本邦における悪性黒色腫の統計：2006，2007 年度全国定点調査の集計

藤澤 康弘¹ 高橋 毅法¹ 山本 明史² 山崎 直也³
 斎田 俊明⁴ 石原 和之⁵ 大塚 藤男¹

¹ 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻皮膚病態医学分野, ² 埼玉医科大学国際医療センター皮膚科,

³ 国立がんセンター中央病院皮膚科, ⁴ 信州大学医学部皮膚科, ⁵ 皮膚がん予後統計調査研究所

要旨 日本皮膚悪性腫瘍学会に設置された皮膚悪性腫瘍予後統計調査委員会は定期的に全国約 160 施設にアンケートを行い、本邦における横断的な悪性黒色腫の発生状況の調査を行っている。2006，2007 年度の全国アンケートにより収集された 1053 例の悪性黒色腫症例の発生状況は、男女比：520 対 532，年齢：5 歳から 98 歳で平均 62.1 歳，病型：ALM 51.2%/NM 21.2%/SSM 16.2%/LMM 7.9%，TNM 病期：Tis 19.5%/Ⅰ期 24.6%/Ⅱ期 26.7%/Ⅲ期 20.5%/Ⅳ期 8.8%であった。本アンケートで得られた患者情報を様々な項目で分類し、直接予後に関係してくる原発巣の厚さやリンパ節への進展との関連についてどのような傾向が見られるか、統計学的手法を用いながら検討を加えた。これらの分析は悪性黒色腫の現状を把握し、治療指針を考える上で役立つと考えられる。

Statistics for malignant melanoma in Japan : A nationwide survey conducted during the calendar years 2006 2007

Yasuhiro FUJISAWA¹, Takenori TAKAHASHI¹, Akifumi YAMAMOTO², Naoya YAMAZAKI³, Toshiaki SAIDA⁴, Kazuyuki ISHIHARA⁵, Fujio OHTSUKA¹

Department of Dermatology¹, Graduate School of Comprehensive Human Sciences for Control of Pathological Processes, University of Tsukuba ; Department of Dermatology², Saitama Medical University International Medical Center ; Dermatology Division³, National Cancer Center Hospital ; Department of Dermatology⁴, Shinshu University School of Medicine ; The Institute for Analysis of Prognostic Skin Cancer⁵

The Prognosis and Statistical Investigation Committee of the Japanese Skin Cancer Society conducts a periodic survey of malignant melanoma patients in Japan by sending questionnaires to about 160 selected institutions. The survey in 2006 and 2007 collected 1053 cases, and the details were as follows : male/female ratio : 520 / 532, age : ranging from 5 to 98 with an average of 62.1, growth pattern : ALM 51.2%/NM 21.2%/SSM 16.2%/LMM 7.9%, and TNM staging : Tis-19.5%/Ⅰ-24.6%/Ⅱ-26.7%/Ⅲ-20.5%/Ⅳ-8.8%. We classified the collected cases with several factors and investigated the correlation with prognostic factors such as tumor thickness or lymph node involvement by using a statistical method. This analysis may be useful to ascertain the present status of melanoma and improve the treatment of this disease. [*Skin Cancer (Japan)* 2008 ; 23 : 267-279]

Key words : Malignant melanoma, Epidemiology, Prognostic factor

はじめに

日本皮膚悪性腫瘍学会に設置されている皮膚がん予後統計委員会は、悪性黒色腫の疫学調査による臨床統計を行っている。皮膚がん予後統計委員会では全国定点調査と全国追跡調査の二つの調査を実施しており、全国定点調査は全国の約 160 施設に対してアンケートを送付し悪性黒色腫患者の新規発症数、発症年齢や病型の変動など基本的臨床統計事項を把握している。もうひとつが全国追跡調査であり、こちらは委員会が選定した 26 施設における皮膚悪性黒色腫の症例数、新規発症数、発症年齢など基本的臨床統計を把握し、さらにその症例を長期にわたり追跡を行うことで検査法の使用頻度や精度の推定、治療成績の推移、生存率などの予後調査を行っている。

今回は 2006 年と 2007 年の全国定点調査で得られた悪性黒色腫 1053 症例の集計を行った。この調査は追跡を行っていないため生存率などの検討は不能ではあるものの悪性黒色腫の発生状況、男女比、年齢分布、病型の割合、病期の割合など様々な項目で分類し、その傾向を分析した。

統計調査の方法

全国定点調査では当委員会によって作成された調査用紙を本研究の趣旨に賛同し、本研究計画に協力していただける全国の約 160 施設に送付し、調査を行う。その施設名については過去の報告論文に含まれているため、ここでは省略する^{1)~3)}。

統計処理

統計処理には Stat Mate Version 3.14 を使用し、カイ 2 乗検定と Fisher の直接確率計算法により p 値を算出し、0.05 以下を統計学的有意

差とした。

統計調査の結果と考察

1) 患者背景

(ア) 年齢別・性別発生数 (図 1 a, b)

回収された総数 1053 例中、男性は 520 人、女性は 532 人、記載なしが 1 人と男女比ではほぼ同数であった。年齢分布は 50 代以降が全体の 3/4 以上を占め、年齢を重ねるのに従い発生数が増加する傾向がみられた。若年者、特に 20 歳未満の症例は 0.8% (8 例) と少数であった。

(イ) 初診までの期間 (図 1 c)

病変に気付いてから受診までの期間が 2 年以内の症例が全体の 6 割を占めた。その一方で病変を自覚してから来院までに 5 年以上経過している症例も 2 割存在していることから、今後も一般市民への悪性黒色腫の啓蒙活動を継続していく必要があると思われる。

(ウ) 悪性腫瘍の既往 (図 1 d)

悪性腫瘍の既往は全体の 10% の症例でみられた。全癌発生率は 65 歳以上で年間 2.3% と報告されており⁴⁾、症例の半数以上が 60 代以上ということを考えれば悪性黒色腫と他の悪性腫瘍との関連はないと考えられる。

(エ) 皮膚の色調 (図 1 e)

色白が 17%、普通が 78%、地黒が 5% であった。

(オ) 治療歴 (図 1 f)

症例の約 20% が前医で治療歴されていた。

2) 原発巣

(ア) 発生部位 (図 2 a)

足底・足趾の発生例が全体の 40% を占めており、最近では減少傾向といわれているものの⁵⁾、依然発生率が高い。頭頸部、体幹、手・指がそれに続いていた。

(a) 男女比

(d) 悪性腫瘍の既往

(b) 年齢分布
90代~: 2%

(e) 皮膚の色調

(c) 初診までの期間

(f) 治療歴

図1. 患者背景

図 2. 原発巣

(イ) 原発巣の色調 (図 2 b)

約 10% の症例で部分的ないし全体的に色素脱失を認めている。

(ウ) 自然消退現象 (図 2 c)

全体の 5% で自然消退現象を認めた。自然消退現象は腫瘍細胞が免疫システムに認識されて破壊されているにもかかわらず、免疫エスケープ現象を起こして逆に予後不良になるとされる (Hammond effect)⁶⁾。

(エ) 病型 (図 2 d)

石原らは最近 SSM が NM を上回ったと報告しているが⁵⁾、本集計では旧来の報告と同様に末端黒子型黒色腫 (ALM) が最も多く 51%、次いで結節型黒色腫 (NM) 21%、表在拡大型黒色腫 (SSM) 17%、悪性黒子黒色腫 (LMM) 8% であった。

(オ) 病期 (図 2 f)

表皮内病変 (Tis) が全体の 2 割を占めた。以下病期 I が 25%、病期 II が 28%、病期 III が 21%、病期 IV が 9% であった。

3) センチネルリンパ節 (表 1)

センチネルリンパ節生検 (SNB) の施行状況を原発巣の T 分類別に群分けし、各々におけるリンパ節の扱いについて検討した。臨床的に転移を認めず、SNB が行われた症例の割合は T1 から T4 の順に 36%、70%、71%、59% であった。その転移率は各々 6%、16%、35%、50% であり T4 症例では臨床的に転移がなくても 2 例に 1 例が SN 転移陽性であった。また、SN 転移陰性かつ予防的リンパ節廓清を行った中で SN 以外のリンパ節に転移が認められた症例は 33 例中 2 例、6.1% であった。

表 1. センチネルリンパ節生検 (SNB)

	T1	T2	T3	T4
	180	130	172	259
根治的廓清	3(2%)	7(5%)	13(8%)	39(15%)
予防的廓清	2(1%)	7(5%)	23(13%)	53(20%)
SNB 施行	63(36%)	81(70%)	96(71%)	98(59%)
SNB 転移有	4(6%)	13(16%)	34(35%)	49(50%)
SNB 転移無廓清施行	2	5	14	12
転移有 (false negative)	0	1	0	1
false negative ratio: 2/33= 6.1%				

Morton らが行った 1269 例の randomized study における SNB の偽陰性率は 3.4% と報告されているが⁵⁾、今回の集計は SN 陰性の症例を追跡フォローしておらず真の偽陰性率ではないことと Morton らの報告は T4 は含まれないことを勘案すれば 6.1% は妥当な数字であると考えられる。

項目別解析

(ア) 性別 (図 3)

これまでの報告では女性が男性に比べて予後良好であるとされている⁶⁾。本集計ではこれらを各々病型および病期で分類したところ、病型では有意差はないものの、女性で SSM が多く、ALM が少ない傾向がみられた ($p=0.058$)。また、病期では男性でリンパ節転移を有する病期Ⅲの割合が女性に比べて統計学的に有意に多かった。なお、図には示していないが男女間で受診するまでの期間に差はなかった。のちに病型別の解析の項目で示すが、ALM は他の病型に比べて T3、T4 でリンパ節に転移している割合が有意に高い。あわせて考える

と男性は女性よりリンパ節転移リスクが高い ALM の割合が高い傾向にあり、このため病期Ⅲの割合が増えて予後に影響している可能性がある。

(イ) 年齢別

図 4 a では年齢を 10 歳間隔で群分けし、年齢別の病型分布をみた。高齢群で増加する病型は LMM と ALM で、逆に減少する病型は NM、SSM であった。紫外線により本腫瘍の発生率は増加するが⁸⁾、特に LMM および SSM は紫外線がその発生に関与しているとされており⁹⁾¹⁰⁾加齢に従い発生割合は増加すると推測できるが、本集計では SSM は逆に低下していた。図 4 b では病期の割合を示した。高齢者ではリンパ節転移のリスクが高い ALM の割合が高いにもかかわらず病期Ⅲの症例が少ない。図 4 c に示すとおり、リンパ節転移または遠隔転移の割合が多い 40 代では 60 代以降と比較して来院までの期間が有意に長い。つまり高齢者で病期Ⅲが少ない説明のひとつに受診までの期間が短く、比較的早期に発見されている可能性が考えられる。

図 3. 性別

図 4. 年齢

(ウ) 皮膚の色調

地黒は男性に多く、色白は女性に多い (図 5 a)。病型では地黒群で SSM の割合が有意に少なかった (図 5 b)。病期では特に有意差はなかった (図 5 c)。

(エ) 発生部位

部位別の病型は手・指および足・足趾で ALM がほとんどを占めている (図 6 a)。頭頸部では LMM の発生が他部位に比べて多い。この ALM の多い手・指および足・

図 5. 肌の色調別

足趾では有意に Tis の症例が多いが (図 6 b), 受診までの期間が必ずしも短いわけではないので (図 6 c) ALM の診断時には早期病変にとどまっていることが示唆される。

(オ) 原発巣の色調

色素脱失を伴う症例では NM の割合が有意に高く (図 7 a), 腫瘍も厚い (図 7 b)。それに伴い Tis と病期 I の症例はほとんどない (図 7 c)。色素脱失のみでみると明

図 6. 初発部位

らかに予後不良因子ではあるものの、腫瘍の厚さをそろえて比較すると色素脱失の有無で予後に有意差はないと報告されていることから¹¹⁾、色素脱失自体が腫瘍の悪性度

と相関するのではなく腫瘍が厚くなるほど色素脱失を呈する頻度が上昇すると考えた方が良いでしょう。

図 7. 原発巣の色調

(カ) 自然消退

自然消退の有無と病型との間に有意な相関性はない (図 8 a)。自然消退群は腫瘍の厚さが薄い傾向があるのに対して (図 8 b), リンパ節転移ないし遠隔転移を生じている病期ⅢおよびⅣの割合が有意に高い

(図 8 c)。これまでの報告の通り自然消退は予後不良因子であると言えるが、これが先に述べた Hammond effect のような免疫エスケープにより腫瘍自体の悪性度が増すのか、もしくは免疫反応により本来の腫瘍の厚さが見かけ上薄くなっているだけなの

図 8. 自然消退の有無

かは本集計から推測することは困難である。

(キ) 病型

病型別に腫瘍の厚さ (T 分類) をみてみると, ALM と LMM で Tis の割合が多いのに対して NM は半数以上が T4 であった

(図 9 a)。T 分類別に各病型のリンパ節転移の割合をみたところ, ALM が T4 で他の病型に比べて有意にリンパ節転移を生じる頻度が高かった (図 9 b)。それ以外は各病型間でリンパ節転移の割合に差はみられなかった。Muchmore ら¹¹⁾の 10 年間の

図 9. 病型別

追跡調査では腫瘍の厚さをそろえたときの 10 年生存率は ALM が最も悪く、SSM と NM は同等で LMM は腫瘍の厚さを勘案してもなお予後が良好であったと報告している。ALM が予後不良である要因のひとつにこのリンパ節転移の頻度の高さがあると

考えられる。

病期では ALM および LMM で Tis の割合が多い傾向がみられた (図 9 c)。NM は原発巣の T 分類が高いことを反映して病期も総じて高かった。

おわりに

本調査は本邦における悪性黒色腫の発生状況を知る上で貴重なデータを提供している。追跡調査ではないものの、受診時の原発巣の状態やリンパ節の転移状況などから、どのような項目が予後に影響を与え得るのかを検討することは可能である。今後症例を蓄積するとともに、並行する追跡調査を解析・照合しながら悪性黒色腫の現状を正確に把握したい。このような現状把握が、新たな悪性黒色腫の治療指針を策定するためにも必要であろう。

文 献

- 1) 石原和之：悪性黒色腫全国アンケートの集計と説明. *Skin Cancer (Special Issue)*, 9 : 52-68, 1994
- 2) 石原和之, 斎田俊明, 山本明史：悪性黒色腫の発生に関する全国アンケート (1992~1998 年). *Skin Cancer*, 15 : 7-14, 2000
- 3) 石原和之, 斎田俊明, 山本明史, 他：悪性黒色腫の発生に関する全国アンケート (1997~2001 年). *Skin Cancer*, 19 : 147-155, 2004
- 4) Yanik R : Cancer burden in the aged : An epidemiologic and demographic overview. *Cancer*, 80 : 1273-1283, 1997
- 5) Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al : Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Eng J Med*, 355 (13) : 1307-1317, 2006
- 6) 石原和之：本邦における皮膚悪性腫瘍の統計ならびに予後因子の検討：特に悪性黒色腫について. *Skin Cancer*, 20 : 234-248, 2005
- 7) Prehn RT : The paradoxical association of regression with a poor prognosis in melanoma contrasted with a good prognosis in keratoacanthoma. *Cancer Research*, 56 (5) : 937-940, 1996
- 8) Fears TR, Bird CC, Guerry D 4th, et al : Average midrange ultraviolet radiation flux and time outdoors predict melanoma risk. *Cancer Research*, 62 (14) : 3992-3996, 2002
- 9) Holly EA, Aston DA, Cress RD, et al : Cutaneous melanoma in women. I. Exposure to sunlight, ability to tan, and other risk factors related to ultraviolet light. *American Journal of Epidermology*, 141 (10) : 923-933, 1995
- 10) Moan J, Dahlback A : The relationship between skin cancers, solar radiation and ozone depletion. *British Journal of Cancer*, 65 (6) : 916-21, 1992
- 11) Muchmore JH, Kremenz ET, Reed RT, et al : Melanoma of the hand and foot (volar and subungual melanoma). In : Balch CM, Houghton AN, Milton GW, et al (eds) : *Cutaneous Melanoma*. 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1992, 12