

2009 18014A

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 北川 雄光

平成 22(2010)年 3月

主任研究

慶應義塾大学医学部外科 教授
北川 雄光

分担研究

- ・ 慶應義塾大学医学部放射線科 助教
中原 理紀
- ・ 慶應義塾大学医学部外科 専任講師(学部内)
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. 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5
慶應義塾大学・中原 理
3. 胃癌センチネルリンパ節生検における一次リンパ管内の癌細胞検出と
その臨床的意義の検討6
慶應義塾大学・竹内 裕也
4. 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8
東京慈恵会医科大学・矢永 勝彦
5. 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10
鹿児島大学・夏越 祥次
6. 胃癌の Sentinel lymph node (SN) 同定における偽陰性症例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 —13
金沢大学附属病院・藤村 隆
8. 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15
大阪府立成人病センター・宮代 勲
9. 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16
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23

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

研究総括

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」の結果が解析され、平成 21 年 5 月の米国臨床腫瘍学会にて発表された。胃癌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。また偽陰性例の解析から、胃癌センチネルリンパ節生検に基づく縮小手術の適応は、cT1N0 腫瘍長径 4 cm 以下と結論づけられた。また、術中迅速病理診断の精度に限界があることから、術中迅速病理診断にてセンチネルリンパ節転移陰性であった場合でもセンチネルリンパ節流域 (SN basin) 郭清を施行することが推奨された。現在、本試験と合わせて約 500 例を目標に症例集積を順調に遂行し、胃癌センチネルリンパ節生検の安全性、有効性を検証している。

また、今後胃癌センチネルリンパ節生検を用いた縮小手術を実用化するための課題について各個研究を推進した。

竹内らは病理学的・分子生物学的手法を用いて胃癌原発巣からセンチネルリンパ節にいたるリンパ管内の癌細胞の存在を探り、その臨床的意義を検証した。その結果、センチネルリンパ節転移と一次リンパ管内の癌細胞の存在には有意な相関が認められ、現時点ではセンチネルリンパ節転移陰性例における縮小手術においても最低限一次リンパ管を含む SN basin 郭清は行うべきであることを示した。一方、藤村らは、SN basin 郭清を施行しても機能温存・縮小手術が十分可能であることを示した。夏越らは SmartCycler II を用いた術中 RT-PCR 法によるセンチネルリンパ節の術中迅速微小転移診断の可能性について検討した。センチネルリンパ節生検を行った 105 例で評価を行い、免疫組織学的転移陰性例の中で 3 例 (2.9%) に RT-PCR 陽性を認め高感度検出法としての意義を示した。津田らは、センチネルリンパ節 (SLN) 生検とバックアップ郭清が行われた乳癌患者 77 名を対象に、SLN と非 SLN 全部について 100 μ m 毎の連続組織切片を作製し、SLN における微小転移はマクロ転移と同様に非 SLN 転移の頻度が高かったが、SLN における遊離腫瘍細胞 (ITC) 例では非 SLN 転移は低頻度であることを示した。また、高木らは偽陰性例の詳細な解析を行い、組織学的な特徴はないが、充実性転移リンパ節では偽陰性となる可能性を示した。宮代らは、新たに開発された鏡視下手術における ICG fluorescence imaging system の有用性を検証した。矢永らは赤外線腹腔鏡を用いた ICG 局注赤外線観察によるセンチネルリンパ節同定に関する検証を行い、腫瘍径 4cm 以内の胃癌切除症例に対して良好な成績を報告した。中原らは Tc-99m pertechnetate の放射化学的純度は胃癌のセンチネルリンパ節生検に影響を与えないことを示し、Tc-99m の親核種である Mo-99 の供給不足状況においても支障がないことを示した。(健康危険情報について特記すべきことなし)

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 教授

研究要旨

本臨床試験は順調に症例登録が進んでおり、今年度末までに 500 例の登録を完了する見込みである。これまでの解析結果から、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胃癌においても成立すること、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胃癌リンパ節転移予測が可能となることが確認された。

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 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

昨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。

この試験とあわせて、今年度末までに 500 例の登録を完了する見込みである。

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」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

本臨床試験は順調に症例登録が進んでおり、今年度末までに 500 例の登録を完了する見込みである。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) Takeuchi H, Saikawa Y, Kitagawa Y. Laparoscopic sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Asian J Endosc Surg* 2009; 2 : 13-17.
- 2) 竹内裕也, 北島政樹, 北川雄光 : SNNS の概念. *外科* 70(4) : 357-361, 2008.
- 3) 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.
- 4) 竹内裕也, 才川義朗, 上田政和, 北川雄光 : 早期胃癌に対する sentinel node 理論に基づくリンパ行性癌転移診断・治療の展開. *脈管学* 48(5) : 415-418, 2009.03

- 5) 竹内裕也, 才川義朗, 熊谷厚志, 和田則仁, 菅沼和弘, 大山隆史, 北川雄光 : 早期胃癌腹腔鏡下胃切除術の適応規準-Sentinel Node Navigation Surgery の立場から-. *消化器内視鏡* 21(5) : 755-758, 2009.05
- 6) 竹内裕也, 才川義朗, 入野誠之, 和田則仁, 菅沼和弘, 大山隆史, 向井萬起男, 上田政和, 北川雄光 : センチネルリンパ節におけるリンパ行性微小転移診断と Immunoresponse. *リンパ学* 32(1) : 24-27, 2009.06
- 7) 竹内裕也, 才川義朗, 和田則仁, 高橋常浩, 中村理恵子, 大山隆史, 北川雄光 : 胃癌手術と Sentinel Node Navigation Surgery. *消化器外科* 32(10) : 1577-1582, 2009.09
- 8) 竹内裕也, 北川雄光 : 胃癌センチネルリンパ節生検の現状と今後の展望. *胃がん perspective*, メディカルレビュー社, 東京 2(3) : 17-25, 2009.09

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 安全性に関する多施設共同臨床試験

中原理紀 慶應義塾大学医学部放射線科 助教

研究要旨

Tc-99m の親核種である Mo-99 が本邦では不足しているため、センチネルリンパ節生検に今まで用いていた高純度の Tc-99m pertechnetate 製剤が手に入りにくい状況に陥っている。Tc-99m tin-colloid を標識するにあたり放射化学的純度の低い Tc-99m pertechnetate 製剤を用いた場合にセンチネルリンパ節生検に与える影響について検証した。平成 21 年 6 月より 22 年 2 月まで 40 例の胃癌患者に対して放射化学的純度の低い製剤を用いた RI 法によるセンチネルリンパ節生検を施行した。Tc-99m tin-colloid の標識方法は従来どおりとし、30 分後に内視鏡下のもと腫瘍周囲粘膜下に 0.5cc×4 箇所(合計 2cc)投与を行った。摘出されたリンパ節の RI カウントを測定したところ従来とほぼ同様であった($P>0.05$)。平成 21 年 5 月までと比較して、1 症例あたりのセンチネルリンパ節数やセンチネルリンパ節の解剖学的分布に明らかな統計的有意差を認めなかった($P>0.05$)。以上より、Tc-99m pertechnetate の放射化学的純度は胃癌のセンチネルリンパ節生検に影響を与えないことが示された。

A. 研究目的

放射化学的純度の高い Tc-99m pertechnetate (Tc-p) が臨床的に使用困難な状況に陥ったため、Tc-99m tin-colloid を標識するにあたり放射化学的純度の低い Tc-p を用いた場合にセンチネルリンパ節生検に与える影響について検証した。

B. 研究方法

平成 21 年 6 月より 22 年 2 月まで 40 例の胃癌患者に対して放射化学的純度の低い Tc-p を用いた RI 法によるセンチネルリンパ節生検を施行した。Tc-99m tin-colloid の標識方法は従来どおりとし、30 分後に内視鏡下のもと腫瘍周囲粘膜下に 0.5cc×4 箇所(合計 2cc)投与を行った。RI 投与時間、手術時間はこれまでと同様のプロトコールとし、リンパ節の RI カウントを測定した。センチネルリンパ節は従来と同様にバックグラウンドカウントの 10 倍以上を有するリンパ節と定義した。

C. 研究結果

摘出されたリンパ節の RI カウントを測定したところ従来の放射性純度の高い Tc-p を用いた場合とほぼ同様であった($P>0.05$)。平成 21 年 5 月までと比較して、1 症例あたりのセンチネルリンパ節数やセンチネルリンパ節の解剖

学的分布に明らかな統計的有意差を認めなかった($P>0.05$)。

D. 考察

本邦では Tc-99m の親核種である Mo-99 を 100%海外からの輸入に依存している。平成 21 年度に入り Mo-99 の最大供給元であるカナダの原子炉が停止し、現在もなお Tc-p の供給が不足している。放射化学的純度の高い Tc-p を一般臨床で使用するには Mo-99-Tc-99m ジェネレータが必要であるが、その供給は非常に少ないため利用困難な状況にある。

そこで我々は放射化学的純度の低い Tc-p を用いて Tc-99m tin-colloid を標識した場合にセンチネルリンパ節同定率が低下しないかどうかを検証した。その結果、同定率は従来とほぼ同様であることがわかり、放射化学的純度の高い Tc-p を用いない現状でも十分に RI 法による胃癌のセンチネルリンパ節生検が可能であることが判明した。

G. 研究発表(業績)

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

胃癌センチネルリンパ節生検における一次リンパ管内の癌細胞検出と その臨床的意義の検討

竹内裕也 慶應義塾大学医学部 外科 専任講師(学部内)

研究要旨

病理学的・分子生物学的手法を用いて胃癌原発巣からセンチネルリンパ節にいたるリンパ管内の癌細胞の存在を探り、その臨床的意義を検証した。その結果、センチネルリンパ節転移と一次リンパ管内の癌細胞の存在には有意な相関が認められることが明らかとなった。また一次リンパ管癌細胞陽性例は未分化型、あるいはly因子陽性と有意に相関していた。センチネルリンパ節陰性であっても一次リンパ管陽性例がみられることから、現時点ではセンチネルリンパ節転移陰性例における縮小手術においても最低限一次リンパ管を含む sentinel lymphatic basin dissection は行うべきであると考えられた。

A. 研究目的

センチネルリンパ節生検を応用した早期胃癌縮小手術あるいは内視鏡治療(ESD/EMR)＋センチネルリンパ節生検の導入にあたり、はたしてセンチネルリンパ節だけの pick up による転移検索でよいのか、あるいはセンチネルリンパ節を含むそのリンパ領域を切除する sentinel lymphatic basin dissection が必要なのかははまだ定説がない。今回病理学的・分子生物学的手法を用いて胃癌原発巣からセンチネルリンパ節にいたるリンパ管内の癌細胞の存在を探り、その臨床的意義を検証することを目的とする。

B. 研究方法

約40例のcT1/T2N0胃癌患者を対象に以下の項目を検討し、リンパ管内に存在する癌細胞の臨床的意義を検証する。1)開腹胃切除あるいは腹腔鏡下胃切除術において術中同定されたセンチネルリンパ節内微小転移を病理組織学的に、あるいはreal time RT-PCR法を用いて検出する。2)さらに色素法により同定される腫瘍原発巣とセンチネルリンパ節を結ぶ一次リンパ管を採取し、同RT-PCR法あるいは病理組織学的に癌細胞の存在を検討する。3)リンパ管内癌細胞陽性例における臨床病理学的特徴の検討を行う。

(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

これまで35症例のセンチネルリンパ節と一次リンパ管について病理組織学的検討とRT-PCR法を行った。その結果、センチネルリンパ節と一次リンパ管ともに病理かつRT-PCR陰性であったものは20例(57%)であった。次にセンチネルリンパ節が病理あるいはRT-PCRで陽性であった11例中10例(91%)は一次リンパ管のRT-PCRが陽性であった。また35例中4例(11%)はSN陰性であるが、一次リンパ管はRT-PCR陽性であった。この結果からセンチネルリンパ節転移と一次リンパ管内の癌細胞の存在には有意な相関($p < 0.0001$)が認められることが明らかとなった。また一次リンパ管癌細胞陽性例は未分化型、あるいはly因子陽性と有意に相関していた。

D. 考察

センチネルリンパ節陰性であっても一次リンパ管陽性例がみられることから、現時点ではセンチネルリンパ節転移陰性例における縮小手術においても最低限一次リンパ管を含む sentinel lymphatic basin dissection は行うべきであると考えられた。

E. 結論

病理学的・分子生物学的手法を用いて胃癌原発巣からセンチネルリンパ節にいたるリンパ管内の癌細胞の存在を探り、その臨床的意義を検証した。センチネルリンパ節転移陰性であっ

ても一次リンパ管陽性例がみられることから、現時点ではセンチネルリンパ節転移陰性例における縮小手術においても最低限一次リンパ管を含む sentinel lymphatic basin dissection は行うべきであると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 竹内裕也：胃癌センチネルリンパ節生検におけるリンパ管内の癌細胞検出とその臨床的意義の検討. 手術 64(1)：91-96, 2009.

2. 学会発表

- 1) 竹内裕也. 胃・十二指腸疾患における画像支援診断による navigation surgery. 第 28 回日本画像医学会 東京, 2009.02
- 2) 竹内裕也, 上田政和, 才川義朗, 大山隆史, 和田則仁, 菅沼和弘, 北川雄光. センチネルリンパ節を標的とした癌微小転移診断と新しい低侵襲個別化治療法の開発. 第 5 回日本消化管学会総会学術集会 東京, 2009.02
- 3) 竹内裕也, 才川義朗, 和田則仁, 大山隆史, 高橋常浩, 中村理恵子, 北川雄光. センチネルリンパ節理論に基づく食道癌、胃癌に

対するテーラーメイドがん治療の現状と展望. 第 33 回日本リンパ学会総会 大阪, 2009.07

- 4) 竹内裕也, 才川義朗, 和田則仁, 大山隆史, 高橋常浩, 中村理恵子, 向井萬起男, 北川雄光. 胃癌センチネルリンパ節生検におけるリンパ微小転移迅速診断の意義と OSNA 法の展開. 第 11 回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会学術集会 東京, 2009.11
- 5) 熊谷厚志, 才川義朗, 大山隆史, 菅沼和弘, 和田則仁, 竹内裕也, 久保田哲朗, 北川雄光. ESD とその後の Sentinel node biopsy は治療戦略として成立するのか?. 第 81 回日本胃癌学会総会 東京, 2009.03
- 6) 熊谷厚志, 才川義朗, 伊藤 亮, 大山隆史, 中原理紀, 菅沼和弘, 和田則仁, 竹内裕也, 久保敦司, 北川雄光. センチネルリンパ節分布に基づいた早期胃癌におけるリンパ節郭清の個別化. 第 64 回日本消化器外科学会総会 大阪, 2009.07

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 安全性に関する多施設共同臨床試験

矢永勝彦 東京慈恵会医科大学 外科 教授

研究要旨

引き続き、早期胃癌における縮小手術の適応の判定手段としての赤外線腹腔鏡観察の有用性および胃癌における ICG 局注赤外線観察によるセンチネルリンパ節同定の研究を行った。平成 21 年 6 月より厚生労働省より先進医療として認可され開始している。腫瘍径 4cm 以内の胃癌切除症例に対し赤外線内視鏡を応用したセンチネルリンパ節検索は安全に施行でき、手術中にセンチネルリンパ節が明確になるため、縮小手術を行う上で有用な指標となりうる。早期胃癌に対するセンチネルリンパ節検索後の縮小手術について同意が得られた症例に対し、安全に施行可能であった。

研究課題

早期胃癌における縮小手術の適応の判定手段としての赤外線腹腔鏡観察の有用性および胃癌における ICG 局注赤外線観察によるセンチネルリンパ節同定の研究

A. 研究目的

早期胃癌における縮小手術の適応の判定手段としての開腹下赤外線腹腔鏡観察の有用性安全性を確認し、ICG 局注赤外線観察センチネルリンパ節生検を行うことにより腹腔鏡下胃切除において、術中 pN0 はリンパ流域切除のみで十分であり、腫瘍径と深達度、リンパ流域の方向により部分切除か補助下胃切除かの振り分けができ、術中 pN(+)例は D2 郭清に移行する術式の選択が妥当か否か検討する。

B. 研究方法

対象は腫瘍径 4cm 以内の 4 型胃癌を除く術前診断 T1 (SM) N0 および T2 (MP) N0 胃癌切除症例。ICG を 0.5ml ずつ 4 か所に局注する。ICG で染色されたリンパ管が認められるリンパ流域が Lymphatic basin (LB) である。ICG 投与 20 分後の時点で、まず肉眼観察で LB を確認し記載する。肉眼観察で green node の同定を行い、陽性リンパ節付近にマーキングする。次に赤外線腹腔鏡を用いて赤外観察し、赤外での LB を確認し記載する。LB ごとに最遠位の赤外観察で ICG positive node (PN) を同定する。使用する赤外線腹腔鏡システムはオリンパス社より借用し用いる。

C. 研究結果

下記症例のセンチネルリンパ節検索を安全に施行できた。

平成 21 年度・・・7 例施行

転移症例 0 例

センチネルリンパ節同定率 100%

センチネルリンパ節感度 100%

D. 考察

赤外線内視鏡を応用したセンチネルリンパ節検索は安全に施行でき、手術中にセンチネルリンパ節が明確になるため、縮小手術を行う上で有用な指標となりうる。将来的にこれが応用できることがわかれば、手術中にこのセンチネルリンパ節を摘出し、転移が無ければ縮小手術が安全に施行できる。

E. 結論

赤外線内視鏡を応用したセンチネルリンパ節検索は安全に施行でき、胃癌に対する縮小手術を行う上で有用な指標となり得る。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mitsumori N, Nimura H, Takahashi N, Watanabe A, Sasaki T, Kashiwagi H, Yanaga K : Sentinel node navigation surgery for early malignant tumor of the duodenum. Jikei Med J 56(1) : 11-17, 2009
- 2) Ohdaira H, Nimura H, Takahashi N, Mitsumori N, Kashiwagi H, Narimiya N, Yanaga K : The possibility of performing a limited resection and a lymphadenectomy

for proximal gastric carcinoma based on sentinel node navigation. Surg Today 39(12) : 1026-1031, 2009

- 3) Ohdaira H, Nimura H, Fujita T, Mitsumori N, Takahashi N, Kashiwagi H, Narimiya N, Yanaga K : Tailoring treatment for early gastric cancer after endoscopic resection using sentinel node navigation with infrared ray electronic endoscopy combined with indocyanine green injection. Dig Surg 26(4) : 276-81, 2009

2. 学会発表

- 1) 三森教雄, 渡辺篤史, 松本 昌, 矢野文章, 西川勝則, 佐々木敏行, 高橋直人, 小村伸朗, 石橋由朗, 中田浩二, 柏木秀幸, 矢永勝彦 : 赤外線内視鏡によるリンパ流観察を

指標にした腹腔鏡下胃癌手術. 第 39 回胃外科・術後障害研究会, 仙台, 2009.10

- 2) 三森教雄, 高橋直人, 渡辺篤史, 佐々木敏行, 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢永勝彦 : 胃癌に対する腹腔鏡下手術の標準化を目指して. 第 64 回日本消化器外科学会総会, 大阪, 2009.7
- 3) Nimura H, Takahashi N, Sasaki T, Mitsumori N, Yanaga K : Clinical strategy of early gastric cancer under SNNS by infrared ray observation. 第 82 回胃癌学会, 新潟, 2010.3

H. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況 特になし

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 安全性に関する多施設共同臨床試験

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、正確な微小転移診断が重要である。RT-PCR法を用いたSmartCycler IIは40分で診断が可能である。センチネルリンパ節の術中迅速微小転移診断の可能性について検討した。進行胃癌から得られた肉眼的転移リンパ節と、非担癌患者から得られたリンパ節を用いてCEA, CK19をprimerとしてLightCyclerとの比較を行い、同等以上の検出能が確認された。センチネルリンパ節生検を行った105例で評価を行い、免疫組織学的転移陰性例の中で3例(2.9%)にRT-PCR陽性を認めた。今後、RT-PCR法により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と考えられる。

A. 研究目的

胃癌のセンチネルリンパ節(SN)生検において、迅速病理診断には限界があり、分子生物学的手法を用いた全量的診断が望まれる。SmartCycler II (Sephied社製)を用いたRT-PCR法による術中迅速微小転移診断の可能性について検討を行った。

B. 研究方法

CEAとCK-19をprimerに用いて、従来よりRT-PCR法で用いられているLightCyclerとSmartCycler IIによるhybridization probe法でRT-PCRを比較した。対象は鹿児島大学にて行なわれた進行胃癌症例で、肉眼的に明らかなリンパ節転移を有する8例から得られた47個の転移リンパ節と、良性疾患で外科治療が施行された16例より得られた22個の良性リンパ節35個を用いた。LightCyclerによる全行程が約180分を要するのに対して、SmartCycler IIでは約40分で検出可能であった。LightCyclerおよびSmartCycler IIは、Specificity 100%になるようにCut offを設定した。

さらに、cT1-2切除胃癌105例を用いて、Radio-isotope法によるSNの同定を行い、SmartCycler IIによる転移診断と、通常のHE染色による組織診断、AE1/AE3を用いたサイトケラチン免疫染色による転移診断との対比検討を行った。

C. 研究結果

LightCyclerによる検出感度はCEAが91.5%、CK-19が70.2%であり、SmartCycler IIによる検出感度はCEAで97.9%、CK-19で95.7%であった。CEA陽性もしくはCK-19陽性とした場合、Double markerによる検出感度はLightCyclerが91.5%、SmartCycler IIが100%であった。CEAでは両者で有意な差を認めなかったが($p=0.083$)、CK-19とDouble markerによる評価では、SmartCycler IIにおける検出感度が有意に高かった($p=0.0027$, $p=0.0455$)。

SNは全例で同定され、567個がSNと同定された。19個(10例)がHE染色で陽性であり、免疫染色で新たに15個(11例)に転移が検出された。HE染色および免疫染色にて転移陰性と診断された533個中5個(3例)がRT-PCR陽性と判定された。

D. 考察

SN生検では、正確なリンパ節転移診断が必須である。しかし、術中の病理学的診断には限界があり、微小転移の存在を考えると全量的なリンパ節転移診断が必要である。cT1-2N0胃癌61例におけるCEAをprimerとして用いたLightCyclerによるSN転移診断では、HE染色および免疫染色にて転移陰性であった48例中14例がRT-PCR陽性であった(Arigami et al. Ann Surg. 2006)。本研究で用いたSmartCycler IIは、①全行程40分で診断が可能である、②one step法でcontaminationが

少ない、③internal control も含めて multiple marker での検出が可能、という点において、術中迅速転移診断には適したシステムと考えられる。明らかな転移リンパ節および良性疾患から得られたリンパ節を用いた LightCycler による検出能の比較を行ったが、同等以上の検出能が確認された。また、double marker にて同時に診断を行うことにより、術中に精度の高い検出結果を得ることが可能である。SN 生検症例においても病理学的診断で転移陰性と診断された症例に RT-PCR 陽性例が認められており、微小転移の存在を示唆する結果であった。

E. 結論

SmartCycler II を用いたリンパ節転移診断は、従来の LightCycler による検出法と比較して同等以上の精度があり、SN の術中迅速転移診断に十分に臨床応用が可能であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yanagita S, Natsugoe S, Uenosono Y, et al : The utility of rapid diagnosis of lymph node metastasis in gastric cancer using a multiplex real-time reverse transcription polymerase chain reaction assay *Oncology*, 77 (3-4) : 205-11, 2009
- 2) Arigami T, Natsugoe S, Uenosono Y, et al. : CCR7 and CXCR4 expression predicts lymph node status including micrometastasis in gastric cancer, 35 (1) : 19-24, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

胃癌の Sentinel lymph node (SN) 同定における偽陰性症例

高木 融 東京医科大学外科学第三講座 講師

研究要旨

現在、胃癌に対する SNNS の臨床応用に向け偽陰性症例の検討は不可欠である。当施設で SN 同定を行った胃癌 227 例中リンパ節転移を 40 例に認め、偽陰性例は 4 例であった。正診率は 98.2% (223/227 例)、転移リンパ節検出感度は 90% (36/40 例) で、偽陰性は全て肉眼的リンパ節転移陽性例であった。偽陰性例の詳細は、高度のリンパ節転移症例で転移リンパ節(#3)近傍のリンパ管には放射線活性を認めたもの(症例 1)、転移リンパ節は non-SN であったが、近傍の非転移リンパ節が SN であったもの(症例 2)、67x90mm と腫瘍径が大きいもの(症例 3)、広範囲にリンパ節転移を認めたもの(症例 4)であった。偽陰性例に組織学的な特徴はなかったが、肉眼的リンパ節転移陽性症例では偽陰性となる可能性が生じた。

A. 研究目的

現在、胃癌に対する SNNS の可能性が検証されており、臨床応用に向け偽陰性症例の検討が必要と考えられる。今回、当施設における胃癌の偽陰性例 4 例を検討した。

B. 研究方法

SN 同定を行った胃癌 227 例中リンパ節転移症例は 40 例であった。SN 同定は RI 法または RI 色素併用法で行い、RI あるいは色素が流入したリンパ節を SN として検討した。

C. 研究結果

SN の平均個数は、5.4 個であった。偽陰性例を 4 例認め、正診率は 98.2% (223/227 例)、転移リンパ節検出感度は 90% (36/40 例) であった。偽陰性は全て肉眼的リンパ節転移陽性例であった。(症例 1) U-Post, Type 3, tub1, 40x45mm, pT2(MP) pN1(10/29)。SN は#2 リンパ節に 1 個で転移はなく、non-SN の#3 リンパ節 10 個に転移を認めた。転移リンパ節(#3)近傍のリンパ管には放射線活性を認めた。(症例 2) ML-Post, Type 0-IIa + IIc, tub2, 41x38mm, pT1(SM2) pN1(1/32)。SN は#5 リンパ節に 3 個、#6 に 2 個でいずれも転移はなく、non-SN の#5 リンパ節に 1 個転移を認めた。(症例 3) M-PostGre, Type 0-IIc, por2, 67x90mm, pT2(MP) pN1(1/36)。SN は#3 リンパ節に 2 個、#4sb に 2 個、#4d に 2 個、#7 に 1 個で転移は認めず、non-SN の#4d リンパ節に 1 個転移を認めた。腫瘍径が大きいこ

と、充実性転移であったことが偽陰性の原因と推察される。(症例 4) M-Post, Type 3, por1, 40x35mm, pT2(SS) pN2(14/38)。SN は#4d リンパ節に 7 個でいずれも転移はなかった。転移リンパ節は小弯側のみで non-SN の#1 リンパ節に 1 個、#3 に 11 個、#9 に 2 個転移を認めた。肉眼的に複数のリンパ節転移が術中に確認された。

D. 考察と結論

偽陰性例に組織学的な特徴はないが、肉眼的リンパ節転移陽性となるような充実性転移リンパ節では偽陰性となる可能性が生じ、慎重な対応が必要である。

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 第 81 回日本胃癌学会総会
胃癌の Sentinel lymph node (SN) 同定における偽陰性症例
- 2) 第 111 回日本外科学会定期学術集会
胃癌における Sentinel lymph nodes (SN) 同定と早期胃癌への応用の可能性
- 3) 第 64 回日本消化器外科学会総会
食道表在癌に対する SN 同定とその応用
- 4) 第 11 回 SNNS 研究会学術集会
胃癌の Sentinel lymph node (SN) 同定における問題点と課題

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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、色素と RI を用いたセンチネルリンパ節誘導手術の妥当性を、平成 21 年度も引き続き検討した。21 年度は 9 例に術中リンパ節生検を行い、転移は 1 例のみに認められ、本例と転移陽性例と流域数が 3 つであった計 3 例(重複あり)には定型手術が行われた。他の 6 例には機能温存手術が施行された。

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+ α 、D1+ β 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}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(箇所)に粘膜下に注入、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。

C. 研究結果

2009 年は 9 例(男 6 例、女 3 例)に sentinel node 生検が施行された。肉眼型は IIc 3 例、IIa+IIc 2 例、その他 4 例、組織型は高分化型 2 例、未分化型 7 例であった。全ての症例で sentinel node は同定され平均個数は 5 個であった。全体では色素のみ 4 個、RI のみ 16 個、両者陽性 26 個であり一致率は 57%と、3 年間で最も高率であった。リンパ節転移に関する感度 100%(1/1)、特異度 100%(8/8)、正診率 100%(9/9)であった。転移の見られた 1 例は IIc(m 癌)、未分化型で、最大径は 20mm と小さなものであった。リンパ流域は 1 流域が 1 例、2 流域が 5 例、3 流域が 3 例であった。転移陽性例と流域数が 3 つであった計 3 例(重複あり)には定型手術が、それ以外の 6 例には機能温存手術として、胃分節切除術 3 例、幽門側胃切除術 3 例が行われた。また 9 例の内 4 例には、腹腔鏡補助下に手術が行われた。

G. 研究発表(業績)

1. 論文発表

- 1) Fujimura T, Nakamura K, Oyama K, Funaki H, Fujita H, Kinami S, Ninomiya I, Fushida S, Nishimura G, Kayahara M, Ohta T : Selective lymphadenectomy of para-aortic lymph nodes for advanced gastric cancer. *Oncol Rep*, 22 : 509-514, 2009.
- 2) 藤村 隆, 木南伸一, 太田哲生: 早期胃癌に

- 対する胃横断切除術(胃分節切除術). Digestive Surgery Now No 6 食道・胃外科手術, 上西紀夫 編, Medical View, 東京, 106-120, 2009.
- 3) 藤村 隆, 木南伸一, 伏田幸夫, 萱原正都, 太田哲生, 三輪晃一: 機能温存手術の適応基準およびその応用からみた各種診断法の意義づけ. 消化器内視鏡, 21 : 763-769, 2009.
2. 学会発表
- 1) Fujimura T : Sentinel node navigation surgery. Consensus Conference 8th International Gastric Cancer Congress, Krakow (Poland), 2009.6.10-13
- 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 安全性に関する多施設共同臨床試験

宮代 勲 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消化器外科副部長

研究要旨

従来の ICG fluorescence imaging system は鏡視下手術に対応できなかったが、鏡視下手術用に prototype が新たに開発された。この prototype を用いた検討例においても、胃癌原発巣からリンパ節に流れいく過程を ICG fluorescence image として視認でき、センチネルリンパ節 (sentinel node, SN) 同定が可能であった。

A. 研究目的

胃癌治療におけるセンチネルリンパ節 (sentinel node, SN) 生検の腹腔鏡手術への展開を目的として、Kitai らが乳癌において報告した新しい SN 同定法である indocyanine green (ICG) fluorescence imaging の胃癌手術への臨床応用に関して preliminary な検討を行う。

B. 研究方法

鏡視下手術に対応できるよう開発された ICG fluorescence imaging system の prototype を用い、腹腔鏡下胃癌手術における ICG fluorescence imaging を用いた SN 同定に関する検討を開始した。SN 生検のトレーサである ICG は術中に内視鏡を用いて注入した。

C. 研究結果

鏡視下手術用の prototype を用いた検討例においても、従来のカメラシステム同様、胃癌原発巣からリンパ節に流れいく過程を ICG fluorescence image として視認でき、SN 同定が可能であった。同定・摘出したリンパ節が ICG に着色している確認も容易であった。

D. 考察

従来の ICG fluorescence imaging system は

大きさや技術的な制約から鏡視下手術に対応できなかった。開腹手術においては考慮しなければならない ICG fluorescence imaging に対する無影灯の影響を受けないというメリットが鏡視下手術環境にはある。

E. 結論

従来の ICG fluorescence imaging system は鏡視下手術に対応できなかったが、鏡視下手術用に prototype が新たに開発された。腹腔鏡を含む鏡視下手術への展開が期待できる。

G. 研究発表(業績)

- 1) Miyashiro I : High sensitivity of indocyanine green fluorescence imaging in detection of sentinel node. Ann Surg Oncol 16 : 1721, 2009
- 2) 宮代 勲 : 胃がんにおけるセンチネルリンパ節. 胃外科の要点と盲点(第 2 版). 文光堂, 東京, 260-261, 2009

H. 知的所有権の取得状況

報告書執筆時点における本件に関する知的所有権の取得はない。

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

津田 均 防衛医科大学校 病態病理学講座 准教授
国立がんセンター中央病院 臨床検査部 病理検査室 医長

研究要旨

センチネルリンパ節の微小転移の意義を知る目的で、センチネルリンパ節(SLN)生検とバックアップ郭清が行われた乳癌患者 77 名を対象に、SLN と非 SLN 全部について 100 μ m 毎の連続組織切片を作製し、潜伏転移レベルでの SLN 転移巣長径毎の非 SLN 転移の予測因子について検討した。SLN における微小転移はマクロ転移と同様に非 SLN 転移の頻度が高かったが、SLN における遊離腫瘍細胞(ITC)例では非 SLN 転移は低頻度であった。多施設共同研究により、乳癌 SLN に対する分子生物学的転移診断法である one-step nucleic acid amplification (OSNA)法の有用性を検討した。

A. 研究目的

センチネルリンパ節(SLN)微小転移陽性の乳癌症例において、非 SLN 転移の頻度を潜伏転移レベルで明らかにする。分子生物学的転移診断法である one-step nucleic acid amplification (OSNA)法の乳癌リンパ節転移診断における有用性を多施設で検討する。

B. 研究方法

防衛医科大学校においてスズコロイドによる RI 法にて SLN 生検とバックアップ腋窩郭清が行われた 77 例の T1/T2(<3 cm)で臨床的に転移陰性(N0)の乳癌患者 77 名を対象に、切除された SLN と郭清リンパ節全部につき、100 μ m 毎の serial step section を作製し、H E 染色標本とパンサイトケラチン免疫染色を行い、潜伏転移とその大きさ、個数、ならびに転移の分布を検討した。

防衛医科大学校にてスズコロイドによる RI 法にて SLN 生検が行われた例を含め、生検もしくは郭清された腋窩リンパ節を 4 スライスし交互の 2 スライスを OSNA 法に、他の 2 スライスを病理組織診断に供し、一致率を検討した。これらの例を多施設共同研究に登録し、OSNA 法の転移診断と病理診断の精度の同等性を比較した。

(倫理面への配慮)

学内倫理委員会の承認の下、患者とのインフォームドコンセント取得の後、研究を行った。

C. 研究結果

77 例中 12 例で術中病理診断にて転移陽性と診断され、他の 65 例は陰性(pN0)であった。serial step section にて pN0 患者 65 名中 15 名(23%)に SLN 潜伏転移を認め、そのうち 10 例が微小転移、5 例が ITC と判断された。非 SLN においては、SLN マクロ転移例 12 名中 5 名(42%、微小転移 3、ITC 2)に転移を認め、SLN 微小転移例 10 名中 4 名(40%、いずれも微小転移以上)に転移を認めた。一方、SLN にて ITC 陽性であった 5 例中 1 名に非 SLN の ITC を認めたが、微小転移以上の転移は認めなかった。また、潜伏転移もなかった真の SLN 転移陰性例 50 例でも 7 例(14%)に微小転移以上の非 SLN 転移が見られた。

潜伏転移を含む SLN 転移陽性の 27 例(ITC も含む)にて、非 SLN 転移の頻度が高い因子として、SLN 転移巣の大きさの他に、組織型(充実腺管癌 36%、浸潤性小葉癌 33%)、組織学的異型度(Grade 3 36%)が挙げられた。

多施設共同研究にて OSNA 法は病理診断と同等の精度を持って転移巣を検出できることが乳癌の検討で明らかになった。

D. 考察

SLN 理論は serial step section を用いた潜伏転移レベルでも 91%で成り立ったが、成り立たなかった 7 例(9%)の偽陰性症例では SLN 理論が成り立たなかった理由として、serial step section でも見つけられなかった小さな転移や、技術的な問題などが考えられた。OSNA 法は乳癌の転移診断の实地診療に有用