

図13 涙丘の海綿状血管腫(69歳女性)

分離腫などが、さらには転移性腫瘍など、多種多様な腫瘍が生じる。誌面の関係ですべてを紹介することはできないため、詳細については成書²⁷⁾²⁸⁾を参照されたい。

4 涙丘部腫瘍

涙丘腫瘍は結膜腫瘍のうちの4%を占める²⁸⁾。涙丘は結膜と皮膚の両者の特徴を併せ持つ部位であるため、生じる腫瘍も両者を母地とするものが発生し得る。すなわち、母斑(図9)、乳頭腫、嚢胞、血管腫(図13)、脂腺腺腫や脂腺癌などがみられ、まれに oncocytoma や基底細胞癌なども生じることがある。Oncocytoma がなぜ涙丘に生じやすいかは、副涙腺の存在によるものと推測されている。涙丘部腫瘍の特徴は、悪性腫瘍の比率が低いことである。95%は良性で、悪性は5%程度である²⁹⁾。またデンマークにおける涙丘部腫瘍574例の検討³⁰⁾では、良性は、母斑248例(43%)、乳頭腫127例(22%)、嚢胞44例(8%)などと多くあるのに対し、悪性については、悪性リンパ腫4例(0.7%)、基底細胞がん4例(0.7%)、脂腺がんと悪性黒色腫とカポジ肉腫がそれぞれ2例(各0.34%)の計14例(2.4%)であり、涙丘部における悪性腫瘍の割合は低い。米国からの報告³¹⁾でも悪性疾患の割合は5%以下であった。

おわりに

本稿は角結膜の腫瘍についての綜説であるが、同じく本誌の「眼腫瘍の展望」の結膜の項³²⁾に過去の論文についての概略が載っていることを鑑み、論文引用を主とした綜説ではなく、より臨床的に印象に残る内容となるように心がけた。角結膜腫瘍の症例を診察する際に、本稿が診断・治療の一助となれば幸いである。

文献

① 角膜腫瘍

- 1) 本橋良祐, 森 秀樹, 永井 毅ほか: 特異な病理組織像を呈した角膜上皮異形成の1例. 臨床眼科 68: 197-200, 2014
- 2) Yousef YA, Finger PT: Squamous carcinoma and dysplasia of the conjunctiva and cornea: an analysis of 101 cases. Ophthalmology 119: 233-40, 2012

② 輪部腫瘍

- 3) Chaudhry IA, Al-Jishi Z, Shamsi FA et al: Juvenile xanthogranuloma of the corneoscleral limbus: case report and review of the literature. Surv Ophthalmol 49: 608-14, 2004

③ 結膜腫瘍

- 4) Mäntytjärvi M, Syrjänen S, Kaipainen S et al: Detection of human papillomavirus type 11 DNA in a conjunctival squamous cell papilloma by in situ hybridization with biotinylated probes. Acta Ophthalmol(Copenh) 67: 425-9, 1989
- 5) Saegusa M, Takano Y, Hashimura M et al: HPV type 16 in conjunctival and junctional papilloma,

- dysplasia, and squamous cell carcinoma. *J Clin Pathol* 48 : 1106-10, 1995
- 6) Scott IU, Karp CL, Nuovo GJ : Human papillomavirus 16 and 18 expression in conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* 109 : 542-7, 2002
 - 7) Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology, 3rd edition. Saunders, 2008
 - 8) Lee GA, Hirst LW : Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol* 39 : 429-49, 1995
 - 9) Kao AA, Galor A, Karp CL et al : Clinicopathologic correlation of ocular surface squamous neoplasms at Bascom Palmer Eye Institute : 2001 to 2010. *Ophthalmology* 119 : 1773-6, 2012
 - 10) Nanji AA, Moon CS, Galor A et al : Surgical versus medical treatment of ocular surface squamous neoplasia : a comparison of recurrences and complications. *Ophthalmology* 121 : 994-1000, 2014
 - 11) 田邊美香, 吉川 洋, 大西陽子ほか : Ocular surface squamous neoplasia の 34 症例. *日眼会誌* 118 : 425-32, 2014
 - 12) Newton R, Ferlay J, Reeves G et al : Effect of ambient solar ultraviolet radiation on incidence of squamous-cell carcinoma of the eye. *Lancet* 347 : 1450-1, 1996
 - 13) 兒玉達夫 : 眼表面悪性腫瘍に対する局所化学療法の現状と課題. *日眼会誌* 116 : 463-5, 2012
 - 14) Shields CL, Shields JA : Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 49 : 3-24, 2004
 - 15) Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T et al : Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 358 : 2649-51, 2008
 - 16) Guo S, Ni N : Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution. *Arch Ophthalmol* 128 : 255-6, 2010
 - 17) Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J et al : Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma : a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 131 : 601-13, 2013
 - 18) Murphy BA, Dawood GS, Margo CE : Acquired capillary hemangioma of the eyelid in an adult. *Am J Ophthalmol* 124 : 403-4, 1997
 - 19) Jerry A, Shields JA, Mashayekhi A, Kligman BE et al : Vascular tumors of the conjunctiva in 140 Cases. *Ophthalmology* 118 : 1747-53, 2011
 - 20) Enjolras O, Wassef M, Chapot R : Introduction : ISSVA classification. In : *Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations*. 1-11, Cambridge University Press, New York, 2007
 - 21) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al : WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edition. IARC, Lyon, 2008
 - 22) Esmaeli B, McLaughlin P, Pro B et al : Prospective trial of targeted radioimmunotherapy with Y-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) for front-line treatment of early-stage extranodal indolent ocular adnexal lymphoma. *Ann Oncol* 20 : 709-14, 2009
 - 23) Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A et al : Primary acquired melanosis of the conjunctiva : risks for progression to melanoma in 311 eyes. The 2006 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 115 : 511-9, 2008
 - 24) Savar A, Esmaeli B, Ho H et al : Conjunctival melanoma : local-regional control rates, and impact of high-risk histopathologic features. *J Cutan Pathol* 38 : 18-24, 2011
 - 25) Yousef YA, Finger PT : Predictive value of the seventh edition American Joint Committee on Cancer staging system for conjunctival melanoma. *Arch Ophthalmol* 130 : 599-606, 2012
 - 26) 辻 英貴, 小島孚允, 田村めぐみほか : 眼瞼に発生した多形腺腫 *臨床眼科* 61 : 1681-4, 2007
 - 27) Shields JA, Shields CL : *Eyelid, Conjunctival, and Orbital Tumors : An Atlas and Textbook*, 2nd edition. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008
 - 28) Font RL, Croxatto JO, Rao NA : *Tumors of the Eye and Ocular Adnexa*. Atlas of Tumor Pathology, 4th series, fascicle 5. 1-41, American Registry of Pathology & Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 2006
- ④ 涙丘部腫瘍
- 29) Luthra CL, Doxanas MT, Green WR : Lesions of the caruncle : a clinicopathologic study. *Surv Ophthalmol* 23 : 183-95, 1978
 - 30) Østergaard J, Prause JU, Heegaard S : Caruncular lesions in Denmark 1978-2002 : a histopathological study with correlation to clinical referral diagnosis. *Acta Ophthalmol Scand* 84 : 130-6, 2006
 - 31) Shields CL, Shields JA, White D et al : Types and frequency of lesions of the caruncle. *Am J Ophthalmol* 102 : 771-8, 1986
 - 32) 辻 英貴, 鈴木茂伸, 加瀬 諭 : 【新しい展望】眼腫瘍. *眼科* 55 : 865-904, 2013

*

*



眼窩悪性腫瘍

辻 英 貴

〔要 約〕

眼窩悪性腫瘍は非常に珍しい疾患であるが患者は存在し、眼の奥に何かがあるのではという疑いの目を持つためには、眼窩腫瘍に対する理解と、発せられる様々なサインを見逃さないことが重要である。小児に多い横紋筋肉腫などの肉腫や成人

に多い悪性リンパ腫ではサブタイプまで病理診断することによって、治療方針が決定される。また忘れてはいけないものに、鼻・副鼻腔からの浸潤性腫瘍や、転移性腫瘍があり、眼部のみにとらわれずに、広く原因を考えることも大切である。

はじめに

眼科疾患全体に占める眼窩腫瘍の割合は少なく、悪性腫瘍はさらに頻度が低くなるが、発見する、もしくは疑うのは一般眼科医であり、腫瘍専門の眼科医は症例を紹介されて初めて治療を行うことが可能となる。眼窩腫瘍の最大の特徴は、眼内や眼瞼と異なり、直接腫瘍を確認できないことである。眼の奥に何かがあるのではないかという疑いを持てるかどうかがキーポイントとなる。悪性腫瘍は早期発見・早期治療が肝要であり、眼窩悪性腫瘍を知り、「何となくおかしい」という感覚を研ぎ澄ますことが眼窩腫瘍発見という治療への第一歩を踏み出すこととなる。

I. 眼窩悪性腫瘍の頻度と分類

東京医大からの報告¹⁾では、眼科外来の新患患者中、眼窩腫瘍の占める割合は0.2%で、そのうちの3割が悪性であり、極めてまれな疾患である。また慈恵医大²⁾の症例では、眼窩腫瘍全体の35%が悪性であり、本邦の原発性眼窩腫瘍のうちの36%が悪性であった³⁾。

悪性腫瘍は、原発、続発、転移の3つに分類される。

1. 原発腫瘍

眼窩から生じた悪性腫瘍で、眼窩内に一次的に発生する腫瘍をいう。

2. 続発腫瘍

眼球や結膜、眼瞼、涙道から発生した悪性腫瘍が眼窩内まで浸潤したもの、もしくは眼窩に近接する副鼻腔、鼻腔、脳、咽頭などから眼窩へ浸潤した腫瘍をいう。

3. 転移性腫瘍

肺や乳腺などの他臓器に生じた悪性腫瘍が、血行性に眼窩へと転移を生じたもの。悪性リンパ腫や白血病の眼窩への播種も同様である。

II. 眼窩腫瘍診察のポイント

1. 問 診

今までの眼部の膨らみなど異常形態の経過、明るさや像の大きさや歪みなど見え方の左右差、がんなどの悪性腫瘍の既往、以前撮った写真との顔貌の差異などを確かめる。

2. 視診

眼球突出および偏位など眼の位置の左右差、瞼裂幅や瞼縁の位置など瞼の形状の左右差、複視の有無、マーカスガン瞳孔の有無、などを観察する。眼瞼を開大して涙腺開口部付近の様子や、円蓋部結膜側から腫瘍が観察可能かなどもチェックする。

3. 触診

触知可能か、腫瘍の固さと範囲、皮膚との癒着の有無、などを把握する。リンパ腫などでは小袋に入ったゼリー程度の固さが多い。

4. 前眼部・眼底

結膜浮腫や結膜血管の怒張の有無、SPKの有無および左右差、瞳孔の状態、下眼瞼牽引筋腱膜への影響による眼瞼内反、涙道への影響によるメニスカスの左右差や流涙などを確かめ、必要に応じ涙洗などを行う。また散瞳精査にて腫瘍による眼窩側からの眼球圧迫に伴う眼内隆起や脈絡膜皺壁の形成、視神経の浮腫や opticociliary shunt vessel^(用語解説1)の有無、などを確認する。

以上の症状は単一ではなく、複合的に生じることが多い。

III. 眼球突出を見た際の鑑別

通常、眼球は腫瘍の存在部位とは反対方向に押される。例えば涙腺部の腫瘍では眼球は内下方に変位し、視神経腫瘍の場合には、眼球は真裏から前方に押される。筋円錐内の腫瘍も同様である。悪性と良性とで突出の差異に言及するのは難しい。眼球突出の差が出るのは、腫瘍が涙腺がんの様なしっかりとした固さを有する境界明瞭なものか、リンパ腫や転移などのびまん性のものかによる。後者では眼球変位に伴って眼窩全体が腫れ、進行例では眼瞼腫脹を伴って閉瞼ぎみとなる傾向にある。

IV. 各種検査

視力、眼圧はもちろん、Hessチャート、中心フリッカー値、視野などにより視機能への影響を把握し、超音波エコー、CT、MRIなどの画像検査で眼窩腫瘍の拡がりや大きさを把握する。MRIが腫瘍の大きさと広がりなど腫瘍の性状を最も把握しやすい。CTでは腫瘍と骨との関係がわかりやすく、涙腺上皮性腫瘍や眼窩周囲2/3で接する副鼻腔からの浸潤性腫瘍などでは必須である。

V. 眼窩原発悪性腫瘍

原発性眼窩腫瘍の種類は多いが、悪性腫瘍についてはある程度限られており、成人では、悪性リンパ腫の頻度が高い、涙腺由来の悪性腫瘍が多い、などの特徴がある。小児では肉腫が多く、急速に増大する腫瘍では、横紋筋肉腫を真っ先に考える。

1. 横紋筋肉腫 (Rhabdomyosarcoma : RMS)

横紋筋肉腫は、間葉系を起源とする細胞由来の悪性腫瘍であり、70%が10歳までに発症し、好発年齢は2~5歳である。小児の眼窩悪性腫瘍のうち最も多く、急速な発育を呈する眼窩腫瘍では念頭に置くべきものである。MRIでは脳実質との比較でT1強調像で等信号、T2強調像でやや高信号を示し、造影後は強い増強効果を示す。RMS全体の頻度は、15歳未満の小児に発生するがんのうちの3.5%、15~19歳の青年および若年成人に発生するがんの2%を占める。発生率は小児100万人当たり4.5人で、半数の症例において10歳以下で発見される。

眼付属器RMSの頻度は、米国ウィルス眼腫瘍病院の25年間21000例中の33例(0.2%)で、7割が男性、平均年齢は10歳であったが、10~20歳が12%、また20歳以上も12%存在した⁴⁾。横紋筋肉腫における病理のサブタイプは以下の胎児型、胞巢型、多形型があり、予後はそれぞれの型により異なる。

1) 胎児型横紋筋肉腫 (embryonal RMS)

男性が女性の1.5倍と多く、発生のピークは0~4歳となる。小児では、4人/100万人で、青年では、1.5人/100万人と頻度が下がる⁵⁾。膀胱や前立腺のものでは5年生存率は80%、眼窩の場合にはさらに良好で5年生存率は92%となっている。

2) 胞巢型横紋筋肉腫 (alveolar RMS)

性別による発生率の差はなく、0~19歳では、1人/100万人である。患者年齢が高く、周囲への浸潤傾向が強く、5年生存率は50%である⁵⁾。

3) 多形型横紋筋肉腫 (pleomorphic RMS)

45歳以上の中年以降に生じやすいまれな型で、中央値は55歳である。5年生存率は最も悪く30%以下であるが、眼窩発生は至極まれである。

眼窩のRMSでは審美的低下や機能障害なしでの安全域を含んだ全摘出は不可能であり、まず生検を施行し、多くの場合は「顕微鏡的以上の残存あり」

となり、VAC療法（ビンクリスチン，アクチノマイシンD，シクロホスファミド）を行う。続いて生検後の腫瘍残量に応じて，総量36 Gy～50.4 Gyの照射を行う。頸部リンパ節転移がある場合には頸部リンパ節廓清を実施する。

一般に治療に対する反応は，1～10歳の症例では良好であるが，1歳未満と10歳以上，なかでも成人では予後が悪い。眼窩のRMSが他部位原発に較べて予後が良いのは，5～10歳を中心に発症し，胎児型が大多数を占め，眼部という最も目立つところに生じるために早めに受診するためであろうと思われる。

2. その他の肉腫

骨肉腫，軟骨肉腫，脂肪肉腫，繊維肉腫などがある。両眼性の網膜芽細胞腫の患者は，治療後に数年以上してから骨肉腫などを生じやすく，特に放射線照射野に含まれていた眼窩部位に2次がんとして生じることがある。いずれの肉腫もごくまれな腫瘍であり，サブタイプにより予後などが異なるためしっかりと診断した上で適切な治療を行うべきである。例えば脂肪肉腫では，組織系がdifferencitedのうちは腫瘍切除の繰り返しでもよいが，dedifferencitedとなると眼窩内容除去などの侵襲の大きな治療が必要となってくる。

3. 悪性リンパ腫 (malignant lymphoma : ML)

悪性リンパ腫全体において近年，眼窩悪性腫瘍が世界的に増加傾向にあり，成人の眼窩悪性腫瘍では悪性リンパ腫が最多疾患である。慈恵医大の症例では全眼窩腫瘍の16%を，また本邦における原発性眼窩腫瘍の中で24%を占めている。びまん性の独

特なmolding形式の増殖形態をとり，CTにて筋肉と同程度，MRIではT1で筋肉と等，T2で脂肪より高で脳実質と等となる。moldingとは鋳型をとる様な，言い換えると周囲組織を圧排したりではなく隙間を埋める様な増殖形態を指し，進行すると眼瞼および眼窩全体が膨れてくる。鑑別疾患は，反応性リンパ過形成^(用語解説2)，IgG4眼関連眼疾患^(用語解説3)，眼窩炎症性偽腫瘍^(用語解説4)などで，IgG4眼関連疾患では眼窩下神経などの神経周囲に沿って増殖することがある。画像では鑑別は困難であり生検が必要で，病理診断なしにステロイド剤を用いるのは，盲目的でその場しのぎの治療となるので，視神経のレスキュー目的以外では慎むべきである。生検施行時には，病理以外に生検体を用いてフローサイトメトリーや遺伝子再構成などを駆使し，サブタイプまで診断しないといけないのは，それぞれが異なる病態を呈し，治療方針も異なってくるためである。

1) MALTリンパ腫 (Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue : 節外性濾胞辺縁帯粘膜関連リンパ組織リンパ腫)

MALTリンパ腫は全悪性リンパ腫の7～8%を占め，中央値は61歳で，女性にやや多い傾向がある。臓器別では，消化管(50%)，肺(14%)，甲状腺を除いた頭頸部(14%)の次に，結膜，眼瞼，涙腺，眼窩などの眼付属器(12%)となっている。眼付属器リンパ腫の7割前後と最も多いサブタイプで，おとなしい発育をする「indolent ML」である。眼部に限局の場合には，放射線療法で寛解となることがほとんどであり，結膜も含めた眼付属器のステージ

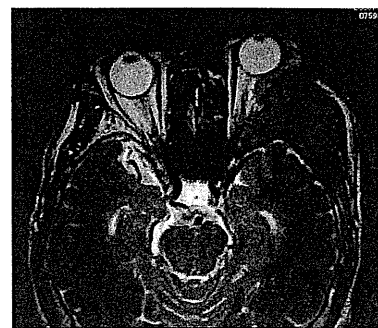
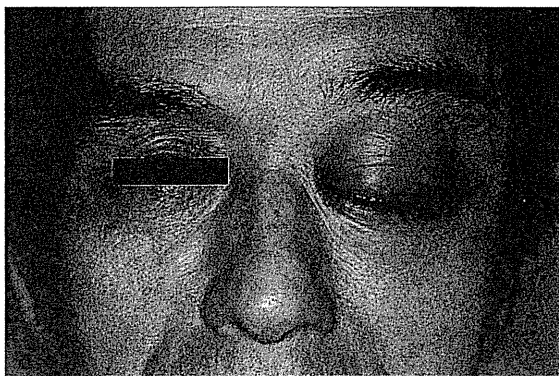


図1 左眼窩のDLBCL

眼窩内および眼窩外に跨って，ダンベル様腫瘍を形成したDLBCLを示す。眼窩外壁骨は破壊されておらず，頬骨眼窩孔などの血管や神経が通じている孔を通じてmoldingの形態にて浸潤していったものと考えられる。

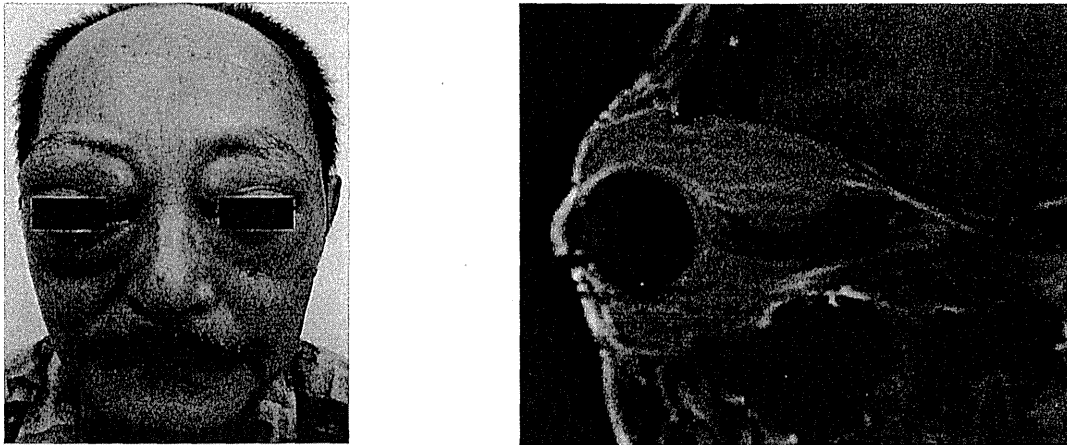


図2 両眼窩のマントル細胞リンパ腫

Molding 形態の増殖を示して眼窩の隙間を埋める様にびまん性に増生していた。

I の MALT ML は、放射線治療にて5年および10年の全生存率は97.6% および93.5%となっている⁶⁾。化学療法は放射線治療ほどの効果は期待できない。

2) びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL)

DLBCL は眼窩における悪性リンパ腫の中で MALT リンパ腫に次いで頻度が高く、「aggressive ML」すなわち無治療では月単位で進行するもので、成人の急激な発育のびまん性の腫瘍では鑑別の一の手である。治療は R-CHOP 療法が基本である。眼付属器に生じた DLBCL 全体の5年生存率は36%で、眼付属器原発の場合には44%で再発を生じ、女性は男性に比べて予後が良い傾向にある⁷⁾。図1に眼窩内および眼窩外に跨って、ダンベル様腫瘤を形成した DLBCL を示す。血管・神経が通じている孔を通じて molding の形態にて浸潤したものと考えられる。

3) 濾胞性リンパ腫

本邦の悪性リンパ腫の10~15%で、発生のピークは60歳代であるが30~40歳代にもみられる。限局病変に対しては放射線治療にて10年以上の寛解を半数で得られるが、限局病変はわずか10~20%に過ぎず、再発や播種はだらだらと続いて継続治療を得られにくい点だが、同じ「indolent ML」でも MALT ML との相違である。眼付属器の濾胞性リンパ腫の予後は10年生存率が60%である⁸⁾。進行期ではリツキシマブ併用の R-CHOP などを用いて約80%で寛解を得るが、期間は約30ヵ月と短く、生存期間は平均10年である。

4) マントル細胞リンパ腫

本邦では B 細胞性非ホジキンリンパ腫のうちの2~3%と頻度は低いが、欧米では5~10%を占める。男性は女性の2倍の頻度で、中央値が60歳代と比較的高く、消化管や骨髄に浸潤しやすい傾向を持つ「aggressive ML」である。R-CHOP 療法が第一選択となるが、80%以上の症例で III, IV 期の進行期であるため完全寛解率は20~60%程度で、生存期間の中央値は3~4年である。図2に両眼窩に生じたマントル細胞 ML の症例を示す。Molding 形態の増殖を示して眼窩内にびまん性に増生していたが、化学療法にて完全寛解した。

5) 節外性 NK/T 細胞リンパ腫 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型

本邦においては、悪性リンパ腫の3%未満で、邦名では、節外性 NK/T 細胞リンパ腫もしくは鼻 NK/T 細胞リンパ腫と呼ばれる。Natural Killer 細胞から発生した NK 細胞リンパ腫と、T 細胞リンパ腫の2つがあるが類似の病態をとり治療方針も変わらないことから、一緒に NK/T 細胞リンパ腫として分類されている。NK 細胞リンパ腫は EB ウイルスとその成因に関与し、本邦を含めたアジアに多い。正中線近傍に多く眼窩でも内側に多い。治療は、50 Gy 程度の放射線療法を施行し、その後に化学療法として DeVIC 療法が多く用いられている。「aggressive ML」で DLBCL よりもさらに予後は悪く、5年生存率で38~46%である⁹⁾。図3に内直筋および結膜に生じた NK/T 細胞リンパ腫の症例を示す。

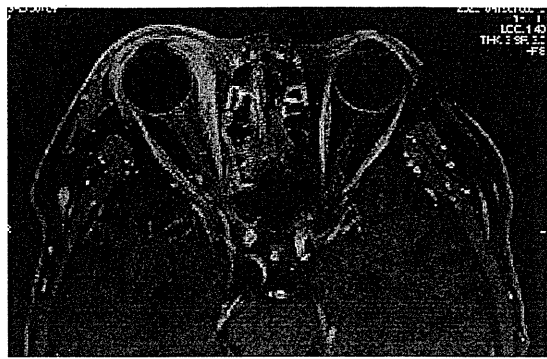


図3 右眼窩内側のNK/T ML

内直筋とその周囲および結膜にNK/T細胞リンパ腫を生じた。放射線照射と化学療法を施行したが、8か月後に全身播種を生じて他界された。

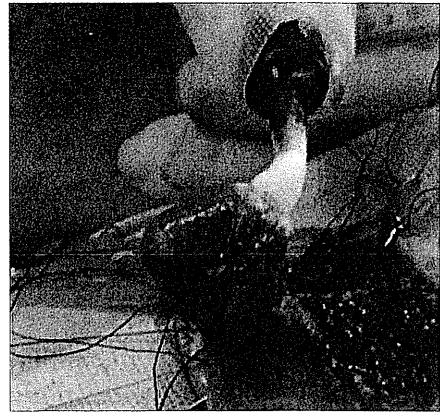
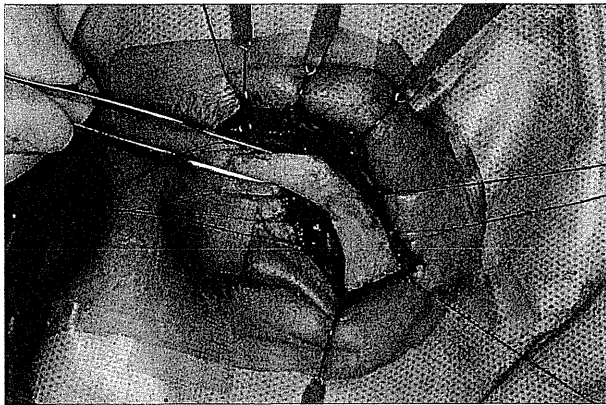


図4 側方アプローチ (Krönlein法) による眼窩腫瘍摘出術

写真左) 一時的に眼窩の外上側の骨を外し、写真右) クライオを用いて腫瘍摘出した。摘出後は骨を戻して骨膜を閉じ、閉創する。

4. 涙腺悪性腫瘍

涙腺からは耳下腺などと同様に、上皮性悪性腫瘍が発生し、腺がん、腺様嚢胞がん、多形腺腫由来がん、導管がんなどを生じる。涙腺の上皮性悪性腫瘍では、多形腺腫との鑑別が困難である。MRIではT1では共に外眼筋と等信号は同じで、T2にて多形腺腫では外眼筋よりも高信号、涙腺がんでは外眼筋と等信号を呈すると言うが、実際は症例によって様々で、悪性では涙腺窩を含む周囲骨の破壊的浸潤所見が大切となる。

治療は、一時的に骨を外す側方アプローチ (Krönlein法) (図4) などによって腫瘍全摘を計画する。悪性であった場合には、マージンが十分に確保できていれば経過観察、そうでなければ追加の拡大切除、通常は眼窩内容除去を施行する。拡大手術の希望がない場合には重粒子などの放射線治療を行

う。眼窩内容除去術は、眼窩全周皮膚切開から奥へと眼窩骨膜を剝離し、先端部にて切断して眼窩内容除去後に植皮を行う。詳細については成書¹⁰⁾などを参照されたい。

涙腺上皮性悪性腫瘍の予後は、眼窩内容除去および眼球温存腫瘍切除術それぞれの5年生存率は59%と62%で、無病生存率は49%と39%であった¹¹⁾。T1-T2群とT3-T4群の間で5年生存率が、また腫瘍径3.5cmを境に無病生存率が、それぞれ有意¹¹⁾となり、早期発見の重要性を物語っている。現在、抗がん剤の涙腺腫瘍部への選択的動脈注入¹²⁾による治療が試みられている。

VI. 眼窩浸潤性悪性腫瘍

眼窩浸潤性悪性腫瘍は鼻・副鼻腔の悪性腫瘍が眼窩に浸潤するものが大半を占め、なかでも上顎洞の扁



図5 上顎洞の腺様嚢胞がんに対する上顎全摘後、義眼床を作成した症例

写真左) 上顎および眼窩内容除去にて腫瘍を一塊として摘出。

写真右) 術後3か月後の顔貌。

平上皮がん (SCC) が最多である。根治には拡大上顎全摘、すなわち上顎洞全摘かつ眼窩内容除去術という大きな侵襲が必要となり、顔貌が著しく変化してしまう。眼瞼が安全域に入っていて温存できる場合には、眼科も手術に参加して義眼床を作成することにより義眼装用も可能となっており、術後のQOLの向上は著しいものがある。図5に上顎洞の腺様嚢胞がん術後に義眼を装用した症例を呈示する。

Ⅶ. 眼窩転移性腫瘍

眼窩への悪性腫瘍の転移は原発や続発と比較すると少なく、眼窩腫瘍中の2~7%程度である。転移性眼窩腫瘍で何よりも重要なのは問診であり、がんの既往の確認を行う。悪性腫瘍既往患者の眼部腫瘍では、常に転移の可能性を頭の片隅に置いておく。眼内転移同様、男性では肺がんが、女性では乳がんが多く、小児では神経芽細胞腫が最多で、まれではあるが白血病に伴う緑色腫^(用語解説5)などもある。多くは筋円錐外に生じ、不規則でびまん性の腫瘍陰影を呈する。外眼筋への転移や、前立腺がんなどでは眼窩骨にも生じる。診断は、可能であれば生検を行うが、病状と画像にて臨床診断として確定とすることもある。治療は、放射線療法が視機能温存と効果の両面で優れており、35~50 Gyの放射線外照射に

て通常、腫瘍は縮小し、残された日々のQOL、QOVの向上に寄与することができる。

おわりに

眼窩悪性腫瘍はまれではあるが、命と容姿という最も重要な部分に関わる疾患である。眼窩内容除去が必要となる場合にも、早期発見が可能であれば眼瞼保存による義眼装用の道も残される。眼窩悪性腫瘍は、眼科医が術後のQOLと生命予後自体に大きな貢献が可能な疾患であることを心に入れておきたい。

【用語解説】

- 1 optociliary shunt vessel: 視神経鞘髄膜腫などの視神経に直接障害を生じる腫瘍では、網膜静脈の環流障害を生じ、脈絡膜血管系へと流れて渦静脈から還流される。眼底所見では視神経乳頭周囲にみられる動静脈シャントが見られ、これをoptociliary shunt veinという。視力低下および視神経萎縮と併せて、Hoyt-Spencer triadと言われる。
- 2 反応性リンパ過形成 (reactive lymphoid hyperplasia: RLH): リンパ球が増殖して塊を形成するが、ひとつのクローンからの無限増殖 (悪性) ではなく、様々な細胞が増えている良性のリンパ球増殖である。
- 3 IgG4 関連眼疾患 (IgG4-related ophthalmic disease): IgG4 関連疾患とは、全身の様々な臓器においてIgG4免疫染色陽性のリンパ形質細胞浸潤による腫瘍や肥厚性病巣がみられる病態で、涙腺や眼窩など眼部に生じ

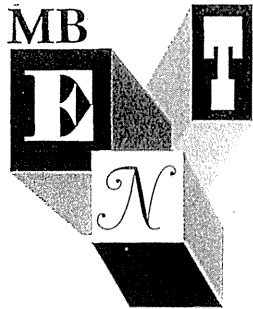
るものをIgG4関連眼疾患と呼ぶ。

- 4 眼窩炎症性偽腫瘍 (orbital inflammatory pseudotumor) : 眼窩内の炎症により腫瘍のごとく塊を形成するが、あくまでも炎症であり好中球やリンパ球などが集簇して塊らしきものを形成したものである。
- 5 緑色腫 (chloroma) : 骨髄性白血病がある部位に腫瘍塊を形成し、緑色調を呈するために命名されたもので、眼窩にもまれに生じることがあり、graucocytic sarcoma (顆粒球肉腫) とも呼ばれる。

[文 献]

- 1) 後藤 浩, 阿川哲也, 白井正彦 : 眼窩腫瘍 218 例の臨床統計. 臨眼 56 : 297-301, 2002.
- 2) 敷島敬悟 : 眼手術学 1. 第 2 部 眼窩 眼窩腫瘍の統計. 295-297, 文光堂, 東京, 2014.
- 3) Shikishima K, Kawai K, Kitahara K: Pathological evaluation of orbital tumours in Japan: analysis of a large case series and 1379 cases reported in the Japanese literature. Clin Experiment Ophthalmol 34 : 239-244, 2006.
- 4) Shields CL, Shields JA, Honavar SG, et al: Primary ophthalmic rhabdomyosarcoma in 33 patients. Trans Am Ophthalmol Soc 99 : 133-143, 2001.
- 5) Ognjanovic S, Linabery AM, Charbonneau B, et al: Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975-2005. Cancer 115 : 4218-4226, 2009.
- 6) Harada K, Murakami N, Kitaguchi M, et al: Local-

- ized ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy: A long-term outcome in 86 patients with 104 treated eyes. Int J Radiation Oncol Biol Phys 88 : 650-654, 2014.
- 7) Munch-Petersen HD, Rasmussen PK, Coupland SE, et al: Ocular adnexal diffuse large B-cell lymphoma a multicenter international study. JAMA Ophthalmol. Published online November 13, 2014.
- 8) Rasmussen PK, Coupland SE, Finger PT, et al: Ocular adnexal follicular lymphoma a multicenter international study. JAMA Ophthalmol 132 : 851-858, 2014.
- 9) Ely A, Evans J, Sundstrom JM, et al: Orbital involvement in extranodal natural killer T cell lymphoma: An atypical case presentation and review of the literature. Orbit 31 : 267-269, 2012.
- 10) 辻 英貴 : 眼手術学 1. 総論. 眼窩 3. 眼窩内容除去術. 393-398, 文光堂, 東京, 2014.
- 11) Skinner HD, Garden AS, Rosenthal DI, et al: Outcomes of malignant tumors of the lacrimal apparatus: the University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. Cancer 117 : 2801-2810, 2011.
- 12) Tse DT, Kossler AL, Feuer WJ, et al: Long-term outcomes of neoadjuvant intra-arterial cytoreductive chemotherapy for lacrimal gland adenoid cystic carcinoma. Ophthalmology 120 : 1313-1323, 2013.



◆特集・頸部への転移と原疾患

舌・口腔癌からの頸部転移

吉本世一*

Abstract 舌・口腔癌では亜部位により多少の差はあるが、特に舌については原発巣が早期であっても頸部転移が生じることが珍しくなく、頸部制御の可否が治療成績に大きく関与してくる。頸部転移陽性例に関しては、少なくとも患側は後頸部を除く全領域の郭清を行い、必要により後頸部や健側の頸部も郭清範囲に加えるが、頸部転移陰性例に関しては、経過観察を行うか予防的郭清を行うかの判断を症例ごとに検討する必要がある。近年センチネルリンパ節生検が少しずつ普及して、一定の有効性が証明されつつある。その具体的方法、代表的な治療成績、今後の発展的意義などを中心に紹介する。

Key words 潜在転移 (occult metastases), センチネルリンパ節生検 (sentinel node biopsy), リンバシンチグラフィ (lymphoscintigraphy), 多切片法 (multislice sectioning), 遊離腫瘍細胞 (isolated tumor cell)

はじめに

口腔癌の本邦における罹患数の正確な数は、国策として癌登録の法制化が達成され網羅的な集計が実現することが待たれるが、頭頸部癌学会の主導による悪性腫瘍登録も今後はその登録数を増やし、徐々にその実態に近づくとと思われる。院内癌登録の集計から得られる厚生労働省の統計では、口腔および咽頭癌の2011年の罹患数は16,212人であり¹⁾、口腔癌が頭頸部癌の中で最も多い癌であることは相違ないであろう。治療においては世界のどの地域においても手術治療が基本となっている。時として舌癌の早期癌では組織内照射も行われ、その成績も決して手術より劣ったものではないが、圧倒的に手術治療を行う施設の方が多い。歯肉および歯肉に近い部位に腫瘍がある場合は顎骨の処理が問題となるが、近年ではあらゆる手術が低侵襲化の方向にあるように、顎骨も保存でき

る限り保存する傾向にある。(たとえ拡大切除が行われても遊離皮弁による再建を行うことで、切除後に失われる機能をなるべく最小限に保つ配慮が行われている。口腔癌の頸部転移に対しては、このように原発巣が手術治療中心になることから、放射線治療という考え方は一般的ではなく、手術による制御が中心になる。頸部転移がある際には少なくとも転移陽性側は後頸部を除く全領域の郭清を行うことが基本になるが、頸部転移がない場合の戦略も重要である。すなわち転移の有無をどのように診断し、予防的郭清の適応をどのように考えるかである。

頸部転移における画像診断

まずは口腔の亜部位別の転移陽性率に知っておくべきである。一般に合意をみるのは口腔の中では舌癌が最も転移率が高いことであろう。潜在的頸部転移率は、予防的郭清で判明したものと後発

* Yoshimoto Seiichi, 〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 頭頸部腫瘍科, 科長

転移を併せて T1 でも約 20%, T2 では約 30%といわれる²⁾³⁾。口腔底, 下歯肉, 頬粘膜ではそこまで高くないが, 上歯肉癌や硬口蓋癌ではやや高くなるという報告もあり注意が必要である⁴⁾⁵⁾。初診時の画像診断については, 頸部造影 CT, 頸部エコーなどが挙げられる。最もルーチンで行われているのは 5 mm スライスで造影 CT であろう。ただし転移を診断する感度がより高いのはエコーであり, 疑わしいものはエコー下の穿刺細胞診をすることで詳細な検索ができると思われる。MRI については原発巣についての情報が多いが, 頸部については CT やエコーを凌駕する情報は得られにくい。PET/CT については微小な転移リンパ節の描出力までではないとみるべきである。潜在的転移率について検討する場合は, どこまで画像診断を詳細に行ったかが問題となる。本邦では造影 CT に加えて頸部エコーも習慣的に行われる施設が多いと思われるが, そうではない地域もあり, 海外の論文をみる際には clinical N0 がどの程度の quality で評価されたかどうか吟味しておく必要がある。

頸部転移陰性例に対する対応

ここからは原発巣が早期でも頸部転移が問題となりやすい舌癌に限局して述べる。術前にあらゆる画像診断を駆使したとしても, 微小転移などの全ての陽性リンパ節を同定することは不可能であろう⁶⁾。術前の詳細な検索により頸部転移陰性と診断された症例を経過観察して後発転移が出た場合, 速やかに頸部郭清が施行されたとしてもその制御率は十分高いものではない。また後発転移症例では転移リンパ節の節外浸潤が高頻度になるともいわれている⁷⁾。節外浸潤症例が予後不良因子である報告は枚挙に暇がなく, 術後照射が推奨されている。化学療法の同時併用でさらに制御できる可能性は上がるかもしれないが, それでもすべての症例を制御できることは難しく, また頸部郭清後に術後放射線化学療法が加わることで, 治癒したとしても頸部の癭痕拘縮に伴う quality of life

(QOL)の低下は否めない。こういった問題に対して予防的郭清の適応を広げて対応するという考えがある。予防的郭清と watchful waiting との無作為化比較試験もいくつか報告されており, 頸部制御率に有意差を認めなかったのが watchful waiting でもよいとされている報告が多いが, 全体で差がなかったからといって, 後発転移で最終的に制御できなかった症例が全て, 予防的郭清をしても制御できる可能性がなかったと断定することは不可能だろう。したがって予防的郭清を広く適応することは考慮してもよいと考えられる。その際の予防郭清としては, リンパ節転移のパターンから⁸⁾⁹⁾, 少なくとも患側の supra-omohyoid neck dissection (すなわち American Head and Neck Society 分類のレベル I, II [IIb も含む], III の領域郭清)を行うことが広く受け入れられている。

しかしながら全ての症例に予防郭清をするとすると逆に 70%以上の患者に不要な手術を施すことになり, 一過性とはいえ顔面神経下顎縁枝の麻痺や肩関節の障害の危険性がある¹⁰⁾。最初から原発巣が進行していて遊離皮弁による再建を行う場合は, 吻合血管を頸部に求める関係で, 転移がなくても予防郭清を行うことに異論はあまりないであろう。しかし原発の T 分類が早期の症例にわざわざ予防郭清まで行うかどうかなになると, 討議の対象になる。この問題の解決策の一つとしてリスク分類を行うことが挙げられる。すなわち頸部転移の低危険度群は経過観察, 高危険度群には予防郭清を行うことであるが, このリスク分類も必ずしも容易ではない。最も一般的に知られているリスク分類の方法として, 厚みが 4 mm 以上は画像診断に関わらず予防郭清を行うなどの, 原発巣の深達度で分類する方法が挙げられる¹¹⁾が, これも完璧ではない¹²⁾。

さらにいえるのはこの問題はエビデンスの問題だけではないと考えられる。患者側の要因としても, 全身的な問題があり, たとえ予防郭清が 1 時間程度で終わるとしてもそれさえも省略できれば省略した方がよいような状態である場合, また予



センチネルリンパ節生検の具体的方法

トレーサーとしては主にラジオアイソトープ (RI) が使用されており、一般的に ^{99m}Tc 標識フチン酸が広く使用されている。手術の前日に 74 MBq , 1 ml を腫瘍周囲粘膜内 4ヶ所 (1ヶ所あたり 0.25 ml) に 27 G 針で分注する (図 1)。注射部位の同定は非常に重要で、外向性腫瘍では容易に同定できるが、内向性腫瘍では時に困難なことがあり、触診を頼りに同定する必要がある。Shine-through 現象対策は、原発巣を pull-through で切除する症例を除いては、原発巣を先行切除することで対応することが多い。乳癌などで行われている色素法 (isosulfan blue dye) の併用は頭頸部では一般的ではない。色素法は RI 法で問題となる shine-through の影響を受けず、RI 法の補助的な手段としては有効であると思われるが、それ単独では深部に存在する SN の描出力が劣ることが危惧される。この問題に関しては ICG (インドシアニグリーン) 蛍光法を用い、赤外線カメラを使用する際に深部観察用のカプセルで皮膚を圧迫することで解決できる可能性があり、現在多施設共同研究が行われた結果を解析中である。術前の局在診断についてはリンパシンチグラフィが必須であると思われるが (図 2, 3), SPECT を行っている施設もある。SPECT-CT に関しては、その有用性を統計学的に証明するのは難しいが、何らかの補助にはなっていると思われる¹³⁾。

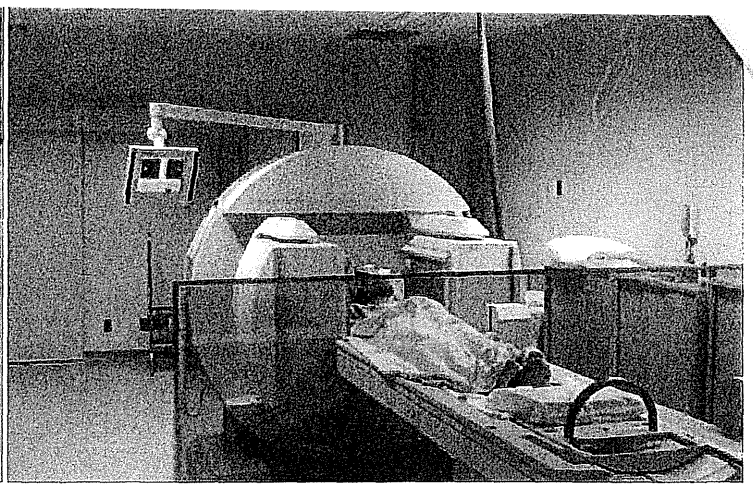
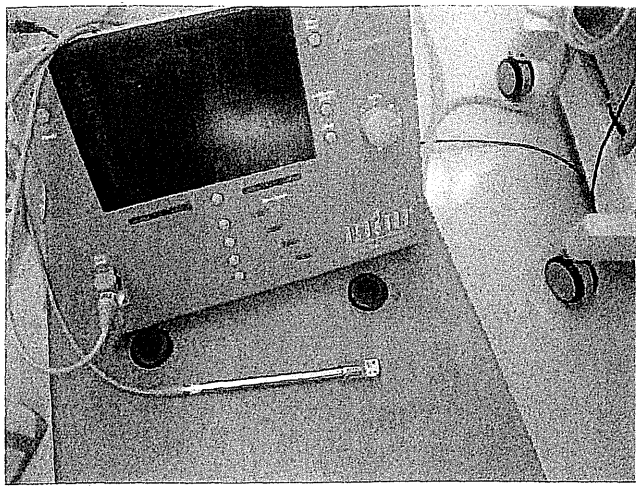
病理診断については、本邦では同定された SN を凍結標本による術中迅速で診断する方法が一般的に広く行われており、その際の切片の作成は 2 mm 間隔とするとところが多い。SN の迅速診断を行うなら、少なくとも多切片法でない有用性に限界があるだろう¹⁴⁾。OSNA (One-Step Nucleic Acid Amplification) 法の有効性についての報告もある¹⁵⁾。術後病理診断についても 2 mm 間隔などでの多切片法が必須である。その際には hematoxylin and eosin (HE) 染色に加えてサイトケラチン免疫染色による補助診断も有用である。SN 生

図 1. SN 生検を行う際のトレーサーの注射部位
テクネフチン酸キットを用いて ^{99m}Tc 標識フチン酸 (74 MBq/ml) を作成し、 1 ml を腫瘍周囲粘膜内 4ヶ所 (1ヶ所あたり 0.25 ml) に 27 G 針で分注する

防郭清を施行してさえも制御率が少しでも上がることに前向きな患者もいれば、余計な手術はなるべくやらないで済ませられればそうしたいと思う患者もいるなど、個人的嗜好の違いもある。さらに施設への定期的な通院が困難でフォローアップが難しかったり、また施設側の要因で後発転移が判明しても頸部郭清の手術の予定が早期に組めない可能性があったりすると、当然予防郭清を考慮していくべきである。こういった総合的な要素に基づいて decision-making を行う必要がある。

センチネルリンパ節生検の意義

ここまで頸部転移陰性例に対して経過観察を行うか予防郭清を行うかの問題について簡単に述べてきたが、その最終的な解決策として発展してきたのがセンチネルリンパ (SN) 生検であろう。本邦ではすでに乳癌や皮膚の悪性黒色腫で保険適用されているが、頭頸部ではその有用性は認識されていたものの、少し前までは一部の施設で行われている臨床研究を除いてはほとんど普及しているとはいえない状況にあった。しかしそれらの施設の多くでは SN を術前に検索した後、術中凍結切片による迅速病理で診断し、頸部郭清術が必要な患者を一期的に選別している¹³⁾。一方、海外では二次的な郭清が一般的である。そこでまずは本邦で行われている頭頸部癌に対する SN 生検の標準的方法について解説する。



a|b

図 2. ガンマプローベ(a)とリンパシンチグラフィの撮影風景(b)

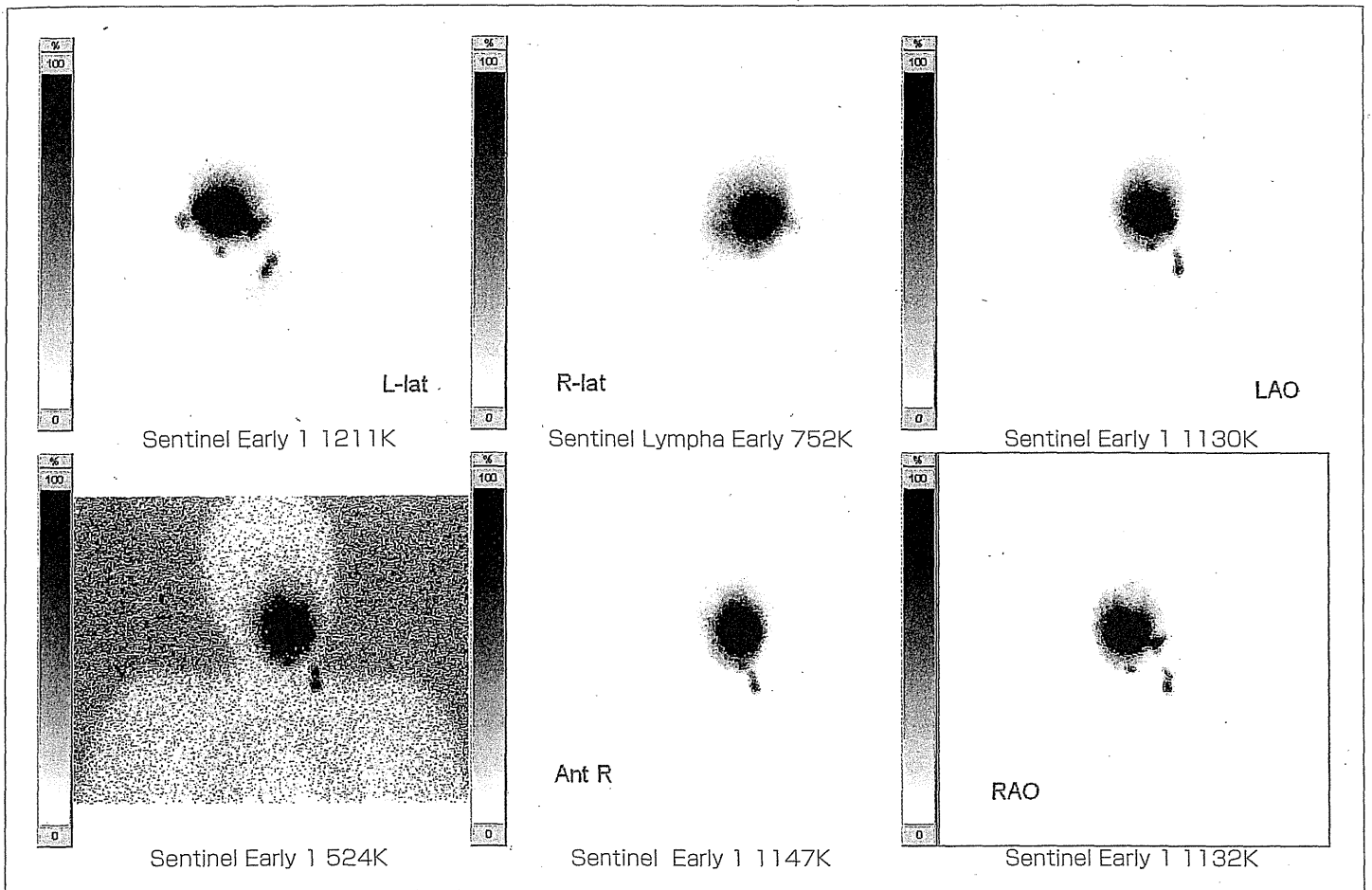


図 3. 舌癌 T2N0 症例(46 歳, 男性)のリンパシンチグラフィ
 実際の手術中にガンマプローベで SN を探すための“地図”

検を施行している施設でも、非 SN に関しては正中のみの切片で、HE 染色のみ行うのが一般的である。

ガンマプローブのカウントと病理学的転移の関係では、通常はカウント数が高い SN ほど転移陽性である確率が上がると考えられ、Terada ら¹⁶⁾もカウント数の高い 3 つの SN の病理学的診断結

果が重要であると報告している。Yoshimoto ら¹³⁾の報告でも同様の結果であったが、転移陽性 SN の中には転移陰性 SN よりかなり低いカウント数しか示さなかった症例もあり、単純にカウント数だけでは転移の有無を予見できないと考えられた。

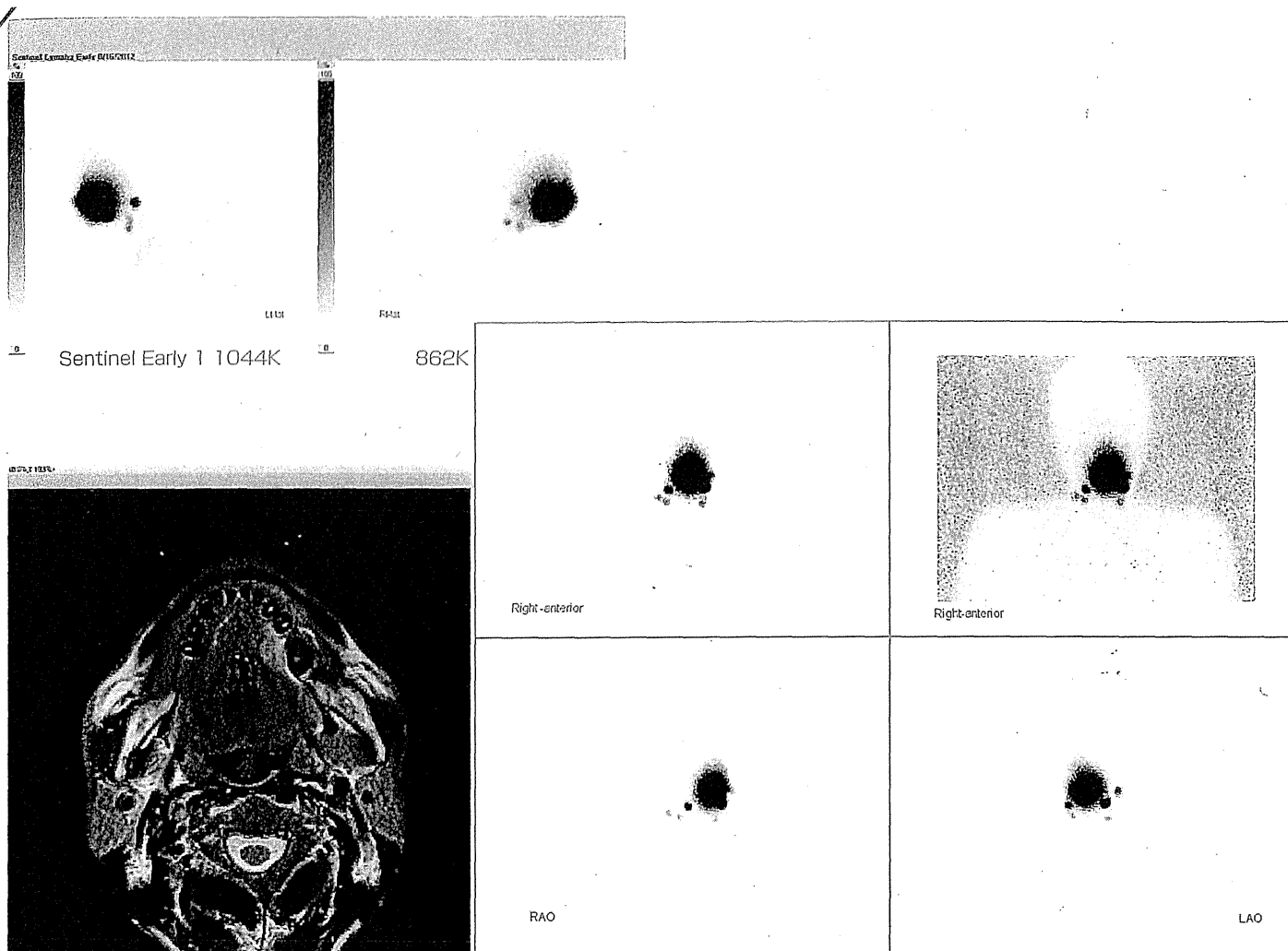


図 4. 舌癌 T2N0(52 歳, 男性)の MRI 写真とリンパシンチグラフィ
原発巣は左側に局在しているが, SN は右側にも認めていた

センチネルリンパ節生検の治療成績

Yoshimoto ら¹³⁾の報告では, 症例全体の最終的な頸部の制御率は 97.5%に達していた. また口腔癌 157 例の 5 年累積生存率は 81.8%, 無病再発 5 年累積生存率は 92.2%であり, 喉頭および下咽頭癌 20 例ではどちらも 89.4%であった. また Terada ら¹⁷⁾の報告では, SN 生検の転移陰性症例群の予後は SN 転移陽性症例群より有意に良好であり, 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.

これまでの文献的な報告¹⁸⁾¹⁹⁾では偽陰性率は 0~10%程度の範囲で存在し, その中でも 5%前後とするものが多い. 最近の報告では, SN の連続切片を作成しそれを免疫染色も含めて詳細に分析する試みで病理学的に真の転移陰性だったかどうかを調査することで, 偽陰性率は 3%から 4%と

低下している¹⁴⁾²⁰⁾. 偽陰性となってしまう原因は各施設の learning curve, 適切な shine through 対策不足, 原発巣の位置(口腔底は偽陰性率が高い)や大きさなどが推測されている¹⁸⁾¹⁹⁾ Yoshimoto らの¹³⁾の報告では, 非 SN のみに転移を認めた症例と SN 陰性で後発転移を認めた症例があわせて 10 例で偽陰性率は 6.9%であった. 陰性例で二次治療として手術した症例は全て治癒しており, 偽陰性症例の予後は悪くないと考えられたが, 口腔癌に関しては偽陰性率が T1, T2, T3 の順に上昇し, T1 と T3 の間に有意差(Fisher's exact test: $p=0.03$)を認めていた. 原発巣粘膜下浸潤の強いタイプはトレーサーの注射の位置の同定が難しくなり, 今後は舌癌の T3 症例適応外と考えるべきと思われる.

口腔癌における SN 生検に関しては, 多施設同での第 2 相試験が終了し, 現在標準的な予防

表 1. 図 4 の症例の SN 生検の結果

	部位	γ プローベの カウント数	転移の有無
SN1	健側(右)顎下部	7435	—
SN2	患側(左)顎下部	5825	ITC*
SN3	患側(左)上頸部	3283	ITC*
SN4	健側(右)中頸部	935	—
SN5	患側(左)中頸部	244	—
(SN6)	患側(左)上頸部	31	—

* : isolated tumor cells(<0.2 mm)

ガンマプローベのカウント数の多いものから5つまでをSNとして、2mm切片で検索したところ、2番目と3番目のSNにITCを認めた

清とSN生検との間での第3相試験が進んでいる。SN生検が標準的頸部郭清との比較で非劣性が証明されれば、術後の頸部の癒痕の関係でQOLの面での優位性があると思われるため、将来は低侵襲治療として保険収載されることを期待したい。

センチネルリンパ節の発展的意義について

SN生検を行うと、jugulo-dygastirc lesionに通常よくみかける頭尾方向に1cmを少し超えるようなリンパ節がSNではなく、その脇にある5mm程度の小さいものがSNと判明することも珍しくない。すなわち、どのリンパ節が重要でどのリンパ節が重要でないかのナビゲーションを可能にし、この方法が真に個別治療であることを実感させられる。また、原発が舌の辺縁に存在する腫瘍の場合、正中方向への進展が強くなると反対方向へのリンパ流に流れていくといわれるが、実際にはそれほど正中方向への進展が強くなくても、対側にSNが見つかることがある(図4および表1)。舌内リンパ節、舌下神経およびその伴走静脈沿いのリンパ節、舌骨傍のリンパ節など、通常の郭清では見落とす可能性のある部分の検索にも役立つ。これらはSN生検の一つの大きな効用

といえる。また現在行われているSN生検の臨床試験では2mm切片とサイトケラチン免疫染色による詳細な検討を行っているが、こういった切片の中に微小な転移巣が見つかることも決して少なくない。表2は当院で行ったSN生検10例の病理診断の結果である。転移の認められた6例のうち、転移巣のサイズ(リンパ節のサイズではない)が2mm以下だったものが3例、0.2mm未満だったものが2例あった。微小転移巣の臨床的意義がどこにあるのかもSN生検で得られる今後の重要な研究課題である²¹⁾。

頸部転移陽性例への対応

転移側では全領域の郭清を行うことが推奨されてきたが、近年は後頸部の予防郭清は省略される

表 2. 当院での舌癌SN生検の病理診断の結果(2mm切片で検索)

No.	年齢・性	TN	原発巣のサイズ (mm)	病理学的頸部 転移リンパ節数	SN内の転移巣の サイズ
1	53・M	T2N0	23×20×5	0	—
2	40・M	T2N0	30×23×10	1	0.5 mm
3	30・M	T2N0	29×21×7	1	ITC*
4	33・M	T2N0	33×20×7	1	3 mm
5	39・M	T2N0	32×15×10	1	1 mm
6	46・M	T2N0	32×15×10	0	—
7	21・F	T2N0	32×20×7	0	—
8	72・F	T2N0	22×14×2	0	—
9	52・M	T2N0	38×13×7	3**	ITC* : 2個
10	73・M	T2N0	29×22×17	2	ITC* : 2個

* : isolated tumor cells(<0.2 mm)
** : うち1個は非SNの転移

転移の認められた6例のうち、転移巣のサイズ(リンパ節のサイズではない)が、2mm以下だったものが3例、0.2mm未満だったものが2例あった

傾向にある。これはもし後頸部の転移があっても予後が非常に悪いため、もはや頸部の郭清の質向上だけでは治癒率に貢献しないためである。ただし、胸鎖乳突筋は浸潤がない限り保存していいが、筆者は内頸静脈沿いに転移リンパ節がある症例では、胸鎖乳突筋の前方からのアプローチで後頸部のリンパ節の一部まで掻き出すようにして郭清している。もう一つの課題は健側への転移であろう。潜在的健側転移の同定にはSNも一定の働きを示すと思われるが、前述したようにT3以上はトレーサーの注射部位の設定が難しく、また患側に大きな転移があるとリンパ流の変化をきたすこともあり、その有用性には限界があるかもしれない。病変がある程度正中に存在する場合は supra-omohyoid neck dissection を予防的に行うのが一つの方法であると思われる。オトガイ下LNに転移陽性リンパ節が存在する時も、対側の中深頸部領域へのリンパ転移の可能性が増すと考えられ、supra-omohyoid neck dissection が推奨される。また、転移陽性症例では尚のこと、舌骨近傍のリンパ節や副咽頭間隙のリンパ節にも十分な注意を払うべきである。

節外浸潤に関しては極めて強い予後因子であることは前述したように多数の論文で報告されており、現在では原発巣の断端陽性例と共に術後照射の対象となっている。さらに術後治療に関しては単独照射より化学放射線併用療法(CRT)の有意性も多く報告されている。ただし術後治療の適応にあたっては節外浸潤イコール術後CRTというのではなく、症例毎にその効果と有害事象を慎重に検討して行う必要があると考えられる。すなわち、術後CRTといえども口腔癌では限られた効果しかなく、手術で転移リンパ節が癒着した周辺組織は十分に合併切除を行うことが基本であり、安易に術後CRTを過信してはならない。また行うことが不可避であると判断する際にも、術後CRTは多かれ少なかれ治療後のQOLを低下させるため照射方法・照射範囲・線量分布には細心の配慮が図られるべきである。

引用文献

- 1) 国立がん研究センター がん対策情報センター がん統計研究部 院内がん登録室：がん診療連携拠点病院 院内がん登録 2011年全国集計報告書。
http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/hosp_c_registry/2011_report.pdf
- 2) 吉本世一, 三谷浩樹, 米川博之ほか：舌・喉頭・下咽頭癌手術における予防的頸部郭清の適応とその範囲。頭頸部外科, 14 : 73-79, 2004。
Summary 舌癌 T1N0・T2N の110例で潜在的頸部転移率が27%と報告されている。
- 3) 朝蔭孝宏, 岸本誠司, 齊川雅久ほか：舌癌 T2N0 症例の頸部リンパ節の取り扱いについて。耳鼻, 55(補1) : S45-S54, 2009。
Summary 多施設のデータをまとめ舌癌 T2N0 の180例で潜在的頸部転移率が32%と報告されている。
- 4) Beltrami GA, Massarelli O, Demarchi M, et al : Oral maxillary squamous carcinoma : an indication for neck dissection in the clinically negative neck. Head Neck, 33 : 1581-1585, 2011.
- 5) Montes DM, Carlson ER, Fernandes R, et al : Is neck dissection needed in squamous-cell carcinoma of the maxillary gingiva, alveolus, and hard palate? A multicentre Italian study of 65 cases and literature review. Oral Oncol, 48 : 97-101, 2012.
- 6) de Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, et al : Detection of lymph node metastases in head and neck cancer : A meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. Eur J Radiol, 64 : 266-272, 2007.
- 7) Yamauchi K, Fujioka Y, Kohno N : Sentinel node navigation surgery versus observation as a management strategy for early tongue carcinoma. Head Neck, 34 : 568-572, 2012.
- 8) Lindberg R : Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer, 29 : 1446-1449, 1972.
- 9) Shah JP, Candela FC, Poddar AK : The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. Cancer, 66 : 109-113, 1990.
- 10) van Wilgen CP, Dijkstra PU, Nauta JM, et al : Shoulder pain and disability in daily life,

- following supraomohyoid neck dissection : A pilot study. *J Craniomaxillofac Surg* **31** : 183-186, 2003
- 11) Fukano H, Matsuura H, Hasegawa Y, et al : Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. *Head Neck*, **19** : 205-210, 1997.
 - 12) 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*, **17** : 527-535, 2010.
 - 13) 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*, **39** : 65-70, 2012.
Summary 本邦における多施設での177例のSN生検の現状を調査し、偽陰性率が6.9%と報告した。
 - 14) Trivedi NP, Ravindran HK, Sundram S, et al : Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*, **32** : 1437-1443, 2010.
 - 15) 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. *Ann Surg Oncol*, **19** : 3865-3870, 2012.
 - 16) Terada A, Hasegawa Y, Goto M, et al : Sentinel lymph node radiolocalization in clinically negative neck oral cancer. *Head Neck*, **28** : 114-120, 2006.
 - 17) Terada A, Hasegawa Y, Yatabe Y, et al : Follow-up after intraoperative sentinel node biopsy of N0 neck oral cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, **268** : 429-435, 2011.
Summary 45例のSN生検の術後経過を調査し、SN転移陽性群は陰性群より有意に予後が悪かったと報告した。
 - 18) 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*, **267** : 839-844, 2010.
 - 19) Coughlin A, Resto VA : Oral cavity squamous cell carcinoma and the clinically n0 neck : The past, present, and future of sentinel lymph node biopsy. *Curr Oncol Rep*, **12** : 129-135, 2010.
 - 20) 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 multiinstitutional trial. *J Clin Oncol*, **28** : 1395-1400, 2010.
 - 21) Broglie MA, Haile SR, Stoeckli SJ : Long-term experience in sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*, **18** : 2732-2738, 2011.

指導医資格について

吉 本 世 一

要旨：頭頸部がん専門医制度の今後の課題の一つである指導医資格について論じた。現在の「暫定指導医」の資格は制度発足時に書類審査のみで認定した便宜上のものであり、真の「指導医」の資格を設立するなら、「専門医」を取得した中から指導に足る能力を所有し且つ実際に指導が行える医師を規定すべきであろう。他の多くの専門医制度で指導医資格が設けられているが、制度ごとに様々な臨床経験や学問的業績が要求されている。それらを参考にして案を出すとするれば、「専門医」を一回更新すれば自動的に「指導医」とし、同時に「暫定指導医」の資格を得たものが専門医試験に合格すればその段階で「指導医」とするような方法が考えられる。

キーワード：指導医, 暫定指導医, 研修内容評価用紙, 頭頸部がん専門医制度

はじめに

頭頸部がん専門医制度が発足して5年が経過し軌道に乗りつつあるが、まだ課題はいくつか残されており、その一つが指導医資格に関することであると思われる。平成21年(2009年)に本制度が発足した当初、研修認可施設を認定するために便宜上の「暫定指導医」という資格を書類審査だけで認定し、その後に専門医試験により選別された「専門医」と併せて、両者を指導医として扱うことにしてきたが、そもそも「暫定指導医」はあくまでも暫定的な資格であり、実際に試験をうけて合格する必要がある「専門医」を凌駕する資格では全くない(図1)。

指導医の定義について

日本専門医制評価・認定機構による専門医制度整備指針第4版(平成25年5月)によると、以下のように定義されている。

- ・専攻医の研修プログラムを共有し、日常診療などで直接指導し、その達成度を評価する医師
- ・専攻医が研修するにあたり、当該診療領域研修プログラムでの担当分野の専門医が主に指導する
- ・指導医は、当該専門医制度等の専門医である

但し書きとして「専門医制度全体の中での指導医資格の位置づけについては、未だ議論が煮詰まっておらず統一的な見解に至っていないところから、さらに検討を重ねることとする」と記載があるが、各

専門医制度が作成すべき規約の一つとして指導医認定基準を挙げている。本専門医制度でもそれに対応する形とするならば、真の「指導医」として専門医を取得したものの中から、さらに指導に足る能力を所有し且つ実際に指導が行える医師を規定すべきであると言えるだろう。

他学会の専門医制度における指導医

約3分の2の学会の専門医制度において指導医が規定されている。指導医に必要な経験年数は学会ごとに様々であるが(表1)、専門医取得後5年以上が一般的であった。学問的業績についても様々であるが(表2)、内科系の専門医制度では相当の論文業績を要件とするところもある。また外科系の学会では指導医の技術要件として特に手術経験が重要視されており(表3)、一定の難易度以上の豊富な手術経験を要求することで外科医としての技術担保を図っているものと思われる。いずれにしてもほとん

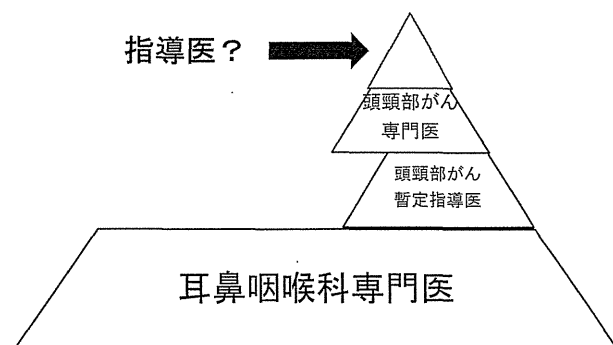


図1 現在の頭頸部がん専門医制度における各資格の位置付け

表 1 他学会の専門医制度における指導医に必要な経験年数

学会	必要な経験年数
日本消化器病学会	専門医取得後 8 年
日本呼吸器学会	専門取得後 5 年認定施設勤務, 8 年の学会歴
日本血液学会	会員歴 5 年, 医師 10 年目以上
日本内分泌学会	10 年以上の会員歴
日本糖尿病学会	8 年以上の会員歴
日本腎臓学会	10 年以上の会員歴, 専門取得後 5 年認定施設勤務
日本肝臓学会	12 年以上の会員歴, 専門取得後 7 年認定施設勤務
日本アレルギー学会	15 年以上の臨床経験
日本老年医学会	5 年以上の会員歴, 専門医または評議員, 老人臨床歴
日本神経学会	医師 12 年目以上, 専門医取得後 5 年
日本消化器外科学会	専門医取得後 4 年
日本心臓血管外科学会	所定の規定単位
日本小児外科学会	15 年の外科経験, 10 年の小児外科専攻
日本リウマチ学会	10 年以上の会員歴, 10 年以上認定施設勤務

表 2 他学会の専門医制度における指導医に必要な業績

学会	必要な業績
日本消化器病学会	なし
日本呼吸器学会	なし
日本血液学会	筆頭論文 5 編
日本内分泌学会	最近 5 年間で学会発表 5 件 (内 1 編は論文)
日本糖尿病学会	最近 5 年間で学会発表 5 件 (内 1 編は論文)
日本腎臓学会	最近 5 年間で論文 3 編 (共著)
日本肝臓学会	なし
日本アレルギー学会	最近 5 年間に論文 5 編 (共著), 学会発表 10 件 (共演)
日本老年医学会	なし
日本神経学会	なし
日本消化器外科学会	最近 5 年間で主要学会での発表 1 件 (筆頭) or 5 件 (共演)
日本心臓血管外科学会	筆頭論文 5 編
日本小児外科学会	小児外科に関する発表 10 回以上, 筆頭論文 10 編
日本リウマチ学会	最近 5 年間に 10 編以上の研究業績発表

表 3 他学会の専門医制度における指導医に必要な手術経験

学会	必要な手術経験
日本消化器外科学会	最近 5 年間に中・高難度手術 50 例
日本心臓血管外科学会	難易度 B 以上 100 例 (うち難易度 C 30 例)
日本小児外科学会	新生児手術 40 例 高難度手術 40 例

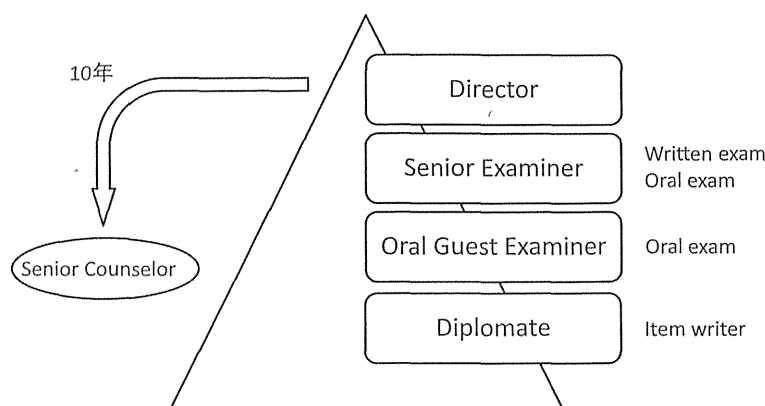


図 2 米国耳鼻咽喉科専門医制度における役職構成

どの学会で基幹研修施設の認定には指導医が必要とされており、専門医しか存在しない施設は関連研修施設としてのみ認定されていることが多い。

米国耳鼻咽喉科専門医制度における指導医

米国耳鼻咽喉科専門医制度 (American Board of Otolaryngology) には指導医を規定せず、そのかわり専門医の更新時 (10年に一度) に所定の web セミナーの履修, オンラインでの試験, 様々な臨床データに関する報告書の提出などを課して厳格化することで, 専門医全体のレベルを高く維持することに成功している¹⁾。また図 2 に示すように, 専門医 (Diplomate) を取得すれば同時に試験問題の作成が義務づけられ, その後も Board からの要請で口頭試験の面接官 (Oral Guest Examiner) を担当させられる。そこから選別されたものが Senior Examiner として試験問題のブラッシュアップや評価を行い, さらに Senior Examiner から選別されたものが Director として委員会の会議出席や Board の運営自体を担当する。このように専門医は必然的に後進の指導に当たる存在であることが積極的に意識付けされている。

頭頸部がん専門医制度における指導医要件の案

以上の状況を鑑みると, やはり頭頸部がん専門医制度においても指導医の定義付けは必要となるだろう。本制度でも指導医は専門医であることに加えて, 一定の業績や手術経験を要件とすることになるだろうが, 一つの案として「専門医」を一回更新 (5年後) すれば自動的に「指導医」とすることが考えられる。ただし更新の条件は厳格であることが前提となろう。加えて, 「暫定指導医」の資格を得たものが専門医試験に合格すれば, その段階で「指導医」としてもよいだろう。そうすれば「暫定指導医」の資格はそもそも期限を設けて終了することになって

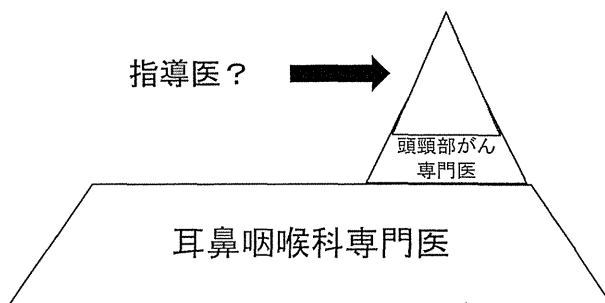


図 3 今後の頭頸部がん専門医制度における各資格の位置付け (案)

いるので, 近い将来は真の「指導医」と混同されることはなくなる (図 3)。またこれらの規定により指導医の数が十分確保できれば指定研修施設の認定への影響もそれほど出ないと予想される。

追記 (研修内容評価用紙の記入について)

平成 27 年 (2015 年) から開始される専門医試験の正規受験では, 研修記録簿に 5 年間分の記録を行うことに加えて研修内容評価用紙に双方向性の評価を記載して提出することが求められる。平成 29 年 (2017 年) からは移行措置の受験がなくなるので, 受験者は全員この研修内容評価用紙の提出が必要となる。研修記録はともかく, 研修内容評価を正確に行うためには研修期間中に記載しておくことが強く推奨される。研修者用および指導者用の評価用紙は頭頸部外科学会のホームページから入手可能である (図 4, 図 5)。また 1 人の指導者が同時に担当可能な研修者は 3 人までと規定されている。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) 吉本世一, 中島寅彦, 奥野妙子: 米国耳鼻咽喉科専門医試験の視察報告と本邦の頭頸部がん専門医制度における今後の課題. 頭頸部外科, 22 : 15-18, 2012.