



Identification of sentinel lymph node location based on body surface landmarks in early breast cancer patients

上田, 直子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2010-03-05

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙3103

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2003103>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	上田 直子
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博ろ第 3103 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位授与の 日 付	平成 22 年 3 月 5 日

【 学位論文題目 】

Identification of sentinel lymph node location based on body surface landmarks in early breast cancer patients(乳癌患者のセンチネルリンパ節の位置を体表の目印を元に同定する)

審 査 委 員

主 査	教 授	南 博信
	教 授	錦織 千佳子
	教 授	藤澤 正人

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第2067号	氏 名	上田直子
論文題目 Title of Dissertation	乳癌患者のセンチネルリンパ節の位置を体表の目印を元に同定する Identification of sentinel lymph node location based on body surface landmarks in early breast cancer patients		
審査委員 Examiner	主 査 南 博信 (Chief Examiner) 副 査 高野 正人 (Vice-examiner) 副 査 錦織 45子 (Vice-examiner)		
審査終了日	平成 22年 2月 18日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

<はじめに>

センチネルリンパ節は、腫瘍からのリンパ液が最初に到達するリンパ節と定義され、その領域で最も転移の可能性の高いリンパ節である。よってセンチネルリンパ節に転移がなければ、その乳癌患者はリンパ節転移陰性の可能性が高く、リンパ節郭清を省略することができる。そのため従来のリンパ節郭清に比べ、手術的に低侵襲で合併症の少ないセンチネルリンパ節生検は、臨床的にリンパ節転移陰性の乳癌患者に標準的に行われる外科的手術となってきた。

センチネルリンパ節の同定方法には色素法、ガンマプローブ法、これらを併用する方法がある。色素法は色素に染まったリンパ節を視覚的に同定するため、皮膚切開前にセンチネルリンパ節の位置を確認することができず、同定に時間がかかる。ガンマプローブ法はガンマプローブを用い、体表でセンチネルリンパ節の位置を確認できるため、比較的短時間で同定可能であるが、アイソトープ使用が許可された施設でしか行うことができない。

今回の研究に至った経緯は、日本ではアイソトープの使用が許可された施設が限られており、色素法単独でセンチネルリンパ節生検を行わなければならない施設が多く存在している。よってセンチネルリンパ節の大部分は腋窩に存在していることから、あらかじめ腋窩におけるセンチネルリンパ節の位置を体表で予測することは有用と考える。センチネルリンパ節の腋窩における体表での位置は経験的に知られているが、それを裏付けるデータを示したものがない。よってガンマプローブ法により体表で確認されたセンチネルリンパ節の位置を測定し、センチネルリンパ節の体表での位置を予測する方法について検討した。

<対象と方法>

対象は2003年4月から2004年9月にセンチネルリンパ節生検を施行された早期乳癌患者70例。センチネルリンパ節生検は、色素法、ガンマプローブ法を併用して行った。

まず測定ポイントを決める。患者の体位は仰臥位とし、手術側の腕を胴体に対し直角になるように外転させる。腋窩領域をガンマプローブを用い体表から放射能の最も高いポイントを検索、それを sentinel point とする。手術側の乳頭の中央を nipple point、また大胸筋の外縁のラインと胴体と上腕を分ける腋窩のしわが交差するポイントを pectoral point とする。nipple point と pectoral point を結ぶ線を sentinel point から垂直におろした線と交

差するポイントを foot point とする。70 例の pectoral point から nipple point の距離、pectoral point から foot point の距離、foot point から sentinel point の距離を測定した。sentinel point を(x,y)座標として表すため、 $x = (\text{pectoral point から foot point の距離}) \times 100 / (\text{pectoral point から nipple point の距離})$ 、 $y = (\text{sentinel point から foot point の距離}) \times 100 / (\text{pectoral point から nipple point の距離})$ とした。そして 70 例の(x,y)座標を元に 2 次元の正規分布をあてはめ、95%等確率楕円、つまり 95%の確率で sentinel point が存在する領域を推定した。

<結果>

95%等確率楕円の中心の座標点は x、y それぞれの平均値で(36.33,19.36)、楕円とその長軸と短軸が交わる 4 点の座標は(45.47,34.03)、(27.19,4.68)、(24.71,26.55)、(47.92,12.13)となった。半長軸の長さは 17.3、半短軸の長さは 13.6 であった。70 症例の pectoral point から nipple point の距離の平均値 15.9cm の場合、楕円の大きさは半長軸が 2.8cm、半短軸が 2.2cm となる。この結果をもとに、実際にセンチネルリンパ節の位置を予測する方法を示す。まず pectoral point から nipple point の距離を測定し L cmとする。pectoral point から nipple point の方向に $L \times 0.36$ cm進み、そこから 90 度外側方向に $L \times 0.19$ cm進む。このポイントが求める領域の中心となり、このポイントを中心に半径 $L \times 0.17$ cmの円を描くと、95%の確率でセンチネルリンパ節が存在する領域となる。

<結語>

本研究は、ガンマプローブ法と比較し外科医の習熟度がセンチネルリンパ節の同定率に影響する色素法をより効率的に行うことや、術前のリンパ節転移の有無を評価する際、超音波により転移の可能性の高いリンパ節を検索しやすくなり、センチネルリンパ節生検の適応となる患者をより正確に選択することに貢献できると考える。

本研究はガンマプローブ法を使用せずにセンチネルリンパ節を同定する際に、臨床的に参考としうる重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって本研究者は、博士の学位を得る資格があると認める。

(論文博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Identification of sentinel lymph node location based on body surface landmarks in early breast cancer patients

乳癌患者のセンチネルリンパ節の位置を体表の目印を元に同定する

(指導教員：神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻 具 英成 教授)

上 田 直 子

はじめに

センチネルリンパ節は、腫瘍からのリンパ液が最初に到達するリンパ節と定義され、その領域では最も転移の可能性の高いリンパ節である。よって、センチネルリンパ節に転移がなければ、その乳癌患者はリンパ節転移陰性の可能性が高く、リンパ節郭清を省略することができる。そのため従来のリンパ節郭清に比べ、手術的に低侵襲で合併症の少ないセンチネルリンパ節生検は、臨床的にリンパ節転移陰性の乳癌患者に標準的に行われる外科的手術となってきた。

センチネルリンパ節の同定方法には、色素を注入し青く染まったリンパ節を同定する色素法と、アイソトープ粒子を注入しガンマプローブを用いて放射能の高いリンパ節を同定するガンマプローブ法がある。またこの両者を併用する方法もある。ガンマプローブ法はガンマプローブを使って皮膚の上からセンチネルリンパ節の位置を同定できるため、皮切は小さく、脂肪組織を大きく剥離することなく、比較的短時間で同定可能であるが、アイソトープ使用が許可された施設でしか行えない。色素法は被爆もなく安価で、アイソトープが使用できない施設でも施行できるが、色素に染まったリンパ管やリンパ節を肉眼的に同定しなければならないため、皮切を入れる前に位置を同定することはできず、腋窩を広く剥離し、時間もかかる。そのため、色素法でもセンチネルリンパ節の位置を体表で同定できれば大変有用である。また、術前に触診と超音波でセンチネルリンパ節が存在する位置を調べることで、臨床的なリンパ節転移の有無をより正確に評価することができる。センチネルリンパ節の大部分は腋窩リンパ節に存在し、しかもその多くはレベルⅠに存在する。あらかじめ腋窩におけるセンチネルリンパ節の位置を解剖学的に予測しておくことは有用である。

いくつかの論文でセンチネルリンパ節の位置を予測する方法について述べられている。Bassらは、体表における目印として、腋窩で大胸筋と広脊筋の外縁にそれぞれ線を引き、その中間に腋窩に向かう線を引く。さらに腋窩の毛根がある範囲の下縁と直角に接線を引き、その交点を中心とする直径5 cmの範囲に大部分のセンチネルリンパ節(94%)が存在すると述べている。し

かしその方法に至った経緯については詳しく述べられていない。そこで我々はガンマプローブ法で腋窩領域の体表で確認されたセンチネルリンパ節の位置を体表の目印を元に測定し、これらの計測値を統計学的に分析、センチネルリンパ節の位置を体表で予測できないか検討した。

対象と方法

対象は2003年4月から2004年9月にセンチネルリンパ節生検を施行された乳癌患者70例。センチネルリンパ節生検の適応は浸潤癌の腫瘍径が2cm以下で、触診と超音波でリンパ節転移陰性と診断、遠隔転移のないものである。当院のセンチネルリンパ節生検では、ガンマプローブ法、リンフォシンチグラフィ、色素法の三者を併用している。アイソトープトレーサーは1.5mCi/mlのフチン酸を使用、手術前日に皮下に注入し、その一時間後にリンフォシンチグラフィを撮影。そして色素は手術開始直前にインジコカルミンを皮下に注入している。

全身麻酔下で患者は仰臥位とし、手術側の腕を体のラインに対し直角になるように外転させる。腋窩領域をガンマプローブを使って皮膚の上から放射能の最も高いポイントを検索、そこをsentinel pointとする(Fig1)。手術側の乳頭の中央をnipple pointとする(Fig1)。また大胸筋の外縁のラインと胴体と上腕を分ける腋窩のしわが交差するポイントをpectoral pointとする(Fig1)。もし腋窩のしわが数本ある場合は最も外側にあるものを採用する。nipple pointとpectoral pointを結ぶ線がsentinel pointから垂直におろした線と交差するポイントをfoot pointとする(Fig1)。70例すべてにおいてpectoral pointからnipple pointの距離、pectoral pointからfoot pointの距離、foot pointからsentinel pointの距離を測定した。得られた70例の測定値から以下のように統計学的分析を行った。

上記の測定値から(x,y)座標を次のように定義する。x=(pectoral pointからfoot pointの距離)×100/(pectoral pointからnipple pointの距離)、y=(sentinel pointからfoot pointの距離)×100/(pectoral pointからnipple pointの距離)。70症例の(x,y)座標を求め、これに2次元の正規分布をあてはめる。

次に示す式から(x,y)座標の95%の等確率楕円(つまり95%の確率で(x,y)座標

が存在する範囲)を求める。
$$\left(\begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \mu_x \\ \mu_y \end{pmatrix} \right)^T \Sigma^{-1} \left(\begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \mu_x \\ \mu_y \end{pmatrix} \right) = c^2$$
 ここで $1 - e^{-c^2/2} = 1 - \alpha$ である。

$\begin{pmatrix} \mu_x \\ \mu_y \end{pmatrix}$ は平均ベクトルをあらわし、 Σ は(x,y)座標の共分散行列をあらわす。これらは70症例の数値をもとに計算した。 Σ^{-1} は Σ の逆行列をあらわす。

そして $\begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \mu_x \\ \mu_y \end{pmatrix}$ は $\begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \mu_x \\ \mu_y \end{pmatrix}$ の転置行列をあらわす。95%の等確率楕円を求めたいときは、 $\alpha = 0.95$ として求められる。この等確率楕円を導くのに、統計ソフトR2.3.0を使用した。

結果

70症例の主な臨床病理学的特徴をTable1にまとめた。すべての症例で臨床的にリンパ節転移陰性の診断であったが、15人(21.4%)でセンチネルリンパ節転移陽性であった。アイソトープの集積したセンチネルリンパ節が色素に染まっていたのが49人(70%)、色素に染まっていなかったのが17人(24.3%)、4名は色素に染まったかどうか不明であった。pectoral pointからnipple pointの距離の平均値は15.9cm(範囲12.5~19.0cm)であった。

Fig2に(x,y)座標の95%等確率楕円を示す。この楕円の中心の座標点は(36.33,19.36)、楕円とその長軸と短軸が交わる4点の座標は(45.47,34.03)、(27.19,4.68)、(24.71,26.55)、(47.92,12.13)となった。半長軸の長さは17.3で半短軸の長さは13.6となった。つまりpectoral pointからnipple pointの距離の平均値15.9cmの場合95%の確率でセンチネルリンパ節が存在する範囲となる楕円の半長軸は2.8cm、半短軸は2.2cmになる。

考察

今回の我々の検討で、体表で目印を決め、それをもとにセンチネルリンパ

節が95%の確率で存在する位置を、狭い範囲に絞り込んで予測することができた。体の大きさが平均値の症例の場合、センチネルリンパ節は半長軸 2.8 cm、半短軸 2.2 cmの楕円の中に存在する。

アイソトープを使ったセンチネルリンパ節生検は、センチネルリンパ節を同定するための標準的な方法である。しかし日本ではアイソトープを使用できない施設がまだ多く存在するため、アイソトープを使用しないセンチネルリンパ節生検もまだ必要な方法である。よってアイソトープを使用できなくても、信頼できるセンチネルリンパ節生検の方法を確立する必要がある。

色素法では、色素に染まったセンチネルリンパ節を肉眼的に同定しなければならぬため、皮切を入れないとセンチネルリンパ節を検索することができない。よってセンチネルリンパ節の位置を体表の目印をもとにあらかじめ予測することができれば、皮切の位置を決定しやすく、創も小さくなり、センチネルリンパ節の同定が効率的に行えるようになる。

また術前のリンパ節の転移状況を評価することにも有用であろう。リンパ節転移陽性の乳癌患者を除外することで、センチネルリンパ節の転移が偽陰性と評価される可能性を減らすことができる。正確なリンパ節転移の評価を行うためには、触診と超音波での確認が有用である。腫大したリンパ節転移があれば、吸引細胞診を行い、転移の有無を評価することができる。そのためには、転移陽性の可能性の高いリンパ節がどこにあるのか、正確な情報が必要になる。センチネルリンパ節が腋窩領域以外の場所に存在する可能性も否定できないが、腋窩でセンチネルリンパ節の存在する領域を丹念に調べることで、術前のリンパ節転移の評価がより正確に行えるようになる。

今回の結果をもとに、実際にセンチネルリンパ節の位置を予測する。まず pectoral point から nipple point の距離を測定する。測定はcmの単位で測定し、L とする。pectoral point から nipple point の方向に $L \times 0.36$ cm進み、そこから90度外側方向に $L \times 0.19$ cm進む。このポイントが95%の確率でセンチネルリンパ節が存在する領域を示す円の中心となり、半径は $L \times 0.17$ センチである。

最後に、今回の結果は乳癌の臨床の現場で貢献できると考える。