喉頭の同時重複癌例

— 悪性黒色腫と扁平上皮癌 —

中西 豊・竹内 英二*・北野 博也*・北嶋 和智*

A Case of Double Laryngeal Cancer

— Malignant Melanoma and Squamous Cell Carcinoma —

Yutaka Nakanishi

(Rakuwakai Otowa Hospital)

Eiji Takeuchi, Hiroya Kitano and Kazutomo Kitajima

(Shiga University of Medical Science)

Primary malignant melanoma of the larynx is very rare. We treated a 79-year-old man with double laryngeal cancer including malignant melanoma and squamous cell carcinoma.

The patient consulted our hospital with complaint of hoarseness and a left neck mass noticed 2 weeks previously. A blue-black tumor was found on the left vocal cord. Preoperative fiberoptic biopsy of the tumor revealed squamous cell carcinoma. Total laryngectomy and left radical neck dissection were performed.

Postoperative histological analysis was performed with H-E staining, HMB-45, and S-100 immunological staining. Malignant melanoma had arisen in the subepithelium of the left vocal cord, and formed nests with spindle cells and melanin. In another portion of the left vocal cord, squamous cell carcinoma had arisen in the epithelium, and formed sheets without melanin. The final diagnosis was double laryngeal cancer including malignant melanoma and squamous cell carcinoma.

The origin of these two tumors was discussed. The combination of these two cancers is very rare.

Key words : malignant melanoma, squamous cell carcinoma, larynx, double cancer

はじめに

悪性黒色腫は頭頸部領域では比較的稀な疾患ではあるが、鼻腔および口腔に発生することがある^{1)~4)}。喉頭原発の悪性黒色腫は極めて稀で欧米の報告を含めても数十症例が報告されているにすぎない^{5)~11)}。今回我々は喉頭に悪性黒色腫と扁平上皮癌が併発したと考えられる喉頭同時重複癌症例を経験した。

症 例

症例：79歳，男性。

主訴：嗄声。

既往歴：昭和60年，胃潰瘍にて胃亜全摘。昭和63年，高脂血症，慢性肺炎。平成6年，右尺骨神経麻痺。

家族歴：血族内に悪性黒色腫の発症を認めない。

現病歴：平成6年5月，嗄声および頸部腫瘤を自覚した。近医にて内服治療を受けるも症状改善しなかった。

平成 6 年 6 月 15 日洛和会音羽病院を受診した。

全身所見：体格中等度，痩せ型，栄養状態良好で他に異常を認めなかった。

局所所見：耳，鼻，咽頭に異常を認めなかった。喉頭所見では左声帯に黒青色，表面比較的平滑な隆起性病変を認めた。左声帯は中間位で固定していた(図 1)。左頸部に約 2 cm 大の弾性硬，可動性不良，境界明瞭な腫瘤を触知した。

検査所見：CT，MRI 検査で左声帯に辺縁不整な隆起性病変および左頸部に直径約 2 cm 大の不均一な造影効果のある腫瘤陰影を認めた。Ga シンチグラムで頸部腫瘤に一致した集積を認めるも他に異常集積はなかった。

平成 6 年 6 月 17 日ファイバースコープ下にて左声帯黒青色腫瘤近傍より生検を施行した。同部位よりの組織所見では，固有扁平上皮を一部に認め，これより連続する扁平上皮癌の増生を認めた(図 2)。

手術所見：以上の所見より喉頭声門癌 T3N1M0 と診断し，平成 6 年 7 月 12 日より carboplatin 300 mg，UFT 300 mg/日による化学療法を 1 クール施行後，平成 6 年 7 月 26 日喉頭全摘出術，左頸部郭清術を施行した。

大切片組織：左声帯に約 5 mm 大の比較的境界明瞭，隆起性，黒青色腫瘤を認めた。肉眼的には腫瘤は声帯に限局しており，声門上下方向への伸展は認められなかった(図 3)。

ヘマトキシリン-エオジン (H-E) 染色：左声帯に認め

図 1 初診時間接喉頭鏡所見(模式図)

左声帯に黒青色，隆起性の腫瘤を認める(矢印)。

図 2 生検時病理組織像(H-E 染色，×200倍)
扁平上皮癌の増生を認める。

図 3 摘出標本

左声帯に黒青色，隆起性の腫瘤を認める(矢印)。声門上下方向への伸展は認められない。

た黒青色腫瘤部は粘膜上皮下に存在し胞巣状の形態を示していた。構成細胞は紡錘型で核分裂像は少ないが核の異形性を伴い，又細胞質にはメラニンを豊富に認め，異形メラノサイトと思われる細胞が密に増殖していた。上記所見より同部位は悪性黒色腫が疑われた(図 4)。又同一切片にて同腫瘍部位とは離れた粘膜上皮内に異形を伴う細胞がシート状に配列し存在していた。細胞は扁平で異形性は存在するものの細胞にメラニンを認めず形態的に扁平上皮癌が疑われた(図 5)。左声帯筋層内病理組織像は 2 種類の細胞形態の異なる病巣を認めた(図 6)。左下の病巣では核異形を伴う細胞が胞巣状に配列していた。細胞は紡錘形で細胞質にメラニンを豊富に認め，悪性黒

図4 左声帯病理組織像(黒青色腫瘍部位)(H-E 染色, ×200倍)
腫瘍細胞は胞巣状の形態を示す。又腫瘍細胞にはメラニンを認める(矢印)。

図6 左声帯筋層内病理組織像(H-E 染色, ×40倍)
2種類の細胞形態の異なる病巣を認める。左下の病巣では細胞は紡錘形でメラニンを認める(矢印大)。右上の病巣では細胞はシート状に配列している(矢印小)。

図5 左声帯病理組織像(H-E 染色, ×100倍)

粘膜上皮内にシート状に配列する腫瘍細胞を認める。

図7 頸部転移巣病理組織像(H-E 染色, ×100倍)

角化した扁平上皮様構造を持つ腫瘍細胞を認める。

色腫の転移病巣と考えられた。同右上の病巣の細胞はシート状に配列し、異形性は存在するがメラニンを認めず形態的に扁平上皮癌の転移病巣と考えられた。頸部リンパ節は細胞質にメラニンを認めず、異形性のある角化した扁平上皮様構造を持つ腫瘍細胞が認められ、扁平上皮癌の転移と考えられた(図7)。

免疫組織染色：悪性黒色腫と扁平上皮癌の鑑別診断のためHMB-45, S-100蛋白による免疫組織染色を施行した。左声帯では黒青色腫瘍部位にのみHMB-45, S-100蛋白とも陽性所見を認め、他の部位に陽性所見を認めず、同部位は悪性黒色腫と考えられた(図8)。頸部リンパ節

転移部位はHMB-45, S-100蛋白両者とも陰性で扁平上皮癌の転移と考えられた。生検時の標本をHMB-45, S-100蛋白にて再検討してみたが、両者とも陰性で、H-E染色の所見から考察して生検時の組織は扁平上皮癌と考えられた。他切り出し切片を検索するも悪性黒色腫は存在しなかった。以上より左声帯内に局限する悪性黒色腫、並びに左声帯と頸部リンパ節転移を伴う扁平上皮癌の喉頭同時重複癌と診断した。

術後経過：術後悪性黒色腫の悪性度を考慮し、放射線治療は施行せず、dacarbazine, nimustine, vincristineによる化学療法を2クール施行後退院した。しかし平成

図8 左声帯腫瘍部位免疫染色像(上: HMB-45, 下: S-100 蛋白. 両者とも×200倍)
両者とも陽性所見を認める(矢印).

6年12月頃より血痰を認め、胸部X線にて両肺野に多発性の肺転移と思われる病巣を認めた。平成7年4月現在化学療法中である。

考 察

頭頸部領域での悪性黒色腫は比較的稀で、全頭頸部悪性腫瘍の2～3%と報告されている³⁾。本邦における悪性黒色腫の特徴は、粘膜領域に発生する頻度が皮膚原発と比較して高いことであり、鼻腔、口腔に好発する^{1)~4)}。喉頭に発生した悪性黒色腫の頻度は極めて稀で我々が調べ得た範囲では自験例を含めて34例であった^{5)~11)}。本症例のように悪性黒色腫と扁平上皮癌の同時重複癌の報告はなかった。

本症例を含めた喉頭悪性黒色腫の特徴を性別、発症年齢、発生部位別に検討した。性別では男性の21人、女性

3人と男女比7:1で喉頭癌の報告と同じく男性に高率に発生していた。喉頭癌と同じく、喫煙、飲酒などの生活習慣を基盤とした発癌要因が関係しているものと推察された¹²⁾。発症年齢は40～70歳代に好発し平均年齢は55.4歳と喉頭癌と比べやや若年であった。特に扁平上皮癌を主とする喉頭癌では50歳以上の発症が95%を占めるのに対して¹²⁾、悪性黒色腫では50歳未満が24%(6/25)と高値であり若年発症が特徴と考えられた(表1)。部位別には喉頭蓋8例、披裂部5例、喉頭室および仮声帯5例と声門上部型が58.8%と過半数を占め、声門部型は8例、23.5%と低率であった(表2)。これは喉頭癌の声門部型が約60%と半数以上を占めるのに対し¹²⁾、悪性黒色腫では声門上部に好発する傾向を認めた。

頭頸部原発の悪性黒色腫は、5年生存率8～16%と報告されている¹⁾²⁾¹³⁾。皮膚原発の悪性黒色腫との比較では、Conley²⁾は皮膚原発の悪性黒色腫の5年生存率27.8%に対し粘膜原発では8%、福田ら¹⁴⁾は皮膚原発の悪性

表1 喉頭悪性黒色腫の発症年齢

年齢(歳)	例数(人)
30～39	1
40～49	5
50～59	5
60～69	8
70～79	4
80～89	2
不 明	9

表2 喉頭悪性黒色腫の発生部位

部 位	例数(人)	%
声門上部		
喉頭蓋	8	
披裂部	5	
喉頭室および仮声帯	5	
その他声門上部	2	58.8
声門部		
声帯	7	
前交連型	1	23.5
声門下部	1	2.9
Transglottic	1	2.9
不 明	4	11.8

黒色腫の平均生存年数2.7年に対し、粘膜原発のそれは1.6年と粘膜原発の悪性黒色腫の予後不良を報告している。粘膜原発の悪性黒色腫の発生起源は明らかではないが、メラノサイト由来の可能性が高いとされている¹⁵⁾。本来メラノサイトの存在しない内胚葉由来である喉頭、口腔、鼻腔粘膜では悪性黒色腫の発生原因につき迷入説、化生説の議論がされてきた¹⁶⁾。しかし Goldman ら¹⁷⁾は正常人の喉頭粘膜を詳細に検討し、メラノサイトが声帯扁平上皮粘膜基底層とその直下に存在することを確認している。本邦では芝田ら¹⁸⁾がヒト粘膜上皮におけるメラノサイトの分布について調べ、メラノサイトを諸臓器の扁平上皮粘膜組織に広く見だし、喉頭にもその存在を認めている。又メラノサイトは胎生3カ月頃外胚葉由来の神経提より分化し、表皮内の細胞間に存在するとされている¹⁹⁾。更に Uehara ら²⁰⁾は神経提より分化した末梢神経外膜、末梢神経終末がメラノサイトの分化に密接に関係していると報告している。従って喉頭の悪性黒色腫はメラノサイトの存在と発生から考察して、メラノサイトに由来する非上皮性外胚葉性腫瘍と考えられる。

ところで悪性黒色腫の転移病巣では種々の程度の未分化な組織型を示すため、低分化癌、リンパ腫、ある種の肉腫と鑑別が困難なことがある¹⁴⁾。これらの鑑別疾患にはHMB-45、S-100蛋白による免疫染色が有用と報告されている²¹⁾²²⁾。本症例は、第一に左声帯に細胞形態の異なる悪性黒色腫と扁平上皮癌が連続せず離れた部位で発生していること、第二に扁平上皮癌は重層扁平上皮由来する上皮性内胚葉性腫瘍で両腫瘍の発生起源が異なり、一方の腫瘍が他系統の腫瘍に分化形成することは困難なこと、第三に左声帯黒青色腫瘍部位にのみ免疫染色で陽性所見を認めること、第四に他に原発巣と思われる領域が存在しないことにより、悪性黒色腫と扁平上皮癌が極めて稀な頻度で偶発した症例と考えた。

悪性黒色腫に対する治療は、手術による広範囲切除術、化学療法、放射線治療が施行されている。元来悪性黒色腫は放射線抵抗性腫瘍と考えられていた。しかし Gonley ら¹⁾、朝倉ら³⁾により放射線治療の有効例が報告されている。悪性黒色腫の遠隔転移を考慮すると化学療法を無視することはできないが、放射線治療も限局性の腫瘍に対しては考慮されるべき治療法と考えられる。悪性黒色腫の化学療法は、dacarbazine を中心として施行されている。しかし有効率は部分緩解以上の症例を含めても20~30%と低値である²³⁾。最近では cisplatin の併

用により有効率が上昇したと報告され²⁴⁾²⁵⁾、インターフェロン (INF) が皮膚悪性黒色腫に有効であるとも報告されている²⁶⁾。頭頸部領域においても、高崎ら²⁷⁾²⁸⁾は鼻腔内の悪性黒色腫に対して INF α 又は β の局所投与を施行し、全例完全緩解に至ったと報告している。INF の抗腫瘍作用として DNA 合成抑制作用、NK 細胞活性化、cytotoxic T cell lymphocyte の活性化による腫瘍細胞障害が考えられており²⁹⁾、今後注目すべき治療法と思われる。

本症例では手術後 dacarbazine, nimustine, vincristine による化学療法を2クール施行後軽快退院した。しかし退院後約2カ月で胸部転移を認めた。現在のところ胸部転移巣は悪性黒色腫、扁平上皮癌のいずれの転移か不明である。cisplatin は両腫瘍ともに有効であり、今後 cisplatin, INF を含めた化学療法を考慮したいと考えている。

まとめ

1) 免疫染色を含めた組織学的検討により、悪性黒色腫と扁平上皮癌が同時に発生したと考えられる極めて稀な喉頭腫瘍症例を経験した。

2) 喉頭悪性黒色腫は喉頭癌と異なりより若年発症であり、声門上部に好発する傾向を認めた。

3) 喉頭悪性黒色腫の発生には粘膜内のメラノサイトが密接に関係していると考察した。

本論文の要旨は第7回日本喉頭科学会にて口演した。

参考文献

- 1) Conley J and Pack GT: Melanoma of the mucous membranes of the head and neck. Arch Otolaryngol 99: 315~319, 1974.
- 2) Conley J: Melanoma of the mucous membranes of the head and neck. Laryngoscope 99: 1248~1254, 1989.
- 3) 朝倉光司, 保喜克文, 馬淵保明, 他: 頭頸部原発悪性黒色腫の臨床的検討. 頭頸部腫瘍 17: 96~100, 1991.
- 4) 小村 健, 武宮三三, 嶋田文之, 他: 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.
- 5) Kim H and Park C II: Primary malignant laryngeal melanoma. Yonsei Medical Journal 23: 118~122, 1982.
- 6) 坂野 彌: 喉頭悪性黒色肉腫の一例. 日耳鼻 51: 206, 1948.
- 7) 三島則美, 村松 弘: 喉頭蓋黒色腫の1例. 耳喉 34: 1173~1176, 1976.
- 8) 牧 清人: 喉頭悪性黒色腫の一例. 耳鼻臨床 77 増2: 611

- ～617, 1984.
- 9) 松下 隆, 伴野 啓, 森戸貞良, 他: 喉頭悪性黒色腫の 1 例. 日耳鼻 89 : 791～792, 1985.
- 10) Reuter VE and Woodruff JM : Melanoma of larynx. Laryngoscope 94 : 389～393, 1986.
- 11) Hussain SSM and Whitehead E : Malignant melanoma of the larynx. J Laryngol Otol 103 : 533～536, 1989.
- 12) 佐藤武男: 喉頭癌. 今日の耳鼻咽喉科頭頸部外科治療指針 (中井義明, 他編). 424～428頁, 医学書院, 東京, 1992.
- 13) 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.
- 14) 福田芳郎, 春日 孟: 悪性黒色腫. 外科病理学 (石川栄世編). 75～89頁, 文化堂, 東京, 1990.
- 15) Crossley B and Fleming KA : Tumor of the skin. Oxford Textbook of Pathology (ed by McGee JO'D). pp 2166～2186, Oxford University Press, Oxford, 1992.
- 16) 小池聡之, 小河原利彰, 森脇昭介, 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.
- 17) Goldman JL, Lawson W, Zak FG, et al : The presence of melanocytes in the human larynx. Laryngoscope 82 : 824～835, 1972.
- 18) 芝田敏勝, 森 亘: ヒト粘膜上皮における色素細胞 (メラノサイト) 分布について. 日病会誌 63 : 122～123, 1974.
- 19) Langman J : 外皮. 人体発生学 (沢野十蔵訳). 285～289頁, 医科薬出版, 東京, 1984.
- 20) Uehara T, Matsubara O and Kasuga T : Melanocytes in the nasal cavity and paranasal sinus. Acta Pathol Jpn 37 : 1105～1114, 1987.
- 21) 斉藤 修, 水口國雄, 堀内弘行, 他: 皮膚の免疫組織学. 免疫病理診断法 (斉藤 修編). 279～298頁, HBJ 出版局, 東京, 1987.
- 22) 堤 寛: 酵素抗体法の医生物学への応用 —病理診断への応用—. 酵素抗体法 (渡辺慶一編). 338～358頁, 学際企画, 東京, 1992.
- 23) 木田亮紀, 山田洋一郎: 腺癌腫瘍・悪性黒色腫の化学療法. JONHS 9 : 629～633, 1993.
- 24) Gundersen S : Dacarbazine, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy in advanced malignant melanoma ; a phase II study. Cancer Treatment Reports 71 : 997～999, 1987.
- 25) Pectasides D, Yianniotis H, Alevizakos N, et al : Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine, vindesine, and cisplatin. Br J Cancer 60 : 627～629, 1989.
- 26) 石原和之: Human Fibroblast Interferon (HuIFN- β) による皮膚悪性腫瘍に対する臨床的研究 —局所投与を中心とした検討—. 日癌治 18 : 41～53, 1983.
- 27) 高崎宗太, 宮尾源二郎, 海野博之, 他: 頭頸部悪性黒色腫に対する INF の局所投与. Skin Cancer 6 : 180～185, 1992.
- 28) 高崎宗太, 窪田哲昭, 海野博之, 他: interferon の局所投与を行った頭頸部悪性黒色腫の 5 症例. 頭頸部腫瘍 16 : 126～131, 1990.
- 29) 金森利至, 中村範夫, 吉住哲哉, 他: インターフェロン α の基礎的研究. 癌と化学療法 13 : 127～133, 1986.

原稿受付: 平成 7 年 3 月 31 日
原稿採扱: 平成 7 年 5 月 31 日
別刷請求先: 中西 豊
〒607 京都市山科区音羽珍事町 2
洛和会音羽病院耳鼻咽喉科