

# 乳癌センチネルリンパ節生検の導入と確立、 そして今後の展望



医療と技術

島津 研三\*

Sentinel Lymph node biopsy in patients with breast cancer:  
Past, Present, and Future

Key Words : breast cancer, sentinel lymph node, OSNA

## はじめに

乳癌手術に腋窩リンパ節郭清が必要であり、徹底的にリンパ節と大胸筋、小胸筋を含めた乳房を切除する手術を世界で初めて施行したのは、米国のジョンズ・ホプキンス病院のハルステッドである。彼はこの手術を1894年に施行し、この手術方法はStandard Radical Mastectomy (定型的乳房切除術)と命名され、あまり行われなくなった今日においても「定型的」という名は変わらない。20世紀後半に乳房における手術方法は大きく変遷し、乳房温存術が最も多く施行されるようになった。一方で1990年前半まで腋窩リンパ節郭清はハルステッドの頃と同じように施行されていたが、1990年前半

にセンチネルリンパ節生検が米国で導入された。

## センチネルリンパ節生検の導入

センチネルリンパ節とは癌が最初に転移するリンパ節のことである。従来の考え方では乳癌のリンパ節転移はランダムに起こるとされていたので、すべてのリンパ節の切除、すなわちリンパ節郭清が必要であったが、そうではなく転移には順序があり、最初に転移するリンパ節 (センチネルリンパ節) に転移がなければそれ以外のリンパ節にも転移がないので、それ以外のリンパ節の切除 (郭清) を省略することが可能になるというコンセプトである (図1)。最初にこのコンセプトを提唱し報告したのは、陰茎

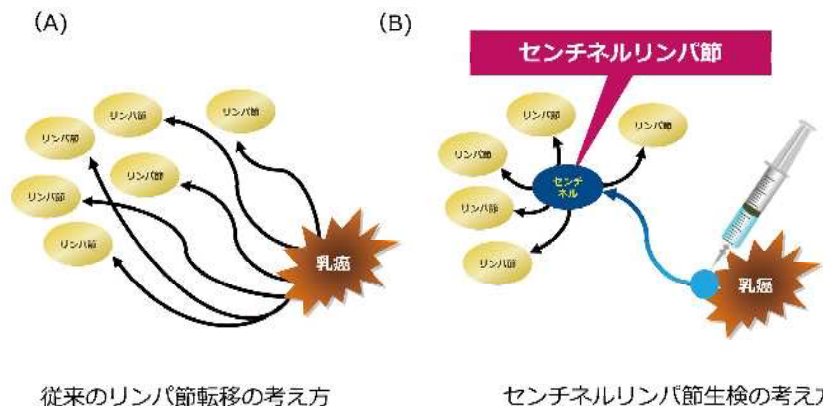


図1：従来の考え方では乳癌のリンパ節はランダムにおこる (A) とされていたが、そうではなく順序があり、センチネルリンパ節転移してからその他のリンパ節に転移する (B)。



\* Kenzo SHIMAZU  
1967年9月生まれ  
大阪大学医学部 (1994年)  
現在、大阪大学大学院医学系研究科  
外科学講座 乳腺・内分泌外科  
教授 博士 (医学)  
専門/乳腺内分泌外科学  
TEL : 06-6879-3772  
FAX : 06-6879-3779  
E-mail : kshimazu@onsurg.med.osaka-u.  
ac.jp

癌における Cabanas である。米国の Krag が1993年にアイソトープによるセンチネルリンパ節生検を乳癌に導入し (文献1)、その後色素、ICGによる赤外線を使った方法などが開発されてきた。センチネルリンパ節生検以前の乳癌手術においては、前述のようにすべての症例で腋窩リンパ節郭清が行われており、術後にリンパ浮腫に悩まされる患者も少なくなかった。現在、乳癌は早期で発見されることが多くなっており、腋窩リンパ節転移がある症例は20-30

%程度である。それ以外の70-80%はセンチネルリンパ節生検によってリンパ節転移がないと診断された場合には腋窩リンパ節郭清を省略することができ、それに伴うリンパ節浮腫などの合併症を回避することが可能となり、QOLの改善に大きく寄与している。

### 手技の確立と転移経路の解明

1990年代後半に日本にもそのセンチネルリンパ節生検が導入された。センチネルリンパ節の同定方法は、乳腺の特定の部位にトレサーである色素、アイソトープなどを投与し、それが最初に到達するリンパ節をセンチネルリンパ節として摘出する(図1(B))。センチネルリンパ節は平均約2個である。当時は腫瘍の周囲にトレサーである色素やアイソトープを投与していたが、センチネルリンパ節の同定率が低いという大きな問題点があった。センチネルリンパ節が同定されない場合は、今までどおり腋窩リンパ節郭清が必要となる。よって同定率を向上させる必要があった。解剖学的な研究によると、乳輪周囲はリンパ流が非常に豊富であり、乳腺全体のリンパ流を反映していることが明らかにされていた。そこで、その乳輪の周囲に色素やアイソトープを投与することを試みると同定率は大きく改善し、95%以上となった(文献2)。

センチネルリンパ節生検でトレサーにアイソトープを使用した場合に、投与後数時間でリンパシンチグラフィーを撮影する。殆どの症例は腋窩リンパ節のみ描出されるが、まれに腋窩以外の胸骨傍や鎖骨上の領域のリンパ節が描出されることが1-2%認められる(図2)。1980年代に胸骨傍領域のリンパ節を郭清する拡大乳房切除術が施行されていたが、予後を改善しないことが証明され、その術式は施行されなくなり、それとともに胸骨傍領域のリンパ節についても忘れ去られていた。しかし、センチネルリンパ節生検のリンパシンチグラフィーによってまれに描出されることから一転注目を集めるようになっていた。100年以上前の解剖学の研究を紐解くと、驚くことに乳腺と大胸筋の間のretro-mammary spaceから胸骨傍領域のリンパ節(内胸リンパ節)への転移経路がイラストとともに詳細に記載されていた。そこで、アイソトープを腫瘍の背側の乳腺の深い層に打つことを試みると、通常の投与方法では1-2%しか描出されない内胸リンパ節が、その投与方法だと38%も描出されることが分かり、この経

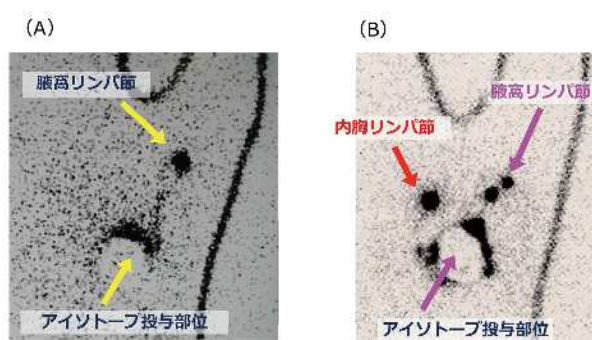


図2：殆どの症例でリンパシンチグラフィーでは腋窩リンパ節のみ集積を認めるが(A)、腫瘍背側にアイソトープを投与すると38%で内胸リンパ節にも集積を認める(B)。

路から内胸リンパ節へのリンパ節転移がおこる可能性が高いことがアイソトープを用いて動的に確認された(文献3)。

### 術中診断法の開発

センチネルリンパ節生検にとって術中診断は非常に重要である。術中に転移を診断することで転移がある場合に追加の腋窩リンパ節郭清を同時に行うことができるからである。これが不正確であれば、不要な腋窩リンパ節郭清を行ってしまったり、手術後の詳細な病理検査で修正があった場合に、追加の手術が必要になる可能性がある。通常の病理診断であれば手術中に凍結標本を作製して検査するが、通常は1剖面、多数剖面であってもリンパ節をくまなく調べることは不可能である。さらに、標本作製に多大な労力を必要とし、病理科の負担も増える。そこで、リンパ節中のサイトケラチン(CK)19 mRNAを定量化するという基礎実験をもとに、産学連携(シスメックス社と共同研究)でOne-step nucleic acid amplification(OSNA)を開発した。OSNAでは、摘出されたリンパ節をホモジュナイドし、可溶化試薬で可溶化し、RT-LAMP法にてCK19 mRNAを増幅する。結果はコピー数という数値で表される。250未満が転移なし、250以上5000未満が2mm以下の微小転移、5000以上が2mmより大きい転移となる。OSNAはその後、保険収載もされ、乳癌以外でも大腸癌、胃癌、肺癌のリンパ節転移の診断にも保険収載されるようになった。OSNAでも、開発当初は30分以上の時間が必要であったが、新機種では最短17分で検査が完了するようになった(文献4)。

OSNAの第一の利点は、検査の客観性である。

リンパ節にあるサイズの転移があった場合、病理検査ではリンパ節の切り方によってそのサイズが異なることがある。OSNAはリンパ節をすりつぶして全体を検査し、結果も数値で表されるので、そのような差がない。第2の利点は、リンパ節内の転移が小さい場合には代表的な数割面で診断する病理検査においては、その割面の入れ方によって転移が見逃されることがあるが、OSNAではそのようなことがない。

### センチネルリンパ節転移陽性症例における腋窩リンパ節郭清の省略

第一の利点の客観性については、施設間の差がないので、多数の施設でのデータの集積が可能になる。そのデータを使って、センチネルリンパ節以外のリンパ節（以下、ノンセンチネルリンパ節と言う）の転移予測モデルを作成した。センチネルリンパ節転移があっても、そこでとどまっていたノンセンチネルリンパ節に転移がないことが50%近くあると報告されている。従って、予測モデルによって転移確立がある値以下であれば腋窩リンパ節郭清を省略できることになる。このような予測モデルの開発には多数の症例数が必要となる。そこで本学が中心となりOSNAを施行している病院群でセラノステックス研究会を立ち上げ、症例登録の電子システム「LYNOLOG」を開発し、それによる症例登録を開始した。最終的に4367症例のデータの登録があり、それを元に統計解析を行い、臨床的な腫瘍サイズと転移リンパ節のOSNAのコピー数（複数個転移がある場合はその合計）を用いて予測モデルを作成した（文献5）。予測モデルは数式モデルでありセラノステックス研究会のホームページ上で、この2つの数値を入力すると結果がでるように便宜を図っている（図3）。2018年10月より阪大病院において臨床導入しており、ノンセンチネルリンパ節への転移確率が13%未満であれば、センチネルリンパ節に転移があったとしても腋窩リンパ節郭清を省略する方針をとっている。13%というのは大規模無作為比較試験においてその程度の転移率であれば、センチネルリンパ節に転移があって腋窩リンパ節郭清を省略しても、腋窩リンパ節再発や予後に影響を与えなかったという結果を踏まえて設定したものである。

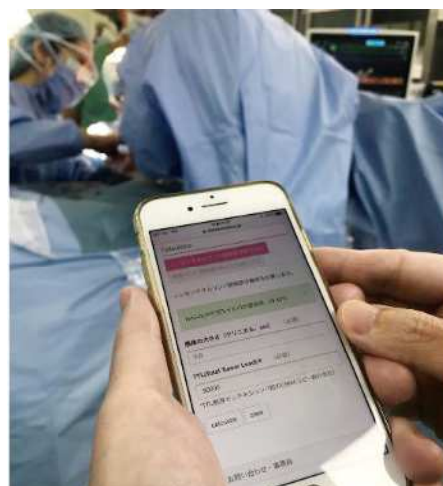


図3：当科が開発したノンセンチネルリンパ節予測モデルにおけるスマートフォンでの画面。臨床的腫瘍径と転移リンパ節のOSNAのコピー数の合計を入力するとノンセンチネルリンパ節転移の確率が表示される。

### 予後予測と個別化治療

第2の利点はリンパ節全体を検査するために微小転移を見逃しにくいという点である。現在においても腋窩リンパ節転移の有無は乳癌の最も精度の高い予後予測因子である。通常リンパ節転移が陰性であれば予後良好といわれ、リンパ節転移の有無で予後は異なることが報告されている。しかし、その調べ方が正確でなければその重要性は低下する。通常の病理検査であれば微小転移を見逃している可能性があるため、リンパ節転移陰性であっても、微小転移をもった症例が含まれている。OSNAでは全体を検査するので、そのような微小転移を見逃しにくいと考えられる。そこで、通常の病理検査とOSNAでリンパ節転移陰性と判定され、背景因子と術後治療が同じである多数の乳癌症例と比較したところ、OSNAによってリンパ節転移陰性と診断された症例は病理によって診断された症例に比べ有意に予後が良好であることが示された（6年生存率99.1% vs 90.1%）（文献6）。よって、OSNAで診断されたリンパ節転移陰性症例は非常に予後が良好であるため、化学療法などの追加の治療が不要になるという個別化治療にもつながる。

### センチネルリンパ節生検自体の省略

1990年代前半までは腋窩リンパ節郭清、その後センチネルリンパ節生検が導入され、センチネルリンパ節に転移がなければ腋窩リンパ節郭清を省略、さらにセンチネルリンパ節に転移があっても数式モ

デルで転移確率が低い場合には腋窩リンパ節郭清を省略するというように腋窩リンパ節の手術をできる限り低侵襲にする試みが行われてきた。センチネルリンパ節生検研究の最終目標はセンチネルリンパ節に転移がないと予測される場合にはセンチネルリンパ節生検自体を省略することである。センチネルリンパ節生検自体を省略することによって、腋窩にメスをいれない No Axillary Surgery が実現される。

まず、第一段階として、センチネルリンパ節を外科的に切らずに体表から同定できるか、さらにその体表から同定したセンチネルリンパ節に対して細胞診を試みた。超音波造影剤ソナゾイドを乳輪周囲に投与し、造影剤にて明瞭に造影されるリンパ節 (図4) をセンチネルリンパ節として確認した後、そのセンチネルリンパ節に対して穿刺吸引細胞診を行った。センチネルリンパ節の同定確認は98%で可能であったが、穿刺吸引細胞診の感度は非常に低く(33.3%)、確定診断方法の改善や変更が今後の課題と考えられる (文献7)。体表からの針生検などによる診断は、リンパ節全体を検査するものでないので、センチネルリンパ節生検によってセンチネルリンパ節を摘出して OSNA など全体を調べる方法に比べ、正診率が勝ることはない。新たな転移診断技術が必要である。

### センチネルリンパ節生検の今後の展望

今後は超音波造影剤によって体表から同定されたセンチネルリンパ節に対して、蛍光物質を付加した Her2 抗体などを投与することによって、転移がある場合にはその抗体ががん細胞に付着し、それが発

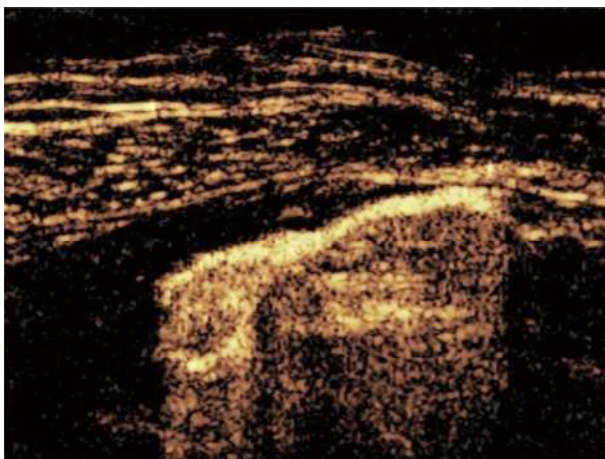


図4：超音波造影剤を用いて同定したセンチネルリンパ節の超音波画像。造影されるリンパ管と造影剤が流入し明瞭に造影されるリンパ節を認める。

する蛍光信号を捉えるシステムを開発できるように研究を続けていく予定である。

### 文献

1. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-40.
2. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Takamura Y, Noguchi S. Comparison between periareolar and peritumoral injection of radiotracer for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Surgery*. 2002 Mar;131(3):277-286.
3. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Motomura K, Inaji H, Koyama H, Kasugai T, Wada A, Noguchi S. Lymphoscintigraphic visualization of internal mammary nodes with subcutaneous injection of radiocolloid in patients with breast cancer. *Annals of Surgery*. 2003 Mar;237(3):390-398.
4. Shimazu K, Tanei T, Tamaki Y, Saeki T, Osaki A, Hasebe T, Tomita Y, Daito M, Kobayashi M, Noguchi S. Performance of a new system using a one-step nucleic acid amplification assay for detecting lymph node metastases in breast cancer. *Medical Oncology*. 2019 May 6;36(6):54.
5. Shimazu K, Sato N, Ogiya A, Sota Y, Yotsumoto D, Ishikawa T, Nakamura S, Kinoshita T, Tsuda H, Ohi Y, Akiyama F, Noguchi S. Intraoperative nomograms, based on one-step nucleic acid amplification, for prediction of non-sentinel node metastasis and four or more axillary node metastases in breast cancer patients with sentinel node metastasis. *Annals of Surgical Oncology*. 2018 Sep;25(9):2603-2611.
6. Shimazu K, Miyake T, Okuno J, Naoi Y, Tanei T, Shimoda M, Kagara N, Kim SJ, Noguchi S. One-step nucleic acid amplification can identify sentinel node-negative breast cancer patients with excellent prognosis. *Anticancer Research*. 2019 Mar;39(3):1447-1454.
7. Shimazu K, Ito T, Uji K, Miyake T, Aono T, Motomura K, Naoi Y, Shimomura A, Shimoda M, Kagara N, Kim SJ, Noguchi S. Identification of sentinel lymph nodes by contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in patients with breast cancer: a feasibility study in three hospitals. *Cancer Medicine*. 2017 Aug;6(8):1915-1922