悪性黒色腫の統計的観察

筑波大学皮膚科における悪性黒色腫の統計的観察
ならびに予後に関する検討

梅林 芳弘* 大塚 藤男*

Summary

Forty seven patients with malignant melanoma (MM) at Tsukuba University for the past 15 years (1978~1992) was statistically analyzed. The frequency of the patients with MM in all newly visiting outpatients had increased since 1978. The sex ratio was 25/22 (male/female). The age peak of the patients was in the 6th decade. The most frequent type was acral lentiginous melanoma, which arose on the feet, fingers and toes. The following was influenced the survival rate and had prognostic value: sex, type, stage, level, whether biopsied or not before the surgery, period between biopsy and surgery, lymph node dissection in pT3, 4N0, chemotherapies in pT3, 4N0. In our study, tumor thickness did not influence the prognosis between 1.5 mm and 7 mm.

緒 言

悪性黒色腫は予後不良の腫瘍として知られ、治療法をはじめとした各種予後決定因子の検討はつとに行われて来ている。当科で経験した悪性黒色腫は開院以来47例に及ぶが、これらについて統計的観察事項を記すとともに、諸因子と生存率の関係につき以下に報告する。

患者と方法

1978年から1992年までの15年間に当科で経験した悪性黒色腫47例を対象とし、まず15年を5年ごとに3期間に分け全外来初診患者に占める割合の推移をみた。47例のうち2例は粘膜メラ

ノーマであったが、これも含めた。ただし所謂 melanoma *in situ*, すなわち Clark の level I は省いた。47例について性、年齢、発生部位を記載した。また病型の分かっている45例について病型と発生部位との関係を考察した。病型は acral lentiginous melanoma (ALM), superficial spreading melanoma (SSM), lentigo maligna melanoma (LMM), nodular melanoma (NM), 粘膜メラノーマに分けて組織学的に決定した。また発生部位は顔面、上肢、体幹、下肢、足、指趾に分け、足底、足縁とも「足」に含めた。剖検例は8例(頭蓋を開けたもの6例)あり、これらについて転移臓器を検討した。

予後の判っている45例について性、病型、病期 (stage), 深達度 (level), 厚さ (thickness), 受診前の治療歴 (生検ないし小切除) の有無, 既治療例における手術までの期間, stage II およびIIIにおける化学療法, 予防的所属リンパ節

*Yoshihiro UMEBAYASHI, Fujio OTSUKA :
筑波大学皮膚科学教室

郭清の有無、手術例における切除範囲と生存率との関係をKaplan-Meier法を用いて検討した。ただしlevelとthicknessは組織が得られたもののみとしたが、原発巣に陽子線を照射した症例については腫瘍深部をのぞいて変性、壊死が著しいためlevelの評価のみ行ってthicknessは評価しなかった。それ以外はマイクロメーターを用いBreslowに倣って測定した。また化学療法と予防的リンパ節郭清の検討例はstage IIIにおいては所属リンパ節への転移が確認されなかったもの(pT4N0)のみとし、明らかにリンパ節転移があったもの(N1)は予後の検討から除いた。手術範囲については未治療例のstage IIとIIIに限った。死亡例は腫瘍死したもののみとして他病死は打ち切り例とした。有意差の検定は2群の比較には一般化Wilcoxon検定を、3群以上についてはlogrank検定を用いた。判定はp値が5%以下となったものについては「有意」、p値が5%以上であるものの図からは差があると思われるものについては「傾向あり」、それ以外のものは「差を認めない」とした。

結 果

1. 年次別推移

全外来初診患者に占める悪性黒色腫の割合は、1978年から1982年が0.044%、1983年から1987年が0.10%、1988年から1992年が0.17%と増加の傾向を示した(図1)。

2. 性と年齢

男性25例(53%)、女性22例(47%)と男性に多かった。年齢は20歳から86歳まで分布し、平均58.2歳で60代にピークがあった(図2)。

3. 発生部位と病型

発生部位は足が16例(34%)と最多で、指趾9例(19%)がこれに次いだ(図3)。足と指趾の症例はすべてALMであった(図4)。ALMに次いだのがSSMで、顔面、四肢、体幹のいずれの部位にも発生していた。LMMは顔面に、NMは体幹に限局していた。粘膜メラノーマの

2例は口唇および口腔粘膜のものである。

4. 剖検例における転移部位

頭蓋を解剖した6例全例に脳転移が認められた。その他リンパ節、肺、腎臓、肝臓の順に頻度が高かった(図5)。

5. 予後因子と生存率

1) 性

女性のほうが有意に予後がよかった(図6)。

2) 病型

LMMおよび粘膜メラノーマ、SSM、ALM、NMの順に予後のよい傾向があった(図7)。

3) Stage

Stageが進むにつれ予後が悪くなって行く傾向があった。病期IIとIVの予後の間には有意差を認めた(図8)。またstage IIIにおいて、所属リンパ節転移陰性例(pT4N0)と陽性例(N1)の間に有意の予後の差を認めた(図9)。

4) Level

Logrank検定上予後と有意の関係を認めた。また一般化Wilcoxon検定でlevel IVとVの間に有意な予後の差があった(図10)。

5) Thickness

3 mmで2群に分けたが予後の差を認めなかった(図11)。

6) 治療歴

術前に生検(小切除を含む)を受けていた症例の方が予後の悪い傾向を認めた(図12)。

7) 生検から手術までの期間

1ヵ月で2群に分けたところ、生検から1ヵ月以上経った症例の方が予後の悪い傾向を認めた(図13)。

8) Stage II, III (pT3, 4N0M0) における化学療法

施行例の方が予後のよい傾向を認めた(図14)。

9) Stage II, III (pT3, 4N0M0) における予防的リンパ節郭清

施行例の方が予後のよい傾向を認めた(図15)。

10) 切除範囲

5 cm以上と未満で2群に分けたが、予後との関係は認められなかった(図16)。

図 1. 外来全初診患者に占める悪性黒色腫の患者数 (1978～1992, 5年ごとに集計)

図 2. 年齢分布

図 3. 病型

図 4. 発生部位と病型

図 5. 剖検 8 症例の転移臓器
ただし脳転移は頭蓋を解剖した 6 症例における割合を示す

図 6. 性別生存曲線

図7. 病型別生存曲線

図8. Stage別生存曲線

図9. Stage IIIにおけるリンパ節転移の有無と生存曲線

図10. Level別生存曲線

図11. Tumor thicknessと生存曲線

図12. 治療歴と生存曲線
ただし治療歴とは手術前に biopsy (小切除を含む) を施したか否かを指す

図13. 生検から手術までの期間と生存曲線

図14. Stage II, III (pT4N0のみ) における化学療法と生存曲線

図15. Stage II, III (pT4N0のみ) におけるリンパ節郭清術と生存曲線

図16. 未治療例の Stage II, III における切除範囲と生存曲線 (ただし、5 cm 未満での切除例には手術前に陽子線を照射した3例を含む)

考 按

本邦他施設の報告と当科での結果を比較検討してみた。

1. 年次別推移

年々増加傾向にあることは、他の報告^{1)~3)}と同様であった。

2. 性と年齢

男性に多いという報告^{3)~5)}と女性に多いという報告¹⁾²⁾⁶⁾とがあるが、渉猟した報告を集計すると、男性の方がやや多いようである。年齢は60代にピークがあるとされ²⁾⁵⁾⁶⁾、当科の成績にほぼ一致する。

3. 発生部位と病型

足、ALMが多いことは他の報告^{1)~4)6)}と同様であった。ただ当科ではALMの中でも指趾の発生が比較的目的立った。また本邦ではALMに次ぐ病型とされるNMが少なくかわりにSSMが多かった。ALMやSSM,あるいはLMMでも臨床的に結節や腫瘍を呈することがままあるが、今回の解析ではこれらはすべて組織学的に検討し、腫瘍病変の周辺にある拡がりをもった表皮内病変が存在するときは他の病型に分類した。このことがあるいはNMの数を減じた理由となっているのかも知れない。LMMが少ないのは他^{1)~4)6)}と同様である。

4. 剖検例における転移部位

山本・石原⁷⁾の報告では転移の頻度の高いのはリンパ節、肺、肝臓、皮膚、心臓の順である。欧米の統計では上位3臓器は同じで以下脳、副腎となっている⁸⁾。当科では本邦で多い心転移は1例もなく、かわりに腎転移がやや目立った。脳転移は100%であったが、これは頭蓋内の剖検を行った症例のみを分母においたが故のbiasであるのかも知れない。

5. 予後因子と生存率

本論文のごとく生存率をKaplan-Meier法で算出し有意差検定を行った報告は多くない。ただし当科の成績を直接法による生存率（一定年限を経過した症例について生存数を観察対象数で割った値）で算出しても、予後の差の傾向の大まかなところは不変であったため、他施設との比較には問題はないものと考えられる。

1) 性

女性の方が予後良好ととれる報告がいくつかあり⁴⁾⁹⁾、当科の成績はそれに一致している。

2) 病型

石原⁴⁾によれば予後のよい順にSSM, LMM, ALM, NMであり、従来いわれているほどLMMの予後は良好ではなかったという。我々の成績ではLMMは予後がよく、NMは予後不良という従来通りの結果になっている。ただしこの2つは症例数が僅少であるため、検定では有意差が出ない。SSMとALMを比較してみると、SSMの方がやや予後が良いようで石原の結果と一致している可能性がある。粘膜メラノーマは一般に皮膚のそれより予後不良とされているが、当科の2例はいずれも生存しており、予後不良の結果は出なかった。しかし、加藤³⁾によれば粘膜メラノーマの予後は部位によって異なり、口腔粘膜のものは外陰部のそれに比して予後は悪くないという。

3) Stage

Stageが進むと予後が悪くなるのは、他の報告^{2)~4)10)11)}と同じであった。Stage IIIにおいてはリンパ節転移陰性例と陽性例で予後が異なるこ

とは石原⁴⁾も指摘している。このことはstage IIIで化学療法やリンパ節郭清が有用か否かを検討する際に重要である。なぜならば当科ではリンパ節転移がある場合全例郭清や化学療法を行っているから、これらの治療を施行した群の予後は当然悪くなるからである。これが今回の解析においてリンパ節郭清と化学療法の予後に与える影響を検討する際、リンパ節転移陽性例を省いた理由である。

4) Level

Levelが進むごとに予後が悪くなるのは従来の指摘どおりである²⁾⁴⁾。ただし大部分の症例がlevel IVに分類されてしまうため、level IVの症例について別の予後判定因子が必要となろう。

5) Thickness

3mmで分けた場合、従来の報告²⁾⁴⁾と異なり予後との相関をみなかった。細かく区切って解析したところ、1.5mm以下では予後良好、7mm以上では予後不良であったが、1.5mmから7mmの間では予後との相関が得られなかった。これは特に5mmから7mmの間はかなり予後良好な症例が存在していたためと思われる。1.5mmから7mmの症例のほとんどはlevel IVに属しており、少なくともthicknessはlevel IVの症例間の予後判定因子としては機能しないことを示している。

6) 治療歴

既治療例が予後不良であることは石原⁴⁾の報告と同様であるが、既治療例の数が未治療例の数を凌いでいる点、悪性黒色腫の初期治療の重要性について認識を広める必要があろう。

7) 生検から手術までの期間

再切除は早いほど予後がよいとされており²⁾⁴⁾、それに一致する結果であった。

8) 化学療法

Stage II, IIIでは化学療法を行う方が予後がよくなるといわれており¹²⁾¹³⁾、当科の成績もこれに一致する。ただし石原らの成績ではN1を含めてstage IIIで有効とされているが、当科ではN1を含めると先に述べたような理由で差を

認めなかった。なお、当科で施行した化学療法の種類は DAV21例, CDV 2例, CDDP 単独 1例, DTIC 単独 4例, CDDP, DTIC, ACNU, タモキシフェンの組合わせ 5例であった。

9) リンパ節郭清

Stage II, IIIでは予防的リンパ節郭清を施した方が予後がよくなるという石原⁴⁾の成績に一致している。

10) 切除範囲

切除範囲が 5 cm 以上と未満で予後に差の出ることが指摘されている²⁾⁴⁾が、当科では差をみなかった。解析例において 5 cm 未満で切除したものは 5例であったが、うち 3例には術前に陽子線を照射している。陽子線照射による縮小手術の可能性を考えさせられる。

6. 予後因子の解析法について

本論文では有意差の検定を行いはしたが、標本選択過程での無作為性は保証されず、このような解析法における p 値がいかほどの正当性を主張できるのかには批判もある¹⁴⁾¹⁵⁾。

今回の解析で有意差の表れたものは決して多くはないが、検定では標本数の多寡が結果に重要な影響を及ぼすため、統計学的に有意か否かということと、臨床的に意味のある差か否かということとは必ずしも一致しない。今回の解析でも図の上では一定の傾向は表れている訳で、検定の結果に拘泥しない態度の方が妥当であろうと思う。また、悪性黒色腫の予後因子として挙げられているものはここで検討したもの以外にもあり、特に最近注目されている細胞核 DNA 量¹⁶⁾の予後とのかかわりについて、今後検討して行く予定である。また、今回予後因子を解析する際他の因子による影響を無視できな

い場合があることがわかった。各因子間の独立性の検討であるとか、諸因子のうちどれが重要であるのかということ解析するためには多変量解析の理論が有用ではないかと思う。

文 献

- 1) 久木田淳：皮膚の癌。末舛恵一，石原和之編，メジカルビュー社，東京，1988，94-98.
- 2) 内田寛：最近20年間における悪性黒色腫教室例の臨牀的，統計的觀察，西日本皮膚，46増：129-136，1984.
- 3) 加藤泰三，末武芝樹，杉山泰子，他：悪性黒色腫20年間の推移 — 東北大学皮膚科150例の觀察 —，臨皮，46：327-330，1992.
- 4) 石原和之：悪性黒色腫，今村貞夫，小川秀興，三島豊編，金原出版，東京，1992，159-167.
- 5) 大角毅，清寺真：本邦における悪性黒色腫の統計的觀察(第2報)，皮膚臨牀，19：277-283，1977.
- 6) 山本綾子，藤原浩，池田和人，他：新潟大学皮膚科における最近10年間の悪性黒色腫 — 23例の検討 —，臨皮，42：131-135，1988.
- 7) 山本明史，石原和之：悪性黒色腫242例の統計的検討，岐阜医紀要，35：207-237，1987.
- 8) 森俊二：カラー図説皮膚腫瘍，荒尾龍喜，池田重雄，石原和之，森俊二編，金原出版，東京，1992，326-336.
- 9) 土屋喜久雄，深谷徹，小林仁，他：悪性黒色腫27例の臨牀的，組織学および免疫学的検討，臨皮，33：529-537，1979.
- 10) 池田重雄，鈴木正，川村太郎：皮膚の癌，末舛恵一編，メジカルビュー社，東京，1988，154-157.
- 11) 池田重雄：カラー図説皮膚腫瘍，荒尾龍喜，池田重雄，石原和之，森俊二編，金原出版，東京，1992，369-378.
- 12) 石原和之，山崎直也，関根暉彬：悪性黒色腫，今村貞夫，小川秀興，三島豊編，金原出版，東京，1992，178-188.
- 13) 神保孝一：皮膚の癌，末舛恵一編，メジカルビュー社，東京，1988，140-144.
- 14) 熊野公子，村田洋三：悪性黒色腫，今村貞夫，小川秀興，三島豊編，金原出版，東京，1992，151-158.
- 15) 梅林芳弘：Bowen 病と内臓悪性腫瘍について，皮膚臨牀，33：568，1991.
- 16) 上田純嗣，池亨仁，大塚藤男：悪性黒色腫，今村貞夫，小川秀興，三島豊編，金原出版，東京，1992，146-150.