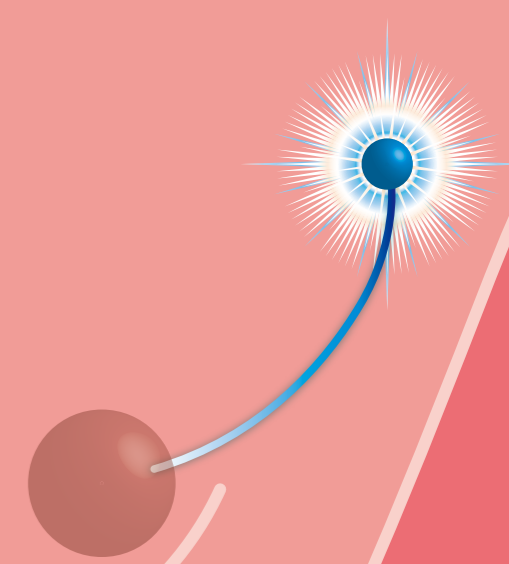


センチネル リンパ節 生検

手技・エビデンス・
ピットフォール

編集・徳島大学教授 丹黒 章

日本医事新報社



センチネルリンパ節生検に必要なリンパ管とリンパ節の解剖

◇丹黒 章 (徳島大学医学部 食道・乳腺甲状腺外科)

はじめに

リンパ管は、組織液を吸収し静脈に戻して体液の恒常性を維持するとともに、小腸で吸収された脂肪・脂溶性ビタミンを腸間膜のリンパ管を通して乳び槽から胸管に集め、縦隔内を上行し、頸部で静脈角に入る。その間に多くのリンパ節を介する。

リンパ節とリンパ管は、抗原や免疫担当細胞を運搬するという免疫に関しても重要な役割を担っており、免疫担当細胞の排除機能に抗しきれなかった癌はリンパ節転移を起こす。センチネルリンパ節 (SLN) の概念は、癌が最初に転移するリンパ節で、これを正しく診断し、転移がないことを証明できれば、Halsted の en bloc 理論では癌根治術に必須とされてきた郭清を省略できるというものである。

本稿は、末梢リンパの解剖・生理にはじまり、乳腺の所属リンパ節にかかわる知見をレビューした。

リンパ管・リンパ節の解剖と生理

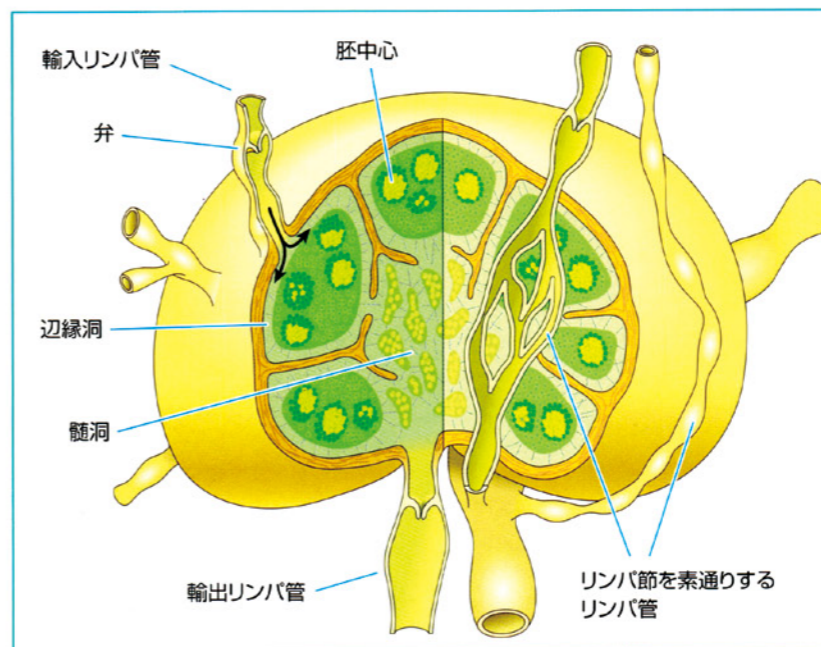
◇リンパ管

起始リンパ管は盲端で始まり、毛細リンパ管となっ

てリンパ網を形成している。毛細リンパ管は直径 10 ~ 50 μm で薄い内皮細胞が重なり合って柏の葉のような形をしており、隣接する内皮細胞間には 10 ~ 50 nm の隙間がある。内皮細胞は繫留フィラメントによって周囲のコラーゲン線維に繋がれ、組織液の圧が高まっても潰れることなく、組織液や小分子量の粒子がリンパ管に侵入しやすくなっている。大きな細胞は pinocytosis によって取り込まれる。

集合リンパ管は平滑筋と弁を持ちポンプとして働く。リンパ管の圧は 2 ~ 4 cmH_2O 、流速は 4 ~ 5 mm/秒程度で、リンパ管には弁があるためにリンパを一方向性に輸送している。1 日に全身に輸送されるリンパ液の総量は 2 ~ 4 l にもなる。中皮細胞からはヒアルロン酸などを分泌して炎症の制御、組織修復、フィブリン沈着物の溶解による漿膜の癒着の防止、病原微生物や癌細胞の侵入を防いでいる。

リンパ網は全身を巡り、咽頭部や気管、食道などの外界からの細菌や異物の侵入部位、胃や腸管、その間膜で発達しており、その経路には多くのリンパ節が存在する。体幹でリンパ節群が集中している部位は、頸部、腋窩、鼠径部である。



1 リンパ節の解剖

リンパは輸入リンパ管から被膜下リンパ洞 (辺縁洞) に入り、皮質を経て髄洞に流入し、輸出リンパ管を通して排出される。リンパ節の被膜にはよく発達した平滑筋層があり、リンパの能動的輸送を行う。リンパ管には弁があるため一方向に輸送される。輸入リンパ管の中にはリンパ節の実質を通らずに、直接輸出リンパ管に流入するものがある。(文献 1 より改変)

◇リンパ節

リンパ節は数 mm から 2 ~ 3 cm の豆のような形をした構造で、輸入リンパ管と輸出リンパ管に繋がる。リンパは輸入リンパ管からリンパ節の被膜下リンパ洞 (辺縁洞ともいう) に入り、多くはリンパ節の実質中を通り皮質の深部 (傍皮質) にあるリンパ管網 (リンパ迷路) を経て髄洞に流入する。髄洞を流れたリンパは輸出リンパ管を通してリンパ節を去る (1)。

傍皮質には主に T 細胞があり、輸入リンパ管のリンパによって運ばれてくる抗原性物質とリンパ球、抗原提示細胞などの免疫担当細胞が遭遇し、抗体を産生する形質細胞を増殖させる。また、輸入リンパ管から入ってきたリンパを濃縮して輸出リンパ管に排泄する。皮質は B リンパ球に富み、抗原が特定の B 細胞を活性化するとリンパ小節内に胚中心が形成され、リンパ球、形質細胞、抗体などが傍皮質のリンパ管の中に入る。

リンパ節の被膜にはよく発達した平滑筋層があり、集合リンパ管とリンパ節の平滑筋によってリンパは能動的に輸送されると考えられる。輸入リンパ管の中にはリンパ節の表層を通して直接輸出リンパ管に流入するものもあり、これらの解剖を理解しておくことがセンチネルリンパ節の同定には重要である。

乳腺と所属リンパ節の局所解剖

◇乳房の解剖

乳房は第 2 ~ 3 肋骨の部より第 6 ~ 7 肋骨の高さに位置し、内側は胸骨縁、外側は前腋窩線に位置する。乳腺は浅胸筋膜の深層と浅層の間に存在し、Cooper 靭帯 (乳房提靭帯) により支持される。この靭帯は深層から立ち上がり皮下浅層に堅固に癒合し、乳腺組織を支持している。

乳房の大部分は大胸筋、外側は前鋸筋、下方は外腹斜筋、腹直筋の上に存在する。これら胸筋の間には乳房後嚢という結合組織があり、乳腺を包む Cooper 靭帯の突起がこの結合組織を越えて胸郭筋膜に付着し、乳腺実質はそれに沿って筋膜まで侵入している。

乳腺は実質と間質からなり、分葉構造を示し、結合組織および脂肪組織からなる乳房支帯により 15 ~ 20 の乳腺葉に分かれ、乳頭を中心として放射状に配列している。各々の乳腺葉は小葉間結合組織により多数の小葉に分かれる。それぞれの小葉は 10 ~ 100 の複合胞状腺である腺房に分かれる。腺房は基底膜を形成するコラーゲン鞘で包まれ、これらは集合して小葉間結合組織になる。

リンフォシンチグラフィ②

◆ 本田純子 (東徳島医療センター 外科)
 瀧 雅子 (徳島県立中央病院 放射線科)
 笹 三徳 (とくしまプレストケアクリニック)

リンフォシンチグラフィの位置づけと方法

センチネルリンパ節生検は、術前に画像診断などでリンパ節転移なしと思われる症例に対して一般的に行われるようになってきている。その同定法には、従来から行われている RI 法、色素法などがあり、特に欧米では RI を利用した方法が一般的である。しかし、本邦では RI 施設を持たない場合も多く、色素法単独でなされていることが多い。一方、近年では CT-lymphography (CTLG) や蛍光色素を利用した方法が行われるようになり、RI 設備を持たない施設でも精度の高い検査がなされるようになった。

その中で、リンフォシンチグラフィは RI を使用した従来から行われている方法であるが、ガンマプローブを使用した場合より感度は低いものの、術前に胸部全体のリンパ流、リンパ節の描出が可能であり、手術中の navigation としては優れた方法である。通常は、リンフォシンチグラフィにガンマプローブ法や色素法を併用して、センチネルリンパ節生検が行われているのが現状である。

以下、具体的な方法を説明する。

- ① 腫瘍直上あるいは乳輪の皮内あるいは皮下にフィチン酸テクネシウム 0.8 ~ 1.5 Ci/0.3 ml を注入する。
- ② 約 12 時間後にリンフォシンチグラフィを撮像し、hot spot が検出されれば、その皮膚上にマーキングを行う。

このマーキングにより、術中のガンマプローブ法や色素法でセンチネルリンパ節を同定する際の目安ができ、術中検索が容易となる。

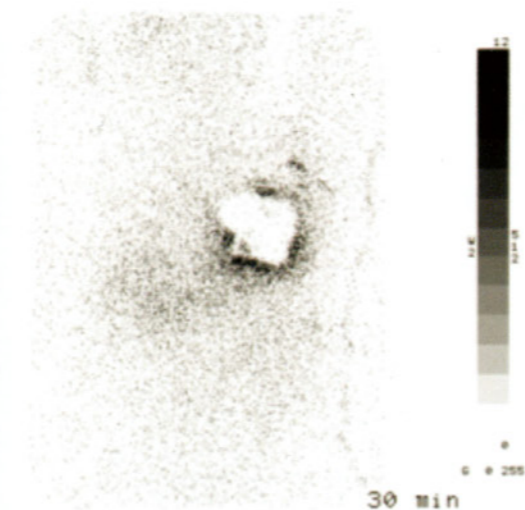
ただし、体表面から離れた撮影であり、リンフォシンチグラフィでリンパ節が描出されなくてもガンマプローブ法では描出されることもあるなど、感度に問題がある。また、hot spot が拡散するために、リンパ節を同定することが難しい場合もある。一方、hot spot が得られれば、road map 的に所見から容易にセンチネルリンパ節を同定できるメリットがある。

本邦では CTLG や蛍光色素を利用した navigation 方法が広く行われるようになってきており、現在、リンフォシンチグラフィ検査はあまり施行されなくなってきた。

著者らも、以前はリンフォシンチグラフィと色素法を併用したセンチネルリンパ節同定を一般的に行ってきたが、現在は CTLG と色素法を併用した同定法を行っている。しかし、CTLG は非イオン性造影剤を使用するため、喘息患者やヨードアレルギーを有する患者さんに

は施行できない。このような患者さんには、リンフォシンチグラフィ併用法が有用であると考えている。

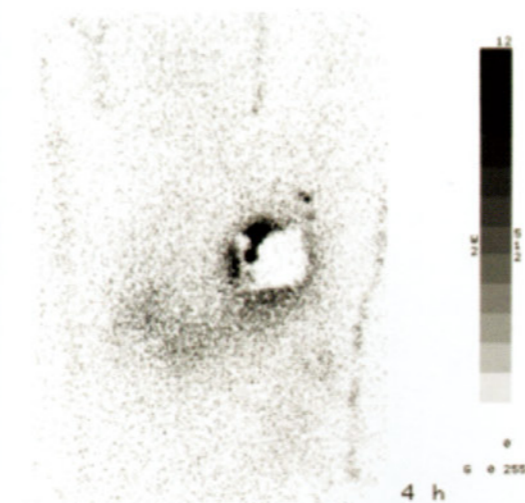
以下、我々が行ってきたリンフォシンチグラフィと色素法を併用したセンチネルリンパ節同定法について述べる。



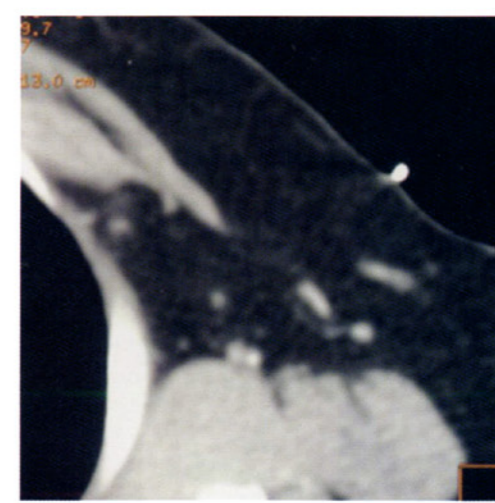
1 腫瘍直上あるいは乳輪の皮内あるいは皮下にフィチン酸テクネシウムを注入し、リンフォシンチグラフィを撮影する。注入 30 分後



2 リンフォシンチグラフィ、注入 75 分後



3 リンフォシンチグラフィ、注入 4 時間後



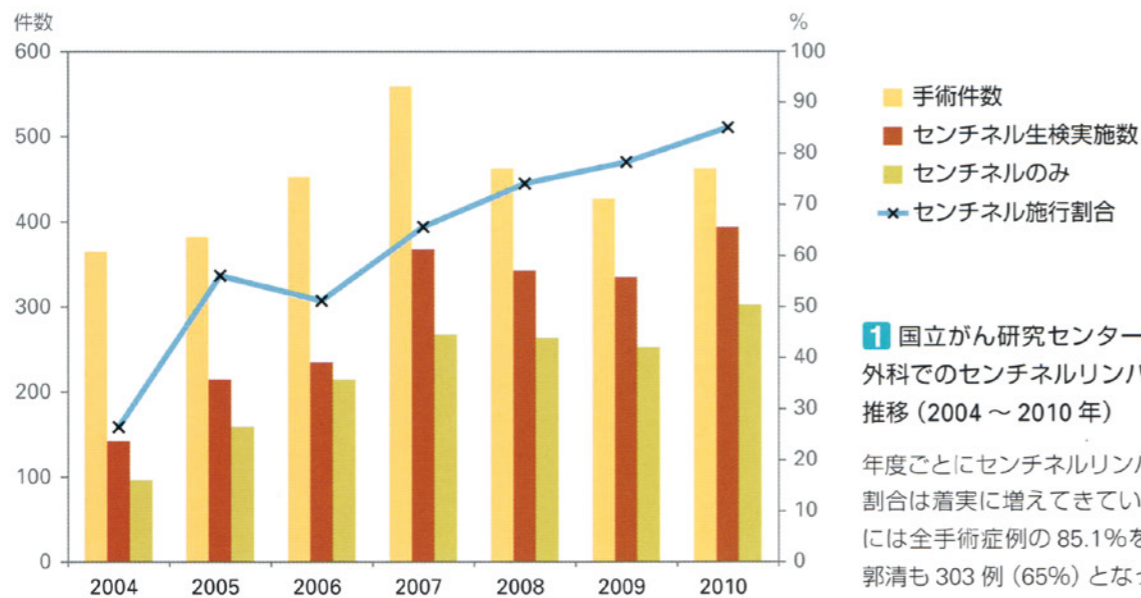
4 リンフォシンチグラフィ施行時にガンマカメラ下に hot spot を検索。直上の皮膚に正面と斜位 2 方向からマーキングし、後日小金属片を張り付けて腋窩の造影 CT を行う (3D-CT 併用法)

色素法・アイソトープ法①

◇ 木下貴之 (国立がん研究センター中央病院 乳腺外科)

はじめに

当院でのセンチネルリンパ節生検実施数の年次推移を **1** に示した。2010 年度の実績では全手術症例の 85.1% にセンチネルリンパ節生検が実施され、最終的に約 2/3 の症例が腋窩非郭清にて終了している。すでに標準治療として、ほとんどの乳癌患者がセンチネルリンパ節生検の恩恵を受けていることになる。



1 国立がん研究センター中央病院乳腺外科でのセンチネルリンパ節生検の年次推移 (2004～2010年)

年度ごとにセンチネルリンパ節生検の施行割合は着実に増えてきている。2010 年度には全手術症例の 85.1% を占め、腋窩非郭清も 303 例 (65%) となった。

◇ 手技, 同定法の特徴

①色素法と RI 法の併用にて実施している。色素は ICG またはインジゴカルミン, RI はフチン酸テクネシウムを使用する。RI 法ではセンチメディーカル社の高感度 γ 線検出装置 **2** が他の機器と比較して指向性に優れるため採用している。現行の保険収載で使用可能な色素はパテントブルーやイソスルファンブ



2 当院で使用している高感度 γ 線検出装置指向性に優れている。



3 近赤外カラーカメラシステム色素法の欠点を補うために併用している。

ルーと比較して視認性が劣るため、色素 ICG 使用時には、瑞穂工業の近赤外カラーカメラシステム **3** を併用する蛍光法にて実施している。

②術中迅速転移診断では、リンパ節転移の可能性が低い症例には腋窩小切開にてセンチネルリンパ節を 1 個、転移の可能性が低いと考えられる症例にはセンチネルリンパ節を少なくとも 3～4 個摘出し、転移検索をしている。

③T4, 炎症性乳癌, リンパ節転移高度例を除く局所進行癌症例に対しても、術前化学療法後センチネルリンパ節生検の適応を検討することにより、さらに適応を拡大している。

④センチネルリンパ節の転移診断には、病理組織診と One-step nucleic acid amplification (OSNA) 法を併用している。

◇ 適応基準

- ①臨床的リンパ節転移陰性乳癌である。
- ②インフォームド・コンセントが得られている。
- ③色素にアレルギー反応の既往がない。
- ④腫瘍径についての基準はないが、早期乳癌 (腫瘍径 2 cm 以下) から開始して適応を拡げてゆくのが安全で

あると考える。

⑤放射線照射に既往のある乳房や III B 乳癌, 炎症性乳癌は除外。

⑥乳房への放射線照射や豊胸術の既往に関しては検討中。

◇ 試薬 (色素)

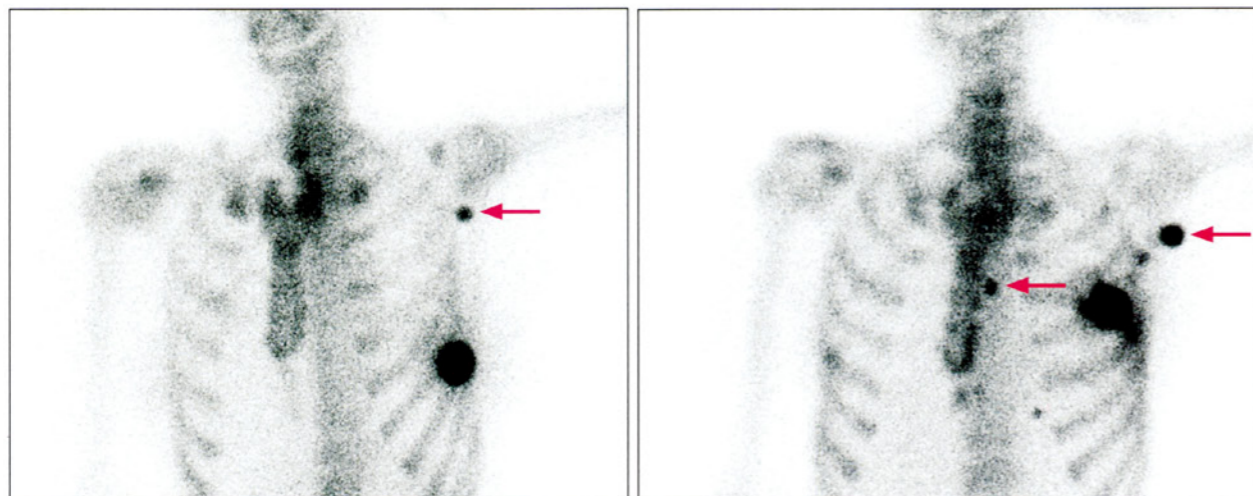
- ①indigocarmine*
- ②indocyanine green (ICG) *
- ③sulfan blue (patent blue violet)
- ④isosulfan blue

◇ 試薬 (放射性製剤)

- ①technetium-99m tin colloid*
- ②technetium-99m colloidal rhenium sulphide
- ③technetium-99m human serum albumin*
- ④technetium-99m phytate*

*「臨床的腋窩リンパ節転移陰性の原発性乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の安全性に関する多施設共同臨床試験」(日本乳癌学会)にて使用。

4 リンフォシンチグラフィ (手術前日に骨シンチと併用)



A. 腋窩にセンチネルリンパ節が観察される。

B. 腋窩と胸骨傍領域にセンチネルリンパ節が観察される。

◆ 投与部位

- ① peritumoral injection
- ② subdermal injection
- ③ intradermal injection
- ④ subareolar injection

投与部位は推奨されるものはないので、症例によって適宜選択するのが望ましい。著者らは、同定率を高める目的で ICG は乳輪と腫瘍直上皮下に 0.5 ~ 1 ml あるいは indigocarmine 3 ~ 5 ml を乳輪下皮下に注射している。

リンフォシンチグラフィ

センチネルリンパ節を術前に視覚的に捉える方法として、リンフォシンチグラフィは有用である。著者の手技は、手術前日に核医学検査室内にて technetium-99m phytate を腫瘍直上の皮下と乳輪下に 50 ~ 80 MBq を 1, 2 カ所に分けて投与する。皮下注は組織圧が高まるため、また乳輪下はリンパ流が豊富なためマッサージは不要である。

投与後 30 分間の dynamic early image ならびに 3 時間後の static delayed image を撮影する。

著者は斜位像のみ撮影しているが、通常、投与部位からのリンパ流を受けた 1 個から数個のセンチネルリンパ節が腋窩に観察される (4 A)。

10% 弱の症例に、穿通枝を介する胸骨傍にもセンチネルリンパ節が観察される (4 B)。著者はこのような症例に関しては、現在の胸骨傍リンパ節転移の位置付けから判断して、積極的には胸骨傍リンパ節生検は実施していない。

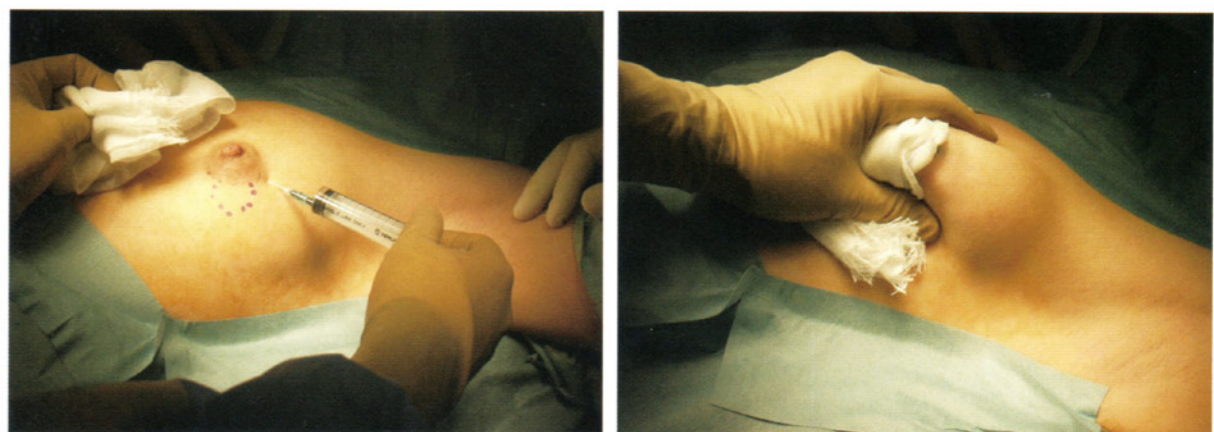
このようにリンフォシンチグラフィを施行することによりセンチネルリンパ節の解剖学的位置が推定できる。

色素法

全身麻酔の導入後、青い色素であるパテントブルーあるいはインジゴカルミン 2 ~ 5 ml を乳輪下あるいは腫瘍周囲に注射して、同部位を数十秒間よくマッサージする (5 ①②)。

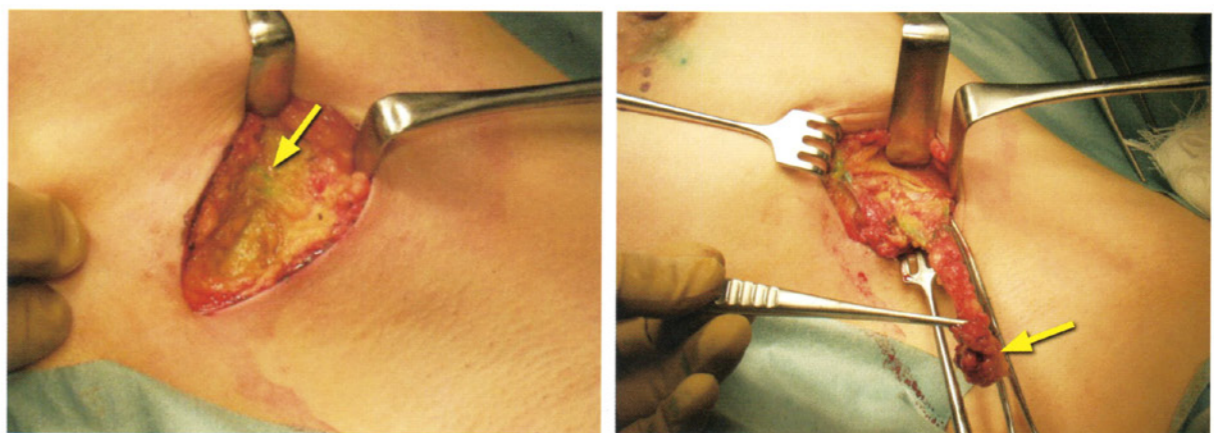
15 ~ 20 分後、腋窩のやや尾側に小切開を加える。小血管からの出血は視野を不良にして、センチネルリンパ節の同定を困難にするので、十分に止血操作をしながら剥離をすすめていく。青く染まったリンパ管を発見し (③)、これを追って流入する青く染まったリンパ節すな

5 色素法 (パテントブルー) の手技



① 乳輪下に色素 3 ~ 5 ml を注射する。

② 腋窩方向に向かって数分間よくマッサージする。



③ 腋窩のやや尾側に皮切を加え、青く染まったリンパ管を見つけ出す。

④ 青く染まったリンパ管を追いかけて、センチネルリンパ節を同定し摘出する。

わちセンチネルリンパ節に到達し摘出する (④)。

色素法は、30 ~ 50 例の手技の経験と学習効果を必要とするが、パテントブルーでは最終的に 90% 近い同定率での実施が可能となる。色素法の不成功の理由としては、肥満、腋窩の脂肪組織が厚くリンパ管やリンパ節が見つけにくい場合や、剥離の際にリンパ管をすでに切断してしまった場合などが考えられる。

「臨床的腋窩リンパ節転移陰性の原発性乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の安全性に関する多施設共同臨床試験」(日本乳癌学会)にて使用可能な indigocarmine, indocyanine green (ICG) での色素法単独

によるセンチネルリンパ節生検は、海外のデータおよび当院での経験からお勧めできない。RI との併用を原則とすべきである。

施設の都合でやむを得ず色素法単独にて実施する場合は、indigocarmine では乳輪下に 5 ml 注入し適宜、追加投与を行うか、ICG では肉眼にてリンパ流とリンパ節を確認するのがほぼ不可能なので、後述する赤外線観察システム (PDE) や近赤外カラーカメラシステム (HEMS) を併用するなど工夫が必要である。