

## 8) 悪性黒色腫とその前癌症

—— 最新治療概念と今後の展望 ——

神戸海星病院皮膚科部長・研究所長

三嶋皮膚科学研究所長

神戸大学名誉教授

三嶋 豊

## Malignant Melanomas and Their Precanceroses

Yutaka MISHIMA

*Director of Department of Dermatology, Kobe Kaisei Hospital and**Mishima Institute for Dermatological Research**Professor Emeritus of Kobe University School of Medicine*

Progression of human melanomas occurs by focal and multi-step oncogenesis from normal pigment cells. Accentuated melanosome-genesis accompanies this process through precancerous stages to malignant melanoma along with possible genetic alterations, which should be more fully explored for better melanoma control. Refined criteria based on new molecular to clinical analyses of lesion behavior, need to be made for each step of melanoma progression.

Melanoma progression is found to be associated with a variety of structural and biochemical changes in cell surface and in cytoplasmic molecular properties, e.g. membrane carbohydrate and antigen expression dynamics, pheomelanogenesis, oncogene including suppressor gene expression, chromosome abnormalities and A<sup>x</sup> actin synthesis.

Based on these basic and clinical findings, our scheme on melanoma oncogenesis (see Table 1. in the attached Japanese section of this paper) has been elucidated.

---

Key words: Malignant Melanoma, Melanoma Precanceroses

悪性黒色腫, 黒色腫前癌症

---

Reprint requests to: Yutaka Mishima  
Mishima Institute For Dermatological  
Research 17-8-801, 3-Chome, Motomachi-  
dore Chuo-ku, Kobe 650, JAPAN.

別刷請求先:

〒650 神戸市中央区元町通3-17-8-801  
三嶋皮膚科学研究所 三嶋 豊

## 1. 悪性黒色腫の多段階癌化とその臨床

発癌に関する諸学説のなかで従来最も正統的とされたのは体細胞突然変異説で、いまだ臨床腫瘍学の現体系は殆んど此の学説に基く。癌は mutation により突如発生するとされ、ある患者の腫瘍が黒色腫か良性かは鮮明な境界線で分別されると見做されて来た。近年これに代り発癌は腫瘍遺伝子の発現異常と固定化、即ち細胞分化の連続的異常説が有力になり前癌の理論的説明も容易となった。

実際に黒色腫を含め一般的に腫瘍は連続的癌化過程のある段階に位置する<sup>1)</sup>。黒色腫の oncogenesis も focal に且つ段階的に進行する発癌過程で、発癌の各段階に特徴的な臨床像を示す (図 1)。

悪性黒色腫の多くは皮膚の色素細胞から発生し、その癌化過程の段階に応じた特徴的色調の変化を、腫瘍進展の臨床的マーカーとして、病巣の立体的形状変化とともに精密観察の極めて容易な体表に主として生ずるもので

ある。このような色調の変化は、腫瘍を構成するメラニン生成細胞の生物学的活性と増殖様式・悪性度と密接に相関している。さらに本症では病巣の発生・癌化過程が全身の自覚症状の生ずる以前から、医師のみならず患者自身にも全経過にわたって容易に観察され得る。そのため黒色腫発癌過程においては病巣の三次元的形状変化が時間経過とともに、すなわち四次元臨床腫瘍学的に解析されやすい。したがって悪性度の異なる各段階の病巣の臨床・病理学的特徴ならびに増大速度の差異などの behavior が十分に解明されやすいものである。特に顔面や上半身に発生した黒色腫では患者の小児期ないし発症時前後より初診時に至るまでに偶然に撮影された写真を患者に持参させれば、その経時的検索によって、病巣発生過程の初期にさかのぼって客観的に解析することが可能である。

それゆえに悪性黒色腫の oncogenesis における多段階癌化と、その各段階における疾患概念の臨床的および病理学的定義の究明は、他の諸臓器のヒト腫瘍発生の研

### Progressive & Focal Carcinogenesis to Malignant Melanoma

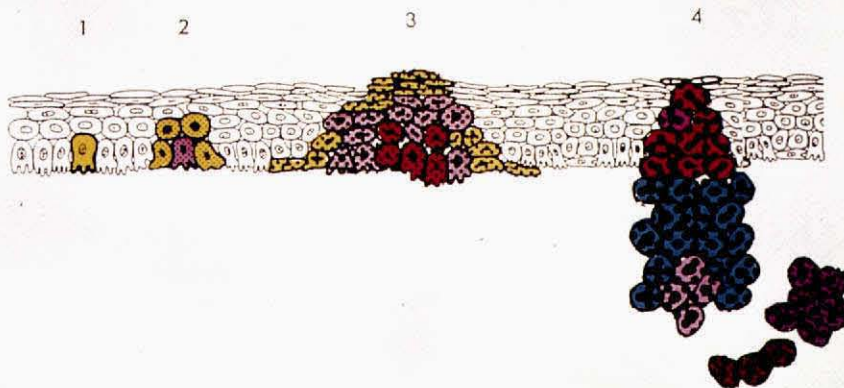


図 1 連続的多段階癌化が focal (小点状) に発生し悪性黒色腫に至る各段階の模式図

まず step 1 に示すごとく良性の腫瘍性分化が発生し、次いでその腫瘍細胞の分裂の過程で、少数の僅かに悪性度を獲得した細胞がみられる step 2 が生じ、これらは臨床的に色素斑として認められる。これらの細胞はさらに進行性の癌化をきたし、step 3 に示すごとくその中の少数の細胞は赤で示すような前癌細胞へと移行する。これは臨床的に局面としてみられる状態で、放置すると最終的には真皮に侵入する能力を獲得し悪性黒色腫細胞となり、結節を生ずる step 4 となるが、これら黒色腫細胞はその後さらに癌化がより悪性へと progression していき、転移能の低いものからより転移能の高いものへと一部の細胞は悪性度を genetic drift により増し、図の如く悪性転移能の heterogeneity を生ずる<sup>2)</sup>。



図2 Lentigo maligna melanoma の臨床像

良性から悪性黒色腫に至る多段階な黒色腫発生過程 (A, B, C-phase) が共存している。

究に先駆けてなされやすい。その結果、黒色腫の発生過程の研究においては、より明確に前癌症および pre- 前癌症の概念が確立され、広くヒト腫瘍の発癌過程についての tumor progression の解明・研究に寄与するとともに、より早期の確定診断を進展させやすいものである。

## II. 悪性黒色腫病巣内の heterogeneity

悪性黒色腫に見出される上述のように明瞭な連続的かつ段階的癌化過程の進展は、病巣全体に均一に生ずるものではなく、点状に“focal progression”としてみられることが第2の重要なポイントである。逆説的にみれば、臨床的所見において、一つの病巣内に斑、局面、結節の heterogeneity を示す (図2) 病変は、より高い確率で癌化がすでに生じていることを示すものである<sup>2)</sup>。更に、一見同質に見える色素性局面内においても、その色調の濃淡、浸潤、隆起、induration などの heterogeneity を示すものは、oncogenesis がより進行している黒色腫前癌症を示唆するものと考えられる。かかる病巣において臨床と相関する細胞病理学的 heterogeneity を腫瘍細胞の異型性や発現抗原などの特徴的変化<sup>3)</sup>に基づき解析すれば、癌化過程の進展度の評価がより確実となる。

すなわち精密にみれば、一つの癌化病巣ないし切片の中には一般に悪性段階の異なる腫瘍細胞が隣り合いに混在する (図1)。この事象は最も悪性度の高い癌化細胞の増殖がより悪性度の低い前駆腫瘍細胞を完全に圧倒す

る多段階癌化の末期に至るまで見出し得る。この現象はすべての悪性腫瘍およびその前癌症の癌化進行度の診断と治療において重要な指標となり得るものである。これは一方で黒色腫の前駆ならびに前癌状態さらには発生母細胞系列を解明<sup>4)5)</sup>するうえでも筆者らの研究の大きな基礎の一つとなったものである。この現象が一つの病巣における腫瘍細胞の“stage-heterogeneity”とも呼ぶべき現象を生ぜしめるものと考えられる。このことへの理解は臨床的にも非常に重要で、病巣中の病理生検すべき focal points の臨床生物学的選択と、その細胞病理学的所見の臨床へのフィードバック上に肝要で、腫瘍のよりの確な総合的な診断と治療をもたらすものである。

悪性腫瘍、特に悪性黒色腫に以上のように明確に認められる点状かつ多段階的癌化過程の存在はその結果として、1個の黒色腫瘍病巣内における構成腫瘍細胞が、臨床診断時すでに生物学的諸性質の異なる subpopulation よりなるものとしている。その結果、以下のごとき種々の面で、病巣内の heterogeneity を生じ、本症の診断・治療上に注目すべき問題点を提起している。すなわち、

- (1) 臨床像における病巣内 heterogeneity
- (2) 細胞病理学上の病巣内 heterogeneity
- (3) 増大速度の病巣内各部分における heterogeneity
- (4) 腫瘍細胞発現抗原の病巣内 heterogeneity
- (5) 放射線・免疫・化学療法に対する感受性の腫瘍細胞間 heterogeneity

### III. メラノサイト性悪性黒色腫と母斑性悪性黒色腫の発癌過程

悪性黒色腫の上述のごとき多段階癌化過程は (A) メラノサイト由来の Hutchinson 型黒色腫 (lentigo maligna melanoma) と悪性青色母斑ならびに (B) 母斑細胞由来の pagetoid 型黒色腫 (superficial spreading melanoma), 結節型黒色腫ならびに肢端黒子型黒色腫 (acral lentiginous melanoma) の 2 系列 5 病型の黒色腫のいずれにも表 1 に示すごとく認められる。かかる黒色腫の発癌起源母細胞に関する諸説の推移およびそれらの根拠の詳細についてはここでは文献とともに表 2 に列挙し要約するとどめる。すなわち、近年に至るまで黒色腫は Unna の母斑細胞一元説以来, Allen らによって代表されるごとく単一疾患と考えられ, すべて母斑細胞起源とされてきた。1960 年来 Mishima らは, 初めて Hutchinson

型黒色斑および黒色腫 (lentigo maligna と lentigo maligna melanoma) のメラノサイト発癌起源を報告し, 次いで他の病型の黒色腫およびその前癌症の発癌過程にもメラノサイト性と母斑細胞由来の 2 系列が存在するとの知見を次々と発表した<sup>4)-6)</sup>。1976 年に至り McGovern も同様の二元説を提出。1969 年, Clark らは本症の 3 型分類 (結節, 浅在, 悪性黒子型) を発表した<sup>7)</sup>が, 本症の母斑細胞起源を全面的に否定し, すべての黒色腫の melanocyte 一元説を提出したため, 一時黒色腫起源における母斑細胞母斑の重要性が無視されるに至ってきた。1976 年 Reed らは肢端黒子型を提唱した。しかし, いずれにしてもわれわれが見出した本症の多型性<sup>4)</sup>が認められるに至った。さらに 1980 年来本症の病理発生研究における 3 度目の転機を迎えた。Clark, Elder らも自説を一転させ, 一部の黒色腫の母斑由来を認め, 特有の悪性化能をもつ母斑を dysplastic nevus syndrome

表 1 悪性黒色腫の多段階癌化およびその前癌症 (Mishima ら<sup>2),3)</sup>, 1990)

上段の母斑細胞系列では前結節型黒色腫と pagetoid 型前悪性黒色症および異型母斑, これら三つが黒色腫前癌症 (前二者) と前駆症であり, それぞれの型の黒色腫に対応して見出されるものである。下段のメラノサイト系列では Hutchinson's melanotic freckle (lentigo maligna) が Hutchinson's melanoma (lentigo maligna melanoma) の前癌症であり, malignant blue neves の前駆症としていまだ前癌性をもっていないが前駆症として低頻度で悪性化する cellular blue nevus がある。なお, ALM とその前癌症の plantar premalignant melanosis (PPM) の起源は未確定なので最下列に別記した。以上の前癌症の 4 疾患, 前駆症の 2 疾患のそれぞれの発生過程での位置づけを示す。

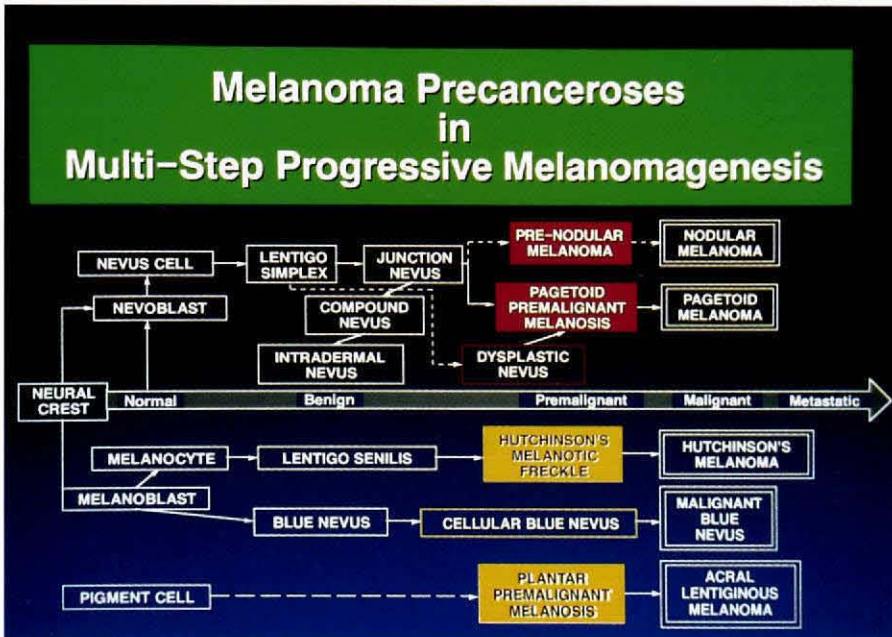


表2 黒色腫とその前駆症に関する諸説の推移<sup>2)</sup>

Allen and others
Single entity from junction nevus
Dubreuilh's precancerous melanosis
Advanced stage of active junction nevus
Mishima, 1960
Nevocytic: Junctional nevus
Melanocytic: Dubreuilh's precancerous melanosis
Nomencl. Committ. VI Internat. Pig. Cell Conf. 1965
Malignant nevocytes
Malignant epidermal melanocytes
Malignant dermal melanocytes
Clark, From, Bernardino and Mihm, 1969
Lentigo maligna melanoma
Nodular melanoma
Superficial spreading melanoma
(Denial of Mm development from nevi)
Mishima, 1975 <sup>6)</sup>
Nevocytic < Junctional nevus
Pagetoid premalignant melanosis
Melanocytic < Hutchinson's melanotic freckle
Cellular blue nevus
McGovern, 1976
Melanoma from nevi except Hutchinson's
Reed, 1976
Acral-lentiginous melanoma
Mishima, et al, 1985 <sup>7)</sup> , 1990 <sup>8)</sup>
ALM from plantar pre-malignant melanosis

とし、その臨床病理的特徴を提出した。さらに1987年、Elder and Clark および Ackerman とも dysplastic nevus のみでなく、通常の common 型母斑細胞母斑より一部の黒色腫の発症を認めるに至り<sup>2)</sup>、筆者らの本症とその前駆症ならびに前癌症の melanocyte 系と母斑系の2系列性発癌説の研究はさらに新たな進展をみせつつある。

#### IV. 悪性黒色腫と各前癌症の鑑別診断

黒色腫臨床診断の以上のごとき進歩は、従来は単一な病気でされていた悪性黒色腫に、その発癌過程の究明により、発生過程と予後の相異なる以下のごとき5型があり、そのおのおのに特徴的な前癌症が存在することが見出されたことにより一層著しいものとなった。さらに臨床診断が精密となるにつれ、各病型に最適の個別的治療法が専門家により樹立されるに至っている。以下、かか

る悪性黒色腫の5型とおのおの前癌症につき、特に重要な診断上の臨床的特徴を鑑別診断に留意しながら要述する。

##### [I] Hutchinson 氏黒色斑→Hutchinson 氏悪性黒色腫

Hutchinson 黒色斑は高齢者の日光露出部、とくに顔面に頻発し、徐々に拡大し数 cm 以上にもなり得る。不規則な辺縁を呈し、濃淡は不均等で褐色ないし紫褐色のわずかに扁平隆起した色素性局面で、一部褪色を呈する部分が認められることがある。この局面の一部から Hutchinson 氏悪性黒色腫は結節として生じる(図2)。

組織学的に本症は表皮下層に atypical clear cell の個別的な増殖を示し、ドーパ反応および電顕で見ると、これらは異型樹枝状メラノサイトである。

##### [II] 細胞性青色母斑→悪性青色母斑

細胞性青色母斑は青色調を帯びた小結節ないし直径1～

数 cm 前後の局面で、表面は平滑ないし不規則で、好発部は臀部、稀に悪性化し悪性青色母斑となる。

組織学的には色素を有した紡錘形メラノサイト増殖に加えて、紡錘形ないし円形の乏色素沈着性メラノサイトが密に配列した島状の浸潤巣を認める。

### [III] Pagetoid 型前悪性黒色症→Pagetoid 型悪性黒色腫

Pagetoid 型前悪性黒色症 (図 3) は日光露出部にも非露出部にも生じ、扁平隆起した比較的小さめの辺縁不規則な局面で、その色調はローズピンクがかかった暗褐色～茶褐色～黒色と多彩である。この局面内に pagetoid 型悪性黒色腫が生じる。

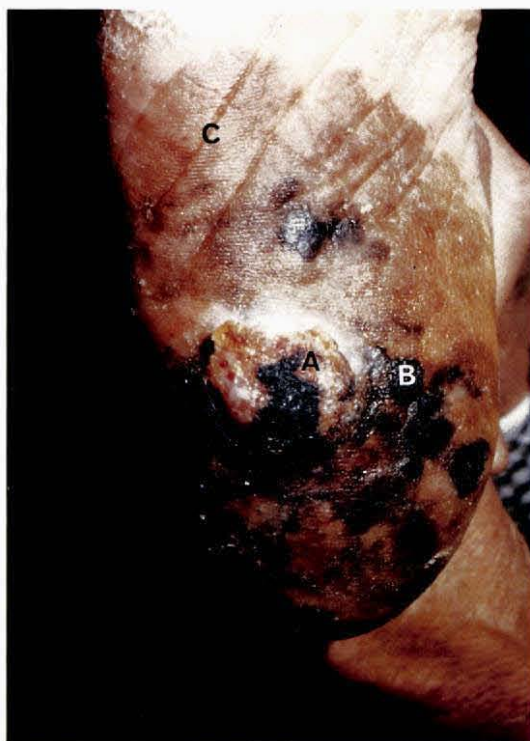
組織学的には、表皮下層に広がる乳房ページェット病に類似の増殖様式を示す、明るいサイコロ様の、大型で細胞質の豊富な母斑細胞様異型色素細胞の巣状および播



図 3 Pagetoid 型 premalignant melanosis (局面) とその中に生じた Pagetoid 型悪性黒色腫 (結節) の臨床像



a



b

図 4 多段階癌化過程

a, b は acral lentiginous melanoma (ALM) における多段階癌化を示す。a は ALM の前癌病変として plantar premalignant melanosis (PPM)<sup>7)</sup> とわれわれによって名づけられた状態であり、ALM の B-phase (局面), C-phase (斑) をみるが、いまだ黒色腫 (結節) の A-phase を発生していないものをいう。b は ALM で A, B, C-phase の 3 相構造を示す。

種状増殖を見る<sup>6)</sup>。

**異型母斑**：近年 Clark らにより見出された本症も悪性化した場合は大部分の症例が pagetoid 型黒色腫になるとされている。本症の臨床的特徴は通常見られる母斑細胞性母斑より大きく、直径 5~15 mm で日光露出部ならびに非露出部に屢々、思春期頃より多発し、heterogeneityを示す。すなわち色調も中央より辺縁へと黒色、褐色、ピンク色などが混じっており、辺縁、形状ともに不規則で、しばしば局面中央に不規則な隆起部を認める。

組織学的に表皮はしばしば肥厚し根棒状表皮突起の延長を認め、それらの表真皮境界部に主に紡錘形の母斑細胞巣が水平束状増殖し、隣接する表皮突起間に橋状につながる。核異型性もみられる。真皮にも atypical nevus cell nest が見られることもあるが、compound nevus で見られる通常の nevus cell も真皮内によく認められる。本症は家族性ならびに非家族性に発生するが母斑細胞性母斑の中でとくに悪性化の potential が高いものとされているが、その正確な頻度等に関しては今後さらに解明を要する。

#### 【IV】足底前悪性黒色症→肢端黒子性悪性黒色腫

近年掌蹠、指末節に発生する悪性黒色腫で腫瘤の周囲に良性の melanocyte hyperplasia の組織像を示す淡褐色ないし褐色の色素斑が目立つものが acral lentiginous melanoma (ALM) (図 4-a) とよばれ注目された。かかる黒色腫をよくみると、中心の既に invasive 黒色腫となり結節を呈する A-phase の周辺にはわずかに浸潤隆起する黒褐色局面 (B-phase)、非隆起性の淡褐色の斑 (C-phase) の三相構造が見出される。足底前悪性黒色症<sup>7)</sup> (図 4-b) は中年以降の掌蹠に好発する黒褐色浸潤性局面で、上述の肢端黒子性悪性黒色腫の前癌性病変として三島、中西により初めて報告されたものである。すなわち足底前悪性黒色症がさらに進行し黒色腫を発生すると、上述のごとき三相構造を有する肢端黒子性悪性黒色腫となるが、足底前悪性黒色症は未だ B-phase と C-phase のみを有する前癌性の病変である。細胞病理学的に A 相は結節型黒色腫と B 相は pagetoid premalignant melanosis とそれぞれ差をつけ難く、C 相は反応性の melanocyte hyperplasia と類似、異型性に乏しい樹枝状色素細胞の増加を示す<sup>7)</sup>。

#### 【V】活性境界母斑→前結節型悪性黒色腫→悪性黒色腫

結節型黒色腫 (図 5) は半球状ないし短ポリープ状の深褐色ないし黒褐色腫瘤で、周辺に色素性局面ないし斑を示さないのを特徴とする黒色腫である。ときに



図 5 結節型悪性黒色腫の臨床像

amelanotic melanoma としてみられ、帯紅黄白色結節のことがあるが、この場合でもしばしば、わずかに褐色調または灰色調を部分的に、特に辺縁に認める。増殖速度のもっとも速い型の黒色腫で、びらん、潰瘍化、周囲発赤、出血傾向をしばしば示し、早期に転移し、予後はもっとも悪い。病理学的にも結節型黒色腫の特徴はその臨床像と一致して一般に大形の類上皮細胞型の黒色腫細胞が垂直方向の増殖パターンを示し、原則として辺縁表皮内増殖を示さず、たとえわずかに腫瘍細胞が周辺表皮内にみられる場合でも、表皮突起で3つ以内のものと定義されている。結節型黒色腫の発生過程が非常に速く、かつ他の型の黒色腫と異なり臨床像においても水平増殖期 (radial growth phase) より垂直増殖期 (vertical growth phase) への明瞭な転換が認め難く、前癌症が未だ結論されていないが、主に活性型境界母斑細胞から発生すると考えられている。ひとつの証拠には本黒色腫の周囲、特に深部に最も頻度高く既存の母斑細胞巣を見出し得る。また、結節型黒色腫の前癌状態の pre-nodular melanoma<sup>2)</sup> と考えられる2症例をわれわれは最近見出している。通常黒色腫の発生においては、腫瘍増大速度には非増大静止期ないし緩慢増大期→中等度増大期→急速増大期の3 steps を良性→前癌性→悪性黒色腫への多段階化癌化の3 steps に平行し通常認め得る。Pre-nodular 黒色腫は結節型黒色腫に臨床病理の両所見とも類似するが、未だ中等度の増大速度で、腫瘍細胞の異型度も高度なものをみず転移能の乏しいものである。

## 参 考 文 献

- 1) 三嶋 豊, 山村恵造: 神経稜由来細胞としての色素細胞の多段階癌化. 病理と臨床, 5: 1044~1055, 1987.
- 2) 三嶋 豊: 多段階癌化による悪性黒色腫の発生. 皮膚科 Mook 18: 悪性黒色腫, 三嶋 豊編集企画, 金原書店, 東京. pp.1~12, 1992.
- 3) Yamamura, K. and Mishima, Y.: Antigen dynamics in melanocytic and nevocytic melanoma oncogenesis. J. Invest. Dermatol., 94: 174~182, 1990.
- 4) Mishima, Y.: Melanocytic and nevocytic malignant melanomas: cellular and subcellular differentiation. Cancer, 20: 632~649, 1967.
- 5) 三嶋 豊: 色素細胞の前癌状態. 第18回日本医学会総会特別講演. 東京, 4/5~7/1971. 同総会誌, 沖中重雄編. pp.94~101, 1972.
- 6) Mishima, Y. and Matsunaka, M.: Pagetoid premalignant melanosis and melanoma: Differentiation from Hutchinson's melanotic freckle. J. Invest. Derm., 65: 434~440, 1975.
- 7) Mishima, Y. and Nakanishi, T.: Acral

lentiginous melanoma and its precursor; Heterogeneity of palmo-plantar melanomas. Pathology, 17: 258~265, 1985.

司会 三嶋先生に最後にまとめて頂きましたので、私が何も言うことはないのですが、もう時間も大分迫って皆さんお疲れだと思いますが、もし質問があればせっかくの機会ですのでお受けしたいと思います、いかがでしょうか。本当に、三嶋先生のご講演は膨大な量のお仕事を非常にわかりやすく、我々が理解できるようにお話し下さいましたので、十分堪能されたかと思えます。それでは、本日はお忙しいところ、また遠いところ、新潟医学会のシンポジウムのためにお出で頂きまして、聴衆の方々、それから医学会の会員を代表いたしまして、御礼申し上げます。どうも本当にありがとうございます。それでは、三嶋先生はじめ各科の先生方、演者の方、それから各教室の責任者の方、皆さんご協力頂きまして、私の不手際かもしれませんが、非常に膨大な量になりまして、時間が大幅に過ぎておりますが、僕は大変勉強になったと思うのでございます。それでは皆様、本当にどうもありがとうございました。これでシンポジウムを終わらせて頂きます。