

図2 センチネルリンパ節と微小転移
HE : hematoxylin and eosin staining, CK : cytokeratin staining

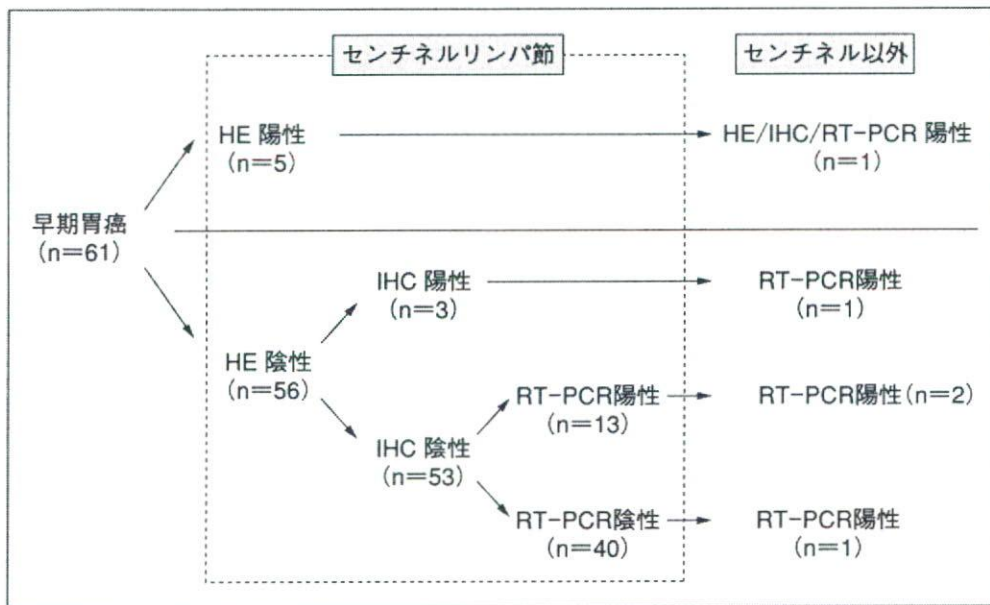


図3 早期胃癌のセンチネルリンパ節と微小転移
HE : hematoxylin and eosin 染色, IHC : 免疫組織染色
RT-PCR : reverse transcription-polymerase chain reaction

センチネルリンパ節に含まれていた(図2)。cT2では組織検査で12例に転移がみられ、6例はセンチネルリンパ節の転移であったが、残る6例はセンチネルリンパ節以外のリンパ節に転移がみられた。

さらにセンチネルリンパ節の微小転移をRT-PCR法を用いて検討した¹²⁾。cT1の53例とcT2の8例の計61例を対象として、摘出された1,410個のリンパ節についてCEA-mRNAを用いたRT-PCR法で微小転移を検討した。通常の組織診断およびCKによる免疫染色では5例(8.2%)と8例(13.1%)に転移

が認められた。転移がみられなかった53例のうち、RT-PCRでCEA-mRNA陽性例は14例に認められた。これら14例のうち、13例はセンチネルリンパ節への転移であり、1例のみがセンチネルリンパ節以外のリンパ節への転移であったが、この症例はcT2であった(図3)。組織学的転移陽性5例は、1例を除きsm以深であった。微小転移はM癌の33例中8例(24.2%)、SM癌の24例中7例(29.2%)、cT2の4例中2例(50%)にみられた。すべて陥凹型であり、未分化型は30.3%(10/33)、分化型は42.9%(12/28)であった。微小転移は第

1群リンパ節に11例、残る6例は第2群への転移であった。以上、RT-PCR法を用いた微小転移を含めた検討でも、cT1, cN0症例では正診率は100%であり、十分に臨床応用可能と考えられる。

IV. EMR, ESD とセンチネルリンパ節生検

この項のポイント

- EMR, ESDの適応拡大にはセンチネルリンパ節の転移診断が重要である。

早期の食道癌や胃癌に対し機能温存、臓器温存によるQOL保持の観点からEMRやESDを積極的に施行していく利点はあると考えられる。しかし、早期癌が対象であるために再発や癌死は避けなければならない。したがって、局所病変の治療のみに目を奪われて転移巣を見逃すことは慎むべきである。このような観点から、リンパ節転移診断をどのように前向きに行うかが一つの大きな課題である。

過去のデータの集積から得られるリンパ節転移に関する情報、術前にさまざまな画像による転移診断は必須であり、これらによりかなりの症例でリンパ節転移に関する転移予測が可能と考えられる。しかしながら、微小転移の診断までとなると、今までの転移予測では不十分である。明らかに転移を認めない早期癌はともかく、転移の可能性がある食道のM3-SM1癌や、胃癌で陥凹型や2cm以上、未分化型に適応拡大する場合には、確実なリンパ節転移診断が必要と考える。筆者らの報告を含め、センチネルリンパ節の概念はcT1, cN0症例では成立すると考えられるので、EMR, ESDの適応拡大を行う場合にはセンチネルリンパ節生検を併用すべきと考える。その際、微小転移に関しても未だ臨床的意義が明らかでない現状にお

いては、確実な診断を行うことが重要と考える。

今後、EMR, ESDの適応を拡大した治療を積極的に行う際にはリンパ節転移の確実な診断が不可欠である。術後経過観察で再発を見つけしていくという不確定要素の高い危険性のある方法より、微小転移を含めた転移を確実に診断していく方法が重要であることは論を待たない。今後は、EMR, ESDと胸腔鏡や腹腔鏡下センチネルリンパ節生検による微小転移を含めた転移診断により、機能温存と根治性の両方が満足できる治療が成立すると考えられる。この方法により、早期の食道癌や胃癌に対するEMR, ESDの適応はさらに安全性をもって拡大すると思われる。

文 献

- 1) 三輪晃一, 木南伸一, 寺田逸郎, 他: センチネルリンパ節生検による早期胃癌の縮小手術. 消化器外科 23; 1649-1656, 2000
- 2) 日本食道疾患研究会編: 食道癌診断・治療ガイドライン(2007年4月版). 金原出版, 東京, 2007
- 3) 日本胃癌学会編: 胃癌治療ガイドライン(第2版). 金原出版, 東京, 2004
- 4) 蓮池典明, 小野裕之, 乾 哲也, 他: 内視鏡的治療の適応と限界. 臨牀消化器内科 19; 852-857, 2004
- 5) 夏越祥次, 相良光久, 手塚善久, 他: 深切り切片による食道表在癌深達度の検討. 日消外会誌 28; 753-756, 1995
- 6) Natsugoe, S., Aikou, T., Shimada, M., et al.: Occult lymph node metastasis in gastric cancer with submucosal invasion. Surg. Today 24; 870-875, 1994
- 7) Sobin, L. H. and Wittekind, Ch.: TNM classification of malignant tumors. 6th(ed.). 10-12, Wiley-Liss, International Union Against Cancer(UICC), 2002
- 8) Natsugoe, S., Mueller, J., Stein, H. J., et al.: Micrometastasis and tumor cell microinvolvement of lymph nodes from esophageal squamous cell carcinoma. Cancer 83; 858-

866, 1998

- 9) Mori, M., Mimori, M., Ueo, H., et al. : Clinical significance of molecular detection of carcinoma cells in lymph nodes and peripheral blood by reverse transcription-polymerase chain reaction in patients with gastrointestinal or breast carcinomas. *J. Clin. Oncol.* 16 ; 128-132, 1998
- 10) Arigami, T., Natsugoe, S., Uenosono, Y., et al. : Lymphatic invasion using D2-40 monoclonal antibody and its relationship to lymph node micrometastasis in pN0 gastric cancer. *Br. J. Cancer* 93 ; 688-693, 2005
- 11) Uenosono, Y., Natsugoe, S., Ehi, K., et al. : Detection of sentinel nodes and micrometastases using radioisotope navigation and immunohistochemistry in patients with gastric cancer. *Br. J. Surg.* 92 ; 886-889, 2005
- 12) Arigami, T., Natsugoe, S., Uenosono, Y., et al. : Evaluation of sentinel node concept in gastric cancer based on lymph node micrometastasis determined by reverse transcription-polymerase chain reaction. *Ann. Surg.* 243 ; 341-347, 2006

Summary

Clinical Application of Sentinel Node Biopsy for EMR or ESD

Shoji Natsugoe*, Yoshikazu Uenosono*, Takaaki Arigami*, Yasushi Higashi*, Takeo Arima*, Katsuhiko Ehi*, Tsutomu Kozono*, Shigehiro Yanagita*, Yawara Funasako* and Takashi Aiko*

Endoscopic mucosal resection (EMR) or endoscopic submucosal dissection (ESD) is a useful treatment from the viewpoint of preserving organs and their functionality. Lymph node metastasis is the most important factor in early gastrointestinal cancer, when deciding on EMR or ESD. The presence of lymph node micrometastasis can be determined by biological and molecular methods, in addition to overt metastasis detected by imaging means. Recently, the sentinel lymph node concept has been introduced for treatment of early gastrointestinal cancer. It is useful to provide less invasive treatment by examining lymph node micrometastasis after identification of sentinel node. In the near future, extension of indications for EMR or ESD may be established through the use of sentinel node biopsy based on the diagnosis of lymph node micrometastasis.

Key words : esophageal cancer, gastric cancer, sentinel node, endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection

**Department of Surgical Oncology and Digestive Surgery, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Science, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima-shi, Kagoshima 890-8520, Japan*

2 センチネルリンパ節の同定

(1) RI 法

高木 融* 星野 澄人* 片柳 創*
須藤日出男* 逢坂 由昭* 篠原 玄夫*
吉村 真奈** 土田 明彦* 青木 達哉*

Key words : センチネルリンパ節, RI 法, スズコロイド, フチン酸

要旨

センチネルリンパ節同定の RI (radioisotope) 法は半減期 6 時間と短い ^{99m}Tc を使用し安全であるが、放射性同位元素使用室で使用しなければならない。トレーサーはスズコロイドとフチン酸が用いられている。センチネルリンパ節の同定は主病巣周囲には shine through 現象の影響が強く、これを避ける方向からのプローブの操作とコリメーターが必要となる。診断基準は一般的には「バックグラウンドの 10 倍以上」が使われている。リンパシンチグラフィは食道癌では有用であるが胃癌ではあまり行われな。消化器領域では使用することの少ない RI の特性や安全性を理解して施行しなければならない。

節郭清を省略する sentinel node navigation surgery (SNNS) が悪性黒色腫や乳癌で行われている。本邦でもすでに臨床応用されおり、侵襲の軽減がはかられている。一方、消化器癌では本邦を中心に食道癌、胃癌、大腸癌などで研究が進められている。とくに、胃癌では 2 種類の多施設共同研究が進行中である。消化器癌で SNNS ができれば、リンパ節に転移のない症例を個別に診断でき臓器の温存が可能となるため、QOL の向上に有用であるのはいうまでもない。本稿では、とくに RI (radioisotope) 法による SN の同定法について、自験例を含めた最近の知見と今後の展望について概説する。

はじめに

センチネルリンパ節 (sentinel lymph node ; SN) とは、癌からのリンパ流を最初に受けるリンパ節で、癌の転移はこの SN から始まるというのがセンチネルコンセプトである。欧米では、SN に転移がなければ予防的リンパ

なお、日本核医学会では RI 法が安全に行われるよう「センチネルリンパ節の核医学的検出法ガイドライン」を作成している¹⁾。RI 法による SN 同定はこれに準じて施行する必要がある。放射性薬剤は ^{99m}Tc 製剤で、投与場所は診療用放射性同位元素使用室でなければならない。

*東京医科大学外科学第三講座 **同 放射線医学
(〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1)

I. 放射性薬剤と安全性

この項のポイント

- ^{99m}Tc は半減期 6 時間と短い。

^{99m}Tc は半減期 6 時間と短く、10 半減期の 60 時間後には放射線はほとんど検出されなくなる。腫瘍親和性のある⁶⁷Ga は、SN を同定するには使用できない。安全性は、1 手術当り執刀医の被曝は平均 6.7 μSv であり、年間 100 例の手術を施行したとしても一般公衆の線量限度の年 1 mSv を超えることはなく、有害な影響を及ぼすことは考えられない²⁾。

II. トレーサーの種類

この項のポイント

- SN を同定するための理想的なトレーサーは、リンパ節への移行がよく、遠位のリンパ節に流出しないことである。
- 本邦では、スズコロイドかフチン酸が用いられている。

SN を同定するための理想的なトレーサーは、リンパ節への移行がよく、SN に取り込まれたら長く留まり遠位のリンパ節に流出しないことであるが、SN を同定するための専用のトレーサーはない。

欧米では nanocolloid や sulfur colloid が使用されているが、本邦では使用できずスズコロイド(粒子径 400~1,000 nm)かフチン酸(粒子径 200~400 nm)が用いられている。レニウムコロイドを使用している施設もあるが、未承認放射性医薬品であるため個人輸入しなければならない。

スズコロイドは、過テクネチウム酸ナトリウム溶液と塩化スズ溶液の混合比を変えることにより粒子径を変えることができるが、この調整は容易ではなく、どの施設でも簡単にできるものではない³⁾。Sudo ら⁴⁾や Kitagawa ら⁵⁾は胃

癌でスズコロイドを使用し、良好な結果を得ている。

フチン酸は投与後にカルシウムと反応してコロイドを形成する。投与直後は粒子径が小さいため SN に速やかに移行しやすく、SN に到達するころには時間とともに大きな粒子径に生長するためにリンパ節内に留まりやすいという特徴をもっている⁶⁾。

III. 注入法と注入量

この項のポイント

- RI は、診療用放射性同位元素使用室で投与しなければならない。
- 10 例くらいの learning curve があるので、初めは内視鏡医と注入医を固定したほうが良い。

RI は、ガイドラインに定められているように診療用放射性同位元素使用室で投与しなければならない。術前に、内視鏡を用い 0.5 ml ずつ 4 カ所の計 2 ml を粘膜下層に、腫瘍を取り囲むように局注している。当初は、測定時 0.5 mCi になるように投与量を決定していたが⁷⁾、現在では測定時の RI の線量を 0.3 mCi としている。6 時間前 0.6 mCi、24 時間前 4.8 mCi となる。

手術の当日に注入すると腸管内に空気が入り手術の邪魔になるために、前日投与が望ましい。粘膜下にはゆっくり注入しないと漏れる量が増えてリンパ節に移行する割合(% ID)が減少するので、注意が必要である。われわれの施設でも初めの 10 例では SN の平均個数は 3.4 個、最高% ID は 0.053%ID、次の 10 例では 4.4 個、0.114%ID、次の 10 例では 5.5 個、0.254%ID、次の 10 例では 5.3 個、0.292% ID と、少なくとも 10 例くらいの learning curve があるので、初めは内視鏡医と注入医を固定したほうがよいと思われる。

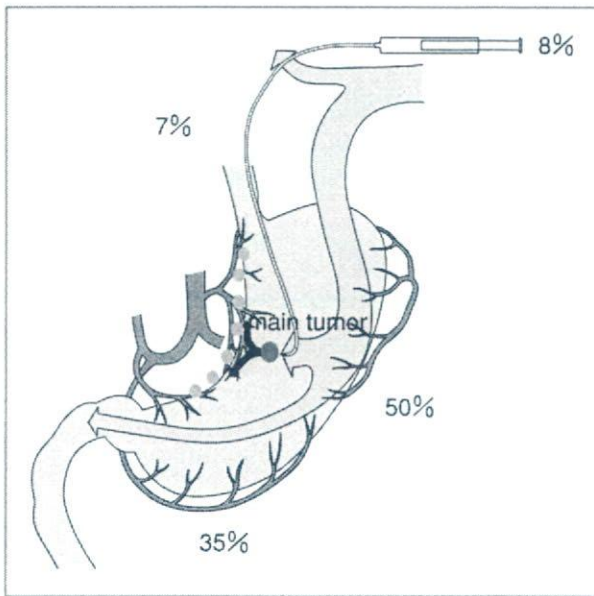


図1 実際のRIの流れ

投与したRIは注射筒と穿刺針に15%残り、また、35%が注入時の漏れで実際に主病巣には50%しか局注されていなかった。

IV. 実際のRIの流れ

この項のポイント

- 投与したRIは、主病巣には全投与量の50.1±17.9%残存しており、残り33.9±15.8%がリンパ節への移行と注入時の漏れであった。

われわれは、RI投与時に使用した注射筒と穿刺針をキュリーメーターで測定し、また、摘出胃を術後にガンマカメラで測定し実際のRIの流れを検討した。RIは全投与量のうち、注射筒に8.9±3.0%、穿刺針に7.1±4.8%残存しており、実際の投与量は84±4.0%になっていた。また、主病巣には全投与量の50.1±17.9%残存しており、残り33.9±15.8%がリンパ節への移行と注入時の漏れであった(図1)。SNの多くは0.02%ID以上で、ガンマプローブでは50 count/10 sec以上であった。

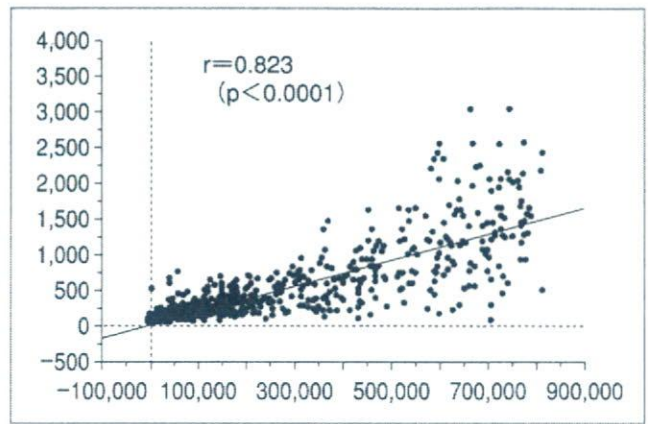


図2 摘出リンパ節のガンマプローブとウェル型シンチレーションカウンターの関係

V. ガンマプローブの精度

この項のポイント

- 既知の濃度のRI線源を、ガンマプローブとウェル型シンチレーションカウンターで測定すると相関がみられた。
- 摘出リンパ節では、いろいろな方向からガンマプローブで測定しなければならない。

既知の濃度のRI線源をガンマプローブとウェル型シンチレーションカウンターで測定すると相関がみられ、また、ガンマプローブでカウントできる範囲は0.5 ml 溶液中に $1 \times 10^{-1} \sim 1 \mu\text{Ci}$ の線量がなければならない。次に、実際に摘出リンパ節で同様に検討すると、ガンマプローブでカウントできたリンパ節は20～4,800 count/10 secの955個であった。ウェル型シンチレーションカウンターでは4,000～820,515 count/10 secで両者の間に強い相関がみられた(図2)⁸⁾。摘出リンパ節ではRIがリンパ節全体に均一に流入することはないため、いろいろな方向からガンマプローブで測定しなければならない。

VI. SN の同定

この項のポイント

- RI の注入部位は、いろいろな方向からガンマプローブを操作し検出しなければならない。

術中 SN を診断する検出器は NAVIGATOR GPS (Tyco Health care Japan) (図 3), neo 2000 (千代田テクノル), C-Track などがある。RI の注入部位は高い radioactivity を有することから、これを避けるためにいろいろな方向からガンマプローブを操作し検出しなければならない。shine through 現象の影響を少なくするために、コリメーターや鉛板を使用し側方線量を遮蔽することが重要である (図 4)。



図 3 NAVIGATOR GPS
コントロールユニットと
プローブ。

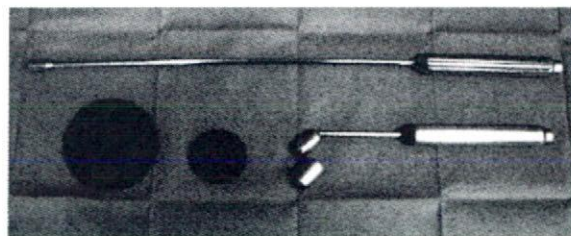


図 4 プローブとコリメーターと鉛板
上段は鏡視下用プローブ、下段は通常
プローブ。キャップは指向性を高めるコ
リメーターと遮蔽用鉛板。

SN を摘出したら必ず *ex vivo* で再度カウントし、SNであることを確認しなければならない。

VII. SN の診断

この項のポイント

- もっとも一般的な診断基準は「10 count/10 sec 以上」である。

診断基準は一定のものはないが、もっとも一般的なのは「バックグラウンドの 10 倍以上、つまり 10 count/10 sec 以上」である。他に、「最高カウントの 1/10 まで」や「カウントできたすべて」などがある。われわれの施設では、注入量のリンパ節への移行率である %ID を指標に 0.02%ID 以上を SN の診断基準にしていたが、測定手技が煩雑なために現在では 10 count/10 sec 以上にしている^{4),9)~11)}。

VIII. リンパシンチグラフィ

この項のポイント

- 食道癌では、主病巣から離れた部位に SN が存在することがあり、リンパシンチグラフィが有用である。
- 主病巣近傍の SN は、shine through 現象により描出できないこともある。

食道癌では跳躍転移はまれではなく、主病巣から離れた部位に SN が存在することがあり、リンパシンチグラフィが有用である。ガンマプローブで検出された SN の平均は 5.3 個であるが、シンチグラフィで SN が描出された症例は 81% (17/21 例) にすぎず、hot spot の平均は 1.2 個 (1~4 個) であった。これは、とくに主病巣近傍の SN は shine through 現象により描出できないこともあるため個数に乖離がみられると考えられ、撮影条件や画像処理など検討が進められている。胃癌では shine through 現

象のためリンパシンチグラフィはほとんど行われていない。

IX. SN 同定の成績

この項のポイント

- 食道癌ではSNは3領域のどの領域にも、また連続しない2領域にもみられた。
- 胃癌ではSNはどの部位にもみられた。

食道癌：適応をT1aN0にしている。同定率は95.5%(21/22例)、SNの個数は平均5.3個(1~17個)、転移陽性検出率は75%(6/8例)、正診率は90.5%(19/21例)であった。ガンマプローブのカウントは31~4,700 count/10 secであった。

胃癌：適応をT1/T2N0にしている。同定率は100%(203/203例)、SNの個数は平均4.7個(1~16個)、転移陽性検出率は91.7%(33/36例)、正診率は98.5%(202/205例)であった。ガンマプローブのカウントは20~4,800 count/10 secであった。

食道癌ではSNは3領域のどの領域にもみられ、また連続しない2領域にもみられた。胃癌でもSNはどの部位にもみられ、癌取扱い規約の第1群リンパ節にのみSNを認める症例は58%にすぎなかった。占居部位別にSNの分布予測はある程度可能であるが、正確にSNを同定するためには個々に検索しなければならない。

X. 今後の展望

この項のポイント

- 食道癌では、RI法が主流となる。
- 胃癌では、RI・色素併用法がよい。

食道癌では3領域を同時に検索することは不可能なため、RI法が主流と思われる。胃癌では2, 3 mmの小さいSNに転移陽性の

こともあり、shine through現象や肥満で脂肪が多いと診断が困難な症例がある。一方、色素法単独でも良好な結果が得られているが、リンパ節の染色性、肥満で脂肪が多い症例では診断が難しいこともある。胃癌では視認性に優れ、トレーサーの停滞と客観性のあるRI・色素併用法がよいと思われる。

文 献

- 1) 日本核医学会：センチネルリンパ節の核医学的検出法ガイドライン。核医学 36；1033-1034, 1999
- 2) 横山邦彦：放射線被曝と安全性。北島政樹、久保敦司編：Sentinel Node Navigation—癌治療への新しい展開。75-80, 金原出版, 東京, 2002
- 3) Uenosono, Y., Natsugoe, S., Higashi, H., et al.: Evaluation of colloid size for sentinel nodes detection using radioisotope in early gastric cancer. *Cancer Lett.* 200；19-24, 2003
- 4) Sudo, H., Takagi, Y., Aoki, T., et al.: Establishment of the sentinel lymph node concept in early gastric cancer. *JJCS* 28；200-206, 2003
- 5) Kitagawa, Y., Ohgami, M., Fujii, H., et al.: Sentinel node mapping in gastrointestinal cancer: Radio-guided method and dye method. *Gastroenterol. Surg.* 23；1611-1615, 2000
- 6) 中村佳代子：センチネルリンパ節の核医学的検出に用いる放射性医薬品。北島政樹、久保敦司編：Sentinel Node Navigation—癌治療への新しい展開。43-51, 金原出版, 東京, 2002
- 7) 高木 融, 逢坂由明, 伊藤一成, 他：センチネルリンパ節同定法におけるRI至適投与量の検討。日消外会誌 34；1371, 2001
- 8) Harada, Y., Takagi, Y., Aoki, T., et al.: In vitro and vivo analysis of radio-guided lymph node detection for gastric cancer. *JJCS* 28；45-50, 2003
- 9) Kitagawa, Y., Fujii, H., Mukai, M., et al.: Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling in esophageal and gastric cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 11；293-304, 2002
- 10) 草別智行, 末益公人, 菅又徳孝, 他：新しい乳癌の手術—Sentinel node(SN) biopsyを用いたり

ンパ節転移陰性乳癌縮小術. 日外科系連会誌
26 ; 163-166, 2001

- 11) McMasters, K. M., Reintgen, D. S., Ross, M. I., et al. : Sentinel lymph node biopsy for melanoma : How many radioactive node should be removed? *Ann. Surg. Oncol.* 8 ; 592-597, 2001

Summary

RI Method for Sentinel Lymph Node Detection

Yu Takagi*, Sumito Hoshino*,
So Katayanagi*, Hideo Sudo*,
Yoshiaki Osaka*, Motoo Shinohara*,
Mana Yoshimura**, Akihiko Tsuchida*
and Tatsuya Aoki*

^{99m}Tc, which has short half-life of six hours, is safely used for the detection of sentinel lymph node (SN) with

the radioisotope (RI) method. However, it must be used in an isolated RI room. ^{99m}Tc-tin colloid or ^{99m}Tc-phytate are used as tracers. Technically, a collimator and accurate aiming of gamma probes are required because of strong a "shine-through" phenomenon in the main lesion. Concerning diagnostic criteria, SN radioactivity is considered to be 10 times that of background levels. Lymphatic scintigraphy is useful for esophageal cancer treatment, but it is not frequently performed for gastric cancer. SN detection in the gastrointestinal region should be performed with an understanding of the characteristics and safety measures necessary for RI.

Key words : sentinel lymph node, radioisotope method, ^{99m}Tc-tin colloid, ^{99m}Tc-phytate

*Third Department of Surgery, **Radiology, Tokyo Medical University, 6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan

2 センチネルリンパ節の同定 (2) 色素法

藤村 隆* 木南 伸一* 伏田 幸夫*
萱原 正都* 太田 哲生* 三輪 晃一**

Key words : 色素法によるセンチネルリンパ節検索, 消化器癌, リンファズリン, パテントブルー, インドシアニンググリーン

要旨

sentinel node mapping に使用される色素には、リンファズリン、パテントブルー、インドシアニンググリーン(ICG)などがある。色素法は、色素が比較的安価で特別な施設が不要であること、染色されたリンパ節やリンパ管を肉眼的に捕らえることができることから、広く行われている。しかし、色素の注入方法や、染色リンパ節の探索方法など、こまかなテクニックの習得に時間を有し、learning curve には30例くらい必要である。

色素法は消化器癌では胃癌や大腸癌を中心に行われており、同定率は90%以上、正診率は85%以上とされる。しかし縮小手術に応用するためには、さらなる同定率、正診率の向上が必要で、ICGの観察方法の工夫や、新しい蛍光色素の開発などが行われている。

はじめに

この項のポイント

- 色素法は安価で、肉眼で観察できるため簡単に施行できるが、こまかな技術に関しては熟練を要する。

肉眼的になかなか認識できないリンパ系を色素で染め出すというアイデア自体は、死体を用いたものでは20世紀初頭からみられるが、生体のリンパ系を染色したのは1950年、Weinbergら¹⁾がpontamine sky blue 6 BXを使用して胃癌患者を対象に行ったのが嚆矢である。その後、微粒子活性炭なども用いられてきたが、消化管におけるsentinel node mappingとして色素法が確立されたのは1990年台に入ってからのことである。

sentinel node mappingにはトレーサーの種類により、色素法とradioisotope(RI)法とが知られている。色素法は、色素が比較的安価で容易に手に入るため施行しやすく、その最大の特長は、染色されたリンパ節やリンパ管を肉眼的に捕らえることができることである(表)。しかし、厚い脂肪組織内の場合、染色されたリンパ節を探し出すために脂肪組織内を剝離しなければならなかったり、色素が比較的短時間に

*金沢大学大学院がん局所制御学
(〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1)

**独立行政法人労働省健康福祉機構富山労災病院

表 色素法と RI 法の長所と短所

	長 所	短 所
色素法	<ul style="list-style-type: none"> ・安価，設備不要 ・簡単な手技 ・視覚的(肉眼でリンパ管，リンパ流域も観察可能) 	<ul style="list-style-type: none"> ・アレルギー ・短い滞留時間 ・熟練が必要 ・視覚的(アントラコーシス，脂肪が厚い例で問題)
RI 法	<ul style="list-style-type: none"> ・術前 lymphography 可能 ・長い滞留時間 ・客観的・定量的 ・非視覚的(胸腔・骨盤腔内で有利) 	<ul style="list-style-type: none"> ・放射線被曝 ・高価，設備必要 ・Shine-through effect ・非視覚的(gamma probe が必要)

流れ出してしまうため，その前に同定しなければならぬなど，技術的な熟練を要することを念頭におかなければならない。

色素法は視覚的に捕らえやすいことから，乳癌，悪性黒色腫など表在性の悪性腫瘍をはじめとして，消化器癌では胃や結腸の癌によく用いられている。一方，食道癌や直腸癌ではリンパ系全体を見渡せないことから，RI 法のほうが有利であり，アントラコーシスの多い肺癌，食道癌など胸腔内の悪性腫瘍の場合は色素法では不確実である。

I. トレーサーとしての条件と染色の機序

この項のポイント

- ・色素はコロイド輸送によりリンパ管へ移行するが，サイズが大きすぎると sentinel node がすべて染色されず，小さすぎるとすべてのリンパ節が染色されてしまうことになる。

色素などトレーサーは，コロイド輸送によりリンパ管に取り込まれる。その機序には，粒子がそのまま毛細リンパ管壁を通過する extracellular transport と，組織間隙で食細胞に貪食された後にリンパ管に移行する intracellular transport とがある²⁾。コロイド注入後，数時間から 1 日目までの輸送は，ほとんど extracel-

lular transport によるとされることから，癌細胞の転移と必ずしも同じ動態を反映していないことを銘記しなければならない。

sentinel node mapping を行う際に必要なトレーサーの条件としては，リンパ系に取り込まれた後，確実に sentinel node にたどりつき，できるかぎりそこにとどまることが理想的といえよう。移行性が低すぎるとなかなかリンパ節が染色されず，すべての sentinel node が染め出されない危険性があり，逆に高すぎると sentinel node を含めて，より高次のリンパ節まで染色されてしまうことになり，術中に迅速組織診を行うためのリンパ節を選ぶことは事実上，不可能となってしまう。

リンパ管への移行性を決定する因子としては，分散媒の種類，分散相の濃度，およびコロイド粒子の直径・表面の物性・荷電・形状・変形能などがあげられているが，なかでもコロイドの直径は重要で，取り込み量と粒子径は反比例するとされる²⁾。RI トレーサーの検討からは 200 から 400 nm のサイズが前述の条件を満たしているようであるが，それでも完全なものはないのが現状である。色素自体のサイズは 50 nm 未満のレベルと考えられており，理論的には高次リンパ節まで流れてしまうはずである。以前，リンパ系を観察するために使用されてい

た微粒子活性炭 CH 44 は約 20 nm と小さく、胃に注入すると大動脈周囲リンパ節まで染まる事が知られている³⁾。しかし現在、色素法による mapping が可能であるのは、色素が血清中のタンパク質と結合してサイズが大きくなるためであろうと考えられている。

II. 使用される色素

この項のポイント

- 青色色素としてリンファズリン、パテントブルー、緑色色素としてインドシアニングリーンがある。前者はより色識別性が高く、後者はより滞留性が高いのが特徴である。

色素法では、リンファズリン(Lymphazurin, isosulfan blue), パテントブルー(patent blue V, sulfan blue), インドシアニングリーン(indocyanine green; ICG), メチレンブルー, ピオクタニン, インジゴカルミンが使用されてきたが、現在はおもに前三者が用いられている。一般に、リンファズリン, パテントブルーを青色色素, ICG を緑色色素と呼称しているが、それぞれの色素について紹介する。

1. 青色色素

リンファズリンはパテントブルーの isomer であり、基本的には同じ化学的性質を有している。一般にリンファズリンは1%のものが、パテントブルーは2%のものが用いられている。リンファズリン(US Surgical Corp., Norwalk, CT, USA)は欧米では認可されており、各種の癌の sentinel node mapping に使用されている。しかしわが国では認可されていないため、倫理委員会から許可を受けなければならない。またパテントブルーは和光純薬から試薬として販売されているが、医薬品としては認可されていないため、同様に倫理委員会から認可を受けることが必須である。

青色は黄色の補色になるため、黄色い脂肪組織に埋もれた組織内で青く染め出されるリンパ節やリンパ管は非常に識別しやすい。しかし、なぜ青色色素が sentinel node に留まりやすいのかははっきりとは判明していない。最近、松本ら⁴⁾はリンファズリンを血清処理することにより、体内での粒子径のシミュレーションを行っている。それによると、リンファズリンの粒子径は血清処理する前にはほとんど 50 nm 以下であったが、処理後には3分の2が 50 から 100 nm へと増大したと報告されている。

二つの青色色素は、1.1~2.7%と比較的高頻度にアレルギー反応を起こすことが知られており、そのなかには、じんましん、低血圧、低酸素血症やアナフィラキシーショックまで含まれている^{5,6)}。しかし当科では1993年よりパテントブルー、2004年からリンファズリンも用いて mapping を 200 例以上に行ってきたが、1例もアナフィラキシーショックを経験していない。Raut ら⁵⁾は、リンファズリンによる mapping を行う際にグルココルチコイド、ジフェンヒドラミン、ファモチジンによる予防を行った結果、アナフィラキシーショックの発生率に差はなかったものの、重症度が低下したと報告している。

2. 緑色色素

ICG は本邦では肝機能検査用試薬(ジアグノグリーン, 第一製薬)として認可されている薬剤であるため、広く使用されている。また副作用の頻度が低いことも使用しやすい理由と思われる。薬剤添付文書によれば、副作用発生率は0.17%(36例/21,278例)で、おもな副作用はショック症状0.02%, 悪心・嘔気0.08%, 血管痛0.04%, 発熱・熱感0.02%等となっている。ICG は体内に投与されると速やかにタンパク質と結合するとされており⁷⁾、そのため粒子径

が大きくなり sentinel node 内に留まりやすくなることから、それより高次のリンパ節に広がりにくいと考えられている。

しかし、緑色素は青色に比べて、黄色に対するコントラストが悪いため同定率が低くなるのが懸念されている。このため高濃度で使用したり、赤外線観察などにより、同定率を上げる工夫がなされている。Nimura ら⁸⁾は、ICG による mapping を通常光と赤外線観察下に行って比較したところ、転移リンパ節の感度において赤外線観察のほうが優れていたことを報告した。詳細は別稿で述べられているので、そちらを参照していただきたい。さらに最近になり、蛍光ダイオードを励起して ICG の蛍光を観察する方法が開発された⁹⁾。本法では蛍光を発するリンパ節がきわめて鮮明に写し出されるのが特徴であり、また蛍光が 48 時間以降も維持されていたことから、かなり長時間留まるものと考えられる。

Ⅲ. 色素法の成績

この項のポイント

- 胃癌では、粘膜側アプローチと漿膜側アプローチとがあるが成績に差はなく、同定率は 95% 前後で、正診率は 85~100% である。
- 結腸癌では、漿膜側アプローチが中心で、成績は同定率 90% 以上、正診率 80% 以上と報告されている。

現在、色素法による mapping が行われている消化器癌として、胃癌、大腸癌などがあるが、これらの癌について色素法による成績を中心に概説する。

sentinel node mapping は非常に繊細な手技であり、慎重に取り組むことが肝要である。染色されたリンパ節を探し出す外科医のみならず、トレーサーを注入する内視鏡医や迅速病理診断を行う病理医にも、手技の熟練が必要であ

る。とくに色素の場合、短時間で高次のリンパ節に流れ出ることもあるため、迅速かつ十分に調べつくす技術が必要であり、また内視鏡医も確実に粘膜下層に注入することが必要で、色素が漏れると術野が汚染されるのみならず、染色リンパ節の判定は不可能になってしまう。このため、手技が安定するまでメンバーを固定することが重要であり、一般的には learning curve は 30 例くらいとされている¹⁰⁾。

1. 胃 癌

胃癌についてはわが国からの報告が多く、最近では韓国からの成績も増えてきている。これまでの報告を見てみると、色素法の同定率は 95% 前後で RI 法と差がなく、正診率は 85~100% で RI 法の 90~100% と差がないか若干劣るようである。また両者を併用した dual tracer 法での成績では、正診率はさらによくなることが知られている。われわれは基本的には mapping は色素法のみで十分と考えているが、厚い脂肪組織により染色リンパ節が判別不能の場合や、腹腔鏡下手術において視野が不十分であったり、長時間の操作により色素が流出してしまった場合では、RI 法との併用が必要であると思われる。Kitagawa ら¹¹⁾は、RI 法は sentinel node の取り残しを避けることができること、色素法はリンパ流を観察できる点で相補的であることから、dual tracer 法を推奨している。

消化管における sentinel node mapping の方法には注入部位別に二つあり、内視鏡を用いて腫瘍周囲の粘膜下に色素を注入する粘膜側アプローチと、直視下に病巣に一致するところの漿膜下に注入する漿膜側アプローチがある。胃癌においては、sentinel node concept を応用して郭清の縮小を目指している対象は早期胃癌、すなわち浸潤が粘膜下層までの癌であるこ

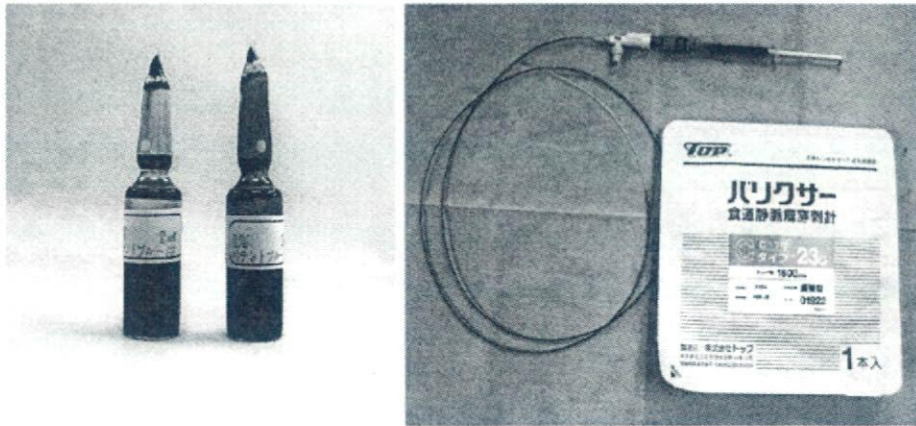


図1 色素と穿刺針

当科では倫理委員会の承認の下、patent blue V を院内で2%に調整して使用している。穿刺針は静脈瘤治療用のものを用いるのがベストであるが、なければ汎用されている注入針でもかまわない。この穿刺針に2% patent blue V を詰めた皮内用1 mm 注射筒を取り付ける。

とから、理論的には色素を粘膜下層に注入すべき(粘膜側アプローチ)であろうと考えられている。しかし臨床成績の報告を見てみると、両者に差はないようである¹²⁾。

1) 粘膜側アプローチ

われわれは1993年に、術中内視鏡的リンパ系描出法(intraoperative endoscopic lymphatic mapping; IELM)を開発し、sentinel node concept を検討してきた¹³⁾。術前に癌が陰性であることを確認してclippingされている腫瘍周囲の4カ所の部位に、2%パテントブルーを0.2 ml ずつ注入する(図1)。patent blue を確実に粘膜下層に注入することが重要であるため、内視鏡用注入針の長さや穿刺角度に注意を払わなければならない。また抜針時に注入した液が胃内に漏れないようにするため、胃内の空気量を調節したり、注入直後穿刺針をholdしておくなど、いくつかの工夫が必要である。

注入直後より漿膜側に色素斑が染め出され、順次、リンパ管やリンパ節が青く染色されてくる。注入後15分後までに染色されたリンパ節を青染リンパ節(blue node)として、このblue

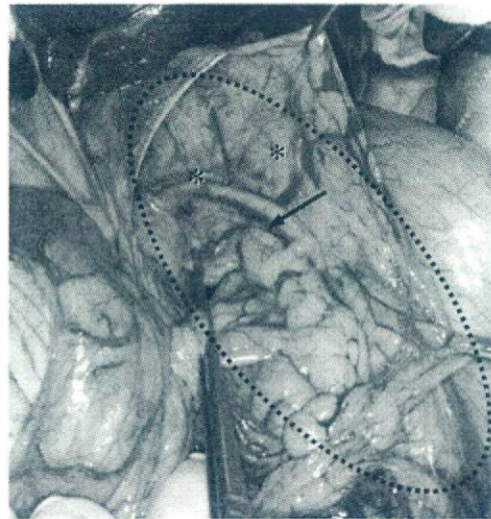


図2 blue node と lymphatic basin

patent blue V により青く染色されるリンパ節を青染リンパ節(blue node)と呼んでいる。色素法では同時にリンパ管も染色されることが多い。青く染まったリンパ節、リンパ管を含む流域をリンパ流域(lymphatic basin)と呼んでいる(リンパ流域に関しては「用語解説」を参照)。

- * : 青染リンパ節(blue node)
- ← : 青染リンパ管(blue lymphatics)
- : リンパ流域(lymphatic basin)

nodeがsentinel nodeであるかどうかを検討した(図2)。すなわちvalidation studyとして、D2の定型手術を行った126例を対象にIELMを行い、blue nodeと、郭清後の術後病理検査による全リンパ節とにおける転移診断能を比較した。IELMは119例(94%)に成功し、1例当りのblue node個数の中央値は6個であった。感度86%(31/36)、特異度100%(83/83)、正診率96%(114/119)であった。5例がfalse negativeであったが、いずれも肉眼的転移例で術中に容易に判定されるものであり、少なくとも肉眼的リンパ節転移のない症例ではsentinel node conceptの成立することが証明された¹⁴⁾。

一方、Ichikuraら¹⁵⁾はICGを用いて、粘膜側アプローチによる検討を行っている。その結果、mappingは62例すべてに成功し、感度87%、特異度100%であったとしている。興味深いことに、ICGを0.63%の濃度で2mlずつ4カ所に注入した場合と、1.25%の濃度で1mlずつ8カ所に注入した場合を比較すると、green nodeの数は前者が8.6個に対して後者が4.5個と有意差が認められており、tracerの注入総液量が染色リンパ節個数に影響を与えることを示唆している。さらにIshizakiら¹⁶⁾はリンファズリンを用いて、同様な検討を行っ

ている。mapping成功率は97.0%(98/101)で、感度は85.7%(18/21)であったが、初期の症例を除くといずれも100%になったとして、手技の熟練の必要性を強調している。

Sentinel Node Navigation Surgery研究会では、色素法およびRI併用法による粘膜側アプローチの合理性について、多施設共同臨床試験の下に検討を行っている。本試験により、これまで単施設からの成績で示されるにすぎなかったsentinel node conceptがevidenceとして確立されることが期待されている。

2) 漿膜側アプローチ

漿膜側アプローチでは、内視鏡の施行および施行医を必要としないため、時間的・人的に制約を受ける施設でも行える利点がある。

Hiratsukaら¹⁷⁾はICGを使用して、漿膜側アプローチの検討を行っている。すなわちICG 25mgを蒸留水5mlに溶解して、26ゲージ針にて原発巣周囲の4カ所の漿膜下層に注入する。病巣の確認は、触診(クリップ併用)、胃切開にて行うが、それでも困難な場合は内視鏡を用いる。その結果、mappingは74例中73例に成功し、green nodeの数は平均2.6個、感度90%(ただしT1では100%)、特異度100%と報告している。

現在、このICGによる漿膜側アプローチ法

用語解説

◆リンパ流域(lymphatic basin)とリンパ流域郭清(lymphatic basin dissection)

パテントブルーにより青く染色されるリンパ節(blue node)やリンパ管を含む流域をリンパ流域(lymphatic basin)と呼んでいる。これまでのリンパ節転移陽性症例の検討から、blue nodeに転移のある場合にはすでに半数以上の症例でblue node以外にも転移のあることが判明している。しかし早期癌の場合は別のリンパ節転移は、転移のあったblue nodeが属するリンパ流域内の非

染色リンパ節に認められている。

術中のリンパ節転移診断が100%ではない以上、もしblue nodeにおける転移を術中に見逃すと、別のリンパ節転移が郭清されずに残ってしまう。そこでblue nodeのみを拾い上げて調べのではなく、リンパ流域のみを選択的に郭清するリンパ流域郭清(lymphatic basin dissection)を行えば、万一、blue nodeに転移があったとしても根治性は保たれると考えられる。

は、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 胃癌外科グループにおいて、大規模多施設共同臨床試験としてその妥当性が検討されている。本法の合理性および有用性が証明されれば、乳癌における縮小手術のようにただちに臨床応用につながると考えられるため、その成績が期待されている。

2. 大腸癌

前述のごとく、結腸癌を中心に色素法が行われている。わが国では、結腸癌に対して sentinel node concept を利用した縮小手術を行っても、術後の quality of life に影響を与えないと考えられていることから、あまり行われていないのが現状である。これに対して欧米では、sentinel node における微小転移を詳細に調べることによって、ultrastaging を行ったり、術後化学療法の適応を決定したりする目的で、積極的に行われている¹⁸⁾。

結腸癌における色素の注入部位は、筋層以深に浸潤する進行癌が多いことや、術中内視鏡を行うことが非常に負担であることから、ほとんど漿膜側アプローチで行われている。漿膜側アプローチは Saha ら¹⁹⁾のグループにより、確立されている。すなわち、腸間膜のリンパ系を破壊しないように、腫瘍のある結腸を遊離した後、mapping を行う。1%リンファズリンを腫瘍を取り囲むように漿膜下に注入する。全体で1~2 ml 注入するが、この際、30 G 針を用いることと、薄い結腸壁を突き抜けて色素を内腔に漏らさないようにすることに注意しなければならない。いったん腸内に色素が漏れると粘膜から再吸収が起り、偽の sentinel node を染め出してしまうとされている。この方法により、mapping 成功率は100%で、感度は93%ときわめて良好な成績を報告した。彼らは同時にサルファコロイド(RI)との成績を比較して

いるが、それぞれ89%、92%とまったく遜色はなかったとしている。

Codignola ら²⁰⁾は、パテントブルーを用いて56例の大腸癌で検討しているが、mapping 成功率は100%で、感度は89%とやはり良好な成績を示している。これまでの報告をみると、胃癌とほぼ同様に単一施設からの成績は、同定率90%以上、正診率80%以上と、おおむね良好である。しかし2004年に発表された多施設共同研究の成績は、惨憺たるものであった²¹⁾。それによると sentinel node 同定率は92%に対して、偽陰性率が54%ときわめて高く、sentinel node concept に疑問を投げかけている。しかし、この試験では外科医一人当りの mapping 施行例が少ないことが問題とされており、このことは色素法による mapping における learning curve の必要性を示唆しているといえよう。

おわりに

この項のポイント

- 臨床応用のためには、多施設共同臨床試験の結果が期待されるが、色素法の成績の向上のためには色素の観察法の工夫や新しい色素の開発が重要である。

そのほかにも色素法による mapping は痔瘻などでも行われているが²²⁾、トライアル的なものである。今後、早期胃癌においては evidence に基づいた縮小手術を行うためには sentinel node mapping は欠かせないものであり、二つの多施設共同臨床試験の結果が重要な意味をもっている。この二つの試験については別稿を参照していただきたい。一方、結腸癌においては、わが国ではすべての郭清リンパ節の転移の有無を調べるのが常になっているが、欧米のように sentinel node を詳細に検討して staging を行うという考え方に shift するよう

なことがあれば, mapping が臨床に取り入れられていく可能性もあると思われる。さらなる同定率, 正診率の向上のために, 前述の ICG の観察方法における工夫や, 新しい蛍光色素の開発などが行われている。

文 献

- 1) Weinberg, J. and Greaney, E. M. : Identification of regional lymph nodes by means of a vital staining dye during surgery of gastric cancer. *Surg. Gynec. Obst.* 90 ; 561-567, 1950
- 2) 伊古美文隆, 水野理介, 河合佳子, 他 : リンパ系の生理学からみた sentinel node 理論. *臨床外科* 59 ; 535-543, 2004
- 3) 沢井清司, 高橋 滋, 加藤元一, 他 : 胃癌リンパ節郭清指標としての微粒子活性炭(CH 44)術前内視鏡下注入の有用性. *日消外会誌* 18 ; 912-917, 1985
- 4) 松本佑介, 市倉 隆, 帖地憲太郎, 他 : センチネルリンパ節同定における isosulfan blue(リンファズリン)粒子径の検討. 第8回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会学術集会. 73, 2006
- 5) Raut, C. P., Hunt, K. K., Akins, J. S., et al. : Incidence of anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast carcinoma lymphatic mapping in patients treated with preoperative prophylaxis : results of a surgical prospective clinical practice protocol. *Cancer* 104 ; 692-699, 2005
- 6) Scherer, K., Studer, W., Figueiredo, V., et al. : Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V : case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* 96 ; 497-500, 2006
- 7) Cherrick, G. R., Stein, S. W., Leevy, C. M., et al. : Indocyanine green ; observation on its physical properties, plasma decay and hepatic extraction. *J. Clin. Invest.* 39 ; 592-600, 1960
- 8) Nimura, H., Narimiya, N., Mitsumori, N., et al. : Infrared ray electronic endoscopy combined with indocyanine green injection for detection of sentinel nodes of patients with gastric cancer. *Br. J. Surg.* 91 ; 575-579, 2004
- 9) 草野満夫, 加藤正典, 中尾健太郎, 他 : LED 励起 ICG 蛍光をトレーサーとした新しいセンチネルリンパ節同定法—消化器癌への応用. *日消外誌* 39 ; 1464, 2006
- 10) 北川雄光, 藤井博史, 久保敦司, 他 : 消化器癌 SNNS の現況 : 多施設共同研究の開始に向けて. *臨床外科* 59 ; 563-567, 2004
- 11) Kitagawa, Y., Fujii, H., Kumai, K., et al. : Recent advances in sentinel node navigation for gastric cancer : a paradigm shift of surgical management. *J. Surg. Oncol.* 90 ; 147-151, 2005
- 12) Lee, J. H., Ryu, K. W., Kim, C. G., et al. : Comparative study of the subserosal versus submucosal dye injection method for sentinel node biopsy in gastric cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 31 ; 965-968, 2005
- 13) Miwa, K., Kinami, S., Taniguchi, K., et al. : Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. *Br. J. Surg.* 90 ; 178-182, 2003
- 14) 藤村 隆, 木南伸一, 伏田幸夫, 他 : Sentinel node navigation を応用した早期胃癌に対する機能温存根治手術. *放射線生物研究* 41(2) ; 221-230, 2006
- 15) Ichikura, T., Morita, D., Uchida, T., et al. : Sentinel node concept in gastric carcinoma. *World J. Surg.* 26 ; 318-322, 2002
- 16) Ishizaki, M., Kurita, A., Kubo, Y., et al. : Evaluation of sentinel node identification with isosulfan blue in gastric cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 32(2) ; 191-196, 2006
- 17) Hiratsuka, M., Miyashiro, I., Ishikawa, O., et al. : Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 129 ; 335-340, 2001
- 18) Bilchik, A. J., Saha, S., Wiese, D., et al. : Molecular staging of early colon cancer on the basis of sentinel node analysis : a multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 19 ; 1128-1136, 2001
- 19) Saha, S., Dan, A. G., Berman, B., et al. : Lymphazurin 1% versus 99 mTc sulfur colloid for lymphatic mapping in colorectal tumors : A comparative analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 11 ; 21-26, 2004
- 20) Codignola, C., Zorzi, F., Zaniboni, A., et al. :

Is there any role for sentinel node mapping in colorectal cancer staging? Personal experience and review of the literature. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 35 ; 645-650, 2005

- 21) Bertagnolli, M., Miedema, B., Redston, M., et al. : Sentinel node staging of resectable colon cancer : results of a multicenter trial. *Ann. Surg.* 240 ; 624-628, 2004
- 22) Ohta, T., Kitagawa, H., Kayahara, M., et al. : Sentinel lymph node navigation surgery for pancreatic head cancers. *Oncology Reports* 10 ; 315-319, 2003

Summary

Detection of Sentinel Node — Dye-directed Method

Takashi Fujimura*, Shinichi Kinami*,
Sachio Fushida*, Masato Kayahara*,
Tetsuo Ohta* and Koichi Miwa**

Dyes, such as Lymphazurin, patent blue V, and indocyanine green, are frequently used as tracers for

sentinel node mapping. This is because dye-directed mapping is less expensive and does not require any special equipment other than that used with the radioisotope-guided method. Stained lymph nodes and lymphatics can be observed with the naked eye. However, the performance of the dye-directed mapping requires training to learn how to inject dye and how to search for stained lymph nodes, requiring experience with at least 30 patients.

Sentinel node mapping, using these dyes, is applied for gastric and colonic cancer in the gastrointestinal field. Identification and accuracy rates are over 90% and over 85%, respectively. To improve outcomes in the dye-directed mapping it is necessary to utilize some devices to detect indocyanine green staining and to develop new fluorescein dyes.

Key words : dye-directed sentinel node mapping, gastrointestinal cancers, Lymphazurin, patent blue V, indocyanine green

**Gastroenterologic Surgery, Kanazawa University, 13-1 Takara-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa 920-8641, Japan*

***Toyama Rosai Hospital*

6 センチネルリンパ節生検の日常臨床への導入：多施設共同研究

(1) 日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)

宮代 勲* 平塚 正弘** 佐野 武*³
笹子三津留*³ 吉村 健一*⁴ JCOG 胃がん外科グループ

Key words : センチネルリンパ節, 胃癌, 多施設共同研究, 低侵襲

要旨

センチネルリンパ節生検を日常臨床へ導入するためには、まずその妥当性が示されなければならない。早期胃癌のリンパ節転移は少なく、センチネルリンパ節生検の妥当性を検証するには多数例での検討が必要であり、方法論を統一した多数例での多施設共同研究が必須となる。現在、日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group ; JCOG)と Sentinel Node Navigation Surgery(SNNS)研究会による二つの多施設共同研究が行われているが、両研究には留意すべき相違点がある。結果が公表された際には、両者の相違点をふまえて解釈する必要がある。

消化器癌への応用として、SN 生検を日常臨床へ導入するためには、まずその妥当性が示されなければならない⁹⁾。早期胃癌のリンパ節転移は少なく、SN 生検の妥当性を検証するには多数例での検討が必要であり、方法論を統一した多数例での多施設共同研究が必須となる。

現在、日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group ; JCOG)と Sentinel Node Navigation Surgery(SNNS)研究会による二つの多施設共同研究が行われている。JCOG による多施設共同研究について SNNS 研究会との相違点を示しながら概説する。

はじめに

胃癌におけるセンチネルリンパ節(sentinel node ; SN)の概念(SN concept)が注目されるようになり5年以上が経過しているが^{1)~5)}、未だ悪性黒色腫や乳癌の領域^{6)~8)}のように日常診療に用いられる現状にはない。SN concept の

I. 胃癌治療におけるセンチネルリンパ節の意義

この項のポイント

- SNとは腫瘍からのリンパ流を直接受けるリンパ節のことである。
- SN生検によりリンパ節転移陰性を精度高く診断可能であれば、個々の症例ごとにリンパ節転移の有無を知るためのより確実・合理的な適応決定法となる。

SNとは腫瘍からのリンパ流を直接受けるリンパ節のことである¹⁰⁾。SNを同定することが

*大阪府立成人病センター消化器外科
(〒537-8511 大阪市東成区中道1-3-3)

**市立伊丹病院外科

*³国立がんセンター中央病院外科

*⁴日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)データセンター

可能であり、かつそこにリンパ節転移が認められなければ、SN以外のリンパ節には転移がないとして治療を行ってもよいのではないかと考えられている。

理論的には、リンパ節転移の可能性が非常に低い、もしくはなければ、予防的に胃切除術やリンパ節郭清を行う意味はないと考えられる。SN生検によりリンパ節転移陰性を精度高く診断可能であれば、個々の症例ごとにリンパ節転移の有無を知るためのより確実・合理的な適応決定法となる。根治性を損なうことなくリンパ節郭清を省略できれば、機能温存術式や腹腔鏡下手術などの外科手術治療のみならず、内視鏡的切除適応拡大などへの展開が可能となる。

術前・術中にリンパ節転移を精確に診断することは困難であり、術前診断から得られた所見を過去のデータと照合することによりリンパ節転移がないであろう症例を割り出すという現在の適応決定法では、根治性を保つために適応を厳しくせざるをえない。胃癌に対する定型手術、すなわち広範囲胃切除と系統的リンパ節郭清が、胃癌治療成績向上に果たしてきた役割は大きいですが、リンパ節郭清を行わずに治癒できる可能性がある多くの早期胃癌患者にも、結果的には不必要と考えられるリンパ節郭清を伴う広

範囲胃切除が行われている¹¹⁾。リンパ節転移陰性を精度高く診断する指標を確立することがこの問題のブレークスルーとなり、ここにSN conceptの重要性がある¹²⁾。

II. 日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG)による多施設共同研究

この項のポイント

- SN生検の妥当性を検証するためには、方法論を統一した多数例での多施設共同研究が必須となる。
- JCOG 0302の目的は、早期胃癌患者に対して、色素法で同定されたリンパ節の術中迅速病理診断陰性の場合にリンパ節郭清を行わないことの妥当性を評価することである。

胃癌に関するSN conceptに関しては、2000年以降、北川らのRI法による36例の報告²⁾、筆者らの色素法による77例の報告¹⁾に続いて種々の報告がなされているが、症例数が限られ、方法も多種多様である。早期胃癌のリンパ節転移は2割以下で、SN生検の妥当性を示す偽陰性割合を検証するためには多数例での検討が必要であり、方法論を統一した多数例での多施設共同研究が必須となる。現在、JCOGとSNNS研究会による二つの多施設共同研究が

用語解説

◆センチネルリンパ節の同定：トレーサーは色素か radioisotope (RI)か？

一般診療で広く用いるのにはさまざまな問題があるRIに対し、色素は取り扱いが容易であるが経時変化に弱い。なお、欧米の報告で散見される patent blue や isosulfan blue (Lymphazurin) ではショックを引き起こす可能性が低いとはいえないが¹⁴⁾、用途は異なるものの広く臨床現場で使用されている ICG は、取り扱いが容易かつ安価であり、リンパ系着色剤としての有用性¹⁵⁾が知られている。

◆センチネルリンパ節の摘出：pick up 法か basin 法 (lymphatic basin dissection)か？

支配動脈に伴走して5流域に分類される胃のリンパ流のうち、早期胃癌における lymphatic basin の89%を占める1~2流域をリンパ節郭清する basin 法¹⁶⁾は、数個のリンパ節の生検のみでリンパ節転移診断を行う pick up 法¹⁷⁾と比べて、リンパ節転移が郭清流域内に含まれる可能性が高くなると予想されるが、リンパ節郭清省略を目的とするSN conceptとの整合性が問われる。