

分担研究報告書

センチネルリンパ節理論による頭頸部微小転移の解明と個別的治療法の開発に関する研究

研究分担者 小須田 茂 防衛医科大学校 放射線医学講座教授

研究要旨

MRI 造影剤 SPIO Resovist, Feridex および Gd 含有造影剤である EOB Primovist いずれを用いてもリンパ節を描出しえた。Resovist が持続的かつ良好に描出され優れた成績が得られた。臨床応用が期待される。

今回、頭頸部微小転移の解明と個別的治療法の開発に関する研究に先立ち、早期胃癌 21 例を対象に、術前内視鏡下に放射性コロイドを腫瘍周囲に注入しセンチネルリンパ節同定および生検を行い、センチネルリンパ節ナビゲーション郭清術の有用性を評価した。従来のプレーナー像のみのセンチネルリンパ節検出率が 9.5%(2/21)であったのに対し、3D SPECT と 3D CT 融合画像では検出率は 90.5%(19/21)であった。3D-SPECT と 3D-CT の融合画像によるセンチネルリンパ節描出は詳細な解剖学的情報が得られ、術前評価に有用である。

A. 研究目的

各種 MRI 造影剤によるセンチネルリンパ節描出能について基礎的研究を行い、臨床応用が可能かどうかを検討することを目的とした。

臨床的研究として、リンパ節転移を認めない早期癌症例についてラジオアイソトープなどを用いてセンチネルリンパ節同定および生検を行い、センチネルリンパ節ナビゲーション郭清術の有用性を評価する。主要エンドポイントはセンチネルリンパ節ナビゲーション領域郭清術におけるセンチネルリンパ節領域のリンパ節転移偽陰性率の算出である。

B. 研究方法

Isoflurane で麻酔したヌードマウス (BALB/c Slc-nu/nu, オス 8 週齢) を用い、MRI 造影剤 SPIO である Resovist (粒子径: 60~200nm), Feridex (粒子径: 100~200nm) および Gd 含有造影剤である EOB Primovist をそれぞれ 0.01mL、ヌードマウス舌左側粘膜下に注入した。Varian 社製 4.7T MRI を用い、頭頸部領域を中心に T1 強調像およびグラディエントエコー法 T2*強調像を経時的に撮影した。なお、コントロールとして、造影剤投与なしのヌードマウスを同様な方法で撮影した。

今回、頭頸部微小転移の解明と個別的治療法の開発に関する研究に先立ち、早期胃癌 21 例（男 15 例、女 6 例、年齢分布: 50-89 歳）を対象に、術前内視鏡下に放射性コロイドを腫瘍周囲に注入しセンチネルリンパ節同定および生検を行い、センチネルリンパ節ナビゲーション郭清術の有用性を評価した。放射性コロイドを用いたセンチネルリンパシンチグラフィ 3D SPECT と 3D CT 融合画像を作成し、センチネルリンパ節の描出能を評価した。

(倫理面への配慮)

院内倫理委員会の承認および文書による患者からの同意を得た上で施行する。

C. 研究結果

Resovist 投与 10 分後から顎下リンパ節が低信号として描出され、24 時間後まで持続的に描出された。Feridex 投与 10 分後から顎下リンパ節が低信号として描出され、90 分まで描出されたが、24 時間後では描出が消失した。T1 強調像とグラディエントエコー法 T2*強調像の比較では T1 強調像が良好にリンパ節を描出しえた。EOB Primovist 注入後 10 分から 40 分までリンパ節は T1 強調像で明らかな増強効果を示し、高信号として描出され

た。以降、徐々に不明瞭となり、24 時間後では高信号は消失した。30 分前後で均一に濃染された。従来のプラナー像のみのセンチネルリンパ節検出率が 9.5%(2/21)であったのに対し、3D SPECT と 3D CT 融合画像では検出率は 90.5% (19/21)であった。

D. 考察

放射性コロイドでは粒子径 200~1000nm がセンチネルリンパ節同定に優れているとされるが、今回の SPIO では粒子径 60~200nm の Resovist が投与 24 時間後まで持続的かつ良好に描出され優れた成績が得られた。Feridex を用いても遜色のない結果であったが、翌日の MRI 検査には不適と思われた。Resovist は生体内で粒子径が変化することが考えられる。鉄剤であるためマクロファージにより多く貪食され長時間リンパ節内に保持される可能性がある。EOB Primovist ではリンパ節は T1 強調像で高信号として描出され、30 分前後で均一に濃染されることから、micrometastasis などのリンパ節転移の把握に有用かもしれない。現在、汎用されているγプローベでは画像が得られず、センチネルリンパ節の同定はカウントにのみ依存するため盲目的で、解剖学的位置決定に時間を要し、皮膚汚染との鑑別、跳躍転移の把握が困難である。3D SPECT 動態解析を用い、詳細な位置情報が得られる 3D CT との融合画像でセンチネルリンパ節検出率の向上が得られた。しかも、センチネルリンパ節を解剖学的に正確に指摘できるため、手術時間を短縮させ、跳躍転移の見逃しを防止できると思われた。γプローベが不要となるかもしれない。

E. 結論

MRI 造影剤 SPIO Resovist, Feridex および Gd 含有造影剤である EOB Primovist いずれを用いてもリンパ節を描出しえた。Resovist が持続的かつ良好に描出され優れた成績が得られた。臨床応用が期待される。

3D-SPECT と 3D-CT の融合画像によるセンチネルリンパ節描出は詳細な解剖学的情報が得られ、術前評価に有用である。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

- ① 富田弘子、小須田茂：早期胃癌におけるセンチネルリンパシンチグラフィ 3D SPECT/3D CT fusion image. 第 11 回 Sentinel Node Nabigation Surgery 研究会学術集会, 2009, 東京
- ② 富田弘子、小須田茂：乳癌センチネルリンパシンチグラフィにおける腋窩レベル I、II 区域以外描出の検討。第 11 回 Sentinel Node Nabigation Surgery 研究会学術集会, 2009, 東京
- ③ Kosuda S., et al. Tripple fusion images of 3D SPECT/CT/upper GI series in lymphatic mapping in early stage gastric cancer patients. J Nucl Med 2009;50 supplement 2:367p.
- ④ 富田浩子、小須田茂：早期胃癌におけるセンチネルリンパシンチグラフィ 3D SPECT/3D CT 融合画像の試み. 核医学 2009;46:S232.

分担研究報告書

分子生物学的手法を用いた転移リンパ節の迅速診断法に関する研究

研究分担者 古屋 信彦 群馬大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科頭頸部外科教授

研究要旨

分子生物学的手法を用いて、迅速に転移リンパ節を診断する基礎的研究を行った。サイトケラチン 19 (CK19) と扁平上皮癌抗原 (SCCA) の mRNA を標的遺伝子にした。特異的 CK19 抗体による免疫染色も追加して、臨床病理診断 (H-E 染色) との比較検討を行った。CK19 で偽陽性と偽陰性例があり、CK19 よりも SCCA の方が高い検出率が得られた。症例数が少ないため、更なる検討が必要である。

A. 研究目的

One step nucleic acid amplification (OSNA) 法は短時間にリンパ節転移を検出できる手法として、乳癌を対象にした臨床応用が始まっている。同じ手法で、頭頸部扁平上皮癌の頸部リンパ節転移を診断できると思われる。標的遺伝子はサイトケラチン 19 (CK19) が標準であるが、頭頸部領域で有用な他の標的遺伝子がないか検討するために、OSNA 法の基本原理 (Loop mediated isothermal amplification, LAMP) を用いて扁平上皮癌抗原 (SCCA) の有用性について検討した。

B. 研究方法

説明と同意のもとに群馬大学附属病院で手術を施行した頭頸部癌患者から、リンパ節標本を得た。半分を従来の臨床病理検査に提出し、残りの半分を本研究に使用した。

転移リンパ節の有無を、臨床病理標本 (H-E 染色) と、1) CK19 標的 OSNA 法、2) CK19 標的 LAMP 法、3) SCCA 標的 LAMP 法、4) 特異的 CK19 抗体による免疫染色での判定結果と比較した。

(倫理面への配慮)

手術検体は連結匿名化をして患者毎に ID 番号を付与し、研究責任者のみが情報を管理している。研究責任者以外は、誰も患者個人を特定できない。尚、本研究は、群馬大学臨床試験審査委員会にて

議論され、承認を得ている (承認番号 652)。

C. 研究結果

4 症例、各 4 個、計 16 個のリンパ節について検討した。臨床病理検査では 3 症例の病理診断は扁平上皮癌で、1 症例は珍しい腺扁平上皮癌であった。16 個のリンパ節のうち、転移陽性は 5 個存在した。1) CK19 標的 OSNA 法では偽陽性と偽陰性が各 1 例あった。2) CK19 標的 LAMP 法では 1 例の偽陰性があった。3) SCCA 標的 LAMP 法は、扁平上皮癌の転移は 100% 正確に検出したが、腺扁平上皮癌では反応を認めなかった。4) 特異的 CK19 抗体による免疫染色は腺扁平上皮癌症例のみ僅かに染まるのみで、扁平上皮癌では無反応であった (表参照)。

D. 考察

OSNA 法は mRNA を抽出しないため、簡便で迅速な検査が行える利点がある反面、核酸増幅を阻害するタンパク質などを多く含むため、偽陽性と偽陰性が出やすい問題点があると考えられた。CK19 を標的にした LAMP 法は、mRNA を精製してから検査を行うので、より正確に診断できると思われるが、転移陽性の 1 例で反応がでなかった。そもそも、CK19 は腺上皮によく発現しているが、扁平上皮癌における発現量は少ない。特異的 CK19 免疫染色

では、腺扁平上皮癌には染まるが、扁平上皮癌では全く染色されなかった事実は、CK19 が頭頸部癌で低発現である根拠となった。mRNA のレベルでも頭頸部の扁平上皮癌は、CK19 が僅かな量しか発現していないと推測される。そこで、標的遺伝子を SCCA にして LAMP 法を用いて解析したところ、腺扁平上皮癌では陰性であったが、扁平上皮癌では 100% の特異度で検出できた。

今年度は、まだ 4 症例、16 リンパ節と症例数が少なく、今後症例数を増やして更なる検討が必要と思われる。

E. 結論

CK19 を標的にした検出方法では、扁平上皮癌のリ

ンパ節転移を、僅かな割合ではあるが見逃す心配がある。SCCA を標的にした方が、特異度が上がると思われた。扁平上皮癌の転移リンパ節には、CK19 タンパクの発現が少ないことが免疫染色で指摘された。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

表 4 症例の結果

| | サンプル | 病理 | | CK19 | CK19 | SCC | CK19 |
|--------------------------|----------|----|------|------|------|------|------|
| | | HE | OSNA | LAMP | LAMP | 免疫染色 | |
| 【症例 1】 舌癌 | リンパ節 | - | - | - | - | - | - |
| | リンパ節 | - | - | - | - | - | - |
| | T3N2cM0 | - | - | - | - | - | - |
| | pT3N0M0 | - | - | - | - | - | - |
| | 原発巣 | + | + | + | + | - | - |
| 【症例 2】 喉頭癌 | リンパ節 | - | - | - | - | - | - |
| | リンパ節 | - | - | - | - | - | - |
| | T3N2cM0 | - | - | - | - | - | - |
| | pT3N0M0 | - | - | - | - | - | - |
| 【症例 3】 下咽頭癌 腺扁平上皮癌 | リンパ節 | + | ++ | + | - | ± | ± |
| | リンパ節 | + | ++ | + | - | ± | ± |
| | リンパ節 | + | ++ | + | ± | ± | ± |
| | pT2N2bM0 | + | ++ | + | - | - | - |
| 【症例 4】 舌癌 | リンパ節 | + | - | - | + | - | - |
| | リンパ節 | - | - | - | - | - | - |
| | T3N2cM0 | - | - | - | - | - | - |
| | pT3N2cM0 | - | + | - | - | - | - |

+ 転移陽性、± 転移疑わし、- 転移陰性

分担研究報告書

センチネルリンパ節理論による頭頸部微小転移の解明と個別的治療法の開発に関する研究

研究分担者 吉田知之 東京医科大学頭頸部外科教授

研究要旨

臨床的にリンパ節転移を認めない口腔癌症例についてアイソトープを用いた SLN 同定および生検を行い、SLN 同定率、SLN における癌転移頻度、経過観察における再発率を検討した。その結果、症例数は少ないものの我々の施設の口腔癌では SN 理論が検証される結果となった。

A. 研究目的

悪性黒色腫や乳癌で臨床応用されているセンチネルリンパ節（以下SN）理論の頭頸部悪性腫瘍への適応が注目されている。頭頸部悪性腫瘍はリンパ行性転移が主であり頸部リンパ節転移の有無が予後を大きく左右する。また臨床的NO症例の2～3割に潜在性の転移が存在するとされている。この為、Sentinel node navigation surgery (SNNS)が施行可能ならば、正確な頸部隔清術の適応が決定可能となると期待される。

B. 研究方法

口腔癌におけるセンチネルリンパ節マッピングと頸部郭清術を行いSNL理論を証明する。郭清組織において再度ガンマプローブを用いてSLNの取り残しの有無につき確認をする。カウントできるSLNがあれば、術中検索時と同様にSLNの存在Level、カウントを記録し、術中摘出SLNと区別する。郭清組織から見出されたSLN同定率、SLNにおける癌転移頻度、経過観察における再発率を検討する。

C. 研究結果

SNのシンチグラム描出能は83%であった。5例中シンチグラムで指摘できたSNは1～5個（平均2.3個）であった。ガンマプローブ法での検索では全例でSN同定可能であった。（同定率100%）

シンチグラム描出SNがプローブ法検出SN部位と一致した割合は73%(8/11部位)であった。術前シンチグラムを参照したガンマプローブ法での検索では全例でセンチネルリンパ節理論が成立した。経過の追えた4例では全例とも再発していなかった。

D. 考察

今回我々の検討では、全例でSN理論に合致した結果が得られた。また経過を追えた4例で最長5年間再発を認めなかった。このことから口腔癌ではSN理論が検証される結果となった。しかし症例を重ねると擬陽性、偽陰性がみられるとの報告も多い。多施設による症例の蓄積が望まれる。

E. 結論

頭頸部腫瘍におけるSN理論の確立と更なる診断精度の改善により頸部リンパ節転移診断の精度向上が期待できる。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

分担研究報告書

分子標的手法による頭頸部癌頸部リンパ節転移診断の有用性の検討

研究分担者 永藤 裕 杏林大学医学部耳鼻咽喉科助教

研究要旨

センチネルリンパ節生検術を行うにあたり微小転移を正確かつ迅速に診断することは重要なことである。しかし従来の迅速病理検査では微小転移を正確かつ迅速に診断できない。分子生物学的手法を用いた OSNA(One-Step Nucleic Acid Amplification)法では遺伝子診断が 30 分以内で可能であり、手術中にリンパ節転移を判定することができる迅速性を有している。今回頭頸部癌リンパ節転移を分子標的手法での解析結果と従来の病理検査結果と比較検討することにより、分子標的手法による癌リンパ節転移検出の臨床的有用性を検討する。

A. 研究目的

頭頸部癌領域における癌リンパ節転移検出を現行法(病理組織顕微鏡検査)と分子標的手法との比較検討を行い、分子標的手法による癌リンパ節転移検出の有用性を検討し、将来的にセンチネルリンパ節転移術中迅速転移診断への応用を目的とする

B. 研究方法

摘出されたリンパ節を最大断面を含む 2 mm 幅スライスとそれ以外の部分に長軸方向に分割する。分割されたリンパ節の半分を OSNA 法（マーカーとして CK19mRNA を使用）に、残りを H&E 染色を行い病理組織顕微鏡検査で癌リンパ節転移を検出する。これらを比較検討することにより分子標的手法による癌リンパ節転移検出の有用性を検証する。

C. 研究結果

24 リンパ節について比較検討を行った。カットオフ値を 250 コピーとした場合、感度 75% 特異度 100% 偽陰性 4.1% 一致率 95.8%であった。

D. 考察

分子標的手法を用いた癌リンパ節転移検出方法は十分に臨床応用できる可能性が示唆された。しかし偽陰性は 4.1%ありこの症例に関しては今後さらなる検討が必要と考えられた。

今後 CK19 マーカーのカットオフ値の検討・マーカーの妥当性をさらに検討する必要があると考えられた。

E. 結論

今回頭頸部癌リンパ節転移を分子標的手法での解析結果と従来の病理検査結果と比較検討することにより、分子標的手法による癌リンパ節転移検出の臨床的有用性を検討した。従来法と比較して十分な精度を保ちかつ迅速に癌リンパ節転移検出が可能であることが示唆された。将来的にセンチネルリンパ節転移術中迅速転移診断への臨床応用が可能であることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - ① 永藤裕、甲能直幸：耳鼻咽喉科頭頸科領域における OSNA 法臨床研究の展開。第 11 回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会学術集会, 2009, 東京
 - ② 甲能直幸、永藤裕：喉頭癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の検討。第 22 回日本喉頭科学会総会・学術総会, 2010, 山口

分担研究報告書

口腔癌に対するセンチネルリンパ節薬物療法に関する研究

研究分担者 吉崎 智一 金沢大学医学部耳鼻咽喉科教授

研究要旨

頭頸部癌の治療においては頸部リンパ節転移の有無が予後を左右する重要な因子である。センチネルリンパ節(SN)は腫瘍原発巣からリンパ流を初めに受け止めるリンパ節である。SNは癌の微小転移が存在する可能性のある部位であり、深部リンパ節は手術療法以外の予防的治療法の標的となりうる。そこでリンパ移行性の高い抗癌剤封入粒子をSNに集積させる薬物療法により新規の転移抑制治療の開発を目指す

A. 研究目的

頭頸部癌においてはシスプラチン(CDDP)が、抗腫瘍効果が最も高い薬剤として多くの施設で使用されている。しかしシスプラチンはその副作用により使用できないケースが少なくなかった。センチネルリンパ節転移において、手術療法以外の代替となる治療法の開発が待たれてきた。

B. 研究方法

近年、ミセル化ナノ粒子(高分子ミセル)技術を用いて、薬剤をブロックコポリマーで封入したものが開発された(*Cancer Res* 2003)。ミセル化したシスプラチン(NC-6004)を用いて、舌癌の頸部リンパ節転移を起こしたマウスに投与することで、その抗腫瘍効果と薬剤副作用を従来のシスプラチンと比較検討する。

C. 研究結果

現在、舌癌細胞(OSC19)をヌードマウスに舌下投与し舌癌頸部リンパ節転移モデルを作成中である。

D. 考察

従来のシスプラチン、ミセル化シスプラチン(NC-6004)を、それぞれ投与した際の抗腫瘍効果(腫瘍縮小率)、薬剤副作用(血液毒性、腎機能障害、末梢神経障害)などを検討し、NC-6004の有用性を検証する予定である。

E. 結論

将来的には、同薬剤を臨床応用することで、頭頸部癌において潜在的リンパ節転移を予防でき、または手術不能症例に対して、また高齢者や基礎疾患をもち従来は化学療法の適応のなかった症例においても投与が可能となり治療成績の向上が期待できる。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

分担研究報告書

センチネルリンパ節理論による頭頸部癌微小転移の解明と個別的治療法の開発
～磁性体造影剤を用いたMRIによる頸部リンパ節転移診断～

研究分担者 上村 裕和 大阪府立成人病センター 頭頸部外科副部長

研究要旨

磁性体造影剤を用いた頸部MRIにより正確にリンパ節転移診断を行える可能性があり、これにより頸部郭清術が不要のものとなる、あるいは機能温存を重視する術式を選択することに役立つと考えられる。磁性体造影剤リゾビストを腫瘍内、あるいは腫瘍周囲に注射した場合のMRIによる頸部リンパ節転移診断の有用性について検討する。

A. 研究目的

磁性体造影剤を用いたMRI画像により口腔癌のリンパ節転移の評価を行い、センチネルリンパ節(SN)の同定や転移評価に利用可能か検討することを目的とする。

B. 研究方法

1. 口腔癌手術症例3例に対して生理的食塩水で希釈した磁性体造影剤を原発腫瘍周辺の粘膜下に注入した後に経時的にMRIを施行した。画像評価後には頸部郭清術と原発巣摘出を行い、磁性体造影剤を用いたMRI画像の所見と術後の病理学的所見を照合した。
2. MRI拡散強調画像を用いて口腔癌4例の拡散係数(ADC)の術前評価を行い、術後の病理学的所見を照合した。

(倫理面への配慮)

1. 研究の対象とする個人の人権の擁護

本研究を実施するにあたってはヘルシンキ宣言を遵守し、次の点に十分配慮する。本試験への参加は本人の自由意志によってのみ決定される。参加しない場合にも、その後の診療で不利益を被ることが無く、当院での最善の診療を受けられる事を保証する。知り得た個人情報および本研究で得られた情報を漏洩しない。被験者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、被験者イニシャル、生年月、被験者識別コードを用いて行われる。又、

結果の公表に際しても個人が同定される事がないように配慮される。

2. 被験者に理解を求め、同意を得る方法及び同意を得るに際しての説明内容

口頭及び開示文書により被験者に同意を求め、口頭及び同意書にて同意を得る。

3. 研究によって生じる個人の不利益と医学上の利益または貢献度の予測

試験を続ける事の利益：従来から行われている頸部郭清範囲の検証に役立つ情報が得られる。
試験を続ける事の不利益：磁性体造影剤を用いることによる合併症発生の危険性がある。

C. 研究結果

1. 頸部リンパ節転移なしと評価されたリンパ節は病理学的にも一致した結果が得られた。ただし、磁性体造影剤注入からMRI施行までの時間が長く(24時間以上)、現時点ではSNに相当すると考えられる頸部リンパ節を特定するには至らなかった。
2. 原発巣のADCは0.84～0.95、リンパ節転移のADCはそれぞれ非壊死部：0.85～1.15、壊死部：1.8、2.1であった。腫瘍成分の見られる部分でのADCは概ね低値であったが、正常リンパ節でも例外的に低値(0.7)となるものが認められた。極端に小さなリンパ節の評価は困難であった。

D. 考察

1. 局所注射によっても磁性体造影剤はリンパ節転移有無を評価することに利用出来ることが示された。しかし、磁性体造影剤の希釈と注射量の至適量、適切な注射部位と深度を再検討する必要がある。また、SN 同定のため磁性体造影剤注射から撮影までの至適時間、リンパ管を描出する手法を検討する必要がある。
2. 拡散強調画像がリンパ節転移の評価の補助診断法として利用出来ると考えられたが、正常リンパ節の一部に例外的な ADC 低値が認められた原因の究明が臨まれる。

E. 結論

磁性体造影剤を用いた MRI 画像および MRI 拡散強調画像が頸部リンパ節転移の評価に利用出来る可能性を示した。いくつかの問題点を改善しつつ最終的には RI を用いた SN リンパ節検法とその病理学的結果を照合するまでに到達することを目標とする。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - ① 上村裕和, 吉野邦俊 他: 下咽頭癌に対する頸部郭清術先行放射線治療のQOL, 第14回頭頸部癌化学療法研究会, 2009
 - ② 上村裕和, 吉野邦俊 他: 舌根部癌症例に関する検討, 第110回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 東京
 - ③ 上村裕和, 吉野邦俊 他: 下咽頭癌に対する頸部郭清術を先行した放射線治療の妥当性, 第71回耳鼻臨床学会, 2009, 旭川
 - ④ 上村裕和, 吉野邦俊 他: シンポジウム9 頭頸部腫瘍2 気管・食道浸潤を伴う頭頸部癌の切除, 第47回日本癌治療学会, 2009, 横浜

磁性体造影剤を用いた MRI による頸部リンパ節転移診断(頭頸部癌)

治療計画書

平成 22 年 1 月 5 日

大阪府立成人病センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科
上村裕和

1. 概要

(1) 頭頸部癌治療における頸部リンパ節郭清の意義

頭頸部癌、特に扁平上皮癌では頸部リンパ節転移の有無が大きく予後を左右する¹⁾。しかしながら、拡大手術を行うだけでは機能障害、整容面の問題発生などを避けることができない。この点では生命予後に影響しないとされる甲状腺癌であっても同様である²⁾。したがって、予後の向上と可能であれば機能面の向上を図ることが頸部リンパ節郭清術の課題である。

(2) sentinel node biopsy と頸部リンパ節転移

Giuliano ら^{3),4)}は、乳腺のリンパ流が最初に流入する腋窩のリンパ節である sentinel node に着目し、腫瘍周辺に色素を注入してこの sentinel node を同定し、sentinel node と腋窩リンパ節転移状況を比較した。その結果、sentinel node の転移状況は、腋窩リンパ節転移状況とほぼ 100%一致することを明らかにした。頭頸部癌においても sentinel node の概念を導入し、適応できるとする報告がみられるようになった^{4),5)}。これらの報告の目的は術後の様々な障害を回避すること、原発部位と病気に応じて適切な郭清範囲を検討することにある。

2. 背景：磁性体造影剤を用いた MRI による腋窩リンパ節転移診断

最近、Harisinghani らは前立腺がんにおいて磁性体造影剤(Combix)を用いた MRI が所属リンパ節転移診断に有用か検討し、患者単位では sensitivity 100%、リンパ節単位では 91%の優れた成績を報告した⁷⁾。次に Rockall らは子宮がんにおいて Combix を用いた MRI により、患者単位で所属リンパ節転移診断の sensitivity 100%と優れた成績を報告した⁸⁾。乳がんでは Michel らが Combix を用いた MRI により腋窩リンパ節転移診断を行い、患者単位で sensitivity 82%の成績を報告している⁹⁾。Combix はデキストランで被覆された直径約 20nm の ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO)であるが、我が国において使用承認されていない。一方、直径約 60nm の superparamagnetic iron oxide (SPIO)であるリゾビストは肝腫瘍の局在診断のための肝臓造影剤としてすでに承認されている。

MRI 造影剤の皮下投与、あるいは腫瘍周囲の投与による MRI を用いた腋窩リンパ節描出の試みがなされている。Suga らは 5 人の女性ボランティアに対し、ガドリニウムを乳輪周囲に投与し、腋窩リンパ節を描出した¹⁰⁾。石山らは 11 例の乳がん患者に対して乳がん腫瘍直上皮下に SPIO(フェリデックス)を投与し、全例に腋窩リンパ節を描出した¹¹⁾。注射部皮膚にフェリデックスの沈着を認めたが、手術の切除範囲であった。いずれの報告も注射後に副作用は見られなかった。また石山らは磁性感知装置を用いて直接センチネルリンパ節を同定する試みも行っている¹²⁾。

3. 目的

手術予定の頭頸部癌症例に対して、術前に磁性体造影剤を用いて頸部 MRI を施行し、術後病理組織診断と比較してリンパ節転移診断に有用か検討する。

4. 対象症例と選択規準

以下の条件をすべて満たす症例を対象とする。

(1) 手術予定の原発頭頸部症例

頭頸部癌とは咽頭癌（中咽頭癌，下咽頭癌），喉頭癌，頸部食道癌，口腔癌（舌癌，口腔底癌，頬粘膜癌，歯肉癌），甲状腺癌，唾液腺癌（耳下腺癌，顎下腺癌），鼻・副鼻腔癌をいう。

(2) 磁性体造影剤を用いた MRI による頸部リンパ節転移診断に関する同意が得られている患者

除外条件

(1) リゾピスト投与禁忌の症例。

1. リゾピストの成分又は鉄注射剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 一般状態の極度に悪い患者
3. ヘモクロマトーシス等鉄過剰症の患者
4. 出血している患者

(2) 妊娠または妊娠している可能性のある症例

(3) 重篤な合併症を有する症例

(4) その他担当医師が不相当と判断した症例

5. 説明と同意

担当医師は同意説明文書（別紙）の内容にもとづいて、患者に説明し本研究への参加について文書により同意を取得する。

担当医師は以下の事項を患者に説明する。

本医学研究の目的と方法

予想される効果と起こりうる危険

本医学研究への参加は自由意志によること

研究に同意しない場合でも不利益を受けないこと

同意した後でも随時これを撤回できること

個人情報に十分に保護されていること

本医学研究の研究計画書等を閲覧することができること

問い合わせあるいは苦情窓口があること

6. 試験方法

リゾピストを腫瘍内、あるいは腫瘍周囲に注射した場合の MRI による頸部リンパ節転移診断の有用性について検討する。

頭頸部癌の診断が確定し手術予定の患者を対象に、頸部 MRI を体表面コイルを用いて撮影する。MRI 施行直後にリゾピスト注を 0.016mL/kg (鉄として 0.45mg/kg=8 μ mol/kg) を腫瘍内、腫瘍周囲に注射する。腫瘍周囲に注射する場合には適量の生理食塩水で希釈する場合もある。リゾピスト注射後および（または）約 24 時間後に再度 MRI を施行する。

原発部位全摘出あるいは部分切除の後に頸部郭清術を施行するか原発巣は照射として頸部郭清術のみを先行して行う。術後病理組織学的検査の結果と MRI の結果を比較する。

検査にかかる費用は、研究者負担とする（リゾピストの費用は研究費で支出する）。この場合も MRI、リゾピスト以外の診療については患者負担とする。

7. 使用薬剤

リゾピスト注 MRI 用肝臓造影剤（フェルカルボトラン注射液）

8. 症例の登録方法

患者が本研究への参加について文書により同意した場合、登録する。登録場所は大阪府立成人病センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科である。

9. 検査及び評価項目

- (1) 患者イニシャル、生年月日(年齢)、カルテ番号、既往歴、家族歴、アレルギー素因または薬剤過敏症既往、同意取得年月日
- (2) MRI による頸部リンパ節転移診断
- (3) 術後通常の病理検査による頸部リンパ節転移診断、免疫組織染色による頸部リンパ節転移診断

10. 予想される有害反応

リゾビストは国内臨床試験において、0.008-0.032mL/kg (鉄として 4-16 μ mol/kg=0.22-0.89mg/kg) を投与した総症例542例中15例(2.8%)に副作用が認められた。発現した副作用は鼻出血、熱感、倦怠感が各2件(0.4%)、発疹、発赤、掻痒感、蕁麻疹、嘔気、後頭部痛、灼熱感、頭痛、手のしびれ、下肢のしびれ、冷汗、血圧上昇、腰痛、背部痛、胸膜刺激症状が各一件であった。臨床検査値異常として、投与後血液凝固 XI 因子が一過性に低下し、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を一過性に延長させることがある。また、血清鉄および不飽和鉄結合能(UIBC)の検査値に投与後数日まで、血清フェリチンの検査値に投与後3週間以上影響を及ぼすことがある。重大な副作用として、本剤でアナフィラキシー様症状(頻度不明)が報告されている。また、類薬でショックが報告されている。注射時にはショック対策を整えておく必要がある。

リゾビストの腫瘍内、腫瘍周囲投与では皮下に色素沈着を生じることがある。しかし投与部位は手術で切除されるため、色素沈着はほとんど生じないと考えられる。現在までにリゾビストが遠隔部位に大きな障害を与えた報告はない。

以下に示すような重篤な副作用が発現した場合は、適切な処置を施行する。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 入院または入院期間の延長が必要になるもの
- 4) 永続的または顕著な機能不全に陥るもの
- 5) その他、患者にとって著しく有害なことが示唆されるもの

11. 予定症例数とその算定根拠

- (1) 目標患者数 100例。なお症例数が増減される可能性がある。
- (2) 算定根拠 本研究は臨床応用を目指した研究であり、実現可能性を考慮して、予定症例数を100例と設定した。
- (3) 症例集積期間 平成22年1月-平成24年12月(予定)
なお症例集積期間が延長される可能性がある。

12. データの集積及び解析

データの集積及び解析は研究者が行う。

すべての個人情報の取り扱いについては、コード化による暗号化を行い個人が識別されないように最大限の注意を払う。

13. モニタリング

該当なし。

14. 研究成果の発表

研究結果については、研究代表者、研究協力者の連名でしかるべき学会に発表し、論文として報告する。

15. 研究組織

『Nanotechnology を用いたリンパ節転移診断・治療』班

研究者の氏名

1) 研究代表者（組織代表者）

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医長 上村裕和

乳腺・内分泌外科 副部長 元村和由

2) 研究協力者

放射線診断科 部長 中西克之

放射線診断科 放射線技士 堀之内 隆

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 副部長 藤井 隆

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 診療主任 鈴木基之

乳腺・内分泌外科 部長 元村和由

病理細胞診断科 部長 富田裕彦

16. 文献

1) 上村裕和 他：N2 梨状陥凹癌に対する治療戦略 N2 梨状陥凹癌に対する治療：頭頸部腫瘍 28 巻 3 号：541-546, 2002.

2) Shaha AR: Prognostic factors in papillary thyroid carcinoma and implications of large nodal metastasis. Surgery 132(2):237-239, 2004.

3) Giuliano AE, et al: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 220:391-401, 1994.

4) Giuliano AE, et al: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. J Clin Oncol 15:2345-2350, 1997.

5) 長谷川 正午 他：口腔癌におけるセンチネルリンパ節の概念：頭頸部癌 31 巻 4 号：517-522, 2005.

6) 甲能直幸：頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節の意義：医学のあゆみ 215 巻 9 号：757-758, 2005.

7) Harisinghani MG, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med 348:2491-9, 2003.

8) Rockall AG, et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. J Clin Oncol 23:2813-21, 2005.

9) Michel SC, et al. Preoperative breast cancer staging: MR imaging of the axilla with ultrasmall superparamagnetic iron oxide enhancement. Radiology 225:527-36, 2002.

10) Suga K, et al. Localization of breast sentinel lymph nodes by MR lymphography with a conventional gadolinium contrast agent. Preliminary observations in dogs and humans. Acta Radiol 44:35-42, 2003.

11) 石山公一他、Superparamagnetic Iron Oxide (Ferumoxides) の乳房内投与下 MR lymphography による腋窩リンパ節描出の試み：MRI によるセンチネルリンパ節同定に向けての初期経験。日本医放会誌 62:744-746, 2002.

12) 石山公一他、造影剤(SPIO)の最新動向 リンパ(節)への応用 応用編 乳腺センチネルリンパ節の描出。INNERVISION 19:42-44, 2004.)

別添 5

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|------------------|--------|-----------|------|
| 松塚崇、三浦智広、横山秀二、鈴木政博、國井美羽、岡野渉、鈴木亮、池田雅一、鹿野真人、大森孝一 | センチネルリンパ節生検と頸部郭清術 | 耳鼻と臨床 | 55(補1) | S55-S62 | 2009 |
| 松塚崇、大森孝一 | 舌癌 T1-2N0 症例の頸部リンパ節に対する治療方針は？センチネルリンパ節生検にて決定する立場から | JOHNS | 25 | 1511-1514 | 2009 |
| 本間明宏、鈴木章之、福田 諭 | 舌癌 T 1-3 症例の原発部位に対する治療法の選択は？—超選択的動注療法の立場から— | JOHNS | 25 | 1503-1506 | 2009 |
| 山下拓、富藤雅之、斉藤康一郎、甲能直幸、塩谷彰造 | がん治療におけるセンチネルリンパ節の基礎的・臨床的知見 頭頸部がんに対するセンチネルリンパ節研究 | リンパ学 | 32(1) | 28-32 | 2009 |
| 寺田聡広、花井信広、小澤泰次郎、平川仁、川北大介、丸尾貴志、三上慎司、長谷川泰久 | 頸部郭清の基本手技—全頸部郭清術— | 頭頸部外科 | 19(1) | 33-37 | 2009 |
| Suzuki H, Hasegawa Y, Terada A, Hyodo I, Nakashima T, Nishio M, Tamaki T | Tumor thickness, depth of invasion, and Bcl-2 expression are correlated with FDG-uptake in oral Squamous cell carcinomas | Oral Oncology | 45 | 891-897 | 2009 |
| 朝蔭隆宏、岸本誠司、斉川雅久、林隆一、川端一嘉、林崎勝武、土井勝之、吉積隆、丹生健一、白根誠、中谷弘章、菅澤正、浅井昌大、長谷川泰久、富田吉信、鬼塚哲郎、古川まどか、甲能直幸、門田伸也、西蔭渡、西條茂、松浦一登、北村守正、藤井隆、中島格 | 舌癌 T2N0 症例の頸部リンパ節の取り扱いについて | 耳鼻と臨床 | 55(補1) | S45-S54 | 2009 |
| 花井信広、長谷川泰久 | 頸部リンパ節転移 | JHONS | 26(3) | 500-504 | 2010 |
| Hasegawa Y, Saikawa M | Update on the classification and nomenclature system for neck dissection: revisions proposed by the Japan Neck Dissection Study Group | Int J Clin Oncol | 15 | 5-12 | 2010 |

