

早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と
個別化手術の有用性に関する臨床試験（多施設共同試験）
ご協力をお願い

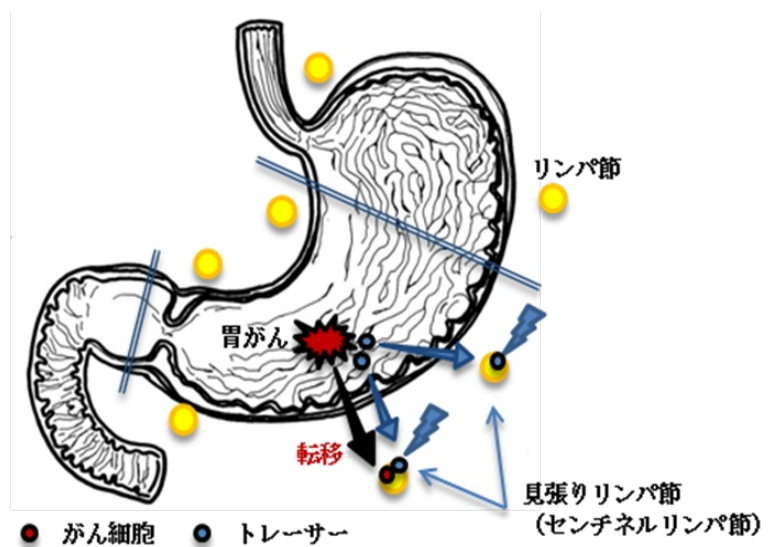
研究責任者 川久保 博文
外科学教室(一般・消化器)

患者様へ

今回あなたに、「早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」に参加して頂きたく、その内容を説明いたします。内容を十分に理解して頂き、参加するかどうかをご判断ください。この研究に参加してもよいと判断された場合には、同意文書に署名してください。同意文書に署名した場合でもいつでも取り消すことが可能ですので、遠慮なくお申し出ください。研究への参加を希望されない場合や参加を取り消した場合でも、何ら不利益を被ることなくこれまで通りの手術と診療が行なわれますのでご安心ください。なお、本研究は全国の基幹病院における多施設共同試験として実施されます。

1 研究目的

一般的にがん細胞はリンパの流れに沿って主病変周辺のリンパ節に入り込む、すなわちリンパ節転移を起こすことが知られています。がん細胞自体は非常に小さく、従来の手術前検査ではどのリンパ節に転移があるかは完全にはわかりません。そのため、がんの取り残し防止を目的に、手術では主病変だけでなく、周囲のリンパ節も取り除く手術（リンパ節郭清）を行います。リンパ節のなかでも主病変から直接リンパの流れを受けるリンパ節を「見張りリンパ節」と呼び、このリンパ節に最も転移が起きやすいとする考え方を「センチネルリンパ節理論」といいます。リンパの流れは患者様ごとに様々で、数多くのリンパ節のなかでどれが見張りリンパ節なのかを目で見て判断するのは不可能です。そこで手術前に放射性同位元素と色素液を主病変の近くに注入し、リンパの流れに乗ってそれらが蓄積したリンパ節を見張りリンパ節とする方法が開発されました。乳がんや皮膚がんでは多くの患者様にこの方法が応用され、この見張りリンパ節に転移がなければ転移は起きていないものと判断して、その他のリンパ節郭清を省略することが実際の臨床で行われています。その結果、手足のむくみなどの合併症が回避可能にな



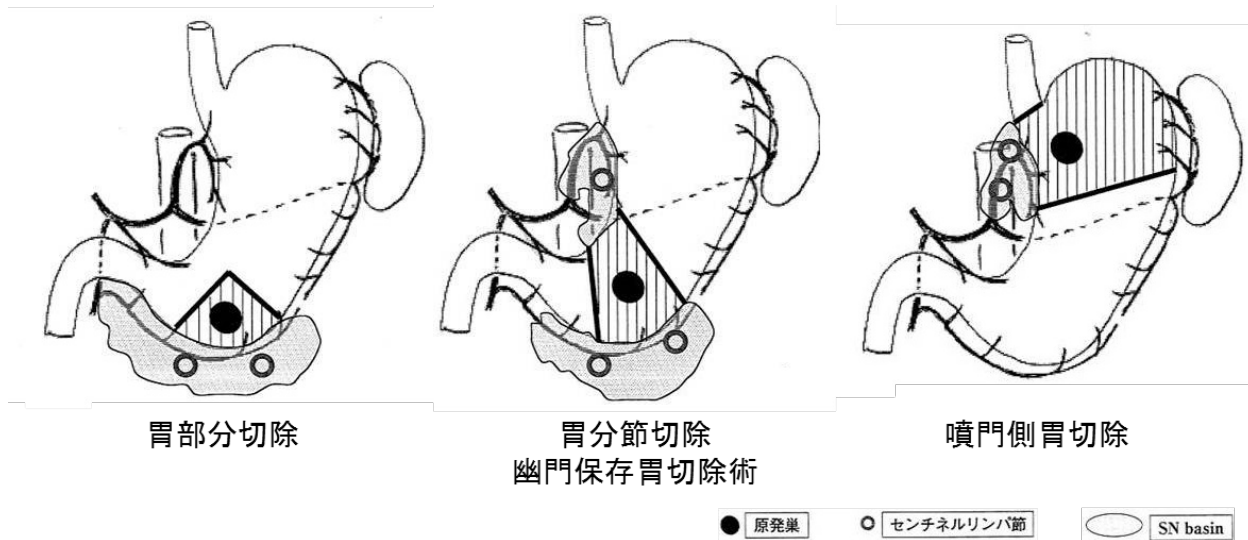
り、術後の生活の質（Quality of Life : QOL）の向上が得られました。現在の胃がんの標準的手術は胃の大きさの 2/3 以上の切除と周囲のリンパ節郭清とされており、胃切除後症候群 1（小胃症状 2 やダンピング症候群 3）や迷走神経切離症候群 4 などの術後合併症が生じることが知られています。早期胃がんではリンパ節転移を認めないことも多く、切除範囲が必要以上に大きくなることもありました。この場合にはがんを治すという点では胃の切除範囲をさらに小さくすることも可能であり、また胃切除範囲を小さくすることで本来の胃の機能（消化吸収・貯留能など）を温存できれば、手術後の生活の質の向上も期待できると考えられます。しかしながらその有用性については様々な報告があり、定まっていないのが現状です。本研究は胃がんに対してセンチネルリンパ節生検を行い、その結果に応じた手術が治療の根治性を担保し、かつ術後合併症を回避し生活の質を向上させることができるかどうかについて検証する試験です。

- 1 : 胃切除後症候群...胃を切除したのちに生じる様々な症状のこと。
- 2 : 小胃症状...胃切除によって胃の容量が小さくなり一度に食べることのできる食事の量が減ったり、食事の時に膨満感や胃痛を感じたりすること。
- 3 : ダンピング症候群...胃切除術後に起こる吐き気やおう吐、圧迫感・脱力感、めまいなどの一連の症状。
- 4 : 迷走神経切離症候群...胃や胆嚢の運動をつかさどる神経の切断により生じる、胃の運動機能の低下や消化機能の低下などのこと。長期的に胆石形成の原因にもなると考えられています。

2 研究協力の任意性と撤回の自由

本試験は胃がんの見張りリンパ節を手術中に見つけ転移の有無を診断し、リンパ節転移の有無やリスクに応じた個別化リンパ節郭清と胃切除の有用性について検証することを目的としています。これまでに、SNNS 研究会という厚生労働省科学研究費の一部を受けて組織した研究グループが中心となり、これまで当院を含む 12 の施設で共同研究が行われ、合計 387 人の方に見張りリンパ節を指標としたリンパ節転移診断の研究に参加していただきました。その結果、99%の確率でリンパ節転移を診断することが可能であり、胃がんにおいてもその有用性が示されました。

もともとリンパ節転移の少ない早期胃がん（胃がんの大きさが 4cm 以下、術前の内視鏡や CT で胃がんが粘膜下層にとどまり明らかなリンパ節・多臓器の転移がないと予想されるもの）で見張りリンパ節にも転移を認めない場合には、下の図のようにより小さい範囲の胃の切除と見張りリンパ節のリンパ流域の郭清のみで、根治性の面でも従来の手術成績を保ちながら胃温存による術後 QOL の向上を得られると考えられています。



新しい検査・治療などを実際の診療で行うためには、まずその有用性を評価することが必要です。本試験に関しては、当院の倫理審査委員会でその研究の妥当性や安全性を十分議論し、患者様に不利益をもたらす事がないと判断されたデザインでのみ行われます。今回あなたの病状がこの試験の参加基準に合いましたので、今回説明させていただいたうえで、ご参加いただけるかどうかお伺いします。

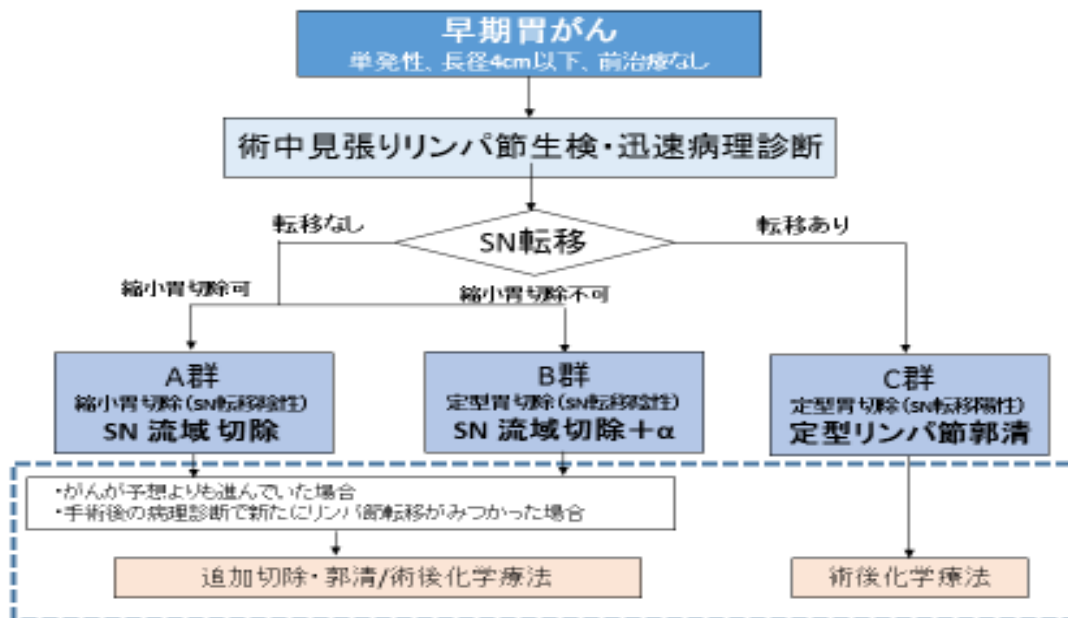
なお、本研究への参加は患者様の自由意思によるものであり、研究への参加を随時拒否または撤回することが可能です。その際にも通常通りの手術および診療が行われますので、治療において患者様が不利な扱いを受けることはございません。しかしながら撤回の時期が試験結果の公表後の場合には、実質上撤回の効力がないこととなります。

3 研究方法・研究協力事項

本試験では全国 15 施設による多施設共同試験であり、合計 225 名の患者様に参加協力を頂く予定としております。見張りリンパ節の検査の実際の方法としては、手術前日または当日に放射線科アイソトープ室で内視鏡を使って、がんの周りに少量のアイソトープ（放射性同位元素）を注入し、その後予定通りに手術を行います。全身麻酔をかけた後に内視鏡を使ってがんの近くに色素液を注入し、その色素の流れの観察とアイソトープの検知器を使って見張りリンパ節を見つけます。手術中の見張りリンパ節の検査はすべての患者様に行うこととなりますが、手術中に見張りリンパ節に転移がないか顕微鏡で検査して、転移を認めなかった場合には必要最小限の予防的リンパ節郭清と縮小胃切除を行います（「A 群：縮小胃切除(SN 転移陰性) SN Basin (流域) 切除群」)。見張りリンパ節に転移がなくても、がんの場所などによって縮小胃切除が困難な場合には従来の術式に近い切除範囲となることもあります（「B 群：定型胃切除(SN 転移陰性) SN Basin(流域)切除+ 群」)。見張りリンパ節に転移を認めた場合には安全性・根治性を第一とするために、胃癌治療ガイドライン 5 に定められた胃切除術と十分なリンパ節郭清を行うこととします（「C 群：定型胃切除(SN 転移陽性) D2 郭清群」)。手術中に見張りリンパ節に転移を認めず、縮小手術を行った場合でも、手術後の顕微鏡の検査で新たにリンパ節転移が見つかった場合や、胃がんが手術前の予想よりも進行していた場合は、安全性・根治性を優先して追加での治療（再手術や抗がん剤での治療）が必要にな

る場合があります。

5: 胃癌治療ガイドラインは、日本胃癌学会によって編集された我が国の胃癌治療における指針です。胃癌の進行度など、それぞれに適切な治療方法（内視鏡治療・手術・抗がん剤治療など）が記載されています。



試験概要図

本試験に参加されない場合でも、手術前後および退院後の体調管理のために、術後5年までは定期的な血液検査やレントゲン撮影、体重測定、CT検査・内視鏡検査を行う必要があります。本試験に参加された場合も同様に定期的な検査を行っていきます。また普段の生活で感じた症状などについて問診票の記載もお願いいたします。それぞれのスケジュールは次の表のようにお示した通りです。

表. 術前・術後検査スケジュール

検査等	手術前	周術期 (入院中)	手術後			
			1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	以降6ヶ月毎
血液検査		必要時				
体重測定		必要時				
問診票		必要時				
CT検査		必要時				
内視鏡検査		必要時				

その他、病状や体調に応じて適宜追加で検査が必要になることもあります

4 研究協力者にもたらされる利益および不利益

【予想される効果・有効性】

乳がんや皮膚がんにおける見張りリンパ節の有用性はすでに実証され、リンパ節郭清の省略などの個別化縮小手術が実際に行われています。その結果、多くの方の術後合併症の軽減やQOL向上につながっています。今回、胃がんに対してこの見張りリンパ節理論を適応し、転移がなければより小さい範囲の胃の切除と見張りリンパ節のリンパ流域の郭清のみの縮小手術を行います。そうすることで、根治性の観点で従来の手術と同じ治療効果を保ちながらも、身体へのダメージを最小限にして胃機能の温存やQOL向上が可能であると考えられています。今後同じ治療をされる患者様にも、この研究の成果はよりよい治療を受けるうえで非常に役立つものと考えられます。

【使用する薬剤と予想される副作用、不利益】

本試験で使用するアイソトープ（テクネシウム標識スズコロイド）は現在、肝シンチなどの核医学検査で安全に使用されているものですが、今回の目的で使用する製剤として認可されたものではありません。また、色素として用いられるインドシアニングリーン(ICG)もしくは、インジゴカルミンはそれぞれ肝機能検査薬、腎機能検査薬として国内で一般的に使用されている薬剤ですが、やはり今回の目的で使用する製剤として認可されたものではありません。本研究で体内に投与するテクネシウム標識スズコロイドは、すでに行われている通常の核医学検査における静脈内投与量の10分の1から100分の1程度の少ない量です。この検査による被曝は、日常生活での自然放射線による被曝の1日分程度ですので、放射線による障害の危険はないものと考えられます。本試験で用いる色素では1.5%の患者様に投与後アレルギー反応が出ることが報告されています。今回は、全身麻酔管理中に投与しますので、麻酔科医の管理のもと血圧や脈拍、血液中の酸素飽和度を観察しながら慎重に投与します。何らかのアレルギー反応が起こった場合には適切な対処を迅速に行います。先のSNNS研究会の多施設共同試験で、早期胃がんにおいてもリンパ節転移はほとんどの場合でまず見張りリンパ節に生じることが示されました。しかし見張りリンパ節に対する手術中の病理診断の精度は非常に高いものの、100%正確であるとは言い切れません。見張りリンパ節には転移がないと診断されたのに実際にはその周囲のリンパ節に転移が潜んでいる可能性もあります。このために見張りリンパ節に転移がないと診断された場合でも、少なくともその周囲のリンパ節を含めたリンパ節郭清を行います。この方法でより安全に縮小手術が可能と考えられますが、それでもきわめて低い確率で転移リンパ節が切除範囲外に存在し、将来の再発につながることもありうると考えられます。本試験は損保ジャパンの臨床研究保険に加入しており、本試験に起因して患者様に身体障害が発生した場合には補償を受けることができます。

【合併症について】

手術に伴う合併症として以下のものがあげられます。以下の合併症は本試験の参加にかかわらず、通常の胃切除術を受けた患者さんと同様に起こりうるものです。合併症に関しては速やかに対処し、手術後のフォローアップに関しては通常の手術をされた患者様と変わりなく慎重に経過を観察いたします。

・発生すると致命的となりうる合併症

進行胃がんの患者さんに手術を行った場合に 2~5%程度で起こると言われていますが、本試験のように早期胃がんの患者さんではこれらの合併症がおこる割合はさらに低くなります。

膵液瘻(すいえきろう):膵臓の分泌液である膵液が一時的にお腹の中にもれる状態のことです。多くの場合、感染症を合併し、発熱、腹痛、膿(うみ)などの症状がみられます。場合によっては、感染症によって活性化した膵液が血管壁を消化し、大出血を生じることがあります。軽い場合は、自然に治りますが、大きな膿の塊(膿瘍(のうよう))を作った場合には、時間のかかる治療(持続的な洗浄、抗生剤の投与など)が必要です。まれに、再手術をして管を入れ直す場合もあります。

術後肺炎:手術創の痛みのために大きな呼吸をできない場合に起こりやすく、高齢の方や手術前から呼吸機能の悪い方は注意が必要です。手術後早い時期から体を動かすことが効果的であるといわれています。術後肺炎に対しては、抗生剤による治療を行います。場合によっては人工呼吸器が必要となることもあります。

縫合不全(ほうごうふぜん):縫合不全とは、消化管をつないだ部分がうまくつかないことにより、消化管の内容物がもれてしまう状態のことをさします。縫合不全の多くは、胃と十二指腸や小腸をつないだ部分にみられます。ほとんどの場合、絶食で自然に治りますが、膿瘍や腹膜炎がおきた場合には、再手術が必要になることもあります。また、膿瘍に対して、持続的に腹腔内を洗浄するなどの処置が必要になることもあります。

肺動脈血栓症:肺動脈血栓症とは、手術中に生じた血の固まり(血栓)が、肺の血管につまってしまうことで、多くの場合は手術後初めて起立歩行したときに急激な呼吸困難症状という形で発症します。予防法として、手術中に器械による下肢のマッサージを行い、血液の流れをよくします。また、血液を固まりにくくする薬(ヘパリン)を、手術後に注射することもあります。

このほか心不全、心筋梗塞、脳梗塞、不整脈などがあります。

・ほとんど致命的とはならないがおりうる合併症

手術創(傷口)の感染:手術した傷口が感染を起こすことです。手術後3~6日目に現れ、手術創が赤く腫れたり、痛みや発熱を伴うことがあります。創の中にたまった膿(うみ)を出す処置や、抗生剤の投与を行います。

術後腸閉塞:手術後に腸管が不自然に折れ曲がったり、ねじれたりして、腸管がつまってしまう場合(癒着(ゆちゃく)といいます)と、単に腸の動きが悪くなってしまう場合の2つがあります。いずれも絶食にして回復するのを待ちますが、場合によっては再手術を行うこともあります。

吻合部狭窄:手術でつないだ残胃(ざんい)と十二指腸や小腸とのつなぎ目が、創の治る経過で狭くなる場合があります。これを吻合部狭窄といいます。吻合部がむくみで狭くなっている場合は、しばらく絶食するだけで治ります。しかし、吻合部の組織が過剰に盛り上がった場合や膜状に狭くなった場合は、内視鏡による拡張術(狭くなった部分を広げる治療)を行うことがあります。

ダンピング症候群:胃切除術により胃が小さくなったことにより胃の内容物が早く小腸に流れてしまうことで起こります。食事直後に起こる早期ダンピング症候群と食後2~3時間後におこる後期ダンピング症候群があります。症状としては冷や汗、動悸、発汗、呼吸の乱れ等がおこります。多くは食事法の工夫でコントロールをしますが、症状が強い場合は薬によるコントロールも行います。

胃排出遅延：術後に胃の排出能が低下することで、残胃から食べ物がでていかないことで症状がおこることがあります。多くは術後一時的であり、絶食や食事量をコントロールして待つことで自然に軽快することがほとんどです。

逆流性食道炎：残胃の内容物が食道に逆流しやすくなり、しばしば胸焼けや呑酸（どんさん）など胃酸の逆流による症状を認めることがあります。症状が強い場合は薬でコントロールを行います。

腹水・胸水：外科手術の後ではしばしばお腹の中に水が溜まります。さらに、胃がんの手術後ではしばしば、左の胸の中にも水が溜まります。お腹の中と胸の中は横隔膜という膜一枚で隔てられていますが、お腹の中に水がたまる状況では時に、胸にも影響が出て水が溜まることあるためです。水が大量に溜まり、左の肺を押しつぶすような場合には胸に針を刺して水を出すこともありますが、自然に吸収されることが多いです。

胆嚢炎：胆嚢の胆汁を排出する機能が低下し、腸の中にいる細菌が胆管を通して胆嚢内に感染した状態です。胃がんの手術では、リンパ節の切除によって胆嚢とつながる神経が切れてしまい、胆嚢が胆汁を排泄できずに炎症を起こすことがあります。抗生剤で治る場合と、胆嚢にたまった膿に針を刺して排出させる治療が必要な場合とがあります。

このほか、腎機能障害、肝機能障害、大腸炎、下痢、などが考えられますが、いずれも薬で自然に軽快することがほとんどです。

5 個人情報の保護

この臨床試験に参加された場合、あなたのお名前や個人情報などは当院の倫理審査委員会で認められた方法で厳重に保護されます。各施設の研究担当者により試験参加登録がなされると、研究事務局より試験に参加される患者様毎の試験 ID が登録されます。登録に際しては施設名・手術時年齢・性別が識別のために必要となりますが、以降の本試験に係る治療内容および結果はすべて試験 ID によって管理されるため、個人を特定できる形での情報のやり取りや管理は行われません。また、本試験の実施状況やデータの確認のために、評価委員や、研究代表者から指名されたモニタリング・監査担当者が、カルテや病院の記録等を閲覧することがありますが、あなたのプライバシーの保護には十分に配慮いたします。なお、同意文書に署名（または記名・捺印）されますと、この閲覧についてご了解いただいたこととなります。なお、この研究の結果は学会や論文で発表されることはありますが、患者様の名前や病状は一切公表されることはありません。

6 研究計画書等の開示

本試験の計画・内容などについて詳しく知りたいとご希望の場合には、下記の担当までご連絡ください。ご質問にお答えすることや、試験詳細について実施計画書等をご覧いただくことも可能です。

7 協力者への結果の開示

試験の結果は通常の診療記録と同様の方法で保管されるほか、解析に必要な情報（カルテ・診療情報等）は施設間または院外関係者、慶應義塾大学病院臨床研究推進センター担当者との間等でやり取りされる可能性があります。結果を知りたいと思われた場合には、原則試験参加者本人から下

記の連絡先へご連絡ください。ご本人以外からの請求の場合には個人情報保護の観点からお答えできない可能性もあります。

8 研究成果の公表

本試験の結果は学会や論文などで公表される場合があります。その際にもプライバシーには十分配慮し、個人情報は厳重に管理・保護いたします。

9 研究から生じる知的財産権の帰属

本研究の結果として知的財産権（特許権など）が生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む研究機関および研究遂行者などに属し、あなたはこの知的財産権を持っているということできません。また、その知的財産権をもととして経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれについても権利をもちません。

10 研究終了後の試料取扱の方針

本研究で用いられた試料（主にリンパ節）は通常診療の場合と同様に病理標本として保存されます。その結果は診断のための情報として適宜参照されますが、原則として全く目的の異なる研究には当該保存試料は使用できず、新しく研究を行う場合には改めて倫理審査委員会に審査申請を行うことといたします。

11 費用負担に関する事項

本研究費は科学研究費補助金や慶應義塾大学医学部癌基盤研究寄附講座より捻出されており、いかなる組織とも利害の衝突はありません。患者様には、治療に必要な入院費・手術費・病理診断にかかる費用は通常通りお支払い頂きます。但し、厚生労働大臣が定めた先進医療である「センチネルリンパ節生検およびその転移診断」に係る費用（およそ6万円）につきましては、国立研究開発法人日本医療研究開発機構「革新的がん医療実用化研究事業」の研究費により補助されます。

12 補償について

本試験は損保ジャパンの臨床研究保険に加入しており、「医法研補償のガイドライン」の定めに従い、本試験に起因して保険期間内に死亡、所定の後遺障害等を被った場合には補償を受けることができます。ご不明な点は研究事務局へお問い合わせください。

13 問い合わせ先

担当医：

研究代表者：北川 雄光 （きたがわ ゆうこう）

研究事務局：川久保 博文 （かわくぼ ひろふみ）

福田 和正 （ふくだ かずまさ）

真柳 修平 （まやなぎ しゅうへい）

連絡先：Sentinel Node Navigation Surgery 研究会事務局

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

慶應義塾大学医学部外科学教室 一般・消化器外科

TEL: 03-3353-1211 (内線 62269)

FAX: 03-3353-6440

Email: snns.jimukyoku@gmail.com