

200717029A

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

---

臨床的リンパ節転移陰性胃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 (H19-臨床試験- 一般 - 022)

---

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 北川 雄光

平成20(2008)年 3月

## 主任研究者

慶應義塾大学医学部外科 教授  
北川 雄光

## 分担研究者

- ・慶應義塾大学医学部放射線科 教授  
久保 敦司
- ・慶應義塾大学医学部外科 助教  
竹内 裕也
- ・東京慈恵会医科大学外科学講座消化器外科 教授  
矢永 勝彦
- ・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍制御学・消化器外科学 准教授  
夏越 祥次
- ・東京医科大学外科学第三講座 講師  
高木 融
- ・金沢大学附属病院胃腸外科 講師  
藤村 隆
- ・大阪府立成人病センター消化器外科 副部長  
宮代 勲
- ・防衛医科大学校病態病理学講座 准教授  
津田 均
- ・名古屋大学大学院医学研究科社会生命科学講座 教授  
坂本 純一

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 臨床的リンパ節転移陰性胃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 .....1  
慶應義塾大学・北川 雄光

## II. 分担研究報告

1. 臨床的リンパ節転移陰性胃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 .....3  
慶應義塾大学・北川 雄光
2. 胃癌センチネルリンパ節の画像診断  
ーリンパ節シンチグラフィの手法ー .....5  
慶應義塾大学・久保 敦司
3. 臨床的リンパ節転移陰性胃癌に対するセンチネルリンパ節生検の  
術中迅速転移診断のための RT-PCR 法の開発 .....7  
慶應義塾大学・竹内 裕也
4. 色素法を用いた胃癌センチネルリンパ節生検における  
赤外光観察の有用性 .....8  
東京慈恵会医科大学・矢永 勝彦
5. 胃癌センチネルリンパ節転移例におけるリンパ節内転移形態の検討 .....10  
鹿児島大学・夏越 祥次
6. 胃癌における Sentinel lymph node (SN) 同定における  
RI 法と RI 色素併用法による比較 .....12  
東京医科大学・高木 融
7. 早期胃癌に対する sentinel node 生検を応用した機能温存手術  
ー選択的 lymphatic basin dissection の妥当性についてー .....14  
金沢大学附属病院・藤村 隆
8. 色素法による胃癌センチネルリンパ節生検における  
蛍光観察の有用性 .....16  
大阪府立成人病センター・宮代 勲
9. 胃癌センチネルリンパ節における潜伏転移の検討 .....17  
防衛医科大学校・津田 均

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....19

## IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....21

# I . 総括研究報告

## 臨床的リンパ節転移陰性胃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

北川雄光 慶應義塾大学医学部 外科 教授

### 研究要旨

SNNS 研究会多施設共同研究「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」が現在行われており、すでに 300 例を超える症例集積がなされている。この参加 12 施設により、引き続き本試験登録が継続されることとなった。色素としては国内で使用可能なインドシアニングリーンを採用し、アイソトープ粒子はこれまでと同様テクネシウムスズコロイドを使用することとした。すでに確立したプロトコール(内視鏡を用いた粘膜下層投与方法)で手技慣れが完了した施設による質の高い前向き試験を施行することができるものと期待される。合わせて約 500 例を目標に症例集積を目指して結果の解析を行い、胃癌センチネルリンパ節生検の安全性、有効性を検証する。

### A. 研究目的

本試験は多施設共同試験による胃癌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。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、有効性を検証する。

### B. 研究方法

胃癌治療ガイドラインで規定された内視鏡的粘膜切除術(EMR/ESD)の適応外で、根治的切除リンパ節郭清術の併施が必要である腫瘍長径 4cm 以下、術前内視鏡、CTにて cT1N0M0 と診断された単発胃癌症例で、本人から文書での同意が得られた症例を対象とする。根治的切除リンパ節郭清術の対象となる範囲において年齢、性別等の附帯条件を問わない。

使用する色素、アイソトープ粒子としてはインドシアニンググリーン、テクネシウムスズコロイドを用いることとする。術中のセンチネルリンパ節同定・サンプリング法として pick up 法と basin dissection 法が報告されている。本試験ではいずれかの方法を用いてセンチネルリンパ節を同定する。Back up として原則として標準的リンパ節郭清を付加するが担当医師の判断に委ねる。

### (倫理面への配慮)

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臨床試験研究に関する倫理指針に従って本試験を実施する。計画された臨床研究は、参加各施設の倫理委員会の審査、承認

を得た後に開始される。

### C. 研究結果

同様のプロトコールで現在 SNNS 研究会多施設共同研究「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」が行われており、すでに 300 例を超える症例集積がなされている。この参加 12 施設により、引き続き本試験登録が継続されることとなった。合わせて約 500 例を目標に症例集積を目指して結果の解析を行い、胃癌センチネルリンパ節生検の安全性、有効性を検証する。

### D. 考察

SNNS 研究会多施設共同研究「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」参加施設は、本試験プロトコールの周知が図られており、これまですでに合わせて 300 例を超える臨床経験を有しているため安定した手技によるセンチネルリンパ節生検の安全性、有効性に関する正確なデータが得られるものと考えられる。

### E. 結論

SNNS 研究会多施設共同研究「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」参加施設を軸に本試験登録を継続する。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 竹内裕也, 才川義朗, 和田則仁, 向井萬起男, 中原理紀, 久保敦司, 北島政樹, 北川雄光. 早期胃癌におけるセンチネルリンパ節生検の手法と課題. 消化器外科 30: 1481-1487, 2007.
- 2) 竹内裕也, 北川雄光. 上部消化管疾患-食道癌・胃癌における術前リンパ節転移診断と Sentinel Node Navigation Surgery-. 日本外科学会雑誌 109(2): 90-94, 2008.

- 3) 竹内裕也, 才川義朗, 和田則仁, 須田康一, 北川雄光. 胃癌における術前・術中のリンパ節転移診断の方法とその有用性. 臨床外科 63(3): 347-352, 2008.

### 2. 学会発表

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## II. 分担研究報告

## 臨床的リンパ節転移陰性胃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

北川雄光 慶應義塾大学医学部 外科学 教授

### 研究要旨

SNNS 研究会多施設共同研究「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」参加 12 施設により、この試験が終了した後、本試験の登録が開始されることとなった。色素としては国内で使用可能なインドシアニングリーンを採用し、アイソトープ粒子はこれまでと同様テクネシウムスズコロイドを使用することとした。すでに確立したプロトコール(内視鏡を用いた粘膜下層投与法)で手技慣れが完了した施設による質の高い前向き試験を施行することができるものと期待される。

### A. 研究目的

本試験は多施設共同試験による胃癌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。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、有効性を検証する。

### B. 研究方法

胃癌治療ガイドラインで規定された内視鏡的粘膜切除術(EMR/ESD)の適応外で、根治的切除リンパ節郭清術の併施が必要である腫瘍長径 4 cm 以下、術前内視鏡、CTにてcT1N0M0と診断された単発胃癌症例で、本人から文書での同意が得られた症例を対象とする。根治的切除リンパ節郭清術の対象となる範囲において年齢、性別等の附帯条件を問わない。

使用する色素、アイソトープ粒子としてはインドシアニングリーン、テクネシウムスズコロイドを用いることとする。術中のセンチネルリンパ節同定・サンプリング法として pick up 法と basin dissection 法が報告されている。本試験ではいずれかの方法を用いてセンチネルリンパ節を同定する。Back up として原則として標準的リンパ節郭清を付加するが担当医師の判断に委ねる。

### (倫理面への配慮)

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臨床試験研究に関する倫理指針に従って本試験を実施する。計画された臨床研究は、参加各施設の倫理委員会の審査、承認を得た後に開始される。

### C. 研究結果

SNNS 研究会多施設共同研究「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」参加 12 施設により、この試験が終了した後、登録が開始されることとなった。

### D. 考察

SNNS 研究会多施設共同研究「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」参加施設は、本試験プロトコールの周知が図られており、これまですでに合わせて 300 例を超える臨床経験を有しているため安定した手技によるセンチネルリンパ節生検の安全性、有効性に関する正確なデータが得られるものと考えられる。

### E. 結論

SNNS 研究会多施設共同研究「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」参加施設を軸に本試験登録を近日開始する見込みである。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 竹内裕也, 才川義朗, 和田則仁, 向井萬起男, 中原理紀, 久保敦司, 北島政樹, 北川雄光. 早期胃癌におけるセンチネルリンパ節生検の手法と課題. 消化器外科 30: 1481-1487, 2007.
- 2) 竹内裕也, 北川雄光. 上部消化管疾患-食道癌・胃癌における術前リンパ節転移診断と Sentinel Node Navigation Surgery-. 日本外科学会雑誌 109(2): 90-94, 2008.



- 3) 竹内裕也, 才川義朗, 和田則仁, 須田康一, 北川雄光. 胃癌における術前・術中のリンパ節転移診断の方法とその有用性. 臨床外科 63(3): 347-352, 2008.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## 胃癌センチネルリンパ節の画像診断ーリンパ節シンチグラフィの手法ー

久保敦司 慶應義塾大学医学部 放射線科 教授

### 研究要旨

胃癌におけるセンチネルリンパ節生検の有用性は認められつつあり、生検にはラジオアイソトープ(RI)を用いるのが有用であるとされている。しかし、体外から RI を計測するシンチグラフィでは、投与部位周囲に生じる shine-through 現象がセンチネルリンパ節同定の妨げとなる。本研究ではシンチグラフィにおけるセンチネルリンパ節同定率を上げるためのプロトコール作成に関する研究を行った。最適なプロトコールは、検討された因子の中では回転角度 10°、撮像時間 30 分、散乱補正なしと結論づけられた。すでに平成 19 年中にこのプロトコールによる臨床応用が始まっている。

### A. 研究目的

リンパ節シンチグラフィ(LSG)は術前にセンチネルリンパ節をイメージングする手法であり、様々な悪性腫瘍においてセンチネルリンパ節を同定する目的で LSG が施行されている。乳癌に関しては、当教室で開発したテクネチウム-99m 小粒子化スズコロイドを用いて hot node の描出率は 97%以上と良好な成績が得られている。乳癌における hot node は腋窩ないし傍胸骨に集中していることも明らかとなった。胃癌に関しては、ラジオアイソトープ(RI)投与部位による shine-through 現象により描出率が低下し、乳癌と同様のプロトコールでは約 60%にしか満たないことがわかった(中原ら、第 38 回腫瘍・免疫核医学研究会、2005.7、中原ら、第 8 回 SNNS 研究会、2006.11)。これらの結果をふまえ、平成 19 年度には LSG においてセンチネル描出能を高めるための画像フュージョン法の開発に着手した。

### B. 研究方法

shine-through 現象とは、腫瘍周囲に投与された RI が高濃度であるために散乱線成分やアーチファクトを生じ、その結果 hot node が検出しにくいという現象を指す。shine-through 現象は原理的に腫瘍に近接する hot node に大きく影響する。我々は、乳癌で用いたプロトコールでは shine-through 現象により描出されなかった hot node を検出するための新しい断層撮像プロトコールを研究した。胃癌およびセンチネルリンパ節を仮想した腹部ファントムを作成し、腫瘍周囲に投与された RI から分離してセンチネルリンパ節が描出される最適な方法を検討した。

2cm 大の腫瘍周囲に 4 個(0 度、90 度、180 度、270 度)の投与部位、また、腫瘍中心から 4cm 離れたセンチネルリンパ節を仮想した点線源を用意した。腫瘍周囲は 1mCi/0.5cc を 4 箇所設定し、センチネルリンパ節は 0.01mCi/0.05cc とした。プロトコールに関する因子として、(a) 撮像回転角ステップ(4 度、6 度、10 度、30 度)、(b) 撮像時間(10 分、15 分、20 分、30 分)、(c) 散乱補正法の有無(散乱補正なし、散乱補正あり)を選択し、各条件の組み合わせについて hot node の描出能を検討した(検討 1)。撮像時間の設定は、患者が実現可能な 30 分を最大とした。描出能は、テクネチウム-99m の画像評価として発表した唾液腺シンチグラフィの結果を元に、SPECT と CT のフュージョン画像から良好・やや不良・検出不可の 3 通りに分類した。

さらに、胃は生体内では蠕動や呼吸などにより位置の移動があることを考慮し、得られた投影像のうちの数コマ分をコンピュータ上で移動させ、人工的に呼吸性変動のある胃およびセンチネルリンパ節という条件を作成し、hot node の描出能を検討した(検討 2)。

### (倫理面への配慮)

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臨床試験研究に関する倫理指針に従って本試験を実施する。計画された臨床研究は、参加各施設の倫理委員会の審査、承認を得た後に開始される。

### C. 研究結果

検討 1 において、上記 3 因子の組み合わせ 32 通りについてリンパ節の描出能を解析した。

その結果、回転角ステップには描出能に影響を及ぼさなかったが、撮像時間が10分および15分ではリンパ節は指摘困難であった。また、散乱補正を行うことで逆に描出能が低下した。一方、検討2では呼吸変動による画質劣化の影響が著しく、回転角度10°、撮像時間30分、散乱補正なしの場合のみhot nodeが良好に描出され、その他のプロトコールでは描出が不良ないし検出不可であった。

#### D. 考察

このファントム実験は、実際に生体内でのセンチネルリンパ節を画像で検出するための予備実験である。hot nodeにはごく少量のRIしか含有しておらず、それを検出するには投影データあたりの撮像時間(撮像時間÷(360/回転角度))を延ばす必要があることがわかった。これは先述の唾液腺シンチグラフィでの結果からも予想され、投与部位の高集積、周囲の散乱成分、およびhot node、これら3者のコントラストが大きく影響したためである。回転角度を細かくしすぎた場合、各投影データ上のコントラストが著しく低下し、hot nodeが明瞭に描出されなかったものと考えられた。逆に回転角度が大きすぎると(30°)、再構成画像に歪みを生じて、hot nodeとして視覚的に同定することが困難であった。散乱補正はshine-through現象を抑える働きがあるが、hot nodeの信号も低下させるために補正は逆

効果であると考えられた。

#### E. 結論

平成19年度は、胃癌患者に対してLSGを行うための予備実験としてファントム実験を行った。また、hot nodeを検出するためのコントラストの評価として、唾液腺シンチグラフィの解析を行った。最適なプロトコールは、検討された因子の中では回転角度10°、撮像時間30分、散乱補正なしと結論づけられた。すでに平成19年中にこのプロトコールによる臨床応用が始まっており、今後は臨床因子による描出率の差異について検討する予定である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nakahara T, Suzuki T, Hashimoto J, Shigematsu N, Tomita T, Ogawa K, Kubo A. Role of salivary gland scintigraphy with Tc-99m pertechnetate in determining treatment of solitary parotid gland tumors: a retrospective study. Clin Nucl Med. 32: 363-6, 2007.

##### 2. 学会発表

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 臨床的リンパ節転移陰性胃癌に対するセンチネルリンパ節生検の 術中迅速転移診断のための RT-PCR 法の開発

竹内裕也 慶應義塾大学医学部 外科 助教

### 研究要旨

われわれは、胃癌における本臨床試験で得られたセンチネルリンパ節の術中迅速転移診断のために新たに real time RT-PCR 法を開発した。96 例のセンチネルリンパ節に対して CEA、CK19、CK20 のマーカーを用いた real time RT-PCR 法を施行し、病理組織学的には転移陰性であったセンチネルリンパ節のうちの約 40% の症例で real time RT-PCR 法陽性となった。real time RT-PCR 法により結果が出るまでに要する時間は約 60 分であった。real time RT-PCR 法の導入により、より迅速で正確なセンチネルリンパ節転移診断が可能となることが期待される。

### A. 研究目的

本臨床試験においては、手術中に同定されたセンチネルリンパ節内の転移の有無を迅速かつ正確に検出する手法が不可欠となる。従来の病理組織学的な検索ではその正確性に限界があることから、迅速なセンチネルリンパ節転移診断が可能となる分子生物学的手法の開発を行うことを目的とする。

### B. 研究方法

SNNS 研究会多施設共同研究「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」ならびに本臨床試験で得られたセンチネルリンパ節に際して従来の病理組織学的検索とともにセンチネルリンパ節の一部を採取して CEA、CK19、CK20 のマーカーを用いた real time RT-PCR 法を行う。

### (倫理面への配慮)

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臨床試験研究に関する倫理指針に従って本試験を実施する。計画された臨床研究は、参加各施設の倫理委員会の審査、承認を得た後に開始される。

### C. 研究結果

SNNS 研究会多施設共同研究「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」によって得られた

96 例のセンチネルリンパ節に対して real time RT-PCR 法を施行し、病理組織学的には転移陰性であったセンチネルリンパ節のうちの 40% の症例で real time RT-PCR 法陽性となった。real time RT-PCR 法により結果が出るまでに要する時間は約 60 分であった。

### D. 考察

real time RT-PCR 法の導入により、より迅速で正確なセンチネルリンパ節転移診断が可能となることが期待される。さらに臨床病理学的背景や非センチネルリンパ節転移状況を検討し、分子レベルにおいてもセンチネルリンパ節理論が成立するかどうかを検討する予定である。

### E. 結論

術中迅速 real time RT-PCR 法の導入により、より迅速で正確なセンチネルリンパ節転移診断が可能となることが期待される。

### G. 研究発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 色素法を用いた胃癌センチネルリンパ節生検における赤外光観察の有用性

矢永勝彦 東京慈恵会医科大学 外科 教授

### 研究要旨

胃癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション手術(SNNS)を、ICGをtracerとして肉眼または通常光で観察する色素法と、我々が開発した赤外光観察で比較検討した。色素法では開腹・腹腔鏡ともに十分なセンチネルリンパ節(SN)同定ができず、偽陰性を生じる可能性が高かった一方、赤外光観察では偽陰性例はほとんどなく、赤外光観察が優れたSN同定法であることが判明した。

### A. 研究目的

胃癌に対する腹腔鏡下胃切除において赤外線観察センチネルリンパ節ナビゲーション手術(以下SNNS)により、術中リンパ転移を把握し、その結果に基づいた胃癌縮小手術の治療戦略を検討する。

### B. 研究方法

全身麻酔下にて開腹後または腹腔鏡挿入後0.5mg/mlのICGを0.5mlずつ経内視鏡的に癌周囲4ヵ所に局注する。投与後約20分間で赤外線腹腔鏡システムを用いてICGで染色されたリンパ管ならびにリンパ節を観察した。

染色されたリンパ管が認められるリンパ流域をlymphatic basinと定義し、各lymphatic basinごとに最遠位の染色リンパ節を同定し、それより遠位でリンパ管を周囲組織と共に結紮もしくは血管凝固装置で遮断後に切離し、non-touch isolationの要領で色素の拡散を遮断する。この時間内に染色されたリンパ節すべてをICG陽性リンパ節とし、これをSNとした。

基本方針として、リンパ流域を切除するリンパ流域切除(以下LBD)を行い、術中にセンチネルリンパ節(SN)を凍結迅速病理診断に提出した。LBDを行った場合、術後の他のlymphatic basinのSNは行わないこととした。原則的に術中診断の結果による術式変更は行わないため、pick up法によりSNを術中診断したり、術中診断なしでリンパ節郭清を伴う胃切除例でlymphatic basin内のSNを術後に提出することは許容した。ただしpick up法の場合は術後にlymphatic basin内にSNの取り残しがないかを確認した。

術中病理診断はHE染色で行ったが、SNは原則的にパラフィン包埋HE染色および

CAM5.2によるサイトケラチン染色(以下CK染色)を行った。できる限りすべての摘出リンパ節にCK染色を行い、HE染色と比較した。

### 検討項目

- 1) すべての赤外線観察SNNSのSN同定率、感度を検索した。
- 2) 術中病理学的リンパ節転移診断施行患者におけるpick up法、LBD法別の術中転移診断率を比較し、病理学的検討を行った。
- 3) すべての摘出リンパ節にCK染色を施行した患者のHE染色とCK染色の転移診断率を比較した。HEでN0・CKでN(+)例の臨床病理学的所見を検討した。

### (倫理面への配慮)

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臨床試験研究に関する倫理指針に従って本試験を実施する。計画された臨床研究は、参加各施設の倫理委員会の審査、承認を得た後に開始される。

### C. 研究結果

症例数は14例で、内訳は開腹胃切除2例、腹腔鏡下胃切除12例であった。SN同定率は100%(14/14)、感度100%(2/2)で、センチネルリンパ節転移陽性の2例はいずれも、腹腔鏡下手術から開腹手術に移行し、定型胃切除を施行した。センチネルリンパ節の検索方法はLBD10例、pick up法0例、術後検索4例であった。

### D. 考察

本研究の結果より、ICGをtracerとした胃癌SNNSでは、開腹、腹腔鏡ともに肉眼や通常光観察では十分なSN同定ができず、感度で

も偽陰性を生じる可能性が高いが、赤外光観察では偽陰性はほとんど無く、SN 同定法としては優れた方法と考えられた。

次に SN 同定の手技であるが、ICG による胃癌 SNNS の場合、ICG の視認が赤外線観察を行っても脂肪織深部の SN をすべて pick up することは困難であり、そのために偽陰性を生じる可能性がある。胃癌ではリンパ流域切除法 (LBD) を行うことで、確実に SN 同定ができる。本研究でもリンパ流域外に SN は認めず、またこの部に転移リンパ節は認めなかった。したがって手技としては pick up ではなく LBD を行う必要があると考えられた。

#### E. 結論

ICG を tracer とした胃癌 SNNS では、開腹、腹腔鏡ともに肉眼や通常光観察では十分な SN 同定ができず、感度でも偽陰性を生じる可能性が高いが、赤外光観察では偽陰性はほとんど無く、SN 同定法としては優れた方法と考えられた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ohdaira H, Nimura H, Mitsumori N, Takahashi N, Kashiwagi H, Yanaga K. Validity of modified gastrectomy combined with sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 10: 117-122, 2007.
- 2) 二村浩史, 成宮徳親, 小山友己, 三森教雄, 柏木秀幸, 矢永勝彦. センチネルリンパ節の同定 (3) 赤外光の応用. *臨床消化器内科* 22(8): 1065-1070, 2007.

##### 2. 学会発表

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 胃癌センチネルリンパ節転移例におけるリンパ節内転移形態の検討

夏越祥次 鹿児島大学大学院 腫瘍制御学・消化器外科学 准教授

### 研究要旨

胃癌のセンチネルリンパ節生検における病理学的微小転移の形態学的評価および増殖活性を明らかにすることは、臨床応用における安全性を確認するうえで重要な情報となる。cT1-2N0胃癌160例において得られたセンチネルリンパ節において、転移巣の形態学的評価を行なうと、辺縁洞を中心とした marginal sinus type と比較して辺縁洞を通り抜けて癌細胞が着床したと考えられる non-marginal sinus type においてセンチネルリンパ節以外までリンパ節転移が広がっているおり、2群リンパ節まで転移を有する症例が有意に多かった。また、Ki-67免疫染色による増殖活性の評価ではITCに比べてMM以上の大きさを有する転移巣での増殖活性が有意に高く、ITCでも29%で増殖活性を有していた。これらの情報を踏まえることが、更なる安全性の向上につながるものと考えられた。

### A. 研究目的

胃癌のセンチネルリンパ節における転移巣の形態学的評価と微小転移の増殖活性を明らかにする。

### B. 研究方法

胃癌患者において術前診断でcT1-2 N0と診断された160例においてRadio-isotope法を用いたセンチネルリンパ節同定を行い、ガイドラインに基づいた標準郭清を行ないセンチネルリンパ節生検の正診、感度を確認する。そのうえで、センチネルリンパ節内のサイトケラチン染色による微小転移も含めた転移巣をUICC第6版に基づき macrometastasis(MA), micrometastasis(MM), isolated tumor cells(ITC)に分類し、リンパ節内の転移巣の局在により marginal sinus(MS) type, intermediate sinus(IS) type, parenchymal(PA) type, diffuse(DF) type に分類し形態学的評価を行なう。また、主病変とセンチネルリンパ節をKi-67による免疫染色を行い、微小転移の増殖活性の評価をする。

### (倫理面への配慮)

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臨床試験研究に関する倫理指針に従って本試験を実施する。計画された臨床研究は、参加各施設の倫理委員会の審査、承認を得た後に開始される。

### C. 研究結果

センチネルリンパ節の同定率は99.7%(158/160)で、センチネルリンパ節の平均個数は4.4個であった。HE染色とサイトケラチン免疫染色にて30例にリンパ節転移を認め、すべての症例でセンチネルリンパ節に転移を認めたことからセンチネルリンパ節生検による正診率、転移検出感度とも100%という結果であった。センチネルリンパ節への転移は65個に認められたが、これらの転移巣はMA:53.9%、MM:21.5%、ITC:24.6%であった。転移巣の局在はMS:57.0%、IS:6.0%、PA:17.0%、DF:20.0%であった。MS以外の局在を持つものでは、MSと比較してSN以外のリンパ節までの転移が有意に多く( $p=0.025$ )、胃癌取扱い規約における2群リンパ節までの転移が多かった( $p=0.009$ )。また、併せて腫瘍径が40mmを越えるものでも、センチネルリンパ節以外までのリンパ節転移が有意に多いことがわかった( $p=0.011$ )。

133例の主病変とそのリンパ節転移19例52個の転移巣につきKi-67による免疫染色を行なった結果は、主病変のKi-67 labeling indexを用いた評価において、発現の程度がリンパ節転移( $p<0.0001$ )、脈管侵襲( $p<0.0001$ )、リンパ管侵襲( $p=0.0001$ )に有意な差を認めた。センチネルリンパ節転移におけるKi-67発現率は、MA:96%、MM:92%、ITC:29%であった。

### D. 考察

センチネルリンパ節生検における同定率、転

移検出感度、正診率は良好な結果であり、理論としては安全性を維持できるものと考えられる。しかし、微小転移を鑑みるに、転移診断の重要性が示唆される結果であった。微小転移の臨床的意義については明らかでないが、MM、ITC は少なからず存在しており、従来の HE 染色のみでの診断では臨床応用を行なうにあたり、その診断法を確立することが望まれる。本研究におけるセンチネルリンパ節の転移巢の局在をみると、既知のリンパ節構造を基本とした考え方では癌細胞は輸入リンパ管から辺縁洞へ流入し着床するものと予測されるが、約半数のリンパ節ではこの辺縁洞を通過し、リンパ節の深部へ迷入着床したものと判断された。今回の対象においてセンチネルリンパ節理論における偽陰性は存在しなかったが、転移局在が MS 以外である症例においてセンチネルリンパ節転移を越えたリンパ節転移の広がりがありに多い結果であった。癌細胞がセンチネルリンパ節自体をも通過し偽陰性を呈する可能性があるのかは不明であるが、更なる研究が必要である。

主病変における Ki-67 発現が高い症例では脈管への浸潤傾向が高く、リンパ節転移が多かった。微小転移における増殖活性は MA、MM において有意に高かったが、ITC においても 29%という結果は無視できる結果ではない。これは微小転移診断の重要性を示唆するものと考えられた。

## E. 結論

センチネルリンパ節生検は理論的に安全性の高い検査法であると考えられた。センチネルリンパ節の転移巢を詳細に検討すると、MS 以外での転移形態を呈する転移はセンチネルリンパ節以外へも転移が存在する可能性が高い。またセンチネルリンパ節における微小転移は ITC においても約 30%で増殖活性がある。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yanagita S, Natsugoe S, Uenosono Y, et al. Morphological distribution of metastatic foci in sentinel lymph nodes with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 15(3): 770-6, 2008.
- 2) Yanagita S, Natsugoe S, Uenosono Y, et al. Sentinel node micrometastases have high proliferative potential in gastric cancer. *J Surg Res* 145(2): 238-43, 2008.
- 3) 夏越祥次, 上之園芳一, 有上貴明ほか. センチネルリンパ節生検応用の拡大 EMR/ESD への応用. *臨床消化器内科* 22(8): 1101-1106, 2007.

### 2. 学会発表

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



## 胃癌における Sentinel lymph node (SN) 同定における RI 法と RI 色素併用法による比較

高木 融 東京医科大学 外科学第三講座 講師

### 研究要旨

SN 同定法には RI 法と色素法があり、最適な方法が模索されている。本研究では RI 色素併用法による SN 同定を行った症例を対象とし、RI 法と RI 色素併用法を比較することで胃癌に対するより安全な SN 同定法について検討した。胃癌に対する SN 同定は RI 単独法でも可能ではあるが、SNNS の臨床応用に際し SN の見落としを極力避けなければならない。RI 法の利点である客観性および術中の安定性、また色素法の利点である術中視認性も踏まえ、根治安全性を考慮すると RI 単独法より RI 色素併用法が推奨される。

### A. 研究目的

乳癌診療ガイドラインでは Sentinel node navigation surgery (SNNS) が推奨グレード B とされその有用性が示されているが、消化器癌においては研究途上であり胃癌において多施設共同研究が行われているところである。SN 同定法には RI 法と色素法があり、最適な方法が模索されている。本研究では RI 色素併用法による SN 同定を行った症例を対象とし、RI 法と RI 色素併用法を比較することで胃癌に対するより安全な SN 同定法について検討した。【研究方法】cT1/T2cN0 で SN 同定を行った胃癌 214 例のうち RI 色素併用法を施行した 115 例 (T1:T2=93:22 例) を対象とした。術中 Gamma probe でカウントできたリンパ節を Hot node (HN)、色素の流入したリンパ節を Blue node (BN)、RI あるいは色素が流入したリンパ節を HN or/and BN (H/BN) として検討した。

### B. 研究方法

cT1/T2cN0 で SN 同定を行った胃癌 214 例のうち RI 色素併用法を施行した 115 例 (T1:T2=93:22 例) を対象とした。術中 Gamma probe でカウントできたリンパ節を Hot node (HN)、色素の流入したリンパ節を Blue node (BN)、RI あるいは色素が流入したリンパ節を HN or/and BN (H/BN) として検討した。

### (倫理面への配慮)

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臨床試験研究に関する倫理指針に従って本試験を実施する。計画された臨床

研究は、参加各施設の倫理委員会の審査、承認を得た後に開始される。

### C. 研究結果

BN は全例(100%)で、HN は 1 例を除く 114 例 (99%) で同定され、それぞれ平均 4.7、4.2 個であり、HN or/and BN (H/BN) の平均は 6.1 個であった。HN と BN の一致率は 48% であった。血管流域による SN 分布の流域数についても HN、BN の間に有意差はなかった。HN は血管流域数で、0 流域 : 1 流域 : 2 流域 : 3 流域 = 1 : 57 : 50 : 7 例であったが、H/BN では 0 : 48 : 52 : 15 例と多流域に及び、18% の症例で併用法により RI 単独の流域数と比較して流域数の増加を認めた。胃癌取扱い規約上の N 因子による分布では、HN、BN の分布に有意差はなかった。リンパ節転移は 20 例に認め、HN および BN への転移は 70% (14 例) であった。HN のみへの転移、BN のみへの転移は 15% ずつ (3 例、3 例) であり、単独法では偽陰性となる可能性が示唆された。偽陰性を 1 例に認めたが肉眼的リンパ節転移陽性例であった。

### D. 考察と結論

胃癌に対する SNNS の臨床応用するにあたり単独法でも可能と考えられるが HN と BN の一致率は高いとは言えない。SNNS の臨床応用に際し SN の見落としを極力避けなければならない。RI 法の客観性および術中の安定性、術中にトレーサーの流れを確認できるという色素法の利点である術中視認性も踏まえ、根治安全性を考慮すると RI 単独法より RI 色素併用法が推奨される。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 高木 融, 星野澄人他. 特集:センチネルリンパ節理論の消化器癌への応用 2.センチネルリンパ節の同定 (1) RI 法. 臨床消化器内科 22(8): 1049-1054, 2007.

### 2. 学会発表

- 1) 第 79 回日本胃癌学会総会  
当施設における胃癌に対する Sentinel lymph node (SN) 同定の現状
- 2) 第 109 回日本外科学会定期学術集会  
胃癌に対する Sentinel lymph node (SN) 分布に基づく至適リンパ節郭清の検討

- 3) 第 62 回日本消化器外科学会総会  
胃癌に対する RI 色素併用法による Sentinel lymph node (SN) の同定の有用性
- 4) 第 45 回日本癌治療学会学術集会  
臨床応用に向けた胃癌に対する SNNS と SN 同定
- 5) 第 69 回日本臨床外科学会総会  
胃癌における Sentinel lymph node (SN) 同定 -RI 法と RI 色素併用法による比較-
- 6) 第 9 回 SNNS 研究会学術集会  
胃癌の Sentinel lymph node (SN) 同定における RI 法と RI 色素併用法による比較

## H. 知的財産権の出願・登録状況

## 早期胃癌に対する sentinel node 生検を応用した機能温存手術 — 選択的 lymphatic basin dissection の妥当性について —

藤村 隆 金沢大学附属病院 胃腸外科 講師

### 研究要旨

早期胃癌に対する縮小手術を確立するためにセンチネルリンパ節誘導手術の妥当性を平成 19, 20 年度の 2 年間にわたり検討した。19 年度は 19 例に術中センチネルリンパ節生検を行い、転移が認められた 3 例とリンパ流域が 3 流域であった 5 例に対しては定型手術を施行、他の 11 例は転移がなかったため各種の縮小手術を施行した。

### A. 研究目的

早期胃癌に対する治療は、分化型の粘膜内癌に対しては内視鏡的粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection, ESD)が行なわれるようになってきているのに対して、ESD 適応外の早期胃癌には定型手術が基本となっている。しかし、これら 2 つの治療方法の術後 QOL の差は歴然としており、胃癌診療ガイドラインではその間を埋める縮小手術として D1+ $\alpha$ 、D1+ $\beta$  手術が提唱されている。しかし、郭清範囲が若干狭くなるだけで、胃の切除範囲は殆ど変わらないのが実際のところである。従って、術後の QOL の改善効果には疑問があると考えられ、現在は根治性を維持しながら、より切除範囲、郭清範囲を縮小した術式が追及されている。

### B. 研究方法

我々は sentinel node navigation により各種の機能温存手術を行なっている。当科では sentinel node mapping はアイソトープと色素の併用法にて行なっている。すなわち、まず術前日に  $^{99m}\text{Tc}$  スズコロイド を、放射線管理区域内で内視鏡下に腫瘍周囲 4 箇所粘膜下に注入、次に、術当日は術中に同様に内視鏡を用いて、1% lymphazurin を 0.5ml ずつ粘膜下注入する。青く染まる blue node と染色される流域(lymphatic basin)の判定は術中マッピング施行後 15 から 20 分後までに行い、ただちに lymphatic basin dissection を施行する。その後、back table で blue node とガンマプローブを用いて RI 陽性の hot node を取り出し、これを sentinel node として術中迅速病理組織検査に提出する。転移の有無はリンパ節の中央一割一面で判定しているが、転移が陰性の場合 lymphatic basin の数と腫瘍の位置に応じて各

種の機能温存根治手術(郭清は lymphatic basin のみの選択的郭清にとどめる)を行うが、転移が陽性であった場合には定型手術(幽門側胃切除術または胃全摘術、D2 郭清)を行うものである。

### (倫理面への配慮)

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臨床試験研究に関する倫理指針に従って本試験を実施する。計画された臨床研究は、参加各施設の倫理委員会の審査、承認を得た後に開始される。

### C. 研究結果

2007 年は 19 例(男 12 例、女 7 例)に sentinel node 生検が施行された。肉眼型は IIc 12 例、IIa+IIc 4 例、その他 3 例、組織型は高分化型 6 例、未分化型 13 例であった。全ての症例で sentinel node は同定され平均個数は 7 個であった。全体では色素のみ 43 個、RI のみも 43 個、両者陽性 53 個であり一致率は 38%と低率であった。リンパ節転移に関する感度 100%(3/3)、特異度 100%(16/16)、正診率 100%(19/19)であった。転移の見られた 3 例は IIc 2 例、IIc+IIb 1 例、いずれも未分化型で、最大径は 45, 45, 25mm であった。リンパ流域は 1 流域が 8 例、2 流域が 6 例、3 流域 5 例であった。転移陽性 3 例とリンパ流域が 3 個であった 5 例には定型手術が、それ以外の 11 例には機能温存手術が施行された。胃局所切除術 1 例、胃分節切除術 6 例、小範囲幽門側胃切除術 1 例、幽門側胃切除術 7 例、噴門側胃切除術 3 例、胃全摘術 1 例、この内 11 例には腹腔鏡補助下に手術が行われた。

#### D. 考察

#### E. 結論

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 藤村 隆, 木南伸一, 伏田幸夫, 萱原正都, 太田哲生, 三輪晃一. センチネルリンパ節の同定(2)色素法. 臨牀消化器内科 22: 1055-1063, 2007.

##### 2. 学会発表

- 1) Fujimura T. Function-preserving radical gastrectomy using sentinel node navigation for early gastric cancer. 17th Joint Congress of Asia & Pacific Federations & 53rd Annual Congress of

the Japan Section, Kyoto (Japan), 2007.6.9-6.10

- 2) Fujimura T. Sentinel lymph node basins. 47th World Congress of the International Society of Surgery ISS/SIC, Montreal (Canada), 2007.8.26-8.30
- 3) Fujimura T. Lymphatic basin dissection and function-preserving curative gastrectomy for early gastric cancer. 9th SNUH Advanced Laparoscopic Surgery Workshop & 17th Conference of Korean Laparoscopic GI Surgery Study Group, Seoul (Korea), 2007.11.10

#### H. 知的財産権の出願・登録状況