

令和元年6月24日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20179

研究課題名(和文) 子宮体がんにおける蛍光法を用いた腹腔鏡下センチネルリンパ節生検

研究課題名(英文) Laparoscopic sentinel lymph node biopsy combined with fluorescence in endometrial cancer

研究代表者

磯部 真倫 (Isobe, Masanori)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：60436227

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：3年間で計10例の蛍光法を用いた腹腔鏡下センチネルリンパ節を施行した。蛍光法ではインドシアニングリーンを用いた。ステージはすべて1A期疑いの子宮体癌に症例に施行した。両側の検出率は100%であった。術中迅速病理診断での陽性例もなかった。術後、永久病理診断でのリンパ節転移例はなく、陰性的中率は100%であった。蛍光法を用いた腹腔鏡下センチネルリンパ節生検は、十分に施行可能であった。今後も症例を拡大していく。また、国内の学会での発表を進めていく。子宮頸がんの蛍光法を用いた腹腔鏡下センチネルリンパ節生検も施行した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

蛍光法を用いた腹腔鏡下センチネルリンパ節生検は、十分に施行可能であった。インドシアニンググリーンは安価であり、今後も研究継続は可能である。センチネルリンパ節生検によってリンパ節郭清を省略する意義は大きい。症例の蓄積をもって、バックアップ郭清を省略していく予定である。

研究成果の概要(英文)：A total of 10 cases of laparoscopic sentinel lymph nodes were performed in 3 years. Indocyanine green was used in the fluorescence method. All cases were performed with stage 1A endometrial cancer. The detection rate on both sides was 100%. There were no positive cases in intraoperative frozen pathological diagnosis. Postoperatively, there were no cases of lymph node metastasis in permanent pathological diagnosis, and the negative predictive value was 100%. A laparoscopic sentinel lymph node biopsy using fluorescence was well feasible. We will continue to expand cases in the future. We will also make presentations at domestic conferences. Laparoscopic sentinel lymph node biopsy with fluorescence of cervical cancer was also performed.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：子宮体癌 センチネルリンパ節生検 腹腔鏡 蛍光法

## 1. 研究開始当初の背景

子宮体癌は、本邦において食生活の欧米化、晩婚、未産などを原因とし明らかに増加傾向の癌種である。2011年の新規症例は7000例を超え、2003年の約2倍に達し今後も増加が予想される。子宮体癌の基本的治療は手術療法である。子宮全摘、両付属器摘出、後腹膜リンパ節郭清が基本術式である。本邦では昨年度より腹腔鏡下手術が導入され低侵襲手術が可能になった。子宮体癌の70%は早期であるという事実にもかかわらず子宮体癌に関連するリンパ節は骨盤リンパ節から大動脈周囲リンパ節まで広範囲に及ぶ。しかし郭清によって正確な臨床進行期決定が可能なものの治療的な意義についてはいまだに不明である。大動脈周囲リンパ節までの系統的郭清を行った場合には手術時間は延長し、術後の腸閉塞やリンパ浮腫等の副作用の発生率も上昇する。術前に早期の子宮体癌と診断した例でのリンパ節転移率は5~10%とされ、診断のためだけのリンパ節郭清の省略をするため、その対象症例選択、術式の個別化の工夫は検討の余地は十分にある。

センチネルリンパ節とは腫瘍細胞が原発巣からリンパ管を通り、最初に到達すると考えられるリンパ節である。もし、実際にセンチネルリンパ節を同定、摘出することができれば、センチネルリンパ節生検での転移の有無を検討し、転移を認めなければ他のリンパ節には転移がないということになり、系統的なリンパ節郭清は省略可能ということになる。縮小手術が可能になれば、特に下肢のリンパ浮腫や腸閉塞との関わりの深い婦人科腫瘍ではその意義は大いにある。

子宮体癌のセンチネルリンパ節の報告は世界的に見ても少ない。本邦における研究は2004、2007年の新倉らによるもののみであり、まだまだデータの集積が必要である。また、トレーサーの種類は色素法やRI法が中心であったが、近年トレーサーとしてインドシアニングリーン (ICG) を用いた近赤外線による蛍光法がそのセンチネルリンパ節の検出率の高さから注目を集めている。800 ~ 1000 nm の近赤外線は、生体透過性が良好であることが知られている。近赤外線によって励起し近赤外蛍光を発する薬剤を生体深部に到達させ、内視鏡画面からその蛍光を観察することによって目的臓器を可視化しようとする技術が目ざされている。最大の特長は、安価であり、放射線防護設備が不要で、被爆が無く簡便に繰り返し用いることができる点である。しかし、近赤外線を内視鏡を通して可視化するには、高価な赤外内視鏡システムが必要である。

また、センチネルリンパ節生検は、縮小手術という側面だけではなく、同定したセンチネルリンパ節を免疫染色を用いて詳細に検索する (ultrastaging) ことで微小転移の発見率が上昇し、治療の個別化につながっていく可能性も指摘され、縮小手術としての意味合いのみならず、検査そのものとしての有用性も無視できない。さらに微小転移リンパ節の診断法としては、乳癌において転移リンパ節に発現がみられるで最も診断精度の高い遺伝子を利用した One-Step Nucleic acid Amplification assay (OSNA) 法が用いられている。子宮体癌においても同様に、最も診断精度の高い遺伝子をセンチネルリンパ節の網羅的遺伝子解析をすることにより、リンパ節転移特異的遺伝子を同定することは必要である。これによって高感度でかつ迅速に診断可能な新規の子宮体癌微小リンパ節転移検出法の確立を目指す。

本邦における診療指針である子宮体がん診療ガイドライン 2013 年においては、本邦における研究データが不十分であり、実施可能な施設が少数であることもありセンチネルリンパ節生検は、後腹膜リンパ節郭清を省略することを推奨するだけの根拠は現時点ではなく、日常診療でのこの実践を推奨できないとある。しかしその一方、米国における 2014 年に改訂された NCCN ガイドラインの子宮体癌編においては、明らかに子宮外病変がなく子宮に局限した子宮体癌患者では、骨盤リンパ節の有無を評価するためにセンチネルリンパ節マッピングを考慮してもよいと改訂された。このガイドラインの改定により欧米において早期子宮体がんに対するセンチネルリンパ節マッピングが積極的に臨床使用されることが予想される。本邦においても、子宮体癌におけるセンチネルリンパ節のマッピングおよび微小リンパ節転移診断の詳細なデータの集積は急務である。

## 2. 研究の目的

本邦では早期子宮体癌に対して腹腔鏡手術が行われるようになった。手術におけるリンパ節郭清は、傍大動脈から骨盤と広範囲にいたり、腸閉塞やリンパ浮腫といった合併症を引き起こす。子宮体癌におけるセンチネルリンパ節生検の報告は少なく、腹腔鏡下となればさらに少ない。高い検出率を目指して近赤外線を利用した蛍光法併用による早期子宮体がんにおける腹腔鏡下のセンチネルリンパ節の同定と免疫染色を利用した詳細な病理組織診断、新規の微小リンパ節転移診断法確立のため網羅的遺伝子解析を行う。腹腔鏡下センチネルリンパ節生検の手技の定型化と再現性のあるリンパ節転移診断法を確立し、今後の縮小手術へとつなげる研究目的である。

## 3. 研究の方法

腹腔鏡下手術を行う低リスクの早期子宮体癌に対して色素法、RI 法、蛍光法を用いたセンチネルリンパ節の生検を行う。センチネルリンパ節の生検後、骨盤のリンパ節をバックアップ郭清として系統的に施行し、検出率、偽陰性率、陰性的中率を調べる。また、摘出したセンチネルリンパ節は 0.1~0.4mm ごとに切片をつくり、HE 標本、さらには免疫染色を併用することで ultrastaging を行い、転移リンパ節の検出率を調べる。また、センチネルリンパ節から RNA を抽出し、網羅的遺伝子発現データを取得する。リンパ節転移陽性例で統計学的有意に高発現を示すリンパ節転移特異的遺伝子を同定する。One-Step Nucleic acid Amplification assay (OSNA)法を実施し、子宮体癌リンパ節転移の感度、特異度、陽性・陰性的中率を評価する。

#### 4 . 研究成果

研究にあたっては、当院の倫理委員会承認をえた。またインドシアニングリーンの使用にあたっては当院の未承認新規医薬品等評価委員会の承認を得た。3年間で計 10 例の蛍光法を用いた腹腔鏡下センチネルリンパ節を施行した。蛍光法ではインドシアニングリーンの用いた。ステージはすべて 1A 期疑いの症例に施行した。腹腔鏡を挿入後、両側 3 時、9 時にインドシアニングリーンを局注した。両側の後腹膜を展開した。近赤外光をあてセンチネルリンパ節を同定した。センチネルリンパ節は閉鎖節に多かった。1 から 3 個の同定であった。また、両側の検出率は 100%であった。術中迅速病理診断での陽性例もなかった。術後、永久病理診断でのリンパ節転移例はなく、陰性的中率は 100%であった。術中迅速病理診断での陽性例もなかった。蛍光法を用いた腹腔鏡下センチネルリンパ節生検は、十分に施行可能であった。今後も症例を拡大していく。また、国内の学会での発表を進めていく。また同様に倫理委員会の承認のもと子宮頸がんの蛍光法を用いた腹腔鏡下センチネルリンパ節生検も施行した。ステージは 1A1 期から 1b1 期の症例に施行した。腹腔鏡を挿入後、両側 3 時、9 時にインドシアニングリーンを局注した。両側の後腹膜を展開した。近赤外光をあてセンチネルリンパ節を同定した。両側の検出率は 100%であった。術後、永久病理診断でのリンパ節転移例はなく、陰性的中率は 100%であった。術中迅速病理診断での陽性例もなかった。蛍光法を用いた腹腔鏡下センチネルリンパ節生検は、十分に施行可能であった。

蛍光法を用いた腹腔鏡下センチネルリンパ節生検は、十分に施行可能であった。インドシアニングリーンは安価であり、今後も研究継続は可能である。実際にセンチネルリンパ節を同定、摘出することができれば、センチネルリンパ節生検での転移の有無を検討し、転移を認めなければ他のリンパ節には転移がないということになり、系統的なリンパ節郭清は省略可能ということになる。縮小手術が可能になれば、特に下肢のリンパ浮腫や腸閉塞との関わりの深い婦人科腫瘍ではその意義は大いにある。センチネルリンパ節生検によってリンパ節郭清を省略する意義は大きい。症例の蓄積をもって、バックアップ郭清を省略していく予定である。

#### 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

(1) Suda K, Nakaoka H, Hata C, Yahata N, **Isobe M**, Kameyama H, Wakai T, Motoyama T, Inoue I, Yoshihara K, Enomoto T. Concurrent isolated retroperitoneal HGSC and STIC defined by somatic mutation analysis: a case report. *Diagn Pathol.* 14(1):17. 2019

(2) Yoshihara K, Ishiguro T, Chihara M, Shima E, Adachi S, **Isobe M**, Haino K, Yamaguchi M, Sekine M, Kashima K, Takakuwa K, Nishikawa N, Enomoto T. The Safety and Effectiveness of Abdominal Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer During Pregnancy. *Int J Gynecol Cancer.* 28(4):782-787. 2018

〔学会発表〕(計 2 件)

(1) 磯部真倫. 「特別企画」医師の人材育成における「メンター制度」の有効性~新潟県における腹腔鏡手術教育から得たもの~. 第 29 回日本内視鏡外科学会総会 (2016/12, 横浜)

(2) 磯部真倫. 「ワークショップ」地方における腹腔鏡の教育、普及をいかに行うか？  
～腹腔鏡に関連した地域全体での「メンター制度」の重要性 第56回日本産科婦人科内視鏡学会総会（2016/9, 長崎）

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：なし

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：なし

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。