

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 4 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究（C）

研期間：2010～2012

課題番号：22591920

研究課題名（和文）

Lymphatic chemotherapy によるリンパ節転移制御法の開発

研究課題名（英文）

Development of a novel approach to translymphatic chemotherapy targeting sentinel lymph nodes of patients with head and neck cancer

研究代表者

横山 純吉 (YOKOYAMA JUNKICHI)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：60312584

研究成果の概要（和文）：

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リンパ管を利用した lymphatic chemotherapy により低侵襲な治療の確立を試みた。方法：舌癌(cT3N2bM0)に手術 1 週間前に抗癌剤 CDDP を動注した。転移リンパ節の検出率と抗癌剤濃度を測定し、有効性を検討した。

結果：CDDP 濃度は転移リンパ節が非センチネルリンパ節より有意に高く、転移リンパ節の検出率は ICG 蛍光法が 89%であった。治療効果は全転移巣でアポトーシスを認め、PR が 64%であった。

結論：原発巣に動注した抗癌剤が転移リンパ節に効率的に移行し、臓器温存だけでなく予後の改善にも有効と考えられた。

研究成果の概要（英文）：

Introduction

Neck metastasis is a significant prognostic factor of tongue cancer. Our goal is to establish lymphatic chemotherapy targeting neck metastases in patients with tongue cancer (cT3N2bM0) using intra-arterial chemotherapy.

Methods

Patients with tongue cancer (cT3N2bM0) were treated by intra-arterial chemotherapy as neoadjuvant chemotherapy. After a week of chemotherapy, patients underwent surgical treatment. CDDP was administered through Intra-arterial chemotherapy. At the beginning of surgery, 5 mg of indocyanine green (ICG) was administered to the feeding artery. Metastatic lymphnodes were detected using ICG fluorescence imaging and a conventional radioactive method of intra-tumor injection a day before surgery.

Results

The mean CDDP concentrations in the metastasis and non-SLNs were 2.35 μ g/g and 1.08 μ g/g, respectively ($p = 0.034$). Of 27 metastatic nodes, 24 (89%) were identified by ICG fluorescence imaging; however, only 18 (67%) were identified by the conventional local injection method because of occlusion of afferent lymphatics from the tongue cancer. ($p = 0.043$).

Of 22 measurable metastatic nodes, 14 responded (partial response) and 8 did not respond (stable disease). Apoptosis was detected in all metastatic nodes.

Conclusion

CDDP concentrations in metastatic nodes were significantly higher than those in non-SLNs. This novel drug-delivery system is feasible for lymphatic chemotherapy targeting metastatic nodes in patients with tongue cancer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬分野

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、耳鼻咽喉科、頭頸部外科

キーワード：1) リンパ管化学療法、2) センチネルリンパ節、3) 低侵襲治療、4) ドラッグデリバリーシステム、5) targeting Chemotherapy, 6) 頭頸部癌、7) Liposome

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌において、最大の予後因子は転移リンパ節であり、転移リンパ節の制御が予後の改善に最も寄与することは良く知られたエビデンスである。

頸部郭清術は、転移リンパ節の部位が一定していないため広範囲の郭清が必要であった。しかし、頸部郭清術後の構音障害や嚥下障害などの重要な機能障害が出現する場合がある。乳がんを初めとして他領域ではセンチネルリンパ節(SN)理論による微小転移を検出して術中SN陽性ならば郭清術を施行する方法がとられている。我々も2000年より頭頸部頸部癌 T2N0 症例に施行してきた(Hasegawa Y et al: Oral Oncol.44:838-43,2008)。しかし、skip metastasisと呼ばれる通常の郭清範囲である level I, II, III を飛び越して15.8%の症例に level III、IV のみの転移を認めた報告があり、リンパ節の制御は N0 と思われる症例でも複雑で対処困難である。

一方、1995年より頭頸部進行癌に予後の改

善と臓器温存目的に腫瘍局所に大量の抗癌剤の動注療法を施行したが、進行癌にもかかわらず、リンパ節転移は少なく、予後良好な結果を得ている。我々は原発巣に投与された抗癌剤がSN理論によりリンパ管を経由し、頸部リンパ節に移行しリンパ節で持続的に効果を発揮していることを提唱した(Lymphatic chemotherapy) (Otolaryngol Head and Neck Surg (136): 1003-1009, 2007).

2. 研究の目的

原発巣にリンパ指向性の高いリポゾーム化した抗癌剤を投与し、リンパ管経由で転移リンパ節を効率良く治療し、従来の頸部手術を省略し、機能と予後を向上させるDDSの確立。

3. 研究の方法

口腔癌のモデルをヌードマウスに口腔癌の培養株 KB cell を接種し作成した。リポゾーム化したADMを8mg/kgを局所投与した。コントロールとして従来のADMを同量投与した。1週後血液、

舌、リンパ節(頸部、縦隔、腋窩)、肝、脾の ADM 濃度を測定した。

また、臨床的には従来より実施してきた舌癌の動注療法にて原発巣に投与した抗癌剤 (CDDP) がリンパ管経由で転移リンパ節への移行性をセンチネルリンパ節(転移リンパ節)と

近傍の非センチネルリンパ節の2群に分類し、抗癌剤濃度、抗腫瘍効果、センチネルリンパ節の検出率を従来法である放射線同位元素の局所注入法と ICG 蛍光剤の動注法にて比較検討した。

4. 研究成果

抗癌剤投与1週後の血液中の濃度はコントロール群が $15.8 \mu\text{g/ml}$ に対してリポゾーム化群は $1.73 \mu\text{g/ml}$ であった。舌癌中の濃度はそれぞれ、0 と $0.3 \mu\text{g/g}$ で、頸部、腋窩、縦隔のリンパ節はコントロール群がすべて0であったのに対して、リポゾーム化群はそれぞれ 2.5 , 2.27 , $2.07 \mu\text{g/g}$ と高濃度であった。肝と脾も同様にコントロール群は0に対して、リポゾーム化群はそれぞれ 0.41 , $1.61 \mu\text{g/g}$ であった。色素(ICG)を舌癌中に投与し、赤外線カメラによりリンパ管とSN節を確認した。

一方臨床的研究結果は、抗癌剤濃度については、センチネル群と非センチネル群の CDDP 濃度はそれぞれ $2.35 \mu\text{g/g}$ and $1.08 \mu\text{g/g}$, でセンチネル群が有意に高かった。

抗腫瘍効果についてはアポトーシスは全転移リンパ節にて確認できた。抗腫瘍効果は治療前より評価できる 22 リンパ節にて検討すると、Partial response (PR)は 64%、Stable disease(SD)は 36%であった。

転移リンパ節(センチネルリンパ節)の検出率の検討では従来法である放射線同位元素の局所注入法と ICG 蛍光剤の動注法はそれぞれ 67%、89%であった。

考察

リポゾーム化した抗癌剤はリンパ指向性が高く、血中濃度はコントロールの 11%しかなく、侵襲の軽減が期待された。抗癌剤はセンチネル理論に基づきリンパ管を經由してリンパ節転移巣に効率良く移行した。しかもリポゾーム化した抗癌剤はリンパ節内に長期的に滞留し効果を発揮した。センチネル理論による lymphatic chemotherapy を応用した理想的な Targeting Chemotherapy の可能性が期待できる。しかし、大きい転移リンパ節はリンパ管の閉塞がある場合が多く、転移リンパ節のサイズに制限がある可能性がある。しかし、転移リンパ節の抗癌剤濃度と動注法にて投与した ICG 蛍光法の検討では輸入リンパ管は複数あり閉鎖したリンパ管以外のリンパ管経由で原発巣より転移リンパ節に移行していると推測された。

結論：リポゾーム化した薬剤の局所投与は血中への移行は軽度で、侵襲を軽減しながらリンパ管経由で転移リンパ節に長期的に高濃度に滞留し、最大の予後因子である転移リンパ節を制御できる可能性がある。

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)

[雑誌論文] (計 11 件) 全て査読あり

- 1) Yokoyama J, et al. A feasibility study of NIR Fluorescent Image-Guided Surgery in head and neck cancer based on the assessment of Optimum Surgical Time as revealed through Dynamic Imaging. *OncoTargets and Therapy* 2013;6 :1-6
- 2) Yokoyama J, et al. A feasibility study of lymphatic chemotherapy targeting sentinel lymph nodes of patients with

- tongue cancer (T3, N0, M0) using intra-arterial chemotherapy. Head Neck Oncology 2012;4:59.
- 3) Yokoyama J, et al. Impact of lymphatic chemotherapy targeting metastatic lymph nodes in patients with tongue cancer (T3, N2b, M0) using intra-arterial chemotherapy. Head Neck Oncol. 2012 Sep 9;4:64.
 - 4) Yokoyama J, et al. A safe and cosmetic method of removing the sternum by bone forceps for mediastinal dissection of recurrent thyroid cancer. Head Neck Oncol. 2012 Sep 9;4:57.
 - 5) S Ohba, J Yokoyama, et al. Significant improvement in superselective intra-arterial chemotherapy for Oral cancer by using Indocyanine green fluorescence Oral Oncol 2012;48:1101-5. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.08.007
 - 6) Fujimaki M, Yokoyama J, et al. Dynamic imaging in determining the optimum surgical time for NIR fluorescent image-guided surgery - a preliminary study. Head Neck Oncol. 2012 ; 4:50.
 - 7) S Ito, J Yokoyama, et al. Usefulness of Choline-PET for the detection of residual hemangiopericytoma in the skull base: Comparison with FDG-PET. Head & Face Medicine 2012, 8:3
 - 8) J Yokoyama, et al. Problems of primary T-cell lymphoma of the thyroid gland -A case report-World Journal of Surgical Oncology 2012, 10:58
 - 9) J Yokoyama, et al. A novel approach to translymphatic chemotherapy targeting sentinel lymph nodes of patients with oral cancer using intra-arterial chemotherapy - preliminary study. Head & Neck Oncology 2011, 3:42-48. doi:10.1186/1758-3284-3-42
 - 10) M Kojima, J Yokoyama, et al. Impact of middle and lower jugular neck dissection on supraclavicular lymph node metastasis from endometrial carcinoma. World Journal of Surgical Oncology 2012, 10:143. doi:10.1186/1477-7819-10-143
 - 11) J Yokoyama, et al. Successful Function-Preserving Therapy for Chondroblastoma of the Temporal Bone Involving the Temporomandibular Joint. Case Rep Oncol: 4:74-81, 2011. doi:10.1159/000324640
- [学会発表] (計6件)
- 1) 横山純吉：喉頭癌、咽頭癌に対して超選択的動注療法を併用した化学放射線療法による機能温存療法 日本気管食道科学会、平成24年11月8日、東京 招待講演
 - 2) 横山純吉：舌癌（cT3N2M0）に対する動注療法を利用した translymphatic chemotherapy の可能性の検討、日本頭頸部癌学会、平成24年6月7日、名古屋市、講演
 - 3) 横山純吉：頭頸部癌における近赤外蛍光イメージングを用いた Navigation surgery のための ICG 投与後の最適な手術時期決定の検討、日本癌治療学会 平成24年10月26日、横浜市、講演
 - 4) 横山純吉：耳下腺悪性腫瘍における乳様突起鉗除法による顔面神経同定と温存に関する有用性についての検討、講演、口腔咽頭科学会、平成24年9月14日、熊本市

- 5) 横山純吉：耳下腺癌手術における合併症予防としての脂肪充填法の有用性の検討、日本頭頸部外科学会 4. 平成 25 年 1 月 24 日、鹿児島市 講演
- 6) 横山純吉：進行声門癌(T3, 4)に対する超選択的動注療法に CT アンギオの有用性の検討、日本喉頭科学会、平成 25 年 3 月 7 日 5. 横浜市 講演

6. 研究組織

(1) 研究代表者

横山 純吉 (YOKOYAMA JUNKICHI)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：60312584

(2) 研究分担者

長谷川 泰久 (HASEGAWA YASUHISA)
愛知県立がんセンター研究員
研究者番号：10261207

池田 勝久 (IKEDA KATSUHISA)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号：70159614

伊藤 伸 (ITO SHIN)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：80365577

大峽 慎一 (OHBA SHINICHI)
順天堂大学・医学部・助教
研究者番号：20549274