

## 主論文の要旨

**Lymphatic flow is mostly preserved after sentinel  
lymph node biopsy in primary cutaneous malignant  
melanoma**

〔 原発性皮膚悪性黒色腫において、センチネルリンパ節生検後の  
リンパ流はほぼ保持される 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
運動・形態外科学講座 皮膚病態学分野

(指導：秋山 真志 教授)

横田 憲二

## <緒言>

原発性皮膚悪性黒色腫の術後補助療法を考える上で、センチネルリンパ節生検 (SLNB) 後にリンパ流が変化するか否かを知ることは重要である。現在、日本では、悪性黒色腫切除部に IFN- $\beta$  を局注する術後補助療法が広く普及している。局注された IFN は、原発部位から所属リンパ節へ向かい、皮下のリンパ管を流れ、残存する腫瘍細胞に到達し、局所再発や in-transit 転移を防ぐと考えられている。しかし、この想定される IFN 局注の効果は、あくまで、SLNB 後もリンパ流に変化がないことが前提である。現在までに、SLNB 後の原発から所属リンパ節までのリンパ流の変化については明らかにされていなかった。今回、我々は、悪性黒色腫の患者に、SLNB 前と後のリンパ流の変化を蛍光造影法を使用して比較、検討を行った。

その結果、ほとんどの症例で、SLNB は、リンパ流に及ぼす影響がないことがわかった。

## <対象と方法>

2009 年から 2014 年までに名大皮膚科では、264 例の皮膚悪性黒色腫を治療している。それらの症例中、原発巣の厚さが 1 ミリ未満の患者、臨床的に所属リンパ節が腫脹している患者、遠隔転移のある患者を除外した 123 例に SLNB を施行している。このうち 41 例 (男性 22 例、女性 19 例) が今回の研究について同意し、本研究に参加した。年齢は 26 歳から 85 歳まで (平均約 67 歳)、原発部位は上肢 9 例、下肢 20 例、体幹 11 例、頭部 1 例である。原発巣の厚さは 0.5 ミリから 9 ミリで、平均 3.3 ミリである。全患者データは table1 に記載されている。全例で、原発病変の拡大切除を施行し、SLNB を施行した。術後補助療法として、IFN- $\beta$  を局注しているが、術前に化学療法、免疫療法は施行した患者はない。SLNB において、従来の radioactive isotope (RI) 法と色素法に加えて、蛍光造影法を用いた 3 つの方法で行っている。

蛍光造影法とは、リンパ管内に流入した indocyanine green (ICG) が発する近赤外線 (760nm) を医療用 CCD カメラ (PDE システム; 浜松ホトニクス社製) によって捉えることで、リンパ流をリアルタイムで観察する方法であり、ICG 蛍光造影法は副作用が極めて少なく、低侵襲で簡便である。今回この蛍光造影法を使用し、原発部から所属リンパ節までのリンパ流を SLNB 前と後で確認した。SLNB 後のリンパ流の確認までの期間は、22 日から 786 日 (平均 101 日) であり、SLNB 後のリンパ流確認は SLNB 前の方法と全く同様の方法で行っている。また、SLN 転移陽性例は 26 例あった。そのすべての症例でリンパ節郭清術を施行している。

## <結果>

41 例全例で SLNB 施行し、SLN 同定数は 1 から 6 個で平均約 2.6 個だった。病理検査にて 25 例に SLN 転移が認められ、16 例が SLN 転移陰性だった。

41 例全例で SLNB 前と後にリンパ流の変化を観察した結果、そのほとんどの 38 例 (92.7%) で SLNB 後にリンパ流の変化はみられず (Figure 1, 2)、3 例 (7.3%) において SLNB 後に明らかなリンパ流の変化がみられた (Figure 3, 4)。このうち 1 例に SLN

転移陽性で、他 2 例は転移陰性だった。SLNB 後にリンパ流に変化があった 3 例においても、リンパ浮腫、鬱滞、逆流は認められなかった (Figure 3, 4)。

SLN 転移の有無がリンパ流の変化に関係がある可能性が想定されたが、実際には、SLN 転移陰性の 16 例中 2 例 (12.5%) にリンパ流の変化がみられ、SLN 転移陽性の 25 例中 1 例 (4%) のみに SLNB 後のリンパ流の変化を認めた。平均 35 か月で全患者を経過観察した結果、SLN 陽性の 6 例と SLN 転移陰性の 1 例は、悪性黒色腫のため死亡した。SLNB 後にリンパ流に変化のあった症例は全例で生存している。

SLN 転移陰性の 16 例のうち、3 例は再発し、その 3 例中、2 例は所属リンパ節転移で、1 例は遠隔転移であった。興味深いことに、3 例中 1 例は SLNB 後にリンパ流の変化がみられた症例であった。SLN 転移陰性で、SLNB 後にリンパ流の変化がなかった症例 14 例のうち、2 例にのみ再発があった。1 例は所属リンパ節に転移し、他の 1 例は所属リンパ節以外のリンパ節転移を生じた。この患者はリンパ流の変化がなかったが、所属リンパ節に転移があり、多発遠隔転移により死亡した。SLN 転移陰性で、その後再発した 3 例の中で、他の 2 例はとも生存している。

SLN 陽性 26 例全例に、所属リンパ節郭清を施行しており、そのうち 6 例が再発している。その内訳は、SLNB 後リンパ流に変化がなかった 5 例に in-transit 転移を生じた。残りの 1 例は、リンパ流に変化がなかった症例で、遠隔転移を来している。これら 6 例全例、悪性黒色腫により死亡している。

### <考察・結論>

SLNB 施行後の in-transit 転移のリスクについて、SLNB は in-transit 転移のリスクは増加しないとする文献がみられるが、他方、SLNB 施行後のリンパ流の乱れは、in-transit 転移のリスクを高めているという報告も散見される。SLNB 施行後のリンパ流の変化についての研究は、動物実験のデータはあるものの、実際の手術症例において SLNB 施行後のリンパ流変化を検討した研究はほとんどない。本研究では、41 例の悪性黒色腫の患者に対して、SLNB の前後でのリンパ流の変化を検討した。その結果、41 例中 38 例に SLNB 後にリンパ流の変化がなく、3 例のみリンパ流の変化があることが示された。このことから、我々は、SLNB が術後のリンパ流に及ぼす影響は非常に少なく、SLNB がリンパ流の鬱滞や、局所再発・in-transit 転移のリスクを高める可能性は低いと結論付けた。この結果は、中もしくは高リスクの悪性黒色腫の患者には、SLNB を積極的に施行すべきであることを示している。SLNB 後にリンパ流の変化が起こらないメカニズムとしては、SLNB により切断されたリンパ流の経路に対して、近傍のリンパ節につながるように、急速に側副路が形成されることが考えられる。

我々は、中もしくは高リスクの悪性黒色腫切除後の患者に、拡大切除後すぐに、原発切除部周囲の皮下に IFN- $\beta$  (300 万単位) 局注療法 (10 日間連続投与もしくは 1 週間ごとの投与) とその後の経過観察期間中においては、IFN- $\beta$  (300 万単位) 局注を同様の部位に、2～3 年の間に 3～4 週間毎に施行を推奨し、全例で施行している。この局注療法の基本コンセプトは、原発病変切除・SLNB 後に、原発部位と所属リン

パ節の間のリンパ管内に残存していると推測される腫瘍細胞（これが再発や **in-transit** 転移を引き起こす原因となる）に対して、原発周囲の皮下に **IFN- $\beta$**  を局注することにより、**IFN- $\beta$**  がリンパ管内を通過して腫瘍細胞残存部位に到達し、残存腫瘍に対する抗腫瘍効果を発揮し、再発の予防を行うというものである。もし仮に **SLNB** 後に原発部位と所属リンパ節の間のリンパ流が変化した場合、**IFN- $\beta$**  を原発部位周囲に局注しても、残存している腫瘍に到達できず抗腫瘍効果を発揮することはできない。本研究の結果からは、原発性皮膚悪性黒色腫において **SLNB** 後のリンパ流の変化はほとんど無いことが示された。これは、原発部位周囲への **IFN- $\beta$**  等のアジュバントの局所投与の有効性を支持する重要なデータと考えられる。