

令和 3 年 8 月 23 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10429

研究課題名(和文)皮膚センチネルリンパ節の核医学的検出における新たな判定法の確立

研究課題名(英文)The new diagnostic method in detection of cutaneous sentinel lymph node by nuclear medicine method

研究代表者

三浦 弘行(Miura, Hiroyuki)

弘前大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10271826

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：皮膚悪性腫瘍に対するセンチネルリンパ節(SLN)の核医学的生検において、センチネルリンパ節の新たな判定法としての時間放射能曲線の解析や加算画像の作成を試みた。またリンパ流やリンパ節のパターン解析、原発部位とセンチネルリンパ節の部位、部位毎の動態像の必要性の有無、放射線科医の寄与、部位毎の時間放射能曲線の解析、SLN転移の有無、SLN転移陽性例での廓清時の転移の有無における経過観察の画像検査(CT、MRI、FDG PET/CT)での再発や転移の頻度に関する検討、などを纏めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

皮膚悪性腫瘍例におけるセンチネルリンパ節(SLV)の核医学的検出において、動態像および時間放射能曲線の解析によって診断能が向上するのを確認した。それにより従来に比して過不足のない生検が行うことが可能と考えられる。

SLNの核医学的検出施行例の経過観察画像を解析し、SLN転移の有無や、SLN転移陽性例での廓清時の転移の有無で、再発や転移の頻度に有意差があるのを確認し、診療方針決定の上での有用な情報が得られた。

研究成果の概要(英文)：In detection of the sentinel lymph nodes (SLN) in patients with malignant skin neoplasms, the analyze of the time activity curve as a new diagnosis of SLNs and the create of the addition imaging were tried.

And the pattern analysis of the lymphatic drainage and lymph nodes, the existence of the necessity for the dynamic image, radiologists' contribution, the analyze of the time activity curve for every site, and analysis of in detection of recurrence and metastasis in follow up diagnostic modalities CT, MRI, FDG PET/CT) were summarized.

研究分野：放射線診断学、核医学

キーワード：皮膚悪性腫瘍 センチネルリンパ節 核医学 時間放射能曲線 画像診断

### 1. 研究開始当初の背景

センチネルリンパ節 (sentinel lymph node、以下 SLN) は、「腫瘍占拠部位から流出するリンパ流が最初に経由するリンパ節」(Uren, et al; *JNM*, 2003) と定義される。SLN への転移の有無は、下流のリンパ節転移の指標となる。SLN の正確な検出は、リンパ節生検や郭清の正確な範囲決定や、不要な郭清の回避を可能とする。核医学的検出法や ICG 蛍光法などが行われているが、皮膚悪性黒色腫例に対する核医学的検出法は診療報酬の算定が可能になり、今や標準的な手技となっている。我々も皮膚悪性腫瘍例の SLN の核医学的検出を長く行ってきており、新たな知見を得、多様な問題の解決を行ってきたが、新たな問題点や、未解決の領域も浮かび上がった。以下にそれを記す。

- 1) 病変と所属リンパ節との間に、いわゆる interval lymph node (ILN) が描出されるリンパ節がある。これは accessory lymph node (LN)、in-transit LN、ectopic LN などとも呼ばれることがあるが、その多彩な名称の通り、定義や取り扱いも世界的に曖昧なままである。また転移があっても切除されなかったり、見逃されたりする可能性も指摘されている (Uren, et al; *Arch Surg*, 2000)。また判定に難儀することもしばしば経験する。故に ILN の定義と取り扱い方、確実な診断法の確立が必要と考えられた。
- 2) 我々は、シンチグラフィー動態像も併せて読影することで SLN 判定の確信度が上昇する傾向があることを確認した (Miura, et al; *SpringerPlus*, 2014)。しかし複数のリンパ流の重なりを判別できず、視覚上認識困難なリンパ流存在の可能性など、動態像の分解能の低さからくる限界も示された。
- 3) ILN 判定を含む上記問題点の解決のひとつとして、シンチグラフィー動態像の時間放射能曲線の解析を試みた。その結果、上肢例ではリンパ節の時間放射能曲線は 上昇し続けるか、上昇その後頭打ちになるのに対し、リンパ管は変動するのが確認され、解析の有用性が示唆された (三浦他; 臨床放射線, 2015)。一方で下肢では必ずしもそうならない例も経験した (三浦他; 第 78 回日本核医学会北日本地方会 2015)。この成因分析や、解析法の確立を行い、診断能を向上させることが必要と考えられた。
- 4) シンチグラフィー動態像の早期でのみ描出されるリンパ管がしばしばみられ、それに気づくかどうかで SLN 判定が異なることがある (Miura, et al; *Ann Nucl Med*, 2010)。従って動態像の観察が必須だが、より観察が容易で、確実に診断可能な画像の作成が望まれた。
- 5) LN の時間放射能曲線の違いは個々の LN の機能の違いを反映している可能性が高いが、転移のしやすさや、転移の有無に何らかの関連があるかも知れない。予後予測などの上でも重要な事項だが、このような検討の報告は検索した限りでは見当たらなかった。

### 2. 研究の目的

- 1) これまで施行された SLN シンチグラフィーのレビュー、及び四肢以外の症例を含む時間放射能曲線の解析を行い、時間放射能曲線の解析が SLN 判定に有用であることを確認する。
- 2) 動態像の加算画像を作成する。静態像ではわからないリンパ管が描出される可能性があり、動態像 1 フレームよりも信号雑音比の良い画像が得られると推測されるが、それが実際に診断に有用かどうかを検討する。
- 3) 独立した判定者による読影実験を通して、動態像観察や時間放射能曲線の解析が SLN の判定に必要であることを証明する。
- 4) リンパ管の時間放射能曲線の解析、その加算結果と、リンパ節への集積とを対比し、リンパ流内の放射性薬剤の何割が SLN に取り込まれるのか、二次リンパ節などに流れるのかを解析し、転移の有無との関連、予後などと対比する。
- 5) これまで施行された SLN シンチグラフィーをレビューして、原発部位とリンパ流領域との関連を明らかにする。我々は四肢について既に検討を行い、6 種類のリンパ流のパターンにカテゴライズした (Miura, et al; *Ann Nucl Med*, 2010, Miura et al; *ISNS 2010 Annual Meeting*) が、同様の検討を体幹や頭頸部に関しても行う。加えて、ILN の再定義を行う。

### 3. 研究の方法

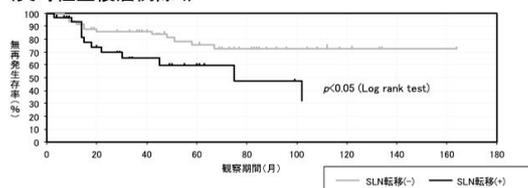
上記の如く目的を持って研究を進めようとした矢先、MSLT- 試験 (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial- ) (M.B. Faries, et al. *N ENGL J MED* 2017) の結果が報告された。これは悪性黒色腫における SLN 転移陽性例に対するリンパ節郭清の意義についての大規模研究で、即時完全郭清群と超音波検査による経過観察群で無作為化比較試験を行ったところ、悪性黒色腫特異的生存期間に関して、リンパ節郭清によるその延長は示されなかった、というものである。このため悪性黒色腫例の治療方針に関し、世界的に大きな変化が起こる可能性があった。そのため我々の行おうとしていた研究方針も一気に陳腐化する懸念があった。一方で日本皮膚悪性腫瘍学会は本邦と欧米の悪性黒色腫の違い (本邦には末端黒子型が多い) や、経過観察法 (MSLT- では超音波検査) の違いなどから、急な方向性の変更は慎重であるべきとの声明を発表していた。そのため以下のように研究方針を修正した。

- 1) シンチグラフィー動態像の時間放射能曲線に関する検討  
シンチグラフィー動態像からリンパ節と思われる陽性集積と、リンパ流の時間放射能曲線を作成し、解析を行う。リンパ流の放射カウントを積算し、リンパ節への取り込みや、それより流出するリンパ流の時間放射能曲線や放射カウントとの比較を行い、リンパ流注関係やそれらの重なりを証明できるかどうか、また未知のリンパ流が検出されるかどうか、検討する。
- 2) 動態像の加算画像の検討  
動態像そのものは分解能が低いが、静態像では描出されないリンパ流が描出されることがあり、それにより SLN 判定が違ってくる可能性がある。そのため加算画像の有用性、加えて静態画像を省略できるかを検討する。
- 3) 経過観察の CT、MRI や  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT の画像を解析し、SLN 転移の有無や、SLN 転移陽性例での廓清時の転移の有無で、再発や転移の頻度に差があるかを検討する。

#### 4. 研究成果

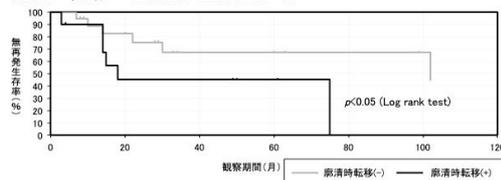
- 1) 動態像の時間放射能曲線の作成、解析を行ったが、動態像自体の分解能が低く、リンパ流注関係やそれらの重なりを充分証明するほどの画像にはならなかった。未知のリンパ流の発見もなかった。(この報告時点で未発表)
- 2) 加算画像でもさほど分解能は高くなく、その作成により SLN 判定が異なるような例は確認出来ず、静態画像を省略できるとの証明には至らなかった。(この報告時点で未発表)
- 3) 皮膚悪性黒色腫例に対する SLN の核医学的検出施行例の CT や MRI、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT といった経過観察画像を解析し、SLN 転移の有無や、SLN 転移陽性例での廓清時の転移の有無で、再発や転移の頻度に有意差がある、といった結果が得られた(三浦弘行 他: 第 19 回 SNNS 研究会 2017、三浦弘行 他: 第 54 回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2018 [Gold Medal 受賞])。現在、症例を加えた上で英文論文を作成中である。

■生検時SLN転移の有無の有無による再発・転移の出現 (異時性重複癌例除く)



- SLN転移 (-)
  - 無再発観察期間: 平均約128ヶ月、最長約163ヶ月
  - 再発転移指摘: 約7ヶ月～約68ヶ月
- SLN転移 (+)
  - 無再発観察期間: 平均約67ヶ月、最長約115ヶ月
  - 再発転移指摘: 約3ヶ月～約102ヶ月

■SLN転移陽性例での廓清リンパ節転移の有無による再発・転移 (廓清非施行例除く)



- 廓清時転移 (-)
  - 無再発観察期間: 平均約74ヶ月、最長約115ヶ月
  - 再発転移指摘: 約7ヶ月～約102ヶ月
- 廓清時転移 (+)
  - 無再発観察期間: 平均約41ヶ月、最長約61ヶ月
  - 再発転移指摘: 約3ヶ月～約76ヶ月

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Korekawa Ayumi, Kaneko Takahide, Nakano Hajime, Sawamura Daisuke	4. 巻 45
2. 論文標題 Pyogenic granuloma-like Kaposi's sarcoma on the first toe	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e177 ~ e178
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.14251	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 Tamaki Fujita, Hiroyuki Miura, Hiroko Seino, Shuichi Ono, Takashi Nishi, Akimasa Nishimura, Kenichi Hakamada, Masahiko Aoki	4. 巻 -
2. 論文標題 ANATOMICAL CLASSIFICATION OF BREAST SENTINEL LYMPH NODES USING COMPUTED TOMOGRAPHY LYMPHOGRAPHY	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anatomical Science International	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12565-018-0441-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nakajima Koji, Jin Kayo, Kaneko Takahide, Matsuzaki Yasushi, Aizu Takahide, Nakano Hajime, Sawamura Daisuke	4. 巻 56
2. 論文標題 Cholesterotic fibrous histiocytoma with no associated dyslipidemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e124 ~ e126
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ijd.12380	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 Minakawa Satoko, Kaneko Takahide, Matsuzaki Yasushi, Yamada Masahiro, Kayaba Hiroyuki, Sawamura Daisuke	4. 巻 44
2. 論文標題 Psoriasis Area and Severity Index is closely related to serum C-reactive protein level and neutrophil to lymphocyte ratio in Japanese patients	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e236 ~ e237
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.13942	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 Inubushi Masayuki, Miura Hiroyuki, Kuji Ichiei, Ito Kimiteru, Minamoto Ryogo	4. 巻 34
2. 論文標題 Current status of radioligand therapy and positron-emission tomography with prostate-specific membrane antigen	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 879 ~ 883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-020-01549-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 三浦弘行
2. 発表標題 皮膚悪性腫瘍例のセンチネルリンパ節の核医学的検出に関する検討 約16年間 やって見た -これまで、そして、これから?-
3. 学会等名 第62回北日本核医学談話会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦弘行、対馬史泰、掛端伸也、藤田大真、藤田環、辰尾小百合、辰尾宗一郎、柿崎沙野、丸山翔、小野修一、一瀬浩司、青木昌彦、金子高英、澤村大輔
2. 発表標題 センチネルリンパ節の核医学的検出施行例における皮膚悪性黒色腫の経過観察目的の画像検査
3. 学会等名 第54回日本医学放射線学会秋季臨床大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦弘行、対馬史泰、掛端伸也、藤田大真、藤田環、田中円葵、辰尾宗一郎、辰尾小百合、柿崎沙野、小野修一、金子高英、澤村大輔、清野浩子
2. 発表標題 体幹部皮膚悪性腫瘍症例のセンチネルリンパ節シンチグラフィの解析
3. 学会等名 第57回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三浦弘行、対馬史泰、掛端伸也、藤田大真、藤田 環、田中円葵、辰尾小百合、辰尾宗一郎、柿崎沙野、小野修一、青木昌彦、清野浩子、清野浩子
2. 発表標題 センチネルリンパ節の核医学的検出が行われた皮膚悪性黒色腫症例の再発・転移：経過観察の画像検査からの検討
3. 学会等名 第19回SNNS研究会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔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	金子 高英  (Kaneko Takahide)  (20333718)	順天堂大学・医学部・准教授    (32620)	

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
---------	---------