

特集：ここまできた低侵襲性がん治療の進歩 Part2

皮膚癌に対する低侵襲治療
－外用治療を中心に－

Minimally Invasive Treatment for Skin Cancer: Topics of Topical Drugs

高塚 純子 藤川 大基 竹之内 辰也

Sumiko TAKATSUKA, Hiroki FUJIKAWA and Tatsuya TAKENOUCI

要 旨

本格的な高齢化社会の到来に伴って、癌患者の高齢化も著しい。皮膚癌に対する治療の第一選択は外科的切除であるが、年齢や合併症等の理由で行えない場合が多いため、より低侵襲での治療法の導入が望まれている。免疫調節作用によって抗腫瘍効果を発揮するイミキモドクリームは、2011年に日光角化症に対して適用が承認された。日光角化症に限らず、他の皮膚癌に対しても積極的に使用し、良好な結果が得られている。また、塩化亜鉛を主成分とするモーズペーストは、切除不能の皮膚癌や内臓癌の皮膚転移に対して用いられ、腫瘍表面を化学固定することにより出血、悪臭などの諸症状を劇的に緩和する。

皮膚癌に対する低侵襲治療としての外用治療は重要な役割を持ち、今後も高齢患者の増加によって需要が増していくものと予想される。

はじめに

近年の皮膚癌患者の高齢化は著しく、それは当院においても例外ではない¹⁾。多くの皮膚癌において治療の第一選択は原発巣の完全切除ではあるが、高齢者では様々な合併症のために手術治療を選択できない場合も多い。新しい作用機序を持つ免疫調節外用薬であるイミキモドクリームが2011年に日光角化症に対して保険適用となり、それによって治療の選択肢が増え、高齢者に対する低侵襲治療も可能になった。また、日光角化症以外の手術困難な腫瘍にも使用し、有効例を得ている。この10年で皮膚科領域において新たに普及した外用剤として、免疫療法としてのイミキモドクリームと、主に終末期の緩和治療目的で用いているモーズペーストについて概説する。

I. 皮膚癌症例の推移と高齢化

当科における皮膚癌患者の年次推移を図1に示す。どの癌種においても右肩上がりが増加傾向にあり、特に高齢者に多いとされる基底細胞癌、有棘細胞

癌、ボーエン病、日光角化症で7割以上を占めている。日光角化症は表皮内癌であるが、浸潤癌（有棘細胞癌）へ進展すると転移リスクを生じるために治療がより困難となる。日本では日光角化症のうち約8%が有棘細胞癌に進展すると推測されている²⁾。この皮膚癌症例の推移を、年齢階級別に置き換えたグラフを図2に示す。全体数が増えた主因となっているのは70から90歳代の患者層の増加であり、そのことが治療の選択肢を狭める大きな要因となる。

II. イミキモド外用療法

1. イミキモド5%クリーム（ベセルナ[®]クリーム）

イミキモドはイミダゾキノリン系の新規化合物で、抗ウイルス、抗腫瘍効果を有する免疫調節外用剤であり、1997年に米国食品医薬品局（FDA）から尖圭コンジローマに対して認可された。その後、日光角化症、表在型基底細胞癌に追加承認をされている。日本では2007年に尖圭コンジローマに保険適用になり、2011年11月には日光角化症に対しても承認された。

イミキモドは、自然免疫の病原認識分子である

新潟県立がんセンター新潟病院 皮膚科

Key words : 皮膚癌 (skin cancer), 高齢化 (aging), 日光角化症 (actinic keratosis), イミキモド (imiquimod), モーズペースト (mohs paste), 緩和治療 (palliative care)

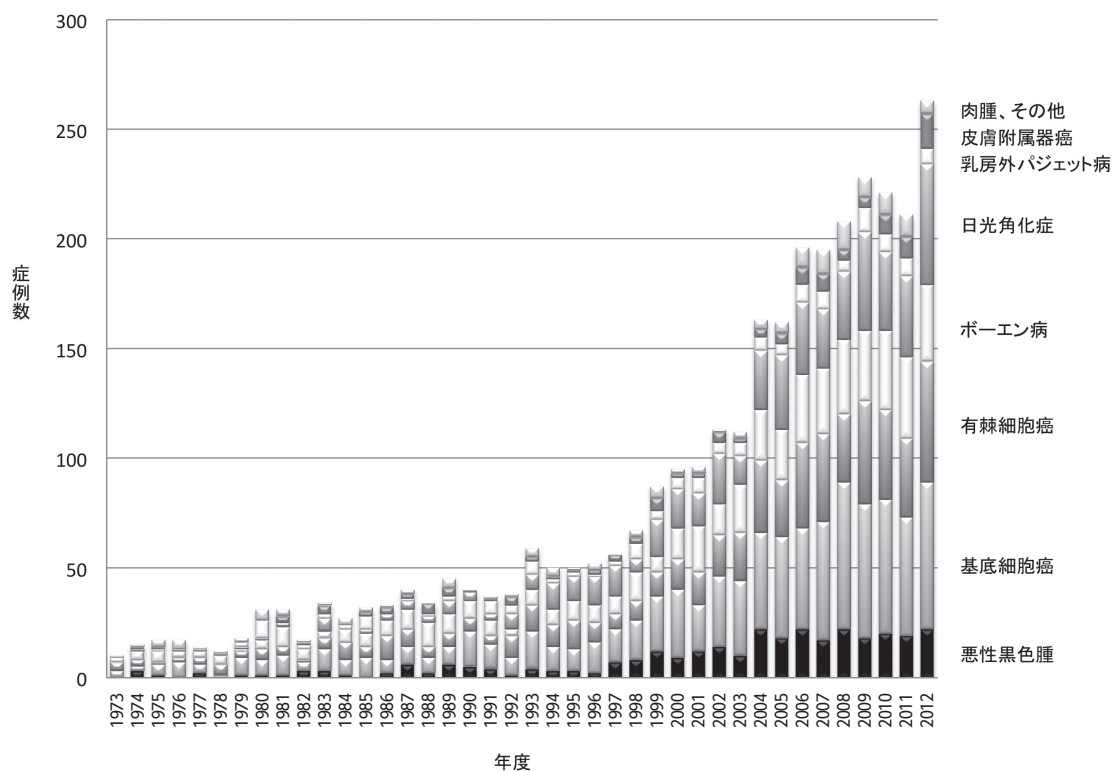


図1 当科における皮膚癌患者の年次推移

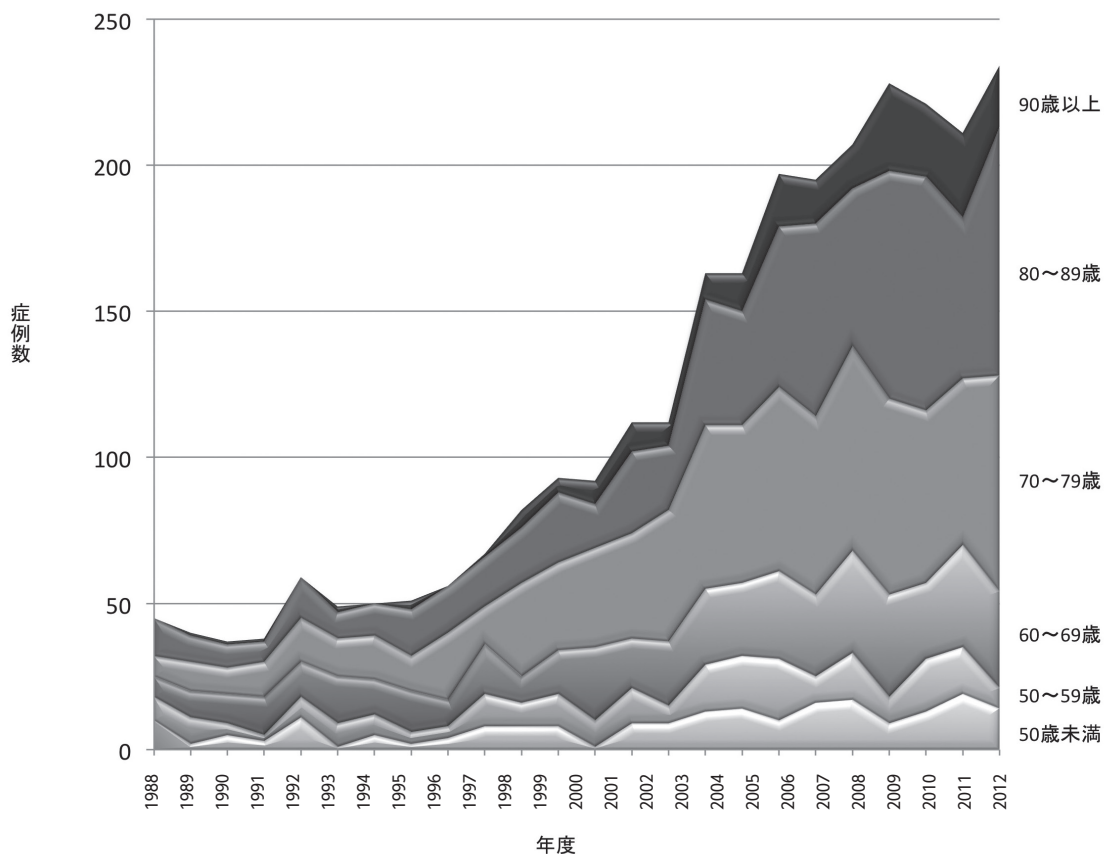


図2 当科における皮膚癌患者の年齢階級別推移

toll-like receptor7に結合し、単球、マクロファージ、樹状細胞の活性化とIFN- α , TNF- α , IL-6, 8, 10, 12などのサイトカイン放出によって、TH1タイプの免疫反応が惹起され、抗ウイルス、抗腫瘍作用が引き起こされる³⁾。

2. 日光角化症に対するイミキモド外用療法

日光角化症（顔面、禿頭部に限定）に対する使用法は、1日1回、週3回、就寝前に治療部位に適量を塗付、起床後に塗付した薬剤を石けんで洗い流す。4週間塗付後、4週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果が不十分な場合はさらに4週間外用する。塗付部位及びその周囲に紅斑、びらん等の炎症反応を高頻度に生じるが、これらの反応は本剤の薬理作用を示すもので、局所皮膚反応の程度が強いほど完全消失率が高くなる傾向がある²⁾。その多くは治療開始2週間でみられるため、当科では2週間後に来院してもらっているが、ほとんどの症例は外用継続が可能であった。紅斑、びらんも休薬期間の4週間でほとんど淡い色素沈着や紅斑となるか、もしくは何も残らないことも多い。国内で行われたランダム化比較試験では週3回外用群は週2回群、基剤プラセボ群と比較して57.1%、37.1%、16.9%と完全消失率は有意に高かった。さらに特筆すべきは、週3回群で完全消失した36例中、1年間追跡調査ができた32例に再発は認められなかったことである²⁾。

当院での症例を提示する。85歳、男性。両頬部の日光角化症、左頬部の有棘細胞癌を単純縫縮後、イミキモドを週3回外用した。2週間で強い炎症反応を示したが、4週間後には軽減し腫瘍は消退、治療終了後1年半、完全消退を維持している（図3）。

3. フィールド癌化 (field cancerization)

アルコールや紫外線などの発癌因子により、領域

として癌が発生しやすい状態をフィールド癌化といい、実際に高齢者の顔面の日光角化症では多発例をしばしば経験する。長期間に渡って日光紫外線に暴露された皮膚には、表皮角化細胞の核DNAに多彩な遺伝子異常が存在していると考えられる。つまり、日光角化症の周辺皮膚には肉眼的に認識できない微小病変や早期病変が多数存在し、次々と病変が続発してくる可能性が高いということである。その概念に基づき、顕在化病変だけでなく、周囲の癌化準備段階にある領域を含めて治療することをフィールド治療という²⁾。フィールド治療により潜在病変が炎症反応を呈し描出されることがある。その現象はlight up（あぶり出し効果）と称され、当科で頭部、顔面に病変がみられた52例の日光角化症患者にフィールド治療を行ったところ、14例にlight up現象がみられ、潜在病変の存在を確認できた⁴⁾。

4. 日光角化症以外の皮膚癌へのイミキモドの適用

イミキモドは、日光角化症だけではなく他の皮膚癌への適用も試みられており、当科でも手術困難な症例において有効例を経験している。ポーエン病、基底細胞癌、悪性黒色腫、乳房外パジェット再発例に試用し、腫瘍の縮小、消失例も認められた。欧米では表在型基底細胞癌へ週5回、6週間の用法で承認されているが、日本ではまだ未承認である。組織型の違いにより奏功率は異なるようであるが、当科では縫縮困難な表在型基底細胞癌に使用し、完全消退例を経験した（図4）。

乳房外パジェット病は高齢者に多く、外陰部や肛門に好発する。特殊な部位にみられるため、他の疾患で入院中、もしくは高齢者施設で見つかることも多い疾患である。表皮内病変であれば生命予後も良く、より低侵襲な治療が望まれている。本邦でも奏

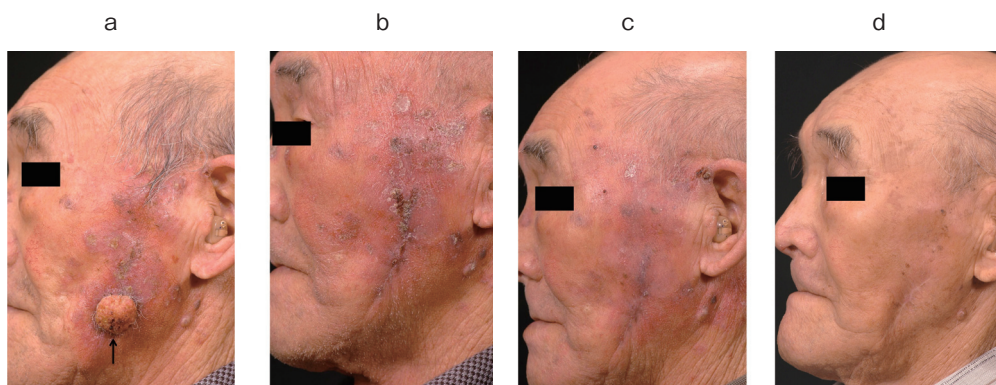


図3 イミキモドクリームによる皮膚癌治療例

- 85歳男性。頬部全体に多発する日光角化症と、3cm大の有棘細胞癌（↑）を伴う。
- 有棘細胞癌を切除後にイミキモドクリームの外用を開始、2週間後。炎症反応が強く出現。
- 外用開始4週後。病変の消退とともに炎症反応も軽減。
- 1年半後。完全消退が維持されている。

功した症例の報告が散見されるが、海外ではイミキモドによる不応例や進行例も報告されており、今のところ適応症例は慎重に選ぶべきであろう。しかし、手術や放射線治療とは異なり、より簡便で広範囲に使用できるため、今後期待したい治療法である。

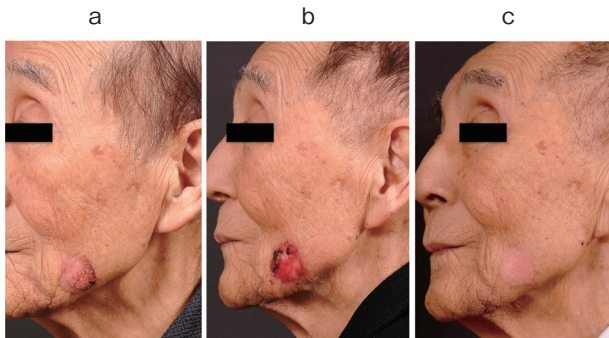


図4 イミキモドクリームによる皮膚癌治療例
a. 85歳男性。左頬部の基底細胞癌。手術を希望されず、イミキモドクリームの外用を開始。
b. 外用2週後。強い炎症反応を認める。
c. 4ヶ月後。完全消退が得られた。

Ⅲ. モーズペースト

1. モーズ法とモーズペースト

モーズ法とは、皮膚腫瘍をモーズペーストで化学的に固定して削り取った上で、腫瘍が顕微鏡的に無くなるまで切除と鏡検を繰り返し完全切除する方法であり、欧米では20世紀半ばから行われてきた。現在では、化学固定ではなく組織を新鮮凍結するモーズ法(Mohs micrographic surgery)が標準手技となったためにモーズペーストは御用済みであったが、近年になって本邦で緩和治療目的に再び使用されるようになり、主に皮膚科領域において報告が相次いだ⁵⁾。

2. 治療適応

切除不能の皮膚癌や、他臓器癌の皮膚転移など体表に露出した腫瘍が対象となる。それらは増大するに伴い、出血、びらん、悪臭など種々の不快な症状を生じるため、患者ばかりでなく家族、医療関係者のQOLをも著しく低下させる。高齢や合併症等のため切除困難な場合や、すでに積極的治療を希望されない場合、腫瘍からの出血、浸出液、悪臭を抑え腫瘍自体の減量をはかることはそれぞれのQOLの改善につながる。

3. 作用機序

モーズペーストの主成分は塩化亜鉛であり、各施設で用途に合うように工夫されて院内調製されている。当院では塩化亜鉛飽和水50ml、亜鉛華デンプン30g、グリセリン15mlを混和して、薬剤部で作製してもらっている(図5)。主成分の塩化亜鉛が水分によりイオン化し、腫瘍細胞や腫瘍血管、および周

囲正常組織を蛋白変性させて、組織を固定、硬化させる。さらに細菌の細胞膜も硬化、変性させるため抗菌作用をも有している。

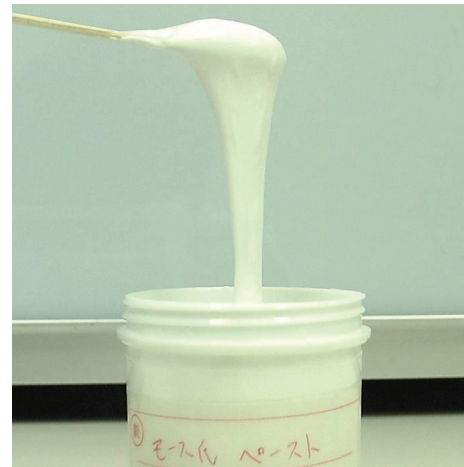


図5 モーズペースト

4. 使用方法

モーズペーストは正常組織も変性させるため、ワセリン、マニキュアなどで腫瘍周囲皮膚を保護してから、腫瘍表面にモーズペーストを塗付する。ペーストの厚さと塗付時間によって固定される深度が異なり、その選択は各施設によって異なる。当科では塗付5～10分後に表面が白色に固定されたのを確認後、ペーストを拭き取るか、ペーストを薄めに塗布したガーゼで腫瘍表面を覆い、翌日除去している。主には他臓器癌の皮膚転移に対する緩和治療として用いているが(図6)、症例によっては作用時間を長くとることによって、原発性皮膚癌の根治治療として成立する場合もある(図7)。問題点は、浸出液と共にペーストが付着すると正常皮膚にも皮膚炎を起こすことと、処置時に疼痛を伴う場合がある点である。特に深い潰瘍面に使用すると強い疼痛を訴えることがあり、鎮痛剤を併用しても治療継続が難しい例もあった。ペーストを薄く塗付したり、反応時間を短くすることで対応している。

5. 亜鉛華デンプンによるモーズ代替法の試み

モーズペーストは病院以外では扱えないため、在宅での治療には難渋することがある。最近、亜鉛華デンプンをモーズペーストの代替薬として使用する方法が報告され⁶⁾、当科でも試み始めている。亜鉛華デンプンは、出生直後の新生児の臍帯処置などに古来用いられていたものであり、その収れん作用によって浸出液や悪臭を軽減できる(図8)。モーズペーストのような劇的な止血、止臭効果はみられないが、外来処方が可能で安価であり潰瘍面に散布する手技だけなので在宅での治療が簡単にできる。今後広く普及していくことが予想される。

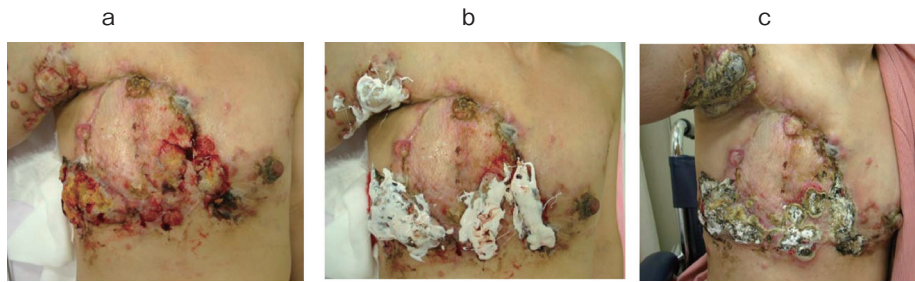


図6 皮膚転移に対するモーズペーストによる緩和治療例

- a. 乳がんの多発皮膚転移。頻回の出血を繰り返していた。
- b. モーズペーストを塗付直後。
- c. 塗付1週間後。腫瘍は固定されて乾いた状態が得られ、ガーゼ交換の頻度も減った。

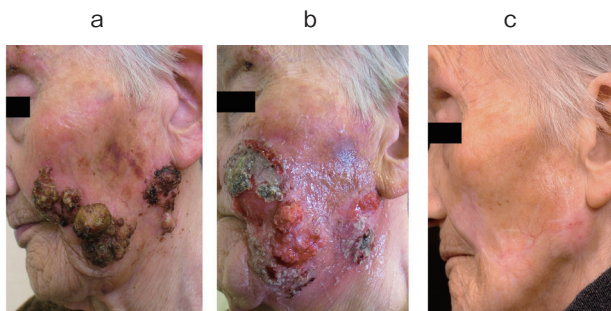


図7 皮膚癌に対するモーズペーストによる根治治療例

- a. 多発性の有棘細胞癌。高度認知症あり。根治目的にモーズペーストを塗付。
- b. 3日後。腫瘍は脱落し、潰瘍形成。
- c. 1年後。再発を認めず。

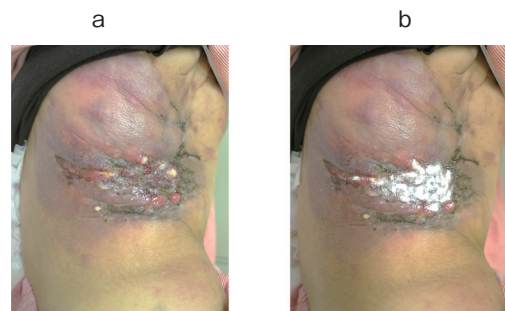


図8 緩和治療としての亜鉛華デンプンの使用例

- a. 肺癌による胸壁、皮膚浸潤を広範に認める。出血、浸出液が高度。
- b. 潰瘍面に亜鉛華デンプンを振りかけた。諸症状の緩和が得られた。

おわりに

外用治療は皮膚科医が最初に覚える基本手技であり、医療が進歩しても常に皮膚科治療学の中心にある⁷⁾。皮膚科医は外用剤の適切な選択と使い分けが求められ、それは癌専門施設である当院においても変わらない。高齢化社会において求められる低侵襲的治療を考えると、患者が日常生活を送りながら受けられ、かつ苦痛が少ない治療に尽きるかもしれない。これからもイミキモド、モーズペースト以外にも新規外用治療法の需要が高まっていくのは確実であり、それらを駆使して患者個々に適した治療法を選択していきたい。

文 献

- 1) 竹之内辰也：高齢社会と皮膚疾患：皮膚悪性腫瘍。日医師会誌。137(12)：2461-2464。2009。
- 2) 斎田俊明：日光角化症の診断と治療：Skin Cancer。25(2)：214-231。2010。
- 3) 竹之内辰也：新規外用薬イミキモドの適用と展望：Aesthet Derma。17(4)：259-266。2007。
- 4) 竹之内辰也 高塚純子：イミキモドによる日光角化症のフィールド治療：皮膚臨床。55(9)：1115-1120。2013。
- 5) 吉野公二：進行癌に対するモーズ軟膏療法：臨皮。63(5増)：121-124。2009。
- 6) 有馬 豪, 松永佳世子, 小林尚美, 他：人にやさしい緩和ケア。亜鉛華デンプンのすすめ：日皮会誌。122(12)：2918。2012。
- 7) 竹之内辰也：皮膚悪性腫瘍の外用療法：匠に学ぶ皮膚科外用療法。上出良一編。p52-57。全日本病院出版会。2012。