

ワークショップ 2

共同研究に向けて

座長

桐田 忠昭

奈良県立医科大学医学部 口腔外科学講座

上田 倫弘

社会医療法人恵佑会札幌病院 歯科口腔外科・歯科



ワークショップ 2 共同研究に向けて

WS2-1 多施設共同による傾向スコアを用いたT1-2N0M0舌扁平上皮癌に予防郭清を行うことの是非についての後ろ向き研究

Multicenter retrospective study on the elective neck dissection of the T1-2N0M0 tongue squamous cell carcinoma using propensity scores

○大鶴 光信¹、太田 嘉英¹、梅田 正博²、柳本 惣市²、大倉 正也³、桐田 忠昭⁴、山川 延宏⁴、栗田 浩⁵、鎌田 孝広⁵、上田 倫弘⁶、柴原 孝彦⁷、山下 善弘⁸、古森 孝英⁹、長谷川 巧実⁹、野口 一馬¹⁰、大廣 洋一¹¹、野口 忠秀¹²、唐木田 一成¹³、内藤 博之¹⁴、山下 徹郎⁶

¹ 東海大学医学部 外科学系口腔外科、² 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 口腔腫瘍治療学分野、³ 大阪大学大学院歯学研究科 口腔外科学第一教室、⁴ 奈良県立医科大学 口腔外科学講座、⁵ 信州大学医学部 歯科口腔外科、⁶ 恵佑会札幌病院 歯科口腔外科、⁷ 東京歯科大学 口腔外科学講座、⁸ 宮崎大学医学部 感覚運動医学講座、⁹ 神戸大学大学院医学研究科 外科系講座口腔外科学分野、¹⁰ 兵庫医科大学 歯科口腔外科講座、¹¹ 北海道大学大学院歯学研究科 口腔病態学講座・口腔顎顔面外科学、¹² 自治医科大学 口腔外科、¹³ 東海大学医学部 八王子病院 口腔外科、¹⁴ いわき市立総合磐城共立病院 歯科口腔外科

Mitsunobu Otsuru¹, Yoshihide Ota¹, Masahiro Umeda², Souichi Yanamoto², Masaya Okura³, Tadaaki Kirita⁴, Nobuhiro Yamakawa⁴, Hiroshi Kurita⁵, Takahiro Kamata⁵, Michihiro Ueda⁶, Takahiko Shibahara⁷, Yoshihiro Yamashita⁸, Takahide Komori⁹, Takumi Hasegawa⁹, Kazuma Noguchi¹⁰, Yoichi Ohno¹¹, Tadahide Noguchi¹², Kazunari Karakida¹³, Hiroyuki Naito¹⁴, Tetsuro Yamashita⁶
¹Department of Oral and Maxillofacial surgery, Tokai University School of Medicine, Kanagawa, Japan, ²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Unit of Translational Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, Japan, ³First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate School of Dentistry, Osaka University, Osaka, Japan, ⁴Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Medicine, Nara Medical University, Nara, Japan, ⁵Department of Dentistry and Oral Surgery, Shinshu University, School of Medicine, Nagano, Japan, ⁶Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Keiyukai Sapporo Hospital, Hokkaido, Japan, ⁷Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College, Tokyo, Japan, ⁸Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of medicine University of Miyazaki, Miyazaki, Japan, ⁹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University, Graduate School of medicine, Kobe, Japan, ¹⁰Department of Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan, ¹¹Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Patho-biological science, Graduate school of Dental Medicine, Hokkaido University, Hokkaido, Japan, ¹²Department of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, ¹³Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokai University, Hachioji Hospital, Tokyo, Japan, ¹⁴Iwaki Kyoritsu General Hospital, Department of Dentistry and Oral surgery, Fukushima, Japan

緒言：口腔癌の治療においてNCCNガイドラインでは腫瘍の厚み（4mm）によって予防郭清のオプションを考えると記載されている。特に舌癌では4mmを超えると後発リンパ節転移が増えるという報告がある。しかし、4mm以上で予防郭清を行うと生存率が向上するというエビデンスはない。そこで傾向スコア法を用いた多施設後ろ向き研究を行うことを計画した。

対象・方法：2000年から2012年末までに初診で手術療法を行ったT1-2N0M0舌扁平上皮癌一次症例。方法は患者の年齢・性別・Performance Status・腫瘍の深さ・T因子・WHO分類について予防郭清の有無との関連を2項ロジスティック解析を行い propensity score（P S）を算出した。得られたP Sについて予防郭清の有無により1対1マッチングを行った。マッチングした症例についてカプランマイヤー法で生存率を計算・ログランク検定を行った。

結果：14施設1234症例が登録された。そのうち腫瘍の深さが4mm以上の症例は573例であった。これを傾向スコア法でマッチングさせると予防郭清群・非予防郭清群の各87症例ずつがマッチングした。Overall survivalでは予防郭清群の生存率が有意に改善した。（88.7% vs 78.4% p < 0.05）考察：深さが4mm以上のT1-2N0M0舌癌において予防郭清は有用であった。

WS2-2 口腔扁平上皮癌pN+症例における術後補助療法についての多施設共同後ろ向き研究：傾向スコアを用いた共変量解析

Multicenter retrospective study of adjuvant therapy for patients with pathologically lymph node-positive oral squamous cell carcinoma: analysis of covariance using propensity score

○柳本 惣市¹、大鶴 光信²、太田 嘉英²、大倉 正也³、相川 友直³、栗田 浩⁴、鎌田 孝広⁴、桐田 忠昭⁵、山川 延宏⁵、上田 倫弘⁶、山下 徹郎⁶、古森 孝英⁶、重田 崇至⁶、横尾 聡⁷、小川 将⁷、梅田 正博¹

¹ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 口腔腫瘍治療学分野、² 東海大学医学部 外科学系口腔外科、³ 大阪大学大学院歯学研究科 顎口腔疾患制御学講座口腔外科学第一教室、⁴ 信州大学医学部 歯科口腔外科、⁵ 奈良県立医科大学医学部 口腔外科学講座、⁶ 社会医療法人恵佑会札幌病院 歯科口腔外科、⁷ 神戸大学大学院医学研究科 外科系講座口腔外科学分野、⁸ 群馬大学大学院医学系研究科 顎口腔科学分野

Souichi Yanamoto¹, Mitsunobu Otsuru², Yoshihide Ota², Masaya Okura³, Tomonao Aikawa³, Hiroshi Kurita⁴, Takahiro Kamata⁴, Tadaaki Kirita⁵, Nobuhiro Yamakawa⁵, Michihiro Ueda⁶, Tetsuro Yamashita⁶, Takahide Komori⁶, Takashi Shigeta⁶, Satoshi Yokoo⁷, Masaru Ogawa⁷, Masahiro Umeda¹
¹Department of Clinical Oral Oncology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, ²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Surgery, Tokai University School of Medicine, ³First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate School of Dentistry, Osaka University, ⁴Department of Dentistry and Oral Surgery, Shinshu University School of Medicine, ⁵Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Medicine, Nara Medical University, ⁶Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Keiyukai Sapporo Hospital, ⁷Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, ⁸Department of Stomatology and Maxillofacial Surgery, Gunma University Graduate School of Medicine

頭頸部癌において切除断端陽性や所属リンパ節の被膜外浸潤は、術後再発ハイリスクとして術後補助療法の適応と考えられているが、口腔癌のみを対象とした大規模な検討は行われていない。そこで、口腔癌における術後補助療法の有効性を検討するために多施設共同後ろ向き研究を行った（JCOG RA1301）。

2002年から2011年までの10年間に、各施設において手術を主体とした治療を行った口腔癌pN+513例のうち、術前治療施行例などを除いた313例を対象とした。

手術単独が171例、術後RTが96例および術後CCRTが46例に行われていた。5y-OSは51.8%で、5y-DSSは59.2%であった。T3-4、切除断端近接（<5mm）、pN+4個以上および被膜外浸潤は独立した予後因子であった。全症例においては、術後補助療法の有効性は認められなかったが、局所制御率の向上が認められた。傾向スコアを説明因子の一つに組み込んだ多変量解析では、術後RT/CCRT群は有意に高い生存率を示した。しかしながら、術後RT群とCCRT群の間では生存率に有意差はなかった。

口腔癌pN+ハイリスク症例において、少なくともRTを主体とした補助療法は局所制御には有効であるが、術後RTへの殺細胞性抗癌薬の上乗せ効果は低い可能性が示唆された。生存率の向上のためには、術後補助療法への分子標的薬の適応や遠隔転移に対する新たな治療戦略の必要性が示唆された。

ワークショップ 2 共同研究に向けて

WS2-3 テトラサイクリン軟膏局所投与による口腔がん術後創部感染予防に関する多施設共同ランダム化比較試験

Multicenter randomized controlled study on prophylaxis of surgical site infection of oral cancer surgery by topical administration of tetracycline ointment

○船原 まどか¹、梅田 正博¹、桐田 忠昭²、栗田 浩³、大倉 正也⁴、太田 嘉英⁵、上田 倫弘⁶

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座口腔腫瘍治療学分野、²奈良県立医科大学 口腔外科学講座、³信州大学医学部 歯科口腔外科、⁴大阪大学大学院歯学研究科 顎口腔疾患制御学講座口腔外科学第一教室、⁵東海大学医学部 外科学系口腔外科学領域、⁶社会医療法人恵佑会札幌病院 歯科口腔外科

Madoka Funahara¹, Masahiro Umeda¹, Tadaaki Kirita², Hiroshi Kurita³, Masaya Okura⁴, Yoshihide Ota⁵, Michihiro Ueda⁶
¹Department of Clinical Oral Oncology, Nagasaki University Gr, ²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Medicine, Nara Medical University, ³Department of Dentistry and Oral Surgery, Shinshu University School of Medicine, ⁴First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate School of Dentistry, Osaka University, ⁵Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Surgery, Tokai University School of Medicine, ⁶Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Keiyukai Sapporo Hospital

口腔がん手術後創部感染（SSI）は頻度の高い合併症である。術後口腔管理により SSI を予防しようとする試みがなされてきたが、方法の標準化や効果に関するエビデンスの検証が課題である。今回、口腔がん患者において術中術後のテトラサイクリン（TC）軟膏の舌背塗布による口腔内除菌効果について報告するとともに、現在日本口腔がん臨床研究グループ（JOOG）により開始された多施設共同前向き研究（JOOG 1401）について紹介する。

まず予備的研究として、口腔がん手術患者の術中および術後の口腔内細菌数を継続的に測定したところ、術中では口蓋、頬粘膜、鼻腔の細菌数の変化はほとんどみられなかったが舌背および口腔咽頭貯留液の細菌数は短時間で増加がみられた。また、術後気切を行っている患者では口腔清掃により一度口腔内細菌数を減らしても 3 時間後には元に戻った。しかし TC 軟膏を舌背に塗布すると、約 6 時間は術前の値以下に抑制された。これらのことから、SSI の発症リスクが特に高いとされる術後 48 時間の間、6 時間ごとに TC 軟膏を塗布する口腔管理方法（ATT48 法）により口腔がん術後 SSI を予防することが可能であると示唆された。

これらをふまえ本法の SSI 予防の有効性を確認するために、JOOG 参加 6 施設によりランダム化比較対照試験（UMIN000018318）を 2015 年 4 月より開始した。現在参加施設を募集中である。

WS2-4 GCPに準拠した多施設共同Randomized control trialの実際
～臨床研究支援センターとの連携～

Practice of multicenter randomized clinical trials confirming to Good Clinical Practice guideline –Cooperation with center for clinical research–

○近藤 英司¹、栗田 浩¹、山田 慎一¹、永田 昌毅²、柴原 孝彦³

¹信州大学医学部 歯科口腔外科学講座、²新潟大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面口腔外科学分野、³東京歯科大学 口腔外科学講座

Eiji Kondo¹, Hiroshi Kurita¹, Shinichi Yamada¹, Masaki Nagata², Takahiko Shibahara³
¹Department of Dentistry and Oral Surgery, Shinshu University School of Medicine, ²Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Niigata Graduate School of Medical and Dental Sciences, ³Department Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College

口腔癌に対する治療方法の変遷は目覚ましいものがある。しかし、口腔癌および唾液腺癌の再発、遠隔転移の予防に対する治療法や治療成績は一定ではない。そこで、当科では過去に行われた基礎研究ならびに臨床研究のデータに基づき口腔癌根治治療後の化学療法を実施し再発、転移の抑制および生存率の向上を目的に全国的な多施設共同研究を企画し、「高精度分子診断に基づく高播種性・難治性口腔扁平上皮癌に対する個別化化学療法による再発および遠隔転移制御に関する研究」、「唾液腺癌に対する TS-1 補助化学療法の有効性に関する研究」の 2 つの研究を平成 25 年より開始した。

本研究では GCP（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する症例）に準拠し、その基となった「ヘルシンキ宣言」に従って科学的・倫理的な臨床研究としている。多施設共同研究のインフラストラクチャーとして、1: 臨床研究者となる参加施設、2: 臨床研究現場以外で試験関連業務を行い、研究全体の支援や管理を担当する支援機構、3: 臨床試験に対して第三者的な監視機構として機能する部門といった 3 つの基本要素が存在している。

研究の支援機構として、信州大学医学部付属病院臨床研究支援センターと連携しており、症例報告書は大病院臨床研究アライアンス臨床研究支援システム（ACReSS）を使用して個別の記録を行っている。本発表では現在の試験内容を紹介するとともに、試験の組織、試験計画の過程、問題点などを紹介する。

ワークショップ 2 共同研究に向けて

WS2-5 当センターにおける上顎癌に対する根治的動注化学放射線療法の検討

A clinical study of intra-arterial infusion and concomitant radiotherapy for patients with maxillary cancer

○菅野 千敬、猪俣 徹、田中 太邦、伏見 千宙
国際医療福祉大学三田病院 頭頸部腫瘍センター

Chihiro Kanno, Toru Inomata, Takakuni Tanaka, Chihiro Fushimi
International University of Health and Welfare Mita hospital, Department of Head and Neck oncology center

【諸言】上顎（上顎洞、上顎歯肉）扁平上皮癌では、切除手術が治療の中心であるが、近年セルジンガー法による高用量シスプラチン動注併用の化学放射線療法（RADPLAT）が、有効な治療成績と報告されている。一方で高齢、PS 不良患者では治療完遂が困難であることも経験する。そこでわれわれは、浅側頭動脈より顎動脈へ逆行性に留置したカテーテルより、低用量シスプラチンを毎週投与し、予後や機能面で良好な結果を得た。当科で行った低用量シスプラチン動注併用 CCRT について報告する。

【結果】対象は 2009 年 1 月から 2015 年 5 月まで、当科でシスプラチン動注併用 CCRT を施行した上顎洞癌 40 名、上顎歯肉癌 10 名の計 50 名で、男性 39 名、女性 11 名であった。シスプラチンは平均 7.5 コース（総量 265mg/m²）投与し、放射線照射は平均 61.3Gy 施行した。奏功率は CR が上顎洞 33/40（82.5%）、PR 7/40（17.5%）であり、上顎歯肉では CR 10/10（100%）であった。上顎洞の 3 年生存率は 77.5%、3 年局所制御率は 55%であり、上顎歯肉では 3 年生存率、局所制御率ともに 100%であった。合併症は口腔粘膜炎や疼痛で grade3 を半数以上に認めたが、血液毒性は grade3 が 18%であった。

【結語】本治療法は、手術主体の治療と比較し同等の根治性を認め、機能・整容面で有効な治療法であると考えられた。本法は RADPLAT と同等かより良好な結果と考えられ、今後は多施設共同研究における大規模比較試験での検討が望まれる。

WS2-6 唾液腺癌に対するTS-1補助化学療法の有効性に関する研究

A clinical study of adjuvant chemotherapy with TS-1 for salivary gland carcinoma

○山田 慎一¹、桐田 忠昭²、上田 倫弘³、山下 徹郎³、鎌田 孝広¹、太田 嘉英⁴、大鶴 光信⁴、
山川 延宏²、大倉 正也⁵、相川 友直⁵、梅田 正博⁶、栗田 浩¹

¹信州大学医学部 歯科口腔外科学講座、²奈良県立医科大学医学部 口腔外科学講座、³恵佑会札幌病院 歯科口腔外科、⁴東海大学医学部 外科学系口腔外科学、⁵大阪大学大学院歯学研究科 顎口腔疾患制御学講座口腔外科学第一教室、⁶長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 口腔腫瘍治療学分野

Shin-ichi Yamada¹, Tadaaki Kirita², Michihiro Ueda³, Tetsuro Yamashita³, Takahiro Kamata¹, Yoshihide Ota⁴, Mitsunobu Otsuru⁴, Nobuhiro Yamakawa², Masaya Okura², Tomonao Aikawa², Masahiro Umeda⁵, Hiroshi Kurita¹

¹Department of Dentistry and Oral Surgery, Shinshu University School of Medicine, ²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Medicine, Nara Medical University, ³Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Keiyukai Sapporo Hospital, ⁴Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Surgery, Tokai University School of Medicine, ⁵First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate School of Dentistry, Osaka University, ⁶Department of Clinical Oral Oncology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

【目的】唾液腺癌は、形態学および臨床的に多様な新生物のグループであり、診断および管理においてかなりの困難を示すことがある。唾液腺癌は「希少がん」に分類され、治療法の研究・開発は進んでいない。遠隔転移率の改善、増殖抑制に関する治療法もない。今回、後方視的に多施設共同研究により唾液腺癌治療を検討し、唾液腺癌に対する術後補助療法の有用性を検討した。

【材料および方法】1990 年 1 月から 2010 年 12 月までの 21 年間に、参加 6 施設を初診した唾液腺癌症例を対象とした。各施設の腫瘍登録台帳から、患者背景、臨床病理、治療法、予後等に関して調査票を用いて週及的に調査・分析を行った。

【結果】手術中心の根治治療が行われた 230 例を解析対象とした。全累積生存率は 5 年 81.7%、10 年 70.1%であり、患者の全身状態、腫瘍の最大径、組織学的悪性度、リンパ節転移の有無は有意な予後因子であった。局所制御率は 5 年 81.3%、10 年 74%で、腫瘍の最大径、組織学的悪性度、切除断端が有意な影響を与え、術後の放射線照射は局所制御を改善する傾向がみられた。遠隔転移率は 5 年 19.2%、10 年 24.5%で、腫瘍の最大径、リンパ節転移が有意な影響を与え、化学療法は転移を遅らせる傾向がみられた。

【結論】化学療法は遠隔転移を抑制する可能性が示唆されたことにより唾液腺癌の予後改善を目的に TS-1 を用いた術後補助化学療法を計画した。