

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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

平成 25 年度 総括・分担研究報告書
平成 24 年度～平成 25 年度 総合研究報告書

研究代表者 長谷川泰久

平成 26 (2014) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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

平成24～平成25年度 総合研究報告書

研究代表者 長谷川泰久

平成26（2014）年 5月

別添2

目 次

I. 総合研究報告	
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	
長谷川 泰久	----- 2
(資料1)「口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究」研究成果	-----15
(資料2)「インドシアニンググリーン蛍光法と放射線同位元素法を用いた口腔咽喉頭癌センチネルリンパ節生検術の実行可能性の検討」研究成果	-----24
(資料3)「咽喉頭癌に対する経口的切除術とインドシアニンググリーン蛍光法センチネルリンパ節生検術による低侵襲手術の研究」研究計画書	-----32
(資料4)「口腔癌のセンチネルリンパ節におけるリンパ管新生とリンパ節転移に関する検討」研究計画書	-----62
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----66
III. 研究成果の刊行物・別刷	

別添 3

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総合研究報告書

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

研究代表者 長谷川 泰久 愛知県がんセンター 副院長兼頭頸部外科部長

研究要旨

頭頸部癌治療において、低侵襲と機能温存を目指す個別化医療の開発が求められている。予後因子である頸部リンパ節転移について頸部郭清術でそれを実現し、さらに新たな診断および治療法を開発することが目的である。

1) 口腔癌に対する研究：

研究課題：「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」（UMIN000006510）

基盤研究として「口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究」を実施し、平成 23 年 7 月に登録予定症例数 56 例の登録を終了した。その研究成果を受け SN ナビゲーション手術の無作為化比較試験を開始した。臨床的にリンパ節転移を認めない口腔癌症例について、ラジオアイソトープ (RI) を用いたセンチネルリンパ節 (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、すなわち低侵襲性を有することを検証する。対象はリンパ節転移を認めない口腔癌 lateT1～T2 症例で、主エンドポイントは 3 年全生存率である。目標症例数は 274 例、登録期間は 4 年間である。2013 年 11 月 18 日に中間の 137 例を達成し、中間解析を行い、試験継続の妥当性について検討した。プロトコールにおいて定めた中間解析の因子の生存期間、SN 偽陰性率、SN 非同定率はすべて設定の許容範囲内であり、臨床試験の続行が可能であることが明らかになった。

2) 咽喉頭癌に対する研究：

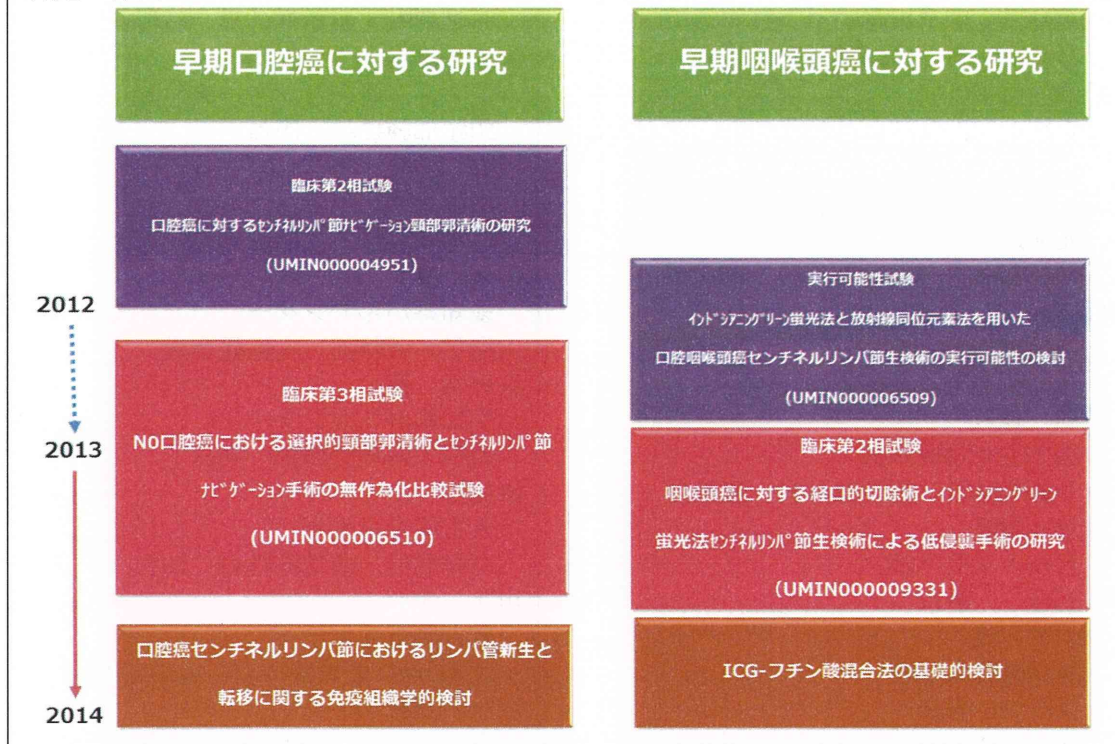
研究課題：「咽喉頭癌に対する経口的切除術とインドシアニンググリーン蛍光法センチネルリンパ節生検術による低侵襲手術の研究」（UMIN000009331）

これに先立って「インドシアニンググリーン蛍光法と RI を用いた口腔咽喉頭癌 SN 生検術の実行可能性の検討」の研究を行った。RI 法とインドシアニンググリーン (ICG) 法には高い一致率が認められ、ICG 法による SN 同定が可能と判断された。この結果を受け、早期咽喉頭癌に対して、経口的切除法に ICG による SN 生検法を併用する治療法の臨床試験を計画した。本試験では最新の診断と治療法の併用で最適かつ低侵襲な治療ができるものと期待される。一次的エンドポイントは後発頸部リンパ節転移率で、目標症例数は 40 例で計画した。代表施設における倫理委員会を得て、2013 年 1 月より症例登録を開始した。さらに研究共同者の 4 施設において臨床試験を開始した。2013 年末までの進捗率は 18 例、45%であった。

3) センチネルリンパ節におけるリンパ管新生に関する研究:

仮説「口腔癌ではリンパ節転移が起こる前にリンパ管新生が起こる」について、摘出済みセンチネルリンパ節を免疫染色して検証を行った。転移陽性症例の転移陰性リンパ節でリンパ管新生が亢進していたことは、仮説を支持する結果であった。

研究全体図



研究分担者

吉本 世一
国立がん研究センター中央病院
頭頸部腫瘍科 医長
松塚 崇
福島県立医科大学
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
甲能 直幸
杏林大学医学部
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
本間 明宏
北海道大学医学部
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 准教授
塩谷 彰浩
防衛医科大学校
耳鼻咽喉科 教授
横山 純吉
順天堂大学医学部
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 准教授
大倉 康男
杏林大学医学部
病理学 教授
小須田 茂
防衛医科大学校
核医学 教授
近松 一朗
群馬大学医学部
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
小柏 靖直
杏林大学医学部
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
吉崎 智一
金沢大学医学部
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
上村 裕和
奈良県立医科大学
耳鼻咽喉科 研究員
三浦 弘規
国際医療福祉大学三田病院
頭頸部腫瘍センター 准教授
菅澤 正

埼玉医科大学国際医療センター
頭頸部腫瘍科 教授
鈴木 幹男
琉球大学
耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授
宮崎 眞和
国立がん研究センター東病院
頭頸部腫瘍科 医員
平野 滋
京都大学
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
尾瀬 璃
愛知県がんセンター
疫学・予防部 主任研究員
谷田部 恭
愛知県がんセンター
遺伝子病理診断部 部長
伊地知 圭
名古屋市立大学
耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教
川北 大介
名古屋市立大学
耳鼻咽喉・頭頸部外科 臨床研究医
塚原 清彰
東京医科大学八王子医療センター
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
鈴木 基之
大阪府立成人病センター
耳鼻咽喉科 診療主任
村上 善子
愛知県がんセンター
遺伝子病理診断部 医長
永藤 裕
杏林大学医学部
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教

A. 研究目的

1) 口腔癌に対する研究

早期口腔癌の20-30%に潜在的頸部リンパ節転移が認められることが報告されている。この病態に対して過去に wait and see の方針が、現在では予後の観点から選択的頸部郭清術の方針がとられている。選択的頸部郭清術は症例によっては過剰な侵襲を加えることになり、その省略の適応、すなわち個別化の確立が必要とされている。その課題を解決する手段として、SN 生検法は良い適応である。その適応により頸部郭清術の省略に期待が持たれているが、十分なエビデンスが得られていない。これまでの研究の限界を打破するため、省略も含めた個々の症例の個別的な頸部郭清範囲の決定への応用について研究を行った。まず同定生検と術中診断の習熟上と技術的課題を克服するため、SN 領域郭清術の考えを計画に取り入れた臨床第2相研究を実施した。

「口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究」の研究成果概要（資料1研究成果）

背景

口腔癌 NO 症例に対するセンチネルリンパ節生検 (SNB) の有用性に関し、本邦からいくつかの単施設による報告がなされている。これらの報告では手術手技や病理学的検索法において施設により若干の違いが認められる。我々は SNB の更なる普及および標準化を目的とし、多施設共同の第Ⅱ相試験を行った。

対象と方法

対象は前治療のない口腔癌 lateT2-T3, NO 症例とし、10 施設より 57 人の患者が登録された。

センチネルリンパ節 (SN) の同定法は RI 法を用い術前画像として、リンパシンチ、SPECT-CT を、術中は γ-プローブを用い SN を同定した。術中診断として多断面迅速凍結病理診断を行った。この結果を用いて SN navigation lymphatic basin

dissection (SNNBD)+バックアップ郭清を施行した。主要エンドポイントは SNNBD の偽陰性率とした。

結果

2011 年 7 月に登録を終了し、2 年間の追跡調査を行った。

SN は全 57 症例中、全症例で同定された。57 例中 22 症例で転移陽性であった。22 症例中、7 症例では微小転移による転移陽性と診断された。すべての 2 mm 以上の転移は術中診断が可能であったが、微小転移は 7 例中 3 例のみが可能であり、残りの 4 例は術後の永久標本により診断が可能であった。これらの 4 例は SNNBD+バックアップ郭清により適切な領域の郭清がなされた。

転移陰性 SN 症例のうち 2 例で陽性の非 SN を認めた (SN(-)nonSN(+))。しかしいずれの SN(-)nonSN(+) も SN 流域 (SN basin) に認められ SNNBD における偽陰性症例は認めなかった。

主要エンドポイントである SN 領域偽陰性率は 4.3%であった。副次エンドポイントである SN 同定率は 100%、術中迅速診断正診率は 93%、SN 転移偽陰性率は 9%、2 年無再病生存期間 (DFS) および全生存期間 (OS) はそれぞれ 86%と 94%であった。OS で SN(+)群では有意に生存率の低下を認めた (100% vs. 84%)。

まとめ

口腔癌に対する SNB における多施設共同の第Ⅱ相試験を行うに当たり、SNNBD を用いた。偽陰性症例はなく比較的経験の浅い施設においても、腫瘍学的に安全性を確保できる手技であることが期待される。今後の長期的な観察が望まれる。SNB の更なる普及と標準化に T1, 2 症例に関するより大規模な研究が必要と考える。

この第2相試験の結果より第3相試験に向けての成果が得られた。

①口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション一期的頸部郭清術 (One step procedure) (欧米では二期的手術が主流) の妥当性が示された。

- ②多施設での共通プロトコールによる SN 生検術の施行の可能性が示された。
- ③Lymphatic basin dissection 法の効果として同定生検と術中診断における習熟上と技術的課題の克服が得られた。
- ④SN 生検術施行施設の拡大

この成果を基礎として、第 3 相試験を実施し、SN 生検法に基づく治療の有用性を検証する。

2) 咽喉頭癌に対する研究

近年の咽喉頭癌の外科治療の展開に対応し、経口的切除法可能な咽喉頭癌に対する SN 生検法の有用性を検証する。早期咽喉頭癌に対する頸部リンパ節転移については、これまでに経口的切除法の NO 咽喉頭癌で深達度が 1mm を超える症例で頸部郭清の適応を明らかにした (Ann Surg Oncol, 2011)。咽喉頭癌に対する経口法は低侵襲機能温存手術が可能であり、潜在的リンパ節転移に SN 生検法を行うことで原発部位と所属リンパ節を含めた最適かつ低侵襲の新たな治療法が確立できると期待される。一方で、早期咽喉頭癌の SN 生検法に用いるトレーサーには非 RI が適していると考えられた。そこで、早期咽喉頭癌に対する SN 生検法の臨床試験に先立って基礎的研究が必要とされた。ICG 蛍光法が頭頸部癌 SN 生検法の標準的手技である RI 法と高い相関性を示し、代替法として実行可能であるかを明らかにすることである。

「インドシアニンググリーン蛍光法と放射線同位元素法を用いた口腔咽喉頭癌センチネルリンパ節生検術の実行可能性の検討」の研究成果概要 (資料 2 研究成果)

目的

咽喉頭癌においてラジオアイソトープ (RI) 法を用いた場合、経口的に可能な範囲は中咽頭に留まり、下咽頭および喉頭では内視鏡下注入が必要とされ、技術的および設備的課題により医療のきんて

ん化は制限される。そこで、特に咽喉頭癌において非 RI 法の開発が必要とされる。

対象と方法

SN 生検を行う際、従来であればトレーサーは RI がリンパ節の同定に使用されていた。しかし、この手法は被曝するというデメリットがあるため改善が必要である。ICG は人体に投与可能な肝臓や眼底などの検査試薬であるが、赤外光 (760-780nm) によって励起され、波長の異なる近赤外蛍光 (800-850nm) を発する。どちらも生体を透過しやすい波長域の光である。ICG を体内に注入し、赤外線検出カメラで検出することで、組織表面下の動態を非侵襲的に観察することができる。

本試験は、lateT2～T3N0 口腔癌、中下咽頭および声門上癌 T1～T3N0 症例 (明らかな上皮内癌は除く) に対して、RI 法と同時に ICG 蛍光法を行い、ICG 蛍光法による SN 同定の安全性と有用性を評価する実行可能性試験である。主要エンドポイントは ICG 蛍光法による SN 同定率とした。

結果

登録症例は 20 例で、その内適格例 18 例について検討した。18 例全例において SN の同定が可能であった。SN 同定率は各症例 1 から 8 個で、RI 法で 1 症例あたり 3.5 個、ICG で 4 個であった。SN 総数に対する転移陽性率は 7～9%で、症例に対する SN の転移陽性率は 28%という結果であった。

2012 年 7 月に症例の登録を終了し、追跡調査を行った。これまでのところ、偽陰性例は認めなかった。

エンドポイントである SN 同定率は 100%であり、ICG 法と RI 法の一致率はそれぞれ 96.9%と 91.3%であった。両検査は強い一致を示し、ICG 蛍光法を RI 法の代替として用いることが可能であることが示された。

結語

本研究では深部観察カプセルにて組織を圧迫して観察する報告を用いた。この

方法を用いることにより、非 RI 法である ICG 蛍光法により深頸部のリンパ節が同定可能であることが明らかにされた。

早期口腔癌を対象に SN 生検法の標準的方法である RI 法と非 RI として ICG 蛍光法を比較検討した。両者には SN 同定において高い一致率を認め、ICG 蛍光法が SN 同定に有用であることが示され、早期咽喉頭癌の経口的切除例への応用が期待された。

ICG 蛍光法の RI 代替法としての実行可能性の研究成果を踏まえ、早期咽喉頭癌経口切除法と SN 生検法の応用による簡便での確性が高い低侵襲治療の研究が可能となった。

3) センチネルリンパ節におけるリンパ管新生に関する研究

SN は、原発巣から流れ出たリンパ液が最初に流入するリンパ節である。SN で転移が陰性であれば、リンパ節転移が陰性である可能性が高い。近年、SN におけるリンパ管新生は前転移ニッチの構築に重要であることが明らかになってきた。リンパ節転移は口腔癌の重要な予後規定因子である。本研究では、口腔癌の SN におけるリンパ管新生とリンパ節転移の関連について検討する。

そして、「仮説 1：口腔癌リンパ節では転移が起こる前にリンパ管新生が始まる。」、「仮説 2：センチネルリンパ節内のリンパ管新生の程度を調べれば、ある程度、転移再発を予測できる。」を検証する。

B. 研究方法

1) 口腔癌に対する研究

臨床第 3 相試験 (UMIN000006510) 「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」

早期口腔癌の選択的頸部郭清術群に対

する SN 生検術群の非劣性について、検証試験の実施計画を立案し、倫理委員会の承認を得た後、平成 23 年末より研究を開始した。

「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」を計画した。代表者施設の倫理委員会の承認を受け、平成 23 年 11 月より登録を開始し、これまでに分担研究者所属施設を含む 15 施設で登録を開始した。本研究項目は研究代表者長谷川を中心に、研究者分担者全員が行う。

<研究概要>

0.1 目的

頭頸部癌において、センチネルリンパ節 (SN) 理論によるリンパ節微小転移機構の解明と個別的低侵襲治療法の開発を目指す。SN の概念に基づく診断法は、転移する最も可能性の高いリンパ節を直接同定し、微小段階で治療することを可能にし、予後不良な後発転移再発を防ぐことができる。

臨床的にリンパ節転移を認めない口腔癌症例について、ラジオアイソトープ (radioisotope, 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、すなわち低侵襲性を有することを検証する。

0.2 対象

口腔扁平上皮癌

0.3 適格基準

1) リンパ節転移を認めない口腔癌 lateT1~T2 症例

2) 前治療のない初回手術治療例

3) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の症例

4) 本人より文書による同意が得られている症例

0.4 実施計画

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多施設共同無作為化比較試験 (第 3

2) 頸部郭清術による術後頸部合併症

目標症例数：274 例、登録期間：4 年間
(2011 年～2015 年)、追跡期間：3 年間



図 1. 無作為化比較試験シエーマ

非 RI センチネルリンパ節生検法として、ICG 蛍光法を行う。手術当日、ICG を腫瘍周囲 4 か所の粘膜下に注入し赤外観察カメラを使用し、必要に応じ深部観察カプセルにて経皮的に蛍光発光する SN を同定する。同定された SN は 2 mm 幅に

分割され HE 染色とサイトケラチン免疫染色に供される。術後病理診断で転移陽性と判明した例は二期的に頸部郭清術を受ける。

0.5 予定登録数と研究期間

一次的エンドポイントは後発頸部リンパ節転移率である。本試験により、後発リンパ節転移率を 25%から 10%まで減ずることが可能と期待できる。これを片側 $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ にて検定した所、必要な症例数は 38 例で、SN 同定率を 95%として目標症例数は 40 例である
登録期間：3 年間(2012 年～2015 年)、
追跡期間：2 年間

3) センチネルリンパ節におけるリンパ管新生に関する研究

調査研究「口腔癌のセンチネルリンパ節におけるリンパ管新生とリンパ節転移に関する検討」を計画した。代表者施設の倫理委員会の承認を受け、平成 24 年 8 月より調査研究を開始した。分担研究者所属施設を含む 15 施設で登録を開始した。本研究項目は研究分担者吉崎を中

心に、研究者代表者長谷川、分担者吉本、三浦、塩谷、横山、菅澤の 7 施設の研究者が研究に参加した。

研究概要(資料 4「口腔癌のセンチネルリンパ節におけるリンパ管新生とリンパ節転移に関する検討」計画書)

対象は「口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究—臨床第 2 相試験—」に登録された cT2-3N0 の 57 例中 46 例である。原発巣再発を来した 5 例は解析から除外した。全 SN について 200 倍の視野におけるリンパ管が占める面積の割合を計測し、症例毎の「全 SN における最大値(LVR)」と「転移陰性 SN における最大値(LVRN)」を記録した。

C. 研究結果

1) 口腔癌に対する SN 生検術の研究
2013 年 11 月 18 日に中間の 137 例を達成し、中間解析を行い、試験継続の妥当性について検討した。

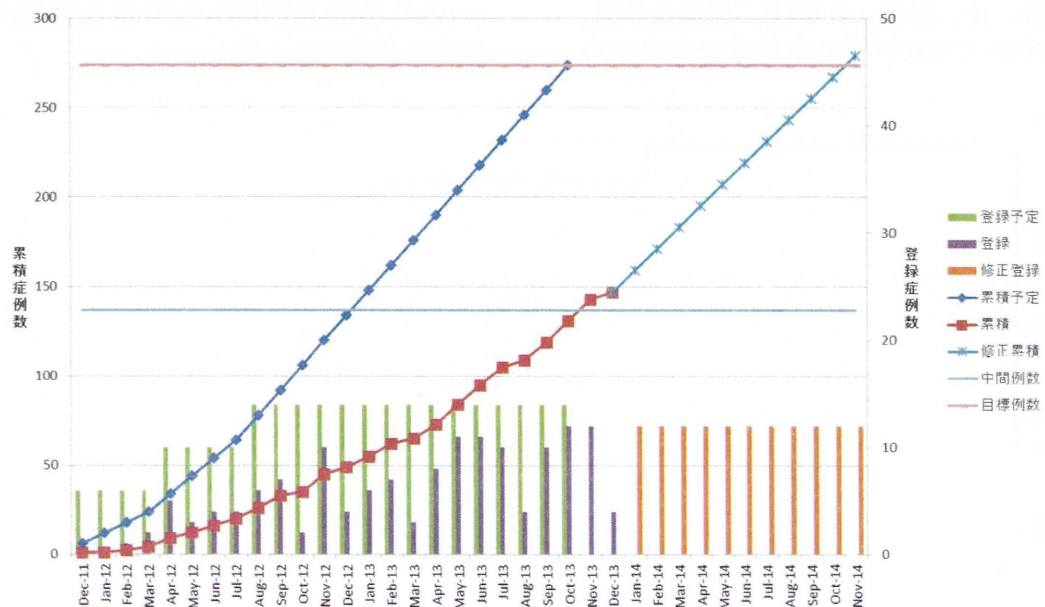


図 1. 症例登録の進捗状況

昨年の11月18日までに登録された138例で中間解析を行った。うち2例は頸部

郭清術を拒否したため除外した。症例の内訳を表1に示した。

表 1. 症例の内訳

		SNB群	ND群	P-value
登録数		70	66	
年齢	中央値	63.5	61.0	0.234
	範囲	21-90	34-85	
性	男性	48	44	0.812
	女性	22	22	
部位	舌	61	55	0.531
	舌以外	9	11	
T	cT1	13	11	0.771
	cT2	57	55	
出血量	中央値	30	90	0.009
術後合併症	あり	10	6	0.354
	なし	48	48	
切除術式	口内法	50	49	0.774
	Pull through	15	13	

年齢、性、部位、T 因子、術後合併症、切除術式で両群間に有意差を認めなか

ったが、出血量においては SN 生検群が有意に低値であった。

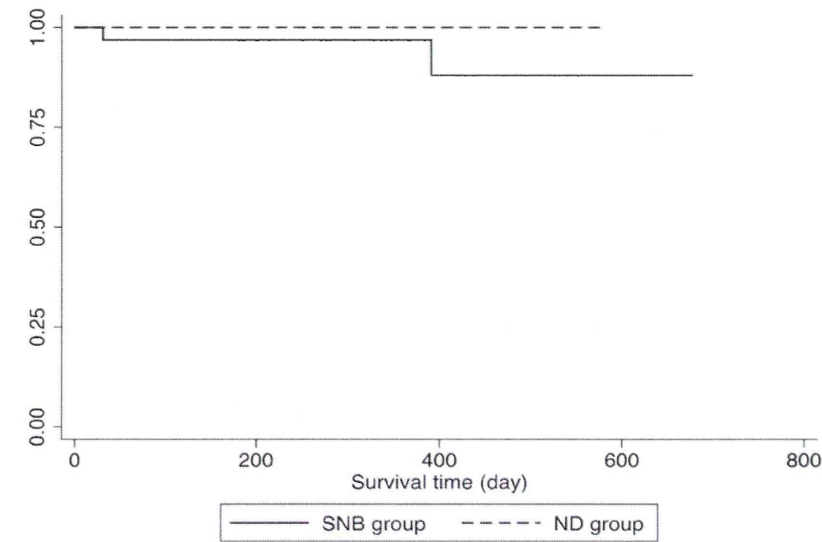


図 2. 生存期間

生存期間(図 2)においては観察期間が180 日以上の 62 例において検討したが、無作為割付の層別因子を考慮した層別化ログランク検定において、p 値は 0.317 であり、許容値範囲内であった。SN 偽陰性率と SN 非同定率のいずれもその信頼区間の下限值は許容値範囲内であった。

表 2. SN 偽陰性率と SN 非同定率

	症例数	信頼区間
偽陰性率	2例/39例	0.6-17.3% <下限値10%
SN非同定率	4例/66例	1.6-14.7% <下限値5%

プロトコールにおいて定めた中間解析の因子の生存期間、SN 偽陰性率、SN 非同定率はすべて設定の許容範囲内であり、臨床試験の続行が可能であることが明らかになった。

重篤な有害事象として 90 歳男性が術後

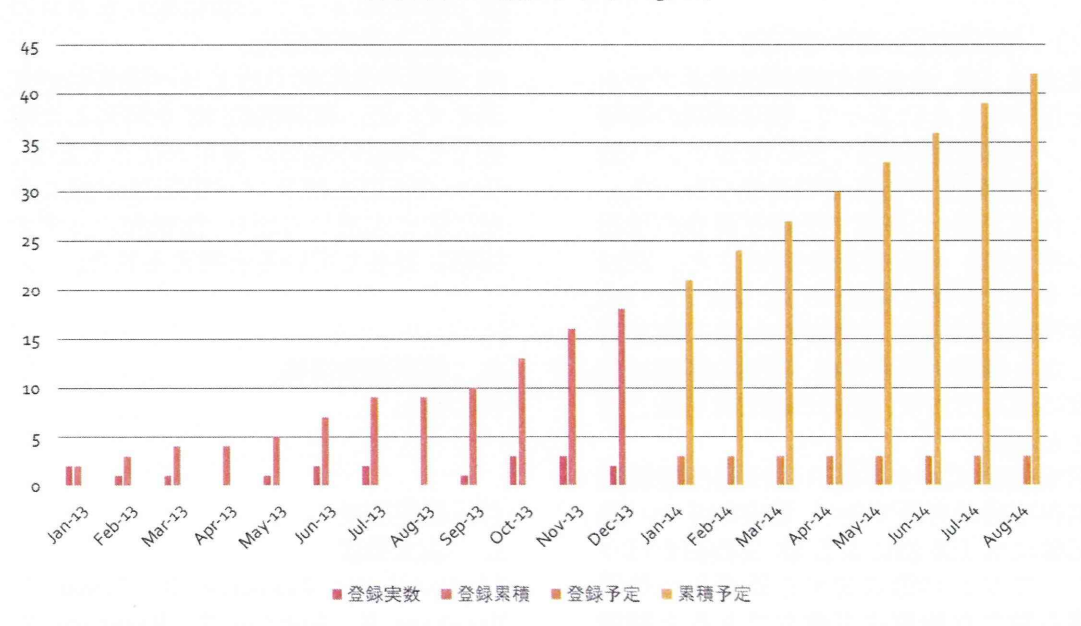
31 日目に間質性肺炎により死亡したが、本研究との因果関係は低いと考えられた。研究計画書に従い、当該施設長と効果安全性評価委員会に報告し、試験の継続可能と判定された。

2) 咽喉頭癌に対する研究

代表施設における倫理委員会を得て、2013 年 1 月より症例登録を開始した。さらに研究共同者の 4 施設において臨床試験を開始した。2013 年末までの進捗率は 18 例、45%であった。

1 例において術後不明熱と嚥下障害のため、想定以上の入院を要したため重篤な有害事象報告を行った。本研究との因果関係は低いと考えられた。研究計画書に従い、当該施設長と効果安全性評価委員会に報告し、試験の継続可能と判定された。

咽喉頭ICG進捗状況(2013/12)



3) センチネルリンパ節におけるリンパ管新生に関する研究
SN 転移陽性例は 15 例、転移陽性リンパ節は 151 個中 22 個であった。非センチ

ネルリンパ節（非 SN）に転移を認めた症例は 4 例、頸部再発は 3 例であった。SN 転移陰性で非 SN に転移を認めた症例は 2 例であった。頸部再発を来した症例

はいずれも SN 転移陽性であった。
センチネル転移陽性群（15 例）と頸部リンパ節転移陽性群（17 例）ではそれぞれの陰性群と比較して、LVR と LVRN がともに有意に高かった。

D. 考察

1) 口腔癌に対する研究

臨床第 3 相試験の中間解析を行い、試験継続の妥当性について検討した。プロトコールにおいて定めた中間解析の因子の生存期間、SN 偽陰性率、SN 非同定率はすべて設定の許容範囲内であった。術中出血量は実験群で有意に低く、本研究の目的である低侵襲性が示唆された。

この間に重篤な有害事象として術後 31 日目の間質性肺炎による死亡例を経験したが、本研究との因果関係は低いと考えられた。

これらから、臨床試験の続行が可能であることが示された。

2) 咽喉頭癌に対する研究

従来の ICG 蛍光法に深部観察カプセルを用いることによって、咽喉頭癌の好発リンパ節転移領域である深頸リンパ節の SN を同定することが可能であった。これまでに 4 施設で倫理委員会の承認が得られ、症例登録を開始した。2013 年末までの進捗率は 18 例、45%であった。進捗状況の遅れと想定以上の入院を要した 1 例はあるものの、症例の蓄積は確実に進んでおり、試験の達成は可能と考えられた。

咽喉頭癌に対する経口法は低侵襲機能温存手術が可能であり、潜在的リンパ節転移にも ICG 法による SN 生検法を行うことでリンパ節に対する最適かつ低侵襲の新たな治療法が確立できると期待される。

3) センチネルリンパ節におけるリンパ管新生に関する研究

転移陰性リンパ節でも、転移を来してい

た症例ではすでにリンパ管新生が亢進していたことは、リンパ節転移前に既にリンパ管新生が亢進することを支持する結果であった。頸部再発とリンパ管新生については、さらに患者予後の経過観察を要する。

E. 結論

1) 口腔癌に対する研究

臨床第 2 相に続き、3 相試験を開始した。中間解析より、口腔癌の治療における SN ナビゲーション領域頸部郭清術の有効性を明らかにする可能性が示された。

2) 咽喉頭癌に対する研究

早期咽喉頭癌に対して、経口的切除法と ICG 蛍光法による SN 生検術の組み合わせによる低侵襲機能温存手術の確立を目指すことが可能であることが明らかになった。

3) センチネルリンパ節におけるリンパ管新生に関する研究

SN 転移陽性症例ではリンパ管新生が亢進していた。転移陽性 SN を除外した解析でも同様の結果が得られたことから、リンパ管新生はリンパ節転移が起こる前に既に亢進しており、前転移ニッチの構築に寄与していると考えられた。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hanai N, Kawakita D, Ozawa T, Hirakawa H, Kodaira T, Hasegawa Y. Neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal and hypopharyngeal cancer: the correlation between cervical lymph node metastasis and prognosis. Int J

Clin Oncol. 19:30-7, 2014.

2) 古川まどか, 三浦弘規, 花井信広, 吉本世一, 松塚崇. 選択的頸部郭清術. 頸部郭清術研修会テキスト, 長谷川泰久編, 名古屋, 2013.

3) 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. 日食会報, 64(2):80, 2013.

4) 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.

5) 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. 頸部郭清術研修会テキスト, 長谷川泰久編, 名古屋, 2012.

2. 学会発表

1) Hirakawa H, Uemura H, Miura K, Yoshimoto S, Shiotani A, Kosuda S, Sugawara M, Homma A, Yokoyama J, Tsukahara K, Yoshizaki T, Hasegawa Y. Sentinel node navigation surgery for oral cancer: A prospective multi-institutional phase II trial. Joint International Oncology (Sentinel Node and Cancer Metastasis) Congress, 2013. サンフランシスコ (アメリカ合衆国) .

2) Hasegawa Y. Head and Neck Surgery and Oncology (Sentinel node biopsy on Head and Neck Cancer). 20th International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies World Congress, 2013. ソウル (韓国) .

3) Hasegawa Y. Feasibility study of ICG fluorescence navigated sentinel node biopsy in head and neck cancer. 5th International Symposium on Sentinel Node Biopsy in Head and Neck Cancer, 2012. オランダ (アムステルダム) .

4) 長谷川泰久, 吉本世一, 松塚崇, 甲能直幸, 本間明宏, 塩谷彰浩, 横山純吉, 大倉康男, 小須田茂, 近松一朗, 小柏靖直, 吉崎智一, 上村裕和, 三浦弘規, 菅澤正, 鈴木幹男, 宮崎眞和, 平野滋, 尾瀬功, 谷田部恭, 川北大介, 塚原清彰, 鈴木基之, 村上善子. 頭頸部癌センチネルリンパ節生検術多施設共同研究. 第15回 SNNS 研究会学術集会, 2013. 釧路.

5) 久場潔実, 菅澤正, 甲能直幸, 塩谷彰浩, 小須田茂, 長谷川泰久, ICG 蛍光法と RI 法を用いた頭頸部がんセンチネルリンパ節生検術の実行可能性の検討. 第51回日本癌治療学会学術集会, 2013. 京都.

6) Hirakawa H, Hasegawa Y, Yoshimoto Y, Sugawara M, Honma A, Shiotani A, Miura K, Uemura H, Okura Y, Kohno N, Kosuda S, Takahashi K, Nagafuji H, Matsuzuka T, Yokoyama J, Yoshizaki T, Yoshida T. Sentinel Node Navigation Surgery for Oral Cancer. 8th International Conference on Head and Neck Cancer, 2012. カナダ (トロント) .

7) 長谷川泰久, 吉本世一, 松塚崇, 甲能直幸, 本間明宏, 塩谷彰浩, 横山純吉, 大倉康男, 小須田茂, 近松一朗, 小柏靖直, 吉崎智一, 上村裕和, 三浦弘規, 菅澤正, 鈴木幹男, 宮崎眞和, 平野滋, 尾瀬功, 谷田部恭, 谷田部恭, 鈴木基之. 頭頸部癌センチネルリンパ節生検術臨床試験. 第14回 SNNS 研究会学術集会, 2012. 名古屋.

8) 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.

第 64 回日本気管食道科学会ならびに学術講演会, 2012. 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特に無し

資料 1

口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究

はじめに

口腔癌 T1-T2N0 症例における頸部の最適な治療法に関し、未だ議論の余地がある。予防的郭清は現状で最も信頼性の高いステージング法、および治療法である¹⁻⁵。約 20-30% の患者においてリンパ節転移を認める一方、70-80% の患者においては転移陰性の為、結果的にはあるが不必要な治療を施したことになる。頸部郭清術は肩の機能障害、頸部の知覚異常などの後遺症を伴う治療である。予防的郭清術を行わず(後遺症なく^{6,7})、正確なステージングが可能として⁸⁻¹²、さらには予後予測因子として^{13,14}、近年 SNB が頭頸部領域でも注目され多くの研究の結果が報告されてきた^{10,15-17}。本邦においても同様にその有用性がいくつかの施設によって報告されてきた^{13,18,19}。しかし未だ限られた施設でのみ行われているのが現状である。今回 SNB の本邦における更なる普及および標準化を目的とし多施設共同研究を行うこととした。

対象と方法

対象は口腔癌 lateT2-T3, N0 症例とした。参加施設は 10 施設であり、登録期間は 2009 年 12 月から 2011 年 7 月までである。

プロトコルは各施設における IRB で承認を得た。

全患者に説明書を用いて臨床試験の参加への承諾を取り、文書で同意を得た。

術者はそれぞれの施設でプロトコルに従い SNB の手技を習得した。

適格および除外基準

口腔癌 lateT2(腫瘍径 3-4 cm)、T3 症例で CT によりリンパ節転移の存在が否定された例が適格症例である。補助診断として MRI、超音波、PET を用いることが可能である。手術、放射線治療や化学療法を受けている例、重複癌を有する例は除外することとした。

放射線同位元素の注射法および SN 同定法

RI のトレーサーとして 99mTc フチン酸を用いた。手術の 24 時間前に、腫瘍の周囲粘膜下 4 か所に 18.5MBq / 0.25ml ずつ、計 74MBq / ml を注入した。

同日にリンパシンチ±SPECT-CT により SN を同定した。

術中はγプローブを用いて SN を同定、摘出を行った。7 施設では neo2000 (Neoprobe, OH, USA)、3 施設では Navigator TM GPS (RMD Instruments, MA, USA)

が用いられた。

SN の病理組織学的診断

SN は γ プローブのカウント数により高い順から SN1, SN2, SN3 のように順位付けされ、5 個までを SN として迅速診断に提出した。病理検査部では 2 mm 間隔の多切片凍結標本が作製された。それぞれの切片から、3 枚の SN のスライスが作成され 1 枚目は H&E 染色、2 枚目は永久標本による診断へ、3 枚目はサイトケラチン AE1/3 による免疫染色を行った。

転移の診断は 2 mm 以上の転移、200 μm 以上 2 mm 未満を微小転移、さらに 200 μm 未満で腫瘍の間質反応を認めないものを ITC²⁰ とした。ただし今回の研究では ITC を転移陰性リンパ節として扱った。

術中の迅速診断により一期的に頸部郭清を行った。

頸部郭清法

頸部の領域の区分および頸部郭清の名称は Japan Neck Dissection Study Group の分類を用いた²¹。SN の存在する頸部の亜区域を SN 流域(SN basin)とした。術中に SN が同定された SN basin を郭清することとした(SN navigation lymphatic basin dissection: SNNBD と略)。

全症例にバックアップ郭清として患側の ND(SJ12)を施行した。腫瘍が正中を超える場合には両側 ND(SJ12)を行った。

郭清組織は術後に再度γプローブを用いて SN の検索を行った。

腫瘍切除断端陽性例、リンパ節陽性の節外浸潤例には術後放射線治療を行った。

術後の頸部フォローは各施設の標準的な方法に従い CT および超音波を組み合わせで行った。

生存率はカプラン-マイヤー法を用いて算出し、それぞれの生存曲線の比較にはログランクテストを用いた。p 値<0.05 を有意水準として検定した。

これらの統計学的分析は JMP® 9 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

結果

57 症例が登録された Table1。年齢中央値は 63 歳(範囲 30-85 歳)であり、男性 42 人(73.7%)、女性 17 人(29.8%)であった。

原発部位は舌が 49 例(86%)、口腔底が 3 例(18.6%)、その他の部位(5 例)であった表 1。T ステージは lateT2 が 50 例(87.7%)、T3 が 7 例(12.3%)であった。

2 症例で pT4 と診断された。1 例は下歯肉癌、他の 1 例は口腔底癌でありいずれも下顎骨への浸潤を認めたことによる診断であった。逆に 20 例は pT1 と診断された。

原発切除に関し、40 例で経口的切除が可能であり、17 例ではプルスルー法を要した。

20 例で再建を要した。13 例は遊離皮弁、7 例は有茎皮弁により再建が行われた。

手術時間は平均 329(±155)時間、出血量は 238(±213)ml、術後入院期間は 24(±16)日であった。これら因子に関し施設間で差は認められなかった。

57 例中 22 例(38.6%)においてリンパ節転移を認めた。転移陽性例 22 例のうち 7 例は微小転移例であった。これらの 7 例のうち 3 例は術中多割面凍結標本にて診断されたが残りの 4 例は永久標本にてのみ診断がなされた。ITC は 3 例において認められたが、いずれも永久標本での診断であった。

SN は全 193 個が同定され、その分布は 50 個(36%)が S1 または S2、70 個(36%)が J1、49 個(25%)が J2、10 個(5%)が J3、14 個(7%)が対側頸部に認められた。

陽性 SN は 27 個のリンパ節に認められた。その分布は 7 個(26%)が S2、11 個(41%)が J1、7 個(26%)が J2、2 個(7%)が対側への転移であった。

偽陰性症例として 2 例、4 個の SN(-)nonSN(+)を認めた。1 例目は 2 個の nonSN(+)を S2 に認めた。しかし同部位には同時に SN も認めており、SN basin 内で有ることが判明した。

他の 1 例にも 2 個の nonSN(+)を認めた。そのうち 1 個は S2 に、他の 1 個は J1 に認められ、いずれも SN basin 内であった(Fig2b)。この 2 症例 4 個の non SN(+)は SNNBD により郭清が可能であった。SNNBD における偽陰性症例は 1 例も認めず、偽陰性率は 0%であった。

節外浸潤例および原発の断端陽性例はいずれも 2 例ずつに認められ、計 4 例に術後照射が施行された。

頸部リンパ節再発は 3 例に認められた。そのうち 2 例は SN(+)例であり、2 例とも原病

死された。他の1例は頸部郭清により救済され、非担癌生存中である。2年粗生存率は94.4%であり、SN(+)群では84.0%、SN(-)群では100%でこの2群間に統計学的有意差を認めた($p=0.02$)。2年無再病生存期間は86.0%でありSN(+)群では75.0%、SN(-)群では91.9%とSN(+)群で低い傾向にあったが統計学的有意差を認めなかった($p=0.12$)。図2

考察

口腔癌に対するSNBの多施設共同研究を、SNNBDを用いて行った。

我々は多くのnonSN(+)がSN basinに存在するという仮説のもとに、SNNBDの腫瘍学的安全性を検討した。

本邦では早期胃がん症例におけるSNNBDの高い正診率の報告がある²²。ここではRI法によるhot nodesはいずれも、色素法により染め出されるSN basinに存在すると報告されている。

頭頸部癌領域のリンパ流は比較的多くのドレナージパターンが存在するとされているが、頸部リンパ節の転移様式に関し多くの研究がなされており、口腔癌においても転移様式は予測が可能である^{23,24}。早期胃がんで報告されている同手技臨床応用することは可能と考えられる。

本邦では口腔癌T1, early T2の頸部管理をwatchful waitingで行っている施設も少なくない。しかしlateT2, T3N0症例では多くの施設で予防的郭清を行っている。本試験ではバックアップ郭清NDSJ12を前提としているため本来多くのSNBの研究でT1-2を対象としているのに対し、lateT2またはT3症例を対象とするのが適当と考えた。

本研究では多切片術中凍結迅速診断による一期的頸部郭清術を行った。

すべての2mm以上の転移はこれにより診断可能であったが、微小転移については7例中4例(57.1%)で不可能であった。SNBにおける術中迅速診断法は依然として議論の余地がある。凍結切片による診断法は現状では最も多く使用されている方法である^{25,26}。しかし診断能に関しては、感度は60-70%との報告が多く成績を落としている原因の多くが微小転移にある^{13,27,28}。これらの問題を解決するため、分子生物学的手法による診断法の開発の報告²⁹が近年みられる。フェリスら³⁰はRT-PCR法による術中診断の有用性を報告しており、松塚ら³¹はOSNA法による診断法の可能性を報告している。これらの比較的新しい方法が今後、術中診断能の向上につながるかもしれない。

ITCに関し本研究では3例のICT(+)症例を認めた。これら3例においてはいずれもITC(+)のリンパ節以外、陽性リンパ節を認めなかった。ITCの臨床的意義に関して未だ不明確である。乳がん領域では予後不良因子との報告がありここではDFSを落とすとの報告がある^{32,33}。頭頸部領域でもこれを支持する報告がある³⁴。本研究ではITCを転移陰性として扱った。この3例において未だ頸部再発は認めていない。

我々の調査の範囲では、SN(+)が粗生存率に有意差を持って影響したとの報告は、これまでに2つしかない^{13,14}。スイスの研究グループはDSSで有意差を認めたが、OSではそれに至らず、おそらく症例数の問題であろうと報告している^{16,34}。

ヨーロッパの多施設共同研究での報告ではSN(+)は予後不良因子であろうと考察しているが、明確な記載はされていない¹⁰。本研究ではSN(+)群において統計学的有意差をもって粗生存率の低下を認めた。SN(+)群ではSNNBDを加えたにも関わらず、予後不良であった。

しかし我々の研究では他の研究に比べ比較的進行したTステージ群を含んでいること、観察期間が短いことが他の研究と違う点であることを考慮に入れる必要がある。SNBは本来T1/2症例において最も恩恵が多いと考えられる。これらの症例群においてさらに大規模な研究がSNBの普及を可能にするかもしれない。

結論

本邦における SNB の普及、および標準化を目的とした多施設共同研究第Ⅱ相試験を行った。術中迅速多切片凍結診断による一期的頸部郭清術を行い、頸部郭清術は SN navigation lymphatic basin dissection 法を採用した。2 症例、4 個の偽陰性リンパ節を認めたが、いずれも SN basin 内に存在し郭清がなされその安全性が確認された。2 年粗生存率は 94.4%であった。本方法での腫瘍学的安全性が確認され SNB の普及および標準化の可能性が強く示唆された。

1. Montes DM, Schmidt BL. Oral maxillary squamous cell carcinoma: management of the clinically negative neck. *J Oral Maxillofac Surg.* Apr 2008;66(4):762-766.
2. Capote A, Escorial V, Munoz-Guerra MF, Rodriguez-Campo FJ, Gamallo C, Naval L. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma—does it influence recurrence and survival? *Head Neck.* Jan 2007;29(1):3-11.
3. Huang SF, Kang CJ, Lin CY, et al. Neck treatment of patients with early stage oral tongue cancer: comparison between observation, supraomohyoid dissection, and extended dissection. *Cancer.* Mar 1 2008;112(5):1066-1075.
4. Yuen AP, Wei WI, Wong YM, Tang KC. Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma. *Head Neck.* Oct 1997;19(7):583-588.
5. Haddadin KJ, Soutar DS, Oliver RJ, Webster MH, Robertson AG, MacDonald DG. Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head Neck.* Sep 1999;21(6):517-525.
6. Schiefke F, Akdemir M, Weber A, Akdemir D, Singer S, Frerich B. Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. *Head Neck.* Apr 2009;31(4):503-512.
7. Murer K, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the n0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* Sep 2011;33(9):1260-1264.
8. Goerkem M, Braun J, Stoeckli SJ. Evaluation of clinical and histomorphological parameters as potential predictors of occult metastases in sentinel lymph nodes of early squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Ann Surg Oncol.* Feb 2010;17(2):527-535.
9. Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, et al. The First International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer and adoption of a multicenter trial protocol. *Ann Surg Oncol.* May 2002;9(4):406-410.
10. Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol.* Sep 2010;17(9):2459-2464.
11. Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, et al. Sentinel lymph node biopsy