

令和元年5月24日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K11298

研究課題名(和文) 磁性体造影剤(SPIO)を用いた口腔癌センチネルリンパ節の同定と転移の検索

研究課題名(英文) Sentinel lymph node mapping using SPIO in oral cancer patients

研究代表者

岩井 俊憲(Iwai, Toshinori)

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号：00468191

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：頸部リンパ節転移を伴わない早期口腔癌症例に対する磁性造影剤を用いた新しいセンチネルリンパ節の同定法と生検術を確立した。MR lymphographyはセンチネルリンパ節を描出でき、さらに開発した磁気プローブを用いることで術中にセンチネルリンパ節を同定することが可能であった。本法は施設によらず、被曝のない新しい方法であるため、センチネルリンパ節生検の普及に貢献できると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頸部リンパ節転移を伴わない早期口腔癌症例に対する磁性造影剤を用いた新しいセンチネルリンパ節の同定法と生検術を開発した。MR lymphographyは放射線同位体を使用しないため、被曝のない安全な方法であり施設によらず撮影できる新たな有効なセンチネルリンパ節のマッピング法になると思われた。また、磁気プローブを用いたセンチネルリンパ節生検法は、今後の低侵襲なセンチネルリンパ節生検術の普及に大きく貢献できる可能性を示すことができたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We developed sentinel lymph node mapping and biopsy using SPIO in early oral cancer patients. MR lymphography showed detection of sentinel lymph node and we could detect intraoperatively sentinel lymph node using magnetic probe. This method without radiation exposure can contribute wide spread of sentinel lymph node biopsy.

研究分野：口腔外科学

キーワード：口腔癌 センチネルリンパ節 低侵襲

1. 研究開始当初の背景

早期口腔癌 N0 症例では原発巣切除のみが行われ、その後は経過観察となる。しかし、後発頸部リンパ節転移は 20～40%程度で生じるため、施設によっては予防的頸部郭清術を行うこともある。近年、予後の改善と低侵襲手術を目指し、色素法や Radioisotope (RI) 法またはその併用によるセンチネルリンパ節生検が口腔癌にも導入されてきた。しかし、色素法はセンチネルリンパ節の同定率が低く、RI 法では放射線被曝の問題と放射線管理区域にない手術室では実施できないことが普及のうえで問題であった。そのため、われわれは乳癌のセンチネルリンパ節の同定に最近使われている 3D-CT lymphography を口腔癌のリンパ流路とセンチネルリンパ節の同定に応用し、口腔癌 N0 症例に対してラジオアイソトープ (RI) を使用せずに行うことのできる 3D-CT lymphography とインドシアニンググリーン (ICG) を用いた小切開による新しいセンチネルリンパ節生検法を開発してきた (Iwai T, Tohnai I, et al. Br J Oral Maxillofac Surg 2013)。しかし、CT lymphography に使用する造影剤と ICG はヨード製剤であるため、ヨードアレルギー患者や喘息の既往のある患者にはこのセンチネルリンパ節生検を行うことができなかった。そのため、これらの患者に対しても行うことのできる新しいセンチネルリンパ節の同定法と生検法が予後改善のためにも強く求められる。また、ICG を検出する近赤外カメラは比較的高額であり、一般的な医療施設で既に所有しているあるいは安価な装置や器具で行えるセンチネルリンパ節の同定と生検が行えることが理想的である。

MRI 用肝臓造影剤であるリゾピストは超磁性体酸化鉄 (Superparamagnetic Iron Oxide : SPIO) であり、最近乳癌のセンチネルリンパ節の同定に SPIO を用いた MR lymphography が導入されてきている。SPIO と RI を用いた乳癌のセンチネルリンパ節生検の比較では両者のセンチネルリンパ節の同定率は同等であり (Thill et al. Breast, 2014)、SPIO を用いた MRI では 2～4mm 以上のリンパ節転移は同定可能とされ、センチネルリンパ節生検は将来避けられるだろうと考えられている (Ahmed M, et al. Eur Radiol, 2014)。ゆえに、口腔癌 N0 症例に対して、SPIO を用いた MR lymphography によりセンチネルリンパ節を術前に同定し、術中に磁気プローブを用いてセンチネルリンパ節生検が行えれば、RI 法や ICG 法によるセンチネルリンパ節生検の課題が克服できる新しい手法として確立できると思われる。

	SPECT/CT+ RI法センチネルリンパ節生検	CT lymphography + ICG法センチネルリンパ節生検	MR lymphography + センチネルリンパ節生検
放射線被曝	あり	あり	なし
使用施設制限	あり	なし	なし
ヨードアレルギー	可	不可	可
導入コスト	高い	高い	低い

2. 研究の目的

本研究の目的は早期口腔癌 N0 症例に対する磁性造影剤を用いた新しいセンチネルリンパ節の同定法と生検術を確立することである。

3. 研究の方法

MRI は 1.5T の 2 倍の静磁場強度を有し、高い解像度と磁化率が得られる 3T MRI を使用した。CT lymphography を行う時と同条件となるように舌癌周囲 4 か所同じ部位に SPIO として磁性造影剤のリゾピスト (鉄 : 27.9 mg/ml) を各 0.1 ml (計 0.4 ml) を局注した 10 分後と 30 分後に 3T MRI で撮影した。MR lymphography の画像は axial と coronal をまず作製し、CT lymphography によるセンチネルリンパ節の描出と比較した。

磁性造影剤が流入したセンチネルリンパ節を術中に同定するための磁気プローブの開発もを行い、皮膚上および皮膚切開後にセンチネルリンパ節が同定できるか検討した。

4. 研究成果

CT lymphography で同定されたセンチネルリンパ節は舌リンパ節を除いて MR lymphography で同定可能であった。舌リンパ節は原発腫瘍に近接しているため、原発巣に注入した磁性造影剤による描出と舌リンパ節が重なってしまうことに起因し、同定ができなかった。磁性造影剤注入 10 分後と 30 分後の MR lymphography 画像でのセンチネルリンパ節の描出にはほとんど差を認めなかったため、磁性造影剤注入 10 分後に MRI の撮影を行うことで十分であることが明らかとなった。

磁気プローブは東京大学工学部との医工連携により開発した。プロトタイプは磁気の測定が安定しなかったため、プローブの改良を行いながら安定性の向上と測定精度の改善を行った。実際の患者に使用したところ、皮膚上から磁気プローブを当ててもセンチネルリンパ節を同定することはできなかったが、3cmの皮膚切開後に磁気プローブを体内に挿入して探索したところ、センチネルリンパ節の同定は可能であった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

1. 岩井俊憲, 小栗千里, 吉井 悠, 大橋伸英, 林 雄一郎, 飯田昌樹, 中島英行, 小泉敏之, 廣田 誠, 來生 知, 光藤健司, 藤内 祝. 口腔癌 N0 症例に対するインドシアニンググリーン (ICG) 蛍光法を用いたセンチネルリンパ節生検. 口腔腫瘍 28, 65-70, 2016 (査読あり).

〔学会発表〕(計14件)

1. 岩井俊憲, 小栗千里, 小泉敏之, 廣田 誠, 來生 知, 藤内 祝. CT lymphography によるセンチネルリンパ節マッピングと ICG を用いた小切開によるセンチネルリンパ節生検. 第34回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会(シンポジウム「口腔癌 N0 症例の頸部マネジメント」), 横浜, 2016年1月.
2. Iwai T, Ishiguro K, Sugiura K, Oguri S, Koizumi T, Hirota M, Kioi M, Mitsudo K, Tohnai I. Sentinel lymph node biopsy under indocyanine green fluorescent navigation for early stage tongue cancer. XXIIth Congress of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery, Londo, UK, 2016年9月.
3. 石黒敬大, 岩井俊憲, 小栗千里, 大橋伸英, 吉井 悠, 小泉敏之, 來生 知, 廣田 誠, 光藤健司, 藤内 祝. 舌癌 N0 症例に対する ICG 蛍光法によるセンチネルリンパ節生検. 第61回日本口腔外科学会総会・学術大会, 千葉, 2016年11月.
4. 岩井俊憲. 早期口腔癌に対するセンチネルリンパ節生検の現状と課題, 口腔腫瘍集談会, 東京, 2017年2月.
5. Iwai T, Sugiyama S, Kusakabe M, Sekino M, Kaneko A, Kuwahata A, Mitsudo K, Tohnai I. Development of codeless handy magnetic probe to detect sentinel lymph node for N0 oral cancer. ADT 2017 Triennial Meeting, Aminens, France, 2017年6月.
6. Sugiyama S, Iwai T, Izumi T, Ando S, Sugiura K, Shibasaki M, Ishiguro K, Yoshii H, Sakuma K, Baba J, Oguri S, Mitsudo K, Tohnai I. Development of codeless handy magnetic probe to detect sentinel lymph node for N0 oral cancer. ADT 2017 Triennial Meeting, Aminens, France, 2017年6月.
7. 杉山聡美, 岩井俊憲, 泉 敏治, 安藤聡志, 馬場隼一, 小栗千里, 光藤健司, 藤内 祝.

- CT lymphography を用いた口腔癌センチネルリンパ節マッピングの検討 .第 19 回 SNNS 研究会学術集会, 東京, 2017 年 11 月 .
8. 杉山聡美, 岩井俊憲, 泉 敏治, 安藤聡志, 碓井 光, 馬場隼一, 小栗千里, 光藤健司, 藤内 祝 . 早期口腔癌 N0 症例に対する CT lymphography を用いたセンチネルリンパ節マッピングの検討 . 第 36 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 新潟, 2018 年 1 月 .
 9. 杉山聡美, 岩井俊憲, 日下部守昭, 関野正樹, 堀海秀幸, 泉 敏治, 安藤聡志, 碓井 光, 馬場隼一, 小栗千里, 光藤健司, 藤内 祝 . 早期口腔癌 N0 症例に対する超磁性体酸化鉄 (SPIO) と磁気プローブを用いた新しセンチネルリンパ節生検の検討 . 第 36 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 新潟, 2018 年 1 月 .
 10. 杉山聡美, 岩井俊憲, 泉 敏治, 安藤聡志, 碓井 光, 馬場隼一, 小栗千里, 光藤健司, 藤内 祝 . 早期口腔癌 N0 症例におけるセンチネルリンパ節マッピング - CT lymphography の検討 - . 第 42 回日本頭頸部癌学会, 東京, 2018 年 6 月 .
 11. Sugiyama S, Iwai T, Izumi T, Baba J, Oguri S, Mitsudo K. Sentinel lymph node mapping using CT lymphography for N0 oral cancer. XXIIIth Congress of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery. Munchen, Germany, 2018 年 9 月.
 12. Sugiyama S, Iwai T, Izumi T, Ando S, Usui H, Horiumi H, Baba J, Oguri S, Mitsudo K. MR lymphography for sentinel lymph node mapping of the early oral cancer. 13th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery, Taipei, Taiwan, 2018 年 11 月.
 13. 杉山聡美, 岩井俊憲, 馬場隼一, 小栗千里, 小泉敏之, 廣田 誠, 來生 知, 光藤健司, 藤内 祝 . 早期口腔癌 N0 症例に対する磁気法による新しいセンチネルリンパ節生検法の開発 . 第 63 回日本口腔外科学会総会・学術大会, 千葉, 2018 年 11 月 .
 14. 杉山聡美, 岩井俊憲, 馬場隼一, 小栗千里, 小泉敏之, 廣田 誠, 來生 知, 光藤健司, 藤内 祝 . CT lymphography を用いた早期口腔癌のセンチネルリンパ節マッピングの検討 . 第 63 回日本口腔外科学会総会・学術大会, 千葉, 2018 年 11 月 .
 15. 杉山聡美, 岩井俊憲, 泉 敏治, 馬場隼一, 小栗千里, 飯田昌樹, 大屋貴志, 小泉敏之, 廣田 誠, 來生 知, 光藤健司 . 早期口腔癌 N0 症例に対する磁気法による新しいセンチネルリンパ節生検の検討 . 第 37 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 長崎, 2019 年 1 月 .
 16. Sugiyama S, Iwai T, Izumi T, Baba J, Oguri S, Mitsudo K. Magnetic resonance lymphography using superparamagnetic iron oxide for sentinel lymph node mapping of N0 early oral cancer. European Congress of Radiology 2019, Vienna, Austria, 2019 年 2 月.

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：藤内 祝

ローマ字氏名：Iwai Tohnai

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名：医学研究科

職名：客員教授

研究者番号 (8 桁): 50172127