【特集】〈第25回日本外科系連合学会学術集会Workshop 1〉

Sentinel node navigation surgeryの現況と展望—各種臓器への展開—

6. 甲状腺癌における臨床経験

鹿児島大学第1外科

中野 静雄 上之園 芳一 東 泰志
Qubain SW 喜島 佑子 愛甲 孝

Sentinel Node Concept in Thyroid Cancer

Shizuo NAKANO, Yoshikazu UENOSONO, Hiroshi HIGASHI,
Sameer W. QUBAIN, Yuko KIJIMA and Takashi AIKO

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kagoshima University

甲状腺癌に対するsentinel node (SN) conceptの妥当性について、色素法、RI法を用いて検討した。甲状腺乳頭癌術前N0症例27例を対象とした。色素法では、手術時に腫瘍近傍上下にLymphazurin 0.2ml×2カ所注入し、染色されたリンパ節をSNとした。後期の13例ではRI法 (^{99m}Tc -tin colloid) を併用し、lymphoscintigraphy、ガンマプローブによるRIの取り込みによりSNを同定した。色素法では、SN同定率93% (25/27)、正診率96% (24/25)、感度92% (11/12) であった。RI法ではSN同定率100% (13/13)、正診率92% (12/13)、感度80% (4/5) であった。甲状腺癌においてもSN conceptが成立する可能性が示唆された。臨床応用の具体的方法として、SN conceptに基づく積極的wait and see policy、術中RIカウントに基づく郭清の均質化、内視鏡下手術の適応症例の選択などが考えられる。

索引用語：センチネルリンパ節 (sentinel node)、甲状腺癌 (thyroid cancer)、リンパ節郭清 (lymph node dissection)

はじめに

乳癌や悪性黒色腫ではすでにsentinel node (SN) conceptに基づいた郭清範囲の設定が行われており¹⁾²⁾、消化器癌領域でもその臨床応用 (sentinel node navigation surgery, SNNS) が検討されている³⁾⁴⁾。甲状腺乳頭癌はリンパ節転移陽性率が高率であるにもかかわらず、予後の良い癌として知られている。甲状腺においてもSN conceptは成立するのか、郭清省略の指針となりうるかについて検討した。

対象と方法

術前穿刺細胞診陽性症例のうち、術前N0、単発、片葉限局の甲状腺乳頭癌27例を対象とした。全例術前にインフォームドコンセントを得た。27例に色素法を用い、後期の13例にはRI法も併用した。対象例の平均年齢は50.7歳 (27~70歳)、乳頭癌原発巣の平均長径は13.0mm (6~25mm)、組織学的リンパ節転移陽性症例は13例 (平均転移個数4.8個、1~14個) であった。

1. 色素法：tracerとしてLymphazurin (1.0% isosulfan blue) を用いた。まず、通常手術と同様に頸部剥離ののち、前頸筋は胸骨舌骨筋のみ剥離

し、甲状腺被膜を損傷しないように最小限の範囲で甲状腺を露出し、翼付きツベルクリン針を用いて、腫瘍近傍上下にLymphazurin (1.0% isosulfan blue) 0.2mlを2カ所注入した (Fig. 1)。注入後5分間放置したのち、剥離、観察を開始した。染色されたリンパ管を追及し、染色リンパ節を同定、サンプリングを行った。そののちに、甲状腺切除とリンパ節郭清 (D2a郭清) を行った。永久切片のHematoxylin Eosin (HE) 染色により組織学的転移の有無を判定した。

2. RI法: tracerとして^{99m}Tc-tin colloidを用いた。手術前日、経皮的にツベルクリン針を用いて腫瘍近傍上下に^{99m}Tc-tin colloid 1～2 mCi, 0.2ml×2カ所に注入した。2時間後lymphoscintigraphyを行い、また術中ガンマプローブにてRIの取り込みを確認し、RIカウントよりSNを同定した。

結 果

1. 色素法によるセンチネルリンパ節生検

色素法により27例中25例にSNの同定が可能であった (同定率93%)。SN同定25例のうち、SNの組織学的転移陰性14例中、13例で非SNも転移陰性であり、false negative (非SNに転移陽性) は1例であった。SNの組織学的転移陽性11例中、SNのみの転移4例、非SNまで転移陽性7例であった。正診率96% (24/25)、感度92% (11/12)、特異度100% (13/13) であった (Table 1)。SN同定個数は1～4個で、平均2.0個であった (Table 2)。SNの部位別同定個数は、同側気管傍リンパ

節28個、上内深頸節10個、気管前節6個、甲状腺周囲節3個、下内深頸節1個、喉頭前節1個であり、同側気管傍リンパ節が最多であった。Table 3では腫瘍原発部位とSN部位の関連を検討した。下部甲状腺癌8例の部位別SN個数は、気管傍リンパ節11個、気管前節3個、甲状腺周囲節2個と限局しており、上内深頸リンパ節にSNは認められなかった。上中部甲状腺癌では広範囲にSNが認められた。

2. RI法によるセンチネルリンパ節生検

RI法を併用した13例中全例でSNが同定された (同定率100%)。SNの組織学的転移陰性9例中、8例で非SNも転移陰性であり、1例で非SNに転

Table 1 Correlation of metastasis between sentinel nodes and neck lymph nodes

		Metastasis in neck lymph nodes ^{a)}	
		positive	negative
Metastasis in SNs ^{b)}	positive	11	0
	negative	1	13

a) permanent paraffin section.
b) SNs: sentinel nodes.

Table 2 Number of identified sentinel nodes

No. of sentinel nodes	No. of patients
1 node	8 patients
2	10
3	6
4	1

Table 3 Number of sentinel nodes according to tumor center and nodal area

Tumor center (No. of patients)	Lymph node area					
	I	II	III	IV	Va	VI
Lower third (8)	0	3	11	2	0	0
Others (17)	1	3	17	1	10	1
Total (25)	1	6	28	3	10	1

Fig. 1 Blue dye injection

Fig. 2 Lymphoscintigraphy after injection of ^{99m}Tc -Tin colloid.

移を認めた (false negative)。正診率92% (12/13), 感度80% (4/5), 特異度100% (8/8) であった。False negative症例は色素法と同一の、腫瘍長径25mmの症例であった。Lymphoscintigraphyにより術前にSNの同定が可能であった (Fig. 2)。

考 察

Sentinel node (SN) とは、腫瘍から最初にリンパ流を受けるリンパ節であり、SN conceptとは、腫瘍からの転移はまずSNに形成されるという概念、仮説である¹⁾。SNに転移がなければその他のリンパ節にも転移はないであろうということになる⁴⁾。乳癌ではSN生検の結果により腋窩郭清省略の検討がなされ、悪性黒色腫では主に取り残しの確認、郭清の質の確認に重きがおかれている。リンパ管の豊富な実質臓器である甲状腺ではSN conceptそのものが成立するのかどうか、SNの同定が可能か検討が始まったばかりである。

甲状腺癌に対するSN生検についての報告が最近散見されるようになった。Kelemenら⁵⁾の報告が甲状腺癌に関する最初の報告であると思われる。悪性黒色腫に対し色素法によるSN生検を最初に報告したMortonら¹⁾、乳癌に対し最初に報告したGuilianoら²⁾と同一施設である。腫瘍内に色素を注入し88.2% (15/17例) の症例でSNが同定され、そのうち転移例5例はいずれもSNに転移を認め、甲状腺癌においてもSN生検が有用であったとしている。これに続く報告^{6)~12)}でも、SN生検が甲状腺癌においても有用であるとする報告が多

い。しかしその具体的方法は多様であり、注入部位については腫瘍内、腫瘍周囲、tracerについても色素 (パテントブルー、ICG)、RIと様々である。いずれの報告でも非触知リンパ節の検出に有用であり、SN conceptが成立する可能性があるとしている。しかしいずれも症例数が少なく多数例での検討が必要と思われる。

SN同定の方法について色素法にはいくつかの問題点があり、臨床応用にはRI法が優れていると思われる。色素法では、色素注入後短時間のうちに色素は流出してしまうために、迅速に (剥離開始後約15分以内) SNを同定しなければならない。短時間に出血なくすばやく剥離、確認、生検する必要がある、慣れと習熟を要する。剥離することはリンパ管を切断することとなり、リンパ節への色素の移行は終わってしまうため剥離開始のタイミングが重要となる。また、SNを探すためには剥離が当然必要であり、逆に言えば剥離していない部分にSNがないという保証はない。甲状腺癌における色素法の最も大きな欠点は、SN生検のためには剥離することが必要であり、低侵襲化、郭清省略の指標とはなりがたいことである。一方、RI法の特徴は、リンパ管を切断することなくlymphoscintigraphyを用いて術前にSN部位を判定できることであり、また術中にはガンマプローブでRIカウントを測定することによりSNを確認することが可能である。皮切前にSN部位を判定し2mm大の小さなリンパ節がSNであることを確認し、そこだけに転移をきたしていた印象的な症例を経験している。また、ある術者が通常どおりの郭清を行い、そののちにガンマプローブにてRIカウントを有するVa領域の残存リンパ節を指摘され、追加郭清を行ったところ病理検査にて転移を認めた症例を経験した。郭清の質と精度を均質化し、少なくとも個々の症例に応じた転移頻度の高いセンチネルリンパ節を残さない方法として有用であると思われる。現在教室では各臓器に最適なRI tracerを模索しているところであり、症例を重ねることが必要である。

従来のリンパ流の広がりを見る研究には、粒子径の小さなtracerがリンパ指向性が良好であるとして用いられてきたが、最初に到達するリンパ節

(SN) はどれかという検討のためにはある一定の大きさが必要であると考えられる。Tc-tinコロイドは、混合比により粒子径の調整が可能であり、甲状腺には大きな粒子(1,000nm前後?)が適しているように思われる。今後確認していく必要がある。

術前N0甲状腺癌でもその予防的郭清により高率に組織学的転移を認める¹³⁾と報告されているが、一方では元来予後良好なこれらの甲状腺癌では予防的郭清による予後改善効果を見出すのは困難であり、wait and see policyを提唱する報告も多い。SN conceptにより、症例に応じた最も転移頻度の高いリンパ節を指摘し、効率的に郭清することができればQOLを保ちつつ再発率を低下させることが可能となるであろう。

臨床応用の具体的方法として、SN conceptに基づく積極的wait and see policy、術中RIカウントに基づく郭清の均質化、内視鏡下手術の適応症例の選択などが考えられる。気管傍、気管前リンパ節の内視鏡下サンプリングは可能であり、この領域にSNを認める場合、内視鏡下にSN生検を行い、内視鏡手術の適応とすることも可能と思われる。下極甲状腺癌症例のSNの多くはこの部位に存在すると考えられ、適応となる可能性がある。

ま と め

色素法によるセンチネルリンパ節の同定率、正診率、感度はいずれも90%以上であり、甲状腺癌においてもSN conceptが成立する可能性が考えられた。しかし、症例数も少なく、その具体的方法についてはさらに検討する必要がある。SN conceptに基づき個別的郭清範囲の設定が可能となれば、QOLの改善に寄与するものと思われる。

参考文献

- 1) Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 27: 392-399, 1992
- 2) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220: 391-398, 1994
- 3) 北川雄光, 久保敦司, 北島政樹他: 消化器癌に対するRadio-guided Sentinel Node Navigation Surgeryの開発と低侵襲手術への応用. *臨外*55: 307-315, 2000
- 4) 愛甲 孝: センチネルリンパ節の概念は消化器外科の外科治療を変えられるか? *Front Gastroenterol* 6: 121-126, 2001
- 5) Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE: Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg* 133: 288-292, 1998
- 6) Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, et al: Lymphoscintigraphy and gamma probe-guided surgery in papillary thyroid carcinoma: the sentinel lymph node concept in thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 24: 744-746, 1999
- 7) Koops HS, Doting MH, de Vries J, et al: Sentinel node biopsy as a surgical staging method for solid cancers. *Radiother Oncol* 51: 1-7, 1999
- 8) Haigh PI, Giuliano AE: Sentinel lymph node dissection for thyroid malignancy. *Recent Results Cancer Res* 157: 201-205, 2000
- 9) Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, et al: The sentinel node procedure with Patent Blue V dye in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *Acta Otolaryngol* 121: 421-424, 2001
- 10) Catarci M, Zaraca F, Angeloni R, et al: Preoperative lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. A pilot study. *J Surg Oncol* 77: 21-24, 2001
- 11) 津川浩一郎, 野口昌邦, 三輪晃一他: 甲状腺分化癌におけるsentinel lymph node biopsyの検討. *日外科系連合誌*26: 155-158, 2001
- 12) 中野静雄, 東 泰志, 愛甲 孝他: 甲状腺癌におけるSentinel nodeの検索. *臨外*56: 1357-1361, 2001
- 13) Noguchi S, Murakami N: The value of lymph-node dissection in patients with differentiated thyroid cancer. *Surgical Clinics of North America* 67: 251-261, 1987