

【第97回】

成人病公開講座

——プログラム——

皮膚がんと皮膚病変

座長 大阪国際がんセンター 副院長 大植 雅之

ご挨拶： 大阪国際がんセンター 総長 松浦 成昭

1【内臓悪性腫瘍の皮膚状態】

大阪医療センター 皮膚科 科長 小澤 健太郎

2【抗がん剤による皮膚障害】

大阪国際がんセンター 腫瘍皮膚科 副部長 大江 秀一

3【皮膚の悪性腫瘍】

大阪国際がんセンター 腫瘍皮膚科 主任部長 爲政 大幾

2022年12月 7日(水) ～

公開予定

場 所

大阪国際がんセンター 1階 大講堂

日 時

2022年 11月 30日 (水)収録

主催: 大阪国際がんセンター・(公財)大阪成人病予防協会・(公財)大阪対がん協会

第79回成人病公開講座（2022/11/30）

内臓悪性腫瘍の皮膚状態

国立病院機構 大阪医療センター皮膚科
小澤 健太郎

COI開示：本発表に関連し、開示すべき利益相反（COI）関係にある企業・法人組織
や営利を目的とした団体はありません。

皮膚は内臓の鏡

皮膚は体表に存在し、軽微な病的変化も認識されやすい。

皮膚には多くの内臓臓器の機能異常の影響が現れ、臓器障害の最初の
兆候となることもある。

デルマドローム

内臓病変の存在を示す皮膚の症状

糖尿病、内分泌疾患、腎疾患、肝疾患、呼吸器疾患
循環器疾患、腎疾患、神経疾患、内臓悪性腫瘍

内臓悪性腫瘍に伴う皮膚の変化

癌の種類に関係ない皮膚の変化

肌の張りの喪失（体重減少）、皮膚の乾燥

免疫力低下に伴う皮膚感染症

特定の癌と関連する皮膚の変化

頻度は低いが発症初期から出現することがあり、

内臓悪性腫瘍の発見につながる場合がある。

内臓悪性腫瘍の皮膚病変

1 内臓悪性腫瘍の直接浸潤や皮膚転移

腫瘍細胞が皮膚に到達して生じる。

2 内臓悪性腫瘍を生じやすい遺伝性皮膚疾患

遺伝子異常により内臓病変と皮膚病変が発生する。

3 腫瘍随伴性皮膚症状

内臓悪性腫瘍の影響で皮膚病変が発生する。

内臓悪性腫瘍の皮膚への浸潤や転移

浸潤

癌細胞が発生部位で増殖して周囲の組織や臓器に広がる。

転移

癌細胞がリンパ管や血管を通じて他臓器に移動して定着し、再度増殖して腫瘍を形成する。

内臓悪性腫瘍の皮膚への転移

紅色の結節が多発または単発する。

男性では肺癌、大腸癌、女性では乳癌、大腸癌の転移が多い。

卵巣癌、胃癌、腎癌も皮膚転移を起こしやすいといわれている。

Sister Mary Joseph 結節

主に消化器癌が臍部に転移して結節を形成する。

胃癌、大腸癌、膵癌、卵巣癌などで見られる。

内臓悪性腫瘍の皮膚への転移

血液系悪性腫瘍の皮膚浸潤

成人T細胞白血病/リンパ腫では
さまざまな大きさや形状の紅斑や結節が多発する。

悪性リンパ腫や多発性骨髄腫でも大小の結節や紅斑が多発する事がある。

内臓悪性腫瘍を生じやすい遺伝性皮膚疾患

遺伝子の異常により内臓や皮膚に腫瘍が発生する非常に稀な疾患

Muir-Torre（ミュア・トール）症候群

DNA複製の際に生じるエラー修復に関連する
ミスマッチ修復遺伝子の異常が原因。

皮膚に脂腺系腫瘍やケラトアkantomaが多発する。

若年から内臓に悪性腫瘍が多発。
大腸癌が最も多く、子宮内膜癌、尿路癌、胃癌、喉頭癌
などを発症する。

腫瘍随伴性皮膚症状

内臓悪性腫瘍に伴う皮膚病変

罹患臓器がある程度絞られる症状もある

内臓悪性腫瘍を疑う契機となる場合がある

腫瘍随伴性皮膚症状

角化異常	後天性魚鱗癬 黒色表皮腫 Leser-Trélat 徴候
紅斑症	壊死性遊走性紅斑、葡行性迂回状紅斑
代謝異常	扁平黄色腫
血管障害	壊疽 紫斑 血管炎
膠原病	皮膚筋炎
水疱症	腫瘍随伴性天疱瘡 ラミニン332型粘膜類天疱瘡
感染症	角化型疥癬 真菌感染症
その他	紅皮症 壊疽性膿皮症 スウィート症候群

腫瘍随伴性皮膚症状

角化異常症

後天性魚鱗癬

成人以降に皮膚が乾燥して葉のような角質が多数付着し、
魚の鱗のように見える。悪性リンパ腫の進行期に見られる事が多い。

黒色表皮腫

腋窩、頸部、鼠径部などに対称性に色素沈着と皮膚の肥厚を生じ、
ザラザラした触感になる。胃癌などの腺癌に伴う事が多い。
肥満や高インスリン血症に伴うこともある。

腫瘍随伴性皮膚症状

紅斑症

ほこうせいうかいじょうこうはん

葡行性迂回状紅斑

体幹や四肢に規則正しい網模様や木の目状の環状の紅斑が生じる。
痒みが強く、80%以上に内臓悪性腫瘍が発見される。

膠原病

皮膚筋炎

主に皮膚と筋肉に炎症を起こす膠原病。
顔面、手背、膝、肘、体幹に紅斑が出現し、微熱、倦怠感、筋肉痛、
筋力低下を伴う。
悪性腫瘍合併率は約30%で、抗TIF1- γ 抗体陽性例は高率に合併する。

腫瘍随伴性皮膚症状

血行障害

腫瘍随伴性手指壊疽

腺癌、扁平上皮癌に伴うことが多い。腫瘍細胞による血管閉塞や血液の粘稠度増加が原因と考えられている。

紫斑

血小板の減少、血液凝固障害、高ガンマグロブリン血症、血管炎などによる。

白血病やリンパ腫、多発性骨髄腫に伴う事が多い。

腫瘍随伴性皮膚症状

水疱症

腫瘍随伴性天疱瘡

皮膚に紅斑や破れやすい水疱が多発し、重篤な粘膜病変（口唇、口腔から咽頭のびらん、潰瘍、角結膜炎）を伴う。

悪性リンパ腫、リンパ球性白血病、胸腺腫などに併発する。

腫瘍随伴性皮膚症状

感染症

角化型疥癬

ヒゼンダニが角層に感染し、激しい痒みを伴う皮疹を特徴とする疥癬が、免疫不全では全身の過角化をきたし、強い感染力を示す。血液悪性腫瘍患者での報告が多い。

体部白癬

免疫力の低下により、白癬が広範囲に及ぶ事がある。

腫瘍随伴性皮膚症状

その他

紅皮症

全身にびまん性紅斑が生じ、落屑を伴う。多彩な原因によるが、約10%に内臓悪性腫瘍が合併する。
皮膚リンパ腫、悪性リンパ腫、白血病が多いが、肺癌、肝癌、前立腺癌などでも見られる。

壊疽性膿皮症

下肢に好発し、小さな水疱や膿疱が潰瘍化して急速に拡大する。
辺縁に水疱を伴う水疱型は白血病などの血液疾患に伴う事が多い。

内臓悪性腫瘍の皮膚病変

- 1 内臓悪性腫瘍の直接浸潤や皮膚転移
- 2 内臓悪性腫瘍を生じやすい遺伝性皮膚疾患
- 3 腫瘍随伴性皮膚症状

ご清聴ありがとうございました

抗がん剤による皮膚障害

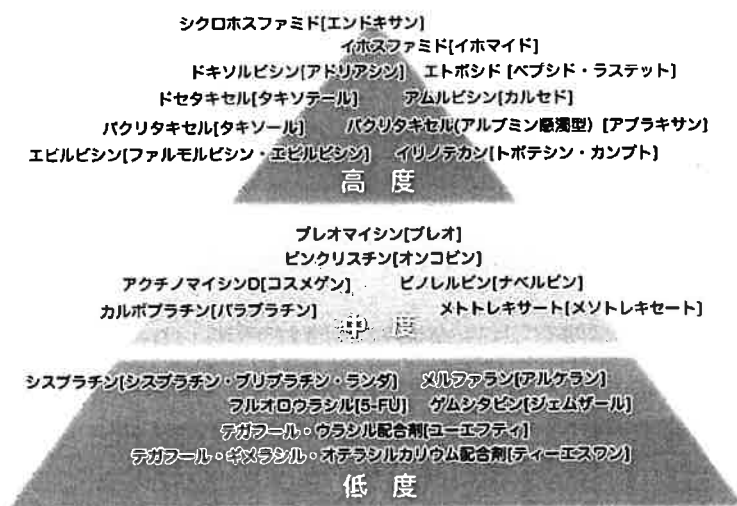
大阪国際がんセンター腫瘍皮膚科 大江秀一

化学療法による主な皮膚症状

- (従来の) 抗がん剤: 「細胞傷害性抗がん剤」
 - 脱毛
 - 手足症候群: 手のひら、足の裏に皮疹が出る。分子標的薬でも出る
- 分子標的薬
 - ざ瘡様皮疹 (ニキビのような皮疹)
 - 乾皮症 (皮膚乾燥)
 - 爪周囲炎
- 免疫療法薬
 - 特徴的な皮疹はないが、時に重症の皮膚症状を起こすことがある。

脱毛: 65~80%の患者に生じる。抗がん剤の種類や量、スケジュールなどでも変わるが、投与開始から約 1~3 週間前後で抜け始める。

主な抗がん剤の種類と脱毛が起こる程度 一服名(商品名)

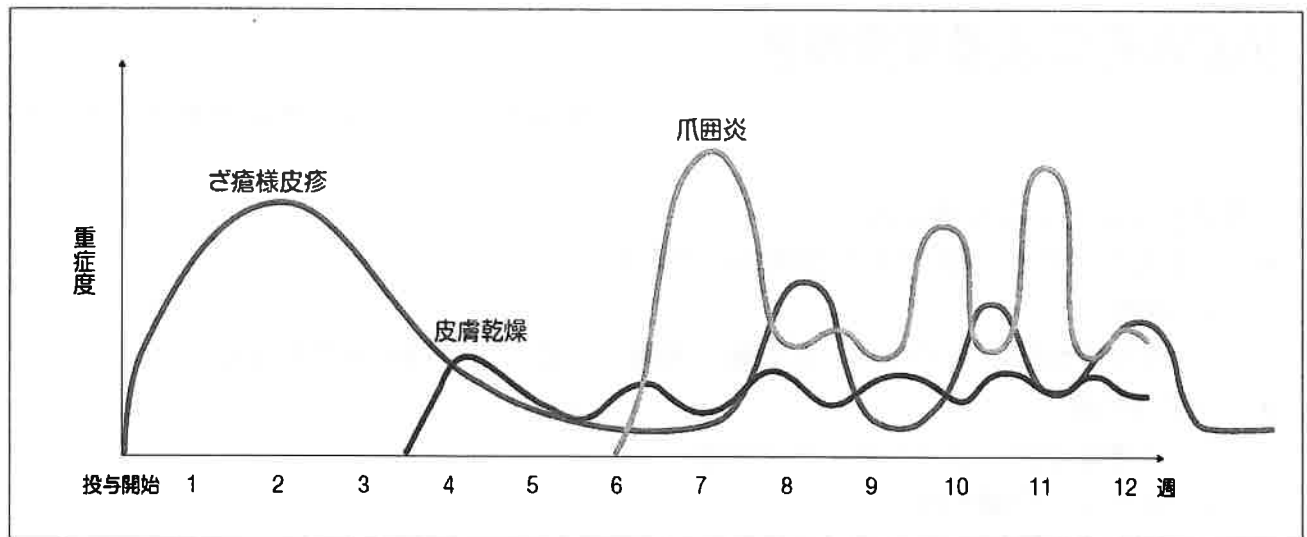


<http://www.cancernet.jp/datsumou/chemo>

(2017/5/8 閲覧)

手足症候群: 6~67%の患者に生じ、乾燥、ひび割れ、色素沈着、皮膚のめくれ、水ぶくれなどを起こす。分子標的薬によっても生じうる。時に強い痛みを伴い、生活に支障をきたすこともある。

EGFR 阻害薬による皮膚症状の時間経過



ざ瘡様皮疹（ニキビのような皮疹）：EGFR 阻害薬による治療を受けた方の 35～100%に生じる。ニキビのような赤い皮疹、小さな膿を持った皮疹が出現する。

乾皮症（皮膚乾燥）：EGFR 阻害薬による治療を受けた方の 24～77%に生じる。全身の皮膚が乾燥し、進行するとひび割れ、かゆみや痛みを起こす。

爪周囲炎：EGFR 阻害薬による治療を受けた方の 14～93%に生じる。爪の周りに炎症を起こし、痛みを伴うようになる。

免疫療法による皮疹：免疫チェックポイント阻害薬による治療を受けた方の 10～30%に生じる。皮膚症状は多彩で、様々な症状が出現しうる。治療開始から平均 5 週間ほどで発症するが、1 年以上経ってから出現したり、治療が終わってからも出現することもある。

★要注意の皮疹（あらゆる薬で起こりうる）

● 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）／中毒性表皮壊死症（TEN）

熱とともに全身に赤い発疹が出て、さらに目の充血、くちびるや陰部のただれ、排尿時の痛み、のどの痛みなどが出て、急激に進行する。生命に危険が及ぶこともある。

キーワード：熱、皮膚が真っ赤、目・口・陰部（粘膜）のただれ、「的」のような赤い皮疹は要注意。

本日のキーワード

・ スキンケア

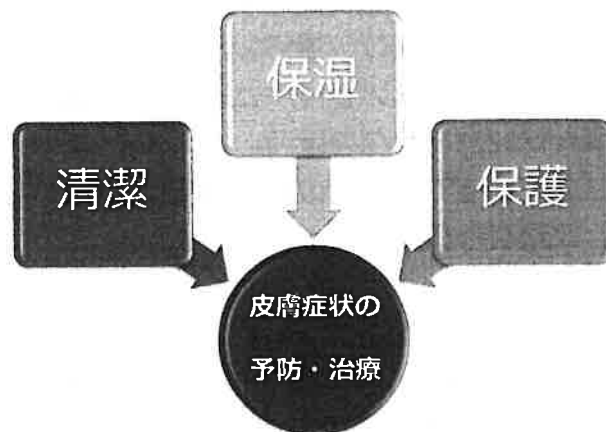
・ こすらない

皮膚症状に対する対応

- 皮膚症状の説明・指導
- スキンケア：スキンケアをしていると皮膚症状が出にくく、さらに出ても軽くなる。
- 炎症を抑えるための治療：ステロイドの塗り薬、炎症を抑える抗菌薬内服 など。
- 抗がん剤や分子標的薬の減量・休薬

基本となるスキンケア

- 化学療法を始めた時、または始める前から行う。



①清潔

- 手を洗う→肌をぬるま湯で濡らす→石鹸を泡のクッションができるくらいまで泡立てる。ネットやタオルを使ってもいい→泡自体で洗う→ぬるま湯で十分に洗い流す→タオルを軽く押し当てるようにして拭く→保湿
- 石鹸は弱酸性にこだわりません。
- こすらない。ネットやタオルで洗わない。
- ナイロンタオル、ブラシ、たわし、軽石、スクラブ入りの洗浄料は避ける方が良い。

②保湿

- 洗顔やシャワー・入浴のすぐ後に行うと効果的。水仕事や手洗いの後にもこまめに。
- 寝るときには保湿剤を塗って、さらに靴下や手袋をする。
- 加湿器も良いが、清潔にして使用する。
- 男性も保湿を習慣に。
- アルコール入りの化粧水、熱いお湯やイオウ入りの入浴剤・温泉、冷暖房の風に直接当たることは避ける方が良い。

③保護

- 紫外線を避ける
 - 日傘、帽子、サングラス、手袋、スカーフなどを使用する。
 - 日焼け止め
 - ✧ SPF 15～30、PA ++～+++ 程度を目安に自分に合ったものを使用する。
 - ✧ 「ノンケミカル」または「紫外線吸収剤不使用」の表示があるものがよい。
 - ✧ 長時間の外出時には、こまめに塗り直す。
- 化粧
 - 必要のない時や炎症のトラブルがある時は化粧をしないようにする。
 - 化粧品は低刺激性のものを選び、帰宅したらすぐに洗い落とす。
 - 洗顔の前に、比較的肌に優しいクリームタイプや乳化した白いジェルタイプのものを使って、手早くクレンジングを行う。
 - 量が少ないとこすりすぎてしまうので、商品に書かれている適切な量を使用する。
 - すすいだ後に、保湿を行う。
- ひげそり
 - T字カミソリより洗浄機能付きの電気シェーバーがおすすめ。
 - 肌の上で動かさず、押し当てるように使用する。
 - ひげそり前のプレシェーブローションやひげそり後の保湿剤もよい。
- 手足のケア
 - 水仕事は最小限に。行う際には綿の手袋の上にゴム手袋をして行う。その後に保湿を行う。
 - 長時間の歩行や立ち仕事、重い荷物を持つことを避ける。
 - サイズの合ったあまり硬くない材質の靴を履く。柔らかい中敷きを使う。
 - 締め付けのきつい靴下、革靴・ハイヒール・健康サンダルなどは避ける方がよい。
- 爪のケア



皮膚悪性腫瘍

爲政 大幾

大阪国際がんセンター 腫瘍皮膚科

癌の分類

CNS	GENITOURINARY / GERM CELL	LEUKEMIA	SKIN CANCER
- Brain Stem Gloma - Cerebellar Astrocytoma - Cerebral Hemangioma / Meningeal Gloma - Ependymoma - Medulloblastoma - Supratentorial Ependymoma - Neuroepithelial Tumors and Neurocytoma - Spinal Cord Glioma - Primary CNS Lymphoma	- Bladder Cancer - Bovine Renal Cell Cancer - Prostate Cancer - Vaginal Cancer - Renal Pelvic and Ureter Cancer - Testicular Cancer - Ovarian Cancer - Wilm's Tumor - Germ Cell Tumor - Embryonal Germ Cell Tumor	- Acute Lymphoblastic Leukemia - Chronic Lymphocytic Leukemia - Chronic Myelogenous Leukemia - Hairy Cell Leukemia - Mycobacterium Leishmaniasis - Mycobacterium Leishmaniasis	- Kaposi's Sarcoma - Melanoma - Basaloid - Merkel Cell Carcinoma - Basal Cell Skin Cancer - Squamous Cell Skin Cancer

SKIN CANCER

- Kaposi's Sarcoma
- Melanoma
- Merkel Cell Carcinoma
- Basal Cell Skin Cancer
- Squamous Cell Skin Cancer

- Extramammary Paget's Disease
- Appendageal Cancers
- Soft Tissue Sarcoma
- Haematolymphoid Malignancies etc.

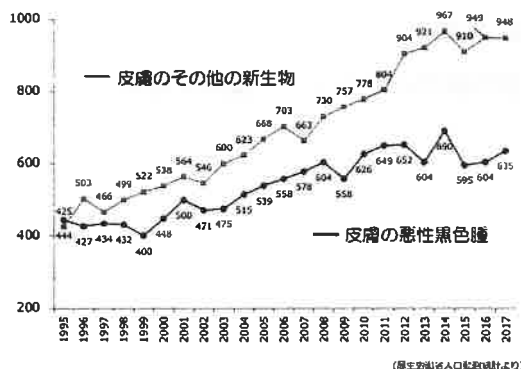
腫瘍皮膚科での治療対象となる主な皮膚がん

1. 悪性黒色腫：メラノーマ（MM）
2. 有棘細胞癌（SCC）（Bowen病、光線角化症を含む）
3. 基底細胞癌（BCC）
4. 乳房外Paget病（EMPD）
5. 血管肉腫（AS）
6. Merkel細胞癌（MCC）
7. 皮膚附属器腫瘍（汗腺癌、毛包癌など）
8. 隆起性皮膚線維肉腫（DFSP）
9. 転移性皮膚癌

皮膚がんは肉眼で確認できる数少ないがん

- ・皮膚がんはヒトの悪性腫瘍のうち最も早期から認識可能 **のはず**
- 多くは初期から見えているはず** **なのに**

わが国での悪性黒色腫以外の皮膚癌による死者数は著明に増加し続けています
メラノーマ以外の皮膚がんの死者数は悪性黒色腫の1.5倍



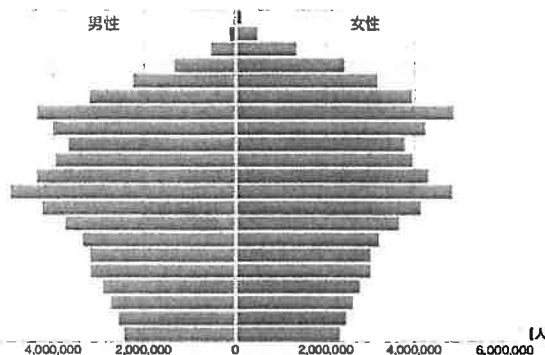
2025年問題

日本では2025年に高齢者人口がピークに達し医療危機が危惧される (演者作成)

2025年には日本の人口は1億2100万人に減少するが、その1/3を75歳以上の高齢者が占めるようになり、医療リソースの不足が危惧される。



2020年の人口ピラミッド予想 (日本)
統計Dashboardより一部改変 <https://dashboard.e-stat.go.jp>

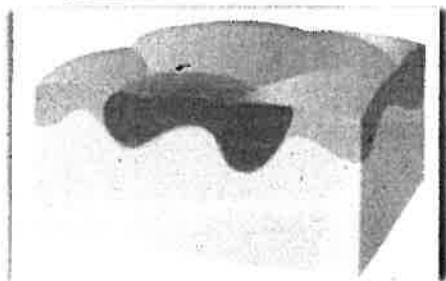


資料:国立がん研究センターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

皮膚がんの特徴

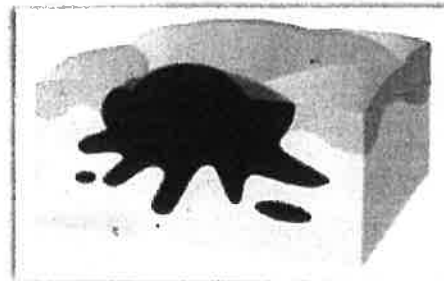
- 外表から肉眼で病状進行を把握可能→進行を患者自身が自覚可能。
- 内臓悪性腫瘍とは異なる病態を示すものが多い。
- わが国では発症数が少なく大部分が稀少がんに分類される。
- 標準治療の確立が進んでいない。
- 疾患知識の普及が十分ではない。

表皮内癌 ≡ 早期がん



癌細胞が表皮の中だけに存在。
表皮には血管もリンパ管も無いので
転移しない。

浸潤癌

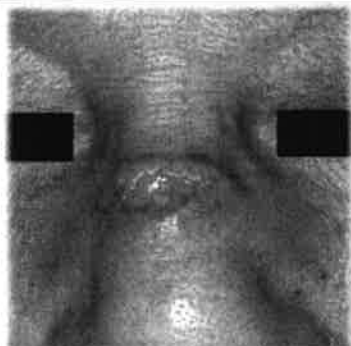


癌細胞が表皮基底膜を越え下方へ増殖。
リンパ管や血管に侵入し転移を生じる。

悪性を疑わせる所見

- 1) 異常な形
 - ・凹凸、不整型、キノコ状
 - ・びらん・潰瘍を伴う
 - ・下床（皮下）にも腫瘍を触知する
- 2) 大きくなる（徐々に→急に）
- 3) 硬い
- 4) 色調の変化・不均一さ（黒いからといって悪性とはかぎりません）
- 5) 出血、膿や汚い物質の付着
- 6) いやな臭い（癌臭：嫌気性菌による）
- 7) 見かけの派手さのわりに乏しい自覚症状
- 8) 通常の治療（ステロイド外用等）が無効

（注意）良性疾患に似る場合がある



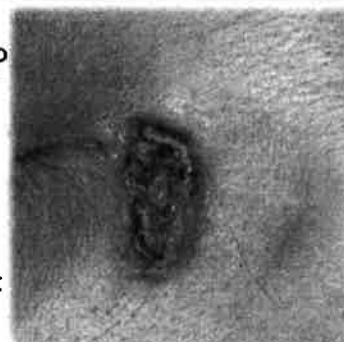
皮膚がんの外見的特徴は？



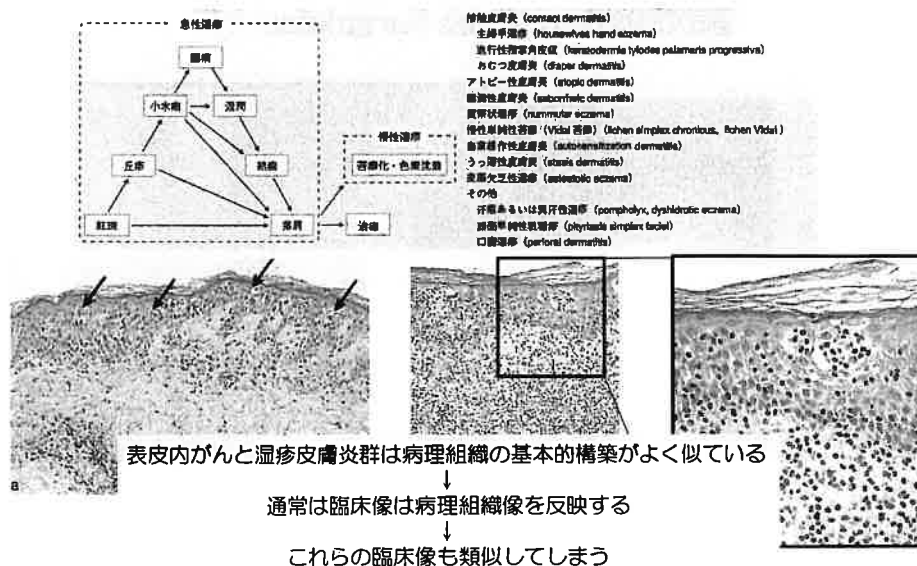
腫瘍を形成しないもの
炎症性病変に似るものもある



色や形では良性疾患と鑑別困難な
場合も少なくない



病理組織像が似ていると臨床像も似てしまう

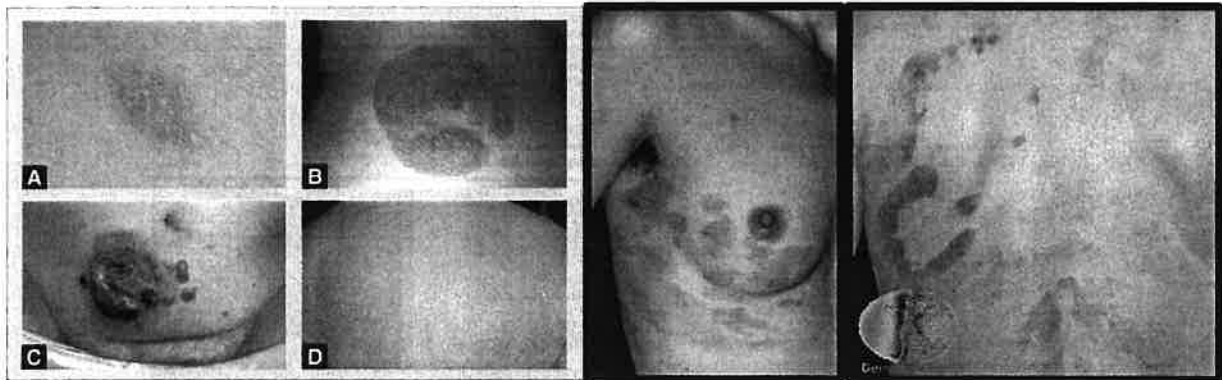


湿疹・皮膚炎群とよく似た臨床像を呈することが多い皮膚悪性腫瘍

- | | | |
|--------------------------|------------------------------|---------------------------|
| 1. 表皮内癌 | Bowen病
乳房外Paget病
日光角化症 | 紅斑・色素斑
紅斑・白斑
紅斑・色素斑 |
| 2. 皮膚T細胞リンパ腫：CTCL | 菌状患肉症
セザリー症候群 | 紅斑・色素斑
紅皮症 |
| 3. 成人T細胞性白血病・リンパ腫：ATL(L) | | 紅斑・丘疹・結節
(紅皮症) |
| 4. 血管肉腫 | | 紫斑・紅斑・色素斑 |
| 5. 転移性皮膚癌（乳癌） | | 紅斑・丘疹 |

*ステロイド外用などの通常治療に対する反応が悪い病変には要注意
*治りが悪ければ早めに皮膚科専門医へ or 皮膚生検を考慮する

皮膚T細胞リンパ腫 Cutaneous Tcell lymphoma : CTCL
 菌状息肉症 mycosis fungoides : MF



皮膚がんの受診動機と発見者は？

動機

*自他覚症状の出現

- ・自覚症状：出血、浸出液、痛み、痒み、違和感、臭気等
- ・他覚症状：形態変化（腫瘍、潰瘍等）、色調変化、出血、浸出液等

*メディアを見て

- ・テレビ、新聞・出版物、インターネット等

*身近な患者の存在

*医療機関受診・検診時に指摘されて

発見者

*本人が形や色調の変化で自覚（早期では自覚症状は無いことが多い）

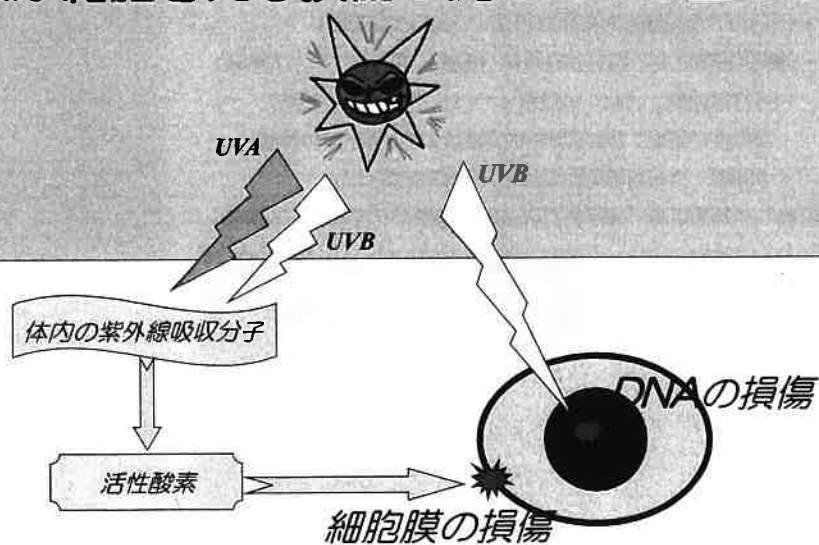
*本人以外が他覚症状で発見

- ・家族・同居人などが発見
- ・他疾患で受診時に偶然発見（かかりつけ医、検診等）

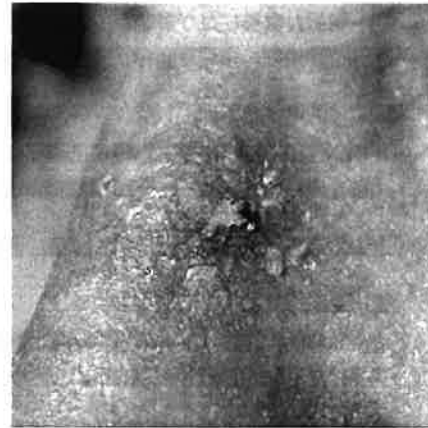
皮膚有棘細胞癌の治療

- 1) 外科的治療（切除）
 - ・ 第一選択となることが多い
 - ・ 切除後の修復・再建を考慮する必要がある。
- 2) 殺細胞性化学療法
 - ・ 早期以外ではこれだけで治癒に至ることが可能な例は少ない。
 - ・ 術前、術後の補助療法、放射線増感作用、QOLの改善などを目的として行われる場合もある。
- 3) 薬物療法：免疫療法、分子標的療法、抗HPVワクチン etc.：発展途上
- 4) 放射線療法
 - ・ 有棘細胞癌では有効 → 放射線単独で治療可能な例もある。
 - ・ 連日、長期間の治療が必要な場合が多い。
- 5) その他
 - ・ 冷凍（凍結）療法：主に表皮内癌で有効。
 - ・ 光線力学的療法 photodynamic therapy(PDT)：日光角化症、Bowen病には有効

紫外線が細胞与える損傷が発がんの原因となる



日光（光線）角化症
actinic keratosis, solar keratosis

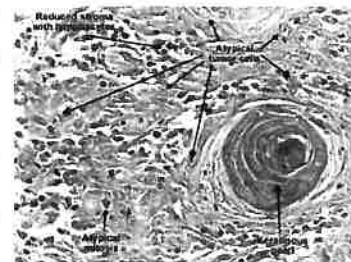
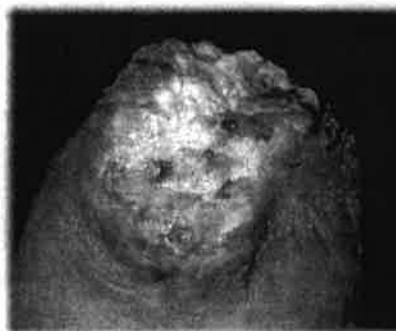


良性のもの（いぼ、湿疹・皮膚炎）にそっくりだが
表皮の中では「がん」が生じつつある状態

有棘細胞癌 Squamous Cell Carcinom : SCC

- 中高齢者に多い表皮角化細胞の悪性腫瘍
- 何らかの前駆症や誘因から生じることが多い
- 嫌気性菌による独特の悪臭（癌臭）を伴うことがある
 - 外方増殖型：疣状・乳頭状・カリフラワー状の腫瘤
 - 深達性増殖型：縁に堤防状に隆起した凹凸不整の潰瘍
 - 中間型：外方増殖型と深達性増殖型の混合型

治療：外科的切除 進行例では放射線療法や化学療法を加える





紫外線によって引き起こされることの多い皮膚癌

1. 日光角化症 → 有棘細胞癌
2. 基底細胞癌（露光部発生例）
3. 悪性黒色腫（足底、粘膜発生例以外）
4. メルケル細胞癌（ウイルスによらないもの）

cSCCの治療

- 1) 外科的治療（切除）
 - ・ 第一選択となることが多い
 - ・ 切除後の修復・再建を考慮する必要がある。
- 2) 殺細胞性化学療法
 - ・ これだけで治癒に至ることが可能な例は少ない。
 - ・ 術前、術後の補助療法、放射線増感作用、QOLの改善などを目的として行われる場合もある。
- 3) 薬物療法：免疫療法、分子標的療法、抗HPVワクチン etc.：発展途上
- 4) 放射線療法
 - ・ 有棘細胞癌では有効。放射線単独で治療可能な例もある。
 - ・ 連日x長期の治療が必要な場合が多い。
- 5) その他
 - ・ 冷凍（凍結）療法：主に表皮内癌で有効。
 - ・ 光線力学的療法 photodynamic therapy (PDT)：日光角化症、Bowen病には有効

主な診療ガイドラインにおける悪性黒色腫の切除範囲

T分類, AJCC Ver7 Breslow's thickness (mm)			Tis in situ	T1 ≤1.0	T2 1.01-2.0	T3, 2.01-4.0	T4, > 4.0
国・地域	組織	制定・更新年					
米国	NCCN	2016	0.5~1.0cm	1.0cm	1.0~2.0cm	2.0cm	
カナダ	CCO	2013	0.5cm	1.0cm	1.0~2.0cm	2.0cm	
豪州	ACN	2008	0.5cm	1.0cm	1.0~2.0cm	2.0cm	
欧州	ESMO	2015	0.5cm	1.0cm		2.0cm	
英国	BAD	2010	0.5cm	1.0cm	1.0~2.0cm	2.0~3.0cm	3.0cm
日本	JDA	2019	0.3~0.5cm	1.0cm	1.0~2.0cm	2.0cm	

NCCN: National Comprehensive Cancer Network, ESMO: European Society for Medical Oncology, CCO: Cancer Care Ontario,
ACN: Australian Cancer Network, BAD: British Association of Dermatology, JDA: Japanese Association of Dermatology

- *thin melanoma (TT < 2mm) では 1cm以下
- *thick melanoma (TT ≥ 2mm) でも 2cm以下
- *TT ≥ 4mmでは大きく切除しても再発率は下がるが生命予後は改善しない

このような効果が報告されている抗PD-1抗体療法ですが・・・

残念ながら、わが国では個々の抗PD-1抗体薬ではcSCCに対して健康保険非適用です

しかし、わが国でもcSCCに対して抗PD-1抗体薬を使用可能となる道筋が出来ました

MSI-high, TMB-high

乳房外Paget病 Extramammary Paget Disease

- 分泌腺（アポクリン腺）へ分化する腫瘍（癌）細胞の表皮内増殖が主体。
- 外陰～鼠径に多く、肛門・腋窩・臍部・外耳道にも生じる＝生理的アポクリン部位
- 徐々に拡大する紅斑・白斑局面で痒みを伴うことも多く湿疹と間違われやすい。
- 同時・異時的に同一または複数の解剖学的部位で多発することがある

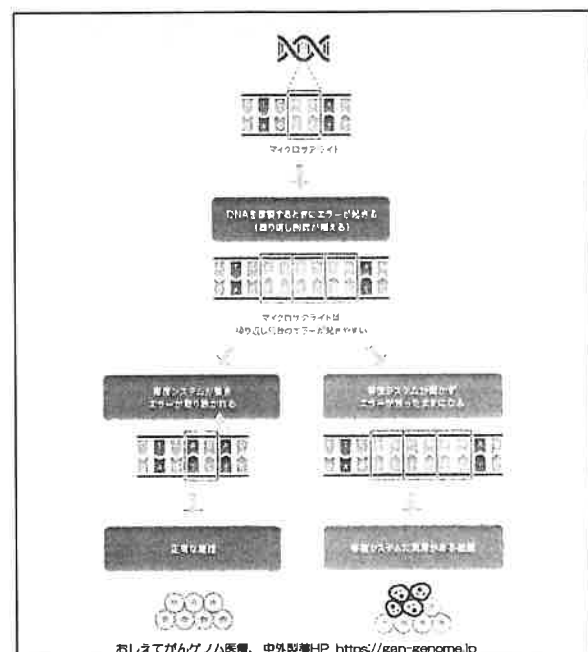
MSI-high 高頻度マイクロサテライト不安定性

ゲノムには数個のDNAの短い文字列の繰り返しからなる“マイクロサテライト”とよばれる部分が存在するが、
この繰り返し回数に異常が起こった状態。

腫瘍抑制、細胞増殖、DNA 修復、アポトーシスなどに関与する遺伝子群に修復異常(mismatch repair: MMR)による変異が蓄積し、MMR 機能が低下している状態(MMR deficient: dMMR)となって腫瘍の発生や増殖に関与する。

MSI-highが必ずしも癌の発生につながるわけではないが、これを示す組織はがんを発生し易い状態にあるとされる*1。

* 1 Nojadeh, J.N. et al. EXCLI J. 17: 159-168, 2018.



MSI-highは皮膚がんではまれ

我が国での検討

Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors

Akagi K. et al. *Cancer Science*. ;112:1105–1113. 2021

Tumor type	All cases N = 26 237	MSI-L/MSS N = 25 260	MSI-H N = 977	Frequency of MSI-H 3.72*
Upper urinary tract	18	15	3	16.67
Adrenal gland	26	23	3	11.54
Testis	22	20	2	9.09
Urachus	20	19	1	5.00
Appendix	41	39	2	4.88
Brain	26	25	1	3.85
Peritoneum	83	80	3	3.61
Skin	74	72	2	2.70
Pancreatic neuroendocrine tumor	43	42	1	2.33
Papilla Vater/duodenal papilla	52	51	1	1.92
Non-small-cell lung cancer	58	57	1	1.72

MSI-H* microsatellite instability-high, MSI-L: microsatellite instability-low
MSS: microsatellite stable *The frequency of MSI-H in all samples.

マルチプレックスPCR-フラグメント解析法

Microsatellite instability analysis using Promega panel in cutaneous squamous cell carcinoma

Myangat TM, et al. *J Dermatol*;49,e67-e68. 2022

MSI-high : 1.8% (3/165)

MSI-low : 1.8% (3/165)

MSI-stable : 96.4% (159/165)

Microsatellite instability analysis using Promega panel in dermatofibrosarcoma protuberans

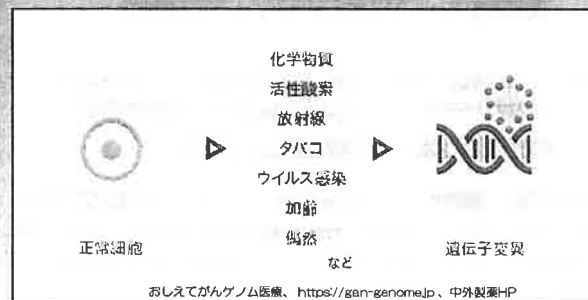
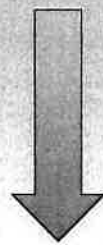
Maeda-Otsuka S et al. *Biosci Trends*. ;16:176-177. 2022

MSI-high : 13.9% (5/36)

MSI-low : 16.7% (6/36)

MSI-stable : 69.4% (25/36)

ゲノム遺伝子に傷（変異）が貯まっていったがんが発生する

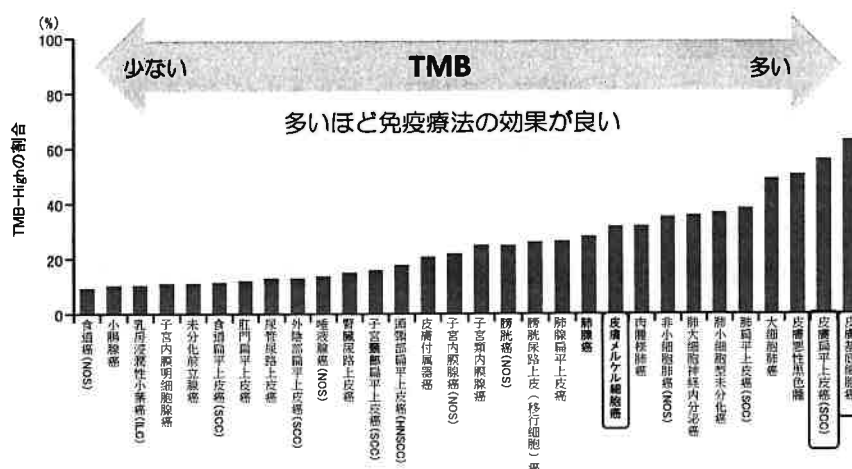


遺伝子変異（体細胞突然変異）の総数であるTumor Mutation Burden (TMB)の多いがんの方が悪性度が高い



TMBの多いがんの方が免疫療法の効果が良い

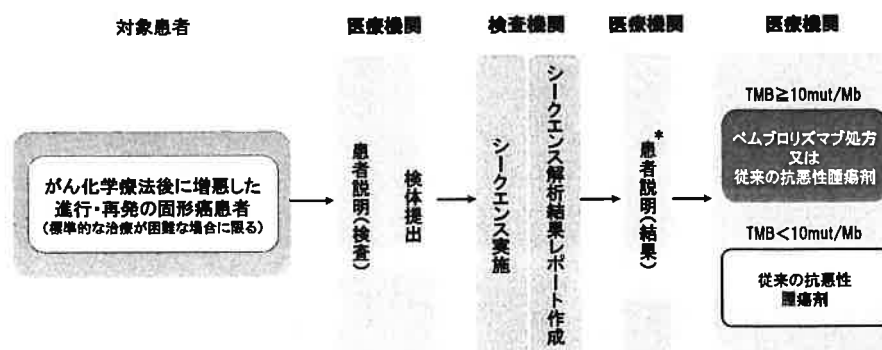
様々ながん種別TMB-High (TMB $\geq$ 10mut/Mb) の割合 (海外データ)



【対象・方法】FICDxによりTMBを測定した104,814例の固形癌について、TMB-High (TMB $\geq$ 10mut/Mb) の割合が高かった上位30位のがん種 (少なくとも100例以上の症例を対象とした) を示した。

Chan TA et al. Ann Oncol 2019; 30: 44-56

ペムブロリズマブのTMB-highに対するコンパニオン診断のプロセス



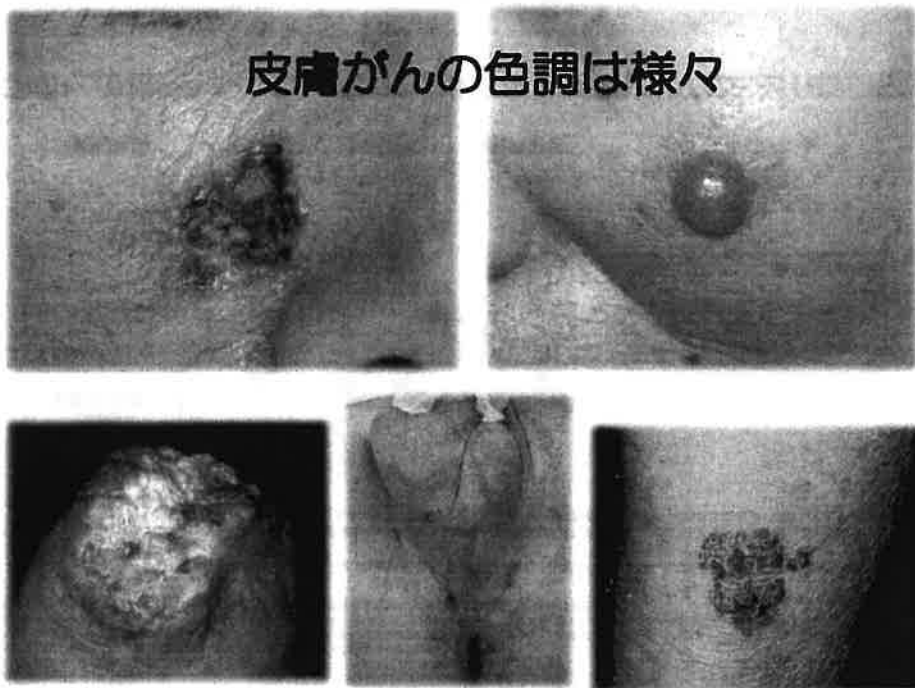
* ガンゲノムプロファイル検査の場合、その検査結果はエキスパートパネルでの検討が求められます¹⁾
他の遺伝子・疾患の偶発的所見 (二次的所見等) には、その情報開示も含めエキスパートパネルで検討され、検査結果が返却されます²⁾
検査にあたっては「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン」もご参照のうえ実施ください

厚生労働省保険局、高額医薬品の保険収載等に係る最近の動向 (<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/000517337.pdf>)
国立がん研究センターがん情報サービス、がんゲノム医療、がんゲノム医療 もっと詳しく (https://ganjoho.jp/public/ds_tre/treatment/genomic_medicine/genmed02.html)
日本臨床腫瘍学会 他、次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン (<https://www.jco.or.jp/researcher/topics/2020/titles/20200518.pdf>)
FoundationOne® CDx ガンゲノムプロファイルの特性、中外製薬 (2021年11月改訂) より作成
1) 佐々木 聡、病理と臨床: 2020; 38: 482-488
2) 赤木 亮、病理と臨床: 2020; 38: 499-502

皮膚悪性腫瘍の原因・誘因

- * 慢性刺激
- * 慢性炎症
- * ウイルス：ヒトパピローマ(HPV), ヒトヘルペス(HHV-8)
メルケル細胞ポリオーマウイルス
- * 紫外線
- * 放射線
- * 皮膚瘢痕：熱傷, DLE, 尋常性狼瘡(皮膚結核), 慢性膿皮症 etc.
- * 前駆病変からの悪性化
- * 遺伝性
- * 原因不明

皮膚がんの色調は様々



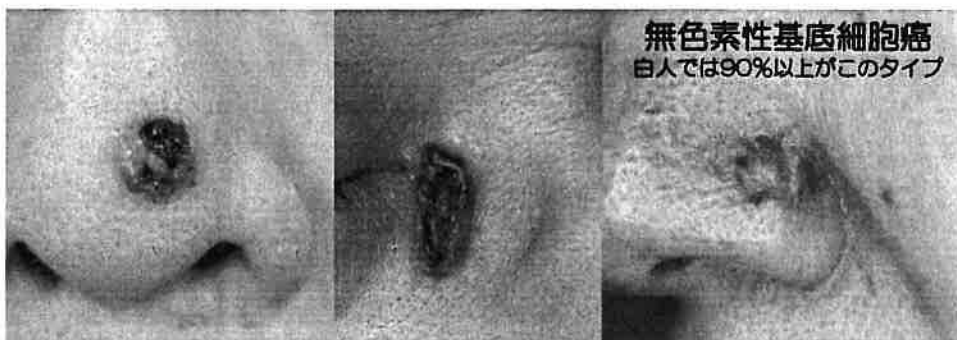
悪性黒色腫 malignant melanoma

- 色素産生細胞（メラノサイト）の悪性化
- 黒色～黒褐色～青黒色の色素斑や腫瘤を形成
- 白人に多い（紫外線誘発例が多い）
- 白人では露光部や軀幹に多く
日本人では手足に多い



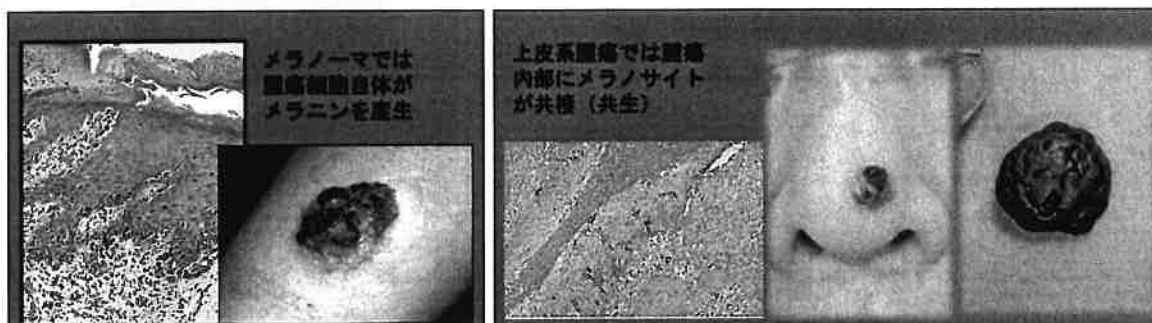
基底細胞癌 basal cell carcinoma : BCC

- 中高齢者（40歳台以降）に多い（男性にやや多い）。
- 顔面正中部（眼の周囲，鼻部，鼻～頬境界部，上口唇など）に多い。
- 転移はごくまれだが局所破壊性が強いことがある。
- 病巣辺縁部に灰黒色で蠟様光沢を呈する小結節が多発して縁取る。
- 黄色人種では9割近くがどこかに黒色調を呈する



メラノサイト由来ではない腫瘍でも黒くなることもある

黒い腫瘍イコール悪性 ではない → 鑑別診断が重要



悪性黒色腫 malignant melanoma : メラノーマ

- ・色素産生細胞（メラノサイト）の悪性化
- ・黒色～黒褐色～青黒色の色素斑や腫瘍を形成
- ・白人に多い（紫外線誘発例が多い）
- ・白人では露光部や軀幹に多く
日本人では手足に多い



悪性黒色腫の臨床病理分類（クラーク分類）

	末端黒子型：Acral lentiginous melanoma (ALM) 手掌・足趾・爪甲下に発生する 日本人のmelanomaの約半数を占める（白人では数%）
	表在広大型：Superficial spreading melanoma (SSM) 露光部に多く、白人では70%がこのタイプ 小色素斑が先行することが多い
	悪性黒子型：Lentigo maligna melanoma (LMM) 高齢者の顔面に好発する平坦な色素斑 他のタイプより転移を生じにくい
	結節型：Nodular melanoma (SSM) 結節・腫瘤で初発する 発生初期には周囲に色素斑を伴わない

粘膜メラノーマ mucosal melanoma

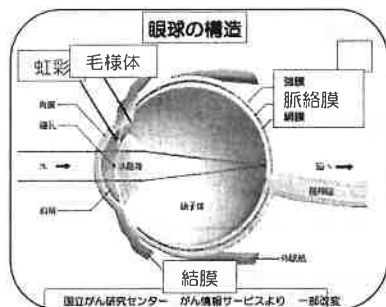
- ・鼻・副鼻腔、口腔、消化管、肛門、外陰部、膣、眼球結膜 等に発生
- ・皮膚発生例よりもさらにマシ
- ・治療の第1選択は手術（標準化が進んでいないものも多い）
- ・全体的に予後不良

粘膜メラノーマの病型		5年生存率*
頭頸部		12-30%
陰部	外陰部	24-77%
	膣～子宮	5-25%
直腸・肛門部		20%

粘膜メラノーマの部位	年間発生率 例/100万人/年
結膜	0.5
鼻・副鼻腔	0.5
直腸・肛門	0.4
口腔	0.2

<https://www.dermnetnz.org/topics/mucosal-melanoma> (2020/Oct.15) より一部改変





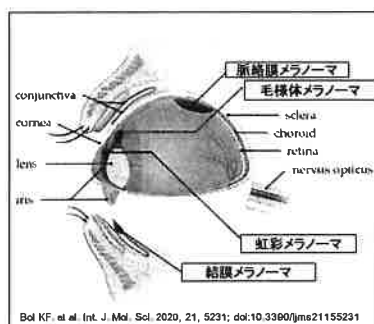
眼球悪性黒色腫

*ぶどう膜黒色腫 uveal melanoma

- ・脈絡膜：予後不良（予後は腫瘍の大きさによる）
- ・毛様体：予後不良
- ・虹彩：比較的予後良好

*結膜黒色腫 conjunctival melanoma

粘膜メラノーマの1型に分類される



ぶどう膜メラノーマ

- ・皮膚メラノーマとは遺伝子変異が異なる
- ・主に血行性に転移する（遅発性のことも多い）
- ・肝転移が多い



結膜メラノーマ

- ・粘膜メラノーマの1型として扱われる
- ・リンパ行性にも転移する

世界におけるメラノーマの罹患状況

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, melanoma of skin, both sexes, all ages

国別の年齢調整罹患率（2018年）

Rank	Country	ASR per 100,000
1	オーストラリア	33.6
2	ニュージーランド	33.3
3	ノルウェー	29.6
4	デンマーク	27.6
5	オランダ	25.7
6	スウェーデン	24.7
7	ドイツ	21.8
8	スイス	21.3
9	ベルギー	19.9
10	スロベニア	18.8

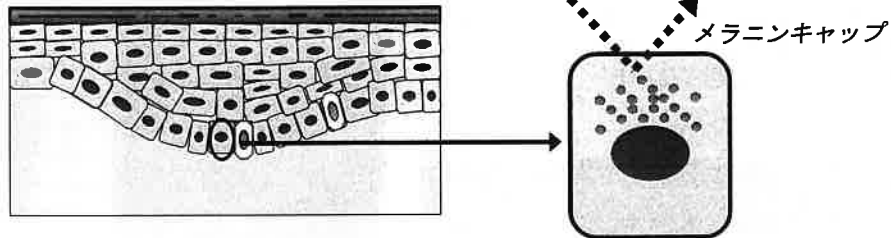
ASR (World) per 100 000



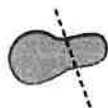
GLOBOCAN2018 URL: <http://globocan.iarc.fr/> (2018年) より一部改変

World Health Organization
International Agency for
Research on Cancer 2018

メラニンの役目



ABCD (E) Rule



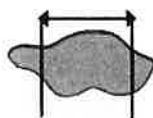
Asymmetry : 皮膚を半割しても同じ形にならない。



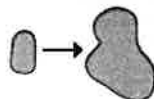
Border (irregularity) : 辺縁が不整（鋸歯状、切れ込み、不鮮明）。



Color (variegation) : 皮膚全体の色調が一律でない。
褐色, 黒色, 白色, 青色, 赤色を帯びるか混在する。



Diameter (enlarged) : 長径が5mmを超える。



Evolution (or Elevation) : サイズ, 形態, 高さや色調の変化。

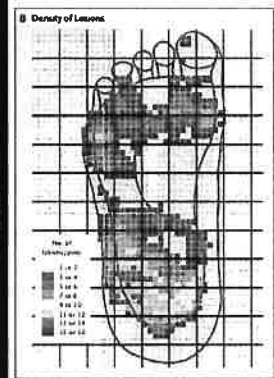
末端黒子型はなぜ足底に好発するのか？

信州大学医学部附属病院で1990～2014年に診療を受けた悪性黒色腫症例のうち、足底に発生した末端黒子型123症例について、腫瘍が発生した部位をプロット

足底でも、荷重のかかる部位に好発

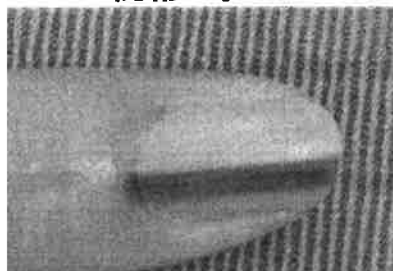


慢性刺激がメラノーマを誘発

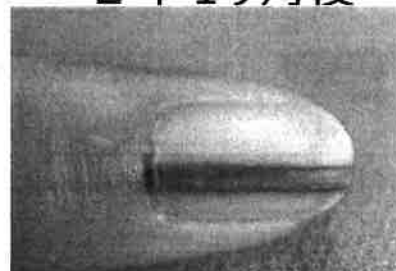


Minagawa A et al. *N Engl J Med* 2016;374:2404-2406
Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission

初診時



2年1ヶ月後



手術を行い
病理組織結果は表皮内メラノーマ（早期病変）でした

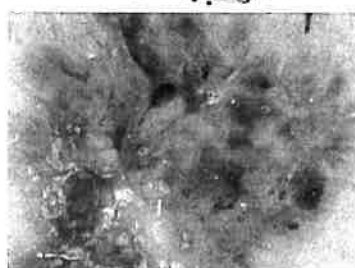
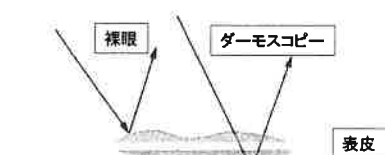


ダーモスコピー検査

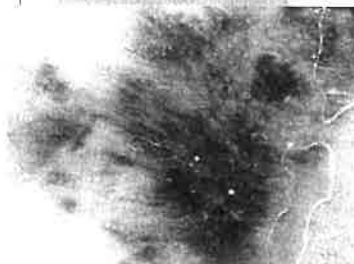
エコージェルもしくは偏光フィルターを用いて
皮膚内面の色素の分布を観察する特殊な拡大鏡



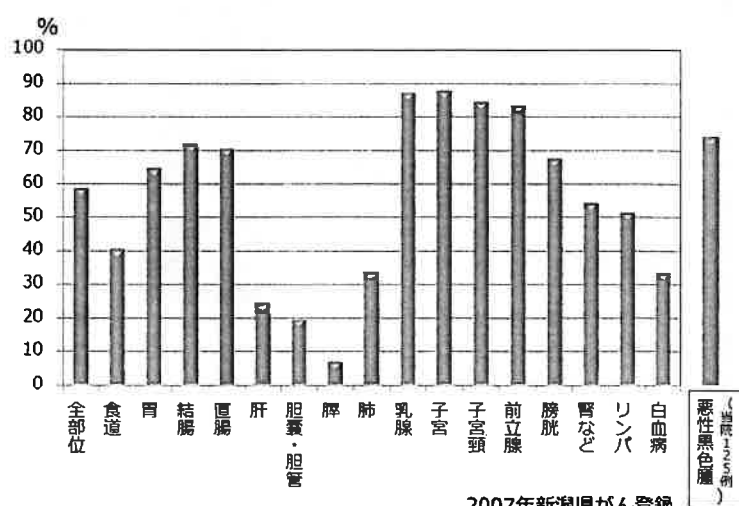
ダーモスコピーの原理



ダーモスコピー検査でのメラニンの色



がん種別の5年生存率



2007年新潟県がん登録

新潟がんセンター 竹之内辰也先生ご提供

日本人患者の特殊性

日本人メラノーマ患者は進行した状態で診断される割合が多い

日米の病期別患者割合 (%)

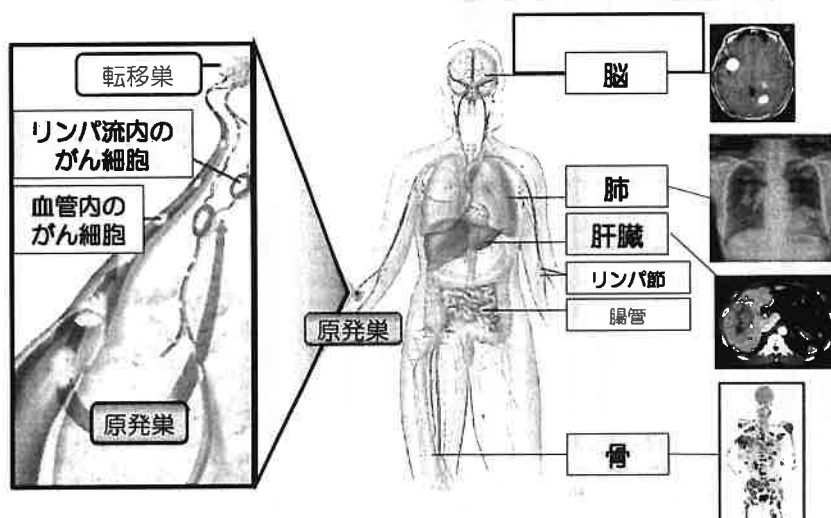
病期	日本	米国
原発巣のみ		
In situ	17	49
浸潤がん	44	43
所属リンパ節転移	22	5
遠隔転移	11	2

・種澤康弘ほか、Skin Cancer. 2014; 29(2):189-194.

・Cancer Facts and Figures 2018. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>. Accessed January 26, 2018より概算

宇原 久先生ご提供

進行期の悪性黒色腫



転移の頻度および生存期間中央値

遠隔転移巣	頻度(%)	生存期間中央値(月)
脳	50以上 (IV期)	1~4
肺	12~36	8.3
肝	15~20	4.4
消化管	2~4	5.3 (非完全切除) ~48.9 (完全切除)

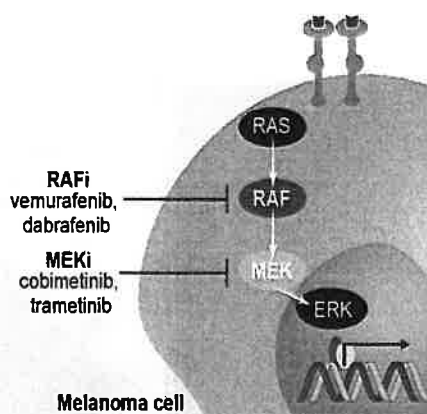
松下 茂人 日本腫瘍増刊号 皮膚悪性腫瘍 2013 より作成

・薬物(化学)療法やそれを含めた集学的治療が治療の主体→他科医や他職種との関与が必要

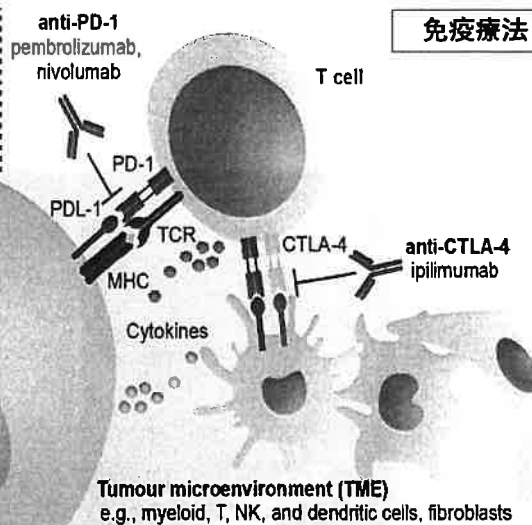
悪性黒色腫の治療のパラダイムシフト

新規治療薬の導入：2つのアプローチ

分子標的療法



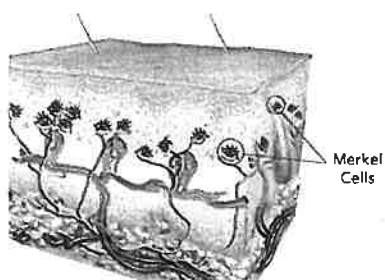
免疫療法



Haas L. Br J Dermatol 2018 より一部改変

メルケル細胞癌

- ・高齢者の露光部に生じやすい
- ・単発性で硬い紅色～鮮紅色の結節のことが多い
- ・病理組織像は肺小細胞癌に似る（神経内分泌腫瘍）
- ・Bowen病, 日光角化症, 有棘細胞癌, 基底細胞癌に合併（近接）することがある



- ・ポリオマウイルスが検出されることが多い
- ・転移を生じ易く悪性黒色腫より予後不良
- ・ときに生検後などに自然消退することがある

治療：手術＋放射線療法（感受性良い）

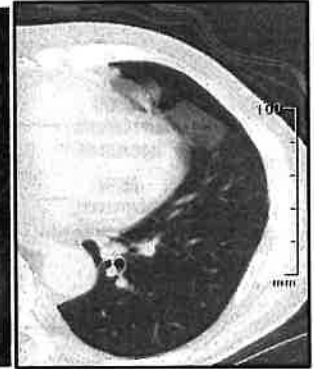
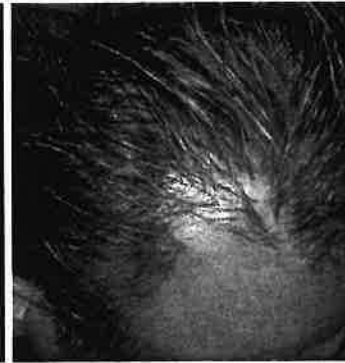
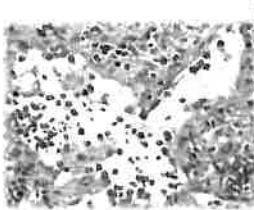
進行例では化学療法（効果は短い）

免疫療法＝抗PD-L1抗体

血管肉腫 angiosarcoma

高齢者の頭頸部に多く生じ、高率に転移を生じ予後不良

気胸（血気胸）を生じやすい



当科の目標

- 大阪府におけるがん診療基幹病院として
悪性黒色腫を主とする皮膚がんに対する高度医療の実施
- 皮膚悪性腫瘍の治療開発を目指した臨床研究
- 腫瘍皮膚科医の人材育成・教育
- 皮膚がんに対する臨床治験の関西地区拠点
- 抗腫瘍薬の皮膚障害への原因究明と治療開発
- 皮膚悪性腫瘍に関する知識の一般への普及