

《シンポジウム I》

「センチネルノードコンセプトは乳癌以外に応用可能か」

司会の言葉

久保 敦 司 (慶應義塾大学医学部放射線科)

中條 政 敬 (鹿児島大学医学部放射線科)

センチネルノード(以下SN)とは腫瘍のリンパ流を考える場合、リンパの流れを最初に受けるリンパ節をいい、腫瘍がリンパ行性に転移をする場合には最初にこのリンパ節から転移が起こるとする概念をセンチネルノードコンセプトという。センチネルノードの概念は決して新しいものではない。Gouldが1959年に耳下腺腫瘍においてセンチネルノードという用語を用いて両側頸部リンパ節郭清の基準にする概念を提唱したのを始めとして、1976年にCabanasが陰茎癌でその存在を示しており、1992年にはMortonらが悪性黒色腫で色素法を用いてSNを同定し、リンパ節転移診断に有用であることを示した。RIを用いたSN同定は1993年Kragらが乳癌、悪性黒色腫で試みたのが最初である。その後、欧米各国で ^{99m}Tc 標識コロイドを用いたRI法や色素法を用いてSN同定が試みられ、センチネルノードの概念が成り立つかの検証、またそれに基づいたリンパ節郭清の個別化や手術の縮小という臨床応用が注目されるようになった。アメリカでは乳癌についてSNパイオプシーが治療法にいかに反映し、いかに予後に寄与するかの大規模なクリニカルトライアルが行われており、近々その結果が出されるものと思われる。

わが国でも乳癌を始めとしてSNの同定が色素

法、続いてRI法で行われ、SNの概念が成立することが証明され、それを取り入れた腋窩リンパ節郭清省略の縮小手術が実際に行われつつある。さらに乳癌のみならず食道癌、胃癌、大腸癌などの消化器癌、皮膚癌、甲状腺癌などへの応用も進められ、臨床的有用性が検討されている。

いずれの領域のSN同定においても色素法よりRI法の方が精度高く良好な検出率が得られることが分かってきたが、解決しなければならない問題は多い。(1)使用するRIは何が最適か？(コロイドを用いるとすると最適な粒子径は？)(2)RI注入法は？(注入部位、注入数、注入量、注入のタイミングなど)(3)最適なガンマプローブは？最適なシンチグラフィを得るには？(4)適応疾患(5)SNの迅速病理診断の精度をいかに上げるか？などである。

本シンポジウムでは、乳癌以外でSNコンセプトが成り立つか？成り立つとしたらSNの検出がいかに低侵襲手術など手術法改善に寄与するかを討論したい。さらに、臨床応用が進められている食道癌、胃癌、甲状腺癌、皮膚癌について、それぞれの第一人者に今までの成績を示していただくと共に、上記諸問題についてその解決策を述べていただく予定である。

《シンポジウム I》

Sentinel node navigation surgery の意義

北 川 雄 光

(慶應義塾大学医学部外科)

腫瘍から最初にリンパ流が到達するリンパ節、Sentinel node (SN) に最初の微小リンパ節転移巣が形成される。この簡潔な理論は、魅力的ではあるがわれわれ外科医にとってには受け入れ難い「仮説」であった。多彩なリンパ流、予期せぬ部位の「跳躍転移」をしばしば経験してきた外科医は、神出鬼没の癌リンパ節転移に対抗する手段として、広範な系統的リンパ節郭清術を施行してきた。「疑わしきは罰する」を原則として、画像診断では転移を検出できなくとも、主病巣の進行度からみてわずかでもリンパ節転移の可能性がある症例については、リンパ節転移が生ずる可能性のある場所すべてを郭清してきた。結果的にリンパ節転移陰性であった症例に対する不必要な郭清は、郭清によって救われた一部の症例の存在により正当化されてきた。もちろん現在でもこの原則は生きている。しかし、こうした傾向に一石を投じたのがこの SN 理論であり、現在各領域で大きな議論を巻き起こしている。この画期的な理論は聡明な先駆者たちにより 1900 年代前半から唱えられていたが、大きな脚光を浴びたのは 1992 年 Morton がこれを悪性黒色腫の臨床に応用してからである。皮膚癌や乳癌など表在癌では、リンパ節郭清による弊害が直接目に見えるためこれらの領域におい

てまずその理論が検証され、現在大規模な臨床試験が進行中である。そしてごく最近その他の固形腫瘍についても、その応用の可能性が模索されはじめた。そして意外なことに従来跳躍転移であると考えられていたものが、単に SN が解剖学的に離れて存在したに過ぎないという事実も明らかになってきた。すなわち SN を同定して、この転移状況で正確なリンパ節転移診断を行うこの SN navigation という手法により多くの固形癌で画期的な術中リンパ節転移診断ができる可能性が出てきたわけである。また、近年、免疫組織染色や RT-PCR によって検出される微小転移が問題となっており、既存の画像診断では達成し得ない転移診断能が求められるようになり、本法の臨床的意義はさらに脚光を浴びている。また、近年の内視鏡手術の進歩により、リンパ節転移陰性と診断された場合に大幅に手術侵襲を軽減することができるようになった。癌治療において根治性が最重要である原則には変わりがないが、根治性の名のもとに必要な以上に QOL を犠牲にすることが許されなくなってきたことは間違いない。個々の症例の転移状況に応じたきめの細かい治療戦略の個別化が求められている。

《シンポジウム I》

甲状腺癌におけるセンチネルノードコンセプト応用の可能性について

中野 静雄¹⁾ 東 泰志¹⁾ 喜島 佑子¹⁾ 大脇 哲洋¹⁾
愛甲 孝¹⁾ 中別府良昭²⁾ 中條 政敬²⁾

(¹⁾鹿児島大学医学部第一外科, ²⁾放射線科)

近年乳癌をはじめとして, sentinel node (SN) biopsy によるリンパ節郭清省略の試みが行われている。甲状腺癌においても SN concept は成立するのかが, SN の同定が可能か, また郭清省略の指針となりうるかについて検討した。

【対象と方法】色素注入による SN の同定: 術前 N0 甲状腺乳頭癌, インフォームドコンセントを得られた 24 例を対象とした。色素は Lymphazurin を用いた。通常手術と同様に頸部剥離皮弁形成の後, 甲状腺皮膜を損傷しないように前頸筋を一部剥離し, 最小限の範囲で甲状腺腫瘍部を露出, 翼付きツベルクリン針を用いて腫瘍近傍上下に 0.2 ml × 2 ヶ所, 色素を注入した。約 4 分後観察を行い, 染色リンパ節を同定, サンプリングを行った。RI 注入による SN の同定: 上記のうち後期 10 例を対象とした。手術前日, 経皮的にツベルクリン針を用いて腫瘍上下に ^{99m}Tc-tin colloid 0.2 ml × 2 ヶ所に注入した。2 時間後 lymphoscintigraphy を行い, 術中ガンマプローブにて RI の取り込みを確認し, RI カウントより SN を同定した。

【結果】色素法: 24 例中 22 例に SN の同定が可能であった (同定率 91%)。2 例は注入時穿破 1 例, 腫瘍内誤注入 1 例であった。SN 個数 1-4 個, 平均 1.9 個。SN 同定部位は同側気管傍リンパ節が最多であった。SN 同定 22 例のうち, SN の組織学的転移陰性 12 例中, 11 例で非 SN も転移陰性であり, 1 例で非 SN に転移陽性であった (false negative)。SN の組織学的転移陽性 10 例中, SN のみの転移 3

例, 非 SN まで転移陽性 7 例であった。正診率 95% であった。また, 下部限局甲状腺癌の SN 部位はいずれも気管傍, 気管前リンパ節であった。上中部甲状腺癌では上内深頸, 気管傍, 気管前リンパ節に SN が認められた。

RI 法: SN 個数平均 6.2 個, 同定率 10/10 例 100%, 正診率 9/10 例 90% であった。色素法と同一の症例で SN 組織学的転移陰性, 非 SN に転移陽性であった。

【考察】色素法, RI 法ともに, 同定率, 正診率いずれも 90% 以上であり, 甲状腺癌においても sentinel node navigation surgery が成立する可能性が考えられた。臨床応用を考えた場合, RI 法が優れていると思われるが, 現段階では SN 個数が多く, また広範であり, 問題がある。当科での他疾患 (乳房, 胃, 食道) の SN 個数 (RI 法) は平均 1.8 から 3 個であり, 甲状腺では SN の個数が多かった。また, 症例によってはリンパ節のカウントが注入部のカウントを上回る症例もあり, 移行が良すぎると考えている。SN 個数が多く, また広範なことから, 現在の tracer は甲状腺にとって, サイズが小さすぎるともかもしれない。現在教室では各臓器に最適な tracer を模索しているところである。

現時点での臨床応用として, 術前 N0 下部限局甲状腺癌で SN (多くは気管傍節) に転移がなければ, 郭清の省略と内視鏡下甲状腺切除の適応となる可能性が考えられた。

《シンポジウム I》

食道癌への応用

藤井博史

(慶應義塾大学医学部放射線科)

食道癌は、壁深達度が m3 以深になると浸潤が粘膜下層までにとどまる表在癌であっても少なからぬ頻度でリンパ節転移を伴うようになる。さらに、その転移の発生部位が頸部から縦隔、上腹部にわたるため、広範囲のリンパ節郭清を含めた侵襲の大きな術式が標準的に採用されている。このため、食道癌に sentinel node concept が成立することが確認できれば、治療の個別化を可能とし、その低侵襲化に大きく貢献することになるものと期待される。

われわれの施設では、経内視鏡的に、Tc-99m 標識スズコロイド溶液を腫瘍周囲の粘膜下層に投与して、その動態を追跡することにより、食道癌のセンチネルリンパ節検索を試みている。スズコロイド溶液を投与した翌日に標準的な 2-3 領域のリンパ節郭清を行って、摘出されたリンパ節のカウントの測定を行った結果、high activity を示したリンパ節をセンチネルリンパ節とみなして郭清したリンパ節の転移状態と比較することにより、良好な初期成績を得た。すなわち、センチネルリンパ節の同定率が 91% (39/43)、センチネルリンパ節の転移状態を指標にした場合の全体のリンパ節転移の状態の予測率(感度)が 88% (21/24)、偽陰性率が 12% (3/24)、正診率が 92% (36/39)、センチネルリンパ節の平均個数 4.8 個であった。偽陰性の結果を示した症例は、いずれも筋層浸潤が確認された進行癌の症例であった。

これらの結果から、食道癌についても、表在癌であれば、センチネルノードコンセプトが成立する可能性が強いと考えられる。また、同定されたセンチネルリンパ節の数は、乳癌の場合に比較し

て多いものの、術中病理診断が困難な数ではない。

さらに、われわれの検討結果から、食道癌のセンチネルリンパ節の分布とがん取り扱い規約で定められている群別とが一致しないことが明らかとなった。胸部下部食道原発のがんであっても、上縦隔にセンチネルリンパ節が同定された症例も認められた。このことは、がん取り扱い規約に定められたリンパ節の群別を超えた跳躍転移と考えられる転移の出現は、リンパ流の観点からみれば、順序だった転移であることを示唆させる。癌細胞が近位のリンパ節を通過して生じる真の意味での跳躍転移は例外的な現象である可能性がある。これは、取りも直さず、センチネルリンパ節を同定し、その局在部位を把握することが、食道癌の治療範囲の設定において、きわめて重要であることを意味する。

ところで、センチネルリンパ節検索を低侵襲治療に応用するには、*in vivo* でのセンチネルリンパ節検索の技術の確立が必要である。食道癌のセンチネルリンパ節は、その分布が広範囲にわたるので、リンパシンチグラフィの応用が有用と考えられる。術中のガンマプローブによる検索の盲点となりやすい腫瘍病巣から離れた部位に位置するセンチネルリンパ節は、シンチグラムの階調を操作することにより大半が描出可能である。これまで、シンチグラムでの描出に苦慮してきた shine through area とよばれる腫瘍近傍の散乱線に富んだ領域に位置するセンチネルリンパ節の描出に関しても、散乱線成分の分布を円錐状に見立てて、シンチグラムから差し引く方法などにより、解決の糸口がつかめつつある。

《シンポジウム I》

胃癌・大腸癌への応用

横山 邦彦

(金沢大学医学部附属病院核医学診療科)

がん組織より最初に流入するリンパ節が機能的にセンチネルリンパ節と定義される。乳癌や皮膚悪性腫瘍においては、センチネルリンパ節を手術中に同定し、その病理を指標とした領域リンパ節転移診断法の信頼性は、すでに確立している。センチネルリンパ節のマッピングを利用してリンパ節郭清を合理的に縮小あるいは省略できれば、胃癌手術後の蠕動運動障害や直腸癌手術後の膀胱直腸障害の合併症を回避できる。センチネルノードコンセプトが、胃癌や大腸癌などの消化器癌にも適用できるか検討した。【対象と方法】胃癌 15 例(男性 11, 女性 4, 平均年齢 64.5 歳) および大腸癌 13 例(男性 8, 女性 5, 平均年齢 58.2 歳) の計 28 例を対象とした。手術前日に Tc-99m フチン酸 120 MBq を投与し、15 分後と 3 時間後にシンチグラフィを施行した。内視鏡を用いて、腫瘍周囲の粘膜内に 0.2 ml ずつ 2 から 4 ヶ所投与した。翌日の手術では、センチネルリンパ節ならびに非センチネルリンパ節を郭清し、組織学的に転移の有無を比較検討した。手術中のノードマッピングにはパテントブルー色素とプローブ型検出器および一部の症例には手持ち半導体 γ カメラ(パームカメラ)を使用した。2 mm 角の半導体(CZT)を 16×16 個、計 256 個配置し、視野は 3.2 cm×3.2 cm の超小型 γ カメラで、重量は 807 g である。プローブで測定した術中の放射能局在をさらに詳細に検討するため、全摘出リンパ節をウェルタイプシンチレーションカウンタでも測定した。【結果】胃癌でのセンチネルリンパ節の平均個数と同定率は、シンチグラフィではそれぞれ 1.6 個、60% であり、色素

法ではそれぞれ 5.6 個、100%、術中プローブではそれぞれ 5.7 個、100% であった。また、大腸癌の場合、シンチグラフィでは 2.0 個、46% であり、色素法ではそれぞれ 3.6 個、67%、術中プローブでは 2.7 個、92% であった。パームカメラは視野があるため、プローブよりホットノードを確認しやすいと判明した。シンチグラフィでの検出率が手術中の検出法より低い結果を示した原因は、センチネルリンパ節が腫瘍近傍、すなわち投与部近傍にある症例が多く、投与部位の放射能からの散乱線により検出が阻害されたためである。腹膜反転部以下の大腸のセンチネルリンパ節が色素法では同定できなかったため、プローブ法の方が有利であった。組織学的検討の結果、センチネルリンパ節のみに転移を認めた症例が 2 例、センチネルリンパ節と非センチネルリンパ節の両者に転移を認めた症例が 1 例、両者とも転移のない症例が 24 例であった。したがって、センチネルリンパ節が同定可能であった 27 例全例でセンチネルノードコンセプトが成立した。【結論】経内視鏡的なフチン酸の粘膜内投与により、胃癌および大腸癌でセンチネルリンパ節の同定が可能。センチネルリンパ節シンチグラフィは術中マッピングのナビゲータとなるため必要。術中検出率は色素法とアイソトープ法とも良好な成績であったが、大腸癌の一部の症例では色素が利用できないため、汎用性はアイソトープ法が高い。センチネルリンパ節を指標にして消化器癌のリンパ節転移が診断できる可能性が高い。