

マルホ皮膚科セミナー

2010年12月2日放送

第109回日本皮膚科学会総会⑨

教育講演19「メラノーマのすべて」より

「メラノーマの早期診断と治療方針」

岡田整形外科・皮膚科・眼科

高田 実

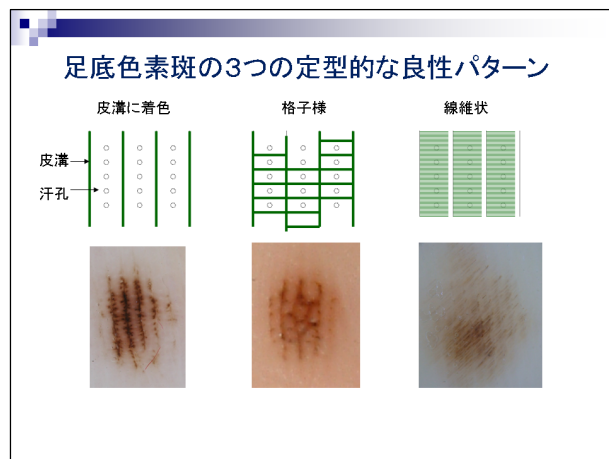
はじめに

悪性黒色腫は転移しやすく、悪性度の高いがんとして恐れられていますが、他のがんと同じく早期発見、早期治療が適切に行われればほぼ100%治癒させることが可能です。本稿では悪性黒色腫の早期診断のポイントと病期別の治療指針についてお話いたします。

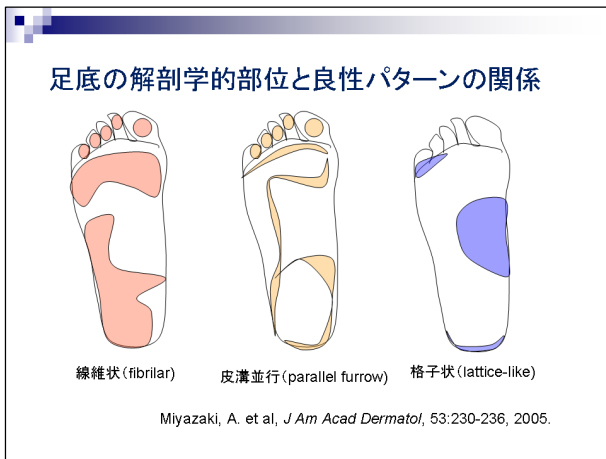
足底の黒色腫の早期診断

日本人の黒色腫の約40%は足の裏に発生します。それらは必ず色素斑として始まるので、これをできるだけ早期に検出して切除することが重要です。このためにはほくろ、すなわち色素細胞母斑との鑑別が必要になります。足底の黒色腫は de novo に発生し、良性の色素細胞母斑が黒色腫に変化することはありませんので、黒色腫の早期病変と色素細胞母斑の鑑別を効率よくかつ確実に行うことが重要です。両者の鑑別には、最近、皮膚科の診断機器として普及してきたダーモスコピーが非常に役に立ちます。

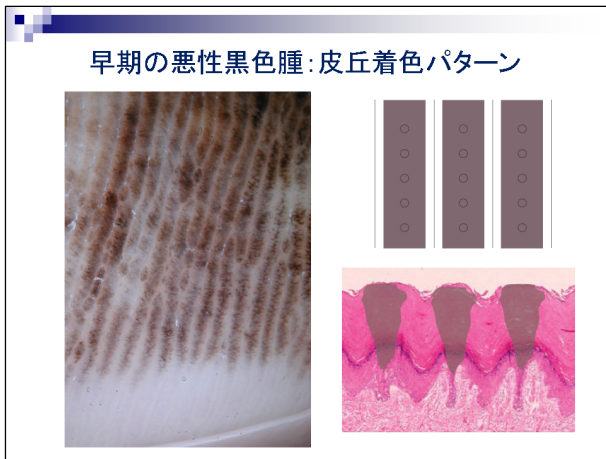
足の裏の皮膚をダーモスコピーで観察すると、皮膚の紋理がきれいに見えます。足の裏の皮膚紋理は丘と溝が平行に並んだパターンを示しています。足の裏の色素細胞母斑は基本的に皮膚



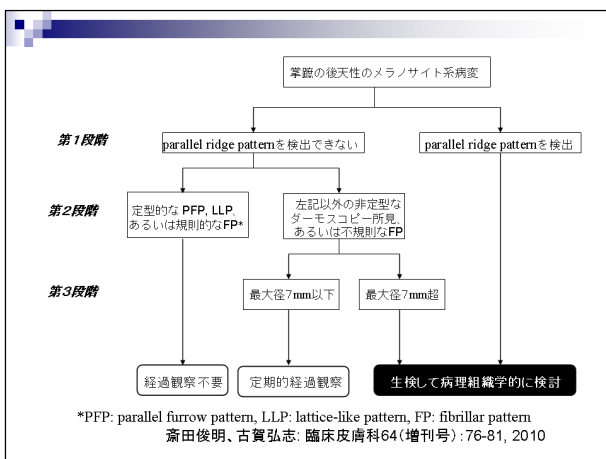
紋理の溝に着色する皮溝パターン (parallel furrow pattern; PFP)、格子様のパターン (lattice-like pattern; LLP)、細線維状のパターン (fibrillar pattern; FP) のいずれかを呈します。これらの3つのパターンの出現は足の裏の解剖学的な部位と相関があり、一般に、踵や拇趾球部などの荷重部位の母斑では細線維パターンが、土ふまずでは格子状パターンが、両者の境界部と趾腹には皮溝着色パターンが認められます。これら3つの良性のダーモスコピーパターンとその足底における好発部位を頭に入れておけば、色素細胞母斑はかなり自信を持って診断できます。



これに対して黒色腫の早期病変は、皮膚紋理の丘にあたる皮丘に着色がみられ、皮丘パターン (parallel ridge pattern; PRP) という特徴的な所見を示します。また、黒色腫の早期病変はしばしば成人期以降に気づかれる色素斑で大きさは通常7mmを超えるという臨床的な特徴があります。



そこで、右図のようなアルゴリズムにしたがって足の裏の黒色腫と色素細胞母斑の鑑別を行うと、両者を効率よく確実に区別することができます。すなわち、足の裏の後天的に生じてきた色素斑を観たらまずダーモスコピーで観察します。ダーモスコピーで定型的な皮溝着色パターンや、格子様パターンまたは規則的な細線維パターンが認められればその大きさにかかわらず母斑と診断して放置して差し支えありません。これに対して、ダーモスコピー



で定型的な皮丘パターンが認められた病変はその大きさに関わらず、黒色腫の早期病変と考慮して切除します。一方、皮溝着色パターンや格子様パターンが非定型的である場合または細線維パターンが不規則な場合は色素斑の最大径を計測します。それが7mm以上

の場合は悪性黒色腫の可能性が否定できませんので切除して病理診断を行います。色素斑の大きさが7mm未満であれば6カ月に1回程度、定期的に経過を観察し、もし大きさが7mmを超えればその時点で切除して病理診断を行います。

このアルゴリズムに従えば、悪性黒色腫の早期病変を確実に切除できるだけでなく、良性の色素細胞母斑を切除することを大幅に減らすことができ、医療経済的側面からもその意義は極めて大きいと考えられます。

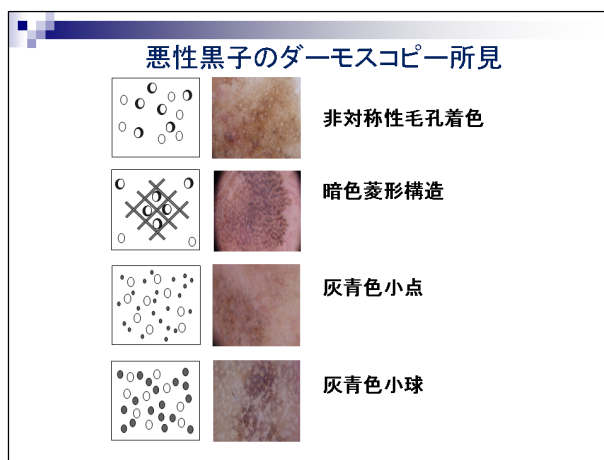
爪部黒色腫の早期診断

足の裏に加えて、手足の爪も日本人の悪性黒色腫の好発部です。爪の黒色腫は爪甲の着色や色素線条として始まりますが、この場合も良性の母斑による爪甲色素線条との鑑別が問題となります。爪の黒色腫の早期病変のダーモスコピー所見は、比較的広範囲におよぶ爪甲の褐色の着色を背景として、不規則な色素線条が見られることが特徴とされています。黒色腫の色素線条はその太さや間隔が不揃いで、褐色から黒色まで様々な色調の線によって構成され、その平行性は保たれておらず互いに交差しあうこともあります。また、micro-Hutchinson 徴候と呼ばれる爪上皮の着色も時にみられます。これに対して良性の色素線条は均一な褐色の縦方向の平行線で構成され、線の間隔と太さは比較的揃っています。個々の色素線条の色調は、淡褐色から黒色まで様々ですが、病変全域にわたりほぼ同じ濃さを呈することが特徴です。

以上のようにダーモスコピーは爪の色素線条の診断にも有用ですが、その所見は足の裏のようにクリアカットではなく、判断に迷う症例も少なくありません。現在、爪のダーモスコピー所見のデジタル画像をコンピュータで解析して診断する研究が進められており、その成果が待たれます。

悪性黒子の早期診断

悪性黒子型黒色腫の早期病変は悪性黒子と呼ばれる色素斑で、主に高齢者の顔面に発生します。一方、高齢者の顔面にはしばしば良性の日光黒子が認められますので、両者の鑑別が重要になります。この場合もダーモスコピーが有用です。悪性黒子の所見として、毛孔の非対称性着色、暗色菱形構造、灰青色小球/小点などがあり、これらの所見は比較的診断特異性が高いと言われています。



これに対して、日光黒子では虫食い状境界や指紋様構造などの所見がしばしば認められます。しかし、これらの所見は悪性黒子にも認められることがありますので診断特異性は低く、これらの所見がみられても直ちに良性と判断せずに、ほかに先に述べた悪性黒子に特徴的な所見がないかをよく探す必要があります。



悪性黒色腫の新しい病期分類

昨年の11月に悪性黒色腫の国際的な病期分類が改訂されました。新しい病期分類ではT1分類の基準として従来のClarkの解剖学的浸潤レベルが廃止され、病理組織学的に単位mm平方あたり1個以上の核分裂像があるものをT1bに分類するようになりました。その他のT分類は従来通りで特に変更はありません。N分類に関してはセンチネルリンパ節における顕微鏡的転移の判定にHMB-45やMelan-A/MART1などのメラノーマに特異的な蛋白の免疫染色を参考にすること、これらの免疫染色で径0.1mm未満の小さな胞巣や孤立性の腫瘍細胞が同定された場合はそれもリンパ節転移としてN1aに分類することが明記されました。このように、黒色腫の病期分類にはセンチネルリンパ節生検が必須の検査となりつつありますが、我が国でも本年4月の保険点数の改正で、センチネルリンパ節生検に対して5000点の加算が認められるようになりました。M分類に関しては従来通りで特に変更はありません。

病期別治療指針

最後に、悪性黒色腫の病期別治療指針についてお話いたします。

原発腫瘍の切除マージンは、病期0の表皮内黒色腫は5ミリ、病期Iでは1センチ、病期II以上では2センチを目安とします。

所属リンパ節の腫大認められない場合でも、病期Ib以上ではセンチネルリンパ節生検を行うことが推奨されます。本邦における多施設共同研究の成績ではセンチネルリンパ節における微小転移の陽性率はT1で10%、T2で20%、T3で34%、T4では62%と、原発腫瘍の厚さの増加とともに上昇します。なお、センチネルリンパ節生検の普及により従来のような所属リンパ節の予防的郭清は原則として行われなくなりました。

所属リンパ節に転移が認められる病期IIIでは所属リンパ節の根治的郭清を行います。但し、病期IIIaでセンチネルリンパ節のみ顕微鏡的転移のみがみられる場合は、追加郭清で生存期間の延長が得られるというはっきりしたエビデンスがありませんので、センチネルリンパ節生検のみで郭清を省略し、定期的に経過を観察するという選択肢もあ

りえます。

病期 II および III のハイリスク群に対する術後の補助療法としては、欧米における臨床試験で高用量のインタフェロン α が無病生存期間を有意に改善することが明らかにされています。しかし、この治療法は副作用が強いことと、全生存期間の延長には寄与しないとされていることから、欧米においてもその適応は限定的です。本邦では黒色腫に対するインタフェロン α の保険適応がありませんので、これまで慣例的にダカルバジン、ニドラン、ビンクリスチンの抗腫瘍薬 3 剤にインタフェロン β を加えた DAV-フェロン療法が行われてきました。しかし、DAV-フェロンは国際的に認知されたエビデンスレベルの高い治療とは言えないことと、2 次発がんとして白血病や骨髄異形成症候群の発生が報告されていることが問題であり、その施行に際しては十分な説明に基づく同意が求められます。

遠隔転移を有する病期 IV の治療はダカルバジンによる化学療法が主体となりますが、奏効率 15% 前後と低くその有用性は限られています。そのほかに様々な免疫療法や分子標的治療などの新規治療の臨床試験が世界中で行われていますが、未だに確立された治療法はなく、今後の研究の進展が待たれます。