悪性黒色腫の統計的考察

過去20年間（1971年～1990年）の横浜市立大学皮膚科における悪性黒色腫の統計的考察

長谷 哲男^{*1} 高橋 泰英^{*1} 中嶋 弘^{*1}
宮川加奈太^{*2} 一山 伸一^{*3} 内山 光明^{*4}

Summary

1971年から1990年までの20年間に横浜市大皮膚科を受診した悪性黒色腫患者は120例であった。このうち口腔粘膜、鼻腔・副鼻腔粘膜、直腸粘膜に生じた悪性黒色腫は14例であった。残りの106例はNM33例、SSM10例、ALM46例、LMM10例、病型不明が7例であった。また悪性黒子は12例であった。性別では女性61例、男性59例であり性差は認められなかった。初診時年齢はNM48.6歳、SSM49.9歳、ALM59.9歳、LMM59.5歳、全体では54.8歳であり、ALM、LMMでやや高齢であった。死亡例は全体では37例、生存例は43例、残りが不明例であった。死亡例の内訳はNM15例（45.5%）、SSM2例（20%）、ALM13例（28.2%）、LMM3例（30%）、その他4例（19%）であった。5年以上の長期生存確例はNM10例（30.3%）、SSM3例（30%）、ALM13例（28.2%）、LMM2例（20%）、その他4例（19%）であった。pTNM病期分類ではIII、IV期で平均生存期間の短縮が認められた。しかしながら、level、浸潤深度による差異は顕著でなかった。初回治療については免疫療法、化学療法、外科療法が単独あるいは併用で行われてきたが、免疫療法（全身状態・腫瘍の浸潤範囲などより他治療が不可能）のみを行った症例では予後が明白に悪かったが、他の治療法の間では有意差は認められなかった。手術法に関しては、II、III期で化学療法、免疫療法を併用した症例については、所属リンパ節の郭清を行った症例において平均生存期間の延長、50%生存期間の延長（およそ30ヵ月）が認められたが、統計学的に有意差は認められなかった。生存期間に影響を与える因子を検討したところ、予後、pTNM分類のM等は中等度の相関が認められ、病期、Level、浸潤の厚さなどでは軽い相関が認められた。

はじめに

日本における悪性黒色腫の発生頻度は、石原らの報告によると、欧米に比較して少ないが予

後は悪く治療に抵抗性であるとされている¹⁾。そこで、横浜市立大学皮膚科教室における過去20年間（1971年～1990年）における悪性黒色腫患者について、予後因子の検討を行った。

結果および考察

症例の概要：表1に過去20年間の症例の概要を示した。NM (nodular melanoma) は33症例（全体の27.5%、M：18、F：15）であり、生存確例は9例（27.2%）であった。SSM

^{*1} Tetsuo NAGATANI, Yasuhide TAKAHASHI, Hiroshi NAKAJIMA, 横浜市立大学皮膚科学教室

^{*2} Kanata MIYAKAWA, 国立相模原病院皮膚科

^{*3} Shinichi ICHIYAMA, 横須賀共済病院皮膚科

^{*4} Mitsuaki UCHIYAMA, 神奈川県立がんセンター皮膚科

表 1. 過去20年間 (1971~1990年) の横浜市立大学皮膚科における悪性黒色腫症例

病型分類	性 (症例数)			初診年齢 平均(歳)	平均生存期間(ヵ月)		予後 (症例数)			病期分類 (症例数)				
	男	女	合計		生存例	死亡例	生存	死亡	不明	I	II	III	IV	不明
NM	18	15	33	48.6	60.6	14.8	9	15	9	2	3	19	6	3
SSM	3	7	10	49.9	25.0	83.0	4	2	4	3	1	5	0	1
ALM	23	23	46	59.9	51.5	30.0	21	13	12	11	4	22	4	5
LMM	4	6	10	59.5	40.8	28.3	4	3	3	2	1	4	1	2
MDM	1	0	1	0.1	—	17.0	0	1	0	0	0	1	0	0
MuM	7	7	14	64.1	27.5	14.0	3	3	7	1	1	3	2	7
不 明	3	3	6	37.5	138.5	—	2	0	4	0	0	3	0	3
合 計	59	61	120	54.8	53.3	30.6	43	37	39	19	10	57	13	21
LM	7	5	12	59.0	14.8	51.0	4	1	7					

NM: nodular melanoma, SSM: superficial spreading melanoma, ALM: acral lentiginous melanoma, LMM: lentigo maligna melanoma, MDM: minimal deviating melanoma, MuM: mucosal melanoma (oral, nasal, rectal and orbital melanoma), LM: lentigo maligna

(superficial spreading melanoma) は10症例 (8.3%, M: 3, F: 7) であり, 生存確認症例は4例 (40%) であった。ALM (acral lentiginous melanoma) は46症例 (38.3%, M: 23, F: 23) であり, 生存確認症例は21例 (45.6%) であった。LMM (lentigo maligna melanoma) は10症例 (8.3%, M: 4, F: 6) であり, 生存確認症例は4例 (40%) であった。その他に, MDM (minimal deviating melanoma) 1例, 粘膜部 (口腔, 鼻腔, 眼, 直腸) 悪性黒色腫14症例, 病型不明6例等, 合計120例 (男59例, 女61例), うち生存確認例43例 (35.8%) であった。LM (lentigo maligna) は12例 (男7例, 女5例) で死亡確認例は1例であった。

初診時平均年齢は NM48.6歳, SSM49.9歳, ALM59.9歳, LMM59.5歳, 全体で54.8歳であった。NMはALMに比較してやや若年発症が目立った ($p<0.005$)。また, LMは59歳であり, LMM, ALM とおよそ同年齢であった。

Pathological stage (UICC) は Stage I: 19例 (15.8%), II: 10例 (8.3%), III: 57例 (47.5%), IV: 13例 (10.8%) であった。病型による著しい偏りはなかった。

初発部位は明らかなもので顔面11例, 頭部1例, 頸部2例, 胸腹部2例, 腰背部10例, 臀部2例, 上腕4例, 前腕4例, 手掌2例, 手指12

例, 大腿7例, 下腿9例, 足背2例, 足底17例, 足趾16例, 直腸2例, 眼窩1例, 口腔3例, 鼻腔4例, 小陰唇1例であり, 四肢, 顔面が85例であった。

年齢・性: 初診時年齢別の平均生存期間 (Kaplan-Meier 法) は20歳以下では90.2ヵ月 (5例中2例死亡), 20~30歳では61ヵ月 (4例中死亡確認無し), 30~40歳では60.6ヵ月 (11例中3例死亡), 40~50歳では83ヵ月 (25例中9例死亡), 50~60歳では99ヵ月 (21例中5例死亡), 60~70歳では86ヵ月 (24例中7例死亡), 70歳以上では42ヵ月 (28例中12例死亡) であり, 70歳以上では50~60歳代に比較して有意な生存期間短縮 (Generalized Wilcoxon Test, $p=0.01$) が認められた。

男女差を病型・病期別に検討すると, 特に Kaplan-Meier 法による平均生存期間の男女差は Generalized Wilcoxon Test にては認められなかった。

病型, 病期別予後: 病型別の平均生存期間 (Kaplan-Meier 法) は NM は75ヵ月 (50%生存期間: 84.7ヵ月, 5年生存率: 57%), SSM は101.6ヵ月 (50%生存期間: 113ヵ月, 5年生存率: 100%), ALM は87.2ヵ月 (50%生存期間: 104ヵ月, 5年生存率: 70.4%), LMM では56.3ヵ月 (57.6%生存, 5年生存率: 57.6%)

であり、病型による有意差は認められなかった (Generalized Wilcoxon Test)。

病期別平均生存期間 (Kaplan-Meier 法) は 1 期では 99.4 ヶ月 (50% 生存期間: 104 ヶ月, 5 年生存率: 86.2%), 2 期では 132.5 ヶ月 (87.7% 生存, 5 年生存率: 87.7%), 3 期では 74.7 ヶ月 (50% 生存期間: 84.7 ヶ月, 5 年生存率: 57.1%), 4 期では 19.5 ヶ月 (50% 生存期間: 4.5 ヶ月, 5 年生存率: 15.8%) であり, Generalized Wilcoxon Test にて 4 期では 1 期 ($p=$

0.0006), 2 期 ($p=0.004$), 3 期 ($p=0.0007$) に比較して有意に短く, 3 期では 1 期 ($p=0.05$) と比較して有意に短縮していた。

腫瘍細胞の浸潤深度による平均生存期間 (Kaplan-Meier 法) は level I では 98 ヶ月 (100% 生存), level II では 77 ヶ月 (50% 生存期間: 104 ヶ月, 5 年生存率 87.6%), level III では 107.4 ヶ月 (79.8% 生存, 5 年生存率 79.8%), level IV では 122.7 ヶ月 (87.2% 生存, 5 年生存率 87.2%), level V では 62 ヶ月 (50% 生存期間:

表 2. 悪性黒色腫・病期別初回治療と予後

初 回 治 療 法		SR	IT	SR+CT	SR+IT	CT+IT	SR+CT+IT
病 型	病 期						
NM	I	—	—	—	—	—	2
	II	1	—	1	1	—	—
	III	3	—	2	5	—	8
	IV	1	3	1	—	—	1
	Total	5	5	5	8	—	12
SSM	I	—	—	2	—	—	1
	II	—	—	—	—	—	1
	III	—	—	1	2	—	2
	Total	—	—	3	2	—	5
ALM	I	1	—	—	2	—	8
	II	—	—	—	2	—	2
	III	1	—	4	5	—	12
	IV	—	—	1	2	—	1
	Total	3	—	5	13	—	24
LLM	I	1	—	—	—	—	1
	II	—	—	—	—	—	1
	III	1	—	—	2	—	1
	IV	—	—	—	—	1	—
	Total	2	—	—	2	1	4
Total [#]	I	2	—	2	2	—	13
	II	1	—	1	3	—	5
	III	7	2	7	16	—	23
	IV	1	3	2	3	1	2
	Total	13	5	15	28	1	48
Mean survival time (months)*		123.7	7.8 [@]	51.6	77.1		88.4

SR: 外科療法, IT: 免疫療法, SR+CT: 外科療法+化学療法, SR+IT: 外科療法+免疫療法, CT+IT: 化学療法+免疫療法, SR+CT+IT: 外科療法+化学療法+免疫療法

#: nodular melanoma, superficial spreading melanoma, acral lentiginous melanoma, lentigo maligna melanoma, minimal deviating melanoma, mucosal melanoma (oral, nasal, rectal and orbital melanoma) and unknown

*: Kaplan-Meier method

@: 他の治療にたいして $p < 0.02$ (Generalized Wilcoxon test)

36.1ヵ月、5年生存率52.0%)であり、level IVはlevel Vに比較して有意 (Generalized Wilcoxon Test, $p=0.05$) に長かった。

治療法による予後：表2, 3に各病型別の治療法および予後を示した。SR (外科療法), IT (免疫療法), SR+CT (外科療法+化学療法), SR+IT (外科療法+免疫療法), CT+IT (化学療法+免疫療法), SR+CT+IT (外科療法+化学療法+免疫療法) のKaplan-Meier法による平均生存期間はそれぞれ、123.7ヵ月, 7.8ヵ月, 51.6ヵ月, 77.1ヵ月, 88.4ヵ月であり、免疫療法のみが他の治療法に比較して有意に (Generalized Wilcoxon Test, $p<0.05$) 短かったが、これらは全身状態などより他の治療ができなかった症例であるためでありそれを除いて考えると、各治療による生存期間の有意な延長は認

められなかった。

次に初回所属リンパ節郭清による予後に対する影響を検討した。II, III, IV期における平均生存期間はKaplan-Meier法によるとリンパ節郭清群では100.9ヵ月, 非郭清群では74.4ヵ月であり Generalized Wilcoxon Test では有意差は認められなかった。50%生存はそれぞれ120.6ヵ月, 85.7ヵ月であり、ともにリンパ節郭清群のほうが25~35ヵ月延長していた。また、外科的治療法に化学療法, 免疫療法を併用した症例のみを比較しても、Kaplan-Meier法による平均生存期間はリンパ節郭清群で91.4ヵ月, 非郭清群で61.2ヵ月となるが統計学的 (Generalized Wilcoxon Test) に有意差は認められなかった。また、50%生存期間は120.6ヵ月, 85.7ヵ月であり、やはりリンパ節郭清群がそれぞれ

表3. 悪性黒色腫・病型別初回治療および予後

初 回 治 療 法		SR	IT	SR+CT	SR+IT	CT+IT	SR+CT+IT
病 型	予 後						
NM	生存	1	—	1	2	—	5
	不明	2	—	3	3	—	1
	死亡	2	3	1	3	—	6
	Total	5	5	5	8	—	12
SSM	生存	—	—	2	—	—	2
	不明	—	—	1	—	—	3
	死亡	—	—	—	2	—	—
	Total	—	—	3	2	—	5
ALM	生存	3	—	—	4	—	14
	不明	—	—	4	3	—	4
	死亡	—	—	1	6	—	6
	Total	3	—	5	13	—	24
LLM	生存	1	—	—	1	—	2
	不明	1	—	—	—	—	1
	死亡	—	—	—	1	1	1
	Total	2	—	—	2	1	4
Total#		13	5	15	28	1	48
	生存	7	—	3	9	—	24
	不明	3	—	10	7	—	12
	死亡	3	5	2	12	1	13

SR：外科療法, IT：免疫療法, SR+CT：外科療法+化学療法, SR+IT：外科療法+免疫療法, CT+IT：化学療法+免疫療法, SR+CT+IT：外科療法+化学療法+免疫療法

#：nodular melanoma, superficial spreading melanoma, acral lentiginous melanoma, lentigo maligna melanoma, minimal deviating melanoma, mucosal melanoma (oral; nasal, rectal and orbital melanoma) and unknown

30ヵ月, 35ヵ月延長していた。これを, 各病型の各病期について検討すると, 表4に示したごとくで, 全体で生存者と死亡確認症例を比較する限りは統計学的に有意差は認められなかったが, III期症例全体およびALM III期症例ではリンパ節郭清群に生存確認症例が多く認められた。

次にII, III期症例で初回治療が外科手術と免疫療法, あるいは更に化学療法の併用療法を行った症例における各種免疫療法(BCG療法, OK432療法, DAV+IFN- β)ごとの予後を検討

した。図1に示したごとくで, DAV+IFN- β 療法が長期間観察症例が少なく現在のところ70%の症例の生存が確認されているが, Generalized Wilcoxon TestではBCG治療群, OK432治療群, 免疫療法無治療群と比較して有意差は認められなかった。

予後因子の検討: 表5に示したごとく生存期間に与える各種因子の関連を検討した。初診時年齢, pTNM病期分類のpT, N, 再発の有無, DAV療法, OK432療法, BCG療法, IFN- β , DAV+IFN- β 療法, 治療法(免疫療法, 化学療

表4 悪性黒色腫・所属リンパ節郭清の予後効果

初回外科療法		SR	A	U	D	SR+LND	A	U	D	Total	A	U	D
病型	病期	MST®				MST				MST			
NM	Total	42.2	5	5	5	48.1	4	4	5	40.2	9	9	15
	I	15	0	0	1	82	0	0	0	37.5	0	0	2
	II	51	0	1	0	118	1	1	0	95.7	1	2	0
	III	46.1	2	4	3	30.6	2	3	5	37.9	4	7	8
	IV	8	0	0	1	83	1	0	0	16.5	1	0	5
SSM	Total	46.7	2	2	2	34.2	2	2	0	43.9	4	4	2
	I	31.5	1	1	0	82	0	1	0	48.3	1	2	0
	II	58	0	1	0	—	0	0	0	58	0	1	0
	III	60.3	1	0	2	11.5	2	0	0	40.8	3	0	2
	IV	—	0	0	0	—	0	0	0	—	0	0	0
ALM	Total	50.3	9	7	5	39.8	10	2	7	41.1	21	12	13
	I	69.4	5	2	0	46.0	1	0	2	57.9	7	2	2
	II	77	0	2	0	63.0	1	0	1	70.0	1	2	1
	III	33.6	3	1	4	39.0	6	2	3	35.1	9	5	8
	IV	3.7	1	1	1	4	1	0	0	3.75	2	1	1
LLM	Total	42.2	1	1	0	43.8	2	1	1	35.6	4	3	3
	I	45	0	1	0	64	0	1	0	54.5	0	2	0
	II	—	0	0	0	15	1	0	0	15	1	0	0
	III	—	0	0	0	48.0	1	0	0	39.8	2	0	2
	IV	—	0	0	0	—	0	0	1	24	0	0	1
Total #		38.7	19	20	13	44.8	20	10	13	38.5	43	39	37
	I	53.3	6	5	1	56.8	1	2	2	52.5	8	7	4
	II	54.8	0	5	0	75.4	3	1	1	65.1	3	6	1
	III	40.6	6	6	10	38.3	12	5	9	36.3	19	15	22
	IV	4.8	1	1	2	43.5	2	0	0	10.6	4	1	7

SR: 腫瘍切除, SR+LND: 腫瘍切除+所属リンパ節郭清,

A: 生存, U: 不明, D: 死亡

@: Mean survival time (months)

#: Nodular melanoma, superficial spreading melanoma, acral lentiginous melanoma, lentigo maligna melanoma, minimal deviating melanoma, mucosal melanoma (oral, nasal, rectal and orbital melanoma) and unknown

表5. 予後因子の検討

<相関係数>

		相関係数	T	P
生存期間*	初診時年齢	-0.18076	1.61275	0.2 <p<0.4
生存期間	pT	-0.23562	1.81432	0.1 <p<0.2
生存期間	N	-0.23807	2.03615	0.05 <p<0.1
生存期間	M	-0.40099	3.60959	0 <p<0.002
生存期間	Stage	-0.36404	3.12696	0.002 <p<0.02
生存期間	Level	-0.30661	2.32293	0.02 <p<0.05
生存期間	Thickness (mm)	-0.33016	2.44849	0.02 <p<0.05
生存期間	再発	-0.18768	1.48011	0.2 <p<0.4
生存期間	DAV療法	-0.05328	0.29226	0.6 <p<1
生存期間	OK432療法	-0.27844	1.5612	0.2 <p<0.4
生存期間	BCG療法	0.01640	0.08835	0.6 <p<1
生存期間	IFN- β 療法	-0.1732	0.94702	0.6 <p<1
生存期間	手術法**	0.20685	1.79339	0.1 <p<0.2
生存期間	治療法***	0.21378	1.90784	0.1 <p<0.2
生存期間	白血球数	-0.20886	1.81223	0.1 <p<0.2
生存期間	リンパ球数 (%)	0.09504	0.78154	0.6 <p<1
生存期間	総蛋白量 (g/dl)	-0.12412	1.05155	0.6 <p<1
生存期間	血小板数 ($\times 10^4$)	-0.23701	1.95176	0.1 <p<0.2
生存期間	LDH (IU/ml)	-0.21445	1.78386	0.1 <p<0.2
生存期間	予後****	-0.55312	5.82608	0 <p<0.002
予後****	M	0.31575	2.74417	0.002 <p<0.02
予後****	再発	0.38458	3.22715	0.002 <p<0.02

<数量化I類>

生存期間=17.0271-0.0368 $\times$ 初診時年齢+0.0239 $\times$ Thickness(mm)-0.424873 $\times$ N-0.0113 $\times$ M-1.3278 $\times$ PS-0.00005 $\times$ WBC+0.2849 $\times$ 好酸球数(%)-0.6179 $\times$ TP+0.01112 $\times$ リンパ球数(%)-0.0634 $\times$ 治療法-0.0501 $\times$ 手術法-0.0406 $\times$ 血小板数(万個)-2.7516 $\times$ 予後-0.0013 $\times$ LDH
multiple correlation coefficient = 0.886342

*:初診後生存期間

0.1: 1年以内に死亡,
1: 1年以上2年以内に死亡,
2: 2年以上3年以内生存・死亡,
3: 3年以上4年以内生存・死亡,
4: 4年以上5年以内生存・死亡,
5: 5年以上6年以内生存・死亡,
6: 6年以上7年以内生存・死亡,
7: 7年以上8年以内生存・死亡,
8: 8年以上9年以内生存・死亡,
9: 9年以上10年以内生存・死亡,
10: 10年以上生存,

** :手術法

0.1: 手術なし
1: 腫瘍切除
2: 腫瘍切除+所属リンパ節郭清

***:治療法

0.1: なし
1: 免疫療法
2: 免疫療法+化学療法
3: 手術療法
4: 手術療法+免疫療法
5: 手術療法+化学療法
6: 手術療法+化学療法+免疫療法

****:予後

1: 生存
2: 不明
3: 死亡

図 1. 各種免疫療法（初回治療）後の生存曲線（第II, III期悪性黒色腫）

法, 外科療法の単独療法および併用療法), リンパ節郭清, 治療前白血球数, リンパ球数(%), 総蛋白量, 血小板数, LDH 値等と生存期間の間には相関は認められなかった。他方予後, pTNM 病期分類のM等は中等度の相関が認められ, 病期, Level, 浸潤の厚さなどは軽い相関が認められた。

文 献

1) 石原和之, 池田重雄, 広根孝衛, 他: メラノーマの予後因子. Skin Cancer, 4: 349-361, 1989