

分担研究報告書

NO 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の
無作為化比較試験

研究分担者 平野 滋 京都大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師

研究要旨

NO 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為化比較試験を施行した。今年度は5例の舌癌患者（late T1, T2）の登録があり、3例が選択的頸部郭清群に、2例がセンチネルリンパ節群に割り当てられた。センチネルリンパ節群の2例においては、1例で4個、もう1例で1個のセンチネルリンパ節が同定され、術中迅速および永久病理検査において陰性が確認され、センチネルリンパ節の正診率は100%であった。今後も症例登録をすすめていく予定である。

A. 研究目的

分担研究としてNO口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為化比較試験を施行中である。センチネルリンパ節ナビゲーション手術が選択的頸部郭清群に比較し治療成績の非劣性を証明することで、センチネルリンパ節ナビゲーションの有用性を証明することを目的とする。この結果、センチネルリンパ節ナビゲーション手術により不要な頸部郭清を省略でき、患者の負担軽減に寄与することが期待される。

B. 研究方法

前治療なし、臨床的リンパ節転移のないNO口腔癌、late T1-T2を対象に、十分な説明とインフォームド・コンセントを取得したうえで、フチン酸テクネシウムを用いたRI法によりセンチネルリンパ節（SN）の同定を試みた。SNは4分割し、3割面に対し術中迅速病理検査を行った。術中迅速病理検査で陽性の場合には領域郭清を、陰性の場合には頸部郭清を省略した。SNの検出率、正診率を検討した。

（倫理面への配慮）

研究遂行にあたっては、ヘルシンキ宣言

に則り、京都大学医の倫理委員会の承認のもと、インフォームド・コンセントを取得したうえで遂行した。被験者の個人情報情報は匿名化することで公表されないように十分注意した。

C. 研究結果

N0 早期舌癌患者 5 名が登録され、うち 2 名がセンチネルリンパ節ナビゲーション群に割り当てられた。51 歳男性、79 歳男性で、前者においては S2, J1, J2 領域に計 4 個の SN を同定しえた。術中迅速病理検査では全て陰性であったため頸部郭清は省略した。後者症例では、J1 に 1 個 SN を同定した。術中迅速病理検査は陰性であったため頸部郭清は省略した。いずれの症例においても永久病理検査は陰性で、SN の正診率は 100% であった (表 1)。いずれの症例も術後の肩の機能に問題はなかった。

選択頸部郭清群 3 例においては、S1, 2, J1, 2 の郭清を施行した。術後の病理検査では転移はすべて陰性であった。

表 1. センチネルリンパ節ナビゲーション手術群の内訳

年齢	性	SN同定LN	部位	術中転移陽性数	最終HE転移数	正診率
51	男性	1	S2	0	0	100
		2	J1	0	0	100
		1	J2	0	0	100
79	男性	1	J1	0	0	100

D. 考察

今回登録された症例においては 5 例中 2 例が SN 群となり、頸部郭清を回避できた。術後の機能障害もなくセンチネルリンパ節ナビゲーション手術による恩恵を得られたと考えられる。一方、選択的頸

部郭清群では 3 例とも術後病理で転移陰性であった。センチネルリンパ節ナビゲーションを用いることで個別化治療および機能温存に寄与することが考えられた。

E. 結論

センチネルリンパ節ナビゲーション手術の正診率は 100% で、N0 口腔癌における頸部郭清の回避、機能温存に寄与したと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 石川征司、楯谷一郎、平野 滋、伊藤壽一. 頭頸部扁平上皮癌の分子生物学. 耳鼻臨床 105:393-402, 2012.

2. 学会発表

1) 北村守正、平野 滋、楯谷一郎、嘉田真平、稲岡孝敏、伊藤壽一. 舌・舌根進行癌に対する喉頭温存手術の検討. 第 22 回日本頭頸部外科学会 (於、福島)、2012 年 1 月 26-27 日.

2) Tateya I, Muto M, Morita S, Miyamoto S, Hirano S, Kitamura M, Kada S, Inaoka T, Ito J. Endoscopic submucosal dissection for early laryngo pharyngeal cancer detected by narrow band imaging technology. The 92nd Annual Meeting of American ronchoesophagological Association, San Diego, Apr18-19, 2012.

3) 楯谷一郎、平野 滋、北村守正、嘉田真平、稲岡孝敏、伊藤壽一. 頸部照射歴を有する咽喉頭癌に対する ESD/ELPS. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会 (於、新潟) 2012 年 5 月 10-12 日.

4) 石川征司、平野 滋、楯谷一郎、北村守正、嘉田真平、伊藤壽一．導入化学療法による口腔扁平上皮癌の治療成績．第36回日本頭頸部癌学会（於、松江）、2012年6月7-8日．

5) 楯谷一郎、武藤 学、平野 滋、北村守正、嘉田真平、伊藤壽一．頸部食道に進展する下咽頭表在癌に対する内視鏡下手術．第74回耳鼻咽喉科臨床学会（於、東京）、2012年7月5-6日．

6) 楯谷一郎、石川征司、平野 滋、北村守正、嘉田真平、伊藤壽一．パネルディスカッション3：下咽頭癌の喉頭機能温存治療：N因子を考慮した適応と限界；表

在癌の浸潤・転移に関わる発現分子解析．第64回日本気管食道科学会（東京）、2012年11月8-9日．

7) 楯谷一郎、石川征司、嘉田真平、北村守正、伊藤壽一．咽喉頭癌に対するTransoral robotic surgery (TORS)：現状と今後の展望第64回日本気管食道科学会（東京）、2012年11月8-9日．

8) 石川征司、楯谷一郎、平野 滋、北村守正、伊藤壽一．下咽頭表在癌の上皮下浸潤におけるリン脂質の変化．第64回日本気管食道科学会（東京）、2012年11月8-9日

分担研究報告書

無作為化比較試験に関する研究

研究分担者 尾瀬 功 愛知県がんセンター研究所疫学・予防部 主任研究員

研究要旨

多施設共同無作為化比較試験「N0 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為化比較試験」において Web システムを用いた無作為割付を行った。本システムを用いることで、簡便かつ迅速に症例登録・治療割付・割付結果の通知を行うことが出来た。

A. 研究目的

無作為化比較試験 (RCT) において、無作為割付を行うことにより群間の内的妥当性を確保できる。しかし単純無作為割付では症例数や重要な予後因子の偶然による偏りが時に発生する。そうした偏りを避け、群間の比較可能性を保つために重要な予後因子について層別化が行われることがある。N0 口腔癌における選択的頸部郭清術 (選択的 NB) とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術 (SN) の無作為化比較試験 (本試験) において、選択的 ND 群と SN 群の比較可能性の確保を目的に層別割付を行った。

B. 研究方法

本試験において、中央割付方式で層別無作為割付を行った。層別化因子は原発部位 (舌/舌以外) と病期 (stage I/II) とした。症例の登録および割付結果の通知は Web 登録システムを用いて行った。Web システムに症例が登録されると割付担当者にメールで連絡される。割付担当者が割付を決定し Web システムに入力を行うと、登録者にメールで通知される仕組みとなっている。

(倫理面への配慮)

本試験はヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針を遵守し、参加各施設の倫理審査委員会によって承認を受けている。

C. 研究結果

2013 年 3 月 25 日までに 65 症例が本試験に登録された。層別因子について群間での差は見られなかった。80% の症例は 3 時間以内に割付が行われた。1 例を除いては 24 時間以内に割付が行われ、登録者に結果が通知された。

D. 考察

臨床試験への参加の同意取得に際して、患者および家族への説明は休日・夜間になることも少なくない。その結果臨床試験への登録は夜間・休日を含め様々な時間に行われる。本試験では無作為割付の作業で利便性を損なうことなく試験の遂行ができていると考える。

E. 結論

Web 登録システムを用いた症例の RCT への無作為割付および結果の通知は迅速

に行うことが出来た。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

分担研究報告書

センチネルリンパ節理論による頭頸部癌微小転移の病理学的研究

研究分担者 谷田部 恭 愛知県がんセンター中央病院 遺伝子病理診断部 部長

研究要旨

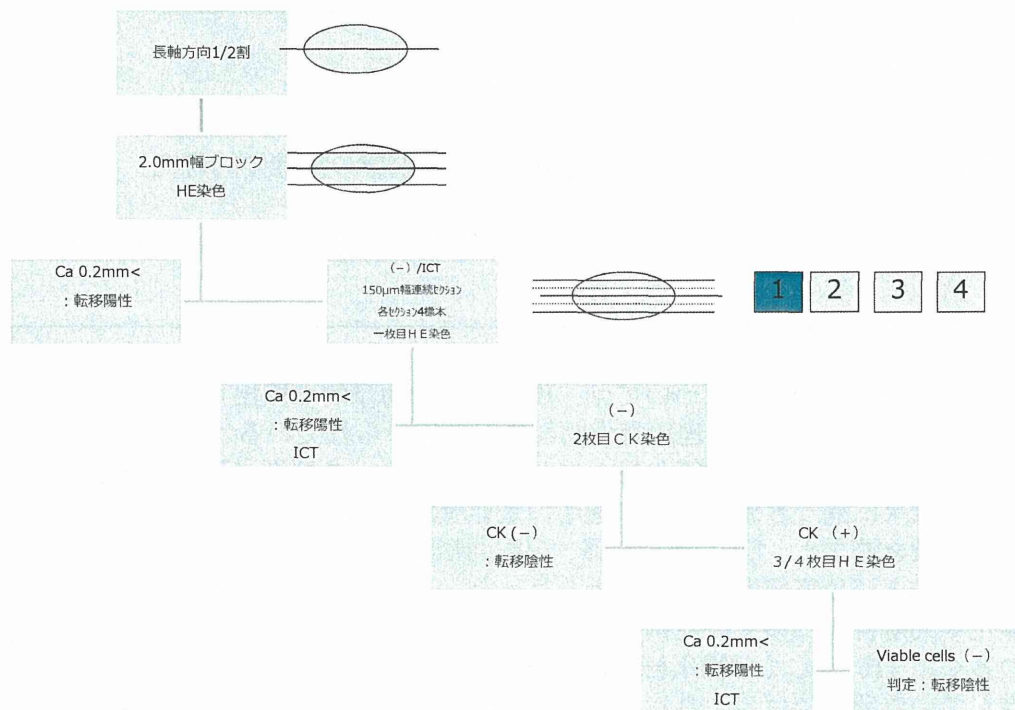
センチネルリンパ節への転移については、現在分子生物学的な検出も試みられているが、標準的な診断法としては病理組織学的な検討が用いられている。本研究ではN0口腔癌を対象にセンチネルリンパ節生検が行われているが、多割面迅速凍結病理診断を導入し、その結果に基づき頸部郭清の適応の是非を決めている。そこで、本研究ではこれまでの成果を踏まえ、ITC、微小転移、肉眼的転移などの転移形態についての病理組織学的検討および免疫組織化学的解析を行った。その結果、病理組織学的な検討と免疫組織化学的解析とは多くの症例で一致するものの、一部の症例では乖離も観察され、その多くが ITC もしくは微小転移に相当する転移であった。センチネルリンパ節研究が進んでいる乳癌では、これら ITC、微小転移は、それが認められても予後に影響を与えず、既に治療の対象外となっている。今回の検討結果と臨床経過とを対応させることで、頭頸部癌において、ITC や微小転移の意義付けを行う基礎データが得られつつある。

A. 研究目的

センチネルリンパ節への転移については、現在分子生物学的な検出も試みられているが、標準的な診断法としては病理組織学的な検討が用いられている。本研究では N0 口腔癌を対象にセンチネルリンパ節生検が行われているが、多割面迅速凍結病理診断を導入し、その結果に基づき頸部郭清の適応の是非を決めている。そこで、本研究ではこれまでの成果を踏まえ、ITC、微小転移、肉眼的転移などの転移形態についての病理組織学的検討および免疫組織化学的解析を行う。

B. 研究方法

1. 術中病理組織学的検索
SN においては、さらに 2mm 幅のブロックを作成する。各ブロックで凍結迅速検査を行い転移の有無を確認する。
2. 術後病理組織学的検索
2mm 幅のブロックで HE 染色とサイトケラチン免疫染色 (AE1/3、CK19) を行う。その他の郭清リンパ節については代表 1 割面で癌の転移の有無を HE 染色で検索する。



3. 微小転移および ITC の検索

転移陰性例においてはさらに連続切片を作成し、微小転移および ITC を検索する。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたっては、施設倫理審査委員会の承認を得るとともに、対象患者からのインフォームド・コンセントを得て行なっている。

C. 研究結果

29 例、53 病変についてセンチネルリンパ節生検が施行された。その結果を表 1 に示す。53 病変のうち、リンパ節に癌細胞の転移の認められたのは 14 リンパ節で、組織学的に評価された ITC、微小転移、通常転移の割合

は 29%、29%、42%であり、微小転移が最も多かった。次に汎サイトケラチンである AE1/3 の免疫染色による検出では、1 例の検討不能例を除外すると 13 病変が同定され、形態学的に診断された症例に完全に一致した(表 2)。これに対し、低分子量ケラチンを認識する CK19 染色では、4 病変が陽性であったが(表 3)、形態学的に同定された 13 例(1 例の検討不能例を除外)の 4 病変(30%)のみが検出されたに過ぎない。検出できなかった病変は ITC のみならず、微小転移の他、通常転移も含まれていた。また、染色強度に着目しても、その多く(3/4、75%)が部分的な陽性にとどまった。

表 1 形態学的診断によるセンチネルリンパ節検出頻度

形態学的診断	病変数	(%)
陰性	39	(73%)
ITC	4	(8%)
微小転移	6	(11%)
通常転移	4	(8%)

表 2 AE1/2 によるセンチネルリンパ節転移の検出

	陰性	ITC	微小転移	通常転移	Total
陰性	39	0	0	0	39
陽性	0	4	5	4	13
ND	0	0	1	0	1
Total	39	4	6	4	53

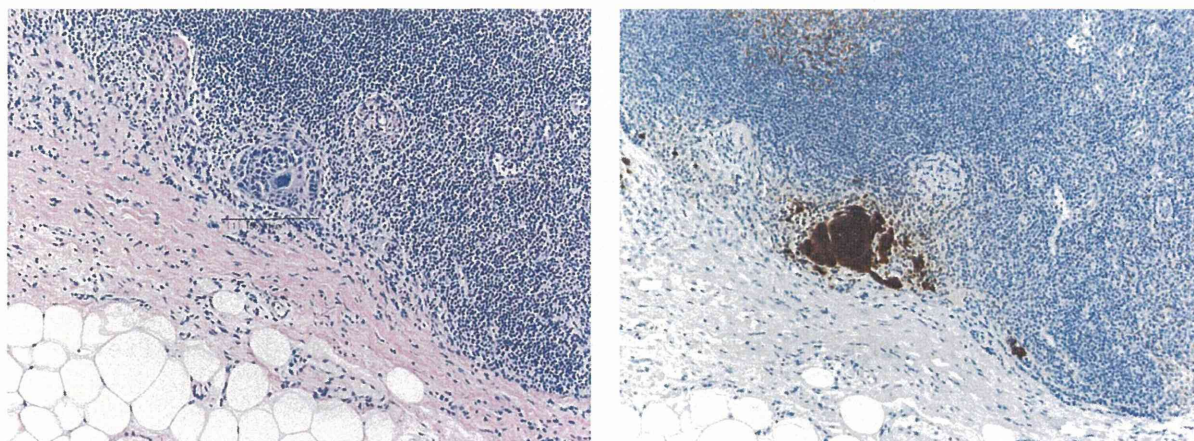
ND: not done

表 3 CK19 によるセンチネルリンパ節転移の検出

	陰性	ITC	微小転移	通常転移	Total
陰性	39	3	4	2	48
陽性	0	1	1	2	1
ND	0	0	1	0	1
Total	39	4	6	4	53

ND: not done

図 1 代表的な微小転移 (左) と AE1/AE3 免疫染色 (右)



D. 考察

プロトコールに則り、センチネルリンパ節を検討したが、OSNA 法にも用いられている CK19 の検出に関しては、転移陽性例の一部にかぎられていた。また、形態学的転移陽性、CK19 陰性例は ITC、微小転移、通常転移のいずれにも認められたことから、腫瘍そのものの特性により本来腫瘍に発現していない可能性が示唆された。陽性例においても部分的に陽性を示す病変が多いことはこの推論を支持している。腫瘍本体の発現パターンを検討することで、これらの問題を解き明かすことができることから、この検討も進めて行きたい。もう一つの可能性としては、CK19 の免疫組織化学的な検出感度が低いためであった可能性も否定出来ない。検出感度を上げるとともに、他の腫瘍での CK19 発現を既報と比較することによって検出感度についても問題がないか検討して行きたい。さらに、OSNA 法では CK19 の mRNA レベルを検討しているが、OSNA 法での結果と照らし合わせることで、mRNA と免疫染色結果との関連も検討して行きたい。

E. 結論

形態学的な診断は、より感度が高いとされる免疫組織化学的検出とほぼ同等の結果が示されたが、免疫組織化学的解析においては検出抗体により、感度が著しく異なるため、適切な抗体を用いる必要が有ることが判明した。

F. 健康危険情報

本研究にあたっては、切除組織を用いるため、該当する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsuzuka T, Takahashi K, Kawakita D, Kohno N, Nagafuji H, Yamauchi K, Suzuki M, Miura T, Furuya N, Yatabe Y, Matsuo K, Omori K, Hasegawa Y. Intraoperative molecular assessment for lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma using one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay. *Ann Surg Oncol*. 2012 Nov; 19(12):3865-70.

2) Matsuo K, Rossi M, Negri E, Oze I, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Yatabe Y, Hasegawa Y, Tanaka H, Tajima K, La Vecchia C. Folate, alcohol, and aldehyde dehydrogenase 2 polymorphism and the risk of oral and pharyngeal cancer in Japanese. *Eur J Cancer Prev*. 2012 Mar;21(2):193-8

3) Mitsudomi T, Suda K, Yatabe Y. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 Feb 26. Surgery for NSCLC in the era of personalized medicine.

2. 学会発表

1) Yatabe Y: Changes in morphological and molecular approaches - Molecular

pathology of adenocarcinoma, ESMO, 2012. 04, (スイス), [シンポジウム]

2) Yatabe Y: Delivering pathology for personalised medicine in lung cancer: What goes oninside the "Black Box?"-Mutation analysis, ESMO 2012. 04, (スイス), [ワークショップ]

3) 谷田部恭: 腫瘍の進化と分子標的療法. 第 58 回日本病理学会秋期特別総会, 2012. 11, (日本), [シンポジウム]

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

N0 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の
無作為化比較試験

研究分担者 伊地知 圭 名古屋市立大学大学院医学研究科
耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野 助教

研究要旨

lateT1-T2N0 口腔癌において、選択的頸部郭清術群に対する SN ナビゲーション頸部郭清術群の非劣性を評価する第Ⅲ相試験症例を登録した。

A. 研究目的

臨床的にリンパ節転移を認めない口腔癌について RI を用いた SN 生検法に基づくナビゲーション手術の予防的頸部郭清術が一律の選択的頸部郭清術群に対して非劣性であり、術後機能障害および合併症において優位性を有すること、すなわち低侵襲性であることを検討する。

B. 研究方法

本試験は、lateT1-T2N0 口腔癌において、選択的頸部郭清術群に対する SN ナビゲーション頸部郭清術群の非劣性を評価する第Ⅲ相試験である。

実験群の SN 陽性例において SN ナビゲーション領域頸部郭清術を行う。SN を認める JND SG リンパ節分類Ⅱ区域を一括切除する。対照群では選択的頸部郭清術とし

て Supraomohyoid Neck Dissection (SOND) (JND SG リンパ節分類Ⅱ区域における SJ1-2) を行う。登録期間は 3 年、登録症例数は 274 例である。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針の厳守、被験者へ文章および同意書を作成、個人情報保護、当院倫理審査委員会の承認を得る。

C. 研究結果

当科では以前より当院皮膚科で施行している頭頸部悪性黒色腫への頸部 SN リンパ節生検を施行しており、本研究でも RI を用いた SN 同定に関してはガンマプローブを含めた必要な機器を共同利用することとした。

当院倫理審査委員会に申請中、当院での

登録可能症例を愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科にて登録、本試験を施行した。

D. 考察

臨床的にリンパ節転移を認めない口腔癌症例について RI を用いた SN 同定および生検を行い、当院で SN ナビゲーション頸部郭清術を行うことが可能である。当院での倫理審査委員会承認後に症例登録を開始する。

E. 結論

lateT1-T2N0 口腔癌において、選択的頸部郭清術群に対する SN ナビゲーション頸部郭清術群の非劣性を評価する第Ⅲ相試験症例を登録した。

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

分担研究報告書

N0 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の
無作為化比較試験

研究分担者 鈴木 基之 大阪府立成人病センター耳鼻咽喉科・診療主任

研究要旨

「口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為化比較試験」を行った。臨床的にリンパ節転移を認めない口腔癌症例についてアイソトープ (RI) を用いたセンチネルリンパ節 (SN) 同定および生検を行い、SN ナビゲーション術の有用性を 1 症例にて評価することが出来た。

A. 研究目的

臨床的にリンパ節転移を認めない口腔癌について RI を用いた SN 生検法に基づくナビゲーション手術の予防的頸部郭清術が一律の選択的頸部郭清術に対して生存率は非劣性であるが、術後機能障害および合併症において優位性、すなわち低侵襲を有することを検証する。

B. 研究方法

lateT1-2N0 口腔癌において、選択的頸部郭清術群に対する SN ナビゲーション頸部郭清術群の非劣性を評価する第Ⅲ相試験。各々症例は 3 年間追跡を行う。分担された

各施設でそれぞれに登録を行い全体で 274 例の症例を目標症例数に行う。

ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針の厳守、被験者へ文章および同意書を作成、個人情報保護、施設のプロトコル倫理審査委員会の承認を得る。

C. 研究結果

口腔底癌 T1N0 症例の 1 例を登録し SN ナビゲーション頸部郭清術群に振り分けられた。RI で 2 個の SN を同定しいずれも術中迅速病理診断で陰性であったため頸部郭清術は行わなかった。予後や機能障害などは今後経過観察とともに評価を加える。

D. 考察

臨床的にリンパ節転移を認めない口腔癌症例についてRIを用いたSN同定および生検を行い、SNナビゲーション頸部郭清術の有用性を評価することができた。

E. 結論

「口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為化比較試験」を行い、1症例を登録した。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

別添 5

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小須田茂	センチネルリンパ節シンチグラフィ	小須田茂	放射線医学核医学・PET・SPECT	金芳堂	京都	2012	95-100
古川まどか, 三浦弘規, 花井信広, 松塚崇, 吉本世一	選択的頸部郭清術	長谷川泰久	頸部郭清術研修会テキスト 2012		名古屋	2012	1-27

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsuzuka T, Takahashi K, Kawakita D, Kohno N, Nagafuji H, Yamauchi K, Suzuki M, Miura T, Furuya N, Yatabe Y, Matsuo K, Omori K, Hasegawa Y.	Intraoperative molecular assessment for lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma using one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay	Ann Surg Oncol	19	3865-70	2012
松塚崇、鈴木政博、三浦智広、國井美羽、西條聡、大森孝一	シンポジウムⅡ 口腔癌治療の新展開 センチネルリンパ節生検	頭頸部外科	22	115-9	2012

Kitamura N, Kosuda S, Araki K, Tomifuji M, Mizokami D, Shiotani A, Shinmoto H, Fujii H, Ichihara K.	Comparison of animal studies between interstitial magnetic resonance lymphography and radiocolloid SPECT/CT lymphoscintigraphy in the head and neck region.	Ann Nucl Med	26	281-285	2012
小須田茂、新本弘、溝上大輔、富藤雅之、荒木幸二、塩谷彰造、藤井博史、北村直人	頭頸部領域における間質内 MR リンパ造影と放射性コロイドによる SPECT/CT リンパシンチグラフィー動物実験による比較検討.	埼玉県医師会放射線科医会誌	7	16-22	2012
Sakashita T, Homma A, Oridate N, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Fukuda S.	Evaluation of nodal response after intra-arterial chemoradiation for node-positive head and neck cancer.	Eur Arch Otorhinolaryngol	269(6)	1671-6	2012
Sakashita T, Homma A, Oridate N, Suzuki S, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Yoshida D, Fujima N, Fukuda S.	Platinum concentration in sentinel lymph nodes after preoperative intra-arterial cisplatin chemotherapy targeting primary tongue cancer.	Acta Otolaryngol	132(10)	1121-5	2012

Mizokami D, Kosuda S, Tomifuji M, Araki K, Yamashita T, Shinmoto H, Shiotani A.	Superparamagnetic iron oxide-enhanced interstitial magnetic resonance lymphography to detect a sentinel lymph node in tongue cancer patients.	Acta Otolaryngol.	Epub ahead of print		2012
Yokoyama J, Ohba S, Ito S, Fujimaki M, Yoshimoto H, Hanaguri M, Ikeda K.	A feasibility study of lymphatic chemotherapy targeting sentinel lymph nodes of patients with tongue cancer (T3, N0, M0) using intra-arterial chemotherapy.	Head Neck Oncol	4	60	2012
Yokoyama J, Ohba S, Ito S, Fujimaki M, Shimoji K, Kojima M, Ikeda K.	Impact of lymphatic chemotherapy targeting metastatic lymph nodes in patients with tongue cancer (cT3N2bM0) using intra-arterial chemotherapy.	Head Neck Oncol	4	64	2012
山下拓、富藤雅之、荒木幸仁、溝上大輔、塩谷彰造	咽喉頭領域のセンチネルリンパ節研究	日気食会報	64(2)	81	2013
平川 仁、 長谷川泰久	口腔癌に対するセンチネルナビゲーション手術.	日気食会報	64(2)	80	2013

