

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 20 年度 総括研究報告書

主任研究者 中村 清吾

平成 21 (2009) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

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	-----	3
主任研究者：中村 清吾 聖路加国際病院乳腺外科		

II. 付録 参考資料

1. 研究実施計画書	-----	15
2. 患者本登録票	-----	41
3. 日本乳癌学会施設認定基準	-----	42
4. JPSNBのホームページ紹介	-----	43
5. 報告会案内状	-----	44
6. パワーポイント		
● DCISに対するSLNB	-----	45
津川浩一郎／聖路加国際病院 乳腺外科医長		
● 微小転移の取り扱い	-----	48
津川浩一郎／聖路加国際病院 乳腺外科医長		
● 術中転移診断法	-----	54
元村 和由／大阪府立成人病センター 乳腺内分泌外科		
● 術前化学療法とSNB	-----	54
● OSNA法について	-----	61

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：H18-がん臨床一般-008

主任研究者：中村 清吾 聖路加国際病院乳腺外科

研究要旨

近年、センチネルリンパ節生検は、世界的に標準治療となっているが、我が国で使用している色素、RI は、保険適応外使用のため、高度医療評価制度のもと、安全性と同定率に関する多施設臨床確認試験が実施された。対象及び方法：2008年3月より11月末までに64施設から登録された3,408例を対象とした。色素は、ICG、インジゴカルミン、RIは、Tc99m-スズコロイド、Tc99m-フチン酸を用いた。

結果：同定率は、色素法単独97.1%、色素・RI併用99.0%、Grade III, IVの重篤な副作用は、全く認めず、Grade I相当の一過性の皮疹を2例（0.06%）認めるのみであった。

今後は、本結果をもとに同手技の保険収載を求め、さらに、議論の多いいくつかの課題についても検討する予定である。

分担研究者

- 津川浩一郎／聖路加国際病院 乳腺外科医長
- 岩田広治／愛知県がんセンター中央病院 乳腺科部長
- 大野真司／独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター 乳腺科部長
- 秋山太／癌研究会癌研究所 病理部部長
- 元村和由／大阪府立成人病センター 乳腺・内分泌外科 副部長
- 徳田安春／聖ルカ・ライフサイエンス研究所 臨床疫学センター（聖路加国際病院一般内科）

A. 研究目的

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、患側上肢の運動障害やリンパ浮腫などの合併症が極めて少ない低侵襲な手術であり、転移検索においても効率的な方法である[16]。したがって、安全性が確立し、標準治療として、さらに多くの施設に普及することで、より多くの患者にとって福音となる。

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、臨床的に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、海外で用いられている薬剤とほぼ同等とみなされ、他の用途では用いられていたものの、乳房内への注射に伴う安全性は確立されていなかった。臨床研究として、先駆的にセンチネルリンパ節生検を行った施設の報告では、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のことであった。しかし、保険適応ではないために、全国どの地域でも行える手技とはなっておらず、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も、この状態を一日も早く脱却することが求められた。

従って、本研究では、我が国において、先進医療や臨床研究として広く使用されている色素、アイソトープ粒子を用いた場合の、安全性と同定率に関して、前向きに検討することとした。

B. 研究方法

本試験は、日本で使用される色素、アイソトープ粒子による SLN 生検の安全性を Primary endpoint とし、さらに同定率が欧米の成績と差がないことを検証することを Secondary endpoint とした。対象は、Tis-T3N0M0, stage0 ~IIIA の乳癌患者とした。センチネルリンパ節生検に用いる色素は、インドシアニングリーン、インジゴカルミン、アイソトープ粒子としては、スズコロイド、フチン酸、アイソトープ核種は ^{99m}Tc を用い、色素法、アイソトープ法および併用法による SLN 生検について腫瘍近傍の皮下又は皮内に注射して安全性および同定率を評価した。参加施設は手術前日までにデータセン

ターに患者登録用紙を提出し、手術終了後 7 日以内に結果を報告、重篤な有害事象が発生した場合は 72 時間以内に緊急有害事象報告書を提出することとした。

欧米で標準的に使用している色素（リンファズリン（イソスルファンブルー））での、重度アレルギー反応（アナフィラキシー反応、薬疹、その他の治療を要する薬剤反応を含む）の頻度は 0.5~1.1%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欧米のそれと比較して変わらないことを証明するには、イベント率を 1.0%未満と仮定し、アルファ・エラー 5%、ベータ・エラー 20%（検定力 80%）とすると、検証に必要な症例数は 1596 例と算出される。

また、同定率 90%以上を有効とし、必要症例数を算出した。欧米の文献では同定率 93%と報告されており、比較対象群のイベント率 93%、研究対象群のイベント率 89%、アルファ・エラー 5%、ベータ・エラー 20%（検定力 80%）とすると、検定に必要な症例数は 292 例と算出される。色素法単独、色素+RI 併用法でそれぞれ設定症例数以上を試験登録の最低目標とした。

したがって、設定症例数は、色素法単独で 300 例以上、色素+RI 併用法で 300 例以上、最終的には合わせて 1600 例の症例集積を予定し、症例集積期間は 2 年間とした。

（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及び厚生労働省「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かして送付する。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。

C. 研究結果

登録数は2008年11月末時点で当初の目標症例数である1,600例を超え、64施設、3,408例のデータが集積された(表1、図1)。

2008年11月末までに仮登録が行われたのが3,408例、中止・延期になった31例を除いた。両側施行例が53例認められ、安全性解析は3,324例で、有効性解析は3,377例で行った(図2)。

図2 有効症例数(2008年11月末)



その結果、SLN生検は92.3%が入院で、87.7%が乳房手術と同時に実施された。

原発巣の術前診断は針生検62.1%、穿刺吸引細胞診30.0%などで、非浸潤癌が14.7%含まれていた。原発巣主占拠部位はC領域43.9%、A領域21.9%、腫瘍径はT1c 36.8%、T2 29.2%の順で、臨床病期はI 54.0%、IIA 28.7%、非浸潤性乳管癌(DCIS)もあったことから0期が14.5%含まれていた。

生検方法は、色素法とRIの併用61.4%、色素法単独22.9%、RI単独12.2%。色素はインジゴカルミン65.3%、インドシアニングリーン27.9%、併用6.6%であった。

RIは、フチン92.9%、スズコロイド6.9%、併用0.2%であった。

同等率は98.6%、方法別では色素法単独97.1%、色素・RI併用99.0%、RI法単独99.1%と欧米の成功率93%を上回った。色素の種類別では、インジゴカルミン単独96.5% (498/516)、ICG単独99.6% (222/223) ? RIの種類別では、色素・スズコロイド併用98.7% (157/159)、スズコロイド単独100.0% (8/8)、色素・フチン併用97.6% (1849/1894)、フチン酸単独98.6% (358/363)であった。色素およびアイソトープの種類別でもそれぞれ96.6%以上、97.0%以上の高い成功率であった。SLN摘出個数は色素法単独が他の2法より有意に多かったものの1個以内の差であった。

迅速病理診断は85.7%で実施され、多くが入院時、乳房手術と同時に施行された。方法は組織診/HEが77.6%を占め、迅速診断の結果83.7%で転移がなく、81.5%で同日の腋窩リンパ節郭清が省略された。

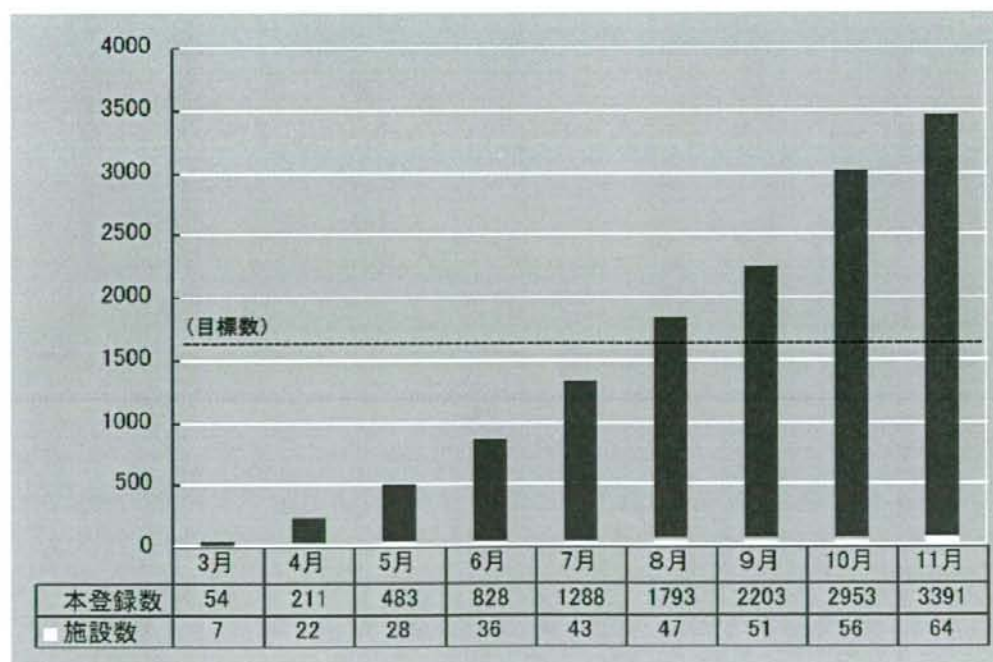
副作用は調査対象1,709例において、色素注入によるGrade III, IVの重篤な副作用は、全く認められず、Grade Iに相当する一過性の皮疹を2例(0.06%)認めるのみであった。RI法による副作用は、全く認められなかった。

色素の投与量は、5mlを採用していた施設が最も多かった。施設毎のRIの標準的な投与量は、80%の施設で111MBq以下であった。

表 1. 参加予定施設 64 施設

関西労災病院	及川病院	聖路加国際病院
北九州市立医療センター	神奈川県立がんセンター	大阪赤十字病院
国立がんセンター中央病院	大府立成人病センター	東邦大学医療センター大橋病院
東邦大学医療センター大森病院	東邦大学医療センター佐倉病院	よこはま乳癌と胃腸の病院
筑波メディカルセンター病院	京都府立医科大学附属病院	平塚共済病院
愛知県がんセンター中央病院	隈 病院	福井赤十字病院
都立駒込病院	兵庫医科大学病院	九州大学病院
名古屋大学医学部附属病院	東京女子医科大学病院	日本医科大学付属病院
総合上飯田第一病院	自治医科大学附属病院	熊本市立熊本市民病院
さいたま赤十字病院	大分大学医学部附属病院	川崎医科大学附属病院
星総合病院	聖マリアンナ医科大学病院	トヨタ記念病院
新潟県立がんセンター新潟病院	北海道大学病院	大阪厚生年金病院
信州大学医学部附属病院	朝日大学歯学部附属村上記念病院	九茂病院
岡山大学病院	名古屋市立大学病院	大阪労災病院
帝京大学医学部附属病院	日本赤十字社長崎原爆病院	金沢大学医学部附属病院
新潟大学医学部総合病院	横浜旭中央総合病院	山口県立総合医療センター
社会保険久留米第一病院	順天堂大学順天堂浦安病院	長野赤十字病院
熊本大学医学部附属病院	兵庫県立加古川病院	国立がんセンター東病院
九州中央病院	大阪市立大学医学部附属病院	九州医療センター
博愛会相良病院	埼玉医科大学病院(埼玉医科大学国際医療センター)	名古屋第二赤十字病院
旭川医科大学病院	近畿大学医学部附属病院	
八尾市立病院	国立病院機構 九州がんセンター	

図 1. 参加施設数および本登録数の推移



D. 考察

本試験は、世界的に早期乳癌の標準治療に組み込まれているセンチネルリンパ節生検について、わが国で使用されている薬剤の効果（同定率）と安全性の同等性を確認するために計画されたものである。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を対象とし、174施設（63%）から回答があった。その結果、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。しかし、わが国で実施されている本方法で用いられている色素、RIは、適応外使用であったり、あるいは未承認薬のため、改めて効果（同定率）と安全性について、先進医療に引き続き、臨床確認試験を行うに至った。

その結果は、我が国においてセンチネルリンパ節生検で用いられている色素とRIの効果（同定率）と安全性は、欧米で標準的に用いられている検査手技と同等以上の結果であった。したがって、今後は、本結果をもって保険収載を求めていく予定である。さらに、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、

micrometastasis に対する対応などについても検討する予定である。

E. 結論

我が国で使用可能な色素（ICG、インジゴカルミン）、RI（Tc99m-スズコロイド、Tc99m-フチン酸）でのセンチネルリンパ節生検は、いずれも海外の大規模臨床研究の成績を上回る良好な同定率を示し、また、極めて安全性の高い薬剤であることが示された。本結果をもとに、使用薬剤の保険適応拡大および同手技の保険収載を求め、さらに、議論の多いいくつかの課題についても検討する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

中村清吾

1. 秋山太、金子朋代、加藤洋、岩瀬拓士、津田均、佐藤一彦、上田重人、真能正幸、竹田雅司、増田慎三、辻本正彦、吉留克英、稲治英生、片岡竜貴、中島弘、菰池佳史、中村清吾、鈴木高祐、津川浩一郎、若狭研一：Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients:Results of a multi-center trial using the one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay. *Clinical Cancer Research*; CCR-08-1881R1, 2008.
2. 中村清吾：乳癌診療における乳腺MRIの役割。 *日独医報*；54：16-21、2009.
3. 中村清吾：患者、臨床医は病理医に何を求めているか B. 臨床医は病理医に何を求めているか。 *病理と臨床*；27：266-270、2009.

津川浩一郎

1. Takei J, Tsunoda-Shimizu H, Kikuchi M, Kawasaki T, Yagata H, Tsugawa K, Suzuki K, Nakamura S, Saida Y.: Clinical implications of architectural distortion visualized by breast ultrasonography. *Breast Cancer* 15(4): 1340-6868, 2008.
周術期の乳癌薬物療法—現状と将来展望。 *乳癌の臨床* 2 2：165-173、2007.
2. Tsunoda-Shimizu H, Hayashi N, Hamaoka T, Kawasaki T, Tsugawa K, Yagata H, Kikuchi M, Suzuki K, Nakamura S.: Determining the morphological features of breast cancer and predicting the effects of neoadjuvant chemotherapy via diagnostic breast imaging. *Breast Cancer* 15(2):133-140, 2008.
3. 津川浩一郎：センチネルノードナビゲーション手術（SNNS）の進歩と展望 *内分泌領域癌. 外科* 70 (4)：428-432, 2008.

岩田広治

1. 岩田広治：国際共同臨床試験の現状と課題 3) 乳がん。 *腫瘍内科* 2(3) 205-211, 2008.
2. Shigeru Matsushima, Hideyuki Nishiofuku, Hiroji Iwata, Seiichi Era, Yoshitaka Inaba and Yasutomi Kinosada: Equivalent cross-relaxation rate imaging of axillary lymph nodes in breast cancer.
3. *J. Magn. reson. Imaging* 2008;27:1278-1283.
4. 岩田広治：乳がんに対する術前ホルモン療法の新潮流。 *Mebio* 26:6-12, 2008
5. Shigehira Saji, Masakazu Toi, Satoshi Morita, Hiroji Iwata, Yoshinori Ito, Shinji

Ohno, Tadashi Kobayashi, YasuoHozumi, Junichi Sakamoto: Dose-finding phase I and pharmacokinetic study of capecitabine (Xeloda) in combination with epirubicin and cyclophosphamide (CEX) in patients with inoperable or metastatic breast cancer. *Oncology* 72:330-337, 2007

大野真司

1. 川口英俊、大野真司：乳癌 治療 90:36-39, 2008.

秋山 太

1. M. Koizumi, M. Koyama, K. Tada, S. Nishimura, Y. Miyagi, M. Makita, M. Yoshimoto, T. Iwase, R. Horii, F. Akiyama, T. Saga: The feasibility of sentinel node biopsy in the previously treated breast. *European Journal of Surgical Oncology* 34:365-368, 2008.
2. MasafumiKurosumi, Yuichi Takatsuka, Toru Watanabe, Shigeru Imoto, Hideo Inaji, Hitoshi Tsuda, Futoshi Akiyama, Goi Sakamoto, Tadashi Ikeda, ShinzaburoNoguchi:Histopathological assessment of anastrozole and tamoxifen as preoperative (neoadjuvant) treatment in postmenopausal Japanese women with hormone receptor-positive breast cancer in the PROACT trial. *J Clin Cancer Res Clin Oncol*:134:715-722, 2008.
3. Honnma N., Horii, R., Iwase, T., Saji, S., Younes, M., Takubo, K., Matsuura, M., Ito, Y., Akiyama, F., Sakamoto, G.: Clinical importance of estrogen receptor-beta evaluation in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen therapy. *J Clin Oncol*:26:3727-3734, 2008.
4. Hideo Inaji, Futoshi Akiyama: Breast cancer: individualized diagnosis for tailored treatment. *Breast Cancer*:15:115-116, 2008.
5. Honnma N., Horii, R., Iwase, T., Saji, S., Younes, M., Takubo, K., Matsuura, M., Ito, Y., Akiyama, F., Sakamoto, G.: Clinical importance of estrogen receptor-beta evaluation in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen therapy. *J Clin Oncol*:6:10, 2008.
6. Naoko Honma, ShgehiraSaji, RieKurabayashi, Junko Aida, Tomio Arai, Rie Horii, Futoshi Akiyama, Takuji Iwase, Nobuhiro Harada, MamounYounes, Masakazu Toi, KaiyoTakubo and Goi Sakamoto: Oestrogen receptor- β but not oestrogen receptor- β cx is of prognostic value in apocrine carcinoma of the breast. *Journal Compilation*:116:923-930, 2008.
7. ShinobuUemura, Yoshiyuki Osamura, Futoshi Akiyama, Keiichi Honma, MasafumiKurosumi, Hironobu Sasano, Satoshi Toyoshima, Hitoshi Tuda, Josef

Ruschoff, and Goi Sakamoto: What Causes Discrepancies in HER2 Testing for Breast Cancer? A Japanese Ring Study in Conjunction With the Global Standard. *Anatomic Pathology*; 130:883-891, 2008.

8. 堀井理絵、秋山 太: 乳腺疾患の病理. 画像診断; 28: 265-274, 2008.
9. 中村清吾、増田慎三、岩田広治、戸井雅和、黒井克昌、黒住昌史、津田均、秋山太: 原発乳癌に対する FEC followed by docetaxel 100 mg/m²併用療法による術前化学療法の評価—JBCRG02—. 乳癌の臨床; 23: 111-117, 2008.
10. 秋山 太: 乳管内病変の良・悪性鑑別診断—篩状構造の鑑別点について—. 乳癌の臨床; 23: 269-273, 2008.
11. 堀井理絵、秋山 太: 組織型分類の解説—日本乳癌学会—. 病理と臨床; 26: 1024-1028, 2008.
12. 堀井理絵、秋山 太: 断端の診断. 病理と臨床; 26: 1042-1046, 2008.
13. 堀井理絵、荻谷 朗子、大迫 智、秋山 太: DCISの病理組織学的亜分類とその意義. 乳癌の臨床; 23: 471-477, 2008.
14. 荻谷 朗子、堀井理絵、大迫 智、秋山 太: 非浸潤性乳管癌の発見契機別形態学的特徴. 乳癌の臨床; 23: 531-535, 2008.

元村和由

1. Motomura K, Nagumo S, Komoike Y, Koyama H, Inaji H. Accuracy of imprint cytology for intraoperative diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. *Ann Surg.* 2008; 247:839-842.

徳田安春

1. Tokuda Y, Ohde S, Takahashi O, Hinohara S, Fukui T, Inoguchi T, et al. Influence of Income on Health Status and Healthcare Utilization in Working Adults: an Illustration of Health among the Working Poor in Japan. *Japanese Journal of Political Science.* 2009;10(01):79-92.
2. Tokuda Y, Fujii S, Jimba M, Inoguchi T. The relationship between trust in mass media and the healthcare system and individual health: evidence from the AsiaBarometer Survey. *BMC Medicine.* 2009 Jan 22;7(1):4.
3. Tokuda Y, Yoshioka Y, Aizawa M, Tanaka M, Ohde S, Motomura K, et al. Physicians' Use of Local Dialects during Communication with Patients. *General Medicine.* 2008;9(1):13-9.
4. Tokuda Y, Takahashi O, Ohde S, Shakudo M, Yanai H, Shimbo T, et al. Sociodemographic Characteristics for Use of Complementary and Alternative Medicine in Japan. *General Medicine.* 2008;9(1):31-9.
5. Tokuda Y, Okubo T, Ohde S, Jacobs J, Takahashi O, Omata F, et al. Assessing Items

- on the SF-8 Japanese Version for Health-Related Quality of Life: A Psychometric Analysis Based on the Nominal Categories Model of Item Response Theory. *Value in Health*. 2008 Sep 9.
6. Tokuda Y, Okamoto S, Yoshioka Y, Aizawa M, Tanaka M, Motomura K, et al. The influence of medical jargon mixed with foreign terminology in the Japanese clinical environment. *Intern Med*. 2008;47(14):1329-34.
 7. Tokuda Y, Ohde S, Takahashi O, Shakudo M, Yanai H, Shimbo T, et al. Relationships between Working Status and Health or Healthcare Utilization among Japanese Elderly. *Geriatrics & Gerontology International*. 2008;8(1):32-40.
 8. Tokuda Y, Ohde S, Takahashi O, Shakudo M, Yanai H, Shimbo T, et al. Prospective health diary study for new onset chest symptoms in the Japanese general population. *Internal Medicine*. 2008;47(1):25-31.
 9. Tokuda Y, Obara H, Nakazato N, Stein GH. Acute care hospital mortality of schizophrenic patients. *Journal of Hospital Medicine*. 2008;3(2):110-6.
 10. Tokuda Y, Jimba M, Yanai H, Fujii S, Inoguchi T. Interpersonal trust and quality-of-life: a cross-sectional study in Japan. *PLoS ONE*. 2008;3(12):e3985.
 11. Tokuda Y, Inoguchi T. Interpersonal Mistrust and Unhappiness Among Japanese People. *Social Indicators Research*. 2008;89(2):349-60.

学会発表

1. 中村清吾: 病理診断科に対する臨床医の期待—外科医の立場より. 第97回日本病理学会市民公開講座 2008.5.15-17、金沢.
2. Tsugawa K, Kuwayama T, Yagata H, Nishizaki-Takei J, Hayashi N, Yoshida A, Mori M, Hamaoka T, Suzuki K, Nakamura S: Sentinel node biopsy and elimination of axillary dissection for the clinically node-negative patients with primary breast cancer after preoperative chemotherapy. The International College of Surgeons The 54th Annual Congress of the Japan Section 2008.6.7, Tokyo.
3. Nakamura S: Recent advancement of primary therapy for breast cancer and the importance of image-guided biopsy. The 26th International Association for Breast Cancer Research 2008.9.22-24, Kurashiki.
4. 中村清吾: 特別報告「センチネルリンパ節生検に対する多施設共同臨床確認試験」の中間報告 第16回日本乳癌学会学術総会 2008.9.26-27、大阪.
5. 矢形寛、中村清吾、津川浩一郎、濱岡剛、桑山隆志、竹井淳子、林直輝、吉田敦、森美樹、鈴木高祐: 乳癌術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検における prospective study. 第16回日本乳癌学会学術総会 2008.9.26-27、大阪.

6. 森美樹、津川浩一郎、矢形寛、竹井淳子、桑山隆志、林直輝、吉田敦、角田博子、鈴木高祐、中村清吾：針生検でDCISと診断された症例に対するセンチネルリンパ節生検の適応。 第16回日本乳癌学会学術総会 2008.9.26-27、大阪。
7. 中村清吾：外科的治療の現状と今後の展開。 日本外科学会市民公開講座 2008.11.29、東京。
8. 中村清吾：妊娠関連乳癌の治療—得に妊婦に対する治療方法— 第14回日本産婦人科乳癌学会 2009.3.1、東京。

岩田広治

1. Hiroji Iwata, Masataka Sawaki, Yasuyuki Sato, Masaki Wada, Tatsuya Toyama, Eiichi Sasaki, Yasushi Yatabe, Tsuneo Imai: Analysis of biomarkers (P27, PTEN, and IGF-IR) after preoperative systemic treatment with the combination of docetaxel and trastuzumab in patients with locally advanced HER2-overexpressing breast cancer. 6th European Breast Cancer Conference 2008.4.15-19, Berlin.
2. 岩田広治：術前ホルモン療法の新展開。 外科系連合学会 2008.6.12 千葉（浦安）。
3. H. Iwata, N. Masuda, Y. Rai, K. Anan, T. Takeuchi, N. Kohno, H. Takei, Y. Yanagita, S. Noguchi: Estradiol (E2) suppression with monthly versus 3-monthly goserelin treatment in premenopausal patients with early breast cancer. 2008 Breast Cancer Symposium, 2008.9.5-7, Washington DC, USA.
4. H. Iwata*, A. Wang, K. Lau, K. Kakinuma, C. Rowland, W. Kim, Y. Yatabe, H. Higashimoto, J. Sninsky: Distant-metastasis-free Survival (DMFS) in Japanese Adjuvant Hormonal-treated Node-negative (N-), Estrogen-receptor Positive (ER+) Breast Cancer Predicted With an Expression Signature. The 26th congress of the international association for breast cancer research. 2008.9.22-24. Kurashiki, Japan.
5. Takashi Fujita, Toshinari Yamashita, Hironori Hayashi, Nobuyuki Tsunoda, Norimasa Tsuzuki, Akiyo Horio, Yukari Hato and Hiroji Iwata: The retrospective analyses of locoregional recurrence patterns and rates after mastectomy without irradiation in 1106 primary breast cancer patients. The 26th congress of the international association for breast cancer research. 2008.9.22-24. Kurashiki, Japan.
6. Toshinari Yamashita, Takashi Fujita, Hironori Hayashi, Nobuyuki Tsunoda, Norimasa Tsuzuki, Akiyo Horio, Yukari Hato and Hiroji Iwata: The 26th congress of the international association for breast cancer research. 2008.9.22-24. Kurashiki, Japan.
7. 岩田広治：HER2乳癌における分子標的治療。 第67回日本癌学会学術集会、シンポジウム：乳がん研究の新展開、基礎と臨床、2008.10.28 名古屋。

8. 川瀬孝和、松尾恵太郎、平木章夫、鈴木勇史、渡邊美貴、岩田広治、田島和雄、田中英夫：日本人集団における FGFR2 遺伝子多型と乳がん発症リスクの関係。第 67 回日本癌学会学術集会、2008. 10. 29 名古屋。
9. 松尾恵太郎、鈴木勇史、角田伸行、広瀬かおる、川瀬孝和、岩田広治*、田中英夫、田島和雄：初経年齢の乳がんリスクへの影響は、HER2・ホルモン受容体発現に有無によって異なる。第 67 回日本癌学会学術集会、2008. 10. 29 名古屋。
10. H. Iwata*, H. Inaji, T. Nakayama, N. Yamamoto, Y. Sato, Y. Tokuda, S. Noguchi, T. Ikeda :
11. A Phase II, Randomized, Open-label, Dose-finding Study of TAS-108, a Novel Steroidal Antiestrogen, Administered Orally in Postmenopausal Women with Advanced or Metastatic Breast Cancer. 31th San Antonio Breast Cancer Symposium: poster 2008. 12. 12 San Antonio, USA.
12. H. Iwata* T. Yamaguchi, N. Masuda, T. Toyama*, N. Taira, Y. Yamamoto, S. Saji, M. Kashiwaba on behalf of the NEOS: Randomized Phase III study of Postmenopausal Breast Cancer Patients who responded to neoadjuvant letrozole. St Gallen Oncology conference 2009, poster session, 2009. 3. 13 St Gallen, Switzerland.

大野真司

1. 川口英俊、重松英朗、山口博志、西村純子、片岡明美、中村吉昭、西山憲一、大野真司：乳癌におけるセンチネルリンパ節生検 (SLNB) ~771例の成績~ 第108回日本外科学会定期学術集会サージカルフォーラム、2008年5月15-17日、長崎
2. Kawaguchi H, Shigematsu H, Mori E, Nishimura S, Nakamura Y, Nishiyama K, Ohno S: The effectiveness of primary systematic chemotherapy on metastatic axillary lymph nodes in patients with breast cancer. The 26th Congress of the International Association for Breast Cancer Research, Sep 22-24. 2008, Kurashiki
3. 重松英朗、大野真司、川口英俊、山口博志、中村吉昭、片岡明美、西村純子：術前化学療法の原因巣と腋窩リンパ節転移巣に対する病理組織学的効果の比較検討。第16回日本乳癌学会学術総会、2008年9月26-27日、大阪
4. 山口博志、重松英朗、川口英俊、片岡明美、中村吉昭、大野真司：センチネルリンパ節生検994例の成績と微小転移に対する治療戦略。第16回日本乳癌学会学術総会、2008年9月26-27日、大阪
5. 西村純子、重松英朗、山口博志、川口英俊、片岡明美、中村吉昭、大野真司：センチネルリンパ節生検 (SLND生検) 腋窩郭清省略後に腋窩再発をきたした3例の検討。第16回日本乳癌学会学術総会、2008年9月26-27日、大阪

元村和由

1. 元村和由、石飛真人、菰池佳史、小山博記、稲治英生。乳癌に対する捺印細胞診の術中センチネルリンパ節転移診断における有用性。第 108 回日本外科学会総会(長

崎) 2008. 5. 15-17

2. 元村和由、石飛真人、菰池佳史、小山博記、稲治英生、井上正宏、長江英夫、長野勇. 磁性体ナノ粒子を用いた乳癌に対する新しい温熱療法の開発. 第46回日本癌治療学会総会(名古屋) 2008. 10. 30-11. 1
3. Motomura K, Ishitobi M, Komoike Y, Koyama H, Inaji H, Inoue M, Nagae H, Nagano I. Novel thermal tumor ablation for breast cancer in mice using magnetic nanoparticles. 31th San Antonio Breast Cancer Symposium(San Antonio, USA) 2008. 12. 10-14

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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いと考えられている。

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、特に米国白人が高く、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拡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をすることで、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

切除術の標準術式となり、現在に至っている。さらに 30 年ほど前に開始された乳房温存療法（乳癌の存在する部分のみを切り取る乳房部分切除と放射線照射を組み合わせた方法）でも、乳房切除術とて生存率に差がないことが示され、現在日本全国の乳癌手術の約 50%は乳房温存療法が行われている。乳房に対する切除の仕方は、この 30 年の間に部分切除が標準となり、術前の画像診断で広範囲な広がり示す乳癌や、美容的に乳房温存が困難と考えられる症例以外は、まず温存療法が勧められる。これに対して、腋窩リンパ節は乳房のリンパ流がもっとも流れやすいリンパ節であり、癌の完全切除を目指して、郭清するのが標準術式であった。しかし、腋窩郭清をすることによる後遺症としての患肢のリンパ浮腫や、皮膚の知覚異常などが問題にされるようになってきた。そこで、腋窩リンパ節転移の正確な判断をする方法として、検討され実用化されたのが、センチネルリンパ節生検という方法である。

2.2 センチネルリンパ節生検

1) センチネルリンパ節生検の歴史

センチネルリンパ節生検(SLNB)は 1977 年 Cabanas が陰茎癌に用いたことに始まり、1992 年 Morton らが悪性黒色腫に用いて、その有用性を報告した後、広く行われるようになってきた。乳癌に対しては 1993 年 Krag らがガンマープローブ法で 1994 年 Giuliano らが色素法での成績を報告している。日本では 1996 年から金沢大学の野口らが研究を開始し、1998 年には Sato らがアイソトープを用いた成績を報告し、その後日本乳癌学会の班研究で取り上げられ、広く知られるようになった。

2) SLNB の概念

SLN とは原発巣からリンパ管に入った癌細胞が最初に到達するリンパ節（前哨リンパ節、みはりリンパ節）であり、領域リンパ節の中では最も転移の可能性が高いリンパ節である。実際に腫瘍周囲に造影剤を打つと、リンパ管が染まりリンパ節にたどりつく、このリンパ節を SLN と考えるわけである。そこで、このリンパ節を同定・生検し癌の転移の有無を調べて、領域リンパ節全体の転移の指標にしようとする方法がセンチネルリンパ節生検（SLNB）である。

3) SLN の同定法

センチネルリンパ節を同定する方法には、色素を用いる色素法とアイソトープを用いるガンマープローブ法、色素とアイソトープを用いる併用法がある。どの方法も腫瘍の近傍あるいは乳輪部にトレーサー（色素あるいはアイソトープ）を注射して、この流れを参考にして SLN を同定するのが一般的である。

① 色素法

手術直前に手術室で、腫瘍の近傍あるいは乳輪部に色素を注射して、色に染まったリンパ管を探し、これが到達するリンパ節を SLN として摘出する方法である。

② ガンマープローブ法

手術前日あるいは当日にテクネシウム (^{99m}Tc) でラベルされたアイソトープ粒子を腫瘍近傍あるいは乳輪部に注射をして、リンフォシンチグラフィーを撮影する。これによって RI の取りこまれた SLN の存在と場所がある程度確認される。そして、手術室ではハンディータイプのガンマープローブを用いて、RI の取りこまれたリンパ節を探して摘出する。

③ 併用法

色素法とガンマープローブ法を併用して行う方法であり、センチネルリンパ節の同定率では最も高いと言われている。