

## 科学研究費補助金研究成果報告書

平成 23 年 5 月 20 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791313

研究課題名（和文）肺癌のセンチネルリンパ節の微小転移の検索

研究課題名（英文）Micrometastases of the Sentinel Lymph Node in the Patients with Lung Cancer

研究代表者

小野 貴史 (ONO TAKASHI)

秋田大学・医学部・医員

研究者番号：80508284

研究成果の概要（和文）：臨床病期 T1N0M0 の非小細胞肺癌患者 51 名で本研究を行った。センチネルリンパ節 (SN) は術中に同定した。SN 同定後に肺葉切除と縦隔リンパ節郭清を行った。すべてのリンパ節は、ヘマトキシリンエオジン (HE) 染色およびサイトケラチンの免疫染色で転移検索を行った。SN 同定率は 80.4% (41/51) であった。SN の個数は平均  $1.8 \pm 1.1$  個であった。HE 染色によるリンパ節転移は 41 人中 2 人の患者で SN でのみ認められた。一方、微小転移は非 SN には認められなかった。臨床病期 T1N0M0 の 2 人の患者は T1N1M0 になった。以上の結果から郭清したすべてのリンパ節の微小転移診断は SN の微小転移で代用できると結論された。

研究成果の概要（英文）： Fifty one patients with clinical T1N0M0 non-small cell lung cancer (NSCLC) were enrolled in this study. Sentinel nodes (SNs) were then detected intraoperatively. After SN mapping, lobectomy and hilar and mediastinal lymph node dissection were performed. Metastases of all dissected lymph nodes were examined by hematoxylin and eosin (H&E) staining and immunohistochemical cytokeratin staining. SN detection rate was 80.4% (41/51). Average number of SNs was  $1.8 \pm 1.1$  in a patient. Lymph node metastases were diagnosed in two patients using H&E staining. LNMM were found only in SNs of two patients. On the other hand, micrometastasis was not found in non-SN. According to these results two patients with clinical T1N0M0 NSCLC migrated to T1N1M0. Evaluation of micrometastases of all dissected lymph nodes may be substituted by evaluating micrometastases of SNs.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：肺癌，センチネルリンパ節，リンパ節郭清，微小転移

### 1. 研究開始当初の背景

肺癌の予後を規定するのはリンパ節転移である。ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色で陰性と診断されたリンパ節でも多数の割面で切片を作成してサイトケラチンなどの免疫染色を行うと約 30%に微小転移が見つかる。微小転移陽性の患者の予後は微小転移陰性患者と比較して不良である。郭清したすべてのリンパ節で 50 $\mu$ m 毎の割面で切片を作成した場合、約 400 枚の切片を免疫染色して病理組織学的に顕鏡する必要がある。この作業を日常診療ですべての患者に行うことは経済的にも物理的にも不可能である。一方、近年 SN 理論が提唱されて乳癌などで臨床応用されている。SN とは悪性腫瘍からのリンパ流が最初に到達するリンパ節のことである。SN に転移が無ければ下流のリンパ節には転移が生じないとするのが SN 理論である。肺癌にも SN が存在することが証明されている。SN 理論によると「SN の微小転移が陰性であればそれ以外のリンパ節も転移陰性である。」ということになる。これが正しければ郭清したすべてのリンパ節で微小転移を検索する必要はなく、SN のみで微小転移を検索すれば良いことになる。

### 2. 研究の目的

肺癌で微小転移陽性の患者は HE 染色によっ

て検索したリンパ節転移陽性患者と同様に予後が悪い。しかし郭清したすべてのリンパ節で微小転移を検出するために、多数の切片で免疫染色を行うことは経済的にも物理的にも不可能である。この研究は微小転移の検索をセンチネルリンパ節 (SN) に限定して行うことが可能か検討することを目的としている。

### 3. 研究の方法

#### (1) 患者

本研究は秋田大学の研究倫理委員会によって承認されている。臨床病期 T1N0M0 の非小細胞肺癌と診断された 51 人の患者を対象とした。インフォームドコンセントを得た後に研究に登録した。術前評価後、患者は標準的な開胸肺切除術が行われた。

#### (2) センチネルリンパ節

我々の開発した磁気センサーにより SN を同定した。トレーサーとして ferucarbotran (商品名 Resovist、) を 1.6 ml、開胸後に腫瘍周囲に注入した。トレーサー注入 15 分後に我々の研究室で開発した高感度磁気センサーを使用してリンパ節内の磁力を測定し、SN を同定した。そののち肺葉切除と縦隔リンパ節郭清を行った。

#### (3) 病理組織学的評価

郭清したすべてのリンパ節をヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を行ってリンパ節転移を検討した。すべてのリンパ節の最大割面を抗体カクテルAE1/AE3を用いてサイトケラチンの免疫組織染色を行い、微小転移診断を行った。

#### 4. 研究成果

患者背景を下記に示した (表 1)。

表 1

性	男	31
	女	20
年齢 (歳)		69 ± 7.8
組織型	腺癌	42
	扁平上皮癌	8
	大細胞癌	1
腫瘍部位	右上葉	16
	右中葉	6
	右下葉	7
	左上葉	17
	左下葉	6
腫瘍径 (mm)		19 ± 6.9
手術法	胸腔鏡	26
	標準開胸	25

患者 51 人中 20 人が胸腔鏡を用いた肺切除が行われた。51 人中 25 人は標準開胸で肺切除を受けた。表 2 は、SN 同定の結果をまとめたものである。

表 2

同定率	80.4% (41/51)
SN 個数	1.8 ± 1.1
正診率	97.6% (40/41)
転移陽性 SN	7.3% (3/41)
感度	75.0% (3/4)
偽陰性	2.4% (1/41)

SN 同定率は 80.1 パーセントだった。正診率、

感度、偽陰性率はそれぞれ 97.6%、75.0%、2.4%であった。リンパ節微小転移をサイトケラチンの免疫組織染色で診断した。表 3 にリンパ節転移状況をまとめた。

表 3

SN 同定	患者数	転移個数		病期		
		術前 HE	免染	変化		
同定	41	SN	0	1	3	2
		非	0	1	1	0
SN						
非同定	10		0	1	1	0
総計	51		0	3	5	2

全ての患者は、術前の CT 検査でリンパ節転移無し (臨床 T1N0M0) と診断された。HE 染色で 3 つのリンパ節が転移ありと診断された。二つのリンパ節微小転移は SN のみに存在していた。しかしリンパ節微小転移は非 SN に見つからなかった。これらの結果から 2 人の患者の病理病期が Stage IA から Stage IIA に変化した (表 4)。

表 4

病期	術前	HE	免染
IA	51	48	46
IIA	0	1	3
IIIA	0	2	2

以上から、すべてのリンパ節微小転移の診断は SN の微小転移診断で代用できると結論された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

① Ono T, Minamiya Y, Ito M, Saito H, Motoyama S, Nanjo H, Ogawa J. Sentinel node mapping and micrometastasis in patients with clinical stage

IA non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009 9:659-61. (査読有)

[学会発表] (計 1 件)

①小野貴史, 南谷佳弘, 齋藤元, 伊藤学, 戸田洋, 小川純一, 南條博. 臨床病期 I A 期非小細胞肺癌におけるセンチネルリンパ節同定と微小転移. 第 11 回 SNNS 研究会. 2009 年 11 月 27-28 日. 東京.

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

小野貴史 (ONO TAKASHI)

秋田大学・医学部・医員

研究者番号 : 80508284