

日本だけでなく、欧米でもある程度追試者がありまして、かなり検討がなされた。伊藤先生もご存知かどうか知りませんが、ちょっとその前かもしれません。しかし、最終的に西村先生は、「いやあれは間違ってたからもうやめるんだ」と言って教授をおやめになって、「お前、アメリカから帰って来い」というエピソードがあります。間違っただけというのは効果が間違っただけというよりも、p-prime

が tyrosine の特異な代謝産物の specific な type だということの同定の仕方に間違いがあったと言っておられたんですね。ちょっとご参考までに。

小山 まあ、やってみたということでございまして。

司会 今後、またありましたらいろいろお教え頂きたいと思います。それでは、「悪性黒色腫症例の統計的観察」、本学の皮膚科学教室の勝海先生、お願いします。

6) 悪性黒色腫症例の統計的観察

新潟大学皮膚科学教室 勝海 薫・島田 稚
島垣 和花・和泉 純子
佐々木嘉広・伊藤 雅章

A Statistic Study of Cutaneous Malignant Melanomas

Kaoru KATSUUMI, Chigaya SHIMADA, Waka SHIMAGAKI
Junko IZUMI, Yoshihiro SASAKI and Masaaki ITO

*Department of Dermatology,
Niigata University School of Medicine*

Forty five cases of cutaneous malignant melanomas in Department of Dermatology, Niigata University School of Medicine during the period 1976~1990 were statistically studied. These cases consisted of 16 males and 29 females. The peak for age distribution was seen between 60 and 69 years old and the average age of the cases at first visit was 57.9 years. Acral lentiginous melanoma accounted for 51.1 %, nodular melanoma 15.6 %, superficial spreading melanoma 17.8 %, lentigo maligna melanoma 4.4% of the total cases. Ten cases (22.2 %), 6 cases (14.7 %), 23 cases (51.1 %) and 6 cases (14.7 %) were in stage I, II, III and IV, respectively. The histological micrometastasis of lesional lymph nodes was recognized in 6 cases (23.1 %) of the 26 cases who had received prophylacted lymph node dissection. The tumor thickness and level of all the 6 cases were over 1.5 mm and level III, respectively. Seven out of the 26 cases who had received prophylacted lymph node dissection were dead. The tumor thickness and level of all the 7 cases were again over 1.5 mm and level III, respectively. The five years survival rate of the stage I cases was 89%. Those of stage II, III and IV were 67%, 39% and 0%, respectively. It is confirmed

Reprint requests: Kaoru KATSUUMI,
Department of Dermatology,
Niigata Cancer Center Hospital
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市川岸町2-15-3
県立がんセンター新潟病院皮膚科 勝海 薫

that the tumor thickness and level of the primary lesions correlates well with their prognosis.

Key words: malignant melanoma a statistic study

悪性黒色腫, 統計的観察

緒 言 対 象

悪性黒色腫はその高転移能, 化学療法剤抵抗性, 放射線低感受性のため, ひとたび進行してしまつてと極めて予後不良の経過をたどる悪性腫瘍として知られてきた. しかし, 近年, 悪性黒色腫の段階的進展過程の解析¹⁾が進み, 早期診断・治療が行なわれるようになってきたこと, 予後因子の解析により病期別の治療法が進歩, 確立したことなどにより, 従来絶望視されてきたその予後はかなり改善してきている. 今回, 我々は皮膚悪性黒色腫症例について統計的観察を行い, 予後因子などについて改めて検討したので報告する.

1976年から1985年までの10年間の新潟大学皮膚科における悪性黒色腫症例についての統計結果はすでに山本ら²⁾が報告しているが, さらに期間を5年延長し, 1976年より1990年までの15年間に受診した眼瞼・外陰・口腔粘膜部を除く皮膚悪性黒色腫症例45例を対象とした. 病型分類は末端黒子型 acral lentiginous melanoma (ALM), 悪性黒子型 lentigo maligna melanoma (LMM), 結節型 nodular melanoma (NM), 表在拡大型 superficial spreading melanoma (SSM) の4型分類とし, 病期はUICCのTNM分類, 病期分類(表1)に従った. こ

表1 悪性黒色腫の TNM・病期分類

T分類	
	level tumor thickness
pT ₁	Ⅱ ≤0.75
pT ₂	Ⅲ 0.75<~≤1.5
pT _{3a}	Ⅳ 1.5<~≤3.0
pT _{3b}	Ⅳ 3.0<~≤4.0
pT _{4a}	Ⅴ 4.0< (mm)
pT _{4b}	原発巣周囲2cm以内の衛生病変
level と tumor thickness が不一致の場合はより悪い方の所見で評価する	
N分類	
N ₀	所属リンパ節転移を認めない
N ₁	長径3cm以内の所属リンパ節転移
N _{2a}	長径3cmをこえる所属リンパ節転移
N _{2b}	in-transit 転移
N _{2c}	N _{2a} +N _{2b}
M分類	
M ₀	遠隔転移を認めない
M _{1a}	所属リンパ節をこえた皮膚・皮下・リンパ節転移
M _{1b}	内臓転移
病期分類	
Stage I	pT ₁ or ₂ , N ₀ , M ₀
Stage II	pT ₃ , N ₀ , M ₀
Stage III	pT ₄ , N ₀ , M ₀ または anyT, N ₁ or ₂ , M ₀
Stage IV	anyT, anyN, M ₁

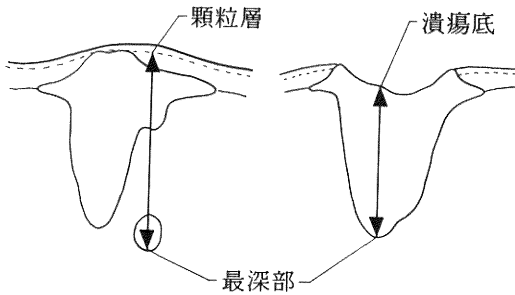


図1 tumor thickness の計測法. 非潰瘍性病変の場合(図左)最深部から顆粒層までの長さを, 潰瘍性病変の場合(図右)最深部から潰瘍底までの長さを測る.

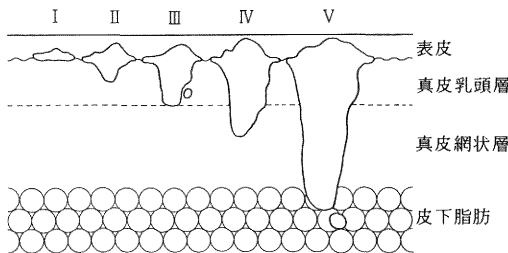


図2 level 分類. 深達度のレベルにより I から V に分類する.

の病期分類のうちT分類は極めて特徴があり, 原発巣の腫瘍深達度を顕微鏡レベルで tumor thickness (図1) と level (図2) により分類するものである.

結 果

1. 性別および初診時年齢分布

対象45例は, 男性16例(35.6%), 女性29例(64.4%)であった. 年齢は18歳から82歳に分布し, 60歳代にピークがある(図3). 平均年齢は全体で57.9歳, 男性61.6歳, 女性55.9歳であり, 病型別平均年齢は ALM 60.2歳, NM 56.9歳, SSM 45.6歳, LMM 70.0歳であった.

2. 年次別症例数

1976年から1985年までの10年間に22例, その後の5年間に23例あり, 増加傾向を認める(図4).

3. 病型と発症部位

ALM が23例(51.1%)と最も多く, 次いで SSM 8例(17.8%), NM 7例(15.6%), LMM 2例(4.4%)であった. 病型不明5例は前医で原発巣を切除され病型の確認が不可能であった症例である(表2). 他施設の

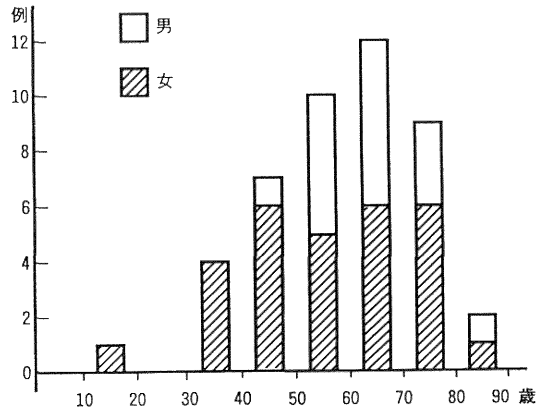


図3 初診時年齢分布

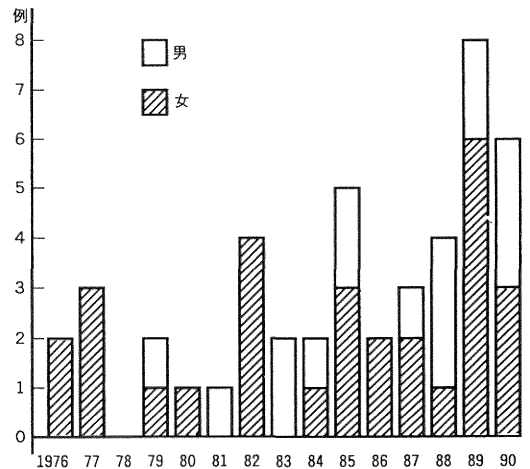


図4 年次別症例数

表2 病型と発症部位別症例数

	病型	部 位						計 (%)
		足趾	手指	上肢	下肢	体幹	頭頸	
	ALM	19	4	—	—	—	—	23 51.1
	LMM	—	—	—	—	—	2	2 4.4
	NM	2	1	1	2	1	—	7 15.6
	SSM	—	—	2	2	4	—	8 17.8
	不明	3	—	—	—	1	1	5 11.1
	計	24	5	3	4	6	3	45
	(%)	53.3	11.1	6.7	8.9	13.3	6.7	

報告³⁾⁴⁾と比し, NM と LMM が少ない傾向にある. 部位別では足趾が24例(53.3%)と最も多く, ALM の発症部位である四肢末端(足趾・手指)を合計すると29

表3 病型と病期別症例数

		病 期				計 (%)	
		I	II	III	IV		
病 型	ALM	4	5	10	4	23	51.1
	LMM	—	—	2	—	2	4.4
	NM	—	—	7	—	7	15.6
	SSM	6	1	1	—	8	17.8
	不明	—	—	3	2	5	11.1
	計	10	6	23	6	45	
	(%)	22.2	13.3	51.1	13.3		

例(64.4%)に及ぶ。足趾発症例20例のうち趾発症例は4例、手指発症例5例のうち指発症例は4例であった。この指趾発症例8例のうち爪下発症例は7例である。

4. 病型と病期

stage IIIが23例(51.1%)と最も多く、次いで stage Iが10例(22.2%)、stage II、stage IVが6例(13.3%)ずつであった(表3)。表在拡大型であるSSMは当然のことながら他病型に比し早期例が多くなっている。

5. 予防的リンパ節郭清例における組織学的リンパ節転移の有無

触診及び画像診断で臨床的にリンパ節転移を認めない症例のうち予防的リンパ節郭清を施行した症例は26例あり、うち6例(23.1%)に組織学的リンパ節転移を認めた。tumor thickness 別転移率、level 別転移率をみると、転移例はすべて厚さ1.5mm以上、level III以上である(表4)。この結果は神保の集計結果⁵⁾と比較的よく一致する。tumor thickness 1.5mm、level IIIの深達度がリンパ節転移を生じ得るかどうかのひとつのラインになっているようである。

6. 予防的リンパ節郭清施行例の予後

予防的リンパ節郭清施行例26例のうち、生存例は19例(73.1%)、死亡例は7例(26.9%)であった。tumor thickness および level 別予後では tumor thickness 1.5mm以上、level III以上の深達度で予後不良例が認められる(表5)。予防的リンパ節郭清例26例のうち組織学的リンパ節転移陰性例は20例あるが、20例のうち15例(75.0%)が生存、5例(25.0%)が死亡している。組織学的リンパ節転移陽性例は6例で、うち4例(66.7%)が生存、2例(33.3%)が死亡している。一方、臨床的にリンパ節転移を思わせるリンパ節腫大があり、根治的リンパ節郭清術後の病理組織検査により転移を確認した症例は7例あり、うち生存例はわずか1例(14.3%)で、残り6例(85.7%)は死亡している。この結果は、臨床

表4 予防的リンパ節郭清施行例における組織学的リンパ節転移の有無

Tumor thickness 別転移率			
厚 さ (mm)	例数	転移例数	転移率
≤0.75	3	0	0%
0.75<~≤1.5	4	0	0%
1.5<~≤3.0	7	2	28.6%
3.0<~≤4.0	3	1	33.3%
4.0<	7	2	28.6%
不明	2	1	50.0%
計	26	6	23.1%

Level 別転移率

Level	例数	転移例数	転移率
Level I	0	0	0%
Level II	4	0	0%
Level III	6	0	0%
Level IV	13	5	38.5%
Level V	1	0	0%
不明	2	1	50.0%
計	26	6	23.1%

表5 予防的リンパ節郭清施行例の予後

Tumor thickness 別予後		
厚 さ (mm)	例数	死亡者数
≤0.7	3	0
0.75<~≤1.5	4	0
1.5<~≤3.0	7	2
3.0<~≤4.0	3	1
4.0<	7	3
不明	2	1
計	26	7

Level 別予後

Level	例数	死亡者数
Level I	0	0
Level II	4	0
Level III	6	1
Level IV	13	5
Level V	1	0
不明	2	1
計	26	7

的にリンパ節が腫大する前に、つまり micrometastasis のうちにリンパ節郭清を行なった方が予後がよいこと、

表 6 初診時既治療例の予後

前医での治療	初診時状況・治療	症例数	予後
小範囲切除	再発・転移	7例	全例死亡
広範囲切除	再発・転移	1例	1例死亡
小範囲切除・生検	再手術	6例	2例死亡
抜爪	再手術	3例	全例生存
凍結療法・剝削	再手術	2例	全例死亡

予防的リンパ節郭清が有用であることを示唆する。我々は tumor thickness 1.5 mm 以上, level III 以上を目安に予防的リンパ節郭清を行なうようにしている。しかし、予防的リンパ節郭清施行群と非施行群との予後比較で、予防的リンパ節郭清は予後の改善に結びつかないという報告⁶⁾もある。予防的リンパ節郭清の賛否両論については熊野ら⁷⁾が詳しく述べているが、適応、条件を選んで施行するというのが一般的傾向のようである。

7. 未治療例, 既治療例の予後

当科初診時に前医で既に治療を受けていた症例は45例中19例あり、そのうち12例(63.2%)が死亡している。未治療例26例のうち死亡例は8例(30.8%)であるのに比し、既治療例はかなり予後が悪い。既治療例の前医での治療内容、当科初診時の状況およびその後の治療、予後について表 6 にまとめて示す。前医で治療後、再発、転移を生じて受診したものは全例死亡しているが、小範囲切除や組織生検の結果、悪性黒色腫の診断がつき紹介され受診し、その後まもなく広範囲切除等の十分な治療を行なわれた症例は6例中4例が生存している。予後には前治療の有無以外のいろいろな因子が関与するので、一概にはいえないが、やはり既治療例の予後は悪いと考えられ、早期に十分な治療を行なうことが重要である。

8. その他の予後因子

その他の予後因子では、潰瘍の有無、各病期における切除範囲の大小、補助化学療法の有無などが有意の予後因子⁷⁾⁸⁾であり、また補助化学療法は stage II 以上で有意の予後因子である⁸⁾といわれている。我々の結果で一定の傾向が認められなかったが、それは症例数が少なかったためと思われる。

9. 病期別予後

Kaplan-Meier 法による病期別生存率を図 5 に示す。5年生存率は stage I が89%, stage II 67%, stage III 39%, stage IV 0%であった。これは過去の集計報告⁹⁾とよく一致する。

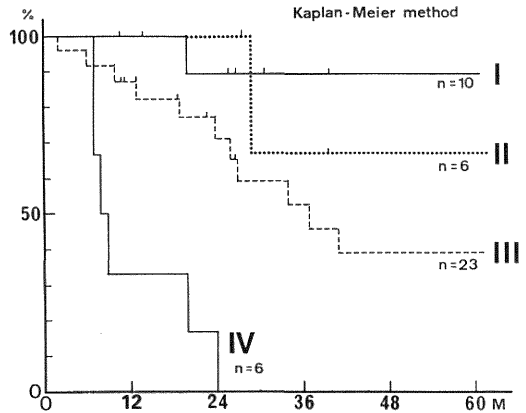


図 5 病期別予後 (Kaplan-Meier 法)

おわりに

今回の統計的観察により、悪性黒色腫の増加傾向、腫瘍深達度と予後との相関などが改めて確認された。最近、新しい補助化学療法として従来の DTIC・ACNU・VCR 3者併用療法 (DAV 療法) にインターフェロンβ局注を加えた DAV・IFN-β療法を用いており、良好な結果が得られつつある。この治療成績の集計とともに、今だ十分とはいえない進行期化学療法の成績向上が今後の当面の問題と考えられる。

参考文献

- 三嶋 豊: 多段階癌化による悪性黒色腫の発生. 皮膚科 MOOK18 悪性黒色腫, 今村貞夫, 小川秀典編, 金原出版, 東京, p.1~12, 1992.
- 山本綾子, 藤原 浩, 池田和人, 河井一浩, 兼子泰行, 小黒啓子, 手塚匡哉, 吉田伸江: 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.
- 長谷哲男, 高橋泰英, 中島 弘, 宮川加奈木, 一山伸一, 内山光明: 過去20年間 (1971~1990) 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. Skin Cancer, 6: 329~335, 1991.
- 山本明史, 石原和之: 悪性黒色腫 242 例の統計学的検討. 岐阜大医誌, 35: 207~237, 1987.
- 神保孝一: 悪性黒色腫の病期, 治療方法および予後. 悪性黒色腫の基礎と臨床, 富士書院, 札幌, p.287~343, 1988.
- Veronei, U., Adamus, J., Bandiera, D.C., Brennhovd, I.O., Caceres, E., Cascinelli, N.,

Claudio, F., Ikonopisov, R.L., Javorski, F., Kirov, S., Kulakowski, A., Rode, I., Sergeev, S., Van Slooten, E., Szczygiel, K., Trapeznikov, N.N. and Wagner, R.I.: Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. *N. Engl. J. Med.*, 297: 627~630, 1977.

- 7) 熊野公子, 村田洋三: 黒色腫手術における所属リンパ節の予防的郭清の有無と予後. 悪性黒色腫 皮膚科 MOOK18, 今村貞夫, 小川秀興編, 金原出版, 東京, p.151~158, 1992.
- 8) 石原和之, 池田重雄, 広根孝衛, 石橋廉正, 荒尾龍喜, 斎田俊行, 森 俊二, 森島隆文, 内山光明: メラノーマの予後因子. *SkinCancer*, 4: 349~361, 1989.
- 9) 池田重雄, 鈴木 正, 川村太郎: 悪性黒色腫 TNM分類と予後. 図説臨床〔癌〕シリーズ No.20 皮膚の癌, 末舛恵一, 石原和之編, メジカルビュー社, 東京, p.154~157, 1988.

司会 どうもありがとうございました。当科の演題でございました。皮膚科のOBの先生もたくさん見えていらっしゃいますが、何かご意見、ご質問、ございませんでしょうか。どうぞ。

(マイクなし)

勝海 外科や整形などの他科で治療されて、それから紹介、あるいは再発して受診するというケースはかなりあります。手術により取りきったと思っても、周囲の再発あるいは転移をきたしてくる例が結構ありますので、十分な切除範囲をとることが必要です。ただ他科の先生は、そこどころの認識が薄いようで、取りきったからいいだろうということで経過をみられていて、再発してくるケースがあります。もうひとつは、爪下のメラノーマのように、メラノーマと思わずに抜爪術を行なうというような、診断がつかないため不適切な治療をされているというケースもあるようです。

司会 少し付け加えますと、amelanotic の場合には皮膚科医でも、血管拡張性肉芽腫のようなものだと思って切ってしまうこともあります。そういう場合には、できるだけ早く送って頂いて、広範囲切除を行うということが重要です。

児玉 手術療法はほぼ確立したと言われましたが、そのレベル以下の、例えば手術で取りきれなかったとかサブライズなど、化学療法に期待せざるを得ない症例はあると思うんですけど、化学療法を幾つか出されておりましたが、何コースぐらい行ない、効果はどのくらい期待できるんでしょう。

勝海 実際、進行期の症例で化学療法が効いたという症例は少なく、非常に厳しいと思います。ただ外国の文献報告をみますと、シスプラチンを中心としたレジメンの成績がいいようで、40~50%くらいの効奏率の報告もあるようです。あとはdoseの問題で、施設によっては自家骨髄移植を併用して大量投与を行なっているところもあります。あるいはG-CSFも使えるようになってきましたので、そういったものでdose escalationにもっていくといった、いろんな工夫をしていかなければならないと思いますが、実際には非常に厳しい、なかなか効いてくれないというのが現実だと思います。

児玉 化学療法はだいたい術後どのくらいやるのか、何コースぐらいやるのですか。

勝海 補助化学療法の場合には、術前1クール、術後3~5クール、stageや患者の全身状態によって多少変動がありますが、それぐらいの目安でやっています。化学療法をやった方が統計的に有意に予後がいいというのは、stage2以降と言われてます。

児玉 最初に化学療法をされるんですか。

勝海 術前もやります。今行なっている、フェロンの局注を組み合わせたプロトコールは成績がいい印象もっています。所属リンパ節までの間の皮膚・皮下脂肪転移を少しでも少なくしてやろうというのがひとつポイントだと思います。

児玉 僕らも化学療法をやって、深い所にメラニンが残っている細胞があったわけで、結局それはまた再発してきました。DAV療法とかは有名なんですけど、どのくらい結びついているのかなという気がしたものですから。どうもありがとうございました。

司会他に何かございませんでしょうか。どうもありがとうございました。それでは、今まで臨床の方からそれぞれご発表頂きましたが、基礎的な方面からご発表ということで、「悪性黒色腫と胸腺外分化T細胞」、本学医動物学教室の渡部先生、お願いします。