

広汎子宮全摘術（神経温存）

術式の流れ（右尿管剥離を含む）▶▶動画つき

1. 円靭帯ならびに付属器の処理

右円靭帯を切断。右尿管剥離し、ベンローズ6号で吊り上げた状態。右卵巣を残しつつ子宮から切断縫合（写真1）。

2. 骨盤内リンパ節郭清

右側骨盤内リンパ節郭清は、はじめに右側腸腰筋と右側外腸骨動静脈を剥離し、腸腰筋への栄養枝動静脈を切断結紮する。外腸骨動静脈を露出させるようにリンパ節を郭清する。さらに、内腸骨動脈、骨盤底静脈を損傷しないように露出させ、閉鎖神経を分離しつつ郭清する（写真2）。

3. 子宮動脈と尿管の局在確認

右子宮動脈の分離切断、結紮を行う。浅子宮静脈が基靭帯血管へ交通する部分を分離し、切断結紮する（写真3）。この時の分離は尿管外側に沿って中枢側から末梢側へ剥離操作を行う。右側尿管と子宮との間にある、いわゆる尿管トンネルの入口部（右側膀胱子宮靭帯前層、後層の間隙）を露出する（写真4）。

4. 子宮後方の処理にて下腹神経の確認

ダグラス窩の後腹膜を切開し、直腸を子宮と腔壁より剥離する（写真5）。右仙骨子宮靭帯切断。直腸と下腹神経を剥離する（写真6）。

5. 骨盤内臓神経の分離と右基靭帯血管部分の切断

右基靭帯の血管部分を骨盤内臓神経と分離し（写真7）、右基靭帯の血管部分を切断する（写真8）。右膀胱側腔の腔壁に沿って横走する傍腔血管を確認する（矢印部分）。

6. 下腹神経子宮枝と腔枝の分離・切断結紮

右下腹神経子宮枝の分離・切断結紮（写真9）を行い（クーパーで行い電気メスは使用しない）、さらに右下腹神経の腔枝の分離切断（写真10）を行う。

7. 膀胱子宮靭帯前層の処理

膀胱腹膜の切断と子宮・腔壁からの膀胱の剥離（写真11）。右子宮動脈を子宮側に牽引しつつ尿管トンネルを拡張し、右尿管を膀胱方向に圧排しつつ、膀胱子宮靭帯を分離し、前層鉗子で把握する（写真12）。右尿管をさらに膀胱側に圧排し、鉗子から遠ざける（写真13）。膀胱子宮靭帯の前層切断縫合（写真14）。同靭帯前層の外側上部を分離し切断結紮する。これにより尿管が膀胱方向へ移動する（写真15）。同靭帯の前層の残りを分離切断縫合（子宮頸部側）する（写真16）。

8. 膀胱子宮靭帯後層の処理

膀胱子宮靭帯後層の一部を分離切断縫合する（写真17）。尿管を末梢方向にさらに剥離するため、膀胱筋層の一部を切断（写真18）。クーパーで尿管を末梢側に下げ、傍腔血管と膀胱子宮靭帯の後層との間隙を露出させる（写真19）。この高さは、基靭帯切断端の下端より下方まで分離。この時、傍腔血管を損傷しないように行う。膀胱子宮靭帯後層の切断縫合（写真20）。膀胱子宮靭帯の後層の切断縫合後、膀胱への神経が温存されている（写真21）。

9. 後腹膜の処理

右卵巣を後腹膜を通して、骨盤外の右側腹壁に縫合し、クリッピングし目印とする。後腹膜は正中のみ縫合し、両側とも開放してセプラフィルム®を貼る。ドレーンを両側の後腹膜腔に入れ、腹壁から低吸引する。

10. 膀胱神経温存広汎子宮全摘術、左卵巣卵管切除術の摘出物（写真22）

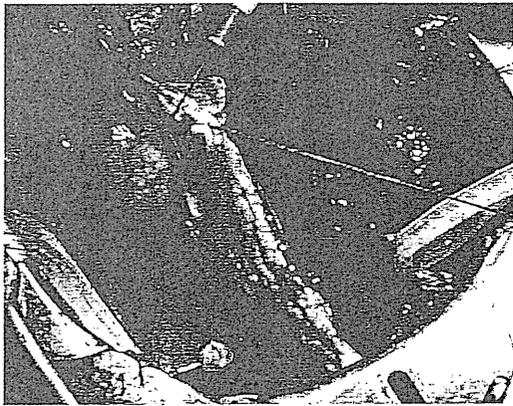


写真1 右卵巣固有靱帯の切断

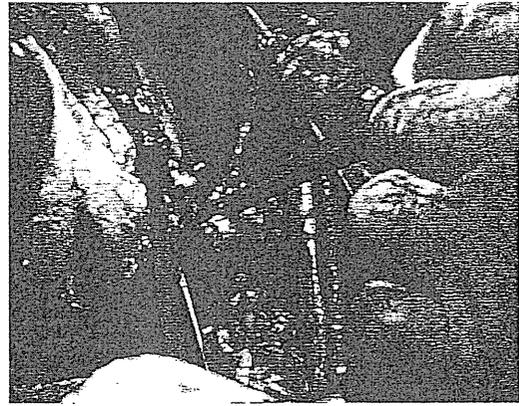


写真2 骨盤リンパ節郭清

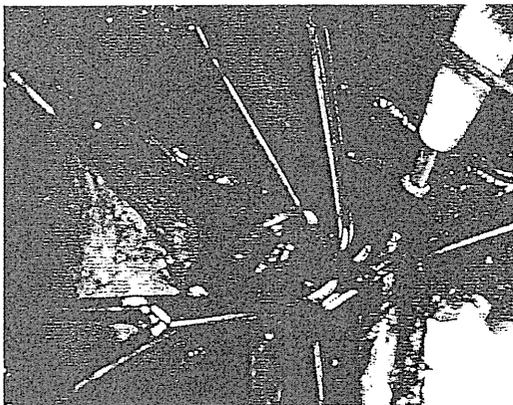


写真3 右子宮動脈と浅子宮静脈の切断結紮

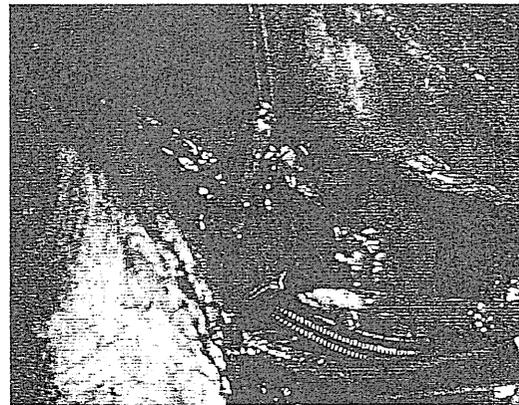


写真4 尿管トンネルの入口部の露出



写真5 ダグラス窩腹膜の切開



写真6 下腹神経の確認と剥離



写真7 基靱帯血管部分と骨盤内臓神経の分離



写真8 基靱帯血管部分の切断

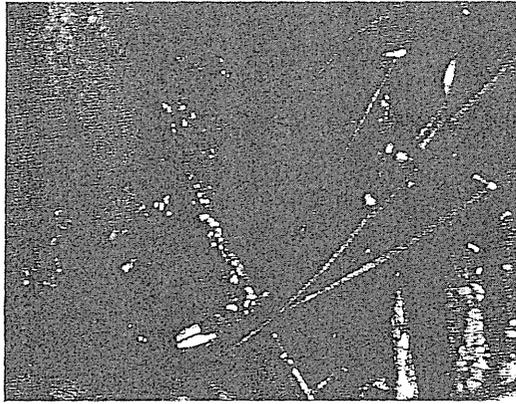


写真9 右下腹神経子宮枝の切断結紮



写真10 右下腹神経腔枝の分離切断



写真11 膀胱剥離



写真12 膀胱子宮靭帯の前層を鉗子で把握

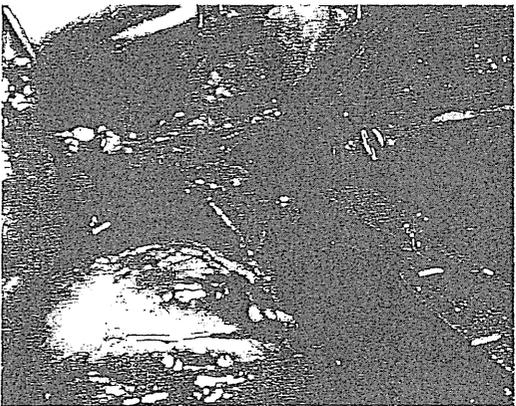


写真13 右尿管の膀胱側への圧排



写真14 膀胱子宮靭帯前層切断縫合

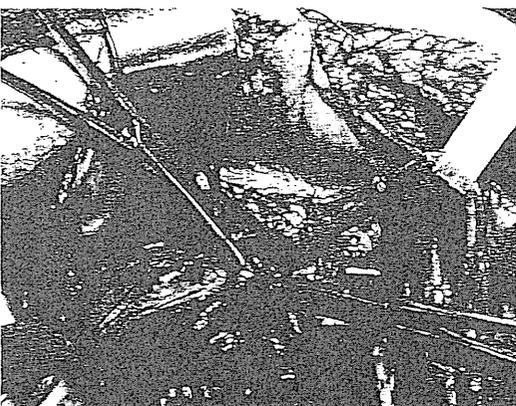


写真15 膀胱子宮靭帯前層外側上部の分離切断



写真16 膀胱子宮靭帯前層の残存部の分離切断



写真17 膀胱子宮靱帯後層の一部を分離切断ならびに縫合



写真18 膀胱筋層の一部の切断



写真19 コーパーにて尿管を末梢側に下げる

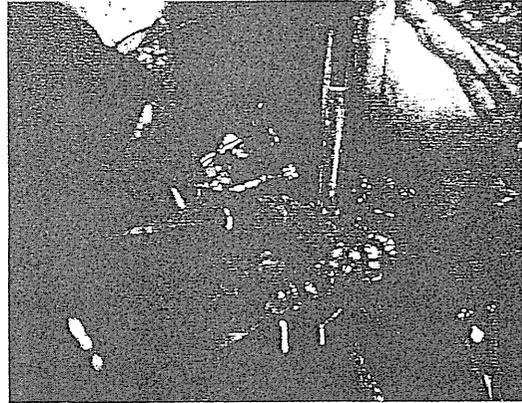


写真20 膀胱子宮靱帯後層の分離切断ならびに縫合の完了



写真21 膀胱への神経が温存されている状況を確認

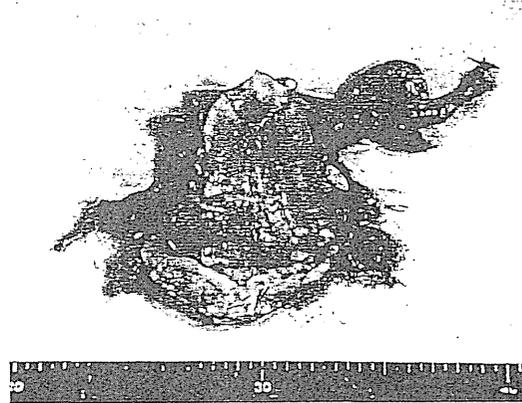


写真22 本術式における摘出物
(広汎全摘後の子宮と左付属器)

準広汎子宮全摘術

(子宮動脈からの尿管枝を温存する術式)

術式の流れ(患者左側尿管枝の温存) ▶動画つき

1. 子宮頸部の後方処理

ダグラス窩腹膜を切開し、直腸を子宮、膣より剥離する(写真1)。両側尿管を後腹膜より剥離後、ペンロースで吊り上げる。次いで、両側仙骨子宮靭帯の結紮切断縫合を行う(写真2 写真3)。

2. 子宮動脈周辺処理(右側尿管枝は切断, 左側尿管枝は温存)

右子宮動脈の分離, 切断, 結紮(写真4), 右浅子宮静脈の分離, 切断, 結紮(写真5), 右子宮動脈からの尿管枝を分離し(写真6), (右側での術式を表示)尿管枝を切断結紮する(写真7)。

3. 子宮頸部前方処理

膀胱腹膜を切開し, 膀胱を子宮頸部より正中部で剥離する(写真8)。

①患者右側で尿管枝を切断する術式

まず右側の処理を以下のごとく進める。

右側膀胱脚を分離, 切断, 結紮する。右側尿管トンネルの入口を確認する。右子宮動脈の尿管枝を切断し, 尿管トンネルを拡開する。右膀胱子宮靭帯前層を把握し尿管の遊離を確認する。右膀胱子宮靭帯前層を尿管枝を切断結紮する(写真9)。右膀胱子宮靭帯後層の一部切断結紮し, 尿管を膀胱側に分離する。傍膣血管, 右膀胱子宮靭帯後層, 基靭帯を露出する。傍膣血管, 膀胱子宮靭帯後層, 基靭帯の一部を一括し切断縫合する。右直腸膣中隔の一部を切断結紮する(写真10)。

②患者左側で尿管枝を温存する術式

次いで左側膀胱脚の分離, 切断, 結紮(写真11)を行い, 左側の尿管を圧迫しつつ, 尿管トンネルの入口の確認(写真12)を行う。左子宮動脈の尿管枝を残しつつ, 強湾の曲り鉗子で尿管を膀胱側に圧排しつつ尿管トンネルを拡開(写真13)し, 左膀胱子宮靭帯前層を縦曲り鉗子で把握する。尿管が遊離しているか確認(写真14)の後, 左膀胱子宮靭帯前層を尿管枝を残しつつ切断結紮する(写真15)。左膀胱子宮靭帯後層の一部を切断結紮し, 尿管を膀胱側に分離する(写真16)。左膀胱子宮靭帯の後層の表面を電気メスにて切開し, 尿管をさらに膀胱側に下げる。

4. 直腸膣中隔と傍膣血管・基靭帯の処理

傍膣血管, 左膀胱子宮靭帯後層, 基靭帯を露出(写真17)し, 左尿管を膀胱側に圧排しつつ, 傍膣血管, 膀胱子宮靭帯後層, 基靭帯の一部を一括で, 万能鉗子で把握し切断し8字縫合する。万能鉗子は膣壁が10mm切除できる高さで把握する(写真18)。

5. 子宮の摘出と膣壁の縫合

膣壁を正中部で切開し, 輪状切開して子宮を膣管から切断し摘出する(写真19)。その後, 膣壁を連続縫合し止血する(写真20)。

6. 骨盤内リンパ節郭清

子宮を準広汎子宮全摘術後, 両側骨盤内リンパ節郭清を施行する。

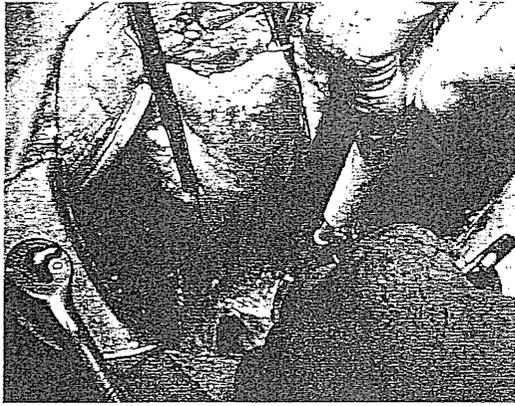


写真1 ダグラス窩腹膜を切開し、直腸を子宮、腔より剥離

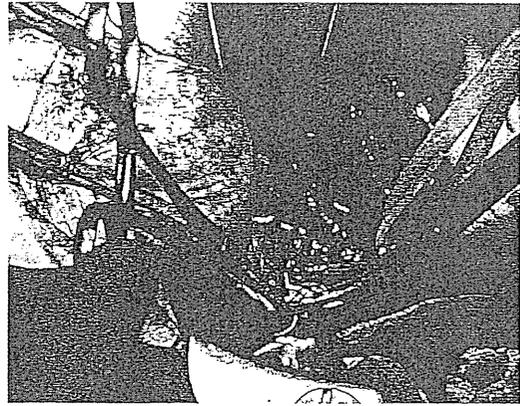


写真2 右側仙骨子宮靭帯の結紮切断縫合



写真3 左側仙骨子宮靭帯の結紮切断縫合

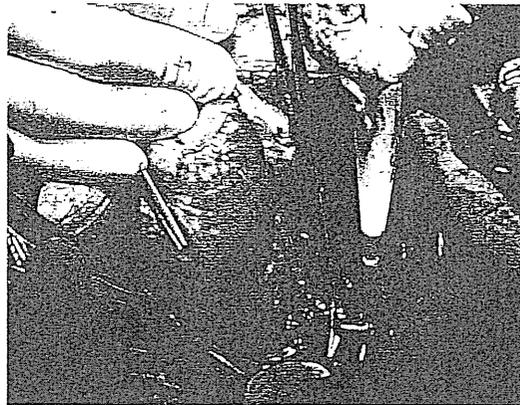


写真4 右子宮動脈の分離、切断、結紮

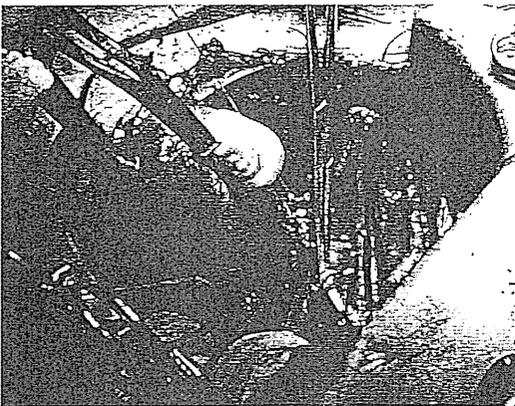


写真5 右浅子宮静脈の分離、切断、結紮



写真6 右子宮動脈からの尿管枝を分離

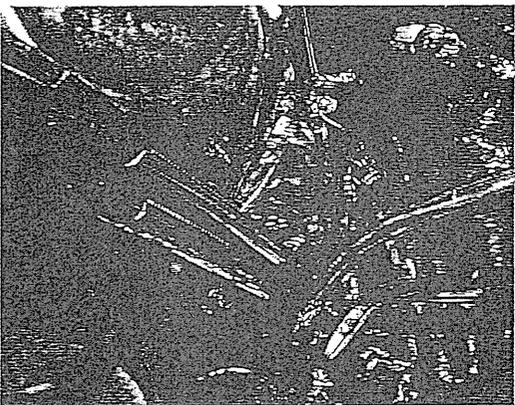


写真7 尿管枝の切断、結紮(患者右側)

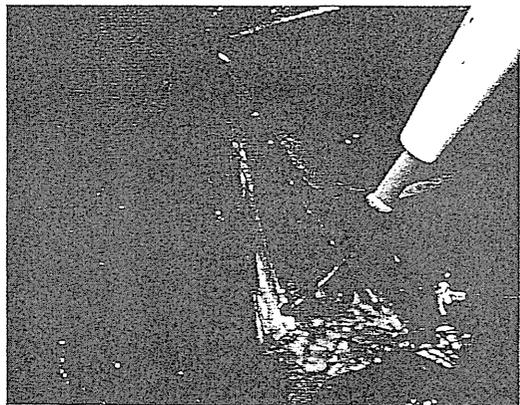


写真8 膀胱を子宮頸部より正中部で剥離

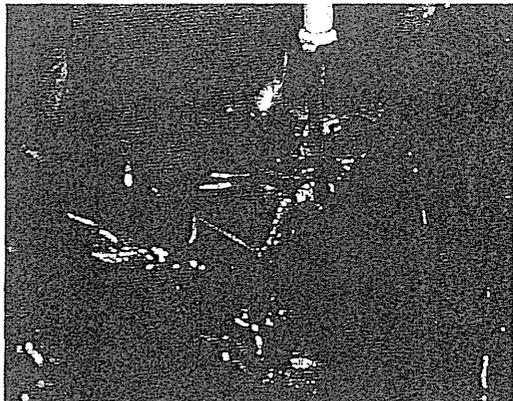


写真9 右膀胱子宮靭帯の切断，縫合



写真10 右直腸腔中隔の一部切断，結紮



写真11 左側膀胱脚の分離，切断，結紮



写真12 左側尿管トンネルの入口の確認



写真13 左子宮動脈の尿管枝を残しつつ，尿管トンネルを拡開



写真14 左膀胱子宮靭帯前層を把握し尿管の遊離を確認

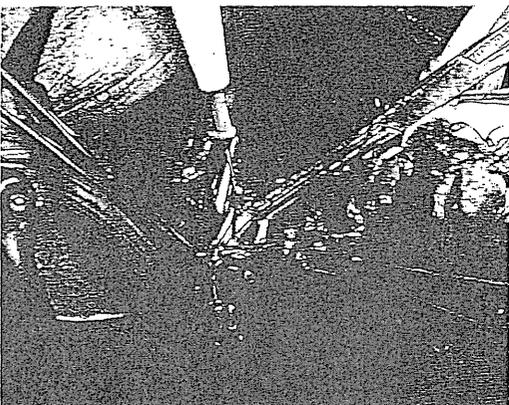


写真15 左膀胱子宮靭帯前層を尿管枝を残しつつ切断，結紮



写真16 左膀胱子宮靭帯後層の一部を切断結紮し，尿管を膀胱側に分離

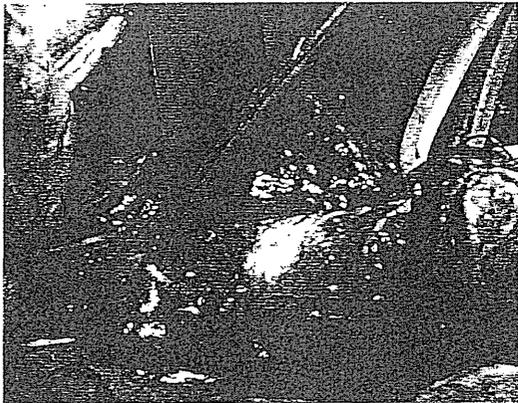


写真17 傍腔血管，左膀胱子宮靱帯後層，基靱帯を露出



写真18 傍腔血管，膀胱子宮靱帯後層，基靱帯の一部を一括し切断縫合



写真19 腔壁を正中中部より輪状切開し子宮を摘出

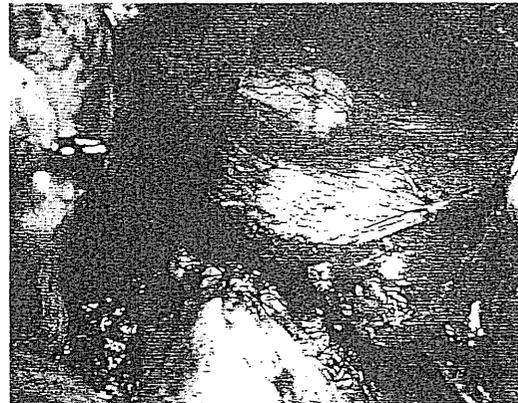


写真20 腔壁の連続縫合

子宮動脈から尿管枝の扱い

本術式では、子宮動脈からの尿管への栄養枝を切断する方法とその栄養枝を残して行う準広汎子宮全摘術がある。前者の尿管の栄養枝を切断する方法の方が子宮頸部の傍結合織をより多く取ることができるが、膀胱神経の損傷が強くなる欠点がある。子宮動脈の尿管枝を分離切断し、子宮動脈を子宮体部方向に吊り上げるために基靱帯に向かう浅子宮静脈および深子宮静脈を分離切断しないと思わぬ出血をする。この分離切断の要点は尿管に沿って頭側から足側の方向にライトアングル鉗子で静脈をすくい、分離切断することである。決して膀胱方向から腎方向に向かって静脈を分離してはならな

い。これをするると基靱帯血管を損傷しやすく出血しやすい。これが最も大事なコツである。一方、子宮動脈の栄養枝を残す術式では、尿管と仙骨子宮靱帯周囲の組織を十分剥離して、尿管が膀胱子宮靱帯の前層・後層の間に入る、いわゆる「尿管トンネルの入口」を展開することがコツのひとつである。またこの術式では前層と一緒に子宮動脈が切断されるので、追加で子宮動脈を二重に結紮する必要がある。両術式とも膀胱子宮靱帯の前層処理は、万能鉗子の曲がりもしくは基靱帯鉗子を用いて行う。これはクーパーを用いて行うよりも簡単にできる。

コラム

婦人科癌手術における リンパ浮腫の予防の試み

リンパ浮腫とはリンパ管やリンパ節の先天的の發育不全，または二次的な圧迫，狭窄，閉塞などによってリンパ流の阻害と減少のために生じた浮腫である。主として四肢にみられ，原因不明の原発性と原因が明らかな続発性に分けられる。リンパ浮腫の80%以上は続発性であり，続発性下肢リンパ浮腫の主な原因は婦人科手術におけるリンパ節郭清である。婦人科癌におけるリンパ郭清の範囲は，子宮頸癌では骨盤内，子宮体癌および卵巣癌では骨盤内から傍大動脈に及ぶ。婦人科癌におけるリンパ節郭清の基本概念は血管を剥き出しながらリンパ節をすべて切除することである。リンパ浮腫は重症化すれば発赤，疼痛や蜂窩織炎などにより歩行障害を引き起こして日常生活を著しく妨げる。患者はQOLが低下し，またボディイメージを損ねることにより，精神的な苦痛を受ける。がん治療の成績が向上する一方，このような術後の合併症を回避しQOLを向上させることは急務といえる。従来，下肢リンパ浮腫について術後治療は行われてきたが，効果の期待できる予防的な術式は確立されていないのが現状である。

1. 婦人科癌手術にてリンパ郭清を受けた患者の下肢リンパ浮腫の発現状況および日常生活への影響についての後方視的検討¹⁾

今回われわれは厚生労働省助成 第3次がん克服10ヵ年戦略事業(QOL改善を目指した外科療法の開発)として，まず子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌にてリンパ郭清を受けた患者の下肢リンパ浮腫の発現状況および日常生活への影響を調査し，関与する高危険因子を分析し改善策を後方視的に検討した。

対象は1997年1月1日から1998年12月31日の2年間で組織学的に証明された子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌例で後腹膜リンパ節郭清施行例かつ手術時に他の活動性悪性腫瘍がない例とした。10施設で登録症例は717例，除外症例は23例(除外症例の内訳は対象癌腫以外7例，重複癌9例，リンパ郭清なし7例)，解析症例は694例(子宮頸癌258例，子宮体癌301例，卵巣癌135例)であった。

調査項目は年齢，FIGO臨床進行期，転移の有無，妊娠回数，分娩回数，術後病理組織診断，骨盤内残存病変の有無，手術式(傍大動脈リンパ郭清と骨盤内リンパ節郭清の有無，大網切除の有無，子宮の切除法すなわち単純，準広汎，広汎子宮全摘，後腹膜の開放または閉鎖)，術前後の化学療法または放射線療法の有無である(表1)。

その結果，リンパ浮腫の発現頻度は27.2%(189/694例)であった。リンパ浮腫の発現時期は，一時的なリンパ浮腫の発現が平均2.6ヵ月であったのに対し，永続的なリンパ浮腫の発現は平均9.7ヵ月で両者間に統計学的有意差を認めた。また両側性リンパ浮腫は片側性リンパ浮腫に比較し，有意に早期に発現した(表2)。リンパ浮腫発現に関与する危険因子は卵巣癌では傍大動脈リンパ節郭清，子宮頸癌および子宮体癌では術後の放射線治療であった(表3)。高危険群は子宮頸癌および子宮体癌で傍大動脈リンパ節郭清あるいは/および術後放射線療法を受けた例であった(表4)。

今回の後方視的解析で，従来の報告²⁾³⁾にもあるように，放射線治療が術後下肢リンパ浮腫の危険因子であることが確認された。また新たにリンパ節郭清の範囲が広範囲に及ぶことが下肢リンパ浮腫の危険因子であることが示された。子宮頸癌・子宮体癌・卵巣癌のすべてでリンパ節郭清を骨盤内に加えて傍大動脈領域まで行くと，下肢リンパ浮腫の発現は増加傾向であった。

Reference

- 1) 飯田泰志，佐々木 寛：リンパ浮腫に関する新たな検討と試み。産科と婦人科 77 : 1083-1088, 2010
- 2) Tanaka T, Ohki N, Kojima A, et al : Radiotherapy negates the effect of retroperitoneal nonclosure for prevention of lymphedema of the legs following pelvic lymphadenectomy for gynecological malignancies : an analysis from a questionnaire surgery. *Int J Gynecol Cancer* 17 : 460-464, 2007
- 3) Tada H, Teramukai S, Sasaki H, et al : Risk factors lower limb lymphedema after lymph node dissection in patients with ovarian and uterine carcinoma. *BMC Cancer* 9 : 47-52, 2009

表1 患者背景 (694症例, 全例女性)

	卵巣癌	子宮頸癌	子宮体癌
総患者数	135	258	301
年齢(歳)			
中央値	51	49	57
範囲	15~79	23~80	19~80
FIGO stage (N : %)			
I	64 (47.4)	171 (66.3)	196 (65.1)
II	11 (8.2)	76 (29.5)	27 (9.0)
III-IV	60 (44.4)	11 (4.3)	75 (24.9)
不明	—	—	3 (1.0)
外科的手技 (N : %)			
後腹膜			
閉鎖	80 (59.3)	184 (71.3)	205 (68.1)
開放	32 (23.7)	16 (6.2)	33 (11.0)
—	23 (17.0)	58 (22.5)	63 (20.9)
大網切除			
あり	87 (64.4)	0 (0.0)	25 (8.3)
なし	48 (35.6)	258 (100.0)	276 (91.7)
腸切除			
あり	9 (6.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
なし	126 (93.3)	257 (99.6)	301 (100.0)
卵巣管切除			
片側	18 (13.3)	34 (13.2)	38 (12.6)
両側	108 (80.0)	133 (51.6)	203 (67.4)
—	9 (6.7)	91 (35.3)	60 (19.9)

	卵巣癌	子宮頸癌	子宮体癌
骨盤リンパ節郭清			
あり	133 (98.5)	252 (97.7)	295 (98.0)
なし	2 (1.5)	6 (2.3)	6 (2.0)
傍大動脈リンパ節郭清			
あり	71 (52.6)	28 (10.9)	66 (21.9)
なし	64 (47.4)	230 (89.1)	235 (78.1)
子宮全摘			
総計	93 (68.9)	6 (2.3)	112 (37.2)
準広汎	31 (23.0)	18 (7.0)	150 (49.8)
広汎	3 (2.2)	230 (89.1)	39 (13.0)
なし	8 (5.9)	4 (1.6)	0 (0.0)
化学療法 (N : %)			
術前化学療法			
あり	9 (6.7)	20 (7.8)	6 (2.0)
なし	126 (93.3)	238 (92.2)	295 (98.0)
術後化学療法			
あり	111 (82.2)	62 (24.0)	119 (39.5)
なし	24 (17.8)	196 (76.0)	182 (60.5)
放射線治療 (N : %)			
術前照射			
あり	0 (0.0)	6 (2.3)	0 (0.0)
なし	135 (100.0)	252 (97.7)	301 (100.0)
術後照射			
あり	1 (0.7)	107 (41.5)	29 (9.6)
なし	134 (99.3)	151 (58.5)	272 (90.4)

(文献1より引用)

表2 下肢リンパ浮腫の発現頻度, 様式, 部位, 発生時期

頻度 189/694例 27.2%

様式・部位	症例数	術後からの発生月数	P
一時的	93	2.6ヵ月	0.001
持続的	87	9.7ヵ月	
両側	69	3.9ヵ月	0.031
片側	111	6.7ヵ月	

* : Wilcoxon test

(文献1より引用)

表3 下肢リンパ浮腫発現に関する危険因子 : 多変量解析

癌種	因子	有無	OR	95%CI	P
卵巣	傍大動脈リンパ節郭清	なし	1.00	1.11-6.78	0.029
		あり	2.75		
子宮	術後放射線治療	なし	1.00	1.08-2.46	0.019
		あり	1.63		

* : Logistic regression model

(文献1より引用)

表4 下肢リンパ浮腫発現に関する危険群分類

癌種	術後照射	傍大動脈リンパ節郭清	症例数	OR	95%CI	危険度
卵巣	-/+	なし	64	1.00	—	低度
	-/+	あり	71	2.75	1.11-6.77	中等度
子宮頸癌	-	なし	132	2.15	0.93-4.99	中等度
	-	あり	19	4.08	1.24-13.43	高度
	+	なし	98	4.06	1.74-9.48	高度
	+	あり	9	5.60	1.24-25.32	高度
子宮体癌	-	なし	212	2.39	1.07-5.34	中等度
	-	あり	60	3.24	1.29-8.13	高度
	+	なし	23	3.73	1.20-11.60	高度
	+	あり	6	3.50	0.55-22.30	高度

(文献1より引用)

2. 下肢リンパ浮腫の予防手術(子宮体癌における大腿リンパ管・細静脈吻合による術後リンパ浮腫予防手術)

対象

傍大動脈リンパ節郭清と術後放射線治療との比較では、後者の方がリンパ浮腫の頻度が高いが、リンパ管と血管を吻合後、放射線治療を行うと吻合部が機能しない可能性がある。このため対象は上記の高危険群のうち子宮体癌の患者で子宮摘出術とともに骨盤内リンパ節郭清および傍大動脈リンパ節郭清を施行する必要がある患者で、かつ本人より文書による同意が得られた患者とした。

術式の流れ

1. 子宮体癌で単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、傍大動脈リンパ節および骨盤内リンパ郭清後、傍大動脈リンパ節領域の後腹膜を閉鎖する。
2. 骨盤内の後腹膜は開放とし、マイクロサージャリー用顕微鏡下で鼠径部腹壁の下腹壁静脈の分岐で直径1.5mm程度の細静脈を10mmの長さで遊離、鼠径上リンパ節のリンパ管で最も太くリンパ流の良好のリンパ管を選び、これと遊離した細静脈の吻合を1本または2本行った。
3. リンパ管と静脈の口径が近い場合は端々吻合を行い     、リンパ管が細い場合はsleeve anastomosisを行った。他のリンパ管は結紮した⁴⁾。
4. 全症例の経過観察期間は52~66ヵ月(平均59.75ヵ月)であった。
5. 定期的に下肢周囲測定を行い、リンパ浮腫の重症度分類は国際リンパ学会の分類を用いた⁵⁾。

Reference

- 4) Takeishi M, Kojima M, K Mori, et al: Primary Intrapelvic Lymphaticovenular Anastomosis Follow Lymph Node Dissection. *Annals of Plastic Surgery* 57: 300-304, 2006
- 5) 春田祥治: 産婦人科術後の浮腫. *Vascular Lab* 5: 537-544, 2008
- 6) 児玉省二, 萬歳千秋, 富田雅俊, 他: 婦人科悪性腫瘍手術における骨盤腹膜無縫合法の検討. 日本産科婦人科学会北陸連合地方部会誌 32: 23, 2004

成績

大腿鼠径部リンパ管・細静脈吻合術を8例に対して実施した。患者の年齢は35~61(中央値48)歳、Performance statusはいずれも0であった。臨床病期はI期5例、III期3例、組織型は癌肉腫1例、類内膜腺癌7例であった。術後に化学療法を施行した例は4例、ホルモン療法を施行した例は2例であった。8例中7例は上記術式を完遂できたが、他の1例は、左側は上記術式を行うことができたが、右側は骨盤内リンパ郭清時、鼠径部腹壁静脈の損傷が強く、右側リンパ管2本は外腸骨静脈に直接吻合した。吻合に要した時間は90~205分間であった。その術式に伴う出血はなく、血液がリンパ管に逆流することはなかった。リンパ管細静脈吻合ができた8例のうち3例(2例は術後より一過性に発現、1例は術後50ヵ月より発現)にリンパ浮腫を認め、いずれも軽度(Grade I)であった 。

われわれは下肢リンパ浮腫の予防法の一つとして婦人科癌の術式を工夫することで術後リンパ浮腫を減らすことができ

るのではないかと考えた。リンパ管・静脈吻合術のphase II studyは未だ研究が進行中であるが、長期間経過観察できた8例中の3例(3例はすべてGrade Iの下肢リンパ浮腫、2例は術後より一過性に発現、1例は術後50ヵ月より発現)でリンパ浮腫が認められた。後方視的解析を行った子宮体癌の傍大動脈から骨盤内リンパ節郭清例の下肢リンパ浮腫の発現頻度は約27%であるが、下肢リンパ浮腫の程度は見た目には明らかなGrade II以上であったことが予想される。Phase II studyでは下肢を測定するなど、後方視的解析に比較し下肢リンパ浮腫の判定をより厳密に行っている。また、術後の経過観察期間も後方視的解析は3年間であるのに対し、phase II studyではより長期間であるため、単純に両者を比較することはできないが、後腹膜腔でのリンパ管・細静脈吻合は、術後下肢リンパ浮腫の出現を軽減、または発現までの期間を延長できる可能性が示唆された。

コラム

リンパ節郭清後に後腹膜を開放することで下肢リンパ浮腫の発現を減少?

リンパ節郭清後に後腹膜を開放することで下肢リンパ浮腫の発現を減少することができるとの報告がある。術後リンパ嚢胞の有無が下肢リンパ浮腫の発現に関与している可能性があり、児玉らはリンパ嚢胞の有無により下肢リンパ浮腫の発現率がそれぞれ35.0%、12.3%とリンパ嚢胞を認めた場合、下肢リンパ浮腫の発現率が有意に高かったと報告している。さらに児玉らは後腹膜縫合の有無によりリンパ嚢胞、下肢リンパ浮腫の発現頻度を比較し、後腹膜縫合を行わなかった群

で共に低かったと報告している⁶⁾。同様に田中らも腹膜閉鎖群、開放群でリンパ浮腫の発現頻度を比較し、それぞれ51.0%、25.0%と開放群で有意に低かったと報告している³⁾。このように後腹膜の開放はリンパ嚢胞の発現率を減じ、さらには下肢リンパ浮腫の発現率を減ずる可能性がある。しかし、これらの報告はいずれもhistorical controlとの比較であり、いまだ十分なevidenceはない。われわれはこれを検証するため現在、無作為試験を進行中である。

婦人科癌手術におけるリンパ浮腫の予防の試み

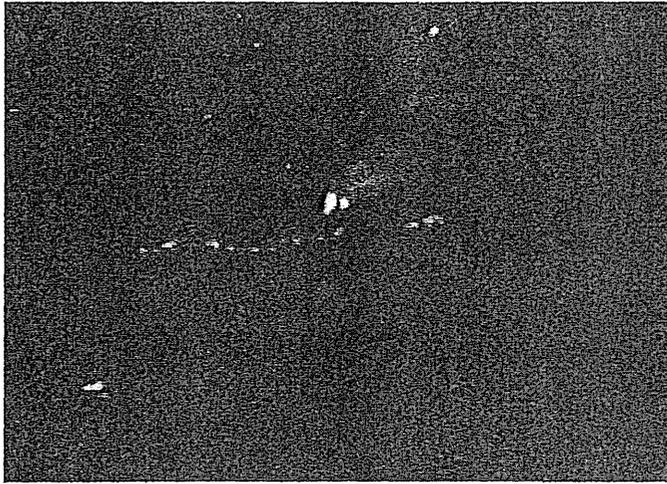
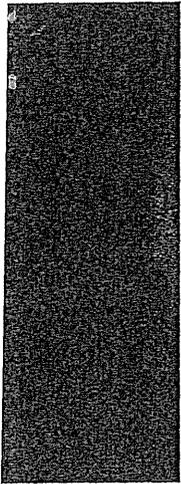


写真2

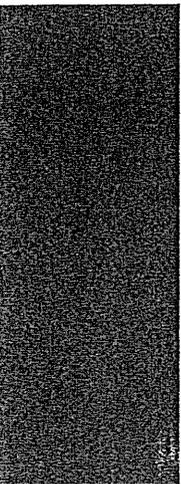


写真4

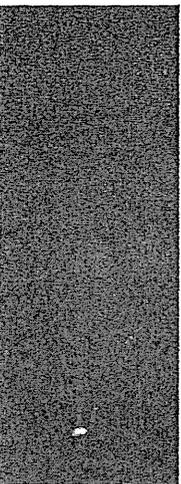


写真5

特集 悪性腫瘍の術中病理診断を効果的に活用する—どこを検索すべきか, どう対応すべきか

乳癌

井本 滋 菅間 博 和田 徳昭

臨 床 外 科

第66巻 第4号 別刷

2011年4月20日 発行

医学書院

乳癌

Utility of frozen section diagnosis of surgical margin and sentinel lymph nodes for operable breast cancer patients

杏林大学医学部外科¹ 同 病理² 国立がん研究センター東病院乳腺外科³

井本 滋¹ 菅間 博² 和田徳昭³

【ポイント】

- ◆ 乳房温存手術は、整容性を考慮して画像診断による適切な切除範囲を決めることが重要である。
- ◆ 乳腺の切除断端における術中病理診断は、画像診断において乳管内に進展する方向を中心に検索する。
- ◆ センチネルリンパ節の術中病理診断は2 mm 間隔での検索が望ましいが、少なくとも数断面において転移の検索を行うべきである。

臨外 66(4) : 454~456, 2011

はじめに

乳癌は集学的治療の時代にあり、手術は主に局所コントロールの目的で行われている。1980年代に導入された乳房部分切除は、放射線治療を併用した乳房温存療法として行われている¹⁾。現在は、画像診断によって乳管内進展を予測して、適切な範囲の乳腺を部分切除している。一方、従来見逃されていた乳管内進展巣が描出されるようになり、広範囲の乳房部分切除が必要な場合が増えている。また、乳房温存療法はその整容性が重視される時代にある。そこで、部分切除に伴う乳房の変形が予想される場合には、あえて乳房は温存せず、乳頭乳輪温存あるいは合併切除を伴う乳腺全切除を行い、筋皮弁あるいはtissue expanderなどの人工物による乳房再建を行う場合も増えている。いずれにせよ、乳房部分切除における術中病理診断は、現在も可及的に切除断端を陰性にすべく行われている。

センチネルリンパ節生検は、癌の転移を見張るリンパ節を検索してリンパ節郭清の有無を決定するリンパ節転移診断法である。しかし、微小なリンパ節転移を術中に病理診断することが困難な場合もある。

本稿では、乳腺の切除断端とセンチネルリンパ節に関する術中病理診断について述べる。

乳管内進展と温存療法後の予後

Hollandら²⁾は、乳癌の主病巣からどこまで腫瘍縁を越えて乳管内を癌が進展しているか検討した。その結果、主病巣の乳管内進展の有無によって、主病巣から2 cm離れた範囲で33%と2%の症例で乳管内に癌を認めた(図1)。以上から、画像診断上、限局した腫瘍でも2 cmの範囲を部分切除した場合に断端が陽性になる可能性がある。Komoikeら³⁾は、3 cm以下の乳癌1,901例を対象とした乳房温存療法に関する多施設共同研究について報告した。その結果、10年生存率と健存率は84%と78%であった(観察期間中央値は107か月)。同側乳房内の10年累積再発率は乳房照射群で8.5%、乳房非照射群で17.2%であった。同側乳房内再発に関する危険因子は多変量解析の結果、若年、断端陽性と乳房非照射であった。また、同側乳房内再発群は非再発群に比べて有意に遠隔転移再発を認めた。EBC-TCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)の早期乳癌における乳房切除範囲と放射線治療に関するメタアナリシス⁴⁾では、乳房照射の有無による15年生存率について、リンパ節転移陰性群6,097例で5%、リンパ節陽性群1,214例で7%の予後の改善が認められた。以上から、乳房温存療法では最終的な乳腺の切除断端の陰性化が望ましいが、切除断端の乳

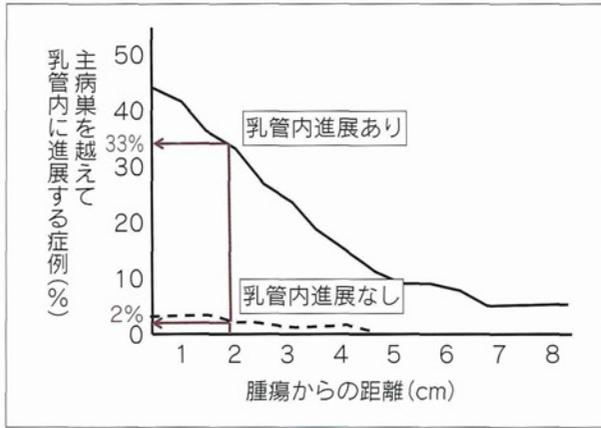


図1 腫瘍内の乳管内進展の有無と腫瘍を越えて存在する乳管内進展の範囲 (文献2より引用して改変)

管内進展の有無にかかわらず乳房照射が必要である。

乳房部分切除における術中病理診断

主病巣からの乳管内進展巣は乳頭方向に進展することが多い。しかし、MRI画像などから水平方向あるいは垂直方向に進展する場合も稀ではない。筆者は乳頭方向の切除断端を術中病理診断に供しているが、以前所属していた国立がんセンター(現・国立がん研究センター)東病院の乳腺外科での乳房部分切除における断端陰性率は83%であった(2004年日本乳癌学会総会抄録集O-208)。乳頭方向の切除断端をほぼ陰性化しても、側方、頭側(尾側)、あるいは深部側の断端の陰性化を術中病理診断ですべて陰性化することは困難である。

切除断端を術中にどう調べるか？

温存乳房の整容性を考慮して、かつ少なくとも切除断端ぎりぎり乳管内進展巣の露出を防ぐということであれば、切除標本の側面ならびに胸筋側をすべて術中に調べるということになる。しかし、実地臨床では全く不可能である。また、凍結切片標本による術中病理診断の感度と特異度は、それぞれ65~78%と98~100%と報告されている⁵⁾。さらに、非浸潤性乳管癌の乳房部分切除において、切除断端から腫瘍までの距離を少なくとも2mm以上離すことで同側乳房内再発を最小限に抑えられたと報告された⁶⁾。以上から、まず画像診断による乳管内進展巣の予測から切除範囲を決定し、次に乳管内進展巣が最も近接すると考えられる乳頭側、頭側、尾側、あるいは外側の切除断端を術中病理診断に供することが実際的である。しかし、切除断端に浸潤癌が露出する場合や、多発する乳管内進展

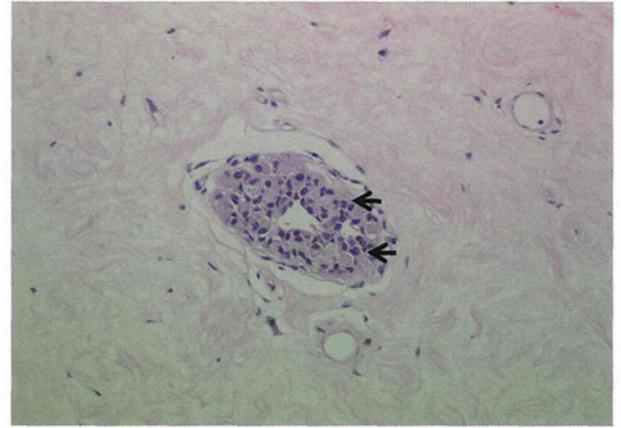


図2 切除断端に露出した乳管の迅速病理標本(×200) 乳管上皮細胞の下へ進展する小葉癌細胞(矢印)。

巣が認められる場合は、追加部分切除あるいは全切除すべきである。特に、画像診断で乳管内進展が広範に存在する場合は、術中追加切除あるいは術中または2期的乳腺全切除の可能性について術前に説明すべきである。一方、小葉癌の術中病理診断では偽陰性になる場合もあるので、術前の組織診断で小葉癌の場合は、術者が病理医にその情報を事前に伝えて慎重に術中病理診断を行うべきである(図2)。

センチネルリンパ節の術中病理診断

2010年4月より乳癌のセンチネルリンパ節生検は保険収載された。センチネルリンパ節に転移がなければリンパ節郭清は不必要である。そこで、センチネルリンパ節を術中に詳細に病理診断することは重要である。Veronesiら⁷⁾は、I期乳癌を対象としたセンチネルリンパ節生検の第Ⅲ相臨床試験において詳細な術中病理診断を行った。5mm以上のリンパ節をその長軸方向で半割し、各々50μm間隔で15組の4μm切片(合計60切片)を作製した。さらに残ったリンパ節は100μm間隔で切片を作製した。それぞれHE染色で診断し、診断が曖昧な場合はサイトケラチン抗体(MNF116)を用いた迅速法による免疫染色診断を行った。登録された516例中175例(34%)がセンチネルリンパ節転移陽性であった。しかし、ここまで迅速病理診断を行う施設あるいは臨床試験は稀である。

センチネルリンパ節のOSNA法による術中診断

One-step nucleic acid amplification (OSNA)法は、サイトケラチン19のmRNAの増幅測定によってリン

パ節を転移診断する方法である⁸⁾。その結果、2 mm より大きいマクロ転移と0.2~2 mmのミクロ転移とを98%の診断精度をもって区分し診断することができた。偽陽性例はなく、短時間にリンパ節のマクロ転移を診断する方法として優れている。しかし、サイトケラチン19 mRNA発現のカットオフ値の設定から0.2 mm以下のisolated tumor cells (ITC)とミクロ転移との検出率は低かった。いずれにせよ、病理医の精度と遜色のない優れた術中のリンパ節転移診断法である。

センチネルリンパ節を術中どう調べるか？

術中病理診断には、人的資源、切片作製と染色の技術、手術症例数、診断までの時間制限、病理医の診断精度など、数多くの制約がある。実地臨床において、少なくともミクロ転移を見逃さないように可及的に2 mm間隔で断面を作製して、HE染色で診断することが望ましい。もし困難であれば、少なくとも数断面を作製して診断することが望まれる。

センチネルリンパ節転移陽性乳癌の予後

米国大学外科腫瘍グループ (ACOSOG) では、I-II A期乳癌で乳房温存療法を予定した患者を対象に、HE染色で診断されたセンチネルリンパ節転移陽性乳癌におけるリンパ節郭清の意義について、第Ⅲ相臨床試験を1999年に開始した⁹⁾。Primary endpointは郭清の有無による生存率の差であり、1,900例の登録予定であった。しかし、症例集積の遅延と再発率が低かったため、2004年に試験は中止された。その結果、登録された郭清群445例中97例(22%)で非センチネルリンパ節に転移を認めた。しかし、驚くべきことに6年の観察期間において非郭清群446例の所属リンパ節再発はわずか4例(1%)であった。多変量解析では、腫瘍の悪性度のみが、局所あるいは所属リンパ節再発に関する有意な因子であった。非郭清群に所属リンパ節再発が少なかった原因として、9割以上の症例で補助薬物療法が行われたこと、温存乳房の照射野の一部に腋窩が含まれていた可能性が高いこと、癌の生物学的特性によって再発が顕性化していないことが挙げられた。いずれにせよ、精度の高いセンチネルリンパ節の同定を行い、そのリンパ節を詳細に検討することは重要であるが、迅速病理診断によってセンチネルリンパ

節転移陽性であった場合に郭清を一期的に行うかどうかは、今後の重要な課題である。

おわりに

乳癌手術における迅速病理診断の意義について考察した。乳癌の診断と治療の体系において、迅速病理診断の意義も変化している。ただし、各施設における外科、病理、臨床検査の人的資源が有効に活用され、病理検体を提出する側と診断する側の相互信頼が質の高い病理診断に不可欠であることは変わらない。

文献

- 1) Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* **347**: 1233-1241, 2002
- 2) Holland R, Connolly JL, Gelman R, et al: The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* **8**: 113-118, 1990
- 3) Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, et al: Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer. *Cancer* **106**: 35-41, 2006
- 4) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* **366**: 2087-2106, 2005
- 5) Pleijhuis RG, Graafland M, de Vries J, et al: Obtaining adequate surgical margins in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: current modalities and future directions. *Ann Surg Oncol* **16**: 2717-2730, 2009
- 6) Dunne C, Burke JP, Morrow M, et al: Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma *in situ*. *J Clin Oncol* **27**: 1615-1620, 2009
- 7) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al: Randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* **349**: 546-553, 2003
- 8) Tsujimoto M, Narabayashi K, Yoshidome K, et al: One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* **13**: 4807-4816, 2007
- 9) Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al: Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg* **252**: 426-433, 2010

IMOTO Shigeru, et al
杏林大学医学部外科
〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2

特集 センチネルノード—各領域の進歩—

ラジオアイソトープ (RI) 法を用いた 乳癌センチネルリンパ節生検手技

井本 滋

ラジオアイソトープ (RI) 法を用いた 乳癌センチネルリンパ節生検手技

井本 滋*

はじめに

2010年4月に乳癌を対象にセンチネルリンパ節生検が保険収載された。色素やラジオアイソトープ (RI) などのトレーサーを用いたセンチネルリンパ節生検によって、センチネルリンパ節に転移を認めなければ不必要な腋窩リンパ節郭清 (腋窩郭清) が省略される時代になった。折しも、2010年米国臨床腫瘍学会では、大規模なセンチネルリンパ節生検に関する臨床試験である NSABP B32, 並びに ACOSOG Z0010 と Z0011 の5年予後が報告された (表1)。その結果、NSABP B32 では、センチネルリンパ節転移陰性 [pN0 (sn)] 乳癌において、センチネルリンパ節生検のみと腋窩郭清との手技の違いによる予後の差は認められなかった。また、ACOSOG Z0010 では、pN0 (sn) 乳癌は抗サイトケラチン抗体による免疫組織染色によって up-staging されてもその予後に影響がなく、HE 染色による病理組織診断の妥当性が示唆された。さらに、症例登録がはばかしくなく中止となった ACOSOG Z0011 では、センチネルリンパ節に微小転移 [pNmi (sn)] やマクロ転移 [pN1 (sn)] を認めた場合でも、腋窩郭清による予後の改善は認められな

かった。腋窩郭清群とセンチネルリンパ節生検群の5年リンパ節再発率は0.6%と1.3%と報告された。センチネルリンパ節生検のみでもリンパ節再発が低かった理由として、補助薬物療法が奏効すれば非センチネルリンパ節転移の陰性化が期待できること、登録された症例において非センチネルリンパ節転移の陽性率が低い可能性があったこと、仮にリンパ節転移が遺残していても顕性化しない場合があることが考えられる。以上の結果から、センチネルリンパ節生検は早期乳癌手術における基本手技であり、センチネルリンパ節生検を理解することは乳癌専門医のみならず一般外科医

表1 センチネルリンパ節生検に関する臨床試験 (2010年米国臨床腫瘍学会報告)

試験名	NSABP B32 (5,611例)	ACOSOG Z0010 (5,539例)	ACOSOG Z0011 (891例)
pN0 (sn) 乳癌の5年生存率	SNB 対 SNB+AX 95%対96%	免疫組織染色 診断 SN+ 対 SN- 96% 対 95%	
pN1mi (sn) または pN1 (sn) 乳癌の5年生存率		Z0010 症例 と比較 SN+ 対 SN- 93% 対 96%	SNB 対 SNB+AX 95% 対 96% (リンパ節再発: 1.3% 対 0.6%)

ACOSOG : American College of Surgeons Oncology Group, AX ; 腋窩リンパ節郭清, NSABP ; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, SNB ; センチネルリンパ節生検, SN+ ; センチネルリンパ節転移陽性, SN- ; センチネルリンパ節転移陰性

* Shigeru IMOTO 杏林大学乳腺外科 教授

key words

乳癌, センチネルリンパ節生検, ラジオアイソトープ

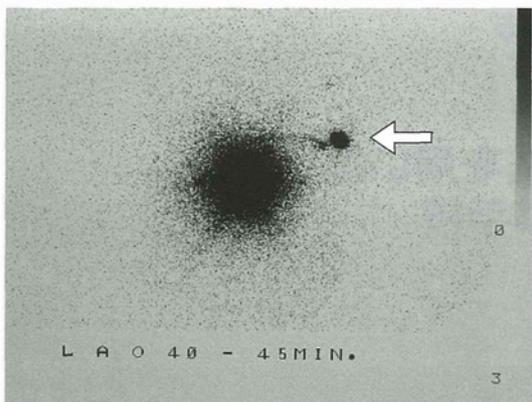


図1 RIを集積したhot spotとしてシンチグラムに描出されたセンチネルリンパ節(矢印)



図2 ガンマプローブによるセンチネルリンパ節の探索

×印はシンチカメラ下でのhot spotの位置。

においても重要である。

I. RI法の特徴

センチネルリンパ節とは、腫瘍からのリンパ流を最初に受けるリンパ節と定義される。RI法はKragらが1993年に乳癌における最初のセンチネルリンパ節生検法として報告した¹⁾。RI法では、半減期が約6時間であるテクネシウム99mで標識されたトレーサーを乳房内に投与する。アイソトープを集積したリンパ節は、シンチカメラ下でhot spotとして描出される(図1)。このリンパ節から放射されるガンマ線を高感度なガンマ線検出器(ガンマプローブ)で同定し生検する方法がRI法である(図2)。センチネルリンパ節を同定するトレーサーとして、RIや色素に加えて、CT造影剤²⁾を用いた方法や色素からの蛍光波長を近赤外線カメラで同定する方法³⁾も開発されている。また、RI法の新たなマッピング技術としてSPECTとの融合による同定法も考案されている⁴⁾。

RI法の長所として、①センチネルリンパ節がガンマプローブによって容易に同定されること、②異なる領域に存在する複数のセンチネルリンパ節の同定にすぐれていること、③皮膚より深部にセンチネルリンパ節が存在しても手技に支障がないことがあげられる⁵⁾。色素法や蛍光波長を同定する方法では、センチネルリンパ節の解剖学的位置によってリンパ節を可視的にあるいは画像的

にとらえるのが困難な場合がある。一方、RI法の短所として、①RI管理区域を要する施設で行かれないこと、②RIならびにシンチグラフィ検査が高価であること、③ほかのRI検査に比べて少ないがRI使用に伴う患者ならびに医療従事者の被曝、があげられる。

II. RI法の実際

RIは、2009年乳癌のリンパ管シンチグラフィにおける医薬品として追加承認されたテクネシウム99m標識フチン酸または同標識スズコロイドを用いる。術前日あるいは当日に数10 MBqのRIを腫瘍周囲、腫瘍直上、または乳輪近傍に投与する。投与の深さは腫瘍周囲、皮下、皮内とさまざまであるが、投与するRI量もセンチネルリンパ節に集積するRI量に影響する。なお、シンチカメラ下でhot spotを皮膚にマーキングしておく術中のセンチネルリンパ節生検は容易である(図1, 2)。センチネルリンパ節からのガンマ線の放射活性は距離の二乗に反比例して減衰する。まず、ガンマプローブの向きを変えてもっともガンマ線を検出する方向を見出し、つぎにその方向へガンマプローブを皮膚から深部に向けて押し付けてリンパ節の位置を探索する。皮膚に加えた小切開創から、滅菌したビニール袋で覆ったガンマプローブを押し当てると、皮膚からの探索よ

りははるかに高い放射活性が検出される (図3)。また、生検したセンチネルリンパ節を ex vivo でその放射活性をカウントすると、体内でのカウントよりさらに高い値が測定される。

Ⅲ. RI 法のコツ

RI を集積したセンチネルリンパ節はガンマプローブによって敏感に容易に同定されるが、RI 投与部位からのガンマ線が hot spot に重なることによってガンマプローブでの検出が困難な場合がある (shine-through 現象)。この場合は、シンチカメラで正面像に加えて斜位像を撮影すると隠れていた hot spot が描出されることがある (図4)。また、色素法やほかの方法の併用もセンチネルリンパ節の見逃しを防ぐうえで有効である。

RI の投与時期は手術前日でも当日でも hot spot の描出は明瞭である (図5)。RI 投与量を増やしたり手術直前に RI を投与することで、高い

放射活性を有するセンチネルリンパ節が同定されるが、必要以上の被曝を避けるべく RI 投与量を少なくする努力も必要である。日本核医学会からセンチネルリンパ節の核医学的検出法ガイドラインが出されている。そのなかで、74MBq が残存する患者に 50 cm の距離で、1 時間作業した場合の術者の被曝線量は約 $6 \mu\text{Sv}$ とされている⁶⁾。



図3 術中のガンマプローブの操作

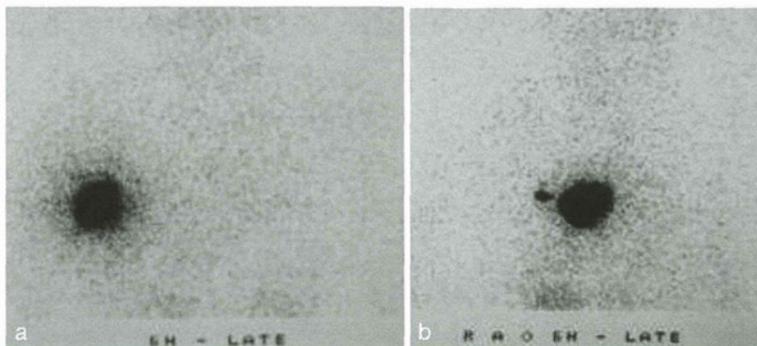


図4 Shine-through 現象とシンチカメラでの斜位像の有用性

a) 正面像。b) 斜位像。

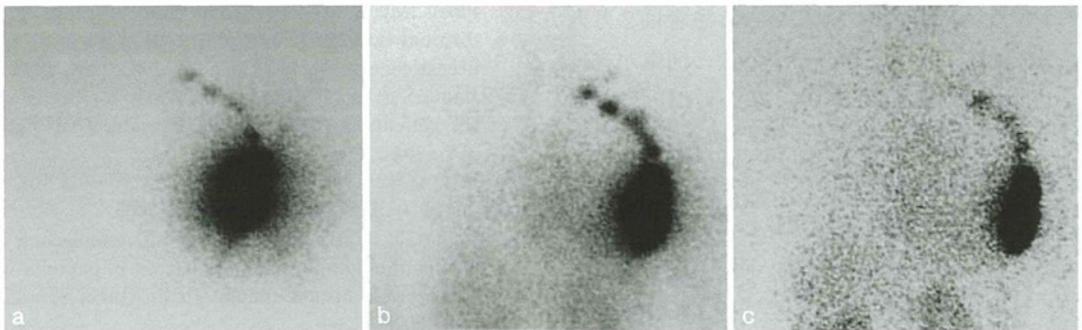


図5 RI 投与後のシンチグラムでの hot spot の推移

a) 5分後。b) 5時間後。c) 24時間後。