

氏名・(本籍)	たか はし あきら 高 橋 聡 (長崎県)
学位の種類	博士 (医学)
報告番号	乙第1571号
学位授与の日付	平成27年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当 (論文博士)
学位論文題目	Sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma (ハイリスク皮膚有棘細胞癌に対するセンチネルリンパ節生検)
論文審査委員	(主 査) 福岡大学 教授 今 福 信 一 (副 査) 福岡大学 教授 鍋 島 一 樹 福岡大学 教授 山 下 裕 一 福岡大学 講師 石 塚 賢 治

## 内 容 の 要 旨

### 【背景と目的】

現在、皮膚悪性黒色腫における Sentinel node biopsy (SNB) は乳癌とともにほぼ確立した治療法となっている。一方、皮膚有棘細胞癌に対する SNB については、臨床的意義も明らかではなく、統一したガイドラインも存在しない。有棘細胞癌の転移経路は主としてリンパ行性であり、多くの症例において遠隔転移の前に所属リンパ節転移を認めることが知られている。リンパ節転移をきたした有棘細胞癌患者の生存率は著明に低下するため、治療成績の改善にはこの群に属する症例の治療法の確立が必要とされている。有棘細胞癌における潜在的な所属リンパ節転移の早期発見と、それに続く適切な治療のためには SNB が有効である可能性があるが、現在のところ有棘細胞癌における SNB は確立しておらず、その有用性は不明である。そこで、有棘細胞癌における SNB の確立を目的として、その有用性と適応基準について検討した。

### 【対象と方法】

2005年7月から2012年4月まで、福岡大学病院皮膚科でハイリスク皮膚有棘細胞癌と診断され、SNB を施行した26例を対象とした。ハイリスク皮膚有棘細胞癌の基準は、浸潤癌であり、かつ NCCN Guidelines Version 2.2012の臨床所見における再発リスク分類に1つ以上該当する症例とした。臨床的または術前の精査で所属リンパ節転移が明らかな症例や遠隔転移のある症例は除外した。26例中7例は色素法のみで、それ以外は色素法と術前リンパシンチグラフィー、術中ガンマプローブ法を併用してセンチネルリンパ節生検を施行した。

## 【結果】

26例中6例(23.1%)がSentinel node (SN) 転移陽性であった。術後観察期間中、5例(19.2%)に再発・転移を認めたが、SN転移陰性例は全例生存しており、SN転移陽性の6例中4例(66.7%)が原病死した。症例全体、SN陰性例、SN陽性例の3年生存率はそれぞれ82.2%, 100%, 20.8%であった。SN転移のリスクファクターについて、年齢、原発部位(外陰部/外陰部以外)、分化度、Tumor size、Tumor thicknessの5因子の検討を行った。その結果、Tumor thicknessがSN転移のリスクファクターとして有意差を認めた( $p=0.049$ )。また、Tumor thicknessが2mm未満でSNに転移を認めた症例はなく、2mm以上5mm未満では8.3%、5mm以上では45.5%に転移を認め、Tumorthicknessが5mm以上では、2mm以上5mm未満と比較し、有意にSN転移のリスクが高くなっていた( $p=0.043$ )。

## 【結論】

SNBにより潜在的リンパ節転移の早期発見とそれに続く治療、SN転移の有無による予後予測が可能であり有用と考えられた。これまで国内外で皮膚有棘細胞癌原発巣のTumor thicknessとSN転移の関連性について解析した報告はなかったが、今回、原発巣のTumor thicknessがSN転移における重要なリスクファクターであり、SNBの適応基準の一つになり得ることが示唆された。さらにTumor thickness 2mm以上がSNBの適応となり、特に5mm以上はSNBを行うことが推奨されると考えられた。

## 審査の結果の要旨

本論文は、皮膚有棘細胞癌患者におけるセンチネルリンパ節生検(Sentinel node biopsy, 以下SNB)の確立を目的として、その有用性と適応基準について検討した研究である。SNBを施行したハイリスク皮膚有棘細胞癌患者の26例について検討した。その結果、皮膚有棘細胞癌患者に対するSNBは潜在的リンパ節転移の発見に有用であり、Sentinel node (SN)の転移は重要な予後因子であることが示された。また、原発巣の病理組織学的な厚みTumor thicknessがSN転移における重要なリスクファクターであり、SNBの適応基準の一つになり得ることが示された。

### 1) 斬新さ

これまで国内外で皮膚有棘細胞癌患者のSNBについての症例集積研究は少ない。本論文は渉猟しうる限り最多例の検討で、単施設の報告である。さらに、本論文では現在まで検討されてこなかった原発巣のTumor thicknessとSN転移の関連性に着目して解析したところ、初めてTumor thicknessがSN転移における重要なリスクファクターであることを示した。さらにTumor thicknessが厚くなるほどSN転移率が上昇し、Tumor thicknessがSNBの適応基準となることを示した。

### 2) 重要性

現在まで皮膚有棘細胞癌に対するSNBは統一したガイドラインは存在せず、その有用性も不明であった。本研究によりSNBが潜在的な所属リンパ節転移の早期発見と予後予測に有用であり、Tumor thicknessが重要なSNBの適応基準となり得ることが示され、今後皮膚有棘細胞癌に対するSNBを確立する上できわめて重要な研究であるといえる。

### 3) 研究方法の正確性

26例の症例集積研究であり、現在までの皮膚有棘細胞癌のSNBの報告では最多である。また、本研

究は福岡大学病院皮膚科単一施設で行っており、症例の適応決定、SNB および SN が転移陽性の際のリンパ節郭清術は、皮膚悪性腫瘍指導専門医で十分に外科的トレーニングを積んだ申請者により施行され、術者間の手技や熟練度の相違による治療効果の差はないため正確である。また、Tumor thickness はメラノーマに準じた方法で統一して測定されており、正確性は十分でどの施設でも測定可能な基準であると考えられる。

#### 4) 表現の明確さ

本論文は研究背景、目的、方法、結果、考察を簡潔かつ明確に記載している。解析からは Overall survival が SN 陽性例が SN 陰性例より明らかに短いことが示され、SN 転移のリスク因子の一つに腫瘍の深達度が影響されることが明らかにされている。また原発部位では外陰部の有棘細胞癌においてリスクが高い可能性も指摘している。上記の新たな結論から本論文は既に European Journal of Surgical Oncology (2014 年の impact factor=2.892) に受理されているものである。

#### 5) 主な質疑応答

この発表に対して、審査委員から、主として次のような質問が示され、発表者より以下のような回答があった。

Q：論文提出時の reviewer の質問はどのようなものがあったか。

A：重要なものとしては①皮膚有棘細胞癌（以下 SCC）に対してのセンチネルリンパ節生検は、メラノーマや乳癌におけるセンチネルと何が異なるか。どうして確立が遅れているのか。②SCC に対する SNB により予後を改善することができるのか。という質問があった。①に対しては、メラノーマや乳癌は従来予防的郭清という概念があり、SNB はそもそも不要なリンパ節生検を回避する目的で縮小手術を目指したものであるが、SCC の場合は予防的郭清という概念はなく、リンパ節転移出現後に根治的郭清を行ってきた。そのため SCC における SNB はむしろ拡大手術になるとも考えられ、SNB の意義が異なるために確立が遅れているものと考えられる。②に対しては、今後の症例集積とランダム化比較試験を行うことにより明らかになると思われるが、現時点では不明である。ただし、SCC の転移経路は主としてリンパ行性であり、SNB を行うことにより予後を改善する可能性はあると考えられる。

Q：長い期間（2005 年－2012 年）で 26 症例だが、それぐらいの症例数なのか。

A：ハイリスク SCC で手術した患者はかなりの症例があるが、実際 SNB の適応となったのは今回報告した 26 例である。臨床的・画像検査上で明らかなるリンパ節転移がある場合は除外されており、また SCC の場合、炎症性にリンパ節腫脹していることも多いが、その場合は通常のリンパ節生検を行っているため、今回の対象にはなっていない。

Q：今回の研究で Tumor thickness を 2 mm と 5 mm で区切った理由はなぜか。

A：2 mm は新しい NCCN ガイドラインでの再発・転移のリスクファクターとされているため SN 転移のリスクファクターとしても設定した。また 5 mm で区切ることにより、2 mm 以上 5 mm 未満の群と 5 mm 以上の群の人数的な均等性がとれ、統計処理が行いやすかったためそのように設定した。

Q：Tumor thickness 5 mm 以上というのは、SCC のステージングでは TNM 分類ではどのように評価されているのか。

A：SCC の場合、現在の TNM 分類に Tumor thickness 自体は含まれておらず、評価の対象となってい

ない。

Q：SN が同定された後、実際に摘出する範囲はどこまでか。周囲脂肪織なども一回に摘出するのか。

A：皮膚科領域における SNB は原則 SN だけを摘出する。

Q：SNB 後、所属リンパ節に再発をきたしたものがあつたか。

A：SN 転移陰性例では再発例はなく、SN 陽性例でもリンパ節郭清を行った症例では所属リンパ節に再発例はなかつた。

Q：Tumor thickness はどのように計測するのか。

A：基本的にはメラノーマの Tumor thickness 測定に準じているが、痂皮や壊死がある場合はそれを除いて、また潰瘍病変がある場合は、潰瘍底からもっとも深部の病変まで垂直方向に測定した。

Q：ハイリスク SCC の基準にある neurologic symptoms とはなにか。

A：臨床的所見として疼痛やしびれなど神経障害など伴う場合と考える。

Q：Tumor thickness が厚くなるとなぜ転移を起こして予後が悪くなるのか。

A：がん細胞が真皮深部に浸潤すればするほどリンパ管・血管侵襲をきたす可能性が高くなりリンパ行性、血行性ともに転移のリスクが上がると考えられる。

Q：外陰部症例はなぜ予後が悪いのか。

A：外陰部という部位的な問題でまず受診が遅れがちになり、進行した段階での受診となる傾向があるように思われる。また、血流が豊富で皮膚のバリアが薄い粘膜に病変が及んでいることもあり、転移を来しやすく、予後が悪くなる傾向があると考ええる。

Q：SNB の実際の手技で大切なことは何か。

A：まず SN の取り残しをしないこと。SN は複数のことも多く、確実に全部摘出することが大切。また、SN が膝窩・肘部や、原発巣から所属リンパ節までの interval node にも存在することもあり、それらも確実に同定し摘出する必要がある。また、トレーサーを投与する部位や深さも大切である。

Q：SN 転移陽性例は予後が悪いが、そのような症例に対して術後どのような治療を行うのか。

A：基本的には、所属リンパ節に転移を認めても、郭清後は無治療経過観察が標準的であるが、多数のリンパ節転移があつた場合などは術後の放射線治療など考慮することもある。現段階では術後化学療法などは行わないが、今後新たな新薬が開発された場合は、将来的には考慮される可能性はある。

Q：SN は病理診断の際、どのように処理をして評価するのがよいのか。

A：乳癌の際の SN の取り扱いのように切片を作成し、さらに免疫染色を追加するのがよいのではないかと考える。

Q：病理組織を見たときに、分化度の違いで何らかの予後との関連性が見いだせたか。

A：高分化型であっても、境界不明瞭に深部に浸潤する場合は転移がみられ予後が悪い場合もあり、実際に病理組織を見た際に分化度による予後の予測は困難であつた。

Q：SN 転移陽性例で郭清したリンパ節に転移がないというのは、SN のみの転移ということか。

A：SN のみの転移で、郭清した non-SN には転移を認めなかつたということである。

Q：メラノーマと SCC の転移形式などの違いはなにか。

A：メラノーマはリンパ行性、血行性転移ともに SCC よりも起こしやすく予後不良である。

SCC の場合は主としてリンパ行性転移であるので、SNB が有用である可能性がある。

Q：メラノーマにおいて SNB 転移陽性症例で所属リンパ節郭清後の方針はどうなっているのか。

A：現時点では無治療経過観察が標準的である。

Q：SCCにおいてSNBは標準治療となり得るか。

A：今後の臨床試験の結果によるが標準治療となる可能性はあると考える。

Q：どのような clinical trial を組もうと考えているか。

A：皮膚有棘細胞癌患者をSNB施行群、経過観察群の二群にランダム化し振り分け、追跡する。

SNB施行群でSN転移陽性の場合は即座にリンパ節郭清を行い、SNB未施行群は経過観察し、所属リンパ節の転移を認めた時点で郭清術を行い二群間でOSやDFSなど有意差を確認する。

Q：SCCでSNBを行う場合、手技の統一などにおいて問題ないか。

A：メラノーマにおけるSNBと同様であり、大きな問題はないと考える。

以上の発表と質疑の後、主査および副査の審査結果より、発表および質疑内容は適正なものであり、本論文は学位を授与するのに十分値する研究と判定された。