

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本皮膚科学会雑誌 (2008.04) 118巻5号:919～923.

旭川医大皮膚科における悪性黒色腫のリンパ節郭清とsentinel node biopsyの集計

伊藤康裕, 飯沼晋, 岩崎剛志, 橋本任, 山本明美, 和田隆,
飯塚一

悪性黒色腫の統計

旭川医大皮膚科における悪性黒色腫のリンパ
節郭清と sentinel node biopsy の集計

伊藤康裕¹⁾ 飯沼 晋¹⁾ 岩崎剛志¹⁾ 橋本
任¹⁾ 山本明美¹⁾ 和田 隆²⁾ 飯塚 一¹⁾

¹⁾ 旭川医科大学 皮膚科学講座（主任 飯塚
一教授）

²⁾ 名寄市立総合病院 皮膚科（主任 和田
隆医長）

別刷請求先 （〒078-8510）旭川市緑が丘東2
条1丁目1番1号 旭川医科大学 皮膚科学
講座 伊藤康裕

要旨 旭川医大皮膚科における鼠径，腋窩，頸部領域の予防的，根治的リンパ節郭清およびsentinel node biopsyを施行した98例を検討した。（１）臨床的にリンパ節転移を認めない症例を対象に，予防的郭清を施行した26例およびSN biopsyを施行した58例，合計84例について，転移陽性15例と陰性69例を比較した。5年生存率は陰性例 95.5%，陽性例 71.3%と有意差を認め，リンパ節転移の有無が予後因子になることが再確認された。（２）また予防的郭清およびSN biopsy 転移陽性例15例と根治的郭清14例を検討し，5年生存率は前者が 73.3%，後者が 23.4%で有意差を認めた。現在までSN biopsyの施行が予後を改善するという報告はないが，SN biopsyで微小転移を早期に発見し，リンパ節郭清を行うことは生命予後を改善する上で重要と考えた。

はじめに

悪性黒色腫において，所属リンパ節転移の有無は重要な予後予測因子の一つである。今回われわれは旭川医大皮膚科における悪性黒色腫患者について鼠径，腋窩，頸部領域の予防的，根治的リンパ節郭清および sentinel node(以下 SN) biopsy を施行した症例についてまとめ，予後評価の検討をおこなった。

対 象

1976年11月の当院開設時から2006年12月までの約30年間に旭川医大皮膚科で診断，治療した皮膚悪性黒色腫は166例ある。この中で鼠径，腋窩，頸部の予防的，根治的リンパ節郭清およびsentinel node biopsyを施行した98例についてまとめた。

結 果

部位：評価リンパ節98例の内訳は、鼠径領域が予防的郭清17例，根治的郭清10例，SN biopsy37例で計64例，腋窩領域では予防的郭清が9例，根治的郭清が4例，SN biopsyが16例，計29例，頸部領域は5例ですべてSN

biopsy 施行例であった。なお根治的郭清例は臨床的にリンパ節転移を認めた後に郭清が行われ、病理組織学的にも転移陽性例を示す（表 1）。

予防的郭清群の分析：予防的郭清26例中転移を認めた症例は6例，23.1%であった。新AJCC分類¹⁾でN1aが2例，N2aが4例で，N1aの2例，N2aの1例が郭清後，遠隔転移により腫瘍死していた。tumor thickness(以下TT)は転移陰性例の平均が4.2mm，陽性例の平均が5.2mmであった。

予防的郭清により転移の認められなかった20例中で，後に遠隔転移を生じたものは6例で，そのうち腫瘍死は3例であった。TTは転移陰性例20例の平均が4.2mmで，遠隔転移例6例の平均は5.9mmであった。

SN biopsy群の分析：SN biopsyを施行した58例中，転移を認めた症例は9例，15.5%。N1aが8例，N3が1例で，N1aの1例が郭清後，遠隔転移，腫瘍死し，1例がin-transit転

移を認めたとが現在も生存中である。N3 の 1 例は SN 3 個すべてに転移陽性で，根治的郭清後non-SNにも転移を認め，遠隔転移後に腫瘍死した。TT は転移陰性例の平均が 1.7mm であるのに対し，陽性例の平均は 4.9mm であった。

SN 転移陰性例49中 2 例で，後に遠隔転移を生じ，1 例が腫瘍死，1 例は現在も生存中である。TT は転移陰性例の平均は 1.7mm ，遠隔転移例の平均は 4.4mm であった。

転移陽性と陰性の比較：次に SN biopsy 例と以前行われてきた予防的郭清例も加えて検討した。予防的郭清を行った26例と SN biopsy を行った58例，合計84例を対象とし転移陽性15例と陰性69例を比較検討した。5 年生存率は転移陰性例 95.5% ，陽性例 71.3% ，10 年生存率は転移陰性例 88.2% ，陽性例 53.5% であり log-rank 検定で有意差を認めた（ $p=0.01680$ ）（図 1）。

根治的郭清群の分析：初診時にリンパ節転移

が陽性であったか，経過中にリンパ節転移が出現した症例に対して根治的郭清が行われた。それら14例で，そのうち12例が遠隔転移し，10例が腫瘍死していた。14例の TT の平均は 4.7mm であった。

予防的郭清群 + SN biopsy 群と根治的郭清群の比較： 予防的郭清および SN biopsy で転移陽性であった15例と根治的郭清を行った14例を比較検討した。予防的郭清ないし SN biopsy で転移陽性例の 5 年生存率は 73.3% ， 10 年生存率は 53.5% であるのに対し，根治的郭清群は 5 年生存率 23.4% ， 10 年生存率も 23.4% で log-rank 検定で有意差を認めた ($p=0.01920$) (図 2) 。

転移リンパ節の個数の分析： 予防的郭清および SN biopsy で転移を認めた群 (15 例) の転移リンパ節の個数は平均 1.9 個に対し根治的郭清群 (14 例) は平均 3.8 個であった。

転移リンパ節の個数と予後： リンパ節転移の個数と予後について検討した。3 年生存率で

みるとN1(1個)が9例で83.3%，N2(2,3個)が14例で76.2%，N3(4個以上)が6例で33.3%であった。5年生存率ではN1は59.5%，N2が63.5%，N3が0%でN1,N2とN3の間でlog-rank検定で有意差を認めた(p=0.00768)(図3)。

鼠径領域の検討：鼠径領域は比較的症例数の多いためにさらに検討を加えた。鼠径領域64例中予防的郭清が17例，根治的郭清は10例，SN biopsy例は37例である。

予防的郭清17例中鼠径のみ施行が2例，鼠径骨盤内郭清施行が15例であった。うち転移陽性例は3例でいずれも骨盤内まで郭清しているが，骨盤内転移は認めていない。

SN biopsy施行37例中，転移陽性例は5例で，うち4例は転移がSN 1個のみで骨盤内には転移はなかった。1例は鼠径7個，閉鎖リンパ節3個に転移を認め，その後，遠隔転移をきたし腫瘍死している。

根治的郭清群は10例全例に鼠径に転移を認

め，そのうち5例で骨盤内リンパ節に転移を認めた。

転移の範囲と予後：鼠径のみに転移した13例と骨盤内まで転移した6例を比較検討したところ鼠径のみが3年生存率，5年生存率，10年生存率各々90%，78.8%，58.8%で骨盤内転移を有するのは，各々50%，0%，0%であった。（ $p=0.00099$ ）（図4）。

考 案

悪性黒色腫においてリンパ節転移の有無は重要な予後因子の一つである。そのため従来は，術前に明らかなリンパ節転移が認められない場合でも予防的郭清が行われてきた。しかし，その有用性については論争が続いていた。1992年Mortonら²⁾の報告以来，SN biopsyは欧米において急速に普及し，本邦でも多施設で試みられている。

臨床的に明らかなリンパ節転移を認めない例において，SNに転移が見つかる可能性

は、予防的郭清時の転移率と同様に約20%といわれている²⁾³⁾。自験例においても予防的郭清ないしSN biopsyを施行した84例中15例、17.9%に転移を認めた。SNの転移は原発巣のTTが厚くなると増加する傾向にあるが⁴⁾⁻⁶⁾、当科では従来の報告と比べてT3の転移陽性率が低かった(表2)。

予防的郭清およびSN biopsyの結果、転移陰性例69例中8例、11.6%で再発、転移を認めた。1例が局所再発、7例が遠隔転移で、遠隔転移例はリンパ節を介さず血行性に転移したものと考えられた。

予防的郭清例とSN biopsy例、合計84例において転移陽性群15例と陰性群69例の間の生存率に有意差を認めた(図1)。このことは

SNの転移の有無が重要な予後予測因子であることを示している³⁾⁵⁾。しかしながら現在までSN biopsyそのものが予後を改善するという報告はない。

Mortonらの報告³⁾においてもSN biopsy+ 拡

大切除群（SN陽性の場合に根治的リンパ節郭清をする）と拡大大切除群（臨床的にリンパ節転移を認めた後に根治的リンパ節郭清をする）の間に生存率において統計学的な有意差を認めていない。しかしその中でSN biopsyで微小転移を発見してから郭清した群と、臨床的にリンパ節転移が出現してから郭清した群の生存率は、明らかな有意差をもって前者がすぐれている。従ってSN biopsyは潜在的リンパ節転移のある患者の予後を、その後の郭清を含めた適切な対応により改善していることになる。

当科においても予防的郭清ないしSN biopsyで結果的に転移陽性であった15例と、転移陽性例に対して根治的郭清を行った14例では生存率に有意差が認められた（図2）。

根治的郭清を行った群と予防的郭清ないしSN biopsy施行群における転移陽性例を比較すると、転移リンパ節の個数は後者が平均1.9個、前者が3.8個と約2倍であった。これら

の症例について，転移リンパ節個数で生存率を検討したところ，従来の報告⁷⁾⁸⁾通り4個以上の場合に生存率が低下していた。これはAJCCの新病期分類におけるリンパ節転移個数4個がcriticalであることと合致した。また臨床的にリンパ節転移を認めた時点では，すでに他のリンパ節に転移が拡大しており，遠隔転移のリスクも上昇し予後が悪くなると考えられた³⁾。

同様のことはCascinelliら⁹⁾による予防的リンパ節郭清においても指摘されているが，予防的郭清による転移陽性例は約20%で，残りの80%の陰性例は郭清による利益を受けることなく，リンパ浮腫，創部の壊死などの重篤な後遺症を残すことが多かったとしている。一方，Mortonら¹⁰⁾はSN biopsy後に拡大切除した群と通常の拡大切除群では、術後の合併症にはほとんど差はなく，リンパ浮腫などの重篤な合併症もなかったと述べている。当科においてもSN biopsy 58例中4例に創部離解，

軽度の創部感染症が2例に認めただけである。

SN biopsyにより微小転移を発見し、早期にリンパ節郭清を行うことは潜在的リンパ節転移のある患者の予後を改善し、しかもSN biopsy 陰性の場合には手術侵襲が減るため患者のQOLの向上にもつながると考える。また合併症の軽減による在院日数の減少や医療経済上の利点もある。

鼠径領域においては、SN 転移陽性例では鼠径リンパ節郭清を行うことが一般的であるが、骨盤内郭清に関しては意見が一致していない。柴田ら¹¹⁾は骨盤内郭清の適応について鼠径リンパ節が明らかに腫大しているもの、SN が陽性かつ原発腫瘍の厚さが4 mm 以上もしくは潰瘍化しているものの二つをあげ、最終的には前者のみが適応となる可能性があると述べている。また堤田ら¹²⁾は臨床的に転移を認めないSN陽性例での郭清は、鼠径のみにとどめてよいのではないかとしている。

自験例では骨盤内リンパ節転移 6 例中 5 例で臨床的に鼠径に転移を認めており、臨床的に鼠径に明らかな腫大がある場合には骨盤内郭清はおそらく必須であると考えた。ただし骨盤内郭清自体が、長期的にみて治療的意義があるかどうかに関してはさらに検討が必要と思われた。

本論文は「厚生労働省がん研究助成金（15-10）」によるものである

文 献

- 1) Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al:

Final version of the American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma, J Clin Oncol,**19**:3625–3648,2001

2) Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al:
Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early melanoma,

Arch Surg,**127**:392–399,1992

3) Morton DL, Tompson JF, Cochran AJ,
et al: Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma, N Engl J Med,

355:1307–1318.2006

4) 齋田俊明：皮膚悪性腫瘍の治療の進歩
メラノーマ，癌と化学療法，

33:1386–1391,2006

5) Greshenwald JE, Thompson W,
Mansfield PF, et al: Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: The prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients, J Clin

Oncol,**17**:976–983,1999

- 6) Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R, et al: Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: Two-step prognostic indicators of survival, J Clin Oncol,**24**:4464-4471,2006
- 7) Callery C, Cochran AJ, Roe DJ, et al: Factors prognostic for survival in patients with malignant melanoma spread to regional lymph node, Ann Surg,**196**:69-75,1982
- 8) 杉原平樹，吉田哲憲，大浦武彦，山本有平，木村 中：皮膚悪性腫瘍における所属リンパ節転移と予後，日形会誌 **10**:313-322,1990
- 9) N Cascinelli, A Morabito, M Santinami, et al: Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomized trial.Lancet,**351**:793-796,1998
- 10) Morton DL , Cochran AJ, Tompson JF , et al: Sentinel node biopsy for early-stage melanoma accuracy and morbidity in MSLT-1,an international multicenter trial, Ann Surg,**242**:302-313,2005

1 1) 柴田真一，安江 敬，榊原章浩，吉野能，吉川羊子，富田 靖：鼠径・骨盤内リンパ節郭清の治療を行った悪性黒色腫 8 例について， Skin Cancer,20:150-153,2005

1 2) 堤田 新，山本有平，古川洋志，杉原平樹，吉田哲憲：メラノーマの鼠径リンパ微小転移例におけるリンパ節郭清範囲の検討ーセンチネルリンパ節転移陽性例の郭清はどこまですべきかー， Skin Cancer,20:264-267,2005

生存率(%)

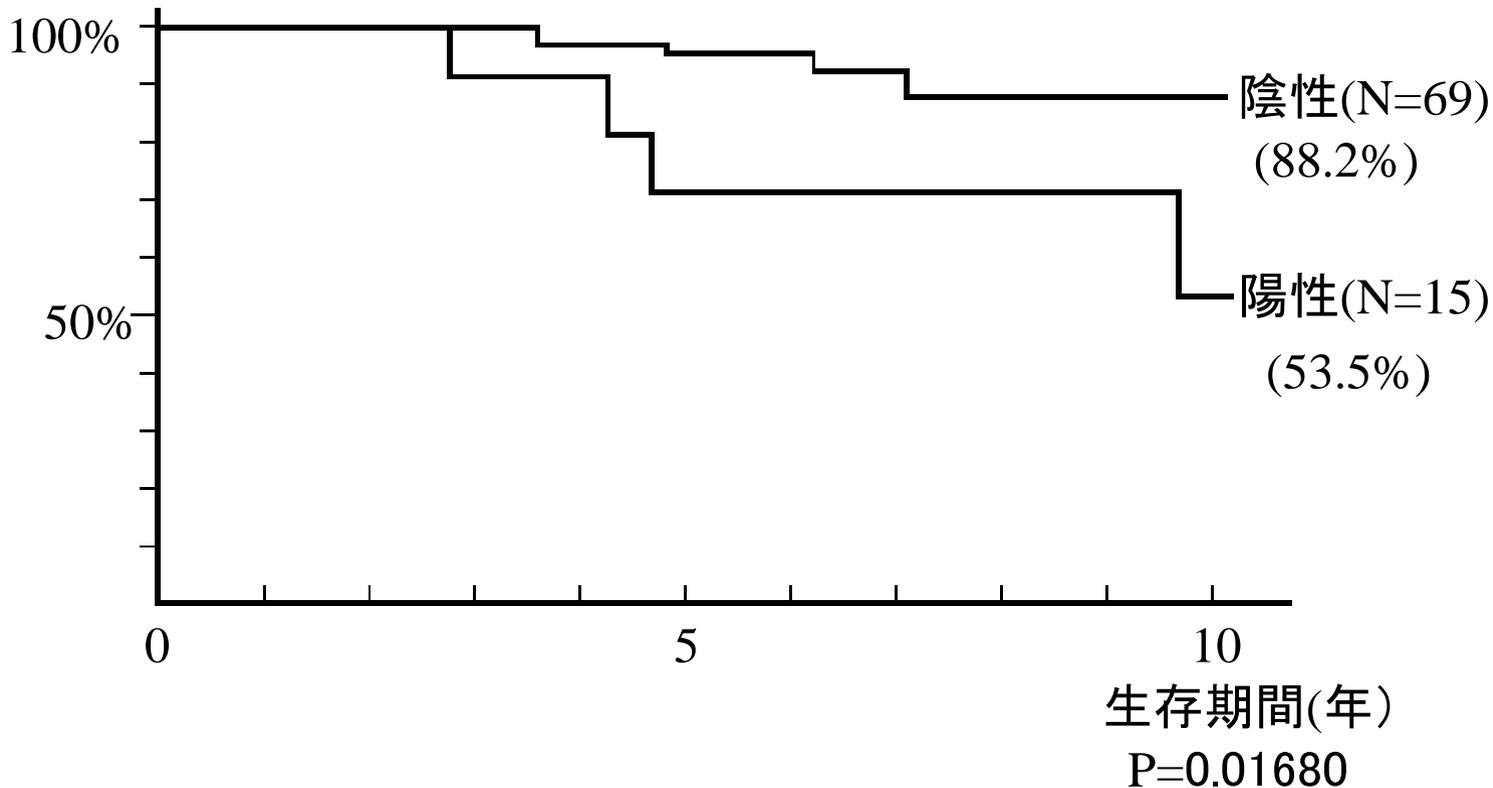


図1 予防的郭清、SN biopsy施行転移陽性例と陰性例の生存率の比較

生存率(%)

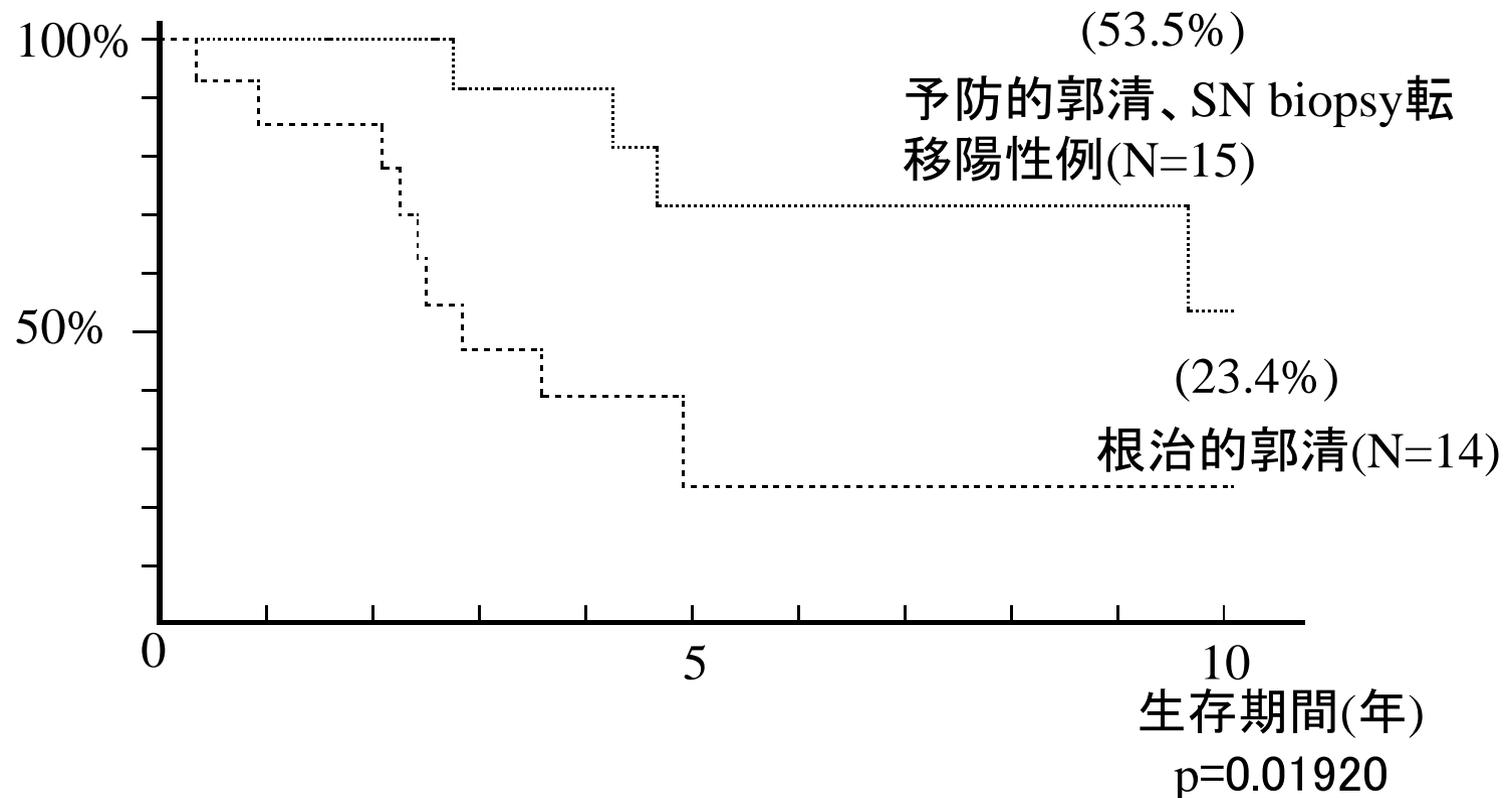


図2 予防的郭清、SN biopsyでの転移陽性例と、臨床的に転移が認められ根治的郭清を行った例の生存率比較

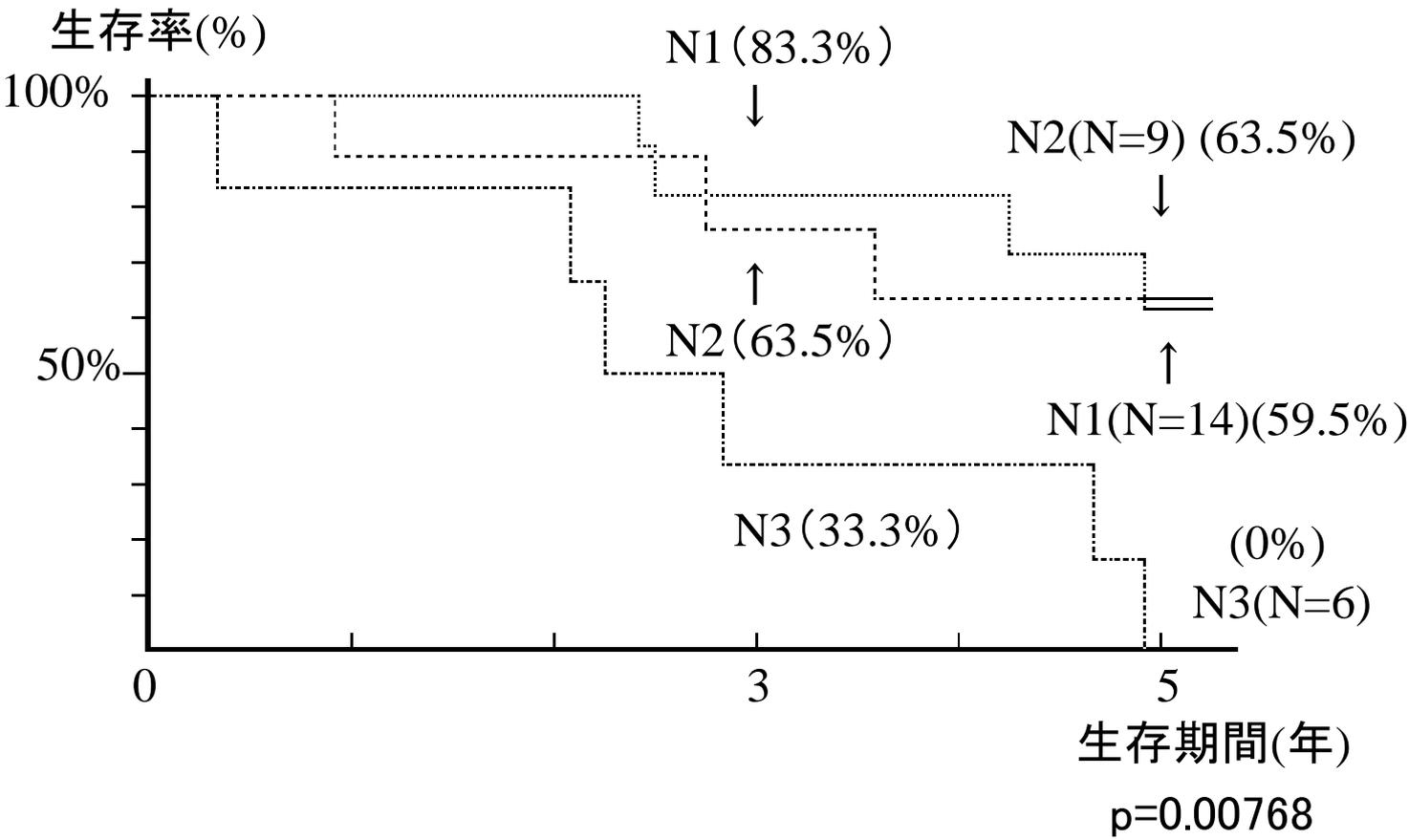


図3 リンパ節転移の個数と生存率
 (N1:転移リンパ節が1個, N2:2-3個, N3:4個以上)

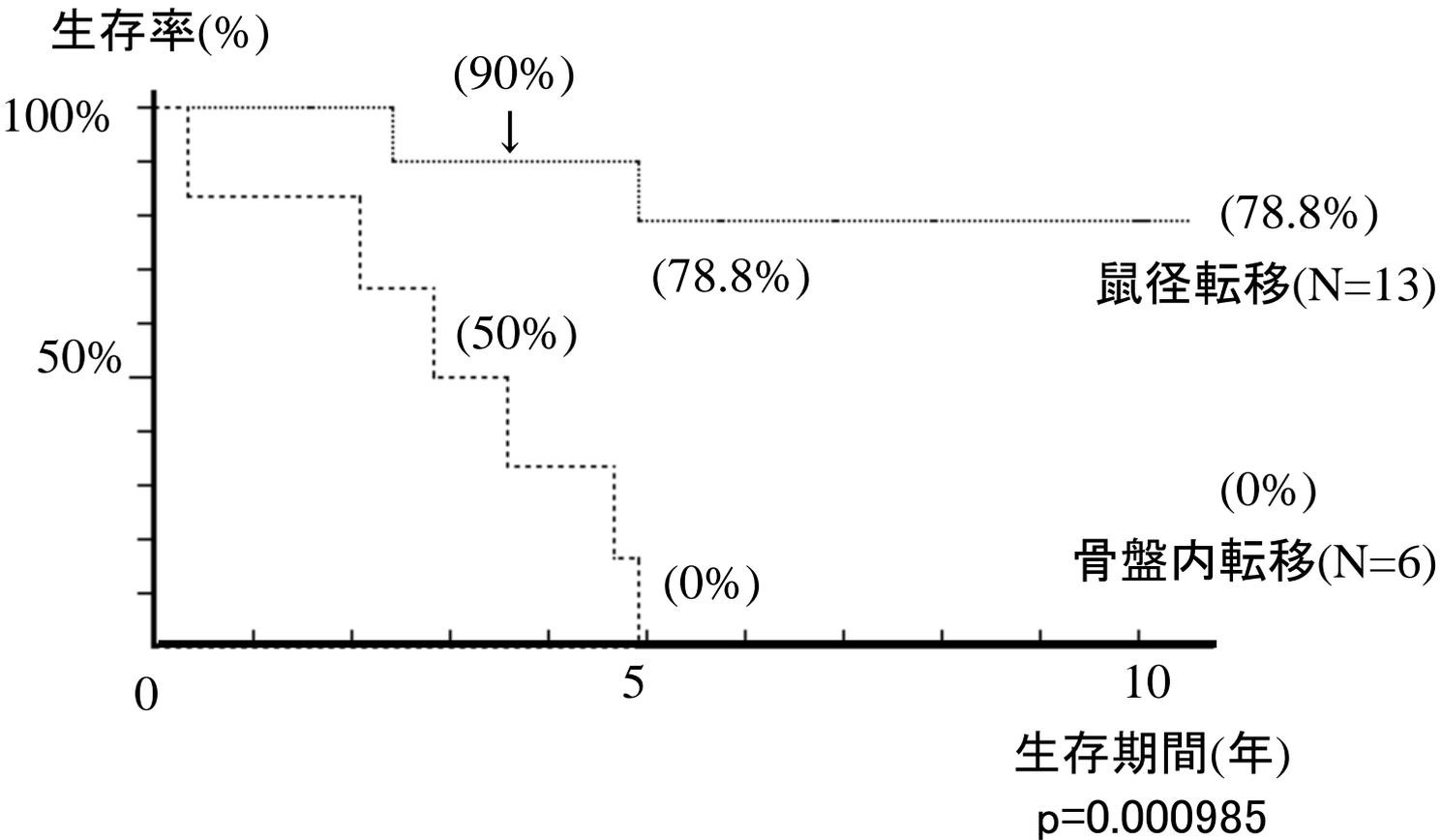


図4 鼠径リンパ節転移例と骨盤内リンパ節転移例の生存率比較

表1 評価リンパ節98例の内訳

	頸部	腋窩	鼠径	転移陽性率	計
予防的郭清	0	9	17	6/26 23.1%	26
根治的郭清	0	4	10	14/14 100%	14
SN biopsy	5	16	37	9/58 15.5%	58
計	5	29	64		98

表2 T分類とSN転移陽性率

	症例数	転移陽性例数	転移陽性率(%)
in situ,T1	30	1	3.3
T2	12	2	16.1
T3	18	2	11.1
T4	24	10	41.7