

口腔扁平上皮癌の治療法の選択基準に関する臨床的 検討

矢内, 雄太
九州大学大学院歯学府口腔顎顔面病態学講座口腔顎顔面外科学分野

<https://doi.org/10.15017/19956>

出版情報：九州大学, 2010, 博士（歯学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：

口腔扁平上皮癌の治療法の選択基準に関する臨床的検討

九州大学大学院 歯学府

口腔顎顔面病態学講座 口腔顎顔面外科学分野

矢内 雄太

指導教員

九州大学大学院 歯学研究院

口腔顎顔面病態学講座 口腔顎顔面外科学分野

森 悦秀 教授

本研究の内容の一部は下記の学術雑誌に投稿中である。

Retrospective study of selective submandibular neck dissection versus radical neck dissection for N0 or N1 in level I patients with oral squamous cell carcinoma.

Yuta Yanai, Tsuyoshi Sugiura, Kanemitsu Shirasuna, Yasuharu Takenoshita, and
Yoshihide Mori

Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery

目次

要旨	1
研究の背景	4
第1部	
口腔扁平上皮癌に対する術前化学放射線療法の有効性に関する研究	
緒言	6
対象と方法	7
結果	10
考察	14
図表	18
第2部	
口腔扁平上皮癌に対する選択的顎下部郭清術の適応と有効性に関する研究	
緒言	34
対象と方法	36
結果	39
考察	43
図表	48
結語	58
謝辞	59
引用文献	60

要旨

1. 口腔扁平上皮癌に対する術前化学放射線療法の有効性

口腔扁平上皮癌に対する術前補助療法としての化学放射線同時併用療法 (CCRT) が、治療成績の向上にどの程度寄与したかを明らかにするため、術前 CCRT 施行症例 (CRT 群、183 例) の累積 5 年生存率および局所・頸部制御率を、手術のみで治療された症例 (S 群、117 例) と比較検討した。Stage III, IV の進行症例における疾患特異的累積 5 年生存率は CRT 群で 79.0%、S 群で 61.8% と CRT 群で有意に高かった ($p = 0.028$)。さらに、累積 5 年局所制御率は CRT 群 82.1% に対し S 群 68.9% ($p = 0.039$)、累積 5 年頸部制御率は CRT 群 81.2% に対し S 群 70.8% ($p = 0.039$) と、いずれも CRT 群で有意に高かった。術前 CCRT に伴う有害事象は、grade 1 が 20.8% (38/183 例)、grade 2 が 74.3% (136/183 例)、grade 3 が 4.9% (9/183 例) であった。Grade 4, 5 の有害事象は認めなかった。以上より、口腔扁平上皮癌の進行症例の治療における術前 CCRT の有効性が明らかとなった。

当科の術前 CCRT のレジメンは、より高い治療効果を求めてブレオマイシン (BLM) ・放射線療法からテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (S-1) ・放射線療法へと変遷してきた。S-1 ・放射線療法施行症例 (S-1 群) の治療成績を BLM ・放射線療法施行症例 (BLM 群) を対照として比較検討した結果、組織学的奏功率 (S-1 群 : 89.2% ; BLM 群 : 70.7%、 $p = 0.023$) および累積 3 年局所制御率 (S-1 群 : 91.9% ; BLM 群 : 75.2%、 $p = 0.042$) において有意な改善を認めた。疾患特異的累積 3 年生存率は S-1 群で 85.5%、BLM 群で 74.7% であり、統計学的

有意差は認めなかったものの S-1 群で高かった ($p=0.214$)。術前 CCRT に伴う有害事象は両レジメンで同程度であった。以上より、S-1・放射線療法の術前 CCRT としての有効性が明らかとなった。

2. 口腔扁平上皮癌に対する選択的顎下部郭清術の適応と有効性

当科では、臨床的 N0 症例に対する予防的頸部郭清は原則として行っていない。しかし、原発巣の切除や再建のために頸部からのアプローチが必要な症例があり、そのような症例では選択的顎下部郭清術 (SMND) を施行している。1997 年以前の症例ではこの目的で根治的頸部郭清術変法 (MRND) を施行していた。郭清範囲を選択的に縮小した SMND 適応の妥当性と有効性を評価するため、原発巣の手術に伴う予防的頸部郭清術としての SMND と MRND の治療成績を比較した。その結果、累積 5 年頸部制御率は SMND 施行症例 : 85.2% に対し MRND 施行症例 : 83.3% ($p=0.890$)、疾患特異的累積 5 年生存率は SMND 施行症例 : 86.5% に対し MRND 施行症例 : 87.0% ($p=0.945$) であり、いずれも統計学的有意差を認めなかった。

N0 症例に対する SMND の良好な治療成績を受けて、近年ではその適応を拡大し、level I に転移した臨床的 N1 症例に対して治療的頸部郭清術として SMND を施行している。N1 症例における SMND 施行症例の治療成績を根治的頸部郭清術 (RND) 施行症例と比較し、SMND 適応の是非を検証した。その結果、累積 5 年頸部制御率は SMND 施行症例 : 81.3% に対し RND 施行症例 : 83.0% ($p=0.727$)、疾患特異的累積 5 年生存率は SMND 施行症例 : 81.3% に対し RND 施行症例 :

80.0% ($p = 0.940$)であり、いずれも統計学的有意差を認めなかった。

以上より、SMND は N0 症例において原発巣の手術に伴う予防的頸部郭清術の術式として有効であり、さらに level I に限局した N1 症例に対する治療的頸部郭清術としても適応が可能であることが示唆された。

研究の背景

口腔癌の発生頻度は、本邦における悪性腫瘍の1~2%と推定されている¹。頭頸部領域の悪性腫瘍の約40%を占めるが、その複雑な解剖学的形態や機能的特殊性から、頭頸部癌としての一括の扱いにはなじまない場合もある。口腔癌のみを対象としたエビデンスレベルの高い臨床的研究は比較的少なく、他領域の癌に比べて標準的治療法の確立は進んでいないが、現時点で推奨される治療法が口腔癌診療アルゴリズムとして関係学会より提示されている²。原発巣に対する治療としては、根治的な化学放射線療法が選択される場合もあるが、現時点では外科療法を中心とした集学的治療が、特に進行症例においては標準的な治療法と考えられている。しかし、補助療法としての化学放射線療法の適応の時期（術前、術後）、適応症例の選択、そしてその有効性についての評価は様々である。また、重要な予後因子となる頸部転移に対する中心的な治療である頸部郭清術の適応（予防的頸部郭清の是非、適切な郭清範囲など）についても、施設により異なる方針がとられている。さらにこうした治療上の課題の検討にあたって、近年では患者の生活の質（QOL）に対するより一層の配慮が求められており、治療の根治性と低侵襲性との両立が重要である。

本研究では、こうした論点に対して口腔扁平上皮癌の治療法選択のためのエビデンスを提示することを目的に、当科の症例をもとに臨床病理学および臨床統計学的検討を行った。第一部では術前補助療法としての化学放射線療法の適応について、第二部では選択的頸部郭清術の適応について検討した。

第 1 部

口腔扁平上皮癌に対する術前化学放射線療法の有効性に関する研究

緒言

口腔扁平上皮癌の進行症例における治療成績の改善を目的に、今日では外科療法、化学療法、放射線療法を中心とする集学的治療が行われている³。頭頸部領域では以前より外科療法とそれに続く放射線照射を中心とした術後補助療法が広く施行されてきたが、大規模ランダム化比較試験における5年生存率は50～53%にとどまっていた^{4,5}。そこで、切除不能頭頸部癌に対する化学放射線療法の高い治療効果が示されたことを背景として⁶、術前補助療法として化学放射線同時併用療法（concurrent chemoradiotherapy: CCRT）を適応する取り組みが検討されるようになった⁷。メタ・アナリシスによれば62.6%と良好な5年生存率が示されているが⁸、口腔癌のみを対象とした研究は少なく、また外科療法のみで治療された症例を対照とした研究デザインではないため、術前CCRTの施行が治療成績の改善にどの程度寄与しているのかは明らかではない。

当科では主にstage III, IVの口腔扁平上皮癌進行症例に対し、以前より術前CCRTを行ってきた。抗腫瘍効果とともに放射線増感作用をもつ抗癌剤として、ブレオマイシン（BLM）を主に選択してきたが、2005年以降はさらに高い治療効果を期待して、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム（S-1）を用いた放射線同時併用療法を施行している。本研究では、術前CCRT施行症例の治療成績を手術単独症例と比較し、その有効性について臨床病理学的に検討した。また、術前CCRTのレジメンの変更に伴ってより高い治療効果が得られているかを検証するため、レジメン間の治療成績の比較を行った。

対象と方法

対象症例

1989年から2009年の間に九州大学病院顔面口腔外科にて根治的治療を行った口腔扁平上皮癌一次症例384例より、stage II以上の300例を抽出し、後ろ向きコホート研究の対象とした。

治療

対象症例全例に根治的手術が施行された。183例に術前CCRTと手術が施行され、117例は手術単独で治療された。術前CCRTで使用された抗癌剤は、BLM:123例、S-1:37例、シスプラチン(CDDP)/カルボプラチン(CBDCA):9例、5-FU(FAR療法):5例、その他9例であった(図1)。術前CCRTは原則として以下のレジメンで行われた。(1)BLM・放射線療法:外照射22.5Gy(1.5Gy/Fr、週5回、3週間)とBLM筋注(10mg/日、11回)、(2)S-1・放射線療法:外照射30.0Gy(2.0Gy/Fr、週5回、3週間)とS-1経口投与(80~100mg/m²/日、28日間連続投与)、(3)CDDP/CBDCA・放射線療法:外照射30.0Gy(2.0Gy/Fr、週5回、3週間)とCDDP静注(20mg/m²/日、5日間連続投与)あるいはCBDCA静注(300mg/m²/日、1日)、(4)FAR療法:外照射30.0Gy(2.0Gy/Fr、週5回、3週間)と5-FU静注(5mg/kg/日、週5回、3週間)(図2)。臨床的に頸部リンパ節転移を認めた症例では頸部を照射野に含めた。術後補助療法としてのCCRTは、原発巣の切除断端が陽性の症例、複数の頸部

リンパ節転移を認めた症例や転移リンパ節の被膜外浸潤を認めた症例など、予後不良因子のある症例に対して施行された。

評価項目および統計学的分析

診療録をもとに、術前 CCRT 施行の有無やそのレジメン、臨床的および組織学的治療効果、有害事象、臨床病理学的因子（分化度、腫瘍浸潤様式、脈管浸潤、転移リンパ節の被膜外浸潤）を口腔癌取扱い規約（第 1 版）⁹に従って調査した。術前 CCRT の治療効果は手術直前で判定した。術前 CCRT に伴う有害事象は、National Cancer Institute (NCI)の Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 の日本語訳である有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版¹⁰に準じて評価した。これらのデータより、以下の 2 点について検討した。全ての症例は intention-to-treat の原則に従って分析された。危険率 5%未満をもって統計学的有意と判定した。

1. 術前 CCRT の有効性の検討

術前 CCRT 施行症例（CRT 群、183 例）と手術単独症例（S 群、117 例）の疾患特異的累積 5 年生存率と累積 5 年局所・頸部制御率を Kaplan-Meier 法と log-rank 検定により評価した。それぞれの相対リスク減少率は Cox の比例ハザードモデルを用いて算出した。生存率に影響する臨床病理学的因子の検索のため、Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。術前 CCRT の臨床的および組織学的治療効果を評価し、組織学的治療効果に影響する臨床病理

学的因子の検索のため、多重ロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。両群の背景因子の比較は χ^2 検定により行った。

2. 術前 CCRT のレジメン別の治療効果と有害事象の検討

当科で 2004 年まで施行された BLM・放射線療法 (BLM 群、123 例) と、2005 年以降主として施行している S-1・放射線療法 (S-1 群、37 例) の疾患特異的累積 3 年生存率と累積 3 年局所・頸部制御率を Kaplan-Meier 法と log-rank 検定により評価した。両群の臨床的および組織学的治療効果を評価し、Fisher の直接確率検定あるいは χ^2 検定により比較検討した。さらに、両群の治療に伴う有害事象を比較した。両群の背景因子の比較は χ^2 検定により行った。

結果

対象症例 300 例中、男性は 173 名、女性は 127 名で、平均年齢は 64.3 歳（24～87 歳）であった。観察期間の中央値は 76 か月（14～210 か月）である。

1. 術前 CCRT の有効性

術前 CCRT を施行された 183 例（CRT 群）および手術単独で治療された 117 例（S 群）のそれぞれの背景因子は両群間で有意差を認めず、両群が比較対象として妥当であることが示された（表 1）。CRT 群においては 92.3%（169/183 例）の症例で予定の治療スケジュールを完遂し、術前 CCRT 終了後 3 週間以内に手術に移行した。

全症例（stage II, III, IV）の疾患特異的累積 5 年生存率は CRT 群：81.1%、S 群：78.0%で、統計学的有意差を認めなかった（ $p = 0.768$ ）（図 3）。次に、病期別に生存率の検討を行った。Stage II の症例では CRT 群：84.9%、S 群：85.2%と両群でほぼ同等であったが（ $p = 0.920$ ）（図 4-A）、stage III, IV の進行症例では CRT 群：79.0%、S 群：61.8%と CRT 群で有意に高かった（ $p = 0.028$ 、相対リスク減少率：47.8%）（図 4-B）。Stage III, IV 症例における累積 5 年局所制御率は CRT 群：82.1%に対し S 群：68.9%（ $p = 0.039$ 、相対リスク減少率：40.4%）（図 5-A）、累積 5 年頸部制御率は CRT 群：81.2%に対し S 群：70.8%（ $p = 0.039$ 、相対リスク減少率：41.0%）（図 5-B）と、いずれも CRT 群で有意に高かった。Stage III, IV 症例において、術前 CCRT の施行を含む複数の臨床病理学的因子

が生存率に与える影響を評価するため、Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った (表 2)。その結果、病理学的リンパ節転移、転移リンパ節における被膜外浸潤、原発巣の切除断端における腫瘍細胞残存が負の関連因子として抽出され、術前 CCRT の施行は正の関連因子として抽出された。

術前 CCRT 施行症例 (183 例) について、その治療効果を検討した。術前 CCRT の臨床的奏効率 (PR, CR) は 89.0% (163/183 例)、組織学的奏効率 (grade 2, 3) は 74.8% (137/183 例) で、組織学的 CR 率 (grade 3) は 32.2% (59/183 例) であった。臨床的治療効果と組織学的治療効果はおおむね相関していた (表 3)。組織学的治療効果と疾患特異的累積 5 年生存率は強い相関を示し、有効症例 (grade 2, 3) で 89.8%であったのに対し、無効症例 (grade 1a, 1b) では 52.2%であった ($p < 0.0001$)。組織学的 CR (grade 3) が得られた症例では 98.3%と極めて高い生存率を示した (図 6)。術前 CCRT の組織学的治療効果に影響を与える臨床病理学的因子の検索のため、多重ロジスティック回帰分析の手法を用いて多変量解析を行った。その結果、術前の staging および生検標本から術前 CCRT の治療効果を予測できる項目としては、腫瘍浸潤様式 (YK-4C, 4D) が有意な因子として抽出された。また、切除標本で転移リンパ節の被膜外浸潤を認めた症例や原発巣の切除断端が陽性の症例では、術前 CCRT の組織学的奏効が有意に不良であった (表 4)。

術前 CCRT に伴う有害事象は、grade 1: 38 例 (20.8%)、grade 2: 136 例 (74.3%)、grade 3: 9 例 (4.9%) で、grade 3 の内訳はヘモグロビン減少が 4 例、白血球減少が 2 例、粘膜炎が 3 例であった。Grade 4, 5 の有害事象は認めなかった。

2. 術前 CCRT のレジメン別の治療効果と有害事象

術前 CCRT として BLM・放射線療法を施行された 123 例 (BLM 群) と、S-1・放射線療法を施行された 37 例 (S-1 群) について、その治療効果と有害事象を比較検討した。それぞれの背景因子は両群間で有意差を認めず、両群が比較対象として妥当であることが示された (表 5)。

臨床的奏効率は BLM 群で 88.6% (109/123 例)、S-1 群で 94.6% (35/37 例) であり、S-1 群で高い傾向にあったが、統計学的有意差は認めなかった ($p = 0.366$)。組織学的奏効率は BLM 群で 70.8%、S-1 群で 89.1% と S-1 群で有意に高かった ($p = 0.023$)。そのうち組織学的 CR が得られた症例は BLM 群で 28.5% (35/123 例)、S-1 群で 45.9% (17/37 例) であり、その差は統計学的に有意であった ($p = 0.046$) (表 6)。前項で、腫瘍浸潤様式 (YK-4C, 4D) が組織学的治療効果に負の影響を及ぼすことが明らかとなったので、YK 分類別に両レジメンの組織学的治療効果の評価を行った。その結果、YK-4C, 4D 症例における組織学的奏効率は BLM 群で 51.4% (19/37 例)、S-1 群で 84.6% (11/13 例) であり、S-1 群で有意に高かった ($p = 0.035$) (表 7)。疾患特異的累積 3 年生存率は BLM 群で 74.7%、S-1 群で 85.5% であった ($p = 0.214$) (図 7)。累積 3 年局所制御率は BLM 群 : 75.2%、S-1 群 : 91.9% と S-1 群で有意に高かった ($p = 0.042$)。累積 3 年頸部制御率は BLM 群 : 71.5%、S-1 群 : 81.1% と、S-1 群で高い傾向にあった ($p = 0.289$) (図 8-A, B)。

術前 CCRT の治療完遂率は BLM 群で 94.3% (116/123 例)、S-1 群で 97.2% (36/37 例) であった。BLM 群における治療中止理由は、粘膜炎が 3 例、肺線維症が 2 例、肝機能障害が 1 例、患者の治療継続拒否が 1 例で、S-1 群の 1 例

は粘膜炎とヘモグロビンおよび白血球減少によるものであった。Grade 3 の有害事象は BLM 群で 3 例（粘膜炎が 2 例、肝機能障害が 1 例）、S-1 群で 1 例（ヘモグロビン減少）に認められた。

考察

切除可能な口腔扁平上皮癌の治療法の標準化のため様々な検討がなされてきた。早期の症例（stage I, II）では主に外科療法が単独で用いられ、その治療成績を含めコンセンサスが得られている⁸。しかし進行症例（stage III, IV）の治療成績は未だ十分なものではなく、その改善のために今日では化学療法や放射線療法を含めた集学的治療が行われるようになった³。抗癌剤の放射線増感作用や全身的治療による潜在性転移の制御などを期待して、化学放射線同時併用療法（CCRT）と外科療法による治療が広く行われている¹¹。口腔癌に対しては伝統的に術後補助療法が広く施行されてきたが、DÖSAKの研究⁷により有用性が示されて以降、術前補助療法の適応を検討する報告が散見される¹²⁻¹⁴。術前補助療法の利点は、第一に放射線線量を術後補助療法より低く抑えられることにある⁸。諸家の報告によれば^{7,8,12-14}、その線量は20～60Gy（中央値45Gy）と、一般的に根治量の照射が行われる術後補助療法の45～70Gy（中央値60Gy）に比べ大幅に低い。放射線線量の低減は患者のQOLの維持の観点で重要な意味を持つ。特に放射線性骨壊死のリスクは線量に大きく依存することが報告されている¹⁵。また、線量を低く抑えることで予後不良因子のある症例に対する術後の追加治療の余地を残すことができる。第二に進行症例では組織再建が必要な場合が多いが、その際移植皮弁に対して術後に侵襲を与えないという点である。逆に不利な点としては、術前照射により手術操作が困難となる可能性が挙げられる。この意味でも、十分な治療効果が得られる範囲で可及的に低線量である

ことが望ましい。

われわれは主に口腔扁平上皮癌の進行症例に対して 30Gy 程度の比較的低線量で術前 CCRT を施行している。Stage II の症例では、術前 CCRT 施行症例の 5 年生存率は手術単独症例と同等で、その有用性は認められなかった。Stage III, IV の症例では、術前 CCRT の施行によって、5 年生存率と原発巣および頸部制御率の有意な改善が認められ、現在の線量でも治療成績の向上に寄与していることが明らかとなった。疾患特異的 5 年生存率は 79.0%と進行症例としては良好な成績であった。生存率についての多変量解析の結果、術前 CCRT の施行は種々の臨床病理学的因子の影響下においても有意な正の関連因子として抽出された。以上の結果より、stage III, IV における術前 CCRT の有用性が明らかとなった。

術前 CCRT で使用される抗癌剤は、CDDP、5-FU や近年ではタキサン系薬剤などが多く報告されている¹⁶。Klug ら⁸はメタ・アナリシスで、術前 CCRT における抗癌剤の種類や放射線線量は、治療成績に有意な影響を及ぼさなかったと報告している。加えて、治療中も患者の QOL を維持し、遅滞なく手術へ移行するためには、われわれはできるだけ低侵襲のレジメンが望ましいと考えている。以前選択していた BLM や現在の第一選択である S-1 は、投与方法や治療に伴う有害事象、および管理が比較的容易である点で、前述した薬剤に対して利点がある。術前 CCRT に伴う有害事象は大部分が grade 1, 2 で、治療を中断した症例は 14 例 (7.7%) にとどまった。このように、侵襲が少なく完遂率の高いレジメンであるが、組織学的奏効率は 74.8%、組織学的 CR 率は 32.2%と、よ

り強力な CCRT を施行した過去の報告（組織学的 CR 率 26.7～74.6%）^{7,8,12-14} と比較しても遜色なく、母集団が異なることを考慮に入れても十分な治療効果が得られているものと思われた。

術前 CCRT の組織学的治療効果と予後とが相関することはすでに報告されているが^{17,18}、われわれの検討でも組織学的奏功が得られた症例では極めて高い生存率が確認された。その一方で、組織学的無効症例では 5 年生存率が 52.2%と、予後不良となる傾向にあった。多変量解析の結果、YK-4C, 4D の浸潤様式や被膜外浸潤を伴う頸部リンパ節転移といった因子が、組織学的治療効果に対して負の影響を与えていることが明らかとなった。このような症例への対応は今後さらに検討が必要であるが、現時点では術後の経過観察をより厳重に行うことで対応すべきであると考えられた。

近年、S-1 の単剤あるいは放射線療法との併用における有効性が報告されており^{19,20,21}、当科ではさらなる治療効果の改善を目的に、2005 年以降術前 CCRT として S-1・放射線療法を施行している。その治療効果を検証するため、それ以前の主要なレジメンであった BLM・放射線療法を対照として、治療成績を比較検討した。放射線線量が異なるため、化学療法単独での効果の比較はできないが、レジメン間の比較で S-1 群の組織学的奏効率は 89.2%と、BLM 群の 70.7% に比べて有意に向上しており、また組織学的 CR 率も S-1 群で 45.9%、BLM 群で 28.5%と、S-1 群で有意に高かった。さらに、前述のように奏功が不十分であったと考えられる YK-4C, 4D の症例に対しても、BLM 群と比較して良好な治療効果を示した。S-1 群は BLM 群と比較して有意に高い局所制御率を示したが、

高い組織学的治療効果により原発巣に対する手術の根治性が高まったためと考えられた。また、3年生存率は85.5%と、統計学的有意差は認めなかったもののBLM群より向上が認められた。頸部制御率の向上も認められたが、特に頸部転移のある症例においては、その治療効果は十分ではなかった。頸部転移に対してさらに治療効果の高いレジメンの検討が必要であるが、現時点ではやはり頸部郭清術が、頸部転移に対する最も重要な治療であると考えられた。以上のよ
うに、S-1・放射線療法の施行により治療成績の改善が認められたが、治療に伴う有害事象の頻度・重篤度は以前のレジメン（BLM・放射線療法）と比較して大差はなかった。従って、S-1・放射線療法は口腔扁平上皮癌に対する術前CCRTとして有効な治療法であると考えられた。

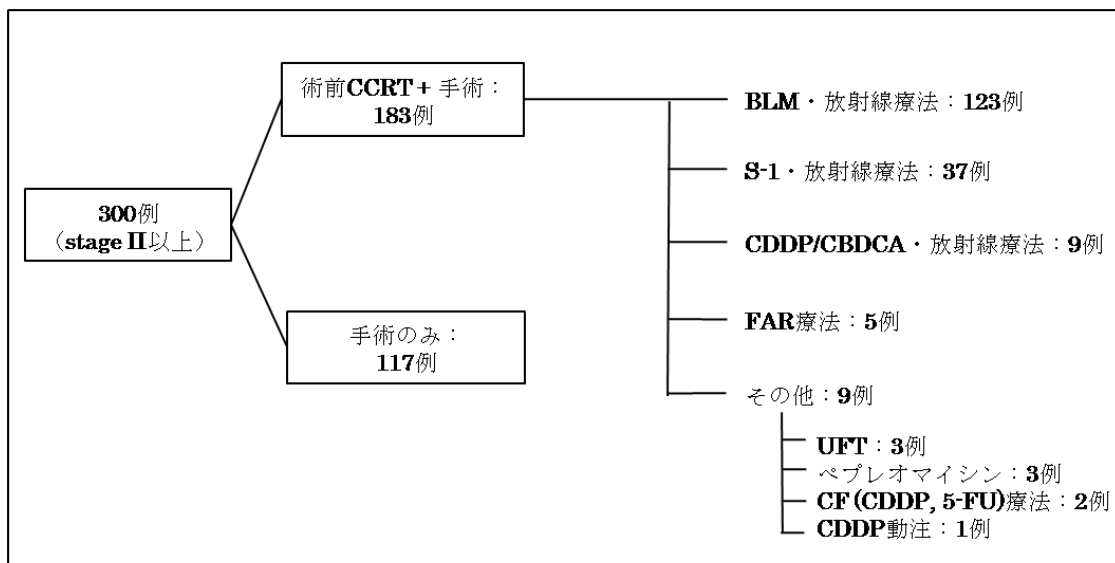


図1. 全症例に対する治療法および術前**CCRT**の治療レジメン

(1) BLM ・放射線療法				
	第1週	第2週	第3週	第4週
BLM 10mg/day	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	
RT 22.5Gy (1.5Gy/Fr)	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	

(2) S-1 ・放射線療法				
	第1週	第2週	第3週	第4週
TS-1 80~100mg/m ² /day	←————— 28日間 —————→			
RT 30Gy (2Gy/Fr)	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	

(3) CDDP/CBDCA ・放射線療法				
	第1週	第2週	第3週	第4週
CDDP 20mg/m ² /day	↓ ↓ ↓ ↓ ↓			
(CBDCA 300mg/m ² /day)	↓			
RT 30Gy (2Gy/Fr)	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	

(4) FAR 療法				
	第1週	第2週	第3週	第4週
5-FU 5mg/kg/day	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	
Vit A 400mg/day	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	
RT 30Gy (2Gy/Fr)	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	

RT: 放射線治療

図2. 術前CCRTの各レジメンの治療スケジュール

表1. 対象症例の背景因子

	CRT群	S群	p値
年齢（歳）	61.7 ± 10.2	65.0 ± 14.2	0.798
性別			
男性	105 (57.4%)	68 (58.1%)	0.899
女性	78 (42.6%)	49 (41.9%)	
原発部位			
舌	70 (38.3%)	43 (36.8%)	0.961
下顎歯肉	59 (32.2%)	34 (29.1%)	
上顎歯肉	21 (11.4%)	16 (13.8%)	
頬粘膜	16 (8.7%)	13 (11.1%)	
口底	13 (7.1%)	8 (6.8%)	
その他	4 (2.2%)	3 (2.6%)	
Stage			
II	57 (31.1%)	44 (37.6%)	0.389
III	40 (21.9%)	27 (23.1%)	
IV	86 (47.0%)	46 (39.3%)	
分化度			
高分化型	121 (66.1%)	80 (68.4%)	0.685
中/低分化型	62 (33.9%)	37 (31.6%)	
浸潤様式			
YK-1, 2, 3	117 (63.9%)	80 (68.4%)	0.429
YK-4C, 4D	66 (36.1%)	37 (31.6%)	
計	183	117	

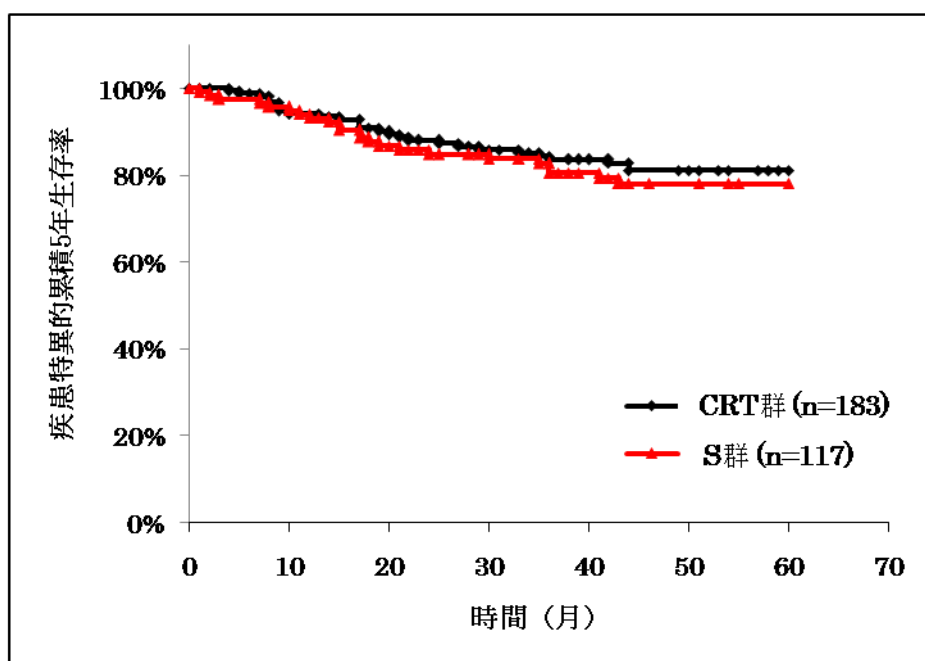
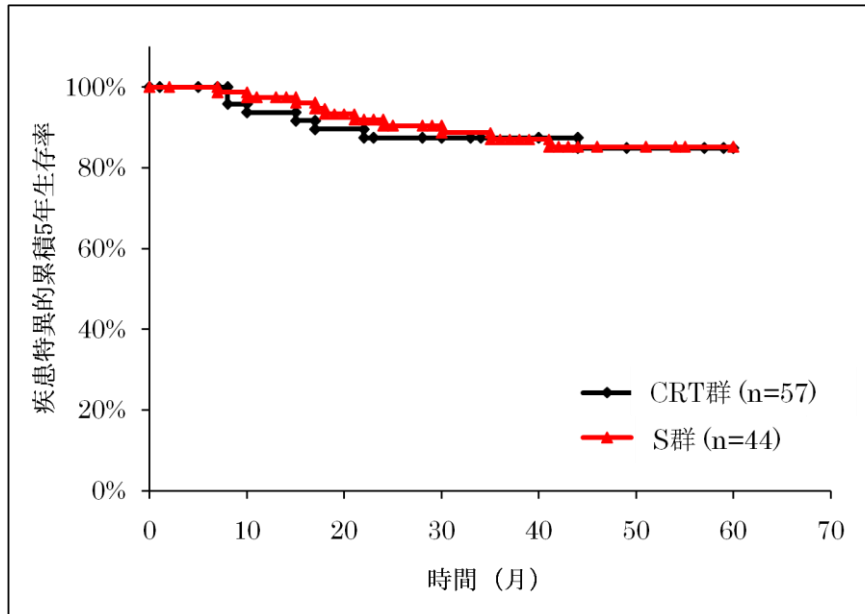


図3. 術前CCRT施行の有無による疾患特異的累積5年生存率 (Stage II, III, IV)

CRT群: 81.1%; S群: 78.0% ($p = 0.768$)

(A)



(B)

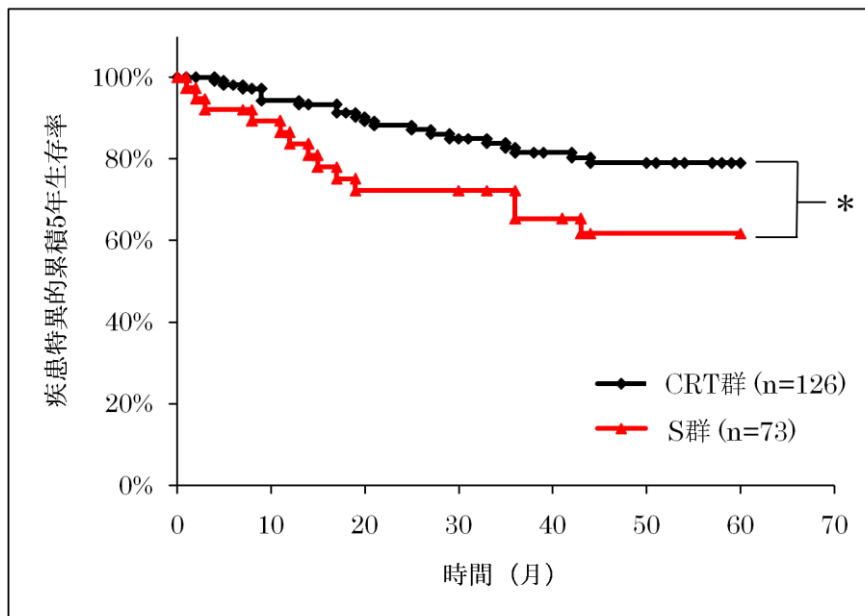
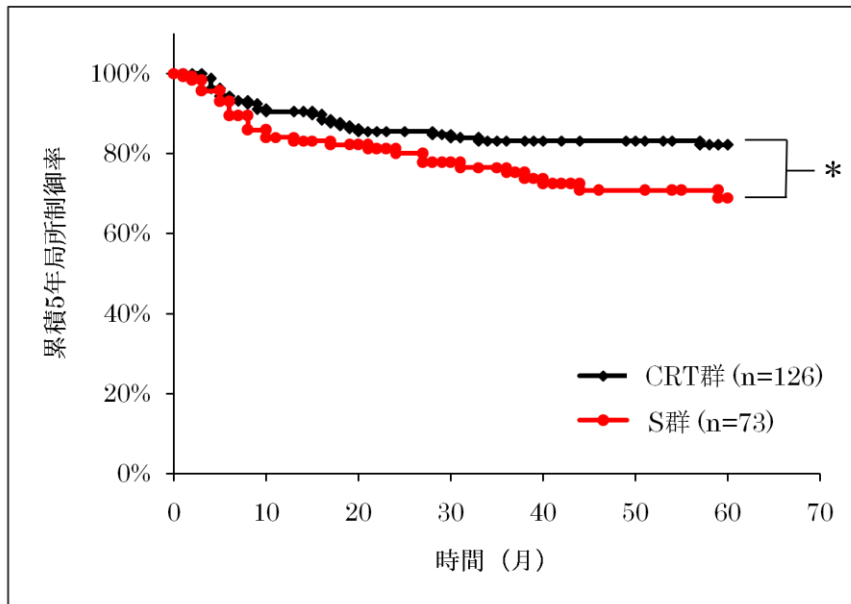


図4. 術前CCRT施行の有無による疾患特異的累積5年生存率

上段 (A) : Stage II症例 CRT群: 84.9%; S群: 85.2% ($p = 0.920$)

下段 (B) : Stage III, IV症例 CRT群: 79.0%; S群: 61.8% ($*p = 0.028$)

(A)



(B)

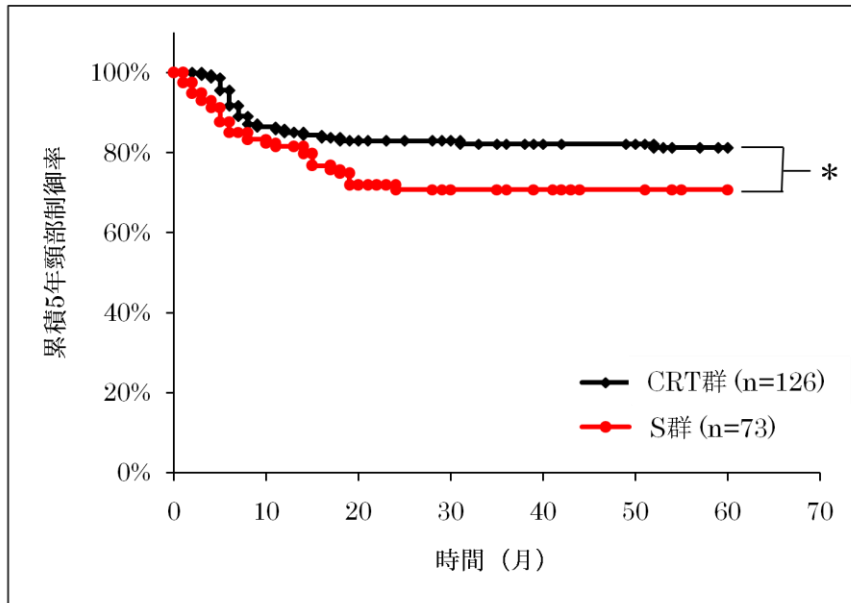


図5. 術前CCRT施行の有無による累積5年局所・頸部制御率 (stage III, IV)

上段 (A) : 累積5年局所制御率 CRT群 : 82.1%: S群 : 68.9% (* $p=0.039$)

下段 (B) : 累積5年頸部制御率 CRT群 : 81.2%: S群 : 70.8% (* $p=0.039$)

表2. 疾患特異的生存率と臨床病理学的因子との関連 (stage III, IV)
Coxの比例ハザードモデルによる多変量解析

臨床病理学的因子	p値	ハザード比	95% 信頼区間
術前CCRT (あり/なし)	0.035	0.417	0.201 - 0.884
分化度 (高/中・低)	0.961	0.985	0.543 - 1.790
脈管浸潤 (なし/あり)	0.945	1.028	0.467 - 2.262
臨床的T分類 (cT2/cT3, 4)	0.320	1.442	0.701 - 2.967
浸潤様式 (YK・1, 2, 3 / YK・4C, 4D)	0.079	1.569	0.910 - 2.574
病理学的N分類 (pN0 / pN1, 2)	0.002	1.960	1.271 - 3.023
切除断端 (陰性/陽性)	0.002	2.784	1.470 - 5.272
被膜外浸潤 (なし/あり)	<0.0001	7.313	3.443 - 15.530

表3. 術前CCRTの臨床的治療効果と組織学的治療効果

		組織学的治療効果				計
		Grade 1a	Grade 1b	Grade 2	Grade 3	
臨床的治療効果	PD	1	1			2 (1.1%)
	SD	4	10	4		18 (9.8%)
	PR	3	27	51	25	106 (57.9%)
	CR			23	34	57 (31.1%)
計		8 (4.4%)	38 (20.8%)	78 (42.6%)	59 (32.2%)	183

PD: progressive disease; SD: stable disease; PR: partial response; CR: complete response.

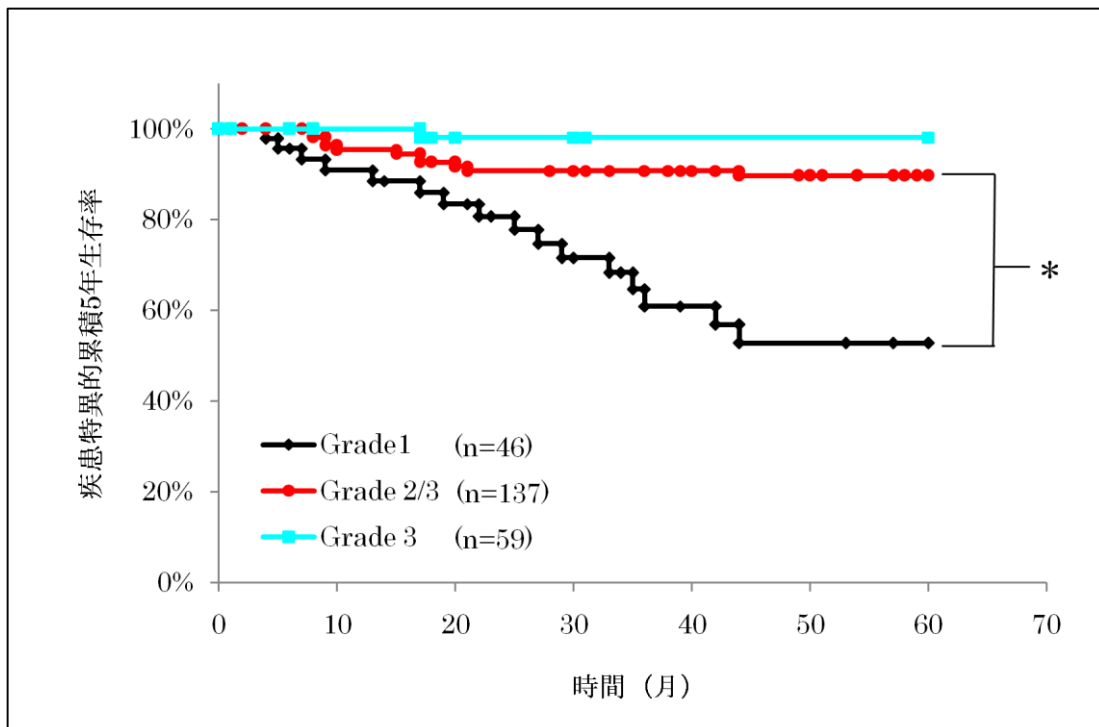


図6. 術前CCRTの組織学的治療効果による疾患特異的累積5年生存率

Grade 1: 52.2%: Grade 2/3: 89.8% (* $p < 0.0001$)

Grade 3: 98.3%

表4. 術前CCRTの組織学的治療効果と臨床病理学的因子との関連
多重ロジスティック回帰分析による多変量解析

臨床病理学的因子	p値	オッズ比	95%信頼区間
臨床的T分類 (cT2/cT3, 4)	0.497	1.238	0.695 - 2.870
臨床的N分類 (cN0/cN1, 2)	0.201	1.978	0.894 - 5.007
分化度 (高/中・低)	0.113	0.498	0.210 - 1.179
脈管浸潤 (なし/あり)	0.224	2.094	0.637 - 6.885
浸潤様式 (YK・1, 2, 3 / YK・4C, 4D)	0.047	2.304	1.011 - 5.251
被膜外浸潤 (なし/あり)	0.029	3.337	1.136 - 9.809
切除断端 (陰性/陽性)	0.047	3.531	1.016 - 12.278

表5. BLM群、S-1群の背景因子

背景因子	BLM群	S-1群	p値
年齢（歳）	62.4±14.2	59.6±9.2	0.658
性別			
男性	76 (61.8%)	22 (59.5%)	0.799
女性	47 (38.2%)	15 (40.5%)	
原発部位			
舌	48 (39.0%)	16 (43.2%)	0.852
下顎歯肉	39 (31.7%)	11 (29.7%)	
上顎歯肉	20 (16.3%)	5 (13.5%)	
頬粘膜	9 (7.3%)	2 (5.4%)	
口底	5 (4.1%)	3 (8.1%)	
その他	2 (1.6%)	0 (0.0%)	
Stage			
II	34 (27.6%)	11 (29.7%)	0.804
III, IV	89 (72.4%)	26 (70.3%)	
分化度			
高分化型	82 (66.7%)	24 (64.8%)	0.839
中/低分化型	41 (33.3%)	13 (35.2%)	
浸潤様式			
YK-1, 2, 3	86 (69.9%)	24 (64.9%)	0.561
YK-4C, 4D	37 (30.1%)	13 (35.1%)	
計	123	37	

表6. レジメン別の臨床的および組織学的治療効果
 上段 (A) : BLM群、下段 (B) : S-1群

(A) BLM群

		組織学的治療効果				
		Grade 1a	Grade 1b	Grade 2	Grade 3	計
臨床的治療効果	PD	1	1			2 (1.6%)
	SD	3	7	2		12 (9.8%)
	PR	3	21	35	16	75 (61.0%)
	CR			15	19	34 (27.6%)
計		7 (5.7%)	29 (23.6%)	52 (42.3%)	35 (28.5%)	123

(B) S-1群

		組織学的治療効果				
		Grade 1a	Grade 1b	Grade 2	Grade 3	計
臨床的治療効果	PD					0 (0.0%)
	SD		1	1		2 (5.4%)
	PR		3	13	6	22 (59.5%)
	CR			2	11	13 (35.1%)
計		0 (0.0%)	4 (10.8%)	16 (43.2%)	17 (45.9%)	37

臨床的奏効率 BLM群: 88.6%; S-1群: 94.6% ($p = 0.366$)
 組織学的奏効率 BLM群: 70.7%; S-1群: 89.2% ($p = 0.023$)
 組織学的CR率 BLM群: 28.5%; S-1群: 45.9% ($p = 0.046$)

表7. 腫瘍浸潤様式からみたレジメン別の組織学的治療効果
 上段 (A) :BLM群、下段 (B) :S-1群

(A) BLM群

		組織学的治療効果				
		Grade 1a	Grade 1b	Grade 2	Grade 3	計
腫瘍浸潤様式	YK-1				1	1
	YK-2	3	8	24	21	56
	YK-3	2	5	12	10	29
	YK-4C, 4D	2 (5.4%)	16 (43.2%)	16 (43.2%)	3 (8.2%)	37
	計	7 (5.7%)	29 (23.6%)	52 (42.3%)	35 (28.5%)	123

(B) S-1群

		組織学的治療効果				
		Grade 1a	Grade 1b	Grade 2	Grade 3	計
腫瘍浸潤様式	YK-1					0
	YK-2		2	4	11	17
	YK-3			4	3	7
	YK-4C, 4D		2 (15.4%)	8 (61.5%)	3 (23.1%)	13
	計	0 (0.0%)	4 (10.8%)	16 (43.2%)	17 (45.9%)	37

YK-4C,4D症例における組織学的奏効率 BLM: 群51.4%; S-1群: 84.6% ($p = 0.035$)

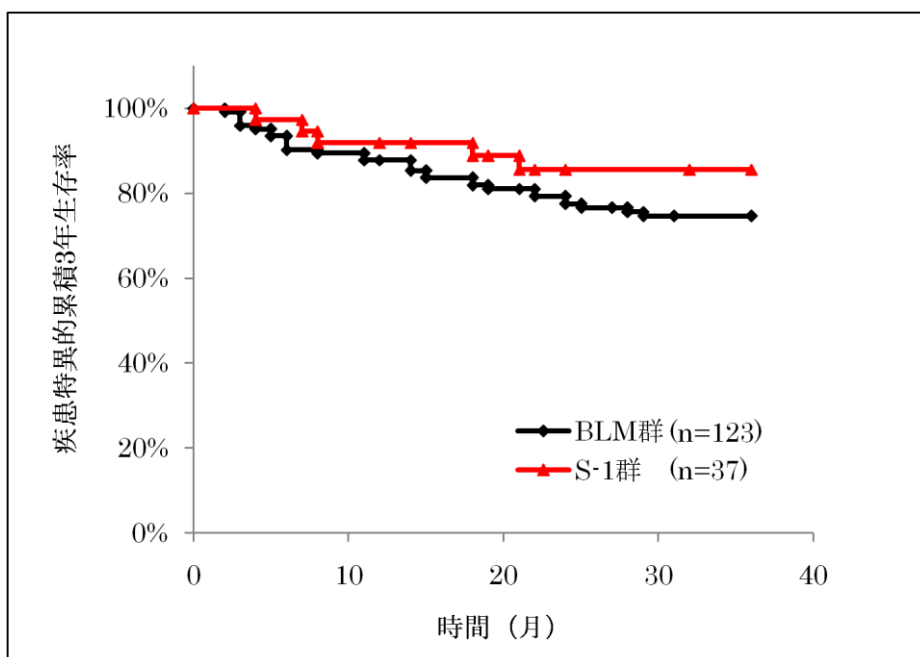


図7. レジメン別の疾患特異的累積3年生存率

BLM群: 74.7%; S-1群: 85.5% ($p = 0.214$)

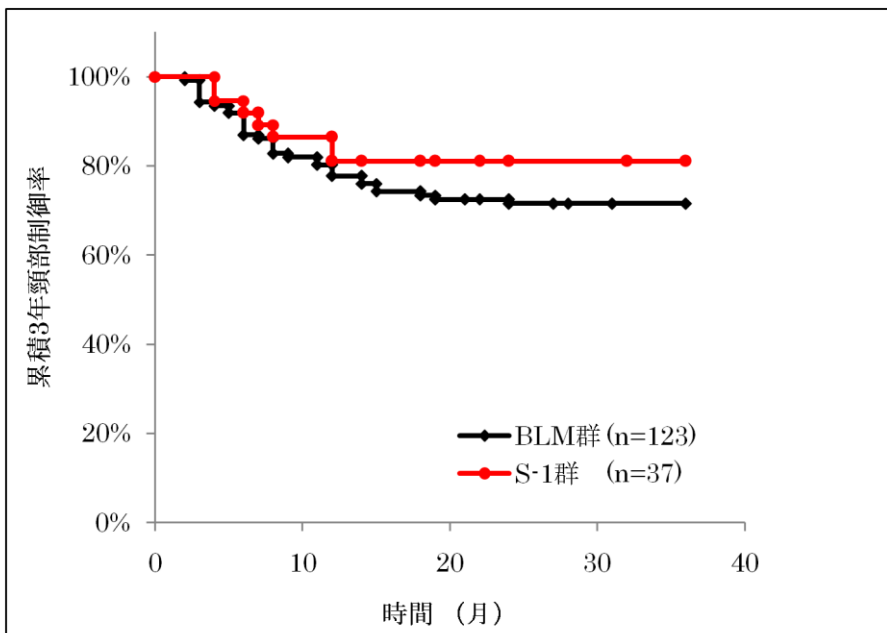
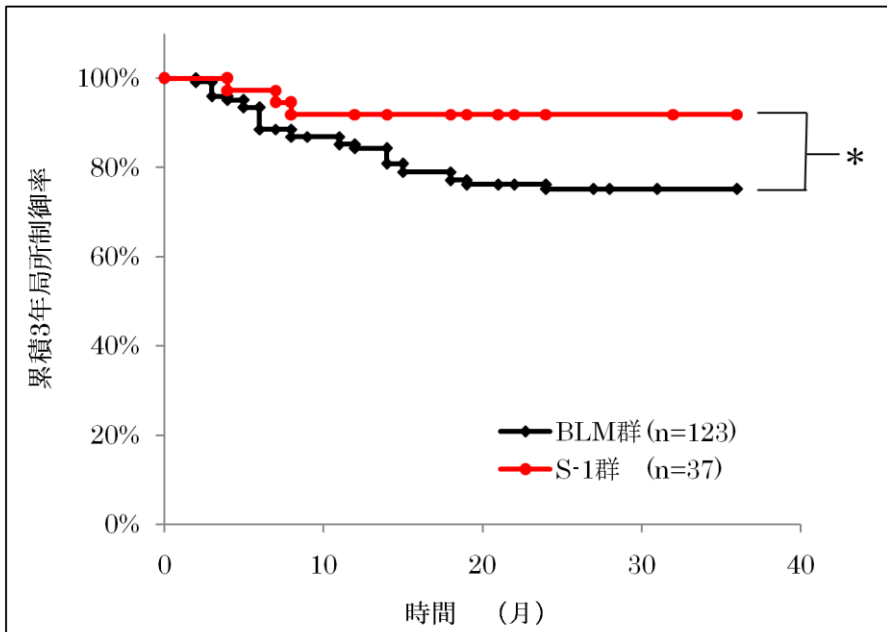


図8. レジメン別の累積3年局所・頸部制御率

上段 (A) : 累積3年局所制御率 BLM群: 75.2%; S-1群: 91.9% ($*p = 0.042$)

下段 (B) : 累積3年頸部制御率 BLM群: 71.5%; S-1群: 81.1% ($p = 0.289$)

第2部

口腔扁平上皮癌に対する選択的顎下部郭清術の
適応と有効性に関する研究

緒言

口腔扁平上皮癌の治療における頸部郭清術の術式の選択にあたっては、手術の根治性と同時に、術後の整容的・機能的障害に配慮することが求められる。郭清範囲の拡大による QOL の低下を避けるため、近年頭頸部癌に対する選択的頸部郭清術の適応が検討されているが、適応症例の選択や適切な郭清範囲について統一した見解はなく、特に口腔癌のみを対象とした研究は少ない。

臨床的に転移のない症例に対する予防的頸部郭清の適応の是非については、未だ結論が得られていない。口腔癌では、T1, 2 症例においても潜在性転移 (occult metastasis) の可能性が高いため、予防的頸部郭清が必要との意見がある²²。その手術術式は、口腔癌の頸部リンパ節転移部位の多くが level I, II, III である²³ことから、肩甲舌骨筋上頸部郭清術 (supraomohyoid neck dissection: SOHND) が選択されることが多くなっている^{24,25}。一方、予防的頸部郭清を行った場合と経過観察を行った場合とで頸部制御率や生存率に差がないとして、いわゆる "watchful policy" を推奨する意見も多い²⁶。この考え方では、頸部リンパ組織は転移に対する一つの防御機構として機能するため、転移のないリンパ節は極力保存されるべきものとされる。われわれはこの認識に基づいて、頸部郭清術施行後の患者の QOL も考慮し、原則として予防的頸部郭清術は施行していない。しかし、N0 症例においても原発巣の切除や再建のために頸部からのアプローチが必要となる場合があり、このような症例では level I のみを郭清する顎下部郭清術 (submandibular neck dissection: SMND) を施行している。

臨床的に転移のある症例に対する頸部郭清術は、根治的頸部郭清術（radical neck dissection: RND）あるいは根治的頸部郭清術変法（modified radical neck dissection: MRND）が依然原則とされているが²⁷、頸部リンパ組織の解剖学的構造やリンパ流経路に対する理解^{23,28}が深まるにつれて、徐々に選択的頸部郭清術の適応も検討されるようになってきた。N1 症例に対する治療的頸部郭清術として、SOHND と RND あるいは MRND とでほぼ同等の治療成績が得られたことから、SOHND の適応を推奨する報告がある²⁹⁻³¹。しかし、SOHND 術後にも上肢の運動障害その他の後遺障害が生じる可能性があり、より低侵襲な術式の適応について依然検討の余地がある。画像診断の精度向上に伴い術前に転移リンパ節の数や部位の正確な把握が可能となったことから、われわれは後発転移に対する厳重な監視を行い、転移に際しては速やかな救済治療を行うことを前提に、level I に限局した N1 症例に対し初回手術時に治療的頸部郭清術として SMND を施行している。

本研究の目的は、N0 症例、N1 症例それぞれに対しての SMND 適応の妥当性と有効性を検証し、口腔扁平上皮癌の治療戦略におけるひとつの手法として提示することである。

対象と方法

対象症例

1989年から2009年の間に九州大学病院顔面口腔外科にて根治的治療を行った口腔扁平上皮癌一次症例384例のうち、(1)臨床的N0症例229例および(2)level Iへ転移した臨床的N1症例68例を対象とする後ろ向きコホート研究を行った。初診時に遠隔転移を認めた症例は検討から除外した。

治療

原発巣の治療は、対象症例全例に対して根治的手術が行われた。頸部転移に対する現在の当科の初回治療方針は以下の通りである。(1) N0症例に対する予防的頸部郭清は原則として行わない。(2) N0症例で、原発巣の切除や再建手術のために頸部からのアプローチが必要な場合にはSMNDを行う。(3) Level Iに転移したN1症例に対してはSMNDを行う。(4) Level II以降へ転移したN1症例や、N2以上の症例に対してはRNDを行う。1997年以前は、原則として上記(2)の場合はMRNDを、臨床的に転移のある症例に対しては全例RNDを施行していた。手術前後の補助療法の適応については症例個々に応じて判断しているが、原則としてstage III, IVの進行症例に対しては術前補助療法として化学放射線療法が施行された。術後補助療法としての化学放射線療法は、原発巣の切除断端が陽性の症例、RND施行後に複数のリンパ節転移を認めた症例や被膜外浸潤を認めた症例など、予後不良因子のある症例に対して施行された。

評価項目

診療録をもとに、頸部郭清術施行の有無やその術式、補助療法の施行、病理組織学的因子（分化度、腫瘍浸潤様式、被膜外浸潤、腫瘍浸潤深度）を口腔癌取扱い規約（第1版）⁹に準じて調査した。主要評価項目は、頸部郭清術の術式別の累積5年頸部制御率と疾患特異的累積5年生存率である。病期分類は国際対がん連合（UICC）の TNM classification³²、分化度の評価は世界保健機関（WHO）の grade 分類³³、腫瘍浸潤様式の評価は Yamamoto ら³⁴の方法に従った。舌癌の腫瘍の浸潤深度は仮想正常粘膜面から最深部までの垂直距離を核磁気共鳴映像法（MRI）または超音波検査法（US）で計測した。以上のデータより、次の項目について検討した。

(1) N0 症例

- ・ 予防的頸部郭清術施行症例と経過観察症例の頸部制御率および生存率
- ・ 予防的頸部郭清術施行症例における頸部郭清術の術式別の頸部制御率および生存率
- ・ 頸部郭清術後の病理学的リンパ節転移および頸部後発転移の部位
- ・ 頸部制御率および生存率に影響を与える臨床病理学的因子の検索

(2) N1 症例

- ・ 頸部郭清術の術式別の頸部制御率および生存率
- ・ 頸部郭清術後の病理学的リンパ節転移および頸部後発転移の部位
- ・ 頸部制御率および生存率に影響を与える臨床病理学的因子の検索

統計学的分析

頸部制御率および生存率は、Kaplan-Meier 法と log-rank 検定により評価した。頸部制御率および生存率に影響する因子を検索するため、Cox の比例ハザードモデルを用いて単変量・多変量解析を行った。各群の背景因子の比較のため、Fisher の直接確率検定あるいは χ^2 検定を行った。危険率 5%未満をもって統計学的有意と判定した。

結果

対象となった 297 例中、男性は 172 名、女性は 125 名であった。平均年齢は 64.3 歳（24～87 歳）で、観察期間の中央値は 72 か月（12～210 か月）である。

1. 臨床的 N0 症例

N0 症例 229 例のうち、“治療”に示した基準に従って、110 例に対して初回治療時に頸部郭清術が施行された（予防的郭清群）。119 例に対しては原発巣の切除のみが行われ、頸部郭清術は施行されなかった（経過観察群）。各群のそれぞれの背景因子は、両群間で有意差を認めなかった（表 1）。予防的郭清群では 16 例（14.5%）、経過観察群では 21 例（17.6%）に頸部後発転移を認め、累積 5 年頸部制御率はそれぞれ 85.2%、82.9%であった（ $p = 0.682$ ）（図 1-A）。疾患特異的累積 5 年生存率はそれぞれ 88.0%、85.5%であった（ $p = 0.784$ ）（図 1-B）。

頸部郭清術が施行された 110 例中、SMND 施行症例（SMND 群）が 77 例（70.0%）、MRND 施行症例（MRND 群）が 33 例（30.0%）であった。各群のそれぞれの背景因子は、両群間で有意差を認めなかった（表 2）。頸部郭清術後の病理学的リンパ節転移は SMND 群で 5 例（6.5%）、MRND 群で 4 例（12.1%）に認めた。MRND 群での転移部位は level I が 2 例、level IIA が 1 例、level I と level IIA への複数の転移が 1 例であり、level III, IV へのいわゆる “skip metastasis” や、level IIB および level V への転移は認めなかった。Occult metastasis は 110 例中 9 例（8.2%）に認めた。残りの 101 例（91.8%）は病理

学的に N0 であった (表 2、3)。SMND 群では 11 例 (14.3%)、MRND 群では 5 例 (15.1%) に頸部後発転移を認め、累積 5 年頸部制御率はそれぞれ 85.2%、83.3%であった ($p = 0.890$) (図 2-A)。SMND が施行された症例では郭清側での後発転移が 9 例 (8 例は level IIA、1 例は level IIA と level III への複数の転移)、対側への後発転移は level I の 2 例であった。後発転移の 11 例中 8 例 (72.7%) は術後数か月から 1 年以内の比較的早期に認められた。MRND が施行された症例では郭清側での後発転移は 1 例 (耳下腺内、郭清範囲外) のみで、他の 4 例は対側への転移であった (2 例は level I、1 例は level IIA、1 例は level IIA と level III への複数の転移) (表 4)。後発転移の時期は、2 例 (40.0%) が 1 年以内、3 例 (60.0%) は術後 1 年から 2 年の間であった。疾患特異的累積 5 年生存率は SMND 群で 86.5%、MRND 群で 87.0%であった ($p = 0.945$) (図 2-B)。

頸部郭清術の術式やその他の臨床病理学的因子が頸部制御率および生存率に与える影響についての多変量解析の結果、頸部制御率では病理学的リンパ節転移の有無および転移リンパ節の被膜外浸潤が負の関連因子として、術前化学放射線療法の施行が正の関連因子として抽出された。生存率では病理学的リンパ節転移の有無、転移リンパ節の被膜外浸潤、そして臨床的 T 分類が負の関連因子として、術前化学放射線療法の施行が正の関連因子として抽出された。頸部郭清術の術式は、単変量、多変量解析において頸部制御率および生存率に關与する有意な因子ではなかった (表 5)。

2. 臨床的 N1 症例

Level I に限局した転移を認めた N1 症例 68 例中、SMND 施行症例 (SMND 群) が 32 例、RND 施行症例 (RND 群) が 36 例であった。各群のそれぞれの背景因子は、両群間で有意差を認めなかった (表 6)。SMND 群 32 例中、5 例は pN0 (術前治療が奏功した症例を含む)、27 例は転移陽性のうち 3 例で level I 内の複数の転移を認めた。RND 群では 6 例は pN0、25 例で pN1 (level I)、5 例は pN2b であった。pN2b 症例 5 例の転移部位は、2 例が level I 内での複数の転移、2 例が level I, IIA、1 例が level I, IIA, III であった (表 3、6)。Occult metastasis を認めたのは 68 例中 8 例 (11.8%) であり、level III, IV への skip metastasis や level IIB および level V への転移は認めなかった。SMND 群では 6 例 (18.8%)、RND 群では 6 例 (16.7%) の頸部後発転移を認め、累積 5 年頸部制御率はそれぞれ 81.3%、83.0%であった ($p = 0.727$) (図 3-A)。SMND 施行症例の後発転移部位は郭清側が 4 例 (3 例は level IIA、1 例は level IIA および level III)、対側が 2 例 (level I) であった。後発転移の時期は 6 例中 5 例 (83.3%) で術後 1 年以内であった。RND 施行症例では、郭清側への転移は 1 例 (副咽頭間隙)、対側への転移が 5 例で、2 例が level I、2 例が level IIA、1 例が level IIA と level III への複数の転移であった (表 4)。後発転移の 6 例は、2 例 (33.3%) で術後 1 年以内、残りの 4 例 (66.7%) では 1 年以上経過してから転移が発見された。疾患特異的累積 5 年生存率は SMND 施行症例で 81.3%、RND 施行症例で 80.0%であった ($p = 0.940$) (図 3-B)。頸部制御率と生存率についての多変量解析では、病理学的 N 分類 (pN2) と被膜外浸潤が負の関連因子として、術

前化学放射線療法の実行が正の関連因子として抽出された。頸部郭清術の術式の頸部制御率および生存率に対する影響は単変量・多変量解析とも統計学的に有意ではなかった（表 7）。術後に認められた明らかな後遺障害として、RND 施行症例では上肢の運動障害が 11 例（30.6%）に認められたが、SMND 施行症例では認めなかった。

考察

口腔癌に対する予防的頸部郭清術の適応の是非やその郭清範囲について、現状では統一した見解は得られていない。予防的頸部郭清は頸部リンパ節への潜在性転移を考慮して行われる。Weiss ら³⁵はディシジョン・アナリシスの結果、潜在性転移の可能性が 20%以上であれば予防的頸部郭清の意義があると報告している。潜在性転移の評価法として、通常のヘマトキシリン・エオジン染色による病理組織学的診断、免疫組織化学的分析あるいは分子生物学的分析などが挙げられており、潜在性転移率は 8%~48.2%と様々に報告されている^{22,36,37}。この数値は術前評価におけるそれぞれの検査法の感度と特異度に依存するため、ばらつきがあると考えられる。原発腫瘍の大きさや浸潤深度、組織学的悪性度、分子マーカーの発現などから術前に潜在性転移のリスクを推定する試み³⁸⁻⁴⁰も行われているが、術前に潜在性転移を正確に評価することは現時点では困難であり、予防的頸部郭清の根拠となる潜在性転移の評価法は確立されていない。また、予防的頸部郭清を施行した症例と、経過観察と後発転移に対する救済治療を行った症例とで頸部制御率や生存率に差がないとする報告も多くある^{41,42}。このような現状を踏まえると、N0 症例に対し患者の QOL を損ない過剰な治療となる可能性のある頸部郭清術の要否は十分に検討されるべき課題である。当院では Power Doppler US と造影 CT とを組み合わせた画像評価により、転移リンパ節の診断について良好な結果が得られている⁴³。またわれわれの検討では、予防的頸部郭清術として MRND を施行した症例でも潜在性転移の頻

度は 12.1%にとどまり (表 2)、Weiss ら³⁵が報告した 20%を下回った。以上の点から、予防的頸部郭清術は施行しないという現在の方針に至っている。後発転移に対しては、転移が明らかとなった時点で頸部郭清術を行う方針としている。そのため症例によっては頻回の画像検査を含む厳重な経過観察が必要となるが、われわれは被爆のない US 検査を中心として転移の早期発見に努めている。現在 N0 症例に対しては、前述のように原発巣の切除や再建のため術野が頸部に及ぶ場合にのみ予防的頸部郭清術を行っている。そのため、本来の意味での予防的頸部郭清の評価は不可能であるが、頸部郭清術を施行した症例と、原発巣の切除と経過観察を行った症例とで治療成績を比較した結果、両群の 5 年頸部制御率と疾患特異的 5 年生存率はほぼ同等であり、統計学的有意差を認めなかった。以上より、予防的頸部郭清術の施行は予後の改善に寄与せず、現在採用しているいわゆる “watchful policy” に従った治療戦略は妥当であると考えられた。

予防的頸部郭清術の術式については、多施設共同の前向き試験で口腔癌 N0 症例に対する術式として MRND と SOHND とを比較し、その頸部制御率と生存率に差がなかったとする報告などを根拠として、SOHND が選択されることが多くなっている^{24,25}。一方、口腔癌では level III, IV への skip metastasis がしばしば認められるとする報告⁴⁴、またリンパ流経路の分析から舌癌では level II~IV への転移リスクが高い²⁸とされることなどから、level IV を含めた extended SOHND を推奨する意見^{22,44}もある。また、level V と同様に level IIB への転移も口腔癌ではまれであるため、このサブレベルの郭清は省略可能とす

る報告⁴⁵もある。Level IIB を含む通法の SOHND では副神経への障害、extended SOHND では加えて横隔神経への障害、乳糜瘻、皮切による整容面での障害などの可能性²²があり、選択的頸部郭清術とはいえ患者への負担は大きいと言わざるを得ない。われわれは原発巣切除に伴う予防的頸部郭清術の術式として1997年以前はMRNDを採用していた。しかし、それ以降現在では予防的頸部郭清は原則不要との認識のもと、上記の点も考慮しSOHNDより郭清範囲をさらに選択的に縮小したSMNDを選択している。われわれの検討では、腫瘍の原発部位や組織学的悪性度によらず、SMNDとMRNDの両術式で5年頸部制御率と生存率はほぼ同等であり、またlevel III, IVへのskip metastasisも認めなかった。SMND施行後に頸部後発転移を認めた11例中8例(72.7%)は、術後1年以内の比較的早期に患側(郭清側)のlevel IIAへ転移した。この8例ではSMNDの郭清範囲外に潜在性転移が存在したと考え、SMND後に病理学的転移陽性であった5例と合わせた13例(16.9%、13/77例)が潜在性転移のある症例であったと考えられる。この数値はWeissら³⁵のいう20%を下回るものであった。また後発転移の診断後速やかに頸部郭清術(RND)を行うことにより後発転移症例11例中7例(68.6%)で救済が可能であった。われわれの施設における過去の報告によれば、CTとUSによる転移リンパ節の診断精度は感度96.1%、特異度87.8%である⁴³。今回の検討でも臨床的N0症例110例中101例(91.8%)は病理組織学的にもN0であり、選択的頸部郭清術施行の前提として重要な転移リンパ節の診断の精度は担保されているものと思われた。以上より、原発巣の手術に伴う予防的頸部郭清術の術式としてSMNDの選択は

予後に影響せず、容認できる術式であると考えられた。

臨床的に転移のある症例に対する選択的頸部郭清術の適応についてはさらに評価が分かれる。N1 あるいは N2 症例に対する治療的頸部郭清術として SOHND の適応が検討されており、その頸部制御率が MRND と比較して大差がないとする報告²⁹⁻³¹がある。また舌癌を対象とした多施設共同の前向き研究⁴⁶では、全ての N1 症例に SOHND の適応を推奨している。一方、手術の根治性や level III, IV への skip metastasis を考慮して、RND を適応すべきとする意見^{25,44}もある。しかし郭清範囲の拡大に伴う侵襲の増大は避けられず、Krause⁴⁷は RND 後の重度の上肢の運動障害の頻度は 31% (軽度のものを含めると 72%) と報告している。こうした背景のもとわれわれは、前述のように N0 症例に対する SMND の有用性が確認されたこと、また後発転移に対する救済治療で良好な結果が得られていることから、近年ではその適応を拡大し、level I に転移した N1 症例に限り治療的頸部郭清術として SMND を施行している。われわれの検討では、SMND 施行症例の 5 年頸部制御率と生存率は RND 施行症例とほぼ同等であり、その治療成績は十分容認可能であると考えられた。また、腫瘍の原発部位や組織学的悪性度は多変量解析における有意な因子として抽出されず、level I に限局した転移であれば全ての口腔癌 N1 症例に適応可能であると考えられた。SMND 施行症例での後発転移は N0 症例と同様に患側 (郭清側) の level IIA への術後 1 年以内の比較的早期の転移が多かったが、転移症例 6 例中 4 例 (66.7%) で救済手術 (RND) を行い救済された。患側での後発転移部位は全て SOHND の郭清範囲内に含まれるため、手術の根治性という点では SMND

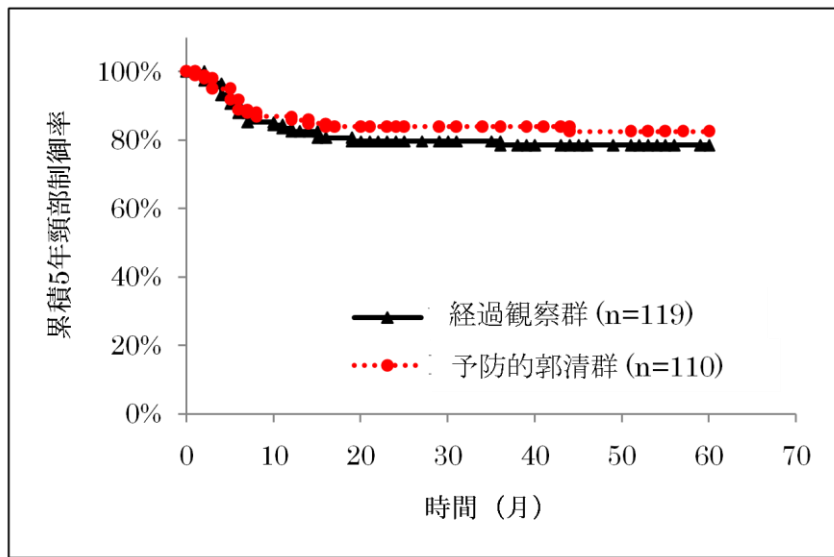
は SOHND に比べやや劣ると言わざるを得ないが、後発転移のない大部分の患者に対しては過剰な治療を回避することができ、主な後遺障害である上肢の運動障害の発生もなく不要な QOL の低下を防止できたと考えられる。低侵襲の手術により術後の整容的・機能的障害を軽減できること、そして良好な治療成績が得られていることを併せて考えると、症例を選択すれば治療的頸部郭清術としての SMND の適応は十分可能であると思われた。なお、臨床的 N1 症例 68 例中 60 例 (88.2%) が pN0 (11 例) または pN1 (49 例) で、正確な術前診断に基づき選択的頸部郭清術を行い、後発転移に対しては速やかに救済手術を行うというわれわれの治療方針を支持するものと考えられた。

口腔癌の治療において頸部の非制御は重大な予後不良因子となるため、時に過剰な手術となる可能性のある予防的頸部郭清や臨床的に転移のない領域の郭清が行われ、その結果機能的・整容的障害が生じることは一面では許容されてきた。われわれの施設では、画像診断の精度向上に伴い潜在性転移の出現頻度が減少し、また後発転移に対する救済治療で良好な治療成績が得られていることから、後発転移を早期に発見できる厳重な監視体制をとることを前提に、患者の QOL 維持を目的に選択的頸部郭清術として侵襲の少ない SMND を導入している。本研究の結果、その N0 症例および level I に限局した N1 症例における治療成績は容認可能なものであると考えられた。ただ現状では潜在性転移や術前に診断できない転移リンパ節の被膜外浸潤も少なからず認められ、特にそうした症例では予後不良となる傾向にあった。今後治療成績の改善と適応基準の確立のために画像診断の精度の更なる向上と症例の蓄積が必要であると思われた。

表1. NO症例の背景因子（予防的頸部郭清群と経過観察群）

	予防的郭清群	経過観察群	p値
年齢（歳）	63.1±11.7	66.0±13.6	0.798
性別			
男性	68 (61.8%)	69 (58.0%)	0.554
女性	42 (38.2%)	50 (42.0%)	
腫瘍原発部位			
舌	41 (37.3%)	43 (36.1%)	0.565
下顎歯肉	44 (40.0%)	38 (31.9%)	
上顎歯肉	10 (9.1%)	13 (10.9%)	
頬粘膜	9 (8.2%)	14 (11.8%)	
口底	3 (2.7%)	8 (6.7%)	
その他	3 (2.7%)	3 (2.5%)	
臨床的T分類			
cT1/2	78 (70.9%)	86 (72.3%)	0.820
cT3/4	32 (29.1%)	33 (27.7%)	
分化度			
低分化型	7 (6.4%)	6 (5.0%)	0.788
中分化型	32 (29.1%)	39 (32.8%)	
高分化型	71 (64.5%)	74 (62.2%)	
術前化学放射線療法	38 (34.5%)	42 (35.3%)	0.906
計	110	119	

(A)



(B)

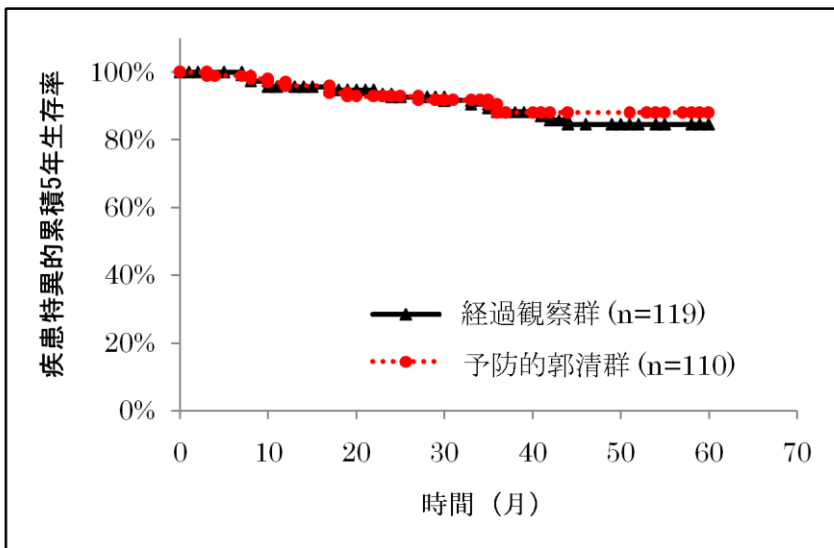


図1. 上段 (A) : 予防的頸部郭清群と経過観察群の累積5年頸部制御率
予防的郭清群: 85.2%; 経過観察群: 82.9% ($p = 0.682$)

下段 (B) : 予防的頸部郭清群と経過観察群の疾患特異的累積5年生存率
予防的郭清群: 88.0%; 経過観察群: 85.5% ($p = 0.784$)

表2. 頸部郭清術を施行された症例の背景因子 (NO症例)

頸部郭清術の術式	SMND (77)	MRND (33)	p値
年齢 (歳)	62.0 ± 16.7	65.2 ± 14.1	0.715
性別			
男性	46 (59.7%)	22 (66.7%)	0.493
女性	31 (40.3%)	11 (33.3%)	
腫瘍原発部位			
舌	28 (36.4%)	13 (39.4%)	0.923
下顎歯肉	31 (40.3%)	13 (39.4%)	
上顎歯肉	7 (9.1%)	3 (9.1%)	
頬粘膜	6 (7.8%)	3 (9.1%)	
口底	2 (2.6%)	1 (3.0%)	
その他	3 (3.9%)	0 (0.0%)	
臨床的T分類			
cT1/2	55 (71.4%)	23 (69.7%)	0.855
cT3/4	22 (28.6%)	10 (30.3%)	
分化度			
低分化型	5 (6.5%)	2 (6.1%)	0.982
中分化型	22 (28.6%)	10 (30.3%)	
高分化型	50 (64.9%)	21 (63.6%)	
腫瘍浸潤様式			
YK-1, 2, 3	58 (75.3%)	23 (69.7%)	0.539
YK-4C,4D	19 (24.7%)	10 (30.3%)	
術前化学放射線療法	26 (33.8%)	12 (36.4%)	0.793
病理学的N分類			
pN0	72 (93.5%)	29 (87.9%)	—
pN1	4 (5.2%)	3 (9.1%)	
pN2b	1 (1.3%)	1 (3.0%)	
被膜外浸潤	1 (1.3%)	2 (6.1%)	0.214
術後化学放射線療法	5 (6.5%)	4 (12.1%)	0.448

表 3. 病理学的リンパ節転移

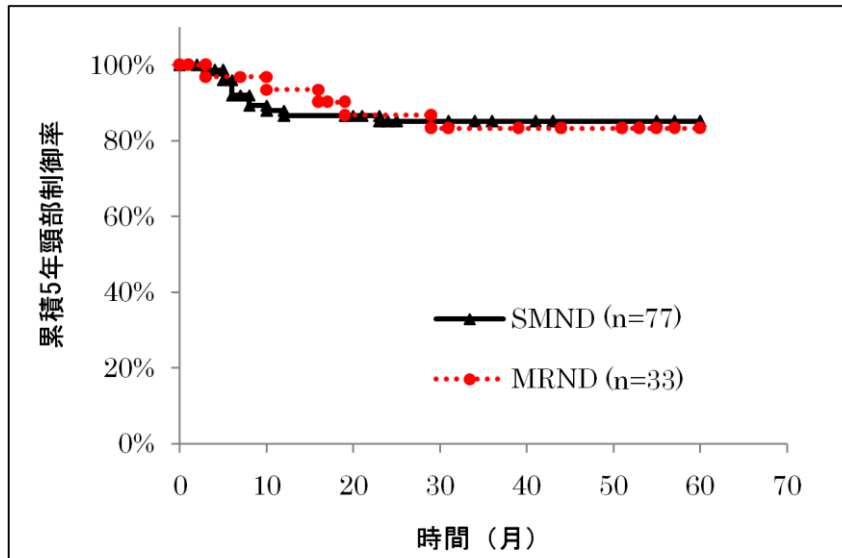
転移部位	臨床的N0症例		臨床的N1症例	
	SMND	MRND	SMND	RND
Level I	5/77	3/33	27/32	30/36
Level II	—	2/33	—	3/36
Level III	—	0/33	—	1/36
Level IV	—	0/33	—	0/36
Level V	—	0/33	—	0/36

(転移陽性症例数 / 郭清症例数)

* level I, IIの複数転移症例1例を含む

** level I, IIの複数転移症例2例、level I, II, IIIの複数転移症例1例を含む

(A)



(B)

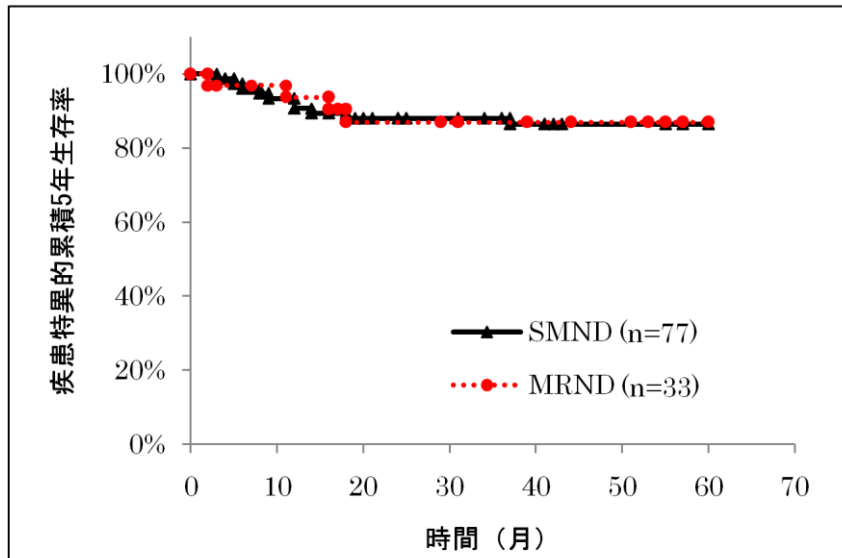


図2. 上段 (A) : 頸部郭清術の術式による累積5年頸部制御率 (N0症例)
SMND群: 85.2%; MRND群: 83.3% ($p = 0.890$)

下段 (B) : 頸部郭清術の術式による疾患特異的累積5年生存率 (N0症例)
SMND群: 86.5%; MRND群: 87.0% ($p = 0.945$)

表 4. 後発転移症例の転移部位

転移部位	臨床的N0症例				臨床的N1症例			
	SMND		MRND		SMND		RND	
	患側	対側	患側	対側	患側	対側	患側	対側
Level I	0	2	0	2	0	2	0	2
Level II	9	0	0	2	4	0	0	3
Level III	1	0	0	1	1	0	0	1
Level IV	0	0	0	0	0	0	0	0
Level V	0	0	0	0	0	0	0	0
その他			1†				1‡	

† 耳下腺内リンパ節 ‡ 副咽頭間隙

* level II, IIIの複数転移症例それぞれ1例を含む

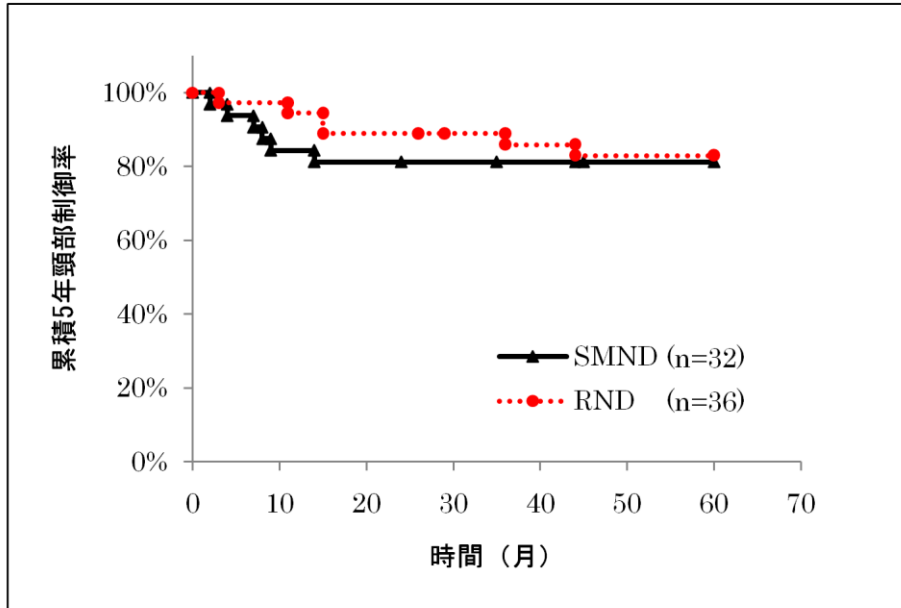
表5. 頸部制御率および生存率と臨床病理学的因子との関連（**NO**症例）
Coxの比例ハザードモデルによる単変量および多変量解析

	頸部制御率				疾患特異的生存率			
	単変量		多変量		単変量		多変量	
	ハザード比	p値	ハザード比	p値	ハザード比	p値	ハザード比	p値
頸部郭清術の術式 MRND/SMND	1.061	0.913			0.986	0.980		
臨床的 T 分類 T3,4/T1,2	1.896	0.204			3.048	0.031	14.949	0.002
腫瘍原発部位 舌	1.113	0.857			1.219	0.794		
腫瘍浸潤深度（舌癌） ≥ 4mm	1.687	0.465			2.386	0.061		
分化度 低分化または中分化型	1.061	0.913			1.490	0.449		
腫瘍浸潤様式 YK-4C, 4D	2.074	0.148			1.975	0.350		
術前化学放射線療法	0.277	0.045	0.136	0.049	0.269	0.042	0.412	0.032
病理学的 N 分類 pN(+)	5.101	0.003	3.542	0.027	4.081	0.016	6.541	0.014
被膜外浸潤	5.095	0.031	31.333	0.005	5.487	0.025	15.915	0.024
術後化学放射線療法	2.589	0.137			2.806	0.110		

表6. 頸部郭清術を施行された症例の背景因子 (N1症例)

頸部郭清術の術式	SMND (32)	RND (36)	p値
年齢 (歳)	63.5 ± 11.9	65.9 ± 18.5	0.822
性別			
男性	17 (53.1%)	18 (50.0%)	0.797
女性	15 (46.9%)	18 (50.0%)	
腫瘍原発部位			
舌	14 (43.8%)	13 (36.1%)	0.825
下顎歯肉	11 (34.4%)	14 (38.9%)	
上顎歯肉	3 (9.4%)	4 (11.1%)	
頬粘膜	1 (3.1%)	3 (8.3%)	
口底	3 (9.4%)	2 (5.6%)	
その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
臨床的T分類			
cT1/2	10 (31.3%)	9 (25.0%)	0.566
cT3/4	22 (68.7%)	27 (75.0%)	
分化度			
低分化型	2 (6.3%)	2 (5.6%)	0.991
中分化型	9 (28.1%)	10 (27.8%)	
高分化型	21 (65.6%)	24 (66.7%)	
腫瘍浸潤様式			
YK-1, 2, 3	22 (68.8%)	23 (63.9%)	0.672
YK-4C,4D	10 (31.2%)	13 (36.1%)	
術前化学放射線療法	19 (59.4%)	19 (52.8%)	0.585
病理学的N分類			
pN0	5 (15.6%)	6 (16.7%)	-
pN1	24 (75.0%)	25 (69.4%)	
pN2b	3 (9.4%)	5 (13.9%)	
被膜外浸潤	3 (9.4%)	4 (11.1%)	0.869
術後化学放射線療法	2 (6.3%)	4 (11.1%)	0.676

(A)



(B)

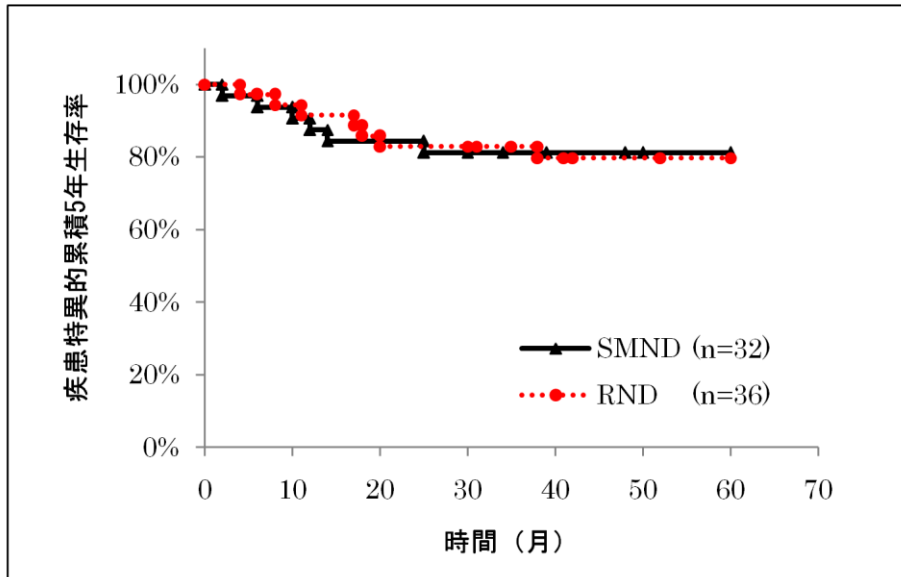


図3. 上段 (A) : 頸部郭清術の術式による累積5年頸部制御率 (N1症例)
SMND群: 81.3%; RND群: 83.0% ($p = 0.727$)

下段 (B) : 頸部郭清術の術式による疾患特異的累積5年生存率 (N1症例)
SMND群: 81.3%; RND群: 80.0% ($p = 0.940$)

表7. 頸部制御率および生存率と臨床病理学的因子との関連 (N1症例)

	Coxの比例ハザードモデルによる単変量および多変量解析				疾患特異的生存率			
	頸部制御率		頸部制御率		疾患特異的生存率		疾患特異的生存率	
	単変量 ハザード比	多変量 p値	単変量 ハザード比	多変量 p値	単変量 ハザード比	多変量 p値	単変量 ハザード比	多変量 p値
頸部郭清術の術式 RND / SMND	0.889	0.838	0.897	0.962	0.989	0.948	0.898	0.796
臨床的T分類 T3,4 / T1,2	2.857	0.086			3.112	0.040	2.465	0.071
腫瘍原発部位 舌	1.129	0.877			1.024	0.798		
腫瘍浸潤深度 (舌癌) ≥4mm	1.857	0.101			1.414	0.385		
分化度 低分化または中分化型	2.238	0.163			3.212	0.073		
腫瘍浸潤様式 YK-4C, 4D	3.250	0.041	2.966	0.760	3.814	0.036	3.145	0.240
術前化学放射線療法	0.263	0.045	0.195	0.013	0.312	0.039	0.232	0.018
病理学的N分類 pN2	3.750	0.031	6.869	0.022	5.847	0.005	6.989	0.004
被膜外浸潤	6.224	0.002	11.342	<0.001	9.868	<0.001	12.767	<0.001
術後化学放射線療法	1.743	0.473			2.637	0.129		

結語

口腔癌の治療においては、治療の根治性と患者の QOL 維持との両立が重要であり、われわれは治療による侵襲を十分に考慮して治療法選択にあたっている。今回の検討の結果、標準的とされるより侵襲の高い治療法と比較しても遜色のない治療成績が得られていることが明らかとなり、口腔癌の治療戦略における一つの手法となり得るものと考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲の労を賜りました森 悦秀 教授に感謝の意を表します。本研究の機会を与え、直接御指導いただきました杉浦 剛 講師、そして様々な御助言をいただきました広島大学大学院 医歯薬総合研究科の白砂 兼光 教授に深く感謝致します。また、本研究を遂行するにあたり、多面にわたり御協力いただきました九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座 口腔顎顔面外科学分野の皆様にご心から御礼を申し上げます。

引用文献

1. Japan Society for Head and Neck Cancer Registry Committee: Report of head and neck cancer registry of Japan. Clinical statistics of registered patients, 2002. Japanese Journal of Head and Neck Cancer 32 (supplement): 15-34, 2006
2. 日本口腔腫瘍学会、日本口腔外科学会 編：科学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン 2009年度版 金原出版、東京、2009
3. Kovacs A.F.: Maximized combined modality treatment of an unselected population of oral and oropharyngeal cancer patients. Final results of a pilot study compared with a treatment-dependent prognosis index. J Cranio Maxillofac Surg 34: 74-84, 2006
4. Cooper J.S., Pajak T.F., 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 350: 1937-1944, 2004
5. 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 350: 1945-1952, 2004
6. Adelstein D.J., Li Y., et al: An intergroup phase III comparison standard

- radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 21: 92-98, 2003
7. Mohr C., Bohndorf W., et al.: Preoperative radiochemotherapy and radical surgery in comparison with radical surgery alone: a prospective, multicentric, randomized DÖSAK study of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx (a 3-year follow-up). *Int J Oral Maxillofac Surg* 23:140-148, 1994
 8. Klug C., Berzaczy D., et al.: Preoperative chemoradiotherapy in the management of oral cancer: A review. *J Cranio Maxillofac Surg* 36: 75-88, 2008
 9. 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
 10. 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版: *International Journal of Clinical Oncology* 9 (supplement III): 1-82, 2004
 11. Pignon J.P., Bourhis J., et al.: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group: Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet* 355: 949-955, 2000
 12. Kirita T., Ohgi K., et al.: Preoperative concurrent chemoradiotherapy plus radical surgery for advanced squamous cell carcinoma of the oral

- cavity: an analysis of long-term results. *Oral Oncol* 35: 597-606, 1999
13. Kessler P., Grabenbauer G., et al.: Neoadjuvant and adjuvant therapy in patients with oral squamous cell carcinoma. Long-term survival in a prospective, non-randomized study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 46: 1-5, 2008
 14. Klug C., Wutzl A., et al.: Preoperative radiochemotherapy and radical resection for stages II-IV oral and oropharyngeal cancer: outcome of 222 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34: 143-148, 2005
 15. Chang D.W., Oh H.K., et al.: Management of advanced mandibular osteoradionecrosis with free flap reconstruction. *Head Neck* 23: 830-835, 2001
 16. Posner M.R., Lefebvre J.L.: Docetaxel induction therapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 88: 11-17, 2003
 17. Kirita T., Shimooka H., et al.: Prognostic value of response to preoperative chemoradiotherapy and residual tumour grades in tongue carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 91: 293-300, 2001
 18. Hermann R.M., Krech R., et al.: The value of qualitative regression grading as a prognostic factor for survival after preoperative radiochemotherapy in patients with advanced head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 177: 277-282, 2001

19. Inoue S., Ohtani H., et al.: Development of a pharmacokinetic model to optimize the dosage regimen of TS-1, a combination preparation of tegafur, gimeracil and oteracil potassium. *Drug Metab Pharmacokinet* 22: 162–168, 2007
20. Harada K., Kawaguchi S., et al.: Combined effects of the oral fluoropyrimidine anticancer agent, S-1 and radiation on human oral cancer cells. *Oral Oncol* 40: 713–719, 2004
21. Nomura T., Murakami R., et al.: Phase II study of preoperative concurrent chemoradiation therapy with S-1 in patients with T4 oral squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: 1347-52, 2010
22. Ferlito A., Silver C.E., et al.: Elective management of the neck in oral cavity squamous cell carcinoma: current concepts supported by prospective studies. *Br J Oral Maxillofac Surg* 47: 5-9, 2009
23. Shah, J.P., Candela, F.C., et al.: The pattern of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 66: 109-113, 1990
24. Brazilian Head Neck Cancer Study Group: Results of a prospective trial on elective modified radical classical versus supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous cell carcinoma. *Am J Surg* 176: 422-427, 1998
25. Khafif A., Lopez-Garza J.R., et al.: Is dissection of level IIB necessary in patients with T1-T3 N0 tongue cancer? *Laryngoacope* 111: 1088-1090,

2001

26. Kaneko S., Yoshimura T., et al.: Primary neck management among patients with cancer of the oral cavity without clinical nodal metastases: A decision and sensitivity analysis. *Head Neck* 24: 582-590, 2002
27. Dias F.L., Lima R.A., et al.: Relevance of skip metastases for squamous cell carcinoma of the oral tongue and the floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg* 134: 460-465, 2006
28. De Cicco C., Trifiro G., et al.: Lymphatic mapping to tailor selective lymphadenectomy in cN0 tongue carcinoma: beyond the sentinel node concept. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33: 900-905, 2006
29. Santos A.B., Cernea C.R., et al.: Selective neck dissection for node-positive necks in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a word of caution. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 79-81, 2006
30. Schiff B.A., Roberts D.B., et al.: Selective vs modified radical neck dissection and postoperative radiotherapy vs observation in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131: 874-878, 2005
31. Andersen P.E., Warren F., et al.: Results of selective neck dissection in management of the node positive neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 1181-1184, 2002

32. L.H.Sobin, Ch.Wittekind: UICC TNM classification of malignant tumours. 6th edition. 22-26, Wiley-Liss, New York, 2002.
33. Pindborg, J.J., Reichart, P.A., et al.: World Health Organization Classification of Tumours. Histological typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa. 2nd edition. Springer, Berlin, 1997
34. Yamamoto E., Kohama G., et al.: Mode of invasion and lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck Surg* 6 : 938-947, 1984
35. Weiss M., Harrison L.B., et al.: Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120: 699-702, 1994
36. Capote A., Escorial V., et al.: Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma. –does it influence recurrence and survival? *Head Neck* 29: 3-11, 2007
37. Yamazaki Y., Chiba I., et al.: Clinical value of genetically diagnosed lymph node micrometastases for patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 27: 676-681, 2005
38. Kurokawa H., Yamashita Y., et al.: Risk factors for late cervical lymph node metastases in patients with stage I or IIB carcinoma of the tongue. *Head Neck* 24: 731-736, 2002
39. Sparano A., Weinstein G., et al.: Multivariate predictors of occult neck

- metastases in early oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 131: 472-476, 2004
40. Lim S.C., 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* 10: 166-172, 2004
41. Smith G.I., O'brien C.J., et al.: Management of the neck in patients with T1 and T2 cancer in the mouth. *Br J Oral Maxillofac Surg* 42: 494-500, 2004
42. Keski-Santti H., Atula T., et al.: Elective neck treatment versus observation in patients with T1/T2 N0 squamous cell carcinoma of the tongue. *Oral Oncol* 42: 96-101, 2006
43. Yuasa K., Kawazu T., et al.: Computed tomography and ultrasonography of metastatic cervical lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. *Dentomaxillofac Radiol* 29: 238-244, 2000
44. Byers R.M., Weber R.S., et al.: Frequency and therapeutic implications of “skip metastases” in the neck from squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 19: 14-19, 1997
45. Elsheikh M.N., Rinaldo A., et al.: Elective supraomohyoid neck dissection for oral cavity squamous cell carcinoma: is dissection of sublevel IIB necessary? *Oral Oncol* 44: 216-219, 2008
46. 朝蔭孝広、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 31: 536-540, 2005

47. Krause H.R.: Shoulder arm syndrome after radical neck dissection: its relation with the innervation of the trapezius muscle. Int J Oral Maxillofac Surg 21: 276-279, 1992