

200918014B

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 19～21 年度 総合研究報告書

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 理紀
3. 胃癌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 法の開発と一次リンパ管内の癌存在診断7
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 10
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 13
鹿児島大学・夏越 祥次
6. 胃癌における Sentinel lymph node (SN) 同定における問題点と課題 15
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 — 17
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 20
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 22
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 25

IV. 研究成果の刊行物・別刷 33

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

3年間の研究総括と今後の展望

本研究の主目的は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」の結果を解析し、さらに本試験における症例集積を行うことで、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の有用性、安全性を検証することである。この結果に基づいて適切な対象症例を策定し、実際の機能温存・縮小手術における手法を推奨することを目的とした。

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」の結果は、平成21年5月の米国臨床腫瘍学会総会、平成22年1月の米国臨床腫瘍学会消化器シンポジウムにて発表され高い評価を受けた。本試験においては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。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4cm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。

さらに、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基づく機能温存・縮小手術に関するプロトコールを策定するための諸課題につき各個研究を展開した。

竹内らは96例の胃癌センチネルリンパ節に対して術中迅速診断が可能なreal time RT-PCR法を施行し、分子レベルにおいてもセンチネルリンパ節理論がほぼ成立していることを明らかにした。また病理学的・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、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おり、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SN basin郭清は行うべきであると考えられた。津田らは、53例のT1/T2(<4cm)N0胃癌患者を対象にセンチネルリンパ節とバックアップ郭清リンパ節すべてにつき100 μ m毎の連続切片を作製し潜伏転移レベルでの検討を行った。潜伏転移レベルでのセンチネルリンパ節理論は96%で成立し、SN basinの概念を導入すると100%成立することを明らかにした。夏越らは、センチネルリンパ節の転移巣をKi-67による免疫染色で評価し、微小転移で92%、遊離癌細胞でも29%が陽性であり、増殖活性を持つことを示した。これらの研究と上述の多施設共同臨床試験の結果をあわせると、組織学的術中迅速診断における転移検出感度に限界があり、分子生物学的手法が実用化レベルに達していない現状では、胃癌のセンチネルリンパ節生検に基づく縮小手術に際しては、SN basin郭清を行うことが妥当であると考えられた。藤村らは、自施設におけるデータ集積に基づいて倫理審査を経て、実際に胃癌に対する機能温存・縮小手術を実践し、検証した。この3年間に44例を対象にセンチネルリンパ節生検に基づく個別化手術を施行した。術中に転移陽性と判定された5例は、全て未分化型癌であり、これら5例には定型手術(D2)が行われた。センチネルリンパ節転移陰性例に対する機能温存手術として、胃局所切除術2例、胃分節切除術16例、小範囲幽門側胃切除術3例、噴門側胃切除術6例などが施行された。この内21例(47%)には腹腔鏡補助下に手術が行われた。期間中再発例はな

く、現時点では根治性には問題はないと考えられた。また SN basin 郭清を行いながら機能温存・縮小手術が可能であることが示された。宮代らはこの手法を腹腔鏡下手術に応用する目的で新しいセンチネルリンパ節同定法である indocyanine green (ICG) fluorescence imaging の腹腔鏡手術への応用可能性を示した。ま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。これらの研究成果は、さらなる内視鏡的光学技術の進歩により本法による個別的機能温存手術を腹腔鏡下に施行しうる可能性を示している。

中原らは RI 法による胃癌のセンチネルリンパ節生検を確立するにあたって、画像(リンパ節シンチグラフィ (LSG))の有用性および RI 法に用いる薬剤の安定性について検証した。胃癌病巣およびセンチネルリンパ節を模したファントムを作成し、実際の臨床において胃癌患者の LSG を撮像するのに最適なプロトコルを策定した。これに基づいて cT1N0M0 の胃癌患者 80 例に対してセンチネルリンパ節描出感度をリンパ流毎に調査し、その特徴から術前 LSG の臨床的役割を検討した。現状のガンマカメラでは最適プロトコルを用いても術前マッピングとしては不十分な感度であり、新しいカメラの開発や新規製剤の開発が必要と考えられた。また、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。

最後に、本試験は異なる手法を用いた胃癌センチネルリンパ節生検法に関する臨床試験である JCOG0302 と本研究との差異について言及する。JCOG0302 は術中迅速診断の偽陰性が一定数を超過した時点で試験中止となり、あたかも胃癌ではセンチネルリンパ節理論が成立しないかのような解釈を招いている。JCOG0302 では色素のみをトレーサーとして術中漿膜側から注入する手法であり、RI と色素を併用して、しかも内視鏡を用いて病変粘膜下層に注入する本試験とは大きく手法が異なる。また、JCOG0302 では、5 例の手技慣れ症例数を設定しているのに対し、本研究では 30 例を登録前手技慣れ症例数とした。また最も重要な点は、目的とする臨床応用の手法が決定的に異なっていることである。JCOG0302 では、センチネルリンパ節のみをピックアップ生検し、術中迅速組織診断のみを指標として郭清省略を行うことを想定しており、偽陰性例においてリンパ節再発を来す危険が高い。一方、本試験ではまず SN basin 郭清を施行し、術中迅速診断陽性例については通常の D2 リンパ節郭清を行うことを想定としている。すなわち、術中迅速組織診断で検出できない微小転移例についても SN basin 郭清が施行されるため、偽陰性によるリンパ節再発の危険はきわめて少ないものと考えられる。また、多施設共同試験の結果、cT1N0、腫瘍長径 4cm 以下の症例ではきわめて安全に本法を臨床応用できることが示された。

今後、本研究で策定された適応、手法に準拠して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基づく個別的機能温存・縮小手術を多施設共同試験として展開する予定である。

(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み、平成 21 年度末までに 500 例の登録を完了する見込みであり、登録完了後に最終解析を施行する予定である。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

平成 19 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だ。

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り、登録完了後に最終解析を施行する予定である。

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み、平成

21年度末までに500例の登録を完了する見込みであり、登録完了後に最終解析を施行する予定である。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, Kitagawa Y. Sentinel Node Biopsy Without Scars : Does Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery Herald a New Era for Early GI Cancer? *Ann Surg Oncol*, 15 : 2639-2640, 2008
- 2) Takeuchi H, Saikawa Y, Kitagawa Y. Laparoscopic sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Asian J Endosc Surg*, 2 : 13-17, 2009
- 3) 竹内裕也, 北島政樹, 北川雄光 : SNNS の概念. *外科*, 70(4) : 357-361, 2008
- 4) 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

- 5) 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, 2009.3
- 6) 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, 2009.5
- 7) 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, 2009.6
- 8) 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, 2009.9
- 9) 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, 2009.9

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

RI 法による胃癌のセンチネルリンパ節生検を確立するにあたって、画像(リンパ節シンチグラフィ(LSG))の有用性および RI 法に用いる薬剤の安定性について研究を行った。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。平成 19 年度では胃癌病巣およびセンチネルリンパ節を模したファントムを作成し、実際の臨床において胃癌患者の LSG を撮像するのに最適なプロトコルを発見した。平成 20 年度では cT1N0M0 の胃癌患者 80 例に対して臨床研究を行った。センチネルリンパ節描出感度をリンパ流毎に調査し、その特徴から術前 LSG の臨床的役割を検討した。平成 21 年度では放射化学的純度の低い Tc-99m pertechnetate 製剤を用いて Tc-99m tin-colloid を調整し、臨床応用した場合のセンチネルリンパ節生検の妥当性について検討した。その結果、現状のガンマカメラでは最適プロトコルを用いても術前マッピングとしては不十分な感度であり、新しいカメラの開発や新規製剤の開発が必要と考えられた。また、Tc-99m tin-colloid を用いる場合では放射化学的純度の低い Tc-99m pertechnetate 製剤を用いてもセンチネルリンパ節の数や分布に影響を与えないことが判明した。

A. 研究目的

リンパ節シンチグラフィ(LSG)は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使用される。平成 19-20 年度は 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およびその臨床応用を行った。平成 21 年度は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 19 年度はファントム実験により 32 通りについてリンパ節の描出能を解析し、LSG の臨床応用を行うための最適なパラメータについて検討した。平成 20 年度は同パラメータを用いて 80 例の早期胃癌患者を撮像し、センチネルリンパ節描出に与える臨床因子を求めた。平成 21 年度は放射化学的純度の低い Tc-p を用いてこれまでと同様のセンチネルリンパ節生検を行った。

C. 研究結果

平成 19 年度に求めた最適パラメータを用いて早期胃癌患者 80 例を撮像した結果、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 割弱であった(平成 20 年度)。また、放射化学的純度の低い Tc-p を用いた場合でもセンチネルリンパ節同定や分布に明らかな変化は見られなかった(平成 21 年度)。

D. 考察

Shine-through 現象によりセンチネルリンパ節同定が困難になることがあるが、その影響を最も効果的に抑制しセンチネルリンパ節を描出するパラメータを用いて臨床応用を行った。しかしながら胃癌の場合は乳癌や悪性黒色腫などと比較してセンチネルリンパ節検出感度は低く、所属リンパ節が深部腹部に局在するために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(平成 19-20 年度)。

放射化学的純度の低い Tc-p を用いた場合でもセンチネルリンパ節同定率が低下しないことがわかり、施設間でも安定した成績が収められる一つのデータとなりうる点で重要と考えられた。

G. 研究発表(業績)

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) 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

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の術中迅速転移診断のための RT-PCR 法の開発と一次リンパ管内の癌存在診断

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

96 例の胃癌センチネルリンパ節に対して術中迅速診断が可能な 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。

また病理学的・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

- 1) 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。
- 2) 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 が必要なのかはいまだ定説がない。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

- 1) 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。

- 2) 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

- 1) 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。
- 2) 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

- 1) 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。
- 2) 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

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。

一方で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, 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, 66(5): 221-225, 増刊号, 2008
- 2) 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, 才川義朗, 和田則仁, 須田康一, 向井萬起男, 中原理紀, 久保敦司, 北島政樹, 北川雄光: センチネルリンパ節生検を応用した上部消化管癌に対する機能温存・低侵襲個別化治療の現状と展望. 第 69 回日本臨床外科学会総会, 横浜, 2007
- 2) 竹内裕也, 才川義朗, 和田則仁, 須田康一, 向井萬起男, 中原理紀, 久保敦司, 北島政樹, 北川雄光: 上部消化管癌に対するセンチネルリンパ節生検を応用した低侵襲個別化治療の現状と展望. 第 66 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2007
- 3) 竹内裕也, 才川義朗, 和田則仁, 須田康一, 北島政樹, 北川雄光: 早期胃癌に対するセンチネルリンパ節生検を応用した腹腔鏡下個別化縮小術. 第 20 回日本内視鏡外科学会総会, 仙台, 2007
- 4) 竹内裕也, 才川義朗, 和田則仁, 須田康一, 菅沼和弘, 北川雄光: 上部消化管癌に対する SNNS の適応と限界. 第 33 回日本外科学系連合学会総会, 千葉, 2008
- 5) 熊谷厚志, 才川義朗, 平岩訓彦, 菅沼和弘, 和田則仁, 竹内裕也, 久保田哲朗, 北川雄光: 幽門保存胃切除術における幽門上下リンパ節郭清の意義とセンチネルリンパ節生検の有用性. 第 46 回日本癌治療学会学術総会, 名古屋, 2008
- 6) 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, 2009.2
- 7) 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

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。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。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。

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 19 年度・・・14 例施行 転移症例 2 例
平成 20 年度・・・3 例施行 転移症例 0 例
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) 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) 二村浩史, 柏木秀幸, 三森教雄, 荒井吉則, 米澤 仁, 貝瀬 満, 池上雅博, 矢永勝彦: 胃過形成性ポリープの安易な摘除は回避せよ. 消化器外科 30: 569-579, 2007
- 3) 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
- 4) 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
 - 5) Ohdaira H, Mitsumori N, Nimura H, Takahashi N, Kashiwagi H, Narimiya N, Yanaga K: Possibility of limited resection and lymphadenectomy for proximal gastric carcinoma based on sentinel node navigation. *Surg Today* 39(12): 1026-1031, 2009
 - 6) 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
 - 7) 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) 二村浩史, 三森教雄, 小山友己, 大平寛典, 篠原寿彦, 高橋直人, 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢永勝彦: 赤外線観察による胃癌センチネルノードナビゲーション手術を応用した腹腔鏡下リンパ節郭清の適応決定. 第 107 回日本外科学会定期学術集会; ビデオセッション, 大阪, 2007.4.11
 - 2) Nimura H, Mitsumori N, Koyama T, Ohdaira H, Takahashi N, Omura N, Kashiwagi H, Yanaga K: Strategy for laparoscopic lymph node dissection by sentinel node navigation surgery for gastric cancer using infrared ray laparoscopy system. 7th International Gastric Cancer Congress; Poster Session, Sao Paulo, Brazil, 2007.5.11
 - 3) 二村浩史, 三森教雄, 渡部篤史, 青木寛明, 小山友己, 矢野健太郎, 山下重雄, 志田敦男, 大平寛典, 篠原寿彦, 高橋直人, 柏木秀幸, 矢永勝彦: 赤外線観察胃癌センチネルナビゲーションサージェリーの現状. 第 32 回日本外科系連合学会学術集会; パネルディスカッション, 東京, 2007.6.22
 - 4) 二村浩史, 三森教雄, 山下重雄, 矢野健太郎, 大平寛典, 高橋直人, 石橋由朗, 柏木秀幸, 矢永勝彦: 残胃癌の成因別特徴と赤外線観察 SNNS を応用したリンパ節郭清範囲の設定. 第 62 回日本消化器外科学会定期学術総会; シンポジウム, 東京, 2007.7.19
 - 5) Nimura H, Mitsumori N, Aoki H, Ito R, Ohdaira H, Takahashi N, Kashiwagi H, Yanaga K: Sentinel node navigation surgery by infrared ray observation for treatment of early duodenal malignant tumor. 17th World Congress of the International Association of Surgeons and Gastroenterologists (and Oncologists); Poster Session, Bucharest, Romania, 2007.9.7
 - 6) 二村浩史, 三森教雄, 小山友己, 矢野健太郎, 山下重雄, 大平寛典, 篠原寿彦, 高橋直人, 柏木秀幸, 矢永勝彦: 赤外線観察胃癌センチネルナビゲーションサージェリーの臨床応用における必要条件. 第 45 回日本癌治療学会総会; 一般演題, 京都, 2007.10.25
 - 7) 二村浩史, 六車直樹, 青柳えり子, 渡部篤史, 小山友己, 山下重雄, 大平寛典, 篠原寿彦, 高橋直人, 三森教雄, 柏木秀幸, 矢永勝彦: 新しいリンパ節転移診断の試み. 第 39 回癌とリンパ節研究会; 主題演題, 京都, 2007.10.25
 - 8) 二村浩史, 三森教雄, 山下重雄, 渡部篤史, 大平寛典, 篠原寿彦, 高橋直人, 柏木秀幸, 矢永勝彦: 赤外線観察 SNNS を応用した早期残胃癌におけるリンパ節郭清範囲の設定. 第 37 回胃外科・術後障害研究会; シンポジウム, 大阪, 2007.11.10
 - 9) 二村浩史, 三森教雄, 小山友己, 大平寛典, 高橋直人, 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢永勝彦, 安田一弘, 白石憲男, 北野正剛, 里館均, 井上晴洋, 田中淳一, 工藤進英, 成宮徳親, 田尻久雄, 浦島充佳: 早期胃癌における ICG 局注赤外線腹腔鏡観察によるセンチネルリンパ節同定の多施設共同研究最終報告. 第 9 回 SNNS 研究会; 一般演題, 東京, 2007.11.17
 - 10) 二村浩史, 三森教雄, 六車直樹, 渡部篤史, 小山友己, 山下重雄, 大平寛典, 篠原寿彦, 高橋直人, 柏木秀幸, 矢永勝彦: 胃癌における赤外線観察 SNNS—新しい抗体を用いた赤外線観察 SNNS—. 第 69 回日本臨床外科学会総会; サージカルフォーラム, 横浜, 2007.12.1
 - 11) 二村浩史, 三森教雄, 矢野健太郎, 大平寛

- 典, 高橋直人, 柏木秀幸, 矢永勝彦 : EMR・ESD 後胃癌腹腔鏡手術に赤外線観察センチネルノードナビゲーション手術は有用か. 第 4 回日本消化管学会学術集会 ; ワークショップ, 大阪, 2008.2.8
- 12) Nimura H, Mitsumori N, Watanabe A, Koyama T, Yano K, Yamashita S, Ohdaira H, Takahashi N, Kashiwagi H, Yanaga K. Perspectives of SNNS by the infrared ray observation for gastric cancer. 6th Biennial International Sentinel Node Society Meeting; Poster Session, Sydney, Australia, 2008.2.19
- 13) 二村浩史, 三森教雄, 大平寛典, 高橋直人, 柏木秀幸, 矢永勝彦 : 赤外線観察胃癌 SNNS の展望. 第 80 回日本胃癌学会総会 ; 一般演題, 横浜, 2008.2.29
- 14) 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 : 胃癌に対する腹腔鏡下手術の標準化を目指して. 第 65 回日本消化器外科学会, 大阪, 2009.7
- 15) 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
- 16) 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(SN)生検の安全性を高めるには、SNの正確な転移診断が重要である。SNの転移巣をKi-67による免疫染色で評価するとMicrometastasisで92%、ITCでも29%が陽性であり、増殖活性を持つことが判明した。偽陰性例におけるSNを免疫染色、RT-PCR法により詳細に検討すると、すべての症例で微小転移が検出された。これらの結果はSN生検の臨床応用する際に、正確な転移診断の必要性を示唆している。SmartCycler IIは、検出時間40分と術中迅速診断法として応用可能なRT-PCR法であり、LightCyclerと比較しても同等以上の診断能であった。SNを詳細に検討し、微小転移を視野に入れた診断を行うことで、安全なSN生検が可能となる。

A. 研究目的

胃癌のセンチネルリンパ節(SN)生検では、SNにおける転移巣詳細な検討とその正確な検出が重要である。

- ①SNにおける転移巣の形態と増殖活性
- ②マッピング例における偽陰性例の原因解析
- ③術中迅速診断を目的としたSmartCycler II (Sephied社)を用いたRT-PCR法について検討を行った。

B. 研究方法

- ①cT1-2 N0胃癌160例でRadio-isotope法を用いたSN同定を行い、転移リンパ節の転移巣を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に分類した。133例の主病変とSNをKi-67による免疫染色を行い、微小転移の増殖活性を評価した。
- ②cT1-2N0胃癌200例においてRadio-isotope法を用いたSN同定を行い、偽陰性例のすべてのSNの永久パラフィンブロックを30 μ m間隔でのmulti step sectionを作製し、AE1/AE3免疫染色とRT-PCRによる微小転移診断を行った。
- ③進行胃癌例の肉眼的な明らかな転移リンパ節47個(8症例)と、非担癌患者からえられた22個(16例)の良性リンパ節を用い、CEA

とCK-19をprimerに用いて、LightCyclerとSmartCycler IIによるhybridization probe法でRT-PCRを行い比較した。さらに、cT1-2胃癌105例でRadio-isotope法によるSN同定を行い、SmartCycler IIによる転移診断を行い、通常のHE染色とAE1/AE3を用いたサイトケラチン免疫染色による病理学的転移診断との比較を行った。

C. 研究結果

- ①SNへの転移は30例65個に認められ、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、腫瘍径が40mmを越えるものでも、SN以外までのリンパ節転移が有意に多かった($p=0.011$)。主病変のKi-67 labeling indexを用いた評価では、発現の程度とリンパ節転移($p<0.0001$)、脈管侵襲($p<0.0001$)、リンパ管侵襲($p=0.0001$)に有意差を認め、SN転移のKi-67発現率は、MA:96%、MM:92%、ITC:29%であった。
- ②SN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、免疫染色で18例にリンパ節転移が検出された。SN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。転移巣の大きさは4例が2mm以上の転移で

あり、1例は200 μ m未満のITCであった。SNの30 μ m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、組織学的にSN転移を検出できなかった2例を含む4例でRT-PCR陽性であった。

- ③Double 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($p=0.0833$)、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。HE染色で19個(10例)、免疫染色で新たに15個(11例)に転移が検出された。HEおよび免疫染色で転移陰性と診断された533個中5個(3例)でRT-PCR陽性であった。

D. 考察

本研究におけるSNの転移巣の局在をみると、既知のリンパ節構造を基本とした考え方は癌細胞は輸入リンパ管から辺縁洞へ流入・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、リンパ節の深部へ流入・着床したものと判断された。転移局在がMS以外である症例でSN転移を越えたリンパ節転移の広がり有意に多い結果であった。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ないと考えられ、微小転移診断の重要性が示唆される。微小転移の臨床的意義については明らかでないが、上記の結果から考えると、少なくとも早期癌では無視できないと考えられる。また、偽陰性例の検討ではSNを詳細に検討することで、全例に微小転移が存在する結果であり、SN生検では微小転移診断のが必須と考えられる。SmartCycler IIによる術中迅速診断は分子生物学的手法として全量的にリンパ節転移診断を可能とする。これらの診断法の確立により、さらにSN生検の安全性を確立できると考えられる。

E. 結論

SNを詳細に検討し、微小転移の確実な診断を行うことにより安全なSN生検が可能となる。

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 : SN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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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, 99(3) : 148-53, 2009
- 7) 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
- 8) 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) 同定における問題点と課題

高木 融 東京医科大学外科学第三講座 講師

研究要旨

当施設では 2000 年 8 月より現在まで胃癌に対して SN 同定を行ってきており、本研究会で進められている胃癌における SN 同定の多施設共同研究にも参加している。SN 同定を行った胃癌は 229 例(T1 : 188 例、T2 : 41 例)で、リンパ節転移陽性例は 40 例(T1 : 19 例、T2 : 21 例)であった。SN は全例で同定された(100%)が、HN、BN それぞれ 1 例ずつで同定出来ない症例があった。SN の平均個数は 5.4 個であった。偽陰性は 4 例で、正診率は 98.3% (225/229 例)、転移リンパ節検出感度は 90% (36/40 例)であった。充実性の転移形態を示す転移陽性 SN で有意に放射活性は低値であり、偽陰性例の転移リンパ節も充実性転移で sN(+)であった。T1 症例(19 例)では SN のみへの転移を示す症例が多く(74%)、SNNS の良い適応であると考えられた。RI 色素併用法で HN と HN の一致率は 48%であった。局注手技やガンマプローブの設定で検出精度に問題が生じることがあった。RI 法でのガンマプローブの取り扱いには正しい設定と知識が必要であり、現時点では安全性の担保として RI 色素併用法が推奨される。

A. 研究目的

当施設では 2000 年 8 月より現在まで胃癌および食道癌に対して SN 同定を行ってきており、本研究会で進められている胃癌における SN 同定の多施設共同研究にも参加してきた。今回、当施設での胃癌における SN 同定の問題点を検討した。

B. 研究方法

cT1/T2N0 と診断され、SN 同定を行った胃癌 229 例(T1 : 188 例、T2 : 41 例)を対象とした。そのうちリンパ節転移陽性例は 40 例(T1 : 19 例、T2 : 21 例)であった。SN 同定は RI 単独法(99 例)あるいは RI 色素併用法(130 例)で行い、RI が流入したリンパ節(HN)あるいは色素が流入したリンパ節(BN)を SN として検討した。

C. 研究結果

SN は全例で同定された(100%)が、HN、BN それぞれ 1 例ずつで同定出来ない症例があった。SN の平均個数は 5.4 個であった。偽陰性は 4 例で、正診率は 98.3% (225/229 例)、転移リンパ節検出感度は 90% (36/40 例)であった。転移陽性 SN における転移形態と放射活性は、充実性の転移形態を示す転移陽性 SN で有意に放射活性は低値であり、偽陰性例の転移リンパ節も充実性転移で sN(+)であった。T1 症例(19 例)では SN のみへの転移 : 14 例

(74%)で SNNS の良い適応であると考えられた。併用法を用いた症例における HN と HN の一致率は 48%であった。また、局注手技やガンマプローブの設定で検出精度に問題が生じることがあり注意を要した。

D. 考察と結論

RI 法でのガンマプローブの取り扱いには正しい設定と知識が必要であり、転移リンパ節の転移形態により放射活性に変化が生じることから術中の SN 同定は慎重である必要がある。また、現時点では安全性の担保として RI 色素併用法が推奨される。今後の課題として、SN の検出精度の向上と術中診断の定型化などが SNNS の臨床応用に際し重要であると考えられる。

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) 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」, 70(4) [2008年4月] 別冊: 400-404, 2008