

鈴木 基之	大阪府立成人病センター 耳鼻咽喉科 臨床試験	診療主任
-------	------------------------------	------

22. 3. 試験事務局

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

T E L 052-762-6111

F A X 052-764-2944

23. 成果の公表

研究成果は、国内・海外の学会及び英文論文にて公表する。

24. 文献

1. Muto, M., et al., Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 2010. 28(9): p. 1566-72.
2. Machtay, M., et al., Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol*, 2008. 26(21): p. 3582-9.
3. Zeitel, S.M., et al., Endoscopic treatment of supraglottic and hypopharynx cancer. *Laryngoscope*, 1994. 104(1 Pt 1): p. 71-8.
4. 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.
5. Tomifuji, M., et al., Sentinel node concept in clinically n0 laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(9): p. 2568-75.
6. Ohno, Y., et al., [Identification of sentinel lymph node in neck-node-negative oral and pharyngeal carcinoma study of patients, its feasibility, and problems]. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 2005. 108(5): p. 522-7.
7. Kano, M. and T. Matsuzuka, [Sentinel lymph node biopsy in oral cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2004. 31(6): p. 971-8.
8. 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.
9. Terada, A., et al., Sentinel lymph node radiolocalization in clinically negative neck oral cancer. *Head Neck*, 2006. 28(2): p. 114-20.
10. Terada, A., et al., Follow-up after intraoperative sentinel node biopsy of N0 neck oral cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010.
11. 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.
12. Yamashita, T., et al., Endoscopic transoral oropharyngectomy using laparoscopic surgical instruments. *Head Neck*, 2010.
13. 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. in press.
14. Tagaya, N., et al., A novel approach for sentinel lymph node identification using fluorescence imaging and image overlay navigation surgery in patients with breast cancer. *World J Surg*, 2011. 35(1): p. 154-8.
15. Tajima, Y., et al., Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging during laparoscopic surgery in gastric cancer. *Ann Surg Oncol*, 2010. 17(7): p. 1787-93.
16. Kosuda, S., et al., Feasibility and cost-effectiveness of sentinel lymph node radiolocalization in stage N0 head and neck cancer. *Arch Otolaryngol*

- Head Neck Surg, 2003. 129(10): p. 1105-9.
17. 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.
 18. Tomifuji, M., et al., Tumor Depth as a Predictor of Lymph Node Metastasis of Supraglottic and Hypopharyngeal Cancers. Ann Surg Oncol, 2010.
 19. Hasegawa, Y. and M. Saikawa, Update on the classification and nomenclature system for neck dissection: revisions proposed by the Japan Neck Dissection Study Group. Int J Clin Oncol, 2010. 15(1): p. 5-12.
 20. Hermanek, P., et al., International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. Cancer, 1999. 86(12): p. 2668-73.
 21. Crumley, R.L. and J.D. Smith, Postoperative chylous fistula prevention and management. Laryngoscope, 1976. 86(6): p. 804-13.

資料 4

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
(H24-がん臨床一般-006)

研究実施計画書

研究課題

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

1. 研究概要

リンパ管新生とは、既存のリンパ管から新たにリンパ管が形成される過程で、発芽と過形成からなる。癌原発巣ではリンパ管新生が生じる事、さらにこのリンパ管新生は、所属リンパ節への転移を促進する事がまず悪性黒色腫で示され、以後、腫瘍リンパ管新生とリンパ節転移の関連性が注目されている。ところで近年、乳がんにおいてセンチネルリンパ節の概念が提唱され、頭頸部癌でも口腔癌を中心に同様の概念が提唱されている。興味深い事に、病理標本として提出されたセンチネルリンパ節が腫脹してリンパ管の拡張や炎症および免疫細胞の集積が見られても、癌細胞を認めず転移陰性と診断される事は珍しくない。この事実は、センチネルリンパ節への転移が成立してからリンパ管新生が始まるのではなく、転移以前にリンパ管新生が誘導されている可能性を示唆している。すなわち、癌リンパ節転移の機序として、まず原発巣から分泌されたリンパ管新生因子がリンパ管からセンチネルリンパ節へ流入してリンパ管新生を促進する。次いで、腫瘍細胞が新生リンパ管を介して原発巣からセンチネルリンパ節へ移動して転移が成立する、と考えられる。そこで、「転移前のリンパ節で著しくリンパ管新生が亢進した症例ではリンパ節転移が促進される環境が整っており、その結果、後発リンパ節転移をきたしやすい」、という仮説を提唱した。

当科における舌癌術後症例のうち、所属リンパ節転移が陰性と判明した 28 症例の初回手術標本の検索では、後発リンパ節転移を来した症例で初回手術時に転移陰性と診断された所属リンパ節におけるリンパ管新生が有意に亢進しており、さらに腫瘍原発巣におけるリンパ管新生因子の発現も亢進していた。以上から転移陰性所属リンパ節におけるリンパ管新生の解析は後発リンパ節転移に関する予後推定に有用と考えたが、対象をリンパ流が直接流入するセンチネルリンパ節とする事でさらに精度の高い推定が可能と思われる。

本研究では、まずセンチネルリンパ節標本におけるリンパ管新生とセンチネルリンパ節転移の有無との関連について解析し、転移陽性リンパ節でリンパ管新生が亢進しているかを検証する。その上で、転移陰性センチネルリンパ節におけるリンパ管新生と後発リンパ節転移の関連について検討する。さらに、腫瘍原発巣におけるリンパ管新生因子の発現とセンチネルリンパ節リンパ管新生の関連についても検討する。

2. 研究目的

仮説「転移前のリンパ節でリンパ管新生が亢進した症例ではリンパ節転移が促進される環境が整っており、その結果、後発リンパ節転移をきたしやすい」、を検証する。さらに、原発巣におけるリンパ管新生因子の発現についても評価し、リンパ節におけるリンパ管新生との相関を調べる。

3. 対象症例

厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業（H21-がん臨床一般-016）「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」に参加した臨床病期 II 期および III 期の N0 口腔癌 57 症例。

4. 説明と同意

愛知県がんセンター中央病院では医学研究に用いることを説明した包括同意書が取得されている。

包括同意書のない施設では資料提供者に別紙の説明文書に基づき説明し、文書による同意を得る。

既に通院していない資料提供者については、説明文書および同意書を切手貼付した返信用封筒とともに郵送し、本人あるいは代諾者から文書による同意を得る。

この説明文書では、以下の項目について担当医師より説明を行う。

- 1) 研究目的と概要
- 2) 研究方法
- 3) 研究協力の任意性と撤回の自由
- 4) 個人情報の保護
- 5) 研究計画等の開示
- 6) 資料提供者にもたらされる不利益
- 7) 費用負担に関する事項
- 8) 研究成果の公表

5. 研究方法

5.1. 研究デザイン

Retrospective Study

5.2. 研究方法

既に採取されているホルマリン固定パラフィン包埋標本を用い、免疫染色によるリンパ節におけるリンパ管の同定、腫瘍原発巣におけるリンパ管新生因子の同定を行い、臨床背景、治療成績および予後情報との相関性について解析する。

5.3. 対象因子

Podoplanin

VEGF-C (vascular endothelial growth factor-C)

VEGF-D (vascular endothelial growth factor-D)

VEGFR3 (vascular endothelial growth factor receptor 3)

5.4. 調査項目

- ・ 臨床情報：患者背景
- ・ 治療成績および予後情報：後発リンパ節転移発生率、生存率、生存期間、無再発生存率、など

6. 症例の登録方法

「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」に参加した臨床病期 II 期および III 期の N0 口腔癌 57 症例のうち、同意が得られた症例はすべて登録される。

7. 予測される有害事象に対する対応

本研究への参加にあたって、症例はすでに一次根治治療が終了しており、身体的な不利益、危険を被る可能性はない。また参加しない場合においても治療などあらゆる事に不利益を被ることがない事を保証する。

一旦同意した場合でも不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができる事を保証する。その場合、採取した標本や診療録などもそれ以降は研究目的に用いられることはない。それまでに得られた成果は、学会発表や論文などで公表されるが、個人情報を出さない。

8. 評価項目

1) 主要評価項目：センチネルリンパ節におけるリンパ管新生とセンチネルリンパ節転移の有無・リンパ節転移再発の有無の関連について解析する。

センチネルリンパ節組織標本で podoplanin 抗体による免疫染色を行い、リンパ管を同定計数する。リンパ管数と後発リンパ節転移の関連性について検討する。

2) 副次評価項目：原発巣におけるリンパ管新生因子の発現を調べる。その結果と、リンパ節内リンパ管数の相関性、リンパ節転移の有無・リンパ節転移再発の有無の関連性について検討する。

9. 予定症例数と研究期間

9.1. 予定症例数

「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」に参加した臨床病期 II 期および III 期の NO 口腔癌 57 症例。

9.2. 研究期間

倫理審査委員会承認後から 1 年間

10. モニタリング

本研究は GCP 準拠の試験に該当せず、モニタリングは特に必要としない。

11. 共同研究者

本研究は、標本を提供する「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研究班」との共同研究により実施する。

12. 費用と検体送付について

本研究の実施にあたり、免疫染色のための抗体は基盤研究(C) (21592189)から拠出する。免疫染色は金沢大学附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科で実施する。被験者に負担はない。

各施設は未染標本 5 枚を「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研究班」の中央登録番号を用いて匿名化して、金沢大学附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科へ送る。

13. 匿名化臨床データの連結

中央登録番号を用いて匿名化された再発生存データは愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科より、金沢大学附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科へ送られ染色データと中央登録番号にて連結される。

14. データ解析と保存

匿名化された診療情報や得られた情報をパーソナルコンピュータで解析する。この場合、電子化、暗号化した上でパーソナルコンピュータ内蔵のハードディスクドライブに保存する。内蔵ハードディスクドライブにはロック機能が付加されており、パスワードなしにはアクセスできない。

15. 研究組織

15.1. 研究実施責任医師

脇坂 尚宏 金沢大学附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師

15.2. 共同研究者

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研究
班

長谷川泰久 愛知県がんセンター 頭頸部外科

吉本 世一 国立がん研究センター中央病院 頭頸部腫瘍科・形成外科

本間 明宏 北海道大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

塩谷 彰浩 防衛医科大学校 耳鼻咽喉科

横山 純吉 順天堂大学 耳鼻咽喉科頭頸科

鈴木 基之 大阪府立成人病センター 耳鼻咽喉科

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

菅澤 正 埼玉医科大学国際医療センター 頭頸部腫瘍科

15.3. 研究事務局

金沢大学附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

住所：〒920-8641 金沢市宝町13-1

電話：076-265-2413（耳鼻咽喉科・頭頸部外科医局）

FAX：076-234-4265（耳鼻咽喉科・頭頸部外科医局）

16. 問い合わせ先

研究事務局（研究実施責任医師および研究分担医師）まで

別添 4

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
古川まどか、 <u>三浦弘規</u> 、 <u>花井信広</u> 、 <u>吉本世一</u> 、 <u>松塚崇</u>	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		名古屋	2013	1-33
<u>小須田茂</u>	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、 <u>三浦弘規</u> 、 <u>花井信広</u> 、 <u>松塚崇</u> 、 <u>吉本世一</u>	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		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
Hanai N, <u>Kawakita D</u> , Ozawa T, Hirakawa H, Kodaira T, <u>Hasegawa Y.</u>	Neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal and hypopharyngeal cancer: the correlation between cervical lymph node metastasis and prognosis.	Int J Clin Oncol.	19	30-37	2014
Tomifuji M, Araki K, Yamashita T, <u>Shiotani A.</u>	Transoral videolaryngoscopic surgery for oropharyngeal, hypopharyngeal, and supraglottic cancer.	Eur Arch Otorhinolaryngol	271	589-597	2014

<u>Yokoyama J</u> , Ooba S, Fujimaki M, Anzai T, Kojima M, Ikeda K.	Impact of removing mastoid process for advanced parotid cancer on facial nerve identification, preservation and reconstruction.	Head Face Med	10	6	2014
<u>Yokoyama J</u> , Ooba S, Fujimaki M, Anzai T, Yoshii R, Kojima M, Ikeda K	Impact of Indocyanine Green Fluorescent Image-Guided Surgery for Parapharyngeal Space Tumors.	J Cranio- Maxillo-facial Surg	Epub ahead of print		2014
Araki K, Mizokami D, Tomifuji M, Yamashita T, Ohnuki K, Umeda IO, Fujii H, Kosuda S, <u>Shiotani A.</u>	Novel indocyanine green-phytate colloid technique for sentinel node detection in head and neck: mouse study.	Otolarygol Head Neck Surg	Epub ahead of print		2014
<u>Kawakita D</u> , Masui T, Hanai N, Ozawa T, Hirakawa H, Terada A, Nishio M, Hosoi H, <u>Hasegawa Y.</u>	Impact of position emission tomography with the use of fluorodeoxyglucose on reponse to induction chemotherapy in patients with oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma.	Acta Oto-Laryngologic a	133	523-530	2013
Suzuki M, <u>Kawakita D</u> , Hanai N, Hirakawa H, Ozawa T, Terada A, Omori K, <u>Hasegawa Y.</u>	The contribution of neck dissection for residual neck disease after chemoradiotherapy in advanced oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma patients.	Int J Clin Oncol.	18	578-584	2013

Yokoyama J, Ohba S, Fujimaki M, Kojima M, Suzuki M, Ikeda K.	Significant improvement in superselective intra-arterial chemotherapy for advanced paranasal sinus cancer by using Indocyanine green fluorescence.	Eur Arch Otorhinolaryngol	Epub ahead of print		2013
Yokoyama J, Ohba S, Fujimaki M, Ito S, Kojima M, Anzai T, Yoshii R, Ikeda K	Minimally invasive procedure for reconstruction through grafting free fat placed in sternocleidomastoid muscle flap following total parotidectomy with parapharyngeal space dissection.	Head Neck Oncol	5	42	2013
Endo K, Ueno T, Kondo S, Wakisaka N, Murano S, Ito M, Kataoka K, Kato Y, Yoshizaki T.	Tumor-targeted chemotherapy with the nanopolymer-based drug NC-6004 for oral squamous cell carcinoma.	Cancer Science	104	369-374	2013
Uemura H, Ota I, Fujii T, Suzuki M, Sakai M, Nakanishi K, Tomita Y, Noguchi A, Hosoi H, Yoshino K	Sentinel lymph node detection in patients with oral cancer by MR lymphography using superparamagnetic iron oxide.	The Open Otorhinolaryngology Journal	7	14-18	2013
Matsuzuka T, Takahashi K, Kawakita D, Kohno N, Nagafuji H, Yamauchi K, Suzuki M, Miura T,	Intraoperative molecular assessment for lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma using one-step nucleic acid amplification (OSNA)	Ann Surg Oncol	19	3865-70	2012

Furuya N, Yatabe Y, Matsuo K, Omori K, Hasegawa Y.	assay.				
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
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 Oto-Laryngol	133	418-423	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	1121-5	2012
長谷川 泰久、松塚 崇	センチネルリンパ節	日本気管食道科学会会報	64	234-236	2013
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 — 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

刊行物別冊 目次

1	古川まどか、 <u>三浦弘規</u> 、花井信広、 <u>吉本世二</u> 、 <u>松塚崇</u>	選択的頸部郭清術2013		1
2	古川まどか、 <u>三浦弘規</u> 、花井信広、 <u>松塚崇</u> 、 <u>吉本世二</u>	選択的頸部郭清術2012		37
3	Hanai N, Kawakita D, Ozawa T, Hirakawa H, Kodaira T, <u>Hasegawa Y.</u>	Neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal and hypopharyngeal cancer: the correlation between cervical lymph node metastasis and prognosis.	Int J Clin Oncol.	67
4	Tomifuji M, Araki K, Yamashita T, <u>Shiotani A.</u>	Transoral videolaryngoscopic surgery for oropharyngeal, hypopharyngeal, and supraglottic cancer.	Eur Arch Otorhinolaryngol	75
5	Yokoyama J, Ooba S, Fujimaki M, Anzai T, Kojima M, Ikeda K.	Impact of removing mastoid process for advanced parotid cancer on facial nerve identification, preservation and reconstruction.	Head Face Med	84
6	Yokoyama J, Ooba S, Fujimaki M, Anzai T, Yoshii R, Kojima M, Ikeda K	Impact of Indocyanine Green Fluorescent Image-Guided Surgery for Parapharyngeal Space Tumors.	J Cranio-Maxillo-facial Surg	88
7	Araki K, Mizokami D, Tomifuji M, Yamashita T, Ohnuki K, Umeda IO, Fujii H, <u>Kosuda S</u> , <u>Shiotani A.</u>	Novel indocyanine green-phytate colloid technique for sentinel node detection in head and neck: mouse study.	Otolaryngol Head Neck Surg	92
8	<u>Kawakita D.</u> Masui T, Hanai N, Ozawa T, Hirakawa H, Terada A, Nishio M, Hosoi H, <u>Hasegawa Y.</u>	Impact of position emission tomography with the use of fluorodeoxyglucose on response to induction chemotherapy in patients with oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma.	Acta Oto-Laryngologica	99
9	Suzuki M, <u>Kawakita D.</u> Hanai N, Hirakawa H, Ozawa T, Terada A, Omori K, <u>Hasegawa Y.</u>	The contribution of neck dissection for residual neck disease after chemoradiotherapy in advanced oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma patients.	Int J Clin Oncol.	107
10	Yokoyama J, Ohba S, Fujimaki M, Kojima M, Suzuki M, Ikeda K.	Significant improvement in superselective intra-arterial chemotherapy for advanced paranasal sinus cancer by using Indocyanine green fluorescence.	Eur Arch Otorhinolaryngol	114
11	Yokoyama J, Ohba S, Fujimaki M, Ito S, Kojima M, Anzai T, Yoshii R, Ikeda K	Minimally invasive procedure for reconstruction through grafting free fat placed in sternocleidomastoid muscle flap following total parotidectomy with parapharyngeal space dissection.	Head Neck Oncol	121
12	Endo K, Ueno T, Kondo S, Wakisaka N, Murano S, Ito M, Kataoka K, Kato Y, <u>Yoshizaki T.</u>	Tumor-targeted chemotherapy with the nanopolymer-based drug NC-6004 for oral squamous cell carcinoma.	Cancer Science	127
13	<u>Uemura H.</u> Ota I, Fujii T, Suzuki M, Sakai M, Nakanishi K, Tomita Y, Noguchi A, Hosoi H, Yoshino K	Sentinel lymph node detection in patients with oral cancer by MR lymphography using superparamagnetic iron oxide.	The Open Otorhinolaryngology	133
14	<u>Matsuzuka T.</u> Takahashi K, Kawakita D, <u>Kohno N.</u> <u>Nagafuji H.</u> Yamauchi K, Suzuki M, Miura T, Furuya N, <u>Yatabe Y.</u> Matsuo K, Omori K, <u>Hasegawa Y.</u>	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	138
15	Kitamura N, <u>Kosuda S.</u> Araki K, Tomifuji M, Mizokami D, <u>Shiotani A.</u> 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	144
16	Mizokami D, <u>Kosuda S.</u> Tomifuji M, Araki K, Yamashita T, Shinmoto H, <u>Shiotani A.</u>	Superparamagnetic iron oxide-enhanced interstitial magnetic resonance lymphography to detect a sentinel lymph node in tongue cancer patients.	Acta Oto-Laryngol	149
17	Sakashita T, <u>Homma A.</u> 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	155
18	<u>長谷川 泰久</u> 、 <u>松塚 崇</u>	センチネルリンパ節	日本気管食道科学会会報	160
19	小須田茂、新本弘、溝上大輔、富藤雅之、荒木幸二、 <u>塩谷彰浩</u> 、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	163

厚生労働科学研究（がん臨床研究）推進事業

選択的頸部郭清術

1. 頸部リンパ節転移診断

古川 まどか／神奈川県立がんセンター頭頸部外科

2. 選択的頸部郭清術(咽喉頭がん)

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

3. 選択的頸部郭清術(化学放射線療法後救済術)

花井 信広／愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科

4. 選択的頸部郭清術(口腔がん)

吉本 世一／国立がん研究センター中央病院頭頸部腫瘍科

5. センチネルリンパ節生検術

松塚 崇／福島県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

日 時： 12月8日(日)

会 場： ウィンクあいち（愛知県産業労働センター）

共催：公益財団法人 日本対がん協会

「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」研究班

目次

	頁
1. 頸部リンパ節転移診断	3
2. 選択的頸部郭清術(咽喉頭がん)	9
3. 選択的頸部郭清術(化学放射線療法後救済術)	13
4. 選択的頸部郭清術(口腔がん)	27
5. センチネルリンパ節生検術	32

1. 頸部リンパ節転移診断

神奈川県立がんセンター 頭頸部外科 古川まどか

1. 選択的頸部郭清術における頸部リンパ節転移診断の重要性

頭頸部扁平上皮癌において、頸部リンパ節転移は予後を大きく左右する因子となる。詳細な頸部リンパ節転移診断法が確立されていなかった時代に、触診や大まかな画像診断では検出できない転移リンパ節を、すべて「潜在的リンパ節転移」に位置づけ、徹底的な根治的頸部郭清術が推奨されたこともあった。しかし、その結果、後発リンパ節転移率すなわち再発率は減らすことはできても、術後にさまざまな頸部の機能障害を惹き起こすこととなった¹⁾。

現在では、手術侵襲を必要最小限にとどめることを目的に、選択的頸部郭清術が普及してきた。選択的郭清術では、郭清すべき範囲と郭清をしなくていい範囲を明確にする必要があり、各種画像診断を組み合わせた精度の高いリンパ節転移診断が必要不可欠となってきた。

現在では、超音波診断、CT、MRIに、さらにPET-CTが組み合わされることが多い。やみくもに多くの検査を行うのではなく、それぞれの長所短所を理解したうえで必要に応じた検査を選択し、総合的に診断すべきである。

2. 超音波診断

超音波診断はリンパ節を順番に拾い上げ、個々のリンパ節をそれぞれ観察し、転移か否かを判断していくもので、CTやMRIで一般に頸部リンパ節転移陽性と診断する径10 mm²⁾未満のリンパ節に関して、十分な画像情報のもとで詳細に検討することが可能である³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。径10mm未満のリンパ節転移は、実際に頻繁にみられるもので、触診やCT、MRIで検出されないからといって、決して見逃していいものではない。

多施設研究においては、N分類の精度をそろえた上で、正しく治療成績を検討することが必要であり、頸部リンパ節転移超音波診断の標準的手技および共通の診断基準が必須である。

a) 頸部超音波検査の基本手技とリンパ節の計測

7. 5MHz以上10MHz前後の高周波数の探触子を用いて行う⁴⁾。病変が明らかな部位だけではなく、必ず両側頸部全体を見落としなく観察し、所見を記載または記録しておくことが、客観性や再現性を高めるために必要であり、見落とし箇所をなくす工夫として、解剖学的に確認しやすいいくつかの頸部断面を「基本画像」とし、そこを通過点として確認しながら頸部全体を観察する方法を推奨している(図1)。手術結果や臨床経過を超音波診断にフィードバックさせていく態度が、診断技術、正診率ならびに治療成績の向上につながる。

リンパ節の計測を行う際、リンパ節を楕円体として3次元計測を行う。3方向測定における「厚み」の定義

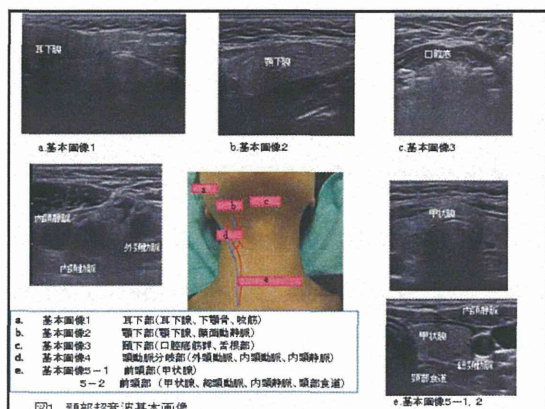


図1. 頸部超音波基本画像

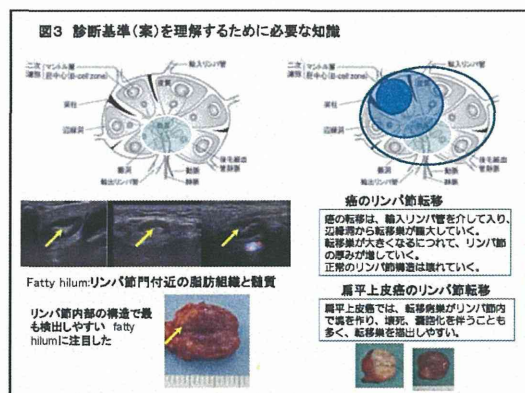
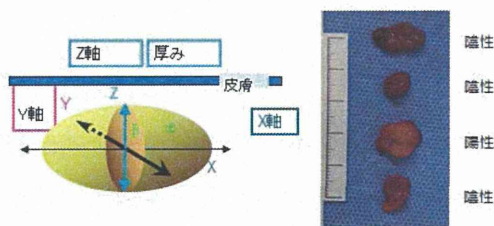
を図2に示す(図2)。

b) リンパ節の超音波像と転移が形成される過程(扁平上皮癌)(図3)

正常リンパ節では、リンパ節門周囲の脂肪組織およびリンパ節髓質からなる fatty hilum (リンパ節門付近の高エコー域)が、線状または楕円形の高エコー像として観察される。一方、癌細胞が輸入リンパ管を介してリンパ節の辺縁

部に入りこむと、転移巣を形成し大きくなる(図4)。扁平上皮癌では、転移病巣がリンパ節内で塊を作りやすく、さらに嚢胞化や壊死を生じやすいため、リンパ節内占拠性病変として転移巣そのものを超音波診断で確認しやすい。

図2 転移リンパ節の計測



リンパ節内部に転移巣が形成されると、まずリンパ節の厚みが増す。転移陽性判定の基準値は 6ー7mm とされている^①。厚みに加え、リンパ節内部の占拠性病変存在を示す、リンパ節内部構造および内

部血流の変化を加味して診断基準を作成した。

c) 超音波診断による頸部リンパ節転移診断基準(扁平上皮癌)(表、図4)

まず、転移陽性かどうかを検討するリンパ節を、厚み6mm前後を基準に検出する。反応性リンパ節腫脹でも、厚み6mm以上のものがあるため、リンパ節内占拠病変がなく正常リンパ節構造が保たれていると確認されたら転移陰性とし、リンパ節転移巣に特徴的な所見(図4)が確認されたら転移陽性とする。一方、厚み6mm未満は原則として転移陰性とするが、転移巣に特徴的な所見がリンパ節内部に確認された場合は転移陽性とする。³⁾。リンパ節内部全体が転移巣に置き換わると、リンパ節の厚みは10ー20mmほどになり、CT、MRI で容易にリンパ節転移と診断できることが多くなる。したがって、この診断基準は、厚みが10mm前後か、それ以下の範囲にあるリンパ節を正確に判別できることを目標としている。

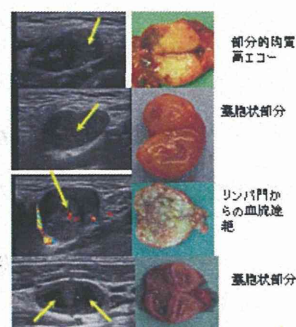
表 超音波診断による頸部リンパ節転移診断(案)
(頭頸部扁平上皮癌頸部リンパ節転移検索における診断基準)

Bモード	リンパ節の厚み 6mm以上	原則として転移陽性	転移陽性
		リンパ節門周囲の高エコー域が偏り無く確認できるもの	転移陰性
	リンパ節の厚み 6mm未満	原則として転移陰性	転移陰性
		リンパ節が球形に近く、リンパ節門周囲の高エコー域が確認できないか、または偏在しているもの。	転移陽性
カラードプラー法	リンパ節の厚み 6mm以上	原則として転移陽性	転移陽性
		リンパ節門からリンパ節全体に均等に血流が分布するもの。	転移陰性
	リンパ節の厚み 6mm未満	原則として転移陰性	転移陰性
		リンパ節が球形に近く、リンパ節門からリンパ節全体への血流分布に欠損部位や血流の乱れが認められるもの。リンパ節門以外からの血流がリンパ節内に流入するもの	転移陽性

転移陽性を確信する参考所見:リンパ節内占拠性病変の検出 (均質高エコー、囊胞、壊死)

図4 扁平上皮癌転移リンパ節に特徴的な超音波所見

1. 大きさ(厚み) 6mm以上
2. 内部エコー
リンパ節内占拠病変
均質な内部エコー
(リンパ節内の一部または全部)
囊胞状部分、壊死部分の存在
リンパ節門付近の高エコー域 (fatty hilum) の偏り、消失
2. 血流の変化
リンパ門からの血流の偏在、迂回、途絶
リンパ門以外からの流入
3. リンパ節が硬い
4. 被膜が保たれていれば転移リンパ節は境界平滑明瞭
被膜外浸潤があるとリンパ節の境界不明瞭
(通常は明瞭が多い)



3. CT

CTは、現在では広く普及した画像診断法として、原発巣の診断と合わせて頸部リンパ節転移を診断する一般的な検査として位置づけられる。造影剤を用いた撮影が望ましいとされている⁷⁾。頸部リンパ節の評価においては、MRIよりも優れているとされている。通常は短径10mm以上（顎下リンパ節、上内深頸リンパ節では15mmとするものもある）を転移陽性とする診断基準が用いられるが、多列検出器CTの普及により、良好な画像は短時間で撮影可能となり、リンパ節内部の性状もわかるようになり、リンパ節内部の転移病巣やその壊死をみているとされる局所欠損（focal defect）は、転移陽性リンパ節に特異度の高い所見とされている⁸⁾。超音波診断では検出しにくい咽頭後リンパ節などの深部にあるリンパ節転移は、CTおよび、次に述べるMRIで診断する必要がある。

歯科治療金属などによるアーチファクトがあると口腔底、顎下部などの情報が得られないこと、ヨードアレルギーや腎機能障害がある場合は造影剤が使用できないこと、ある程度の放射線被曝があることなどが問題となる。

4. MRI

濃度分解能はCTよりも高く、対象物にあわせて撮像条件を変えることで多くの情報を得ることができる。咽頭後リンパ節などの深部にあるリンパ節転移診断、および転移リンパ節の被膜外浸潤の診断にも有用である。撮影に時間を要するため体動の影響を受けやすいこと、歯科治療金属でアーチファクトが生じること、閉所恐怖症や体内埋没金属がある場合などは検査ができないことが問題となる。

5. PET-CT

細胞の糖代謝を利用し、悪性腫瘍の存在診断及び細胞の活動性を知ることができる検査である。当初はPET画像だけの臨床応用であったが、CTと融合することにより解剖学的情報がわかりやすくなり、また全身の情報も得られるため、臨床への貢献度も高く、現在、診断装置も急速に普及し、頭頸部悪性腫瘍診断においてもルーチン化しつつある。小さなリンパ節転移でも、細胞の活性が強ければ集積を示すため、他の画像診断で転移陽性かどうかの判断に迷う場合にPET-CTの情報が有用である。

しかし、生理的集積が強い心臓、脳、肝臓の情報は得られにくいこと、炎症性病変にも集積し、咽頭および頸部リンパ節でも生理的集積がみられること、耳下腺腫瘍や甲状腺腫瘍では良性病変でも集積するものが少なくないこと、検査費用が高価であること、患者本人だけでなく周囲にも放射線被曝があることなどが問題である。標準化された厳密な適応のもと、他の画像診断との効果的な

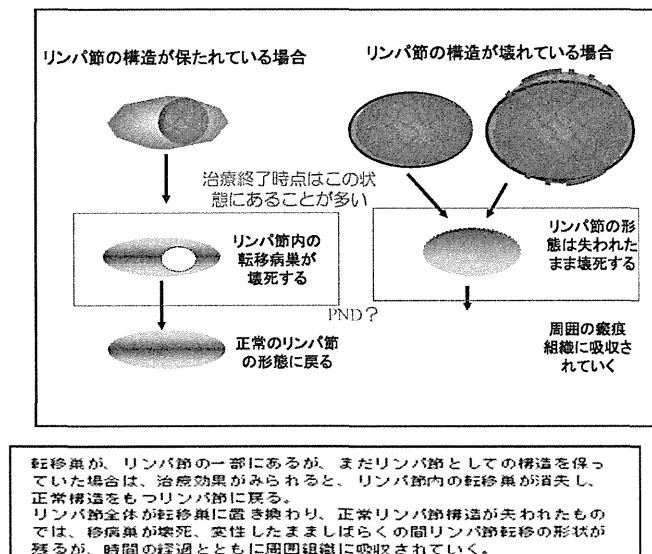
組み合わせを考慮すべきである。

6. 化学放射線治療効果判定

頭頸部癌頸部リンパ節転移陽性例の化学放射線治療後に、頸部に対する追加治療を行うことは機能障害等の問題を伴うため、正確な治療効果判定が求められる。

治療効果判定時にリンパ節転移が消失していれば、効果ありと判定できるが、しばしば、触診上はつきりなくてもリンパ節が明瞭に残存して見えることがある。しかし、残存したものでも、十分な治療効果が得られたものでは、リンパ節内部の変性が生じており、リンパ節のサイズの変化に合わせて、リンパ節内部の状態で判定を行うべきである。化学放射線治療による治療効果には図5に示すように二つの様式がある(図5)。

図5 転移リンパ節の治療による変化(著効例)模式図



この治療効果判定には、個々のリンパ節において、内部の性状や血流を観察できる超音波診断がこの治療効果判定に有用であり、一度の検査で判定に迷う場合に、繰り返して検査を行うことも可能である¹⁰⁾。

化学放射線治療後の頸部において、PET-CTで集積がなくなっていれば転移が消失している可能性が高いとされているが、放射線終了直後は治療による影響も加わるため、推奨される評価時期は治療後12週あたりとされている。現在のところ、超音波診断とPET-CTの併用が有効と思われる。

化学放射線治療後の頸部郭清術はその後の嚥下機能等にも影響を与えることもあり、頸部郭清術が必要な症例を選択し、的確な郭清範囲を決定することが重要である。

7. おわりに

選択的頸部郭清では、治療効果を維持したまま機能温存をはからなくてはならない。よりきめ細かな頸

部頸部リンパ節転移診断のために、各画像診断を相補的に組み合わせることが必要である。

参考文献

- 1) Nibu K, Inoue H, Kawabata K, Ebihara Y, Onitsuka T, Fujii T, Saikawa M: Quality of life after neck dissection. Japanese Journal of Head and Neck Cancer 31(3) 391-395, 2005.
- 2) van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, van der Waal I, Valk J, Meyer CJ, Snow GB. Cervical lymph node metastasis: Assessment of radiologic criteria. Radiology 177:379-384, 1990.
- 3) 古川まどか、斉川雅久、古川政樹 他:ここまで変わった頸部郭清術 頸部リンパ節の画像診断 超音波診断. JOHNS, 27(2)2011.
- 4) Sumi M, Ohki M, Nakamura T : Comparison of sonography and CT for differentiating benign from malignant cervical lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. AJR, 176 : 1019-1024, 2001.
- 5) 古川政樹:超音波断層法による頭頸部癌の頸部リンパ節転移の検討. 耳鼻, 35 :876－888, 1989.
- 6) Richard PS, Peacock TE : The role of ultrasound in the detection of cervical lymph node metastases in clinically N0 squamous cell carcinoma of head and neck. Cancer Imaging 7: 167-178, 2007.
- 7) 尾尻博也: 関連領域「耳鼻咽喉科専門医に必要な画像診断の知識」. 第 34 回日耳鼻夏期講習会テキスト: 87－99page, 2008.
- 8) 尾尻博也:頸部郭清術の標準的手法の確立—頸部リンパ節転移の画像診断—. 厚生労働省科学研究費補助金 専門分野研究者研修会 頸部郭清術講習会資料: 9-17page, 2008.
- 9) Liao LJ, Lo WC, Hsu WL et al : Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck —a meta analysis comparing different imaging modalities. BMC cancer 12: 236-242, 2012.
- 10) 古川まどか、久保田彰、藤田芳史、古川政樹 : 化学放射線治療後の超音波診断. 耳鼻 54:S14-19, 2008.