

研究課題：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

課題番号：H21-がん臨床-一般-016

研究代表者：愛知県がんセンター頭頸部外科部長 長谷川泰久

#### 1. 本年度の研究成果

7月に研究分担者及び協力者による班会議を実施した。全体研究である多施設共同臨床試験および調査研究の計画案について各施設間の意見調整を行い、さらに分担研究である新たなる画像と分子生物学的診断法の研究について検討した。

##### 1) 頭頸部癌リンパ節生検法の症例登録によるデータベース化とガイドライン作成：

「臨床研究に関する倫理指針」に従い調査研究計画「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」を立案し実施している。計画書で1. 目的、2. 対象と方法(1)連結可能匿名化について(2)データの種類(3)初期データフォーマット、3. 研究の医学的意義、4. 研究の社会的意義、5. 倫理的問題点、6. 研究組織、7. 研究資金等を明らかにし、研究代表施設で倫理委員会の承認を得た。口腔咽喉頭癌でこれまでに各施設でセンチネルリンパ節生検を行った症例を調査対象とした。各共同研究施設の個人情報管理者により匿名化された症例の情報は調査研究責任者にて登録された。これまでに6施設の167症例が(口腔147例、咽喉頭20例)が登録された。中間解析データを本年11月の第11回 Sentinel Node Navigation Surgery (SNNS)研究会学術集会にて報告した。今後さらに集積を重ね、手技のガイドライン化のための基礎データとする。

##### 2) 口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究-臨床第2相試験-

本研究のプロトコールとCRFを作成した。代表施設での倫理委員会の承認を受け、全研究分担施設での倫理委員会への申請手続に入った。目的は臨床的にリンパ節転移を認めないlateT2とT3口腔癌症例について放射性トレーサーを用いた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(SN)領域頸部郭清術の有用性を検証することである。選択的頸部郭清術は従来の画一的な領域の郭清から、より個別化された選択的郭清術へと変わる。主要エンドポイントはセンチネルリンパ節領域のリンパ節転移偽陰性率である。登録期間年2年で、計56例(SN同定率95%、片側有意水準0.05、パワー0.8)を登録予定数とした。11月にスタートアップミーティングを行い、これまでに承認が得られた2施設で登録を開始した。

##### 3) 咽喉頭癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究：

プロトコール作成の段階である。

##### 4) 分子生物学的手法によるセンチネルリンパ節微小転移検出とその臨床応用

従来の迅速病理組織診断に代わる分子生物学的診断手法として、loop mediated isothermal amplification method (LAMP法)とその応用であるOSNA法(One Step

Nucleic Acid Amplification)の臨床応用を検討した。①頭頸部扁平上皮癌の検出に最適なマーカーの探索を基礎研究として2施設で開始した。②さらに乳癌で確立されたマーカーのサイトケラチン19が頭頸部癌で有用であるかの臨床試験を倫理委員会の承認を得て2施設で開始した。この中間解析データを第11回SNNS研究会学術集会サテライトシンポジウムにて報告した。

5) 放射性同位元素を用いないセンチネルリンパ節診断法の開発：

被爆のないより安全な、さらに空間分解能に優れたSN検出法として、①磁性体造影剤(SPIO)を用いたSN診断法(MRI lymphography)と②インドシアニンググリーン(ICG)蛍光法によるSN生検法の開発の研究に着手した。倫理委員会による承認を得た上で、口腔癌手術症例に対して磁性体造影剤を用いたMRI lymphographyを行い、造影剤の希釈と至適量、さらに撮影至適時間の検証を1施設で開始した。ICG蛍光法は超高感度CCDと光学フィルターを組み合わせた新カメラシステムを用い、臨床応用の前段階としてウサギを用いた基礎研究を開始した。ICGに励起光を照射して近赤外光を撮像し、体表から深部のリンパ管とリンパ節が同定可能であるかを1施設で検討している。

6) センチネルリンパ節標的治療(薬物療法)の研究：

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SN理論に基づきリンパ管を利用したlymphatic chemotherapy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研究である。最適なDrug Delivery System(DDS)と化学療法剤を決定し、転移リンパ節を効率よく治療するTargeting Chemotherapyを確立するための研究に着手した。ハムスターによるリンパ節転移モデルを用いて1施設で行う。また、頭頸部癌に対する選択的動注療法は、原発巣に対して選択的に抗癌剤を投与方法であるが、頸部リンパ節に対しても高い効果が得られている。そこから、口腔癌における動注化学療法によるセンチネルリンパ節への薬剤の移行性とその臨床的意義の解明の臨床試験を倫理委員会の承認を得て1施設で開始した。

2. 研究成果の意義及び今後の発展性

センチネルリンパ節(SN)理論に基づく頭頸部癌微小転移の診断法と治療法の開発は、これまで原発部位と病期により一律に行われてきた治療の改良に留まらず、個別かつ低侵襲な革新的外科治療法を実現する可能性がある。センチネルリンパ節生検術の調査研究ではそのデータは頭頸部癌におけるSN生検術の標準化とガイドライン化に活用され、手技の統一を図る。SNナビゲーション手術の研究で、まずはSN領域郭清術の実施により、過剰侵襲のない最適な外科治療と機能障害の軽減さらに術後再発の減少を検証する。そこからこれまでにない個別化された外科治療が生み出される。さらに、より安全かつ正確な手技の確立のために、新たな画像および分子生物学的診断法の開発が必要とされる。特にOSNA法とICG蛍光法はこれまでの診断法の限界を打ち破る可能性を秘めており、頭頸部癌SNナビゲーション手術法の進歩に、飛躍的な展開をもたらすと考えられる。また、センチネルリンパ節標的薬物療法の研究は、リ

リンパ節転移に対する新たな薬物療法を確立することが期待される。

### 3. 倫理面への配慮

本研究で行う研究は全てヘルシンキ宣言を遵守して実施する。研究の遂行に当たっては「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年改正）に基づいた研究計画を作成し、倫理委員会の承認を得る。試験前に「同意説明文・同意書」に基づき、研究の内容などを患者に説明し、その後患者に十分な時間を与え文書により自由意思による同意を得る。

### 4. 発表論文

- 1) 山下拓, 富藤雅之, 斎藤康一郎, 甲能直幸, 塩谷彰浩. 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 頭頸部癌に対するセンチネルリンパ節研究. リンパ学 32:28-32, 2009.
- 2) 松塚崇, 三浦智広, 横山秀二, 鈴木政博, 國井美羽, 岡野渉, 他. 頸部リンパ節手術 口腔癌N0 症例について センチネルリンパ節生検と頸部郭清術. 耳鼻と臨床 55(Suppl. 1):S55-S62, 2009.
- 3) 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 25:1511-4, 2009.
- 4) 松塚崇, 大森孝一. センチネルリンパ節のEBMとは? EBM耳鼻咽喉科の治療. 東京:中外医学社, 2009.

### 5. 研究組織

①研究者名	② 分担する研究項目	③最終卒業校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属研究機関 及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属 研究機関 における 職名
長谷川泰久	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下治療法の開発(プロココール作成と統括)	名古屋大学大学院 昭和60年卒・医学博士・外科学	愛知県がんセンター頭頸部外科	部長
吉本 世一	口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術	東京大学・平成30年卒・学位なし・頭頸部外科	国立がんセンター中央病院頭頸部外科	医員
松塚 崇	分子生物学的手法による微小リンパ節転移の解明	福島県立医科大学・平成5年卒・医学博士・耳鼻咽喉科学	福島県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科	講師

甲能 直幸	データベース化と施行ガイドライン作成	慶応義塾大学・昭和49年卒・医学博士・耳鼻咽喉科学	杏林大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科	教授
本間 明宏	センチネルリンパ節標的治療（薬物療法）	北海道大学・平成元年卒・医学博士・耳鼻咽喉科学	北海道大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科	講師
塩谷 彰浩	咽喉頭癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術	慶応義塾大学・昭和62年卒・医学博士・耳鼻咽喉科学	防衛医科大学校耳鼻咽喉科学	教授
横山 純吉	センチネルリンパ節標的治療（薬物療法）	東北大学・平成3年卒・医学博士・耳鼻咽喉科学	順天堂大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科	准教授
藤岡 保範	微小転移の病理組織学的および分子生物学的検索	北海道大学・昭和44年卒・医学博士・病理学	杏林大学病理学	教授
小須田 茂	センチネルリンパ節の放射線画像診断法の研究	慶應義塾大学・昭和50年卒・医学博士・核医学	防衛医科大学校核医学	教授
古屋 信彦	分子生物学的手法による微小リンパ節転移の解明	群馬大学大学院・昭和49年卒・医学博士・耳鼻咽喉科学	群馬大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科	教授
吉田 知之	口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術	東京医科大学大学院・昭和56年卒 医学博士・耳鼻咽喉科学	東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科	教授
永藤 裕	データベース化と施行ガイドライン作成	杏林大学・平成15年卒・学位なし・耳鼻咽喉科学	杏林大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科	助教
吉崎 智一	センチネルリンパ節標的治療（薬物療法）	金沢大学大学院・平成3年卒・医学博士・耳鼻咽喉科学	金沢大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科	教授
上村 裕和	センチネルリンパ節の放射線画像診断法	奈良県立医科大学 平成4年卒・学位なし・頭頸部外科学	大阪府立成人病センター頭頸部外科	副部長