

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07735

研究課題名(和文) 直腸癌微小リンパ節転移検出による革新的直腸癌治療戦略の構築

研究課題名(英文) Detection of lymph node micrometastasis in rectal cancer

研究代表者

日吉 幸晴 (HIYOSHI, Yukiharu)

公益財団法人がん研究会・有明病院 大腸外科・副医長

研究者番号：30573612

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、術前放射線治療後に手術を行った進行下部直腸癌症例(25例)を対象として、OSNA法を用いてリンパ節微小転移検出を試みた病理学的リンパ節転移陽性率は6/25(24%)、OSNA陽性率は3/25(12%)であった。OSNA法のリンパ節転移検出能は、感度：2/6(33%)、特異度：18/19(95%)、陽性反応的中率：2/3(67%)、陰性反応的中率：18/22(82%)であった。以上より、術前放射線治療後の直腸癌症例におけるOSNA法を用いたリンパ節転移検出では、感度が低いことが課題となった。また、本研究は症例数も少なく、OSNA法の妥当性、有用性を結論づけるに至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

直腸癌術前放射線化学療法後のリンパ節微小転移の臨床的意義は不明である。その微小転移の検出法確立と臨床的意義を明らかにすることを目的とした本研究は、進行直腸癌の治療成績向上のために学術的に重要であると考えられる。研究結果では、微小転移検出におけるOSNA法の有用性を証明するに至らなかったが、他の手法も含め、対象症例数を増やして引き続き解析を行い、研究結果を公表し、社会的に貢献することを目指していく。

研究成果の概要(英文)：Lymph node micrometastasis in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy was examined by OSNA (one-step nucleic acid amplification) method using resected lymph node samples. Lymph node positive rate with pathological examination and OSNA method was 24% (6/25) and 12% (3/25), respectively. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of OSNA method were 33% (2/6), 95% (18/19), 67% (2/3) and 82% (18/22), respectively. One patient with pathological node negative turned out to be node positive in OSNA method. The low sensitivity of OSNA method due to several problems (e.g. small sample scale) was major issue. We could not make any conclusion with regard to the utility of the OSNA method to detect lymph node micrometastasis in rectal cancer.

研究分野：大腸癌治療成績向上を目指した臨床、基礎研究

キーワード：直腸癌 リンパ節転移 微小転移 OSNA 放射線化学療法 手術 CK19

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

リンパ節転移を伴う stage III 大腸癌は再発高リスクであり、術後補助化学療法が推奨される。リンパ節転移の病理診断は、通常代表 1 切片の HE 染色で行われるが、多切片による評価や、免疫染色、その他分子生物学的手法を用いた微小リンパ節転移の解析もなされてきた。乳癌のセンチネルリンパ節における微小転移解析の報告は多いが、消化器癌領域においてはリンパ節微小転移の臨床的意義は不明である。

2. 研究の目的

本研究は、分子生物学的手法を用いた直腸癌微小リンパ節転移診断法を確立すること、検出された微小リンパ節転移の臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

2019 年度は熊本大学消化器外科で、2020 年度以降はがん研有明病院で本研究を行った。2021 年度までに、術前放射線治療後に手術を行った進行下部直腸癌症例(25 例)を対象として、OSNA (one-step nucleic acid amplification) 法を用いてリンパ節微小転移検出を試みた。具体的には、摘出リンパ節を fresh の状態で半割し、半分を通常の病理検査へ、半分を OSNA 用に pool して転移解析を行った。OSNA 法は、摘出されたリンパ節中のサイトケラチン 19 mRNA を検出することで癌のリンパ節転移診断を行う手法であり、株式会社 LSI メディエンス(東京)への委託解析で行った。

4. 研究成果

対象は下部進行直腸癌 25 例。平均年齢(幅)は 62 歳(43-77)、性別(男/女)は 21/4。cStage (II/III/IV)は 7/15/3 で全症例に術前放射線化学療法が施行されたのちにリンパ節郭清を伴う直腸切除が行われた。pStage(0/I/II/III/IV)は 2/8/7/5/2 で、1 例は CR(complete response)であった。1 症例あたりの摘出リンパ節数(中央値、幅)は 24(16-53)、pool 法による OSNA 解析数(中央値、幅)は 2(1-3)、25 症例の総 OSNA 解析数は 48 であった。

表 1 に示すように、病理学的リンパ節転移陽性率は 6/25(24%)、OSNA 陽性率は 3/25(12%)であった。病理学的転移陰性 19 例のうち 1 例で OSNA 陽性であった。OSNA 法のリンパ節転移検出能は、感度:2/6(33%)、特異度:18/19(95%)、陽性反応的中率:2/3(67%)、陰性反応的中率:18/22(82%)であった。

表 1. 直腸癌リンパ節転移検出(病理検査、OSNA 法)

		病理	
		陽性	陰性
OSNA	陽性	2	1
	陰性	4	18

以上より、術前放射線治療後の直腸癌症例における OSNA 法を用いたリンパ節転移検出では、感度が低いことが課題となった。感度が低かったことの考察として、OSNA 法では CK19 mRNA を

増幅させることでリンパ節転移を検出するが、術前の放射線治療が CK19 mRNA に影響を与えた可能性、術前放射線治療症例では、ときにリンパ節の萎縮や線維化が強く、摘出検体からリンパ節を同定することが難しいため、OSNA 用の検体を適切に採取できていない可能性、リンパ節検体を Pool して OSNA 解析を行う Pool 法が適切ではなかった可能性、直腸癌原発巣に近いリンパ節は病理検査のみで評価されていて OSNA 解析は行っていないため、病理検査のみで転移陽性となった症例が 1 例あったこと等が挙げられた。また、本研究は症例数も少なく、直腸癌放射線治療後のリンパ節転移検出法としての OSNA 法の妥当性、有用性を結論づけるに至らなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hiyoshi Yukiharu, Akiyoshi Takashi, Fukunaga Yosuke	4. 巻 5
2. 論文標題 The advantage of one step nucleic acid amplification for the diagnosis of lymph node metastasis in colorectal cancer patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 60 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12392	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akiyoshi Takashi, Shinozaki Eiji, Yukiharu Hiyoshi et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Non-operative management after chemoradiotherapy plus consolidation or sandwich (induction with bevacizumab and consolidation) chemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a multicentre, randomised phase II trial (NOMINATE trial)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e055140 ~ e055140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2021-055140	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 日吉幸晴、向井俊貴、長寿寿矢、山口智弘、秋吉高志、福長洋介
2. 発表標題 右側結腸癌に対する腹腔鏡下手術の治療成績: Inferior vs Medial approach
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 日吉幸晴、向井俊貴、長寿寿矢、山口智弘、秋吉高志、福長洋介
2. 発表標題 閉塞性大腸癌に対するステント留置後腹腔鏡手術の治療成績
3. 学会等名 第34回日本内視鏡外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 日吉幸晴、向井俊貴、長崎寿矢、山口智弘、長山 聡、秋吉高志、福長洋介
2. 発表標題 脾彎曲部癌に対する腹腔鏡下結腸切除術
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	徳永 竜馬 (TOKUNAGA Ryuma) (20594881)	熊本大学・病院・非常勤診療医師 (17401)	
研究分担者	清住 雄希 (KIYOZUMI Yuki) (30827324)	熊本大学・病院・非常勤診療医師 (17401)	
研究分担者	今村 裕 (IMAMURA Yu) (70583045)	公益財団法人がん研究会・有明病院 消化器外科・医長 (72602)	
研究分担者	宮本 裕士 (MIYAMOTO Yuji) (80551259)	熊本大学・病院・講師 (17401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------