頭頸部領域の粘膜悪性黒色腫症例

横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：佃 守教授）

持 松 いづみ, 佃 守, 栗 原 美 樹, 榎 本 浩 幸
陰 里 ゆうみ, 加賀田 博 子, 河 合 敏, 周 莉 新

CASE REPORTS OF MUCOSAL MELANOMA OF THE HEAD AND NECK

IZUMI MOCHIMATSU, M.D., MAMORU TSUKUDA, M.D., MIKI KURIHARA, M.D.
HIROYUKI ENOMOTO, M.D., YUUMI KAGESATO, M.D., SATOSHI KAWAI, M.D.
and ZHOU LI XIN,

Department of Otorhinolaryngology, Yokohama City University, School of Medicine, Yokohama

Twelve patients with mucosal melanoma in the head and neck were treated at Yokohama city University from 1975 to 1994.

The sex distribution was 5 male and 7 female, and the age ranged from 40 to 79 year-old. The highest number of patients were in their sixties. In 10 cases tumors arose in the nasal cavity, in one case in the maxillary sinus and in the other case in the oral cavity.

The treatment modality for this tumor consisted of various combination therapies including surgery, radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy. Combination chemotherapy consisting of dimethyltriazeno imidazole carboxamide (DTIC, Dacarbazine), amino methyl pyrimidinyl methyl chlorethyl nitrosourea hydrochloride (ACNU) and vincristine (VCR). Cisplatin (CDDP) was recently used for cases where other chemotherapy was not effective. Surgical treatment in the initial therapy was performed in 8 patients. In three of these 8 cases, the surgical margin was positive. One of them was dead after 9 months, another dead with complication after 1 year and the other survived free of any tumor.

Immunotherapy using OK-432, interleukin-2, LAK therapy and low dose CPM was effective for some patients.

The 5-year survival rate was 44%. Patients with surgical treatments in the initial therapy had longer survival than those without surgical treatments.

Key words: mucosal melanoma, head and neck,
treatment and prognosis

A 99—0552—91399

はじめに

頭頸部悪性黒色腫, 特に粘膜原発の悪性黒色腫の予後は不良で, 5年生存率は11~26%^{1)~7)}と報告されている。またその発生頻度は低く, 1施設での症例数が少ないため, 治療法の確立の難しい腫瘍の一つである。われわれは1975年から1994年までの20年間に当教室において12例の粘膜原発悪性黒色腫を経験し, 臨床的検

討とともに若干の文献的考察を行ったので報告する。

対象及び結果

1. 対象

対象は1975年から1994年までの20年間に当教室を初診し, 入院治療をした粘膜悪性黒色腫症例で男性5例, 女性7例の計12例である(表1)。年齢分布は40歳から

表1 症 例

症 例	性	年 齢	初診までの期間 (M)	主 訴	初 発 部 位	Stage*
1	F	51	6	鼻内腫瘍	左鼻腔	I
2	F	78	10	鼻出血	右鼻腔	I
3	F	53	6	鼻出血	右鼻腔	I
4	M	48	0.5	鼻 閉	左鼻腔	I
5	F	79	0.5	鼻出血	右鼻腔	II
6	M	54	4	鼻出血	左鼻腔	I
7	M	73	6	頸部腫瘍	口 蓋	III
8	M	53	0.5	鼻出血	左鼻腔	II
9	F	45	1	歯 痛	左上顎洞	I
10	M	67	7	鼻出血	右鼻腔	I
11	F	68	1.5	鼻 閉	左鼻腔	I
12	F	40	3	鼻出血	左鼻腔	I

* Ballantyne の Staging に準じて分類

図1 年齢と性別

79歳に及び、平均は59歳であった(図1)。発生部位は鼻腔が10例で、上顎洞および口蓋が各1例ずつであった(表1)。

主訴は鼻腔が多いため鼻の症状が多いが、その中で特に鼻出血が目立った(表1)。受診までの期間は全例1年以内であった(表1)。

病期分類は Ballantyne⁹⁾ の提唱した頭頸部3段階の分類を使用した。この分類によると Stage I が最も

多く9例であった(表1)。

2. 治療

初回治療において手術を施行したのは8例でこのうち5例は化学療法と免疫療法を組み合わせた。そのうち1例は放射線の腔内照射も加えた。手術を施行しなかった4例の内訳は、合併症のためが2例、頸部転移があり en block の切除不能と考えた1例、肺転移例1例であった(表2)。

表2 初回治療

手術＋化学療法＋放射線＋免疫療法	1
手術＋化学療法＋免疫療法	4
手術＋放射線＋免疫療法	1
手術＋免疫療法	2
化学療法＋放射線＋免疫療法	1
化学療法＋免疫療法	1
免疫療法のみ	2

表3 化学療法

DTIC＋ACNU＋VCR	3
DTIC＋ACNU＋VCR＋CDDP	3
CDDP＋THP－ADM＋CPM	1

表4 免疫療法

BCG	3
OK432	3
IL－2＋LAK	2
OK432＋LAK	1
IL－2＋OK432＋LAK	1
BCG＋PSK	1
BCG＋PSK＋OK432	1

化学療法の内容は dimethyltriazeno imidazole carboxamide (DTIC, Dacarbazine), amino methyl pyrimidinyl methyl chlorethyl nitrosourea hydrochloride (ACNU), vincristine (VCR) を組み合わせたいわゆる DAV 療法を基本とし、最近はこれに cisplatin (CDDP) を組み合わせている (表3)。1例は当初腺癌疑いのため CDDP, Aclasinomycin, Cyclophosphamide の多剤併用化学療法を施行した。

免疫療法は全例に施行した。1984年以前は BCG を用いていたが、それ以降は OK-432 を使用し、場合により interleukin-2 (IL-2) で活性化した自己リンパ球の移入、いわゆる lymphokine activated killer (LAK) 細胞の移入も組み合わせている (表4)。

3. 結果

手術は8例に施行し、サージカルマージンは肉眼的に最低10mmは確保した。このうちサージカルマージン陰性であったのは5例であった。これらの予後は症例10と11の2例は再発なく生存、症例3は1年後に再発したが手術と放射線で13年間再発を見なかった。しかしその後再発、初診より17年後の現在担癌状態であ

るが生存中である。症例1はやはり1年後に再発、その後数回の手術を経て初診より17年後に死亡した。症例4は初診より36週で来院せず予後は不明であるが、この時点では再発は認められなかった。一方サージカルマージン陽性の3例は1例 (症例5) が9カ月で死亡し、他の1例 (症例9) は脳梗塞で1年後に死亡した。残りの1例 (症例12) は現在肉眼的な腫瘍は認められず免疫療法で経過観察中である。

化学療法を施行した8例のうち1例は手術後なので評価不能であった。残りの7例は放射線後施行した1例のほかはすべて no change (NC) であった。

放射線治療は3例に施行したが、1例は術前に34Gy 行い手術標本は no neoplasm であった。他の1例は効果なく、またもう1例は術後の腔内照射である。

免疫療法は単独投与の症例がないので判定不能であるが、症例8は化学療法では効果が見られなかったが、IL-2, OK432 の全身ならびに局所投与と低量の Cyclophosphamide (CPM, 300mg/m², 1/M), LAK 療法で30カ月の生存を得た (表5)。

Kaplan-Mayer 法での生存5年生存率は44%であった (図2)。

考 察

本邦における悪性黒色腫の発生頻度は欧米の白人に比較すると低いと考えられている⁵⁾⁷⁾。しかし頭頸部の悪性黒色腫の頻度に限ってみると欧米での全悪性黒色腫の15～33%⁹⁾¹⁰⁾ に対し、本邦の報告では33～56%¹¹⁾¹²⁾ とその占める割合が逆に高くなっている。さらに頭頸部粘膜悪性黒色腫は本邦では頭頸部悪性黒色腫の35～48%¹¹⁾ を占めるのに対し欧米では2.7～7.6%⁹⁾ とその割合が日本の方がはるかに高い。すなわち白根¹³⁾ も指摘するように頭頸部に発生する悪性黒色腫は欧米ではほとんどが皮膚に発生するのに対し、本邦では1/3から半分近くが粘膜に発生していると推察される。

発症年齢は60歳代にピークがあるとの報告が多く、次に50歳代が続く、この年齢層で半分以上を占める¹¹⁾¹⁰⁾。性比は1:1¹⁴⁾ から2:1¹⁾ でやや男性に多いと考えられている⁵⁾。

発生部位別にみると Conley¹⁾ は口腔が50%、ついで鼻・副鼻腔が35%を占めると報告しているが、耳鼻咽喉科医の報告ではむしろ鼻・副鼻腔発生率が高いようである⁶⁾¹³⁾。小村⁵⁾ らは両者でほとんど差がなかったと報告している。鼻・副鼻腔のなかでは鼻腔が3/4を占め、

表5 初回治療後経過

症 例	手 術		化学療法			放射線		免疫療法		予後（生存月数） （死因）	
	手術名		種類		効果						
1	①	上顎部分切除	—					②	BCG	死亡（208） （脳転移）	
2									BCG, OK432, PSK	死亡（6） （肺転移）	
3	②	上顎部分切除	—			①	リニアック (34Gy)	*	OK432	再発生存（210）	
4	①	上顎部分切除	—	②	DAV			③	BCG, PSK	不明（36）	
5	②	上顎部分切除	+					①	BCG（全身・局所）	死亡（9） （肺転移）	
6				②	DAV	PR	①	テレコバルト (50Gy)	③	BCG	死亡（11） （肺転移）
7									IL-2, LAK	死亡（2） （肺転移）	
8				①	DAV+CDDP	NC		②	IL-2, OK432, CPM, LAK（全身・局所）	死亡（30） （肺転移）	
9	②	上顎部分切除	—	①	CAP	NC	③	腔内（30Gy） （術後）	*	OK432	死亡（12） （脳梗塞）
10	②	上顎部分切除	—	①	DAV+CDDP	NC			*	OK432	無再発生存（24）
11	②	上顎部分切除	—	①	DAV	NC			*	OK432, ③LAK	無再発生存（23）
12	②	上顎部分切除	+	①	DAV+CDDP	NC			*	OK432, ③LAK	無再発生存（19）

①, ②, ③: 治療順位, *: 同時併用

図2 生存曲線（Kaplan-Meier 法）

主訴は鼻腔の場合は鼻閉・鼻出血が多数例で見られている⁵⁾¹³⁾¹⁴⁾。

悪性黒色腫の治療は冒頭にも述べたように確立されたものがなく、それぞれの施設が試行錯誤しているのが現状である。基本的には手術可能な症例に対しては手術を主治療とする施設が多い。Conley¹⁾は口腔・鼻腔・咽頭の粘膜悪性黒色腫78例の治療経験から、鼻腔原発の腫瘍には側壁であれば患側の4洞すべての粘膜を、中央にあれば両側の洞粘膜すべてを除去すべきであると主張している。これはこの腫瘍が multi centric origin であるとの考えに基づいている。Freedman¹⁵⁾もなるべく多くの粘膜を除去すべきとの考えを述べている。今回の症例の中にも、手術標本でマージン陰性や手術標本に腫瘍細胞の見られなかった症例でも再発しており、手術に際しては十分な粘膜除去が必要であり、注意深い追跡が必要と考えられた。また Lee¹⁴⁾はこの疾患は局所のコントロールが重要であり、局所再発によって転移が誘発され、サルベージ手術を中心とした再発後の治療成績は悪く、初回治療でのしっかりした局所コントロールの重要性を指摘している。今回の検討でも手術が可能で、手術が行えた症例の予後が良いとの結果であった。

この疾患に対して化学療法剤と免疫療法剤を組み合わせた治療が手術に次いで用いられている。特に転移などによって手術が不可能な例では免疫・化学療法が主となる。しかし今回の検討でも有効な化学療法は見いだせず、今後の課題といえる。また免疫療法は IL-2 の局所または全身投与と抗腫瘍性エフェクター細胞の移入で¹⁶⁾有効例が認められた。この抗腫瘍性エフェクター細胞にサイトカインなどの遺伝子を組み込む治療法もこの疾患では検討されつつある。今後さらに症例を重ねて検討したいと考えている。

放射線治療は手術との併用（おもに術後強化療法として）および手術不能例に施行しているものが多い。単独での有効例は期待できないが、最近 Kingdom¹⁷⁾らは術後照射により無病期間と予後を向上出来たと報告している。

近年抗エストロジェン剤で乳癌の治療薬として広く使われている Tamoxifen と化学療法剤の併用療法が注目されている。これについては1984年に Del Prete¹⁸⁾らが BCNU, CDDP, DTIC との組み合わせで20人の転移性悪性黒色腫で奏効率55%と報告し、さらに1989年に McClay¹⁹⁾が奏効率51%と報告をして以来注目されるに至った。Tamoxifen は estrogen receptor を

表出していない腫瘍にも効果を認め、さらに組み合わせる化学療法剤と相乗効果を示すというものである。また最近では化学療法と Tamoxifen さらに免疫療法剤を重ねたレジメが考案されている²⁰⁾。しかし奏効率は40~50%と高いが副作用が強く、無病期間が短いため決定的な治療法としては確立されていないのが現状である。

すなわち頭頸部粘膜悪性黒色腫の治療においては現時点では単独治療で有効なものには乏しく、小村⁶⁾も指摘するように拡大手術を主体とし放射線、化学療法、免疫療法を加えた集学的治療が必要と考えられた。

ま と め

1975年から1994年の20年間に12例の頭頸部粘膜悪性黒色腫の治療を行った。これらを検討した結果次のような知見を得た。

1. 20年に12例の頭頸部粘膜悪性黒色腫を経験した。
2. 性差はやや女性に多く、年齢のピークは50歳代であった。
3. 原発部位は鼻腔が大部分を占め、主訴は鼻出血が多かった。
4. 有効な化学療法は見いだせなかった。
5. 免疫療法の効果は単独では判定できなかったが、LAK 療法で延命を認めた症例があった。
6. 5年生存率は44%であった。
7. 予後は手術施行例の方が良好であった。
8. 頭頸部粘膜悪性黒色腫の治療においては現時点では単独治療は有効なものには乏しく、拡大手術を主体とし放射線、化学療法、免疫療法を加えた集学的治療が必要と考えられた。

文 献

- 1) Conley JJ: Melanomas of the Mucous Membrane of the Head and Neck. Laryngoscope 98: 1248-1254, 1989.
- 2) Eneroth CM, Lundberg C: Mucosal malignant melanomas of the head and neck with special reference to cases having a prolonged clinical course. Acta Otolaryngol 80: 452-458, 1975.
- 3) Shah JP, Huvos AG, Strong EW: Mucosal Melanomas of the Head and Neck. Am J Surg 134: 531-535, 1977.
- 4) Berthelen A, Andersen AP, Jensen TS, Hansen HS: Melanomas of the Mucosa in the Oral Cavity and

- the upper respiratory Passeiges. *Cancer* 54: 907-912, 1984.
- 5) 小村 健, 武宮三三, 嶋田文之, 嶋田耿子, 小野 勇, 内田正興, 谷川 譲, 松浦 鎮, 竹生田勝次: 頭頸部粘膜原発悪性黒色腫の臨床統計的観察. *癌の臨床* 32: 1511-1518, 1986.
 - 6) 斉藤久樹, 朴沢二郎, 山上美情子: 本邦における鼻副鼻腔悪性黒色腫報告例の検討. *日耳鼻* 86: 139-143, 1983.
 - 7) 酒井俊一, 伊東真人, 兵 行和, 吉田淳一, 佐々木良三: 頭頸部粘膜に発生した悪性黒色腫30例. *耳鼻臨床* 78: 2799-2812, 1985.
 - 8) Ballantyne AJ: Malignant Melanoma of the Skin of the Head and Neck. *The American Journal of Surgery* 120: 425-431, 1970.
 - 9) Batsakis JG, Regezi JA, Solomon AR, Rice DH: The Pathology Of Head and Neck Tumors: Mucosal Melanomas, Part 13. *Head and Neck Surg* 4: 404-412, 1982.
 - 10) 中久木和也, 加藤雅典, 草野五男, 三井 洋, 森川謙三, 坂倉康夫: 口腔原発悪性黒色腫一症例と臨床病理学的考察一. *耳鼻臨床* 70: 953-969, 1977.
 - 11) 久木田 淳, 上野賢一, 池田重雄, 森 俊二, 伊藤裕喜: 悪性黒色腫の臨床. *皮膚科の臨床* 3: 519-528, 1961.
 - 12) 森 亘: 日本人における悪性黒色腫. *癌の臨床* 17: 245-246, 1971.
 - 13) 白根 誠, 高野 明, 大屋耕子, 夜陣紘治, 原田康夫: 鼻副鼻腔・口腔粘膜に原発下悪性黒色腫9症例の統計的観察. *耳喉* 58: 417-422, 1986.
 - 14) Lee SP, Shimizu KT, Tran LM, Juillard G, Calcaterra TC: Mucosal Melanoma of Head and Neck: The Impact of Local Control on Survival. *Laryngoscope* 104:121-126, 1994.
 - 15) Freedmann HM, DeSanto LW, Devine KD, Weiland LH, Minn R: Malignant Melanoma of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. *Arch Otolaryngol* 97: 322-325, 1973.
 - 16) Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, Solomon D, Topalianm SL, et al: Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma, a preliminary report. *N Eng J Med* 319: 1676-1680, 1988.
 - 17) Kingdom TT, Kaplan MJ: Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *HEAD & NECK* 17: 184-189, 1995.
 - 18) Del Prete SA, Maurer LH, O'Donnell J, Forcier RJ, LeMarbre P: Combination chemotherapy with cisplatin, carmustin, dacarbazine and tamoxifen in metastatic melanoma. *Cancer Treat Rep* 68: 1403-1405, 1984.
 - 19) McClay EF, Mastrangelo MJ, Sprandio JD, Bellet RE, Berd D: The importance of tamoxifen to a cisplatin containing regimen in the treatment of metastatic melanoma. *Cancer* 63: 1292-1295, 1989.
 - 20) Atkins MB, O'Boyle KR, Sosman JA, Weiss GR, Margolin KA et al: Multiinstitutional Phase II Trial of Intensive Combination Chemoimmunotherapy for Metastatic Melanoma. *J of Clinical Oncology* 12: 1553-1560. 1994.
-
- (1995年11月8日受稿 1996年1月11日受理)
別刷請求先 〒236 横浜市金沢区福浦3-9
横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室 持松いづみ

A 99-0552-91399

日耳鼻

頭頸部領域の粘膜悪性黒色腫症例

持松いづみ・田 守・栗原美樹・榎本浩幸
陰里ゆうみ・加賀田博子・河合 敏・岡 莉新
(横浜市大)

1975年から1994年までの20年間に12例の頭頸部粘膜悪性黒色腫を経験した。

性差はやや女性に多く、年齢のピークは50歳代であった。原発部位は鼻腔が大部分を占め、主訴は鼻出血が多かった。化学療法単独での効果は認められなかった。免疫療法は単独での効果判定は困難であったが、LAK療法で延命をみた症例があった。5年生存率は44%であった。予後は手術施行例の方が良好であった。治療においては現時点では単独治療は有効なものには乏しく、拡大手術を主体とし放射線、化学療法、免疫療法を加えた集学的治療が必要と考えられた。

A 99-0533-32811

日耳鼻

アレルギー性鼻炎下鼻甲粘膜における神経ペプチドの分布：部位による相違と下甲化学剥手術による効果

山本一博 (北里大)

アレルギー性鼻炎症例の下鼻甲粘膜における神経ペプチドの分布と、それが下甲化学剥手術により受ける形態学的変化を免疫組織化学的に検討した。アレルギー性鼻炎症例群において、SP陽性線維とVIP陽性線維はアレルギー性鼻炎症発現に対して第一の反応部位と考えられる下鼻甲前方に多く認められた。またアレルギー性鼻炎の治療方法の一つである80W/V%トリクロロール酢酸塗布はこれらの神経線維を変性させ感受性の低下を惹起して神経反射をもととする症状の軽減をもたらす方法と考えた。

A 99-0558-23090

日耳鼻

縦断的研究による聴力閾値の加齢変化

小野雄一 (北里大)

加齢による聴力の悪化を個人の聴力閾値の追跡により検討した。35歳以上、387名の人間ドック受診者について男女別、周波数別に急速相(1年間に20dB以上の悪化)への移行直前の聴力分布を検討した。男女差はなく、8kHzは30dB付近と60dB、4kHz以下は30dB付近に集中を認めた。また35歳以上を5歳ごとに年齢群に分け各年齢群で急速相を示した人の割合を検討した。急速相へ移行する人は37歳群でも認められ、その割合は年齢とともに徐々に増加し、57～67歳群で一定となり、72歳群では減少した。以上より加齢による難聴の急速悪化は年齢には関与せず、30dBと60dB付近の聴力に達すると生じると結論した。

A 99-0544-91561

日耳鼻

単純ヘルペスウイルスによる顔面神経麻痺マウスにおけるウイルス動態と免疫的背景

羽藤直人 (愛媛大)

ヘルペスのモデル動物として作製した単純ヘルペス1型(HSV-1)の初感染による顔面神経麻痺モデルに対し、ウイルスの感染動態と麻痺発症への免疫の関与を検討した。マウスの週齢別検討で顔面神経麻痺発症率と抗体価に差がみられたことから、免疫能が顔面神経麻痺の発症に関与していると推測された。PCRによるHSV-1感染動態の結果から、麻痺発症にはHSV-1の顔面神経への感染が必須であると考えられた。免疫移行の結果と考え合わせると、blood-nerve barrierの存在により神経内にウイルス感染が成立すれば末梢免疫には麻痺抑制効果がなく、麻痺発症機序としてHSV-1による顔面神経の直接障害が示唆された。