



Reliability of sentinel lymph node biopsy with squamous cell carcinoma of the oral cavity

南川, 勉

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2004-12-08

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2785

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002785>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 1 3 7 】

氏 名・（本 籍）	南川 勉	（ 兵庫県 ）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）	
学 位 記 番 号	博ろ第1929号	
学位授与の 要 件	学位規則第5条第2項該当	
学位授与の 日 付	平成16年12月8日	

【 学位論文題目 】

Reliability of sentinel lymph node biopsy with
squamous cell carcinoma of the oral cavity
（口腔扁平上皮癌におけるセンチネルリンパ節
生検の信頼性）

審 査 委 員

主 査	教 授	丹生 健一
	教 授	田原 真也
	教 授	錦織 千佳子

緒言

センチネルリンパ節（SLN）とは癌が最初に転移する一次リンパ節のことで、癌の手術の際にSLNに転移がなければ所属リンパ節郭清を省略できるとする、センチネルリンパ節生検（SLNB）の概念が近年報告されるようになった。SLNBは必要なリンパ節郭清を回避でき合併症を減じることができることから、現在では皮膚悪性黒色腫や乳癌の手術において広く臨床応用が進められているが、口腔癌手術にも応用可能かどうかについてはいまだ明らかにされていない。

SLNBを口腔癌手術に応用するためには、(1)SLNが容易に同定できること、(2)SLNに転移がないにもかかわらず下位のリンパ節に転移をきたす「跳躍転移」(skip metastasis)の頻度が低いことの2点が確認される必要がある。そこで今回申請者らは、まず過去の口腔扁平上皮癌手術例における跳躍転移の頻度についてretrospectiveに検討するとともに、preliminary studyとして21例の口腔癌手術例に対して色素法によるSLNBを施行し、口腔癌に対するSLNBの可能性について考察を行った。

対象と方法

最初に、1980年から2003年までの間に当科で加療した口腔扁平上皮癌632例のうち、頸部郭清術を施行した296例の組織学的リンパ節転移部位についてretrospectiveに検討した。転移部位はlevel I：顎下・オトガイ下部、level II：上内深頸部、level III：中内深頸部、level IV：下内深頸部、level V：後頸部の5領域に分類した。口腔癌のSLNはlevel I-IIに存在するといわれているため、level I-IIに転移がなくlevel III以下に転移を認めた症例を跳躍転移と定義し、その頻度や跳躍転移例の特徴について検討した。

次に、手術時SLNの同定を行わずに頸部リンパ節の術中迅速診断を施行した症例が68例あった。その結果と術後の経過を比較し、術中迅速診断の正診率について検討した。

最後に、原発巣の状態や再建外科の必要のため選択的頸部郭清を行うことが予定されている21例の口腔扁平上皮癌患者に対して、色素法によるSLNBを施行した。原発部位は舌10例、下顎歯肉5例、上顎歯肉3例、口底、頬粘膜、口峽咽頭がそれぞれ1例であった。

全身麻酔奏功後に2% Patent Blue Violet約3mlを27G針にて腫瘍の周囲に数か所局注した。SLNの同定率やSLNBの正診率について求め、その臨床応用の可能性について検討した。

結果

1) 跳躍転移の頻度

頸部郭清術を施行した296例の内訳は、性別は男性191例、女性105例、年齢は29歳～83歳（平均60歳）、原発部位は舌119例、下顎歯肉85例、口底33例、頬粘膜20例、下顎歯肉18例、その他21例、分化度は高分化型163例、中分化型94例、低分化型39例であった。頸部郭清施行時期は初回手術時に同時に頸部郭清を行った症例（初回郭清）が143例、放射線あるいは化学療法に引き続いて頸部郭清を行った症例（二次郭清）が70例、経過観察中に頸部後発転移を生じ頸部郭清を

行った症例（後発郭清）が64例、局所再発時に局所切除と同時に頸部郭清を行った症例（再発時郭清）が19例であった。

296例中pN+は178例、pN-は118例であった。pN+例でのリンパ節の平均転移個数は初回郭清では2.0個、二次郭清では2.4個、後発郭清では2.2個、再発時郭清では2.2個で、郭清時期と転移個数の間には差は認められなかった。転移部位はlevel I-IIに多く、level IIIは5.4%、level IVは3.0%、level Vは5.1%と少なかった。このうち、最も上位の転移リンパ節についてみると、level Iまたはlevel IIが178例中168例（94.4%）と大多数を占めており、level I-IIに転移はなくlevel III-Vにのみ転移を認めた跳躍転移例は10例（5.6%）であった。

これら跳躍転移例10例の原発部位はすべて舌癌で、郭清時期は初回郭清は1例のみで、残りの9例は原発巣に対して組織内照射が施行されており、後発郭清が7例、再発時郭清が2例となっていた。跳躍転移例の予後は不良で、10例中6例が原病死となった。

2) 術中迅速診断の正診率

SLNの同定を行わずにリンパ節の術中迅速診断を行った68例の正診率は89.7%、偽陰性率は12.9%であった。偽陰性は7例あり、偽陰性となった理由として転移巣の大きさが微小転移であったものが3例みられたが、摘出されたリンパ節以外のリンパ節から転移を生じたもの、すなわちSLNが的確に摘出できなかったと考えられたものも4例みられた。

3) SLNBの結果

色素注入を行った21例のうち17例にSLNの同定ができた。色素注入30分後に皮膚切開を行った初期の4例では同定できなかったが、注入5分後に切開を開始した症例ではSLNの同定は良好であった。同定できたSLNの個数は1～2個（平均1.3個）で、部位はlevel Iが16例、level IIが1例であった。

17例中10例ではSLNBの結果は転移陰性であったが、うち1例は術後の病理組織検査の結果、微小転移が確認された。SLNBの正診率は94%であった。

考察

頸部リンパ節転移は口腔癌患者の重要な予後因子であることは良く知られており、転移が疑われる場合には頸部郭清術を施行するのが一般的である。しかし頸部郭清術はさまざまな審美的・機能的障害を後遺することから、転移陰性例では頸部郭清を行わずに経過観察することも多いが、CT、MRI、超音波などの画像診断を用いても、術前の転移診断の正診率は80%程度と高くないのが現状で、転移の有無の確実な診断法が望まれている。また、以前から術中迅速診断により転移の有無を判断する方法もしばしば行われてきたが、頸部には多数のリンパ節が存在するための確に目的とするリンパ節を摘出することは必ずしも容易ではなかった。

センチネルリンパ節生検（SLNB）とは癌が最初に転移するリンパ節（SLN）を同定し、それを生検することによってリンパ節郭清の必要性を判断しようとする方法で、1960年Gouldによって提唱され、1990年代以降、皮膚悪性黒色腫や乳癌手術における臨床応用が進められている。口腔癌手術においてSLNBを臨床応用するためには、SLNを確実に同定することも重要であるが、まず跳躍転移の実態について検討する必要がある。

跳躍転移は口腔癌ではlevel I-IIに転移することなしにlevel III以下に転移を生じることとされているが、1997年Beyerらは舌癌では跳躍転移の頻度が高く15.8%にも上ることを報告した。今回のわれわれの検討でも、舌癌119例中10例において跳躍転移を認めたが、そのうち9例は原発巣に対して小線源組織内照射が施行された後の後発転移あるいは局所再発例であり、舌癌でも初回手術が行われた症例では跳躍転移は1例のみと少なかった。また、舌癌以外の口腔癌症例では跳躍転移は認められなかった。これらのことから、口腔癌の跳躍転移の頻度は本来は非常に少なくSLNBの概念が成立するが、組織内照射後の後発転移例や再発例ではリンパ流が変化している可能性があり注意を要すると考えられた。最近、口腔癌におけるSLNBの臨床応用の報告は散見されるが、SLNBの結果陰性であるからといって頸部郭清を省略できるというevidenceはいまだ確立していない。SLNBは本来N0例に応用されるべきものであるが、このような理由から、今回は原発巣の状態や再建外科の必要のため選択的頸部郭清を行うことが予定されている患者に対して、preliminary studyとして色素法によりSLNBを行った。その結果、色素法でもSLNの同定は可能であることや、SLNBの結果と頸部郭清後の病理診断の結果とはほとんどの症例で一致しており、偽陰性は微小転移であった1例のみであったことなどが確認できた。しかし色素法はSLNが対側に存在する場合には同定が困難であることから、今後SLNBを臨床応用するにあたっては、RI法との併用が必要であると思われた。

今回の研究から、口腔扁平上皮癌患者の未治療例に対して、SLNBが臨床応用可能であることが示唆された。今後多施設による大規模な臨床研究が望まれる。

論文審査の結果の要旨

受付番号	乙 第1930号	氏 名	南川 勉
論文題目	Reliability of sentinel lymph node biopsy with squamous cell carcinoma of the oral cavity 口腔扁平上皮癌におけるセンチネルリンパ節生検の信頼性		
審査委員	主 査 丹生 謙一 副 査 錦織 千佳子 副 査 田 原 真也		
審査終了日	平成 16年 11月 9日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

論文要旨

はじめに

センチネルリンパ節 (SLN) とは癌が最初に転移する一次リンパ節のことで、癌の手術の際に SLN に転移がなければ所属リンパ節郭清を省略できるとする、センチネルリンパ節生検 (SLNB) の概念が近年報告されるようになった。SLNB を口腔癌手術に応用するためには、(1)SLN が容易に同定できること、(2)SLN に転移がないにもかかわらず下位のリンパ節に転移をきたす「跳躍転移」の頻度が低いことの 2 点が確認される必要がある。そこで過去の口腔扁平上皮癌手術例における跳躍転移の頻度について retrospective に検討するとともに、preliminary study として 21 例の口腔癌手術例に対して色素法による SLNB を施行し、口腔癌に対する SLNB の可能性について考察を行った。

対象と方法

①1980 年から 2003 年までの間に当科で加療した口腔扁平上皮癌 632 例のうち、頸部郭清術を施行した 296 例の組織学的リンパ節転移部位について検討するとともに、level I-II に転移がなく level III 以下に転移を認めた症例を跳躍転移と定義し、その頻度や跳躍転移例の特徴について検討した。

②手術時 SLN の同定を行わずに頸部リンパ節の術中迅速診断を施行した症例が 68 例あった。その結果と術後の経過を比較し、術中迅速診断の正診率について検討した。

③原発巣の状態や再建外科の必要のため選択的頸部郭清を行うことが予定されている 21 例の口腔扁平上皮癌患者に対して、色素法による SLNB を施行した。SLN の同定率や SLNB の正診率について求め、その臨床応用の可能性について検討した。

結 果

1) 跳躍転移の頻度

頸部郭清術を施行した 296 例の内訳は、原発部位は舌 119 例、下顎歯肉 85 例、口底 33 例、頬粘膜 20 例、下顎歯肉 18 例、その他 21 例であった。頸部郭清施行時期は初回手術時に同時に頸部郭清を行った症例 (初回郭清) が 143 例、放射線あるいは化学療法に引き続いて頸部郭清を行った症例 (二次郭清) が 70 例、経過観察中に頸部後発転移を生じ頸部郭清を行った症例 (後発郭清) が 64 例、局所再発時に局所切除と同時に頸部郭清を行った症例 (再発時郭清) が 19 例であった。

転移部位は level I-II に多く、level III は 5.4%、level IV は 3.0%、level V は 5.1% と少なかった。このうち、最も上位の転移リンパ節についてみると、level I または level II が大多数を占めており、level I-II に転移はなく level III-V にのみ転移を認めた跳躍転移例は 10 例であった。これら跳躍転移例 10 例の原発部位はすべて舌癌で、郭清時期は初回郭清は 1 例のみで、残りの 9 例は原発巣に対して組織内照射が施行されており、後発郭清が 7 例、再発時郭清が 2 例となっていた。

2) 術中迅速診断の正診率

SLN の同定を行わずにリンパ節の術中迅速診断を行った 68 例の正診率は 89.7%、偽陰性率は

12.9% であった。偽陰性は 7 例あり、偽陰性となった理由として転移巣の大きさが微小転移であったものが 3 例、SLN が的確に摘出できなかったと考えられたものも 4 例みられた。

3) SLNB の結果

色素注入を行った 21 例のうち 17 例に SLN の同定ができた。同定できた SLN の個数は 1~2 個で、部位は level I が 16 例、level II が 1 例であった。17 例中 10 例では SLNB の結果は転移陰性であったが、うち 1 例は術後の病理組織検査の結果、微小転移が確認された。SLNB の正診率は 94% であった。

考 察

頸部リンパ節転移は口腔癌患者の重要な予後因子であることは良く知られているが、術前の転移診断の正診率は 80% 程度と高くはないのが現状である。

センチネルリンパ節生検 (SLNB) は、1990 年代以降、皮膚悪性黒色腫や乳癌手術における臨床応用が進められている。口腔癌手術において SLNB を臨床応用するためには、まず跳躍転移の実態について検討する必要がある。口腔癌における跳躍転移は、1997 年 Beyer らは舌癌では跳躍転移の頻度が高く 15.8% にも上ることを報告した。今回のわれわれの検討でも、舌癌 119 例中 10 例において跳躍転移を認めたが、9 例は原発巣に対して小線源組織内照射後の後発転移あるいは局所再発例であり、舌癌でも初回手術が行われた症例では跳躍転移は 1 例のみで、舌癌以外の口腔癌症例では跳躍転移は認められなかった。これらのことから、口腔癌の跳躍転移の頻度は本来、非常に少なく SLNB の概念が成立するが、組織内照射後の後発転移例や再発例ではリンパ流が変化している可能性があり注意を要すると考えられた。

最近、口腔癌における SLNB の臨床応用の報告は散見されるが、SLNB の結果陰性であるからといって頸部郭清を省略できるという evidence はいまだ確立していない。SLNB は本来 N0 例に応用されるべきものであるが、このような理由から、今回は選択的頸部郭清を行うことが予定されている患者に対して、色素法により SLNB を行った。その結果、色素法でも SLN の同定は可能であることや、SLNB の結果と頸部郭清後の病理診断の結果とはほとんどの症例で一致しており、偽陰性は微小転移であった 1 例のみであったことなどが確認できた。今後は、RI 法も併用しながら、SLNB の臨床応用に関して、さらなる検討が期待される。

まとめ

本研究は口腔扁平上皮癌のセンチネルリンパ節生検についてのその信頼性を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった跳躍転移の頻度の検討、術中迅速診断の精度の検討、またその精度を向上させるためにセンチネルリンパ節生検を行ったことについて重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。