

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2013年1月31日放送

「第111回日本皮膚科学会総会⑬ 第2回マルホ賞受賞記念講演
掌蹠悪性黒色腫の特異的ダーモスコープ所見の発見と
診断アルゴリズムの開発」

信州大学

名誉教授 齋田 俊明

はじめに

掌蹠、すなわち手の平と足の裏のメラノーマ（悪性黒色腫）の早期診断に関する私どもの研究成果についてお話致します。とくに最近、開発されたダーモスコープという診断法がこの部位のメラノーマの診断確定、早期検出にきわめて有用なことを見出しましたので、そのことを中心にお話致します。ご存知のように、掌蹠、とくに足底は日本人のメラノーマの最好発部位であり、全メラノーマの半数近くがここに生じます。進行した段階のメラノーマ原発巣は大型で不整な黒褐色病変としてみられますので、臨床診断は比較的容易であります。しかし、メラノーマは少し進行しますと、高率に転移を生じ、予後不良であります。メラノーマの予後を改善するには早期病変の段階で正しく診断し、適切に治療しなければなりません。掌蹠には良性の色素細胞母斑も頻繁にみられ、メラノーマの早期病変と同様に黒褐色の斑状病変としてみられますので、両者を正確に鑑別しなければなりません。私どもは1980年代後半から掌蹠メラノーマの早期病変に関する本格的な研究を開始しました。

掌蹠メラノーマの早期病変の研究

メラノーマの早期病変の特徴を明らかにするには、メラノーマの組織発生を考察しておかなければなりません。メラノーマは以前より色素細胞母斑から生じるとされてきました。その代表的な考え方が、Clark学派が1970年代後半に提出した多段階発生論であります。メラノーマが良性の母斑から *dysplastic nevus* という良性・悪性の中間病変を経て、多段階的に発生してくるという考え方です。これに対し、Ackermanや私どもは、メラノーマの多くは母斑とは無関係に、*de novo* に、すなわちメラノーマ細胞が上

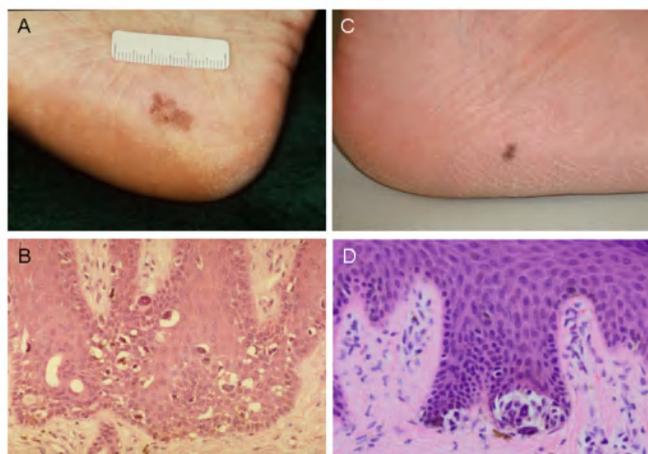
皮内のみ増殖する **melanoma in situ** 病変として発生してくると考えております。メラノーマが母斑とは独立に発生してくるとすれば、**melanoma in situ** と母斑は異なるものなので、鑑別可能なはずであります。私どもの経験によれば、**melanoma in situ** は臨床的には、形状と色調が不規則、不整な色素斑としてみられ、大きさも 7 mm 以上のことが多く、病理組織学的には表皮内でのメラノサイトの個別性増数が主体で、全体として不規則、乱雑に分布することが特徴です (図 1 A, B)。

他方、母斑は小型で形状・色調の不規則性が目立たず、組織学的にも母斑細胞が主として表皮・真皮境界部に胞巣を形成して増殖します (図 1 C, D)。以上のような特徴によって、**melanoma in situ** と良性の母斑は鑑別できる、というのが私どもの考え方です。このようにして私どもが見出した足底の **melanoma in situ** 病変を 10 症例まとめて 1989 年、*Am J Dermatopathol* に報告し、その形態学的特徴を記載しました。

しかし、実際には掌蹠の色素斑が **melanoma in situ** か良性の母斑か、鑑別に迷うことも稀ではありません。その後、私どもはダーモスコピーという診断法を導入し、これが掌蹠の **melanoma in situ** と母斑の鑑別にきわめて有用なことを発見し、これに関する最初の論文を 1995 年、*Arch Dermatol* に発表しました。以後、私どもの研究グループはこの方面で多くの重要な知見を発見し、多数の論文として世界へ発信し、研究をリードしてまいりました。ダーモスコピーという検査法は皮膚表層での光の乱反射を防止したうえで、10〜20 倍の拡大像を観察する非侵襲的診断法であり、とくに色素性皮膚病変の診断に役立つものであります。掌蹠の皮膚では皮野、すなわち皮溝・皮丘で構成される皮膚表面の模様が、指紋で分かりますように、平行線状のパターンを呈します。私どもは、ダーモスコピーにて掌蹠の母斑の多くが皮溝に一致する平行線状の黒褐色色素沈着を呈することを見出し、これを **parallel furrow pattern** と名付けました (図 2 A)。この他に掌蹠の母斑では **lattice-like pattern** (図 2 B) や **fibrillar pattern** (図 2 C) などのダーモスコピー所見も認められますが、これらはいずれも **parallel furrow pattern** の **modification** 修飾型に過ぎないことを私どもは明らかにしております。したがって、掌蹠の母斑のダーモスコピー所見の原型 **prototype** は **parallel furrow pattern** なのであります。**parallel furrow pattern** は掌蹠の母斑のダーモスコピー所見の 50〜60% を、**LLP** と **FP** も合わせますと 80% 程度を占めます。

図1 足底の **melanoma in situ** と母斑の臨床・組織像

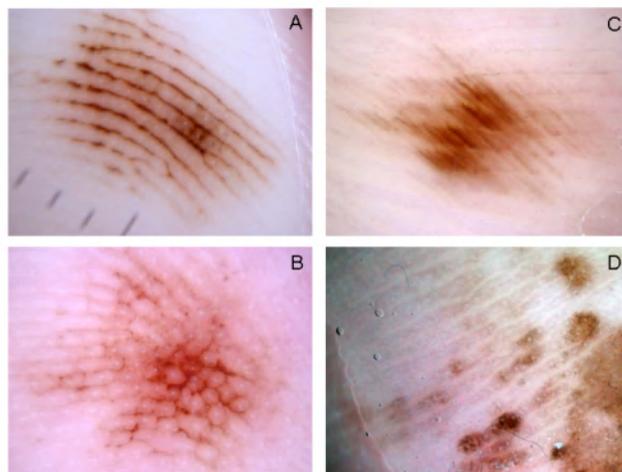
melanoma in situ は臨床的に不規則、不整であり (A)、組織学的には表皮内での乱雑な個別性増殖が目立つ (B)。これに対し、母斑は臨床的に規則的な病変で (C)、組織学的には表皮基底層部での胞巣形成が主体である (D)。



その後間もなく、私どもは、掌蹠のメラノーマの色素斑部がダーモスコピーにて皮丘部に一致する帯状の色素沈着を高率に呈することを見出し、この所見を **parallel ridge pattern** と名付けたました (図 2 D)。この **parallel ridge pattern** は進行期の掌蹠メラノーマのみでなく、早期の **melanoma in situ** 病変でも高率に見出され、その診断精度は感度 86%、特異度 99%であります。したがって、掌蹠の色素性病変が **parallel ridge pattern** を呈したらまず間違いなくメラノーマであると診断できるのであります。

図2 掌蹠病変の代表的ダーモスコピー所見

母斑の主要所見は **parallel furrow pattern** (A), **lattice-like pattern** (B), **fibrillar pattern** (C) であり、メラノーマ早期病変の代表的所見が **parallel ridge pattern** (D) である。



掌蹠のメラノーマは、近年の Bastian らの研究によって **cyclin D1** の増幅や **KIT** 遺伝子の変異など、独特な分子遺伝学的所見を呈することが明らかにされ、**acral melanoma** と呼ばれております。これに関して、私どもは以下のような興味深い症例を経験しました。その症例は径 6 mm の小型の病変で色調、形状に不整が目立たず、臨床的には母斑とみなされましたが、ダーモスコピーで **parallel ridge pattern** を呈したのであります。**parallel ridge pattern** の所見はメラノーマへの特異度が 99% ですので、**acral melanoma in situ** が強く疑われるのであります。しかし、この症例は病理組織所見もおとなしく、**melanoma in situ** と診断できませんでした。そこで、この症例の **cyclin D1** を FISH 法にて検索しましたところ、**cyclin D1** の増幅が確認されました。したがって、この症例は **acral melanoma in situ** と最終診断されたのであります。ダーモスコピーを用いることによって、肉眼的にも、病理組織学的にも診断できないような、ごく早期段階の **acral melanoma** を検出することができるということでもあります。

3段階アルゴリズムについて

以上のような知見を踏まえ、私どもは、掌蹠のメラノサイト系病変を適切に取り扱うための臨床指針として「3段階アルゴリズム」を提案しております (図 3)。このアルゴリズムでは、まず第 1 段階において、その病変がダーモスコピーで **parallel ridge pattern** を呈するか否かを検討します。病巣内に **parallel ridge pattern** が認められましたらメラノーマである可能性が強く疑われますので、切除・生検し、組織学的に診断を確認します。**parallel ridge pattern** が認められない病変は第 2 段階へ進め、**parallel furrow pattern** などの母斑に定型的なダーモスコピー所見を呈するか否かを検討します。母斑に典型的なダーモスコピー所見を呈する病変は、私どもの **de novo** 説の立場か

らは、メラノーマへ進行する危険性はないということになりますので、無処置とし、以後の経過観察も不要とします。第2段階で母斑に定型的なダーモスコーピー所見ではないと判定された病変は第3段階へ進めます。第3段階は病変の最大径を計測し、最大径が7 mm を超える病変については切除・生検して、組織学的に検討することを勧めます。7 mm 以下の病変は3ヵ月または6ヵ月に1回程度の経過観察とします。そして、経過中に大きさが7

mm を超えるか、ダーモスコーピーで **parallel ridge pattern** などの怪しい所見が出現してきましたら、生検し、組織学的に検討するようにします。この3段階アルゴリズムを用いることにより、掌蹠のメラノーマを早期段階で効率よく検出できるとともに、良性の母斑病変の無駄な切除も防止できるものと考えております。

ダーモスコーピーにて掌蹠の後天性母斑が **parallel furrow pattern** を、**acral melanoma in situ** が **parallel ridge pattern** を呈することと対応して、病理組織学的に母斑では母斑細胞が主として皮溝下部の表皮突起部に存在し、**acral melanoma in situ** ではメラノサイトが皮丘下部の表皮突起部に増殖することが確認されております。これはメラノサイトが表皮内ではじめに増殖する部位が母斑とメラノーマでは異なることを意味します。このことは、メラノーマが母斑とは無関係に生じるという、私どもの **de novo** 説を支持するものといえます。**Acral melanoma in situ** の早期段階において何故、メラノサイトが皮丘下部の表皮突起部のみに偏在するのか、その理由は今のところ不明であります。この表皮突起部は表皮内エクリン汗管が貫通する部位でありますので、もし、掌蹠のメラノサイトの幹細胞の **niche** (局在部位) がこのエクリン汗管通過部に存在するとすれば、**cancer stem cell** の概念によって、**parallel ridge pattern** の成因を説明できる可能性があると考えております。

以上、掌蹠病変のダーモスコーピー所見とその意義を中心に、私どものこれまでの研究成果をご紹介します。

