

第1章 総 説

I. 口腔癌（総論）

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。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。本ガイドラインでは、最も頻度が高い口腔粘膜原発の扁平上皮癌を「**口腔癌**」として述べる。

UICC や WHO は、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扱われているが、その中で口唇は赤唇部のみを指し、上唇（赤唇部）、下唇（赤唇部）と唇交連とに分けられている。

本邦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⁴⁾。しかし、本邦のがん登録・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、口腔がん登録、頭頸部がん登録などの登録事業が厳正に進むことにより、より正確な罹患数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、好発年齢は50～80歳代で人口の高齢化に伴って口腔癌の罹患数も増加しつつあり、女性の割合も増加している⁵⁾。また、若年者の口腔癌罹患数も増加しているとの報告もある⁶⁾。

2020年の口腔がん登録の結果（※日本口腔外科学会および日本口腔腫瘍学会研修施設における調査。扁平上皮癌以外も含む）によると、口腔癌の部位別発生割合は舌47.1%、下顎歯肉18.4%、上顎歯肉11.9%、頬粘膜8.6%、口底6.6%、硬口蓋2.6%、下顎骨中心性1.7%、下唇0.8%であった。病期に関しては、上皮内癌が6%、早期癌（ステージI+II）が53%、進行癌（ステージIII+IV）が38%の割合であった。初診時の頸部リンパ節の転移頻度は25%、遠隔転移の割合は1%ほどであった。

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。前述の2020年の口腔がん登録の結果では、初診時同時性重複癌の頻度は0.5%であった。異時性を含めた重複癌の発生頻度は11.0～16.2%と報告されている⁴⁾。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（CQ1：p.83）¹⁷⁻¹⁹⁾。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。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^{6,7)}。その他に、性、生活習慣、過度の喫煙と飲酒などが挙げられている⁸⁻¹¹⁾。

	CQ	A (推奨, 見解)	カテゴリー	推奨の強さ	エビデンスの確実性	備考
CQ1	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。	Narrative review	-	-	2019 ガイドライン重要ポイント 2-5

【参考文献】

- 1) 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.
- 2) Amin M, Edge S, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 8thed. New York: Springer; 2017.
- 3) James DB, Mary KG, Christian W, eds. TNM Classification of Malignant Tumours, 8thed. New Jersey: Wiley; 2016.
- 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) 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.
- 7) 宮原裕. 頭頸部腫瘍学入門, 東京医学社, 東京, 2004 ; 61-8.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. Cancer. 1953 ; 6 : 963-8.
- 12) Thomson PJ. Field change and oral cancer : new evidence for widespread carcinogenesis? Int J Oral Maxillo-fac Surg. 2002 ; 31 : 262-6.
- 13) 川上美夕喜, 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.
- 14) 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.

- 15) 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.
- 16) Blot WJ, McLaughlin JK, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res. 1988 ; 48 : 3282-7.

パブリックコメント募集

Ⅱ．口腔癌の予防

口腔は消化器系の入り口として、喫煙や飲酒^{1,4)}、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^{5,6)}があり、発癌に関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（CQ2：p.85）。喫煙および飲酒は口腔癌の発症に影響を与える危険因子と考えられている（CQ3：p.88,CQ4：p.91）。

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ている。^{7,8,9)}。しかしその臨床的意義は定まっていない。

口腔癌の一次予防には、禁煙や飲酒の抑制、慢性の機械的刺激（歯や不良充填物、不適合義歯などによる刺激）の除去、口腔衛生状態の改善および維持などが挙げられている。

口腔癌の早期発見（二次予防）も重要な予防策である。口腔癌は直接見て触れることができるため、口腔癌検診は容易に行いうる。口腔癌検診の意義は、口腔癌のみならず口腔潜在的悪性病変（白板症や紅板症などの前癌病変、口腔扁平苔癬、鉄欠乏性貧血（Plummer-Vinson 症候群）、梅毒などの前癌状態）を含めて、早期に発見、診断し治療することにある¹⁰⁾。

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¹¹⁾、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¹²⁾。口腔癌検診の口腔癌予後改善効果に関する検討はまだない。

パブリックコメント募集

	CQ	A（推奨，見解）	カテゴリー	推奨の強さ	エビデンスの確実性	備考
CQ2	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。	Narrative review	-	-	2019 ガイドライン重要ポイント 2-3
CQ3	喫煙は口腔癌の発症に影響するか？	喫煙は口腔癌の発症に影響を与える危険因子と考えられている。	Narrative review	-	-	
CQ4	飲酒は口腔癌の発症に影響するか？	飲酒は口腔癌の発症に影響を与える危険因子と考えられている。	Narrative review	-	-	

【参考文献】

- 1) 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.
- 2) Squier CA, Cox P, et al. Enhanced penetration of nitrosonornicotine across oral mucosa in the presence of ethanol. J Oral Pathol. 1986；15：276-9.
- 3) Blot WJ, McLaughlin JK, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res. 1988；48：3282-7.

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Giraldi L, Collatuzzo G, Hashim D, Franceschi S, Herrero R, Chen C, Schwartz SM, Smith E, Kelsey K, McClean M, Gillison M, Boccia S, Hashibe M, Amy Lee YC, Boffetta P. Infection with Human Papilloma Virus (HPV) and risk of subsites within the oral cancer. Cancer Epidemiol. 2021 ; 75 : 102020.
- 9) de Abreu PM, C6 ACG, Azevedo PL, do Valle IB, de Oliveira KG, Gouvea SA, Cordeiro-Silva MF, Louro ID, de Podest6 JRV, Lenzi J, Sena A, Mendonça EF, von Zeidler SLV. Frequency of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma. BMC Cancer. 2018 ; 18 : 324.
- 10) 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.日歯医学会誌.2006;25 : 54-62.
- 11) 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.
- 12) 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.

Ⅲ. 口腔潜在的悪性病変（前癌病変，前癌状態）

2017 年改訂の WHO 頭頸部腫瘍分類（第 4 版）で，従来の口腔前癌病変（白板症，紅板症）と口腔前癌状態（鉄欠乏性嚥下困難，扁平苔癬，口腔粘膜下線維症，梅毒）の概念が統合されて，口腔潜在的悪性疾患 (oral potentially malignant disorders) としてまとめられた。白板症，紅白板症，紅板症，口腔粘膜下線維症，先天性角化異常症，無煙タバコ角化症，逆喫煙による口蓋角化症，慢性カンジダ症，扁平苔癬，円板状ループスエリテマトーデス，梅毒性舌炎，口唇の光線性角化症が含まれている。

紅板症の癌化率は 14~50%¹⁾ と高い。一方，白板症の癌化率は，白板症の定義が明確でないことや，人種，喫煙などの生活習慣，治療，観察（病悩）期間などの違いにより様々で，海外では 0.13~17.5%^{2,3)}，本邦では 3.1~16.3%と報告されている⁴⁻⁶⁾。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^{7,8)}。癌化には性，年齢，臨床型，部位，発症様式，病理組織学的な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^{8,9,10)}。また，上皮性異形成の組織学的グレード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，p53, Cyclin D1, 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（CQ5：p.94）。

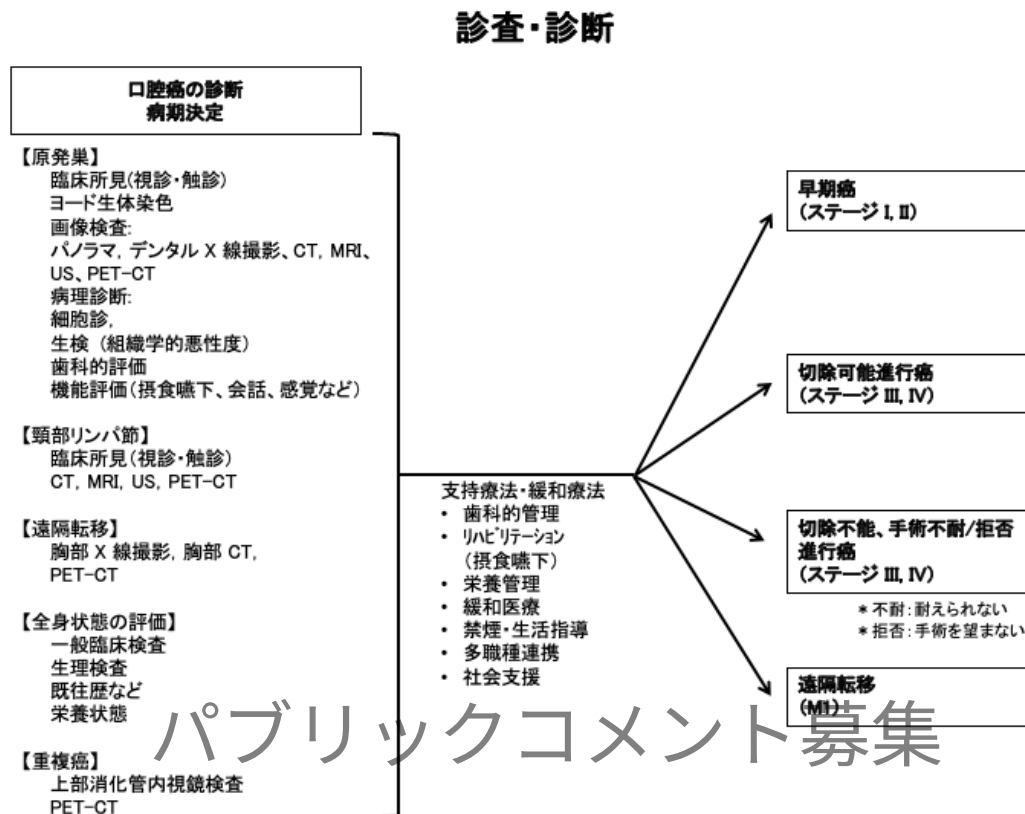
前癌病変の対処（治療）に関しては，経過観察および切除が行われる。生検により病理組織所見の確認（肉眼所見が異なる部位数カ所を検査）を行うことが望ましい。一般的に，生検で「病理組織学的に上皮性異形成が存在する」口腔白板症（以下，異形成のある白板症）は癌化の可能性が高いため，癌化する前に外科的に切除を行うことが受け入れられている。小さな病変で悪性化が疑われる病変では切除生検が行われることが多い。一方，「病理組織学的に上皮性異形成が存在しない」口腔白板症（CQ6：p.96）や，大きな病変で切除による侵襲が大きくなる場合などでは，綿密な経過観察が行われている。

	CQ	A（推奨，見解）	カテゴリー	推奨の強さ	エビデンスの確実性	備考
CQ5	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、本邦では 3.1～16.3%である。	Narrative review	-	-	2019 ガイドライン 重要ポイント 2-4
CQ6	病理組織学的に上皮性異形成が存在しない白板症は切除か経過観察か？	推奨なし：20 mm 以下の比較的小さな均一型の口腔白板症に対し、生検による病理組織学的所見で上皮性異形成が認められない白板症を切除すべきか経過観察すべきかについては意見が分かれている。	Systematic review（GRADE アプローチ）	推奨なし	-	

【参考文献】

- 1) Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia--a review. Oral Oncology. 2005 ; 41 : 551-61.
- 2) 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.
- 3) Silverman S Jr, Gorsky M, et al. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. Cancer. 1984 ; 53 : 563-8.
- 4) 鷺津邦雄, 小野勇, 他. 口腔の前がん状態の臨床. 癌臨. 1981 ; 27 : 942-7.
- 5) 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.
- 6) Amagasa T, Yamashiro M, et al. Oral leukoplakia related to malignant transformation. Oral Science Int. 2006 ; 3 : 45-55.
- 7) 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. 1981 ; 462-470.
- 8) Kuribayashi Y, Tsushima F, et al. Long-term outcome of non-surgical treatment in patients with oral leukoplakia. Oral Oncol. 2015 ; 51 : 1020-5.
- 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) Jäwert F, Pettersson H, Jägefält E, Holmberg E, Kjeller G, Öhman J. Clinicopathologic factors associated with malignant transformation of oral leukoplakias: a retrospective cohort study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2021 ; 50 : 1422-28.
- 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.

IV. 診査・診断



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。判定にあたっては UICC の TNM 分類 (表 1-1) や病期分類 (表 1-2) ¹⁻³⁾, 口腔癌取扱い規約 ³⁾ が一般的に採用されている。また, 本邦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 ^{4,5)}。

表 1-1 T 分類早見表

Tis : 上皮内癌

TX : 原発腫瘍の評価不可能

T0 : 原発腫瘍を認めない

T1 : 最大径 ≤ 2 cm かつ深達度 ≤ 5 mmT2 : 最大径 ≤ 2 cm かつ 5 mm $<$ 深達度または 2 cm $<$ 最大径 ≤ 4 cm かつ深達度 ≤ 10 mmT3 : 2 cm $<$ 最大径 ≤ 4 cm かつ 10 mm $<$ 深達度または 4 cm $<$ 最大径かつ深達度 ≤ 10 mm

T4a (口唇) : 下顎骨皮質を貫通, 下歯槽神経, 口腔底/口底, 皮膚 (オトガイ部/外鼻) に浸潤

T4a (口腔) : 4 cm $<$ 最大径かつ 10 mm $<$ 深達度下顎/上顎の骨皮質を貫通, 上顎洞に浸潤, 顔面皮膚に浸潤

T4b (口唇および口腔) : 咀嚼筋間隙, 翼状突起, 頭蓋底に浸潤, 内頸動脈を全周性に取り囲む

表 1-2 病期分類

病期早見表

	N0	N1	N2	N3	M1
Tis	I	II	III	IV	V
T1	I	II	III	IV	V
T2	II	III	IV	V	VI
T3	III	IV	V	VI	VII
T4a	IV	V	VI	VII	VIII
T4b	V	VI	VII	VIII	IX

TNM 分類 (口腔癌取り扱い規約第 2 版,金原出版 pp.30-31 から引用)

原発巣に関しては, ①発生部位, ②肉眼分類, 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, これらの因子について注意深く診査して, 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⁾。②肉眼分類については, 舌, 口底, 頬粘膜などに発生したものでは肉眼分類 (表在型, 外向型, 内向型) と頸部リンパ節転移や遠隔転移との関連性が認められ, 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（CQ7：p.98）。上・下顎歯肉や硬口蓋に発生したものでは関連性は定まっていない。③腫瘍の深達度については、舌癌では 4～5 mm 以上では頸部リンパ節へ転移する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⁷⁻¹⁹⁾。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（CQ8：p.100）。触診による硬結範囲の判定が重要となるが、深部への浸潤の判定に際しては、さらに画像検査などによる精査が望まれる。トルイジンブルーによる生体染色は口腔扁平上皮癌や異形成の診断に、ヨード生体染色は癌周囲の異形成上皮の拡がりの診断に有効である（CQ9：p.101）。

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（節外進展）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^{10,20,22-27)}。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、節外進展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^{24,25)}。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^{34,35)}。肉眼分類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^{34,35)}。

	CQ	A (推奨, 見解)	カテゴリー	推奨の強さ	エビデンスの確実性	備考
CQ7	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。	Narrative review	-	-	2019 ガイドライン重要ポイント 3-2
CQ8	深達度 (DOI) は予後と関連するか？	深達度 (DOI) は予後と関連する。	Narrative review	-	-	
CQ9	口腔癌の表面的な拡がりの診断に生体染色は有用か？	日常臨床においてヨード染色による生体染色は口腔癌の手術における補助診断ツールとして広く用いられているが、トルイジンブルー染色を含め生体染色の有用性を示す確実性の高いエビデンスは認められない。また蛍光などの光による検出法も近年多くのメタ解析が行われているが、有用性を示す結果は得られていない。	Narrative review	-	-	

【参考文献】

- 1) 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.
- 2) Amin M, Edge S, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. New York : Springer ; 2017.
- 3) James DB, Mary KG, Christian W, eds. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th ed. New Jersey : Wiley ; 2016.
- 4) 藤林孝司. 下顎歯肉癌の下顎管分類はどのようにしてできたか, その成り立ちを振り返る. 口腔腫瘍. 28 ; 2016 : 88-102.
- 5) Fujibayashi, T, Kanda, S, et al. The level of mandibular canal criterion for T classification of mandibular carcinomas. Oral Oncol 5 : 128-131, 1997
- 6) 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.

- 7) 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-Gi-meno score, and pathologic features. *Head Neck*. 2002 ; 24 : 513-20.
- 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) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 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) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) Mamelle G, Pampurik J, et al. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg*. 1994 ; 168 : 494-8.

- 24) Bruguère 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) Manfredi PL, Shenoy S, et al. Sumatriptan for headache caused by head and neck cancer. *Headache*. 2000 ; 40 : 758-60.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.

IV-A 画像検査

1. T-原発巣

1) 舌癌

舌癌原発巣の T 分類のために優先される画像検査法は MRI であり, MRI 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 MRI あるいは口腔内走査の超音波検査 (US) が勧められる。CT では造影を行うことによって腫瘍の範囲が明瞭化する。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が, 過大評価する傾向がある (CQ10 : p.104)。DOI の測定精度は US が高く, 次いで MRI とされている (CQ11 : p.107)。CT や MRI では, 歯科金属等によりアーチファクトが出現することが多いため, 歯科金属の除去が行われている¹⁾。

2) 口底癌

基本的には舌癌の場合と同様に画像診断を行う。US は適応が困難な場合がある。

3) 頬粘膜癌

基本的には舌癌の場合と同様に画像診断を行う。軟組織への進展では頬筋、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。

4) 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²⁾。下顎骨吸収の判定はパノラマ X 線画像、CT、MRI、PET-CT、コーンビーム CT、骨シンチグラフィが用いられている（CQ12：p.110）。骨髓浸潤の程度を評価するためには MRI が有用であり、皮質骨浸潤や骨膜浸潤を評価するためには CT が有用と考えられる。周囲軟組織への進展の判定には CT および MRI を使用することが勧められる。

UICC による TNM 分類（第 8 版）では、歯肉原発病変で骨およ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。一方、画像上の所見（骨吸収型）は平滑型と虫食い型および両者の中間型に分類される（表 1-3）。多くの報告で虫食い型の骨吸収を示すものでは予後が悪いとされる（CQ13：p.113）。

表 1-3 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 虫食い型（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

5) 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。上顎骨進展の評価にはパノラマ X 線画像、CT、MRI、PET-CT、コーンビーム CT、骨シンチグラフィが用いられている。上顎洞への進展は Waters 法、頭部後前方向撮影（PA 法）X 線画像も使用される。周囲軟組織進展の評価には CT、MRI を使用する。

6) 硬口蓋癌

基本的には上顎歯肉癌の場合と同様に画像診断を行う。

	CQ	A (推奨, 見解)	カテゴリー	推奨の強さ	エビデンスの確実性	備考
CQ10	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 MRI であり, MRI 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 MRI あるいは口腔内走査の US が勧められる。	Narrative review	-	-	2019 ガイドライン重要ポイント 3-5
CQ11	DOI の測定に MRI, CT, US は有効か？	DOI の測定に関しては, US の測定精度が高く, 次いで MRI, CT の順となる。DOI は部位により組織学的 DOI と差があるものの, 臨床上の画像による DOI 測定は有用であると報告されていた。	Narrative review	-	-	
CQ12	顎骨浸潤の評価に CT, PET-CT, MRI は有用か？	日常臨床ではパノラマ X 線に加えて CT が口腔癌の顎骨浸潤の評価に広く用いられており, 近年は MRI が有用との報告もあるが, PET-CT を含めてその有用性を示す確実性の高いエビデンスはない。	Narrative review	-	-	
CQ13	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。	Narrative review	-	-	2019 ガイドライン重要ポイント 3-8

2. N-領域リンパ節

頸部リンパ節転移に対する画像診断 (MRI, CT, US, PET-CT) はいずれも有効であるが, 診断精度に関する優劣については一定の見解には至っていない。各モダリティの特性について熟知の上, 総合的に診断することが必要である (CQ14 : p.116)。

頸部リンパ節転移の診断は, 構造的変化と形態的・大きさの変化の 2 つの要素によって行われる。構造的変化には, 中心壊死または嚢胞性変性, 形態的には扁平から球状への変化が転移の診断基準として共通して採用されている。CT では, 造影 CT において中心壊死は内部に低濃度領域, 辺縁部が強く造影された rim-enhancement 所見を示し, リンパ節転移を強く疑う所見である。MRI では, T2 強調画像で内部に高信号域, 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。頸部リンパ節転移に対する拡散強調画像の有用性が報告されている²⁴⁾。US はリンパ節の球形の形状変化のほか, リンパ節内部の壊死による無エコー域, 角化による不定形の高エコー域, リンパ門構造 (Hilum) の消失が転移リン

パ節の特徴として採用されている。またドプラー法では正常な血流の欠落領域として認められる。

FDG-PET では、転移リンパ節では FDG の集積が認められ、SUV (standardized uptake value) を用いて評価する。リンパ節転移および遠隔転移のどちらにも感度が高いことが NCCN ガイドラインに記載されており、一般的に用いられている。

リンパ節の大きさによる診断基準は研究ごとにより異なっているが、多くの研究で転移を評価するために最小軸径を使用することを推奨している。頭頸部癌患者の頸部リンパ節転移を評価する基準として、CT の 12 mm に対し、MRI ではリンパ節を有する領域の最小軸径 10 mm が最適であることがメタ解析で示されており、現在本邦で一般的に採用されている基準と同等である⁵⁾。

	CQ	A (推奨, 見解)	カテゴリー	推奨の強さ	エビデンスの確実性	備考
CQ14	頸部リンパ節転移の診断の画像診断は何が有効か？	頸部リンパ節転移に対する画像診断 (MRI, CT, US, PET-CT) はいずれも有効であるが、診断精度に関する優劣については一定の見解には至っていない。各モダリティの特性について熟知の上、総合的に診断することが必要である	Narrative review	-	-	

3. M-遠隔転移

口腔癌の遠隔転移の評価には PET-CT が適している。PET-CT を実施しない場合は、胸部 CT を実施し、肺転移の有無を評価する必要がある。

4. その他の画像診断 (含む重複癌)

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 (CQ15:p.120)。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^{11, 12)}。そのため治療前だけでなく治療後にも、上部消化管や肺などの検査が必要である¹³⁻¹⁵⁾。

重複癌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¹⁶⁻¹⁹⁾。最近では PET-CT の有用性も報告されているが、内視鏡検査の方が有用との報告がある^{20, 21)}。上部消化管内視鏡検査や PET 検査で重複癌の術前評価を行うことが口腔癌患者の予後を改善するかはエビデンスがなく、今後の研究が望まれる。

NCCN ガイドラインでは、ヘビースモーカーの場合には頭頸部癌の肺転移および肺癌のスクリーニングのため年 1 回の低解像度胸部 CT は考慮されるべきとしている^{22, 22)}。

治療に当たって歯科的評価は重要で、パノラマ X 線画像は必須である。

	CQ	A（推奨，見解）	カテゴリー	推奨の強さ	エビデンスの確実性	備考
CQ15	重複癌の術前評価として何が推奨されるか？	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。その発見には消化管内視鏡検査および PET-CT が有用である。	Narrative review	-	-	

【参考文献】

- 1) 上原忍，小林 啓一，他．頭頸部癌に対する強度変調放射線治療における歯科金属除去の有用性．頭頸部癌．2012；38：442-6.
- 2) Wu LM, Xu JR, et al. Value of magnetic resonance imaging for nodal staging in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. Acad Radiol. 2012；19：331-40.
- 3) Driessen JP, van Kempen PMW, et al. Diffusion-weighted imaging in head and neck squamous cell carcinomas: a systematic review. Head Neck. 2015；37：440-8.
- 4) Suh CH, Choi YJ, et al. The Diagnostic Value of Diffusion-Weighted Imaging in Differentiating Metastatic Lymph Nodes of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJNR Am J Neuroradiol. 2018；39：1889-95.
- 5) Sun J, Li B, et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging for diagnosing cervical lymph node metastasis of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther. 201；8：1291-313.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Saikawa M, Ebihara S, et al. Multiple primary cancers in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. Jpn J Cancer Res. 1991；82：40-5.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.

- 13) 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.
- 14) Bugter O, van de Ven SEM, et al. Early detection of esophageal second primary tumors using Lugol chromoendoscopy in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. Head Neck. 2019 ; 41 : 1122-30.
- 15) 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.
- 16) 岩井俊憲, 柴崎麻衣子, 他. 口腔癌患者の上部消化管領域における同時性重複癌のスクリーニング—上部消化管内視鏡検査と 18F-FDG-PET/CT の比較—. 口腔腫瘍. 2014 ; 26 : 31-6.
- 17) National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011 ; 365 : 395-409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714641>.
- 18) Humphrey LL, Deffebach M, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive Services task Force recommendation. Ann Intern Med. 2013 ; 159 : 411-420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897166>.

IV-B 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。

1. 細胞診

口腔内では擦過細胞診が主体である。従来の直接スライドガラス表面に細胞を塗抹する「直接塗抹法」よりも、専用の保存液中に細胞を回収する「液状化検体細胞診法」のほうが、細胞の乾燥や消失が少なく、免疫染色の併用も可能であることなどから推奨されている¹⁾。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¹⁾。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²⁾。

2. 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。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。癌の部分切除生検で癌細胞の循環播種が起こる可能性が指摘されており³⁾、小さな病変で可能であれば切除生検を行う方がよいと考えられている。

生検・病理診断の確定から外科的治療の開始までの期間について、これまでの観察研究の結果からは、この期間の延長が口腔癌患者の生存率に影響する可能性が示唆されているものの、どの程度の期間を「延長」とするかの定量的な定義は定まっておらず、一定の見解は得られていない（CQ16：p.123）。

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、従来から組織学的分化度分類（WHO）がある⁴⁾。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⁵⁾、Willen 分類⁶⁾や Anneroth 分類⁷⁾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。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⁸⁾（CQ17：p.126）。

	CQ	A（推奨，見解）	カテゴリー	推奨の強さ	エビデンスの確実性	備考
CQ16	生検（受診）から治療までの期間により予後（全生存率）は異なるか？	生検・病理診断の確定から外科的治療の開始までの期間」や「医療機関を訪れてから治療を開始するまでの期間」の延長が生存率に及ぼす影響については、一定の見解は得られていない。	Narrative review	-	-	
CQ17	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。	Narrative review	-	-	2019 ガイドライン重要ポイント 3-14

【参考文献】

- 1) 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.
- 2) Klijanienko J, Vielth V. Salivary Gland Tumours. Karger, Basel, 2000, p1-4.
- 3) Kusakawa J, Suefuji Y, et al. Dissemination of cancer cells into circulation occurs by incisional biopsy of oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med. 2000 ; 29 : 303-7.
- 4) Sarradin V, Siegfried A, et al. Classification de l'OMS 2017 des tumeurs de la tête et du cou : principales nouveautés et mise à jour des méthodes diagnostiques WHO classification of head and neck tumours 2017: Main novelties and update of diagnostic methods. Bull Cancer. 2018 ; 105 : 596-602.

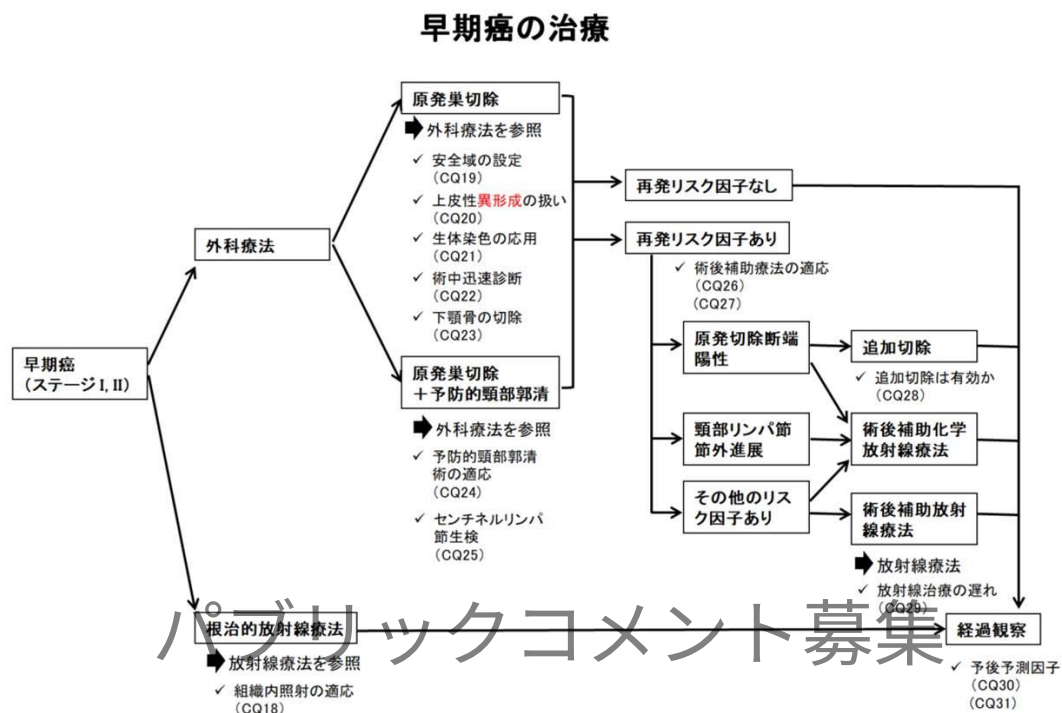
- 5) Jakobsson PA, Eneroth CM, et al. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1973 ; 12 : 1-8.
- 6) Willén R, Nathanson A, et al. Squamous cell carcinoma of the gingiva. Histological classification and grading of malignancy. *Acta Otolaryngol.* 1975 ; 79 : 146-54.
- 7) 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.
- 8) 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.

パブリックコメント募集

V. 治療

V-A 早期口腔癌（T1-2N0,ステージⅠ,Ⅱ）の治療

治療アルゴリズム



	CQ	A (推奨, 見解)	カテゴリー	推奨の強さ	エビデンスの確実性	備考
CQ18	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?	平面刺入組織内照射が行える厚さ 10 mm 未満の原発巣であれば、外科療法と同等の 90%程度 of 原発巣制御率が得られる。しかし、厚さが 10 mm 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。	Narrative review	-	-	2019 ガイドライン 重要ポイント 4-8
CQ19	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。	Narrative review	-	-	2019 ガイドライン 重要ポイント 4-1
CQ20	口腔がん切除手術で周囲上皮性異形成を切除することは、切除することによって局所制御率が良好か?	切除断端上皮に高度の異型を認める症例では原発巣切除後の再発率が高いと推察されるが、上皮性異形成のグレードと再発率の関連は明らかでない。	Narrative review	-	-	

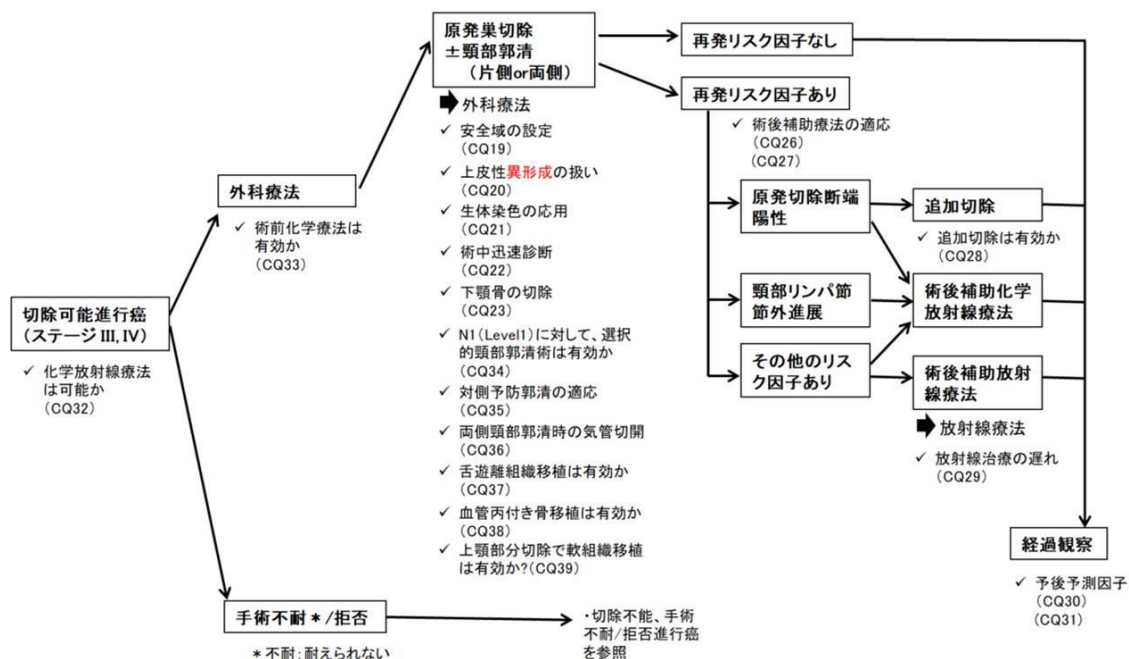
CQ21	口腔癌手術における生体染色の有用性は？	生体染色を用いた上皮性異形成や悪性腫瘍の識別法は有用である。なかでも、ヨード生体染色の不染色域描出による上皮性異形成の識別は特異度が高く、有効である。また、舌癌の T1 症例あるいは early T2 症例の表在性病変では、ヨード生体染色を行って切除した症例は、行わなかった症例に比べ明らかに原発巣再発率は低い。しかし、ヨードは歯肉や口蓋粘膜など角化上皮を染色できないことがある。	Narrative review	-	-	2019 ガイドライン 重要ポイント 4-3
CQ22	口腔癌の外科療法において術中迅速病理診断を行うことは行わない場合より再発率を減少させるか？	口腔癌の術中迅速病理診断は、腫瘍組織の有無を術中に検索する方法として一般的である。術中迅速凍結標本を用いて切除断端における腫瘍の有無を診断できれば、より確実に腫瘍を切除することができ、再発率を減少させることができると考えられる。	Narrative review	-	-	
CQ23	下顎骨の切除：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？	平滑型の骨吸収で、軟組織の安全域が担保できる場合であれば辺縁切除術が適応となる。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。また高度に萎縮した下顎の症例も骨折のリスクがあるため、区域切除術が適応となる。	Narrative review	-	-	
CQ24	N0（舌口底）口腔がん患者に対して予防的頸部郭清術は有効か？	T1-2N0 舌、口底、頬粘膜癌患者に対して原発巣切除を行う場合、予防的頸部郭清術の併用を提案する。（注：ただし、行う事を弱く推奨するとする意見や、推奨しないという意見もあったので、しっかりと解説文を読んで欲しい。）	Systematic review (GRADE アプローチ)	弱い	非常に低	
CQ25	N0 口腔がんでセンチネルリンパ節生検を行うことは、予防的 RND より予後を改善するか？	センチネルリンパ節生検により頸部郭清術の適否を決定することは、従来の予防的頸部郭清術と比較して、患者の生命予後を悪化させず、不要な頸部郭清術を減少させる可能性が示唆されている。しかしながら、本邦では保険収載されておらず、全ての医療機関で実施できる状況ではない。	Narrative review	-	-	

CQ26	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？	切除断端陽性や節外進展などの予後不良因子がある場合の術後療法は、放射線療法より化学放射線療法を弱く推奨する。 *SRの詳細は口腔癌診療ガイドライン 2019 年版を参照	Systematic review (GRADE アプローチ)	弱い	低	2019 ガイドライン SR4
CQ27	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。	Narrative review	-	-	2019 ガイドライン 重要ポイント 6-2
CQ28	切除断端陽性の場合、放射線あるいは化学放射線療法を行うより追加切除を行うことが有効か？	断端陽性の患者に対する追加切除と放射線あるいは化学放射線療法を比較した RCT はなかった。断端陽性の場合の対応は個々の症例及び施設の状況に応じ対応を考える必要がある。	Narrative review	-	-	
CQ29	術後放射線補助療法の遅れ、中断は予後を左右するか？	術後放射線補助療法を行う場合は術後6週間以内に開始することが望ましい。また、治療期間の延長は予後不良に関連する点からも放射線治療の中断は極力回避すべきである。	Narrative review	-	-	
CQ30	病理組織学的予後マーカーは何が有用か？	脈管浸潤、神経浸潤、リンパ管浸潤、簇出、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であり、口腔癌の組織学的悪性度評価は予後と関連するとされている。	Narrative review			
CQ31	頸部郭清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？	節外伸展、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。	Narrative review	-	-	

V-B 切除可能進行口腔癌（ステージⅢ,Ⅳ）の治療

治療アルゴリズム

切除可能進行癌(ステージⅢ,Ⅳ)の治療



パブリックコメント募集

CQ18, 19, 20, 21, 22, 26, 27, 28, 29, 30, 31 は前出。

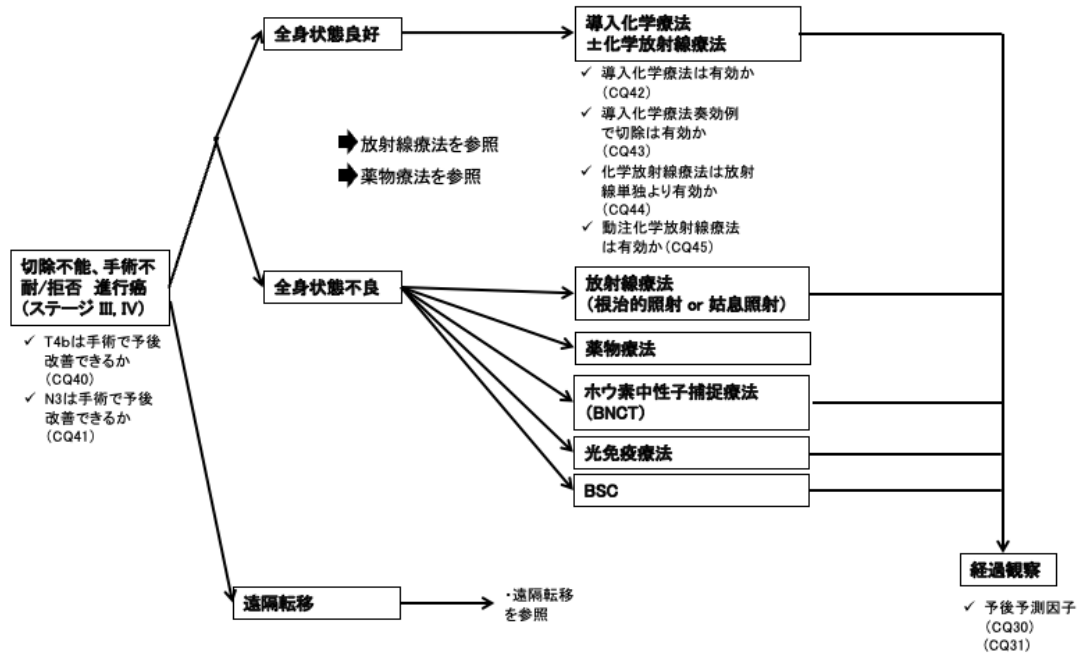
	CQ	A (推奨, 見解)	カテゴリー	推奨の強さ	エビデンスの確実性	備考
CQ32	切除可能進行口腔癌において、化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物の併用も含む）の原発巣・頸部制御率および生存率は、放射線療法および外科療法と比較して高いか？	切除可能な進行口腔癌に対して、化学放射線療法（殺細胞性抗がん薬以外の薬物の併用も含む）が放射線療法や外科療法と比較して、原発巣・頸部制御率や生存率を明らかに向上させたというエビデンスは認められないが、非外科的治療を希望する患者や外科処置の適応が難しい症例に対する臓器・機能温存療法としての治療選択肢の可能性が示されている。レジメンとしては、CDDP 100 mg/m ² , 3 週ごと 3 コースと放射線療法 70 Gy/35 Fr が標準であり、CDDP 投与が難しい症例では Cetuximab 併用の化学放射線療法も適応となる。	Narrative review	-	-	2019 ガイドライン重要ポイント 4-9

CQ33	術前化学療法は切除可能口腔癌患者に有用か？	切除可能口腔癌患者において、術前化学療法の有用性を示すエビデンスの確実性は非常に低く、害を考慮すると術前化学療法は行わないことを提案する。 注：ただし、一致した意見は得られておらず、よく解説文を読んで欲しい。	Systematic review (GRADE アプローチ)	弱い	非常に低	
CQ34	N1 (Level1) に対して、選択的頸部郭清術は有効か？	推奨なし：cN1 症例に対する頸部郭清術の術式（範囲）は統一されていない。根治率を担保した郭清範囲の縮小に対するデータは少なく、エビデンスの確実性は低いと判断される。一方、cN+症例に対する選択的頸部郭清術の有効性を示す報告もみられる。そのため、今回のデータのみで推奨文を作成することは、本邦の実態と相違が出るとの判断より口腔癌診療ガイドラインパネル会議の投票の結果、「推奨なし」とされた。	Systematic review (GRADE アプローチ)	推奨なし	-	
CQ35	正中を越える症例で対側予防郭清は有効か？	正中を越える口腔癌において、T3 以上で同側の頸部リンパ節に転移を疑う場合は、対側頸部転移の可能性が高いため、対側予防郭清を行うことを考慮してもよい。しかし対側の予防郭清を行うことで予後を改善するかどうかは明らかではないため、慎重に検討すべきである。	Narrative review	-	-	
CQ36	両側の全頸部郭清に気管切開は有効か（気管切開術の適応）？	両側の頸部郭清術を行う症例では予防的に気管切開を行うことが勧められている。特に、術前放射線照射例、再建をともなう切除範囲の大きな症例、口底癌や前方部の口腔癌症例では、強く考慮すべきである。	Narrative review	-	-	

CQ37	舌癌切除術後欠損に対する再建方法で、遊離組織移植（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？	遊離組織移植が有茎（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。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。	Narrative review	-	-	2019 ガイドライン重要ポイント 4-6
CQ38	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？	下顎の一次再建では、成功率が高いこと、十分な骨量を得られること、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。	Narrative review	-	-	2019 ガイドライン重要ポイント 4-7
CQ39	上顎部分切除で軟組織移植は顎義歯より有効か？	推奨なし：上顎部分切除、あるいは亜全摘が行われた患者に対して、軟組織移植で再建を行うことによる利益と不利益の差は拮抗しており、患者もしくは社会的価値によって最善の対応が異なる可能性がある。また、軟組織移植再建に関するエビデンスの確実性は低く、今後の研究により効果推定の確信性に影響が与えられる可能性が高いため、その推定が変わる可能性が多分に存在する。したがって、顎義歯に加えて軟組織移植による再建も選択肢として提示し、患者とそれを行うか否かに関して相談することが勧められる。	Systematic review (GRADE アプローチ)	推奨なし	-	

V-C 切除不能、手術不耐/拒否 進行口腔癌（ステージⅢ,Ⅳ）の治療 治療アルゴリズム

切除不能、手術不耐/拒否 進行癌(ステージⅢ,Ⅳ)の治療



パブリックコメント募集

	CQ	A (推奨, 見解)	カテゴリー	推奨の強さ	エビデンスの確実性	備考
CQ40	T4bは手術することにより予後を改善するか?	病変の進展範囲が下顎切痕より下方の咀嚼筋間隙や翼状突起に局限した症例では、手術と術後補助化学放射線療法の併用により生命予後の改善が期待できる。	Narrative review	-	-	
CQ41	N3は手術することにより予後を改善するか?	N3口腔癌症例における手術療法のCRTに対する優位性は明らかではない。従って、N3症例に対して手術を施行する際は、手術の根治性、合併症、放射線治療等の術後補助療法の可否を鑑みて慎重に行うべきである。	Narrative review	-	-	
CQ42	切除不能な初発局所進行口腔癌患者に対して、CRT（化学放射線療法）前に導入化学療法を加えることは有効か?	切除不能な初発局所進行口腔癌患者に対して、CRT（化学放射線療法）前に導入化学療法を行わないことを提案する。	Systematic review (GRADEアプローチ)	弱い	低	

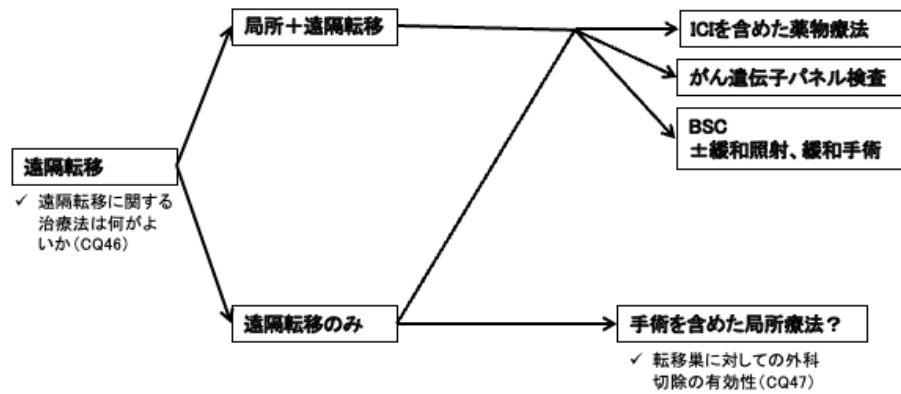
CQ43	導入化学療法が奏功した初発切除不能局所進行口腔癌症例に対して手術を検討することは有効か？	現段階では、切除不能局所進行口腔癌症例に対して切除可能へと治療を転換させる conversion therapy を目的とした導入化学療法が有効であることを示す根拠はなく、適応にあたってはより慎重な検討が必要であると考ええる。	Narrative review	-	-	
CQ44	切除不能な初発局所進行口腔癌患者に対して、化学放射線療法は放射線療法単独より治療成績は良好か？	切除不能な初発局所進行口腔癌患者に対して、化学放射線療法を行うことを提案する。	Systematic review (GRADE アプローチ)	弱い	中等度	
CQ45	初発局所進行口腔癌患者に対して、動注化学放射線療法を行うことは手術療法より有効か？	推奨なし：本システムティックレビューでは、効果のエビデンスが希薄であり、望ましくない効果の事例だけを集めると、害のバランスが相対的に大きくなった。本邦では、局所進行口腔癌患者に対する動注化学放射線療法により、良好な治療成績を報告している施設もあるため、このまま推奨文を作成すると本邦の実態と相違が出る。そのため、口腔癌診療ガイドラインパネル会議では、全員一致で「推奨なし」とされた。	Systematic review (GRADE アプローチ)	推奨なし	-	

- 光免疫療法は、2020 年 9 月から切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌について保険診療が開始されている。
- ホウ素中性子捕捉療法（Boron Neutron Capture Therapy : BNCT）は、2020 年 6 月から「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」について保険診療が開始されている。
- 陽子線治療については 2018 年 4 月より、口腔・咽喉頭の扁平上皮がんを除く頭頸部がんに対する陽子線治療は、保険収載されている。具体的には、鼻・副鼻腔の扁平上皮がん、頭頸部悪性黒色腫、嗅神経芽細胞腫、腺様嚢胞がん、唾液腺腫瘍、頭頸部非扁平上皮癌などである。

V-D 初診時遠隔転移口腔癌（M1）の治療

治療アルゴリズム

遠隔転移の治療

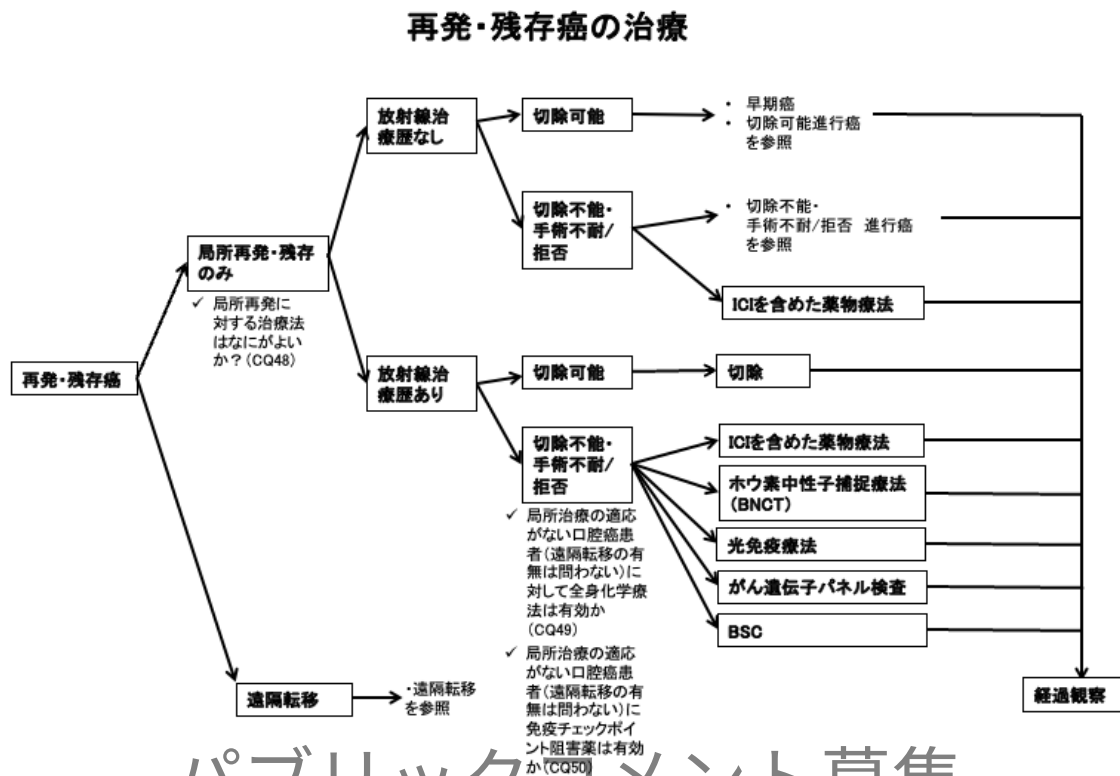


	CQ	A（推奨，見解）	カテゴリー	推奨の強さ	エビデンスの確実性	備考
CQ46	遠隔転移に関する治療法は何か？	遠隔転移をきたした口腔癌症例に対しての治療法は，局所再発を伴っているか否かで治療方針が分かれる。 局所を伴う場合： 局所を伴っている場合，病変の進展範囲や臨床症状次第で，局所再発に対する治療の項に倣って，局所治療を行うかどうかを考慮する。 遠隔転移のみ，もしくは局所に対して治療を行わない場合： 局所治療を行わない場合，もしくは遠隔転移のみであれば，患者のパフォーマンスステータス（PS）に応じて治療方針を決定する。遠隔転移に対しては，骨転移のような臨床的な適応があれば緩和的放射線治療を考慮する。	Narrative review	-	-	
CQ47	口腔癌の遠隔転移巣に対して行われる手術療法	転移に対する手術療法の実施にあたっては，注意深く適応を判断する必要がある。	Narrative review	-	-	

- がん遺伝子パネル検査は，2019年6月から保険診療が可能になった。対象は，標準治療がないまたは局所進行または転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者（終了が見込まれる方を含む）となっている。＊2022年11月現在

V-E 再発・残存癌の治療

治療アルゴリズム



パブリックコメント募集

	CQ	A (推奨, 見解)	カテゴリー	推奨の強さ	エビデンスの確実性	備考
CQ48	局所再発に対する治療法は何がよいのか？	局所再発に対する治療には、外科療法、放射線療法、薬物療法、そしてそれらの集約的治療が用いられる。再発癌が、切除可能か不可能か、放射線照射歴の有無で治療方針が異なる。切除可能であれば外科的療法が選択され、救済手術を行った群は手術を行なわなかった群に比べて有意に全生存率や無病生存率が高いと報告されている。	Narrative review	-	-	
CQ49	局所治療が不能な再発例・遠隔転移例の治療	外科療法と放射線療法が不能な再発・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*詳細は口腔癌診療ガイドライン2019年版を参照	Systematic review (Grade アプローチ)	弱い	中等度	2019 ガイドライン 包括疑問 4

CQ49 追加	局所治療の適応がない口腔癌患者（遠隔転移の有無は問わない）に対して全身化学療法は有効か？	2019 年の追加で、システマティックレビュー、ランダム化比較試験、観察研究を網羅的に検索したが、局所治療の適応がない口腔癌患者（遠隔転移の有無は問わない）に対して全身化学療法は有効か否かを検討している論文は抽出されなかった。	Systematic review (GRADE アプローチ)	推奨なし	-	
CQ50	局所治療の適応がない口腔癌患者（遠隔転移の有無は問わない）に対して免疫チェックポイント阻害薬は有効か？	旧来の化学療法に比べて、免疫チェックポイント阻害剤を用いた薬物療法により生存期間の延長が得られることが示されている。	Narrative review	-	-	

- 光免疫療法は、2020 年 9 月から切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌について保険診療が開始されている。
- ホウ素中性子捕捉療法（Boron Neutron Capture Therapy : BNCT）は、2020 年 6 月から「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」について保険診療が開始された。
- **パブリックコメント募集**
がん遺伝子パネル検査は、2019 年 6 月から保険診療が可能になった。対象は、標準治療がないまたは局所進行または転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者（終了が見込まれる方を含む）となっている。＊2022 年 11 月現在

VI. 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じくらいに重要である。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、最低5年間は必要であるという報告が多い^{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。口腔癌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カ月に1回、3～4年では3カ月に1回、4～5年では4カ月に1回、5年以降は個々の症例に応じて6カ月に1回程度が勧められる（CQ51：p.217）。

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各種モダリティを用いた検査の実施が必要である。治療後の経過観察で勧められるモダリティとしては、US、造影CT、MRI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による評価が有効である。また、経過観察中に再発・転移が疑われる場合はPETによる追加検査を行うことが勧められる（CQ52：p.219）。口腔癌の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（CQ53：p.221）。

	CQ	A (推奨, 見解)	カテゴリー	推奨の強さ	エビデンスの確実性	備考
CQ51	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 カ月に 1 回、3～4 年では 3 カ月に 1 回、4～5 年では 4 カ月に 1 回、5 年以降は個々の症例に応じて 6 カ月に 1 回程度が勧められる。	Narrative review	-	-	2019 ガイドライン重要ポイント 8-1
CQ52	治療後の経過観察で PET は有効か？	再発、転移が疑われる場合に PET 検査を追加して行うことは有用であると考えられる。しかし、画像診断を用いることにより再発や転移が早期に発見できているものの、早期発見することにより予後が改善しているエビデンスは未だないことに注意すべきである。	Narrative review	-	-	
CQ53	術後経過観察で腫瘍マーカーは有用か？	口腔癌の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。	Narrative review	-	-	

【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 MAW, 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.

VII. 外科療法

VII-A 原発巣の切除

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。

口腔癌切除における適切な安全域に関しては、10 mm 以上の安全域を取ることが勧められるが、明確な根拠はない (CQ19 : p.130)。口腔癌切除手術で周囲上皮性異形成（特に高度上皮性異形成）を切除することが勧められているが、上皮性異形成のグレードと再発率の関連は明らかでない (CQ20 : p.132)。生体染色を用いた上皮性異形成や悪性腫瘍の識別法は有用で、なかでもヨード生体染色の不染色域描出による上皮性異形成の識別は特異度が高く有効である。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 (CQ21 : p.134)。術中迅速病理診断を行うことにより、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 (CQ22 : p.136)。

摘出標本の病理検査にて、5 mm 以上の安全域が確保されていれば断端陰性（クリアーマージン）と評価し、5 mm 未満（部位によっては 2 mm）の場合は断端近接（クロスマージン）と評価する。切除断端に腫瘍や上皮内癌が存在する場合は断端陽性（ポジティブマージン）と判断する。切除断端陽性の場合、追加切除や放射線あるいは化学放射線療法が検討されるが、どちらがよいかを比較した研究はなく、断端陽性の場合の対応は個々の症例および施設の状況に応じ対応を考える必要がある (CQ28 : p.152)。

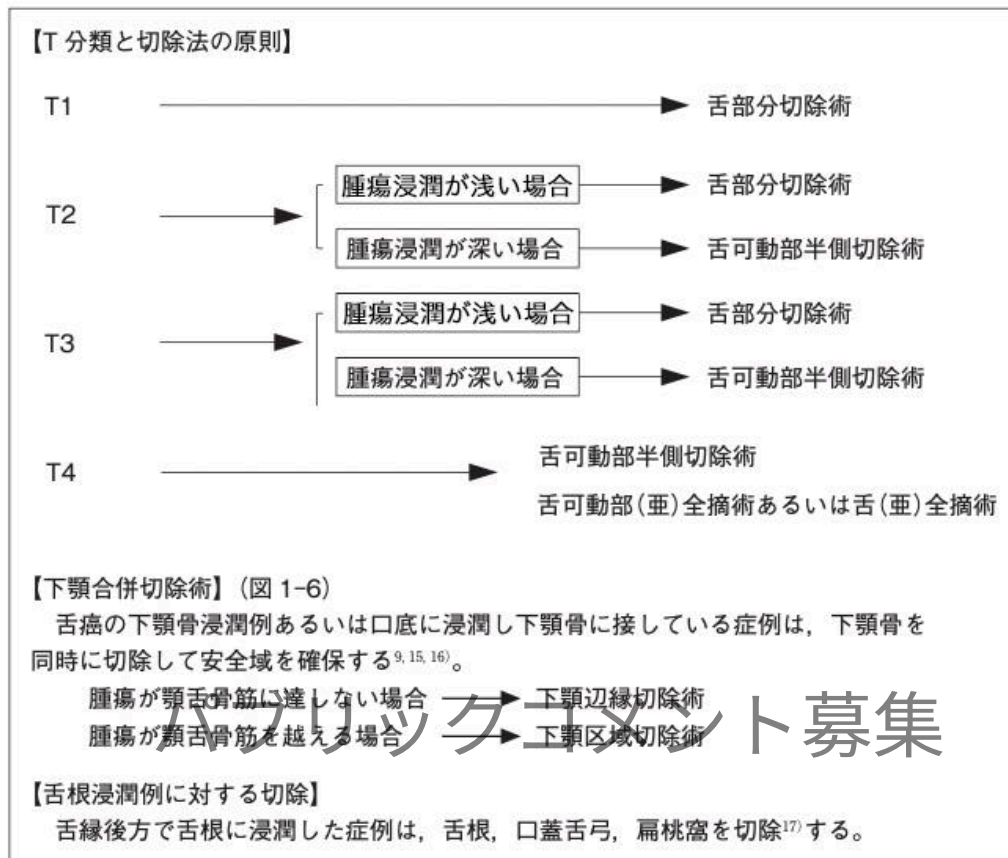
以下に、口腔癌のなかでも発生率の高い舌癌ならびに下顎歯肉癌を中心に、各部位における外科療法ならびに気管切開について解説する。

1. 舌癌

舌癌は原発巣の大きさ、**浸潤の深さ** (DOI)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、深達度が浅い (DOI < 5 mm) の T2N0、T3N0 症例は口内法による舌部分切除術が行われる。深達度が深い (DOI ≥ 5 mm) の T2N0、T3N0、T4N0 症例は（舌部分切除術）、舌半側切除術、舌垂全摘術などが行われ、予防的頸部郭清術を行うため、pull-through operation にて頸部郭清組織と一塊として切除することもある (CQ24 : p.142)⁷⁻¹⁴⁾。頸部転移を伴う症例も pull-through operation にて原発巣と頸部郭清組織を一塊として切除する。

T4 症例は舌半側切除術，舌亜全摘術，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。



舌癌の外科療法のアルゴリズム

引用先の表を変更しています。

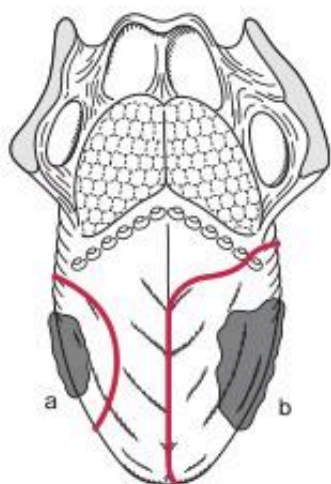


図 1-1 舌部分切除術(a)
舌可動部半側切除術(b)

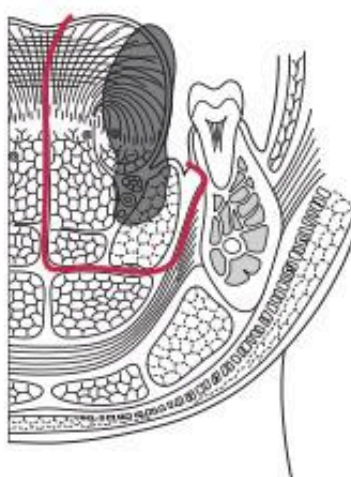


図 1-2 舌可動部半側切除術+口底部
分切除術

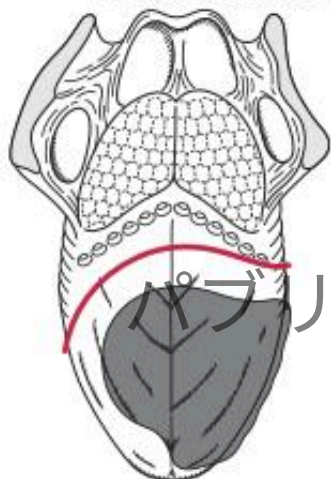


図 1-3 舌可動部(垂)全摘術

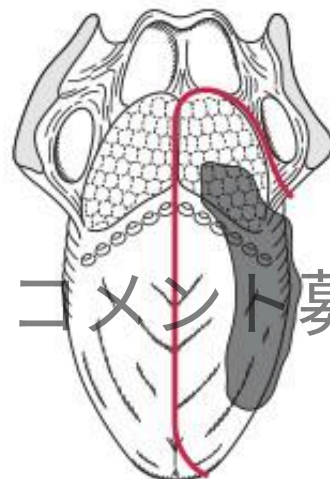


図 1-4 舌半側切除術

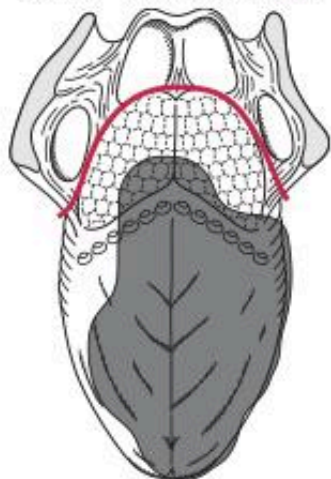
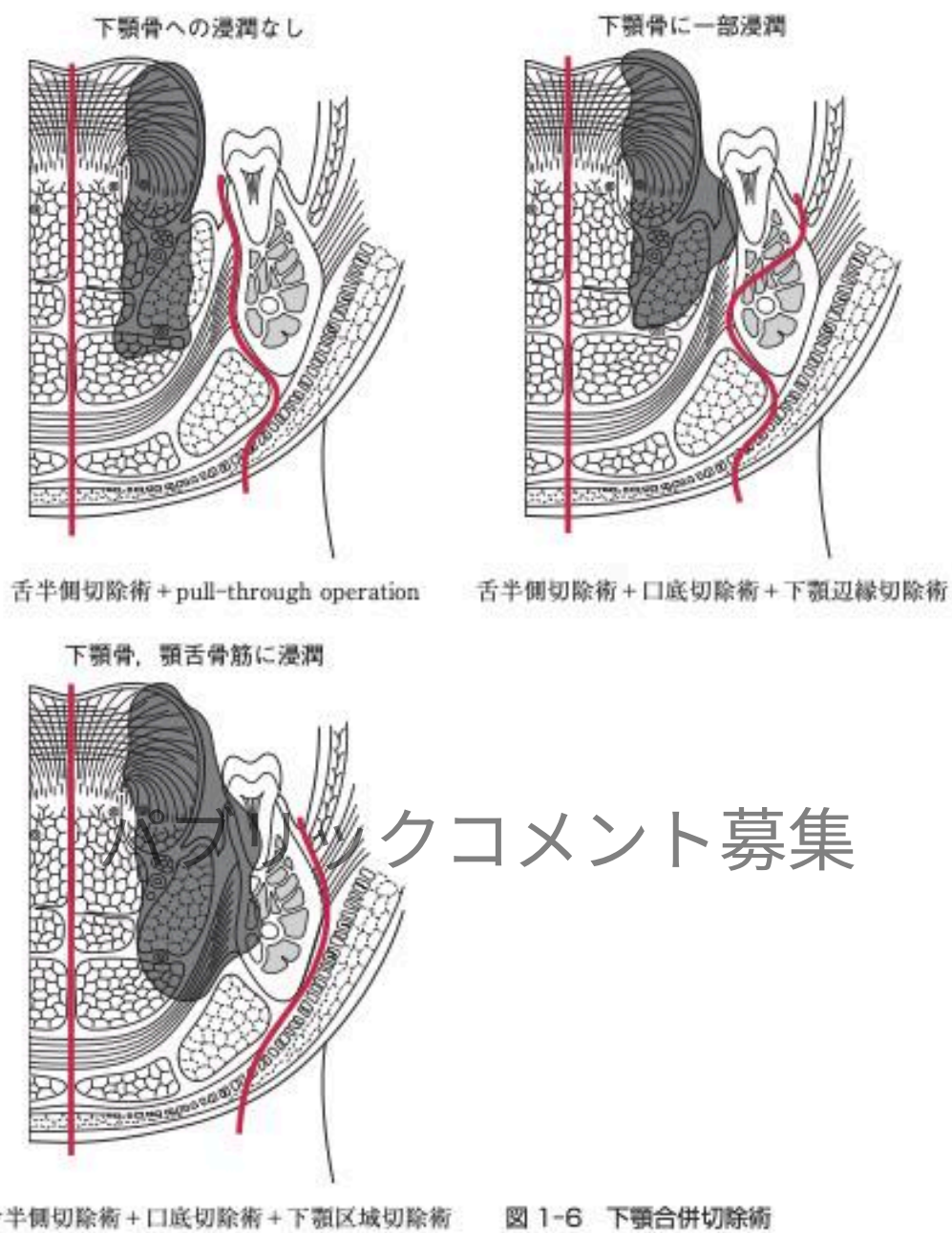


図 1-5 舌(垂)全摘術

パブリックコメント募集



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、舌骨舌筋、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、表在性（DOI < 5 mm）の T2N0、T3N0 症例は口底部分切除術（口内法）を行う。浸潤性（DOI ≥ 5 mm）の T2N0、T3N0、T4N0 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。また、舌や下顎骨に浸潤した症例では、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²¹⁾されている。

4. 下顎歯肉癌

下顎歯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療法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²²⁾。また、抗がん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触知できないために、手術範囲の設定においてパノラマ、頭部後前方向、顎骨斜位方向、咬合法、口内法 X 線画像や CT, MRI 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²³⁻²⁷⁾。

1) 下顎歯肉癌の切除方法（表 1-6、図 1-8）

下顎歯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 1-6 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^{23, 24, 26-31)}。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²⁷⁾。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^{32, 33)}を考慮した次項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（CQ22：p.136）。

表 1-6 下顎歯肉癌の切除方法

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。
③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。
⑤下顎亜全摘術 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。

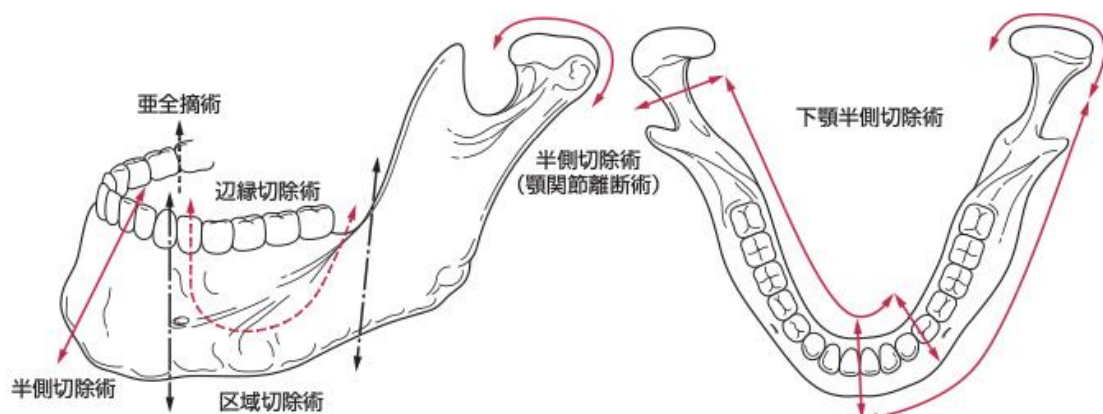


図 1-8 切除範囲の模式図

2) 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^{22, 24, 26, 34-37, 49)}、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³⁸⁾。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^{39, 40)}、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^{23, 33, 41)}。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の安全域を取る必要性が報告されている⁴²⁾。

(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^{32, 33, 47)}、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⁴³⁾。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⁴⁷⁾。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²⁶⁾、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^{24, 26, 27)}。

(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的高さの点で区域切除術が選択される場合が多い^{37, 42)}。

(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^{44, 45)}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⁴⁶⁾。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^{49, 50)}、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1-9に示す。

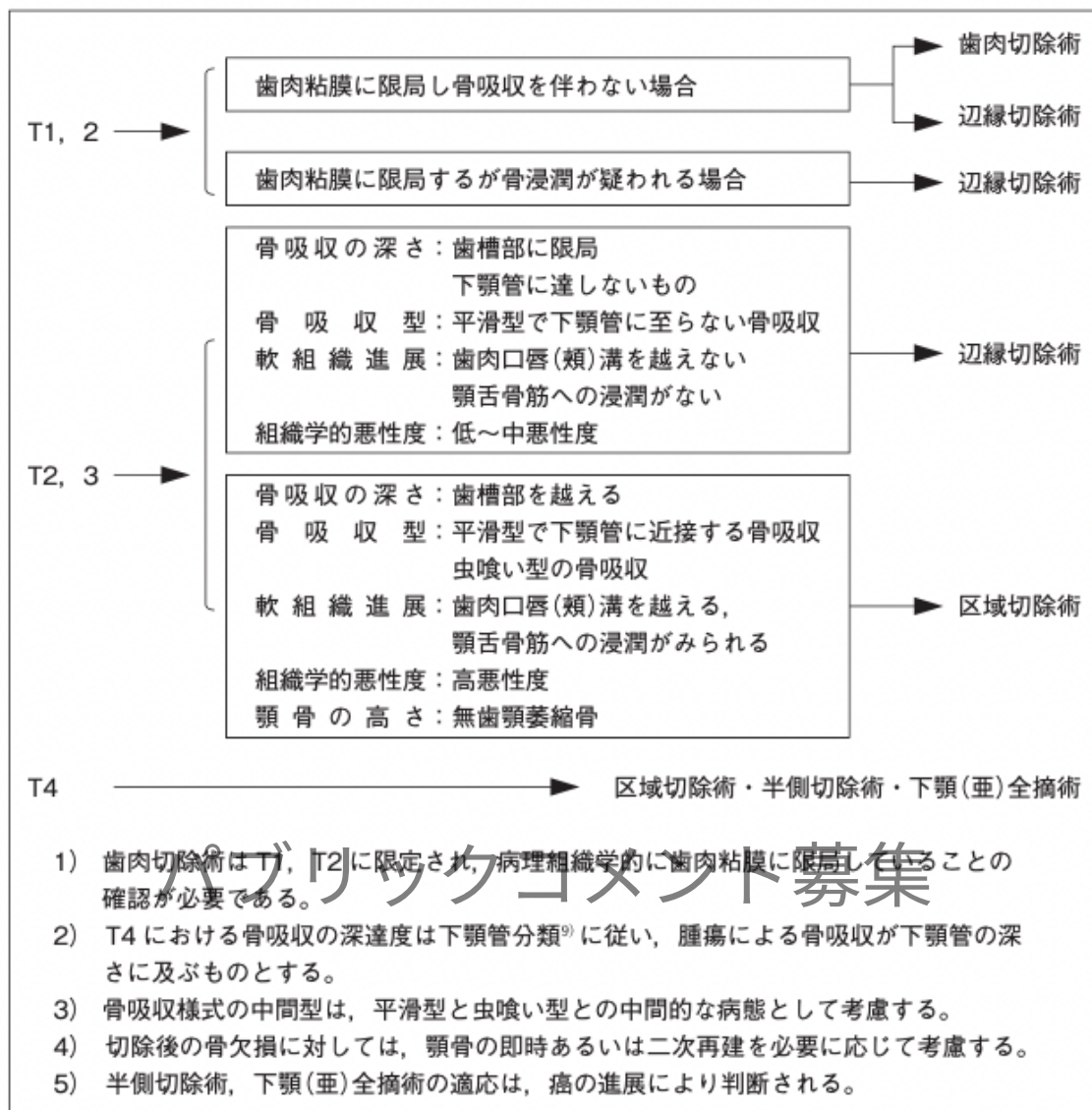


図 1-9 下顎歯肉癌の外科療法のアルゴリズム

変更しています。

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困難である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⁵¹⁾。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、放射線療法や薬物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⁵⁵⁾。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⁵²⁾，多くは上顎部分切除術や上顎亜全摘術が行われる⁵²⁻⁵⁴⁾。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術や拡大上顎全摘術が適応となる^{53, 54)}（表 1-7）。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，顎補綴や組織移植による再建術が行われる。

表 1-7 上顎歯肉癌の切除方法^{54, 56)}

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拡大上顎全摘術 extended maxillectomy	上顎骨とともに，眼窩内容や頭蓋底を切除する。

パブリックコメント募集

付 気管切開術

口腔癌の外科療法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（CQ34：p.170）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⁵⁷⁾。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^{58, 59)}。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⁶⁰⁾。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，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べきであろうか？”という点に関するレビュー報告もなされている⁶¹⁾。気管切開を行う，行わないにかかわらず，術後の適切なモニタリングと，気道閉塞の兆候に迅速な対応ができる体制作りが必要である。

【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 Gias 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) Siczka 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)
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) Wong RJ, Keel SB, et al. Histological pattern of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2000 ; 110 : 65-72.
- 29) Wax MK, Bascom DA, et al. Marginal mandibulectomy vs segmental mandibulectomy: indications and controversies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 ; 128 : 600-3.
- 30) Genden EM, Rinaldo A, et al. Management of mandibular invasion: when is a marginal mandibulectomy appropriate? *Oral Oncol.* 2005 ; 41 : 776-82.
- 31) Werning JW, Byers RM, et al. Preoperative assessment for and outcomes of mandibular conservation surgery. *Head Neck.* 2001 ; 23 : 1024-30.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) Nomura T, Shibahara T, et al. Patterns of mandibular invasion by gingival squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 ; 63 : 1489-93.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.

- 38) Dubner S, Heller KS. Local control of squamous cell carcinoma following marginal and segmental mandibulectomy. *Head Neck*. 1993 ; 15 : 29-32.
 - 39) 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.
 - 40) 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.
 - 41) 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.
 - 42) Lam KH, Lam LK, et al. Mandibular invasion in carcinoma of the lower alveolus. *Am J Otolaryngol*. 1999 ; 20 : 267-72.
 - 43) 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.
 - 44) 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.
 - 45) 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.
 - 46) 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.
 - 47) 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, 23, 33, 61-62.
 - 48) Nanbu H, Tanaka A, et al. Clinical study on squamous cell carcinoma of the lower gingiva. *日口診誌*. 2010 ; 23 : 171-5.
 - 49) 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.
 - 50) 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)
- 51) 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.
 - 52) 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-*. デンタルダイヤモンド社, 東京, 1993, 232-43.
 - 53) 日本頭頸部腫瘍学会編. 頭頸部癌取り扱い規約改訂第 4 版, 金原出版, 東京, 2005, 28-9.
 - 54) 小村健. 上顎腫瘍の摘出手術の実際. 瀬戸暁一, 野間弘康, 香月 武編; *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*. クインテッセンス出版, 東京, 2005, 183-8.
 - 55) 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.
 - 56) 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, 73-4.

(気管切開)

- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) Durbin CG Jr. Tracheostomy: why, when, and how? Respir Care. 2010 ; 55 : 1056-68.

VII-B 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 1-8）、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の標準化が難しく、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 1-8）

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、Nasolabial flap（鼻唇溝皮弁）、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は、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⁾。

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（CQ35 : p.173）。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^{3,10)}。舌垂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^{4,11,12)}。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¹⁵⁻¹⁷⁾。

表 1-8 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 前外側大腿皮弁 腹直筋皮弁 広背筋皮弁 など	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

2. 顎骨の再建方法（表 1-8）

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、放射線療法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¹⁸⁾。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¹⁹⁻²¹⁾。また、口腔癌では顎骨ととも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（CQ36：p.175）。

自家骨片移植術の場合、腸骨の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²²⁻²⁴⁾。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^{25,26)} 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²⁴⁾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が広く行われているが、再建プレートと軟組織^{17,27-31)}（皮弁や筋皮弁）の併用、軟組織のみの移植も行われる。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が主に用いられる^{26,32)}。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が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1-10）。

パブリックコメント募集

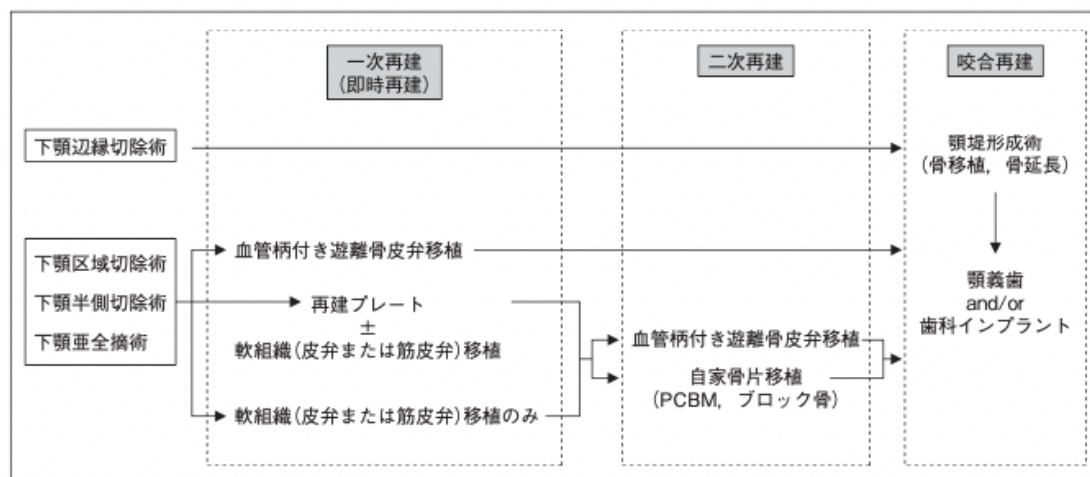


図1-10 下顎再建アルゴリズム

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³³⁻³⁵⁾。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ている³⁶⁻³⁹⁾。上顎部分切除の場合で硬口蓋・歯槽部片側欠損以下で残存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^{37,40-42)}が、軟組織移植（頬脂肪体、局所皮弁等）による再建も行われている。どちらが適しているかは患者の希望等もあり結論は得

られていない (CQ39:p.182)。いずれにしても義歯の装着により機能回復が得られている。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す^{35, 43, 44)}。歯科インプラントを用いた歯および顎補綴は保険による治療（広範囲顎骨支持型装置・補綴）が可能である。

【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. 日口腔科会誌. 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) Bressmann T, Sader R, et al. Consonant intelligibility and tongue motility in patients with partial glossectomy. J Oral Maxillofac Surg. 2004 ; 62 : 298-303.
- 11) 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.
- 12) 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. 日口腔科会誌. 2008;57:1-18.
- 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—. 日耳鼻会報. 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. 日耳鼻会報. 1998;101:307-11.

- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Bianchi B, Ferri A, et al. Reconstruction of anterior through and through oromandibular defects following oncological resections. Microsurgery. 2010 ; 30 : 97-104.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Disa JJ, Cordeiro PG. Mandible reconstruction with microvascular surgery. Semin Surg Oncol. 2000 ; 19 : 226-34.
- 22) 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.
- 23) 飯野光喜.チタンメッシュトレーと自家腸骨海綿骨細片による顎骨・顎堤再建.日口腔外会誌.2009;55:268-75.
- 24) 清川兼輔, 力丸英明, 他 . 【下顎再建】周囲の軟部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.
- 25) Schöning H, Emshoff R. Primary temporary AO plate reconstruction of the mandible. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998 ; 86 : 667-72.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.

- 32) Schimmele SR. Delayed reconstruction of continuity defects of the mandible after tumor surgery. J Oral Maxillofac Surg. 2001 ; 59 : 1340-4.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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. 日口腔科会誌. 1999;48:283-90.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) Shestak KC, Schusterman MA, et al. Immediate microvascular reconstruction of combined palatal and midfacial defects. Am J Surg. 1988 ; 156 : 252-5.
- 42) Davison SP, Sherris DA, et al. An algorithm for maxillectomy defect reconstruction. Laryngoscope. 1998 ; 108 : 215-9.
- 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 palatomaxillary 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.

VII-C 頸部郭清術

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、薬物療法、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 1-11）。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
Level VII:	上縦隔リンパ節

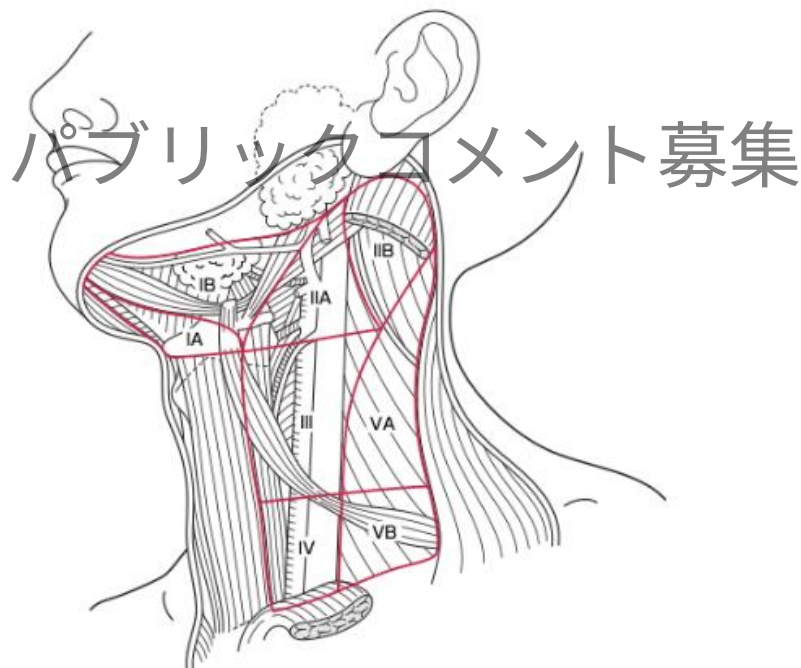


図 1-11 頸部リンパ節のレベル分類 (Level VIIは省略)

* レベル VI, VII は省略

2. 頸部郭清術の基本術式（表 1-9）

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）が行われてきたが，術後の機能障害が大きい⁶⁾。そこで，RND の根治性を損なうことなく，より低侵襲の術式が検討され，根治的頸部郭清術変法（MRND）が行われるようになった⁷⁻⁹⁾。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⁹⁻¹¹⁾。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)¹²⁾ のような選択的 (部分的) 頸部郭清術¹³⁻¹⁶⁾ が行われるようになっている。

表 1-9 口腔癌における頸部郭清術の分類

- | |
|---|
| <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> |
|---|

3. 頸部郭清術の適応

1) 予防的頸部郭清術の適応

舌癌では T1N0 や T2N0 症例に対して、頸部に関しては通常は経過観察が行われるが、T1 や 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浸潤性 (DOI が 5 mm を超える) の T2 以上の症例に対しては予防的頸部郭清術が行われている¹⁷⁾。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。本ガイドラインでは T1-2N0 舌、口底、頬粘膜癌患者に対して原発巣切除を行う場合予防的頸部郭清術の併用を提案している (CQ24:p.142)。なお、この提案では DOI の考慮は行っていない。本課題に関しては明確な答えは未だ得られていないと考える。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の可能性が高いことや¹⁸⁻²⁴⁾、E-cadherin の減弱や浸潤能の評価など潜在性頸部リンパ節転移予測因子の研究が進んでいることから^{21,25,26)}、

これらを参考にする必要がある。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。

口腔癌の潜在性頸部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²⁷⁻³⁸⁾。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³⁹⁾。センチネルリンパ節の検出度はおおむね 100%に近い同定がなされている。また、転移検出法として、免疫組織化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。センチネルリンパ節生検を施行して頸部郭清術の適応を決定することは、従来の予防的頸部郭清術と比較して、患者の生命予後を悪化させず、不要な頸部郭清術を減少させることから有害事象の発生数を減少させる可能性がある (CQ25 : p.145)。

2) 術式の選択

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。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 (Extended SOHND) を適用すべきとする意見もある^{13, 14, 40)}。一方で、口腔癌では Level IIB 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⁴¹⁾。T3 症例に対しても SOHND でよいとする意見や¹⁷⁾、RND/MRND をすべきであるという意見もある⁸⁾。また、T4 症例においても MRND を勧める意見がある⁴²⁾。

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 (節外進展) 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がそのエビデンスは確定していない (CQ34 : p.170)。

正中を越える口腔癌において、T3 以上で、同側の頸部リンパ節に転移を疑う場合は、対側頸部転移の可能性が高いため、対側予防郭清を行うことを考慮する。しかし対側の予防郭清を行うことで予後を改善するかどうかは明らかではないため、慎重に検討すべきである (CQ35 : p.173)。また、舌根部におよぶ症例や口蓋癌では両側頸部転移の可能性が高いとされている。

4. 頸部郭清術後の補助療法

転移リンパ節における節外進展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、遠位 (レベル IV および V) では、明らかな有用性は示されなかった。そのため、術後放射線療法単独が勧められる⁴³⁾。

【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. 日口腔腫瘍会誌. 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. 日口腔腫瘍会誌. 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) Nahum AM, Mullally W, et al. A syndrome resulting from radical neck dissection. Arch Otolaryngol. 1961 ; 74 : 424-8.
- 7) Bocca E, Pignataro O, et al. Functional neck dissection : an evaluation and review of 843 cases. Laryngoscope. 1984 ; 94 : 942-5.
- 8) Bier J, Schlums D, et al. A comparison of radical and conservative neck dissection. Int J Oral Maxillofac Surg. 1993 ; 22 : 102-7.
- 9) Byers RM, Wolf PF, et al. Rationale for elective modified neck dissection. Head Neck Surg. 1988 ; 10 : 160-7.
- 10) Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. Am J Surg. 1990 ; 160 : 405-9.
- 11) 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.
- 12) Medina JE, Byers RM. Supraomohyoid neck dissection: rationale, indications, and surgical technique. Head Neck. 1989 ; 11 : 111-22.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.

- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) Clark JR, Naranjo N, et al. Established prognostic variables in N0 oral carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 ; 135 : 748-53.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) Sheahan P, O'Keane C, et al. Predictors of survival in early oral cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 ; 129 : 571-6.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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. 日歯医会誌. 2008;27:40-4.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.

- 35) 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.
- 36) Trivedi NP, Ravindran HK, et al. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2010 ; 32 : 1437-43.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) Pagedar NA, Gilbert RW. Selective neck dissection : a review of the evidence. *Oral Oncol.* 2009 ; 45 : 416-20.
- 42) 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. 2002;48:S25-32.
- 43) 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.

VIII. 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療法、術後に腫瘍の再発を防ぐための術後療法、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。

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い。

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、腔内にアプリケーターを挿入して照射する腔内照射がある¹⁻³⁾。舌など軟部組織には組織内照射が行われる。口蓋、上下顎歯肉、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^{4,5)}と近年使用されるようになった高線量率治療⁵⁾に分けられる。

1) 低線量率の組織内照射

(1) 針状線源

針状線源には¹⁹²Irがある。通常は10 mm 以内の厚さの腫瘍であれば1平面刺入、10 mm から20 mm 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⁶⁾。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に本線源と置換する(後装填法)。しかし、半減期が74日と短く、供給された直後には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⁷⁾。

(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φ0.8 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⁸⁻¹¹⁾。

2) 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^{4,12-15)}。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¹⁵⁾。

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放射線治療（intensity modulated radiation therapy: IMRT）が普及してきており¹⁶⁻¹⁸⁾，粒子線治療¹⁹⁻²²⁾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、「口腔咽喉頭の扁平上皮癌を除く頭頸部悪性腫瘍」が対象となっている。

3. 放射線治療の適応

1) 根治的放射線療法

T1N0, T2N0 で平面刺入組織内照射が行える厚さ 10 mm 未満の原発巣であれば，組織内照射にて外科療法と同等の 90%程度 of 原発巣制御率が得られる。しかし，厚さが 10 mm 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（CQ18：p.128）。

切除可能な進行口腔癌に対して，化学放射線療法/放射線療法が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ず（CQ32：p.162），切除不能，手術拒否（非外科的治療を希望する患者）や手術不耐（外科処置の適応が難しい症例）に対しての治療選択肢となる。放射線単独よりも薬物療法を併用する（化学放射線療法）を行うことを提案する（CQ44：p.195）。レジメンとしては，CDDP 同時併用や CBDCA+5-Fu 併用²³⁾の放射線療法 60～70 Gy/35 Fr（根治 RT：66～70Gy 1.8～2.0Gy/回，加速多分割照射：60～70Gy 1.2～1.5Gy/回×2/日など）が標準であり，CDDP 投与が難しい症例では Cetuximab 併用の化学放射線療法も適応となる²⁴⁾。

2) 術後放射線療法

口腔がん手術療法後に再発高リスク症例において，術後化学放射線療法は原発巣・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²⁵⁻²⁷⁾。顕微鏡的切除断端陽性と節外進展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，クロスマージン，p T3, p T4，複数の頸部リンパ節転移，遠位（レベル IV および V）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，薬物療法併用の明らかな有用性は示されなかった²⁸⁾ため，術後放射線療法単独が勧められている（CQ26：p.148，CQ27：p.149）。切除から術後放射線治療までの期間は 6 週間以内が望ましいとされており，また，手術から術後補助療法が完遂するまでの総治療期間の延長が全生存率低下に影響する可能性が示唆されている

（CQ29：p.153）。照射量については断端陽性などの術後再発高リスク患者で 60～66Gy，低～中リスクの患者（潜在的に腫瘍が残存している疑いがある場合）で 3 次元原体照射法（3DCRT）や連続計画 IMRT の場合は 44～50Gy（1 回 2.0Gy），dose painting 法を用いた IMRT であれば 54～63Gy（1 回 1.6～1.8Gy）とされている。

3) 緩和放射線治療，姑息的放射線治療

緩和放射線治療は，がんの痛みを和らげたり，がんが引き起こす様々な症状を軽減したりするなど，患者の QOL を維持・改善することを目的として行われる。進行したがんやほかの部位に転移したがんが対象となる。頭頸部癌におけるコンセンサスが得られた治療レ

ジメンは存在しないため、放射線による有害事象を考慮しつつ、目的や効果を得るために個別に判断されるべきで、重大な放射線関連有害事象は避けるべきである。

いくつかの代表的なレジメンは以下の通りである。

>50Gy を 20 回で照射²⁹⁾

>37.5Gy を 15 回で照射（耐えられるなら、さらに 5 回追加して 50Gy）

>30Gy を 10 回で照射

>30Gy を 5 回で照射（週に 2 回で、照射と照射の間に 3 日以上あけること）³⁰⁾

>44.4Gy を 12 回、3 サイクルで照射

（1 サイクルは 6 時間ごとに 2 回照射を 2 日間連続、2 サイクル以降は脊髄を避ける）

再評価は 1～3 週間あけて行う^{31,32)}。

より短く、低分割で照射を行うには、脊髄や神経構造の耐容線量を慎重に考慮すべきである。

患者の PS、治療耐容、治療に対する腫瘍の反応、全身状態を慎重に評価すべきで、状況によっては鎮痛や栄養サポート、薬物療法、免疫療法といった他の緩和療法も考慮する。

【参考文献】

- 1) Prisciandaro JL, Foote RL, et al. A buccal mucosa carcinoma treated with high dose rate brachytherapy. J Appl Clin Med Phys. 2005 ; 6 : 8-12.
- 2) 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.
- 3) Jolly DE, Nag S. Technique for construction of dental molds for high-dose-rate remote brachytherapy. Spec Care Dentist. 1992 ; 12 : 219-24.
- 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) 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.
- 6) 西尾正道.小線源治療総論（総説）.日本医放会誌.2005;65:207-15.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Shimizutani K, Koseki Y, et al. Application of 198Au grains for carcinoma of oral cavity. Strahlenther Onkol. 1995 ; 171 : 29-34.

- 11) 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.
- 12) Leung TW, Wong VY, et al. High dose rate brachytherapy for early stage oral tongue cancer. *Head Neck.* 2002 ; 24 : 274-81.
- 13) 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.
- 14) Rudoltz MS, Perkins RS, et al. High-dose-rate brachytherapy for primary carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Laryngoscope.* 1999 ; 109 : 1967-73.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Chu KP, Le QT. Intensity-modulated and image-guided radiation therapy for head and neck cancers. *Front Radiat Ther Oncol.* 2011 ; 43 : 217-54.
- 18) 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.
- 19) 小藤昌志. 保険適用された粒子線治療（重粒子線治療・陽子線治療）. 頭頸部癌. 2019 ; 45: 387-91.
- 20) 小藤昌志, 出水祐介, 他. 肉腫を除く頭頸部悪性腫瘍に対する重粒子線治療の多施設共同後向き観察研究（J-CROS 1402 HN）. 頭頸部癌. 2017; 43: 362-6.
- 21) Ikawa H, Koto M, et al. Feasibility of carbon-ion radiotherapy for oral non-squamous cell carcinomas. *Head Neck.* 2019 ; 41 : 1795-803.
- 22) Ikawa H, Koto M, et al. Multicenter study of carbon-ion radiation therapy for nonsquamous cell carcinomas of the oral cavity. *Cancer Med.* 2019 ;8:5482-91.
- 23) Bourhis J, Sire C, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma（GORTEC 99-02）: an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:145-53.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) Bernier J, Dromeu 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.

- 27) 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.
- 28) Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, 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.
- 29) Stevens CM, Huang SH, et al. Retrospective study of palliative radiotherapy in newly diagnosed head and neck carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 81:958-63.
- 30) Porceddu SV, Rosser B, et al. Hypofractionated radiotherapy for the palliation of advanced head and neck cancer in patients unsuitable for curative treatment--"Hypo Trial." Radiother Oncol. 2007;85:456-62.
- 31) Paris KJ, Spanos WJ Jr, et al. Phase I-II study of multiple daily fractions for palliation of advanced head and neck malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;25:657-60.
- 32) Corry J, Peters LJ, et al. The 'QUAD SHOT'--a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. Radiother Oncol. 2005;77:137-42.

パブリックコメント募集

IX. 薬物療法

口腔を含む頭頸部癌に対して、多くの薬剤が適応承認されている。しかしながら、薬物療法のみでは口腔癌の根治が得られることはまれである。現在、①外科療法術後の再発リスク患者に対する放射線治療との併用（術後補助化学放射線治療）、②切除不能、手術不耐/拒否進行癌などに対する導入化学療法、および化学放射線療法、③遠隔転移、④放射線治療の適応がない切除不能な進行癌・再発癌などに対して用いられている。

なお、切除可能な口腔癌の術前化学療法の有用性を示すエビデンスの確実性は非常に低く、害を考慮すると現時点では術前化学療法は行わないことを提案する（CQ33：p.165）。また本邦では、局所進行口腔癌患者に対する動注化学放射線療法により、良好な治療成績を報告している施設もあるが、明確なエビデンスは未だ得られていない（CQ45：p.198）。

1. 術後補助化学放射線治療

術後の補助療法として化学放射線療法が行われる場合は、高用量の CDDP（80 or 100 mg/m², 3 週ごと, 3 コース）¹⁴⁾ が用いられている。JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）による「局所進行頭頸部扁平上皮癌術後の再発ハイリスク患者に対する 3-Weekly CDDP を同時併用する術後補助化学放射線療法と Weekly CDDP を同時併用する術後補助化学放射線療法に関するランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験（JCOG1008）」において、Weekly CDDP 療法（シスプラチン：40mg/m², 毎週投与）＋放射線療法（総線量：66Gy）の非劣性が証明され⁵⁾、今後、切除不能な初発局所進行口腔癌患者に対する標準的なレジメンになる可能性がある。

2. 切除不能、手術不耐/不応進行癌などに対する導入化学療法、および化学放射線療法

切除不能な初発局所進行口腔癌患者に対して放射線治療を行う場合に、放射線単独よりも薬物療法を併用する（化学放射線療法）ことを提案する（CQ44：p.195）。頭頸部癌では、導入化学療法として TPF 療法（Docetaxel/cisplatin/5-FU）⁶⁻⁹⁾ が行われており、喉頭温存効果などが報告されている。しかしながら、切除不能な初発局所進行口腔癌患者においては OS 延長等の効果は確認されておらず、化学放射線療法前に導入化学療法を行わないことを提案する（CQ42：p.189）。切除不能、手術不耐/不応進行癌などに対する化学放射線療法では、高用量の CDDP（100 mg/m²）¹⁰⁾、CDDP の毎週投与（40 mg/m²）¹¹⁻¹³⁾、Cetuximab¹⁴⁾ など が用いられている。

3. 遠隔転移、放射線治療の適応がない切除不能な進行癌・再発癌など

外科手術および放射線治療の適応のない再発、切除不能、遠隔転移に対しては、薬物療法が多剤併用または単剤で用いられている。第一選択として Pembrolizumab/platinum（cisplatin or carboplatin）/5-FU¹⁵⁾、Pembrolizumab 単独（PD-L1 陽性）（PD-L1 陽性 CPS ≥ 20 であれば第一選択；CPS ≥ 20 の場合は、Pembrolizumab/platinum（cisplatin or carboplatin）/5-FU 療

法と比較して OS で優越性を示しており、安全性とのバランスからもさらに勧められる)¹⁴⁾ が用いられており、再発・転移の頭頸部扁平上皮癌の初回治療として適切である。CDDP 不応、不能な症例には、Nivolumab^{16, 17)}、Pembrolizumab¹⁸⁻²⁰⁾、Paclitaxel/cetuximab^{21,22)} などが用いられている (CQ49 : p.211, CQ50 : p.214)。

その他として、Cetuximab/platinum (cisplatin or carboplatin) /5-FU 療法²³⁾ や、Cisplatin, Carboplatin, Nedaplatin, Paclitaxel, Docetaxel, 5-FU, TS-1, Methotrexate などが単剤でまたは組み合わせて使用されている。なお、Nivolumab, Pembrolizumab などの免疫チェックポイント阻害薬の使用にあたっては、腫瘍内科医との連携により免疫関連有害事象

(immune-related Adverse Events : irAE) への注意が必要である。また、Cetuximab などの分子標的薬の使用の際には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。

令和元年 6 月 1 日に遺伝子プロファイリング検査が保険適用となり、今後の活用が期待されている。

*CPS (Combined Positive Score) : 腫瘍細胞に加えて、腫瘍浸潤免疫細胞 (リンパ球, マクロファージ) も評価対象として PD-L1 陽性細胞率を算出するスコア。

Pembrolizumab の効果予測に用いられている。

【参考文献】

- 1) 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.
- 2) Bernier J, Dornge 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.
- 3) 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.
- 4) 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) Kiyota N, Tahara M, et al. ; Head and Neck Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG-HNCSG). Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008) : A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2022; 40: 1980-91.
- 6) Janoray G, Pointreau Y, et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, ± docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst. 2016;108:djv368.

- 7) Pointreau Y, Garaud P, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:498-506.
- 8) Posner MR, Herschock DM, et al. ; TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:1705-15.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Beckmann GK, Hoppe F, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in combination with weekly cisplatin for locally advanced head and neck cancer. *Head Neck.* 2005;27:36-43.
- 12) Medina JA, Rueda A, et al. A phase II study of concomitant boost radiation plus concurrent weekly cisplatin for locally advanced unresectable head and neck carcinomas. *Radiother Oncol.* 2006;79:34-8.
- 13) Noronha V, Joshi A, et al. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:1064-72.
- 14) 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, 12 and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11:21-8.
- 15) Burtneß B, Harrington KJ, et al.; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048) : a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394:1915-28.
- 16) 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.
- 17) Yamakawa N, Umeda M, et al. Multicenter retrospective study of nivolumab for recurrent/metastatic oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis.* 2022 Dec 15. doi: 10.1111/odi.14471. Epub ahead of print. PMID: 36519515.
- 18) Chow LQ, Haddad R, et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker- unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase Ib KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 2016;34:3838-45.
- 19) Cohen EEW, Soulieres D, et al. ; KEYNOTE-040 investigators. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040) : a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;393:156-67.
- 20) Seiwert TY, Burtneß B, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012) : an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:956-65.

- 21) Hitt R, Irigoyen A, et al. ; Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). 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.
- 22) Wakasaki T, Manako T, et al. Effectiveness and safety of weekly paclitaxel and cetuximab as a salvage chemotherapy following immune checkpoint inhibitors for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A multicenter clinical study. PLoS ONE. 2022;17:e0271907.
- 23) Vermorken JB, Mesia R, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008;359:1116-27.

パブリックコメント募集

X. 支持療法（含むリハビリテーション）

口腔癌では治療中および治療後にわたり、低栄養、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機能障害、心理的障害やコミュニケーション障害など障害は多岐にわたる。障害は、疾患そのものによりもたらされるもの、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療法の侵襲によるもの、薬物療法の有害事象、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・審美的障害などがある。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っている。

支持療法（supportive care）とは、がん患者の生活の質（quality of life: QOL）を維持し、治療の妨げとなるような事柄を予防・軽減し、がん治療を行う患者を支えることで、がんによる症状や障害に対して行うもの、治療の副作用に対して行うもの、心理面のケア・生活習慣の是正など周辺症状に対して行うものなどがあり、状況に応じて組み合わせて行う。多職種による全人的アプローチが必要である。

口腔癌の治療後に後遺する機能障害は多岐にわたり、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 scale¹⁻⁴⁾、EORTC QLQ-C30 and H&N35^{1,5-9)}、FACT^{10, 11)}、PSS¹²⁾、MDASI-HN¹³⁾ などがある。

1. 栄養¹⁴⁾

口腔がん治療を行う患者において、治療前の栄養状態が不良である場合、治療成績の悪化に関連する（CQ54：p.222）。治療前には栄養評価を行う。評価前1カ月における5%または前6カ月における10%の体重減少の有無、腫瘍や痛みによる摂食嚥下障害の有無を評価する。術前評価で低栄養状態に陥っている/陥るリスクが高いと判断した場合には、積極的に栄養療法を実施する。手術を予定している成人の進行口腔癌患者に対して、免疫栄養素を強化した経腸栄養剤による周術期管理を行うことを提案する（CQ55：p.226）。

がん治療施行中には定期的に栄養状態を評価し、1週間程度十分な経口摂取ができない、または、できないと予想される場合には積極的に栄養療法を行う。栄養経路は、経口摂取を優先的に選択するが、経口的に必要な量を摂取できない場合には経管栄養（経鼻胃管、胃瘻など）を選択する^{15,16)}。口腔癌治療後長期的に経口摂取が難しい患者では胃瘻による栄養管理も行われているが、放射線療法あるいは化学放射線療法中の胃瘻を用いた栄養管理の有効性は不確実である（CQ56：p.230）。

	CQ	A（推奨，見解）	カテゴリー	推奨の強さ	エビデンスの確実性	備考
CQ54	栄養状態は口腔がん治療成績と関連するか	口腔がん治療を行う患者において、治療前の栄養状態が不良である場合、治療成績の悪化に関連する。栄養評価の方法は統一されていないが、治療前から適切な栄養療法を行うことで、口腔がん治療に起因する合併症の軽減と治療完遂率の向上、さらに生命予後の延長などに有効と考えられる。	Narrative review	-	-	
CQ55	免疫強化型栄養剤の周術期投与は有効か	手術を予定している成人の進行口腔癌患者に対して、免疫栄養素を強化した経腸栄養剤による周術期管理を行うことを提案する。（弱い推奨・エビデンスの確実性：低い）	Systematic review（GRADEアプローチ）	弱い	低	
CQ56	放射線療法あるいは化学放射線療法を行う患者において胃瘻造設を行うことは有効か	推奨なし：主なアウトカムのエビデンスの確実性が非常に低いため、放射線単独療法または化学放射線療法を行う患者において胃瘻増設を行うことの効果は不確実であった。	Systematic review（GRADEアプローチ）	推奨なし	-	

パブリックコメント募集

2. リハビリテーション（摂食嚥下，頸部・上肢，ドナーサイト）

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。術後には体力の消耗とともに、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ため、術前からの訓練の導入が重要である。術前から術後に生じる機能障害を丁寧に説明し、十分な理解を得て、精神的ケアを行った上で術前から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。

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。

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¹⁷⁻²¹⁾。

1) 摂食嚥下リハビリテーション

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の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。障害は手術範囲により大きく異なり、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。咀嚼機能においては、残存歯の数と状態が術後機能回復のキーとなり、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。臼歯での咬合支持と顎堤が良好であれば、安定した補綴および顎補綴装置の作製が可能となる¹⁹⁾。

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。治療後の障害をより軽度にとどめるには、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^{17, 22-27)}。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訓練を取り入れる^{25, 28, 29)}。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³⁰⁻³²⁾。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³¹⁻³³⁾。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^{34, 35)} (CQ57 : p.233)。

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³⁶⁾。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。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。

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¹⁹⁾。

2) 頸部郭清後の障害

頸部郭清術を行った場合には、術式によっては 肩の旋回や上肢の挙上障害が生じることがある。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³⁷⁾。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さまざまな術後の機能訓練が行われるようになって^{28, 38-40)}。

	CQ	A (推奨, 見解)	カテゴリー	推奨の強さ	エビデンスの確実性	備考
CQ57	舌接触補助床 (PAP) 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、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。	Narrative review	-	-	2019 ガイドライン重要ポイント 7-4

3. 歯科口腔管理⁴¹⁻⁴³⁾

口腔がん患者に行う外科療法、放射線療法、薬物療法の施行に際して、治療開始前から治療終了後も継続して口腔機能管理を行うことで、治療に関連する急性期および晩期の有害事象、合併症の発生を減少させることができる (CQ58 : p.235)。周術期等口腔機能管理として、包括的口腔ケア、菌性感染巣のコントロール、粘膜炎・口内炎対策、口腔機能の維持改善 (う歯予防、口腔乾燥・唾液腺障害、開口障害など) などが行われる。

1) 包括的口腔ケア

包括的口腔ケアとして行われる内容は、行われる場面や目的により異なるが、口腔内の清掃、洗浄、保湿、機械的刺激の除去、生活指導などがあり、それらを組み合わせて行う。

(1) 口腔内の清掃

口腔内の清掃には、患者自身で行うセルフケアと専門職が行う専門的ケアがある。口腔内清掃の基本は毎日のセルフケアであり、患者個々にあったセルフケアの方法 (治療前、治療中、治療後) を習得し、実行することが肝要である。平行して専門職による専門的な清掃 (Professional Mechanical Tooth Cleaning : PMTC) を行う。

(2) 口腔内の洗浄

水、薬液などにより口腔内の含嗽・洗浄が行われる。刺激などを防ぐため浸透圧が粘膜に近い生理食塩水や、アズレンスルホン酸がよく用いられている。また抗菌作用を期待して、グルコン酸クロルヘキシジン (本邦では 0.05% までの濃度に規制されている)、ポビドンヨード溶液、塩化セチルピリジウム (CPC) 溶液、塩化ベンゼトニウムなどが使用されている。嚥下機能が障害された状態で行うと誤嚥の危険が高いため注意を要する。

(3) 保湿

口腔内の保湿は重要であり、常に口腔粘膜を湿潤状態に保つ必要がある。また、乾燥から粘膜上皮を保護する目的で保湿が行われる。保湿には、頻繁な含嗽・洗浄や保湿ケア用品の使用が行われている。

(4) 機械的刺激の除去

孤立歯や歯の鋭縁、義歯による機械的刺激は口腔粘膜炎の発症や悪化に影響を及ぼす因子である。歯を削合したり、マウスピースを装着するなどの処置や、義歯の調整が行われる。経口挿管が長期に行われる場合や、術後早期に皮弁等の腫脹がみられる患者では、挿管チューブの保護や皮弁の外傷の保護のためバイトブロックの装着が行われる。

(5) 生活指導

毎日の、個人にあった口腔清掃の方法を指導し、積極的に行うように指導する。禁煙は必須である。食事に関する指導も重要であり、固い食品は粘膜を傷つける可能性があることや、刺激のある食物（熱い、辛い、酸、強い塩味など）を避けるように指導する。

2) 口腔乾燥対策

唾液腺への影響による口腔乾燥に対しては、カフェイン含有物の摂取を避けること、人工唾液⁴⁴⁾やコリン受容体作動薬（ピロカルピン、セビメリン）の使用^{45,46)}、アルコールを含まない含嗽剤使用などが推奨されている。また、齲蝕予防では、食事指導に加えて、1日2回のブラッシング、歯間ブラシやデンタルフロスの使用、アルコール非含有含嗽剤による1日2回の含嗽などの口腔衛生保持の徹底とともに、1.1%フッ化サトウの局所塗布と定期的な歯科検診が推奨されている。

3) 粘膜炎・口内炎対策

包括的口腔ケアが重要である。金属修復物がある場合の放射線散乱線の影響を最小化するためのスペーサーの装着や歯科金属の除去が推奨されている。また、口腔内の金属製の補綴物はアーチファクトや散乱線による粘膜炎の重篤化に繋がるため、治療前に脱金属を行うことで診断精度の向上に繋がる⁴⁷⁾。口腔カンジダ症に関して、局所療法に抵抗性の場合には全身的な抗真菌療法の実施や感染症科へのコンサルトが必要である。

加えて、粘膜炎による疼痛に対して、2018年よりハイドロゲル創傷・被覆保護剤（エピシル®）が保険適用とされ、その有効性が報告されている⁴⁸⁾。

4) 放射線性骨髄炎の予防

顎骨を照射野内に含む放射線治療後に、照射野内の抜歯を行うと顎骨壊死が生じることが広く知られている。長期的に予後が不良な歯がある場合、放射線治療前に予防的に抜歯を行う。放射線照射野内の骨への影響を考慮し、放射線治療前に口腔内評価と要抜去歯の決定を行い、抜歯は治療開始前2週間前に終了することが推奨されている^{43,49,50)}。放射線治療後の照射野内の抜歯は原則的に禁忌であるが、放射線治療中、放射線治療後の照射野内の抜歯とこれに起因する放射線性顎骨壊死の発症に関する無作為比較化臨床試験、システマティックレビューの報告はなく、放射線照射野内の放射線治療中および治療後の抜歯の安全性についてのエビデンスは明らかではない（CQ59：p.240）。

5) その他機能障害への対策

口腔癌の術後、放射線照射後には咀嚼筋や皮膚の拘縮や、舌骨上筋群の障害が残り、結果的に開口障害が後遺することが多い。この開口障害に対して、開口訓練などのリハビリテーションが行われるが、開口障害発生後よりも予防的な開口訓練の有効性が報告されており、周術期からの積極的な開口訓練が必要である。味覚障害に関しては、効果的な周術期管理方法は見いだされていないが、放射線治療中の味覚障害には、硫酸亜鉛が用いられている。

6) 歯科治療

がん治療患者における歯科的評価・治療プロトコルについてのエビデンスレベルの高い報告はない⁵¹⁾が、がん患者における歯科疾患管理プロトコルのシステマティックレビューでは以下のような管理プロトコルが勧められている⁵¹⁾。

- ・象牙質内にとどまる軽度齲蝕、症状を有さない智歯、根尖病巣の大きさが5 mm以下で無症状の根尖性歯周炎、重度の炎症と動揺度を有さない歯周ポケットが8 mm以下で動揺度がⅠ～Ⅱ度の慢性辺縁性歯周炎はがん薬物療法および造血幹細胞移植期間中は厳重に経過観察する管理方法が、完全に歯科的感染巣を除去するための時間が不十分な場合には適当である。
- ・頭頸部領域の放射線とがん薬物療法では、治療前および維持療法中の歯周治療を行う。
- ・頭頸部領域の放射線治療後の患者では、齲蝕予防のためにフッ化物の使用を勧める。また、時間とともに患者のアドヒアランスが低下するので、フッ化物の使用を強く促す必要がある。
- ・フッ化物を使用している頭頸部放射線治療後の患者では、歯冠修復の際には従来のグラスアイオノマーセメントではなく、コンポジットレジン、レジンモディファイドグラスアイオノマーセメントを用いて修復する。フッ化物を使用していない患者では、頻回の再修復の必要性があるが、齲蝕の再発率を減少させるためにグラスアイオノマーセメント修復を考慮してもよい。
- ・歯科のリコール間隔はリスクに基づいて判断され、少なくとも半年に1回、口腔乾燥患者や放射線治療後に新たな齲蝕や病変が生じた患者ではより頻回であることが望ましいとされている。

	CQ	A (推奨, 見解)	カテゴリー	推奨の強さ	エビデンスの確実性	備考
CQ58	口腔内評価と口腔機能管理の有効性	口腔がん患者に行う外科療法, 放射線療法, 薬物療法の施行に際して, 治療開始前から治療終了後も継続して口腔機能管理を行うことで, 治療に関連する急性期および晩期の有害事象, 合併症の発生を減少させることができる。	Narrative review	-	-	
CQ59	照射野内の抜歯	抜歯に関して, 顎骨を照射野内に含む放射線治療後に, 照射野内の抜歯を行うと顎骨壊死が生じることが広く知られている。長期的に予後が不良な歯がある場合, 放射線治療前に予防的に抜歯が行われてきたが, 顎骨壊死の発症を予防できないこともある。抜歯から放射線治療開始までの期間については放射線治療開始2週間前までに抜歯を終了させておくことが推奨されている。放射線治療後の照射野内の抜歯は原則的に禁忌であるが, 放射線治療中, 放射線治療後の照射野内の抜歯とこれに起因する放射線性顎骨壊死の発症に関する無作為比較化臨床試験, システマティックレビューの報告はなく, 放射線照射野内の放射線治療中および治療後の安全性についてのエビデンスは明らかではない。	Narrative review	-	-	

【参考文献】

- 1) 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.
- 2) Høxbroe Michaelsen S, Grønhøj C, et al. Quality of life in survivors of oropharyngeal cancer : A systematic re- view and meta-analysis of 1366 patients. Eur J Cancer. 2017 ; 78 : 91-102.
- 3) 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.
- 4) Rogers SN, Hogg ES, et al. 'What will I be like' after my diagnosis of head and neck cancer? Eur Arch Oto- rhinolaryngol. 2015 ; 272 : 2463-72.
- 5) Wan Leung S, Lee TF, et al. Health-related quality of life in 640 head and neck cancer survivors after radio- therapy using EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires. BMC Cancer. 2011 ; 11 : 128.
- 6) Rathod S, Gupta T, et al. Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carci- noma (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.
- 7) 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.
 - 8) Nie M, Liu C, et al. Development and evaluation of oral Cancer quality-of-life questionnaire (QOL-OC) . BMC Cancer. 2018 ; 18 : 523.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 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) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 日本静脈経腸栄養学会:静脈経腸栄養ガイドライン第 3 版, 照林社, 東京, 2013.
 - 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) 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.
 - 18) 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.
 - 19) 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ー顎補綴の立場から.頭頸部癌.2005;31:319-25.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) 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.

- 23) 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.
- 24) 藤本保志. 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.
- 25) 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.
- 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) 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.
- 29) 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, 195-99.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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
- 38) 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.
- 39) 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.

- 40) 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.
- 41) Epstein JB, Barasch A. Oral and dental health in head and neck cancer patients. Cancer Treat Res. 2018;174:43-57.
- 42) Sroussi HY, Epstein JB, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. Cancer Med. 2017;6:2918-31.
- 43) Walker MP, Wichman B, et al. Impact of radiotherapy dose on dentition breakdown in head and neck cancer patients. Pract Radiat Oncol. 2011;1:142-8.
- 44) Singh ML, Papas AS. Long-term clinical observation of dental caries in salivary hypofunction patients using a supersaturated calcium-phosphate remineralizing rinse. J Clin Dent. 2009;20:87-92.
- 45) Gorsky M, Epstein JB, et al. The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004;97:190-5.
- 46) Jensen SB, Pedersen AM, et al.; Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section; Oral Care Study Group; Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) /International Society of Oral Oncology (ISOO) . A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. Support Care Cancer. 2010;18:1061-79.
- 47) 上原忍, 小林啓一, 他. 頭頸部癌に対する強度変調放射線治療における歯科金属除去の有用性. 頭頸部癌. 2012;38:442-6.
- 48) 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.
- 49) Gomez DR, Estilo CL, Wolden SL, Zelefsky MJ, Kraus DH, Wong RJ, Shaha AR, Shah JP, Mechalakos JG, Lee NY. Correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81:e207-13.
- 50) Lee IJ, Koom WS, et al. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;75:1084-91.
- 51) Hong CHL, Hu S, et al. A systematic review of dental disease management in cancer patients. Support Care Cancer. 2018;26:155-74.

XI. 緩和医療（緩和ケア）

緩和医療（palliative medicine）は、一般には緩和ケア（palliative care）とほぼ同義語として用いられている。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。がんと診断された早い時期から身体的・精神的・社会的な苦痛について、つらさを和らげる医療やケアを積極的に行うことで、がん患者本人と家族の療養生活の質をよりよいものにしていくことができる。

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かかわらず、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。

1. 疼痛管理

口腔癌におけるがん性疼痛は比較的早期から発現するため、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⁾。本邦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 2020 年版』が刊行されており、詳細はこちらを参照されたい³⁾。さまざまな薬剤の使用および精神的な対応において、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。

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）、そして弱オピオイドと強オピオイドを用いた 3 段階の薬物療法を行う。また、鎮痛薬の使用については、①経口投与を優先して、②時間を決めて規則正しく、③除痛ラダーに沿って、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十分な説明を行い、同意を得た上で胃瘻の増設や CV ポート（Central Venous Access Port Device）を留置して投与経路を確保することが望ましいとされる。また、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ことがある。

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、一定間隔で投与する。加えて、突出痛に対しては、基本処方 1 日量の約 1/6 を 1 回投与量とするレスキュードーズで対応するが、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⁾。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. 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。これらのなかでもコントロールできない痛みの存在は不安や抑うつの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、興奮などのさまざま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¹⁴⁾。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¹⁴⁾。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。

【参考文献】

- 1) 石川茂樹, 品川隆. 高齢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. 老年医. 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 2020 年度版. 金原出版, 東京, 2020.
- 4) Varghese BT, Koshy RC, et al. Combined sphenopalatine ganglion and mandibular nerve, neurolytic block for pain due to advanced head and neck cancer. Palliat Med. 2002; 16 : 447-8.
- 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. ; Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. 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. 日口腔外会誌. 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. Surge Fronti. 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治療の初期成績. 臨放. 2009;54:1649-57.
- 14) 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.

XII. BSC (Best supportive care) , 終末期医療

1. 栄養

体重減少のある患者の生存率は、体重減少がない患者に比べて有意に低く¹⁻³⁾、したがって、緩和治療期においても可能な限り栄養状態を維持できるような栄養管理が必要とされている。『静脈経腸栄養ガイドライン第3版』(2013年)⁴⁾には、以下のように記載されている。

- ・ 栄養状態の低下はがん患者のQOLを低下させ、生命予後を悪化させる。
- ・ 定期的に栄養アセスメントを行い、栄養不良状態に陥る前に栄養管理を開始する。
- ・ 緩和期には総エネルギー投与量、たんぱく質投与量は平常時と同等とし、活動量・代謝状態に応じて調整する。
- ・ 終末期には、代謝状態の低下と活動量の減少に応じて栄養投与量を調節する。
- ・ 可能な限り経口摂取あるいは経管栄養を選択する。
- ・ 経口摂取・経管栄養が困難な場合にのみ静脈栄養を実施するのが原則であるが、患者・家族の意向を優先し、柔軟に対応する。

*参考文献4)より引用

パブリックコメント募集

2. 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⁵⁾。

3. 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。本人あるいは家族の意思および相応性を十分に確認したうえで、持続的な鎮静薬の投与が行われることがある。詳細は『がん患者の治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的な考え方の手引き2018年版』⁶⁾を参照。

4. 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

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、ビスホスホネート製剤およびデノスマブを使用する^{7,8)}。がん患者の低 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 の経静脈的投与を行い、緩徐な補正を行う。

5. 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、止血困難な場合は、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⁹⁾。

6. 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、適切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) Bruning PF, Egger RJ, et al. Dietary intake, nutritional status and well-being of cancer patients: a prospective study. Eur J Cancer. 1985; 21: 1449-59.
- 2) Argiris A, Li Y, et al. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. Cancer. 2004; 101: 2222-9.
- 3) Ravasco P, Monteiro-Grillo I, et al. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. Supp Care Cancer. 2004; 12: 246-52.
- 4) 日本静脈経腸栄養学会. 静脈経腸栄養ガイドライン第 3 版. 照林社, 東京, 2013
- 5) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン委員会. 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, 東京, 2013.

- 6) 特定非営利活動法人日本緩和医療学会ガイドライン統括委員会. がん患者の治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的な考え方の手引き 2018 年版. 金原出版, 東京, 2018.
- 7) 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.Surge Fronti. 2015;22:46-51.
- 8) Lipton A, Goessl C. Clinical development of anti-RANKL therapies for treatment and prevention of bone metastasis. Bone. 2011 ; 48 : 96-9.
- 9) 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.日口腔腫瘍会誌.2003;15:13-9.

パブリックコメント募集

第2章

Systematic review および Narrative review レポート

CQ1 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¹⁻³⁾に分けられる。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, 61-68, 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, 8-9, 2001.

6) Thomson PJ. Field change and oral cancer : new evidence for widespread carcinogenesis? Int J Oral Maxillofac Surg. 2002 ; 31 : 262-6.

7) 川上美夕喜, 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.

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

CQ2 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し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.
- 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. Epidemiological studies of cancer in humans. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1988 ; 44 : 153-250.
- 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.

パブリックコメント募集

CQ3 喫煙は口腔がんの発症に影響するか？（NR1）

喫煙は口腔癌の発症に影響を与える危険因子と考えられている。

喫煙は口腔癌発症における最大の危険因子と考えられている^{1,2)}。火皿で燃やしたタバコの煙を水に通して吸い込む水タバコ（waterpipe tobacco）も一般のタバコと同様、口腔癌のリスクを高めることが報告されている^{3,4)}。インドやスリランカなどの南アジア諸国では全癌に占める口腔癌の割合が高く、これは無煙タバコの檳榔子（ビンロウジ）を噛む習慣が関係している⁵⁻⁷⁾。無煙タバコは口腔癌の原因とされており⁸⁻¹⁰⁾、檳榔子（ビンロウジ）は国際がん研究機関（IARC）によりタバコと同様に発癌物質に指定されている。近年、わが国で広まっている電子タバコについては、口腔癌発症との関連性は現在のところ十分な検証が行われていない^{11,12)}。

国際頭頸部癌疫学コンソーシアム（International Head and Neck Cancer Consortium: INHANCE）による大規模な疫学研究によれば、非飲酒者において喫煙者は非喫煙者と比べて頭頸部癌に罹患しやすく（オッズ比: 2.13, 95%信頼区間: 1.52-92.98）、罹患リスクは累積喫煙量と関連することが明らかとなっている¹³⁾。

タバコの煙には5,300以上の化学物質が含まれ、70以上の発癌物質が確認されている¹⁴⁾。タバコの中の有害物質は低温で生じやすいため、喫煙者が直接吸い込む主流煙よりも副流煙に含まれる発癌物質の方が多い¹⁴⁾。実際、副流煙による受動喫煙は頭頸部癌発症のリスクを高めると報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。東アジア人を対象に中国と台湾で行われた多施設共同研究では、口腔癌は他の頭頸部癌よりも受動喫煙の影響を受けやすいとの結果であった¹⁸⁾。

禁煙が頭頸部癌の発症リスクを低下させる効果について、INHANCEのデータベースを用いた研究によれば、現喫煙者と比較して1～4年の禁煙でオッズ比は0.7倍、20年以上の禁煙でオッズ比は0.23倍となり、有意な発癌リスクの低減効果が示されている¹⁹⁾。

喫煙による発癌過程について、タバコに含まれる発癌物質の代謝産物がDNAに付加し、DNAに変異やエピジェネティックな変化が生じて癌化に至ると考えられている²⁰⁾。タバコ中の発癌物質であるベンゾピレンのDNA付加によってTP53に遺伝子変異が生じることが知られている²⁰⁾。

タバコ中に含まれる発癌物質の代謝や解毒に関わる酵素としてシトクロムP450（CYPs）やグルタチオンS-トランスフェラーゼ（GSTs）などがあり、これらの酵素の遺伝子多型（SNP）が喫煙による口腔癌発症のリスクに関わると考えられている^{21,22)}。

●参考文献

- 1) 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.

- 2) 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.
- 3) Munshi T, Heckman CJ, et al. Association between tobacco waterpipe smoking and head and neck conditions: A systematic review. J Am Dent Assoc. 2015 ; 146 : 760-6.
- 4) Wazir R, et al. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol. 2017 ; 46 : 32-43.
- 5) Guha N, et al. Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: a meta-analysis with implications for cancer control. Int J Cancer. 2014 ; 135 : 1433-43.
- 6) Acharya S, Singh S, et al. Association between Smokeless Tobacco and risk of malignant and premalignant conditions of oral cavity: A systematic review of Indian literature. J Oral Maxillofac Pathol. 2021 ; 25 : 371.
- 7) Kumar M, et al. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. J Cancer Res Ther. 2016 ; 12 : 458-63.
- 8) Boffetta P, et al. Smokeless tobacco and cancer. Lancet Oncol. 2008 ; 9 : 667-75.
- 9) Asthana S, et al. Association of Smokeless Tobacco Use and Oral Cancer: A Systematic Global Review and Meta-Analysis. Nicotine Tob Res. 201 ; 21 : 162-71.
- 10) Mu G, et al, Association between smokeless tobacco use and oral cavity cancer risk in women compared with men: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2021 ; 21 : 960.
- 11) Sultan AS, Jessri M, Farah C. Electronic nicotine delivery systems: Oral health implications and oral cancer risk. J Oral Pathol Med. 2021 ; 50 : 316-22.
- 12) Wilson C, et al. Adverse effects of E-cigarettes on head, neck, and oral cells: A systematic review. J Oral Pathol Med. 2022 ; 51 : 113-25.
- 13) Hashibe M, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. J Natl Cancer Inst. 2007 ; 99 : 777-89.
- 14) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004 ; 83 : 1-1438.
- 15) Lee YA, et al. Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 ; 17 : 1974-81.
- 16) Zhang ZF, et al. Environmental tobacco smoking, mutagen sensitivity, and head

- and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000 ; 9 : 1043-9.
- 17) Mariano LC, et al. Secondhand smoke exposure and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Tob Control.* 2022 ; 31 : 597-607.
- 18) Hashibe M, et al. Involuntary smoking and the risk of head and neck cancer in an East Asian population. *Cancer Epidemiol.* 2019 ; 59 : 173-7.
- 19) Marron M, et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol.* 2010 ; 39 : 182-96.
- 20) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Personal habits and indoor combustions. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2012 ; 100 : 1-538.
- 21) Katoh T, et al. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and oral cavity cancer. *Int J Cancer.* 1999 ; 83 : 606-9.
- 22) Tanimoto K, 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.

パブリックコメント募集

CQ4 飲酒は口腔がんの発症に影響するか？（NR2）

飲酒は口腔癌の発症に影響を与える危険因子と考えられている。

飲酒は口腔癌発症の危険因子であり、タバコと同様に頭頸部扁平上皮癌の独立した危険因子とされている¹⁾。アルコール飲料中のエタノールが体内に入ると、アルコール脱水素酵素 1B (alcohol dehydrogenase 1B : ADH 1B) の働きによってアセトアルデヒドになり、さらにアルデヒド脱水素酵素 2 (aldehyde dehydrogenase 2 : ALDH2) によって酢酸に代謝される。国際がん研究機構 (IARC) は、アルコール飲料中のエタノールとその代謝産物のアセトアルデヒドが口腔に対する発癌物質と認定している²⁻⁴⁾。

摂取されたアルコールはADH活性を有する特定の口腔内細菌や真菌によってアセトアルデヒドに代謝される。よって過度の飲酒、喫煙、不良な口腔衛生状態などがみられると口腔内微生物叢が変化し、アルデヒド産生能の高い微生物が増加して発癌に関わる可能性が考えられている⁵⁻¹⁰⁾。

ADH1B と ALDH2 には遺伝子多型が認められ、遺伝子多型による酵素活性の違いがアルコールの代謝に影響を与える^{11,12)}。ADH1B のホモ低活性型ではエタノールの分解に時間がかかるため、飲酒すると長時間エタノールが体内にとどまる¹¹⁾。一方、ALDH2 のヘテロ欠損型と ALDH2 正常型が同量のアルコールを摂取した場合、ALDH2 ヘテロ欠損型の唾液中には血中よりも高濃度のアセトアルデヒドが含まれるため、不活性型 ALDH2 遺伝子保有者が過度の飲酒を続けると口腔粘膜が高濃度のアセトアルデヒドにさらされる¹²⁾。このようなアルコールの代謝に関連し、ADH1B と ALDH2 の遺伝子多型は飲酒に伴う頭頸部癌の発症リスクに影響を及ぼすと報告されている^{13,14)}。

飲酒による発癌の過程について、アルコールの代謝産物のアセトアルデヒドが DNA に結合して DNA 付加体を生じ、シトクロム P450 2E1 (CYP2E1) の作用で生じた活性酸素により DNA 付加体に損傷を生じることなどが癌化に関わると考えられている^{15,16)}。

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¹⁷⁻²¹⁾。

なお、アルコールを含んだ洗口液の使用と口腔癌の発症リスクとの関連性はないと複数のメタアナリシスによって証明されている²²⁻²⁴⁾。

●参考文献

- 1) Blot WJ, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res. 1988 ; 48 : 3282-7.
- 2) Secretan B, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. Lancet Oncol. 2009 ; 10 : 1033-4.
- 3) Alcohol drinking. Epidemiological studies of cancer in humans. IARC Monogr Eval

- Carcinog Risks Hum. 1988 ; 44 : 153-250.
- 4) Humans IWGoTEoCRt, Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2010 ; 96 : 3-1383.
 - 5) Gaonkar PP, et al. Oral bacterial flora and oral cancer: The possible link? . J Oral Maxillofac Pathol. 2018 ; 22 : 234-238.
 - 6) Gainza-Cirauqui ML, et al. Production of carcinogenic acetaldehyde by *Candida albicans* from patients with potentially malignant oral mucosal disorders. J Oral Pathol Med. 2013 ; 42 : 243-9.
 - 7) Alnuaimi AD, et al. *Candida* virulence and ethanol-derived acetaldehyde production in oral cancer and non-cancer subjects. Oral Dis. 2016 ; 22 : 805-14.
 - 8) Muto M, et al. Acetaldehyde production by non-pathogenic *Neisseria* in human oral microflora: implications for carcinogenesis in upper aerodigestive tract. Int J Cancer. 2000 ; 88 : 342-50.
 - 9) Moritani K, et al. Acetaldehyde production by major oral microbes. Oral Dis. 2015 ; 21 : 748-54.
 - 10) Homann N, et al. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: methodological aspects and pathogenetic implications. Carcinogenesis. 1997 ; 18 : 1739-43.
 - 11) Neumark YD, et al. Alcohol dehydrogenase polymorphisms influence alcohol-elimination rates in a male Jewish population. Alcohol Clin Exp Res. 2004 ; 28 : 10-4.
 - 12) Väkeväinen S, et al. High salivary acetaldehyde after a moderate dose of alcohol in ALDH2-deficient subjects: strong evidence for the local carcinogenic action of acetaldehyde. Alcohol Clin Exp Res. 2000 ; 24 : 873-7.
 - 13) Zhang Y, et al. Alcohol dehydrogenase-1B Arg47His polymorphism is associated with head and neck cancer risk in Asian: a meta-analysis. Tumour Biol. 2015 ; 36 : 1023-7.
 - 14) Boccia S, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 and head and neck cancer: a meta-analysis implementing a Mendelian randomization approach. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 ; 18 : 248-54.
 - 15) Silva P, Latruffe N, et al. Wine Consumption and Oral Cavity Cancer: Friend or Foe, Two Faces of Janus. Molecules. 2020 ; 25.
 - 16) Ferraguti G, et al. Alcohol and Head and Neck Cancer: Updates on the Role of Oxidative Stress, Genetic, Epigenetics, Oral Microbiota, Antioxidants, and Alkylating Agents. Antioxidants (Basel). 2022 ; 11.
 - 17) Bagnardi V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a

- comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015 ; 112 : 580-93.
- 18) Goldstein BY, et al. Alcohol consumption and cancers of the oral cavity and pharynx from 1988 to 2009: an update. *Eur J Cancer Prev*. 2010 ; 19 : 431-65.
- 19) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Alcohol consumption and ethyl carbamate. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2010 ; 96 : 3-1383.
- 20) Hashibe M, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2007 ; 99 : 777-89.
- 21) Kawakita D, Matsuo K. Alcohol and head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2017 ; 36 : 425-434.
- 22) Argem RA, et al. Mouthwash With Alcohol and Oral Carcinogenesis: Systematic Review and Meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract*. 2020 ; 20 : 101407.
- 23) Gandini S, et al. Mouthwash and oral cancer risk quantitative meta-analysis of epidemiologic studies. *Ann Agric Environ Med*. 2012 ; 19 : 173-80.
- 24) Hostiuc S, Ionescu IV, et al. Mouthwash Use and the Risk of Oral, Pharyngeal, and Laryngeal Cancer. A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 ; 18:8215.

パブリックコメント募集

CQ5 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、本邦では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)}、本邦では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.

パブリックコメント募集

CQ6 病理組織学的に上皮性異形成が存在しない白板症は切除か経過観察か？

推奨なし

CQ に対応した唯一のランダム化比較試験の論文をもとにシステマティックレビューを行い、「20 mm 以下の比較的小さな均一型の口腔白板症に対し、生検による病理組織学的所見で上皮性異形成が認められない場合は、切除しないことを弱く推奨する」という推奨草案を提案したが、パネル会議において承認は得られなかった。したがって現在のところ、白板症を切除すべきか経過観察すべきかについては明言できない。

a. 臨床疑問の設定

口腔白板症は潜在的に癌化する可能性のある病変であり、その癌化率は 0-36.4%¹⁾や 0.13-34.0%²⁾などと報告されている。口腔癌は患者の生命予後と生活の質を低下させる重大な疾患であるため、口腔癌発症前の白板症に対する適切な対応が重要である。一般的に、生検で「病理組織学的に上皮性異形成が存在する」口腔白板症（以下、異形成のある白板症）は癌化の可能性が高いため、癌化する前に外科的に切除を行うことが受け入れられている。一方、「病理組織学的に上皮性異形成が存在しない」口腔白板症（以下、異形成のない白板症）に対する外科的切除の有用性については明らかではなく、前向きランダム化比較試験は過去に一度も行われていない。よって今回、異形成のない白板症の外科的切除の有用性について臨床疑問を設定し、SR を行った。

b. 推奨の判断根拠

生検で病理組織学的に異形成のない白板症に対する外科的切除の有用性を検証したランダム化比較試験 (RCT) の研究論文は 1 報のみ存在し³⁾、その研究結果をもとにシステマティックレビューを行った。対象患者の白板症の大きさは平均 11.8 mm (± 4.18)、10 mm 以下の病変が全体の約 40%、10 mm より大きい病変が全体の約 60%であり、比較的小さな白板症が対象であった。わが国の患者を対象とした論文⁴⁾によれば、異形成のない白板症の癌化の割合は 0.75%であり、上記 RCT の経過観察群の癌化率 0.8%は妥当なベースラインリスク（対照群のイベント発生率）と考えられた。RCT の切除群と経過観察群の割り付け症例数はともに 130 例であったが、脱落あるいは不適格症例を除いたあとの解析を行った症例数は切除群 110 例、経過観察群 125 例となり、切除群の欠測が多いことからバイアスのリスクは深刻と判断された。白板症の臨床型に関して、切除群と経過観察群のそれぞれにおける均一型の症例の割合は、97 例 (88.2%) と 106 例 (84.8%) であり、対象症例の約 85%以上は均一型の症例であった。5 年間の経過観察期間において、切除群と経過観察群よりそれぞれ 1 例ずつ合計 2 例の癌化症例が認められたが、2 例とも大きさ 10 mm 未満の均一型の症例であった。癌化割合の相対リスクは、切除群の経過観察群に対するリスク比 (95%CI)

が 1.14 (95%CI: 0.07-17.95) であった。切除により予想される絶対効果は、点推定値で 1,000 人中 1 人増加であり、95%CI を加味すると、切除によって癌化する患者が 1000 人あたり 7 人減少するか 136 人増加するかもしれないという結果であった。切除群の病変再発率 (23.6%) は経過観察群の臨床的悪化 (病変拡大) 率 (4.0%) よりも高かった。経過観察群では 125 例中 50 例 (40%) の症例で病変が縮小し、70 例 (56%) は臨床的に変化がなかった。

以上より、「20 mm 以下の比較的小さな均一型の口腔白板症に対し、生検による病理組織学的所見で上皮性異形成が認められない場合は、切除しないことを弱く推奨する」という推奨草案を提案したが、パネル会議において承認は得られなかった。

c. 臨床的意義

20 mm 以下の比較的小さな白板症の切除であれば、瘢痕拘縮など切除後の後遺症はほとんどない。そのような白板症の切除によって癌化する患者が 1000 人あたり 7 人減少するかもしれないし、逆に 136 人増加するかもしれないという結果は、点推定値は 1000 人中 1 人増加と少ないものの、切除に対する利益と不利益のバランスは、不利益が若干優位と考えられた。よって、「異形成のない 20 mm 以下の均一型の白板症」に対し、定期受診で禁煙とアルコール節制の指導がなされる状況であれば、白板症を切除せずに経過観察を行ってもよいのではないかとも思われるが、コンセンサスは得られていない。したがって現在のところ、白板症を切除すべきか経過観察すべきかについて、白板症の大きさにかかわらず明言できない。今後、病理組織学的に上皮性異形成が存在しない白板症の外科的切除の有効性について、20 mm 以上の白板症を対象に含めて、より大規模で長期経過が把握可能なランダム化比較試験の実施が望まれる。

●参考文献

- 1) Arduino PG, Bagan J, et al. Urban legends series: oral leukoplakia. Oral Dis. 2013 ; 19 : 642-59.
- 2) Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. J Oral Pathol Med. 2016 ; 45 : 155-66.
- 3) Arduino PG, Lodi G, et al. A Randomized Controlled Trial on Efficacy of Surgical Excision of Nondysplastic Leukoplakia to Prevent Oral Cancer. Cancer Prev Res (Phila). 2021 ; 14 : 275-84.
- 4) 津島文彦, 桜井仁亨, 他. 口腔白板症の癌化に関する臨床的検討. 日口外誌. 2013 ; 59 : 691-698,

CQ7 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、肉眼分類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、肉眼分類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。

UICC による TNM 分類（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.
- 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 N0 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.

CQ8 深達度（DOI）は予後と相関するか？

深達度（DOI）は予後と相関する。

UICC(第8版)およびAJCC（第8版）からT分類に深達度 depth of invasion(DOI)の概念が導入された。深達度（DOI）の概念は口唇および口腔癌のみに適応される。深達度（DOI）は腫瘍周辺の正常粘膜基底膜から癌浸潤最深部までの距離と定義されている。DOIが頸部リンパ節転移、再発、予後に関連することが報告されている^{1,2)}。

●参考文献

- 1) Dolens EdS, Dourado MR, et al. The Impact of Histopathological Features on the Prognosis of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2021 ; 10 ; 11 : 784924.
- 2) Caldeira PC, Soto AML, et al. Tumor depth of invasion and prognosis of early-stage oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis. OralDis. 2020 ; Oct;26:1357-1365.

パブリックコメント募集

CQ9 口腔がんの表面的な拡がりの診断に生体染色は有用か？

日常臨床においてヨード染色による生体染色は口腔癌の手術における補助診断ツールとして広く用いられているが、トルイジンブルー染色を含め生体染色の有用性を示す確実性の高いエビデンスは認められない。また蛍光などの光による検出法も近年多くのメタ解析が行われているが、有用性を示す結果は得られていない。

一般的にヨードやトルイジンブルー、インジゴカルミン等を用いて生体染色を行い上皮の異形成や悪性腫瘍の識別をする方法は古くから行われており、特にヨードを用いた生体染色法は消化器領域において広く用いられ、有用とされている¹⁾。口腔粘膜においても歯肉や口蓋粘膜を除いて、ヨード染色は上皮性異型性や悪性病変と正常粘膜を識別することが比較的容易で本邦の臨床において広く使用されている。しかしながらヨード染色が口腔癌や異形成の範囲を診断する上で、肉眼的所見や他の検査に比較して有意であるとする RCT や SR, MA での報告は認められていない。一方、トルイジンブルーによる生体染色の有用性に関しては特に海外で多くの SR や MA が行われている²⁻⁴⁾。一般的にトルイジンブルー染色は浸潤部の扁平上皮癌の検出は良好であるが、潰瘍形成でも染色されることから上皮性異形成と正常粘膜の識別には有用ではないという見方もある。これまでにトルイジンブルーによる生体染色の口腔扁平上皮癌や異形成の診断における有用性について解析を行った数多くの SR があり、その中で Cochrane Database of Systematic Reviews に掲載されている報告によると OSCC および OPMDs に対して生検による組織学的所見と比較した解析 (22 studies, 1,056 lesions) では感度は 0.86 (95%CI: 0.79-0.90)、特異度が 0.68 (95%CI: 0.58-0.77) とされ、いずれも確実性の低いエビデンスに基づく結果であった⁵⁾。

近年、化学発色を用いた検出や ViziLite や VELscope 等の蛍光による検出法が肉眼的所見に加えて補助診断方法として注目されてきた。蛍光検出では正常粘膜では自己蛍光が認められるのに対し、癌や異形成ではこれが減ずることが示されており、侵襲性がなく比較的容易に取り扱えることから口腔粘膜病変の補助的診断法としてだけでなく、患者自身や専門家でない人間によるスクリーニングとしての有用性についても解析が行われている⁶⁻⁸⁾。これまでのところ、比較研究では早期扁平上皮癌の切除範囲の描出に有用であるという報告⁹⁾は見られるが、SR や MA などでも有用性を示す報告は少ない。また先述の Cochrane Review での報告によると生検と比較した解析 (24 studies, 1,204 lesions) では光による検出法の感度は 0.87 (95%CI: 0.78-0.93)、特異度が 0.5 (95%CI: 0.32-0.68)であったが、いずれも確実性の低いエビデンスに基づく結果であった。このことから現時点ではどの補助的診断法も現在のスタンダードな確定診断法である生検と組織学的評価に代わるのに値しないと結論づけられている⁵⁾。また別の Cochrane Database における SR ではスクリーニングとしてのトルイジンブルー染色、ブラシによる細胞診、蛍光検出などの補助診断が口腔癌の予後に有用であったとする根拠はなかったと報告されている¹⁰⁾。これらの結果は現時点で有用でないと

する結論ではなく、高いエビデンスに基づく報告がないとも捉えられ、今後の更なる RCT が求められている。

ヨード染色に関しては、アレルギー反応や刺激性などの有害事象や炎症やそれに伴う粘膜変化に対しても不染色を示すなどの問題点もあるが、本邦の臨床においては手術マージンの設定などで広く用いられている。過去の比較試験ではヨード染色を行った群では有意に切除後の再発率が低いことが示されている^{11, 12)}。現在いくつかの RCT が行われており、ヨーロッパで行われている多施設共同での RCT¹³⁾や、ルゴール染色単独に対してルゴール染色にトリイジンブルー染色を加えた二重染色の OSCC, OPMD に対する診断的効果について行われている¹⁴⁾ため、将来的な報告が待たれるところである。

●参考文献

- 1) 日本消化器内視鏡学会，食道癌に対する ESD/EMR ガイドライン委員会編．食道癌に対する ESD/EMR ガイドライン．日本消化器内視鏡学会雑誌．2020；62：221-71.
- 2) Mills S. How effective is toluidine blue for screening and diagnosis of oral cancer and premalignant lesions? Evid Based Dent. 2022；23：34-35.
- 3) Chasma F, King RP, et al. Are there diagnostic alternatives to histopathology in detecting oral cancer? Evid Based Dent. 2022；23：24-5.
- 4) Kim DH, Kim SW, et al. Efficacy of non-invasive diagnostic methods in the diagnosis and screening of oral cancer and precancer. Braz J Otorhinolaryngol. 2022；88；937-47.
- 5) Walsh T, Macey R, et al. Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. Cochrane Database Syst Rev. 2021；20.
- 6) de Almeida Barros Mourão CF, Javid K. Are the imaging-based techniques for early diagnosis of oral potentially malignant lesions effective? Evid Based Dent. 2022；23：26-7.
- 7) Coll Y, Geddes A, et al. The light at the end of the tunnel? Can light-based tests increase the accuracy of our diagnoses of pre-cancerous/cancerous lesions? Evid Based Dent. 2022；23：16-7.
- 8) Walsh T, Warnakulasuriya S, et al. Clinical assessment for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults. Cochrane Database Syst Rev. 2021；12.
- 9) Ikeda Y, Suzuki T, et al. Usefulness of fluorescence visualization-guided surgery for early-stage tongue squamous cell carcinoma compared to iodine vital staining. Int J Clin Oncol. 2020；25：1604-11.
- 10) Brocklehurst P, Kujan O, et al. Screening programmes for the early detection and

prevention of oral cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013 ; Nov 19.

- 11) 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—ヨード染色と通常指針による病変範囲の診断の比較. 日口外誌. 2011; 47: 161-165.
- 12) 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 : 277-282.
- 13) McCaul JA, Cymerman JA, et al. LIHNCS - Lugol's iodine in head and neck cancer surgery: a multicentre, randomised controlled trial assessing the effectiveness of Lugol's iodine to assist excision of moderate dysplasia, severe dysplasia and carcinoma in situ at mucosal resection margins of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: study protocol for a randomised controlled trial. Randomized Controlled Trial. 2013 ; 14 : 310.
- 14) Study comparing accuracy of two stains to mark extent of abnormal cancerous cells for better visibility during complete removal of mouth lesions. CTRI/2019/04/018537.
<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018537>, 2019 |
 added to CENTRAL: 30 September 2019 | 2019 Issue 09

パブリックコメント募集

CQ10 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 線画像あるいは 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, 26-28)} が用いられる。

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 ; 12 : 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, Yoshinaka 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, Arijji 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 (Evaluation of MR imaging of tongue cancers in comparison with histopathological). 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.
 - 29) Chung MK, Jeong HS, et al. Metabolic tumor volumes by $[^{18}\text{F}]$ -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 ^{18}F -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 ^{18}F -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.

CQ11 DOI の測定に MRI, CT, US は有効か？

DOI の測定に関しては, US の測定精度が高く, 次いで MRI, CT の順となる。DOI は部位により組織学的 DOI と差があるものの, 臨床上の画像による DOI 測定は有用であると報告されていた。

UICC の TNM 分類においては第 8 版改訂 (2017 年) より, T 分類に浸潤の深さ DOI (Depth of Invasion) が導入された¹⁾。口腔癌の中でも舌は下顎骨や皮膚と離れているため DOI の正確な計測が行いやすい。そのため, 検索可能であったシステマティックレビュー (SR) 論文ではほとんどが舌に関する DOI と画像の関係を報告しており, 次いで口底, 頬粘膜について報告され, 歯肉に関しては 1 つの論文のみ取り扱われていた²⁻⁶⁾。DOI は仮想正常基底粘膜から腫瘍最深部までの距離⁷⁾であるが, 文献によっては腫瘍の厚さ TT (Tumor Thickness) で計測している報告もあり, SR 論文では DOI と TT が混在して検索されていた。以下に SR 論文の概要を示す。

舌に関する報告では, US を用いた TT/DOI と病理組織学的 TT/DOI の相関係数は 0.8~0.985 を示した (19 編, 678 患者)⁴⁾。また, 相関係数が 0.82 と報告されているものもある (12 編, 464 患者, 舌癌 340 例での検討)⁵⁾。この報告では組織学的 TT/DOI と比較して, TT/DOI は 1.1 mm の overestimation があることも示されていた。MRI を用いた TT/DOI と病理組織学的 TT/DOI の相関係数は 0.869 で 1.64 mm の overestimation (統計学的有意差有り) が報告されている²⁾。同報告のなかで, T1 強調画像の相関係数は 0.923 で 0.77 mm の overestimation (統計学的有意差無し), T2 強調画像の相関係数は 0.790 で 2.09 mm の overestimation (統計学的有意差有り) と報告されており, T1 強調画像での TT/DOI の精度が高いことが報告されている。CT のみを用いた SR 論文は報告されていなかったが, 舌縁部舌癌の CT 画像上の DOI と組織学的 DOI の相関係数は 0.798~0.923 で, 0.92~2.15 mm の underestimation が報告されている⁸⁾。これらの報告から, US, MRI を用いた DOI の測定の有効性が示されていた。

SR 論文に口底, 頬粘膜の症例が含まれている割合は非常に少なかったが, その中でも US を用いた TT/DOI と病理組織学的 TT/DOI の口底の相関係数が 0.90, 頬粘膜は 0.80, 口底では 0.9 mm, 頬粘膜では 0.6 mm の underestimation (統計学的有意差無し) と報告されている⁵⁾。歯肉に関しては, 1 編の SR 論文で歯肉の症例が含まれていたが, 643 例中 10 例と症例数が少なく, 記載可能なデータとして抽出が困難であった⁵⁾。

腫瘍サイズ測定の精度に関する報告として, 舌癌 (340 例) の US での TT/DOI は 1.1 mm の overestimation であるが, 早期舌癌 T1-2 症例 (129 例) における US での TT/DOI は 0.5 mm の overestimation があることが報告されていた⁵⁾。このように T3-4 症例ではより大きな overestimation がなされている。

画像モダリティでの比較に関する報告として, US での相関係数が 0.96, 組織学的 TT/DOI との差が 1.7 mm, MRI での相関係数が 0.87, 組織学的 TT/DOI との差が 2.5 mm と報告されて

いた³⁾。ほかにも、US の感度は 87.0～93.1%，特異度は 70.6～100%，正診率は 94.0%，MRI の感度は 80.0～96.2%，特異度は 75.0～97.0%，正診率は 67.9～83.0%，CT の感度は 68.6%，特異度は 77.8%，正診率は 75.4%と報告されていた⁶⁾。小さな腫瘍の場合は US の信頼性が高く^{9,10)}，腫瘍の大きさが舌なら 4 mm以下，口底なら 3 mm以下の場合は MRI では検出困難であることも報告されている¹¹⁻¹³⁾。

US においては、腫瘍が大きい場合や、口腔のかなり奥に位置する腫瘍の場合に探触子 (probe) を密着させることが困難である、嘔吐反射を誘発するといった制限があるものの^{9,10,14)}，DOI の測定精度が高いことが示されていた。MRI においては、3.0T MRI は 1.5T MRI と比較して、信号雑音比や磁化率が高く、高分解能を有しており、画質が向上するため診断精度が向上することも報告されている¹⁵⁾。

以上の報告から、US の DOI 測定精度が高く、次いで MRI，CT の順となる。DOI は部位により組織学的 DOI と差があるものの、臨床上の画像による DOI 測定は有用であると報告されていた。

●参考文献

- 1) Brierley JD, Gospodarowicz MK, et al. TNM Classification of Malignant Tumours Eighth Edition. 2016 ; WILEY Blackwell.
- 2) Li M, Yuan Z, et al. The accuracy of magnetic resonance imaging to measure the depth of invasion in oral tongue cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Oral Maxillofac Surg. 2022 ; 51 : 431-40.
- 3) Marchi F, et al. Magnetic Resonance vs. Intraoral Ultrasonography in the Preoperative Assessment of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2020 ; 9 : 1571.
- 4) Tarabichi O, et al. Utility of intraoral ultrasound in managing oral tongue squamous cell carcinoma: Systematic review. Laryngoscope. 2019 ; 129 : 662-70.
- 5) Nulent TJWK, et al. Intraoral ultrasonography to measure tumor thickness of oral cancer: A systematic review and meta-analysis. Oral Oncol. 2018 ; 77: 29-36.
- 6) Scotti FM, et al. Accuracy of MRI, CT, and Ultrasound imaging on thickness and depth of oral primary carcinomas invasion: a systematic review. Dentomaxillofac Radiol. 2022 ; 51 : 20210291.
- 7) Lydiatt WM, 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.
- 8) Locatello LG, et al. A critical evaluation of computed tomography-derived depth of invasion in the preoperative assessment of oral cancer staging. Oral Oncol. 2020 ; 107 : 104749.

- 9) Angelelli G, et al. Endocavitary sonography of early oral cavity malignant tumors. Head Neck. 2017 ; 39 : 1349-56.
- 10) Iida Y, et al. Depth of invasion in superficial oral tongue carcinoma quantified using intraoral ultrasonography. Laryngoscope. 2018 ; 128 : 2778-82.
- 11) Baba A, et al. Undetectability of oral tongue cancer on magnetic resonance imaging; clinical significance as a predictor to avoid unnecessary elective neck dissection in node negative patients. Dentomaxillofac Radiol. 2019 ; 48 : 20180272.
- 12) Jung J, 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.
- 13) Baba A, et al. Assessment of squamous cell carcinoma of the floor of the mouth with magnetic resonance imaging. Jpn J Radiol. 2021 ; 39 : 1141-8.
- 14) Rocchetti F, et al. Preoperative evaluation of tumor depth of invasion in oral squamous cell carcinoma with intraoral ultrasonography: a retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2021 ; 131 : 130-138.
- 15) Moreno KF, et al. Using 3 Tesla magnetic resonance imaging in the pre-operative evaluation of tongue carcinoma. J Laryngol Otol. 2017 ; 131 : 793-800.

パブリックコメント募集

CQ12 顎骨浸潤の評価に CT, PET, MRI は有用か？

日常臨床ではパノラマ X 線に加えて CT が口腔癌の顎骨浸潤の評価に広く用いられており、近年は MRI が有用との報告もあるが、PET-CT を含めてその有用性を示す確実性の高いエビデンスはない。

口腔癌の顎骨浸潤の画像評価としては、パノラマ X 線画像、トモグラフィー、顔面単純 X 線画像、下顎骨斜位、咬合法等の他、近年では CT, PET, MRI などが一般的に用いられている¹⁻³⁾。口腔癌の描出範囲には本邦においては多くの場合歯科金属が含まれており、CT ではアーティファクトの問題があるため、局所進展の判断においては MRI が重要なモダリティとなることが多い。顎骨浸潤の有無によって T 分類の評価にも関わってくるためより正確な評価が求められる。AJCC の TNM 分類（第 8 版）では骨および歯槽の表在性の場合には T4a とされず、皮質骨から骨髓におよぶ骨吸収の判定が重要な指標となる⁴⁾。また下顎骨では下顎管を指標とする分類が切除方法の選択にも影響を与えてきた⁵⁾。

これまでに下顎骨浸潤の評価に有用な画像モダリティに関して 5 つの SR および MA がなされているが、その全てが下顎骨切除を行った症例において病理結果と比較した診断法としての正確性を見るものであった。その中で risk of bias 等の解析を行っている 4 つに関して記述すると、Cao C らは MRI は CT より有意に高い感度を示し[MRI0.88 (95%CI: 0.81-0.93) vs CT0.77 (95%CI: 0.71-0.82)]、特異度は有意ではないがやや MRI の方が低かった[MRI0.83 (95%CI: 0.74-0.89) vs CT0.87 (95%CI: 0.83-0.90)]と報告している⁶⁾。一方で、MRI は CT と比較して感度に有意差がないものの特異度は劣っているという報告もある⁷⁾。また PET-CT との比較に関しては先述の MA では MRI は PET-CT と同等の感度 [MRI0.88 (95%CI: 0.81-0.93) vs CT0.88 (95%CI: 0.64-0.97)] を示した。しかしいずれの報告でも十分に risk of bias が低い解析が多く含まれている状況ではないため、より直接比較がなされた前向き臨床試験が必要であるという結論となっている。

また近年ではコーンビーム CT (CBCT)を顎骨浸潤の評価のため用いられるケースも増えてきていると考えられるが、Qiao X らは CT, MRI, PET-CT, SPECT, パノラマ X 線写真、骨シンチグラフィに加えて CBCT の有用性についてメタ解析を行ったところ、CBCT が骨浸潤の診断において第一選択となる結果が示唆されている⁸⁾。本解析では皮質骨および骨髓への浸潤に対する診断の感度、特異度はそれぞれ CBCT (0.9, 0.85), SPECT (0.97, 0.69), CT (0.73, 0.91), MRI (0.88, 0.9), パノラマ X 線写真 (0.75, 0.83), PET-CT (0.9, 0.89), 骨シンチグラフィ (0.92, 0.79)であった。他の MA でも CBCT の感度は 0.91, 特異度は 1.00 と高い数値を示した⁹⁾が、本研究では CBCT に関しては 1 つのスタディ結果のみしか含まれていない。このような診断モダリティの評価には、詳細な患者条件や機器の設定、病理学的浸潤の判定基準などを明確にした質の高い論文による MA が望まれる。

国内の顎骨浸潤に関する診断学的研究は以前より行われているが、いずれも比較研究で SR や MA は見当たらない。パノラマ X 線写真の診断制度としては圧排型の腫瘍では画像

での深度とほぼ一致していたが、浸潤型のものでは画像が過小評価される傾向であった¹⁰⁾。一方で炎症による骨吸収との鑑別が困難であった症例では過剰評価となったとの報告もある¹¹⁾。さらに骨シンチグラフィを用いた診断では初期段階での顎骨浸潤の有無を診断する可能性があると報告されている^{12,13)}。

●参考文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Nagata Y, Ohba T, et al. Advanced imaging of carcinoma of the mandibular gingiva. Dentomaxillofac Radiol. 1997 ; 26 : 192-4.
- 4) Brierley JD, Gospodarowicz MK, et al. eds. TNM classification of malignant tumors. 8th Edition. Wiley-Blackwell, Oxford. UK. 2017.
- 5) 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.
- 6) Cao C, Gan X, et al. Diagnostic efficacy of PET-CT, CT, and MRI in preoperative assessment of mandibular invasion caused by head and neck cancer: A systemic review and meta-analysis. Oral Oncol. 2021 ; 116 : 105264.
- 7) Li C, Yang W, et al. Magnetic resonance imaging for diagnosis of mandibular involvement from head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014 ; 9 : e112267.
- 8) Qiao X, Liu W, et al. Performance of different imaging techniques in the diagnosis of head and neck cancer mandibular invasion: A systematic review and meta-analysis. Oral Oncol. 2018 ; 86 : 150-64.
- 9) Uribe S, Rojas LA, et al. Accuracy of imaging methods for detection of bone tissue invasion in patients with oral squamous cell carcinoma. Dentomaxillofac Radiol. 2013 ; 42 : 20120346.
- 10) 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.
- 11) 根岸明秀, 信澤愛子, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の下顎骨浸潤評価と切除法選択に関する診断学的・治療学的検討. 頭頸部癌. 2014 ; 40 : 318-23.
- 12) 鄭漢忠, 戸塚靖則, 他. 下顎歯肉扁平上皮癌の顎骨浸潤に関する臨床的・病理組織学的研究—骨および腫瘍シンチグラムの検討—. 口科誌. 1992 ; 41 : 281-89.
- 13) 小村健. 下顎骨の切除範囲の設定と機能温存—口腔外科の立場より—. 頭頸部腫瘍.

1999 ; 25 : 406-412.

パブリックコメント募集

CQ13 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線画像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線画像とCTを比較した報告では、パノラマX線画像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線画像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線画像、CT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 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.
- 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.

パブリックコメント募集

CQ14 頸部リンパ節転移の診断の画像診断は何が有効か（MRI, CT, US, PET）

頸部リンパ節転移に対する画像診断（MRI, CT, US, PET）はいずれも有効であるが、診断精度に関する優劣については一定の見解には至っていない。各モダリティの特性について熟知の上、総合的に診断することが必要である。

頸部リンパ節転移の画像検査として CT, MRI, US の単独あるいは組み合わせが一般的に用いられている。PET については遠隔転移の診断に用いられるが、頸部リンパ節転移の診断にも同様に用いられている。そこで本 CQ では、各画像診断法の精度と基準となる所見について、NCCN ガイドライン ver1.2021 に従って解説を行う。

NCCN ガイドラインでは、頸部リンパ節の評価は、原発巣の評価に適した画像検査として CT もしくは MRI のいずれかを選択し、PET の実施も考慮することが画像検査の原則として記載されている。特に多発もしくは下頸部リンパ節転移、病理組織所見におけるリスク因子を有する患者の場合は、縦隔リンパ節への転移を考慮して胸部 CT、もしくは FDG-PET を行うこととされている。

パブリックコメント募集

頸部リンパ節転移の診断は、構造的変化と形態的・大きさの変化の 2 つの要素によって行われる。構造的変化には、中心壊死または嚢胞性変性、形態的には扁平から球状への変化が転移の診断基準として共通して採用されている。

CT では造影 CT において中心壊死は内部に低濃度領域、辺縁部が強く造影された rim-enhancement 所見を示す。

MRI では T2 強調画像で内部に高信号域、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。頸部リンパ節転移に対する拡散強調画像の有用性が報告されている¹⁻³⁾。転移リンパ節の ADC 値は正常リンパ節の ADC 値よりも有意に低いことが示されているが、ADC 値のカットオフ値は研究により異なっている。検査のスライス厚も研究により異なっており、転移診断の感度に影響を与えることが示されている。

US はリンパ節の球形の形状変化のほか、リンパ節内部の壊死による無エコー域、角化による不定形の高エコー域、リンパ門構造(Hilum)の消失が転移リンパ節の特徴として採用されている。またドプラー法では正常な血流の欠落領域として認められる。

FDG-PET は FDG の集積を SUV(standardized uptake value)を基準に診断される。SUV は、全身に均一に FDG が分布した場合を 1 とした時の集積比であり、診断には病変の中でもっとも集積した部位の値(SUVmax)を用いることが多い。リンパ節転移および遠隔転移のどちらにも感度が高いことが NCCN ガイドラインに記載されており、一般的に用いられている。一方で cN0 と診断された症例に対する感度は 50%であることがメタ解析の結果で示されて

いる⁴⁾。FDG-PET は、撮影装置や撮影条件などに影響を受けるため、施設によってカットオフ値が異なり、研究間の比較を行うことが困難である。

リンパ節の大きさによる診断基準は研究毎にかなり異なっているが、多くの研究で転移を評価するために最小軸径を使用することを推奨している。最小軸径の基準は5～15mmと様々であった。頭頸部がん患者の頸部リンパ節転移を評価する基準として、CTの12mmに対し、MRIではリンパ節を有する領域の最小軸径10mmが最適であることがメタ解析で示されており、現在本邦で一般的に採用されている基準と同等である⁵⁾。

各モダリティの診断精度について頸部リンパ節転移に対する診断精度をアウトカムとしたメタ解析の検索結果によると、CTは感度77～81%であり、MRIと同等（感度76～81%）であると報告されている。一方でMRIの特異度は63～86%とされており、CTの72～76%と比較して評価は一定でない^{5,6)}。MRIは拡散強調画像を用いることにより感度・特異度共に高くなる（感度84～92%、特異度84～97%）ことが報告されている¹⁻³⁾。また、MRIの感度はスライス厚3mmを用いた研究(93%)の方が、スライス厚3mm以上を用いた研究(86%)よりも有意に高い³⁾。USの診断精度について検討したメタ解析では感度87%、特異度86%と良好である⁶⁾。さらにUSガイド下穿刺吸引細胞診を行うことでより精度が高くなるとする報告⁶⁾もある。FDG-PETの感度は79～84%、特異度は84～86%である⁷⁻⁹⁾。頸部のレベル分類毎のメタ解析では感度80～84%特異度96%であり、他のモダリティと同様に高い診断精度が報告されている^{8,10)}。

一方でcN0に対して各モダリティで感度が50～60%程度と低く、モダリティ間で診断性能に差はないことが報告されている。特異度、陰性的中率は高いものの検査結果の判断時に注意が必要である^{10,11)}。すなわち、cN0でかつ、各モダリティを用いた画像診断で頸部リンパ節転移陰性と診断されていても潜在的転移を約半分見逃していることを理解した上で経過観察もしくは治療方針を立てる必要がある。

各モダリティの組み合わせによってcN0の診断精度が向上する可能性はあるが、現時点ではPETとCT/MRIの組み合わせによる診断精度向上を試みた研究では、感度のわずかな向上しか期待できないことが示唆されている^{7,12-15)}。

cN0症例に対するCT/MRIとセンチネルリンパ節生検の併用による感度の向上がメタ解析により報告されているが¹⁶⁾、施設間設備の差や研究段階であることから、日常臨床として用いるには非現実的である。

●参考文献

- 1) Wu L, Xu J, Liu M, et al. Value of magnetic resonance imaging for nodal staging in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Acad Radiol.* 2012 ; 19 : 331-40.
- 2) Driessen JP, Kempen PMWv, et al. Diffusion-weighted imaging in head and neck squamous cell carcinomas: a systematic review. *Head Neck.* 2015 ; 37 : 440-8.

- 3) Suh CH, Choi YJ, et al. The Diagnostic Value of Diffusion-Weighted Imaging in Differentiating Metastatic Lymph Nodes of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018 ; 39 : 1889-95.
- 4) Kyzas PA, Evangelou E, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2008 ; 100 : 712-20.
- 5) Sun J, Li B, et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging for diagnosing cervical lymph node metastasis of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2015 ; 8 : 1291-313.
- 6) Bondt RBJD, Nelemans PJ, et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol.* 2007 ; 64 : 266-72.
- 7) Kyzas PA, Evangelou E, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2008 ; 00 : 712-20.
- 8) Yongkui L, Jian L, et al. 18FDG-PET/CT for the detection of regional nodal metastasis in patients with primary head and neck cancer before treatment: a meta-analysis. *Surg Oncol.* 2013 ; 22 : e11-6.
- 9) Sun R, Tang X, et al. (18)FDG-PET/CT for the detection of regional nodal metastasis in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. *Oral Oncol.* 2015 ; 51 : 314-20.
- 10) Kim S, Pak K, et al. Diagnostic accuracy of F-18 FDG PET or PET/CT for detection of lymph node metastasis in clinically node negative head and neck cancer patients; A systematic review and meta-analysis. *Am J Otolaryngol.* 2019 ; 40 : 297-305.
- 11) Liao L, Lo W, 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.
- 12) Ng S, Yen T, et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *J Clin Oncol.* 2006 ; 24 : 4371-6.
- 13) Wensing BM, Vogel WV, et al. FDG-PET in the clinically negative neck in oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2006 ; 116 : 809-13.
- 14) Brouwer J, de Bree Rd, 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.
- 15) Myers LL, Wax MK, et al. Positron emission tomography in the evaluation of the N0 neck. Laryngoscope. 1998 ; 108 : 232-6.
- 16) Liao L, Hsu W, et al. Analysis of sentinel node biopsy combined with other diagnostic tools in staging cN0 head and neck cancer: A diagnostic meta-analysis. Head Neck. 2016 ; 38 : 628-34.

パブリックコメント募集

CQ15 重複癌の術前評価として何が CQ されるか？

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。その発見には消化管内視鏡検査および PET-CT が有用である。

複数発生した癌を多重癌と呼ぶ。その中でも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⁾。

近年、口腔癌の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。口腔癌の重複癌では、上部消化管癌や肺癌が多く、発生頻度は 11.0～16.2%である⁴⁾。

口腔癌も含む頭頸部癌の重複癌の特徴として、①発生頻度が最近 20 年間で急激に増加している。②近隣領域に第 2 癌が発生することが多い。③頭頸部癌の治療後に第 2 癌が発生することが多い。④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⁾。

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^{11, 12)}。そのため治療前だけでなく治療後にも、上部消化管や肺などの検査が必要である¹³⁻¹⁵⁾。

重複癌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¹⁶⁻¹⁹⁾。最近では PET の有用性も報告されているが、内視鏡検査の方が有用との報告がある^{20, 21)}。上部消化管内視鏡検査や PET 検査で重複癌の術前評価を行うことが口腔癌患者の予後を改善するかという点については明確なエビデンスがなく、今後の研究が望まれる。

喫煙は重複癌のリスク因子で、同時性では Pack-year 25 以上、異時性では 67 歳以上と Pack-year 37 以上がリスク因子と報告されており、高リスク群においては重複癌のスクリーニングの意義が大きい可能性がある²²⁾。NCCN ガイドラインではヘビースモーカーの場合には頭頸部癌の肺転移および肺癌のスクリーニングのため年 1 回の低解像度胸部 CT は考慮されるべきとしている^{23, 24)}。

●参考文献

- 1) Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors, a survey 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, 東京, 2004 ; 61-68.
- 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) 川上美夕喜, 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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 : 40-5.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Bugter O, Ven SEMvd, et al. Early detection of esophageal second primary tumors using Lugol chromoendoscopy in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. Head Neck. 2019 ; 41:1122-30.
- 20) 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.

- 21) 岩井俊憲, 柴崎麻衣子, 他. 口腔癌患者の上部消化管領域における同時性重複癌のスクリーニング—上部消化管内視鏡検査と 18F-FDG-PET/CT の比較—口腔腫瘍. 2014 ; 26 : 31-6.
- 22) 水本結, 齊藤祐毅, 他. 口腔癌における重複癌のリスク因子に関する検討. 頭頸部外科. 2021 ; 31 : 141-46.
- 23) National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011 ; 365 : 395-409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714641>.
- 24) Humphrey LL, Deffebach M, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive Services Task Force recommendation. Ann Intern Med 2013 ; 159 : 411-420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897166>.

パブリックコメント募集

CQ16 生検（受診）から治療までの期間により予後（全生存率）は異なるか？

「生検・病理診断の確定から外科的治療の開始までの期間」や「医療機関を訪れてから治療を開始するまでの期間」の延長が生存率に及ぼす影響については、一定の見解は得られていない。

一般的に悪性腫瘍について、早期発見・早期治療を行うことは患者予後の改善に寄与すると考えられている。しかし患者の受診または生検による診断の確定から、治療開始までの期間の延長・短縮が、口腔癌を含めた悪性腫瘍患者の予後にどのような影響を及ぼすのかは不明であり、これらを認識することは臨床的に重要であると考ええる。

「生検・病理診断の確定から外科的治療の開始までの期間」(diagnosis-treatment interval : DTI) については、その延長が患者の全生存率に影響しうることが示唆されている。Graboyes らによる頭頸部癌の DTI に関連する後ろ向きコホート研究のシステマティックレビュー¹⁾によれば、DTI と全生存率の関連を検討した論文では、遅延とする閾値が異なるものの (>30 日²⁻⁷⁾, >45 日^{8,9)}, >51 日¹⁰⁾, >60 日¹¹⁾, >120 日⁶⁾), DTI が長いと有意に予後が不良であったと述べている。いずれも口腔癌症例が 20% 以上含まれており、口腔癌にも同様の傾向が当てはまる可能性が考えられる。

しかしながら、個別の研究においては、上記のように、どの日数から DTI を延長とするかには一定した見解はなく、30 日から 60 日、あるいは 120 日までと、幅があった。各論文において、DTI の遅延を設定した根拠も、暦ベース (1 カ月単位である 30 日あるいは 60 日) で決定したものや、コホート群の DTI を分割して定義したもの、あるいは明記されていないものがみられる¹⁾。

同様に、Lauritzen¹²⁾におけるシステマティックレビューでは、口腔癌における DTI の延長の意義を検討した論文 5 報を含み、そのうち Graboyes らのシステマティックレビュー¹⁾以降に報告された Ryagalski らの報告¹³⁾では、DTI $\geq$ 67 日の群が、DTI < 67 日の群との比較で、死亡リスクが増加する (ハザード比 1.189) と報告している。

また、DTI が 20 日以上 (Metzger_2021)¹⁴⁾で、全生存率の低下を示したコホート研究も報告されている。

一方で、Fujiwara_2017¹⁵⁾では、30-45 日を DTI の延長と定義すると、30 日未満の DTI の群との比較では、DTI の延長は生存率の低下に有意な関連はないと報告している。また、Jansen_2020¹⁶⁾においても、DTI の延長と全生存には有意な相関を認めなかったとしている。

DTI と予後に関するランダム化比較試験やメタ解析の報告はいまだなく、システマティックレビューにおける検討も、観察研究にとどまり、エビデンスの確実性は低い、または非常に低い。これまでの観察研究の結果からは、DTI の延長は口腔癌患者の生存率に影響する

可能性はあるものの、DTI 延長の定量的な定義は定まっていないのが現状である。

また、「患者が医療機関を訪れてから治療を開始するまでの期間」(clinical pathway interval : CPI) についても、一定した結論が得られていない。口腔癌患者 288 例の CPI を後ろ向きコホートで検討した Lopez-Cedrún_2019¹⁷⁾では、CPI が 19～25 日間の間群に比べ、3～18 日間の短縮群と 26～55 日間の延長群は、ともに生存率が低い結果であった。CPI 短縮群における患者死亡との相関は、より症状あるいは病期の進行した癌を有する患者に対して、医療者が受診から治療開始を短縮させようとするバイアスが存在している可能性がある。また、CPI が 26～55 日の延長群に関しては治療までの期間での腫瘍進展の可能性はあるが、受診時および治療時点での腫瘍の Stage の内訳や進行度の変化が明らかでなく、詳細は不明である。このように、CPI と患者生存に関しても一定した見解は得られていない。

●参考文献

- 1) Graboyes EM, Kompelli AR, et al. Association of Treatment Delays with Survival for Patients with Head and Neck Cancer: A Systematic Review. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2019 ; 145 : 166-77.
- 2) Liao DZ, Schlecht NF, et al. Association of Delayed Time to Treatment Initiation with Overall Survival and Recurrence among Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in an Underserved Urban Population. JAMA Otolaryngology Head Neck Surg. 2019 ; 145 : 1001-9.
- 3) Sharma S, Bekelman J, et al. Clinical impact of prolonged diagnosis to treatment interval (DTI) among patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2016 ; 56 : 17-24.
- 4) Chiou SJ, Lin W, et al. Assessment of duration until initial treatment and its determining factors among newly diagnosed oral cancer patients: A population-based retrospective cohort study. Medicine (United States). 2016 ; 95 : e5632.
- 5) Harten MCv, Hoebbers FJP, et al. Determinants of treatment waiting times for head and neck cancer in the Netherlands and their relation to survival. Oral Oncol. 2015 ; 51 : 272-8.
- 6) Tsai W, Kung P, et al. Influence of time interval from diagnosis to treatment on survival for oral cavity cancer: A nationwide cohort study. PLoS One. 2017;12.
- 7) Chen MM, Harris JP, et al. Association of Time between Surgery and Adjuvant Therapy with Survival in Oral Cavity Cancer. Otolaryngol Head Neck Surg. 2018 ; 158 : 1051-6.
- 8) Polesel J, Furlan C, et al. The impact of time to treatment initiation on survival from head and neck cancer in north-eastern Italy. Oral Oncol. 2017 ; 67 : 175-82.

- 9) Naghavi A, Echevarria MI, et al. Treatment delays, race, and outcomes in head and neck cancer. *Cancer Epidemiol.* 2016 ; 45 : 18-25.
- 10) Caudell JJ, Locher JL, et al. Diagnosis-to-Treatment Interval and Control of Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer [Internet]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 ; 137 : 282-5.
- 11) Murphy CT, Galloway TJ, et al. Survival impact of increasing Time to treatment Initiation for Patients With Head and Neck Cancer in the United States. *J Clin Oncol.* 2016 ; 34 : 169-78.
- 12) Lauritzen BB, Jensen JS, et al. Impact of delay in diagnosis and treatment-initiation on disease stage and survival in oral cavity cancer: a systematic review. *Acta Oncol.* 2021 ; 60 : 1083-90.
- 13) Rygalski CJ, Zhao S, et al. Time to Surgery and Survival in Head and Neck Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021 ; 28 : 877-85.
- 14) Metzger K, Moratin J, et al. Treatment delay in early-stage oral squamous cell carcinoma and its relation to survival. *J Craniomaxillofac Surg.* 2021 ; 49 : 462-7.
- 15) Fujiwara RJT, Judson BL, et al. Treatment delays in oral cavity squamous cell carcinoma and association with survival. *Head Neck.* 2017 ; 39 : 639-46.
- 16) Jensen JS, Jakobsen KK, et al. Impact of time to treatment initiation for patients with oral cavity squamous cell carcinoma: a population-based, retrospective study. *Acta Oncol (Madr).* 2021 ; 60 : 491-6.
- 17) Lopez-Cedrún JL, Otero-Rico A, et al. Association between hospital interval and survival in patients with oral cancer: A waiting time paradox. *PLoS One.* 2019 ; 14.

CQ17 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 1-4 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 4mm 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、さらなる検討が必要である。

●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. 口腔癌取り扱い規約第2版. 金原出版, 東京, 2019.
- 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 ed. Springer, Switzerland, p3-94, 2017.
2018年改訂 :
<https://cancerstaging.org/references-tools/desktopreferences/pages/8eupdates.aspx>

CQ18 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 10mm 未満の原発巣であれば、外科療法と同等の 90%程度 of 原発巣制御率が得られる。しかし、厚さが 10mm 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 of 原発巣制御率が報告されている^{1, 2-12)}。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^{2, 7)}。

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^{4, 5, 13, 14)}。

●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) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Harrison LB. Applications of brachytherapy in head and neck cancer. *Semin Surg Oncol.* 1997 ; 13 : 177-84.

- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Rudoltz MS, Perkins RS, et al. High-dose-rate brachytherapy for primary carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Laryngoscope.* 1999 ; 109 : 1967-73.
- 14) 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.
- 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.

CQ19 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 10mm 以上の安全域を取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 10mm 以上の安全域を取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 10mm、ルゴール不染域から 5mm 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、浸潤型の舌癌では腫瘍縁が切除断端に近接することがあるため、安全域は 10mm 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 5mm 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、5mm 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% を示すとの報告がある^{10, 11)}。標本上で 5mm 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 10mm 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入れる必要があり、すべての症例にあてはまるわけではない。

パブリックコメント募集

●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.

CQ20 口腔癌切除手術で周囲上皮性異形成を切除することは、切除しないことに比べて局所制御率は良好か？

切除断端上皮に高度の異型を認める症例では原発巣切除後の再発率が高いと推察されるが、上皮性異形成のグレードと再発率の関連は明らかでない。

口腔癌の切除断端に上皮性異形成を認めるのは複数の報告から 2.2-37.7%の割合で平均 19.3%である¹⁾。一般に切除断端に認める口腔潜在的悪性疾患 (OPMD) とその一部である上皮性異形成は、別々のコホート研究として報告されている²⁻⁴⁾。2019 年に報告された大規模コホート (n=1642) によると 5 年無病生存率は断端に浸潤癌陰性の場合 63.1%, 断端に癌が近接する場合は 51%, 断端陽性の場合 37.2%, 断端に異形成を伴う場合は 54.7%であり、全生存率はそれぞれ 71.1%, 61.9%, 49%, 72%であった⁵⁾。

切除断端における上皮性異形成は、5 年無病生存率および全生存率の両方で、独立危険因子ではなかった⁵⁾。一方、切除断端の上皮性異形成と局所再発の関連については、関連はないとする報告¹⁾や高度および中等度の上皮性異形成と局所再発が関連するとする報告⁴⁾、異形成のグレードを問わず再発リスクがあったとする報告⁶⁾があり、また局所再発は切除断端の病理学的状態より、むしろ field cancerization が関係すると考察する報告⁴⁾もある。一方、切除断端の上皮性異形成に関する観察研究のレビューによると、報告のほとんどが後方視的に解析されており、切除断端の上皮性異形成と予後との関係も報告によってばらつきがあるため、再発リスクや予後については結論に至らないとしている⁴⁾。くわえて、WHO classification 2017 で高度上皮性異形成に上皮内癌が含まれたいわゆるバイナリシステムが採用されたが、本 CQ に関連する多くの研究報告で上皮性異形成と上皮内癌の診断方法が統一されていないことから、切除断端における上皮性異形成の新たな評価法を用いた解析の報告が待たれる。

口腔扁平上皮癌の切除時には辺縁部の上皮性異形成の可視化目的にヨード生体染色を行い、不染域を含めて切除されることが多い。300 例の口腔・咽頭扁平上皮癌によるランダム化比較試験は、ヨード生体染色を用いた群で切除断端における上皮性異形成が減少したことを報告している⁷⁾。口腔扁平上皮癌の切除マージンの設定には蛍光観察装置の有用性が報告されており、NCCN ガイドラインでも推奨されているが、蛍光観察装置における蛍光消失領域には上皮性異形成 (軽度: 20.6%, 高度: 13.4%), 上皮内癌 4.9%, にくわえて正常粘膜も 61.1%含まれており、システムの本質的な限界を考慮すると、このアプローチは表在性の高分化病変を扱う場合のみ適用されるべきであると思われる⁸⁾。

●参考文献

- 1) Sarode GS, Sarode SC, et al. Readdressing dysplasia at surgical margins as predictive biomarker of malignant transformation. *Oral Oncol.* 2021 ; 117 : 105181.
- 2) Gilvetti C, Soneji C, et al. Recurrence and malignant transformation rates of high grade oral epithelial dysplasia over a 10 year follow up period and the influence of surgical intervention, size of excision biopsy and marginal clearance in a UK regional maxillofacial surgery unit. *Oral Oncol.* 2021 ; 121 : 105462.
- 3) Buchakjian MR, Ginader T, et al. Independent Predictors of Prognosis Based on Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Surgical Margins. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018 ; 159 : 675-82.
- 4) Senarath NH, Jayasooriya PR, et al. Epithelial Dysplasia at Excision Margins of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Review on Relationship to Clinicopathological Parameters and Prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021 ; 22 : 2313-21.
- 5) Chen T, Chang H, et al. Impact of dysplastic surgical margins for patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2019 Oct ; 97 : 1-6.
- 6) Govindaraj PK, Kallarakkal TG, et al. Expression of Ki-67, Cornulin and ISG15 in non-involved mucosal surgical margins as predictive markers for relapse in oral squamous cell carcinoma (OSCC). *PLoS One.* 2021 ; 16 : e0261575.
- 7) McCaul JA, Cymerman JA, et al. LIHNCS - Lugol's iodine in head and neck cancer surgery: a multicentre, randomised controlled trial assessing the effectiveness of Lugol's iodine to assist excision of moderate dysplasia, severe dysplasia and carcinoma in situ at mucosal resection margins of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2013 ; 14 : 310.
- 8) Sun L, Wang C, et al. Evaluation of autofluorescence visualization system in the delineation of oral squamous cell carcinoma surgical margins. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021 ; 36 : 102487.

CQ21 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した症例は、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²⁻¹⁰⁾。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³⁻¹¹⁾。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^{3,15)}。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⁴⁾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⁵⁾。しかし、広範囲に不染域を認めた場合、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、正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) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 前田慶子, 鵜澤成一, 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.
 - 6) 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.
 - 7) Izumo T. Oral premalignant lesions: from the pathological viewpoint. Int J Clin Oncol. 2011 ; 16 : 15-26.
 - 8) Petruzzi M, Lucchese A, et al. Use of Lugol' s iodine in oral cancer diagnosis: an overview. Oral Oncol. 2010 ; 46 : 811-3.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 片倉朗, 浮地賢一郎, 他. 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.

CQ22 口腔癌の外科療法において術中迅速病理診断を行うことは行わない場合より再発率を減少させるか？

口腔癌の術中迅速病理診断は、腫瘍組織の有無を術中に検索する方法として一般的である。術中迅速凍結標本を用いて切除断端における腫瘍の有無を診断できれば、より確実に腫瘍を切除することができ、再発率を減少させることができると考えられる。

切除可能な口腔扁平上皮癌患者に対する切除術は標準治療の一つであるが、30～85%の手術で切除が不十分とされる¹⁾。適切なマージンの定義は National Comprehensive Cancer Network (NCCN)などによって腫瘍細胞と切除縁組織間に 5mm 以上の健常組織があることとされるが、術中に切除断端組織を評価する方法として術中凍結病理診断の有用性が多くの観察研究で報告されている²⁻⁹⁾。一部ではあるが、術中迅速凍結標本で切除断端の評価を行っても生存率は向上しないとする報告⁹⁾もある。

近年のシステマティックレビューにおける術中迅速病理診断の感度、特異度、正診率は 72.7～97.0% (平均 76.0%)、93.0～100.0% (平均 97.4%)、90.9～99.0% (平均 95.8%)^{3,10)}といずれも高いが、凍結標本断端で浸潤癌陽性例の全再発率は 42.0%。陰性例では 16.2%であり、断端陽性と判定され直ちに再切除しても 42.1%で陽性が維持され、高い再発率を認めるとの報告¹¹⁾もあることから、術中迅速診断において断端陰性となるように可及的に切除範囲を拡大することが予後に重要¹⁰⁾とされる。さらに、凍結標本断端に上皮性異形成病変 (OED) もしくは上皮内癌を認めた場合の全生存率は断端陰性に比べ低かった¹⁰⁾。

口腔癌の進展様式は複雑であり、断端陽性のうち 87%は深部（腫瘍床）マージンが関与することや切除縁マージンに腫瘍が近接していても近接していなくても、再発率に有意な差がないとの報告から、術中迅速診断における組織採取についても切除縁マージンより深部マージンをより考慮すべきとされる^{1,12)}。深部マージンを検討する必要のない粘膜下層までの深達度の病変には腫瘍全周で凍結標本を作製する迅速診断が有用とする報告¹³⁾があるが、筋層への浸潤が想定される多くの口腔癌症例においては、深部断端における凍結切除標本と最終パラフィン標本の病理組織学的診断一致率はわずか 36%との報告¹⁰⁾もあり、適切な深部マージンの術中評価方法に関して現在も議論が続いている¹⁰⁾。

頸部郭清術の際にリンパ節の術中迅速病理診断が有用であることはコンセンサスが得られており、肩甲舌骨上郭清術などにおいて術中迅速病理診断でリンパ節転移を認めた際に level IV～Vへ郭清範囲を追加することは一般的に行われる¹⁴⁾。

センチネルリンパ節の術中迅速病理診断も行われるが、SLN 内の微小転移巣や孤立性腫瘍細胞を同定する感度は高くなく、臨床的に N0 期の T1/2 口腔がん患者のみに推奨されるべきとの報告もある¹⁵⁾。

●参考文献

- 1) Brouwer de Koning SG, Schaeffers AWMA, et al. Assessment of the deepresection margin during oral cancer surgery: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2021 ; 47 : 2220-32.
- 2) Tirelli G, Hinni ML, et al. Frozen sections and complete resection in oral cancer surgery. *Oral Dis.* 2019 ; 25 : 1309-17.
- 3) Daniell J, Udovicich C, Rowe D, et al., Impact of histological Oral Tongue Cancer margins on locoregional recurrence: A multi-centre retrospective analysis. *Oral Oncol.* 2020 ; 111 : 105004.
- 4) Algadi HH, Abou-Bakr AA, et al. Toluidine blue versus frozen section for assessment of mucosal tumor margins in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2020 ; 20 : 1147.
- 5) Abbas SA, Ikram M, et al. Accuracy of frozen sections in oral cancer resections, an experience of a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc.* 2017 ; 67 : 806-9.
- 6) Nayanar SK, M AK, et al. Frozen Section Evaluation in Head and Neck Oncosurgery: An Initial Experience in a Tertiary Cancer Center. *Turk Patoloji Derg.* 2019 ; 35 : 46-51.
- 7) Szewczyk M, Golusinski W, et al. Positive fresh frozen section margins as an adverse independent prognostic factor for local recurrence in oral cancer patients. *Laryngoscope.* 2018 ; 128 : 1093-8.
- 8) Layfield EM, Schmidt RL, et al, Frozen Section Evaluation of Margin Status in Primary Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck: A Correlation Study of Frozen Section and Final Diagnoses. *Head Neck Pathol.* 2018 ; 12 : 175-80.
- 9) Mair M, Nair D, et al. Intraoperative gross examination vs frozen section for achievement of adequate margin in oral cancer surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017 ; 123 : 544-9.
- 10) Kain JJ, Birkeland AC, et al. Surgical margins in oral cavity squamous cell carcinoma: Current practices and future directions. *Laryngoscope* 2020 ; 130 : 128-38.
- 11) Nentwig K, Unterhuber T, et al. The impact of intraoperative frozen section analysis on final resection margin status, recurrence, and patient outcome with oral squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig.* 2021 ; 25 : 6769-77.
- 12) Prabhu AV, Sturgis CD, et al. Improving margin revision: Characterization of tumor bed margins in early oral tongue cancer. *Oral Oncol.* 2017 ; 75 : 184-8.

- 13) Asoda S, Miyashita H, et al. Clinical value of entire-circumferential intraoperative frozen section analysis for the complete resection of superficial squamous cell carcinoma of the tongue. Oral Oncol. 2021 ; 123 : 105629.
- 14) Chaturvedi J, Singh B, et al. Utility of frozen section in assessment of margins and neck node metastases in patients undergoing surgery for carcinoma of the tongue. J Cancer Res Ther 2012 ; 8 Suppl 1 : S100-5.
- 15) Kuriakose MA, Trivedi NP. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 ; 17 : 100-10.

パブリックコメント募集

CQ23 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？

平滑型の骨吸収で、軟組織の安全域が担保できる場合であれば辺縁切除術が適応となる。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。また高度に萎縮した下顎の症例も骨折のリスクがあるため、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⁾。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^{6, 7)}、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^{7, 8)}。

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⁷⁾。また病理組織学的圧迫型では骨吸収が癌浸潤より先行し、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⁷⁻⁹⁾。国内多数例(n=345)での下顎歯肉癌の検討において、骨浸潤を認めたものが201例(58%)であり、そのうち骨髓浸潤を認めたものが107例(31%)、下顎管に浸潤をみとめたものが94例(27%)であり、段階的に予後が不良であると報告されている¹⁰⁾。

システマティックレビューにおける辺縁切除術もしくは区域切除術を施行された扁平上皮癌患者1672例(15の後向き研究を採用)での検討では、骨髓浸潤例においては、区域切除術の方が辺縁切除術よりも無病生存率が高かったと報告されているが¹¹⁾、切除方法による予後の差はないとする報告が多い¹¹⁻¹⁶⁾。

術式の選択について、辺縁切除術が推奨される基本的な条件は、骨浸潤のないこと、下顎管浸潤がないこと、軟組織の安全域が担保できることなどである^{1, 3, 9, 11, 12, 17-18)}。また、骨浸潤があっても、平滑型の骨吸収であれば辺縁切除が選択できる。さらに、虫喰い型の骨吸収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¹⁷⁾。一方、虫喰い型の骨吸収がある症例、広範な骨浸潤のある症例や骨髓浸潤のある症例では、基本的に区域切除術が推奨される^{2, 11, 12, 19, 20)}。また、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症例や、高度に萎縮した下顎の症例では区域切除術が推奨される^{12, 19)}。

●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法. 口腔腫瘍. 2004 ; 16 : 35-48.
 - 3) Wong RJ, Keel SB, et al. Histological pattern of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2000 ; 110 : 65-72.
 - 4) Wax MK, Bascom DA, et al. Marginal mandibulectomy vs segmental mandibulectomy: indications and controversies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 ; 128 : 600-3.
 - 5) Genden EM, Rinaldo A, et al. Management of mandibular invasion: when is a marginal mandibulectomy appropriate? *Oral Oncol.* 2005 ; 41 : 776-82.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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, 87-9.
 - 9) 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.
 - 10) Okura M, Yanamoto S, et al. Prognostic and staging implications of mandibular canal invasion in lower gingival squamous cell carcinoma. *Cancer Med.* 2016 ; 5 : 3378-85.
 - 11) Gou L, Yang W, et al. Marginal or segmental mandibulectomy: treatment modality selection for oral cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018 ; 47 : 1-10.
 - 12) 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.
 - 13) Sproll CK, Holtmann H, et al. Mandible handling in the surgical treatment of oral squamous cell carcinoma: lessons from clinical results after marginal and segmental mandibulectomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020 ; 129 : 556-64.
 - 14) Qiu Y, Lin L, et al. Does Different Mandibulectomy (Marginal vs Segmental) Affect the Prognosis in Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg.* 2018 ; 76 : 1117-22.
 - 15) 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.
 - 16) Guerra MFM, Gías LN, 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Rao LP, Shukla M, et al. Mandibular conservation in oral cancer. Surg Oncol. 2012 ; 21 : 109-18.
- 20) Dubner S, Heller KS. Local control of squamous cell carcinoma following marginal and segmental mandibulectomy. Head Neck. 1993 ; 15 : 29-32

パブリックコメント募集

CQ24 N0（舌口底）口腔がん患者に対して予防的頸部郭清術は有効か？

推奨

T1-2N0 舌，口底，頬粘膜癌患者に対して原発巣切除を行う場合，予防的頸部郭清術の併用を提案する。（弱い推奨・エビデンスの確実性：非常に低）

注：ただし，行うことを弱く推奨するという意見や，推奨しないという意見もあったので，しっかりと解説文を読んで欲しい。

a. 臨床疑問の設定

早期口腔扁平上皮癌症例の潜在性リンパ節転移に対する治療姿勢は，50 年以上にわたり議論となっている。原発巣切除に併せて予防的頸部郭清術を行うか，原発巣切除にとどめ経過観察を行い頸部リンパ節後発転移が生じた時点で救済治療を行うかである。前者を支持する考えは，再発率の低下と生存率の向上を示す試験結果に基づいているが，これらに対するエビデンスは未だ決定的になっていないと考えられる。口腔癌診療ガイドライン 2019 年版では，CQ 「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？」に対し，cN0 の口腔癌を対象に網羅的な文献検索を行い，Randomized Controlled Trial (RCT) の 4 論文¹⁻⁴⁾を組み入れて Systematic Review (SR) を行っていた。CQ の設定にあたっては，進行癌（T3-4）では悪性度および再建手術等のために予防的頸部郭清術が行われることが多いことから，早期癌（T1-2）を対象としている。

b. 推奨の判断根拠

本診療ガイドラインでは，2019 年版ガイドライン以降の期間で発表された文献を追加検索し，新たに抽出された RCT1 論文⁵⁾を組み入れ，計 5 論文にて SR を行った。組み入れられた症例は，T1-2N0 口腔（舌，口底，頬粘膜）癌症例であり，介入群：原発巣切除と同時の予防的頸部郭清術を行う，対照群：原発巣切除のみを行う，と定義した。アウトカムは，策定委員によるアンケートにて決定した。9 段階で各アウトカムの重要性を評価し，結果が「重大」であった総死亡（9 点），癌関連死（9 点），局所再発（8 点），頸部郭清術後肩関節障害（7 点）を用いた。

介入による望ましい効果として，総死亡に関する効果推定値は HR 0.65 (0.51-0.84)，癌関連死に関する効果推定値は HR 0.60 (0.44-0.82)，局所再発に関する効果推定値は HR 0.57 (0.47-0.70) と介入による生存期間の延長を認めた。

介入による頸部郭清術の施行は非施行に比較して当然有害事象は増加するため，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。傷痕（審美的障害）や疼痛に関しては，報告がなく推定不能であった。頸部郭清術による出血など，手術そのもの

のリスクはきわめて少なく、ほとんどが安全に行われていると考えられ、本 SR に組み入れた最新の論文においても、予防的頸部郭清術を行った群での手術による死亡例は見られなかった。まれな事象として、頸部手術に起因した死亡事例の報告もあるため⁶⁾、頸部郭清術を行う際には適切なモニタリングや術後管理体制を要するが、手術による出血や死亡については介入による望ましくない効果には含まず、患者の価値観の判断の要因と考えた。一方で、策定委員によるアウトカムの重要性のアンケートで中央値が 7 点（重大）であった頸部郭清術後肩関節障害に関しては、1 論文のみアウトカムとして報告していた。それ以外の論文ではアウトカムとしての報告がなかったため、頸部郭清を受けた患者数を参考までに算出した。本メタ分析の結果より頸部郭清術後肩関節障害が生じるが、総死亡、癌関連死、局所再発が優れるという結果より、原発巣切除と同時の予防的頸部郭清術を行う方が優位と考えられた。

エビデンスの確実性は、総死亡で非常に低、癌関連死で低、局所再発で非常に低であった。これは、全生存および局所再発のメタ分析の weight が高い D' Cruz 2015 が、単一施設による検討であること、経過観察時の検査法が触診もしくは触診および超音波検査となっていることよりグレードダウンとなった。つまり、この前向き試験が行われたインドと本邦では、経過観察時の超音波検査や CT 検査を行う頻度において大きな違いが存在し、厳密な経過観察が行われていない症例が含まれている可能性を考慮し、本邦の現状に当てはめることは出来ないと判断した。癌関連死のメタ分析において weight が高い Hutchinson 2019 は、多施設で行われた RCT である。しかし、予定の患者登録数が達成できなかったため、アンダーパワーとなり有意差が示されなかった。そのため観察研究も同時に行い、また、ランダム化コホートを他の研究と統合したメタ分析も追加されていた。この様な研究デザインよりグレードダウンとした。また、本介入治療の性質上、介入群と対象群におけるブラインドができないことよりバイアスのリスクは深刻であり低とした。

また、介入群の頸部郭清術の範囲はⅠ～Ⅲ領域・Ⅰ～Ⅳ領域・Ⅰ～Ⅴ領域 と一定ではなかったため、郭清範囲の検討は行えなかった。

c. 臨床的意義

予防的頸部郭清術の適応に関しては、腫瘍の深達度（depth of invasion : DOI）の概念が用いられることが多い。D' Cruz 2015⁴⁾ のサブグループ解析では、腫瘍の DOI が 3mm を超える症例において介入群が有用であると報告しているが、DOI を考慮した予防的頸部郭清術の適応に関しては検討を行えなかった。

今回の SR の対象となった舌および口底は頸部と連続した切除（いわゆる Pull-through 手術）が行われていると考えられる。他の部位（上顎など）では、原発巣と頸部転移 LN とを一塊とした切除が行えないことから、待機的な頸部郭清でもよいと考える意見が多い。本 CQ である cN0 口腔がん患者に対する、原発巣切除＋予防的頸部郭清術の効果を明らかにするには、より大規模で、より経過観察期間の長い RCT が行われるべきである。現在、「cN0

舌癌に対する予防的頸部郭清術の前向き観察研究（END-TC）」⁷⁾が登録中であり、この結果から頸部リンパ節後発転移の発生率など本邦の医療におけるベースラインの参考となるデータが得られると考えられる。また、「Stage I/II 舌癌に対する予防的頸部郭清省略の意義を検証するランダム化比較第 III 相試験（JCOG1601）」⁸⁾が進行中である。本推奨は、これらの試験結果が報告されるとアップデートが必要であり、それまでの期間限定と考えている。

●参考文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) D'Cruz AK, Vaish R, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med.* 2015 ; 373 : 521-9.
- 5) Hutchison IL, Ridout F, et al. Nationwide randomised trial evaluating elective neck dissection for early stage oral cancer (SEND study) with meta-analysis and concurrent real-world cohort. *Br J Cancer.* 2019 ; 121 : 827-36.
- 6) 医療事故調査・支援センター（一般社団法人日本医療安全調査機構）：頸部手術に起因した気道閉塞に関わる死亡事例の分析．医療事故防止に向けた提言．第 16 号．
- 7) Yanamoto S, Michi Y, Otsuru M, et al. Protocol for a multicentre, prospective observational study of elective neck dissection for clinically node-negative oral tongue squamous cell carcinoma (END-TC study). *BMJ Open.* 2022 ; 12 : e059615.
- 8) Tanaka K, Hanai N, Eba J, et al. Randomized phase III study to evaluate the value of omission of prophylactic neck dissection for stage I/II tongue cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1601, RESPOND). *Jpn J Clin Oncol.* 2018 ; 48 : 1105-8.

CQ25 NO 口腔がんでセンチネルリンパ節生検を行うことは、予防的 RND より予後を改善するか？

センチネルリンパ節生検により頸部郭清術の適否を決定することは、従来の予防的頸部郭清術と比較して、患者の生命予後を悪化させず、不要な頸部郭清術を減少させる可能性が示唆されている。しかしながら、本邦では保険収載されておらず、全ての医療機関で実施できる状況ではない。

センチネルリンパ節生検により頸部郭清術の適否を決定することは、従来の予防的頸部郭清術と比較して、患者の生命予後を悪化させず、不要な頸部郭清術を減少させる可能性が示唆されている。

センチネルリンパ節生検 (SLNB) の診断精度について、MalloMagariños_2021¹⁾における検討結果を検証したところ、感度 0.93 [95%信頼区間 (CI) : 0.88-0.97], 特異度 1.0 (95%CI : 0.99-1.00) と考えられた。cT1/2 口腔癌患者の潜在的頸部リンパ節転移陽性確率は、D'Cruz_2015 (72/243=29.62%)²⁾, SEND study (41/126=32.25%)³⁾ をもとに、UICC 第 7 版から第 8 版 TNM 分類移行時の stage migration を考慮 (Mattavelli_2020⁴⁾) し、およそ 30%と推定した。したがって、1,000 人中 280 人が SLNB を受け、適切に頸部郭清を受けた (真陽性)。1,000 人中 700 人が SLNB は陰性で頸部郭清をしなかった (真陰性)。1,000 人中 20 人が SLNB では陰性であったが、頸部郭清組織で転移陽性となった (偽陰性)。MalloMagariños_2021 においては、偽陽性については詳細不明ながら数名認められていたが、我々の検証では、病理診断が正確であったとすれば、偽陽性は生じないと解釈された。この SR のエビデンス確実性の評価は困難であったが、感度 0.93 (95% CI : 0.88-0.97), 特異度 1.0 (95%CI : 0.99-1.00) と高い値であり、SLNB の結果は頸部リンパ節転移予測において、高い精度を持っていると考えられた。

そのうえで、cT1/2N0 症例において、センチネルリンパ節生検を行ったのちに頸部郭清術の適否を決定することは、予防的頸部郭清術を行うことに比べて、患者予後を低下させないかどうかを検証した。Gupta_2022⁵⁾における、ランダム化比較試験を行った論文 (Gerrel_2020, Hasegawa_2021) のメタ解析では、それぞれの論文のエビデンスの確実性は低であり、全生存率の非劣勢を示唆している [Hazard Ratio 1.19 (95% CI : 0.79-1.79)]。また、有害事象においてもレベル I-III の頸部郭清術よりも低いとの結果を示している。また、腕の外転テスト (肩関節外転運動) について、術後 12 カ月までの期間での機能評価では、結果は研究のバイアスリスクを含むが、Risk Ratio は 1.21, 95% CI: 1.12-1.32, $p < 0.00001$ の結果であり SLNB による機能的障害が少ない可能性を示唆している。また、この 2 論文では疼痛、知覚麻痺等についても評価しており同様の傾向が示されている。一方、SLNB を行った結果が転移陰性で、頸部郭清術を行わなかった群は有害事象については評価されていないので、

全体の有害事象の発生率はさらに低下することが予想された。したがって、SLBN を施行して頸部郭清術の適応を決定することは、従来の予防的頸部郭清術と比較して、患者の生命予後を悪化させず、不要な頸部郭清術を減少させることから有害事象の発生数を減少させる可能性が考えられた。

センチネルリンパ節を同定する方法はいくつかの報告があるが、その一つに放射性同位体 (RI) 法があり、^{99m}Tc に代表される放射性同意元素を標識した薬剤を用いる。問題点として患者や医療者の被曝の問題と、手術室が放射線区域外であれば RI 法の実施は困難である点が挙げられる。海外では乳がん、悪性黒色腫に対しては RI を用いずに放射線被曝のない磁性造影剤を用いた報告もあり、発展を続けている⁶⁻⁸⁾。本邦でも早期口腔癌における磁性造影剤を用いた SLNB の可能性が検討されている⁹⁾。

SLNB の医療経済的効果としては、不要な頸部郭清術を回避することによる医療費削減が期待されるが、患者個人にはセンチネルリンパ節生検に用いる RI 試薬や検査料負担が増加する可能性はある。

欧米における口腔癌に対する SLNB は RI 法を用いた多施設共同第 III 相試験が行われ¹⁰⁾、2014 年に FDA と CHMP で適応が認められた。NCCN 診療ガイドラインに cT1/2N0 口腔扁平上皮癌に対しての治療方針決定方法として、SLNB が 2015 年からすでに加えられている。しかしながら、本邦では保険収載されておらず、全ての医療機関で実施するためには、今後の保険収載が待たれる。

パブリックコメント募集

●参考文献

- 1) Magariños MM, Ajuria MS, et al. Diagnostic yield of sentinel lymph node biopsy in oral squamous cell carcinoma T1/T2-N0: systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021 ; 50 : 1271-9.
- 2) D' Cruz AK, Vaish R, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med.* 2015 ; 373 : 521-9.
- 3) Hutchison IL, Ridout F, et al. Nationwide randomised trial evaluating elective neck dissection for early stage oral cancer (SEND study) with meta-analysis and concurrent real-world cohort. *Br J Cancer.* 2019 ; 121 : 827-36.
- 4) Mattavelli D, Ferrari M, et al. The 8th TNM classification for oral squamous cell carcinoma: What is gained, what is lost, and what is missing. *Oral Oncol.* 2020 ; 111 : 104937.
- 5) Gupta T, Maheshwari G, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing elective neck dissection versus sentinel lymph node biopsy in early-stage clinically node-negative oral and/or oropharyngeal squamous cell carcinoma: Evidence-base for practice and implications for research. *Oral Oncol.* 2022 ; 124 : 105642.

- 6) Thill M, Kurylcio A, et al. The Central-European SentiMag study: Sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. Breast. 2014 ; 23 : 175-9.
- 7) Rubio IT, Diaz-Botero S, et al. The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2015 ; 41 : 46-51.
- 8) Anninga B, White SH, et al. ; MELAMAG Multicentre Trialists Group. Magnetic Technique for Sentinel Lymph Node Biopsy in Melanoma: The MELAMAG Trial. Ann Surg Oncol. 2016 ; 23 : 2070-8.
- 9) Sugiyama S, Iwai T, et al. Sentinel lymph node biopsy with a handheld cordless magnetic probe following preoperative MR lymphography using superparamagnetic iron oxide for clinically N0 early oral cancer: A feasibility study. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2022 ; 123 : 521-6
- 10) Agrawal A, Civantos FJ, et al. [(99m)Tc]Tilmanocept Accurately Detects Sentinel Lymph Nodes and Predicts Node Pathology Status in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of a Phase III Multi-institutional Trial. Ann Surg Oncol. 2015 ; 22 : 3708-15.

パブリックコメント募集

CQ26 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？

切除断端陽性や節外進展などの予後不良因子がある場合の術後療法は、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）

* SR の詳細は口腔癌診療ガイドライン 2019 年版を参照

パブリックコメント募集

CQ27 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術後療法としては、放射線療法単独に比べ、化学放射線療法（CDDP 100mg/m², 3 週ごと, 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 100mg/m², 3 週ごと, 3 コース）と放射線療法（60～66Gy/30～33Fr）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, 術後療法を行うことなく, 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 100mg/m², 3 週ごとと放射線 58～66Gy）と weekly CDDP（30mg/m²）+Cmab の併用による化学放射線療法, weekly docetaxel（15mg/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（RT0G0234）。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 であり, 腎機能や肝機能などに異常がなく, 骨髄抑制もないなど, 全身状態が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 80mg/m² に減量したり, 20mg/m²×4 日のように分割したり, 40mg/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 200mg/m² 未満の場合は, 200mg/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, 200mg/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, D'Amico 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 RT0G-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.

パブリックコメント募集

CQ28 切除断端陽性の場合、放射線あるいは化学放射線療法を行うより追加切除を行うことが有効か？

断端陽性の患者に対する追加切除と放射線あるいは化学放射線療法を比較した RCT はなかった。断端陽性の場合の対応は個々の症例及び施設の状況に応じ対応を考える必要がある。

1 次手術を受けた cT1 及び cT2 の口腔扁平上皮癌患者の断端陽性は 7.95%であったと報告されている¹⁾。一般に断端陽性の場合には追加切除が選択されると思うが断端陽性の部位（近遠心及び頬舌方向、深部断端など）や再建方法の違いにより切除難易度及び侵襲度が大きく異なるため必ずしも追加切除が選択可能とは限らないことに注意が必要である。

また施設の状況によっても対応が分かれると考えられる。すなわち手術待機時間の長短あるいは放射線あるいは化学放射線療法への対応などが治療法選択の際の大きなバイアスとなることが予想される。

放射線療法は、手術断端にかかわらず、口腔がん、中咽頭がん患者の局所再発を効果的に減少させると報告されている²⁾。また化学放射線療法についても原発巣及び生存率の改善への寄与が示されている^{3,4)}。よって切除断端陽性例に対して放射線あるいは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) Robinson EM, Lam AS, et al. Trends in Positive Surgical Margins in cT1-T2 Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Laryngoscope*. 2022 ; 132 : 1962-70.
- 2) Sadeghi A, McLaren J, et al. Value of radiation therapy in addition to surgery for cancer of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986 ; 94 : 601-4.
- 3) Bernier J, Dornge 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.
- 4) 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.
- 5) Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE)

CQ29 術後放射線補助療法の遅れ，中断は予後を左右するか？

術後放射線補助療法を行う場合は術後 6 週間以内に開始することが望ましい。また，治療期間の延長は予後不良に関連する点からも放射線治療の中断は極力回避すべきである。

口腔癌の術後療法は，再発高リスク症例である顕微鏡的な切除断端陽性例や転移リンパ節の節外進展例が主な対象症例となり，現在，CDDP を併用した外照射による放射線治療（ $\Sigma 50 \sim 66 \text{ Gy} / 25 \sim 33 \text{ fr}$ ）が標準治療となっている^{1,2)}。また，上記以外にも複数個のリンパ節転移や脈管浸潤などのその他のリスク因子を有する症例に対しても術後外照射が適用されることがある。

外照射の効果に影響する因子のひとつとして手術から術後外照射が開始するまでの期間（S-PORT），外照射の期間，手術から術後補助療法が完遂するまでの総治療期間（TPT）のような時間的因子が報告されている³⁻⁶⁾。これは，治療期間の延長により，その間に腫瘍細胞が再増殖し，治療標的細胞数が増えてしまうことに依ると説明することができる⁷⁾。

S-PORT や TPT 延長の要因としては，TNM 分類において pT4 であることが有意に関連していることが示されており⁸⁾，また，S-PORT 延長の理由としては，手術後の副作用や合併症，術後感染などが多いことが報告されている⁹⁾。

S-PORT は，間隔が空くことにより予後不良と関連することが示されている^{3-6, 8-11)}。米国国立がんデータベース（NCDB）から抽出された根治手術後に放射線治療を行った頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）症例（約 48% が口腔）をコホートとした研究では，S-PORT を 40 日未満，40-70 日，71 日以上で分けた場合，5 年全生存率は各々 66.5，56.8，50.0% であり，S-PORT が長いほど有意に全生存率が低いことが示されている¹⁰⁾。同様に NCDB を基にした別の臨床研究で，HNSCC 症例のコホート（約 31% が口腔）は異なるが，S-PORT 6 週間を閾値として全生存率への影響を検討したところ，6 週間以内に開始した群は，6 週間を超える群と比較して有意に全生存率が高く，HR は 1.13 (95%CI 1.08-1.19) であった⁵⁾。また，単施設における頭頸部がん（約 36% が口腔，扁平上皮癌以外を 3% 含む）を対象とした研究報告では，6 週間を閾値として無再発生存率について解析したところ，HR は 2.42 (95%CI 1.13-5.21) であった¹¹⁾。このように術後照射の開始時期は予後に影響し得る一因子と考えられるが，一方で，術後照射の開始時期を 6 週間よりも早めることが全生存率の改善に寄与するかについて多変量解析が行われたが，有意な関連性はなかったとの報告もある⁵⁾。

TPT の基準については，論文により様々であるが，全生存率において最適な閾値を再帰分割解析法により求めたところ，87 日または 97 日であることが報告されている^{11, 12)}。また，NCDB から抽出された HNSCC 症例（約 29% が口腔）をコホートとし TPT11 週以内を基準とした場合，それに対し，全生存率の HR は，TPT11～12 週では 1.07 (95%CI : 1.01-1.13)，13～15 週では 1.36 (95%CI : 1.18-1.56)，16 週以上では 1.51 (95%CI : 1.31-1.74) と TPT の

延長が全生存率低下に影響する可能性が示唆されている¹³⁾。また、放射線治療の期間も TPT の延長に関連するが、口内炎などの副作用の増悪や個人的事情など、何らかの理由で放射線治療が中断され、治療期間が通常想定されるよりも長期となった場合も予後不良に影響することが示されている⁵⁾。

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)ガイドライン 2021 年度版では、術後放射線治療を手術後 6 週間以内に開始することが望ましいとしているが、以上の研究報告を考慮すると、外照射を 33 回行う場合、7 週間前後かかり、また TPT が約 13 週間を超えることで生存率低下との関連が顕著になる点からも、S-PORT を 6 週間以内とする推奨は妥当であると言える。また、腫瘍細胞の再増殖という観点や治療期間の延長が予後不良に関連する点からも術後外照射の中断は特段の事情がない限り回避すべきであると考えられる。

●参考文献

- 1) Bernier J, Dometge 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 : 1945-1952.
- 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) 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.
- 4) 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.
- 5) Graboyes EM, Garrett-Mayer E, et al. Effect of time to initiation of postoperative radiation therapy on survival in surgically managed head and neck cancer. Cancer. 2017 ; 123 : 4841-50.
- 6) Graboyes EM, Kompelli AR, et al. Association of Treatment Delays With Survival for Patients With Head and Neck Cancer: A Systematic Review. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2019 ; 145 : 166-77.
- 7) Withers HR, Taylor JM, et al. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. Acta Oncol. 1988 ; 27 : 131-46.
- 8) Fujiwara RJ, Judson BL, et al. Treatment delays in oral cavity squamous cell carcinoma and association with survival. Head Neck. 2017 ; 39 : 639-46.
- 9) Ponduri A, Liao DZ, et al. Impact of Nonadherence to NCCN Adjuvant Radiotherapy

- Initiation Guidelines in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in an Underserved Urban Population. J Natl Compr Canc Netw. 2021 ; 22 : 1-7.
- 10) Ho AS, Kim S, et al. Quantitative survival impact of composite treatment delays in head and neck cancer. Cancer. 2018 ; 124 : 3154-62.
- 11) Tam M, Wu SP, et al. The impact of adjuvant chemoradiotherapy timing on survival of head and neck cancers. Laryngoscope. 2018 ; 128 : 2326-2332.
- 12) Tribius S, Donner J, et al. Survival and overall treatment time after postoperative radio(chemo)therapy in patients with head and neck cancer. Head Neck. 2016 ; 38 : 1058-65.
- 13) Guttman DM, Kobie J, et al. National disparities in treatment package time for resected locally advanced head and neck cancer and impact on overall survival. Head Neck. 2018 ; 40 : 1147-55.

パブリックコメント募集

CQ30 病理組織学的な予後マーカーは何が有用か？

脈管浸潤，神経浸潤，リンパ管浸潤，簇出，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であり，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，慣習的に使われている。2005 年の WHO 分類（第 3 版）では，Grade 分類は予後との相関が低いと記載されている³⁾。

浸潤様式には Jakobsson 分類⁴⁾，Willen 分類⁵⁾や Anneroth 分類⁶⁾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⁷⁾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く相関し，特に YK-4D 型に転移が多いと報告されている⁸⁾。また早期舌癌において予後と相関すると報告されている^{9,10)}。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¹¹⁾。2005 年の WHO 分類（第 3 版）では，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³⁾。

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^{12,13)}。表 1-4 に YK 分類，Anneroth 分類（POI-1～4）および WPOI-5 の評価基準を示す¹¹⁾。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¹³⁾。

表 1-4 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 んに浸潤(びま ん型)
POI 分類	POI-1	POI-2	POI-3	POI-4	WPOI-5
	膨脹性発育	指状あるいは分離 した大型胞巣によ る膨脹性発育	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	腫瘍から健常組織 が 1 mm 以上介在 して離れた胞巣の 浸潤性発育

簇出 (Tumor Budding) は早期大腸癌においてリンパ節転移との関連が指摘されてから、様々な臓器の癌において予後予測因子として報告されている¹⁴⁻¹⁹⁾。現在「癌細胞が 5 個未満の個細胞あるいは小胞巣・小腺管からなる浸潤病変」と定義されており、口腔癌において頸部リンパ節転移および予後と相関していることが報告されている^{20,21)}。神経浸潤²¹⁻²³⁾、脈管浸潤²⁴⁻²⁶⁾、AJCC 第 8 版で新たに追加されたリンパ管浸潤^{21,27)}についても腫瘍の進行度を問わず予後と相関していることが報告されている。脈管浸潤については SR や MA はなく、観察研究での報告である。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。

パブリックコメント募集

●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 A STUDY OF FIVE HUNDRED AND THIRTY-SEVEN CASES. JAMA. 1920 ; 74 : 656-64.
- 3) Barnes L, Eveson J, et al. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics, Head and Neck Tumours, IARC Press, London, p164-79, 2005.
- 4) 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.
- 5) Willén R, Nathanson A, et al. Squamous cell carcinoma of the gingiva. Histological classification and grading of malignancy. Acta Otolaryngol. 1975 ; 79 : 146-54.
- 6) 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.
- 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) 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.
- 9) 石田知也, 峯崎晃充, 他. 浸潤能評価に基づく早期舌癌の頸部郭清方針に関する検討. *頭頸部癌.* 2010;47; 295-302
- 10) 島津倫太郎, 山本美保子, 他. 当科における早期舌癌(T1/T2/N0M0)の予後因子の検討. *頭頸部癌.* 2017 ; 43 : 17-22.
- 11) 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 ; 67.
- 12) 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.
- 13) Amin MB, Edge S, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. Springer, Switzerland, p3-94, 2017.
2018 年改訂 :
<https://cancerstaging.org/references-tools/desktopreferences/pages/8eupdates.aspx>
- 14) Ueno H, Mochizuki H, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology.* 2004 ; 127 : 385-94.
- 15) Prall F. Tumour budding in colorectal carcinoma. *Histopathology.* 2007;50: 151-62.
- 16) Koike M, Kodera Y, et al. Multivariate Analysis of the Pathologic Features of Esophageal Squamous Cell Cancer; Tumor Budding Is a Significant Independent Prognostic Factor. *Ann Surg Oncol.* 2008 ; 15 : 1977-82.
- 17) Gabbert HE, Meier S, et al. Tumor-cell dissociation at the invasion front: a new prognostic parameter in gastric cancer patients. *Int J Cancer.* 1992 ; 50: 202-7.
- 18) Ohike N, Coban I, et al. Tumor budding as a strong prognostic indicator in invasive ampullary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2010 ; 34 : 1417-24.
- 19) Masuda R, Kijima H, et al. Tumor budding is a significant indicator of a poor prognosis in lung squamous cell carcinoma patients. *Mol Med Rep.* 2012 ; 6 : 937-43.
- 20) Almangush A, et al. Tumour budding in oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2018 ; 118 : 577-86.
- 21) Dolens EDS, Dourado MR, et al. The Impact of Histopathological Features on the Prognosis of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021 ; 11 : 784924.
- 22) Vonk J, Smit KA, et al. Effect of adjuvant radiotherapy on the local recurrence of oral squamous cell carcinoma with perineural invasion: A systematic review. *Clin Otolaryngol.* 2019 ; 44 : 131-7.

- 23) Chatzistefanou I, Lubek J, et al. The role of perineural invasion in treatment decisions for oral cancer patients: A review of the literature. J Craniomaxillofac Surg. 2017 ; 45 : 821-25.
- 24) Spoerl S, et al. Lymphatic and vascular invasion in oral squamous cell carcinoma: Implications for recurrence and survival in a population-based cohort study. Head Neck. 2020 ; 42 : 1821-28
- 25) Zanoni DK, et al. Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985-2015). Oral Oncol. 2019 ; 90 : 115-21.
- 26) Rodrigues RM, Bernardo VG, et al. How pathological criteria can impact prognosis of tongue and floor of the mouth squamous cell carcinoma. J Appl Oral Sci. 2019 ; 28 : e20190198.
- 27) Huang S, Zhu Y, et al. Impact of lymphovascular invasion in oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2021 ; 131 : 319-28.

パブリックコメント募集

CQ31 頸部郭清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？

節外伸展，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一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連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一つであり，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，Level IV および Level V への転移が予後不良の重要な因子であると報告されている^{3,4)}。

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，節外浸潤の有無にも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⁾。

被膜外浸潤や節外浸潤は今までも予後不良因子の一つとして考えられていたが^{6,7)}，UICC(第8版)およびAJCC(第8版)に節外伸展として導入された。特に，頸部再発と遠隔転移に関わるとする報告もある⁸⁾。

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^{9,10)}。また，転移度（転移リンパ節数/検索したリンパ節数）や，摘出リンパ節数も予後に相关すると報告されている¹¹⁻¹³⁾。

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，転移巣の大きさは関係しないとの報告もある¹⁴⁾。

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あげられ，3因子のいずれを有する症例は予後が不良との報告もある¹⁵⁻¹⁷⁾。

●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) N. Lin, et al. Comparison of different lymph node staging systems in patients with positive lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2021 ; 114 : 105146.
- 4) Hasegawa T, et al. Multicenter retrospective study of the prognosis and treatment outcomes of Japanese oral squamous cell carcinoma patients with level IV/V metastasis. *Head Neck.* 2019 ; 41 : 2256-63
- 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) Dolens EDS, Dourado MR et al. The Impact of Histopathological Features on the Prognosis of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021 ; 11 : 784924.
- 9) Tsai T, Iandelli A, et al. The Prognostic Value of Lymph Node Burden in Oral Cavity Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope.* 2022 ; 132 : 88-95.
- 10) 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.
- 11) Huang TH, Li KY, Choi WS. Lymph node ratio as prognostic variable in oral squamous cell carcinomas: Systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2019 ; 89 : 133-43.
- 12) Cheraghlou S, Otremba M, et al. Prognostic Value of Lymph Node Yield and Density in Head and Neck Malignancies. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018 ; 158 : 1016-23.
- 13) Kort WWBd, Maas SLN, et al. Prognostic value of the nodal yield in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. *Head Neck.* 2019 ; 41 : 2801-10.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Bernier J, Dornge C, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Post-operative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004 ; 350 : 1945-52.
- 17) 清田尚臣, 田原信. 頭頸部癌の化学療法. *腫瘍内科.* 2007 ; 1 : 584-91.

CQ32 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ランダム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¹⁻⁴⁾。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 100mg/m²、3週ごと、3コースと放射線療法 70Gy/35Frであるが、5-fluorouracil (5-FU)を加えたレジメンも報告されている^{1, 7)}。

また、Cetuximab (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と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みられていないが、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 非外科療法症例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：30～50mg/m²，high dose：80～120mg/m²）にかかわらず，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外科療法における 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乘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，骨髓，神経などへの毒性が少ないことから，これらに障害をもつ患者に対しては 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みられる場合もあり，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) 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.
- 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.

パブリックコメント募集

CQ33 術前化学療法は切除可能口腔癌患者に有用か？

推奨

切除可能口腔癌患者において、術前化学療法の有用性を示すエビデンスの確実性は非常に低く、害を考慮すると術前化学療法は行わないことを提案する。（弱い推奨・非常に低いエビデンスの確実性）

注：ただし、一致した意見は得られておらず、よく解説文を読んで欲しい。

a. 臨床疑問の設定

口腔癌の標準治療は切除可能であれば手術である。「術前化学療法」という治療概念は、その手術の治療成績（全生存、無病生存、局所再発、遠隔転移）を向上させること、あるいは切除範囲の縮小による機能温存を目的としている。具体的に述べると、術前化学療法が奏功し、腫瘍縮小効果が著しかった場合、切除範囲を縮小できる可能性、さらには術前化学療法で腫瘍がすべて消失したと考えられる症例の場合、手術を回避できる可能性が期待される。しかし、術前化学療法の効果が確実あるいは奏効率がよくない限り、これらの効果（切除範囲の縮小、手術回避）は期待できない上に、術前化学療法にまつわる有害事象が重篤であった場合、手術の延期や中止などを余儀なくされる可能性が考えられる。

国内の各施設における切除可能な口腔癌に対する術前化学療法の考え方は様々であり、そこには手術までの待機期間に止む無く姑息的に行うような場合から、手術との相乗効果（治療成績や機能温存）を目的とした場合が存在している。ただ現時点で、口腔癌における術前化学療法のエビデンスは、咽喉頭癌や食道癌における機能温存（喉頭温存、等）のように確立されていない。

『口腔癌診療ガイドライン 2019 年版』（CPG2019）では、「切除可能で外科療法を予定している症例に対して、術前療法は行うべきか？」の臨床疑問に対し、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 項に大別し文献検索を行っていた。その結果、②および③に関する有用な論文は得られず、①に関してはランダム化比較試験（RCT）の 4 論文（2 studies）を組み入れてシステマティックレビュー（SR）を行い、「行わないことを強く推奨する」と結論付けていた¹⁻⁴⁾。

そこで本診療ガイドラインでは「術前化学療法」のみにターゲットを絞り、CPG2019 以降に発表された文献を中心に追加検索し SR を行うとともに、近年、臨床応用が目覚ましい「分子標的薬」や「免疫チェックポイント阻害薬」を含む術前化学療法についても検討した。

b. 推奨の判断根拠

CPG 2019 年版ガイドライン以降に発表された新たな RCT 2 論文^{5, 6)} を組み入れ、計 6 論文（3 studies）にて SR を行った¹⁻⁶⁾。新たな RCT 2 論文のうち、Ju_2021⁵⁾ は Zhong_2015⁴⁾ の長期観察報告で、Chaukar_2022⁶⁾ は新規に計画された RCT であり、これらの 6 論文はいずれ

れも従来型の殺細胞性抗癌剤を複数使用する術前化学療法レジメン (NAC-PF/TPF)^{注1)}であった。組み入れられた症例は、介入群：術前化学療法＋手術（± 術後化学放射線療法）、対照群：手術単独（± 術後化学放射線療法）と定義し、アウトカムは「全生存、無病生存、局所再発、遠隔転移」の4項目とした。なお、メタ分析に組み込んだ論文は Licitra_2003¹⁾、Zhong_2013³⁾ および Chaukar_2022⁶⁾ の3論文 (3 studies) であった。

介入による望ましい効果として、全生存に関する効果推定値は HR 0.94 (0.70-1.26)、無病生存に関する効果推定値は HR 0.911 (0.516-1.607)、局所再発に関する効果推定値は HR 0.94 (0.64-1.38)、遠隔転移に関する効果推定値は HR 0.91 (0.64-1.29) であり、いずれのアウトカムにおいても介入優位・対照優位の両方の些細な効果の閾値をまたいでいるため差がないと考えられた。

介入による望ましくない効果として、本SRに採用された6論文(3 studies)の NAC-PF/TPF レジメンはいずれも3週間隔で2-3 サイクル施行されていた。よって、切除可能口腔癌であるにも関わらず、手術までの待機期間が長くなる点、および殺細胞性抗癌剤を複数使用したことによる重篤な有害事象（代表的な副作用として骨髄抑制による好中球減少症などの血液毒性）が発症し、手術が予定通りできなくなる可能性がある。さらには、術前化学療法の効果が乏しく、切除可能であった原発巣が増大し、手術不能となってしまった症例も認められた。上述（重篤な有害事象や術前化学療法非奏功による腫瘍増大）のような原因で手術不能となった症例はそれ程多くはなかったものの、介入群（術前化学療法群）で術後の化学放射線療法が不要となる傾向も認められなかった。

エビデンスの確実性は、すべてのアウトカム（全生存、無病生存、局所再発、遠隔転移）で「非常に低い」であった。これは、組み入れた RCT 論文のランダム化プロセスのバイアスが高いと判断され、アウトカムごとのメタ分析では組み入れた RCT 論文の95%信頼区間が少なくとも介入優位・対照優位の両方の些細な効果の閾値をまたいでいることから「非常に低い」となった。

c. 臨床的意義

今回のSRに組み込んだRCT 6論文はいずれも従来型の殺細胞性抗癌剤を複数使用する術前化学療法レジメン (NAC-PF/TPF)であったが、これらの海外論文で示されている抗癌剤の投与量と我々が実際に使用している抗癌剤の投与量を比較検討するために、本ガイドライン策定委員によるアンケートを実施した。なお、これらの論文で扱われている TPF は「ドセタキセル：75mg/m²、シスプラチン：75mg/m²、5-FU：750mg/m²×5日間を1サイクルとした3週間隔の2サイクルレジメン」で、PF は「シスプラチン：100mg/m²、5-FU：1,000mg/m²×5日間を1サイクルとした3週間隔の3サイクルレジメン」であった。その結果、回答のあった19施設中、PF/TPF を実際に行ったことがある施設は13施設で、そのうち12施設が8-10割量で使用していた。よって、「海外の論文で示されている PF/TPF の抗癌剤投与

量と我々が実際に使用している投与量はほぼ等しい」と判断し、この点に関しては「非直接性は下げない（深刻でない）」と判定した。

さらに、必要な資源（治療コスト）についても評価した。患者負担は術前化学療法の有無に関わらず高額療養制度により一律になると予想されるが、社会全体の医療費は術前化学療法を行うことにより増加する。実際に TPF レジメンを 1 サイクル（3 週間）行った時に生じる医療費は薬剤費・検査費・入院費を合算して約 60 万円であった。この額に関しては、術前化学療法による治療効果（治療成績や機能温存）が望めるのであれば有益だが、術前化学療法の効果が不確実あるいは奏効率が低い場合、資源としては害になると考える。頭頸部癌における化学療法と医療費に関する本邦からの報告に関しては、藤井らが 2001 年に「術前化学療法（FP レジメン）＋手術」群と「導入化学療法（FP レジメン）＋放射線療法単独」群と比較して、「術前化学療法は医療経済上の問題が多い」と述べている⁷⁾。

前項の推奨の判断根拠にこれらの臨床的意義を加えた推奨草案は、「切除可能口腔癌患者において、殺細胞性抗癌剤を複数使用する術前化学療法（NAC-PF/TPF）の有用性は極めて低く、さらにそのエビデンスの確実性も非常に低いため、害を考慮すると NAC-PF/TPF は行わないことを提案する。」とした。

今回、術前化学療法に関するエビデンスを検討するにあたり、近年、臨床応用が目覚ましい「免疫療法（免疫チェックポイント阻害薬）」を含めて検索した。SR として「Masarwy_2021」が検索され、その論文中には 10 編の RCT が抽出されていたが、術前免疫療法のエビデンスにつながる論文は存在しなかった⁸⁾。言い換えれば、口腔癌における術前免疫療法の有用性の検証に関しては、様々な RCT が既に報告されているものの、術前免疫療法の有無で 2 群間比較（術前免疫療法＋手術 vs. 手術単独）した臨床研究は存在しなかった。しかし、今回のわれわれの SR に術前免疫療法に関する論文は採用されなかったものの、「口腔癌の術前免疫療法」に関する研究は現在いくつか進行中で、今後の展開を注視していく必要がある。

殺細胞性抗癌剤を複数使用する術前化学療法に対しては否定的な意見が多いものの、最近になり分子標的薬であるセツキシマブ（Cmab）をレジメンに含めた NAC-PCE^{注2)} がにわかに注目を集めている。Cmab を含めた術前化学療法レジメンの変遷については、当初、TPF の 5-FU を Cmab に変更した 3 週間隔レジメンである TPEX⁹⁾・注3) が考案された。しかし、発熱性好中球減少症などの有害事象が高頻度に認められたため、毒性を低くする目的でドセタキセルをパクリタキセルに、シスプラチンをカルボプラチンに変更した NAC-PCE を用いる施設が散見される。現時点（2022 年 9 月）で NAC-PCE に関する報告は少数例をまとめた論文や学会発表などで散見される程度である¹⁰⁾。よって、現段階では NAC-PCE を行うエビデンスは乏しく、今後、「切除可能口腔癌患者に対する術前 PCE 療法の有用性（アウトカムは治療成績だけでなく、「切除範囲の縮小」や「機能温存」を含む）の検討」や「切除不能口腔癌患者に対して導入 PCE 療法を行い、手術可能となった（コンバージョンセラピー）症例の検討」といった臨床試験を計画し、多施設共同でエビデンスを構築した上で推奨の

方向性を検討していくべきであると考え。

注 1) NAC-PF/TPF: Neoadjuvant Chemotherapy [術前化学療法] +Platina 系 [シスプラチン] +5-FU [フルオロウラシル] / Taxan 系 [ドセタキセル] +Platina 系+5-FU

注 2) NAC-PCE: Neoadjuvant Chemotherapy-Paclitaxel [パクリタキセル] +Carboplatin [カルボプラチン] + Erbitux® [セツキシマブ]

注 3) TPEx: Taxan 系+Platina 系+Erbitux®

●参考文献

- 1) Licitra L, et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 327-33.
- 2) Bossi P, et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable OCSCC: long-term results of a randomized phase III trial. Ann Oncol. 2014 ; 25 : 462-6.
- 3) Zhong L, 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.
- 4) Zhong L, 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(21) : 18707-14.
- 5) Ju W, et al. Phase III trial of docetaxel cisplatin 5-fluorouracil induction chemotherapy for resectable oral cancer suggests favorable pathological response as a surrogate endpoint for good therapeutic outcome. Cancer Commun (Lond). 2021 ; 41 : 279-83.
- 6) Chaukar D, et al. Prospective Phase II Open-Label Randomized Controlled Trial to Compare Mandibular Preservation in Upfront Surgery with Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery in Operable Oral Cavity Cancer. J Clin Oncol. 2022 ; 40 : 272-81.
- 7) 藤井正人, 他. 医療経済からみた舌・中咽頭癌進行例に対する Neoadjuvant Chemotherapy の検討. 日耳鼻. 2001 ; 104 : 668-64.
- 8) Masarwy R, et al. Neoadjuvant PD-1/PD-L1 Inhibitor for Resectable Head and Neck Cancer: A Systemic Review and Meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head and Neck Surg. 2021 ; 147 : 871-78.
- 9) Zenda S, et al. A Multicenter Phase II Trial of Docetaxel, Cisplatin, and Cetuximab (TPEx) Followed by Cetuximab and Concurrent Radiotherapy for Patients With Local

Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (CSPOR HN01: ECRIPS Study).
Front Oncol. 2019 ; 9 : 6.

- 10) 新井啓仁, 他. 術前 PCE 療法による舌癌縮小手術の可能性. 頭頸部外科. 2021 ; 31 : 13-7.

パブリックコメント募集

CQ34 N1 (Level I) に対して、選択的頸部郭清術は有効か？

推奨なし

cN1 症例に対する頸部郭清術の術式（範囲）は統一されていない。根治率を担保した郭清範囲の縮小に対するデータは少なく、エビデンスの確実性は低いと判断される。一方、cN+症例に対する選択的頸部郭清術の有効性を示す報告もみられる。そのため、今回のデータのみで推奨文を作成することは、本邦の実態と相違が出るとの判断により口腔癌診療ガイドラインパネル会議の投票の結果、「推奨なし」とされた。

a. 臨床疑問の設定

臨床的にリンパ節転移のある口腔扁平上皮癌患者の治療では、原発巣切除と同時に頸部郭清術が行われている。この頸部郭清術は、手術手技の向上や後遺症の問題より、根治的頸部郭清術から根治的頸部郭清術変法へ、さらに選択的頸部郭清術へと術式の変化を遂げてきた¹⁾。

リンパ節の転移レベルや転移様相に応じて、郭清範囲や保存組織の検討²⁾がなされているが、各施設の頸部郭清術の術式（範囲）は統一されていない。特に cN1 (Level I) 症例では、選択的頸部郭清術が適応されることがあるが、根治率を担保した郭清範囲の縮小に対するエビデンスは未だ明らかになっていない。

本ガイドライン策定委員 18 名を対象としたアンケート調査においても、cN1 (Level I) 症例に対する頸部郭清術の術式（範囲）の内訳は選択的頸部郭清術 11 名 (I～III領域:7 名, I～IV領域:4 名), 根治的頸部郭清術変法 7 名 (I～V領域) という結果であり、本 CQ に対するコンセンサスは未だ得られていないと判断した。以上より、単発かつ顎下リンパ節転移症例 (cN1 かつ Level I) に限定した選択的頸部郭清術の有効性は重要な CQ であると考えられた。

b. 推奨の判断根拠

頭頸部癌 cN+症例を対象とした予備検索において 2 つの Systematic Review (SR)^{3,4)}が該当したが、いずれも cN1 かつ Level I に限定した選択的頸部郭清術の有効性に対する直接的なエビデンスには至らなかった。

2019 年版ガイドラインでは「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？」という CQ に対して、cN+の口腔癌を対象に文献検索を行っていたが、全頸部郭清術に対する選択的頸部郭清術の有効性を問う Randomized Controlled Trial (RCT) が存在しなかったことから、後ろ向き観察研究の 4 論文が選定されていた。今回、さらに期間を延長し検索したが、RCT は存在しなかったため、観察研究を検索し新たに 761 論文が抽出され、文献一次スクリーニングを

行い1論文⁵⁾を組み入れた。しかし、頭頸部癌一次症例を対象とした研究で口腔癌のみ抽出することが不可能であったため非適格と判断した。また、前回の4論文を今回の対象であるcN1かつLevel Iで再考した結果、最終的に1論文⁶⁾となった。組み入れられた症例は、cT1-4 N1 (Level I) 口腔癌症例であり、介入群：顎下部郭清術を行う、対照群：根治的頸部郭清術を行う、と定義されていた。アウトカムは、策定委員によるアンケートにて決定した。9段階で各アウトカムの重要性を評価し、結果が「重大」であった総死亡(9点)、癌関連死(9点)、局所再発(8点)、頸部郭清術後肩関節障害(7点)を用いた。介入による望ましい効果として、総死亡に関する効果推定値はHR 0.98 (0.36-2.67)、癌関連死に関する効果推定値はHR 0.90 (0.21-3.86)、局所再発に関する効果推定値はRR 1.13 (0.40-3.14)と介入による生存期間に差を認めなかった。

介入による望ましくない効果の頸部郭清術後肩関節障害に関しては、介入群である顎下部郭清術では原則生じないとして患者数を参考までに算出した。結果より総死亡、癌関連死、局所再発に差はなく、頸部郭清術後肩関節障害に関しては、顎下部郭清術では原則生じないため参考程度の結果であった。

エビデンスの確実性は、いずれのアウトカムも非常に低であった。その判断根拠としては、観察研究1論文による解析であったこと、介入群のすべてが顎下部郭清術であること、介入および対照群ともに約半数以上に術前化学療法施行例が含まれていることであった。これらの点より、現在本邦で行われている口腔癌治療体系に対する非直接性が非常に深刻であると判断し、本アウトカムからの検討ではデータが不足しており推奨なしとした。

c. 臨床的意義

現時点では本CQと合致する報告が少なく、エビデンスの確実性が低いため、単発かつ顎下リンパ節転移症例(cN1かつLevel I)に対する選択的頸部郭清術の有効性は推奨には至らなかった。しかし、Level II以上も含むcN+に対する頸部郭清術の適応について、少なくとも全頸部郭清術が優位とは言えず、選択的頸部郭清術が否定されていないSRが2編報告されていた^{3,4)}。これらの情報を勘案し、各施設において選択的頸部郭清術の適応症例を判断して頂きたい。cN1 (Level I)に対する選択的頸部郭清術の根治率を担保した効果を明確にするためには、RCTが望まれる。

●参考文献

- 1) Bier J, Schlums D, et al. A comparison of radical and conservative neck dissection. Int J Oral Maxillofac Surg. 1993 ; 22 : 102-7.
- 2) Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. Am J Surg. 1990 ; 160 : 405-9.
- 3) 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.
- 4) Rodrigo J, Grilli G, et al. Selective neck dissection in surgically treated head and neck squamous cell carcinoma patients with a clinically positive neck: Systematic review. Eur J Surg Oncol. 2018 ; 44 : 395-403.
 - 5) Aboelkheir U, Iovoli AJ, et al. The Extent of Neck Dissection Among Patients Who Receive Adjuvant Radiotherapy for HNSCC and Its Effect on Disease-Specific and Overall Survival. Ear Nose Throat J. 2019 ; 98 : 227-31.
 - 6) Yanai Y, Sugiura T, et al. 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 ; 634183.

パブリックコメント募集

CQ35 正中を越える症例で対側予防郭清は有効か？

正中を越える口腔癌において、T3 以上で、同側の頸部リンパ節に転移を疑う場合は、対側頸部転移の可能性が高いため、対側予防郭清を行うことを考慮してもよい。しかし対側の予防郭清を行うことで予後を改善するかどうかは明らかではないため、慎重に検討すべきである。

口腔癌において対側頸部リンパ節転移はしばしば起こる。しかしその発生率は、0.9～36%と幅がある^{1,3)}。また対側頸部リンパ節転移症例は予後が悪いとされる¹⁾。いくつかの研究で、正中を越える口腔癌は対側頸部リンパ節転移が多いと報告されている³⁾。口腔癌および中咽頭癌 402 例の後ろ向き研究では、対側頸部リンパ節転移率は 9%であり、患側のリンパ節転移と正中を越える原発巣進展が予測因子であったと報告している³⁾。また、cN0～N2 の口腔癌患者 66 例に対して対側予防郭清を行った後ろ向き研究では、進行癌で正中を越えた症例や患側のリンパ節転移を有する症例で対側頸部リンパ節転移が多かったと報告している⁴⁾。さらに、舌根部および口底部の口腔癌で頻度が高いとする報告もある¹⁾。どの程度正中を越えていた場合に対側頸部リンパ節転移に注意すべきかという点については、1cm 以上正中を越えた場合⁵⁾、正中を越えた場合⁴⁾、近心断端が正中を越えるまたは 1cm 以内の場合⁶⁾など、さまざまな報告があり、一致した見解はない。

一方、正中を越え、両側頸部郭清を施行した舌癌 243 例の後ろ向き研究では、対側頸部リンパ節転移を認めた症例のうち 97%は患側のリンパ節転移を有しており、患側のリンパ節転移を伴わない場合、対側頸部リンパ節転移の可能性は極めて稀であると報告している⁷⁾。また、臨床的に対側頸部リンパ節転移を認めない症例における対側予防郭清は予後(無再発生存率や全生存率)を改善しないとする報告もある⁸⁾。したがって、現在、正中を越える口腔癌において、対側の予防郭清を行うことで予後を改善するかどうかは明らかではない。初回手術の際に対側頸部郭清を行わなかった場合、術後対側頸部リンパ節転移が発症する時期は、術後 2 年以内が約 90%程度である^{1,9)}。したがって、対側頸部郭清を行わなかった場合は、術後 2 年は厳重な経過観察が望ましい。

●参考文献

- 1) Fan S, Tang Q, et al. A review of clinical and histological parameters associated with contralateral neck metastases in oral squamous cell carcinoma. Int J Oral Sci. 2011 ; 3 : 180-91.
- 2) Singh B, Nair S, et al. Ipsilateral neck nodal status as predictor of contralateral nodal metastasis in carcinoma of tongue crossing the midline. Head Neck. 2013 ; 35 : 649-52.

- 3) 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.
- 4) Koo B, Lim YC, et al. Management of contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. Head Neck. 2006 ; 28 : 896-901.
- 5) Martin H, Valle BD, et al. Neck dissection. Cancer. 1951 ; 4 : 441-99.
- 6) Kowalski LP, Bagietto R, et al. Factors influencing contralateral lymph node metastasis from oral carcinoma. Head Neck. 1999 ; 21 : 104-10.
- 7) Singh B, Nair S, et al. Ipsilateral neck nodal status as predictor of contralateral nodal metastasis in carcinoma of tongue crossing the midline. Head Neck. 2013 ; 35 : 649-52.
- 8) Knopf A, Jacob S, et al. Bilateral versus ipsilateral neck dissection in oral and oropharyngeal cancer with contralateral cN0 neck. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 ; 277 : 3161-8.
- 9) González-García R, Naval-Gías L, et al. Contralateral lymph neck node metastasis of primary squamous cell carcinoma of the tongue: a retrospective analytic study of 203 patients. Int J Oral Maxillofac Surg. 2007 ; 36 : 507-13.

パブリックコメント募集

CQ36 両側の全頸部郭清術に気管切開は有効か？

両側の頸部郭清術を行う症例では予防的に気管切開を行うことが勧められている。

特に、術前放射線照射例、再建をとまなう切除範囲の大きな症例、口底癌や前方部の口腔癌症例では、強く考慮すべきである。

口腔癌の外科手術に際して気管切開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、前方部の癌や口底癌、切除範囲が広い場合、下顎の切除を伴う場合、放射線照射がすでに行われている場合、筋皮弁再建が行われている場合、両側頸部郭清術を行った場合など気道閉塞の可能性がある症例で、気管切開が行われることが多い¹⁻⁴⁾。しかし、気管切開による合併症〔出血、チューブ(気管カニューレ)閉塞、局所の感染、肺炎、瘻孔形成、気管狭窄など〕も問題であり安易に行うべきではない^{5,6)}。挿管を行った口腔癌拡大手術 720 例で検討した後ろ向き研究では、翌朝抜管する場合と気管切開を行った場合とで合併症、入院期間、経口摂取・発声までの期間などを比較している²⁾。同研究では、T1/2、広範囲の切除がないこと、筋皮弁再建がないこと、術前放射線照射がないこと、両側頸部郭清術がないこと、麻酔時間が短いことが必要であるが、気管切開を行わず翌日抜管する方が、合併症が少なく、入院期間や経口摂取・発声までの期間が短かったと報告している²⁾。またいくつかの研究で、気管切開術の適否を、危険因子のスコアリングを用いて判定している^{3,4)}。頸部郭清術を伴う頭頸部癌の手術を行った 148 名を、Tracheostomy scoring system (表 1) を用いて判定したところ、気管切開を要するスコアの閾値は、それぞれ、3 点：感度 97%，特異度 74%，4 点：感度 89%，特異度 81%，5 点：感度 73%，特異度 92%であった³⁾。さらに、即時再建を伴う頭頸部癌切除患者 149 名を TRACHY score (表 2) を用いて判定したところ、4 点で感度 91.4%，特異度 90.8%であり、緊急気管切開を要した症例の平均は 4.6 点であった。同研究では 4 点以上で、予防的気管切開を推奨している⁴⁾。

表 1 : Tracheostomy scoring system(文献 3 を改変)

危険因子		スコア
腫瘍部位	頬粘膜, 上顎	0
	下顎歯槽部, 舌前方	1
	口底	2
	軟口蓋, 前口蓋弓	3
	口蓋扁桃, 舌後方, 下咽頭	4
下顎切除	なし	0
	あり	1
両側頸部郭清	なし	0
	あり	3
再建	なし	0
	前腕皮弁再建	2
	他の再建	3

表 2 : TRACHY score (文献 4 を改変)

危険因子		スコア
T stage	T1, T2	0
	T3, T4	1
再建	Fasciocutaneous	0
	Myocutaneous or composite	1
	Double flaps	3
部位	側方もしくは中央	0
	前方もしくは咽頭	2
併存疾患	ASA 1, ASA 2	0
	ASA 3	1
治療歴	なし	0
	頭頸部手術の既往	1
	頭頸部への放射線照射歴あり	3
頸部郭清	片側	0
	両側	3

合計点 4 点以上で予防的気管切開術を推奨

●参考文献

- 1) Ledderhof NJ, Carlson ER, et al. Are Tracheotomies Required for Patients Undergoing Composite Mandibular Resections for Oral Cancer? J Oral Maxillofac Surg. 2020 ; 78 : 1427-35.
- 2) Myatra SN, Gupta S, et al. Identification of patients for a delayed extubation strategy versus elective tracheostomy for postoperative airway management in major oral cancer surgery: A prospective observational study in seven hundred and twenty patients. Oral Oncol. 2021 ; 121 : 105502.
- 3) 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.
- 4) Mohamedbhai H, Ali S, et al. TRACHY score: a simple and effective guide to management of the airway in head and neck cancer. Br J Oral Maxillofac Surg. 2018 ; 56 : 709-14.
- 5) 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.
- 6) Ong S, 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.

CQ37 舌癌切除術後欠損に対する再建方法で、遊離組織移植（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、舌亜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・中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.

パブリックコメント募集

CQ38 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、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.

CQ39 上顎部分切除で軟組織移植は顎義歯より有効か？

推奨なし

上顎部分切除，あるいは亜全摘が行われた患者に対して，軟組織移植で再建を行うことによる利益と不利益の差は拮抗しており，患者もしくは社会的価値によって最善の対応が異なる可能性がある。また，軟組織移植再建に関するエビデンスの確実性は低く，今後の研究により効果推定の確信性に影響が与えられる可能性が高いため，その推定が変わる可能性が多分に存在する。したがって，顎義歯に加えて軟組織移植による再建も選択肢として提示し，患者とそれを行うか否かに関して相談することが勧められる。

a. 臨床疑問の設定

上顎悪性腫瘍切除後に生じた上顎欠損では，口腔と鼻腔・上顎洞との交通に伴い，咀嚼・嚥下・構音障害などの機能障害，ならびに整容性などの QOL 低下を認める。その対処法として，従来，主に顎義歯がその役割を担ってきたが，近年では再建手法の発展とともに，欠損部と口腔が遮断され直接経口摂取や会話が可能となる移植再建を選択する機会が増えている。このうち，上顎全摘・拡大全摘など Brown 分類Ⅲ以上の大きな欠損では，すでに移植再建で口腔瘻を閉鎖することが一般的となっている。一方，上顎部分切除後の比較的小さな欠損では，現在も顎義歯が欠損閉鎖の第一選択となることが多いが，何が最適な治療であるかについての合意は得られていない。そこで，上顎部分切除後の欠損を対象とし，軟組織移植と顎義歯単独のどちらが有用かについてシステマティックレビューを行った。

なお，上顎部分切除，あるいは亜全摘による欠損は Brown 分類Ⅱに相当し，口蓋単独欠損を含むものとした。また，本 CQ の実臨床における意義を鑑み，軟組織移植再建には有茎皮弁や局所弁も含むこととし，移植再建後にも顎義歯は併用可能とした。

b. 推奨の判断根拠

策定委員の合意にて決定された PICO に従って既存のシステマティックレビュー（SR）と診療ガイドラインを検索したところ，11 件の SR が選択されたが，これらの SR で採用されている論文はランダム化比較試験（RCT）を含まなかったため採用が見送られた。続いて行った RCT の検索により最終的に 1 件の RCT 論文（Aladashi_2020¹⁾）が採用された。組み入れられた症例は，全例有茎皮弁（オトガイ下皮弁）による再建であった。主要アウトカムは口腔機能，QOL，治療合併症で，その重要性について策定委員で合議した結果，QOL のサブグループである「気分」と「不安」が「重要」と判断され，それ以外の口腔機能・QOL・治療合併症は全て「重大」と判断された。

望ましい効果については，軟組織移植再建によって欠損部と口腔が遮断されることから，口腔機能と QOL 評価は 7 項目（咀嚼，嚥下，会話，疼痛，味覚，気分，不安）で移植再建

優位であり、1 項目（外見）で顎義歯優位となった。このため移植再建の望ましい効果は大きいと評価された。一方、望ましくない効果（害）のアウトカムとして治療合併症が挙げられたが、採用論文には報告がなく推定不能であったため、治療合併症に関する他の文献を検索した。Chiu 2017 の報告²⁾によると何らかの移植合併症の発生率は 11.9% (150/1258)、再移植となる可能性は 2.7% (34/1258) とされており、その影響はさほど大きくないと判断された。他の害として、視診での再発の確認が難しくなる点が挙げられたが、PET-CT をはじめとする各種画像診査の発達により補完されていると考えられており、再建が局所再発の発見を遅らせるという根拠は見いだせなかった³⁾。よって、望ましくない効果が与える影響は小（わずか）と判定された。エビデンスの確実性は口腔機能、QOL 共に低となった。判断の理由は、口腔機能と QOL 評価が客観的指標ではなく患者判断となることからバイアスのリスクが深刻となったこと、および総サンプルサイズが 60 例と少なく不精確さが深刻となったことであった。

効果と害のバランスについては、効果が大きく害が小さいことから移植再建優位となったが、エビデンスの確実性が低いことに加え、採用された RCT は有茎皮弁による再建であり、より一般的な遊離移植再建に対する価値観にはばらつきがあることが懸念された。また、各施設で設備や人員数、再建技術が異なることから常に移植再建が可能とは限らず、受け入れ可能性や実行可能性はさまざまであると判定された。これらの観点からパネル会議で協議した結果、移植再建に関する明確な推奨はできない（推奨なし）と合議された。

パブリックコメント募集

c. 臨床的意義

本 CQ に関しては「顎顔面補綴診療ガイドライン 2019」に同様の CQ があり、「欠損形態（部位、大きさ等）や残存歯数あるいは腫瘍治療法など関連因子を十分に考慮する必要があるが、上顎亜全摘術（眼窩底保存）以下の上顎部分切除術に相当する、硬口蓋・歯槽部片側欠損以下で残存歯があれば顎義歯が有用である。それ以上の欠損や無歯顎では再建手術併用、歯科インプラント併用が機能回復に有用であるが、最終的には再建術後の顎義歯装着により機能回復されることが望ましい。」と結論付けられている。また、策定委員 17 施設でのアンケートでは、「ほとんどの症例で顎義歯を適用している」が 52.9%と最も多く、次いで「どちらかというとな再建より顎義歯の方が多い」が 23.5%であった。

このように、現段階では移植再建は選択治療であり、顎義歯に加えて軟組織移植による再建を選択肢として提示し、患者とそれを行うか否かに関して相談することが勧められる。上顎部分切除であっても、切除範囲や部位、残存歯数によって最適な再建方法は異なり、今後は移植再建の適応をより明確にするために、これらの項目を包含した他施設におけるデータ収集が望まれる。その際、口腔機能の評価には可能な限り客観的な指標を用いることが肝要で、治療合併症（移植組織の脱落や皮弁採取部の障害）など害に関する評価も必

要である。

●参考文献

- 1) Aladashi OQS, Shindy MI, et al. Effect of submental flap reconstruction versus obturator rehabilitation after maxillectomy on quality of life: a randomized clinical trial. Int J Oral Maxillofac Surg. 2021 ; 50 : 1156-60.
- 2) Chiu Y, Chang D, et al. Vascular Complications and Free Flap Salvage in Head and Neck Reconstructive Surgery: Analysis of 150 Cases of Reexploration. Ann Plast Surg. 2017 ; 78 : S83-S8.
- 3) Moreno MA, Skoracki RJ, et al. Microvascular free flap reconstruction versus palatal obturation for maxillectomy defects. Head Neck. 2010 ; 32 : 860-8.

パブリックコメント募集

CQ40 T4b は手術することにより予後を改善するか？

病変の進展範囲が下顎切痕より下方の咀嚼筋間隙や翼状突起に局限した症例では、手術と術後 CRT 併用療法により生命予後の改善が期待できる。

口腔がんにおける T4b は咀嚼筋間隙、翼状突起、または頭蓋底に浸潤する腫瘍および内頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍であり、NCCN のガイドラインでは切除不能病変と位置付けられている。しかしながら、米国国立がんデータベースより根治的加療を行った T4b 口腔癌症例を手術および CRT 併用群と CRT 単独施行群を抽出し比較した観察研究では、手術および CRT 併用群において有意に 2 年生存期間が長かったと報告されている (59.4% vs 45.5%, $p=0.02$)¹⁾。同報告では手術施行例において 1% の症例が周術期 (術後 90 日以内) に死亡したことも記載されており、T4b 症例の手術は嚥下障害、審美障害、顔面神経麻痺等の術後合併症のみならず、治療関連死に留意して行うべきである。同様に、手術および術後 CRT 併用群と CRT 単独施行群を比較した他の観察研究でも、有意に手術および CRT 併用例において生存率が高かったと報告されている^{2,3)}。また、手術および術後 CRT を施行した T4a 症例と T4b 症例の治療成績に関する比較検討では、腫瘍の進展範囲が咀嚼筋間隙や翼状突起に局限した症例では T4b 症例の治療成績は T4a 症例と比較して統計学的に有意差がないことも報告されている⁴⁾。

T4b 症例の手術適応に関して、咀嚼筋間隙進展例では腫瘍の進展範囲が下顎切痕より下方に留まっている症例が、病理組織学的に切除断端に腫瘍細胞が露出する危険性が低く、治療成績も良好と報告されている^{5,6)}。その一方で、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に関しては、切除不能病変として位置付けられている⁴⁾。手術術式としては、原発巣とともに咀嚼筋間隙や側頭下窩周囲に位置する脂肪組織、咀嚼筋、翼突板等を合併切除する Compartment 切除の有用性が報告されている⁷⁾。

切除不能と診断された T4b 症例に関して、IMRT 66-76Gy を用いた CRT を 79 例の T4b 症例 (下顎切痕上進展例 : 65.8%) に対して施行した観察研究では、治療後に CR または PR が得られ救済手術を施行した症例は、手術不能であった症例と比較して検統計学的に有意に生命予後良好であったと報告されている (3 年生存率 : 75.1% vs 47.7%, $p=0.018$)⁸⁾。しかしながら、同報告では手術施行例において、24.2% の症例に皮弁壊死、創部壊死に伴う再手術、誤嚥性肺炎といった術後合併症が生じたことも併せて報告されている。切除不能 T4b 症例の術前薬物療法に関して、パクリタキセルとカルボプラチンを併用した術前化学療法を主体とした 116 例の切除不能 T4b 症例に対する観察研究では、奏功率は 17.3% であり最終的に手術可能と診断された症例は 19.3% であったと報告されている⁹⁾。切除不能 T4b 症例に対する、タキサン製剤、白金製剤、および 5-Fu の三剤を併用した薬物療法に関して 50% 程度の奏功率が報告されているが、検討対象となった症例数が限られており今後の検討が期待される¹⁰⁾。

●参考文献

- 1) Patel EJ, Oliver JR, et al. Primary Surgical Treatment in Very Advanced (T4b) Oral Cavity Squamous Cell Carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021 ; 165 : 431-7.
- 2) Lin NC, Hsu J, et al. Survival and clinicopathological characteristics of cT4b oral squamous cell carcinoma based on different treatment modalities: A single-center retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2022 ; 101 : e29285.
- 3) Gangopadhyay A, Bhatt S, et al. Survival Impact of Surgical Resection in Locally Advanced T4b Oral Squamous Cell Carcinoma. *Laryngoscope.* 2021 ; 131 : E2266-E74.
- 4) Liao CT, Chang JT, et al. Surgical outcome of T4a and resected T4b oral cavity cancer. *Cancer.* 2006 ; 107 : 337-44.
- 5) Liao C, Ng S, et al. T4b oral cavity cancer below the mandibular notch is resectable with a favorable outcome. *Oral Oncol.* 2007 ; 43 : 570-9.
- 6) Horowitz G, Almeida JRD, et al. Achieving negative resection margins in oral cavity cancer with masticator space involvement-Is it feasible? International collaborative study. *Head Neck.* 2022 ; 44 : 453-59.
- 7) Katna R, Kalyani N, et al. ; Mumbai Oncology Group - Head and Neck. Compartmental Clearance of Infratemporal Fossa for T4b Carcinoma of Buccal Mucosa/Alveolus: Clinical Outcomes. *Indian J Surg Oncol.* 2020 ; 11 : 316-20.
- 8) Fang F, Chuang H, et al. The Therapeutic Benefit of Radical Resection for T4b Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma with Partial or Complete Response After Radical Chemo-Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT). *Ann Surg Oncol.* 2016 ; 23 : 866-73.
- 9) Rudresha AH, Chaudhuri T, et al. Induction chemotherapy in locally advanced T4b oral cavity squamous cell cancers: A regional cancer center experience. *Indian J Cancer.* 2017 ; 54 : 35-8.
- 10) Patil VM, Prabhash K, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in very locally advanced technically unresectable oral cavity cancers. *Oral Oncol.* 2014 ; 50 : 1000-4.

CQ41 N3 は手術することにより予後を改善するか？

N3 口腔癌症例における手術療法の CRT に対する優位性は明らかではない。従って、N3 症例に対して手術を施行する際は、手術の根治性、合併症、放射線治療等の術後補助療法の可否を鑑みて慎重に行うべきである。

口腔癌における N3 症例は、長径が 6 cm を超える転移リンパ節または臨床的に節外進展を伴う転移リンパ節を有する症例である。NCCN のガイドラインでは N3 病変自体を切除不能病変と位置付けてはいないが、同病変の手術においては通常の前頸部郭清術に加えて、転移リンパ節周囲の皮膚、血管および神経等の合併切除を要することが多い。従って、同病変に対する手術適応を検討する際には、手術の根治性と共に嚥下障害(舌下神経損傷、反回神経麻痺)、審美障害、治療関連死、前頸部郭清術後肩関節障害、術後脳血管障害、頸動脈破綻等の合併症を考慮して慎重に検討すべきである。米国国立がんデータベース (NCDB) より N3 口腔癌症例のデータを抽出し、手術および術後補助療法(薬物療法、放射線治療、またはその併用) 併用群と CRT 単独施行群で生存分析を行なった観察研究では、両群間に有意差はなかった¹⁾。N3 頭頸部扁平上皮癌(口腔癌 18.8%)における、手術および RT 併用群と RT 単独施行群を比較した観察研究では、手術および RT を併用した群で有意に生存期間が延長していた²⁾。

N3 頭頸部扁平上皮癌の手術適応に関して、フランスの頭頸部癌専門医で構成される GETEC は、頭蓋底および頭蓋内に進展している症例、両側の舌下神経の切断を要する症例、後咽頭リンパ節領域の N3 症例、椎前筋に進展している症例、内頸動脈を 270°以上取り囲んでいる症例等を手術禁忌症例として提唱している³⁾。頭部転移リンパ節に対して放射線治療を予定している症例における手術療法は、原発巣切除の如何に関わらず前頸部郭清術を先行して施行する Upfront neck dissection(UFND)と放射線治療後の残存病変に対して前頸部郭清術を施行する救済手術が挙げられるが、口腔癌を含む非中咽頭 N3 頭頸部扁平上皮癌症例(口腔癌 15.9%)では、UFND 施行群で有意に生存期間が延長したと報告されている⁴⁾。N3 頭頸部扁平上皮癌症例(口腔癌 9.3%)に対する CRT(CDDP 100mg/m², triweekly)の導入化学療法として、白金製剤+タキサン製剤+5-Fu 療法を施行した観察研究では、68.3%の奏効率と奏功例において有意に生存期間が延長したことが報告されている⁵⁾。

口腔癌 N3 症例に対する臨床研究は、観察研究においても症例数が限られているのが現状である。また、CRT 施行可能症例において手術療法併用の有用性の報告は限定的で、コンセンサスは得られていない。N3 口腔癌に関して単施設での症例の蓄積は困難と考えられるため、多施設共同研究によるエビデンスの構築が望まれる。

●参考文献

- 1) Ko HC, Chen S, et al. Clinical outcomes for patients presenting with N3 head and neck squamous cell carcinoma: Analysis of the National Cancer Database. Head Neck. 2017 ; 39 : 2159-70
- 2) Carvalho AL, Kowalski LP, et al. Treatment results on advanced neck metastasis (N3) from head and neck squamous carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 ; 132 : 862-8.
- 3) Carsuzaa F, Gorphe P, et al. Consensus on resectability in N3 head and neck squamous cell carcinomas: GETTEC recommendations. Oral Oncol. 2020 ; 106 : 104733.
- 4) Boros A, Blanchard P, et al. Outcomes in N3 Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Role of Upfront Neck Dissection. Laryngoscope. 2021 ; 131 : E846-E50.
- 5) Du C, Blanchard P, et al. Induction chemotherapy followed by radiotherapy for N3 head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. 2020 ; 42 : 426-33.

パブリックコメント募集

CQ42 切除不能な初発局所進行口腔癌患者に対して、CRT（化学放射線療法）前に導入化学療法を加えることは有効か？

切除不能な初発局所進行口腔癌患者に対して、CRT（化学放射線療法）前に導入化学療法を行わないことを提案する。（弱い推奨・エビデンスの確実性：低）

a. 臨床疑問の設定

切除不能な局所進行口腔癌とは、解剖学的要件あるいは社会的要件によるものである。解剖学的要件には腫瘍が頭蓋底浸潤しているもの、頸動脈に浸潤あるいは包含しているもの、深頸筋膜に浸潤しているものなどを含む。一方、社会的要件には術後機能や整容の否認などにより手術を拒否した場合を含む。これらのように標準治療では根治困難と思われる患者には、「導入化学療法（ICT：induction chemotherapy）」を行い、その後、化学放射線療法（CRT：chemo radiotherapy）を検討する場合がある。

切除不能な局所進行頭頸部癌に対する ICT の目的は、「臓器温存（主に喉頭温存）」¹⁾と「化学放射線療法の効果増強」の二つに分けられる。一方、切除不能な局所進行口腔癌患者に対する ICT の目的は後者と考えられる。ICT については、「ICT＋CRT」と「CRT 単独」の臨床試験が行われているが、ICT による生存の上乗せ効果を示す報告は少ない²⁻⁵⁾。切除不能な局所進行口腔癌患者に対する本治療の有用性を検証する目的で、SR（システマティックレビュー）を行った。

b. 推奨の判断根拠

本 SR は、『口腔癌診療ガイドライン 2019 年版』でも取り上げており、その際は、Paccagnella 2010⁶⁾、Hitt 2014⁷⁾、Ghi 2017⁸⁾を採用していた。本診療ガイドラインでは、2019 年版で実施した検索の後に報告されたランダム化比較試験を、PubMed、Cochrane CENTRAL、医学中央雑誌で検索した。その結果、Hitt 2014 の長期経過報告である Hitt 2021⁹⁾を抽出した。Paccagnella 2010、Hitt 2014、Ghi 2017 で採用されていたレジメンは、ICT として TPF 療法（ドセタキセル：75mg/m²＋シスプラチン：75mg/m²＋5-フルオロウラシル：750mg/m²）あるいは PF 療法（シスプラチン：100mg/m²＋5-フルオロウラシル：1000mg/m²）後に、CRT として 3-Weekly CDDP 療法（シスプラチン：100mg/m²、3 週間毎投与）＋放射線療法（総線量：70Gy）あるいは PF 療法＋放射線療法を実施するものであった。このうち、Paccagnella 2010 と Ghi 2017 の CRT で採用されていた PF 療法＋放射線療法は、診療ガイドライン策定委員会より、本邦の口腔癌治療では適用されないレジメンではないかとの指摘を受けた。そのため、策定委員へのアンケート調査を実施したところ、この指摘を支持する意見が大多数を占める結果を得た。本 SR では Hitt 2021（Hitt 2014）のみを採用し、ICT として TPF 療法と PF 療法を、CRT として 3-Weekly CDDP 療法＋放射線療法を統合して

メタ分析を実施した。

切除不能な初発局所進行口腔癌患者の定義には、解剖学的要件と社会的要件を含んだ。なお、介入群は導入化学療法＋CRT 群、対照群は CRT 群とした。アウトカムとその重要性は、診療ガイドライン策定委員会によるアンケートで決定し、GRADE システムによる 9 段階の点数で各アウトカムの重要性を評価した。抽出可能であったアウトカムである、overall survival (OS) : 8 点, progression-free survival (PFS) : 8 点, 治療関連死 : 7 点の重要性は、いずれも「重大」であった。

メタ分析の結果、OS のハザード比 (hazard ratio : HR) は 0.95 で、95%信頼区間 (CI) は 0.79～1.15 であった。また、PFS の HR は 0.91 (95%CI : 0.79～1.05) と、点推定値はいずれも対照優位であった。ただし、ICT のうち TPF 療法を用いた群では、HR は 1.02 (95%CI : 0.78～1.33) であり介入優位であった。また、治療関連死の点推定値は、HR が 2.07 (95%CI : 0.66～6.47) となり、これも対照優位であった。

各アウトカムにおけるエビデンスの確実性は、OS は「中等度」で、PFS と治療関連死は「低」であった。今回採用したのは、切除不能な局所進行頭頸部癌患者に対する 1 論文のみであり、口腔癌患者が占める割合は約 20%であったものの、非直接性は深刻と考えた。メタ分析の結果は、利益と害の閾値をまたいでいた。最適情報量の計算は困難であったが、症例数は少ないと判断したため、不精確性も深刻と考えた。以上から、本 SR に対するエビデンスの総括的な確実性は 2 段階下げて「低」と判断した。

上述の通り、OS と PFS の点推定値は、わずかに対照優位であった。また、望ましくない効果としての治療関連死の点推定値も、わずかに対照優位であった。さらに、有害事象である CTCAE の Grade3 以上の好中球減少症および発熱性好中球減少症は、ICT 別にそれぞれ TPF 療法 : 19%および 17%, PF 療法 : 34.6%および 1.9%であった。したがって、介入による望ましい効果と、望ましくない効果のバランスは、介入も対照も支持しないと考えた。

c. 臨床的意義

本 SR では、切除不能な初発局所進行口腔癌患者に対して、ICT として TPF 療法あるいは PF 療法後に、CRT として 3-Weekly CDDP 療法＋放射線療法を実施する意義について検証した。メタ分析の結果、OS と PFS の点推定値は、いずれも対照 (CRT) 優位であったが、ICT のうち TPF 療法を用いた群では、OS の点推定値は介入優位であった。一方、害のアウトカムとしての治療関連死の点推定値は、対照優位であった。さらに、ICT による Grade3 以上の (発熱性) 好中球減少症も一定の割合で存在していた。切除不能な初発局所進行口腔癌患者に対して、CRT 前に ICT を行うことについては、これまでの報告と同様に、生存成績の向上を示唆する結果は示されなかった。

しかし、実臨床においては、腫瘍の頭蓋底浸潤、頸動脈浸潤あるいは包含、深頸筋膜浸潤などによる気道閉塞あるいは出血により、致命的な状況に陥り、極めて厳しい臨床経過をたどることがある。そのため、放射線療法開始前の待機期間において、短期的に腫瘍縮

小効果を得る目的で CRT 前に ICT を選択する可能性は否定できない。今回実施した SR の結果は CRT 前に ICT を支持するものではないが、個別の患者における ICT を否定するものではない。しかし、実施にあたっては、腫瘍内科医、耳鼻咽喉科医などの多職種の協議により、慎重に適応を決定する必要があると考える。

●参考文献

- 1) Lefebvre J, 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) Haddad R, 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. Lancet Oncol. 2013 ; 14 : 257-64.
- 3) Cohen EEW, 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.
- 4) Zhong L, 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.
- 5) Iocca O, et al. Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of the currently available treatment options. Oral Oncol. 2018 ; 80 : 40-51.
- 6) Paccagnella A, et al. 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.
- 7) Hitt R, et al. 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.
- 8) Ghi MG, et al. 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.
- 9) Hitt R, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy vs chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer: follow-up of the Spanish Head and Neck Cancer Group (TTCC) 2503 Trial. Clin Transl Oncol. 2021 ; 23 : 764-72.

CQ43 導入化学療法が奏効した初発切除不能局所進行口腔癌症例に対して手術を検討することは有効か？

現段階では、切除不能局所進行口腔癌症例に対して、conversion therapy を目的とした導入化学療法を行うことは推奨されず、より慎重な検討が必要である。

切除不能局所進行口腔癌に対する治療は化学放射線療法（CDDP+RT）が標準治療であるが¹⁻³⁾、患者背景は一樣ではなく、切除不能の定義に関しても、頭蓋底浸潤や頸動脈浸潤、椎前筋浸潤などの解剖学的事由、耐術能、施設毎の方針や技術の格差、本人の希望など様々である。切除不能局所進行頭頸部癌症例における導入化学療法は、局所制御の向上や遠隔転移の抑制、さらに予後の改善を期待して多くの臨床試験が行われてきたが⁴⁻⁸⁾、導入化学療法の優位性が認められなかったことから、標準治療ではなく試験的治療と位置付けられている。一方、進行頭頸部扁平上皮癌において、これまで導入化学療法の代表的なレジメンであった PF 療法や TPF 療法にかわり、導入化学療法として PCE 療法の有用性が報告された⁹⁻¹³⁾。PCE 療法は TPF 療法と比較して重篤な有害事象が少なく、高い有効性が示されたことから、進行口腔癌に対して機能温存を目的とした術前化学療法への応用も報告されている¹⁴⁾。しかし、切除不能局所進行症例に対して切除可能へと治療を転換させる conversion therapy を目的とした導入化学療法に関しては、いくつかの観察研究が報告されているものの¹⁵⁻¹⁸⁾、エビデンスレベルの高い臨床試験はいずれのレジメンでも存在しない。現段階では、切除不能局所進行口腔癌症例に対して conversion therapy を目的とした導入化学療法を行うことは推奨されず、より慎重な検討が必要であると考え。今後、レジメン選択も含め多施設での臨床研究が行われることが期待される。

●参考文献

- 1) 口腔癌診療ガイドライン 2019 年版. 口腔癌診療ガイドライン改訂合同委員会編, 金原出版, 東京, 2019.
- 2) 頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版. 日本頭頸部癌学会編, 金原出版, 東京, 2017.
- 3) 頭頸がん薬物療法ガイドライン第 2 版. 日本臨床腫瘍学会編, 金原出版, 東京, 2018.
- 4) Haddad R, O' Neill A, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy (sequential chemotherapy) versus concurrent chemotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomized phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 ; 14 : 257-64.

- 5) Hitt R, Grau JJ, et al. 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.
- 6) Paccagnella A, Ghi MG, et al. 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.
- 7) 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.
- 8) Cohen EEW, 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.
- 9) Kies MS, Holsinger FC, et al. Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase II prospective trial. *J Clin Oncol.* 2010 ; 28 : 8-14.
- 10) Enokida T, Ogawa T, et al. A multicenter phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and cetuximab followed by chemoradiotherapy in patients with unresectable advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Med.* 2020 ; 9 : 1671-82.
- 11) Shirasu H, Yokota T, et al. Efficacy and feasibility of induction chemotherapy with paclitaxel, carboplatin and cetuximab for locally advanced unresectable head and neck cancer patients ineligible for combination treatment with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil. *Int J Clin Oncol.* 2020 ; 25 : 1914-20.
- 12) Takenaka M, Arai A, et al. Feasibility of Combination of Paclitaxel, Carboplatin, and Cetuximab as Induction Chemotherapy for Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clinics in Oncology.* 2019 ; 4 : open access.
- 13) Wanebo HJ, Lee J, et al. Induction cetuximab, paclitaxel, and carboplatin followed by chemoradiation with cetuximab, paclitaxel, and carboplatin for stage III/IV head and neck squamous cancer: a phase II ECOG-ACRIN trial (E2303) . *Ann Oncol.* 2014 ; 25 : 2036-41.
- 14) 新井啓仁, 光田順一, 他. 術前PCE療法による舌癌縮小手術の可能性. *頭頸部外科.* 2021 ; 31 : 13-7.

- 15) Patil VM, Noronha V, et al. Induction chemotherapy in technically unresectable locally advanced oral cavity cancers: does it make a difference? Indian J Cancer. 2013 ; 50 : 1-8.
- 16) Patil VM, Prabhash K, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in very locally advanced technically unresectable oral cavity cancers. Oral Oncol. 2014 ; 50 : 1000-4.
- 17) Rudresha AH, Chaudhuri T, et al. Induction Chemotherapy in Technically Unresectable Locally Advanced T4a Oral Cavity Squamous Cell Cancers: Experience from a Regional Cancer Center of South India. Indian J Med Paediatr Oncol. 2017 ; 38 : 490-4.
- 18) Gangopadhyay A, Bhatt S, et al. Survival Impact of Surgical Resection in Locally Advanced T4b Oral Squamous Cell Carcinoma. Laryngoscope. 2021 ; 131 : E2266-E74.

パブリックコメント募集

CQ44 切除不能な初発局所進行口腔癌患者に対して、化学放射線療法は放射線療法単独より治療成績は良好か？

切除不能な初発局所進行口腔癌患者に対して、化学放射線療法を行うことを提案する。（弱い推奨・エビデンスの確実性：中等度）

a. 臨床疑問の設定

切除不能な局所進行口腔癌とは、解剖学的要件あるいは社会的要件によるものの両方と定義づけた。解剖学的要件には腫瘍が頭蓋底浸潤しているもの、頸動脈に浸潤あるいは包含しているもの、深頸筋膜に浸潤しているものなどを含む。一方、社会的要件には術後機能や整容の否認などにより、手術を拒否した場合を含む。

切除不能な局所進行頭頸部癌患者に対する化学放射線療法は、放射線療法単独に比べて原発制御率、頸部制御率、生存率のいずれも有意に優れており、根治治療の一つとされている^{1, 2)}。しかし、切除不能な局所進行口腔癌患者に限った研究はなく、化学放射線療法の有効性はこれまで十分に検討されていない。切除不能な初発局所進行口腔癌患者に対する化学放射線療法の有効性を検証する目的で、SR（システマティックレビュー）を行った。

パブリックコメント募集

b. 推奨の判断根拠

既存のSRと診療ガイドラインをPubMedで検索したところ、Parmar 2021³⁾を抽出した。そこでPubMed、Cochrane CENTRALでは本論文の検索終了日以後を、医学中央雑誌では全年を対象としてランダム化比較試験を検索した結果、Parmar 2021以外に論文は抽出されなかった。Parmar 2021内で本SRに関連する16論文の内容を確認した結果、口腔癌患者の割合が20%未満のランダム化比較試験あるいは、層別ランダム化されておらず口腔癌患者のみを抽出することができなかった11論文、本邦での保険診療の適応となっていないプラチナ製剤が用いられていた3論文の14論文は除外した。以上より、Wendt 1998¹⁾とJeremic 2000⁴⁾を採用し、メタ分析を実施した。

切除不能な初発局所進行口腔癌患者には、解剖学的要件と社会的要件を含んだ。また、論文の組入基準には、本邦で保険診療の適応となっているプラチナ製剤が用いられていることを含め、放射線療法の種類、線量は問わないものとした。介入群は化学放射線療法群、対照群は放射線療法単独群とした。アウトカムとその重要性は、診療ガイドライン策定委員会によるアンケートで決定し、GRADEシステムによる9段階の点数で各アウトカムの重要性を評価した。抽出可能であったアウトカムである、全生存率（overall survival：OS）：8点、無増悪生存率（progression-free survival：PFS）：8点、CTCAEのGrade 3以上の有害事象（急性期口腔粘膜炎）：7点の重要性は、いずれも「重大」であった。なお、Wendt 1998で用いられていた治療法は、PF療法（シスプラチン：60mg/m²、5-フルオロウラシル：350mg/

m², 3 週間毎投与) + 放射線療法 (総線量 : 70.2Gy) であり, Jeremic 2000 で用いられていた治療法は, 低用量 CDDP 療法 (シスプラチン : 6mg/m², 毎日投与) + 放射線療法 (総線量 : 77Gy) であった。

メタ分析の結果, OS のハザード比 (hazard ratio : HR) は 0.53 で, 95%信頼区間 (CI) は 0.40~0.70 であった。また, PFS の HR は 0.56 (95%CI : 0.37-0.85) といずれも介入優位であった。Grade 3 以上の急性期口腔粘膜炎の点推定値は, HR が 1.58 (95%CI : 1.18-2.10) と対照優位であった。

各アウトカムにおけるエビデンスの確実性は, OS は「中等度」, PFS は「低」, Grade3 以上の急性期口腔粘膜炎は「低」であった。PFS, Grade3 以上の急性期口腔粘膜炎では, コクランリスクオブバイアス 2.0 によるバイアスの評価で, 各ドメインにおいて「いくつかの懸念あり (some concerns)」と評価したものが多かったため, バイアスのリスクは深刻と考えた。また, 本 SR で採用した 2 論文はいずれも切除不能な局所進行口腔癌に特化した論文ではないものの, 口腔癌の割合が約 20%であったため, 非直接性は深刻ではないと考えた。なお, 最適情報量の計算は困難だったが, 症例数は少ないと判断したため, 不精確性は深刻と考えた。また, OS, PFS のいずれも, 点推定値は介入優位で効果の方向が同じであった。一方, Grade3 以上の急性期口腔粘膜炎の発症については, 対照優位であった。以上から, 本 SR に対するエビデンスの総括的な確実性は「中等度」と判断した。

本 SR では, ガイドライン策定委員会において, 各アウトカムにおける価値観を, 死亡を 1 とすると, 重篤な有害事象は 3 分の 1 程度と推定した。重篤な副作用が 50 人多くなると推定すると正味の点推定値は, 166.8 人少なくなる ((95%CI : まれには 259.4 人少なくなる ~ まれには 74.3 人少なくなる) となり, 少なくとも 74.3 人少なくなると推定された。これは臨床的に小さな利益の閾値を超えていたため, 正味の利益があると判断した。したがって, 介入による望ましい効果が, 望ましくない効果を上回ると判断した。

c. 臨床的意義

切除不能な初発局所進行口腔癌患者に対する標準的なレジメンは, 3-Weekly CDDP 療法 (シスプラチン : 100mg/m², 3 週間毎投与) + 放射線療法 (総線量 : 66~70Gy) であり^{1, 2)}, 日本人においても認容性が確認されている⁵⁾。しかし, 腎機能障害や消化器障害, Grade 3 以上の口腔粘膜炎や皮膚炎, 骨髄毒性などの急性有害事象も高頻度にみられるため, 治療の完遂には効果的な支持療法が必須となる。

なお, CDDP 不応例に対しては, さまざまな化学療法剤を用いた化学放射線療法が報告されているが, 現在のところランダム化比較試験によって有効性が検証された報告はない。

●参考文献

- 1) Wendt TG, 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, 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) Parmar A, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2021 ; 12 : CD006386.
- 4) Jeremic B, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. J Clin Oncol. 2000 ; 18 : 1458-64.
- 5) Kiyota N, 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.

パブリックコメント募集

CQ45 初発局所進行口腔癌患者に対して、動注化学放射線療法を行うことは手術療法より有効か？

推奨なし

本システマティックレビューでは、効果のエビデンスが希薄であり、望ましくない効果の事例だけを集めると、害のバランスが相対的に大きくなった。本邦では、局所進行口腔癌患者に対する動注化学放射線療法により、良好な治療成績を報告している施設もあるため、このまま推奨文を作成すると本邦の実態と相違が出る。そのため、口腔癌診療ガイドラインパネル会議では、全員一致で「推奨なし」とされた。

a. 臨床疑問の設定

局所進行口腔癌の標準治療は、手術療法とされている。しかし、局所進行口腔癌に対する切除療法では切除範囲が広範囲になるため、術後の機能障害や整容的問題が大きくなることが多い。シスプラチンを主体とした動注化学放射線療法は、Robbins 1994¹⁾の報告以降、局所進行頭頸部癌に対する非手術療法として行われている根治治療である。その治療効果は、海外における口腔癌を含むIV期の頭頸部癌に対する動注化学放射線療法の多施設共同研究で、原発巣の完全奏効（CR）率：85%、頸部のCR率：88%、2年局所制御率：57%、2年無病生存率：46%と報告されている²⁾。また本邦では、112例の局所進行口腔癌に対してシスプラチンとドセタキセルを用いた動注化学放射線療法により、5年局所制御率：79.3%、5年全生存率：71.3%が得られたという結果が報告されている³⁾。しかし、局所進行口腔癌患者に対する動注化学放射線療法の有用性については、いまだ明らかとなっておらず、これまでに前向きランダム化比較試験は行われていない。

現在本邦では、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）により「局所進行上顎洞原発扁平上皮癌に対するCDDPの超選択的動注と放射線同時併用療法の用量探索および有効性検証試験（JCOG1212）」が進行中である。また、『頭頸部癌診療ガイドライン2022年版』では、部位・病期によっては良い適応であると述べられているものの、動注化学放射線療法の有効性を明確に示した報告はなく、適応は慎重に判断すべきとされている。

非切除療法を希望する患者さんは増加していることから、局所進行口腔癌に対する動注化学放射線療法の有用性を明らかにし、エビデンスと推奨を決定することを目的として、システマティックレビュー（SR）を行った。

b. 推奨の判断根拠

本SRは『口腔癌診療ガイドライン2019年版』でも取り上げており、その際、Kobayashi 2016⁴⁾を採用していた。本診療ガイドラインでは、2019年版で実施した検索の後に報告され

たランダム化比較試験を、PubMed, Cochrane CENTRAL, 医学中央雑誌で検索した。その結果、採用となる論文は抽出されなかった。そのため検索期間を全年、検索対象を対照のある観察研究に拡大し、再度、PubMed と医学中央雑誌で検索した結果、Oyama 2021⁵⁾が抽出された。最終的に本診療ガイドラインでは、Kobayashi 2016 と Oyama 2021 を採用し、メタ分析を実施した。

本 SR では、介入群は動注化学放射線療法群、対照群は手術療法±放射線療法群とした。対照群を手術療法±放射線療法とした理由は、術後放射線療法は、いわゆる術後再発ハイリスク群（組織学的切除断端陽性、組織学的多発リンパ節転移、組織学的被膜外浸潤陽性）に対して実施することが多いが、少なくとも治療開始の時点では、介入（動注化学放射線療法）群と対照（手術療法）群であったと考えたためである。アウトカムとその重要性は、診療ガイドライン策定委員会によるアンケートで決定し、GRADE システムによる 9 段階の点数で各アウトカムの重要性を評価した。なお、抽出可能であったアウトカムは局所再発率：8 のみで、「重大」であった。

メタ分析の結果、局所再発率のハザード比（hazard ratio：HR）は 1.03 で、95%信頼区間（CI）は 0.77～2.18 であり、点推定値はわずかに対照群が優位であった。2 論文の研究デザインはいずれも観察研究であり、エビデンスの確実性は「非常に低」であった。Kobayashi 2016 ではⅢ・Ⅳ期の口腔癌を対象としていたものの、メタ分析のウェイトが 69.9%と高かった Oyama 2021 では、対照群では早期癌（T1・T2）、特に T1 例が多かった。2 論文における早期癌と進行癌の占める割合には大きな相違があるため、分析には注意が必要であり、非直接性が深刻となった。点推定値の対照優位の結果は、早期癌に対する対照群の治療成績を大いに反映しているものと考えた。以上から、本 SR に対するエビデンスの総括的な確実性は、「非常に低」であると判断した。想定される害のアウトカムとして、手術療法では切除範囲が広範囲になるため、術後の機能障害や整容的問題が考えられた。例えば頸部郭清術に伴う場合、頸部の疼痛・絞扼感、肩関節機能障害などがある。一方、動注化学放射線療法では、急性期有害事象として、口腔粘膜炎、皮膚炎、味覚障害、唾液分泌量減少、骨髄抑制などが生じ得る。また、晩期有害事象として放射線性顎骨壊死、歯質の劣化、口腔乾燥を生じ、また照射方法によっては、嚥下障害を来す可能性がある。しかし、前述の通り、評価可能であったアウトカムは局所再発率のみであり、害のアウトカムは抽出不能であった。したがって、介入による望ましい効果と、望ましくない効果のバランスは、わからなかった。そのため、口腔癌診療ガイドラインパネル会議では、全員一致で「推奨なし」とされた。

なお、動注化学放射線療法は、本療法による口腔癌治療を専門とする歯科医師・医師が勤務している医療施設であれば、実行可能であると考えられる。あるいは放射線科医師が治療を担当する場合もある。治療に際しては、腫瘍内科医師の支援を含めた多職種協議などで検討することができれば、治療に関する障壁を減らすことが出来るを考える。動注化学療法で使用するカテーテル（アンスロン P-U カテーテル[®]）は添付文書において頭頸部

への適応についての記載はされていないが、ヘパリンコーティングされており、留置に際しては安全なカテーテルである。また、動注用シスプラチンの適応は肝細胞癌のみであり頭頸部癌は適応外とされているが、世界的に頭頸部癌に対する動注化学療法での使用が認知されており、上述の JCOG1212 においても使用されている。

c. 臨床的意義

動注化学放射線療法において、動注化学療法の方法（使用レジメンなど）や放射線療法の方法は、各施設間に差異があるため、治療効果や治療合併症などに差異が生じる可能性が否定できない。しかし、適切な方法で実施されている動注化学放射線療法は、今後の口腔癌治療において必要不可欠な治療法であると考えられる。

本 SR では、効果のエビデンスが希薄であり、望ましくない効果の事例だけを集めると、害のバランスが相対的に大きくなった。本邦では、局所進行口腔癌患者に対する動注化学放射線療法により、良好な治療成績を報告している施設もあるため、このまま推奨文を作成すると本邦の実態と相違が出る。そのため、口腔癌診療ガイドラインパネル会議では、全員一致で「推奨なし」とされた。本 SR では、局所進行口腔癌患者に対して、動注化学放射線療法と手術療法を比較する研究を検索することでは、動注化学放射線療法の優位性を示すことが出来ないことが判明した。

今後、介入群を手術拒否例における動注化学放射線療法群、対照群を手術療法±放射線療法群とするなどした、対象を揃えた比較研究や前向き研究を行うことなどが課題となる。

●参考文献

- 1) Robbins KT, et al. A targeted supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer. Am J Surg. 1994 ; 168 : 419-22.
- 2) Robbins KT, 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.
- 3) Mitsudo K, et al. Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for stage III and IV oral cancer: analysis of therapeutic results in 112 cases. Radiother Oncol. 2014 ; 111 : 306-10.
- 4) Kobayashi W, 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.
- 5) Oyama T et al. Investigation of distant metastasis occurrence rates with different treatments: A comparison of superselective intra-arterial chemoradiotherapy and surgery. Oral Science International. 2021 ; 18 : 56-61.

- 6) Huang Y, et al. Efficacy and Safety of Intro-Arterial Chemotherapy Combined with Radiotherapy on Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Cancer. 2019 ; 10 : 6233-43.

パブリックコメント募集

CQ46 遠隔転移に関する治療法は何かよいか？

遠隔転移をきたした口腔癌症例に対しての治療法は、局所再発を伴っているか否かで治療方針がわかる。ここでは、局所再発の有無で分けて解説を行う。

局所再発を伴う場合

局所再発を伴っている場合、病変の進展範囲や臨床症状次第で、局所再発に対する治療の項に倣って、局所治療を行うかどうかを考慮する。

遠隔転移のみ、もしくは局所に対して治療を行わない場合

局所治療を行わない場合、もしくは遠隔転移のみであれば、患者のパフォーマンスステータス（PS）に応じて治療方針を決定する。遠隔転移に対しては、骨転移のような臨床的な適応があれば緩和的放射線治療を考慮する。

PS0-1：

全身薬物療法（複合か単剤）もしくは限局した転移である患者に対しては、手術や放射線治療、放射線治療併用全身薬物療法を選択する。治療に反応がなければ全身薬物療法かベストサポートケア（BSC）を検討する。

PS2：

単剤の全身薬物療法か BSC を選択する。状況に応じて、緩和的放射線治療や緩和手術を考慮する。治療に反応がなければ、BSC を選択する。

PS3：

BSC を選択する。緩和放射線照射の併用や緩和手術を考慮してもよい。

●参考文献

- 1) Stevens CM, Huang SH, et al. Retrospective study of palliative radiotherapy in newly diagnosed head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 ; 81 : 958-63.
- 2) Porceddu SV, Rosser B, et al. Hypofractionated radiotherapy for the palliation of advanced head and neck cancer in patients unsuitable for curative treatment --“Hypo Trial”. *Radiother Oncol* 2007 ; 85 : 456-62.
- 3) Paris KJ, Spanos WJ Jr, et al. Phase I-II study of multiple daily fractions for palliation of advanced head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 ; 25 : 657-60.
- 4) Corry J, Peters LJ, et al. The ‘QUAD SHOT’ --a phase II study of palliative

- radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2005 ; 77 : 137-42.
- 5) Burtneess B, Harrington KJ, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019 ; 394 : 1915-28.
 - 6) 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.
 - 7) Chow LQM, Haddad R, et al. Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. *J Clin Oncol.* 2016 ; 34 : 3838-45.
 - 8) Cohen EEW, Soulières D, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019 ; 393 : 156-67.
 - 9) Seiwert TY, Burtneess B, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016 ; 17 : 956-65.
 - 10) Vermorken JB, Mesia R, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008 ; 359 : 1116-27.
 - 11) 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.
 - 12) Gibson MK, Li Y, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 : 3562-7.
 - 13) Forastiere AA, Metch B, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992 ; 10 : 1245-51.
 - 14) Guigay J, Fayette J, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin (TPEX) as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Final results of phase II trial GORTEC

- 2008-03 [abstract]. J Clin Oncol. 2012;30(suppl15):Abstract 5505.
- 15) 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 ; 23 : 5578-87.
 - 16) 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. 2007 ; 25 : 182-8.
 - 17) Jacobs C, Lyman G, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 1992 ; 10 : 257-63.
 - 18) Al-Sarraf M, Metch B, et al. Platinum analogs in recurrent and advanced head and neck cancer: a Southwest Oncology Group and Wayne State University Study. Cancer Treat Rep. 1987 ; 71 : 723-6.
 - 19) Grau JJ, Caballero M, et al. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. Acta Otolaryngol. 2009 ; 129 : 1294-9.
 - 20) Catimel G, Verweij J, et al. Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. Ann Oncol. 1994 ; 5 : 533-7.
 - 21) Guardiola E, Peyrade F, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. Eur J Cancer. 2004 ; 40 : 2071-6.
 - 22) Stewart JSW, Cohen EEW, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. J Clin Oncol. 2009 ; 27 : 1864-71.
 - 23) Vermorken JB, Trigo J, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. J Clin Oncol. 2007 ; 25 : 2171-7.
 - 24) Martinez-Trufero J, Isla D, et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. Br J Cancer. 2010 ; 102 : 1687-91.
 - 25) Machiels JH, Haddad RI, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015 ; 16 : 583-94.

- 26) Marabelle A, Fakih M, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020;21:1353-1365.

パブリックコメント募集

CQ47 口腔癌の遠隔転移巣に対して行われる手術療法

転移に対する手術療法の実施にあたっては、注意深く適応を判断する必要がある。

口腔癌の主な遠隔転移巣として骨や肺（注3）が挙げられる。骨転移は一般的に予後不良な状態であり、手術の適否、術式選択の判断は難しい。予後予測スコアリングにより、手術なし、姑息的手術、局所根治的手術などの治療法を選択する¹⁾。治療目的は痛み、患肢機能、神経症状の改善であり、周術期合併症、局所合併症（頻度は0～5%の範囲内、長管骨では8～19%）と手術症例の1年生存率が17～69%であることを鑑みて適応を判断する必要がある²⁾。頭頸部癌の肺転移巣に対する手術療法に関しては本邦にガイドラインがなかったため、システマティックレビューを検索したところ（注3）、該当するレビューが1件あった。非外科的治療の5年生存率が5%以下であるのに対して、肺転移巣に対して手術を行った群における5年生存率は29.1%であること、予後不良因子は口腔癌からの肺転移、初診時に頸部転移があること、不完全な肺切除、多発性肺結節であった³⁾。肺転移に対する手術療法の実施にあたっては、注意深く適応を判断する必要があると考える。

肺転移に対しての外科的切除の有効性

疑問：

口腔がんの肺転移巣に対して外科的切除は有効か

患者：

頭頸部癌患者で肺転移をきたした者

介入：

肺の外科的切除（肺全摘、肺葉切除、区域切除、楔状切除のうち最も多い術式は肺葉切除であった）

アウトカム：

全死亡

エビデンスの要約：

2015年当時までに（検索する限りでは現在も）頭頸部癌における肺転移巣切除に関連するランダム化比較試験（RCT）は存在しなかった。メタアナリシスによる肺切除群の5yOSは29.1%（95%CI：24.1-35.3， $I^2=0\%$ ， $P=0.462$ ，d.f.=10）であった。対照群は緩和的態度で用いられた薬物療法単独群である研究が多く、これらの5yOSは5%以下であった。予後不良因子は原発巣が口腔扁平上皮癌であること（口腔癌原発の5yOSが9.2%に対し、他の頭頸部原発癌の5yOSが32.4%とする論文と同15.4%対45.2%とする2報）、初回治療時の病期でN1以上であった症例（初回治療時N1以上13.8%対初回治療時N0 32%と同24%対60%の2報）、不完全な肺切除と多発性肺内結節であった。予後良好因子は若年者、女性

で口腔扁平上皮癌でないこと，転移までの期間が長いこと，単発の肺結節，肺転移巣の完全切除であった。

エビデンスの質：

採用された 13 論文全てが，後ろ向き観察研究であり，エビデンスの質は「非常に低」と判断する。

●参考文献

- 1) 厚生労働省がん研究助成金「がんの骨転移に対する予後予測方法の確立と集学的治療法の開発班」編．骨転移治療ハンドブック．金原出版，東京，2004；3-38，80-131.
- 2) 日本臨床腫瘍学会編，骨転移診療ガイドライン．南江堂，東京，2015.
- 3) Young ER, et al. Resection of subsequent pulmonary metastases from treated head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. Clin Otolaryngol. 2015；40：208-18.

パブリックコメント募集

CQ48 局所再発に対する治療法はなにがよいか？

局所再発に対する治療には、外科療法、放射線療法、薬物療法、そしてそれらの集約的治療が用いられる。再発癌が、切除可能か不可能か、放射線照射歴の有無で治療方針が異なる。切除可能であれば外科的療法が選択され、救済手術を行った群は手術を行わなかった群に比べて有意に全生存率や無病生存率が高いと報告されている¹⁾。

本ガイドラインでは、どの治療選択肢がより良好な予後が得られるかを知るために、局所再発症例に対し手術は放射線療法よりも効果的かというクリニカルクエスションを立て（CQ）、ランダム化比較試験（RCT）やシステマティックレビュー（SR）を検索した（検索式、PICO 参照）。しかしながら現時点で、手術可能な再発症例を対象にした患者に対する再手術と放射線治療（もしくは放射線併用薬物療法）を比較した RCT や SR は検索できなかった。そこで、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン ver1.2021²⁾ に従って解説を行う。

1. 放射線照射歴がない局所再発癌

1) 手術可能な場合

手術の原則に従って手術を選択する。病理診断にて再発高リスク（節外進展を認める場合、手術断端が陽性、もしくは近接断端であった場合、初回病変が pT3, pT4, pN2 もしくは pN3 であった場合、神経浸潤や血管浸潤、リンパ管浸潤を認めた場合）である場合は、術後治療を行い、そうでなければプロトコールに従った経過観察を行う。再発高リスクのうち、節外進展や断端陽性を認めた場合（もしくはその両方であった場合）、放射線同時併用全身化学療法（CCRT）を行う。他の再発高リスクであれば、単独の放射線治療、もしくは放射線併用全身化学療法を検討する。

2) 手術可能であるが、手術を選択しない場合

シスプラチンを基準とした CCRT を行うか、薬物療法後に放射線治療を行う。もしくは病勢制御や腫瘍縮小を図る目的で術前放射線併用化学療法を行い、適応に応じて残存病変に対して局所治療を行う。

3) 手術不能な場合

手術不能局所進行癌の治療アルゴリズムに沿って、PS が 0, 1 であれば、CCRT か、導入化学療法後に放射線治療もしくは CCRT を行う。PS が 2 であれば、放射線治療単独か、CCRT を行う。PS が 3 であれば、緩和照射か単剤の薬物療法、もしくは BSC を選択する。

2. 放射線照射歴のある局所再発癌もしくは第 2 癌（異時性多発癌）

1) 手術可能な場合

手術の原則にしたがって、手術単独、手術と術後再放射線治療の併用、もしくは再放射線併用全身化学療法を行う。術後放射線治療歴（もしくは術後放射線併用化学療法治療歴）を有する患者に対する救済手術の5年生存率は10～40%とされ、亜部位によるその差はない。断端陽性率は32%、併発症は瘻孔形成が33%に、創感染が24%に、皮弁の非生着が3%、治療関連死が1%におけると報告されている³⁾。

再放射線治療に関して、放射線治療歴をもつ再発頭頸部癌患者で、救済手術を行った患者に対して薬物療法を併用して Full dose の再放射線治療を行った場合と経過観察を行った研究において、2年DFSは明らかに改善するが、G3,4の有害事象が多く、OSに有意差は認めなかったと報告されている⁴⁾。また、IMRTによって再放射線治療を行った患者の2年局所制御率は52%、OSは46%と報告されている⁵⁾。NCCN ガイドライン ver1.2021 には、再放射線治療は厳密に選択された患者に限って適応すべきと記載されている。その原則は以下の通りである。

- ・過去に放射線照射した部位と照射範囲が重なるのであれば、過去の照射から6カ月以上経過して出現した新規病変が適応である。
- ・施設に限られるが、術中放射線治療や組織内照射による再放射線治療を考慮してもよい。
- ・再放射線治療前の患者のPSが0,1であることが原則である。前照射から2年以上経過している患者で、再照射前に腫瘍切除が行えて、臓器の機能低下がない（例えば、喉頭摘出や経管栄養チューブがない）患者であると予後がよい⁶⁾。
- ・脊髄障害は累積実効線量がBED(生物学的等価線量)換算で120Gyを超えると起こると考えられているが、1回に2.5Gy以上照射するとその危険性が上がると言われている⁷⁾。
- ・通常分割照射における正常組織の耐用線量は、『放射線治療計画ガイドライン2022』⁸⁾を参照。
- ・照射野は病変を完全に含むべきだが、過去の照射との重なりが大きく、高用量の照射になる場所は最小限にするべきである。したがって、頸部リンパ節の潜在的な病変に対して予防的に照射することは適応ではない。
- ・行える施設は限られるが、定位放射線照射を用いた再照射を行う際には、適応に慎重になるべきである。小さい病変で皮膚が含まれていない病変であると、良い予後が得られる。頸動脈周囲が関与している病変には注意が必要である。

2) 手術不能な場合

再放射線治療単独、再放射線治療併用全身化学療法、全身薬物療法、もしくは緩和ケアを選択する。遠隔転移が存在する場合は、臨床適応次第（例えば骨転移など）で緩和照射を検討し、その後は遠隔転移に対する治療法に従って治療をすすめる。

●参考文献

- 1) Chen T, et al. Outcomes of salvage treatment in patients with recurrent oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2021 ; 43 : 3764-74.
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancers Version1.2021-Nov 9, 2020
- 3) Elbers JBW, et al. Salvage surgery for advanced stage head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 ; 276 : 647-55
- 4) Janot F, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 ; 26 : 5518-23.
- 5) Lee J, et al. Reirradiation with intensity-modulated radiation therapy for recurrent or secondary head and neck cancer: Meta-analysis and systematic review. *Head Neck*. 2020 ; 42 : 2473-85.
- 6) Ward MC, Riaz N, et al. Refining Patient Selection for Reirradiation of Head and Neck Squamous Carcinoma in the IMRT Era: A Multi-institution Cohort Study by the MIRI Collaborative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 ; 100 : 586-94.
- 7) Nieder C, Grosu AL, et al. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 ; 66 : 1446-9.
- 8) 日本放射線腫瘍学会編. 放射線治療計画ガイドライン 2020 年版. 金原出版, 東京, 2020
- 9) Bernier J, Dommegge C, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-1952.
- 10) 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;350:1937-1944.
- 11) 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;27:843-850.

CQ49 局所治療が不能な再発例，遠隔転移例の治療（2019 包括疑問 4）**推奨**

外科療法と放射線療法が不能な再発・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)。

*SR の詳細は口腔癌診療ガイドライン 2019 年版を参照

パブリックコメント募集

CQ49 追加：局所治療の適応がない口腔癌患者（遠隔転移の有無は問わない）に対して全身化学療法は有効か？

2019 年の追加で、システマティックレビュー（SR）、ランダム化比較試験、観察研究を網羅的に検索したが、局所治療の適応がない口腔癌患者（遠隔転移の有無は問わない）に対して全身化学療法は有効か否かを検討している論文は抽出されなかった。

a. 臨床疑問の設定

放射線治療歴がある切除不能な局所再発頭頸部癌患者に対しては、化学療法を併用した再照射の安全性や治療効果などが検討されているが、全身化学療法と比較した優位性については、十分なエビデンスがない。局所再発頭頸部癌患者に対して、化学療法併用再照射と全身化学療法を比較した 2 つの前向き臨床試験^{1, 2)}では、いずれも症例登録不足のため試験が途中終了となり、検出力不足が問題となっている。このように、放射線治療歴のある切除不能な局所進行頭頸部癌患者に対しては、安全性に懸念がある化学療法併用再照射を勧める十分なエビデンスに乏しい。そのため、有効性と安全性が確認されている全身化学療法が勧められている。

しかし、局所治療の適応がない口腔癌患者に限った研究はなく、全身化学療法の有効性はこれまで十分に検討されていない。なお、局所治療の適応がない肺癌患者の全生存率においては、標準治療と比較して早期の緩和医療（BSC : best supportive care）が優位であったという報告もある³⁾。以上より、局所治療の適応がない口腔癌患者（遠隔転移の有無は問わない）に対する全身化学療法の有効性を検証する目的で、SR を行った。

b. 推奨の判断根拠

本 SR は口腔癌診療ガイドライン 2019 年版でも取り上げており、その際は、関連する診療ガイドラインおよび SR として、Winkquist 2014⁴⁾、Kelly 2016⁵⁾、Mehanna 2016⁶⁾が抽出された。これらの論文から、該当する臨床疑問に一致する論文として、Veronesi 1985⁷⁾、Burtneiss 2005⁸⁾、Vermorken 2008⁹⁾、Ferris 2016¹⁰⁾の 4 論文を採用していた。本診療ガイドラインでは、2019 年版で実施した検索の後に報告されたランダム化比較試験を、PubMed、Cochrane CENTRAL、医学中央雑誌で検索した。その結果、採用となる論文は抽出されなかった。そのため、検索期間を全年、検索対象を対照のある観察研究に拡大し、PubMed と医学中央雑誌で検索したが、対象となるような論文は抽出されなかった。

上記の通り、SR、ランダム化比較試験、観察研究を網羅的に検索したが、本 SR における臨床疑問に対する論文は抽出されなかった。そのため、推奨なしとした。

●参考文献

- 1) Tortochaux J, et al. Randomized phase III trial (GORTEC 98-03) comparing re-irradiation plus chemotherapy versus methotrexate in patients with recurrent or a second primary head and neck squamous cell carcinoma, treated with a palliative intent. *Radiother Oncol.* 2011 ; 100 : 70-5.
- 2) Strojan P, et al. Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: when and how to reirradiate. *Head Neck.* 2015 ; 37 : 134-50.
- 3) Temel JS, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 ; 363 : 733-42.
- 4) Winquist E, 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.
- 5) Kelly CG. Chemotherapy: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016 ; 130 : S71-74.
- 6) Mehanna H, et al. Recurrent head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016 ; 130 : S181-90.
- 7) Veronesi A, 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.
- 8) Burtneess B, 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.
- 9) Vermorken JB, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008 ; 359 : 1116-27.
- 10) Ferris RL, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016 ; 375 : 1856-67.

CQ50 局所治療の適応がない口腔癌患者（遠隔転移の有無は問われない）に対して免疫チェックポイント阻害薬は有効か？

旧来の化学療法に比べて、免疫チェックポイント阻害剤（以下 ICI）を用いた薬物療法により生存期間の延長が得られることが示されている。

手術や放射線治療などの局所治療の適応がない再発・転移口腔癌患者においては、根治は困難である。未治療であれば平均生存期間は2～4カ月とされており、これらの患者に対しては薬物療法が選択肢となる。その目的は、腫瘍縮小に伴う生存期間の延長と症状緩和、QOLの改善であると考えられる。

現在、口腔癌を含む再発・転移頭頸部癌患者に対する薬物療法は ICI を用いた治療レジメンが主体となっている。本邦では、2017年3月に CheckMate141 試験¹⁾の結果に基づき、ICI であるニボルマブがプラチナ抵抗性（プラチナ製剤を含む治療から6カ月以内の再発・転移）の再発・転移頭頸部癌患者を対象として保険承認された²⁾。続いて、2019年12月には KEYNOTE-048 試験³⁾の結果に基づき、同じく ICI であるペムブロリズマブが再発・転移頭頸部癌患者に対して保険承認された⁴⁾。これらの臨床試験での結果をもとに、再発・転移などにより局所治療の適応がない口腔癌患者に対しても、ICI を用いた薬物療法が日常臨床で使用されている。

前述のとおり、プラチナ抵抗性再発・転移口腔癌患者では CheckMate141 試験のエビデンスに基づく薬物療法が推奨される。この臨床試験は、プラチナ抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対するニボルマブ群と担当医師選択治療群（ドセタキセル、メトトレキサート、セツキシマブ）を比較した、国際共同第Ⅲ相試験である。主要評価項目である全生存期間（OS）は、ニボルマブ群が有意に延長し（中央値：7.7カ月 vs 5.1カ月、ハザード比：0.70, 95%信頼区間：0.51-0.96）、さらに症状緩和効果やQOL維持効果についてもニボルマブ群が有意に良好であることが示された。しかし、CheckMate141 試験でのニボルマブ群の全奏効率（ORR）は13.3%にとどまり、41.3%の症例ではこの治療が奏効せず、病勢増悪を来していたことに注意する必要がある。そのため、腫瘍量が多く病勢進行が早い症例では、パクリケセル+セツキシマブのような奏効率が高いレジメンを優先して使用することも考慮すべきである⁵⁾。なお、CheckMate141 試験でのニボルマブの安全性について、有害事象の発現率は、ニボルマブ群：58.9%、担当医師選択治療群：77.5%だった。CTCAE Grade3～4の発現率は、ニボルマブ群：13.1%、担当医師選択治療群：35.1%であり、全体としては、担当医師選択治療群と比較して重篤な副作用は少ない結果だった。日本人の口腔癌を対象に検討した研究でも、有効性および安全性が確認されている（OSの中央値は11.2カ月、1年および2年の全生存率は47.3および33.6%；CTCAE Grade 3以上の免疫関連有害事象の発現率は5.6%）⁶⁾。

一方、化学療法未治療あるいはプラチナ感受性（プラチナ製剤を含む治療から 6 カ月以降の再発・転移）再発・転移口腔癌患者では、KEYNOTE-048 試験のエビデンスに基づく薬物療法が推奨される。この臨床試験は、再発・転移頭頸部扁平上皮癌患者の一次治療として、ペムブロリズマブ単剤群もしくはペムブロリズマブ+シスプラチン（あるいはカルボプラチン）+5-フルオロウラシル（以下、ペムブロリズマブ+化学療法）群とセツキシマブ+シスプラチン（あるいはカルボプラチン）+5-フルオロウラシル（以下、EXTREME レジメン⁷⁾群を比較した、国際共同第Ⅲ相試験である。ペムブロリズマブ単剤群あるいはペムブロリズマブ+化学療法群が、EXTREME レジメン群と比較して、未治療の再発・転移頭頸部扁平上皮癌患者の OS を延長するかを比較する目的で行われた。主要評価項目は、PD-L1 combined positive score（以下、CPS）20 以上、CPS 1 未満、CPS 不明あるいは未測定を含む全集団における OS と無増悪生存期間（以下、PFS）だった。

ペムブロリズマブ単剤群の OS は、EXTREME レジメン群と比較して CPS 20 以上（中央値：14.9 カ月 vs. 10.7 カ月、ハザード比：0.61, 95%信頼区間：0.45-0.83）および CPS 1 以上（中央値：12.3 カ月 vs. 10.3 カ月、ハザード比：0.78, 95%信頼区間：0.64-0.96）で有意に延長していた。しかし全集団では有意差は認めず（中央値：11.6 カ月 vs. 10.7 カ月、ハザード比：0.85, 95%信頼区間：0.71-1.03）、非劣性は証明されたが優越性は証明されなかった。また ORR は、CPS：20 以上、CPS：1 以上、全集団において、EXTREME レジメン群と比較して低い傾向にあった。一方、ペムブロリズマブ+化学療法群の OS は、EXTREME レジメン群と比較して CPS 20 以上（中央値：14.7 カ月 vs. 11.0 カ月、ハザード比：0.60, 95%信頼区間：0.45-0.82）、CPS 1 以上（中央値：13.6 カ月 vs. 10.4 カ月、ハザード比：0.60, 95%信頼区間：0.53-0.80）、全集団（中央値：13.7 カ月 vs. 10.7 カ月、ハザード比：0.77, 95%信頼区間：0.63-0.93）のいずれの集団においても、有意に延長していた。また ORR は、CPS 20 以上、CPS 1 以上、全集団において、EXTREME レジメン群とほぼ同等の結果が得られていた。なお、ペムブロリズマブ単剤群およびペムブロリズマブ+化学療法群のいずれにおいても、CPS 20 以上、CPS 1 以上、全集団で、EXTREME レジメン群と比較して有意な PFS の延長は示されなかった。なお、KEYNOTE-048 試験でのペムブロリズマブの安全性について、有害事象の発現率はペムブロリズマブ単剤群：58%、ペムブロリズマブ+化学療法群：96%、EXTREME レジメン群：97%だった。

以上の結果から、CPS 20 以上では、ペムブロリズマブ単剤は EXTREME レジメンと比較して OS で明らかな優越性を示しており、安全性とのバランスから推奨される。ただし、腫瘍量が多く病勢進行が早い症例では、ペムブロリズマブ+化学療法が治療選択肢となる。CPS 1 以上 20 未満では、ペムブロリズマブ+化学療法は EXTREME レジメンと比較して ORR は良好で、PFS も同等の結果だった。また、安全性からもペムブロリズマブ+化学療法が推奨される。ペムブロリズマブ単剤は、EXTREME レジメンと比較して OS で優れる傾向にあったが PFS はやや劣る傾向だったため、腫瘍量が少なく病勢進行が緩徐な症例で治療選択肢となり得る。CPS 1 未満の症例では、ペムブロリズマブ単剤は推奨されず、ペムブロリズマブ+化

学療法あるいはEXTREME レジメンなどが治療選択肢となる。病勢進行や患者の臨床的背景、有害事象などを基に選択することが推奨される。

ICI は既存の殺細胞性の抗がん薬と比較して腫瘍縮小効果は弱い。しかし、効果が認められる症例では、効果の持続時間が長く、生存延長効果に優れる可能性が示唆されている。しかし、ICI の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用のため、重篤または死亡に至る可能性がある。本剤の投与中および投与後には、患者の観察を十分に行う必要がある。異常を認めた場合には、発現した病態に応じた専門的な知識をもつ医師と連携し、適切な対応を行う必要がある^{2,4)}。再発・転移などにより局所治療の適応がない口腔癌患者に対しては、薬物療法による副作用発現の予測や患者の希望などにも十分に配慮した上で、薬物療法の実施の可否も含めて多職種で慎重に判断する必要がある。

●参考文献

- 1) 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.
- 2) 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン ニボルマブ（遺伝子組み換え）（販売名：オプジーボ点滴静注 20mg, オプジーボ点滴静注 100mg, オプジーボ点滴静注 120mg, オプジーボ点滴静注 240mg）～頭頸部癌～. 平成 29 年 3 月（令和 4 年 5 月改訂）.
<https://www.pmda.go.jp/files/000246503.pdf> 2023 年 12 月 24 日アクセス
- 3) Burtneess B, Harrington KJ, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 ; 394 : 1915-28.
- 4) 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン ペムブロリズマブ（遺伝子組み換え）（販売名：キイトルーダ点滴静注 100mg）～頭頸部癌～. 令和元年 12 月（令和 4 年 9 月改訂）.
<https://www.pmda.go.jp/files/000248278.pdf> 2022 年 12 月 24 日アクセス
- 5) 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.
- 6) Yamakawa N, Umeda M, et al. Multicenter retrospective study of nivolumab for recurrent/metastatic oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis*. 2022 Dec 15. doi: 10.1111/odi.14471. Epub ahead of print. PMID: 36519515.
- 7) Vermorken JB, Mesia R, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008 ; 359 : 1116-27.

CQ51 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 カ月に 1 回、3～4 年では 3 カ月に 1 回、4～5 年では 4 カ月に 1 回、5 年以降は個々の症例に応じて 6 カ月に 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 年は 1～3 カ月に 1 回、1～2 年では 2～6 カ月に 1 回、2～5 年は 4～8 カ月に 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 1-10 に示す²⁻⁴⁾。

本邦において、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、本邦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 カ月に 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 カ月に 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、本邦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 カ月に 1 回、3～4 年では 3 カ月に 1 回、4～5 年では 4 カ月に 1 回、5 年以降は症例によって 6 カ月に 1 回程度

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) Simo 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 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.

CQ52 治療後の経過観察で PET は有効か？

再発、転移が疑われる場合に PET 検査を追加して行うことは有用であると考え。しかし、画像診断を用いることにより再発や転移が早期に発見できているものの、早期発見することにより予後が改善しているエビデンスは未だないことに注意すべきである

近年、本邦における PET 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^{1,2)}。術後再発が疑われた場合、通常の検査に加え、PET の追加検査を行うことにより、遠隔転移診断の感度、特異度がそれぞれ 92%、95%に上昇したと報告されている³⁾。さらに、最近のシステマティックレビュー・メタ解析においても、FDG-PET/CT は高い正確性を持って残存腫瘍や再発を同定することができると結論付けている⁴⁾。NCCN や ESMO ガイドラインにおいて、化学放射線療法により根治治療行った場合は、治療効果判定や残存腫瘍の評価のために治療後 3-6 カ月における FDG-PET/CT による評価を推奨している⁵⁾。このことから、再発、転移が疑われる場合に PET 検査を追加して行うことは有用であると考え。しかし、画像診断を用いることにより再発や転移が早期に発見できているものの、早期発見することにより予後が改善しているエビデンスは未だないことに注意すべきである⁶⁾。

●参考文献

- 1) Müller J, Hüllner M, et al. The value of (18) F-FDG-PET/CT imaging in oral cavity cancer patients following surgical reconstruction. *Laryngoscope*. 2015 ; 125 : 1861-8.
- 2) 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.
- 3) Gao S, Li S, 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.
- 4) Cheung PKF, Chin RY, et al. Detecting Residual/Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinomas using PET or PET/CT: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 ; 154 : 421-32.
- 5) Machieis J, Leemans CR, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 ; 31 : 1462-75.

- 6) Ping Ng S, Pollard III C, et al. Usefulness of surveillance imaging in patients with head and neck cancer who are treated with definitive radiotherapy. Cancer. 2019 ; 125 : 1823-29.

パブリックコメント募集

CQ53 術後経過観察で腫瘍マーカーは有用か？

口腔癌の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。

腫瘍マーカーについては、比較的早くよりその有用性が報告され、特に SCC 抗原が臨床ではよく用いられている。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¹⁾。また、最近の口腔扁平上皮癌の予後と関連する腫瘍マーカーに関する systematic review において、38 報の研究から 41 個の腫瘍マーカー候補が同定されているが、いずれも臨床で有用性が証明されている分子はなかった。ただし、頭頸部癌全体では、HPV が中咽頭癌において NCCN ガイドラインでも治療方針を決める重要な腫瘍マーカーとして実臨床に用いられている²⁾。したがって、口腔癌の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。

パブリックコメント募集

●参考文献

- 1) 石上享嗣, 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.
- 2) Rivera C, Oliveria AK, et al. Prognostic biomarkers in oral squamous cell carcinoma: A systematic review. 2017 ; 72 : 38-47.

CQ54 栄養状態は口腔がん治療成績と関連するか？

口腔がん治療を行う患者において、治療前の栄養状態が不良である場合、治療成績の悪化に関連する。栄養評価の方法は統一されていないが、治療前から適切な栄養療法を行うことで、口腔がん治療に起因する合併症の軽減と治療完遂率の向上、さらに生命予後の延長などに有効と考えられる。

口腔がん患者は治療介入前に、すでに低栄養である場合が多く、治療の完遂や様々な合併症の発生だけでなく生命予後にも影響を及ぼすことから、多職種チームでの適切な栄養管理が重要である。また、口腔がんの治療は、手術療法、放射線療法、および化学療法に加え、近年では分子標的薬や免疫療法を組み合わせた集学的治療が行われており、各々に関連する有害事象も複雑化し、直接的、間接的に摂食・嚥下機能、咀嚼機能、構音機能が障害されることで栄養状態が悪化し、転帰に左右する。欧州静脈経腸栄養学会（ESPEN）、日本臨床栄養代謝学会（JSPEN）の最新のコンセンサスや、海外の頭頸部癌ガイドラインなどにおいても、治療前からのがん患者への栄養サポート介入が推奨されている¹⁻⁴⁾。

口腔がん患者を主とする、栄養状態と治療成績に関する主な文献は、以下の前向き、後ろ向きコホートによる観察研究やケースコントロール、メタアナリシスであった。栄養状態の評価に用いられていた指標は、体重、body mass index (BMI)、血液学的パラメータ（アルブミン、プレアルブミン、好中球/リンパ球比：NLR など）、General Nutritional Status (GNS)、Nutritional Risk Index (NRI)、Prognostic Nutritional Index (PNI, Onodera版を含む)、Glasgow Prognostic Score (GPS, 改良版を含む)、Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)、サルコペニアなどが挙げられるが、あまり統一性がなかった。Bao らは、化学療法を行う口腔癌患者 1,395 例において、治療前の栄養不良が全生存期間（OS）の悪化に有意に関連したと報告し、特に NRI が BMI や ALB、PNI よりも予後判定に優れていた⁵⁾。Chang らは、同時化学放射線治療（CCRT）を受けた進行頭頸部癌患者（ステージ III, IVA, IVB）139 例（うち口腔癌 50 例：36.0%）の多変量解析を行い、腫瘍の病期に加え、CCRT 後の GPS が独立した予後因子であった⁶⁾。Chargi らは、70 歳以上の高齢頭頸部扁平上皮癌患者 85 例（うち口腔癌 52 例：61.2%）で、サルコペニアを有する治療群が有意に OS の悪化を示した⁷⁾。サルコペニアについては、現在老年病内科領域で診断基準が改定され、筋力（握力）、身体機能（歩行速度など）、骨格筋量（DXA もしくは BIA）を指標として判定することが推奨されている⁸⁾。癌領域では骨格筋量を第 3 頸椎（C3）のレベルでの筋肉の断面積を用いられており、さらなる検証が必要である。Fang らは、1 次手術を受けた口腔癌患者 360 例において、術前の低 PNI が、OS および無病生存期間（DFS）の短縮と有意な関連を示した（いずれも $p < 0.001$ ）⁹⁾。また、手術および術後補助化学放射線療法を行った進行口腔癌 174 例を対象とした Lee らの報告¹⁰⁾、術後口腔癌患者 276 例の Lin らの報告¹¹⁾、口腔癌 333 例を対象としたトレーニング/バリデーションコホート研究の Wu

らの報告¹²⁾、CRTを行った進行口腔癌47例のYoshidaらの報告¹³⁾などにおいても、いずれも栄養指標の悪化が生命予後の不良に有意に関連していることを報告している。Luanらによって行われた、7,815例の頭頸部癌患者のメタアナリシスにおけるサブグループ解析（口腔癌1,728例）でも、治療前のPNIの評価が予後予測因子として有用であることを報告している（OS：HR=1.77, 95%CI 1.13-2.76, $p=0.03$ ）¹⁴⁾。一方、Shumらの遊離皮弁再建患者162例の報告で、プレアルブミン低値の患者の1ヵ月皮弁生存率リスクが4倍に増加し¹⁵⁾、Sonらの頭頸部癌術後の患者369例（うち口腔癌178例：48.2%）の報告でも、術前の血清アルブミン濃度が低い（ <3.3 g/L）患者は、手術部位感染のリスクが3倍高かった¹⁶⁾。Tsaiらの根治手術を行った口腔癌患者70例の報告では、PG-SGAを指標とした栄養不良患者で重大な合併症（Clavien-Dindo分類 $\geq$ IIIa）の発生率が有意に高かった¹⁷⁾。そして、CCRTを行うステージIV（M0）口腔癌患者58例を対象としたWangらの報告では、治療前に早期集中栄養サポートの介入を積極的に行うことで、治療への耐性や合併症、2年生存を改善せるとし¹⁸⁾、治療前からの栄養状態のモニタリングと介入の有用性が示されている。

近年では、手術侵襲の緩和を目的として、エビデンスを集約し、パッケージ化した周術期支援策としてEnhanced Recovery After Surgery（ERAS）プロトコルが腫瘍外科の各診療域で推し進められている。国内でもImaiらの頭頸部癌手術患者159例（うち口腔癌67例：42.1%）の前向き観察研究や¹⁹⁾、Mooreらの頭頸部癌手術患者25例（うち口腔癌9例：36%）での前向き研究があり²⁰⁾、いずれも単一施設調査ながら術後合併症の抑制やQOL改善などに有用性を示しており、今後栄養管理の評価法を含めたエビデンスの確立が期待される。

栄養管理について

NCCN Guidelines for Head and Neck Cancersの栄養原則のセクションでは、体重減少の傾向がある頭頸部がん患者の栄養管理および支持療法について概説している。

栄養：

治療前には、栄養上のリスクを評価し、治療開始時には管理栄養士による栄養指導を受ける。特に著しい体重減少（過去1ヵ月以内に5%の体重減少、または6ヵ月以内に10%の体重減少）、栄養摂取の障害となる疼痛、腫瘍の拡大による嚥下困難などを認めるような場合には、栄養状態の綿密なモニタリングを行い栄養摂取ルートの選択を検討する必要がある。

栄養摂取ルートについては、経口摂取、栄養チューブ（経鼻チューブ、経皮的内視鏡的胃瘻造設術（PEG）による胃瘻チューブなど）または静脈栄養などがある。

栄養摂取ルートの選択：

①全身状態が良好で、治療前に著しい体重減少や気道閉塞、重度の嚥下障害がない場合には、予防的に経鼻チューブ留置やPEGなどは行わず、経口摂取が推奨される。

- ②治療前の著しい体重減少，脱水，食欲不振，必要な薬剤の摂取困難，誤嚥，長期的な嚥下障害の可能性のある患者（照射後の晩期障害など），あるいは栄養摂取を妨げる疼痛などがある場合においては，予防的な栄養チューブの留置を考慮する。なお，治療中には，カロリー摂取量，有害事象，体重の変化を毎週モニターする。
- ③治療中，10 日以上にわたって十分な摂取量を維持できない（すなわち，推定エネルギー消費量の 60%未満）；1 ヶ月間に 5%超の体重減少；重度の粘膜炎，嚥下困難，または誤嚥；高齢（60 歳以上）の 2 項目以上を認めるようであれば，適時栄養チューブの留置を考慮する。

また，栄養チューブへの永続的な依存を防ぐために，言語聴覚士による嚥下訓練，適切な疼痛コントロールなどで回避を目指す。放射線療法を含む治療では特に，患者が栄養的に安定したベースラインに達成するまで栄養管理を続けることが望ましい。後遺症等で生じる慢性的な栄養上の問題を抱える患者についてもフォローアップを継続していく必要がある。

●参考文献

- 1) 日本臨床栄養代謝学会編. JSPEN コンセンサスブック 1 がん. 医学書院, 東京, 2022
- 2) Talwar B, et al. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016 ; 130 : S32-S40.
- 3) Weimann A, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2021 ; 40 : 4745-61.
- 4) Muscaritoli M, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr. 2021 ; 40 : 2898-913.
- 5) Bao X, et al. Nutritional assessment and prognosis of oral cancer patients: a large-scale prospective study. BMC Cancer. 2020 ; 20 : 146.
- 6) Chang P, et al. Glasgow prognostic score after concurrent chemoradiotherapy is a prognostic factor in advanced head and neck cancer. Chin J Cancer Res. 2017 ; 29 : 172-178.
- 7) Chargin N, et al. Sarcopenia is a prognostic factor for overall survival in elderly patients with head-and-neck cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019 ; 276 : 1475-86.
- 8) 山田実. サルコペニア新診断基準 (AWGS2019) を踏まえた高齢者診療. 日老医誌. 2021 ; 58 : 175-82.
- 9) Fang KH, Chang SW, et al. Preoperative prognostic nutritional index predicts prognosis of patients with oral cavity cancer. Oral Dis. 2022;28:1816-30.

- 10) Lee J, et al. Sarcopenia and Systemic Inflammation Synergistically Impact Survival in Oral Cavity Cancer. *Laryngoscope*. 2021 ; 131 : E1530-8.
- 11) Lin S, et al. Sarcopenia results in poor survival rates in oral cavity cancer patients. *Clin Otolaryngol*. 2020 ; 45 : 327-33.
- 12) Wu X, et al. Predictive value of prognostic nutritional index in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis*. 2020 ; 26 : 903-11.
- 13) Yoshida R, et al. Onodera's prognostic nutritional index correlates with tumor immune environment and survival in patients with oral squamous cell carcinoma undergoing chemoradiotherapy. *Transl Oncol*. 2020 ; 13 ; 100850.
- 14) Luan C, et al. Pretreatment prognostic nutritional index as a prognostic marker in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 ; 11 : 17117.
- 15) Shum J, et al. Low Prealbumin Level Is a Risk Factor for Microvascular Free Flap Failure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 ; 72 : 169-77.
- 16) Son H, et al. Nutritional and hematologic markers as predictors of risk of surgical site infection in patients with head and neck cancer undergoing major oncologic surgery. *Head & Neck*. 2018 ; 40 : 596-604.
- 17) Tsai Y, et al. Association of malnutrition with postoperative complication risk after curative surgery for oral cancer : Observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 ; 99 : e23860.
- 18) Wang C, et al. Early nutritional support in non-metastatic stage IV oral cavity cancer patients undergoing adjuvant concurrent chemoradiotherapy: analysis of treatment tolerance and outcome in an area endemic for betel quid chewing. *Support Care Cancer*. 2012 ; 20 : 1169-74. DOI 10.1007/s00520-011-1192-y.
- 19) Imai T, et al. Enhanced recovery after surgery program involving preoperative dexamethasone administration for head and neck surgery with free tissue transfer reconstruction: Single-center prospective observational study. *Surg Oncol*. 2020 ; 34 : 197-205.
- 20) Moore C, et al. Enhanced Recovery After Surgery Nutrition Protocol for Major Head and Neck Cancer Surgery. *OTO Open*. 2021 ; 5 : 1-8.

CQ55 免疫強化型栄養剤の周術期投与は有効か？

手術を予定している成人の進行口腔癌患者に対して、免疫栄養素を強化した経腸栄養剤による周術期管理を行うことを提案する。

(弱い推奨・エビデンスの確実性：低い)

a. 臨床疑問の設定

免疫栄養とは、グルタミン、アルギニン、n-3系脂肪酸、核酸など生体の免疫能を調節する作用を持つ栄養素を投与することで、周術期の患者などの防御能・免疫能を調節して治療成績の向上を期待する栄養療法である¹⁾。これまで周術期合併症および予後不良のリスク低減を目的とした種々の免疫栄養素を含む栄養剤が開発され、実臨床で使用されている。頭頸部癌を対象とした免疫栄養素の効果を検討した臨床研究は散見されるが、口腔癌の手術患者を主体とした免疫栄養療法の効果、ならびに投与法、どのような患者集団に有効なのかなどについての報告は少なく、検討に値する臨床的意義がある。

用語説明として、いわゆるアルギニン強化型は免疫賦活栄養剤と呼ばれ、リンパ球機能やタンパク質合成の促進によって免疫を増強し創傷治癒を期待するものであり、一方、アルギニン強化がなく抗炎症作用を期待するものを免疫調整栄養剤として区別することがあるが、昨今では両者を含めて広義の免疫調整栄養剤と記載する場合もある。本臨床疑問では両者を含めシステマティックレビュー (SR) を行った。

b. 推奨の判断根拠

Howe s らは、待機的に頭頸部癌手術を行った成人患者を対象とした免疫栄養療法の効果に関する SR を行い、うち 16 論文についてのメタ解析を行った²⁾。その結果、手術部位感染、有害事象、在院日数には有意な差を認めなかったが、治癒不全（瘻孔形成）の発症が免疫栄養によって減少することを示した（5.4% vs. 11.3%, $P=0.01$ ）。本 SR では、これをキー論文として、口腔癌患者の割合が 20%以上を満たす 6 論文と、追加検索のアップデートで抽出された 2 論文のランダム化比較試験を加え、計 8 研究（頭頸部癌 604 名、うち口腔癌 277 名：45.9%）を対象に統合解析を行った³⁻¹⁰⁾。アウトカムとその重要性は、診療ガイドライン策定委員会によるアンケートで決定し、GRADE アプローチによる 9 段階の点数で各アウトカムの重要性を評価した。なお、抽出可能であったアウトカムは縫合・治癒不全：7、手術部位感染：7、在院日数：7、有害事象：7 で、いずれも「重大」であった。

以下、望ましい効果のアウトカムとして、縫合・治癒不全の発症と手術部位感染の抑制、および在院日数の短縮について検討した。縫合・治癒不全発症（8 研究、対象患者 493 人）は免疫栄養素を強化した栄養管理で 1,000 人あたり 94 人減少（95%信頼区間：127 減少～35 減少）であった。通常の栄養療法群（対照群）の縫合・治癒不全発症リスクが 17.4%に対し、介入群は 7.4%と 10%減少した。手術部位感染（8 研究、513 人）は 1,000 人あたり

50 人減少（95%信頼区間：81 減少～1 増加）であった。通常の栄養療法群（対照群）の手術部位感染リスクは 12.9%であり、その妥当性に関してベースラインリスクの見直しを行った。Cannon らの報告では、頭頸部癌術後の手術部位感染の頻度が 3-41%とされていることから¹¹⁾、これを参考に対照群の手術部位感染ベースラインリスクを 40%（高リスク）とした場合、介入群は 1,000 人あたり 156 人減少（95%信頼区間：252 減少～4 増加）であった。在院日数（7 研究、539 人）は平均在院日数が 3 日短縮（95%信頼区間：0.7 日短縮～5.42 日短縮）した。多くの症例が、30 日以内の入院であることを考えると、かなり大きな効果と判断した。縫合・治癒不全と手術部位感染の明確な定義付けが不明であることやベースラインリスクの不確実性、栄養剤の組成の違いや充足率、集団の差異などへの議論があるが、信頼区間の異質性が低いこと、介入優位の方向性が一致していることを考慮し、全体として「中等度」の望ましい効果ありと判断した。一方、望ましくない効果（有害事象）の内訳は、腹部不快感や嘔気、下痢、便秘であった。免疫栄養療法を受けた患者の有害事象出現（5 研究、369 人）は 1,000 人あたり 72 人増加（95%信頼区間：20 減少～226 増加）であった。発生した有害事象は生命を脅かすレベルではなく、有害事象の増加は最悪でも 226 人増であり、「小さい」と判断した。ただし、口腔癌の割合が 50%以下であることを踏まえると、エビデンスの確実性は各アウトカムの中で最も低いものとなり、アウトカム全般では「低い」と判断した。一方、免疫栄養剤によって縫合・治癒不全、手術部位感染、在院日数を減少させる可能性があるのであれば、多少の有害事象および若干のコストを考慮しても摂取に対する患者の好みのバラツキは少ないと考えられ、価値観として「重要な不確実性またはバラツキはおおそくなし」と判断した。介入群で望ましい効果を期待できる可能性はあるが、今後の口腔癌を主体としたさらなるエビデンスの検証が必要と判断し、介入を支持するほどには至らず、効果のバランスは「介入も比較も支持しない」と判断した。当該栄養剤は患者の自費購入であるため社会全体の公的医療費としての負担はなく、必要資源量としては、「無視できるほどのコストや節減」と判断し、費用対効果については、「おそらく介入を支持する」としたが、さらなる今後の検証が必要である。医療上の公平性は「おそらく影響ない」、望ましいアウトカムが上回っているとの判断から許容可能性は「おそらくはい」とした。以上の判断根拠から、本 CQ は弱い推奨・エビデンスの確実性は低いとした。

c. 臨床的意義

現在、免疫強化型の栄養剤はインパクト[®]、イムン[®]、サンエット GP[®]、アノム[®]（いずれも半消化態栄養剤：食品）などが市販されている。なかでもインパクト[®]は、術後感染症の発生を抑制し、在院日数を短縮することが欧米のメタ解析でも確認されており、周術期の免疫栄養療法は、アメリカ静脈経腸栄養学会（ASPEN）やヨーロッパ臨床栄養代謝学会（ESPEN）のガイドラインでも、術前の使用が推奨されている¹²⁻¹⁴⁾。アルギニンが添加されていないものとして開発されたオキシパー[®]やプロシュア[®]（n-3 系脂肪酸、抗酸化物質強化）は販売

中止となっているが、免疫調整栄養剤として、現時点では明治メイン®など多種類が市販されている。これらはいずれも保険適用とはなっておらず、費用対効果などの検証が今後の課題と思われる。一方、ESPEN の救急領域の経腸栄養実施ガイドラインや日本版重症患者の栄養療法ガイドラインでは、重症敗血症や ARDS などの重症 ICU 患者に対するアルギニン強化型免疫賦活栄養剤の使用は推奨されておらず、重症患者に対する効果の評価は定まっていない^{15, 16)}。このように、病態によっては悪化させる報告も複数あることから、あくまで待機手術の術前、あるいは特に侵襲の強くない時期に摂取することを考慮したうえでの使用を検討すべきと考える。また、周術期の免疫栄養療法については、特定の疾患・治療法に特化した研究成果が少ないのが現状であり、本 SR で得られた結果には臨床的意義があると考えられる。しかし、近年の低侵襲手術手技の進歩や 術後早期回復プログラム (Enhanced Recovery After Surgery : ERAS) などの普及もあり、術後合併症は減少傾向にあるため、免疫栄養療法の有効性を、質の高いエビデンスを持って証明することは困難となってくることが予想され、今後さらなる臨床研究デザインを駆使して検証を重ねていくことが望まれる。

●参考文献

- 1) 鍋谷圭宏, 他. 【周術期・侵襲下におけるエビデンスと問題点】今改めて考える免疫調整経腸栄養剤 (immune-modulating diet) の是非. 外科と代謝・栄養. 2020 ; 54 : 6-14.
- 2) Howes N, Atkinson C, et al. Immunonutrition for patients undergoing surgery for head and neck cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018 ; 30 : CD010954. DOI: 10.1002/14651858.CD010954.pub2.
- 3) Casas-Rodera P, et al. Immuno-enhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a prospective, randomized clinical trial. Nutr Hosp. 2008 ; 23 : 105-10.
- 4) Luis DAd, et al. Postsurgery enteral nutrition in head and neck cancer patients. Eur J Clin Nutr. 2002 ; 56 : 1126-9.
- 5) Luis DAd, et al. Randomized clinical trial with an enteral arginine-enhanced formula in early postsurgical head and neck cancer patients. Eur J Clin Nutr. 2004 ; 58 : 1505-8.
- 6) Luis DAd, et al. Clinical and biochemical outcomes after a randomized trial with a high dose of enteral arginine formula in postsurgical head and neck cancer patients. Eur J Clin Nutr. 2007 ; 61 : 200-4.
- 7) Riso S, et al. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. Clin Nutr. 2000 ; 19 : 407-12.
- 8) Snyderman CH, et al. Reduced postoperative infections with an immune-enhancing nutritional supplement. Laryngoscope. 1999 ; 109 : 915-21.

- 9) Jantharapattana K, et al. Efficacy of EPA-enriched supplement compared with standard formula on body weight changes in malnourished patients with head and neck cancer undergone surgery: a randomized study. *Head & Neck*. 2020 ; 42 : 188-97.
- 10) Sittitrai P, et al. Effect of a perioperative immune-enhancing diet in clean-contaminated head and neck cancer surgery: A randomized controlled trial. *Int J Surg*. 2021 ; 93 : 106051.
- 11) Cannon RB, et al. Methods to reduce postoperative surgical site infections after head and neck oncology surgery. *Lancet Oncol*. 2017 ; 18 : e405-e413.
doi:10.1016/S1470-2045(17)30375-3.
- 12) Weimann A, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2021 ; 40 : 4745-61.
- 13) Muscaritoli M, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021 ; 40 : 2898-913.
- 14) August DA, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009 ; 33 : 472-500.
- 15) Kreymann KG, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr*. 2006 ; 25 : 210-23.
- 16) 日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会編. 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン. *日集中医誌*. 2016 ; 23 : 185-281.

CQ56 放射線療法あるいは化学放射線療法を行う患者において胃瘻造設を行うことは有効か？

推奨なし

主なアウトカムのエビデンスの確実性が非常に低いため、放射線単独療法または化学放射線療法を行う患者において胃瘻増設を行うことの効果は不確実であった。

a. 臨床疑問の設定

口腔癌患者に対する放射線治療において、口腔内が照射野に含まれると放射線性口腔粘膜炎の発生は必発である。さらに、頸部への照射では放射線性皮膚炎や咽頭粘膜炎の痛みにより経口摂取困難や治療の中断を生じ、患者の栄養状態やQOLは低下する。放射線治療中の患者に対する栄養療法として、経腸栄養は腸上皮の萎縮やバクテリアル・トランスロケーションの予防効果があり、高血糖や脂質異常症が生じにくいことから、経腸栄養が経静脈栄養よりも望ましいとされている¹⁾。具体的には、経鼻胃管の留置または胃瘻造設による方法が一般的であるが、どちらを選択するかは基準はない。そこで、放射線療法あるいは化学放射線療法を行う患者を対象とし、経鼻胃管の留置と胃瘻造設のどちらが有効かという点についてシステマティックレビューを行った。

なお、本CQは、放射線療法あるいは化学放射線療法を行う際の有用な栄養管理方法を明らかにすることが目的であるため、口腔癌とそれ以外の頭頸部癌では照射野が類似し経口摂取困難となる有害事象が共通することから、頭頸部癌患者を対象とした研究論文で口腔癌の割合が20%未満であっても、システマティックレビューの対象に含める方針とし、策定委員の合意を得た。

b. 推奨の判断根拠

本CQの解決に向けて、PICOを設定した。P：放射線単独療法または化学放射線療法を行う患者に対し、介入群（I）：胃瘻造設による栄養管理、対照群（C）：経鼻胃管による栄養管理、アウトカム（O）：①治療の完遂、②患者のQoL、③栄養状態を主要なアウトカムと設定し、システマティックレビューと診療ガイドラインを検索した。

検索の結果、本CQのPICOと一致した1編のコクランレビュー（Nugent_2013）²⁾と1編のシステマティックレビュー（Bossola_2022）³⁾が選択されたが、コクランレビューについては古い論文であり、システマティックレビューについてはメタ分析が行われていなかったことから、対象論文として採用しなかった。続いて行ったRCT検索により、最終的に3編のRCT論文を採用した⁴⁻⁶⁾。

主要アウトカムのうち、治療の完遂については、採用した3論文には記載がなかったため、代替アウトカムとして論文中に記載のあった治療の休止期間を用いた。QoLについては、「独自のQoLスコア」・「EORTC-QLQ-C30」・「EORTC-QLQ-H&N35」による評価を利用した。栄養状態については、アルブミン値やBMIなどの記載もあったが、一般的な指標である体重の減少量を用いた。

治療の休止についての重要性は「重大」と判断されたが、治療の休止（率）について記載されていた論文は1編で[Corryら²⁾：胃瘻造設による栄養管理26.7% vs. 経鼻胃管による栄養管理11.1%, RR=2.40(95%CI: 0.51-11.34)], 統合解析は行えなかった。QoLについては、サブグループのうち「痛み」について「重大」とされ、それ以外は「重要」と判断されたが、採用した3論文でのQoLの評価方法が異なっていたため統合解析は行えなかった。採用論文のうち、症例数の少ない1論文のみの結果では、「痛み」および「煩雑さ」は経鼻胃管による栄養管理で優位、「不便さ」および「不快感」については胃瘻造設による栄養管理で優位であった²⁾。体重の減少についての重要性は「重大」と判断されたが、採用した1論文のみで記載されており、有意差はなかったと記載されていた²⁾。これについても統合解析は行えなかった。

胃瘻造設による望ましくない効果について、採用論文のうち1編で胃瘻造設部の感染が27%に生じていた²⁾。そのほかの重要な害として、放射線治療後に生じる嚥下機能低下とそれによる肺炎について抽出した。治療後1年の嚥下機能障害については胃瘻造設による栄養管理の方が優位であったが³⁾、肺炎について有意差はなかった²⁾。

以上より、治療の完遂、患者のQoL、栄養状態および害について、それぞれ統合解析に至らず、胃瘻造設の有用性を支持する確実性のあるエビデンスは見出せなかった。

c. 臨床的意義

本CQに類似したCQに関するRCTとして、「予防的に行う胃瘻造設」と「治療経過の中で必要となった際に行う胃瘻造設（治療的胃瘻）」に関する論文は多く存在したが、本邦の口腔癌治療を行う施設においては、予防的に胃瘻造設を行うことは多くないと判断し、経鼻経管栄養を対照に設定した。当初、胃瘻造設は、栄養状態の悪化を予防するなどの効果により、治療完遂を支持すると考え、アウトカムを設定していた。しかし、予測していた治療完遂に関する効果についての報告は少なかった。また、QoLや栄養の指標についても、統合解析ができなかったこと、採用論文はRCT研究ではあるものの患者数の少ない単施設の研究であること、エビデンスの確実性が低いことから、パネル会議では推奨を出さないこととなった。また、パネル会議メンバーからの意見として、胃瘻造設は肺炎を含む晩期障害を減少させる、退院先の選択肢を増やす、再発・転移があった場合の疼痛管理を含め薬剤投与経路の選択肢を増やす、などの有用性があるのではないかと議論がなされた。今後、これらを考慮した長期間にわたる観察を含めた多機関共同のランダム化比較試験が行われるべきである。

●参考文献

- 1) 上山善弘, 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.
- 2) Nugent B, Lewis S, et al. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2013 ; CD007904.
- 3) Bossola M, Antocicco M, et al. Tube feeding in patients with head and neck cancer undergoing chemoradiotherapy: A systematic review. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022 ; 46 : 1258-69.
- 4) Corry J, Poon W, et al. Randomized study of percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tubes for enteral feeding in head and neck cancer patients treated with (chemo)radiation. J Med Imaging Radiat Oncol. 2008 ; 52 : 503-10,.
- 5) Silander E, Nyman J, et al. Impact of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer: a randomized study. Head Neck. 2012 ; 34 : 1-9.
- 6) Axelsson L, Silander E, et al. Effect of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube on swallowing in advanced head and neck cancer: A randomized controlled study. Head Neck. 2017 ; 39 : 908-15.

CQ57 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、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.

パブリックコメント募集

CQ58 口腔内評価と口腔機能管理の有効性

口腔がん患者に行う外科療法，放射線療法，薬物療法の施行に際して，治療開始前から治療終了後も継続して口腔機能管理を行うことで，治療に関連する急性期および晩期の有害事象，合併症の発生を減少させることができる。

頭頸部領域への放射線治療は，口腔乾燥，唾液腺の機能低下を引き起こし，齲蝕やこれに继发する歯性感染，顎骨壊死の発症リスクを増加させる¹⁾。また，放射線治療は，放射線治療後の口腔乾燥，細菌学的変化，齲蝕原性のある食形態への変化により歯の硬組織の脱灰リスクを増加させる¹⁾。強度変調放射線治療（IMRT）の導入と，これによる唾液腺への照射線量をコントロールすることは，経時的な線量依存的な唾液腺機能の回復や長期的な齲蝕発症リスクの軽減に寄与する^{2,3)}。放射線関連齲蝕や歯の硬組織の変化は放射線後最初の3カ月以内に生じ得るとされている^{4,5)}。

放射線治療前の口腔内診査の到達目標としては①口腔および歯に関連する合併症と予防プロトコルの順守の必要性についての口頭および書面での患者教育，②治療計画のための患者の診査と評価⁴⁾が挙げられる。合併症予防に関して，唾液腺への影響による口腔乾燥に対しては，カフェイン含有物の摂取を避けること，人工唾液⁶⁾やコリン受容体作動薬（ピロカルピン，セビタリン）の使用^{7,8)}，アルコールを含まない含嗽剤（0.1%二酸化塩素口腔含嗽推奨）使用などが推奨されている。また，齲蝕予防では，食事指導に加えて，1日2回のブラッシング，歯間ブラシやデンタルフロスの使用，アルコール非含有含嗽剤による1日2回の含嗽などの口腔衛生保持の徹底とともに，1.1%フッ化ナトリウムの局所塗布と定期的な歯科検診が推奨されている。放射線照射野内の骨への影響として，放射線治療前に口腔内評価と要抜去歯の決定を行い，抜歯は治療開始前2週間前に終了することが推奨されている^{3,9,10)}。

患者の診査と評価では，パノラマX線写真撮影，齲蝕と歯周疾患の罹患状況とリスク評価，口腔衛生状態，患者のモチベーションとコンプライアンスの評価，急性齲蝕，歯周疾患の治療，感染源となる病巣の除去，少なくとも放射線治療開始2週間前までの抜歯の完了，金属修復物がある場合の放射線散乱線の影響を最小化するためのスペーサーの装着，局所的なフッ化物の塗布が推奨されている。

がん治療中の口腔管理については，口腔乾燥管理，咀嚼筋による開口障害の予防，口腔カンジダ症の治療が含まれている。口腔カンジダ症に関して局所療法に抵抗性の場合には全身的な抗真菌療法の実施や感染症科へのコンサルトも考慮すべきである。また，がん治療後については，上記に加えて，齲蝕の予防と治療，放射線性顎骨壊死の予防と管理などにも注意が必要である。

歯科のリコール間隔はリスクに基づいて判断され、少なくとも半年に1回、口腔乾燥患者や放射線治療後に新たな齲蝕や病変が生じた患者ではより頻回であることが望ましいとされている。NCCN ガイドラインに含まれるこれらの推奨はいずれも推奨度 2A である。

本邦では、2012 年に周術期口腔機能管理が保険収載されて以降、がん治療に際して従来の口腔ケアに加えて、感染巣の除去、補綴処置による口腔機能の維持・改善が広く行われている。がん治療に伴って生じる口腔内有害事象を予防・減少させるためには、口腔内の感染源を除去することともに早期の経口摂食支援も必要である^{11,12)}。また、手術部位感染(surgical site infection: SSI)や術後肺炎の主な原因である唾液や咽頭貯留液中の病原微生物を減少させるためには、経口摂食を早期に開始し口腔の自浄作用を回復することが重要である¹¹⁾。上記のように NCCN ガイドラインにおいても、頭頸部がん治療時の歯科的評価・処置の原則が示され推奨されているが、口腔がん患者における口腔機能管理の有効性を検討した報告は多くない¹³⁻¹⁶⁾。本ガイドライン作成に際して、口腔がん患者における周術期口腔機能管理の有効性(術後肺炎・SSI の減少)についてシステマティックレビューを行ったが、これらに関する無作為比較化臨床試験、システマティックレビューの報告はなく、エビデンスレベルは明らかではない。しかしながら、周術期口腔機能管理により気管内細菌数および検出菌種の減少や全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)期間の短縮傾向¹⁷⁾、術後肺炎や SSI の発症頻度の減少とともに術後経口摂食中断期間や術後在院期間の短縮が報告^{18,19-22)}されている。また、周術期口腔機能管理の導入により血液培養の検出細菌中に口腔細菌が占める割合の大幅な低下が報告されている²³⁾。口腔がん患者では周術期口腔機能管理を行うことで、術後肺炎の発症率の減少や術後絶食期間、在院日数の短縮が報告されている^{13,14)}。本邦におけるがん治療中における口腔内有害事象の発症頻度を検討した大規模後ろ向き観察研究(2,744 例を対象)では、がん治療中の菌性感染症の発症率は 8.2%であった。その菌性感染症の 56.7%が薬物療法中に発症しており、化学放射線療法中の発症例も加えると 74.1%を占めたことから、がん治療による免疫抑制状態が慢性菌性感染巣の急性転化に影響すると考えられている²⁴⁾。慢性菌性感染巣を除去する抜歯などの侵襲的治療を行った場合、菌性感染症および重度粘膜炎発症のリスクが約 1/2 に減少したと報告されており²⁴⁾、口腔ケアとともに慢性菌性感染巣の除去が必要である。

がん治療患者における歯科的評価・治療プロトコルの有効性に関して倫理的な問題から前向き無作為比較試験は困難であり有効性についてのエビデンスレベルの高い報告はない²⁵⁾が、がん患者における歯科疾患管理プロトコルのシステマティックレビューでは以下のような管理プロトコルが勧められている²⁵⁾。

- ・象牙質内にとどまる軽度齲蝕、 症状を有さない智歯、 根尖病巣の大きさが 5mm 以下で無症状の根尖性歯周炎、 重度の炎症と動揺度を有さない歯周ポケットが 8mm 以

下で動揺度がⅠ～Ⅱ度の慢性辺縁性歯周炎はがん薬物療法および造血幹細胞移植期間中は厳重に経過観察する管理方法が、完全に歯科的感染巣を除去するための時間が不十分な場合には適当である（エビデンスレベル：Ⅲ，推奨グレード：B）。

- ・頭頸部領域の放射線とがん薬物療法では、治療前および維持療法中の歯周治療を行う（エビデンスレベル：Ⅲ，推奨グレード：B）。
- ・頭頸部領域の放射線治療後の患者では、齲蝕予防のためにフッ化物の使用を勧める。また、時間とともに患者のアドヒアランスが低下するので、フッ化物の使用を強く促す必要がある（エビデンスレベル：Ⅱ，推奨グレード：B）。
- ・フッ化物を使用している頭頸部放射線治療後の患者では、歯冠修復の際には従来のグラスアイオノマーセメントではなく、コンポジットレジン、レジンモディファイドグラスアイオノマーセメントを用いて修復する。フッ化物を使用していない患者では、頻回の再修復の必要性があるが、齲蝕の再発率を減少させるためにグラスアイオノマーセメント修復を考慮してもよい（エビデンスレベル：Ⅱ，推奨グレード：B）。

また、口腔内の金属製の補綴物はアーチファクトや散乱線による粘膜炎の重篤化に繋がるため、治療前に脱金属を行うことで診断精度の向上に繋がる²⁶⁾。加えて、粘膜炎による疼痛に対して、2018年よりハイドロゲル創傷・被覆保護剤（エビデン）²⁷⁾が保険適用とされ、その有効性が報告されている²⁷⁾。

がん治療の支持療法として、がん治療前に歯性感染巣を除去し治癒した上で、がん治療を開始することが望ましいので、そのためには緊密な「医科歯科連携」が必要である²⁸⁾。加えて、がん治療後も患者は晩期有害事象に悩まされることが多いことから、いわゆる治療前からの連携「前連携」だけでなく、治療後の連携「後連携」も緊密に行い、切れ目のない口腔機能管理を行っていく必要があり、地域の診療所との緊密な「病診連携」も必要である²⁸⁾。

●参考文献

- 1) Walker MP, Wichman B, et al. Impact of Radiotherapy Dose on Dentition Breakdown in Head and Neck Cancer Patients. *Pract Radiat Oncol*. 2011 ; 1 : 142-8.
- 2) Little M, Schipper M, et al. Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 ; 83 : 1007-14.
- 3) Studer G, Glanzmann C, et al. Risk-adapted dental care prior to intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2011 ; 121 : 216-29.
- 4) Murdoch-Kinch CA, Zwetchkenbaum S. Dental management of the head and neck cancer patient treated with radiation therapy. *J Mich Dent Assoc*. 2011 ; 93 : 28-37.

- 5) Epstein JB, Thariat J, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin.* 2012 ; 62 : 400-22.
- 6) Singh ML, Papas AS. Long-term clinical observation of dental caries in salivary hypofunction patients using a supersaturated calcium-phosphate remineralizing rinse. *J Clin Dent.* 2009 ; 20 : 87-92.
- 7) Gorsky M, Epstein JB, et al. The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004 ; 97 : 190-5.
- 8) Jensen SB, Pedersen AML, et al. ; Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section; Oral Care Study Group; Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer.* 2010 ; 18 : 1061-79.
- 9) Gomez DR, Estilo CL, et al. Correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 ; 81 : e207-13.
- 10) Lee IJ, Koom WS, et al. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 ; 75 : 1084-91.
- 11) 梅田正博, 五月女さき子, 編著. *Clinical Question でわかるエビデンスに基づいた周術期口腔機能管理*. 医歯薬出版, 東京, 2018 ; 2-4.
- 12) Otagiri H, Yamada S, et al. A clinical investigation of the association between perioperative oral management and prognostic nutritional index in patients with digestive and urinary cancers. *Curr Oncol.* 2020 ; 27 : 257-62.
- 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. *日口診.* 2008 ; 21 : 1-6.
- 14) Uruno H, Higo M, et al. Evaluation of the effectiveness of perioperative oral care in patients with oral cancer. *Oral Science in Japan.* 2015:93-96.
- 15) Yokota T, Tachibana H, et al. Multicenter phase II study of an oral care program for patients with head and neck cancer receiving chemoradiotherapy. *Support Care Cancer.* 2016 ; 24 : 3029-36.
- 16) Kawashita Y, Koyama Y, et al. Effectiveness of a comprehensive oral management protocol for the prevention of severe oral mucositis in patients receiving radiotherapy with or without chemotherapy for oral cancer: a multicentre, phase II, randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019 ; 48 : 857-64.

- 17) 上嶋伸知, 坂井謙介, 他. 食道癌手術患者に対する専門的口腔ケア施行の効果. 日外会誌. 2009 ; 6:183-8.
- 18) Soutome S, Yanamoto S, et al. Effect of perioperative oral care on prevention of postoperative pneumonia associated with esophageal cancer surgery: A multicenter case-control study with propensity score matching analysis. Medicine (Baltimore). 2017 ; 96 : e7436.
- 19) 戸澤信也, 西牧史洋, 他. 消化器がん手術症例における周術期口腔機能管理の効果の検討. 有病者歯科医療. 2015 ; 24 : 214-23.
- 20) 相澤仁志, 嶋根哲, 他. 肝臓癌における周術期口腔機能管理の効果の検討. 日口腔ケア会誌. 2016 ; 11 : 43-7.
- 21) Nobuhara H, Yanamoto S, et al. Effect of perioperative oral management on the prevention of surgical site infection after colorectal cancer surgery: A multicenter retrospective analysis of 698 patients via analysis of covariance using propensity score. Medicine (Baltimore). 2018 ; 97:e12545.
- 22) Iwata E, Hasegawa T, et al. Effects of perioperative oral care on prevention of postoperative pneumonia after lung resection: Multicenter retrospective study with propensity score matching analysis. Surgery. 2019 ; 165 : 1003-7.
- 23) 宮下みどり, 土條留美, 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.
- 24) Yamada S, Soutome S, et al. A multicenter retrospective investigation on the efficacy of perioperative oral management in cancer patients. Medicine (Baltimore). 2020 ; 99 : e19129.
- 25) Hong CHL, Hu S, et al. A systematic review of dental disease management in cancer patients. Support Care Cancer. 2018 ; 26 : 155-74.
- 26) 上原忍, 小林啓一, 他. 頭頸部癌に対する強度変調放射線治療における歯科金属除去の有用性. 頭頸部癌. 2012 ; 8 : 442-6.
- 27) 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.
- 28) 山田慎一. がん支持療法としての口腔機能管理の有効性. 信州医誌. 2019 ; 67 : 279-88.

CQ59 照射野内の抜歯

抜歯に関して、顎骨を照射野内に含む放射線治療後に、照射野内の抜歯を行うと顎骨壊死が生じることが広く知られている。長期的に予後が不良な歯がある場合、放射線治療前に予防的に抜歯が行われてきたが、顎骨壊死の発症を予防できないこともある¹⁻³⁾。抜歯から放射線治療開始までの期間については放射線治療開始 2 週間前までに抜歯を終了させておくことが推奨されている⁴⁾。

放射線治療後の照射野内の抜歯は原則的に禁忌であるが、放射線治療中、放射線治療後の照射野内の抜歯とこれに起因する放射線性顎骨壊死の発症に関する無作為比較化臨床試験、システマティックレビューの報告はなく、放射線照射野内の抜歯について、放射線治療中および治療後の安全性についてのエビデンスは明らかではない。

放射線治療後の抜歯後に生じる顎骨壊死の発症率は 12.1%とされ、抜歯部位の照射線量は顎骨壊死群で 62.0Gy、非顎骨壊死群で 37.4Gy と顎骨壊死発症例で有意に線量が多いとの報告がある⁵⁾。また放射線治療終了から抜歯までの期間は顎骨壊死群で 41.2 カ月、非顎骨壊死群で 28.2 カ月と有意差があり、抜去部位の照射線量が高線量、放射線治療終了から抜歯までの期間が長いことが顎骨壊死の発症と有意に関連するとされている⁶⁾。放射線治療後の抜歯が避けられない場合、放射線療法線量と照射範囲（線量分布）、抜歯部位、抜歯術式、併用する治療を考慮する必要がある⁶⁾。60Gy を超える照射線量はハイリスクであり、50Gy 未満であるとリスクは低下する⁶⁻⁸⁾。強度変調放射線治療（IMRT）は従来の放射線治療に加えて顎骨壊死のリスクを減少させることができるとされているが、効果がないとの報告もあり議論の余地がある^{5,9)}。放射線治療後終了後 1 年以内の抜歯による顎骨壊死の発症率は 7.5%、2～5 年では 22.6%の増加し、その後 5 年以後では 16.7%に低下するとされている^{6,10)}。放射線治療後、経時的に抜歯による顎骨壊死発症率は増加するとの報告もあり¹¹⁾、経時的に顎骨壊死発症リスクが低下する訳ではなく、加えて、放射線治療開始前の根尖病巣の存在が顎骨壊死発症の危険因子との報告もあることから長期的に保存できない歯は放射線治療開始前に抜去すべきであるとされている^{5,11)}。抜歯の手技では、粘膜骨膜、骨への侵襲を最小限にする愛護的手技が推奨され、骨鋭縁の除去、創の一次閉鎖を行うことが勧めらる^{5,12,13)}。高気圧酸素療法（HBO）の併用効果については、抜歯前に予防的に HBO を行うと顎骨壊死の発症率が 4%に減少したことによりエビデンスは弱い、放射線治療後の抜歯において顎骨壊死の発症予防に HBO は有効であるとされている⁶⁾。また、コクランレビューでは HBO と抗菌薬の併用は抗菌薬投与のみのものと比べて顎骨壊死発症の抑制に有用であるとされている¹⁴⁾。また、放射線治療による唾液腺の機能低下、口腔乾燥により齲蝕が生じやすくなるので放射線治療後に抜歯に至らせないような口腔管理も重要である¹⁵⁾。放射線治療

後の口腔衛生状態の低下も顎骨壊死の危険因子とされ¹⁶⁾、食事指導、歯磨き・含嗽による細心の口腔ケア、フッ素の歯面塗布などが齲蝕予防として推奨されている。

●参考文献

- 1) Chang DT, Sandow PR, Morris CG, Hollander R, Scarborough L, Amdur RJ, Mendenhall WM. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? *Head Neck*. 2007 ; 29 : 528-36.
- 2) Wanifuchi S, Akashi M, Ejima Y, Shinomiya H, Minamikawa T, Furudoi S, Otsuki N, Sasaki R, Nibu K, Komori T. Cause and occurrence timing of osteoradionecrosis of the jaw: a retrospective study focusing on prophylactic tooth extraction. *Oral Maxillofac Surg*. 2016 ; 20 : 337-42.
- 3) Beech NM, Porceddu S, Batstone MD. Radiotherapy-associated dental extractions and osteoradionecrosis. *Head Neck*. 2017 ; 39 : 128-32.
- 4) Sonis ST, Woods PD, White BA. Oral complications of cancer therapies. Pretreatment oral assessment. *NCI Monogr*. 1990 ; (9) : 29-32.
- 5) Saito I, Hasegawa T, Kawashita Y, Kato S, Yamada S, Kojima Y, Ueda N, Umeda M, Shibuya Y, Kurita H, Kirita T, Akashi M. Association between dental extraction after radiotherapy and osteoradionecrosis: A multi-centre retrospective study. *Oral Dis*. 2021 ; doi: 10.1111/odi.13826.
- 6) 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.
- 7) Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, Tucker SL, Dong L. Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 ; 85 : 415-20.
- 8) Kuo TJ, Leung C, Chang H, Wu C, Chen W, Chen G, Lai Y, Huang W. Jaw osteoradionecrosis and dental extraction after head and neck radiotherapy: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *Oral Oncol*. 2016 ; 56 : 71-7.
- 9) Studer G, Studer SP, Zwahlen RA, Huguenin P, Grätz KW, Lütolf UM, Glanzmann C. Osteoradionecrosis of the mandible: minimized risk profile following intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Strahlenther Onkol*. 2006 ; 182 : 283-8.
- 10) Muraki Y, Akashi M, Ejima Y, Hasegawa T, Miyawaki D, Shinomiya H, Nishii M, Otsuki N, Sasaki R, Nibu K, Komori T. Dental intervention against osteoradionecrosis

- of the jaws in irradiated patients with head and neck malignancy: a single-arm prospective study. *Oral Maxillofac Surg.* 2019 ; 23 : 297-305.
- 11) Kojima Y, Yanamoto S, Umeda M, Kawashita Y, Saito I, Hasegawa T, Komori T, Ueda N, Kirita T, Yamada S, Kurita H, Senga Y, Shibuya Y, Iwai H. 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 : 139-145.
 - 12) Tong AC, Leung AC, Cheng JC, Sham J. Incidence of complicated healing and osteoradionecrosis following tooth extraction in patients receiving radiotherapy for treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Aust Dent J.* 1999 ; Sep;44 : 187-94.
 - 13) Koga DH, Salvajoli JV, Alves FA. Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature. *Oral Dis.* 2008 ; 14 : 40-4.
 - 14) El-Rabbany M, Duchnay M, Raziiee HR, Zych M, Tenenbaum H, Shah PS, Azarpazhooh A. Interventions for preventing osteoradionecrosis of the jaws in adults receiving head and neck radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 ; 2019 : CD011559.
 - 15) Katsura K, Sasai K, Sato K, Saito M, Hoshina H, Hayashi T. 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.
 - 16) 山田慎一. がん支持療法としての口腔機能管理の有効性. *信州医誌.* 67;2019:279-88.