



Title	頭頸部原発皮膚悪性腫瘍における原発部位とリンパドレナージパターンに関する検討
Author(s)	西尾, 卓哉
Description	配架番号 : 2845
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15911号
Issue Date	2024-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15911
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/94743
Type	doctoral thesis
File Information	NISHIO_Takuya.pdf



学 位 論 文

頭頸部原発皮膚悪性腫瘍における
原発部位とリンパドレナージパターンに関する検討

(Study of lymphatic drainage patterns of malignant skin tumors
in the head and neck region)

2024 年 3 月

北 海 道 大 学

西 尾 卓 哉

Takuya Nishio

学 位 論 文

頭頸部原発皮膚悪性腫瘍における
原発部位とリンパドレナージパターンに関する検討

(Study of lymphatic drainage patterns of malignant skin tumors
in the head and neck region)

2024 年 3 月

北 海 道 大 学

西 尾 卓 哉

Takuya Nishio

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	2 頁
略語表	5 頁
緒言	6 頁
方法	9 頁
結果	15 頁
考察	32 頁
結論	38 頁
謝辞	39 頁
利益相反	40 頁
引用文献	41 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文として投稿中である。

1. Takuya Nishio, Taku Maeda, Kosuke Ishikawa, Naoki Murao, Kanako Fuyama,

Yuhei Yamamoto, Toshihiko Hayashi

Lymphatic drainage patterns for malignant skin tumors in the head and neck region: a single-center retrospective study

International Journal of Clinical Oncology

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 西尾卓哉、林利彦、前田 拓、石川耕資、村尾尚規、布山佳菜子、山本有平

頭頸部原発皮膚悪性腫瘍における原発部位とリンパドレナージパターンに関する
検討

第44回北大形成外科アカデミー，2022年12月10日・札幌

2. 西尾卓哉、林利彦、前田 拓、村尾尚規、石川耕資、山尾 健、林 成司、林

美貴、今石沙織、布山佳菜子、山本有平

頭頸部原発皮膚悪性腫瘍における原発部位とリンパドレナージパターンの解析と
予後に関する検討

第32回日本形成外科学会基礎学術集会，2023年10月19日・東京

要 旨

【背景と目的】

頭頸部皮膚原発悪性腫瘍のリンパドレナージ経路は他の部位と比較して非常に複雑であり、リンパ節転移経路の予測が非常に困難であると言われる。

当教室ではこれまでに、頬部悪性黒色腫や後頭部皮膚悪性腫瘍におけるリンパドレナージ経路に関する報告を行ってきた。その中で、浅頸リンパ節や後頭リンパ節といった浅頸部領域のリンパ節が重要な役割を担う可能性を報告した。これらの発表以降、頭頸部全体における皮膚原発腫瘍について、浅頸部領域のリンパ節を含めた詳細なリンパ節領域に分類し、より精度の高い方法でリンパドレナージ経路の評価を行ってきた。

本研究は、頭頸部全体におけるリンパドレナージ経路に関するデータを統計学的手法で解析することで、頭頸部皮膚悪性腫瘍における原発部位とリンパドレナージ経路の関連を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

本研究では、2010年5月～2022年6月に北海道大学病院形成外科でセンチネルリンパ節生検（sentinel lymph node biopsy: SLNB）または頸部郭清術を行った患者47例を対象とした。SLNB時にセンチネルリンパ節（sentinel lymph node: SLN）として指摘されたリンパ節領域、または頸部郭清術時に転移を認めたリンパ節領域をリンパドレナージのあったリンパ節領域として解析を行った。SLNB時は、標準的なSLN同定方法に加えてインドシアニングリーン（indocyanine green: ICG）蛍光造影法を併用した。原発部位は過去の報告に基づき、前頭部、頬・鼻部、口唇部、頭頂・後頭部、耳介部の5領域に分類した。

評価項目として、1.原発部位とリンパ節領域の関連、2.リンパ節領域間の関連、3.転移陽性リンパ節領域と遠隔転移の関連、4.組織型間のリンパドレナージパターンの比較の4つの項目について、それぞれFishierの正確検定を用いて統計学的に解析した。

【結果】

47例中40例が臨床的にリンパ節転移陰性であり、SLNBを施行した。40例中35例がSLN転移陰性で、5例が陽性であった。SLN転移陽性であった5例は、頸部郭清術を追加施行したが、全例でSLNの他のリンパ節に転移を認めなかった。SLN転移陰性であった35例中1例は、後に別のリンパ節領域に転移を生じたため、SLNB偽陰性と判定され、頸部郭清術を追加施行した。SLNBを施行した40例において、1例当たり平均2.98個のセンチネルリンパ節が平均1.85のリンパ節領域に認められた。

47 例中 7 例が臨床的にリンパ節転移陽性であり、頸部郭清術を施行し、全例で病理組織学的にリンパ節転移を確認した。この 7 例において、1 例あたり平均 2.28 個の転移陽性リンパ節が、平均 1.86 のリンパ節領域に認められた。

T 分類（American Joint Committee on Cancer: AJCC 第 8 版、病理学的分類）については、リンパ節転移を認めた症例は、悪性黒色腫では全て pT4a 以上、その他の組織型では全て pT2 以上の進行癌であった。脈管浸潤については、悪性黒色腫 2 例とメルケル細胞癌 1 例にリンパ管浸潤を認めた。また、有棘細胞癌 2 例と脂腺癌 1 例に静脈浸潤を認めた。さらに、有棘細胞癌 2 例に神経浸潤を認めた。

1. 原発部位とリンパ節領域の関連

全例では、耳下腺リンパ節へのリンパドレナージが最も多かった（20/47 例、43%）。耳下腺リンパ節は、特定の原発部位との間に有意な関連を示さなかったが、頭頂・後頭部との間に有意な負の関連を認めた（OR 0、 $p=0.021$ ）。

原発部位別では、頬・鼻部と浅頸リンパ節（OR 6.416、 $p=0.011$ ）、口唇部と Level IA・IB（IA: OR 18.5、 $p=0.005$ 、IB: OR not available、 $p<0.001$ ）、頭頂・後頭部と VA・後頭リンパ節・後耳介リンパ節（VA: OR 200、 $p<0.001$ 、後頭リンパ節: OR not available、 $p<0.001$ 、後耳介リンパ節: OR 40、 $p=0.004$ ）、耳介部と前耳介リンパ節（OR 30、 $P=0.005$ ）の間には有意な関連を認めた。

2. リンパ節領域間の関連

Level IA と IB（OR 15.5、 $p=0.009$ ）、前耳介リンパ節と Level IIB（OR 15.428、 $p=0.026$ ）、後頭リンパ節と Level VA（OR 40、 $p=0.004$ ）、Level III と IV（OR not available、 $p=0.042$ ）の間に有意な関連が認められた。一方、Level IB と耳下腺リンパ節との間には負の関連が認められた（OR 0.119、 $p=0.010$ ）。

3. 転移陽性リンパ節領域と遠隔転移の関連

Level VA へのリンパ節転移が遠隔転移と有意な関連を認めた（OR not available、 $p=0.003$ ）。

4. 組織型間のリンパドレナージパターンの比較

悪性黒色腫症例と有棘細胞癌症例のリンパドレナージパターンに類似性を認めた。

【考察】

1. 原発部位とリンパ節領域の関連について、全例では耳下腺リンパ節へ 43%と最も多くの症例でリンパドレナージを認め、頭頸部皮膚原発悪性腫瘍において重要なリンパドレナージ経路となっていることが示された。耳下腺リンパ節は、前頭部や頬・鼻部、耳介部などの多くの原発部位からリンパ流が流れるため特定の原発部位と有意な関連を示さなかったが、頭頂・後頭部との間に有意な負の関連を示した。このこと

から、後頭・頭頂部からは相対的に耳下腺リンパ節へリンパ流が流れにくいと言える。また原発部位別では、頬・鼻部における浅頸リンパ節、口唇部における Level I A・IB、頭頂・後頭部における Level VA・後頭リンパ節・後耳介リンパ節、耳介部における前耳介リンパ節において有意な関連を認め、一部の浅頸部領域のリンパ節が重要なリンパドレナージ経路となっていることが示された。

2. リンパ節領域間の関連について、Level IA と IB、前耳介リンパ節と IIB、後頭リンパ節と Level VA、Level III と IV の間に有意な関連が認められた。解剖学的位置を考慮すると、これらのリンパ節領域の関係は上流から下流への関係となっている可能性を示唆している。しかし、一方で Level IB と耳下腺リンパ節との間には負の関連が認められた。このことから、Level IB へ向かうリンパドレナージ経路と耳下腺リンパ節へ向かうリンパドレナージ経路は別の経路である可能性が示唆された。

3. 転移陽性リンパ節領域と遠隔転移の関連について、Level VA へのリンパ節転移が遠隔転移の有無と有意な関連が認められた。このことから Level VA へのリンパ節転移が遠隔転移のリスク因子となっていることが示された。頭頂・後頭部においては後頭リンパ節を介して、または原発巣から直接に Level VA に転移する場合があります、遠隔転移のリスクが高い部位と考えられる。

4. 組織型間のリンパドレナージパターンの比較について、悪性黒色腫症例と有棘細胞癌症例でリンパドレナージパターンに類似性を認めた。このことから頭頸部のリンパドレナージパターンは組織型による相違がない可能性が示唆された。他の組織型を含め、より症例数を増やした検討が望まれる。

過去に、本研究のように浅頸部領域のリンパ節を詳細に分類して統計学的な解析を行った報告は存在しない。本研究の結果は、頭頸部皮膚悪性腫瘍のリンパドレナージ経路を理解する上で重要な意義を持ち、臨床的な意思決定や治療計画に役立つ情報となることが示唆された。さらなる研究や臨床応用により、頭頸部皮膚悪性腫瘍の予後改善に寄与することが期待される

【結論】

本研究結果は、頭頸部原発皮膚悪性腫瘍のリンパドレナージ経路において、原発部位と浅頸部領域のリンパ節を含めたリンパ節領域の関連性、リンパ節領域間の関連性、転移陽性リンパ節領域と遠隔転移の関連性を明らかにした重要な知見であるといえる。

略 語 表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

AAO-HNS	American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BN	buccal nodes
ICG	indocyanine green
JSPS-CDB	Japan Society of Plastic Surgery Clinical Database
MM	Malignant melanoma
ON	occipital nodes
OR	odds ratio
PAN	preauricular nodes
PN	parotid nodes
RAN	retroauricular nodes
SCC	Squamous cell carcinoma
SCN	superficial cervical node
SD	standard deviation.
SLN	sentinel lymph node
SLNB	sentinel lymph node biopsy

緒 言

近年、皮膚悪性黒色腫および非悪性黒色腫皮膚がんの罹患率は、特に白人人口において増加している (Berwick et al, 2020; Karia et al, 2012; Lomas et al, 2012; Robsahm et al, 2015; Skanjeti et al, 2021)。それに比較して日本における皮膚がんの罹患率は低い、同様に増加傾向を示している (Ogata, 2023; Cancer statistic update)。中でも悪性黒色腫や有棘細胞癌は致死率が高く (Berwick et al, 2020)、頭頸部領域の悪性黒色腫による所属リンパ節への転移は、非常に予後の悪い徴候とされている (Roses et al, 1980)。

悪性黒色腫、有棘細胞癌、メルケル細胞癌などの皮膚悪性腫瘍の治療に際しては、SLNB が標準的に行われる。SLN は原発巣からリンパ流が最初に到達するリンパ節とされ、SLN に転移を認めなければそれより下流のリンパ節への転移はないと判断される。SLNB の結果は、頸部郭清術の適応を含め、治療方針を決定する上で非常に重要になる。

頭頸部に発生する悪性腫瘍の中で、口腔癌、咽頭癌、喉頭癌などではリンパドレナージ経路に関する報告が比較的多く存在する。近年では、これらの癌の臨床的にリンパ節転移を認めない症例において、転移しやすいリンパ節領域のみを郭清する選択的頸部郭清術が行われる (Civantos et al, 2010; Robbins et al, 1998; Wang et al, 2012; Werner et al, 2003)。選択的郭清術は根治的頸部郭清術と比較して、手術侵襲の低減、機能温存が期待できる。しかし、頭頸部皮膚原発悪性腫瘍におけるリンパドレナージ経路は、その他の頭頸部癌や頭頸部以外の皮膚悪性腫瘍と比較して、非常に複雑であり、また個人差が大きく、リンパ節転移経路の予測を困難にしている (Pan et al, 2008; Suami et al, 2005)。そのため、頭頸部皮膚原発悪性腫瘍における郭清範囲については、ガイドラインを含め明確に示されているものは存在しない。

また頭頸部皮膚悪性腫瘍の特徴として、浅頸部領域のリンパ節への転移が重要となることが報告されている (Janković et al, 2021; O'Hara et al, 2011; Creighton et al, 2016)。しかし、原発部位別と浅頸部リンパ節領域の関連を詳細に検討した報告は存在しない。また、頸部郭清術の際の浅頸部領域のリンパ節の扱いに関して明確に示したガイドラインは存在しない。

このため、頭頸部原発皮膚悪性腫瘍におけるリンパドレナージ経路に関する研究が発展し、精度の高い SLNB や選択的頸部郭清術の範囲の決定が可能になることで、手術侵襲の低減や予後の改善に繋がることが望まれる。

頭頸部皮膚原発悪性腫瘍におけるリンパドレナージ経路に関する過去の報告では、SLNB の結果から原発部位と SLN の位置関係を検討したものが複数存在する (de Wilt et al, 2004; O'Brien et al, 1995; Pan et al, 2008; Reynold et al, 2009; Sutton et al, 2012; Uren et al, 2003; Vauterin et al)。これらの報告により、原発部位が耳介より前方の場合は Level I -III お

よび耳下腺リンパ節へ、耳介より後方の場合は Level II-V および後頭リンパ節へリンパドレナージ割合が高いことが知られている。しかしこれらの報告において、浅頸部領域のリンパ節についてはほとんど考慮されていない。また、これらの報告は、SLNB 時にリンパシンチグラフィ、ガンマプローブ法、色素法の3法のいずれかまたは複数を併用して施行しているが、SLN の検出精度には限界があり、その偽陰性率の高さが問題として挙げられる。

過去に我々は、頭頸部皮膚および粘膜原発の悪性黒色腫における ICG 蛍光造影法の有用性と頰部リンパ節などの interval node の重要性を報告した (Hayashi et al, 2011)。また、頰部原発の皮膚悪性黒色腫において、耳下腺リンパ節、顎下リンパ節、浅頸リンパ節が重要なリンパドレナージ経路である可能性について報告した (Hayashi et al, 2012)。さらに、頭頂部および後頭部皮膚原発の悪性腫瘍において、高い割合でリンパ流が後頭リンパ節、Level II、Level V のリンパ節に向かうことを報告した (Maeda et al, 2017)。これらの知見は、頭頸部皮膚悪性腫瘍のリンパドレナージ経路の研究において重要なものである。

上述の報告以降、我々は悪性黒色腫以外の癌腫を含め、多くの頭頸部原発皮膚悪性腫瘍に対して、SLNB または頸部郭清術を施行することでリンパドレナージ経路の評価を行ってきた。また、早期から浅頸部領域のリンパ節の重要性に着目し、これを詳細に区別し評価してきた。さらに、SLNB の際にはリンパシンチグラフィ、色素法、ガンマプローブ法という標準的な同定方法に加え、ICG 蛍光造影法を併用することで検出精度の向上を図ってきた。

そこで本研究は、これらのデータを統計学的手法で解析することで頭頸部原発皮膚悪性腫瘍における原発部位とリンパドレナージ経路の関連を明らかにすることを目的とした。以上より、本研究は以下の4つの具体的目的を設定し統計学的解析を行った。

1. 原発部位とリンパ節領域の関連を明らかにする
2. リンパ節領域間の関連を明らかにする
3. 転移陽性リンパ節領域と遠隔転移の関連を明らかにする
4. 組織型間のリンパドレナージパターンの比較を行う

本研究により、頭頸部皮膚原発悪性腫瘍のリンパドレナージパターンに関して、いくつかの新しい知見が得られた。耳下腺リンパ節は多くの原発部位において重要なリンパドレナージ経路であるが、頭頂・後頭部からはリンパ流が相対的に流れにくいことが示された。一部の原発部位において、浅頸部領域のリンパ節が重要なリンパドレナージ経路となっていることが示された。また、一部のリンパ節領域間が上流・下流の関係や別のリンパドレナージ経路となっている可能性が示された。さらに、Level

VA へのリンパ節転移が遠隔転移のリスク因子となっていることが示された。加えて、組織型間でリンパドレナージパターンに相違はない可能性が示された。これらの知見は頭頸部皮膚悪性腫瘍の診断や治療成績の改善に寄与することが期待できる。ここに研究の詳細を報告する。

方 法

本研究は北海道大学病院研究倫理審査委員会に承認され、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従って実施した。また、インフォームド・コンセントはすべての患者から得られている。

1. 対象

対象患者を表1にまとめた。対象期間は2010年5月1日から2022年6月30日までとし、対象患者は当該期間内に北海道大学病院形成外科でSLNBまたは頸部郭清術を受け、リンパドレナージパターンを評価できた頭頸部原発皮膚悪性腫瘍患者とした。症例は日本形成外科学会データベース（Japan Society of Plastic Surgery Clinical Database: JSPS-CDB）より後ろ向きに集積した。対象期間中に北海道大学病院形成外科でSLNBまたは頸部郭清術を施行した頭頸部原発皮膚悪性腫瘍患者は54例であった。臨床的リンパ節転移陽性であり頸部郭清術を施行したが病理組織学的にリンパ節転移を認めなかった3例、患者希望等で下記治療フローに則った治療を行わなかった2例、病歴および治療経過が不明確であった2例を除外し、47例を対象とした。男性27例、女性20例で、平均年齢は67.4歳（標準偏差18.2歳）、平均観察期間は38.7か月（標準偏差32.7か月）であった。癌腫別では、悪性黒色腫16例、有棘細胞癌20例、メルケル細胞癌4例、脂腺癌3例、その他にbasaloid and squamous cell tumor、pigmented epithelioid melanocytoma、malignant proliferating trichlellmal neoplasmが各々1例ずつであった。

腫瘍は紹介元医療機関または当科で部分切除生検または全切除生検を施行し、北海道大学病院病理部で組織学的診断を行った。触診およびエコー、CT、PET-CTによる画像検査で臨床的リンパ節転移の有無を評価し、SLNBまたは頸部郭清術の適応を判断した。悪性黒色腫、有棘細胞癌、メルケル細胞癌に関しては、全米総合がん情報ネットワークガイドライン（National Comprehensive Cancer Network guidelines: NCCN guidelines®）および皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン（日本皮膚科学会／日本皮膚悪性腫瘍学会編）に準拠してSLNBの適応を決定した。脂腺癌、basaloid and squamous cell tumor、pigmented epithelioid melanocytoma、malignant proliferating trichlellmal neoplasmに関しては、国内、海外を通して明確な診療ガイドラインが存在しないが、過去の文献報告よりリンパ節転移することが知られるため、患者の同意を得てSLNBまたは頸部郭清術を施行した（Boyd et al, 2011; Singh et al 2018; Ward et al 2006）。

原発部位は過去の報告に基づき、前頭部（5例）、頬・鼻部（23例）、口唇部（8例）、頭頂・後頭部（6例）、耳介部（5例）の5領域に分類した（図1）。境界線と

して、解剖学的に明瞭である鼻唇溝、外眼角と外耳道を結ぶ線、耳底線を延長した線を設定した。

表 1 : 対象症例

		N=47
Sex	Male	27 (57%)
	Female	20 (43%)
Age, years	Mean	67.4
	SD	18.2
	Range	12-96
Postoperative follow-up, months	Mean	38.7
	SD	32.7
	Range	2-117
Type of tumor	Malignant melanoma	16 (34%)
	Squamous cell carcinoma	20 (43%)
	Merkel cell carcinoma	4 (9%)
	Sebaceous carcinoma	3 (6%)
	Other	4 (9%)
Primary lesion	Frontal region	5 (11%)
	Buccal/Nasal region	23 (49%)
	Lip region	8 (17%)
	Parietal/Occipital region	6 (13%)
	Auricular region	5 (11%)

SD, standard deviation.

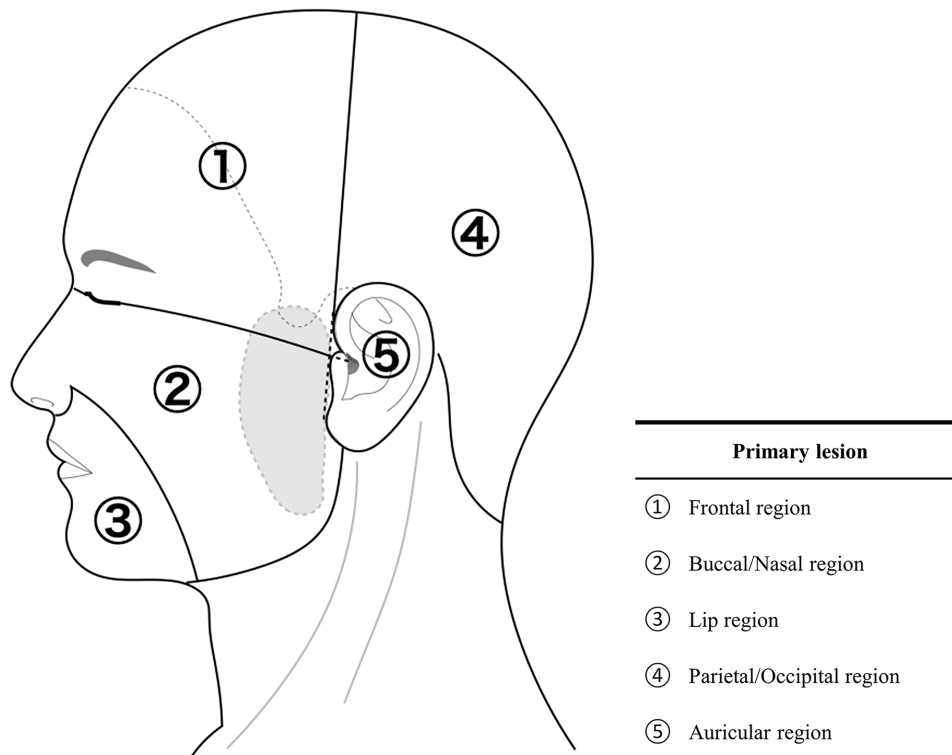


図 1：原発部位の分類

原発部位を①前頭部、②頬・鼻部、③口唇部、④頭頂・後頭部、⑤耳介部の⑤領域に分類した。

2. 診断と治療フロー

2.1. SLNB

臨床的リンパ節転移陰性と判断された 40 例に対し、腫瘍の広範囲切除と併せて SLNB を施行した。SLNB に際しては、以下の 4 つの方法を併用した。

・リンパシンチグラフィ

手術の 2 時間前に施行した。RI トレーサーとして ^{99m}Tc フチン酸 (2.5mCi/ml) を 0.2ml ずつ腫瘍辺縁の 4~8 箇所皮内注射し、15 分像を撮像し SLN を同定した。ただし、腫瘍が全切除生検されている場合は切除縁に皮内注射した。

・ガンマプローブ法

術中に施行した。ガンマプローブ (GAMMA FINDER II[®], W.O.M. WORLD OF MEDICINE, Berlin, Germany) を使用して RI 集積した SLN を同定した。また、摘出後の

リンパ節およびバックグラウンドの線量を測定し、バックグラウンドの10倍以上の線量を示すリンパ節をSLNとした。

- ・色素法

手術直前に施行した。RIトレーサー注入部位と同部位に1%パテントブルー溶液（パテントブルー, FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, Osaka, Japan, 院内製剤）を0.2mlずつ皮内注射し、SLN摘出時にSLNの青染を確認した。また、パテントブルーは日本では医薬品として承認、市販化されていないため、院内製剤として作成し患者より書面で同意を得た上で使用した。

- ・ICG 蛍光造影法

手術直前に施行した。RIトレーサー注入部位と同部位に2.5mg/mlのICG溶液（ジアグノグリーン®注射用25mg, DAIICHI SANKYO COMPANY, Tokyo, Japan）を0.2mlずつ皮内注射し、近赤外光カメラ（Photodynamic Eye®, 浜松ホトニクス）を使用してSLNを同定した。また、ジアグノグリーン®注射用25mgのSLNBに対する適応疾患は乳癌と悪性黒色腫のみであるため、その他の癌腫に使用する場合は患者より書面で適応外使用の同意を得た上で使用した。

病理組織検査でSLNに転移を認めた場合は頸部郭清術を追加施行した。ただし、SLNに転移を認めなかったが、後に別のリンパ節に転移を来した場合はSLNBが偽陰性であったと判断して、頸部郭清術を追加施行した。

2.2. 頸部リンパ節郭清術

臨床的リンパ節転移陽性と診断された7例は、頸部郭清術を施行し病理組織学的検査でリンパ節転移を確認した。

頸部郭清術の郭清範囲については、過去の報告（Kurooka et al, 2013）を参考に、臨床所見、画像検査、SLNBの結果などを総合的に判断して、症例に応じて郭清範囲を決定した。

3. リンパドレナージパターンの解析

リンパ節は、米国耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会（American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery: AAO-HNS）における頸部リンパ節分類を基に、Level IA からLevel VB、耳下腺リンパ節、以下浅頸部領域のリンパ節である浅頸リンパ節、前耳介リンパ節、後耳介リンパ節、後頭リンパ節、頬部リンパ節に分類した（Robbins et al,

2008)。外頸静脈リンパ節と耳介下リンパ節は臨床的に区別が困難な場合が多いため、浅頸リンパ節と総称した。耳介下部で耳下腺に近接しているリンパ節については、耳下腺被膜内にあるものを耳下腺リンパ節、耳下腺被膜外にあるものを浅頸リンパ節とした。

過去の我々の方法と同様に、SLN または頸部郭清術の際に転移を認めたリンパ節を原発部位からのリンパドレナージを認めたリンパ節として解析を行った (Hayashi et al, 2012; Maeda et al, 2017)。

4. 変数

本研究では、以下の変数を分析の対象とした。

1. 年齢
2. 性別
3. 組織型：悪性腫瘍の組織型を患者の病理組織学的診断報告書から抽出した。組織型には、悪性黒色腫、有棘細胞癌、メルケル細胞癌、脂腺癌、basaloid and squamous cell tumor、pigmented epithelioid melanocytoma、malignant proliferating trichlemmal neoplasm が含まれる。
4. 腫瘍の原発部位: 悪性腫瘍の原発部位を、前頭部、頬・鼻部、口唇部、頭頂・後頭部部、耳介部の5つの領域に分類とした。
5. リンパドレナージパターン：SLN、または頸部郭清術の際に転移陽性であったリンパ節領域をリンパドレナージパターンとして、AAO-HNS 分類 (Robbins et al, 2008) に基づき、Level IA から Level VB、耳下腺リンパ節、浅頸リンパ節、前耳介リンパ節、後耳介リンパ節、後頭リンパ節、頬部リンパ節に分類した。
6. 遠隔転移の有無

5. 統計学的解析手法

本研究デザインは後向き単一施設研究であり、以下の4項目について検討した。

1. 原発部位とリンパ節領域の関連

特定の原発部位と、その原発部位からリンパドレナージを受ける個々のリンパ節領域の間に関連があるかを Fisher の正確検定を用いて検討した。またオッズ比も算出した。

2. リンパ節領域間の関連

リンパ節領域間の関連性については、異なる2つのリンパ節領域間においてリンパドレナージパターンの間に関連性があるかを Fisher の正確検定を用いて検討した。また、オッズ比も算出した。

3. 転移陽性リンパ節領域と遠隔転移の関連

転移陽性リンパ節領域と遠隔転移については、特定のリンパ節領域に転移した症例において、遠隔転移の有無との間に関連性があるかを Fisher の正確検定を用いて検討した。また、オッズ比も算出した。

4. 組織型間のリンパドレナージパターンの比較

悪性黒色腫、有棘細胞癌、メルケル細胞癌、脂腺癌の4つの組織型において、それぞれ1と同様に、原発部位とリンパ節領域の関連を Fisher の正確検定を用いて検討した。またオッズ比も算出した。そして、各組織型のリンパドレナージパターンを比較した。

いずれも、統計学的解析には JMP® Pro, version 16.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を使用し、両側検定で有意水準は 0.05 未満とした。

結 果

1. 対象症例

47 例中 40 例が、臨床的リンパ節転移陰性と判断され、SLNB を施行した。その結果、40 例中 35 例が SLN 転移陰性、5 例が SLN 転移陽性であった。この 5 例は、追加で頸部郭清術を施行したが SLN 以外に転移を認めた症例はなかった。また、この 5 例において、郭清術後の経過観察中に郭清範囲内および郭清範囲外の頸部リンパ節に転移を来した症例はなかった。ただし SLN 転移陰性であった 1 例（SLNB を施行した 40 例中 1 例、2.5%）は、後に別の頸部リンパ節に転移を生じたため、SLNB 偽陰性と判断し、追加の頸部郭清術を施行した。SLNB を受けた 40 例の患者において、1 例当たり平均 1.85 のリンパ節領域に、平均 2.98 個の SLN が認められた。

47 例 7 例が、臨床的にリンパ節転移陽性と判断され、頸部郭清術を施行した。これら 7 例の患者において、1 例あたり平均 1.86 のリンパ節領域に、平均 2.28 個の転移陽性リンパ節が認められた。この 7 例において、郭清術後の経過観察期間中に郭清範囲内および郭清範囲外の頸部リンパ節に転移を来した症例はなかった。

郭清範囲については、頸部郭清術を施行した 13 例中 9 例に保存的頸部節郭清術（Level I A～VB）と耳下腺浅葉切除を、4 例に上頸部郭清術（Level I A～Ⅲ）と耳下腺浅葉切除を施行した。また頭頂・後頭部原発腫瘍においては後頭リンパ節の郭清を追加した。

47 例中 8 例の患者が追跡期間中に遠隔転移を生じた。この 8 例中 1 例は臨床的に陽性で郭清術を施行した症例で、3 例は SLN 陽性で郭清術を施行した症例で、4 例は SLN 陰性で郭清術を施行しなかった症例であった。

表 2 に、悪性黒色腫、有棘細胞癌、メルケル細胞癌、脂腺癌の T 分類（AJCC 第 8 版、病理学的分）別の症例数およびリンパ節転移症例数を示す。脂腺癌の症例は全例が眼瞼原発であったため、眼瞼癌の T 分類に従って分類した。また眼瞼原発の有棘細胞癌症例はなかった。結果として、リンパ節転移した症例は悪性黒色腫では全て pT4a 以上、その他の組織型では全て pT2 以上の進行癌であった。

表 3 に、病理組織学的検査での脈管浸潤の有無と、リンパ節転移症例数を示す。悪性黒色腫 16 例中 2 例にリンパ管浸潤を認めた。有棘細胞癌 20 例中 2 例に静脈浸潤を認め、他の 2 例に神経浸潤を認めた。メルケル細胞癌 4 例中 1 例にリンパ管浸潤を認めた。そして、脂腺癌 3 例中 1 例に静脈浸潤を認めた。結果として、悪性黒色腫とメルケル細胞癌においては、リンパ管浸潤例でリンパ節転移率が高かった。有棘細胞癌においては、静脈浸潤例でリンパ節転移率が高く、神経浸潤例で低かった。脂腺癌においては、静脈浸潤例でリンパ節転移を認めなかった。

表 2 : T 分類 (AJCC 第 8 版、病理学的分類) 別症例数およびリンパ節転移症例数

Histological type	T stage	Total cases, n	Cases with metastatic LN, n (%)
Malignant melanoma (n=16)	pTis	1	0 (0%)
	pT1a	2	0 (0%)
	pT1b	2	0 (0%)
	pT2a	3	0 (0%)
	pT3a	1	0 (0%)
	pT4a	5	3 (60%)
	pT4b	2	1 (50%)
Squamous cell carcinoma (n=20)	pT1	1	0 (0%)
	pT2	13	5 (38%)
	pT3	6	1 (17%)
Merkel cell carcinoma (n=4)	pT1	2	0 (0%)
	pT2	2	2 (100%)
Sebaceous carcinoma (n=3)	pT2c	1	0 (0%)
	pT3a	1	0 (0%)
	pT3b	1	1 (100%)

脂腺癌は眼瞼腫瘍の T 分類に準じて分類, AJCC, American Joint Committee on Cancer

表 3 : 脈管浸潤の有無とリンパ節転移症例数

Histological type			Total cases; n	Cases with metastatic LN, n (%)
Malignant melanoma (n=16)	lymphatic invasion	+	2	1 (50%)
		—	14	4 (29%)
Squamous cell carcinoma (n=20)	venous invasion	+	2	1 (50%)
		—	18	5 (28%)
	nerve invasion	+	2	0 (0%)
		—	18	6 (33%)
Merkel cell carcinoma (n=4)	lymphatic invasion	+	1	1 (100%)
		—	3	1 (33%)
Sebaceous carcinoma (n=3)	venous invasion	+	1	0 (0%)
		—	3	1 (33%)

2. 原発部位とリンパ節領域の関連

表4に原発部位とリンパ節領域の関連を示す。p値が有意水準を下回り、かつオッズ比が1より大きい項目を赤色で示し、有意な関連があることを意味する。p値が有意水準を下回り、かつオッズ比が1より小さい項目を青色で示し、負の関連があることを意味する。

全原発部位（47例）では、耳下腺リンパ節へのリンパドレナージが最も多く（47例中20例、43%）、次いでLevel IB（47例中15例、32%）、浅頸リンパ節（47例中14例、30%）へのリンパドレナージが多かった。

表 4：原発部位とリンパ節領域の関連

	IA	IB	IIA	IIB	III	IV	VA	VB	PN	SCN	PAN	RAN	ON	BN
Frontal region (n = 5)														
Lymphatic drainage, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (80%)	0 (0%)	2 (40%)	1 (20%)	0 (0%)	1 (20%)
p-value	1.000	0.161	1.000	0.285	1.000	1.000	1.000	—	0.148	0.302	0.080	0.372	1.000	0.203
OR	0	0	0	2.833	0	0	0	—	6.5	0	8.666	3.25	0	10.25
Buccal/Nasal region (n = 23)														
Lymphatic drainage, n (%)	2 (9%)	7 (30%)	1 (4%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (48%)	11 (48%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
p-value	0.666	1.000	1.000	0.010*	0.489	1.000	0.021*	—	0.561	0.011*	0.049*	0.109	0.109	1.000
OR	0.476	0.875	1.045	0.075	0	0	0	—	1.527	6.416	0	0	0	1.045
Lip region (n=8)														
Lymphatic drainage, n (%)	4 (50%)	8 (100%)	1 (13%)	1 (13%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
p-value	0.005*	<0.001*	0.314	0.667	0.314	1.000	0.571	—	0.113	0.084	0.571	1.000	1.000	1.000
OR	18.5	—	5.428	0.476	5.428	0	0	—	0.150	0	0	0	0	0
Parietal/Occipital region (n = 6)														
Lymphatic drainage, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (50%)	1 (17%)	1 (17%)	5 (83%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (50%)	4 (67%)	0 (0%)
p-value	1.000	0.156	1.000	0.100	0.241	0.127	<0.001*	—	0.031*	0.158	1.000	0.004*	<0.001*	1.000
OR	0	0	0	4.857	8	—	200	—	0	0	0	40	—	0
Auricular region (n = 5)														
Lymphatic drainage, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	4 (80%)	3 (60%)	3 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
p-value	1.000	0.161	1.000	0.057	1.000	1.000	0.511	—	0.148	0.148	0.005*	1.000	1.000	1.000
OR	0	0	0	7.5	0	0	1.85	—	6.5	4.227	30	0	0	0
Total (n = 47)	6 (13%)	15 (32%)	2 (4%)	10 (21%)	2 (4%)	1 (2%)	6 (13%)	0 (0%)	20 (43%)	14 (30%)	5 (11%)	4 (9%)	4 (9%)	2 (4%)

*p<0.05, Fisher's exact test, two-tailed. —, not available; BN, buccal nodes; ON, occipital nodes; OR, odds ratio; PAN, preauricular nodes; PN, parotid nodes; RAN, retroauricular nodes; SCN, superficial cervical node

Blue markings indicate significant associations, Red markings indicate negative associations

前頭部（5例）では、耳下腺リンパ節へのリンパドレナージが最も多く（5例中4例、80%）、次いでLevel IIBと前耳前リンパ節（ともに5例中2例、40%）へのリンパドレナージが多かった（図2）。

そして、前頭部と有意な関連を示したリンパ節はなかった。

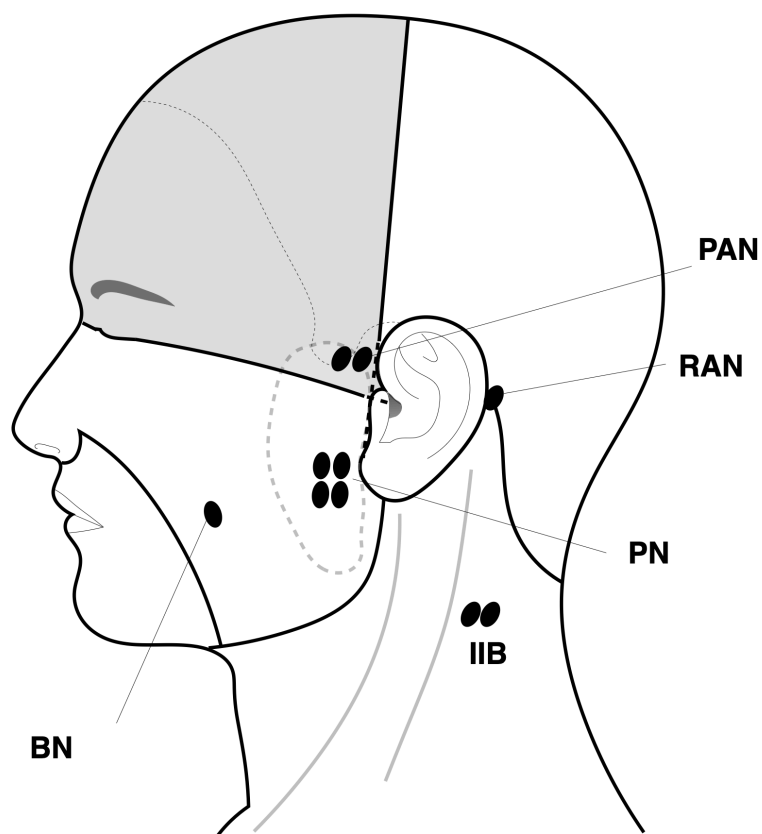


図2：前頭部のリンパドレナージパターン

前頭部（グレーで示す領域）原発腫瘍症例における SLN の位置を ● でプロットした。前頭部原発腫瘍症例においては頸部郭清術を施行した症例はなかった。

BN, buccal nodes; PAN, preauricular nodes; PN, parotid nodes; RAN, retroauricular nodes

頬・鼻部（23例）では、耳下腺リンパ節および浅頸リンパ節へのリンパドレナージが最も多く（ともに23例中11例、48%）、次いでLevel IIB（23例中7例、30%）へのリンパドレナージが多かった（図3）。

そして、頬・鼻部と浅頸リンパ節との間に有意な関連を認めた（OR=6.416、 $p=0.011$ ）。一方、Level IIB（OR=0.075、 $p=0.010$ ）、Level VA（OR=0、 $p=0.021$ ）、前耳介リンパ節（OR=0、 $p=0.049$ ）との間に負の関連を認めた。このことは、浅頸リンパ節が頬・鼻部領域における重要なリンパドレナージ経路であることを示す。一方、頬・鼻部領域からLevel IIBやLevel VAなどの頸部後方のリンパ節へは相対的にリンパ流が流れにくいことを示す。

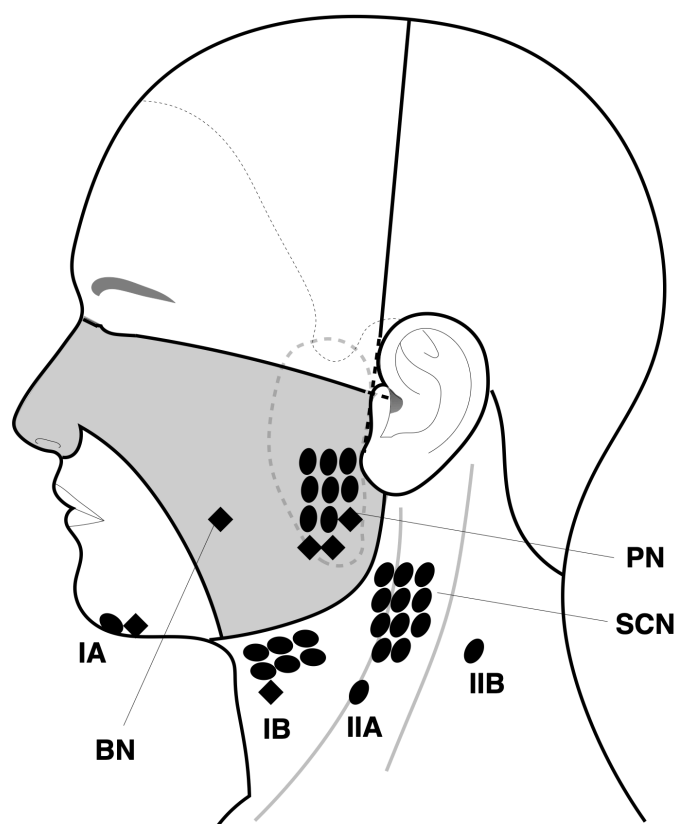


図3：頬・鼻部のリンパドレナージパターン

頬・鼻部（グレーで示す領域）原発腫瘍症例におけるSLNの位置を●で、郭清時転移陽性リンパ節の位置を◆としてプロットした。

BN, buccal nodes; PN, parotid nodes; SCN, superficial cervical node

口唇部（8例）では、Level IB へのリンパドレナージを全例（8例中8例、100%）で認め、Level IA へはその半数（8例中4例、50%）において認めた（図4）。

そして、口唇部と Level IA/ I B の両者との間に有意な関連が認められた（Level IA : OR=18.5、 $p=0.005$ 、Level IB : OR not available、 $p<0.001$ ）。このことは、Level IA と Level IB が口唇部における重要なリンパドレナージ経路であることを示す。

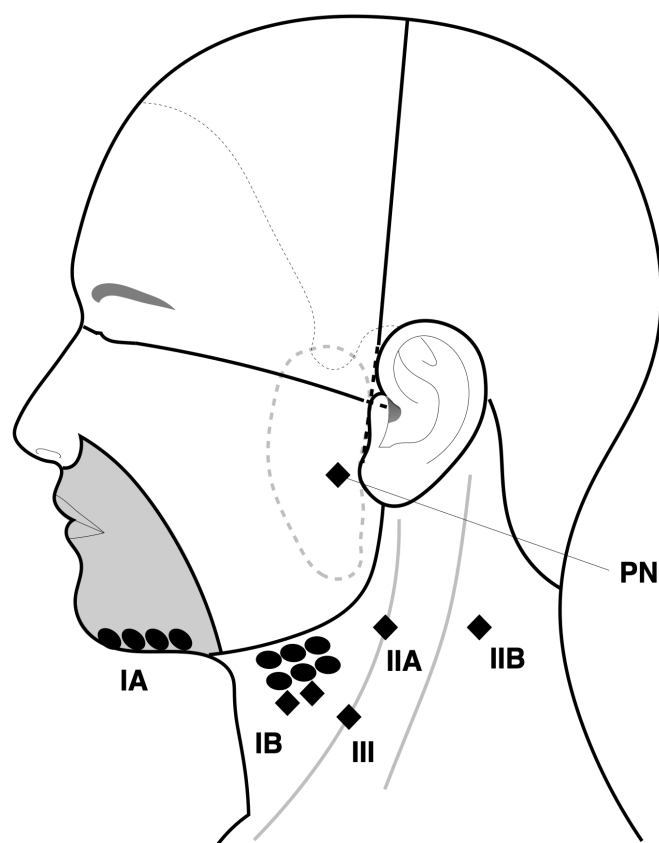


図4：口唇部のリンパドレナージパターン

口唇部（グレーで示す領域）原発腫瘍症例における SLN の位置を ● で、郭清時転移陽性リンパ節の位置を ◆ としてプロットした。PN, parotid nodes

頭頂・後頭部（6例）では、Level VA へのリンパドレナージが最も多く（6例中5例、83%）、次いで後頭リンパ節（6例中4例、67%）、後耳介リンパ節および Level IIB（ともに3/6例中3例、50%）の順であった（図5）。

そして、頭頂・後頭部と Level VA（OR=200、 $p<0.001$ ）、後頭リンパ節（OR not available、 $p<0.001$ ）、後耳介リンパ節（OR=40、 $p=0.004$ ）との間に有意な関連がみられた。一方で、耳下腺リンパ節との間に負の関連を認めた（OR=0、 $p=0.031$ ）。このことは、Level VA、後頭リンパ節、後耳介リンパ節が頭頂・後頭部における重要なリンパドレナージ経路であることを示す。一方で、頭頂／後頭部領域から耳下腺リンパ節へは相対的にリンパ流が流れにくいことを示す

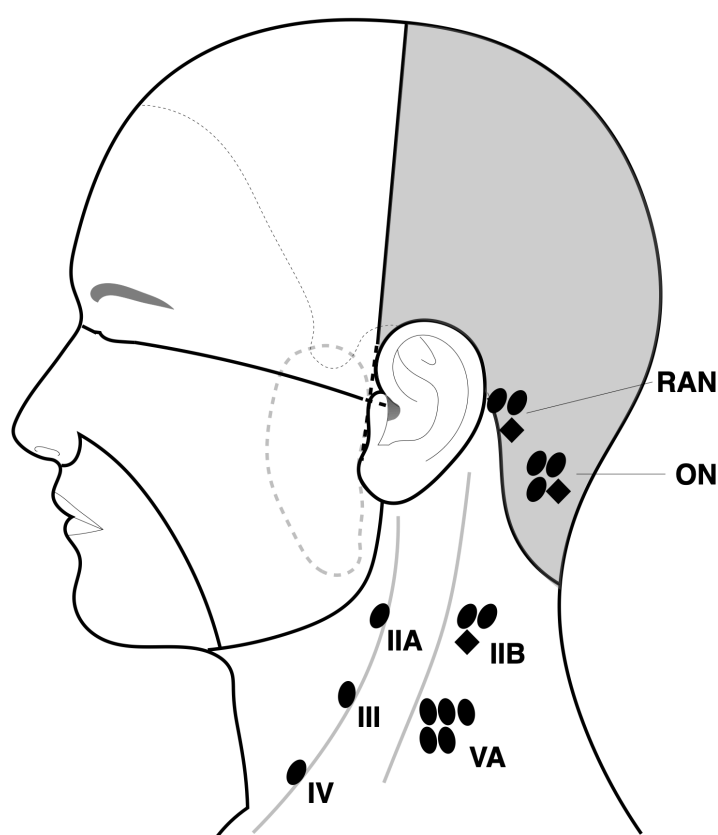


図5：頭頂・後頭部のリンパドレナージパターン

頭頂・後頭部（グレーで示す領域）原発腫瘍症例における SLN の位置を ● で、郭清時転移陽性リンパ節の位置を ◆ としてプロットした。ON, occipital nodes; RAN, retroauricular nodes

耳介部（5例）では、耳下腺リンパ節へのリンパドレナージが最も多く（5例中4例、80%）、次いでLevel IIB、浅頸リンパ節、前耳介リンパ節へのリンパドレナージ（いずれも5例中3例、60%）が多かった（図6）。

そして耳介部と前耳介リンパ節との間に有意な関連を示した（OR=30、 $p=0.005$ ）。このことから、前耳介リンパ節は耳介領域における重要なリンパドレナージ経路であることが示された。

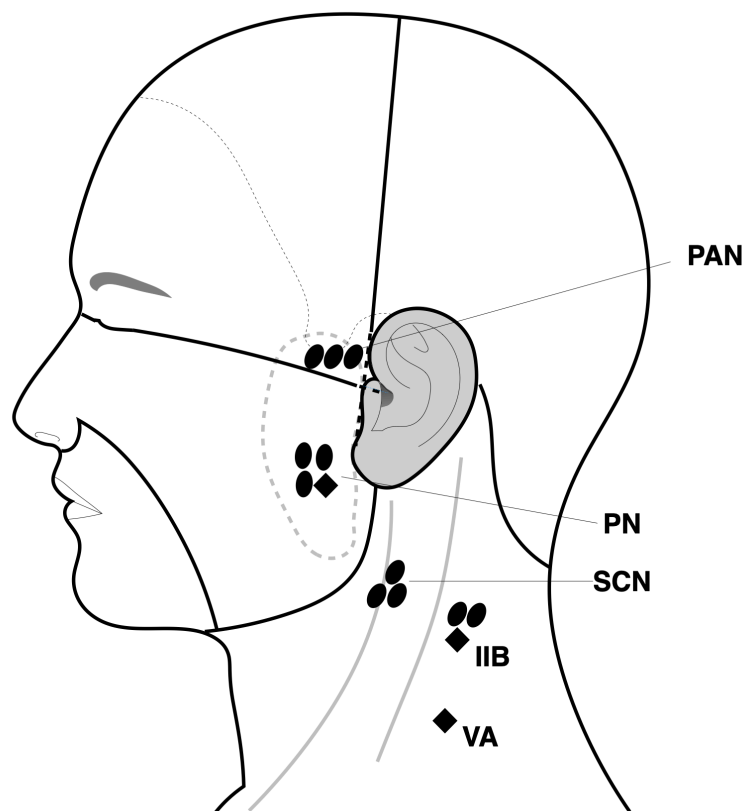


図6：耳介部のリンパドレナージパターン

耳介部（グレイで示す領域）原発腫瘍症例におけるSLNの位置を●で、郭清時転移陽性リンパ節の位置を◆としてプロットした。PAN, preauricular nodes; PN, parotid nodes; SCN, superficial cervical node

3. リンパ節領域間の関連

表5にリンパ節領域間の関連を示す。Level IAとLevel IBの間（OR=15.5、 $p=0.009$ ）、後耳介リンパ節とLevel IIBの間（OR=15.428、 $p=0.026$ ）、後頭リンパ節とLevel VAの間（OR=40、 $p=0.004$ ）、Level IIIとLevel IVの間（OR: not available、 $p=0.042$ ）に有意な関連を認めた。一方、Level IBと耳下腺リンパ節との間には負の関連を認めた（OR=0.119、 $p=0.010$ ）（図7）。

表 5 : リンパ節領域間の関連

	IB	IIA	IIIB	IIIC	IV	VA	VB	PN	SCN	PAN	RAN	ON	BN
Level I A	p-value OR	0.009* 15.5	0.241 8	1.000 0.711	0.241 8	1.000 0	1.000 0	1.000 0.638	0.158 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0
Level I B	p-value OR	0.541 2.214	0.135 0.182	0.541 2.214	1.000 0	0.156 0	— —	0.010* 0.119	0.169 0.256	0.161 0	0.290 0	0.290 0	1.000 0
Level II A	p-value OR	— —	0.383 4	0.084 44	1.000 0	1.000 0	— —	1.000 1.368	0.511 2.461	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0
Level II B	p-value OR	— —	0.383 4	0.383 4	1.000 0	0.100 4.857	— —	0.723 1.466	0.241 0.205	0.057 7.5	0.026* 15.428	0.194 4.375	0.383 4
Level III	p-value OR	— —	— —	0.042* —	0.241 8	— —	— —	1.000 1.368	1.000 0	1.000 0	0.164 14	1.000 0	1.000 0
Level IV	p-value OR	— —	— —	— —	0.127 —	— —	— —	1.000 0	1.000 0	1.000 0	0.085 —	1.000 0	1.000 0
Level V A	p-value OR	— —	— —	— —	— —	— —	— —	0.220 0.231	0.158 0	1.000 0	0.073 9.75	0.004* 40	1.000 0
Level V B	p-value OR	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —
PN	p-value OR	— —	— —	— —	— —	— —	— —	1.000 1.017	1.000 0.637	0.626 0.421	0.125 0	0.500 0	0.500 0
SCN	p-value OR	— —	— —	— —	— —	— —	— —	0.626 1.666	0.302 0	0.302 0	0.302 0	1.000 0	1.000 0
PAN	p-value OR	— —	— —	— —	— —	— —	— —	1.000 0	1.000 0	1.000 0	0.203 10.25	0.203 10.25	0.203 10.25
RAN	p-value OR	— —	— —	— —	— —	— —	— —	0.308 4.444	1.000 0	0.308 4.444	1.000 0	1.000 0	1.000 0
ON	p-value OR	— —	— —	— —	— —	— —	— —	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0

*p<0.05, Fisher's exact test, two-tailed. —, not available; BN, buccal nodes; ON, occipital nodes; OR, odds ratio; PAN, preauricular nodes; PN, parotid nodes;

RAN, retroauricular nodes; SCN, superficial cervical nodes.

Blue markings indicate significant associations, Red markings indicate negative associations

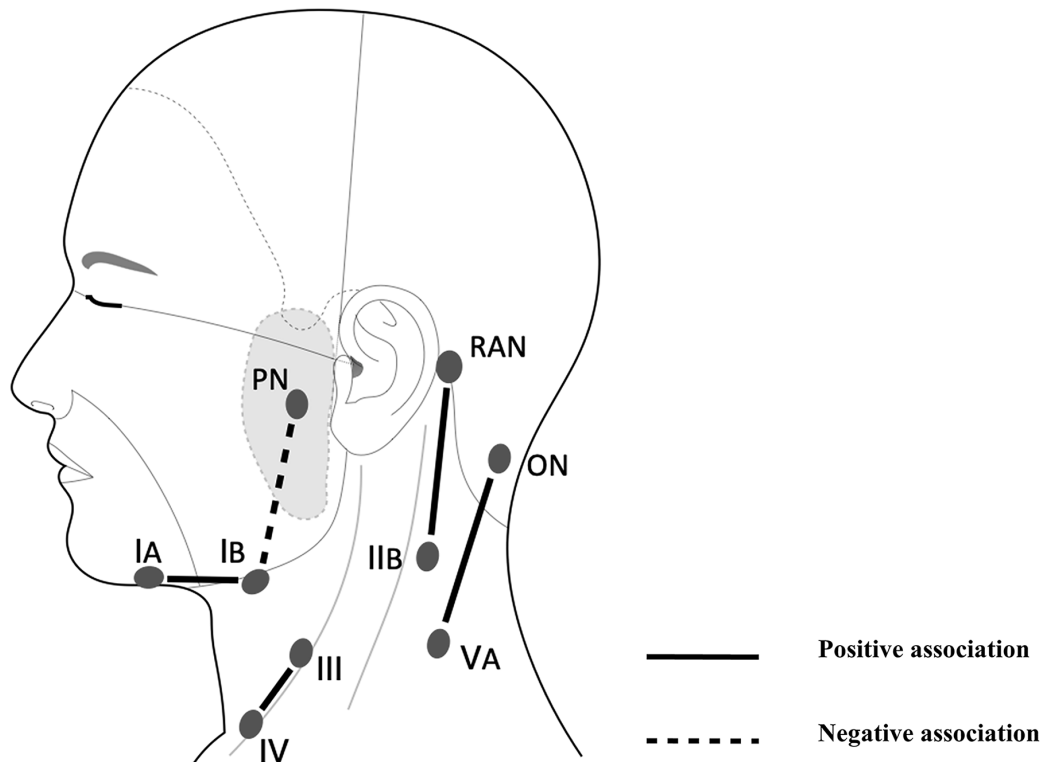


図7：リンパ節領域間の関連

有意な関連を示すリンパ節領域間を実線で、負の関連を示すリンパ節間を破線で示した。ON, occipital nodes; PN, parotid nodes; RAN, retroauricular nodes

4. 転移陽性リンパ節領域と遠隔転移の関連

表6に転移陽性リンパ節領域と遠隔転移の関連を示す。Level VA への転移と遠隔転移の間に、有意な関連が認められた (OR: not available、 $p=0.003$)。

表 6 : 転移陽性リンパ節と遠隔転移の関連

	IA	IB	IIA	IIB	III	IV	VA	VB	PN	SCN	PAN	RAN	ON	BN
Cases of lymphatic metastasis (n)	0	4	1	4	1	0	3	0	6	2	0	1	2	1
Cases of lymphatic and distant metastasis (n)	0	0	0	2	0	0	3	0	2	1	0	0	1	0
p-value	—	1.000	1.000	0.129	1.000	—	0.003*	—	0.267	0.314	—	1.000	0.314	1.000
OR	—	0	0	6.166	0	—	—	—	2.916	5.428	—	0	5.428	0

*p<0.05, Fisher's exact test, two-tailed. —, not available. BN, buccal nodes; ON, occipital nodes; OR, odds ratio; PAN, preauricular nodes; PN, parotid nodes; RAN, retroauricular nodes; SCN, superficial cervical nodes.

Blue markings indicate significant associations, Red markings indicate negative associations

5. 組織型間のリンパドレナージパターンの比較

表 7～10 にそれぞれ、悪性黒色腫、有棘細胞癌、メルケル細胞癌、脂腺癌症例の組織型別の原発部位とリンパ節領域の関連を示す。

悪性黒色腫については、頬・鼻部と Level II B の間に負の関連が認められた (OR: 0、 $p=0.019$)。また、頭頂・後頭部と Level V A および後耳介リンパ節の間に有意な関連が認められた (Level V A : OR: not available、 $p=0.001$ 、後耳介リンパ節 : OR: not available、 $p=0.025$)。さらに、耳介部と前耳介リンパ節の間に有意な関連が認められた (OR: not available、 $p=0.025$)。

有棘細胞癌については、口唇部と Level I A/ I B の両者との間に有意な関連が認められた (Level I A : OR=21、 $p=0.032$ 、Level I B : OR not available、 $p=0.003$)。また、口唇部と耳下腺リンパ節の間に負の関連が認められた (OR: 0、 $p=0.037$)。さらに、頭頂・後頭部と後頭リンパ節の間に有意な関連が認められた (OR: not available、 $p=0.005$)。

メルケル細胞癌および脂腺癌については、ともに有意な関連を示すリンパ節領域は認めなかった。しかし、これら 2 つの組織型においては症例数が少なく、原発部位も限られるため統計学的な評価には限界があった。

悪性黒色腫と有棘細胞癌を比較した場合、共通点として、頬・鼻部における耳下腺リンパ節、浅頸リンパ越、Level I B でリンパドレナージ割合およびオッズ比が高くなっている。同様に、口唇部における Level I B、頭頂・後頭部における Level II B・V A・後耳介リンパ節・後頭リンパ節、耳介部における Level II B・耳下腺リンパ節・浅頸リンパ節・前耳介リンパ節でリンパドレナージ割合およびオッズ比が高いという共通点が認められる。一方で、これら 2 つの組織型の間に明確な相違点は指摘できなかった。

これらのことから、悪性黒色腫症例と有棘細胞癌症例におけるリンパドレナージパターンは類似性があるといえる。

表 7：悪性黒色腫症例における原発部位とリンパ節領域の関連

	IA	IB	IIA	IIB	III	IV	VA	VB	PN	SCN	PAN	RAN	ON	BN
Buccal/Nasal region (n = 9)														
Lymphatic drainage, n (%)	0 (0%)	2 (22%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4(44%)	6 (67%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
p-value	—	1.000	—	0.019*	0.437	0.437	0.06	—	0.632	0.314	0.175	0.175	0.437	—
OR	—	1.714	—	0	0	0	0	—	2	5	0	0	0	—
Lip region (n=1)														
Lymphatic drainage, n (%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
p-value	—	0.187	—	1.000	1.000	1.000	1.000	—	1.000	1.000	0.571	1.000	1.000	1.000
OR	—	—	—	0	0	0	0	—	0	0	0	0	0	0
Parietal/Occipital region (n = 3)														
Lymphatic drainage, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (67%)	1 (33%)	1 (33%)	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (67%)	1 (33%)	0 (0%)
p-value	—	1.000	—	0.135	0.187	0.187	0.001*	—	0.250	0.200	1.000	0.025*	0.187	—
OR	—	0	—	11	—	—	—	—	0	0	0	—	—	—
Auricular region (n = 3)														
Lymphatic drainage, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (67%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	2 (67%)	2 (67%)	2 (67%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
p-value	—	1.000	—	0.135	1.000	1.000	1.000	—	0.517	1.000	0.025*	1.000	1.000	—
OR	—	0	—	11	0	0	0	—	4.5	2.333	—	0	0	—
Total (n = 16)	0 (0%)	3 (19%)	0 (0%)	4 (25%)	1 (6%)	1 (6%)	4 (25%)	0 (0%)	6 (38%)	8 (50%)	2 (13%)	2 (13%)	1 (6%)	0 (0%)

*p<0.05, Fisher's exact test, two-tailed. OR >1 indicates a positive association and OR <1 indicates a negative association. —, not available. BN, buccal nodes; ON, occipital nodes; OR, odds ratio; PAN, preauricular nodes; PN, parotid nodes; RAN, retroauricular nodes; SCN, superficial cervical nodes.

Blue markings indicate significant associations, Red markings indicate negative associations

表 8：有棘細胞癌症例における原発部位とリンパ節領域の関連

	IA	IB	IIA	IIB	III	IV	VA	VB	PN	SCN	PAN	RAN	ON	BN
Frontal region (n = 2)														
Lymphatic drainage, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)
p-value	1.000	0.494	1.000	1.000	—	—	1.000	—	1.000	1.000	0.194	1.000	1.000	0.100
OR	0	0	0	0	—	—	0	—	1.25	0	17	0	0	0
Buccal/Nasal region (n = 9)														
Lymphatic drainage, n (%)	1 (10%)	3 (33%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6(67%)	3 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
p-value	0.591	0.669	0.450	0.478	—	—	0.478	—	0.174	0.284	0.478	1.000	0.478	1.000
OR	0.333	0.6	—	0	—	—	0	—	5.333	5	0	0	0	0
Lip region (n=5)														
Lymphatic drainage, n (%)	3 (60%)	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
p-value	0.032*	0.003*	1.000	1.000	—	—	1.000	—	0.037*	0.530	1.000	1.000	1.000	1.000
OR	21	—	0	0	—	—	0	—	0	0	0	0	0	0
Parietal/Occipital region (n = 2)														
Lymphatic drainage, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	2 (100%)	0 (0%)
p-value	1.000	0.494	1.000	0.194	—	—	0.194	—	0.478	1.000	1.000	0.100	0.005*	1.000
OR	0	0	0	17	—	—	17	—	0	0	0	—	—	0
Auricular region (n = 2)														
Lymphatic drainage, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (100%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
p-value	1.000	0.494	1.000	0.194	—	—	0.194	—	0.189	0.368	0.194	1.000	1.000	1.000
OR	0	0	0	17	—	—	17	—	—	5	17	0	0	0
Total (n = 20)	4 (20%)	8 (40%)	1 (5%)	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)	9 (45%)	4 (20%)	2 (10%)	1 (5%)	2 (10%)	1 (5%)

*p<0.05, Fisher's exact test, two-tailed. OR >1 indicates a positive association and OR <1 indicates a negative association. —, not available. BN, buccal nodes; ON, occipital nodes; OR, odds ratio; PAN, preauricular nodes; PN, parotid nodes; RAN, retroauricular nodes; SCN, superficial cervical nodes. Blue markings indicate significant associations, Red markings indicate negative associations

表 9：メルケル細胞癌症例における原発部位とリンパ節領域の関連

	IA	IB	IIA	IIB	III	IV	VA	VB	PN	SCN	PAN	RAN	ON	BN
Buccal/Nasal region (n = 2)														
Lymphatic drainage, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)
p-value	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	—	—	—	1.000	1.000	—	—	—	1.000
OR	—	0	—	1	0	—	—	—	0	—	—	—	—	—
Lip region (n=2)														
Lymphatic drainage, n (%)	1 (50%)	2 (100%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
p-value	1.00	1.00	1.00	1.000	1.000	—	—	—	1.00	1.000	—	—	—	1.000
OR	—	—	—	1	0	—	—	—	—	0	—	—	—	0
Total (n = 4)	0 (0%)	3 (19%)	0 (0%)	4 (25%)	1 (6%)	1 (6%)	4 (25%)	0 (0%)	6 (38%)	8 (50%)	2 (13%)	2 (13%)	1 (6%)	0 (0%)

*p<0.05, Fisher's exact test, two-tailed. OR >1 indicates a positive association and OR <1 indicates a negative association. —, not available. BN, buccal nodes; ON, occipital nodes; OR, odds ratio; PAN, preauricular nodes; PN, parotid nodes; RAN, retroauricular nodes; SCN, superficial cervical nodes.

Blue markings indicate significant associations, Red markings indicate negative associations

表 10：脂腺癌における原発部位とリンパ節領域の関連

	IA	IB	IIA	IIB	III	IV	VA	VB	PN	SCN	PAN	RAN	ON	BN
Frontal region (n = 2)														
Lymphatic drainage, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
p-value	—	—	—	1.000	—	—	—	—	—	—	—	1.000	—	—
OR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Buccal/Nasal region (n = 1)														
Lymphatic drainage, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
p-value	—	—	—	1.00	—	—	—	—	—	—	—	1.00	—	—
OR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total (n = 3)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	0 (10%)	0 (0%)

*p<0.05, Fisher's exact test, two-tailed. OR >1 indicates a positive association and OR <1 indicates a negative association. —, not available. BN, buccal nodes; ON, occipital nodes; OR, odds ratio; PAN, preauricular nodes; PN, parotid nodes; RAN, retroauricular nodes; SCN, superficial cervical nodes.]

Blue markings indicate significant associations, Red markings indicate negative associations

≠

考 察

本研究では、頭頸部原発皮膚悪性腫瘍における原発部位とリンパドレナージパターンの関連を明らかにするために、原発部位を5領域に分けて、それぞれの領域におけるリンパドレナージパターンを調査した。ICG 蛍光造影法を併用することで精度の高いSLNBを実施し、浅頸部領域のリンパ節を含めた詳細なリンパ節領域に分類して解析することで、頭頸部皮膚原発悪性腫瘍における浅頸部領域のリンパ節の重要性を明らかにすることを目的とした。

結果として、頭頸部全体の腫瘍で見た場合に耳下腺リンパ節へのリンパドレナージ割合が最も大きい、後頭部からはリンパ流が流れにくいことが示された。

原発部位別では、頬部・鼻部においては浅頸リンパ節が、口唇部においては Level IA・IB リンパ節が、頭頂・後頭部においては後頭リンパ節・後耳介リンパ節・Level VA が、耳介部においては前耳介リンパ節が重要なリンパドレナージ経路であることが示された。また、一部のリンパ節領域間が上流・下流の関係や別のリンパドレナージ経路となっている可能性が示された。さらに、Level VA へのリンパ節転移が遠隔転移のリスク因子となっていることが示された。加えて、悪性黒色腫症例と有棘細胞癌症例のリンパドレナージパターンに類似性を認めた。

頭頸部皮膚原発悪性腫瘍におけるリンパドレナージ経路に関する過去の報告では、SLNBの結果から原発部位とSLNの位置関係を検討したものが複数存在する。1995年、O'Brienらは悪性黒色腫97例に対して、リンパシンチグラフィと色素法を用いたSLNBを行い、原発部位とSLNの位置関係を評価し、4領域に分類した原発部位別に選択的郭清範囲を提案した(O'Brien et al, 1995)。その後も、同様に頭頸部の悪性黒色腫や有棘細胞癌に対してSLNBを施行し、原発部位とSLNの位置関係を評価した報告が複数存在する(de Wilt et al, 2004; Pan et al, 2008; Reynold et al, 2009; Sutton et al, 2012; Uren et al, 2003; Vauterin et al)。これらの報告により、原発部位が耳介より前方の場合は Level I-III および耳下腺リンパ節へ、耳介より後方の場合は Level II-V へリンパ節転移率が高いことが知られている。

しかし、これまで胸鎖乳突筋より表層に位置する外頸静脈リンパ節などの浅頸部領域のリンパ節を詳細に区別して、その原発部位との関連を統計学的に検討した報告は存在しない。また、過去の報告は、SLNB時にリンパシンチグラフィ、ガンマプローブ法、色素法の3法のいずれかまたは複数を併用したものであった。しかし頭頸部においては、原発巣とSLNが近接しているためradio activityの干渉によるshine-through現象によってSLNの検出率が低下することが問題になる(Alkureishi et al, 2010; Hayashi et al, 2011; Seim et al, 2016)。近年リンパ管やリンパ節の描出に用いられているICG 蛍光

造影法を併用することで SLNB の精度が向上するが、ICG 蛍光造影法を併用して行った報告はほとんどない。

本研究の新規性は、大きく 6 点挙げられる。まず 1 点目に、ICG 蛍光造影法を併用した精度の高い標準化された手法で得られたリンパドレナージパターンのデータを統計学的手法を用いて解析した。2 点目に、耳下腺リンパ節は多くの原発部位において重要なリンパドレナージ経路であるが、頭頂・後頭部からはリンパ流が相対的に流れにくいこと示した。3 点目に、一部の原発部位において、浅頸部領域のリンパ節が重要なリンパドレナージ経路となっていることを示した。4 点目に、一部のリンパ節領域間が上流・下流の関係や別のリンパドレナージ経路となっている可能性を示した。5 点目に、Level VA へのリンパ節転移が遠隔転移のリスク因子となっていることを示した。そして 6 点目に、組織型間のリンパドレナージパターンの類似性を示した。

我々は 2011 年に、shine-through 現象によるリンパ節検出精度低下を解決するために、頭頸部において ICG 蛍光造影法を併用することの有用性をはじめて報告した (Hayashi et al, 2011)。近年では、頭頸部領域での SLNB 時に ICG 蛍光造影法を併用することで SLN の検出率、偽陰性率を軽減できることが報告されている (Passmore-Webb et al, 2019; Skanjeti et al, 2021; Vahabzadeh-Hagh et al, 2018)。過去の研究では、頭頸部皮膚悪性腫瘍における ICG 蛍光造影法以外の方法で行った SLNB の偽陰性率は 9.4%~14.8%と報告されている (Erman et al, 2012; Kelly et al, 2009; Passmore-Webb et al, 2019)。それに対して、本研究における偽陰性率は 2.5% (SLNB を施行した 40 例中 1 例) と低く、ICG 蛍光造影法を併用することの有用性があらためて確認された。

本研究において SLNB が偽陰性となった 1 例は、口角部のメルケル細胞癌の症例であり、SLNB の際はシンチグラフィ、ガンマプローブ法、ICG 蛍光造影法のいずれにおいても Level I A のみが指摘されたため、これを摘出したが転移を認めなかった。しかし術後 3 ヶ月時に Level I B 領域を中心に複数のリンパ節転移所見を認めた。本症例は、先に転移した Level I B へのリンパ管が腫瘍で閉塞したため、各種検査で指摘されなかったと考えられる。過去にも同様の報告が存在する (Ito et al, 2010; Uren et al, 2007)。そのため、ICG 蛍光造影法を含めた 4 つの方法を併用したとしても、SLNB の精度には限界があるといえる。また今後は、SPECT-CT を併用することで更に検出精度が向上する可能性があると考ええる。

耳下腺リンパ節は、頭頸部皮膚悪性腫瘍において高い割合でリンパドレナージを受けることが報告されている (Creighton et al, 2016; de Wilt et al, 2004; Han et al, 2022; Janković et al, 2021; O'Brien et al, 1995; O'Hara et al, 2011; Reynold et al, 2009; Silberstein et al, 2015; Sutton et al,

2012; Uren et al, 2003; Wu et al, 2020)。本研究においても、頭頸部全体を対象とした場合、耳下腺リンパ節へのリンパドレナージを最も多くの症例で認め、重要なリンパドレナージ経路と言える。また本研究では、特定の原発部位と耳下腺リンパ節との間に有意な正の関連は示されなかった。耳下腺リンパ節は前頭部腫瘍の 80%、頬・鼻部腫瘍の 48%、耳介部腫瘍の 80%からリンパドレナージを受けており、多くの原発部位からリンパドレナージを受けることが示された。そのため、特定の原発部位との間に有意な関連が見られなかったと考えられる。一方で、頭頂・後頭部との間に負の関連が示された。これは頭頂・後頭部からは相対的にリンパ流が流れにくい傾向があることを意味する。

これらの結果は、重要な臨床的意義を持つ。耳下腺リンパ節は大きさが小さく、繊維性被膜に包まれているため、画像検査や SLNB の際に見逃されるリスクが高い (Hayashi et al, 2010)。しかし、特に前頭・頭頂部、頬・鼻部、耳介部からは高率でリンパドレナージを認めることから、これらの原発部位の腫瘍においては積極的にリンパ節生検や郭清術を考慮すべきだと考える。

一方で、頭頂・後頭部からのリンパ流が耳下腺リンパ節に流れにくい傾向があることも重要な臨床的意義のある知見である。過去にこのことを統計学的に示した報告は存在しない。Reynold らは、頭頸部原発腫瘍において、耳介の前後で異なるリンパドレナージ経路を辿る可能性を示唆している (Reynold et al, 2009)。本研究においても、耳下腺リンパ節へのリンパ流に関して、頭頂・後頭部はそれより前方の原発部位とは異なるリンパドレナージ経路となっている可能性が示唆された。そのため、頭頂・後頭部原発腫瘍においては耳下腺リンパ節を郭清範囲から除外しても予後に影響しない可能性が考えられる。

我々は 2012 年に、頬部原発の悪性黒色腫に関して浅頸リンパ節が重要なリンパドレナージ経路となっている可能性を報告した (Hayashi et al, 2012)。しかし、Som らが提唱した AAO-HNS ガイドラインの頸部リンパ節の分類法には浅頸部領域のリンパ節は含まれていない (Robbins, 1998; Som et al, 1999)。また、2014 年に Gregoire らにより提案された新しいコンセンサスガイドラインでは、耳下腺リンパ節、口唇・頬顔面リンパ節、乳様突起リンパ節、後頭リンパ節が新たに定義されているが、外頸静脈に隣接する浅頸リンパ節については明確に定義されていない (Gregoire et al, 2014)。頭頸部皮膚原発悪性腫瘍において Level II へのリンパドレナージ割合が大きいとする報告は多い (O' Brien et al, 1995; de Wilt et al, 2004; Uren et al, 2003; Reynold et al, 2009; Wu et al, 2020; Janković et al, 2021; Creighton et al, 2016; Vauterin et al, 2006; Mooney et al, 2019)。その原因として、一定数の浅頸リンパ節へのリンパドレナージを Level II へのリンパドレナージに含めて解析しているためではないかと考察する報告がある (Janković et al, 2021; Vauterin

et al, 2006)。また Creighton らは、眼周囲および頬部原発の皮膚悪性腫瘍において一定数が外頸静脈リンパ節へ転移することを報告した (Creighton et al, 2016)。本研究においては、頬・鼻部原発腫瘍の 48% の症例で浅頸リンパ節へリンパ流を認め、頬・鼻部と浅頸リンパ節との間に有意な関連を認めた。これまで特定の原発部位において浅頸リンパ節が重要なリンパドレナージ経路であることを、統計学的に示した報告は存在しない。頬部は頭頸部の中でも皮膚悪性腫瘍の発生が多い部位であり、SLNB や頸部郭清術の際には浅頸リンパ節を Level II と区別し、十分注意する必要があると考える。

本研究において、頭頂・後頭部原発腫瘍の 83% の症例で Level VA へ、67% の症例で後頭リンパ節へ、50% の症例で後耳介リンパ節へリンパドレナージを認めた。さらに、頭頂・後頭部とこれら 3 つのリンパ節領域との間に統計学的に有意な関連が認められた。被髪部である頭頂・後頭部は腫瘍発生率が低く、リンパドレナージに関する報告は限られている。過去に、我々は頭頂部および後頭部原発腫瘍において Level V、後頭リンパ節、後耳介リンパ節が重要なリンパドレナージ経路となっている可能性を報告したが、本研究では頭頸部全体の腫瘍症例との比較を通じて、これらの関連を統計学的に証明した (Maeda et al, 2017)。頸部郭清術の際の後頭リンパ節や後耳介リンパ節の取り扱いにコンセンサスは得られていないが、高い割合でリンパドレナージを認めることから積極的に郭清範囲に含める必要があると考える。中でも後頭リンパ節は小さく、僧帽筋の筋膜下に局在している場合もあり、その同定が困難な場合がある (Maeda et al, 2017; Veenstra et al, 2014)。従って、頭頂・後頭部原発腫瘍の治療においては、ICG 蛍光造影法を併用して、後頭リンパ節を確実に同定することが重要であると考える。

口唇原発腫瘍においては、100% の症例で Level IB へ、50% の症例で Level IA へリンパ流を認め、この 2 つのリンパ節領域との間に統計学的に有意な関連を認めた。過去に我々は、口唇部原発腫瘍においては Level IA および Level IB が重要な転移経路である報告しているが、本研究によりそれを統計学的に証明した (Hayashi et al, 2012)。一方で、頬部リンパ節については、頬粘膜癌や歯肉癌などでしばしば転移をきたすことから、皮膚悪性腫瘍においてもリンパドレナージ割合が大きいと予想されたが、リンパドレナージを認めなかった。このことから、口唇部の皮膚腫瘍においては、interval node である頬部リンパ節への転移はまれであると考えられる。

リンパ節領域間の統計学的関連について、Level IA と Level IB の間、後耳介リンパ節と Level IIB の間、後頭リンパ節と Level VA、Level III と IV の間で有意な正の関連が

認められた。これは解剖学的位置関係を考慮すると、これらのリンパ節領域が上流から下流の関係にある可能性が示唆される。

一方で、Level I Bと耳下腺リンパ節の間には負の関連が認められた。これはLevel I Bと耳下腺リンパ節が上流と下流の関係ではなく、別のリンパドレナージ経路を持つ可能性が示唆される。過去には、我々は頬部から耳下腺リンパ節へ向かうリンパドレナージ経路とLevel I Bへ向かう2つのリンパドレナージ経路が存在し、ICG 蛍光造影法によってそれらがダイナミックに視覚化されることを報告した (Hayashi et al, 2012)。本研究の結果は、この結果を統計学的に裏付けるものである。

これらの結果により、特定のリンパ節領域に転移した症例において、2nd node として次に転移しやすいリンパ節領域の予測が可能になると考えられる。これは、郭清範囲や放射線照射範囲を決定する上で重要な知見と考える。また頬部の皮膚悪性腫瘍などでは、Level I Bと耳下腺リンパ節に向かう異なるリンパドレナージ経路が存在する場合があるため、SLNBの際に十分に注意する必要があると考える。

転移陽性リンパ節領域と遠隔転移の関連性について、本研究ではLevel VAへのリンパ節転移が遠隔転移のリスク因子となっていることが示された。口腔癌においてもLevel VAへの転移は遠隔転移のリスク因子とされている (Omura et al, 1996)。これは、リンパ本管や胸管を介して静脈に入り血行性転移しやすいためと考えられる。

本研究ではLevel VAへリンパ節転移した症例は47例中3例で、全例で後に遠隔転移した。3例の臨床的特徴を表11に示す。症例1、症例2については、Level VAの他にLevel IIBや耳下腺リンパ節、後頭リンパ節にも転移を認めており、これらを経由してLevel VAに転移したと考えられる。一方で症例3は、Level VAの他に転移を認めていないことから、原発巣から直接Level VAに転移したと考えられる。いずれの症例も原発巣に脈管浸潤所見を認めなかったが、症例1では、節外浸潤した耳下腺リンパ節に静脈浸潤所見を認めたため、ここから血行性転移した可能性もある。

表 11 : Level VA リンパ節転移および遠隔転移を認めた3例の臨床的特徴

case	Age	Sex	Histological type (T stage)	Primary site	metastatic LN	extra-nodal invasion
1	83	male	SCC (pT2)	Occipital	PN, IIB, VA	PN
2	85	male	MM (pT4b)	Parietal	ON, IIB, VA	
3	51	male	MM (pT4a)	Occipital	VA	

T stage; AJCC 8th edition, MM; Malignant melanoma, SCC; Squamous cell carcinoma, ON; Occipital nodes, PN, parotid nodes;

他の頭頸部癌においては、通常、Level VA へは Level II や III を介して転移することが知られているが、本研究で得られた前述の結果から、頭頂・後頭部原発の皮膚悪性腫瘍においては後頭リンパ節を介して Level VA に転移する場合があると示唆される。さらに症例 3 のように直接 Level VA に転移する場合もあることを考慮すると、頭頂・後頭部原発腫瘍においては他の原発部位よりも遠隔転移しやすい可能性がある。そのため、頭頂・後頭部原発腫瘍においては、より迅速な原発巣の切除とリンパ節転移の評価・治療が必要と考える。

組織型間のリンパドレナージパターンの比較については、悪性黒色腫、有棘細胞癌、メルケル細胞癌、脂腺癌に分けて、それぞれの組織型で原発部位とリンパ節領域の関連を検討した。結果として、メルケル細胞癌と脂腺癌は症例数の制限のため、統計学的検討には限界があった。しかしながら、悪性黒色腫と有棘細胞癌を比較したところ、リンパドレナージパターンが類似していることがわかった。このことから、頭頸部のリンパドレナージパターンは組織型による相違がない可能性が示唆された。

これまで、異なる組織型間でリンパドレナージパターンを検証した報告は存在しない。組織型によるリンパドレナージパターンの相違がないことが分かれば、過去に別の組織型で行われた研究結果をもとにリンパ節転移経路を予想することが可能になり、臨床的な意義が大きいと考える。今後さらに症例数を増やして、再検討する必要がある。

本研究にはいくつかの限界がある。はじめに、研究デザインが後ろ向き研究である点が挙げられる。情報の収集や解析は過去のデータに基づいて行われた。このような研究デザインでは、情報の偏りやバイアスの影響が考えられる。

次に、症例数が限られている点が挙げられる。そのため、複数の組織型を合わせて検討した。すなわち、リンパドレナージパターンを規定するのは原発部位であり、組織型によるリンパドレナージパターンの相違はないという仮定の下で解析を行っている。また、様々な進行期の症例を含めている。しかし、1st node としてどこに転移しやすいかを検証する場合は、前述の様な腫瘍閉塞によるリンパ流の変化の影響を考慮して、リンパ節転移のない N0 症例の SLNB の結果のみを使用して、原発部位とリンパ節領域の関連を解析することが望ましい。一方で、2nd node や 3rd node として流れやすいリンパ節を検証するためには、2～3 個のリンパ節転移を伴う進行症例において、リンパ節領域間の関連を解析することが望ましいと考える。

今後は多施設共同による標準化された前向き研究により症例数を増やして、組織型や進行期でサブグループ解析を行うことが望まれる。

結 論

- 本研究は、精度の高い標準化された手法を用いて得られたデータを基に、原発部位とリンパドレナージパターンの関連を統計学的に評価した。
- 頭頸部原発皮膚悪性腫瘍において、耳下腺リンパ節は最も多くの症例でリンパ流を受けていたが、頭頂・後頭部からはリンパ流が流れにくい傾向があることを示した。
- 頬部・鼻部における浅頸リンパ節、頭頂・後頭部における後頭リンパ節および後耳介リンパ節、耳介部における前耳介リンパ節など、一部の原発部部位において浅頸部領域のリンパ節が重要なリンパドレナージ経路であることを示した。
- Level IA と IB、後耳介リンパ節と Level IIB、後頭リンパ節と Level VA、Level III と IV が上流・下流となっている可能性を示した。また Level IB と耳下腺リンパ節へは別のリンパドレナージ経路が存在する可能性を示した。
- Level VA へのリンパ節転移が遠隔転移のリスク因子となっていることを示した。
- 悪性黒色腫症例と有棘細胞癌症例のリンパドレナージパターンに類似性があることを示した。
- 本研究より得られた知見は、頭頸部皮膚悪性腫瘍のリンパ節転移経路に関する重要なものであり、SLNB や選択的郭清術に関する新たな治療指針を提唱し、予後の改善につながることを期待される。
- 今後の課題は、組織型や進行期によるリンパドレナージパターンへの影響をより詳細に評価するために、症例数を増やした前向き研究を行うことである。

謝 辞

本論文は、筆者が北海道大学 大学院医学研究院 形成外科学教室博士課程在学中に行った研究をまとめたものです。本研究に関して、ご指導ご鞭撻を頂きました形成外科学教室山本有平教授を始め、教室の諸先生に深謝致します。

本研究を行うにあたり、統計解析手法のご指導を頂いた北海道大学病院医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 プロモーションユニット データサイエンスセンター生物統計部門布山佳菜子先生に深く感謝申し上げます。

最後に、これまでの研究課程において直接のご指導を賜りました旭川医科大学形成・再建外科学講座林利彦教授に心よりの感謝を申し上げます。

7.利 益 相 反

開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, Robertson AG, Thompson R, Hunter KD, Sorensen JA, Thomsen J, Krogdahl A, et al (2010) Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 17, 2459-2464.
- Berwick M, Garci A (2020) Epidemiology of Skin Cancer. In: Reichrath J (ed) *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*, 3rd ed (Springer, Berlin, Germany) pp. 142-191.
- Boyd AS, Stasko TS, Tang YW (2011) Basaloid squamous cell carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol* 64, 144-151.
- Cancer statistic update [in Japanese]. National Cancer Center (2022) Statistical Information by Cancer Type; Skin. <http://www.rsc.org/dose/title of subordinate document>. Accessed July 2023
- Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, Agrawal A, Smith RB, Nason R, Petruzelli G, Gourin CG, Wong RJ, Ferris RL et al (2010) Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 28, 1395-1400.
- Creighton F, Bergmark R, Emerick K (2016) Drainage Patterns to Nontraditional Nodal Regions and Level IIB in Cutaneous Head and Neck Malignancy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 155, 1005-1011.
- de Wilt JH, Thompson JF, Uren RF, Ka VS, Scolyer RA, McCarthy WH, O'Brien CJ, Quinn MJ, Shannon KF (2004) Correlation between preoperative lymphoscintigraphy and metastatic nodal disease sites in 362 patients with cutaneous melanomas of the head and neck. *Ann Surg* 239, 544-552.
- Erman AB, Collar RM, Griffith KA, Lowe L, Sabel MS, Bichakjian CK, Wong SL, McLean SA, Rees RS, Johnson TM et al (2012) Sentinel lymph node biopsy is accurate and prognostic in head and neck melanoma. *Cancer* 118, 1040-1047.
- Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, Lee A, Le QT, Maingon P, Nutting C et al (2014) Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 110, 172-181.

- Han AY, John MAS (2022) Predictors of Nodal Metastasis in Cutaneous Head and Neck Cancers. *Curr Oncol Rep* 24, 1145-1152.
- Hayashi T, Furukawa H, Oyama A, Funayama E, Saito A, Yamao T, Yamamoto Y (2012) Sentinel lymph node biopsy using real-time fluorescence navigation with indocyanine green in cutaneous head and neck/lip mucosa melanomas. *Head Neck* 34, 758-761.
- Hayashi T, Furukawa H, Oyama A, Funayama E, Saito A, Yamamoto Y (2012) Dominant lymph drainage in the facial region: evaluation of lymph nodes of facial melanoma patients. *Int J Clin Oncol* 17, 330-335.
- Hayashi T, Furukawa H, Tsutsumida A, Yoshida T (2010) A false-negative sentinel lymph node in the parotid gland of a melanoma patient: a new algorithm for SLN biopsy in the parotid gland. *Int J Clin Oncol* 15, 504-507.
- Ito Y, Kai Y, Goto M, Hatano Y, Shimizu F, Katagiri K, Fujiwara S, Hirano T, Watanabe T, Yokoyama S, et al (2011) Inability to detect sentinel lymph node metastasis due to an obstruction of the lymphatics by metastatic Merkel cell carcinoma. *J Dermatol* 38, 805-807
- Janković I, Kovačević P, Janković D, Stevanović G, Momčilović S (2021) Lymphatic drainage map of the head and neck skin squamous cell carcinoma detected by sentinel lymph node biopsy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 25, 5228-5234.
- Karia PS, Han J, Schmults CD (2013) Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol* 68, 957-966.
- Kelly J, Fogarty K, Redmond HP (2009) A definitive role for sentinel lymph node mapping with biopsy for cutaneous melanoma of the head and neck. *Surgeon* 7, 336-339.
- Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F (2012) A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 166, 1069-1080.

- Maeda T, Yamamoto Y, Furukawa H, Oyama A, Funayama E, Murao N, Hayashi T (2017) Dominant lymph drainage patterns in the occipital and parietal regions: evaluation of lymph nodes in patients with skin cancer of the head. *Int J Clin Oncol* 22, 774-779
- Mooney CP, Martin RCW, Dirven R, Ashford BG, Shannon K, Palme CE, Ngo Q, Wykes J, Davies S, Gao K et al (2019) Sentinel Node Biopsy in 105 High-Risk Cutaneous SCCs of the Head and Neck: Results of a Multicenter Prospective Study. *Ann Surg Oncol* 26, 4481-4488
- Kurooka S, Namikawa K, Tsutsumida A, Tanaka R, Kato J, Yamazaki N (2013) Sentinel Node Biopsy and Neck Dissection for Cutaneous Head and Neck Malignant Melanoma (Part2: Neck Dissection). *Jpn J Dermatol* 123, 1051-1057
- O'Brien CJ, Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles RB, Petersen-Schaefer K, Shaw HM, Quinn MJ, McCarthy WH (1995) Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy. *Am J Surg* 170, 461-466.
- O'Hara J, Ferlito A, Takes RP, Rinaldo A, Stojan P, Shaha AR, Rodrigo JP, Paleri V (2011) Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck metastasizing to the parotid gland—a review of current recommendations. *Head Neck* 33, 1789-1795.
- Ogata D, Namikawa K, Nakano E, Fujimori M, Uchitomi Y, Higashi T, Yamazaki N, Kawai A (2023) Epidemiology of skin cancer based on Japan's National Cancer Registry 2016-2017. *Cancer Sci* 114, 2986-2992.
- Omura K, Wada S, Ono M, Shimada F (1996) Spinal accessory lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity, *Jpn. J. Oral Maxillofac. Surg* 42, 560-565
- Pan WR, Suami H, Taylor GI (2008) Lymphatic drainage of the superficial tissues of the head and neck: anatomical study and clinical implications. *Plast Reconstr Surg* 121, 1614-1624.
- Passmore-Webb B, Gurney B, Yuen HM, Sloane J, Lee J, Proctor M, Sundram F, Newlands C, Sharma S (2019) Sentinel lymph node biopsy for melanoma of the head and neck: a multicentre study to examine safety, efficacy, and prognostic value. *Br J Oral Maxillofac Surg* 57, 891-897.

- Reynolds HM, Smith NP, Uren RF, Thompson JF, Dunbar PR (2009) Three-dimensional visualization of skin lymphatic drainage patterns of the head and neck. *Head Neck* 31, 1316-1325.
- Robbins KT (1998) Classification of neck dissection: current concepts and future considerations. *Otolaryngol Clin North Am* 31, 639-655
- Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA, Committee for Neck Dissection Classification-American Head and Neck Society (2008) Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134, 536-538.
- Robsahm TE, Helsing P, Veierød MB (2015) Cutaneous squamous cell carcinoma in Norway 1963-2011: increasing incidence and stable mortality. *Cancer Med* 4, 472-480.
- Roses DF, Harris MN, Grunberger I, Gumport SL (1980) Selective surgical management of cutaneous melanoma of the head and neck. *Ann Surg* 192, 629-632.
- Seim NB, Wright CL, Agrawal A (2016) Contemporary use of sentinel lymph node biopsy in the head and neck. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 25, 117-125.
- Silberstein E, Sofrin E, Bogdanov-Berezovsky A, Nash M, Segal N (2015) Lymph Node Metastasis in Cutaneous Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Surg* 41, 1126-1129.
- Singh P, Usman A, Motta L, Khan I (2018) Malignant proliferating trichilemmal tumour. *BMJ Case Rep*, bcr-2018-224460.
- Skanjeti A, Dhompas A, Paschetta C, Tordo J, Delgado Bolton RC, Giammarile F (2021) Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Mapping in Head and Neck Cancer. *Semin Nucl Med* 51, 39-49.
- Som PM, Curtin HD, Mancuso AA (1999) An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125, 388-396.
- Suami H, Taylor GI, Pan WR (2005) A new radiographic cadaver injection technique for investigating the lymphatic system. *Plast Reconstr Surg* 115, 2007-2013.

- Suton P, Lukšić I, Müller D, Virag M (2012) Lymphatic drainage patterns of head and neck cutaneous melanoma: does primary melanoma site correlate with anatomic distribution of pathologically involved lymph nodes? *Int J Oral Maxillofac Surg* 41, 413-420.
- Uren RF, RHowman-Giles R, Thompson JF (2003) Patterns of lymphatic drainage from the skin in patients with melanoma. *J Nucl Med* 44, 570-582.
- Uren RF, RHowman-Giles R, Chung DK, Thompson JF (2007) Metastatic occlusion of a lymphatic collecting vessel in a patient with cutaneous melanoma and clinically normal lymph nodes. *Clin Nucl Med* 32, 312-313
- Vahabzadeh-Hagh AM, Blackwell KE, Abemayor E, St John MA (2018) Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma of the head and neck using the indocyanine green SPY Elite system. *AM J Otolaryngol* 39, 485-488.
- Vauterin TJ, Veness MJ, Morgan GJ, Poulsen MG, O'Brien CJ (2006) Patterns of lymph node spread of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 28, 785-791.
- Veenstra HJ, Klop WM, Lohuis PJ, Nieweg OE, van Velthuysen ML, Balm AJ (2014) Cadaver study on the location of suboccipital lymph nodes: guidance for suboccipital node dissection. *Head Neck* 36, 682-686.
- Wang Y, Ow TJ, Myers JN (2012) Pathways for cervical metastasis in malignant neoplasms of the head and neck region. *Clin Anat* 25, 54-71.
- Ward JR, Brady SP, Toda H, Levin NA (2006) Pigmented epithelioid melanocytoma. *Int J Dermatol* 45, 1403-1405.
- Werner JA, Dunne AA, Myers JN (2003) Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma. *Head Neck* 25, 322-332.
- Wu MP, Sethi R, Emerick KS (2020) Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 130, 108-114.