

## 総 説

# 早期胃癌に対する個別化手術の可能性

## —センチネルリンパ節を指標とした縮小手術—

矢口義久, 辻本広紀, 熊野 勲, 平木修一, 市倉 隆\*, 上野秀樹

防医大誌 (2018) 43 (4) : 153-158

**要旨:** リンパ節転移頻度が10%程度である早期胃癌に対して胃の2/3以上を切除する現在の標準術式は, 根治性を担保する一方で胃切除後障害を引き起こし患者のQOLを低下させる。センチネルリンパ節 (Sentinel node: SN) とは, 原発巣から最初に転移するリンパ節である。術中にSN転移の有無を診断し, その診断に基づきリンパ節の切除範囲を決めるSN navigation surgery (SNNS) は, 悪性黒色腫や乳癌ではすでに標準治療となっており, 従来の手術と比較して切除範囲の縮小がはかれることから術後リンパ浮腫などの合併症の軽減が得られている。我々は, 2002年から2010年の間に105例の早期胃癌 (cT1N0M0) 患者にSNNSを施行した。術中SN転移陰性であれば胃切除範囲とリンパ節郭清範囲の両者を縮小した術式を施行し, SN転移陽性であればD2リンパ節郭清を伴う定型手術を施行した。SNNSによる縮小術式は, 標準手術では必発する術後の体重減少や貧血を改善し, 術後5年の全生存率も97%と良好であった。SNNSの問題点には, SN同定のためのトレーサーであるラジオアイソトープの使用が専門の管理区域に限られていること, 術中のSN迅速病理診断がSN最大断面の診断となるため一定頻度で偽陰性症例が生じてしまうことがある。精度の高いリンパ節転移診断のためには, SN全体を評価して微小な転移を診断できるOSNA法などの分子生物学的診断等の新たな手法の確立が必要であろう。SNNSは, 根治性を担保して侵襲を必要最小限にとどめる理想的な個別化外科治療となり得る。

索引用語: 早期胃癌 / 個別化手術 / センチネルリンパ節 / SNNS

## 緒 言

胃癌に対する定型手術は, 原発巣が存在する胃の2/3以上の切除と2群までのリンパ節郭清(D2)であるが, 早期胃癌においても内視鏡的切除(EMR/ESD)の適応とならないものは手術適応となる<sup>1)</sup>。標準手術では体重減少や小胃症状などの胃切除後障害がしばしば問題となり, 患者のQuality of life (QOL)を悪化させることになる。リンパ節転移の危険性が10%程度である早期胃癌に対して予防的なリンパ節郭清を伴う胃切除術を行うことは, 母集団全体の根治性を高めることを意図した医療である反面, リンパ節転移を有しない患者にとっては, 過大

侵襲の治療をうけることになる。この問題は, 術前や術中に正確にリンパ節転移の有無を診断する手段が無かったことから, これまでは解決をはかることが難しかった。

センチネル(見張り)リンパ節(SN)とは, 原発巣から最初に転移するリンパ節であり, SNに転移が無ければ, 他のリンパ節にも転移が無いと判断してリンパ節郭清を省略できる。このSN理論に基づく縮小手術は, 悪性黒色腫や乳癌ではすでに標準治療として行われており, 予防的リンパ節郭清に伴う術後リンパ浮腫や機能障害などの副作用の軽減に成功している<sup>2)</sup>。早期胃癌に対しても, 術中にSNを同定し, そ

防衛医科大学校外科学講座  
Department of Surgery, National Defense Medical College,  
Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan  
\*宮内庁  
Imperial Household Agency, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8111, Japan

平成30年4月16日受付  
平成30年7月19日受理

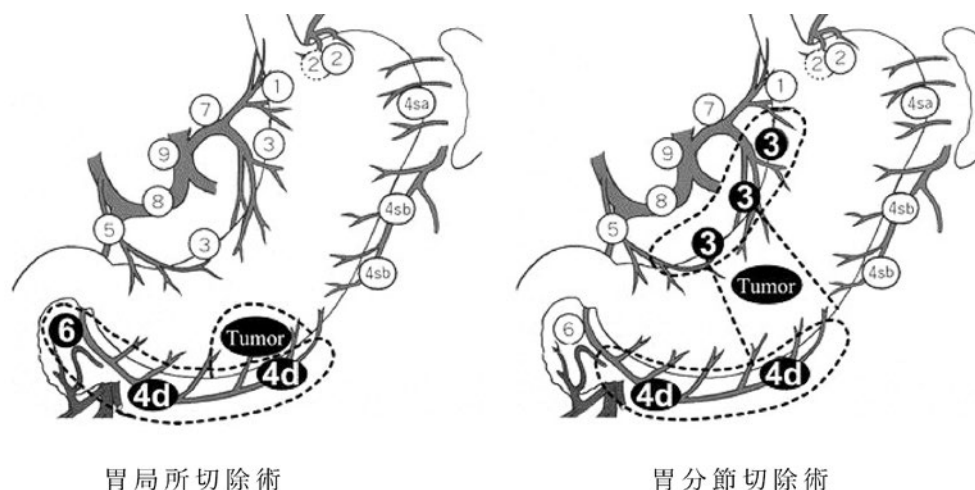


Fig. 1. 当科における縮小手術 (SNNS) (Ichikura et al. Ann Surg, 2009. より引用)  
SNを含むリンパ節領域 (SS: SN station) 郭清を伴う縮小胃切除術。SNが大弯側のみであれば胃局所切除術が可能であり、小弯領域にもSNを認めれば胃分節切除術となる。

の転移の有無によって術式を決定するSentinel node navigation surgery (SNNS) に関する研究が多く施設で行われてきた。我々は、1998年より早期胃癌に対してSN理論が成立するかどうかの検証を開始し、その結果に基づいて実際に縮小手術を実施した<sup>3-5)</sup> (Fig. 1)。その結果、術後の体重減少や貧血の程度がガイドラインに沿った縮小手術と比較して軽減されることが判明した<sup>6)</sup>。

現在、検証的多施設共同試験「早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」が先進医療として進行中であり、その結果によっては早期胃癌に対してSNNSが標準治療となる可能性がある。本稿では、先行して行った当科におけるSNNSの長期成績を示すとともにその手法を解説し、付随する諸問題と展望について概説する。

### 当科におけるSNNS

2002年から2010年の間にcT1N0M0胃癌105症例にSNNSを施行した。SNの同定は原則的にトレーサーにジアグノグリン (ICG) を用いた色素法とテクネシウム標識スズコロイドを用いたラジオアイソトープ (RI) 法を併用した。色素法では、術中に腫瘍周囲にトレーサーを注入し、緑染したリンパ節をSNと同定した。RI法では、術前日に腫瘍周囲にトレーサーを注入

し、術中のガンマプローブを用いた評価にて10秒間で10カウント以上の放射活性を示したリンパ節をSNと同定した (Fig. 2)。色素法、RI法の両者もしくはいずれかで識別されるリンパ節をSNとし、これらの転移の有無を迅速病理診断にて確認し、SN転移陰性であれば、縮小手術を施行した。特に、腫瘍径4 cm以下で色素法、RI法の併用にてSNを同定した場合に限りSNを含むリンパ領域 (SS: SN station) 郭清のみを伴う縮小胃切除術を施行した (Fig. 1)。腫瘍径が4 cm以上の場合や色素法あるいはRI法の単独でSNを同定した場合は、胃癌治療ガイドラインに沿った縮小手術を施行した。SN転移陽性であれば、D2リンパ節郭清を伴う定型手術を施行した。105例中104例 (99%) にSNが同定された。そのうちSN転移陰性は89例であり、42例にSS郭清を伴う縮小胃切除を施行した。その他の47例は、ガイドラインに沿った縮小手術を施行した。術中の迅速診断にてSNの転移が陰性と判断された89例中の2例に最終病理診断にてSNに転移を認めたが、2例とも幽門保存胃切除術が施行されており無再発生存している (Fig. 3)。全症例の術後平均観察期間は、 $2,523 \pm 912$ 日であり、5年生存率は97%であった。死亡例は4例あり、術中SN陽性症例で腹膜播種再発が1例、術中SN陰性症例で残胃癌、他癌 (胆管癌)、虚血性心疾患が1例ずつであった。また、術中SN陰性の全縮小手術



Fig. 2. SN 同定法

SN の同定は色素法およびRI法の併用で行う。色素法は、術中にICGを腫瘍周囲に注入し、直視下での観察中に緑染したリンパ節をSNとする。RI法は、<sup>99m</sup>Tc-錫コロイドを術前日に腫瘍周囲に注入し、術中のガンマプローベを用いた評価にて10秒で10カウント以上のリンパ節をSNとする。

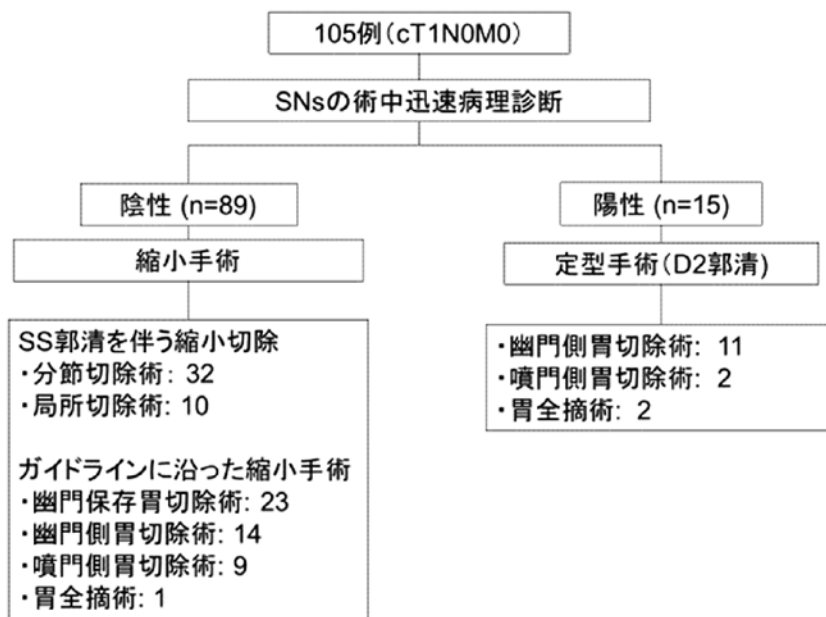


Fig. 3. 当科におけるSNNSの経験

105症例にSNNSを施行した。迅速病理診断陰性が89例、陽性例が15例であった。転移陰性例に対しては、SS郭清を伴う縮小手術を42例に、胃癌治療ガイドラインに沿った縮小手術を47例に施行した。転移陽性に対しては全例にD2リンパ節郭清を伴う定型手術を施行した。

(N = 89) 症例の5年生存率は98%であり、SS郭清を伴う縮小切除症例 (N = 42, 5年生存率: 98%) とガイドラインに沿った縮小手術症例 (N

= 47, 5年生存率: 98%) との間に有意差を認めなかった (log-rank test: P = 0.61) (Fig. 4)。

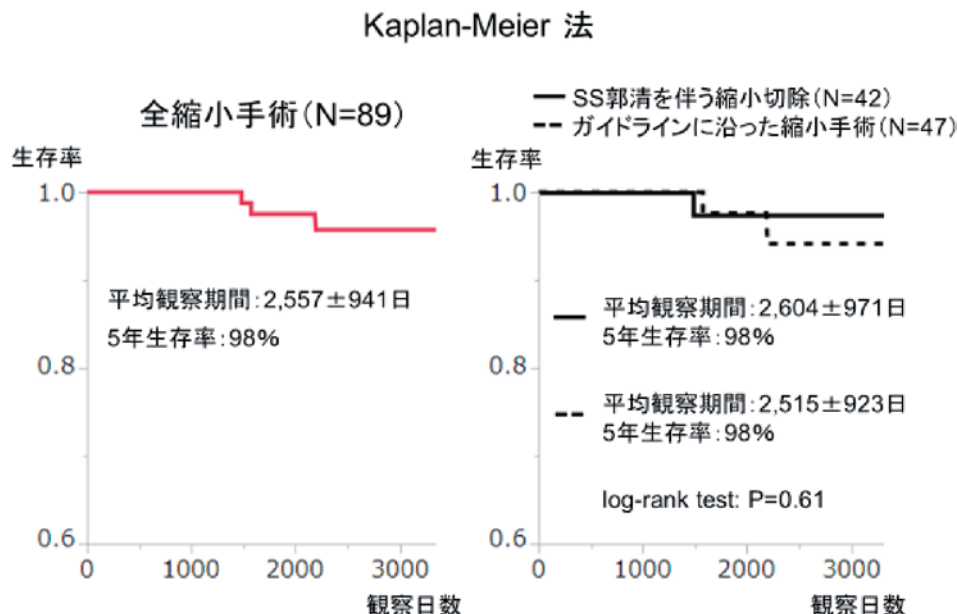


Fig. 4. 全縮小手術症例の全生存期間 (Overall survival)  
 全縮小手術症例 (N=89) の平均観察期間は、 $2,557 \pm 941$  日であり、5年生存率は98%であった。また、SS郭清を伴う縮小切除症例 (N=42, 平均観察期間: $2,604 \pm 971$  日, 5年生存率: 98%) とガイドラインに沿った縮小手術 (N=47, 平均観察期間: $2,515 \pm 923$  日, 5年生存率: 98%) の間に有意差を認めなかった (log-rank test:  $P=0.61$ )。

## SNNSに関する諸問題

### 1. SN同定法

色素法はリアルタイムにSNが同定可能であるが、時間経過とともに色素がSNを通り越して他のリンパ節に流れ込んでしまうためSNの同定を素早く行わなければならない。一方、RI法は、脂肪組織が多く色素法では染色リンパ節の視認が難しいような症例でもSNの同定が可能であるが、原発巣近傍のリンパ節の評価に関しては原発巣のRI活性に干渉されてSNの同定が難しくなる (Shine through) 現象が問題となる。そのため、正確なSN同定を行うためには両者の併用法が必要と考えられているが、RI法は特殊な環境 (RI管理区域) が必要であるため、SNNSが一般病院で普及していかない1つの原因となっている。これらを解決するためICG蛍光法などを用いている施設もあるが、トレーサーの選択については更なる検討が必要で、新規トレーサーの開発も必要であろう<sup>7)</sup>。

### 2. SN転移診断

迅速病理診断偽陰性例、すなわち迅速病理診断では転移が陰性であるものの最終病理診断で転移陽性と診断される症例が一定の頻度で存在する。これは、迅速病理診断が新鮮凍結切片を

用いたリンパ節の最大断面の評価のみになってしまうことに起因する。もし断面以外の部位に転移が存在すれば見逃してしまうことになる。この現状を改善するためには、macrometastasisを確実に発見できるようにリンパ節を2mm厚に細切して評価切片数を増やすか、One Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) などのリンパ節全体を評価できる分子生物学的診断の臨床応用を考慮する必要がある<sup>8)</sup>。また、リンパ節のネットワークが複雑な胃癌においては、SNが10個以上と多数同定される場合がある。すべてのSNを検査するには時間がかかるため、SNの優先検査順位を決めておく必要がある。我々の検討では、SNの大きさに関係なく、色素及びRIの両方の集積を認め、かつRIカウントの高いSNに転移を認める頻度が高く、このようなSNを優先的に検査することが望ましいと考える<sup>9)</sup>。

### 3. 縮小手術

我々は、現段階ではSS郭清を伴う縮小胃切除術が根治性を担保できる最も胃切除範囲を小さくできる術式であり、リンパ節の摘出をSNのみに限定することには前述のように解決すべき課題が残っていると考えている。また、原発

巢の切除に関して、腹腔鏡・内視鏡合同手術 (LECS) あるいはLECS関連手技であるNEWS (non-exposed wall inversion surgery), CLEAN-NET (combination of laparoscopic and endoscopic approaches to neoplasia with non-exposed technique) 等にて局所 (全層) 切除やESDにて内視鏡的切除を施行する施設もあるが、これらのアプローチには原発巣からSNまでの胃壁内外のリンパ管内の癌細胞を残存させる懸念がある。我々は原発巣を含む胃壁とSSの一括切除を現段階におけるSNNSの標準術式と位置づけている。

#### 4. SNNSの展望

SNNSの到達目標は、腹腔鏡下SN生検にてリンパ節転移の有無を診断し、内視鏡的切除 (EMR/ESD) あるいは定型的胃切除術を施行することであると考え、そのためには前述のように解決すべき課題が残っている。

SNNSは、特にリンパ節郭清による侵襲や術後の機能障害が問題となる固形癌において今後その臨床的意義が期待される。その観点から、食道胃接合部癌や食道癌は本技術の実臨床への応用が大変期待される癌腫と考えている。食道胃接合部癌は、その解剖学的位置から胃癌あるいは食道癌の一部として治療されてきたため、切除術式選択とリンパ節郭清範囲に関するコンセンサスが無い。SNを同定することにより食道胃接合部癌の至適リンパ節郭清範囲が決定できる可能性があり、食道胃接合部癌へのSNNS応用は非常に興味深い。

#### 結 言

早期胃癌に対するSNNSの概要を解説した。根治性と機能温存の両立が可能な本術式は、早期胃癌に対する標準治療のひとつとなり得る。

本研究に関して開示すべき利益相反 (COI) はない。

#### 文 献

- 1) 日本胃癌学会 編：胃癌治療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2018, pp.6-24.
- 2) 日本乳癌学会 編：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン2 外科療法. 金原出版, 東京, 2005, pp.19-39.
- 3) Ichikura, T., Morita, D., Uchida, T., Okura, E., Majima, T., Ogawa, T. and Mochizuki, H.: Sentinel node concept in gastric carcinoma. *World J. Surg.* 26: 318-322, 2002.
- 4) Ichikura, T., Chochi, K., Sugasawa, H., Yaguchi, Y., Sakamoto, N., Takahata, R., Kosuda, S. and Mochizuki, H.: Individualized surgery for early gastric cancer guided by sentinel node biopsy. *Surgery* 139: 501-507, 2006.
- 5) Ichikura, T., Sugasawa, H., Sakamoto, N., Yaguchi, Y., Tsujimoto, H. and Ono, S.: Limited gastrectomy with dissection of sentinel node stations for early gastric cancer with negative sentinel node biopsy. *Ann. Surg.* 249: 942-947, 2009.
- 6) Yaguchi, Y., Tsujimoto, H., Kumano, I., Takahata, R., Matsumoto, Y., Yoshida, K., Horiguchi, H., Ono, S., Ichikura, T., Yamamoto, J. and Hase, K.: Sentinel node navigation surgery attenuates the functional disorders in early gastric cancer. *Oncol. Rep.* 27: 643-649, 2012.
- 7) Skublenny, D., Dang, J. T., Skulsky, S., Switzer, N., Tian, C., Shi, X., Gara, C., Birch, D. W. and Karmali, S.: Diagnostic evaluation of sentinel lymph node biopsy using indocyanine green and infrared or fluorescent imaging in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg. Endosc.* 32: 2620-2631, 2018.
- 8) Yaguchi, Y., Sugasawa, H., Tsujimoto, H., Takata, H., Nakabayashi, K., Ichikura, T., Ono, S., Hiraki, S., Sakamoto, N., Horio, T., Kumano, I., Otomo, Y., Mochizuki, H., Yamamoto, J. and Hase, K.: One-Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) for the application of sentinel node concept in gastric cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 18: 2289-2296, 2011.
- 9) Yaguchi, Y., Tsujimoto, H., Hiraki, S., Ichikura, T., Yamamoto, J. and Hase, K.: Preferentially examined sentinel nodes for sentinel node navigation surgery in gastric cancer. *Mol. Clin. Oncol.* 3: 944-948, 2015.

## Sentinel node navigation surgery for early gastric cancer

Yoshihisa YAGUCHI, Hironori TSUJIMOTO, Isao KUMANO, Shuichi HIRAKI,  
Takashi ICHIKURA\* and Hideki UENO

*J. Natl. Def. Med. Coll.* (2018) 43 (4) : 153 – 158

**Abstract:** Standard gastrectomy with prophylactic lymphadenectomy for early gastric cancer compromises the patient's quality of life due to postgastrectomy syndrome while leading to a good prognosis. The sentinel node (SN) concept is widely accepted, and SN navigation surgery (SNNS) has become a standard procedure for early-stage melanoma and breast cancer and has succeeded in reducing the prevalence of postoperative disorders. We conducted SNNS in 105 patients with cT1N0M0 gastric cancer between 2002 and 2010. The SNs were identified using the radioisotope and/or dye methods. Limited gastrectomy was performed when the SNs were pathologically negative as a result of frozen section diagnosis. When any of the SNs was pathologically positive, a standard gastrectomy with D2 lymphadenectomy was performed. Limited gastrectomy led to improvements in body weight loss and anemia. The 5-year survival rate after SNNS was 97%. SNNS has some limitations. The handling of radioisotopes is permitted in radiation-controlled areas only. Intraoperative frozen section diagnosis cannot be used to examine whole SN and another method possibly a molecular approach such as one-step nucleic acid amplification, is needed. The use of SNNS to minimize the use of gastrectomy might become a standard procedure in the treatment of early gastric cancer.

**Key words:** early gastric cancer / Individualizing surgery / sentinel lymph node / SNNS