

令和元年6月2日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10824

研究課題名(和文)5-アミノレブリン酸による蛍光ナビゲーションは頭頸部癌の切除精度を向上させるか？

研究課題名(英文) Feasibility study of fluorescence-guided surgery using 5-aminolevulinic acid in head and neck cancer.

研究代表者

宮本 俊輔 (Miyamoto, Shunsuke)

北里大学・医学部・講師

研究者番号：90348566

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：オーダーメイドで作成した励起光照射用LED機器を装着した超高感度デジタルカメラを使用し、下咽頭癌1症例、舌癌2症例に対して蛍光イメージングを行った。しかしながら、期待されたような有意なシグナル検出は得られなかった。原因として分化度の比較的高い腫瘍であったことが推測されたため、最終年度は低分化型癌症例を症例候補としたが、条件の合致した症例が得られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

上記の結果から、低分化型扁平上皮癌症例における蛍光検出可否は依然として不明であり、また光源や検出機器の改良により結果が変わる可能性がある。しかし、少なくとも現状において頭頸部癌の多くを占める中～高分化型扁平上皮癌症例では、ALAによる蛍光ナビゲーション手術は実用的でない可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Fluorescence imaging using 5-aminolevulinic acid (ALA) was performed in one case with hypopharyngeal cancer and 2 cases with tongue cancer with ultrasensitive digital camera mounted tailor-made LED light source, though, the imaging did not detect significant signal. Because tumor differentiation presumably affected the unfavorable results, the case with poor differentiated squamous cell carcinoma (SCC) came to prospective objective. However, there was no candidate meeting conditions.

Thus, the fluorescence imaging using ALA might be unpractical at least in the case with differentiated SCC which fills majority of head and neck cancer.

研究分野：耳鼻咽喉科・頭頸部外科

キーワード：頭頸部癌 蛍光ナビゲーション手術 5-アミノレブリン酸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌では初診時に 50%の症例が進行期病変を有するが、遠隔転移を有することは 10%程度と低頻度である。そのため局所・領域治療が非常に重要であり、手術は放射線治療と並んで治療の柱である。しかし進行期病変では局所・領域再発は 30~40%と高率に生じ、その結果として 3 年無病生存率は 35~55%と不良である。このような現況から、予後改善のためには手術の精度を向上させる技術が必要であると考え、本研究を着想するに至った。

原発巣の切除断端クリアランスは重要な予後因子であるが、病理学的に断端陽性もしくは近接となることはそれぞれ 3~23%、25~43%と高率である。この理由として、通常の手術では視触診といった術者の感覚によって切除範囲を決定することが挙げられる。主観的感覚による切除の問題として、術者による差異が大きくなり、また顕微鏡的な腫瘍周囲浸潤やスキップ病変があった場合にそれらを識別することは不可能となる。

申請者らは、以前 GFP 遺伝子を導入したマウス頭頸部癌細胞株を用いて頭頸部癌マウスモデルを作成し、蛍光ナビゲーション下で腫瘍切除した群で治療後生存期間が延長することを報告した。したがって、蛍光を利用した術中イメージングは、腫瘍局在をリアルタイム、明瞭に可視化して完全切除率を上げる有用な手段になると考えられる。

頸部リンパ節転移の有無もまた重要な予後因子であり、臨床的転移陽性 (cN+) 例の場合は全頸部郭清を含む広範囲の郭清が必要である。しかし郭清範囲内や周囲の頸部領域再発は稀ではないだけでなく、広範囲郭清による拘縮、疼痛、痺れなどの術後後遺症は無視できない問題である。もし cN+例において転移リンパ節特異的に蛍光標識ができれば、蛍光ナビゲーションによって郭清の精度を上げて取り残しを減少させるだけでなく、将来的には郭清範囲を症例ごとに適正に判断して合併症を軽減させうることが期待される。

光感受性物質として腫瘍への集積が期待できる物質としては、以前よりポルフィリン誘導体が知られている。特にポルフィリン前駆体である 5-アミノレブリン酸 (ALA) は生体内にも存在し、その代謝物であるプロポルフィリン IX (PpIX) が腫瘍特異的に集積して蛍光を発する。PpIX は 405 nm 付近の青紫色光で励起されると、635 nm 付近の赤色光を発生して腫瘍を可視化する。近年、その特徴を利用した蛍光ナビゲーション手術の試みが様々な領域で行われている。脳腫瘍や泌尿器癌では病変切除や予後改善への効果が報告されている。また、胃癌ではリンパ節転移診断への有用性も報告されており、蛍光ナビゲーションのプロープとして有望な薬剤である。ALA は天然アミノ酸であるため毒性が低く、経口投与が可能である。広く動植物や食品に含まれる他、我々の体内でも合成されクロロフィルやヘムの前駆体として重要な役割を果たしている。またそれ自体には蛍光発色能がなく速やかに代謝されるため、従来のポルフィリン誘導体と異なり光線過敏症をほとんど呈さない。代謝産物である PpIX の腫瘍細胞への選択性に関しては、非常に高いことが基礎研究で確認されている。その詳細なメカニズムはまだ不明であるが、ALA が細胞に取り込まれてからの代謝の違いが主因と考えられている。

2. 研究の目的

ALA は上記のように有望な特徴を持つにも関わらず、これまでは化学合成が困難で高価であるため使用が限られていた。現在のところ頭頸部では前癌病変における報告はあるが、頭頸部癌に対する臨床応用の報告はほとんどない。しかし近年効率的な生産法が開発されて利用しやすくなっており、2013 年 8 月より悪性神経膠腫で保険適応となっている。

本研究の目的は、ALA が頭頸部癌症例の原発巣切除や頸部郭清において手術精度向上に役立つことを示すことである。それが示されれば、生命予後の改善だけでなく、症例に合わせた切除・郭清範囲の縮小による合併症の軽減、切除のテーラーメイド化にも繋がることを期待される。

3. 研究の方法

(1) 対象症例

頭頸部癌において原発巣と頸部リンパ節の制御は重要な治療目標であり、手術を施行する症例ではそれらの完全切除が目標となる。この観点から、本研究では以下のような症例を対象とした。

病理組織検査により口腔、中咽頭、下咽頭、喉頭、唾液腺、甲状腺癌と診断されている症例。

初発、再発に関わらず診察所見や治療前画像検査 (CT または MRI、FDG-PET、以下同) にて手術適応のある原発部位もしくは頸部リンパ節転移を有し、手術の同意が得られた症例。重篤な合併症を有しない 20 歳以上の症例。

(2) ALA 投与方法

ALA が薬価収載されている悪性神経膠腫での用法・用量は、20 mg/kg を手術時の麻酔導入前 3 時間 (範囲: 2~4 時間) に経口投与することとなっており、原則的にこれに従う。

用量については、腎癌、前立腺癌では 20~30 mg/kg でほとんど有害事象は報告されず、30~60 mg/kg では約 20%に嘔気、嘔吐が生じたと報告されている。そのため、20 mg/kg を基本とし、計画で想定されたよりも蛍光強度が弱い場合は 30 mg/kg を限度に増量する。投与時期については、麻酔導入から病変切除までの時間は症例により異なるため、これを算入した投与後経過時間と蛍光強度との関係性を比較する。これにより最適な投与時期を検討する。

(3) 蛍光ナビゲーション手術

原発巣については部位に応じて腫瘍が露出したところで、また頸部リンパ節については深頸部筋膜まで露出したところで、手術室の照明を消灯して術野に 405 nm をピークとした青紫色可視光を照射する。病変部に集積した PpIX から励起された蛍光は、635 nm の蛍光バンドパスフィルターを装着した高感度カメラで観察する。原発巣は赤色蛍光を発する部位と肉眼所見を参考に切除する。頸部は予定された範囲を郭清するが、その近傍も確認して蛍光発光リンパ節がある場合は切除する。計画通りに蛍光検出ができない場合には、光量の大きい光源に変えることや、自家蛍光の影響を軽減させるために蛍光フィルターの波長がやや大きいものに変更することを検討する。

(4) 評価項目

上記により確立した最適な蛍光ナビゲーション法により、以下のことを明らかにする。

原発巣および頸部リンパ節転移からの蛍光がどのような条件で良好に検出できるか

原発巣の病理学的な完全切除率

頸部リンパ節転移に対する蛍光ナビゲーションの感度・特異度

局所および頸部領域の再発率

4. 研究成果

初年度は、研究にあたって適切な市販の励起光照射機器が存在しないため、オーダーメイドで励起光照射機器の作成を行った。光源は安定した強度と波長の励起光を発することが求められるため、発光ダイオード(LED)を使用することとした。また、光源から近い部位で術野に照射することが必要なため、影を作らないよう照射光の光軸とレンズの方向をできるだけ一致させる目的で、リングフラッシュ型のLED機器を作成した。

平成 28, 29 年度は、完成した励起光照射用 LED 機器を装着した超高感度デジタルカメラを使用し、口腔癌症例に対して術中イメージングを行った。しかしながら、期待されたような有意な蛍光検出は得られず、イメージングによる腫瘍の確認は困難であった。

有意な蛍光検出が得られなかった原因として分化度の比較的高い腫瘍であったことが推測された。そこで、最終年度は術野を観察しやすい口腔の低分化型癌症例を症例候補としたが、条件の合致した症例が得られなかった。

上記の結果から、低分化型扁平上皮癌症例における蛍光検出可否は依然として不明であり、また光源や検出機器の改良により結果が変わる可能性がある。しかし、少なくとも現状において頭頸部癌の多くを占める中～高分化型扁平上皮癌症例では、ALA による蛍光ナビゲーション手術は実用的でない可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：なし

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：山下 拓

ローマ字氏名：Yamashita Taku

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。