

15. 朝蔭孝宏, et al., 舌癌に対する頸部郭清術の適応と郭清範囲の標準化に関する研究. 頭頸部癌, 2005. 31: p. 536-540.
16. Tomifuji, M., et al., Tumor Depth as a Predictor of Lymph Node Metastasis of Supraglottic and Hypopharyngeal Cancers. Ann Surg Oncol, 2010.
17. Miwa, K., et al., Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. Br J Surg, 2003. 90(2): p. 178-82.
18. Kinami, S., et al., [Limited surgery for early gastric cancer using lymphatic basin dissection--a sure method of sentinel node biopsy for gastric cancer]. Gan To Kagaku Ryoho, 2005. 32(3): p. 405-10.
19. Shah, J.P., et al., Surgical grand rounds. Neck dissection: current status and future possibilities. Clin Bull, 1981. 11(1): p. 25-33.
20. Shah, J.P., Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. Am J Surg, 1990. 160(4): p. 405-9.
21. Lindberg, R., Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer, 1972. 29(6): p. 1446-9.
22. Byers, R.M., P.F. Wolf, and A.J. Ballantyne, Rationale for elective modified neck dissection. Head Neck Surg, 1988. 10(3): p. 160-7.
23. Hasegawa, Y. and M. Saikawa, Update on the classification and nomenclature system for neck dissection: revisions proposed by the Japan Neck Dissection Study Group. Int J Clin Oncol, 2010. 15(1): p. 5-12.
24. Hermanek, P., et al., International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. Cancer, 1999. 86(12): p. 2668-73.
25. The Japanese Breast Cancer Society, Results of Questionnaires Concerning Breast Cancer Surgery in Japan 1980-2003. Breast Cancer, 2005. 12: p. 1-2.
26. Crumley, R.L. and J.D. Smith, Postoperative chylous fistula prevention and management. Laryngoscope, 1976. 86(6): p. 804-13.

インドシアニングリーン蛍光法と放射線同位元素法を用いた口腔咽喉頭癌センチネルリンパ節生検術の実行可能性の検討

～放射線を用いないセンチネルリンパ節の術中診断法を検討するための研究です。～

1. この研究の目的

頭頸部がんは頸部のリンパ節に転移を起こす可能性があり、現在その手術を行う際には腫瘍切除に加えて、下顎の下から鎖骨の上までの範囲のリンパ節の郭清（リンパ節をきれいに切除すること）が行われることがしばしばあります。頸部のリンパ節への転移をおこすがんはそうでないものより治りにくい性質があるため、たとえCT、MRI やPETなどの画像診断で頸部のリンパ節転移がないと判断される場合においても、微小な転移は画像では判らないことから、腫瘍の大きさや性状から転移が予測される場合には頸部リンパ節郭清を行うことがあります。しかしながら、手術後の病理検査でやはりリンパ節に転移を認めなかった場合もあります。それを事前に予測できれば頸部リンパ節郭清の範囲を縮小または郭清自体を省略できるかも知れません。そういったなかで、欧米を中心としてセンチネルリンパ節生検という方法が開発されてきました。これは、頭頸部がんがリンパの流れにのって最初に行き着くと考えられる頸部のリンパ節（すなわちセンチネルリンパ節）を見出して調べるというものです。しかしながら、一般にこの検査には放射線同位元素が用いられています。

そこで、今回はインドシアニンググリーンという肝臓の検査に以前から用いられている検査試薬を用いて、それが発する蛍光でセンチネルリンパ節の同定が可能かを調べるのが目的にしています。

2. この研究の対象となる病状

頭頸部がんの中でも口腔がんは化学放射線治療が有効でなく、手術が治療の中心になるのが一般的です。手術の前に明らかなリンパ節転移がないと判断された方でも20-30%に微小な転移を認めることがあり、特にT2でも大きめであったり深めであったりする腫瘍は転移の確率が高いため、予防的に頸部郭清術を行うことが標準的治療に組み込まれています。また、咽喉頭癌で深達度が深い場合や静脈浸潤のある方は同様にリンパ節転移を起こしやすいです。

これらの方にセンチネルリンパ節生検術を行い、その結果に従って、予防的または治療的頸部郭清術を行います。その際に放射線同位元素による従来からの方法とインドシアニンググリーンという色素による検査法を行う計画です。

したがって本研究では以下の条件の全てに当てはまる方を対象にしています。

- ・口腔がん腫瘍の大きさが3-4cm、もしくは2-3cmでも5mm以上の深さのある
- ・中下咽頭または声門上癌で腫瘍の大きさが4cm以下でも1mm以上の深達度または静脈浸潤がある
- ・頸部CTでリンパ節転移を認めない
- ・以前に治療を受けたことがなく、今回が初回手術
- ・18歳以上
- ・文書によりご本人から同意が得られている

ただし以下の条件のいずれかに当てはまる方は除外しています。

- ・以前に治療した口腔咽喉頭癌の再発に対する治療
- ・以前に頸部に放射線治療を受けた
- ・診断後、手術前に何らかの前治療（化学療法や放射線治療など）を受けた
- ・妊娠の可能性または意思のある女性、妊婦、授乳婦
- ・その他の理由で担当医が不適切と判断した場合

3. 検査および治療のスケジュール

手術前日に腫瘍の周囲の粘膜下に微量の放射線同位元素標識物質を注射します。その後手術まで活動制限はありません。手術までの間に注射された放射線物質はセンチネルリンパ節へと流れていきますので、手術中に携帯微量放射線測定器を用いることでそのセンチネルリンパ節を同定することができます。さらに手術中にインドシアニングリーンを腫瘍周囲に注入し、赤外観察カメラを用いて蛍光を観察し、リンパ流とリンパ節への集積からセンチネルリンパ節を同定します。手術中に見出されたセンチネルリンパ節を摘出し、術中迅速診断で転移の有無につき診断します。転移がなければセンチネルリンパ節を認める領域を加えた通常の予防的郭清術を行います。転移があれば、通常の治療的頸部郭清術を行います。

4. 研究期間

登録期間は2011年から2012年の間とし、追跡期間を2年間としています。

5. 研究組織と連絡先

頭頸部がんは他のがんと比較して発生率は少ないため、多くの施設で共同して研究を行うことが重要です。そのため研究代表者が所属する愛知県がんセンターの他、杏林大学付属病院、防衛医科大学校病院などで共同して行われます。本研究に関するご質問などに関しましては、この説明文書の最後に記載した研究責任者までご連絡下さい。

6. この研究における利益

本研究ではいずれにしても通常の予防的郭清は行われますので、郭清の範囲縮小・省略は行われませんが、センチネルリンパ節を調べることにより、通常の予防的郭清の範囲外に潜在的リンパ節転移があった場合には、それに対する必要な郭清を加えることができると考えられます。

7. この研究における不利益

7.1. 投与する薬剤について

この検査に使用する薬剤は、他の目的ですでに薬剤として認定されており、臨床試験、副作用頻度調査などで重篤な副作用は認められておりません。また欧米、日本の他施設での本検査目的の投与においても重篤な副作用の報告はありません。また薬剤の注射には痛みが生じますが、痛み止めの薬剤を併用して痛みの軽減に努めます。また、極めて稀ですが血圧が低下するなどの副作用が報告されています。

7.2. 放射線の被曝について

放射線同位元素標識物質の注射は、通常の骨シンチグラムに用いる数分の1の量を用いますので、安全に行えます。しかし、妊婦、授乳中の患者さん、18歳未満、重篤な合併症を有する患者さんには投与しません。

7.3. 本研究終了後の対応

本研究による長期にわたる副作用はないと考えられますが、ご質問などございましたら、研究責任者までお問い合わせください。

8. この研究の計画や方法についての資料の入手・閲覧

ご希望がある場合、本研究の計画や方法についての資料を、他の研究参加者の個人情報保護に支障がない範囲で、入手または閲覧をすることができます。

9. プライバシーの保護

この検査の結果については、医学学会、医学雑誌などに発表されることがありますが、個人的な情報の全ては個人情報保護法により厳重に守られることが義務付けされております。従いましてその際に、あなたの名前、身元などが明らかになることは断じてありません。本研究の結果を他の機関に提供する場合にも、倫理審査委員会にて、個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先の利用目的が妥当であること等が審査された上で行われます。

10. この研究への参加について

この検査について担当医師から説明をよくお聞きいただいた上で、参加するかどうかをあなた自身の自由な意思で決定してください。たとえ参加されなくても、あなたの治療について何ら不利益はありません。また、いったん参加する意思を表明した後にこれを撤回することについても何ら制限はありません。

11. 費用および補償について

この研究に参加していただくために、特別にご負担していただく費用は一切ありません。またこの試験の参加中または終了後に、試験に参加したことが原因で、予測できなかった重い副作用などの健康被害が生じる可能性があります。その場合は、通常の診療における健康被害に対する治療と同様に適切に対処いたします。本試験では、お見舞い金や各種手当など、健康被害に対する特別な経済的な補償は準備しておりません。

12. この研究の資金源、起こりうる利害の衝突など

本研究は平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業による補助金を資金源としております。従いまして資金提供による利害関係は生じることはなく、研究者の関連組織との関わりもありません。

研究代表者および責任者：愛知県がんセンター中央病院 頭頸部外科部長

長谷川 泰久

問い合わせ：愛知県がんセンター頭頸部外科

名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号

Tel(代表) 052-762-6111

資料2 ICG 同意書

〔様式5〕

同意書

平成 年 月 日

愛知県がんセンター総長 殿

(研究課題名)

インドシアニンググリーン蛍光法を用いた口腔咽喉頭癌センチネルリンパ節生検術の実行可能性の検討

上記研究の実施に当たり、 から説明文書を用いて説明を受け、以下の項目について十分理解しましたのでその実施に同意します。

説明を受け理解した項目（□の中に自分で✓を付けてください。）

- この研究の目的
- この研究の対象となる病状
- 検査および治療のスケジュール
- 研究期間
- 研究組織と連絡先
- この研究における利益
- この研究における不利益
- この研究の計画や方法についての資料の入手・閲覧
- プライバシーの保護
- この研究への参加について
- 費用および補償について
- この研究の資金源、起こりうる利害の衝突など検査の目的

平成 年 月 日

本人 署名 _____

説明年月日 平成 年 月 日

説明者の所属・職名 _____

説明者の氏名 署名 _____

分担研究報告書

頭頸部がんセンチネルリンパ節生検術についての多施設における実態に関する研究

研究分担者 吉本 世一 独立行政法人国立がん研究センター中央病院頭頸部腫瘍科医長

研究要旨

本邦では頭頸部がんに対する SN（センチネルリンパ節）生検についてはその有用性は認識されているものの、一部の施設を除いては未だ普及しているとは言えない状況にある。しかしそれらの施設の多くでは SN を術前に検索した後、術中凍結切片による迅速病理で診断し、頸部郭清術が必要な患者を一期的に選別している。そこで本研究では、積極的に SN 生検を施行している施設を対象に実態調査をすることで、本邦における頭頸部がんに対する SN 生検の有用性、問題点などを明らかにするのが目的である。7 施設、計 177 症例の SN 生検術の実態調査を行った。ガンマプローブで SN458 個（口腔癌）+75 個（喉頭/下咽頭癌）の計 533 個が同定され、SN 同定率は口腔癌では 98.1%、喉頭および下咽頭癌では 100%となった。この 533 個のうち病理学的診断が不明の 13 個を除いた 520 個中 40 個（7.7%）に何らかの病理学的転移を認めた。その中で術中迅速診断を行った 37 個のうち 32 個（86.5%）は術中に転移陽性と診断されていた。ガンマプローブのカウントが記録された 37 個中 13 個は、カウント数が自分より大きいものに転移陰性のものがあるにもかかわらず、転移陽性であった。口腔癌 157 例の 5 年累積生存率は 81.8%、無病再発 5 年累積生存率は 92.2%であり、喉頭および下咽頭癌 20 例ではどちらも 89.4%となった。頸部再発を 17 例（10.7%）に認めたが、手術で切除できれば制御できる可能性があり、最終的な頸部の制御率は 97.5%に達していた。本研究による SN 生検の偽陰性率は 6.9%であった。凍結切片、特に多切片法による迅速診断は比較的信頼できる術中診断となりうるということが判明した。この結果をもとに一期的に頸部郭清が行うことができると考えられた。

A. 研究目的

本邦では頭頸部がんに対する SN（センチネルリンパ節）生検についてはその有用性は認識されているものの、一部の施設を除いては未だ普及しているとは言えない状況にある。しかしそれらの施設の多くでは SN を術前に検索した後、術中凍結切片による迅速病理で診断し、頸部郭清術が必要な患者を一期的に選別している。そこで本研究では、積極的に SN 生検を施行している施設を対象に実態調査をすることで、本邦における頭頸部がんに対する SN 生検の有用性、問題点などを明らかにするのが目的である。

B. 研究方法

対象とした協力施設および症例数は、愛知県がんセンター（87 例）、福島県立医大（30 例）、防衛医大（20 例）、群馬大（17 例）、杏林大（11 例）、東京医大（10 例）、鳥取大（2 例）の計 7 施設、177 例であった。このうち防衛医大の 20 例は喉頭癌または下咽頭癌であったが、それ以外の 157 例は全例口腔癌であった。全体の内訳は男性 124 例、女性 53 例、年齢は 21 歳から 92 歳で中央値は 63 歳であった。原発巣は舌が 125 例、口腔底が 16 例、頬粘膜が 7 例、下歯肉が 4 例、上

歯肉が3例、硬口蓋が2例、声門が14例、声門上が2例、下咽頭が4例であった。

SNに関する基本情報としては、トレーサーは7施設全てアイソトープであり、6施設が^{99m}Tc標識フチン酸、残り1施設はレニウムもしくは^{99m}Tc標識フチン酸が使われていた。トレーサーの放射線量および注入量は施設により様々であり、35~592MBq/mlを0.2~0.8mlの範囲で使用されていた。また注入箇所および分注数は全て粘膜下および4分注であり、注入法は喉頭・下咽頭の症例が内視鏡下だった以外は直視下で注入されていた。注入日は6施設が前日、1施設が前日もしくは当日であった。ガンマプローブによるSN同定およびリンパシンチグラフィは全施設で行われていたが、SPECTが行われていたのは2施設のみであった。ガンマプローブに関してはneo2000使用が3施設、Navigator™GPSが4施設であった。Shine-through現象対策は、原発先行切除を行ったのが2施設、原発先行切除と遮蔽物の両方を行ったのが1施設、他の4施設は特に対策は取られていなかった。

同定されたSNの診断法であるが、ほとんど全ての症例で凍結標本による術中迅速診断が行われていたが、その際の切片の作成は1mm間隔が2施設、2mm間隔が1施設、正中のみが4施設であった。術後病理診断についてはHEのみが6施設で、1施設のみサイトケラチン免疫染色を行っていた。またその際の切片の作成法は1mm間隔が1施設、2mm間隔が3施設、正中のみが3施設であった。その中で1施設のみOSNA法が併用されていた。非SNに関しては、ほとんど全てが正中のみの切片で、HE染色のみが行われていて、RT-PCRはどの施設でも行われていなかった。

(倫理面への配慮)

本研究は非介入試験であり、集計にあたっては個人が特定される可能性のあるデータはすべて削除された形式で各施設から送ってもらっているため、倫理的な問題はな

いと考えられた。

C. 研究結果

リンパシンチグラフィによるSN同定に関しては、口腔癌(157例中不明の20例を除いた137例)では合計363個が描出されており、1例あたりの描出リンパ節数の平均値は2.6個、中央値は2個(最小0個、最大10個)であった。領域別では患側J1が最多であった。喉頭および下咽頭癌の20例では合計51個が描出されており、1例あたりの描出リンパ節数の平均値は2.6個、中央値は2個で、領域別ではやはり患側J1が最多であった。

SPECTによるSN同定に関しては、口腔癌(157例中結果が確認された71例)では合計190個が描出されており、1例あたりの描出リンパ節数の平均値は2.7個、中央値は3個(最小0個、最大10個)であった。また領域別ではやはり患側J1が最多であった。

最終的なガンマプローブによるSN同定に関しては、口腔癌157例では3症例を除く154例で合計458個が同定されており(SN同定率98.1%)、1例あたりの描出リンパ節数の平均値は2.9個、中央値は3個であった。喉頭および下咽頭癌の20例では全例で合計75個が同定されており(SN同定率100%)、1例あたりの描出リンパ節数の平均値は3.8個、中央値は3個であった。

描出方法別の比較を行うと口腔癌に関しては、リンパシンチグラフィ、SPECT、ガンマプローブの間に1例あたりの描出リンパ節数の有意差はなかった(Median検定)。また領域別の描出リンパ節数の分布に差はなかった。喉頭および下咽頭癌でもリンパシンチグラフィとガンマプローブの間に1例あたりの描出リンパ節数の有意差はなく(Median検定)、領域別の描出リンパ節数の分布にも差はなかった。

口腔癌157例についてはT1が66例、T2が83例であった。N0であった153例中、最終

的に頸部転移陽性と判断されたのは27例あり、術前診断における偽陰性率は $27/153=17.6\%$ となった。ガンマプローブで同定されたSNは口腔癌で458個、喉頭および下咽頭癌では75個あり、その合計533個のうち病理学的診断が不明の13個を除いた520個中に病理学的転移あったのが40個で7.7%（症例数では30例で17.2%）となり、その内訳は口腔癌445個中33個（16.2%、症例数では25例で16.2%）、喉頭および下咽頭癌75個中7個（9.3%、症例数では5例で25%）となっていた。口腔癌と喉頭および下咽頭癌での転移頻度に有意差はなかった。

ガンマプローブのカウントと病理学的転移の関係では、40個の転移のうち、SNの中で最大のカウント数だったもの17個、2番目のカウント数だったもの11個（うち4個は最大のもが陽性）、3番目のカウント数だったもの6個（うち3個は2番目のものが陽性）、4番目のカウント数だったもの1個、5番目のカウント数だったもの2個、カウント数不明だったもの3個となり、結局37個中13個が、カウント数が自分より大きいものの中に転移陰性であるものがあっても、転移陽性であった。これらのカウント状況の詳細をみると、中には転移陰性だったものとのカウント数の差が大きいものもあった。

病理学的転移のあった40個は、凍結切片を検索せずHEのみの検索で転移を認めたのが3個、凍結切片で転移があったが、それが2mm以上の転移だったものは25個、それ未満の微小転移であったものが6個、凍結切片では転移がなかったものが6個であった。凍結切片で微小転移と診断された6個は、迅速病理診断を1mm切片で行っていた施設で1個、2mm切片で行っていた施設で3個、多切片法を行っていなかった施設で2個であった。またこれらのうち3個がHEでは転移が確認できず、全て永久標本の検索に2mm切片で多切片を作成していた施設で認められていた。凍結切片で転移がなかったものの最終的に転移あ

りと診断された6個のうち、1個は術中のスタンプ細胞診のみで陽性、1個はサイトケラチンの免疫染色のみ陽性、残りの4個はHEで陽性となっていた。したがって最終的に迅速病理を行ったSN転移37個のうち32個（86.5%）が、術中の迅速診断で診断されていたという結果になった。特に2mm切片で迅速病理診断を行っている愛知がんセンターのデータでは、さらに精度があがり60例中57例（95%）で正確な診断がなされていた。

術後治療が177例中22例に行われており、その内訳は放射線治療が19例（うち化学放射線同時併用6例）、化学療法が3例であった。また放射線治療の対象は、原発に対し4例、頸部に対し5例、原発と頸部両方が10例であった。術後治療を行った22例の予後は、再発なしが14例、再発ありが8例となった。一方、術後治療を行わなかった155例の予後は、再発なしが124例、再発ありが31例となった。再発のあった合計39例（22.0%）中、原発再発が18例（原発再発か頸部再発か不明の3例を含む）で、予後は非担癌生存12例、原病死4例、他癌および他病死2例であった。頸部再発は17例で、予後は非担癌生存11例、担癌生存1例、原病死3例、他病死1例、死因不明1例であった。遠隔転移は4例で、原病死3例、担癌生存1例であった。頸部再発17例の詳細は、患側郭清領域内再発は3例で、うち2例は手術±術後治療で制御、1例は化学放射線同時併用のみで非制御、患側郭清領域外再発は6例で、うち4例は手術±術後治療で制御、2例は手術できず非制御、対側郭清領域外再発は3例で、うち2例は手術+術後治療で制御、1例は化学放射線同時併用のみで非制御、再発領域不明が4例で、うち3例は手術±術後治療で制御、1例は死因不明であった。頸部再発に関しては、手術で切除できれば制御が可能と考えられ、最終的な頸部の制御率は97.5%に達していた。口腔癌157例の5年累積生存率は81.8%、無病

再発5年累積生存率は92.2%であり、喉頭および下咽頭癌20例ではどちらも89.4%であった。

SN生検についての偽陰性率は、SNが同定された174例中SN陰性例144例あり、非SN転移症例数と後発転移症例数があわせて10例(6.9%)であった。また、SNナビゲーション領域NDにおけるSN領域のリンパ節転移偽陰性率(郭清範囲内のSN領域(-)SN領域外(+)転移例+後発転移例/SN陰性例)も、SNナビゲーションNDにおけるSN転移偽陰性率(郭清範囲内のSN(-)SN外(+)転移例+後発転移例/SN陰性例)も同様に6.9%となった。口腔癌に関しては偽陰性率がT1、T2、T3の順に上昇し、T1とT3の間に有意差(Fisher's exact test: p=0.03)を認めた。

D. 考察

SN生検に関して偽陰性率は6.9%となったが、文献的な比較ではやや高いと思われた。この背景には各施設のlearning curve、原発巣の大きさ、shine-through対策、患者の年齢的要素などが文献的に報告されている。本研究では口腔癌においてT3症例がT1症例より有意に偽陰性率が上昇していた。今後は口腔癌のT3症例は適応外と考えるべきと思われる。

今後は偽陰性症例だったセンチネルリンパ節の連続切片(75 μ m)を作成し、それを免疫染色も含めて詳細に分析し、病理学的に真の転移陰性だったかどうかを調査し報告することを計画している。連続切片でも偽陰性だったものに関しては、原発巣の腫瘍径・厚み・深達度を再調査し、それらのどの要素が最も有意に関連していたかを統計学的に検討する予定である。

E. 結論

7施設、計177症例のSN生検術の実態調査を行った結果、SN同定率は口腔癌では98.1%、喉頭および下咽頭癌では100%となった。全体の40個(7.7%)のSNに何らかの病理学的転移を認め、そのうち5個は術

中診断が困難であった。ガンマプローブのカウント数では、自分よりカウント数が多いものに転移陰性のものがあるにもかかわらず、転移陽性であったリンパ節を認めていた。口腔癌157例の5年累積生存率は81.8%、無病再発5年累積生存率は92.2%であり、喉頭および下咽頭癌20例ではどちらも89.4%となった。頸部再発を17例(10.7%)に認めたが、手術で切除できれば制御できる可能性があり、最終的な頸部の制御率は97.5%に達していた。本研究によるSN生検の偽陰性率は6.9%であった。凍結切片、特に多切片法による迅速診断は比較的信頼できる術中診断となりうる事が判明した。この結果をもとに一次的に頸部郭清が行うことができると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

①Yoshimoto S, Hasegawa Y, Matsuzuka T, Shiotani A, Takahashi K, Kohno N, Yoshida T, Kitano H: Sentinel node biopsy for oral and laryngopharyngeal squamous cell carcinoma: a retrospective study of 177 patients in Japan. in press, Auris Nasus Larynx, 2011.

2. 学会発表

①Hasegawa Y, Yoshimoto S, Matsuzuka T, Kohno N, Shiotani A, Furuya N, Yoshida T, Kitano H: Sentinel node biopsy for oral and laryngopharyngeal scc: a retrospective observational study on 177 patients. 4th International Conference on Sentinel Node Biopsy and Radioguided Head & Neck Surgery May 27 - 29, 2010 Copenhagen, DENMARK.

②吉本世一, 長谷川泰久, 松塚 崇, 塩谷彰浩, 古屋信彦, 甲能直幸, 吉田知之, 北野博也: 頭頸部がんセンチネルリンパ節生検術についての多施設における実態調査: 177例の解析, 平成22年月17日第12回S N N S研究会, 横浜.

③Yoshimoto S, Hasegawa Y, Matsuzuka T, Shiotani A, Furuya N, Kohno N, Yoshida T, Kitano H: Sentinel node biopsy for oral and pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: A retrospective study on 177 patients in Japan, Nov. 18-20, 2010 7th International Sentinel Node Society Meeting, Yokohama.

分担研究報告書

分子生物学的手法による頭頸部癌リンパ節転移診断の臨床的意義の検討に関する研究

研究分担者 松塚 崇 福島県立医科大学耳鼻咽喉科学講座 講師

研究要旨

センチネルリンパ節生検は、従来病理検査で転移の有無を確認するため病理医の協力が不可欠である。OSNA法(One Step Nucleic Acid Amplification)は遺伝子学的手法を用いてリンパ節転移を診断する方法で、約30分で処理が可能である。既に乳癌で保険医療が可能であるが、今回頭頸部癌症例を対象にOSNA法での解析結果を従来の病理検査結果と比較した。

頸部郭清あるいはセンチネルリンパ節生検で得られたリンパ節を、採取されたリンパ節を分割し断面から標本作製し従来の病理検査を行い、残りをOSNA法としてCK19mRNAを直接増幅・検出した。

これまで22症例、57リンパ節を解析し、OSNA法での解析はリンパ節57個中8個が転移陽性、従来の病理検査では57個中9個が転移陽性の結果であり、検査結果は95%(54/57個)で一致していた。

OSNA法は術中のリンパ節転移が従来の病理検査と同等に診断できる可能性がある。

A. 研究目的

現在、癌治療学においてセンチネルリンパ節の同定が脚光を浴び、その有用性に関する研究が進められている。

OSNA法(One Step Nucleic Acid Amplification)は遺伝子学的手法を用いてリンパ節転移を精度よく診断する方法で、乳がんの領域ではOSNA法のエビデンスが集積し保険医療となっている。

従来の迅速病理診断法に代わる可能性を秘めた診断法であるが乳癌以外の領域ではその有用性は確認されていない。本研究は頭頸部癌におけるOSNA法の有用性を検討し臨床上的エビデンスを集積し、臨床での有用性を拡大することにより、術中のリンパ節転移診断が従来法に比べ簡便にできるようになる可能性がある。

今回の研究では手術で採取したリンパ節からOSNA法での解析結果を従来の病理検査結果と比較することにより検証する。

B. 研究方法

1. 頭頸部癌患者を対象にリンパ節生検や頸部隔清術で摘出したリンパ節（肉眼的に壊死したリンパ節を除く）を直ちに4分割し現行法として、得られた3断面から凍結標本作製し、鏡検による診断を行う。
2. OSNA法として、4分割のうち隣接しない2分割分の検体を用いて、リンパ節を可溶化し、該試料中に内在するRNAを抽出・精製することなく、CK19mRNAを直接増幅・検出し、転移診断を行う。
3. 現行の病理検査とOSNA法を比較し転移診断の一致率を比較しOSNA法の性能を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究で得られた情報は匿名化し、名前等の個人情報が公表しない。また、この臨床試験で得られた情報を取りまとめるために、個人を特定できる情報は記載しない。取りまとめられた情報を医学雑

誌などに発表する場合も、個人が特定できないように配慮する。

本研究への参加に同意した後でも、既に経過観察を開始している場合でも、自由に同意を撤回でき、研究用の試料や解析の結果は廃棄する。診療記録も、それ以降は、本研究の目的に用いない。

C. 研究結果

頭頸部扁平上皮癌の治療および診断目的で採取した22症例の57リンパ節でOSNA法での解析結果を従来の迅速病理結果と比較した。内訳は迅速病理で転移陽性のリンパ節が10個、転移陰性リンパ節が47個であった。

迅速病理で転移陽性であった10個のリンパ節のうち8個はOSNA法で陽性で2個は陰性であった。迅速病理で転移陰性であった47個のリンパ節のうちOSNA法で陽性は1個、陰性は47個であった。

迅速病理で転移陽性、OSNA法で転移陰性の偽陰性が2リンパ節、迅速病理で転移陰性、OSNA法で転移陽性の偽陽性が1リンパ節存在した。

D. 考察

壊死した細胞はCK19mRNAの発現がないため、乳がん領域では肉眼上壊死で占めるリンパ節はOSNA法の適応外とされているため今回の検討では対象外とした。

リンパ節内のがん細胞量をCK19のmRNA量のコピー数に換算し、OSNA法ではそれに相当する濁度を検量線から算出することにより定量的な検査結果が得られる。乳がんにおいては250copy/ μ l以上を陽性とし、腫瘍細胞の体積が2mm³にあたる5,000copy/ μ l以上を強陽性とする。今回の頭頸部扁

平上皮癌における結果では感度が89%(8/9個)特異度が96%(46/48個)の検査であるとはいえる。

E. 結論

現在のところ、OSNA法での解析はリンパ節57個中8個が転移陽性、従来の病理検査では57個中9個が転移陽性の結果であり、検査結果は95%(54/57個)で一致していた。乳がんにおけるOSNA法の取り扱い規約に準じて検査を行うと従来法と同等の結果を得られる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

①松塚 崇, 三浦智広, 横山秀二, 鈴木政博, 野本幸男, 國井美羽, 岡野渉, 西條 聡, 大森孝一: OSNA法による術中リンパ節転移検出の可能性. 頭頸部外科 20 (2): 129-133, 2010.

2. 学会発表

①松塚 崇, 長谷川泰久, 三浦智広, 永藤裕, 山内宏一, 唐帆健浩, 甲能直幸, 大森孝一: 分子生物学的手法を用いた転移リンパ節の迅速診断, 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会.

②松塚 崇, 三浦智広, 横山秀二, 野本幸男, 國井美羽, 西條 聡, 大森孝一: OSNA法を用いた頭頸部癌のリンパ節転移の迅速診断. 第12回SNNS研究会学術集会.

③松塚 崇, 三浦智広, 國井美羽, 西條 聡, 大森孝一: OSNA法による頭頸部癌の頸部リンパ節転移診断, 第21回日本頭頸部外科学会.

分担研究報告書

近赤外蛍光カラーイメージングを使用した頭頸部センチネルリンパ節同定への応用
に関する研究

研究分担者 甲能 直幸 杏林大学医学部付属病院耳鼻咽喉科頭頸科学教室 教授

研究要旨

現在センチネルリンパ節生検を行う際、注入するトレーサーは放射性同位元素を使用している。しかしこの手法は被験者および医療従事者の被曝、また放射性同位元素を使用することによる施設制限というデメリットがある。インドシアニンググリーン（ICG）は、760-780nmの励起光を照射すると800-850nmの近赤外蛍光を発する。この蛍光特性を利用してICGを体内に注入し、近赤外蛍光を赤外線検出カメラで検出することで、組織表面下の動態を非侵襲的に観察することができる。ICGはリンパ流に沿ってリンパ節に集積するため、ICGの蛍光特性を利用してセンチネルリンパ節の同定が可能であると考えられる。このICG蛍光リンパ節造影法によって、経皮的なセンチネルリンパ節の同定および術中におけるICG集積リンパ節の可視化が可能となれば、リンパ節生検の手法が大幅に簡略化されることが期待される。この手法が臨床応用できるかどうか検討するために、動物を使った基礎実験を行い、経皮的にICGが集積したリンパ節を同定できるか、また従来の色素法と比較し今後臨床応用できるかどうか比較検討した。

A. 研究目的

ICGの蛍光特性を利用して頭頸部領域のセンチネルリンパ節を同定できれば、被験者、医療従事者の被曝、施設制限の問題が解消され、どの施設でもセンチネルリンパ節生検術を行うことが可能となり、医療の均てん化に役立つことが期待される。またリンパ節生検術の感度の向上、さらにトレーサーに放射性同位元素を使用するよりICGの方が低コストのため、医療費の削減にも寄与できると考える。この手法をウサギ、豚を使用して経皮的にICGが集積したリンパ節を同定できるかどうか、また従来センチネルリンパ節生検術の際使用していた色素法と比較し、今後臨床応用できるかどうか検討を行った。

B. 研究方法

ウサギ、豚の舌、喉頭または咽頭にそれ

ぞれICG(1ml:5mg)とインジゴカルミン3mlの混合液をそれぞれ注入し、10分後HEMS(HyperEye Medical system 瑞穂医科工業製)を用いて経皮的にセンチネルリンパ節が同定できるか観察した。その後頸部皮膚を翻転し、リンパ節を摘出し従来法の色素法と比較した。注入部位はウサギ4羽とも舌側縁に4側、ブタ2頭は舌側縁に4側、下咽頭(梨状陥凹)、喉頭(声門上、左声帯)にそれぞれ2頭ずつ注入した。本実験は杏林大学動物実験規程等に適合し、動物実験委員会に承認された上で施行した。

C. 研究結果

ウサギ4羽において、HEMSを使用することによりリンパ節の存在部位を全例経皮的に視認できた。4側センチネルリンパ節生検を行ったところ、全てにおいてセンチネルリンパ節を同定できた。HEMSではリンパ

節を5個同定でき、そのうち4個が色素法でも同定できた。豚6頭にも同様な実験を行ったところ、皮膚、脂肪層が厚く経皮的にはリンパ節の存在部位を同定できなかつた。6頭8側にセンチネルリンパ節生検を行い7例でセンチネルリンパ節を同定できた。HEMSでは14個のセンチネルリンパ節を同定でき、そのうち10個が色素法で同定できた。

D. 考察

ウサギは経皮的にセンチネルリンパ節の同定が可能であったが、豚では不可能であった。その違いは皮下組織の厚みが影響したと考えられた。さらに色素法で同定できなかったセンチネルリンパ節をHEMSでは同定できた。このことから、センチネルリンパ節生検術の感度をあげる事ができる可能性が示唆された。

リンパ節の存在部位を経皮的に視認できる深度は平均2.5cmぐらいであり、それ以上の深度があると経皮的にはリンパ節の存在部位を視認できないと考えられた。またICGが漏れてしまうと、術野全体が蛍光してしまい、リンパ節の同定が困難になることがわかった。今後臨床応用するにあたり、経皮的に視認できる深度をもう少し深くする必要があると考えられた。

E. 結論

ICGの蛍光特性を利用したセンチネルリンパ節生検術は従来法と比べ、経皮的にセンチネルリンパ節を観察可能、医療従事者、被験者が被曝しないこと、術中にリアルタイムに使用できること、カラーで鮮明に写ることからセンチネルリンパ節を同定しやすいなど、色素法、RI法の欠点を補うことができると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

①Yamauchi K, Nagafuji H, Nakamura T, Sato T, Kohno N: Feasibility of ICG Fluorescence-Guided Sentinel Node Biopsy in animal Models using the HyperEye Medical System. Ann Surg Oncol, e-pub ahead of print, 2011.

2. 学会発表

- ①甲能直幸: 頭頸部癌領域におけるSNNSの現状と展望, 第12回SNNS研究会学術集会, 2010, 横浜.
- ②第22回日本喉頭科学会総会・学術講演会(2010/03/4.5)
- ③第16回世界気管食道科会議(2010/6/13-16. budapest/Hungary)

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 本間 明宏 北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科頭頸部外科 准教授

研究要旨

近年、注目されているシスプラチンの超選択的動注療法を口腔癌の原発巣に対して行い、動注した薬剤がセンチネルリンパ節(SN)に高率に移行しているかどうかを検討した。2例に対して行い、SNに高い濃度のプラチナが検出され、動注した薬剤がSNに移行している可能性が示唆され、今後、さらに症例を増やして検討する予定である。

A. 研究目的

シスプラチンを口腔癌の原発巣に超選択的に動注を行い、その薬剤がセンチネルリンパ節に高率に移行しているかどうかを検討する。

B. 研究方法

口腔癌に対して術前にシスプラチンの超選択的動注療法を行い、手術時に原発巣の切除と頸部郭清術を行う。その際にセンチネルリンパ節生検も行い、リンパ節内のプラチナ組織内濃度を測定し、センチネルリンパ節への薬剤の移行性を検討する。また、超選択的動注療法によるリンパ節への組織学的効果についても検討する。

(倫理面への配慮)

「ヘルシンキ宣言(2008年10月修正)」および「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日改正、以下臨床研究倫理指針)」を遵守して実施する。原稿

C. 研究結果

2症例に対して行い、7個のSNのプラチナ濃度は平均 $0.536 \pm 0.175 \mu\text{g/g}$ ($0.350 \sim 0.794 \mu\text{g/g}$)であった。SNに隣接する非SN4個のプラチナ濃度は平均 $0.379 \pm 0.216 \mu\text{g/g}$ ($0.07 \sim 0.570 \mu\text{g/g}$)と統計学

的には有意差はない($t\text{-test } p=0.144$)

ものの、SNのプラチナ濃度が高い傾向が見られた。SN7個のうち4個に病理学的に転移が見られた。

D. 考察

原発巣に動注したシスプラチンがSNにより多く移行している可能性が示唆された。今後、さらに症例を増やして検討する予定である。

これが確認された場合、口腔癌治療成績の向上に役立つものと期待できる。

E. 結論

原発巣に動注したシスプラチンがSNにより多く移行している可能性が示唆され、今後、さらに症例を増やして検討する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

①Homma A, Sakashita T, Oridate N, Suzuki F, Suzuki S, Hatakeyama H, Mizumachi T, Taki S, Fukuda S: Importance of comorbidity in hypopharyngeal cancer. Head Neck 32(2):148-153, 2010

②Nishioka T, Fujino M, Homma A, Yamashita T, Sato A, Ohmori K, Obinata K, Shirato H, Notani K, Nishio M: Cesium implant for tongue carcinoma with athickness of 1.5 cm or more: cases successfully treated with a Modified Manchester System. *Yonsei Med J* 51(4):557-61, 2010

③Taki S, Homma A, Oridate N, Suzuki S, Suzuki F, Sakashita T, Fukuda S: Salvage surgery for local recurrence after chemoradiotherapy or radiotherapy in Hypopharyngeal cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267(11):1765-9, 2010

④Shimizu Y, Yoshida T, Kato M, Ono S, Homma A, Oridate N, Asaka M: Screening examination for superficial carcinoma of the head and neck following endoscopic resection for esophageal carcinoma. *Endoscopy* 42 (8) :686-7, 2010

⑤Fujii M, Tomita K, Nishijima W, Tsukuda M, Hasegawa Y, Ishitoya J, Yamane H, Homma A, Tomita T: Phase I/II study of s-1 plus cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced/recurrent head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol* 40 (3) :214-21, 2010

2. 学会発表

①Homma A, Suzuki F, Oridate N, Mizumachi T, Kano S, Furusawa J, Inamura N, Taki S, Sakashita T, and Fukuda S: Superselective intra-arterial cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for laryngeal cancer. 4th World Congress of International Federation of Head and Neck Oncologic Societies, June 15-19, 2010 (Seoul, Korea).

②Homma A, Zenda S, Tahara M, Matsuura K, Kato K, Tachibana H, Kirita T, Monden N, and Asai M: Multicenter Phase II Study of an Opioid-based Pain Control Program for Head and Neck Cancer Patients Receiving Chemoradiotherapy. 35th European Society for Medical Oncology Congress, October 8-12, 2010 (Milan, Italy).

③Homma A, Oridate N, Suzuki F, Sakashita T, Furusawa J, Taki S, Inamura N, Mizumachi T, Kano S, Yoshida D, Onimaru R, and Fukuda S: The efficacy of superselective intra-arterial infusion for unresectable carcinoma of the paranasal sinuses. The American Head and Neck Society 2010 Research Workshop, October 28-30, 2010 (Arlington, VA, USA).

④本間明宏: 頭頸部癌に対する超選択的動注療法～北海道大学病院耳鼻咽喉科の現状～, 第64回日本口腔科学会 サテライトセミナー 「口腔癌の動注化学療法セミナー」, 平成22年6月24日(札幌) .

⑤本間明宏, 福田 諭: 超選択的動注化学療法と放射線の同時併用療法, 第72回耳鼻咽喉科臨床学会 総会・学術講演会, 平成22年7月2日(倉敷)

⑥本間明宏, 水町貴諭, 原 敏浩, 福田諭: 鼻副鼻腔悪性腫瘍に対する超選択的動注療法 パネルディスカッション—鼻副鼻腔腫瘍治療戦略の新しい可能性を探る—, 第49回日本鼻科学会総会・学術講演会, 平成22年8月27-28日(札幌) .

⑦本間明宏, 折館伸彦, 鈴木清護, 畠山博充, 加納里志, 古沢 純, 水町貴諭, 坂下智博, 鈴木章之, 瀧 重成, 稲村直哉, 福田 諭: 北海道大学病院における鼻副鼻腔癌の治療成績～上顎洞原発扁平

上皮癌を中心に～，第16回北日本頭頸部
癌治療研究会，平成22年10月2日(札幌)。

⑧本間明宏，折館伸彦，鈴木章之，原 敏
浩，真栄田裕行，加納里志，水町貴諭，
瀧 重成，稲村直哉，古沢 純，福田 諭：
下咽頭癌－手術可能症例に対する治療－
超選択的動注療法，第15回頭頸部癌化学
療法研究会，平成22年3月6日(博多)。

分担研究報告書

咽喉頭癌における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 塩谷 彰浩 防衛医科大学校耳鼻咽喉科学講座 教授

研究要旨

咽喉頭癌におけるセンチネルリンパ節理論の有用性としては頸部の郭清側の決定や郭清範囲の最適化に寄与する可能性がある。また近年新たな治療手段として経口的アプローチによる咽喉頭癌の低侵襲手術も可能となっており、経口的咽喉頭部分切除術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の組み合わせが潜在的リンパ節転移も含めた咽喉頭癌の包括的な低侵襲手術となると期待される。早期咽喉頭癌におけるセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の適応としては明らかな上皮内癌を除いた T1-T3, N0 症例が最も有用であると考えられる。

A. 研究目的

分担研究として咽喉頭癌におけるセンチネルリンパ節ナビゲーション手術 (SNNS) の適応の決定および、SNNS の実行可能性の検討を行った。咽喉頭癌に対する SNNS 概念が高い精度で成立することは 95% の精度で成立することを既に報告しており、SNNS は郭清側の決定や郭清範囲の最適化に寄与する可能性があることを報告した (Tomifuji, Shiotani et al 2008)。今後は経口的咽喉頭部分切除術と SNNS の組み合わせにより原発巣と潜在的リンパ節転移に対して低侵襲かつ最適な治療が行えるものと期待される。経口的咽喉頭部分切除術における潜在的リンパ節転移の頻度や頸部郭清の必要性についてはまだ十分なデータがないため、過去に経口的咽喉頭部分切除術を施行した症例とリンパ節転移の有無について解析を行い、SNNS を加える至適条件を検討した。

B. 研究方法

前治療のなく経口的に一塊切除しえた喉頭癌、下咽頭癌 40 例を対象とした。臨床的リンパ節転移陰性例については経過観察の方針として 1 年以上の観察期間が得られた症例を転移陰

性例とした。後発頸部リンパ節転移に対しては頸部郭清を施行し、潜在的転移陽性例とした。原発巣の病理学的データ（水平方向径、厚さ、深達度、静脈侵襲、リンパ管侵襲、分化度）と頸部リンパ節転移の相関について単変量および多変量解析を行った。

（倫理面への配慮）

解析を行う検体については被験者の秘密は保全されることを被験者に説明し、遵守した。本研究で得られた情報は匿名化し、被験者の名前等の個人情報が公表されることが無いように十分注意をした。検体の解析に当たっては防衛医科大学校の倫理委員会において研究内容に関する審査を受け承認を得た。

C. 研究結果

単変量解析の結果では基底膜からの深達度、静脈侵襲に有意差をみとめ、多変量解析では基底膜からの深達度にものみ有意差を認めた。深達度が 1mm を超える症例においては後発転移がみられた。また深達度が 0.5mm 以下の症例においてリンパ節転移陽性例は少なく、0.5-1mm の症例において後発転移はないものの、初診時に既にリンパ節転移陽性の症例もあるため慎

重な経過観察が必要である。

D. 考察

深達度が1mmを超える症例においては後発リンパ節転移をきたしうるため、このような症例においては予防的頸部郭清術やSNNSの適応と考えられた。経口的咽喉頭部分切除術においても術前評価で明らかな上皮内癌以外であれば(具体的にはT1-T3, N0) SNNSの良い適応であると考えられた。

E. 結論

咽喉頭癌においても原発巣を経口的に切除する低侵襲手術が可能となっており、患者のQOL (Quality of Life)、術後合併症発生率の低下といったメリットがあるが、今後は頸部リンパ節転移に関してもSNNSを組み合わせることに必要最低限にして十分な治療が出来ることと期待される。現在のところ咽喉頭癌に関してはT1-T3, N0症例がSNNSの良い適応であるといえる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ①Tomifuji M, Imanishi Y, Araki K, Yamashita T, Yamamoto S, Kameyama K, Shiotani A: Tumor depth as a predictor of lymph node metastasis of supraglottic and hypopharyngeal cancers. *Ann Surg Oncol*. 2011 Feb;18(2):490-6. Epub 2010 Jul 22.
- ②Yamashita T, Tomifuji M, Araki K, Kurioka T, Shiotani A: Endoscopic transoral oropharyngectomy using laparoscopic surgical instruments. *Head*

Neck. 2010 Nov 29. [Epub ahead of print].

2. 学会発表

- ①栗岡隆臣, 富藤雅之, 荒木幸仁, 塩谷彰浩 他: 喉頭癌、下咽頭癌に対するSNNS (Sentinel Node Navigation Surgery), 第12回SNNS研究会学術集会, 2010.11.17 横浜.
- ②塩谷彰浩, 富藤雅之, 荒木幸仁: 喉頭癌・下咽頭癌に対するSentinel Node Navigation Surgery. 第62回日本気管食道科学会シンポジウム, 2010.11.5, 別府.
- ③Araki K, Tomifuji M, Shiotani A et al.: Sentinell Node Concept in Clinically NO Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer. The 7th international sentinel node society meeting. 2010.11.18 Yokohama.
- ④Kitamura N, Araki K, Kosuda S, Tomifuji M, Shiotani A, Shigematsu N, Fujii H: Interstitial MR Lymphography in the Head and Neck Region Using Superparamagnetic Iron Oxides and Gadoxetate Sodium -Preliminary Animal Study. The 7th international sentinel node society meeting. 2010.11.18 Yokohama.
- ⑤Yoshimoto S, Hasegawa Y, Matsuzuka T, Shiotani A, Furuya N, Kohno N, Yoshida T, Kitano H: Sentinel Node Biopsy for Oral and Pharyngolaryngeal Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Study on 177 Patients in Japan. The 7th international sentinel node society meeting. 2010.11.18 Yokohama.

分担研究報告書

頭頸部癌における lymphatic chemotherapy (LC) の確立に関する研究

研究分担者 横山純吉 順天堂大学医学部耳鼻咽喉・頭頸科 准教授

研究要旨

頭頸部癌の最大の予後因子である転移リンパ節の制御にセンチネルリンパ節(SN)理論に基づきリンパ管を利用した lymphatic chemotherapy (LC) を頭頸部癌で確立し、侵襲を与えずに、転移リンパ節に持続的に強力な治療効果を発揮する治療の実用化を目指した基礎研究である。

ヌードマウスに口腔癌を作成後 Doxil を投与し、1 週後血液、舌、リンパ節(頸部、縦隔、腋窩)、肝、脾の ADM 濃度を測定すると、血液中の濃度はコントロール群の 11% で生体侵襲は少なく、リンパ節内濃度は高濃度に維持されていた。頭頸部癌の SN 理論に基づく Targeting Chemotherapy が期待できる可能性が高い。

A. 研究目的

原発巣にリンパ指向性の高い抗癌剤(ADM)をリポゾーム化した Doxil) を投与し、リンパ管経由で転移リンパ節(センチネルリンパ節)を効率良く治療し、従来の外科的治療を省略しながら生存率を向上させる DDS の確立である。

B. 研究方法

口腔癌のモデルをヌードマウスに口腔癌の培養株 KB cell を接種し作成した。抗癌剤 ADM をリポゾーム化した Doxil を 8mg/kg を局所投与した。コントロールとして従来の ADM を同量投与した。

1 週後血液、舌、リンパ節(頸部、縦隔、腋窩)、肝、脾の ADM 濃度を測定した。

(倫理面への配慮)

実験動物を愛護的に取り扱い、苦痛をできるだけ与えないようにした。

C. 研究結果

抗癌剤投与 1 週後の血液中の濃度はコントロール群が $15.8 \mu\text{g/ml}$ に対して Doxil は $1.73 \mu\text{g/ml}$ であった。舌癌中の濃度はそれ

ぞれ、0 と $0.3 \mu\text{g/g}$ であった。頸部、腋窩、縦隔のリンパ節はコントロール群がすべて 0 であったのに対して、Doxil 群はそれぞれ 2.5 , 2.27 , $2.07 \mu\text{g/g}$ と高濃度であった。肝と脾も同様にコントロール群は 0 に対して、Doxil 群はそれぞれ 0.41 , $1.61 \mu\text{g/g}$ であった。色素(インドシアニングリーン)を舌癌中に投与し、リンパ管とセンチネルリンパ節を確認した。

D. 考察

抗癌剤 ADM をリポゾーム化した Doxil はリンパ指向性が高く、舌癌に投与すると血液中の濃度は従来の 11% しかなく、生体への負担の軽減が期待された。抗癌剤は SN 理論に基づきリンパ管を経由してリンパ節転移巣に効率良く移行した。しかもリポゾーム化した Doxil はリンパ節内に長期的に滞留し効果を発揮した。頭頸部癌も SN 理論により lymphatic chemotherapy が期待でき、理想的な Targeting Chemotherapy の可能性が期待できる。