

用いた粘膜下注入法を採用している。この方法は漿膜側からは触知しにくいcT1病変についても正確なトレーサー投与が可能であり、腹腔鏡下手術においても応用可能である点が有利である。

通常、手術前日内視鏡下に^{99m}Tc テクネシウムスズコロイドを病変直下の粘膜下層に0.5ml ずつ全周4カ所に注入し、4～5時間後にSN 同定のための術前リンフォシンチグラフィーを行っている。注入したRI トレーサーが正しく粘膜下層に注入されることが重要と考えているが、潰瘍癒痕や線維化により注入が困難な例はSN 同定不能例となる傾向がある。またRI トレーサーが粘膜刺入部から胃内腔に漏れてしまうと、リンフォシンチグラフィー時には小腸、結腸内腔までが、RI で濃染 (hot) されて胃周囲のSN が同定しにくくなることがあり、RI トレーサー注入後は胃内をよく洗浄することになっている。

isosulfan blue は、通常手術開始直後に術中内視鏡下で、病変直下の粘膜下層に0.5ml ずつ全周4カ所注入している (後述)。

3. SN 同定のためのリンフォシンチグラフィー

RI 法ではトレーサーを病変部へ投与した後、SN 同定のための術前リンフォシンチグラフィーや術中の小型ガンマプローブの使用により、SN の撮像、同定を可能にしている。しかし、主病変部にもRI が残存しているため、とくにその近傍のSN は検索が容易でない場合もみられる。とくに胃癌の場合は食道癌などに比べ、原発巣から周囲のSN までの距離が比較的小さいため、術前リンフォシンチグラフィーだけでは同定が不十分であることが少なくない。さまざまな画像処理法により、リンフォシンチグラフィーによるSN 描出能は向上しているが、やはり術中の小型ガンマプローブがSN 同定には有用であり、今後は腹腔鏡下手術への応用にあたり、側方遮蔽効果を有するflexible な術中ガンマプローブの開発が期待される。

4. SN 微小転移検出

SN における癌微小転移検出のための病理学的診断法は、従来、数切片の限られたスライドの顕微鏡下での検索であり、たとえ免疫組織染色を用いたとしてもその検出感度には限界があった。近年RT-PCR法や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ている。これらの手法は、リンパ節全体を一度に

検索できる利点を有するものの、こうした高感度な手法で検出された“癌細胞”、つまり癌細胞特異的DNAや癌細胞特異的mRNA発現を、はたして癌転移と診断してよいのかは意見の分かれるところである。われわれは術中迅速診断としてCK19、CK20、CEAをマーカーとしたreal time RT-PCR法を開発し、現在臨床応用に向けて多施設共同研究を計画中である。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、今後の検証が必要であろう”。

5. Learning curve

精度の高い信頼性のあるSN生検と転移診断を行うためには、施設ごとにある程度の症例経験が必要であることが指摘されている。SNNS研究会の検討では、胃癌におけるSN生検手技は30例以下の経験しかない施設ではSN同定率、転移検出率ともに有意に低下しており、SNには転移がみられないのにSN以外のリンパ節に転移を認める、いわゆる偽陰性症例の一因となっている。トレーサー投与に始まり、術中のSN同定と摘出、病理診断に至るまで、熟練した手技が必要である。

6. 腹腔鏡補助下幽門側胃切除術 (LADG) におけるSN 同定の実際

教室では現在、EMR/ESD適応外のcT1N0早期胃癌は、LADGを標準術式としており、ここではLADGにおけるSN同定手技について概説する¹⁰⁾。教室では、LADGにおける35例の腹腔鏡下SN生検の検討においてSN同定率94%、SNを指標とした転移検出感度97%と報告している¹⁰⁾。

(1) 気腹後、腹腔鏡下に大網を切開して網嚢を開放し、内視鏡を胃内へ挿入する。内視鏡挿入前に小腸への空気の流入を避けるため、腸鉗子を十二指腸にかけておく。内視鏡を用いて、isosulfan blueを腫瘍周囲の粘膜下層に0.5ml ずつ全周4カ所注入する。

(2) 色素注入後より病巣部から青く染まったリンパ管が視認できるので、色素注入15分後にこれをたどっていくと青く染まったリンパ節 (blue node) が同定される。

(3) さらに小型ガンマプローブ (Navigator GP-STM) によりRIの集積したSN (hot node) を同定する。hot nodeとblue nodeはほとんどの症例で一致するが、一致しない例もあるため注意を要する。

表1 SNNS研究会/厚生労働省がん研究助成金研究班多施設共同試験(併用法)

対 象	cT1~2 NOかつ sT1~2 NO胃癌 (EMRの適応外, 単発, 径4 cm以下) 症例
方 法	RI, 色素併用法
トレーサー	RI; ^{99m} テクネシウムスズコロイド 色素; 1% isosulfan blue (Lymphazurin)
トレーサー投与方法	RI; 術前日内視鏡を用いて粘膜下注入 色素; 術中内視鏡を用いて粘膜下注入

(4) SNのサンプリングあるいはSNを含むそのリンパ領域(SN basin)の切除を行う。摘出したSNはback tableでRI集積を測定, 術中迅速病理診断とRT-PCR診断を行っている。

(5) 現時点では, 引き続き通常のLADG(D1+ α ないし β)を施行しており, 切除された胃と郭清リンパ節を再度SNが残存していないかback tableで検索している。

(6) 胃と郭清リンパ節摘出後には上腹部正中の小開腹創から, 小型ガンマプローブを挿入し, 腹腔内にSNの残存がないか再検索している。

(7) 腹腔鏡補助下噴門側胃切除術(LAPG)においても実際の手技はほぼ同様である。

早期胃癌治療におけるSNNS臨床応用の現状と展望

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もっとも期待される対象はcT1N0胃癌である。近年, 胃癌に対するSN同定手技は飛躍的に向上し, これまでに多数の単施設研究で良好なSN同定率(90~100%), 転移検出感度(85~100%)が報告されている。さらには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きた^{10)~12)}。現在, ICGを直視下に漿膜下注入する色素単独法(JCOG胃癌外科グループ)と, 色素(isosulfan blue)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)の2つ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。

1. SNNS研究会多施設共同研究

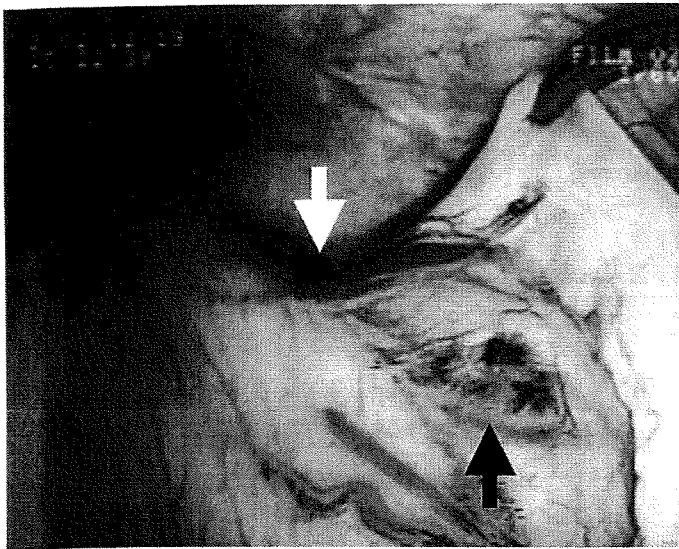
SNNS研究会標準手術プロトコール作成委員会と厚生労働省がん研究助成金研究班では合同の委員会を構

成し, 色素法に加えてRI法も含めた併用法による多施設共同臨床試験を開始しており, われわれも登録施設としてこの試験に参加している(表1)。

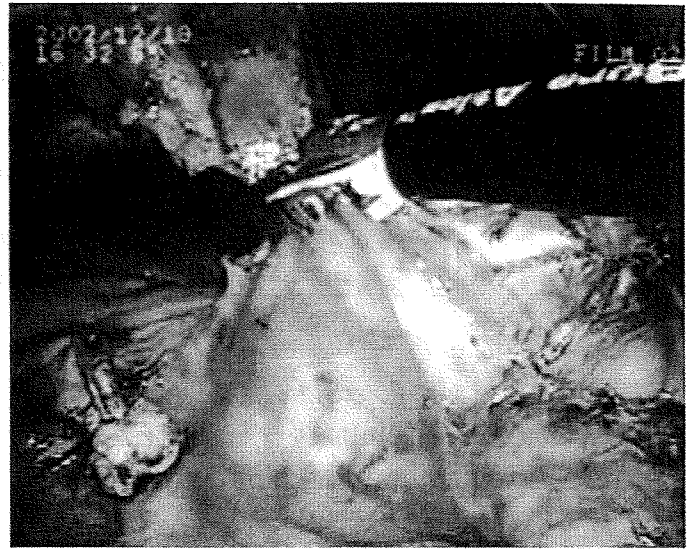
併用法を採用したのは, 将来この手法が低侵襲手術としてさらに発展するためには, 腹腔鏡下手術との組み合わせが必要不可欠であり, 色素単独法では腹腔鏡下手術における応用に限界があることを考慮している。この試験のprimary endpointsは転移検出感度と偽陰性率であり, secondary endpointsとしてSN同定率, SN個数, SN分布があげられる。この研究では, cT1N0, cT2N0胃癌までを対象とし, cT1, cT2におけるそれぞれの偽陰性率を検討し, 適応に関する検証を行う。またトレーサーは, isosulfan blue(Lymphazurin)と^{99m}テクネシウムスズコロイドを用いて, とともに内視鏡を用いた粘膜下注入法を採用している。登録参加施設は全国12施設であり, 目標集積症例数は500例を予定しているが, 2006年12月で300例を超え, 現在中間解析を施行中である。

2. SN転移陰性早期胃癌に対する機能温存・個別化縮小手術

SN転移陰性早期胃癌は, 郭清の完全省略, 胃(原発巣)の局所切除だけで根治術とすることが理論的には可能である。しかし, 偽陰性(SNには転移がみられないのにSN以外のリンパ節に転移を認める)の問題が完全には解決されていない現状では, 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。すなわち, 現時点ではSNを含むそのリンパ領域(SN basin)を選択的に郭清する術式(SN basin dissection)が推奨されている。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。術中にSNが1領域に限定される場合は, その領域のbasin dissectionと原発巣を含む胃局所切除が可能である(図2, 3a)。またSNが2領域(小彎, 大彎)にわたる場合は, その2領



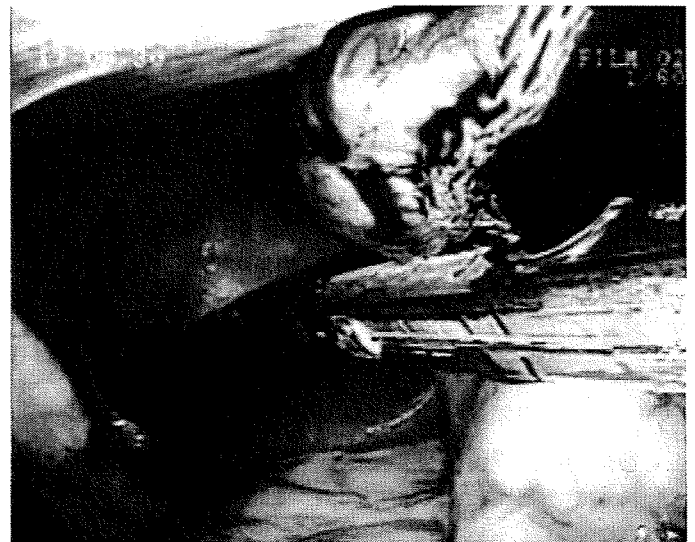
a: 腹腔鏡下 SN 同定手技, 青く染色されたリンパ管 (白矢印) と #4d リンパ節 (黒矢印) が認められる



b: #4d 領域の SN basin dissection を施行する



c: 摘出した SN basin は back table で RI 集積を測定, SN を同定し術中迅速病理診断と RT-PCR 診断を行う



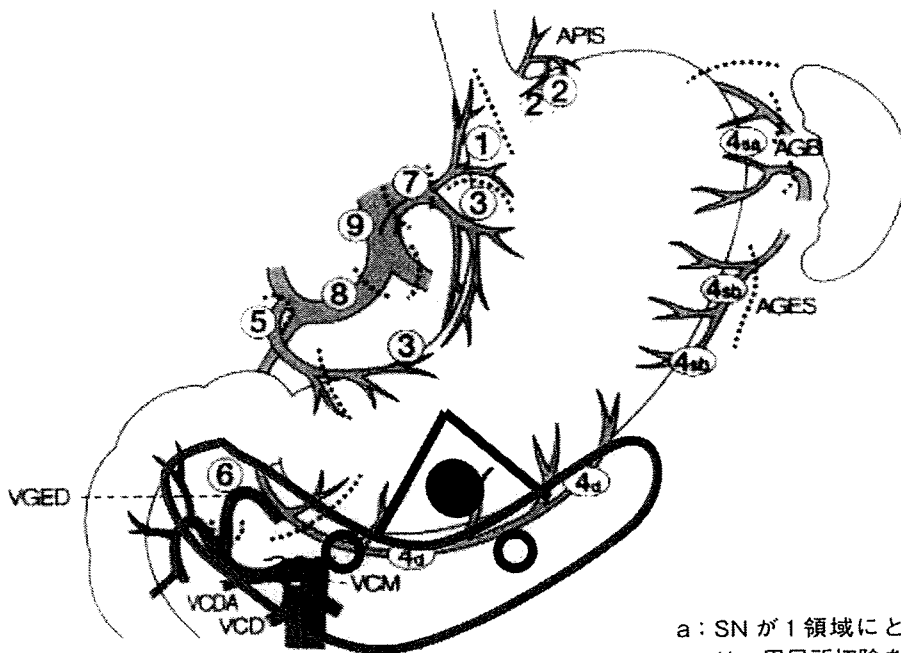
d: lesion-lifting 法 (大上法) を用いて胃局所切除を行う

図2 cT1N0胃癌に対する腹腔鏡下センチネルリンパ節同定手技

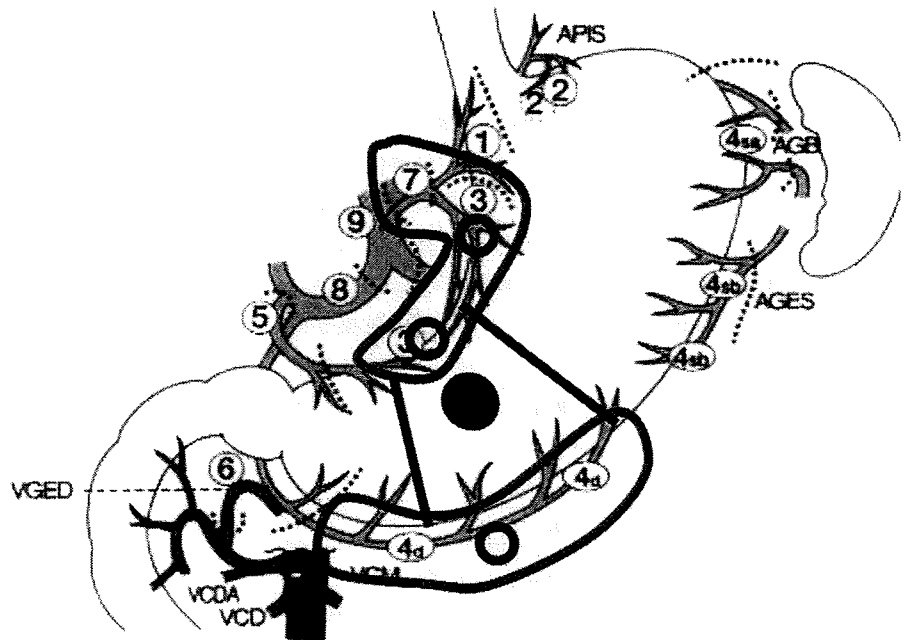
域の basin dissection と原発巣を含む胃分節切除が可能と考えられる (図3b)。一方, SN に明らかな転移が認められる症例では SN 領域外にも転移が存在する可能性が否定できないため, 現時点では標準的な切除郭清術が必要である。

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前項の SN basin dissection の施行と術中迅速 RT-PCR 法の実用化が重要であると考えている。

また, 検証すべき課題点としては, 例えば色素単独法だけで SN 生検は確実に施行できるのか, トレーサーの注入は内視鏡下がよいのか, 漿膜下がよいのか, など少なからず存在しており, 進行中の多施設共同研究の結果が待たれるところである。今後, 多施設共同研究により, 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。しかし, 腹腔鏡下に行う場合の標準手技の確立や精度の検証を慎重に進め



a: SNが1領域にとどまる場合は、胃局所切除を施行する



b: SNが2領域に分布する場合は胃分節切除を施行する

図3 SN basin 理論を用いた SN 転移陰性早期胃癌に対する縮小手術
(青→原発巣, 赤→SN, 緑→sentinel basin)

る必要がある。

3. 内視鏡治療との collaboration

早期胃癌に対する EMR や ESD のような内視鏡治療の絶対適応は、現在 2 cm 以下の UL (-) 分化型粘膜癌である¹⁹⁾。しかし近年急速に普及した ESD により、3 cm を超えるような粘膜癌においても一括切除が可能となってきた。

粘膜癌においては潜在的リンパ節転移がなければ ESD で根治が期待できる可能性があり、最近では手術とのギャップから、高齢者や耐術能 (-) 例などを中心に ESD の適応が拡大しつつある。もし従来、EMR/ESD 適応外とされてきた cT1N0 早期胃癌に対して、EMR/ESD と腹腔鏡下 SN 生検 (あるいは SN basin dissection) を組み合わせることができれば、根治的 EMR/ESD の適応病変を低侵襲かつ的確に選

折し、定型的な胃切除+リンパ節郭清術を回避していくことが可能となる。すなわちSN陰性であれば、それ以上のリンパ節郭清は不必要であることからEMR/ESDのみで胃切除を施行しない、という新しい機能温存・低侵襲個別化治療の一つとなりうる。しかしながら、腹腔鏡下SN生検やSN basin dissectionの標準手技が確立していないこと、またEMR/ESD施行後の癍痕にトレーサーを注入した場合、本来のリンパ流を再現し、SNを正確に同定できるのかは明らかでないこと、胃壁を全層切除する必要はないのかなど、いくつかの課題点を残している。本来、定型的な幽門側胃切除で完治を目指すことが十分可能な病期であるだけに、安全性の検証には慎重を期すべきである。

おわりに

SNNSはテーラーメイド手術であり、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が、早期胃癌に対して機能温存・個別化縮小治療を目指すうえで、今後、腹腔鏡下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、根治性の確保は必要不可欠であり、早期胃癌におけるSNNS標準手技の確立と臨床的意義の検証を目的とした多施設共同研究の結果が待たれるところである。またSNNSのさらなる普及を目指し、全国規模での早期胃癌SNNSトレーニングシステムの確立が望まれる。

文 献

- 1) Morton, D. L., Wen, D. R., Wong, J. H., Economou, J. S., Cagle, L. A., Storm, F. K., Foshag, L. J. and Cochran, A. J.: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch. Surg.*, 27: 392~399, 1992.
- 2) Reintgen, D., Cruse, C. W., Wells, K., Berman, C., Fenske, N., Glass, F., Schroer, K., Heller, R., Ross, M. and Lymag, G.: The orderly progression of melanoma nodal metastasis. *Ann. Surg.*, 220: 759~767, 1994.
- 3) Giuliano, A. E., Kirgan, D. M., Guenther, J. M. and Morton, D. L.: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann. Surg.*, 220: 391~398, 1994.
- 4) Veronesi, U., Paganelli, G., Galimberti, V., Viale, G., Zurrada, S., Bedoni, M., Costa, A., de Cicco, C., Geraghty, J. G., Luini, A., Sacchini, V. and Veronesi, P.: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*, 349: 1864~1867, 1997.
- 5) 三輪晃一: 胃癌縮小手術における根治性確保の工夫: 内視鏡的リンパ系描出術 (intraoperative endoscopic lymphatic mapping: IELM). *医学のあゆみ*, 170: 940~941, 1994.
- 6) Kitagawa, Y., Fujii, H., Mukai, M., Kubota, A., Ando, N., Watanabe, M., Ohgami, M., Otani, Y., Ozawa, S., Hasegawa, H., Furukawa, T., Kumai, K., Ikeda, T., Nakahara, T., Kubo, A. and Kitajima, M.: The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg. Clin. North Am.*, 80: 1799~1809, 2000.
- 7) Vera, D. R., Wallace, A. M., Hoh, C. K. and Mattrey, R. F.: A synthetic macromolecule for sentinel node detection: ^{99m}Tc -DTPA-mannasyl-dextran. *J. Nucl. Med.*, 42: 951~959, 2001.
- 8) Nimura, H., Narimiya, N., Mitsumori, N., Yamazaki, Y., Yanaga, K. and Urashima, M.: Infrared ray electronic endoscopy combined with indocyanine green injection for detection of sentinel nodes of patient with gastric cancer. *Br. J. Surg.*, 91: 575~579, 2004.
- 9) Takeuchi, H., Wascher, R. A., Kuo, C., Turner, R. R. and Hoon, D. S.: Molecular diagnosis of micrometastasis in the sentinel lymph node. *Cancer Treat. Res.*, 127: 221~252, 2005.
- 10) Saikawa, Y., Otani, Y., Kitagawa, Y., Yoshida, M., Wada, N., Kubota, T., Kumai, K., Sugino, Y., Mukai, M., Kameyama, K., Kubo, A. and Kitajima, M.: 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) Kitagawa, Y., Fujii, H., Mukai, M., Kubota, T., Ando, N., Ozawa, S., Ohtani, Y., Furukawa, T., Yoshida, M., Nakamura, E., Matsuda, J., Shimizu, Y., Nakamura, K., Kumai, K., Kubo, A. and Kitajima, M.: Intra-operative lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling in esophageal and gastric cancer. *Surg. Clin. North Am.*, 11: 293~304, 2002.
- 12) Kitagawa, Y., Fujii, H., Mukai, M., Kubo, A. and Kitajima, M.: Sentinel lymph node mapping in esophageal and gastric cancer. *Cancer Treat. Res.*, 127: 123~139, 2005.
- 13) 日本胃癌学会編: 胃癌治療ガイドライン (医師用 2004年4月改訂), 第2版, 金原出版, 東京, 2004.

術前画像診断と Navigation Surgery

6. 上部消化管疾患

—食道癌・胃癌における術前リンパ節転移診断と Sentinel Node Navigation Surgery—

慶應義塾大学外科

竹内 裕也, 北川 雄光

日本外科学会雑誌 第109巻 第2号 別刷

術前画像診断と Navigation Surgery

6. 上部消化管疾患 —食道癌・胃癌における術前リンパ節転移診断と Sentinel Node Navigation Surgery—

慶應義塾大学外科

竹内 裕也, 北川 雄光

キーワード 胃癌, 食道癌, センチネルリンパ節, 内視鏡外科, 3D-CT

I. 内容要旨

各種画像診断技術の進歩にもかかわらず、術前画像による食道癌、胃癌リンパ節転移診断はいまだ不十分である。センチネルリンパ節生検は、センチネルリンパ節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。また sentinel node navigation surgery として考案されたセンチネルリンパ節転移陰性早期胃癌に対する胃機能温存・個別化縮小手術は、今後内視鏡外科手術との collaboration が期待されている。3次元画像技術を駆使した画像診断については、術前に腫瘍局在と血管解剖などの情報をより正確に得ることができれば、内視鏡外科手術の安全性を担保する一助となりうるはずであり、機器の進歩や画像処理能力の向上による今後の展開が期待される。

II. はじめに

わが国では食道癌、胃癌の領域において、先達のたゆまぬ努力により常に世界最高水準の診断・治療が行われてきた。とくにX線造影、内視鏡観察による原発巣に関する診断技術は、世界に比類ないレベルに達しているものといえる。表在食道癌や早期胃癌では、

腫瘍径や肉眼型、組織型などから深達度診断やリンパ節転移頻度予測までが可能となっている。しかし、食道癌、胃癌ともに術前画像によるリンパ節・他臓器転移診断はいまだ不完全といわざるを得ず、実際の転移診断は術中の視触診や迅速病理診断、術後病理診断に委ねられるのが現状である。また最近注目されている3次元画像技術を駆使した navigation surgery に至っては、まだいくつかの課題を残しており臨床応用への具体的な道程は示されていない¹⁾。

今後内視鏡外科手術の台頭により、術前画像診断や術中の navigation surgery はより重要になると考えられる。本稿では、リンパ節転移診断を中心に食道癌、胃癌の術前画像転移診断の成績と、術中リンパ節転移診断において有用な sentinel node navigation surgery について述べる。また腹腔鏡下胃癌手術における3D画像応用による navigation surgery の取り組みについて紹介する。

III. 食道癌の術前リンパ節転移診断

1) CT

CT検査は、食道癌のリンパ節転移診断のルーチン検査として比較的有用である。河原ら²⁾はCTにより描出される“径10mm以上のリンパ節”を転移陽性リンパ節と診断し、手術時に郭清されたリンパ節と

PREOPERATIVE DIAGNOSIS OF LYMPH NODE METASTASES AND SENTINEL NODE NAVIGATION SURGERY IN PATIENTS WITH UPPER GASTROINTESTINAL CANCER

Hiroya Takeuchi and Yuko Kitagawa

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

CT画像で描出されたリンパ節の比較検討を行ったところ、描出感度55%、特異度85%、正診率75%という結果であった。そこで感度を上げるために、造影効果のある径5mm以上のリンパ節を新たな診断基準として加えている。しかし食道癌転移リンパ節は微小なものが多いため、とくにリンパ節転移頻度の高い反回神経周囲リンパ節は、描出されるものは微小なものでも注意が必要である。

2) 超音波検査 (US) と超音波内視鏡 (EUS)

USは、頸部(あるいは腹部)のリンパ節転移を評価するのに適しており、EUSは食道周囲の局所リンパ節転移の評価に有用とされる。とくにEUSは、リンパ節転移診断において、他の検査法を凌ぐ成績が報告されている。有馬ら⁹⁾は、“長径5mm以上、円形、低エコー、境界明瞭なリンパ節”を転移陽性の診断基準とした上で手術例を検討したところ、EUSでは描出感度81.4%、正診率80.3%と、同様に検討したCT、US検査よりも良好な結果であった。

3) その他

MRIは矢状断、冠状断の撮像が可能であることから、食道のような縦長の臓器の診断には適している。またMRIでは、T1強調画像で脂肪とリンパ節の区別が比較的容易であることが小さなリンパ節の描出を可能としている。

FDG-PET検査は、食道癌のリンパ節転移及び遠隔転移の質的診断に有用である。FDG-PETによるリンパ節転移診断のこれまでの報告を見ると、描出感度30-80%、特異度約90%、正診率約80%と、感度が劣る点を除けばCTより優れている傾向が見られる¹⁰⁾。しかし、微小なリンパ節転移は検出困難である点でこれまでのCT検査と変わりはなく、画像処理方法の改良やPET-CTによる描出感度の改善が求められる。

IV. 胃癌の術前リンパ節転移診断

1) CT

これまでに、胃癌の所属リンパ節転移診断について造影CTを用いた様々な診断基準が報告されているが、その正診率は決して高いものではなく、いまだCTによるリンパ節転移診断能は満足できるものではない。CT画像によるリンパ節転移陽性の診断基準を“径1cm以上かつ辺縁整なリンパ節”としたところ、小彎領域リンパ節では描出感度36%、特異度94%、正診率57%、大彎領域では描出感度0%、特異度0%、

正診率48%、腹腔動脈領域では描出感度28%、特異度63%、正診率75%であった⁶⁾。

これまでの他の報告を含めても、径1cm以上のリンパ節を転移陽性とした場合の正診率は概ね40-80%程度であり、この診断基準には限界があるといえる⁷⁾。一方5mmヘリカルCTを用いた検討では、径5mm以上の描出されたリンパ節の転移陽性検出感度は75%と報告している⁹⁾。しかし同時に、5mmヘリカルCTを用いても径5-9mmのリンパ節のうちの45%しかCTで描出されないとしている。最近ではMulti-Detector Row CT (MDCT)を用いた検討がなされており、Shinoharaら¹⁰⁾は径8mm以上、円形であることなどを転移リンパ節の条件としたところ、リンパ節転移予測正診率は83%であり、術中の視触診や術中迅速病理診断などによる術中転移診断と遜色ない良好な結果を得たと報告している。今後、再構築画像処理技術の進歩により成績の向上が期待される¹¹⁾。

2) US と EUS

USでは、一般に胃周囲リンパ節の描出が不良であり、術者の技量や患者の肥満、腸管ガスなどにより左右されることに注意すべきである⁷⁾。

EUSでは、胃壁周囲に描出される“境界明瞭で楕円形、低エコーを呈する5mm以上の腫瘍”を転移陽性リンパ節と定義したところ、感度54%、正診率81%であり、胃壁から離れたリンパ節や早期胃癌、未分化癌に限るとさらに感度、正診率が低下したと報告されている¹²⁾。

3) その他

MRIのリンパ節描出率はCT、USに比べて良好で、特にCTに比べ径1cm以下のリンパ節の描出に優れている⁷⁾。しかしMRIは描出されるリンパ節が増える分、実際に転移のあったリンパ節の割合はむしろUSより劣る結果が報告されている。

胃癌は、従来FDG-PET検査で描出されにくい疾患であることが知られている。Mukaiら¹³⁾はFDG-PETを用いた術前リンパ節転移診断で感度35%、特異度97%、正診率68%と報告している。同じ対象でのCTとの比較では、感度、正診率では劣るものの、特異度はCTよりも優れていた。彼らは、特に進行胃癌でのFDG-PETとCTの併用がリンパ節転移診断に有用であろうと考察している。

V. Sentinel Node Navigation Surgery

1. センチネルリンパ節生検

食道癌、胃癌において、術前リンパ節転移画像診断の精度がまだまだ不十分であることは先述した通りである。しかし、術中のリンパ節転移診断のために郭清した全てのリンパ節を迅速病理診断に提出するのは病理診断に要する時間やその労力からみて現実的ではない。センチネルリンパ節理論は、この問題を解決し、まったく新しい個別化縮小術式を開発する基本的概念となるものである。センチネルリンパ節 (sentinel node: 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 (SN 理論) が成立すれば、SN にリンパ節転移がなければ SN 以外のリンパ節郭清は不必要と考えることができる。sentinel node navigation surgery (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。早期胃癌は消化器癌のなかでは SN 理論研究が最も進んだ領域であり、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。

胃癌に対する SN 同定手技に関して、これまでに多数の単施設研究で良好な SN 同定率 (90~100%)、転移検出感度 (85~100%) が報告されている¹⁴⁾。教室では 2006 年までに、cT1N0 ないし cT2N0 胃癌症例 382 例 (うち腹腔鏡下手術 58 例) に対してトレーサーとして RI (^{99m}テクネシウムスズコロイド) + 色素 (isosulfan blue) 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%)。また現在、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期待されている。

通常、手術前日内視鏡下に ^{99m}テクネシウムスズコロイドを病変直下の粘膜下層に 0.5ml ずつ全周 4 カ所に注入し、約 5 時間後に SN 同定のための術前 lymphoscintigraphy を行っている¹⁵⁾。本稿のテーマである術前画像診断という観点から、術前 lymphoscintigraphy は SN の撮像、同定を可能にする有用な検査であるといえる (図 1)。とくに、食道癌に対しては、その頸部から腹部までに及ぶ多彩なリンパ節転移分布状況から、術前 lymphoscintigraphy により SN の部位を把握しておくことはきわめて有効である。

実際の SN 生検手技としては、1) 加刀直後に術中

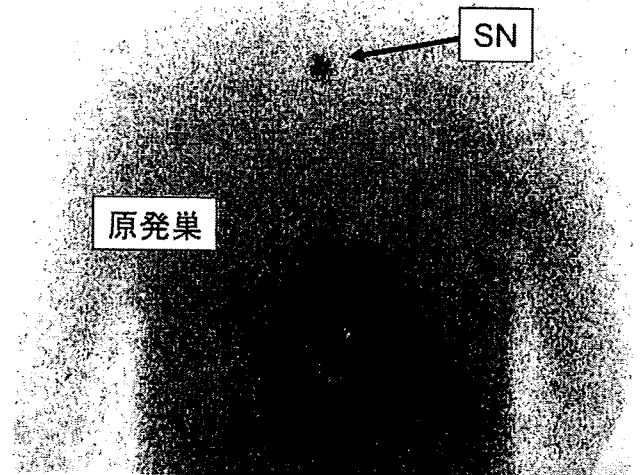


図 1 胸部下部食道癌の術前 lymphoscintigraphy (一例)

内視鏡を用いて isosulfan blue を腫瘍周囲の粘膜下層に 0.5ml ずつ全周 4 カ所注入すると、色素注入後より病巣部から青く染まったリンパ管が視認できるので、色素注入約 15 分後にこれをたどっていくと青く染まったリンパ節 (blue node) が同定される。2) さらに小型ガンマプローブ (Navigator GPS™) を用いて RI の集積した SN (hot node) を同定する。hot node と blue node はほとんどの症例で一致するが、一致しない例もあるため注意を要する。3) SN のサンプリングあるいは SN を含むそのリンパ領域 (SN basin) の切除を行う。摘出した SN basin は back table で RI 集積を測定し SN を同定、術中迅速病理診断を行っている。

SN 同定のためのトレーサーの種類としては、他に色素法の indocyanine green (ICG) や patent blue があり、最近では ICG の蛍光発色を検出する方法などが検討されている。

2. 早期胃癌に対する Sentinel Node Navigation Surgery

最近では腹腔鏡下胃癌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^{16)~18)}。今後胃癌における SN 理論の妥当性が証明され、SN 生検の標準手技が確立すれば、SN 転移陰性早期胃癌は、郭清の完全省略、胃 (原発巣) の局所切除だけで根治術とすることが理論的に可能である。しかし、偽陰性 (SN には転移がみられないのに SN 以外のリンパ節に転移を認める) の

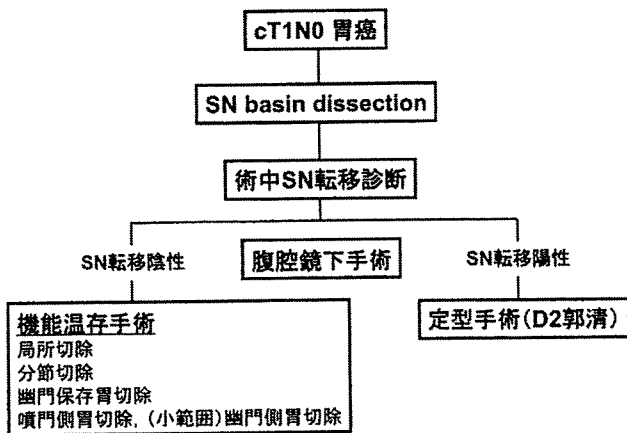


図2 術中センチネルリンパ節生検を応用した早期胃癌に対する胃機能温存・個別化縮小手術

問題を考慮すると、より安全域のある根治性を損なわない術式として、SNを含むそのリンパ領域(SN basin)を選択的に郭清する術式(SN basin dissection)が推奨される。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、これまでの検討では実際のリンパ節転移はSN basin内に存在し、また限定される症例が多いことが明らかとなっている。われわれは臨床研究としてこのような胃機能温存・個別化縮小手術を腹腔鏡下に施行することに着手しているが、術中SNに明らかな転移が認められた症例では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(図2)。また腹腔鏡下のSN生検については今後精度の検証を慎重に進める必要があると考えている。

VI. 3D-CT画像を用いた腹腔鏡下胃切除術

MDCTを用いた3次元画像構築は、機器の改良と画像処理ソフトの開発により、以前より鮮明な画像が得られるようになり、実質臓器である肝・脾領域では、3D-CT画像が術式の決定に利用されるようになってきている。最近では消化管領域においても、3D-CT画像を応用することが可能である¹⁾¹⁹⁾。

李ら¹⁹⁾は腹腔鏡下胃癌手術に際して術前にMDCTによる3D-CT angiography画像を構築し、術前のシミュレーションとして利用している。彼らは、腹腔鏡画面の方向に一致した3D-CT画像を構築し、胃の透過度を上げ、静脈系を青色で表示するなどの工夫により、胃と動脈、静脈の解剖学的位置関係を立体的に描

出することができるとしている。とくにこの3D-CT画像から、右胃動脈の分岐形態や左胃静脈の走行、左肝動脈が左胃動脈から分枝しているようなバリエーションを術前に確認しておくことができるのは、手術の安全性の面において、また確実なリンパ節郭清を施行する上でも有用である。しかし、これまでの学会発表では、#14Vや#6郭清に必要な十二指腸や脾周囲の細かい血管の描出はまだ十分とは言えないこと、術中行われる胃の挙上、脱転を想定した画像構築が困難であることなどが報告されており²⁰⁾、今後解決すべき問題点を多く含んでいる。

VII. おわりに

各種画像診断技術の進歩にもかかわらず、術前画像による食道癌、胃癌リンパ節転移診断がいまだ不十分であることから、SN生検は術中リンパ節転移診断の有効な手段としてこれを応用したSNNSとともに今後臨床応用が進むものと考えられる。また3次元画像技術を駆使した画像診断については、術前に腫瘍局在と血管解剖などの情報をより正確に得ることができれば、内視鏡外科手術の安全性を担保する一助となりうるはずであり今後の展開が期待される。

文 献

- 1) 杉本真樹, 安田秀喜, 幸田圭史, 他: OsiriXによるCAD(コンピュータ支援診断)システム構築(8)二酸化炭素MDCTによるfusion virtual arterio-gastrographyとvirtual gastroscopyの胃癌診断と胃切除ナビゲーション. 消化器外科, 30: 1517-1526, 2007.
- 2) 河原郁夫, 藤本公則, 魚住 淳, 他: 癌リンパ節転移のCT, MRI診断. 日気食会報, 48: 111-118, 1997.
- 3) 有馬美和子, 多田正弘: 食道癌のEUS診断. 臨床消化器内科, 20: 1499-1505, 2005.
- 4) Yoon YC, Lee KS, Shim YM, et al.: Metastasis to regional lymph nodes in patients with esophageal squamous cell carcinoma; CT versus FDG PET for presurgical detection prospective study. Radiology, 227: 764-770, 2003.
- 5) Kato H, Kuwano H, Nakajima M, et al.: Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. Cancer, 94: 921-928, 2002.
- 6) 安井昌義, 小林研二, 藤谷和正, 他: CTによる胃癌の術前リンパ節転移診断の現状. 日臨外会誌, 61: 618-622, 2000.
- 7) 磯崎博司, 岡島邦雄, 野村栄治, 他: 胃癌リンパ節転移の術前診断と治療. 癌と化療, 23: 1275-

6. 上部消化管疾患

- 1283, 1996.
- 8) 藤村 隆, 米村 豊, 谷口桂三, 他: 術前CTによる胃癌のリンパ節転移診断. 北陸外科学会誌, 16 : 23—26, 1997.
 - 9) Fukuya T, Honda H, Hayashi T, et al.: Lymph-node metastases: efficacy for detection with helical CT in patients with gastric cancer. *Radiology*, 197 : 705—711, 1995.
 - 10) Shinohara T, Ohyama S, Yamaguchi T, et al.: Preoperative TNM staging of advanced gastric cancer with multi-detector row computed tomography. *JMAJ*, 48 : 175—182, 2005.
 - 11) 森田英夫: リンパ節の画像診断. 消化管. 臨床画像, 22 : 74—79, 2006.
 - 12) 中村常哉, 田近正洋, 河合宏紀: 切開・剥離法 (ESD) に必要な胃癌術前診断—超音波内視鏡診断. 胃と腸, 40 : 779—789, 2005.
 - 13) Mukai K, Ishida Y, Okajima K, et al.: Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer. *Gastric cancer*, 9 : 192—196, 2006.
 - 14) 竹内裕也, 北川雄光, 才川義朗, 他: センチネルリンパ節理論の消化器癌への応用—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. 臨床消化器内科, 22 : 1123—1126, 2007.
 - 15) 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, 30 : 1481—1487, 2007.
 - 16) 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.
 - 17) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al.: Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling in esophageal and gastric cancer. *Surg Clin N Am*, 11 : 293—304, 2002.
 - 18) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al.: Sentinel lymph node mapping in esophageal and gastric cancer. *Cancer Treat Res*, 127 : 123—139, 2005.
 - 19) 李 相雄, 篠原 尚, 野村栄治, 他: 3D-CT画像に基づく腹腔鏡下胃癌手術. 手術, 57 : 679—684, 2003.
 - 20) 藤原道隆, 小寺泰弘, 三浦進一, 他: 腹腔鏡下胃切除術における3D-CT: angiographyを使用した画像支援. 日本消病会誌, 100 臨増: A648, 2003.

PREOPERATIVE DIAGNOSIS OF LYMPH NODE METASTASES AND SENTINEL NODE NAVIGATION SURGERY IN PATIENTS WITH UPPER GASTROINTESTINAL CANCER

Hiroya Takeuchi and Yuko Kitagawa

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

In spite of recent advances in diagnostic tools such as computed tomography, endoscopic ultrasonography, and positron-emission tomography, preoperative diagnosis of lymph node metastases in patients with upper gastrointestinal (GI) cancer has been problematic because of the low sensitivity and accuracy in the detection of micrometastases. To overcome this issue, the sentinel node (SN) concept has attracted attention in recent years and is anticipated to become a novel diagnostic tool for the identification of clinically undetectable lymph node metastases in patients with early upper GI cancer. For early-stage gastric cancer, in which a better prognosis can generally be achieved using conventional surgical approaches, individualized, minimally invasive gastrectomy based on a combination of laparoscopic surgery with SN navigation surgery should be established as the next surgical milestone. Several issues remain to be resolved in laparoscopic gastrectomy with three-dimensional computed tomography navigation.

© Japan Surgical Society Journal Web Site : <http://journal.jssoc.or.jp>

特集 術前・術中のリンパ節転移診断の方法とその有用性

胃癌における術前・術中のリンパ節転移診断の方法とその有用性

竹内 裕也 才川 義朗 和田 則仁 須田 康一 北川 雄光

臨 床 外 科

第63巻 第3号 別刷

2008年3月20日 発行

医学書院

胃癌における術前・術中の リンパ節転移診断の方法とその有用性*

慶應義塾大学医学部外科

竹内 裕也

才川 義朗

和田 則仁

須田 康一

北川 雄光

* Pre-and intra-operative diagnosis of lymph node metastasis in patients with gastric cancer

キーワード：胃癌，リンパ節転移，CT，MRI，センチネルリンパ節

要旨：現在，早期胃癌では腫瘍径や肉眼型，組織型などから深達度診断やリンパ節転移頻度予測が可能となっている。しかし，CT，US，EUS，MRIなどの術前画像によるリンパ節転移診断はいまだ不完全と言わざるを得ず，実際に郭清範囲を決めるのは術中のリンパ節の視触診や迅速病理診断に委ねられることが多いのが現状である。センチネルリンパ節（SN）生検は，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って，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。またSN転移陰性早期胃癌に対する胃局所切除術や分節切除術は新しい機能温存・個別化縮小手術として注目されている。

はじめに

わが国では先達のたゆまぬ努力により，胃癌の診療においてはつねに世界最高水準の診断・治療が行われてきた。特に胃X線造影および胃内視鏡による胃癌診断技術は胃癌の内視鏡治療や外科手術などととも世界に比類ないレベルに達しているものと言える。早期胃癌では腫瘍径や肉眼型，組織型などから深達度診断やリンパ節転移頻度予測までが可能となっている¹⁾。「胃癌治療ガイドライン」¹⁾では，その進行度によって適正なリンパ節郭清範囲が明確に示されており，日常診療の一助となっている。しかし，術前画像によるリンパ節転移診断はいまだ不完全と言わざるを得ず，実際に郭清範囲を決めるのは術中のリンパ節の視触診や迅速病理診断に委ねられることが多いのが現状である。一方で，腹腔鏡下胃癌手術の台頭によって，今後は術前のリンパ節転移診断がより重要になると考えられる。

本稿では，胃癌の術前・術中リンパ節転移診断方法とその成績について現状を概説する。

術前リンパ節転移診断

1. CT

これまで，造影CTを用いた胃癌の所属リンパ節転移診断について数多くの報告がなされてきた（図1）。様々な診断基準が報告されているが，その正診率は決して高いものではなく，いまだCTによるリンパ節転移診断能は十分ではない。

安井ら²⁾が，胃癌手術時に郭清された1,949個のリンパ節の長径を調べたところ，転移陰性リンパ節（1,670個）は平均4.5mm，転移陽性リンパ節（279個）は6.7mmであったと報告した。また，転移陽性リンパ節は陰性リンパ節に比べてCT上，リンパ節辺縁が整に描出される傾向が高いものの，内部造影像に差はなかったとしている。さらに，CT画像によるリンパ節転移陽性の診断基準を長径1cm以上かつ辺縁整なリンパ節としたと

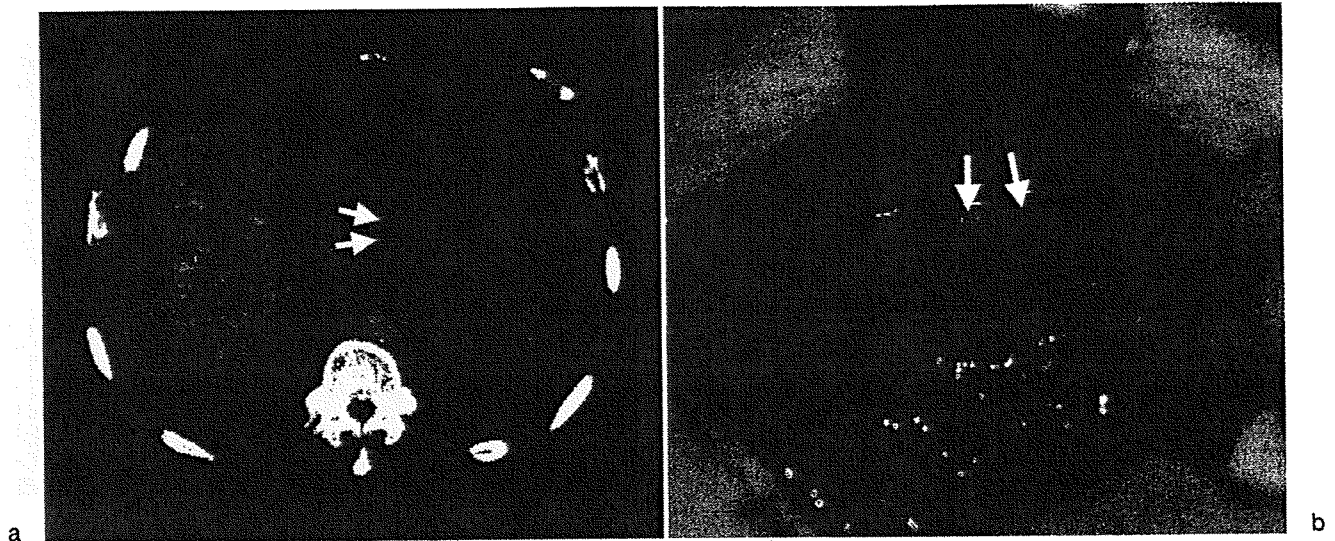


図1 進行胃癌のリンパ節転移

a : 造影 CT. 造影効果のある円形の#1, #3, #7 リンパ節 (矢印) が複数描出される。
 b : 術中写真. CT 所見に一致して小彎領域に複数のリンパ節 (矢印) が認められる。

ころ、小彎領域リンパ節では描出感度 36%、特異度 94%、正診率 57%、大彎領域では描出感度 0%、特異度 0%、正診率 48%、腹腔動脈領域では描出感度 28%、特異度 63%、正診率 75%であった。

磯崎ら³⁾も同様に郭清されたリンパ節と画像で描出されたリンパ節の比較検討を行っている。彼らは、CT のリンパ節描出率は 19%で、CT で描出されるリンパ節の長径が 1.0~1.5 cm であった場合の実際の転移率は 46%、1.5 cm 以上では 80%であったが、1.0 cm 以下のリンパ節でも 25%に転移を認めたと報告している。

これまでのほかの報告を含めても、長径 1 cm 以上のリンパ節を転移陽性とした場合の正診率はおおむね 40~80%程度であり、この診断基準には限界があると言える⁴⁾。Fukuya ら⁵⁾は 5 mm ヘリカル CT を用いて長径 5 mm 以上のリンパ節を検討しており、転移陽性検出感度は 75%と報告している。しかし同時に、5 mm ヘリカル CT を用いても長径 5~9 mm のリンパ節のうちの 45%しか描出されないとしている。その後、2 相造影 CT などの検討でも転移予測率はあまり改善していない。

最近では multi-detector row CT (以下、MDCT) を用いた検討がなされているが、Shinohara ら⁶⁾は長径 8 mm 以上、円形であることを転移リンパ節の条件としたところ、リンパ節転移予測正診

率は 83%であり、術中の視触診や術中迅速病理診断などによる術中転移診断と遜色ない良好な結果を得たと報告している。しかし、MDCT は再構成画像を用いることなど診断に至るまでの煩雑さが指摘されている⁷⁾。

2. 超音波検査 (US) と超音波内視鏡 (EUS)

超音波検査 (以下、US) では一般に胃周囲リンパ節の描出が極めて不良であり、磯崎ら³⁾は手術時に郭清された総リンパ節の 5%しか US で描出されなかったとしている。腹腔動脈周囲リンパ節転移の有無を検索するには有効であるという報告もみられるものの、US によるリンパ節の描出は術者の技量や患者の肥満、腸管ガスなどによって左右されることに注意すべきである。

超音波内視鏡 (以下、EUS) が胃癌の術前リンパ節転移診断に有用であるか否かは議論の分かれるところである。中村ら⁸⁾は、EUS で胃壁周囲に描出され、境界明瞭で楕円形、低エコーを呈する 5 mm 以上の腫瘤を転移リンパ節と定義したところ、感度 54%、正診率 81%であり、早期胃癌、未分化癌に限るとさらに感度が低下することを報告している。また、リンパ節が腫瘍から離れるにしたがって正診率も低下する傾向がみられた。

これまでの報告では、EUS のほうが CT よりも若干優れているとの報告が多い⁹⁾。しかし、EUS

による転移リンパ節の診断基準が確立していないため、今後も診断基準に関する検討が必要であろう。

3. MRI

先の磯崎ら³⁾の報告では、MRIのリンパ節描出率は34%とCT、USに比べて良好で、特にCTに比べ径1cm以下のリンパ節の描出に優れていた。MRIではT1強調画像で脂肪とリンパ節の区別が比較的容易であること、横断像だけでなく矢状断像、冠状断像からの診断が可能であることなどが小さなリンパ節の描出を可能としている。しかし、MRIは描出されるリンパ節が増える分、実際に転移のあったリンパ節の割合は40%程度にすぎず、むしろUSより劣る結果であった。

4. FDG-PET

胃癌はFDG-PETで描出されにくい疾患であることが知られている。Chenら¹⁰⁾は、FDG-PETを用いた術前リンパ節転移診断の正診率が47%とCT単独よりも劣っており、CTと併用しても68%であったと報告した。またMukaiら¹¹⁾は同様の検討でFDG-PETの感度は35%、特異度97%、正診率68%と報告している。同じ対象でのCTとの比較では感度、正診率では劣るものの、特異度はCTよりも優れていた。彼らは、特に進行胃癌でのFDG-PETとCTの併用がリンパ節転移診断に有用であろうと考察している。今後、PET-CTの普及によって、リンパ節検出感度、正診率の向上が期待される場所である。

術中リンパ節転移診断

1. 肉眼的リンパ節転移と組織学的リンパ節転移との乖離

術前のリンパ節転移診断が必ずしも正確ではないことは前項で概説した通りであるが、術中の肉眼的リンパ節転移と組織学的リンパ節転移との関係はどうであろうか。癌研究所病院外科の大規模な集計では、肉眼的リンパ節転移(N)と組織学的リンパ節転移(n)との一致率はN0(=n0)例で74%、N(+)(=n(+))例で約60%であった^{12,13)}。一方、たとえばN0と考えられていたのに実際はn(+))例であった症例が25%に認めら



図2 センチネルリンパ節(#4d)
内視鏡下に原発巣周囲へ色素(isosulfan blue)を注入すると、リンパ管を流出する色素(黒矢印)が腹腔鏡下に視認される。これをたどっていくと、青染する#4dリンパ節(青矢印)が認められる。こののち、#4d領域のSN basin dissectionを施行する。

れたように、肉眼的リンパ節転移よりも実際の組織学的リンパ節転移の程度が進んでいることが多かった。この結果は、術前転移診断のみならず、術中のリンパ節視触診でも正確な転移診断は困難であることを示唆するものであり、術中迅速病理診断や予防的リンパ節郭清(D number > N number)の重要性が認識される。

2. センチネルリンパ節生検

術中のリンパ節転移診断のために、郭清したすべてのリンパ節を迅速病理診断に提出するのはあまり現実的ではない。この問題を解決し、まったく新しい個別化縮小術式を開発する根拠となったのがセンチネルリンパ節理論である。センチネルリンパ節(sentinel node: 以下、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(図2)。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ほか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って、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。

一方、もしSN理論が成立すれば、SNにリンパ

節転移がなければ SN 以外のリンパ節郭清は不必要と考えることができる。Sentinel node navigation surgery (以下, 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。すでに乳癌では SN 理論の妥当性および臨床的有用性が実証され¹⁴⁾, SN 転移診断に基づく腋窩郭清の省略など個別化縮小手術が実践されている。早期胃癌は消化器癌のなかでは SN 理論研究が最も進んだ領域であり, 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。

胃癌に対する SN 同定手技に関して, これまでに多数の単施設研究で良好な SN 同定率 (90~100%) と転移検出感度 (85~100%) が報告されている¹⁵⁾。当科では 2006 年までに cT1N0 ないし cT2N0 症例の 382 例 (うち腹腔鏡下手術は 91 例) に対して RI+色素併用法による SN 生検を施行した (SN 同定率 96%, 転移検出感度 99%)。

最近では腹腔鏡下胃癌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^{16~18)}。現在, 色素 (isosulfan blue) と RI (^{99m}テクネシウムスズコロイド) 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) 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。登録参加施設は全国 12 施設であり, 目標集積症例数は 500 例を予定しているが, 2006 年 12 月で 300 例を超え, 現在順調に登録集積中である。

3. センチネルリンパ節術中微小転移診断

SN における胃癌微小転移検出のための術中迅速病理診断は, 従来は数切片の限られたスライドの顕微鏡下での検索であり, たとえ免疫組織染色を用いたとしてもその検出感度には限界があった。われわれの約 250 例の検討では, HE 染色だけの術中迅速病理診断では永久標本診断と比べ 23% の症例で転移ありの診断ができなかった。これに術中免疫組織染色を加えても 8% の症例がやはり転移を診断できなかった。

近年 RT-PCR 法や OSNA 法などの分子生物学的手法を用いて形態学的には捕捉し得ない癌細胞まで検出することが可能となってきた。これらの手法はリンパ節全体を一度に検索できる利点を有するものの, こうした高感度な手法で検出された「癌細胞」, つまり癌細胞特異的 DNA や癌細胞特異的 mRNA 発現をはたして癌転移と診断してよいのかは意見の分かれるところである。われわれは術中迅速診断法として 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。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, 今後さらなる検証が必要である¹⁹⁾。

4. センチネルリンパ節生検を応用した早期胃癌に対する機能温存・個別化縮小手術

今後, 胃癌における SN 理論の妥当性が証明され, SN 生検の標準手技が確立すれば, SN 転移陰性早期胃癌は郭清の完全省略, 胃 (原発巣) の局所切除だけで根治術とすることが理論的には可能である。しかし, 偽陰性 (SN には転移がみられないのに SN 以外のリンパ節に転移を認める) の問題が完全には解決されていない現状では, 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。すなわち, 現時点では SN を含むそのリンパ領域 (SN basin) を選択的に郭清する術式 (SN basin dissection) がよいと考えている。SN 同定の技術的問題や術中迅速診断の見逃しによって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。また, 術中の SN だけのサンプリングは原発巣に残存する RI の shine through effect によって同定が容易でないこともあるため, われわれは現在, まず SN basin dissection を行ったのち back table で RI 集積を測定し, 術中迅速病理診断と RT-PCR 診断を行っている。

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 (図 3)。しかし, SN 転移陰性で術中に SN が 1 領

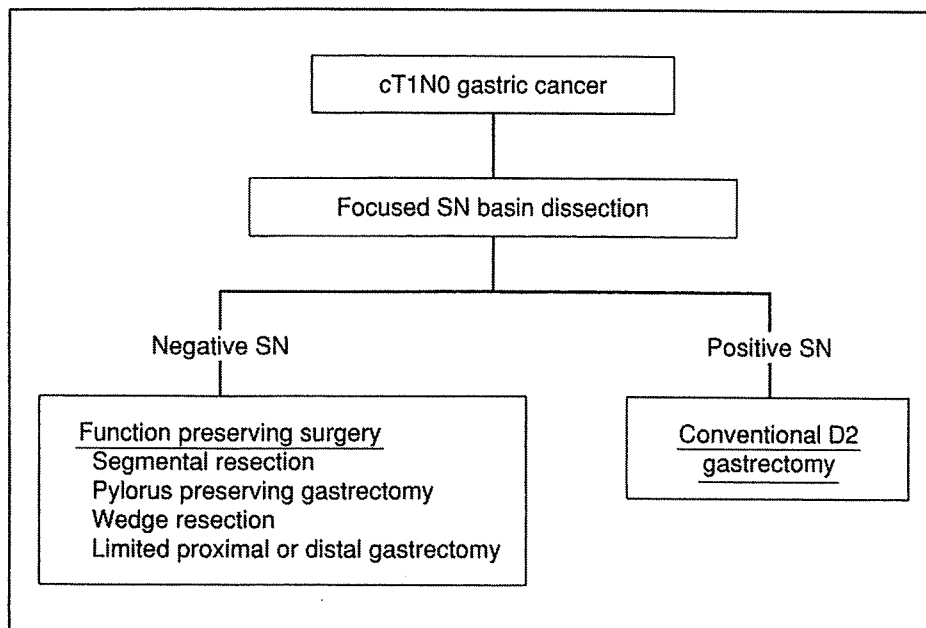


図3 センチネルリンパ節生検を応用した早期胃癌に対する機能温存・個別化縮小手術

域に限定される場合は、その領域の basin dissection と原発巣を含む胃局所切除が可能である。また、SN が 2 領域（小彎，大彎）にわたる場合は、その 2 領域の basin dissection と原発巣を含む胃分節切除が可能と考えられる²⁰⁾。われわれはこのような個別化縮小手術を腹腔鏡下に施行することに着手しているが、腹腔鏡下の SN 生検については今後精度の検証を慎重に進める必要があると考えている。

おわりに

胃癌の術前・術中リンパ節転移診断方法について概説した。各種の画像診断技術の進歩にもかかわらず、術前画像による胃癌リンパ節転移診断はいまだ不十分である。現時点では術中リンパ節転移診断が重要であることは明白であり、その意味で SN 生検は新たな break through となることが期待される。しかし、精度の高い SN 生検はどの施設でも容易に可能というわけではない。SN 転移陰性早期胃癌に対する機能温存・個別化縮小手術は画一的な定型手術を行うよりも高度な手術であると言える。一方、安全性、根治性の担保は必要不可欠であり、早期胃癌における SNNS 標準手技の確立と臨床的意義の検証を目的とした多施設

共同研究の結果が待たれるところである。

文献

- 1) 日本胃癌学会（編）：胃癌治療ガイドライン。金原出版，2004
- 2) 安井昌義，小林研二，藤谷和正，他：CT による胃癌の術前リンパ節転移診断の現状。日臨外会誌 61：618-622，2000
- 3) 磯崎博司，岡島邦雄，野村栄治，他：胃癌リンパ節転移の術前診断と治療。癌と化療 23：1275-1283，1996
- 4) 藤村 隆，米村 豊，谷口桂三，他。術前 CT による胃癌のリンパ節転移診断。北陸外科学会誌 16：23-26，1997
- 5) Fukuya T, Honda H, Hayashi T, et al: Lymph-node metastases: efficacy for detection with helical CT in patients with gastric cancer. Radiology 197: 705-711, 1995
- 6) Shinohara T, Ohyama S, Yamaguchi T, et al: Preoperative TNM staging of advanced gastric cancer with multi-detector row computed tomography. JMAJ 48: 175-182, 2005
- 7) 森田英夫：消化管。臨画像 22：74-79，2006
- 8) 中村常哉，田近正洋，河合宏紀，他：切開・剥離法（ESD）に必要な胃癌術前診断—超音波内視鏡診断。胃と腸 40：779-789，2005
- 9) 赤星和也，隅田頼信，村田篤彦，他：胃癌の EUS 診断。臨消内科 20：1507-1514，2005
- 10) Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al: Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. Cancer 103: 2383-2390, 2005
- 11) Mukai K, Ishida Y, Okajima K, et al: Usefulness of pre-

- operative FDG-PET for detection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 9 : 192-196, 2006
- 12) 中島聰總：胃癌 10000 例の表解析. *癌と化療* 21 : 1813-1897, 1994
- 13) 下山省三, 上西紀夫：胃癌の診断に関する最新のデータ. *臨外* 62 : 177-188 (増刊号), 2007
- 14) 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
- 15) 竹内裕也, 北川雄光, 才川義朗, 他：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
- 16) 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
- 17) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al : Intra-operative lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling in esophageal and gastric cancer. *Surg Clin N Am* 11 : 293-304, 2002
- 18) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al : Sentinel lymph node mapping in esophageal and gastric cancer. *Cancer Treat Res* 127 : 123-139, 2005
- 19) Takeuchi H, Wascher RA, Kuo C, et al : Molecular diagnosis of micrometastasis in the sentinel lymph node. *Cancer Treat Res* 127 : 221-252, 2005
- 20) 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. *消外* 30 : 1481-1487, 2007
- (TAKEUCHI Hiroya, et al 慶應義塾大学医学部外科 : ☎ 160-8582 東京都新宿区信濃町 35)

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¹⁾。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。