

氏 名	神人 彪
(ふりがな)	(じんにん つよし)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第1160号
学位審査年月日	令和3年1月27日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Patterns of lymph node metastasis and the management of neck dissection for parotid carcinomas: a single-institute experience (耳下腺癌のリンパ節転移様式と頸部郭清術の取り扱い: 単施設での経験)
論文審査委員	(主) 教授 植野 高章 教授 田中 慶太郎 教授 上田 晃一

## 学位論文内容の要旨

### 《目的》

耳下腺癌は稀少癌である上に、組織型が多彩であるためにその治療方針についてのエビデンスが乏しいのが現状である。また、耳下腺癌に対する頸部郭清術の適応や郭清範囲についても、コンセンサスは得られておらず、特に cN0 症例に対する予防的頸部郭清術 (END) については多くの議論がある。エビデンスに基づいた耳下腺癌での END の適応を明らかにするために、当科で経験した 185 症例を後方視的に検討した。

### 《対象と方法》

1999年9月から2018年6月までに当科で加療した耳下腺癌新鮮症例 185 例を対象とした。

施行した頸部郭清とリンパ節転移との関係、およびT分類、悪性度、組織型とリンパ節転移の関係を検討した。また、リンパ節転移に関わる要因として、年齢、性、T分類、組織学的悪性度、術前顔面神経麻痺、疼痛を抽出して多変量解析を行った。さらに、リンパ節転移の部位、潜在的リンパ節転移の確率について検討した。

## 《結 果》

耳下腺癌 185 例中リンパ節転移が認められたのは 50 例であった。

T 分類別頻度は T1 が 7.7%、T2 が 12.2%、T3 が 36.0%、T4 が 55.8%であった。悪性度別では低/中悪性が 5.7%、高悪性が 55.0%であった。多変量解析の結果リンパ節転移をきたす要因は、組織学的悪性度が最も大きく、次に T3、T4 症例であった。

頸部郭清を施行した pN+の 44 症例中各部位の転移頻度は、高い順にレベルⅡ 33 例 (75%)、耳下腺周囲リンパ節 27 例 (61%)、レベルⅢ 22 例 (50%)、レベルⅣ 15 例 (34%)、レベルⅤ 9 例 (20%)、レベルⅠ 5 例 (11%) であった。44 症例中、耳下腺周囲リンパ節およびレベルⅡ以外にのみ転移がみられたのは 3 例であり、いずれもレベルⅢへの転移であった。レベルⅤに転移がみられた 9 例のうち 7 例はレベルⅤの上半分への転移であり、残る 2 例は広い範囲に複数個の転移がみられた症例であった。

潜在的リンパ節転移は 73 例中 8 例に認められ、組織学的悪性度は低/中悪性が 1 例、高悪性が 7 例であった。潜在的リンパ節転移を認めた 8 例の転移部位とみると、レベルⅡが 6 例、耳下腺周囲リンパ節が 5 例、レベルⅢが 1 例であった。

## 《考 察》

耳下腺癌における cN0 症例に対する END の適応についてはコンセンサスが得られていない。潜在的リンパ節転移の確率は 5%～31%であると報告されている。今回の検討では cN0 73 症例に対して頸部郭清術を施行しそのうち 8 例 (11.0%) に潜在的リンパ節転移が見つかった。頸部リンパ節転移の検出は、超音波検査が CT や MRI より良好であるとされているが、当科において同様に超音波検査を用いた口腔癌に対する検討において潜在的

リンパ節転移の確率は18%であった。画像診断が発達した現状においても、10～20%の潜在的リンパ節転移は避けられないと考えられる。

耳下腺癌のcN0に対するENDは、施行しないという報告からすべての症例に対して施行するという報告までである。今回の検討におけるT分類別リンパ節転移率は、T3以上と、高悪性で高かった。また、潜在的リンパ節転移を認めた症例のほとんどが高悪性であった。以上の結果からT3以上および高悪性の症例に対してENDを施行することが妥当であると考えられた。

ENDの適応をT因子と組織学的悪性度とした場合、それらが術前に正しく診断できるかどうかの問題となる。T因子は画像診断の発達によって、比較的容易に正しい診断ができるようになった。一方、組織学的悪性度の決定は、術前では穿刺吸引細胞診(FNA)、術中では術中迅速診断(FSB)が基本となる。現状ではFNAによる悪性度診断精度は良好ではなく、FSB診断に頼るしかない。FSBでは悪性度の診断率を見たとき、高悪性の80%、低/中悪性の66%の症例で正しい診断が可能であった。このため、FSBを用いて頸部郭清の範囲を決定するのがよいと考える。

N+症例に対する郭清範囲については、レベルIからVを郭清する全頸部郭清(TND)とする報告が多く、今回の検討でも転移リンパ節はレベルIからVに広く分布していたことから、N+症例にはTNDを施行するのが妥当であると考えられる。

一方、N0症例に対するENDの郭清範囲については一定の見解がない。今回の検討では、レベルVの転移率は20%であったが、転移がみられた9例のうち7例はレベルVの上半分の転移であり、残る2例は広い範囲に複数個の転移がみられた症例であった。以上の結果からENDの範囲として、耳下腺周囲リンパ節を含めて、レベルII、IIIおよびVの上方とするのが適当と考える。この範囲の郭清は通常の耳下腺腫瘍摘出術で用いるS字切開を数cm前方に延長するだけで術野を確保できるし、術後の機能損傷もほとんどない。レベルIIを中心にリンパ節のFSBも活用し、もしpN+であればTNDに移行すべきである。

《結 論》

耳下腺癌に対する END の適応は高悪性および T3、T4 症例とするのが妥当と考えられた。ただし、悪性度の術前診断は良好でないため、術中迅速診断を活用して頸部郭清術の範囲および END の適応を決定することが重要である。

(様式 甲 6)

## 論文審査結果の要旨

耳下腺癌は稀少癌で種類も多彩なため、治療方針について一定のコンセンサスが得られていない。放射線療法、化学療法も治療成果のエビデンスが乏しいため、治療において手術の重要性が高い癌である。頸部郭清術は頸部リンパ節転移を制御するための基本的な手術であるが、侵襲も大きく後遺症もあり、適応は必要最小限が望まれる。

申請者らは本研究において、悪性度別、T 分類別での頸部リンパ節転移の確率と、耳下腺癌のリンパ節転移の好発部位を明らかにした。この結果から、術前に頸部リンパ節転移を疑う所見がなくても、組織型が高悪性もしくは、T3、T4 症例では潜在的リンパ節転移の可能性が高いために予防的頸部郭清術を施行すべきであることを示した。そして、その予防的頸部郭清術の範囲については、耳下腺癌のリンパ節転移が好発する部位に基づいたもので行う方法を提案した。

また、以上の結果より、悪性度の診断がこれらの治療方針の根幹に関わるものであるが、術前診断が困難であるために術中迅速診断が重要であるとし、術中迅速診断を用いた具体的な治療方針のアルゴリズムを提示している。

耳下腺癌は未だエビデンスの少ない稀少癌のため、単一施設での 185 例の結果に基づいた、診断と治療のアルゴリズムと、根拠に基づいた低侵襲手術の提案は大変意義深いものと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

International Journal of Clinical Oncology 24(6): 624-631, 2019 Jun

doi: 10.1007/s10147-019-01411-3.