全身性血管炎を呈した外耳道悪性黒色腫症例

札幌医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：形浦昭克教授）

三部 重雄，小林 一豊，朝倉 光司，形浦 昭克

A CASE OF MALIGNANT MELANOMA IN THE EXTERNAL AUDITORY CANAL
FOLLOWED BY SYSTEMIC VASCULITISSHIGEO SAMBE, M. D., KAZUTOYO KOBAYASHI, M. D.,
KOJI ASAKURA, M. D. and AKIKATSU KATAURA, M. D.

Department of Otolaryngology, Sapporo Medical College, Sapporo

The malignant tumors of the ear are rare. Most of these are squamous cell carcinoma. We reported a 39-years-old woman of malignant melanoma in the right external auditory canal who suffered the generalized vasculitis during course.

After admission multiple coin lesions were revealed by a chest X-ray film which suspected pulmonary metastasis of melanoma, so a course of immunochemotherapy (Picibanyl, ACNU, DTIC and VCR) was given. The course after immunochemotherapy was improving satisfactory. The pulmonary lesions were getting better and general fatigability was lessened gradually. But on the 68th hospital day the patient experienced abdominal pain and bloody stool abruptly, and on the 80th hospital day the patient was died by DIC.

The autopsy revealed no melanoma cells in the any organs including the ear. But vasculitis was proven in the small intestine, colon, muscle, pulmonary tissues and also in the external auditory canal.

Key words: 悪性黒色腫，全身性血管炎A88—0455—21301

I はじめに

外耳道に悪性腫瘍が発生することは比較的稀であり，またその多くは扁平上皮由来である．今回，右外耳道に発生した悪性黒色腫症例で，その経過中に全身の血管炎を呈し，死に至った興味深い症例を剖検する機会を得たので，臨床経過とともに文献的考察を含めて報告した．

II 症 例

39歳，女性，教員

初診：昭和55年9月3日

主訴：右耳漏

昭和54年11月23日，右耳閉感出現したため某公立病院

耳鼻咽喉科を受診し，右外耳道後壁に黒色の腫瘤を指摘され，翌55年1月10日腫瘍摘出術を受けている．術後の化学療法および放射線治療については詳細は不明であるが，外来的にクレステン®の投与を受けていた．同年8月までは術後経過良好であったが，9月ごろから右耳漏が出現してきたため9月3日当科初診となった．

初診時右耳後部の開放術創内に壊死を伴った肉芽の発生がみられ，外耳道は狭小化し，鼓膜は全欠損しており，中耳腔は肉芽組織で充満していた．しかし，黒色の腫瘤は認められなかった．左耳，鼻腔および咽喉頭には異常所見が認められず，頸部リンパ節も触知されなかった．

頻回なる試験切除によっても炎症性肉芽のみであった

表 1 一般臨床検査成績

1. 末梢血			
赤血球	400万	杆球	2%
ヘマトクリット	35.5%	分葉球	70%
血色素	11.4g/dl	リンパ球	18%
白血球数	10400	単球	5%
		好酸球	5%
2. 血清蛋白分画			
総蛋白	7.9 g/dl		
Alb.	47.9%		
α_1	4.5%		
α_2	13.1%		
β	9.2%		
γ	25.3%		
3. 肝機能, 血清電解質, 一般尿検, 止血機能, 便潜血反応: 異常所見なし			
4. 血清反応その他			
CRP	5+,	ハプトプロビン	310 mg/dl
5. 耳細菌検査: 陰性			

ため、外来的に経過を観察していたが、昭和55年11月より右耳漏が増加、昭和56年5月ごろから鼻汁過多、鼻閉および左頬部痛が出現するようになり、同年10月26日突然右顔面神経麻痺が出現したため10月28日当科入院となった。

既往歴に21歳時の肺結核、24歳時の胆のう炎があり、鎮痛剤（薬品名不明）に対する薬剤過敏症の既往がある。家族歴には特記すべきことはなかった。

Ⅲ 入院後経過および治療

入院時現症: 右耳後部開放創には、外来時と同様の肉芽が充満し、 $\overline{8}$ / $\overline{8}$ 歯肉部に白苔と周囲に紅暈を伴った潰瘍の形成がみられ、強度の口内痛を伴っていた。その他左耳、鼻副鼻腔、咽喉頭には異常所見を認めなかった。また右顔面神経麻痺以外の他の脳神経症状はみられなかった。

一般臨床検査成績: 表1に示すごとく、末梢白血球数の増加、CRP 強陽性、 γ -グロブリンの増加がみられたが、その他肝、腎機能検査に異常を認めなかった。

免疫学的検査成績: 表2に示すごとく、免疫グロブリン IgA, IgG の増加、ANF 1+ がみられたが、皮膚テストは正常反応を示し、血中免疫複合体も正常値であ

表 2 免疫学的検査成績

1. 免疫グロブリン			
IgA	534mg/dl		
IgM	146	"	
IgG	2440	"	
C3	94	"	
C4	54	"	
2. 自己抗体			
RA	±	CHA	×8
PB	×14	ANF	1+
抗マイクログロブリン抗体			(-)
抗サイログロブリン抗体			(-)
クームス試験	直接		(-)
	間接		(-)
3. 皮膚テスト			
PPD	18×15mm		
SKSD	15×11mm		
Candida	5×5 mm		
PHA	5×5/24×20mm		
MUMPS	13×11mm		
4. 血中免疫複合体			
	2.8 μ AHG E _q /ml (正常 3.0以下)		

り、他の自己抗体も検出されなかった。

X線、CT 所見: 側頭骨側面断層写真(図1)にて顔面神経管垂直部の陰影が不鮮明であり、顔面神経の障害部位と考えられた。また耳小骨陰影も明瞭ではなかった。側頭骨 CT (図2) では断層写真と同様に中耳～乳突洞は空洞化しており、耳小骨は認められず、中頭蓋窩底の稀薄化がみられた。その他鼻・副鼻腔、咽喉頭および胸部X線写真上は異常所見はみられなかった。

その他の検査成績: 聴力検査では右側は聾、左側正常であり、骨、肝シンチグラムでも異常所見は認められなかった。

治療および経過 (図3): 入院時より微熱 (37~38°C) および全身倦怠感が強くみられ、また右耳痛および耳漏も高度であった。第10病日ごろから高熱、また第15病日ごろからは両膝関節痛、咳嗽および前胸部痛出現し、軟口蓋にも歯肉部と同様の潰瘍性病変が出現するようになった。胸部X線写真 (図4) において両側上肺野を中心に多発性の結節状陰影が認められ、肺転移と考えられた。

発熱は抗生物質に反応せず持続するため、副腎皮質ステロイドホルモン（プレドニン®）を 20mg/日 から投与し、下熱した時点で、Picibanyl による免疫療法と DTIC, ACNU, VCR による化学療法を開始した¹⁾。

歯肉軟口蓋部の潰瘍に対してファンギーソン®による含嗽を行ったところ著明に改善した。図 3 に示した免疫化学療法 1 クール終了後、全身状態も著明に改善、小康状態を保っていたが、第 68 病日ごろから下痢、下血を伴う腹痛が出現、その後腹部全体の膨隆が出現、腹部 X 線写真にてイレウス像を認めたため当院第 1 外科にて試験開腹を行ったところ回盲末端部より約 30cm にわたって回腸側に多数の小潰瘍性病変 および小隆起性病変を認め、これを切除し、人工肛門を右下腹部に造設した。第 79 病日目になり、突然大量の消化管出血が出現し、DIC 状態となり翌第 80 病日目に死亡した。

Ⅳ 病理組織学的所見

右外耳道の原発巣は当科初診時にはすでにみられなかったが、前病院において摘出した腫瘍組織における H.E. 染色では（図 5）、外耳道皮膚真皮内の 毛のう周辺にメラニン色素を含んだ大小の腫瘍細胞が散在性に、また一部には集積してみられたが、異型度は高度ではないものと考えられた。

剖検時、小腸は全長にわたり、内腔粘膜面に出血を伴ったびらん、小潰瘍性病変を呈し、結腸にも同様の変化がみられ、さらに胃には大きな潰瘍性病変を認めた。組織学的には小潰瘍に接して、周囲に炎症性細胞浸潤を伴った肥厚した血管像がみられ（図 6）、血管炎の像と考えられ、消化管出血はこのような類似の病変から由来したものと考えられた。肺は両側とも出血巣を伴った肺炎像を呈していたが、胸部 X 線写真上みられた結節状の陰影に一致する部位には黒色の腫瘍は認められず、灰白色の結節がみられ、H.E. 染色ではエオジンに濃染する均一の無構造の結節状を呈しており周囲に多核球、単核球の細胞浸潤がみられた。悪性黒色腫細胞は認められなかった。同部位の Elastica Van Gieson 染色では、弾性線維の肥厚した血管像がみられ、これも血管炎と考えられた（図 7）。外耳道、乳突洞術創には表面に軽度出血を伴った肉芽組織で充満しており、この肉芽組織内にも血管炎の像が認められた（図 8）。その他 腹部筋組織（図 7）、腎、卵巣および脾臓にも同様の血管炎が存在しており、全身にわたって血管炎が存在したものと考えられた。またいずれの部位においても剖検時には悪性黒色腫

図 1 右側頭骨側面断層
顔面神経管垂直部において骨破壊像が認められる。

図 2 頭部 CT，中耳腔～乳突部の空洞化
および中耳蓋窩底の希薄化が認められる。

図3 入院後経過および治療

CET: Cephalantin.

LCM: Lincomycin.

DKB: Dibekacin.

TP: Thiamphenicol.

FOM: Fosfomycin.

VCR: Vincristin.

DTIC: Dimethyl-Triazeno-Imidazole-Carboxamide.

ACNU: Amino-Chloroethyl-Nitrous-Urea.

図4 胸部X線写真

両側上肺野に結節状の陰影が認められたが(左図), 免疫化学療法により著明に改善した(右図)。

細胞は認められなかった。

V 考 按

聴器に発生する悪性黒色腫は本邦では極めて稀であ

る。六角ら²⁾の統計によれば、頭頸部皮膚原発の悪性黒色腫は、昭和36年3月から昭和51年7月までの総悪性黒色腫報告例957例のうち49例、5.1%であるが、特に聴器についての記載はみられない。隠明寺ら³⁾の昭和39年

図 6 小腸（回腸）にみられた潰瘍性病変と血管炎を示す。出血はこのような潰瘍病変からと考えられた。

← 図 5 外耳道にみられた腫瘤の病理組織
メラニン色素を含んだ腫瘍細胞が毛の周囲に認められる。

図 7

左側：腹部筋組織にみられた血管炎

右側：肺にみられた結節の Elastica Van Gieson 染色

図 8 外耳道にみられた肉芽組織内の血管炎

までの聴器を含む側頭骨悪性腫瘍 187例の統計的観察によれば、わずかに耳介に発生した2例のみである。しかし欧米においては聴器原発の悪性黒色腫の発生は本邦に比して多く、Batsaki¹⁾によれば頭頸部領域（粘膜を除く）悪性黒色腫のうち13.1%が聴器由来であるとされ、また Conley²⁾の175例の粘膜原発も含む頭頸部悪性黒色腫の集計でも10.3%が聴器由来であるとされている。

血管炎は血管の炎症と壊死を特徴とする臨床的および病理学的双方を包含した概念であり、これを分類すると表3にみられるように分けることができる³⁾。耳鼻咽喉科領域でよく知られているのは Wegener's granulomatosis であり、頻度は少ないが、注意すべきものとして Allergic angiitis and granulomatosis (Churg-Strauss Variant)⁷⁾、Temporal arteritis がある。前者は気管支喘息、全身の血管炎および末梢血中の好酸球の増加を三主徴とする疾患であり、その多くの症例に鼻閉を主とする鼻症状の合併がみられる。後者は頭頸部の動脈、ことに側頭動脈の内膜の断裂、単核球および巨細胞の浸潤を特徴とし、罹患血管の支配領域の激烈なる疼痛を呈し、眼動脈の場合、突然の失明に至るのが特徴とされる。

悪性腫瘍に伴う血管炎は大別すると

- 1) Systemic necrotizing Vasculitis
- 2) Granulomatous Vasculitis
- 3) Hypersensitivity Vasculitis および
- 4) Other systemic vasculitis associated with neoplasmas に分類される。

Systemic necrotizing vasculitis は Hairly cell leukemia に合併することが多く⁸⁾、その臨床症状は古典的な Polyarteritis nodosa (PAN) と変わることがなく、また Hairly cell leukemia も血管炎合併例と非合併例と

表 3 血管炎の分類（文献6）より引用）

1. Polyarteritis nodosa group of systemic necrotizing vasculitis.
  - A. Classic polyarteritis nodosa
  - B. Allergic angiitis and granulomatosis (Churg-Strauss variant)
  - C. Systemic necrotizing vasculitis. "Overlap syndrome"
2. Hypersensitivity vasculitis
  - A. Serum sickness and serum sickness-like reactions
  - B. Henock-Schönlein purpura
  - C. Vasculitis associated with certain connective tissue disorders
  - D. Vasculitis associated with other primary disorders
3. Wegener's granulomatosis
4. Lymphomatoid granulomatosis
5. Giant cell arteritis
  - A. Temporal arteritis
  - B. Takayasu's arteritis
6. Mucocutaneous lymph node syndrome
7. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease)
8. Behcet's disease
9. Central nervous system vasculitis
10. Vasculitis associated with malignancies
  - A. Polyarteritis associated with malignancies
  - B. Granulomatous angiitis of the central nervous system associated with Hodgkin's disease
  - C. Hypersensitivity vasculitis
  - D. Others
11. Miscellaneous
  - A. Cogan's syndrome
  - B. Erythema nodosum
  - C. Eales's disease
  - D. Erythema elevatum diutinum
  - E. Others

の間では特徴的変化はみられない。しかしその大部分に脾臓摘出後1年以内に PAN が発症していることが興味をもたれている。またこの群に属するものとして軀幹背部に生じた悪性黒色腫に合併した systemic necrotizing vasculitis (Churg-Strauss variant) の症例が Cupps ら⁹⁾により報告されている。今回の我々の症例もこの群に属するものと考えられる。Granulomatous

vasculitis はホジキン病に合併することがあり¹⁰⁾, 中枢神経系の血管病変を主体とし, その多くが Varicella zoster virus の感染が認められており, ウイルス粒子は証明されていないが, 原因として重要な役割をはたしているものと考えられている. また興味あることは, ホジキン病の軽快とともに血管炎の症状も軽快していることである. Hypersensitivity vasculitis はホジキン病, 悪性リンパ腫および多発性骨髄腫に合併することがあり¹¹⁾, 腫瘍自体が発見される前に発症することが多いとされている. その他の血管炎として, 四肢末梢の動脈炎によるレイノー現象を呈する場合¹²⁾, 栄養血管の血管炎による神経炎を呈した場合などの報告がみられている.

血管炎の発生病理については不明な点が多いが, 現在のところ免疫学的機序が最も考えられ, なかでも免疫複合体病としての発生機序がその主流を占めているように思われる¹³⁾. すなわち, 何らかの原因により生じた大量の抗原に対して可溶性の免疫複合体が血中に形成され, 網内系にて処理されない複合体が血管壁に沈着し, 血小板または好塩基球由来の vasoactive amines により血管壁の透過性が亢進し, 併せて活性化された補体による chemotactic factor により遊走してきた多核球由来の lysosomal enzyme により血管障害性が生ずるとするものである. また他に細胞性免疫の関与も考えられており, 感作リンパ球由来の lymphokine により macrophage の遊走が生じ, これにより放出された lysosomal enzyme により血管障害性が生ずるとされるものである.

悪性腫瘍患者の血中免疫複合体は高値を呈することが多いことが知られており, 合併する血管炎の発生機序として, 腫瘍関連抗原の血中への放出または腫瘍による網内系に対するブロック作用による免疫複合体の処理機序の障害によるものが考えられている.

悪性黒色腫と血管炎の合併例についての報告は稀であり, Cupps⁷⁾ らによる1例のみであり, 本邦ではその報告例はみられない.

今回我々の経験した症例は血中免疫複合体が $2.8\mu\text{g AHC}_{\text{Eq}}/\text{ml}$ (正常 $3.0\mu\text{g AHC}_{\text{Eq}}/\text{ml}$ 以下) と高値を呈してはいなかったが, 病理組織学的所見により全身性の血管炎が証明されており, 悪性黒色腫と血管炎と間の密接な関連性については必ずしも断定し得ないが, その臨床経過の推移から, 相互に何らかの因果関係があるものと推察された.

V 結 論

39歳女性に発生した右外耳道悪性黒色腫の治療経過において生じた血管炎により死に至った症例の剖検結果について, その臨床経過とともに報告し併せて, 悪性腫瘍と血管炎の関連性について文献的に考察し, 悪性黒色腫と血管炎との間に何らかの関連性があるものと推測された.

参 考 文 献

- 1) 小林一豊 三部重雄 大野猛三 他: 鼻腔および歯肉に発生した悪性黒色腫症例 — 主として DTIC および Me-CCNU 併用療法について 耳鼻臨床 71: 1499-1507, 1978.
- 2) 六角 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) 隠明寺 覚 吉見充徳 夏堀光太郎 他: 聴器悪性腫瘍の4例 本邦文献上の同疾患 187例の集計的観察 耳展 7: 206-217, 1964.
- 4) Batsakis JG: Melanomas (Cutaneous and Mucosal) of the Head and neck. Tumors of the Head and Neck. The Williams and Wilkins Company. 431-447, 1979.
- 5) Conley JJ and Pack GT: Melanoma of the External Ear. Cancer 21: 226-233, 1968.
- 6) Cupps TR and Fauci AS: Vasculitis and Neoplasia. Adv Internal Med 27: 116-122, 1982.
- 7) Olsen KD, Meel III HB and Deremee RA: Nasal Manifestations of Allergic Granulomatosis and Angiitis (Churg Strauss Syndrome). Otolaryngol Head and Neck Surg 88: 85-89, 1980.
- 8) Golomb HM, Catovsky D and Glode DW: Hairly Cell Leukemia. A Clinical Review Based on 71 Cases. Ann Internal Med 89: 677-683, 1978.
- 9) Cupps TR and Fauci AS: Neoplasm and Systemic Vasculitis: A Case Report. Arthritis Rheum 25: 475-477, 1982.
- 10) Nurick S, Blackwood W and Mair WGP: Giant Cell Granulomatous Angiitis of the Central Nervous System. Brain 95: 133-142, 1972.
- 11) Sams WM Jr, Harville DD and Winkelmann RK: Necrotizing Vasculitis Associated with Lethal Reticuloendothelial Diseases. Br J Derm 80:

- 555-560, 1966.
- 12) Friedmann SA, Bienenstock H and Richter IH: Malignancy and Arteriopathy. A Report of Two Cases. *Angiology* 20: 136-142, 1969.
- 13) Fauci AS: The Spectrum of Vasculitis. Clinical, Pathology, Immunologic and Therapeutic Considerations. *Ann Internal Med* 89: 660-676, 1979.

稿を終えるにあたり、御指導御教授いただいた本大学
膚科学教室助教授神保孝一先生、衛生短期大学部教授筒
井完先生、ならびに、病理学第2教室講師水無瀬昂先生
に深謝いたします、また病理組織標本を御提供いただい
た市立旭川病院神田誠博士に感謝いたします。

(原稿受付 昭和 59. 9. 3日)

別刷請求先 〒 060 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学耳鼻咽喉科学教室 三部 重雄