

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略）

（分担）研究報告書

「乳癌手術における腋窩リンパ節郭清省略のためのセンチネルリンパ節生検」

（分担）研究者 野口昌邦 金沢大学医学部附属病院手術部助教授

研究要旨：センチネルリンパ節生検は乳癌の腋窩リンパ節転移の有無を正確に診断する方法として有望視されている。センチネルリンパ節に転移がなければ、腋窩リンパ節郭清を省くことができ、腋窩リンパ節郭清に伴う合併症がなくなり、患者の Quality of life の向上に役立つ。

A. 研究目的

乳癌手術において腋窩リンパ節郭清は、進行度の判定および局所制御のために広く行われている。しかし、腋窩リンパ節郭清に伴う合併症も少なくなく、また早期乳癌の増加に従って、腋窩リンパ節転移のない症例も増加しており、一律に腋窩リンパ節郭清を行うことに疑問が生じている。術前あるいは術中に腋窩リンパ節転移の有無を正確に診断できれば、リンパ節転移のない症例に腋窩リンパ節郭清を省くことができる。最近、腋窩リンパ節転移の有無を正確に診断する方法としてセンチネルリンパ節生検が有望視されている。我々は1996年2月より乳癌のセンチネルリンパ節生検を行っており、backupの腋窩リンパ節郭清を行い、その有効性を確認する。

B. 研究方法

色素法あるいは色素法とガンマ・プローベ法を併用する Two mapping procedure によりセンチネルリンパ節を同定し生検する。同定生検されたセンチネルリンパ節は術中、捺印細胞診と凍結組織検査(H&E染色)を行い、術後に固定組織検査(H&E染色あるいは免疫組織染色)を行う。一方、backupの腋窩リンパ節郭清を行い、その腋窩リンパ節転移の診断能を確認する。

（倫理面への配慮）

なお、本研究は金沢大学医学部倫理委員会の承認と、患者および家族に対する十分な説明、理解と同意(informed consent)の上に行われる。

C. 研究結果

(a)センチネル・リンパ節の同定：色素法によるセンチネルリンパ節の同定率は前期(1996.2.-1997.7.)で68%、後期(1997.8.-1998.2)で92%であり、経験により同定率の向上が認められた。一方、色素法とガンマ・プローベ法を併用した two mapping procedure によるセンチネル・リンパ節の同定率は前期

(1998.3.-1999.4.)で90%、後期(1999.5.-1999.12)で93%であった。

(b)センチネル・リンパ節生検による腋窩リンパ節転移の診断：センチネル・リンパ節は術中、凍結切片による迅速組織検査を行うと共に、術後のセンチネル・リンパ節と腋窩リンパ節郭清で得られたリンパ節の転移状況をホルマリン固定標本で病理組織学的に比較検討した。センチネル・リンパ節が同定された109例におけるセンチネル・リンパ節生検の診断率を検討すると、ホルマリン固定標本で正診率95%、敏感度90%、特異度100%であった。また、術中の凍結組織検査では、正診率90%、敏感度78%、特異度100%であった。

(c)腫瘍径別にみたセンチネルリンパ節生検の正診率

腫瘍径1.6-3.0 cmの症例は敏感度83%であったが、1.5 cm以下では敏感度100%(4/4)であった。従って、腫瘍径により同定率に差がないが、腫瘍径が小さいと腋窩リンパ節転移を余すことなく診断できる。

D. 考察

センチネル・リンパ節生検による腋窩リンパ節転移の診断率は高く、特に腫瘍径が1.5 cm以下でセンチネルリンパ節に転移を認めない症例には腋窩リンパ節郭清を省略できると考えられた。センチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節転移の診断は良好であり、症例を選択し、センチネルリンパ節に転移を認めなければ、腋窩リンパ節郭清が省き得ることが強く示唆される。すでに欧米では臨床試験としてセンチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節郭清の省略が試みられており、また、センチネルリンパ節生検のことを知った患者の強い要望により、国内でも一部の施設ではinformed consentを得て実地臨床として行われている。

しかし、センチネルリンパ節生検が一般的に受け入れられるためには、センチネルリンパ節生検により、実際に腋窩リンパ節郭清を省略し、

その有用性ならびに安全性を確認する臨床試験が必要がある。センチネルリンパ節生検が実用化し、腋窩リンパ節郭清を省くことができれば、腋窩リンパ節郭清に伴う合併症がなくなり、患者の Quality of life の向上に役立つ。また、通常の腋窩リンパ節郭清以上に腋窩リンパ節の転移状況を診断できることから、術後の化学ホルモン療法への適応も正確となり、患者の生存率の向上につながると予想される。一方、腋窩リンパ節郭清を省略できれば、入院期間は大幅に短縮し、最近、社会問題となっている医療費の節約にもつながると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1)Noguchi M, Minami M, Earashi M, et al: Intraoperative assesment of axillary lymph node metastases in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 40: 179-185, 1996.
- 2)Noguchi M, Katev N, Miyazaki I: Diagnosis of axillary lymph node metastases in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 40: 283-293, 1996.
- 3)Noguchi M: Improved axillary staging of sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 225:126, 1997.
- 4)Noguchi M, Miwa K, Michigishi T, et al: The role of axillary lymph node dissection in breast cancer management . *Breast Cancer* 4:143-153, 1997.
- 5)Noguchi M, Tsugawa K, Kawahara F, et al: Dye-guided sentinel lymphadenectomy in clinical node negative and node positive patients. *Breast Cancer* 5:381-387, 1998.
- 6)Noguchi M, Kawahara F, Tsugawa K, et al: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer: An alternative to routine axillary dissection. *Breast Cancer* 5:1-6, 1998.
- 7)Noguchi M: Axillary dissection can be avoided in selected patients with breast cancer. *Breast Cancer* 6:135-137, 1999.
- 8)Noguchi M, Tsugawa K, Bando E, et al: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer: identification of sentinel lymph node and detection of metastases. *Breast Cancer Res Treat* 53:97-104, 1999.
- 9)Noguchi M, Bando E, Tsugawa K, et al: Staging efficacy of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Breast Cancer Res Treat* 52:221-229, 1999.
- 10)Noguchi M, Motomura K, Imoto S, et al: Axillary dissection can be avoided by sentinel lymph node biopsy in small breast cancer: A multicentric study by the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res Treat* 57:39, 1999.
- 11)Noguchi M, Tsugawa K, Miwa K: Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer. *J Surg Oncol* 73:75-80, 2000.
- 12)Tsugawa K, Noguchi M, Bando E, et al: Assessment of preoperative and intraoperative lymphatic mapping using technetium-99m-labeled human serum albumin in breast cancer. *Breast Cancer* 7:87-94, 2000.
- 13)野口昌邦: 乳癌手術にリンパ節郭清は省けるかー拡大リンパ節郭清からセンチネル・リンパ節生検までー、協和企画通信、東京、1998.
- 14)野口昌邦、三輪晃一、津川浩一郎 他: 乳癌手術における腋窩リンパ節郭清を省略するための sentinel lymphadenectomy について、乳癌の臨床 13(3): 552-559, 1998.
- 15)野口昌邦、津川浩一郎、三輪晃一: 乳癌の腋窩リンパ節郭清とセンチネルリンパ節生検について、外科治療、81:323-329, 1999.
- 16)野口昌邦: センチネルリンパ節生検、実地医家のための Key Word 解説、Medical Forum CHUGAI, 3:51,1999.
- 17)野口昌邦: 乳癌のセンチネルリンパ節生検と腋窩リンパ節郭清について、*Breast Cancer Today*、15:2-8, 1999.
- 18)野口昌邦: 腋窩リンパ節郭清の意義と sentinel lymph node biopsy、外科、61:1262-1265, 1999.
- 19)野口昌邦、津川浩一郎、坂東悦郎、三輪晃一: センチネルリンパ節生検(sentinel lymph node biopsy): 妥当性の論拠、臨床外科、54:71-74, 1999.
- 20)野口昌邦: 乳癌縮小手術と sentinel lymph node biopsy、*Practical Oncology* 12: 2-3, 1999.
- 21)野口昌邦: 乳癌手術、拡大リンパ節郭清からセンチネルリンパ節生検へ(1)ーリンパ節郭清は乳癌の生存率を向上させないー、診療手帳、142:15-18, 1999.
- 22)野口昌邦: 乳癌手術、拡大リンパ節郭清からセンチネルリンパ節生検へ(2)ーなぜ腋窩リンパ節郭清を行う必要があるか?ー、診療手帳、143:10-13, 1999.

23)野口昌邦：乳癌手術、拡大リンパ節郭清からセンチネルリンパ節生検へ(3) —センチネルリンパ節生検の基礎—、診療手帳、144:5-8, 1999.

24)野口昌邦：乳癌手術、拡大リンパ節郭清からセンチネルリンパ節生検へ(4) —センチネルリンパ節生検の実際(I)、センチネルリンパ節の同定について—、診療手帳、145:5-9, 2000.

25)野口昌邦：乳癌手術、拡大リンパ節郭清からセンチネルリンパ節生検へ(5) —センチネルリンパ節生検の実際(II)、センチネルリンパ節の転移診断について—、診療手帳、146:5-8, 2000.

2.学会発表

1)野口昌邦：腋窩リンパ節郭清とセンチネルリンパ節生検（講演）、2nd Breast Cancer Up-to-date Meeting—手術法についての最近の話題—、1999年1月30日、東京都。

2)野口昌邦：乳癌手術において腋窩リンパ節郭清は省けるか（特別講演）、第48回山陽乳腺疾患研究会、1999年2月13日、岡山市。

3)Noguchi M, et al: Intraoperative examination of sentinel lymph nodes in breast cancer (Poster presentation). 1st International Congress on the Sentinel Node in the Diagnosis and Treatment of Cancer, April 7 - 11th, 1999, Amsterdam, Netherlands.

4)野口昌邦：拡大リンパ節郭清からセンチネルリンパ節生検まで（特別講演）、第2回大阪乳腺疾患フォーラム、1999年4月17日、大阪市。

5)Noguchi M: Japanese experience of sentinel node biopsy in 600 patients (Oral presentation), The 12th International Symposium of Foundation for Promotion of Cancer Research, -Basic and Clinical Research in Breast Cancer, April 28th, 1999, Tokyo. 6)野口昌邦：乳癌の腋窩リンパ節郭清

とセンチネルリンパ節生検について（ランチョンセミナー）、第7回日本乳癌学会総会、1999年5月28日、名古屋市。

7)野口昌邦：腋窩リンパ節転移を予測する因子に関する研究（班研究報告）、第7回日本乳癌学会総会、1999年5月29日、名古屋市。

8)野口昌邦：乳癌手術において腋窩リンパ節郭清は省けるか（特別講演）、第25回兵庫乳腺疾患研究会、1999年6月19日、神戸市。

9)野口昌邦：乳癌外科手術の進歩—センチネルリンパ節生検について（特別講演）、第11回胸部心臓血管外科セミナー、1999年6月25日、和歌山市。

10)野口昌邦：乳癌手術における最近の進歩—乳房温存療法からセンチネルリンパ節生検へ—（特別講演）、第55回日産婦石川地方部会研修会、1999年7月3日、金沢市。

11)野口昌邦：乳癌手術にリンパ節郭清は省けるか（特別講演）、第14回福岡乳腺懇話会、1999年8月21日、福岡市。

12)野口昌邦：乳癌治療の最前線—乳癌のリンパ節郭清とセンチネルリンパ節生検について—（特別講演）、筑波大学附属病院内講演会、1999年10月29日、筑波市。

13)野口昌邦：乳癌手術、拡大リンパ節郭清からセンチネルリンパ節生検へ（特別講演）、第1回富山乳腺疾患勉強会、1999年11月29日、富山市。

14)Noguchi M, et al: Axillary dissection can be avoided by sentinel lymph node biopsy in small breast cancer: A multicentric study by the Japanese breast cancer society (Poster presentation). 22nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 8-11th, 1999, San Antonio, Texas, USA.

15)野口昌邦：乳癌、腋窩リンパ節郭清とセンチネルリンパ節生検（特別講演）、第2回三重乳腺疾患研究会、2000年2月26日、津市