

7. Pareja R, Rendon GJ, Sanz-Lomana CM et al (2013) Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy—a systematic literature review. *Gynecol Oncol* 131:77–82
8. Sato S, Aoki D, Kobayashi H et al (2011) Questionnaire survey of the current status of radical trachelectomy in Japan. *Int J Clin Oncol* 16:141–144
9. Li J, Li Z, Wang H et al (2011) Radical abdominal trachelectomy for cervical malignancies: surgical, oncological and fertility outcomes in 62 patients. *Gynecol Oncol* 121:565–570
10. Saso S, Ghaem-Maghami S, Chatterjee J et al (2011) Abdominal radical trachelectomy in West London. *BJOG* 119:187–193
11. Wethington SL, Cibula D, Duska LR et al (2012) An international series on abdominal radical trachelectomy: 101 patients and 28 pregnancies. *Int J Gynecol Cancer* 22:1251–1257
12. Cao DY, Yang JX, Wu XH et al (2013) Comparisons of vaginal and abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: preliminary results of a multi-center research in China. *Br J Cancer* 109:2778–2782
13. Abu-Rustam NR, Neubauer N, Sonoda Y et al (2008) Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 111:261–264
14. Ebisawa K, Takano M, Fukuda M et al (2013) Obstetric outcomes of patients undergoing total laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 131:83–86
15. Ramirez PT, Pareja R, Rendon GJ et al (2014) Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard care? *Gynecol Oncol* 132:254–259
16. Okamoto S, Niikura H, Nakabayashi K et al (2013) Detection of sentinel lymph node metastasis in cervical cancer: assessment of KRT19 mRNA in the one-step nucleic acid amplification (OSNA) method. *Gynecol Oncol* 130:530–536
17. Niikura H, Okamoto S, Otsuki T et al (2012) Prospective study of sentinel lymph node biopsy without further pelvic lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-negative cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 22:1244–1250
18. Niikura H, Okamura C, Akahira J et al (2004) Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination 99mTc phytate and patent blue. *Gynecol Oncol* 94:528–532
19. Persson J, Imboden S, Reynisson P et al (2012) Reproducibility and accuracy of robot-assisted laparoscopic fertility sparing radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 127:484–488

# センチネルリンパ節

## 1 子宮頸がんにおけるセンチネルリンパ節同定法

小林裕明\*

術中にセンチネルリンパ節を同定・摘出し、転移が生じていないことが確認できれば、それ以外のリンパ節摘出を省略する縮小手術が可能となり、これは患者の術後 QOL を改善させるだけでなくリンパ節転移診断の精度向上にもつながるとされている。この縮小手術を行うには、センチネルリンパ節理論が成り立ち、かつ病巣周囲へのトレーサー注入が容易な癌腫が好ましいが、子宮頸がんはこの条件を満たしており、手術療法への臨床応用が期待されている。本稿では、トレーサーの種類とそれぞれの特徴を解説し、われわれが行った RI 法による feasibility study の結果から、どのような症例がセンチネルリンパ節同定に適しているのかについて論じる。

### はじめに

センチネルリンパ節 (sentinel node ; SN) とはがん原発巣からの腫瘍細胞がリンパ流に乗って最初に到達するリンパ節 (primary node) で、“みはりリンパ節”とも呼ばれている (図 1)。言い換えれば、最初にリンパ節転移が成立するリンパ節であるので、ここに転移がなければそれより下流のリンパ節には転移が生じていないこ

とになる。この理論が “sentinel node concept” であり、これが成立する悪性腫瘍に関しては、術中に SN を摘出し転移がないことが確認できれば、それ以上のリンパ節の摘出 (系統的所属リンパ節郭清) を行わない縮小手術 (sentinel node navigation surgery ; SNNS) が可能となる。実際、2010 年 4 月からは、乳癌と悪性黒色腫で SNNS が保険適用となり、患者の術後 QOL 向上に大いに寄与している。

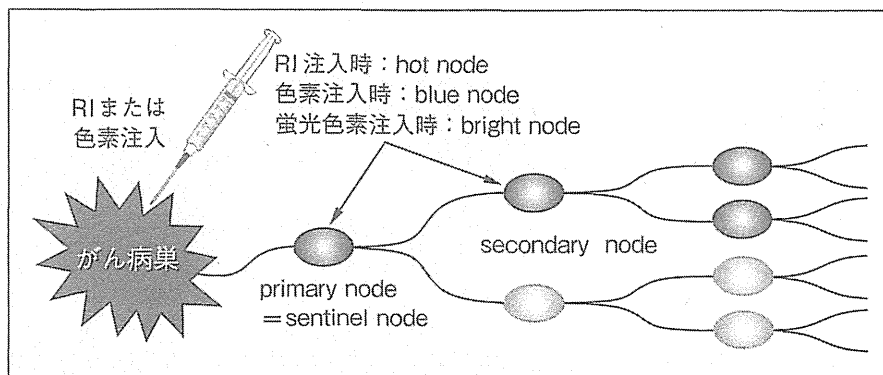


図 1 センチネルリンパ節理論と同定法

\* Hiroaki Kobayashi 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科生殖病態生理学 (准教授)

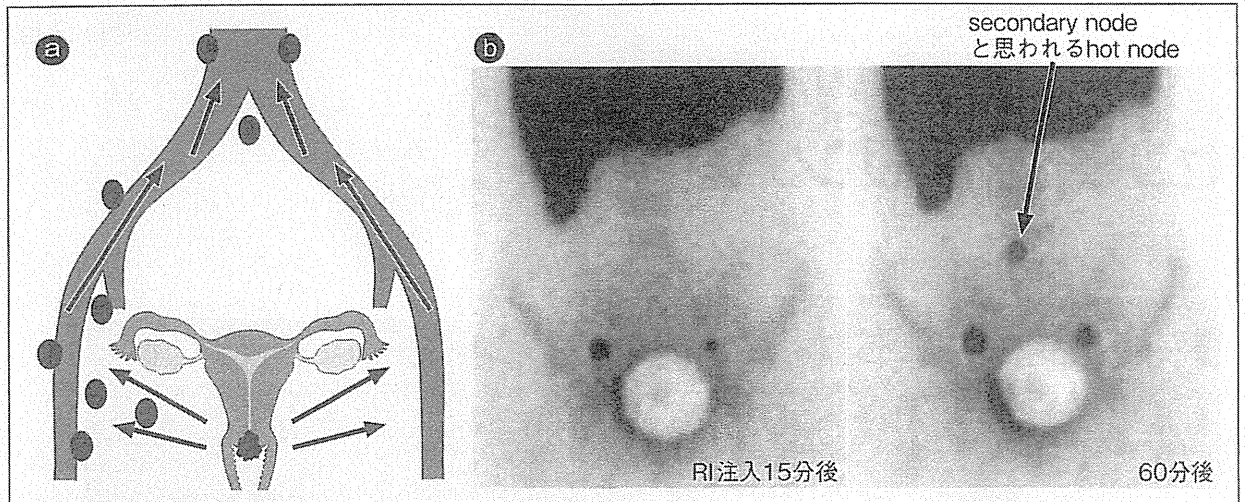


図 2

a: 子宮頸がんにおけるリンパ節転移のルート。頸部病巣から骨盤内にあるセンチネルリンパ節を経て他の骨盤リンパ節から傍大動脈リンパ節へと広がる。  
 b: RI 注入後のリンフォシンチグラフィ。 $^{99m}\text{Tc}$  フィチン酸を子宮腔部に局注した後、経時的に撮像したリンフォシンチグラフィのうち、15分後と60分後の像を示す。左では両側の primary node (SN に一致) が hot node として描出され、さらに70分後の右では secondary node (術中に傍大動脈リンパ節であることを確認) が hot node として描出されている。

子宮頸がんもいくつかの点でSNNSに適した腫瘍である<sup>1)</sup>。まず第一に、リンパ行性転移に関して、左右の骨盤リンパ節 (pelvic lymph node; PLN) を経て傍大動脈リンパ節 (para-aortic lymph node; PAN) へと拡がる経路が明らかとなっている (図 2a)。よって PLN 中に SN を同定し、そこに転移がないと術中に診断できれば PLN のみならず PAN の郭清も省略できることになり、低侵襲手術と手術時間短縮が同時に可能となる。第二に挙げられるのは SNNS の適用が想定される IB1 期症例で骨盤リンパ節転移のない患者が約 85% にも及ぶ<sup>2)</sup> 点である。すなわち、現在の IB1 期子宮頸がん患者の大多数はリンパ節転移がないにもかかわらず系統的所属リンパ節の郭清を受け、それに伴う手術時間の延長、出血量の増加、神経損傷・リンパ嚢胞・下肢リンパ浮腫の発生頻度増加のリスクを甘受していることになる。また系統的リンパ節郭清時に摘出されるリンパ節の数は数十個にのぼるため、各々のリンパ節に多数の割を入れ病理診断することは事実上不可能である。SNNS 理論が成立するなら、摘出された少数の

SN に対して集中して病理検索ができる (一般的に 2 mm スライスの断面で転移診断がなされる) ため、リンパ節転移の診断精度はむしろ向上すると考えられている。第三の利点としては頸がん病巣周囲へトレーサーの注入が比較的容易である点が挙げられる。のちに述べるように、大きめの病巣を有する例や円錐切除後の例ではトレーサー注入にあたり若干の注意を有するが、一般的に検出率は良好である。

今回から3回の連載で子宮頸がんにおけるSN研究の現況について概説するが、第1回にあたる本稿では「頸がんにおけるSNの各種同定法」について、第2回では「頸がんでSN理論が成り立つか否か」について、そして最後の第3回では「近年開発された浸潤頸がんに対する妊娠性温存手術である広汎子宮頸部摘出術 (radical trachelectomy) と最新のロボテックサージャーリーにおけるSNNSの応用」について述べる。

## 1. 各種 SN 同定法

SN の検出にはラジオアイソトープ (RI) 法と

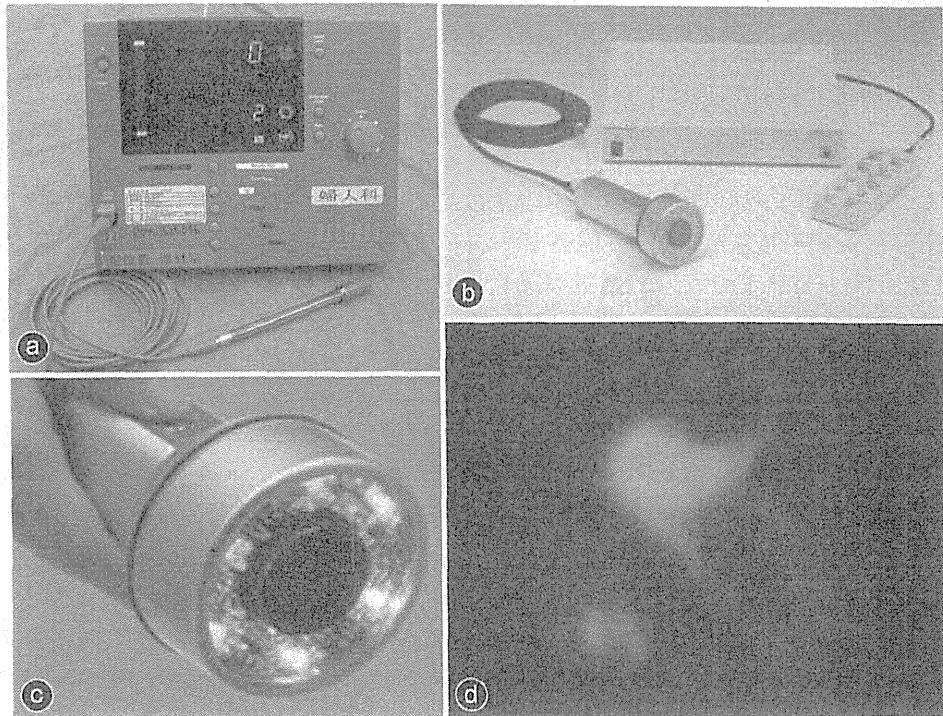


図3 a:シンチレーションカウンター(ガンプローブ)。b:赤外線観察システム(pde-neo<sup>®</sup>)。c:赤外線観察カメラ。d:ICG蛍光が集積したリンパ節(bright node)。

色素法と蛍光法がある。RI法ではトレーサーとして<sup>99m</sup>Tcを標識したフィチン酸、スズコロイド、アルブミンコロイドなどが用いられている。当科では<sup>99m</sup>Tcフィチン酸を用いているが、粒子が大きく長時間リンパ節にとどまるため、手術前日に注入しリンフォシンチグラフィを撮像するとhot nodeの部位・個数を推定することができる。図2bのように経時的撮像を行うと、最初に描出されるhot nodeであるprimary node(これがSNに一致)と、それ以降に描出される下流のhot nodeであるsecondary node以降のリンパ節が区別できる(図2b)。ただ、後者には描出の遅いSNが紛れている可能性があるため、実臨床では明らかにsecondary nodeと思われるhot node以外はすべてSNとして術中病理診に提出するのが望ましい。hot nodeの部位診断にはシンチグラフィの断層撮影が可能となるSPECT(single photon emission computed tomography)や、SPECT画像とCT画像を重ね合わせることで、さらなる精度で部位診断ができるSPECT-CT装置が併用されるように

なってきた。手術当日はこれらの画像をもとに骨盤後腹膜を展開後、図3aのようなシンチレーションカウンター(ガンプローブ)を用いて直接的に、より正確にSNを同定する。RI法の欠点としては高額な施設や機器が必要であり施行できる施設が限定されることが挙げられる。放射線被曝は不可避の検査であるが、その放射線量は自然放射線により地表で生活する人が一日に被曝する量と同程度といわれている。

色素法としてはインジゴカルミン、イソスルファンブルー、スルファンブルーなどが用いられる。色素は注入後、数分ほどで速やかにリンパ路を流れていくために、開腹後に前もってSNが存在する骨盤後腹膜腔を展開し、経腔的に手術助手が色素を局注した後、直視下に色素で青く染まるリンパ節(blue node)を注意深く視認しなければならない。そのためSNであるprimary nodeを見逃したり、下流のsecondary node以降のリンパ節をSNと誤認する可能性がある。また、稀に注入に際しアナフィラキシー様アレルギー反応を示すことがあるので、

血中酸素飽和度モニターに留意しておく必要がある。利点としては安価でどの施設でも行える点が挙げられる。

蛍光法はインドシアニングリーン(ICG)が赤外光(760 nm)照射で励起され波長の異なる赤外蛍光(830 nm)を発する特徴を利用したSN同定法である。ICGをトレーサーとして病巣周囲の子宮腔部に注入し、術中、開腹後に図3bに示す赤外線観察システム(pde-neo<sup>®</sup>)のカメラ部(図3c)から赤外光(励起光)を当てて蛍光が集積したリンパ節(bright node)からの赤外蛍光をモニターに描出する(図3d)。

以上述べた3つの方法を同意を得た数症例で比較してみた。術前日の子宮腔部へのRIトレーサー注入に加え、術当日、骨盤後腹膜腔を展開後にICGとインジゴカルミンの混合物(ICGは20~100倍希釈)を経腔的に子宮腔部に局注し、目視でblue nodeを、赤外線カメラのモニターで白色に光るbright nodeを探索した。数分間でSNを通過してしまう色素法に比べ、蛍光法ではSNを描出する時間が長く、かつ赤外光は青色色素に比べ組織を透過しやすい波長域の光であるため、SNは比較的同定しやすかった。ただ、粒子の大きさというより感度の良さでSNが長く蛍光を発するため、早期に下流のsecondary node以降も描出されてしまう点と、組織透過性が良い蛍光とはいえ膀胱側腔や直腸側腔を十分展開していないと深部に存在するSNを見逃してしまう傾向がある点がRI法より劣る印象であった。手術場の無影燈はICGの蛍光と同じ赤外の波長を含むため干渉してしまうので蛍光法ではbright nodeを検出するたびごとに無影燈を消灯しなければならない(蛍光灯は赤外の光が少ないため術場の天井灯は消す必要はない)のが面倒であった。ただRIを使えない施設や、術中に子宮体部にトレーサーを注入する必要がある体がんでのSN同定に対しては、今後必須となるシステムと思われた。モニター上、近赤外蛍光を発するbright nodeの背景に術野カラー像を同時に撮影することを可能としたHyperEye Medical System<sup>®</sup>

も現在市販されており、SNの位置が同定しやすい印象がある。

近年の報告では子宮頸がんにおけるSNの検出には<sup>99m</sup>Tcを用いたRI法と色素法が併用されることが多い。PubMedデータベースより1999年からの2011年の36の臨床試験(患者数7~590名、平均64.8名)をまとめると、RI法単独は9試験(25%)、色素法単独は7試験(19%)、そして両法の併用は20試験(56%)で行われていた。種々の大きさの病巣や異なる進行期の症例が含まれたこともあり、患者ごとのSN検出率は15~100%(平均88.6%)、片側骨盤ごとのSN検出率43~97%(平均75.6%)と試験間ではばらついたが、それでも比較的早期の症例に限れば高いSN同定率を示していた。別の23文献(計842症例)のレビュー<sup>3)</sup>では、SN検出率は色素法単独で84%、RI法単独で88%、併用で97%であった。色素法は手術中に青く染まったSNを目視できる利点はあるものの、色素がSNにとどまる時間が短いため見逃しのリスクがあるうえに、子宮頸部への色素注入は術中に経腔的に行わなければならない。他方、近年RI法でトレーサーとして用いられるフィチン酸は直径200~1,000 nmと従来のトレーサーよりも分子量が大きいため、リンパ節に長時間とどまる傾向があり、SN検出率が高まることが期待されている。<sup>99m</sup>Tcフィチン酸をトレーサーとして用いるRI法とblue dyeによる色素法に関するpreliminaryな検討から、RI法のみでも十分なSN検出率が得られると想定したわれわれは、RI法単独によるSN検出のfeasibility studyを行った<sup>4)</sup>。われわれのSN同定手技とともにその試験結果を次項に示す。

## 2. われわれが行ったRI法単独によるSN同定のfeasibility study

### 1 対 象

IRB承認のもと九州大学病院産科婦人科における2003~2007年の子宮頸がん手術症例のうち文書によるインフォームドコンセントが得られた82症例に対してバックアップPLN郭清を



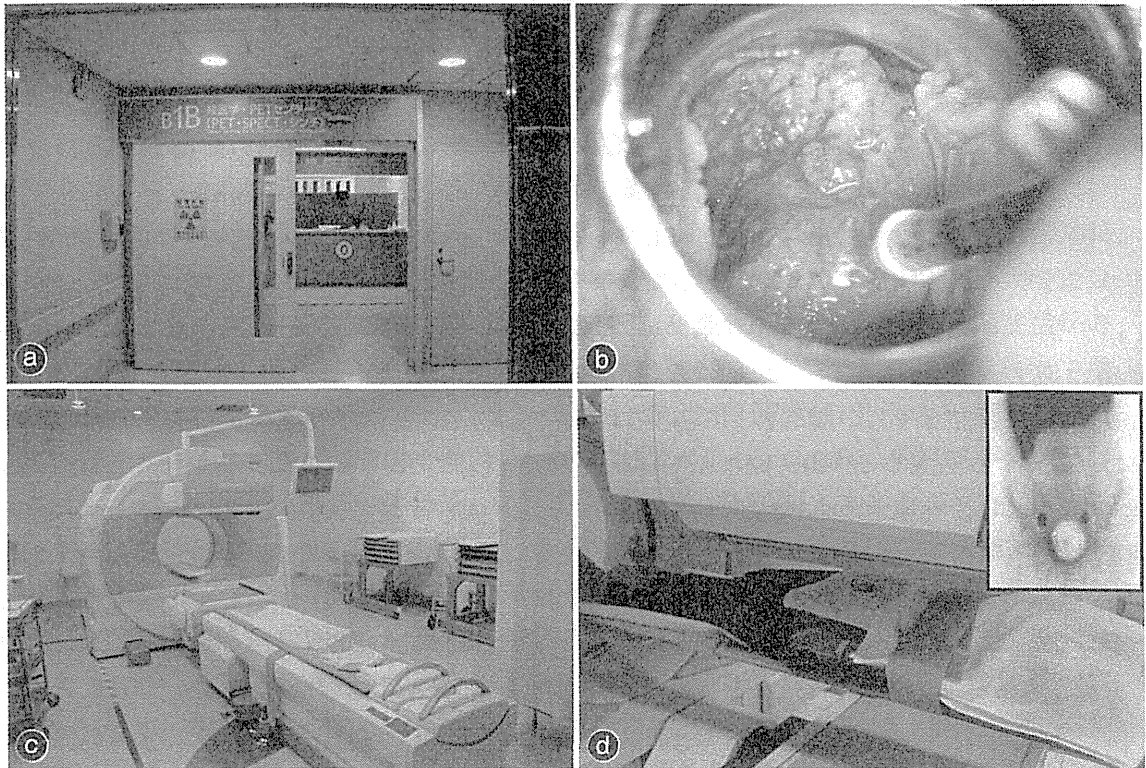


図4

a:核医学センター。b:シリンジにて病巣の外側にRIトレーサを注入。c:リンフォシンチグラフィ撮像装置。d:shine through現象を防ぐため下腹部に置いた鉛の円盤。

併用したSNリンパ節の術中同定に関する臨床試験を行った<sup>4)</sup>。

## 2 方法

RI法によるSN同定は日本核医学学会による「センチネルリンパ節の核医学的検出法ガイドライン」<sup>5)</sup>に基づき実施した。

1) 手術前日の午後に、核医学センター(図4a)で<sup>99m</sup>Tc標識フィチン酸1 mCiずつを子宮腔部の腫瘍外側4方向(3, 6, 9, 12時)の粘膜直下に注射した(図4b)。子宮腔部へのトレーサー注入に際しては、4本のシリンジに1回分の注入量を分注しておいたほうが、注射に際し内筒を押し切って注入できるので操作が確実である。すなわちフィチン酸のバイアルに<sup>99m</sup>Tcを加え混和後、ツベルクリン針をつけた1 mlディスプレイダブルシリンジ4本に1 mCi(37 MBq)ずつ前もって分注した(減衰していくRI原液の分注時放射活性濃度にもよるが、ボリュームはほぼ0.2~0.25 mlとなる)。病巣の外側(円錐切除後の症例では切除端の外側)数mm

の子宮腔部健常部の粘膜下にゆっくりと時間をかけて(膨疹を作るように)注入した(図4b)。腫瘍を避けてその外側に注射する必要があるため、bulkyな腫瘍を要するIB期やIIA期の症例では腔蓋部にトレーサーを注入した。

2) RI注入後の患者にはシンチグラフィ撮像装置(図4c)の上で仰臥位となってもらい、経時的に下腹部を撮像しhot nodeの位置を確認した。RIを局注した子宮頸部は放射活性が強すぎ、近接するhot nodeが見逃される危険があるため(shine through現象)、われわれは鉛の円盤を子宮頸部の位置に相当する患者下腹部に置いて(シンチグラフィのモニターを見ながら容易に位置決めできる)撮像した(図4d)。RI局注後に速やかに描出され経時的にその黒さが増すhot nodeはprimary node(SNに一致)と考えられるが、それより明らかに遅れて描出されてくるhot nodeはsecondary nodeと推定される(図2b)。ただ、後者には描出の遅いSNが紛れている可能性もあるため、明らかに下流のsec-

ondary 以降の node と判定されない hot node はすべて SN として術中病理診に提出している。臨床試験中は 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 分後に経時的撮像を行ったが, 93% の hot node が 15 分以内に出現することがわかった。60 分を超えて初めて hot node が描出される症例は 1 例もなかった。以上より現在は患者負担を減らすため, 15 分後に両側性に hot node が描出されない症例に限り, 60 分後に撮像している (hot node が描出されなくても, ほとんどの症例は術中のガンマプローベでは検出可能となる)。

3) 手術当日は, 開腹ののち両側の骨盤後腹膜腔を展開し(膀胱側腔と直腸側腔も展開しておく), 前日のリンフォシンチグラフィを参照しながらガンマプローベで骨盤・傍大動脈リンパ節領域をスキャンして hot node を同定した(バックグラウンドの 10 倍以上の反応を示すリンパ節を hot node と定義する)。それらはピンポイントに摘出後, 再度確認のため放射活性をカウントした。Primary node (SN) の可能性があるすべての hot node を摘出後に通常の系統的骨盤リンパ節郭清を行った(Feasibility study であるため, IB2 期~IB 期などリンパ節転移のハイリスク症例に対しては傍大動脈リンパ節生検も追加した)。

### 3 結 果

症例の年齢は 20~79 歳(中央値 39 歳)であった。年齢分布, 進行期, 施行術式, 組織型, 腫瘍(最大)径, 術前円錐切除術の有無に関して表 1 に示す。3 例の IA1 期症例に関しては 1 例に単純子宮全摘出術が, 妊孕性温存希望の 2 例には単純子宮頸部摘出術(妊孕性温存希望のうち円錐切除のみで経過観察できないハイリスク症例のみに適用)が行われた。IA2 期以上の症例に対しては 60 例に準広汎子宮全摘出術が, 妊孕性温存希望の 19 例に準広汎子宮頸部摘出術が行われた。いずれの頸部摘出術も hot node 同定の方法はそれぞれの子宮全摘出術とまったく同様である。

82 症例でのべ 157 個が hot node として摘出された。症例ごとの hot node 個数は 1~10 個で

あった。hot node の部位は閉鎖節が 78 個, 外腸骨節が 56 個, 内腸骨節が 12 個, 総腸骨節が 5 個, 基靭帯節が 4 個, 仙骨節と PAN がそれぞれ 1 個であった(PAN は術前のリンフォシンチグラフィで明らかに secondary node として描出されていた)。また両側の PLN に hot node を同定できたものが 54 症例(66%), 片側のみが 18 症例(22%)であった。表 2 に示す hot node を検出できなかった 10 症例(12%)はいずれも高度の頸部間質浸潤や PLN 転移を伴っており, うち 8 例は腫瘍の最大径が 3 cm 以上であった。

### 4 考 察

RI 法のみによる SN(hot node) 同定を試みたが, 88% の症例で少なくとも一側の hot node が検出可能であり, IA から IB1 期の腫瘍径 3 cm 以下の症例に限れば hot node 検出率は 95% と良好であった。これらは RI 法と色素法の両方を用いた諸家の報告と同等であり, RI 法のみでも十分 hot node (SN) を同定しうと思われた。

### おわりに

九州大学ではこの feasibility study の結果に基づき, 比較的早期の頸がん症例を対象に SNNS の臨床試験を開始した。まだ試験中であるが, ほとんどの症例で両側ともに SN が同定できている。術中の迅速病理診で転移なしと判断されれば PLN の郭清を省略しているが, 術後のリンパ浮腫やリンパ嚢胞の頻度が減少するだけでなく, 現在まで PLN 郭清を省略した症例でリンパ節再発が増した印象はない。

2014 年 4 月からの鹿児島大学への異動にあたり, 同学でも SNNS および広汎子宮頸部摘出術の臨床試験を開始した。詳しくは次々号で紹介するが, 広汎子宮頸部摘出術の病巣サイズの適格条件を, ①腫瘍横径は扁平上皮癌で 4 cm 以下, 腺癌で 3 cm 以下, ②腫瘍の奥行きは扁平上皮癌では内子宮口まで 1 cm 以上の cancer free space が確保できるもの, 腺癌では表在型か外向発育型のもの(浸潤の深い潰瘍型やパレル型は除く)と従来<sup>6)</sup>より適応拡大した。そのため広汎子宮頸部摘出術への SNNS の併用にあ

表1 臨床因子別にみたSN検出

	症例数	SN 同定数 (同定率)	SN 同定部位			p 値**
			両側	片側	なし	
年齢(歳)						0.167
≤39	43	38(88%)	31	7	5	
40~49	12	11(92)	9	2	1	
50~59	14	13(93)	10	3	1	
60~	13	10(77)	4	6	3	
FIGO 進行期						0.058
I A1+ I A2	6	6(100%)	5	1	0	
I B1	56	51(91)	39	12	5	
I B2	12	9(75)	7	2	3	
II A+ II B	8	6(75)	3	3	2	
組織型						0.500
扁平上皮癌	58	51(88%)	39	12	7	
腺癌	22	19(86)	15	4	3	
小細胞癌	2	2(100)	0	2	0	
腫瘍径(最大径)						0.003
なし*	17	17(100%)	15	2	0	
≤1 cm	11	11(100)	9	2	0	
>1 cm, ≤2 cm	13	11(85)	6	5	2	
>2 cm, ≤3 cm	25	23(92)	18	5	2	
>3 cm, ≤4 cm	6	3(50)	1	2	3	
>4 cm	10	7(70)	5	2	3	
円錐切除術						0.112
あり	17	17(100%)	15	2	0	
なし	65	55(85)	39	16	10	

\*: 円錐切除後で残存病変の無い症例, \*\*:  $\chi^2$ 検定または Fisher 正確確立検定。

たつては、適格症例のうち横径 3 cm 以下の症例に限るとし、3~4 cm の扁平上皮癌症例に対しては SN の同定は試みるものかならずバックアップ PLN 郭清を併用することとした。

本稿では SN の同定に焦点を絞って論じたが、前述のように子宮頸がんは SN 検出がしやすい腫瘍であり、次号で述べるように SN 理論が成り立てば SNNS を行うのに適切な腫瘍と考えられる。RI 法が使用できない施設では色素法

や蛍光法で代用するしかないが、色素法では SN を見逃す可能性があり、蛍光法との併用による確実な SN 同定が望ましいと思われる。SNNS が確立した場合の子宮頸がん患者の術後 QOL 改善への貢献はリンパ嚢胞や下肢リンパ浮腫の発生率低下をはじめ、多大なものとなる。今後の普及が望まれるが、臨床応用の際には婦人科のみならず放射線科、病理診断部門などのスタッフの協力のもと IRB による承認を受



表2 SNが検出できなかった症例

症例	年齢	FIGO	組織型	腫瘍径 <sup>a</sup>	間質浸潤 <sup>b</sup>	PLN <sup>c</sup> 転移
1	64歳	Ib1	腺癌	1.5×1.5 cm	全層	+
2	37歳	Ib1	扁平上皮癌	3.5×2.5 cm	15 mm/16 mm	-
3	37歳	Ib1	扁平上皮癌	2×1.3 cm	17 mm/18 mm	-
4	38歳	Ib1	扁平上皮癌	3×3 cm	15 mm/16 mm	-
5	55歳	Ib1	扁平上皮癌	3.5×3.5 cm	全層, 左傍子宮結合織	-
6	42歳	Ib2	腺癌	4×4 cm	全層	-
7	34歳	Ib2	扁平上皮癌	5×4 cm	全層	-
8	39歳	Ib2	扁平上皮癌	4.5×2.5 cm	全層	-
9	60歳	IIa	扁平上皮癌	5×4 cm	全層, 右傍子宮結合織	+
10	69歳	IIb	腺癌	3×3 cm	全層	+

<sup>a</sup>: 術前の視・触診による測定, <sup>b</sup>: 術後の病理学的測定, <sup>c</sup>: 骨盤リンパ節。

けた臨床試験の形で行い、長期予後のデータを  
集積すべきと考える。

謝辞:

本稿における2014年3月までの九州大学在任中の臨床試験などのデータは加藤聖子教授および矢幡秀昭講師をはじめとする九州大学大学院医学研究科生殖病態生理学の皆様、本田浩教授をはじめとする同研究科臨床放射線科学の皆様、小田義直教授をはじめとする同研究科形態機能病理学の皆様、大久保文彦先生をはじめとする九州大学病院病理部細胞診部門の皆様、2014年4月以降現在までの鹿児島大学在任中の臨床試験などのデータは堂地勉教授および戸上真一助教をはじめとする鹿児島大学大学院医歯学総合研究科生殖病態生理学の皆様、吉浦敬教授および中別府良昭准教授をはじめとする同科放射線診断治療学の皆様、谷本昭英教授をはじめとする同科分子細胞病理学の皆様、米澤傑教授をはじめとする同科人体がん病理学の皆様の多大なご協力によるもので、この場を借りまして深甚なる謝意を表します。

sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. J Clin Oncol 20 : 688-693, 2002

- 2) Sakuragi N et al : Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages I B, II A, and II B cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. Cancer 85 : 1547-1554, 1999
- 3) van de Lande J et al : Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma : a systematic review. Gynec Oncol 106 : 604-613, 2007
- 4) Ogawa S et al : Sentinel node detection with <sup>99m</sup>Tc phytate alone is satisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. Int J Clin Oncol 15 : 52-58, 2010
- 5) 遠藤啓吾 : 「センチネルリンパ節の核医学的検出法ガイドライン」について. 日放射線技術学会誌 55 : 1145-1147, 1999
- 6) 小林裕明 : 当科における腹式子宮頸部摘出術の適格基準と疾病予後について. 日婦人科腫瘍学会誌. 29 : 668-674, 2011

文 献

- 1) Levenback C et al : Lymphatic mapping and

# センチネルリンパ節

## 2 子宮頸がんでセンチネルリンパ節理論は成り立つか？

小林裕明\*

センチネルリンパ節とは、がん原発巣からのリンパ流が最初に流れこむリンパ節のことであるが、乳がんや皮膚メラノーマでは、がん細胞が必ずここを経由してリンパ行性に転移していくというセンチネルリンパ節理論が証明されている。そのため両がん腫では近年、術中にセンチネルリンパ節に転移がないことを診断し、それ以外のリンパ節摘出を省略する縮小手術が保険承認された。これは患者の術後QOLを改善させるだけでなくリンパ節転移診断の精度向上にもつながるが、病巣周囲へのトレーサー注入が容易な子宮頸がんもこの縮小手術のよい候補である。本稿では、われわれが行った feasibility study の結果と他家の報告から、子宮頸がんでもセンチネルリンパ節理論が成り立ち、縮小手術が可能かについて論じる。

### はじめに

人体には皮膚から近い部分を中心とした表在リンパ路と、深い部分を中心とした深在リンパ路がいずれも網状に分布しているが、流れるリンパ流は領域ごとにほぼ一定の方向を向いている。がん病巣から流れ出たリンパ液も同様に方向性を有するが、その流れの途中に存在するリンパ節は腫瘍細胞に対する障壁(リンパ節転移抑制)の役割を果たしている。センチネルリンパ節(sentinel node; SN)とは、がん原発巣からのリンパ流が最初に流れこむリンパ節(primary node)のことで、見張りリンパ節や前哨リンパ節と訳されている(図1)。このため、SNに転移がなければ、それより下流のリンパ節には転移が生じていないことになる。これがセンチネルリンパ節理論(sentinel node concept)であり、これが成立する悪性腫瘍では、SNを摘出し転移がないことを術中に確認すれば、通常の系統的所属リンパ節郭清を省略する縮小手術

(sentinel node navigation surgery; SNNS)が可能となる。実際、2010年4月からは、乳癌と悪性黒色腫でSNNSが保険適用となり、患者の術後QOL向上に大いに寄与している。

子宮頸がんのリンパ行性転移に関しては、左右の骨盤リンパ節(pelvic lymph node; PLN)を経て傍大動脈リンパ節(paraaortic lymph node; PAN)へと拡がるという経路が明らかたため、PLNに転移がないと術中診断できればPANの郭清が省略できうる。さらにSNに転移がない場合は、他のPLNにも転移がないことを証明できれば、センチネルリンパ節理論が成り立ち、SNNSが可能となる。実際、欧米ではすでに子宮頸がんに対するSNNSは臨床応用されているが、まだ保険適用されていないわが国においては、多数の施設で普遍的にセンチネルリンパ節理論が成立することを証明しなければならないであろう。本稿は3回連載の2回目にあたるが、SN同定法としてのRI法の有用性について論じた前回の「頸がんにおけるSNの各

\* Hiroaki Kobayashi 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科生殖病態生理学(准教授)

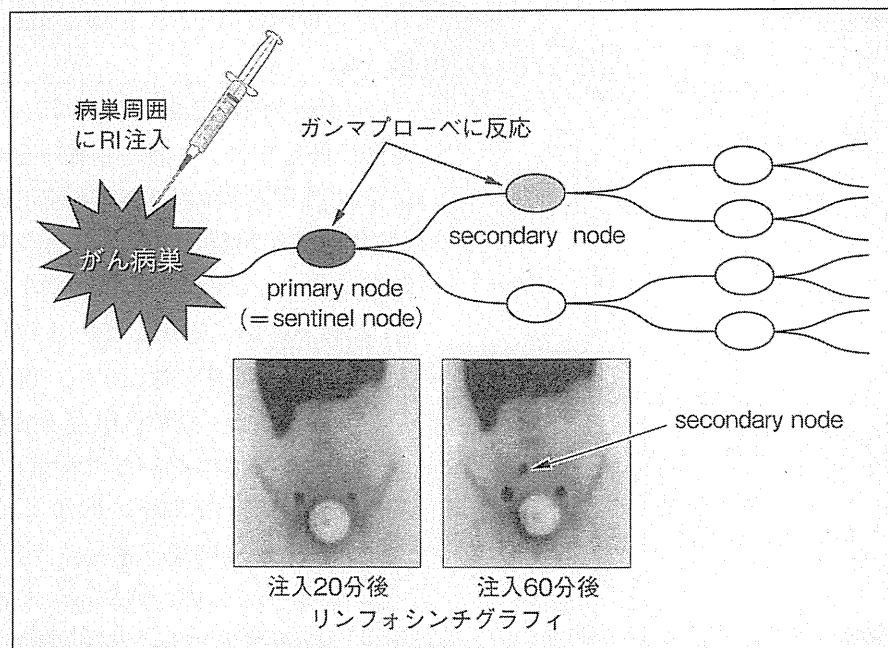


図1 アイソトープ法によるセンチネルリンパ節同定

種同定法」を踏まえて、今回はわれわれが行った RI 法による SN 検出の feasibility study<sup>1)</sup>を紹介し、「子宮頸がんでセンチネルリンパ節理論は成り立つか？」について論ずる。

## 1. われわれが行った RI 法単独による SN 同定の feasibility study

### 1 対象

IRB 承認のもと、九州大学病院産科婦人科における 2003 年から 2007 年の子宮頸がん手術症例のうち文書によるインフォームドコンセントが得られた 82 症例を対象とした。バックアップ PLN 郭清を併用した RI 単独法による SN リンパ節のマッピング臨床試験(センチネルリンパ節理論が成り立つかを検証する feasibility study)を行った<sup>1)</sup>。そのため、将来の SNNS では対象としないような、術前の画像で PLN が腫大しリンパ節転移が疑われる症例、頸部腫瘍が大きい(bulky)症例、高度の間質浸潤が疑われる症例も対象に含めた。

### 2 方法

RI 法による SN 同定は、日本核医学学会による『センチネルリンパ節の核医学的検出法ガイドライン』<sup>2)</sup>に基づき実施した。手技の詳細は前

稿で述べたので、ここでは概略の記載にとどめる。

- 1) 手術前日午後に、核医学センターで<sup>99m</sup>Tc 標識フィチン酸 1 mCi (37 MBq) ずつを子宮腔部の腫瘍外側 4 方向の粘膜直下に局注した(減衰していく RI 原液の分注時放射活性濃度にもよるが、ボリュームはほぼ 0.2~0.25 ml となる)。
- 2) RI 注入後はリンフォシンチグラフィを経時的に撮像し、hot node の位置を確認した。RI 局注後に速やかに描出され経時的にその intensity が増す hot node は primary node (SN に一致)と考えられ、それより明らかに遅れて描出されてくる hot node は secondary node と推定される(図 1)。ただ、後者には描出の遅い SN が紛れている可能性も否定できないため、本試験ではすべての hot node を SN として摘出した。臨床試験中は 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 分後に経時的撮像を行った(その後の検討で、93%の hot node は 15 分以内に出現し 60 分過ぎに初めて hot node が描出される症例はなかった。そこで現在は患者負担を減らすため、30 分の時点で

表1 82 症例の内訳

	症例数
FIGO 進行期	
I A1	3
I A2	3
I B1	56
I B2	12
II A	1
II B	7
組織型	
扁平上皮癌	58
腺癌	22
小細胞癌	2
施行術式	
(準)広汎子宮全摘出術	60
(準)広汎子宮頸部摘出術	19
単純子宮全摘出術	1
単純子宮頸部摘出術	2

両側に hot node が描出されない症例に限り 60 分後を撮像し、90 分後は撮像していない。リンフォシンチグラフィで hot node が描出されなくても、ほとんどの症例は術中のガンマプローベにより hot node を同定しえた。

- 手術当日は開腹ののち両側の骨盤後腹膜腔を展開し、前日のリンフォシンチグラフィを参考にしながらガンマプローベで骨盤内をスキャンして hot node を同定した(バックグラウンドの 10 倍以上の反応を示すリンパ節を hot node と定義した)。それらをピンポイントに摘出後、確認のため、その放射活性を再カウントした。Primary node (SN) の可能性があるすべての hot node を摘出後、骨盤内には放射活性がない(hot node の取り残しが無い)ことを確認の上、通常の系統的骨盤リンパ節郭清を行った(PLN 転移のリスクがあ

る症例には PAN 生検も追加した)。

### 3 結 果

82 症例の内訳を表 1 に示す。3 例の I A1 期症例に関しては、1 例に単純子宮全摘出術が、妊孕性温存希望の 2 例に単純子宮頸部摘出術(妊孕性温存希望例のうち円錐切除のみで経過観察できないハイリスク扁平上皮癌症例や I A1 期腺癌症例に適用している)が行われた。I A2 期以上の症例に対しては、60 例に(準)広汎子宮全摘出術が、妊孕性温存希望の 19 例に(準)広汎子宮頸部摘出術が行われた。いずれの頸部摘出術も hot node 同定の方法は、それぞれに対応する子宮全摘出術とまったく同様に行った。

82 症例でのべ 157 個が hot node として摘出され、症例ごとの hot node 個数は 1~10 個であった。Hot node の部位は閉鎖節が 78 個、外腸骨節が 56 個、内腸骨節が 12 個、総腸骨節が 5 個、基靭帯節が 4 個、仙骨節と PAN がそれぞれ 1 個であった(この PAN は術前のリンフォシンチグラフィで明らかに secondary node として描出されており SN ではない)。表 2 に示すように 82 例中 72 例(88%)で SN(hot node のうち primary node と思われるもの)が同定でき、その内訳は両側の PLN に同定できたものが 54 症例(66%)、片側のみが 18 症例(22%)であった。術前に情報の得られる臨床因子別に SN 検出率に差がないか検討したところ、年齢、組織型、先行する円錐切除の有無では差がなかったが、腫瘍径と進行期に差がある傾向を認めた(表 2)。前稿で詳述したように SN を検出できなかった 10 症例(12%)中 8 例は腫瘍の最大径が 3 cm 以上で、いずれも高度の頸部間質浸潤を伴っていた。残る 2 例は腫瘍の最大径が 1.5 cm と 2.0 cm の症例であったが、術前から画像検査で頸部全層浸潤が疑われる症例であった。進行期別では I A2 期以下の症例で SN が同定できなかった症例はなかったが、I B2 期の 25%および II 期の 25%で SN を同定できなかった(表 2)。I B1 期では 9%の症例で SN が同定できなかったが、いずれも 3 cm を超える頸部腫瘍を有するか、高度の頸部間質浸潤を伴う症例で

表2 SN 同定に影響を与えた臨床因子

	症例数	SN 同定数 (同定率)	SN 同定部位			p 値 <sup>a</sup>
			両側	片側	なし	
全症例	82	72(88%)	54	18	10	
腫瘍径(最大径)						0.003
なし <sup>b</sup>	17	17(100%)	15	2	0	
≤1 cm	11	11(100%)	9	2	0	
>1 cm, ≤2 cm	13	11(85%)	6	5	2	
>2 cm, ≤3 cm	25	23(92%)	18	5	2 <sup>c</sup>	
>3 cm, ≤4 cm	6	3(50%)	1	2	3	
>4 cm	10	7(70%)	5	2	3	
FIGO 進行期						0.058
I A1+ I A2	6	6(100%)	5	1	0	
I B1	56	51(91%)	39	12	5	
I B2	12	9(75%)	7	2	3	
II A+ II B	8	6(75%)	3	3	2	

<sup>a</sup>:  $\chi^2$ 検定または Fisher 正確確立検定, <sup>b</sup>: 円錐切除後で残存病変のない症例, <sup>c</sup>: 2 例とも最大径は 3 cm。

あった。

SN が両側性に同定できた場合、それがリンパ節転移の忠実な predictor となれば SNNS を安全に施行できるが、そのためには、① SN に転移がない症例では、他の LN にも転移がないこと(100%の陰性的中率)と、② PLN 転移がある症例の SN は必ず転移陽性であること(100%の感度)が理想である。まず①に関しては、SN が同定できた 126 骨盤領域(両側骨盤とも同定できた 54 例と片側骨盤のみ同定できた 18 例からの集計)のうち、バックアップ郭清した PLN ±PAN に転移があった領域はなかった。すなわち、陰性的中率(negative predictive value: NPV)は 100%であった。②に関しては、15 症例に PLN 転移を認めたが、うち 3 例は両側骨盤とも SN を同定できなかった。それらは腫瘍径が 3 cm を超える 2 症例と頸部全層浸潤の 1 例であった。残る 12 症例の転移 PLN と SN の関係を表 3 に示す。転移 PLN は 9 症例では片側骨盤(右側のみ 2 例と左側のみ 7 例)にあり、残

る 3 症例(症例 10, 11, 12)では両側骨盤に認められた。PLN に転移があったのべ 15 骨盤領域に関しては、必ず同側骨盤の SN に転移を認めた。すなわち、感度(sensitivity)は 100%であった。PLN 転移が径 2 mm 以下の微小転移(micrometastasis)であった 3 症例(症例 9, 10, 12)でも、SN に転移が検出された。片側の SN が同定できなかった 6 症例(症例 2, 5, 6, 7, 8, 9)は、ほとんどが大きい腫瘍径か、高度の頸部間質浸潤を伴う症例(3 例は II B 期)であった。

#### 4 考 察

RI 法単独による SN 同定を行ったが、9 割弱の症例で少なくとも片側骨盤の SN が同定可能であった。これらは RI 法と色素法の両方を用いた他家の報告と同等であり(表 4)、施行しやすい RI 法単独でも十分な SN 検出率であった。本試験では経時的リンフォシンチグラフィの観察から secondary node の可能性がある PLN も hot node であればすべて摘出したが、PLN のうち転移が少なくかつ術後下肢リンパ浮腫回避の

表3 SNの部位と転移リンパ節部位の相関

症例	進行期	組織型	右側骨盤		左側骨盤	
			SN	転移節	SN	転移節
1	IB1	扁平上皮癌	閉鎖節	閉鎖節	外腸骨節	なし
2	II B	扁平上皮癌	閉鎖節	閉鎖節	ND	閉鎖節
3	IB1	扁平上皮癌	閉鎖節	なし	内腸骨節	内腸骨節 閉鎖節
4	IB1	扁平上皮癌	外腸骨節	なし	内腸骨節	内腸骨節 総腸骨節
5	IB1	扁平上皮癌	ND	閉鎖節 外腸骨節	閉鎖節	閉鎖節
6	IB1	扁平上皮癌	ND	閉鎖節	閉鎖節	閉鎖節 内腸骨節 総腸骨節
7	IB1	腺癌	ND		閉鎖節	閉鎖節
8	II B	扁平上皮癌	ND	総腸骨節 外腸骨節 内腸骨節 閉鎖節	内腸骨節	内腸骨節 総腸骨節 基靭帯節
9	II B	腺癌	ND	閉鎖節	閉鎖節	閉鎖節 基靭帯節*
10	IB2	扁平上皮癌	内腸骨節*	内腸骨節* 総腸骨節*	内腸骨節 外腸骨節	内腸骨節
11	IB1	腺癌	閉鎖節 外腸骨節	閉鎖節	内腸骨節	内腸骨節 閉鎖節
12	II B	腺癌	内腸骨節 外腸骨節	内腸骨節	内腸骨節*	内腸骨節*

ND: SNが同定できなかった場合を示す。内腸骨節: 転移PLNのうちでSN転移としても確認された場合を示す。\*: 微小転移(径2mm未満の転移病巣)。

観点から最近では摘出されなくなった外鼠径上リンパ節には、1例も hot node は存在しなかった。

本試験は feasibility study であるため、II期以上の症例や bulky な頸部病巣の症例、および術前の画像検査で高度の頸部間質浸潤や PLN 腫大が疑われる症例も対象に含めたが、IA から IB1 期までの腫瘍径 3 cm 以下の症例に限るだけでも SN 同定率は 95% と上昇した。九州大学と鹿児島大学では、すでに SNNS の臨床試験を開始しているが、この適格条件に加えて、深

い頸部間質浸潤や PLN 腫大が疑われる症例は対象外としている。そうすると、ほとんどの症例で両側骨盤に SN が同定できている。前稿でも紹介したように、本来、色素法や蛍光法による SN 同定は、原発巣から流出するトレーサーにより描出されるリンパ管を頼りに SN を探し、時には描出されたリンパ管が組織に潜る先に SN があると推定し、その組織下に SN を掘り出さないといけないことが多い。そのため、表在性に原発巣と SN が存在する皮膚メラノーマや乳がんに適した SN 同定法であり、原発巣



表4 他家の報告とわれわれの feasibility study のまとめ

報告者	症例数	FIGO 進行期	RI トレーサー	色素トレーサー	SN 検出率	
					少なくとも一側	両側
Verheijen (2000)	10	IB	colloidal albumin	patent blue	80%	記述なし
Malur (2001)	50	I ~ IV	colloidal albumin	patent blue	78%	記述なし
Levenback (2002)	39	IB	radiocolloid	isosulfan blue	100%	72%
Lambaudie (2003)	12	IA2 ~ IB1	sulfur colloid	patent blue	92%	83%
Plante (2003)	29	IA ~ IIA	sulfur colloid	isosulfan blue	93%	72%
Martinez-Palones (2003)	25	IA2 ~ IIA	colloidal albumin	isosulfan blue	92%	記述なし
Pijpers (2004)	34	IB ~ IIA	colloidal albumin	patent blue	76%	67%
Niikura (2004)	20	IB1 ~ IIB	phytate	patent blue	90%	75%
Rob (2005)	183	IA2 ~ IIA	colloidal albumin	patent blue	87%	86%
Wydra (2006)	100	IB1 ~ IIA	radiocolloid	blue dye	84%	66%
Hauspy (2007)	42	IA1 ~ IIA	sulfur colloid	blue dye	98%	85%
われわれの study	82	IA1 ~ IIB	phytate	使用せず	88%	64%
われわれの study*	60	IA1 ~ IB1	phytate	使用せず	95%	78%

\* : IA1 ~ IB1 期かつ最大腫瘍径 3 cm 以下の症例に限局した場合。

から SN までのリンパ路をトレーサー注入後、経時的かつ直視下に観察しづらい子宮頸がんに対する有用性は低い印象がある。SNNS を行う場合、RI 法は術前日のトレーサー投与でも十分検出が可能で、術中の経腔的トレーサー投与という煩雑な手技を省略できるメリットとともに、骨盤後腹膜の組織下に隠れている SN でもガンマプローベにより容易に検出できるメリットがある。欠点としては RI 使用のための核医学施設が必要で、それが無い施設では色素法や蛍光法で代用するしかない。その場合は、前稿で詳述したように、色素法ではトレーサーとして子宮頸部に注入した青色色素が数分で SN を通過していくために、前もって骨盤後腹膜を十分展開し、SN である最初に染まる blue node を見逃がさないように留意しなければならない。SN である primary node を見逃したり、下流の secondary node 以降のリンパ節を SN と誤認することを避けるためには、近年開発された ICG をトレーサーとした蛍光法の併用が望ましいと

思われる。病巣からのリンパ流に乗って ICG が到達したリンパ節は高感度の赤外線観察カメラにより bright node として確認できる時間が長く、浅い組織下にある bright node なら透見して同定することも可能なため、色素法に比べてはるかに SN を同定しやすい。

われわれが行ったバックアップ LN 郭清を伴う RI 単独による SN マッピング臨床試験は、子宮頸がん SNNS が安全かつ有効に施行可能かを検証する feasibility study であったが、PLN 転移予測に対する感度も陰性的中率もともに 100% と非常に良好な結果であった。2007 年に報告された 23 文献 (計 842 症例) の子宮頸がん SN の feasibility study に関するレビュー<sup>3)</sup>では、RI 法単独法でも青色色素と RI の併用法でも SN の転移予測感度 (sensitivity) は 92% と、すでにセンチネルリンパ節理論が確立している皮膚メラノーマや乳がんのデータと同等の成績であった。さらに PubMed データベースより 1999 年から 2011 年の 36 の臨床試験 (患者数 7 ~

590名, 平均64.8名)をまとめても, 感度は98.2%(88~100%), 陰性的中率は99.6%(94~100%)と非常に良好であった。これらの集計のなかにリンパ節転移症例が19.3%(6~40%)含まれ, 色素法単独によるSN同定の試験が19%も含まれていたことを考えても, 子宮頸がんはセンチネルリンパ節理論が成立する悪性腫瘍であるといえよう。よって, 術中にSNを摘出し転移がないことを確認しさえすれば, 系統的所属リンパ節郭清を省略する縮小手術(SNNS)が十分可能となる。

実際のSNNS臨床試験においては, ①SNが同定されセンチネルリンパ節理論も成り立つような比較的早期の頸がん症例を対象とすること, および②SN転移に関する術中病理診断の精度を高めることが肝要である。①に関しては, すでに述べたようにIAからIB1期までの腫瘍径が3cm以下で, 画像上, 深い頸部間質浸潤やPLN腫大がない症例を対象とすれば, ほぼ全例で両側骨盤のSNが同定できている。また表3でPLN転移がありながら, そのSNが同定できなかった5症例(症例2の左, 5の右, 6の右, 8の右, 9の右骨盤)は, この適格基準によりすべてが回避できうる。複数のPLN転移リンパ節領域に対してSNの同定領域がすべてに対応しなかった7症例(症例3の左, 4の左, 6の左, 8の左, 9の左, 10の右, 11の左骨盤)に関しては, その転移PLN自体が転移SNを経由してリンパ流が流れ込むsecondary node以降の下流リンパ節であった可能性が高い。明らかに転移性に腫大するPLNの場合, 原発巣からそこに至るリンパ路が腫瘍細胞により閉塞し, 迂回して流れ込んだリンパ節をSNと誤認する可能性もあるが, この7症例では, すべて別PLN領域ながらも同定されたSNには転移が確認されており, SNNSを施行する際に問題(PLN転移があるのに郭清を省略してしまうリスク)とはならないであろう。さらに実際のSNNSでは術前の画像検査でリンパ節腫大がある症例を不適格とするため, このようなSN流入リンパ路が腫瘍細胞により閉塞した症例はほ

とんど安全に排除されると思われる。②はSNNSのセーフティマネージメントとして非常に重要な条件であるので次稿で詳述するが, 子宮頸がんにおけるSNの転移診断法について確立した取り決めはないものの, 一般的にはSNを2mm幅にスライスし, その断面をH&E染色で術中病理診断する。これで径2mmまでの微小転移(micrometastasis)はほぼ同定可能であるが, 径0.2mm未満の孤在性癌細胞(isolated tumor cells; ITC)は検出困難であり, 2mmスライス未満の多切片作製や, 免疫染色やPCR法による新たな診断などのultrastagingが試みられている。ただしSNNSの報告が多い乳がんの分野でも, ITCが臨床的転移として予後を悪化させるか否かに関しては意見の一致をみておらず, 子宮頸がんにおけるultrastagingの必要性に関しては今後の検討を要する。

## おわりに

子宮頸がんはセンチネルリンパ節理論が成り立ち, SN同定も比較的容易な腫瘍である。われわれのfeasibility studyやすでに報告された成績からもSNNSへの臨床応用は十分可能と考えられ, すでに国内の複数の施設でSNNSの臨床試験が開始されている。九州大学と鹿児島大学でも比較的早期の頸がん症例を対象にSNNSの臨床試験を開始しているが, ほとんどの症例で両側ともにSNが同定できている。術中の迅速病理診でSN転移なしと判断されPLNの郭清が省略できた症例では, 術後のリンパ浮腫やリンパ嚢胞の頻度は明らかに減少する一方, 現在までリンパ節再発が増した印象はない。

SNNSが確立した場合には, 低侵襲手術と手術時間の短縮が同時に可能となる。SNNSの適用が想定される症例のうち, IB1期症例に限ってもPLN転移のない患者は約85%にも及ぶ<sup>4)</sup>ため, 患者の大多数はリンパ節転移がないにもかかわらず系統的リンパ節郭清を受け, それに伴う手術時間の延長, 出血量の増加のみならず, リンパ嚢胞・下肢リンパ浮腫など, 術後のQOLを低める合併症のリスクを甘受してい

ることとなる。また系統的リンパ節郭清時に摘出されるリンパ節の数は数十個にのぼるため、個々を多切片で病理診断することは事実上不可能である。SNNSの場合は摘出された少数のSNに対して集中して病理検索ができるため、リンパ節転移の診断精度はむしろ向上すると思われる。このようにSNNSが子宮頸がん患者に与える恩恵は多大なものであるので早期の保険適用が望まれるが、それを実現するためには、多数の施設で、できれば統一プロトコールのもとSNNSの臨床試験を行い、長期予後のデータ集積を行う必要がある。

3回の連載の最後にあたる次稿では、SNNSを安全かつ有効に行うために必須であるSN転移に関する確実な術中病理診断について述べ、われわれが長年取り組んできた若年者の子宮頸がんに対する妊孕性温存手術である広汎子宮頸部摘出術(radical trachelectomy)<sup>5)</sup>におけるSNNSの有用性を報告し、最後にロボット広汎子宮全摘出術へのSNNS併用のわれわれの試みについて紹介する予定である。

謝辞：本稿における2014年3月までの九州大学在任中の臨床試験などのデータは、加藤聖子教授および矢幡秀昭講師をはじめとする九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学の皆様、本田浩教授をはじめとする同研究院臨床放射線科学の皆様、小田義直教授をはじめとする同研究院形態機能病理学の皆様、大久保文彦先生をはじめとする九州大学病院

病理部細胞診部門の皆様、2014年4月以降現在までの鹿児島大学在任中の臨床試験等のデータは、堂地勉教授および戸上真一助教をはじめとする鹿児島大学大学院医歯学総合研究科生殖病態生理学の皆様、吉浦敬教授および中別府良昭准教授をはじめとする同・放射線診断治療学の皆様、谷本昭英教授をはじめとする同・分子細胞病理学の皆様、米澤傑教授をはじめとする同・人体がん病理学の皆様の多大なご協力によるもので、この場を借りまして深甚なる謝意を表します。

## 文 献

- 1) Ogawa S et al : Sentinel node detection with <sup>99m</sup>Tc phytate alone is satisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Int J Clin Oncol* 15 : 52-58, 2010
- 2) 遠藤啓吾 : 「センチネルリンパ節の核医学的検出法ガイドライン」について. *日放射線技術学会誌* 55 : 1145-1147, 1999
- 3) van de Lande J et al : Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma : a systematic review. *Gynec Oncol* 106 : 604-613, 2007
- 4) Sakuragi N et al : Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 85 : 1547-1554, 1999
- 5) 小林裕明 : 当科における腹式子宮頸部摘出術の適格基準と疾病予後について. *日婦人科腫瘍学会誌*. 29 : 668-674, 2011

## センチネルリンパ節

### 3 子宮頸がんに対する広汎子宮頸部摘出術とロボテックサージャリーにおけるセンチネルノード・ナビゲーションサージャリーの応用

小林裕明\*

子宮頸がんはセンチネルリンパ節理論が成り立つ腫瘍であり、病巣周囲へのトレーサー注入も容易なため、術中に同定した両側のセンチネルリンパ節に転移がないことを確認できれば、リンパ節郭清を省略できるセンチネルノード・ナビゲーションサージャリー (sentinel node navigation surgery ; SNNS) が可能となる。これにより下肢リンパ浮腫などの患者 QOL を低下させる術後合併症が減少するだけでなく、センチネルリンパ節に対して多切片による病理検索が行われるため、リンパ節転移の診断精度はむしろ向上すると考えられている。すなわち、SNNS は縮小手術や妊孕性温存手術のセーフティマネジメントとしても有用である。本稿では、① 若年子宮頸がんに対する妊孕性温存手術である子宮頸部摘出術と、② da Vinci システム<sup>®</sup> によるロボット支援子宮頸がん手術において、いずれも本邦で初めてセンチネルノード・ナビゲーションサージャリーを導入したわれわれの試みを紹介する。

#### はじめに

子宮頸がんのセンチネルリンパ節 (sentinel node ; SN) に関する前回までの連載で、① 頸部病巣からの腫瘍細胞がリンパ流に乗って最初に到達するリンパ節 (primary node) である SN に転移がなければ、それより下流のリンパ節には転移がないと判断できるセンチネルリンパ節理論が成り立つ癌腫であること、② 経腔的に病巣周囲の健常子宮腔部粘膜下にトレーサーを打ちやすい腫瘍で、色素法や蛍光法より RI 法で、より良好な SN 同定率が得られること、に関して述べた。よって、あとは SN に転移がないことを術中に精度高く診断できれば、それ以上のリンパ節の摘出 (系統的所属リンパ節郭清) を省略するセンチネルノード・ナビゲーションサ-

ージャリー (sentinel node navigation surgery ; SNNS) が可能となる。IB1 期症例で骨盤リンパ節 (pelvic lymph node ; PLN) に転移のない患者は約 85% にも及ぶ<sup>1)</sup>ため、SNNS を導入することは系統的リンパ節郭清の省略に伴う手術時間の短縮、出血量の減少のみならず、リンパ嚢胞・下肢リンパ浮腫など、術後の QOL を低める合併症のリスクを激減させる。加えて術中病理診とはいえ、少数の SN に対して多切片で転移の有無を検索できるため、系統的リンパ節郭清の場合に通常行われる少数切片による病理診断より、リンパ節転移の診断精度はむしろ向上するであろう。

われわれが以前行った SN マッピングの feasibility study<sup>2)</sup>の結果からもわかるように、転移を疑うリンパ節腫大がある症例や腫瘍径が 3

\* Hiroaki Kobayashi 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科生殖病態生理学 (准教授)

cm 以上、あるいは深い頸部間質浸潤のある症例を除けば、ほぼ全例で両側骨盤の SN が同定できている。すなわち比較的早期の症例は SN をほぼ確実に同定できるため、患者への恩恵が大きい SNNS を縮小手術として導入すべき対象である。われわれは feasibility study の結果を受けて SNNS の臨床試験を開始してきたが、特に若年者の早期頸がんに対する妊娠性温存手術である腹式子宮頸部摘出術では、子宮を残すためのセーフティマネジメントの意味でも、当初より術中に SN の転移診断を行ってきた。また最近開始した da Vinci システム<sup>®</sup> によるロボット支援子宮頸がん手術でも、腹腔鏡ガンマプローベの工夫により SN の同定が可能なことを確認し、SNNS を開始した。本稿ではこの 2 つの新たな試みにを中心に紹介する。

### 1. われわれが行う SNNS 臨床試験の実際

IRB 承認(九州大学病院 IRB, 2014 年 4 月以降は鹿児島大学病院 IRB)のもと、文書によるインフォームドコンセントが得られた症例を対象とした。主な適格条件は、① I B1 期までの腫瘍径 3 cm 以下の症例、② 深い頸部間質浸潤がない症例、③ 術前の CT で腫大リンパ節がない症例、としている。トレーサーとしては連載の 1 回目で説明したように、primary node (SN に一致) を安定して同定できる RI 法を選択した。SNNS は図 1 に示す手順で以下のように行った。

- 1) 手術前日午後、核医学センターで<sup>99m</sup>Tc 標識フィチン酸 1 mCi (37 MBq) ずつを子宮腔部の腫瘍外側 4 方向の粘膜直下に局注した(円錐切除後の症例では円切ライン外側の粘膜下)。
- 2) 引き続きリンフォシンチグラフィ (lymphoscintigraphy ; LSG) を経時的に撮像し、hot node の位置を確認した。RI 局注後に速やかに描出され経時的にその intensity が増す hot node を primary node (SN に一致) と考えた。それより明らかに遅れて描出されてくる hot node は secondary node と思われ

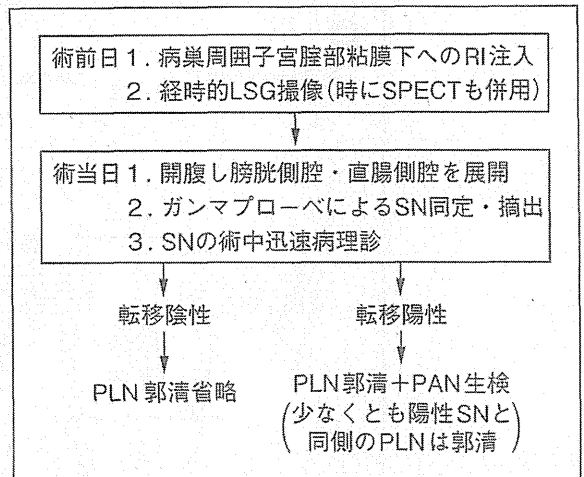


図 1 センチネルノード・ナビゲーションサージャリーの手順

RI : radio isotope, LSG : lymphoscintigraphy, SPECT : single photon emission computed tomography, SN : sentinel lymph node, PLN : pelvic lymph node, PAN : para-aortic lymph node

るが、描出の遅い SN が紛れている可能性も否定はできないため、術中には、これも SN として摘出し病理診断した。症例によっては hot node の部位推定に有用な単一光子放射断層撮影 (single photon emission computed tomography ; SPECT) や、SPECT 画像と CT 画像を重ね合わせるにより、さらなる精度で部位診断ができる SPECT-CT を併用した。

- 3) 手術当日は開腹後、両側の膀胱側腔と直腸側腔を展開し、骨盤後腹膜腔内で SN を同定しやすくした。
- 4) LSG などを参考にしながらガンマプローベで骨盤内をスキャンして hot node を同定した。Primary node (SN) の可能性があるすべての hot node を摘出後、骨盤内に放射活性がない (hot node の取り残しが無い) ことを確認した。Hot node が同定できない場合は、同側骨盤 PLN の系統的郭清を行った。
- 5) 各 hot node からその長軸方向に 2 mm 幅の連続切片を作成し、術中病理診断に提出した。
- 6) 術中診断の結果が“転移なし”の場合、PLN 郭清は省略した。“転移ありの場合”，少なく

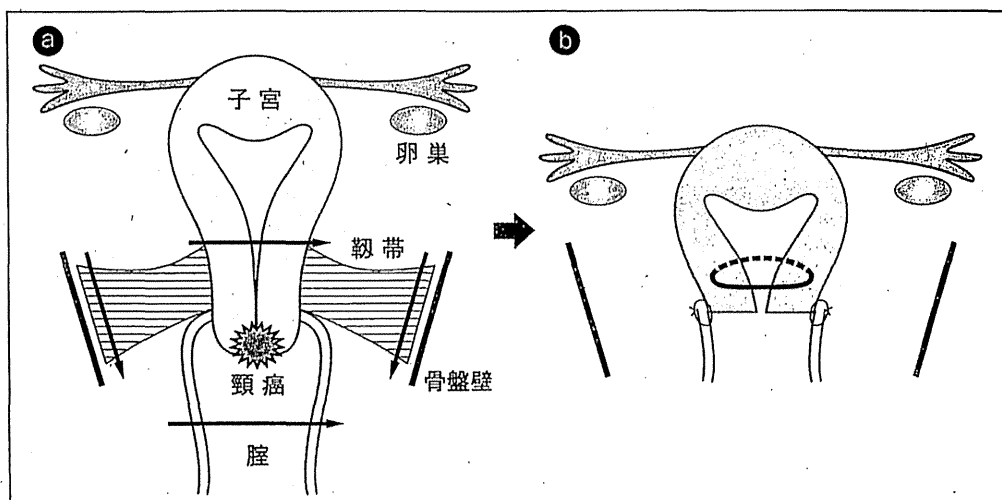


図2 広汎子宮頸部摘出術の切除ライン(a)および温存子宮と膣管の吻合(b)

a: 病巣を含む子宮頸部を切除ライン(矢印)のように周囲靭帯と膣をつけて切除。b: 将来の妊娠に向けて残す子宮側に頸管縫縮術(だ円示す)を加えてから膣管と子宮を吻合。

とも転移性SNと同側のPLN郭清(基本的には両側郭清)に加え、傍大動脈リンパ節(para-aortic lymph node; PAN)生検も追加した。

- 7) PLN郭清を省略できた場合でも、SNの術中凍結標本は術後にパラフィン包埋して、再度病理診断した。

九州大学と鹿児島大学で比較的早期の頸がん症例を対象にSNNSの臨床試験を開始しているが、以前われわれが行ったSNマッピングのfeasibility study<sup>2)</sup>の結果同様、ほとんどの症例で両側性にSNが同定できている。また両試験とも症例集積中で最終的な結論は出ていないが、SNはPLNのうち閉鎖節と外腸骨節に高頻度に認めた。転移が稀であること、および術後下肢リンパ浮腫回避の観点から、最近では摘出されなくなった外鼠径上リンパ節に関しては1例もhot nodeは存在しなかった。現在までのほとんどの症例は術中の迅速病理診でSNに転移なしと判断され、PLN郭清を省略できている。そのような症例では術後のリンパ浮腫やリンパ嚢胞の頻度が明らかに減少するとともに、現在までリンパ節再発が増した印象はない(最終的判断はもっと長期に経過観察する必要あり)。

## 2. 広汎子宮頸部摘出術のセーフティマネジメントとしてのSNNS導入

2005年6月から九州大学で、2014年4月からは鹿児島大学で、妊孕性温存を強く希望する子宮頸がん患者に腹式広汎子宮頸部摘出術(abdominal radical trachelectomy; ART)の臨床試験を実施している。ARTとは図2に示すように、病巣を含む子宮頸部を膣や周囲靭帯とともに広汎に切除後、妊娠時の早産を予防する目的で新たな子宮頸部に頸管縫縮を加えた上で子宮と膣管とつなぐ手術で、根治性を損なわずに将来の妊娠・出産を可能とした妊孕性温存手術である。子宮を残す安全性を担保するためにSNの術中転移診断を当初はSNマッピングのfeasibility studyとして、その後はSNNSの臨床試験として行っている。これに加えて、切除頸管に5 mm以上のcancer-free marginが確保されたことを術中の病理診で確認することも、本術式の安全性担保(セーフティマネジメント)目的で行っている。術前の適格基準としては画像診断でリンパ節腫大がないことなどの一般的な基準以外に、子宮頸部病巣の拡がりに関して独自の適格基準を設けた<sup>3)</sup>。すなわち、術前MRによる評価で「扁平上皮癌の奥行きは内子宮口