

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 小池 智之

横浜市立大学 大学院医学研究科

形成外科学

審 査 員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科	神経解剖学	教授	船越	健悟
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	生理学	准教授	宮崎	智之
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	外科治療学	講師	菅沼	伸康

博士の学位論文審査結果の要旨

Visualization of lower extremity lymphedema in the same cohort using ^{99m}Tc -human serum albumin and ^{99m}Tc -phytate lymphoscintigraphy with SPECT-CT

下肢リンパ浮腫同一患者に異なる放射性トレーサーを用いた
SPECT/CT リンパシンチグラフィの比較研究

[背景]

リンパ浮腫は、リンパ液の流れが制限されリンパ液がうっ滞することにより生じる難治性の浮腫である(Executive Committee of the International Society of Lymphology, 2020). リンパ浮腫の診断や評価には、患肢の周径、皮膚所見に加え、画像評価としてCT、超音波検査など体積を評価するものから、リンパシンチグラフィ、インドシアニングリーンを用いた近赤外線リンパ管蛍光観察法(以下、ICG蛍光リンパ管造影)、MRリンパ管造影、single-photon emission computed tomography-computed tomography (SPECT-CT)リンパシンチグラフィ(以下、SPECT/CTリンパシンチグラフィ)などのようにリンパ機能を評価する検査がある。近年のSPECT/CTリンパシンチグラフィは、機器の進歩及びエビデンスの蓄積によりリンパ浮腫の診断と評価が改善した。リンパシンチグラフィは、国際リンパ学会からも診断に推奨される検査であるが、世界的には、リンパシンチグラフィに関するプロトコルやガイドラインはなく、撮影条件、使用する放射性トレーサー、画像条件など統一された条件がないのが現状である。これまで、リンパ浮腫において異なる患者に異なる放射性トレーサーで評価した報告はあるが、同一患者に異なる放射性トレーサーで評価した報告はない。リンパシンチグラフィにおいて、どの放射性トレーサーが優れているかという見解もない。

我々は今回、同一患者で異なる放射性トレーサー(人血清アルブミン、フィチン酸)を使用する経験を得た。世界中で標準検査となっているリンパシンチグラフィにおいて、その画像描出に大きく影響する放射性トレーサーの違いが及ぼす画像の変化を調査し、人血清アルブミンとフィチン酸のどちらが下肢リンパ浮腫に対するSPECT/CTリンパシンチグラフィの検査に適しているか、検討を行った。

[対象]

2013年1月から2018年11月までの期間で、下肢リンパ浮腫の患者でSPECT/CTリンパシンチグラフィを施行した767例の連続した患者のうち、同一患者で別期間に人血清アルブミンとフィチン酸の2種の放射性トレーサーを用いてSPECT/CTリンパシンチグラフィを行った39症例を対象とした。そのうち、人血清アルブミンとフィチン酸の検査の期間で、国際リンパ浮腫

分類, Maegawa分類の重症度(Maegawa, et al., 2010)が進行した3例と2肢を除外し, 36症例46肢で後ろ向き研究として評価を行った。また深部静脈血栓症, 慢性心不全など内科疾患による浮腫は除外した。

[方法]

SPECT-CTリンパシンチグラフィから得られた画像をMaximum Intensity Projection(MIP)像に合成し比較をおこなった。それぞれの画像から, リンパ節の集積, 線状陰影, および皮膚逆流現象(DBF)を定性的に分析した。DBFをコントラスト対ノイズ比(Contrast Noise Ratio ; CNR)で, 線状陰影を背景(BG)のカウント数の平均値とSUVmaxとの比をSUVR(Standardized Uptake Values Ratio)と定義し, 定量的に分析し比較を行った。本研究は, 院内の倫理委員会の承認(B151105012)を得て, ヘルシンキ宣言の倫理指針に従って実施された。すべての患者から書面によるインフォームド・コンセントを得た。

[結果]

定性評価では, リンパ節, DBFの同定において, 2群間に有意差はなかった。しかし, 線状陰影の定性評価では, 非罹患側(人血清アルブミン: 24/24, 100%;フィチン酸塩: 10/24, 42%; $p < 0.001$)と罹患側(人血清アルブミン: 40/46, 87%;フィチン酸塩: 18/46, 39%; $p < 0.001$)ともに, フィチン酸で同定率が低く有意差を認めた。定量評価では, CNRは人血清アルブミン(12.5 ± 8.5)の方がフィチン酸塩(3.1 ± 3.1)よりも有意に高かった($p < 0.001$)。線状陰影のSUVRは, 非罹患側(人血清アルブミン, 17.4 ± 24.1 ;フィチン酸塩, 3.3 ± 1.6 ; $p = 0.002$)と罹患側(HSA, 13.8 ± 10.3 ;フィチン酸塩, 5.1 ± 3.6 ; $p = 0.005$)の両方で, 人血清アルブミンの方がフィチン酸塩よりも有意に高かった。

[考察]

人血清アルブミンで取得したMIP像は, フィチン酸塩よりも鮮明であり, 線状陰影, DBFともに良好に描出されていた。これまでの報告では, センチネルリンパ節生検や正常なリンパ管描出のためのリンパシンチグラフィに適した粒子サイズは50-70nmと報告されている(Strand, et al. 1989), 粒子径の小さい人血清アルブミン(2-3nm)では体表およびリンパ管内からの早期の排出が懸念されたが, 本研究では線状陰影, DBFの描出は良好であった。放射性トレーサーのリンパ管への取り込み及び輸送には, 粒子径だけでなく, リンパ液や間質液の温度とpH, 結合安定性などが, 影響も与えている(Szuba, et al. 2013)。さらにリンパ浮腫の患者では, リンパ管自体にも問題があり, 狭窄もしくは閉塞によりリンパ輸送能力が低下しており(Toyserkani, et al., 2017), 様々な要素が画像描出に関係している。

線状陰影の描出は, リンパ管の同定に関係し, 手術でのリンパ管吻合の可否に関わる。またDBFの描出は, 診断に大きく関わる。そして, SPECT/CTリンパシンチグラフィを用いることにより, さらに鮮明な画像を得ることができ, DBFだけでなく, DBF内もしくはその深部に存在する線状陰影の詳細な局在も確認できるようになっている。従来から使われてきた重症度評価だけでなく, リンパ管を特定する方法としてもSPECT/CTリンパシンチグラフィの臨

床的有用性が向上している(Iimura, et al., 2015). 人血清アルブミンを用いた SPECT-CT によるリンパシンチグラフィは、重症度評価だけでなく、リンパ管の同定にも有用であり、より正確な解剖学的評価が可能であった。今後、3 次元的なリンパ管解剖を評価できる画像診断の一つと発展することに期待している。

以上の論文要旨の説明の後、 質疑応答がなされた。

まず菅沼副査より、 以下の指摘と質問がなされた。

- ①. 重症度の違いで、アルブミンとフィチン酸で画像の描出に違いがあったか？
- ②. 後ろ向き解析なので、データのバラつきがあったと思うが、苦労した点は？
- ③. 今回の研究をもとに、今は投与量も変えてリンパ管が見やすくなっているが実際の手術ではどうか？

上記に対して、 以下の通り回答があった。

- ① 皮膚逆流現象の出現する部位で比較しているが、重症度分類ごとには今回は解析していない。皮膚逆流現象の形や面積などで今後比較はできるかもしれない。線状陰影に関しては、重症度が上がればフィチン酸で描出が悪かったが、差があったほどではない。カウント数で比較すると、重症度があがればフィチン酸の線状陰影のカウント数が上昇していたが、差があるわけではなかった。カウント数が上昇した理由は、リンパ管での停滞と考えている。
- ② 術前の検査として行うことが多いため、手術がどの程度影響するのか判断に苦慮した。しかし多くの症例で重症度が変化していなかった。画像評価の定性評価の報告がなく、色々な方法で試し試行錯誤したが、コントラスト比でまとめることとした。
- ③ ICG 造影では確認できなかった皮膚逆流現象の深部にあるリンパ管も同定できるようになっている。そのため、リンパ管の同定率は上がっている。

宮崎副査より、 以下の指摘と質問がなされた。

- ① 今回は全体での CNR や SUVR の評価だが、その値を使って臨床応用は可能なのか？
- ② もっと、ROI を細かく設定できると思う。データを集積することで、治療対象となるリンパ管の閾値が分かるかもしれない。リンパ浮腫の患者が多いのでこれからもデータを集めて発展させてほしい。

上記指摘と質問に対して、 以下の通り回答があった。

- ① CNR に関しては、カウント数が高値部位の遠位で、リンパ管静脈吻合を行うと 効果があ

る可能性があり今後の治療戦略となるかもしれない。今回の SUVR は、全体を測定したが、部分的に計測して比較すると、停滞したリンパ管を効率よく治療できるかもしれない。ただ、仮に 10 cm などで区切った場合、リンパ管は細いため、その 10 cm の中でどの部位が有効か探するのは難しいかもしれない。

② 今後、臨床への応用も検討する。

船越主査からは以下の指摘と質問がなされた。

- ①. 今回の研究は、DBF と線状陰影に焦点を当てているが、リンパ浮腫の診断にはリンパ節描出の消失も関係しているのではないか？評価すべきではなかったか？
- ② リンパ節の描出という点に限れば、投与量の調節などを行えば、結果も変わったのでは？フチン酸がリンパ節の描出に優れているという結果になったのでは？
- ③ 他施設ではなぜフチン酸をリンパシンチグラフィに使っているのか？
- ④ なぜ、フチン酸はリンパ管の描出が悪かったのか？
- ⑤ アルブミンに関して、一般的には、粒子径が小さいため血管内に漏れやすいとのことだが、この研究では違った。この違いはなぜか？

上記指摘と質問に対して、以下の通り回答があった。

- ① データとしては、リンパ節も測定したが、特にフチン酸の方で、カウント数が多すぎたため測定上は上限値で一定となり、統計処理はできないと判断した。また重症度の type1, 2 はリンパ節が描出されるものはあるが定量評価を行うにはカウント数が高く評価困難と判断した。
- ② 投与量の調整でリンパ節の描出の変化を出せるかもしれない。今回、120 分での画像で比較しているが、撮影時間を複数回行えば、リンパ節での描出の仕方で診断は可能と思う。しかし、重症度が進行した症例では比較できない。またリンパ節自体を私たちは治療対象としていないため、検討を今回行っていない。
- ③ 他施設では、時間差をあけて 2 回撮影しており、リンパ節の染まり方や DBF を評価して分類している。リンパ管は評価に入っていない。診断のための検査として行っている。
- ④ フチン酸の描出が悪いのはやはり粒子径が関与していると思う。フチン酸は、背景のカウント数も高かったが、線状陰影のカウント数も高かった。リンパ管の変性により、途中で放射性トレーサーが停滞している、もしくは注入部から流れていないのではないかと考えている。注入部は鉛板で遮蔽しているため、注入部からの拡散の様子は測定できていない。
- ⑤ リンパ浮腫では、リンパ管が変性、狭窄したため違いがでていていると考えている。フチン酸は変性したリンパ管では流れにくいと思う。実際、放射性トレーサーがどのようにリンパ管内を流れているか分からないので、複数回撮影して動態撮影を行うとわかるようになるかもしれない。

以上、質疑応答は適切になされた。本論文は SPECT/CT リンパシンチグラフィの解析を定量化した報告であり、今後さらなる臨床研究への発展が期待されるものとして、博士（医学）の学位授与に値すると判断された。