

機関番号：16401

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21792001

研究課題名 (和文)：赤外観察カメラシステムを用いた口腔癌のセンチネルリンパ節同定法の開発

研究課題名 (英文)：Identification of sentinel lymph nodes by using the infrared fluorescent imaging system in oral cancers

研究代表者

北村 直也 (KITAMURA NAOYA)

高知大学・教育研究部医療学系・助教

研究者番号：70351921

研究成果の概要 (和文)：

「センチネルリンパ節 (SLN) における転移の有無によりリンパ節郭清などの手術方針を決定する」いわゆる Sentinel node navigation surgery が悪性黒色腫や乳癌においては標準的治療になっている。今回、我々は口腔癌においてインドシアニングリーン (ICG) と赤外観察カメラシステムを用いて SLN を同定することが可能か否かを検討した。その結果、本法は口腔癌における SLN の同定に有用であり、口腔癌において本法を用いた Sentinel node navigation surgery が可能であることが示唆された。

研究成果の概要 (英文)：

Sentinel node navigation surgery has become the standard protocol in the treatment for malignant melanoma and breast cancer. We investigated the possibility of identification of sentinel lymph node (SLN) by using indocyanine green and the infrared fluorescent imaging system in oral cancers. It was shown that the method is useful for the identification of SLN in oral cancers. From results, it seems to be possible to apply sentinel node navigation surgery to oral cancers.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：口腔癌、センチネルリンパ節、赤外観察カメラシステム

1. 研究開始当初の背景

センチネルリンパ節 (Sentinel lymph node: SLN) とは、原発巣からリンパ管に入った癌細胞が最初に到達するリンパ節を意味する。1992年に悪性黒色腫で、1993

年には乳癌で、SLN が同定されたことを契機に、SLN を同定するための手法として、核医学的検出法 (RI法) やさまざまな色素法が試みられてきた。その結果、2000年代になり、「SLNに転移がなければ

所属リンパ節転移はないと判断しうる」という Sentinel node concept が各領域の固形癌で唱えられるようになり、「SLNにおける転移の有無によりリンパ節郭清などの手術方針を決定する」いわゆる Sentinel node navigation surgery が、悪性黒色腫や乳癌で臨床応用され、現在では標準的治療にまで発展した。さらに、近年、消化器癌や肺癌、子宮癌などにおいても積極的に導入されるに至っている。

近年、口腔癌においても SLN 生検が試みられるようになってきているが、未だ標準化には至っていない。その理由として、現在、多施設で実施されている色素法や RI 法では、口腔領域（原発巣）が頸部領域（所属リンパ節）と非常に近接しているとともに、リンパ流が下顎骨の内側を通過するため、色素の流れを確認することが困難であったり、原発巣の RI 値が弊害となり複雑なリンパ網を有する深頸部リンパ節の RI 値の測定が難しいことなどが挙げられる。

2. 研究の目的

本研究では、従来の色素法や RI 法ではなく、赤外観察カメラシステムを用いた蛍光法にて、口腔癌原発巣からのリンパ流を明視化することにより、高感度にセンチネルリンパ節を同定する方法の開発を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

高知大学医学部附属病院歯科口腔外科を受診した口腔癌1次症例を対象に、インドシアニングリーン（ICG）ならびに赤外観察カメラシステムを用いてセンチネルリンパ節（SLN）を同定することが可能か否かを検討した。尚、赤外観察カメラシステムは、当大学医学部循環制御学教室の佐藤隆幸教授が開発し、2010年7月から瑞穂医科工業が販売を開始した世界初のフルカラー動画による手術ナビゲーションシステムである近赤外線蛍光カラーカ

メラシステム（HyperEye Medical System：以下 HEMS）を使用した。



4. 研究成果

1) ICGの至適濃度ならびに赤外観察カメラシステムによる観察までの至適時間の決定

段階希釈したICGを原発巣周囲に局所注射した後、赤外観察カメラシステムを用いて皮膚上よりオトガイ下～顎下部～頸部を観察した。しかしながら、皮下脂肪が非常に少なく、また、広頸筋が非常に薄い症例を除きSLNの同定は困難であった。そこで、顎下部に約5cmの広頸筋に達する横切開を加えて広頸筋下層を明示したところ、SLNを同定することが可能となった。その際のICGの至適濃度および投与量はそれぞれ0.25mg/mLおよび1mLで、さらに、ICGを局所注射してから赤外観察カメラシステムで観察するまでの至適時間は3分であった。

一方、浅側頭動脈より腫瘍栄養動脈に超選択的に留置したカテーテルを介してICGを投与した場合、ICGは血管系に流入するのみで、いずれのICG濃度を用いても、また、顎下部に皮膚切開を加えてもSLNの同定は困難であった。

0.25mg/mLのICG 1mLを原発巣周囲に局所注射した場合に同定されたSLNの個数は1～5個に亘り、平均 2.5 ± 1.7 個であった。

以上の結果より、ICGと赤外観察カメラシステムを用いた蛍光法により口腔癌に

おけるSLNの同定は可能で、その成績も従来のRI法と同程度であり、十分に臨床に用いることが可能であることが示唆された。



2) 口腔癌症例におけるSLN同定

口腔癌1次症例（cN0）12例を対象に、上述の検討にて得られた至適条件（0.25mg/mLのICG 1mLを腫瘍局所に注入）でICGを投与後、顎下部に約5cmの広頸筋に達する切開を加えて広頸筋下層を明示し、赤外観察カメラシステムを用いてSLNを探索した。

原発巣は、舌：4例、下顎歯肉：4例、上顎歯肉：1例、口底：1例、頬粘膜：1例で、これらのうち口底の1例ではSLNの同定が困難であったものの、その他の11例ではSLNの同定は可能であった。同定されたSLNの領域は、レベルⅠのみ：3例、レベルⅡのみ：1例、レベルⅢのみ：1例、レベルⅠ＋Ⅱ：5例、レベルⅠ＋Ⅲ：1例であった。SLNの領域別の総数は、レベルⅠ：11個、レベルⅡ：9個、レベルⅢ：2個で、個数は平均 2.0 ± 1.1 個/例であった。術中迅速病理組織検査でSLNに転移陽性が認められた症例は2例で、この2例に対しては頸部郭清術を施行したが、SLN以外のリンパ節に転移は認められなかった。SLNに転移が認められなかった9例においては経過観察のみであるが、現時点で後発頸部リンパ節転移を来した症例は認められていない。

以上の結果より、ICGと赤外観察カメ

ラシステムを用いたSLNの同定は口腔癌において有用であり、SLNに転移が認められなかった症例において従来の予防的頸部郭清術を省略できると思われた。

患者No	年齢・性別	原発部位	T	N	M	術前治療	SLN数	SLNの領域	SLN陽性or陰性
1	59M	頬粘膜	2	0	0	なし	2	I B Ⅲ	陰性
2	72F	舌	2	0	0	なし	2	左 I A・左 II A	2節陽性
3	62F	下顎歯肉	2	0	0	なし	2	I B・II A	陰性
4	69M	舌	2	0	0	動注 化学療法	5	I A(1)・I B(1)・II A(3)	陰性
5	84F	舌	2	0	0	なし	1	Ⅲ	陰性
6	82M	下顎歯肉	3	0	0	なし	1	I B	陰性
7	52M	口底	1	0	0	なし	0	-	-
8	73M	上顎歯肉	2	0	0	なし	2	右 II A・左 II A	陰性
9	78F	下顎歯肉	2	0	0	なし	1	I A	陰性
10	77F	舌	1	0	0	なし	2	I B	陰性
11	89F	下顎歯肉	3	0	0	なし	2	I B・II A	1節陽性(II A)
12	63M	下顎骨	3	0	0	なし	2	I B・II A	陰性

【まとめ】

今回われわれは、近赤外線蛍光カラーカメラシステム（HEMS）とICGを用いて、口腔癌のセンチネルリンパ節同定法の開発を行った。その結果、0.25mg/mLのICG 1mLを腫瘍局所に注入後、約5cmの広頸筋に達する頸部切開を加えて広頸筋下層を明示し、HEMSを用いてSLNを探索することにより、SLNを同定することが可能であった。SLNの同定率は、従来の色素法よりも勝っており、RI法と比べても同程度であった。費用対効果の点においてもRI法より優れており、ラジオアイソトープの使用が限定される施設での施行が可能であることから簡便で合理的なセンチネルリンパ節同定法であると思われた。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔学会発表〕（計2件）

- ① 北村直也、口腔癌に対する Docetaxel 併用化学・放射線療法における有害事象の検討、第54回（社）日本口腔外科学会総会・学術大会、2009年10月10日、札幌
- ② 北村直也、パスウェイ解析に基づきメチル酸イマチニブを投与した腺様嚢胞癌肺転移症例、第54回（社）日本口腔外科学

会総会・学術大会、2009年10月10日、
札幌

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村 直也 (KITAMURA NAOYA)

高知大学・教育研究部医療学系・助教

研究者番号：70351921