

## 生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

### 日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告 (0.5単位 1カリキュラムコード)

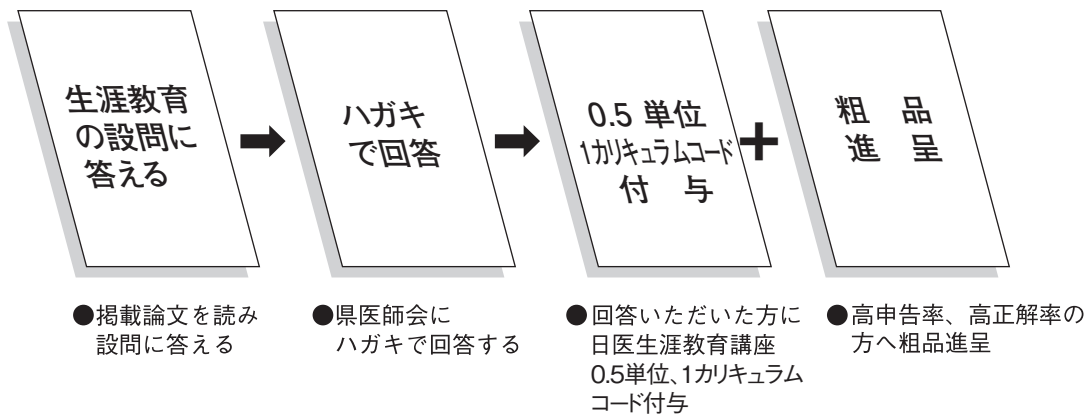
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

これまでは、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方には日医生涯教育講座5単位を付与いたしておりましたが、平成22年度に日本医師会生涯教育制度が改正されたことに準じ、本誌の生涯教育の設問についても、出題の6割(5問中3問)以上正解した方に0.5単位、1カリキュラムコードを付与することに致しました。

つきましては、会員の先生方のご理解をいただき、今後ともハガキ回答による申告に、より一層ご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多く、正解率が高い会員につきましては、年に1回粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、成績により選出いたしますので予めご了承ください。

広報委員会



# 代表的な皮膚悪性腫瘍 (基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫) について

—2011年琉球大学皮膚科の悪性腫瘍症例—

琉球大学大学院 医学研究科・皮膚病態制御学講座 助教 眞鳥 繁隆

## 【要旨】

近年高齢化社会の到来とともに本邦の悪性腫瘍発生数は増加している。そのため、各診療科の日常診療においても悪性腫瘍症例を経験する機会が多いことが推察される。

皮膚は眼で直接見ることのできる臓器であり、露出部位に病変があれば早期に異常を見いだせる。特に悪性腫瘍では早期発見・早期治療が望ましく、皮膚悪性腫瘍もそれに違わず早期の確定診断が重要である。

皮膚悪性腫瘍の中でも基底細胞癌、有棘細胞癌は特に頻度が多い腫瘍であり、また悪性黒色腫は早期発見が予後に大きく関わる重要な疾患である。いずれも悪性腫瘍の治療としては手術療法が基本である。手術療法に加えて、最近では化学療法、放射線療法のほか、免疫療法、分子標的薬を用いた集学的治療の研究も行われている。

## 【はじめに】

皮膚は生体の表面を覆う最も重要な臓器のひとつであり、外界からの様々な刺激に対する免疫反応など、生命を保護するバリア機能も発揮する。そのほか、毛、爪、汗腺、結合組織、脂肪などの組織も有し、その皮膚に発生する疾患はアレルギー、感染症、腫瘍など多種多様にわたる。皮膚は体表に位置する器官であることから、露出部位に発生する病変がある場合皮膚科以外の診療科でも皮膚の異常に気付くことがあり得る。また、患者さんからかかりつけ医への皮膚疾患に関する相談もあるであろう。多種多様な皮膚疾患の中でも見逃したり誤診したりすると予後に大きく関わるものの代表が皮膚悪性腫瘍である。

皮膚悪性腫瘍はその発生母地によって上皮

系、付属器系、神経外胚葉系、間葉系、リンパ造血器系、その他と多くの種類がある。日常診療上よく遭遇する疾患の中で、特に注意しなければならない代表的皮膚悪性腫瘍は基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫である。本稿ではこれらの3疾患の特徴や治療について簡単に説明し、2011年の琉球大学皮膚科の皮膚悪性腫瘍の内訳等を報告する。

## I. 基底細胞癌

### A. 病因

基底細胞癌 (Basal Cell Carcinoma ; BCC) は局所侵襲性は強いが、遠隔転移がまれな皮膚腫瘍である。皮膚悪性腫瘍の中では最も頻度が多く、男女比はほとんど差がない。顔面に好発するためその発症に紫外線の影響が示唆される

が、紫外線高曝露部位に好発部位が一致していないため、紫外線のみでは BCC の病因のすべてを説明できない。発生母地になり得る既往疾患には慢性放射性皮膚炎、熱傷・外傷癒痕、慢性ヒ素中毒、色素性乾皮症、脂腺母斑、基底細胞母斑症候群などがある<sup>1)</sup>。

### B. 好発部位・年齢

顔面の発生が多く、特に下眼瞼、鼻、上口唇部の顔面の正中部分に好発することから毛包の分布との関連も示唆される。体幹では主に表在型（臨床病型分類のひとつ。後述参照）の発生が多い。

好発年齢は高齢であるほど多く、70 歳代以上が多くを占める。前述の発生母地を有する患者の場合には若年でも発生しうる。

### C. 臨床像

BCC は 3 つの病型が主である。

#### ①結節潰瘍型

BCC のなかで最も頻度の高い病型である。病初期には黒子を思わせる黒色斑で、徐々に増大し、進展すると中央部が陥凹、潰瘍化する。周囲との境界は比較的明瞭であることが多い（写真 1）。



写真 1 基底細胞癌（結節潰瘍型）  
左顔面・頬部に生じた結節潰瘍型 BCC を示す

#### ②斑状強皮症型（モルフェア型）

斑状強皮症に類似した癒痕様の硬い局面を呈する。境界不明瞭であることが多いため、不十分な切除を行うと再発する。

#### ③表在型

境界明瞭で扁平な病変を呈する。体幹・四肢に多い。腫瘍辺縁に小丘疹が多発することが多い。

#### ④その他

破壊型など強い浸潤傾向を示すものや皮下腫瘤や潰瘍だけのものなど多彩である。

### D. 治療

遠隔転移はまれであるという点から、治療の第一選択は手術療法である。完全に切除することで治癒させることができる腫瘍である。ただし、顔面の中心に発生することが多いためその手術法は腫瘍組織の完全切除かつ皮膚欠損を必要最小限にとどめることが望まれる。すなわち、腫瘍切除後の機能・整容面での再建を考慮することが重要である。しかし、全身状態などにより手術不可能な症例では局所化学療法・凍結療法・放射線療法・免疫調整療法などを考慮することもある。

## II . 有棘細胞癌

### A. 病因

有棘細胞癌は皮膚科以外の科では扁平上皮癌と言えば理解しやすいかと思われる。有棘細胞癌（Squamous Cell Carcinoma；SCC）は表皮ケラチノサイトへの分化を示す悪性腫瘍である。表皮を構成する有棘細胞に類似し、多くの SCC は角化傾向を有する。顔面に発症する SCC は紫外線が最も重要な発癌因子である。その他の重要な発生因子には、放射線、ヒト乳頭腫ウイルス（HPV-16,18,33,58 などの粘膜型高リスク群）、癒痕、慢性炎症、発癌化学物質などがある<sup>2)</sup>。

### B. 好発部位・年齢

発症要因のひとつに日光紫外線による影響が重要であることから、高齢者の顔面が好発部位である。また、SCC の前癌病変である日光角化症（SCC in situ）も含めると BCC よりも頻度は高くなる。

### C. 臨床像

SCC の臨床像は基本的には腫瘍表面に角化を伴う紅色の結節や腫瘤である。角化が強く乳

頭状や皮角を形成するものもある。進行するとびらん・潰瘍・壊死を形成し、中央が陥凹することもある。その場合、二次感染を伴い独特の悪臭を発する（写真 2a、2b、2c）。

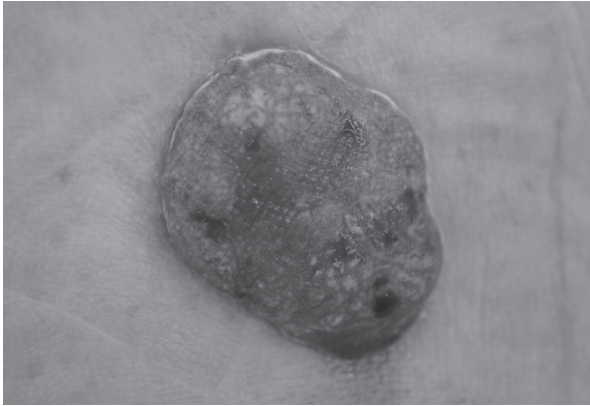


写真 2a 有棘細胞癌（臀部の紅色隆起性腫瘤）

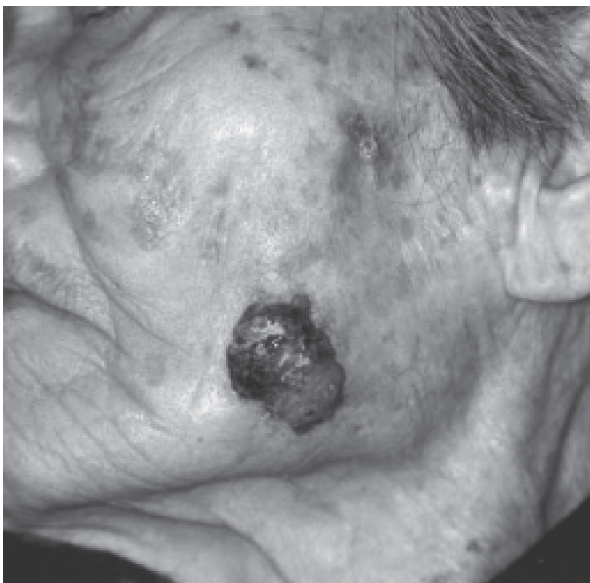


写真 2b 有棘細胞癌（左頬部）

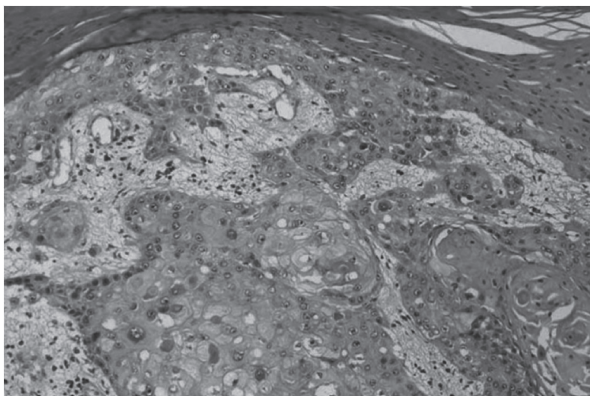


写真 2c (2b の病理組織像)

#### D. 治療

SCC の治療の第一選択は手術である。切除マージンについては皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインにて、臨床所見、病理組織学的所見よりそれぞれのリスク分類に応じてマージン設定を行っている<sup>3)</sup>。リスクの高い症例には術後放射線療法も行われている。なお、手術不能症例、リンパ節転移症例や神経浸潤症例なども放射線療法の適応となっている。

化学療法も治療手段の一つであるが、その効果は一定ではないため患者の全身状態を考慮しレジメンを選択する必要がある。ペプロマイシン単剤、ペプロマイシン・マイトマイシン C 併用 (PM 療法)、シスプラチン・アドリアマイシン併用 (CA 療法)、シスプラチン・フルオロウラシル・ブレオマイシン併用、イリノテカン塩酸塩単剤など各種化学療法のレジメンは存在するが、実際の臨床では高齢者に対する治療となることが多いため、比較的副作用の軽度な CA 療法が最近ではよく選択されることが多い。タキサン系薬剤の併用も今後は考慮すべき SCC に対する化学療法の候補と考えられている。

その他、転移性皮膚癌や手術不能症例の局所コントロールの手段として Mohs ペーストという塩化亜鉛をベースとした外用製剤を用いる皮膚科ならではの治療方法がある。これは腫瘍組織を乾固化し、出血・滲出液・悪臭などに非常に効果を発揮する。欠点として外用時の疼痛が問題となる場合もあるが、患者の QOL 改善が期待できる治療方法である。

### Ⅲ. 悪性黒色腫

#### A. 病因

日本人では従来掌、足の裏のほくろから発生した悪性腫瘍が多くを占めていたが、最近では躯幹、顔面、下肢などが増加傾向にある。悪性黒色腫 (Malignant Melanoma ; MM) はメラノサイトが癌化した悪性腫瘍である。メラノサイトは皮膚以外にも、口腔、外陰部、肛門などの粘膜や眼の脈絡膜や脳軟膜にも存在すること

から、それら部位にも発生することがある<sup>4)</sup>。MMは極めて転移を生じやすく、治療抵抗性であり、皮膚科医にとって特に重要な悪性腫瘍である。通常MMは黒い腫瘍として認識されているが、まれにメラニン産生能を欠如し色素沈着を伴わない、無色素性（低色素性）黒色腫（amelanotic melanoma）も存在することを認識しなければならない。amelanotic melanomaの場合、ダーモスコープ（皮膚拡大鏡）で詳細に診ると、部分的には色素沈着を伴うことが多い。

**B. 好発部位・年齢**

MMは人種により発生頻度に相違がある。フェオメラニン（フェオメラニン）は日光紫外線によるフリーラジカル産生を増強するという報告があり<sup>5)</sup>、白人にMMが生じやすい理由の一つと言われている。有色人種の日本人では手掌、足底に発生するタイプが有名である。MMの発症年齢は60～70歳代にピークがあるが30～50歳代にも多数の患者がおり、基底細胞癌、有棘細胞癌とは発症年齢分布が異なる。また、巨大型先天性色素細胞母斑ではMMの発生が若年者にみられることが知られている。

**C. 臨床像**

MMの臨床像は黒色斑や結節を示すことが基本であり、左右非対称の不規則な形状、多彩な色調、不均一な境界、大型の皮疹（診断時に多くが7mm超であることが多い）、斑状の皮疹からはじまり、その後、拡大、隆起、結節、潰瘍

と進行する経過が特徴である（写真3）。無色素性のこともあるため注意が必要である。

病型分類ではこれまでClark分類が広く用いられてきた。すなわち、表在拡大型、悪性黒子型、末端黒子型、結節型の4型に分類するものである。日本人では手、足に発生する末端黒子型が多いとされている。Ackermanはこの分類に異論を唱えている。近年ではBastian分類により、日光弾性線維症の目立つ部位・目立たない部位、掌蹠、爪部、粘膜といった解剖学的な部位で分類する傾向にある。近年、MMのシグナル伝達系の解析が進み、mitogen-activated protein kinase (MAP kinase) 系 (BRAF) と増殖因子の stem cell factor の受容体である KIT 遺伝子異常が指摘されている。KIT 遺伝子では部位特有の遺伝子の異常も報告されていることから、今後それら遺伝子を標的とした分子標的治療が期待されている。

**D. 治療**

MMの確定診断には病理所見が不可欠であるが、容易に転移を起こす腫瘍であることから、もし生検を行う場合には全切除生検または手術を予定した計画的な生検が必須である。

治療は、放射線や化学療法に抵抗性であることから第一選択は手術である。American Joint Committee on Cancer (AJCC) によるTNM分類、病期分類に従って切除マージン、術後化学療法などを選択する。最近ではセンチネルリンパ節生検も積極的に行っており、その際センチネルリンパ節への転移をみとめた症例では所属リンパ節郭清が行われる。

センチネルリンパ節生検の意義としては、①リンパ節郭清の適否を明確にすること、②微小転移のうちに完全切除することで予後を改善するといった利点が考えられる。転移様式はリンパ行性のほか血行性もあり得るためその点も留意しなければならない。いずれにせよ、センチネルリンパ節生検は治療を行う際に重要な方法となっている。

術後補助化学療法としては、本邦ではDAVFeon療法（ダカルバジン、ニムスチン、

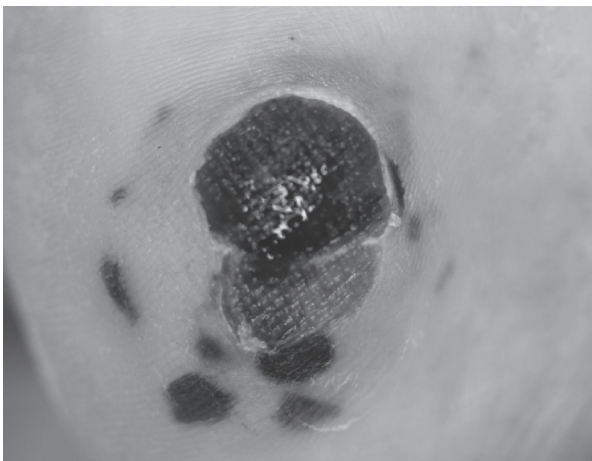


写真3 悪性黒色腫（末端黒子型）  
足底のMM。隆起し結節・潰瘍をみとめる。  
その周囲には「衛星病巣」をみとめる。



ビンクリスチン、インターフェロンβ局所注射)が広く行われている。進行期ではこれにタモキシフェンを加えたDAC-Tam療法も行われているが、化学療法の奏効率はそれほど高くない。QOLの向上のため症状緩和目的に放射線療法を行うこともある。また、悪性黒色腫は免疫原性の高い腫瘍であることから免疫療法の研究も以前から行われている。そのほか、最近では分子標的薬の開発が進み、その実用化が望まれるところである。

**Ⅳ. 2011年琉球大学医学部附属病院皮膚科における皮膚悪性腫瘍の集計**

2011年の当科における皮膚悪性腫瘍の手術症例数は、入院・外来を含めて62例であった。その内訳は基底細胞癌25例、有棘細胞癌16例、悪性黒色腫6例、Bowen病7例、日光角化症4例、悪性リンパ腫3例、皮膚線維肉腫1例であった(表1)。発生部位をみると基底細胞癌、有棘細胞癌は顔面に多く、特に基底細胞癌では顔面の正中部分に多い傾向であった。悪性黒色腫では、本邦では手足にみとめる末端黒子型が多い傾向にあるが、当院の1年間に限ってみると症例数が6例と少ないため、特に好発部位に一定の傾向はみられなかった。Bowen病、日光角化症は比較的露光部位に多かった。

**Ⅴ. 今後の展望—新しい治療方法—**

進行期悪性黒色腫に対して、海外では抗CTCL-4抗体(イピリムマブ、ipilimumab)、など分子標的治療の臨床試験が行われており、その効果が報告されている<sup>6)</sup>。今後は抗癌剤、分子標的治療の組み合わせなど治療法の新たな展開がみられると思われる。その際重要であるのは腫瘍細胞の遺伝子解析を行い、遺伝子変異のある症例を適切に選択することである。

表1. 琉球大学医学部附属病院皮膚科における悪性腫瘍集計(平成23年の1年間)

疾患名	症例数
基底細胞癌	25
有棘細胞癌	16
悪性黒色腫	6
ボーエン病	7
日光角化症	4
悪性リンパ腫	3
皮膚線維肉腫	1
合計	62

**Ⅵ. おわりに**

皮膚悪性腫瘍は発生母地により、数多くの種類があり、様々な外観、症状を呈するものである。今回、その中で重要な3疾患について概説した。日常診療の際に皮膚に異常をみとめた際には、是非皮膚科受診を勧めていただければと願っている。

(参考文献)

- 1) 小野友道, 他: 基底細胞癌, 最新皮膚科学体系 12, 中山書店, 2002;82-98.
- 2) 斎田俊明, 他: 有棘細胞癌, 最新皮膚科学体系 12, 中山書店, 2002;66-81.
- 3) 日本皮膚悪性腫瘍学会: 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2版, 金原出版株式会社.
- 4) 斎田俊明, 他: 悪性黒色腫, 最新皮膚科学体系 11, 中山書店, 2002;225-268.
- 5) Wang SQ, Setlow R, Berwick M, et al. Ultraviolet A and melanoma: A review. J Am Acad Dermatol 2001;44:837-846.
- 6) Ribs A: Anti-CTLA4 Antibody Clinical Trials in Melanoma. Update Cancer Ther 2:133-139, 2007.

**Q** **UESTION!**

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方で6割（5問中3問）以上正解した方に、日医生涯教育講座0.5単位、1カリキュラムコード（84.その他）を付与いたします。

**問題**

次の問いに対し、○か×印でお答えください。

- 1) 基底細胞癌は有棘細胞癌や悪性黒色腫に比べ、頻度が高い腫瘍である。
- 2) 基底細胞癌は顔面に少なく、外陰部に好発する局所浸潤性の腫瘍である。
- 3) 有棘細胞癌は顔面に好発する悪性腫瘍で、その場合日光角化症が発生母地となる事が多い。
- 4) 有棘細胞癌の治療では、化学療法が第一選択の治療方法である。
- 5) 悪性黒色腫では病変の大きさに関わらず積極的に一部の皮膚生検を行い、確定診断を得る。

**C** **ORRECT**  
**A** **NSWER!**

4月号(Vol.48)  
の正解

**悪性脳腫瘍に対する  
ナビゲーション下画像誘導手術**

**問題**

次の問いに対し、○か×印でお答えください。

- 1) 浸潤性増殖を示す神経膠腫では機能温存した上での摘出度の拡大は生命予後を改善する。
- 2) 糖代謝を反映する fluorodeoxyglucose (FDG) -PET 画像では腫瘍の中の悪性度の高い部位の指標になる。
- 3) 大開頭手術では、脳が大気に開放されると脳の変形・ブレインシフトが生じる。
- 4) 5- アミノレブリン酸を用いた術中蛍光診断において、グリオーマでは悪性度を問わず腫瘍を鋭敏に検出できる。
- 5) 脳神経外科領域における画像誘導手術では術中にリアルタイムの神経機能評価を行い検証する必要はない。

正解 1.○ 2.○ 3.○ 4.× 5.×