

連 載

がん予防学雑話(23) 皮膚がん

青木 國雄

皮膚がんが広く注目されたのは19世紀、欧州でがん死亡が急増した時期のようである。皮膚の異常な腫瘍については古くから記載があるが、皮膚がんの多発と原因についてふれたのはロンドンの有名な外科医パーシバル ポットである。1775年彼は“煙突掃除人の陰嚢がん”という約800字の短い重要な論説を書いたが、まもなく忘れ去られていた。1863年これが再発見されて発がん機構や予防面から注目を浴びることとなった。この論説には若い年齢層に発生する陰嚢がん患者が少なくないこと、彼らは幼少時から煙突掃除をしており、がんの病態は老人に発生する陰嚢がんと同じであり、切除手術以外方法はない。切除後も周辺から再発がある。煙突掃除期間、つまり、煤への曝露期間と発がんに関連があり、掃除後体をよく洗った者ではがんは少ない。恐らく煤が陰嚢の皺に残り、長く皮膚を刺激したため発がんしたのであろうとしている。予防には言及してない。煙突掃除人に“煤いぼ”がよくできることは、それ以前からよく知られていた事実であったが、がんの記載はなかった。煙突の中に入って煤を落とさねばならぬので体の小さい子供が適しており、貧民の子や捨て子を使っていたのである。ウィリアム ブレイクの詩には“子は泣きながら煤のなかで眠る”とその哀れな状況が歌われている。19世紀になり、この小児労働は禁止されたが、その後も長く、煙突掃除歴のある若、壮年に陰嚢がんの発生があった。新しい産業が始まり、コールタールやパラフィン油など化学薬品を取り扱う職業に皮膚がんの多発が観察され、外的な化学物質の刺激が発がんに関連がいろいろ報告されるようになった。わが国の山際、市川のタール発がん実験の成功もこうした仮説に基づいて検証したものであり、やがてケナウエイらの3,4ベンツピレンという発がん物質発見につながったわけである。またがんは外因で発生するなら予防ができるという考えを生んだ。

一方、以前から長い航海をする船員や戸外で働く農夫の顔や手足など露出部に皮膚がんが多く、これは太陽光線への長時間曝露が原因と推定されていた。

インドでは女はサリ、男はドテイを身にまとうが、男では皮膚が露出する腰やそけい部に皮膚がんが多発し、ドテイがんと呼ばれて、紫外線曝露と関係づけられていた。またインドの寒いカシミール地方では、携帯用の懐炉、カングリかごを常用するが、それに接触する腹部の皮膚に低温火傷が繰り返されて、やがてその部位にがんが発生する。これを観察した英国人によりカングリがんと命名された。

インドネシアやアフリカでも皮膚がんは稀でなく、外傷をくり返しおこす足部や体表面のがんが報告されていた。つまり、化学物質、紫外線、火傷、外傷など繰り返す外的刺激があればどの地方にも皮膚がんはあり、発がん刺激説を強化する証拠となっていた。

このようにエピソードが多いがんなので、講義で皮膚がんの話を書き聞かなかった医学生はいないはずであるが、わが国の医師の皮膚がんへの関心はあまり高くなかったといえよう。それは戦後の皮膚がんの罹患率と死亡率が極めて低かったことや、皮膚がんは白人の病として強調されすぎた教育も一因だったかもしれない。

筆者は1970年代、皮膚がん研究に熱心なジョン・リー教授（ワシントン大学、シアトル）がオーストラリアでの共同研究の途次、時々名古屋へ立ち寄られ、白人の皮膚がん多発や問題の大きさを強調されたことや、乞われるままに日本の皮膚がんの死亡状況を知らせたりして、なんとなく情報に敏感になっていた。そして日本の皮膚がんも稀というほど少なくはないことを知った。その後、国際対がん連盟でメラノーマ研究プロジェクトがわたしの担当する疫学と予防プログラムに入り、手遅れのメラノーマのすざまじさや、治療や予防のめざましい進歩に感銘を受けていた。ただ自らの調査はないので経験に基づいて本稿を記述することができないのは残念である。まず皮膚がんの頻度と動向についてふれたい。

わが国の全皮膚がんの罹患率は 10万対 男で1970年 1.1, 1985年 2.2で倍増し、2015年には4.4とさらに倍増が推計されている、女子はそれぞれ0.9, 1.3, 2.1で、低率であるが、男女とも増加傾向は小さくない。死亡率は10万対 男で1970 1.2, 1980 0.8、1990 0.6, 女子はそれぞれ0.8, 0.5, 0.4で減少している。医療の進歩と普及が主因であろう。ただ年齢別には1990年で 10万対 男は 55-59歳 1.0, 60-69歳 1.9, 75-79歳 4.5, 85歳以上 15.4, 女子は0.3, 0.8, 1.8, 12.3で85歳以上は日本人でもかなり高い。わが

国の85歳以上人口は1990で110万人、1998には約200万人で、さらに急増していることは十分留意せねばならない。

白人中心の国々では皮膚がん罹患率は少なくともわが国の数倍が記録されている。とくに高い地区の全皮膚がん罹患率は人口の1-2%に達するので、ゆしき問題となっている。

皮膚がんは悪性黒色腫（メラノーマ）と非メラノーマに2大別される。メラノーマは皮膚上皮の色素細胞、メラノサイトから由来する腫瘍であり、転移もあって予後は必ずしも良くない。非メラノーマは基底細胞がん（BCC）と扁平細胞がん（SCC）分類されているが、共に転移は稀で予後はよい。わが国ではメラノーマと非メラノーマの比率は1:4位であるが、欧米では1:30, 1:50と後者が圧倒的に多い。予後がよいこともありで非メラノーマはがん登録の集計から外されている国も多かった。ここでは欧米の資料を中心に、メラノーマと非メラノーマにわけて、特徴的なプロフィールについてのみ紹介する。

メラノーマ（悪性黒色腫）

わが国では少ないメラノーマも全世界的に見ると、1980年、すでに70万人の新発生患者が報告され、さらに年々増加を続けている。米国では1973から1987年の15年間に83.3%の増加があり、非ホジキンリンパ腫の50.9%増、前立腺がんの49.9%増を大きく上回っていた。メラノーマは白人も非白人も共に増加をつづけている。

メラノーマの成因については古くから太陽光線曝露との関連が指摘されていた。関連する紫外線（UVR）はUVA(320-400nm)、UVB(280-320nm)、UVC(200-280nm)に分類されているが、とくにUVBは皮膚に強く作用し、DNAを傷害する。これは赤道近くで最も強く、罹患率を住民の居住地、とくに緯度別にみると、高い緯度ほどメラノーマの頻度が低く、赤道に近いほど高い傾向にあった。しかし調査が進むにつれて、例外が多く観察されてきた。例えば、緯度の高い北欧の皮膚がんは低くないこと、戸外労働者である農夫、建設業の罹患率がかならずしも高くないこと、また、室内作業の多い化学技術者、管理的、専門的職業に高いなどである。社会階層の高い人々はレジャー時間が長く、紫外線に曝露される機会が多いとの報告もあるがそれだけでは説明できないようである。最近の調査では、小児期に紫外線の曝露量の多い者にメラノーマの頻度が高く、また生涯累積紫外線曝露量とメラノーマや前がん状態のケラトシス発生の相関が高いことが確認され、その他人工太陽灯曝露の大きい者にも

リスクは高いので、紫外線曝露はやはり主要なリスク要因であることが再認識されている。電離放射線曝露との関連は大量の曝露を除いてははっきりした証拠はすくないようである。

ホルモンとの関連も強く疑われてきたが、メラノーマの男女比を見ると、欧州では女子が男より高率なところが多く、米国やアジア諸国では逆に男が高く一定してない。経口避妊薬、ホルモン補充療法とも関連は乏しい。食餌や栄養の関連も認められてはいない。アルコールはリスクを高めるとの報告もあるが、確認はされていない。

最も重要な要因は従来から言われている人種、体質要因である。それは紫外線で傷害されても修復の良い皮膚と良くないものがあるからである。皮膚の色が白いほどリスクは高く、瞳が青い、またそばかすが多い者はメラノーマのリスクが有意に高いことである。これはどこでやった研究でも時代が違う研究でもほぼ同じ結果であった。皮膚の白い人でも太陽光線に曝露された後、褐色にならず、赤く炎症をおこす人にリスクが高く、褐色になる者は低い。それにメラノーマの家族歴のあるものはとくに高率に罹患することである。これは環境を同じくすることもあるが、それを考慮しても高い。

メラノーマに進展する可能性のある皮膚母斑のうち、異形成母斑 (DN, dysplastic nevi) がある。この DN をもつものはない者に比べ、7-70倍のリスクがあったという。DN を5型にわけて観察した研究では、家族の一親等に2人以上メラノーマのあるグループは生涯罹患率が100%に達するし、家族歴の状態にしたがってリスクは変化するとしている。もっともこの DN の概念とか診断基準は確立しているとはいえないようなので、決定的な結論といえる段階ではない。なお白人は DN をもつものが1.8%から7%あるとの報告や、ユタ州では過半をこして認められるとのことであるので問題は小さくない。また大きい色素性母斑 (異形性ではない) をもつ白人でもその生涯メラノーマ罹患率は6%との推定があり、小さい色素性母斑は、リスクは小さくても数が非常に多いので発生患者数はかなりと考えねばならない。DN については用語が不適切であるとして、代わりに atypical nevi (AN) という用語が米国 NCI から勧告されているとのことである。今後の地域レベルの疫学研究にまつところ大である。

紫外線との関連で注目すべきはメラノーマの発生部位の分布である。顔面、手足などの露出部位は納得できるが、躯幹もまれな部位ではなく、特に背中の中央、肩胛骨の間は他のどの部位より多く発生している。単に紫外線曝露だけではないので他の要因の介在を調べねばならない。またこうした部位は自分で

は見つけることが出来ないのです、他人による観察、つまり検診が必要なことを示している。

まとめてみると、紫外線曝露、生活習慣の変化、高齢化、その他外的要因が体質とか遺伝的要因に加わってメラノーマの発生にいたる。ただそれだけでは最近のメラノーマ増加の説明には十分でないことも知っておく必要があるということである。現実的には患者が増加しているのです、その対策が急がれていることである。最近わが国でも研究が進展しているのです、原因とか医療面での新しい知見がえられるかもしれない。

早期発見すればメラノーマによる死亡は避けられることは明らかであるので、罹患率の高い各国で早くから早期がん発見の努力が続けられている。ここでは患者がメラノーマを疑う診断指針としての示されている ABCD 法を紹介したい。これは 問題の母斑の形態からの判別法で、A は *asymmetry*, 非対照、B は *border irregularity*, 辺縁不規則、C は *color variegation*, 色が多彩 (暗黒色であるが)、D は *diameter greater than 0.6cm*, 大きさが 0.6cm 以上という目安である。母斑の形、色、大きさ以外に、表面の様相、つまり、もりあがり、鱗状化、潰瘍、かさぶた、出血などを参考にしている。ABCD 法は患者教育ばかりでなく、医療関係者—医師、看護婦などにも再教育されているという。というのも、最近の知見を教えると共に、不十分な学校教育を補充しようとしているからである。皮膚がんはがんのスクリーニング中では十分すぎる条件をもっている。つまり、白人の国では、頻度が高いこと、病の自然史が明らかで、早期発見が可能、診断方法が確立しており、治療法があり救命でき、それはどこでも実施可能で、患者に苦痛がなく、費用も安いからである。ただハイリスク地域でも、検診参加率はかならずしも高くなく、効率の評価はまだ一定してないようである。

予防については 次稿、非メラノーマで一括してのべる。

(名古屋大学名誉教授・愛知県がんセンター名誉総長)