鼻副鼻腔悪性黒色腫 2 例の治療経験

平松 隆¹⁾・渡邊 英彦²⁾・曾賀野悟史¹⁾
浅野幸一郎¹⁾・小泉 光³⁾

Malignant Melanoma of the Nasal Cavity and Paranasal Sinus ; A Report of 2 Cases

Takashi Hiramatsu, Satoshi Sogano and Kouichirou Asano
(Ogaki Municipal Hospital)

Hidehiko Watanabe
(Sekigahara Hospital)

Hikari Koizumi
(Ibi General Hospital)

Two patients with malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinus who were treated at our clinic are described. Both patients underwent the initial treatment of the original tumor ; combination therapy consisting of DAV chemotherapy and local injection of interferon- β , in compliance with the method of Yamamoto, in addition to local excision of the tumor.

Case 1 was a 54-year-old female. She had a tumor of the left nasal cavity and paranasal sinus with subdiaphragmatic nodal and ovarian metastases ; the pathological diagnosis at the time of surgery for treatment of the ovarian tumor was a poorly differentiated carcinoma. She underwent the above initial treatment and a submandibular triangular dissection. She was subsequently diagnosed with an inguinal metastatic tumor at 6 postoperative months. Combination therapy consisting of DAV and local injection of interferon- β into the metastatic tumor was not effective. A change in the chemotherapy to CDV, however, resulted in the disappearance of the metastatic tumor. She has lived for more than 39 months with no local recurrence.

Case 2 was a 67-year-old female. She had a tumor of left nasal septum and no metastasis. She had no local recurrence for 34 months after the above initial treatment. Subsequently, however, she had a suspicious recurrent tumor of the left inferior nasal concha, and underwent combination therapy consisting of DAV and local injection of interferon- β . She has lived for more than 37 months.

These findings suggest that combination therapy consisting of DAV and local injection of interferon- β is useful for the local control of malignant melanoma after surgical treatment and that chemotherapy with CDV may be useful for the treatment of metastatic melanoma.

Key words : malignant melanoma, nasal cavity and paranasal sinus, chemotherapy, local control, interferon- β

1) 大垣市民病院耳鼻咽喉科
2) 関ヶ原病院耳鼻咽喉科
3) 揖斐総合病院耳鼻咽喉科

はじめに

悪性黒色腫の治療の基本は手術療法であり, 広範囲切除が推奨されている. 一方, 最近では病期 I は腫瘍辺縁より 2~3 cm 離して切除すればよいとされ, 切除範囲を縮小する傾向にある¹⁾. しかし, 頭頸部領域では皮膚科領域でいう pT4 以上(腫瘍の厚さが 3.0 mm 以上)の腫瘍が多く病期が進んでいることが多い²⁾. 又, 解剖的構造より腫瘍辺縁より 2~3 cm 離して切除することも困難ことが多い. 十分な安全域をとって切除ができない頭頸部領域では手術に加えて補助療法を考えざるを得ない.

我々は山本³⁾の方法に準じ鼻腔悪性黒色腫症例 2 例に対し INF- β を局注する療法を術中あるいは術後に切除端および術創に行い良好な経過を示しているので報告する.

症 例

症例 1: 54 歳, 女性.

初診時月日: 平成 6 年 10 月 31 日.

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 平成 5 年頃より左顎下部に無痛性腫瘍が出現した. 近医耳鼻科を受診するが心配ないと言われたので気にならなくなっていた. 平成 6 年 8 月頃より食欲不振となった. 精査の結果卵巣悪性腫瘍と診断され, 10 月 24 日, 当院婦人科にて子宮全摘, 両付属器切除, リンパ郭清, 大網切除手術を受けた. 卵巣腫瘍の術後の病理診断は低分化癌であった. 入院中に左鼻閉, 鼻出血を訴えたため, 10 月 31 日, 顎下部腫瘍精査を含めて当科に紹介された.

初診時所見: 左鼻腔後部に黒っぽく柔らかい腫瘍(図 1)と約 2 cm の弾性硬の凹凸がない顎下部腫瘍を認めた.

画像診断: CT では, 左後部篩骨洞および蝶形洞より鼻腔にかけ腫瘍陰影, さらに左顎下部には中心が低吸収域となったリンパ節腫脹を認めた(図 2, 3). MRI では, 鼻腔腫瘍は T1 強調画像にて高信号, T2 強調画像にて低信号, Gd 造影にて増強された. リンパ節腫脹は T1 強調画像にて低信号, T2 強調画像にて高信号, Gd 造影にて増強されなかった. Ga シンチでは鼻腔以外に異常集積はなかった.

診断および治療経過(図 4): 悪性黒色腫を疑い鼻腔内より生検したが, 凍結生検で壊死組織が多く悪性腫瘍以

図 1 症例 1 の鼻腔内視鏡所見
左鼻腔後部に後鼻孔を塞ぐように黒っぽい腫瘍(矢印)があった.

図 2 症例 1 の鼻副鼻腔 CT
左後部篩骨洞および鼻腔にかけ陰影を認めた. 骨破壊は明らかではなかった.

図3 症例1の顎下部CT

左顎下部に中心が低吸収域となったリンパ節腫脹を認めた。

上の診断困難と指摘された。このため、翌日、診断確定時にはINF- β の局注を考慮して腫瘍摘出術を行ったが、術中凍結生検で悪性黒色腫と診断されなかった。摘出された腫瘍は組織学的には卵巣腫瘍と同様の組織で、S-100 弱陽性、ケラチン陰性より卵巣腫瘍は癌腫でない可能性があるとして診断された。診断確定のため、左顎下部郭清を行った。顎下部腫瘍も鼻腔、卵巣と同一組織で、さらに、すべて抗メラノーマ抗体に陽性で悪性黒色腫と病理診断された(図5)。病理的には鼻腔とも卵巣とも原発巣とは断定できないとのことであったが、病歴、頸部転移の頻度より考えて鼻副鼻腔が原発と診断した。鼻腔内腫瘍検体では壊死が強く、また、組織学的にヘモジリン等の色素を貪食した細胞を認めることより、肉眼的に黒っぽく見えたのは腫瘍内出血のためと考えられた。

術後にはDAV+INF- β 局注併用療法を3クール行った。局注は山本³⁾の方法に準じ、鼻腔腫瘍摘出端粘膜と顎下部術創に行った。術後6カ月後右鼠径部にリンパ節腫脹が出現した。Gaシンチでは同部位に集積像を認めた。局注を右鼠径部再発部位に変えDAV+INF- β 局注併用療法を行ったが腫瘍はやや縮小するのみであった。

CDV療法に変更、2クール目終了後には再発腫瘍は消失した。その後、明らかな再発はない。再発予防のため

図4 症例1の診断および治療経過表

図5 症例1の病理組織所見(×100)

左はHE染色, 右はHMB-45 (抗メラノーマ抗体)免疫染色. HE染色では明らかにメラニン顆粒を含む細胞は認められずヘモジデリン等の色素を貪食した細胞が認められた. 免疫染色すると, 抗メラノーマ抗体に陽性を示す細胞(1例を矢印で示す)を認め, 無色素性悪性黒色腫と診断された.

徐々に間隔をあけながらCDV療法を行っている. 施行後1カ月程度続く肝機能障害以外には著明な副作用はなかった.

初診以来3年3カ月経過した平成10年2月時点では, 月1回の外来通院を要する以外日常生活にも制限はない.

症例2: 67歳, 女性.

初診時月日: 平成7年1月26日.

家族歴・既往歴: 特記すべきものなし.

現病歴: 2カ月前より左鼻閉を自覚し鼻出血も伴うようになった. 近医耳鼻科を受診し, 左鼻腔腫瘍を指摘さ

れた. 1月26日, 精査加療のため当院耳鼻科に紹介された.

初診時所見: 左鼻中隔に暗黒赤の球状腫瘍を認めた(図6). リンパ節腫脹は認めなかった.

画像診断: CTでは明確な腫瘍陰影は描出されなかった. MRIでは水平断のT1, T2強調画像, Gd造影とも

図6 症例2の鼻腔内視鏡所見
左鼻中隔に暗黒赤の腫瘍(矢印)があった.

図7 症例2の冠状断MRI (Gd造影)
腫瘍部位が高信号として描出された(矢印).

図8 症例2の診断および治療経過表

明確な腫瘍は描出されなかった。冠状断の T1, T2 強調画像を行っていないので造影効果の判定はできないが、Gd 造影にて高信号として腫瘍部位が描出された(図7)。Ga シンチでは異常集積を認めなかった。

診断および治療経過(図8): 悪性黒色腫を疑い鼻腔腫瘍摘出術を行った。切除には YAG レーザーを用い、安全域は 1 cm 以上とし切除端は蒸散した。腫瘍は径 1 cm ほどの黒色球状腫瘍と基部および周囲の黒色をおびた粘膜よりなっていた(図9)。凍結生検にて悪性黒色腫と診断されたので切除端に INF-β (300万単位)を局注した。摘出組織は HE 染色でメラニン顆粒を認め抗メラノーマ抗体も陽性で、悪性黒色腫と再確認された(図10)。術後、症例1と同様に DAV+INF-β 局注併用療法を 3 クール行った。

腫瘍があった部はやや黒い色調変化があり時々出血するため、明らかな再発はなかったが、平成8年3月に DAV 療法を行った。その後も同様な症状が続くため半年後切除術を行った。切除端には INF-β を局注し、翌日より DAV 療法を行った。病理診断は炎症像のみで再発はなかった。術後鼻中隔穿孔をきたしたが、無再発であったため精神的安定が得られ鼻症状の訴えがなくなった。

初診時以来 2 年 10 カ月以上経過した平成9年12月下旬になり下鼻甲介に黒色の色素沈着が出現した。DAV+

図9 症例2の摘出鼻腔内腫瘍

鼻中隔より一部鼻底にかけ腫瘍がありその周囲鼻底に色素沈着を認めた。

INF-β 局注併用療法を 2 クール行い色調が薄らいできている。今後、徐々に間隔をあげながら DAV+INF-β 局注併用療法を行ってゆく予定である。

考 察

鼻副鼻腔悪性黒色腫の予後は不良とされている。斉藤ら⁴⁾は、自験例を加えた文献的考察を行い、鼻副鼻腔悪性黒色腫の死亡例72例のうち38例は遠隔転移により、11

図10 症例2の病理組織所見(×100)

左はHE染色, 右はHMB-45 (抗メラノーマ抗体)免疫染色. HE染色でメラニン顆粒を含む細胞を認め悪性黒色腫と診断された. 抗メラノーマ抗体も陽性で診断が確認された(それぞれ1例を矢印で示す.).

例は局所再発および増大により死亡と報告している. 肥後ら⁵⁾は, 文献的に遠隔転移および局所再発の有無の記載があった死亡例38例を検討し, 遠隔転移・局所再発とも認めたもの15例, 遠隔転移のみは13例, 局所再発のみは10例であったと報告している. Lee ら⁹⁾は35例の頭頸部悪性黒色腫の治療歴を検討し, 統計上の局所制御期間の中央値は23.7ヵ月で局所再発後の予後は不良であることを報告, 局所制御が予後向上のために重要であることを述べている. 我々が検討した文献でも表1²⁾⁷⁻¹²⁾に示すごとく鼻副鼻腔悪性黒色腫の局所再発は2年以内に多く, その予後は不良であった. 我々の症例では2例とも局所再発が2年10ヵ月以上もなく治療以来3年経過するが健在である. 以上より治療効果を検討するにあたり,

鼻副鼻腔領域の悪性黒色腫では特に原発巣の局所制御がされていたか否かを評価することが重要であると考えられる.

悪性黒色腫の治療の基本は手術であり, 腫瘍辺縁より十分な安全域をとった切除が最善とされている. しかし, 鼻副鼻腔領域の悪性黒色腫において, 解剖学的構造の制限下に拡大手術を行っても局所再発は多く手術療法単独では局所制御は困難であることが多い⁵⁾. こうした手術単独での局所制御の困難さを踏まえながらも, 持松ら⁸⁾は手術が可能で手術を行い得た症例の予後が良かったと報告し手術療法がやはり重要であることを示している. 一方, 瀬尾ら¹³⁾は化学ホルモン療法を行い原発巣に著効を示した例を報告し積極的に手術しなくても局所制御

表1 鼻副鼻腔悪性黒色腫根治的手術後の局所再発とその予後

報告者	原発巣に対する根治的な手術例数	2年以内の経過観察(死亡例を含む)	不明	局所再発総数	5年以上生存		5年以内の経過観察	
					局所再発までの期間		局所再発までの期間	
					2年以内	2年以降	2年以内	2年以降
酒井ら ²⁾	12?	3		7	1/5	0/2		
原口ら ⁷⁾	13			8	0/6	2/2		
持松ら ⁸⁾	5		1	2	2/2			
西野ら ⁹⁾	4	3		1		0/1		
片桐ら ¹⁰⁾	2	1		1	0/1			
片岡ら ¹¹⁾	1			1	0/1			
岩崎ら ¹²⁾	3	1		2				2/2
自験例	2			1?				1/1?

できる可能性を示している。西野⁹⁾は、現段階ではと断りながら、化学ホルモン療法を行った1例の治療経過より、化学ホルモン療法は手術不能例、転移例に適応があると慎重な立場を示している。今後のさらなる検討が必要であるが、文献的にみても手術療法を基準とし、手術に加え様々な補助療法がなされているのが現状である。腫瘍切除後に DAV 療法とインターフェロンを局注するという我々の方法も現時点では妥当と考えられる。

放射線療法について、原口⁷⁾は手術単独の6例では5年生存が1例もなかったが手術と照射を行った3例中2例が5年生存し、手術に照射を併用することは手術単独より有効の可能性があると述べている。さらに、局所制御という観点より原口⁷⁾の報告をみると、初回治療で手術療法に放射線治療を併用しなかった8例では局所再発は6例であるのに対して併用した5例では2例と少ないが、再発までの期間には差がなく2年以内が多い。術後照射として放射線治療を行うと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とした酒井²⁾の報告をみると、初回治療で手術療法に放射線治療を併用した7例のうち局所再発は5例にみられ、そのうち4例は2年以内の再発であった。西野⁹⁾の術前照射後手術を行った6例の報告例をみると、完全切除できた4例中1例が2年2カ月後局所再発、1例は9カ月後遠隔転移にて死亡、残り2例は2年以内の経過観察である。我々が行ったインターフェロンを局注する方法では2例とも手術療法以来2年10カ月以上も局所再発を認めない。我々の方法は局所制御という点では少なくとも放射線併用と同等以上の効果があったと思われる。

インターフェロン投与方法については、片桐¹⁰⁾によれば全身投与より局所投与がよいとの文献が多く、自験例でも同様な結果であったと述べている。西野⁹⁾も不完全切除後インターフェロンを局所投与した例では8カ月後の遠隔転移による死亡時まで肉眼的には再発を認めていないとし、インターフェロンの局所投与の有効性を考えている。山本³⁾は局所再発および in-transit metastasis (原発巣より所属リンパ節に至るまでの転移)の防止を目的とするフェロン・DAV 併用療法により予後の改善が皮膚科領域の特に病期Ⅲでは明らかに認められると述べている。我々も山本³⁾の方法に準じた療法を行い2例とも良好な経過を得た。症例1では頭頸部領域のリンパ節には初回治療後再発転移を認めなかった。鼠径部に腫脹してきたリンパ節にインターフェロンを局注したが

効果がほとんどなく、その局注は原発巣あるいはその周囲に対して原発再発制御、所属リンパ節転移防止目的に行うのがよいと思われた。

症例1の再発腫瘍は CDV 療法に変更することで消失した。山崎¹⁴⁾は DAV 療法無効の病期Ⅳの悪性黒色腫4症例に CDV 療法を行い、1例に有効例が認められその有用性を報告している。我々の例では再発なく著効であった。遠隔転移を認める進行期例の良い治療法の選択肢になりうると考えた。

まとめ

1. 我々の施設で治療した鼻副鼻腔悪性黒色腫2症例の治療経過を報告した。

2. 1例は転移を認めなかったが、別の1例は卵巣および顎下部に転移を認めた。後者は卵巣腫瘍手術後の病理診断は低分化癌であったが顎下部郭清後無色素性悪性黒色腫と最終的に診断された症例であった。

3. 2例とも、山本³⁾の方法に準じ、術後に DAV 療法とインターフェロンを術巣に局注する併用療法を行った。

4. 転移があった症例では術後6カ月後鼠径部にリンパ節転移が出現した。同部位に本法を行ったが無効であったため、CDV 療法に変更、転移腫瘍は消失した。2例とも術後2年10カ月以上経過するが鼻腔内に局所再発を認めなかった。

5. 鼻副鼻腔悪性黒色腫の局所制御において、手術療法に加え DAV 療法にインターフェロンを局所投与する方法は有用と考えられた。さらに、転移巣の制御に CDV 療法は有用な手段のひとつと思われた。

稿を終えるにあたり、治療について度重なる貴重なご助言をいただきました大垣市民病院皮膚科医長市来善郎先生に深謝します。さらに、病理学的事項についてご指導とご助言をいただきました名古屋大学第二病理学講座の先生方に深謝します。

なお、本論文の要旨は、第59回耳鼻咽喉科臨床学会(京都)において発表した。

参考文献

- 1) 石原和之: 悪性黒色腫. 日皮会誌 103: 1584~1586, 1993.
- 2) 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.
- 3) 山本明史: 悪性黒色腫に対するフェロン・DAV 併用療法. 日皮会誌 103: 1591~1594, 1993.

- 4) 斉藤久樹, 朴沢二郎, 盛 庸, 他 : 本邦における鼻副鼻腔悪性黒色腫報告例の検討(続報) —特に臨床像について—. 日耳鼻 **89** : 419~424, 1986.
- 5) 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年~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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 持松いずみ, 佃 守, 栗原美樹, 他 : 頭頸部領域の粘膜悪性黒色腫症例. 日耳鼻 **99** : 552~551, 1996.
- 9) 西野 宏, 山際華子, 五十嵐丈人, 他 : 鼻副鼻腔悪性黒色腫 6 症例の治療経験. 耳鼻臨床 **89** : 1083~1088, 1996.
- 10) 片桐 聡, 村上匡孝, 松岡秀樹, 他 : INF- β を使用した鼻副鼻腔悪性黒色腫治療経験例. 耳鼻臨床 **84** : 927~933, 1991.
- 11) 片岡健一, 児玉 章, 内田 郁 : 鼻腔無色素性悪性黒色腫例. 耳鼻臨床 **89** : 827~831, 1996.
- 12) 岩崎聖雄, 伊藤八次, 水田啓介, 他 : 鼻腔悪性黒色腫の 3 例. 耳鼻臨床 **90** : 1215~1221, 1997.
- 13) 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** : 1177~1182, 1995.
- 14) 山崎直也, 佐々木英也, 早坂健一, 他 : 進行期悪性黒色腫に対する Cisplatin+Dacarbazine+Vindesine 療法の効果. Skin Cancer **4** : 362~366, 1989.

原稿受付 : 平成10年 1 月 7 日
原稿採択 : 平成10年 4 月 8 日
別刷請求先 : 平松 隆
〒503-0864 大垣市南瀬町4-86
大垣市民病院耳鼻咽喉科