

厚生労働省科学研究補助金

医療技術実用化総合研究事業

悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定と
転移の検索に関する研究
(H19-臨床試験-一般-013)

平成20年度 総括研究報告書

主任研究者 齋田 俊明
(信州大学医学部教授)

平成21(2009)年3月

研究報告書目次

目 次

- I. 総括研究報告
悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定と転移の検索に関する研究 _____ 1
齋田 俊明
- II. 分担研究報告
1. センチネルリンパ節生検の実施および協力施設からのデータの収集と解析
に関する研究 _____ 2
齋田俊明
2. センチネルリンパ節生検の実施と赤外線観察カメラシステムを用いたリンパ節同定に
ついての検討に関する研究 _____ 3
山崎直哉
- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 _____ 4
- IV. 研究成果の刊行物・別刷 なし

悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定と転移の検索に関する研究

(主任) 研究者 齋田 俊明 信州大学医学部皮膚科教授

研究要旨: 日本人の悪性黒色腫患者を対象に、センチネルリンパ節の同定と転移の検索に用いられている検査薬の安全性と有効性及び検査の有益性を評価するため、統一プロトコルを作成し、多施設共同研究を開始し、中間解析を行った。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名
山崎直也
国立がんセンター中央病院皮膚科医長

A. 研究目的

日本人の悪性黒色腫患者を対象に、統一された手技でセンチネルリンパ節生検を多施設共同研究として実施し、特にセンチネルリンパ節の同定に用いられている検査薬の安全性と有効性を評価することである。

B. 研究方法

昨年度の班会議で討議し作成した以下のような共通プロトコルに沿って検討を行い、症例を集積し本検査の安全性と有効性を評価する。

<評価予定の薬剤> (商品名)

色素: インジゴカルミン注第一、ジアグノグリーン注、パテントブルー

RI標識コロイド: スズコロイド注調整用キット、スズコロイド注セット、テクネフチン酸キット

(倫理面への配慮)

本研究は、「世界医師会ヘルシンキ宣言(2000年改訂)」および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」等を遵守して行う。被験者から本研究への参加の同意を得るために用いる説明文書および同意書を作成し、対象となる被験者本人に説明文書を手渡し、その記載する内容を十分に説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で、本研究への参加について、被験者自身本人の自由意志による同意を文書で得る。なお、症例報告用紙(CRF)の作成、取り扱い等においては、「ヘルシンキ宣言」および「個人情報保護法」に則り、被験者の機密保護について配慮し、研究施設毎に匿名化を行った後の情報を集約する。

C. 研究結果

共通プロトコル作成前の平成19年1月～平成20年3月と、作成後の平成20年4月～10月までの症例を集積し、中間解析を

行った。総症例数は278例でセンチネルリンパ節の同定率は97.5%であった。共通プロトコルに則った症例は176例あり、同定率は96%であった。色素別同定率は、インドシアニングリーン100% (28/28)、2%パテントブルー96.9% (220/227)、インジゴカルミン100% (6/6)であった。コロイド剤別同定率は、スズコロイド注調整用キット92.3% (60/65)、スズコロイド注セット100% (39/39)、テクネフチン酸キット98.7% (151/153)であった。問題となる有害反応は何も認められなかった。ただし、パルスオキシメーターにて低値を示した症例がみられたが、用いた生体色素のための見かけ上の低値であって、何の問題も生じなかった。

D. 考察

生体色素、RI標識用コロイド剤の種類による同定率に大きな差は認められなかった。

E. 結論

本検査は有益で安全性も高いことが示唆された。症例数の十分ではない検査薬があるため、さらに症例を増やして平成21年度末(研究班終了時)には最終集計を行い、本検査の安全性と有効性について評価する予定である。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yamazaki N., Namikawa K., A case of sentinel node metastasis of superficial spreading melanoma with two lymphatic channels. Jpn J Clin Oncol 38:84, 2008.
2) 宇原 久, 齋田俊明, ほか. メラノーマの原発巣の厚さとセンチネルリンパ節の転移率についての検討. 日皮会誌118, 3083-3088, 2008

3) 山崎直也. 悪性黒色腫に対するセンチネルリンパ節生検. Cancer treatment Navigator. メディカルレビュー社, 東京, 220-221, 2008.

2. 学会発表: なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし。

センチネルリンパ節生検の実施および協力施設からのデータの収集と解析
に関する研究

（主任）研究者 齋田 俊明 信州大学医学部皮膚科教授

研究要旨

本年度より、21の協力施設に対して共通プロトコールに則った研究を依頼し、症例を集積し、中間解析を行った。中間解析の結果では本検査は有用かつ安全な検査であることが示唆された。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名
（分担研究報告書の場合は、省略）

A. 研究目的

日本人の悪性黒色腫患者を対象に、統一された手技でセンチネルリンパ節生検を多施設共同研究として実施し、症例の集積を行い、特にセンチネルリンパ節の同定に用いられている検査薬の安全性と有効性を評価する

B. 研究方法

昨年度の班会議で作成した以下の共通プロトコールに沿った研究を各施設に依頼し、症例集積を開始する。生体色素、RI標識用コロイド剤の種類別の同定率と安全性について評価する。

<評価予定の薬剤>（商品名）

色素：インジゴカルミン注第一、ジアグノグリーン注、パテントブルー

RI標識コロイド：スズコロイド注調整用キット、スズコロイド注セット、テクネフチン酸キット

（倫理面への配慮）

本研究は、「世界医師会ヘルシンキ宣言（2000年改訂）」および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」等を遵守して行う。本研究については平成20年4月8日に信州大学倫理委員会にて再承認を得た。

C. 研究結果

共通プロトコール作成前の平成19年1月～平成20年3月と、作成後の平成20年4月～10月までに登録された症例について中間解析を行った。

17施設より症例登録がなされた。総症例数は278例でセンチネルリンパ節の同定率は97.5%であった。共通プロトコールに則った症例は176例あり、同定率は96%であった。

色素別同定率は、インドシアニンググリーン100%（28/28）、2%パテントブルー96.9%（220/227）、インジゴカルミン100%（6/6）であった。

コロイド剤別同定率は、スズコロイド注調整用キット92.3%（60/65）、スズコロイド注セット100%（39/39）、テクネフチン酸キット98.7%（151/153）であった。

問題となる有害反応は何も認められなかった。ただし、バルスオキシメーターにて低値を示した症例がみられたが、用いた生体色素のための見かけ上の低値であって、何の問題も生じなかった。

D. 考察

本検査は有益で安全性も高いことが示唆された。共通プロトコールによる多施設共同研究により、今後も症例を増やせばセンチネルリンパ節生検に関わる薬剤の安全性と検査自体の有益性が明らかになると思われる。

E. 結論

本検査は有益で安全性も高いことが示唆された。さらに、症例を増やす必要がある。

G. 研究発表

1. 論文

1) 宇原 久、齋田俊明、ほか。メラノーマの原発巣の厚さとセンチネルリンパ節の転移率についての検討。日皮会誌118, 3083-3088, 2008

2. 学会発表なし

H. 知的財産権の出願・登録状況なし

センチネルリンパ節生検の実施と赤外線観察カメラシステムを用いたリンパ節同定についての検討

(分担) 研究者 山崎直也

国立がんセンター中央病院皮膚科医長

研究要旨

悪性黒色腫は予後不良で、放射線治療、薬物治療に抵抗性であるが、近年の外科的治療法のトピックのひとつであるsentinel node conceptの成り立つ腫瘍として注目されてきた。色素法、リンパシンチグラフィ、術中ガンマプローブの3者併用法を用いたセンチネルリンパ節生検によってより正確な病期分類を行うこと、各病期に応じた適切な手術範囲、手術方法を決定することが必要である。今回我々は、さらにインドシアニングリーン(ICG)と赤外線観察カメラを併用しリンパ節転移の経路を明らかにする臨床試験を開始した。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

(分担研究報告書の場合は、省略)

A. 研究目的

本研究は、インドシアニンググリーン(ICG)と赤外線観察カメラを用いたセンチネルリンパ節とそこに至る表在リンパ流を可視化することでリンパ節転移の経路を明らかにし、より正確にセンチネルリンパ節を同定することを目的としている。

使用する色素はパテントブルー、ラジオアイソトープは^{99m}Tcメチウムスズコロイドとし、これにICGも加えた4者併用法では、ICG 12.5-25mg/5mlのうち1mlを他のトレーサーと同様に皮内注射し、赤外線観察カメラでICGの流れを追跡する。観察可能な深度は体表から1-2cmであるため、体表におけるリンパ管の分布とリンパ流を観察し、ICGの直接流入するリンパ節をセンチネルリンパ節として生検し、これが従来の方法で同定されるセンチネルリンパ節と一致するかどうか、検討する。

(倫理面への配慮)：本検査については当院倫理委員会の承認を得ており、今回ICGを用いる方法についても平成20年8月20日当院倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

昨年度から本年度にかけて新たにセンチネルリンパ節生検の対象となった悪性黒色腫は40例で、そのうち3例が同意を得てICGを併用する臨床試験に参加した(平成19年4月から平成21年2月まで)。ICGを併用した臨床試験に参加した3例を含め、全40例におけるセンチネルリンパ節の同定率は100%であった。従来の色素法およびRI法で同定できたセンチネルリンパ節は、同様にICGと赤

外線観察カメラを用いた方法でも同定することができた。

D. 考察

現在のセンチネルリンパ節の検索に用いられるトレーサーは、色素単独の場合、センチネルリンパ節の同定に限界があると考えられるが、一方でラジオアイソトープは被爆を防ぐための取り扱い規定の厳密さから、わが国においてはいまだに簡単に使えない施設も多い。我々の施設におけるセンチネルリンパ節生検の成績を考えると、この手技を正確に行うためにはラジオアイソトープを用いる方法は必要不可欠であるが、色素の一種であるICGと、これを視認するための赤外線観察カメラを用いる方法は、センチネルリンパ節をさらに正確に同定するためだけでなく低侵襲で安全な方法としてラジオアイソトープに代えて用いられる可能性が考えられる。

E. 結論

悪性黒色腫はsentinel node conceptの成り立つ腫瘍であり、センチネルリンパ節を同定する手技を確立させ、転移の有無を正確に病理診断することで、手術の低侵襲化、個別化をはかることが重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表:

- 1) Yamazaki N., Namikawa K., A case of sentinel node metastasis of superficial spreading melanoma with two lymphatic channels. Jpn J Clin Oncol 38:84, 2008.
- 2) 山崎直也. 悪性黒色腫に対するセンチネルリンパ節生検. Cancer treatment Navigator. メディカルレビュー社. 東京, 220-221, 2008.

2. 学会発表なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。) なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山崎直也	悪性黒色腫に対するセンチネルリンパ節生検	中川和彦	Cancer Treatment Navigator	メディカルレビュー社	東京	2008	220-222

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamazaki N, Namikawa K	A case of sentinel node metastasis of superficial spreading melanoma with two lymphatic channels.	Jpn J Clin Oncol	38	84	2008
宇原 久、齋田俊 明先ほか	メラノーマの原発巣の厚さとセンチネルリンパ節の転移率についての検討	日本皮膚科学会雑誌	118	3083-3088	2008