

訂正と変更

本抄録集に一部誤りがございましたので、ここに御詫びし訂正致します。

正 誤 表

訂正箇所	7頁 中央部 12頁 上部 多施設共同研究進捗状況の座長：愛甲 孝先生の所属名 29頁 上部
誤	愛甲 孝（鹿児島大学／医療法人星雲会病院）
正	愛甲 孝（鹿児島大学名誉教授／医療法人青雲会病院）
訂正箇所	8頁 最下部 0-5 氏名と所属
誤	東北大学婦人科 ○永井 智之、新倉 仁、岡本 聡、八重樫 伸生
正	¹⁾ 東北大学婦人科、 ²⁾ シスメックス中央研究所 ○永井 智之 ¹⁾ 、新倉 仁 ¹⁾ 、中林 一樹 ²⁾ 、檜山 佳代 ²⁾ 、後藤 健吾 ²⁾ 、 清水 寛之 ²⁾ 、岡本 聡 ¹⁾ 、八重樫 伸生 ¹⁾
訂正箇所	34頁 0-5 氏名と所属、本文全体変更
訂正箇所	46頁 協賛企業一覧に「沢井製薬株式会社」と「武田薬品工業株式会社」を追加
訂正箇所	46頁 最下部 日付
誤	（平成24年10月10日現在）
正	（平成24年11月16日現在）

2012年11月現在

0-5 OSNA 法を用いた子宮体癌におけるリンパ節転移の検出

¹⁾ 東北大学婦人科、²⁾ シスメックス中央研究所

○永井 智之¹⁾、新倉 仁¹⁾、中林 一樹²⁾、檜山 佳代²⁾、後藤 健吾²⁾、清水 寛之²⁾、
岡本 聡¹⁾、八重樫 伸生¹⁾

【緒言】子宮体癌におけるリンパ節転移の存在は術後再発の高リスクの一因子であり、転移の有無を正確に診断する事が重要である。従来の HE 染色に加えて連続切片や免疫染色を追加する事により、転移検出率が向上する事は以前より報告されているが、簡便な検査方法とは言い難く時間も要するため、SNNS の実地臨床への応用の為には新たな検出法の確立が必要である。今回我々は OSNA 法を用いた子宮体癌リンパ節転移の検出につき検討したのでここに報告する。

【方法】最初にマイクロアレイのデータを基にして、正常内膜とリンパ節を比較し候補 mRNA マーカーを抽出した。次に定量 RT-PCR 法により候補 mRNA の発現を確認し、転移陽性・陰性リンパ節における発現量の差が大きいマーカーを最適マーカーとして選定した。最後に選定した mRNA マーカーを用いた OSNA 法で測定したコピー数と病理検査の結果を比較し、カットオフ値を設定した。

【結果】候補マーカーとして CK-19, EPCAM, CK-7, MUC1 を抽出した。今回はその中で CK-19 について有用性を検討した。カットオフ値を 250copy/μL に設定し、48 症例 137 リンパ節（陽性 9 例、陰性 128 例）で測定したところ、病理組織診断に対する OSNA 法の感度、特異度はそれぞれ 90.9%、98.1% であった。また、カットオフ値を 125copy/μL に設定した場合、感度、特異度はそれぞれ 90.9%、99.4% であった。

【結語】CK-19 をマーカーとした OSNA 法を用いた子宮体癌リンパ節転移の検出は可能である。子宮体癌における標準治療であるリンパ節廓清の範囲は広範であり、センチネルリンパ節生検と OSNA 法を組み合わせる事により症例の個別化や将来の縮小手術へも応用可能と考えられた。

協賛企業一覧

第 14 回 SNNS 研究会学術集会は以下の会社より共催・協賛を受けました。
ここに謹んで感謝申し上げます。(順不同)

日本化薬株式会社	小野薬品工業株式会社
中外製薬株式会社	科研製薬株式会社
大鵬薬品工業株式会社	協和発酵キリン株式会社
日本イーライリリー株式会社	大日本住友製薬株式会社
第一三共株式会社	鳥居薬品株式会社
MSD 株式会社	沢井製薬株式会社
塩野義製薬株式会社	武田薬品工業株式会社
ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社	

広告協賛

シーマン株式会社
ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社
小野薬品工業株式会社
サノフィ・アベンティス株式会社
株式会社ヤクルト本社
グラクソ・スミスクライン株式会社
科研製薬株式会社
協和発酵キリン株式会社
塩野義製薬株式会社
第一三共株式会社
アストラゼネカ株式会社
日本新薬株式会社

機器展示協賛

シスメックス株式会社
ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
アイ・エム・アイ株式会社
瑞穂医科工業株式会社

(平成 24 年 11 月 16 日現在)

第 14 回 SNNS 研究会学術集会
当番世話人 宇田川康博

プログラム

第 1 日目

11月16日(金) 5F 第1会場(小ホール1)

15:00 開会の挨拶

当番世話人 宇田川 康博(藤田保健衛生大学 産婦人科)

15:10 ~ 16:00 一般演題 I : 婦人科

座長: 小林 裕明(九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学)

O-1 当院における子宮頸癌の Sentinel node 生検に関する成績

¹⁾ 藤田保健衛生大学産婦人科、²⁾ 千音寺産婦人科

○鳥居 裕¹⁾、市川 亮子¹⁾、石井 梨沙¹⁾、伊藤 真友子¹⁾、木下 孝一¹⁾、
河合 智之¹⁾、大江 収子¹⁾、河村 京子¹⁾、加藤 利奈¹⁾、西尾 永司¹⁾、
黒木 遵²⁾、長谷川 清志¹⁾、宇田川 康博¹⁾

O-2 One-Step Nucleic acid Amplification (OSNA) 法を利用した子宮頸癌における
センチネルリンパ節転移の術中検出法の開発

¹⁾ 東北大学産婦人科、²⁾ シスメックス中央研究所

○岡本 聡¹⁾、新倉 仁¹⁾、中林 一樹²⁾、檜山 佳代²⁾、永井 智之¹⁾、
八重樫 伸生¹⁾

O-3 子宮体癌のセンチネルリンパ節探索における RI 投与方法の検討

¹⁾ 慶應義塾大学医学部産婦人科、²⁾ 同病理診断部、³⁾ 同放射線治療科、⁴⁾ 同外科

○山上 亘¹⁾、進 伸幸¹⁾、片岡 史夫¹⁾、桑波田 美智子¹⁾、滝川 彩¹⁾、
野村 弘行¹⁾、田中 京子¹⁾、富永 英一郎¹⁾、阪埜 浩司¹⁾、津田 浩史¹⁾、
青木 大輔¹⁾、亀山 香織²⁾、中原 理紀³⁾、竹内 裕也⁴⁾

O-4 子宮体癌のセンチネルリンパ節探索における「laterality」の検討

¹⁾ 慶應義塾大学医学部産婦人科、²⁾ 同病理診断部、³⁾ 同放射線治療科、⁴⁾ 同外科

○片岡 史夫¹⁾、進 伸幸¹⁾、山上 亘¹⁾、桑波田 美智子¹⁾、滝川 彩¹⁾、
野村 弘行¹⁾、田中 京子¹⁾、富永 英一郎¹⁾、阪埜 浩司¹⁾、津田 浩史¹⁾、
青木 大輔¹⁾、亀山 香織²⁾、中原 理紀³⁾、竹内 裕也⁴⁾

O-5 OSNA 法を用いた子宮体癌におけるリンパ節転移の検出

¹⁾ 東北大学産婦人科、²⁾ シスメックス中央研究所

○永井 智之¹⁾、新倉 仁¹⁾、中林 一樹²⁾、檜山 佳代²⁾、後藤 健吾²⁾、
清水 寛之²⁾、岡本 聡¹⁾、八重樫 伸生¹⁾

16:10 ~ 18:10 シンポジウム1 「SNNS とイメージング」

共催：日本化薬株式会社

座長：久保 敦司（日本アイソトープ協会）
桑野 博行（群馬大学大学院病態総合外科学）

S1-1 SPI0-MRI イメージングを用いた食道表在癌に対する至適リンパ節郭清範囲の決定

秋田大学 消化器外科

○本山 悟、佐藤 雄亮、吉野 敬、佐々木 智彦、栗林 邦明、小川 純一

S1-2 放射性コロイドシンチグラフィ planar と SPECT

防衛医科大学校放射線科

○小須田 茂

S1-3 インドシアングリーン (ICG) 蛍光法による乳がんセンチネルリンパ節生検の現況

慶應義塾大学 外科

○神野 浩光、高橋 麻衣子、林田 哲、北川 雄光

S1-4 高機能性磁性ビーズを用いた診断システム開発

¹⁾ 慶應義塾大学外科、²⁾ 埼玉社会保険病院外科、

³⁾ 東京工業大学大学院生命理工学研究科生命情報専攻、

⁴⁾ 日本ステントテクノロジー、

⁵⁾ 独立行政法人放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

○板野 理¹⁾、飯田 修史²⁾、今井 乾介³⁾、松田 祐子¹⁾、畠山 士⁴⁾、坂本 聡³⁾、
國領 大介⁵⁾、長谷川 博俊¹⁾、青木 伊知男⁵⁾、半田 宏³⁾、北川 雄光¹⁾

S1-5 SLN イメージングの現況と展望

国立がん研究センター 東病院 臨床開発センター 機能診断開発分野

○藤井 博史

18:20 ~ 20:00 情報交換会（第2会場：小ホール2）

プログラム

第2日目

11月17日(土) 5F 第1会場(小ホール1)

9:00 ~ 9:50 一般演題 II : 頭頸部・皮膚

座長：甲能 直幸(杏林大学 耳鼻咽喉科・頭頸科)

O-6

舌癌 SNNS 症例での RI 深達範囲の検討

愛媛大学大学院医学系研究科 口腔顎顔面外科学分野

○岡 亮太、中城 公一、日野 聡史、合田 啓之、岩本 和樹、浜川 裕之

O-7

口腔・咽頭癌に対してインドシアニンググリーン (ICG) 蛍光法を用いたセンチネルナビゲーション手術

杏林大学医学部耳鼻咽喉科学教室

○小柏 靖直、佐藤 大、茂呂 順久、甲能 直幸

O-8

頭頸部がんの頸部リンパ節転移診断における OSNA 法と CK19 免疫染色との比較

福島県立医科大学 耳鼻咽喉科

○鈴木 政博、松塚 崇、大森 孝一

O-9

cutaneous SCC に対するセンチネルリンパ節生検の適応についての検討

¹⁾ 埼玉医科大学皮膚科、²⁾ 静岡がんセンター皮膚科

○緒方 大¹⁾、土田 哲也¹⁾、吉川 周佐²⁾、清原 祥夫²⁾

O-10

静岡がんセンターにおいてセンチネルリンパ節生検を施行した悪性黒色腫 107 例の検討

¹⁾ 静岡がんセンター 皮膚科、²⁾ 埼玉医科大学、³⁾ 静岡がんセンター 病理診断科

○吉川 周佐¹⁾、楠谷 尚¹⁾、緒方 大²⁾、嵩 真佐子³⁾、清原 祥夫¹⁾

9:50 ~ 10:30 一般演題 III : 消化器 1

座長：木南 伸一(金沢医科大学 消化器外科治療学)

O-11

食道癌に対する Sentinel Node Navigation Surgery の検討

¹⁾ 鹿児島大学消化器外科、²⁾ 鹿児島大学 分子応用外科学

○松下 大輔¹⁾、上之園 芳一²⁾、有上 貴明²⁾、柳田 茂寛¹⁾、萩原 貴彦¹⁾、原口 尚士¹⁾、内門 泰斗¹⁾、奥村 浩¹⁾、夏越 祥次¹⁾

O-12

食道胃接合部癌においてセンチネルリンパ節生検は有用か？

慶應義塾大学 外科（一般・消化器）

○松田 達雄、竹内 裕也、津和野 伸一、中村 理恵子、高橋 常浩、和田 則仁、川久保 博文、才川 義朗、大森 泰、北川 雄光

O-13

早期胃癌に対する内視鏡治療後のセンチネルリンパ節同定に関する検討

¹⁾ 防衛医科大学校外科学講座、²⁾ 同総合臨床部、³⁾ 防衛医学研究センター外傷研究部門○矢口 義久¹⁾、辻本 広紀¹⁾、平木 修一¹⁾、堀口 寛之¹⁾、松本 佑介¹⁾、吉田 一路¹⁾、高畑 りさ¹⁾、熊野 勲¹⁾、藤野 啓一²⁾、小野 聡³⁾、市倉 隆¹⁾、山本 順司¹⁾、長谷 和生¹⁾**O-14**

U領域早期胃癌に対するSNNSとSNマッピングによる胃リンパ流の検討

慶應義塾大学 ¹⁾ 一般・消化器外科、²⁾ 内視鏡センター、³⁾ 放射線科、⁴⁾ 病理診断部○神谷 諭¹⁾、竹内 裕也¹⁾、新原 正大¹⁾、真柳 修平¹⁾、中村 理恵子¹⁾、高橋 常浩¹⁾、和田 則仁¹⁾、川久保 博文¹⁾、大森 泰²⁾、中原 理紀³⁾、向井 万起男⁴⁾、北川 雄光¹⁾**10:30 ~ 11:20 一般演題 IV：消化器 2**

座長：北川 雄光（慶應義塾大学 一般・消化器外科）

O-15

早期胃癌 sentinel node navigation surgery における転移症例の検討

¹⁾ 金沢大学 消化器・乳腺・移植再生外科、²⁾ 金沢医科大学 消化器・一般外科学○藤村 隆¹⁾、柄田 智也¹⁾、岡本 浩一¹⁾、中村 慶史¹⁾、尾山 勝信¹⁾、中川原 寿俊¹⁾、宮下 知治¹⁾、田島 秀浩¹⁾、藤田 秀人¹⁾、高村 博之¹⁾、二宮 致¹⁾、北川 裕久¹⁾、伏田 幸夫¹⁾、太田 哲生¹⁾、木南 伸一²⁾**O-16**

ICG 蛍光法胃癌センチネルリンパ節の術中生検の精度

金沢医科大学 一般・消化器外科

○木南 伸一、大西 敏雄、森岡 絵美、甲斐田 大資、大野 由夏子、富田 泰斗、野口 美樹、表 和彦、上田 順彦、中野 泰治、小坂 健夫

O-17

胃・大腸癌における in vitro ICG 蛍光標識による切除標本およびパラフィン包埋試料からのセンチネルリンパ節の検討

釧路労災病院 ¹⁾ 外科、²⁾ 口腔外科、³⁾ 中央検査部病理部○小柳 要¹⁾、草野 満夫¹⁾、徳渕 浩¹⁾、小林 篤寿¹⁾、河合 朋昭¹⁾、長佐古 良英¹⁾、小林 清二¹⁾、高橋 学¹⁾、小笠原 和宏¹⁾、大坪 誠治²⁾、高橋 達郎³⁾**O-18**

早期胃癌に対する新規赤外線観察法 吸光画像と蛍光画像のダブルイメージングシステム

¹⁾ 東京慈恵会医科大学附属柏病院 外科、²⁾ 東京慈恵会医科大学 消化器外科○高橋 直人¹⁾、藤崎 宗春¹⁾、坪井 一人¹⁾、柳澤 暁¹⁾、三森 教雄²⁾、佐々木 敏行²⁾、青木 寛明²⁾、志田 敦男²⁾、小山 友己²⁾、矢野 健太郎²⁾、渡部 篤史²⁾、篠原 寿彦²⁾、小村 伸朗²⁾、矢永 勝彦²⁾

O-19

下部直腸癌側方リンパ節転移診断における、Sentinel Node 理論応用の可能性
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍学・消化器・乳腺甲状腺外科
○柳田 茂寛、上之園 芳一、有上 貴明、松下 大輔、平原 徹志、原口 尚士、
衣斐 勝彦、小園 勉、盛 真一郎、夏越 祥次

11:20 ~ 11:50 多施設共同研究進捗状況

座長：愛甲 孝（鹿児島大学名誉教授／医療法人青雲会病院）

M-1

胃癌

胃癌に対するSN生検に関する多施設共同研究進捗状況
SNNS 研究会 標準手技プロトコール委員会
○北川 雄光、愛甲 孝、北島 政樹

M-2

乳癌

センチネルリンパ節生検の実態調査
SNNS 乳癌臨床研究施設
○井本 滋、愛甲 孝、北島 政樹

M-3

頭頸部癌

頭頸部癌センチネルリンパ節生検術臨床試験
厚生労働科学研究費補助金（H24-がん臨床-一般-006）研究班
○長谷川 泰久（代表：愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科）、吉本 世一、
松塚 崇、甲能 直幸、本間 明宏、塩谷 彰浩、横山 純吉、大倉 康男、
小須田 茂、近松 一朗、小柏 靖直、吉崎 智一、上村 裕和、三浦 弘規、
菅澤 正、鈴木 幹男、宮崎 眞和、平野 滋、尾瀬 功、谷田部 恭、伊地知 圭、
鈴木 基之

12:00 ~ 12:50 ランチョンセミナー

共催：中外製薬株式会社

座長：津田 均（国立がん研究センター中央病院 病理・臨床検査科）

SLN の病理診断－新しい細胞診の技術を利用した診断法について
国立病院機構北海道がんセンター 病理診断科
○山城 勝重

13:40 ~ 14:40 特別講演

座長：宇田川 康博（藤田保健衛生大学産婦人科）

ナノテクノロジーとDDS

藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 難病治療学研究部門
○土田 邦博

14:40 ~ 15:30 一般演題 V : 乳腺・画像・基礎

座長：津川 浩一郎(聖マリアンナ医科大学 乳腺・内分泌外科)

O-20

ICG 蛍光法 Axillary Reverse Mapping (ARM) からみた乳癌センチネルリンパ節生検とリンパ浮腫発症リスクの検討

埼玉社会保険病院 ¹⁾ 外科・病理部、²⁾ 薬剤部

○櫻井 孝志¹⁾、遠藤 まり子¹⁾、清水 健²⁾、岸本 裕¹⁾、檜垣 瑛香¹⁾、高木 知聡¹⁾、渋谷 肇¹⁾、飯田 修史¹⁾、吉水 信就¹⁾、関 みな子¹⁾、唐橋 強¹⁾、中島 顕一郎¹⁾、細田 洋一郎¹⁾、野坂 香織²⁾、臺 裕子²⁾

O-21

乳癌 SLN 転移陽性腋窩温存症例の予後

国立がん研究センター東病院 乳腺外科

○和田 徳昭、米山 公康、山内 稚佐子、康 裕紀子

O-22

マグネタイト内包カーボンナノホーンによるセンチネルリンパ節 MRI イメージングの試み

¹⁾ 藤田保衛大 放、²⁾ 京大物質細胞—統合システム拠点、³⁾ 北大腫瘍外科、

⁴⁾ 産総研ナノチューブ応用研究センター、⁵⁾ 名城大理工、⁶⁾ 藤田保衛大、総医研

○赤松 北斗¹⁾、外山 宏¹⁾、村上 達也²⁾、工藤 元¹⁾、田中 栄一³⁾、湯田坂 雅子⁴⁾、飯島 澄男^{4,5)}、土田 邦博⁶⁾、片田 和広¹⁾

O-23

近赤外線イメージングガイド下 SLN マッピングに炎症反応が与える影響に関する検討

¹⁾ 国立がん研究センター東病院 機能診断開発分野、²⁾ (株)東京ニュークリアサービス、

³⁾ (株)島津製作所

○大貫 和信^{1,2)}、山口 雅之¹⁾、梅田 泉¹⁾、軸屋 博之³⁾、本川 修³⁾、藤井 博史¹⁾

O-24

がんリンパ節転移メカニズムの解明

- 腫瘍自身が産生した Transforming growth factor- β 1 が樹状細胞免疫逃避機構を介してセンチネルリンパ節転移を増加させる -

秋田大学大学院医学系研究科医学専攻 腫瘍制御医学系 呼吸器・乳腺内分泌外科学

○今井 一博、南谷 佳弘、川原 田康、工藤 智司、小川 純一

15:40 ~ 17:40 シンポジウム 2 「エビデンスの共有とさらなる進歩を目指して」 共催：大鵬薬品工業株式会社

座長：夏越 祥次 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器・乳腺甲状腺外科)
草野 満夫 (独立行政法人労働者健康福祉機構 釧路労災病院)

S2-1

胃癌センチネルリンパ節生検の将来展望

慶應義塾大学外科

○竹内 裕也、中村 理恵子、高橋 常浩、和田 則仁、川久保 博文、才川 義朗、大森 泰、北川 雄光

S2-2

肺癌における SNNS のエビデンスと今後の展望

秋田大学大学院医学系研究科呼吸器・乳腺内分泌外科

○南谷 佳弘、齋藤 元、今井 一博、川原 田康、小川 純一

S2-3

造影 CT 及び SPIO 造影 MRI を用いた乳癌センチネルリンパ節転移診断は
センチネルリンパ節生検を不要にする

大阪府立成人病センター乳腺内分泌外科

○元村 和由

S2-4

口腔癌の SNNS のエビデンスと今後の展望

愛媛大学大学院医学系研究科口腔顎顔面外科学講座

○合田 啓之、中城 公一、住田 知樹、日野 聡史、岡 亮太、浜川 裕之

S2-5

メラノーマにおける SNNS のエビデンスと今後の展望

国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科

○堤田 新、山崎 直也、並川 健二郎、田中 亮多、小俣 渡、江口 弘伸、
大芦 孝平

S2-6

婦人科癌における SNNS のエビデンスと今後の展望

東北大学産婦人科

○新倉 仁、永井 智之、岡本 聡、八重樫 伸生

17:40

次期世話人挨拶

草野 満夫（独立行政法人労働者健康福祉機構 釧路労災病院）

17:45

閉会の挨拶

宇田川 康博（藤田保健衛生大学産婦人科）

第 2 日目

11 月 17 日（土） 5F 第 2 会場（小ホール 2）

13:00 ~ 13:30 施設代表者会議

第 14 回 SNNS 研究会学術集会



抄 録

特別講演

ナノテクノロジーと DDS

藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 難病治療学研究部門

○土田 邦博

DDS（ドラッグデリバリーシステム、薬物送達系）は、疾患治療において薬剤が優れた効果を発揮するための投与システムと定義されます。DDSは、薬物投与の最適化と副作用を少なくすることを目的とするため、(1) 薬物吸収の促進効果、(2) 薬物放出の制御（Controlled release）、(3) 組織への標的化（Targeting）が重要な要素となります。

ナノテクノロジーは、10億分の1メートルという超微細なナノスケールサイズを扱う技術で、身近なところでは、液晶画面や衣類、スポーツ用品等に応用されています。医療分野では、DDSへの応用が期待されています。具体的には、抗癌剤や抗炎症薬をナノ材料の内部に内包させた薬剤の開発が期待されています。

ナノ材料としては、有機機能性および無機機能性材料が応用可能です。炭素からなる材料としては、フラーレン、カーボンナノチューブ等があり、DDSに応用されています。特に、カーボンナノチューブと類似したカーボンナノホーン（CNH）は先端の閉じたカーボンナノチューブの凝集体であり、内部や表層に薬物を貯留し徐放できる直径約100nm程度のナノ粒子です。作製時に金属を必要としないため、毒性も少ないと考えられています。我々は、CNHに抗がん剤のドキソルビシン（DXR）やシスプラチンを貯蔵させ徐放させる基盤技術の開発に取り組みました。水溶性高分子ポリエチレングリコールとドキソルビシンの複合体を表面修飾することにより、水溶性ナノ粒子に改変しました。ヒト癌細胞株のマウスへの皮下移植モデルで、ドキソルビシンやシスプラチンの抗腫瘍効果や高い腫瘍内滞留性が確認されました。また、ナノ炭素素材が、癌の転移先のセンチネルリンパ節組織に集積する傾向があることが明らかとなりました。粒子サイズは、フチン酸やスズコロイドより小さいので、今後、センチネルリンパ節の診断と治療応用、snnsへの展開も期待出来る可能性があります。

また、ナノ粒子の光線力学療法への応用研究にも取り組みました。光感受性の亜鉛フタロシアニンと親水性タンパク質を結合して、複合体を作製することで、光治療物質のカーボンナノ粒子への内包に成功しました。担がんマウスにナノ粒子複合体を投与しレーザー光を照射したところ、腫瘍はほぼ消滅することがわかりました。光照射でZnPcが活性酸素を発生してがん細胞を死滅させると同時に、ナノ粒子自体も光を吸収して温度上昇しがん細胞を死滅させると結論されました。光線力学療法と温熱療法の両方の治療効果が期待出来る治療法開発につながる事が期待出来ます。抗癌剤以外では、抗炎症剤のステロイドを内包させ、抗炎症剤としての効果を有する事を示しています。

今回の講演では、上記のように、ナノテクノロジーを利用したドラッグデリバリーシステム系の開発についてお話したいと思います。

略 歴

土田邦博（つちだくにひろ）

藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・難病治療学研究部門・教授

昭和63年3月

京都大学医学部卒業

昭和63年4月～平成4年3月

京都大学大学院医学研究科博士課程修了。医博。

平成4年6月～平成7年9月

米国ソーク生物学研究所研究員

平成7年10月～平成10年1月

京都大学医学部・分子遺伝学教室・助手

平成10年1月～平成17年3月

徳島大学分子酵素学研究センター・助教授

平成17年4月

藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・難病治療学研究部門・教授
(現在に至る)

精神神経筋疾患、肥満、癌などの難病の病態生理の解明と治療法開発に従事。

シンポジウム 1-1

SPIO-MRI イメージングを用いた食道表在癌に対する至適リンパ節郭清範囲の決定

秋田大学 消化器外科

○本山 悟、佐藤 雄亮、吉野 敬、佐々木 智彦、栗林 邦明、小川 純一

目的：胸部食道癌手術では一律に広範な3領域リンパ節郭清が行われ、大きな手術侵襲を伴う。症例ごとに異なるリンパ流を術前に確実に同定することができればリンパ節郭清範囲を縮小することができる。我々が取り組んでいる SPIO-MRI Lymphatic Mapping ナビゲーションを用いた至適リンパ節郭清範囲の決定について報告する。

研究 1

方法：2003年-2006年、術前壁深達度 T1b 食道癌 23 例を対象とした。術前日に MRI 用肝臓造影剤（フェリデックス・リゾビスト）（以下磁性体）を消化管内視鏡下に食道腫瘍周囲 4 カ所の粘膜下層に注入、30 分後に磁性体強調 MRI を撮影し、腫瘍から頸部・上縦隔および腹部へのリンパ流を検出した。結果：腫瘍主占拠部位は Ut-3 例、Mt-14 例、Lt(Ae)-6 例であった。全例で磁性体陽性リンパ節を検出でき、SPIO-MRI Lymphatic Mapping が可能であった。リンパ節転移が 8 例 (35%) に認められ、このうち 6 例 (75%) では術前に診断できなかった転移リンパ節転移が存在した (cN0-2 例、cN1-4 例)。これら 6 例の転移リンパ節を MRI Lymphatic Mapping 法は的確に捉えていた。2 例では転移リンパ節のほとんどが癌に置換されており MRI Lymphatic Mapping で検出できなかったが、術前 CT で転移リンパ節と診断可能であった。以上より、術前 SPIO-MRI Lymphatic Mapping 法により過不足のないリンパ節郭清が可能であることが判明した。

研究 2（臨床試験）

方法：2007-2011 年、術前診断で胸部中下部食道癌、壁深達度 T1b、頸部リンパ節転移なしと診断した 22 例を本試験にエントリーした。研究 1 と同様に磁性体を粘膜下層に注入、磁性体強調 MRI を撮影し腫瘍からのリンパ流を検出した。この結果に基づき、頸部へのリンパ流が認められた症例にのみ頸部郭清を行い、頸部へのリンパ流が認められない症例には頸部郭清を省略した。結果：腫瘍主占拠部位は Mt-15 例、Lt-7 例であった。21 例 (95%) で磁性体陽性リンパ節を検出でき、8 例 (36%) で頸部へのリンパ流を認めた。両側 3 例、右側のみ 3 例、左側のみ 2 例、頸部への流入なし 14 例であった。この所見に基づいてそれぞれ、両側頸部郭清、右側のみ郭清、左側のみ郭清、頸部郭清省略が行われた。8 例で計 118 個の頸部リンパ節が郭清された。そのうち 2 例に頸部リンパ節転移を認めた。このうち 1 例は微小転移であった。解析時点で経過観察期間中央値 34 か月、頸部リンパ節再発例を認めていない。1 例で肝再発を認めた（再発率 5%）。

結語：SPIO-MRI イメージングを用いた食道表在癌に対する至適リンパ節郭清範囲の決定が可能であり、患者個人のリンパ流に基づいた個別郭清・リンパ節郭清縮小が可能であった。

シンポジウム 1-2

放射性コロイドシンチグラフィ planar と SPECT

防衛医科大学校放射線科

○小須田 茂

センチネルリンパ節 (SLN) の検出法には、放射性コロイドを用いて術前にセンチネルリンパ節シンチグラフィを施行して SLN の位置確認 (mapping) を行い (RI 法)、術中に小型ガンマ線検出器 (ガンマプローブ) による同定法が行われている。ガンマプローブでは画像が得られず、点状の検索である。リンパシンチグラフィは一定の視野を持ち、解剖学的位置関係が明瞭となるため、有利である。

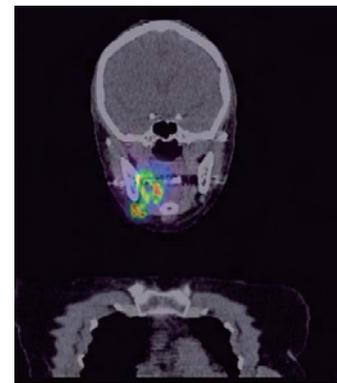
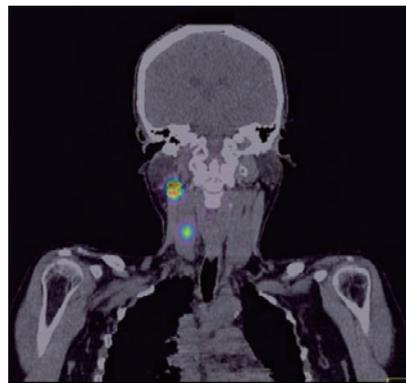
リンパシンチグラフィの意義は術前の SLN 数の把握と、その正確な位置同定である。これまでセンチネルリンパシンチグラフィには planar 像 (2D 画像) が主に用いられてきた。一般に、解剖学的重なり合いが避けられる SPECT 像 (3D 画像) が SLN の検出に優れている。SPECT 像は空間分解能が劣るため、ハイブリッド SPECT/CT 装置による融合画像を作成する。

SPECT/CT 装置の CT データにより γ 線の減弱補正が容易となり、CT から得られる解剖学的情報によって SPECT/CT 画像は planar 像よりも優れた診断精度が得られる。SLN と紛らわしい集積である皮膚汚染の検出、planar 像では検出不可能であった SLN の描出が可能となる。文献的には、SLN 検出率は planar 像で 63~88%, SPECT/CT で 89~92% である。乳癌での報告では、SPECT/CT を加えることによって 36% により正確な手術操作が可能となったが、追加切開は 4%、切開中止は 1.5%、planar 像では検出不可能であった SLN の描出は 8%、汚染検出は 1.5% であった (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;36:903)。黒色腫に関する報告では、SPECT/CT は 31% の症例に付加的情報を与え、29% の症例では外科的処置に変更をもたらした (Ann Surg Oncol 2012;19:1018)。

SPECT/CT 撮影の難点は、10 分程度の撮影時間を要すること、被曝量の軽度増加である (Low-dose CT で 1~5 mSv)。

通常の planar 像を省略できない。その理由として、SPECT よりも大きな FOV が得られること、動態撮影が可能なこと、流入・流出リンパ管が把握でき、first echelon を同定できることなどが挙げられる。

自験例 :50 歳代の女性。舌癌 T2N0M0 で planar, SPECT/CT 撮影を行った。SPECT/CT で描出された SLN 3 個のうち、1 個 (IB) に微小転移が認められた (→)。planar 像では IB SLN は描出されていない。



シンポジウム 1-3

インドシアニングリーン (ICG) 蛍光法による乳がん
センチネルリンパ節生検の現況

慶應義塾大学 外科

○神野 浩光、高橋 麻衣子、林田 哲、北川 雄光

センチネルリンパ節生検における色素法の利点としては、被爆や shine-through 現象がなく、安価で取り扱いが簡単であることが挙げられるが、同時に learning curve の存在から習熟期間が長いという欠点も有している。また RI (ラジオアイソトープ) 法と異なり加刀前にセンチネルリンパ節の局在診断を行うことが困難であるため、切開創が大きくなる傾向がある。

新しいセンチネルリンパ節同定法としてインドシアニンググリーン (Indocyanine green; ICG) を用いた蛍光法が注目されている。これは肝機能検査で汎用されている ICG を用い赤外観察カメラによって経時的にリンパの流れを観察できる画期的な方法であり、乳腺領域以外では心臓血管および消化管領域などですでに臨床応用されている。ICG は 760nm の赤外光によって励起され、波長の異なる赤外蛍光 (830 nm) を発する。赤外観察カメラシステムは 820nm 以下の励起光を遮断し蛍光のみ透過するフィルターを通して、CCD によって映像化する装置である。

ICG 蛍光法の有用性を検討するために、当科において blue dye と ICG の併用によるセンチネルリンパ節生検を施行した。

2007 年 5 月から 2011 年 8 月の間に手術を施行した腫瘍径 3cm 以下、臨床的腋窩リンパ節転移陰性の浸潤性乳癌 75 例を対象とした。

Isosulfan blue dye 5ml および ICG 1mg を加刀直前に腫瘍直上の皮下および乳輪下に注入し、赤外観察カメラ (浜松ホトニクス) を用いて ICG の蛍光によるリンパ流を観察した。

ICG および isosulfan blue にて同定された SLN の平均個数はそれぞれ 3.4 個、2.1 個であった。併用法による同定率は 100% (75/75) であり、そのうち ICG 蛍光が確認されたのは 98.6% (74/75)、青染が確認されたのは 90.7% (68/75) であった ($p=0.06$)。12 例 (16%) にセンチネルリンパ節転移を認めた。転移リンパ節は 12 例とも ICG による蛍光は確認されたが、青染が確認されたのは 10 例 (83.3%) であった。

ICG 蛍光法によるセンチネルリンパ節生検の利点は、皮膚切開前にリンパ管の走行が確認できるために皮膚切開部位の決定が容易であること、また施設を選ばないことである。しかし、色素としての ICG は blue dye と比較するとリンパ管及びリンパ節の染まりが劣るため、蛍光法単独よりも蛍光法と色素法の併用法がすすめられる。ICG 蛍光法と色素法の併用は脱 RI を可能にする有用なセンチネルリンパ節生検法であると思われる。

シンポジウム 1-4

高機能磁性ビーズを用いた診断システム開発

¹⁾ 慶應義塾大学外科、²⁾ 埼玉社会保険病院外科、³⁾ 東京工業大学大学院生命理工学研究科生命情報専攻、
⁴⁾ 日本ステントテクノロジー、⁵⁾ 独立行政法人放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター
 ○板野 理¹⁾、飯田 修史²⁾、今井 乾介³⁾、松田 祐子¹⁾、畠山 士⁴⁾、坂本 聡³⁾、
 國領 大介⁵⁾、長谷川 博俊¹⁾、青木 伊知男⁵⁾、半田 宏³⁾、北川 雄光¹⁾

【はじめに】センチネルリンパ節 (SN) ナビゲーション手術は様々な癌種で臨床応用され、その有用性が証明されている。SN の同定法として RI 法、色素法、および両者を組み合わせる併用法が主に行われているが、放射線被曝や手技の困難さ、アナフィラキシーショック等の欠点が各々のトレーサーにあり、SN 同定法が確立しているとは言いがたい。我々は SN トレーサーとして様々な利点を有する高機能磁性ビーズを作成し、それを用いた新規 SN 同定法を開発した。

【方法と結果】

1. 生体適合性ポリマーで被覆された磁性体ビーズの作製の開発：二段階リガンド交換法により、3 種類の粒子径 (粒径 4 nm (M4)、8 nm (M8)、20 nm (M20)) の親水性・単粒子分散性の鉄磁性体微粒子 (Magnetite nano particle: MNP) の作製に成功した。(Hatakeyama, M., et al., J. Mater. Chem. 2011)
2. ラットの SN モデル作成：前肢手掌へ isosulfan blue を投与し 3-5 分後に青染しているリンパ節を摘出し、肘リンパ節 (Br) が SN、腋窩リンパ節 (Ax) が 2 次 LN であることを確認した。
3. MNP による MRI を用いた SN 同定法の確立

新たに作成した M4、M8、M20 および Resovist® (62nm) を前肢手掌に投与。投与後 2 時間、24 時間後の Br および Ax の信号変化を MRI によって評価後、各 LN を摘出し高周波誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-OES) にて各 LN 中の鉄量を評価し、SN への滞留性ととも至適投与量の確認をおこなった。また Prussian blue 染色にて、LN 中の鉄の存在、量、局在を確認した。M20 は M4、M8、Resovist® より選択的に Br に留まり、M20 にて T1 強調 MRI で Br と Ax を区別することが出来た。また 0.4mg/Kg が MRI による SN 同定法の至適投与量であった。次に、ヌードラットを用いた SN 転移モデルを作成し、MNP による MRI を用いた SN 同定法の精度を検証した。通常の SN モデルと同様に SN 転移モデルを用いた場合でも、M20 は SN に滞留し蓄積することが示唆され、M20 にて MRI で Br と Ax を区別することが出来た。

【結語】この MRI 同定法は術前のイメージングに有用であるが、磁気音響効果を利用し鉄の集積した LN の位置を同定するハンドヘルドデバイスにより、M20 の滞留した LN を同定できることを予備実験により確認できており、術中のリアルタイムでの SN 同定にも応用可能である。高機能磁性ビーズをドレーサーとして用いた SN 同定法は現在用いられている方法の様々な欠点を克服した同定法として今後の臨床応用が期待される。

シンポジウム 1-5

SLN イメージングの現況と展望

国立がん研究センター 東病院 臨床開発センター 機能診断開発分野

○藤井 博史

センチネルリンパ節 (sentinel lymph node: SLN) 生検を成功させるためには、SLN の正確な同定が必須である。青色色素や放射性コロイド製剤を使用することにより、多くの悪性腫瘍に対して高い成功率でセンチネルリンパ節生検を実施できるようになってきた。

SLN の可視化は、SLN の局在を情報量の多い視覚情報として表現できるため、SLN の同定に大きく貢献する。特に、放射性薬剤の利用は、色素による発見が困難な体深部や異所性部位に存在する SLN の検出に威力を発揮する。

術前 SLN シンチグラフィは SLN の局在部位を予め確認しておくことができるため、SLN が存在する可能性がある部位が広範囲にわたる悪性黒色腫などで有用性が高い。しかし、SLN を明瞭に描出するには腫瘍周囲の放射性薬剤投与部位と SLN のコントラストの改善を図るなどの画像処理が必要である。この問題も、最近、SPECT/CT 複合撮像装置が登場したことにより改善され、SLN の局在部位の術前の評価が容易となった。また、半導体ガンマカメラなどの高感度術中イメージング装置も開発され、放射性薬剤を用いた SLN 生検が一層確実なものとなった。

しかし、SLN 生検に求められていることは、SLN 内の小リンパ節の有無を判断することである。もし、術前の *in vivo* イメージングで SLN 内の小リンパ節転移の有無を診断することが可能になれば、術前イメージング検査で所属リンパ節の転移状態を評価し、SLN 生検自体を省略することも期待できる。2000 年代初めに、リンパ節内マクロファージに貪食される磁性体小粒を投与した後に、高分解能 MRI を撮像することにより、リンパ節内小転移病巣を高感度で描出できることが報告され、SLN 内の小リンパ節転移の術前診断が大いに期待された。しかし、リンパ節内のマクロファージの局在は、正常リンパ節を含めた非腫瘍性リンパ節においてもしばしば不均一であり、この方法では、必ずしも高い正診率で SLN 内の小リンパ節転移を診断することができないことが分かった。現在も、摘出した SLN を *real-time PCR* により分析し、腫瘍特異的なマーカーの発現を評価しているが、腫瘍特異的な分子に対する親和性を利用したイメージング技術の追加が必要かもしれない。

さらに、最近では、乳癌症例において SLN 内の小転移病巣の存在が必ずしも患者の予後を増悪させないという報告もなされている。このため、今後は、患者の予後の増悪につながる SLN 内転移病巣を診断する技術が求められるようになるであろう。SLN 内の免疫状態などの *in vivo* 可視化が、患者の予後予測に役立つのではないかと考えている。

シンポジウム 2-1

胃癌センチネルリンパ節生検の将来展望

慶應義塾大学外科

○竹内 裕也、中村 理恵子、高橋 常浩、和田 則仁、川久保 博文、才川 義朗、
大森 泰、北川 雄光

胃癌を対象としたこれまでのセンチネルリンパ節 (SN) 生検に関する基礎、臨床研究や、本研究会胃癌多施設共同臨床試験の結果に基づいて、胃癌に対するセンチネルリンパ節 (SN) を指標とした縮小治療の可能性が検討されている。今回、胃癌における sentinel node navigation surgery (SNNS) の現状と将来展望について考察した。

多施設共同研究の結果、腫瘍径 4cm 以下、前治療のない cT1N0 例を対象として RI+ 色素併用法（内視鏡下粘膜下層注入）が施行されているが、最近では ICG 近赤外光法、蛍光法も注目されている。術中迅速転移診断の正確性、SN 偽陰性症例の可能性、一次リンパ管癌存在の可能性などから SN 生検には現状では pick-up 法よりも basin dissection の方がより臨床実地において優れていると考えられる。臨床応用としては個別的な適性リンパ節郭清領域の設定や、cT1N0 胃癌に対する腹腔鏡下機能温存・個別化縮小手術の開発、ESD+ 腹腔鏡下 SN 生検 (SN basin dissection) 等が検討されている。SN 転移陰性例に対する ESD の適応拡大は全胃温存による QOL 保持が可能となり、期待される低侵襲治療であるが、現時点で手技上の解決すべき問題点は少なくない。そこでこれらを解決するため腹腔鏡下 SN 生検との組み合わせで胃全層切除法の 1 つである非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術 (NEWS) 等が注目されている。

近日開始予定の国内多施設臨床試験としては、① cT1N0 胃癌症例を対象に、SN を指標とした個別化手術群と従来の定型手術群を術後無再発生存割合と術後の QOL で比較する第 III 相多施設共同試験、② ESD 後に追加治療として胃切除を行う症例での SN 生検の feasibility を検証する第 II 相多施設共同試験が計画されている。一方韓国においても、SN を指標とした個別化治療群 (ESD を含む) と従来の定型手術群を比較する第 III 相多施設共同試験が開始予定となっており、わが国における胃癌 SN 生検の保険収載に向けてこのような内外のエビデンスの蓄積が期待される。

シンポジウム 2-2

肺癌における SNNS のエビデンスと今後の展望

秋田大学大学院医学系研究科呼吸器・乳腺内分泌外科

○南谷 佳弘、齋藤 元、今井 一博、川原 田康、小川 純一

我々は携帯型高感度磁気センサーを開発して、磁性体を用いた新しいセンチネルリンパ節 (SN) 同定法を考案し、その有用性を検討してきた。磁力を発する磁性体として MRI 用肝臓造影剤、ferumoxides (商品名フェリデックス栄研化学) と ferucarbotran (商品名リゾビスト、日本シェーリング株式会社) を用いた。磁性体は粒子径が 50-100nm と小さいため術中に腫瘍周囲に投与可能である。現在は磁気センサーが滅菌できないため SN 同定は郭清後のリンパ節を用いて術野外で行っている。現在は、滅菌可能な磁気センサーの開発を継続して行っている。最近、肺癌の手術も鏡視下に行う施設が増加している。そして ICG 蛍光を用いて胸腔鏡下に SN を同定する方法が試みられ、良好な成績が報告されている。これらの方法は、アイソトープを管理区域外で使用不可能な本邦では有用な SN 同定手段になる可能性があり、今後に期待したい。

一方、米国では 2004 年に肺癌で SN 概念が成立するか否かを検討することを primary end point として、secondary end point で SN にターゲットを絞った微小転移診断の有用性を検討する多施設共同研究 CALGB-140203 が行われた。残念ながら SN 同定の正診率が低く、完遂することなく中止となった。しかし報告の詳細を見ると術者あたりの経験数が他の臓器での症例数と比較して極端に少なく (1~13 例)、ラーニング・カーブを無視した早計な結論と言わざるを得ない。

手術以外の有効な治療法が存在しない肺癌は、リンパ節微小転移は未だ重要な予後因子である。しかし術中に微小転移を検出する方法は今まで存在しなかった。我々は免疫組織染色を 30 分以内に行う技術を開発して特許出願した。抗サイトケラチン抗体で肺癌の転移リンパ節を染色可能であった。現在は本装置の普及に向けて産官学共同研究を行っている。

多くのエビデンスの集積により肺癌に SN 概念が成立することは明らかである。一方、肺癌で SN を同定するには特殊な手技の習得と時間・労力が必要である。肺癌で SN が研究段階を越えて広く普及するには、呼吸器外科医が現在の診療に加えて新たな負担を納得する「患者と医療従事者にとってのメリット」が必要である。最近 SN 同定の新たな方向性としてリンパ節微小転移の効率的な診断と区域切除への応用が示された。今後の SN 研究と周辺技術の発展に期待したい。

シンポジウム 2-3

造影 CT 及び SPIO 造影 MRI を用いた乳癌センチネルリンパ節転移診断はセンチネルリンパ節生検を不要にする

大阪府立成人病センター乳腺内分泌外科

○元村 和由

背景

乳癌においてセンチネルリンパ節 (SN) により腋窩リンパ節転移を正確に診断しうるということが明らかとなった。一方、これまで超音波装置、CT、MRI 等の画像による腋窩リンパ節転移診断が試みられてきたが、良好な成績は得られていない。最近、前立腺癌等の固形癌で、磁性体造影剤 **ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO)** を用いた MRI による所属リンパ節転移診断の優れた成績が報告されている。一方、造影 CT により SN を鮮明に描出することが可能となっている。そこで、乳癌において造影 CT により SN を同定し、この SN について、USPIO より粒子径の大きな磁性体造影剤 **superparamagnetic iron oxide (SPIO)** を用いた MRI により転移診断が可能か検討した。

方法

まず CT 造影剤を局所注射し、CT 画像上 SN を同定した。次に同じ部位に SPIO を局所注射し、CT で同定した SN に相当する MRI 画像上のリンパ節について、SPIO の取り込みの有無により転移診断を行った。SN に SPIO の取り込みがあれば信号低下が見られ、転移陰性と診断した。SN 全体或いは部分的に取り込みがなく、信号低下が見られない場合、転移陽性と診断した。MRI の結果と、SN 生検における病理診断結果を比較した。

結果

N0 乳癌 102 例が登録された。CT により描出された SN の平均個数は 1.1 個 (分布、1-3 個)。永久標本で SN 転移陽性と診断された 25 例中 21 例が SPIO 造影 MRI により転移陽性と診断し得た。永久標本で転移陰性と診断された 77 例中 70 例が SPIO 造影 MRI により転移陰性と診断し得た。したがって SN 転移診断の感度 84%、特異度 91%、正診率 89% であった。転移陰性と診断し、実際転移を有したのは 5% (4/74) と低率であった。転移を検出できなかった 4 例はいずれも微小転移例で、**macrometastasis** の 15 例は全て検出できた。CT および MRI による副作用は見られなかった。

考察

磁性体造影剤を用いたリンパ節転移診断は、様々な悪性腫瘍において従来の診断法を凌駕するとされる。しかし、USPIO 全身投与の場合全身のリンパ節に取り込まれ、したがって多くのリンパ節について転移評価が必要となる。また背部痛、搔痒感、頭痛、蕁麻疹、アナフィラキシーショックなどの副作用が報告されている。一方、造影 CT を SN 同定に用いることで、リンパ管が造影剤で明瞭に描出されるために、SN と non-SN の区別が可能となり、転移評価の対象を少数の SN に限ることができる。また、SPIO 局所投与による合併症はみられなかった。

結論

造影 CT 及び磁性体造影剤 SPIO を用いた MRI により正確に SN 転移診断を行うことができ、SN 生検は不要のものとなる。

シンポジウム 2-4

口腔癌の SNNS のエビデンスと今後の展望

愛媛大学大学院医学系研究科口腔顎顔面外科学講座

○合田 啓之、中城 公一、住田 知樹、日野 聡史、岡 亮太、浜川 裕之

口腔癌は年間約 7,000 人が罹患しており、高齢化社会の到来および生活様式の変化などによりその罹患率は年々増加している。また、口腔癌の約 90% は扁平上皮癌であり、頸部リンパ節転移の有無は口腔扁平上皮癌において予後を左右する重要な因子となっている。

当科では 2001 年より SNNS を導入しており、リンパ節の同定法、潜在転移診断法に工夫を加えてきた。今回、これまで当科にて SNNS を行った、延べ 104 症例の初回治療の cN0 症例に対してその有用性と問題点について検討を行った。当科でのセンチネルリンパ節の同定には RI 法と色素法を併用している。色素法はパテントブルーから ICG 蛍光法に変更してきた。同定方法は、1) 術前日の ^{99m}Tc -Tin colloid (74 MBq, 0.4 ml) の原発腫瘍周囲 4 ケ所への分注、2) 約 2 時間後にシンチカメラにて頭頸部の撮影し、センチネルリンパ節の位置と個数の確認、3) 術当日、RI と同様に色素法として原発腫瘍周囲への ICG の注入、4) 頸部に小切開を加え、赤外線カメラによる蛍光発色および RI ガンマプローブガイド下でのセンチネルリンパ節の同定という行程で行っている。同定されたセンチネルリンパ節の転移診断法としては、これまで準連続切片の作製を行い、real time RT-PCR 法の検討を経て、one-step nucleic acid amplification (OSNA) 法の応用について検討してきた。

センチネルリンパ節生検の感度、特異度、正診率および陰性的中率はそれぞれ 60%、100%、90%、89% であり、10 症例の後発頸部リンパ節転移症例が認められた。これらの結果より、偽陰性症例の問題点として、

1) shine-through

2) 潜在転移の診断法

3) リンパ流をカバーできるかの観点での T3 以上の症例の適否が問題点として挙げられた。

今後の展望として、shine-through の問題に関しては現在取り組んでいるコロイド粒子の表面性状、粒子径の改善や、センチネルリンパ節摘出前の原発巣切除の適否を検討する必要がある。また、潜在転移の診断法としては、原発組織で CK19 低発現症例があり偽陰性の存在が明らかになったことより、CK19 のみでの転移診断は不十分と考え、マイクロアレイ解析により同定した新規リンパ節微小転移マーカーを用いた術中遺伝子検査の有用性を検討しており、その概略を報告する。

今後、センチネルリンパ節の同定法や転移診断法の標準化には更なる研究成果が必要であるが、sentinel node concept に基づく SNNS は口腔癌患者の正確な病期分類を可能とし、不必要な郭清を回避する低侵襲医療と医療経済効果をもたらす有用な方法であると考えられた。

シンポジウム 2-5

メラノーマにおける SNNS のエビデンスと今後の展望

国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科

○堤田 新、山崎 直也、並川 健二郎、田中 亮多、小俣 渡、江口 弘伸、
大芦 孝平

メラノーマに対するセンチネルリンパ節生検（Sentinel Lymph Node Biopsy、以下 SLNB）は、メラノーマ治療においてほぼ“Standard of Care”となっている。本邦でも多施設共同研究の結果が報告され、“日本におけるエビデンス”が蓄積され、2010年4月には保険収載された。

本講演では、ICG 蛍光法を併用したセンチネルリンパ節（SLN）同定について、SLN 転移陽性例に対する至適リンパ節郭清範囲に関する研究の経過、および ICG 蛍光法を利用したリンパ節郭清について報告する。

SLN 同定法に関してはこれまで、色素と RI を使用した方法でおよそ 98% の同定率があったが、近年、特にわが国において発展してきた ICG を利用した蛍光法を併用することにより、当科では同定率 100% となった。この ICG 蛍光法により表在性のリンパ管も可視化できるため、原発巣から SLN に至る表在性リンパ流を明らかにすることが可能になった。

SLN 転移陽性例を対象にリンパ節郭清が予後を改善するかどうかについて現在、世界的な多施設での RCT（Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial 2:MSLT-2）が進行中である。その結果により郭清を省略できる可能性があるが、現時点ではリンパ節郭清を行なうことが標準的である。その際のリンパ節郭清範囲に関しては議論のあるところであるが、われわれは現在、至適リンパ節郭清範囲に関する研究を行っておりその結果の一部を報告する。

リンパ節郭清を行なう場合、われわれは、前述の ICG 蛍光法を応用し、術中にリンパ節、リンパ管を確認しながらリンパ節郭清を試みている。これにより本来郭清されるべきリンパ節の取り残しを防ぎ、また通常の郭清範囲にないリンパ節を確認できるなどの利点があると思われ、将来的には個別化されたリンパ節郭清が可能になることも期待される。

今後もさらなるエビデンスの蓄積と本邦独自の診療ガイドラインの作成、それをベースに新しいメラノーマの治療体系構築のためには、日本人を対象にした臨床研究が不可欠である。

シンポジウム 2-6

婦人科癌における SNNS のエビデンスと今後の展望

東北大学産婦人科

○新倉 仁、永井 智之、岡本 聡、八重樫 伸生

婦人科腫瘍における SNNS は実地臨床への応用に向けて、子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌において、それぞれ異なった段階での検討がなされているのが現状である。

外陰癌においては多施設共同での妥当性の検証 (Levenback CF, J Clin Oncol, 2012) や SLN 転移陰性であればそれ以上のリンパ節郭清を省略するプロトコールでの多施設臨床試験の結果も報告 (Van der Zee AGJ, J Clin Oncol 2008) されるようになり、経験豊富な施設においては実地臨床への応用も考えられるところまできている。

子宮頸癌においては、単施設での妥当性の検証では乳癌にも劣らない SLN 検出率、感度、陰性適中率が数多く示されてきた。現時点では多施設共同試験による SLN 生検の妥当性の検証 (Altgassen C, J Clin Oncol 2008, Lécuru F, J Clin Oncol. 2011)、2012 年に系統的郭清と SLN 生検のみの縮小手術の単施設での症例対照研究 (Gortzak-Uzan L, Gynecol Oncol 2010) が報告され、初期子宮頸癌での微小なリンパ節転移の発見など検査としての有用性は認められるようになっている。また、SLN 生検のみの縮小手術における予後、リンパ浮腫の発生に関する前方視的検討 (Niikura H, Int J Gynecol Oncol 2012) では 35 例中術中にリンパ節転移を認めなかった 23 例に系統郭清が省略されたが骨盤内に再発は認めず、I 期リンパ浮腫を 2 例 (8.7%) に認めたものの系統郭清群よりも発生率は有意に減少するという結果が得られた。術中迅速診断などの問題点が解決されれば多施設での比較試験も考慮される状況である。

子宮体癌ではトレーサーの最適な投与部位についても一定の見解が得られていない。単施設では主に直視下の子宮頸部か子宮体部、あるいは子宮鏡下の子宮内膜下の代表的な 3 か所についての妥当性が検証され、その meta-analysis では子宮頸部へのトレーサー投与は傍大動脈リンパ節の検出がなされにくい、検出率は高いという結果であった (Kang S, Gynecol Oncol 2011)。また、多施設での子宮頸部投与による SLN 同定、生検の妥当性の検証でも検出率 89%、感度、陰性適中率とも 100% という結果が示された (Ballester M, Lancet 2011)。当科での子宮鏡下のトレーサー投与 55 例、子宮頸部投与 45 例の検証でも検出率は子宮頸部投与の方が高いという結果が得られたが、傍大動脈リンパ節を SLN として的確に描出するには子宮鏡下投与が有用であった。的確な症例の選択により多施設での系統郭清省略の妥当性を検証できる可能性がある。

多施設共同研究進捗状況 1**胃癌に対する SN 生検に関する多施設共同研究進捗状況**

SNNS 研究会 標準手技プロトコール委員会

○北川 雄光、愛甲 孝、北島 政樹

本研究会を中心とした研究グループは、cT1 or T2N0 胃癌（腫瘍径 4cm 以下）を対象に、放射性同位元素標識テクネシウムスズコロイド主軸として色素を併用した胃癌 SN 生検に関する多施設共同研究を実施した。433 例が術前登録され、適応基準に該当した 397 例に SN 生検が行われた。SN 同定率は 97.5% (387/397)、転移検出感度 93% (53/57)、正診率 99% (383/387) であった。本法による重篤な有害事象は認められなかった。術中迅速診断にて検出されず、永久標本にて検出されたリンパ節転移はすべて SN ないし SN 流域に含まれていた。従って cT1N0 で腫瘍径 4cm 以下の症例について SN basin dissection を行い SN 陰性例に対する機能温存縮小手術を施行することが現時点における安全な臨床応用の手法であると考えられた。このデータに基づいて胃癌 SN 生検を用いた低侵襲・機能温存手術の安全性・有効性を検証するための多施設共同第 III 相臨床試験を策定し、平成 24 年 7 月の日本消化器外科学会においてキックオフ会議を開催した。本試験では、cT1N0 で腫瘍径 4cm 以下の症例を対象に、SN 生検を施行したうえで、SN 生検の結果に関わらず従来の標準的手術を施行する群と、SN 生検の結果に基づいて個別的縮小手術を施行する群について比較を行う。Primary endpoint は術後 5 年無再発生存割合、Secondary endpoint は術後 3 年無再発生存割合、無再発生存期間、3 年・5 年全生存割合、SN 同定率・分布・転移状況・転移検出感度、術後 QOL（術期合併症の有無、術後在院期間、術後の栄養状態・消化吸収機能ほか）とした。施設基準を満たした 16 施設が参加し、3 年間で 520 例の登録を目指す。本試験により、胃癌 SN 生検を用いた個別化手術実用の可否が検証できるものと期待される。

多施設共同研究進捗状況 2**センチネルリンパ節生検の実態調査**

SNNS 乳癌臨床研究施設

○井本 滋、愛甲 孝、北島 政樹

[これまでの経緯] 乳癌臨床研究グループでは、2004 年から「T1-2N0 乳癌における標準的なセンチネルリンパ節生検法の確立に関する研究」を開始し、その同定率と生命予後について報告してきた (ASCO 2007&2012)。この間、NSABP B32 や ACOSOG Z0011 の結果を経て、センチネルリンパ節 (SLN) 転移陰性症例のみならず、SLN の micrometastases (MIC) 症例あるいは 2 個までの macrometastases (MAC) 症例も郭清省略の方向へ移行しつつある。一方、術前薬物療法症例において同様に郭清の省略が可能かどうか検討するために、2010 年から「センチネルリンパ節転移陽性乳癌に対する術前化学療法後の腋窩治療に関する第 II 相臨床試験」を開始した。しかし、登録開始 2 年の時点で目標症例数の 98 例に対し 8 例の登録であったため、残念ながら本試験を中止した。[目的] 乳癌におけるセンチネルリンパ節生検 (SNB) による腋窩治療のさらなる個別化を検討するために、本研究会の施設会員と個人会員を対象に SNB の現状について調査した。[方法] 平成 23 年度の SNB 症例で、手術先行 SLN 転移陽性症例と術前薬物療法の前後で SNB を施行した症例の腋窩治療について集計した。[結果] 68 施設中 39 施設 (57%) から有効な回答を得た (SNB 総数は 4325 例)。まず、SLN 転移陽性乳癌は 828 例 (19%) で、MIC と MAC の内訳は 179 例 (4%) と 649 例 (15%) であった。MIC 症例と 2 個以下の MAC 症例での非郭清は、施設単位では 28 施設と 7 施設で行われ、症例単位では 91 例 (51%) と 45 例 (7%) であった。非郭清乳癌の内、17 例 (2%) で腋窩照射が行われた。次に、術前薬物療法の前と後における SNB は施設単位では 13 施設と 21 施設で行われ、症例単位では 85 例と 169 例の計 254 例であった。この内、非郭清症例は 144 例 (57%) であった。[考察] MIC 症例の半数が非郭清であったが、MAC 症例での非郭清には慎重な姿勢が伺えた。一方、術前薬物療法時に SNB を導入している施設では、SLN に基づく腋窩治療の個別化がすでに実行されていた。[結語] 本研究会として SLN 陽性乳癌を対象とした前向きコホート研究を計画中である。

多施設共同研究進捗状況 3

頭頸部癌センチネルリンパ節生検術臨床試験

厚生労働科学研究費補助金 (H24- がん臨床 - 一般 -006) 研究班

○長谷川 泰久 (代表: 愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科)、吉本 世一、松塚 崇、甲能 直幸、本間 明宏、塩谷 彰浩、横山 純吉、大倉 康男、小須田 茂、近松 一朗、小柏 靖直、吉崎 智一、上村 裕和、三浦 弘規、菅澤 正、鈴木 幹男、宮崎 眞和、平野 滋、尾瀬 功、谷田部 恭、伊地知 圭、鈴木 基之

口腔癌臨床試験:

臨床第2相試験 (UMIN000004951) 「口腔癌に対するセンチネルリンパ節 (SN) ナビゲーション頸部郭清術の研究」を実施し、平成23年7月に予定症例数56例の登録を終了した。SN同定率は100%であり、省略も含めた個別的な頸部郭清範囲の決定への応用 (第3相試験) に向けて、同一プロトコルによる多施設共同試験が実施可能であること、さらにSN生検術施行施設の拡大の目的を果たすことができた。

臨床第3相試験 (UMIN000006510) 「N0 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為化比較試験」の研究を開始した。

分子生物学的手法によるSN微小転移検出とその臨床応用:

臨床試験 (UMIN000006508) 「分子生物学的手法による頭頸部癌センチネルリンパ節転移診断の臨床的意義の検討」を4施設で実施し、10月に目標検体数に達し登録を終了した。サイトケラチン (CK)19mRNA をマーカーとして OSNA (One Step Nucleic Acid Amplification) 法を用いた。48症例148リンパ節を解析した。その結果、陽性率と偽陽性率による AUC (Area under ROC curve) は0.874であり、当初の目的どおり迅速病理診断と同程度の精確さでより簡便であることを実証した。

非 RI 画像診断法の開発:

ICG 蛍光法については基礎研究を進め、口腔咽喉頭癌を対象に実行可能性臨床研究 (UMIN000006509) 「インドシアニングリーン (ICG) 蛍光法と放射線同位元素法を用いた口腔咽喉頭癌センチネルリンパ節生検術の実行可能性の検討」を開始した。臨床的にリンパ節転移を認めない口腔咽喉頭癌症例について ICG を用いた SN 同定および生検術の有用性を検討する。主エンドポイントは ICG 蛍光法に拠る SN 同定率で、RI 法と ICG 法を併用し、集積の一致性を検証する。目標症例数は20例で、これまで16例登録し、内15例、94%でRI法のセンチネルリンパ節を ICG 法で同定できた。

SN 標的薬物療法の研究:

センチネルリンパ節を標的とするリンパ行性化学療法について、舌癌動注例を対象に検討し、抗癌剤 (CDDP) 濃度が非 SN に比し SN で有意に高値であることを論文報告した。

早期頭頸部癌において、センチネルリンパ節理論による新たな診断治療法の開発により、低侵襲かつ機能温存の治療法を確立する。口腔癌では無作為化比較試験にてそれを実証する。咽喉頭癌では経口的切除法と非 RI センチネルリンパ節生検法の併用により、新しい低侵襲かつ機能温存の治療法を実証する。

ランチオンセミナー

SLN の病理診断 – 新しい細胞診の技術を利用した診断法について

独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター病理診断科

○山城 勝重

センチネルリンパ節（SLN）生検の病理学的検索は早期乳がんの外科治療の風景を大きく変えつつある。術中の凍結切片、割面の捺印細胞診、分子生物学的方法などが施設の事情に合わせて実施され、パラフィン標本による検索結果との対比でその精度、有効性が論じられてきている。

当院ではリンパ節割面の細胞を洗い落とし、その洗浄液中の細胞を顕微鏡下に評価する Tissue Rinse Liquid-based Cytology, TRLBC を数年前に開発、5 年前からはこれに免疫染色を加えて評価する方法で実践し良好な成績を上げてきている。その手技の概略は以下の通り。1) 手術中に病理検査室に提出されたリンパ節は 2mm 厚で切り出され、その割面を BD 社の CytoRich Red の中で濯いで剥離させる 2) 細胞とプレコートスライドガラスとの荷電の違いを利用して重なりのない標本を作成する 3) パパニコロー染色と抗ケラチン抗体を用いた免疫染色標本を作成する 4) 細胞検査士と細胞診専門医で鏡検診断。診断完了まで 35 分。

免疫染色併用パラフィン標本での診断を Gold standard とすると、その sensitivity は macrometastasis は 100% (55/55)、micrometastasis で 94.9% (37/39)、ITCs で 42.5% (17/40) であった（最近 3 年間、413 名、799 個の診断結果）。本講演では、TRLBC 開発の背景や実践するにあたってのポイント、診断成績の解釈などを中心にのべる。

また、TRLBC は乳がんの SLN 検索以外にも応用可能な技術であり、当院ではすでに子宮がんの手術でもこれを実施している。その結果を紹介し、乳がん SLN との違い、特に転移病巣と endosalpingiosis の鑑別の問題などについても触れたい。

乳がん治療では臨床的に転移を確認できない症例では SLN の病理学的評価の結果に関わらずリンパ節廓清を行わないといった意見も出始めているようにも聞くが、病理学的検索の基本を踏まえ、補助治療法の進展を見据えながら、婦人科がんを含む様々の領域の SLN 検索に関わる問題も解決して行かねばならないだろうと考えている。

略 歴

山城 勝重（やましる かつしげ）

1980 年 3 月 北海道大学医学部医学科卒業

1984 年 3 月 北海道大学大学院博士課程修了

1990 年 2 月 国立札幌病院 臨床病理研究室長

1999 年 4 月 国立札幌病院 臨床検査科長

2005 年 4 月 独立行政法人 国立病院機構北海道がんセンター 臨床研究部長

資格等：

医師免許 医学博士 日本病理学会専門医 日本臨床細胞学会細胞診専門医

所属学会等：

日本病理学会、日本臨床細胞学会、日本乳癌学会、日本テレパソロジー・バーチャルマイクロコピー研究会、日本泌尿器細胞診研究会など

O-1 当院における子宮頸癌の Sentinel node 生検に関する成績

¹⁾ 藤田保健衛生大学産婦人科、²⁾ 千音寺産婦人科

○鳥居 裕¹⁾、市川 亮子¹⁾、石井 梨沙¹⁾、伊藤 真友子¹⁾、木下 孝一¹⁾、河合 智之¹⁾、大江 収子¹⁾、河村 京子¹⁾、加藤 利奈¹⁾、西尾 永司¹⁾、黒木 遵²⁾、長谷川 清志¹⁾、宇田川 康博¹⁾

【目的】 子宮頸癌の SN 生検に関する大規模臨床試験の成績が報告されるに伴い、SNNS は子宮頸癌でも世界的にも臨床応用されつつある。今回、当院での SN 生検の成績を検証した。

【方法】 2001～2011 年までの同意が得られた 44 例を対象とした。内訳は Ia2 期 2 例、Ib1 期 31 例、Ib2 期 2 例、II 期 6 例、IIb～IIIb 期の NAC 施行後 3 例で、組織型は扁平上皮癌 29 例、非扁平上皮癌 15 例であった。円錐切除後は 10 例で、広汎（準広汎）子宮全摘術が 38 例に広汎（準広汎）子宮頸部摘出術が 6 例に施行されていた。2004 年以降は Ib1 期までを対象とした。SN の同定は RI 法単独で行い（^{99m}Tc-phytate 局注、lymphoscintigraphy、γプローブ併用）、術中迅速病理診断に提出し、SN の転移の有無を確認後、back up 郭清を施行した。2006 年からは両側に SN が同定されかつ転移陰性例に対しては、内・外鼠径上節および仙骨節の郭清は省略した。

【成績】 SN の同定率は 93% (41/44 例) で、Ib1 期までの 33 例では 100% であった（平均 SN 数 :3.0 個）。同定不可能であった 3 症例は局所進行癌か多発リンパ節転移を有する症例であった。SN 転移例は 6 例で (14.6%)、全例 non-SN にも転移を認めた。片側のみに SN が同定された 6 例中 1 例に SN、non-SN ともに転移を認めた。SN 転移陰性の 35 例中 1 例（神経内分泌腫瘍）に術後病理診断で non-SN（右基靭帯節）に micrometastasis を認めた（NPV:97%）。縮小郭清 29 例ではリンパ節再発やリンパ浮腫の発生を認めていない。

【結論】 RI 単独で検討した今回の成績は、blue dye 併用の成績と比較しても simple で feasibility は高く、SN の同定率や NPV に遜色はない。Ib1 期までの SN 転移陰性例では郭清省略が十分可能と思われ、blue dye あるいは ICG-PDE 併用下での実践を予定している。

O-2 One-Step Nucleic acid Amplification (OSNA) 法を利用した子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節転移の術中検出法の開発

¹⁾ 東北大学産婦人科、²⁾ シスメックス中央研究所

○岡本 聡¹⁾、新倉 仁¹⁾、中林 一樹²⁾、檜山 佳代²⁾、永井 智之¹⁾、八重樫 伸生¹⁾

【目的】 今回我々は、子宮頸癌における OSNA 法を利用したリンパ節転移の術中検出法の有用性を検討したので報告する。**【方法】** 子宮頸癌のリンパ節転移に有用な mRNA マーカーを Gene expression omnibus より抽出して転移陽性及び陰性リンパ節での発現を RT-PCR 法で評価して候補を選択した後、各 16 例の転移陽性と陰性リンパ節を用いて個別に RT-PCR 法を行い、診断に最適なマーカーを決定した。決定されたマーカーの HE 標本での転移陽性、陰性リンパ節について OSNA 法で測定したコピー数の分布よりカットオフ値を設定し、59 例 239 個のリンパ節を対象として HE 標本での診断結果と比較することにより OSNA 法の妥当性を検証した。OSNA 法の性能はセンチネルリンパ節 (SLN) において、前述したカットオフ値を用いて OSNA 法と 2mm 間隔に分割した病理組織診断の結果を比較検討し、病理組織検査に対する同等性を確認することで評価した。なお、本研究は当大学倫理委員会の承認のもと行った。**【結果】** RT-PCR 法により CK4、CK15、CK17、CK19、SERPINB5、SERPINB3、PI3、FXD3 と ANXA8 の 9 遺伝子が候補として選択された。そのうち個別の検討で転移陽性、陰性リンパ節間でのコピー数の差が最も明確な CK19 を診断に最適なマーカーとした。臨床検体を用いて CK19 mRNA の発現を OSNA 法で検討した結果、カットオフ値を 250 copies/μl に設定した場合が感度 (90.5%) と特異度 (99.1%) に優れていた。また、SLN を解析した結果、OSNA 法によって 1 個が陽性、69 個が陰性であり、2mm 間隔に分割した病理組織診断との一致率は 97.1% であった。**【結論】** OSNA 法による CK19 mRNA の検出は、従来の病理診断法と同等の精度を有し、子宮頸癌においても術中癌転移検査法として有用で病理学的検索に代りうる検査法であると考えられる。

O-3 RI

¹⁾ 慶應義塾大学医学部産婦人科、²⁾ 同病理診断部、³⁾ 同放射線治療科、⁴⁾ 同外科

○山上 亘¹⁾、進 伸幸¹⁾、片岡 史夫¹⁾、桑波田 美智子¹⁾、滝川 彩¹⁾、野村 弘行¹⁾、
田中 京子¹⁾、富永 英一郎¹⁾、阪埜 浩司¹⁾、津田 浩史¹⁾、青木 大輔¹⁾、亀山 香織²⁾、
中原 理紀³⁾、竹内 裕也⁴⁾

【目的】

子宮体癌において、センチネルリンパ節 (SN) 探索を用いて、術式の選別化、縮小化を図ることができれば、下肢リンパ浮腫などの術後合併症の頻度が低下することが期待される。SN 探索法には radioisotope (RI) 法と色素法があり、我々は原則として、両法を併用している。トレーサーの投与方法については子宮体癌においてははまだ標準化されておらず、我々は RI の局注部位 (子宮内腔か内頸部か) による SN 検出精度について検討したので報告する。

【対象と方法】

画像検査上病変が子宮に限局しており、骨盤リンパ節郭清を含む術式を施行予定の子宮体癌でインフォームドコンセントを得て、RI 法を施行した 39 症例を対象とした。手術の 16 時間前に子宮鏡下で Tc-99m を子宮内腔 (EM) か内頸部 (EC) に局注し、14 時間後にリンパシンチグラフィを撮像、術中はガンマプローブにて SN を検出し、全例で色素法または蛍光法を施行している。また、開腹後に indocyanine green を子宮漿膜下に局注し肉眼的に SN を同定して、生検した。その後、標準術式 (子宮全摘出、両側付属器摘出、後腹膜リンパ節郭清) を施行した。SN のうち 3 個を迅速病理に提出し、術後に cytokeratin 免疫染色を施行した。

【結果】

RI の局注部位は EM が 32 例、EC が 7 例であった。RI 法による SN 検出率は、EM 法で 100%、EC 法で 86% であり、骨盤リンパ節 (PEN 領域はそれぞれ 100%、86% であったが、傍大動脈リンパ節 (PAN) 領域はそれぞれ 84%、43% であった。同定 SN 数は EM 法では 4.8 ± 2.3 個、EC 法では 4.1 ± 3.7 個であり、PEN 領域はそれぞれ 2.9 ± 1.8 個、 3.4 ± 2.9 個、PAN 領域はそれぞれ 1.8 ± 1.3 個、 0.7 ± 1.0 個で、EC 法では有意に PAN 領域検出 SN 数は少なかった ($p < 0.05$)

【結論】

RI 法では、EC 法は EM 法に比べ、PEN 領域の SN 検出精度は同等であるが、PAN 領域の SN 検出率は有意に低く、EC 法では PAN 領域の SN 検出不能例がある可能性が示唆された。

O-4 子宮体癌のセンチネルリンパ節探索における「laterality」の検討

¹⁾ 慶應義塾大学医学部産婦人科、²⁾ 同病理診断部、³⁾ 同放射線治療科、⁴⁾ 同外科

○片岡 史夫¹⁾、進 伸幸¹⁾、山上 亘¹⁾、桑波田 美智子¹⁾、滝川 彩¹⁾、野村 弘行¹⁾、
田中 京子¹⁾、富永 英一郎¹⁾、阪埜 浩司¹⁾、津田 浩史¹⁾、青木 大輔¹⁾、亀山 香織²⁾、
中原 理紀³⁾、竹内 裕也⁴⁾

【目的】婦人科領域では、外陰癌や子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節ナビゲーションサージェリーでは、laterality の考え方が取り入れられてきている。子宮体癌は、左右骨盤内 (PLN)、傍大動脈領域 (PAN) と所属リンパ節が広範囲に存在していることもあり、laterality について検討された報告は乏しい。今回、子宮体癌において、検出された SLN の局在を領域別に検討することを目的とした。

【方法】対象は 2009 年 3 月 -2011 年 9 月に当院にて子宮体癌と診断され、画像検査で子宮外進展や所属リンパ節転移を認めない 51 症例とした (手術進行期 :I 期 29 例、II 期 6 例、III 期 16 例)。原則的に、手術 16 時間前に Tc-99m を子宮鏡下に局注し、術前にリンパシンチグラフィを撮像、術中に γ プローブで SLN 検出を行う RI 法と、ICG を子宮体部漿膜下に局注し観察を行う色素法を併用 (31 例) した。RI 投与設備が使用不可能な場合は、色素法単独 (20 例) で施行した。全例で buck up 郭清を含む標準手術 (子宮全摘 + 両側付属器切除 + 後腹膜リンパ節郭清) を施行した。所属リンパ節は 4 領域 (左 PLN、右 PLN、左 PAN、右 PAN) に分類し、トレーサー投与方法別に SLN mapping の結果を検討した。

【結果】色素法単独では、PLN の SLN は 95% の症例で検出され、両側 PLN に SLN を認めた症例は 65% であった。一方、RI 併用法では、全例で PLN に SLN を検出可能であり、両側 PLN に SLN を認めた症例は 77% であった。PAN においても、色素法単独に比較して、RI 併用法では両側 PAN に SLN を認めた症例が多かった (15% vs 52%)。特に、RI 併用法では PAN 左上領域の SLN 検出率が上昇した。領域単位での検討では、3 領域以上に SLN が認められた症例は色素法単独で 50% であったのに対し、RI 併用法では 84% であった。

【結論】子宮体癌の SLN 探索において、色素法単独に比較して RI・色素併用法では、PLN、PAN のいずれの領域においても両側性に SLN を検出する頻度が高いことが示された。

0-5 OSNA 法を用いた子宮体癌におけるリンパ節転移の検出

¹⁾ 東北大学婦人科、²⁾ シスメックス中央研究所

○永井 智之¹⁾、新倉 仁¹⁾、中林 一樹²⁾、檜山 佳代²⁾、後藤 健吾²⁾、清水 寛之²⁾、
岡本 聡¹⁾、八重樫 伸生¹⁾

【緒言】 子宮体癌におけるリンパ節転移の存在は術後再発の高リスクの一因子であり、転移の有無を正確に診断する事が重要である。従来の HE 染色に加えて連続切片や免疫染色を追加する事により、転移検出率が向上する事は以前より報告されているが、簡便な検査方法とは言い難く時間も要すため、SNNS の実地臨床への応用の為には新たな検出法の確立が必要である。今回我々は OSNA 法を用いた子宮体癌リンパ節転移の検出につき検討したのでここに報告する。

【方法】 最初にマイクロアレイのデータを基にして、正常内膜とリンパ節を比較し候補 mRNA マーカーを抽出した。次に定量 RT-PCR 法により候補 mRNA の発現を確認し、転移陽性・陰性リンパ節における発現量の差が大きいマーカーを最適マーカーとして選定した。最後に選定した mRNA マーカーを用いた OSNA 法で測定したコピー数と病理検査の結果を比較し、カットオフ値を設定した。

【結果】 候補マーカーとして CK-19,EPCAM,CK-7,MUC1 を抽出した。今回はその中で CK-19 について有用性を検討した。カットオフ値を 250copy/μL に設定し、48 症例 137 リンパ節（陽性 9 例、陰性 128 例）で測定したところ、病理組織診断に対する OSNA 法の感度、特異度はそれぞれ 90.9%、98.1% であった。また、カットオフ値を 125copy/μL に設定した場合、感度、特異度はそれぞれ 90.9%、99.4% であった。

【結語】 CK-19 をマーカーとした OSNA 法を用いた子宮体癌リンパ節転移の検出は可能である。子宮体癌における標準治療であるリンパ節廓清の範囲は広範であり、センチネルリンパ節生検と OSNA 法を組み合わせる事により症例の個別化や将来の縮小手術へも応用可能と考えられた。

O-6 舌癌 SNNS 症例での RI 深達範囲の検討

愛媛大学大学院医学系研究科 口腔顎顔面外科学分野

○岡 亮太、中城 公一、日野 聡史、合田 啓之、岩本 和樹、浜川 裕之

当科では、口腔扁平上皮癌におけるセンチネルリンパ節の同定法として RI 法を用いており、手術前日に ^{99m}Tc スズコロイド (74 MBq, 0.4 ml) を原発腫瘍周囲 4 か所に注入、その 2 時間後にシンチカメラにて撮影を行うとともに、術中にはガンマプローブ (Neo 2000, Neoprobe Corporation 社) を使用しその同定を行っている。しかし、トレーサーが腫瘍からセンチネルリンパ節へのすべてのリンパ流をカバーできていなければ、正確な同定は不可能である。今回われわれは、センチネルリンパ節生検の適応である T1 ~ T2 舌癌症例において、原発腫瘍から 1 cm の safety margin までを含めた切除組織中の RI 集積値を測定した。本手法が、腫瘍の最深部まで確実にカバーし、正確にセンチネルリンパ節を同定できているかどうか検討を行った。本研究は、当院における臨床研究倫理審査委員会 (IRB) の承認を受けている。対象は、センチネルリンパ節の同定を RI 法にて行った早期舌癌 4 症例 (T1 3 症例、T2 1 症例) とした。原発腫瘍長径の平均値は 18.3 mm、深達度 (Depth) は最大 8 mm で、その平均値は 6.1 mm であった。RI 集積の測定方法であるが、原発腫瘍切除後にそれを半割し、割面上の組織を厚さ 2 mm、幅 5 mm にて上部から最深部まで切除、さらに深度ごとに 2 mm 間隔にて分割し、測定サンプルを作製した。測定には、シンチレーションカウンター (AccuFLEX γ 7010、日立アロカメディカル) を使用した。その結果、4 例すべてにおいて腫瘍内部を含め切除最深断端の組織中において RI の集積が検出され、原発腫瘍の大きさが小さいこれらの症例においては腫瘍からのすべてのリンパ流をカバーできていた。検討症例数は少ないが、舌癌では少なくとも腫瘍表層から垂直方向 18 mm をカバーできる手法であると考えられた。

O-7 口腔・咽頭癌に対してインドシアニングリーン (ICG) 蛍光法を用いたセンチネルナビゲーション手術

杏林大学医学部耳鼻咽喉科学教室

○小柏 靖直、佐藤 大、茂呂 順久、甲能 直幸

【目的】 現在当科においては口腔癌 T1 及び T2 で CT、MRI、US で術前に N0 と診断された症例に対して ^{99m}Tc フチン酸を用いたセンチネルリンパ節ナビゲーション手術 (SNNS) を行っており、頸部リンパ節転移の有無を画像検査よりも正確に診断可能であることを報告してきた。しかし、トレーサーに放射性同位元素を用いた本法は、わずかではあるものの患者と医療者側の被爆という問題がある。そこで放射性同位元素を用いない新たな試みとして ICG の蛍光特性を利用して経皮的にセンチネルリンパ節 (SN) を同定する方法について動物実験の結果を以前報告した。今回我々はこれらの結果を基に杏林大学倫理委員会の承認を得て ICG 蛍光法を用いた SNNS を行いその特徴や改善すべき点について検討することを目的とした。

【方法】 口腔・咽頭癌 T1/2N0 で、本検討に関して十分に説明を行い同意を得られた患者を対象とした。従来の RI 法を併用可能な症例に対しては手術前日に ^{99m}Tc フチン酸を原発巣の周囲 4 か所の粘膜下に局注し、シンチグラムを撮影した。ICG 蛍光法については、手術直前に ICG をフチン酸と同じ部位に局注した。術中に、RI 法では γ プローブ、ICG 法では近赤外線カメラを用いて SN の同定を行った。

【結果】 5 例に対して本法による SNNS を行、RI 法と併用した症例は 3 例であった。経皮的にリンパ節が同定されなかった症例が 1 例でみられた。経皮的に同定されなかった症例でも、リンパ節を摘出する段階では ICG の集積を認めた。

【結論】 ICG は被爆がなく安全に使用できる利点があり、過去の動物実験及び今回の検討においてセンチネルリンパ節に集積することよりトレーサーとして有用である可能性が示唆された。一方、深部のリンパ節は経皮的に観察しにくいことがあり、今後の課題と考えられた。

0-8 頭頸部がんの頸部リンパ節転移診断における OSNA 法と CK19 免疫染色との比較

福島県立医科大学 耳鼻咽喉科

○鈴木 政博、松塚 崇、大森 孝一

CK19mRNA を用いた OSNA 法はリンパ節転移の新しい診断法として、乳がんにおいて有用性が報告されている。当科では、頭頸部がんにおける OSNA 法の有用性を調査しているが、今回は、頸部リンパ節の CK19 抗体による免疫染色の結果と、OSNA 法の診断結果との比較をしたので報告する。

対象は 2009 年～2011 年までに当科で手術治療を行い、OSNA 法によるリンパ節転移診断を行った頭頸部扁平上皮癌 21 例 54 個のリンパ節とした。

手術時に、リンパ節は 4 分割し、2 分割は迅速病理及び免疫染色用の検体とし、別の 2 分割は OSNA 用の検体とした。

CK19 抗体の免疫染色では、リンパ節内に染色を認める腫瘍細胞がある場合を CK19 抗体陽性とし、OSNA 法では CK19mRNA のコピー数のカットオフ値は 131 copies/ μ l とした。

54 個のリンパ節を対象とした迅速病理診断に対する OSNA 法の診断結果は、感度 77.8%、特異度 97.8% であった。OSNA 法が陽性であったリンパ節 7 個中、CK19 抗体陽性を示した 6 個であり、1 個で陰性を示した。OSNA 法が陰性であった 47 個は、いずれも CK19 抗体陰性であった。リンパ節転移診断において、OSNA 法の診断結果は、CK19 抗体による免疫染色の結果とほぼ一致していたが、OSNA 法が陽性であり CK19 抗体陰性を示した 1 個は、迅速病理診断も陰性であった。このリンパ節では、微小転移が OSNA 用の検体にのみ存在していた可能性が考えられた。

迅速病理診断が陽性であったリンパ節 9 個中、CK19 抗体陰性は 3 個であり、いずれも

OSNA 法による CK19mRNA のコピー数が少ないリンパ節であった。CK19 抗体による免疫染色の結果と OSNA 法による CK19mRNA のコピー数には関連性が示唆された。

0-9 cutaneous SCC に対するセンチネルリンパ節生検の適応についての検討

¹⁾ 埼玉医科大学皮膚科、²⁾ 静岡がんセンター皮膚科

○緒方 大¹⁾、土田 哲也¹⁾、吉川 周佐²⁾、清原 祥夫²⁾

2009 年に UICC 分類の改訂 7 版では non-melanoma skin cancer の分類も大きく改訂され、N 分類においてはリンパ節転移の大きさと個数が病期に反映されることとなった。具体的には 3 cm 未満の 1 個のリンパ節転移は stage III に、3 cm 以上の 1 個のリンパ節転移もしくは複数個のリンパ節転移は stage IV とされた。この改訂は早期のリンパ節転移診断が予後の改善に寄与する可能性を示唆している。

我々はこれまで本研究会において cutaneous SCC62 症例における後方視的検討を行い、センチネルリンパ節転移が SCC においても潜在性のリンパ節転移を同定することが可能で、Staging と治療方針の選択に有用であること、また SNB の適応として、臨床的にリンパ節転移のない T2 以上が妥当であるとの考えを報告した。

今回我々は cutaneous SCC センチネルリンパ節転移陽性・陰性例における転帰を追跡し、さらなる適格症例の検討を行い報告する。

O-11 食道癌に対する Sentinel Node Navigation Surgery の検討

¹⁾ 鹿児島大学消化器外科、²⁾ 鹿児島大学 分子応用外科学

○松下 大輔¹⁾、上之園 芳一²⁾、有上 貴明²⁾、柳田 茂寛¹⁾、萩原 貴彦¹⁾、原口 尚士¹⁾、
内門 泰斗¹⁾、奥村 浩¹⁾、夏越 祥次¹⁾

食道癌に対する治療は症例に応じた低侵襲治療を考慮する必要があるが、その治療法の選択においてはより正確なリンパ節転移診断が必要となる。教室では現在まで食道癌に対して RI 法による Sentinel Node(SN) Navigation を検討してきた。また m3・sm1 癌を対象に鏡視下での SN 生検を併用した EMR/ESD を臨床研究として行ってきた。【目的】食道癌における SN 理論の検証ならびに臨床応用の可能性について検討した。【対象】術前診断(c)で通常の食道切除およびリンパ節郭清を施行した cT1:74 例、cT2:33 例の合計 107 例と、術前 m3、sm1 と診断し SN 生検併用 EMR/ESD を行った 24 例を対象とした。【方法】手術前日に 99mTc-Tin colloid を内視鏡下に腫瘍周囲 4 カ所の粘膜下層へ 0.5ml ずつ注入し、2 時間後に lymphoscintigraphy の撮像を行った。通常の切除を行った 107 例では術中のリンパ節郭清後にガンマプローブにより検索を行い残存の無いことを確認した。摘出したすべてのリンパ節を mapping し線量測定を行った。SN 生検併用 EMR/ESD の症例では、SN sampling を行い、主病変は内視鏡にて切除した。すべてのリンパ節は通常の HE 染色とサイトケラチン免疫染色(CK)、RT-PCR による微小転移診断を行った。【結果】SN mapping での同定率は cT1:93.2%(69/74)、cT2:100%(33/33) で、SN 平均個数は、cT1:3.1 個、cT2:3.7 個であった。HE にて cT1 で 10 例(17.6%)、cT2 で 16 例(48.5) にリンパ節転移を認めた。HE 陰性であった症例のうち CK にて cT1/cT2:5 例/3 例に微小転移を認めた。さらに RT-PCR にて cT1 で 3 例に微小転移を認めた。微小転移を含めた SN の転移検出感度/正診率は cT1 で 93.3%/98.6%、cT2 で 68.4%/81.8% であった。SN 生検 +EMR/ESD では全例で SN は同定され、SN 平均個数は 2.3 個、郭清個数は 6.4 個であった。HE にて 1 例に転移を認め、1 例で新たに CK にて微小転移を認めた。2012 年 8 月現在で術後リンパ節再発は認めていない【結語】cT1N0 症例では微小転移診断を含めて SN 理論は成立すると考えられ、頸部郭清の省略等の臨床応用の可能性が示唆される。術前 m3・sm1、N0 症例に対する SN 生検併用 EMR/ESD は、食道温存の観点から有用な治療法であると考えられる。

O-12 食道胃接合部癌においてセンチネルリンパ節生検は有用か？

慶應義塾大学 外科（一般・消化器）

○松田 達雄、竹内 裕也、津和野 伸一、中村 理恵子、高橋 常浩、和田 則仁、
川久保 博文、才川 義朗、大森 泰、北川 雄光

【目的】食道胃接合部癌に関しては、切除範囲、リンパ節郭清範囲などはいまだ確立されていない。食道胃接合部は小弯、大弯のリンパ流に加え、後胃動脈、左下横隔動脈食道噴門枝に沿うリンパ流、縦隔へのリンパ流が存在する。そのため、センチネルリンパ節(SN)生検を用いることで、リンパ流を予測し、開胸を伴う下縦隔リンパ節郭清の省略や、不十分なリンパ節郭清を避けることができると期待される。当院で SN 生検を施行した西分類に基づく食道胃接合部癌の検討を行なった。【対象と方法】2006 年 3 月から 2011 年 8 月まで、食道胃接合部癌 11 例に対して色素と radioisotope の併用法による SN 生検を施行した。術前日に内視鏡下で 99m テクネシウムスズコロイドを病変周囲の粘膜下層に 0.5ml ずつ全周 4 箇所注入し、手術開始時に術中内視鏡を用いて、isosulfan blue、あるいは 5ml に溶解した ICG を病変周囲の粘膜下層に 0.5ml ずつ全周 4 箇所注入した。術中、青染リンパ節の視認に加えて小型ガンマプローブを使用し、SN を同定した。【結果】SN は 11 例中全例で同定可能であった。SN の転移正診率は 100% であった。SN の分布は No1.2.3.7 リンパ節に多く分布しており一部 No.9.11p リンパ節にも認められた。またセンチネルリンパ節の分布と 2000 年以降当院で根治的手術が施行された食道胃接合部癌 78 例の転移リンパ節の分布とを比較すると同様の傾向が認められた。術式は開腹噴門側胃切除が 4 例、HALS 併用下部食道噴門側胃切除 1 例、腹腔鏡補助下噴門側胃切除が 6 例であった。2008 年以降は全例腹腔鏡補助下噴門側胃切除であった。全ての症例で下縦隔へのリンパ流は色素の視認、小型ガンマプローブのいずれでも認められなかったため、下縦隔のリンパ節の郭清は施行していないが、全症例再発なく経過している。

【結論】SN 生検を食道胃接合部癌に施行することにより、正確なリンパ節転移診断が可能になることで、安全に腹腔鏡補助下噴門側胃切除等の低侵襲治療を行えることが示唆された。

O-13 早期胃癌に対する内視鏡治療後のセンチネルリンパ節同定に関する検討

¹⁾ 防衛医科大学校外科学講座、²⁾ 同総合臨床部、³⁾ 防衛医学研究センター外傷研究部門

○矢口 義久¹⁾、辻本 広紀¹⁾、平木 修一¹⁾、堀口 寛之¹⁾、松本 佑介¹⁾、吉田 一路¹⁾、高畑 りさ¹⁾、熊野 勲¹⁾、藤野 啓一²⁾、小野 聡³⁾、市倉 隆¹⁾、山本 順司¹⁾、長谷 和生¹⁾

はじめに

早期胃癌に対する内視鏡治療後の追加切除適応症例に対して、センチネルリンパ節 (SN) 理論が成立し得るかについての一定の見解はない。早期胃癌内視鏡治療後の胃切除術に SN 理論が成立するか否かについて検討した。

方法

2004 年から 2011 年までに内視鏡治療 (EMR、ESD) 後に SM 浸潤、脈管侵襲、癌遺残あるいは局所再発が認められ胃切除適応となり RI 法 and/or ICG 色素法によって SN を同定した 13 例 (内視鏡治療群) を対象とし、2002 年から 2011 年間に SN 同定を行った内視鏡治療非施行の cT1NO 症例 81 例 (通常群) を対照とした。両群間での SN 同定率、個数及び SN 領域 (SN Station; SS) 数、さらに転移例について両群間で比較検討した。

結果

SN 同定率は、内視鏡治療群で 100%、通常群で 99% であった。SN 個数 (median, range) は、内視鏡治療群では平均 5(1-11) 個、通常群では平均 6(0-30) 個と差を認めなかった。SS 個数は内視鏡治療群では平均 2(1-4) 個、通常群で平均 2(0-4) 個と両群間に差を認めなかった。内視鏡治療群では 2 例にリンパ節転移を認め、1 例は SS に含まれていたが、もう 1 例は SS に含まれていなかった。通常群では 16 例に転移を認め、全例 SS に含まれていた。

結語

早期胃癌内視鏡治療後においても通常と同様に SN 同定が可能であったが、non-SN に転移を認めた症例があり、SN 理論の成立を含め SN 理論に基づいた縮小手術を導入するためには、さらなる症例の蓄積が必要であると考えられた。

O-14 U 領域早期胃癌に対する SNNS と SN マッピングによる胃リンパ流の検討

¹⁾ 慶應義塾大学 一般・消化器外科、²⁾ 同 内視鏡センター、³⁾ 同 放射線科、⁴⁾ 同 病理診断部

○神谷 諭¹⁾、竹内 裕也¹⁾、新原 正大¹⁾、真柳 修平¹⁾、中村 理恵子¹⁾、高橋 常浩¹⁾、和田 則仁¹⁾、川久保 博文¹⁾、大森 泰²⁾、中原 理紀³⁾、向井 万起男⁴⁾、北川 雄光¹⁾

【目的】胃癌においてもセンチネルリンパ節 (SN) 理論が成立することが示されてきている。腫瘍の局在によって SN 検出部位は様々であるが、トレーサーの集積を分析することで機能的胃リンパ流を推測することが可能と考えられる。今回は U 領域早期胃癌における SN 検出頻度および放射性同位元素 (RI) カウントを基にしたリンパ流の分析を目的とした。

【方法】慶應義塾大学病院において 2008 年から 2011 年までに SN 生検とその RI カウントが行われた U 領域早期胃癌 33 例について、領域別の SN 検出割合 (領域 SN 個数 ÷ 領域郭清個数) および領域別 RI カウント割合 (領域カウント合計値 ÷ 症例内カウント合計) を算出し、定量的に SN 分布を評価した。SN が検出された領域・流域は郭清範囲に含めてすべて切除した。

【結果】対象は男性 24 例 / 女性 9 例、平均年齢 62.8 歳 (27-86 歳)、腫瘍主座は前壁 3 例 / 後壁 10 例 / 小彎側 18 例 / 大弯側 2 例であった。症例全体では SN 検出割合・RI カウント割合いずれも #3(16.4%/49.4%)、#1(11.5%/24.2%)、#7(6.6%/13.3%) の順に小彎領域で大きく、前壁・小彎側・後壁病変においても同様の傾向を認めた。対象症例数が少なかったものの大弯病変では #4d(10.0%/50.0%)、#10(33.3%/28.5%)、#11p(30.0%/13.0%)、#11d(25.0%/8.5%) と他の病変とは異なる傾向を示した。SN 切除数は 5.9 個 (2-14) / 症例、3 例に SN 転移 (①小彎病変 #1・#3、②後壁病変 #3・#7、③前壁病変 #3) を認め、うち 1 例 (①) に永久標本で非 SN 転移 (#3) を認めたが SN 流域切除によって手術時に同時切除されていた。術後観察期間の中央値は 543 日 (88-776) で術後再発は認めていない。

【結論】SN による転移診断は精度が高く、本検討の結果は早期胃癌における SN 理論を支持するものであった。U 領域早期胃癌において小彎領域は郭清の要であると考えられたが、大弯病変では左胃大網動脈から脾動脈沿いのリンパ流が重要であり、郭清の際にはその事を念頭に置く必要があると考えられた。SN を手掛かりとした更なる機能的胃リンパ流のネットワーク解明が期待される。

O-15 早期胃癌 sentinel node navigation surgery における転移症例の検討

¹⁾ 金沢大学 消化器・乳腺・移植再生外科、²⁾ 金沢医科大学 消化器・一般外科学

○藤村 隆¹⁾、柄田 智也¹⁾、岡本 浩一¹⁾、中村 慶史¹⁾、尾山 勝信¹⁾、中川原 寿俊¹⁾、
宮下 知治¹⁾、田島 秀浩¹⁾、藤田 秀人¹⁾、高村 博之¹⁾、二宮 致¹⁾、北川 裕久¹⁾、
伏田 幸夫¹⁾、太田 哲生¹⁾、木南 伸一²⁾

我々は早期胃癌に対して、sentinel node navigation surgery (SNNS) を施行してきたが、SN 転移陽性症例について報告する。対象は2000年11月から2011年12月までに、術前T1N0で腫瘍径が4cm未満と診断されたESD適応外早期胃癌191例である。SN mappingは手術前日のRI法(99mTcスズコロイド)と当日の色素法(2% patent blue)とを併用し、内視鏡下に施行した。対象は男131、女60例で、平均年齢は62歳であった。開腹時肉眼的転移が1例に認められ幽門側切除術(DG)D2が施行された。Mapping成功率は100%、SN転移の感度88%、特異度99%であり、SN転移例は術中診断できた14例と偽陰性で最終病理にて転移が判明した3例の計17例で、前者はD2が施行されているが後者はlymphatic basinの選択的郭清のみとなっている。SNのみに転移を認めたものが10例(1個5例、複数個5例)、SN及び同じstationのリンパ節に転移のみられたものが5例、SN及び同じbasin内のリンパ節に転移のみられたものが2例であり、basin外のリンパ節に転移の見られた症例はなかった。SNの転移率は、腫瘍径が20mm以下3%、30mm以下10%、40mm以下15%、40mmより大36%、また深達度がm4%、sm9%、mp33%と腫瘍径と深達度に比例して高くなったが、20mm以下やmでも数%認められた。SNに3個、非SNに4個転移を有していた1例が大動脈周囲リンパ節再発により死亡した。偽陰性の3例は、術後に微小転移が2例、遊離腫瘍細胞が1例、いずれもSNに認められた。Informed consentを行ったが追加手術を希望されず経過を見たところ、1例は術後8年目に膝癌で死亡したものの、2例は再発なく生存中である。またSNに転移のなかった173例には胃癌による死亡は見られなかった。以上よりSNNSにより早期胃癌の根治性は保たれていた。またSN転移陰性例に再発を認めないこと、SNの転移がbasin内に限られていることから、転移が見られてもbasin dissectionで十分な根治性をえられる可能性が示唆された。

O-16 ICG 蛍光法胃癌センチネルリンパ節の術中生検の精度

金沢医科大学 一般・消化器外科

○木南 伸一、大西 敏雄、森岡 絵美、甲斐田 大資、大野 由夏子、富田 泰斗、野口 美樹、
表 和彦、上田 順彦、中野 泰治、小坂 健夫

【目的】胃癌センチネルリンパ節(SN)生検は転移陰性例の峻別と機能温存手術の適用拡大に有用と考えられている。その実現にはSNの術中生検が不可欠である。われわれはICG蛍光法を用いた早期胃癌SN生検を試みている。最初は標本整理しすべてのリンパ節をharvestした後にBrNを同定していた(術後標本同定)が、手技慣れした後は、lymphatic basin dissection後に清潔野のままBrNを同定生検し術中病理に提出する方法(術中同定生検)に切り替えた。今回は、われわれの方法で術中に全てのBrNを同定生検し得ていたか、その精度を検討した。【tracer投与方法】ESD適応外で、術前診断でN0と診断された、長径5cm以下の0型胃癌を対象とする。ICG蛍光の検出にはPDE(浜松ホトニクス社製)を用いる。ICGは50µg/ml(100倍希釈)に調整し、手術前日に内視鏡を用いて腫瘍周囲4箇所(1箇所)の粘膜下層に0.5mlずつ局注する。PDE観察で強く蛍光を発するリンパ節をBrN、BrNの存在するリンパ流域をlymphatic basinと定義する。【対象と方法】術中同定生検を行った18例(ID群)を対象に、術中にBrNとしたリンパ節の数、basinの分布、術後の標本整理で新たに確認されたBrN・basinの数を検討し、これを術後標本同定でBrNを確認した10例(AS群)の成績と比較した。【結果】AS群のBrN数は4-11個で平均6.0個中央値6個であった。一方でID群では、術中同定生検したBrNは2-8個で平均6.1個中央値6個であった。また標本で新たに確認されたBrN数は0-4個で平均2.1個中央値1個であった。うち23.8%は標本に近くshine through effectで見落としたもの、76.2%は発光が弱く二次リンパ節の可能性が高いものと推察された。標本検索で新たなbasinが判明した症例が1例認められた。転移例はAS群3例とID群1例で、いずれもBrN転移陽性であった。【結語】ICG蛍光法を用いた早期胃癌センチネルリンパ節の術中同定生検はfeasibleであるが、BrN判定の客観性にやや問題があることが判明した。Shine through effectを排除すること、蛍光強度を測定しcut off値を設定することが必要と示唆された。

O-17 胃・大腸癌における *in vitro* ICG 蛍光標識による切除標本およびパラフィン包埋試料からのセンチネルリンパ節の検討

¹⁾ 釧路労災病院 外科、²⁾ 釧路労災病院 口腔外科、³⁾ 釧路労災病院 中央検査部病理部

○小柳 要¹⁾、草野 満夫¹⁾、徳渕 浩¹⁾、小林 篤寿¹⁾、河合 朋昭¹⁾、長佐古 良英¹⁾、
小林 清二¹⁾、高橋 学¹⁾、小笠原 和宏¹⁾、大坪 誠治²⁾、高橋 達郎³⁾

【目的】センチネルリンパ節 (SLN) 生検法はすでに悪性黒色腫、乳がんでは保険収載され、現在、胃、大腸癌についてもその有用性が検討されている。本法を行うにあたっては SLN の同定法の確立と標識率、病理所見等についての詳細な検討が必要である。今回我々は胃・大腸癌における *in vitro* ICG 蛍光標識による切除標本およびパラフィン包埋試料からのセンチネルリンパ節の検討を行った。さらに本法に関連する蛍光強度の経時的な変化についても検討したので報告する。

【対象と方法】対象は胃癌 7 例、大腸癌 15 例である。摘出直後 (15 分以内) に ICG 溶液 0.5ml を腫瘍周囲の漿膜下に 4-5 箇所注入した。PDE カメラで観察しながらリンパ節摘出を行い、蛍光を発する LN を SLN と同定した。また、摘出リンパ節のパラフィン包埋試料を PDE カメラで直接観察し、再度、SLN の確認を行った。

【結果】ICG の投与方法に関してはすでに術前、術中に投与し、術前投与方法では SLN の同定のみならず、腫瘍部位同定、切除ラインの決定にも有用であることを報告してきた。ICG を 1 ヶ月前に注入した症例でも蛍光は明瞭に観察された。今回の検討では ICG を切除直後に切除標本の腫瘍周囲に注入することでも LN の蛍光は観察された。また、パラフィン試料からも観察可能で、SLN の転移の有無等、詳細に検討することが可能であり、さらにその蛍光は数ヶ月もの長期間維持されることも確認された。

【まとめ】ICG は術前、術中のみならず切除標本に直接注入してもリンパ流が明瞭に観察、さらに SLN も容易に同定された。さらにこれら SLN はパラフィンブロックでも観察が可能であった。数ヶ月前の標本でも検索が可能であり、蛍光が長期間維持されることも確認できた。これらの手法を用いることにより、詳細な SLN の検索が行え、SLN Navigation Surgery への有用な指標が得られる可能性があると考えられた。

O-18 早期胃癌に対する新規赤外線観察法 吸光画像と蛍光画像のダブルイメージングシステム

¹⁾ 東京慈恵会医科大学附属柏病院 外科、²⁾ 東京慈恵会医科大学 消化器外科

○高橋 直人¹⁾、藤崎 宗春¹⁾、坪井 一人¹⁾、柳澤 暁¹⁾、三森 教雄²⁾、佐々木 敏行²⁾、
青木 寛明²⁾、志田 敦男²⁾、小山 友己²⁾、矢野 健太郎²⁾、渡部 篤史²⁾、篠原 寿彦²⁾、
小村 伸朗²⁾、矢永 勝彦²⁾

【背景】われわれは、胃癌手術へのセンチネルリンパ節ナビゲーション手術 (SNNS) の実用性と確実性を考え、肉眼では視認しづらい色素を、明瞭に認識できる赤外線観察法を用い臨床応用し報告してきた。新規開発した赤外線カメラは ICG 赤外吸光法と ICG 赤外蛍光法の 2 つの画像を描出することが可能となった。【目的】新規赤外線カメラを使用して赤外吸光法と赤外蛍光法を比較検討した。【対象】4cm 以下の早期胃癌でリンパ節転移を術前に指摘されていない症例【方法】術中内視鏡を行い 5mg/ml 濃度の ICG を腫瘍周囲に 4 か所 0.5ml ずつ粘膜下層に注入し観察する。旧来の赤外吸光観察と新たな赤外蛍光観察を比較検討した【結果】本法のセンチネルリンパ節同定感度は 100%/100%。赤外吸光観察ではリンパ管を介したセンチネルリンパ節を同定可能。赤外蛍光観察では脂肪織全体が蛍光を発する症例も見られた。【考察】新規赤外線カメラは通常光のほかに従来の ICG 赤外吸光像に類似した ICG 短波長赤外吸光像と ICG 蛍光像が描出できる。ICG は赤外光をあけると 805nm で最大吸収される特性があるため、その差を画像に示したものが ICG 赤外吸光像である。今回開発された腹腔鏡型カメラでは、通常光画像から 2 段階で蛍光画像が表示されるが、中間画像で、この 805nm よりやや短波長域の吸光画像を表示できる。この像は極めて従来の ICG 赤外吸光像に類似しており、実際比較検討しても大きな差は認められなかった。【結論】ICG 赤外吸光像と蛍光像を補完できるこの新しいシステムは、蛍光の問題点としていた、ICG 当日投与によるリアルタイムの観察、吸光の弱点とされていた、脂肪深部の観察も可能とし、より正確な SN マッピングを可能とする。

○-19 下部直腸癌側方リンパ節転移診断における、Sentinel Node 理論応用の可能性

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍学・消化器・乳腺甲状腺外科

○柳田 茂寛、上之園 芳一、有上 貴明、松下 大輔、平原 徹志、原口 尚士、衣斐 勝彦、小園 勉、盛 真一郎、夏越 祥次

【背景】下部直腸癌においては、内視鏡手術手技、device の発達により低侵襲化が進んできた。しかし、側方リンパ節郭清適応については、CT 等による術前リンパ節転移診断の精度は低く、大腸癌治療ガイドラインには Rb-P、深達度 A 以深症例と記載されているものの、一定の見解を得ていないのが現状である。乳癌、皮膚メラノーマについては sentinel node(SN) navigation surgery(SNNS) が行われており、胃癌についても SN 理論が成立することは証明された。今回の検討において、下部直腸癌側方リンパ節転移診断における SN 理論応用の可能性を検討した。【対象】cT1-4 下部直腸癌 35 症例。【方法】術前日に 99mTc-Tin colloid を腫瘍周囲の粘膜下層 (n=16)、腫瘍最深部 (n=19) に注入。術中に GPS navigator を用い、SN を同定。術後に摘出リンパ節の RI count を測定し、mapping。リンパ節転移診断は、HE 診断、AE1/AE3 を抗体に用いた免疫染色診断、CEA をマーカーに用いた RT-PCR 診断にて行った。【結果】1、上方リンパ節にのみ SN を認めた症例は粘膜下注入法 13 症例 (81.2%)、深部注入法 8 症例 (42.1%)、側方リンパ節を含むリンパ節に SN を認めた症例は粘膜下注入法 3 症例 (18.8%)、深部注入法 11 症例 (57.9%) であり、深部注入法症例において有意に側方リンパ節に SN を認めた ($p=0.018$)。2、側方リンパ節転移診断は、HE 染色、免疫染色により転移は認めなかったが、RT-PCR 診断により 3 症例の側方 SN(いずれも no.263D) に転移を認めた。転移を認めた 3 症例については、上方リンパ節に転移を認めた症例 1 例、深達度 AI 1 例であり、側方リンパ節転移危険群症例が含まれた。【考察】下部直腸癌の SN 理論応用により側方リンパ節郭清の適応判断の一助となる可能性が示唆された。今後、術中のリンパ節転移診断においては、ICG 法も加えた、より正確なリンパ節転移診断の模索が期待される。

O-20 ICG 蛍光法 Axillary Reverse Mapping(ARM) からみた乳癌センチネルリンパ節生検とリンパ浮腫発症リスクの検討

¹⁾ 埼玉社会保険病院 外科、²⁾ 埼玉社会保険病院 病理部、³⁾ 埼玉社会保険病院 薬剤部

○櫻井 孝志¹⁾、遠藤 まり子¹⁾、清水 健²⁾、岸本 裕¹⁾、檜垣 瑛香¹⁾、高木 知聡¹⁾、渋谷 肇¹⁾、飯田 修史¹⁾、吉水 信就¹⁾、関 みな子¹⁾、唐橋 強¹⁾、中島 顕一郎¹⁾、細田 洋一郎¹⁾、野坂 香織³⁾、臺 裕子³⁾

【はじめに】センチネルリンパ節生検（以下 SNB）のみの施行でも 3-12% の症例で術後リンパ浮腫が発症したと報告されている。SNB 施行時に患側上肢リンパ流を検討し、どのような場合にリンパ浮腫が発症しやすいか検討しているため報告する。

【対象と方法】2009 年 8 月から 2012 年 4 月までに SNB を施行した 405 例について検討した。ICG および Indigocarmine を上肢に注入し、術中 ICG 蛍光法および色素法にて上肢リンパ流・リンパ節と SN 等の関係について検討した。

【結果】23.5% の症例で SN と上肢リンパ流は一致した。6.4% の症例で SN 近傍のリンパ節が上肢リンパ流であった。第 2 肋間上腕神経（以下 NT2）より下部の SN は 43% であり、これらへの上肢リンパ流の流入は認めなかった。NT2 周囲およびその頭側の SN が 57% であり、そのうちの 45% は上肢リンパ流と一致しており、SNB 施行時にリンパ流は切断・結紮された。術後 4 例にリンパ浮腫（軽症）を認めたがいずれも SN と上肢リンパ流一致例であった。

【考察】NT2 下部の SN であればリンパ浮腫は回避される。NT2 周囲および頭側の SN 時には半数近くの症例で上肢リンパ流も傷害される。True SN 以外の摘出によりさらにリンパ浮腫発症のリスクは上昇する。

【まとめ】上肢リンパ流切断は術後リンパ浮腫発症のリスクファクターといえ、ARM によりリスクグループの選別が可能であり、より個別化した重点的な患者指導と人的資源の節約に繋がる。

O-21 乳癌 SLN 転移陽性腋窩温存症例の予後

国立がん研究センター東病院 乳腺外科

○和田 徳昭、米山 公康、山内 稚佐子、康 裕紀子

【背景・目的】ACOSOG Z0011 の結果から SLN 陽性症例に対する腋窩郭清の治療的効果は見いだせなかった。今回当院における SLN 陽性腋窩温存症例の臨床病理学的特徴と予後検討した。

【対象・方法】1999/7-2011/6 当院で SLN 生検が成功した cT1-2N0M0 浸潤性乳癌 1350 例のうち（術前化学療法施行、両側乳癌、他癌の既往を除外）、SLN 陽性は 300 例であり、このうち腋窩温存した 25 例（8%）を解析の対象とした。SLN の病理検査は原則免疫染色なし HE 染色のみで判定された。

【結果】平均年齢 56±9.3 歳、平均腫瘍径 2.1±0.9cm、病期 I; 14 例、II; 11 例、乳房温存 18 例、ホルモン受容体陽性は 24 例、浸潤性乳管癌 24 例、HG3 5 例、脈管侵襲あり 18 例であった。SLN 摘出数は平均 2.0±1.1 個、全例術中 SLN 迅速診断施行し、陰性 :21 例、3 例 : 異型細胞あり、微小転移 :1 例との診断であった。最終的に永久標本にて ITCs、微小転移、マクロ転移数は 4 例 /18 例 /3 例であった。SLN 陽性数は平均 1.1±0.3 個、平均 SLN 転移径 1.0±0.8mm であった。術後照射を 15 例施行、術後薬物療法では内分泌 22 例、化療 12 例施行された。観察期間中央値 73 カ月 [11-146 カ月] で、再発を 3 例に認めた。全例初回の SLN は微小転移、T1c、浸潤性乳管癌、HG3 であった。再発例を提示する。[症例 1] 54 歳、全切除、SLN 1/4、LVI+、ホルモン受容体 (HR) 陰性、術後 CMF 療法施行し照射なし。15 カ月で腋窩リンパ節再発し、腋窩郭清施行後、再発なく生存。[症例 2] 70 歳、温存術、SLN 1/1、LVI+、HR 陽性、HER2 陽性、術後照射拒否し AI 剤投与。24 カ月で温存乳房内再発 + 腋窩リンパ節転移と診断、全切除 + 郭清し、腋窩リンパ節 28/36 と高度転移あり。手術後 TAM+RTx 施行したが、肺転移きたし、再発後 33 カ月で死亡。[症例 3] 41 歳、温存術、SLN 2/4、LVI-、HR 陽性、HER2 陰性、術後照射施行、LHRH アナログ +TAM 施行した。術後 14 カ月で骨転移となり現在生存。全体では 5 年無再発生存率 86%、5 年全生存率 93% であった。

【まとめ】SLN 陽性腋窩温存症例において腋窩再発を経験した。しかし再発・生存率への影響は小さいと考えられ、症例により腋窩温存が可能かもしれない。

O-22 マグネタイト内包カーボンナノホーンによるセンチネルリンパ節 MRI イメージングの試み

¹⁾ 藤田保衛大 放、²⁾ 京大物質細胞—統合システム拠点、³⁾ 北大腫瘍外科、⁴⁾ 産総研ナノチューブ応用研究センター、⁵⁾ 名城大理工、⁶⁾ 藤田保衛大、総医研
○赤松 北斗¹⁾、外山 宏¹⁾、村上 達也²⁾、工藤 元¹⁾、田中 栄一³⁾、湯田坂 雅子⁴⁾、飯島 澄男^{4,5)}、土田 邦博⁶⁾、片田 和広¹⁾

[目的] 単層カーボンナノホーンは、グラファイトチューブからなる直径 80-100nm の球状集合体である。カーボンナノホーンの特筆すべき特徴として、酸化処理により内部や表面に薬物を貯留し、その薬物を徐放する事が可能である。これまでの検討で、薬剤を内包した分散化カーボンナノホーンの担癌マウス腫瘍内局所投与で長期腫瘍内滞留性と高い生体内抗腫瘍効果を認め、さらに近傍リンパ節へのカーボンナノホーンを集積を認めた。カーボンナノホーンは平均粒子径はリンパ移行性のために理想的な粒子径に近く、センチネルリンパ節検出のためのキャリアとして利用可能と考えられる。そのため、生体内でカーボンナノホーンを集積をモニタリングできればセンチネルリンパ節検出や癌の治療戦略に有用と考えられる。

[方法] 今回我々は、分散化処理により平均粒子径 150nm に調整したマグネタイト内包カーボンナノホーンと MRI を用いて、ラットの生体内でセンチネルリンパ節描出が可能かどうか検討し、摘出したリンパ節標本での組織的検討と比較した。

[結果] カーボンナノホーン投与 1 週間後に撮像した MRI T1 強調画像上で対側に比べカーボンナノホーン投与側腋窩リンパ節に信号低下を認めた。また、摘出したカーボンナノホーン投与側腋窩リンパ節において、黒色粒子を取込んだマクロファージが髄質部及び傍皮質部下に認められた。

[結論] 今回の実験で、カーボンナノホーンの手掌皮内投与による MRI 画像での腋窩リンパ節の信号低下、摘出リンパ節へのカーボンナノホーン沈着を確認できた。これによりカーボンナノホーンを用いた生体内センチネルリンパ節モニタリングの可能性が示唆された。

O-23 近赤外線イメージングガイド下 SLN マッピングに炎症反応が与える影響に関する検討

¹⁾ 国立がん研究センター東病院 機能診断開発分野、²⁾ ㈱東京ニュークリアサービス、³⁾ ㈱島津製作所
○大貫 和信^{1,2)}、山口 雅之¹⁾、梅田 泉¹⁾、軸屋 博之³⁾、本川 修³⁾、藤井 博史¹⁾

乳癌や悪性黒色腫のセンチネルリンパ節 (SLN) 生検では、SLN の同定に青色色素や RI が用いられてきたが、SLN 同定の精度をさらに高めるため、蛍光色素を用いた近赤外線イメージングの応用が期待されている。

本研究では、ICG 及び ICG-Lactosome(ICG-L) を用いた近赤外線イメージングガイド下 SLN マッピングにおいて、炎症反応が SLN の同定に与える影響を、マウス足背部に complete Freund adjuvant(CFA) を投与して作製した炎症モデルを用いて検討した。

ddY マウスに CFA 投与 (炎症誘導群 ;n=12) 及び PBS 投与 (健常群 ;n=12) 後 2 週目に ICG もしくは ICG-L を両群にそれぞれ投与した (各 n=6)。また、10 週目に同一のマウスに ICG または ICG-L をそれぞれ再投与した。2 週目、10 週目とも Clairvivo OPT (島津製作所、京都) を用い、投与 1 分後から 20 分後まで、1 分間隔で観察し、ICG または ICG-L が集積したリンパ節を同定した。

健常群では 2 週および 10 週とも、全例で蛍光色素は膝窩リンパ節にした。

炎症誘導群 2 週マウスでは、膝窩の他に単径リンパ節が描出される個体が 40% 存在し (ICG:2/5、ICG-L:2/5。血流に乗ったため、各群 1 匹づつ除外)、そのうち各 1 匹は単径リンパ節のみが描出された。10 週では膝窩の他に単径リンパ節が描出される個体が炎症誘導群全体の 67% に増加した (ICG:5/6、ICG-L:3/6)。

これらの結果より、炎症反応の存在により ICG, ICG-L は解剖学的に予想される SLN 以外のリンパ節に最初に流入することもあると判った。がん病巣及びその周囲に炎症反応が惹起されている症例では、同様の機序でリンパ流が修飾され、高感度の近赤外線イメージングでも SLN の同定が正確に行えない可能性がある。

O-24

がんリンパ節転移メカニズムの解明

—腫瘍自身が産生した Transforming growth factor- β 1 が樹状細胞免疫逃避機構を介してセンチネルリンパ節転移を増加させる—

秋田大学大学院医学系研究科医学専攻 腫瘍制御医学系 呼吸器・乳腺内分泌外科学

○今井 一博、南谷 佳弘、川原 田康、工藤 智司、小川 純一

Transforming growth factor (TGF) - β はその細胞増殖抑制作用、分化抑制作用などを介してリンパ球や樹状細胞に抑制的にはたらき、個体として免疫応答を負に制御する重要なサイトカインと考えられている。なかでも TGF - β 1 は種々の癌で腫瘍増殖に働くことが証明され、遠隔転移を増加させるという報告も存在する。しかしその生体内メカニズムについての報告はなく、推測の域を出ない。私たちは以前、肺癌患者のセンチネルリンパ節において TGF - β 1 濃度が高いこと、またその中で樹状細胞が減少していることを報告した。さらなるリンパ節転移メカニズムの解明のため、マウス扁平上皮癌 TGF - β 1 強発現株を作成し、センチネルリンパ節にどのような影響を与えるかを調査した。

方法 : C3H/He N マウスで自然発生した扁平上皮癌 SCCVII に pIRES-AcGFP1 ベクターを用いて遺伝子導入。Green Fluorescent Protein (GFP) で容易に検索できる TGF - β 1 強発現株を作成した。マウス耳介に 10×6 乗個の癌細胞を接種、2 週間後に安楽死させ、センチネルリンパ節にどのような影響を与えるかを検証した。

結果 : 腫瘍が産生する TGF - β 1 濃度が高いセンチネルリンパ節において樹状細胞が抑制されていた。なかでも未成熟樹状細胞の減少が顕著であった。両耳移植実験からはケモカインレセプターである CCR7 のダウンレギュレーションが原因の一つであると考えられる。GFP 遺伝子を用いた定量 PCR の検討では、TGF - β 1 産生腫瘍を接種したマウスのみリンパ節転移が起こった。GFP、サイトケラチン - 19 を用いた免疫組織化学染色でも同様、TGF - β 1 産生腫瘍を植えたマウスのみリンパ節転移が証明された。

考察 : 腫瘍由来の TGF - β 1 は、腫瘍から所属リンパ節への樹状細胞の遊走、および活性化を抑制する。その結果として直接影響を受けるセンチネルリンパ節での転移が増加した。癌がリンパ節転移を来すメカニズムの解明の一助になることが期待される。