

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861492

研究課題名(和文)子宮体癌に対する腹腔鏡下近赤外イメージングによるセンチネルリンパ節生検

研究課題名(英文) Sentinel lymph node laparoscopic biopsy for endometrial cancer using indocyanine green near-infrared fluorescence imaging

研究代表者

小林 栄仁 (Kobayashi, Eiji)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：50614773

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：【目的】早期子宮悪性疾患に対する腹腔鏡下手術において、術中直視が可能なICG蛍光イメージング下でのSLN生検を行い、蛍光色素法と色素法のSLN検出率を比較検討【方法】早期子宮頸癌及び体癌18例を対象とし、手術開始前に子宮頸部4方向にパテントブルー色素および希釈ICGを注入し、腹腔鏡下でSLNを検出した。SLN生検を行った後は系統廓清も行った。【結果】両側のSLNの同定が可能であったのはICG法で12例(70.5%)、色素法で3例(20%)両群間に有意差が認められた($p=0.006$)。【結語】ICG蛍光イメージング下での腹腔鏡下SLN生検は色素法のみでは認識困難であったリンパ節が認識できた。

研究成果の概要(英文)：【Objectives】To compare the detection rate of sentinel lymph nodes (SLNs) between indocyanine green(ICG) method and colorimetric method for uterine cancer during laparoscopic surgery. 【Methods】From 5/2012, We performed 17 cases of laparoscopic Near Infrared NIR fluorescence imaging SLN biopsy. Diluted ICG was injected into the uterine cervix before the surgery. Blue dye was concurrently injected in some cases. 【Results】We used ICG in 17 cases and blue dye was used concurrently in 15 cases. We could identify SLN with bilateral pelvic mapping in 70.5% of the cases using ICG. Looking at the blue dye group, we could identify SLN with bilateral pelvic mapping in 20%. In bilateral SLN biopsy, ICG was significantly superior to blue dye method. 【Conclusion】Even though these cases were conducted during the early learning curve stage to perform the procedure, we found laparoscopic NIR fluorescence imaging for SLN to be superior to the blue dye method with low complications.

研究分野：医歯薬学

キーワード：婦人科腫瘍

1. 研究開始当初の背景

当院においては全国に先駆け 2009 年から子宮体癌に対する先進医療として、腹腔鏡下手術を導入している。悪性疾患に対する内視鏡手術の導入により術後の疼痛、術中出血量や在院日数の減少等患者の QOL は開腹術に比べ著しく改善したが、広範囲なリンパ節郭清に伴う血管損傷のリスクやリンパ浮腫・リンパ嚢胞の後遺症の頻度は改善されておらず解決すべき問題である。

センチネルリンパ節生検について

～婦人科領域への応用～

子宮体癌は近年本邦において増加しており子宮癌の 40% を占めている。子宮体癌のうちリンパ節転移を認めるものは予後不良である。リンパ節転移の有無はこれまで所属リンパ節を全て摘出し診断されていた。しかし子宮体癌では早期症例の割合が多い。原発巣が子宮体部にとどまる症例の約 90% は系統的なリンパ節郭清を行っても転移を認めない。逆にこのリンパ節郭清によって、術中の血管損傷や多量出血、術後のリンパ浮腫、リンパ嚢胞などの合併症の頻度が増加することが知られている。リンパ節転移の有無を系統的リンパ節郭清を行わずに診断できれば多くの不必要なリンパ節郭清が省略できると考えられる。このリンパ節郭清省略を目標としてセンチネルリンパ節生検がいくつかの悪性腫瘍の手術時に行われている。

センチネルリンパ節とは腫瘍細胞がリンパ管を通り最初に到達するリンパ節であり、臨床的には最初の転移が成立するリンパ節とも言い換えられる。乳癌に対してはセンチネルリンパ節の概念が広く受け入れられ、一般の病院でもセンチネルリンパ節の摘出、リンパ節郭清の省略が行われている。しかし現時点では子宮体癌のセンチネルリンパ節の同定法は確立されていない。またリンパ節転移の有無は従来術中迅速病理診断によって行われていたが、微小転移の場合は通常の病

理切片によって偽陰性となることもある。子宮体癌の場合、乳癌と異なり多くの偽陰性症例は術後再発で低リスク群とされて無治療経過観察とされることが多いので、より高感度な微小転移の検出法を確立する必要がある。

2. 研究の目的

【全体目的】子宮体癌のリンパ節転移は広範囲な所属リンパ節を摘出することで検索されているが、周術期の合併症が大きな問題であり予後改善効果も明確ではない。本当に広範囲なリンパ節摘出が必要な症例だけを術中に高感度に正確に識別する方法を新たに開発すること。

【具体的目的】①所属リンパ節のうち、最初に転移を生じるセンチネルリンパ節の同定を Indocyanine green (ICG) 蛍光測定を応用し、低侵襲（放射線被曝のない）で解像度が高い腹腔鏡下でおこなうこと。②同定されたセンチネルリンパ節から迅速かつ高感度にリンパ節転移の有無を検出する手法（modified OSNA 法）を開発すること。

3. 研究の方法

我々は 2012 年 1 月からオリンパス社の協力で近赤外内視鏡カメラシステムの試作品を借用しているが従来の開腹による色素法 (60-90%) よりも確実に高い検出率 (100%; 3/3 例) を確認している。まず手術開始前に子宮腫瘍周囲 4 方向に蛍光色素希釈 ICG 1ml ずつ計 2-4ml 注入する。その後、腹腔鏡下でセンチネルリンパ節を検出する。データの蓄積のために腹腔鏡と並行して開腹でのセンチネルリンパ節生検も行う。しかし実際の蛍光色素 ICG の至適濃度、至適投与タイミング、至適投与部位（漿膜、頸部、子宮腔内）に関しては、未だ不明であり新たな試みであるため条件設定が必要である。大阪大学では現在年間約 60 例の子宮体癌にリンパ節郭清を施行しているので、平成 24 年度は約 10 例に対し、色素注入場所、ICG の至適濃度、注入後検索までの時間、生検方法等を工夫して至適な検出手技を確立したい。手技の確立後、約 30 例の症例に、まず SNL を生検した後、系統的にリンパ節郭清をおこないリンパ節転移の

有無を病理学的に、また OSNA 法にて診断し、近赤外イメージングを応用した SLN の同定法の感度および陰性的中率を示したい。

4. 研究成果

当初開腹の症例も合わせて行う予定であったが、開腹症例の ICG を用いた SLN 同定率は 2/6(33%) と非常に低く骨盤深部での観察に、開腹用の ICG 検出機器 (Hyper eye medical system: 瑞穂医科工業) は不適と判断し、腹腔鏡のみで ICG を用いた SLN 生検を行う方針とした。症例を増やすために子宮体癌のみでなく子宮頸癌症例にも ICG を用いた SLN 生検を行う方針とした。

I 期子宮頸癌 11 例及び体癌 7 例で腹腔鏡下手術を行った 18 例を対象とした。手術開始前に子宮頸部 4 方向にパテントブルー色素および希釈 ICG を 2-4ml 注入し、医療用内視鏡である Infra Red Imaging (IRI; オリンパス株式会社) を用い腹腔鏡下で SLN を検出した。ICG の濃度に関しては過去の報告から $500 \mu\text{M}$ が指摘濃度とする報告があり、我々も $500 \mu\text{M}$ で本試験を行った。SLN 生検を行った後は通常の系統廓清も行った。ICG 法と色素法を併用実施した症例 14 例中 ICG 法で 12 例 (85.7%)、色素法で 8 例 (57.1%) に SLN の同定が可能であった。両側の SLN の同定が可能であったのは ICG 法で 10 例 (71.4%)、色素法で 3 例 (21.4%) 両群間に有意差が認められた ($p=0.02$ Fisher's exact test)。OSNA 法に関しては最終的に症例数を増やしてまとめて検査を行う予定にしておき、分割したリンパ節はまだ冷凍保存している段階である。いまだ症例は少ないものの ICG 蛍光イメージング下での腹腔鏡下 SLN 生検は色素法のみでは認識困難であったリンパ管やリンパ節が容易に認識できたため、期待の持てる新しい手法と考えられる。今後症例をさらに集積して、検査の精度を検討したい。



【通常の腹腔鏡での術野】



【近赤外内視鏡下での術野】

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 0 件)

〔学会発表〕 (計 3 件)

1. Kobayashi, E., Sentinel lymph node laparoscopic biopsy for uterine and cervical malignancies using indocyanine green near-infrared fluorescence imaging, European Society of Gynaecological Endoscopy, 9.24-27/'14, Brussels, Belgium
2. 小林栄仁 角田守 森本晶子 高田友美 松崎慎哉 橋本香映 木村敏啓 磯部晶 馬淵誠士 上田豊 澤田健二郎 吉野潔 藤田征巳 木村正, ICG (インドシアニングリーン) 蛍光イメージングによる腹腔鏡下センチネルリンパ生検, 第 54 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会, 9.11-13/'14, 鹿児島
3. 小林栄仁 細井文子 木村敏啓 上田豊 吉野潔 藤田征巳 筒井建紀 木村正, ICG (インドシアニンググリーン) 蛍光イメージングの腹腔鏡下センチネルリンパ節生検への応用, 第 53 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会, 9.5-7/'13, 愛知

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 栄仁 (KOBAYASHI, Eiji)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：50614773

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：