

第7回 J-SUPPORT 研究成果報告会レポート
【研究発表】

頭頸部がん患者さんの手術後の回復の質を高めるために
(J-SUPPORT2002 / PreSte-HN 試験)

進 行:香留 美菜(徳島県がん患者団体協議会)
発 表 者:今井 隆之(宮城県立がんセンター 頭頸部外科)

舌がん、下顎骨転移を体験した清水敏明さんの発表を通して、頭頸部がんの術後の辛さを共有することができた。では、医療従事者として術後の回復の質を高めるためにできることはあるのか。今回の研究は、PreSte-HN 試験(Preoperative Steroid for Head and Neck surgery:プレステ試験)。手術前のステロイド投与の有意性についての検証である。また、同時に、早期回復プログラム(ERAS:イーラス)も導入。その効果や普及の取り組みについても紹介され、多職種連携で患者さんを支えていく重要性をさらに理解することができた。

目次

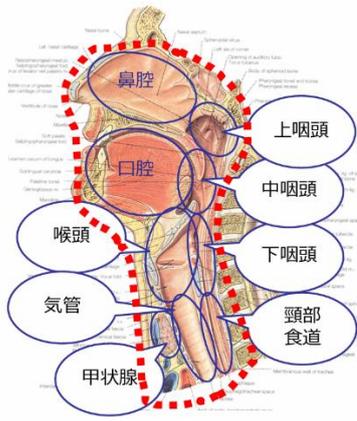
- 1) 頭頸部がんとは
- 2) 研究の背景
- 3) PreSte-HN 試験
- 4) 結果
- 5) 考察
- 6) ERAS の普及と実装



発表者の今井隆之先生(宮城県立がんセンター 頭頸部外科)

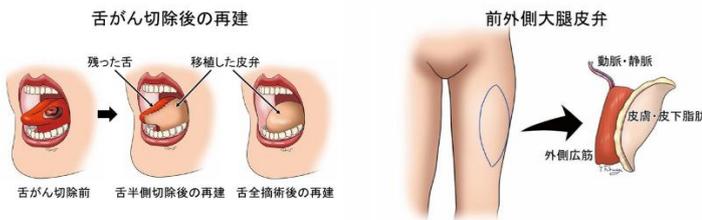
1)頭頸部がんとは

胃がん、大腸がん、乳がんなどは具体的に部位が想像できるが、「頭頸部がん」と言われても「どこ?」と具体的にイメージできない方も多いかもしれない。そもそも頭頸部がんとは何か。今回の発表者である今井隆之先生は、「鼻、口、のど、首に発生する悪性腫瘍の総称」と説明する。



ほかのがんと違って特徴的なことは、悪性腫瘍を切除して終わりではなく、そのあとに遊離組織移植術が必要になることだ。「舌がんを例にとると、舌の腫瘍部分を切除した後に、外からの組織、とくに太ももの前外側大腿皮弁という皮膚と筋肉を用いて欠損組織の再建をする」のだという。腫瘍及び周辺部分である口・首だけでなく、太ももも手術を行うことになり、したがって手術時間は長い。今井先生は「患者さんにとって心身ともに負担が大きい」と現状について述べた。

頭頸部悪性腫瘍切除・遊離組織移植術



(国立がん研究センター頭頸部外科の手術説明文書より)

長い手術時間

複数箇所におよぶ術野 → 患者さんにとって心身共に負担が大きい

2) 研究の背景

では、辛い術後の回復の質を向上させるためにできることはあるのか。今井先生は、「患者さんの周りを医師だけでなく、看護師、理学療法士、言語聴覚士、管理栄養士、歯科医師など、多職種連携による術前からの介入が重要である」と考えている。今回の研究でも導入したERAS(Enhanced Recovery After Surgery:イーラス)といわれる早期回復プログラムだ。具体的には、周術期(手術前・手術中・手術後)の効果的な管理方法をまとめたものである。

	外来診療	入院	手術	術後早期			退院
			術前日	POD1	POD2~	POD7~	
栄養	管理栄養士 ●栄養評価 ●外食栄養指導(入院前) ●経口栄養補助食品		●術前経口補水 ●糖質摂取	●術後早期経腸栄養 ●腸管運動促進薬 ●術後悪心・嘔吐対策		●ミールワウンド	●退院時栄養指導
歯科	歯科医師 ●口腔ケア						
身体リハビリ	理学療法士						
摂食・嚥下リハビリ	言語聴覚士	●摂食・嚥下機能評価 ●摂食・嚥下リハビリ指導					●摂食・嚥下機能評価 ●摂食・嚥下リハビリ指導 ●ミールワウンド
体液バランス				●fluid therapy ●尿量			
感染対策							
疼痛・悪心・嘔吐対策				●多剤併用疼痛管理 (opioid sparing) アセトアミノフェン・NSAIDs ●術後悪心・嘔吐対策			
皮弁モニタリング				●皮弁モニタリング (当初24hrは頻回に、徐々にtaper)			

**執刀直前ステロイドホルモン投与
デキサメタゾン8mg**

上表の ERAS の手順によると、外来診療から、入院、手術、術後、退院まで、それぞれの時期に生じる患者さんの問題に対して、各専門領域の医療従事者が対応に当たっていることがわかる。今井先生は、「特に大事なことは手術前から介入すること」だという。栄養指導や口腔ケアはもちろん、身体リハビリに関しても、予測される障害が起きる前からの指導が必要であると説明する。こうした手順を検証するなかで今井先生が考えたのは、「手術前にステロイドホルモン(デキサメタゾン 8mg)を投与するとさらに回復が早くなるのではないか」ということだった。

じつは、手術前にステロイドを投与することで、術後の疼痛や術後の吐き気を抑えられることが多くの研究示されているからだ。しかし、頭頸部悪性腫瘍切除・遊離組織移植術における有用性はまだわかっていなかった。

執刀直前ステロイドホルモン投与の効果

著者	種類	解析対象	対象試験数 (症例数)	評価項目	内容	雑誌
De Oliveira, et al	Meta-analysis	Various surgeries	66 RCTs (6696)	術後早期 (4時間以内) と術後24時間における疼痛スコア	・執刀前デキサメタゾン単回投与は術後疼痛を抑制する	Anesth Analg 2013
De Oliveira, et al	Meta-analysis	Various surgeries	24 RCTs (2751)	術後早期 (6時間以内) と術後24時間における術後悪心・嘔吐の発生	・執刀前デキサメタゾン単回投与は術後悪心・嘔吐を抑制する	Anesthesiology 2011
Srinivasa S, et al	Meta-analysis	Abdominal surgeries	11 RCTs (439)	術後在院日数 術後合併症の発生	・腹部外科において執刀前ステロイド単回投与は術後在院日数を短縮し、術後合併症発生を抑制する	Ann Surg 2011
Mihara T, et al	Meta-analysis	Various surgeries	3 RCTs (301)	QOR-40スコア	・執刀前デキサメタゾン単回投与は術後回復の質(QOR40スコア)を向上する	PLoS One 2016

しかし、頭頸部悪性腫瘍切除・遊離組織移植術におけるその有用性は不明

3) PreSte-HN 試験

以上の背景をもとに、頭頸部がん手術におけるステロイドの有用性を確かめるため行われたのが PreSte-HN 試験 (Preoperative Steroid for Head and Neck surgery: プレステ試験) である。この研究は、国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院、宮城県立がんセンターの三施設で行われた (支援: 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構、指導: J-SUPPORT)。

研究目的を明確にするため、臨床研究ではよく使われている「PICO」を用いた。

・P (Patient: 患者) は頭頸部悪性腫瘍切除・遊離組織移植術をうける患者さん

・I (Intervention: 介入) はステロイドホルモン剤の執刀直前単回投与

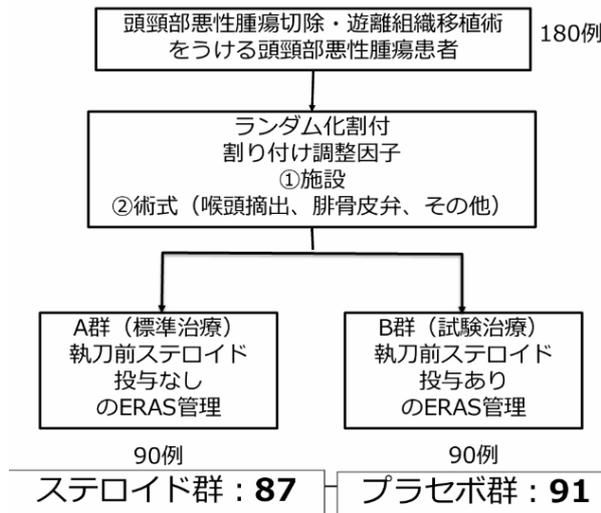
・C (Comparison: 比較・対照) はプラセボ薬 (偽薬) の執刀直前単回投与

※ステロイド群とプラセボ群を比較する。

※介入と比較・対照では、三施設同様の ERAS 管理も行うこととした。

・O (Outcome: 結果・成果) は、術後の痛みや吐き気、過剰な炎症反応を軽減させて、術後の回復の質を高める効果が期待されるのではない

なお、プラセボ薬は生理食塩水を用い、二重盲検 (患者さんも医療従事者もステロイドがどちらが投与されているか不明であること)、無作為化 (ステロイド群かプラセボ群か無作為に割り当てること) のもとで行われた。本試験は、第三相比較試験 (大規模な臨床試験で有効性、安全性を確認する) であり、頭頸部悪性腫瘍切除・遊離組織移植術をうける患者さん 180 例で行った。



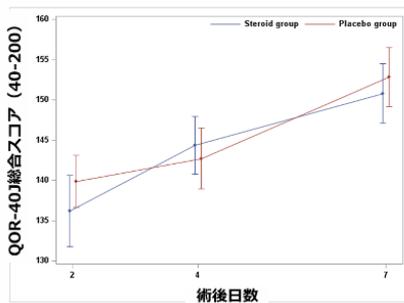
4) 結果

本試験を通して、まず「ERAS 遵守の高さを評価したい」と今井先生。全 178 例のうち、174 例でしっかりと遵守されており、遵守率はじつに 97.8%に至る。術前・術後と、多職種連携で患者さんを支えることが「ほぼ達成できた」という結果だ。

次に、ステロイド投与の有用性であるが、主要評価項目である「術後の回復の質」については、QOR-40J 調査票(quality of recovery)を用いて評価した。これは、患者さんの術後の心身の負担を反映する物差しとして、快適さ、身体能力、患者さんへの支援、痛み、感情など 5 つの項目からなり、全 40 問、最低 40 点、最高 200 点となる。副次的評価項目である「術後疼痛」「術後悪心・嘔吐」に関しては、VAS(Visual Analogue Scale)を使用した。こちらは最低(最悪)が 100、最高が 0 となる。いずれも、患者さんには iPad を用いて入力してもらい、データ収集を行い評価した。

以下、結果をグラフで示した。青がステロイド群、赤がプラセボ群である。「有意差なし」とは、統計学的に明らかな効果の違いが見られなかったということである。

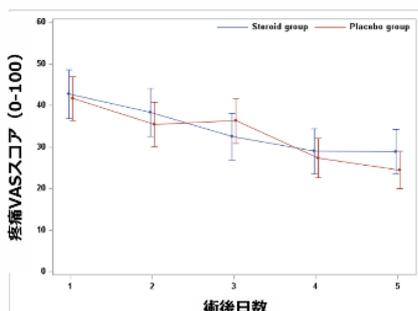
主要評価（一番大事な評価）項目：術後の回復の質



ステロイド群と
プラセボ群の間で**有意差なし**
(術後2-4日目のQOR-40J総合スコアAUC値)

術後2日目、4日目のQOR-40J
総合スコアのAUC推定値
●ステロイド群：
295.7 (95%CI 196.8-394.6)
●プラセボ群：
299.8 (95%CI 198.2-401.4)
p=0.665 (有意差なし)

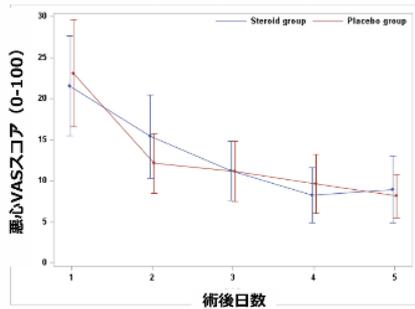
重要な副次的評価項目：術後疼痛



ステロイド群と
プラセボ群の間で**有意差なし**
(術後1-3日目のVASスコアAUC値)

術後1日目-3日目の
疼痛VASスコアのAUC推定値
●ステロイド群：
75.9 (95%CI 64.4-87.4)
●プラセボ群：
74.4 (95%CI 63.8-85.1)
p=0.829 (有意差なし)

重要な副次的評価項目：術後悪心・嘔吐



ステロイド群と
プラセボ群の間で**有意差なし**
(術後1-3日目のVASスコアAUC値)

術後1日目-3日目の
術後悪心スコアのAUC推定値
●ステロイド群：
31.8 (95%CI 21.9-41.7)
●プラセボ群：
29.2 (95%CI 20.6-37.9)
p=0.649 (有意差なし)

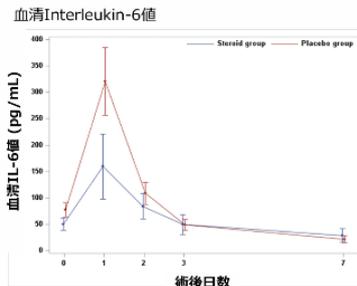
「残念ながら、主要評価項目と重要な副次的評価項目の3項目すべてにおいて、ステロイド群とプラセボ群とで統計学的な有意差は認められなかった」と今井先生。

さらに、「術後の在院日数」も、ステロイド群 27.3 日、プラセボ群 28.6 日と、有意差は確認できなかった。「術後の合併症」に関しても、Clavian-Dindo 分類 G2 以上の全合併症、Clavian-Dindo 分類 G2 以上の創傷関連合併症ともに、有意差はなかった。

ここまでは期待された結果とはならなかったが、副次的評価項目である「全身性の炎症反応(SIR)」では、有意差が認められた。代表的な炎症性サイトカインである Interleukin-6 値と、代表的な炎症反応を反映するたんぱく質 CRP 値は、ステロイド群がいずれも有意に低いという結果となった。

Interleukin-6：代表的な炎症性サイトカイン

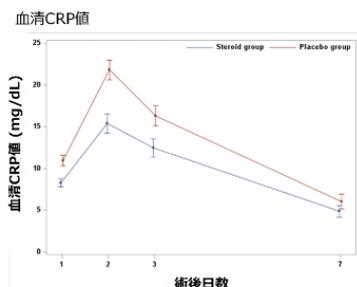
副次的評価項目：**全身性炎症反応 (SIR)**



術当日、術後1日目の血清IL-6値
が**ステロイド群で有意に低い**
術当日：
50.2 vs 77.8 pg/mL; p<0.001
術後1日目：
159.6 vs 320.6 pg/mL; p<0.001

CRP：代表的な炎症反応を反映する蛋白質

副次的評価項目：**全身性炎症反応 (SIR)**



術後1, 2, 3日目の血清CRP値
が**ステロイド群で有意に低い**
術後1日目：
8.3 vs 11.0 mg/dL; p<0.001
術後2日目：
15.4 vs 21.8 mg/dL; p<0.001
術後3日目：
12.5 vs 16.3 mg/dL; p<0.001

5) 考察

今井先生は今回の試験の特徴として、「頭頸部悪性腫瘍切除・遊離組織移植術前の執刀前デキサメタゾン単回投与(8.0mg)の有用性を検証した、はじめてのプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験であったこと」「標準治療に ERAS を設定したこと」「主要なアウトカム(結果・報告)に患者報告式アウトカムを採用したこと」の3点をあげた。

特に、「遵守率 97.8%であった ERAS による効果が顕著であった」と今井先生。そのため、「ステロイドによる付加的効果が相対的に埋没した可能性がある」と推測する。また、「頭頸部悪性腫瘍切除・遊離組織移植術は非常に手術侵襲(手術によって生じる心身の刺

激)が高く、過去の報告を基に採用された投与量が患者の自覚症状改善には充分でなかった可能性がある」との考えを示した。

6)ERAS の普及と実装

本試験により、三施設での ERAS 遵守率が非常に高かったことから、ほかの病院でも実践できると確認した今井先生。ERAS をしっかり実践することが大事だと考え、「認知度を高め、普及していきたい」と語る。

現在、ERAS の認知度及び実践は低い。今井先生たちは PreSte-HN 試験開始前に JCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)頭頸部がんグループへのアンケート調査を行った。頭頸部がんに関しては日本の中心的な存在である施設ばかりであるが、27施設の回答のうち、ERAS を導入している施設はわずか6施設(22%)という結果であった。

そこで、PreSte-HN 研究班として今井先生たちは、ERAS の普及と実装を目指し、行動している。2025年6月には、頭頸部外科医だけでなく、形成外科、放射線治療医、放射線診断医、歯科医、口腔外科医など一同が集まる頭頸部がん学会で ERAS のシンポジウムを行った。

また、ERAS の冊子を作成。「漫画をメインに、ERAS とは何か、術前・術後に必要なことなどをわかりやすく説明している」と今井先生。「この冊子を通じて、術前からの口腔ケアや、術後の早期経腸栄養、早期離床の大切さなどを理解してもらいたい」と語る。冊子は、J-SUPPORT のホームページから見る事ができる。

https://www.j-support.org/study/completed/individual.html?entry_id=214



ERAS の冊子。J-SUPPORT ホームページでも読むことができる

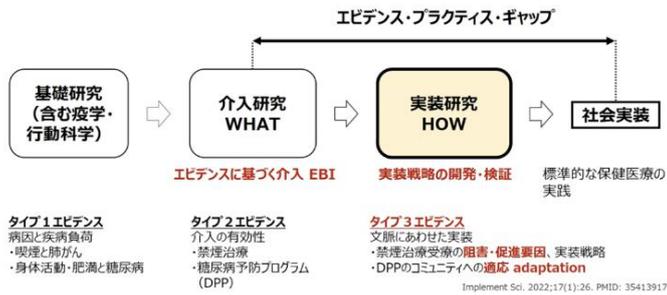


マンガを中心にわかりやすくまとめられている

さらに、ERAS についての知識が広がり重要性が認識されても、「社会実践されないという意味がない」と今井先生。エビデンスに基づく介入をする場合、まずは実装研究が必要だ。ERAS を導入するために何が阻害要因となるのか、何が促進要因となるのかなど、「いま整理している段階だ」と語った。

ERASの良さが知識として広がっても社会実践されないという意味がない

実装研究の位置づけ



術前のステロイド投与に関しては、主要評価項目および重要な副次的評価項目で有意性は認められなかったが、副次的評価項目である炎症反応については有意性が認められた。非常に手術の負担が大きい頭頸部がんの患者さんにとって、一つでも負担要因が減ることは喜ばしいことだろう。

さらに、ERAS の必要性については今回の研究成果として実証された。ERAS は、PPI (Patient and Public Involvement: 患者・市民参画)とも親和性が高く、これからの普及、社会実装に期待したい。

(文／ライター田中睦月)