

<特集「低侵襲手術・機能温存手術の最前線」>

## 乳房温存術，センチネルリンパ節生検導入に伴う乳癌治療の変遷

水田 成彦，阪口 晃一，田口 哲也

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学\*

### Changes for Treatment of Breast Cancer by Induction of Breast Conserving Surgery and Sentinel Lymph Node Biopsy

Naruhiko Mizuta, Koichi Sakaguchi and Tetsuya Taguchi

*Department of Endocrine and Breast Surgery*

*Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

わが国における乳癌患者の増加は著しく、1998年胃癌を抜いて、女性癌の第1位となっている。また、死亡率も増加の一途をたどっているが、2000年のマンモグラフィ（MMG）併用検診導入により、早期乳癌の発見率に増加がみられている。乳癌の初期治療は、画像診断と針生検などの組織診断に基づいて、臨床病期に応じた手術あるいは薬物治療が行われている。このうち、手術は乳房と腋窩の2つの治療部位に大別される。乳房の手術に関しては、20年余前に、わが国に導入された乳房温存療法が、現在では早期乳癌治療の主流となり、世界に広く普及している。また、最近では術前化学療法により乳房温存率や予後の改善を図る試みがなされている。一方、腋窩リンパ節郭清の縮小化を目指したセンチネルリンパ節生検が導入されており、転移陰性例で郭清の省略が行われている。本稿ではこれらの乳癌外科治療の現況を述べる。

キーワード：乳癌，乳房温存術，センチネルリンパ節生検。

#### Abstract

Increase in the disease rate of breast cancer is remarkable and increased more than a stomach cancer in 1998, which became the greatest in the female cancer. Though screening finding rate of early breast cancer is rising by mammogram screening which combined with medical examination of the breast from year 2000, the rate of mortality from breast cancer is increasing more. As for the primary care of the breast cancer, an operation or drug therapy is performed depending on a clinical stage of a disease based on imaging diagnosis and histological diagnoses by the needle biopsy. It is usually divided in two parts, a breast and an axilla, for the breast cancer operation. As the way of operation for breast cancer, breast conserving surgery introduced into our country more than 20 years ago and became the main stream of treatment for early breast cancer in the world. In addition, neoadjuvant chemotherapy recently undergoes to improve breast conserving rate and prognosis. On the other hand, sentinel lymph node biopsy due to

reduction of axillary dissection is introduced, and abbreviation of axillary dissection is done in metastasis negative case. In this paper we described the present situation of breast surgery.

**Key Words:** Breast Cancer, Breast Conserving Surgery, Sentinel Lymph Node Biopsy.

## はじめに

乳癌に対する手術療法は、切除範囲を拡大しても生存率の向上に寄与するという証拠はなく、また放射線治療との協調により手術の縮小傾向が進んでいる。ただし、切除範囲の縮小は局所再発の増加につながる可能性があり、癌の根治性を維持しつつ、より低侵襲でより良い整容性を求めて創意工夫がなされている。乳房温存術に始まり、センチネルリンパ節生検、そしてラジオ波熱凝固療法 (RFA)<sup>1)</sup> に代表される non-surgical ablation (非手術的治療) の開発など、この 10 年間に目覚ましい進歩を遂げてきた。そしてこれから先も確実に低侵襲治療の方向に進むと考えられる。本稿では、このような展開をみる中で、当科で取り組んでいる I 乳房温存術、II センチネルリンパ節生検の手技と今後の展望について概説する。

## 乳房温存術

### 1. 乳房温存術の歴史

乳房温存術は、我が国では 20 年余前に開始され、徐々に増加し、2003 年からは最も多い術式となった。2006 年には全体の 59.3% (16,587/27,966) に実施されている (図 1)。この手術は、日本乳癌学会のガイドライン (1999) に従って腫瘍径 3 cm 以下、画像検査 (MMG, 超音波検査, 造影 MRI, 造影 CT 検査など) で広範な乳管内進展のない症例、多発病巣のない症例に行われる。乳房温存手術に放射線治療 (RT) を加えた乳房温存療法成績は、数%~10%の乳房内再発が起るものの生存率は乳房切除術と同等である<sup>2)</sup>。乳房温存手術後の RT は、乳房内再発を 1/3 に減らす効果があるとされ、現在のところ、術後 RT を省略してもよいサブグループは、まだ明らかにされていない。したがって、術後 RT は必要不可欠とされている。近年、RT

期間短縮を図る試みがなされていて、カナダで行われた 16 回照射 (総線量 42.5 Gy) では、25 回照射 (総線量 50 Gy) の通常の照射と同等の成績が報告されている<sup>3)</sup>。

### 当施設での乳房温存術

近年、内視鏡による手術が多くの領域で行われるようになってきている。乳腺の領域においても鏡視下手術の報告は多く見られている。鏡視下乳房温存術において、working space 確保の点から、吊り上げ法・気嚢法に分類される<sup>4)5)</sup>。working space 確保と組織剥離を兼ねた PDB (Preperitoneal Dissection Ballon) システムによる気嚢法は、良性腫瘍など、適応を選べば良い方法と考えられるが、手術器具のコストなどの問題もあり、最近ではあまり用いられていない。吊り上げ法は、様々な方法が考案されており、筋鈎とナイロン糸を用いた簡便なものから、形成リトラクター (オリンパス光学工業)、組み立て式リトラクター (瑞穂医科工業) などを用いる方法がある。最近まで当施設でも内視鏡手術を行っていたが、現在は内視鏡を使用することはほとんどない。その理由として、乳腺

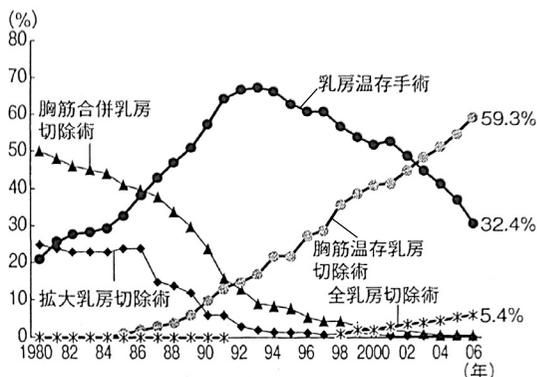


図 1 わが国における乳癌手術術式の変遷 (日本乳癌学会アンケート調査)

は非体腔内臓器であり、周囲は密な組織で被われていて、解剖学上内視鏡手術を行うための working space の確保が、腹腔内や胸腔内の臓器に比べて困難であることが挙げられる。また、内視鏡を使用しなくても小さな皮切で乳房温存術を行うことは可能である。

乳房温存術において、皮膚切開の部位（アプローチ部位）は非常に重要である。現在、皮切部位は、腋窩切開法、傍乳輪切開法、両者併用法の3つに分類されていて<sup>6)7)</sup>、腫瘍の存在部位、大きさによって切開法を決定している。腫瘍が内側の A, B 領域や、外側でも乳輪に近い場合は、傍乳輪切開法を選択する。皮弁形成は、皮膚断端を牽引しつつハーモニックスカルペルや電気メスにより乳腺を剥離し、皮弁形成を行い、その後の乳腺切離と大胸筋からの剥離を行っている。また、この場合は腋窩リンパ節処

置のために中腋窩線に小切開を追加している(図2)。一方, C, D 領域の腫瘍では、腋窩切開法を選択し、大胸筋外縁を露出後、乳腺後面の剥離を電気メスで行っている。続いて、皮弁形成は皮下トンネル法でハーモニックスカルと電気メスを使用して行っている。乳腺の切離は、手術前にピオクタニンでつけておいた乳腺のマーキングに沿って、電気メス・バイポーラシザーズ (Power Star, Johnson & Johnson) を用いて行う。術後写真を図3に示すが、整容性に関しても満足が得られている。また、根治性に関しても通常の乳房切除術と遜色ない治療成績が得られている(表1)。

### センチネルリンパ節生検

1. センチネルリンパ節生検の理論的背景  
浸潤性の乳癌に対する根治手術において腋窩

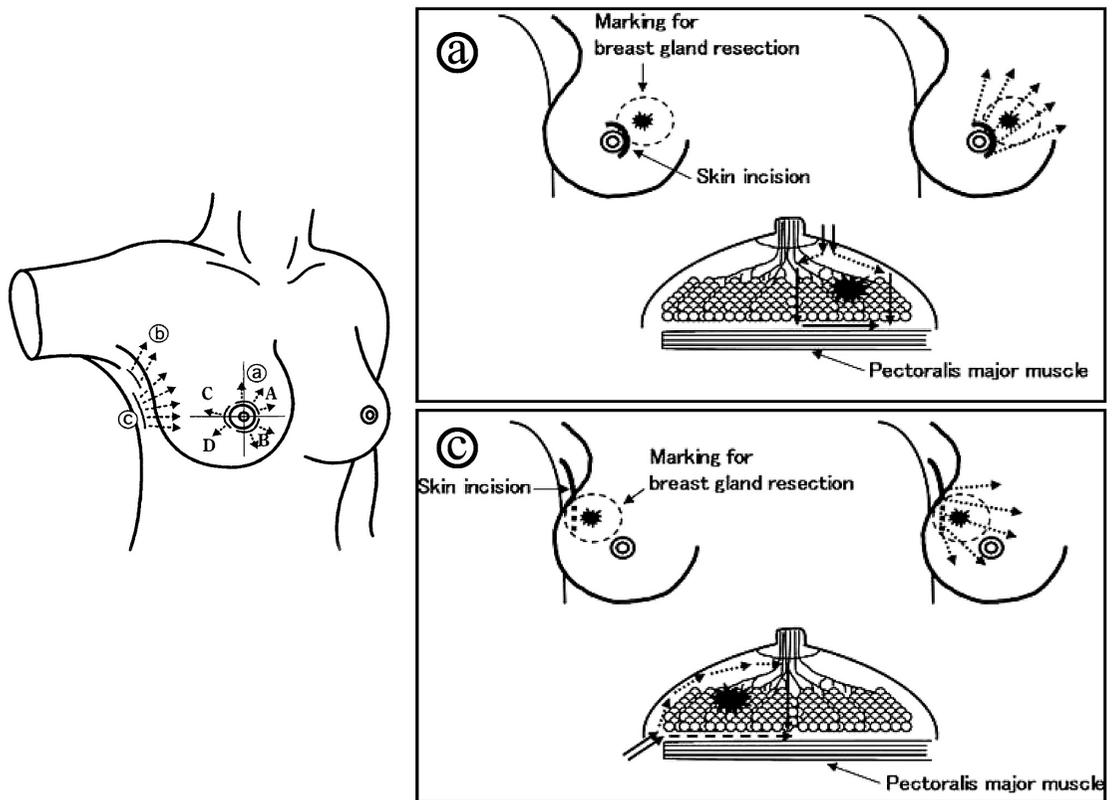


図2 乳房温存術施行時の皮膚切開部位 a; 傍乳輪切開法 b, c; 腋窩切開法

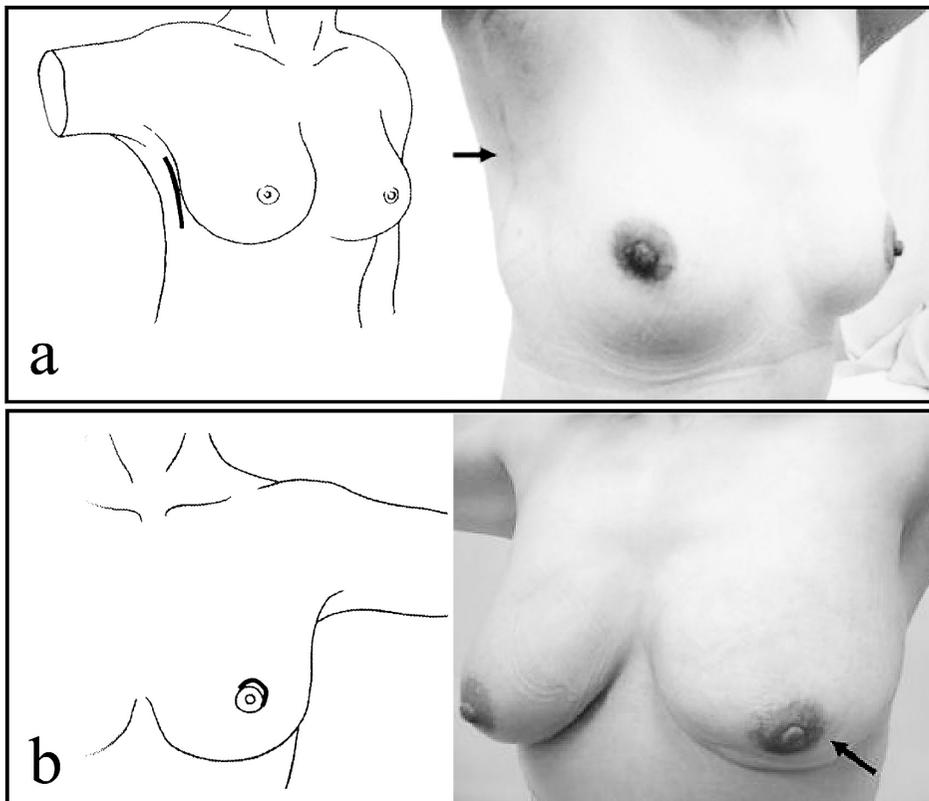


図3 術後写真（2年後） a；腋窩切開法による乳房温存術後 b；傍乳輪切開法による乳房温存術後

表1 乳房温存術後の再発率と死亡率

	Stage I	Stage II
Follow-up period (M)		
Median, range	64, 43-99	60, 41-100
Mean	66.4	64.6
Local recurrence	5 (5.3%)	8 (5.3%)
Distant metastasis	6 (6.4%)	15 (10%)
Death	4 (4.3%)	4 (2.7%)

リンパ節郭清（ALND）を行えば、リンパ節転移に関する正確な情報が得られるので、術後の補助療法に関する的確な方針を決められる。また、腋窩に関して優れた局所コントロールが得られる。このような理由から腋窩リンパ節郭清は、不可欠の標準的手術として行われてきた。しかし、NSABP B-04 試験において、ALND 群・腋窩照射群・ALND 非施行群の3群間で生存率

に差がないことが証明された<sup>8)</sup>。また、腋窩郭清を行うと上肢のリンパ浮腫、肩関節の運動障害や、上腕内側の知覚障害など多くの合併症が発生するのみならず、これらの合併症が発生しないよう常に気を付けた生活を送らなければならない。したがってリンパ節転移がある場合は郭清が不可欠となるが、転移がないことが証明されれば、郭清を省略することが可能になる。

リンパ節転移の有無を組織学的に正確に診断する手段として、1990年よりセンチネルリンパ節生検（SLNB）が開始された<sup>9)10)</sup>。SLNに転移がなければ、郭清を省略しても腋窩リンパ節再発はほとんど起こらないとの報告は多く行われていたが、randomized controlled study(RCT)によるエビデンスはなかった。しかし、2003年、Veronesiら<sup>11)</sup>は注目すべき論文をNew England Journal of Medicineに発表した。大きさ2cm以

下のN0乳癌516例にSLNBを行い、RCTでSLNの転移の有無に関わらず郭清を行う郭清群(257例)とSLNに転移がなければ郭清を省略するセンチネル群(259例)に分けて両者の成績を比較した。郭清群ではSLNBで83例に転移を認めた。転移を認めなかった174例にも郭清を行ったところ8例でnon-sentinelリンパ節の転移を認めた。すなわち、偽陰性率は8.8%(8/91)だった。一方、センチネル群では、SLNBで92例に転移を認めて郭清を行ったが、転移を認めなかった167例の郭清は省略された。そして経過観察の中央値46ヶ月の時点で両群の比較が行われた。その結果、センチネル群に腋窩リンパ節再発を1例も認めず、センチネルが陰性のときに郭清を省略しても予後への影響は認めなかった。この報告により郭清省略のエビデンスが始めて確立されたといえる。

2010年4月よりSNLBは本邦においても保険適応となり、現在、SNLBによる郭清の省略は、乳癌患者のQOLを大幅に改善するものであり、乳癌外科医にとって不可欠の手技となっている<sup>11)</sup>。

### センチネルリンパ節生検の方法

SLNは、個々の症例の生理的なリンパの流れを捉えて最初に転移するリンパ節を見つけ出す検査法である。癌細胞で完全に置換されたリンパ節がある場合や、リンパ管の閉塞を来しているような症例では、検出不可能である。このため、臨床的腋窩リンパ節転移陰性(N0)症例が適応となっている。

乳癌に対するSLNBには、色素法、アイソトープ法、および両者を同時に行う併用法があるが、併用法がSLNの検出率、偽陰性率ともに優れている<sup>12)</sup>。色素法では、イソスルファンブルー、インドシアニングリーン、インジゴカルミンなどが用いられる。世界的には、イソスルファンブルーが最も多く用いられているが、我が国では入手困難であるなどの理由でインドシアニングリーンやインジゴカルミンが多く用いられている。アイソトープ法では、世界的には<sup>99m</sup>Tcサルファコロイド、<sup>99m</sup>Tcレニウムコロイ

ドなどが用いられているが、これらも我が国では入手困難なため<sup>99m</sup>Tcフチン酸、<sup>99m</sup>Tc錫コロイド、<sup>99m</sup>Tc-HSAなどが用いられている。これらの中では、<sup>99m</sup>Tcフチン酸がもっとも安定した精度が得られる<sup>13)</sup>。

色素の注入部位は、腫瘍周囲の乳腺内、腫瘍直上の皮下、乳輪下などである。これらのうち、SLNの検出率ももっとも高いのは、乳輪下注入法である。アイソトープの注入部位は、腫瘍周囲の乳腺内、腫瘍直上の皮内または皮下、乳輪下などである。これらのうち、リンフォシンチグラフィで胸骨傍リンパ節の描出率が高いのは、乳腺内投与法である。一方、手術でSLNを検出する際にバックグラウンドとのRI値の差が出やすいのは、皮内投与法である。

本邦において2008年3月から2009年10月まで実施された、SLNBに関する多施設臨床確認試験では、11,489例が登録された。その結果、同定率は色素法単独で97.6%、色素・RI併用法で99%と非常に良好な結果が得られている。

### 当施設でのセンチネルリンパ節生検

筆者らは、手術の前日に<sup>99m</sup>Tcフチン酸の腫瘍直上皮内投与によるリンフォシンチグラフィを行い、描出されたSLNをマジックインキでマーキングする。

翌日、手術のための体位固定が終了したら、消毒の前にマジックインキのマーキングを参考にしながら、皮膚の上からガンマプローブを当てSLNの位置を立体的に把握し、皮切線をマーキングする。消毒後、色素法としてインジゴカルミン5mlを乳輪下組織に注入し、SLNへの色素の移行を促進するため注入部位とその周囲を1~2分間マッサージする。つぎに皮切線のマーキングに沿って2~3cmの皮膚切開を行う。SLNBのための皮膚切開部位は、原発巣切除と別を原則とするが、原発巣切除のための皮切線と近い場合は連続させると広い視野が得られる。皮膚切開後に、ガンマプローブを創内に挿入してSLNが存在する方向を検索する。その方向に切開を進めていくと、青く染まったリンパ管ないしリンパ節(blue node)が見えてく

る(図4a)。青く染まったリンパ管が見えてきたときは、これを追いかけていくと blue node が見えてくる。これに再度ガンマプローブを当ててアイソトープ (RI) 値が高いことを確認し、リンパ節把持鉗子で掴みながら電気メス等で周囲組織から剥離して、SLN を取り出す (図4b, c)。取り出した SLN は、体外で再度ガンマプローブを当てて RI 値を測定するとともに、染色の程度を観察する。その後、再度ナビゲーターを創内および創外から当てて、hot node が残っていないかどうか、他に blue node がないかどうかを観察し、残っていれば追加切除を行っている。摘出された SLN は、2 mm 間隔でスライスしてシャーレに入れて病理に提出する。術中迅速病理診断で転移陽性と診断されれば、レベル II までの郭清を行い、転移陰性と診断され

ば郭清を省略している。

## おわりに

以上、当院で行っている乳癌手術である乳房温存術とセンチネルリンパ節生検について述べたが、術前化学療法を主体とした術前療法により、さらに縮小手術の適応が拡大されていくと考えられる。しかしながら、整容性および患者の QOL に捕らわれすぎる余り、肝心の根治性が軽視される危険性が危惧される。今後も根治性に重点を置き、整容性との調和のとれた乳癌治療を行って行くべきと考える。

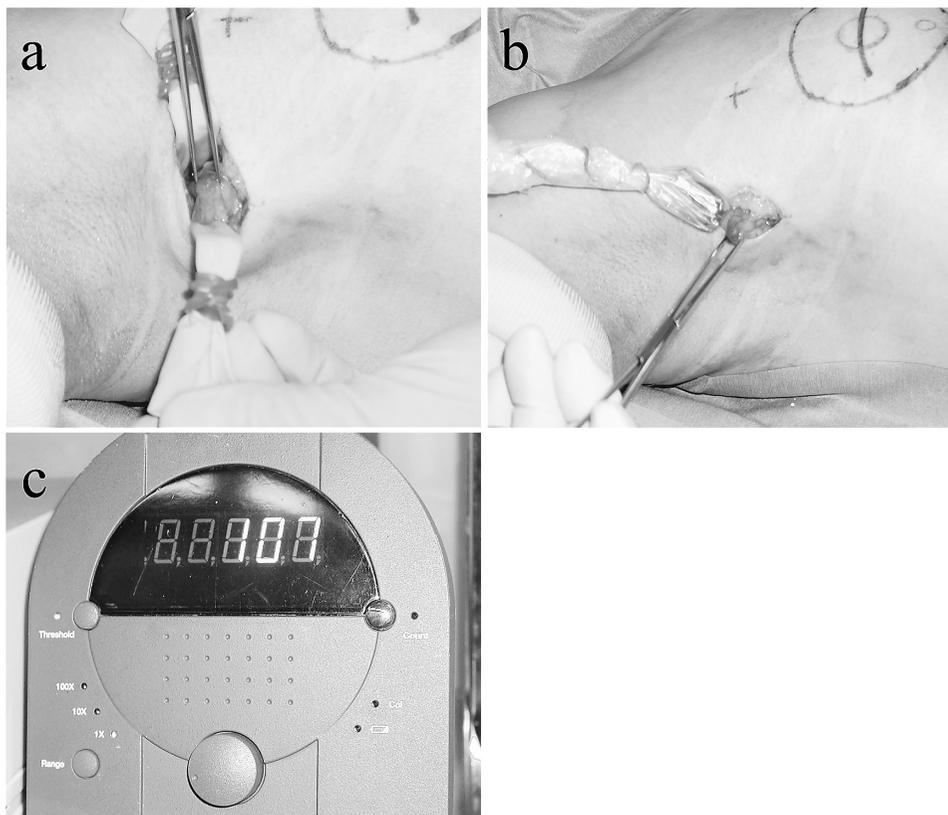


図4 センチネルリンパ節生検の実際 a；色素により染色されたセンチネルリンパ節 b, c；ガンマプローブによるアイソトープ値の確認

## 文 献

- 1) 尾浦正二. 乳癌に対するラジオ波熱凝固療法. 東京: 真興交易, 2006; 1-114.
- 2) 園尾博司. 乳癌治療の現状と展望. 日臨 2007; 65 (増刊号 6): 391-395.
- 3) Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, Lada B, Lukka H, Perera F, Fyles A, Laukkanen E, Gulavita S, Benk V, and Szechtman B. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1143-1150.
- 4) Nakajima H, Sakaguchi K, Mizuta N, Hachimine T, Ohe S, Sawai K. Video-assisted total glandectomy and immediate reconstruction for breast cancer. *Biomed Pharmacother* 2002; 56 Suppl 1: 205s-08s.
- 5) 北村 薫, 杉町圭蔵. CO2 inflation 法による鏡視下乳腺腫瘍摘出術. 沢井清司, 福岡英祐 (編). 鏡視下乳腺手術の実際. 東京: 金原出版, 2002; p31-40.
- 6) 玉木康博, 三好康雄, 金 昇普. 乳癌に対する内視鏡補助乳房温存手術. 臨外 2003; 58: 1303-1310.
- 7) 山形基夫, 三上 元. 乳癌に対する内視鏡下乳房手術. 日鏡外会誌 2000; 4: 41-45.
- 8) Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347: 567-75.
- 9) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
- 10) 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: 335-9; discussion 40.
- 11) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(6): 546-53.
- 12) Cody HS, 3rd. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Breast Cancer* 1999; 6: 13-22.
- 13) 沢井清司, 福田 護, 中嶋啓雄. 我が国におけるセンチネルリンパ節生検の現状と展望. 日外科系連会誌 2001; 26: 182-187.

## 著者プロフィール



水田 成彦 Naruhiko Mizuta

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学・助教

略 歴：1993年3月 大阪医科大学医学部卒業

1993年5月 京都府立医科大学 第二外科

1995年4月～1997年3月 京都府立与謝の海病院 外科

1997年4月 京都府立医科大学 第二外科

1999年4月～2003年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科腫瘍制御外科学

2003年4月 京都府立医科大学 内分泌・乳腺機能制御外科学

2006年12月～現職

専門分野：乳癌化学量法

- 主な業績：1. Mizuta Y, Mizuta N, Sakaguchi K, Hachimine Y, Sawai K, Urasaki K, et al. A case of non-metastatic giant mucinous carcinoma of the breast. *Breast Cancer* 2005; 12: 337-340.
2. Nakajima H, Mizuta N, Sakaguchi K, Fujiwara I, Mizuta M, Furukawa C, et al. Aberrant expression of Fra-1 in estrogen receptor-negative breast cancers and suppression of their propagation in vivo by ascochlorin, an antibiotic that inhibits cellular activator protein-1 activity. *J Antibiot (Tokyo)* 2007; 60: 682-689.
3. Nakajima H, Sakaguchi K, Fujiwara I, Mizuta M, Tsuruga M, Magae J, et al. Apoptosis and inactivation of the PI3-kinase pathway by tetrahydrocarcin A in breast cancers. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 356: 260-265.
4. Nakajima H, Mizuta N, Sakaguchi K, Fujiwara I, Yoshimori A, Takahashi S, et al. Development of HER2-antagonistic Peptides as novel anti-breast cancer drugs by in silico methods. *Breast Cancer* 2008; 15: 65-72.
5. Mizuta N, Sakaguchi K, Mizuta M, Ishida M, Ohashi M, Umeda Y, et al. [Long-term complete response in a patient with breast cancer and bone and pleura metastases after treatment with a combination of S-1 and zoledronic acid]. *Gan To Kagaku Ryoho* 37: 1317-1320.