鼻腔悪性黒色腫 6 症例の治療経験

西野 宏・山際 華子・五十嵐丈人
宮田 守・森田 守*・喜多村 健

Six Cases of Malignant Melanoma of the Nasal Cavity

Hiroshi Nishino, Hanako Yamagiwa, Masato Igarashi,
Mamoru Miyata and Ken Kitamura
(Jichi Medical School)

Mamoru Morita
(Jichi Medical School Oomiya Hospital)

Six patients with malignant melanoma of the nasal cavity were treated at the Department of Otolaryngology, Jichi Medical School, from January 1990 to August, 1995. Their ages ranged from 57 to 75 years old, with a mean age of 67 years. Primary site of the tumor was the turbinates in three patients, the olfactory region in two, and the inferior meatus in one. Histologically, four cases were the amelanotic type, one was the oligomelanotic type and one was the melanotic type. The treatment consisted of surgery, radiotherapy, chemotherapy, hormonal therapy, immunotherapy, or a combination of these treatment. All patients also received surgical treatment. Four patients received combination therapy with radiotherapy and surgery, one received combination therapy with radiotherapy, chemohormonal therapy and surgery, and one received only surgery. Four patients were treated radically, and two patients underwent palliative resection. Irradiation was used as the preoperative therapy in four patients. Combination therapy with radiation and chemohormonal therapy (dacarbazine + nimustine + vincristine sulfate + tamoxifen citrate) was performed on one patient as an adjuvant therapy. The total tumor dose varied between 40 and 48 Gy. Two cases survived for two years after their diagnosis. Two cases died because of local recurrence, and two cases died because of metastasis. The cumulative survival rate among our cases was $40 \pm 20\%$ after two years by the Kaplan-Meier method. None of the cases was alive three years after their diagnosis.

Key words : malignant melanoma, nasal cavity, treatment

はじめに

鼻・副鼻腔悪性黒色腫に対して手術療法, 放射線療法, 化学療法, ホルモン療法, 免疫療法を組み合わせる集学的治療の結果が報告^{1)~6)}されているが, 普遍的な治療方法の明確な見解は無い。今回我々は最近当科で経験した

6 症例に対し主に術前照射+手術を行った臨床経過を報告し, 若干の文献的考察を加え治療方法を検討する。

症 例

平成 3 年 1 月から平成 7 年 8 月の間に自治医科大学に

において治療した悪性黒色腫症例は 8 例であり, 原発部位は鼻腔 6 例, 副鼻腔 1 例, 口蓋 1 例であった. 今回は鼻腔 6 例について報告する(表 1). 各症例の臨床経過, 治療内容が異なるので各症例について提示する.

症例 1 : 72 歳, 男性. 5 カ月前からの鼻出血にて平成 3 年 5 月 2 日初診. 右上鼻甲介付近に表面平滑, 黒色調の腫瘍を認めた. 生検と同日の 5 月 16 日より 3MV-X 線・44 Gy/22 回/22 日局所照射した. 生検の結果では HE 染色ではメラニン色素が多く認められる悪性腫瘍, 免疫染色で melanotic melanoma と診断した. MRI にて頭蓋内浸潤を認めたが, 7 月 15 日姑息手術として lateral rhinotomy にて左嗅裂・鼻中隔・中鼻甲介・篩骨蜂巢・蝶形骨洞に不連続に浸潤していた腫瘍および肉眼的に腫瘍の認められない上顎洞粘膜を切除した. 前頭蓋底を可及的に郭清したが硬膜, 脳実質に腫瘍が残存し, 術後 9 回 γ -interferon 100 万 IU を染み込ませた gelfoam を前頭蓋底に当てた. 8 月 30 日退院となったが脳実質の腫瘍の増大, 肝転移, 肺転移, 皮膚転移による全身倦怠にて 10 月 18 日再入院となり, 12 月 2 日に DIC (disseminated intravascular coagulation) による多臓器不全を生じ, 呼吸不全にて 7 カ月経過後の 12 月 20 日死亡した.

症例 2 : 75 歳, 女性. 1 カ月前からの鼻出血にて平成 4 年 1 月 17 日初診. 左鼻腔に充満するやや黒色調の壊死性腫瘍を認めた. 2 月 10 日より 3MV-X 線・48 Gy/30 回/15 日局所照射した. 照射中の 2 月 15 日生検を行い, HE 染色では所々にメラニン色素を持つ悪性腫瘍, 免疫染色で oligomelanotic melanoma と診断した. 照射終了

後の 3 月 9 日からは局所免疫療法としてピシバニール 1 KE/回を 6 回腫瘍内投与した. 4 月 1 日経上顎洞的に上鼻甲介より発生した腫瘍を腫瘍の浸潤した嗅裂粘膜および肉眼的に腫瘍の認められない篩骨蜂巢粘膜・蝶形骨洞粘膜・上顎洞粘膜と共に切除した. 腫瘍は篩板に浸潤しており経上顎洞的に頭蓋底郭清を行ったが, 硬膜に腫瘍は残存し不完全切除となった. 4 月 17 日より etoposide 25 mg・ubenimex 30 mg の内服を始め, 7 回 γ -interferon 100 万 IU を染み込ませた gelfoam を前頭蓋底に当てた. 肉眼的には腫瘍再発は無く, 4 月 27 日退院となった. 全身倦怠と左下腿の腫脹のため 10 月 20 日再入院となり左下腿部の aspiration biopsy にて悪性黒色腫細胞の転移を認め, 骨シンチで全身骨転移が確認された. 全身状態より化学療法を断念し経過観察中, 肺炎を併発し呼吸不全にて 12 カ月経過後の 12 月 23 日死亡した.

症例 3 : 57 歳, 女性. 5 カ月前からの鼻閉にて平成 4 年 6 月 1 日初診. 左中鼻道に充満する壊死性腫瘍を認めた. 7 月 6 日 lateral rhinotomy にて左下鼻甲介後端に茎をもつ腫瘍を下鼻道粘膜および下鼻甲介と一塊にして切除した. 手術標本の HE 染色では未分化悪性腫瘍, 免疫染色にて amelanotic melanoma と診断した. 7 月 26 日からは全身免疫療法としてピシバニールを投与開始し週 1 回 5KE を維持量とし, 8 月 5 日退院となった. 平成 6 年 4 月頃より吐き気が出現し, 消化管の精査で横行結腸に Borrmann 2 型の腫瘍による全周性狭窄が認められ生検にて adenocarcinoma と診断された. 外科入院後, 7 月 12 日右半結腸切除・小腸結腸吻合術(端々吻合)

表 1 症 例

症例	年齢	性	原発部位	一次治療	維持療法	予後
1	72	男	嗅裂	放⇒手(姑)	なし	7ヵ月死
2	75	女	上鼻甲介	放⇒免⇒手(姑)	抗癌剤	12ヵ月死
3	57	女	下鼻甲介	手	免疫療法	2年6ヵ月死
4	69	女	中鼻甲介	放⇒化ホ⇒手	なし	9ヵ月死
5	70	男	下鼻道	放⇒手	ホルモン療法	1年4ヵ月生
6	60	女	嗅裂	放⇒手	ホルモン療法	5ヵ月生

放: 放射線、手: 手術、姑: 姑息手術、免: 免疫療法、化ホ: 化学ホルモン療法
生: 生存、死: 死亡

が行われたが、上腸間膜静脈の中結腸静脈分岐部に癌浸潤が認められ非治癒切除であったが外来経過観察となった。10月には右下鼻甲介後端と左中耳に腫瘤出現し生検で下鼻甲介後端は amelanotic melanoma, 左中耳は transitional cell carcinoma と診断された。やがて全身状態不良となり平成7年2月9日再入院し、腹腔内リンパ節の増大と腹水貯留、肺転移と胸水貯留が出現した。喀痰細胞診では悪性細胞を認めたが組織型までは断定できなかった。肺炎を併発し呼吸不全にて2年6カ月経過後の3月26日死亡した。

症例4 : 69歳, 女性。1カ月前からの鼻出血にて平成6年3月29日初診。鼻中隔左側後端から中鼻甲介に茎を持つ鼻腔に充満する表面平滑、暗赤色の腫瘤を認め、左顎下部にリンパ節を触知した。4月27日生検を行い HE 染色では未分化悪性腫瘍、免疫染色で amelanotic melanoma と診断した。また同時に組織のエストロゲンレセプターを検索したが陰性であった。5月16日より局所照射を 3MV-X 線・40 Gy/20回/20日、5月31日より頸部を 3MV-X 線・40 Gy/20回/20日照射した。7月4日より術前化学ホルモン療法として DTIC (dacarbazine)+AVNU (nimustine)+VCR (vincristine sulfate)+TAM (tamoxifen citrate) 療法(表2)を行った。7月25日 Denker 手術に引き続き経上顎洞的に腫瘍を含む鼻中隔・中鼻甲介・篩骨蜂巢粘膜および肉眼的に腫瘍の認められない蝶形骨洞・上顎洞粘膜を切除し、左頸部郭清術を行った。手術は分割切除による完全切除であった。8月22日と9月20日より術後化学ホルモン療法として DTIC+AVNU+VCR+TAM 療法施行中の8月下旬に対側上顎部にリンパ節転移を認め10月12日右上顎部郭清術を行った。10月31日は術後化学ホルモン療法を DTIC+CDDP (cisplatin)+TAM 療法(表2)に変更し行

ったが11月下旬に肺、縦隔、胃に遠隔転移が認められ、骨髄転移による DIC にて9カ月経過後の12月22日死亡した。

症例5 : 70歳, 男性。1カ月前からの鼻出血にて平成6年4月21日初診。右鼻腔に充満する表面平滑、暗赤色の腫瘤を認めた。6月23日生検を行い HE 染色では未分化悪性腫瘍、免疫染色で amelanotic melanoma と診断した。7月5日より TAM 20 mg/日の内服を始め、同時に局所照射を 6MV-X 線・40 Gy/25回/14日照射した。9月5日 lateral rhinotomy にて右下鼻道に茎を有する腫瘤を下鼻道粘膜および下鼻甲介、鼻中隔粘膜と一塊切除した。維持療法として手術後 TAM 20 mg の内服を続け9月27日退院し、1年4カ月経過した現在局所再発や転移は認めていない。

症例6 : 60歳, 女性。鼻出血を主訴に平成7年3月16日他院にて出血性ポリープの診断にて鼻茸切除術を受け、手術標本の免疫染色にて amelanotic melanoma と診断されたため4月4日当科に紹介、初診となった。腫瘤の基部は嗅裂にあり4月10日より 3MV-X 線・45 Gy/27回/15日照射した。6月7日前頭開頭および lateral rhinotomy にて嗅裂の腫瘍を鼻中隔・中鼻甲介・篩骨蜂巢・蝶形骨洞粘膜と共に一塊切除し、前額正中皮弁にて頭蓋底再建を行った。術後 TAM 20 mg/日内服を続け、7月17日退院した。5カ月経過し経過は良好である。

症例をまとめると年齢は57~75歳(平均67歳)、性別は男2例、女4例であった。初発症状は5例鼻出血、1例鼻閉であった。発生部位は嗅裂が2例、下鼻道、上鼻甲介、中鼻甲介、下鼻甲介が各1例であった。組織学的には amelanotic type 4例、oligomelanotic type 1例、melanotic type 1例であった。5例に incisional biopsy, 1例に excisional biopsy を行い診断した。

表2 当科で施行した化学ホルモン療法

DTIC+AVNU+VCR+TAM			
DTIC(dacarbazine)	Day1	100mg	静注
AVNU(vindesine)	Day1	50mg	静注
VCR(oncovine)	Day1	1mg	静注
TAM(tamoxifen)	Day1-14	20mg	内服
DTIC+CDDP+TAM			
DTIC(dacarbazine)	Day1-3	350mg/m ²	静注
CDDP(cisplatin)	Day1-3	50mg/m ²	静注
TAM(tamoxifen)	Day1-14	20mg	内服

一次治療では全例に手術を行い、内訳は術前照射+手術 4 例、術前照射+化学ホルモン療法+手術 1 例、手術単独 1 例であった。手術は完全切除 4 例(一塊切除 3 例、分割切除 1 例)、不完全切除 2 例であった。維持療法ではホルモン療法 (TAM) 2 例、抗癌剤 (etoposid+ubenimex) 1 例、免疫療法 (ピンバニール) 1 例、維持療法なし 2 例であった。

生存例は 2 例(1 年 4 カ月, 5 カ月)のみであり、死亡例は原病死 4 例(2 年 6 カ月, 12 カ月, 9 カ月, 7 カ月)で局所再発腫瘍による死亡 2 例、遠隔転移による死亡 2 例であった。Kaplan-Meier 法による 2 年累積生存率は $40 \pm 20\%$ であり、現在まで 3 年生存例は得られていない。完全切除 4 例中の生存 2 例は腫瘍が限局し手術で十分な切除距離をおいて一塊切除できた症例である。完全切除 4 例中の死亡 2 例では一塊切除の 1 例は断端再発により死亡、分割切除の 1 例は遠隔転移により死亡した。不完全切除の 2 例中 1 例は断端再発により死亡したが、1 例は局所に γ -interferon 100 万 IU/回・9 回投与により肉眼的腫瘍再発は認めず遠隔転移死であった。また不完全切除の 2 例は嗅裂に進展した腫瘍を経上顎洞的に頭蓋底郭清を行ったが硬膜、脳実質に腫瘍が残存した症例であった。遠隔転移を生じた 1 例に DTIC+CDDP+TAM 化学ホルモン療法を施行したが治療効果判定は進行であった。

考 察

皮膚悪性黒色腫を臨床的に疑った場合、一般には incisional な切除による細胞の播種を考え、できる限り excisional な切除あるいは広範囲切除をすべきと考えられている。しかし頭頸部粘膜悪性黒色腫は amelanotic type が多く、incisional biopsy になることが多い¹³⁾。我々の症例も 6 例中 5 例に incisional biopsy を行った。

局所に限局する悪性黒色腫の治療は手術療法を基本とする報告¹¹⁻¹⁷⁾が多い。局所制御ができない悪性黒色腫は遠隔転移をおこしやすいこと⁵⁾、切除断端に腫瘍細胞を認めなくても局所再発が比較的多い⁵⁾ことや肉眼的に腫瘍と思われる部位より実際の腫瘍の存在範囲は広い³⁾ことなどにより十分な安全域をつける広範な切除が必要であると思われる。しかし頭頸部の場合 excisional な切除を心がけても十分な切除距離をとれない場合が多いのも現実である¹³⁾。自験例でも完全切除 4 例中の死亡 2 例は一塊完全切除 1 例での断端再発(下鼻甲介後端原発症

例の後鼻孔周囲粘膜)、分割完全切除 1 例での遠隔転移であった。また自験例においては腫瘍が嗅裂に進展している 3 症例ではいずれも嗅糸から頭蓋内に腫瘍が浸潤しており、経鼻または経上顎洞的頭蓋底郭清術では不完全切除となった。このことは腫瘍が嗅裂に進展している症例では前頭開頭を組み合わせ頭蓋内手術による一塊切除を行うべきと考えられる。渡邊ら⁸⁾は篩骨洞原発悪性黒色腫に対し頭蓋内および顔面からのアプローチを用いた手術を行い 2 年無病生存例を報告している。また後方断端原発を認めたことより後鼻孔・上咽頭を含む粘膜切除が症例により必要と考えられた。

リンパ節郭清に関しては原発巣の根治的手術が可能と思われる症例においては予防的郭清術を含む両頸部郭清術を行う意見¹¹⁾もあるが、予防的郭清術は予後に影響を及ぼさなかったとの報告⁹⁾もある。我々は予防的郭清術は施行していない。頸部リンパ節転移を認めた症例は遠隔転移を多く認めたとの報告¹⁰⁾もあり、自験例でも一次治療後に頸部リンパ節転移を生じた症例に salvage op. として頸部郭清術を行ったが早期に全身転移をおこした。

我々は術前照射を 40~50 Gy 施行している。自験例の手術標本では放射線による腫瘍細胞の変性が高度のものが 5 例中 2 例認め、多分割照射を行った症例であった。Holdcraft ら¹¹⁾は手術単独よりも手術と放射線治療を組み合わせた方が平均生存期間が延びたと報告し、Kingdom ら¹²⁾は手術単独より術後照射を行った方が無病生存期間と生存期間が延びたと報告している。しかし Stern ら⁹⁾は術後照射を行ったが、他の施設間との比較検討において術後照射の有無では生存率に統計学的に有意差は無かったと報告している。まとめると粘膜悪性黒色腫に対し手術と放射線治療の併用の有効性を支持する報告¹³⁾⁶⁾¹¹⁾¹²⁾が多く認められるものの術前または術後のいずれが良いかは今後の検討課題であると思われた。

再発および転移性悪性黒色腫に対しての化学ホルモン療法の報告例^{13)~17)}は多い。報告例では DTIC, AVNU, CDDP, BCNU (carmustine), TAM を組み合わせた多剤併用で 10~43%^{13)~17)}の奏効率が報告されている。瀬尾ら¹⁸⁾は DTIC+CDDP+MCNU (ranimustine)+TAM 療法で著効した 2 例を報告している。TAM 単剤で転移性腫瘍の増大速度を抑えたとの報告¹⁹⁾、CDDP 単剤無効例に CDDP+TAM 療法を行い 16%の奏効率を認めた報告²⁰⁾もある。TAM の作用は不明であるが、Nesbit ら²¹⁾

はエストロゲンレセプターへの直接作用よりも間接的作用であろうと推察している。また最近転移性悪性黒色腫にインターロイキン2を全身投与し、CR 7%, PR 10%の奏効率が報告²²⁾されている。我々は1例のみであるが術前化学ホルモン療法を行い、手術後転移巣に対しDTIC+CDDP+TAM療法を行ったが病状は進行し、生存期間に寄与しなかった。著効例の報告もあるが、多くは奏効率は低く、現段階では化学ホルモン療法は手術不能例、転移例に適応があるのみと考える。

不完全切除1例に γ -インターフェロンの局所投与を行ったが、局所再発を遠隔転移による死亡時まで認めなかったことはインターフェロンの有効性を示唆するものかもしれない。ピシバニールの局所または全身投与を行った症例もあるが有効性は不明であった。

本邦の鼻副鼻腔悪性黒色腫の予後では斉藤ら⁶⁾の1965～1981年の集計では2年累積生存率30.8%, 5年累積生存率16.4%と報告されており、肥後ら²⁾の1981～1990年の集計では2年累積生存率56.2%, 5年累積生存率20.2%と報告されている。鼻腔悪性黒色腫の予後では原口ら³⁾は2年累積生存率54.2%, 5年累積生存率31.0%と報告している。我々の症例では標準偏差が大きく参考値ではあるが2年累積生存率40±20%であり、3年生存例は無かった。

以上のことより、著効例の報告もあるが奏効率に限界がある化学ホルモン療法よりも完全一塊切除による手術を第一選択にすべきと考えられた。嗅裂進展例においては頭蓋内手術法による頭蓋底郭清を行うべきと考え、後方進展例では後鼻孔・上咽頭粘膜の一部を含む切除範囲も考えるべきと思われた。また放射線の併用が良いと考えられ、維持療法としてはTAM内服が文献的に副作用も少なく適当かと思われた。

ま と め

自治医科大学において経験した鼻腔悪性黒色腫6例の臨床経過を報告し、以下の結果であった。

(1) 年齢は57～75歳(平均67歳)、性別では男2例、女4例であった。

(2) 発生部位は嗅裂2例、下鼻甲介、中鼻甲介、上鼻甲介、下鼻道が各1例であった。

(3) 5例にincisional biopsyを1例にexcisional biopsyを行い、組織学的にはamelanotic type 4例、oligo-melanotic type 1例、melanotic type 1例であった。

(4) 一次治療の内訳は術前照射+手術4例、術前照射+術前化学ホルモン療法+手術1例、手術単独1例であった。手術の内訳は完全切除4例(一塊切除3例、分割切除1例)、不完全切除2例であった。維持療法ではホルモン療法2例、抗癌剤1例、免疫療法1例、なし2例であった。

(5) 生存例は術前照射+手術での完全切除2例のみであり、死亡例は原病死4例で局所腫瘍再発による死亡2例、遠隔転移による死亡2例であった。Kaplan-Meier法による2年累積生存率は40±20%であり、現在まで3年生存例は得られていない。

参考文献

- 1) 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.
- 2) 肥後隆三郎, 菅沢 正, 水野正浩, 他: 鼻副鼻腔悪性黒色腫5例 —1981～1990年における症例報告の文献的考察を含めて—. 耳鼻 38: 762～767, 1992.
- 3) 原口秀俊, 海老原敏, 真島一彦, 他: 鼻腔悪性黒色腫の14症例. 日耳鼻 98: 41～51, 1995.
- 4) Snow GB, Esch EP and Slooten EA: Mucosal melanomas of the head and neck. Head Neck Surg 1: 31～34, 1978.
- 5) 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.
- 6) 斉藤久樹, 朴沢二郎, 山下美情子: 本邦における鼻副鼻腔悪性黒色腫の検討(1965～1981). 日耳鼻 86: 139～143, 1983.
- 7) Trapp TK, Fu YS and Calcaterra TC: Melanoma of the nasal and paranasal sinus mucosa. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 113: 1086～1089, 1987.
- 8) 渡邊明仁, 野末久仁彦, 藤岡保範, 他: 篩骨洞原発悪性黒色腫例 —頭蓋内外アプローチ手術—. 耳鼻臨床 87: 659～665, 1994.
- 9) Stern SJ and Guillaumondegui OM: Mucosal melanoma of the head and neck. Head Neck 13: 22～27, 1991.
- 10) Conley J and Hamaker RC: Melanoma of the head and neck. Laryngoscope 87: 760～764, 1976.
- 11) Holdcraft J and Gallagher JC: Malignant melanomas of the nasal and paranasal sinus mucosa. Ann Otol Rhinol Laryngol 78: 5～20, 1969.
- 12) Kingdom TT and Kaplan MJ: Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. Head Neck 17: 184～189, 1995.
- 13) Gundersen S: Dacarbazine, vindesine and cisplatin combination chemotherapy in advanced malignant melanoma; a

- phase II study. *Cancer Treatment Reports* **71** : 997~999, 1987.
- 14) McClay EF, Mastrangelo MJ, Sprandio JD, et al : The importance of tamoxifen to a cisplatin-containing regimen in the treatment of metastatic melanoma. *Cancer* **63** : 1292~1295, 1989.
- 15) McClay EF, Mastrangelo MJ, Bellet RE, et al : Combination chemotherapy and hormonal therapy in the treatment to malignant melanoma. *Cancer Treatment Reports* **71** : 465~469, 1987.
- 16) Cocconi G, Bella M, Calabresi F, et al : Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen. *N Engl J Med* **327** : 516~523, 1992.
- 17) Buzaid AC, Murren J and Pharmd HJD : High-dose cisplatin with dacarbazine and tamoxifen in the treatment of metastatic melanoma. *Cancer* **70** : 1238~1241, 1991.
- 18) 瀬尾 達, 小笠原寛, 森 裕司, 他 : 悪性黒色腫に対する化学ホルモン療法. *耳鼻臨床* **88** : 1177~1187, 1995.
- 19) Rumke UR, Kleeberg RM, Lejeune FJ, et al : Tamoxifen as a single agent for advanced melanoma in postmenopausal women ; a phase II study of the EORTC malignant melanoma cooperative groupe. *Melanoma Research* **2** : 153~156, 1992.
- 20) McClay EF, McClay MET, Albright KD, et al : Tamoxifen modulation of cisplatin resistance in patients with metastatic melanoma. *Cancer* **72** : 1914~1918, 1993.
- 21) Nesbit RA, Woods RL and Tatesall MH : Tamoxifen in malignant melanoma. *N Engl J Med* **301** : 1241, 1979.
- 22) Rosenberg SA, Yang PJC, Topalian SL, et al : Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus Interleukin 2. *JAMA* **271** : 907~913, 1994.

(原稿受付 : 平成7年11月15日
原稿採択 : 平成7年12月20日
別刷請求先 : 西野 宏
〒329-04 栃木県河内郡南河内町薬師寺3311-1
自治医科大学耳鼻咽喉科学教室)