

知っておくべき

# 皮膚がんの診断と治療

本講演に関して開示すべきCOIはありません

本講演で述べられる薬剤やその使用法については一部未承認のものが含まれます

広島市立広島市民病院 皮膚科 戸井洋一郎

# 本日の内容

1. 皮膚がんは確実に増えている
2. わかりそうでわからない皮膚がんの診断
3. やっぱりこわいメラノーマ
4. 新しいメラノーマの治療

# 主な皮膚がん

## 1. メラノサイト系

- メラノーマ(悪性黒色腫)

## 2. 上皮系

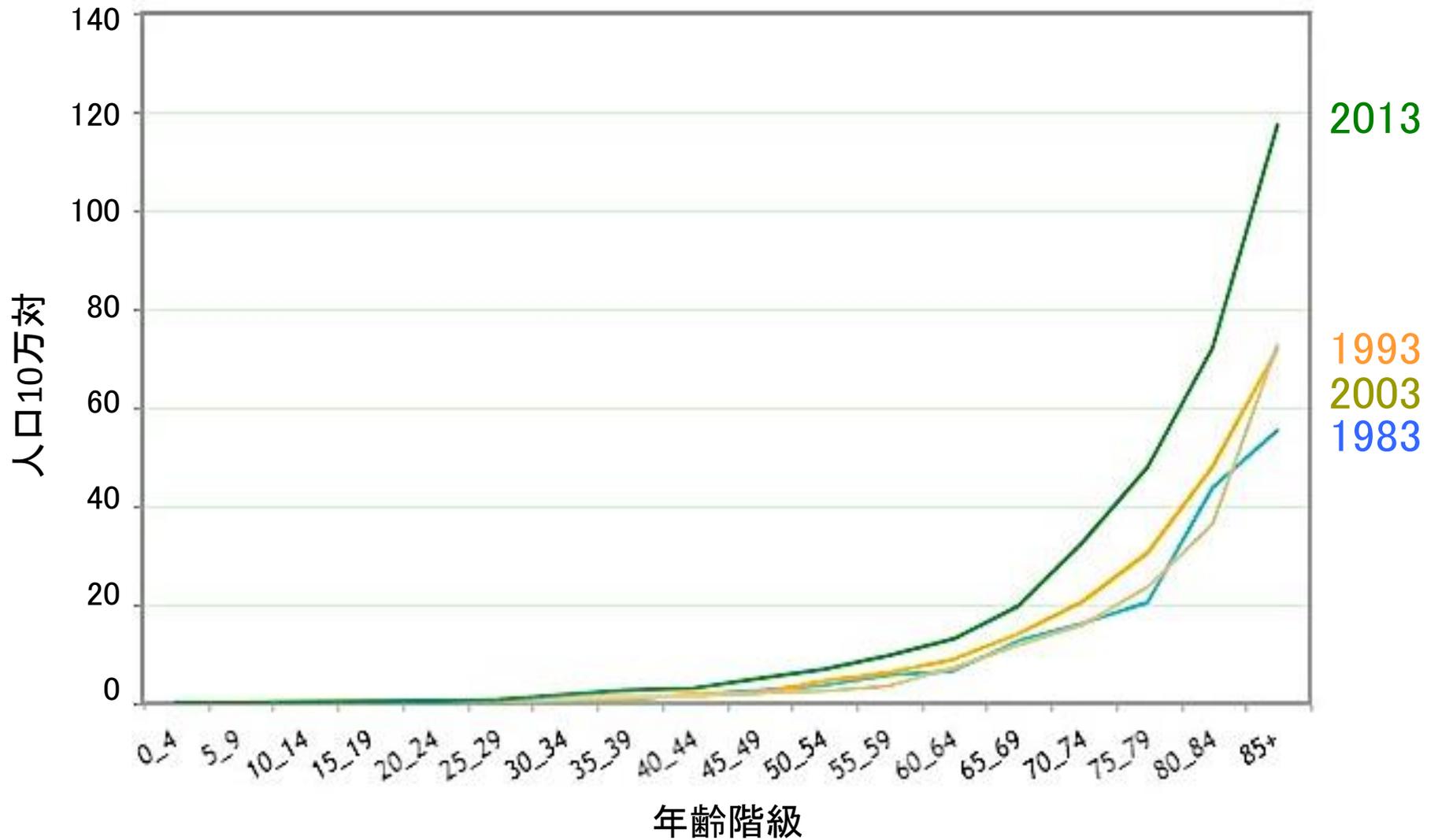
- 日光角化症
- ボーエン病
- 有棘細胞癌
- 基底細胞癌
- パジェット病

## 3. リンパ球系

- 菌状息肉症

# 皮膚がん

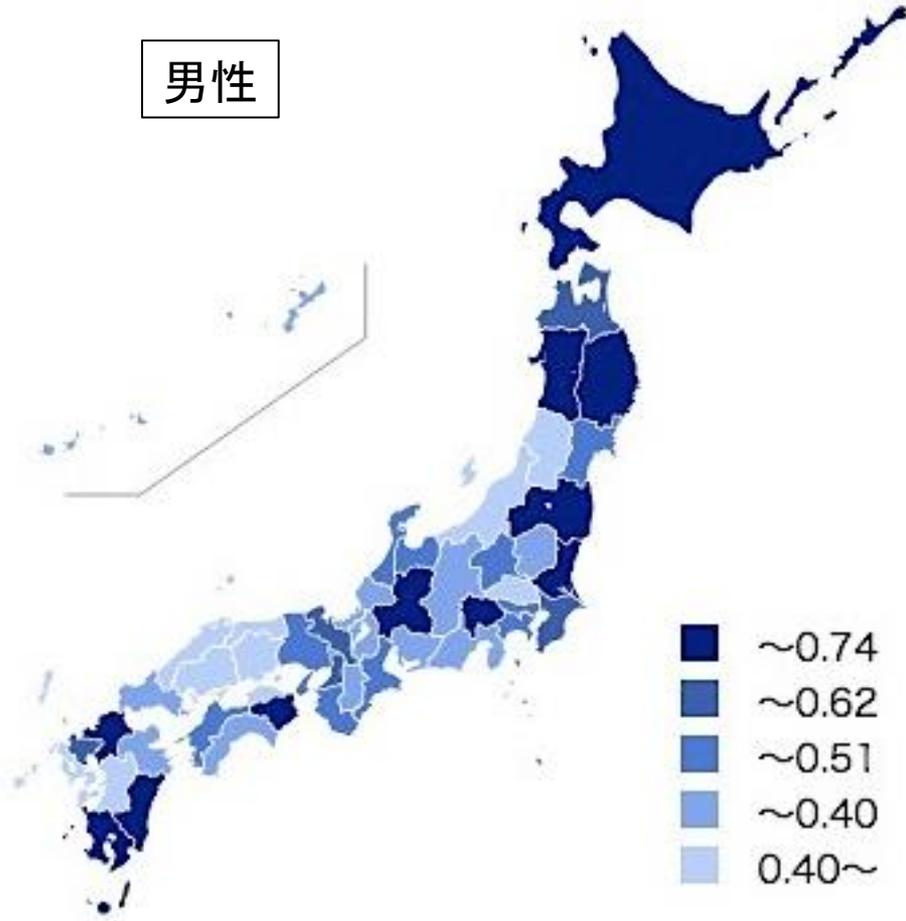
年齢階級別 罹患率 [男女計] (全国推計値)



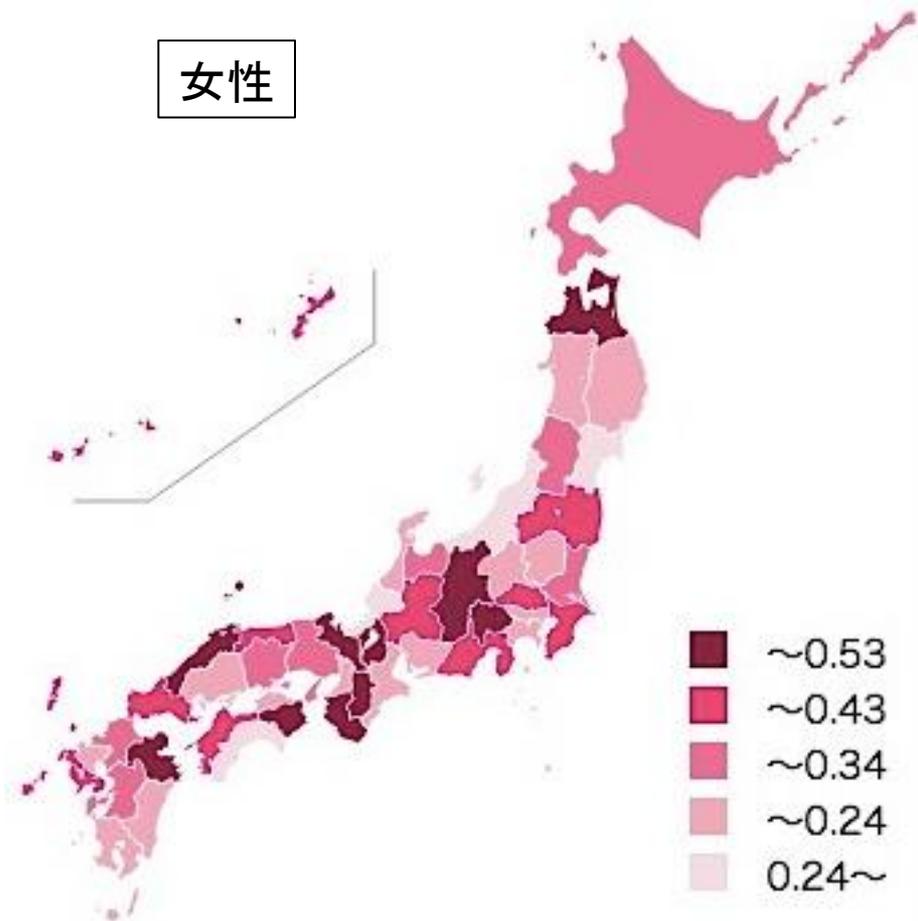
# 皮膚がん

都道府県別 年齢調整死亡率 [全年齢:人口10万対] (2016年)

男性



女性



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

# がん罹患数と死亡数

がん種別 [全年齢:男女計] (2015年全国予測値)

罹患

総数982,100

死亡

総数370,900



# 日光角化症



## 診断のポイント

ゆっくり確実に増大する露光部の紅斑

- 紫外線による表皮内がん
- 顔面・頭部や手背の自覚症のない角化性紅斑
- 放置すると浸潤性の有棘細胞がんに進展
- 治療は切除や液体窒素による凍結療法
- イミキモド(ベセルナクリーム®)が有効
- 週3回患部に外用し8時間後に洗浄、4週間塗布し4週間休薬



# 乳房外パジェット病



## 診断のポイント

ゆっくり確実に増大する外陰部の紅斑

- アポクリン腺由来の表皮内がん
- 高齢者の外陰部に好発、受診が遅れがち
- 紅斑、掻痒、びらん、浸軟など湿疹病変を思わせる臨床像
- 医療機関でも湿疹として治療されていることがある
- 進行例では化学療法に抵抗性で予後不良

メラノーマ？



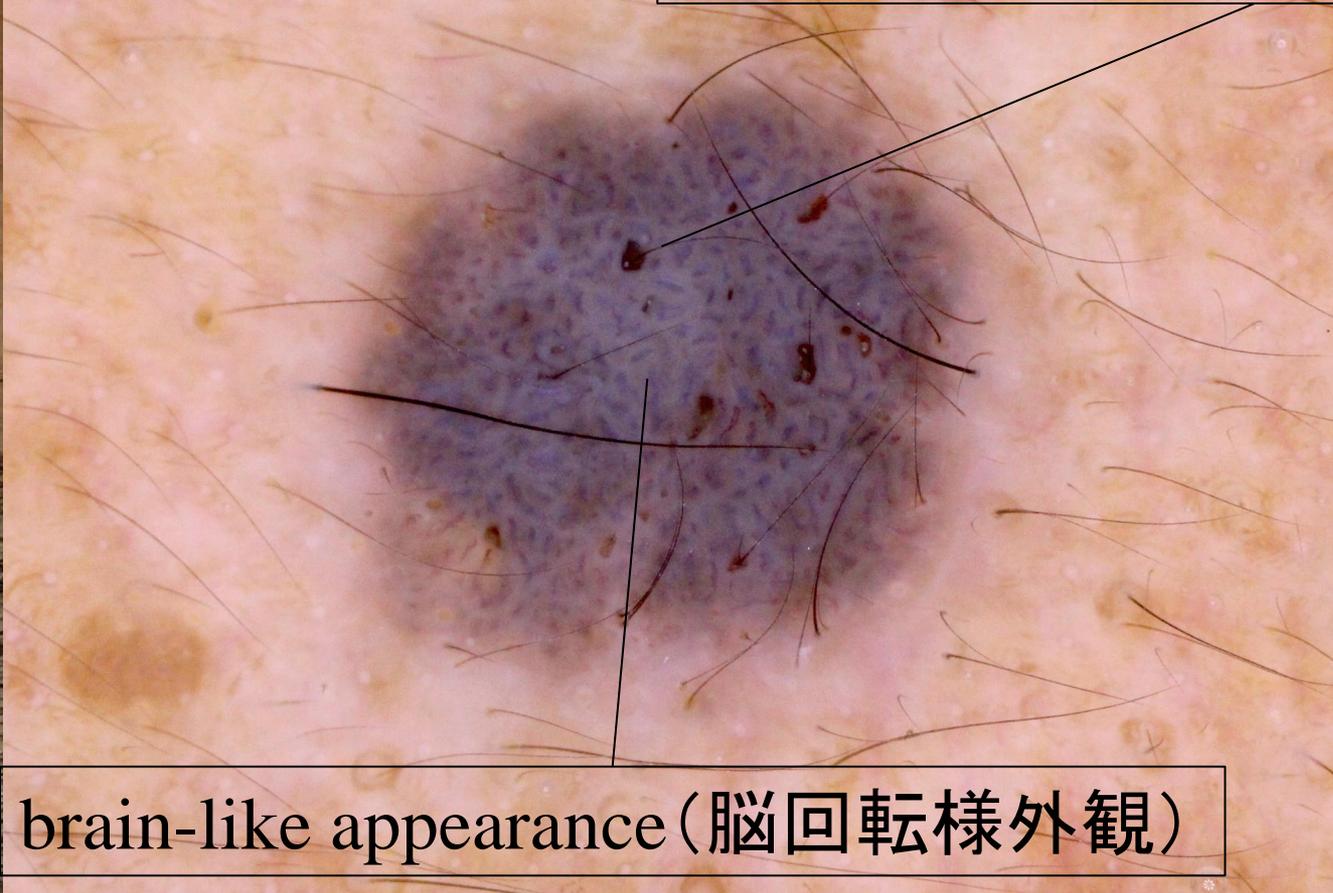
# ダーモスコピー Dermoscopy

- ダーモスコープを用いて表皮・真皮の色素性病変を観察
- 色素の色調、性状、沈着パターンなどから非侵襲的に診断
- 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
- それぞれの疾患が特徴的な色素パターンを持つ

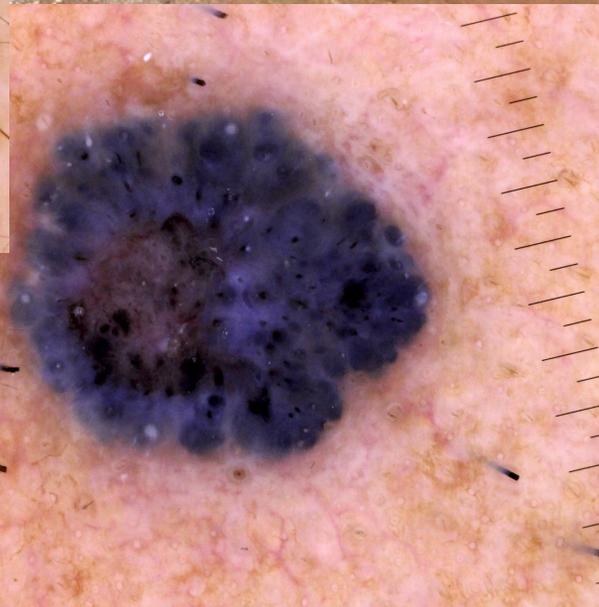


# 脂漏性角化腫

comedo-like openings (面皰樣開口)



brain-like appearance (腦回轉樣外觀)

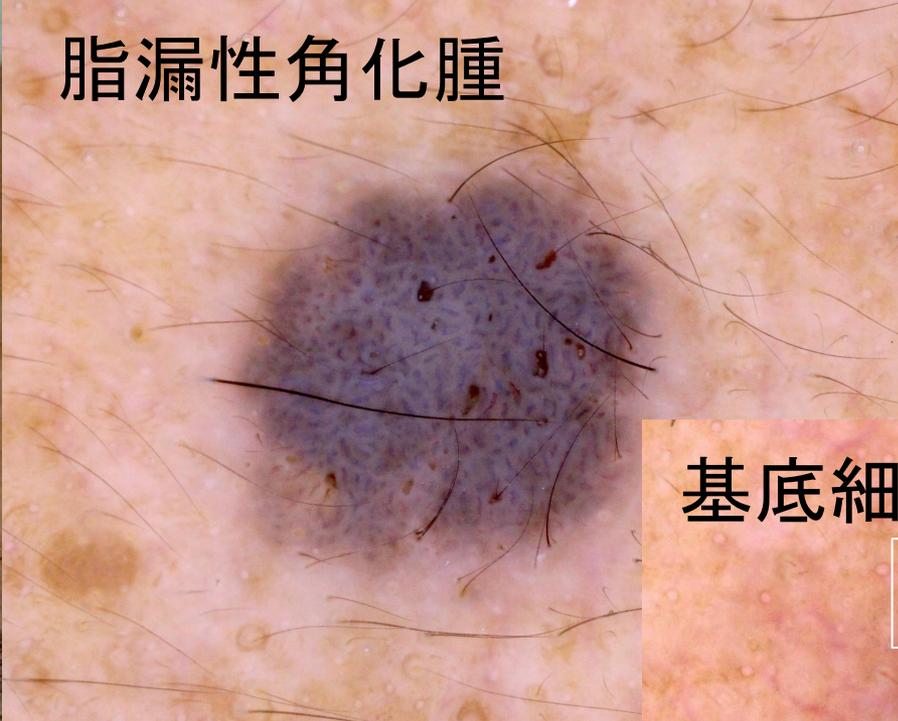


## 診断のポイント

表面に小さな陥凹を持つ黒褐色ボタン状の隆起

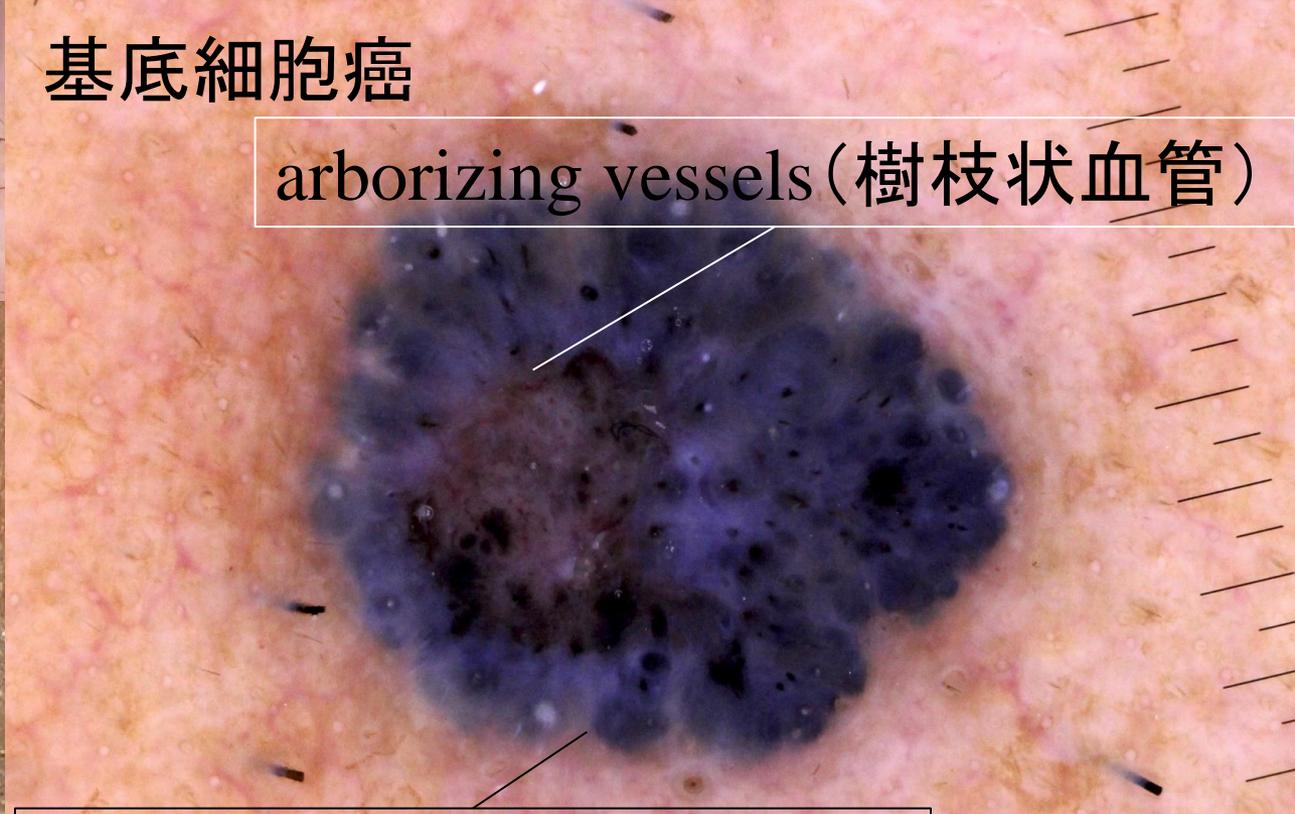
- 表皮細胞由来の良性腫瘍
- 別名は老人性疣贅
- 高齢者に多発し時に痒い
- 急速に多発する場合は時に内臓悪性腫瘍を合併  
(レーザートレウ徴候)
- 治療は液体窒素や電気焼灼
- ダーモスコピーでcomedo-like openings (面皰様開口) や  
brain-like appearance (脳回転様外観)が見られる

脂漏性角化腫



基底細胞癌

arborizing vessels (樹枝狀血管)



large blue-gray ovoid nests (大型類円形青灰色胞巢)



## 診断のポイント

### 小さな黒色塊が融合した顔面腫瘍

- 高齢者の顔面に好発する黒色腫瘍
- ゆっくり増大しながら中心部に潰瘍形成
- 完全切除で根治可能
- ダーモスコープでarborizing vessels(樹枝状血管)やlarge blue-gray ovoid nests(大型類円形青灰色胞巣)が見られる

A



B

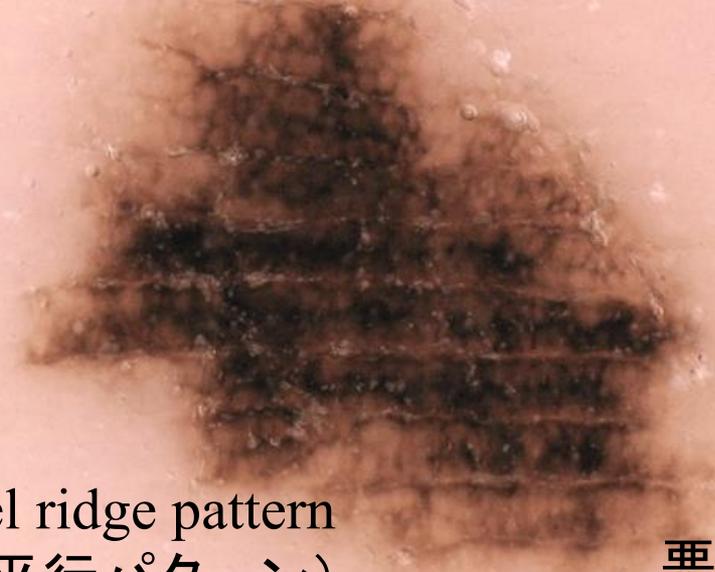


A



parallel ridge pattern  
(皮丘平行パターン)

悪性黒色腫



B



parallel furrow pattern  
(皮溝平行パターン)

色素性母斑



## 診断のポイント

### 周囲にしみ出す不規則な黒色斑

- 比較的若年者にもみられる
- ABCD(E)診断基準は有用
- 少し見ないと形が変わっている
- ダーモスコピーでparallel ridge pattern(皮丘平行パターン)やirregular streaks(不規則線条)などが見られる

# ABCD(E)診断基準 (American Cancer Society)

**A**symmetry : 非対称性形状

**B**order irregularity : 不規則な境界

**C**olor variegation : 濃淡のある色調

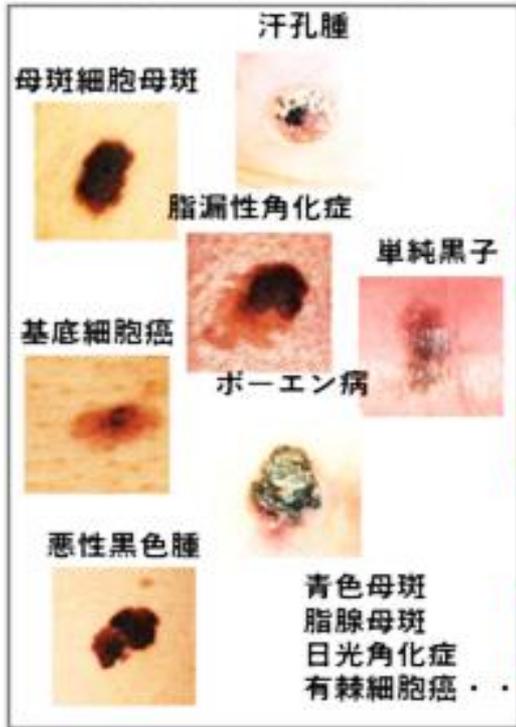
**D**iameter enlargement : 直径6mm以上

**E**volving lesions : 大きさ、色、形などの時間的変化



# AI診断

## 皮膚腫瘍14疾患



良悪性  
判断

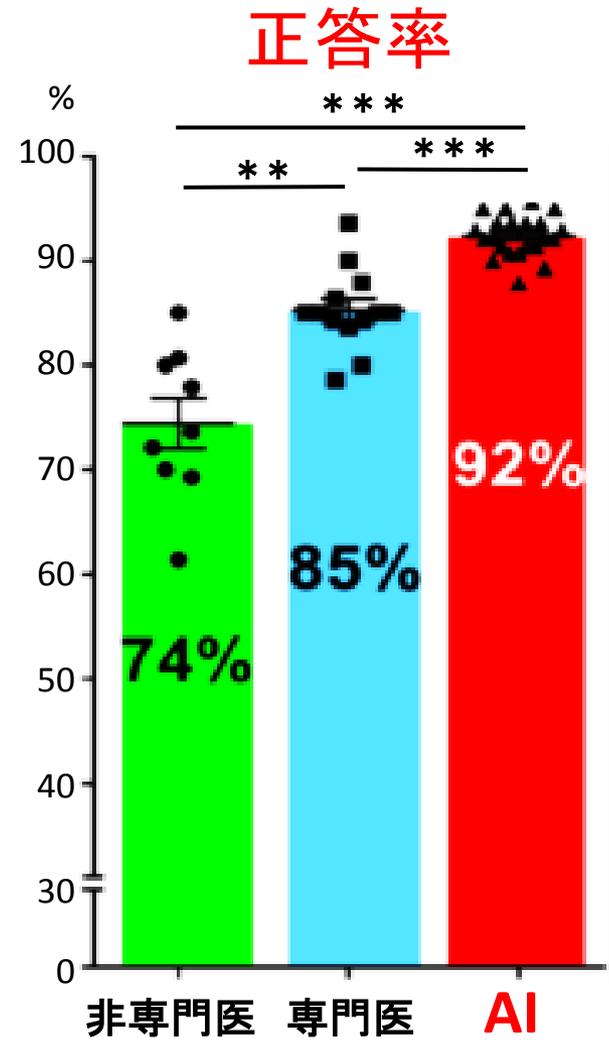
非専門医

専門医

AI診断

良 性

悪 性



\*\*\* :  $P < 0.0001$  \*\* :  $P < 0.01$

Y. Fujisawa et.al.: Deep learning - based, computer - aided classifier developed with a small dataset of clinical images surpasses board - certified dermatologists in skin tumor diagnosis.

British Journal of Dermatology June.28.2018

# AI診断

- 14種類の皮膚腫瘍写真4,800枚をディープラーニングの学習データとして使用
- 皮膚悪性腫瘍の判定感度96.5%、特異度が89.5%という高い診断精度を達成
- 良悪性の識別より難しい14種類の詳細な診断の正答率についても、皮膚科専門医が59.7%±7.1%であったのに対して、AI診断補助システムの正答率は74.5%±4.6%
- こちらもAI診断補助システムの方が有意に優れていた (P<0.0001, Welch's t-test)

Y. Fujisawa et.al.: Deep learning - based, computer - aided classifier developed with a small dataset of clinical images surpasses board - certified dermatologists in skin tumor diagnosis.

British Journal of Dermatology June.28.2018

# メラノーマ（悪性黒色腫） malignant melanoma

## 疫学

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

欧米人の10万人に約15-20人に比べ少ないが近年は増加傾向

2015年の年間死亡者数は595人

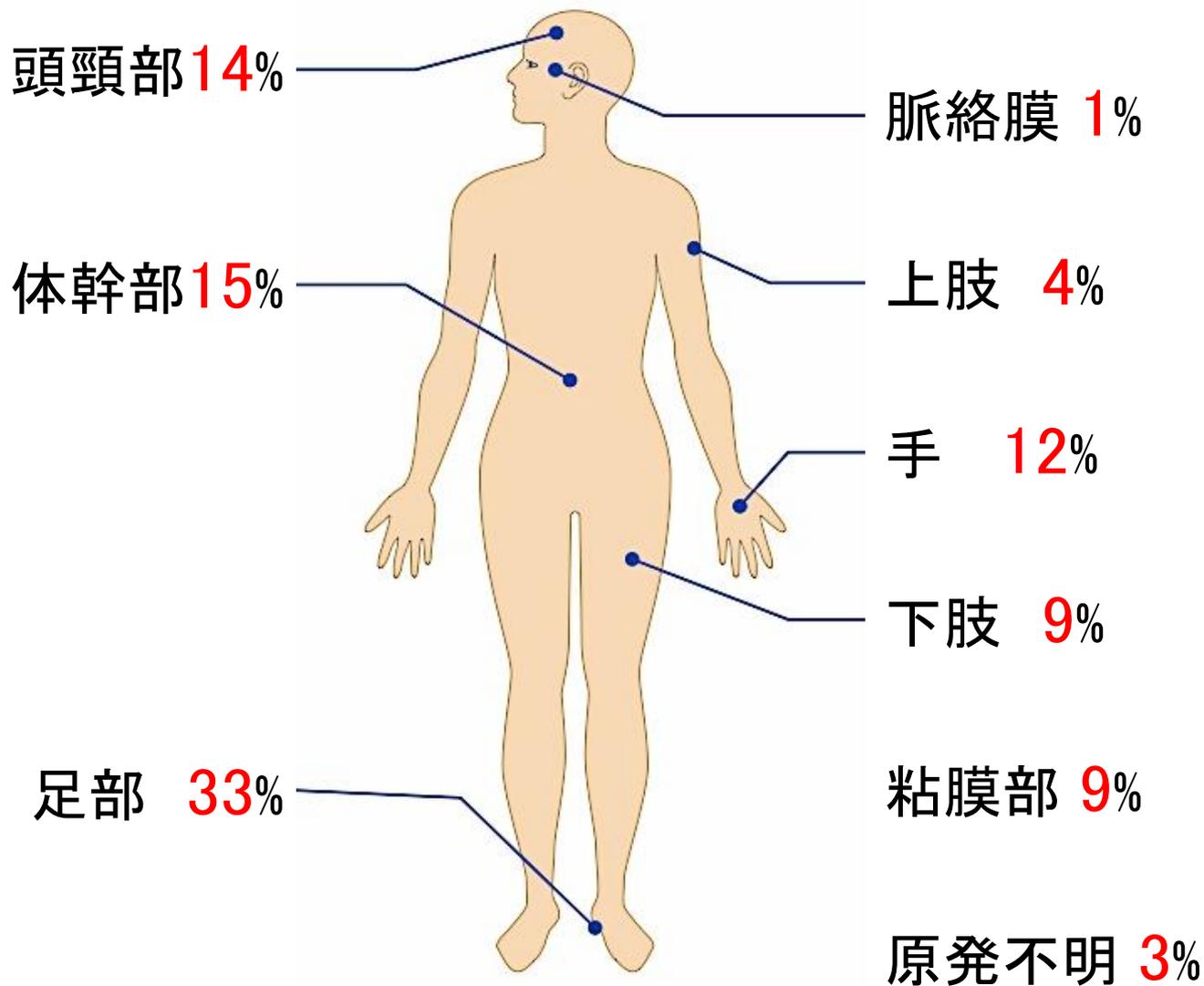
BRAF遺伝子変異をもつのは25-30%

（がんの統計'16 公益財団法人がん研究振興財団より）

## 病型分類

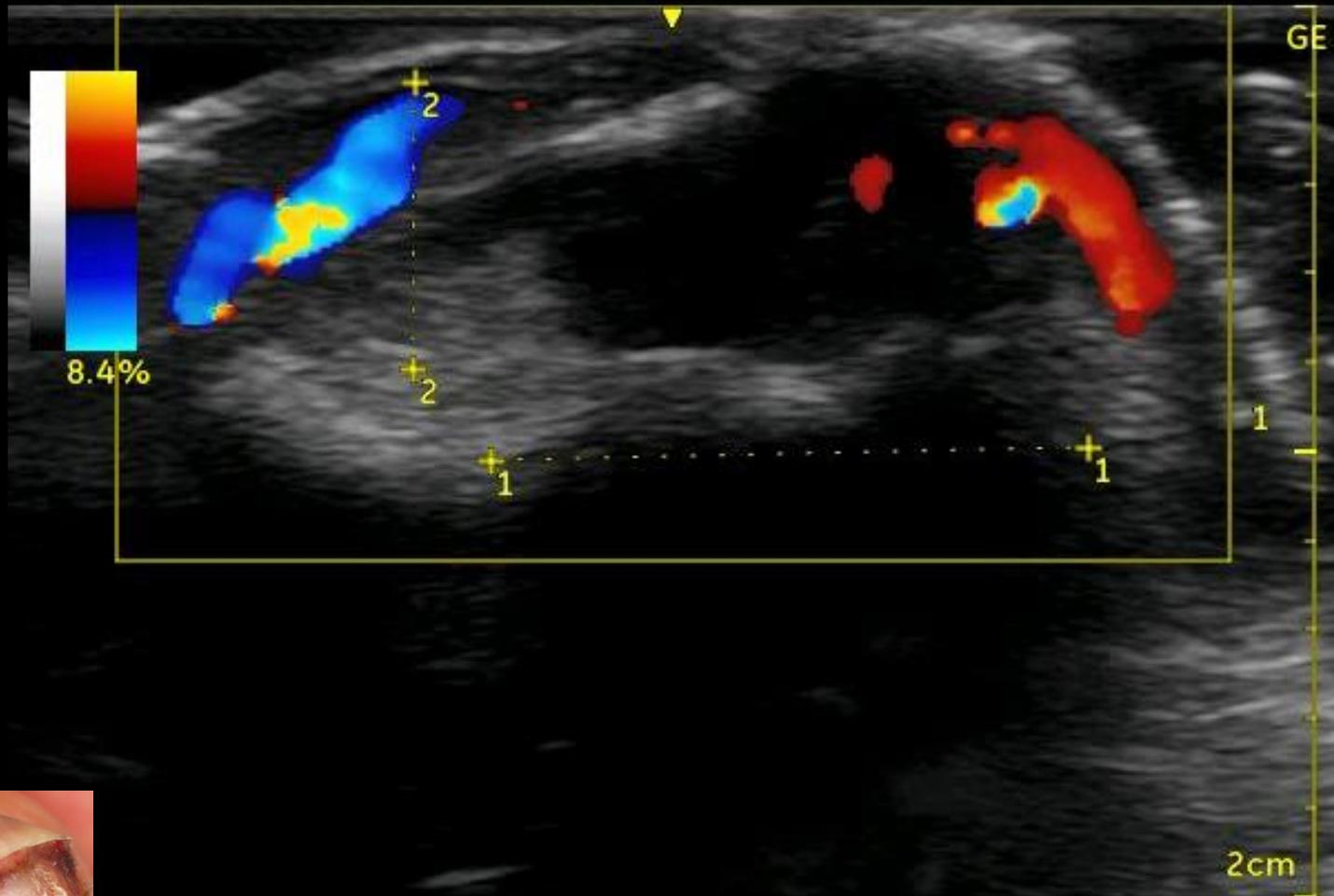
- ①悪性黒子型：顔面に好発。前駆する黒色斑から発生するもの
- ②表在拡大型：あまり隆起せず表皮内を広がってゆくもの
- ③結節型：黒色の腫瘤、潰瘍を形成するもの
- ④末端黒子型：指趾、爪、粘膜、手掌足底の黒色斑が拡大するもの

# メラノーマの主な発生部位(日本人)

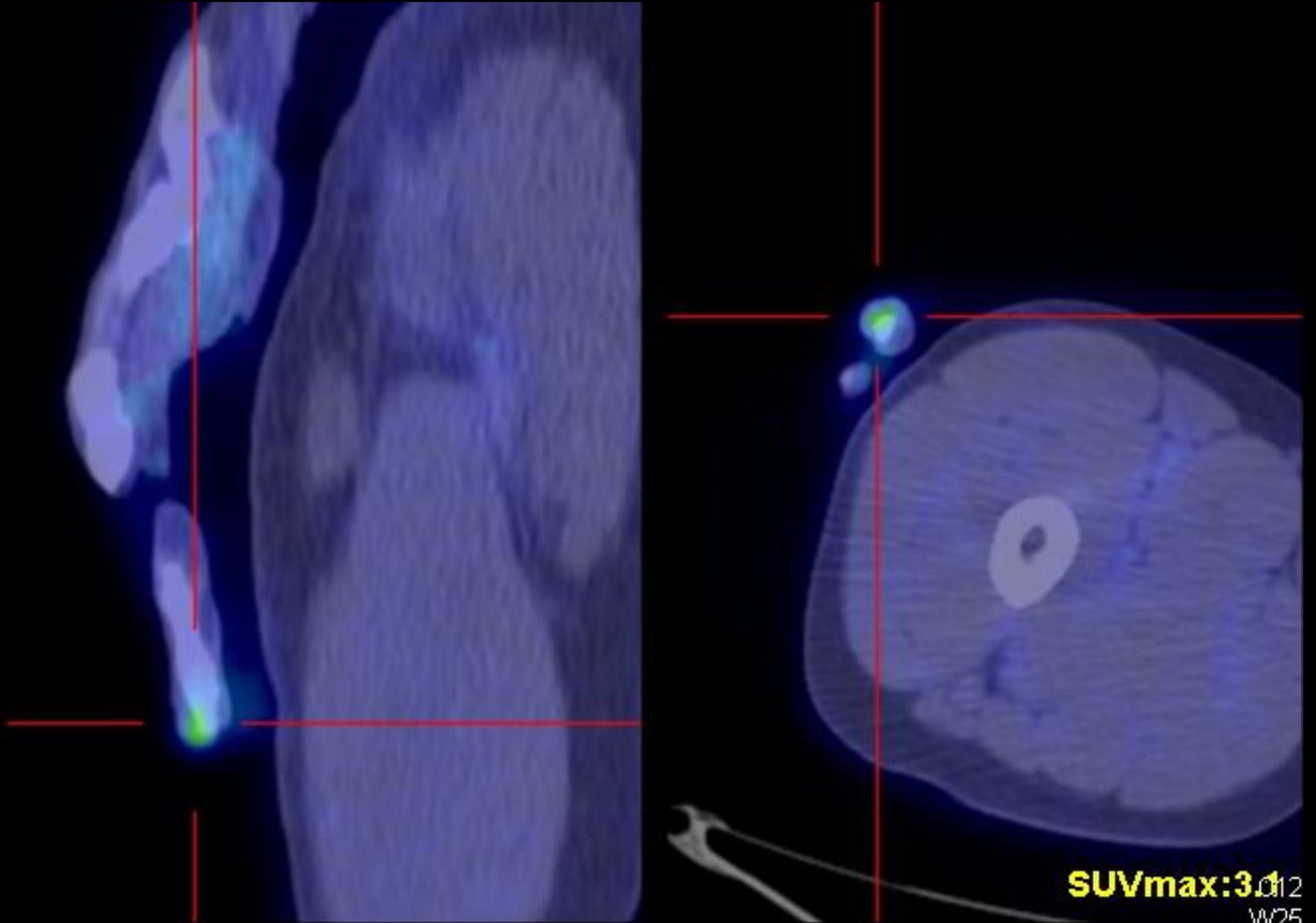




# 皮膚エコー



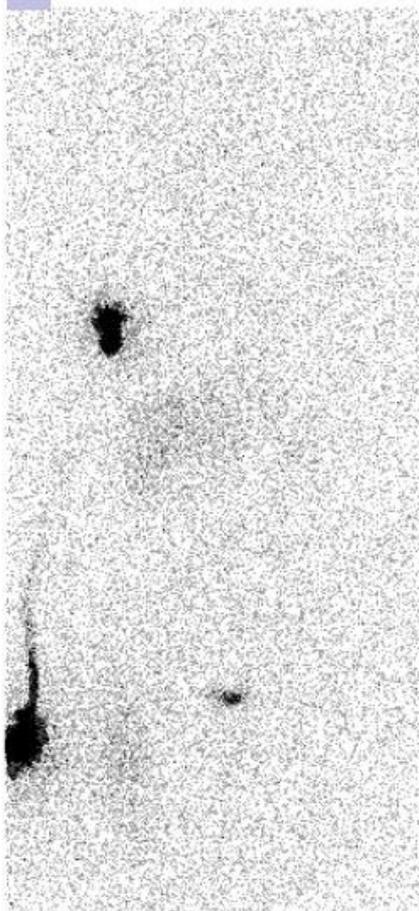
# PET/CT



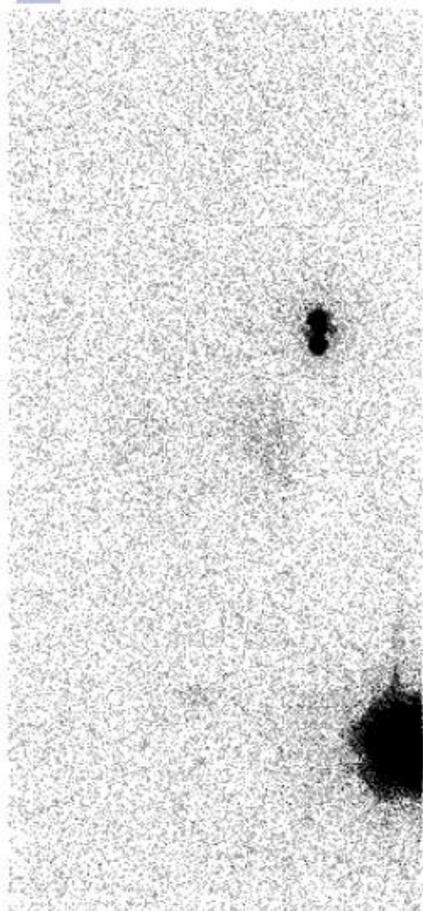
012  
W05

# リンパシンチグラフィ

R



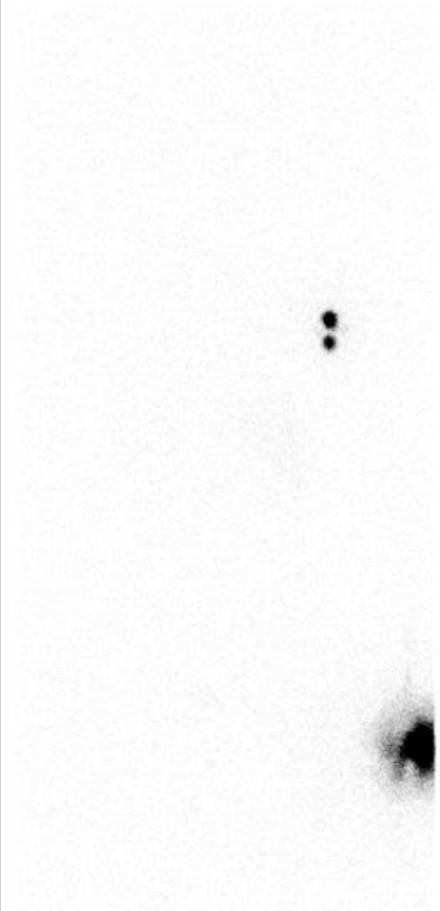
L



R



L



# センチネルリンパ節生検



# メラノーマの治療薬 (\*: BRAF変異ありの場合)

1年生存率 (%)

米国

日本

1976	36	ダカルバジン (1976)	ダカルバジン(ダカルバジン®)(1985)
1985			IFN-β(フェロン®) (1985)
1995		IFN-α (1995)	
1998	46	IL-2 (1998)	
2011		pegIFN-α2b (2011)	
	47	イピリブマブ (2011)	
	56	ベムラフェニブ*(2011)	
2013	70	ダブラフェニブ*(2013)	
		トラメチニブ* (2013)	
2014	69	ペンブロリズマブ (2014)	
	73		ニボルマブ(オプジーボ®) (2014)
	80	ダブラフェニブ +トラメチニブ*(2014)	ベムラフェニブ(ゼルボラフ®)*(2014)
2015	83	ベムラフェニブ +コビネチニブ*(2015)	

# メラノーマの治療薬(つづき)(\* : BRAF変異ありの場合)

米国

日本

2015

ベムラフェニブ  
+コビネチニブ\*(2015)  
ニボルマブ(2015)  
ニボルマブ  
+イピリブマブ (2015)

pegIFN- $\alpha$ 2b(ペグイントロン<sup>®</sup>) (2015)  
イピリブマブ(ヤーボイ<sup>®</sup>)(2015)  
ダブラフェニブ(タフィンラー<sup>®</sup>)  
+トラメチニブ(メキニスト<sup>®</sup>)\*(2015)

2016

ペンブロリズマブ(キートルーダ<sup>®</sup>) (2016)

2017

ニボルマブ  
アジュバント (2017)

2018

ダブラフェニブ  
+トラメチニブ\*  
アジュバント (2018)  
エンコラフェニブ  
+ビニメチニブ\*(2018)

ダブラフェニブ(タフィンラー<sup>®</sup>)  
+トラメチニブ(メキニスト<sup>®</sup>)\*  
アジュバント (2018)  
ニボルマブ(オプジーボ<sup>®</sup>)  
+イピリブマブ(ヤーボイ<sup>®</sup>)(2018)  
ニボルマブ(オプジーボ<sup>®</sup>)  
アジュバント (2018)

# メラノーマの主な治療薬

分子標的療法 (BRAF阻害剤など)	ダブラフェニブ(タフィンラー®) +トラメチニブ(メキニスト®) ベムラフェニブ(ゼルボラフ®)	BRAF遺伝子変異をもつ メラノーマ細胞を選択的 に増殖阻害する
免疫療法 (免疫チェック ポイント阻害剤)	ニボルマブ(オプジーボ®) イピリブマブ(ヤーボイ®) ペムブロリズマブ(キートルーダ®)	PD-1やCTLA-4を阻害 することで抑制されてい る抗腫瘍免疫を活性化 させる
化学療法 (抗がん剤)	ダカルバジン	殺細胞性抗がん剤
インターフェロン	インターフェロンβ(フェロン®) ペグインターフェロンα2b (ペグイントロン®)	リンパ球などの免疫担 当細胞を活性化させるこ とで抗腫瘍作用を増強 するサイトカイン

## メラノーマの臨床病期分類 (AJCC2017)

病期	腫瘍の厚さ	潰瘍の有無
I A	<0.8mm	なし
I B	<0.8mm	あり
	0.8mm ≤, ≤ 1.0mm	なし・あり
	1.0mm <, ≤ 2.0mm	なし
II A	1.0mm <, ≤ 2.0mm	あり
	2.0mm <, ≤ 4.0mm	なし
II B	2.0mm <, ≤ 4.0mm	あり
	4.0mm <	なし
II C	4.0mm <	あり
III	リンパ節や周囲の皮膚・皮下への転移がある	
IV	他の臓器に転移がある	

# メラノーマの病期別5年相対生存率

(2006年～2008年に診断を受けた患者)

病期	症例数(件)	5年相対生存率(%)
I	55	86.2
II	60	79.6
III	26	53.1
IV	21	11.0
全症例	172	69.5

# メラノーマの病期別治療方針

