

**頭頸部癌における  
頸部リンパ節転移と  
センチネルリンパ節生検術**

# 早期舌癌の後発頸部リンパ節転移の重要性

口腔癌(口の癌)の代表的な早期舌癌(CTなどで頸部リンパ節転移を認めない症例)90例を対象とした当院の研究データで、後発リンパ節転移(初回治療後の頸部リンパ節再発)が重要な生命予後因子となることが明らかになりました。

5年累積生存率

後発リンパ節転移の無い症例

5年累積生存率98.5%

同側頸部後発リンパ節転移に再発した症例

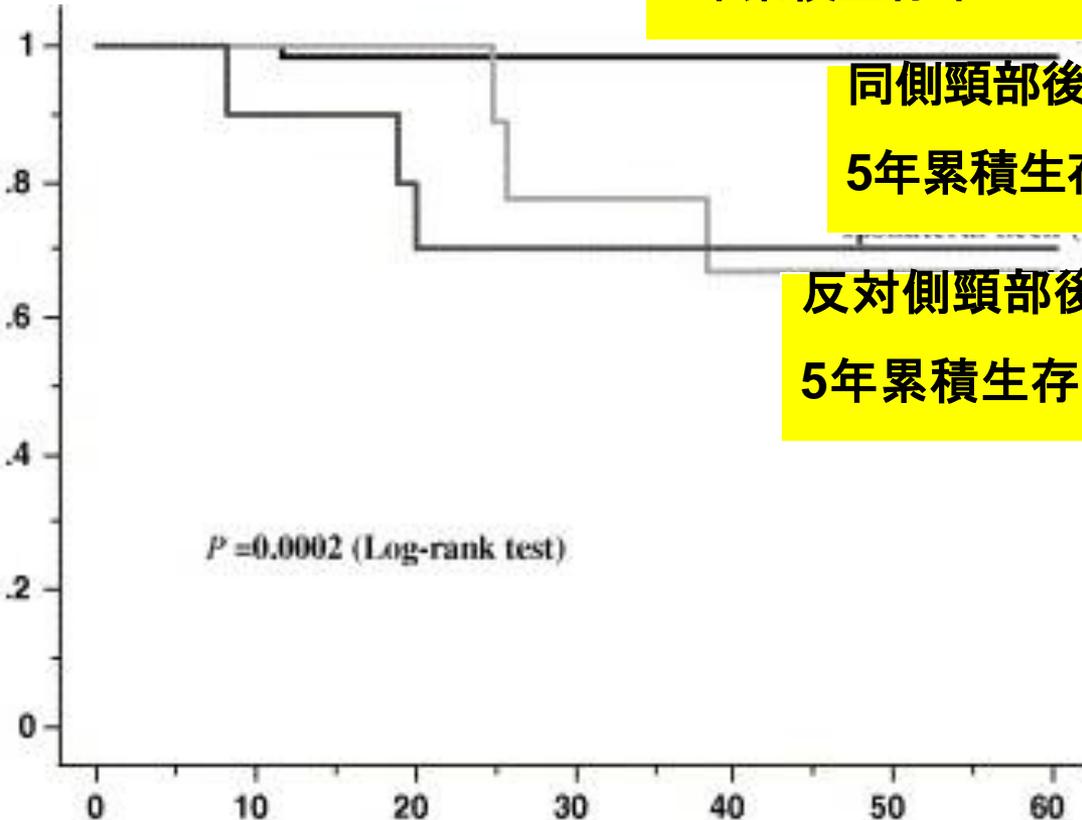
5年累積生存率 70.0%

反対側頸部後発リンパ節転移に再発した症例

5年累積生存率66.7%

$P=0.0002$  (Log-rank test)

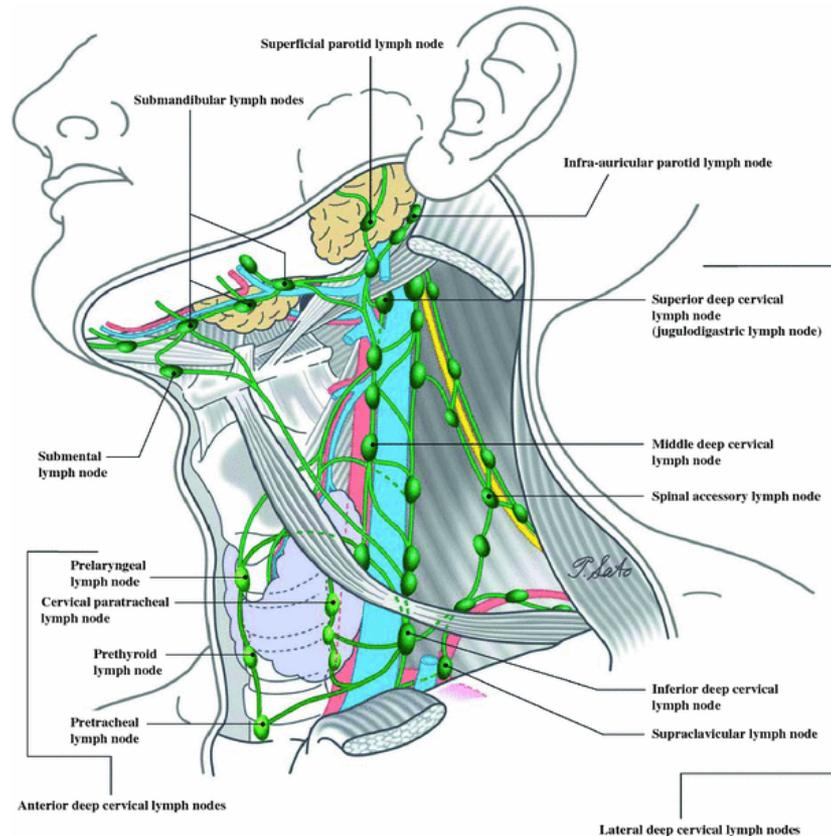
生存期間(月)



# 口腔癌における頸部郭清術

口腔癌の頸部リンパ節転移に対する治療の第一選択は、頸部リンパ節転移を周囲の脂肪組織と一塊に切除する頸部郭清術です。

## 頸部のリンパ節の解剖図



# 頸部リンパ節転移の診断

頸部リンパ節転移の診断には、CTや超音波、さらにPET/CTなどの様々画像診断が保険適応で使用されています。しかし、リンパ節転移が無いと診断した症例の20%程度は、これらの画像診断では診断しきれない潜在的リンパ節転移が存在します。

現在日常診療において、**選択的頸部郭清術**とってCTなどでリンパ節転移の無い症例に対しても頸部郭清術を行って生存率の向上を目指す手術治療法があります。

しかし、過半数以上の症例はリンパ節転移はありません。術後の肩の痛みなどの合併症が問題となります。

そこで早期口腔癌の中で、頸部郭清術を省略できる症例を見分けることにより、不必要な頸部郭清術による合併症を減らす方法の開発が望まれます。

# センチネルリンパ節生検ナビゲーション手術

癌が最初に転移する(するであろう)リンパ節をセンチネルリンパ節と呼びます。2003年より当院において**センチネル生検ナビゲーション手術**(ラジオアイソトープなどを使用することで他の画像診断では診断しきれないセンチネルリンパ節を生検し、転移の有無を診断する方法で不必要な選択的頸部郭清術を減らす手術法)を開発してきました。



原発口腔癌

センチネルリンパ節

# 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比較試験

現時点においては、センチネルリンパ節ナビゲーション手術の安全性や妥当性について科学的証拠が十分ではなく臨床研究段階です。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どちらの手術が、早期口腔癌の症例に対して優位なのか検討が必要です。そこで、当院が中心となり下記の研究計画にて日本全国で多施設共同臨床研究をすすめております。

## 研究計画

早期口腔癌(256例)

無作為割り付け(意図することなく2つの手術法を選択する)

選択的頸部郭清術(128例)

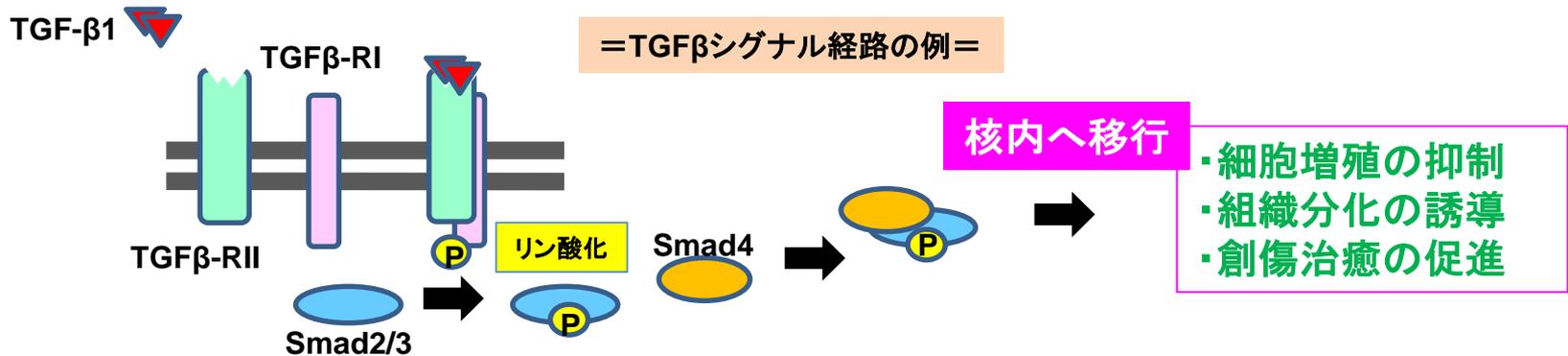
センチネルリンパ節ナビゲーション手術(128例)

2つの手術法後で、後発リンパ節転移の有無や生存率、術後合併症などを

比較検討

# 扁平上皮癌において発現する TGF $\beta$ シグナル関連分子/CD109

TGF $\beta$  シグナル TGF $\beta$ スーパーファミリー(TGF- $\beta$ ・アクチビン・BMPファミリー)により誘導されるシグナル伝達系。細胞増殖を抑制し組織分化をコントロールする。



近年、このシグナル異常が、がんの進展に関係すると考えられている。

CD109 Gov血小板同種抗原をキャリアーするGPIアンカー型細胞表面タンパク質として同定された。(Smith *et al.* 1995)

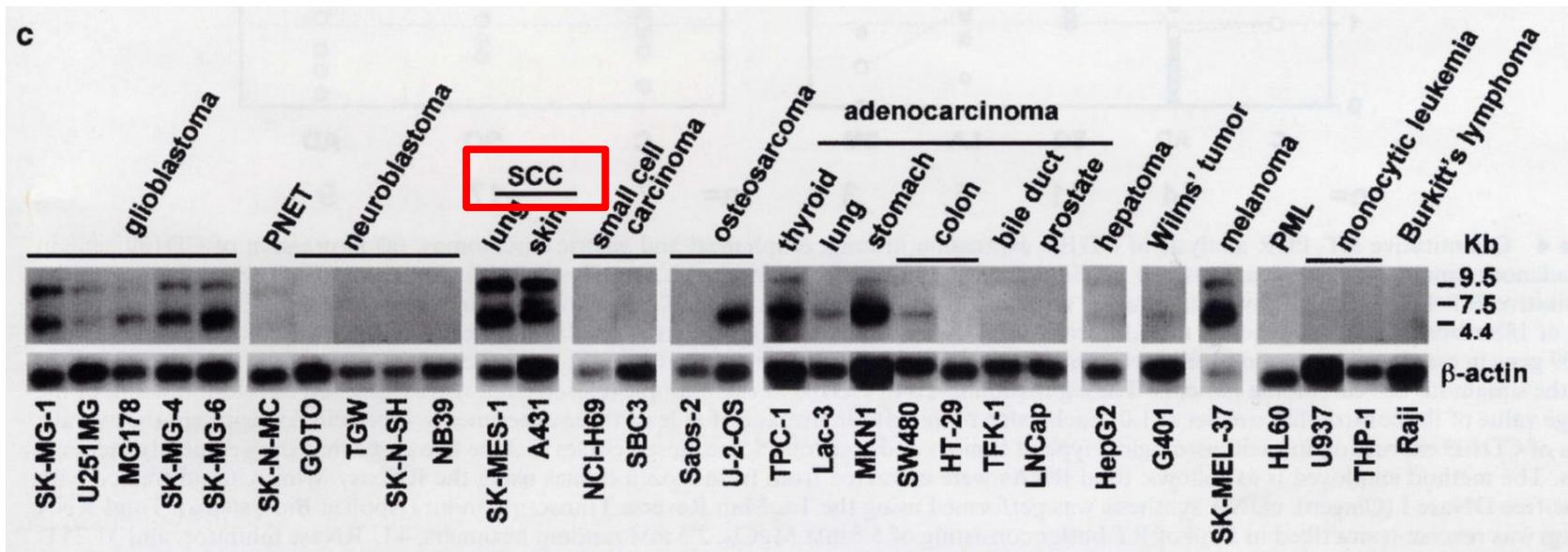
分子量約180kDaで、補体分子C3/ C4/ C5 との相同領域をもつ $\alpha$ 2マクログロブリン糖タンパク質である。(Martin *et al.* 2002)

TGF- $\beta$ シグナルを抑制することにより、細胞分裂を促進させる働きをもつ。(Hagiwara *et al.* 2008)

# CD109をがん研究のターゲットとした経緯

① これまで名古屋大学腫瘍病理学講座での研究で、多発性内分泌腫瘍症(MEN)2B型RET癌遺伝子を発現するマウス細胞において、発現亢進する遺伝子の一つに **CD109** が同定されました。(Watanabe *et al.*2002)

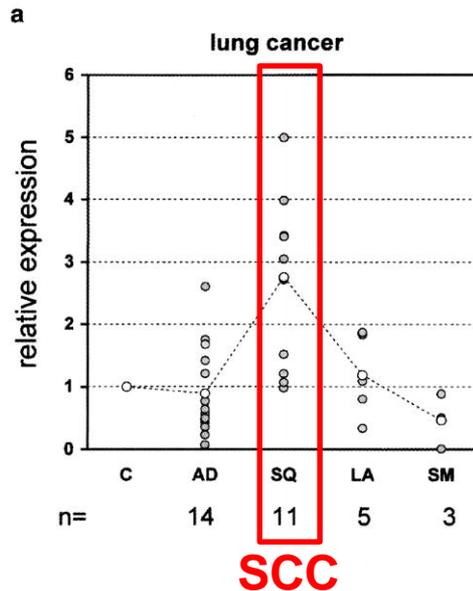
② 多数の腫瘍細胞株を用いてCD109の発現を遺伝子レベルで検討したところ、特に**扁平上皮癌**(以下**SCC**)細胞株と膠芽腫細胞株で高発現する傾向が明らかとなりました。(Hashimoto *et al.*2004)



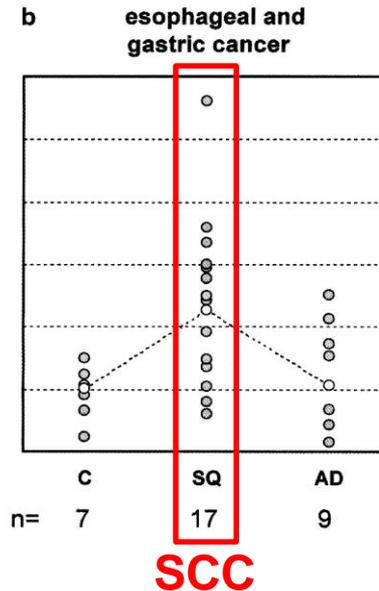
# CD109はSCCにおいて高発現する

③ 肺・食道・子宮頸部の手術検体を用いてCD109遺伝子(mRNA)の発現を定量RT-PCR法で測定したところ、各々SCCにおいて有意に高発現していることがわかりました。(Hashimoto *et al.*2004, Zhang *et al.*2005)

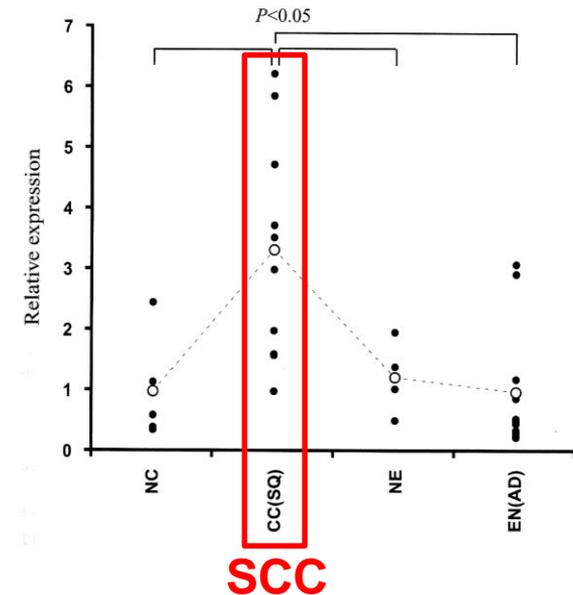
## 肺がん



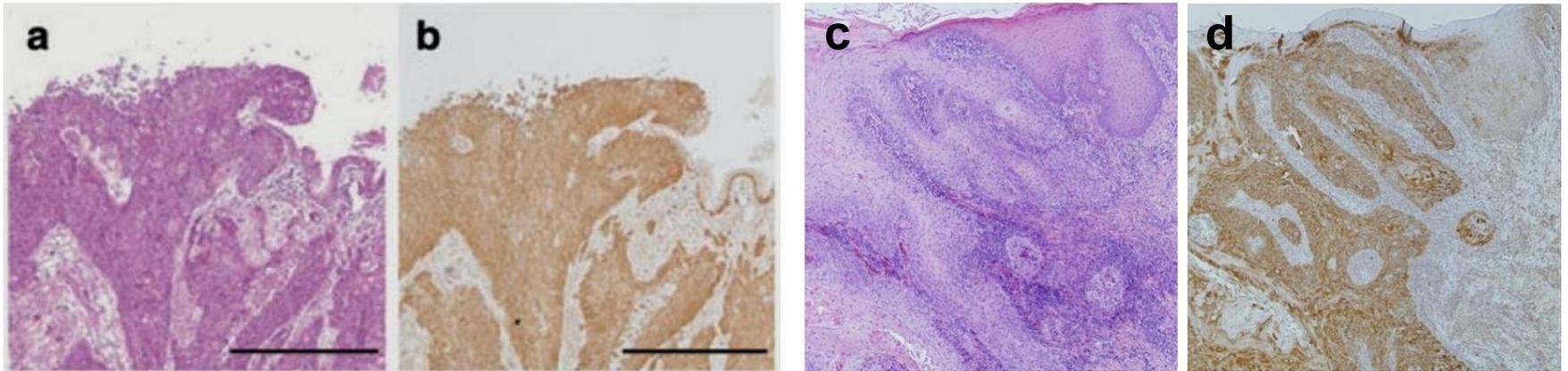
## 食道がん



## 子宮頸がん



④ さらに、口腔(がんの約9割がSCC)の手術検体を用いてCD109タンパクの発現を免疫組織学的に評価したところ、やはりSCCにおいて高い陽性率を示すことが明らかとなりました(次項、下段の表を参照)。



**a, b: 肺がんにおけるCD109の免疫組織学的評価 (Sato et al.2007)**

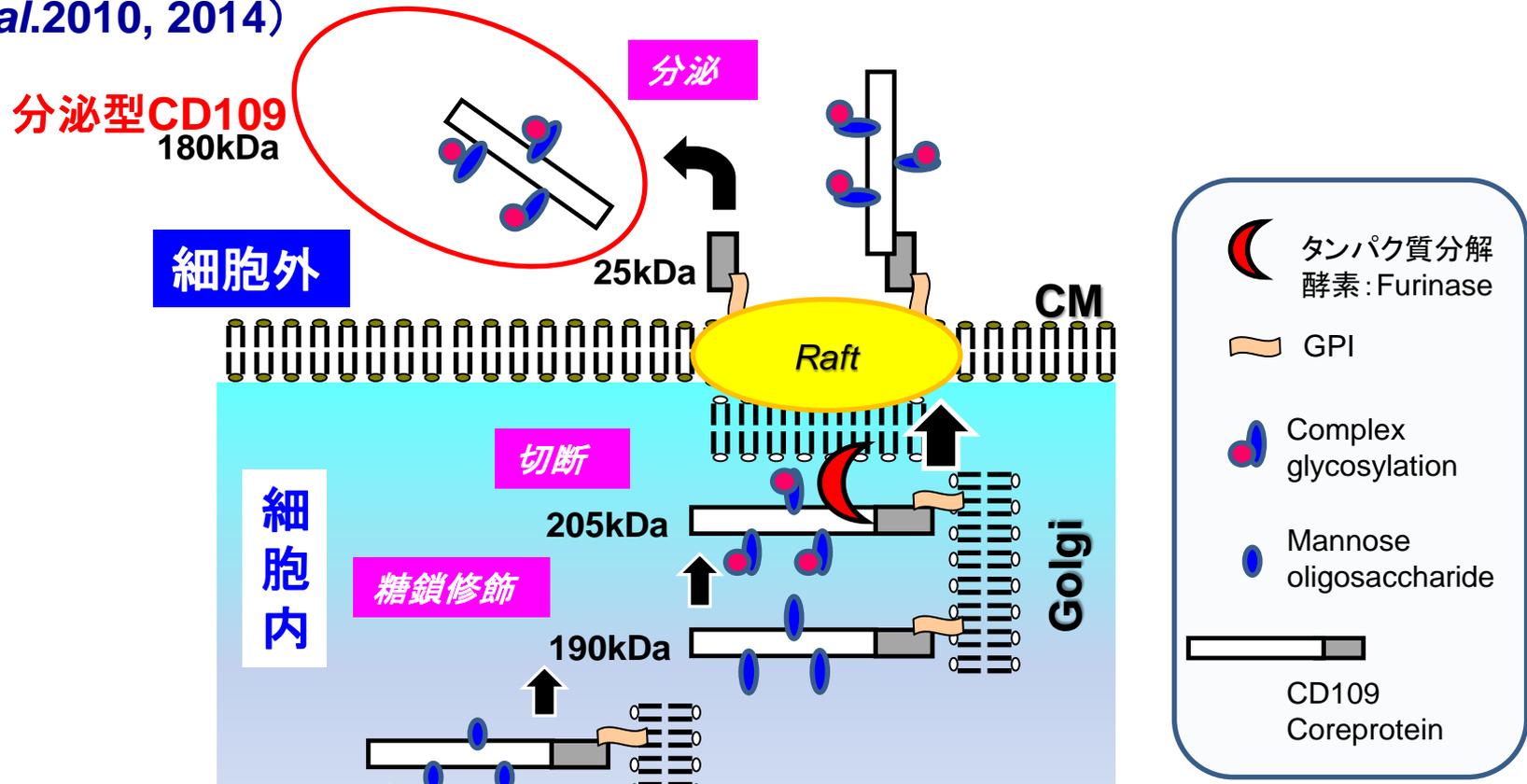
病理組織型	n数	陽性数(率%)
Squamous cell carcinoma	26	24 (92.3)**
Adenocarcinoma	26	5 (19.2)
Large cell carcinoma	12	2 (16.7)
Small cell carcinoma	5	0 (0)

**c, d: 口腔がんにおけるCD109の免疫組織学的評価 (Hagiwara et al.2008)**

病理組織型	分化度	陽性数/n数	陽性率(%)
Normal		0/8	0
CIS		8/8	100**
SCC	(Well)	39/39	100**
	(Moderately)	16/18	88.9**
	(Poorly)	7/11	63.6*
Others		4/18	22.2

# CD109の生合成モデルと臨床応用

その後、CD109の細胞外分泌機構を証明することに成功し、分泌されたCD109がSCCの新しい血液診断マーカーとなり得る可能性が示唆されました。(Hagiwara et al.2010, 2014)



現在、CD109の結合タンパク質を複数同定し、口腔をはじめとする頭頸部SCC患者さんの血中濃度と臨床病態の関連性について研究を進めています。

# サルコペニア（骨格筋の減少）が 頭頸部がんの予後に与える影響

- 頭頸部がん患者さんは飲み込みの障害などで、食事量が低下しやすく**体重減少をきたしやすい**と言われています。
- 脂肪量とともに骨格筋量も低下し、**サルコペニア（骨格筋減少症）**といわれる状態となります。
- サルコペニア（骨格筋の減少）が頭頸部がん患者さんに与える影響はこれまで明らかになっていませんでした。

# サルコペニア（骨格筋減少）の診断

**L3 SMI**

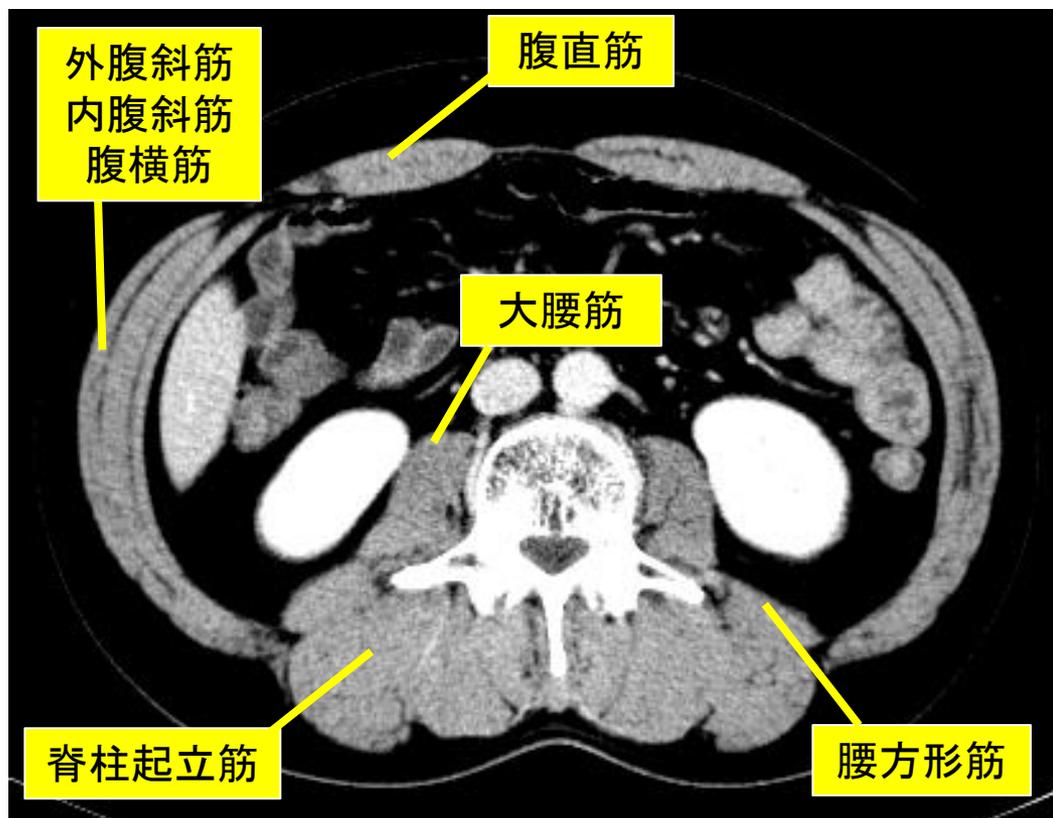
(第3腰椎骨格筋面積指数)

= 第3腰椎の高さの骨格筋面積 ÷ 身長<sup>2</sup>

推定



全身の筋肉量



第3腰椎レベルのCT画像

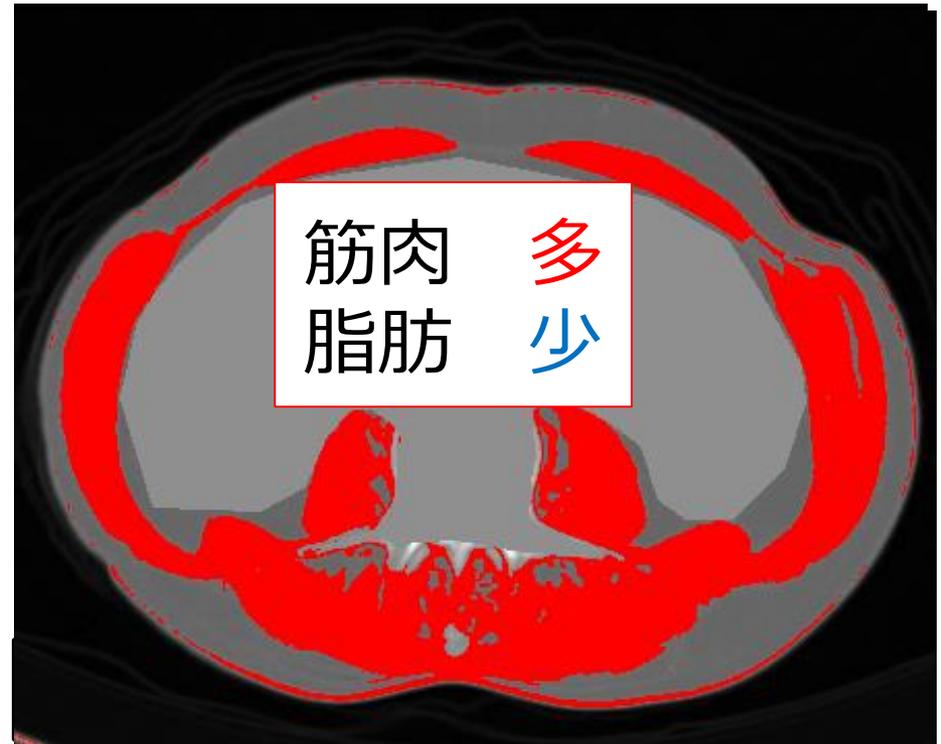
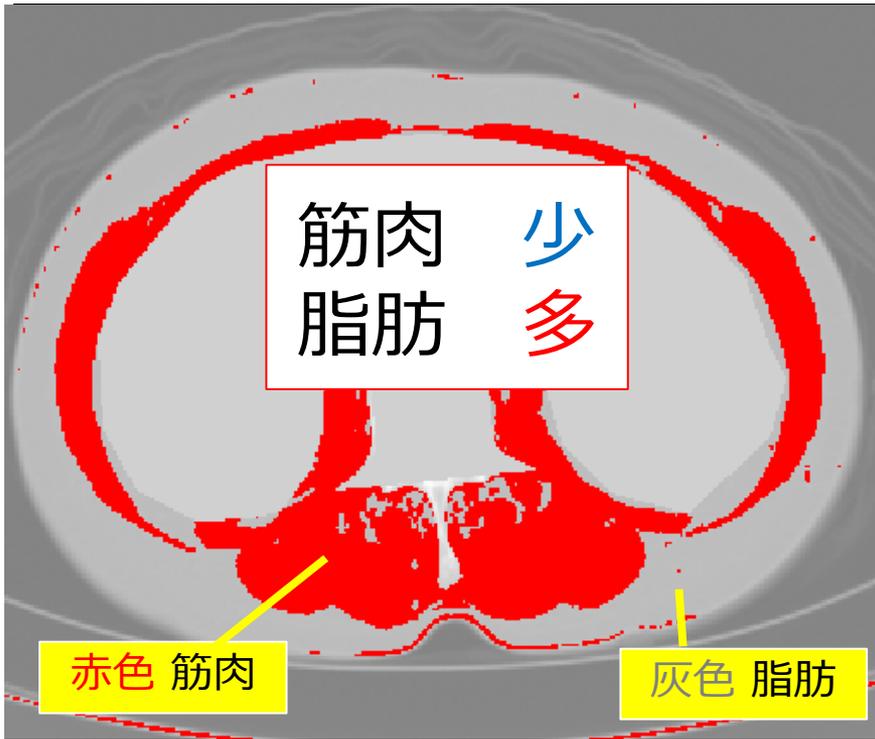
つまり…

L3 SMI 低



サルコペニア  
(骨格筋減少)

Aさん ← 身長・体重比ほぼ同じ → Bさん



L3 SMI 36 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>

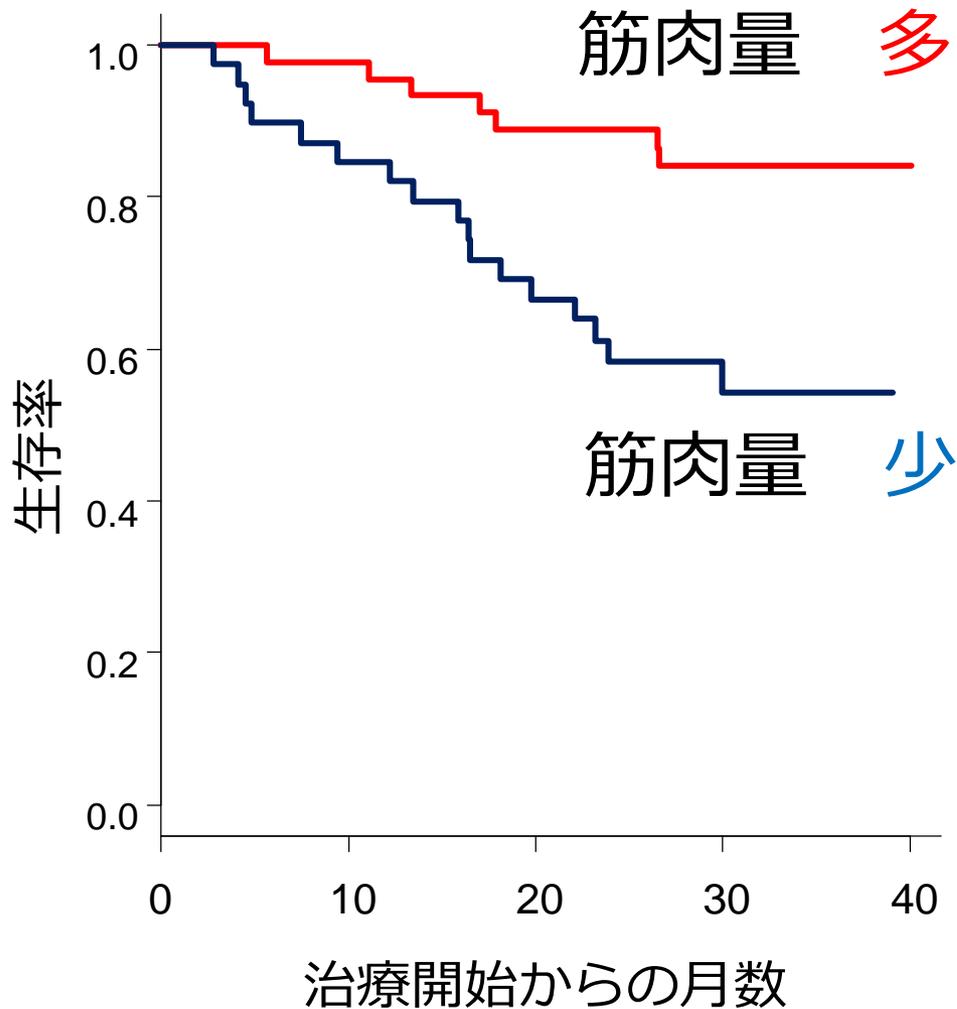
<

L3 SMI 44 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>



身長・体重比が同じでも体内の  
筋肉と脂肪の比率は異なる

# 治療開始後の生存率の推移



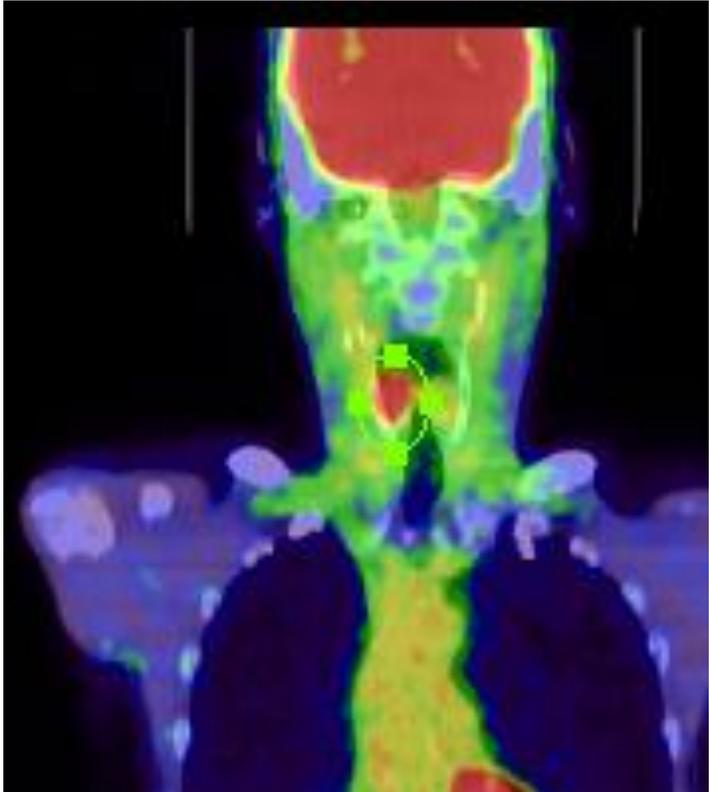
治療開始の時点で  
筋肉量が少ない  
患者さんの生存率  
は低下していた

## 以上の結果から

- 頭頸部がん患者さんにおいて、**サルコペニア（骨格筋の減少）**は予後不良因子でした。
- このことから、治療開始前の栄養不良状態の改善が予後の改善につながる可能性があります。**食事の摂取量が少なく困っている方や、体重減少がある方は主治医や看護師にご相談ください。**一緒に栄養状態の改善について、考えていきましょう。
- また、**普段から運動し筋肉量を維持**することは、がん治療においてもメリットなる可能性があります。普段から適度な運動を心掛けてください。

# FDG-PET/CTによる頭頸部癌診断と利用法

- ・多くの癌腫では、正常細胞にくらべてブドウ糖をエネルギー源としてたくさん取り込んでいます。
- ・ブドウ糖と似た性質をもつFDGを静脈注射し全身のFDG分布を画像化したものがFDG-PET/CTです。

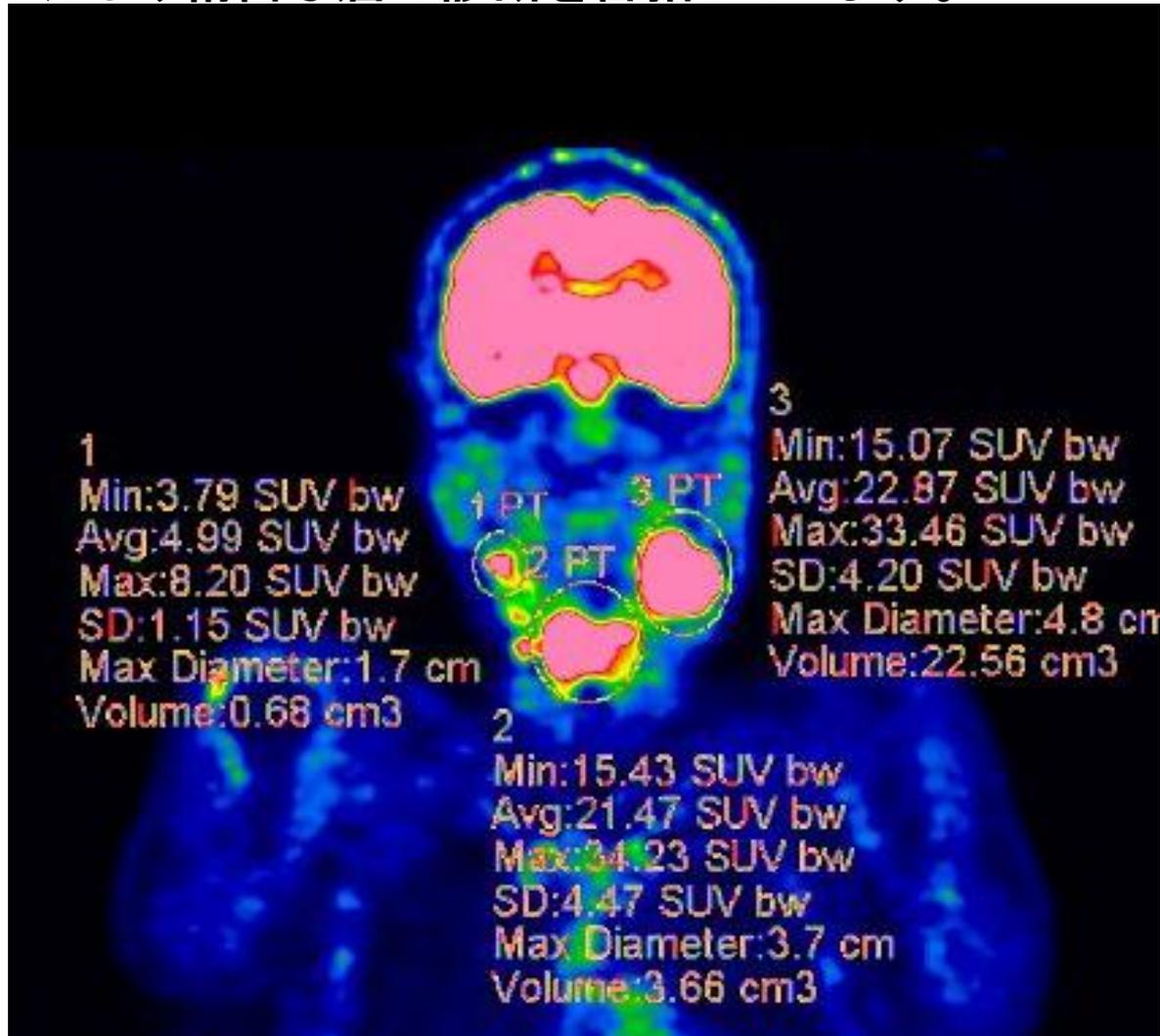


← 脳:FDGは癌だけをみているわけではありません。

← 下咽頭癌

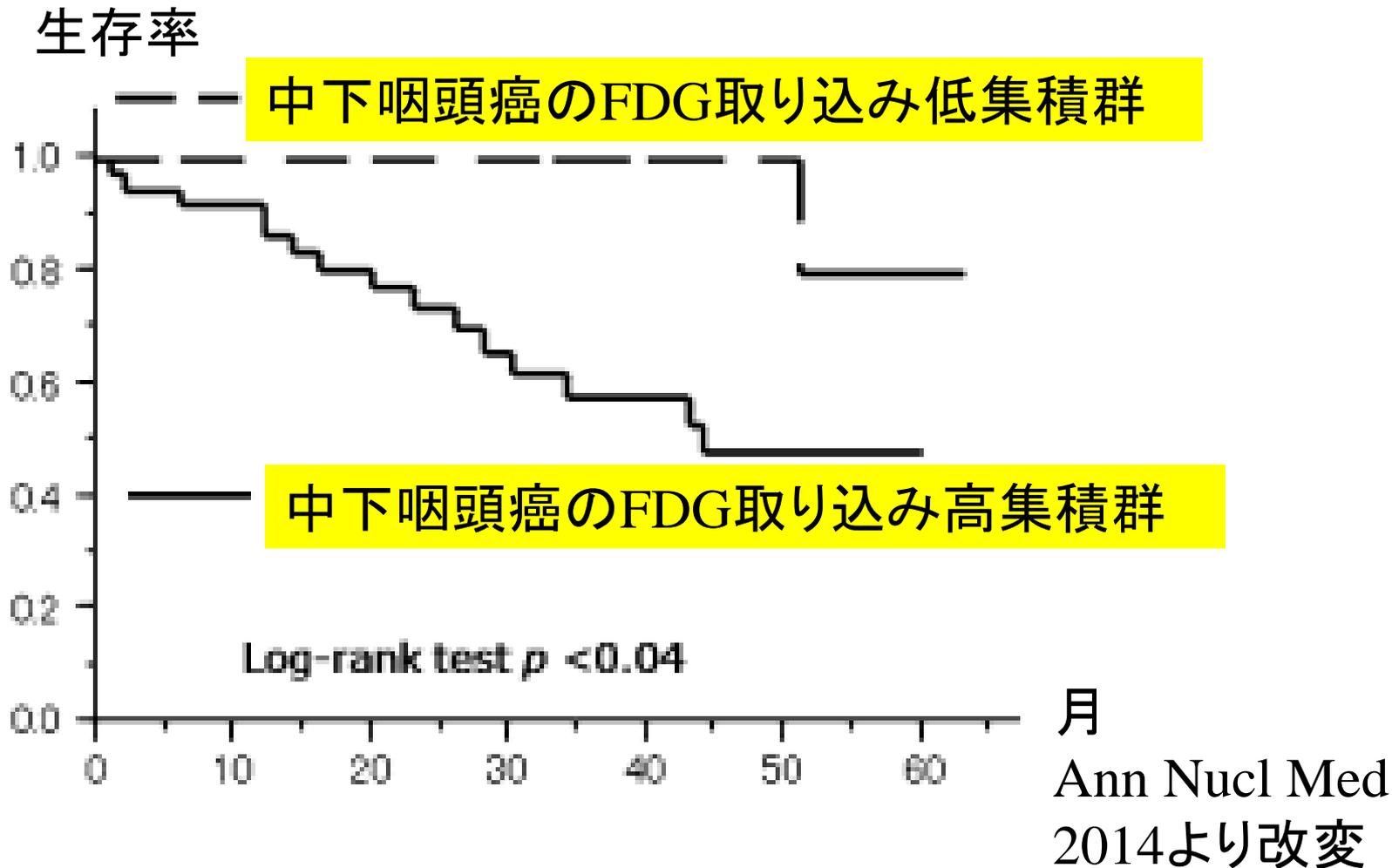
# より精密な癌の診断を目指して

FDG-PET/CTの画像検査のスライス幅を  
細かくしより精密な癌の診断を目指しています。



# 負担の少ない癌の質的診断を目指して

FDG-PET/CT検査から腫瘍のFDGの取り込みを数値化して  
癌の悪性度などの予測が可能か検討しています。

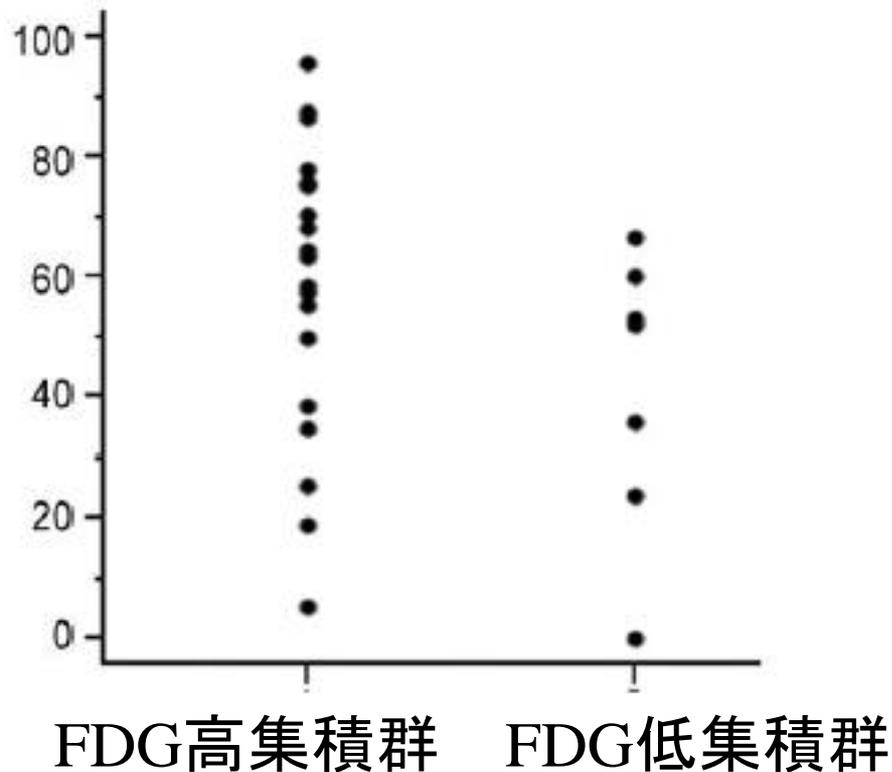


# 治療法選択への応用を目指して

抗がん剤使用等の治療法選択につき

FDG-PET/CTからの集積値を応用できるかどうか検討しています。

抗癌剤(シスプラチン)の  
効果予測



# FDG集積値の更なる分析

FDG集積値が解析ソフトの向上により  
腫瘍の体積を考慮した更なる分析が可能となっています。

