

## 特集：公衆衛生分野での観察研究による新たなアプローチ —データベース研究によるエビデンスの創出に向けて—

### <総説>

## 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の創出

丹生健一<sup>1)</sup>, 土井麻理子<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 神戸大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科頭頸部外科

<sup>2)</sup> 国立保健医療科学院疫学・統計研究部

## Construction of National Registration System for Head and Neck Cancer and development of evidence for organ-preserving therapy

NIBU Ken-ichi<sup>1)</sup>, DOI Mariko<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup> Department of Epidemiology and Biostatistics, National Institute of Public Health

### 抄録

頭頸部には視覚・聴覚・平衡覚・嗅覚・味覚・喉頭などヒトが人として生きていくために欠かすことができない感覚やコミュニケーションに関わる臓器、摂食・嚥下・呼吸など生命維持に必須の臓器が存在し、頭頸部癌の治療では他臓器の悪性腫瘍以上に、根治とともに生活の質の維持が求められる。この困難な命題に答えるため、他の領域に先駆けて、1960年代より手術・放射線治療・化学療法を組み合わせた様々な集学的治療が行われてきた。最近では、内視鏡や手術支援ロボットを用いた低侵襲手術、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬、中性子補足療法、頭頸部アルミノックス治療など全く新しい薬物療法が登場し、更に多彩な治療法を選択できるようになった。しかし、頭頸部癌の発生数は年間約48,000例と比較的少なく、しかも口腔・鼻副鼻腔・上咽頭・中咽頭・下咽頭・喉頭・唾液腺・甲状腺など様々な臓器が含まれる。胃がんや肺がんのように十分な症例数を確保して無作為化介入臨床試験を行い、個々の症例に対する最適な治療法を選択するガイドラインとなるエビデンスを創出することは難しい。

こうした背景から、日本頭頸部癌学会が運営する悪性腫瘍登録事業を整備して、より多くの症例を登録し、関連学会・研究会の協力を得てオールジャパン体制でビッグ・データを活用できる体制を作り上げるようになった。無作為化介入試験が困難な機能温存手術、臓器・機能温存治療、機能再建手術等については、web-based Case Report FormをUMINのINDICE上に作成し、全国登録のデータを活用した後方視的観察研究を行うシステムを構築した。最初のプロジェクトとして、HPV関連中咽頭癌患者を対象とした後方視的観察研究を実施し、34施設から746症例が報告された。蓄積されたデータに基づき、p16陽性（HPV関連）中咽頭扁平上皮癌患者に対して、病期に応じた最適な治療戦略、同時化学放射線療法におけるCDDPの最適総投与量などを決定した。今後も本システムを活用して頭頸部癌の診療ガイドラインの根拠となるエビデンスを創出し、生命維持と社会生活に必須の臓器と機能の温存を目指した治療、根治とQOLの両立を目指した治療の最適化を推進していきたい。

連絡先：丹生健一

〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1

7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe city, Hyogo prefecture, Japan, 650-0017.

Tel: 078-382-6020, Fax: 078-382-6039

E-mail: nibu@med.kobe-u.ac.jp

[令和5年10月4日受理]

キーワード：頭頸部がん, 全国登録, web-based CRF, HPV, 中咽頭がん

### Abstract

In addition to having critical organs for eating, swallowing, and breathing, the head and neck region play vital roles in daily life, supporting vision, hearing, balance, smell, taste, and communication. Multimodal treatments, including surgery, radiation therapy, and pharmacotherapy have been developed to treat head and neck cancers and maintain these functions. With approximately 48,000 cases reported annually, head and neck cancers are relatively rare in Japan. Moreover, head and neck cancers can originate in various regions, including the oral cavity, nasal cavity, paranasal sinuses, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx, larynx, thyroid, and salivary glands. The low incidence and diverse origins make it challenging to conduct randomized, interventional clinical trials. Therefore, we aimed to collect as many cases as possible by renewing the existing National Clinical Database operated by the Japan Society for Head and Neck Cancer (JSHNC) to construct a registry for the utilization of big data.

With the objective of updating the annual epidemiological data and state of medical practice for head and neck cancer in Japan, the JSHNC has been collecting and registering national cases of malignant tumors in the head and neck region using the National Database for Head and Neck Cancer (INDICE) of UMIN. The number of registered cases has increased dramatically since registration has become mandatory for all training facilities for board-certified head and neck surgeons. To address the increasing workload of committee members, we outsourced the data center operations to the Wakayama Medical University Hospital Clinical Research Center. It has now become possible to accurately manage clinical data on more than half of the patients with head and neck cancer in Japan. In addition, we developed a new software to enable the automatic upload and registration of baseline data of hospital-based cancer registries to the INDICE to reduce the data entry burden on institutions.

We developed a web-based Case Report Form for each project using the UMIN INDICE. The first project was a retrospective observational study conducted on patients with HPV-related oropharyngeal cancer, and 746 cases were identified from 34 institutions. Based on the accumulated data, we generated the most suitable treatment plan and optimal total dosage of CDDP in concurrent chemoradiotherapy according to the cancer stage for patients with p16-positive (HPV-related) oropharyngeal squamous cell carcinoma.

**keywords:** Head and Neck Cancer, national registry, web-based CRF, HPV, oropharyngeal cancer

(accepted for publication, October 4, 2023)

## I. 背景

頭頸部には視覚・聴覚・平衡覚・嗅覚・味覚・喉頭など、ヒトが人として生きていくために欠かすことができない感覚やコミュニケーションに関わる臓器、摂食・嚥下・呼吸など生命維持に必須の臓器が存在する。このため、頭頸部癌の治療では他臓器の悪性腫瘍以上に、根治とともに生活の質の維持が求められる。この困難な命題に答えるため、他の領域に先駆けて、1960年代より手術・放射線治療・化学療法を組み合わせた様々な集学的治療が行われてきた。最近では、内視鏡や手術支援ロボットを用いた低侵襲手術、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などの全く新しい薬物療法が登場し、更に多彩な治療法を選択できるようになった。一方、世界に類をみない高齢化社会を迎えた我が国では、頭頸部癌に罹患する患者も高齢化し、臓器機能の低下や併存疾患、重複癌、認知障害を伴うことが増えてきた。様々な制約を抱えた目の前の症例に対して、多彩な選択肢の中から

最適治療法を選び出す指標となるエビデンスの創出が求められている。しかし、頭頸部癌の発症数は年間約48,000例と比較的少なく、しかも口腔・鼻副鼻腔・上咽頭・中咽頭・下咽頭・喉頭・唾液腺・甲状腺など様々な臓器が含まれる。胃がんや肺がんのように十分な症例数を確保して無作為化介入臨床試験を行い、個々の症例に対する最適治療法を選択するガイドラインとなるエビデンスを創出することは難しい。また、眼球や喉頭の摘出など、非常に大きな侵襲を伴う外科的治療は無作為試験に馴染まない。

こうした背景から、日本頭頸部癌学会が運営する悪性腫瘍登録事業を整備して、より多くの症例を登録し、関連学会・研究会の協力を得てオールジャパン体制でビッグ・データを活用できる体制を作り上げることになった[1,2]。無作為化介入試験が困難な機能温存手術、臓器・機能温存治療、機能再建手術等については、web-based Case Report Form (CRF)を大学病院医療情報ネットワーク (University Hospital Medical Information Network:

UMIN) のインターネット医学研究データセンター (Internet Data and Information Center for Medical Research: INDICE) [3] 上に作成し、頭頸部悪性腫瘍全国登録のデータを活用した後方視的観察研究を行うシステムを構築。本システムを活用して、頭頸部癌の診療ガイドラインの根拠となる我が国発のエビデンスを創出した。本稿では、これらの取り組みについて概要を報告する。

## II. 頭頸部悪性腫瘍全国症例登録の体制整備

日本頭頸部癌学会は、我が国の頭頸部癌の疫学的動態や診療の実態を年次的に把握することを目的に、UMINのINDICEを利用して頭頸部悪性腫瘍全国登録事業を行ってきた。本登録事業への参加は「頭頸部がん専門医制度」の「指定研修施設」および「準認定施設」の認定要件となり、登録数が年々増加。遂に年間1万例に達した。更に、本事業への参加が「口腔がん専門医制度」の「指定研修施設」認定要件に加えられ、今後、益々登録数が増加することが予想される。そこで、各施設のデータ登録業務の負担を軽減するために、院内がん登録に入力されている基本データを一括して頭頸部悪性腫瘍全国登録のデータベースに登録できるように「一括登録」支援ツールを開発した。大幅に増えた悪性腫瘍登録委員会の業務量に対応するためには、新たに和歌山医科大学臨床研究センターと契約を結び、ユーザー登録や収集データのクリーニング、収集データの集計、登録等の広報などのデータセンターとしての業務を委託した。これらの取り組みにより、年間登録数は劇的に増加し、現在では毎年1万3000例以上が登録されている(図1)。

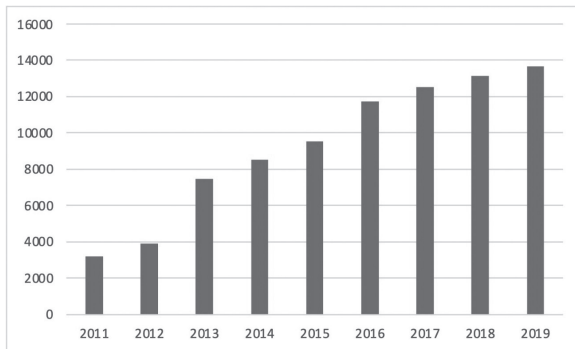


図1 日本頭頸部癌学会頭頸部悪性腫瘍全国登録事業年間登録数の推移

### 1. UMIN INDICEを用いた症例登録システム

日本頭頸部癌学会の頭頸部悪性腫瘍全国登録で利用しているUMINのINDICEサービスは、臨床研究で収集されるデータを記載するための症例報告書(CRF)をWeb上で実現する、web-based CRFをUMINで個別に開発し、研究プロジェクトに提供することを主としたサービスである。INDICEシステムは、初期開発時には開発費用を研究グループの負担が必要だが、それ以後は、大きなシ

ステム変更がない限りは研究グループの費用負担なしで運営を提供してもらえるので、特に競争的研究資金をきっかけに開始し、長期にわたってデータを収集する研究プロジェクトと相性が良いサービスとなっている。最近では、研究資金が十分に得られていない探索的なプロジェクトに対しては、個別に画面を開発せず、利用者自身が汎用的な画面要素を組み合わせて症例報告書を設計、運用する「INDICE Cloud」サービスが無償で提供されており、パイロット的に実施される研究に利用しやすいものとなっている。頭頸部悪性腫瘍全国登録においては、通常のINDICE開発に加えて、UMINにとっても新しい以下の試みを行なった。

#### 1) 症例登録情報と関連研究の結びつけ

頭頸部悪性腫瘍全国登録と関連研究の複数のCRFの間の連携については、単純な方式ではあるが、基礎となる頭頸部悪性腫瘍全国登録の症例1例ごとに割り当てられる症例番号を、関連研究のCRF内に直接記載する形で実現した。一般には症例が登録される時点と関連研究の調査データが入力される時点に差が開くことから、両者のCRFの独立性をある程度高めておいたほうがデータマネジメントを行いやすいと判断しこの方式を採用した。この場合、登録症例の検索が容易でなければ利便性が低下してしまうので、症例検索画面ではできるだけ柔軟に検索ができることが望ましい。INDICEでは検索画面も研究プロジェクトごとに個別に開発しているので、様々な項目・条件に応じた検索画面を開発した。

#### 2) 個人情報のハッシュ値への変換

INDICEでは、原則として個人情報は匿名化してCRFへ記録することを前提としている。しかし、いわゆる連結不可能匿名化をしてしまうと、個別のCRFに記録された症例がカルテ上のどの症例であるかの対応関係が失われるため、長期予後の追跡を目的とした研究は非常に難しくなる。また、症例リポジトリ研究においては、登録の重複がどうしても多くなってしまいう傾向があるので、データの正確性に問題が生じる。そこで、非対称暗号技術を用いた電子署名で活用されている一方向性関数(ハッシュ関数)を利用し、元の個人情報自体を知ることなく、2つの情報が同一であることだけを知ることができる枠組みを導入した。

個人情報をハッシュ関数にかけると、元の情報は無意味な文字列に変換され、変換後の文字列から元の情報を算出することは現実的にはほぼ不可能である。しかし、元の情報が少しでも異なると、変換結果は大きく異なる。この性質を利用すると、氏名等の個人情報自体をINDICEに格納せずに、ハッシュ関数による変換後の値(ハッシュ値)だけを格納した状態でも、同一の個人情報を持つ症例がすでに登録されているかどうかを判別することが可能となる。ハッシュ関数の導入により、重複登録症例の検出がより効率的に実施できるようになった。また、関連研究データの入力時に、万一、頭頸部悪性腫瘍全国登録でのデータベース上の症例番号がわからなく



なってしまった場合でも、検索の手段として利用することができる。

### 3) 院内がん登録データの一括変換

院内がん登録データは全てのがん拠点病院で利用可能であり、実際に様々な臨床研究において多くの医師がデータ収集目的で院内がん登録データを利用している。一方、頭頸部悪性腫瘍全国登録では基本的には一例一例入力する必要があるが、症例データを「一括登録」するためのExcelテンプレートがすでに導入されており、その形式で入力を行って「CSV（カンマ区切り）」形式で保存すれば、それを頭頸部悪性腫瘍全国登録のウェブサイトにもアップロードすることで一括登録が可能になっている。院内がん登録データから頭頸部悪性腫瘍全国登録に利用可能な項目を抜き出し、一括登録するためのCSV形式に「一括変換」できるツールを開発することにより、残りの項目を入力するだけで登録が完了となるようにしている。一括変換ツールの有用性は非常に高く、ツールの導入にはFileMaker Proを使用した。

## 2. 臨床研究におけるデータセンターの役割

2014年に「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（2021年に人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に統合）が公布され<sup>[4]</sup>、臨床研究で求められるデータの質は、以前よりもその重要性が増し、データの適正な管理・運用が求められるようになった。臨床研究におけるデータセンターの一般的な役割は、各医療機関から提出されたデータの管理、具体的にはデータの品質管理（データマネジメント）である。データマネジメントとは臨床研究から得られる結果が歪められないよう、データの品質管理を行うプロセスである。データの品質管理によって、データの間違い（エラー）が減少し、データの質が担保され、データが集計・解析に利用可能な形式に整えられる。データの質が担保されることによって情報が正確に伝えられ、臨床研究の最終目的である信頼性の高いエビデンスの創出が実現可能になる。

頭頸部悪性腫瘍全国登録事業のデータ入力システムでは、UMINセンターが、INDICEのデータ入力システム構築や、データ入力システムと入力データの維持、保守、管理など、システム運用に係る業務を担当し、データセンターは、それ以外のデータ管理の業務を中心に担当するという役割分担で運用されている。本章では、本事業におけるデータセンターの役割について述べる。

頭頸部悪性腫瘍全国登録事業のデータセンター業務は、和歌山県立医科大学臨床研究センターに委託している。データセンターの主な業務には、1)ユーザー管理：ユーザー登録、管理業務、メーリングリスト管理、2)施設からの問い合わせ対応、3)入力データチェック、4)入力データ集計、抽出などが挙げられる。頭頸部悪性腫瘍全国登録事業の登録システムのユーザー管理は、学会事務局からの依頼により少なくとも月1回の頻度で新規のユーザー登録を行なっている。ユーザー登録は研究関係

者のみに必要なアクセス権限を付与し、関係者が適切な方法でデータを利用・更新できる状態を確保し、関係者以外の不正なアクセスや更新を防ぐために重要な業務である。データのセキュリティを高め、データが責任をもって利用されるという点でもユーザー管理は大事なデータマネジメントの業務である。メーリングリストの管理も同様である。

施設からの問い合わせ対応は、各施設で円滑に誤りのないデータ入力を進めていただくために行っており、これまでにデータセンターに寄せられた問い合わせには、データ入力や院内がん登録データの変換ツールによって作成された一括登録用データのアップロードに関する質問、データ削除の依頼、倫理申請に係る問い合わせ等があった。これらの問い合わせに対応すると同時に、入力マニュアルなど各種のマニュアル作成や案内などにも対応している。

登録データのチェックはデータマネジメントの中心的な役割となる業務である。頭頸部悪性腫瘍全国登録のデータチェックについては、2種類の方法を採用している。1つ目のチェックは、データの入力もれ等の基本的なデータエラーを防ぐため、未入力チェック等の機能をINDICEに実装している。これにより、登録者はデータ入力時の軽微なエラーを、すぐに修正することができる。INDICE上の入力チェックは、悪性腫瘍登録委員会の主導で実装されているが、データセンターもデータマネジメントの観点から参画している。2つ目のデータチェックはデータセンターによって行われ、二重登録や同時重複がんの有無や日付の妥当性などについて確認される。データセンターは、疑義事項がある場合、各施設の医師に個別に問い合わせを行っている。また、web-based CRFの作成・管理は、頭頸部癌学会の悪性腫瘍登録委員会を中心に、UMINセンターとデータセンターと協働で行なわれている。データチェックの際に判明した問題については、内容を検討し、CRFの修正やINDICEのデータチェックの変更などのフィードバックも行われている。

さらに、データセンターは症例登録状況の集計を行い、定期的に参加施設へ進捗報告を行っている。また、後述のヒト乳頭腫ウイルス（HPV: Human Papillomavirus）関連中咽頭痛を対象とする一次治療最適化のための観察研究など、頭頸部悪性腫瘍全国登録の関連研究に係る候補症例の抽出を行っている。これらの集計業務とデータチェックには、統計解析ソフトであるRを用いたプログラミングを導入した。本事業では多くの症例を取り扱うため、データ処理における誤りの可能性が懸念されたが、データ処理の再現性を担保するために、Rを利用して集計作業を繰り返して行うこととした。Rのプログラミングにより、迅速かつ繰り返しの作業を行うことが可能となり、各施設の責任医師に送付している症例登録進捗状況の報告もRを用いて行っている。

### III. 非介入後方視的観察研究の推進

頭頸部悪性腫瘍全国登録の基本情報だけではエビデンスの創出が困難なクリニカル・クエスチョンに対して、全国症例登録システムを活用した、新たな非介入後方視的観察研究の推進と、さらに、2017年2月の改正「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」[4]に対応するため、頭頸部悪性腫瘍登録事業の研究計画書を改訂した。加えて、非介入後方視的観察研究に係る追加情報を登録するため、UMINのINDICE上に、各プロジェクト用にweb-based CRFを作成した。本システムを活用して頭頸部診療ガイドラインに役立つエビデンスの創出を目指し、HPV関連中咽頭癌、上顎洞癌、鼻腔癌、喉頭下咽頭癌を対象とした、新たな後方視的観察研究を実施した。ここでは、HPV関連中咽頭癌に対する至適治療法の開発を目指した非介入後方視的観察研究の成果について紹介する[5]。

#### 1. 研究の目的

中咽頭扁平上皮癌の発癌因子として、HPVが関与している場合が多いことが近年明らかとなってきた。特に2000年以降、世界的にHPV関連中咽頭癌は急速に増加しており、その臨床的特徴としてHPV関連中咽頭癌はHPV非関連中咽頭癌と比べて予後は良好で、若年者に多く、喫煙歴、飲酒歴が少ないことが報告されている。このようにHPV関連中咽頭癌と非HPV関連中咽頭癌は生物学的に大きく異なり、その予後も明らかに異なることから、2017年にAJCC/UICCのTNM分類（第8版）は大幅に改定されることになった[6,7]。新TNM分類でHPV関連中咽頭癌は独立した項目となり、病期分類はこれまでのHPV非関連中咽頭癌の進行度よりも低く設定されることになった。新TNM分類において中咽頭癌の診断にはHPV検査としてp16染色検査が必須となり、HPV関連中咽頭癌と診断された場合には新しい病期分類に対応する治療戦略を立てることが求められている。この新しく分類されたHPV関連中咽頭癌に対応する診療ガイドラインを作成するためのエビデンスを創出することが本研究の目標である。

#### 2. 研究の背景

従来の中咽頭進行癌に対する標準治療は高用量のシスプラチンを併用した化学放射線療法で、治療効果は高いが化学放射線療法後の晩期障害である嚥下障害、味覚障害、口腔乾燥症は決して無視できるものではない。とりわけ増加傾向であるHPV関連中咽頭癌は働き盛りの年齢に多く、従来の化学放射線療法よりも晩期障害が少ない治療開発が求められている。海外では多くのHPV関連中咽頭癌に対する低侵襲治療を目的とした臨床試験が行われているが、欧米の臨床試験の結果をそのまま日本の治療に外挿してよいか疑問が残った。そこで、まず本邦での実態を知るために大規模な後ろ向きコホート研究を

行い、HPV関連中咽頭癌に対して治療強度を下げつつ治療成績を落とさない適切な治療が可能かを検証し、その結果を基に大規模な前向きコホート研究を行い、最終的には個々のHPV関連中咽頭癌症例に対する最適な治療方法を選択するための診療ガイドラインの作成が望まれた。

以前から頭頸部基礎研究会では国内の多施設と共同でHPV関連中咽頭癌に対して調査を行っていた。まず1回目の調査は2009年5月から2011年2月に行った21施設による多施設共同研究で、調査結果ではStage I～IVの157例で79例（50%）がHPV陽性で、HPVの型ではHPV16が70例（89%）、HPV18が3例、HPV58が2例、HPV31, 33, 35, 56が各1例であった。またHPV陽性例の治療成績はHPV陰性例に対して良好で、化学放射線療法および手術療法ともにHPV陽性例の予後は良好であった。2回目の調査は2014年5月から2016年3月に行った18施設の多施設共同研究で、放射線療法を中心に施行したStage III/IVの92例である。HPV検査は3種類の検査方法で行い、PCR法が92例中65例（71%）、ハイブリッドキャプチャー法は92例中61例（66%）、p16免疫染色で92例中58例（73%）がHPV陽性であった。PCR法によるHPVの型ではHPV16が55例（85%）、HPV35が4例、HPV58が2例、HPV31, 33, 48が各1例、型判別不能が1例であった。1回目の調査から5年経過した2回目の調査ではHPV陽性率はPCR法では50%から71%に増加しており、欧米の諸外国と同様日本でもHPV関連中咽頭癌は増加傾向であることが明らかとなった。また2回目の予後調査では、一次治療で完全奏効（CR: Complete Response）と判定された症例のうち、治療開始から1年以内に再発、転移した症例を除外したCR症例の割合は、HPV陽性例の65例中60例で一次治療成功割合は92.3%であった。一方、HPV陰性例では26例中15例で57.7%であった。HPV陽性例はHPV陰性例と比べて化学放射線療法の効果は高く、セツキシマブ併用放射線療法（BRT: Bio-radiotherapy）でも十分な効果を認めた。また、導入化学療法が奏効してRT単独照射した症例においても全例CRであった。これらの結果からHPV陽性例はHPV陰性例と比べて治療効果は高く、HPV関連中咽頭癌に対する治療強度を下げた低侵襲治療の可能性が示唆されている。

今回の新分類における問題点としてはHPV関連中咽頭癌の診断にp16染色検査を用いたことである。HPV感染の有無を検査するのであればPCR法やin situ hybridization (ISH) でHPVの存在を検出するべきであるが、これらは高価でどこでもできる検査ではないため、汎用性を考慮してp16染色が代用マーカーとして採用された。したがってHPVの感染とp16の発現は必ずしも一致しないことに注意が必要である。またp16抗体には各種あるが、染色性を統一するために本研究ではclone E6H4あるいはJC6を推奨し、陽性の判定にはAJCCまたは2018年発刊の頭頸部癌取り扱い規約（第6版）を参考にすること



とにした[8,9].

### 3. 対象および方法

頭頸部悪性腫瘍全国登録事業に登録されたHPV関連中咽頭癌を対象とし、日本頭頸部癌学会ホームページ内に頭頸部悪性腫瘍全国登録とは別に、HPV関連中咽頭癌研究用の会員限定サイトを開設した。本サイト上でHPV関連中咽頭癌の研究用に作成したweb-based CRFを用いて患者背景、一次治療内容、予後のデータを集積し解析した。研究方法是観察研究実施計画書「全国頭頸部悪性腫瘍登録に登録されたHPV関連中咽頭癌を対象とする一次治療最適化のための観察研究」を作成し、各施設の倫理委員会の承認を得て登録を行った。

本観察研究では、2011年～2014年に頭頸部悪性腫瘍全国登録に登録された中咽頭癌症例で、そのうちp16染色が陽性であった症例をHPV関連中咽頭癌として登録した。症例登録の方法は各施設で2011年～2014年に登録した全国登録症例の中から、データセンターが中咽頭癌を抽出し、その抽出した症例を各施設でp16免疫染色を行いp16陽性であった症例を、本観察研究のHPV症例として登録した。主要調査項目(primary endpoint)は全生存期間で、副次評価項目(secondary endpoint)は局所無増悪生存期間、無増悪生存期間、無栄養補助手段生存期間とした。

治療内容については手術の有無と、その手術方法が経口的なものか外切開によるものかを調査する項目を設定した。これは中咽頭癌ではどの程度手術が選択されているかを知る調査であり、その術式に関する調査である。将来的には低侵襲な内視鏡による経口手術が推奨されると思われるが、現状で各病期ではどの程度経口的な手術が使用されているかを調査するものであり、その治療成績は診療ガイドライン作成においても重要な資料となる。化学療法の調査項目では、一般的な頭頸部進行癌で用いられている導入化学療法がHPV関連中咽頭癌に対してどのように用いられているかを調査する項目も設定した。放射線治療の調査項目では標準的併用薬剤のシスプラチン(CDDP)総投与量の調査項目を設定した。これは高用量のCDDPをいかに減量できるかという調査であり、できるだけCDDPによる腎機能障害などの有害事象を減らす低侵襲治療を目指すものである。これらの調査は進行癌でも放射線単独で治療は可能か、それとも導入化学療法後であれば放射線単独でも治療は可能かを判断するにおいて参考資料となる。その他の調査では副次評価項目として治療後の患者の機能評価にも重点を置いた。嚥下機能の評価にはFOSS評価を用いて、日常生活における嚥下障害の程度を調査することを目的とした。これらは予後が良く発症年齢が比較的若いHPV関連中咽頭癌の患者が治療後も日常生活で支障なく暮らすことができ、職場にも問題なく復帰できるかということの評価するためである。単に病気を治すというだけでなく治療後の患者のQOLをいかに向上させるかを考慮する

ことがガイドラインを作成するにおいて重要な課題である。2017年4月から2018年12月までの症例登録期間に予定した700例を超える746例の登録を得た。

### 4. 結果と考察

746例中データクレンジングで32例が除外され、治療内容記載の不備や観察期間が不十分な症例、緩和治療となった症例を除いた688例を解析対象とした。年齢は31歳から91歳までみられ、平均年齢は63歳。性別は男性558例、女性130例。平均観察期間は3.8年であった。UICCのTNM分類第8版[6,7]に従うと、T分類はT1:127例、T2:331例、T3:120例、T4:110例。N分類は、N0:124例、N1:346例、N2:193例、N3:25例。病期はStage I:343例、Stage II:210例、Stage III:124例、Stage IV:11例であった。治療法は、導入化学療法から治療が開始された症例(導入化学療法群)が143例、まず、手術が行われた症例(手術群)が217例、化学放射線療法で治療された症例(化学放射線療法群)が248例、放射線単独で治療された症例(放射線療法群)が80例。初回治療法として手術が行われた症例の73.7%(160例)、放射線単独治療が行われた症例の52.5%(42例)はI期の症例であった。

688例全体では、化学放射線療法群、手術群、導入化学療法群、放射線単独群の5年全生存率は82.6%、78.3%、83.7%、65.9%で、化学放射線療法群、導入化学療法群、手術群の生存率に有意差はみられなかった。UICCのTNM分類(第7版)[10,11]のI期とII期(T1N0, T2N0)に限ると、放射線単独治療群と化学放射線療法群では再発例はなく、第7版のIII期(T2N1, T3N0)では化学放射線療法に死亡例は見られなかった。

化学放射線療法群では、CDDP併用化学放射線療法群が有意に予後療法であった。CDDP併用化学放射線療法に限ると、CDDPが160mg/m<sup>2</sup>以上投与された群と160mg/m<sup>2</sup>未満であった群の5年全生存率はそれぞれ92%、69.5%と有意な差(p=0.0013)がみられた。以上の結果から、HPV関連中咽頭癌に対する初回治療としては、1)T1-2N0は単独放射線療法で制御が期待できる、2)UICCのTNM分類第8版におけるStage I/IIに対するCDDP-CRTでは、CDDP総投与量160mg/m<sup>2</sup>で制御が期待できる、ことが明らかとなった。

### IV. まとめ

以上、頭頸部がんの治療最適化を目指して、著者らが取り組んできた全国頭頸部癌登録システムの整備、ならびに本システムを利用したHPV関連中咽頭がんに関する後方視的観察研究について解説した。今後も、本システムを活用して、生命維持と社会生活に必須の臓器と機能の温存を目指した治療、根治とQOLの両立を目指した治療の最適化を推進していきたい。

## 引用文献

- [1] 丹生健一, 中溝宗永, 家根旦有. 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. *医学のあゆみ*. 2019;271(9):1002-1005.  
Nibu K, Nakamizo M, Yane K. [Construction of National Registration System and evidence-building for organ-preservation strategy for head and neck cancer.] *Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;271(9):1002-1005. (in Japanese)
- [2] 丹生健一, 中溝宗永, 吉本世一, 土井麻理子, 岡田昌史. 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. *日本耳鼻咽喉科学会報*. 2019;122(3):202-203.  
Nibu K, Nakamizo M, Yoshimoto S, Doi M, Okada M. [Toukeibugan zenkoku syourei toroku system no kochiku to zoki onzon chiryo no evidence soshutsu]. *Japanese Society of Otorhinolaryngology-Head and neck surgery*. 2019;122(3):202-203. (in Japanese)
- [3] 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN). インターネット医学研究データセンター (INDICE). University Hospital Medical Information Network (UMIN). [Internet Data and Information Center for Medical Research (INDICE)]. <https://www.umin.ac.jp/indice/> (in Japanese)(accessed 2023-10-02)
- [4] 厚生労働省. 研究に関する指針について 医学研究に関する指針一覧: 1人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針.  
Ministry of Health, Labour and Welfare. [Ethical guidelines for medical and biological research involving human subjects.] <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html> (in Japanese)(accessed 2023-10-02)
- [5] Saito Y, Hayashi R, Iida Y, Iida Y, Mizumachi T, Fujii T, et al. Optimization of therapeutic strategy for p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: Multi-institutional observational study based on the national Head and Neck Cancer Registry of Japan. *Cancer*. 2020;126(18):4177-4187.
- [6] Brierley D, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM Classification of malignant tumours*. 8th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2017.
- [7] Brierley D, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *UICC 日本委員会TNM委員会訳. TNM悪性腫瘍の分類 第8版 日本語版*. 東京: 金原出版; 2017.  
Brierley D, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM committee of the Union for International Cancer Control-Japan, translated*. [TNM classification of malignant tumours.] 8th ed. Tokyo: Kanehara; 2019. (in Japanese)
- [8] American Joint Committee on Cancer. *Cancer staging manual, 8th edition*. Chicago: American College of Surgeons; 2018.
- [9] 日本頭頸部癌学会, 編. *頭頸部癌取扱い規約 第6版 補訂版*. 東京: 金原出版; 2019.  
Japan Society for Head and neck Cancer. [General rules for clinical studies on head and neck cancer (The 6th edition, Revised version)]. Tokyo: Kanehara; 2019. (in Japanese)
- [10] Brierley D, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2009.
- [11] Brierley D, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *UICC 日本委員会TNM委員会訳. TNM悪性腫瘍の分類 第7版 日本語版*. 東京: 金原出版; 2010.  
Brierley D, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. translated by TNM committee of the Union for International Cancer Control-Japan, translated. [TNM classification of malignant tumours. 7th ed.] Tokyo: Kanehara; 2010. (in Japanese)