

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 16 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461798

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評価法とリンパ解剖マップ作成

研究課題名(英文) New assessment and anatomical mapping of lymphatic drainage in patients with malignant skin neoplasms by radionuclide methods

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) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：皮膚悪性腫瘍例におけるセンチネルリンパ節の核医学検出において、画像の解析や、読影実験を通じて、センチネルリンパ節判定にシンチグラフィー動態像の時間放射能曲線の解析がリンパ節とリンパ管の判別に有用であることを確認した。併せて、いまだ十分に解明されているとはいえない皮膚のリンパ流注関係などの解剖学的解析を試みた。

研究成果の概要(英文)：Usefulness of analysis of time activity curve of dynamic sentinel lymphoscintigraphy in patients with malignant skin neoplasms was confirmed in differentiation between lymph nodes and lymphatic vessels.
In addition, anatomical analyses such as cutaneous lymphatic drainage that were not fully analyzed ever were tried.

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 シンチグラフィー 動態像 時間放射能曲線 マッピング

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、リンパ節の生検や郭清の正確な範囲決定や、不要なリンパ節郭清の回避を可能とする。現在は核医学的検出法が一般的だが、特に皮膚悪性腫瘍例では最近診療報酬の算定が可能になり、今後さらに多く行われると考えられる。一方、皮膚のリンパ解剖に関しては、今なお十分に検討されているとは言いがたい。また、ガイドラインは米国核医学会や日本核医学会などから示されているが、臓器や疾患毎の具体的な撮像法や判定法、解析法に関して、未だ定まっていないうのが実情で、それらによる検出能の違いや、ひいては予後への影響も懸念される。即ち、皮膚の SLN の核医学的検出は、その重要性や普及の割には、未だ未解明で、充分検討されていない部分が多く、それらを明らかにしなければならない、という背景があった。

2. 研究の目的

未だに十分に解析されていない、皮膚悪性腫瘍のセンチネルリンパ節(SLN)や所属リンパ節、interval lymph node(ILN)やそれらのリンパ還流域を核医学的に解明し、生検範囲決定に必要な臨床情報を提供することを目的とした。

3. 研究の方法

皮膚悪性腫瘍におけるセンチネルリンパ節の核医学的検出は、臨床的にリンパ節転移がない症例が対象となるため、全身の CT や、¹⁸F-FDG による PET/CT 検査を行い、転移の存在を否定した。SLN 検出の際は、^{99m}Tc-phytate を病変周囲の皮内数カ所に注入し、直後に動態像、続いて静態像、画像融合のための SPECT/CT の撮像を行った。生検は、皮膚科医の研究分担者が手術室にて -プローブによる探索の下に施行した。

- 1) 皮膚のリンパ流マッピング作成が可能となるように、症例を収集した。
- 2) SPECT/CT とプラナー像融合の有用性に関する検討を試みた。
- 3) リンパ節とリンパ管内の放射性薬剤との鑑別に難儀することが多く、センチネルリンパ節シンチグラフィ動態像の時間放射能曲線の解析を行った。

4. 研究成果

(1)四肢皮膚悪性腫瘍例におけるセンチネルリンパ節シンチグラフィ動態像の寄与

上下肢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おいて、シンチグラフィ動態像がセンチネルリンパ節の判定に寄

与するか否かを検討した。2名の放射線診断医(熟練専門医、非専門医)に、動態像がない場合と、ある場合とでセンチネルリンパ節の判定およびその確信度の評価を行ってもらい、判定や確信度に違いがあるかを検討した。また、リンパ流のパターン分類を行った。

病変と所属リンパ節の間にある、いわゆる "interval lymph node" 等と呼ばれるものがあつた場合、これを經由するリンパ流、経由しないリンパ流があり、また動態像の早期のみに描出されるリンパ流もあつた。こうしたリンパ流に気づくか否かでセンチネルリンパ節の判定が変わるため、注意深い読影が必要と考えられた。

下肢例におけるセンチネルリンパ節の確信度に関しては、統計学上には有意差はなかったが、動態像ありでの確信度の平均は、両読影者ともに動態像なしでのそれよりも高いという結果が得られた。多くの場合、動態像観察によりリンパ流に関する情報が付加される。また動態像は、陽性集積がリンパ節かリンパ管内の放射性薬剤停滞か迷う場合の鑑別に有用と考えられた。

問題点としては、リンパ流の描出が淡く、動態像自体の分解能も低く、全てのリンパ節が描出されているのかわからない、またリンパ流同士の重なりもあり得る、という点などが挙げられた。このため、現段階においては二次リンパ節と判定された集積の生検を全て省けるとまではいえないと思われたが、可能な限り過剰な生検や廓清を避けるという目的からすれば今後も検討必要と考えられた。

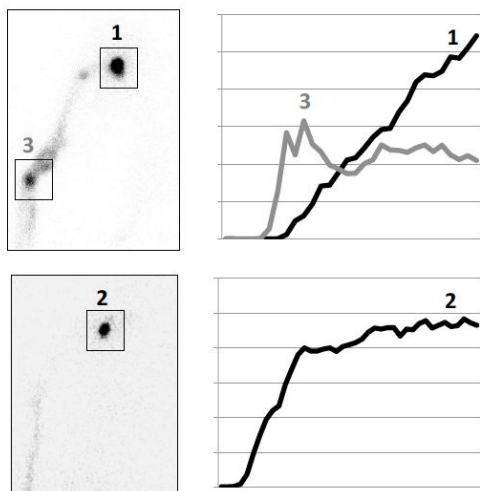
動態像観察の有無でセンチネルリンパ節の判定が変わることもあり、それはリンパ流把握の可否に影響しているといえる。センチネルリンパ節シンチグラフィの観察や SLN 判定は、動態像も併せて注意深く観察するのが望ましい。

(2)四肢皮膚悪性腫瘍例のセンチネルリンパ節シンチグラフィ動態像における時間放射能曲線の解析

先の動態像に関する検討でも、シンチグラフィの陽性集積がリンパ節かどうか迷ったり、リンパ節と判定されたにもかかわらず生検時に -プローブで検出されない、といった例があつた。そこで動態像の時間放射能曲線を作成して、その判定への寄与の有無を検討した。まずは上肢例に関し、リンパ流のパターン分類を行い、リンパ節と考えられる集積と、リンパ流と考えられる線条の時間放射能曲線を作成した。なお、薬剤は ^{99m}Tc-phytate で、皮内注後 10~15 分の撮像である。次いで生検の結果と対比した。

上肢例でリンパ節と判定された時間放射能曲線の多くはデータ収集中に 漸増 が、上昇その後頭打ち のパターンとなつたが、リンパ流のカーブは変動していた。明瞭な陽性集積を認めながら時間放射能曲線の解析

では変動しており、生検時に検出されず、結果としてリンパ管内の放射性薬剤残存と考えられた例があり、時間放射能曲線の解析の有無でシンチグラフィ判定が変わってしまった。このように、カーブのパターンでリンパ節かリンパ管内の放射性薬剤か鑑別可能と考えられ、無用なリンパ節検索も避けられると推察された。



上肢例の時間放射能曲線。関心領域(ROI)1では漸増、ROI2では上昇その後頭打ちのパターンとなり、いずれも腋窩リンパ節が確認された。ROI3も肘リンパ節のように見えるが、生検時にはガンマプローブでの反応を認めず、リンパ管内に残存する放射性薬剤であったと考えられた。

同時に、リンパ節の機能の違い(時間内に薬剤を取り込めなくなるリンパ節、取り込み続けることができるリンパ節)があることが確認され、転移の有無の評価や、転移のしやすさ、予後などに関する影響など、今後の研究課題となるような知見が得られた。

下肢例に関しても同様の検討を行い、さらに2名の放射線診断医(熟練専門医、非専門医)による読影実験も加えた。

下肢例でも基本的に上肢例同様の傾向があったが、リンパ節と確認されても漸増や、上昇その後頭打ちとならないパターンがあった。これは、上肢例に比してリンパ流が豊富であり、複数のリンパ流が重なるなどの影響があると考えられた。殊に膝窩リンパ節の場合、時間放射能曲線があった方がリンパ節があった例の確信度は上昇したが、リンパ節がなかった例では時間放射能曲線が明らかに寄与しているとはいえないようだった。そうした例に関してあらためて時間放射能曲線を検討すると、リンパ節らしき陽性集積も流域のリンパ流と類似のカーブのパターンであり、リンパ流のカーブとの比較も有用と推察された。

限界として、薬剤注入から撮像までのタイムラグや、陽性集積と検出・生検されたリンパ節の同一性、動態像事態の分解能の低さ、SPECT/CTに比して部位同定困難、等が挙げられた。

殊に下肢例において問題点はあるが、時間

放射能曲線はセンチネルリンパ節判定に寄与すると考えられる。

(3)皮膚悪性腫瘍のセンチネルリンパ節の核医学的検出における放射線診断医の寄与

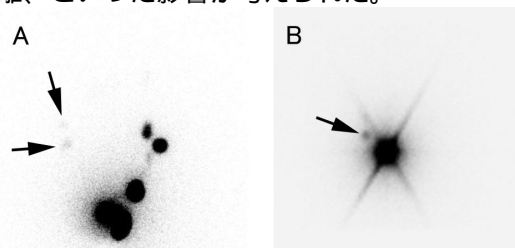
皮膚悪性腫瘍例におけるセンチネルリンパ節の核医学的検出は既にルーチンかつ不可欠となったが、それでは我々放射線診断医の出番もなくなったのかどうか、を検討した。即ち、放射線科医によって判定されたセンチネルリンパ節と、皮膚科医によって生検されたリンパ節とを対比した。そして、指摘されたリンパ節と実際に生検されたリンパ節との違いや、センチネルリンパ節の核医学的生検が実際にリンパ節郭清を減らしているのかを検討し、現状や問題点、今後の展望などについて考察した。

過去約10年間の連続した118例について検討した。

放射線科医のセンチネルリンパ節判定と実際に生検されたリンパ節との一致率は94.5%であった。センチネルリンパ節の核医学検出とその判定により生検が省略出来たと考えられた例は80.5%で、放射線科医の関与の必要性が示唆された。

放射線科医がリンパ節と判定したにもかかわらず -プローブで検出されない例がしばしばあり、リンパ管内の放射性薬剤が紛らわしく見えている可能性があると考えられた。(こうした問題点は先に述べた動態像の注意深い観察や時間放射能曲線の解析でだいぶ改善されると思われる。)

放射線科医が指摘しなかったにもかかわらず生検が行われた例に関しては、集積が淡い、リンパ節が注入部位にごく近い、いわゆる"halation"や"shine through"が起きている、リンパ流が部位によってかなり異なる、核医学法と、併用している色素法との乖離、といった影響が考えられた。



センチネルリンパ節の検出が難しい例

A リンパ節(矢印)への集積が非常に淡い

B リンパ節(矢印)が注入部位に非常に近い

確かに最終的な確認は -プローブによる確認で行われるが、予期せぬリンパ流はしばしばあり、シンチグラフィの注意深い観察は重要である。

当施設も含め、放射線診断医が増えず、かつその他の業務が爆発的に増加している状況では、次第に皮膚科医など臨床科に業務が委譲されつつあるのが現状である。しかし、各臨床科の医師全てがリンパ解剖の再検討や、"interval LN" (in-transit LN, ectopic

LN)と呼ばれるものに注目しているかどうかはわからない。また十分な生検は重要だが、過剰な生検や廓清は可能な限り避けるべきである。よって、放射線科医も加わった解析が必要である。

(この研究に関しては、第 50 回日本医学放射線学会秋季臨床大会において展示優秀賞を受賞した。)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

三浦弘行、小野修一、清野浩子、対馬史泰、野田浩、掛端伸也、藤田大真、藤田環、高井良尋、金子高英、澤村大輔、上肢皮膚悪性腫瘍に対するセンチネルリンパ節シンチグラフィ動態像の時間放射能曲線に関する検討、臨床放射線、査読有、Vol60, No.13, 2015, pp.1735-1744.

Hiroyuki Miura, Shuichi Ono, Koichi Shibutani, Hiroko Seino, Fumiyasu Tsushima, Shinya Kakehata, Katsumi Hirose, Hiromasa Fujita, Akihisa Kakuta, Masahiko Aoki, Yoshiomi Hatayama, Hideo Kawaguchi, Mariko Sato, Yoshihiro Takai, Takahide Kaneko, Daisuke Sawamura, Contribution of dynamic sentinel lymphoscintigraphy images to the diagnosis of patients with malignant skin neoplasms in the upper and lower extremities, SpringerPlus, 査読有, Vol.3. 2014, pp.625.

doi:10.1186/2193-1801-3-625

[学会発表](計 7 件)

三浦弘行、小野修一、野田浩、清野浩子、対馬史泰、掛端伸也、藤田大真、藤田環、高井良尋、金子高英、澤村大輔、下肢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おけるシンチグラフィ動態像の時間放射能の解析、第 17 回 SNNS 研究会学術集会、2015.11.13、ワークピア横浜(神奈川県・横浜市)。

三浦弘行、小野修一、野田浩、清野浩子、対馬史泰、掛端伸也、藤田大真、藤田環、高井良尋、金子高英、澤村大輔、下肢皮膚悪性腫瘍例に対するセンチネルリンパ節検出時の dynamic lymphoscintigraphy における time activity curve-膝窩リンパ節描出例を中心に-、第 78 回日本核医学会北日本地方会、2015.10.23、長陵会館(宮城県・仙台市)。

三浦弘行、対馬史泰、清野浩子、小野修一、上肢皮膚悪性腫瘍に対するセンチネルリンパ節シンチグラフィ動態像の時間放射能曲線に関する検討、第 54 回日本核医学会学術総会、2014.11.6-8、大阪国

際会議場(大阪府・大阪市)。

三浦弘行、小野修一、澁谷剛一、清野浩子、対馬史泰、角田晃久、藤田大真、藤田環、高井良尋、金子高英、澤村大輔、Detection of Sentinel Lymph Nodes in Patients with Malignant Skin Neoplasms : Is Participation of Radiologists Necessary?、第 50 回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2014.9.26-28、神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)(展示優秀賞受賞)。

三浦弘行、小野修一、澁谷剛一、清野浩子、対馬史泰、角田晃久、藤田大真、藤田環、高井良尋、金子高英、澤村大輔、上肢皮膚悪性腫瘍症例において施行されたセンチネルリンパ節シンチグラフィ動態像の時間放射能曲線、第 16 回 SNNS 研究会学術集会、2014.9.19-20、城山観光ホテル(鹿児島県・鹿児島市)。

三浦弘行、小野修一、澁谷剛一、清野浩子、対馬史泰、角田晃久、藤田大真、藤田環、高井良尋、金子高英、澤村大輔、上肢皮膚悪性腫瘍に対する dynamic sentinel lymphoscintigraphy の time activity curve に関する検討、第 75 回日本核医学会北日本地方会、2014.6.28、コラッセふくしま(福島県・福島市)。

三浦弘行、小野修一、澁谷剛一、清野浩子、対馬史泰、掛端伸也、角田晃久、藤田大真、青木昌彦、畑山佳臣、川口英夫、佐藤まり子、廣瀬勝己、秋本裕義、高井良尋、金子高英、澤村大輔、皮膚悪性腫瘍に対するセンチネルリンパ節の核医学的検出-10 年間の取り組みと放射線科医の寄与について-、第 74 回日本核医学会北日本地方会、2013.10.4、長陵会館(宮城県・仙台市)。

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

三浦弘行(MIURA, Hiroyuki)

弘前大学医学部附属病院放射線科・講師
研究者番号：10271826

(2)研究分担者

金子高英(KANEKO, Takahide)

弘前大学医学部附属病院皮膚科・講師
研究者番号：20333718