

令和元年6月4日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05544

研究課題名(和文) 口腔癌に対する新規選択的薬物送達による革新的低侵襲治療法の開発

研究課題名(英文) Development of innovative minimally invasive treatment using novel delivery drug system for oral cancer

研究代表者

藤内 祝 (Tohnai, Iwai)

横浜市立大学・医学研究科・客員教授

研究者番号：50172127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：口腔癌に対する動注化学療法をより効果的な治療にするために、腫瘍栄養動脈における抗癌剤のシミュレーションを行った。共通幹での抗癌剤の分配は不安定であり、それぞれの栄養動脈にカテーテルを留置する必要があることが明らかとなった。また、確実に腫瘍栄養動脈に留置するためのカテーテルナビゲーションにおける新しいレジストレーション手法を開発し、上顎前歯をターゲットとすることで十分な精度が得られることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔癌の標準治療は手術であり早期癌であれば機能障害は少ないが、進行癌に対する拡大手術は咀嚼・嚥下・構音などの口腔機能を著しく低下させるため、口腔の形態と機能の温存を目指した手術以外の低侵襲な治療が強く求められているため、これまでに取り組んできた医工連携によるシミュレーションやナビゲーションといった先進的手法を発展・統合することで、口腔癌に対する動注化学療法のための革新的低侵襲治療法を開発した。

研究成果の概要(英文)：We simulated distribution of anticancer drug in tumor feeding artery to treat effectively intra-arterial chemotherapy for oral cancer. This study showed catheter placement into each tumor feeding artery for instable distribution of anticancer drug in common trunk. We developed new registration method in catheter navigation, and this study showed maxillary anterior teeth registration provides sufficient accuracy.

研究分野：口腔外科学

キーワード：口腔癌 超選択的動注法 ナビゲーション 流体解析 シミュレーション

## 1. 研究開始当初の背景

口腔癌の標準治療は手術であり、早期癌であれば手術を行っても機能障害は少ないが、進行癌に対する拡大手術は咀嚼・嚥下・構音などの口腔機能を著しく低下させるため、口腔の形態と機能の温存を目指した手術以外の低侵襲な口腔癌治療が強く求められている。進行口腔癌に対する従来法による動注化学療法はカテーテル先端が外頸動脈本幹に留置され抗癌剤が腫瘍栄養動脈以外の外頸動脈分枝にも流れるため腫瘍へ到達する抗癌剤量が少なくなり、十分な治療効果が得られなかった。これに対し、浅側頭動脈よりの超選択的動注法では少ない抗癌剤投与量で高い抗腫瘍効果が得られ、さらにカテーテルの長期留置により放射線治療との連日同時併用が行えるため、より高い相乗効果が得られる本邦で開発された画期的な方法である (Tohnai I, et al. Oral Oncol, 1998, 岩井俊憲, 藤内 祝, 他. 頭頸部癌, 2008, 2009)。これまで申請者らは本法と放射線療法との連日同時併用療法を行うことで進行口腔癌であっても原発巣の手術回避・患者 QOL の向上を可能としてきたが (Mitsudo K, Iwai T, Tohnai I, et al. Radiother Oncol, 2014), 超選択的にカテーテルが腫瘍栄養動脈に留置されなければ治療効果は不十分となり、腫瘍残存後の再建手術が必要となる。

口腔の形態と機能を温存できる手術以外の低侵襲な口腔癌治療を確立するには「腫瘍への確実な選択的薬物送達」が key point になるため、「最小限の副作用で十分な治療効果を得るための抗癌剤至適投与量の解明」と「カテーテルを腫瘍栄養動脈へ確実に留置するためのナビゲーションシステムの開発」が必要になると考えた。われわれはこれまで「口腔癌に対する動注化学療法における抗癌剤至適投与量の解明に向けた外頸動脈血流シミュレーションの基礎的研究」を行い、また、磁気式ナビゲーションのための磁場に関する基礎的研究や「口腔癌に対する超選択的動注法のためのカテーテルナビゲーションシステムの開発」に取り組んできた (Wang J, Ohya T, Sakuma I, Tohnai I, Iwai T, et al. Int J Med Robot, 2011, Ohya T, Iwai T, Sakuma I, Tohnai I, et al. Biomed Eng Online, 2012)。これまで行ってきた口腔の形態と機能を温存するための超選択的動注化学療法に関する研究における新しいアプローチとして取り組んできた医工連携によるシミュレーションやナビゲーションといった先進的手法で得られた知見や知識を集約させ、低侵襲治療を発展・統合することで、口腔癌に対する新規選択的薬物送達による革新的低侵襲治療法を開発し臨床応用することが本研究の目指すところである。

## 2. 研究の目的

口腔癌の標準治療は手術であり早期癌であれば機能障害は少ないが、進行癌に対する拡大手術は咀嚼・嚥下・構音などの口腔機能を著しく低下させるため、口腔の形態と機能の温存を目指した手術以外の低侵襲な治療が強く求められているため、これまで新たに取り組んできた医工連携によるシミュレーションやナビゲーションといった先進的手法を発展・統合することで、口腔癌に対する新規選択的薬物送達による革新的低侵襲治療法を開発することが本研究の目的である。

## 3. 研究の方法

これまでに開発してきた動注化学療法のための外頸動脈とその分枝の高精度な血流シミュレーションを基盤とする (Biomedical Engineering Online)。基盤シミュレーションはカテーテル未留置状態で行ってきたため、舌癌患者においてカテーテル留置状態での血流シミュレーションを行った。頸動脈の CT angiography (CTA) データ (分岐の存在する腫瘍栄養動脈 (舌・顔面動脈共通幹や顎動脈 (下歯槽動脈) など) を有する口腔癌患者の CTA データ) を使用し、その CTA データを Mimics で 3D 画像構築した後、3-matic で流体解析可能な表面メッシュを 3D モデル上に作製する (表面の平滑化)。その血管モデル、作成したカテーテルと US による顎動脈血流データを用いて流体解析による血流シミュレーションを ANSYS にて行い、流体シミュレーションを行い、どのように分配させるか検証した。PHANTOM (物体のデザインを行うことができるソフトウェアとハンドツール) を用いて、カテーテルの寸法に従いデザインすることでその形態を任意に調整が可能になるため、顎動脈に沿った形態のカテーテルの作製が可能であった。流体解析ソフトに入力できるように STL ファイル形式で出力した。本研究では舌・顔面動脈共通幹での分配に着目したため、カテーテルをその分岐部より下方に留置した状態でシミュレーションを行った。また、カテーテルナビゲーションのためには患者の頭部と CT データを一致させるためのレジストレーションが必要になるため、リアルタイムに歯をターゲットとしたレジストレーション手法に関しても精度の検証を行った。

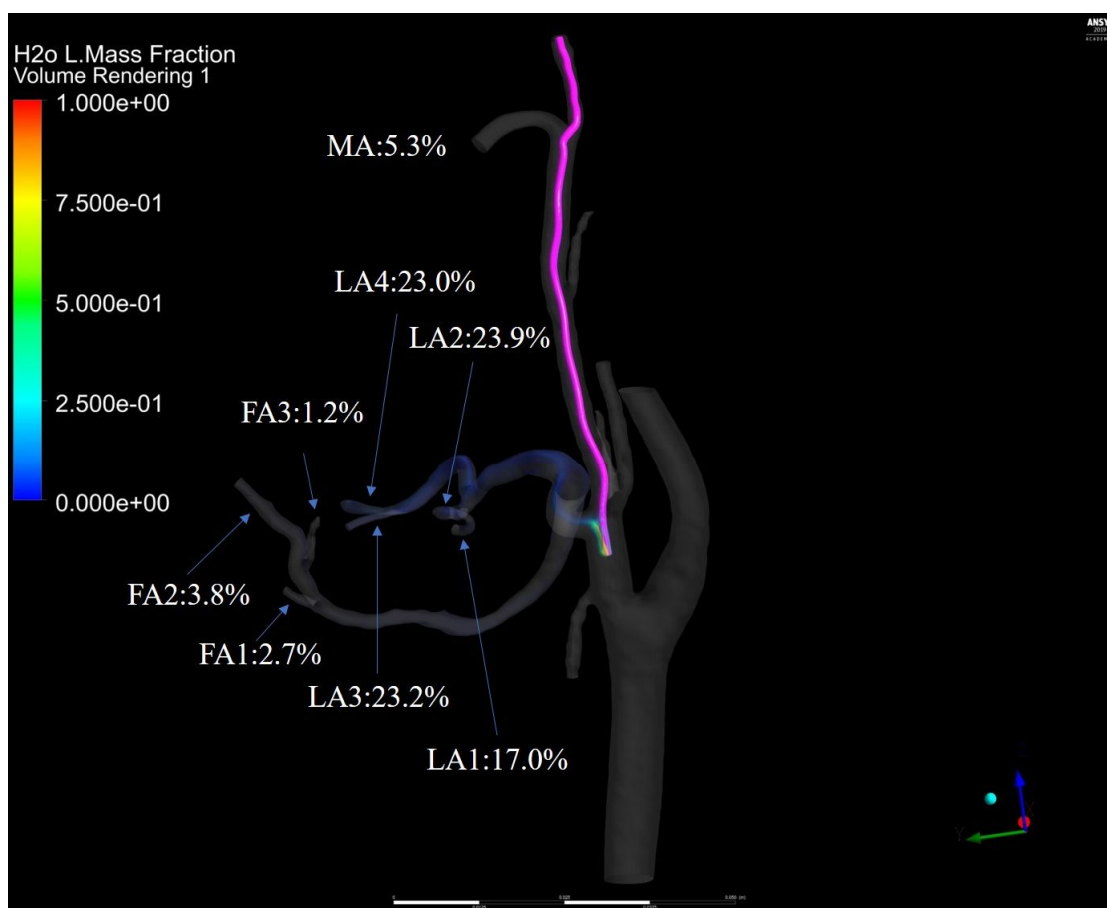
## 4. 研究成果

舌・顔面動脈共通幹モデルでは、顎動脈に 5.3%流入したが、舌・顔面動脈共通幹には 94.7%

が流入していた。顔面動脈への流量は7.7%と少なく、残りは舌動脈へ流入していた(右表と下図)。舌癌では舌動脈だけでなく、顔面動脈にも抗癌剤の投与が安定的に必要となるため、共通幹への抗癌剤を投与するのでは治療効果が不十分になることが予測される。そのため、舌動脈と顔面動脈にそれぞれカテーテルを留置し、50%の抗癌剤の投与を確実にを行うことで高い治療効果が得られると思われた。今後はモデル数を増やして、さらに検証を進める予定である。

カテーテルナビゲーションのためのレジストレーションに関しては、上顎前歯と臼歯をターゲットとした。誤差は臼歯に比べて前歯のほうが少なく、1mm程度の誤差であった。また前歯のほうがカメラでの認識が行いやすく、実臨床で使用することを考えても、前歯でのレジストレーションを行うことが妥当であると考えられた。

out_apa	0.0%
out_catheter	100.0%
out_fa1	2.7%
out_fa2	3.8%
out_fa3	1.2%
out_ica	0.0%
out_la1	17.0%
out_la2	23.9%
out_la3	23.2%
out_la4	23.0%
out_ma	5.3%
out_oa	0.0%
out_paa	0.0%
out_stha	0.0%



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. Kitajima H, Oshima M, Iwai T, Ohhara Y, Yajima Y, Mitsudo K, Tohnai I. Computational fluid dynamics study of intra-arterial chemotherapy for oral cancer. Biomed Eng Online 16,57,2017 (査読あり)。

〔学会発表〕(計 6 件)

1. 北島大朗, 岩井俊憲, 矢島康治, 光藤健司, 藤内 祝. 流体解析を用いた舌癌に対する動注化学療法の抗癌剤分配シミュレーション. 第 35 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 福岡, 2017 年 1 月.
2. 北島大朗, 岩井俊憲, 矢島康治, 小栗千里, 小泉敏之, 來生 知, 光藤健司, 藤内 祝. 流体解析を用いた口腔癌に対する動注化学療法における血管壁面への力学的影響の検証.

第 41 回日本頭頸部癌学会，京都，2017 年 6 月。

3. Iwai T. Computer assisted simulation in oral and maxillofacial surgery. 6th Triennial Congress of Advanced Digital Technology in Head and Neck Reconstruction (Invited lecture, Amiens, France, 2017 年 6 月)。
4. 岩井俊憲．口腔顎顔面領域における computer assisted simulation and surgery - 現状と将来展望 - ．第 62 回日本口腔外科学会総会・学術大会 (シンポジウム「最先端 technology の口腔外科への応用」)，京都，2017 年 10 月。
5. 岩井俊憲．口腔顎顔面領域における simulation surgery ．第 27 回日本シミュレーション外科学会 (シンポジウム「様々な領域のシミュレーション外科」)，横浜，2017 年 11 月。
6. Iwai T. Computer assisted oral and maxillofacial surgery. 第 63 回日本口腔外科学会総会・学術大会 (国際シンポジウム (日韓セッション)「3D digital technology for oral & maxillofacial surgery」)，千葉，2018 年 11 月。

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：岩井 俊憲

ローマ字氏名：Toshinori Iwai

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名：附属病院

職名：助教

研究者番号 (8 桁)：00468191

研究分担者氏名：佐藤 格

ローマ字氏名：Itaru Sato

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名：医学研究科

職名：客員研究員

研究者番号 (8 桁)：00737710

研究分担者氏名：大島 まり

ローマ字氏名：Marie Oshima

所属研究機関名：東京大学

部局名：大学院情報学環

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：40242127

研究分担者氏名：大屋 貴志

ローマ字氏名：Takashi Ohya

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号 (8 桁)：40711263

### (2)研究協力者

なし

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。