

マルホ皮膚科セミナー

2010年5月20日放送

第73回日本皮膚科学会東部支部学術大会④ シンポジウム3より

「メラノーマ研究の進歩と課題」

信州大学 名誉教授
齋田 俊明

はじめに

欧米白人の世界では暫く前からメラノーマ患者の急増が大きな問題となっておりますが、我が国でもメラノーマ患者は着実に増加しております。厚生労働省の人口動態統計によれば、メラノーマによる死亡患者数は、この30年間で約5倍に増加しております。このようなメラノーマ患者増加の主因は、人口の高齢化と日光紫外線への曝露機会の増加であると考えられます。

メラノーマの研究は近年、基礎的にも臨床的にも目覚ましい進歩を示しております。本日は近年のメラノーマ研究の進歩を振り返るとともに、今後の研究課題についてお話しを致します。

病型分類

はじめにメラノーマの病型分類の問題を取り上げます。メラノーマの病型分類には Clark 分類が広く用いられてきました。これは 1970 年代前半に確立されたもので、病理組織学的特徴によって結節型、表在拡大型、悪性黒子型、末端黒子型の 4 型に分けるものがあります。Clark らは、これらの病型が悪性度、予後とも相関すると主張し、重要な臨床的意義を有する病型分類と



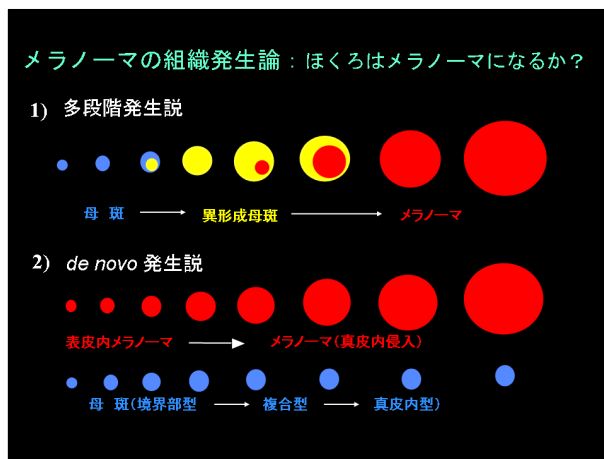
して広く用いられてきました。この Clark 分類に異を唱えたのが、Bernard Ackerman であります。Ackerman は 1980 年に発表した”malignant melanoma: a unifying concept”と題する論文において、Clark らの病型分類は無意味であるという衝撃的見解を表明しました。この Ackerman 論文は、当初、激しい反論に曝されました。しかし、その後、予後因子の tumor thickness を揃えると Clark 病型の間には有意な予後の差はみられないことが明らかにされたこともあり、現在では Clark 分類の意義は薄れてきております。

メラノーマの病型分類に関しては、しかし、近年の Bastian らの一連の仕事によって問題が再燃しました。Bastian らは、日光紫外線への曝露の程度の違いによって、メラノーマを4つのタイプに分けて、分子生物学的手法を駆使して多数のメラノーマを解析しました。その結果、各タイプのメラノーマが特有な染色体コピー数の異常と癌関連遺伝子の変異を示すことが明らかにされました。この4タイプはある意味で Clark 分類に通じるところがあり、Clark 分類の妥当性を支持するものともいえるのであります。しかし、Clark 病型の如何にかかわらず、解剖学的部位によって一定の分子異常が認められるということですから、ある意味では Ackerman の unifying concept を支持する結果でもあるといえるのです。私は、Bastian らの仕事は Clark の病型分類と Ackerman の unifying concept の対立を一段階高い次元で解消し、統合した画期的業績であると考えております。

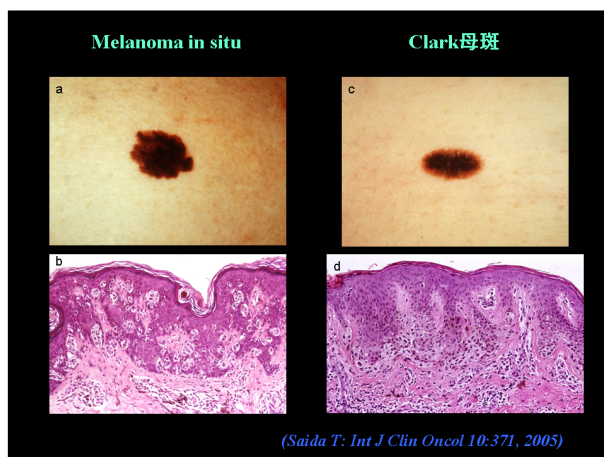
組織発生

メラノーマをめぐる、もう一つの大きな論争として、メラノーマの組織発生があげられます。以前よりメラノーマの多くは色素細胞母斑から生じると広く信じられてきました。Clark らが 1970 年代後半に提出した dysplastic nevus 異形成母斑という概念はその代表的なものであります。dysplastic nevus は良性の母斑とメラノーマの中間病変であり、良性の母斑がこの dysplastic nevus を経て、メラノーマへ進展すると考えるのであります。この dysplastic nevus の概念を激しく攻撃したのが Ackerman でした。

Ackerman はメラノーマの大部分は de novo に、すなわち母斑とは無関係に、表皮基底層部に存在するメラノサイトの癌化によって、melanoma in situ として生じてくると主張しました。そして、Clark らが dysplastic nevus と診断している病変の大多数は単なる良性の母斑に過ぎず、メラノーマへ進展する危険性はないとし、これを Clark nevus と呼ぶことを提案しました。

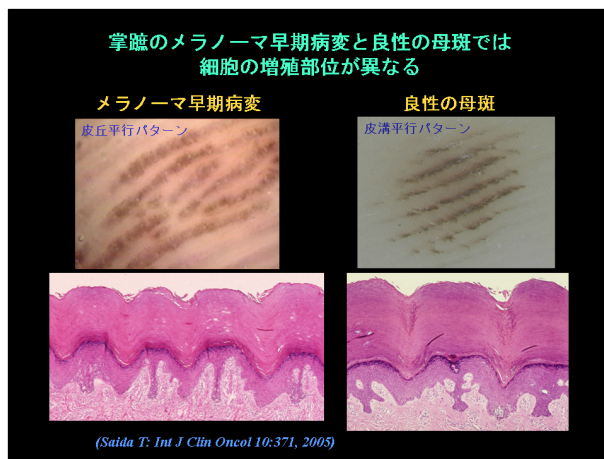


Clark らが dysplastic nevus と診断していた病変の中には、少数の melanoma in situ が紛れ込んでいたと考えられるのですが、Ackerman は良性の Clark 母斑と melanoma in situ は病理組織学的に鑑別できると主張したのであります。最近、ウィーン大学のグループが、全メラノーマのうちで Clark nevus から生じたと考えられるのは 1%程度に過ぎないというデータを発表しております。私自身も、日本人のメラノーマの早期病変の研究から、メラノーマのほとんどは de novo に生じると考えております。メラノーマの母斑発生論は根本的に見直す必要があるものと考えられます。



診断

メラノーマの診断に関する近年の最大のトピックはダーモスコピーの導入であります。ダーモスコピーは、皮膚表面での光の乱反射を防止したうえで、光線を照射しながら 10 倍程度の拡大像を観察する非侵襲的診断法であります。ダーモスコピーを用いると、肉眼的には認識不可能な各種の構造所見を明瞭に認識することができ、メラノーマをはじめとする色素性皮膚病変の診断に大きな威力を発揮します。私どもは、日本人に多い手の平、足の裏のメラノーマと母斑がまったく異なる特徴的ダーモスコピー所見を呈することを発見しました。この所見の差異によって、この部位の母斑とメラノーマ早期病変を容易に鑑別できるようになったのであります。また、これらの知見を取り入れて、私どもは手の平、足の裏のメラノーマを効率よく検出するための「3段階アルゴリズム」を提案しております。これら一連の研究は国際的にも高く評価されています。



メラノーマの組織診断に関しては、何と言っても Spitz 母斑との鑑別が最大の問題であります。Spitz 母斑は良性病変であるにもかかわらず、母斑細胞が高度な核異型を呈するために、しばしば誤診されるからであります。Barnhill らは数年前に、Spitz 母斑様だが、非定型的な組織所見を呈する病変を atypical Spitz nevus と呼び、良性の Spitz

母斑と Spitzoid melanoma (Spitz 母斑に類似する組織所見を呈するメラノーマ) との中間病変と位置づける考え方を提案しました。最近の分子生物学的研究によって、メラノーマと Spitz 母斑は RAS、BRAF、CDKN2A 遺伝子などの変異、欠失などの点で本質的に異なることが明らかにされております。そこで私どもは Spitz 母斑かメラノーマか組織診断が難しい 17 症例について、これらの遺伝子の変異やメチル化の有無を検索してみました。その結果、病理医が atypical Spitz nevus と診断した 11 例中 3 例が CDKN2A 欠失などの異常を示しましたが、残りの 8 例はまったく遺伝子異常を示しませんでした。したがって、atypical Spitz nevus と診断されている病変の多くは良性の Spitz 母斑であって、少数の Spitzoid melanoma が紛れ込んでいる可能性が高いとわれわれは考えております。

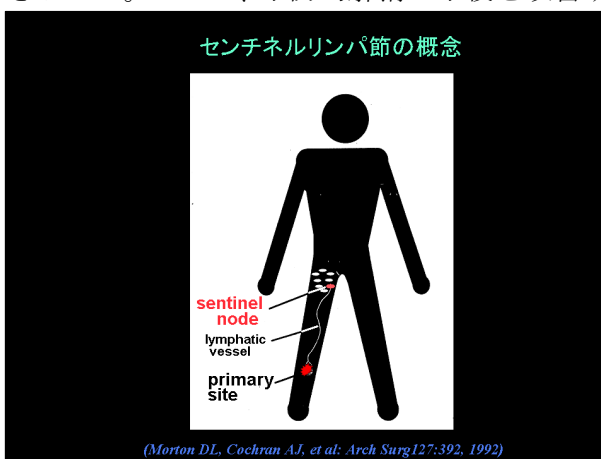
悪性黒色腫とSpitz母斑の遺伝子異常

	悪性黒色腫	Spitz母斑
遺伝子コピー数の異常	多発性の異常	なし(まれに11pのコピー数増加)
癌遺伝子変異	BRAFまたはNRAS変異(50%以上)	BRAF/NRAS変異なし HRAS変異(10%程度)
癌抑制遺伝子のメチル化	しばしばあり	なし

治療

次ぎにメラノーマの治療についてお話し致します。近年の大きな変革として原発巣の切除範囲の縮小があげられます。メラノーマの原発巣は、従来病巣辺縁から 3-5 cm 離す広範囲切除が行われてきました。しかし、近年実施された複数のランダム化比較試験によって、**narrow margin** の妥当性が明らかにされました。現在では、病変の進行度、厚さに応じて 1、2 cm 程度離して切除されるようになっております。

センチネルリンパ節生検の導入も大きなトピックスであります。メラノーマでは以前は予防的リンパ節廓清が頻繁に行われてきました。しかし、予防的廓清が予後を改善するという確証はえられておりませんでした。センチネルリンパ節生検は、原発巣部からのリンパが最初に流れ込むリンパ節を同定し、そのみを生検して顕微鏡的転移の有無を検討するものであります。そして、転移がなければそのままとし、転移があれば廓清術を施行するのであります。この巧みな方法論は予防的廓清の問題点の解消に大きく寄与したのであります。



最後に進行期患者の治療についてお話し致します。メラノーマは化学療法にきわめて抵抗性で、予後を改善できる抗がん剤やレジメンは現時点では何も存在しません。他方、メラノーマでは免疫療法が有望視されてきたましたが、その臨床効果は今までのところ期待外れの感がありました。その中で **Rosenberg** らが最近、実施した養子免疫療法が注目されます。彼らは **cyclophosphamide** と **fludarabine** 等にて骨髄抑制状態とした患者に、体外で増やした腫瘍浸潤リンパ球 **TIL** を大量の **IL2** とともに患者体内へ戻す養子免疫療法を実施しました。その結果、高度進行患者の **72%**において効果がみられ、長期生存例も出たと報告しております。奏効した患者末梢血中にはメラノーマ抗原を認識するリンパ球が多数を占めていることも明らかにされています。今後の展開が期待されます。

近年、メラノーマ細胞の分子異常の解明が進み、たとえば **BRAF** の分子標的薬を用いて、有望な効果がえられたという臨床試験が報告されております。また、日本人に多い末端黒子型などのメラノーマでは高率に **KIT** 遺伝子の変異、増幅が検出されますが、最近、**KIT** の分子標的薬 **imatinib** の投与で全身の転移巣が消失した症例が報告されました。基礎的研究成果を踏まえた、これらの新たな治療法の開発が、長らく停滞していたメラノーマの全身療法に新展開をもたらすものと期待されます。

以上、本日はメラノーマの診断と治療に直結する最近の話題を取り上げてお話し致しました。

