

胃癌におけるセンチネルリンパ節同定の臨床的意義に関する検討

平林 葉子

はじめに：胃癌でセンチネルリンパ節 (SN) 同定が可能であれば、縮小手術の可能性が広がってくる。SN 同定のトレーサーは色素や RI が一般的に使用されている。しかし、RI は特殊施設を要するという欠点がある。また、色素はがん細胞に比して粒子径が微小で、がん細胞の流れを反映しているかという疑問が残る。われわれは、色素法 (Indocyanine Green : ICG) に加え、新たなトレーサーである蛍光ビーズを使用し、SN 同定の有用性について検討した。さらに、微小転移が根治性におよぼす影響について検討するために、過去の胃癌切除症例を用いてリンパ節微小転移と予後との関与について検討し、胃癌手術におけるセンチネルリンパ節同定を利用した縮小手術法を提起する。

対象と方法：2003年6月以降当科で胃癌と診断され、蛍光ビーズおよび ICG を使用した SN 同定に同意の得られた92例を対象とした。蛍光ビーズ・ICG 併用法は31例、ICG 単独法 (前期) は29例、ICG 単独法 (後期) は32例であった。蛍光ビーズは、術前日内視鏡下に病変粘膜下に注入した。ICG は術中漿膜側から注入し、5～15分で緑色に染まったリンパ節および紫外線照射で蛍光発光したリンパ節を SN とした。ICG 単独法において前期では ICG 25 mg を蒸留水 5 ml に、後期では 3 ml に溶解した。SN 摘出後は標準郭清を行った。また、SN 同定を行った症例の摘出リンパ節1,808個について転移の有無を検索すると同時に抗サイトケラチン (CK) 抗体 (AE1/AE3) を用いて微小転移を検索した。さらに過去の胃癌症例のうち pT1pN1, pT2pN1 症例43例の摘出リンパ節1,475個および pT2pN0 症例46例の摘出リンパ節1,591個に対し抗 CK 抗体を用いた免疫組織染色による微小転移の検索を行い、予後との相関を検討した。

結果：早期癌に限ると SN 同定率は蛍光ビーズ・ICG 併用法で92% (23/25)、ICG 単独法 (初期) で76.1% (16/21)、ICG 単独法 (後期) で、96.1% (25/26) であった。SN の正診率は、蛍光ビーズ・ICG 併用法で95.4%、ICG 単独法 (初期) で93.7%、ICG 単独法 (後期) では96% であった。後期症例で、リンパ節転移を認めた2例中1例は SN に転移を認め、1例は SN および SN station 内に転移を認めた。SN station に範囲を広げると正診率は100%となった。ICG 単独法 (後期) で微小転移は2例 (12%) に認めたが、SN station 外に微小転移を認めたのは1例 (single cell) のみであった。さらに過去の胃癌症例で微小転移の有無と予後の間には有意差は認められず、微小転移が予後に与える影響は小さいと思われた。

考察：蛍光ビーズは ICG と併用する事で SN 同定率を上げることが可能であったが、脂肪の自己蛍光が妨げとなり臨床応用は難しいと考えられた。ICG を用いた早期胃癌における SN 同定率および正診率は高率であるが臨床的には、SN station に広げた郭清を行ったうえでの縮小手術が妥当と思われた。

(平成19年10月15日受理)

Clinical Significance of Sentinel Lymph Node Detection in Early Gastric Carcinoma Using Fluorescent Beads and Dye for the Less Invasive Surgery.

Yoko HIRABAYASHI

Introduction : If the sentinel node (SN) detection were possible in the early stage of gastric cancer, less invasive surgery to preserve function might be realized. Many reports on SN navigation surgery for gastric cancer patients have been published, and various tracers have been presented and discussed. We have used fluorescent beads because the particle diameter is nearer to that of a cancer cell than that of other tracers. The dye method (Indocyanine Green ; ICG) was applied with or without fluorescent beads. The micrometastasis of resected lymph nodes was investigated in past cases to clarify its clinical significance for survival.

Methods : Ninety-two cases with gastric cancer were enrolled. These cases were categorized into three groups according to the method used ; cases using the fluorescent beads / ICG method, one using ICG alone (early period) and ones using ICG alone (late period), of which there were 31, 29 and 32 cases, respectively. One day before the operation, fluorescent beads were injected into the submucosal layer around the primary lesion endoscopically. During the operation, ICG was injected into the subserosal space from the serosal side surrounding the primary lesion. After the injection of ICG, a green SN was detected from 5 to 15 minutes later. The green nodes were dissected, and then a gastrectomy was performed with the standard lymphadenectomy. Ultraviolet irradiation was used for extracted lymph nodes and shiny nodes were assumed to be SN. All resected lymph nodes were submitted to investigation for micrometastasis using an anticytokeratin antibody (AE1/AE3). Furthermore, to investigate the clinical significance, 1475 lymph nodes of pT1pN1 / pT2pN1 and 1591 lymph nodes of pT2pN0 were submitted to investigation a micrometastasis for compare the survival rates of cases with and without micrometastasis.

Results : The SN detection rates of early gastric cancer cases with the fluorescent bead / ICG method, ICG alone (early period) and ICG alone (late period) were 92% (23/25), 76.1% (16/21) and 96.1% (25/26) respectively. The accuracy rate of them was 95.4%, 93.7% and 96%, respectively. In the late period, we had two cases with lymph node metastasis. In one case, the metastases were detected in SN. In other case, it was detected in SN and SN station. Regarding micrometastasis, there was one case out of SN station. However, the existence of micrometastasis to dissected lymph nodes did not contribute to the difference in survival.

Conclusions : The SN detection rate increased when the fluorescent beads method was combined with the ICG method. However, it was difficult to detect a fluorescent lymph node hidden in adipose tissue during an operation because of the autofluorescence of the adipose tissue. Detection of SN using ICG alone was possible and revealed relatively high rate. Besides the one case with micrometastasis outside on SN station, local resection of the gastric primary lesion with lymph node dissection of the SN station might be possible and meaningful as a less invasive surgery because the existence off micrometastasis did not contribute to worsening of survival.

(Accepted on October, 2007) *Kawasaki Medical Journal* 34(1): 21-32, 2008

Key Words ① Gastric cancer ② Sentinel node ③ Fluorescent beads
④ Indocyanine green

はじめに

センチネルリンパ節(sentinel node; SN)理論は1992年にMortonら¹⁾が提唱した。このSN理論とは、癌のリンパ節転移は、病変からのリンパ流が最初に到達するリンパ節すなわちSNから始まるというものである。従って、SNを生検し、転移がなければリンパ節郭清を省略するという利点を有することになる。実際、悪性黒色腫において、SN理論の手法を応用しその有用性を報告した。SN理論を応用した sentinel node navigation surgery (SNNS) はその後悪性黒色腫^{2), 3)}や乳癌^{4), 5)}で臨床応用されており、リンパ節郭清の省略を含めた縮小手術を可能にした。消化器癌においてもSNの検討が多くの施設から報告されている。しかし、消化器癌はリンパ流が複雑であることからSNNSの応用には問題が多いと考えられていた。しかし、胃癌において北川ら^{6), 7)}は radioisotope (RI)法、平塚ら⁸⁾は色素法を用いてそれぞれ早期癌でのSN同定について良好な成績を報告している。一方、三輪ら⁹⁾は純粋な意味でのSN理論は胃癌においては成立しないと考え、SNを含めた一定の領域、すなわち lymphatic basin の郭清が必要と報告している。いずれにしても早期胃癌症例においてSNNSが応用可能となれば、縮小手術の可能性が広がってくると考えられる。

胃癌におけるSN同定において、注入するトレーサーの種類や注入場所も施設により異なっているのが現状である。それぞれのトレーサーには利点・欠点があり、RIは安全性には問題ないものの、安全管理上特別な施設を必要とし、使用施設が限定される。また、色素は種類によりアレルギー反応を起こすという報告¹⁰⁾や、粒子径ががん細胞と比べ小さいためがん細胞の流れを反映しているか定かでないという疑

間が残る¹¹⁾。いずれにしても、SN同定を応用したSNNSを多くの施設で行うには簡便なSN同定法の確立とその成績について検討する必要がある。

われわれは、檜原ら¹²⁾や中島ら¹³⁾が報告している粒子径が比較的癌細胞に近い蛍光ビーズ(Fluoresbrite Plain Yellow Green Microspheres, 1.0 μ m, Polyscience, Inc, Warrington, PA, USA)とアレルギー反応が少なく、肝機能検査で広く使用され安全性も確立されているインドシアニングリーン(Indocyanine Green: ICG, 第一製薬, 東京)を用い、胃癌SN同定の有用性について検討するとともに摘出リンパ節に免疫組織染色を施行し、微小転移の検索を行い、その臨床的意義について検討した。

また、SNNSが行われるに従い微小転移に関する報告も散見されている。しかしながら、微小転移の臨床的意義に関しては未だ明確になっていないのが現状である^{14)~17)}。SN同定を行う際にはHE染色でのリンパ節転移のみならず微小転移の問題も考慮しなくてはならない。微小転移の遺残が再発に繋がるか否かを科学的に証明する事は困難であるが、比較的早期の進行癌症例を対象にして微小転移の有無が予後に影響するか否かすなわち、微小転移の重要性について検討を試みた。

対象と方法

当院 institutional review board (IRB) の承認を得て、胃癌における蛍光ビーズおよび色素を用いたSN同定を試みた。なお、蛍光ビーズの安全性についてはすでにUeno et al¹⁸⁾が報告している。

1. 対象

a. SN同定

2003年6月から当科で胃癌と診断され、ICG

および蛍光ビーズを使用したSN同定に同意の得られた92例を対象とした。EMR (endoscopic mucosal resection) 後の症例は除外した。

i. 蛍光ビーズ・ICG併用法

術前診断にてリンパ節転移を認めない31例(早期癌25例, 進行癌6例)を対象とした。併用したICGは25mgを蒸留水5mlで溶解し使用した。

ii. ICG単独法

初期症例は, ICG 25mgを蒸留水5mlで溶解して使用した。29例(早期癌21例, 進行癌8例)を対象とした。

後期症例は, ICG 25mgを蒸留水3mlで溶解した。また, 以下の条件も加えた。①術前診断にて癌の深達度が固有筋層よりも浅い症例, ②術前診断にてリンパ節転移のみられない症例(胃癌取り扱い規約¹⁹⁾でcT2(MP), cN0より早期の症例), ③重複癌, 多発癌を認めない症例。これらの条件を満たす32例(早期癌26例, 進行癌6例)を対象とした。

対象症例の背景をTable 1に示す。

b. 微小転移の検索

SN同定を行った早期胃癌43例の摘出リンパ節1,808個を対象とした。

c. 微小転移と予後

1998年から2003年3月までに当院で胃切除術を施行したpT1, pT2pN1症例43例, pT2pN0症例46例を対象とした。摘出リンパ節はそれぞれ1,475個, 1,591個であった。微小転移の有無が予後に及ぼす影響を検討した。

2. 方法

a. SN同定

手術前日, 内視鏡下に病変周囲の粘膜下4箇所蛍光ビーズをそれぞれ1mlずつ注入し, 同時に病変部から1cm程度離れた口側にマーキングクリップを行った。術中は, クリップを超音波下に確認し, これを目安に漿膜側から病変部を被うように漿膜下にICGを注入した。ICG 25mgを蒸留水3または5mlで溶解したものを使用した。ICGの注入法は平塚ら⁸⁾の方法によった。SNの同定は, ICG注入後5~

Table 1. SN同定症例の背景因子

		蛍光ビーズ・ICG併用法 n=31	ICG単独法 初期 n=29	ICG単独法 後期 n=32
ICG濃度		ICG25mg+蒸留水5ml	ICG25mg+蒸留水5ml	ICG25mg+蒸留水3ml
性別	男性:女性	18:13	22:7	24:8
病変部	U:M:L	3:20:8	6:13:10	3:15:4
腫瘍径	<40mm	24	22	26
	40mm≤	7	7	6
深達度	m:sm1:sm2	14:2:9	10:3:8	16:4:6
	mp:ss:se	3:2:1	4:2:2	4:2:0
手術	LADG:ODG:OPD:OTG	17:13:1:0	4:14:6:5	15:9:7:1

U: upper part of the stomach, M: middle part of the stomach, L: lower part of the stomach, m: intraepithelial tumor without invasion of the lamina propria, sm1: tumor invades submucosa less than 0.5 mm from the lamina propria, sm2: tumor invades submucosa than 0.5 mm from the lamina propria mp: tumor invades muscularis propria, ss: subserosa, se: serosa, LADG: laparoscopically assisted distal gastrectomy, ODG: distal gastrectomy under the laparotomy, OPD: partial resection under the laparotomy, OTG: total gastrectomy under the laparotomy

15分で緑色に染まったリンパ節を ICG・SN (Fig. 1-a) として摘出した. 蛍光ビーズの SN 同定に関しては, 開腹手術時は紫外線照射を行い蛍光ビーズの発光の有無を検索した. SN 摘出後は標準リンパ節郭清を行った. 蛍光ビーズに関しては, 摘出標本に対しても紫外線照射を行い発光したリンパ節も蛍光ビーズ・SN とした (Fig. 1-b). 腹腔鏡下手術の際の蛍光ビーズ・SN の検索は全例摘出標本の紫外線照射で SN を検索した.

また, 癌取り扱い規約上のリンパ節番号に従い, SN を認めた番号と同じ番号に所属するリンパ節群を SN station 内のリンパ節とした.

b. 微小転移の検索

微小転移は, 免疫組織染色により検索した. 免疫組織染色は, ホルマリン固定, パラフィン包埋された摘出リンパ節標本の最大径部分で厚さ 4 μm の切片を 1 枚作製し, 脱パラフィン後, 電子レンジによる抗原賦活化を行った. 0.3% 過酸化水素水, メタノールによる内因性ペルオ

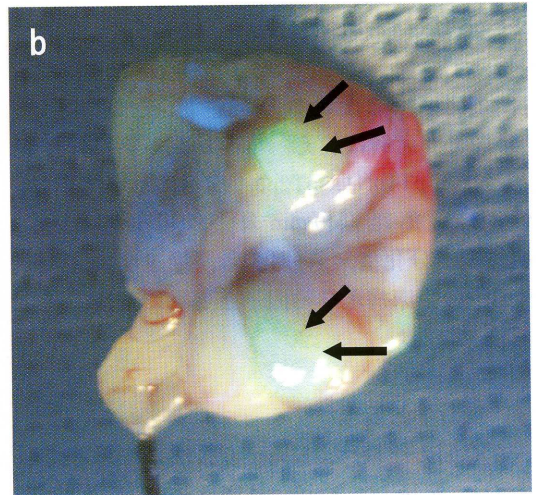
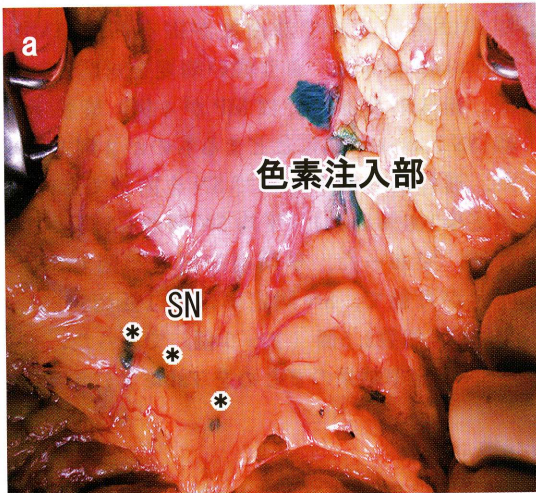


Fig. 1. センチネルリンパ節 (SN)

- a ; ICG 注入部位と大彎側の右胃大網動脈に沿い緑色に染まった SN を認める (*).
- b ; 摘出リンパ節へ紫外線照射で蛍光ビーズの流入した SN が蛍光発光していることが判る (→).

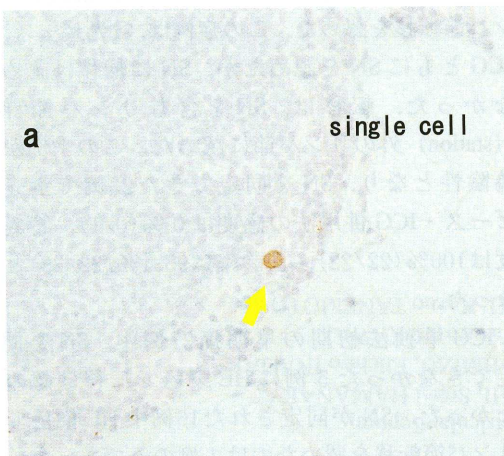


Fig. 2. 抗サイトケラチン (CK) 抗体による免疫組織染色所見

- a ; 矢印部位に CK 陽性の微小転移 (single cell) を認める (×400).
- b ; 矢印部位に CK 陽性の微小転移 (cluster) を認める (×400).

キシダーゼのブロッキングを行い、一次抗体は抗サイトケラチン (CK) 抗体 (AE1/AE3; DACO 社, California, USA) を使用し反応させた。Envision 法 (DACO 社, California, USA) で処理後、DAB にて発色、ヘマトキシリンで核染色を行い、光学顕微鏡で観察した。

微小転移の定義は、① HE 染色で転移を同定されていないもの、②リンパ節内に転移巣を有するもの、③ CK 染色陽性で核を有するものとし、単個のものを single cell (Fig. 2-a) とし、核が2個以上で集塊をなしているものを cluster (Fig. 2-b) とした。

c. 微小転移と予後

pT2pN0 症例に加え、1群リンパ節に転移がとどまる pT1pN1, pT2pN1 症例において年齢、性別、腫瘍径 (40 mm 未満, 40 mm 以上)、組織型 (分化型, 未分化型)、深達度, ly 因子, v 因子の臨床病理学的因子とともに予後に関して検討した。

3. 統計学的処理

2群間の比較は、Fisher 直接法にて行った。また、予後は、Kaplan-Meier 法にて算出し Log-rank 法にて有意差を検討した。いずれも、 $p < 0.05$ を有意差有りとした。

結 果

1. SN 同定率

a. 蛍光ビーズ・ICG 併用法

蛍光ビーズ・ICG 併用法で SN 同定を行った進行癌も含む31例中27例に SN を認め、同定率は87.1% (27/31)、平均 SN 個数は3.2個 (1~8個) であった。進行癌6例中4例に SN を認め、進行癌での SN 同定率は66.4% (4/6)、平均 SN 個数は3.8個であった。早期癌25例中23例に SN を認め早期癌の SN 同定率は92% (23/25)、平均 SN 個数は3.1個であった。

b. ICG 単独法

ICG 単独法で進行癌症例も含む初期29症例

中19例に SN を認め、SN 同定率は65.5% (19/29)、平均 SN 個数は1.2個 (1~3個) であった。進行癌8例中3例で SN を認め、進行癌での SN 同定率は37.5% (3/8)、平均 SN 個数は1.6個 (1~3個) であった。早期癌21例中16例で SN を認め、早期癌の SN 同定率は76.1% (16/21)、平均 SN 個数は1.3個 (1~2個) であった。

一方、ICG 単独法の後期症例32例中31例に SN を認め、SN 同定率は96.8% (31/32)、平均 SN 個数は2.9個 (1~10個) であった。後期症例は術前診断で深達度が固有筋層 (MP; muscularis propria) より浅い病変を適応としたが、術後病理診断では MP が4例、漿膜下組織 (SS; subserosa) にとどまるものが2例であった。進行癌6例中全例で SN を同定でき、SN 同定率100% (6/6)、平均 SN 個数4.3個 (1~8個) であった。早期癌26例中25例で SN の同定が可能で、SN 同定率は96.1% (25/26)、平均 SN 個数2.5個 (1~5個) であった。

SN 同定率結果のまとめを Table 2 に示す。

2. 正診率

SN 同定率の結果から、SN 同定率が良好な早期癌において正診率を算出した (Table 3)。

蛍光ビーズ・ICG 併用法の早期癌25例中1例において hematoxylin and eosin (HE) 染色でリンパ節転移を認めた。この症例は、蛍光ビーズ、ICG とともに SN を認めたが、SN に転移は認めなかった。転移は、SN を含むリンパ節群 (station) 外のリンパ節に認めた。この1例が偽陰性となり、SN を同定できた23例で蛍光ビーズ・ICG 併用法の感度は0% (0/1)、特異度は100% (22/22)、正診率は95.4% (22/23) となった。

ICG 単独法初期の早期癌21例中、SN を同定できなかった5例に HE 染色で転移は認めなかった。SN が同定された16例中 HE 染色でリンパ節転移を認めたのは1例のみであった。この症例は同定された SN に転移を認めたが、SN station 外のリンパ節にも転移を認めた。こ

Table 2. SN 同定率

	蛍光ビーズ・ICG 併用法 n=31	ICG単独法 初期 n=29	ICG単独法 後期 n=32
SN同定率 (全例)	87.1 % (27/31)	65.5% (19/29)	96.8% (31/32)
平均SN個数 (全例)	3.2個	1.2個	2.9個
SN同定率 (進行癌)	66.4% (4/6)	73.5% (3/8)	100% (6/6)
平均SN個数 (進行癌)	3.8個	1.6個	4.3個
SN同定率 (早期癌)	92% (23/25)	76.1% (16/21)	96.1% (25/26)
平均SN個数 (早期癌)	3.1個	1.3個	2.5個

Table 3. SN 同定の正診率

	蛍光ビーズ・ICG 併用法		ICG単独法 初期症例		ICG単独法 後期症例			
	SN転移		SN転移		SN転移		SNおよび SN station内転移	
	+	-	+	-	+	-	+	-
リンパ節+ 転移	0	1	0	1	1	0	2	0
リンパ節- 転移	0	22	0	15	1	23	0	23
感度	0% (0/1)		0% (0/1)		100% (1/1)		100% (3/3)	
特異度	100% (22/22)		100% (15/15)		95.8% (23/24)		100% (12/12)	
正診率	95.4% (22/23)		93.7% (15/16)		96% (24/25)		100% (15/15)	

の1例が偽陰性となり、初期のICGによるSN同定の感度は0% (0/1)、特異度は100% (15/15)、正診率は93.7% (15/16)であった。

また、ICG単独法後期の早期癌症例26例中SNを同定できなかった1例にリンパ節転移は認めなかった。SNが同定された25例中リンパ節転移を認めたのは2例であった。2例中1例はSNにのみ転移を認めた。もう1例はSNおよびSNと同じstation内のリンパ節にも転移を認めた。後期のSN同定の感度は50% (1/2)、

特異度は100% (23/23)、正診率は96% (24/25)であった。これをSN stationに広げて考えると感度、正診率とも100%となった。

3. 微小転移とSN

HE染色で転移を認めなかった早期癌症例で微小転移の検討を行った。蛍光ビーズ・ICG併用法では、1例に微小転移を認めた。この症例はSN station外にclusterを認めた。

ICG単独法の初期症例では、3例に微小転

移を認めた。1例は、SNにsingle cellの微小転移を認めた。2例は、SNと同じstation内にsingle cellを認めた。ICG単独法の後期症例では、2例に微小転移を認めた。いずれもsingle cellで、1例はSN station内に、他の1例はSN station外に認めた。

4. 微小転移と予後

過去の胃癌切除症例におけるリンパ節微小転移は、pT1pN1, pT2pN1症例43例中17例(39.5%)に認められた。検索したリンパ節1,475個中同定された微小転移は27個(1.8%)であった。同定された微小転移はすべてclusterであった。微小転移を認めた17例中6例はHEで転移を認めた1群リンパ節と同じstation内に微小転移が存在した。他の11例はHEで転移を認めたリンパ節のstation外に認め、その中の1例は2群リンパ節に微小転移を認めた。また、pT2pN0症例46例中12例(26.1%)に微小転移を認めた。検索したリンパ節1,591個中同定された微小転移は20個(1.25%)であった。Clusterが9例、clusterとsingle cellが1例、single cellのみが2例であった。リンパ節群別に見ると、1群リンパ節のみにclusterを認めたのは6例、single cellは1例、1群、2群リンパ節にclusterを認めたのは2例、2群リンパ節にのみclusterを認めたのは2例、single cellのみが1例であった。

臨床病理学的因子で有意差を認めたのは、pT1pN1, pT2pN1症例では腫瘍径、組織型、深達度、ly因子、v因子であった (Table 4)。

pT2pN0症例ではly因子のみであった (Table 5)。また、pT1pN1, pT2pN1症例では微小転移の有無で生存率の有意差は認めなかった (Fig. 3)。

Table 4. pT1pN1, pT2pN1 症例における臨床病理学的因子の検討

		微小転移 - + n=26 n=17		Fisher直接法 P値
年齢	64歳未満	7	5	p=0.1994
	64歳以上	9	12	
性	男性	15	14	p=0.1874
	女性	11	3	
腫瘍径	40mm未満	15	10	p>0.9999
	40mm以上	11	7	
組織型	分化型	12	6	p=0.4508
	未分化型	14	11	
深達度	SM	13	2	p=0.0202
	MP, SS	13	15	
ly因子	+	1	10	p=0.0051
	-	15	7	
v因子	+	3	10	p=0.0275
	-	13	15	

Table 5. pT2pN0 症例における臨床病理学的因子の検討

		微小転移 - + n=30 n=12		Fisher直接法 P値
年齢	64歳未満	16	4	p=0.5086
	64歳以上	18	8	
性	男性	27	8	p=0.4411
	女性	7	4	
腫瘍径	40mm未満	21	8	p>0.9999
	40mm以上	13	4	
組織型	分化型	17	4	p=0.5016
	未分化型	17	8	
深達度	MP	16	6	p>0.9999
	SS	18	6	
ly因子	+	7	8	p=0.0126
	-	27	4	
v因子	+	14	1	p=0.0702
	-	20	9	

pT2pN0 症例でも微小転移陽性例 (Fig. 4) また cluster 陽性例 (Fig. 5) で予後が不良なものの有意差は認めなかった。

考 察

胃癌 SN 同定に関する他の報告^{20)~22)}と同様に、われわれの成績でも進行癌では SN 同定率は低く、SNNS は早期癌のみに適応すべきと考えられた。進行癌でリンパ節転移が生じるとリンパ節およびリンパ管が癌細胞で占拠されるためにトレーサーがリンパ管へ流入しにくいことが原因と思われた。

早期癌に限定しても、初期の SN 同定率は低率であった。その原因としては、手技が安定していない事、ICG 濃度が低く視覚的に ICG の流入したリンパ管およびリンパ節が認識しにくかった事が考えられた。事実、術者を固定し、ICG 同量を蒸留水 3 ml に溶解し濃度をあげて SN 同定を行った後期症例では、SN 同定率も早期癌では 96.1% と上昇した。

トレーサーとして RI 法はガンマプローブを使用して定量的に SN を同定できるが、RI を使用できる施設に限定されるという欠点がある。色素法は簡便であるが、視覚的に同定すること、粒子径が小さいために時間が経過すると色素が流出し同定できないという欠点がある。また、粒子径が小さいことは、がん細胞の流れを反映するかという点でも疑問が残る。これらの欠点を補う新しいトレーサーとして蛍光ビーズを使用した。蛍光ビーズは直径 1.0 μm と大きく、ポ

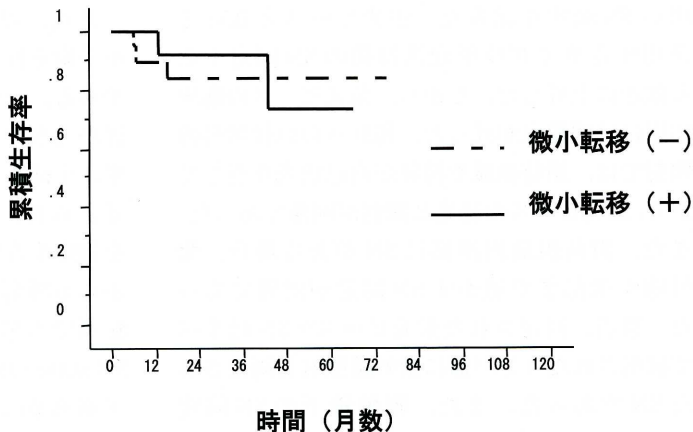


Fig. 3. 微小転移の有無による生存曲線 (pT1pN1, pT2pN1 症例) 微小転移 (-); n = 26, 微小転移 (+); n = 17, p = 0.9123

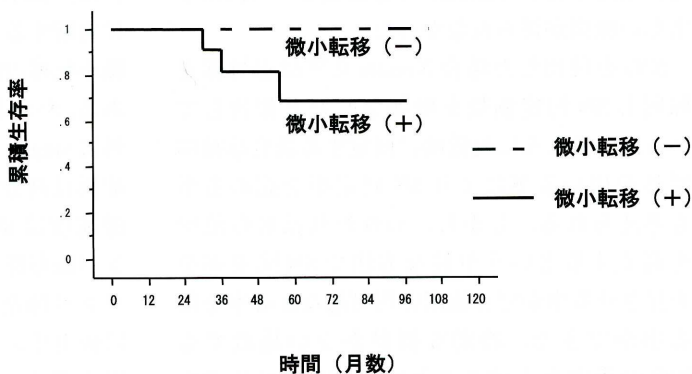


Fig. 4. 微小転移の有無による生存曲線 (pT2pN0 症例) 微小転移 (-); n = 30, 微小転移 (+); n = 12, p 値検定不可

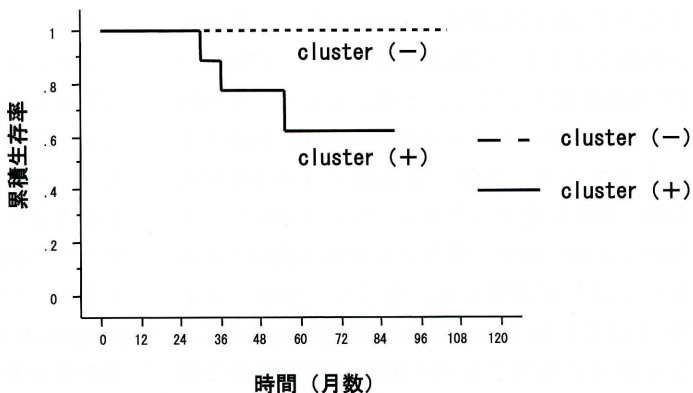


Fig. 5. Cluster の有無による生存曲線 (pT2pN0 症例) cluster (-); n = 34, cluster (+); n = 10, p 値検定不可

リスチレン製で縫合糸にも用いられている素材で安全性も高い。蛍光ビーズは紫外線照射で黄緑色の蛍光発光を示す特性があり、この特性を

用い SN 同定を試みた。蛍光ビーズと ICG を併用する事で ICG 単独法初期の SN 同定率より確かに上昇した。しかし、蛍光ビーズの臨床応用には問題点が残った。術野への直接紫外線照射では、脂肪組織や神経が自己蛍光を有しており、蛍光ビーズの発光と識別が困難であった。また、脂肪組織内深部に SN がある場合、紫外線が深部まで届かず SN 同定が困難であった。事実、同定された蛍光ビーズ・SN はすべて摘出されたリンパ節に紫外線照射し同定された SN であった。また、腹腔鏡下の SN 同定の場合、腹腔鏡下で紫外線照射を行う機材がないため現時点では臨床応用は不可能である。また、正診率という観点からも蛍光ビーズ法は望ましい結果が得られなかった。

ICG を使用した場合 Nimura ら²³⁾は赤外線を照射し SN 同定個数を増加させたと報告している。このように視覚的に同定する場合は補助器具を用いる事により SN 同定率を高める事も考えられる。しかし、われわれは ICG 濃度を高くするという単純な方法で SN 同定率を上昇させる事ができ臨床応用可能な正診率を得る事ができた。特別な機材がない施設でも ICG の濃度を上げることで SNNS は可能であると考えられた。

乳癌や悪性黒色腫で成立している SN 理論、すなわち SN に転移がなければリンパ節郭清が省略できるという疾患とは異なり、胃癌では SN 理論は成立しにくいと考えられる。その理由は、主病変からリンパ流が多方向に向かうという点である。実際、色素法による SN 同定の際、緑色に染まったリンパ管が多方向に、また同じ方向へ向かう場合でも複数本観察される事をしばしば経験した。従って、少なくとも SN を認めた同じ station の郭清が必要であることは容易に想像される。実際、後期症例では SN station に郭清範囲を広げると正診率は100%になり、胃癌においては、乳癌や悪性黒色腫で言われている SN 理論は成立せず、少なくとも station での郭清が必要である事が証明されたと思われる。

また、胃癌において SN 同定を応用した縮小手術を行う際、適応症例を限定する事も重要である。一つは原発腫瘍の大きさである。腫瘍径が大きすぎるとトレーサーが腫瘍部位を被えず、正確なリンパ節への流出を反映しない事が考えられ、SNNS 研究会は 4 cm 未満の腫瘍径を適応する事を推奨している。われわれの成績からも腫瘍径が 4 cm を超える症例では、後期症例でも早期癌で転移を認め、初期症例では SN station 外に微小転移 (single cell) を認めた。主病変が 4 cm を超える症例は SNNS の適応外と思われる。

SNNS の臨床応用においても一つの問題点は、微小転移の存在である。微小転移は術中に判断する事が現時点では困難であるために、微小転移の臨床的な意義を検討しておく必要がある。われわれは、後期症例 1 例で SN station 外に single cell の微小転移を 1 個認めた。この症例は高分化腺癌、腫瘍径は 28 mm × 20 mm、深達度は SM1 の症例であった。SN を大彎リンパ節右群 (No. 4d) に認め、微小転移は大彎リンパ節左群の右側 (No. 4sb) に認めたために摘出リンパ節を分別する際の誤りも一つの原因と考えられたが、後に胃癌に対する SNNS を SN station の郭清と胃部分切除とすると、微小転移を有するリンパ節の取り残しという問題点が生じてくる。

胃癌におけるリンパ節微小転移の臨床的意義は現在も明らかになっていない。微小転移の中でも、癌細胞が 1 つのみの single cell と集塊をなしている cluster とでも意義が異なってくる事が考えられる。当科における過去の胃癌症例でリンパ節微小転移の検索を行い、予後に及ぼす影響について検索した。対象症例を pT1pN1・pT2pN1 および pT2pN0 としたのは、比較的早期の進行癌症例では 2 群以上のリンパ節に微小転移が存在し、微小転移が取り残されている可能性が考えられたからである。しかし、このことには科学的根拠が乏しい事は否めない。微小転移が実際のリンパ節再発に繋がるか否かを科学的に証明する事は困難で、そのような報告は

未だなされていない。われわれの成績では、pT1pN1・pT2pN1 症例においては微小転移陽性例により進行例が多いにもかかわらず予後に差は認めなかった。pT2pN0 症例では微小転移陽性例と陰性例に臨床病理学的背景にも差はなかった。微小転移陽性例，cluster 陽性例で予後不良であったが有意差はなかった。背景因子から考えると pT1pN1・pT2pN1 症例の臨床的意義が大きいと思われる。従って、少なくとも微小転移の有無が予後に大きな影響を及ぼすものとは考えにくい。

以上の事から、早期胃癌では ICG 25 mg を蒸留水 3 ml で溶解したトレーサーを使用した SN 同定が可能と考えられた。また、SN station の郭清を行えばリンパ節転移は切除可能であると考えられた。微小転移に関しては、ICG による SN 同定が安定してきた後期症例中 1 例で SN station 外に single cell の微小転移を認めたが、微小転移は予後に大きくは関与しないと

考えられ、SN station の郭清に留めるべきと思われた。以上の事から、EMR から除外された早期胃癌症例や高齢者およびハイリスク症例の胃癌症例で、4 cm 未満の腫瘍径である症例に限定し、SN 同定を行い術中迅速病理検査で SN に転移が認められた場合は、安全性の面から通常の 2 群郭清を行い、転移陰性の際は、胃局所切除と SN station 郭清という新しい縮小手術が可能になると考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり多大な御指導と御校閲を賜りました平井敏弘教授、角田 司教授、また本研究にご協力下さいました教室関係者、川崎医科大学病院病理部、川崎医科大学組織・電子顕微鏡センター、生化学センターの皆様に深謝いたします。なお、本研究は日本学術振興会の科研費(18597489)、川崎医科大学プロジェクト研究16-109G の援助により行われた。

文 献

- 1) Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ : Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127 : 392-399, 1992
- 2) Charles MB, Seng-jaw Soong, Merrick IR, Marshall MU, Constantine PK, Walley JT, Martin CM, Raymond LB, William RJ, Harry JW, Rene H, and the Investigators From the Intergroup Melanoma Surgical Trial : Long-Term Results of a Multi-Institutional Randomized Trial Comparing Prognostic Factors and Surgical Results for Intermediate Thickness Melanomas (1.0 to 4.0 mm). *Ann Surg Oncol* 7 (2) : 87-97, 2000
- 3) Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang HJ ; MSLT Group : Sentinel-Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med* 355 : 1307-1317, 2006
- 4) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R : A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *N Engl J Med* 345 : 546-553, 2003
- 5) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL : Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220 : 391-401, 1994
- 6) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Otani Y, Kitajima M : Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg* 89 : 604-608, 2002
- 7) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Watanabe M, Ohgani M, Otani Y, Ozawa S, Hasegawa H, Furukawa T, Kumai K, Ikeda T, Nakahara T, Kubo A, Kitajima M : The role of sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am* 80 : 1799-1809, 2000
- 8) Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, Furukawa H, Motomura K, Ohigashi H, Kameyama M, Sasaki Yo, Kabuto T, Ishiguro S, Imaoka S, Koyama H : Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 129 : 335-

- 340, 2001
- 9) 三輪晃一, 木南伸一, 鯨坂秀行, 伏田幸夫, 藤村隆: 進展形式に基づいた消化器癌手術のこつと工夫 3. リンパ区域郭清を伴う早期胃がんの機能温存縮小手術. 日外会誌 106: 280-285, 2005
 - 10) Vincent M. Cimmino, Allan C. Brown, James F. Szocik, Helen A. pass, S Moline, Summit K. De, Edward F. Domino: Allergic reaction to isosulufan blue during sentinel node biopsy—a common event. *Surgery* 130: 439-442, 2001
 - 11) Osaka H, Yashiro M, Sakate Y, Tanaka H, Sunami T, Ohira M, Hirakawa K: Is a Lymph Node Detected by the Dye-Guided Method a True Sentinel Node in Gastric Cancer? *Clin Cancer Res* 10: 6912-6918, 2004
 - 12) 檜原 淳, 上野秀晃, 峠 哲哉: Sentinel node navigation surgery の現状と展開 3. 各種 tracer の特性 d. 蛍光ビーズ (fluorescent microspheres). 日外会誌 104: 763-764, 2003
 - 13) 中島護雄, 武田元博, 小林正樹, 鈴木 聡, 大内憲明: 蛍光ビーズを用いたセンチネルリンパ節生検法の検討. 乳癌基盤研究 14: 63-67, 2005
 - 14) H Ajisaka and K Miwa.: Micrometastases in sentinel nodes of gastric cancer. *Br J Can.* 89: 676-680, 2003
 - 15) A Nakajyo, S Natsugoe, S Sumiya, M Matsumoto, S Nakashima, S Hokita, M Baba, S Takao, T Aikou: Detection and Prediction of Micrometastasis in the Lymph Nodes of Patients With pN0 Gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 8: 158-162, 2001
 - 16) L E Harrison, J K Choe, M Goldstein, A Meridian, S H Kim, K Clarke: Prognostic Significance of Immunohistochemical Micrometastases in Node Negative Gastric Cancer Patients. *J Surg Oncol* 73: 153-157, 2000
 - 17) E Lee, Y Chae, I Kim, J Choi, B Yeom, A S.-Y Leong: Prognostic Relevance of Immunohistochemically Detected Lymph Node Micrometastasis in Patients with Gastric Carcinoma. *Cancer* 94: 2867-2873, 2002
 - 18) Ueno H, Hihara J, Shimizu K, Osaki A, Yamashita H, Yoshida K, Toge T: Experimental Study on Fluorescent Microspheres as a Tracer for Sentinel Node Detection. *Anticancer Res* 25: 821-826, 2005
 - 19) 日本胃癌学会編: 胃癌取扱い規約. 第13版. 東京. 金原出版. 1999
 - 20) H Isozaki, T Kimura, N Tanaka, K Satoh, S Matsumoto, M Ninomiya, T Ohsaki, M Mori, and the Esophagus Gastrointestinal (EGI) Surgical Treatment Study Group: An assessment of the feasibility of sentinel lymph node-guided surgery for gastric cancer. *Gastric Cancer* 7: 149-153, 2004
 - 21) 平塚正弘, 宮代 勲, 石川 治, 古河 洋, 山田晃正, 村田幸平, 土岐祐一郎, 大東弘明, 亀山雅男, 佐々木洋, 甲 利幸, 竹中明美, 石黒信吾, 今岡真義: 胃癌のセンチネルリンパ節の検出. *消化器外科* 23: 1633-1638, 2000
 - 22) K Miwa, S Kinami, K Taniguchi, S Fushida, T Fujimura, A Nonomura: Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. *Br J Surg* 90: 178-182, 2003
 - 23) Nimura H, Narimiya N, Mitsumori N, Yamazaki Y, Yanaga, Urashima M: Infrared ray electronic endoscopy combined with indocyanine green injection for detection of sentinel nodes of patients with gastric cancer. *Br J Surg* 91: 575-579, 2004