

200717022A

厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業

臨床的腋窩リンパ節転移陰性の
原発性乳癌に対する
センチネルリンパ節生検の安全性に関する
多施設共同臨床試験

平成 19 年度 総括研究報告書

主任研究者 中村 清吾

平成 20 (2008) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告および分担研究報告

臨床的腋窩リンパ節転移陰性の原発性乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の 安全性に関する多施設共同臨床試	5
中村 清吾／聖路加国際病院 乳腺外科	
津川 浩一郎／聖路加国際病院乳腺外科	
岩田 広治／愛知県がんセンター中央病院乳腺科	
大野 真司／独立行政法人 国立病院機構 九州がんセンター	
秋山 太／財団法人癌研究会癌研究所 病理部	
元村 和由／地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター乳腺・内分泌外科	
徳田 安春／聖路加国際病院一般内科（聖ルカ・ライフサイエンス研究所臨床疫学センター）	

II. 付録

1. 参考文献1 SLNBに関する全国アンケート報告	11
2. 参考文献2 Tips & Traps より センチネルリンパ節生検の適応、手技、使用実態	15
3. 試験計画プロトコール	19
4. 登録用紙	45
5. 登録状況	46
6. 参加予定施設一覧	47
7. 乳癌学会認定施設基準	49
8. 先進医療施設基準	50
9. Web Site	51

III. 発表業績など

主任研究者：中村 清吾	55
分担研究者：津川 浩一郎	55
岩田 広治	55
大野 真司	56
秋山 太	56
元村 和由	57
徳田 安春	57

I. 総括研究報告および分担研究報告

臨床的腋窩リンパ節転移陰性の原発性乳癌に対する センチネルリンパ節生検の安全性に関する 多施設共同臨床試験

中村 清吾 / 聖路加国際病院 乳腺外科

津川 浩一郎 / 聖路加国際病院 乳腺外科

岩田 広治 / 愛知県がんセンター中央病院 乳腺科

大野 真司 / 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター

秋山 太 / 財団法人癌研究会癌研究所 病理部

元村 和由 / 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター乳腺・内分泌外科

徳田 安春 / 聖路加国際病院 一般内科 (聖ルカ・ライフサイエンス研究所臨床疫学センター)

臨床的腋窩リンパ節転移陰性の原発性乳癌に対する センチネルリンパ節生検の安全性に関する 多施設共同臨床試験

課題番号：H19-臨床試験-一般-023

主任研究者：中村 清吾 聖路加国際病院乳腺外科

1. はじめに ー試験の概要ー

中村清吾

センチネルリンパ節生検は、腋窩リンパ節郭清にかわり正確な進行度診断をもたらす手術手技として急速に普及し、我々の日常診療の中に確実に定着してきている。しかしながら、我が国では未だ保険適応が得られず、先進医療、研究医療などとして施行されているのが現状である。

そこで、2006年10月より「先進医療（評価療養）」として行われてきたセンチネルリンパ節生検を、「臨床的腋窩リンパ節転移陰性の原発性乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の安全性に関する多施設共同臨床確認試験」として、新たに日本乳癌学会認定施設の中から参加希望施設を募り、実施することとなった。

本試験は、多施設共同試験で、センチネルリンパ節生検の安全性、同定率に関する認容性試験であり、日本で実施可能な色素、アイソトープ粒子でのセンチネルリンパ節生検の安全性ならびに同定率が欧米の成績と差がないことを検証するものである。

まず、視触診や画像診断上、明らかな腋窩リンパ節転移を伴わない原発性乳癌患者を対象に、色素法単独、アイソトープ法単独、あるいは色素+アイソトープ併用でセンチネルリンパ節生検を行う。その際に使用した色素あるいはアイソトープ粒子の安全性に問題がないことを、有害事象の有無で評価する。また、データ集積は前向きかつ連続的に行い、センチネルリンパ節の同定率を算出、海外で行われている標準的な方法と比べ遜色がないかどうかを確認することを目的とする。

次年度以降は、本試験で登録された症例のデータベ-

スを用いて、センチネルリンパ節生検において未だ論議の多い、DCIS（非浸潤性乳管癌）症例に対する適応、術前化学療法後症例に対する施行方法（化学療法前が良いのか施行後手術時でよいのか）、多発乳癌症例に対する適応などについても検討していく予定である。

2. 我が国におけるセンチネルリンパ節生検の動向

ー日本乳癌学会アンケート調査報告よりー

担当 中村 清吾、津川 浩一郎

今回の研究の立案に先立ち、センチネルリンパ節生検に関する全国アンケート報告を日本乳癌学会保険診療委員会として行った。日本乳癌学会認定施設274施設に対して行い174施設（63%）から回答があり、センチネルリンパ節生検の実施施設は152施設（87%）であった。実施していない施設でも、16施設（76%）が保険適応実現となれば、すぐにでも実施したいとしていた。

このことから世界的に標準療法として認知されている本方法が、すでに我が国でも導入されつつあり、患者のQOLを鑑みても保険適応を実現し、さらなる普及及び安定した実施を維持する必要があると考えられた。そのために本臨床試験を立案するに至った。

3. 臨床確認試験のプロトコール

担当：

中村 清吾／聖路加国際病院 乳腺外科

津川 浩一郎／聖路加国際病院乳腺外科

岩田 広治／愛知県がんセンター中央病院乳腺科

大野 真司／独立行政法人 国立病院機構 九州がんセンター

秋山 太／財団法人癌研究会癌研究所 病理部

元村 和由／地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター乳腺・内分泌外科

徳田 安春／聖路加国際病院一般内科

(聖ルカ・ライフサイエンス研究所臨床疫学センター)

本研究の目的は、腋窩リンパ節転移陰性の原発性乳癌患者を対象として、センチネルリンパ節生検の安全性を評価することを目的とする。センチネルリンパ節生検は、腋窩リンパ節郭清に比べ低侵襲な手術であり、転移検索にも効率的な方法である。したがって、安全性が確立し、さらに多くの施設に普及することでより多くの患者が合併症の少ない手術を受けることが可能になる。

日本におけるセンチネルリンパ節生検は、手技自体が保険適応になっていないものであり、使用する色素やアイソトープ粒子なども、乳房内への注射に伴う安全性は確立されていない。このような背景から、現状では、先進医療の承認を得て費用は患者負担で行っている施設、研究として施設の倫理委員会の承認を得て費用は研究費あるいは病院負担で賄って行っている施設、全く行っていない施設の3通りに区分される。

センチネルリンパ節生検を行っている施設では、手技に習熟することでセンチネルリンパ節の同定率は高くなり、その後の成績も良く、腋窩リンパ節転移診断を診断する有効な手技といえる。しかし、全国的にどの地域でも行える手技とはなっていない。がん対策基本法の目的のひとつである、医療の均てん化という点から、この状態を放置しておく事は問題が大きい。

センチネルリンパ節生検の長期成績に関しては、腋窩リンパ節郭清を最初から行った患者と、センチネルリンパ節生検で転移陰性と診断され郭清を省略した患者の予後に関する長期成績が未発表である。しかしながら、腋窩リンパ節転移検索方法としての有効性、安全性は証明されているとして、すでに欧米の各種ガイドラインでも、腋窩リンパ節転移のない患者へのセンチネルリンパ節生検は標準術式と位置づけられている。

日本と欧米の状況で異なる点は、日本で現在広くセンチネルリンパ節生検で使用している色素、アイソトープ

粒子が、欧米で使用されているものとは異なる点である。従って、保険診療としてこれらの色素、アイソトープ粒子を乳房内に注射することは認められていない。このような現状を打開するために、現在、先進医療や臨床研究として日本で広く使用されている色素、アイソトープ粒子を使った際の、安全性と同定率に関して、前向きに検討することとした。

Tis～T3N0M0、Stage 0～IIBの原発性乳癌を対象とし、同意取得の後、センチネルリンパ節生検を行う。本試験のPrimary endpointは安性全とした。センチネルリンパ節生検の安全性は、使用する色素、アイソトープに起因するところが大きい。海外での報告をみると、欧米で標準的に使用されている色素（イソスルファンブルー）に関連する重度アレルギー反応は、0.7～1.1%と報告されている。日本で一般的に使用している色素、アイソトープでの重度な有害事象がこれと比較して、変わりないことを証明するには、1,500例の症例が必要である。アンケート調査の結果によれば、日本乳癌学会認定施設の中から参加施設は150施設程度が期待でき、当該施設での2005年1年間のセンチネルリンパ節生検の施行件数は計11,306件であった。したがって、エントリー目標症例数の達成は十分可能なものと考えられた。

なお、本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して本試験を実施する。登録患者の氏名は、参加施設からデータセンターへは匿名化して送付する。また、データセンターとのやりとりは登録番号を用いて行い、個人情報保護を徹底する。

4. 臨床確認試験実施計画

初年度は「臨床的腋窩リンパ節転移陰性の原発乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の安全性に関する多施設共同臨床試験」に対するエントリーを進めた。初年度は3月よりエントリーを開始し3月末現在、7施設より123件の登録があった。(仮登録を含む)

次年度は、症例集積を継続し目標症例に到達した段階

でデータ解析を行い、日本で一般的に使用している色素、アイソトープ粒子の安全性を確認し、同定率が欧米で使用している色素、アイソトープと遜色のないことを確認し、本手技を保険適応とする努力をしたい。

5. 登録状況
6. 参加予定施設一覧
7. 乳癌学会認定施設基準
8. 先進医療施設基準
9. Web Site

5. 臨床確認試験に付随する研究計画

担当 中村 清吾／聖路加国際病院 乳腺外科
津川 浩一郎／聖路加国際病院乳腺外科
岩田 広治／愛知県がんセンター中央病院乳腺科
大野 真司／独立行政法人 国立病院機構 九州がんセンター
秋山 太／財団法人癌研究会癌研究所 病理部
元村 和由／地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター乳腺・内分泌外科

今後は、本試験のデータベースを用いてセンチネルリンパ節生検において未だ議論の多い、DCIS（非浸潤性乳管癌）症例に対する適応、術前化学療法後症例に対する施行、多発乳癌症例に対する適応などについても検討する予定である。

6. Web Site の開設

本試験は、日本乳癌学会認定施設を中心に多施設共同研究として実施されるが、情報共有を図るため Web Site を開設した。（<http://www.jpsnb.net>）この活用により進捗状況の把握も容易になるほか、一般会員に対しても有益と思われる情報は積極的に公開していく予定である。

7. 付録

1. 参考文献 1. アンケート結果
2. 参考文献 2. Tips & Traps より
3. 試験計画プロトコール
4. 登録用紙

II. 付録

1. 参考文献1 SLNBに関する全国アンケート報告
2. 参考文献2 Tips & Traps より
センチネルリンパ節生検の適応、手技、使用実態
3. 試験計画プロトコール
4. 登録用紙
5. 登録状況
6. 参加予定施設一覧
7. 乳癌学会認定施設基準
8. 先進医療施設基準
9. Web Site

SLNBに関する全国アンケート報告

—日本乳癌学会保険診療委員会より—

日本乳癌学会保険診療委員会副委員長

中村清吾 1)

日本乳癌学会保険診療委員会委員長

芳賀駿介 2)

日本乳癌学会保険診療委員会委員

岡崎稔 3)

鯉淵幸生 4)

武井寛幸 5)

土屋眞一 6)

長瀬慈村 7)

難波清 8)

西村正樹 9)

増田幸蔵 10)

山下孝 11)

- 1) 聖路加国際病院 乳腺外科
- 2) 東京女子医大東医療センター 検査科
- 3) 札幌乳腺外科クリニック
- 4) 群馬大学大学院 臓器病態外科
- 5) 埼玉県立がんセンター 乳腺外科
- 6) 日本医科大学付属病院 病理部
- 7) 乳腺クリニック長瀬外科
- 8) 医療法人ブレストピア ブレストピアなんば病院
- 9) 東海大学附属八王子病院 形成外科
- 10) 東京厚生年金病院 外科
- 11) 癌研有明病院 放射線科

センチネルリンパ節生検は、既に欧米では標準術式に組み込まれ、我が国でも、急速に導入されつつある。したがって、早急に保険適応にすべき手技であるが、同手技の中で用いられる核種や色素が従来の目的とは異なる用途で用いられていることが障壁となっている。そこで、我が国におけるセンチネルリンパ節生検施行の実態を明らかにし、早期保険適応の一助とすべくアンケート調査を実施した。

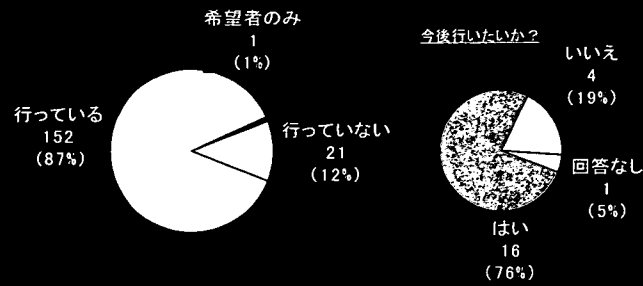
対象は、乳癌学会認定施設274施設で、実施期間は、2006年8月30日より同9月30日まで。回収率は、174/274(63%)であった。

センチネルリンパ節生検の実施施設は、152/174(87%)であった。回答施設における2005年の手術総件数は21432件で、そのうち11306件(52.6%)に施行されていた。その内訳は、色素法単独39%、RI法単独5%、両者併用35%であった。センチネルリンパ節が陰性の場合に、郭清を省略している施設は、76%であった。使用している色素は、インジコカルミン41%、パテントブルー22%、ICG18%、メチレンブルー6%、その他13%であった。また、RIの方は、フチン酸79%、スズコロイド15%その他6%であった。使用薬剤別の副作用に関しては、パテントブルーで4施設、インジコカルミンで1施設、リンファズリンで1施設が経験していた。事象としては、血圧低下3件、蕁麻疹3件、気管支痙攣(喘息様発作)2件、注入部皮膚壊死1件であった。すなわち、総施行数11306件に対して、報告数は9件で、0.08%であった。リンパ節転移の病理診断に関しては、迅速凍結標本を用いている施設が、77%であった。費用の算定法に関しては、高度先進医療として申請している施設が、6施設(3%)であり、その他の施設は、病院負担(健康保険の範囲内)、研究費、臨床試験等様々なやり繰りをして対応していた。また、現在本手技を行っていない施設(21施設)でも、16施設(76%)が、保険適応が実現すれば、すぐにでも実施したいとしていた。

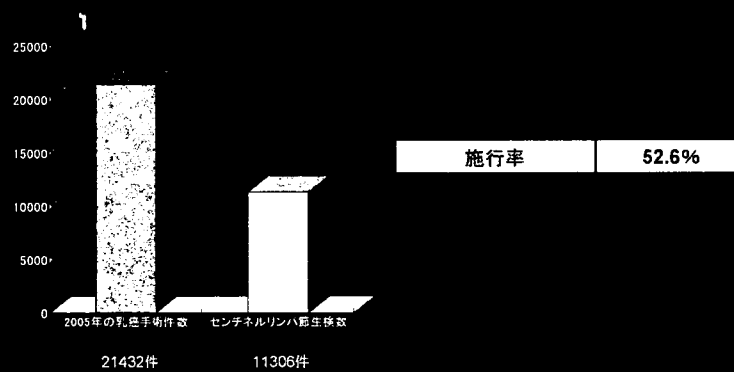
以上より、世界的に標準治療として認知されている本法は、既に我が国でもほとんどの施設で導入されつつあり、患者のQOLを鑑みても、早急な保険の適応が望まれる。

最後に、本アンケートにご協力いただいた日本乳癌学会の会員の方々に深甚なる感謝の意を表す。

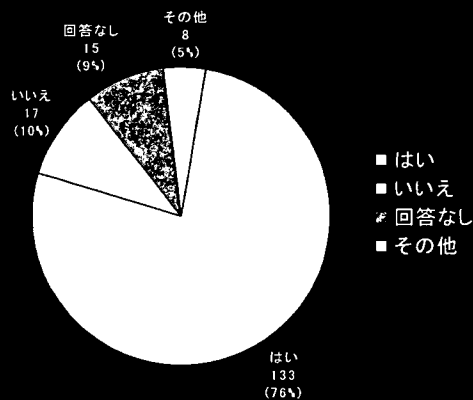
質問5 センチネルリンパ節生検を行っているか



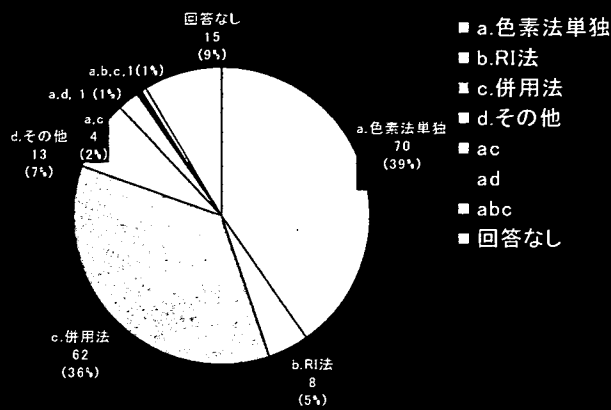
質問8・9 センチネルリンパ節生検施行率



質問10 センチネルリンパ節生検の結果により腋窩リンパ節郭清を省略しているか



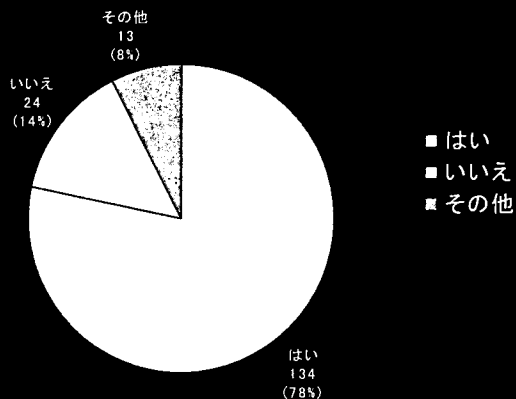
質問11 センチネルリンパ節の同定法



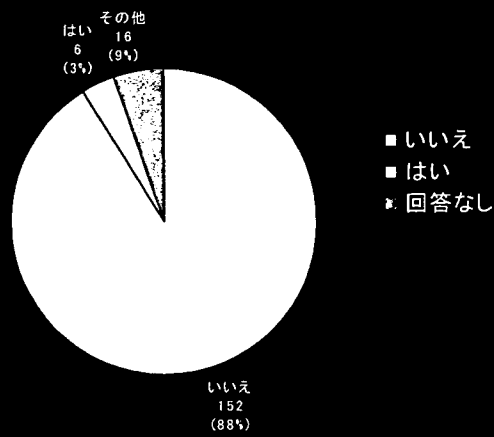
質問11-3 使用薬剤名

使用薬剤	使用薬剤	件数
色素法	ICG	29
	インジゴカルミン	65
	パテントブルー	34
	ピオクタニン	2
	メチレンブルー	10
	リンファズリン	9
	色素法	8
RI	99mTcスズコロイド	10
	フチン酸	53
	テクネシウム	3
	レニウムコロイド	1
その他	蛍光カメラ法	6
	CT-lympography	10
	提携病院にて	1
回答なし		31
計		272

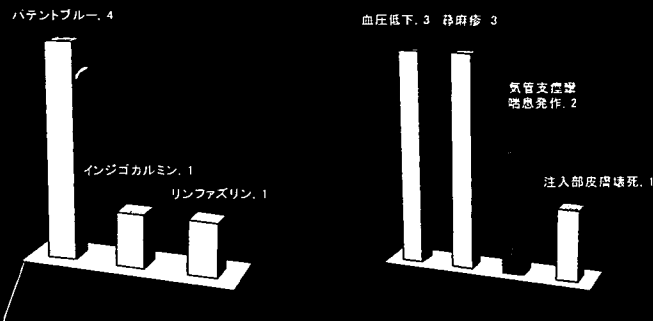
質問12 転移診断に迅速凍結標本を使っているか



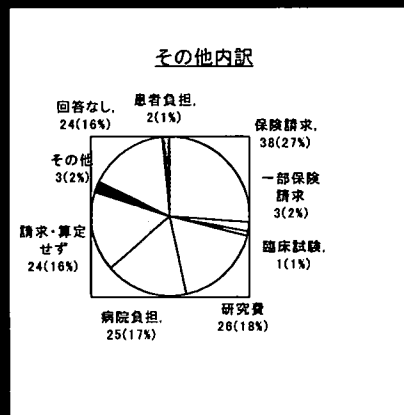
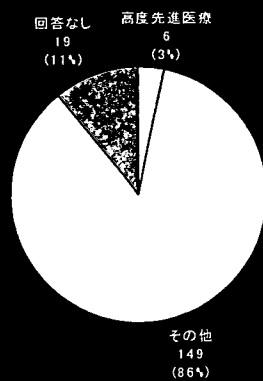
質問13 使用薬剤で副作用の経験があったかどうか



質問14 副作用があった薬剤名



質問15 費用の算出方法



センチネルリンパ節生検の適応、手技、使用実態

聖路加国際病院 プレストセンター 乳腺外科 津川浩一郎

1. はじめに

センチネルリンパ節 (Sentinel node、以下 SN) とは腫瘍から直接リンパ流を受けるリンパ節と定義され、領域リンパ節の中では最初に転移がおこるリンパ節と考えられる。これがいわゆる "センチネルリンパ節理論 (コンセプト)" と呼ばれるもので、その臨床的意義は、リンパ節転移状況の把握による至適リンパ節郭清範囲の決定、および正確な病期分類による集学的治療の適応決定の二つに集約される。

臨床的に明らかな腋窩リンパ節転移を持たない乳癌症例に対して SN 生検 (SN biopsy、以下 SNB) を行い、SN に転移が無ければ腋窩リンパ節郭清を省略するというプロトコールがすでに多くの施設で採用されている (図 1)。この手技が癌手術として妥当であるかについては現在も検討が続けられているが、確実性や有用性については合意されつつある。

その効果として、腋窩温存による患側上肢浮腫の防止、機能温存があげられ、ひいては入院期間の短縮、外来手術への応用などの医療経済効果が期待されるところである。

2. SNB の適応

SNB の適応となる症例は、臨床的にリンパ節転移を認めない、いわゆる N0 の症例である。転移で硬くなってしまったリンパ節には RI や色素が流入せず偽陰性となることが多く、臨床的に明らかに転移陽性の場合には適応外になる。

N0 の判定方法に関しては、触診、超音波検査、CT 検査、PET 検査など様々な方法が報告されている。

硬く腫大したリンパ節、画像診断で脂肪を含まず腫大したリンパ節などが認められる場合は、転移陽性を疑い

SNB の前に細胞診などによる病理学的な確認が推奨される。

ASCO のガイドライン 1) によれば、原発巣が T1 あるいは T2 の腫瘍がよい適応で、T3 あるいは T4 の腫瘍、炎症性乳癌、妊婦、腋窩手術の既往あり、などは推奨されていない。また、多中心性腫瘍、術前化学療法後の症例を適応とするかは、意見の分かれるところである。

3. SNB の同定手技

現在のところ、SN を同定する手技としては、色素法と RI 法があり、その併用が広く行われている。色素法は、色素 (表 1) をトレーサーとして、腫瘍近傍、腫瘍直上または腫瘍周囲の皮下、あるいは腫瘍直上の皮内に打ち込み、肉眼的に色素に染まったリンパ管を追求し色素に染まったリンパ節を SLN として摘出する方法である。

一方、RI (ラジオアイソトープ) 法は、RI 溶液 (表 2) をトレーサーとして同様に注入し、携帯型のガンマ線検出器 (ガンマ・プローブ) を用いて、RI の集積したリンパ節を SN として摘出する方法である。色素法による同定には習熟期間が必要で、手技の簡便さからは併用法の方が優れていると考えられる。また、トレーサーの注入部位として、腫瘍の占居部位にかかわらず乳輪下に注入することで高率に腋窩に SN が同定可能であるとの報告が多く出され、簡便な方法として頻用されている。

当施設では、現在、併用法を採用し、RI は 99mTc -フチン酸を $2\text{mCi}/1.5\text{ml}$ を腫瘍側の乳輪下に注入し 2~4 時間後に RI リンフォシンチグラムを撮像。当日もしくは翌日に SNB を行っている。色素は 1% パテントブルーを 1~2ml 乳輪下に術直前に注入している。

4. SNBの普及度について

2006年7月の現在、本邦では、SNBは保険適応にはなっていない。同様に、その目的で使用されるRI、色素等の薬剤も保険適応として承認されたものではない。したがって、多くの施設が、研究費等で薬剤（表1、2）を購入し、かつ、その使用にあたっては日本核医学会のガイドライン²⁾に準拠し、施設内倫理委員会の承認を得て行っているのが実状である。

2003年の日本乳癌学会のアンケート調査では、22,620例の乳癌手術を受けた患者のうち4,427例、21.5%の患者がSNBを受けていた³⁾。また、回答のあった309施設のうち、127例、41%の施設SNBが施行されていた。RIを使いにくいという施設の事情から色素法単独で行われている施設が多い（図2）。

熟練した乳癌外科専門医を中心とした集学的乳癌診療チームによる適切な施行、対応が肝要と考えられる。

5. SNの転移診断

SLN生検を行い、腋窩リンパ節郭清を省略する際には、正確な転移診断が必要となる。また、SLNは最も転移しやすいリンパ節であることから詳細な検査により小さな転移が見つかり、より正確な進行度診断ができることも期待される。

現在、転移診断は、組織診、細胞診、さらにRT-PCRなどの分子生物学的診断法が試みられている。組織診において、切片数を増やす（多数切片の作製）、抗サイトケラチン抗体などを用いた免疫組織染色を併用すると、微小転移の発見が増え、リンパ節転移陽性率があがることが報告されている。また、最近では、分子生物学的手法をさらに発展させて、検査測定機器による手術中のリンパ節転移診断も検討されてきている。血液検査のようにリンパ節を機械に入れるだけで転移診断ができる日が来るのはそう遠くないかもしれない。

[文献]

- 1) Lyman GH, et al.: American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. J Clin Oncol 23(30): 7703-7720, 2005.
- 2) 日本核医学会：センチネルリンパ節の核医学的検出法ガイドライン．核医学 36: 1033-1034, 1999.
- 3) The Japanese Breast Cancer Society: Results of Questionnaires Concerning Breast Cancer Surgery in Japan 1980-2003. Breast Cancer 12(1): 1-3, 2005.

(用語解説)

微小転移：UICCのTNM分類では、0.2~2mmの転移巣を微小転移(micrometastasis)、0.2mm以下の癌細胞集塊あるいは単一癌細胞を、isolated tumor cellsと定義している。さらに、RT-PCRでのみ指摘されるものなどもある。その臨床的意義については、未だ確定しないものも多く、今後の課題であるという。

表1. 色素の種類

色素	分子量	汎用濃度	一般的用途
(1) Isosulphan blue (Lymphazurin)	566.7	1%	リンパ管染色
(2) Sulphan blue (Patent blue)	566.7	1%	リンパ管染色
(3) Indocyanine green	775	0.5%	肝・循環機能検査薬
(4) Indigocarmine	466.4	0.4%	腎機能検査薬
(5) Methylene blue (Neurostain)	319.9	0.08%	神経染色
(6) 微粒子活性炭	粒子径 20nm		リンパ流解析、吸着剤

表2. 日本国内で販売されている RI tracer

^{99m}Tc-HSA (Human serum albumin): (粒子径: 2-3 nm)
 テクネ・アルブミンキット (第一ラジオアイソトープ)
 RIアンギオカルジオグラム及び心プールシンチグラム
 による心疾患の診断用。

^{99m}Tc-Phytate: (粒子径: 200-1000 nm)
 テクネ・フチン酸キット (第一ラジオアイソトープ)
 肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断用。

^{99m}Tc-Tin colloid: (粒子径: 400-5000 nm)
 スズコロイドTc-99m注調整用キット (日本メジフィジックス)
 肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断用。

図1. 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

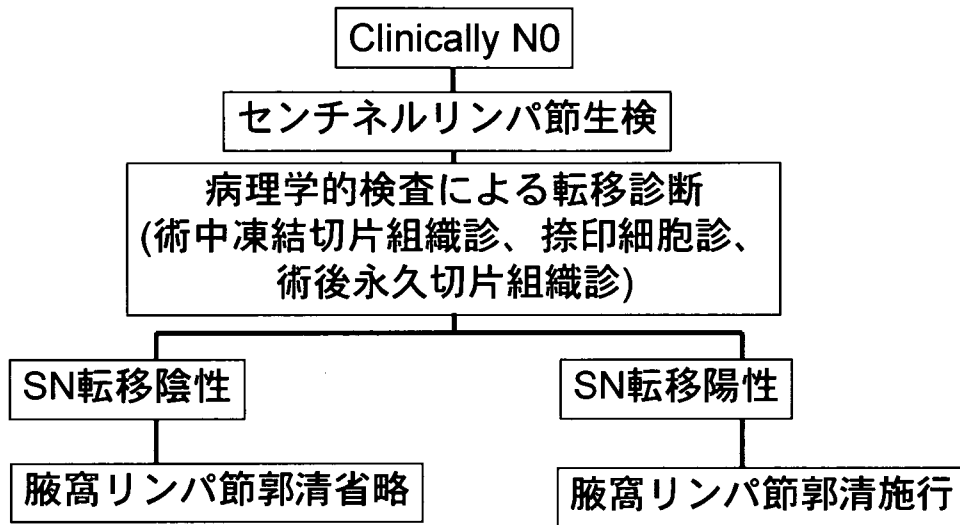
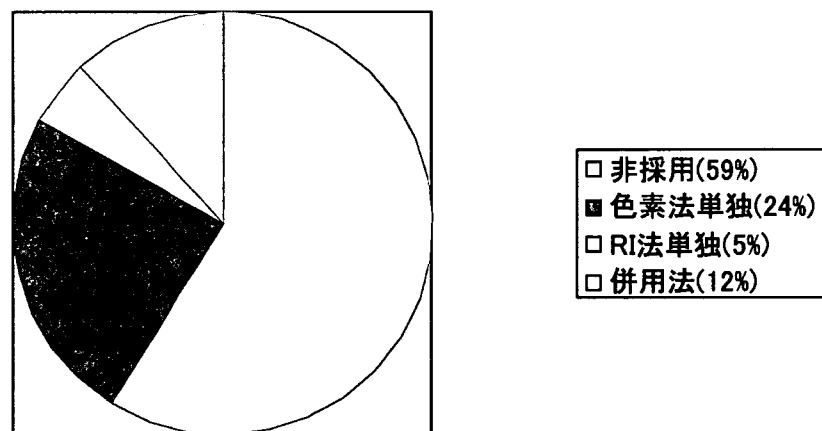


図2. 2003年におけるセンチネルリンパ
節生検の採用施設(文献3より)



臨床的腋窩リンパ節転移陰性の原発性乳癌に対するセンチネルリンパ節
生検の安全性に関する多施設共同臨床確認試験実施計画書

Phase II study about safety of sentinel lymph node biopsy for primary breast cancer without
clinically axillary lymph node metastases in multicenters.

研究代表者: 聖路加国際病院 中村 清吾
データセンター: 聖ルカ・ライフサイエンス研究所
臨床疫学センター

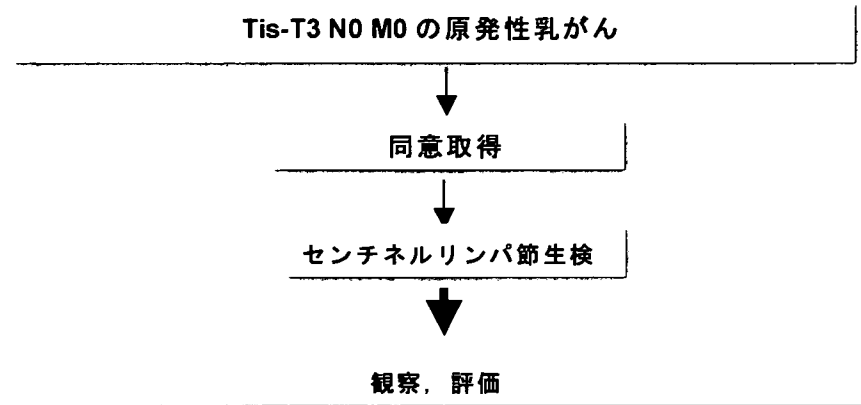
原案作成: 2007年 9月 5日
第 1.0 版作成: 2008年 2月 28日

目次

1. 概要	3
2. 背景	5
3. 試験計画	8
4. 本試験で用いる基準と定義	10
5. 選択基準、除外基準	13
6. 有害事象の評価	16
7. 観察、検査、評価	16
8. データ収集	17
9. 有害事象の報告	18
10. エンドポイント	19
11. 統計学的事項	20
12. 倫理	21
13. モニタリング	23
14. 研究成果の発表	23
15. 利害の衝突 (conflict of interest) と研究資金源	23
16. 研究組織	24
17. 参加医療機関一覧	25

1.概要

1.1.1 試験計画



1.1.2 試験デザイン

本試験は、多施設共同試験でありセンチネルリンパ節生検の安全性、同定率に関する認容性試験である。

1.1.3 目的

日本で使用される色素、アイソトープ粒子でのセンチネルリンパ節生検の安全性、同定率が欧米のデータと比べ差がないことを検証する。

1.1.4 選択規準, 除外規準

Tis-T3N0M0, stage0-III A が選択基準であり、除外基準は 5.1.2 に従う。

1.1.5 治療

センチネルリンパ節生検

1.1.6 予定登録患者数および研究期間

予定登録患者数：1,600 例以上

登録、研究期間：(最初の被験者登録から) 2 年

1.2.1. 目的

本試験は腋窩リンパ節転移陰性（N0）の原発性乳癌患者を対象として、センチネルリンパ節生検の安全性を評価することを目的とする。

- 1) 現在本邦においてセンチネルリンパ節生検に使用している色素の安全性に問題ないことを、有害事象の有無で評価する。
- 2) 現在本邦においてセンチネルリンパ節生検に使用しているアイソトープ粒子の安全性に問題ないことを、有害事象の有無で評価する。
- 3) 現在本邦において使用している色素あるいはアイソトープを使用したセンチネルリンパ節生検でのセンチネルリンパ節の同定率が、欧米と差がないことを評価する。

1.2.2 Primary endpoint 安全性

1.2.3 Secondary endpoint 同定率

1.3.1 研究仮説

- 1) 腋窩リンパ節転移陰性（N0）原発性乳癌患者への、本邦で使用している色素法によるセンチネルリンパ節生検は、安全性の面で問題なく、同定率も欧米と同等である。
- 2) 腋窩リンパ節転移陰性（N0）原発性乳癌患者への、本邦で使用しているアイソトープによるセンチネルリンパ節生検は、安全性の面で問題なく、同定率も欧米と同等である。
- 3) 腋窩リンパ節転移陰性（N0）原発性乳癌患者への、本邦で使用している色素法とアイソトープ併用法による、センチネルリンパ節生検は、安全性の面で問題なく、同定率も欧米と同等である。

2.背景

2.1 対象

2.1.1 対象疾患

乳がんは乳房内の小葉組織や乳管組織から発生する悪性腫瘍（小葉がん、乳管がん）であり、乳がんの約90%は乳管がんである。乳がんは、がん発生の比較的初期の段階からリンパ性および血行性に遠隔転移を来しやすと考えられている。

わが国において新たに乳がんと診断される患者数は、地域がん登録全国推計によるがん罹患データ)によると2000年時点で37,389人と推定されており、女性のがんではトップとなっている。1990年以降、平均すると年1,200人以上のペースで増加していることから、2006年には約45,000人が新たに乳がん罹患したと推定される。

一方、女性では、乳がんによる年間死亡者数は年間罹患患者数の約3分の1であり、女性のがんによる死因別では胃がん、肺がんについて第3位となっている。これは、女性の乳がんの生存率が比較的高いことと関連している。

年齢別にみた女性の乳がん罹患率は30歳代から増加し始め、50歳前後にピークを迎え、その後は次第に減少する。年次推移は、罹患率、死亡率ともに一貫して増加しており、出生年代別では、最近生まれた人ほど罹患率、死亡率が高い傾向にある。罹患率の国際比較では、東アジアよりも欧米、特に米国白人で高く、米国の日本人移民は日本国内在住者より高い傾向にある。

遠隔転移のない切除可能なStage 0-III Aの乳がんの場合、治療は手術、薬物療法、放射線治療が癌の進行度に合わせて行われる。特に根治治療を目指す上で、手術治療は、stage 0-III A期の乳癌治療において、必須の項目である。それに対して、遠隔転移はないが、がんが皮膚や胸壁におよんでいるため切除不能な乳がんはStage III B、同側の鎖骨上および鎖骨下リンパ節に転移を認める乳がんはStage III Cに分類され、「局所進行乳がん」という。原則として手術に適応のない乳がんであり、薬物療法、放射線療法により腫瘍が縮小し、切除可能になれば手術を行う場合もあるが、この病期における手術の意義は不明である。診断時にすでに遠隔転移を有するStage IVの乳がんを総称して「転移性乳がん」という。転移性乳がんでは全身にがんが広がっている状態であり、乳房切除は意味がない。治癒が望めないため、病理組織学的検査に基づいて薬物療法を行い、がんの進行を抑え、がんによる症状を抑えることが目的となる。骨転移や脳転移などによる部分的な症状緩和のためや、QOLの改善が見込まれる場合には、放射線照射や手術が行われることもある。

乳房切除術などの初期治療後に再発した乳がんを「再発乳がん」といい、再発乳がんの中でも、切除した部分や領域に再発したがんを「局所再発」という。再発乳がんに対しては、転移性乳がんと同様の治療が行われる。局所再発には、その部分だけを手術で切除したり、放射線治療を行ったりすることもある。

2.1.2 原発性乳癌に対する乳癌手術療法

乳癌初期治療における手術の意義は、局所コントロールが目的である。乳癌の手術は1900年ごろから乳房を全て切除する乳房切除術が100年近く行われてきた。さらに、腋窩リンパ節、鎖骨下リンパ節、胸骨傍リンパ節などの領域リンパ節や、周囲の筋肉である大胸筋、小胸筋なども合併切除することで、生存率の改善を期待して拡大手術が行われた時代もあった。しかし、残念ながら乳癌の手術において、拡大切除が生存率に寄与するデータは示されなかった。次に、生存率を低下させることなく、患者の機能面、美容的な面を考慮した術式が、考案されるようになった。筋肉を温存する胸筋温存乳房切除術は、定型的乳房切除術と比較して、生存率に差がないことが示されたことで、乳房