

右側センチネルリンパ節に転移を認めなかった陰嚢正中中部悪性黒色腫の一例

松阪由紀*・水本一生**・辻野佳雄**・今岡かおる**・高橋 仁**・古村南夫**・森田栄伸**

A Case of Scrotal Malignant Melanoma Without Metastasis to Right Sentinel Node

(malignant melanoma / sentinel node biopsy / pelvic lymph node dissection)

Yuki MATSUZAKA*, Kazuo MIZUMOTO**, Yoshio TSUJINO**, Kaoru IMAOKA**

Hitoshi TAKAHASHI**, Minao FURUMURA** and Eishin MORITA**

A 84-year-old man had a scrotal malignant melanoma with left inguinal lymph node metastasis. By lymphoscintigraphy taken after ^{99m}Tc-phytate intradermal injection, positive hot spots were found in bilateral inguinal region, indicating that right spot was sentinel node and left ones were inguinal lymph nodes. Then, we performed wide local excision, right sentinel node biopsy and left pelvic lymph node dissection combined with groin dissection. Metastasis to right sentinel node was assessed by histological, immunohistochemical and RT-PCR examination, and no micrometastasis was found. Therefore we did not add preventive right inguinal lymph node dissection.

84歳, 男性, 左鼠径リンパ節に転移がみられた陰嚢正中中部悪性黒色腫の症例を経験した。^{99m}Tc標識フチン酸によるリンパシンチグラフィーを行ったところ, 両側鼠径部に集積を認め, 右側はセンチネルリンパ節, 左側は鼠径リンパ節への集積と考えた。手術は, 腫瘍拡大切除と同時に右鼠径部のセンチネルリンパ節生検および左鼠径骨盤リンパ節郭清を施行した。右側センチネルリンパ節は病理組織学的検査, 免疫組織化学的検査, ならびにRT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) 法を用いたメラノーマ特異抗原による微小転移の検索のいずれにおいても転移がみられず, 予防的郭清は不要と判断した。

はじめに

陰嚢部悪性黒色腫では, その解剖学的位置によるリンパ流の複雑さから両側鼠径リンパ節転移の可能性がある。悪性黒色腫における病期診断, 治療方針の決定において, センチネルリンパ節生検はその有用性が認められている¹⁾。我々はセンチネルリンパ節への転移の検出精度を向上させるため, 病理組織学的検査, 免疫組織化学的検査に加えてRT-PCR法による黒色腫関連抗原のmRNAの検出を併用している²⁾。今回陰嚢正中中部に原発し, 臨床的に左鼠径リンパ節腫大を認めた悪性黒色腫の1症例に対し, ^{99m}Tc標識フチン酸を用いてセンチネルリンパ節の同定を試みた結果, 両側の鼠径リンパ節に集積を認めたものの, 左側の腫大リンパ節にのみ転移を証明し得たので, 非転移側の治療戦略

に関して若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 84歳, 男性。

初 診: 2007年3月下旬。

主 訴: 陰嚢部腫瘍, 左鼠径リンパ節腫脹。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 2002年 胃潰瘍にて手術。

現病歴: 約5, 6年前より陰嚢の黒色腫瘍に気づくがそのまま放置していた。徐々に大きくなり, 中央部が潰瘍化した。2007年3月上旬, 近医皮膚科を受診, 局麻下の切除術を受けた。病理組織学的所見から結節型悪性黒色腫 (tumor thickness 4 mm, 潰瘍形成あり, 断端陽性) と判明したため, 精査・加療目的で当科に紹介された。

初診時現症: 陰嚢後面正中中部に長さ1.5cmの手術痕とその両側に皮下硬結を触知した (図1)。癒痕部に黒色結節や黒色斑の残存や脱色素斑は認めず。左鼠径

*島根大学卒後臨床研修センター

Shimane University Hospital Postgraduate Clinical Training Center

**島根大学医学部皮膚科学講座

Department of Dermatology, Shimane University Faculty of Medicine



図1 初診時臨床像
陰嚢後面正中部に手術痕を認めた

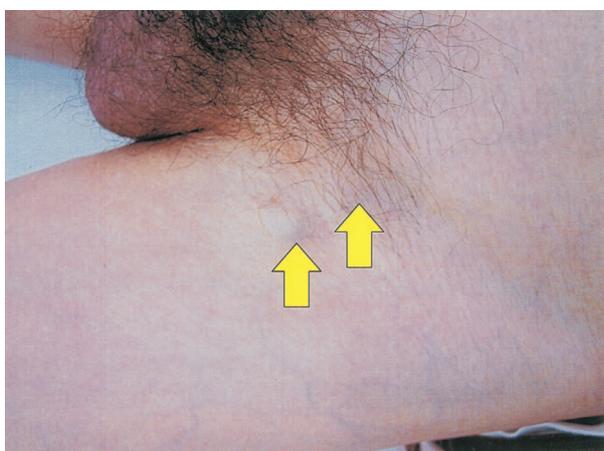


図2 左鼠径リンパ節の腫脹 (矢印)

部に径1 cm大の可動性不良、弾性硬のリンパ節を2個触知した(図2)。

入院時検査所見：尿一般、血液、生化学的検査に異常なし。胸部X線像に異常陰影なし。頭部・胸腹部・骨盤部造影CTで明らかな遠隔転移所見なし。大腿部造影CTで左鼠径部に不均一に造影されるリンパ節を数個認めた(図3)。

治療：術前所見より左鼠径リンパ節転移を伴う陰嚢原発悪性黒色腫 pT3bN2bM0, Stage C (AJCC, 2002³⁾) と診断した。治療として原発巣の拡大切除術および左鼠径骨盤部リンパ節郭清術を計画し、加えて右鼠径リンパ節への微小転移の有無をみるため右鼠径部のセンチネルリンパ節生検を施行した。術当日、陰嚢瘢痕周囲5ヶ所に^{99m}Tc標識フチン酸1.5mCiを皮内注射し、約2時間後にリンパシンチグラフィを施行した。リンパシンチグラフィでは、両側鼠径部に集積を認めた(図4)。その後全身麻酔下に腫瘍拡大切除術、右鼠径部センチネルリンパ節生検および左鼠径骨盤リンパ節郭清術を施行した。ガンマプローブ (Navigator GPS®,

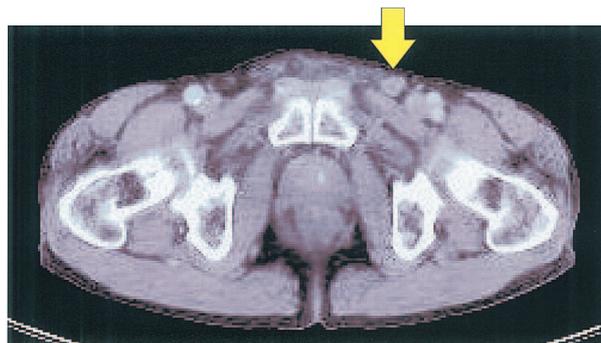


図3 大腿部CT
左鼠径部に不均一に造影されたリンパ節を認めた (矢印)。

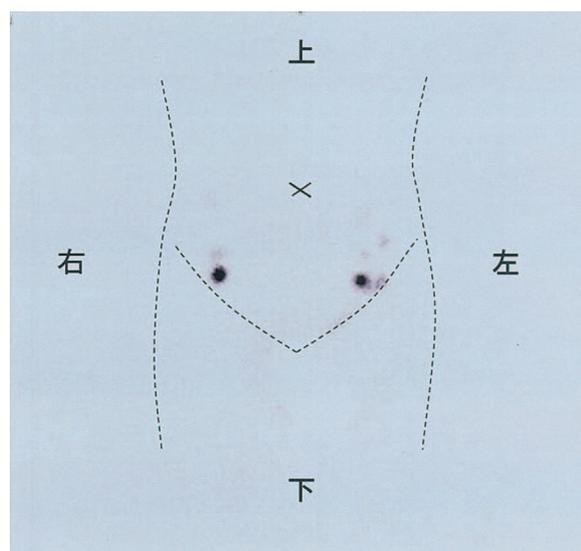


図4 ^{99m}Tc標識フチン酸皮内投与後のリンパシンチグラム
両側鼠径部に集積を認めた。

Tyco Health Japan) を用いて右鼠径部の体表からセンチネルリンパ節の位置を同定し、皮切を加えて摘出し、プローブにてアイソトープの集積のあるセンチネルリンパ節であることを確認すると同時に、取り残しのないことを確認して閉創した。原発部位に対しては、陰嚢の前回手術痕から2 cm離して陰嚢皮膚を肉様膜の深さで拡大切除し、縫縮した。左側骨盤リンパ節郭清は後腹膜経路で外腸骨動脈に到達し、外腸骨および閉鎖リンパ節を郭清した。摘出リンパ節には肉眼的に転移を疑わせる所見は認めなかった。鼠径リンパ節郭清は縫工筋と長内転筋間を郭清、転移を強く疑わせる腫大したリンパ節を2個確認した。

病理組織学的所見・免疫組織化学的所見：拡大切除皮膚には悪性黒色腫の残存と考えられる明らかな異型メラノサイトは見られなかった。リンパ節への黒色腫の転移の有無は右センチネルリンパ節 [0/2], 左鼠径リンパ節 [2/4, extranodal infiltration(+)] (図5), 外腸骨リンパ節 [0/8], 閉鎖リンパ節 [0/1] であった。右センチネルリンパ節に対して皮膚悪性腫瘍取り扱い規

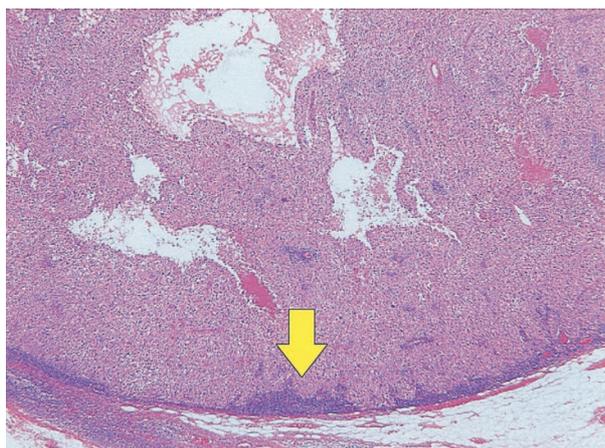


図5 左鼠径リンパ節(HE染色 100倍) 異型メラノサイトの浸潤を認めた(矢印)。

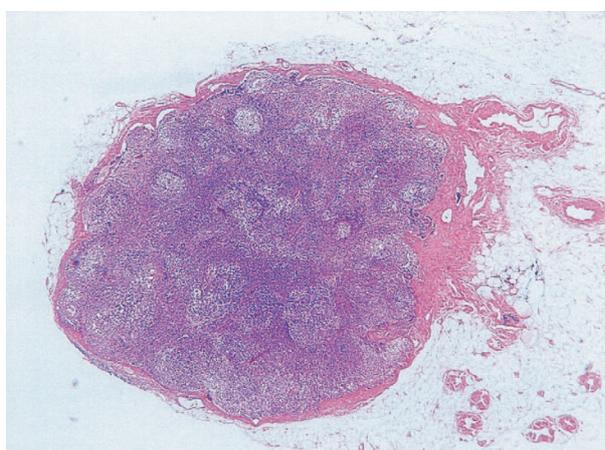


図6 右鼠径リンパ節 センチネルリンパ節(HE染色 40倍) 濾胞構造は保たれており、異常像を認めない。

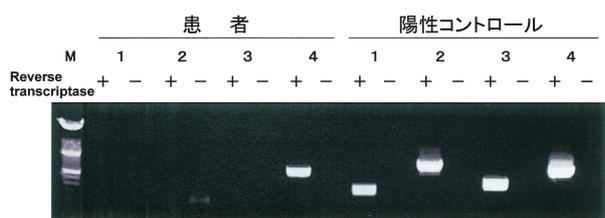


図7 RT-PCR法による黒色腫関連抗原の検出

1:Tyrosinase, 2:gp100, 3:MART-1, 4:GAPDH, M:100bp ladder
 右鼠径リンパ節を用いたRT-PCRにおいて悪性黒色腫腫瘍細胞に特異的なPCR産物は検出されず、センチネルリンパ節への転移は陰性と判断した。

約⁴⁾に沿って追加切り出しと免疫染色(HMB-45, S-100)を行い、転移の有無について検索したが、明らかな転移は認めなかった(図6)。

RT-PCR法による黒色腫関連抗原の検出：右鼠径リンパ節を半割した後、RNAを抽出し、Tyrosinase, gp100, MART-1 mRNAの発現を調べたが⁵⁾、いずれについても特異的なPCR産物は検出されなかった(図7)。

術後経過：病期分類はpT3bN2bM0, Stage C (AJCC, 2002³⁾)と確定診断し、術後第7病日よりDAV-Feron療

法を開始した。術後、左鼠径リンパ漏を認めるも圧迫療法で自然治癒し、両側大腿ともリンパ浮腫を認めず、術後25日で軽快退院した。術後3ヶ月経過した時点で、局所再発、転移の所見は見られていない。

考 察

臨床的に鼠径リンパ節転移を認めた症例におけるリンパ節郭清の範囲は施設間によって様々であり、統一した見解がないのが現状である⁶⁾。骨盤リンパ節郭清を支持する立場として、杉原らは臨床的鼠径リンパ節転移を認めた場合、その上位の骨盤リンパ節にも転移の可能性が高いと述べている⁷⁾。また、岩崎らは鼠径リンパ節までしか転移が及んでいない症例でも骨盤リンパ節郭清を施行することで、それより中枢へリンパ節転移が及ぶのを防ぎ得る可能性を報告している⁸⁾。さらに、Strobbeらは骨盤内転移が陽性であったにもかかわらず、転移リンパ節摘出後に長期にわたり生存している症例を報告しており、骨盤リンパ節郭清の意義を報告している⁹⁾。本邦での報告では、中村らが下肢領域のstage 悪性黒色腫14例において、生存率には有意差はないが、36ヶ月以上の生存例は鼠径リンパ節郭清群で12.5%、鼠径骨盤リンパ節郭清群で50%であったことを示し、骨盤リンパ節郭清の有効性を示唆している¹⁰⁾。我々は以上の文献により、臨床的転移陽性のリンパ節に対して骨盤リンパ節郭清を行うことが予後を改善すると考え、左鼠径リンパ節に対しては、骨盤リンパ節郭清を併用した。一方、欧米における比較試験では骨盤リンパ節郭清非施行群と骨盤リンパ節郭清施行群で生存率に差はなく、施行群の方が術後合併症の発生頻度が高いことから、骨盤リンパ節郭清の意義は疑問視されている¹¹⁾⁻¹³⁾。

悪性黒色腫では所属リンパ節に高率に転移がみられ、所属リンパ節に明らかな腫大が認められない場合でも10~20%の頻度で顕微鏡的転移が認められるとされている⁴⁾。また、病期で転移がみられたもののうち過半数は所属リンパ節に限局してみられる⁴⁾。したがって、原発巣の進達度の深い症例では、明らかなリンパ節転移がなくとも、実際には予防的に所属リンパ節郭清術が施行されてきた⁵⁾。しかし、複数の大規模ランダム化比較試験にて、予防的所属リンパ節郭清術が予後を有意には改善しないことが示されており¹⁴⁾、また、リンパ節郭清術は時にリンパ浮腫や神経損傷による感覚障害などの術後合併症によるQOLの低下をもたらす。そこで不必要な所属リンパ節郭清を避けるためにセンチネルリンパ節生検が取り入れられ、現在では治療の

スタンダードとなっている¹⁵⁾⁻¹⁶⁾。センチネルリンパ節とは癌原発巣から直接リンパ流を受ける所属リンパ節内の特定のリンパ節のことであり、癌からの最初の転移はセンチネルリンパ節に生じるという考え方がsentinel node conceptである¹⁷⁾。このconceptが成り立つならば、センチネルリンパ節に転移を認めなければそれ以外のリンパ節には転移はないという判断で、リンパ節郭清を省略することが可能となる。また、センチネルリンパ節を同定・生検することによりごく初期のリンパ節転移を発見でき、リンパ節郭清が必要な症例を限定し、不必要な郭清を省略できる。さらに、生検後に二期的に郭清術を行ってもその予後に影響はないとされているため¹⁸⁾⁻²⁰⁾、二度の手術が必要となる短所はあるものの、比較的早期の悪性黒色腫に対して積極的に用いられるべき検査と考えられる。

Mortonらが提唱する早期悪性黒色腫の治療方針では、tumor thicknessが1 mm以上で所属リンパ節の腫脹がなく、遠隔転移の認められない症例では原発巣の拡大切除とセンチネルリンパ節生検を施行するとされる¹⁷⁾。摘出したリンパ節は3 / 4を病理学的検討に使用、1 / 4を凍結保存し、病理組織学的、免疫組織化学的に転移が認められなくてもRT-PCR法による再検討をするとされている²¹⁾。RT-PCR法は細胞内に発現しているRNAを抽出し、cDNAに変換後、特異的なプライマーセットを用いて増幅する方法で、検出感度が非常に高い。Gershenwaldらはこの方法を用いて検討した結果、Stage I の悪性黒色腫患者243例中、10例の再発例のうち7例に微小転移があったと報告している²²⁾。さらに組織学的に転移陰性でもRT-PCR陽性の症例は、RT-PCR陰性の症例に比較して、予後が悪いとの報告もある²³⁾⁻²⁴⁾。一方、高感度ゆえに偽陽性率も高く、リンパ節内、特に腋窩リンパ節内に存在するとされる色素性母斑由来のmRNAを検出して偽陽性となる可能性が指摘されている。特に悪性黒色腫患者で偽陽性率が高いとされている²⁵⁾。またRT-PCR陽性例の約25%が偽陽性であったとの報告もあり²⁶⁾、病理組織学的検査および免疫組織化学的検査との整合性を検討することが必要であると考えられる。

本症例は臨床的にStage C であり、一側のリンパ節が転移陽性ならば、他側も転移陽性の確率は高いと推測され、従来であれば両側の根治的郭清を施行していたと考えられる。今回我々は、本症例に対して、リンパシンチグラフィを用いて両鼠径部にセンチネルリンパ節を同定した。右側のhot spotに一致するリンパ節はセンチネルリンパ節として生検をし、術後の検査で微小転移は認められなかったため、右側の追加郭清

は行っていない。主に早期の悪性黒色腫を対象として確立されたsentinel node conceptが今回の症例にそのまま適用できるかは不明である。しかし、我々は治療的リンパ節郭清を両側に施行することで術後のQOLの低下が予測され、侵襲の少ないセンチネルリンパ節生検を行うことに意義があると考えた。悪性黒色腫の中でも陰嚢部原発症例は頻度が低く報告例も少ないため、今後、長期にわたり経過を観察することや、他施設からの同様の報告を検討することにより、今回、我々の選択した治療方針の是非が評価されると考えた。

文 献

- 1) 橋本 学, 田口理史, 鈴木 正, 土田哲也, 清原祥夫: 悪性黒色腫に対するSentinel Node Biopsyの実際と有用性についての検討. 日皮会誌, 114: 1655-1661, 2004.
- 2) 磯田英華, 森 智子, 西尾大介, 安田 浩, 戸倉新樹: 悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節転移診断: RT-PCR法を用いた遺伝子診断. 日皮会誌, 116: 2237-2241, 2006.
- 3) Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton AJr, Kirkwood JM and McMasters KM: Final version of American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 19: 3635-3648, 2001.
- 4) 皮膚悪性腫瘍取り扱い規約 2002年6月【第1版】日本皮膚悪性腫瘍学会 / 編 金原出版 p16-35.
- 5) 師井洋一, 小幡千景, 藤田尚平, 柴田智子, 小西さわ子, 段 虹, 西郷しおり, 深川修司, 田代あかり, 豊田美都, 柳原憲一, 占部和敬, 古賀哲也, 古江増隆: メラノーマ患者におけるRT-PCR法を用いたセンチネルリンパ節微小転移発見の試み. 西日皮膚, 64: 211-217, 2002.
- 6) 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節微小転移例におけるリンパ節郭清範囲の検討~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? ~ Skin Cancer 20: 264-267, 2005.
- 7) 杉原平樹, 吉田哲憲, 大浦武彦: 皮膚悪性黒色腫における所属リンパ節転移と予後. 日形会誌, 10: 313-322, 1990.
- 8) 岩崎泰政, 高橋博之, 岡野伸二: 皮膚悪性腫瘍におけるradical groin dissectionの術後成績と問題点. 形成外科, 36: 151-159, 1993.

- 9) Strobbe LJA, Jonk A, Hart AA, Nieweg OE and Kroon BB: Positive iliac and obturator nodes in melanoma: survival and prognostic factor. *Ann Surg Oncol* 6: 255-262, 1999.
- 10) 中村泰大, 許 雪珠, 藤沢康弘, 石井良征, 高橋毅法, 大塚藤男: 下肢領域 stage 悪性黒色腫における鼠径リンパ節郭清群と鼠径骨盤リンパ節郭清群との比較検討. *日皮会誌*, 116: 1599-1604, 2006.
- 11) Mann GB and Coit DG: Does the extent of operation influence the prognosis in patients with melanoma metastatic to inguinal nodes? *Ann Surg Oncol* 6: 263-271, 1999.
- 12) Coit DG and Brennan MF: Extent of lymph node dissection in melanoma of the trunk or lower extremity. *Arch Surg* 124: 162-166, 1989.
- 13) McCarthy JG, Haagensen CD and Herter FP: The role of groin dissection in the management of melanoma of the lower extremity. *Ann Surg* 179: 156-159, 1974.
- 14) Lens MB, Dawes M, Goodacre T and Newton-Bishop JA: Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *An Surg* 137: 458-461, 2002.
- 15) 八田尚人, 西部泰弘, 谷内克成, 高田 実, 竹原和彦: 踵部悪性黒色腫の治療例: sentinel node生検によるリンパ節郭清の適応選択. *皮膚臨床*, 40: 1901-1904, 1998.
- 16) 伊藤由佳, 杉浦典子, 松本佳子, 倉知貴志郎, 小塚雄民: Sentinel node biopsyを施行した悪性黒色腫の2例. *皮膚*, 41: 434-439, 1999.
- 17) Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ and Cochran AJ: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127: 392-399, 1992.
- 18) Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd O, Caceres E, Cascinelli N, Claudio F, Ikonopisov RL, Javorski VV, Kirov S and Kulakowski A: Delayed regional lymph node dissection in stage melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer* 49: 2420-2430, 1982.
- 19) Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, Mackie RM and Belli F: Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomized trial. WHO Melanoma Program. *Lancet* 351: 793-796, 1998.
- 20) Kelemen PR, Wanek LA and Morton DL: Lymph node biopsy does not impair survival after therapeutic dissection for palpable melanoma metastases. *Ann Surg Oncol* 6: 139-143, 1999.
- 21) Chan AD and Morton DL: Sentinel node detection in malignant melanoma. *Recent Results Cancer Res* 157: 161-177, 2000.
- 22) Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, Mansfield PF, Tseng C, Lee JJ, Balch CM and Ross MI: Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage or melanoma. *J Clin Oncol* 16: 2253-2260, 1998.
- 23) Shivers SC, Wang X, Li W, Joseph E, Messina J, Glass LF, DeConti R, Cruse CW, Berman C, Fenske NA, Lyman GH and Reintgen DS: Molecular staging of malignant melanoma: correlation with clinical outcome. *JAMA* 280: 1410-1415, 1998.
- 24) Bostick PJ, Morton DL, Turner RR, Huynh KT, Wang HJ, Elashoff R, Essner R and Hoon DSB: Prognostic significance of occult metastases detected by sentinel lymphadenectomy and reverse transcriptase-polymerase chain reaction in early-stage melanoma patients. *J Clin Oncol* 17: 3238-3244, 1999.
- 25) Honn DS, Kuo CT, Wascher RA, Fournier P, WangHJ and Christine SJ: Molecular detection of metastatic melanoma cells in cerebrospinal fluid in melanoma patients. *J Invest Dermatol* 117: 375-378, 2001.
- 26) Carson KF, Wen DR, Li PX, Lana AM, Bailly C, Morton DL and Cochran AJ: Nodal nevi and cutaneous melanoma. *Am J Surg Pathol* 20: 834-840, 1996.

(受付 2007年 6月26日)

