

子宮体癌の個別化治療に向けたセンチネルリンパ節ナビゲーションシステム確立に関する研究に対するご協力をお願い

実施責任者 進 伸幸

1 研究目的

癌のリンパ節転移は、癌からリンパ管という細い管を通して癌細胞がリンパ節に流れ込むためにおこります。子宮体癌における主な転移経路もリンパ行性であることが知られています。癌ができる場所やリンパ管の分布は個人個人で異なりますので、数あるリンパ節のうちどのリンパ節に転移をおこすかを予測することは困難です。しかし、癌からリンパ管を通して最初に流れ込むリンパ節が確認できれば、そのリンパ節に転移があるかないかを調べることにより転移の状況を調べることができます。このリンパ節をセンチネルリンパ節（見張りリンパ節）といいます。これを調べる方法は2種類あります。癌の周囲に色素を注射して青く染まったリンパ節、または蛍光を発色するリンパ節を調べる方法(色素法、蛍光法)と、色素とともにアイソトープ:放射性同位元素(R I, テクネシウム)を用いる方法です。一般には両者の併用法が行われています。

センチネルリンパ節（見張りリンパ節）の考え方は、乳癌の領域では広く普及しており、2010年には保険で受けられるようになっていきます。リンパ節郭清はリンパ液の流れを遮断してしまいますので、リンパ浮腫という腕の腫れや痺れといった障害が術後に発生することがしばしば認められます。しかしながら、センチネルリンパ節に転移のない乳癌女性の場合はリンパ節郭清を省略することが可能となり、術後の合併症を回避することができます。一方、センチネルリンパ節に転移のある乳癌女性の場合はリンパ節郭清を確実に施行し、術後に抗癌剤治療を行うという区分けが可能となります。現在様々な領域において、多くの医師がこの仕事に取り組んでいます。しかしながら、子宮体癌においては、世界的にみてもセンチネルリンパ節の研究が始まったばかりの段階であり、センチネルリンパ節の意義が確立されるまでには、多くの臨床試験の集積が必要な状況です。

子宮体癌の所属リンパ節である骨盤リンパ節の郭清は、現時点では正確に癌の広がりや把握し癌の再発リスクを評価するために必要な手術術式ですが、術後に下肢や会陰部の浮腫を生じる可能性や骨盤内リンパ嚢胞や膿瘍などの術後合併症をひきおこす可能性もあります。

この研究では、色素とアイソトープの併用法を用いて子宮体癌におけるセンチネルリンパ節を検出するための最適な方法を確立し、センチネルリンパ節の意義の確立することを目指しています。今までの研究結果からは、通常のリンパ節郭清にセンチネルリンパ節検索を加えることで効率的に直径が 2mm 以下の微小転移の存在を発見できることが判っており、正確な手術進行期の把握と、術後の再発予防のために必要な追加治療の必要性についてより正確な情報提供が可能となることが挙げられます。また、将来的に子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の概念が確立されれば、センチネルリンパ節を手術中に検査して転移を認めなければ従来のリンパ節郭清が省略できることになり、多くの子宮体癌患者さんにとって合併症リスクの低下や入院期間の短縮などに寄与するものと考えています。

2 研究協力の任意性と撤回の自由

本研究への参加は患者さんの自由意思によるものであり、患者さんは研究への参加をいつ何時でも拒否または撤回することができます。また、拒否あるいは撤回によって不利益な扱いを受けることは一切ありません。ただ撤回を希望された時に、学会発表や論文発表がすでに行われている場合は、撤回ができない状態である可能性もあります。また、ご協力が得られない場合でも、通常のもっともお勧めできる治療を提供いたします。

3 研究方法・研究協力事項

この研究の実施計画は以下のとおりです。

- 研究題目：子宮体癌の個別化治療に向けたセンチネルリンパ節の同定に関する研究
- 研究機関名：慶應義塾大学医学部 産婦人科学，外科学，放射線治療部，病理診断部
- 研究責任者氏名および職名：進 伸幸・慶應義塾大学医学部産婦人科学 専任講師
- 実施責任者氏名および職名：進 伸幸・慶應義塾大学医学部産婦人科学 専任講師

研究の目的と方法：

- 研究期間：2008年7月18日～2014年7月31日（3年間）
- 近年、診断を担保にしつつ合併症の発生を回避するために、リンパ節転移の有無を手術中に判定し、転移がないと考えられるリンパ節は摘出せずにおく Sentinel Node Concept に基づき行われる診断法として、Sentinel Node Navigation Surgery (SNNS, 見張りリンパ節ナビゲーション手術) が乳癌をはじめ様々な癌腫において試みられるようになってきています。そこで、子宮体癌におけるセンチネルリンパ節生検を利用した縮小手術に向けての妥当性の検証と SNNS の臨床応用を目指すことを目的としています。
- 研究対象：以下の①と②の両方を満たす方が対象となります。

- ① 病理組織学的に診断された子宮体癌患者で、明らかな子宮外転移が推定されず、手術（リンパ節郭清術を含む）が予定されている方。
- ② 同意取得時、原則として年齢 20 歳以上の女性（試験への自由意志による参加の同意が法律上個人で成立する方）

また、以下の基準にひとつでも当てはまる患者さんは対象にはなりません。

- ③ 術前の画像診断において所属リンパ節転移陽性と考えられる患者
 - ④ 重複がん患者
- センチネルリンパ節(sentinel lymph node, SLN)の同定法としては、他の癌腫と同様にアイソトープと（生体）色素の併用法にて行います。アイソトープに関しては、^{99m}Tc-錫コロイドを使用します。投与方法は、手術前日に経腔的にヒステロファイバースコープ（子宮鏡）を用いて、直視下に子宮体部腫瘍の周囲に局所注射し 1 時間後にリンパシンチグラフィーの撮像を行います。リンパシンチグラフィーは手術直前にもう一度施行し比較検討します。

色素法は、手術直前に indocyanin green (ICG) などという色素を経腔的にヒステロファイバースコープ（子宮鏡）を用いて同部位に 2～4ml を局所注射します。開腹後に、注入した色素の視認と γ プローブ（アイソトープの検出機器）による SLN の検索を手術中に行い、アイソトープが取り込まれているリンパ節および色素により青変したリンパ節を SLN として同定します。また、ICG は近赤外線を照射すると蛍光を発するという性質があることを利用して、肉眼で青

色を確認するだけでなく、蛍光を画面で確認することで ICG の流れをより高感度で確認できる蛍光法を併用することもあります。

- 従来通りの系統的リンパ節郭清を含む標準手術を施行した上で、SLN の個数、部位を検討します。また、病理組織学的所見を検討し SLN の感度・特異度を求め SNNS の概念が成立するか否かを検討します。

4 研究協力者にもたらされる利益および不利益

本研究の結果が、研究にご協力いただいた患者さん本人にただちに利益となるような情報をもたらす可能性は低いですが、将来的に病気に関する診断や治療法の改善に役立つことが期待されます。

手術前日に、子宮鏡検査を施行する際に病巣へ放射性同位元素(RI)を局所注射させていただきますが、投与されるアイソトープの量は、骨シンチ検査で使用される放射線量の約 50-100 分の 1 であり、人体に悪影響をおよぼす被爆量ではありません。また、手術当日に使用される（生体）色素についても人体に悪影響をおよぼすようなことは極めて稀です。アイソトープと色素によりリンパ節をより精密に検索することにより、ごく小さなリンパ節の郭清し残しが減少する利益が考えられます。また、通常のリンパ節郭清にセンチネルリンパ節検索を加えることで効率的に直径が 2mm 以下の微小転移の存在を発見できることが判っており、正確な手術進行期の把握と、術後の再発予防のために必要な追加治療の必要性についてより正確な情報提供が可能となります。

子宮鏡検査は、子宮内の腫瘍の広がりを確認する目的で手術予定の体癌患者全員に対して術前にルーチンに行っている基本的検査であり、患者さんに余分な経済的負担をかけるものではありません。また、センチネルリンパ節検索を行った後、通常のリンパ節郭清を通常の手技で行いますので、センチネルリンパ節検索研究自体による健康被害が特に発生する可能性は低く、通常のリンパ節郭清後に生じる下肢から下腹部にかけてのリンパ浮腫、蜂窩織炎（皮膚と皮下脂肪の炎症）、リンパ嚢腫などの合併症、あるいは、一般の開腹手術後に生じる腸閉塞や感染などの合併症に対しては、通常の保険診療の範囲内で、最もよいと思われる治療を提供させていただきます。

5 個人情報の保護

個人の情報を保護することは、刑法で定められた義務であり、本研究におきましても患者さんの情報ならびに解析結果が他人に漏れないように取り扱いを慎重に行います。慶應義塾大学医学部では、「個人情報管理者」を定め、厳重に個人情報を保護します。実際の管理業務は、個人情報管理者の下におかれた分担管理者が行います。この研究で、実際の管理業務を行う個人情報管理者は、以下の者となります。

氏名：塚崎克己（慶應義塾大学医学部産婦人科学）

まず解析を開始する前に、あなたの診療情報からは住所、氏名などが削られ、代わりに新しく符号がつけられます（匿名化）。匿名化にあたっては、「連結可能匿名化」を行います。「連結可能匿名化」とは、あなたとこの符号とを結びつける対応表をつくり、その対応表を個人情報管理者および分担管理者が厳重に保管する方法です。こうすることによってデータの解析を行う者には符号しか分からず、誰のデータを解析しているのか分からなくする仕組みです。

6 研究計画書等の開示

研究計画の概要は、医学部産婦人科学教室のホームページで公開いたします。

7 協力者への結果の開示

あなたの希望があれば、あなた自身のセンチネルリンパ節検索結果について説明いたします。また、あなたが治療中または治療終了後外来に定期的に通院中に、転居などにより、他の医療機関に転院される場合は、当然、通常の臨床情報を書面にて提供いたしますが、センチネルリンパ節検索結果については最終的な研究解析結果が公式に学会や学術雑誌に発表された後に情報提供いたします。あなた以外のご家族からの開示を求められた場合は、あなたご本人の許可を得た上で、説明させていただきます。

8 研究成果の公表

総合的な研究解析結果は、患者さんご本人のご要望があれば、学会や学術雑誌に発表後であればご説明いたします。ご協力によって得られた研究の成果は、学会や学術雑誌およびデータベースなどで公に発表されることがあります。その際は個人が誰であるかわからないように匿名化した上で発表いたします。

9 研究から生じる知的財産権の帰属

本研究の成果として特許権などの知的財産権が生じる可能性があります。その権利は研究機関および研究遂行者などに属し、研究協力者である患者さんには属しません。

10 研究終了後の試料取扱の方針

この研究では、摘出された病変の病理検査が行われますが、通常の病理献体の取扱いを受けます。

11 費用負担に関する事項

本研究は研究費によって行われますので、通常の子宮体癌の診断や手術などの治療に関わる費用以外に、患者さんのお支払いは一切ありません。子宮鏡検査は、子宮内の腫瘍の広がりを確認する目的で手術予定の体癌患者全員に対して術前にルーチンに行っている基本的検査であり、患者さんに余分な経済的負担をかけるものではありません。なお、研究へのご協力に対して、患者さんに謝礼をお支払いすることはいたしませんので、ご了解下さい。

12 問い合わせ先

疑問に関しては担当医より説明を受けることができます。

本研究に関する質問・お問い合わせは下記までお願いいたします。

住所：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

研究機関名：慶應義塾大学医学部産婦人科学

TEL：03-3353-1211 内線 62386 FAX：03-3226-1667

担当者氏名：進 伸幸