療法）について検索したところ、ランダム化比較試験の研究は存在しなかった。そのため、検索を対照のある観察研究まで拡大して再度検索を行った。その結果、4 論文が候補となった。しかし、この中で、Hirai 1999 は導入治療としての動注化学療法の研究であったため、Nakasato 2000 は動注の精度についての比較であったため、Ikushima 2004 は予後因子を捜す研究であったために除外し、Kobayashi 2016 のみが手術との比較を行っていたので採用した。

特に今回は、本邦の複数の施設での報告が多いと予想していたため、医学中央雑誌でも観察研究をすべてスクリーニングした。その結果、最終選考として 6 論文が見つかったが（平川 2014, 掛端 2011, 新垣 2009, 池村 2007, 古阪 2006, 志賀 2003）、すべて採用に至らなかった。

9.6.2. 組み入れた論文

表 7.6.1. Kobayashi 2016 のベースラインの背景

		超選択的動注 化学療法 (n=20)	手術単独 (n=13)	手術+放射線療法 (n=29)
年齢		61.4 ± 12.4	65.2 ± 13.2	64.5 ± 13.6
性別	男性	17	11	17
	女性	3	2	12
部位	舌	13	8	19
	口底	7	5	10
T 分類	T2	4	4	16
	T3	7	7	7
	T4	9	2	5
N 分類	N0	4	7	1
	N1	4	6	3
	N2	11	0	25
	N3	1	0	0
Stage 分類	Ⅲ	5	11	3
	Ⅳ	15	2	26
病理的特徴	節外浸潤	—	0	11
	断端陽性	—	0	2

9.6.3. 論文からのデータ抽出・データの統合

SR に組み入れる論文を、「診療ガイドラインの GRADE システム-第 2 版-」p.44「観察研究の限界」の 4 項目を用いて評価した。評価の項目は、A: 適切な適格基準をしていない, B: 測定の不備, C: 交絡が十分にコントロールされていない, D: 追跡・観察期間が不十分, とした。バイアスのリスクは高リスク, 低リスク, 不明の 3 つ

で評価した。

表 9.6.2. Kobayashi 2016 の結果

	超選択的動注化学放射線療法	手術単独	手術＋放射線療法	エビデンスの確実性	重要度
症例数	20 人	13 人	29 人		
全生存率のアウトカム				非常に低	重大
疾患関連死亡の 5 年生存率	83.2%	92.3%	62.9%		
死亡者数*(百分率)	3 人 (15%)	1 人 (8%)	11 人 (38%)		
口腔癌そのものに対するアウトカム				非常に低	重大
局所再発数(百分率) **	4 人 (20%)	1 人** (8%)	8 人 (28%)		
口腔機能に関するアウトカム				非常に低	重大
発音	93.1 ± 13.2	61.0 ± 31.8	53.2 ± 25.7		
QOL***				非常に低	重大
外観	90.46 ± 16.3	75.0 ± 31.2	59.1 ± 20.2		
肩関節障害がない	90.8 ± 14.4	71.0 ± 33.5	74.5 ± 20.2		
UW-QOL の総合得点	1,005.3 ± 184.0	904.5 ± 186.9	791.8 ± 177.4		
顎骨骨髓炎	-	-	-	-	重大

*論文に数値がなかったため Kaplan-Meier 曲線より読み取った

**頸部再発を含む

***The University of Washington QoL questionnaire (UW-QOL, version 4)で有意差がある項目のみ抽出した

表 9.6.3. Kobayashi 2016 のバイアスのリスク

A: 適切な適格基準をしていない	高リスク(3 群の場合)低リスク(超選択的動注化学放射線療法と手術＋放射線療法の 2 群の場合)
B: 測定の不備	高リスク(QOL 測定など脱落多い)
C: 交絡が十分にコントロールされていない	低リスク(統計解析で調整)
D: 追跡・観察期間が不十分	低リスク

すべてのアウトカムで共通していた

表 9.6.4. エビデンスの確実性

バイアスのリスク	深刻
非一貫性	なし
非直接性	なし
不精確	深刻
出版バイアス	不明
グレードアップの 3 要因	なし

参考文献

採用論文:

- 1) Kobayashi 2016: Kobayashi W, Kukobata K, et al. Can superselective intra-arterial

chemoradiotherapy replace surgery followed by radiation for advanced cancer of the tongue and floor of the mouth? J Oral Maxillofac Surg. 2016; 74: 1248-54.

不採用論文:

- 1) Hirai 1999: Hirai T, Korogi Y, et al. Stages III and IV squamous cell carcinoma of the mouth: three-year experience with superselective intraarterial chemotherapy using cisplatin prior to definitive treatment. Cardiovasc Intervent Radiol. 1999; 22: 201-5.
- 2) Ikushima 2008: Ikushima I, Korogi Y, et al. Superselective intra-arterial infusion chemotherapy for stage III/IV squamous cell carcinomas of the oral cavity: midterm results. Eur J Radiol. 2008; 66: 7-12.
- 3) Nakasato 2000: Nakasato T, Katoh K, et al. Superselective continuous arterial infusion chemotherapy through the superficial temporal artery for oral cavity tumors. AJNR Am J Neuroradiol. 2000; 21: 1917-22.
- 4) 新垣 2009: 新垣敬一, 新崎 章, 他. 口腔癌 T4 症例に対する超選択的動注化学放射線療法の治療効果 従来行った化学療法との比較. 頭頸部癌. 2009; 35: 279-86.
- 5) 池村 2007: 池村邦男, 大矢亮一, 他. 口腔癌に対する超選択的動注療法. 口腔腫瘍. 2007; 19: 25-36.
- 6) 掛端 2011: 掛端伸也, 長畑守雄, 他. 頭頸部癌に対する血流改変を併用した非選択的動注法による化学放射線療法の有用性 超選択的動注法との比較. 頭頸部癌. 2011; 37: 142-8.
- 7) 古阪 2006: 古阪 徹. 【動注化学療法の進歩】頭頸部癌における Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluorouracil による超選択的動注療法 特に舌癌症例・その他の方法と比較して. 日本口腔腫瘍学会誌. 2007; 19: 25-36.
- 8) 志賀 2003: 志賀清人, 横山純吉, 他. 頭頸部がんに対する急速動注療法 超選択的動注化学療法を用いた頭頸部腫瘍の治療. 頭頸部腫瘍. 2003; 29: 457-62.
- 9) 平川 2014: 平川治男, 西 康行, 他. 上顎洞癌, 上歯肉癌上顎洞進展例に対する超選択的動注化学放射線同時併用療法. 耳鼻咽喉科臨床. 2014; 107: 789-95.

9.7. SR7: 局所治療が不能な再発例に, 化学療法を行うべきか(放射線療法の有無は問わない)

9.7.1. 文献検索

SR7 に対しては関連する診療ガイドラインが発表されている[Kelly 2016, Mehanna 2016]。また, SR についても比較的まとまっているものがあり[Winkvist 2014], 2013 年以前については Winkvist 2014 や既存の診療ガイドラインに含まれるものを引用をすることで, もれなく文献が検索できるものと考えられた。そのため, 既存の 5 つの SR の参考文献[Kell 2016, Fujii 2014, Reeves 2011, Cripps 2010, Winkvist 2014]ならびに Winkvist 2014 以降に発表された RCT である 4 論文を採用した。その結果, (1)「高用量 CDDP と低用量 CDDP の比較研究」[Veronesi 1985]・(2)「プラチナ製剤を用いた化学療法と Cmax とプラチナ製剤を併用した化学療法の比較研究」[Vermoken 2008・Burtneess 2005]・(3)「ニボルマブと他の単剤による化学療法の比較研究」[Ferris 2016]の 3 つしかなかった。今回のデータは, 各研究から国内で保険適応されている化学療法のみを選択している。

9.7.2. 組み入れた論文

表 7.7.1.SR7 の採用論文の一覧

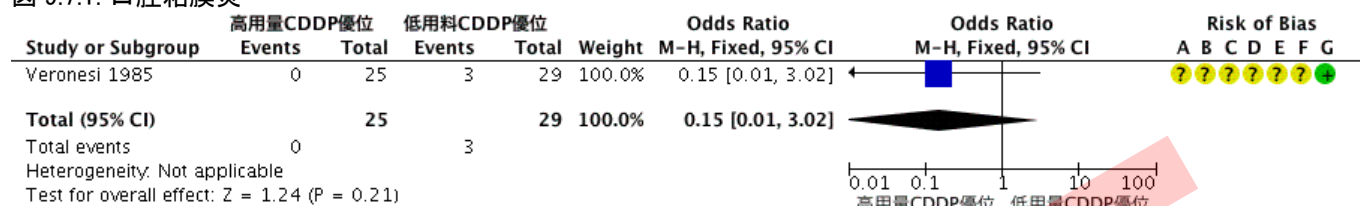
	Burtness 2005	Veronesi 1985	Ferris 2016	Vermorken 2008
対象人数	117	64	361	442
Performance status PS 0 PS 1 PS 2 or more	48 69	Performance status 50 or more patients were included	72 283 4	Median karmofsky score = 80
部位 口腔 (%)	24 (20.5%)	21 (33.9%)	175 (48.5%)	88 (19.9%)
遠隔転移患者割合 (局所再発+遠隔転移も含む)	76 (65.0%)	12 (19.4%)	171 (47.4%)	88 (19.9%)
治療レジメ 1	CDDP 100 mg/m ² IV on day 1, every 4 weeks	Low-dose: CDDP 60 mg/m ² , every 3 weeks	Nivolumab 3 mg/kg, every 2 weeks	CDDP (or CDBCA) 100 mg/m ² IV on day 1 and 5-FU 1000 mg/ m ² on day1-4, every 3 weeks
治療レジメ 2	CDDP 100 mg/m ² IV on day1, every 4 weeks C-mab 200 ml/m ² on day 1 and 125 ml/m ² /week	High-dose: CDDP 120 mg/m ² , every 3 weeks	Standard therapy: (MTX 40-60 mg/m ² or DTX 30- 40 mg/m ² or C- mab 250 mg/m ² (loading C-mab 400 mg/m ²)	CDDP (or CDBCA) 100 mg/m ² IV on day1 and 5-FU 1000 mg/ m ² on day 1-4, every 3 weeks C-mab 400 ml/m ² on day 1 and 250 ml/m ² /week
組み入れ基準 *先行治療の適宜等	If the only site of measurable disease was a previously irradiated area, documented progression of disease and a 4- week period since the conclusion of radiotherapy or biopsy-proven residual disease at least 8 weeks from the completion of radiation therapy were required. No induction or adjuvant chemotherapy within 3 months of study entry, or prior chemotherapy for recurrent or metastatic disease was permitted.		Tumor progression or recurrence within 6 months after the last dose of platinum- containing chemotherapy administered	Ineligibility for local therapy The main exclusion criteria were surgery or irradiation within the previous 4 weeks, previous systemic chemotherapy unless it was part of multimodal treatment for locally advanced disease that had been completed more than 6 months before study entry, nasopharyngeal carcinoma, and other concomitant anticancer therapies.

9.7.3. 論文からのデータ抽出とデータの統合

SR に組み入れる論文を、コクランハンドブックのバイアスのリスクテーブルを用いて評価した。評価の項目は、A:ランダム化、B:隠蔽化、C:参加者および研究者の盲検化、D:評価の盲検化、E:不完全なアウトカム、F:選択的アウトカム報告、G:その他、とした。バイアスのリスクは高リスク、低リスク、不明の3つで評価した。高用量 CDDP と低用量 CDDP の比較では、1 研究のみの結果であるために全生存率のアウトカムの詳細は不明であるが、図の提示によると2群の生存率はほぼ重複し、本文より2群の中央値は34週であった。

1. 高用量 CDDP vs 低用量 CDDP

図 9.7.1. 口腔粘膜炎



2. プラチナ + セツキシマブ vs プラチナ

図 9.7.2. 全生存率のアウトカム

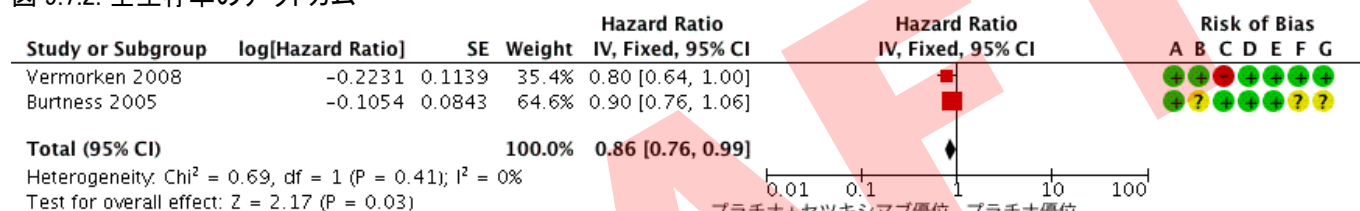


図 9.7.3. 口腔癌そのものに対するアウトカム (PFS)

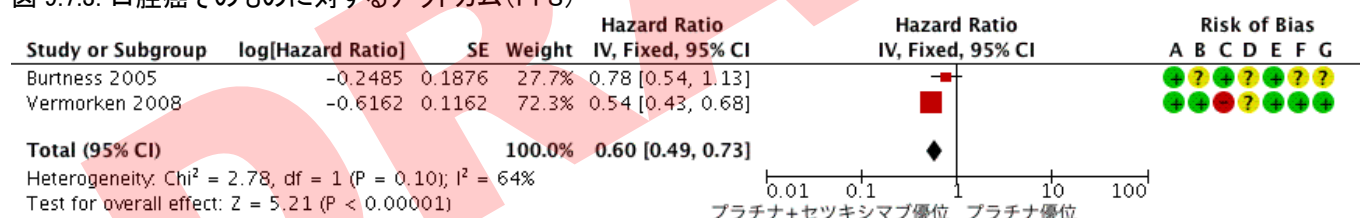
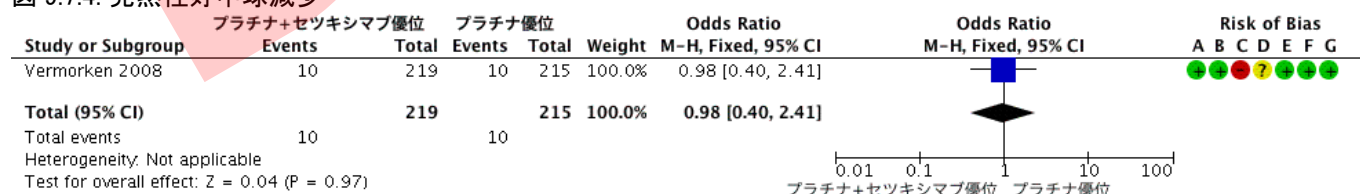


図 9.7.4. 発熱性好中球減少



3. ニボルマブ vs 単剤による化学療法

図 9.7.5. 全生存率のアウトカム

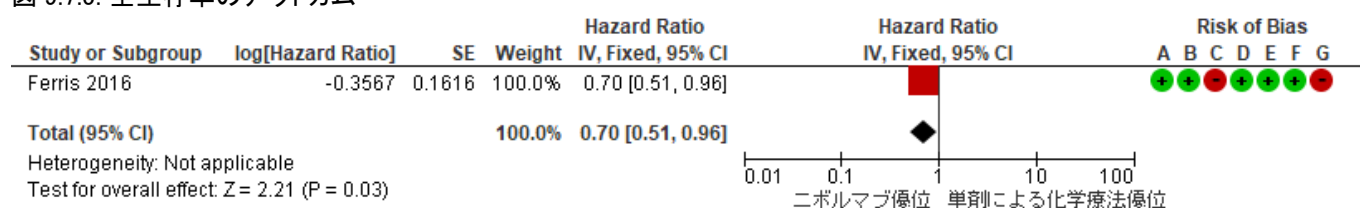


図 9.7.6. 口腔癌そのものに対するアウトカム(6 か月後の疾病進行)

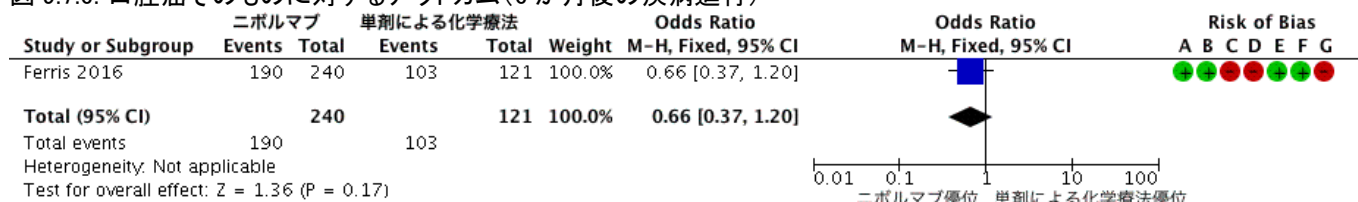


図 9.7.7. QOL

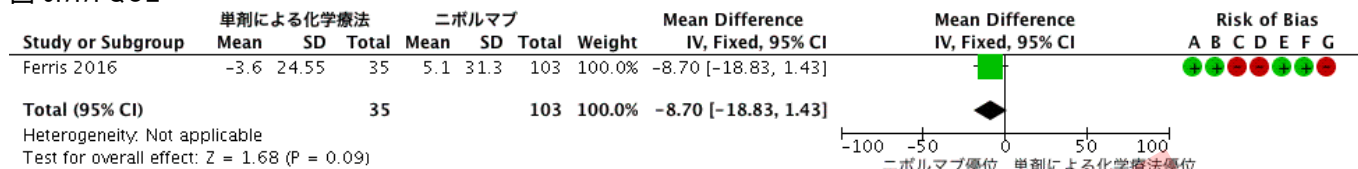


図 9.7.8. 発熱性好中球減少

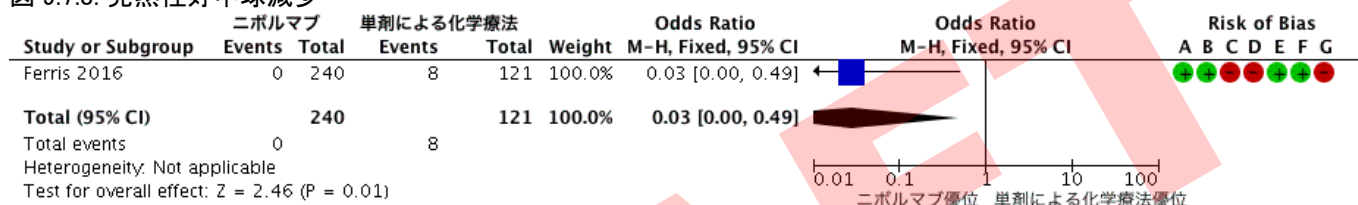


表 9.7.2. SR7 の採用論文の害の一覧

a. Burtness 2005

	Cetuximab (n=58)		プラセボ (n=58)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
アレルギー反応	3	3	2	-
聴神経障害	3	-	3	-
低ヘモグロビン血症	12	3	9	-
好中球減少症	28	2	12	2
血小板減少症	9	2	2	2
赤血球輸血	12	-	10	-
意識消失	7	-	2	-
血栓/塞栓症	3	3	2	-
倦怠感	17	-	14	-
発疹/皮膚剥離	16	-	-	-
刺入部痛	2	-	-	-
食思不振	10	2	2	3
脱水	12	-	10	-
嘔気	24	-	19	-
嘔吐	17	2	17	-
感染症	15	-	10	-
低カリウム血症	5	5	9	-
低マグネシウム血症	10	3	-	2
高ナトリウム血症	24	2	26	2
神経障害	3	3	2	-
呼吸障害/低酸素	10	5	2	2

b. Ferris 2016

	Nivolumab (n=236)		Standard therapy (n=111)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
他の症状	139 (58.9)*	31 (13.1)	86 (77.5)	39 (35.1)
倦怠感	33 (14.0)	5 (2.1)	19 (17.1)	3 (2.7)
嘔気	20 (8.5)	0	23 (20.7)	1 (0.9)
発疹	18 (7.6)	0	5 (4.5)	1 (0.9)

食思不振	17 (7.2)	0	8 (7.2)	0
掻痒感	17 (7.2)	0	0	0
下痢	16 (6.8)	0	15 (13.5)	2 (1.8)
貧血	12 (5.1)	3 (1.3)	18 (16.2)	5 (4.5)
無力症	10 (4.2)	1 (0.4)	16 (14.4)	2 (1.8)
嘔吐	8 (3.4)	0	8 (7.2)	0
皮膚乾燥	7 (3.0)	0	10 (9.0)	0
胃炎	5 (2.1)	1 (0.4)	10 (9.0)	3 (2.7)
体重減少	4 (1.7)	0	6 (5.4)	0
粘膜炎	3 (1.3)	0	14 (12.6)	2 (1.8)
末梢神経障害	1 (0.4)	0	7 (6.3)	0
脱毛症	0	0	14 (12.6)	3 (2.7)
好中球減少症	0	0	9 (8.1)	8 (7.2)

c. Vermorken 2008

	Cetuximab + プラチナ製剤/5-FU (n=219)		プラチナ製剤/5-FU (n=215)		P 値
	Grade 3 or 4	Grade 4	Grade 3 or 4	Grade 4	
	患者数 (%)				
他の症状	179 (82)	67 (31)	164 (76)	66 (31)	0.19
好中球減少症	49 (22)	9 (4)	50 (23)	18 (8)	0.91
貧血	29 (13)	2 (1)	41 (19)	2 (1)	0.12
血小板減少症	24 (11)	0	24 (11)	3 (1)	1.00
白血球減少症	19 (9)	4 (2)	19 (9)	5 (2)	1.00
皮膚症状	20 (9)	0	1 (<1)	0	<0.001
低カリウム血症	16 (7)	2 (1)	10 (5)	1 (<1)	0.31
心臓の症状	16 (7)	11 (5)	9 (4)	7 (3)	0.22
嘔吐	12 (5)	0	6 (3)	0	0.23
無力症	11 (5)	1 (<1)	12 (6)	1 (<1)	0.83
食思不振	11 (5)	2 (1)	3 (1)	1 (<1)	0.05
低マグネシウム決勝	11 (5)	8 (4)	3 (1)	1 (<1)	0.05
発熱性好中球減少症	10 (5)	2 (1)	10 (5)	4 (2)	1.00
呼吸困難	9 (4)	2 (1)	17 (8)	5 (2)	0.11
肺炎	9 (4)	3 (1)	4 (2)	1 (<1)	0.26
高カルシウム血症	9 (4)	5 (2)	2 (1)	0	0.06
敗血症	9 (4)	6 (3)	1 (<1)	1 (<1)	0.02
腫瘍からの出血	3 (1)	2 (1)	6 (3)	4 (2)	0.33
活動指数低下	2 (1)	1 (<1)	4 (2)	4 (2)	0.45
呼吸不全	1 (<1)	0	5 (2)	4 (2)	0.12

d. Veronesi1985

	%HD	%LD
Severe vomiting (Grade 4)	28	17
Diarrhea (Grade 1)	3	3
Mucositis (Grade 1)	0	3
Bone marrow toxicity (Grades 1-2)	25	10
Hearing loss	3	3
Renal toxicity (Grade 1)	3	6
Fluid overload	6	0

参考文献

採用論文：

- 1) Veronesi 1985: Veronesi A, Zagonel V, et al. High-dose versus low-dose cisplatin in advanced head and neck squamous carcinoma: a randomized study. J Clin Oncol. 1985;3:1105-8.
- 2) Vermoken 2008: Vermorken JB, Mesia R, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008; 359: 1116-27.
- 3) Burtneess 2005: Burtneess B, Goldwasser MA, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol. 2005; 23: 8646-54.
- 4) Ferris 2016: Ferris RL, Blumenschein G Jr, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2016; 375: 1856-67.

既存の SR と診療ガイドライン：

- 1) Kelly 2016: Kelly CG. Chemotherapy. United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016; 130: S71-4.
- 2) Mehanna 2016: Mehanna H, Kong A, et al. Recurrent head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016; 130: S181-90.
- 3) Winkquist 2014: Winkquist E, Al-Rasheedy I, et al. Temporal changes in the efficacy of chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2014; 40: 1073-9.
- 4) Fujii 2014: Fujii M. Recent multidisciplinary approach with molecular targeted drugs for advanced head and neck cancer. Int J Clin Oncol. 2014; 19: 220-9.
- 5) Reeves 2011: Reeves TD, Hill EG, et al. Cetuximab therapy for head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review of the data. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011; 144: 676-84.
- 6) Cripps 2010: Cripps C, Winkquist E, et al; Head and Neck Cancer Disease Site Group. Epidermal growth factor receptor targeted therapy in stages III and IV head and neck cancer. Curr Oncol. 2010; 17: 37-48.

9.8. 価値観と意向

9.8.1. 文献検索

キーワードとして、priorities, prioritizing, prioritize, patient value などを用いて非系統的に最近の論文を検索した。

9.8.2. 代表論文と概要

Blanchard 2016 のシステマティックレビューによると、口腔咽頭がん患者の研究の重要なアウトカムに対しては、害に焦点をあげる場合が多いが、異質性が強く結論が得られなかったとしている。

Gill 2011 は治療後の後悔に焦点を絞った研究を行っている。その結果は、後悔は少ないというものであったが、患者のアウトカムの優先順位の中央値が記載されていたので表にした。List 2004 では患者と患者でない者の比較を行っているが、患者の方がより害を受け入れ、積極的な治療を望む傾向があった。そして、「がんの治癒」、「可能な限り長く生きている」、「痛みがない」の順で多くの者が選択していた。List 2000 ではトップ 3 にランクした百分率の一覧が示されていたので表にした。Tschiesner 2013 によると、癌の生存の次に、保険適応の支払いについての関心が高かった。

また、Noam 2013 によると、エビデンスの確実性は低いものの、若年者より高齢者の方が毒性が強く現れる可能性があることより、積極的な支持療法が大切であることが示された。

以上より、口腔癌の患者にとっての重大なアウトカムは、癌の治癒と生存期間であり、治療の有害事象に対しては許容してでも積極的な治療を望み、価値観の不確実性は小さいと考えられた。

表 9.8.1. アウトカムの価値について

Gill 2011		List 2000	
癌の治癒	9 点	癌の治癒	93%
生存期間	8 点	生存期間	56%
疼痛	5 点	疼痛	35%
嚥下	4 点	日常の疲労	24%
日常の疲労	4 点	日常生活への回復	24%
日常生活への回復	4 点	嚥下	19%
会話可能か	3 点	発声	18%
発声	3 点	顔貌	10%
口腔乾燥	2 点	咀嚼	8%
顔貌	2 点	治療法の理解が用意なこと	9%
咀嚼	2 点	味覚・嗅覚	4%
味覚・嗅覚	1 点	口腔乾燥	1%

参考文献

- 1) Blanchard P, Volk RJ, et al. Assessing head and neck cancer patient preferences and expectations: A systematic review. Oral Oncol. 2016; 62: 44-53.
- 2) Gill SS, Frew J, Fry A, et al. Priorities for the head and neck cancer patient, their companion and members of the multidisciplinary team and decision regret. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2011; 23: 518-24.
- 3) List MA, Rutherford JL, et al. Prioritizing treatment outcomes: head and neck cancer patients versus nonpatients. Head Neck. 2004; 26: 163-70.
- 4) List MA, Stracks J, et al. How Do head and neck cancer patients prioritize treatment outcomes before initiating treatment? J Clin Oncol. 2000; 18: 877-84.
- 5) VanderWalde NA, Fleming M, et al. Treatment of older patients with head and neck cancer: a review. Oncologist. 2013; 18: 568-78.
- 6) Tschiesner U, Sabariego C, et al. Priorities of head and neck cancer patients: a patient survey based on the brief ICF core set for HNC. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013; 270: 3133-42.

10. パブリックコメント・内部評価・外部評価など

10.1. 推奨文決定の診療ガイドラインパネル会議前

2018 年 2 月 20 日から 28 日まで、日本口腔外科学会と日本口腔腫瘍学会のウェブサイトで、「「口腔癌診療ガイドライン 2018(案)パート II」に対する意見公募(パブリックコメント)のお願い」として、診療ガイドラインパネル会議前の SR を中心とした資料に対してのパブリックコメントを受け付けた。さらに、代議員にはメールを配信して周知をしたが、特に意見はなかった。

10.2. 推奨文決定の診療ガイドラインパネル会議後

10.2.1. 内部評価

口腔癌診療ガイドラインパネル会議の推奨文の合意に基づいた草案に対して、日本口腔外科学会学術委員会口腔癌診療ガイドライン改訂小委員会アドバイザーに意見を求めた。以下の表 10.1 には、それらの意見と回答を示す。

表 10.1: 内部評価アドバイザーの意見と回答

●SR1: 全生存率も局所再発も遠隔転移も介入優位です(統計的有意差は別として、HR がいずれも 1 未満)。なぜこの効果が、EtD 表において、「比較対照がおそらく優位」と判断するのでしょうか。点推定値の方向が介入優位なのに、比較対照が優位とするのは、統計的判断が逆になります。

⇒ご質問のとおり、望ましい効果としては、介入優位となっております。メタ分析に含まれた研究は、いずれも 3 クールの化学療法を行っていました。すなわち、本格的な化学療法で、手術までに少しだけ行うという化学療法ではありません。それだけ行っても、確かに介入優位ではありましたが、その効果の大きさは極めて小さく、全生存率で 12 少ない/1,000 人(105 少ない~92 多い)です。よって、化学療法の害を考えると、口腔癌診療ガイドラインパネル会議では、望ましい効果より望ましくない効果(化学療法の害、手術の遅延、入院期間の延長)などを考えると、望ましくない効果の方がおそらく大きいと判断しました。もちろん、この望ましくない効果のエビデンスも定量的なものではないので、あくまでも口腔癌診療ガイドラインパネル会議の判断となります。

今後、手術を延期してでも望ましい効果が大きいというエビデンスが出てくれば、今回の口腔癌診療ガイドラインパネル会議の判断も異なると考えております。

●SR2: がん関連死亡と疾病進行において、明らかに効果がありながら(それぞれの HR は 0.64 (0.48-0.85)と 0.57 (0.46-0.71)という効果サイズ)、EtD 表では「おそらく介入が優位」となっています。どうしてこのような判断になるのでしょうか？

⇒ご質問のとおり、頸部郭清術を行わない場合より予防的頸部郭清術を行う場合の方が 1000 人中 121 人の全生存の増加の効果が認められております。口腔癌診療ガイドラインパネル会議でも、これは、臨床的にも有用な差と考えられると結論しました。しかし、手術の有無の比較のため、術後には必ず頸部郭清術による審美的障害、疼痛(肩の痛み)、機能的障害(腕の可動制限)があります。そして、このメタ分析の効果推定値に最も荷重が大きかったインドの研究では、本邦とは違って超音波検査による経過観察が厳密に行われていない症例も含まれていました。そのため、非直接性のみでグレートを下げるとの意見もありましたが、最終的にエビデンスプロファイルの脚注に記載したように、リスクオブバイアスと合わせて 1 段階グレードダウンすることになりました。以上より、本邦では超音波検査などによりより厳密な経過観察が可能であり、予防的頸部郭清術が行わなくても良いとの意見がありました。一方、術前検査の診断精度が施設によって異なり、リンパ節転移を見逃してしまう可能性もあるため、なるべく頸部郭清術を行った方が良いという意見もありました。この点についてはパネリストで議論が行われ、やはりインドの研究と同じような結果の研究がないこともあり、経過観察の不備の非直接性の

問題より「比較対照が優位」でなく「おそらく優位」と判断しました。

●SR3:より重大なアウトカムとしての総死亡とがん関連死亡のいずれも介入の有効性を示しています。ところが、口腔癌診療ガイドラインパネル会議の合意は「効果が「わからない」」,そして、「行わないことを弱く推奨する」となっているのはなぜか？

⇒エビデンスの確実性が非常に低である理由でもあります。選択された観察研究の4論文間で選択的頸部郭清術か全頸部郭清術かの選択の基準は不明であることが多く、判断不可能でありました。そのため、術者選択の場合、よりハイリスクの症例に全頸部郭清術が選択されている可能性が高いと考えました。これは、手術選択において、その術者の得意不得意もありますし、明確に基準を決めることができない問題もあります。よって、少しでも再発のリスクがある患者は、絶対に選択的頸部郭清術を行わないという選択的頸部郭清術の予後が良い方向に効果の修飾が働いている可能性があるかと判断しました。もちろんこの意見には、今回の結果のように、全頸部郭清術が選択的頸部郭清術よりも、例え有意差がなくても、点推定値で負けることがあり得ないという専門家の意見も加味されています。

以上のことより、口腔癌診療ガイドラインパネル会議では、このエビデンスの確実性が非常に低いデータでは望ましい効果と望ましくない効果のバランスは不明としました。

●SR4:「口腔癌術後の局所頸部再発のリスク症例に、追加治療を行うべきか」において、効果のバランスが、「おそらく介入が優位」となっています。でも、全死亡も無病生存も「明らかに」効果があります。さらに、エビデンスプロファイルを見ると、対照群も介入群もイベントが記載されていません。これでは、通常はパネリストは推奨の強さを判断できないはずなんです。

⇒ご質問のとおり、全死亡率で望ましい効果が優位で、HRは0.73 [0.62,0.86]でした。しかし、各論文で、術後再発のリスクの評価の仕方が異なるなど、曖昧な点が多かったです。そのため、口腔癌診療ガイドラインパネル会議では、より保守的に考えました。最終的な推奨は同じだと考えますので、今回は口腔癌診療ガイドラインパネル会議の合意を重視しますが、今後リスク因子のエビデンスが蓄積されたら、変更すべきかどうかを検討します。

●SR5:「SR5:望ましい効果も少なく、全生存率のHRが0.97 [0.81,1.15]で、さらに治療関連死が若干増加することより、導入化学療法を行わないことが良いと考えられた。」とありますが、全生存率の効果には、治療関連死が含まれるはずですが、治療効果が異なるサブグループを「統合」した推定値を使って全死亡を取り上げて、同時に治療関連死を比較するというのはナンセンスです。意図的に効果なしの方向としているのでしょうか。Cmabが有効ならば、それについて焦点を当てるべきだと思います。なぜなら、診療ガイドラインの目的は患者にとって重要なアウトカムの改善を目的としており、そのための効果的な戦略を検索し、普及させたいからです。

⇒ご質問の通り、全死亡率で治療効果が異なるサブグループを統合したのは問題があるかもしれません。しかし、そうしないと、より治療関連死が治療選択のポイントとなると思います。よって、さらに関連死が多ければ、効果なし、あるいは治療を行わない方が良いとなってしまいます。しかし、切除不能症例でも、なんなら治療を行った方がよいとの前提があります[Morton 1085]。このMortonらの研究は、コントロール、CDDP、bleomycin、CDDP + Bleomycinの4群比較ですが、ランダム化に不備がある可能性が高く、今回のSRでは不採用としました。しかし、切除不能だからといって、すぐに積極的なサポート治療のみということを選択する患者も少ない現状では、さすがに治療を行わない方がよいとは、口腔癌診療ガイドラインパネル会議で判断することはないと思います。よって、意図的な誘導はないと考えます。

また、Cmabが有効ということに関しては、そもそも、現在世界中でほぼ間違いなく行われていると考えられる（専門家の意見です）シスプラチンを使わないという、不思議な研究であります。よって、われわれが本当に知りたい、CDDPを含む化学放射線療法前にCmabを用いた導入化学療法の有無（セツキシマブの上乗せ効果）の研究ではありませんでした。よって、この結果を持って、Cmabを良いとはできないというのが口腔癌診療ガイドラインパネル会議の判断となりました。

- 1) Morton RP, Rugman F, et al. Cisplatin and bleomycin for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised factorial phase III controlled trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1985; 15:283-9.

●SR6:「SR6:切除不可能例に対してのエビデンスはなかった」ですが、「切除不能」かどうかは判りませんが、採用したエビデンスはあるわけで、その中では「効果には差がなかった」とすべきでしょう。採用研究における患者が「切除可能」ということであれば、「非直接性」によるグレードダウンということにもなります。サンプルサイズから「非常に低」のエビデンスということは明らかなですが、GRADE アプローチとしては「エビデンスがない」とすべきではないと思います。

⇒ご意見ありがとうございます。この SR は、われわれとしては、エビデンスがあれば、ぜひ推奨に組み込んだかった治療法でした。しかし、さすがに現時点でのエビデンスでは、推奨作成は不可能とパネル会議で判断させていただきました。

●SR7:「SR7 (2)の Cmax は、全生存率で HR は 0.9 [0.51, 0.96]であり、また、Cmax は重篤な害も報告されている。」なので、利益と害のバランスの程度を提示する必要があると思います。

⇒現時点で、Cmax の害のすべてが明らかになっていないので、今後、これらの情報を集めていき、次の改定にいかしたいと思います。また必要ならば、途中で部分改定も視野に入れております。

●図 1: 推奨の強さのイメージ図の Y 軸スケールの意味はなんですか？強い推奨と弱い推奨とは、その介入による「効果の大きさ」は同じです。このような図を利用することは不適切で、誤解を招きかねないと判断しますので、削除したほうが良いのではないのでしょうか。(JCE シリーズでは、このような間違いをしないように Gordon と Holger が記載しています)

⇒Y 軸は、強さの程度を示すものではありませんので、「注意: 高さは強さの程度を示すのではなく、その推奨を希望する人数をイメージした」と記載しました。よって、このまま掲載することとしました。

●推奨作成にあたっては、その多くに相対効果を使い、しかも有効性に関する推奨を作成していますが、GRADE アプローチとしては極めて特異な判断システムです。なお、EtD は 1 つの CQ について 1 つの EtD を提示するのが原則です。現状の「包括的疑問」という設定が、いささか不適切だと思います。同じ領域の他のガイドライン作成チームの「推奨」と乖離が生じないことを願っています。

⇒コメントありがとうございます。口腔癌診療ガイドラインパネル会議ならびにそのための説明会では、なるべく絶対差で説明しており、パネリストも絶対差を用いて判断しました。しかし、これまで本邦の学術雑誌で絶対差で記載があるものは少なく、読者に混乱をあてると判断して、あえて相対差に書き直しております。よって、「口腔癌診療ガイドラインパネル会議での判断根拠は、できる限り絶対評価を使って議論を行いました。しかし、本邦では絶対評価の記載が少ないため、今回の改訂版では判断根拠の記載として相対効果を用いた。」と記載しましたが、今後検討することとします。また、EtD は 1 つの CQ について 1 つの EtD を提示するのが原則です。これに関しては、GRADEpro の Multi Comparisons の機能がまだ使えないため、また、すべてを分けると資料がさらに多くなってしまったため、今回の方法が独自のものではありませんが、採用することにしました。さらに、他の診療ガイドラインとの違いも検討しておりますが、乖離はほとんど生じておりません。逆に、作成方法が異なるのに、なぜ乖離しなかったかという疑問もあります。

10.2.2. 外部評価

2 学会のガイドライン評価委員会の評価後に追記

DRAFT