

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月13日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10144

研究課題名(和文) 二次性原発性メラノーマのダーモスコピー所見と遺伝子解析

研究課題名(英文) Dermoscopy findings and gene analysis of secondary primary melanoma

研究代表者

外川 八英 (Togawa, Yaei)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：90361427

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：二次性原発性メラノーマのダーモスコピー所見と遺伝子解析を行うために、切除不能なBRAFV600変異を伴うメラノーマの症例に対して、BRAF阻害剤投与前後の色素性病変を臨床写真およびデジタルダーモスコピー撮影を1～2か月毎に行なった。ダーモスコピーにて増大傾向や明らかな所見の変化があれば、新たに原発性として生じた二次性原発性メラノーマを疑う病変として、変化のない色素性母斑をともに切除した。切除標本のHE染色と免疫染色(HMB45染色、Melan-A染色、S100染色、Mib-1染色など)を行い、メラノーマか否かの判定を行った。実際に二次性原発性メラノーマを疑われ診断に至った症例は見られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BRAF阻害剤投与前後の色素性病変は新たに原発性として生じた二次性原発性メラノーマを疑う病変はみられなかった。同時にBRAF阻害剤の投与に無関係に良悪性の判定が微妙な数mm大の色素斑の症例に関して数か月毎のフォローを行った。少なくとも3例は最終的にメラノーマの診断に至った。いずれもde novoで生じた初期のメラノーマであると判断した。ダーモスコピーでは初期には色調の濃淡差は少ないが、構造的な非対称が多少なりとも存在した。経時的にサイズが増大し病変内の構造が変化するほか、徐々に色調の濃い部分が見られるようになり、濃淡差も明瞭になることはメラノーマの初期像を検出する有用な所見であると考えた。

研究成果の概要(英文)：There was some reports that secondary melanoma outbreaks were seen after the start of BRAF inhibitors. In order to conduct dermoscopy findings and genetic analysis of secondary primary melanoma, clinical photographs and digital dermoscopy photographs of pigmented nevus before and after administration of BRAF inhibitor are applied to cases of melanoma with unresectable BRAF V600 mutation. I did it every two months. If there is a tendency of increased tendency or obvious change in dermoscopy, undifferentiated pigmentary nevus was resected together as a lesion suspected of newly occurring secondary primary melanoma. The resected specimen was subjected to HE staining and immunostaining (HMB45 staining, Melan-A staining, S100 staining, Mib-1 staining, etc.) to determine whether it was a melanoma. In conclusion, there were no cases suspected of secondary primary melanoma and leading to diagnosis.

研究分野：皮膚科学

キーワード：二次性原発性メラノーマ ダーモスコピー V600E遺伝子 ドライバー遺伝子 BRAF阻害剤

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

BRAF 阻害剤投与開始後に、治療前から存在した色素性母斑が atypical なダーモスコープ所見を呈した、あるいは新たに二次性原発性メラノーマが生じたとする報告が 2012 年以降にみられるようになった¹⁾。

2. 研究の目的

本研究では BRAF 阻害剤の投与前後における全身の色素性病変のダーモスコープ所見を撮影し、atypical な所見を呈し新たなメラノーマ発生を疑う病変に加え、通常の母斑組織も切除し、原発巣を含めた 3 組織の遺伝子プロファイルを比較し新たな driver 遺伝子を同定とその機能解析を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

BRAF 阻害剤を投与する前後、少なくとも同じ治療の終了まで、1~2 か月に一度の割合で全身の皮膚の色素性病変に対する臨床写真・ダーモスコープの撮影を行い、所見の変化を記録し評価を行なう。ダーモスコープ画像が前回から明らかに変化、拡大のあるものは二次性原発性メラノーマの発症を考慮し、局所麻酔下に全摘生検を行ない、免疫染色を含めた組織学的な診断を行う。二次性原発性メラノーマを疑い切除した組織、ならびに一次原発性メラノーマの組織とともに、マイクロダイセクションを行い、DNA を取り出し BRAF、N-RAS を含むドライバー遺伝子変異に関して次世代シーケンサーを使用した解析を行い、同定する (図 1)。

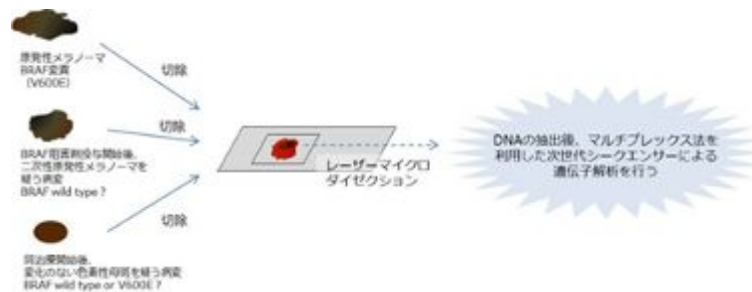


図 1. 遺伝子解析法

4. 研究成果

(1) BRAF 阻害剤投与前後の色素性病変はダーモスコープにて増大傾向や明らかな所見の変化がある場合に写真およびデジタルダーモスコープ撮影を 1~2 か月毎に行なった。新たに原発性として生じた二次性原発性メラノーマを疑う病変については、変化のない色素性母斑をともに切除した。切除標本の HE 染色と免疫染色 (HMB45 染色、Melan-A 染色、S100 染色、Mib-1 染色など) を行い、メラノーマか否かの判定を行った。実際に二次性原発性メラノーマを疑われ診断に至った症例はなかった。

(2) ダーモスコープにてメラノーマ発生初期の変化を追うために、メラノーマか色素性母斑か判定が微妙な数 mm 大の色素斑の症例に関して、頭部から四肢末端の病変まで部位を問わず、メラノーマの既往や BRAF 阻害剤の投与の有無にかかわらず数か月毎のフォローを行った。結果的には研究期間中少なくとも 3 例は最終的に組織学的にメラノーマであることが判明した。

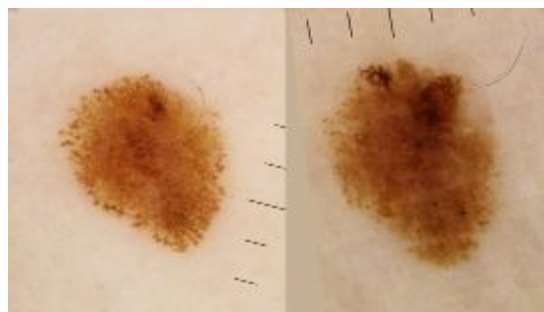


図 2. 30 代女性の大腿部のメラノーマ
3 か月後に大きさの拡大、非定型ネットワークの出現を確認

いずれの症例も色素性母斑が悪性化したものとは考えられず、de novo で生じたごく初期のメラノーマであると診断した。これら初期のメラノーマではダーモスコピーにて色調の濃淡差は少ないが、構造的な非対称性が多少なりとも存在した。経時的にサイズが増大し病変内の構造が変化するほか、徐々に色調の濃い部分が見られるようになり、濃淡差も明瞭になることが分かった。

(3)ダーモスコピーにおいて、改訂版2段階診断法²⁾に用いられるメラノーマの診断基準や無色素性領域に観察される血管構造の特徴(図3、雑誌論文10より)について検討し、メラノーマの診断に関わるダーモスコピー所見(図4、雑誌論文11)について、あるいは鑑別が困難であった症例の発表や論文作成を行った。

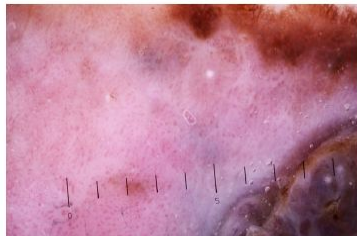


Figure 5. Dotted vessels in a melanoma. Many dotted vessels are seen in the depigmented area for regression.

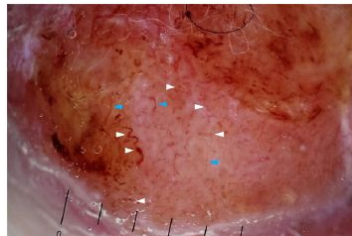


Figure 6. Corkscrew or tortuous vessels in an amelanotic/hypomelanotic nodular melanoma. There are corkscrew or tortuous vessels (white arrowheads) and linear irregular vessels (blue arrowheads) in a pink background. They can be seen all over the lesion, including the peripheral space.

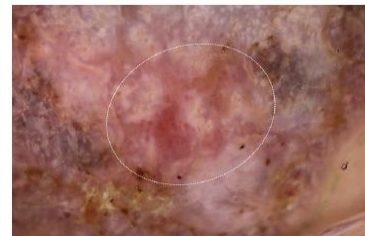


Figure 13. Milky red areas/globules in a hypomelanotic melanoma. Milky red areas/globules are a specific clue for thick melanoma (white dotted circle). The milky red color likely indicates increased vascular volume and neovascularization.

図3. メラノーマの無色素性病変における血管構造の特徴

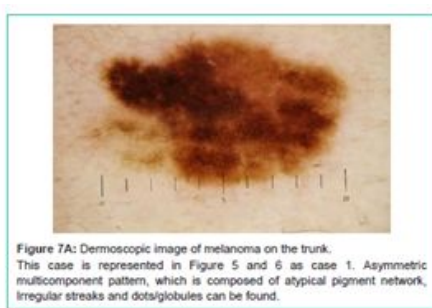


Figure 7A: Dermoscopic image of melanoma on the trunk. This case is represented in Figure 5 and 6 as case 1. Asymmetric multicomponent pattern, which is composed of atypical pigment network, irregular streaks and dots/globules can be found.

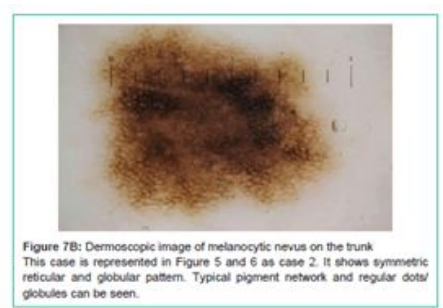


Figure 7B: Dermoscopic image of melanocytic nevus on the trunk. This case is represented in Figure 5 and 6 as case 2. It shows symmetric reticular and globular pattern. Typical pigment network and regular dots/globules can be seen.

図4. メラノーマの診断に関わるダーモスコピー所見

< 引用文献 >

- 1) Perier-Muzet M et al., Melanoma patients under vemurafenib: prospective follow-up of melanocytic lesions by digital dermoscopy, J Invest Dermatol. 134, 2014, 1351-8.
- 2) Marghoob AA, Braun R. Proposal for a revised 2-step algorithm for the classification of lesions of the skin using dermoscopy. Arch Dermatol. 146, 2010, 426-8.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計15件)

1. 川島秀介、外川八英、爪甲線条、Derma、査読なし、281、2019、81-6
2. 山本洋輔、外川八英、Milia-like cysts がみられる疾患:メラノーマ、Visual Dermatology、査読なし、18. 2019、598-599.
3. 丸 裕吾、外川八英、Feature Articles 特集論文 顔の良性腫瘍(いぼ・ほくろ・その他)、Bella Pelle、査読なし、4、2019、14-7.
4. 外川八英、無色素性病変:メラノーマ Visual Dermatology、査読なし、18. 2019、614-615.
5. 外川八英、総論:ダーモスコピーの診断法と表記法、Visual Dermatology、査読なし、18、2019、544-554.
6. 外川八英、【専門医紹介の前に!一人のできる各科診療"総合診療あるある"の守備範囲がわかる!】ほくろができた 悪性黒色腫、Gノート、査読なし、5(4)、2018、521-32.
7. 外川八英、顎顔面領域における色素沈着病変へのダーモスコピーの応用 J Jpn. Stomatol. Soc、査読有、66(3):、2017、211-6

8. 吉岡 未里、山本 洋輔、外川八英、末廣 敬祐、神戸 直智、松江弘之、左乳房に生じた Clark nevus with peripheral rim of globules の1例
臨皮、査読有、71、2017、151-5
9. 外川八英、皮膚のコモンディーズとそのピットフォール
Q1.赤ちゃんのほくろで対応したほうがよいものはありますか？
治療、査読有、99(8)、2017、1017.
10. Togawa Y. Review of vasculature visualized on dermoscopy. J Dermatol. 査読有、44、2017、525-32.PMID: [28447349](#)
11. Togawa Y. Dermoscopy for the Diagnosis of Melanoma: An Overview.
Austin J Dermatolog, 査読有、4、2017、1080.
12. Togawa Y, Wakabayashi S, Suehiro K, Matsue H. Acral Melanoma Showing Fibrillar Pattern on Dermoscopy. Austin J Dermatolog, 査読有、4,2017,1076.
13. Kurita R, Yamamoto Y, Matsue H, Togawa Y. Atypical Pseudo Networks in Pigmented Facial Macules: A Report of Two Cases. Austin J Dermatolog, 査読有、4、2017,1077.
14. Aoyagi N, Nakano M, Matsue H, Togawa Y. Dermoscopic Features in Fibroepithelioma of Pikus on the Hand: A Case Report.
Austin J Dermatolog, 査読有、4、2017,1079.
15. 外川八英、悪性腫瘍をどのように診るか ダーモスコープによる鑑別
Clinical Derma、査読なし、18 (1)、2016、17-8.

〔学会発表〕(計13件)

1. 外川八英、平成30年度日本皮膚科学会 東京支部企画研修講習会「非メラノサイト病変のダーモスコープ」、第82回日本皮膚科学会東京支部学術大会、2018年12月1日-2日、東京
2. 外川八英、ランチョンセミナー2 新たなダーモカメラによる診断へのアプローチ、第82回日本皮膚科学会東京支部学術大会、2018年12月1日-2日、東京
3. Yamamoto Y, Togawa Y, Tagashira R, Suehiro K, Matsue H. Utility in measurement of Tumor Thickness of cutaneous malignant melanoma by ultrasound.7th Joint Meeting of SSSR & SCUR. Oct 3-5, 2018, Asahikawa, Japan
4. Yamazaki Y, Togawa Y, Suehiro K, Matsue H. Anatomical distribution of melanoma of the hand and nail in Japanese. 7th Joint Meeting of SSSR & SCUR. Oct 4, 2018, Asahikawa, Japan.
5. Togawa Y. Focused session 8: Special site Acral melanoma. 5th World Congress of Dermoscopy. Jun 14-6, 2018, Thessaloniki, Greece
6. 外川八英、イブニングセミナー15:ダーモスコープ撮影のコツと新しいダーモカメラへの期待、第117回日本皮膚科学会総会、2018年5月31日-6月3日、広島市
7. 外川八英、教育講演8「専門医試験の傾向と対策：悪性腫瘍の皮膚のかたち」ダーモスコープの基礎知識、第117回日本皮膚科学会総会、2018年5月31日-6月3日、広島市
8. Togawa Y. How to distinguish skin cancers from benign lesions. 23th The Annual Meeting of the Korean Society for Aesthetic and Dermatologic Surgery. Feb. 11, 2018, Seoul, Korea
9. Togawa Y. Dermoscopy Use in Japan: Indication and Diagnostic Features.13th Annual Meeting of the Korean Society for Skin Cancer. Feb 10, 2018, Seoul, Korea
10. 山本洋輔、外川八英、末廣敬祐、松江弘之、腎移植患者に生じた切除不能悪性黒色腫に対してニボルマブを投与した1例、第81回日本皮膚科学会東京支部学術大会、2017年11月18-19日、東京
11. Togawa Y, Yamamoto Y, Suehiro K, Matsue H. Dermoscopic variation in the melanoma vasculature depends on the part of the body. 75th Annual meeting of AAD, March 3-7, 2017, Florida, United States
12. 林佑紀、川島秀介、山本洋輔、外川八英、末廣敬祐、松江弘之、有棘細胞癌との鑑別を要した無色素性悪性黒色腫の1例、第115回日本皮膚科学会総会、2016年6月3日-5日、京都
13. 栗田遼二、外川八英、末廣敬祐、松江弘之、悪性黒色腫との鑑別に苦慮した右環指色素性Bowen病の1例、第865回日本皮膚科学会東京地方会、2016年1月16日、東京

〔図書〕(計4件)

大橋博樹、神崎美玲、堀越 健、宮本雄策、山口美由紀、田口詩路麻、山崎由里子、外川八英、出口順啓、小林桂子、木村聡子、吉岡奈月、小島隆浩、宮本雄策、町野亜古、犬尾千聡、高木 暢、太田 浩、小宮山 学、高木真知子、安藤典子、堀越 健、櫛笥永晴、レバヴーアンドレ、山本寿子、森 洋平、羊土社、見ためと症候で探す！こどもの皮膚診療、2019、39-42。

是枝 哲、河合修三、塩之谷 香、東 禹彦、新井裕子、新井健男、立花隆夫、中道 寛、田邊 洋、伊賀那津子、外川八英、中外医学社、外来で役立つ爪診療ハンドブック、2018、97-105。

宮地良樹、遠藤雄一郎、柴田真一、岡田悦子、竹ノ内辰也、石地尚興、神人正寿、宮地秀明、外川八英、常深祐一郎、野間直樹、鶴田大輔、葛西健一郎、中村元信、谷岡未樹、立花隆夫、田村敦志、夏秋優、中川浩一、阿部正敏メディカルレビュー社、皮膚科 フォトクリニックシリーズ 他科医から訊かれるこの皮膚病はなに？、2018、47-51。

安齋真一、為政大幾、伊東慶悟、今西久幹、宇原久、梅林芳弘、緒方大 加茂理英、高井利浩、高塚純子、高山良子、竹之内辰也、田中勝、種瀬啟士、鶴田 大輔、出来尾 格、外川八英、能登舞、秦洋郎、東直行、村尾和俊、山瀬綾、結城明彦、医学書院、皮膚バリエーションアトラス、2016、34-6、78、87、110、123、128、136、142、154、176-8、192、195-6、201、208、225、346-7、247-8、251、254、261、278、293、321-2、328、330-1。

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等：なし

6. 研究組織

(1)研究分担者：なし

(2)研究協力者：なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。