

胃癌リンパ節郭清指標としての微粒子活性炭 (CH44) 術前内視鏡下注入の有用性

京都第2赤十字病院外科

沢井 清司 高橋 滋 加藤 元一
竹中 温 徳田 一

京都府立医科大学第1外科

萩原 明 於 高橋 俊 雄

ENDOSCOPIC INJECTION OF ACTIVATED CARBON PARTICLE (CH44) FOR EXTENDED RADICAL LYMPHADENECTOMY OF GASTRIC CANCER

Kiyoshi SAWAI, Shigeru TAKAHASHI, Gen-ichi KATO,
Atsushi TAKENAKA and Hajime TOKUDA

Department of Surgery, Kyoto Second Red Cross Hospital

Akeo HAGIWARA and Toshio TAKAHASHI

The First Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

胃癌手術においてリンパ節郭清を徹底的に行うことを目的として、リンパ指向性が高いとされている微粒子活性炭 CH44 を進行胃癌の術前内視鏡下に胃癌周囲の粘膜下層に注入し、CH44 により黒染されたリンパ節が郭清の指標になりえるか否かを検討した。結果：1) 点墨群 (24例) では、郭清したリンパ節の 68.8% (1562/2268) に肉眼的黒染が認められた。2) 1 症例当りの郭清リンパ節数は点墨群 94.5 個に対し、対照群 (28例) 45.9 個で有意差を認めた。3) リンパ節番号別にみると、No. ⑦・⑧・⑪・⑭・⑮・⑯ で点墨群の方が郭清リンパ節数が有意に多かった。4) リンパ節転移度は点墨群 11.0%、対照群 19.4% であった。以上より微粒子活性炭の内視鏡下注入点墨は、胃癌手術のリンパ節郭清の指標として有用と考えられた。

索引用語：胃癌のリンパ節郭清，微粒子活性炭 (CH44)，大動脈周囲リンパ節，経内視鏡的墨汁注入

はじめに

胃癌のリンパ節転移は、まず原発巣の癌細胞が胃壁内のリンパ管に流出し、さらにリンパの流れに沿って各リンパ節に到達して、つぎつぎと転移を来すものと考えられる。したがって個々の胃癌におけるリンパの流れの広がりやその胃癌の転移よりも広く認識することができれば確実なリンパ節郭清を行うことが可能となる。この目的のために色素や墨汁を胃壁内に注入してリンパの流れを観察する試みが行われて来たが、従来方法では転移リンパ節が染色されにくいという欠

点があるために次第に行われなくなった^{1)~5)}。しかし、最近萩原らは非常にリンパ指向性の強い直径約 20 μ m の微粒子活性炭 CH44 を開発し、これを胃壁内に注入すれば、転移陽性リンパ節と転移陰性リンパ節がともに高率に染色されることを報告している^{6)~9)}。そこで著者らは胃癌周囲の粘膜下層に、この CH44 の内視鏡下注入を行い、それによって染色されたリンパ節が、進行胃癌に対する広範囲リンパ節郭清の指標になりえるか否かについて検討を行ったので報告する。

対象と方法

対象は 1983 年 1 月より 1984 年 3 月までの間に、京都第二赤十字病院外科において R₃ 郭清と大動脈周囲リンパ節郭清を行って切除した 52 例の胃癌症例である。

<1985年1月16日受理>別刷請求先：沢井 清司
〒602 京都市上京区釜座通丸太町上ル春帯町355-5
京都第二赤十字病院

表1 対象症例の術式とリンパ節転移

	点墨群 (24例)	対照群 (28例)
胃全別	10例	15例
幽門側胃切除	14例	13例
n(-)	50%(12)	36%(10)
n ₁ (+)	13%(3)	18%(5)
n ₂ (+)	16%(4)	25%(7)
n ₃ (+)	8%(2)	7%(2)
n ₄ (+)	13%(3)	14%(4)

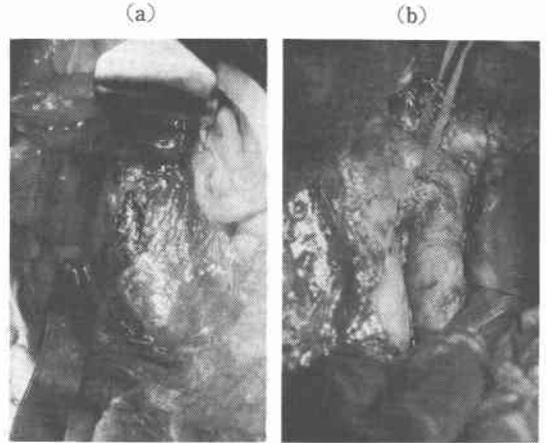
このうち、24例に対しては手術の1～2日前に、生理食塩水1ml中にCH44微粒子活性炭50mgとポリビニルピロリドン20mgを含有させた溶液(以下CH44と略す)2mlを胃癌周囲の粘膜下層に3～4個所に分けて経内視鏡的に注入し、これを点墨群とした⁹⁾。そして開腹時にどの範囲のリンパ節がCH44によって黒染されているかを観察した。また切除後病理学的に確認されたリンパ節のうち、CH44によって染色されたリンパ節の率を検索した。さらに郭清されたリンパ節数およびリンパ節転移度について術前CH44の点墨を行わなかった28例を対照群として比較した。なお、施行された手術は点墨群では、胃全別(脾尾・脾合併切除)10例、幽門側胃切除14例であったのに対し、対照群では胃全別(脾尾・脾合併切除)15例、幽門側胃切除13例であり、点墨群で胃全別の占める割合がやや低かったが有意の差ではなかった。またリンパ節転移についてみると、点墨群ではn(-)50%、n₁(+)13%、n₂(+)16%、n₃(+)8%、n₄(+)13%であったのに対し、対照群ではn(-)36%、n₁(+)18%、n₂(+)25%、n₃(+)7%、n₄(+)14%であり、ほとんど差を認めなかった(表1)。

結 果

1. CH44点墨群の開腹所見

開腹時にCH44を注入された胃壁は漿膜面まで黒染され、リンパ節は第1群から第4群に至る広い範囲に黒染されているのが認められた¹⁰⁾。とくに大動脈周囲リンパ節(No. ⑩)はすべての症例で高率に黒染されていた。図1-(a)はKocher授動術を大動脈左縁まで行ったところの開腹所見で、広い範囲のNo. ⑩リンパ節が黒染されているのが認められる。また、図1-(b)はNo. ⑩郭清後の同部位の写真である。このようにNo. ⑩リンパ節までが広範囲に黒染されたのは、CH44の強いリンパ指向性によるものであり、従来の墨汁や色素の注入では認められなかった所見である。したがって、手術では黒染されたリンパ節を指標として郭

図1 開腹時には(a)のごとく大動脈周囲リンパ節までCH44による黒染されている。(b)はNo. ⑩郭清後の下大静脈および腹部大動脈である。左腎静脈に血管テープを架けて牽引することにより、その下に存在するNo. ⑩リンパ節の郭清も可能となる。



清を行うことにより、黒染されていないリンパ節もともに切除する事が可能であった。図2は胃全別を行った1症例の郭清リンパ節を示す。リンパ節の部位、大きさの大小、および転移の有無に関係なく多数のリンパ節が黒染されているのが認められる。図3はこのう

図2 胃全別を行った1症例の郭清リンパ節を示す。数字はリンパ節番号で、分数は黒染リンパ節数/郭清リンパ節である。広範囲のリンパ節が黒染されている。

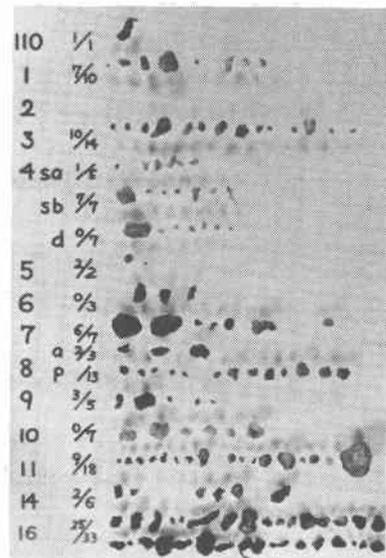
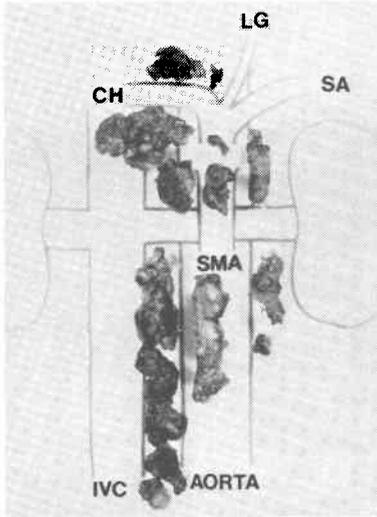


図3 胃全剝にて郭清された1症例のNo. ⑧p・⑩リンパ節を示す。広範囲のNo. ⑧p・⑩が黒染されている。



ちNo. ⑧pとNo. ⑩のみについてリンパ節が存在した部位を示したもので、広い範囲のNo. ⑧pとNo. ⑩リンパ節が切除されているのが認められる。また、径2mm程度の小さなリンパ節まで黒染されるので容易に多数のリンパ節について転移の有無を検索した。

2. CH44によるリンパ節の黒染度

表2にリンパ節番号およびリンパ節群別の黒染度を示した。まず各群別の黒染度を見ると、第1群～第3群はいずれも65%前後の黒染度であったのに対し、第4群は88.2%と高く、第1群～第3群のいずれと比較

表2 点墨群におけるCH44のリンパ節への移行率 (肉眼的黒染リンパ節数/郭清リンパ節数)

リンパ節No	黒染率(%)	リンパ節群別黒染率(%)
①	67.4 (60/89)	
②	49.4 (39/79)	
③	60.9 (134/220)	
④sa	77.3 (17/22)	64.8 % (574/886)
④sb	68.4 (39/57)	
④d	73.0 (157/215)	
⑤	45.3 (29/64)	
⑥	70.7 (99/140)	
⑦	68.1 (160/235)	
⑧a	71.7 (81/113)	65.4 % (485/742)
⑧p	70.4 (50/71)	
⑨	57.1 (44/77)	
⑩	56.1 (32/57)	
⑪	62.4 (118/189)	
⑫	63.8 (74/116)	
⑬	53.2 (25/47)	67.2 % (197/293)
⑭	68.7 (57/83)	
⑮	87.2 (41/47)	
⑯	88.2 (306/347)	
計	68.8 % (1562/2268)	

しても有意差 (p<0.001) を認めた。つぎにリンパ節番号別の黒染度をみると、第1群では、60%以上の黒染度を示すものが多かったが、No. ②リンパ節は、49.4%と低く、No. ①リンパ節の67.4%と比べて有意差(p<0.05)を認めた。また、No. ⑤リンパ節も45.3%と低く、No. ⑥リンパ節の70.7%と比べて有意差を認めた。この結果は、CH44の注入部位によっては、No. ②やNo. ⑤のリンパ節へのCH44の移行が少ない症例が存在したためと考えられた。第2群リンパ節は、いずれも55%以上の黒染度を示したが、No. ⑩リンパ節は幽門側胃切除 (14例) では郭清していないので胃全剝症例 (10例) のみの結果である。また、No. ⑪リンパ節についてみると、胃全剝症例の黒染度71.3%に対し、幽門側胃切除例では57.1%とやや低かった。No. ⑫からNo. ⑮の第3群リンパ節は、いずれも高い黒染度であった。第4群については、先にも述べたようにCH44の注入部位に関係なく広い範囲のNo. ⑩リンパ節が高率に染色されていた。

3. 点墨群と対照群の郭清リンパ節数の比較

郭清されたリンパ節数を点墨群 (24例) と対照群 (28例) で比較した結果を表3および表4に示した。まず1症例当りの郭清リンパ節総数は、対照群45.9個に対

表3 各群別の郭清リンパ節数の比較

リンパ節群	第1群	第2群	第3群	第4群	計
点墨群 (24例)	36.9個*** (886/24)	30.9個*** (742/24)	12.2個*** (293/24)	14.5個*** (306/24)	94.5個*** (2268/24)
対照群 (28例)	22.3個 (624/28)	15.6個 (445/28)	4.9個 (138/28)	2.8個 (79/28)	45.9個 (1286/28)

(***: p<0.001)

表4 一症例当りの郭清リンパ節数の比較

リンパ節No	点墨群(24例)	対照群(28例)
①	3.7個	3.1個
②	3.3	2.1
③	9.2**	4.5
④sa	0.9*	0.2
④sb	2.4	1.5
④d	9.0**	5.1
⑤	2.7*	1.6
⑥	5.8	4.2
⑦	9.8**	4.8
⑧a	4.7	3.1
⑧p	3.0***	0.2
⑨	3.2	2.0
⑩	2.4	1.9
⑪	7.9*	3.9
⑫	4.8	3.1
⑬	2.0	1.3
⑭	3.5***	0.4
⑮	2.0***	0.2
⑯	14.5***	2.8
計	94.5***	45.9

(*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001)

し点墨群は約2倍の94.5個であり明らかな有意差 ($p < 0.001$)を認めた。これは各群別に比較しても同様で第1群では約1.65倍、第2群では約2倍、第3群では約2.5倍、第4群では約5倍のリンパ節を点墨群において郭清しえたことになり、いずれも有意差 ($p < 0.001$)を認めた。第1群および第2群で点墨群の方がリンパ節数が多かったのは、主に点墨群においてCH44の黒染によって小さなリンパ節まで検索しえた結果であると考えられた。しかし第3群と第4群については、その差がもっと著明であり、点墨しなければ識別できないリンパ節がCH44の点墨により黒染されたため、郭清リンパ節数が多くなったと考えられた。つぎにリンパ節番号別に比較すると、No. ③・④⑨・⑩・⑪・⑫・⑬・⑭・⑮・⑯のリンパ節において点墨群の方が1症例当りの郭清リンパ節数が有意 ($p < 0.05$)に多かった。とくに郭清手技が難しいと考えられるNo. ⑩・⑪・⑫・⑬・⑭において著明な差を認めたことは、これらリンパ節の黒染度が高いことと合わせCH44が広範囲郭清のための指標になりえた結果であると考えられた。

4. 点墨群と対照群のリンパ節転移度の比較

点墨群と対照群のリンパ節転移は表1に示したように $n(-) \sim n_4(+)$ までが同じように分布しており、症例による片寄りは認めなかった。しかし、リンパ節転移度(転移陽性リンパ節数/郭清リンパ節数)について比較すると、点墨群全体の転移度が11.0%であるのに対し、対照群の転移度は19.4%であり有意差 ($p < 0.001$)を認めた(表5)。これは主に点墨群において郭清リンパ節が多いために相対的に転移度が低くなったものと考えられたが、一症例当りの転移リンパ節数の平均は点墨群10.4個に対し、対照群8.9個となり点墨群の方が多い傾向を認めた。さらに、 $n(+)$ 症例のみについて一症例当りの転移リンパ節数を比較すると、点墨群20.8個に対し、対照群13.9個となり有意差 ($p < 0.05$)を認めた。これらの結果は、CH44の術前点墨法

表5 リンパ節転移度の比較(転移リンパ節数/郭清リンパ節数)

リンパ節群	第1群	第2群	第3群	第4群	計
点墨群 (24例)	14.4%*** (128/886)	11.5%* (85/742)	2.7% (8/293)	8.3% (29/347)	11.0% (250/2268)
対照群 (28例)	25.6% (160/624)	16.6% (74/445)	7.2% (10/138)	7.6% (6/79)	19.4% (250/1286)

(・: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$)

により従来の方法では郭清しえなかったリンパ節が郭清され、また検索しえなかったリンパ節を検索しえた可能性を示すものであると考えられた。

考 察

色素や墨汁のリンパ指向性が高いことを利用して、これらを胃壁内に注入することにより胃癌のリンパ節郭清の指標にしようとする試みは1950年 Weinberg が開腹時に pontamine sky blue を注入したのに始まる¹⁾。しかし、梶谷も述べているようにリンパ系統の染出しには、30分以上を要するので開腹時注入では染出し不十分な場合が少なくない²⁾。これに対し、落合は手術の2日前に経内視鏡的に胃癌周囲の粘膜下層に墨汁を注入する方法を開発し、異常リンパ流の観察に有効であったことを報告し、彼の共同研究者である大同はこの方法によりNo. ⑭・⑮などの第3群リンパ節まで染出されたと報告している⁴⁾⁵⁾。さらに、石博は粒子が比較的均一な墨汁であるペリカンインクを手術1週間前に、経内視鏡的に胃癌周囲の粘膜下層に注入し、占居部位別のリンパ流について詳細な検討を行った。その結果、第2群と第3群リンパ節では染色されたリンパ節の方が転移度が高かったことや、胃上部癌でNo. ⑤・⑥、胃中部癌でNo. ⑫、胃下部癌でNo. ⑪・⑫の第3群リンパ節が染色されたことから、これらのリンパ節に対する郭清が重要であることなどを報告している¹¹⁾。これに対し、著者らが行った径約20 μ の微粒子活性炭CH44の内視鏡的注入では、広い範囲の大動脈周囲リンパ節(No. ⑯)も染色されたことが特徴であり、従来の報告では認められなかった点である。また、CH44にマイトマイシンCを吸着させたMMC-CH44の術前点墨を行った高橋によると、MMC-CH44のリンパ節への移行は転移陽性リンパ節75.4%に対し、転移陰性リンパ節74.5%であり、差を認めなかった⁷⁾。しかし、著者らの検討では、転移陽性リンパ節の黒染度は57.2%(143/250)であり、転移陰性リンパ節の70.3%(1419/2018)と比べて低い傾向を認めた。すなわち、癌細胞で完全に置換されたリンパ節は黒染されないことが多かった。また、リンパ節の大きさと黒染度の関係は今後の課題であるが、現在までの経験では、転移の有無に関係なく、小さなリンパ節ほど黒染度が高い傾向を認めた。さらに、 $n(+)$ 症例における一症例当りの転移リンパ節数は、点墨群20.8個に対し、対照群13.9個で有意差を認めた。これらの所見はCH44によるリンパ節染色が郭清の指標として優れた方法であることを示すものと考えられた。

つぎに著者らの点墨群において、郭清された一症例当りのリンパ節数95個を諸家の報告と比較すると、触診法で検索した陣内の38個、大森の30個、加辺の30個などと比べると約3倍で、術前点墨法を行った石樽の45個と比べても約2倍であった^{12)~14)}。ただし、切除組織をメチレンブルーホルマリンで固定した天野らは胃全剔で95個、幽門側切除で65個であったと報告している¹⁵⁾。この結果は、著者らの点墨群における胃全剔124個、幽門側切除78個に比べてやや少ないが、彼らがNo. ⑩郭清を行っていないことを考えあわせると、ほぼ同程度の精度であり、この辺がリンパ節検索の限界であると考えられる。したがって、CH44の術前点墨法はNo. ⑩を含むリンパ節郭清において良い指標となるばかりではなく、径2mm程度の微小リンパ節の検索も容易となり、微小転移発見のためにも有効な方法であると考えられた。

最後に、大動脈周囲リンパ節郭清の適応と意義について述べる。梶谷は、リンパ節の術中凍結切片で n_2 (+)・ n_3 (+)が判明した場合には、No. ⑩の郭清を行うべきであり、これを郭清した n_4 (+)症例の相対的非治癒切除例で8%の5年生存率が得られたことを報告している¹⁶⁾。また、大森は1リンパ節1切片で n_3 (+)となった症例の何パーセントかは、連続切片で検索することにより n_4 (+)になる可能性があるとして述べている¹⁷⁾。著者らは術前の血管造影所見で、左右の胃動脈および胃大網動脈の両方から造影されるBilateral groupはNo. ⑩リンパ節転移陽性率が高く、ps(+)¹⁸⁾の症例もNo. ⑩陽性率が高いことをすでに報告した^{19)~20)}。したがって、著者らは術前血管造影で漿膜浸潤陽性と診断され、しかもBilateral groupである症例をNo. ⑩郭清の適応としている。その際に、どの範囲のNo. ⑩リンパ節を郭清するかが問題となるが、CH44の術前点墨法を行った症例では、横隔膜より下腸間膜動脈起始部に至る広い範囲のNo. ⑩リンパ節が黒染されていることより、著者らはこの範囲の郭清を行っているが、実際の転移は左腎静脈周囲に見られる事が多いので左腎静脈に血管テープを架けて牽引しつつ、この部位の郭清を特に入念に行っている。

以上、進行胃癌に対する徹底した郭清を行うための補助的手段としてのCH44術前点墨法を紹介した。しかし、真の評価は遠隔成績によるべきであるので、今後さらに症例を重ねて予後についても検討を行う予定である。

まとめ

進行胃癌に対する徹底的なリンパ節郭清を行うための補助的手段として微粒子活性炭CH44の内視鏡的点墨法が有効であるか否かを検討し、以下の結果を得た。

1. 点墨群(24例)では開腹時にNo. ⑩を含む広範囲のリンパ節が黒染されているのが認められ、郭清の指標になりえた。

2. 点墨群において郭清しえたリンパ節の68.8%に肉眼的黒染が認められた。このうち、No. ⑩の黒染度がとくに高く88.2%であった。

3. 郭清しえた1症例当りのリンパ節数は、対照群(28例)が46個であったのに対し、点墨群は95個で有意差($p < 0.001$)を認めた。

4. リンパ節番号別に郭清リンパ節数を比較すると、No. ⑦・⑧・⑩・⑪・⑫・⑬・⑭・⑮・⑯などで点墨群の方が対照群より有意($p < 0.05$)に多かった。これらは郭清操作が比較的困難であると考えられるリンパ節であり、術前点墨法の有効性が示された。

5. リンパ節転移度をみると、点墨群11.0%の方が、対照群19.4%より低かったが、これは郭清リンパ節数の差によると考えられた。

本論文の要旨は第70回日本消化器病学会総会(東京, 1984年)において発表した。

文 献

- Weinberg J, Greaney EM: Identification of regional lymph nodes by means of a vital staining dye during surgery of gastric cancer. Surg Gynecol Obstet 90: 561-567, 1950
- 梶谷 鑑, 山田 肅: Sky Blueによるリンパ系統染出しの癌根治手術への応用. 癌の臨 1: 513-516, 1955
- 小野慶一, 渡辺 襄, 熊谷達夫ほか: 胃および直腸癌の周辺部粘膜下色素注入による所属リンパ節染出について. 胃と腸 1: 975-978, 1966
- 落合準三: 胃リンパ流の病態生理学的研究. 京都府医大誌 75: 1175-1196, 1966
- 大同札二郎, 鹿野 実, 落合準三ほか: 経管的色素注入によるリンパ節染色法について. 手術 21: 799-804, 1967
- 高橋俊雄, 水沢広和, 萩原明郎: 制癌剤の新しい適用法. 現代の診療 25: 43-48, 1983
- 高橋俊雄, 萩原明郎: 胃癌化学療法と内視鏡. 東京, 蟹書房, 1983, p129-139
- 萩原明郎, 高橋俊雄, 岡本 貢ほか: 活性炭吸着抗癌剤製剤の試験. 秋田医 9: 439-444, 1983
- 萩原明郎, 高橋俊雄, 李 力行ほか: 組織内局注用の吸着剤被吸着抗癌剤の開発. 秋田医 10:

- 419—422, 1984
- 10) 胃癌研究会編：外科・病理胃癌取扱い規約改訂第10版，東京，金原出版，1979
 - 11) 石博秀勝，服部龍夫，三浦 馥：胃癌のリンパ節染色からみた郭清範囲の検討。外科診療 3：257—263, 1976
 - 12) 陣内伝之助，東 弘：胃癌拡大根治手術の意義。外科治療 42：645—652, 1980
 - 13) 大森幸夫，浅井正典：胃癌の病像とリンパ節郭清。癌の臨 16：497—502, 1970
 - 14) 加辺純雄，大森幸夫，武藤輝一：胃癌におけるリンパ節転移度の検討。日臨外医会誌 45：124—135, 1984
 - 15) 天野富薫，田村 聡，五島英迪ほか：色素固定法（メチレンブルーホルマリン）による胃癌のリンパ節検索。日癌治療会誌 15：114, 1980
 - 16) 梶谷 鑠，高木国夫，大橋一郎：胃癌根治手術（左側郭清）。外科診療 23：412—417, 1981
 - 17) 大森幸夫，本田一郎：胃癌治癒手術の検討—治癒手術の限界—。外科診療 20：781—785, 1978
 - 18) 沢井清司：術前血管造影所見との対比による胃癌のリンパ節転移進展に関する研究。日外会誌 82：461—468, 1981
 - 19) 沢井清司，徳田 一，竹中 温ほか：胃癌の血管造影から見た大動脈周囲リンパ節郭清の適応。日消外会誌 16：1180, 1980
 - 20) 沢井清司，徳田 一，東 健ほか：血管造影による胃癌の壁深達度診断の意義—壁深達度診断による郭清範囲決定の妥当性—。日消外会誌 17：405, 1984