MALIGNANT MELANOMA OF THE NOSE AND PARANASAL SINUS

HISAKI SAITO, M.D., JIRO HOZAWA, M.D., MASARU HAKAMADA M.D.,
AND MASAOKI KASAHARA, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Hirosaki University, School of Medicine

(Director: J. Hozawa, M.D.)

Six patients with malignant melanoma in nasal cavity and paranasal sinus were treated in our clinic during 27 years from 1950 to 1976. Age ranged from 49 to 79 years. Sex distribution was 3 males and 3 females. The malignant melanoma was observed in nasal septum in three cases. In remaining three cases it developed in middle turbinate, in middle meatus, and in middle turbinate as well as maxillary sinus, respectively. They were treated with a combination of operation, irradiation, and administration of anticancerous drugs. In two cases, who were treated recently, immunotherapies (BCG etc.) were also administered.

One case, whose tumor was classified as the spindle cell type histologically, survived more than five years without recurrence. Four of the five cases with the large epitheloid cell type died within one and a half year. Remaining one case, treated with BCG and ^{60}Co irradiation has been surviving for about ten months.

Electron micrograph of one case revealed large nuclei and deep invaginations of the nuclear membranes, but no desmosome in cell membranes. The nuclei contained very large nucleoli and exhibit some vacuolelike structures.

Autopsy was performed in two cases. One case showed predominant, bone metastasis (the cranial base and the spinal column etc.) along with lung metastasis. In the second case, predominant visceral metastasis (lungs, liver, and pancreas etc.) was observed as well as pleura, bone (the spinal column etc.) and forehead skin metastasis.

We collected 67 cases of malignant melanoma in nose and paranasal sinus from Japanese literature (which were published from 1965 to 1975). In Japan, malignant melanomas originated in nasal cavity and paranasal sinus are thought not so rare disease as mentioned before.

A80—1338—30339

〔粟田口省吾教授退官記念論文〕

鼻 副鼻腔悪性黒色腫の6例

弘前大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：朴沢二郎教授）

斎藤久樹・朴沢二郎・袴田 勝・笠原正明

I. 緒 言

悪性黒色腫は、極めて予後不良な疾患のひとつであり、皮膚科領域、眼科領域においては、比較的多く見られるが、従来、鼻・副鼻腔粘膜に原発することはまれとされていた^{1)~15)}。今回、われわれは、1950年から1976年ま

での27年間に、弘前大学耳鼻咽喉科において加療し、組織学的検査にて悪性黒色腫と確定し得た鼻・副鼻腔粘膜原発悪性黒色腫の6症例の臨床的特色、治療法、および病理組織学的所見について報告するとともに、2例の剖検所見（1例は既報告）、1例の電子顕微鏡所見について

報告し、若干の文献的検討を加えた。

Ⅱ. 症 例

症例 1, 49歳, 男子, 農業.

初診: 1950年4月3日.

主訴: 右側顎下部腫脹, 右側鼻腔内腫瘍.

既往歴: 特記すべきことはない.

現病歴: 1948年10月頃, 右側顎下部に大豆大の腫瘍を認め, 次第に増大す. 同じ頃より, 右側鼻腔に腫瘍が発生し, 鼻出血および, 鼻閉を認む. 某耳鼻科医にて, 慢性副鼻腔炎, 鼻茸の診断のもとに, 1949年6月鼻茸切除術を受けた. 同年8月と10月にも, 再発のために鼻茸切除術を受けている. 同年11月頃より, 右側顎下部の腫脹が急激に増大した. 1950年4月3日当科受診し, 4月26日に入院した.

入院時所見および経過: 右側固有鼻腔は暗赤色の腫瘍で充満し, 鼻翼部の腫脹を認む. 右側顎下部に鶏卵大の腫瘍を触知す. 4月26日, Kretschmann 法による鼻中隔手術を行ない, 右側鼻入口部から, 鼻中隔右側前部, 右側下鼻甲介にかけての腫瘍を切除した. 同時に, 右側上顎洞の Caldwell-Linc 手術を施行したが, 上顎洞内には腫瘍の侵襲を認めなかった. 5月26日に退院した. 退院時に, 軀幹前部に8個, 軀幹後部に9個, 右側顎下部に1個の米粒大ないし鶏卵大の皮膚転移巣を認む. 1950年7月27日, 永眠した.

病理組織学的所見: 主として, 大型類円形ないし多角形を示す比較的明るい腫瘍細胞の充実性増殖を認めた. 胞体内に褐色の色素を有する細胞が散在していた.

症例 2, 59歳, 女子, 無職.

鼻中隔左側粘膜から発生した症例で, 1957年に教室の原田²⁾が報告しているので, 参照されたい. 試験切除片の病理組織学的所見では, 黒色色素を有する腫瘍細胞を認めたが, 総て成熟したもので悪性の像とは思われないという返事であった. 入院後, 1年3ヵ月目に永眠した. その間, 最初の手術を受けた後, 一時退院し, 再入院後2回にわたって手術を受けた. 剖検の結果, 頭蓋骨は, 前頭洞および篩板にそれぞれ径5cm大の骨欠損を認め, 頭蓋底も破壊され, 腫瘍は大脳前頭葉まで侵入していた. 左側鼻腔は腫瘍で充たされ, 又, 鼻中隔を穿破して右側鼻腔にも及んでいた. 身体他部への転移は, 骨転移が主で, 頭蓋骨頭頂部, 右鎖骨, 肋骨, 脊椎(頸椎Ⅴ~Ⅶ, 胸椎Ⅶ~Ⅸ), 腸骨等に転移が見られた. 他に肺転移を認めた. 剖検標本の病理組織学的所見では, 大型淡明の腫瘍細胞が, 胞巣状に増殖し, 間質は少なく, 腫

瘍細胞の大多数は, 胞体内に微細顆粒状の色素を有していた.

症例 3, 67歳, 男子, 農業.

初診: 1963年5月8日.

主訴: 右側鼻背部腫脹, 鼻閉.

既往歴: 特記すべきことはない.

現病歴: 1963年3月頃より, 右側鼻閉, 鼻出血, 鼻背部の腫脹, 後鼻漏等を訴え, 某病院耳鼻科を訪れ, 5月8日, 当科に紹介され, 即日入院した.

入院時所見: 全身所見は特に異常なく, 頸部リンパ節も触知しなかった. 局所所見では, 右側鼻背部の腫脹があり, 鼻入口部には, 易出血性の黒色の腫瘍が充満していた. 鼻X線写真では, 両側上顎洞に軽度の陰影増強を認めたが, 骨破壊は認めなかった.

経過: 右側鼻腔内腫瘍より生検を行なった結果, 悪性黒色腫の診断を得たので, 5月20日に, Caldwell-Luc 法に準じて手術を施し, 同時に, 鼻中隔の部分切除を行なった. 上顎洞粘膜は線維性に肥厚し, 洞内には膿汁を認めたが, 上顎洞内や中鼻道には腫瘍の侵襲を認めなかった. 梨状孔縁に沿って切開を加え, 鼻腔を開き, 鼻中隔の皮膚粘膜移行部より発生していた腫瘍を, 鼻中隔粘膜, 軟骨膜, 軟骨の前1/3と共に切除し, 創縁は, 電気凝固を行なった. 術後, 6月1日から6月24日まで⁶⁰Co照射1日量250 radsを20回, 計5,000 rads施行し, 6月28日に退院した. その後再発を認めず, 1969年3月4日に, 他疾患で永眠した.

病理組織学的所見: 主として紡錘形の腫瘍細胞が, 密に, あるいは疎に配列して増殖し, 多くの腫瘍細胞は胞体内に褐色色素を有していた(図1).

症例 4, 62歳, 男子, 会社員.

図1 病理組織像: 紡錘形の腫瘍細胞が, 密に, あるいは疎に配列して増殖している.
(H.E. 染色, 100倍撮影)

初診：1970年12月4日。

主訴：右側鼻出血。

既往歴：35歳の時に肝炎に罹患。

現病歴：1970年9月頃、右側鼻出血を認め、某耳鼻科医を受診し、出血性鼻茸という診断を受け、治療を受けていたがよくなりず、10月頃、青森県立中央病院耳鼻科を訪れ、右側鼻腔内腫瘍を生検の結果、単純性血管腫の診断をうけ、手術をすすめられて、12月4日、当科に紹介された。当科受診時には、右側鼻閉と頭痛を時々訴えていた。

入院時所見：全身所見は特に異常なく、頸部リンパ節も触知しなかった。局所所見では、左側固有鼻腔は暗赤色の鼻茸様腫瘍が充満していた。左後鼻腔にも同様の腫瘍が充満していた。鼻部X線写真では、上顎洞、篩骨洞に陰影増強を認め、鼻腔側壁に骨破壊を認めた。

経過：1970年12月16日、Denker 氏法に準じて手術を施行した。左側上顎洞粘膜は肥厚して、一部に黒点を認めた。上顎洞外側骨壁は消失していた。左側中鼻甲介の

ほとんどと下鼻甲介の前の方の一部分は、鼻茸様の黒い組織に置き換わっていた。鼻中隔粘膜の前の一部分にも着色を認めた。上顎洞粘膜、中鼻甲介、下鼻甲介、鼻中隔粘膜の着色部分は、健常部分を含めて可及的に切除した。術後、プレオマイシン1日量15mgを週3回、計150mg投与し、1971年1月28日に退院した。その後、青森県立中央病院耳鼻科にて経過観察していたが、再発転移し、1972年6月15日に永眠した。

病理組織学的所見：粘膜下に、類円形ないし多角形の大型の腫瘍細胞の髄様増殖を認めた。胞体内にはメラニンを含み、mitosisも非常に多く、出血が高度であった。

症例5, 51歳, 女子, 農業。

初診：1976年4月16日。

主訴：左側鼻出血、鼻閉。

既往歴：4歳の時、Polioに罹患し、右下肢に軽度の跛行あり。40歳の時、胃潰瘍に罹患した。

現病歴：1975年秋頃より左側鼻閉と少量の鼻出血を認めた。同年12月10日、某耳鼻科医を受診し、出血性鼻茸

図2 症例5の経過

の診断にて、鼻茸切除術を受けた。1976年3月初旬、再び左側鼻閉が出現し、鼻出血も時々認め、鼻茸切除術と上顎洞根本手術を勧められていたが、4月14日と15日に多量の鼻出血を認めたため、4月16日、当科に紹介され、救急車で即日入院した。

入院時所見：全身所見では、右下肢に軽い片麻痺を認める以外に異常なく、頸部リンパ節も触知しなかった。局所所見では、左側固有鼻腔は易出血性の暗赤色の腫瘍で充満していた。鼻部X線写真では、左側上顎洞、篩骨洞に陰影増強を認め、左側固有鼻腔内に腫瘍陰影を認め、左鼻腔側壁の一部に骨破壊を認めた。

経過(図2)：4月17日に、左側固有鼻腔内の生検を施行した。組織学的診断は、炎症性肉芽組織であったが、悪性細網症等も否定できないとの事であった。4月30日の、2回目の生検の結果も同様の診断であった。確定診断のつかないまま、5月10日に、Caldwell-Luc法によって手術を施行した。左側上顎洞粘膜は線維性に肥厚し、洞内には膿汁を認めたが悪性像はなかった。中鼻甲介前端に小指頭大の黒い腫瘍を認め、それより後部にも同様の腫瘍が充満しており、腫瘍の大部分は中鼻甲介とともに後鼻孔から上咽頭を通して摘出した。中鼻甲介の前半分が黒色を呈していた。なお、腫瘍は易出血性で、出血量は約800 mlであった。切除標本の組織学的診断は、悪性黒色腫であった。術後1カ月目に局所再発を認めた。6月12日より、OK-432の点滴静注(週2回漸増)、6月26日より、 ^{60}Co 遠隔照射を開始したが、効果はほとんど認められず OK-432は、発熱、胸痛等の副作用が強く中止した。7月15日、両側胸部転移を認む。7月26日より、丸山ワクチン(A液、B液隔日皮下注)を使用した。8月20日頃より、前頭部右側に黒色の皮膚転移が出現した。9月中旬に、左側胸膜腔に胸水貯溜を認む。9月6日より、BCG ワクチンの局注を4回にわたって施行した。最初40 mg を鼻腔内腫瘍に局所貼布し、副作用がなかったので、7日後に20 mg を局注した。続いて、10日後に10 mg を前頭部の皮膚転移巣に局注したところ、約80分後に激しい悪寒戦慄と38°C 台の発熱を訴えた。25%スルピリンの注射により解熱したが、その後3日間、発熱を認めた。胸水貯溜が増大してきたので、9月30日から10月20日まで、計4回にわたって、1回量約1,000 ml 前後の血性胸水を左側胸腔内から穿刺排液した。その際、methotrexate を20 mg ずつ胸腔内に注入した。胸水の細胞診では、異型細胞は認めなかった。10月末からは、methotrexate の静注とプレドニゾ

ロンの内服とを併用し、胸水の貯溜傾向が少なくなった。11月11日に、左側鼻腔内腫瘍が自然排出された(図3)。残った鼻腔内腫瘍にはRa針による組織内照射を行った。同時に、クロルプロマジン内服(1日量100 mg)を併用した。12月中旬、腰椎転移を認む。細胞免疫能の指標として、PPD皮内反応、DNCB反応(川崎⁵⁸⁾の方法および判定を準用)、末梢血リンパ球数を測定した。PPD皮内反応は、丸山ワクチン投与後陽転し、抗癌剤投与後陰性化した。同時に、DNCB反応も陰性化した。末梢血リンパ球数は、抗癌剤投与後著明に減少した。その後、呼吸困難が増大し、1977年1月16日に永眠した。永眠の前日まで意識は明瞭であった。

病理組織学的所見：大型類円形の腫瘍細胞が胞巣性に増殖していた。胞体内に茶褐色細顆粒状色素を認める細胞を一部に認めた。色素は鉄反応陰性で、腫瘍細胞はDopa反応陽性を示した。図4は組織化学所見(Dopa反応)で、Dopa陽性細胞が腫瘍組織内に散在している。なお、Dopa陽性細胞は、粘膜基底層付近に多く見られる。

剖検所見：左側固有鼻腔の後部から両側後鼻孔、上咽頭にかけて黒色腫瘍が充満し、両側胸膜には、図5のごとく著明な転移巣を認め、胸膜腔は約半分位に狭められていた。また、両側肺実質のほとんどが腫瘍化していた。肝臓の右葉の一部が破れて、腹腔内には、黒色泥状物質を多量に認めた。胆嚢、脾臓、縦隔洞リンパ節、心臓、横隔膜、大小網、腸間膜、両側腎臓、左側副腎、子宮頸部、ダグラス窩、脊椎(V~XII胸椎、I~V腰椎)、胸

図3 自然排出された鼻腔内腫瘍の剖面。黒色に着色した部分と、着色のない amelanotic の部分とが混在していた。

骨、肋骨に転移を認めた。皮膚転移は左前頭部の1個のみであった。家族の希望により頭蓋腔は開かなかった。

図4 組織学所見 (Dopa 反応): Dopa 陽性細胞が腫瘍組織内に散在している。(100倍撮影)

症例 6, 79歳, 女子, 無職。

初診: 1976年8月16日。

主訴: 左側鼻閉, 鼻出血, 前顔部腫脹。

既往歴: 1974年12月末から当科受診時まで, 高血圧と心臓病にて某療養所に入院中であった。

現病歴: 1976年7月10日頃, 左側鼻出血, 鼻閉, 鼻内異和感を訴え, 7月17日に某病院耳鼻科を受診し, 左側固有鼻腔に腫瘍を認めたため, 生検を2回施行したが, 2回とも壊死が主体で一部に肉腫を思わせる腫瘍細胞を認めたのみであった。確定診断がつかないまま, 鼻腔内

図5 剖検所見: 著明な胸膜転移を認めた。

図6 症例6の経過

腫瘍が次第に増大し、7月末より、左側眼窩下部から前額部にかけての腫脹を認め、左眼の視力障害をも訴えた。8月16日に当科に紹介され、即日入院した。

入院時所見：全身所見では、理学的には特に異常を認めなかった。局所所見では、左側固有鼻腔は壊死性の腫瘍で充満し、左側鼻翼部の変形腫脹、左側眼窩下部の腫脹を認めた。鼻部X線写真では、左側上顎洞、篩骨洞、固有鼻腔に腫瘍陰影を認め、左側上顎洞外側壁、下側壁、鼻腔側壁、眼窩下壁に骨破壊を認めた。鼻中隔は腫瘍により強く右へ圧排されていた。内科的には、高血圧、心筋障害、肺気腫を認めた。視力は、左眼は眼前手動、右眼は0.6、眼球突出は、左眼26mm、右眼14mmであった。

経過(図6)：8月17日に、左側鼻腔内腫瘍を生検し、組織学的に検査した結果、悪性黒色腫の診断を得た。高齢であり、腫瘍の侵襲範囲が広く、また、肺転移をも疑われたので、手術を施行せずに、9月6日からBCGワクチンを使用し、9月8日から丸山ワクチンを併用した。BCGワクチンは、最初、鼻腔内腫瘍表面に40mg貼布し、副作用がなかったので、9月13日、9月22日、10月16日にそれぞれ20mgずつ腫瘍内に局注したが、副作用は特に認めなかった。BCG局注後、腫瘍は壊死傾向を増したが、腫瘍の増大傾向は続いたので、9月27日より、 ^{60}Co 照射(1日量200rads、総量6,000rads)を開始した。10月5日、壊死化した腫瘍塊が脱落した。その後次第に鼻腔内腫瘍は縮小し、中鼻道の一部に認めるのみとなった。図7は、CT-scann所見で、左側眼窩

図7 CT-scann所見(orbito-meatal line, 上2cm)：左側眼窩内側壁の骨破壊、左側鼻腔外側前部に腫瘍の残存を認める。左側篩骨洞、蝶形骨洞は、右後方へ圧排されている。左眼球の突出も認める。(昭和51年11月25日)

内側壁の骨破壊と、左側鼻腔側壁に腫瘍の残存を認める。続いて、11月11日から19日までと、12月2日から9日までの2回にわたって、中鼻道の残存腫瘍に対してRa針による密着照射を施行した。照射量は腫瘍表面よりの深さ5mmで、20,000radsとした。12月10日から1,000radsの ^{60}Co 遠隔照射を追加し、12月23日に、寛解退院した。退院時の視力は、右眼0.6、左眼0.4と改善し、眼球突出も、右眼16mm、左眼17mmと改善していた。なお、PPD皮内反応は、入院当初は陰性であったが、BCGワクチンおよび丸山ワクチンの投与開始の1カ月後より陽転し、退院時まで続いている。DNCB反応は、11月4日に(+)、12月11日に(++)であった。末梢血リンパ球数は、図6のごとく放射線療法開始後減少傾向を示した。退院後6カ月を経た現在、右側顔部に黒い腫瘍を1個認めるが元気であるという報告があったが、来院はしていない。

病理組織学的所見：類円形、大型の腫瘍細胞が、疎あるいは巣状に増殖していた。腫瘍細胞の一部は胞体内に褐色色素を含有していた(図8)。色素は鉄反応陰性であり、Dopa反応陽性を示した。

図8 病理組織像 類円形、大型の腫瘍細胞が、疎あるいは巣状に増殖している。腫瘍細胞の一部は、胞体内に褐色色素を含有している。(H.E.染色、100倍撮影)

Ⅲ. 考 按

悪性黒色腫の本体は、メラニン色素生成能を持った細胞からなる悪性腫瘍である⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾。メラニン産生細胞は神経節(neural crest)に起源すると言われ、正常メラノサイトおよび色素性母斑の母斑細胞の二種類あり、いずれも悪性黒色腫の発生母細胞になりうる⁽¹⁷⁾。メラノサイトは、のちに、神経節から末梢部に移動して主として皮膚に定着する。従って、理論上は、皮膚以外の身体部分にも種々な部位に存在することが可能であり、その現象

は、中枢神経系を除けば、殊に粘膜上皮に多く、これらが、皮膚以外から発生する悪性黒色腫の主たる源になると考えられている¹⁸⁾。粘膜内メラノサイトの分布についての報告もいくつかあり^{18)~20)}、副鼻腔粘膜については、芝田¹⁸⁾が渡銀法を用いて観察し、21例中2例にメラノサイトの存在を認めた、われわれも、鼻・副鼻腔粘膜について、Dopa 反応を用いてメラノサイトを検索し、メラノサイトと思われる Dopa 陽性細胞を認め、第78回日耳鼻総会において報告した。耳鼻咽喉科領域の粘膜に発生する悪性黒色腫の原発部位としては、鼻・副鼻腔粘膜の他に、口腔¹⁵⁾²¹⁾²³⁾、扁桃²¹⁾、喉頭²¹⁾、食道^{22)~24)}等がある。それらの中で、本邦においては、口腔粘膜に比較的多数発生する²⁵⁾²⁶⁾。

発生頻度：悪性黒色腫の発生頻度は、白人種にくらべて、日本人などのアジア人種では低いとされているが²⁵⁾²⁶⁾、全悪性黒色腫に占める鼻・副鼻腔悪性黒色腫の頻度は、日本人の方が白人種よりも数倍の高率を示している。すなわち、Moore & Martin²¹⁾によれば、1546例中9例(0.5%)、Allen & Spitz¹⁾によれば、934例中10例(1.1%)であるのに対し、本邦においては、吉田と久木田の報告では、403例中29例(7.2%)、清寺らの報告では、501例中37例(7.4%)であったという²⁵⁾²⁶⁾。鼻・副鼻腔悪性腫瘍に占める悪性黒色腫の割合は、ほぼ1~3%台である。すなわち、Holdcraft & Gallagher⁹⁾によれば、1029例中37例(3.6%)、酒井ら²⁷⁾は、908例中11例(1.2%)、島田¹⁵⁾は、244例中9例(3.6%)、山際ら⁵³⁾は、205例中4例(2.0%)と報告している。当教室では(1948~1976)、245例中6例(2.4%)である。中村ら⁷⁾は、1927年から1964年までの鼻・副鼻腔悪性黒色腫の本邦報告例を64例集計している。われわれが、1965年から1975年までの本邦報告例²⁵⁾²⁹⁾を調べた結果では、学会報告および、その追加症例まで含めると、67例であった。酒井³⁰⁾も述べているように、悪性黒色腫が鼻・副鼻腔に原発する場合は決してまれではない。なお、清寺ら²⁹⁾²⁶⁾は、全悪性黒色腫について、本邦における増加傾向を指摘している。

発生部位：中村らによれば、64例中、鼻中隔18、鼻腔13、副鼻腔10、鼻甲介7、鼻腔・副鼻腔7、鼻道6、その他3となっており、Grace³¹⁾によれば、63例中、鼻中隔21、鼻腔17、鼻甲介19、側壁4、その他2となっており、Holdcraft & Gallagher によれば、39例中、鼻中隔8、鼻腔8、副鼻腔7、鼻甲介5、鼻腔・副鼻腔11となっている。われわれの集計では、鼻甲介11、鼻中隔8、

鼻道5、上顎洞4、篩骨洞6、鼻前庭1、鼻腔底2、鼻腔・副鼻腔2、鼻腔28であった鼻・副鼻腔悪性黒色腫は、鼻腔原発例が副鼻腔原発例よりも数倍多いが、その理由として、鼻腔粘膜と副鼻腔粘膜とのメラノサイトの分布の違い、外界からの物理的、化学的刺激の違い等が考えられるが、これらと黒色腫発生との確実な因果関係は不明である。

年齢・性別：性別に大差はないという報告が多い⁹⁾¹⁵⁾²¹⁾³¹⁾が、男性に多いという報告⁶⁾¹¹⁾³²⁾と、女性に多いという報告³⁾もある。鼻・副鼻腔悪性黒色腫の発現年齢は、皮膚のそれよりも遅い傾向がある⁹⁾。Holdcraft & Gallagher によれば、50代から70代に多く、最少年齢は17歳、最高年齢は84歳であったという。本邦においては、中村らは、50代から60代に最も多く、最少年齢は19歳、最高年齢は69歳であったという。われわれの集計では、70代9例、80代2例と高齢層に増加傾向を認めている(表1)。

症状：1側鼻閉と再発性の鼻出血が、主たる臨床症状である³⁾⁵⁾⁹⁾³¹⁾。腫瘍は易出血性で潰瘍化し易い。疼痛は少ない。外鼻の変形、腫脹、鼻腔内腫瘍等もしばしば訴えられる。

診断：鼻腔内に現われる腫瘍の形はさまざまで、暗褐

表1 鼻・副鼻腔悪性黒色腫の発現年齢

色鼻茸状の所見を呈する場合が多いが、赤褐色ないし黒褐色鼻茸状、カリフラワー状、時には、腫瘍細胞にメラニン顆粒がみられず、淡紅色を帯びた amelanotic melanoma として見られるなど多様な所見を示す。Allen & Spitz によれば、悪性黒色腫のメラニン色素による着色は、皮膚のそれよりも、粘膜のそれに少なく、粘膜の悪性黒色腫の約半数は、着色を欠くという。腫瘍は易出血性で比較的軟かいことが多い。腫瘍が鼻茸状を呈するため、鼻茸切除術の既往のある例が多く、Holdcraft & Gallagher は39例中5例(13%)、Grace は48例中18例(37.5%)に鼻茸切除術の既往を認めている。われわれの例でも半数(3例)が、鼻茸または出血性鼻茸の診断にて鼻茸切除術を受けている。鼻茸切除術や外傷が、悪性黒色腫発生の誘因となったという報告³⁾¹¹⁾もあるが、わ

れわれの症例では、切除された鼻茸がすでに黒色腫の一部であったと推察している。いずれにしても、臨床像のみにて鼻・副鼻腔悪性黒色腫を他の悪性腫瘍から鑑別することは非常に難しく、確定診断には、病理組織学的検査や組織化学的検査が必要である。鼻・副鼻腔悪性黒色腫では、腫瘍の表面が潰瘍化し易く、採取部位も限定されるために、生検の際に表面の壊死組織を採取することがあり、手術時まで診断がつかないこともしばしばある。

病理組織学的所見：福代・広根¹⁶⁾は、悪性黒色腫の組織像は多彩であり、真皮内に侵入増殖した腫瘍細胞は、症例によって、また同じ腫瘍でも部位によって、形・大きさ・配列などに著しい差異を示すと述べ、類円形細胞からなる胞巣状構造が顕著な場合、紡錘形細胞からなる

図9 腫瘍細胞：細胞膜にデスモームはなく、核(N)は大きく、核膜の湾入も著明で、核小体(n)も大きく、網状構造を示し、断面像では3個の核小体がみられる。細胞質内には、メラニン生成過程である stage III のメラノソーム(msIII)、メラニンが生成され成熟したメラノソーム(msIV)が散在している。細胞質内デスモーム(Ds)も認める。ミトコンドリア(MT)も豊富に見られ、一部は膨化し変形している。(グルタルアルデヒド・オスミウム酸重固定、エポン包埋、酢酸ウラン・くえん酸鉛重染色)。

束状構造が顕著な場合、種々の大きさの細胞が粗または密に雑然と巨細胞をまじえて存在する場合などいろいろであると述べている。三島ら³⁴⁾は、pagetoid 型悪性黒色腫について記載し、組織学的には、異型色素細胞の特徴的な pagetoid invasion が、表皮内の上方と、側方向へ見られるとし、粘膜にも発生するとした。Holdcraft & Gallagher は、悪性黒色腫の組織像は種々のタイプの腫瘍と似ているので、正確な診断を下すのが遅れるとし、特に、腫瘍が色素を欠いている場合に顕著であると言っている。そして、AFIP の症例中、51%は、生検後数日で確定診断を下されたが、残りの 49%は、1 カ月またはそれ以上かかったと述べている。誤った診断名としては、末分化癌、低分化扁平上皮癌、angiomyosarcoma、細網肉腫、移行上皮癌、embryonal rhabdomyosarcoma、および悪性 schwannoma 等である。これらの腫瘍では、出血による褐色の色素（ヘモジデリン）の存在が、診断

を複雑にしている。われわれの 6 症例中 5 例の組織像は、類円形、胞巣状構造が著明で、1 例は、紡錘形細胞からなる束状構造が著明であった。Pagetoid 型悪性黒色腫の存在は、被覆粘膜上皮がすでに壊死に陥っていたり、欠損している場合が多く、判然としなかった。

組織化学的検査：メラノサイトの構造を特異的に染出すると同時にメラニン形成能を観察する組織化学的方法として、Dopa 反応、Tyrosine 反応、Premelanin 反応、Dopa-premelanin 反応がある³⁶⁾。メラニン色素を、ヘモジデリン等の血色素由来の色素と鑑別するには、ベルリン青反応等の鉄反応を施行し、3 価鉄イオン陰性を証明すればよい。

分類：Clark ら³⁵⁾ は、主として臨床像と組織像とから、皮膚の悪性黒色腫を、1). Superficial spreading melanoma (SSM), 2). Nodular melanoma (NM), 3). Lentigo maligna melanoma (LMM) の 3 型に分け

図 10 Melanophagosome: 二種類のメラニン封入体が見られる。右上は、紡錘形、線維状構造を示す、stage III のメラノソーム (ms III) を主とした暗いメラニン封入体 (di) で、左下は、成熟した stage IV のメラノソーム (ms IV) を主とした明るいメラニン封入体 (li) である。(グルタルアルデヒド・オスミウム酸重固定、酢酸ウラニル・くえん酸鉛重染色)。

ているが、この分類を、鼻・副鼻腔悪性黒色腫に適用するには、発生部位の特殊性のために現段階ではデータが不足している。石原ら²³⁾は、43例の悪性黒色腫のうち、細胞型および生存年数を判定し得た30例について、組織学的に、1) 紡錘細胞型、2) 大型上皮様細胞型、3) 小型母斑様細胞型の3者に分け、多形型は、その主たる構成細胞群をもって3者のいずれかに含めて、平均生存年数を検討し、紡錘細胞型14例の平均生存年数は39.0カ月、大型上皮様細胞型14例では23.6カ月、小型母斑様細胞型2例では11カ月であったとし、紡錘細胞型は概して予後がよいと述べている。われわれの6症例を石原らの分類に準じて分類すると、紡錘細胞は1例、大型上皮様細胞型は5例で、小型母斑様細胞型を示した例はなかった。紡錘細胞型の1例は、5年以上生存したが、大型上皮様細胞型5例中、1年以内死亡3例、2年以内死亡1例で、現在、10カ月以上生存例が1例あるのみである。紡錘細胞型の予後がよいという石原らの結果は、われわれの例にもあてはまる。福代・広根¹⁶⁾は、微細構造の上から細胞学的に分類を試み、1) 外見正常皮膚由来の黒色腫、2) 悪性黒子由来の黒色腫、3) 母斑細胞由来の黒色腫の3群の腫瘍細胞の微細構造、特にメラニン含有小器官の微細構造において、かなり明瞭な差異を示すことを記載した。われわれは、症例5の手術時の切除標本について、電子顕微鏡学的検索を試みた。その結果、腫瘍細胞は、図9に示すように、細胞膜にデスモソームはなく、核は大きく、核膜の湾入も著明で、核小体も大きく、網状構造を示し、断面像では3個みられた。細胞質内には、メラニン生成過程である stage III のメラノソーム⁵⁵⁾ (ms III)、メラニンが生成され成熟した stage IV のメラノソーム (ms IV) が散在している。細胞内デスモソーム (Ds) も認める。Melanophage においては、図10に示すように、二種類のメラニン封入体を認めた。ひとつは、メラノソーム III を主とした発達段階のメラニン封入体で、暗く見える。他のひとつは、成熟したメラノソーム IV が主体の明るいメラニン封入体である。この症例のメラニン含有小器官の微細構造は、福代・広根の分類では、1) の外見正常皮膚由来の黒色腫にあたると考えた。鼻・副鼻腔悪性黒色腫の微細構造についての報告は少なく⁹⁾³⁷⁾⁵⁷⁾、今後の研究が期待される。

治療：悪性黒色腫の治療法としては、表2に示すように各種の方法があり、各自がこれらの療法を単独に、あるいは、各種組み合わせ、治療成績の向上を図っている。鼻・副鼻腔悪性黒色腫の治療法としては、早期に診

表2 悪性黒色腫の治療法

1. 手術療法
i. 広汎な切除
ii. 広汎な切除とリンパ節の予防的廓清
iii. Cryosurgery
2. 放射線療法
i. Ra 照射, ⁶⁰ Co 照射, 軟レ線 (Dermopan) 照射, 電子線照射
ii. クロールプロマジンによる放射線増感療法
3. 化学療法
DTIC, hydroxyurea, vincristine, methotrexate, mitomycin C, bleomycin
4. 免疫療法
BCG, BCG-CWS, OK-432, S.S.M.
5. 食餌療法
tyrosine と phenylalanine とを除いた食餌の摂取

断出来た場合には、健常部分を含んだ広汎な切除と、所属リンパ節の予防的廓清が推奨されている¹⁰⁾¹⁵⁾²¹⁾³²⁾³⁸⁾³⁹⁾。

その際、広範囲に侵襲を加えることは、全身転移を来たしやすくするということをも念頭に置いて、手術で治療させ得る状態か否か、慎重に判断する必要がある。Conley ら³²⁾は、臨床的に転移のない小さい黒色腫は切除単独がよいと述べている。また、Cryosurgery の有効例についての報告もあり¹⁴⁾⁴²⁾、細胞免疫能を保存出来るという点からも、今後に期待の持たれる療法である。悪性黒色腫の細胞は、放射線に対する抵抗力が強いので、“放射線療法は無効である”という人³⁾³¹⁾⁴⁰⁾⁴²⁾もあるが、必ずしもそうではなく、⁶⁰Co 照射, Ra 密着照射, ニュートロン等にての有効例の報告も多い⁵⁾³⁾³²⁾。石原ら⁴³⁾は、ニュートロン以外の放射線では単独治療は行なうべきでないと述べている。皮膚の悪性黒色腫では、上野⁴⁵⁾は、照射・手術併用療法を推奨している。放射線増感療法として、三島⁴⁶⁾のクロールプロマジン投与方法があり、鼻・副鼻腔悪性黒色腫についても、島田⁴⁷⁾がこの方法を使用して好結果を得ている。進行例に対しては、対症的になってしまうが、積極的に、放射線療法、化学療法、免疫療法を行なって効果を認めたという報告も報加しつつある。化学療法剤では、Wright¹¹⁾は、methotrexate の有効であった1例を報告しており、Gutterman ら⁴⁷⁾は、化学療法剤 DTIC (dimethyl triazeno imidazole

carboxamide) の静注に、BCG の皮膚乱切法による投与を組み合わせ、進行した悪性黒色腫87例の55%に寛解を得たと報告している。他に効果の期待できる化学療法剤としては、hydroxyurea, vincristine がある⁴⁵⁾。免疫療法としては、1970年に Morton ら⁴⁸⁾ が、抗メラノーマ抗体の存在に着目して、8人の悪性黒色腫患者にBCGによる免疫療法を試み、5人に一時的な寛解をみ、そのうち1例に2年間の完全寛解をみたと報告して以来、世界中で急速に行なわれるようになった⁴⁹⁾。山村ら⁵⁰⁾は、副作用の少ない BCG-CWS ワクチンを開発し、悪性黒色腫にも試みて、良い成績を得ている。溶連菌製剤(OK-432)も、悪性黒色腫に有効であったという報告がある⁵¹⁾。Demopoulos⁵⁴⁾ は、進行した悪性黒色腫の患者に、tyrosine と phenylalanine とを除いた食餌を摂取させることによって、5例中3例に腫瘍の縮小をみたとしている。

以上の治療法の文献的考察とわれわれの症例の治療経験から考えると、鼻・副鼻腔悪性黒色腫の治療法として、早期には、健常部分を含んだ広汎な切除に、所属リンパ節の廓清術を併用するのが望ましく、術後には、BCG や BCG-CWS による免疫療法を行なうのがよいと考える。進行例および再発例で、切除不能の場合には、化学療法剤 DTTC と BCG との併用、BCG または BCG-CWS の局注と Ra などの小線源による大量照射、⁶⁰Co 遠隔照射との併用、クロルプロマジンと放射線療法との併用、Cryosurgery 等が望ましい。化学療法剤 DTTC, hydroxyurea は、本邦では手に入りにくいので、われわれは、methotrexate を使用した。人型結核菌からの抽出物質である丸山ワクチン(S.S.M.)も、併用するのがよいと考えているが、効果が弱いので、単独投与ではなく手術療法、放射線療法、化学療法等との併用およびそれらの療法の終了後の追加療法として行なった方がよい。

自然治癒について：悪性黒色腫患者の多くは、自己の黒色腫細胞に対して抗体が認められる⁴⁸⁾⁴⁹⁾。特に細胞性抗体を有するという。また、まれに、悪性黒色腫は自然治癒することがある⁵²⁾。このような患者の免疫応答力を調べると、自己の癌に対する抗体を持っていることがわかった。当教室において、1953年に経験した未報告の20歳女子の右側鼻腔・副鼻腔に発生した症例では、組織像にてメラニン顆粒の集簇を認めたのみで、組織のほとんどが壊死化しており、確定診断を得られなかった。この例は、手術後23年経った現在も健在である。この1例は、

自己の免疫応答力が強く働いたために腫瘍細胞が壊死に陥った可能性が強いと考えている。

予後：悪性黒色腫は、悪性腫瘍の中でも最も予後不良なもの1つで、再発および転移を来しやすいと言われている。鼻・副鼻腔などの粘膜に原発する悪性黒色腫の予後は、皮膚のそれよりもさらに不良である。Allen & Spitz は、その理由として第1に、粘膜における悪性黒色腫発生の可能性を顧慮しない臨床医や病理学者のために治療の開始が遅れること。第2に、これらの黒色腫は、皮膚と違って露出しておらず、長い間無症候に経過するために、発見が遅れること。第3に、粘膜の黒色腫は、皮膚のそれよりも感染が起きやすく潰瘍を形成しやすいこと。第4に粘膜の黒色腫の大きさが、皮膚のそれと同じであっても、皮膚の黒色腫に準じて完全な切除をすることは、その発生部位の特殊性から困難であること。第5に、頭頸部粘膜の黒色腫の多形性と細胞分裂像の程度が、皮膚のそれよりも強いことを挙げている。鼻・副鼻腔悪性黒色腫の5年生存率は、Bavid & Esteves³⁾によれば117例中7例(6%)、Holdcraft & Gallagherによれば226例中24例(11%)にすぎない。早期診断と適切な治療が予後を良くすることは勿論であるが、それ以外に、予後を左右する因子としては、一つには、黒色腫の種類であり、皮膚の悪性黒色腫では、黒色癌前駆症から生じた黒色腫の予後は、一般に色素細胞母斑から生じたものや、外見上正常な皮膚から生じたもののそれよりもよいといわれる。第2の因子は、原発巣における黒色腫の侵入の深さで、侵入の深さが深いほど予後がわるいという。第3の因子は、転移の有無および領域リンパ節の処置であり、転移のなかった群、領域リンパ節処置群の方が予後はよい¹⁷⁾³⁵⁾。

Ⅳ．結 語

1950年から1976年までの27年間に、弘前大学耳鼻咽喉科において加療した、鼻・副鼻腔粘膜原発悪性黒色腫6例の臨床像、病理組織学的所見、2例の剖検所見、1例の電子顕微鏡所見について観察するとともに、文献的検討を行ない、下記の如き結果を得た。

1. 本邦の全悪性黒色腫に占める鼻・副鼻腔悪性黒色腫の割合は7%強で、欧米の報告の数倍の高率を示している。また、悪性黒色腫は、鼻・副鼻腔悪性腫瘍の約1～3%を占める。

2. 1965年から1975年までの本邦報告例は67例あり、悪性黒色腫が鼻・副鼻腔に原発する場合は、本邦においてはまれではない。

3. 発生部位は、鼻腔原発例が副鼻腔原発例よりも数倍多い。

4. 年齢は、50代から60代に多いが、本邦においては、近年70代以上の高齢層に増加傾向を認める。男女差はほとんどない。

5. 主症状は、1側鼻閉と再発性鼻出血である。また、腫瘍が鼻茸状を呈するため、鼻茸切除術の既往のある例が多い。

9. 確定診断には、病理組織検査が必須であるが、生検部位が限定されるために、手術前に他の疾患と鑑別するのが難しい場合がある。

7. 当教室における6例中、紡錘細胞型を示した1例は5年以上生存し、予後良好であったが、大型上皮様細胞型5例中、現在10カ月生存例が1例あるのみで、他の4例はすべて、1年6カ月以内に死亡し、予後不良であった。

8. 1例の電子顕微鏡所見では、メラニン含有小器官は、紡錘形、線維状構造を示していた。

9. 2例の剖検所見では、1例は、骨転移および、頭蓋内浸潤が主で、肺転移をも認めた。他の1例は、両側胸膜および、胸腔・腹腔内臓器転移が主で、骨転移、皮膚転移をも認めた。

10. 鼻・副鼻腔悪性黒色腫の治療法としては、早期に診断出来た場合には、健常部分を含んだ広汎な切除と、所属リンパ節の予防的郭清が推奨されている。進展例に対しては、Cryosurgery、放射線療法、化学療法、免疫療法等に効果を認めたという報告も増加しつつある。われわれの1例においても、BCGと ^{60}Co 遠隔照射の併用によって、腫瘍の著明な縮小をみた。

11. 鼻・副鼻腔などの粘膜に原発する悪性黒色腫の予後は、皮膚のそれよりもさらに不良である。

文 献

- 1) Allen, A.C. & Spitz, S.: Malignant melanoma; A clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer*, 6; 1-45, 1953.
- 2) 原田隆宜: 鼻腔悪性黒色腫症例. *耳喉*, 29; 635-638, 1957.
- 3) Ravid, J.M. & Esteves, J.B.: Malignant melanoma of the nose and paranasal sinuses and juvenile melanoma of the nose. *Arch. Otolaryng.*, 72; 431-444, 1960.
- 4) 田中 弘, 他: 篩骨洞に発生した悪性メラノームの症例. *耳喉*, 37; 357-360, 1965.
- 5) Crone, R.P.: Malignant amelanotic melanomas of the nasal septum and maxillary sinus. *Laryngoscope*, 76; 1826-1833, 1966.
- 6) 島田 稔, 他: 全身転移をおこした鼻腔悪性黒色腫の1例. *日耳鼻*, 69; 2055-2059, 1966.
- 7) 中村四郎, 他: 鼻腔悪性黒色腫の1症例とその剖検所見. *耳喉*, 39; 45-54, 1967.
- 8) 沢田克郎, 他: 最近経験した悪性メラノーム2例. *耳喉*, 40; 121-125, 1968.
- 9) Holdcraft, J. & Gallagher, J.C.: Malignant melanomas of the nasal and paranasal sinus mucosa. *Ann. Otol.*, 78; 5-20, 1969.
- 10) 来間教雄, 他: 鼻腔悪性黒色腫の1例. *耳喉*, 42; 945-949, 1970.
- 11) 神崎 仁, 他: 鼻腔、口腔悪性黒色腫の4症例. *耳喉*, 43; 447-454, 1971.
- 12) 村田清高, 岩井 一: 鼻副鼻腔悪性黒色腫の手術例. *耳鼻臨床*, 65; 1359-1364, 1972.
- 13) Wright, J.L.W. & Heenan, P.J.: Prolonged survival in malignant melanoma of the nose. *J. Laryng.*, 88; 77-83, 1974.
- 14) Barton, R.T.: Mucosal melanomas of the head and neck. *Laryngoscope*, 85; 93-99, 1975.
- 15) 島田国益: 鼻、副鼻腔および口腔悪性黒色腫の4例. *耳喉*, 48; 927-933, 1976.
- 16) 福代良一, 広根孝衛: 悪性黒色腫の細胞学的分類. *西日皮膚*, 34; 87-101, 1972.
- 17) 広根孝衛: 悪性黒色腫とその前駆病変. 基本皮膚科学 III, 小嶋理一他編, 医歯薬出版, 東京, 389-432, 1976.
- 18) 芝田敏勝: ヒト重層上皮粘膜におけるメラノサイト分布に関する研究, お茶の水医誌, 21; 87-96, 1973.
- 19) 佐藤晋一: 人口腔粘膜樹状細胞の組織学的、電子顕微鏡的研究, 日皮会誌, 80; 585-609, 1970.
- 20) Gordon, J.L. et al.: The presence of melanocytes in the human larynx. *Laryngoscope*, 82; 824-835, 1972.
- 21) Moore, E.S. & Martin, H.: Melanoma of the upper respiratory tract and oral cavity. *Cancer*, 8; 1167-1176, 1955.
- 22) Frable, W.J. et al.: Primary malignant melanoma of the esophagus; A electron microscopic

- study. A.J.C.P., 58; 659-667, 1972.
- 23) 石原和之, 他: 悪性黒色腫 43 例の経験, 皮膚臨床, 14; 405-412, 1972.
 - 24) 谷口強, 他: 食道原発性悪性黒色腫, 気食会報, 26; 313-320, 1975.
 - 25) *Seiji, M. & Ohsumi, T.*: Statistical study on malignant melanoma in Japan (1961-1970), Tohoku J. exp. Med., 107; 115-125, 1972.
 - 26) 大角 毅, 清寺 真: 本邦における悪性黒色腫の統計的観察, 皮膚臨床, 15; 26-31; 1973.
 - 27) 酒井俊一, 他: 鼻・副鼻腔悪性腫瘍 908 例の観察, 耳鼻, 21; 859-884, 1975.
 - 28) 医学中央雑誌, 202-341; 1965-1976.3.
 - 29) 日耳鼻, 68-78, 1965-1975.
 - 30) 酒井俊一: 上顎癌, 金原出版, 東京, 1974.
 - 31) *Grace, C.C.*: Malignant melanoma of the nasal mucosa. Arch. Otolaryng., 46, 195-210, 1947.
 - 32) *Conley, J.J. & Pack, G.T.*: Melanoma of the head and neck. Surg., Gynec. and Obst., 116; 15-28, 1963.
 - 33) 久木田 淳, 他: 悪性黒色腫の臨床, 皮膚科の臨床, 3; 519-528, 1961.
 - 34) 三島 豊, 松中成浩: Pagetoid 型悪性黒色腫, 日皮会誌, 81; 925, 1971.
 - 35) *Clark, W.H. et al.*: The histiogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res., 29; 705-726, 1969.
 - 36) 三島 豊: 色素異常症, 基本皮膚科学 III, 小嶋理一他編, 医歯薬出版, 東京, 433-504, 1976.
 - 37) 竹中文一郎, 他: Human malignant melanoma の電子顕微鏡的観察, 耳鼻臨床, 60; 1143-1147, 1967.
 - 38) *Schoolman, J.G. & Anderson, H.W.*: Malignant melanoma of the nose and sinuses. Ann. Otol., 59; 124-140, 1950.
 - 39) *Goldsmith, H.S. et al.*: Prognostic significance of lymphnode dissection in the treatment of malignant melanoma. Cancer, 26; 606-609, 1970.
 - 40) *Alexander, F.W.*: Malignant melanoma of the nasal septum. Laryngoscope, 64; 123-129, 1954.
 - 41) 川村太郎: 悪性黒色腫の治療, 皮膚科の臨床, 3; 529-538, 1961.
 - 42) 志水雄輔, 他: 鼻腔および口腔粘膜原発性黒色腫 12 例一特に臨床的特色および治療について一, 日耳鼻, 75; 1120-1121, 1972.
 - 43) 石原和之, 他: 悪性黒色腫の治療, 臨皮, 27; 297-304, 1973.
 - 44) 富樫紀彦: 耳鼻咽喉科領域の腫瘍に対する凍結術の臨床的研究, 耳鼻, 21; 170-190, 1975.
 - 45) 上野賢一: 悪性黒色腫, 現代診療, 17; 309-322, 1975.
 - 46) 三島 豊 & *Cooper, M.*: 悪性黒色腫の放射線増感療法, 日皮会誌, 80; 792-794, 1970.
 - 47) *Gutterman, J.U. et al.*: Chemioimmunotherapy of disseminated malignant melanoma with dimethyl triazeno imidazole carboxamide and bacillus calmette-Guérin. New Engl. J. Med., 291; 592-597, 1974.
 - 48) *Morton, D.L. et al.*: Immunological factors with influence response to immunotherapy in melanoma. Surgery; 158-164, 1970.
 - 49) 吉崎和幸, 山村雄一: メラノーム(患者)に対する免疫療法, 臨床免疫, 6; 1021-1029, 1974.
 - 50) 東 市郎, 山村雄一: BCG および BCG 菌体成分による免疫療法, 薬物療法, 9; 29-33, 1976.
 - 51) 豊田文一, 他: 溶連菌製癌剤“PC-B-45”の頭頸部悪性腫瘍に及ぼす影響, 日耳鼻, 72; 1332-1338, 1969.
 - 52) *Sumner, W.C. & Foraker, A.G.*: Spontaneous regression of human melanoma. Clinical and experimental studies. Cancer, 13; 79-81, 1960.
 - 53) 山際幹和, 他: 鼻・副鼻腔悪性腫瘍の臨床的観察, 一当教室20年間の集計一 日耳鼻, 79; 1347-1356, 1976.
 - 54) *Demopoulos, H.B.*: Effects of reducing the phenylalanine-tyrosine intake of patients with advanced malignant melanoma. Cancer, 19, 657-664, 1966.
 - 55) 清寺 真: 色素細胞, 生化学, 基礎皮膚科学, 清寺 真, 黒住一昌, 三島豊編, 朝倉書店, 東京, 253-264, 1973.
 - 56) *Richter, G.W. & Epstein, M.A.*: International review of experimental pathology. vol. 2 Drochmans, P.; Melanin granules; Their fine structure, formation, and degeneration in normal and pathological tissues. Academic press, New York and London, 356-423, 1973.

- 57) 川堀真一, 他: 長い経過をとつた鼻腔悪性黒色腫
—電子顕微鏡的観察—. 耳鼻臨床, 70; 297-307,
1977.
- 58) 川崎 汎: 婦人科悪性腫瘍における細胞性免疫能と
予後に関する研究. 日癌治, 11; 209-217, 1976.

稿を終えるにあたり, 終始, 御指導御鞭撻を頂いた,
恩師栗田口省吾青森県立中央病院長に心より感謝いたし
ます. また, 御助言を頂いた弘前大学第二病理学教室工
藤一助教授, 同皮膚科学教室橋本功講師, 資料保存に万

全を尽して頂いた, 当教室創設以来の関係者の方々, 標
本作製に御協力を頂いた, 弘前大学臨床中央研究室三上
昭俊技官, 同皮膚科学教室宮本茂技官, 当教室深井忠弘
技官の各氏に深謝いたします. なお, 本稿の要点は, 第
14回日本癌治療学会総会, および, 第78回日本耳鼻咽喉
科学会総会において口演した.

(原稿受付 昭和 52.7.1日)

原著者住所 〒036 弘前市在府町5

弘前大学医学部耳鼻咽喉科学教室 斎藤久樹