

メラノーマの原発巣の厚さとセンチネルリンパ節の転移率についての検討

宇原 久 山本 明史 清原 祥夫 齋田 俊明

メラノーマの原発巣の厚さとセンチネルリンパ節の転移率についての検討

宇原 久¹⁾ 山本 明史²⁾ 清原 祥夫³⁾ 斎田 俊明¹⁾

要 旨

【背景】米国のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) や National Cancer Center (NCI) のガイドラインは、Tis あるいは T1a 以外のメラノーマ症例にセンチネルリンパ節 (SLN) 生検 (SLNB) を行うよう推奨している。しかし、日本人では Tumor Thickness (TT) と SLN の転移率との関係について、多数症例で十分検討されていない。

【目的】TT、潰瘍の有無と SN の転移率との関係を明らかにする。

【症例】厚生労働省がん研究助成金 15-10 (主任研究者：斎田俊明) 構成施設中の 13 施設より集積された 359 症例。

【結果】① TT と転移率 (転移陽性症例数/各 T 分類症例数) の関係は、pTis : 0% (0/36), pT1 (1mm 以下) : 11.3% (6/56), pT2 (1.01~2mm) : 21.0% (13/63), pT3 (2.01~4.0mm) : 34.0% (35/103), pT4 (4.01mm 以上) : 62.4% (63/101)。② T1 で SLN に転移を認めた 6 例中 2 例は T1b (潰瘍あり) で、残り 4 例の T1a 症例の TT は 1.0, 0.8, 0.55, 0.50mm であった。③ TT が 4mm 超の症例における TT と SLN 転移率は、4.01~5mm : 40.0%, 5.01~6mm : 57.9%, 6.01~7mm : 53.8%, 7.01~8mm : 62.5%, 8.01~9mm : 87.5%, 9.01~10mm : 87.5%, 10mm 超 : 72.0% であった。④ T1~T4 群, T1~T3 群では潰瘍をとまうと SLN の転移率が高くなり、統計学的に有意差を認めた ($p < 0.001$)。

【結論】TT の厚い症例では、予測される SLN 転移率と血行性転移率, SLN の存在部位 (生検の困難さ) を考慮した上で SLNB の適応を決める必要があると思われる。また、T1a 症例に対する SLNB の適応条件に

ついてはさらに検討が必要である。

はじめに

メラノーマ患者に対するセンチネルリンパ節 (SLN) 生検 (SLNB) を行うべき条件については UICC/AJCC 分類に明確な規定はない。しかし、米国の代表的な診療ガイドラインである National Comprehensive Cancer Network (NCCN) や National Cancer Center (NCI) は、Tis, T1a 以外のメラノーマ症例、具体的には原発巣の厚さ (TT) が 1mm 超か、潰瘍を伴うか、Clark level IV 以上の場合に SLNB を行うよう推奨している^{1) 2)}。しかし、T1a 症例に SLNB を行わなくてよいのかという問題、あるいは SLNB が適応となる上限の進行度に関する規定がないという問題、などが残されている。

そこで今回、日本人のメラノーマ患者について、原発巣の厚さ (TT) と SLN における転移率の関係を検討することを目的に本研究を行った。

対象と方法

1. 症例

厚生労働省がん研究助成金班会議 15-10 (班長：斎田俊明) 構成施設中の 13 施設より症例を集積した (表 1)。平成 15 年 4 月~18 年 6 月までに色素法と RI 法を併用した症例を原則としたが、対象期間前でも同じ方法で SLNB を実施された症例も解析対象に含めることにした。SLN の同定方法は、パテントブルーによる色素法と Tc99m 標識スズコロイドあるいはフチン酸を用いた RI 法の併用を基本としたが、RI 法単独で行った施設の症例も含めた。病理組織学的な転移巣の検索については Cochran らの方法に従った³⁾。SLNB を実施された全 383 例中、359 例が検討対象として適格と判定された。

2. 検討項目

集積された症例について、原発巣の厚さ、潰瘍の有無と SLN の転移率について検討した。統計処理は χ^2 検定、Fisher 法を用いた。

¹⁾信州大学医学部皮膚科

²⁾埼玉医科大学国際医療センター皮膚科

³⁾静岡がんセンター皮膚科

平成 20 年 3 月 25 日受付, 平成 20 年 5 月 12 日掲載決定
別刷請求先: (〒390-8621) 松本市旭 3-1-1 信州大学医学部皮膚科 宇原 久

表 1 参加施設

施設名	班員, 研究協力者, 担当者名 (敬称略)			
国立がんセンター皮膚科	山本 明史	山崎 直也		
静岡がんセンター皮膚科	清原 祥夫	吉川 周佐		
九州大学皮膚科	師井 洋一			
旭川医大皮膚科	飯塚 一	伊藤 康裕	本間 大	
埼玉医大皮膚科	土田 哲也	田口 理史		
熊本大学皮膚科	尹 浩信	石原 剛	井上 雄二	
名古屋大学皮膚科	富田 靖	安江 敬		
金沢大学皮膚科	八田 尚人	藤本 晃英		
京都府立医科大学皮膚科	岸本 三郎	竹中 秀也		
札幌医科大学皮膚科	神保 孝一	山下 利春		
東京大学皮膚科	菊池かな子	門野 岳史		
岐阜大学皮膚科	北島 康雄	神谷 秀喜	岩田 浩明	
信州大学皮膚科	斎田 俊明	高田 実	宇原 久	

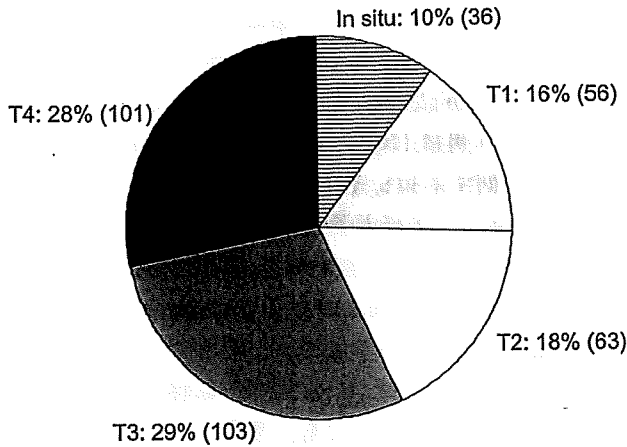


図 1 T 分類別のセンチネルリンパ節生検の実施割合 (症例数) n = 359

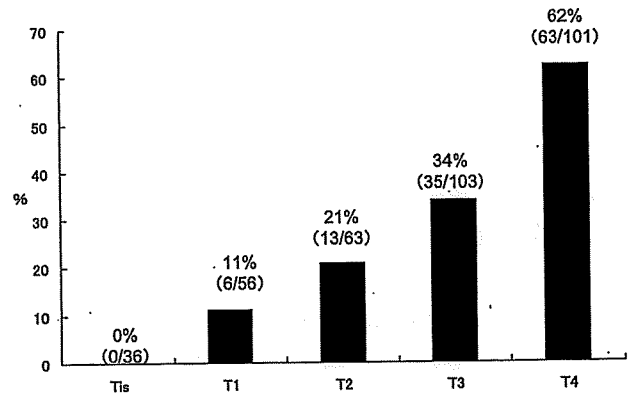


図 2 T 分類別のセンチネルリンパ節の転移率 (転移症例数 / 群内症例数) n = 359

結 果

図 1 に T 分類別に SLNB を実施された症例の割合を示した。

図 2 は TT と転移率 (転移陽性症例数/各 T 分類群内の症例数) の関係を示す。pTis 0% : (0/36), pT1 (TT が 1mm 以下) : 11.3% (6/56), pT2 (1.01~2 mm) : 21.0% (13/63), pT3 (2.01~4.0mm) : 34.0% (35/103), pT4 (4.01mm 以上) : 62.4% (63/101) であった。

T1 で SLN に転移を認めた 6 例中 2 例は T1b (潰瘍有あるいは Clark レベル IV 以上) であった。T1a で SLN に転移を認めた 4 例の厚さ (mm) / 部位は、それぞれ 1.0/上腕, 0.8/上腕, 0.55/上腕, 0.5/背部であった。

TT を 1mm 刻みでグループ分けして SLN の転移率

をみたものが図 3 である。TT が 1mm 以下でも 10% 程度の転移が認められた。また、4mm 超の群では、4.01~5mm 40.0%, 5.01~6mm 57.9%, 6.01~7mm 53.8%, 7.01~8mm 62.5%, 8.01~9mm 87.5%, 9.01~10mm 87.5%, 10mm 超 72.0% であった。

図 4 は、TT1mm 毎に、潰瘍の有無と SN の転移率との関係について表したものである。T1~T4 群と T1~T3 群では、いずれの群も潰瘍のある方が SLN の転移率は高く、統計学的に有意差を認めた (p<0.001)。

考 察

今回の検討では、厚さが 1mm 以下の薄い症例における SLN への転移率は、T1b では 15.4%, T1a では 9.3% であった。Morton らは、T1a 症例における SLNB の適応について、0.75~1.0mm の SLN 転移率は 4%、0.75mm 未満では 2% と低いが、40 歳以下、深部断端が

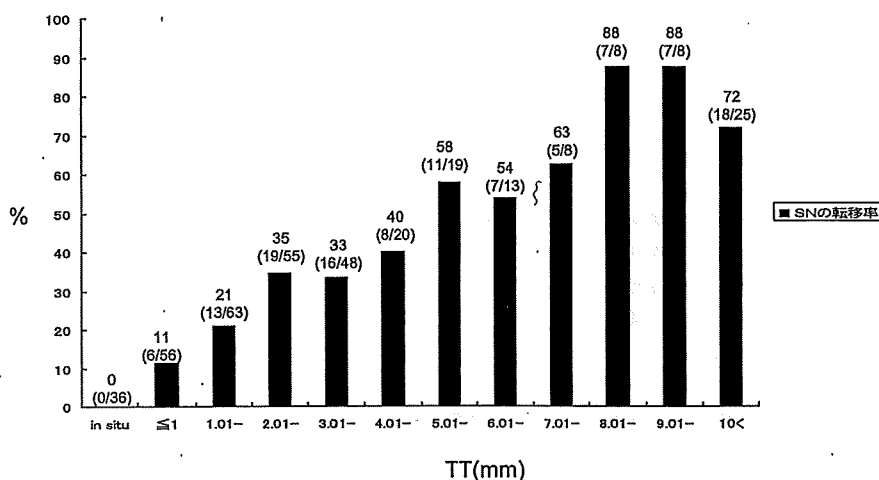


図3 Tumor thickness (TT) 別のセンチネルリンパ節の転移率 (%) (転移症例数 / 群内症例数) n = 359

陽性の shave biopsy, 明らかな自然消褪や潰瘍の並存, Clark レベル IV 以上, のいずれかに該当する症例であれば SLNB の実施を検討してもよいと述べている⁴⁾. NCCN では, 生検組織像の深部断端陽性, あるいは広範囲の自然消褪反応, あるいは多数の分裂像があれば SNB を考慮してもよいことになっている¹⁾. しかし, Puleo らは, TT が 1mm 以下の症例の中から SLNB を行うべき症例を選別できる単一の指標は, 潰瘍の有無を含めて現時点では確定していないと述べている⁵⁾. われわれの検討では, T1a で SN に転移を認めた症例は 4 例で, 厚さ (mm) / 部位は, それぞれ 1.0/上腕, 0.8/上腕, 0.55/上腕, 0.5/背部, であった. 症例が少ないため解釈は困難であるが, 転移を起こした最小の TT 値は 0.5mm であり, 上腕原発症例が 3 例を占めていた. 本邦では原発巣の切除生検が通常は行われていないため, SLNB の適応を決めるためには, 触診, ダーモスコピー, 高周波エコーなどによって TT を予測しなければならない. T1a 症例における SNB の適応については, SLNB の有益性と問題点を患者に十分説明してから決定すべきであろう.

TT が 4mm 超の症例における SLNB の有用性に関する研究報告は限られている^{6)~10)}. これは, T4 症例の 60~70% は, すでに潜在的な所属リンパ節転移や遠隔転移を有しているため, 予防的な所属リンパ節郭清を行う意味がないとする Balch らの見解に基づくものと思われる¹¹⁾. また, Morton らの SLNB 群と経過観察群を比較したランダム化比較試験でも, TT が 1.2~3.5 mm の範囲にある症例のみを研究対象としている. その理由は, 統計モデリングで根治的リンパ節郭清の時

期 (なるべく早期にリンパ節転移を発見し, 早期に郭清を行うこと) が生存に影響を与えると予測される TT が上記の範囲にあったと説明されている¹²⁾. しかしながら, T4 症例においても SLNB の実施を推奨している報告が数件みられ, その根拠は SLN の転移の有無が重要な独立した予後因子になるという点である. 他方, SLN の転移の有無は無病生存期間と関連するが, 全生存期間とは関連しないとの Essner や Roka らによる報告も存在する^{7)~13)}. また, 有効なアジュバント療法のない現状では, たとえ SLN の転移の有無によって予後を予測できたとしても, 患者にとって有益であるかどうか疑問であるという意見もある¹⁴⁾.

今回の検討では, T4 の SLN 転移率は 62.4% であり, 清原らの報告と同じであった¹⁵⁾. 欧米の T4 カテゴリーのデータと比較して SLN の転移率が高いが, われわれの症例群の TT の中央値が高いことより説明できると思われる (表 2)^{6)~10)}. また, 1mm 毎に TT と転移率との関係をみたところ, 予想通り TT の増加に連れて SLN の転移率も増加しており, TT が 8mm 以上の症例では 80% 以上に転移が認められた. 今回は予後調査を行っていないため, SLNB の本質的な意義については明言できない. しかし, 単純に TT と SLN の転移率との関係だけを見ても, TT が 8mm を超えると 80% 以上の患者に根治的リンパ節郭清の追加が必要になっている. したがって, 厚い原発巣を有するメラノーマ患者で, SLN が頭頸部や膝窩領域などの深部に同定され, リンパ節生検を施行しても結果的には予防的郭清と侵襲度があまりかわらないと推定される場合や, SLNB 後の術後瘢痕などにより根治術が困難にな

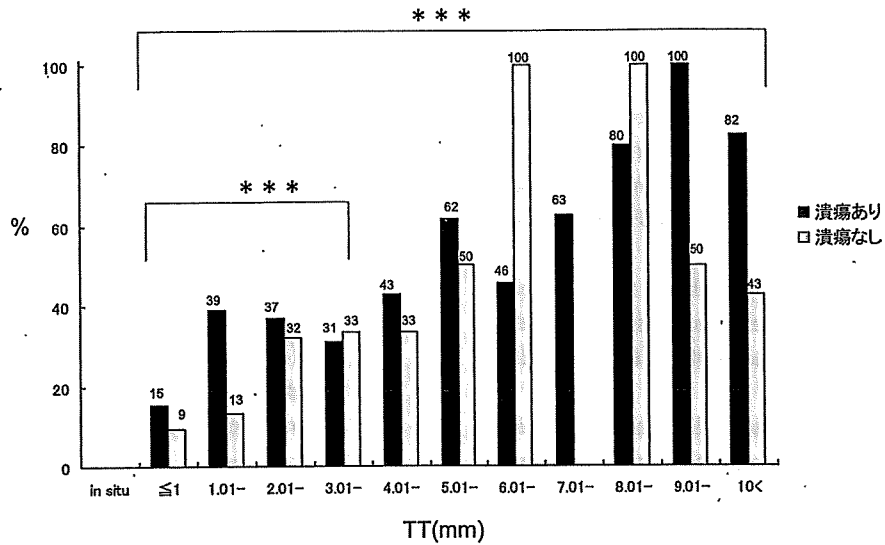


図4 Tumor thickness と潰瘍の有無別にみたセンチネルリンパ節の転移率 (%)

n = 357

T1 ~ T4 (in situ を除く全症例), T1 ~ T3 (in situ と T4 を除いた症例群) では潰瘍があるとセンチネルリンパ節の転移率が高く, 統計学的に有意差を認めた (p < 0.001).

表2 T4 患者のセンチネルリンパ節の転移率—欧米のデータとの比較—

	症例数	TT (mm) (中央値)	SN 転移率 (%)	無病期間生存率 (5年)		全生存率 (5年)	
				SN + **	SN -	SN +	SN -
Salti	151*	4 ~ 17.5 (5.5)	29.8	35	56	35	61
Essner	113	4 ~ 15 (6)	35	34	47	50	60
Gershenwald	126	4 ~ 22 (5)	39	48	64	54	87
Thompson	172	4 ~ 15 (5)	30	29	68	41	74
Kettlewell	143	4 ≤	34	29	56		
班会議	101	4 ~ 38 (8)	62				

*121例は予防的リンパ節郭清

**SN + : センチネルリンパ節に転移あり, SN - : 転移なし

ると予想されるような場合には, SLNB の適応について慎重に検討すべきであると考える.

謝辞: 貴重な症例を提供くださった各施設の先生方に感謝いたします.

本研究の一部は厚生労働省がん研究助成金班会議 (15-10, 19-5) に拠った.

本論文の要旨の一部は, 第45回日本癌治療学会総会 (2007年10月, 京都市) において報告した.

文 献

- 1) Melanoma, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology™-v.1 2008. National Comprehensive Cancer Network. (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf) (2008.3.24).
- 2) Stage information, Melanoma Treatment (PDQ®), National Cancer Institute (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/melanoma/healthprofessional/>) (2008.3.24).
- 3) Cochran AJ, Balda BR, Starz H, et al: The

- Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies, *Cancer*, **89**: 236-241, 2000.
- 4) Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al: Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial, *Ann Surg*, **242**: 302-311, 2005: discussion 11-13. (2008.3.24).
 - 5) Puleo CA, Messina JL, Riker AI, et al: Sentinel node biopsy for thin melanomas: which patients should be considered? *Cancer Control*, **12**: 230-235, 2005.
 - 6) Salti GI, Kansagra A, Warso MA, Ronan SG, Das Gupta TK: Clinical node-negative thick melanoma, *Arch Surg*, **137**: 291-295, 2002.
 - 7) Essner R, Chung MH, Bleicher R, Hsueh E, Wanek L, Morton DL: Prognostic implications of thick (\geq 4-mm) melanoma in the era of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy, *Ann Surg Oncol*, **9**: 754-761, 2002.
 - 8) Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI: Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (\geq 4mm) primary melanoma, *Ann Surg Oncol*, **7**: 160-165, 2000.
 - 9) Thompson JF, Shaw HM: The prognosis of patients with thick primary melanomas: is regional lymph node status relevant, and does removing positive regional nodes influence outcome? *Ann Surg Oncol*, **9**: 719-722, 2002.
 - 10) Kettlewell S, Moyes C, Bray C, et al: Value of sentinel node status as a prognostic factor in melanoma: prospective observational study, *Bmj*, **332**: 1423, 2006.
 - 11) Balch CM: Surgical management of regional lymph nodes in cutaneous melanoma, *J Am Acad Dermatol*, **3**: 511-524, 1980.
 - 12) Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al: Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma, *N Engl J Med*, **355**: 1307-1317, 2006.
 - 13) Roka F, Kittler H, Cuzig P, et al: Sentinel node status in melanoma patients is not predictive for overall survival upon multivariate analysis, *Br J Cancer*, **92**: 662-667, 2005.
 - 14) Medalie N, Ackerman AB: Sentinel node biopsy has no benefit for patients whose primary cutaneous melanoma has metastasized to a lymph node and therefore should be abandoned now, *Br J Dermatol*, **151**: 298-307, 2004.
 - 15) 清原祥夫, 吉川周佐, 藤原規広ほか: センチネルリンパ節の研究最前線 皮膚悪性腫瘍における Sentinel Node Navigation Surgery, *癌と化学療法* (0385-0684), **11**: 2005.

18 皮膚腫瘍 1) 悪性黒色腫

山崎 直也*

疫学的特徴

悪性黒色腫は発生頻度や発生部位に人種間の際立った差異や特徴がみられる腫瘍であり、オーストラリア、なかでもクイーンズランド州に住む白人の露光部における発生頻度は世界中見渡しても最も高く、日本人の発生頻度の50倍以上であるといわれている。ただし、日本人についても悪性黒色腫の発生頻度は年々増加傾向にあると考えられており、悪性黒色腫による死亡者数は30年前の3倍以上に増えている(図1)。

分類

悪性黒色腫はメラニン色素産生能を持つ色素細胞の癌である。癌化した色素細胞は、まず表皮内で増殖を始めるが、悪性黒色腫を腫瘍細胞の表皮に沿った増殖パターンによって4型に分類するのが古典的なClark分類であり、①末端(肢端)黒子型、②表在拡大型、③悪性黒子型、④結節型とされ、広く用いられている。また、2005年Bastianら¹⁾は、悪性黒色腫を日光曝露の程度や発生部位の違いによって新たに持続的日光曝露型(melanoma on skin with chronic sun-induced damage)、間歇的日光曝露型(melanoma on skin without chronic sun-induced damage)、肢端型(acral melanoma)、粘膜型(mucosal melanoma)の4型に分類することを提唱し、それぞれ特徴的な染色体異常、遺伝子異常を持つことを明らかにした。

病態生理と最近の分子生物学的知見

悪性黒色腫の発癌と進展の分子機序についてはCDKN24欠失、NRASとBRAFの変異、色素細胞特異的転写因子MITFとCDK2の活性化が明らかにされているが、特に、先に述べたBastianの分類の肢端型と粘膜型黒色腫ではKIT受容体の発現が高頻度にみられること、その機序としてKIT遺伝子の変異や増幅だけでなくKITのリガンドであるSCFのパラクリンまたはオートクリン刺激を介した機序も存在することが示唆されている。これらの知見、特にKITに関する知見は、日本人に多い肢端型と粘膜型黒色腫に対する今後の分子標的治療法の開発にとって重要である²⁾。

原発巣の診断と転移の検索

悪性黒色腫原発巣の臨床的特徴に従って診断する基準に“ABCDE rule”がある。

a. A: asymmetry (左右非対称); 非対称性の不整な性状で、辺縁にしばしば小陥凹(notching)を伴う。

b. B: border (境界); 境界明瞭な部分と不明瞭で「染み出し」様の部分があるなど境界が不均一である。

c. C: Color (色調); 濃淡差が目立つ黒褐色調が主体であるが、灰白色、青色、紅色など多彩な色調を伴うことがある。

d. D: Diameter (直径); 長径が7mm超で、

* Naoya YAMAZAKI, 国立がんセンター中央病院皮膚科医長
別刷請求先 山崎直也: 国立がんセンター中央病院皮膚科 (〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1)
キーワード 悪性黒色腫, メラノーマ

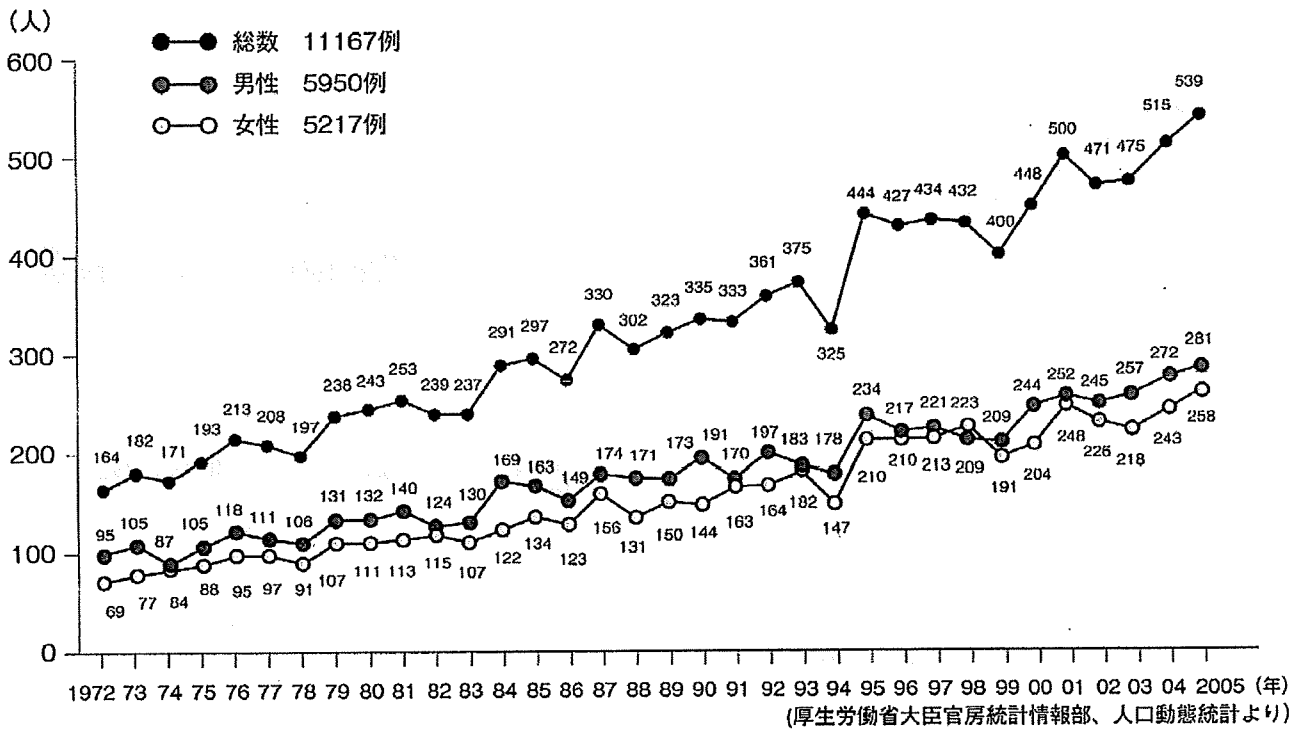


図1 本邦における悪性黒色腫の性別死亡数 (1972~2005年)

普通の母斑より大きい。

e. E: enlargement または elevation (増大または隆起); 大きさの比較的急激な変化がみられる。

診断にはダーモスコピーが有用である。やむを得ず生検を行うときはできるだけ全摘生検を行う。

悪性黒色腫はリンパ節転移を起こしやすいほか、遠隔転移は主としてに肺、肝、脳、骨に多く、次いで消化管などあらゆる臓器に生じる。遠隔転移が疑われる場合はCT, US, MRI など各種画像検査を行うが悪性黒色腫はPET検査に対する感受性の高い腫瘍であり、PET/CTの転移検出率は通常CTの1.5倍程度である³⁾。

TNM分類

現在、国際的に用いられているTNM分類と病期分類は2002年に改訂されたものである。悪性黒色腫患者の予後はまず病期によって規定される⁴⁾が、原発巣についてはtumor thickness (以下TT)が最も重要な予後因子である。図2に示したようにTTが1mm以下のものおよび1~2mm

で潰瘍を伴わないものの10年無病生存率はおよそ90%, 1~2mmでも潰瘍を伴うものや2mmを超えるものも10年無病生存率は70%程度である。

治療法

1. 手術療法

1) 原発巣の切除

悪性黒色腫原発巣の切除範囲は以前に比べて大幅に縮小されている。TTが1mm以下ならばsurgical margin 1cm, TTが1~2mmの場合surgical marginは1cm以上(2cm以内), TTが2mmであれば同じく2cm離して全摘する⁵⁾。

2) リンパ節転移の検索

「原発巣からの直接のリンパ流を最初に受けるリンパ節に最初の微小転移が起こる」というのがセンチネルリンパ節理論であり、悪性黒色腫はこの理論の成り立つ腫瘍の代表的なもののひとつである。理学的所見としてリンパ節を触知せず、画像診断上明らかなリンパ節転移が検出されない場合、TNM分類上N因子の決定のため、センチネルリンパ節生検が実施される。センチネルリンパ

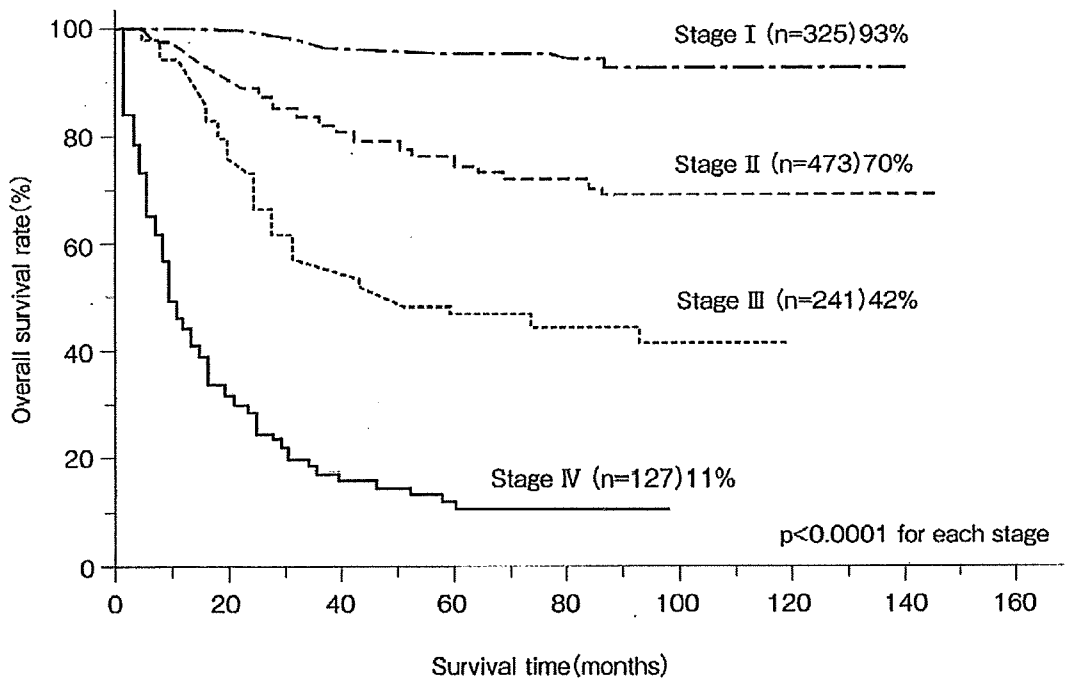


図2 悪性黒色腫ステージ別生存率

節転移陰性であればそのまま経過観察となり、転移陽性であれば根治的リンパ節節郭清を行う。このようにした場合、所属リンパ節転移が明らかとなった後にリンパ節郭清を行うよりも生存率は良好である⁶⁾。これは、原発巣の厚さが1.2~3.5 mmの1269例を、①原発巣切除のみを行い、術後定期的な follow up 後臨床的なリンパ節転移が出現した時点でリンパ節郭清を実施した群500例と②センチネルリンパ節生検を行った769例、にランダム化した大規模な比較試験 (MSLT-1) で、リンパ節転移陽性例での5年生存率が、前者での52.4±5.9%に対し後者では72.3±4.6%と有意な改善 (p=0.004) がみられたことで証明された。

2. 放射線療法

悪性黒色腫は通常の方法では放射線治療に抵抗性であるが、脳転移に対してガンマナイフを行うことにより、約90%の症例で転移巣の増大が抑えられ、およそ半数の症例で腫瘍の縮小が認められるため、症状緩和に有用である。ガンマナイフ施行例の生存期間の中央値は半年程度延長し7~8カ月となる⁷⁾。

骨転移に対しては、他の多くの癌種と同様に除痛効果が認められる。

3. 薬物療法

1) 手術不能の stage III および stage IV 症例に対する化学療法

悪性黒色腫は抗がん剤の効果の現れにくい腫瘍の代表的なもののひとつである。悪性黒色腫に使われる代表的な抗がん剤はDTIC (ダカルバジン) である。1970年代にはすでに悪性黒色腫の治療薬として使われていた古い薬剤で、DTIC単剤 (850~1000 mg/m²) での奏効率は20%程度、完全奏効率は5%未満である。今まで多くの多剤併用化学療法が考案されたが、DTIC単剤との第III相試験によってどの方法も survival benefit は認められなかった。奏効率の高さから標準治療となり得るのではないかと期待されたものに Dartmouth regimen (CDBT療法) が挙げられる。これは、わが国における DAC-Tam 療法の原型となったものである。

Dartmouth regimen における薬剤の組み合わせが DTIC-BCNU (carmustine)-CDDP-TAM であるのに対し、DAC-Tam ではニトロソウレアがわが国で使用可能な ACNU に変更され、DTIC-ACNU-CDDP-TAM となる (なお、投与スケジュール、投与間隔は若干の相違がみられる)。この Dart-

mouth regimen の奏効率は 40~50% と高かったが、DTIC 単剤と比較した第Ⅲ相試験において、両治療群の奏効率および生存期間の中央値の両者について統計学的有意差はなかった⁸⁾。

2) 分子標的薬剤

近年の分子標的薬剤の開発に伴って悪性黒色腫でも検討されている。1 レジメンの前化学療法歴のある進行・再発例に対しては、sorafenib-carboplatin-paclitaxel 対 placebo-carboplatin-paclitaxel の第Ⅲ相試験が行われた。これは second line の化学療法としての臨床試験で progression free survival (PFS) の比較において、17.9 対 17.4 week で差はなかった⁹⁾。また、化学療法歴のない進行例に対して、sorafenib-dacarbazine (n=51) 対 placebo-dacarbazine (n=50) の第Ⅱ相試験が行われ、progression free survival (PFS) 中央値は 21.1 対 11.7 week であったものの、統計学的な有意差には至らなかった (hazard ratio 0.665; p=0.068)¹⁰⁾。

3) 生物療法

上記のように悪性黒色腫は進行例、遠隔転移例に対しての全身薬物療法の延命効果が期待できない腫瘍であるが、一方で古くから免疫療法の主要なターゲットとされてきた。近年では MD Anderson Cancer Center の Eton らの報告で¹¹⁾、cisplatin-vinblastin-DTIC 併用群と cisplatin-vinblastin-DTIC に interleukin-2 と interferon- α を加えた群を比較した第Ⅲ相試験において、奏効率はそれぞれ 25 対 48% で有意差があっただけでなく無増悪生存期間の中央値が、2.4 対 4.9 カ月と有意差が認められた (p<0.008)。また、この trial で試験では grade 3 以上の有害反応 (特に貧血と血小板減少) は interleukin-2 と interferon- α を加えた群において圧倒的に高率に出現した。

4) 手術不能例に対する薬物療法のまとめ

このような経緯から現時点でも最も標準的な悪性黒色腫の全身化学療法は、DTIC 850~1000 mg/sqm の 1 回投与である。

5) 悪性黒色腫の術後補助療法

ハイリスク群、特に現 UICC-AJCC 分類ステージⅢ悪性黒色腫の術後補助療法として DTIC-ACNU-VCR の 3 種類の抗癌剤にインターフェロン β (IFN- β) を組み合わせ方法は DAV-Feron 療法

と呼ばれており、わが国では広く使われている。この治療法は通常 1 コース 5 日間のレジメンであり、旧 UICC 病期Ⅱ・Ⅲ症例の根治手術後に実施する補助療法として多施設共同研究試験が行われた。DTIC-ACNU-VCR に IFN- β を加える場合と DAV のみを投与された症例との比較では、旧 UICC 病期Ⅲ症例において、5 年生存の有意な改善がみられた (65.1 対 46.2%; p<0.05)¹²⁾。

一方、欧米における状況はまったく異なっている。欧米においては 1970 年代にすでに術後補助療法としての抗癌剤の投与は有用性が否定されており、サイトカインによる補助療法の臨床試験が行われてきた。現在でも主に IFN- α 全身投与による方法が検討されている。米国からは T4 (tumor thickness>4 mm) と旧 UICC 分類 N1 (径 3 cm 以下の所属リンパ節転移) の悪性黒色腫症例に根治術を施行後、高用量の IFN- α を 1 年間投与すると、術後経過観察群との無作為化比較試験において、全生存期間 (3.8 対 2.8 年, p=0.0237) と無病生存期間の中央値 (1.7 対 1 年, p=0.0023) に有意の差がみられたとする randomized control trial の結果が報告され¹³⁾、米国 FDA もこの術後の高用量 IFN- α による補助療法を承認した。

ただし、高用量の IFN- α は高度の有害反応の頻度も高いため長期投与が事実上困難であることがあり、WHO 研究グループは旧 N1 (径 3 cm 以下の所属リンパ節転移) の根治的郭清後に低用量の IFN- α を週 3 回、3 年間にわたって投与する randomized control trial を行った。この臨床試験においては、対照群 (無処置) に比べ 2 年無病生存率の向上がみられたが (46 対 27%, p=0.01)、投与終了後に生存率の有意差は消失した¹⁴⁾。また、旧病期Ⅱ (tumor thickness>1.5 mm) の悪性黒色腫症例を対象に、根治術後に 300 万 IU の低用量 IFN- α を長期間投与する randomized control trial がオーストリア¹⁵⁾とフランス¹⁶⁾で実施され、有意な予後の改善が報告されている。

わが国独自の術後補助療法と、欧米諸国における取り組み、考え方の違いに乖離がみられることは問題であり、今後解決すべき課題である。

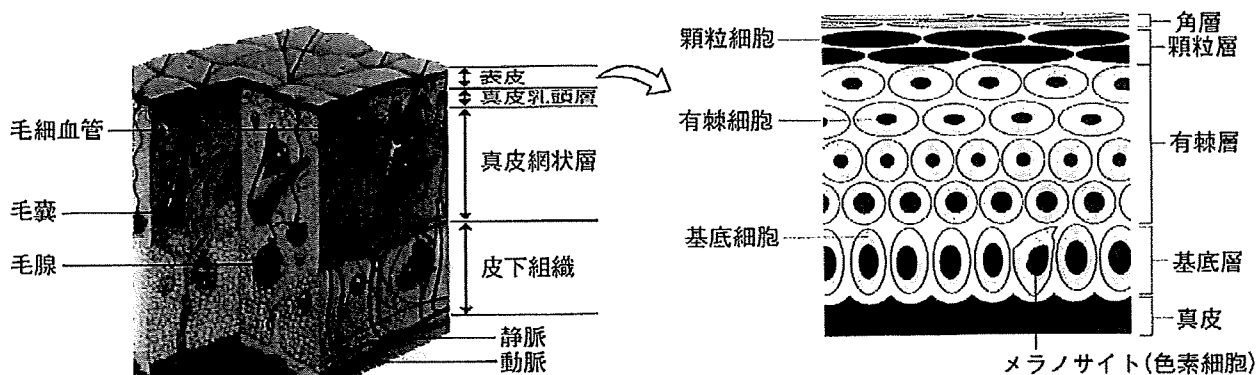


図3 皮膚の構造

患者さんへの説明

1. 悪性黒色腫とは

悪性黒色腫は皮膚がんの一種で、皮膚の色と関係するメラニンを作るメラノサイト（色素細胞）や、ほくろの細胞（母斑細胞）ががん化してできます（図3）。このため、メラノーマと呼ばれたり、ほくろのがんと呼ばれたりします。年齢別には60～70歳代で最も多く発生しますが、一般にがん年齢といわれるものよりも若い30～50歳代の若年層で発生することも少なくありません。日本人の場合、発生部位として最も多いのは足の裏で、日本人の悪性黒色腫全体の1/4以上が集中していますが、次いで顔、手足の爪などに多く、そのほかにもさまざまな部位に発生します。

悪性黒色腫が発生する原因については、白色人種に多く発症することから、紫外線に関係しているといわれています。日光に当たらない部位についてはまだよくわかっていませんが、足の裏や爪など、いつも刺激を受けている場所にできやすいことから、外からの刺激も関係していると考えられます。

2. 悪性黒色腫の分類

悪性黒色腫の臨床症状は、大きく4つのグループ（病型）に分けられます。しかし、はっきりとは分類できない場合もあります。

① 表在拡大型黒色腫

白人に多い病型ですが、近年、日本人にも増加しています。全身のどこにでもできます。はじめはほぼ平坦か、わずかに盛り上がったシミがみら

れ、境界は不整で、色調は濃淡のまざったただら状です。40～50歳代に多く、腫瘍（がん）の成長は比較的ゆるやかですがしばらくするとしみの一部が盛り上がってくる場合があります。

② 悪性黒子型黒色腫

高齢者に多く、顔面や首、手背などの紫外線によくあたるところに、境界が不整で色調もまだらな黒褐色の平らな色素斑ができます。ゆっくり成長し、早めに見つかることも多いため治癒する確率は高いといわれます。

③ 末端黒子型黒色腫

日本人に最も多い病型で、主に足の裏や手のひら、手足の爪に発生します。はじめのうちは褐色・黒褐色のシミができ、色調が一部濃くなったりまだらになったりします。進行すると盛り上がったり、逆に潰瘍ができることもあります。爪でははじめに黒や茶色の縦のスジができ、その色が爪全体に広がるばかりか、爪の左右や指の先端の皮膚にまではみだして、爪は変形して割れることがあります。60歳代以降に多くみられ、進行してから気付かれることも少なくありません。手のひらや足の裏については、最近ダーモスコピーという診断法で早期病変の状態で見つけることが可能になってきました。

④ 結節型黒色腫

はじめから急速に成長して大きく盛り上がるものが多く、全身のどこにでも発生します。結節（硬いしこり）状の小腫瘍として発生し、色調は全体的に濃い黒色のことが多いですが、色の濃淡が混ざるようにもなります。成長と進行が速いタイ

プです。

3. 悪性黒色腫早期診断のためのチェックポイント

悪性黒色腫には、早期の段階の症状の特徴があり、その検出には次に示す5つのポイントが役立つといわれています。

- ① 形が左右非対称で、いびつであること。
- ② 輪郭がぎざぎざしたりぼやけていること。
- ③ 黒や茶色のまだらな色合いで、むらがあること。
- ④ 大きさが7 mmを超えていること。
- ⑤ これら、形、色、大きさに変化が起こっており、時に出血や痂皮（かさぶた）を伴うこと。

この5つのポイントを示す場合、悪性黒色腫の可能性が高くなり、早期発見に役立ちます。

4. 検査と診断

悪性黒色腫は、皮膚科専門医による臨床症状の総合的な診断が必要です。見ただけで診断が難しい場合には、ダーモスコピーという特殊な拡大鏡を使った検査や、患部から組織を採って顕微鏡で調べる病理検査が行われますが、悪性黒色腫に直接メスを入れる皮膚生検は、かつて転移を促す可能性があると考えられ、禁止といわれていた時代もあるため、現在でも積極的には行われていません。臨床症状やダーモスコピーでも診断をつけるのが難しい場合は、腫瘍の一部を切り取るのではなく、無用な刺激を与えないように腫瘍全体を切除する全切除生検を行います。

また、腫瘍マーカーという血液検査の値を参考にして腫瘍の進行する勢いをみる場合もありますがこの腫瘍マーカーはかなり病状の進行した段階で上昇するものですので、早期診断に有用ではありません。リンパ節や内臓などへの転移を調べるためにX線、超音波（エコー）、CT、MRI、PETなどの画像診断を行うことがあります。特に悪性黒色腫の転移検索にはPET検査が有効といわれています。これは放射性ブドウ糖液を静脈注射し、その取り込みの分布を撮影することで全身のがん細胞を検出する検査です。

5. 病期（ステージ）分類

病期（ステージ）とは、がんの進行の程度を示す言葉です。悪性黒色腫では、病期（ステージ）

はI期、II期、III期、IV期の4つに分類され、がん原発巣の厚さやリンパ節への転移や他の臓器への転移があるかどうかによってこれがほぼ決まります（表1）。診断された病期によって治療方法が決まっています。

6. 治療

1) 手術治療（外科療法）

a) 原発巣や原発巣周囲の切除

悪性黒色腫では、手術によってがんを切除する方法が最優先されます。一般に悪性腫瘍では原発巣周囲の目に見えない部位にまでがん細胞が広がっていると考えるため手術を計画するため、最初の手術では原発巣の縁から1~2 cmの余裕を持って正常にみえる皮膚を含めて広範囲に切除することが治療の原則です。進行すると原発巣の周囲に皮膚転移（衛星病巣）がばらばらと発生することがありますが、その場合はさらに広く切除します。

b) リンパ節の取り扱い

近年、悪性黒色腫のリンパ節転移の検出法としてセンチネルリンパ節（見張りリンパ節）生検という方法が導入されました。これは悪性黒色腫原発巣周囲の皮内に放射線同位元素や青色の色素を注射することによって、がん細胞が最初に転移するリンパ節を見つけ出す方法です。リンパ節転移がなければ手術によって残る傷は小さくて済み、後遺症もほとんどありませんが、転移が見つかった所属リンパ節を根治郭清（完全に切除）した場合などに、手や足などがむくんだり、しびれが残ったりすることがあります。その対処法については医師や看護師に相談して上手に乗りきりましょう。

2) 抗がん剤治療（化学療法）

抗がん剤には大きく分けて2種類の使い方があります。ひとつは原発巣やリンパ節転移を取りきる目的で行った手術のあとに、取り除くことのできなかつた可能性のある少数の見えないがん細胞を殺して再発、転移を予防するために使う方法です。もうひとつは手術できないほど身体の奥にあるリンパ節転移や内臓転移（遠隔転移といいます）を治療するための方法です。

表1 悪性黒色腫の病期

厚さ・潰瘍 部位・転移	がんの厚さ	潰瘍なし	潰瘍あり
がんは原発巣のみ	1 mm 以下	IA	IB
	1 mm を超えているが 2 mm 以下	IB	IIA
	2 mm を超えているが 4 mm 以下	IIA	IIB
	4 mm を超えている	IIB	IIC
所属リンパ節へ転移している		III	
原発巣の周囲や原発巣から所属リンパ節までの間に皮膚転移や皮下転移を認める		III	
所属リンパ節を超えて他の臓器へ転移している		IV	

(日本皮膚悪性腫瘍学会編「皮膚悪性腫瘍取り扱い規約 2002 年 6 月 (第 1 版)」より抜粋)

a) ステージⅢ悪性黒色腫のわが国における術後補助療法

DTIC (ダカルバジン)/ACNU (ニドラン)/VCR (オンコピン) の 3 種類の抗がん剤の静脈注射または点滴静注にインターフェロンβ (フェロン) の原発巣術創周囲への皮内注射を組み合わせる方法は DAV-Feron 療法と呼ばれており、日本では広く使われています。この補助療法は 1 コース 5 日間で、通常 5 コース行います。再発予防効果を期待して行われますが、有害反応 (副作用) にも注意が必要です。

b) DAV-Feron 療法において注意すべき有害反応 (副作用)

抗がん剤はがん細胞だけでなく正常な細胞にも影響を与えるため、いろいろな副作用が起きます。その症状や程度は抗がん剤の種類や量、個人差などによって異なります。

DAV-Feron 療法における主な副作用を自覚症状のあるものとないものに分けて記載します。

① 自覚症状のあるもの：代表的なものとして、吐き気、嘔吐、食欲不振、発熱、倦怠感、静脈注射時の血管痛、光過敏などが挙げられます。

② 通常自覚症状がなく血液検査でチェックするもの：肝機能障害と骨髄抑制が代表的なものです。肝機能障害は抗癌剤治療終了直後の一時的なものです。骨髄抑制 (白血球減少、血小板減少、貧血) は、典型的な経過としては化学療法終了後 3~4 週で最も強く起こり、その後自然に回復しま

す。これらに数値が回復したら、次の 1 コースを行います。現在では、抗がん剤の副作用による苦痛を軽くする方法も進んでいます。

c) 遠隔転移に対する化学療法

悪性黒色腫は抗がん剤の効きにくいがんのグループに属します。このため、使うことのできる抗がん剤は限られています。そのなかで悪性黒色腫に対して有効な抗がん剤は DTIC (ダカルバジン) です。原則としてダカルバジンは 1 日で投与するか、1 日投与量を細かく 5 日に分けて投与するかのいずれかですが、少しでも腫瘍を小さくさせるためにダカルバジンにさらにいくつかの抗がん剤を組み合わせる使用が試されることがあります。そのようにすると腫瘍の縮小効果は上がりますが、後に述べるような副作用も強くなるため治療法は慎重に決める必要があります。

d) 遠隔転移に対する化学療法による有害反応 (副作用)

先に記載した DAV-Feron 療法において注意すべきものと類似しています。ただし、ダカルバジンと組み合わせる薬剤の種類によっては、その薬剤に特有の副作用が現れます。特に注意すべきはシスプラチンを使う場合の腎障害と神経障害です。

また、ダカルバジンと合わせて使う薬剤が多ければ、一般に吐き気、嘔吐、食欲不振、骨髄抑制は強くなると考えて注意をすべきです。

3) 放射線治療

a) 放射線治療の効果

悪性黒色腫は放射線治療が効きにくいがんですが、脳転移に対してはガンマナイフと呼ばれる特殊な治療法が有効です。また、骨転移にはほかの多くのがんと同様痛みを和らげるために使います。

b) 放射線治療の副作用

放射線を照射すると照射した部位の表面にあたる皮膚に炎症を起こすことがあります。これは日焼けややけどのときの症状に似ています。このような場合は、痒み止めや痛み止めの薬を内服したり、照射後に軟膏を塗布したりして症状を軽くします。

同じように、身体の奥でも治療した転移巣のまわりの組織には炎症が起こります。例えば背骨に放射線照射を行った場合、食道に炎症が起こって食べ物が飲み込みにくくなったり、腸に炎症が起こって下痢をしたりすることがあります。

なお、これらの炎症は照射が終了すれば時間とともに軽くなります。

さらに、頭皮では放射線にあたった部位に一致して脱毛が起こります。

4) 免疫療法の現状と副作用

自身の免疫力を高めることによる治療を免疫療法といい、悪性黒色腫はがんのなかでもその効果が期待されると考えられています。ただし現在のところ、日本で正式に認可を受けている（保険適用の）治療法はインターフェロン β だけです。

インターフェロン β は手術後の術創周囲の皮内に注射する方法や、転移した腫瘍に直接打ち込む方法などがあります。代表的な副作用として発熱がありますが、これは解熱剤を投与することで解決できます。また、頭痛、貧血、食欲不振や白血球減少、肝機能障害などが生じることもありますが、いずれも軽度です。

ほかに、患者さん自身のリンパ球（免疫を担当する細胞）を体外に取り出し、それを培養増殖さ

せて体内に戻す養子免疫療法と呼ばれる方法などを実験的に行っている施設もごく一部にありますが効果は定まっていません。

おわりに

今回、悪性黒色腫を診断、治療するにあたって知っておくべきことを、近年の知見を交えて簡単に記載した。

患者さんへの説明については、医療従事者間で日常的に使われる言葉よりは平易な表現を用いているが、それでも専門用語や、一般の方にはなじみの薄い言葉が多すぎると思う。私は、例えば「血液」という言葉も専門用語であろうと思っているのでこの言葉は使わず、血液のことは「血(ち)」と呼ぶようにしているが、もし、今回記載した患者さんへの説明を参考していただく場合は、患者さんの様子をみながら、先生方には、数段かみくだいた表現をしていただかなければ患者さんは理解できないと感じている。ぜひ、ご協力をお願いしたいと思う。

文 献

- 1) Bastian BC et al : J Clin Oncol, 24 : 4340-4346, 2006
- 2) Ashida A et al : Int J Cancer, 124 : 862-868, 2009
- 3) Michael J et al : J Clin Oncol, 24 : 1178-1187, 2006
- 4) Ishihara K et al : Int J Clin Oncol, 13 : 33-41, 2008
- 5) 日本皮膚悪性腫瘍学会編, 科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン, 金原出版, 2007
- 6) Morton DL et al : N Eng J Med, 355 : 1307-1317, 2006
- 7) Mori Y et al : Int J Radiation Oncology Biol Phys, 42 : 581-589, 1998
- 8) Chapman PB et al : J Clin Oncol, 17 : 2745-2751, 1999
- 9) Hauschild A et al : J Clin Oncol, 27 : 2823-2830, 2009
- 10) McDermott DF et al : J Clin Oncol, 26 : 2178-85, 2008
- 11) Eton O et al : J Clin Oncol, 20 : 2045-2052, 2002
- 12) Yamamoto A et al : Int J Immunother, 12 : 73-78, 1996
- 13) Kirkwood JM et al : J Clin Oncol, 14 : 7-17, 1996
- 14) Cascinelli N : Proc Am Soc Clin Oncol, 14 : 140, 1995
- 15) Pehamberger H et al : J Clin Oncol, 16 : 1425-1429, 1998
- 16) Grob JJ et al : Lancet, 351 : 1905-1910, 1998

