臨床経験

大腸癌に対するガリウムを用いたナビゲーション手術

聖マリアンナ医科大学消化器外科

山 村 卓 也	堀 越 邦 康	根 本 賢
野 田 真一郎	猪 飼 英 隆	花 井 彰
山 田 恭 司	山 口 晋	

Navigation Surgery for Colorectal Cancer Using ^{67}Ga -citrate

Takuya YAMAMURA, Kuniyasu HORIKOSHI, Masaru NEMOTO,
Shin-ichiro NODA, Hidetaka IKAI, Akira HANAI,
Kyoji YAMADA and Susumu YAMAGUCHI

Department of Gastrointestinal Surgery, St. Marianna University School of Medicine

15例の大腸進行癌についてガリウムによるナビゲーション手術の有用性について検討した。検索したリンパ節個数は309個、そのうち転移陽性リンパ節は26個である。手術4日前にクエン酸ガリウム74MBqを静脈注射し、手術終了後ただちに摘出標本のリンパ節、原発巣、健常腸管壁の γ 線量をNAVIGATORで測定した。その結果、全リンパ節の測定精度は感度:100%, 特異度:55.3%であった。またリンパ節転移の予測値は陽性予測値15.9%, 陰性予測値100%であった。リンパ節群別の測定精度は1群リンパ節では感度:100%, 特異度:52.2%で、リンパ節転移の陰性予測値は100%であった。2, 3群リンパ節では感度:100%, 特異度49.0%で、リンパ節転移の陰性予測値は100%であった。以上から1群リンパ節転移陰性を評価することにより適切なリンパ節郭清の範囲を決定できるという点で本法はナビゲーション手術としての応用が可能であることが示唆された。

索引用語: 大腸癌 (colorectal cancer), クエン酸ガリウム (^{67}Ga -citrate), ナビゲーション手術 (navigation surgery)

はじめに

腫瘍から流れ出たリンパ流が最初に到達するリンパ節をセンチネルリンパ節と称し、センチネルリンパ節に転移がなければリンパ節郭清の範囲を縮小することができる。悪性黒色腫¹⁾や乳癌^{2,3)}ではこのような合理的な手術がsentinel node navigation surgery (SNNS) として一定の評価を受け、すでに臨床応用されている。最近では食道癌⁴⁾や胃癌^{5,6)}、大腸癌^{7,8)}などの消化器癌でもセンチネルリンパ節の同定に関する研究が広く行われ、SNNSの臨床応用の可能性が検討されるに至っ

ている。

センチネルリンパ節の同定には色素法とRI法があり、それぞれ長所短所がある。しかし同定の精度が高く、トレーサーの滞留性に優れているRI法を用いる方法が主流であるが、色素法の利点を生かして両者を併用する方法も試みられている。

RI法では専らテクネシウムをトレーサーとして用いられており、その有用性に関する報告は多い^{9)~11)}。しかしテクネシウムにより同定されたセンチネルリンパ節に転移があるかどうかは、そのリンパ節を生検し病理組織検査により確認する必要がある。これに対し宮島ら¹²⁾は腫瘍シンチグラ

ムで使用されるガリウムをトレーサーとしたナビゲーション手術の有用性を報告している。

われわれも腫瘍親和性があるガリウムが転移陽性リンパ節へどれだけ取り込まれるかを検討してきた。この研究の目的はガリウムによるナビゲーション手術が臨床応用可能であることを明らかにすることである。

対象および方法

対象は15例の大腸進行癌である。結腸癌9例、直腸癌6例、男性9例、女性6例、年齢は42歳から80歳（平均61.9歳）である。検索したリンパ節個数は309個であり、そのうち転移陽性リンパ節は26個である。全員からこの検査に関する同意書をとっている。

トレーサーとして用いる放射性薬剤はクエン酸ガリウムであり、手術4日前に通常のガリウムシンチグラムの検査で用いる74MBqを静脈注射した。手術終了後ただちに摘出標本からリンパ節を摘出した。また原発巣および原発巣から10cm離れた健常腸管壁を1/2小豆大に切り取り、NAVIGATOR GGS2 (Fig. 1) により各標本の γ 線量を測定した (Fig. 2)。測定時間は10秒間とし、その積算値を放射線量 (counts/10 sec) とした。各々3回ずつ測定し最も高い測定値を各標本の放射線量として検討した。

放射線量を測定した後、通常の病理組織学的検索を行った。

Cut off値の設定は原発巣および健常組織、転移

陽性リンパ節の測定最低値から、

$\text{cut off値} = \text{原発巣の放射線量} \div \text{健常粘膜の放射線量} \times 2.2$ とした。

結 果

1. NAVIGATORによるリンパ節の放射線量の測定

全リンパ節の放射線量をFig. 3に示す。

2. 全リンパ節の測定精度

感度は100%，特異度は51.2%，正診率は55.3%であった。またリンパ節転移の予測値は陽性予測値15.9%，陰性予測値100%であった (Table 1)。

3. リンパ節群別の測定精度

1群リンパ節では感度は100%，特異度は52.5%，正診率は57.6%であった。またリンパ節転移の予測値は陽性予測値20.2%，陰性予測値100%であった (Table 1)。

2, 3群リンパ節では感度は100%，特異度は49.0%，正診率は51.0%であった。またリンパ節転移の予測値は陽性予測値7.3%，陰性予測値100%であった (Table 1)。

考 察

クエン酸ガリウムによるガリウムシンチグラムは腫瘍シンチグラム検査として臨床の場でしばしば用いられる検査であるが、これは ^{67}Ga が癌細胞のトランスフェリンレセプターに結合し腫瘍細胞内に取り込まれる性質を利用したものである¹³⁾。

Fig. 1 Navigator GGS2

Fig. 2 Measuring the γ activity counts of resected lymph node by γ probe.

Fig. 3 Radioactivity counts of positive and negative lymph node metastasis.

Table 1 Evaluation of radioactivity counts in lymph nodes of colorectal cancer

	TP	FN	TN	FP
Total lymph nodes	26	0	145	138
Group 1	22	0	96	87
Group 2,3	4	0	49	51

TP:true positive FN:false negative

TN:true negative FP:false positive

静脈注射されたクエン酸ガリウムは原発巣や転移リンパ節に取り込まれるためナビゲーターにより高い放射線量があると認められたリンパ節は転移陽性である可能性が高いと考えられる。クエン酸ガリウムをトレーサーとして用いるナビゲーション手術はこのような背景から検討されてきた。

テクネシウムによるSNNSは原発巣の周囲に局所注入されたテクネシウムが腫瘍からのびたリンパ管を經由してセンチネルリンパ節に集積したところをナビゲーターを用いて見つける方法である。いっぽうガリウムによるナビゲーション手術はセンチネルリンパ節を見つめることを目的としたものではなく転移陽性のリンパ節を見つめる目的で行うものである。

本研究における全リンパ節についての検討ではcut off値を転移陽性リンパ節の測定最低値と設定したため感度が100%，特異度が51.2%であり，比較的良好な成績であったが，転移陽性リンパ節のみを見つめるにはfalse positiveのリンパ節が多いという問題が残された。ナビゲーション手術に臨床応用するためにはfalse negativeのリンパ節を見落としてはならない。そのためには感度が100%となるようにcut off値を設定したが，それだけ特異度が下がりfalse positiveのリンパ節が増加するというジレンマが生じる。

ガリウムは生体内では骨髄や軟部組織に多く取り込まれ¹³⁾，また悪性腫瘍以外に炎症性病変にも集積する¹⁴⁾。健常リンパ節にどれだけガリウムが取り込まれるかについては不明であったが，今回の検討ではfalse positiveが多いことから高い集積率であることが伺われる。したがってリンパ節への集積をふまえた上でガリウムのナビゲーション手術を考慮しなければならないが，そのためには今後ガリウムを投与してから測定するまでの期間や投与量などについての研究が必要である。しかし宮島ら¹²⁾は感度を100%にした場合，特異度が97.2%と良好な成績で，臨床応用の可能性が高いと述べている。リンパ節の測定時における誤差をできるだけ低くすることが精度の向上につながる

と考えられる。

いっぽうリンパ節を群別に検討したところ1群リンパ節、2,3群リンパ節ともに感度は100%であったが、特異度は約50%であった。すなわちガリウムによるナビゲーション手術は群別に検討してもfalse positiveが多いという結果であった。

そこでリンパ節転移の有無についての評価に関してわれわれは別の角度から検討したところ、個々のリンパ節についての転移陽性の予測率は低かったが、転移陰性の予測については極めて高い評価が得られた。すなわちcut off値より放射線量が高いリンパ節の評価には問題が残るが、低い放射線量のリンパ節は転移陰性の可能性が極めて高いという根拠が得られた。大腸癌ではスキップ転移を除くとリンパ節転移が1群から2群さらに3群に順に転移することが多いので、1群リンパ節に転移がなければ2,3群のリンパ節郭清は省略できる可能性が大きい。ここにガリウムによるナビゲーション手術は合理的なリンパ節郭清を可能にする意義があることが伺われる。

今回の研究は摘出標本におけるリンパ節の放射線量をナビゲーターで測定したex vivoの検討であり、生体での実態とは異なっている。この方法を臨床応用するためにはさらに多くの検討が必要である。すなわち生体で測定する際ガリウムは半減期が長いので血中のガリウムも測定してしまうのでリンパ節内の γ 線量を正確に測定できない。そのため血流の影響がどれだけあるかの評価を行い、バックグラウンドを一定に保つ必要がある。また転移のないリンパ節や健常粘膜にもガリウムが取り込まれ、しかもその量については個人差が大きいので高い測定精度をいかに確保するかを検討する必要がある。

テクネシウムを用いるSNNSでは術前に内視鏡を用いてテクネシウムを局所に注入し、さらにセンチネルリンパ節の迅速病理診断が必要である。われわれの方法では手術4日前に静脈注射し、ナビゲーターによる術中診断だけでリンパ節転移の有無の判定が可能となるので迅速病理診断にかかる時間やトレーサーの局所注入のための労力が少なくすむという利点がある。ガリウムによる

ナビゲーション手術を臨床応用するには多くの解決すべき問題があるが、簡易性や有効性などの点からも臨床応用の可能性が高い有用な手法であると考えられる。

結 語

本法はテクネシウムを用いるセンチネルリンパ節の同定を目的としたナビゲーション手術とは異なるが、放射線量が低いリンパ節は転移陰性であるとの根拠から適切なリンパ節郭清の範囲を決定できるという点でナビゲーション手術としての応用が可能であることが示唆された。

参考文献

- 1) Morton DL, Wen D-R, Cochran AJ, et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 127: 392-399, 1992
- 2) Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, et al: Meta-analysis of sentinel node biopsy in breast cancer. J Surg Res 84: 138-142, 1999
- 3) 井本 滋, 佐伯俊昭: 乳癌におけるセンチネルリンパ節生検の現況と展望. 日外科系連合誌27: 150-152, 2002
- 4) 中野静雄, 馬場政道, 東 泰志他: 食道癌のセンチネルリンパ節. 消外23: 1625-1632, 2000
- 5) 三輪晃一, 谷口桂三, 鯉坂秀之他: 胃癌センチネルリンパ節生検の手技. 外科治療83: 292-298, 2000
- 6) 平塚正弘, 宮代 勲, 石川 治他: 胃癌に対するセンチネルリンパ節生検を適用した小開腹下胃楔状切除. 手術56: 27-32, 2002
- 7) 木山 智, 吉田孝太郎, 荒武寿樹他: 大腸癌におけるセンチネルリンパ節生検に基づく手術. 手術56: 33-38, 2002
- 8) 北川雄光, 渡邊昌彦, 長谷川博俊他: 大腸癌におけるセンチネルリンパ節の意義. 早期大腸癌5: 479-485, 2001
- 9) 北川雄光, 大上正裕, 藤井博史他: 消化管癌のセンチネルリンパ節検出: RI法と色素法の比較. 消外23: 1617-1624, 2000
- 10) 杉 和郎: 肺癌におけるsentinel node navigation surgery応用の可能性. 日外科系連合誌27: 160-164, 2002
- 11) 沢井清司, 中嶋啓雄, 大江信哉他: 乳癌のday surgery—局所麻酔下のwide excision+sentinel node biopsy—. 日外科系連合誌27: 173-179, 2002
- 12) 宮島伸宜, 高橋克行, 山川達郎: ^{67}Ga -citrateを用いた大腸癌術中リンパ節転移判定. 外科治療83: 304-309, 2000
- 13) Larson SM, Milder MS, Johnston GS: Interpretation of the ^{67}Ga photoscan. J Nucl Med 14: 208-214, 1973
- 14) 西川潤一: 腫瘍シンチグラムの臨床的評価. 外科診療23: 1083-1090, 1981