

2020年1月度がんサーボード特別講演トピックス

特別講演 形成外科 小林めぐみ先生
足底（掌蹠）の悪性黒色腫について

悪性黒色腫（メラノーマ）とは

メラノサイトが悪性化した腫瘍。皮膚癌の中で、基底細胞癌、有棘細胞癌の次に多い。

日本人の年間推定発生患者数は 1500-2000 人前後(人口 10 万人に約 1.5-2 人)であり、

欧米人の 10 万人に約 20-25 人に比べ少ないが、近年は高齢化に伴い増加傾向にある。

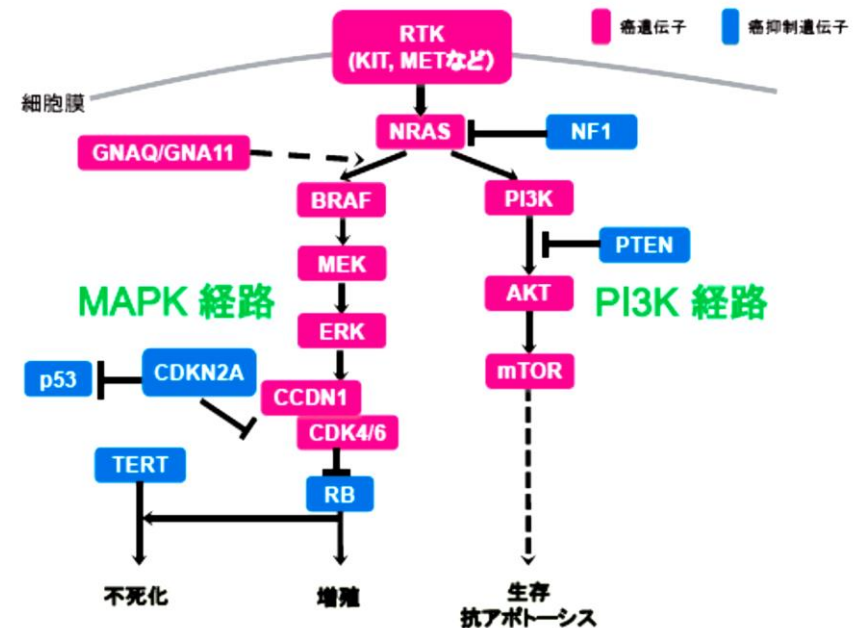
病型分類

- ①**悪性黒子型**：顔面に好発。前駆する黒色斑から発生するもの
- ②**表在拡大型**：あまり隆起せず表皮内を広がってゆくもの。体幹や四肢に多い。
- ③**結節型**：黒色の腫瘍、潰瘍を形成するもの
- ④**末端黒子型**：指趾、爪、手掌足底の黒色斑が拡大するもの。

病型別発症頻度（人種間の差）は以下の通りである。

病型	日本人	白人	遺伝子変異/増幅
悪性黒子型	8%	5%	BRAF(11%), NRAS(15%)
表在拡大型	17%	70%	BRAF(59%), NRAS(22%)
結節型	26%	15%	
末端黒子型	49%	10%	C-KIT(36%), BRAF(23%)

メラノーマにおける MAPK 経路と PI3K 経路



メラノーマ診療ガイドライン 2019 には紫外線暴露量(日光暴露の累積量 Cumulative Sun Damage; CSD)、部位、遺伝子異常に基づいたメラノーマの新しい分類が用いられている。

末端黒子型 (Acral lentiginous melanoma: ALM) とは

悪性黒色腫全体の 49.6%と本邦では約半数近くを占める。60 歳代以降に多く、足底・指趾爪部に好発する。ALM の累積生存率は結節型 (NM)について低い。ALM の表皮内病変である ALM in situ を的確に診断し治療することが重要である。

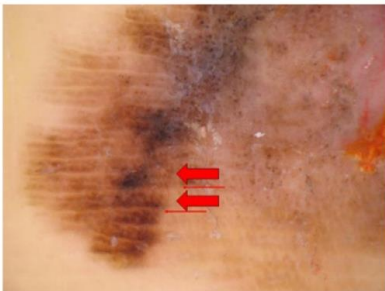
足底（掌蹠）には良性の色素性母斑も頻繁にみられるため、メラノーマの早期病変との鑑別が重要となる。ダーモスコピーは色素性皮膚病変の診断に有用だ

2020年1月度がんサーボード特別講演トピックス

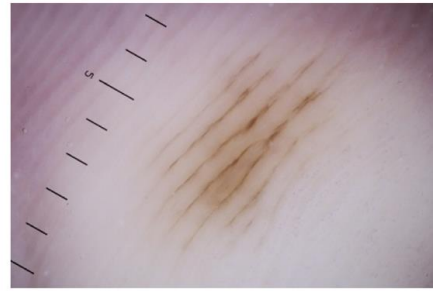
が、とくに掌蹠の色素性病変は独特なダーモスコピー所見を呈し、診断確定に大いに役立つ。

ダーモスコピーは皮膚表面および表皮・真皮浅層までの色素性病変を、ダーモスコプと呼ばれる特殊な拡大鏡にゼリーをつけ、白色光を照射しながら 10～20 倍の拡大像を観察する診断法であり、本邦では 2006 年に保険適応となり、広く普及した。特にメラノーマ、色素性母斑、脂漏性角化腫、基底細胞癌、血管性病変の鑑別、診断に必須で、メラノーマ診療ガイドラインにおける早期診断の推奨度は A である。

ダーモスコピーの色素性病変の鑑別は、メラノーマを疑う皮丘平行パターン (PRP; parallel ridge pattern ; 皮丘部に一致して見られる帯状の色素沈着) と良性の母斑を示す皮溝並行パターン (parallel furrow pattern ; 皮溝に一致する平行線状の色素沈着) が重要である。



皮丘平行パターン: parallel ridge pattern



皮溝平行パターン: parallel furrow pattern

PRP の診断精度は真皮内悪性黒色腫で感度 87%、特異度 99% で、Melanoma in situ では感度 86%、特異度 99% とされている。ALM in situ の 99% がダーモスコピーにて parallel ridge pattern を呈する。

1994 年に Atypical melanosis of the foot (AMF) という概念が提唱された。これは日本人の中老年の足に生じる一見メラノーマを疑わせる黒褐色斑で、臨床

的に径 6 mm 以上の大型の病変で左右非対称、色調の濃淡、辺縁不正などメラノーマを示唆する所見を示すものである。組織学的に異型のメラノサイトを認めないため、良性の疾患と分類されていた。しかし、12 年の経過で AMF から ALM in situ となった症例が報告され、メラノーマの発生・伸展における最も初期の段階をみている可能性もあり、ALM in situ に包含しても差し支えないものもあると報告され、AMF と診断された病変の多くがダーモスコピーにて PRP を呈することが明らかになってきた。AMF はメラノサイトの増数がごく軽微ではあるが、acral melanoma in situ の特殊な表現型とみなされるようになった。melanoma in situ 病変であっても、組織学的にメラノサイトの増数がほとんど目立たないことがありうるとされる。

臨床所見でメラノーマの可能性が高いにもかかわらず、メラノーマ陰性の病理報告書がきた場合には、直接担当の病理医と臨床写真やダーモスコピー所見を示しながら協議を行い、必要に応じて部分生検の場合は再生生検、全切除生検の場合は皮膚病理専門家へのコンサルテーションを検討する。とりわけ、掌蹠と爪部 in situ 疑い病変においては、全切除生検であってもダーモスコピー所見を含む臨床情報を加味して最終診断を検討する必要がある、注意が必要である。

さいごに

- 掌蹠の悪性黒色腫の早期病変 (ALM in situ) の検出にはダーモスコピーでの parallel ridge pattern の所見が役立つ
- ダーモスコピーでメラノーマを疑う所見があった場合、病理組織検査で良性と診断されても、melanoma in situ の可能性が高く、直接病理の担当医と協議して再検討を行い、しばらく経過観察を行う必要がある。

2020年1月度がんサーボード教育講演トピックス

教育講演 形成外科学 今川 孝太郎 先生

進行期悪性黒色腫に対するニボルマブ・イピリムマブ併用療法

Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma N Engl J Med 2019; 381 : 1535 - 46.

悪性黒色腫に対し、ダカルバジンを中心とする殺細胞性抗がん剤とインターフェロン療法がおこなわれてきたが、進行期悪性黒色腫に対しての治療効果は満足できるものではなかった。2015年に免疫チェックポイント阻害薬のイピリムマブが、2017年にはニボルマブが米国で承認され、2018年からは日本でも承認となった。2018年には分子標的薬のダブラフェニブ、トラメチニブが承認され使用できるようになり、悪性黒色腫の薬物治療がパラダイムシフトした。

現在の進行期悪性黒色腫に対する主な薬物療法薬は以下の通りである。



今回、進行期悪性黒色腫におけるニボルマブとイピリムマブ併用による5年生存率が報告された。

背景；

進行期悪性黒色腫患者を対象にニボルマブ・イピリムマブ併用投与またはニボルマブ単独投与を行った患者群は、イピリムマブの単独投与を行った患者群よりも無増悪生存期間(PFS)と全生存期間(OS)が延長した試験はすでに報告されている。この試験の5年転帰を報告する。

方法；

未治療の進行期悪性黒色腫患者をニボルマブ(1 mg/kg 体重)+イピリムマブ(3 mg/kg)を 3 週毎に 4 回投与→ニボルマブ(3 mg/kg を 2 週ごと)を投与する群(NIVO+IPI 群)、ニボルマブ(3 mg/kg を 2 週ごと)+プラセボを投与する群(NIVO 群)、イピリムマブ(3 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与)+プラセボを投与する群(IPI 群)に無作為に割り付けた。主要評価項目は PFS と OS の 2 つとし、3 群を比較した。

結果；

最小追跡期間 60 カ月の時点で、全生存期間中央値は、NIVO+IPI 群で 60 カ月超（中央値未到達）、NIV 群で 36.9 カ月であったのに対し、IPI 群では 19.9 カ月であった。5 年全生存率は、NIVO+IPI 群で 52%、NIVO 群で 44%であったのに対し、IPI 群は 26%であった。NIVO+IPI、NIVO 群では、いずれも治療中・治療後の QOL 低下は認められず、新たな遅発性の毒性は認められなかった。

結論とまとめ；

NIVO+IPI、NIVO のレジメンは IPI に対し OS、PFS で優越性を示した。NIVO+IPI のレジメンは投与された約半数の被験者で長期奏効が認められ、5 年でも OS 中央値に達しない唯一のレジメンである。免疫チェックポイント阻害薬の特徴として、CR 率が徐々に年々増えており、効果が長期にわたって継続する。NIV+IPI では grade3 以上の副作用が 59%で認められた。しかしながら治療中、治療後の健康関連 QOL の持続的な悪化は観察されなかった。近年の試験で PD-L1 の発現は NIVO の効果発現に影響を与えていたが、本試験における NIVO+IPI では発現による違いは認められなかった。