

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) 喉頭・下咽頭癌における最適な喉頭温存治療法に関する研究
(英語) Retrospective Analysis of Larynx Preservation Strategy Using Head and Neck Cancer Registration System in Japan
- 研究開発担当者 (日本語) 自治医科大学附属病院 臨床腫瘍科 教授 藤井 博文
所属 役職 氏名： (英語) Hirofumi Fujii, Professor, Department of Clinical Oncology
Jichi Medical University Hospital
- 実施期間： 平成 28 年 9 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- ・分担研究-1 (日本語) 日本頭頸部癌学会における頭頸部悪性腫瘍
全国登録システムの体制整備と研究推進の統括
開発課題名： (英語) Improvement of Head and Neck Cancer Registration System and
Promotion of Research in Japan Society for Head and Neck Cancer
- 研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院 頭頸部外科 副院長 林 隆一
所属 役職 氏名： (英語) Ryuichi Hayashi, Deputy Director, Head and Neck
Surgery, National Cancer Center Hospital East
- ・分担研究-2 (日本語) 頭頸部悪性腫瘍全国登録システムを利用したエビデンス創出の体制整備
開発課題名： (英語) Development of A New System to Create Evidence Using the Head
and Neck Cancer Registry
- 研究開発分担者 (日本語) 神戸大学医学部 耳鼻咽喉科 教授 丹生健一
所属 役職 氏名： (英語) Ken-ichi Nibu, Professor, Otolaryngology Head and Neck
Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine

・分担研究-3	(日本語)	頭頸部悪性腫瘍全国登録システムの研究応用
開発課題名:	(英語)	Development of Clinical Research Using the Head and neck Cancer Registry in Japan
研究開発分担者	(日本語)	日本医科大学付属病院 耳鼻咽喉科 准教授 中溝 宗永
所属 役職 氏名:	(英語)	Munenaga Nakamizo, Associate Professor, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Faculty of Medicine, Nippon Medical School
・分担研究-4	(日本語)	喉頭・下咽頭癌における喉頭温存治療法としての放射線療法の解析
開発課題名:	(英語)	Analysis of Radiotherapy as Laryngeal Preservation Therapy for Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer Patients
研究開発分担者	(日本語)	愛知県がんセンター中央病院 放射線治療部 部長 古平 毅
所属 役職 氏名:	(英語)	Tsuyoshi Kodaira, Chief, Department of Radiation Oncology, Aichi Cancer Center Hospital
・分担研究-5	(日本語)	喉頭・下咽頭癌における喉頭手術の解析
開発課題名:	(英語)	Analysis of Laryngectomy in Patients with Cancer of the Larynx and Hypopharynx
研究開発分担者	(日本語)	自治医科大学医学部 耳鼻咽喉科学講座 教授 西野 宏
所属 役職 氏名:	(英語)	Hiroshi Nishino, Professor, Department of Otolaryngology Jichi Medical University
・分担研究-6	(日本語)	頭頸部がんにおける症例登録事業と web-based CRF の連結を利用した非介入観察研究の開発
開発課題名:	(英語)	Development of New Research Approach Combining Head and Neck Cancer Registry and Study Oriented Data
研究開発分担者	(日本語)	東京大学医学部 耳鼻咽喉科 助教 齋藤 祐毅
所属 役職 氏名:	(英語)	Yuki Saito, Assistant Professor, Department of Otolaryngology-Head and neck Surgery, University of Tokyo

II. 成果の概要（総括研究報告）

（和文）

丹生健一教授（神戸大学医学部）、頭頸部癌学会の林隆一理事長（国立がん研究センター東病院）、中溝宗永准教授（日本医科大学・頭頸部悪性腫瘍登録委員会委員長）らを中心とした「頭頸部癌全国症例登録システムの構築と臓器温存治療のエビデンス創出」の研究とともに、これまで蓄積されてきた「頭頸部悪性腫瘍登録データ」、平成 29 年度から調査開始となる「予後調査」に、本研究の調査項目を加え解析を進めていくための体制整備とした。さらにこれを頭頸部癌診療ガイドラインにもつなげていく方向性もあり、ガイドライン委員会とも連携をとっている。

局所進行の喉頭・下咽頭癌に対する治療として喉頭全摘があるが、術後は発声、嗅覚、息み等の障害、整容面などの問題が起こるため、喉頭温存を目指し放射線療法や化学療法を組み合わせた集学的治療が行われている。しかし、推奨されている治療内容は高齢で合併症を持ち全身状態の低下していることの多い頭頸部癌患者にとっては大きな負担であるし、喉頭の形態温存できても機能が喪失し逆に他の障害を来すこともあり、生存期間と機能の両面を配慮した QOL 重視の余生を提供すべきとの考えが出てきた。これを前向きに検討するには各治療法での無作為化比較試験が適当ではあるが、標準化された治療法の小さな差の検出、治療選択の自由を考慮した倫理性と実行可能性、結果終結の長期化などの問題があり現実的ではない。我が国の頭頸部癌に関するデータとしては、頭頸部癌学会に「頭頸部悪性腫瘍登録」制度があり、平成 23 年度より蓄積された症例の 5 年の予後調査が開始されることとなった。そこで、喉頭・下咽頭癌における各治療法別の生存と喉頭機能の状態を後方視的に調査する本研究を計画した。

頭頸部癌学会に対して研究実施に関するコンセンサスを得て、研究開始のための準備を進めた。理事会で承認が得られ、データの利用についても許可を得た。頭頸部癌学会倫理審査委員会へも提出し、指摘事項を修正し再提出したが、承認通知は未着である。

計画書は研究目的を明らかにし、指標を設定し、調査項目を決定し、蓄積データから解析登録者数を把握するなどを行いながら計画書を完成させた。これを、自治医科大学倫理審査委員会へ提出し承認を得た。本研究用の CRF を作成し、UMIN を介した web での入力具合を検討した。入力項目については分担者や学会員の意見を反映させ、可能な限り簡略化して必要なデータを収集することとした。

各施設からの全登録データと本研究のデータを UMIN へ集約し、該当症例のデータをデータセンターで管理・解析していくシステムが構築された。

研究の周知については、頭頸部癌学会の理事会やガイドライン委員会、頭頸部外科学会での公開シンポジウムで概要を紹介した。また、学会 HP 上で本研究のオプトアウトを含む提示、当該施設における倫理審査の実施について学会員へ周知することとなった。

(英文)

The cancer registry committee of the Japan Society for Head and Neck Cancer (JSHNC) plans to develop a project to add a "prognostic survey" from 2017 to the "Head and Neck Cancer Registry of Japan." In addition, we included the "Development of A New System to Create Evidence Using the Head and Neck Cancer Registry" and decided to start establishing a system to promote research within JSHNC. The guidelines committee of JSHNC aims to describe the results obtained in this study as evidence in the Japanese Clinical Practice Guideline for Head and Neck Cancer.

Total laryngectomy is performed as treatment for locally advanced laryngeal/hypopharyngeal carcinoma but carries many problems such as speech, olfaction, breathing, and appearance after surgery. Therefore, a multidisciplinary treatment that combines surgery, radiotherapy, and chemotherapy aimed at larynx preservation is performed. However, the recommended treatment often confers great physical stress to patients with head and neck cancer who often have complications and declining general conditions of the elderly. Even if the structure of the larynx can be preserved, the function is lost and, on the contrary, uses other bad obstacles. Therefore, an idea that we should provide life, considering both survival time and function.

Randomized controlled trials with each treatment are appropriate as a method to be considered positively, but detection of small differences in standardized treatment, ethics, and feasibility, considering the freedom of treatment selection, results in termination. This is not realistic because of problems such as prolongation.

In the "Head and Neck Cancer Registry of Japan" of JSHNC, data from head and neck cancer patients has been accumulated since 2011, and the 5th-year prognostic survey will be started from 2017. Therefore, we planned this study to retrospectively investigate the survival and laryngeal function status of each therapy in laryngeal/hypopharyngeal cancer.

We reached a consensus on research implementation to the JAHNC and prepared to start the research. Approval was obtained from the board of directors, and permission was also obtained for the use of data. We also submitted it to the ethics review committee of the JAHNC, and revised and resubmitted the pointed out matter, but the approval notice had not arrived yet.

With the protocol, the research purpose was clarified, the indicators were set, the survey items were decided, and the plan was completed while grasping the number of registrants registered from the accumulated data. This was submitted to the Jichi Medical University Ethics Review Committee for approval. We made a CRF for this research and examined the input condition on the web via UMIN. For the input items, we decided to reflect the opinion of shareholders and academic staff, simplified as much as possible, and gather necessary data.

A system was constructed that aggregates all registered data from each member and data in this study into UMIN, and manages and analyzes the new data center.

The announcement of research was outlined in the symposium, by the Guidelines Committee, and at the meeting at the JSHNC. In addition, we decided to announce to the academic society about our presentation, including the opt-out of this research on the HP(Home Page) of JSHNC, and implementation of ethics review at each institution.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 10 件、国際誌 10 件)

1. 長友孝文、藤井博文. 第IV章 フォローアップとチーム医療 1. 治療後のフォローアップと生活指導. 臨床頭頸部癌学 系統的に頭頸部癌を学ぶために. 2016, 274-282.
2. 藤井博文. 第7章 悪性腫瘍治療に必要な基礎知識 2. がん薬物療法. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科研修ノート. 2016, 481-487.
3. 藤井博文. 第IIIIV章 頭頸部癌の治療 1. (5) 頭頸部癌の薬物療法: 概論 日本臨床増刊号 頭頸部癌学. 2017, 420-426.
4. Nibu KI, Hayashi R, Asakage T, Ojiri H, Kimata Y, Kodaira T, Nagao T, Nakashima T, Fujii T, Fujii H, Homma A, Matsuura K, Monden N, Beppu T, Hanai N, Kirita T, Kamei Y, Otsuki N, Kiyota N, Zenda S, Omura K, Omori K, Akimoto T, Kawabata K, Kishimoto S, Kitano H, Tohnai I, Nakatsuka T. Japanese Clinical Practice Guideline for Head and Neck Cancer. Auris Nasus Larynx. [Epub ahead of print]
5. 古平 毅. 第III章 治療 3.放射線療法 b.外部照射. 臨床頭頸部癌学 系統的に頭頸部癌を学ぶために. 2016, 165-174.
6. 古平 毅, 他. 頸部食道癌に対するIMRT IMRTの応用で何が変わるか?. 医学のあゆみ. 2016, 257(1), 77-83.
7. 古平 毅. 頭頸部IV 上咽頭癌/ XII CTVアトラス. 放射線治療計画ガイドライン 日本放射線腫瘍学会 金原出版. 2016, 97-104/137-141.
8. 古平 毅. 下咽頭癌・喉頭癌に対する放射線治療. 特集 下咽頭癌・喉頭癌はここまできた. ENTONI ,2016, 195, 44-50.
9. 古平 毅. Radiotherapy Today III 強度変調放射線治療(IMRT)の現状と今後の展望. 3. トモセラピーによるIMRTの実際. 2016, INNERVISION 31(11), 31-34.
10. 古平 毅. VIII章 頭頸部癌の治療 2放射線治療・薬物療法 (4)口腔・咽頭・喉頭癌 ①(癌薬物) 同時併用療法. 日本臨床増刊 頭頸部癌学 診断と治療の最終研究動向. 2017, 441-445.
11. Kodaira T, Takehana K, 他. Retrospective analysis of the clinical efficacy of definitive chemoradiotherapy for patients with hypopharyngeal cancer. Jpn J Clin Oncol. 2016, 46(4), 344-9.
12. Kodaira T, Kimura K, 他. Clinical results of definitive intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal cancer: retrospective analysis of treatment efficacy and safety. Jpn J Clin Oncol. 2016, 46(1), 78-85.
13. Kodaira T, Shimizu H, 他. Rotational output and beam quality evaluations for helical tomotherapy with use of a third-party quality assurance tool. Radiol Phys Technol. 2016, 9(1), 53-9.
14. Kodaira T, Suzuki H, 他. Impact of total lesion glycolysis measured by ^{18}F -FDG-PET/CT on overall survival and distant metastasis in hypopharyngeal cancer. Oncol Lett. 2016, 12(2), 1493-1500.

15. Kodaira T, Suzuki H, 他 The Charlson comorbidity index is a prognostic factor in sinonasal tract squamous cell carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2016, 46(7), 646-51.
16. Kodaira T, Nakata Y, 他. Treatment results of alternating chemoradiotherapy with early assessment for advanced laryngeal cancer: a multi-institutional phase II study. Auris Nasus Larynx. 2017, 44(1), 104-110.
17. 去川俊二、加持秀明、須永中、宇田宏一、野口忠秀、西野宏、菅原康志. 骨弁採取におけるリガシュアの有用性. 日本マイクロ会誌. 2015, 28(1), 16-20.
18. Kanazawa, T., Komazawa, D., Indo, K., Akagi, Y., Lee, Y., Nakamura, K., Matsushima, K., Kuni-eda, C., Misawa, K., Nishino, H., Watanabe, Y. Single injection of basic fibroblast growth factor to treat severe vocal fold lesions and vocal fold paralysis. 2015, Laryngoscope 125, E338-344.
19. Morimoto H, Yano T, Yoda Y, Oono Y, Ikematsu H, Hayashi R, Ohtsu A, Kaneko K. Clinical impact of surveillance for head and neck cancer in patients with esophageal squamous cell carcinoma. World J Gastroenterol. 2017 Feb 14;23(6):1051-1058. doi: 10.3748/wjg.v23.i6.1051.
20. Nakamura H, Yano T, Fujii S, Kadota T, Tomioka T, Shinozaki T, Hayashi R, Kaneko K. Natural history of superficial head and neck squamous cell carcinoma under scheduled follow-up endoscopic observation with narrow band imaging: retrospective cohort study. BMC Cancer. 2016 Sep 21;16(1):743. PMID: 27654955 Free PMC Article

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 頭頸部がん治療 アップデート - ガイダンスと新規薬剤 - 、口頭、藤井博文、日本放射線腫瘍学会第 29 回学術大会シンポジウム、2016/11/27、国内
2. 喉頭・下咽頭癌における最適な喉頭温存治療法に関する研究、口頭、藤井博文、林 隆一、丹生健二「Medical Arts の創成に関する研究」日本頭頸部癌学会主催シンポジウム、2017/2/3、国内
3. 院内がん登録情報を利用した頭頸部悪性腫瘍全国登録での「一括登録」用データ変換ツール、口頭、中溝宗永・丹生健一 他、日本頭頸部癌学会主催シンポジウム、2017/2/1、国内
4. 教育講演 頭頸部癌放射線治療の進歩と今後の展望、口頭、古平 毅、第 40 回日本頭頸部癌学会、2016/6/9-10、国内.
5. Final Analysis of a Randomized Phase III Trial of Accelerated versus Conventional Fractionation Radiotherapy for Glottic Cancer of T1-2N0M0 (JCOG0701), 口頭、Takeshi Kodaira, 他, 58th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology, 2016/9/25-18, 国外.
6. Clinical results of definitive chemoradiotherapy for cervical esophageal cancer: Comparison of failure pattern and toxicities between IMRT and 3DCRT group, ポスター, Kodaira T, Ito Y, 他, 58th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology, 2016/9/25-18, 国外.
7. Tomotherapy, 口頭, T.Kodaira, IAEA-HICARE-CC international training course on advanced radiation therapy, 2017/1/30-2/3, 国内.

8. CDDP 耐性再発頭頸部扁平癌に対する weekly PTX and Cmab の検討、口頭、西野 宏・藤井博文、第 54 回日本癌治療学会学術集会，2016/10/22、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 丹生健一 頭頸部癌全国症例登録システムの構築と臓器温存治療のエビデンス創出
日本医療研究開発機構「**Medical Arts** の創成に関する研究」公開シンポジウム
-頭頸部癌全国症例登録システムの構築と臓器温存治療のエビデンス創出-
2017/2/3、国内

(4) 特許出願

該当なし