

# シンポジウム 2

## 口腔癌 NO 症例の頸部マネージメント

座長

**浜川 裕之**

愛媛大学大学院医学系研究科 口腔顎顔面外科学講座

**林 孝文**

新潟大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面放射線学分野



## シンポジウム 2

### 口腔癌 N0 症例の頸部マネージメント



#### S2-1 口腔癌N0頸部の治療戦略について(経過観察 vs 予防郭清か?)

Management of N0 necks of oral cancer (Wait-and-see vs. Elective neck dissection)

大倉 正也

大阪大学大学院歯学研究科 口腔外科学第一教室

Masaya Okura

The 1st Department of Oral & Maxillofacial Surgery

口腔癌 N0 頸部の治療方針として、1994 年に Weiss らが報告した決定木解析と感度分析では、オカルトリンパ節転移率が 20% より高い場合、予防郭清が望ましいことが示され、その後 4 つの比較試験のメタアナリシス (合計 283 例)、さらに今年インドから D'cruz らが待望の T1-2 口腔癌 496 例のランダム化比較試験を NEJM に発表し、予防郭清のほうが生存率優位に高いことを証明した。D'cruz らの後発転移率は 45% で、その救済率は Weiss らが想定していた 50% に達せず 48% であったため、予防郭清が望ましい結果となった。また NCCN ガイドラインでも腫瘍深さ 4 mm 以上は予防郭清推奨、2 mm 未満のリスクが少ない症例のみ経過観察すべきとしている。このように現状では予防郭清が推奨されている。一方、我々は Weiss らと同一方法を用いて当科 165 例データで解析し、2009 年経過観察と予防郭清の閾値をオカルト転移率 44% と算定し、この閾値以下なら、経過観察のほうが望ましいという結果を発表した。後発転移に対する救済率向上が高い閾値の最も大きな要因で、救済率は 71% であった。D'cruz らはオカルト転移がある場合、予防郭清より後発転移のほうが、pN ステージが高くなり、被膜外浸潤も 93% ときわめて高く、救済が困難であることを示している。そこで、当科の 1990-2011 の 288 例の N0 口腔癌症例を検討したところ、後発転移は全体で 17% に発生し、2000 年以降では初回手術後中央値 5 ヶ月で、早期に発見され、被膜外浸潤率は 33% と、1999 年以前の 80% より有意に低かった。その結果、2000 年以降の後発転移症例の 5 年累積全生存率が 80% と、予防郭清を受けオカルトリンパ節転移が発見された症例の全生存率とまったく変わらない結果となった。もちろん、オカルト転移を有する症例の場合予防郭清によって早期にリンパ節の治療を完了するほうが望ましいと推察されるが、経過観察でも早期に後発転移を検出し、頸部郭清術を施行できる体制が構築できれば、全生存率を低下させることなく、約 80% 以上の True negative N0 頸部が温存することが可能であると考えられる。近年、Quality Adjusted Life Years (質調整生存年) の概念が提唱され、癌からの生存だけでなく、生活の質 (QOL) の高い生存を考える必要がある。肩甲舌骨筋上頸部郭清術であっても、我々が予想している以上に QOL の低下を訴えることがある。D'cruz の結果を本邦の治療戦略に採用することに疑問が残る。

#### 略歴

昭和60年 3月 大阪大学歯学部歯学科卒業  
 昭和60年 4月 大阪大学歯学部口腔外科学第一講座 研究生  
 昭和63年 4月 大阪警察病院 歯科口腔外科医員  
 平成元年 4月 大阪大学歯学部附属病院 医員  
 平成5年 4月 日本学術振興会特別研究員  
 平成6年10月 大阪大学歯学部口腔外科学第一講座 助手  
 平成9年12月 大阪大学歯学部附属病院 講師  
 平成10年10月 シカゴ大学 Ben May Institute for Cancer Research 客員研究員  
 平成14年12月 大阪大学大学院歯学研究科統合機能口腔科学 口腔外科学第一教室 准教授  
 日本口腔外科学会専門医・指導医  
 日本がん治療認定機構 がん治療認定医・暫定教育医  
 日本口腔腫瘍学会口腔がん専門医・暫定指導医

## シンポジウム 2

## 口腔癌 N0 症例の頸部マネージメント



## S2-2 経過観察中における頸部リンパ節の超音波診断

Ultrasonography of cervical lymph nodes of patients with oral cancer during follow-up duration

○湯浅 賢治、香川 豊広、三輪 邦弘、白石 朋子  
福岡歯科大学 診断・全身管理学講座画像診断学分野

Kenji Yuasa, Toyohiro Kagawa, Kunihiro Miwa, Tomoko Shirashi  
Section of Image Diagnostics, Department of Department of Diagnostics and General Care, Fukuoka Dental College

口腔癌の頸部リンパ節転移に対する当科の初診時の画像診断手順は以下のごとくである。1) 造影 CT 検査にて頸部の腫大リンパ節の検出を行い、それらのリンパ節の位置を当科独自の頸部リンパ節画像診断報告書にマッピングを行う。腫大リンパ節には頸部での位置を表す 2 桁の番号を付与する。10 の位は頸部のレベル (レベル I ~ V)、1 桁目はそのレベル内での位置を表す。なお、本報告書は、腫大リンパ節の位置およびサイズが頸部の図上に視覚化されている。2) 造影 CT で検出し、頸部リンパ節がマッピングされた画像診断報告書を参照しながら、超音波検査 (B モードおよびドプラ - モード) を行う。3) 画像診断は、造影 CT 所見および超音波所見から総合的に判断する。画像所見欄には造影 CT 所見および超音波所見とともに、リンパ節の長径および短径を記載する。診断は、「転移」、「転移疑い」、「要注意」、「要観察」、「炎症性腫大」の 5 つのカテゴリーに分けている。「要注意」は、診断基準上の転移を疑う所見との境界線上の所見があることを意味し、非常に注意深い観察が必要であることを示唆する。「要観察」は、炎症性腫大と思われるが診断基準上の炎症性腫大の所見と一致しない所見が 1 部に見られるので経過観察を行う上で注意を要することを示唆する。

術後の頸部リンパ節の経過観察は、超音波検査を中心に行っている。超音波検査を行う間隔は、術後 1 年目は原則 1 ヶ月、術後 2 年目は 2 ヶ月、3 年目は 3 ヶ月に 1 度の間隔で超音波検査を行う。転移が疑わしい所見が現れた場合は 2 週間後に再度の超音波検査を行う。経過観察時の超音波検査は前回の画像検査報告書および前回の超音波画像を参照しながら行う。経過観察中に注意すべき超音波所見としては、サイズの増大はもちろんであるが、リンパ節内部の血流の増大や走行の変化、内部エコーの出現、hilar エコーの変化が挙げられる。リンパ節のサイズは、検査時のスキャン方向のぶれにより検査の度に 1 ~ 2mm は変化するが、3mm 以上増大した場合は腫大傾向にあると判断することになっている。数ヶ月間まったく所見に変化がなくても、転移リンパ節はサイズが突然に増大し、所見が急変するので油断のない検査が求められる。

本発表では、当科の超音波検査における診断基準を示すともに後発転移リンパ節の超音波画像上での変化を供覧しながら、いかに診断をおこなったかについて述べる。

## 略歴

昭和48年3月 九州大学歯学部歯学科卒業  
昭和55年4月 九州大学歯学部歯科放射線学講座・助手採用  
昭和57年4月 長崎大学歯学部歯科放射線学講座・助手転任  
昭和58年4月 九州大学歯学部歯科放射線学講座・助手転任  
平成5年11月 九州大学歯学部歯科放射線学講座・講師昇任  
平成13年4月 福岡歯科大学診断・全身管理学講座画像診断学分野教授へ就任  
(現在に至る)

歯科放射線専門医  
歯科放射線指導医

## シンポジウム 2

### 口腔癌 NO 症例の頸部マネージメント



#### S2-3 CT lymphographyによるセンチネルリンパ節マッピングと ICGを用いた小切開によるセンチネルリンパ節生検

Sentinel lymph node mapping using CT lymphography and minimally invasive sentinel lymph node biopsy using ICG

○岩井 俊憲、小栗 千里、小泉 敏之、廣田 誠、來生 知、光藤 健司、藤内 祝  
横浜市立大大学院医学研究科 顎顔面口腔機能制御学

Toshinori Iwai, Senri Oguri, Toshiyuki Koizumi, Makoto Hirota, Mitomu Kioi, Kenji Mitsudo, Iwai Tohnai  
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokohama City University Graduate School of Medicine

口腔癌 NO 症例であっても 20～30% の後発頸部リンパ節転移が生じるため、近年色素法や RI 法などを用いたセンチネルリンパ節生検が導入されてきた。通常、色素法ではセンチネルリンパ節の同定率が低く、RI 法では放射線被曝と管理区域の問題により手術室での実施が困難といった問題点がある。これらの問題を解決するため、インドシアニングリーン (ICG) を用いたセンチネルリンパ節生検が乳癌などで導入されてきたが、口腔癌ではあまり導入されていない。そこで、口腔舌癌 NO 症例に対して当科で行っている 3D-CT lymphography (CTL) によるセンチネルリンパ節マッピングと ICG を用いた小切開によるセンチネルリンパ節生検について報告する。まず、術前に 3D-CTL を行い、センチネルリンパ節の 3 次元的なマッピングを行う。術中に腫瘍周囲 4 か所に ICG (5mg/ml) を 1ml ずつ注入し舌をマッサージした後、頸部に小切開を行い、蛍光画像とカラー画像が同時に描出できる HyperEye Medical System (瑞穂医科工業) を用いることでセンチネルリンパ節の同定を行うことが可能となる。本講演では手技だけでなく、CTL の画像診断、潜在性リンパ節転移の状況や頸部郭清術後の経過などについても報告する。

#### 略歴

2002年3月 東京医科歯科大学歯学部歯学科卒業  
2002年5月 横浜市立大学附属病院歯科・口腔外科 研修医  
2004年4月 横浜市立港湾病院歯科口腔外科 専修医  
2005年4月 横浜市立大学附属病院形成外科 常勤特別職診療医  
2006年3月 フライブルク大学口腔顎顔面外科 留学 (Prof. Rainer Schmelzeisen)  
2007年4月 横浜市立大学附属病院歯科・口腔外科 指導診療医  
2010年4月 横浜市立大学附属病院歯科・口腔外科 助教  
2012年8月 横浜市立大学附属病院歯科・口腔外科・矯正歯科 助教  
2012年9月 横浜市立大学先端医科学研究センター第Ⅲ期研究開発プロジェクトリーダー 兼任  
現在に至る

口腔外科専門医、がん治療認定医 (歯科口腔外科)、口腔がん専門医・指導医  
AOCMF JAPAN Delegate  
日本顎顔面再建先進デジタルテクノロジー学会 評議員

## シンポジウム 2

## 口腔癌 N0 症例の頸部マネージメント



## S2-4 口腔癌におけるセンチネルリンパ節生検の現状と課題

Current status and issues of the sentinel lymph node biopsy in oral cancer

○合田 啓之、中城 公一、日野 聡史、村瀬 隆一、浜川 知大、浜川 裕之  
愛媛大学大学院医学系研究科 口腔顎顔面外科学講座Hiroyuki Goda, Koh-ichi Nakashiro, Satoshi Hino, Ryuichi Murase, Tomohiro Hamakawa, Hiroyuki Hamakawa  
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ehime University Graduate School of Medicine

口腔癌の特性上、頸部リンパ節転移の有無は最も重要な予後因子である。cN0 症例における潜在転移率は約 20-30% であり、その治療方針に関してははまだ議論の余地があるのが現状である。当科では 2001 年より 120 症例を超えるセンチネルリンパ節生検を実施してきており、感度、特異度、正診率および陰性的中率はそれぞれ 64.3%、100%、91.5%、90% であり、偽陰性症例 10 症例が認められた。偽陰性症例の原因としては、センチネルリンパ節生検における適応、同定、診断という各ステップにおける、1. tumor volume 2. shine-through 3. 診断精度の 3 点が考えられた。そこで、これまで我々は、これらの問題点に対して、センチネルリンパ節の適応症例の検討、原発巣の先行切除等による術式の工夫、cytokeratin-19 遺伝子を標的とした迅速術中遺伝子検査である、従来の OSNA 法に加えて、新たに同定した ANXA8L2 遺伝子を組み合わせたマルチマーカによる術中迅速遺伝子診断法の臨床応用により改善を試みてきた。また、昨年、FDA が固形癌にたいして承認したトレーサーである Lymphoseek は、7nm という粒子径に加え、マンノース受容体を持ち、トレーサーに関する問題点の解決法としてのパラダイムシフトをもたらした。今後の展望としては、術者の手技によるエラーの回避が考えられる。経験数が少ない術者による不適切な同定法は、偽陰性の原因となり、経験症例数 5 例以上が cut-off 値となるとの報告がある。現状のトレーサーの集積を指標とし、直接リンパ流を受けるリンパ節として同定される SN と、領域リンパ節の中で最初に転移を生じるとされるいわゆる SN が一致しているのかという問題についてである。そこでわれわれは、免疫機構の破綻による転移の成立という観点から、SN および non-SN における免疫学的な特異性について検討を行い、SN においては新生リンパ管の増生による母床形成と、癌転移に有利に働く Th2 優位な免疫環境が整えられ、転移形成に向けた準備が進んでいる可能性を見出し、あらたな同定法を検討している。今後、SN の同定法や転移診断法の標準化には更なる研究成果が必要であるが、センチネルリンパ節生検が低侵襲医療と医療経済効果をもたらす有用な方法であると確信している。

## 略歴

2004年 3月	九州歯科大学歯学部歯学科 卒業
2004年 4月	愛媛大学医学部附属病院 研修医
2005年 4月	愛媛大学大学院（口腔顎顔面外科学）入学
2009年 3月	同上 修了（医学博士）
2009年 4月	愛媛大学医学部 口腔顎顔面外科 医員
2010年 4月	同上 専攻医
2010年 10月	同上 助教
2015年 8月	同上 特任講師

## 資格

2014年 4月	日本口腔外科学会認定口腔外科専門医
2015年 4月	日本がん治療認定医機構・がん治療認定医

ご案内

プログラム

特別講演

招聘講演

シンポジウム

ワークショップ

学術セミナー

アフタヌーンセミナー  
イブニングセミナー看護師・歯科衛生士  
セッションノミネートホスター  
ディスクッション

一般演題

発表者別索引

## シンポジウム 2

### 口腔癌 N0 症例の頸部マネージメント



#### S2-5 口腔癌N0症例の頸部マネージメント —センチネルリンパ節生検と未来展望—

The future of sentinel lymph node biopsy

土持 眞

日本歯科大学新潟生命歯学部 歯科放射線学講座

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, The Nippon Dental University School of Life Dentistry at Niigata

頸部リンパ節転移の診断に CT、MRI、US、そして PET などが用いられ適切な治療が行われるように努力が払われている。しかし、それらの空間分解能や画像化の制限から、微少な転移の診断には限界がある。センチネルリンパ節生検 (SLB) はこのような画像診断で判定できないオカルトリンパ節転移をより正確に、また効果的に判定できる。SLB は様々な悪性腫瘍の治療に導入されている。悪性黒色腫と乳癌では標準治療の 1 つとなり保険適応となっている。口腔癌、頭頸部癌においても多くの国内外の施設で実施されている。オカルト転移の比率からすると口腔癌の選択的頸部郭清症例の 60% から 80% 程は結果的に不必要な手術をうけることになる。SLB はそのような不必要な手術侵襲、そしてその副障害を回避することができる。SLB でのオカルト転移の正診率は皮膚悪性黒色腫や乳癌で 99% から 97% となっている。口腔および口腔咽頭癌においても同様に高い正診率が報告されている。SLB では注入された放射性医薬品の集積を  $\gamma$  プロブで探索して SL を同定する方法が中心となっている。しかし、術中にセンチネルリンパ節の集積画像を見ることができれば手術操作が容易になる。最近では小型の  $\gamma$  カメラも使用されている。近年 RI を使用しない近赤外蛍光である ICG を用いた SLB が取り入れられている。近赤外蛍光は他の蛍光より組織透過性が高く、組織内吸収や散乱が少ないという利点がある。私達は polyamidoamine 修飾のシリカナノ粒子に RI と ICG を付与したプローブを作成して、身体深部は RI によるシンチグラフィで画像化して位置を同定して、SLB 時には解剖学的形態と共に近赤外蛍光をイメージとして捉えて生検操作を容易にするアプローチを動物実験で実施した。また、リンパ節に転移した癌細胞をターゲットにしたイメージングも考えられている。抗体や抗体類似化合物を用いて転移細胞をイメージングする方法である。これらの研究報告を私達の行っている HER2 標的物質 Affibody を用いた方法とともに review する。最近の分子イメージングや抗体医薬などの分子標的薬剤の進歩も目覚ましく、今後、ナノ粒子や機器テクノロジーの開発と相まってますますイメージガイド、あるいは RI ガイドの診断方法、また治療を融合させた方法の研究が開発に向けて進んでいくものと思われる。

#### 略歴

1975年	日本歯科大学歯学部 歯学科卒業
1985年～1997年	日本歯科大学新潟歯学部口腔外科学第2講座助教授
1987年～1989年	米国国立衛生研究所(NIH), NIDR, Visiting Associate
1997年～現在	日本歯科大学新潟生命歯学部歯科放射線学講座教授
2006年1月	カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)歯学部客員教授

#### 資格等

博士(歯学), 日本歯科放射線学会専門医および指導医, 日本口腔外科学会専門医および指導医  
日本歯科大学 ODONTOLOGY 編集長, 日本歯科医学会英文雑誌 JDSR 編集長

#### 受賞歴

- 2004年 ヨーロッパ核医学会 最優秀論文賞 基礎部門
- 2009年 特定非営利法人日本歯科放射線学会 学会賞(優秀論文賞)
- 2015年 第34回日本画像医学会 会長賞