STATISTICAL ANALYSIS OF MALIGNANT MELANOMA OF NASAL
CAVITY AND PARANASAL SINUSES IN JAPAN

HISAKI SAITO, M. D., JIRO HOZAWA, M. D. and MINAKO YAMAGAMI, M. D.

Department of Otorhinolaryngology, Hirosaki University, School of Medicine, Hirosaki

Statistical analysis of malignant melanoma of nasal cavity and paranasal sinuses was performed on 143 cases which are composed of 11 cases treated at Hirosaki University from 1965 to 1981 and 132 cases collected from Japanese literature during the same period.

Age ranged from 1 to 85 years old and peak incidence was observed in the sixth and seventh decade. Average age was 58.8 years old and the male to female ratio was 1.24 to 1. A yearly incidence in average was 8.4 cases and showed an increase in the recent years. Primary lesion was observed more frequently in nasal cavity than paranasal sinuses, and the ratio was 6.4 to 1. Left to right ratio was 1.7 to 1. Lymph nodes or distant metastasis was observed in 62.5%. Only 5 patients survived more than 5 years and 46 patients died within 5 years.

A86—0139—30389

本邦における鼻副鼻腔悪性黒色腫報告例の検討 (1965—1981)

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, 山上美情子

I はじめに

鼻副鼻腔悪性黒色腫は極めて予後不良な疾患であり、その生存率は、全悪性黒色腫の中で最も低い生存率を示す直腸肛門悪性黒色腫の次に低いとされている¹⁾。本邦においては、鼻副鼻腔悪性黒色腫の発生頻度が高く、発生数も、近年、増加傾向を示している²⁾³⁾が、一施設において取り扱う例数は比較的少なく、全国集計も未だ試みられていない。われわれは、本邦における鼻副鼻腔悪性黒色腫の動向を知るために、1965年1月から1981年12月までの17年間に発表された本邦文献より集計した鼻副鼻腔悪性黒色腫症例に自験例を加えて統計的観察を行ってみたので、若干の考察を加えて報告する。

II 対象および方法

医学中央雑誌 202巻 (1965年1月) から 398巻 (1981年12月)⁴⁾、ならびに、同時期の耳鼻咽喉科に関連した

各医学誌を個々に検索し、原著、学会抄録 (追加症例を含む) による鼻副鼻腔粘膜原発の悪性黒色腫報告例 132例を集計し、同時期にわれわれが経験した 11例 (新鮮例 8例, 再発転移例 2例, 関連病院新鮮例 1例) を加えた 143例を検討対象とした。

III 結 果

1. 年度別例数

図1は、143例の報告年度別頻度を示したもので、近年増加傾向が認められた。年平均の発生数は 8.4例であった。

2. 全国における発生分布

図2は、143例の全国における発生分布を示したもので、全国にわたってその報告が見られたが、未報告の地域も散見され、報告年次や報告施設等を考え合わせると、実際の発生数はさらに多数にのぼることが推定され

図 1 鼻副鼻腔悪性黒色腫143例の年次変化 (1965. 1. ~1981. 12.)

図 2 鼻副鼻腔悪性黒色腫143例の発生分布 (1965. 1. ~1981. 12.)

図 3 鼻副鼻腔悪性黒色腫の年齢および性別分布図 (1965. 1. ~1981. 12.)

た。

3. 年齢および性別分布

図 3 は、143例の年齢および性別分布を示したもので、年齢は50歳代から60歳代に最も多く見られ、最小年齢は1歳、最高年齢は85歳、平均年齢は58.8歳であった。男女比は、1.24:1と男性にやや多かった。

4. 初発部位と左右別頻度

表 1 は、143例の初発部位と左右別頻度とを示したもので、鼻腔原発は109例 76.2%、副鼻腔原発は17例 11.9%、鼻腔か副鼻腔か弁別不能の例は17例 11.9%で鼻腔原発例は、副鼻腔原発例の6.4倍であった。さらに

細別すると、鼻中隔が22例と最も多く、次いで、鼻甲介21例(上甲介1例、中甲介4例、下甲介16例)、鼻道15例(総鼻道1例、中鼻道8例、下鼻道6例)の順であった。左右別頻度は、左が右の1.7倍を占めていた。

5. 転移

143例中、リンパ節転移、または、遠隔転移の有無の記載のあったのは96例で、そのうち60例に転移を認め、10例は治療前から、50例は治療経過中の転移であ

表 1 鼻副鼻腔悪性黒色腫 143例の初発部位と左右別頻度

初発部位	例数	%
鼻腔	109	76.2
鼻中隔	22	15.4
鼻甲介	21	14.7
鼻 道	15	10.5
その他	3	2.1
不 明	48	33.6
副鼻腔	17	11.9
上顎洞	8	5.6
篩骨洞	5	3.5
その他	1	0.7
不 明	3	2.1
鼻副鼻腔	17	11.9

鼻腔：副鼻腔＝6.4：1

左：右＝1.7：1

た、転移の比率は 62.5%で、過半数が全身転移であった。

6. 治療方法

表 2 は、治療方法の記載のあった 108例の治療方法を頻度別に挙げたもので、手術単独が最も多く 19.4%、続いて、手術、放射線、化学療法の併用が 13.9%、手術、放射線の併用が 13.0% であった。なお、手術療法は、摘出手術、デンケル手術、上顎全摘、頸部リンパ節

表 2 鼻副鼻腔悪性黒色腫 108例の治療方法

手術	21例 (19.4%)
手術＋放射線＋化学療法	15" (13.9%)
手術＋放射線	14" (13.0%)
手術＋化学療法	6" (5.6%)
放射線	5" (4.6%)
放射線＋免疫療法	5" (")
手術＋凍結手術＋放射線＋ 化学療法＋免疫療法	5" (")
化学療法	4" (3.7%)
放射線＋化学療法	4" (")
手術＋免疫療法	4" (")
手術＋化学療法＋免疫療法	4" (")
手術＋放射線＋化学療法＋免疫療法	4" (")
その他	17" (15.7%)

郭清等で 83例 77%に、凍結手術は 13例 12% に、放射線療法は、⁶⁰Co、ライナック X線、²²⁶Ra針、中性子線等を用いて 63例 58% に、化学療法は DTIC (dimethyl triazeno imidazole carboxamide), hydroxyurea, ACNU (nimustine HCl), vincristine, bleomycin, methotrexate, endoxan, mitomycin C, 5-FU, adriamycin 等を用いて 52例 48%に、免疫療法は、BCG (Bacillus Calmett-Guérin), OK-432, PS-K (polysaccharide Kureha), Nocardia Cell Wall Skeleton, 丸山ワクチン (SSM) 等を用いて 35例 32%に行われていた。なお、比較的新しい治療法である BCG による免疫療法、凍結手術等は

表 3 鼻副鼻腔悪性黒色腫84例の治療成績

年齢：1歳～85歳（平均 59.5歳） 性別：男 41 女 37 不明 6

観察期間	Ia		Ib		I		II		III		IV		不 明		計	
	生	死	生	死	生	死	生	死	生	死	生	死	生	死	生	死
0～5	6	4	2	3		3	1					1	2	2	11	13
6～11	5	2	1	4	1	1	1	1					1	1	9	9
12～17	4	3	1	3	1	1						1			6	8
18～23	1	1	1	1	1	2		1							3	5
24～29	1	2		1	1	1		1						1	2	6
30～35															0	0
36～41	1	1				2									1	3
42～47	1												1	1	1	1
48～53		1													0	1
54～59															0	0
60ヵ月以上	1	3	1												2	3
計	20	17	6	12	4	10	2	3	0	0	0	2	3	5	35	49

1976年から、DTIC による化学療法は 1977年から、中性子線照射は 1979年からその報告が見られた。

7. 治療成績

表 3 は、観察期期の記載のあった 84例の治療成績を病期別に示したものである。鼻副鼻腔悪性黒色腫の臨床病期は未だ定められていないので、UICC 第 3 版の皮膚悪性黒色腫の分類に準じて、次のように分類した。すなわち、Ia は、原発腫瘍が一側鼻副鼻腔粘膜に局限しているもの、Ib は、両側に進展したもの、骨、筋肉、皮膚、上咽頭に達したもの、II は、衛星転移 (satellite metastasis) のあるもの、所属リンパ節に転移を認めるもの、III は、所属リンパ節以外のリンパ節に転移を認めるもの、IV は、遠隔転移を認めるものとした。その結果は、表のごとく、Ia においてもその治療成績は極めて悪く、37例中 2年以上生存と記載のあったのは 11例、5年以上生存は 4例、2年以内死亡は 10例、5年以内死亡は 14例で、stage Ib, II, IV においては、25例中、2年以上生存と記載のあった例は 3例、2年以内死亡は 15例であった。表をもとにして、累積生存率を算定してみると、stage Ia の 2 年生存率は 50.3%、5 年生存率は 34.9%、全症例の 2 年生存率は 30.8%、5 年生存率は 16.4% であった。なお、累積生存率の算定には、観察期間が 1 年未満の生存例 20例が含まれており、報告時、既に、再発転移を来していた症例もあり、実際の生存率はさらに低いものと推定された。

IV 考 按

悪性黒色腫は世界的にその増加傾向が指摘されており⁵⁾、本邦においても、大角ら²⁾、石原ら⁶⁾ が近年の増加傾向を指摘している。米国の 1979 年の統計⁵⁾ では、その発生頻度は、白人が、人口 10 万 対 4.5 人、黒人が、人口 10 万 対 0.8 人となっており、本邦においては、大角らの 1970 年 3 月から 1976 年 7 月までの文献を検索した統計では、人口 10 万 対 0.383 人、石原の 1977 年のアンケート調査では、人口 10 万 対 0.3 人となっている。悪性黒色腫は、白人に比し日本人には少ないとされているが、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 8% 台²⁾ と、白人の 1% 前後¹⁷⁾⁸⁾ にくらべて、数倍の高率を示している。鼻副鼻腔悪性黒色腫の本邦報告例について、中村ら⁹⁾ は、1927 年から 1964 年までの 38 年間に 64 例集計しており、年平均発生数は 1.7 例となっているが、今回のわれわれの集計では、年平均 8.4 例と、中村らの集計の 5 倍弱を示し、集計方法の進

いを考慮に入れても、近年の増加傾向をうかがわせた。

鼻副鼻腔悪性黒色腫の発生部位は、中村ら、Holdcraft ら¹⁰⁾、われわれの集計ともに、鼻腔原発例は副鼻腔原発例の数倍多く認められ、細別すると、鼻中隔原発が最多で、続いて、中、下鼻甲介、中、下鼻道に多く認められた。鼻腔原発例の多い理由としては、鼻腔粘膜と副鼻腔粘膜とのメラノサイトの分布の違い、鼻腔粘膜の方が副鼻腔粘膜よりも紫外線その他の物理的、化学的刺激を受け易いことなどが考えられたが、これらと、悪性黒色腫発生との確実な因果関係は不明である。

鼻副鼻腔悪性黒色腫の左右別頻度については、中村らは、右側に多いと報告し、今回のわれわれの集計では左側に多く、一定の傾向はなかった。

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り、好発年齢は 50 代から 70 代で¹⁰⁾、われわれの集計でも同様であった。また、近年、70 代、80 代の高年齢層に増加傾向を認めた。

鼻副鼻腔悪性黒色腫の発生は、性別に大差はないという報告が多いが、男性に多いという報告や、女性に多いという報告もあり、われわれの集計では、男性にわずかに多いのみであった。

悪性黒色腫の最善の治療法は、早期に発見して、腫瘍周辺を広汎に切除し、所属リンパ節を郭清することであるが、鼻副鼻腔悪性黒色腫においては、その解剖学的構造から早期発見は難しく、切除範囲にも限界がある。放射線療法については、石原¹¹⁾は、速中性子線がもっとも効果が高いとしているが、それでも、腫瘍の消失は 21 例中 1 例のみであり、放射線療法単独で腫瘍を消失せしめることは困難で、外科療法との併用が望ましいとしている。化学療法として、現在、主に使用されるものは DTIC であり¹²⁾、Bellet ら¹³⁾ は、DTIC 単独療法によって、1,188 例中 278 例 (23.4%) に効果を認めたと報告している。最近、石原¹¹⁾ は、DTIC、ACNU、vincristine に、bleomycin または、pepleomycin を組み合わせた DAVP 療法を行い、今後期待のできる治療法であると報告している。免疫療法は、Morton ら¹⁴⁾ の BCG 投与の報告以来、悪性黒色腫の治療に際して、特に注目されている治療法で、各種の、主として非特異的免疫療法が試みられ、その有用性が報告されている。悪性黒色腫においては、患者自身の免疫学的抵抗性への配慮は、扁平上皮癌の症例におけるよりもはるかに重要視されている¹⁵⁾。免疫学的コントロールには、ほかに、凍結手術、インターフェロン療法等も試みられ、最近では、進展例

に対して、血漿交換療法を行って免疫抑制物質を排除し、免疫能を向上させる試みがなされている¹⁶⁾。これらの治療法の多くは、皮膚悪性黒色腫の治療法として開発されたものであるが、前述のごとく、随時、鼻副鼻腔悪性黒色腫の治療法にも取り入れられており、われわれも、これらの治療法を併用した、いわゆる集学的治療を試みている¹⁷⁾¹⁸⁾。

悪性黒色腫の治療において、粘膜原発の悪性黒色腫の予後は皮膚のそれよりも悪いとされており、Conley¹⁹⁾は、頭頸部原発の悪性黒色腫 566例の治療成績を分析し、皮膚原発例の5年治療率 (absolute cure rate) は27.8%であったのに対し、粘膜原発例のそれは8%であったと報告した。石原¹²⁾は、彼らの悪性黒色腫の治療成績を、stage Ia の5年生存率は94.2%、stage Ib, stage II, の5年生存率はそれぞれ38.9%、14.8%、stage III, stage IV の3年生存率はいずれも0%と報告しているが、鼻副鼻腔悪性黒色腫の5年生存率は、欧米においては6~16%と報告されており¹⁾、われわれの集計した治療成績も同様であった。

V ま と め

1965年から1981年までの17年間の本邦文献から渉猟した鼻副鼻腔悪性黒色腫 132例に、自験例 11例を加えた143例の統計的観察を行い、次のような結果を得た。

1. 年齢は、1歳から85歳にわたり、平均年齢は58.8歳であった。
2. 性別は、男：女=1.24：1と男性にわずかに多かった。
3. 年平均の発生頻度は8.4例で、近年、増加傾向を認めた。
4. 初発部位は、鼻腔：副鼻腔=6.4：1で、細別すると、鼻中隔、鼻甲介、鼻道の順に多かった。
5. 左右別頻度は、左：右=1.7：1であった。
6. リンパ節転移、または、遠隔転移は、96例中60例に認め、過半数は全身転移であった。
7. 予後は、皮膚等のそれよりもさらに不良で、治療成績の向上には、早期発見に加えて、広汎切除、凍結手術、化学療法、免疫療法、放射線療法等を合併した集学的治療が必要と考えられた。

参 考 文 献

- 1) Batsakis J G: Tumors of the head and neck. Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1976.

- 2) 大角 毅 清寺 真: 本邦における悪性黒色腫の統計的観察 (第2報) 皮膚臨床 19: 227-283, 1977.
- 3) 斎藤久樹 他: 鼻副鼻腔悪性黒色腫の6例 日耳鼻 80: 14-27, 1977.
- 4) 医学中央雑誌 202-398, 1965-1981.
- 5) Ariel I M: Malignant melanoma. Appleton-Century-Crofts, New York, 1981.
- 6) 石原和之: 悪性黒色腫 医薬の門社, 東京, 1979.
- 7) Moore E S and Martin H: Melanoma of the upper respiratory tract and oral cavity. Cancer 8: 1167-1176, 1955.
- 8) Allen A C and Spitz S: Malignant Melanoma; A clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. Cancer 6: 1-45, 1953.
- 9) 中村四郎 他: 鼻副鼻腔悪性黒色腫の1症例とその剖検所見 耳喉 39: 45-54, 1967.
- 10) Holdcraft J and Gallagher J C: Malignant melanomas of the nasal and paranasal sinus mucosa. Ann Otol 78: 5-20, 1969.
- 11) 石原和之: 悪性黒色腫 内科 49: 1379-1383, 1982.
- 12) 石原和之: 悪性黒色腫の化学療法 癌と化学療法 7: 747-755, 1980.
- 13) Bellet R E et al: Chemotherapy of malignant melanoma. Cancer Chemotherapy 3: 225-242, 1978.
- 14) Morton D L et al: Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma. Surgery 68: 158-164, 1970.
- 15) Harrison D F N: Malignant melanomata arising in the nasal mucous membrane. J Laryng Otol 90: 993-1005, 1976.
- 16) Israel L et al: Plasmapheresis in patients with disseminated cancer: Clinical results and correlation with changes in serum protein. Cancer 40: 3146-3154, 1977.
- 17) 斎藤久樹 他: 鼻副鼻腔悪性黒色腫のBCG療法 日耳鼻 83: 647-653, 1980.
- 18) 斎藤久樹 他: 鼻副鼻腔悪性黒色腫の集学的治療 癌と化学療法 9: 1555-1561, 1982.
- 19) Conley J and Hamaker R C: Melanoma of the head and neck. Laryngoscope 87: 760-764, 1977.

(原稿受付 昭和 57. 9. 6日)

別刷請求先 〒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