シンポジウム S4-5

Early malignant melanoma

Early malignant melanoma, 診断と治療

川端 康浩*

Early malignant melanoma, diagnosis and treatment

Yasuhiro Kawabata *

* *Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo*

The incidence of malignant melanoma has increased recently but its prognosis has improved throughout the world, including Japan. The reason for this might be due to advances in intensive treatment and early diagnosis. However, it is still true that advanced malignant melanoma is usually incurable. Correct diagnosis of early malignant melanoma is very important because the prognosis and the treatment are quite different from those of an advanced case. But it is often difficult to differentiate with the naked eye early malignant melanoma from a benign pigmented lesion like a melanocytic nevus. Recent technical advances in dermoscopy (epiluminescence microscopy) have contributed to the early and correct diagnosis of malignant melanoma, allowing us to evaluate the structure of the surface profiles of pigmented skin lesions in detail. In this report I emphasized that early diagnosis was very beneficial for the treatment of malignant melanoma. [*Skin Cancer (Japan)* 2001 ; 16 : 211-221]

Key words : Early malignant melanoma, Dermoscopy, Early diagnosis and treatment

はじめに

近年、悪性黒色腫の発生率は世界的に増加傾向にあるにもかかわらず、その予後はむしろ改

* 東京大学皮膚科学教室

善されてきている。その主たる原因のひとつとして早期発見例の増加があげられるだろう。悪性黒色腫は他の悪性腫瘍に比べて、比較的若年者に多いうえに、進行例の生命予後が非常に悪い¹⁾ため、早期発見・早期治療の重要性はいつそうである。また、悪性黒色腫は主に皮膚に原発する悪性腫瘍なので、早期発見は十分に可能であり、これの早期診断のために診断能力の向上と社会の啓蒙に努めるのは、我々皮膚科医の責務である¹⁾。

最近、病変部を拡大するとともに皮膚表面に強い光源をあて、表面の透光性を増加させて真皮上層程度までの色素沈着の様子を観察できる機器 (Dermoscopy) が開発され、色素性病変、特に悪性黒色腫の診断に臨床応用されてきている。悪性黒色腫の発生は、まず表皮・真皮境界部における異型メラノサイトの増殖とそれに伴うメラニン色素の増強として始まるので、Dermoscopy はその早期診断に重要な役割を果たす²⁾³⁾。この診断手技は欧米に比べると、本邦では未だ十分に検討されているとはいえないし、普及度も今ひとつである。

今回、Dermoscopy を用いた early malignant melanoma とその鑑別疾患の診断例を供覧し、また、早期例と進行例の治療・経過を比較することによって、early malignant melanoma の診断の重要性について考えてみたい。

図 1. 診断症例 1, 臨床像

診 断

症例 1 : 44 歳, 男性。2 年前に気付いた右鎖骨部の黒色斑が徐々に増大してきた。現症は 26 × 15mm のわずかに隆起する黒色局面 (図 1)。

Dermoscopy 所見 : 不規則な pigment network を認め、辺縁では streaks, pseudopods がみられ、内部では whitish veil が散在している (図 2)。

臨床診断 : Superficial Spreading Melanoma (SSM)

組織診断 : SSM (図 3)

症例 2 : 29 歳, 男性。小学生の頃より存在した左下腿の黒色斑が 21 歳頃から拡大し、出血してきた。現症は 37 × 23mm, 表面粗造な扁平隆起性局面 (図 4)。

Dermoscopy 所見 : 隆起部では、whitish veil で被われ、black globule を伴う顆粒状変化を認める (図 5)。辺縁部は色調の不均一な淡い diffuse pigmentation と honey comb 様の不規則な pigment network を認める (図 6)。

臨床診断 : malignant melanoma

組織診断 : (verrucous) malignant melanoma (図 7, 8)

コメント : Dermoscopy における顆粒状変化は組織における過角化、表皮の乳頭腫状増殖を反映しているものと考えられ、脂漏性角化症な

図 2. 診断症例 1, Dermoscopy 所見

図3. 診断症例1, 組織像
表皮内および真皮上層に異型メラノサイトが
孤立性ないし胞巣を形成して増殖している

図4. 診断症例2, 臨床像

図5. 診断症例2, Dermoscopy 所見 (図4 * の部
分)

図6. 診断症例2, Dermoscopy 所見 (図4 ***
の部分)

図7. 診断症例2, 組織像 (弱拡大)
メラニン塊や凝血塊を含む著明な角質増殖を
伴った表皮肥厚を認め, 腫瘍細胞は真皮中層
まで浸潤している

図8. 診断症例2, 組織像 (強拡大)
病変の中央部では萎縮した表皮から乳頭下層
にかけて類上皮様黒色腫細胞が連続性に増殖
している

どの色素性上皮系腫瘍との鑑別を有する。淡褐色斑の部分は spontaneous regression をおこしたものと考えられる。

症例3：72歳，女性。約5年前に右下腿の黒色調でやや隆起する皮疹に気付いた。大きさは7.8×7.3mm，自覚症状なし（図9）。

Dermoscopy（ビデオマイクロスコープ）所見：濃淡差のある黒褐色調のdiffuse pigmentationで，辺縁ではstreaksやradial streaming, peripheral dots様の所見がみらるが，明らかなpigment networkは認められない（図10，11）。

臨床診断：SSM *in situ*

組織診断：Bowen病（図12）

図9．診断症例3，臨床像

コメント：臨床上の黒色調はメラノファージや腫瘍内のpigment blockadeによるものだったと考えられる。

症例4：51歳，女性。8ヵ月前に右第I趾の爪甲外側が黒色に変色しているのに気付いた。初診時，爪甲外側が黒色，一部緑色に変色し，側爪郭から指尖部にかけても色素沈着を認めたが，抗生物質の内服，外用にて爪甲の緑色変化は消退した（図13）。

Dermoscopy 所見（抗生物質による治療後の側爪郭部）：爪床は一様に黒色を呈し，structureless areaをはさんで，Hutchinson signの部分は皮丘優位の色素沈着（parallel ridge pattern）を認める（図14）。

図10．診断症例3，Dermoscopy（ビデオマイクロスコープ，20倍）所見

図11．診断症例3，Dermoscopy（ビデオマイクロスコープ，50倍）所見（辺縁）

図12．診断症例3，組織像
肥厚した表皮内に異型ケラチノサイトが増殖しており，核分裂像，clumping cellを多数認める

臨床診断：爪部悪性黒色腫

組織診断：爪部悪性黒色腫（図 15）

コメント：爪部悪性黒色腫と爪部母斑細胞母斑の鑑別には指尖部の色素沈着の Dermoscopy による観察が有用である。悪性黒色腫では色調

図13. 診断症例 4，臨床像

図14. 診断症例 4，Dermoscopy 所見（抗生物質内服後，指尖部から側爪郭部）

図16. 診断症例 5，臨床像

の不均一な parallel ridge pattern やびまん性色素沈着を呈するのに対し，母斑細胞母斑では規則的な fibrillar/filamentous pattern を呈する。また，症例 4 の爪甲の緑色変化は緑膿菌の二次感染による green nail と考えられた。

症例 5：31 歳，女性。幼小児期より右足底に色素斑が存在した。増大傾向があるか否かは不明（図 16）。

Dermoscopy 所見：皮溝に沿った色素沈着を所々に認めるが，全体的に色調に濃淡差のある diffuse pigmentation である（図 17）。

組織所見：母斑細胞と思われる細胞が表皮基底層と真皮内に小胞巣を形成し，また，汗管に沿って増殖している部分もみられた（複合型母斑細胞母斑？，図 18，19）。しかし，他部位では不規則形の腫瘍胞巣と孤立性増殖が混在し，malignant melanoma *in situ* を思わせる所見もみ

図15. 診断症例 4，組織像
異型メラノサイトが主に個別性に表皮内に増殖し，一部で真皮に滴落していた

図17. 診断症例 5，Dermoscopy 所見

図18. 診断症例 5, 組織像 1
表皮基底層, 真皮上層の母斑細胞の増殖

図19. 診断症例 5, 組織像 2
腫瘍細胞の汗管に沿った増殖

図20. 診断症例 5, 組織像 3
表皮における異型メラノサイトの孤立性増殖
および胞巣形成

られた (図 20)。

コメント：Dermoscopy 所見は線状色素沈着を基本とする規則的なパターンを逸脱しているが、これをあえて良性の miscellaneous pattern ととるか、もっと積極的に悪性のものとするかは議論が分かれて然るべきである。組織学的にも母斑細胞母斑と悪性黒色腫とが混在しているような所見が認められた。ただし、対応は

early malignant melanoma に準じて扱うべきであろう。

以上の症例 1～5 については第 17 回日本皮膚悪性腫瘍学会にて Dermoscopy 診断クイズとして供覧した。

治 療

悪性黒色腫の治療では、局所の切除のみで根治可能なのは stage I のみで、stage II III では局所の切除に加えて所属リンパ節郭清、化学療法、BRM 療法をくみあわせた治療が行われ、stage IV では、さらに集学的な治療が行れる⁴⁾。しかし、stage 別に悪性黒色腫の生命予後をみると (図 21), stage I と stage II III IV の生存率の差は歴然としており⁵⁾、集学的治療の進歩にもかかわらず、悪性黒色腫の治療において根治をめざすには早期発見、早期治療しかないといっても過言ではない。

それでは、局所の切除という点において、early malignant melanoma では、病変辺縁よりどのくらい離して、どのレベルで切除すれば十分なのだろうか。深さのレベルに関しては、early malignant melanoma は主に表皮内から真

皮乳頭層で異型メラノサイトが増殖している状態なので、脂肪層ないしその下層で切除すれば十分な safety margin を確保したことになる。また、このレベルでの切除は手術操作自体も非常にやりやすく、実際の手術手技という点においても好都合である。また、切除範囲に関しては、色素斑の辺縁より 5~10mm 離せば十分であるというコンセンサスが得られつつあるようである⁶⁾。むしろ、問題なのは色素斑の辺縁を如何にしっかりと見極めるかということである。この点では外陰 Paget 病の切除範囲の決定と類似している。

SSM の場合、辺縁は案外、境界明瞭なので、切除範囲の設定に迷うことは少ない。lentigo maligna も同様に境界明瞭であるが、この場合、濃い色素斑の周囲にみられることがある淡い茶褐色色素斑も lentigo maligna であることをしっかり

図21. 悪性黒色腫の病型別累積生存率（既治療例＋未治療例）文献⁵⁾より

図22. 治療症例 1, 上背部の SSM *in situ*

認識する必要がある。最も辺縁の同定に苦慮するのは Acral Lentiginous Melanoma (ALM) で、早期中の早期のケースでは辺縁の色素沈着が淡く、しっかり同定できないことがある（組織学的にも ALM *in situ* では辺縁に異型メラノサイトの孤立性増殖がパラパラとみられることが多い）。このような場合は safety margin 5~10mm ということに固執せず、もっと広めの切除範囲を設定してもよいだろう。足底の early malignant melanoma の場合、切除後の再建は土踏まずを患皮部とした植皮によることが多いので、多少広めに切除しても、土踏まずの大きさを越えなければ、患者への手術侵襲という点においては特に支障はない。

悪性黒色腫の予後の改善には治療技術の進歩や治療薬の開発ばかりでなく、診断能力・技術の進歩も重要な役割を果たす。dermoscopy はその早期診断のための有力な武器になることは間違いない。自験例にも示したように（図 22~42）、悪性黒色腫では早期例と進行例の経過の差はあまりに大きい。今後も我々皮膚科医は早期診断のために診断能力の向上と社会の啓蒙に努めていく必要があると思う。

図23. 治療症例 1, 病変の辺縁から 1cm 離して切除し、全層植皮で被覆
術後 6 年の臨床像、再発・転移なし

図24. 治療症例 2, 膝脛上部のSSM
鳩卵大の腫瘤を形成し, 周囲に脱色素斑を認める (サットン現象)

図26. 治療症例 2, 術後6ヵ月の臨床像

図28. 治療症例 3, 左下顎の lentigo maligna

図25. 治療症例 2, 病変部から鼠径リンパ節まで
en block に郭清した

図27. 治療症例 2, 術後1年の胸部CT像 (肺転移)

図29. 治療症例 3, 辺縁より1cm離して, 切除し,
耳前部からの全層植皮で被覆した. 術後5年
の臨床像. 再発・転移なし

図30. 治療症例4, 右頬部の lentigo maligna melanoma. 外側の淡い茶褐色斑も組織学的に malignant melanoma *in situ* であった

図31. 治療症例4, 辺縁より十分はなしてエスティック・サブユニットに従って, 病変を切除し, 前胸部から全層植皮で被覆した. 術後5年の臨床像. 再発・転移なし

図32. 治療症例5, 右拇趾球部の ALM *in situ*

図33. 治療症例5, 辺縁の境界が明瞭な部分からは1cm, 不明瞭な部分からは1.5cm離して切除し, 土踏まずからの全層植皮で被覆し, 土踏まずには大腿から分層植皮を行った

図34. 治療症例5, 術後3年の臨床像
拇趾球部の植皮は荷重に耐え, 胼胝などの形成もない. 再発・転移なし

図35. 治療症例6, 手掌に巨大な腫瘤を形成した malignant melanoma

図36. 治療症例6, 腹部CT像(肝転移)

図37. 治療症例6, QOLの向上のため, 腫瘍の切除, 植皮のみを行った. 術後約6ヵ月で永眠された

図38. 治療症例7, 左拇指爪部の malignant melanoma *in situ*
爪甲全体の色素線条と指尖部の色素沈着 (Hutchinson 徴候) を認める

図39. 治療症例7, 爪母, 爪床, 爪郭部皮膚, 指尖部皮膚を一塊に切除し, 分層植皮を行った. 術後7年再発, 転移なし

図40. 治療症例8, 左母趾爪部の malignant melanoma, 進行例. 爪甲は脱落している

図41. 治療症例8, 原発巣は左母趾切断術を行った

図42. 治療症例8, 左鼠径リンパ節郭清術を併せて行った

結 語

悪性黒色腫の治療において、現時点では早期診断・早期治療に勝る治療はない。

診断例については第17回日本皮膚悪性腫瘍学会, early malignant melanoma のシンポジスト, 鈴木正先生(埼玉医大), 原弘之先生(日本大学), 小口真司先生(信州大学), 下島博之先生(日本大学)および大原國章先生(虎の門,

会頭)より, 症例を供出して頂きました。深謝致します。

文 献

- 1) 川端康浩, 玉置邦彦: 皮膚悪性腫瘍の術前・術後の留意点—皮膚科医の視点から—. 日皮会誌, 110:1537-1542, 2000.
- 2) Soyer, H.P., Smolle, J., Hodl, S., et al.: Surface microscopy: a new approach to the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. Am. J. Dermatopathol., 11: 1-10, 1989.
- 3) Pehamberger, H., Binder, M., Steiner, A., et al.: In vivo epiluminescence microscopy-improvement of early diagnosis of melanoma. J. Invest Dermatol., 100(3): 356-362, 1993.
- 4) 石原和之: 第8章・悪性黒色腫<治療>治療指針, 末舛恵一, 石原和之, 編, 1版, メジカルビュー社, 東京, 1988, 128-129.
- 5) 石原和之, 斎田俊明, 山本明史: 悪性黒色腫(1987~1991年)の統計調査による疫学, 予後因子, 10年生存率. Skin Cancer, 15: 99-107, 2000.
- 6) 大原國章: 悪性黒色腫の診断・治療指針, 斎田俊明, 山本明史編, 1版, 金原出版, 東京, 2001, 79-82.