

原著論文

自治医科大学附属病院皮膚科における悪性黒色腫
121例（1998～2008年）の統計的検討

村田 哲¹⁾, 横倉 英人¹⁾, 増田 智一¹⁾, 藤田 悦子¹⁾,
池田 雄一¹⁾, 小池裕美子¹⁾, 田口佳代子¹⁾, 若旅 功二¹⁾,
遠田 博¹⁾, 細田 里美¹⁾, 高塚 由佳¹⁾, 立田 彩¹⁾,
佐藤 篤子¹⁾, 大山 正彦¹⁾, 藤本美津夫¹⁾, 清澤 智晴^{1,2)},
山田 朋子¹⁾, 小宮根真弓¹⁾, 中川 秀己^{1,3)}, 大槻マミ太郎¹⁾

要 約

1998年から2008年まで、自治医科大学附属病院皮膚科で経験した121例の悪性黒色腫について統計的に検討した。男性54例、女性67例で、それぞれ年齢分布のピークは60歳代と70歳代にあった。増加傾向にあるが、特に早期病変の症例の増加が著しかった。病型別では末端黒子型が44.6%、悪性黒子型が10.7%、表在拡大型が20.7%、結節型が19.8%であった。5年生存率はstage 0が100.0%、stage 1が93.3%、stage 2が82.6%、stage 3が39.4%で、stage 4の5年生存率はまだ計算できず、30ヶ月の時点で14.8%であった。早期症例では予後がよく、一般に向けた簡便なスクリーニング法の啓発が今後の課題である。

(キーワード：悪性黒色腫，統計的検討，センチネルリンパ節，インターフェロン)

I. はじめに

皮膚悪性腫瘍は、肉眼的に早期に発見されやすく、適切に治療できれば予後良好である。その中であって、皮膚悪性黒色腫は早期から転移する可能性が高く、ひとたび進行すると、各種化学療法抵抗性、放射線療法低感受性で、皮膚科領域においてもっとも予後の悪い疾患の一つである。近年、TNM分類の改訂、取り扱い規約²⁾・診療ガイドラインの発表⁵⁾、センチネルリンパ節生検の先進医療化、ダーモスコピーの保険収載、Positron Emission Tomography (PET)の普及、インターフェロンの術後療法の有効性報告など、悪性黒色腫の診療において多くの新たな動きが続いた。今回、当院においてアイソトープを使用したセンチネルリンパ節生検の大学倫理委員会の承認、先進医療への申請を機に、1998年より2008年の11年間、121症例について統計的観察を行い検討したので報告

する。

II. 対象

1977年から1992年までの16年間の自治医科大学附属病院皮膚科における悪性黒色腫症例53例についての統計的観察はすでの梅本ら¹⁾が報告しているが、今回は1998年より2008年の11年間に当科を受診した121例について検討した。病型分類は色素斑として四肢末端に出現する末端黒子型 acral lentiginous melanoma (ALM)、顔面、頭部に色素斑で出現する悪性黒子型 lentigo maligna melanoma (LMM)、局面として体幹四肢に好発する表在拡大型 superficial spreading melanoma (SSM)、色素斑や局面を伴わない結節型 nodular melanoma (NM)の4型分類とし、いずれにも当てはまらない、または原発巣の情報がなく判定不能なものをその他・不明とした。病期はAJCC/UICC分類(2002年度改訂)²⁾

1) 自治医科大学皮膚科

2) 防衛医科大学校形成外科

3) 東京慈恵会医科大学皮膚科

に従った。生存率の計算はKaplan-Meier法を用いマイクロソフト社ExcelとアドインソフトStatcel 2³⁾を使用し計算した。なお死亡例は腫瘍死したもののみとし、他病死は打ち切りとした。

Ⅲ. 結果および考察

A 性別および初診時年齢分布（図1）

性別では、男性54例、女性67例であった。年齢は22歳から91歳に分布し、男性は50歳から70歳代になだらかなピークがみられた。女性は70歳代に大きなピーク、30歳代に小さなピークを持ち、40歳代に減少する2峰性の分布を示した。全体的には50歳から70歳代に好発していた。前回の調査では男女ともに30歳代からなだらかに増加、ピークは60歳代にあったことから、全体の高齢化傾向と30歳代女性の増加傾向がうかがえた。

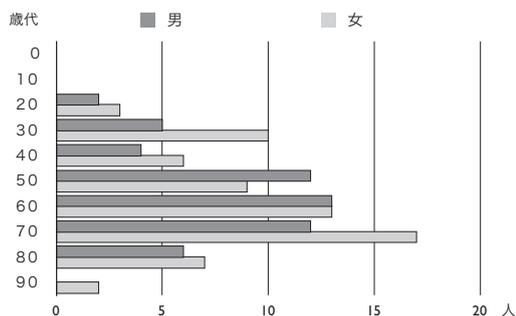


図1 初診時年齢分布

B 年次別症例数（図2，表1）

前回調査では、1977年から1992年の16年間の症例は53例であったが、今回は11年間で121例を数え、その増加は著しい。また、今回の11年間のなかでも、前半5年間と後半5年間を比較すると、それぞれ、43例と72例でやはり増加している。その病期の内訳に注目すると、stage 0や1, 2の早期症例が増加していることから、早期に生検もしくは切除される例が増加したことの寄与が大きいと考えられる。その背景には、ダーモスコピーによる診断が皮膚科医に普及したことや、マスメディアで「ほくろの癌」が取り上げられる機会が増え、一般に悪性黒色腫の認知度が上がったことがあるものと考

えられる。しかし、いまだにstage 3や4の進行症例も減少していない点は、さらなる一般への啓発活動の必要性を示している。

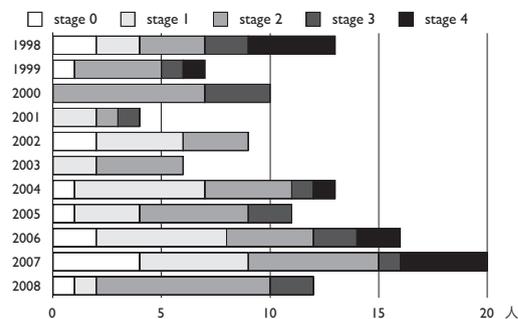


図2 年次別症例数と病期

年	病期 (人)			合計
	0	I+II	III+IV	
1998~2002	5	26	12	43
2003	0	6	0	6
2004~2008	9	48	15	72
	14	80	27	121

表1 病期について前後5年間の比較

病型症例数	人(%)	病型別 stage 内訳 %				
		0	I	2	3	4
ALM	54 (44.6)	14.8	25.9	40.7	9.3	9.3
LMM	13 (10.7)	38.5	30.8	23.1	0.0	7.7
SSM	25 (20.7)	4.0	52.0	32.0	4.0	8.0
NM	24 (19.8)	0.0	4.2	58.3	37.5	0.0
その他・不明	5 (4.2)	0.0	0.0	50.0	0.0	50.0

表2 病型別症例数と病期内訳

C 病型分類（表2）

病型分類では、これまでも言われてきたように、ALMが最も多く、ほぼ半数を占めた。NMとSMMがともに2割程度で次に続き、LMMが1割と最も少ない。前回の報告では、ALM15例に対して、NM14例、SSM3例であったことを考えるとNMの減少とSSMの増加が際立っている。この病型別頻度は人種差により大きく異なることが知られており、白人では

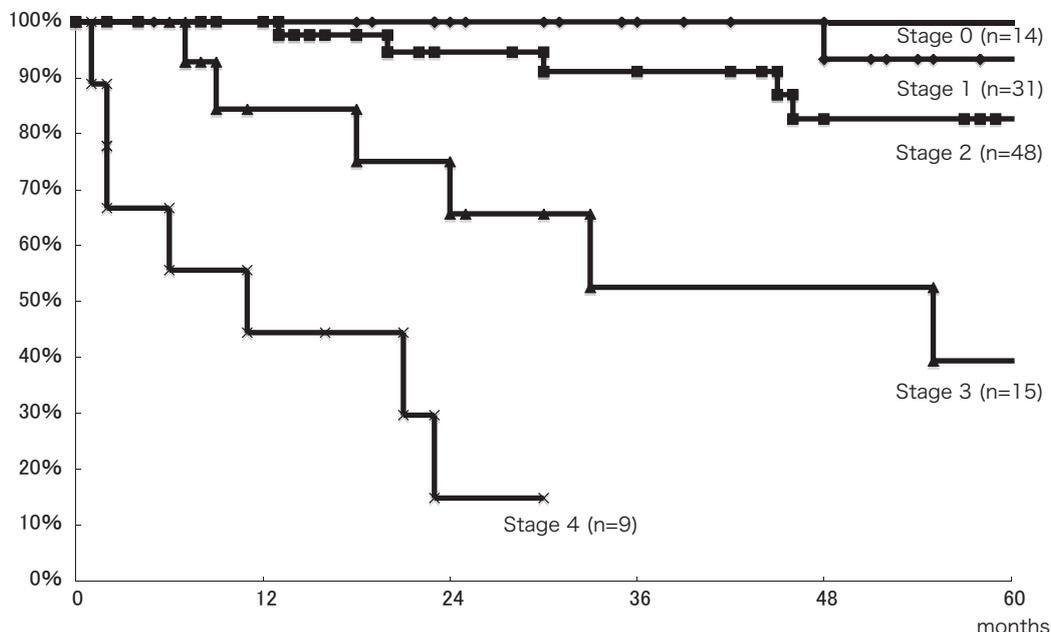


図3 Kaplan-Meier 法による病期別生存率曲線

ALM は少なく, SSM が圧倒的に多数を占める⁴⁾。我が国の近年の傾向として, 当院の結果と同じく, SSM の増加傾向が指摘されており注目されている⁴⁾。

それぞれの病型別病期分類を見てみると, 顔面の色素斑で始まる LMM で早期例が多いが, これは LMM は美容的に問題になりやすく, 人目にもつきやすいためであろう。実地診療の現場ではむしろ stage 0 の in situ melanoma の例 (悪性黒子 lentigo maligna) で老人性色素斑との鑑別に悩むことが多い。われわれは上嘴唇の色素斑に対して前医で CO₂ レーザー治療をされ, 再発を繰り返した LMM の 1 例を経験した。その一方で, stage 4 の LMM では, 肺の異常陰影, 頸部リンパ節腫脹と頬に結節を伴う色素斑が存在する 1 例を経験した。頬の原発巣, 肺病変の切除と頸部リンパ節郭清を施行後, 30か月経過した現在まで再発所見を認めない。NM は定義上色素斑を伴わないため, stage 0 は存在しないが, stage 4 の症例も見られなかった。原発巣の増殖傾向が早く, 遠隔転移が臨床的に明らかになる前に初回手術が行われたためであろう。最も症例数の多い ALM は stage 2 を中心にすべての病期に患者が分布し

ていた。足底という人 (患者本人も含めて) の目に触れない部分に発症しやすく, 患者本人の意識次第で受診が早くもなり, 遅くもなるという状況が背景にあるのではないと思われる。

D 病期別生存率 (図3)

Kaplan-Meier 法による病期別生存率を図3に示す。病期別の5年生存率は stage 0 100%, stage 1 93.3%, stage 2 82.6%, stage 3 39.4%であった。stage 4 はまだ5年時の生存率を計算できず, 30ヶ月の時点で14.8%だった。国立がんセンター皮膚科と信州大学皮膚科の計342症例でのデータ (stage 1 95%, stage 2 73%, stage 3 46%, stage 4 13%)⁴⁾と比較しても, ほぼ同様の結果であった。悪性黒色腫は, 皮膚悪性腫瘍の中で非常に悪性度が高く, 進行例に対する有効な治療法がないと言われるが, 早期例では今回の調査において, 14例の stage 0 では術後療法なしで腫瘍死0例で全例治癒している。stage 1 は, 32例中腫瘍死が1例存在する。上背部の径1.5cm の SSM で, 腫瘍厚は1.1mm, pT2aN0M0, stage 1 B であった。原発巣に部分消退現象を認めたことから, DAVferon 療法 (DTIC+ACNU+VCR+IFN-

表3 UICC/AJCCの新病期分類（2002）に基づく病期別治療指針試案（斎田・山本）²⁾

UICC/AJCC 病理学的病期	原発巣辺縁からの 切除範囲	所属リンパ節への処置	術後補助療法
0	0.5 cm	なし	なし
I A	1 cm		
I B	1～2 cm	可能ならSNB [#] を施行	無施行またはフェロン療法 [*] を2～3クール
II A	2～3 cm	SNB [#] または予防的郭清	フェロン療法 [*] またはDAVフェロン療法を2～3クール
II B		予防的郭清（高齢者や手術リスクが高い症例では SNB [#] でも可）	DAVフェロン療法を2～3クール ^{**} （症例によってはフェロン療法のみとする可）
II C			DAVフェロン療法を5～6クール ^{**} （症例によってはフェロン療法のみとする可）
III A	3 cm [#]	根治的郭清	DAVフェロン療法を5～6クール ^{**}
III B		根治的郭清（N2c ^{###} には予防的郭清）	
III C		根治的郭清	
IV	多くは化学療法を主体とする集学的治療の適応となるが、単発ないし少数個の遠隔転移は外科的に摘出することやガンナイフで治療することもある。化学療法としてはDAC-Tam療法などが選択される。症例によってはbiochemotherapyや免疫療法なども考慮される。高度進行例には除痛などの緩和療法が主体となる。		

UICC/AJCCの新病期分類に則した治療指針については未だデータに乏しく、確定できる状況ではない。本指針は旧UICC病期（1997年）

に則した本邦の治療指針に準じて作成したものである。

* フェロン療法：IFN-β 300万単位/日（術創部皮内へ局注）を10日間で1クールとする。

** DAVフェロン療法：DTIC（80～140 mg/m²/日、第1～5日）、ACNU（50～80mg/m²/日、第一日）、VCR（0.5～0.8mg/m²/日、第一日）に、IFN-β（300万単位/日、術創部皮内注、第1～5日ないし10日まで）を併用する。DAVフェロンクール終了後、可能な症例には維持療法を行う。維持療法はIFN-β 300万単位/回（術創部皮内へ局注）を2～4週おきに少なくとも2～3年間は施行する。

SNB: sentinel node biopsyの意義についてはなお未確定のところがある。また、手技の習熟が実施の前提条件である。

衛星病巣やin-transit転移がある場合は、中樞側をさらに広く切除する（症例によってはsubtotal integumentectomyの施行も考慮されるが、その評価は確定されていない）。

N2c: リンパ節転移を伴わない衛星転移またはin-transit転移。

β) を3クール追加したが、術後42ヶ月で肺転移が出現、6ヶ月後に腫瘍死した。原発巣切除時の両腋窩センチネルリンパ節生検は陰性で、再発時も所属リンパ節転移は見られず、血行性転移と考えられた。

E stage 3におけるインターフェロン維持療法別の予後

我が国では stage 3 の治療は、原発巣の切除と根治的リンパ節郭清を行った後に、術後補助療法として DAVferon 療法 (DTIC + ACNU + VCR + IFN-β) を5～6クールを施行し、それらが終了すると維持療法として2～4週おきに少なくとも2～3年間、IFN-β 300万単位/回の術創部皮内局注が推奨されている^{2,5)}。

(表3) われわれの施設では基本的に月1回の維持療法の施行を勧め、術後3年以後は患者の希望に沿って、継続するかどうか、投与間隔をあけるかどうかを決定している。当院での stage 3 症例生存率を、インターフェロン維持療法有無で生存率を Kaplan-Meier 法で計算

したところ、5年時において、維持療法ありで100% (n=6)、なしで14.6% (n=8) と際立った違いを見せた。しかし、患者それぞれを見てみると、維持療法を施行できなかった症例は、高齢や合併症などを理由に、患者や家族の拒否によって、根治的リンパ節郭清や術後化学療法が行われなかったり、定期的通院が難しかった例が多かった。一方、維持療法ありの群は、全身状態良好で治療意欲が有り、定型的治療とその後の維持療法のために毎月の通院が可能な症例が集まる傾向があり、生存率の差が維持療法の有効性を単純に示すとは考えられない。現在、月1回の維持療法有効性は確認されていない⁵⁾。使用されている IFN β は、投与された局所からリンパ管を通り、所属リンパ節領域でのより強い効果を発揮しながらも、全身性の副作用が非常に少ないとされる⁷⁾。当科でも一度開始できた症例では脱落例はなかった。症例数を増やししながら今後の解析に期待したい。最近、海外では polyethylene glycol (PEG) 化した Interferon (IFN) α を使用した大規模ランダ

ム化比較試験が行われ、stage 3 の無病生存期間の延長についてその有効性が示された⁶⁾。現在我が国の多施設で行われている IFN β の臨床治験は、ランダム化されたものではなく、また、PEG 化 IFN α の治験は行われていない。

F センチネルリンパ節生検

センチネルリンパ節生検については、これまで当科ではその適応基準も曖昧で、また色素法で施行していたため同定率も高いとは言えなかった。すでに海外における大規模な多施設ランダム化試験の結果が発表されており、センチネルリンパ節生検を行って陽性例のみ根治的リンパ節郭清を施行とする群と、経過観察のみとし、臨床的にリンパ節転移が明らかとなった時点で根治的リンパ節郭清を行う群との間の生存率に、残念ながら有意差は証明されなかった^{8,9)}。しかし、この手技により、予防的リンパ節郭清による患者負担を軽減しながら、術前検査では発見できないリンパ節への微小転移を病理学的に診断し、UICC/AJCC 分類の病理病期分類が可能になる。それにより、患者の予後をより正確に予測することができ、術後の経過観察の仕方や術後補助療法決定に際しても重要な情報が得られ、更に、根治的リンパ節郭清の必要性の有無を何年にもわたって評価され続ける心理的負担を軽減できる¹⁰⁾。病理学的な検索が行われないうまま、臨床的に所属リンパ節転移がみつからず N0 と判定されていた症例は、センチネルリンパ節生検で微小転移が証明さ N1a と診断されることで、stage 2 から stage 3 へと判断が変化する可能性があり、そのことが今後の統計結果に影響を与えることもありえる。しかし、N1a の臨床的意義はまだ不明確で、その後自然治癒している症例の存在も示唆されている⁹⁾。現在、センチネルリンパ節生検による微小転移陽性例を、即時に根治的リンパ節郭清を行う群と経過観察を行う群に分けて比較するランダム化試験が海外で進行中でありその結果が待たれる。

IV. 最後に

悪性黒色腫は、今回の統計でもわかる通り、早期症例では予後はよいが、浸潤が始まれば Stage 1 であっても腫瘍死の可能性はゼロではない。NM 型以外の病型では、表皮内水平方向への増殖が長期にわたることが多く、表皮内にとどまる stage 0 の間に治療が行われれば転移の可能性はなく、容易に治療可能である。今後の課題として、一般に向けて簡便なスクリーニング法の啓発を行うことで、より早期来院を促し進行例の減少をはかる必要がある。また、不幸にして進行期と診断された場合は、有効な治療法が未だに少ない現在、画一的な治療に陥ることなく、個々の患者の持つ背景を充分考慮した上で正確な情報と幅広い選択肢を示し、患者に寄り添った医療を行いたいと考える。

文献

- 1) 梅本尚可, 小堀洋一, 近藤正孝, 他: 自治医大皮膚科における悪性黒色腫の統計的検討. 自治医大紀要 16: 103-110, 1993.
- 2) 日本皮膚悪性腫瘍学会編: 皮膚悪性腫瘍取り扱い規約 (第一版) 金原出版, 2002, pp16-37.
- 3) 柳井久枝: 4 Steps エクセル統計 (第二版) オーエムエス出版, 2008, pp 239-248
- 4) 斎田俊明: 悪性黒色腫. 最新皮膚科学大系 11 (玉置邦彦編), 中山書店, 2002, pp226-246
- 5) 日本皮膚悪性腫瘍学会編: 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン (第一版) 金原出版, 2007, pp 2-39.
- 6) Eggermont AM et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 372: 117-26, 2008.
- 7) 山本明史, 鷲見 烈, 加藤 優, 他: 悪性黒色腫患者における局注 IFN-beta のリンパ移行性について. *Skin cancer* 1: 47-53, 1986.
- 8) Morton DL et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J*

Med 355 : 1307-1317, 2006.

- 9) Rosenberg SA. Why perform sentinel-lymph-node biopsy in patients with melanoma? Nature Clinical Practice Oncology 5 : 1, 2008.
- 10) Morton DL et al. The rationale for sentinel-node biopsy in primary melanoma. Nature Clinical Practice Oncology 5 : 510-511, 2008.

A statistical study of 121 patients with melanoma treated at Jichi Medical University Hospital between 1998 and 2008

Satoru Murata¹⁾, Hideto Yokokura¹⁾, Tomokazu Masuda¹⁾, Etsuko Fujita¹⁾,
Yuichi Ikeda¹⁾, Yumiko Koike¹⁾, Yoshiko Taguchi¹⁾, Koji Wakatabi¹⁾,
Hiroshi Onda¹⁾, Satomi Hosoda¹⁾, Yuka Takatsuka¹⁾, Aya Tatsuta¹⁾,
Atsuko Sato¹⁾, Masahiko Oyama¹⁾, Mitsuo Fujimoto¹⁾, Tomoharu Kiyosawa^{1, 2)},
Tomoko Yamada¹⁾, Mayumi Komine¹⁾, Hidemi Nakagawa^{1, 3)}, and Mamitaro Ohtsuki¹⁾

Abstract

A total of 121 patients (54 males and 67 females) with melanoma were treated and their records reviewed in the Department of Dermatology at Jichi Medical University Hospital between 1998 and 2008. Patients' age distribution ranged from 70 to 79 for females and from 60 to 69 years for males. The number of early-stage cases of melanoma in this study increased in comparison to a study previously reported by Umemoto *et al.* at Jichi Medical University Hospital between 1977 and 1992. Acral lentiginous melanoma accounted for 44.6% of cases, lentigo maligna melanoma for 10.7%, superficial spreading melanoma for 20.7%, and nodular melanoma for 19.8%. The five-year survival rates for stage- I, II and III cases were 93.3%, 82.6% and 39.4%, respectively. The survival rate for stage-IV cases was 14.8% at 30 months.

Key words: malignant melanoma; statistical study; sentinel node biopsy; interferon

1) Department of Dermatology, Jichi Medical University

2) Department Plastic and Reconstructive Surgery, National Defense Medical College

3) Department of Dermatology, Jikei University School of Medicine