

診る・わかる・治す  
**皮膚科臨床アセット**

A s s e t

17

---

# 皮膚の悪性腫瘍

実践に役立つ  
最新の診断・治療

総編集●古江増隆  
専門編集●山崎直也

中山書店

## 序 — 癌を治そう

皮膚の悪性腫瘍はひとことでまとめるには種類が多く、悪性度もさまざまである。癌は長らく日本人の死因の第1位を占めており、予後の改善は大きな命題であるが、皮膚の悪性腫瘍はといえば、肺癌、胃癌、大腸癌と頻度の高い癌から順に数えて10番めにも入らない。そのため日本では希少癌とされることさえあるが、疫学的にきわだった特徴をもち、発生頻度や病型に明らかな人種差のみられるものがいくつかある。悪性黒色腫もそのなかのひとつであり、日本では患者数の少ない癌に分類されるが、欧米の白色人種にとってはかかりやすい代表的な皮膚癌である。悪性度が高いにもかかわらず長い間切除する以外に有効な治療法がなく、私もいかに手術のうでを上げるかということを主体に考えてきた。ところが最近の悪性黒色腫の薬物治療の進歩には目を見張るものがあり、いままでにない大きな変革の時期を迎えている。そして、今どのようなことが起こっているのか説明するためのキーワードとしては「初めて」という言葉がふさわしいと思う。

まず、既治療の転移性悪性黒色腫を対象にした randomized controlled trial で全生存期間に有意差を示すことのできたのは ipilimumab 3 mg/kg と gp100 を比較した MDX010-020 試験が「初めて」である。

次に無治療の転移性悪性黒色腫を対象に行われた CA184-024 試験において、ダカルバジン (DTIC) 単剤に対して ipilimumab 10 mg/kg と DTIC 併用群の全生存期間は有意に延長した。DTIC に対する上乗せ効果の証明された薬剤は ipilimumab が「初めて」である。

BRAF 阻害剤 vemurafenib は DTIC との比較で、全生存期間、無増悪生存期間、奏効率の3つの項目すべてにおいて DTIC に優れた「初めて」の薬剤である。

BRAF 阻害剤だけでなく MEK 阻害剤の開発が進められた結果、dabrafenib/trametinib は米食品医薬品局 (FDA) が悪性黒色腫に対して「初めて」併用療法での承認を行った薬剤である。

また、悪性黒色腫だけでなく、基底細胞癌にも driver gene がみつきり、FDA で基底細胞癌に対する「初めて」の分子標的薬として vismodegib が認可された。

そして日本では悪性黒色腫に対する抗 PD-1 抗体 nivolumab の第Ⅱ相試験を世界に先駆けて「初めて」行い、成功した。

皮膚の悪性腫瘍に対する日本の手術技術はたいへん優れたものであるが、一方で薬物治療には明らかなドラッグラグが存在する。陸上トラック競技にたとえば周回遅れに等しい欧米と日本との差は、最近のオールジャパンでの治療開発のための力の結集の結果、数年後には欧米諸国に追い付こうという目標が夢物語ではなくな

った。現在、追いかけていく欧米の後ろ姿を我々はしっかりととらえることができているのである。PD-1を発見したのは京都大学の本庶佑先生であり、trametinibを創製したのは京都府立医科大学の酒井敏行先生と日本たばこ産業株式会社である。早期開発という点で今後も日本では新治療法のきっかけとなるシーズが次々に発見される可能性が十分にある。

治療法の後期開発という面では、我々は2012年に日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG) 16番めとなる皮膚腫瘍グループを立ち上げることができた。このことによって承認済みの薬剤を使った検証的研究や新しい手術方法の開発などを、質の高い多施設共同前向き試験として実施する体制が整った。国際的にみて、日本には悪性黒色腫の患者が少なそうだという先入観もあったであろうし、日本の皮膚悪性腫瘍に対する治療開発体制が整備されていなかったのも確かであろう。しかし我々は近年、いくつかの臨床試験や国際共同治験を通じて、日本にも新しい治療の導入を待ち望む患者さんが大勢おられること、また欧米諸国と同等か場合によってはむしろそれ以上の治療開発のポテンシャルをもっていることを示してきた。オールジャパン体制で取り組むための研究基盤整備は進んでいる。そしてこの体制は悪性黒色腫以外の、治療開発の遅れている皮膚悪性腫瘍やもっと発生頻度の低い皮膚悪性腫瘍の治療開発にも応用していくことができる。

皮膚悪性腫瘍診療に携わるものとして、いまほどやりがいのある時代はない。まずは悪性黒色腫の革命的ともいえる新しい薬物療法、免疫療法をこれ以上遅れることなく日本に導入することが必要である。そしてさらに日本からのエビデンスの創出、新治療法の発信を通じて皮膚悪性腫瘍診療全体の進歩に貢献することも可能である。

人間はいままでにくつもの困難な病を克服してきた。とうとう我々に順番が回ってきたのではないだろうか。本書からこのことを感じていただければ幸いである。執筆をしていただいた各分野のエキスパートの先生方には心から御礼を申し上げたい。癌が本当に治る新しい時代の幕開けがすぐそこにやってくる。

2014年5月

専門編集 山崎直也  
国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科

## Contents ● 目次

## 付録

|                              |      |     |
|------------------------------|------|-----|
| ダーモスコピー所見一覧 皮膚悪性腫瘍を見落とさないために | 古賀弘志 | xii |
|------------------------------|------|-----|

## I 総論

|                                               |            |    |
|-----------------------------------------------|------------|----|
| 1. 皮膚悪性腫瘍に克つ：診断・治療の進歩と新しい時代の到来<br>——悪性黒色腫を中心に | 山崎直也       | 2  |
| 2. 多職種チーム医療の必要性                               | 清原祥夫       | 11 |
| 3. 緩和医療：診断時からの緩和ケア                            | 齊藤 理, 周東千緒 | 16 |
| 4. 皮膚悪性腫瘍の画像診断：PET を中心に                       | 栗原宏明, 谷 瞳  | 21 |

## II 悪性黒色腫

## ● 診断

|              |            |    |
|--------------|------------|----|
| 5. 肉眼的診断     | 清原祥夫       | 28 |
| 6. ダーモスコピー診断 | 古賀弘志       | 36 |
| 7. 病理診断      | 服部行紀, 薦 幸治 | 42 |
| 8. 放射線診断     | 眞鍋知子       | 49 |

## ● 薬物療法

|                               |            |    |
|-------------------------------|------------|----|
| 9. 従来の化学療法                    | 小俣 渡, 山崎直也 | 55 |
| 10. 分子標的治療薬：KIT の変異に基づく治療薬    | 芦田敦子, 奥山隆平 | 59 |
| 11. MAPK 経路と PI3K/Akt/mTOR 経路 | 宇原 久       | 65 |

## ● 免疫療法

|                                                      |      |    |
|------------------------------------------------------|------|----|
| 12. 免疫療法：特に IFN- $\beta$ , IFN- $\alpha$ , IL-2 について | 木庭幸子 | 72 |
| 13. 養子免疫療法, 樹状細胞療法, ワクチン療法                           | 福島 聡 | 78 |
| 14. 新しい免疫療法                                          | 爲政大幾 | 87 |

---

#### ●外科療法

|                              |                 |     |
|------------------------------|-----------------|-----|
| 15. 原発巣，手術範囲：爪の手術法を含めて       | 緒方 大            | 93  |
| 16. 指の解剖，爪の解剖，リンパ節の解剖        | 大塚正樹            | 102 |
| 17. リンパ節の取り扱い                | 大芦孝平            | 108 |
| 18. 頸部リンパ節郭清                 | 黒岡定浩            | 114 |
| 19. 腋窩リンパ節郭清                 | 中村泰大，寺本由紀子，山本明史 | 120 |
| 20. 肘リンパ節生検 肘リンパ節郭清          | 山崎直也            | 126 |
| 21. 鼠径リンパ節郭清                 | 堤田 新            | 131 |
| 22. 骨盤内リンパ節郭清                | 堤田 新            | 135 |
| 23. 膝窩リンパ節郭清                 | 江口弘伸            | 139 |
| 24. 遠隔転移の外科療法：肺転移・脳転移・肝転移の治療 | 高橋 聡            | 145 |

---

#### ●放射線療法

|           |      |     |
|-----------|------|-----|
| 25. 放射線療法 | 鹿間直人 | 149 |
|-----------|------|-----|

---

#### ●眼の悪性黒色腫

|                                    |       |     |
|------------------------------------|-------|-----|
| 26. 眼の悪性黒色腫：眼の解剖，ぶどう膜悪性黒色腫，結膜悪性黒色腫 | 鈴木茂伸  | 154 |
| 27. 眼の悪性黒色腫の遺伝子異常：初回診断，経過観察，転移再発診断 | 相原由季子 | 163 |
| 28. 肝動脈塞栓療法                        | 柴山慶継  | 169 |

---

#### ●粘膜原発悪性黒色腫

|                  |                     |     |
|------------------|---------------------|-----|
| 29. 鼻腔・副鼻腔悪性黒色腫  | 福田桂太郎               | 173 |
| 30. 女性外陰部・腔悪性黒色腫 | 加藤潤史                | 178 |
| 31. 陰茎悪性黒色腫      | 田中亮多                | 183 |
| 32. 直腸肛門悪性黒色腫    | 西澤祐史，齋藤典男，伊藤雅昭，鈴木康之 | 187 |

---

## Ⅲ 血管肉腫

|                     |       |     |
|---------------------|-------|-----|
| 33. 血管肉腫の病型，特徴，発生母地 | 藤澤康弘  | 194 |
| 34. 血管肉腫の治療方針の立て方   | 並川健二郎 | 200 |



**Column 【症例紹介】** 手術と放射線治療のみで長期生存中の血管肉腫の例

並川健二郎 207

35. 血管肉腫と化学療法 長野 徹 210

36. 臨床試験に基づいた薬物療法の選択：ANGIOTAX study と  
PALETTE trial 山崎直也 214**IV 有棘細胞癌**37. 有棘細胞癌，日光角化症，Bowen 病，ケラトアkantoma の診断と治療  
安齋眞一 22238. 有棘細胞癌の手術療法：原発巣とセンチネルリンパ節の考え方  
緒方 大 228

39. 有棘細胞癌の放射線療法，薬物療法，外用療法 梅林芳弘 236

**V 乳房外 Paget 病**

40. 乳房外 Paget 病の診断と原発巣の手術 村田洋三 242

41. 乳房外 Paget 病におけるリンパ節の手術，センチネルリンパ節生検  
大芦孝平 248**Column 【症例紹介】** 陰茎基部乳房外 Paget 病 大芦孝平 251

42. 乳房外 Paget 病に対する化学療法 大沼毅紘，山崎直也 253

43. 乳房外 Paget 病に対する薬物治療の進歩のために  
：分子標的薬剤の導入は可能か 田中亮多 257

44. 二次性乳房外 Paget 病：Paget 現象との違いを踏まえて 江口弘伸 263

**VI Merkel 細胞癌**

45. Merkel 細胞癌の病期分類と予後因子 上原治朗 268

|                        |      |     |
|------------------------|------|-----|
| 46. Merkel 細胞ポリオーマウイルス | 梅林芳弘 | 273 |
| 47. Merkel 細胞癌の治療      | 柴山慶継 | 277 |

---

## VII 基底細胞癌

|                            |      |     |
|----------------------------|------|-----|
| 48. 基底細胞癌の診断               | 石川雅士 | 282 |
| 49. 基底細胞癌の手術療法             | 横田憲二 | 290 |
| 50. 基底細胞癌の手術以外の治療法, 分子標的治療 | 八田尚人 | 297 |

---

## VIII 皮膚付属器癌

|                  |            |     |
|------------------|------------|-----|
| 51. 皮膚付属器癌の最近の話題 | 松下茂人, 三砂範幸 | 304 |
|------------------|------------|-----|

---

## IX 軟部肉腫

|                             |      |     |
|-----------------------------|------|-----|
| 52. 軟部肉腫の最近の話題と皮膚科で扱う場合の注意点 | 小林英介 | 312 |
| 53. 皮膚科で扱う軟部肉腫              | 井上雄二 | 318 |

|            |  |     |
|------------|--|-----|
| References |  | 327 |
| Index      |  | 357 |

## 執筆者一覧 (執筆順)

|       |                             |       |                                      |
|-------|-----------------------------|-------|--------------------------------------|
| 山崎直也  | 国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科         | 鹿間直人  | 埼玉医科大学国際医療センター<br>放射線腫瘍科             |
| 清原祥夫  | 静岡県立静岡がんセンター皮膚科             | 鈴木茂伸  | 国立がん研究センター中央病院眼腫瘍科                   |
| 齊藤 理  | 国立がん研究センター中央病院緩和医療科         | 相原由季子 | 国立がん研究センター中央病院眼腫瘍科                   |
| 周東千緒  | 国立がん研究センター中央病院緩和医療科         | 柴山慶継  | 福岡大学医学部皮膚科学教室                        |
| 栗原宏明  | 国立がん研究センター<br>中央病院放射線診断科    | 福田桂太郎 | 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室                      |
| 谷 瞳   | 国立がん研究センター<br>中央病院放射線診断科    | 加藤潤史  | 札幌医科大学皮膚科学講座                         |
| 古賀弘志  | 信州大学医学部皮膚科学教室               | 田中亮多  | 国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科<br>／筑波大学医学医療系皮膚科 |
| 服部行紀  | 国立がん研究センター中央病院病理科           | 西澤祐吏  | 国立がん研究センター東病院大腸外科                    |
| 蔦 幸治  | 国立がん研究センター中央病院病理科           | 齋藤典男  | 国立がん研究センター東病院大腸外科                    |
| 眞鍋知子  | 国立がん研究センター<br>中央病院放射線診断科    | 伊藤雅昭  | 国立がん研究センター東病院大腸外科                    |
| 小俣 渡  | 国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科         | 鈴木康之  | 香川大学医学部消化器外科                         |
| 芦田敦子  | 信州大学医学部皮膚科学教室               | 藤澤康弘  | 筑波大学医学医療系皮膚科                         |
| 奥山隆平  | 信州大学医学部皮膚科学教室               | 並川健二郎 | 国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科                  |
| 宇原 久  | 信州大学医学部皮膚科学教室               | 長野 徹  | 神戸市立医療センター中央市民病院皮膚科                  |
| 木庭幸子  | 信州大学医学部皮膚科学教室               | 安齋眞一  | 日本医科大学武蔵小杉病院皮膚科                      |
| 福島 聡  | 熊本大学医学部皮膚科・形成再建科            | 梅林芳弘  | 秋田大学大学院医学系研究科<br>皮膚科学・形成外科学講座        |
| 爲政大幾  | 関西医科大学皮膚科学教室                | 村田洋三  | 兵庫県立がんセンター皮膚科                        |
| 緒方 大  | 埼玉医科大学皮膚科学教室                | 大沼毅紘  | 国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科                  |
| 大塚正樹  | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科<br>皮膚科学分野  | 上原治朗  | 旭川医科大学皮膚科学講座                         |
| 大芦孝平  | 国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科         | 石川雅士  | 埼玉県立がんセンター皮膚科                        |
| 黒岡定浩  | 大東中央病院皮膚科                   | 横田憲二  | 名古屋大学医学部皮膚科学講座                       |
| 中村泰大  | 埼玉医科大学国際医療センター<br>皮膚腫瘍科・皮膚科 | 八田尚人  | 富山県立中央病院皮膚科                          |
| 寺本由紀子 | 埼玉医科大学国際医療センター<br>皮膚腫瘍科・皮膚科 | 松下茂人  | 国立病院機構鹿児島医療センター皮膚科                   |
| 山本明史  | 埼玉医科大学国際医療センター<br>皮膚腫瘍科・皮膚科 | 三砂範幸  | 佐賀大学医学部内科学皮膚科                        |
| 堤田 新  | 国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科         | 小林英介  | 国立がん研究センター中央病院骨軟部<br>腫瘍科・リハビリテーション科  |
| 江口弘伸  | 久留米大学医学部皮膚科学教室              | 井上雄二  | 熊本市市民病院皮膚科                           |
| 高橋 聡  | 国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科         |       |                                      |



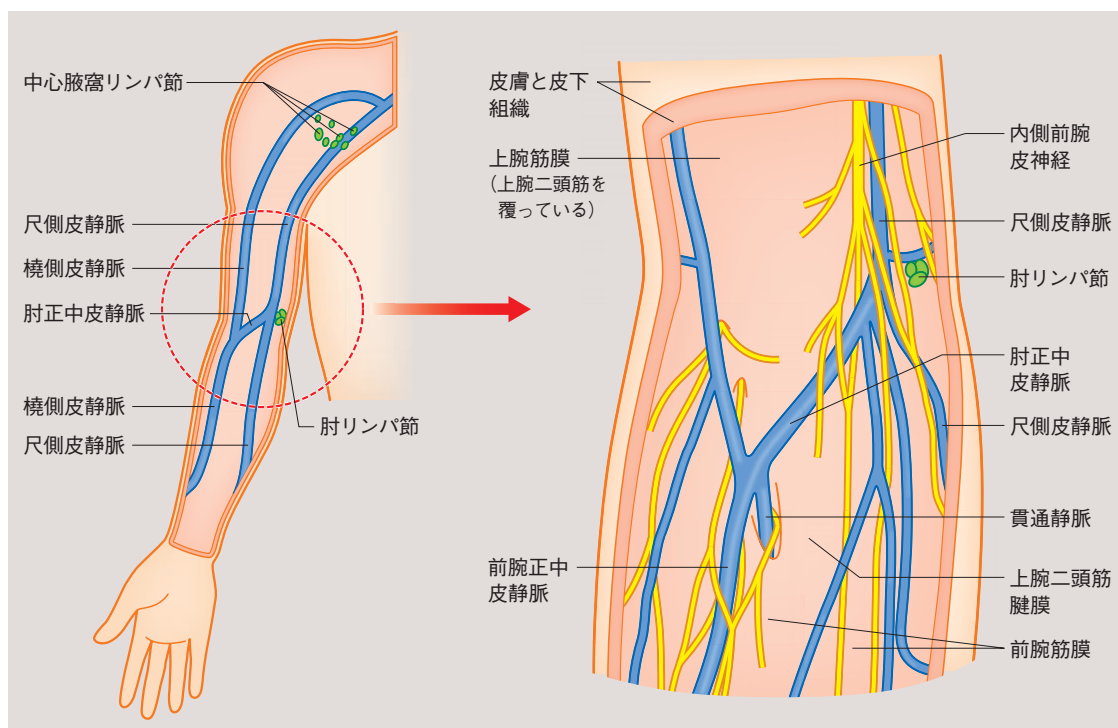
# 20

## 肘リンパ節生検 肘リンパ節郭清

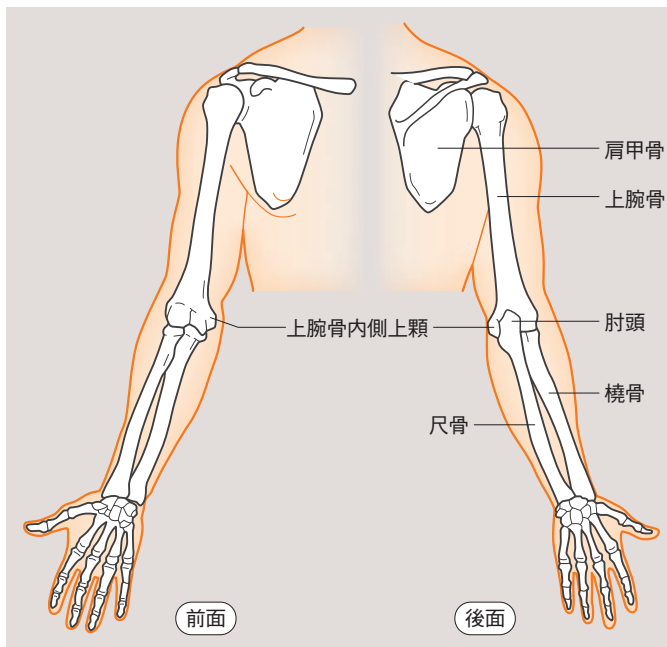
### 上肢のリンパの流れ

- 手のリンパの流れは指の浅リンパ管や手掌、手背のリンパ管叢から始まる。
- 手掌からの流れはしばしば手背に向かう。その後、ほとんどが橈側皮静脈や尺側皮静脈などの皮静脈に伴走して上行する。
- 浅リンパ管は浅筋膜の表面を走っており、多くの場合、伸側のものも次第に屈側に集まって腋窩に達する。その間、尺側皮静脈に沿う一部のリンパ管は内側上顆の近位で尺側皮静脈の内側に位置する肘リンパ節に入る（**1**）（佐藤ら，2008<sup>1)</sup>）。

### 1 上肢のリンパの流れ



（佐藤達夫，ほか訳．臨床のための解剖学．メディカル・サイエンス・インターナショナル；2008<sup>1)</sup>）を参考に作成）



## 2 上肢の骨・関節

(佐藤達夫, ほか訳. 臨床のための解剖学. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2008<sup>1)</sup>を参考に作成)

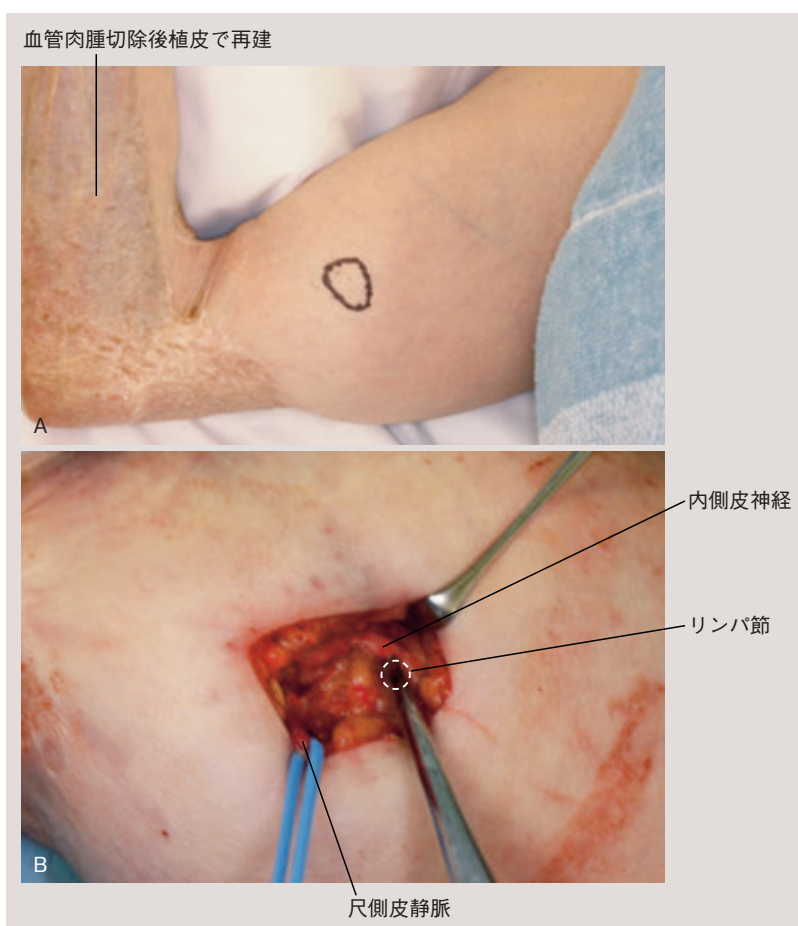
## 肘リンパ節

- 皮膚悪性腫瘍の原発巣の位置と所属リンパ節については, UICC (Union Internationalis Contra Cancrum) の『TNM Classification of Malignant Tumours, 7th edition』の skin tumour の項に定義されている (UICC, 2009<sup>2)</sup>). 肘リンパ節とは『日本癌治療学会リンパ節規約』(日本癌治療学会, 2002<sup>3)</sup>)において上腕骨内側上顆の肘窩側で尺側皮静脈沿いに存在するリンパ節のことであり, 同様に『皮膚悪性腫瘍取扱い規約 第2版』における上腕骨の内側上顆(滑車上部)リンパ節に相当するものである(日本皮膚悪性腫瘍学会, 2010<sup>4)</sup>).
- 通常, この部位に存在するリンパ節の個数は1~3個といわれている。
- 肘のリンパ節はそのほかに, もっと深部で上腕動静脈の下端および分岐部に沿って肘窩にあるものや, 一部は橈骨および尺骨動脈に沿って前腕上部にあるものが報告されている。最近の所属リンパ節の考え方によって分類すると, これら内側上顆リンパ節以外の肘のリンパ節は interval node といってよいであろう。

## 肘リンパ節生検の実際と手術のために必要な局所解剖

- 内側上顆リンパ節の位置は, 上腕骨内側上顆から上腕屈側を腋窩に向かって5 cm 程度上行したあたりであり, リンパ節腫脹の有無を触診で診察する場合はやや肘関節を屈曲したほうが触れやすい (2, 3)。

**3 内側上顆リンパ節の切除  
(右)**

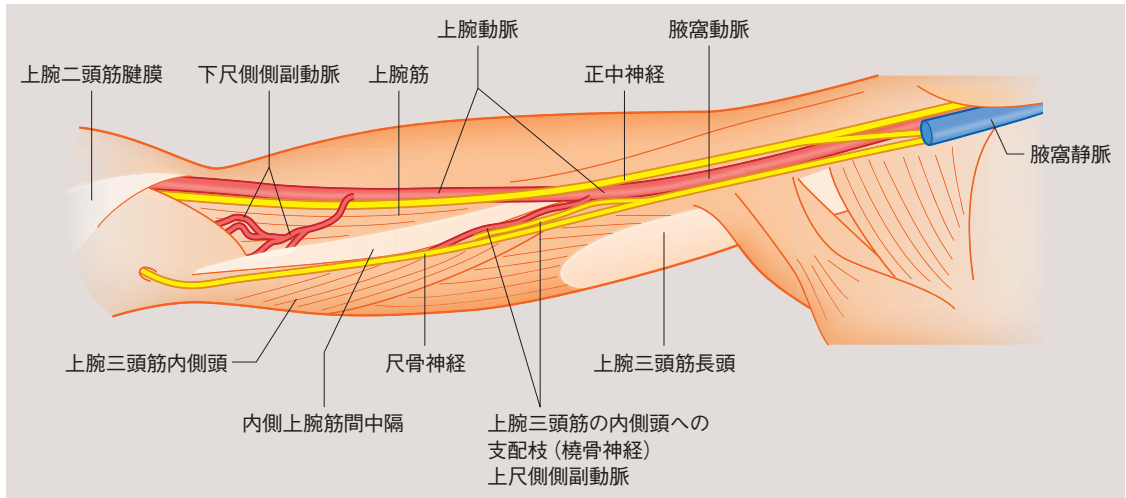


- 皮膚に切開を加え，皮下脂肪組織内を鈍的に筋膜の深さへと剥離を進めていくと，尺側皮静脈と内側上腕皮神経，内側前腕皮神経の枝が同定できる (3)。
- 尺骨神経は腕神経叢から出た後，内側上腕筋間中隔の背側に出て，これに沿って下り，内側上顆の後ろにある尺骨神経溝に至るまでの間にリンパ節の近傍で同定できる。これを温存する (4)。

### 肘リンパ節郭清

- 手術方法について成書に示される定型的なものはないと思われる。このため，ここでは私見を交えて，肘リンパ節転移例に対する筆者らの手術経験について記載する。
- 腫脹したリンパ節を含むように切開線をおいた。リンパ節はやや肘窩側に向かって発育しており，皮下から表面に向かって皮膚を押し上げるように増大していた。このため切開線も肘窩寄りとなった (5 A)。
- 皮膚を切開し，皮下脂肪組織を 5 mm 程度皮膚側に付けて皮弁を作製し

#### 4 上肢の解剖



(佐藤達夫, ほか訳. 臨床のための解剖学. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2008<sup>1)</sup> を参考に作成)

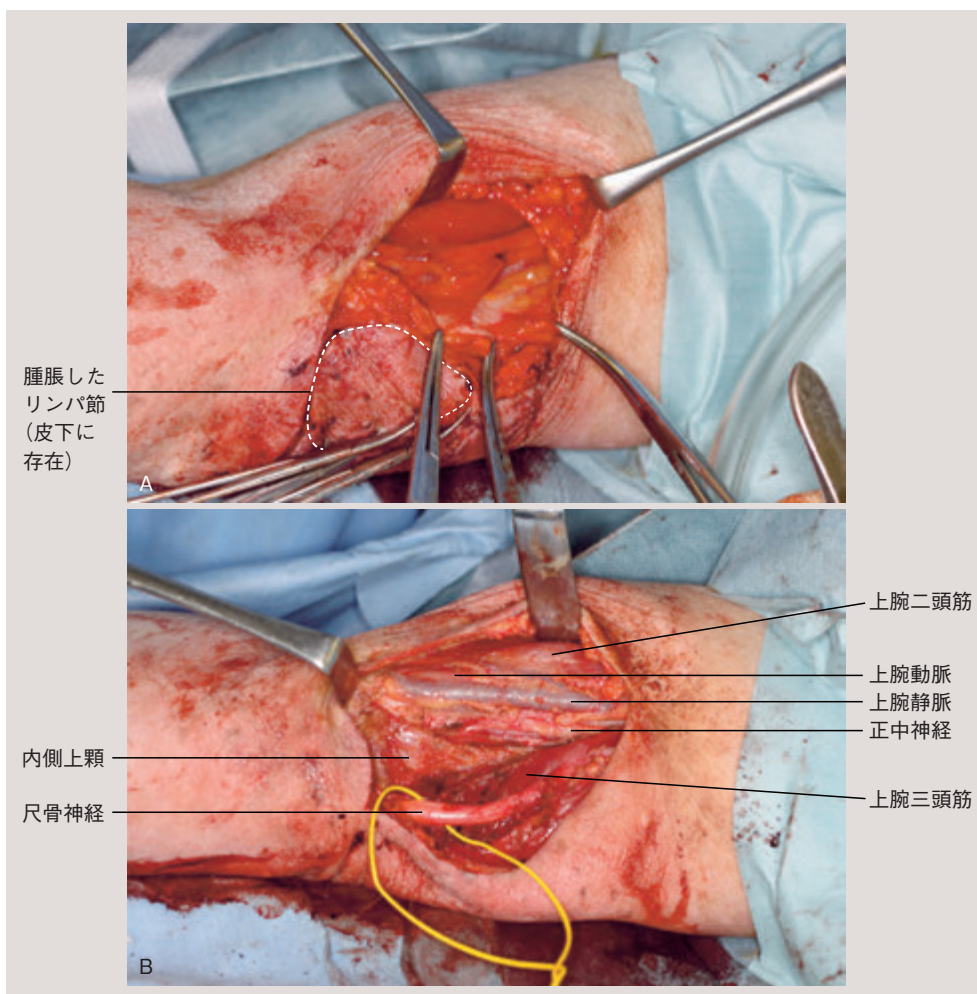
た.

- 皮下脂肪組織内で尺側皮静脈と内側上腕皮神経の枝を同定し、結紮、切離した.
- 腫脹したリンパ節から十分離して尺側縁を決め、脂肪組織全層を含む深さで深筋膜に切開を加えた.
- 肘窩付近は比較的浅層で尺骨神経が走行しているため、次に橈側から深筋膜を切開し、そのまま尺側に剝離を進めた (5 A). 上腕二頭筋と上腕三頭筋を確認し、その筋間には上腕動静脈と正中神経があるため、これを確認、温存した.
- 尺側では上腕三頭筋の表面を肘窩に向かって走行する尺骨神経を同定し、温存した.
- このように温存すべき血管と神経を同定したうえで、上腕三頭筋と上腕二頭筋の筋間で上腕動静脈および正中神経より浅層の脂肪組織をリンパ節と一塊として橈側から切除を進め、尺側に至った. 尺骨神経周囲からこれを切除した (5 B).
- 止血を確認し、術野を洗浄後、J-VAC® を留置し、3-0 バイクルル糸で上腕二頭筋と上腕三頭筋を縫合、神経血管束をできるだけ被覆した.
- 真皮を 3-0 バイクルル糸で縫合、皮膚表面はステイプラーで縫合固定し、手術を終了した.

#### まとめ

- 肘リンパ節がセンチネルリンパ節である場合、筋膜を残してリンパ節を摘出可能である.

5 肘リンパ節郭清 (右)



謝辞：本項の一部はがん研究開発費（23-A-22, 26-A-4）に拠った。

▶文献は巻末に収載

●一方、リンパ節が明らかに腫脹している場合は腫瘍細胞が節外浸潤している可能性も十分にあると考え、リンパ節と皮下脂肪組織、深筋膜、筋間脂肪組織を一塊として切除する方法が根治的手術であると考えた。

(山崎直也)