篩骨洞原発悪性黒色腫例

— 頭蓋内外アプローチ手術 —

渡邊 昭仁¹⁾・野平久仁彦²⁾・藤岡 保範³⁾
上戸 敏彦⁴⁾・篠原 宏⁴⁾

Malignant Melanoma in Ethmoid Sinus ; A Case Report

Akihito Watanabe

(Wakkanai Municipal Hospital)

Kunihiko Nohira

(Soshun-do Plastic & Reconstructive Surgery)

Yasunori Fujioka

(Hokkaido University School of Medicine)

Toshihiko Kamito and Hiroshi Shinohara

(Nikko Memorial Hospital)

We treated a patient with ethmoid sinus malignant melanoma by both intracranial and facial surgery.

Case: A 49-year-old woman complained of right nasal obstruction and nasal bleeding for three months. A light pink tumor was seen in the right nasal meatus. Hematoxylin-eosin stained intranasal biopsy specimens of the mass suggested malignant melanoma, and Fontana-Masson and S-100 protein stains confirmed the diagnosis. Surgery was performed first both cranial and facial, to resect the tumor along with the contents of the right orbit, the anterior skull base and the right hard palate. The defect was reconstructed with a free abdominal flap only. Postoperatively she was treated with chemotherapy (DTIC, ACNU and Vincristin) and immunotherapy (IFN).

This patient has been followed for 2 years and shows no evidence of recurrence of the disease.

Key words: ethmoid sinus, malignant melanoma, anterior skull base surgery

はじめに

頭頸部粘膜悪性黒色腫は皮膚悪性黒色腫に比べ予後が悪く再発転移の多い腫瘍として扱われている。また、近年頭蓋底手術が安全で確実に

行なわれるようになってきた。

今回われわれは篩骨洞原発悪性黒色腫症例に対して頭蓋内、顔面からのアプローチを用いた手術等を行ない、術後2年良好な経過をとって

1) 市立稚内病院耳鼻咽喉科

3) 北海道大学医学部病理学第二講座

2) 蘇春堂形成外科

4) 日鋼記念病院耳鼻咽喉科

いる症例を経験した。本症例を報告すると共に文献的考察を加えた。

症 例

患者：49歳，女性。

主訴：鼻閉，鼻出血。

現病歴：1991年6月頃から右鼻閉感を自覚していた。また，時々少量の鼻出血も認められた。徐々に鼻閉感が増強し，1991年9月3日日鋼記念病院，耳鼻咽喉科を初診した。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

耳鼻咽喉科的検査所見：前鼻鏡検査にて右鼻内中鼻道に白色からややピンク色を呈したポリープ様の腫瘍が認められた(図1)。後鼻鏡検

査では腫瘍は認められなかった。

頸部触診では転移を疑わせるリンパ節腫脹等はない。

画像診断

CT 検査(図2)：腫瘍は右篩骨洞を中心に存在し，右鼻腔，右上顎洞内側にまで及んでいた。頭蓋底の骨破壊を疑わせる所見はなかった。右眼窩内壁骨は腫瘍により押されており，一部骨欠損を疑わせる部分を認めた。

MRI 検査(図3)：T1 強調画像にて中等度信号を呈する内部信号均一で周囲との境界比較的明瞭な腫瘍を篩骨洞から上顎洞にかけて認めた。T2 強調画像で腫瘍は高信号として描きだされた。また，ルビエールのリンパ節が腫大しており転移が強く疑われた。

鼻内よりの生検による病理組織検査(図4)では，HE 染色弱拡大で腫瘍は胞巣構造を示し，強拡大で腫瘍細胞の核は円形ないし類円形で好酸性の明瞭な核小体を認めた。細胞質は豊かで微細顆粒状を示し，淡褐色の色素を有するものも散見された。

Fontana-Masson 染色で腫瘍細胞の細胞質内に微細な黒色顆粒を認め，陽性を示した。S-100 蛋白抗体を用いた免疫染色では殆どの腫瘍細胞の細胞質が淡褐色で陽性を示した。以上よ

図1 鼻内所見(矢印は腫瘍を示す)

図2 術前CT

り悪性黒色腫と診断された。

1991年9月20日手術を行なった。

脳神経外科と形成外科との合同カンファレンスにて手順を検討し、脳神経外科チームによる前頭開頭、前頭蓋底処理を行なった。ついで耳鼻咽喉科チームによる腫瘍摘出を行ない、形成外科チームによる再建術を行なった。

頭皮冠状切開を用い、前頭開頭後硬膜を切開

し硬膜内に入り嗅神経球を処理した。ついで篩骨洞天蓋部に相当する硬膜を切除し人工硬膜にて修復した。ここで硬膜剝離は鞍結節まで行なった。

腫瘍摘出はキリアン・星野の切開線を前額正中に延長したものを用いた。摘出範囲は上方は頭蓋底の骨を含めて摘出した。内方は左(反対側)篩骨洞まで(左眼窩内壁骨は保存)とし、鼻

図3 術前MRI

図4 病理組織

左はHE染色, 右はFontana-Masson染色

中隔を含めて摘出した。下方は右側口蓋骨を含めて摘出した。外側は眼窩を含めて頬骨体部までとした。

次いで遊離腹直筋皮弁にて頭蓋底, 鼻腔内側, 口蓋部を再建した。さらに頭蓋骨を外板・内板の2層に分け, 前額, 鼻骨の再建も行なった(図5)。術後のMRIを図6に示した。

摘出物の病理検索では腫瘍は頭蓋底骨に接触しているものの, 骨破壊は認められなかった。

眼窩内壁は一部骨欠損を認めたが, 眼窩骨膜浸潤は認められなかった。他全周にわたり切除断端に腫瘍は認められなかった。頸部リンパ節検索はルビエールリンパ節1個, オトガイ部リンパ節1個の計2個にリンパ節転移を認めた。

術後, 局所・全頸部に放射線療法 30 Gy/10f を行ない, さらに DTIC, ACNU, VCR による化学療法, インターフェロンの免疫療法等を行なった。術後2年たち現在外来経過観察中であ

図5 摘出後の再建

遊離腹直筋皮弁にて再建している。右は義眼床をあげている。

図6 術後MRI

るが局所、頸部に再発の傾向なく遠隔転移も認めていない。

考 察

発生頻度

全悪性黒色腫中頭頸部領域の占める割合は Shah ら¹⁾によると15%であり、さらに頭頸部領域で粘膜悪性黒色腫の占める割合は3%であったと報告している。同様に Iversen ら²⁾は1938年から1978年に1050例の悪性黒色腫のうち20例(1.9%)が頭頸部領域の粘膜にみられ、20例中15例は鼻副鼻腔で4例は口腔、1例は上咽頭であったと報告している。

本邦に於ては欧米にくらべ粘膜悪性黒色腫の占める割合は高く、Takagi ら³⁾は日本人における口腔悪性黒色腫は全悪性黒色腫中7.5%であったと報告している。

さらに頭頸部粘膜領域の発生部位とその頻度を検討すると、発生部位は大きく分けて口腔と鼻副鼻腔の2領域である。これら2領域の発生頻度は差がないとの報告⁴⁾と鼻副鼻腔に多いとの報告²⁾⁵⁾⁶⁾がみられる。鼻副鼻腔のなかでは鼻腔原発が多く副鼻腔原発の頻度は少ない。Holdcraft ら⁷⁾は鼻副鼻腔悪性黒色腫39例を報告し、21例が鼻腔で副鼻腔原発は7例のみであり、残りの11例はどちらが原発かわからなかったとしている。さらに副鼻腔のなかでは上顎洞を4例と多く認め、篩骨洞原発症例は2例(5.1%)のみであった。また Catlin⁵⁾は43例の頭頸部粘膜悪性黒色腫を経験し、鼻腔が13例と一番多く、次いで副鼻腔が9例と多く、この中には上顎が6例で篩骨洞原発は2例(4.7%)のみであったと報告している。頭頸部粘膜悪性黒色腫の中で篩骨洞原発例が占める割合は Stern ら⁸⁾の4.8%(2/42)、Conley ら⁹⁾の3.8%(2/52)、Hreedman ら¹⁰⁾の3.6%(2/56)と3~5%程度のものである。

年齢と性別

頭頸部粘膜悪性黒色腫の発症年齢は比較的高年齢に多く、50歳代、60歳代が好発年齢であるとの報告が多い^{7)~9), 11)~13)}。

性別は男性が優位であるとの報告が多く⁵⁾⁹⁾¹²⁾、Holdcraft ら⁷⁾は39例の鼻副鼻腔悪性黒色腫中男性24例対女性15例と報告している。しかし男女差があまり認められない報告もあり¹³⁾、Takagi ら³⁾は日本人120例の口腔粘膜悪性黒色腫を検討し、男女比は61:56(3例不明)であったと報告している。

診 断

悪性黒色腫の確定診断を得るためには生検による病理組織診が必要である¹²⁾。生検による播種を考へて、皮膚悪性黒色腫においては excisional biopsy をすすめているが、頭頸部領域では解剖的に難しく、特に鼻副鼻腔領域ではどうしても incisional biopsy になることが多い⁴⁾。そこで大切なことは生検から初治療までの期間をできるだけ短くすることが大切である¹²⁾。本症例は初診時に生検してから手術までに17日と比較的早期に対応できたものと思われる。

また、通常の組織診のみでは確定診断のつかないことがあり、特殊染色や電子顕微鏡による melanosome や premelanosome の確認が必要なこともある⁴⁾⁷⁾⁸⁾¹⁴⁾。自験例もヘマトキシリン・エオジン染色にて悪性黒色腫を疑ったものの確定診断には Fontana-Masson 染色、S-100 蛋白を用いた免疫染色を用いて行なった。

自覚症状および鼻内所見

鼻副鼻腔悪性黒色腫症例の自覚症状は他の鼻副鼻腔原発悪性腫瘍と同様で鼻閉と鼻出血が多く⁸⁾その他には痛み、圧迫感、感覚鈍麻、頭痛、膿性鼻汁、等がみられる⁷⁾。Hreedman ら¹⁰⁾は鼻副鼻腔悪性黒色腫56症例において鼻閉、鼻出血を88%の症例が訴え、痛みは16%のみであったと報告している。われわれの症例も鼻閉を主訴にして初診している。

鼻内所見は色素沈着をしていない症例も多く、Holdcraft ら⁷⁾は69%(27/39)は強い染色がみられたが残りの31%は色素沈着に乏しかったと述べ、ピンク、赤、灰色、茶色、黒、白といろいろな所見がみられたと報告している。われわれの症例も白色からややピンク色を呈しており、

黒色や茶色を呈してなくても悪性黒色腫を念頭においた外来診察が必要であることを再確認させられた。

治療方法と予後

頭頸部粘膜悪性黒色腫の治療方法は可能であれば拡大切除が一番良いといわれている⁴⁾⁵⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾。Stern⁸⁾は手術療法が局所制御、頸部リンパ節制御、生存率に関与していると述べ5年生存率40%と良い成績を報告している。

放射線療法についての治療も数多く報告されている⁷⁾¹²⁾¹⁵⁾。Harwood¹⁵⁾は自験例12例と論文報告例12例の24例、25部位を詳細に検討し、放射線療法にて局所完全寛解率が72%(18/25)であったと報告している。さらに放射線療法の方法として1回線量4 Gy以上症例の制御率が高く、1回照射線量を大きくしたほうが高い制御を得られると考察している。Berthelsen¹²⁾は鼻腔原発悪性黒色腫6例に放射線療法を行ない、5例に消失を認めており、放射線療法も効果的治療であると述べている。また、手術と術後放射線療法の併用療法により5年以上の生存症例を経験し、その有用性を述べている報告もみられる⁷⁾¹⁰⁾。

全身療法としては化学療法と免疫療法があり、Barton¹⁶⁾は凍結手術にて予後の良かった3症例を報告し、これらは凍結手術によりリンパ球の活性が高まり、免疫的に良い作用をしていると述べ、さらに宿主の免疫能が悪性黒色腫の進行をコントロールする重要な因子であると考察している。しかし、化学療法、免疫療法は今のところ局所制御、頸部リンパ節制御には関与していないとの報告もみられる⁸⁾。

頭頸部粘膜領域は解剖的に治癒切除しづらく⁶⁾⁸⁾、特に筋骨洞は頭蓋底に存在しており腫瘍を根治的に摘出することは難しいといわれてきたが、近年の頭蓋底手術、再建術の発展に伴いこの部位に於ても安全にかつ確実な切除ができるようになった¹⁷⁾¹⁸⁾。自験例に於ても頭蓋内と顔面からアプローチすることにより腫瘍を確実に切除することができた。しかし高悪性腫瘍

であり後述するように局所再発と共に遠隔転移が予後を左右する大きな因子であるために、局所に対してさらに放射線療法を行ない、遠隔転移予防の目的にて化学療法、免疫療法を行なった。

頭頸部粘膜悪性黒色腫は皮膚悪性黒色腫に比べ予後が悪く⁶⁾⁸⁾¹³⁾、5年生存率はStern⁸⁾の40%という良い報告はみられるものの、多くは20%前後からそれ以下の報告が多い^{5)~7), 9), 11)~13), 19)}。これらの理由として①頭頸部領域粘膜悪性黒色腫は皮膚領域に比べ隠れた所にあり、また自覚症状に乏しく早期発見がしづらい。②解剖的に根治手術がしづらい。③組織的に高い悪性度を示している(低分化傾向、多形性、核分裂が多い等)。④初診時年齢が高い。等が考察されている⁴⁾⁶⁾⁸⁾¹³⁾。

Hreedman¹⁰⁾は56例の鼻副鼻腔悪性黒色腫を報告し、5年生存率30.9%であったがこれを鼻腔と副鼻腔に分けると、鼻腔は44%で副鼻腔は3年生存率16.6%で5年生存はなかったと報告している。

これら予後に関与する因子としては局所再発と遠隔転移であるといわれている⁸⁾¹⁰⁾。所属リンパ節転移については皮膚悪性黒色腫においては予後に大きく関与している²⁰⁾が頭頸部粘膜悪性黒色腫においては関与が少なく、かつ頸部リンパ節は予防郭清せずに出現後に郭清を行なっても予後には影響が少ないと報告しているものもみられる。組織学的検討では、Shah¹¹⁾は血管、リンパ管侵襲が局所再発に関与しているのではないかと考察している。また、皮膚悪性黒色腫に於て深達度と予後との関係を述べているものがみられる²¹⁾。頭頸部粘膜悪性黒色腫に於ても相関しているとの報告⁴⁾¹¹⁾があるものの、Hoyt¹³⁾は否定的な意見を述べている。

局所再発、遠隔転移の時期は1年以内が多く⁸⁾¹⁰⁾、初期治療から3年間は再発の可能性が高い¹¹⁾といわれている。また、Eneroth⁶⁾は15年後、35年後に再発転移した症例を報告しており、自験例も治療後2年経過し、局所・頸部

リンパ節・遠隔臓器に再発転移を認めないものの、今後の厳重な経過観察を要するものと考えている。

参考文献

- 1) Shah JP and Goldsmith HS : Prognosis of malignant melanoma in relation to clinical presentation. *Am J Surg* **123** : 286~288, 1972.
- 2) Iversen K and Robins RE : Mucosal malignant melanomas. *Am J Surg* **139** : 660~664, 1980.
- 3) Takagi M, Ishikawa G and Mori W : Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. *Cancer* **34** : 358~370, 1974.
- 4) Snow GB and Vander Waal : Mucosal melanomas of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am* **19** : 537~547, 1986.
- 5) Catlin D : Mucosal melanomas of the head and neck. *Am J Roentgenol* **99** : 809~816, 1967.
- 6) Eneroth CM and Lundberg C : Mucosal malignant melanomas of the head and neck. *Acta Otolaryngol* **80** : 452~458, 1975.
- 7) Holdcraft J and Callagher JC : Malignant melanomas of the nasal and paranasal sinus mucosal. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **78** : 5~20, 1969.
- 8) Stern SJ and Guillaumondegui OM : Mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck Surg* **13** : 22~27, 1991.
- 9) Conley J and Pack GT : Melanoma of the mucous membranes of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **99** : 315~319, 1974.
- 10) Hreedman HM, DeSanto LW, Devine KD, et al : Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol* **97** : 322~325, 1973.
- 11) Shah JP, Huvos AG and Strong EW : Mucosal melanomas of the head and neck. *Am J Surg* **134** : 531~535, 1977.
- 12) Berthelsen A, Andersen AP, Jensen TS, et al : Melanomas of the mucosa in the oral cavity and the upper respiratory passages. *Cancer* **54** : 907~912, 1984.
- 13) Hoyt DJ, Jordan T and Fisher SR : Mucosal melanoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **115** : 1096~1099, 1989.
- 14) Blatchford SJ, Koopmann Jr CF and Coulthard SW : Mucosal melanoma of the head and neck. *Laryngoscope* **96** : 929~934, 1986.
- 15) Harwood AR and CumminGS BJ : Radiotherapy for mucosal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **8** : 1121~1126, 1982.
- 16) Barton RT : Mucosal melanoma of the head and neck. *Laryngoscope* **85** : 93~99, 1975.
- 17) 渡邊昭仁, 大島 収, 野平久仁彦, 他 : Craniofacial approach にて治療した篩骨洞癌. *耳鼻臨床* **85** : 737~745, 1992.
- 18) 野平久仁彦, 渡邊昭仁, 大島 収, 他 : 前頭蓋底・眼窩部の即時再建を free flap を用いて行なった篩骨洞癌 2 例. *形成外科* **34** : 1189~1198, 1991.
- 19) 酒井俊一, 伊東真人, 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.
- 20) Goldsmith HS, Shah JP and Kim DH : Prognostic significance of lymph node dissection in the treatment of malignant melanoma. *Cancer* **26** : 606~609, 1970.
- 21) Fisher SR, Langford EPJ, Molter DW et al : Thin malignant melanomas of the head and neck. *Laryngoscope* **102** : 850~854, 1992.

(原稿受付: 平成 5 年 9 月 20 日
原稿採択: 平成 5 年 11 月 1 日
別刷請求先: 渡邊昭仁
〒097 稚内市中央4-11-6
市立稚内病院耳鼻咽喉科)