良好な経過をとった硬口蓋悪性黒色腫

山根 辰生・西岡 慶子・内藤 好宏
井口 郁雄・杉浦 友昭・増田 游

Malignant Melanoma of the Hard Palate Mucosa ; A Case Report with Good Response to Laser, Chemo-, and Immuno Therapy

Tatsuo Yamane, Keiko Nishioka, Yoshihiro Naito,
Ikuo Inokuchi, Tomoaki Sugiura and Yu Masuda
(Okayama University)

A patient with primary malignant melanoma of the mucosa of the hard palate was treated with repeated Laser surgery and combination chemotherapy and immuno-chemotherapy. Laser surgery, other treatments and cytologic diagnosis are discussed. There has been no recurrence of the tumor during the 3 years since the last treatment.

Key words: malignant melanoma, hard palate mucosa, laser surgery, cytologic diagnosis

緒 言

口腔原発悪性黒色腫の予後は極めて不良とされているが、細胞学的診断を併せ用いた早期診断と、レーザー手術、免疫療法、化学療法など、各々の特性を有効に生かした総合的治療を行うことにより、初診から約8年経過した現在も健在な一症例を経験したので、これを報告する。

症 例

1) 症例 : 51歳, 女性.

患者は初診約2年前から硬口蓋の黒色色素沈着に気付いていたが、約2カ月前から同部に硬い食物があたると痛みを感じるようになり、昭和56年1月に当科を受診した。

初診時硬口蓋部に径約3 cmの境界明瞭、表面は乳頭状の黒色腫瘤を認めた(図1)。頸部リンパ節は触知せず遠隔転移も認めなかった。

2) 細胞学的診断

初診時、擦過による細胞診によりメラニン顆粒の豊富な悪性細胞像や相互封入(図2-矢印)、多核、核内にエオジン好性の大きな核小体を認める悪性細胞(図3)があり、悪性黒色腫の診断を得た。

図1 硬口蓋部悪性黒色腫

3) 病理組織学的診断

紡錘形を示す腫瘍細胞とその胞体の中にあるびまん性の黒褐色に染まった豊富なメラニン顆粒, 核内空胞などが認められ悪性黒色腫の診断を得た(図4).

4) 経過と治療

直ちにレーザーによる摘出術を行ったが, そ

れは全経過を通じて5回行われた. 図5に若干の安全域を含めて摘出された初回切除時(昭和56年3月)の腫瘍を示した. 図6は摘出後の状態である.

初回レーザー手術後Nocardia-CWS局注(200 μ g 月1回)とピシバニール®皮下注(漸増後5KE週3回)を行ったが, 約1カ月後の昭

図2 メラニン顆粒の豊富な悪性黒色腫細胞像(↑: 相互封入)($\times 1000$, Papanicolaou)

図4 悪性黒色腫の病理組織像
上: $\times 100$, HE 下: $\times 600$, HE

図3 核内にエオジン好性の大きな核小体を持つ悪性細胞($\times 600$, Papanicolaou)

図5 初回手術時に摘出された腫瘍

和56年4月に、左上顎犬歯の舌側歯根部に黒色素沈着を来したため2回目のレーザー手術を施行した。また化学療法として5-FuのほかDTIC, ACNU, VCRによる多剤併用療法を行った。約半年後の昭和56年10月に左上顎門歯の歯肉部に再び色素沈着を来したため3回目のレーザー手術を行った。生検の病理学的診断は悪性黒色腫であったので昭和56年11月に再び4回目のレーザー手術を行い、左上顎門歯の抜歯と周囲組織を切除した。昭和57年6月、再び左上顎門歯に色素沈着を来したため5回目のレーザー手術を行い、抜歯5本と硬口蓋部の骨膜が露出するまでレーザー照射をすると共に化学療法として、DTIC (200 mg×5), ACNU (100 mg), VCR (1 mg) を1クール投与した。なおこの時

の切除材料には病理学的に悪性像は認められなかった。

術後はNocardia-CWS投与を継続し経過を観察していたが、昭和58年10月、左耳下部から顎下部にかけて腫脹を来しリンパ節転移が疑われたため同年12月、機能保存頸部郭清術を行った。その時に得られたリンパ節の病理診断は「悪性黒色腫の顎部リンパ節転移(アメラノティック)」であった。また化学療法を併用した。術後約3年間ピンバニール®5 KE 週1回を単独使用し経過観察中であるが、その後現在まで再発はなく、健在である。なお本症例における治療経過を図7に示した。また全経過を通じて適宜、PPDとSuPS皮内テストを行ったが結果はすべて陽性であった。

考 察

1. 診 断

悪性黒色腫に対する頻回な生検は播腫の危険性が高い。そのために最小の侵襲で試料が得られる細胞診による診断は有用なことが多い。また悪性黒色腫の細胞像が特徴的であるため、生検による診断に劣らない正確な診断が可能である¹⁾。一般に口腔内悪性黒色腫症例の30%は発症の2, 3カ月から数年以前より、口腔内に色素沈着がみられ、これの悪性変化検索のために徹底した生検が必要と言われている²⁾が、細胞

図6 レーザー手術後の硬口蓋

図7 本症例における治療経過

診による検索は生検よりも日常臨床上容易に繰り返して施行することができるため、有用であると考ええる。

2. 治療

1) 口腔悪性黒色腫の外科的治療

口腔原発悪性黒色腫の5年生存率は極めて低く、波田野ら³⁾は17.4%, McCaffreyら²⁾は11.4%と報告しており、一般に予後は極めて不良である。特に本症例においては、腫瘍の浸潤範囲が比較的広範囲であったため初診時から予後は極めて不良と推定されていた。これに対して再発が疑われるたびにレーザー手術を頻回に行い、また免疫療法、化学療法を有効に、総合的に用い、細胞診による迅速な診断の後治療を開始したことなどにより全身転移を防ぎ著効を得た可能性が強い。

本症例では腫瘍発生部位の解剖学的関係から健常部を広く含めて切除することが困難であったために頻回にレーザー手術を行ったが、古本⁴⁾は、このレーザー治療の利点と欠点について次のように述べている。即ち利点としては、①止血効果が大い、②手術時間が短縮できる、③易出血性臓器の手術ができる、④殺菌作用があり感染を防止できる、⑤癌の転移の予防ができる、⑥電気メスに比べて熱凝固層が薄い、⑦疼痛が少なく、治癒が早い、などである。欠点としては、①切開時の手への感触が欠如する、②切開速度がおそい、③煙や臭いがある、④広範囲の凝固は困難である、⑤操作の熟練と安全管理が必要である、⑥高価である、などである。また佐野⁵⁾は悪性腫瘍に対するレーザー照射の効果を、①生体の免疫反応、②腫瘍の再発性、③腫瘍細胞の生着性の面から検討した成績を報告しているが、①ではレーザーメスによる腫瘍切除は硬刃メスによる場合に比較して宿主の特異的免疫反応を誘発する可能性が示唆され、②では腫瘍細胞に対する直接的な明らかな殺細胞効果があり、腫瘍の再発抑制効果が認められたという。しかし③のレーザー照射野における腫瘍細胞の生着性阻止に関してはまったく無効で

あり、逆に対照群に比較して肉芽層が1.5から2倍に肥厚し(レーザー照射の熱凝固層が薄く、むしろ血流の豊富な肉芽層の増生が促されることによる)、その結果腫瘍細胞の生着には好条件を与えるものと考えられ、著しい増殖を促す結果が得られたとしており、そのため臨床応用においても腫瘍切除後の不十分あるいは不確実なレーザー照射は、遺残腫瘍や散布腫瘍細胞の増殖を促進する場合があるものと考えられ、悪性腫瘍に対するレーザー手術ではこの点を十分考慮すべきものと主張している。本症例におけるレーザー手術の効果については腫瘍に対する免疫学的効果のほかに腫瘍細胞に対する直接的殺細胞効果と転移予防に関して何らかの効果があったものと推定される。

皮膚悪性黒色腫においては早期に発見されたものであっても切除に際し2 cm ないし5 cmの安全域が必要であるが³⁾、頭頸部領域においては解剖学的構築の複雑性から切除範囲には制限があり、十分な根治的手術を行うことは難しく、本症例でも安全域は1 cm 未満であり後に局所再発が起こった。

2) 免疫療法と化学療法

悪性黒色腫に対する免疫療法は初期の頃にはBCG療法が行われていたが、これは重篤な副作用を併発することがあり、またBCGによる感染の危険性もあるためBCGの有効成分を残し生菌としての危険性を取り除いた物質としてBCG cell-wall skeletonが開発された。その後さらに強い免疫増強作用を有し比較的副作用の少ないものとして、*Nocardia rubra* cell-wall skeleton (*Nocardia*-CWS) が用いられるに到った⁶⁾。この本体は *nocardomycolic acid-abinogalactan-mucopeptide* の3成分の複合体であり、腫瘍内投与では腫瘍の生着、増殖を抑制するほか腫瘍に特異的な抵抗性の維持が見られるという⁷⁾。本症例では *Nocardia*-CWSの局注あるいはピシパニール[®]の皮下注を継続したが、PPD, SuPS皮内反応の結果からも宿主の免疫能力が維持されたことが推測された。

悪性黒色腫に対する化学療法ではDTIC, ACNU, VCRを用いた多剤併用療法(DAV療法)がすべての病期に適用され⁸⁾, 中でもDTICは悪性黒色腫に最も多用されている⁹⁾が, 本症例でもこの療法が用いられた。しかし, 本症例では他療法との併用で用いたために, 化学療法, 特にDTICがどの程度に効果を表したのかに關しては不明であった。

3) 放射線治療

酒井ら¹⁰⁾は悪性黒色腫の中には放射線感受性を示すものがあり, 術前照射によって手術による転移を減少せしめ得るので, 治療体系の中に組み入れるべきであるとも述べており, 浸潤範囲が広く摘出困難な例では照射が奏功する場合もあるので試みる価値はあろう。本症例では宿主の免疫力維持を考え放射線治療を行わなかった。

結 語

1) 硬口蓋原発悪性黒色腫症例を報告し, 初診から8年経過した現在, 良好な経過をたどっている一例について報告した。

2) 十分な安全域をとることができなかった本症例に対して, 頻回なレーザー手術は有効であったと推定された。

3) Nocardia-CWSとピシバニール®の2剤を相乗的, 相補的な効果を期待し, 免疫療法として併用した。

4) 化学療法ではDTIC, ACNU, VCRを用いた。

5) 本症例には細胞診が併用され, その有用性について述べた。

本論文の要旨は第2回日本口腔・咽頭科学会において発表した。

文 献

- 1) Nishioka K, Matsumoto N, Masuda Y, et al : Prospect of cytologic diagnosis for malignant melanoma in the maxillary sinus. *Acta Med Okayama* **36** : 419~429, 1982.
- 2) McCaffrey TV, Neel III HB, Gaffey TA, et al : Malignant melanoma of the oral cavity; review of 10 cases. *Laryngoscope* **90** : 1329~1335, 1980.
- 3) 波田野洋一, 今野昭義, 岡本義孝, 他 : 頭頸部粘膜原発悪性黒色腫の臨床的検討. *日耳鼻* **91** : 879~886, 1988.
- 4) 古本啓一 : レーザーによる口腔疾患治療の基礎と臨床. *歯科展望* 増63 : 890~892, 1984.
- 5) 佐野文男 : 悪性腫瘍に対するレーザー手術の有効性に関する研究. *手術* **41** : 552~556, 1987.
- 6) 前山拓夫, 大山 勝, 勝田兼司, 他 : 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. *耳鼻臨床* **73** : 173~184, 1980.
- 7) 平井 収, 藤津 隆, 奥 良也, 他 : N-CWSの宿主介在性抗腫瘍効果. *日薬理誌* **89** : 307~316, 1987.
- 8) 石原和之, 早坂健一 : *Cancer Therapy manual*, 治療法の種類とその選択, 化学療法, 皮膚科領域. *日本臨床* **42** : 309~315, 1984.
- 9) 涌井 昭 : *Cancer Therapy manual*, 治療法の種類とその選択, 化学療法, アルキル化剤. *日本臨床* **42** : 10~32, 1984.
- 10) 酒井俊一, 伊藤真人, 兵 行和, 他 : 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.

(原稿受付:平成2年4月13日
原稿採択:平成3年4月3日
別刷請求先:山根辰生
〒700 岡山市鹿田町2-5-1
岡山大学医学部耳鼻咽喉科学教室)