悪性黒色腫に対する化学・ホルモン療法

瀬尾 達・小笠原 寛・森 裕司
天野 吉晴*・伊達 和宏*・阪上 雅史

Chemohormonal Therapy for Malignant Melanoma

Wataru Seo, Hiroshi Ogasawara, Hiroshi Mori, and Masafumi Sakagami

(Hyogo College of Medicine)

Yoshiharu Amano and Kazuhiro Date

(Hyogo Prefectural Awaji Hospital)

The prognosis of malignant melanoma is very poor especially when it originates in the head and neck region such as the nasal, paranasal sinus, and oral mucosa. Although surgical therapy, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, interferon therapy, and other therapies have been suggested for treatment of this malignant disease, there are still no therapies established as definitely effective. We attempted various types of therapies for our patients with primary nasal or paranasal malignant melanoma with unsatisfactory results. However, chemotherapy using anti-estrogen TAM (Tamoxifen®) has provided satisfactory results in 2 patients. The regimen of this chemohormonal therapy agreed with McClay's regimen. TAM is widely known as an anti-estrogen chemotherapeutic agent breast cancer and thought to exert anti-cancer effect by competing with estrogen for estrogen receptors in breast cancer tissues. The mechanism of the effect of TAM on malignant melanoma remains unknown. Although its anti-cancer mechanism must be further explored, we consider that this chemohormonal therapy will likely become very important in multidisciplinary therapy for malignant melanoma in the head and neck region.

Key words : malignant melanoma, TAM, estrogen receptor, chemohormonal therapy

はじめに

悪性黒色腫は極めて予後不良の疾患で、その内でも頭頸部領域、即ち鼻、副鼻腔、口腔等の粘膜に原発するものは更に予後不良とされている。その治療法には手術療法¹⁾、放射線療法²⁾、化学療法³⁾、免疫療法⁴⁾、インターフェロン療法⁵⁾等があるが、有効な治療法は確定されておらず、セーフティーマージンをとった広範囲な外科的切除が最も確実とされている。ただし頭頸部領域では早期発見が困難なため治療開始が遅れがちであるのに加えて、その解剖学的特性より前述のような健常組織を含め

た十分な根治手術が不可能なケースが多く⁶⁾、そのほかの治療を組み合わせた集学的治療を行っているのが現状である⁷⁾。

今回私たちは鼻、副鼻腔原発悪性黒色腫に対し、ダカルバジン(以下 DTIC)とシスプラチン(以下 CDDP)を中心とする化学療法で有効 (Partial Response) または進行 (Progressive Disease) の結果しか得られなかった症例が、抗エストロゲン剤である TAM (Tamoxifen®) を併用する化学ホルモン療法を行い良好な結果を得ることができたので、報告する。

症 例

症例 1.

患者 : 55歳, 男性.

主訴 : 左眼瞼下垂, 複視.

現病歴 : 昭和63年頃より左鼻出血があり当科紹介された. 鼻腔内に腫瘍性病変を認め生検のうえ鼻腔悪性黒色腫と診断し, 当科にて DTIC, VBL (Vinblastin), CDDP を使った化学療法, デンケル手術, インターフェロン療法を行った. その後, 再発の度にレーザー手術や免疫療法, 頸部リンパ節郭清を行っていた. 外来で経過観察中であったが, 平成5年末頃に急激に眼瞼下垂をきたした.

既往歴 : 特記すべきことなし.

現症 : 左眼瞼は下垂し眼裂の狭小, 全眼筋麻痺を認め, 全方向で複視を伴った(図1). 前鼻鏡で両側鼻腔は黒色の腫瘍で充満しており, 易出血性であった. 他にリンパ節腫脹等は認めなかった.

入院時 CT(図2) : 前鼻鏡所見と同様に, 左鼻腔を中心に一塊となった大きな腫瘍を思わせる破壊性の占拠性病変が両側鼻腔内に充満していた. 病変は眼窩を全体に圧迫しているものの眼窩内側板は保たれていた.

入院後経過 : 直ちに腫瘍減量術を行うも急激な腫瘍増大があり, 腫瘍の頭蓋圧迫によると考えられる半昏睡状態になったためホルモン剤を含めた化学療法(化学ホルモン療法)を新たに開始した. 化学ホルモン療法のレジメンは McClay らの方法⁸⁾に準じたが, 彼らのレジメンにある BCNU (Carmustine)に代え私たちは MCNU (Ranimustine)を用いた(表1). 化学ホルモン療法を始め, 肉眼的に鼻腔腫瘍は徐々に縮小し, 約5日間で意識

図1 入院時所見
左眼瞼下垂と眼裂の狭小を認めた.

図2 入院時 CT
鼻腔内に充満する腫瘍陰影(*)を認めた.

も徐々に回復し, 治療は有効と考えられた. 更に化学ホルモン治療を始めた2カ月後には腫瘍は肉眼的にほぼ消失し, 眼筋麻痺も回復した.

退院時の T1 強調 MRI 画像(図3) 炎症性と思われる粘膜肥厚を認める程度で腫瘍性病変の像を認めなかった.

退院後6カ月間の寛解期間を得たが, その後, 肺炎のため不幸な転帰をたどった.

症例 2.

患者 : 59歳, 女性.

表1 化学ホルモン療法のレジメン

DTIC (Dacarbazine)	300 mg daily 3 days
CDDP (Cisplatin)	30 mg daily 3 days
	every 4 weeks
MCNU (Ranimustine)	200 mg once
	every 8 weeks
TAM (Tamoxifen®)	20 mg twice daily
	permanently

図3 退院時 T1 強調 MRI
腫瘍陰影は消失した。

図4 入院時 CT 前額断
右上顎洞、篩骨洞、鼻腔に充満する腫瘍陰影(*)を認めた。

主訴：右鼻閉，右鼻出血。

現病歴：平成5年1月頃より右鼻閉，右鼻出血が出現し，近医より同年6月当科紹介された。

既往歴：高血圧，脳動脈瘤，C型肝炎。

現症：前鼻鏡で，右中鼻道から総鼻道に暗赤色，易出血性の腫瘍を認めた。鼻出血と後鼻出血を伴っていた。他に頸部および全身にリンパ節を触知しなかった。

初診時の単純 CT 前額断(図4)：右上顎洞の一部から篩骨洞を破壊し鼻腔内に突出する占拠性病変を認めた。

生検の結果クロマチンを多く含有した比較的大型な核と核小体を明瞭に有する腫瘍細胞のびまん性増生が認められ S100 蛋白陽性で悪性黒色腫の所見であった。

入院後経過：腫瘍の悪性度，占拠範囲より手術治療は保留し DTIC を中心とした化学療法を2コース，その後1回大量間欠照射を計 60 Gy 行った。

化学療法，放射線療法終了後の MRI 画像(図5)：上顎洞に関しては腫瘍陰影は殆ど消失しているが，篩骨蜂巢から鼻腔内の腫瘍は縮小しているものの残存し，Gdにより不均一に造影されていた。腫瘍の縮小は不完全で

あったが，肝機能が悪化したため治療を中断，休止した。約2カ月で肝機能が正常化し全身状態も良好となったため，TAM をふくめた化学ホルモン療法に変更した。レジメンは症例1と同様とし，化学ホルモン療法を開始すると，次第に肉眼的に腫瘍は縮小し，約2カ月で腫瘍は消失し，鼻閉，鼻出血も消失した。その間，一過性の血小板減少症を認めたが，その後回復した。

化学ホルモン療法施行後の T1 強調 MRI 画像(図6) 前部篩骨蜂巢の一部に僅かに高信号領域を認める程度で腫瘍の縮小傾向は明らかであった。

その後，約5カ月間の寛解を経て，現在も観察中である。

考 察

悪性黒色腫は速やかな経過を呈し極めて予後不良の転帰をとることが多い。原発巣の制御が治療の基本ではあるものの⁹⁾，それは容易なことではない。治療法としては，所属リンパ節の転移巣が形成されるまでの早期の段

図 5 DAV 療法, 放射線療法後の MRI

腫瘍の縮小は不完全であり, 残存(矢印で囲まれた部位)していた。

図 6 化学ホルモン療法後の MRI

腫瘍はほぼ消失(*)していた。

階での原発巣の完全な外科的切除が理想的である。切除範囲は原発巣周囲に多発する小結節(黒色斑)のためにセーフティマージンは約 50 mm 程度は必要とされている。しかし, 実際には頭頸部領域においては手術療法は不可能な場合が多く, 様々な治療法が試行錯誤されているが, 現在では化学療法が手術療法に次いで重要な治療法とされている。化学療法について本邦では DTIC を中心としたいわゆる DAV (DTIC, ACNU, Vincristine) 療法や PAV (Peplomycin, ACNU, Vincristine) 療法が多く行われ, CDDP も用いられる。また, 最近では, 免疫療法も試行されつつある。

私たちも悪性黒色腫に対し, 手術治療, 化学治療, 放射線治療, 免疫療法など最初様々な治療を行ったにもかかわらず, 満足すべき結果を得ることができず, 僅か 2 例ではあるが, TAM を併用した DTIC, CDDP, MCNU の 4 者の化学ホルモン療法を行い McClay ら⁸⁾ の報告を支持する良好な結果を得ることができた。

McClay ら⁸⁾ は 1992 年, 65 例の悪性黒色腫(内, 粘膜部

位 38 例) に対し Del Prete ら¹⁰⁾ の原法に準じ化学ホルモン療法を行い TAM を併用した場合と TAM を併用しなかった場合とを比較し評価を加えている。そのなかで, 彼らは TAM を併用した 45 例のうち 18 例 (40%) に効果を認め, TAM を併用しなかった場合 20 例のうち 2 例 (10%) に比べ格段に有効であり, 平均生存期間の向上を得ることができた, と報告している。副作用として彼らは必発する吐気, 嘔吐の他, 血小板減少症を中心とする汎血球減少症をあげているが, 私たちの症例でも吐気, 嘔吐の他には一過性の軽度血小板減少症を認めた程度であり, 特に問題となるものはなかった(表 2)。

TAM は乳癌の治療薬として一般に知られており乳癌組織のエストロゲンレセプターに対しエストロゲンに競合的に結合し抗エストロゲン作用を示すことによって抗癌作用を発揮すると考えられているものの, 悪性黒色腫に対する TAM の作用の機序に関しては明らかではない。

Nesbit ら¹¹⁾ は 1979 年進行性の悪性黒色腫に対して初めて単剤として TAM を投与し, 約 30% 程度の症例に

表2 化学ホルモン療法の副作用⁸⁾

	割合(%)
好中球減少	20
貧血	44
血小板減少	48
腎障害	8
低マグネシウム血	32
悪心/嘔吐	100

反応が認められ、なかでも軟部組織では特に良好であったと報告した。そしてその作用機序は不明なものの、エストロゲンレセプターに直接作用することよりも、むしろ間接的な効果によるものであろう、と推測している。その後、Masiel ら¹²⁾、Reimer ら¹³⁾、Creagan ら¹⁴⁾、Mey-skens ら¹⁵⁾ は TAM を単剤で悪性黒色腫に対して使用し有効である、と評価を加えている。

一方で Mirimanoff ら¹⁶⁾ は再発性の悪性黒色腫に対して TAM を投与し長期間にわたり奏功 (Complete Response) を得た症例を報告し、悪性黒色腫のホルモン依存性につき示唆しており、さらに、Fisher ら¹⁷⁾ は悪性黒色腫の約46%にエストロゲンレセプターの存在を確認したが、エストロゲンレセプターの存在の有無が必ずしも悪性黒色腫に対する TAM の有効性を左右しない¹⁸⁾¹⁹⁾、という報告もあり、実際に私たちの症例でも、症例1でエストロゲンレセプターの存在を確認したが陰性であった(症例2については同定していない)。

いずれにせよ、最近の報告で Rumke ら²⁰⁾ はそれらの点も含め、TAM の単剤使用では悪性黒色腫の治療効果に限界がある、と結論づけている。

TAM の有効性について、Del Prete ら¹⁰⁾ は TAM は単剤で用いるよりも CDDP と併用することではるかに有用であると報告し、McClay ら⁸⁾ も TAM は CDDP に対して増感作用をもつために、悪性黒色腫の治療に有効であると主張している。そして、彼らの最近の報告²¹⁾ では悪性黒色腫に対してだけではなく肺小細胞癌、卵巣癌等においても TAM と CDDP は相互に増感作用があり、治療に有効である、と述べている。それとは別に彼らは、CDDP に抵抗する悪性黒色腫でも TAM を加えることで効果を認めた症例²²⁾、を報告している。

TAM と CDDP との相互作用については種々の基礎

的実験による説明が試みられている。Hofmann ら²³⁾ はラットを用いて、腫瘍細胞に TAM と CDDP とを投与することで腫瘍の増殖を抑制することを明らかにした。その際、TAM は C 蛋白キナーゼ阻害剤として働き、C 蛋白キナーゼの細胞膜に作用し細胞増殖に必要な酵素の転換過程を阻害するものと述べている。

最近の McClay ら²⁴⁾ の報告では、様々なレジメンの化学療法だけでなく、免疫療法、またそれらの集学的療法も含めた治療法に評価を加えており、なかでも化学ホルモン療法がいかなる評価基準でも最も有効であった、と報告している。

本邦では悪性黒色腫に対する化学ホルモン療法の治療経験は報告されていないが、今回、私たちも、その有効性を支持する結果を得ることができた。今後、その有効性のメカニズムの究明が必要だが、化学ホルモン療法が頭頸部領域の悪性黒色腫の集学的治療に非常に重要な役割を占める可能性があると考える。

まとめ

さまざまな治療に抵抗した鼻、副鼻腔原発の悪性黒色腫に本邦ではじめて抗エストロゲン剤である TAM を含む化学ホルモン療法を行い極めて良好な結果を得たので報告した。

本論文の要旨の一部は第18回日本頭頸部腫瘍学会(1994年6月23日、札幌市)で発表した。

参考文献

- 1) Shah JP, Huvos AG and Strong EW : Mucosal melanomas of the head and neck. *Am J Surg* **134** : 531~535, 1977.
- 2) Holdcraft J and Callagher JC : Malignant melanomas of the nasal and paranasal sinus mucosal. *Ann Otol Rhino Laryngol* **78** : 5~20, 1969.
- 3) Bellet RE : Chemotherapy of malignant melanoma. *Cancer Chemotherapy* **3** : 225~237, 1978.
- 4) West WH, Taurer KW, Yannelli JR, et al : Constant infusion of recombinant interleukin-2 in adoptive immunotherapy of advanced cancer. *N Engl J Med* **316** : 898~905, 1987.
- 5) Rosenberg SA, Lotze MT, Muul Lm, et al : Observations on the systematic administration of autologous lymphokine activated killer cells and interleukin-2 alone. *N Engl J Med* **316** : 889~905, 1987.
- 6) Eneroth CM and Lundberg C : Mucosal malignant mela-

- nomas of the head and neck. *Acta Otolaryngol* (Stockh) **80** : 452~458, 1975.
- 7) 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** : 2799~2818, 1985.
  - 8) McClay EF, Masarangelo MJ, Bread D, et al : Effective combination chemohormonal therapy for malignant melanoma. *Int J Cancer* : **50** : 553~556, 1992.
  - 9) Lee SP, Shimizu KT, Tran LM, et al : Mucosal melanoma of the head and neck ; the impact of local control on survival. *Laryngoscope* **104** : 121~126, 1994.
  - 10) Del Prete SA, Maurer LH, O'Donnell, et al : Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine and tamoxifen in metastatic melanoma. *Cancer Treat Rev* **68** : 1403~1405, 1984.
  - 11) Nesbit RA, Woods RL, Tattersall MH, et al : Tamoxifen in malignant melanoma. *N Eng J Med* **301** : 1241, 1979.
  - 12) Masiel A, Buttrick P and Bitran J : Tamoxifen in the treatment of malignant melanoma. *Cancer Treat Rev* **65** : 531~532, 1981.
  - 13) Reimer RR, Costanzi J and Fabian C : Southwest oncology group experience with tamoxifen in metastatic melanoma. *Cancer Treat Rev* **66** : 1680~1681, 1982.
  - 14) Creagan ET, Ingl JN, Green SJ, et al : Phase II study of tamoxifen in patients with disseminated melanoma. *Cancer Treat Rev* **64** : 166~201, 1980.
  - 15) Meyskens FJ Jr and Voakes JB : Tamoxifen in metastatic malignant melanoma. *Cancer Treat Rev* **64** : 171~173, 1980.
  - 16) Mirimanoff RO, Wagenknecht L and Hunziker : Long N term complete remission of malignant melanoma with Tamoxifen. *Lancet* **1** : 1368~1369, 1981.
  - 17) Fisher RI, Nelfeld JP and Lippmann ME : Estrogen receptors in human malignant melanoma. *Lancet* **2** : 337~338, 1976.
  - 18) Papac R, Luikhart S and Kirkwood J : High dose tamoxifen in patients with advanced renal cell cancer and malignant melanoma. *Proc Am Assoc Cancer Res/ASCO* **21** : 345, 1980.
  - 19) Fisher RI, Young RC and Lippmann ME : Diethylstilbestrol therapy of surgically non resectable malignant melanoma. *Proc Am Assoc Cancer Res/ASCO* **19** : 339, 1981.
  - 20) Rumke P, Kleeberg UR, Maokie RM, et al : Tamoxifen as a single agent for advanced melanoma in post menopausal women ; a phase II study of the EORTC malignant melanoma cooperative group. *Melanoma Res* **2** : 153~155, 1992.
  - 21) McClay EF, Christian R, Albright KA, et al : Tamoxifen modulation of cisplatin cytotoxicity in human malignancies. *Int J Cancer* **55** : 1018~1022, 1993.
  - 22) McClay EF, Albright KA, Jones Ja, et al : Tamoxifen modulation of cisplatin resistance in patients with metastatic melanoma ; a biologically important observation. *Cancer* **72** : 1914~1918, 1993.
  - 23) Hofmann J, Doppler W, Jakob A, et al : Enhancement of the anti proliferative of CDDP and nitrogen mustard by inhibitors of protein kinase C. *Int J Cancer* **42** : 382~388, 1988.
  - 24) McClay EF and McClay ME : Tamoxifen ; is it useful in the treatment of patients with metastatic melanoma? *J Clin Oncol* **3** : 617~626, 1994.

(原稿受付 : 平成 6 年 11 月 28 日
 原稿採択 : 平成 7 年 1 月 11 日
 別刷請求先 : 瀬尾 達
 〒663 西宮市武庫川町 1-1
 兵庫医科大学耳鼻咽喉科学教室)