鼻副鼻腔悪性黒色腫に対する凍結手術と 免疫療法の経験

前山 拓夫・大山 勝・勝田 兼司
大野 郁夫・柳井谷 巧

Combined Treatment with Cryosurgery and Immunotherapy for Malignant Melanoma Originating in the Nose and Paranasal Sinus.

Takuo Maeyama, Masaru Ohyama, Kenji Katsuda,
Ikuo Ohno and Takumi Yanaidani
(Kagoshima Univ.)

Two patients with primary malignant melanoma originating in the nose and paranasal sinus were treated with combined cryosurgery and immunotherapy using a new immunopotentiator consisting of the cell-wall skeleton of *Nocardia rubra* (N-CWS).

The first was a 45 year old man with complaints of left nasal obstruction and nasal discharge. Initially, BCG immunotherapy by local injection to the nasal tumor was carried out, but following the second injection, the patient went into a state of shock. The combined treatment with cryosurgery and immunotherapy using N-CWS was then begun.

One month after the treatment, the nasal tumor was reduced considerably, and almost disappeared in two months. There are no signs of metastasis or local recurrence.

The second case was a 71 year old woman who complained of swelling and pain in the left upper jaw. She had been given ^{60}Co irradiation, but it was not effective.

The same combined therapy mentioned above was begun, but she was discharged three weeks later as she and her family rejected further therapy.

There is no evidence of metastasis of the tumor in this patient 8 months after the treatment. Thus, the combined therapy with cryosurgery and immunotherapy using N-CWS, a new immunopotentiator, shows promise for either operable or inoperable patients with a malignant melanoma in the upper respiratory tract.

I 緒 言

鼻副鼻腔原発の悪性黒色腫は比較的稀である⁶⁾⁹⁾²⁰⁾。また、本腫瘍の生物学的態度が特異であることもあって、まだ一定の治療方針は確立されていないのが現況である。我々は最近、鼻副鼻腔悪性黒色腫2症例に対して、凍結手術と、*Nocardia rubra* cell-wall skeleton (N-CWS) による免

疫療法との併用療法を試みた結果, かなり満足すべき成績が得られたので, 臨床経過の概要を述べるとともに, 若干の文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

症例 1, 49歳, 男性, 会社員。

初診: 1978年 9月12日

主訴: 左鼻閉および鼻漏

既往歴および家族歴: 特記すべきことはない。

現病歴: 1978年 5月頃より, 左鼻閉, 左暗褐色鼻漏を認め, 次第に増強するので某医を受診し, 左鼻腔腫瘍を指摘されて当科に紹介された。同年 9月12日に当科外来にて腫瘍の試験切除を行ない, 病理組織学的に悪性黒色腫と診断されたので, 10月 3日に当科に入院した。

入院時所見: 全身所見としては体格中等度, 栄養良, 視診にて貧血や黄疸等の所見はない。胸腹部の理学的所見は正常, 頸部リンパ節は触知しない。血圧112/84mmHg, 脈拍78/分, 一般血液検査では, 白血球5,000/mm³, 赤血球552万/mm³, 血色素17.0g/dl, ヘマトクリット50.0%, 血液生化学検査では, T. P. 9.0g/dl, A/G 1.67, GOT 36, GPT 46, LDH 220, Urea-N 15.9, コレステロール 235 とそれらすべてが正常値を示した。その他, 尿検査, 血清蛋白分画は正常。血清梅毒検査, Hb 抗原は陰性。胸部単純X線検査, 心電図検査, 肺機能検査においても異常を認めなかった。

局所所見: 鼻鏡所見では, 左鼻腔は暗褐色の腫瘍で充満しており, 易出血性で, 一部白苔の付着が認められた(図1)。後鼻鏡検査では, 両側の後鼻孔に暗褐色の腫瘍を認め, 鼻中隔後端付近にびまん性の暗褐色の色素沈着が認められた。鼻部断層X線写真では, 左鼻腔に腫瘍陰影を認める以外は異常所見はなかった(図2)。他臓器における本腫瘍病巣の有無について, 外科, 脳神経外科, 放射線科, 眼科など各科の精査を受けた。しかし, 食道ならびに胃透視, 注腸透視, 眼科検査, CTスキャン, ⁶⁷Ga-citrate シンチなど諸検査成績では異常所見を認め

なかった。

組織学的所見: HE染色にて, 紡錘型の腫瘍細胞がびまん性に増殖し, 各所に褐色の胞体内色素を含有する所見が観察される(図3)。電顕所見では, 核細胞質比の増大, 核膜の大きな湾入, ミトコンドリアの膨化ないしは一部に空胞化, メラノゾームや細顆粒状類円形のプレメラノゾームを認める(図4~6)。

治療経過: 図7にみる如く, 入院時よりクレスチン 1日4.0gとエスキノン1.0mgによる化

図1 症例1: 入院時鼻鏡所見

図2 症例1: 入院時鼻部断層X線像

図3 症例1：病理組織像（HE染色）

学療法を先行し、これにBCG生菌を使った免疫療法を併用することにした。治療に使用したBCGは、日本ビーシージー製造株式会社製造のものである。ツ反の結果は $20 \times 36\text{mm}$ で陽性であった。53年10月31日に第1回目の投与、すなわち、BCG10mgを生理食塩液約0.5mlに溶解し、腫瘍内に数ヶ所に分けて注射した。注射後 38°C 台の発熱が翌日の昼頃まで持続したが、全

身状態に著変はなく、同日夜には下熱した。なお、副作用の発現を防止する目的で、BCG局注を行う1週間前より、あらかじめアスピリンと抗ヒスタミン剤の投与を行っていた³⁴⁾。注射3日目頃より、腫瘍に一部粒状の脱落がみられるようになった。初回のBCG投与より10日目に、前回と同様の方法にてBCG腫瘍内局注を行ったところ、夕方より悪感と $39^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ 台の高熱、嘔吐、下痢などが出現し、血圧 $66/44\text{mm Hg}$ 、脈拍120/分とpreshock状態に陥った。直ちに血管確保を試み、ステロイド剤大量投与などの救急処置を施こして一命をとりとめた。しかし、白血球減少($1,600 \sim 2,000/\text{mm}^3$)、貧血、肝障害などをきたしたため、化学療法を全面的に中止し、輸血などの治療を行ない、全身状態の回復に努めた。その結果、約1ヶ月後には貧血および肝障害は改善し、白血球数も $4,000/\text{mm}^3$ 台に回復したので、12月13日より ^{60}Co 遠隔照射

図4 症例1：電顕所見

図5 症例1：電顕所見

を開始した。54年2月1日に総線量 6,000 rads を終了したが、腫瘍の縮小効果はみられなかった。このように治療法に行きづまり、困惑していた折、Immunopotentiator である N-CWS を入手することが出来たので、さっそく試用した。初回および2週目100 μ g, 3週目 200 μ g, 4週目から6週目まで各々 500 μ g, 以後2週間に1回の割で 500 μ g の腫瘍内局注を行ない、これと平行して、週に1回の割で鼻腔腫瘍部の凍結手術を行った。凍結装置は Cryosurgery System CE-2 (Frigitronics) を用い、プローベの温度 -160°C で約3分間凍結した。治療開始2週目頃より腫瘍は壊死脱落傾向をしめし、1ヶ月目頃には腫瘍の著明な縮小を、そして2ヶ月後には遂に鼻腔内腫瘍は肉眼的にはほとんど認められなくなり(図8)、鼻咽腔部の腫瘍も著しい縮小をしめた。CT スキャンにて

も、上顎洞、篩骨洞ともに異常所見を認めず、凍結手術による左下鼻甲介、中鼻甲介の縮小および鼻中隔穿孔をみるのみであった(図9)。また、全身症状も極めて良好であったので、一応退院後、外来にて通院加療を行うことにした。治療全経過を通じて、BCG療法でみられたショック症状は一度もみられなかった。末梢血中リンパ球の Tcell, Bcell 百分率も、病像の経過と平行して、おおよそ正常範囲に移行している(図7)。現在までのところ、他臓器への転移は認められない。

症例2, 71歳, 女性, 無職。

初診: 1978年12月2日

主訴: 左頬部腫脹および頬部痛

既往歴: 左白内障の手術を受ける。

家族歴: 特記すべきことはない。

現病歴: 1978年10月末頃より、左頬部腫脹と

図6 症例1：電顕所見

図7 症例1の経過

図 8 症例 1: 入院 6 ヶ月後の鼻鏡所見

図 9 症例 1: 入院 6 ヶ月後の CT 像

頬部痛に気づいていたが放置していた。11月末に左歯肉部の疼痛を来し、某病院耳鼻科を経て当科に紹介された。上顎悪性腫瘍を疑い、12月11日に、いわゆる三者併用療法を予定して左上顎洞試験開放を行った。病理組織学的には低分化型の癌腫ということであったので ^{60}Co 遠隔照射を施行した。しかしその後、病理組織学的に再検討した結果、最終的に悪性黒色腫と診断された。

入院時所見：全身所見としては、体格中等度、栄養状態やや不良、眼瞼結膜に軽度の貧血を認める。胸腹部の理学的所見は正常、頸部リンパ節は触知しない。血圧 180/88mmHg, 脈拍 66/分、白血球 3,400/mm³, 赤血球 426万/mm³, 血色素 9.2g/dl, ヘマトクリット 37.0%とやや貧血を認める。血液生化学検査では、T. P. 7.0 g/dl, A/G 1.67, GOT 15, GPT 7, LDH 342, Urea-N 11.2, コレステロール 145 とすべて正常値をしめした。尿検査や血清蛋白分画は正常。血清梅毒検査, Hb 抗原ともに陰性。胸部単純 X 線検査, 心電図検査, 肺機能検査等

には異常を認めない。また、外科、放射線科、皮膚科、眼科における精査ではそれぞれ本腫瘍を疑わしめる所見は指摘されなかった。

局所所見：鼻鏡検査にて、左下鼻甲介の軽度腫脹を認めたが、その他とくに異常を認めなかった。鼻部断層 X 線写真では、左上顎洞から篩骨洞にかけて腫瘍陰影が認められ、一部に骨欠損像が証明された (図10)。

組織学的所見：HE染色にて、類円形の腫瘍細胞のびまん性増殖と一部胞巣状を呈し、前症例と同様に、胞体内に褐色色素を含有している (図11)。

治療経過：図12にみるが如く、入院前より外来通院にて ^{60}Co 遠隔照射を開始し、54年1月

図 10 症例 2: 入院時鼻部断層 X 線像

図 11 症例 2: 病理組織像 (HE 染色)

図12 症例2の経過

9日入院後も引続き継続し、総線量 8,000 rads を照射した。また、入院後上顎洞内壊死組織の清掃を行った。同年2月より、症例1と同様に凍結手術と N-CWS 腫瘍内局注の併用療法を開始した。投与方法および頻度は症例1と同様である。しかし患者が異常なまでに神経質で、治療開始後、左眼痛や視力障害を頑固に訴え、治療に非協力的となったため、十分な効果をあげられないまま、患者および家族の希望で退院した。その後、地方の関連病院で経過観察を行っているが、腫瘍は退院時より幾分増大傾向が窺える。末梢血中のリンパ球の Tcell, Bcell 百分率も入院中に比して、Tcell の占める割合が低下している。最近の鼻部断層 X 線写真で

図13 症例2：退院1ヶ月後の鼻部断層X線像

図14 症例2：退院1ヶ月後のCT像

は、左上顎洞内側上方から篩骨洞にかけて腫瘍陰影を認めており(図13)、CT スキャンにて左鼻腔、上顎洞から側頭骨底(頭蓋外)まで腫瘍の進展を認めている(図14)。しかし現在までのところ、他臓器への転移の兆候は認められない。

III 考

1) 病理組織像について

悪性黒色腫はメラノサイト(メラニン産生細胞)から発生した悪性腫瘍である。メラノサイトは発生初期に神経稜(neural crest)から出た細胞が遊走して全身の皮膚、その他の部位に迷入し、メラニン産生能を発現すると言われ、

按

Du Shane は、両生類の神経胚から神経稜を切除すると、それに対応する一定の体部の皮膚が白くなることを報告している¹⁾²⁾。このように、腫瘍発生の母細胞が明らかになるにおよび、現在、病理組織学的特徴と臨床的問題との対応を中心に、多くの人々の興味と注目を惹いてい

る。その一つは、発生学的に、メラニン顆粒の生成過程と腫瘍細胞や、原発巣としての組織学的特徴の問題であり、他の一つは、細胞形態と生物学的活性の違いないしは臨床経過との関連の問題等が挙げられよう。ただ、悪性黒色腫の光顕的組織像、とくに **amelanotic type** は、他の悪性腫瘍のそれと類似していることもあって、特殊染色を施さねば正確な診断の困難であることが少なくない。そのため、臨床診断がとくに遅れたり、訂正されることもしばしばである²⁰⁾。事実、我々の症例2においても、当初は低分化型の癌腫と診断されている。また、組織学的特徴の一つとして、被覆粘膜上皮と腫瘍組織との間の **junctional changes** を証明することが、原発巣であるか否かの判定に重要であるとされている⁶⁾⁷⁾⁹⁾。しかし、我々の症例ではこのような所見は認められなかったが、それは恐らく、試切標本の採取部位によると思われる。かつ他の臓器に腫瘍の発生をみないことから、鼻副鼻腔原発と考えるのが最も妥当と思われる。ところで、悪性黒色腫の組織学的分類は幾つかなされているが²¹⁾²⁹⁾、久木田ら¹¹⁾によると、腫瘍細胞は組織学的にはほぼ2つの主なる型に分類可能という。すなわち第一は骸子型の細胞よりなるものである。これは大小不同、円形又は多面体で、水泡性の核を持ち、細かいクロマチン網および多くの核小体含有している。原形質は明るく、時に巨大細胞を呈することがあり、メラニン顆粒の含有量は種々であるという。もう一つの型は、紡錘型の細胞からなり、原形質は少なく、骸子型細胞に比して暗く見え、これらは索状に配列することが多い。この型は一般にメラニン顆粒の含有量は少ない。また、この型は概して予後が良好であるとされている³⁰⁾。我々の症例の場合、治療効果の点も併わせ考え、症例1は後者に、一方症例2は前者の範疇に属すべきものと思われる。この他に骸子型と紡錘型細胞が混在している型もある。電顕所見では、一般に核細胞質比の増大、深く切れこんだ輪郭を示す核膜を認め、核小体も大きく、電

子密度の高いクロマチンがみられる。ミトコンドリアは膨化ないし一部空胞化を示し、電子密度の高い、メラノゾームやプレメラノゾームが原形質内に散見される。しかしこれらの所見からは、腫瘍の生物学的活性の違いについての明快な解答は与えられていない。ただ興味あるのは、メラニン色素の生成過程が分子レベルで明らかにされつつあることであろう。一般に、光顕で一拮してメラニン顆粒と呼ばれたものは、電顕的には、成熟して大きさと電子密度を増したメラノゾームに相当する。光顕または裸眼でも黒くみえるのは、メラニン色素の光の吸収と屈折によるが、電顕的にもメラニン蛋白は電子密度が大で、写真では黒くみえる。すなわち、電顕像で黒くみえるものほど、光顕でも黒くみえ、成熟の進んだものと考えられている⁴⁴⁾。そして橋本は⁴⁴⁾電顕的にメラニン成熟の過程を4段階に分類している。すなわち、**stage I**、限界膜で囲まれたスペースの中に、不定形なモヤモヤとした物質が集積し始める。**stage II**、周期的な横紋を示す何枚かの葉状構造が作られる。**stage III**、葉状構造の上に電子密度の大きいメラニンが沈着する。**stage IV**、メラニン沈着によりこれら基質の構造が不明瞭となる。そして、これら生成過程の **stage I ~ III** をプレメラノゾーム、**stage IV**をメラノゾームと呼んでいる。**stage III**のプレメラノゾームは円形から類円形を、**stage IV**のメラノゾームは紡錘形をしているのが普通であるという。

2) 臨床統計

発生頻度：鼻副鼻腔悪性黒色腫の全悪性黒色腫に占める割合は、Moore ら⁸⁾の1,546例中9例(0.5%)、Allen ら⁶⁾の934例中10例(1.1%)、本邦では吉田ら³²⁾の403例中29例(7.2%)、大角ら³²⁾の501例中37例(7.4%)と報告されており、本邦において有意に多いことが判る。また、鼻副鼻腔悪性腫瘍に占める悪性黒色腫の割合は、Holdcrabft ら²⁰⁾の1,029例中37例(3.6%)、本邦では酒井ら³⁷⁾の908例中11例(1.2%)、鳥山ら¹⁴⁾の244例中9例(3.6%)、

島田³⁸⁾の244例中9例(3.6%), 山際ら³⁹⁾の205例中4例(2.0%), 斉藤⁴¹⁾らの245例中6例(2.4%), 小池ら⁴³⁾の360例中8例(2.2%)と報告している. 当教室では1969年1月より1979年5月までの10年間に87例の鼻副鼻腔悪性腫瘍中, 本腫瘍は3例(3.4%)であり, 過去の報告例とも併わせ考え, その頻度はほぼ1~3%台である. また, 鼻副鼻腔についての発生部位別頻度をみると, 鼻中隔および鼻腔からの発生が多い³¹⁾⁸⁾¹⁷⁾³⁸⁾. このように, 本来メラニン顆粒が存在する嗅粘膜部における発生が稀で, メラニン顆粒が存在しないと考えられている部位に多発している. その原因については, 十分明らかでないが, 胎生期におけるメラノサイトの迷入や, 生後ある期間外界からの各種の刺激を受けることに起因するものであろう. 極めて興味ある問題である.

好発年齢と性別頻度: 鼻副鼻腔悪性黒色腫は50~70歳台に好発する²⁰⁾. 性差については, ほとんどないという一派と³⁾⁹⁾²⁰⁾, 男性に多いという報告¹³⁾¹⁶⁾²⁷⁾とがあいなかばしている. この点, 一般に悪性黒色腫が明らかに男性に多発する傾向がみられるとの報告に背馳している³²⁾.

臨床症状: 1側性鼻閉と鼻出血が圧倒的に多く, その他に外鼻変形, 腫脹, 鼻汁過多, 頭痛知覚異常を訴える. また, 腫瘍の進行程度や方向により, 頬部腫脹, 眼球突出なども出現することがある. 一般に疼痛が少ないのが特徴で, このため受診が遅れることが稀でない. 腫瘍は易出血性で, 暗褐色ポリープ状, カリフラワー状などを呈し, ときに淡褐色の *amelanotic type* がみられる. また, 過去に鼻茸摘除術の既往がある者が少なからずあることは注目すべきである³⁾²⁰⁾⁴¹⁾.

予後: 鼻副鼻腔悪性黒色腫の5年生存率は, Ravid ら²⁹⁾によれば, 117例中7例(6%), Holdcraft ら²⁰⁾は226例中24例(11%)と不良である. また, 粘膜に発生する悪性黒色腫は, 皮膚原発のものより予後不良である. しかし中には長期生存するものもある⁴⁾¹⁶⁾³⁸⁾⁴²⁾.

治療: 悪性黒色腫に対する治療法としては, 現在のところこれといったものはなく, 他の悪性腫瘍と同様, 手術療法, 放射線療法, 化学療法が行われている. なかでも近年注目されてきたのは免疫療法であろう. 悪性黒色腫は放射線に対して感受性が低く, 一般にその効果は少ないとされている³⁷⁾. 我々の2症例においても卓効を認めなかった. しかし文献的には有効例の報告もあり¹³⁾¹⁵⁾¹⁹⁾, なかでも, クロールプロマジンを用いて, その放射線増感作用を利用した成績は興味深い²²⁾. 手術療法では, 早期の, 正常組織を含めた腫瘍の広範囲の切除と, 所属リンパ節の予防的廓清を行うことで良好な結果を得ているとされているが⁵⁾⁸⁾¹³⁾²³⁾²⁴⁾³⁸⁾, 我々の症例のように, 解剖学的構築が複雑で, かつ腫瘍の浸潤が広汎な例では, 手術の適応外とならざるをえない. 化学療法としては, 1970年の国際メラノーマ研究会におけるセミナーにて, BCNU + Vincristine + Imidazole Carboxamide (DTIC) の三者併用療法で, 64例中17例(27%), また Hydroxyurea を用いた232例中57例(24%)に効果が認められたと報告されている²⁵⁾. しかし, 神経障害などの副作用も強く, 使用にあたっては十分な注意が必要なことはいうまでもない. その他, Krementz の報告した局所灌流療法などがあるが, 頭頸部領域での成績はあまり芳しくない. ところで, 悪性黒色腫に対する免疫療法は, Morton ら²⁶⁾の報告により一躍人々の注目をあびるようになった. それは, 悪性黒色腫が他の癌腫に比べて抗原性が強く, 黒色腫細胞に対する細胞性特異抗体(抗メラノーマ抗体)の存在することが明らかになったことに始まる. そして, まれに本疾患で自然治癒のみられることがあることや¹⁰⁾⁴¹⁾, 進行例においては, 本抗体の検出率が低下している事実等も明らかにされ, 腫瘍免疫の問題を提起する有力な手掛りとなった. BCGに腫瘍発育抑制効果のあることが分ってきたのは1960年頃からであるが, BCG免疫療法として実際の臨床の場で広く行なわれだしたのは1970年代に入ってから

らである。BCGの腫瘍内局注により、腫瘍特異抗原に対する細胞性免疫能を高めると同時に、非特異的に細胞性免疫能を高めたり、非特異的な局所における活性化マクロファージによる腫瘍組織破壊を促すなどの作用が発現し、多くの免疫療法の中でも比較的その臨床効果が認められている。しかし同時に、BCG療法は重篤な副作用を併発することがあり³⁴⁾、また、BCGによる感染の危険性も秘められている。その後、BCGの抗腫瘍作用の主要成分が、菌の細胞壁に存することが分り、BCGの有効成分を残し、生菌としての危険性をとり除いた物質の精製に成功した⁴⁰⁾。これがBCG cell-wall skeleton (BCG-CWS) と呼称されるものである。東ら³⁶⁾は、さらに優秀な免疫アジュバントの検索に努め、BCG-CWSより強い免疫増強作用を有し、BCGやその他の結核菌と交叉性のない *Nocardia rubra* cell-wall skeleton (N-CWS) を見出した。このものはアナフィラキシーショック等の副作用が殆んどなく、かつ、ツベルクリン陽性率の高い人々には極めて有用な物質である。その本体は *nocardiomycolic acid-arabinogalactan-mucopeptide* の3つの成分の複合体といわれている。加えて、*Nocardia rubra* は放線菌科に属し、非病原性で、合成あるいは天然の培地で容易に培養できるという利点があるので、大量生産の可能性もある。さらに、もう一つの新しい療法として、Cooper¹²⁾ により臨床的に広く用いられるようになった凍結手術が挙げられる。これは従来の

外科的手術にない幾つかの長所をもっている。それらをまとめると次のようになる³³⁾。①術中、術後の出血、疼痛、浮腫、炎症性反応が少ない。②腫瘍塊を縮小し、閉塞症状を除く。③瘢痕を残しにくく、術後の変形や機能障害が少ない。④腫瘍細胞の播種を防ぐ。⑤安全（老人や全身状態の悪い場合にも）、また、感染創に対しても実施可能。⑥自己免疫反応による残存腫瘍や遠隔転移の制御。このうち⑥については凍結による変性蛋白が抗原となり、抗体を生じると考えられ、*cryo-immunology*¹⁸⁾、*cryo-immunotherapy* として注目されている。Ab-lin ら²⁸⁾ は前立腺癌の凍結術後、肺転移や脊椎、骨盤などの骨転移、左鎖骨上窩リンパ節転移等が消失した数例を報告しており、また田中ら³¹⁾も、縦隔内に浸潤していた、摘出不能の巨大な甲状腺癌で、腫瘍の部分的凍結後、急速に腫瘍の縮小を認め、他覚的症状の著しい改善をみて社会復帰した症例を報告している。我々の症例においても、1例については、凍結手術が、N-CWS による免疫増強効果と相まって、腫瘍の著しい縮小効果をしめし、また、2例とも他臓器への転移の兆候が認められないなど、かなりみるべき効果が挙げられている。とくに、N-CWS は多少の局所痛を除き、忌むべき副作用がみられず、かつBCG使用不能例に対しても広く用いられるので、凍結手術や化学療法を併用することにより、悪性黒色腫に対する新しい治療法として、将来大いに期待される。

IV 結 語

鼻副鼻腔悪性黒色腫の2症例に対して、凍結手術とN-CWSの腫瘍内局注との併用療法を行い、1例については著明な腫瘍縮小効果が認められた。また、2症例いづれにおいても、現在までのところ、他臓器への転移の兆候は全く認められていない。これらの成績は、凍結手術自身による腫瘍減量効果とともに、*cryo-immunotherapy* およびN-CWSの免疫増強作用の相乗効果により、強力な腫瘍増殖抑制および縮小効果が得られたことを推察せしめた。

稿を終るにあたり、N-CWSの入手および使用にあたり、御尽力、御配慮下さいました、大阪大学医学部第三内科教授山村雄一先生、同助手小倉剛先生および大阪回生病院耳鼻咽喉科酒井俊一先生に深謝致します。本論文の要旨は第3回頭頸部腫瘍学会総会において発表した。

文

献

- 1) Shane, G. P. du : An experimental study of the origin of pigment cells in amphibia. J. exp. Zool. 72 : 1~31, 1935.
- 2) Shane, G.P. du : The embryology of vertebrate pigment cells. I. Amphibia Quart. Rev. Biol. 18 : 109~127, 1943.
- 3) Grace, C. C. : Malignant melanoma of the nasal mucosa. Arch. Otolaryng. 46 : 195~210. 1947.
- 4) 宮本正明 : 長き経過をとれる鼻腔 黒色 肉腫 の 1 例. 耳鼻臨床 43 : 164~167, 1950.
- 5) Schoolman, H. G. et al. : Malignant melanoma of the nose and sinuses. Ann. Otol. 59 : 124~140, 1950.
- 6) Allen, A. C. and Spitz, S. : Malignant melanoma ; A clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. Cancer 6 : 1~45, 1953.
- 7) Greene, G. W. et al. : Primary malignant melanoma of the oral mucosa. Oral Surg. 6 : 1435~1443, 1953.
- 8) Moore, E. S. et al. : Melanoma of the upper respiratory tract and oral cavity. Cancer 8 : 1167~1176, 1955.
- 9) Ravid, J. M. and Esteves, J. B. : Malignant melanoma of the nose and paranasal sinuses and juvenile melanoma of the nose. Arch. Otolaryng. 72 : 431~444, 1960.
- 10) Sumner, W. C. and Foraker, A. G. : Spontaneous regression of human melanoma. Clinical and experimental studies. Cancer 13 : 79~81, 1960.
- 11) 久木田淳, 他 : 悪性黒色腫の臨床. 皮膚臨床 3 : 519~528, 1961.
- 12) Cooper, I. S. : Cryogenic surgery of the basal ganglia. JAMA 181 : 600~604, 1962.
- 13) Conley, J. J. and Pack, G. T. : Melanoma of the head and neck. Surg., Gynec. and Obst. 116 : 15~28, 1963.
- 14) 鳥山稔, 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.
- 15) Crone, R. P. : Malignant amelanotic melanomas of the nasal septum and maxillary sinus. Laryngoscope 76 : 1826~1833, 1966.
- 16) Catlin, D. : Mucosal melanomas of the head and neck. Amer. J. Roentg. 99 : 809~816, 1967.
- 17) 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 33 : 45~54, 1967.
- 18) Shulman, S. et al. : Cryo-Immunology, A method of immunization to autologous tissue. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 124 : 658~661, 1967.
- 19) 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.
- 20) Holdcraft, J. and Gallagher, J. C. : Malignant melanoma of the nasal and paranasal sinus mucosa. Ann. Otol. 78 : 5~20, 1969.
- 21) Clark, W. H. et al. : The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res. 29 : 705~726, 1969.
- 22) 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.
- 23) Goldsmith, H. S. et al. : Prognostic significance of lymph node dissection in the treatment of malignant melanoma. Cancer 26 : 606~609, 1970.
- 24) 来間数雄, 他 : 鼻腔悪性黒色腫の 1 例. 耳喉 42 : 945~949, 1970.
- 25) 三浦健, 他 : 悪性黒色腫——国際メラノーマ研究グループのセミナーから——. 癌の臨床 16 : 1064~1070, 1970.
- 26) Morton, D. L. et al. : Immunological factors with influence response to immunotherapy in melanoma. Surgery 68 : 158~164, 1970.
- 27) 神崎仁, 他 : 鼻腔, 口腔悪性黒色腫の 4 症例. 耳喉 43 : 447~454, 1971.
- 28) Ablin, R. J. et al. : Prospects for cryoimmunotherapy in cases of metastasizing carcinoma of the prostate. Cryobiology 8 : 271~279, 1971.
- 29) 金杉和男, 他 : 悪性黒色腫, 43 症例. 癌の臨床 18 : 380~388, 1972.

- 30) 石原和之, 他: 悪性黒色腫43例の経験. 皮膚臨床 14: 405~412, 1972.
- 31) 田中茂男: Cryosurgery の経験. 外科診療 14: 899~907, 1972.
- 32) 大角毅, 他: 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.
- 33) 田中茂男, 他: 癌の Cryosurgery. 外科診療 15: 1070~1080, 1973.
- 34) Morton, L. D. et al.: BCG immunotherapy of malignant melanoma —Summary of seven-year experience—. Ann. Surg. 180: 635~643, 1974.
- 35) 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.
- 36) Azuma, I. et al.: Antitumor activity of cell-wall skeletons and peptidoglycolipids of mycobacteria and related microorganismus in mice and rabbits. Gann. 65: 493~505, 1974.
- 37) 酒井俊一, 他: 鼻・副鼻腔悪性腫瘍 908例の観察 耳鼻 21: 859~884, 1975.
- 38) 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.
- 39) 山際幹和, 他: 鼻・副鼻腔悪性腫瘍の臨床的観察 —当教室20年間の集計— 日耳鼻 79: 1347~1356, 1976.
- 40) 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.
- 41) 斉藤久樹, 他: 鼻・副鼻腔悪性黒色腫の6例. 日耳鼻 80: 1338~1351, 1977.
- 42) 川堀真一, 他: 長い経過をとった鼻腔悪性黒色腫 —電子顕微鏡的観察— 耳鼻臨床 70: 297~307, 1977.
- 43) 小池聰之, 他: 耳鼻科領域における皮膚外悪性黒色腫の8例. 耳鼻臨床 71: 459~466, 1978.
- 44) 橋本健: 皮膚の電頭のみかた. P69~88, 金原出版, 東京, 1979.
- 原稿到着: 昭和54年 8 月13日
別刷請求先: 前山拓夫
〒890 鹿児島市宇宿町1208番地の1
鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室