

厚生労働科学研究費補助金  
(総括・分担) 研究報告書

G. 研究発表

1. 論文発表

- ①大腸癌治療ガイドライン医師用 2009年版. 大腸癌研究会編. 金原出版株式会社, 東京, 2009.
- ② 大腸癌治療ガイドラインの解説 2009年版. 大腸癌研究会編. 金原出版株式会社, 東京, 2009.
- ③ 大腸癌取扱い規約第7版補訂版. 大腸癌研究会編. 金原出版株式会社, 東京, 2009.
- ④ 固武健二郎、松井孝至：今日の大腸癌治療のエッセンス. Mebio 20 (10) : 26-33, 2009
- ⑤固武健二郎：大腸癌治療ガイドライン(2009年版)の解説. 消化器外科 2月号 in press

2. 学会発表

- ① 固武健二郎：「大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版」改訂の要点と課題。特別企画・消化器がん治療ガイドラインの現状と問題点. 第64回日本消化器外科学会総会 2009.7

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

なし

## 第64回日本消化器外科学会総会

会 長：塩崎 均

(近畿大学医学部外科学 教授)

会 期：2009年7月16日(木)・17日(金)・18日(土)

会 場：大阪国際会議場(グランキューブ大阪), リーガロイヤルホテル(大阪)

大阪国際会議場	総合受付(参加受付1)	5階	大ホール前ロビー
	参加受付2	3階	イベントホール
	第1会場	5階	大ホール
	第2会場		小ホール
	第3会場	10階	1001・1002
	第4会場		1003
	第5会場		1004・1005
	第6会場		1006・1007
	第7会場		1008
	第8会場		1009
	第9会場	12階	特別会議場
	第10会場		1202
	機器展示会場	3階	イベントホール

リーガロイヤルホテル (大阪)	参加受付3	3階	光琳前ロビー
	第11会場	2階	山楽1
	第12会場		山楽2
	第13会場		桂
	第14会場		桐
	第15会場		菊
	第16会場		ダイヤモンドルーム
	ポスター会場	3階	光琳・ロイヤルホール

総会本部：

(総会前々日まで)

第64回日本消化器外科学会総会本部

近畿大学医学部外科学

〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2

TEL：072-360-5270

FAX：072-367-7771

E-mail：64th-jsgs@surg.med.kindai.ac.jp

(総会前日と会期中)

第64回日本消化器外科学会総会本部

大阪国際会議場 5F 501・502

〒530-0005 大阪市北区中之島5-3-51

TEL：06-4803-6350

FAX：06-4803-6351

共 催：大阪腎臓バンク

- 司会 帝京大学外科 高田 忠敬  
 SS-5-2 肝臓癌の現状における臨床治療について 中国上海第二軍医大学付属東方肝胆外科病院 王 蒙
- 司会 大分大学第1外科 北野 正剛  
 SS-5-3 Implementation of Safe Surgical Practice in the United Kingdom  
 Dept. of Biosurgery & Surgical Technology, Imperial College London, UK Rajesh Aggarwal
- 司会 鹿児島大学 愛甲 孝  
 SS-5-4 Gastrointestinal Surgery in Canada Thoracic Surgery, University of Toronto, Canada Gail Darling
- 司会 奈良県立医科大学消化器・総合外科 中島 祥介  
 SS-5-5 Surgery in Serbia-past and present  
 Zvezdara University Medical Center, Belgrade, Serbia Vladimir M. Ćuk

## 特別企画 6

第3日目 (7月18日 (土)) 9:00~11:00 第7会場 (1008)

- 消化器がん診療ガイドラインの現状と問題点 司会 東京医科歯科大学腫瘍外科学 杉原 健一  
 SS-6-1 食道癌診断・治療ガイドラインの現状と諸問題 群馬大学病態総合外科学 桑野 博行  
 SS-6-2 胃癌治療ガイドラインと胃癌取扱い規約—それぞれの役割と問題点  
 癌研有明病院消化器外科 山口 俊晴  
 SS-6-3 肝癌診療ガイドラインの現状と問題点 東京大学肝・胆・脾外科 國土 典宏  
 SS-6-4 消化器癌診療ガイドラインの現状と問題点—胆道癌— 千葉大学臓器制御外科学 宮崎 勝  
 SS-6-5 肺癌診療ガイドラインの改訂版と今後の課題 九州大学臨床・腫瘍外科学 田中 雅夫  
 SS-6-6 大腸癌治療ガイドライン 2009年版 改訂の要点と課題 栃木県立がんセンター外科 岡武健二郎  
 SS-6-7 がん拠点病院, がん治療均てん化の観点から 国立がんセンターがん対策情報センター 祖父江友孝

## 特別企画 7

第3日目 (7月18日 (土)) 11:00~11:30 第7会場 (1008)

- 日本消化器外科学会データベース委員会報告 司会 東京医科歯科大学腫瘍外科学 杉原 健一  
 SS-7-1 日本消化器外科学会 消化器外科データベース委員会報告 福島県立医科大学第1外科 後藤 満一

## シンポジウム 1

第2日目 (7月17日 (金)) 13:45~16:45 第3会場 (1001/1002)

- Non-T4 Stage II/III食道癌に対する治療戦略 司会 大阪大学病態制御外科 土岐祐一郎  
 鹿児島大学第1外科 夏越 祥次  
 特別発言 東京歯科大学市川総合病院外科 安藤 暢敏
- SY-1-1 転移リンパ節分布と再発形式からみた StageII/III 食道癌に対する術前化学放射線療法  
 の意義 千葉大学先端応用外科学 阿久津泰典
- SY-1-2 T4を除く Stage II, III 胸部食道癌に対する治療戦略の現状と課題  
 東京女子医科大学消化器外科 中村 努
- SY-1-3 進行食道癌の術前化学放射線療法とリンパ節微小転移  
 鹿児島大学腫瘍制御学・消化器外科学 内門 泰斗

## SS-6-5 膵癌診療ガイドラインの改訂版と今後の課題

田中 雅夫<sup>12)</sup>(九州大学大学院臨床・腫瘍外科学<sup>1)</sup>, 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会<sup>2)</sup>)

2006年に日本膵臓学会が刊行した膵癌診療ガイドラインは、新しい知見を加えて2009年に改訂した。CQが放射線療法と外科的治療に計3つ追加され、診断に6個と治療に19個が設定された。診断アルゴリズムは2006年版と変わらず、治療では切除不能膵癌の治療の選択肢の化学放射線療法と化学療法単独が同等の重さになった。また、推奨の強さの分類を2007年「Minds診療ガイドライン作成の手引き」に基づきC1, C2を含む5段階に変更した。膵癌の治療を行うよう勧める根拠があるものは少ないが、次第に手術や化学療法についての証拠が揃い始め、治療の推奨度Bが5つから9つに増えた。改訂作業に入るとき、委員会の構成をどうするか考えた。改訂毎にメンバーを変えるのは負担が大きいと考え、委員長交替も考慮したが、もうしばらく理事長が率先してやるのがいいとの意見もあり今回はそうした。初版発行と同時に改訂に入ったので、後日、大腸癌治療ガイドラインは改訂時委員長を変え、委員も半分を変えて同じようなものができないようにしたと伺ったときには既に改訂作業は終盤であった。内容としては緩和療法、内視鏡的治療など関連する治療法をどこまで入れるかが悩ましかった。一冊ですべてがわかるガイドラインが理想ではあるが、緩和療法には別にガイドラインがあるので重複を避け、黄疸の治療のためのバイパス手術や内視鏡的胆管ステント療法には触れることとしてCQに追加した。患者用ガイドラインを出すことも考慮したが、PanCAN Japanが米国の同様な冊子を本邦用に翻訳・改訂しての出版を計画していたので、委員会としてこれに協力することにし、学会としての発行は思いとどまった。最大の問題は永遠に続く改訂の費用の算段である。そもそもガイドライン発行は学術研究団体である学会の担うべき事業なのかという疑問がある。社会貢献とも言えるが、会員の経済的負担に頼るだけでいいのかという批判もある。小規模の学会ほどガイドラインの発行部数は少なく、従って会員にかかる負担は大きくなる。この問題は未解決で残したまま、政府は一方向的に予算措置を縮小していく。

## SS-6-6 大腸癌治療ガイドライン2009年版 改訂の要点と課題

岡武健二郎

(栃木県立がんセンター外科)

大腸癌研究会は、本年6月に大腸癌治療ガイドライン医師用を改訂した。改訂の主旨は、初版刊行以降に集積された新たな知見を吟味してガイドラインに反映することであるが、ガイドラインに対するアンケート調査と公聴会によって会員の意見を聴取し、図書館員の協力を得て改めて網羅的な文献検索を行うなど、作成プロセスの一層の透明化を図った。記載法としては、初版の総説的な構成を補完すべく、議論の余地があり、多少詳述すべき事項については、新たにclinical question (CQ)を設けて推奨文を作成し、エビデンスとコンセンサスに基づく推奨レベルを示した。もっとも大幅に改訂されたのは化学療法の項である。補助化学療法は、対象をStage III「大腸癌」とし、5FU+LV療法、UFT+LV療法、capecitabine療法の6ヵ月投与法を推奨療法とした。また、Stage II大腸癌および肝切除後の補助化学療法、補助療法としてのoxaliplatin併用レジメンの位置づけ、切除可能肝転移に対する術前化学療法などをCQに取り上げた。切除不能癌に対する化学療法としては、初版刊行後に薬価収載された分子標的治療薬を含む一次治療から、二次・三次治療までの推奨されるレジメンを記載した。薬物療法や悪性腫瘍遺伝子検査(KRAS)には保険適応による制約があることから、エビデンスと保険診療のギャップをガイドラインにいかんにか反映するかが議論となった。内視鏡治療の項では、SM癌内視鏡摘除後の追加治療の適応基準をおもに研究会のプロジェクト研究の成果に基づいて変更したが、議論の余地が残された課題でもあり、CQとして取り上げた。外科治療の項には大きな変更はないが、切除不能な遠隔転移例における原発巣切除、腹膜播種切除、直腸癌局所再発切除、肝肺転移切除などをCQとして取り上げた。結腸癌に対する腹腔鏡下手術については、腫瘍側や患者側の要因だけでなく、術者の経験・技量を考慮すべきとして、具体的な適応基準は施設または術者の判断に委ねた。治療切除後のサーベイランスの項では、肺・肝転移の検索法として、胸部X線検査、腹部US検査にかわってCT検査を推奨したのが大きな変更点である。これらの改訂の要点と根拠を示し、次期改訂に向けての課題と対策を考察する。

# 大腸がん化学療法の NEW STRATEGY

企画：杉原 健一（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腫瘍外科学教授）  
石黒めぐみ（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腫瘍外科学）

## <化学療法総論>

# 今日の大腸がん治療の エッセンス

固武健二郎（栃木県立がんセンター研究所長）  
松井 孝至（栃木県立がんセンター外科）

### Point

- Stage分類は治療方針の決定に不可欠な情報であり、「大腸癌治療ガイドライン」では治療方針がStage別に記述されている。
- Stage0～Ⅲ大腸がんの手術治療はほぼ確立している。リンパ節郭清度は深達度とリンパ節転移によって規定される。
- StageⅣ、再発がんでも、可能であれば完全切除を目指す。切除不能例でもQOLを損なう症状があれば、緩和的手術を考慮する。
- StageⅢ大腸がんでは補助化学療法の有効性が検証されている。  
①5-FU/LV療法、②UFT/LV療法、③カペシタビン療法が推奨されており、海外では5FU/LV+L-OHP併用療法の有効性が報告されている。
- 切除不能進行再発がんに対する化学療法では、一次治療は①FOLOX療法±ペバシズマブ、②FOLFIRI療法±ペバシズマブ、③5-FU/LV療法、④UFT/LV療法が推奨される。
- 大腸がんの治療成績を比較する際には、生存率に影響する因子や登録精度の格差などの背景を十分に吟味して慎重に解釈すべきである。

大腸がんが日本人のcommon cancer となって久しい。人口動態統計によれば、2007年の女性の大腸がん死亡率は全悪性新生物のなかで第1位、男性は肺がん、胃がんに次いで第3位と高率である<sup>1)</sup>。大腸がん推定罹患数は、2001年に10万人の大病に乗り<sup>2)</sup>、未曾有の高齢化社会を迎える今後はさらに増加することが確実視されている。大腸がんの罹患率と死亡率を減少に転じさせるためには、がんの一次・二次予防が最重要課題であることは言を俟たないが、診療現場においては、目の前の個々の症例に対してEBMに基づく最良の医療を積み重ねてゆく以外に目標達成へのshortcutはない。

大腸がん治療体系のmainstayは内視鏡治療を含む手術治療であるが、わが国の手術治療のレベルは世界のトップクラスであることは衆目の一致するところである。大腸がんの治療方針、とりわけ手術補助療法を論じる際には、ベースとなる手術の質の格差<sup>3)</sup>を吟味する必要がある。一方、現在のわが国の手術療法は、根治性を追及した拡大切除に対する振り戻しの時期にあり、過大な切除から適正な切除へと切除範囲を縮小する方向にある。この方向性は、根治性に関しては初発がん、再発がんともに高止まりの状態にあり、手術治療単独による治療率の飛躍的な向上を望むのは困難な状況にあるといえる。有効性が高まっている化学療法への期待が昂る所以である。

本稿は、このようなわが国の大腸がん治療の現状を考慮しつつ、エビデンスとコンセンサスに基づいて作成され

た「大腸癌治療ガイドライン2009年版」(以下、ガイドライン)<sup>4)</sup>のエッセンスを概説する。

## Stage分類

Stage分類は、治療方針の決定に不可欠な情報であり、ガイドラインでは治療方針がStage別に記述されている。Stage分類には、治療効果の評価と予後の予測に資すること、多施設あるいは多国間の共通言語としての汎用性も求められ、わが国では「大腸癌取扱い規約」のStage分類(以下、規約分類)、国際的にはUICC-AJCC/TNMのStage分類(以下、TNM分類)が広く用いられている。これらのStage分類は、がんの解剖学的な進展を表現し、かつ予後と強く相関する「深達度(T)」、「リンパ節転移(N)」、「遠隔転移(M)」の3因子に規定されている。Stage分類のプロトタイプは1930年代に直腸がんの組織学的病期分類として提唱されたDukes分類である。Dukesの卓見は、大腸がんの規約分類やTNM分類のみならず他がんのStage分類の礎となり今に受け継がれている(図1)。

規約分類は2006年に改訂された際に、従来Stage III aに区分されていた「SI/AI・N0」がStage IIに組み入れられ、N1・N2が解剖学的区分からリンパ節転移個数を加味した区分に変更された。今秋刊行予定とされるUICC/TNM分類第7版では、「T4」、「N1、N2」および「M」が亜分類されて、

Stageは現行の8段階から10段階となる。新TNM分類は2010年から臨床使用されることになっているが、わが国の診療現場における外的妥当性と臨床的適応性はよく検証する必要があると考えている。以下の項は規約分類に従って記述する。

## 治療方針

### 1. Stage 0～Stage IIIの治療方針

#### a. 内視鏡治療

内視鏡治療の適応の原則は、「リンパ節転移の可能性がほとんどなく、腫瘍が一括切除できる大きさ」と部位にある病変」であり、一括切除できる大きさの目安は2cmである。大腸がんの粘膜内がん(pMがん、Tis)には転移が起こらないという特性があるので、がん遺残がないように完全切除すれば治療は完了する。pSMがんでは、①SM浸潤度1,000 μm未満、②脈管侵襲陰性、③高分化腺がん・中分化腺がん、④浸潤先端部の簇出(Grade 0/1)のすべての条件を満たす場合はリンパ節転移の可能性がほとんどないことが報告されている。内視鏡診断でcSM軽度浸潤がんと判定した場合は、摘除生検の目的で内視鏡的摘除を行い、上記の条件を考慮して外科的切除の要否を判断する。

#### b. 手術治療

端的にいえば、大腸がんの手術はリンパ節郭清度(以下、郭清度)で表現することが可能である。郭清度によ

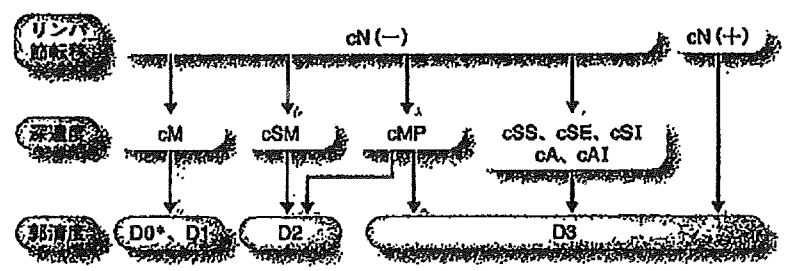
Dukes	N0	N+	M1	規約	N0	N1	N2/3	PHM	TNM	N0	N1	N2	M1
粘膜				M					Uis				
壁内	A			SM	I				T1	I	II		
				MP					T2				
壁外			D	SS/A	III	III	IV	IV	T3				
				SE	IV				T4				
				SI/AI									

図1 Stage分類(Dukes分類、第7版規約分類、第8版 TNM分類)

表中の「N1、N2」、「M」は規約分類とTNM分類で意味が異なる。規約分類では、腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移個数が3個以下であればN1、4個以上であればN2であり、主リンパ節または下部直腸癌の側方リンパ節転移に転移があれば転移個数に関わらずN3である。一方、TNM分類は所属リンパ節の

リンパ節転移個数が3個以下であればN1、4個以上であればN2である。「M」は、規約分類では頭頸腫瘍(P)、肝転移(H)以外の遠隔転移、TNM分類では所属リンパ節以外のすべての転移を意味する。

図2 Stage0～StageⅢ大腸がんの手術治療方針(文献4「大腸癌治療ガイドライン(医師用2009年版)」より引用)



\*: 直腸がんでは直腸局所切除を含む。

て切除される血管と腸管切除範囲が決まるからである。その郭清度を規定するのは、深達度とリンパ節転移である。cN(+)またはcN(-)でも固有筋層(MP)を越えて浸潤するがんに対してはD3\*1を伴う腸切除を行う。D3

の必要性は、MPを越えて浸潤するがんの中間リンパ節転移率は15%、主リンパ節転移率は4%に及ぶという多数例の集積データに基づいている。一方、Stage0(cM)にリンパ節郭清の必要はなく、StageⅠは中間リンパ節以

遠のリンパ節転移は例外的であることからD2でよい。しかし、臨床的な深達度診断の精度には限界があること、中下部直腸がんを除けば郭清度を高めることで付加される手術侵襲と機能障害への影響は軽微であることから、根治性を優先して、Stage0にD1、StageⅠのMPがんにもD3を行ってもよいとしている(図2)。

欧米では有効性に対する疑念と手術合併症への危惧からほとんど実施され

\*1…D3

[D]は取扱い規約で「リンパ節郭清度」を表す。大腸の所属リンパ節は、腸管傍リンパ節、支配血管に沿う中間リンパ節、支配血管起始部の主リンパ節から構成され、下部直腸では側方リンパ節が加わる。D0は郭清を伴わない腸切除、D1は腸管傍リンパ節のみの郭清、D2は腸管傍リンパ節と中間リンパ節の郭清、D3はすべての所属リンパ節の郭清を意味する。

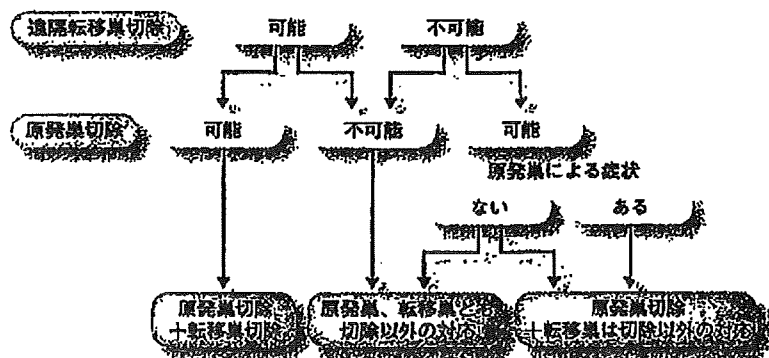


図3 Stage IV大腸がんの治療方針(文献「大腸癌治療ガイドライン(第2版)2009年版」より引用)

ていない側方郭清は、わが国の外科医が堅持している治療戦略である。腫瘍下縁が腹膜反転部以下にあり、MP以深に浸潤するがんを対象として側方郭清を行った場合の側方リンパ節転移率は約20%であり、郭清効果として局所再発リスクが半減し、5年生存率が8~9%高まること示されている<sup>5)</sup>。

## 2. Stage IVの治療方針

Stage IVは、肺転移、肝転移、腹膜播種、遠隔リンパ節転移、その他(骨、脳、副腎、脾など)のいずれかの同時性遠隔転移を伴うものであり、高度にがんが進行した状態を意味する。しかし、Stage IVのなかにもR0切除により治癒が得られるものが少なくないことを念頭に置いて、切除可能であれば原発巣と遠隔転移巣の完全切除を目指す。切除不能例でも、原発巣による出血、狭窄、疼痛などQOLを損なう症状があれば、腸切除、バイパス、腸瘻造設などの緩和的手術で症状緩和を図ることを考慮する。原発巣の症状が乏しい場合は、切除以外の方法で対

処することを原則とするが、状況によっては腫瘍量の減量(debulking)を目的とする原発巣切除を行い化学療法や放射線療法に委ねるという選択肢も否定されるものではない(図3)。

## 3. 再発がんの治療方針

再発がん治療の主たる目的はQOLの改善と生存期間の延長であるが、Stage IV大腸がんと同様に、大腸の再発がんには治療可能なものがある。再発巣の進展状況を十分に評価してR0切除の可否を判断する。R0切除が可能な再発がんを早期発見するための大腸がん術後サーベイランスの有効性が示されており、再発の存在診断にはPET/CTが有用なことが多い<sup>6)</sup>。切除不能な再発がんにはPSとがんの進展状況に応じて全身化学療法あるいは局所療法(肝動注、熱凝固療法、放射線療法)を行う(図4)。

## 4. 血行性転移の治療方針

血行性転移はリンパ節転移について多い転移形式である。大腸癌研究会

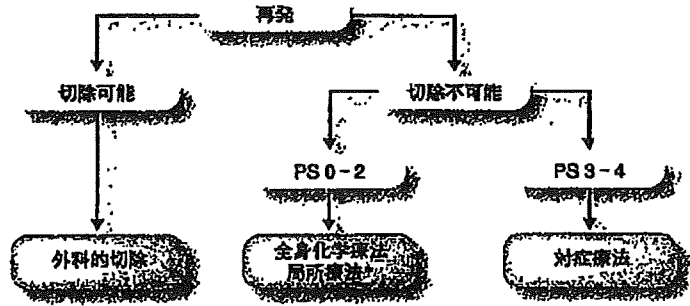
の集計によれば、肝転移頻度は同時性10.7%、異時性7.0%、肺転移頻度は順に1.6%、4.7%であった。肝転移または肺転移切除後の5年生存率は20~50%とさまざまに報告されているが、大腸がん全体の治癒率を高めてゆくためには血行性転移を制御することがきわめて重要な課題である。こうしたなかで、新しい化学療法によって切除不能な肝転移が切除可能となる経験例が集積されるようになった。他方、切除可能な肝転移に対する術前化学療法の有効性を示唆する報告もあるが<sup>7)</sup>、CPT-11あるいはL-OHP(オキサリプラチン)ベースのレジメンは奏効率が高い反面、高度の肝障害が出現することが知られており、安全性に関してはさらなる検討が必要である。

Stage 0~Ⅲ大腸がんの手術治療はほぼ確立した療法であるのに対して、Stage IV・再発がんの治療方針については議論が多い。ガイドラインでは腹膜転移の切除、肝肺同時転移の切除、肝切除後の補助療法などの課題をclinical questionとして取り上げて、



図4 再発大腸がんの治療方針(文献4「大腸癌治療ガイドライン(医師用2009年版)」より引用)

PS: performance status.  
\*: 局所療法には肝動注療法、熱線照射療法、放射線療法などがある。



推奨文とその根拠を示している。

## 化学療法

化学療法については他稿に詳述されるので、ここではガイドラインに記載されている推奨療法を記すにとどめる。

### 1. 補助化学療法

補助化学療法の有効性が検証されているのはStage III大腸がんであるが、再発リスクが高いStage II大腸がんには適応を検討する余地がある。推奨される療法は、①5-FU/LV療法、②UFT/LV療法、③カベシタピン療法であり、投与期間は6ヵ月を原則とする。5-FU/LV療法に対するCPT-11の上乗せ効果は認められていない。海外から5FU/LV + L-OHP 併用療法(FOLFOX<sup>®</sup>、FLOX<sup>®</sup>)の有効性を示す成績が報告されている。

### 2. 切除不能進行再発がんに対する化学療法

推奨される一次治療は、①FOLFOX療法±ペバシズマブ、②FOLFIRI療法±ペバシズマブ、③5-FU/LV療法、④UFT/LV療法である。FOLFOX療法とFOLFIRI療法にはペバシズマブの併用が推奨されるが、投与の可否は個々の症例で十分に検討する必要がある。二次治療以降は、一次治療で使用したレジメンの抗腫瘍効果と有害事象に基づいて選択する(図5)。

## 大腸がんの治療成績

生存率はがん医療の最も重要なendpointの一つである。巷間、生存率は「医療の質」のsurrogate endpointであるという誤解が蔓延しているが、生存率は対象集団の抽出条件とその背景因子、追跡調査の精度、生存率の計算法など多くの要因に左右されるので、異なる集団の生存率を直接比較することの意義は限定される。反面、一定の条件下に算出された生存率に格差

があれば、その真因を追究して医療の質を高めるための対策を講じてゆくことは不可欠な作業である。ここでは多施設から登録されたデータベースに基づいて報告されている生存率を列記するが、その解釈を慎重に行うべきことは上述の通りである。

### 1. 世界の調査報告

国際がん研究機構(IARC)による2002年の世界のがんの統計データ(GLOBOCAN 2002)によれば、大腸がんの5年生存率(年齢調整値)は、経済的先進国では男性56%、女性54%、発展途上国では男性39%、女性39%であり、わが国の男性は65%、女性は58%と推計された<sup>10,11)</sup>。

これとは別に、世界31カ国のデータを解析したCONCORDスタディによれば、わが国の男性の5年相対生存率<sup>\*2</sup>は61.1%(95%信頼区間=59.7-62.5%)で第1位、女性は57.3%(95%信頼区間=55.9-58.6%)で第6位であった<sup>12)</sup>。生存率に影響するのは、医療の質のほか、人種、社会・経済基盤、集団の平均余命、がんの進行度や

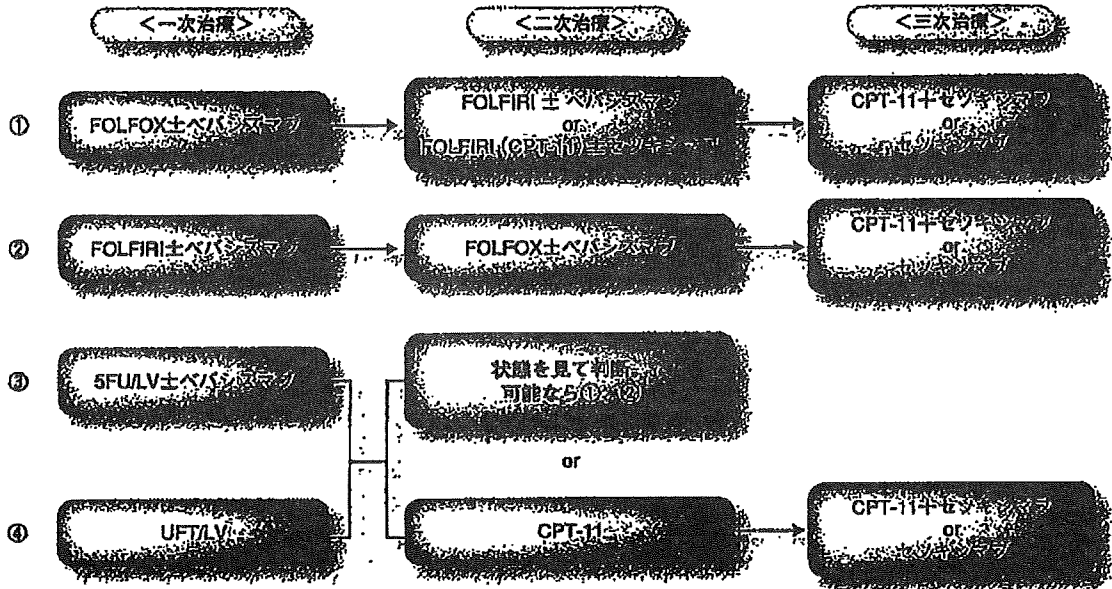


図5 進行再発大腸がんに対する化学療法(文献4「大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版」より引用)

臨床病理学的背景因子など多因子的であり、また登録精度の格差も十分に吟味する必要がある。生存率の格差の真因を検証してゆく作業が課題である。

2. 日本の調査報告

a. 大腸癌登録調査

大腸癌研究会が会員施設を対象として行っている大腸癌登録調査によれば、1991～1994年治療例の5年全生存率は結腸がん71.4%、直腸S状部がん(RS)69.3%、直腸がん(Ra, Rb)67.7%であった。表1に部位別、組織学的Stage別の生存率を示す<sup>4)</sup>。同表は、深達度別リンパ節転移頻度、Stage別治癒切除率、同時性遠隔転移頻度とともにガイドラインに記載されてい

るもので、わが国の大腸がん専門施設における平均的な治療成績を示す資料として診療の参考になると考えている。

b. 全国がん(成人病)センター協議会(全がん協)による調査

全がん協が公開している1997～2000年治療例のcStage(臨床病期)別の生存率を示す<sup>18)</sup>。全結腸がん5,493例の5年相対生存率は76.2%で、cStage Iは98.1%、cStage IIは94.0%、cStage IIIは77.4%、cStage

IVは20.1%、全直腸がん3,412例では78.7%で、cStage別には順に96.9%、86.4%、71.7%、16.3%であった。前述の地域がん登録やCONCORDのデータよりも10ポイント以上は高い生存率であるが、本データを構成する各医療機関の生存率には格差があることが知られている。ちなみに、米国のがん登録であるNational Cancer Database (NCDB)からは、施設特性すなわち“comprehensive community cancer center”、“community cancer

\* 2→相対生存率(relative survival)

対象集団の相対生存率(=全生存率: overall survival)を同じ特性(性、年齢、地域など)をもつ一般集団の期待生存率で除して、がん以外の死因の影響を補正する方法。信頼性の高い死因情報がある場合は、がん以外の死因を「観察打ち切り(censored)」として扱う補正生存率(cause-specific survival)を用いることができる。

部位	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
盲腸(C)	80.2	67.7	59.5	34.7
上行結腸(C)	72.2	60.9	53.8	39.3
横行結腸(C)	71.8	62.8	50.7	37.9
下行結腸(C)	88.1	80.3	72.8	59.5
S状結腸(C)	76.2	64.2	57.2	36.5
直腸S状(C+S)	83.3	72.2	58.9	39.3
上部直腸(Ra)	75.1	69.1	57.7	39.8
下部直腸(Rb)	82.8	75.2	60.0	42.3
肛門管(E)	88	78.9	48.7	30.2
有精(C+S)	10.8	9.9	8.6	7.1
無精(Ha+Hb)	5.6	4.2	3.7	2.7
全部位(C+S)	18.7	17.4	15.1	11.2

表1 大腸癌全国登録による部位別・Stage別の5年全生存率(%)・1991～94年治療例(文献4「大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版」より一部改変引用)

center”、“teaching/research hospital”、“others”の別による生存率に格差があることが示されている<sup>10)</sup>。検討を要する課題である。

### おわりに

本年7月に改訂された大腸癌治療ガイドラインのポイントについて手術療法を中心に概説した。紙面の都合もあり放射線療法、緩和医療、大腸がん

手術後のサーベイランスの項は割愛したので原文<sup>4)</sup>を参照していただきたい。ガイドライン初版の販売部数が3万部を超えたと聞く。ガイドラインの普及と有効性が高まっている化学療法の適正使用によって大腸がんの生存率が高まることに期待したい。

### 文献

- 厚生労働省大腸癌統計情報部, 編. 人口動態調査 www.mhlw.go.jp/toukei/list/01-1.html (Accessed 06/07/2009)
- Matsuda T, Marugame T, Kamo K, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2002: based on data from 11 population-based cancer registries. Jpn J Clin Oncol 2008; 38: 841-8.
- Gospodarowicz MK, O'Sullivan B, Sobin LH. Prognostic factors in cancer. 3rd ed. New Jersey: Wiley & Sons, Inc; 2008
- 大腸癌研究会, 編. 大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版. 東京: 金原出版; 2009.
- Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, Mori T, Mochizuki H, Kameoka S, et al. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. Dis Colon Rectum 2008; 49: 1663-72.
- Huebner RH, Park KC, Shephard JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. Nucl Med 2000;

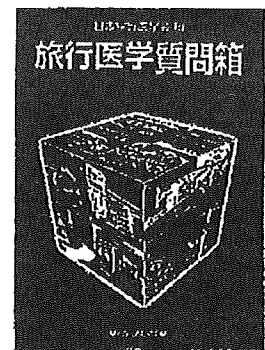
- 41: 1177-89.
- 7) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schiag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastasis from colorectal cancer (EORTC intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-16.
  - 8) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-51.
  - 9) Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198-204.
  - 10) International Agency for Research for Cancer: GLOBOCAN 2002. [www.dep.iarc.fr](http://www.dep.iarc.fr) (Accessed 06/07/2009)
  - 11) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
  - 12) Coleman MP, Quaresima M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD) *Lancet Oncol* 2008; 9: 730-56.
  - 13) 全国がん(成人病)センター協議会, 編. 全がん施設登録施設の生存率共同調査. [www.gunma-co.jp/sarukihan/selzonritu/index.html](http://www.gunma-co.jp/sarukihan/selzonritu/index.html) (Accessed 06/07/2009)
  - 14) NCDB benchmark reports. <http://web.facs.org/ncdbbmr> (Accessed 09/09/2004)

海外に旅行する患者さんにエビデンスに基づく適切なアドバイスを!

# 旅行医学質問箱

編集 日本旅行医学会 編集代表 篠塚 規

日本旅行医学会(2002年設立)の企画・編集により、海外旅行者の健康管理や海外で発病・受傷した際の医療サポート等、旅行医学の基本となる項目をQ&A形式で簡潔・平易に解説した旅行医学の入門書。医師・医療関係者はもちろん、旅行業者、旅行者にとっても有用な一冊である。



■ 定価 4,830円(5%税込) B5判・336頁・2色刷・写真、イラスト70点 ISBN978-4-7583-0422-1

目次構成

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <p>第1章 旅行医学とは</p> <p>第2章 飛行機の中の旅行医学</p> <p>第3章 出発前に<br/>旅行にもっていく薬/旅行用診断書/安全カルテ/アラートカード/予防接種・予防薬/海外旅行傷害保険</p> <p>第4章 海外の医療事情<br/>病院に行く</p> | <p>第5章 旅行中の体のトラブル<br/>ロングフライト血栓症/時差/高山病/乗り物酔い/虫刺され/下痢/便秘/感染症の症状と対策/結核/性感染症/ドラッグ/輸血/他</p> <p>第6章 個別の対策<br/>持病がある人の旅行の考え方/高血圧と旅行/心臓病と旅行/呼吸器疾患と旅行/透析と旅行/てんかんと旅行/精神疾患と旅行/脳卒中と旅行/泌尿器と旅行/貧血と旅行/コンタクトレンズ・眼鏡と旅行/妊娠と旅行/他</p> | <p>第7章 帰国後<br/>帰国後発症例/保険所への届出/社保・保険の運用</p> <p>第8章 アドベンチャー・ツアー<br/>遠航先別の対策</p> <p>第9章 航空医療搬送</p> <p>第10章 長期滞在者<br/>海外での出産と出生手続き/海外での死亡手続き、遺体搬送/海外での自殺</p> |
|---|---|--|

**M** メジカルビュー社

〒182-0845 東京都新宿区市谷本村町2番30号 TEL.03(5228)2050 FAX.03(5228)2059  
http://www.medicalview.co.jp E-mail(営業部) elgyo@medicalview.co.jp

※お申し込み、お問い合わせは最寄りの監査取扱店または直接弊社営業部まで。

厚生労働科学研究費補助金  
(総括・分担) 研究報告書

がん診療ガイドラインの作成(新規・更新)と公開の維持および  
その在り方に関する研究

(分担研究者 齋田俊明・信州大学皮膚科・特任教授)

研究要旨

分担研究課題の「皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインとエビデンス」に則し、平成19年に作成、公表した非リンパ腫皮膚癌(4癌種)と同21年に公表した皮膚リンパ腫の「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン」について、改訂作業の準備を開始した。日本皮膚科学会などの関係各方面と協議、調整したうえで、改訂のための委員会の発足、作業方針と予定を検討し、具体的な改訂作業を開始した。

A. 研究目的

皮膚悪性腫瘍に関する適切な診療情報を医療者へ提供することを主目的に作成、公開された皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインを最新のものへ改訂する。

B. 研究方法

平成21年までにガイドラインを公開した非リンパ腫皮膚癌4癌種と皮膚リンパ腫について、ガイドラインの改訂方針を検討し、改訂作業を開始する。(倫理面への配慮)  
平田班の「倫理面への配慮」の方針に則って研究を進める。

C. 研究結果

平成21年度の日本皮膚悪性腫瘍学会役員会において、上記ガイドラインの改訂作業を開始することを決定した。次いで、このことを日本皮膚科学会理事会へ提案して、了承をえた。日本皮膚科学会側からは、改訂版については英文版も作成し、同学会の英文誌へ掲載してほしいとの要望があった。改訂作業については非リンパ腫4癌種(メラノーマ、有棘細胞癌、基底細胞癌、乳房外パジェット病)と皮膚リンパ腫の二つのグループに別れて、それぞれ委員会を発足させることとした。全体の委員長には岩月啓氏教授(岡山大皮膚科)が就任し、非リンパ腫は土田哲也教授(埼玉医大皮膚科)が、リンパ腫は菅谷誠講師(東大皮膚科)が責任者として担当することとした。齋田は顧問的立場で委員会へ加わるようになった。

非リンパ腫については、土田教授を中心に、改訂作業委員会委員の選任を

進めており、今年度中に第1回の委員会を開催する予定である。リンパ腫については、既に13名の委員を任命し、平成21年12月4日に第1回目委員会を開催した。改訂方針を確認し、CQの変更は最小限にとどめることとするが、数項目追加すべきか検討中である。非リンパ腫、リンパ腫ともに改訂版の公開時期を平成23年春に設定して、作業を進めることとした。

D. 考察

改訂作業の準備は順調に開始された。残された問題は、化学療法の専門家を委員に加えるか否かであり、各責任者を中心に検討中である。

E. 結論

前回のガイドライン作成の経験を踏まえ、改訂作業が順調に開始された。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

①Saida T: Malignant melanoma. In: Therapy of Skin Diseases (Edited by Krieg T et al), Springer, Berlin, 2010, pp621-632

②佐藤隆美、齋田俊明、ほか: 皮膚がん、「がん治療エッセシャルガイド」(佐藤隆美、ほか編)、南山堂、東京、2009, pp445-467

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

# 17 皮膚がん

## 1 悪性黒色腫 Malignant Melanoma

悪性黒色腫（メラノーマ）は、日本人では、まれな皮膚がんであるが、早期に切除できなかった場合は、リンパ節や全身に転移を起こし、治療が非常に難しいがんである。日本人に多くみられる四肢末端型の悪性黒色腫は、欧米人に多い体幹部、四肢の日光被曝部位にできる悪性黒色腫とは、臨床的、遺伝子学的な特徴が異なり、欧米で開発された病期分類、予後予測、また治療法が、日本人にそのまま適応できるかどうかについては、慎重な判断を要する。また、その頻度の少なさから、従来からわが国で行われてきた悪性黒色腫の治療法については、大規模な臨床試験による科学的な裏づけに乏しいものも多く見受けられる。本項では、そのような背景を踏まえながら、日本人の悪性黒色腫に関する治療法について概説する。また、わが国における悪性黒色腫の診断、治療に関しては、日本皮膚悪性腫瘍学会などが中心になって、日本皮膚悪性腫瘍ガイドライン（[http://www.dermatol.or.jp/medical\\_guideline/skincancer/index.html](http://www.dermatol.or.jp/medical_guideline/skincancer/index.html)）が作られているので、これも、ぜひ参考にしていただきたい。また、米国では、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) が定期的に治療のガイドラインを出しているのので、これも参考にされるとよいと思われる（[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf)）。

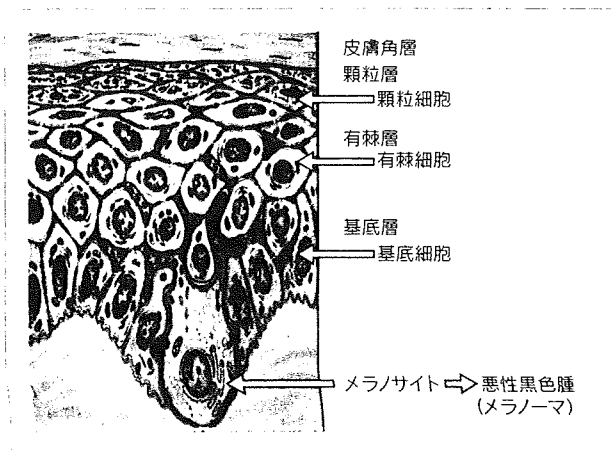
### 基礎知識

#### ■ 悪性黒色腫の発生母地

皮膚の色を規定するメラニン色素を産生する皮膚の細胞をメラノサイトと呼び、表皮基底層には、約10個の基底細胞当たり、1個のメラノサイトが存在する（各17図-1）。悪性黒色腫（メラノーマ）はこのメラノサイト、あるいは母斑細胞（ほくろの細胞）が悪性化した腫瘍と考えられる。皮膚腫瘍の中では、悪性黒色腫は最も悪性度が高く、進行した症例では、局所再発、全身転移がみられる。

#### ■ 悪性黒色腫の頻度

悪性黒色腫は、圧倒的に白色人種に多く、黒人や東洋人に起こることは比較的まれである。現在のわが国における推定発生数は年間1,500~2,000人前後（人口10万人に対し約1.5人）で、年々増加傾向にあるとされる。最近の日本皮膚科学会などが行った全国アンケートの集計によると、性別では男性47.6%に対し、女性52.4%とやや女性のほうが多くなっている。初診の年齢別では20歳代以下が約5%、その後30歳代が



各17図-1. 皮膚の構造

8.7%と増加し、40歳代が16.1%、50歳代が17.3%、60歳代が23.1%、70歳以上が30.5%となっている。発生部位は足底が26.0%と最も多く、次いで体幹が10.6%、顔面が10.5%、上肢が9.0%、手足の爪部が8.5%、下腿が7.7%、手掌が7.0%などとなっている。この分布は、体幹部や、非末端部四肢での発生が多い白色人種と、かなり異なっている。

## ■発生部位別分類

### ①皮膚原発の悪性黒色腫

悪性黒色腫は、その発生部位により大きく3つのタイプに分けられる(各17表-1)。最も頻度の多い皮膚原発の悪性黒色腫は、その発生機序に紫外線、特に一過性の強い紫外線被曝が関与しているとされる。後天性色素細胞母斑(acquired melanocytic nevus)をたくさん持つ者、特に異型母斑(atypical nevus, dysplastic nevus)が認められる者には、悪性黒色腫の発生頻度が高いとされる。

日本人に多い肢端部や粘膜に発生した悪性黒色腫については、その発生に関する紫外線の関与は少ないものと考えられる。分子遺伝学的には、多くの症例でmitogen-activated protein kinase (MAPK) pathwayの異常、特に*Braf*遺伝子の変異(V600E)が報告されており、分子標的療法のターゲットとなっている<sup>1)</sup>。分子遺伝学的には、9番染色体、特に9p21の異常が報告されている。この異常は、異型母斑症候群(dysplastic nevus syndrome)や、家族性の悪性黒色腫の症例に認められるが、散发例での頻度は低い。9p21はcyclin dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A)もしくはp16<sup>ink4</sup>蛋白をコードしており、cyclin-dependent kinase 4 (CDK4)やCDK6の活性を抑制することにより、細胞周期のコントロールをしており、その異常によりがん化を起こすことが考えられている。

小児にみられる巨大型(通常20cm以上)先天性色素細胞母斑の約5%ががん化するとされている。また、一般医の日常診療で遭遇することは比較的まれだが、色素性乾皮症の患者や、免疫抑制剤を使用している患者にも、悪性黒色腫の発生頻度が高いとされる。

### ②粘膜原発の悪性黒色腫

もう1つのユニークなタイプの悪性黒色腫として粘膜原発の悪性黒色腫がある。これは、口腔、副鼻腔や、陰、肛門など、日光に曝露しない部分に発生する悪性黒色腫で、白人ではまれであるが、有色人種においては頻度が高い。日本人に多い、日光被曝の少ない足底や爪床などの肢端部にできる悪性黒色腫(acral lentiginous melanoma)も、その発生要因が日光被曝と関係しない意味で類似したタイプと考えられている。

近年、粘膜原発の悪性黒色腫には、増殖因子受容体の1つである*C-kit* (CD117)のシグナル伝達部位における変異が起こっていることが報告され、この変異を標的にしたimatinibなどを用いた臨床試験が米国では進行中である。このタイプの悪性黒色腫には、日光被曝部に発生する悪性黒色腫によくみられる*B-raf*遺伝子の変異が一般に認められない。

### ③眼を原発とする悪性黒色腫

眼のぶどう膜から発生する悪性黒色腫(uveal melanoma)は、上記の2つのタイプの悪性黒色腫とは遺伝学的にも、臨床経過も異なり、別のものとして考える必要がある。また、結膜にできる悪性黒色腫(conjunctival melanoma)は眼内にできるメラノーマとは全く異なり、むしろ皮膚原発の悪性黒色腫に準じた治療を考慮する。

近年の分子遺伝学的手法の進歩は、uveal melanomaの診断、予後判定、治療に大きな変化をもたらして

各17表-1. 発生部位によるメラノーマの特徴

	皮膚原発	粘膜原発	眼内ぶどう膜原発
紫外線曝露との関連	あり	なし	関連が薄い
分子遺伝学的特徴	9p21染色体変異(p16 INK4a), <i>BRAF</i> 変異(V600E)	1q, 6p and 8q染色体の過剰発現 <i>C-kit</i> (CD117)の変異	3番染色体の欠損(monosomy 3), <i>C-kit</i> (CD117)過剰発現, <i>GNAQ</i> 変異
転移形式	局所リンパ節転移, 全身転移	局所リンパ節転移, 全身転移	肝臓転移

きた。原発腫瘍において、3番の対立遺伝子の1つに完全欠損がある場合 (monosomy 3)、50%以上の患者が全身転移を起こすことがわかってきた。

一方、3番の対立遺伝子に異常がない場合 (disomy 3)、転移は起こりにくく、一般的な予後はよい。また、この腫瘍では、*B-raf* 遺伝子の変異、*C-kit* (CD117) の変異は認められない。ただし、多くの症例で腫瘍内の *C-kit* の発現が増強しており、また増殖因子である stem cell factor の自己産生 (autocrine growth) が認められており、sunitinib などの tyrosine kinase 受容体を標的にした薬剤の臨床治験が米国では行われている。また、最近 G-protein のシグナル伝達部位をコードする *GNAQ* の異常が約 50% の症例に認められるという報告がなされている。粘膜や眼を原発とする悪性黒色腫は非常にまれであるので、以下の項では、主に皮膚原発の悪性黒色腫について解説する。

## 診断

### ■皮膚症状

皮膚原発の悪性黒色腫の早期診断は、予後を改善するためにも非常に重要で、一般に以下に述べるような要素 (ABCDE) がある場合に、生検を考慮する (各17図-2)。ただし、早期の悪性黒色腫を異型母斑 (dysplastic nevus) と肉眼的に区別することは時に非常に難しい。dermatoscope を用いるとより正確な鑑別診断ができるが、「疑わしきは切除する」という原則を適用する必要がある症例も多い。また、日本人に多い、足底、爪部の病変 (各17図-3) を見逃さないように、皮膚診察の際は、靴下を脱がせるなどの注意が特に必要である。

#### ①形状の特徴

一般に良性の母斑は丸く辺縁がスムーズであるが、形が左右不対称になったり (Asymmetry)、色素斑の辺縁が、ギザギザに不整になったり (Border)、しみ出しが出現したりすることがある。色素斑の一部に硬結や腫瘤が出現してきた場合は特に要注意である。

#### ②色調の特徴

一般に薄い褐色が濃い黒色に変化する場合が多くある。また、色調に濃淡が生じて相混じったり、一部色が抜けてまだらになることもある (Color)。

#### ③大きさの変化

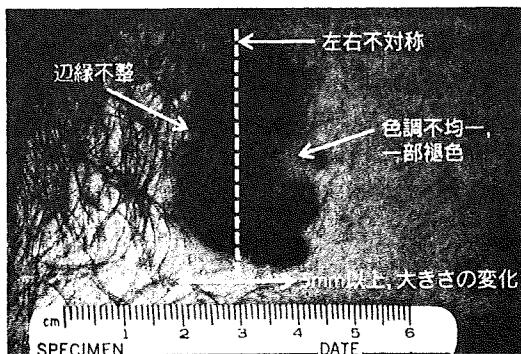
直径が 5 mm 以上の皮膚病変は注意すべきである (Diameter)。特に、短期間に目立って大きくなるものは要注意である。

#### ④変化する病変

形状、色調、大きさ、自覚症などに変化 (Evolution) が認められる病変は要注意である。

#### ⑤爪の変化

爪にできる場合はほかの皮膚と違い、爪に黒褐色の色素線条 (縦のすじ) が出現し、半年~1年くらいの短期間に色調が濃くなって、すじの幅が拡大してくることがある。進行すると爪が割れたり、色素のし



各17図-2. メラノーマの特徴的皮膚所見



各17図-3. 足底部原発のメラノーマ



み出しが出現することがある。爪周囲の皮膚へ色素沈着が及ぶことを、Hutchinson 徴候といい、悪性黒色腫を強く疑わせる所見である。メラニン色素を産生しない悪性黒色腫の場合は、真菌感染との鑑別が時に困難で、難治例、病変が爪床を超えて進展する場合は、生検を考慮する必要がある。

## ■ 皮膚原発悪性黒色腫の 4 病型とその症状

皮膚原発悪性黒色腫は、その発生部位、形状などにより以下の 4 病型に分類される。

### ① 悪性黒子型黒色腫 (lentigo maligna melanoma)

顔面、頸部、手背など日光に慢性的に照射されやすい露出部位に発生し、はじめ褐色～黒褐色の色素斑として出現し (lentigo maligna)、数年のゆるやかな経過を経て、やがて色調は濃黒色を混じり、次第に拡大し、さらに一部に硬結や腫瘤が出現してきて悪性黒色腫になる。一般に 60 歳以上の高齢者に発生することが多く、治療により治癒する確率が 4 病型のうちで最も高い。最近の日本皮膚科学会などの全国アンケートの集計では、この病型の占める割合は 9.5% で、4 病型のうちで最も少ないが、以前に比べ増加傾向にある。

### ② 表在拡大型黒色腫 (superficial spreading melanoma)

母斑細胞から発生すると考えられてきたが、最近では *de novo* に (母斑と無関係に) 生じることが多いとされる。はじめわずかに隆起した色素斑から始まることが多く、やがて表面が隆起し、表面および辺縁ともに不整となり、色調も褐色～黒褐色より一部濃黒色となり濃淡相混ざることが多くなる。一般に 50 歳代に発生することが最も多いが、子ども～高齢者まで広い年齢層で発生する。最近の全国アンケート集計では、この病型の占める割合は 15.7% で、4 病型のうちで 2 番目に少ないが、この病型も以前に比べ割合は増加傾向にある。

### ③ 結節型黒色腫 (nodular melanoma)

全身どこにでも発生し、ほとんど前駆症の状態を現さないで、はじめから急速に成長することが多い病型。症状としては、はじめから立体構造をしていることが多く、半球状、有茎状などの形を示す。色調ははじめ褐色～黒褐色だが、だんだんと全体的に濃黒色となったり、あるいは濃淡相混ざることになる。いろいろな年齢層に発生するが、一般に 40～50 歳代に最も多く発生する。腫瘍の成長は速く、早期に深部に進行したり、転移することが多く、最も悪性度が高い病型である。最近の全国アンケート集計におけるこの病型の占める割合は 30.0% で、4 病型のうちで 2 番目に多いが、この病型は以前に比べ割合はやや減少傾向にある。

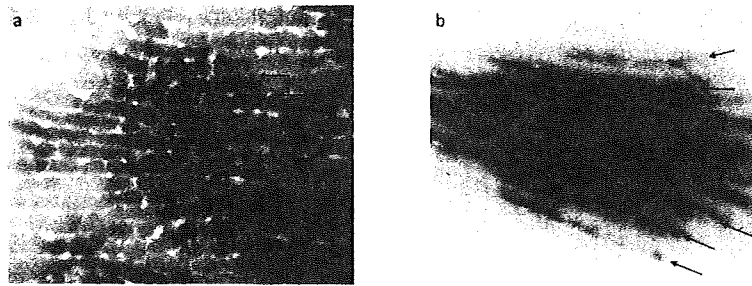
### ④ 末端黒子型黒色腫 (acral lentiginous melanoma)

わが国で最も多い病型であり、主に足底、手掌、手足の爪部に発生し、そのうちで足底に最も多い病型である (各 17 図-3)。足底および手掌では、はじめ前駆症として褐色～黒褐色の色素斑が出現し、次第に色素斑の中央部を中心として黒色調が強くなり、その中央部に結節や腫瘤ができたり、潰瘍ができたりする。爪部では、はじめ前駆症として爪に黒褐色の色素線条 (縦のすじ) が出現し、その後色調が濃くなって、すじの幅が拡大し、爪全体に広がってくる。次に爪が割れたり、褐色～黒褐色の色素のしみ出しが爪の周囲の皮膚に出現することがある (Hutchinson 徴候)。さらに進行すると爪がとれ、爪の部位に結節や腫瘤ができたり、潰瘍ができたりする。

本病型は、一般に 60 歳以降に最も多く発生する。腫瘍の成長は結節型黒色腫よりゆるやかで、前駆症や早期の状態で見られることが可能であり、一般に結節型黒色腫より治療する確率が高いが、表在拡大型黒色腫よりは低いと考えられている。最近の全国アンケート集計では、この病型の占める割合は 44.8% で、4 病型のうち最も多く、以前に比べ割合はあまり変わっていない。足底、手掌にできる悪性黒色腫は、dermoscope で皮丘平行パターン (parallel ridge pattern) という特徴的な皮丘優位の帯状色素沈着を呈し、診断確定に非常に有用である (各 17 図-4)<sup>2)</sup>。

## ■ 原発皮膚病変の確定診断

皮膚原発の悪性黒色腫の臨床診断は、これまでに述べてきた特徴的な皮膚所見を参考に行うが、診断の確定には病理組織検査が必須である。従来から、日本や欧州では、悪性黒色腫の一部に直接メスを入れて



各17図-4. 末端黒子型黒色腫と掌蹠の母斑のダーモスコピー所見

矢印は皮膚癌の位置を示す。

- (a) 黒色腫の色素斑部では皮膚に一致する帯状の色素沈着 (parallel ridge pattern) が認められる。  
 (b) これに対し、母斑では皮膚に一致する平行線状の色素沈着 (parallel furrow pattern) が認められる。  
(前田俊樹先生 (信州大学医学部教授) 提供)

皮膚生検を行うと、転移を誘発すると考えられ、完全切除がすすめられてきたが、病変の一部をとってくる shave biopsy や punch biopsy が日常的に行われている米国での臨床をみるかぎり、その可能性は非常に少ないと考えられる。ただ、shave biopsy など、病変の表層部をとってくる方法では、深達度の正確な判断が困難になる場合があり、疑わしい病変は、できれば最低2~3 mmの正常皮膚を含めて完全切除することが望ましい。悪性黒子型黒色腫のように、病変部が広い場合は、最も異常と思われる部分を punch biopsy でとってくるが行われる。

### ■リンパ節転移に対する診断

所属リンパ節に臨床的、画像検索上、転移が認められない場合、リンパ節転移に関する検索を行うかどうか問題になる。原発皮膚病変の深達度にもよるが、一般的に、1 mm から4 mmの厚さ(深達度)もしくは、1 mm以下であるが、潰瘍性病変を伴う場合は、リンパ節転移を起こしてくる確率が高く、リンパ節転移に関する検索をすることがすすめられる。この場合、従来は、所属リンパ節をすべて取り除く手術が行われてきたが、四肢のリンパ浮腫などの副作用の問題があり、最近、色素や放射性同位元素を用いて、その皮膚病変部位からのリンパが集まってくるリンパ節を選択的に調べる、sentinel lymph node mapping が標準となっている。この手技は、患者の予後判定を行う上で特に重要だと考えられている<sup>3)</sup>。もし sentinel lymph node mapping で顕微鏡的なリンパ節転移が検出されれば、残りの所属リンパ節を郭清することがすすめられている。1 mm以下の潰瘍を伴わない病変、特に0.75 mm以下の場合、完全切除後の再発はまれであり一般に sentinel lymph node mapping は行わない。また、4 mm以上の深達度を示す場合は、所属リンパ節とともに、全身転移を起こしてくる確率が高く、sentinel lymph node mapping、そして根治リンパ節郭清の治療的意義は低いが、所属リンパ節への転移が陰性である場合は、陽性の場合に比べ、予後がよいと考えられており、予後判定のために、これを行う場合がある。

### ■全身転移に関する診断

悪性黒色腫の原発巣切除のあとの、病期判定については、原発皮膚病変の深達度にもよるが深達度2~4 mmで潰瘍病変を伴うもの、4 mm以上の深達度を示すものについては、全身転移の有無をCTスキャンなどで判定する。その解像度の限界、また非特異的取り込みのため、PETスキャンを病期判定のための検査として用いる意義は確立していない。ただし、もし、胸部X線写真やCTスキャンなどで疑わしい病変がみつかった場合、PETスキャンでその病変の活動性を判定することは、その病変が悪性かどうかを推察する上で有用である。

## Stage (病期) 分類

American Joint Committee on Cancer (AJCC) は、2002年に悪性黒色腫に関するTNM分類を改訂した。その詳細を各17表-2に示す。

臨床病期 (各 17 表-3) については, 治療法, 予後の違いにより, 以下のように大きく分類される。

各 17 表-2. 悪性黒色腫の TNM 分類 (AJCC 2002 年)

【T-原発腫瘍】	
<b>Tx</b>	原発腫瘍の評価不可能
<b>T0</b>	原発腫瘍認めない
<b>Tis</b>	上皮内がん (腫瘍細胞が表皮内, 粘膜上皮内に限局)
<b>T1</b>	腫瘍の厚さ 1 mm 以下
<b>a</b>	潰瘍のないもの (Clark レベル II, III)
<b>b</b>	潰瘍のあるもの (レベル III, IV)
<b>T2</b>	腫瘍の厚さが 1 mm よりも大きく, 2 mm 以下
<b>a</b>	潰瘍のないもの (レベル II, III)
<b>b</b>	潰瘍のあるもの (レベル III, IV)
<b>T3</b>	腫瘍の厚さが 2 mm よりも大きく, 4.0 mm 以下
<b>a</b>	潰瘍のないもの (レベル II, III)
<b>b</b>	潰瘍のあるもの (レベル III, IV)
<b>T4</b>	腫瘍の厚さが 4.0 mm よりも大きい もしくは皮下脂肪織のレベルに浸潤
<b>a</b>	潰瘍のないもの (レベル II, III)
<b>b</b>	潰瘍のあるもの (レベル III, IV)
【N-所属リンパ節】	
<b>Nx</b>	所属リンパ節転移の評価が不可能
<b>N0</b>	所属リンパ節転移なし
<b>N1</b>	リンパ節転移が 1 個あり
<b>a</b>	micrometastasis (顕微鏡の検査でわかる)
<b>b</b>	macrometastasis (臨床的に明らか)
<b>N2</b>	リンパ節転移が 2 ~ 3 個あり
<b>a</b>	micrometastasis (顕微鏡の検査でわかる)
<b>b</b>	macrometastasis (臨床的に明らか)
<b>c</b>	リンパ節転移はないが, 衛星病巣の存在や原発巣と所属リンパ節との間の皮膚転移 (in-transit metastasis) を認めるもの
<b>N3</b>	リンパ節転移が 4 個以上ある 転移リンパ節が一塊となっている リンパ節転移があり, かつ衛星病巣や in-transit metastasis を認める
【M-遠隔転移】	
<b>Mx</b>	遠隔転移の評価が不可能
<b>M0</b>	遠隔転移を認めない
<b>M1</b>	遠隔転移を認める
<b>M1a</b>	皮膚, 皮下組織, リンパ節への遠隔転移 血清 LDH 値は正常
<b>M1b</b>	肺転移 血清 LDH 値は正常
<b>M1c</b>	ほかの内臓転移 血清 LDH 値は正常 もしくは血清 LDH 値の上昇をみるすべての遠隔転移

各 17 表-3. TNM 分類による悪性黒色腫の臨床病期 (clinical staging) (AJCC 2002 年)

Stage 0	Tis	N0	M0
<b>Stage I A</b>	T1a	N0	M0
<b>I B</b>	T1b	N0	M0
<b>I B</b>	T2a	N0	M0
<b>Stage II A</b>	T2b	N0	M0
<b>II A</b>	T3a	N0	M0
<b>II B</b>	T3b	N0	M0
<b>II B</b>	T4a	N0	M0
<b>II C</b>	T4b	N0	M0
<b>Stage III</b>	any T	N1-3	M0
<b>Stage IV</b>	any T	any N	M1

・0期：病変が上皮に留まるもの (melanoma *in situ*)

基本的には転移しないと考えられるが、実際は、浸潤がんであっても退縮が認められ、表皮内がんとの鑑別が困難な症例もあるので、0期の診断は、皮膚病理に詳しい病理医によりなされることが望ましい。

・IA期

皮膚原発巣の深達度 (厚さ) が、1 mm 以下で、潰瘍性変化を認めないもの。5年生存率は95~100%で、予後は一般的によい。

・IB期~II期

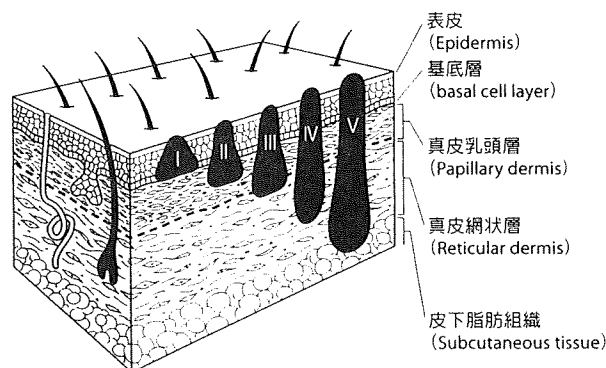
皮膚原発巣の深達度 (厚さ) が、1 mm 以下であるが、潰瘍性変化を認めるもの、もしくは、腫瘍細胞が真皮網状層を占拠するか、皮下組織に達するもの (Clark のレベル分類Ⅳ~Ⅴ、各17図-5)。さらに深達度1 mm 以上のものがこれに含まれる。5年生存率はIB 89~91%、IIA 77~79%、IIC 45%と報告されている (AJCC Cancer Staging Manual)。特に原発巣の深達度が4 mm 以上で潰瘍を伴っているものの予後は悪い。

・III期

所属リンパ節の転移を認めるもの、もしくは、原発巣と所属リンパ節の間の皮膚に転移を認めるもの (in-transit metastasis)。5年生存率はIIIA 67%、IIIB 52~54%、IIIC 24~28%と報告されている。特に4個以上の所属リンパ節転移が認められる場合、原発巣に潰瘍を伴い、臨床的に所属リンパ節の転移が明らかな症例の予後は悪い。

・IV期

所属リンパ節を越えた領域に遠隔転移を認めるもの。5年生存率は10%前後で、現在のところ集学的治療を行い、一時的な腫瘍の縮小を得られても、治癒することは非常に難しいといえる。



各17図-5. 悪性黒色腫の深達度 (Clark のレベル分類)

- レベルⅠ：表皮 (epidermis) に限局
- レベルⅡ：真皮乳頭層 (papillary dermis) に浸潤
- レベルⅢ：乳頭層を迂迴的に拡大
- レベルⅣ：真皮網状層 (reticular dermis) に浸潤
- レベルⅤ：皮下脂肪組織 (subcutaneous tissue) に浸潤

## 治療方法

### ■皮膚原発巣の治療

皮膚原発巣の治療は、局所再発を防ぐということが主目的であり、そのために原発巣から一定の距離をもって健常皮膚を含めて切除することがすすめられている。その場合、どのくらいの距離をとって皮膚切除を行うかということが重要になってくる。悪性黒色腫は、その近傍に衛星病変 (satellite lesions) をもつことが知られており、従来は、健常皮膚を大きく切り取ることが主流であった。最近では切除範囲が縮小される傾向にある。一般的には、2 mm 以上の厚さを示す病変では、腫瘍辺縁から最低2 cm の健常皮膚を再切除する