

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：

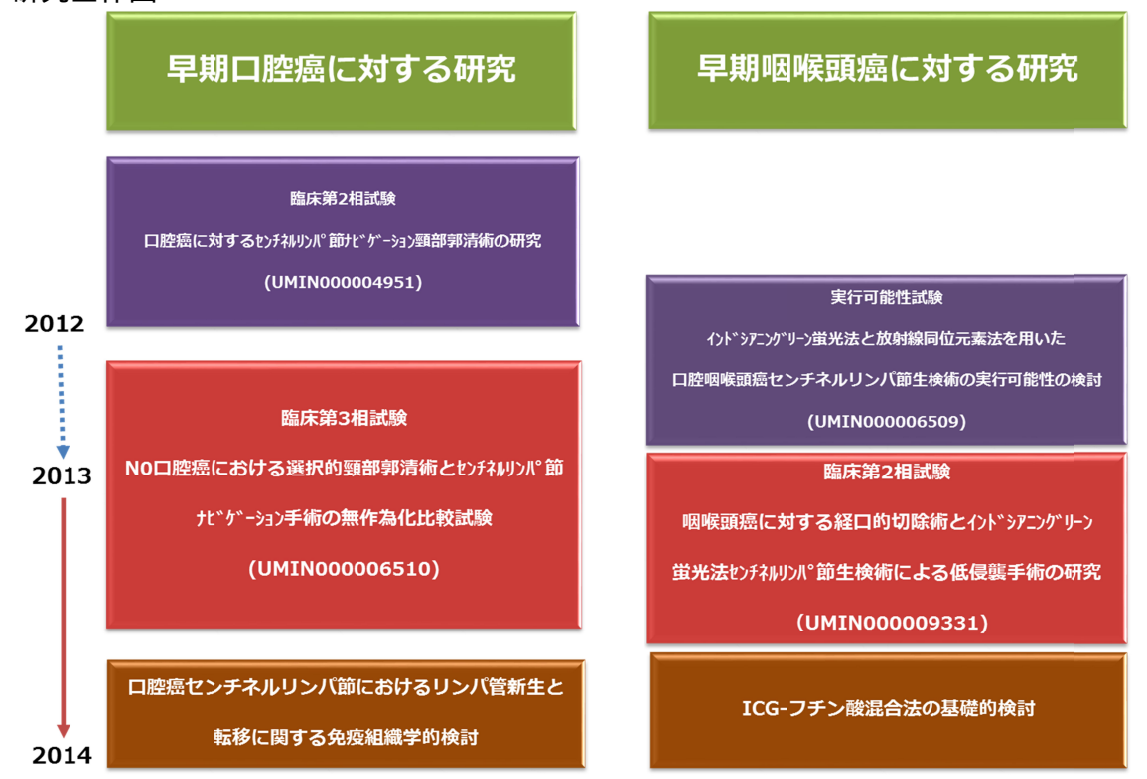
研究課題：「咽喉頭癌に対する経口的切除術とインドシアニンググリーン蛍光法センチネルリンパ節生検術による低侵襲手術の研究」(UMIN000009331)

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 功
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 1 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%でした。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 1 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。

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。

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。

Lymphatic 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。

SN 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こと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、赤外線検出力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的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

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廓清術の研究—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。

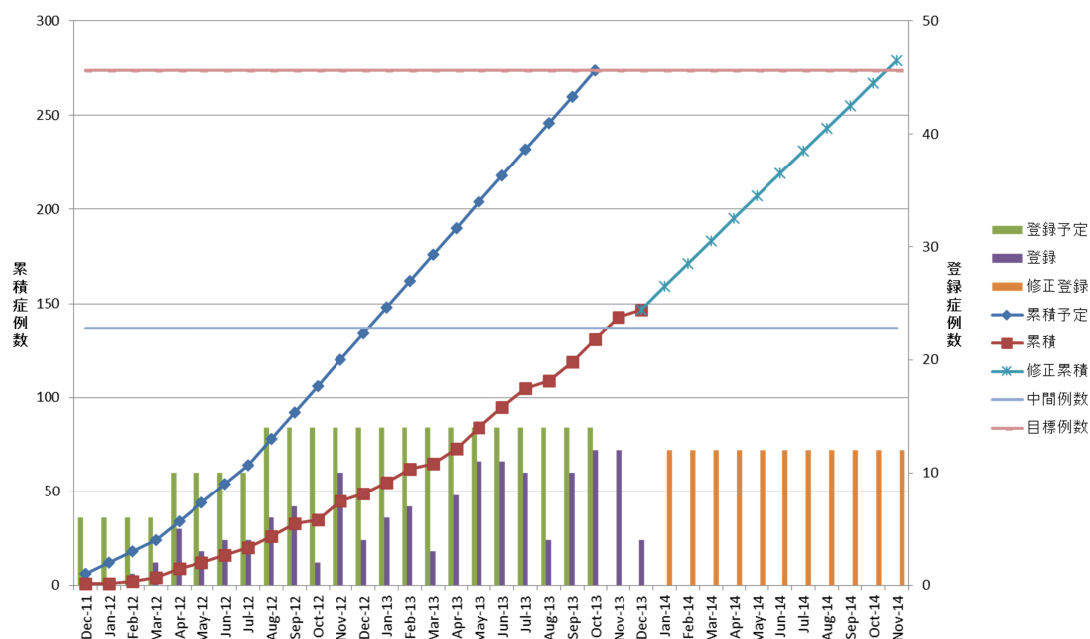


図 1 . 症例登録の進捗状況

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。

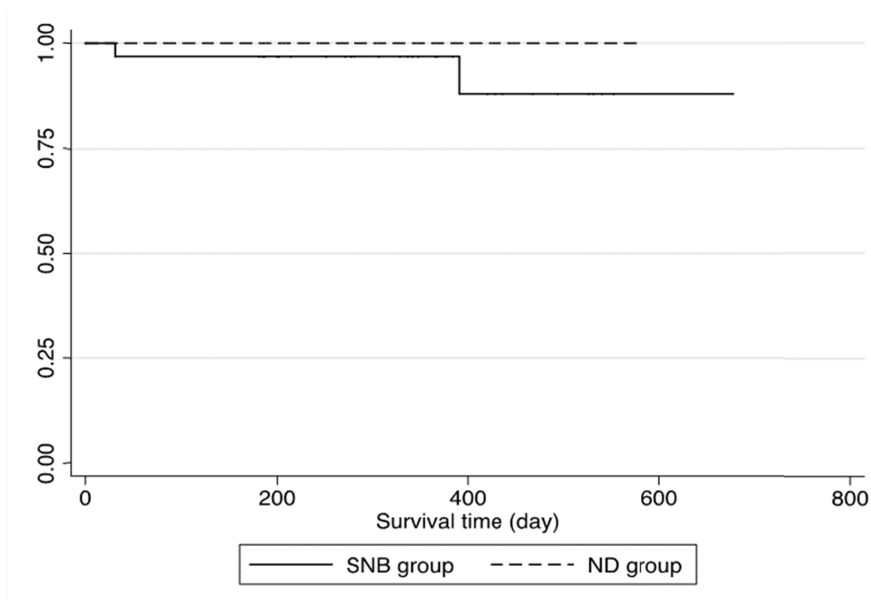


図2. 生存期間

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ジック検定において、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値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。

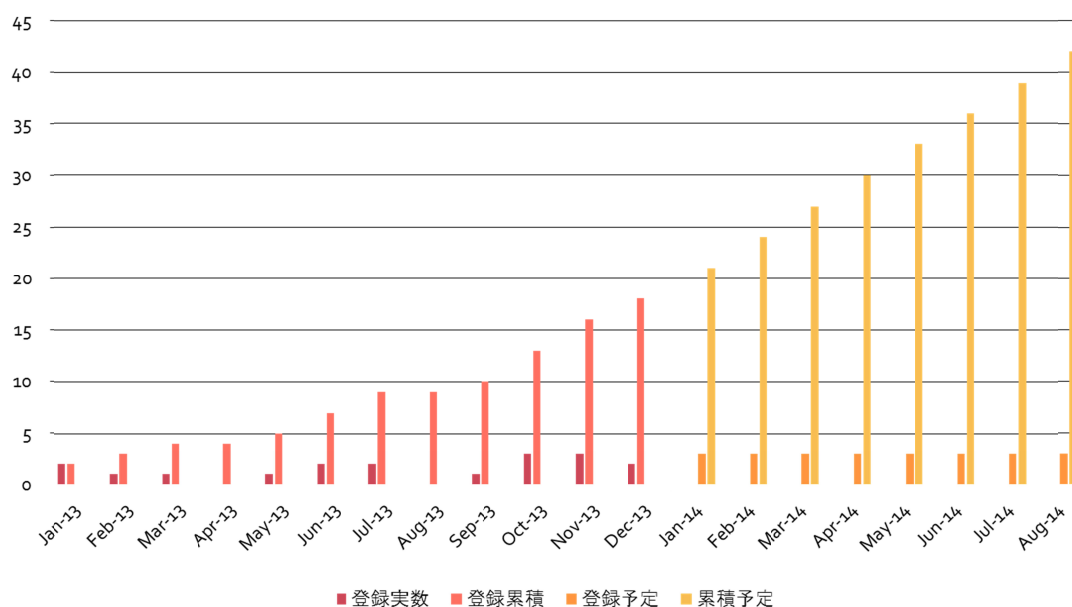
研究計画書に従い、当該施設長と効果安全性評価委員会に報告し、試験の継続可能と判定された。

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. 日気食会報, 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で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。

本邦では早期胃癌症例における 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}。早期胃癌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 2 mm 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 Ⅲ 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

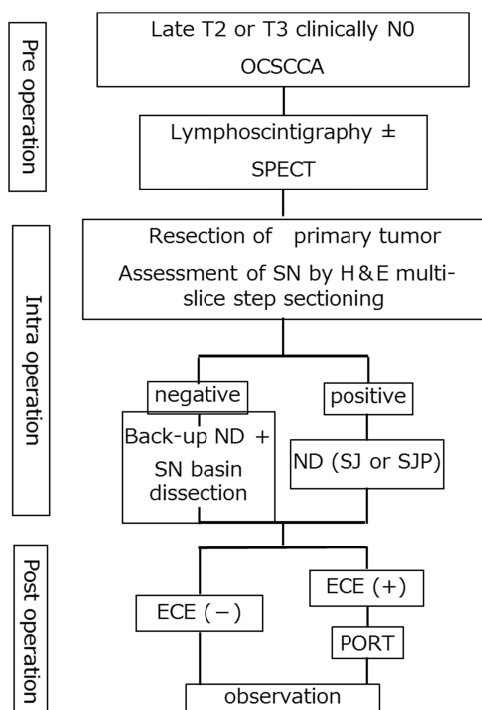
- accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol*. Mar 10 2010;28(8):1395-1400.
12. Paleri V, Rees G, Arullendran P, Shoaib T, Krishnan S. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity 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-Kasspooles 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



OSCCA, 口腔扁平上皮癌; SN, センチネル
リンパ節; ND, 頸部郭清術; ECE, 節外
浸潤; PORT, 術後照射

図1 第 相試験シエマ

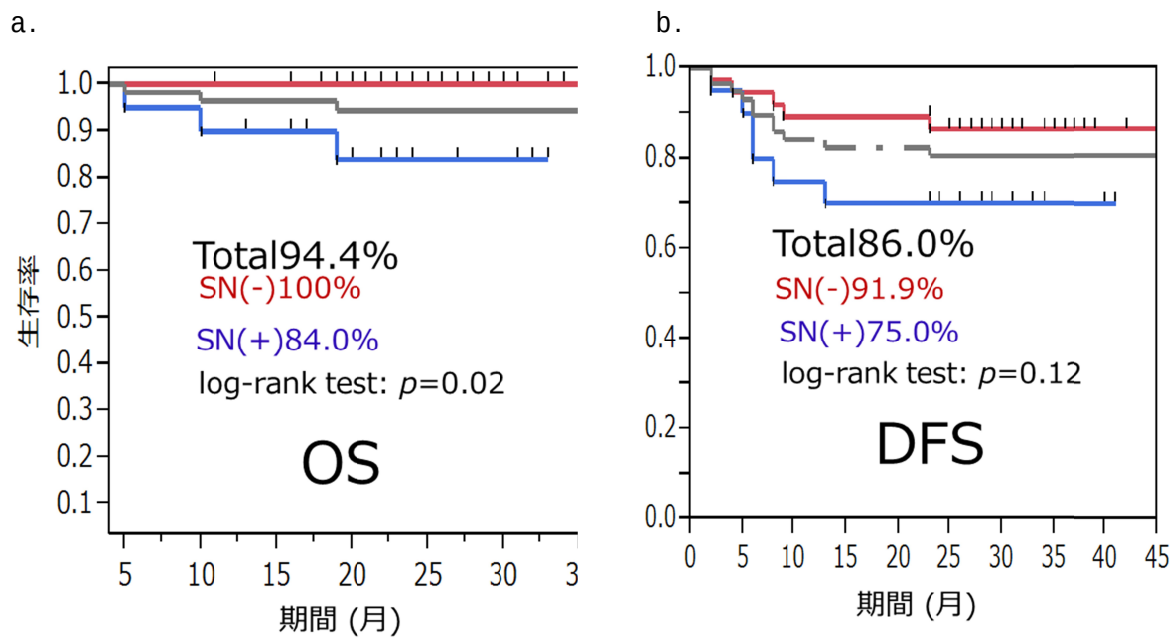


図 2 生存率(a 全生存率、b 無再発生存率)

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)の低下のほうの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 NO 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。

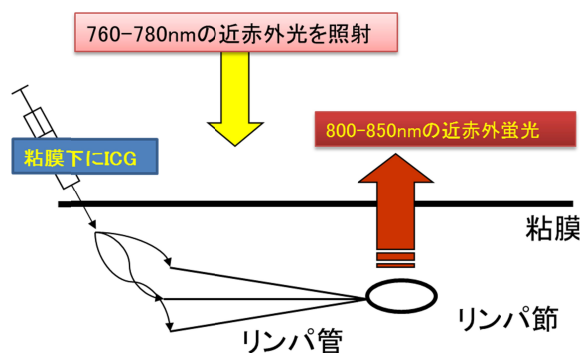
本研究の成果を基礎に早期咽喉頭癌の経口的切除例において、ICG 蛍光法の有用性を検討することが必要とされる。

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

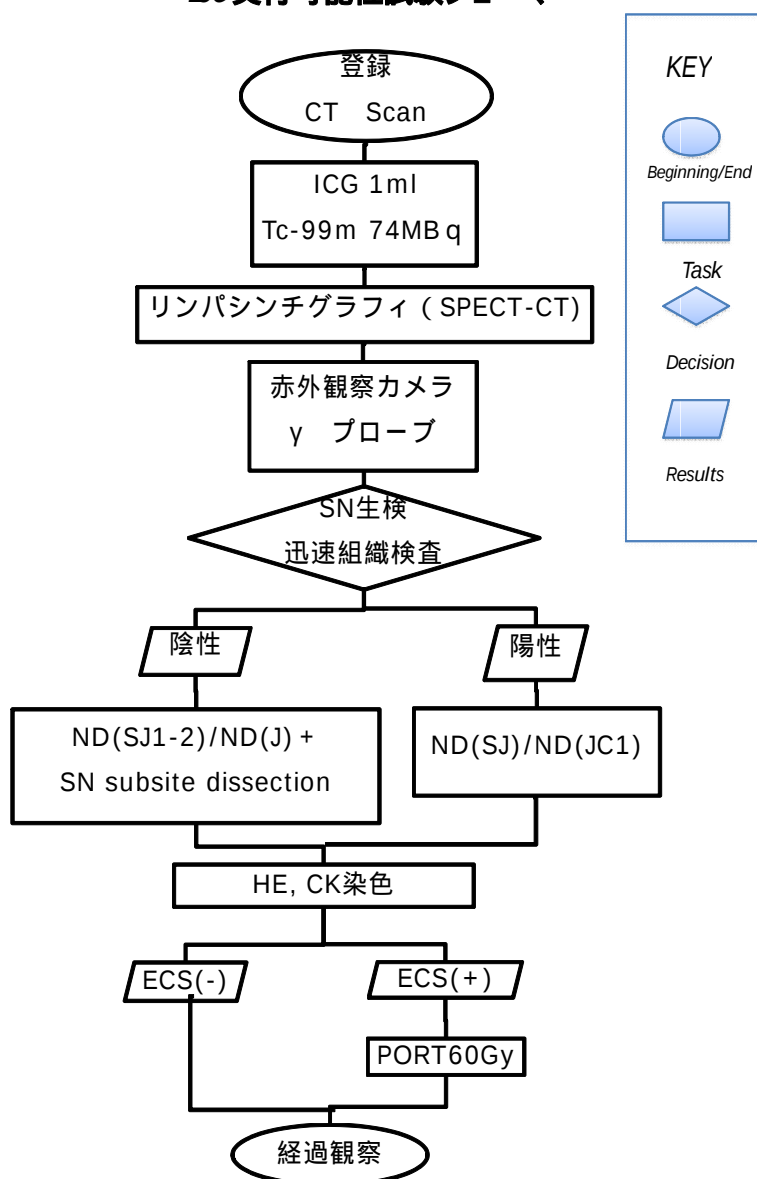


図3 ICG 蛍光法の実行可能性の検討のシエーマ

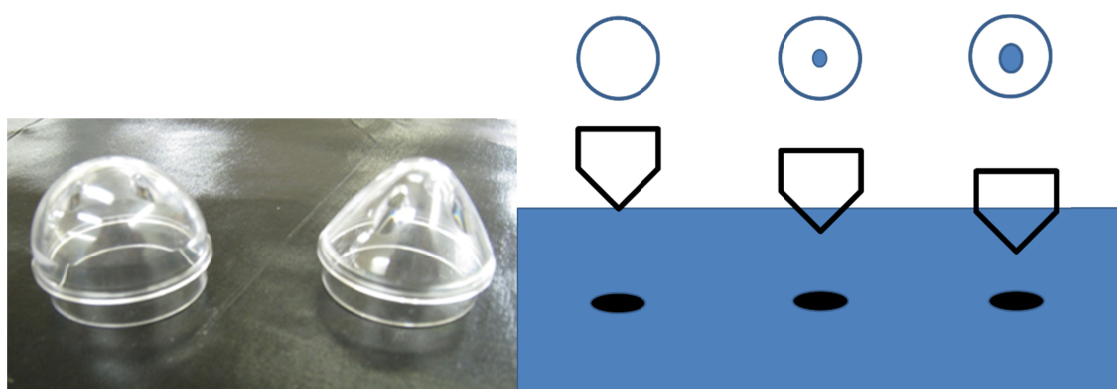


図4 深部観察カプセル

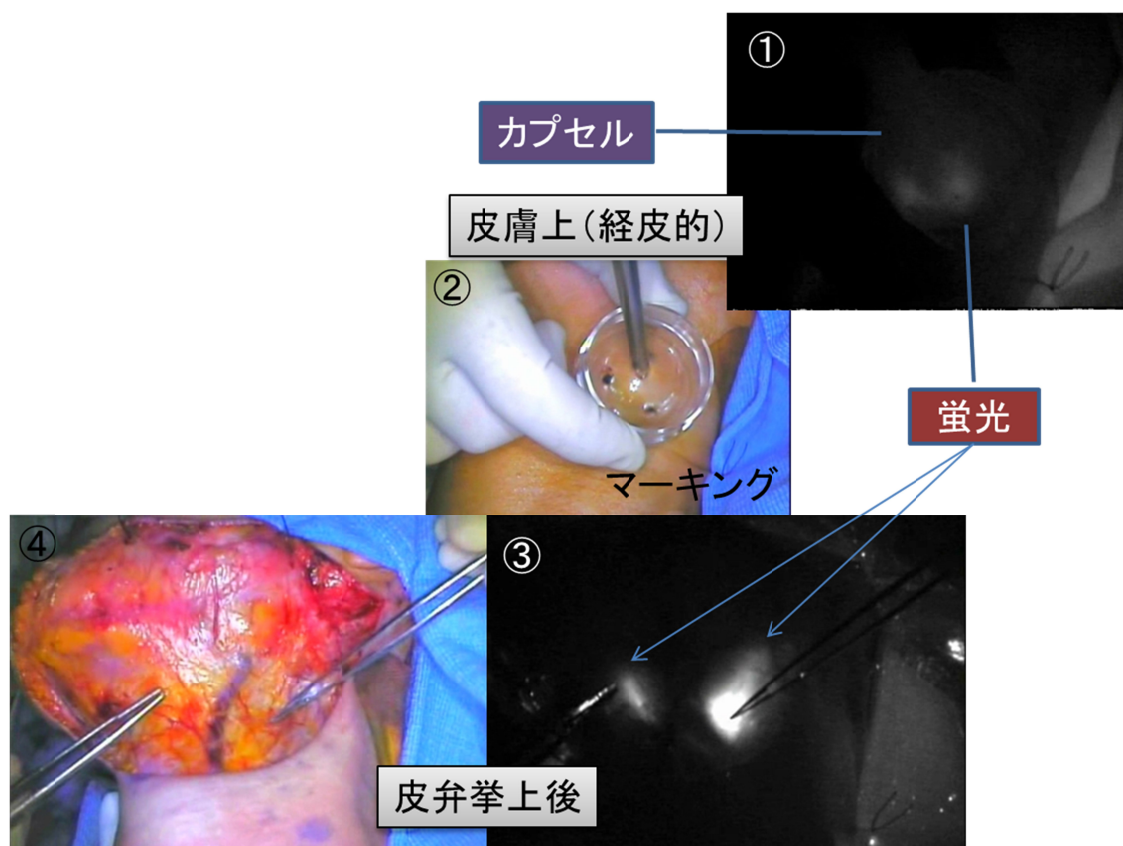


図5 ICG 蛍光法による SN 同定の実際
(皮弁挙上後は深部観察カプセルを必要としない)

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 - 0 0 6)

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

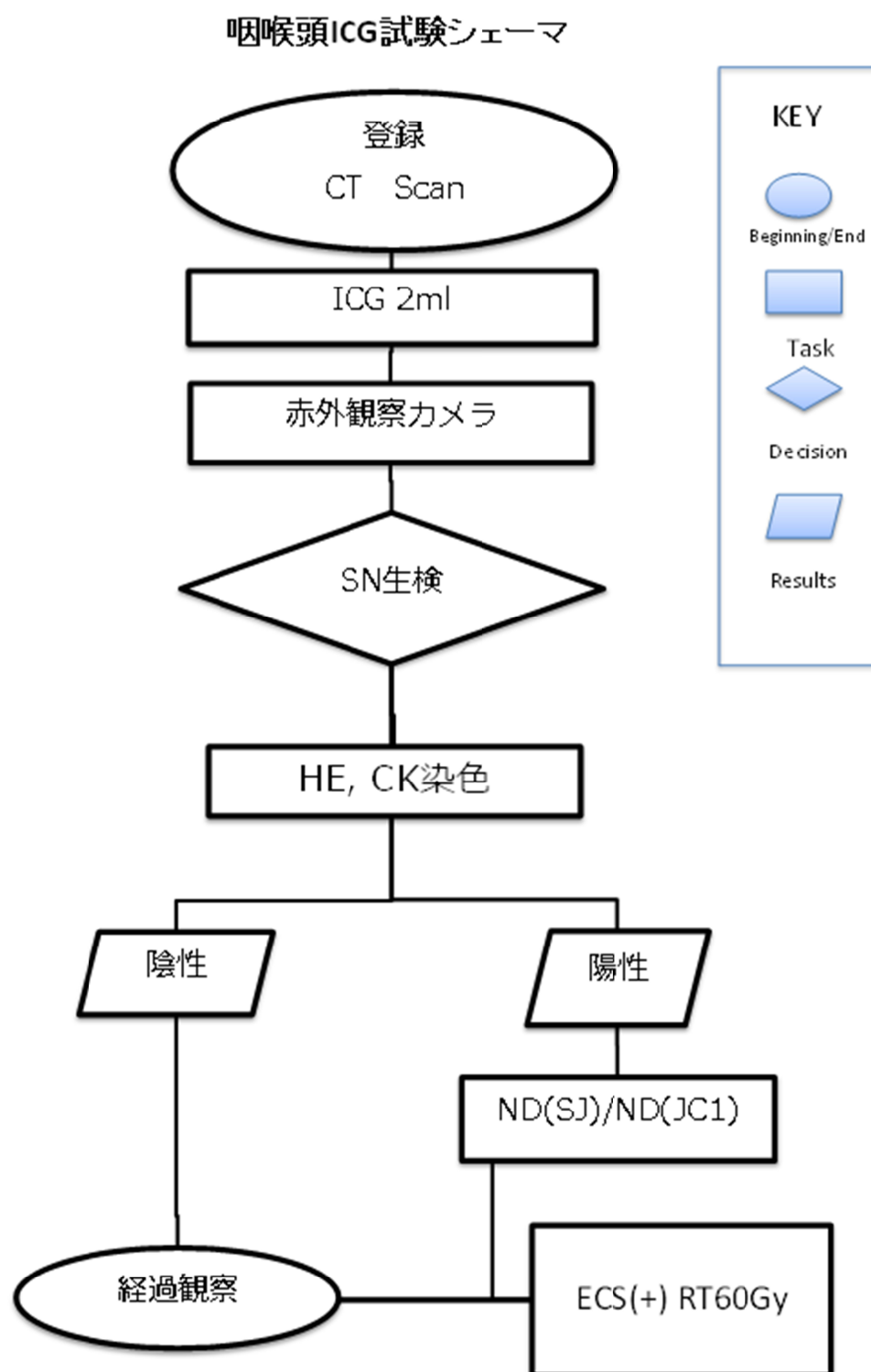
2012年 9月 1日 第1.0版作成
2012年 9月20日 第1.1版作成
2012年11月 2日 第1.1版倫理委員会承認
2013年 4月28日 第1.2版作成

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



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こと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、赤外線検出力メータで検出することで、組織表面下の動態を非侵襲的に観察することができる。

ICG はリンパ流に沿ってリンパ節に流入するため、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 流入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 流入リンパ節の可視化が可能であった[13]。乳癌[14]および胃癌[15]においては SN 生検法への応用が既に報告されている。

3.4. SN 生検法の医療経済的効果[16]

SN 生検法は医療の質の高さの向上のみならず、医療経済にも寄与すると期待される。具体例として、N0 例において不必要な頸部郭清術が避けられれば、SN 生検法の経費を引いて、一症例あたり 146,000 円の医療費削減効果が見込まれると試算される。

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

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[17]。

これらの結果から、SN 生検法の適応が明らかとなった[18]。

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

ICG 蛍光法については基礎研究を進め、口腔咽喉頭癌を対象に実行可能性臨床研究を計画した。RI 法と ICG 法を併用し、集積の一致性を検証する。本研究は登録予定症例数を 20 例とし、評価可能と想定される 18 例中の 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した。

目標症例数は 20 例で、これまで 16 例登録し、内 15 例、94%で RI 法のセンチネルリンパ節を ICG 法で同定できた。

Patient Characteristics			Results of detected SN		
	n	%		RI	ICG
Gender			Average	3.6	3.9
Male	10	63%	Median	3.5	4
Female	6	38%	Range	2-8	2-8
Age(yr)			Total	58	62
Median	51		Concordance rate		
Range	26-82		ICG/RI	57/58	98%
Primary			RI/ICG	58/62	94%
Tongue	14	88%	ICG and RI/ ICG or RI	57/63	90%
Gingiva	2	13%			
T					
late T2	15	94%			
T3	1	6%			
pN					
pN0	11	69%			
pN1-2b	5	31%			

4. 試験のデザイン

本試験は、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。但し、明らかな上皮内癌は除く。

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。

4.1. 本試験の位置付け

ICG の蛍光特性を利用して頭頸部領域の SN を同定できるとなれば、医療従事者および被験者の被爆、施設の制限、手続きの煩雑などが解消され、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。

4.2. エンドポイントの設定根拠

主要エンドポイントは後発頸部リンパ節転移率とした。

ICG 蛍光法による SN 同定率が十分に高く、後発頸部リンパ節転移率が低い安全な治療であることが評価されれば、それにより非 RI 法による頸部郭清術の適否と範囲領域を決定する低侵襲の治療方針が可能となる。

5. 診断基準と用語の定義

5.1. UICC TNM 分類

原発腫瘍(T)

中咽頭

T1：最大径が 2cm 以下の腫瘍

T2：最大径が 2cm をこえるが 4cm 以下の腫瘍

T3：最大径が 4cm をこえる腫瘍

T4：隣接組織すなわち翼突筋、下顎、硬口蓋、舌深層(筋、喉頭)に浸潤する腫瘍
下咽頭

T1：下咽頭の 1 亜部位に局限し、最大径が 2cm 以下の腫瘍

T2：片側喉頭の固定がなく、下咽頭の 1 亜部位をこえるか、隣接部位に浸潤する腫瘍、または最大径が 2cm をこえるが 4cm 以下の腫瘍

T3：最大径が 4cm をこえるか、または片側喉頭の固定する腫瘍

T4：甲状軟骨や輪状軟骨、頸動脈、頸部軟部組織、椎前筋膜および同筋、甲状腺、および/または食道などの隣接組織に浸潤する腫瘍

声門上

T1：声帯運動正常で声門上部の 1 亜部位に局限する腫瘍

T2：声帯運動正常で声門上部の 1 亜部位をこえるかまたは声門に浸潤する腫瘍

T3：声帯が固定し喉頭に局限するものおよび/または輪状後部、梨状陥凹内側壁または喉頭蓋前の組織に浸潤する腫瘍

T4：甲状軟骨を破って浸潤するものおよび/または喉頭の外すなわち中咽頭・頸部軟部組織に広がる腫瘍

所属リンパ節(N)

N0：所属リンパ節に転移を認めない

N1：同側の単発性リンパ節転移で、その最大径が 3cm 以下のもの

N2：同側の単発性リンパ節転移で最大径が 3cm を超え、6cm 以下のもの；または同側の多発性リンパ節転移で最大径が 6cm 以下のもの、または両側あるいは対側のリンパ節転移で最大径が 6cm 以下のもの

- N2a：同側の単発性リンパ節転移で直径が 3cm を超え 6cm 以下

- N2b：同側の多発リンパ節転移で最大径が 6cm 以下

- N2c：両側あるいは対側リンパ節転移で最大径が 6cm 以下

N3：最大径が 6cm を超えるリンパ節転移

遠隔転移(M)

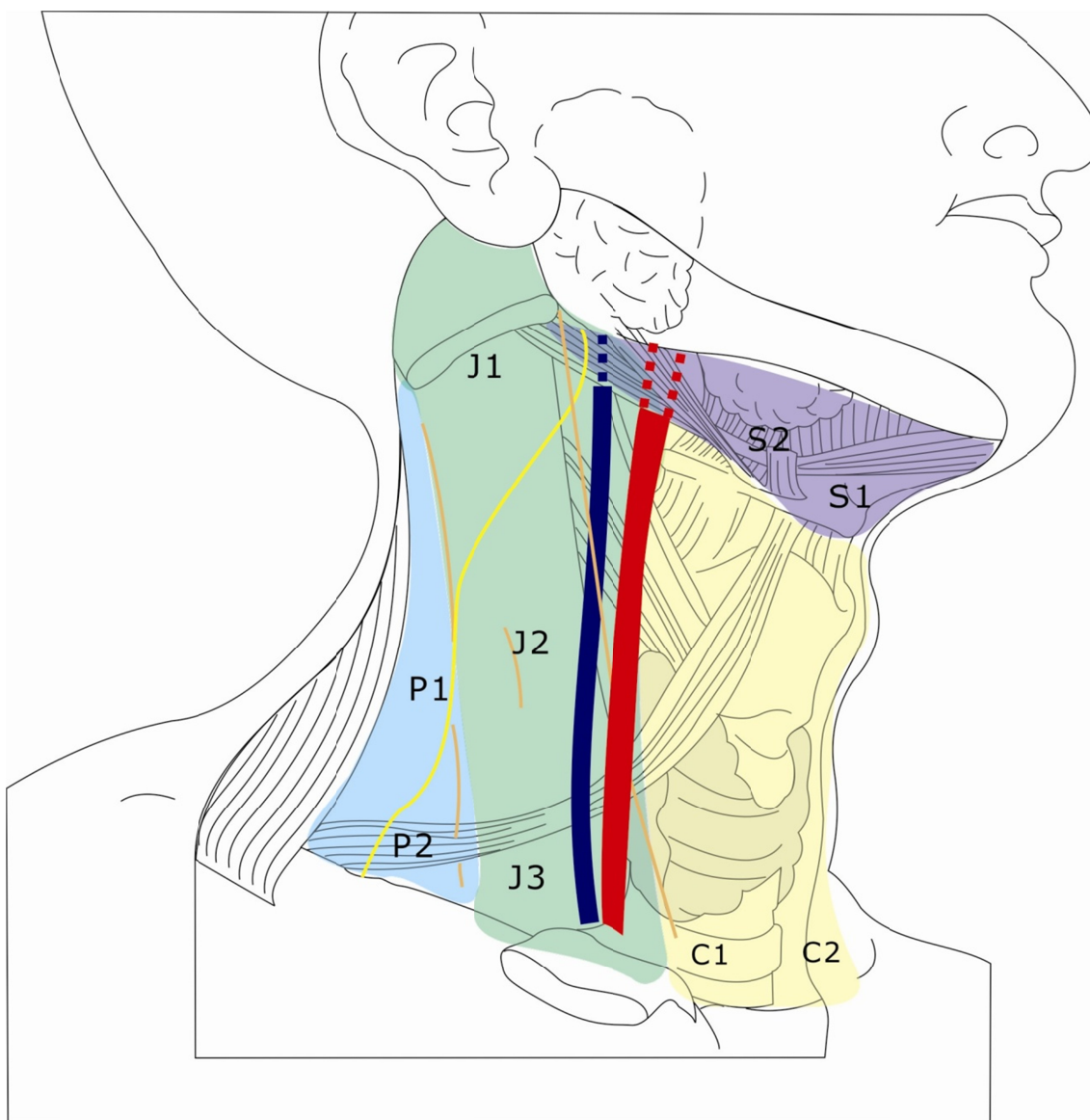
M0：遠隔転移を認めない

M1：遠隔転移あり

5.2. リンパ節領域の定義と名称（JND SG 分類）

本研究においてはリンパ節と頸部郭清術の分類は米国のレベル分類に基づく従来のものでなく、Japan Neck Dissection Study Group(JND SG)より新たに提唱された頸部リンパ節と呼称と分類を用いる[19]。記述性に優れ、多様な頸部郭清術に対応しているからである。

JNDSG 頸部リンパ節と呼称と分類



I. Lymph nodes in the nec	Symbols of the four principal groups and theirs subgroup of the cervical nodes	Abbreviations for other dissected nodes
1. Parotid lymph nodes		
a. Superficial parotid nodes		
b. Deep parotid nodes		pg
2. Submental lymph nodes and submandibular lymph nodes	S	
a. Submental lymph nodes	S1	
b. Submandibular lymph nodes	S2	
3. Superficial cervical lymph nodes		sc
4. Anterior deep cervical lymph nodes	C	
A. Anterior group		
a. Prelaryngeal nodes	C1	
b. Thyroid nodes	C1	
c. Pretracheal nodes	C1	
d. Cervical paratracheal nodes	C1/C2	
B. Posterior group		rp
a. Retropharyngeal nodes		
b. Paraesophageal nodes		
5. Lateral deep cervical lymph nodes	J & P	
a. Superior deep cervical nodes (jugulodigastric nodes)	J1	
b. Middle deep cervical nodes (jugulo-omohyoid nodes)	J2	
c. Inferior deep cervical nodes	J3	
d. Spinal accessory nodes	P1	
e. Supraclavicular nodes (scalene nodes)	P2	
II. Lymph nodes in the thorax		
1. Supreme mediastinal lymph nodes		sm
2. Anterior mediastinal lymph nodes		

5.3. NO 診断基準

5.3.1. CT

CT は NO の判定に必須とする。

以下のごとくの診断基準では原則として本研究検討対象症例から除外するが、理学所見および US 所見を加えて総合的に判断する。

サイズ：

最大径(横断像)が上内深頸リンパ節・顎下リンパ節は 15mm 以上、その他は 10mm 以上、最小径(横断像)が上内深頸リンパ節は 11mm 以上、その他は 10mm 以上、咽頭後リンパ節は 8mm 以上。

画像所見：

中心壊死を示す局所欠損像、節外進展を示す境界不明瞭像、3 個以上のリンパ節融合、患側の最大径が健側の 2 倍以上の非対称性。

5.3.2. US

US は NO の判定の補助手段とする。その診断基準は以下のごとくである。

US で、頸部全体を観察し、検出されたリンパ節のサイズを 3 次元で測定し、さらに形状、内部エコーを観察し診断する。

皮膚に垂直な面でリンパ節の最大断面を描出し、最大径を長径、最大径と直交する方向の長さを厚みとする。

リンパ節の部位にかかわらず、頸部に厚み 6 mm 以上のリンパ節がある。
厚みが 6 mm 未満の場合でも、次のいずれかの条件を満たすリンパ節がある。

厚み / 長径 > 0.5

リンパ門の消失

5.4. 用語の定義

5.4.1. 後発頸部リンパ節転移

原発部位の再発のない 2 年以内の術後頸部リンパ節再発を後発頸部リンパ節転移とする。

6. 対象症例

6.1. 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。
- 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

6.2. 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

7. 登録

7.1. 登録の手順

各施設の担当医は同意が得られた該当症例の手術を行う際に、対象患者が適格基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、「登録連絡票」に必要事項を記載し、FAX にて試験事務局へ送る。試験事務局は、送られた「登録連絡票」を確認し、適格と判断された場合、その症例の中央登録番号を決定して、「登録確認書」を担当医に FAX する。

「登録連絡票」の記載内容に問題がある場合には、担当医にその旨通知し、内容を確認する。

登録の連絡先と受付時間

試験事務局

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

受付時間：平日 9～17 時（土・日曜、祝祭日、年末年始は除く）

症例選択基準に関する問い合わせ先

試験事務局 長谷川泰久

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 : hns-gairai@aichi-cc.jp

各施設の担当医は、「登録確認書」を入手するまでは、プロトコル治療を実施してはならない。

試験事務局より FAX にて送付された「登録連絡票」及び「登録確認票」は、各施設で保管する。

8. 実施計画

8.1. SN 同定および生検

8.1.1. ICG(トレーサー)

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。

8.1.2. ICG の注射

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、ICG2mL 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。腫瘍の範囲が不明瞭な症例においては、原発巣切除後にその周囲粘膜下への注入を行うことも可能とする。

8.1.3. 術中 SLN 同定、摘出

手術当日、原発切除に先立って赤外観察カメラ (Photodynamic Eye または Hyper Eye Medical System) 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。その存在する部位を頸部郭清術の分類と名称に関する試案 (厚生省科学研究費補助金研究班) の分類で記録する。その後、原発巣切除を施行する。

8.1.4. ICG 法 SN 同定率

ICG 法による SN 同定率は、適格な本試験参加症例数のうち SN 同定された症例数を百分率で表す。

8.2. 頸部郭清術

8.2.1. 郭清範囲

SN 転移陽性であることが判明した症例では二期的に通常 4 週以内に選択的頸部郭清術を行う。下記に示す郭清範囲を行う。

1)患側 : ND(J)

2)健側 : 原発巣の進展範囲に応じて判断するが、明らかに正中を越えている場合には、ND(J)を行う。

3)患側 C 領域に SN リンパ節を認めた症例では C1 を、対側 C 領域に SN リンパ節を認めた症例では、C2 までの郭清を加える。

8.3. 術後補助療法

リンパ節被膜外浸潤を認める症例においては、原則として頸部照射 60Gy を術後 6 週間以内に行う。

8.4. SN および郭清組織における病理組織学的検索

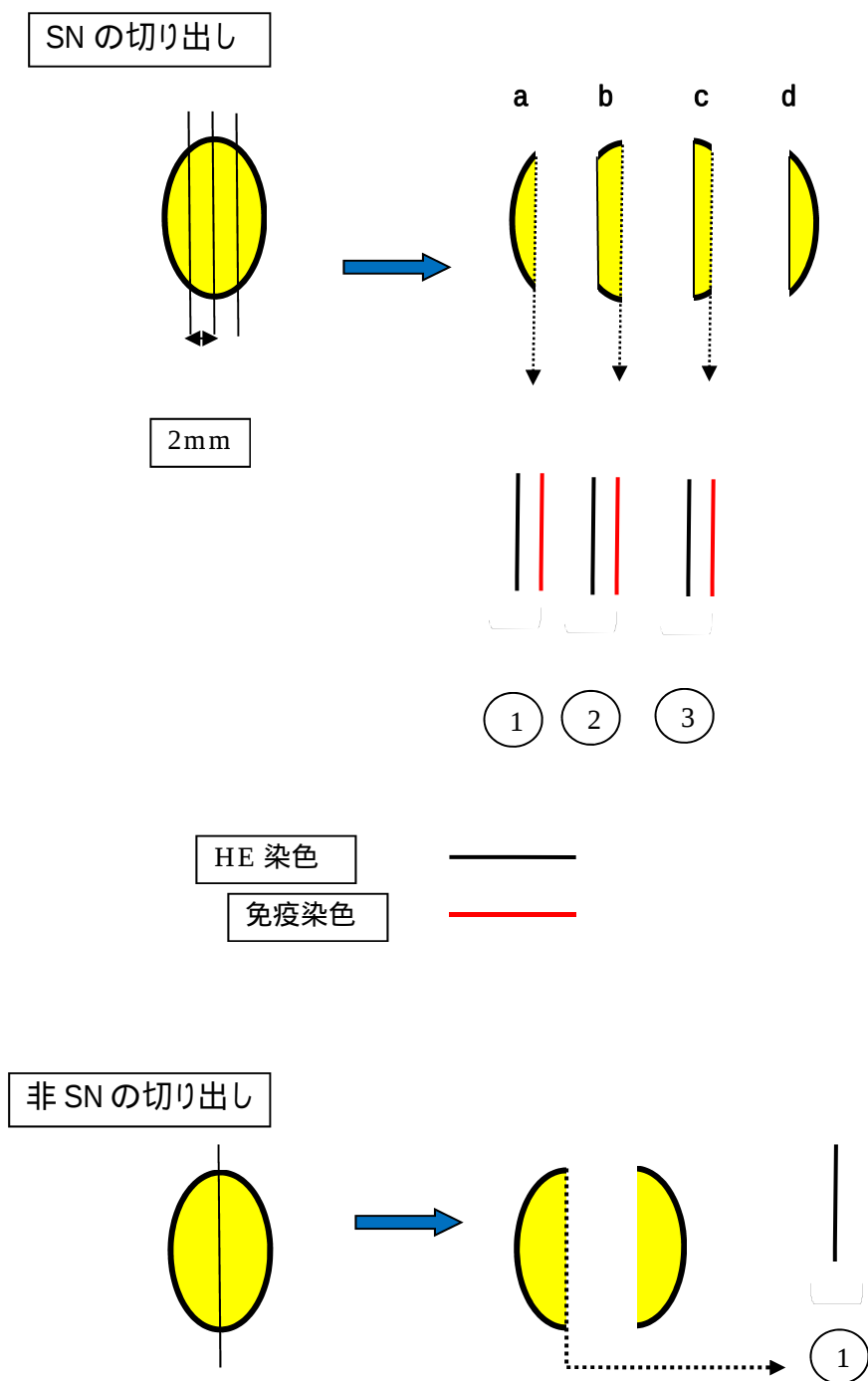
8.4.1. 切り出し方法

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する。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。

8.4.2. 術後病理組織学的検索

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。郭清術後の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。



8.4.3. 微小転移と ITC(isolated tumor cells)の定義

UICC TNM 分類(6 版)および Hermanek P らの報告[20]より以下のごとく定義する。

微小転移はその最大径が 0.2 mm より大きく、しかし、2.0 mm 以下とする。

ITC は、単一の腫瘍細胞または 0.2mm 以下の小細胞のクラスターとする。ITC は通常、悪性の証拠、例えば、増殖や間質反応を示さない。

ITC は転移陽性として扱う。

9. 有害事象の評価

9.1. 薬剤情報と予想される有害事象

9.1.1. 薬剤情報

9.1.1.1. インドシアニングリーン（第一三共株式会社ジアグノグリーン注射用 25 mg）詳細については薬剤添付文書を参照のこと。

9.1.2. 予想される有害事象

9.1.2.1. 薬物による有害反応

インドシアニングリーン投与症例 21,278 例中報告された副作用は 0.17% (36 例) で、主な副作用はショック症状 0.02% (5 件)、悪心・嘔気 0.08% (16 件)、血管痛 0.04% (8 件)、発熱・熱感 0.02% (4 件) 等であった。

9.1.2.2. 手術による有害事象

下内頸静脈リンパ節 (J3) に SN が同定される場合にはこの領域の郭清を行うが、これにより、乳糜瘻や横隔神経麻痺の有害事象が生じる危険がある。乳糜瘻の頻度は 1-2% である [21]。

9.2. 有害事象の定義と評価

9.2.1. 有害事象の定義

プロトコル治療に際して観察される、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、疾患であり、プロトコル治療との因果関係は問わない。

9.2.2. 重篤な有害事象

有害事象が下記のいずれかに該当する場合、重篤な有害事象として取り扱う。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常・先天性欠損を来すもの
- 6) その他の医学的に重要な状態と判断される事象または反応

9.2.3. 有害事象とプロトコル治療との因果関係

有害事象とプロトコル治療との因果関係は、以下の 6 段階で判定する。

define (明確に)	プロトコル治療との因果関係は、明らか(plausible)で、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等では説明できないもの
probable (おそらく、十中八九は)	プロトコル治療との因果関係は、妥当であり(reasonable)、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等によるものではなさそうなもの
possible (ありうる)	プロトコル治療との因果関係は、妥当で(reasonable)あるが、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等でも説明できる
unlikely (ありそうにない)	プロトコル治療との因果関係は、明らかでなく(improbable)、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等で説明されるもの
not related (関係ない)	プロトコル治療との因果関係はなく、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等で明らかに説明できるもの
unassessable (評価不能)	判断するデータが不十分で、より詳細なデータが必要なもの(conditional)、又は評価困難なもの

9.2.4. 有害事象の重症度の判定

有害事象の重症度の評価は、「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」を

用いて判定する。

なお、これらの規準に記載されていない有害事象が発現した場合は、以下に従って、担当医師が臨床的判断により分類する。

Grade	判定基準
Grade 1	軽度の有害事象 軽度；治療を要さない；症状がない画像所見異常／検査値異常
Grade 2	中等度の有害事象 最低限の治療／局所的治療／非侵襲的治療を要する。
Grade 3	高度の有害事象 入院や侵襲的治療／IVR／輸血／治療的内視鏡／手術などを要する顕著な症状を有する。
Grade 4	生命を脅かす、又は活動不能／動作不能となる有害事象 急性で生命を脅かす代謝性／心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置（緊急 IVR／治療的内視鏡／手術など）を要する。
Grade 5	有害事象による死亡

10. 観察および評価項目

10.1. 登録前の観察・評価項目

10.1.1. 患者背景

- ・同意取得日
- ・年齢
- ・性別

10.1.2. 癌に対する前治療歴

- ・既往治療
- ・頸部照射歴

10.2. 術前・術後の観察・評価項目

10.2.1. トレーサー投与状況

- ・放射線量
- ・注入量
- ・注入箇所
- ・分注数
- ・注入法

10.2.2. 手術に関する観察・評価項目

- ・手術日
- ・原発部位
- ・切除部位
- ・切除術式
- ・再建の有無
- ・手術時間
- ・出血量

10.2.3. 術中リンパ節の同定

- ・赤外観察カメラ検索部位（術中、郭清後）

10.2.4. 病理所見（SN、非 SN）

- ・多切片法
- ・染色法
- ・転移状況

10.3. 経過観察

登録した全患者において、手術後 6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月及び 24 ヶ月の経過の追跡を行う。観察の項目は、局所再発、後発頸部リンパ節転移、遠隔転移で、それぞれにつき、診断根拠、診断日の記載を要する。これらに対する加療について制限はなく、参加各施設における方針で行う。施行した内容および経過については記載を要する。

11. 有害事象の報告

「Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の臨床安全性情報取扱いガイドライン」に従い、重篤な有害事象（serious adverse event、SAE）または予期されない有害事象が生じた場合、施設研究責任者は試験事務局/研究代表者へ報告する。

なお、各施設の医療機関の長への報告については、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

11.1. 報告義務のある有害事象

11.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象とする。

1) プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡
プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象とする。

2) 予測されない Grade 4 の有害事象

プロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを急送報告の対象とする。

11.1.2. 通常報告義務のある有害事象

プロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断される以下の有害事象を通常報告の対象とする。

1) 最終プロトコル治療日から 31 日以降の死亡

明らかな原病死は該当しない。

2) 予測される Grade 4 の有害事象

3) 予測されない Grade 3 の有害事象

4) その他重大な医学的事象

11.2. 報告手順

11.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合は、症例の担当医は施設研究責任者を経て、有害事象発生を知ってから極めて迅速に（72 時間以内に電話、ファックス等で）「研究代表者（試験事務局宛）」に報告（1 次報告）しなければならない。さらに施設研究責任者は、より詳しい情報を記述した報告書を作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に「研究代表者（試験事務局）」に報告（2 次報告）しなければならない。

11.2.2. 通常報告

施設研究責任者は、有害事象発生を知ってから 15 日以内に試験事務局へ郵送または FAX 送付する。

11.2.3. 報告対象期間

有害事象の報告対象期間は、プロトコル治療開始から術後補助療法開始までとする。術後補助療法時までに有害事象が回復しない場合は、可能な限り有害事象が回復するまで経過を観察する。

11.3. 研究代表者/試験事務局の責務

11.3.1. 緊急対応の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講じる。また、試験中止あるいはプロトコル改訂の必要性などについても検討する。

11.3.2. 効果安全性評価委員会への報告

研究代表者は、急送報告または通常報告の対象となる有害事象に該当すると判断した場合、当該有害事象に関する研究代表者の見解、および講じた対応策等を施設から送付された報告書類とともに速やかに効果安全性評価委員会に提出し、有害事象の評価とそれに対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

11.4. 効果安全性評価委員会での検討

効果安全性委員会は、研究代表者から報告された有害事象に関して検討を行い、本臨床研究の継続の可否、プロトコルの改訂の要否を含む今後の対応について、研究代表者に文書で勧告する。

12. 目標症例数と研究期間

- 1) 目標症例数：40 例
- 2) 研究期間：2012 年～2016 年
- 3) 登録期間：3 年間(2012 年～2014 年)
- 4) 追跡期間：2 年間(各症例登録後 2 年間)

13. エンドポイントの定義

主要エンドポイントは後発リンパ節転移率である。

副次的エンドポイントは SN 同定率、無病生存期間である。

14. 統計学的考察

ICG 蛍光法センチネルリンパ節生検術の期待後発頸部リンパ節転移率を 10%とし、閾値後発頸部リンパ節転移率を 25%とする。

これを有意水準 0.05、検出力 0.80 で検出するのに必要な症例数は 38 例となる。

SN 同定率を 95%とし、目標症例数を 40 例とする。(Fleiss, J.L. Statistical Methods for Rates and Proportions (1981), pp. 13-15)

15. 効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員会は重篤な有害事象、効果、安全性について研究代表者の求めに応じて審議し、提言する。

- 1) 佐藤孝至 愛知学院大学歯学部耳鼻咽喉科
- 2) 加藤久和 岐阜大学耳鼻咽喉科
- 3) 波多野潔 愛知県がんセンター中央病院

16. 症例報告書 (Case Report Form: CRF)

病理検査報告があり次第、エクセルによる報告フォーマットに入力し、研究事務局へ報告する。その際には個人情報保護の観点に基づき、施設コード・年齢・性別・手術日の報告に留め、患者氏名、カルテ番号、生年月日など個人が特定される情報は除外する。その後半年ごとに予後情報フォーマットに入力し研究事務局へ報告する。

16.1. CRFの種類と提出期限

本試験で用いる CRF と提出期限は以下のとおり。

- | | |
|-----------------|-------------------|
| 1) 登録連絡票 | 研究事務局へ速やかに FAX する |
| 2) 表紙 | 2)-8)は術後 30 日以内 |
| 3) 臨床基本情報 | |
| 4) SN 基本情報 | |
| 5) 赤外観察カメラデータ | |
| 6) SN 病理診断データ | |
| 7) 非 SN 病理診断データ | |
| 8) 予後情報 | 術後半年ごとに報告する |
| 9) AE | 11. 有害事象の報告に従う |

16.2. CRFの送付方法

登録連絡票を除き、すべての CRF は CDRom に入力し研究事務局へ送付する。

16.3. CRFの修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類などの不備が判明した場合、「10. 観察および評価項目」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。CRF の修正に関する報告は施設の規定に従う。

17. 倫理的事項

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

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、臨床研究に関する倫理指針（2008 年 7 月 31 日 厚生労働省）並びに研究実施計画書を遵守して実施する。

17.2. 被験者の同意

17.2.1. 説明文書及び同意書の作成

試験責任医師は、被験者から臨床研究への参加の同意を得るために用いる説明文書（及びその他の説明文書）を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。作成または改訂された当該文書は、倫理審査委員会の承認を得て使用する。説明文書には少なくとも以下の

項目を含むこととする。

- 1) 当該臨床研究への参加は任意であること
- 2) 当該臨床研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと
- 3) 被験者又は代諾者等は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく撤回することができること
- 4) 被験者として選定された理由
- 5) 当該臨床研究の意義、目的、方法及び期間
- 6) 研究者等の氏名及び職名
- 7) 予測される当該臨床研究の結果、当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該臨床研究終了後の対応
- 8) 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法についての資料を入手又は閲覧することができること
- 9) 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること
- 10) 当該臨床研究の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先
- 11) 被験者を特定できないようにした対処した上で、当該臨床研究の成果が公表される可能性があること
- 12) 当該臨床研究に係る資金源、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
- 13) 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報
- 14) 当該臨床研究に伴う補償の有無（当該臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）

17.2.2. 同意取得の時期と方法

- 1) 担当医師は被験者に対し、被験者が臨床研究に参加する前に、倫理審査委員会の承認を得た説明文書を使用して十分説明した後、同意書を用いて自由意思による臨床研究参加の同意を本人から得る。
- 2) 説明に当たっては、担当医師は被験者から同意を得る前に、被験者が質問する機会と、臨床研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。さらに、その際当該担当医師は、すべての質問に対して被験者が満足するように答えなければならない。
- 3) 同意書には、説明を行った担当医師、及び被験者が署名し、各自日付を記入する。
- 4) 担当医師は署名と日付が記入された同意書の写し及び説明文書を被験者が臨床研究に参加する前に被験者に渡す。
- 5) 担当医師は、被験者に他に主治医がいるか否かを確認し、被験者の同意のもとに、主治医に被験者の臨床研究への参加について知らせるものとする。
- 6) 各被験者において臨床研究参加の継続の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、担当医師は当該情報を速やかに被験者に伝え、臨床研究に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、その旨を日付とともに診療記録等に記録する。

17.2.3. 説明文書の改訂

- 1) 被験者の同意に影響し得る新たな重要な情報（通常、説明文書の改訂を必要とする情報）が得られた場合には、試験責任医師は、速やかに当該情報に基づき説明文書

を改訂し、予め倫理審査委員会の承認を得る。

2) 担当医師は、すでに臨床研究に参加している被験者に対しても改訂の都度、改訂内容について当該情報を速やかに伝え、臨床研究に継続して参加するか否かについて、被験者の意思を確認するとともに、改訂された説明文書を使用して改めて説明し、臨床研究への参加の継続について同意書を用いて被験者から自由意思による同意を得る。

17.3. 個人情報の保護

各医療機関は、個人情報及び診療情報などのプライバシーに関する情報は、個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、「プライバシーポリシー」を定め、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。

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

本研究は厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業による補助金を資金源としており、この他に特定の団体からの資金提供や薬剤等の無償提供などは受けない。したがって、資金提供による利害関係は生じることはなく、研究者の関連組織との関わりもない。参加施設での診療において本研究に関わる者の利益相反については、参加施設の医療機関の規定に従う。被験者又は代諾者等に対する説明を行う。

17.5 補償について

予測できなかった重篤な有害事象で健康被害が生じる可能性はあるが、その場合、通常の診療における健康被害に対する治療と同様に適切に対処する。特別な経済的な補償は用意されていない。

18. プロトコル倫理審査委員会の承認

本試験の施行に際して、本プロトコル及び患者への説明文書の倫理審査委員会の承認を必要とする。多施設で行う際には、研究代表者の所属施設だけでなく、各参加施設における倫理審査委員会の承認が必要である。

なお、本プロトコル及び患者への説明文書の各医療機関の審査承認の年次更新の有無については、各医療機関の規定に従う。

19. プロトコルの変更

19.1. プロトコルの改訂

研究代表者は、臨床研究の進行中にプロトコルに変更の必要性が生じた場合は、必要に応じて効果安全性委員会と協議して変更内容を決定し、変更内容とその理由につき速やかに各医療機関の試験責任医師に通知する。

19.2. プロトコルの内容変更について

プロトコルの内容の変更については、改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。また、プロトコル内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いについては下記のとおり。

19.2.1. 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の主要評価項目に関連するプロトコルの部分的変更。効果安全性評価委員会及び各施設の倫理審査委員会の承認を有する。

プロトコルの表紙に効果安全性委員会の承認日および発効日を記載する。

19.2.2. 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目に関連しないプロトコルの変更。効果安全性評価委員長の承認を有する。各施設の倫理審査委員会の承認については、各医療機関の取り決めに従う。

プロトコルの表紙に効果安全性委員会の承認日および発効日を記載する。

19.2.3. メモランダム (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/試験事務局から本研究の関係者に配布するプロトコルの補足説明。効果安全性評価委員会への報告を要する。

プロトコルの表紙への記載は不要である。

20. 試験の中止・中断・終了

20.1. 試験の中止・中断

本試験の一部及び全体の中止・中断規定は以下のとおりとし、何れの場合も研究代表者は中止・中断時点において成績の収集及び解析を行う。

20.1.1. 試験全体の中止・中断

本研究の妥当性が否定された場合及び予期せぬ重篤な有害事象が認められ本研究の実施が医学的・倫理的に実施不可能と判断されたとき等、本研究の全体を中止又は中断せざるを得ない理由が生じた場合、研究代表者は本研究の中止・中断並びにその理由の詳細を医療機関に速やかに文書で通知する。医療機関の長は試験責任医師及び倫理審査委員会にその旨を通知し、文書で詳細を説明する。担当医師は被験者にその旨を通知し、適切な治療及び事後処理を保証する。

20.1.2. 各医療機関における試験の中止・中断

20.1.2.1. 試験責任医師による中止・中断

試験責任医師が本試験を中止又は中断した場合、試験責任医師は研究代表者及び医療機関の長へ速やかにその旨を通知するとともに、詳細を文書にて説明する。医療機関の長は倫理審査委員会に対し、速やかにその旨を文書で通知するとともに、詳細を文書にて説明する。

20.1.2.2. 倫理審査委員会による中止・中断

実施中の臨床研究の継続審査等において、倫理審査委員会が、有害事象等何らかの医学的情報又は倫理的判断に基づいて既に承認した事項の取消しの決定を下し、その旨が医療機関の長に通知された場合、医療機関の長は、これに基づく指示、決定を倫理審査委員会の取消しに関する日付入り文書の写しとともに、試験責任医師に速やかに通知するものとする。また、倫理審査委員会の決定について、試験責任医師に文書で詳細に説明する。なお、試験責任医師は中止・中断が決定した旨を研究代表者に通知するものとする。

20.2. 試験の終了

試験が終了した場合には、試験責任医師は研究代表者及び医療機関の長にその旨を文書で通知し、臨床研究結果の概要を文書で報告する。医療機関の長は、倫理審査委員会に対し、速やかに終了の旨を文書で通知するとともに、終了報告書に基づき、研究結果の概要を報告する。

21. 記録の保存

21.1. 倫理審査委員会

倫理審査委員会の設置者は、標準業務手順書、委員名簿（各委員の資格を含む）、委員の職業（職名）及び所属のリスト、提出された文書、会議の議事要旨及び書簡等の記録等について、各施設の基準にしたがって保存する。また、倫理審査委員会の設置者は、医療機関の長（当該倫理審査委員会の設置者ではない医療機関の長が倫理審査委員会に意見を求める場合）又は研究代表者から、倫理審査委員会の標準業務手順書及び委員名簿の提示を求められた場合には、これに応じるものとする。

21.2. 医療機関

医療機関の長は、臨床研究の実施にかかる必須文書について、各施設の基準にしたがって保存する。医療機関の長又は記録の保管責任者は、これらの記録がこの保存義務期間中に紛失又は廃棄されることがないように、また、求めに応じて提示できるような措置を講じるものとする。

21.3. 試験責任医師

試験責任医師は、臨床研究の実施にかかる必須文書（申請書類の写し、医療機関の長からの通知文書、被験者識別コード、同意書、症例報告書の写し等、臨床研究の倫理的実施及びデータの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録）を各施設の基準にしたがって保管する。

21.4. 試験事務局

試験事務局は中央登録番号をもとに、送られた調査票および画像写真をデータベースに登録し適切に保管する。不明の点がある場合は、担当医に問い合わせを行う。

22. 研究組織

22.1. 研究代表者

長谷川泰久 愛知県がんセンター頭頸部外科部長

22.2. 研究者分担者（所属、役割）

吉本 世一	国立がん研究センター中央病院 頭頸部腫瘍科 臨床試験	医長
松塚 崇	福島県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 臨床試験	講師
甲能 直幸	杏林大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 臨床試験	教授
本間 明宏	北海道大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 臨床試験	準教授
塩谷 彰浩	防衛医科大学校 耳鼻咽喉科 臨床試験	教授
横山 純吉	順天堂大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 臨床試験	准教授
大倉 康男	杏林大学 病理学 病理診断学の評価	教授
小須田 茂	防衛医科大学校 核医学 放射線診断学の評価	教授
近松 一郎	群馬大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 臨床試験	教授
小柏 靖直	杏林大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 臨床試験	講師

吉崎 智一	金沢大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 臨床試験	教授
上村 裕和	奈良県立医科大学 耳鼻咽喉科 臨床試験	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 臨床試験	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 臨床試験	教授
鈴木 幹男	琉球大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科 臨床試験	教授
宮崎 眞和	国立がん研究センター東病院 頭頸科 臨床試験 頭頸部腫瘍科・形成外科	医員
平野 滋	京都大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 臨床試験	講師
尾瀬 功	愛知県がんセンター 疫学・予防部 統計学的評価	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 病理診断学的評価	部長
川北 大介	名古屋市立大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科 臨床試験	助教
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 臨床試験	講師

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. Zeitels, 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, it's 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 NO 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
(H 2 4 - がん臨床 - 一般 - 0 0 6)

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 NO 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 NO 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、個人情報とは出さない。

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 1 3 - 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