

- accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* Mar 10 2010;28(8):1395-1400.
12. Paleri V, Rees G, Arullendran P, Shoaib T, Krishnan S. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: a diagnostic meta-analysis. *Head Neck.* Sep 2005;27(9):739-747.
 13. Terada A, Hasegawa Y, Yatabe Y, et al. Follow-up after intraoperative sentinel node biopsy of N0 neck oral cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* Mar 2011;268(3):429-435.
 14. Kovacs AF, Stefenelli U, Seitz O, et al. Positive sentinel lymph nodes are a negative prognostic factor for survival in T1-2 oral/oropharyngeal cancer-a long-term study on 103 patients. *Ann Surg Oncol.* Feb 2009;16(2):233-239.
 15. Civantos FJ, Stoeckli SJ, Takes RP, et al. What is the role of sentinel lymph node biopsy in the management of oral cancer in 2010? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* Jun 2010;267(6):839-844.
 16. Stoeckli SJ, Broglie MA. Sentinel node biopsy for early oral carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* Jan 12 2012.
 17. Bilde A, von Buchwald C, Therkildsen MH, et al. Need for intensive histopathologic analysis to determine lymph node metastases when using sentinel node biopsy in oral cancer. *Laryngoscope.* Mar 2008;118(3):408-414.
 18. Yamauchi K, Fujioka Y, Kohno N. Sentinel node navigation surgery versus observation as a management strategy for early tongue carcinoma. *Head Neck.* Jun 17 2011.
 19. Yoshimoto S, Hasegawa Y, Matsuzuka T, et al. Sentinel node biopsy for oral and laryngopharyngeal squamous cell carcinoma: A retrospective study of 177 patients in Japan. *Auris Nasus Larynx.* May 16 2011.
 20. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer.* Dec 15 1999;86(12):2668-2673.
 21. Hasegawa Y, Saikawa M. Update on the classification and nomenclature system for neck dissection: revisions proposed by the Japan Neck Dissection Study Group. *Int J Clin Oncol.* Feb 2010;15(1):5-12.
 22. Miwa K, Kinami S, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Nonomura A. Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. *Br J Surg.* Feb 2003;90(2):178-182.
 23. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer.* Jun 1972;29(6):1446-1449.
 24. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *American journal of surgery.* Oct 1990;160(4):405-409.
 25. Alkhatib W, Hertzenberg C, Jewell W, Al-Kasspoles MF, Damjanov I, Cohen MS. Utility of frozen-section analysis of sentinel lymph node biopsy specimens for melanoma in surgical decision making. *Am J Surg.* Dec

- 2008;196(6):827-832; discussion 832-823.
26. Langer I, Guller U, Berclaz G, et al. Accuracy of frozen section of sentinel lymph nodes: a prospective analysis of 659 breast cancer patients of the Swiss multicenter study. *Breast Cancer Res Treat.* Jan 2009;113(1):129-136.
 27. Rassekh CH, Johnson JT, Myers EN. Accuracy of intraoperative staging of the NO neck in squamous cell carcinoma. *The Laryngoscope.* Dec 1995;105(12 Pt 1):1334-1336.
 28. Civantos FJ, Gomez C, Duque C, et al. Sentinel node biopsy in oral cavity cancer: correlation with PET scan and immunohistochemistry. *Head Neck.* Jan 2003;25(1):1-9.
 29. Shores CG, Yin X, Funkhouser W, Yarbrough W. Clinical evaluation of a new molecular method for detection of micrometastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* Aug 2004;130(8):937-942.
 30. Ferris RL, Stefanika P, Xi L, Gooding W, Seethala RR, Godfrey TE. Rapid molecular detection of metastatic head and neck squamous cell carcinoma as an intraoperative adjunct to sentinel lymph node biopsy. *Laryngoscope.* May 2012;122(5):1020-1030.
 31. Matsuzuka T, Takahashi K, Kawakita D, et al. Intraoperative molecular assessment for lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma using one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay. *Annals of surgical oncology.* Nov 2012;19(12):3865-3870.
 32. de Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *The New England journal of medicine.* Aug 13 2009;361(7):653-663.
 33. Leidenius MH, Vironen JH, Heikkila PS, Joensuu H. Influence of isolated tumor cells in sentinel nodes on outcome in small, node-negative (pT1N0M0) breast cancer. *Annals of surgical oncology.* Jan 2010;17(1):254-262.
 34. Broglie MA, Haile SR, Stoeckli SJ. Long-term experience in sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* Oct 2011;18(10):2732-2738.

表1 Tumor Characteristics		
Characteristics	NO.	%
Gender		
male	42	73.7
female	15	26.3
Age, median (range)	63 (30-85) yr	
Clinical T stage ^a		
lateT2	50	87.7
T3	7	12.3
Pathologic T stage ^a		
T1	20	35.1
T2	32	56.1
T3	3	5.3
T4	2	3.5
Tumor location		
Tongue	49	86.0
Floor of mouth	4	7.0
Alveolar ridge	3	5.3
Buccal mucosa	1	1.7
Tumor resection		
	partial resection	35
	hemi-subtotal resection	14
ND		
	ipsi	48
	bilateral	11
Reconstruction		
	pedicle flap	7
	free flap	13
Adverse events		
	grade 1	1
	grade 2	6
Adjuvant radiotherapy		5
^a According to the 7th edition of the Union for International Cancer Control tumor, node metastasis staging system		

表2a SN Status	
SN identification rate and size of metastatic node of 57(pts)	
SN identification rate	57pts(100%)
SN identification	193(nodes)
Mean No. of identified SN (γ-probe)	3.5(node)/pt
Positive SNs/Positive pts	27nodes/22pts
ma/mic	15/7pts
ITC	3pts
abbreviation ma: macrometastasis	
mic: micrometastasis	
ITC: isolated tumor cell	

表2b L/N Metastasis In /Out of SN Basin			
L/N metastasis	L/N meta(+) in/out SN basin	SN,non SN status	N (%)
meta(-)		SN(-)nonSN(-)	35 (61.4)
meta(+)	in SN basin	SN(+)nonSN(-)	17 (29.8)
		SN(+)nonSN(+)	3 (5.3)
		SN(-)nonSN(+)	2 (3.5)
	out of SN basin	SN(-)nonSN(+)	0

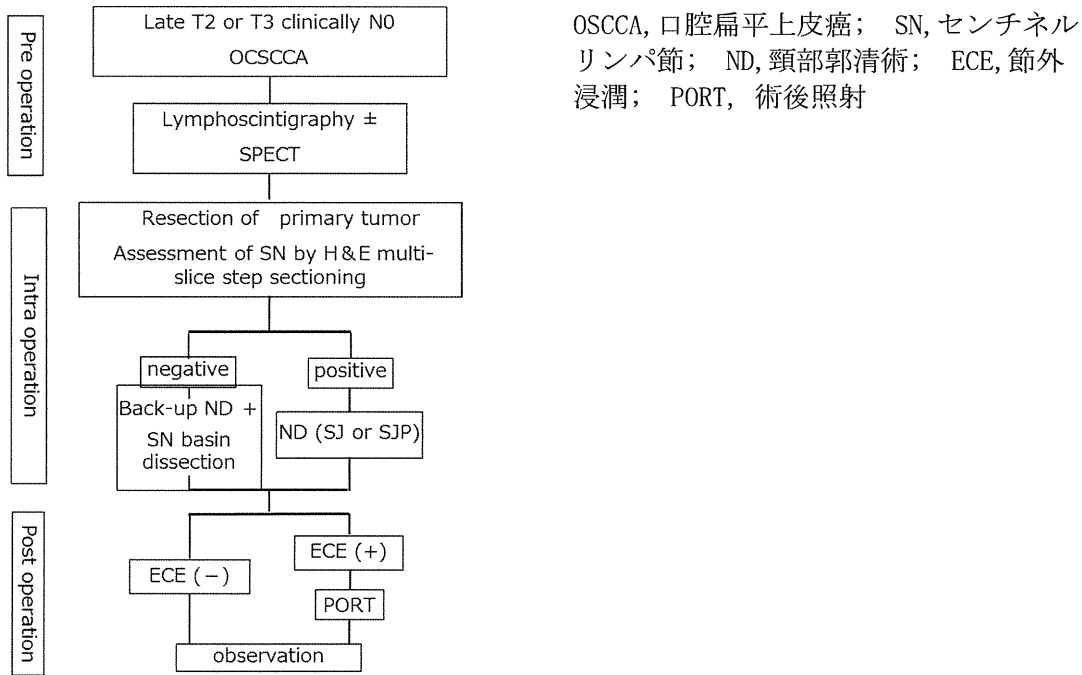


図1 第Ⅱ相試験シエーマ

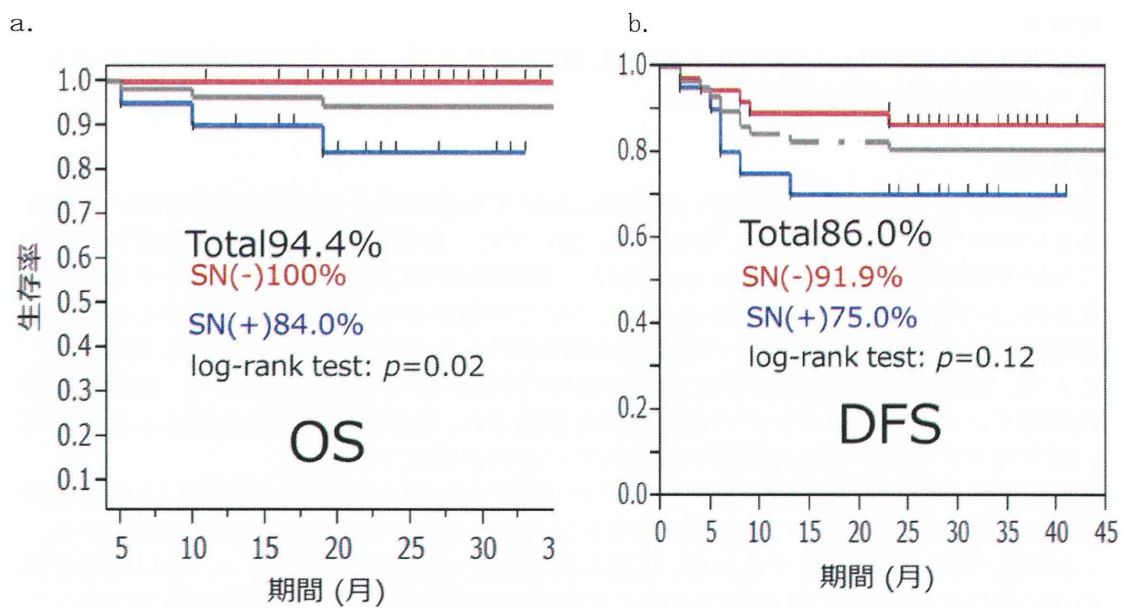


図2 生存率(a 全生存率、b 無再発生存率)

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

はじめに

臨床的にリンパ節転移を認めない口腔癌においても潜在的リンパ節転移が約20～30%あるといわれている。従来、T1, T2口腔癌においては、原発部位のみ切除し頸部リンパ節については経過観察をするwait and seeと、初回手術時に選択的頸部郭清をする方法がなされ、いずれにおいてもそのbenefitについての報告がなされてきた。しかしながら、経過観察中に見出されたリンパ節転移が既に進行した状態である症例を時に経験することや、選択的頸部郭清施行群においては約7割のpN0が存在することから、初回治療時の頸部リンパ節ステージングの重要性が再認識され、従来の画像診断を超える精度の高い新たなステージング法の開発が望まれているのが現状である。

原発巣からリンパ流が最初に流れ込むリンパ節をセンチネルリンパ節(SN)といい、癌の転移は最初にSNにおこり、その後、次のリンパ節へと拡がって行くと考えられている。この概念が成立する腫瘍であれば、従来の画像診断で臨床的に領域リンパ節に転移を認めない場合においてもSNにおける微小な転移の有無を調べれば、画像診断では知ることができないが既に転移が起こりつつあるのか否かを知ることが可能となる。

2001年より頭頸部癌微小転移研究会でSN生検法が検討された。防衛医科大学[1]、杏林大学[2]、福島医科大学[3]、群馬大学[4]でfeasibility studyが行われ、口腔咽喉頭癌でSN理論が成立することが示唆され、診断手技が研究された。

過去の研究において咽喉頭領域においても頸部外切開を必要とする症例においてセンチネルリンパ節概念が成立することを報告してきた。頸部外切開を必要とする症例においても一側の頸部郭清とするか、両側の頸部郭清とするかの判断にセンチネルリンパ節の同定は有用であり、また通常の頸部郭清範囲外にセンチネルリンパ節が存在する場合には術後治療の方針決定に寄与しうることを報告した。一方喉頭全摘術など頸部外切開をもともと必要とする術式においてはセンチネルリンパ節ナビゲーション手術によって頸部郭清を省略しても結局のところ原発巣切除のために頸部に切開は必要である。また原発巣に対する手術侵襲も大きく、術後の機能障害によるQOL (quality of life)の低下のほうが問題であるため頸部郭清の省略によるメリットは少ないと考えられる。近年報告されるようになってきた咽喉頭癌に対する経口的アプローチによる手術ならば、原発巣に対して低侵襲手術が可能であり、さらに潜在的リンパ節転移に対してもセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術を行うことによってリンパ節に対する最適かつ低侵襲な治療ができるものと期待される[5, 6]。今後重点的に取り組むべき課題としては経口的アプローチによる原発巣切除術とセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の組み合わせが実際に可能であるかを検証する必要がある。

咽喉頭癌においてラジオアイソトープ(RI)法を行なった場合、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

インドシアニンググリーン(ICG)蛍光法

センチネルリンパ節生検を行う際、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。(図 1、2)

試験のデザイン(図 3)

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、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。

対象症例

適格基準

同意取得時に以下の条件を満たす症例を選択する。

- 1) 画像診断(頸部 CT)にてリンパ節転移を認めない口腔癌 lateT2～T3 症例、または T1～T3 中下咽頭癌および声門上癌、但し明らかな上皮内癌は除く
- 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

除外基準

同意取得時に以下のいずれかの条件に該当する対象は除外する。

- 1) 根治治療後再発症例
- 2) 頸部に放射線治療の既往のある症例
- 3) 診断後、手術前に何らかの前治療(化学療法、放射線治療等)がなされた症例
- 4) 妊娠の可能性または意思のある女性、妊婦または授乳婦
- 5) その他の理由により担当医が本試験の対象として不適当と判断した症例

RI トレーサーの注射

術前日にアイソトープ管理区域内にて直視下あるいは内視鏡下に腫瘍周囲 RI を注入する。

まず、キシロカイン注射液 1% 1.0 mL を局所に注入する。フイチン酸キットに 99mTc 注射液 2～8mL を加え、よく振り混ぜて 99mTc-phytate を作成する。74 MBq (2 mCi) , 1 mL を腫瘍周囲粘膜内 3-4 か所 (1 か所あたり 0.25 mL) に 27G 針で分注する。注入後、うがいをして、口腔内の残存放射能を除去しておく。注入後、注入部位を軽くマッサージしてもよい。その後リンパシンチの撮像を行い、SPECT/CT 装置があれば、SPECT と CT の融合画像 (axial, sagittal, coronal) を作成する。

ICG トレーサーの注射

インドシアニングリーンとして 25mg を 10mL の注射用水で溶解し、通常 2mL 以下を悪性腫瘍近傍の粘膜下 3-4 か所 (1 か所あたり 0.5 mL) に 27G 針で分注する。

口腔および咽喉頭では切除範囲を適切にマーキングする。生検術 10 分前に、ICG 1 mL を腫瘍 4 か所の粘膜下に注入し約 10 分後に赤外観察カメラを使用して、経皮的に蛍光発光する SN を同定する。

術中 SN 同定と摘出(図 4、5)

手術当日、原発切除、頸部郭清に先立って赤外観察カメラ (Photodynamic Eye または Hyper Eye Medical System) とリンパシンチ (SPECT または SPECT/CT) を参考に γ プロ

ープ (neo2000 または Navigator™ GPS) を用いて SN を検索する。赤外観察カメラでは必要に応じ深部観察カプセルにて組織を圧迫して観察する。カプセルを用いて胸鎖乳突筋前縁にて深部の内頸静脈リンパ節を観察し、SN を確認し、マーキングを行う。γプローブでは RI が集積しバックグラウンドの 10 倍以上のカウント数 (cpm) を示すリンパ節で、カウント数 (cpm) の高い順に最大 5 個までを SN とする。

SN および郭清組織における病理組織学的検索

SN は、摘出後直ちにリンパ節専用カッター (ティッシュカッター: シスメックス社製) を用いて 2mm 幅のブロックを作製し、切り出し面の凍結迅速検査を行う。SN のブロックおよびその他の郭清リンパ節はホルマリン固定を行い、その他の郭清リンパ節は代表 1 割面の切り出しを行う。

パラフィン包埋後、SN は 2mm 幅のブロックで各切り出し面の 4 μm の薄切標本を 2 枚作製し、HE 染色とサイトケラチン (CK) 免疫染色を行う。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。

免疫染色は抗サイトケラチン抗体 AE1/3 (Signet Laboratories, MA, USA) を一次抗体とし酵素抗体間接法 (Streptavidin-biotin (SAB) 法) にて行う。

エンドポイント

主要エンドポイントは ICG 蛍光法による SN 同定率とした。

統計学的考察

本研究は登録予定症例数を 20 例とし、そのうち評価可能となるであろうと想定される 18 例中における SN 同定率の 95%信頼区間の上限が、90%を下回るか否かにより検証を行う。

結果

症例の内訳 (表 1)

症例は 18 例で、原発巣は舌 15 例、歯肉 3 例です。T 因子は LateT2、17 例、T3、1 例であった。

SN 同定率および RI 法と ICG 法の一致率を表 2 に示した。

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センチネルリンパ節の同定率は 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。

考察

今日、早期咽喉頭癌で経口的切除例では頸部リンパ節転移に対して watch and see の対応が一般的である。これは、一つはこれまでの症例は表在性の症例が多くリンパ節転移の頻度が低いことに拠る。さらに咽喉頭癌経口的切除法の術式開発の日が浅く、症例の蓄積が十分でないことから潜在的リンパ節転移が明らかにされてこなかったことに拠る。後者について防衛医大では経口的切除法を行った 40 例の N0 咽喉頭癌の検討で深達度が 1mm を超えるか静脈浸潤のある症例では潜在性リンパ節が 42% (5/12) あり、選択的

頸部郭清の適応であり、また 0.5-1mm の症例では十分な観察が必要であることを報告した。一般に咽喉頭癌の後発頸部リンパ節転移率は 2550 例の多数例の報告では声門上癌で 16%、下咽頭癌で 21.9-31.1% であった[7]。

これらの結果から、SN 生検法の適応が明らかとなった[8]。

一方、咽喉頭癌において RI 法を行った場合、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。

ICG はリンパ流に沿ってリンパ節に集積するため、ICG の蛍光特性を利用して SN 同定が可能であると考えられる。この ICG 蛍光リンパ節造影法によって、経皮的なセンチネルリンパ節の同定および術中における ICG 集積リンパ節の可視化が可能となれば、リンパ節生検の手法が大幅に簡略化されることが期待される。杏林大学での基礎実験においてウサギにて経皮的に頸部リンパ節の存在部位が視認できた。豚では皮膚、脂肪層が厚く経皮的にはリンパ節の存在部位を同定できなかった。しかしリンパ節自体は蛍光発光しており脂肪層の中で ICG 集積リンパ節の可視化が可能であった[9]。そこで、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。

深部観察カプセル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。

本研究の成果を基礎に早期咽喉頭癌の経口的切除例において、ICG 蛍光法の有用性を検討することが必要とされる。

結語

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。

文献

1. Tomifuji, M., et al., Sentinel node concept in clinically n0 laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(9): p. 2568-75.
2. Kohno, N., et al., Feasibility of sentinel lymph node radiolocalization in neck node-negative oral squamous cell carcinoma patients. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2003. 65(1): p. 66-70.
3. Kano, M. and T. Matsuzuka, [Sentinel lymph node biopsy in oral cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2004. 31(6): p. 971-8.
4. Chikamatsu, K., et al., A preliminary study on sentinel lymph node biopsy: feasibility and predictive ability in oral cavity cancer. *Ann Nucl Med*, 2004. 18(3): p. 257-62.
5. Shiotani, A., et al., Videolaryngoscopic transoral en bloc resection of supraglottic and hypopharyngeal cancers using laparoscopic surgical instruments. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2010. 119(4): p. 225-32.
6. Yamashita, T., et al., Endoscopic transoral oropharyngectomy using laparoscopic surgical instruments. *Head Neck*, 2010.
7. Spector, J.G., et al., Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*, 2001. 111(6): p. 1079-87.
8. Tomifuji, M., et al., Tumor Depth as a Predictor of Lymph Node Metastasis of Supraglottic and Hypopharyngeal Cancers. *Ann Surg Oncol*, 2010.
9. Yamauchi, K., N. Kohno, and e. al., Feasibility of ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy in animal models using the Hyper Eye Medical System. *Ann Surgl Oncol*, 2011. 18(7): p. 2042-7.



ICG実行可能性試験シエーマ

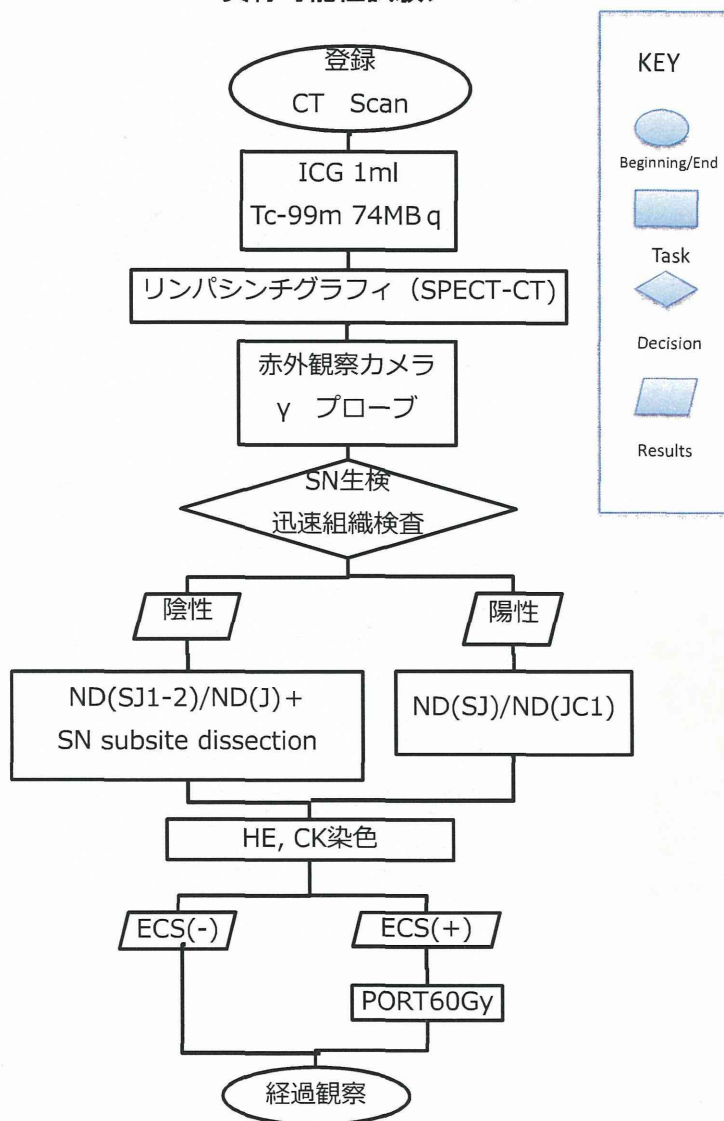


図3 ICG 蛍光法の実行可能性の検討のシエーマ

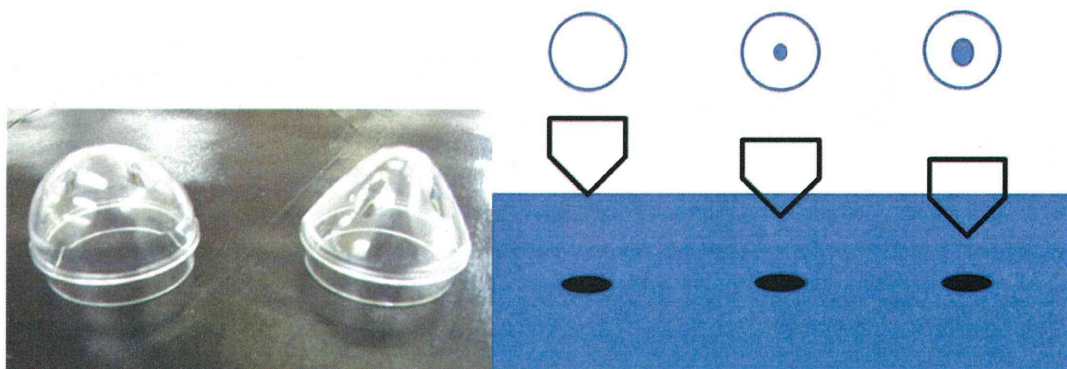


図4 深部観察カプセル

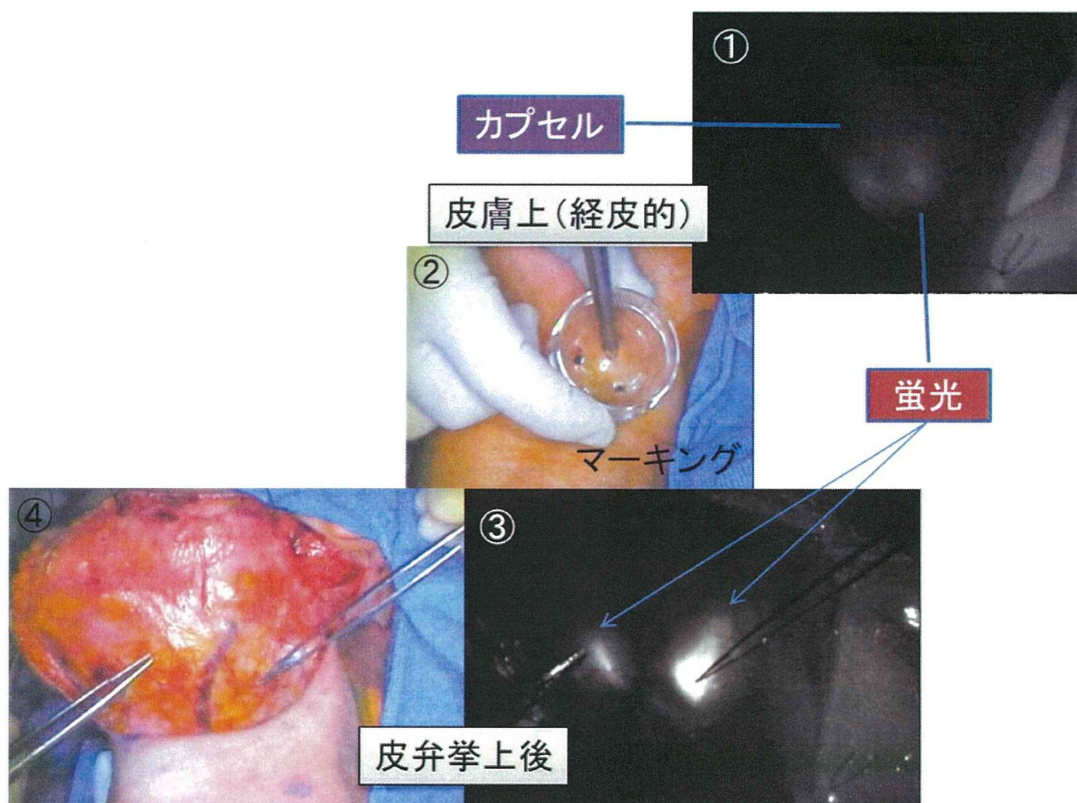


図5 ICG 蛍光法による SN 同定の実際
(皮弁挙上後は深部観察カプセルを必要としない)

表 1 症例の内訳

症例の内訳			
		n	%
Gender			
	Male	11	61%
	Female	7	39%
Age(yr)			
	Median	54.5	
	Range	26-82	
Primary			
	Toungue	15	83%
	Gingiva	3	17%
T			
	late T2	17	94%
	T3	1	6%
pN			
	pN0	13	72%
	pN1-2b	5	28%

表 2 SN 同定率(a)および RI 法と ICG 法の一致率(b)

a.

	SN(個)	
	RI	ICG
Average	3.5	4
Median	3.6	4
Range	2 - 8	1 - 8
total	65	69
positive	6	5

b.

	SN	Case
Detection rate	100%	100%
Concordane rate		
ICG／RI	97%	94%
RI／ICG	94%	83%
κ 係数=0.903(強い一致)		

資料3

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業
センチネルリンパ節理論による頭頸部癌微小転移の解明と個別的治療法の開発
(H 2 4 -がん臨床一般-006)

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

研究実施計画書 ver1.2

研究代表者：愛知県がんセンター中央病院 頭頸部外科 長谷川泰久
愛知県名古屋市千種区鹿子殿1番1号
TEL：052-762-6111
FAX：052-764-2944
E-mail：hasegawa@aichi-cc.jp

研究事務局：愛知県がんセンター中央病院 頭頸部外科
愛知県名古屋市千種区鹿子殿1番1号
TEL：052-762-6111
FAX：052-764-2944
E-mail：hnsurg@aichi-cc.jp

2012年 9月 1日 第1.0版作成
2012年 9月20日 第1.1版作成
2012年11月 2日 第1.1版倫理委員会承認
2013年 4月28日 第1.2版作成

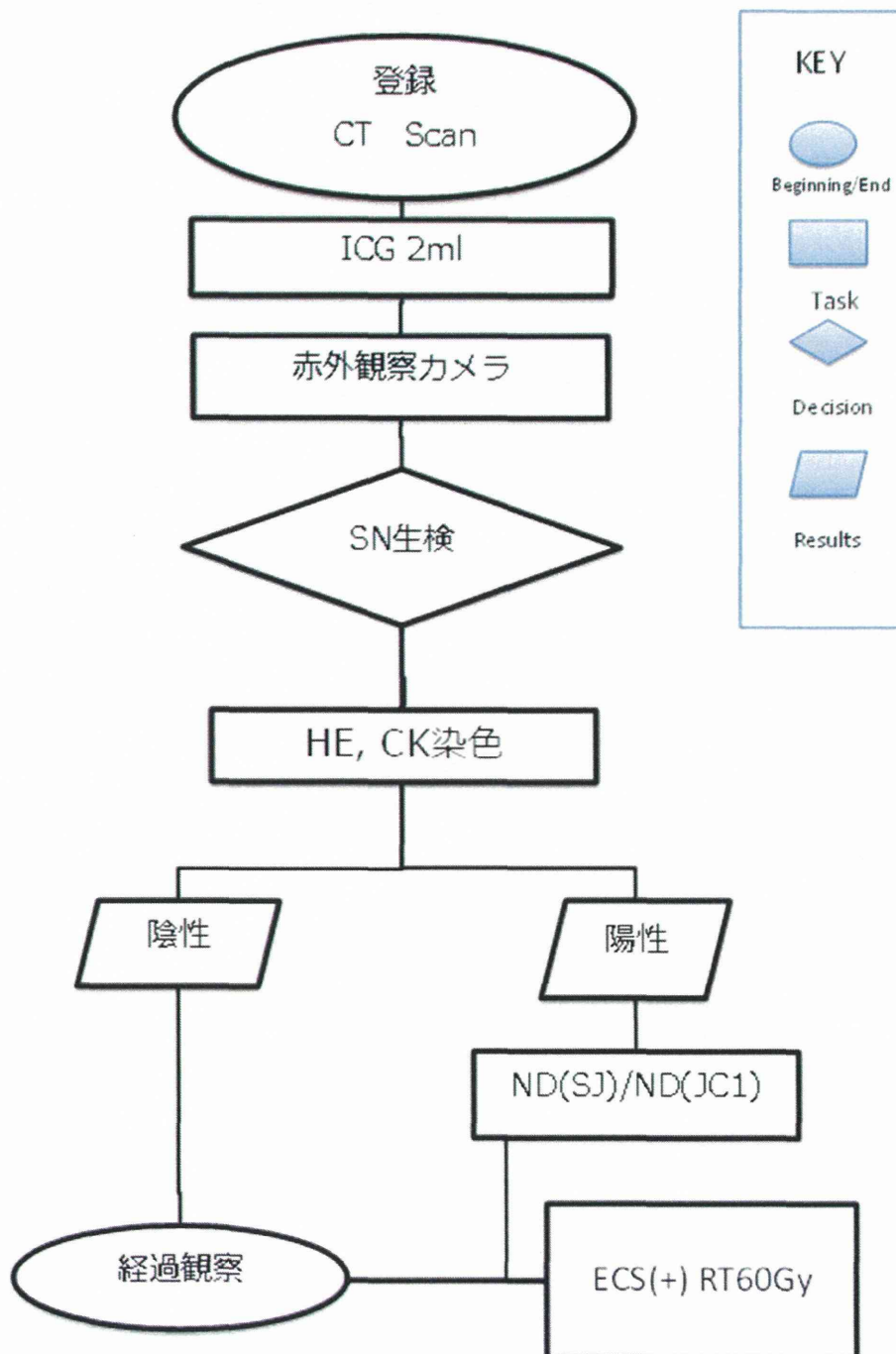
目次

0	研究の概要	- 35 -
0.0	シェーマ	- 35 -
0.1	目的	- 36 -
0.2	対象	- 36 -
0.3	適格基準	- 36 -
0.4	実施計画	- 36 -
0.5	予定登録数と研究期間	- 36 -
0.6	問い合わせ先	- 36 -
1.	目的	- 37 -
2.	背景	- 37 -
3.	試験計画の根拠	- 37 -
3.1.	頭頸部癌に対する本邦における feasibility study	- 38 -
3.2.	咽喉頭癌における SN 生検法と非 RI 法の必要性	- 38 -
3.3.	ICG 蛍光法	- 38 -
3.4.	SN 生検法の医療経済的効果[16]	- 39 -
3.5.	早期咽喉頭癌の頸部リンパ節の取り扱いと潜在的リンパ節転移	- 39 -
3.6.	ICG 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	- 39 -
4.	試験のデザイン	- 40 -
4.1.	本試験の位置付け	- 40 -
4.2.	エンドポイントの設定根拠	- 40 -
5.	診断基準と用語の定義	- 40 -
5.1.	UICC TNM 分類	- 40 -
5.2.	リンパ節領域の定義と名称 (JND SG 分類)	- 41 -
5.3.	NO 診断基準	- 43 -
5.4.	用語の定義	- 44 -
6.	対象症例	- 44 -
6.1.	適格基準	- 44 -
6.2.	除外基準	- 44 -
7.	登録	- 44 -
7.1.	登録の手順	- 44 -
8.	実施計画	- 45 -
8.1.	SN 同定および生検	- 45 -
8.2.	頸部郭清術	- 45 -
8.3.	術後補助療法	- 46 -
8.4.	SN および郭清組織における病理組織学的検索	- 46 -
9.	有害事象の評価	- 48 -
9.1.	薬剤情報と予想される有害事象	- 48 -
9.2.	有害事象の定義と評価	- 48 -
10.	観察および評価項目	- 49 -
10.1.	登録前の観察・評価項目	- 49 -
10.2.	術前・術後の観察・評価項目	- 49 -
10.3.	経過観察	- 50 -
11.	有害事象の報告	- 50 -
11.1.	報告義務のある有害事象	- 50 -
11.2.	報告手順	- 50 -

11.3.	研究代表者/試験事務局の責務.....	- 51 -
11.4.	効果安全性評価委員会での検討.....	- 51 -
12.	目標症例数と研究期間.....	- 51 -
13.	エンドポイントの定義.....	- 51 -
14.	統計学的考察.....	- 51 -
15.	効果安全性評価委員会.....	- 52 -
16.	症例報告書 (Case Report Form:CRF).....	- 52 -
16.1.	CRF の種類と提出期限.....	- 52 -
16.2.	CRF の送付方法.....	- 52 -
16.3.	CRF の修正.....	- 52 -
17.	倫理的事項.....	- 52 -
17.1.	ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針の遵守.....	- 52 -
17.2.	被験者の同意.....	- 52 -
17.3.	個人情報の保護.....	- 54 -
17.4.	起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり.....	- 54 -
17.5.	補償について.....	- 54 -
18.	プロトコル倫理審査委員会の承認.....	- 54 -
19.	プロトコルの変更.....	- 54 -
19.1.	プロトコルの改訂.....	- 54 -
19.2.	プロトコルの内容変更について.....	- 54 -
20.	試験の中止・中断・終了.....	- 55 -
20.1.	試験の中止・中断.....	- 55 -
20.2.	試験の終了.....	- 55 -
21.	記録の保存.....	- 56 -
21.1.	倫理審査委員会.....	- 56 -
21.2.	医療機関.....	- 56 -
21.3.	試験責任医師.....	- 56 -
21.4.	試験事務局.....	- 56 -
22.	研究組織.....	- 56 -
22.1.	研究代表者.....	- 56 -
22.2.	研究者分担者（所属、役割）.....	- 57 -
22.3.	試験事務局.....	- 59 -
23.	成果の公表.....	- 59 -
24.	文献.....	- 60 -

0 研究の概要
0.0 シェーマ

咽喉頭ICG試験シェーマ



0.1 目的

早期咽喉頭癌の診断が内視鏡特殊強観察の技術により可能となってきたが、治療法の確立は十分でない。特に潜在的リンパ節転移に対する低侵襲治療の開発は行われていない。咽喉頭癌に RI 法を行う場合、内視鏡下注入が必要で制限がある。経口的切除法に非 RI の SN 生検法を併用する治療法は、最適かつ低侵襲な治療ができると期待される。

0.2 対象

N0 で経口的切除可能な T1～T2 中下咽頭癌および声門上癌を対象とする。

0.3 適格基準

- 1) リンパ節転移を認めず、さらに経口的切除可能な T1～T2 中下咽頭癌および声門上癌
- 2) 明らかな上皮内癌は除く
- 3) 前治療のない初回手術治療例
- 4) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の症例
- 5) 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

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

0.6 問い合わせ先

愛知県がんセンター頭頸部外科（代表：長谷川泰久）

名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号

1. 目的

早期咽喉頭癌の診断が内視鏡特殊強観察の技術により可能となってきたが、治療法の確立は十分でない。特に潜在的リンパ節転移に対する低侵襲治療の開発は行われていない。咽喉頭癌に RI 法を行う場合、内視鏡下注入が必要で制限がある。経口的切除法に非 RI の SN 生検法を併用する治療法は、最適かつ低侵襲な治療ができると期待される。インドシアニン・グリーン(以下 ICG)の蛍光特性を利用して頭頸部領域の SN を同定できれば、従来はトレーサーに RI を使用していたため、医療従事者および被験者の被曝、施設の制限、手続きの煩雑さなどが解消され、どの施設でも行うことが可能となり、医療のきんてん化に役立つことが期待される。また低コストのため医療費の削減にも寄与できる。

臨床的にリンパ節転移を認めない口腔咽喉頭癌症例について ICG を用いた SN 同定および生検術の有用性を検討する。センチネルリンパ節生検術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。

2. 背景

臨床的にリンパ節転移を認めない口腔癌においても潜在的リンパ節転移が約20～30%あるといわれている。従来、T1, T2口腔癌においては、原発部位のみ切除し頸部リンパ節については経過観察をするwait and seeと、初回手術時に選択的頸部郭清をする方法がなされ、いずれにおいてもそのbenefitについての報告がなされてきた。しかしながら、経過観察中に見出されたリンパ節転移が既に進行した状態である症例を時に経験することや、選択的頸部郭清施行群においては約7割のpN0が存在することから、初回治療時の頸部リンパ節ステージングの重要性が再認識され、従来の画像診断を超える精度の高い新たなステージング法の開発が望まれているのが現状である。

原発巣からリンパ流が最初に流れ込むリンパ節をセンチネルリンパ節(以下 SN)といい、癌の転移は最初に SN におこり、その後、次のリンパ節へと拡がって行くと考えられている。この概念が成立する腫瘍であれば、従来の画像診断で臨床的に領域リンパ節に転移を認めない場合においても SN における微小な転移の有無を調べれば、画像診断では知ることができないが既に転移が起こりつつあるのか否かを知ることが可能となる。

一方、頭頸部癌、食道癌症例それぞれに対するスクリーニング検査は現在積極的に行われている。これら高危険群の同定や内視鏡診断技術の進歩、また近年では NBI(narrow band imaging)などの画像強調技術が開発・導入されたことに伴い、以前では発見が困難であった頭頸部領域や食道の表在癌の診断能は飛躍的に高まっている[1]。

このように早期に発見された咽喉頭癌に対しては、機能温存を目的とした治療を選択することが重要である。そのため、近年頸部外切開による部分切除術ではなく、化学放射線同時併用療法が多く用いられるようになってきている。しかし晩期合併症の頻度が高く、臓器温存は可能であっても機能的には温存できていないという報告もある[2]。

そこで最近では、早期の咽喉頭癌に対して、経口的に切除し、機能温存を目指す報告がなされてきた。Zeitels ら[3]は早期の声門上癌、下咽頭癌 45 例に対して、経口的内視鏡下で切除術を行い、良好な結果が得られたと報告している。

3. 試験計画の根拠

3.1. 頭頸部癌に対する本邦における feasibility study

2001 年より頭頸部癌微小転移研究会で SN 生検法が検討された。防衛医科大学[4, 5]、杏林大学[6]、福島医科大学[7]、群馬大学[8]で feasibility study が行われ、口腔咽頭癌で SN 理論が成立することが示唆され、診断手技が研究された。

愛知県がんセンター頭頸部外科では、リンパシンチを併用したγプローブによる検出で放射線活性の高い3つのSNが重要であり、それらリンパ節の病理組織診断により頸部の状態が反映されうると報告した[9]。99mTc フチン酸をトレーサーとした術中γプローブのカウントと同定された頸部リンパ節のレベル、ならびにバックアップ頸部郭清術による郭清組織内リンパ節転移を行った研究で、SN 転移 6 個中 4 個が微小転移であったとして確実な術中診断の必要性が示唆された。さらに術中 SN 生検術の診断にもとづく頸部郭清術適応決定の臨床治験においては、微小転移の診断には 2mm スライスによる多断面凍結迅速診断の正診性が高く、SN 生検術による術中病理組織診断の有効性を示し、リンパ節の検出には SPECT と CT の併用が有効であることも示した。

さらに口腔癌に対して SN 生検法を用いて、頸部郭清の適応決定について研究を行った[10]。SN 生検法を行い、頸部郭清の適応を SN の術中迅速診断で決定した臨床的に T1-2N0 の口腔癌 45 例を対象とした。臨床的偽陰性率は 7.9%であった。SN 生検法を用いた頸部郭清適応の決定の妥当性が示唆された。

3.2. 咽喉頭癌における SN 生検法と非 RI 法の必要性

過去の研究において咽喉頭領域においても頸部外切開を必要とする症例においてセンチネルリンパ節概念が成立することを報告してきた。頸部外切開を必要とする症例においても一側の頸部郭清とするか、両側の頸部郭清とするかの判断にセンチネルリンパ節の同定は有用であり、また通常の頸部郭清範囲外にセンチネルリンパ節が存在する場合には術後治療の方針決定に寄与しうることを報告した。一方喉頭全摘術など頸部外切開をもともと必要とする術式においてはセンチネルリンパ節ナビゲーション手術によって頸部郭清を省略しても結局のところ原発巣切除のために頸部に切開は必要である。また原発巣に対する手術侵襲も大きく、術後の機能障害によるQOL (quality of life)の低下のほうが問題であるため頸部郭清の省略によるメリットは少ないと考えられる。近年報告されるようになってきた咽喉頭癌に対する経口的アプローチによる手術ならば、原発巣に対して低侵襲手術が可能であり、さらに潜在的リンパ節転移に対してもセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術を行うことによってリンパ節に対する最適かつ低侵襲な治療ができるものと期待される[11, 12]。今後重点的に取り組むべき課題としては経口的アプローチによる原発巣切除術とセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の組み合わせが実際に可能であるかを検証する必要がある。

咽喉頭癌においてRI法を行い場合、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。

3.3. ICG 蛍光法

センチネルリンパ節生検を行う際、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。