

201020075A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

がん化学療法後早期から療養の質を向上させる緩和ケア
技術の開発に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小川 朝生

平成23（2011）年 3月

目 次

| | |
|--|----|
| I. 総括研究報告書 | |
| がん化学療法後早期から療養の質を向上させる緩和ケア技術の開発に関する研究 | 3 |
| 小川朝生 | |
| II. 分担研究報告書 | |
| 1. 療養の質の低下と精神心理的苦痛の解析システムの開発・評価 | 13 |
| 小川朝生 | |
| 2. 「精神心理学的苦痛の評価・介入システムの導入」に関する研究 | 16 |
| 清水 研 | |
| 3. 乳癌センチネルリンパ節転移陽性症例における非センチネルリンパ節転移予測因子に関する調査 | 18 |
| 和田徳昭 | |
| 4. MR spectroscopy計測系の構築 | 22 |
| 山口雅之 | |
| 5. がん性疼痛・がん悪液質の動物モデルの確立と脊髄・脳内の変化の解析 | 25 |
| 落合淳志 | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 29 |

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

がん化学療法後早期から療養の質を向上させる緩和ケア技術の開発に関する研究

主任研究者 小川 朝生 独立行政法人国立がんセンター東病院 臨床開発センター
精神腫瘍学開発部 心理社会科学室長

研究要旨 化学療法の発展に伴い長期的な予後が期待できるようになった一方、化学療法後に慢性的に中枢神経系有害事象（認知機能障害）が生じる可能性が指摘されるようになった。この認知機能障害は chemo-brain と総称される。しかし、認知機能障害と化学療法との関連性、その機序に関する検討は未だ途上である。そこでわれわれは、化学療法前後を通して、脳構造画像の変化を追跡し、抗腫瘍薬と脳機能との関連性、療養生活の質(QOL)との関連性を評価し、その病態を検討する研究計画を立案し測定系を整備した。最終年度は研究計画は施設の倫理審査委員会の許可を得て、追跡調査を開始した。

分担研究者氏名及び所属施設

研究者氏名 所属施設名及び職名

小川朝生 国立がん研究センター東病院
臨床開発センター室長

清水 研 国立がん研究センター中央病院
副科長

和田徳昭 国立がん研究センター東病院
副科長

山口雅之 国立がん研究センター東病院
臨床開発センター室長

落合淳志 国立がん研究センター東病院
臨床開発センター部長

効果的な介入方法を計画するには、その発生機序や重症度、療養の質の低下の程度を縦断的に調査する必要がある。

従来より、化学療法が神経毒性を持つことは知られていたものの、中枢神経系には脳血液関門が存在することから直接の有害事象はほとんどないと考えられていた。Ahlesらは、化学療法が誘導する認知機能障害を概説し、中枢神経系が傷害される仮説として、①実質的な脳血液関門の機能を果たす汲み出し機能を持つタンパク (Multidrug resistance 1) の機能障害、②酸化ストレスによる DNA の損傷、③サイトカインによる中枢神経系への間接的な効果、④神経伝達物質濃度の変化、を提示している。しかし、臨床的に寄与する機序は未だ研究されていない。

そこでわれわれは、さまざまな抗悪性腫瘍薬がまねく認知機能障害と療養生活の質の低下の程度、その機序を検討することを計画した。

A. 研究目的

がん化学療法が進歩し、予後が期待できるようになった一方、化学療法後に慢性有害事象である認知機能障害を生じることが報告されている。この認知機能障害は、言語性記憶や視覚性記憶、精神運動速度の低下、実行機能の低下など多岐にわたり、総称して”chemo-brain” と呼ばれる。認知機能障害は、集中困難・抑うつなどの精神心理的苦痛を生じ社会復帰の障害や生活の質(QOL)の低下を生じるため、早期から適切な緩和ケアが提供されることが必要である。しかし、従来化学療法を評価する上で、急性の中枢神経症状である薬剤性白質脳症やせん妄には注意が払われていたものの、慢性的な有害事象は考慮されなかった。この慢性障害の病態を解明し、

B. 研究方法

1)療養生活の質と認知機能の縦断評価

抗悪性腫瘍薬の投薬前後での脳画像変化および認知機能、療養生活の質を評価するための対象と評価方法、評価時期、目標症例数などパラメータの設定をおこない、その測定系をもとに追跡調査をおこなった。

がん患者の精神科受診行動においても、

様々な心理社会的要因が関与していることが想定され、行動科学理論に基づく質的調査および量的調査によりがん患者の精神科受診行動モデルの仮説構築・検証を行うこととした。昨年度までに、エキスパートオピニオンによるがん患者の受療行動モデルの仮説構築を行った。本年度は、構築した仮説が正しいか否かの検討を目的として、質的研究を行った。

2) 療養の質と脳機能との関連性の検討

MRS 計測には、3 テスラ強磁場 MRI 装置と高感度信号検出コイルを用いた。手術が予定されている乳がん患者ボランティアをリクルートし、治療前に MRS 計測を実施した。被験者の脳（後頭葉の正中部、2.5x2.5x2.5 cm³ の領域）において、point resolved spectroscopy (PRESS) 法及びスペクトル編集法 (MEGA-PRESS 法) により MRS 測定を行った。PRESS 法にて得られた N-acetylaspartate (NAA) と N-acetyl aspartylglutamate (NAAG)、glycero-phosphocholine (GCh) と phosphocholine (PCh)、glutamate (glu) と glutamine (Gln) の混合ピーク、myo-inositol (mI) のピーク、及び MEGA-PRESS 法で得られた、GABA の C4 メチレンプロトン信号を LC (linear combination) model ソフトウェアを用いて解析し、creatine (Cr) および NAA 信号に対する相対濃度を算出した。

3) 化学療法による脳機能障害機序の検討

がん性疼痛および悪液質モデルの作製を目的に Severe combined immunodeficient mouse (SCID) マウスの坐骨神経にヒト膵がん細胞を移植し、その後経過観察し、食餌量、体重量、そして腫瘍堆積の測定と痛み刺激の変化を観察した。

4) 非センチネルリンパ節転移予測因子に関する調査

前回報告から、臨床的腫瘍径 (T1b 以下, T1c, T2)、SLN 転移率 (0-49%, 50-99%, 100%)、SLN 最大転移径 ($\leq 2.0\text{mm}$, $> 2.0\text{mm}$) を術前術中に判断できる因子とし、この 3 因子に重みをつけて合計ポイント (range 0-7) を算出した。今回は 2009 年 12 月から現在まで、SLN 生検の適応のある T1-2N0M0 原発乳癌症例を仮登録し、SLN 生検が成功し、術中迅速病理診断にて SLN 転移陽性で腋窩郭清を施行、その転移腫瘍径が測定可能であった症例を本登録とし解析した。臨床的腫瘍径は触診と主に

超音波検査から総合的に判断し、術中迅速診では SLN を 2mm 間隔の多断面にて HE 染色のみで判定した。

(倫理面への配慮)

研究の施行にあたり、国立がんセンター倫理審査委員会の承認を得た。また、本研究への協力は動物を用いた実験は国立がんセンター東病院臨床開発センター動物管理規定に則り、研究計画を動物実験倫理審査による許可後行った。

C. 研究結果

1) 療養生活の質と認知機能の縦断評価

追跡調査は平成 22 年 8 月より症例の集積を開始した。平成 23 年 2 月現在 30 名まで登録が進んでいる。

受領行動の質的調査は症例集積中であり、目標 40 症例のうち、19 例が集積された。

2) 療養の質と脳機能との関連性の検討

12 例について MRS 計測及び解析が終了した。NAA+NAAG、GPC+PCh、MI、Glu+Gln の Cr に対する濃度比はそれぞれ 1.45 ± 0.08 、 0.15 ± 0.01 、 0.73 ± 0.07 、 1.76 ± 0.23 (平均・標準偏差) であった。GABA の NAA に対する濃度比は、 0.12 ± 0.07 であった。

3) 化学療法による脳機能障害機序の検討

膵がんの神経進展につれて、健康側の疼痛に対する反応は強くなり異痛が確認できた。これは、これまで使われていたがん性疼痛モデルとは異なる、新しい疼痛モデルと考えられる。また、本モデルの経過を 4 週以上観察すると、食餌摂取量の減少を伴わない体重減少が確認できた。

4) 非センチネルリンパ節転移予測因子に関する調査

Validation study に仮登録された患者は 2009 年 12 月 1 日から 2010 年 12 月 16 日までに 175 症例であった。このうち術前薬物療法 7 例、cN 陽性であると判断 3 例、SNB 失敗 1 例、非浸潤癌と判明した 25 例、迅速陰性であるが永久で SLN 陽性 (いずれも微小転移) と判明した 4 例を除くと最終的に 135 例が残った。このうち SLN に迅速で転移が判明した症例は 36 例であった。本試験は迅速転移陽性かつ腋窩郭清施行患者のみが本登録となるため、

この 36 例が適格とされ解析の対象となった。迅速 SLN 転移陽性率は 36/135=26.7%であった。平均年齢 53.5 ± 12.3 歳。平均臨床的腫瘍径 2.5 ± 0.9cm であった。

迅速 SLN 陽性 36 例のうち、SLN 単独転移 24 例、non-SLN 転移 12 例、non-SLN 転移率=12/36=33.3%であった。両群間に SLN 転移率、腫瘍長径に差を認めなかったが、SLN 転移径では SLN 単独転移群 3.6 ± 2.5mm、non-SLN 転移群 6.7 ± 3.1mm と有意 (p=0.002) に SLN 単独転移群で小さかった。表 2 に合計ポイントと non-SLN 転移状態、累積偽陰性率を示す。カットオフ値を 4 ポイントとすると、0-4 ポイント 12 例、5-7 ポイント 24 例であった。0-4 ポイント 12 例中、non-SLN 転移ありは 1 例であり、偽陰性率 1/12=8.3%、感度 97.7%、特異度 45.8%であった。偽陰性であった 1 例は T=2.2cm、SLN 転移率=1/2=50%、SLN 転移径 1.5mm 合計 3 ポイントであり、追加腋窩郭清施行し non-SLN に 2 個転移を認めた。これから ROC 曲線を描き、Wilcoxon 統計量を求めると 0.785 [95%IC 0.654-0.915] であった。Retrospective study よりも結果として良好であり、この System の再現性、妥当性が検証された。

D. 考察

1) 療養生活の質と認知機能の縦断評価

平成 23 年夏頃に登録を終了し、平成 24 年に追跡を完了する予定である。

2) 療養の質と脳機能との関連性の検討

PRESS 法測定によってグルタミン酸・グルタミンを含む 4 つの代謝物信号を高精度に計測でき、得られた対 Cr 濃度比は、正常ボランティアの脳を対象とした MRS 計測の文献値と比較して、妥当な値であった。

今後、患者登録数を増し、化学療法施行前後において、経時的な MRS 観測データを蓄積する必要がある。

3) 化学療法による脳機能障害機序の検討

膵がん患者に特徴的ながん性疼痛と悪液質を模倣する、神経浸潤マウスモデルができた。本モデルでは、形態学的にもヒト膵がん神経浸潤と同じ形態像を示しており、ヒト膵がんのモデルとして妥当と考えられる。

4) 非センチネルリンパ節転移予測因子に

関する調査

Retrospective study (N=247) と Prospective validation study (N=36) では、適格患者の平均年齢に差はなく、平均腫瘍径は 2.2 ± 0.8cm と 2.5 ± 0.9mm で Prospective validation study の方が有意 (p=0.040) に大きかったが、SLN 転移径は 6.9 ± 4.7mm と 4.6 ± 3.0mm と Prospective validation study の方が有意 (p=0.005) に小さかった。

E. 結論

1) 療養生活の質と認知機能の縦断評価

化学療法後早期から適切な緩和ケアを提供するために、化学療法による脳機能への影響を定量的に評価するための研究計画を実施している。追跡調査を遂行することにより、化学療法と脳代謝物変化との関連、認知機能障害の発症機序の病態メカニズムが検討できるようになる。

2) 療養の質と脳機能との関連性の検討

強磁場 MRI 装置を用い、ヒト脳内において代表的な抑制性神経伝達物質である GABA を含む低分子量代謝物の含有量を、MRS 法にて非侵襲的に計測する実験系を構築し、非侵襲的に、乳がん患者脳内の代謝物計測が可能となった。

3) 化学療法による脳機能障害機序の検討

今回作製した動物モデルはヒト膵臓がんの神経浸潤とがん性疼痛だけでなく、悪液質モデルとして世界で初めてになるモデルが作製されたと考えられる。膵臓がん患者では、本モデルで確認されたように、がん浸潤に関わる脊髄レベルにおけるグリア細胞の活性化が引き起こされ、その結果、がん患者に特徴的な疼痛が引き起こされている可能性が示された。

4) 非センチネルリンパ節転移予測因子に関する調査

SLN 陽性症例の non-SLN 転移予測システムに関して、術前術中に判断できる臨床的腫瘍径、SLN 転移率、SLN 最大転移径を用いた Scoring System が検証された。この結果、カットオフ値を 4 以下とすれば、偽陰性率 8.3% で、SLN 転移陽性症例の約 1/3 に腋窩温存が可能である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表 (英語論文)

1. Shimizu K, Ogawa A, et al : Feasibility and usefulness of the 'Distress Screening Program in Ambulatory Care' in clinical oncology practice. *Psychooncology* 19: 718-25, 2010
2. Asai M, Ogawa A, Shimizu K, et al : Psychiatric disorders and stress factors experienced by staff members in cancer hospitals: a preliminary finding from psychiatric consultation service at National Cancer Center Hospitals in Japan. *Palliat Support Care* 8: 291-5, 2010
3. Ogawa A, Shimizu K, et al : Involvement of a psychiatric consultation service in a palliative care team at the Japanese cancer center hospital. *Jpn J Clin Oncol* 40: 1139-46, 2010
4. Matsumoto Y, Shimizu K, et al : Suicide associated with corticosteroid use during chemotherapy: case report. *Jpn J Clin Oncol.* 40:174-6, 2010
5. Akechi T, Shimizu K, et al : Gender differences in factors associated with suicidal ideation in major depression among cancer patients. *Psychooncology.* 19:384-9, 2010
6. Yamauchi C, Wada N, et al : E-cadherin expression on human carcinoma cell affects trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity through KLRG1 on NK cells. *Int J Cancer.* 2010 Dec 2. in press.
7. Fukaya R, Yamaguchi M, et al : Isolation of cancer stem-like cells from a side population of a human glioblastoma cell line, SK-MG-1. *Cancer Lett* 29: 150-157, 2010
8. Furuta T, Yamaguchi M, et al : In Vivo Evaluation of Exocytic Activity in Kupffer Cells Using Superparamagnetic Iron Oxide-Enhanced Magnetic Resonance Imaging; an Experimental Study on Gadolinium Chloride-Induced Liver Injury in Rats. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 18: 2625, 2010
9. Yamaguchi M, et al : In Vivo Prediction of Spermatogenesis in Seminiferous Tubules Using High-Resolution Magnetic Resonance Imaging and Machine-Learning Techniques in Combination. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 18: 2690, 2010
10. Nabetani A, Yamaguchi M, et al : Multiple-Animal MR Imaging Performed Using a 3-Tesla Whole-Body Scanner: A Feasibility Study Using a 16-Channel Array Coil. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 18: 1488, 2010
11. Yamaguchi M, et al : Precise Co-Registration of SPECT and MRI for Small Animal Imaging Using a Common Animal Bed with External References: Visualization of Macrophage Distribution Within Inflammatory Lymph Nodes. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 18 : 3963, 2010
12. Nakagami R, Yamaguchi M, et al : Small Animal MR Imaging Using a 3.0 Tesla Whole Body Scanner: Rapid B1+ Field Mapping for Quantitative MRI. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 18: 2846, 2010
13. Mitsunaga S, Fujii S, Ishii G, Kinoshita T, Hasebe T, Aoyagi K, Sasaki H, Ochiai A, : Nerve invasion distance is dependent on laminin gamma2 in tumors of pancreatic cancer. *Int J Cancer.* 127(4):805-19, 2010.

論文発表 (日本語論文)

1. 高橋真由美、小川朝生、他：【うつを診る】各領域におけるうつ病診療とその対策の実際 緩和ケア領域におけるうつ病. *総合臨床* 59: 1224-1230, 2010
2. 小川朝生：精神科医への期待 いま進められている事業から. *精神神経学雑誌* 112: 1010-1017, 2010
3. 大谷恭平、小川朝生、他：サバイバーにおける認知機能障害. *腫瘍内科* 5: 202-210, 2010
4. 小川朝生：在宅ケア各論 第5回. *温* 第5号: 13-15, 2010

5. 小川朝生：【がんの告知と看護師の役割
看護師のコミュニケーション技術】医療
者間のコミュニケーション. *がん看護*
15: 50-52, 2010
6. 白井由紀、小川朝生、他：がん治療中の
患者の精神症状. *エビデンスにもとづい
た OncologyNursing 総集編*: 163-167,
2010
7. 白井由紀、小川朝生：がんチーム医療に
おけるコミュニケーション・スキル.
Oncology Nursing 1: 22-25, 2010
8. 清水 研：がん患者の精神症状とそのス
クリーニング. *臨床精神薬理* 13:
1287-1294, 2010
9. 清水 研：サバイバーとサバイバーシッ
プ. *腫瘍内科*. 5: 95-99, 2010
10. 藤井博史、山口雅之：分子イメージン
グの進歩 *小児外科* 42: 585-591,
2010

学会発表 (国際学会)

1. Wada N, et al : A new scoring system for
predicting non-sentinel lymph node
status using only clinicopathological
variables proved at pre- or
intra-operation. 7th European Breast
Cancer Conference Poster Session.
2010. 3, Barcelona, Spain
2. Wada N, et al : Sentinel Lymph Node
Biopsy for the Patients with
Clinically Node Negative after
Neoadjuvant Chemotherapy Is Feasible
and Accurate. The 7th International
Sentinel Node Society Meeting. Poser
Session. 2010. 11. Yokohama, Japan
3. Asaga S, Wada N, et al : Detection of
Sentinel Lymph Node and Role of
Lymphoscintigraphy in Breast Cancer
Patients with Neoadjuvant
Chemotherapy. The 7th International
Sentinel Node Society Meeting. Oral
Session. 2010. 11. Yokohama, Japan
4. Hojo T, Wada N, et al : Neo-Adjuvant
Exemestane in Post Menopausal Estrogen
and/or Progesterone Receptor Positive
Breast Cancer: A Randomized Phase II
Trial To Investigate Optimal Duration
(4 Month Versus 6 Month) of
Preoperative Endocrine Therapy
(PTEx46 Trial). 33rd San Antonio
Breast Cancer Symposium Poster Session.
2010. 12, San Antonio, USA
5. Wada N, et al : Breast Cancer Patients
with Neoadjuvant Chemotherapy Have a
Different Clinical Significance of the
Ki-67 Expression before and after the
Treatment. 33rd San Antonio Breast
Cancer Symposium. Poster Session. 2010.
12, San Antonio, USA
6. Furuta T, Yamaguchi M, et al : In vivo
Evaluation of Exocytic Activity in
Kupffer Cells using Superparamagnetic
Iron Oxide-Enhanced Magnetic
Resonance Imaging; an Experimental
Study on Gadolinium Chloride-Induced
Liver Injury in Rats. ISMRM-ESMMB
Joint Annual Meeting 2010. Poster
Session. 2010. 5, Stockholm, Sweden
7. Nabetani A, Yamaguchi M, et al :
Multiple-Animal MR Imaging Performed
using a 3-Tesla Whole-body Scanner: A
Feasibility Study using a 16-Channel
Array Coil. ISMRM-ESMMB Joint Annual
Meeting 2010. Poster Session. 2010. 5,
Stockholm, Sweden
8. Nakagami R, Yamaguchi M, et al : Small
Animal MR Imaging using a 3.0 Tesla
Whole Body Scanner: Rapid B1+ Field
Mapping for Quantitative MRI.
ISMRM-ESMMB Joint Annual Meeting
2010. Poster Session. 2010. 5,
Stockholm, Sweden
9. Yamaguchi M, et al : In vivo Prediction
of Spermatogenesis in Seminiferous
Tubules using High-Resolution
Magnetic Resonance Imaging and
Machine-Learning Techniques in
Combination. ISMRM-ESMMB Joint Annual
Meeting 2010. Poster Session. 2010. 5,
Stockholm, Sweden
10. Yamaguchi M, et al : Precise
Co-registration of SPECT and MRI for
Small Animal Imaging using a Common
Animal Bed with External
References: Visualization of
Macrophage Distribution within
Inflammatory Lymph Nodes. ISMRM-ESMMB
Joint Annual Meeting 2010. Poster
Session. 2010. 5, Stockholm, Sweden

11. Suzuki D, Yamaguchi M, et al : SPECT-MRI co-registration for lymph node imaging: a feasibility study using a lymphadenitis animal model. ISNS2010. Poster Session. 2010. 11, Yokohama

学会発表 (国内学会)

1. 小川朝生: 精神科医への期待 いま進められている事業から, 第 106 回日本精神神経学会学術総会, シンポジウム 21. 2010, 広島市
2. 鈴木真也、小川朝生、他 : せん妄をきたしたがん患者における非定型抗精神病薬の高血糖, 第 48 回日本癌治療学会学術集会, 一般演題 (ポスター) 2010, 京都市
3. 小川朝生: がん患者におけるコンサルテーションの実際, 第 2 3 回日本総合病院精神医学会総会, GHP 精神腫瘍学研修会, 2010, 東京都千代田区
4. 小川朝生: 心理士のアセスメント・介入, 第 2 3 回日本サイコオンコロジー学会研修セミナー, 2010, 名古屋市
5. 小川朝生: 患者の意向に沿った治療を考える (意思決定能力), 第 2 3 回日本サイコオンコロジー学会, JPOS シンポジウム 6, 2010, 名古屋市
6. 小川朝生: 緩和ケアチーム・フォーラムよりよい活動のためにー成熟期への道しるべー, 第 15 回日本緩和医療学会学術大会, 職種別フォーラム 4 座長, 2010 東京都千代田区
7. 和田徳昭、他 : 乳癌センチネルリンパ節生検の長期成績腋窩温存症例の予後. 第 110 回日本外科学会総会. 一般演題. 2010. 4, 名古屋
8. 井本滋、和田徳昭、他 : ラジオ波焼灼による早期乳癌の低侵襲治療に関する臨床試験. 第 110 回日本外科学会総会. 一般演題. 2010. 4, 名古屋
9. 木下貴之、和田徳昭、他 : 乳癌低侵襲治療 高度医療に係る早期乳がんに対するラジオ波焼灼療法 (RFA) 多施設共同研究. 第 110 回日本外科学会総会. 一般演題. 2010. 4, 名古屋
10. 酒村智子、和田徳昭、他 : 乳癌術前化学療法症例における治療後腋窩リンパ節転移個数は有用な予後因子となりうる. 第 110 回日本外科学会総会. 一般演題. 2010. 4, 名古屋
11. 和田徳昭、他 : センチネルリンパ節生検による腋窩温存症例の長期成績. 第 18 回日本乳癌学会学術総会. 一般演題. 2010. 6, 札幌
12. 井本滋、和田徳昭、他 : センチネルリンパ節生検の診断と長期成績に関する問題点 センチネルリンパ節微小転移乳癌の予後 SNNS 研究会多施設共同研究. 第 18 回日本乳癌学会学術総会. パネルディスカッション. 2010. 6, 札幌
13. 酒村智子、和田徳昭、他 : 乳癌患者における末梢血 CD4+CD25+CD127-制御性 T 細胞の解析. 第 18 回日本乳癌学会学術総会. 示説討論. 2010. 6, 札幌
14. 和田徳昭、他 : ホルモン受容体陽性乳癌における補助化学療法追加決定に Ki67 は有用である. 第 48 回日本癌治療学会総会. 一般演題. 2010. 10, 京都
15. 和田徳昭、他 : 乳癌術前化療後における Ki67 高値維持は癌遺残症例の予後不良因子となる. 第 48 回日本癌治療学会総会. 優秀演題. 2010. 10, 京都
16. 北條隆、和田徳昭、他 : 乳癌術前アロマターゼ阻害剤の投与期間に関する新しい知見. 第 48 回日本癌治療学会総会. 一般演題. 2010. 10, 京都
17. 和田徳昭、他 : 術前化療後臨床的リンパ節転移陰性乳癌に対するセンチネルリンパ節生検. 第 12 回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会学術集会. 一般演題. 2010. 11, 横浜
18. 麻賀創太、和田徳昭、他 : 術前化学療法後のセンチネルリンパ節 (SLN) 生検におけるリンパ管シンチグラフィ (LS) の有用性. 第 12 回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会学術集会. 一般演題. 2010. 11, 横浜
19. 山口雅之: 臓器の機能を in vivo 診断する技術 : Magnetic resonance (MR) imaging と MR spectroscopy. 東京大学バイオイメージングセンターセミナー. 口演 2010 年 1 月, 柏
20. 中神龍太郎、山口雅之、他 : 実験用小動物の複数同時 MR I 装置の開発. 平成 21 年度 厚生労働省科学研究費補助金第 3 次対がん総合戦略研究事業発表会. ポスター展示. 2010 年 2 月, 東京
21. 三津田実、山口雅之、他 : 3T 全身用装置と 16 チャンネルアレイコイルを用いた、

- 担がんマウスの複数同時 MRI 撮影.
第 38 回日本磁気共鳴医学会大会.
ポスター展示, 2010. 9, つくば
22. 中神龍太郎、山口雅之、他: ヒト用 3 Tesla MRI 装置を用いた 180° signal minimum 法による高速 B1map の小動物 micro imaging への応用. 第 38 回日本磁気共鳴医学会大会. ポスター展示. 2010. 9, つくば
23. 古田寿宏、山口雅之、他: クッパー細胞の消化能と SPIO 造影 MRI: 塩化ガドリニウム投与ラット肝での実験的検討. 第 38 回日本磁気共鳴医学会大会. ポスター展示. 2010. 9, つくば
24. 鈴木大介、山口雅之、他: SPECT-MRI 融合画像を用いたリンパ節手内部性状の画像診断: 実験的検討. 第 12 回 SNNS 研究会学術集会, 口演, 2010. 11, 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記すべきことなし。

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

療養の質の低下と精神心理的苦痛の解析システムの開発・評価

研究分担者 小川 朝生 独立行政法人国立がんセンター東病院 臨床開発センター
精神腫瘍学開発部 心理社会科学室長

研究要旨 化学療法の発展に伴い長期的な予後が期待できるようになった一方、化学療法後に慢性的に中枢神経系有害事象（認知機能障害）が生じる可能性が指摘されるようになった。この認知機能障害は chemo-brain と総称される。しかし、認知機能障害と化学療法との関連性、その機序に関する検討は未だ途上である。そこでわれわれは、化学療法前後を通して、脳構造画像の変化を追跡し、抗腫瘍薬と脳機能との関連性を定量的に評価し、その病態メカニズムを検討する追跡調査に着手した。

A. 研究目的

がん化学療法が進歩し、予後が期待できるようになった一方、化学療法後に慢性有害事象である認知機能障害を生じることが明らかとなってきた。認知機能障害は集中困難・抑うつなどの精神心理的苦痛を生じ社会復帰の障害や生活の質(QOL)の低下を生じるため、早期から適切な緩和ケアが提供されることが必要である。従来化学療法を評価する上で、慢性的な有害事象は考慮されなかったため、その発生機序や病態、有効な緩和ケア技術、効果的な治療方法は未だ解明されていない。化学療法が神経毒性を持つことは知られていたものの、中枢神経系の場合は脳血液関門が存在することから直接の影響はほとんどないと考えられていた。Ahles らは、化学療法が誘導する認知機能障害を概説し、中枢神経系が傷害される仮説として、①実質的な脳血液関門の機能を果たす汲み出し機能を持つタンパク (Multidrug resistance 1) の機能、②酸化ストレスによる DNA の傷害、③サイトカインによる中枢神経系への間接的な効果、④神経伝達物質濃度の変化、を提示した(Ahles et al., 2007)。しかし、どの機序が関係するのかは未だに明らかではない。そこで、抗腫瘍薬が脳に作用するメカニズムを検討することにより、療養生活の質の低下と認知機能障害の重症度との関連を評価でき、化学療法後の療養生活の質の向上を図るために効果的な緩和ケア技術、治療方法を開発につなげることができる。われわれは、抗悪性腫瘍薬投薬前後での認知

機能の変化、療養生活の質の変化とともに、3Tesla MRI を用いた脳構造画像の変化を追跡することを計画した。

B. 研究方法

【目的】

がん患者における化学療法の施行の有無と脳構造異方性、大脳白質病変、遂行機能の変化、抑うつ症状の重症度との関連性を検討する。

【対象】

1. 対象：国立がんセンター東病院にて加療中の乳がん患者を対象とする。
2. 適格基準
 - ①20 歳以上の患者
 - ②組織学的にがん診断が得られている患者
 - ③告知を受けている患者
 - ④Performance Status が 0-1 の患者
 - ⑤インフォームド・コンセントが得られている患者
3. 除外基準
 - ①認知症やせん妄など認知障害のために理解が困難な患者
 - ②MRI が施行できない患者（体内に金属を留置しており MRI 検査ができない、閉所恐怖のために MRI 検査が困難な患者）
 - ③脳器質性障害のある患者（髄膜炎、てんかん、神経疾患）
 - ④頭部 CT または頭部 MRI にてがんの脳転移が認められた患者
 - ⑤がん以外の重篤な身体疾患がある患者

⑥重篤な身体症状を有する患者

【デザイン】
縦断的研究

【調査】

1. 対象となる群

国立がんセンター東病院乳腺科外来を初めて受診する患者で、適格条件を満たす患者を対象とする。

2. 調査方法

- ①文書を用いて十分な説明をおこなった後に、同意が得られた患者に対して実施する。
- ②うつ病を含む精神症状を評価することを目的として、DSM-IV 診断基準にもとづく構造化面接(SCID) (First 1997)をおこなう。
- ③医学的、心理・社会的背景情報をカルテおよび面接にて得る。
- ④抑うつの重症度は Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)により評価する。
- ⑤国立がんセンター東病院臨床開発センターの 3T MRI (GE 製)を用いて頭部脳画像を撮像する。撮像内容は下のとおりとする。
 - 1) T1 強調画像
 - 2) T2 強調画像
- ⑥同じく国立がん研究センター東病院臨床開発センターの 3T MRI (GE 製)を用いて、磁気共鳴スペクトロスコーピーによる脳内代謝解析をおこなう。

3. 調査時期

上記検査を告知後手術施行前、および術後補助化学療法施行終了直後(4週以内)、初回検査後1年の時期に実施する。

4. 解析方法

化学療法施行の有無と脳画像の変化、遂行機能の変化、抑うつ症状の変化との関連性を検討するために、以下の解析をおこなう。

- ①乳がん患者を術後補助化学療法施行の有無(施行していたならばレジメンの種類)に従って群に分ける。
- ②磁気共鳴スペクトロスコーピーをおこない、関心領域内の脳内代謝物の検出をおこなう。化学療法施行の有無と脳内代謝物信号値の変化との関連性を検討する。

【目標症例数】

目標症例数は各群 40 例とする。

【症例集積期間】

症例集積期間は2年とする。

(倫理面への配慮)

研究の施行にあたり、国立がん研究センター倫理審査委員会の承認を得た。また、本研究への協力は個人の自由意志によるものとした。

C. 研究結果

平成22年8月より症例の集積を開始した。平成23年2月現在30名まで登録が進んでいる。

D. 考察

平成23年夏頃に登録を終了し、平成24年に追跡を完了する予定である。

E. 結論

化学療法後早期から適切な緩和ケアを提供するために、化学療法による脳機能への影響を定量的に評価するための研究計画を立案した。研究は適切な倫理的配慮のもと、実施をしている。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表

1. Shimizu K, Ogawa A, et al : Feasibility and usefulness of the 'Distress Screening Program in Ambulatory Care' in clinical oncology practice. Psychooncology 19: 718-25, 2010
2. Asai M, Ogawa A, Shimizu K, et al : Psychiatric disorders and stress factors experienced by staff members in cancer hospitals: a preliminary finding from psychiatric consultation service at National Cancer Center

- Hospitals in Japan. Palliat Support Care 8: 291-5, 2010
3. Ogawa A, Shimizu K, et al : Involvement of a psychiatric consultation service in a palliative care team at the Japanese cancer center hospital. Jpn J Clin Oncol 40: 1139-46, 2010
 4. 高橋真由美、小川朝生、他：【うつを診る】各領域におけるうつ病診療とその対策の実際 緩和ケア領域におけるうつ病. 総合臨床 59: 1224-1230, 2010
 5. 小川朝生：精神科医への期待 いま進められている事業から. 精神神経学雑誌 112: 1010-1017, 2010
 6. 大谷恭平、小川朝生、他：サバイバーにおける認知機能障害. 腫瘍内科 5: 202-210, 2010
 7. 小川朝生：在宅ケア各論 第5回. 温 第5号: 13-15, 2010
 8. 小川朝生：【がんの告知と看護師の役割 看護師のコミュニケーション技術】医療者間のコミュニケーション. がん看護 15: 50-52, 2010
 9. 白井由紀、小川朝生、他：がん治療中の患者の精神症状. エビデンスにもとづいた OncologyNursing 総集編: 163-167, 2010
 10. 白井由紀、小川朝生 :がんチーム医療におけるコミュニケーション・スキル. Oncology Nursing 1: 22-25, 2010
- イコオンコロジー学会, JPOS シンポジウム6, 2010, 名古屋市
6. 小川朝生：緩和ケアチーム・フォーラムよりよい活動のためにー成熟期への道しるべー, 第15回日本緩和医療学会学術大会, 職種別フォーラム4 座長, 2010 東京都千代田区
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得
なし。
 2. 実用新案登録
なし。
 3. その他
特記すべきことなし。

学会発表

1. 小川朝生：精神科医への期待 いま進められている事業から, 第106回日本精神神経学会学術総会, シンポジウム 21. 2010, 広島市
2. 鈴木真也、小川朝生、他 : せん妄をきたしたがん患者における非定型抗精神病薬の高血糖, 第48回日本癌治療学会学術集会, 一般演題(ポスター) 2010, 京都市
3. 小川朝生：がん患者におけるコンサルテーションの実際, 第23回日本総合病院精神医学会総会, GHP 精神腫瘍学研修会, 2010, 東京都千代田区
4. 小川朝生：心理士のアセスメント・介入, 第23回日本サイコオンコロジー学会研修セミナー, 2010, 名古屋市
5. 小川朝生：患者の意向に沿った治療を考える(意思決定能力), 第23回日本サ

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

「精神心理学的苦痛の評価・介入システムの導入」に関する研究

研究分担者 清水 研 独立行政法人国立がんセンター中央病院
緩和医療科精神腫瘍科 副科長

研究要旨 精神症状を有するがん患者の約 7 割が精神科受診を拒否することが報告されている。したがって、精神症状を有するより多くのがん患者に適切なケアを普及するためにこの問題に取り組む必要がある。本研究では、行動科学理論に基づく質的調査および量的調査によりがん患者の精神科受診行動モデルの仮説構築・検証を行うこととした。昨年度までに、エキスパートオピニオンによるがん患者の受療行動モデルの仮説構築を行った。本年度は、構築した仮説が正しいか否かの検討を目的として、質的研究を行った。目標症例 40 例の内、19 例の症例集積が終了した。

A. 研究目的

がん患者の精神症状の有病率に関して、国立がんセンターの調査によると、適応障害が 5～35%、大うつ病が 4～9%と報告されている。これらがん患者の精神症状に対して薬物療法や精神療法が有効ではあるものの、精神症状を有する患者の約 7 割が精神科受診を拒否することが報告されている (Simizu et al., 2009)。したがって、精神症状を有するより多くのがん患者に適切なケアを普及するためにこの問題に取り組む必要がある。

これまで、がん患者の心理社会的サポートの利用に関連する促進・阻害要因については検討されてきたものの、がん患者の心理社会的サポートの利用行動を促進する具体的な方策の考案には至っていない。そこで近年ではがん患者の心理社会的サポートの利用行動を理解するために行動医学や健康心理学領域のモデルの応用が行われている (Grande et al., 2006)。がん患者の精神科受診行動においても、様々な心理社会的要因が関与していることが想定され、がん患者の精神科受診行動を理解する上で行動科学モデルの応用は有用であると考えられる。しかし、本邦においてはがん患者の精神科受診行動の促進/阻害要因に関する体系的な調査がほとんど行われておらず、

精神科受診行動を説明する行動モデルは存在しない。

そこで本研究では、行動科学理論に基づく質的調査および量的調査によりがん患者の精神科受診行動モデルの仮説構築・検証を行うこととした。昨年度までに、エキスパートオピニオンによるがん患者の受療行動モデルの仮説構築を行った。本年度は、構築した仮説が正しいか否かの検討を目的として、質的研究を行った。

B. 研究方法

【研究デザイン】

面接調査を用いた観察的研究

【対象】

以下のすべてを満たす患者 40 名を集積する。

- 1) 国立がん研究センター中央病院に受診中で年齢が 20 歳以上 75 歳未満の入院・外来がん患者
- 2) つらさと支障の寒暖計 (DIT: Distress and Impact Thermometer) の得点が、つらさ 4 点以上、かつ支障 3 点以上をみたすもの
- 3) 本研究への参加同意が得られるもの

【調査内容】

1. 参加者の個人属性
2. 精神科受療行動に関連する面接調査手順に則って面接者が対象者に半構造化面接を行う（質問に対して自由回答を得たのち、あらかじめ準備していた代表質問項目により補足的な質問を行う）。

【解析方法】

内容分析の手法を用いて階層的カテゴリー化を行い、最下位のカテゴリーを質問紙調査の項目となるような表現に修正する。

(倫理面への配慮)

患者には本研究の目的と方法を十分説明したうえ、書面での同意を得た。また、聴取した内容は匿名化し、患者のプライバシーについては最大限の配慮を行った。

C. 研究結果

現在症例集積中であり、目標40症例のうち、19例が集積された。

D. 考察

今回の検討が終了することにより、がん患者の受療行動モデルの仮説構築が終了する。

E. 結論

がん患者の受療行動モデルの仮説構築のための質的調査を実施中であり、目標症例40例のうち、19例の集積が終了した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表

1. Asai M, Shimizu K, Ogawa A, et al. Psychiatric disorders and stress factors experienced by staff members in cancer hospitals: a preliminary finding from psychiatric consultation service at National Cancer Center Hospitals in

Japan. Palliat Support Care. 3:291-5, 2010

2. Ogawa A, Shimizu K, et al. Involvement of a Psychiatric Consultation Service in a Palliative Care Team at the Japanese Cancer Center Hospital. Jpn J Clin Oncol. 40 : 1139-46, 2010
3. Matsumoto Y, Shimizu K, et al. Suicide associated with corticosteroid use during chemotherapy: case report. Jpn J Clin Oncol. 40:174-6, 2010
4. Shimizu K, Ogawa A, et al. Feasibility and usefulness of the 'Distress Screening Program in Ambulatory Care' in clinical oncology practice. Psychooncology. 19:718-25, 2010
5. Akechi T, Shimizu K, et al. Gender differences in factors associated with suicidal ideation in major depression among cancer patients. Psychooncology. 19:384-9, 2010
6. 清水 研 : がん患者の精神症状とそのスクリーニング. 臨床精神薬理 13: 1287-1294, 2010
7. 清水 研 : サバイバーとサバイバーシップ. 腫瘍内科. 5: 95-99, 2010

学会発表

本研究に関する発表はなし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

乳癌センチネルリンパ節転移陽性症例における
非センチネルリンパ節転移予測因子に関する調査

研究分担者 和田 徳昭 独立行政法人国立がんセンター東病院
乳腺科・血液化学療法科 副科長

研究要旨 センチネルリンパ節 (SLN) 転移陽性乳癌の約半数以下しか非センチネルリンパ節 (non-SLN) に転移を認めず、これらの症例に対する追加腋窩郭清には治療的意義はない。non-SLN 転移を予測する研究がされているが、術後病理診断に基づく因子を含むため、適応に限界がある。そこで術前術中に判定可能な Scoring system の開発を目的とした。前回 Retrospective study として SLN 転移陽性で同時に腋窩郭清を施行した 247 例の結果から、臨床的腫瘍径 (T1b, T1c, T2)、SLN 転移率 (SLN 陽性個数/SLN 摘出個数: 0-49%, 50-99%, 100%)、SLN 最大転移径 ($\leq 2.0\text{mm}$, $> 2.0\text{mm}$) の 3 因子に重みをつけて合計し、Score 化 (range 0-7) した。この Scoring system の妥当性を Prospective validation study として前向きに症例登録し検証した。36 例の適格症例のうち SLN 単独転移群 24 例、non-SLN 転移群 12 例であった。カットオフ値を 4 とし、0-4 ポイントで腋窩温存した場合、non-SLN 転移陽性は 12 例中 1 例であり、偽陰性率 $1/12=8.3\%$ 、感度 97.7% 、特異度 45.8% であった。特異度は悪いがスクリーニング検査として Retrospective study の有効性が検証された。この結果、約 $1/3$ ($12/36$) の SLN 転移陽性患者の腋窩温存が可能となり、乳癌術後療養の質の改善に寄与できると思われた。

A. 研究目的

現在 T1-2N0M0 乳癌においてセンチネルリンパ節 (SLN) 生検はほぼ標準治療としておこなわれている。SLN 転移陰性であれば腋窩郭清は不要であり、それに伴う合併症、後遺症が軽減される。一方 SLN 転移陽性症例は腋窩郭清が必要とされるが、対象症例の半数以上で追加郭清したリンパ節 (非センチネルリンパ節; non-SLN) に転移を認めない。SLN 転移陽性症例に対して non-SLN 転移を予測する因子が検討されているが、その多くは永久病理診断にて判定される項目を含み、術中に追加腋窩郭清が必要か否かの判断には役立たない。

本研究の目的は低侵襲による更なる乳癌の療養の質を向上させるために、SLN 転移陽性乳癌において non-SLN への転移を予測する術前術中に判断可能な臨床病理学的因子を同定、それらを組み合わせた non-SLN 転移予測スコアリングシステムを開発し臨床的に妥当かどうか検証、実用化することである。前回 H21 年度は過去の症例から non-SLN 転移予測因子を同定し、Scoring system を開発した

(Retrospective study)。今年度はその Scoring system の妥当性を前向きに症例登録し検証した。(Prospective validation study)

B. 研究方法

前回報告から、臨床的腫瘍径 (T1b 以下, T1c, T2)、SLN 転移率 (0-49%, 50-99%, 100%)、SLN 最大転移径 ($\leq 2.0\text{mm}$, $> 2.0\text{mm}$) を術前術中に判断できる因子とし、この 3 因子に表 1 の様に重みをつけて合計ポイント (range 0-7) を算出した。Score 合計が 4 ポイント以下で腋窩温存をした場合の偽陰性率 (non-SLN に転移がある確率) は 12.3% ($13/106$) であった。この Scoring System でカットオフ値を 4 以下とすれば、SLN 転移陽性患者の 24% ($59/247$) に腋窩温存が可能であった。今回は 2009 年 12 月から現在まで、SLN 生検の適応のある T1-2N0M0 原発乳癌症例を仮登録し、SLN 生検が成功し、術中迅速病理診断にて SLN 転移陽性で腋窩郭清を施行、その転移腫瘍径が測定可能であった症例を本登録とし解析し

た。臨床的腫瘍径は触診と主に超音波検査から総合的に判断し、術中迅速診ではSLNを2mm間隔の多断面にてHE染色のみで判定した。

表 1. 予測因子の分類とポイント

| 因子 | Point | |
|--------|----------|---|
| SLN転移率 | 100% | 2 |
| | 50-99% | 1 |
| | 0-49% | 0 |
| SLN転移径 | >2.0 mm | 3 |
| | ≤2.0 mm | 0 |
| 臨床的腫瘍径 | T2 | 2 |
| | T1c | 1 |
| | T1a, T1b | 0 |

C. 研究結果

Validation study に仮登録された患者は2009年12月1日から2010年12月16日までに175症例であった。このうち術前薬物療法7例、cN陽性であると判断3例、SNB失敗1例、非浸潤癌と判明した25例、迅速陰性であるが永久でSLN陽性（いずれも微小転移）と判明した4例を除くと最終的に135例が残った。このうちSLNに迅速で転移が判明した症例は36例であった。本試験は迅速転移陽性かつ腋窩郭清施行患者のみが本登録となるため、この36例が適格とされ解析の対象となった。迅速SLN転移陽性率は36/135=26.7%であった。平均年齢53.5±12.3歳。平均臨床的腫瘍径2.5±0.9cmであった。

迅速SLN陽性36例のうち、SLN単独転移24例、non-SLN転移12例、non-SLN転移率=12/36=33.3%であった。両群間にSLN転移率、腫瘍長径に差を認めなかったが、SLN転移径ではSLN単独転移群3.6±2.5mm、non-SLN転移群6.7±3.1mmと有意(p=0.002)にSLN単独転移群で小さかった。表2に合計ポイントとnon-SLN転移状態、累積偽陰性率を示す。カットオフ値を4ポイントとすると、0-4ポイント12例、5-7ポイント24例であった。0-4ポイント12例中、non-SLN転移ありは1例であり、偽陰性率1/12=8.3%、感度97.7%、特異度45.8%であった。偽陰性であった1例はT=2.2cm、SLN転移率=1/2=50%、SLN転移径1.5mm 合計3ポイントであり、追加腋窩郭清施行しnon-SLNに2個転移を認めた。これからROC曲線を描き、Wilcoxon統計量を求

めると0.785 [95%IC 0.654-0.915]であった。Retrospective study よりも結果として良好であり、このSystemの再現性、妥当性が検証された。

表 2. 合計ポイントと累積偽陰性率

| 合計ポイント | SLN単独転移群 N=24 | non-SLN転移群 N=12 | 計 | 累積偽陰性率 |
|--------|---------------|-----------------|----|--------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0% |
| 1 | 2 | 0 | 2 | 0% |
| 2 | 2 | 0 | 2 | 0% |
| 3 | 5 | 1 | 6 | 8.3% |
| 4 | 2 | 0 | 2 | 8.3% |
| 5 | 7 | 2 | 9 | 25.0% |
| 6 | 5 | 7 | 12 | 83.3% |
| 7 | 1 | 2 | 3 | 100% |

D. 考察

現在SLN転移陽性症例では追加腋窩郭清が標準治療であるが、SLN単独転移であった場合は不要な治療であり合併症、後遺症のみ残す。日本ではSLNの転移を術中迅速病理検査にて判定する機会が多く、結果に応じて同時に腋窩郭清が施行され、2期的な手術を避けている。

前回のRetrospective studyにて新しく開発したnon-SLN転移を予測するスコアリングシステムは、術前術中に判明する3因子の合計スコアにて判定する方法である。本スコアリングシステムによる偽陰性率はカットオフポイントを4以下とすると12%であった。今回はこのシステムを検証するため、前向きにSLN迅速陽性症例を登録し、(Prospective validation study) 解析した。

Retrospective study (N=247) と Prospective validation study (N=36) では、適格患者の平均年齢に差はなく、平均腫瘍径は2.2±0.8cmと2.5±0.9mmでProspective validation studyの方が有意(p=0.040)に大きかったが、SLN転移径は6.9±4.7mmと4.6±3.0mmとでProspective validation studyの方が有意(p=0.005)に小さかった。また、non-SLN転移率は42.9%と33.3%であった。この原因は、当院での迅速病理診断法の変更のためである。Retrospective studyの期間では多くが1断面でのみ判定され、

Prospective validation study では全症例多割面での判定であった。多割により正確に SLN 転移径が測定可能となり、また転移発見率も上昇する。実際 SLN 転移陽性率も前回約 20% から今回は 26.7% に上昇したが、小さな転移が多く見つかるため、non-SLN 転移陽性率は逆に減少した。このことは Scoring system でも 4 ポイント以下で腋窩温存とした場合、偽陰性率が 8.3% と改善しており、ROC 曲線での Wilcoxon 統計量 0.669 [95%IC 0.613-0.725] から 0.785 と増加している。本来郭清が標準でありその中から安全に腋窩温存可能な症例を選ぶことを主眼とした方法であるため、検査としては特異度が低いが、スクリーニング検査として見逃しを最小限にする事が重要と考えられる。偽陰性率 8.3% は通常 cN0 症例における SNB におけるそれと同程度であり、この方法をもちいれば SLN 陽性患者のうち、1/3 の症例で腋窩温存が可能であることを意味する。このような Scoring System で腋窩温存し、また再手術数を減少させることができれば乳癌術後の療養の質を改善させることが可能となるであろう。

E. 結論

SLN 陽性症例の non-SLN 転移予測システムに関して、術前術中に判断できる臨床的腫瘍径、SLN 転移率、SLN 最大転移径を用いた Scoring System が検証された。この結果、カットオフ値を 4 以下とすれば、偽陰性率 8.3% で、SLN 転移陽性症例の約 1/3 に腋窩温存が可能である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表

1. Yamauchi C, Wada N, et al: E-cadherin expression on human carcinoma cell affects trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity through KLRG1 on NK cells. Int J Cancer. 2010 Dec 2. in press.

学会発表

1. Wada N, et al: A new scoring system for

predicting non-sentinel lymph node status using only clinicopathological variables proved at pre- or intra-operation. 7th European Breast Cancer Conference Poster Session. 2010. 3, Barcelona, Spain

2. Wada N, et al: Sentinel Lymph Node Biopsy for the Patients with Clinically Node Negative after Neoadjuvant Chemotherapy Is Feasible and Accurate. The 7th International Sentinel Node Society Meeting. Poser Session. 2010. 11. Yokohama, Japan
3. Asaga S, Wada N, et al: Detection of Sentinel Lymph Node and Role of Lymphoscintigraphy in Breast Cancer Patients with Neoadjuvant Chemotherapy. The 7th International Sentinel Node Society Meeting. Oral Session. 2010. 11. Yokohama, Japan
4. Hojo T, Wada N, et al: Neo-Adjuvant Exemestane in Post Menopausal Estrogen and/or Progesterone Receptor Positive Breast Cancer: A Randomized Phase II Trial To Investigate Optimal Duration (4 Month Versus 6 Month) of Preoperative Endocrine Therapy (PTEX46 Trial). 33rd San Antonio Breast Cancer Symposium Poster Session. 2010. 12, San Antonio, USA
5. Wada N, et al: Breast Cancer Patients with Neoadjuvant Chemotherapy Have a Different Clinical Significance of the Ki-67 Expression before and after the Treatment. 33rd San Antonio Breast Cancer Symposium. Poster Session. 2010. 12, San Antonio, USA
6. 和田徳昭、他：乳癌センチネルリンパ節生検の長期成績腋窩温存症例の予後。第 110 回日本外科学会総会。一般演題。2010. 4, 名古屋
7. 井本滋、和田徳昭、他：ラジオ波焼灼による早期乳癌の低侵襲治療に関する臨床試験。第 110 回日本外科学会総会。一般演題。2010. 4, 名古屋
8. 木下貴之、和田徳昭、他：乳癌低侵襲治療 高度医療に係る早期乳がんに対するラジオ波焼灼療法 (RFA) 多施設共同研究。第 110 回日本外科学会総会。一般演題。2010. 4, 名古屋

9. 酒村智子、和田徳昭、他：乳癌術前化学療法症例における治療後腋窩リンパ節転移個数は有用な予後因子となりうる。第110回日本外科学会総会。一般演題。2010.4, 名古屋
 10. 和田徳昭、他：センチネルリンパ節生検による腋窩温存症例の長期成績。第18回日本乳癌学会学術総会。一般演題。2010.6, 札幌
 11. 井本滋、和田徳昭、他：センチネルリンパ節生検の診断と長期成績に関する問題点 センチネルリンパ節微小転移乳癌の予後 SNNS 研究会多施設共同研究。第18回日本乳癌学会学術総会。パネルディスカッション。2010.6, 札幌
 12. 酒村智子、和田徳昭、他：乳癌患者における末梢血CD4+CD25+CD127-制御性T細胞の解析。第18回日本乳癌学会学術総会。示説討論。2010.6, 札幌
 13. 和田徳昭、他：ホルモン受容体陽性乳癌における補助化学療法追加決定にKi67は有用である。第48回日本癌治療学会総会。一般演題。2010.10, 京都
 14. 和田徳昭、他：乳癌術前化療後におけるKi67 高値維持は癌遺残症例の予後不良因子となる。第48回日本癌治療学会総会。優秀演題。2010.10, 京都
 15. 北條隆、和田徳昭、他：乳癌術前アロマターゼ阻害剤の投与期間に関する新しい知見。第48回日本癌治療学会総会。一般演題。2010.10, 京都
 16. 和田徳昭、他：術前化療後臨床的リンパ節転移陰性乳癌に対するセンチネルリンパ節生検。第12回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会学術集会。一般演題。2010.11, 横浜
 17. 麻賀創太、和田徳昭、他：術前化学療法後のセンチネルリンパ節(SLN)生検におけるリンパ管シンチグラフィ(LS)の有用性。第12回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会学術集会。一般演題。2010.11, 横浜
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得
なし。
 2. 実用新案登録
なし。
3. その他
特記すべきことなし。