Sentinel Node Navigation Surgery —色素法と術中ガンマプローブ法の実際—

山崎 直也

国立がんセンター中央病院皮膚科

要旨 1992年, Morton, Cochranらは皮膚悪性黒色腫の治療にintraoperative lymphatic mappingとsentinel node biopsyという概念を導入し, その有用性について報告した。今日では欧米を中心に, 悪性黒色腫はsentinel node conceptの成立する腫瘍として知られており, この方法の確立によって, 所属リンパ節の取り扱い方法がより厳密に規定されることが考えられる。国立がんセンター中央病院皮膚科においても, 色素法と術中ガンマプローブ法を用いてsentinel node biopsyのfeasibility studyを行い, sentinel nodeの同定率は85%という結果を得た。鼠径リンパ節に限れば同定率は90%であり, また, 色素法に術中ガンマプローブを併用した場合には, 鼠径, 腋窩, 頸部リンパ節とも100%と良好であった。一方, sentinel nodeに転移がなくnon sentinel nodeに転移の見つかる偽陰性例は1例も無かった。我が国においてもこの新しい手技が確立されつつある。

Technical details of sentinel node navigation surgery in Japanese patients with cutaneous melanoma

Naoya YAMAZAKI

Dermatology Division, National Cancer Center Hospital

The sentinel node biopsy technique was first described by Morton and Cochran et al., who confirmed by clinical experience the biological hypothesis that the pathological findings of the sentinel node reflects the entire situation of all the other nodes of the regional lymph node basin.

At the Division of Dermatology, National Cancer Center Hospital, intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy were performed by intradermal injection of blue dye in 49 cases, and performed by injection of technetium tin colloid plus blue dye in 12 cases of cutaneous malignant melanoma. The sensitivity and accuracy of our study were similar to those reported in another first series, and our study demonstrated that the technique of lymphatic mapping and sentinel node biopsy were both sensitive and specific.

Although it was an initial experience at the National Cancer Center Hospital, sentinel node biopsy proved feasible and successful. [*Skin Cancer (Japan)* 2004 ; 19 : 96-102]

Key words : Malignant melanoma, Sentinel node, Sentinel node biopsy, Blue dye, Intraoperative γ -probe guidance

はじめに

Sentinel nodeとは癌の原発巣からのリンパ流を最初に受けるリンパ節のことを言い、sentinel node conceptとは癌の転移はまずsentinel nodeから生じるという仮説である。そして、sentinel node navigation surgeryとは、色素や放射線同位元素を用いてsentinel nodeを同定して行うすべての外科治療の総称を意味している¹⁾。1992年にMorton, Cochranら²⁾が提唱したこの概念が、悪性黒色腫における所属リンパ節の取り扱いの方法を大きく変えようとしている。

本稿では、sentinel node conceptの歴史的背景とsentinel node biopsyおよびsentinel node navigation surgeryの実際について概説する。

Sentinel node conceptの歴史的背景

悪性黒色腫の病期別治療指針をたてる上で、elective lymph node dissection (ELND：予防的リンパ節郭清)の意義は長期間controvertialな問題として残されたままであり、その適応の有無には施設間のばらつきがみられていた^{3)~8)}。

一方で1992年Morton, Cochranら²⁾は、皮膚悪性黒色腫の治療に術中のsentinel node biopsyという概念を導入し、その有用性について報告した。彼らの仮説によれば、sentinel nodeとは所属リンパ節のなかでも、腫瘍からのリンパ流を初めに受け取るリンパ節であり、リンパ行性の転移は、まずsentinel nodeに起こるので、このリンパ節の状態によって残りのリンパ節への転移の有無が把握できるというものである。つまり、sentinel nodeに転移がなければ、所属リンパ節内の他のリンパ節にも転移は無いと考えられるため、ELNDを行う必要はなく、sentinel nodeに転移が認められた症例だけに対して従来therapeutic lymph node dissection (TLND)と呼ばれていた根治的リンパ節

郭清を行うのである。このようにすれば、無用の手術による術後lymphedemaといった障害を防ぐことができるとともに、所属リンパ節転移例も、micrometastasisの状態で見えされるため手術による治療成績の向上が期待されることや、より正確なstagingが可能になるために、術後補助療法の適応も厳密に決定できるといった利点が指摘されている。

Morton, Cochranら²⁾は、まず色素法を用いた成績について報告したが、その後、悪性黒色腫を対象とした数多くの報告がみられるようになった^{9)~15)}。また、欧米では色素法の短所を補うために、現在は核医学的手法(RI法、ガンマプローブ法)を併用する方法が主流となり、さらにこの概念は、乳癌をはじめとする他の固形癌に対しても導入されるようになった^{16)~19)}。

我が国における現況

このような歴史的な経緯からも、今日、悪性黒色腫はsentinel node conceptの成立する腫瘍の代表的なものとして知られており、我が国においても1997年頃より皮膚悪性黒色腫に対する色素法によるsentinel node biopsyの実際の手技が詳しく紹介されるようになった^{20) 21)}が、欧米と同様、原発巣の解剖学的部位によっては、色素法単独では手技としての限界があることから、術前のリンパシンチグラフィーや術中ガンマプローブの併用が始まっている。ただし、我が国において現在、色素法と術中ガンマプローブを用いたRI法の併用法の実施が可能な施設は非常に限られている。

今回は、色素法、術中ガンマプローブ法の実際の手技と、国立がんセンター中央病院における成績について記載する。

国立がんセンター中央病院における
皮膚悪性黒色腫に対する
sentinel node biopsy の現況

対象と方法

1) 対象症例

対象症例は、1997年10月から2002年9月まで

の5年間に国立がんセンター中央病院皮膚科を受診し臨床的に悪性黒色腫と診断され、手術を受けた61例である。

2) 対象症例の背景 (表1)

男性28例, 女性33例, 年齢は21歳から87歳, 中央値は58歳であった。下肢原発例が42例で全体の69%を占め, その中でも踵部を含めた足底原発の症例が25例, 37%と我が国の悪性

表1. Data of the Patients

Number of patients	61
M : F	28 : 33
Age (years)	
median	58
range	21 – 87
Site of primary lesion	
Lower extremity	42 (69%)
[Sole	25 (37%)]
Trunk	11 (18%)
Upper extremity	8 (13%)
Histological subtype	
Acral lentiginous melanoma	34 (56%)
Superficial spreading melanoma	18 (29%)
Nodular melanoma	9 (15%)
Tumor thickness	
range (mm)	0 – 38.0
median (mm)	2.3
<i>in situ</i>	4
< 1.5mm	18
1.6 – 4.0mm	15
4.0mm<	22
unknown	2
Stage	
<i>in situ</i>	4
I	14
II	17
III	24
unknown	2
Methods of sentinel node biopsy	
Blue dye	49
Combination of blue dye and gamma-ray detector	12

(Stage分類は UICC TNM classification of malignant tumors 5th ed. 1997による)

黒色腫の特徴をよく反映していた。体幹原発例は11例，上肢原発例8例であった。

組織学的には acral lentiginous melanoma (ALM) 34例 (全体の56%)，superficial spreading melanoma (SSM) 18例 (同29%)，nodular melanoma (NM) 9例 (同15%) であった。

色素法単独で sentinel node biopsy を行ったのは49例，術中ガンマプローブ法を併用したのは12例であった。

3) 生検方法

(1) 色素法：全身麻酔下にて，悪性黒色腫の原発巣または原発巣切除後の創周囲の皮内に29Gインスリン注射用針付きシリンジを用いて1～2% patent blue Vを原則として1ml/局注した(図1)。1mlは0.1mlずつ10ヵ所程度に分け，1ヵ所あたり10～20秒かけてゆっくりと注射した。

図1. 原発巣周囲の皮内に patent blue V を分注

図2. 原発巣周囲の皮内に^{99m}Tc-スズコロイド 2.5mCi を分注

皮膚表面から，表在性のリンパ管の青染を確認，patent blue Vがリンパ管を青く染めながら中枢側へ流れて行く様子を観察しながら，10～20分後に皮膚に切開を加え，この部位でのリンパ管の青染の状態を観察し，青染したリンパ節 (blue node) を生検した。

(2) 色素法と術中ガンマプローブ法の併用法：手術前日 (手術のおよそ24時間前) に放射線取り扱い可能区域内にて2.5mCiの^{99m}Tc-スズコロイドを悪性黒色腫の原発巣または原発巣切除後の創周囲の皮内に29Gインスリン注射用針付きシリンジを用いて4ヵ所に分けて注射した(図2)。その直後と3時間後の2回，リンパシンチグラフィーを撮影(図3)，同時にガンマプローブを用いてhot nodeを決定した。翌日の手術時には色素法単独で行う場合と同様の方法でblue nodeを同定するとともに，同時に術中にガンマプローブを用いてhot nodeも同定し，生検した(図4)。

図3. リンパシンチグラフィー。下肢のリンパ流と，その頭側に hot node が描出されている

図 4．術中にガンマプローブを用いてblue nodeとhot nodeと一致することを確認
(矢印はsentinel node)

4) 成績

(1) Sentinel nodeの同定(表2)

術中にsentinel nodeの同定ができた症例は所属リンパ節の部位別に、鼠径リンパ節では49例中44例、腋窩リンパ節では10例中7例、頸部リンパ節では2例中1例で、同定率はそれぞれ90%、70%および50%であった。さらに、方法別、部位別に以下のように分析した。

(a) 色素法と併用法の比較

61例中、色素法を用いたのは49例で、そのうち40例でsentinel nodeの同定が可能であった。同定率は82%であった。色素法、術中ガンマプローブ法の併用では、12例中の12例全例で同定が可能で、同定率100%であった。

(b) 所属リンパ節の部位別の比較

i) 鼠径リンパ節

49例中43例では色素法を用い、38例が同定可能であった。同定率は88%であった。併用法では6例全例で同定可能であった。

ii) 腋窩リンパ節

10例中5例では色素法単独で行い、sentinel nodeが同定できたのは2例にすぎなかったが、併用法を行った残り5例においては5例全例で同定が可能であった。

iii) 頸部リンパ節

対象症例は2例のみであり、色素法によって行った1例では同定できなかったが、併用法の1例においては同定に成功した。

(2) 同定されたsentinel nodeの個数

Sentinel nodeの同定に成功した52例のうち、色素法のみ行ったのは40例、併用法は12例であった。色素法の40例においてはsentinel nodeが1個であった症例が29例で全体の73%と過半数を占め、2個であった症例が10例、3個であった症例が1例であり、sentinel nodeの平均個数は1.3個であった。一方併用法の12例においてはsentinel nodeが1個であった症例が6例、全体の50%あり、2個であった症例が4例、3個の症例が1例、4個の症例が1例あり、平均1.8個と色素法単独の場合に比べ多かった。

表 2．Rate of Successful Identification of Sentinel Node

Groin	44/49	90%
Blue dye	38/43	88%
Combination of blue dye and gamma-ray detector	6/6	100%
Axilla	7/10	70%
Blue dye	2/5	40%
Combination of blue dye and gamma-ray detector	5/5	100%
Neck	1/2	50%
Blue dye	0/1	0%
Combination of blue dye and gamma-ray detector	1/1	100%

(3) Sentinel node と non sentinel node における転移の状態 (表 3)

Sentinel node の転移の有無にかかわらずリンパ節郭清を行った 30 例について sentinel node と non sentinel node における転移の状態の詳細を検討した。Sentinel node に転移のあった 16 例中 4 例では sentinel node 以外のリンパ節にも転移がみられたが, sentinel node に転移がみられず non sentinel node にのみ転移のあった症例は 1 例もなく, sentinel node biopsy の偽陰性率は 0 % であった。

まとめと展望

国立がんセンター中央病院皮膚科では, 1997 年 10 月より我が国において典型的な足の肢端黒子型黒色腫を対象に色素法を用いて intraoperative lymphatic mapping と sentinel node biopsy を始めた。色素法には learning period が存在することと, わが国における症例の頻度を考えれば, 対象を鼠径リンパ節に絞ることで技術の習熟を図ることは重要であった。そして鼠径リンパ節については比較的良好な成績を得た。Sentinel node の同定法は Morton, Cochran らが始めた色素法の他に, RI 粒子を用いた RI 法があり, これは術前のリンパシンチグラフィに加え, 術中にガンマプローブを用いることでより正確な同定が可能となることから 2002 年 4 月以降は原則として色素法に術中ガンマプ

ローブ法を併用することとした。このことによって鼠径リンパ節のみならず, 頸部, 腋窩を含めて sentinel node の同定率は 100% へと向上し, sentinel node の同定が可視範囲のみに限られる色素法に比べて, 併用法では sentinel node の同定可能個数も増加した。ただし, 両者にはそれぞれ表 4 のような長所, 短所があることも知っておかなければならない。

今回の臨床研究を通じて, sentinel node biopsy の feasibility は確認できたと考えられる。我が国においても, 本当の意味での sentinel node navigation surgery が有効であるのかどうか, すなわち, sentinel node に転移の無い症例では所属リンパ節郭清を省略可能なのかという命題に答えを出すための observational study を始める時期に来ていると思われる。

おわりに

Sentinel node concept の成立する腫瘍として悪性黒色腫の存在は重要であり, sentinel node navigation surgery が発展していく上で, 今後も悪性黒色腫の果たす役割は大きいであろう。悪性黒色腫の所属リンパ節郭清の適応に対する考え方やその手技は, 大きな転換を迎えようとしている。

本研究は, 平成 13 年度厚生労働省がん研究助成金山本班の援助を受けた。

表 3. Histopathology results of 52 specimens

SN positive, non SN negative	12
SN positive, non SN positive	4
SN positive, LN dissection was not performed	1
SN negative, non SN positive	0
SN negative, non SN negative	14
SN negative, LN dissection was not performed	21

SN: sentinel node, LN: lymph node

表 4. RI 法と色素法の比較

	RI 法	色素法
検出率	高い	やや劣る
検索範囲	視野外も可能	可視範囲のみ
学習効果	短期で習得可能	習熟が必要
放射線被曝	微量の被曝あり	なし
アレルギー反応	なし	あり
費用	高い	安い
設備	必要	特に必要なし

文 献

- 1) 北島政樹, 北川雄光 : Sentinel node conceptは癌の外科治療を変えられるか—その理論と歴史的背景. 臨外, 55 : 281-286, 2000
- 2) 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
- 3) Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al : Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4mm) . Ann Surg, 218 : 262-269, 1993
- 4) Coates AS, Ingvar CI, Petersen-Schaefer K, et al : Elective lymph node dissection in patients with primary melanoma of the trunk and limbs treated at the Sydney melanoma unit from 1960 to 1991. J Am Coll Surg, 180 : 402-409, 1995
- 5) Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al : Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs. N Eng J Med, 297 : 627-630, 1977
- 6) Reintgen DS, Cox EB, McCarty KS, et al : Efficacy of elective lymph node dissection in patients with intermediate thickness primary melanoma. Ann Surg, 198 : 379-385, 1983
- 7) Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, et al : Lymphadenectomy in the management of stage 1 malignant melanoma : A prospective randomized study. Mayo Clin Proc, 61 : 697-705, 1986
- 8) Balch CM : The role of elective lymph node dissection in melanoma : Rationale, results and controversies. J Clin Oncol, 6 : 163-172, 1988
- 9) North Jr JH, Spellman JE : Role of sentinel node biopsy in the management of malignant melanoma. Oncology, 10 : 1237-1242, 1996
- 10) Lingam MK, Mackie RM, McKay AJ : Intraoperative identification of sentinel lymph node in patients with malignant melanoma. Br J Cancer, 75 : 1505-1508, 1997
- 11) Reintgen D, Rapaport D, Tanabe KK, et al : Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in patients with malignant melanoma. J FLORIDA MA, 84 : 188-193, 1997
- 12) Karakousis CP, Velez AF, Spellman Jr JE, et al : The technique of sentinel node biopsy. Eur J Surg Oncol, 22 : 271-275, 1996
- 13) Thompson JF : Sentinel node biopsy. J Surg Oncol, 66 : 270-272, 1997
- 14) Karakousis CP, Najibi S, Trunk J : Sentinel node biopsy in malignant melanoma. J Surg Oncol, 66 : 282-284, 1997
- 15) Brady MS, Coit DG : Sentinel lymph node evaluation in melanoma. Arch Dermatol, 133 : 1014-1020, 1997
- 16) Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al : Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol, 2 : 335-339, 1993
- 17) Imoto S, Hasebe T : Initial experience with sentinel node biopsy in breast cancer at National Cancer Center Hospital East. Jpn J Clin Oncol, 29 : 11-15, 1999
- 18) Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE : Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. Arch Surg, 133 : 288-292, 1998
- 19) Koch WM, Choti MA, Civelek AC, et al : Gamma probe-directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 124 : 455-459, 1998
- 20) 山崎直也 : 本邦における皮膚原発悪性黒色腫に対する sentinel node navigation surgery の現況. 臨外, 55 : 323-328, 2000
- 21) 山崎直也, 山本明史 : Sentinel node navigation surgery の現況と展望—皮膚悪性黒色腫における臨床的意義—. 日本外科系連合学会誌, 27 : 153-159, 2002