

14-13 見張りリンパ節ナビゲーション手術 (Sentinel Node Navigation Surgery) の開発に関する研究

主任研究者 慶應義塾大学医学部 北川 雄 光

研究成果の要旨

SNNS の臨床応用が最も期待される乳癌、胃癌について多施設共同臨床研究を発足し、乳癌では 1,467 例が、胃癌では 201 例を登録した。乳癌については、単施設研究の結果から縮小手術としての妥当性、低侵襲性が示されたが、最束手技の確立、ガイドラインの改訂に向けて解析を進めている。胃癌については RI/色素併用粘膜下層注入法という最も信頼度の高い方法で国際的評価に耐えうるエビデンスの発信に向けて多施設共同試験を遂行中である。胃癌 SN 転移陰性例に対して胃局所切除、小範囲噴門側胃切除、胃分節切除、小範囲幽門側胃切除など機能温存低侵襲手術が可能であり、従来の定型手術に比較して明らかに術後機能障害の発生頻度が抑制されることが判明した。肺癌において、SN を標的とした高感度微小転移検出法は効率的かつ正確な Staging 手段として有用であることが判明した。SNNS 関連新規画像診断技術としてシンチグラフィと CT 画像の融合法の有用性が示された。微小転移の術中迅速診断法については、real time RT-PCR あるいは OSNA 法による迅速検出方法の臨床評価を行っている。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
北川 雄 光	慶應義塾大学医学部 講師	消化器癌・乳癌 SN 生検多施設共同研究の推進
夏越 祥 次	鹿児島大学医学部 助教授	SNにおける微小転移の存在と局在
三輪 晃 一	独立行政法人労働者健康福祉機構 富山労災病院	直腸癌センチネルリンパ節の同定
井本 滋	国立がんセンター東病院 乳腺科医長	乳癌 SN 生検における新しい核医学的画像技術の開発
杉 和 郎	独立行政法人国立病院機構山陽病院 副院長	肺癌におけるセンチネルリンパ節微小転移の臨床的意義
久保 敦 司	慶應義塾大学医学部 教授	SNNS における新しい核医学的画像技術の開発
本下 潤 一	独立行政法人国立病院機構呉医療センター	One Step Nucleic Amplification(OSNA)法を用いた迅速リンパ節癌転移検出法の臨床応用研究

総合研究報告

1 研究目的

本研究の目的は、各種固形癌において見張りリンパ節 (Sentinel node, SN) 理論を応用してリンパ節微小転移診

断を行うことの妥当性を検証し、さらにこれを術中迅速診断に応用することで新しい個別的低侵襲手術を開発し、その標準手技の確立を行うことである。近年、我が国におい

ては、国民の健康に関する意識および診断技術の向上により比較的早期の悪性腫瘍が発見される頻度は上昇しているが、術前にリンパ節転移の可能性が完全に否定できない場合には、広範な臓器切除、リンパ節郭清が画一的に行われているのが現状である。SN ナビゲーション手術は、各種の固形癌において腫瘍から最初に直接のリンパ流を受ける SN に転移がみられなかった場合にリンパ節郭清を省略し、切除範囲も縮小する画期的な手法として注目されている。また、集学的治療の一環として行われる術後補助化学療法の適応を決定するうえで重要な情報となるリンパ節微小転移の有無を効率良く正確に把握する手段としても有用である。現在この手法が多くの固形癌に応用しうることが期待され研究が進められている。本年度は、昨年度までの研究に引き続いて臨床応用が最も期待される乳癌、胃癌について多施設共同臨床研究により、本邦における SN 生検の現時点での信頼度を評価し、最適手技を策定する。すでに実質的臨床応用が展開されている乳癌においては SN 微小転移の臨床的意義を縮小手術施行例の長期成績から検討する。胃癌については SN 陰性例に対する縮小手術の QOL 改善効果を従来手術と比較し、その有用性を検証する。甲状腺癌、肺癌など比較的新しい分野への応用における技術的課題、臨床的意義を検討する。SN における免疫学的変化を臨床例を対象として検討した。また、SNNS に必須要素である新規画像技術の開発を行うことを具体的目的とした。

2. 研究方法

2.1 cT1-2N0 乳癌を対象とした、SN 生検結果に基づく郭清省略に関する多施設参加データベース

乳癌における SN 生検の妥当性については欧米において数千例規模の臨床試験が進行し、その結果によって標準治療として定着する可能性が高いものと考えられている。したがって本邦独自の研究としてその施行方法と成績についての evidence に基づく最適化を目指すために施行症例の登録、データベース化が必要である。乳癌 SN 生検の手法、結果に関するデータベースを作成し、2004 年 8 月から多施設共同で登録を開始した。

2.2 乳癌 SN 生検に基づく縮小手術の根治性、低侵襲性の客観評価

国立がんセンター東病院にて施行した乳癌 SN 生検 Feasibility study (1998 年 1 月-1999 年 6 月) で SN 生検に続いて腋窩リンパ節郭清を施行したリンパ節転移陰性症例 97 例 (ALND 群) と observational study 症例 (1999 年 7 月-2000 年 12 月) で長期成績を解析した。

2.3 乳癌 SN 生検に基づく縮小手術の低侵襲性の評価

国立がんセンター東病院にて 2000 年末までに片側乳がんて手術を施行された SN 生検のみ群 32 例と ALND 群 17 例について、術前、術後 1 年、及び 5 年経過時点における上肢の後遺症とリンパ浮腫の計測を前向きに調査した。

2.4 胃癌における SN を指標としたリンパ節転移診断に関する多施設共同臨床試験

胃癌に対する SN 生検実施状況を詳細に検討し、現時点における標準的手技プロトコールを色素法、RI 法について作成した。色素単独法および RI・色素併用法に分けて多施設共同臨床試験を発足した。

2.5 早期胃癌に対する SNS における色素法標準手技の確立と縮小手術への応用

早期胃癌における SNS の目指すところは、リンパ節郭清ならびに胃切除範囲の個別化にある。金沢大学では 1993 年 2 月より EMR の対象外の早期胃癌に対して、色素法による SN の検出を試み、lymphatic basin dissection (LBD) を行い、これに基づいて各種の機能温存根治手術を施行してきた。

2004 年 10 月までに経験した 140 例を対象に、色素法 (IELM) による青染リンパ節 (blue node, BN) と、郭清後の術後病理検査によるリンパ節とにおける転移診断能を比較した。IELM は術中内視鏡下に 2% patent blue を、癌の周囲 4 箇所につき 0.2ml ずつ粘膜下注入し、BN を迅速病理診断に提出した。また IELM により染色されるリンパ節、リンパ管を含む流域を lymphatic basin と定義した。またこのような機能温存根治手術 (いわゆる縮小手術) が、実際に機能の保持に役立っているかを調べるために、胃分節切除術 (幽門保存胃切除術を含む) の成績について術後の胃の機能評価と QOL に関して検討した。対象は術後 1 年以上経過した胃癌のうち、胃分節切除術 (分節群) 52 例で、幽門側胃切除術兼 Billroth I 法再建術 (B-I 群) 65 例を control とした。方法は QOL に関しては郵送法によるアンケート調査を行い、客観的評価は残胃内視鏡検査および ^{99m}Tc -PMT 胃排出能 RI シンチグラフィにより行った。

2.6 甲状腺癌に対する SNS 標準手技の確立

甲状腺癌で SN concept が成立した場合、効率的なリンパ節郭清を施行できる可能性がある。Radioisotope (RI) 法を用いて SN 同定を行い、甲状腺癌における SN concept の妥当性について検討した。術前 N0、単発、片葉限局で最大腫瘍径 3cm 以下の甲状腺乳頭癌 23 例を対象とした。

2.7 肺癌におけるSN微小転移の診断的・治療的意義

いくつかの臓器癌においてリンパ節への微小転移は有用な予後因子であると報告されている。しかし、郭清したすべてのリンパ節で微小転移の screening を行なうことは非効率である。本研究では肺癌SNにおける微小転移状況は所属リンパ節全体への微小転移状況を代表するか否かを検討した。臨床病期 I 期の非小細胞肺癌 170 例のうち、放射性同位元素を用いてSNが同定された138例(80.7%)を対象とした。SN(220個)を含め郭清されたすべてのリンパ節(1375個)の微小転移を、サイトケラチン(CK)抗体を用いて免疫組織学的に検出した。CK陽性細胞の存在によるリンパ節 staging を ultra-stage とした。

2.8 SNNSにおける新しい核医学的画像技術の開発

慶應義塾大学放射線科では、2005年4月から2006年2月までに lymphoscintigraphy を用いたSN画像検出を約210件施行し現況および今後の展望につき検討した。

3 研究成果

3.1 cT1N0 乳癌を対象とした、SN生検結果に基づく郭清省略に関する多施設参加データベース

2005年10月までに23施設65名の外科医から1,467例の登録が行われた。現在、長期経過を追跡すると同時に最適手技ガイドライン策定のための解析を進めている。また、参加施設より不随研究課題を募集し、適宜解析作業を進めている。平成18年度中には、このデータ解析の結果から乳癌SN生検ガイドラインの改訂を行う予定である。

3.2 乳癌SN生検に基づく縮小手術の根治性の客観評価

SN転移陰性 pN0(sn)にてSN生検のみを施行した112例(SNB群)のうち、ALND群9例とSNB群8例で再発を認めた。3年健存率はALND群94%、SNB群93%で有意差を認めなかった。臨床病理学的因子を用いた多変量解析から低分化型腺癌と脈管侵襲陽性が有意な再発因子であった。SNB群は5例(4%)に腋窩リンパ節再発を認めた。その背景として、3cm以上の腫瘍4例、低分化型腺癌5例、脈管侵襲陽性4例と悪性度の高い乳癌であった。しかし、SN生検の手技に関する偽陰性例からの再発も否定できなかった。腋窩リンパ節のみの再発3例は、腋窩リンパ節郭清を行った。再手術後、現在まで4年間再々発を認めていない。

3.3 乳癌のSN生検による低侵襲性の評価

ALND群では、術後5年経過時点で80%の症例に軽度以上の後遺症(だるさ、疼痛、知覚異常、むくみ)を認めたが、SN生検のみ群では1例(3%)に軽度疼痛を認めるのみであった。また、ALND群では患側上肢のリンパ浮腫を有意に認めた。SN生検のみ群ではリンパ浮腫は認められなかった。SN生検のみ群とALND群における健存期間は同等であった。以上から、SN生検は術後後遺症の観点からも低侵襲治療による生活の質の改善が期待される画期的なリンパ節転移診断法と評価された。

3.4 胃癌におけるSNを指標としたリンパ節転移診断に関する多施設共同臨床試験

2004年8月より登録を開始し、現在201例が登録されている。現時点で明かな有害事象は報告されていない。現在 Japan Clinical Oncology Group で施行されている色素単独漿膜下注入法とは異なる手法を用いており、本研究の結果は胃癌における臨床応用の将来を判断する重要な指標となるものと期待される。国際的にみても胃癌を対象とした比較的大規模な多施設共同研究として注目されている。

3.5 早期胃癌に対するSNSにおける色素法標準手技の確立と縮小手術への応用

IELMは132例(94%)に成功し、1例あたりのblue node 個数の中央値は6個であった。感度88%(36/41)、特異度100%(91/91)、正診率96%(127/132)であった。5例がfalse negativeであったが、4例は肉眼的転移例で術中に容易に判定され、他の1例は迅速病理の誤診であった。具体的な転移状況は、BNのみへの転移(15/36)、BNを含むlymphatic basin内の他のリンパ節への転移(20/36)と97%は転移がみられてもbasin内に限られていた。微小転移は、HE染色にて転移のない35例、1028個のリンパ節について、連続切片を作製し抗CK8/18抗体による免疫染色法により検討した。微小転移は、症例では11%(4/35)、リンパ節では0.58(6/1028)に認められた。しかし、いずれもBNのみまたは、BNと非BNの両者にみられ、非BNのみに見られることはなく、微小転移のレベルにおいてもSN conceptは成立していた。

以上の成績から、術中LBDを行い迅速病理診断でBNに転移がない場合は郭清を終了し、basinの数に従って胃切除範囲を縮小する術式を158例に行った。胃切除の個別化は、1basinの場合は胃局所切除、2basinでは噴門側胃切除、胃分節切除、小範囲幽門側胃切除、3basinでは定型手術とした。現在まで158例中他病・他癌死を7例、残胃癌を3例

に認めたが、血行性・リンパ行性再発例は1例もなくLBDの妥当性が示された

縮小手術施行例に対するアンケートの回答率は分節群98%、B-I群92%であった。術後の食事摂取量は、術前の8割以上の摂取が可能であった症例は分節群80%とB-I群67%に比べて良好である傾向を示した。一方小胃症状は分節群10%、B-I群15%と差はなかった。ダンピング症状(日本消化器外科学会判定基準の全身症状)は、分節群は5%とB-I群の18%に比較して有意に良好であった。体重比(術後/術前)は、90%以上の回復を認めた症例は、分節群78%とB-I群66%に比べて良好であったが、有意差は認められなかった。内視鏡検査所見では胆汁逆流と粘膜の発赤が、分節群0%、46%、B-I群41%、82%といずれも分節群で有意に低率であった。RIシンチグラフィでは残胃への逆流が分節群は5%であったのに対して、B-I群は78%と有意に高率であった。以上の結果から、分節群はB-I群に比較して、食事の摂取量が維持される傾向があり、ダンピング症状の発現が有意に少なかった。また内視鏡検査およびRI検査にて十二指腸胃逆流が有意に抑制されていた。

このように、lymphatic basin dissectionに基づいて行う機能温存根治手術は妥当性があり、中でも分節切除術は幽門機能が温存されることにより、ダンピング症状が少なく、十二指腸胃逆流も防止された。本術式は、実際に患者のQOLの改善に寄与することが判明したことから、新しい機能温存手術になると考えられた。

3.6 甲状腺癌に対するSNNS標準手技の確立

23例中22例(同定率96%)でHNが同定された。HNの同定個数は、平均8.0個であった。HNの同定された22例のうち、転移陽性は10例(43%)であり、9例で転移リンパ節のいずれかがHNに含まれていた。転移検出感度90%、正診率95%であった。甲状腺癌においても症例の選択によりSN conceptは成立すると考えられた。これらの知見から個別の郭清省略や内視鏡手術への応用により、QOLの改善に寄与することが示唆された。

3.7 肺癌におけるSN微小転移の診断的・治療的意義

通常の病理検査でリンパ節転移を認めなかった1288個のリンパ節のうち、32個のリンパ節でCK陽性細胞が検出された。また、同様に通常の病理検査でリンパ節転移を認めなかった185個のSNのうち、19個のSNでCK陽性細胞が検出された。すべてのリンパ節のCK検索を行ない、病理学的n0からultra-stage n1へup-stageした2症例は、SNのみのCK検索でもultra-stage n1以上と診断できた。

ultra-stagingのための検査対象リンパ節個数は、SNを同定することにより、16%に減じられた。Ultra-stage n2の症例はすべて、SNのみのCK検索でultra-stage n1以上と診断された。しかし、SNの多くが1群リンパ節であったため、2群リンパ節のCK検索ほとんど行なわれず、ultra-stage n2以上の診断における有用性は示されなかった。1群リンパ節のCK陽性細胞検出状況はSNのCK陽性細胞の検出状況に鋭敏に反映され、かつCK検索の労力を著しく減らすことができた。

3.8 SNNSにおける新しい核医学的画像技術の開発

乳癌に関しては、慶應義塾大学放射線科にて開発した小粒子化スズコロイドを用いることにより、lymphoscintigraphyにおけるhot nodeの描出率は97%以上と良好な成績を維持している。胃癌に関しては、RI投与部位によるshine-through現象により描出率は不良(約60%)である。shine-through近傍はから離れた部位のhot nodeに関して、シンチグラフィの断層画像(SPECT)とCT画像との重ねあわせが三次元的局在診断に有効であることが判明した。とくにシンチグラフィのスタティック像と、CT元データから再構成した冠状断像とを重ね合わせる方法では、シンチグラフィの検査時間は20分に短縮され、画像処理時間は30分程度に短縮され臨床実用上有用である。

4 倫理面への配慮

本法の施行に際しては研究組織を構成するすべての施設においてすでに倫理委員会の承認を得た上で、SN同定に際して用いる薬剤に関する情報、予想される有害事象などについて説明のうえ文書による患者本人の同意を得たうえで、放射線安全管理規則、日本核医学会によって策定されたガイドラインを遵守して実施している。本研究の過程で生ずる新たな検討項目はその都度倫理委員会の承認、および文書による患者本人の同意を得て施行するものである。また、本研究によって得られた個人に関わる情報は厳重に保護されている。