

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08771

研究課題名(和文) 皮膚癌リンパ節転移診断のための相補的画像解析

研究課題名(英文) Complementary image analysis for diagnosis of lymph node metastasis of skin cancer

研究代表者

藤原 雅雄 (Fujiwara, Masao)

京都大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：40456554

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：(1) 原発巣の部位ごとの“リンパ節転移陰性を示唆するLTRのカットオフ値”は、頭頸部で $LTR < 0.3$ (cm/min)、体幹で $LTR < 0.4$ 、上肢で $LTR < 1.5$ 、下肢で $LTR < 2.5$ が目安と考えられた。(2) 悪性黒色腫では複数のリンパ節転移を生じていても、しばしば、SUVmaxの上昇が認められないことがある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

(1) 転移性皮膚悪性腫瘍のリンパ節転移検索において、我々が考案した独自のパラメータであるLTRを用いて、原発腫瘍の部位ごとの転移の可能性を示唆するカットオフ値が求められた。PET/CTのパラメータであるSUVmaxは、腫瘍の組織型によって、同様の値であっても転移の可能性が異なることが明らかになった。

(2) リンパ流に基づいたLTR、代謝に基づいたSUVmaxという2つのパラメータを組み合わせることで、より詳細なリンパ節転移検索が可能になると考えられた。

研究成果の概要(英文)：(1) The "cutoff value of LTR suggesting negative lymph node metastasis" for each site of the primary lesion is $LTR < 0.3$ (cm / min) in the head and neck, $LTR < 0.4$ in the trunk, and $LTR < 1.5$ in the upper limbs. $LTR < 2.5$ was considered to be a guideline for the lower limbs. (2) It was clarified that in malignant melanoma, no increase in SUVmax was often observed even if multiple lymph node metastases occurred.

研究分野：皮膚悪性腫瘍

キーワード：センチネルリンパ節 リンパシンチグラフィ 皮膚悪性腫瘍 転移 画像診断 リンパ流 PET CT

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

申請者らは、リンパシンチグラフィ(LS)を用いて、センチネルリンパ節(SLN)と腫瘍間の距離をSLN描出時間で除した値をlymphatic transit rate(LTR)と定義した。LTRはリンパ節転移陰性例では陽性例に比較して低下することを明らかにした。PET/CTでは、非転移リンパ節は転移リンパ節に比較してFDG集積値(SUVmax)が低い。申請者らは、有棘細胞癌、乳房外Paget病における転移陰性を示唆するSUVmaxのカットオフ値を報告した。しかし、リンパ節内微少転移ではLTRは上昇するが、SUVmaxは低くPET/CTでは検出できない。逆に、SLNが腫瘍で占拠されればリンパ流入ができず本来のSLNが描出されないためLTRは計測できないが、SUVmaxは高値を示す。

2. 研究の目的

本研究では相補的と言えるLTR、SUVmaxとリンパ節転移病変の関係を解析して、転移陰性を示唆するLTR、SUVmaxのカットオフ値を決定する。

3. 研究の方法

(1) Lymphatic transit rate(LTR)値の原発巣の部位ごとの非転移リンパ節と転移リンパ節について測定した。

(2) 原発巣の部位ごとの“リンパ節転移陰性を示唆するLTRのカットオフ値”を求めた。

(3) SUVmax値とリンパ節転移の評価を行った。

4. 研究成果

(課題1) Lymphatic transit rate (LTR)値の原発巣の部位ごとの非転移リンパ節と転移リンパ節の比較について

【症例】症例のエントリーは104例であった。年齢中央値は68.6歳(2-87歳)。男性64人。女性40人。悪性黒色腫が36例、有棘細胞癌が33例、乳房外Paget病が17例、メルケル細胞癌が3例、汗孔癌が2例、脂腺癌、アポクリン腺癌、syringomatous carcinoma、類上皮肉腫が各1例であった。

Lymphatic transit rate(LTR)を求めるためのtime-activity curveが描出できなかった症例が、頭頸部で4例(32例中)、体幹で4例(30例中)、上肢では0(14例中)、下肢では1例(19例中)、原因はセンチネルリンパ節(SLN)への集積が明瞭でなかったことによる。リンパ管の生理学的機能や腫瘍の特性などに起因する可能性が疑われる。time-activity curveが描出でき、LTR計測可能であったのは、頭頸部で47リンパ節(36例中)、体幹で47リンパ節(34例中)、上肢では21リンパ節(14例中)、下肢では20リンパ節(20例中)であった。原発巣が、頭頸部では頭部・鼻部・上唇・耳介の症例で、体幹では前胸部・背部・外陰部の症例で、上肢では示指・環指・手背・手掌の症例で、下肢では足関節外果部の症例で、複数のlymphatic basins(リンパ節領域)にSLNを認めた。具体的には、鼻の腫瘍が顎下リンパ節とおとがいリンパ節に、背部の腫瘍が両側の腋窩リンパ節にSLNを認める、などである。

| | 悪性黒色腫 | 有棘細胞癌 | 乳房外Paget病 | メルケル細胞癌 | 脂腺癌 | 汗孔癌 | アポクリン腺癌 | syringomatous carcinoma | 類上皮肉腫 | 計 |
|-----|-------|-------|-----------|---------|-----|-----|---------|-------------------------|-------|----|
| 頭頸部 | 14 | 14 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 32 |
| 体幹 | 7 | 5 | 17 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 30 |
| 上肢 | 8 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 |
| 下肢 | 7 | 8 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 19 |
| | 36 | 33 | 17 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 95 |

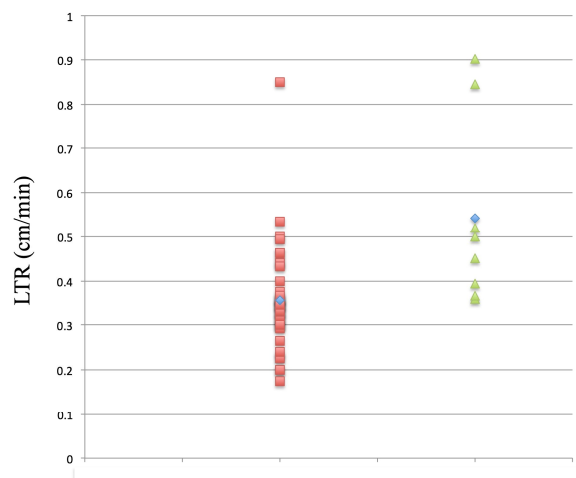
【LTRとリンパ節転移に関する結果】

(1) Lymphatic transit rate(LTR)値の原発巣の部位ごとの非転移リンパ節と転移リンパ節の比較について

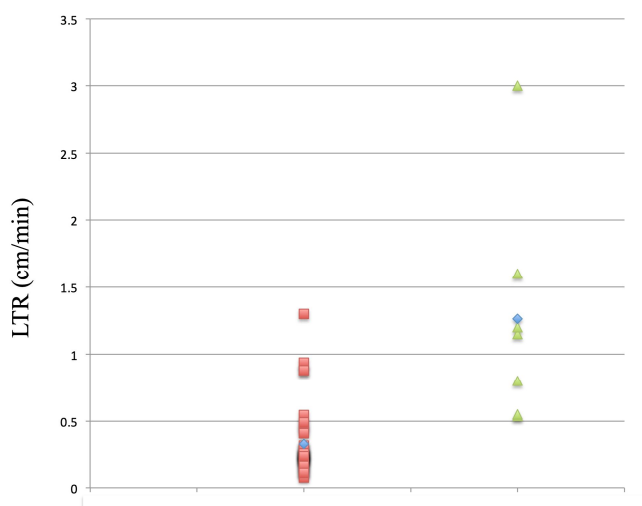
原発巣を頭頸部・体幹・上肢・下肢と部位別に区分して、各々で非転移センチネルリンパ節(SLN)と転移SLNのLTR値を比較した。結果として、全ての部位で、非転移SLNに比較して、転移リンパ節のLTR値が有意に高くなった。非転移SLNと転移SLNのLTR中央値は、頭頸部で 0.357 ± 0.115 (cm/min)と 0.542 ± 0.199 、体幹で 0.331 ± 0.250 と 1.26 ± 0.792 、上肢で 1.59 ± 0.675 と 2.22 ± 0.367 、下肢で 2.39 ± 0.811 と 4.91 ± 1.99 であった。(グラフの横軸は左側が非転移SLN、右側が転移SLN。縦軸はLTR(cm/min))

(2) 原発巣の部位ごとの“リンパ節転移陰性を示唆するLTRのカットオフ値”は、頭頸部で $\text{LTR} < 0.3$ (cm/min)、体幹で $\text{LTR} < 0.4$ 、上肢で $\text{LTR} < 1.5$ 、下肢で $\text{LTR} < 2.5$ が目安と考えられた。

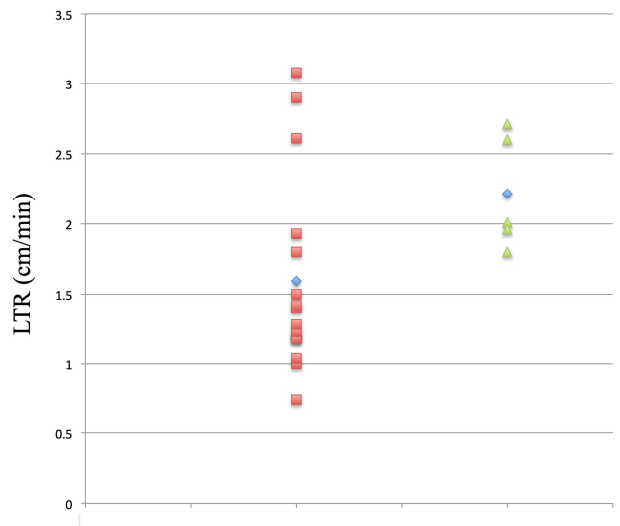
頭頸部



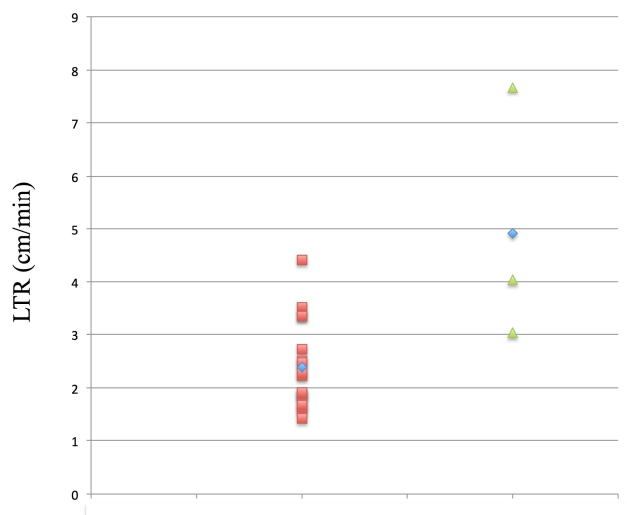
体幹



上肢



下肢



(課題2) SUVmax とリンパ節転移との関係について

上記の95例でPET/CTが実施され、SUVmax値とリンパ節転移の評価が行われた。

【SUVmax とリンパ節転移に関する結果】

SUVmax ≤ 2.5かつリンパ節転移(+)の症例が、12例(悪性黒色腫:MM 10例、有棘細胞癌:

SCC 2 例)。センチネルリンパ節転移陽性例では郭清して転移の状態を確認。SCC に関しては、2 例とも 1 個のリンパ節転移のみ。MM では、10 例中 7 例で複数のリンパ節転移が認められた。SUVmax ≤ 2.5 かつリンパ節転移 (-) の症例が 71 例 (SUVmax ≤ 2.5 症例の 85.5%)。SUVmax > 2.5 かつリンパ節転移 (+) の症例が 6 例 (MM 4 例、SCC 1 例、乳房外パジェット病 : EMPD1 例)。後頭部 SCC の 1 例を除いた 5 例では複数のリンパ節転移が認められた。SUVmax > 2.5 かつリンパ節転移 (-) の症例が 6 例 (SCC4 例、脂腺癌 1 例、汗孔癌 1 例)。MM では複数のリンパ節転移を生じていても、しばしば、SUVmax の上昇が認められないことが明らかになった。

| | SUVmax > 2.5 | SUVmax ≤ 2.5 |
|----------|--------------|--------------|
| リンパ節転移陽性 | 6 | 12 |
| リンパ節転移陰性 | 6 | 71 |

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|-------------------|
| 1. 著者名 Fujiwara M, Suzuki T, Ohta Y, Okada E, Fukamizu H, Tokura Y. | 4. 巻 1 |
| 2. 論文標題 Elevation of Thin Pudendal Artery Flap Using Fat Thickness Data in Vulvovaginal Reconstruction. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Indian Journal of Surgery | 6. 最初と最後の頁 1-7 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12262-019-01913-4 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Yamaguchi T, Fujiwara M*, Aoshima M, Senoo A, Matsushita Y, Fukamizu H, Tokura Y. | 4. 巻 46(2) |
| 2. 論文標題 Rapid growth of scalp melanoma in a pediatric patient. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Dermatol. | 6. 最初と最後の頁 e75-e76 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.14589. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 石川優人、藤山俊晴、影山玲子、藤原雅雄、戸倉新樹、本田哲也 | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 横紋筋肉腫との鑑別を要した原発不明メルケル細胞癌 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Skin Cancer | 6. 最初と最後の頁 137-142 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 藤原雅雄 | 4. 巻 1 |
| 2. 論文標題 リサーチマインドに基づいた形成外科の臨床。ライフワークとしての皮膚癌と小児手足先天異常の診療 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 浜松ろうさい病院学術年報.しょうけん | 6. 最初と最後の頁 27-32 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤原雅雄 |
| 2. 発表標題 (第7回皮膚腫瘍外科分野指導医シンポジウム) 鼻領域: 解剖・機能、腫瘍切除、再建. |
| 3. 学会等名 第29回日本形成外科学会基礎学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 藤原雅雄、福原定子、藤高淳平、牧野愛子、鈴木茂彦 |
| 2. 発表標題 人工真皮を用いた低侵襲な顔面の基底細胞癌の治療. シンポジウム4. 社会復帰、QOL改善を目指した治療の工夫. |
| 3. 学会等名 第68回日本職業災害医学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤原雅雄、福原定子、藤高淳平、牧野愛子、鈴木茂彦 |
| 2. 発表標題 外陰部悪性腫瘍切除後の再建に適した薄い内陰部動脈穿通枝皮弁の考案 |
| 3. 学会等名 第140回遠江医学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Masao Fujiwara. Hidekazu Fukamizu. |
| 2. 発表標題 Elevation of thin pudendal artery flap using fat thickness data in vulvovaginal reconstruction. |
| 3. 学会等名 88th Annual Meeting. American Society of Plastic Surgeons (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山口智彦、藤原雅雄、松下友樹、瀬野尾歩、太田悠介、深水秀一、青島正浩、戸倉新樹。 |
| 2. 発表標題 2歳児に発生した悪性黒色腫の1例。 |
| 3. 学会等名 第35回日本皮膚悪性腫瘍学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤原雅雄、船井直子、福原定子、藤高淳平、牧野愛子、鈴木茂彦 |
| 2. 発表標題 外陰部悪性腫瘍切除後の再建に適した薄い内陰部動脈穿通枝皮弁の考案 |
| 3. 学会等名 第129回日本皮膚科学会静岡地方会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 藤原雅雄、中川雅裕、松下友樹、太田悠介、山田萌絵、杉村友紀、東堂暢子、金子 愛、瀬野尾歩、森本尚樹 |
| 2. 発表標題 皮膚悪性腫瘍におけるmaximum standard ized uptake value (SUVmax) とリンパ節転移との関係 |
| 3. 学会等名 第76回例東海形成外科学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|---|-----------------------------|
| 1. 著者名 深水秀一、藤原雅雄 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 バリュメディカル | 5. 総ページ数 136 (担当 108ページ) |
| 3. 書名 光を駆使した皮膚がんの診断と治療. " 浜松医科大学医学部附属病院の最新治療 " | |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 日本形成外科学会、日本創傷外科学会、日本頭蓋顎顔面外科学会 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 金原出版 | 5. 総ページ数 532 |
| 3. 書名 形成外科診療ガイドライン 1 2021年版 皮膚疾患 / 頭頸部・顔面疾患 / 体幹・四肢疾患 (有棘細胞癌) | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------------------|---|--------------------------------------|----|
| 研究 分 担 者 | 戸倉 新樹 (Tokura Yoshiki) (00172156) | 浜松医科大学・医学部・教授 (13802) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| | |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|