シンポジウム

メラノーマの新しい診断, 治療法

メラノーマの診断と治療
—最近のトピックス—

齋田 俊明*

Summary

Recent advances in the diagnosis and treatment of malignant melanoma were described in this review. Two newly developed instruments surely increase diagnostic accuracy and preoperative evaluation of primary lesions of malignant melanoma. One is epiluminescence microscopy using a dermatoscope or a videomicroscope, which gives us magnified features of various kinds of pigmented skin lesions. The other is high frequency sonography, which gives us information about tumor thickness of the primary lesions, the most important prognostic factor. Regarding treatment of melanoma, the concept of sentinel node biopsy may have great impact on the issues of elective lymph node dissection. Significance of interferon as a postoperative adjuvant therapy for high-risk patients was discussed. Recent data on the effects of the combination chemotherapy including tamoxifen and sequential biochemotherapy using IL-2 and interferon were briefly reviewed. Finally, several types of new treatment such as immuno-gene therapy based on the development of molecular biology was discussed.

Key words : Malignant melanoma, Diagnosis and treatment, Recent advances, New concept

はじめに

メラノーマは極めて転移を生じやすい, 悪性度の高い腫瘍であるので, 正確な診断と適切な治療が強く望まれる。本稿ではメラノーマの診断と治療をめぐる最近の進歩を報告するとともに, 今後の展望について概観してみる。

1. 診断法の進歩

メラノーマの診断に関しては, 早期病変の概念の確立などもあり, 臨床, 組織診断につき近年, 大きな進歩がみられた。診断基準が明確化され, 早期検出に有用な臨床指針も提示されている。また最近, メラノーマの診断に寄与する診断機器も大きく進歩している。

* Toshiaki SAIDA : 信州大学皮膚科学教室

1) 臨床診断の技術革新

皮疹表面に鉋物油などを塗布して強い光を照射すると、角層などでの乱反射が防止され、表皮全層から真皮上層部にかけてのメラニンやヘモジデリン等の色素の分布パターンを明瞭に認識できる。これをダーマトスコプ（10倍に拡大する光学機器）や videomicroscope（100倍程度まで拡大できる電子機器）を用いて拡大、観察する診断法を epiluminescence microscopy (ELM) という。ELM は色素沈着をきたす疾患の診断に威力を発揮する。日常診療で診断機器をほとんど使用しない皮膚科の診療に今後、大きなインパクトを与える診断法であると思われる。

日本人のメラノーマの最好発部位は足底であ

図1.

足底の悪性黒色腫色素斑部の videomicroscope による ELM 所見（50倍拡大像）。皮丘部に色素沈着が目立つ parallel ridge pattern が認められる

る。足底には良性の色素細胞母斑も頻繁にみられ、また black heel のような出血に起因する色素沈着も時にみられ、メラノーマとの鑑別が問題になる。そこで我々は videomicroscope を用い、足底の多数の色素性病変の ELM 所見を検討してみた。興味深いことに、足底のメラノーマ（主として ALM タイプ）の色素斑部では不整でび慢性の色素沈着とともに、とくに皮丘部に強い色素沈着が見出された。parallel ridge pattern (PRP) と名付けたこの独特な色素沈着は足底のメラノーマの早期病変である melanoma *in situ* (MM *in situ*) においても高率に見出され、その診断確定に役立つことが明らかにされた（図1）¹⁾。これに対し、良性の色素細胞母斑では皮溝部に強い色素沈着（parallel furrow pattern）がみられることが多い（表1）。また、母斑では fibrillar pattern と名付けた独特な色素沈着もかなりの頻度で認められた。fibrillar pattern はメラノーマの色素斑部のごく一部や MM *in situ* でも時に見出されることがある。black heel のような出血に由来する色素沈着は辺縁平滑で境界明瞭な赤黒色の色素沈着としてみられ、この特徴的な ELM 所見のみで診断を確定できる²⁾。

ELM の色素性病変の診断における有用性に関しては欧米からも多くの発表があり、カラーアトラスも出版されている³⁾。一部ではこの ELM 所見をコンピューターで解析し、自動診断法を開発しようとする動きもみられ、今後の発展が期待される。

表1. 足底メラノサイト系病変の videomicroscope による拡大像の所見

ELM*所見	Malignant Melanoma 色素斑部(16 病巣)	Melanoma In Situ (6 病巣)	色素細胞母斑 (72 病巣)
Parallel ridge pattern	15 (94%)	5 (83%)	0
Fibrillar pattern	7 (44%)	1 (17%)	10 (14%)
Parallel furrow pattern**	4 (25%)*	0	53 (74%)

* epiluminescence microscopy

** Parallel furrow patternの亜型と考えられるlattice-like patternも含む

*** 病巣内のごく一部にのみ見出された

2) Tumor thickness の非侵襲的術前計測法

メラノーマの最も重要な予後因子は tumor thickness であり、UICC の T 分類はこれによって定義されている。現在、原発巣の切除範囲もこの tumor thickness を基準にして決められている。しかし真の tumor thickness は原発巣切除後の組織標本によらなければ計測できない。この tumor thickness を術前に評価する方法として最近、MRI と高周波エコー（15~30MHz）が利用され、有用なことが明らかにされた⁴⁾。無侵襲な検査法であるので、術前に切除範囲などの治療方針を決定する上で大きな役割を果たすものと思われる。今後、組織学的な tumor thickness との相関をさらに多数例について解析し、これらの評価法の信頼度を高めることが望まれる。

2. 治療法の新たな展開

メラノーマの治療法に関しては 1997 年に岡山市で開催された日皮会総会のシンポジウムで本邦におけるメラノーマの取り扱い基準の草案が提出され、「メラノーマ：診断と治療の手引き」（斎田，山本編）と題する小冊子としてまとめられ、配布された⁵⁾。今回の日本皮膚悪性腫瘍学会（1998 年，横浜市）のシンポジウム「メラノーマ治療の新展開」では、その後の展開と新たな方向性を展望することに主眼が置かれた。その際の発表内容についてはそれぞれのシンポジストによる論文が本誌に掲載される予定であるので、ここではオーガナイザーの一人として気付いた点やトピックスなどを取り上げて解説する。

1) Sentinel node biopsy

予防的リンパ節郭清を行うか否かはメラノーマの治療に関する大きな論争点のひとつである。本邦では原発巣の tumor thickness が 3mm 以上のものと表面に潰瘍化を伴っているものについては原則として予防的郭清を実施する、という方針が出されている。しかし、その根拠は

経験的なものであり、prospective randomized trial によって有用性が確認されたものではない。WHO 研究グループによる四肢原発の病期 I，II のメラノーマについての randomized trial では、予防的郭清群と非郭清群との間に有意な予後の差は認められなかった。他方、Balch らは最近、tumor thickness が 1.0~4.0mm の患者における randomized trial の結果、全症例については予防的郭清群と非郭清群との間に有意差は認められなかったが、60 歳以下の患者に限ると郭清群の予後が有意によく、とくに tumor thickness が 1~2mm の群で予後の差が顕著であった、と報告している⁶⁾。この報告に対しては、しかし、統計処理上の問題点も指摘されている⁷⁾。患者の QOL や cost/benefit も考慮すれば、一律的な予防的郭清の実施は妥当ではないという意見が出るのは当然のことなのである。

予防的リンパ郭清に関する議論の解決に役立つと期待されるのが、sentinel node biopsy の考え方である。これは、ある部位からのリンパは所属リンパ節領域内の特定のリンパ節（sentinel node）へ流入すると考えるものである。転移がおこる場合もまずこのリンパ節へ転移し、その後に周囲のリンパ節に広がるものと考えられる。原発巣の手術時にパテントブルーやイソズルフアンブルー等の色素を原発巣周辺に局注すると、最初に青く染まる sentinel node が同定される。そこでこれを摘出して組織学的に検索し、ここに転移がなければ郭清は行わず、転移があれば郭清を実施する⁸⁾。生体色素の代わりに^{99m}Tc-sulfur colloid などを用いて sentinel node を検出する方法も提案されている。大変に興味深い考え方と方法論であり、今後、本邦でも追試が望まれる。現在、米国で本法の有用性について多施設共同試験が開始されている。

2) 術後補助療法の意義

根治術を一応は施行したが、再発、転移を生じる危険性が高いと判断される病期 III のような

メラノーマの場合、術後に何らかの補助療法を施行することが望まれる。しかし、はっきりした有用性が確認された補助療法はほとんど存在しないのが現状である。WHO 研究グループによる IFN α （300 万単位、週 3 回）の長期投与（3 年間）も生存曲線の有意な上昇をもたらさなかったという。

本邦では DAV Feron 療法が術後補助療法として頻用されており、山本らの集計によれば病期Ⅲにおいて 5 年生存率に有意な改善がみられたという（DAV Feron 群 65.1%, DAV 単独群 46.2%）⁹⁾。対象が historical control ではあるが、多施設共同の多数例の成績であり、信頼の置けるデータと思われる。この治療法の特徴は IFN β を術創部に局注するという点にあると考えられる。IFN β は血中への移行が悪く、したがって高濃度でリンパ行性に所属リンパ節領域に達する。IFN β には腫瘍細胞増殖抑制作用や免疫賦活作用とともに転移抑制作用もあることが報告されているので、DAV Feron 療法が原発巣部から所属リンパ節領域に至る領域におけるメラノーマの再発防止に役立っている可能性が考えられる。

術後補助療法に関し、もう一つ注目される報告が最近なされた。米国からの報告であって、多施設共同試験の結果、IFN α 大量投与（2000 万単位 /m² を連日静注で 1 ヶ月間投与後に 1000 万単位 /m² を週 3 回皮下注を 1 年間継続）が T4 と N1 のメラノーマ患者の生存期間を有意に延長したという（disease free survival が 1 年から 1.7 年へ、overall survival が 2.8 年から 3.8 年へ延長）¹⁰⁾。この治療法を米国 FDA も承認したと報じられているが、患者の身体的、経済的負担を考えると、この程度の生存期間延長の意味をどう評価するか、まだ問題が残されているように思われる。

3) 進行期症例の治療

遠隔転移を生じた進行期のメラノーマに有効な治療法はほとんど存在しない。転移が少数個で切除可能な臓器の場合には外科的摘出も考え

られる。肝転移に CDDP の動注を行って延命効果と患者の QOL の改善に役立ったという報告もある。しかし、いずれも姑息的な治療である。

遠隔転移の治療にはまず全身的な化学療法を考えるべきであるが、メラノーマに対しては単剤では勿論、併用療法でも有用な抗癌剤はほとんど存在しない。DTIC がもっとも有用とされるが、奏効率は高々 20% 程度であり、完全寛解は稀で、長期生存はほとんど望めない。BCNU, CDDP, DTIC の併用に抗エストロゲン剤の tamoxifen を組み合わせる治療法が注目されたが、最近の randomized trial では tamoxifen を併用しても治療成績の有意な向上は認められなかったと報告されている¹¹⁾。また、CDDP に BRM(IL-2 と IFN α) を併用する biochemotherapy で高い奏効率が得られ、完全寛解が 10% 前後にみられ、長期生存例も 5% 程度みられたという報告があり、注目される¹²⁾。我々はマウスメラノーマの系でこのような併用療法に有意な相乗効果が認められることを確認している。今後、臨床的な追試とともに併用療法の作用機序の解析が必要と思われる。

4) 新概念の治療法

停滞している進行期メラノーマの治療法に突破口を開くためには、新しい概念や技術を導入した治療法の開発が待たれる。遺伝子治療、免疫遺伝子治療などの研究が進展しており、我々も IFN β 遺伝子の導入がヒトメラノーマ細胞の増殖をほぼ完全に抑制することを見出している。また、河上らはヒトのメラノーマ細胞を特異的に認識する CTL クローンを多数樹立し、その認識抗原の性状と HLA 分子に結合して T 細胞に認識されるペプチドを明らかにした¹³⁾。腫瘍免疫学における画期的な業績といえる。現在、日本人に多い HLA-A24 などに高親和性のメラノーマ抗原ペプチドの同定とそれを用いる免疫遺伝子治療の開発をめざして研究が進められている。チューリッヒのグループにより最近、患者末梢血の樹状細胞を *in vitro* でメラノーマ抗原ペプチドなどで刺激、増殖させた後、患

者のリンパ節へ注入する方法で高い臨床効果が認められたとの報告がなされ、注目される¹⁴⁾。

また、Ferroneらはメラノーマ関連抗原 HMW-MAAにつき、抗イディオタイプ抗体の臨床効果を検討するとともに、scFv (single chaine variable fragment) ファージ抗体を作製し、精力的な研究を進めている¹⁵⁾。メラノーマでは HLA 分子の発現低下が高率にみられるので、HLA に拘束される CTL 療法のみでなく、抗体類を用いる治療法の研究も大きな意義を有するものと考えられる。さらにまた、メラノーマ細胞の持つ特異的な酵素であるチロシナーゼで活性化されて細胞毒性を発揮する 4-S-cysteaminyphenol などを利用する治療法の研究も進められており、*in vitro* や動物実験で効果が認められている¹⁶⁾。

以上に述べた新たな治療法はそれぞれになお解決しなければならない問題点を抱えてはいるが、今後の発展が大いに期待される分野である。

おわりに

メラノーマについては臨床的、組織学的な診断精度がかなり向上し、早期病変の概念も明確にされ、治療成績の向上に役立っている。しかし、進行期症例に対しては今なおほとんどなす術がない、というのが現況である。今後、新薬の開発や新概念に基づいた治療法の進展が望まれる。その際に、randomized trial を行えるような臨床研究グループを本邦でも確立し、有望な治療法について科学的根拠に裏付けられた結論を出せるよう、体制を整えることが強く望まれる。

文 献

- 1) Oguchi, S., Saida, T., Koganehira, Y., et al. : Characteristic epiluminescent microscopic features of early malignant melanoma on glabrous skin. Arch. Dermatol., 134 : 563-568, 1998.
- 2) Saida, T., Oguchi, S., Ishihara, Y. : In vivo observation of magnified features of pigmented lesions on volar skin using video macrocope. Arch. Dermatol., 131 : 298-304, 1995.
- 3) Stolz, W., Braun-Falco, O., Bilek, P., et al. : Color Atlas of Dermatoscopy. Blackwell Science, Oxford, 1993.
- 4) Krahn, G., Gottlober, P., Sander, C., et al. : Dermatoscopy and high frequency sonography : Two useful non-invasive methods to increase preoperative diagnostic accuracy in pigmented skin lesions. Pigment Cell Res, 11 : 151-154, 1998.
- 5) 斎田俊明, 山本明史 : メラノーマ : 診断と治療の手引き. 第 96 回日本皮膚科学会総会事務局 (岡山大学皮膚科), 1997.
- 6) Balch, C. M., Soong, S., Bartolucci, A. A., et al. : Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. Ann. Surg., 224 : 255-266, 1996.
- 7) Piepkorn, M., Weinstock, M. A., Barnhill, R. L. : Theoretical and empirical arguments in relation to elective node dissection for melanoma. Arch. Dermatol., 133 : 995-1002, 1997.
- 8) Morton, D. L., Wen, D. R., Wong, J. H., et al. : Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch. Surg., 127 : 392-399, 1992.
- 9) Yamamoto, A., Ishihara, K. : Clinical study of DAV+IFN β therapy for malignant melanoma, Int J. Immunother., 12 : 73-78, 1996.
- 10) Kirkwood, J. M., Strawderman, M. H., Ernstoff, M. S., et al. : Interferon α -2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma. J. Clin. Oncol., 14 : 7-17, 1996.
- 11) Rusthoven, J. J., Quirt, I. C., Iscoe, N. A., et al. : Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. J. Clin. Oncol., 14 : 2083-2090, 1996.
- 12) Khayat, D., Borel, C., Tourani, T., et al. : Sequential chemioimmunotherapy with cisplatin, interleukin-2, and interferon α -2a for metastatic melanoma. J. Clin. Oncol., 11 : 2173-2180, 1993.
- 13) Kawakami, Y., Rosenberg, S. A. : Immunology of human melanoma antigens MART-1 and gp100 and their use for immune-gene therapy. Int Rev

- Immunol, 14 : 173-192, 1997.
- 14) Nestle, F. O., Alijagic, S., Gillet, M., et al. :
Vaccination of melanoma patients with peptide-
or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nature*
Med, 4 : 328-332, 1998.
- 15) Mittelman, A., Wang, X., Matsumoto, K., et al. :
Antiidiotypic response and clinical course of the
disease in patients with malignant melanoma
immunized with mouse antiidiotypic monoclonal
antibody MK2-23. *Hybridoma*, 14 : 175-181, 1995.
- 16) Inoue, S., Hasegawa, K., Wakamatsu, K., Ito, S. :
Comparison of antimelanoma effects of 4-S-
cysteaminyphenol and its homologues. *Mela-*
noma Res, 8 : 105-112, 1998.