悪性黒色腫

悪性黒色腫の前治療、経過、予後について

小林まさ子^{*1} 斉藤 次郎^{*1} 藤田 智江^{*1} 永井 秀史^{*1}
藤田 優^{*1} 岡本 昭二^{*1} 寄藤 和彦^{*2}

Summary

One hundred forty malignant melanomas of the skin excluded LMM were treated at the Department of Dermatology, Chiba University, between January 1967 and December 1992. Fifty of these tumors were located on the sole of foot (ALM), 16 ungual area (ALM), 43 extremity (NM and SSM) and 21 trunk (NM and SSM). Forty-seven patients died of metastatic disease until August 1993. Of 140 patients, 78 were stage III, 3 were stage IV, and stage III not decrease even in recent years. Patients with advanced stage tumor were done frequently previous inadequate treatment. Most frequent previous treatment is small excision of NM or SSM, and incision or small excision of ALM on the sole of the foot or ungual area under the clinical diagnosis of clavus or whitlow. It is important to recognize clinical course of malignant melanoma for treat adequately on the first chance and improve the prognosis of this disease.

はじめに

1967年から1992年までの26年間に当科で治療した悪性黒色腫(MM)患者は158例で、最近数年は年間10~20例となっている。そして予後の悪い Stage III の患者は相変わらず減少傾向がみられず、また進行例ほど当科受診前に誤診されたり不適切な治療を受けている患者の率が高い。そこで当科受診までの状況と予後とを検討し、早期の適切な診断、治療の手がかりを考えた。

患者背景

26年間に当科で加療した患者の Stage 別年次推移を図1に示す。Stage III の患者が最近でも約半数を占めている。このうち対症療法のみを施行した例、既に報告した LMM および粘膜部を除く140例につき、当科受診までの状況、受診時の状態、治療後の経過について検討した。男69例、女71例、年齢は16歳から89歳まで、男は40歳代から70歳代、女は30歳代から60歳代までの各年代に15例前後と多くなっている。病型別では NM16例、SSM46例、ALM67例、原発巣が完全消滅したもの6例(うち原発部位不明3例)、他医で切除後再発ないし転移で来院したもののうち病型不明5例である。1993年8月末までに47例が原病死、9例が他病死し、84例は

^{*1}Masako KOBAYASHI, Jiro SAITO, Tomoe FUJITA, Hidefumi NAGAI, Masaru FUJITA, Shoji OKAMOTO: 千葉大学皮膚科学教室

^{*2}Kazuhiko YORIFUJI: 成田赤十字病院皮膚科

図 1. 悪性黒色腫患者年次推移

現在なお経過観察中である。

病型別経過および予後

1. 先天性母斑より生じた MM

生下時あるいは幼小時より存在した色素斑を先天性母斑と考えると21例、14.5%に先天性母斑が先行していた。その他の先行病変として熱傷瘢痕2例(NM, SSM)、外傷後の色素沈着などが認められた。また色素斑の先行なく外傷に引き続き腫瘍を形成したものが3例あった。先行した先天性母斑は小型色素性母斑が最も多く、大きさはごまつぶ大から径2 cm 位のもので、四肢に好発し次いで軀幹に多い。しかし足底、手掌の先天性母斑が悪性化した症例はなかった(表1)。年齢は27歳から81歳までで、30代8例、40代4例と比較的若年者に多い。

NMになったものは変化に気づいてから

6ヵ月ないし1年で受診しているものが多いが、長径3 cm 前後、高さも2 cm と大きな腫瘍を形成している。8例中3例は術後14ヵ月までに、他の2例は3年後、5年後に内臓転移により死亡した。拡大隆起に気づいてから1ヵ月後他医で切除され、2年後転移巣の出現で当科を受診した2例は、上肢切断ないしリンパ節郭清、化学療法、免疫療法により、8年以上再発の所見はない。SSMになったものは変化に気づいてから1～2年で受診しているものも多く、大きさも1～2 cm で扁平隆起性であり、既にリンパ節転移が認められたが、NM に比して長期生存例がみられる。隆起し始めてから5年経過して4.4 cm の腫瘍となり受診した1例は術後10ヵ月で死亡したが、3例は術後5～9年過ぎて内臓転移により死亡、他の7例は術後10ヵ月から11年の経過で再発はない。

先天性母斑が悪性化した時に最初に気づかれ

表 1. 先天性母斑より生じた悪性黒色腫

病型	先行母斑	四肢	軀幹	耳介	計
NM	小型色素性母斑	6 (3)	1 (1)	1 (1)	8 (5)
SSM	小型色素性母斑	5 (2)	4 (2)	0	9 (4)
	点状集簇性母斑	1 (0)	1 (0)	0	2 (0)
ALM	爪甲色素線条	1 (0)	0	0	1 (0)
不明 (自然消退)	小型色素性母斑	1 (0)	0	0	1 (0)
計		14 (5)	6 (3)	1 (1)	21 (9)

()内は原病死数

る変化は拡大ないし隆起であるが、その初期に痒痒があり、気になって搔破していた例が17例中6例にみられた。de novoのMMでも初期に痒痒があったという例が少なからずみられ“ホクロ”がかゆくなってきたら早期に切除、病理組織検査をする必要がある。拡大隆起して鱗屑を付すようになり、搔破や衣服などの外的刺激でもなく易出血性となるが、びらん、出血のみられる前に既にリンパ節転移を起こしている。“生まれつきのホクロ”があるために、その変化に気づくのが遅れるのかもしれないが、先天性母斑より生じたMM、特にNMはde novoのものに比して増殖速度が非常に早く、早期に転移を起こして予後不良のものが多い(図2, 3)。

2. De novoのNM, SSM

先天性母斑や癬痕などの前駆病変のないNMは下肢(5例)と顔面(2例)に、SSMは四肢(下肢13例, 上肢8例)、軀幹(12例)、顔面(1例)に認められた。長期にわたって変化のない小色素斑が先行した例が41例中16例、39%に認められ、組織学的には確認されないが、後天性の母斑が悪性化した例もあるのかもしれない。先行した色素斑が拡大隆起し始めた、あるいは新たに出現した色素斑がそのまま拡大し続けた、などの変化に気づいてから1年以内に受診した9例のみがSSMのStage Iであった。NMとその他の扁平隆起性のSSMは3年前後で受診しており、Stage IIとIIIがほぼ同数であった。Stage IIでも約半数に他臓器転移が後発し、Stage III同様約半数が原病死しており、Stage IIIに比して術後原病死までの期間が延長しているに過ぎない。SSMの中でも扁平隆起性の腫瘤を形成するものは、de novoの場合、NMとはほぼ同様の増殖転移を示すと考えられる(表2)。これに対してほとんど隆起性変化を示さず、比較的明瞭な部分消褪をしながら斑状に拡大するSSMは、軀幹四肢に4例認めたが、この型は5~20年の経過で3~5cmの斑を形成しながら、転移はみられなかった(図4)。

De novoの場合も先天性母斑由来の場合も

図2. 54歳, 男. 幼小時より左前腕に米粒大黒色斑あり, 6ヵ月前痒痒とともに隆起, 浸潤性となった. $4 \times 3.7 \times 1.5 \text{ cm}$ 暗紅色腫瘍, NM, $pT_{4b} N_{2a} M_0$, 術後3年, 肝転移で死亡.

図3. 61歳, 女. 子供の頃から左大腿にごまつぶ大黒褐色斑があり, 4~5年前から拡大, 2年前から隆起. 軽度の鱗屑を伴う $1.0 \times 0.7 \text{ cm}$ 扁平隆起性黒色腫瘍, 出血の既往なし. SSM, $pT_{3b} N_1 M_0$, 術後11年再発転移なし.

NMとSSMは当科受診前に治療された例は多くはないが、前治療の大部分は不完全な切除術である。臨床的にMMを疑われるものは始めからMMとしての治療を考えて全摘も施行されることが重要で、初期に適切に治療されたものは後に転移を起こすこともない。MMは初期であればある程、鑑別すべき他の良性腫瘍、悪性

表 2. de novo の NM, SSM

病型	原発巣進行度	患者数	経過 (年)	長径 (cm)	転移	原病死
NM	p T3a	2	3	0.6~1	1	1 (7年)
	p T3b	2	1~5	1.5	1	1 (9年)
	p T4a	2	1~4	1.5	2	2 (2年, 5年)
	p T4b	1	3	1.2	0	0
SSM (扁平隆起)	p T2	10	0.5~2	0.4~1	1	0
	p T3a	11	1~3	0.5~2.2	5	4 (1~2年, 11年)
	p T3b	4	3	0.5~2.4	3	1 (3年)
	p T4a	4	1~3	1.6~2.5	3	1 (2年)
	p T4b	1	3	5	1	1 (1年)
SSM (斑状)	p T2	1	5	2.7	0	0
	p T3a	3	10	2.7~4.6	0	0

経過：増大し始めてから当科受診までの期間

図 4. 48歳, 女. 20年以上前に右上腕伸側に米粒大黒色斑出現. 10年前より徐々に拡大. 2回切除再発を繰返し, 4.6×3.1cmの黒色, 紅色, 白色調が混在する局面となった. pT_{3a}N₀M₀, 術後8年再発転移なし.

腫瘍は多い。MMの臨床診断は現在みられる腫瘍の性状に加えて、そこに至る経過が大変重要である。背部など本人に見えない部位では経過のわからないこともあり、MMでは部分消褪を来たすことがあるので、切除した腫瘍が実際の進行度を示していないこともある。

母斑には本来の自然経過としての増大のみみられるものがある。しかしこれを越える増大速度を示すものは、できるだけ早期に切除する必要

がある。また先天性母斑の先行しないMMの中にも相当長期間、あまり変化のない色素斑が先行しているものがあり、後天性の母斑を悪性ではないかと心配して来院する患者に対し、後に少しでも変化が起こったら早期に来院するように指示しておくことが重要である。

3. 爪部 ALM

爪部のALMは16例で、*in situ*の1例と、対症療法のみをした1例を加えると18例中10例が第1指, 4例が第2~5指, 4例が第1趾であった。18例中3例は黒色線条が先行せず, 2例は誘因なく爪甲に縦の亀裂が生じ, その後びらんないし腫瘤が出現した。その他の1例は爪下の紅色隆起性変化で初発した(図5)。他の15例は爪甲色素線条で初発しており, 色素線条に気づいてから当科受診までの期間は1年から45年までであった。長期間不変の色素線条が先行した例では, 2例が外傷後あるいは何の誘因もなく爪甲黒色線条が出現し, 40年前後変化がなかったが, 2~3年前から拡大し始めた, あるいは爪甲が脱落したという。他の1例は幼小時より爪甲の1/2が黒色になっており特に変化がなかったが, 3週間前の外傷のあと爪床より急速に黒色腫瘤が出現した。その他の12例は1~4年前に細い爪甲黒色線条が出現し, 徐々に拡大している(表3)。そして経過中に色素線条の一部あるいは全部が一時消褪した既往が3例に認められた。

表 3. 爪部の ALM

原発巣進行度	患者数	経過 (年)	色素線条	転移	原病死
p T2	1	3	1	0	0
p T3a	7	1~6	6	1	0
p T3b	2	0.1~3	2	1	0
p T4a	5	3~11	5	2	2 (1年, 2年)
p T4b	1	1	0	1	0

経過: 変化し始めてから当科受診までの期間

図 5. 78歳, 女, 左第 1 指爪外側 1/2 に腫脹, 瘰癧として切開, 抜爪などを受けた後来院. 側爪郭に黒色痂皮と軽度の腫脹がある.

このような経過の後, 爪甲全体が黒色になったり, 爪甲脱落, 腫瘤形成の起こった時期に, 抜爪, 切開, 部分切除などの処置をうけた例が半数以上にみられた。急性炎症症状を伴わず爪甲の破壊性変化をきたす場合には, 悪性腫瘍を常に念頭におくべきで, なかでも爪部では他の悪性腫瘍に比して MM の頻度が高い。また爪甲全体が黒色を呈し, 爪甲表面は正常であったが, 爪甲の肥厚あるいは爪甲剥離のみられた 3 例はすでに浸潤癌であり, 1 例では末節骨に浸潤していた。このような場合には緑膿菌, 黒色真菌などの感染を伴った爪白癬との鑑別が必要となる。いずれの場合でも爪部の ALM では爪甲黒色線条の既往が診断の助けになる例が多い。

最近爪甲黒色線条も悪性の心配をして来院

する例が多くなった。成人の場合でも数十年にわたり変化のない母斑も多いが, 爪甲黒色線条を心配して他医を受診し単なる母斑と診断されて, 進行した MM になるまで放置した例が, 最近の自験例中 3 例もあったことは大変残念なことであった。拡大するなら再来ないし皮膚腫瘍の専門病院を受診するよう指示されていたら, 表皮内癌の状態では治療が可能であったはずで, その場合には指趾切断の必要もなく, 転移の心配もない。特に爪部の MM は拇指に好発するため, 切断せずに治療が完了することは非常に重要である。

4. 足底の ALM

爪部以外の ALM は 51 例あり, 手掌小指球に 1 例, 足底踵部 28 例, 足底前部 12 例, 土ふまず 2 例, 趾腹 6 例, 趾間 2 例であった。初発症状は黒色色素斑が最も多く, 51 例中 43 例で, 色素斑に気づいてから受診までの期間は 2 ヶ月から 53 年まで, Stage 別にあまり差がない。それだけ気づくのが遅れる, あるいは気づいても放置されることの多い部位といえる。色素斑出現前に釘や貝を踏んだなどの外傷の既往のあるものが 7 例, 亀裂性湿疹の持続していたものが 2 例であった。また初発症状として黒色斑がなく (あるいは気づかず), ウオノメ様の角質増殖と歩行時の疼痛があり, 剥っているうちに腫瘤形成をみたものが 8 例で, そのうち半数は受診時にも臨床的には周囲の色素斑がほとんど認められないか, ごくわずかであった。黒色斑で初発したものも, 部分的に進行した部位は腫瘤形成の初期に角質増殖を伴ってくるものが多い (表 4)。足底の ALM で前治療を受けたものは全例が, この角質増殖部をウオノメとして小切除されて

表4. 足底, 手掌の ALM

原発巣進行度	患者数	経過 (年)	角質増殖	転移	原病死
p T2	6	1~20	2	0	0
p T3a	11	1~30	6	2	2 (4カ月, 2年)
p T3b	6	1~13	4	3	2 (3年, 4年)
p T4a	22	1~10	14	11	9 (9カ月~16年)
p T4b	6	1~10	3	5	4 (9カ月~2年)

おり, その後急速に腫瘍拡大, 転移巣の拡大をみている (図6, 7)。他の病型同様黒色斑が長期間不変で持続し, その後拡大したり腫瘍形成をみたものもある。ごく淡い黒色斑でもその一部に角質増殖のみられるものは, MM の進行した部分である可能性を考える必要がある。趾間の2例ではこの角質増殖が白色浸軟し, 趾間白癬様であった。

さらに進行した部分が腫瘍を形成すると紅色肉芽様隆起となる場合が少なからずみられる。腫瘍内や周辺にわずかでも黒色調が認められる場合には, これを見落さなければ診断はさほど困難ではないが, このような所見がない場合には他の疾患との臨床的鑑別は難しい。紅色肉芽様腫瘍は常に悪性腫瘍を念頭において診断を考えるべきで, 特に MM の好発部位である足底や趾腹では注意を要する。

図6. 67歳, 男. 7~8年前右足底に黒色斑, 1年前より角質増殖あり, 近医で胼胝として加療された. 径2cmの角化性腫瘍の周辺から内顧まで淡黒色斑を認める。

図7. 68歳, 男. 14ヵ月前, 右足底第4趾基部近くに径1cm位の角質増殖, 近医で小切除を繰返し, 鼠径リンパ節腫脹後, 足底, 足背, 下腿に皮膚転移巣多発, 近医で生検後来院。

ま と め

当科治療例の進行度別累積生存率を図8に示した。リンパ節転移のないものの5年生存率は約90%であるが, 転移のあるものでは50%を切る。さらに進行したN₂症例では18%になっている。これらの進行した患者ほど当科受診前に不適切な治療を受けた率が高い。一方で患者自身が悪性腫瘍と考えず, 放置したり自家治療をしていた例も少なからずみられる。MMは悪性度の高い癌ではあるが, いずれの病型でも色素斑が出現して最初の時期の増殖速度はかなり緩慢で, ある時期を過ぎると急速な進展を示す。

図 8. 進行度別累積生存率

このような初期の緩慢な増殖時期に完全切除することにより、MM の予後は相当改善されるはずである。自験例について病型別に初期の状態、前治療、予後の関係を簡単にまとめたが、このような MM の動きを知ることによって、より早

期の診断を容易にし、また患者に対する説明も適切にできる。皮膚癌について多くの啓蒙の努力がなされてきたが、一般に対してと同時に、第一線の医師特にメスを持つ医師に対してさらに知識を広めていく必要性を強く感じる。