

- 東京, 1999, p. 4~17.
- 16) Kitagawa, Y., Saha, S., Kubo, A., et al.: Sentinel node for gastrointestinal malignancies. *Surg. Oncol. Clin. North Am.*, 16: 71~80, 2007.
 - 17) 小林正則, 大山繁和, 太田恵一朗, 他: 胃の動脈リンパ領域からみた早期胃癌の至適郭清範囲. *日消外会誌*, 32: 2072~2076, 1999.
 - 18) 堤謙二, 宇田川晴司, 木ノ下義宏, 他: 胃癌小彎リンパ節の動脈領域別細分類からみた胃癌縮小手術の可能性の検討. *日臨外会誌*, 63: 546~549, 2002.
 - 19) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約, 第6版, 金原出版, 東京, 1998, p. 8~29.
 - 20) 三輪晃一, 宮下知治, 木南伸一, 他: 胃癌縮小手術後の異時性胃癌. *胃と腸*, 40: 1647~1654, 2005.
 - 21) Nagano, H., Ohyama, S., Sakamoto, Y., et al.: The evaluation of gastritis, gastric remnant residue and the incidence of secondary cancer after pylorus-preserving and transverse gastrectomies. *Gastric Cancer*, 7: 54~59, 2004.

特集 知っておきたい癌の微小転移

微小転移－外科の立場から－ 胃癌の微小転移

藤村 隆 木南 伸一 二宮 致
伏田 幸夫 西村 元一 萱原 正都
太田 哲生

永 井 書 店

特集 知っておきたい癌の微小転移

微小転移—外科の立場から— 胃癌の微小転移

Micrometastasis in gastric cancer

| | | |
|-------------------------|--------------------------|------------------------|
| 藤村 隆* | 木南 伸一 | 二宮 致 |
| <i>FUJIMURA Takashi</i> | <i>KINAMI Shinichi</i> | <i>NINOMIYA Itasu</i> |
| 伏田 幸夫* | 西村 元一* | 萱原 正都** |
| <i>FUSHIDA Sachio</i> | <i>NISHIMURA Genichi</i> | <i>KAYAHARA Masato</i> |
| 太田 哲生*** | | |
| <i>OHTA Tetsuo</i> | | |

胃癌の微小転移に関しては、リンパ節、腹腔内、骨髄、末梢血などについて調べられている。このうち、腹腔内において細胞診(CY)・遺伝子レベルで予後不良因子であることが示されており、微小転移陽性の患者に対してTS1による第II相試験が施行中である。リンパ節に関しては、検出方法・検討対象の相違から、微小転移の頻度や予後に与える影響についてはcontroversialである。一方sentinel nodeにおける微小転移を検索することが、安全な縮小手術を行うのに有用と考えられている。

はじめに

微小転移(micrometastasis:MM)の定義はこれまでいくつか報告されている。リンパ節を例にあげると、これまでは通常の最大一断面の病理組織学的検索では発見できなかったリンパ節に、他の方法により新たに転移が発見された場合にMMとされてきた。しかし、この場合、転移巣が微小でなくても偶然診断に使用された切片に含まれていなかった場合もあるため、最近ではこのような場合は潜在転移(occult metastasis)といわれるようになってきている。現在は、UICCのTNM分類(第6版)¹⁾による定義が一般的に使用されている。すなわちMMを癌の転移が0.2mmより

大きく2mm以下とするものであり、0.2mm未満の腫瘍塊(cluster)や癌細胞がばらばらに存在するもの(single tumor cells)は、遊離腫瘍細胞(isolated tumor cell:ITC)と定義されている。

本稿では、主として胃癌における外科臨床的なMMの意義と、リンパ節や腹腔内のMMについて述べるとともに、最近注目されているsentinel node(SN)navigation surgeryにおけるMMの意義についても触れたい。

金沢大学大学院医学系研究科がん局所制御学分野 *講師 **准教授 ***教授

Key words: 胃癌微小転移/リンパ節転移/腹膜転移/センチネルリンパ節/リンパ流域

I. 外科臨床からみた MM の意義

1. 予後因子(Prognostic factor)

MM の臨床的な意義は、第一に予後へのインパクトがあるかどうかにある。胃癌においては腹腔内の MM は予後を不良にすることが示されているが、リンパ節の MM に関しては多くの論文が書かれているが、差があるとする報告、関係がないとする報告が拮抗している。このような乖離は、腹腔内の MM は完全に排除してしまうことができないため再発し死亡に至る可能性があるのに対して、リンパ節の MM の場合はとくに D2 手術のように完全に郭清されていれば、予後に影響を及ぼすことはないためと理解される。すなわち癌は少量といえ体内に残存した時には、十分予後因子になりうると考えられる。

一方、MM の存在自体が予後に影響を与えるかどうか(すなわち完全に切除された場合でも予後不良となるか否か)に関しては、現時点では不明であり、またこれを証明するのは難しい問題である。もし MM 自体が予後不良因子となるとすれば、MM をきたしやすい腫瘍の分子生物学的な特徴が原因になっている可能性がある。これまで、MM と関連があるものとして、E-cadherin の発現低下²⁾、MMP-2³⁾ の発現などが報告されている。このような症例では浸潤・転移が早期から起こる可能性があり、手術時にすでに郭清範囲外のリンパ節や、肝や肺など遠隔臓器に MM を起こしているため、予後に影響を与える、といった機序が考えられる。

2. ウルトラステージング(Ultrastaging)

分子生物学的検出法の近年の目覚ましい進歩により、高感度に、しかも迅速に MM が診断されるようになってきている。このため郭清されたリンパ節などを数多く詳細に調べれば、MM の頻度は高率になり、stage migration をきたすこともある。このように、MM を詳細に調べてより正確な診断を行うことをウルトラステージングとい

うが、摘出されたすべてのリンパ節などの標本を用いて検索を行うことは、経済的、人的、時間的制約から現実的には不可能であろう。

そこで最近では、癌の転移が最初にかかると考えられている SN を用いた検索が注目されている。SN は当然リンパ節転移の頻度が高いが、MM・ITC のレベルでも高率であることが判明している。そのため、すべての郭清リンパ節を中央一断面で診断するよりも、SN を多切片で検索したほうが、転移診断の感度が高くしかも経済的、時間的な節約もできるメリットがある。

3. インターベンション(Intervention)

さらに、ある MM が予後不良因子とされた場合、何らかの介入によりその予後を改善できるかどうか、も重要な点である。たとえば、2群リンパ節に MM が検出された場合に、大動脈周囲リンパ節の郭清や補助化学療法を行うとか、腹腔内洗浄細胞診陽性(CY1)の患者に化学療法を行うような場合などが想定される。

すでに胃癌では NSAS-GC や ACTS-GC といった大規模臨床試験により、それぞれ UFT、TS-1 の術後補助化学療法の有用性が確立されている。したがって予後不良を示唆する MM に対しては、何らかの化学療法を行うことは意義があると考えられる。

II. リンパ節における微小転移

前述のようにリンパ節における MM は TNM 分類によって転移のサイズが 0.2 mm より大きく 2 mm 以下のものと定義されており、N 因子として MM は pN1mi、ITC は pN0 と細分類されている。MM と ITC の区別を 0.2 mm とすることについては、小寺らのグループが一つの根拠を示している⁴⁾。彼らはヌードマウスの皮下にリンパ節に自然転移する胃癌細胞株を接種して、その後リンパ節転移が起こる頃にこの原発巣を切除してリンパ節転移巣の経緯を観察している。その結果、リンパ節転移が 0.2 mm までのものでは原発巣の

切除により自然退縮するのに対して、MMといわれる状態まで大きくなったものではリンパ節転移巣が発育を続けて再発すると報告している。

一方、微小転移の臨床的な意義について、転移のサイズ以外にもその形態や細胞動態から検討した論文も見られる。Siewertら⁶⁾は、間質誘導を伴わずにリンパ節髓質や辺縁洞に数個の癌細胞に存在するものを microinvolvement、間質誘導を伴う癌細胞の増殖を metastasis とし、そのうち 2 mm 以下のものを micrometastasis と定義した。そして、D2 手術を行った症例について検討したところ、郭清されたリンパ節の 10% 以上に 3 個以上の癌細胞を伴う microinvolvement を有するものの治癒率は、pN0 と pN1 の中間であったと報告し、微小でも多数のリンパ節を侵しているものは注意を要することを強調した。また、リンパ節内の ITC にもすでに Ki-67 が発現して、増殖活性を有することが示されており⁶⁷⁾、このような症例では再発のリスクが高くなると思われる。

一方多くの外科医は、(MM ではない)通常の n1 リンパ節転移症例でも D2 手術を行えば、再発例はまれでありほとんどの症例で治癒が得られることを実感している。すなわち D2 はマクロの n1 転移でさえコントロールできるため、リンパ節の MM の予後に対する影響が D2 の予後改善効果を凌駕する可能性は低いであろうと予想される。また、梨本ら⁸⁾は 252 症例、3,260 個のリンパ節を用いて MM を検討した結果、MM と stage migration の頻度が思ったほど高くなかったことから、MM の過剰評価に疑問を呈している。

III. 早期胃癌における sentinel node (SN) の微小転移

一方、近年早期胃癌に対して縮小手術が施行されるようになってきているが、リンパ節郭清の縮小に関して MM の診断や、その遺残の問題が危惧されている。SN 生検は術中のリンパ節診断に有用で、すでに乳癌や黒色腫の分野では臨床応用が始まっている。SN 理論から考えると、SN に

転移がなければ郭清の省略が可能となるが、われわれは胃癌においては、郭清の省略は危険であり、胃の主幹動脈に沿って存在する lymphatic basin を郭清することが必須であると報告してきた⁹⁾。ここでは、lymphatic basin 郭清の必要性について、通常の SN 生検による成績と MM の観点から概説する。

当科では、1993 年から intraoperative endoscopic lymphatic mapping (IELM) と称する色素法による SN マッピングを行っている。IELM は術中内視鏡下に青色色素である 2% patent blue を、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 4 カ所に 0.2 ml ずつ粘膜下注入するものである(図 1)。そして D2 の定型手術を行った 139 例を対象に、IELM により青く染色される青染リンパ節 (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。なお当科では IELM により染色されるリンパ節、リンパ管を含む領域をリンパ流域と定義しており、あわせて検討した(図 2)。IELM は 132 例(95%)に成功し、1 例あたりの blue node 個数の中央値は 6 個であった。感度 88% (36/41)、特異度 100% (91/91)、正診率 96% (127/132)であった。5 例が偽陰性であった

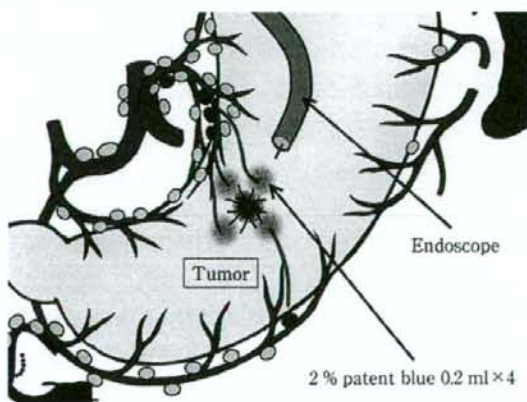


図 1 Intraoperative Endoscopic Lymphatic Mapping (IELM) 術中内視鏡を用いて 2% patent blue を、術前に癌が陰性であることを確認して marking されている腫瘍周囲 4 カ所に、0.2 ml ずつ粘膜下注入することにより、リンパ系を描出する。



← Lymphatic flow * Blue node

○ Lymphatic basin

図2 Blue node と lymphatic basin (リンパ流域)
- Intraoperative Endoscopic Lymphatic Mapping (IELM) における -

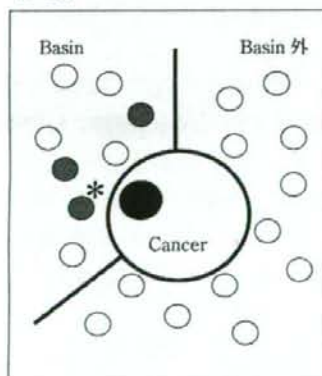
色素注入直後に漿膜側に色素斑が出現し、経時的にリンパ管、リンパ節が青く染色される。染色されたリンパ節を blue node (青染リンパ節)、染色されるリンパ節、リンパ管を含む領域を lymphatic basin (リンパ流域) と定義している。

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 SN 理論の成立することが証明された。

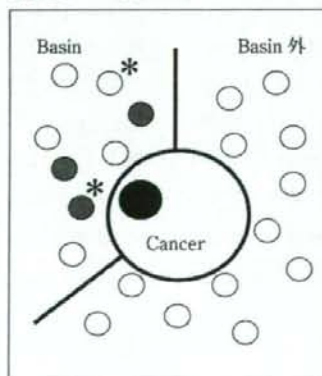
肉眼的転移例を除く36例の具体的な転移状況を見てみると(図3), blue node のみへの転移が15例, blue node を含むリンパ流域内の他の非染色リンパ節への転移が20例と多く認められ, blue node とリンパ流域外の他の非染色リンパ節への転移は1例のみであった。最後の1例は深達度ssで blue node に6個, リンパ流域外の他の非染色リンパ節に4個, リンパ節転移を有する進行胃癌であった。すなわち, リンパ節転移はまず SN である blue node に起こり, 続いて blue node を含むリンパ流域内の他の非染色リンパ節へ広がり, さらに進展するとリンパ流域外の他の非染色リンパ節にまで達すると思われ, 早期胃癌においては, SN 理論は成立すると考えられる。

しかし, 現時点では, blue node の見落とし,

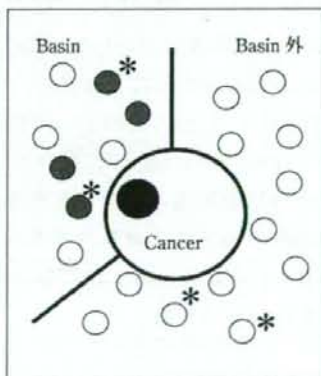
Blue node のみ
(n=15)



Blue node および basin 内の
非染色リンパ節 (n=20)



Blue node および basin 外の
非染色リンパ節 (n=1)



リンパ節転移の拡がり方

Blue node → Basin内の非染色リンパ節 → Basin外リンパ節

● 染色リンパ節 (Blue node) ○ 非染色リンパ節 * 転移リンパ節

図3 リンパ節転移症例の内訳 (n=36, 肉眼転移を除く)

リンパ節転移はまず SN である blue node に起こり, 続いて blue node を含むリンパ流域内の他の非染色リンパ節へ広がり, さらに進展するとリンパ流域外の他の非染色リンパ節にまで達する。しかし中央のパネルの症例の場合, 術中に blue node そのものあるいは迅速病理で blue node における転移を見落とした場合, 非染色リンパ節における転移が体内に残ってしまうという問題が生じるため, リンパ流域ごと切除する(リンパ流域郭清術=lymphatic basin dissection)方が安全である。

術中迅速病理の診断率、MMの問題などから、blue nodeのみを取り出して術中診断で転移がなければリンパ節郭清を終了するという術式は危険である。なぜなら、前述のごとく blue node に転移のあった症例では、半数は blue node のみの転移であるが、残り半数は blue node 以外にも転移があるため、術中に blue node における転移を見落とした場合、後者の症例(図3の中央のパネル)ではリンパ流域内の非染色リンパ節における転移が体内に残ってしまうという問題が生じるためである。しかし早期胃癌における転移リンパ節は、われわれの提唱するリンパ流域内に収まっているため、流域ごと切除する方法(リンパ流域郭清術=lymphatic basin dissection)であれば、これらの問題は解決すると考えられる。

次に、SN マッピングを行った後に D2 定型手術を施行した35例について、各種遺伝子を用いた RT-PCR 法にて MM を検討した¹⁰⁾。通常の HE 染色では5例(8個のリンパ節)に転移が認められたが、CK-18は15個、CEA は12個、hTRT は10個、MUC-1 は12個に陽性であった。いずれかの遺伝子が陽性であったのは25個のリンパ節(6症例)であり、MM は SN のみに認められる場合と、SN と非 SN の両者に認められる場合があったが、非 SN のみに存在することは見られなかった。また MM が見られた非 SN は、いずれも SN を含んでいる lymphatic basin に存在していた。

以上から早期胃癌のリンパ節転移に関しては、マクロのみならずミクロレベルから検討しても、lymphatic basin を郭清すれば根治性は維持されることが考えられるのである。

IV. 腹腔内の微小転移

胃癌において腹膜転移や腹膜再発は、患者の予後をきわめて不良にするものであり、その頻度も高いため臨床的に重大な疾患である。腹膜転移の成立する機序から考えて、漿膜浸潤の面積や腹腔内の洗浄細胞診(CY)などが、腹膜転移あるいは再発と相関することが知られていた。現在胃癌取

扱い規約において、CY は stage 分類や根治度分類の指標とされているように、MM の意義が早くから認識されている。すなわち腹膜転移が陰性でも CY が陽性であれば、腹膜転移症例と予後は同じであるか少なくとも腹膜転移陰性例より有意に悪いことが示されており、さらに細胞診における癌細胞の数も予後に影響を与えるとする報告もある¹¹⁾。

一方、漿膜浸潤陽性胃癌では、CY が陰性でも腹膜再発をきたす症例が知られており、われわれは腹腔内の遊離癌細胞をより鋭敏に検出するために、早くから腹腔内洗浄液を利用した RT-PCR 法に注目してきた¹²⁾¹³⁾。まず上皮に特異的に発現している接着分子である E-cadherin を target にしたところ、細胞診が陰性となるような極少量の腹膜転移症例でも癌細胞を検出できることが可能となった。しかし E-cadherin は特異度が高いものの、腹膜転移が多い浸潤型胃癌で発現が低下していることが判明したため、次に trypsinogen に注目した。Trypsinogen は胃癌の原発巣のみならず腹膜転移巣にも高頻度に発現していることが確認され、CY 陰性ながら trypsinogen が発現していた1例はその後腹膜再発していることが判明した。

現在は CEA を標的とする報告が最も多く、Kodera ら¹⁴⁾ は術後5年以内の腹膜転移再発を指標とした場合、感度89%、特異度82%と良好であり、さらに陰性であった場合の再発率が低かったと報告している。彼らはこれらの成績を基に prospective study を行い、その結果が正しかったことを確認しており、CY に加えて RT-PCR 法による CEA 検出は新しい biomarker となる可能性がある¹⁵⁾。

さて、このような腹腔内の MM に対して臨床的にどのような治療を選択するかが問題である。当科では、旧規約の P1 あるいは P0、CY1 に対しては、可及的に腹膜転移巣を切除するとともに D2 を伴う胃切除術を行った上に、腹膜転移の予防のために、腹腔内化学療法を施行している。以前より腹腔内温熱化学療法を行い腹膜転移の予防

的効果を報告してきたが¹⁶⁾、手技の煩雑性、時間、コストなどの問題から、現在は閉腹時にシスプラチン150 mg とエトポシド100 mg を溶解した生理食塩水1リッターを注入し、1時間後ドレーンを開放し排出する方法を取っている。CCOG-0301ではCY1のみが非治癒因子である症例に対して、TS1を投与する第II相試験が行なわれているほか、愛知県がんセンターではCY0でRT-PCR法陽性の症例に対するTS1を投与する第II相試験が実施中であり、これらの結果が今後の新しい術後補助化学療法の方向性を提示すると思われる¹⁷⁾。

V. 骨髄における微小転移

乳癌では骨髄のMMと予後との関係が報告されているが、胃癌ではMaeharaら¹⁸⁾がサイトケラチン染色による免疫染色を用いて、骨髄におけるMMを検討している。それによると、早期胃癌においても20%にMMが認められたとし、それらは腫瘍内の微小血管新生と関連があると報告している。最終的に彼らはreal time RT-PCRを

用いてサイトケラチンの発現を検討しているが、サイトケラチンは267例中30例(11.2%)に陽性であったものの、陽性例と陰性例の間に再発率や予後に差は認められなかったと報告している¹⁹⁾。骨髄においては、少量の癌細胞が生存し続けることの困難性や、癌細胞以外にもサイトケラチン陽性となる細胞の存在などの問題があり、結論を得るには難しい領域である。少なくとも現時点では骨髄のMMに対して、化学療法など何らかの治療を施す必要はないと思われる。

おわりに

MMの検出には、連続切片法、免疫組織化学染色法、分子生物学的手法(RT-PCR法、TRC法、OSNA法など)やこれらの組み合わせによるものがあるが、検出方法やターゲットとする遺伝子などを含めて、MMを診断する共通の手技を確立することが肝要である。そして新たなbiomarkerとして胃癌取扱い規約、胃癌ガイドラインに採用されるようなMMを見い出すことが、ひいては患者の予後改善につながると考えられる。

文 献

- Sobin LH, Wittekind C: TNM classification of malignant tumours. Six ed. Wiley-Liss, New York, 2002.
- Kim JH, Park JM, Jung CW, et al: The significances of lymph node micrometastasis and its correlation with E-cadherin expression in pT1-T3N0 gastric adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 97: 125-130, 2007.
- Wu ZY, Li JH, Zhan WH, et al: Lymph node micrometastasis and its correlation with MMP-2 expression in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 12: 2941-2944, 2006.
- Yokoyama H, Nakanishi H, Kodera Y, et al: Biological significance of isolated tumor cells and micrometastasis in lymph nodes evaluated using a green fluorescent protein-tagged human gastric cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 12: 361-368, 2006.
- Siewert JR, Kestlmeier R, Busch R, et al: Benefits of D2 lymph node dissection for patients with gastric cancer and pN0 and pN1 lymph node metastases. *Br J Surg* 83: 1144-1147, 1996.
- Yonemura Y, Endo Y, Hayashi, et al: Proliferative activity of micrometastasis in the lymph nodes of patients with gastric cancer. *Br J Surg* 94: 731-736, 2007.
- Yanagida S, Natsugoe S, Uenosono Y, et al: Sentinel node micrometastases have high proliferative potential in gastric cancer. *J Surg Res* 2007 (in press).
- 梨本 篤, 藪崎 裕: 胃癌リンパ節微小転移. *外科* 66: 531-536, 2004.
- 藤村 隆, 木南伸一, 伏田幸夫ほか: 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: 221-230, 2006.
- Ajisaka H, Miwa K: Micrometastases in sentinel nodes of gastric cancer. *Br J Cancer* 89: 676-680, 2003.
- Miyashiro I, Takachi K, Doki Y, et al: When is curative gastrectomy justified for gastric cancer with positive peritoneal lavage cytology but negative macroscopic peritoneal implant? *World J Surg* 29: 1131-1134, 2005.
- Fujimura T, Yonemura Y, Ninomiya I, et al: Early detection of peritoneal dissemination of gastrointestinal cancers by reverse-transcriptase polymerase chain reaction. *Oncol Rep* 4: 1015-1019, 1997.
- Fujimura T, Ohta T, Kitagawa H, et al: Trypsinogen expression and early detection for peritoneal dissemination in gastric cancer. *J Surg Oncol* 69: 71-75, 1998.
- Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, et al: Prognostic significance of intraperitoneal cancer cells in gastric carcinoma: analysis of real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction after 5 years of follow-up. *J Am Coll Surg* 202: 231-236, 2006.
- Ito S, Nakanishi H, Kodera Y, et al: Prospective valida-

tion of quantitative CEA mRNA detection in peritoneal washes in gastric carcinoma. *Br J Cancer* 93: 986-992, 2005.

- 16) Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, et al: Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: Randomized controlled study. *World J Surg* 18: 150-155, 1994.
- 17) 小寺泰弘, 中西速夫, 伊藤誠二ほか: 胃癌における遊離癌細胞

の臨床的意義. *癌と化療* 34: 817-823, 2007.

- 18) Maehara Y, Hasuda S, Abe T, et al: Tumor angiogenesis and micrometastasis in bone marrow of patients with early gastric cancer. *Clin Cancer Res* 4: 2129-2134, 1998.
- 19) Oki E, Kakeji Y, Baba H, et al: Clinical significance of cytokeratin positive cells in bone marrow of gastric cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 133: 995-1000, 2007.

Detection of Sentinel Node in Gastric Cancer Surgery by Indocyanine Green Fluorescence Imaging: Comparison with Infrared Imaging

Isao Miyashiro, MD,¹ Norikatsu Miyoshi, MD,¹ Masahiro Hiratsuka, MD,²
Kentaro Kishi, MD,¹ Terumasa Yamada, MD,¹ Masayuki Ohue, MD,¹ Hiroaki Ohigashi, MD,¹
Masahiko Yano, MD,¹ Osamu Ishikawa, MD,¹ and Shingi Imaoka, MD¹

¹Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, 1-3-3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537-8511, Japan

²Department of Surgery, Itami Municipal Hospital, 1-100 Koyaike, Itami, Hyogo 664-0015, Japan

Background: Secure methods for clinical detection of the sentinel node (SN) are in great demand to avoid unnecessary resection. This was a clinical exploration/feasibility study of a novel detection system for SN biopsy using indocyanine green (ICG) fluorescence imaging in gastric cancer surgery.

Methods: SN biopsy using ICG dye was performed in three patients who had gastric cancer. ICG fluorescence images were obtained using a detection system comprising a charge-coupled device (CCD) camera with a cut filter as the detector and light emitting diodes (LED) as the light source. The nodes were also examined simultaneously by an infrared (IR) imaging videoscope.

Results: Immediately after intraoperative ICG injection, the fluorescence imaging system allowed easy visualization of the lymphatic vessels draining from the primary gastric tumor toward the lymph nodes and tracing of the moving injected dye. Some lymph vessels and nodes were hardly recognized by ICG green color or IR imaging. The ICG fluorescence system also allowed visualization of the lymph node when ICG was injected the day before surgery, similar to the radio-guided method.

Conclusions: Detection of SNs in gastric cancer surgery using the ICG fluorescence imaging system is a promising novel technique and may perhaps prove useful for laparoscopic surgery.

Key Words: Sentinel node—Gastric cancer—Indocyanine green fluorescence imaging—Light emitting diode (LED)—Infrared (IR) imaging.

The sentinel node (SN) technique has been used in the management of a variety of cancers to avoid unnecessary lymphadenectomy.¹⁻³ We were the first group to use SN biopsy with indocyanine green (ICG) in open gastric cancer surgery with a high success rate, and reported that the SN status can predict the lymph node status with a high degree of

accuracy.⁴ Legal considerations and costs limit the use of radioactive substances in general hospitals; thus, the dye-guided method is safe, convenient, and cost-effective compared with the radioactive probe-guided method.^{5,6} However, the technique has certain limitations, such as loss of visibility in dense fat and rapid transit of the dye; thus, adequate training is required.⁷⁻⁹ These limitations are more critical in laparoscopic surgery.

Convenient but reliable detection methods are, therefore, in great demand for clinical application of this technique. Recently, Kitai et al.¹⁰ reported a

Address correspondence and reprint requests to: Isao Miyashiro, MD; E-mail: miyashir@biken.osaka-u.ac.jp

Published by Springer Science+Business Media, LLC © 2008 The Society of Surgical Oncology, Inc.

preliminary study in which SN biopsy guided by ICG fluorescence imaging is a promising technique in breast cancer surgery. Our study was a clinical exploration/feasibility study of a novel detection technique for SN biopsy using ICG fluorescence imaging in gastric cancer surgery. We compared the fluorescence images with those of infrared (IR) imaging videoscope reported by some surgeons^{11,12} to produce successful results and enhancement of the visibility of ICG.

MATERIALS AND METHODS

Fluorescence images were obtained using the ICG fluorescence imaging system, the photodynamic eye (PDE) system (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japan). For the first two patients, a prototype system was used.¹⁰ The light source was a light-emitting diode (LED) that emitted light at a wavelength of 760 nm, and the detector was a charge-coupled device (CCD) camera equipped to filter out light with a wavelength below 820 nm. The LEDs were aligned on a board, and the CCD camera was set at the center. The fluorescence signals were sent to a digital video processor.

SN biopsy was conducted as described previously.⁴ For this study, ICG (Diagnogreen; Dai-ichi Pharm. Co., Tokyo, Japan) in a volume of 2–4 ml was injected just around the primary tumor using an intraoperative endoscopic puncture needle in the first two patients and 1 day before surgery in the other patient. All lymph nodes that stained green or bright with fluorescence by the ICG were excised before gastrectomy and were sliced into 2-mm sections for intraoperative histological examination with hematoxylin and eosin staining. The nodes were also examined simultaneously using an IR imaging videoscope to compare images obtained by the two methods.

The first two patients (a 66-year-old man and 60-year-old woman) were enrolled and treated at the Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases in March 2005. The other, a 73-year-old man, was treated in March 2007. All three patients had T1 gastric cancer and received distal gastrectomy with lymphadenectomy according to the Japanese classification of gastric carcinoma.¹³ The preoperative diagnosis was based on gastric endoscopy, abdominal ultrasonography, and computed tomography. Informed consent was obtained from every patient preoperatively, and the study was approved by the Human Ethics Review Committee of Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases.

RESULTS

Immediately after intraoperative ICG injection in the first two patients, the ICG fluorescence imaging system clearly visualized the lymphatic vessels draining the primary tumor toward the lymph nodes with gradually moving injected dye seen as bright fluorescent image (Fig. 1a, d). Fine faint-green-colored lymphatic channels were easy to recognize by means of ICG fluorescent imaging (Fig. 1a, b). Similarly, faint-green-colored lymph nodes were also easy to find through the fat tissue (Fig. 1d, e). Green fluorescently labeled nodes were dissected out as SNs and sliced for intraoperative histological examination. Surgeons could confirm the removed lymph nodes stained ICG green by fluorescent imaging (Fig. 2). The lymphatic vessels and nodes were also recognized by their dark color on absorption images using IR imaging videoscope, in contrast to the bright color by fluorescence imaging (Fig. 1c, f). However, individual nodes could be visualized more clearly even through adipose tissue by fluorescence imaging (Fig. 1d, f). Although ICG was injected using an endoscopic puncture needle 1 day before operation in the third patient, the ICG fluorescence imaging system could visualize the fluorescent lymph nodes—that were otherwise hardly recognized by the green color only—through dense fat (data not shown).

The green-colored nodes were successfully detected as SNs in all three patients (four, one, and four nodes, respectively), either with or without the ICG fluorescence imaging system. In the present study, none of the three patients had lymph node metastases in both SNs and non-SNs, and none developed any adverse event after ICG injection.

DISCUSSION

False-negative SN biopsy may lead to local control failure. The significance of the technical learning curve for SN biopsy has already been discussed.^{7–9} Substantial experience is required to develop the technical skill necessary to achieve a high success rate, meaning that the accuracy of SN biopsy depends on the individual surgeon.

ICG is a popular diagnostic reagent approved clinically for examination of hepatic and circulatory function.¹⁴ As a tracer for SN biopsy, the injected ICG binds rapidly to albumin and is carried more specifically through the lymphatic vessels than indigo carmine or Evans blue.¹⁵ The ICG-related allergic reactions are fewer than those of blue dyes such as

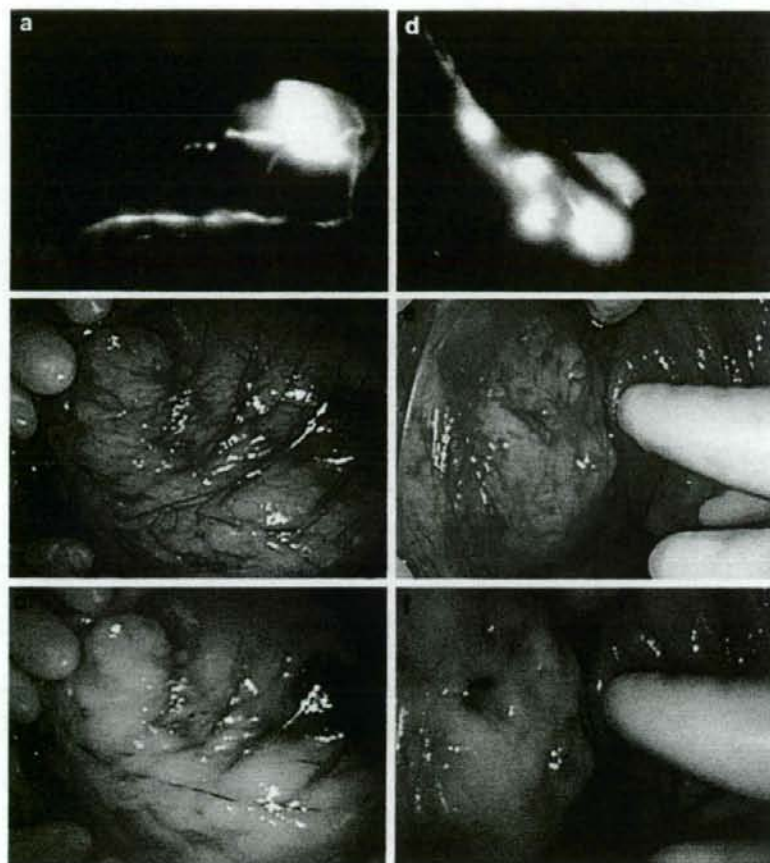


FIG. 1. The indocyanine green (ICG) fluorescence imaging system clearly visualized lymphatic vessels from the primary gastric tumor toward the lymph nodes. Fine lymph vessels colored faint green (b) were easier to recognize by ICG fluorescent imaging (a) or IR imaging (c). Lymph nodes hardly recognized by the green color only (e) were also easier to identify through fat by fluorescent imaging (d) or IR imaging (f). The fluorescence imaging system could clearly visualize four nodes at station number six (d), although the IR imaging videoscope could not (f).

isosulfan blue.¹⁶ ICG has an absorption peak of 800 nm *in vivo* and is detected green in color. Detection by absorption spectroscopy is more sensitive than color perception, and some surgeons reported that infrared ray electronic endoscopy (IREE) with ICG injection is useful for SNs detection.^{11,12} However, Ishikawa et al.¹¹ reported an obese patient with a false-negative SN by laparoscopic SN navigation using the IREE system although infrared rays can penetrate fatty tissues up to a depth of 3 mm.

Kitai et al.¹⁰ noted, in their preliminary report of ICG fluorescence imaging in breast cancer surgery, that the sensitivity of fluorescence spectroscopy is much greater than that of absorption spectroscopy. They also reported that fluorescence was observed from an ICG solution embedded 1-cm deep in the material with optical properties compatible to human tissue in a preliminary study using a phantom. Based on our experience, the ICG fluorescence imaging

system was sensitive in one patient injected with the dye 1 day before surgery, similar to the radio-guided method. One advantage of preoperative tracer injection is that it eliminates the time-consuming intraoperative endoscopy, but has the disadvantage of loss of real-time tracing. However, if there is no risk that the nodes stained 1 day after injection are different from those that receive lymphatic drainage first from the tumor site, preoperative injection might be a safer procedure than intraoperative injection. This would avoid lymphatic vessel injury, since ICG leakage from injured lymphatic vessels makes further fluorescence observation difficult, leading to detection failure.

The clinical significance of SN concept in gastric cancer surgery is to eliminate unnecessary lymph node resection. Thus, its combination with laparoscopic surgery, a minimal-access procedure, could make gastric surgery less invasive. But, to date, laparoscopic SN biopsy has not been widely

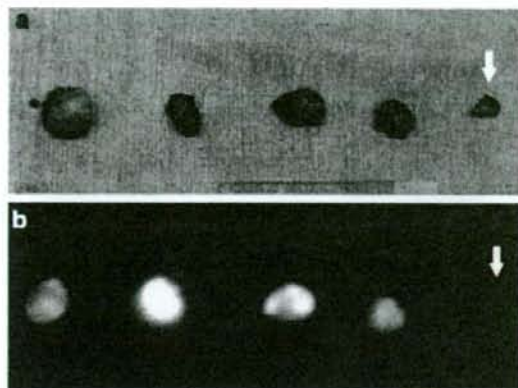


FIG. 2. Using fluorescent imaging, surgeons could confirm that the excised lymph nodes stained indocyanine green (ICG). Arrows indicate a negative control lymph node from station number 4sb which was recognized as a non-SN in the surgical field by the green color, IR imaging videoscope, and the ICG fluorescence imaging system.

accepted.¹⁷ Laparoscopic gamma probing remains under development, and the shine-through effect from the injection site seriously restricts the use of this method. Tonouchi et al.¹⁸ reported a false-negative case resulting from a detection error attributable to the shine-through effect of a radio-guided method. As for the dye-guided SN biopsy, several limitations—such as loss of visibility in dense fat and rapid transit of the dye—are more critical in laparoscopic surgery. A laparoscopic-ICG fluorescence imaging system would overcome such limitations of the dye-guided SN biopsy, although it is not available at present.

Although further studies of larger population sample are necessary, the dye-guided method using an ICG fluorescent imaging system is a potentially safer, more convenient, and more cost-effective replacement of the radio-guided one. It is a promising technique that makes dye-guided SN biopsy in both open and laparoscopic gastric cancer surgery easier, and possibly shortens the learning curve.

ACKNOWLEDGMENT

This study was supported in part by the Otsuka Grant.

REFERENCES

- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220:391-8.
- Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2:335-9.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-9.
- Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, et al. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 2001; 129:335-40.
- Bostick P, Essner R, Glass E, et al. Comparison of blue dye and probe-assisted intraoperative lymphatic mapping in melanoma to identify sentinel nodes in 100 lymphatic basins. *Arch Surg* 1999; 134:43-9.
- Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2345-50.
- Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, et al. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999; 126:714-20.
- Sanidas EE, de Bree E, Tsiftsis DD. How many cases are enough for accreditation in sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *Am J Surg* 2003; 185:202-10.
- Cox CE, Salud CJ, Cantor A, et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 2001; 193:593-600.
- Kitai T, Inomoto T, Miwa M, et al. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer* 2005; 12:211-5.
- Ishikawa K, Yasuda K, Shiromizu A, et al. Laparoscopic sentinel node navigation achieved by infrared ray electronic endoscopy system in patients with gastric cancer. *Surg Endosc* 2007; 21:1131-4.
- 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* 2004; 91:575-9.
- Japanese Gastric Cancer A. Japanese classification of gastric carcinoma—2nd english edition. *Gastric Cancer* 1998; 1:10-24.
- Caesar J, Shaldon S, Chianidussi L, et al. The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. *Clin Sci* 1961; 21:43-57.
- Takayama S, Furuhashi K, Ohura K, et al. Experimental studies on the usefulness of indocyanine green (ICG) as a lymphatic vital dye (in Japanese). *Oyo Yakuri / Pharmacometrics* 1980; 19:603-14.
- Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, et al. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy—a common event. *Surgery* 2001; 130:439-42.
- Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al. Current status and future prospects of sentinel node navigational surgery for gastrointestinal cancers. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:242S-4S.
- Tonouchi H, Mohri Y, Tanaka K, et al. Laparoscopic lymphatic mapping and sentinel node biopsies for early-stage gastric cancer: the cause of false negativity. *World J Surg* 2005; 29:418-21.

胃癌におけるセンチネルリンパ節同定法

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

宮代 勲* 岸 健太郎* 矢野 雅彦*
石川 治* 今岡 真義* 平塚 正弘**

はじめに

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。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が治療成績向上に果たしてきた役割は大きいと思われるが、リンパ節郭清を行わずに治療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。

リンパ節転移陰性を精度高く診断する指標の確立が、この問題の breakthrough となる¹⁾。センチネルリンパ節 (sentinel node, 以下 SN) の概念 (以下 SN concept) の重要性はそこにある。

* Isao MIYASHIRO et al. 大阪府立成人病センター 消化器外科 (☎ 537-8511 大阪府大阪市東成区中道 1-3-3)

** Masahiro HIRATSUKA 市立伊丹病院外科

key words : センチネルリンパ節, 胃癌, リンパ節郭清

I. 胃癌におけるセンチネルリンパ節の概念とその検証

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²⁾。SN を同定することが可能であり、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えるのではないかと期待されている。

SN concept を日常臨床へ導入するには、SN をどのように同定するのか、同定した SN に転移が認められなければ SN 以外のリンパ節に転移がないと正しいのかを検証する必要がある、① SN 同定のためのトレーサーの種類と注入法、② SN の同定と摘出法、③ SN 転移検索法、についての検討を要する。

1. トレーサーの種類と注入法

トレーサーとして radioisotope (RI) を用いた方法では、放射線による被曝、診断に測定機器を手術室に持ち込む必要がある、試薬の取り扱いが煩雑、薬価が高いなど、一般診療に広く用いるという観点からみればいくつかの問題がある。これに対し、色素をトレーサーとする方法は、特殊な機器が不要であり、薬剤の取り扱いも容易であるが、経時的变化に弱く、RI 法同様、手技慣れが求められる。なお、色素のうち、欧米の報告で散見される patent blue や

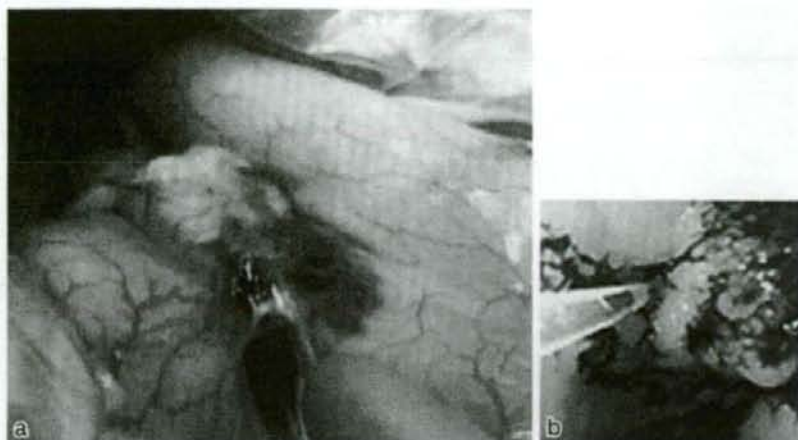


図1 センチネルリンパ節同定のためのトレーサー注入

a) 開腹下に胃癌原発巣の位置を確認し、漿膜側から26ゲージ針を用いて、ICGを分注する。

b) 内視鏡を用いて、ICGを病変周囲粘膜下層へ分注する。両者ともトレーサーとして色素のICGを用いているが、ほかの色素やRIでも同様である。漿膜側および粘膜側からの注入のいずれにおいても、原発巣に近接して周囲を取り囲むように注入することが重要と考えられており、高度の線維化を伴う病変へのトレーサー注入にはより留意が必要である。

isosulfan blue (Lymphazurin) はショックを引き起こす可能性が低いとはいえないが³⁾、indocyanine green (ICG) は異なる用途ではあるものの広く臨床現場で使用されており、安価で、リンパ系着色剤としての有用性も知られている⁴⁾。

SN同定には適切なトレーサーの注入が不可欠である。リンパ節転移の可能性がほとんどない対象に対しては内視鏡的切除を考慮すべきであり、SN conceptを生かすべき対象は、リンパ節転移が低頻度ながらも無視できない程度にある対象、すなわち、主に、M癌で潰瘍(UL)を伴うものやSM癌といえる。組織学的M癌の57%とSM癌の62%がUL(+)であることから⁵⁾、SN生検対象の多くがUL(+)症例といえる。漿膜側および粘膜側からの注入のいずれの方法においても、原発巣に近接して周囲を取り囲むように注入することが重要と考えられており、高度の線維化を伴う病変へのトレーサー注入にはより留意が必要である(図1)。なお、注入すべき病巣部位の確認は触診でわか

ることも多いが、術前の内視鏡で病巣に接してクリップでマーキングしておくとうわかりやすい。

2. センチネルリンパ節の同定・摘出法

SNの同定・摘出法には、ピックアップ法^{6,7)}やbasin法(lymphatic basin dissection)⁸⁾がある(図2)。また、basinではなくstationでの同定・摘出の提唱もある⁹⁾。流域を郭清するbasin法では、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ものであり、数個のリンパ節の生検のみでリンパ節転移診断を行うピックアップ法に比べると、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。

3. センチネルリンパ節の転移検索法

術中のSN生検を臨床応用するには、胃切除前にリンパ節転移陰性を診断する必要があり、



図2 センチネルリンパ節の同定・摘出法

センチネルリンパ節は多方向に複数個存在することもあるため、胃周囲を広範囲に十分観察する必要がある。見つからないときは、出血しないように脂肪を切開しながらリンパ管を追跡することが重要で、小彎ではとくに注意を要する。図はピックアップ法によるものであり、小彎側に着色リンパ節を同定・摘出している。口側（画面奥の asterisk）には着色していないリンパ節が見える。

精度の高い術中迅速診断が求められる。通常の最大断面での組織診に加え、多切片検索、捺印細胞診、免疫染色、分子生物学的診断などが用いられるが⁷⁾(図3)、時間や人員の制約、分子生物学的手法では形態学的裏付けが取れないなどの問題がある。多施設共同研究でも、最大断面1切片(HE染色)のみという制約が加わった。

SN生検には病理部門の理解と協力が不可欠である。妥当性検証の現段階では郭清リンパ節すべての転移検索が要求され、SN転移検索は作業を増やす要因となるが、将来的にSN生検によりリンパ節郭清が省略されるようになれば、SN以外のリンパ節に対する転移検索は必要なく、SN転移検索に手間をかけたとしても、効率的といえる。

II. 胃癌に対するセンチネルリンパ節生検の手技

SN診断の報告は症例数が限られ、方法も多種多様であり^{6) 8) 10)}、SN conceptの妥当性が十

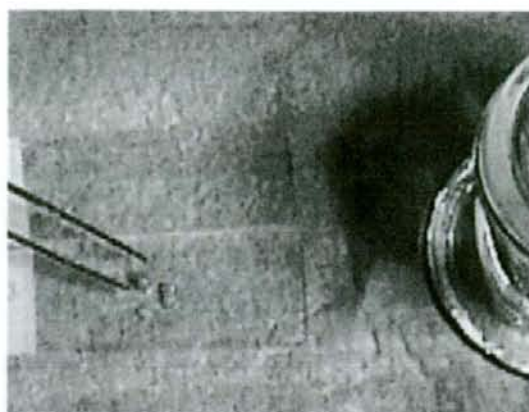


図3 同定したセンチネルリンパ節の転移検索法

精度の高い術中迅速診断の観点から、通常の最大断面での組織診に加え、図のような多切片検索や捺印細胞診などが用いられているが、多施設共同研究においては、種々の制約から、最大断面1切片のHE染色のみでの転移検索となっている。

分検証されていないのが現状である。早期胃癌のリンパ節転移は少なく、SN生検の妥当性検証には多数例での検討を要する。方法論を統一した多数例での多施設共同研究が必要との観点から、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2つの多施設共同研究が行われている。両試験の検証点には違いがあり、SN生検法も異なる。本稿では紙面の制約もあり、SN生検の具体例として、両試験における手技を紹介することとする。

1. JCOGによる多施設共同研究における手技

JCOG胃がん外科グループによる多施設共同研究「早期胃癌におけるセンチネルリンパ節生検の妥当性に関する研究(JCOG0302)」(UMIN-CTR試験ID:C000000059)は、早期胃癌患者に対して、indocyanine green(ICG)を用いて同定されたgreen node(GN)をSNとみなし、GNの術中迅速病理診断でリンパ節転移が陰性の場合にリンパ節郭清を行わないことが妥当であるかどうかを評価することを目的

とし、primary endpointは偽陰性割合（GN迅速病理診断転移陰性例／組織学的リンパ節転移陽性例）である。同意の得られた内視鏡的切除の対象とならない早期胃癌患者を対象とし、術中迅速組織診での妥当性評価である。たとえば、術中の迅速組織診で転移なしとされたGNの術後検索で転移を認めた場合、SN conceptとしては問題ないのだが、本試験では偽陰性と扱う。筆者らによるpilot studyでは多切片での転移検索を行っていたが⁶⁾、多施設共同研究であるために最大断面1切片のHE染色のみでの検索という制約が加わっている。また、SN生検の手術慣れ期間が施設あたり5例と設定されているが、後述のSNNS研究会によるアンケート結果からすれば、ラーニングカーブが少なく見積もられている。すなわち、現時点での臨床応用が妥当であるかどうかを評価する臨床研究であるため、SN conceptの妥当性のみならず、術中迅速病理診断およびラーニングカーブの問題などが包含されている点に留意すべきである。

①開腹下に胃癌原発巣の視触診を行う。大網を胃大網動・静脈から十分離れた部位で切開して、胃の後面を観察できるようにする。原則として術前内視鏡下に病巣に接してクリップを付けておき、病巣位置の確認に術中内視鏡を併用してもよい。

②肝機能検査と同様にICG 1パイアル 25 mgを蒸留水 5 mlに溶解する。色素の注入は胃の漿膜側から26ゲージ針を用いて行う。癌病巣に近接して、それを取り囲むように分注し、最低でも4 mlは注入する。

③色素注入後、5分経過してから緑色に着色したリンパ節の同定・摘出を開始する。緑色リンパ管を追跡しながらGNの検索を行う。通常約20分ですべてのGNの同定・摘出を終了することができるため、不必要に手術時間を延長させないよう、色素注入後30分を超えてのGNの同定を行わない。

④摘出したすべてのGNを最大断面で2分割し、迅速組織診（HE染色）に提出する。術後に

はすべてのGNから永久組織診も行う。

⑤胃癌治療ガイドラインに沿った胃切除術を行う。術後、すべてのGN以外の郭清したリンパ節についてhilusを含む長軸方向の切片を作製し、リンパ節転移の検索を行う。リンパ節の固定標本の病理結果とGN迅速組織診の結果を比較検討する。

2. SNNS研究会による多施設共同研究における手技

SNNS研究会標準手技プロトコール作成委員会による多施設共同研究「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」は、RI法を基準とした胃癌におけるSNを指標としたリンパ節転移診断能を検証する臨床試験でprimary endpointは転移検出感度（リンパ節郭清の結果で所属リンパ節に少なくとも1個以上のリンパ節に転移が認められた症例のうちSNに転移を有した症例の割合）である。JCOG0302との相違点として、早期胃癌に加えて一部の進行胃癌（cT2）を対象とすること、トレーサー併用（放射性同位元素標識コロイドは必須）であること、術野サンプリングに加えて郭清終了時のバックテーブルでの再検索で検出されたものすべてを含めてSNとすること、術中迅速病理診断を原則とするが最終的リンパ節転移診断は永久標本での判定であること、30例以上の経験を持つ12施設に限定したものであること、などが挙げられる（表1）。SNNS研究会が行ったアンケート調査から、ラーニングカーブとして30例を要するとみられたことをふまえ、手技慣れを前提にSN conceptが胃癌においても成立するかをみることを主眼としており、術中迅速病理診断およびラーニングカーブの影響を受けにくいように設定されている。しかしながら、SN同定およびこれを指標としたリンパ節転移診断が切除郭清前に限定されていないため、臨床応用にはさらなる検証が求められる。

①手術前日、SN検索時の放射能が概ね11.1 MBq (0.3 mCi) となるように調整した

表 1 JCOG および SNNS 研究会による多施設共同研究の比較

| | JCOG | SNNS 研究会 |
|------------------|--------------------|---|
| Primary endpoint | 偽陰性割合 (術中迅速病理診断) | 転移検出感度 |
| 対象 | sT1N0 | cT1-2N0 |
| トレーサーの種類 (注入法) | ICG (開腹下に漿膜側から注入) | ^{99m} Tc スズコロイド (手術前日に内視鏡で粘膜下層に注入), 1% isosulfan blue (術中内視鏡で粘膜下層に注入) |
| 同定・摘出法 | 術中ピックアップ (時間規定あり) | 術野サンプリングしたものに加えて郭清終了時のバックテーブルでの再検索で検出されたものを含む |
| 転移検索法 | 術中迅速病理診断 | 術中迅速診断を原則とするが最終的転移診断は永久標本判定 |
| 登録方法 | 術中登録 | 術前日までの前登録 |
| 参加施設 | 30 施設 (手技慣れ各 5 施設) | 30 例以上の経験を持つ 12 施設 |

^{99m}Tc スズコロイドを、内視鏡を用いて病変周囲粘膜下層に注入する。1カ所 0.5 ml で4カ所への注入を原則とする。

- ②原則として術中に RI 法の補助として色素を併用した SN サンプリングを行う。胃大網動・静脈の外側で大網を切離して網嚢を開放し、リンパ流観察に適した状況を整え、1% isosulfan blue (Lymphazurin) を、内視鏡を用いて病変周囲粘膜下層に注入する。1カ所 0.5 ml で4カ所への注入を原則とする。
- ③原則として RI 取り込みを認めるリンパ節を hot node (HN) とし、最終的な HN 判定は、術野サンプリングに加えて、郭清終了時のバックテーブルにおいて判定したものを併せて SN とする。色素法における同定はピックアップ法あるいは basin 法のいずれかで行い、20分後までの間に青染されたリンパ節を blue node (BN) として摘出するが、basin 法では領域切除した lymphatic basin をバックテーブルで検索して摘出したものも BN とする。
- ④原則として同定した SN について最大断面の HE 染色による迅速組織診を行う。
- ⑤胃癌治療ガイドラインに沿った胃切除術を行う。最終的リンパ節転移診断は、リンパ節最

大断面永久標本の HE 染色により診断する。

胃癌における 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⁶⁾¹⁰⁾、いまだ悪性黒色腫や乳癌の領域のように日常診療に用いられる現状ではない。すなわち、胃癌における SN concept は、多施設共同研究によりその妥当性が検証されている段階であり、日常診療として安易に臨床応用すべき状況にはない。両試験には検証点の相違があることに留意すべきだが、いずれも SN concept の胃癌治療への応用の可能性を検証する重要な試験であり、その結果が注目される。

文 献

- 1) 宮代 勲ほか：センチネルリンパ節の概念は消化器癌の外科治療を変えるか？変えるとする立場から。Front Gastroenterol 6 : 116-120, 2001
- 2) Nieweg OE et al : The definition of a sentinel node. Ann Surg Oncol 8 : 538-541, 2001
- 3) Cimmino VM et al : Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy—a common event. Surgery 130 : 439-442, 2001
- 4) 高山 敏ほか：Indocyanine green のリンパ系着色剤としての有用性。応用薬理 19 : 603-614, 1980

- 5) Gotoda T et al : Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer : estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 3 : 219-225, 2000
- 6) Hiratsuka M et al : Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 129 : 335-340, 2001
- 7) 平塚正弘ほか：胃癌のセンチネルリンパ節の検出. *消化器外科* 23 : 1633-1638, 2000
- 8) 三輪晃一ほか：リンパ区域郭清を伴う早期胃癌の機能温存縮小手術. *日外会誌* 106 : 280-285, 2005
- 9) Ichikura T et al : Individualized surgery for early gastric cancer guided by sentinel node biopsy. *Surgery* 139 : 501-507, 2006
- 10) Kitagawa Y et al : The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am* 80 : 1799-1809, 2000

* * * * *

 * * *

 * *