200818017A

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２０年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　　北川　雄光

平成２１（２００９）年　３月

研究代表者

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　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

・国立がんセンター中央病院臨床検査部　医長
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．胃癌リンパ節シンチグラフィプロトコールの最適化 ……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．胃癌センチネルリンパ節ナビゲーション手術(SNNS)における
リンパ流域切除の有用性 ……8
東京慈恵会医科大学・矢永　勝彦

5．胃癌に対するセンチネルリンパ節生検における RT-PCR 法導入の意義 ……10
鹿児島大学・夏越　祥次

6．胃癌の占居部位別 Sentinel lymph node(SN)分布と
至適リンパ節郭清の可能性 ……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
－選択的 lymphatic basin dissection の妥当性について－ ……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．センチネルリンパ節転移検索における FDG・PET/CT の有用性 ……17
国立がんセンター中央病院・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

厚生労働省科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
総括研究報告書

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

本年度より本臨床試験登録が開始され、順調に症例登録が進んでいる。また本臨床試験と同様のプロトコールで実施された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」が平成20年3月で登録終了した。この結果433例の事前登録があり術前・術中除外症例を除いた397例にセンチネルリンパ節生検が施行された。センチネルリンパ節は387例(97.5%)で同定可能であった。リンパ節転移症例は57例ありこのうち53例でセンチネルリンパ節転移が陽性であったことから、センチネルリンパ節生検によるリンパ節転移検出感度は93%(53/57)、センチネルリンパ節を指標とした転移正診率99%(383/387)であった。センチネルリンパ節生検手技によると思われる重篤な有害事象は認められなかった。今後本試験と合わせて約500例を目標に症例集積を目指し、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。

(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

本年度より本臨床試験登録が開始され、順調に症例登録が進んでいる。

また本臨床試験と同様のプロトコールで実施された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」が平成20年3月で登録終了した。この結果433例の事前登録があり術前・術中除外症例を除いた397例にセンチネルリンパ節生検が施行された。センチネルリンパ節は387例(97.5%)で同定可能であった。リンパ節転移症例は57例ありこのうち53例でセンチネルリンパ節転移が陽性であったことから、センチネルリンパ節生検によるリンパ節転移検出感度は93%(53/57)、センチネルリンパ節を指標とした転移正診率99%(383/387)であった。センチネルリンパ節生検手技によると思われる重篤な有害事象は認められなかった。

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」の最終解析結果から、胃癌においてセンチネルリンパ節理論が乳癌や悪性黒色腫と同様に成立すること、本プロ

トコールによるセンチネルリンパ節生検手技は安全であり少数のセンチネルリンパ節を検索するだけで正確なリンパ節転移予測が可能となることが確認された。今後さらに本臨床試験の症例を加えることで、センチネルリンパ節生検の安全性、有効性が十分検証されると考えられる。

E. 結論

本年度より本臨床試験登録が開始され、順調に症例登録が進んでいる。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」の最終解析結果から、胃癌においてセンチネルリンパ節理論が乳癌や悪性黒色腫と同様に成立すること、本プロトコールによるセンチネルリンパ節生検手技は安全であり少数のセンチネルリンパ節を検索するだけで正確なリンパ節転移予測が可能となることが確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 竹内裕也, 北島政樹, 北川雄光. SNNS の概念. 外科 70(4): 357-361, 2008.
2) 竹内裕也, 北川雄光. センチネルリンパ節とリンパ行性癌転移. 脈管学 48(2): 137-142, 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

厚生労働省科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
分担研究報告書

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

本臨床試験と同様のプロトコールで実施された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」が平成20年3月で登録終了し、397例にセンチネルリンパ節生検が施行された。リンパ節転移症例は57例ありこのうち53例でセンチネルリンパ節転移が陽性であったことから、センチネルリンパ節生検によるリンパ節転移検出感度 93%(53/57)、正診率 99%(383/387)と良好な成績が示され、センチネルリンパ節生検手技によると思われる重篤な有害事象は認められなかった。

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

本年度より本臨床試験登録が開始され、順調に症例登録が進んでいる。

また本臨床試験と同様のプロトコールで実施された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」が平成20年3月で登録終了した。この結果433例の事前登録があり術前・術中除外症例を除いた397例にセンチネルリンパ節生検が施行された。リンパ節転移症例は57例ありこのうち53例でセンチネルリンパ節転移が陽性であったことから、センチネルリンパ節生検によるリンパ節転移検出感度は93%(53/57)、センチネルリンパ節を指標とした転移正診率 99%(383/387)であった。センチネルリンパ節生検手技によると思われる重篤な有害事象は認められなかった。

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」の最終解析結果から、胃癌においてセンチネルリンパ節理論が乳癌や悪性黒色腫と同様に成立すること、本プロトコールによるセンチネルリンパ節生検手技は安全であり少数のセンチネルリンパ節を検索するだけで正確なリンパ節転移予測が可能となることが確認された。今後さらに本臨床試験の症例を加えることで、センチネルリンパ節生検の安全性、有効性が十分検証されると考えられる。

E. 結論

本年度より本臨床試験登録が開始され、順調に症例登録が進んでいる。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」の最終解析結果から、胃癌においてセンチネルリンパ節理論が乳癌や悪性黒色腫と同様に成立すること、本プロトコールによるセンチネルリンパ節生検手技は安全であり少数のセンチネルリンパ節を検索するだけで正確なリンパ節転移予測が可能となることが確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 竹内裕也, 北島政樹, 北川雄光. SNNS の概念. 外科 70(4): 357-361, 2008.
2) 竹内裕也, 北川雄光. センチネルリンパ節とリンパ行性癌転移. 脈管学 48(2): 137-142, 2008.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
分担研究報告書

胃癌リンパ節シンチグラフィプロトコールの最適化

久保敦司　慶應義塾大学医学部 放射線科 教授

研究要旨

平成 19 年度において基礎的研究にて発見した胃癌リンパ節シンチグラフィ(LSG)の最適プロトコールを基に、cT1N0M0 の胃癌患者 80 例に対して臨床研究を行った。80 例の患者を描出能によって全センチネルリンパ節同定可能(S)群 46 例、部分的にセンチネルリンパ節同定可能(PS)群 17 例、センチネルリンパ節同定不能(U)群 17 例の 3 つに分類された。リンパ流毎で評価すると、106 の lymphatic basin のうち LSG で描出されたのは 71(67%)であった。U 群対 S 群あるいは U 群対 PS+S 群を比較解析した結果、いずれの場合も BMI が U 群を予測する因子であることが判明した（前者で p=0.022、後者で p=0.019)。しかし、U+PS 群と S 群の 2 群に分けた場合は統計的に有意とはならなかった(p=0.078)。また U 群 17 例では、手術結果からセンチネルリンパ節が一つの lymphatic basin のみに限局していたことがわかった（p=0.001)。術前 LSG による胃癌患者のセンチネルリンパ節検出感度は、現状のガンマカメラでは 7 割弱である。しかしながら、LSG でセンチネルリンパ節が描出されなかったケースではセンチネルリンパ節は原発巣の近傍に一つのみ存在する可能性が高いことがわかり、センチネルリンパ節が描出された場合と同様にリンパ節の局在を予想できる。

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の解剖学的位置を知ることができるため、術中にプローブを用いて検索する際の“ガイド”的な役割がある。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。その結果、回転角度 10°、撮像時間 30 分、散乱線未補正による断層撮像(SPECT)が、hot node の検出感度が高い方法であると判明した。今後は本プロトコールを胃癌患者に適応し、LSG が臨床的にどの程度有用なのかを検討した。

B. 研究方法

cT1N0M0 の胃癌患者 80 例に対して手術前日に内視鏡下に Tc-99m 標識スズコロイドを腫瘍周囲に投与し、LSG を撮像した。すべての症例は根治的胃切除を目的として行われ、術式やリンパ節の廓清範囲は腫瘍の部位によって決定された。RI 法を用いたセンチネルリンパ節生検は倫理委員会で了承されており、かつ、すべての患者からインフォームドコンセントを得て行われた。

胃の蠕動を抑制するために 4 時間以上の絶食を行った後、LSG の断層撮像(SPECT)を施行した。SPECT は 30 分間収集し、エネルギーウインドウは Tc-99m 分布をみる 140keV±20%と、散乱線に基づく体輪郭をみる 95keV±50%に設定した。この収集法は以前に我々のグループが開発した独自の方法である。加えて、患者の臍部に Tc-99m 溶液(5μCi/0.05ml)の入った点状マーカーを置き、臍の位置が SPECT 画像にて同定できるようにした。SPECT と CT の融合画像は重ね合わせソフトウエアを用いて、投与部位と臍および体輪郭をランドマークとして手動で作成した。胃癌におけるセンチネルコンセプトは悪性黒色腫や乳癌と異なり、basin 単位での評価が一般的となってきている。すなわち、“センチネルリンパ節が所属する lymphatic basin に転移が存在しなければ、その他の basin に転移がない”という考え方である。本研究では 80 例について lymphatic basin に基づいたセンチネルコンセプトの妥当性を検証した。

(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

80 例の患者を描出能によって successful

(S) 群、partially successful(PS) 群、unsuccessful(U)群の3つに分類し、各群の臨床背景を調べ、臨床因子がセンチネルリンパ節検出に与える影響について検討した。80 例のうち S 群は 46 例、PS 群は 17 例、U 群は 17 例であった。106 の basin のうち LSG で描出されたのは 71(67%)であった。LSG の結果を予測することのできる臨床因子の検討を行った。本データを用いた多変量解析は Hosmer-Lemeshow 検定により妥当と判断された。U 群対 S 群あるいは U 群対 PS+S 群を比較解析した結果、いずれの場合も BMI が U 群を予測する因子であることが判明した（前者で p=0.022、後者で p=0.019)。しかし、U+PS 群と S 群の 2 群に分けた場合は統計的に有意とはならなかった(p=0.078)。その他の因子は予測因子とはならなかった。さらに、S 群と PS 群の 2 群には BMI を含めてどの因子も同様であることがわかった。また U 群 17 例では、手術結果からセンチネルリンパ節が一つの lymphatic basin のみに限局していたことがわかった（p=0.001)。その他に群間で統計的に有意な差を示すような因子は認められなかった。

D. 考察

乳癌におけるセンチネルリンパ節生検の成功には BMI、年齢、乳腺のサイズが影響することが知られている。また、LSG でのセンチネルリンパ節描出不良の原因のひとつに RI 投与部位からの大量の散乱線が指摘されている(この現象を一般的に shine-through 現象と呼んでいる)。この現象の影響を軽減するために SPECT を試みたところ、乳癌や頭頸部腫瘍においてセンチネルリンパ節の検出率は向上したとの報告もある。しかしながら胃癌の場合はこれらの腫瘍と異なり、所属リンパ節が深部腹部に局在するため、放射活性を有するリンパ節を体外で検出することが(特に BMI が大きい症例において)難しいと考えられた。

U 群では 17 例全例においてセンチネルリンパ節が所属する lymphatic basin は一つのみであることがわかった。その理由を証明することは困難だが、shine-through 現象により腫瘍に最も近接する basin にセンチネルリンパ節が存在すると、散乱腺によってリンパ節への集積が検出できなくなっているものと思われる。したがって、LSG でセンチネルリンパ節が描出されなかった場合は特異的所見と考えられ、センチネルリンパ節が所属する lymphatic basin は病変部にもっとも近い basin である可能性が高いと予測可能である。

E. 結論

術前 LSG による胃癌患者のセンチネルリンパ節検出感度は、現状のガンマカメラでは 7 割弱である。しかしながら、LSG でセンチネルリンパ節が描出されなかったケースではセンチネルリンパ節は原発巣の近傍に一つのみ存在する可能性が高いことがわかり、センチネルリンパ節が描出された場合と同様にリンパ節の局在を予想できる。今後、γ線検出器の改良やトレーサの開発により、より正確な術前センチネルリンパ節同定が可能となることが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakahara T, Kitagawa Y, Yakeuchi H, Fujii H, Suzuki T, Mukai M, Kitajima M, Kubo A. Preoperative lymphoscintigraphy for detection of sentinel lymph node in patients with gastric cancer - Initial experience. Annals of Surgical Oncology 15: 1447-53, 2008.
2) 中原理紀. トレーサーについて(Sentinel Node Navigation Surgery の進歩). 日本外科学会雑誌 110(2): 86-89, 2009.3
3) 中原理紀. 胃癌のセンチネルリンパ節シンチグラフィ. 臨床核医学 41(5): 70-72, 2008.9

2. 学会発表

1) 中原理紀. SNNS における SPECT の役割(胃癌における SPECT の意義). 第 10 回 SNNS 研究会サテライトシンポジウム「SNNS の New Technology」, 秋田, 2008.9.19

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
分担研究報告書

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

96 例の胃癌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。非センチネルリンパ節においても同方法で転移検索を行ったところ、分子レベルにおいても胃癌微小転移はセンチネルリンパ節から生じるというセンチネルリンパ節理論がほぼ成立していることが明らかとなった。

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な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。非センチネルリンパ節においても同方法で転移検索を行ったところ、分子レベルにおいても胃癌微小転移はセンチネルリンパ節から生じるというセンチネルリンパ節理論がほぼ成立していることが明らかとなった。

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。

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。分子レベルにおいても胃癌微小転移はセンチネルリンパ節から生じるというセンチネルリンパ節理論がほぼ成立していることが明らかとなった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 竹内裕也, 向井萬起男, 北島政樹, 北川雄光. 胃癌におけるセンチネルリンパ節微小転移検出法の確立. 日本臨牀 増刊号 66(5): 221-225, 2008.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
分担研究報告書

胃癌センチネルリンパ節ナビゲーション手術(SNNS)における リンパ流域切除の有用性

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)において、センチネルリンパ節(SN)の微小転移について検討した。免疫染色による病理学的検討では SNNS に際してリンパ流域切除を行えば、微小転移の取り残しが防止できることを証明した。

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

本年度は 2 月 1 日に、高度医療申請のため赤外線機器を引き揚げたため、症例数は 3 例に留まった。その内訳は開腹胃切除 1 例、腹腔鏡下胃切除 2 例で、SN 同定率は 100%(3/3)、感度については SN 転移陽性例なしであった。SN の検索方法は LBD2 例、pick up 法 1 例であった。

HE 染色と CAM5.2 によるサイトケラチン染色 (以下 CK 染色)の比較試験では、HE 染色でリンパ節転移陰性とされた 114 症例中 15 症例、13%に CK 染色陽性の癌細胞を確認した。

D. 考察

胃癌のリンパ節転移の術中迅速診断に関しては、CK 染色により HE 染色で転移陰性とさ

れた症例中7〜31%でリンパ節にCK陽性の癌細胞がみつかるという報告がある。今回のわれわれの結果でも、HE染色でリンパ節転移陰性とされた114症例中15症例、13%にCK染色陽性の癌細胞が指摘できた。しかしそれらのリンパ節はすべてSNであり、微小転移以下の大きさであった。

以上より、LBDを行えば確実にSNが同定でき、さらにリンパ節転移は術中HE染色により診断できるため、リンパ節転移陽性の場合は縮小手術から定型手術であるD2郭清への移行により根治的となる。一方、術中HE染色による診断でリンパ節転移陰性であったが、CK染色で術後転移陽性となる場合、そのようなリンパ節転移例は微小転移以下であり、しかもLBDにより郭清されているため、リンパ節再発の危険はないと考えられる。

E. 結論

胃癌に対する腹腔鏡下胃切除へSNNSを応用することでHE染色による微小転移以上の転移診断が可能である。その際、術中にLBDによるSN検索をおこなえば転移リンパ節の遺残はないと考えられた。したがって、本法によりリンパ節転移陰性例はLBD以上の郭清は不要で、縮小した胃部分切除を、転移陽性症例は定型手術を行うという術式設定が可能である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 二村浩史, 矢永勝彦. 消化器癌 b) 胃癌—SNNS 導入による胃癌治療の変化. 外科 70(4): 405-409, 2008.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働省科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
分担研究報告書

胃癌に対するセンチネルリンパ節生検における RT-PCR 法導入の意義

夏越祥次　鹿児島大学大学院 腫瘍制御学・消化器外科学 教授

研究要旨

胃癌におけるセンチネルリンパ節生検の安全性を高めるには、偽陰性の発生する原因を明らかにする必要がある。cT1-2N0 胃癌 200 例におけるセンチネルリンパ節生検において偽陰性となった 5 例(cT1:2 例、cT2:3 例)のセンチネルリンパ節を multi step section での免疫染色評価と 1/2 量の RT-PCR での評価を行なったところ、3 例では組織学的に転移が確認され、残りの 2 例は RT-PCR が陽性であった。センチネルリンパ節を全量的に詳細に検査することがセンチネルリンパ節生検の安全性を高めることにつながるものと考えられる。

A. 研究目的

胃癌のセンチネルリンパ節生検における偽陰性例におけるセンチネルリンパ節 multi step section による免疫染色と RT-PCR 法による微小転移診断を行い、偽陰性の原因を追求する

B. 研究方法

現在までに鹿児島大学にて行なわれた cT1-2N0 胃癌 200 例に対する Radio-isotope 法を用いたセンチネルリンパ節生検の可能性についての検討において、偽陰性を生じた症例で、すべてのセンチネルリンパ節の永久パラフィンブロックを 30μm 間隔での multi step section を作製し、サイトケラチン免疫染色により微小転移を含めた病理診断を行う。また、凍結検体として保存されたセンチネルリンパ節の約 1/2 量を CEA-mRNA を用いた RT-PCR 法により評価した。

(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

センチネルリンパ節は 196 例(98.0%)に同定され、HE 染色によるリンパ節転移は 24 例に認められ、中央 1 切片をサイトケラチン免疫染色で評価すると 18 例において新たにリンパ節転移が検出された。センチネルリンパ節に転移を有したのは 88.1%(37/42)で、cT1N0 で 2 例、cT2N0 で 3 例の偽陰性が発生した。これらの病理学的背景を見ると、3 例が pT2 以深のしょうれいであり、2 例が SM2 浸潤を認める症例であった。組織型は 4 例が未分化癌であり、5 例共に陥凹型であった。偽陰性となった転移リンパ節の長径は 3mm～7mm で術前画像診断は困難と考えられるリンパ節であり、転移巣の大きさは 4 例が 2mm 以上の転移であり、1 例は 200μm 未満の Isolated tumor cell であった。

センチネルリンパ節の 30μm 間隔 multi step section 免疫染色の結果では、5 例中 3 例で組織学的に転移が確認された。組織学的にセンチネルリンパ節転移を検出できなかった 2 例を含む 4 例において RT-PCR 法による転移診断では陽性と診断された。

D. 考察

微小転移の存在は広く知られるところであるが、術中迅速を含めた病理学的な診断には限界がある。今回、中央数切片での免疫染色を加えた評価において、偽陰性例が 5 例あった。これらの特徴として深達度の深い T2 以深の症例が多く、陥凹型の未分化成分を含む病変が多かった。しかし、これらのリンパ節がすべて 1cm 以下の径の小さなリンパ節であることから、術前検査において検出することは困難であると考えられる。センチネルリンパ節の 30μm 間隔 multi step section における免疫染色の結果では 3 例で ITC を含む微小転移が多数の切片で検出されている。興味深いのはこれらの切片で連続的に検出されるわけではない点にある。取扱い規約に基づけば、hilus を含む最大面で割をいれて病理学的に評価することに

なっているが、全体から考えると by chance での評価を行なっている点は否めない。微小転移を検出できなかった2例においても、リンパ節全体の半量での multi step section であることから、全量的に評価できているとは言えない。RT-PCR 法での結果をみると、この2例においてセンチネルリンパ節での評価は陽性であった。RT-PCR 法での評価結果を考えると、センチネルリンパ節理論としては全例で正診されることになり、リンパ節の全量的評価が望まれる結果であった。しかし、現在用いられている RT-PCR を含めた分子生物学的手法での術中診断は迅速性と信頼性のうえで難しいのが現状といえる。今後課題として、術中迅速診断が可能な検出法の開発が急務といえる。

E. 結論

センチネルリンパ節を免疫染色および RT-PCR 法により詳細に検討した結果、全例で微小転移を含めたリンパ節転移が検出された。臨床応用にあたって、リンパ節の全量的評価を可能とすることが安全性と高めるものと考えられる。分子生物学的手法を用いた新たな術中迅速診断法の開発が望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yanagita S, Natsugoe S, Uenosono Y, et al. Detection of micrometastases in sentinel node navigation surgery for gastric cancer. Surg Oncol 17(3): 203-10, 2008.
2) Arigami T, Natsugoe S, Uenosono Y, et al. Vascular endothelial growth factor-C and -D expression correlates with lymph node micrometastasis in pN0 early gastric cancer. J Surg Oncol 99(3): 148-53, 2009.
3) 愛甲孝, 上之園芳一, 夏越祥次. センチネルノードナビゲーション手術(SNNS)の進歩と展望－SNNS の歴史と進歩－. 外科 70(4): 362-369, 2008.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
分担研究報告書

胃癌の占居部位別 Sentinel lymph node(SN)分布と至適リンパ節郭清の可能性

高木　融　東京医科大学 外科学第第三講座 講師

研究要旨

胃癌における Sentinel node(SN) concept の検証が多施設共同研究として進められており、我々の施設でも胃癌の SN 同定を行ってきている。今回、胃癌の占居部位別 SN 分布をもとにガイドライン上のリンパ節郭清範囲の問題点を検証した。U/M 症例の 12%で#8a に、また#11p、#11d、#14v にも SN が分布する症例があり、ガイドライン上の郭清では SN が摘出されない症例が認められた。以上より、ガイドラインに基づくリンパ節郭清では SN が摘出されない可能性が考えられた。また、SN の存在しない領域も郭清されることもあり過大なリンパ節郭清となっている可能性が示唆された。SN concept は、個別的なリンパ節郭清範囲の見極めに有用と考えられた。

A. 研究目的

本邦では胃癌取り扱い規約が整備され、現在の胃癌治療は一般的に胃癌治療ガイドラインに沿って行われている。これは、リンパ節転移の可能性のあるリンパ節を系統的に郭清することを目指したものであり、転移陰性例については不必要な郭清となってしまう可能性がある。その一方で、これらの不要なリンパ節郭清を最小限とする試みとして胃癌における Sentinel node (SN) concept の検証が多施設共同研究として進められており、我々の施設でも胃癌の SN 同定を行ってきている。今回、胃癌の占居部位別 SN 分布をもとにガイドライン上のリンパ節郭清範囲の問題点を検証した。

B. 研究方法

対象は術前 T1/T2N0 と診断され、RI 法および色素法で SN 同定を行った胃癌 227 例(T1:T2=187:40 例、U:M:L=43:107:77 例)で、術中 Gamma probe でカウントできたリンパ節を HN、色素が流入したリンパ節を BN、RI あるいは色素が流入したリンパ節(H/BN)を SN とした。リンパ節を血管流域別の 5 流域(p-GA, l-GA, l-GEA, r-GA, r-GEA)と胃癌取り扱い規約のリンパ節番号にて分類し、占居部位別の SN 分布とガイドラインのリンパ節郭清範囲とを比較検討した。

(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

SN は全例で同定され、平均で HN : 4.6 個、BN : 4.2 個、SN : 5.4 個であった。転移陽性症例は 40 例(T1:19 例、T2:21 例)で偽陰性例が 4 例あり、正診率は 98%(223/227 例)であった。占居部位別の SN 分布は、U 領域では全症例(100%)で左胃動脈流域(l-GA)に認めた。M 領域では l-GA(88%)、次いで右胃大網動脈流域(r-GEA) (52%)と分布し、2 流域以上の症例は 54%であった。L 領域は r-GEA (79%)に最多で、l-GA(74%)と続き、2 流域以上の分布は 68%であった。N 因子による SN 分布は、40%の症例で第 2 群に SN を認めた。第 2 群リンパ節のうち#7(27%)が最多であった。U/M 症例の 12%で#8a に、また、#11p、#11d、#14v にも SN が分布する症例がそれぞれ 2 例、1 例、1 例あり、ガイドライン上の郭清では SN が摘出されない症例が認められた。

D. 考察と結論

今回の結果よりガイドラインに基づくリンパ節郭清では症例によっては SN が摘出されない可能性が考えられた。また、SN の存在しない領域も郭清されることもあり過大なリンパ節郭清となっている可能性が示唆された。SN concept は、個別的なリンパ節郭清範囲の見極めに有用と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 青木達哉, 高木　融, 逢坂由昭, 星野澄人

他．特集：センチネルノードナビゲーション手術(SNNS)の進歩と展望 II．各論 2．消化器癌 a)食道癌．臨床雑誌「外科」 別冊 70(4)：400-404, 2008.4

2. 学会発表

1) 第80回日本胃癌学会総会
RI 色素併用法による胃癌の Sentinel lymph node(SN)同定

2) 第110回日本外科学会定期学術集会
胃癌における Sentinel lymph node(SN)同定とリンパ節郭清範囲の検討

3) 第63回日本消化器外科学会総会
胃癌の占居部位別 Sentinel lymph node (SN)分布と至適リンパ節郭清の可能性

4) 第46回日本癌治療学会学術集会
リンパ節転移陽性例における胃癌に対する Sentinel lymph node(SN)同定の妥当性と問題点

5) 第70回日本臨床外科学会総会
早期胃癌における Sentinel lymph nodes (SN)同定と臨床応用の可能性

6) 第10回 SNNS 研究会学術集会
胃癌に対する Sentinel lymph node(SN)同定 ーその適応と偽陰性症例の特徴ー

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
分担研究報告書

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

平成 19 年度に引き続き、早期胃癌に対するセンチネルリンパ節誘導手術の妥当性を検討した。20 年度は 16 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 1 例とリンパ流域が 3 流域であった 3 例(転移例が重複しており計 3 例)に対しては定型手術を施行、他の 13 例は転移がなかったため各種の縮小手術を施行した。2 年間で縮小手術が 24 例に、定型手術が 11 例に施行された。現在のところ縮小手術を行なった症例にはリンパ節、血行性再発は 1 例もなく、根治性には問題がないと考えられた。

A. 研究目的

内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection, ESD) の適応外早期胃癌に対する治療には、胃癌診療ガイドラインでは縮小手術として D1＋α、D1＋β 手術が提唱されている。しかし、胃の切除範囲は殆ど変わらないため、術後の QOL の改善効果には疑問があると考えられる。我々は、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を開発するために、sentinel node navigation の応用を試みた。

B. 研究方法

Sentinel node navigation の方法は前年度と同様である。アイソトープと色素により sentinel node mapping を行い、ただちに lymphatic basin dissection を施行する。その後、back table で sentinel node を検索し術中迅速病理組織検査に提出する。リンパ節転移が陰性の場合 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(幽門則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

2008 年は 16 例(男 12 例、女 4 例)に sentinel node 生検が施行された。肉眼型は IIc 11 例、IIa 2 例、その他 3 例、組織型は高分化型 4 例、未分化型 12 例であった。全ての症例で sentinel node は同定され平均個数は 6 個であった。全体では色素のみ 20 個、RI のみ 26 個、両者陽性 49 個であり一致率は 52%と 2007 年より高率となった。リンパ節転移に関する感度 100%(1/1)、特異度 100%(15/15)、正診率 100%(16/16)であった。転移の見られた症例は IIc、未分化型であり、最大径は 45mm であった。リンパ流域は 1 流域が 5 例、2 流域が 8 例、3 流域 3 例であった。リンパ流域が 3 個であった 3 例(転移陽性例を含む)には定型手術が、それ以外の 13 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 7 例、小範囲幽門側胃切除術 2 例、幽門側胃切除術 3 例、噴門側胃切除術 3 例、この内 6 例には腹腔鏡補助下に手術が行われた。

D. 考察

2007～2008 の 2 年間の sentinel node 生検によるリンパ節転移の感度は 100%(4/4)、特異度 100%(31/31)、正診率 100%(35/35)であった。術中のリンパ節診断とリンパ流域の数により、機能温存根治手術が 24 例に、定型手術が 11 例に施行された。またこの内 17 例には腹腔鏡補助下に手術が行われた。現在のところこれらの症例においてはリンパ節、血行性再発は 1 例も経験しておらず、根治性には問題がないと考えられる。また術後の quality of life に関しては、特に胃分節切除術が行われた患者において、内視鏡検査で残渣を認める症例が若

干多いものの、食事摂取量が多く、ダンピング症候群や胆汁逆流が少ないなどの利点が認められている。

E. 結論

Sentinel node navigation による機能温存手術は、術中のリンパ節転移に関して見落としのリスクが低く、再発例もないため安全性には問題ないと考えられる。術後の QOL に関しては今後長期成績を検討していく必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ishii K, Kinami S, Funaki K, Fujita H, Ninomiya I, Fushida S, Fujimura T, Nishimura G, Kayahara M. Detection of sentinel and non-sentinel lymph node micrometastases by complete serial sectioning and immunohistochemical analysis for gastric cancer. J Exp Clin Cancer Res 27: 7, 2008.
2) Kinami S, Fujimura T, Ojima E, Fushida S, Ojima T, Funaki H, Fujita H, Takamura H, Ninomiya I, Nishimura G, Kayahara M, Ohta T. PTD classification: proposal for a new classification of gastric cancer location based on physiological lymphatic flow. Int Clin Oncol 13: 320-329, 2008.
3) Fujimura T, Ohta T, Oyama K, Miyashita T, Miwa K. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in carcinogenesis and Selective COX-2 Inhibitors for chemoprevention in gastrointestinal cancers. J Gastrointest Cancer 38: 78-82, 2008.
4) 藤村　隆, 木南伸一, 伏田幸夫, 萱原正都, 太田哲生. 縮小手術(機能温存根治手術). 消化器外科 31: 708-715, 2008.
5) 藤村　隆, 木南伸一, 二宮　致, 伏田幸夫, 西村元一, 萱原正都, 太田哲生. 微小転移 ー外科の立場からー 胃癌の微小転移. 外科治療 98: 802-808, 2008.
6) 木南伸一, 藤村　隆, 伏田幸夫, 太田哲生. 胃癌センチネルリンパ節生検によるリンパ節転移診断とその臨床応用. 日本臨牀 66: 226-230, 2008.

2. 学会発表

1) Fujimura T. Lymphatic basin and selective lymphadenectomy. 6th Biennial International Sentinel Node Society Meeting, Sydney (Australia), 2008.2.18-2.20

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし