

## 色素法による胃癌センチネルリンパ節生検における蛍光観察の有用性

宮代 勲 大阪府立成人病センター 消化器外科 副部長

### 研究要旨

新しいセンチネルリンパ節 (sentinel node, SN) 同定法である indocyanine green (ICG) fluorescence imaging の胃癌手術への導入を検討した。ICG green color のみでは認識困難であったリンパ管やリンパ節も ICG fluorescence image として容易に視認できた。SN 生検で問題となる learning curve の短縮につながるかもしれない。

### A. 研究目的

胃癌治療におけるセンチネルリンパ節 (sentinel node, SN) 生検の腹腔鏡手術への展開を目的とする。第一段階として、乳癌において Kitai らが報告した新しい SN 同定法である indocyanine green (ICG) fluorescence imaging の胃癌手術への臨床応用に関して preliminary な検討を行う。(平成 19 年度と同じ)

### B. 研究方法

ICG を用いた色素法による SN 生検を行った胃癌 3 症例において charge-coupled device (CCD) と light emitting diode (LED) を組み合わせたカメラシステムにより ICG fluorescence image を得た。2 例においては術中に、1 例においては術前日に、内視鏡による ICG 注入を行った。術中に同定したリンパ節を多切片化し、HE 染色による術中迅速診断を行った。同時に、ICG による色素法の視認性をあげる工夫として報告されている infrared (IR) imaging video scope による観察を行って両者を比較した。

### (倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および臨床試験研究に関する倫理指針に従って本試験を実施する。計画された臨床研究は、参加各施設の倫理委員会の審査、承認を得た後に開始される。

### C. 研究結果

術中の ICG 注入後、胃癌原発巣からリンパ節に流れいく過程を ICG fluorescence image として容易に視認できた。ICG green color や IR image のみでは認識が困難であったリンパ

管やリンパ節もあった。同定・摘出したリンパ節が ICG に着色している確認も容易であった。RI 法同様の術前日の ICG 注入においても、緑色のみでは視認が困難であったリンパ節が同定可能であった。全例において SN 同定が可能であったが (1-4 個)、検討例にはリンパ節転移例は認められなかった。

### D. 考察と結論

ICG fluorescence imaging を用いた胃癌手術における SN 同定は、取り扱いの容易性とコストの観点から RI 法の代替となり得る可能性がある。SN 生検で問題となる learning curve の短縮につながることも期待できる。

### E. 結論

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Miyashiro I, Miyoshi N, Hiratsuka M, Kishi K, Yamada T, Ohue M, Ohigashi H, Yano M, Ishikawa O, Imaoka S. Detection of sentinel node in gastric cancer surgery by indocyanine green fluorescence imaging: comparison with infrared imaging. *Ann Surg Oncol* 15: 1640-1643, 2008.
- 2) 宮代 勲, 岸健太郎, 矢野雅彦, 石川 治, 今岡真義, 平塚正弘. 胃癌におけるセンチネルリンパ節同定法. *手術* 62: 455-460, 2008.

#### 2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## センチネルリンパ節転移検出における FDG・PET/CT の有用性

津田 均 国立がんセンター中央病院 臨床検査部 医長

### 研究要旨

胃癌におけるセンチネルリンパ節生検の有用性を検証する多施設共同研究に協力しセンチネル転移陰性で非センチネル転移陽性の例につき連続切片を作製し微小転移レベルでの転移の有無を検討した。この例ではセンチネル転移は微転移レベルでも見つからなかった。胃癌への応用を念頭に、183名の乳がん患者において<sup>18</sup>F-FDG PET/CTの腋窩リンパ節転移検出における有用性を検討したが、肉眼評価、SUV値ともに高い特異度は得られるものの感度がより低く胃癌への応用の可能性はあるが、単独での転移検出への応用は現時点では難しいものと考えられた。

### A. 研究目的

胃癌におけるセンチネルリンパ節生検の有用性に関する多施設共同試験に協力し、センチネル転移陰性で非センチネル陽性であった症例においてセンチネル転移の潜伏転移の有無を精査する。また他臓器で見出された新しいリンパ節転移診断のモダリティを胃癌のセンチネルリンパ節生検の転移診断に応用し、診療に役立てる。乳癌腋窩リンパ節転移診断における<sup>18</sup>F-FDG PET/CT (<sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging)の有用性を超音波診断の有用性と比較する。

### B. 研究方法

防衛医科大学校から多施設登録した1例がセンチネル転移陰性で非センチネル陽性であったことから、センチネルリンパ節を50 $\mu$ m間隔でserial step sectionを作製し、HEとサイトケラチンの免疫染色によって転移の有無を検討した。

手術可能な原発性乳癌を有し、術前に<sup>18</sup>F-FDG PET/CT (Biograph LSO Emotion, 3D model, シーメンス社)と腋窩超音波による腋窩リンパ節転移の評価が行われセンチネルリンパ節生検あるいはセンチネルリンパ節生検+腋窩郭清が行われた183名の患者を対象とした。<sup>18</sup>F-FDG PET/CTの評価には肉眼的の評価とstandard uptake value (SUV)による評価を行った。

### (倫理面への配慮)

学内倫理委員会の承認の下、患者とのインフォームドコンセント取得の後、研究を行った。

### C. 研究結果

センチネルリンパ節陰性で非センチネルリンパ節転移陽性であった1例は潜伏転移レベルでもやはり転移がないことを確認した。

肉眼的な評価では<sup>18</sup>F-FDG PET/CTの腋窩リンパ節転移診断における感度58%、特異度95%、正確度は83%であった。一方、SUV値1.8をカットオフ値とすると感度、特異度、正確度は各々36%、100%、79%であった。また、腋窩超音波検査の腋窩リンパ節転移診断における感度58%、特異度95%、正確度83%であった。<sup>18</sup>F-FDG PET/CTと腋窩超音波検査との組み合わせにより、腋窩リンパ節転移診断における感度64%、特異度94%、正確度は85%となった。<sup>18</sup>F-FDG PET/CTと腋窩超音波検査のいずれかで腋窩リンパ節転移陽性と診断された場合の転移率は高率で、<sup>18</sup>F-FDG PET/CTのみ陽性例で50%(6/12)、腋窩超音波検査のみ陽性例で80%(4/5)、両方とも陽性の例で100%(28/28)であった。<sup>18</sup>F-FDG PET/CTと腋窩超音波検査の組み合わせでセンチネルリンパ節候補のリンパ節の同定がより正確となった。

### D. 考察

<sup>18</sup>F-FDG PET/CTによる腋窩リンパ節転移診断の精度は腋窩超音波検査による同診断の精度とほぼ同等であった。低い感度、放射線への暴露、検査のコストなどを考慮すると腋窩超音波の方がコストパフォーマンスが高いように見えたが、腋窩リンパ節に対する<sup>18</sup>F-FDG PET/CTによるアプローチは診断をより確実にすると考えられた。胃癌のリンパ節転移に対しても有用性がある可能性がある。

## E. 結論

$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT はセンチネルリンパ節候補のリンパ節における転移診断においてある程度の有用性を示した。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hidekazu Sugasawa, Hironori Tsujimoto, Manabu Kinoshita, Daisaku Morita, Satoshi Ono, Kentaro Chochi, Hitoshi Tsuda, Shuhji Seki, Hidetaka Mochizuki. Prognostic significance of expression of CCL5/RANTES receptors in patients with gastric cancer. *J. Surg. Oncol.*, 97(5): 445-450, 2008.
- 2) Shigeto Ueda, Hitoshi Tsuda, Kazuhiko Sato, Hideki Asakawa, Takashi Shigekawa, Kazuhiko Fukatsu, Nobuo Kondo, Mikio Yamamoto, Katsumi Tamura, Jiro Ishida, Yoshiyuki Abe, Hidetaka Mochizuki. Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level revealed by  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT) in primary breast cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 38(4): 250-258, 2008.
- 3) Shigeto Ueda, Hitoshi Tsuda, Hideki Asakawa, Jiro Omata, Kazuhiko Fukatsu, Nobuo Kondoh, Tadaharu Kondo, Katsumi Tamura, Jiro Ishida, Yoshiyuki Abe, Hidetaka Mochizuki. Utility of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer. *BMC Cancer*, 8(1): 165, 2008.
- 4) Yasuhiro Tamaki, Futoshi Akiyama, Takuji Iwase, Tomoyo Kaneko, Hitoshi Tsuda, Kazuhiko Sato, Shigeto Ueda, Masayuki Mano, Norikazu Masuda, Masashi Takeda, Masahiko Tsujimoto, Katsuhide Yoshidome, Hideo Inaji, Hiromu Nakajima, Yoshifumi Komoike, Tatsuki R. Kataoka, Seigo Nakamura, Koyu Suzuki, Koichiro Tsugawa, Kenichi

Wakasa, Tsuyoshi Okino, Yo Kato, Shinzaburo Noguchi, and Nariaki Matsuura. Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: Results of a multi-center trial using the one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay. *Clin. Cancer Res.*, in press

- 5) 上田重人, 津田均. センチネルリンパ節生検の工夫. 外科病理マニュアル. 病理と臨床 26(臨時増刊): 366-370, 2008.4

### 2. 学会発表

- 1) Hideki Asakawa, Hitoshi Tsuda, Jiro Omata, Shigeto Ueda, Kaoru Onozato, Masahiko Tsujimoto, Yasuhiro Otomo, Kadzuki Nakabayashi, Kazuhiko Fukatsu, Hidetaka Mochizuki. Application of cytokeratin 19 to molecular diagnosis of sentinel lymph nodes: On phenotypic and immunophenotypic characteristics of breast cancers with no or low cytokeratin 19 expression. The 6th Biennial International Sentinel Node Congress, Sidney, Australia, 2008.2
- 2) 菅澤英一, 市倉隆, 小野聡, 辻本広紀, 帖地憲太郎, 平木修一, 坂本直子, 吉田一路, 松本佑介, 津田均, 前原正明, 望月英隆. 臨床検体情報をどう治療へむすびつけるか? One Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) 法による胃癌リンパ節転移診断. 第108回日本外科学会定期学術集会, 長崎, 2008.5
- 3) 上田重人, 津田均, 守屋智之, 小俣二郎, 深柄和彦, 田村克己, 石田二郎, 阿部良行, 山本順司. FDG PET/CT による原発性乳癌術前化学療法後のリンパ節転移診断の有用性に関する検討. 第10回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会学術集会, 秋田, 2008.9

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
竹内裕也, 北島政樹, 北川雄光	SNNS の概念.	外科	70 (4)	357-361	2008
竹内裕也, 北川雄光	センチネルリンパ節とリンパ行性癌転移.	脈管学	48 (2)	137-142	2008
Nakahara T, Kitagawa Y, Takeuchi H, Fujii H, Suzuki T, Mukai M, Kitajima M, Kubo A	Preoperative lymphoscintigraphy for detection of sentinel lymph node in patients with gastric cancer - Initial experience.	Annals of Surgical Oncology	15	1447-1453	2008
竹内裕也, 向井萬起男, 北島政樹, 北川雄光	胃癌におけるセンチネルリンパ節微小転移検出法の確立.	日本臨牀	66 (5) 増刊号	221-225	2008
二村浩史, 矢永勝彦	消化器癌 b) 胃癌-SNNS 導入による胃癌治療の変化.	外科	70 (4)	405-409	2008
Yanagita S, Natsugoe S, Uenosono Y, et al	Detection of micrometastases in sentinel node navigation surgery for gastric cancer.	Surg Oncol	17 (3)	203-210	2008
Arigami T, Natsugoe S, Uenosono Y, et al	Vascular endothelial growth factor-C and -D expression correlates with lymph node micrometastasis in pN0 early gastric cancer.	J Surg Oncol	99 (3)	148-153	2009
愛甲孝, 上之園芳一, 夏越祥次	センチネルノードナビゲーション手術 (SNNS) の進歩と展望-SNNS の歴史と進歩一.	外科	70 (4)	362-369	2008
青木達哉, 高木 融, 逢坂由昭, 星野澄人他	特集: センチネルノードナビゲーション手術 (SNNS) の進歩と展望 II. 各論 2. 消化器癌 a) 食道癌.	臨床雑誌「外科」別冊	70 (4)	400-404	2008
Ishii K, Kinami S, Funaki K, Fujita H, Ninomiya I, Fushida S, Fujimura T, Nishimura G, Kayahara M	Detection of sentinel and non-sentinel lymph node micrometastases by complete serial sectioning and immunohistochemical analysis for gastric cancer.	J Exp Clin Cancer Res	27	7	2008
Kinami S, Fujimura T, Ojima E, Fushida S, Ojima T, Funaki H, Fujita H, Takamura H, Ninomiya I, Nishimura G, Kayahara M, Ohta T	PTD classification: proposal for a new classification of gastric cancer location based on physiological lymphatic flow.	Int J Clin Oncol	13	320-329	2008
Fujimura T, Ohta T, Oyama K, Miyashita T, Miwa K	Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Carcinogenesis and Selective COX-2 Inhibitors for hemoprevention in Gastrointestinal Cancers.	J Gastrointest Cancer	38	78-82	2008
藤村 隆, 木南伸一, 伏田幸夫, 荻原正都, 太田哲生	縮小手術(機能温存根治手術).	消化器外科	31	708-715	2008
藤村 隆, 木南伸一, 二宮 致, 伏田幸夫, 西村元一, 荻原正都, 太田哲生	微小転移 -外科の立場から- 胃癌の微小転移.	外科治療	98	802-808	2008
木南伸一, 藤村 隆, 伏田幸夫, 太田哲生	胃癌センチネルリンパ節生検によるリンパ節転移診断とその臨床応用.	日本臨牀	66	226-230	2008
Miyashiro I, Miyoshi N, Hiratsuka M, Kishi K, Yamada T, Ohue M, Ohigashi H, Yano M, Ishikawa O, Imaoka S	Detection of sentinel node in gastric cancer surgery by indocyanine green fluorescence imaging: comparison with infrared imaging.	Ann Surg Oncol	15	1640-1643	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
宮代 勲, 岸健太郎, 矢野雅彦, 石川 治, 今岡真義, 平塚正弘	胃癌におけるセンチネルリンパ節同定法.	手術	62	455-460	2008
Sugasawa S, Tsujimoto H, Kinoshita M, Morita D, Ono S, Chochi K, Tsuda H, Seki S, Mochizuki H	Prognostic significance of expression of CCL5/RANTES receptors in patients with gastric cancer.	J. Surg. Oncol.	97 (5)	445-450	2008
Ueda S, Tsuda H, Sato K, Asakawa H, Shigekawa T, Fukatsu K, Kondo N, Yamamoto M, Tamura K, Ishida J, Abe Y, Mochizuki H	Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level revealed by <sup>18</sup> F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging ( <sup>18</sup> F-FDG PET/CT) in primary breast cancer.	Jpn. J. Clin. Oncol.	38 (4)	250-258	2008
Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Omata J, Fukatsu K, Kondoh N, Kondo T, Tamura K, Ishida J, Abe Y, Mochizuki H	Utility of <sup>18</sup> F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging ( <sup>18</sup> F-FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer.	BMC Cancer	8 (1)	165	2008
Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T, Kaneko T, Tsuda H, Sato K, Ueda S, Mano M, Masuda N, Takeda M, Tsujimoto M, Yoshidome K, Inaji H, Nakajima H, Komoike Y, Kataoka T, Nakamura S, Suzuki K, Tsugawa K, Wakasa K, Okino T, Kato Y, Noguchi S, and Matsuura N	Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: Results of a multi-center trial using the one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay.	Clin. Cancer Res.		in press	2009
上田 重人, 津田 均	センチネルリンパ節生検の工夫. 外科病理マニュアル.	病理と臨床	26 (臨時増刊)	366-370	2008
Izumoto S, Tsuboi A, Oka Y, Suzuki T, Hashiba T, Kagawa N, Hashimoto N, Maruno M, Elisseeva OA, Shirakata T, Kawakami M, Oji Y, Nishida S, Ohno S, Kawase I, Hatazawa J, Nakatsuka S, Aozasa K, Morita S, Sakamoto J, Sugiyama H, Yoshimine T	Phase II clinical trial of Wilms tumor 1 peptide vaccination for patients with recurrent glioblastoma multiforme.	J Neurosurg.	108 (5)	963-971	2008
Masuda N, Taguchi T, Nakayama T, Shiba E, Watatani M, Kurebayashi J, Takatsuka Y, Sakamoto J, Noguchi S	Kinki Breast Cancer Study Group (KBCSG). Capecitabine and paclitaxel combination chemotherapy for inoperable or recurrent breast cancer: a phase I dose-finding study by the Kinki Breast Cancer Study Group.	Cancer Chemother Pharmacol.	61 (6)	989-995	2008
Nakajo A, Hokita S, Ishigami S, Miyazono F, Etoh T, Hamanoue M, Maenohara S, Iwashita T, Komatsu H, Satoh K, Aridome K, Morita S, Natsugoe S, Takiuchi H, Nakano S, Maehara Y, Sakamoto J, Aikou T	Kyushu Taxol TS-1 Study Group. A multicenter phase II study of biweekly paclitaxel and S-1 combination chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer.	Cancer Chemother Pharmacol.	62 (6)	1103-1109	2008

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

特集：センチネルノードナビゲーション手術(SNNS)の進歩と展望

I. 総論

1. SNNS の概念

竹内裕也 北島政樹 北川雄光

臨床雑誌「外科」第70巻 第4号〔2008年4月〕別冊

南 江 堂



## 1. SNNSの概念\*

竹内裕也 北島政樹 北川雄光\*\*

【要旨】センチネルリンパ節(SN)とは腫瘍から直接リンパ流を受けるリンパ節のことであり、SNが最初のリンパ節微小転移を生ずる場所とする考え方をSN理論と呼んでいる。この理論が正しければ、SNにリンパ節転移がなければその他のリンパ節転移は生じていないと判断することができる。センチネルノードナビゲーション手術(SNNS)とは、このSNの分布と生検による転移の有無を指標として、リンパ節郭清を個別的に縮小ないし省略し、それに伴って切除範囲を最小限とすることを目的とした手法である。悪性黒色腫、乳癌に端を発したSNNSは、消化器癌においてもその臨床応用が模索されている。

## はじめに

外科学の長い歴史の中で、固形癌に対する外科治療は原発巣に加えて所属リンパ節の完全郭清をもって標準術式とし、腫瘍の転移している可能性のあるリンパ節を“完全に”切除することは患者の予後改善に貢献するという概念が肯定されてきた<sup>1)</sup>。たとえば胸部食道癌における上縦隔、とくに両側反回神経周囲リンパ節郭清の重要性が認識されるようになったことは食道癌治療成績改善の一因であろう。また、分子生物学的悪性度因子の解析がすすんだ現在においてもリンパ節転移の有

無はもっとも強力な予後因子の一つであるが、所属リンパ節郭清はある程度多くのリンパ節を病理学的に検索できることから、転移情報をより正確に得ることができる。しかし、実際はリンパ節転移がなかった患者においても、予防的リンパ節郭清によって術後さまざまな合併症、たとえば乳癌における患肢のリンパ浮腫や神経障害などが患者を苦しめてきたことは事実である。

近年、画像診断能の向上による早期癌症例の増加に伴い、病理学的にもリンパ節転移陰性例が増加している。このような症例においては、予防的リンパ節郭清に果たして意味があるのかという問いに答えるのはむずかしい。しかし、理論上はリンパ節転移陰性であれば原発巣のみの切除で十分であるはずであり、患者の負担が少なく、病理学的にも医療経済的にも効率のよいリンパ節転移診断ができれば、リンパ節転移陰性例における予防的リンパ節郭清の省略が可能となってくる。この

キーワード：センチネルリンパ節、乳癌、胃癌、SNNS

- \* Concept of sentinel node navigation surgery for malignant tumors
- \*\* H. Takeuchi: 慶應義塾大学外科; M. Kitajima(院長): 国際医療福祉大学三田病院; Y. Kitagawa(教授): 慶應義塾大学外科。

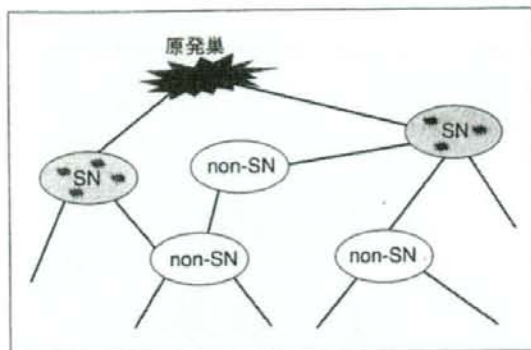


図1. センチネルリンパ節

センチネルリンパ節(SN)とは、腫瘍からのリンパ流が最初に到達するリンパ節である。SNは最初のリンパ節微小転移が発生する場所とする考え方をSN理論と呼んでいる。腫瘍からもっとも近い位置のリンパ節が必ずしもSNであるとは限らない。またSNは2個以上存在することもまれではない。

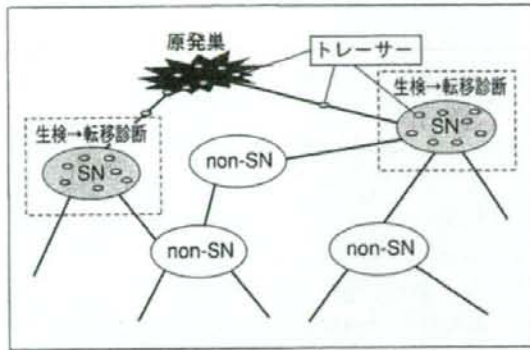


図2. センチネルノードナビゲーション手術

SNNSとは、トレーサー(色素ないしradioisotope)を腫瘍原発巣周囲に投与し、一定時間後にトレーサーが集積したSNを同定、生検のうえ転移診断を行い、SN転移陰性例ではリンパ節郭清を縮小ないし省略し、それに伴って切除範囲を最小限とすることを目的とした手法である。

ような背景に基づき、近年効率よいリンパ節転移診断とリンパ節郭清の縮小・省略を目指した低侵襲手術として、センチネルノードナビゲーション手術(SNNS)が注目されている。

## I. SNNSとは

センチネルリンパ節(SN)とは、腫瘍から直接リンパ流を受けるリンパ節のことであり、SNが最初のリンパ節微小転移を生ずる場所とする考え方をSN理論と呼んでいる(図1)。この理論が正しければ、SNにリンパ節転移がなければその他のリンパ節転移は生じていないと判断することができる。SN同定は、トレーサー(色素あるいはradioisotopeでラベルされたコロイド)を腫瘍原発巣周囲に投与し、ある一定時間後にトレーサーが集積したSNを視認、あるいはRI活性を測定することにより同定している。SNNSとは、このSNの分布(SN mapping)と生検による転移の有無を指標として、リンパ節郭清を個別的に縮小ないし省略し、それに伴って切除範囲を最小限とすることを目的とした手法である(図2)。

1990年代前半にMortonやGiulianoらが悪性黒色腫や乳癌を対象に始めたSNNSは、今や消化器

癌、泌尿器科、婦人科悪性腫瘍、頭頸部癌、甲状腺癌、肺癌などにもその適応が拡大し、臨床応用が模索されている<sup>2-5)</sup>。すでに悪性黒色腫と乳癌では、SN理論の妥当性、臨床的有用性が実証され、SN転移診断に基づく個別化縮小手術が実践されている。しかしながら、その他の領域については疾患によってその臨床的意義や有用性がいまだ確立しておらず、多くの技術的課題も残している。

## II. SN同定不能例と偽陰性例

現在、さまざまな固形癌においてSN理論の妥当性が検証されているが、SN生検にあたり一番の問題となるのが、SN同定不能例とSN偽陰性例である。SN同定不能例とは、原発巣に注入したトレーサーがリンパ節まで到達しなかった例や、技術的な問題によりSNがどこに存在するか判定できない例である。一方、偽陰性例はSNとして同定されたリンパ節には転移を認めないにもかかわらず、SN以外のリンパ節に転移を認める症例をさす。偽陰性例は、①SNとして同定されたリンパ節が真のSNでなかった可能性、②複数存在した真のSNをすべて同定できなかった可

能性, ③真のSNを同定したにもかかわらず微小転移を見落とした可能性, ④SN理論そのものが成立しなかった可能性などが考えられる。

SN同定不能例と偽陰性例はそれぞれ技術的な問題と腫瘍学的な要因を考慮する必要がある。詳細は他稿に譲るが、技術的な問題点としてたとえばトレーサーの選択やその投与方法とタイミング、術中のSN同定手技の精度や生検方法、SN微小転移診断の精度などがあげられる。また、たとえば画像診断上明らかなリンパ節転移陽性例(cN1)や消化器癌におけるT3以深の癌は、同定不能例や偽陰性例が多いことが知られている。

同じstageの癌腫でも個々の症例で生物学的悪性度がまったく異なることを考慮すれば、リンパ節のフィルターをかくくぐってランダムな転移を生ずる特殊な(悪性度の高い?)癌が存在する可能性も否定できない。近い将来、SN理論の妥当性の是非が各種の癌で結論づけられることとなるであろうが、とくに偽陰性例については詳細な検討が必要である。つまり、単なるSN同定、転移診断の技術的な問題だけでなく、腫瘍の生物学的特性が偽陰性の原因に含まれる可能性があり、病理組織学的・分子生物学的アプローチによる腫瘍特性の解析も必要と考えられる。こうした分析に基づいてSNNSの適応症例を明確にすることが今後の安全な臨床応用に向けて重要である。

### III. 外科領域におけるSNNSの現況

乳癌に対する多くのfeasibility studyにより、乳癌におけるSN理論の妥当性が実証され、欧米ではSNNSはcN0乳癌に対する標準的な術式となっている<sup>4,5)</sup>。わが国でも日本SNNS研究会により2003年に乳癌SNNSガイドラインが策定され、大規模多施設共同研究がすすめられた一方で、cN0乳癌に対して多くの施設で日常臨床としてSNNSが導入されてきた<sup>6)</sup>。

乳癌におけるSNNSは、これまで一律に行われてきた腋窩リンパ節郭清をSN生検結果により省略するという画期的な治療改革を生み、患者に対して大きな恩恵をもたらした。cN0乳癌においてはSN転移陰性であれば腋窩郭清の省略が可能で



図3. 胃小彎領域センチネルリンパ節  
術中内視鏡を用いて原発巣周囲の粘膜下層に注入した色素(isosulfan blue)により、流出リンパ管、センチネルリンパ節(No.3)が同定される。

あり、従来、術後高頻度に発生していた患側上肢のリンパ浮腫や知覚障害、挙上障害などを有意に減少させた。長期フォローアップによるSNNSに基づいた腋窩郭清省略の臨床的意義についても現在大規模な検証が行われているが、これまでのいくつかの報告ではSN転移陰性腋窩郭清省略例の予後は、健存率、生存率において腋窩郭清群と比べて有意差を認めていない。

早期胃癌は、消化器癌の中ではSN理論研究がもっともすすんだ領域であり、SNNSによる機能温存・個別化縮小手術への応用が期待されている<sup>7,8)</sup>。現在、色素(isosulfan blue)とradioisotope [<sup>99m</sup>テクネシウム(Tc)スズコロイド]を内視鏡を用いて原発巣の粘膜下に注入する併用法(SNNS研究会/厚生労働省がん研究助成金研究班)の多施設共同研究が進行中であり、今後SNNS標準手術手技の確立に向けてその結果が注目されている(図3)<sup>9)</sup>。今後、胃癌におけるSN理論の妥当性が実証され、SN生検標準手術手技が確立すれば、後は積極的に腹腔鏡下胃癌手術にSNNSを応用した新しい低侵襲・個別化縮小手術が取り入れられることが予想される<sup>10)</sup>。しかし、腹腔鏡下に行う場合の安全性や精度の検証には十分な注意を払う必要があり、SN微小転移検出のための術中迅

速RT-PCR法の開発なども期待されている<sup>13)</sup>。

#### IV. SN 転移のメカニズム

腫瘍原発巣から直接リンパ流を受けるSNへの癌転移の成立は、単に腫瘍内あるいは傍腫瘍微小リンパ管内に癌細胞が侵入し、リンパ流に乗ってSNに癌細胞が到達するという解剖学的な要因だけで説明がつくのであろうか。SNは原発巣から腫瘍特異抗原の情報が最初に到達するリンパ組織であり、局所免疫応答の場としてもきわめて重要な役割を担っている。当然宿主側としては、SN転移を抑止するような抗腫瘍免疫が働くはずであるのに、なぜSNは癌転移を食い止められないのであろうか。SNはリンパ節微小転移成立のメカニズムを明らかにする研究対象としても注目されている<sup>14)</sup>。

SNにおける局所免疫の状態は、必ずしも癌による全身性の免疫抑制を反映しているものではないが、最近の研究で腫瘍細胞がリンパ行性転移を起こすためにSNの局所免疫を抑制するメカニズムが少しずつ明らかになってきている。リンパ節内のparacortical areaには樹状細胞や各種リンパ球が存在するが、それらの数や活性は個々のリンパ節において異なっている。SNと非SNを比較すると、SNではparacortexの樹状細胞の数、maturityとも有意に減少していることが最近報告されている<sup>12,13)</sup>。さらに、T細胞の数やその活性においてもSNは非SNより劣っていた<sup>14)</sup>。また、naïve T細胞が抗原提示樹状細胞を認識するために通過するhigh endothelial venules(HEV)の数も、SNは非SNより有意に減少していた。これらの結果は、SNが腫瘍原発巣からのimmune modulationを受け、SN内で癌細胞が生存できる環境、転移成立ししやすい環境になっていることを示唆するものである。

腫瘍原発巣から産生されるIL-10がSNにおける樹状細胞の活性を抑制していることが報告されている。また、腫瘍のリンパ管増殖因子であるVEGF-C/Dや血管増殖因子VEGF-Aの発現、ケモカイン-ケモカインレセプターネットワークが癌のリンパ行性転移と深くかかわっていること

が最近数多くの報告で明らかとなっている。

このようなSN微小転移成立機序の解明により、今後SNを標的とした新しい治療法の開発につながることを期待される。

#### おわりに

SNNSは究極のテーラーメイド手術であり、SN同定、生検から転移診断にいたるまで精度の高い手技と診断能力が要求される。その意味では画一的な定型手術を行うよりも高度な手術であるといえる。しかし、乳癌における腋窩郭清省略に代表されるSNNSによる縮小手術の恩恵は、患者にとって計り知れないものがあり、今後消化器癌、とくに早期胃癌においてSNNSの臨床応用が積極的になされていくものと考えられる。一方、機能温存・縮小手術と同時に安全性、根治性の担保はいうまでもないことであり、この点でSN理論の妥当性の検証とSNNS手術手技の確立なしに安易な臨床応用は避けるべきである。今後、各固形癌におけるSNNS標準手技の確立と臨床的意義の検証が求められる。また、分子生物学的手法を用いたSN微小転移検出法の開発とSN転移成立機序の解明が期待される。

#### ◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Gervasoni JE Jr, Taneja C, Chung MA et al: Biologic and clinical significance of lymphadenectomy. *Surg Clin North Am* 80: 1631-1673, 2000
- 2) Morton DL, Wen DR, Wong JH et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 27: 392-399, 1992
- 3) Reintgen D, Cruse CW, Wells K et al: The orderly progression of melanoma nodal metastasis. *Ann Surg* 220: 759-767, 1994
- 4) Giuliano AE, Kirgan DM, Guether V et al: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220: 391-398, 1994
- 5) Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 349: 1864-1867, 1997

- 6) 井本 滋, 和田徳昭, 山内稚佐子: 乳癌の  
SNNS—臨床応用の現況と多施設共同試験. 臨  
外 59 : 559-562, 2004
- 7) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M et al : The role  
of the sentinel lymph node in gastrointestinal  
cancer. *Surg Clin North Am* 80 : 1799-1809,  
2000
- 8) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M et al : Intra-  
operative lymphatic mapping and sentinel  
lymph node sampling in esophageal and gas-  
tric cancer. *Surg Clin North Am* 11 : 293-304,  
2002
- 9) 竹内裕也, 北川雄光, 才川義朗ほか: 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. 臨消内科 22 : 1123-1126, 2007
- 10) Saikawa Y, Otani Y, Kitagawa Y et al :  
Interim results of sentinel node biopsy during  
laparoscopic gastrectomy ; possible role in  
function-preserving surgery for early cancer.  
*World J Surg* 30 : 1962-1968, 2006
- 11) Takeuchi H, Kitajima M, Kitagawa Y :  
Sentinel lymph node as a target of molecular  
diagnosis of lymphatic micrometastasis and  
local immunoresponse to malignant cells.  
*Cancer Sci* 99 : 441-450, 2008
- 12) Cochran AJ, Huang RR, Lee J et al : Tumor-  
induced immune modulation of sentinel lymph  
nodes. *Nature Rev Immunol* 6 : 659-670, 2006
- 13) Huang RR, Wang HJ, Lin LL et al : MHC-  
class II molecules expression by dendritic  
cells correlates with activated OPD4+T cell  
in of sentinel and non-sentinel nodes from  
melanoma patients. *Mod Pathol* 17 : 382, 2004
- 14) Huang RR, Paul E, Wang HJ et al : Sentinel  
lymph nodes are immunosuppressed whether  
or not they contain metastatic melanoma.  
*Mod Pathol* 18 : 379, 2005

# センチネルリンパ節とリンパ行性癌転移

竹内 裕也 北川 雄光

脈管学 第48巻第2号  
別刷

日本脈管学会

(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 137-142)

## センチネルリンパ節とリンパ行性癌転移

竹内 裕也 北川 雄光

**要 旨：**乳癌では，センチネルリンパ節 (sentinel node: SN) 理論の妥当性，臨床的有用性が実証され，SN転移診断に基づく個別化縮小手術が実践されている。今後は，早期胃癌を対象にsentinel node navigation surgery (SNNS) の臨床応用が積極的になされていくものと考えられ，現在胃癌SN微小転移検出のための術中迅速RT-PCR法の開発が行われている。SN微小転移は単に解剖学的な要因だけでなく，SNにおける局所免疫抑制作用やリンパ管新生など多くの因子がその転移成立に関与していると考えられ，転移成立機序の解明と治療法の開発が期待される。

(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 137-142)

Key words: sentinel node, breast cancer, gastric cancer, RT-PCR, micrometastasis

## はじめに

一般・消化器外科領域においてリンパ節郭清の縮小・省略を目指した低侵襲機能温存手術として，sentinel node navigation surgery (SNNS) が注目されている。センチネルリンパ節 (sentinel node: SN) とは，腫瘍原発巣から直接リンパ流を受けるリンパ節のことであり，最初のリンパ節微小転移が発生する場所と考えられている (SN理論)。さらにいえばSNにリンパ節転移がなければその他のリンパ節転移は生じていないと判断することができ，SNに集中した病理学的あるいは分子生物学的転移診断を行うことにより，時間的，経済的に効率よいリンパ節微小転移診断を行うことができる。SNNSとは，このSNの分布 (SN mapping) とSN生検による転移の有無を指標として，リンパ節郭清を個別的に縮小ないし省略し，それに伴って切除範囲を最小限とすることを目的とした手法である。

すでに悪性黒色腫や乳癌では，SN理論の妥当性，臨床的有用性が実証され<sup>1-4)</sup>，SN転移診断に基づく個別化縮小手術が実践されている。消化器癌領域では，SN同定から転移診断に至るまでいまだ多くの技術的課題を残しているが，早期胃癌は消化器癌のなかでSN理論研究が最も進んだ領域であり，SN転移診断に基づく胃機能温存・個別化縮小手術への応用が期待されている。

## 一般・消化器外科領域におけるSNNS臨床応用の現状と展望

## (1) 乳癌

乳癌に対する多くのfeasibility studyにより，乳癌におけるSN理論の妥当性が実証され，欧米ではSNNSはcN0乳癌に対する標準的な術式となっている<sup>3,4)</sup>。わが国でもSNNS研究会により2003年に乳癌SNNSガイドラインが策定され，大規模多施設共同研究が進められている一方で，cN0乳癌に対してはすでに多くの施設で日常臨床としてSNNSが行われている<sup>5)</sup>。

乳癌におけるSNNSは，これまで長年にわたり行われてきた腋窩リンパ節郭清をSN生検結果により省略するという画期的な治療法の開発につながり，患者に対して大きな恩恵をもたらした。cN0乳癌においては通常SNは腋窩に存在しているが，SN転移陰性であればSN以外の腋窩リンパ節郭清の省略が可能であり，術後高頻度に発生していた患側上肢のリンパ浮腫や知覚障害，挙上障害などを有意に減少させた。現在，SNNS研究会により長期フォローアップによるSNNSに基づいた腋窩リンパ節郭清省略の臨床的意義について検証中であるが，当教室における2002年1月以降のSN転移陰性腋窩リンパ節郭清省略例の予後は，健存率，生存率において過去の腋窩郭清群と比して有意差を認めなかった。

また腋窩郭清を省略した436例において観察期間中央値28カ月の時点では腋窩リンパ節再発は認めていない。現在米国ではSNNSと腋窩リンパ節郭清の長期予後を比較検討する第III相臨床試験が進められており、結果が待たれるところである。

乳癌は他の固形癌に比べ、化学療法、ホルモン療法、放射線療法、分子標的治療などさまざまな治療法の組み合わせが可能であり、今後も新しい集学的治療が開発されていくものと考えられる。乳癌においてSNに集中した病理学的あるいは分子生物学的転移診断を行うことにより、正確で効率よいリンパ節微小転移診断を行うことが可能となり、リンパ節転移診断と局在診断に基づいた集学的治療が開発されていくことが期待される。

AJCC(American Joint Committee on Cancer)分類におけるリンパ節微小転移の意義に関して、乳癌においては径2mmまでの微小リンパ節転移が必ずしも腋窩リンパ節転移としての臨床的意義を有さないとの報告がみられているが、今後さらに精度の高い検証を行う必要がある。また乳癌において、1個ないし2個のSNにのみ転移がみられるような症例が比較的多く存在することが明らかとなっており、このような症例の選別と腋窩郭清の是非が今後の課題となろう。

## (2) 胃癌

消化器癌領域において現時点で、機能温存・個別化縮小手術への応用が最も期待される対象はcT1N0胃癌である。内視鏡下トレーサー注入、radioisotope (RI)法の導入などにより、胃癌に対するSN同定手技は飛躍的に向上し(Fig. 1)、これまでに多数の単施設研究が行われ、良好なSN同定率(90~100%)、転移検出感度(85~100%)が報告されている。教室では2006年までに、cT1N0ないしcT2N0胃癌症例382例に対してRI法+色素併用法によるSN生検を施行している(SN同定率96%、転移検出感度99%)<sup>6,7)</sup>。現在、色素(Lymphazurin<sup>TM</sup>)とRIを内視鏡下に粘膜下注入する併用法(SNNS研究会/厚生労働省がん研究助成金研究班)による多施設共同研究が進行中であり、今後SNNS標準手術手技の確立に向けてその結果が注目されている(Table 1)。

早期胃癌においてSN理論が成立するのであれば、乳癌のようにSN転移陰性早期胃癌は郭清の完全省略と胃(原発巣)の局所切除だけで根治術とすることが理論的

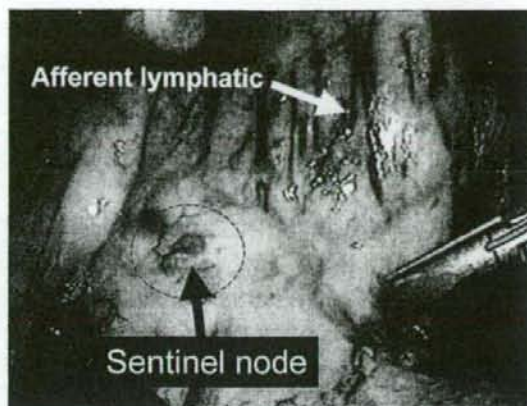


Figure 1 Laparoscopic sentinel node mapping for early gastric cancer.

には可能である。しかし、SNは転移陰性であるのにSN以外のリンパ節に転移が認められる、いわゆる偽陰性症例の存在が皆無とはいえない現状では、より安全域のある根治性を損なわない術式が要求される。つまり、SNを含むそのリンパ領域(SN basin: Fig. 2)を選択的に郭清する術式(SN basin dissection)が推奨されている<sup>8)</sup>。SN同定の技術的問題や術中迅速診断の見逃しにより、偽陰性が生じた場合でも、実際のリンパ節転移はSN basin内に存在し、また限定される可能性が高いことが明らかとなっている。一方、SNに明らかな転移が認められる症例ではSN領域外にも転移が存在する可能性が否定できないため、現時点では標準的な切除郭清術が必要である。

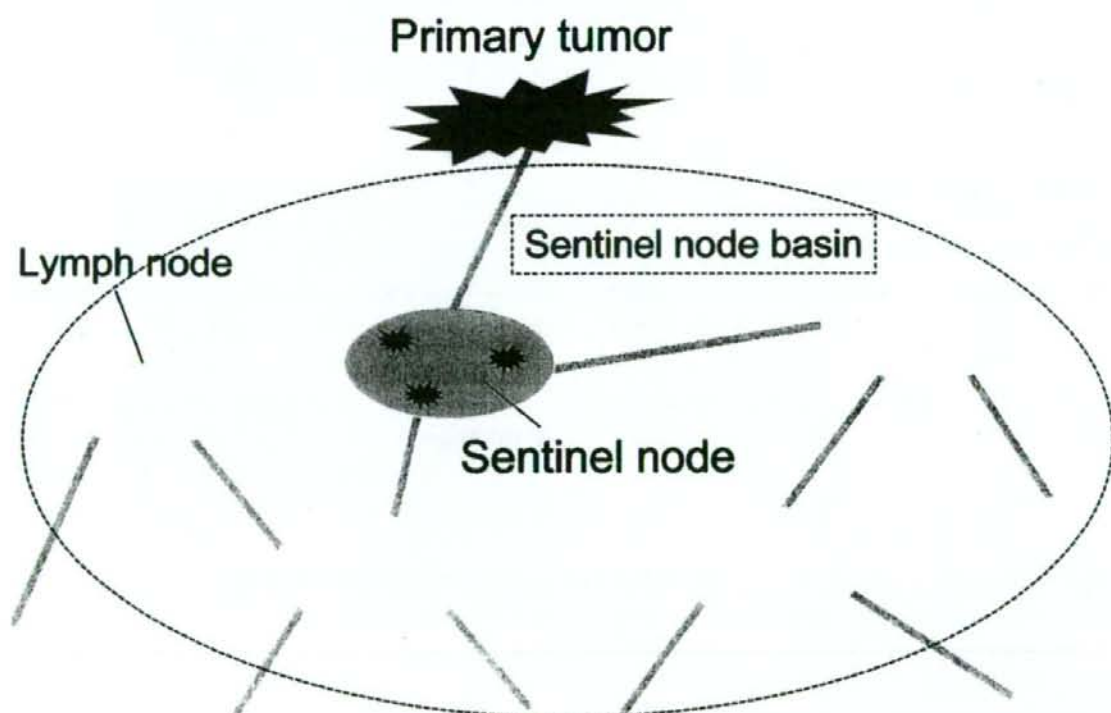
今後、早期胃癌に対するSNNSの臨床応用に向け、術中SN同定技術、微小転移診断技術の精度向上が必須であるが、われわれは現時点で安全性を損なわない方策としてSN basin dissectionの施行と術中迅速RT-PCR法の開発(後述)が重要であると考えている。

腹腔鏡下胃癌手術手技の向上により、内視鏡下手術による低侵襲性の確保とSNNSによる機能温存・縮小手術の組み合わせが技術的に可能となっている<sup>6-9)</sup>。現在行われている多施設共同研究の結果により、胃癌におけるSN理論の妥当性が実証され、SN生検標準手術手技が確立すれば、今後は積極的に腹腔鏡下胃癌手術にSNNSを応用した縮小手術が取り入れられることが予想される。



**Table 1** Standard protocol for sentinel node mapping for gastric cancer  
(Japanese Society for Sentinel Node Navigation Surgery)

Indication
cT1/T2 NOM0 gastric cancer (single lesion, no previous treatment) Diameter of primary lesion < 4.0 cm
Radio-guided method
Tracer: 99m Technetium tin colloid (0.3 mCi at the time of surgery) Administration: Endoscopic submucosal injection (0.5 ml × 4 points) Timing of administration: the day before surgery SN detection: Gamma probing (GPS Navigator, Tyco HealthCare Japan)
Dye-guided method
Tracer: 1% Isosulfan blue (Lymphazurin, Tyco HealthCare Japan) Administration: Endoscopic submucosal injection (0.5 ml × 4 points) Timing of administration: the day before surgery SN detection: Identification of blue stained nodes within 15 min

**Figure 2** Sentinel node and sentinel node basin. Sentinel node basin dissection is a sort of focused lymph node dissection containing sentinel nodes.

## 胃癌センチネルリンパ節術中迅速転移診断

悪性黒色腫や乳癌のような体表の癌腫では、生検されたSNの永久標本の病理結果により後日改めて領域リンパ節の郭清術を追加することが可能であるが、胃癌のような腹腔内臓器でSN転移診断に基づく縮小手術を行うには、術中のSN転移診断が必須である。胃癌微小転移検出のための術中迅速病理診断は、従来リンパ節の最大断面を含む数切片に限られたスライドの顕微鏡下での検索であり、ヘマトキシリン・エオジン(H&E)染色だけではその検出感度に限界があった。これに抗サイトケラチン抗体などをを用いた免疫組織染色を加えることでSN微小転移検出感度が向上することが報告されている。しかし、H&E染色と同様に数切片に限られたスライドの検索であることや、frozen sectionはパラフィン包埋切片と比べ、病理診断が困難な点があり、SN内の微小転移を見落とす可能性を完全に否定できない。

近年reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)法やone-step nucleic acid amplification (OSNA)法など分子生物学的手法を用いて形態学的には捕捉しえない癌細胞まで検出することが可能となってきた。これらは従来の病理学的診断法よりも一般的に高感度であり、数スライドだけの検索ではなくリンパ節全体を一度に検索できる利点を有する。しかし、RT-PCR法におけるmRNA抽出からRT、PCRに至る過程でのコンタミネーション(偽陽性)や、手技の不確実さによる偽陰性の問題、PCRの再現性の問題など、分子生物学的手法による微小転移検出は極めて高度なテクニックを必要とする手技といえる<sup>10)</sup>。

Arigamiら<sup>11)</sup>は、RI法によるSN生検を施行したcT1、cT2N0胃癌患者61例の計1,410個のリンパ節で病理組織学的検索とreal time RT-PCR法の比較検討を行っている。それによるとSNのH&E染色で転移陽性と診断された患者は5例(8.2%)、SN抗サイトケラチン染色陽性例は8例(13.1%)に認められた。SNの免疫組織染色陰性例53例のうち、SNのRT-PCR法で陽性であったものは13例(25%)あった。SNのRT-PCRが陰性であった40例のうち、非SNでRT-PCRが陽性であった。つまりmolecular levelでの偽陰性例はcT2症例1例のみであった。この結果は、cT1N0症例であれば、molecular levelでも偽陰性症例は認められないということとなり、cT1N0

胃癌症例におけるSN理論の妥当性をmolecular levelでも証明したものである。

われわれは胃癌に対するSN微小転移診断法としてRoche Diagnostics社とCK19、CK20、CEAをマーカーとしたreal time RT-PCR法を共同開発し、現在臨床応用に向けて多施設共同研究を計画中である<sup>12)</sup>。この方法は、検体採取から結果が出るまで約60分と術中迅速診断に有用である。これまでに96例のSN生検施行例について検討を行い、molecular levelでの偽陰性症例を4例に認めている。しかしながら、これら偽陰性を生じた非SNはいずれもSNと同一のlymphatic basin内に認められており、今後SN転移診断に基づく個別化縮小手術において最も重要な点である安全性の担保としてSN basin dissectionは不可欠であると考えられる。

早期胃癌における癌微小転移やisolated tumor cells (ITC)の臨床的意義についてはいまだ明らかではなく、長期予後の検討も含め今後さらなる検証が必要である。

## センチネルリンパ節癌転移のメカニズム

腫瘍原発巣から直接リンパ流を受けるSNへの癌転移の成立は、単に腫瘍内あるいは傍腫瘍癌微小リンパ管内に癌細胞が侵入し、リンパ流に乗ってSNに癌細胞が到達するという解剖学的な要因だけで説明がつかないであろうか。SNは原発巣から腫瘍特異抗原の情報最初到達するリンパ組織であり、局所免疫応答の場としても極めて重要な役割を担っている。なぜSNが癌転移を食い止められないか、この点は大きな興味の対象である。SNにおける局所免疫の状態は、必ずしも癌による全身性の免疫抑制を反映しているものではないが、最近の研究で、腫瘍細胞がリンパ行性転移を起こすためにSNの局所免疫を抑制するメカニズムが少しずつ明らかになってきている。

Nagataら<sup>13)</sup>は、ラットの腸間膜SN節モデルを用いて、リンパ節転移成立時の経時的な形態変化とリンパ節内のサイトカインの変動を観察した。リンパ節にmigrateした癌細胞は、当初marginal sinusに存在することから、marginal sinusはSNを通過しようとする癌細胞のmechanical barrierとなっていることが推測される。またmarginal sinusに癌細胞が充満した状態を経て、腫瘍は堰を切ったようにcortexやparacortexに浸潤していく。このとき、SN内のマクロファージから産生されるtumor necrosis factor (TNF) $\alpha$ やinterleukin (IL)-1 $\beta$ 、IL-2

は、転移初期には著明に増加するもののリンパ節内腫瘍の増大に伴い、経時的に抑制されることを明らかにした。彼らはこのマクロファージがSN転移成立の阻害に重要な役割を果たしていると考えしている。

Paracortical areaには樹状細胞や各種リンパ球が存在するが、それらの数や活性は個々のリンパ節において異なっている。最近の報告では、SNと非SNを比較すると、SNではparacortexの樹状細胞の数、maturityとも有意に減少し、樹状細胞のmeshworkも有意に少なくなっていることが明らかとなった<sup>14, 15)</sup>。さらに、T細胞の数やその活性においてもSNは非SNより劣っていた<sup>16)</sup>。またnaive T細胞が抗原提示樹状細胞を認識するために通過するhigh endothelial venules(HEV)の数もSNは非SNより有意に減少していた。これらの結果は、SNが腫瘍原発巣からのimmune modulationを受け、SN内で癌細胞が生存できる環境、転移成立しやすい環境になっていることを示唆するものである。

腫瘍原発巣から産生されるIL-10がSNにおける樹状細胞の活性を抑制していることが報告されている。また腫瘍のリンパ管増殖因子であるVEGF-C/Dや血管増殖因子VEGF-Aの発現が癌のリンパ行性転移と深くかかわっていることが最近数多くの報告で明らかとなっている<sup>10)</sup>。

癌細胞がケモカインレセプターを発現しており、各臓器から分泌されるケモカインによって癌細胞が遊走し、臓器特異性転移が成立するというMüllerら<sup>17)</sup>の報告は、Paget<sup>18)</sup>の“seed and soil”theoryを説明する結果として注目された。その後、数多くの追加報告があり、癌細胞がケモカイン、ケモカインレセプターを発現し、周囲の免疫担当細胞や、線維芽細胞との相互作用によって浸潤・転移能を獲得していくことが明らかとなりつつある。われわれは、ケモカインレセプターCCR7がメラノーマ細胞において発現しており、SN転移と関係していること、またそのリガンドであるケモカインCCL21はSNに高発現しているが、転移形成とともに有意に抑制されることを報告した<sup>19)</sup>。CCL21は先に述べたHEVから主に分泌されていることから、何らかのメカニズムによりSN転移形成にCCL21の抑制が関与していることが示唆される。

### おわりに

乳癌における腋窩リンパ節郭清省略に代表される

SNNSによる機能温存・縮小手術による恩恵は大きく、今後消化器癌、特に早期胃癌を対象にSNNSの臨床応用が積極的になされていくものと考えられる。そのためには胃癌SN微小転移検出のための術中迅速RT-PCR法の開発が急務であろう。SN微小転移は単に解剖学的な要因だけでなく、SNにおける局所免疫抑制作用やリンパ管新生など多くの因子がその転移成立に関与していると考えられ、このメカニズムの解明により今後リンパ行性転移の抑制やSN転移病変を標的とした新しい治療法の開発が期待される。

### 文 献

- 1) Morton DL, Wen DR, Wong JH et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*, 1992, **127**: 392-399.
- 2) Reintgen D, Cruse CW, Wells K et al: The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg*, 1994, **220**: 759-767.
- 3) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM et al: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*, 1994, **220**: 391-398.
- 4) Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*, 1997, **349**: 1864-1867.
- 5) 井本 滋, 和田徳昭, 山内稚佐子: 乳癌のSNNS: 臨床応用の現況と多施設共同試験. *臨外*, 2004, **59**: 559-562.
- 6) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M et al: The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am*, 2000, **80**: 1799-1809.
- 7) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M et al: Sentinel lymph node mapping in esophageal and gastric cancer. *Cancer Treat Res*, 2005, **127**: 123-139.
- 8) 竹内裕也, 才川義朗, 和田則仁 他: 早期胃癌におけるセンチネルリンパ節生検の手法と課題. *消化器外科*, 2007, **30**: 1481-1487.
- 9) Saikawa Y, Otani Y, Kitagawa Y et al: Interim results of sentinel node biopsy during laparoscopic gastrectomy: possible role in function-preserving surgery for early cancer. *World J Surg*, 2006, **30**: 1962-1968.
- 10) Takeuchi H, Kitajima M, Kitagawa Y: Sentinel lymph node as a target of molecular diagnosis of lymphatic micrometastasis and local immunoresponse to malignant cells. *Cancer Sci*, 2008, **99**: 441-450.
- 11) 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*, 2006, **243**: 341-347.
- 12) Matsuda J, Kitagawa Y, Fujii H et al: Significance of metastasis detected by molecular techniques in sentinel nodes of patients with gastrointestinal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2004, **11**: 250S-254S.
- 13) Nagata H, Arai T, Soejima Y et al: Limited capability of regional lymph nodes to eradicate metastatic cancer cells. *Cancer Res*, 2004, **64**: 8239-8248.
- 14) Cochran AJ, Huang RR, Lee J et al: Tumour-induced immune modulation of sentinel lymph nodes. *Nat Rev Immunol*, 2006, **6**: 659-670.
- 15) Huang RR, Wang HJ, Lin LL et al: MHC-class II molecules expression by dendritic cells correlates with activated OPD4+ T cell in of Sentinel and Non-Sentinel nodes from Melanoma patients. *Mod Pathol*, 2004, **17**: 382.
- 16) Huang RR, Paul E, Wang HJ et al: Sentinel lymph nodes are immunosuppressed whether or not they contain metastatic melanoma. *Mod Pathol*, 2005, **18**: 379.
- 17) Müller A, Homey B, Soto H et al: Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*, 2001, **410**: 50-56.
- 18) Paget S: The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet*, 1889, **1**: 571-573.
- 19) Takeuchi H, Fujimoto A, Tanaka M et al: CCL21 chemokine regulates chemokine receptor CCR7 bearing malignant melanoma cells. *Clin Cancer Res*, 2004, **10**: 2351-2358.

## Sentinel Node and Mechanism of Lymphatic Metastasis

Hiroya Takeuchi and Yuko Kitagawa

Department of Surgery, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

**Key words:** sentinel node, breast cancer, gastric cancer, RT-PCR, micrometastasis

The sentinel node (SN) concept has revolutionized the approach to the surgical staging of breast cancer, and the technique can yield patient benefit by avoiding various complications due to unnecessary prophylactic complete lymph node dissection in cases with negative SNs for cancer metastasis. Moreover various types of function preserving surgery for cT1N0 gastric cancer can be individually performed based on SN concept. We are establishing intra-operative system of real time RT-PCR assay for SN navigation surgery in early gastric cancer. Recent studies have demonstrated that primary tumors can actively induce lymphangiogenesis and promote SN metastasis. Also SNs dramatically show morphological, phenotypical and functional changes that indicate immune suppression by tumor cells. Further studies may develop a novel therapy that can prevent or eradicate SN metastasis. (J Jpn Coll Angiol, 2008, **48**: 137-142)