頭頸部悪性黒色腫 8 例の臨床的検討

後藤理恵子・星川 広史・森 望

Eight Cases of Malignant Melanoma of the Head and Neck

Rieko Goto, Hiroshi Hoshikawa and Nozomu Mori

(Kagawa Medical University)

Eight patients with malignant melanoma of the head and neck were treated in our department between 1983 and 1998. Their ages ranged from 49 to 84 years, with a mean age of 65. One case showed the amelanotic type histologically. These cases were classified according to the criteria of the National Institute of Health. Five and 3 cases were stage I and stage III, respectively. All cases were treated by combination therapy consisting of surgery, radiation, chemotherapy, immunotherapy and hormonal therapy. Four cases survived for 2 years and 2 cases more than 5 years.

Key words : malignant melanoma, head and neck, combination therapy

はじめに

頭頸部領域に発生する悪性黒色腫は比較的まれな疾患であり、その予後は他の悪性腫瘍と比較してきわめて不良である。また頭頸部領域においてはその解剖学的構造上、広範囲の切除が困難なことが多く、整容的な面や患者の QOL という点からも問題点が多い。そのため様々な補助的治療が行われているにもかかわらず、その予後は他の部位と比べて決して良いとはいえないのが現状である。治療法としては手術療法、化学療法、放射線療法に加え、最近では免疫療法、ホルモン療法を組み合わせた集学的治療が行われているが、いまだ確立した治療体系は示されていない。今回、我々は当科開設以来15年間に8例の頭頸部領域の悪性黒色腫を経験したので、若干の文献的考察を加えて検討した。

対 象

1983年10月の当科開設から1998年9月までの15年間に、香川医科大学耳鼻咽喉科学教室において治療を行った頭頸部領域の悪性黒色腫8例を検討の対象とした。いずれの症例も病理組織学的に悪性黒色腫と確定診断されている。

症 例

1. 年齢, 性別, 原発部位, 初発症状(表1)

年齢は49~84歳で平均65歳, 男性5例, 女性3例であった。原発部位は鼻腔3例, 篩骨洞2例, 硬口蓋1例, 歯肉・硬口蓋1例, 涙嚢1例であった。初発症状は鼻腔・副鼻腔原発例では全例, 鼻出血であり, その他の部位では局所の腫脹または出血であった。また病理組織学的には無色素性悪性黒色腫を1例(症例2)認めた。

2. 病期分類

病期分類は米国 National Institute of Health (NIH) の

表1 当科で加療した頭頸部悪性黒色腫8例

症例	年齢	性別	原発部位	stage	初発症状
1	61	男	鼻腔	I	鼻出血・鼻閉
2	67	女	鼻腔	I	鼻出血
3	57	男	鼻腔	I	鼻出血
4	84	女	歯肉・硬口蓋	I	口腔内腫瘍
5	64	男	篩骨洞	I	鼻出血
6	76	女	篩骨洞	III	鼻出血・鼻根部痛
7	49	男	涙嚢	III	内眼角部腫脹
8	60	男	硬口蓋	III	口腔内出血

分類¹⁾に準じて行い, 原発巣のみの症例を stage I, 頸部リンパ節転移を有する症例を stage II, 遠隔転移を認める症例を stage III とした. stage I が 5 例, stage III が 3 例であり, 鼻腔原発のものは全て stage I であった.

3. 治 療

症例に応じて手術療法・放射線療法・化学療法・免疫療法・ホルモン療法・温泉療法を組み合わせた集学的治療を行った(表 2). 手術は鼻側切開による腫瘍摘出術や拡大デンケル手術が施行された. 凍結手術も 1 例に施行されている. 放射線治療は週に 2 回, 1 回 5 Gy で総線量 40~45 Gy の外照射が多く行われた. ただし, なかには電子線治療や RALS (Remote After Loading System) による治療を行った症例もあった. 歯肉・硬口蓋原発の症例 4 では RALS による治療を行った(図 1). 歯肉・硬口蓋に合うシーネ(図 2)を作製し, テレコバルト (⁶⁰Co) を用いて 1 日 2 回, 1 回 6 Gy で 5 日間連続照射し, 総線量 60 Gy の照射を行った. 化学療法では多剤併用療法, なかでもほとんどが dacarbazine (DTIC)・nidran (ACNU)・vincristine (VCR) を組み合わせた DAV 療法を数クール行った. その他, peplomycin (PEP)・ACNU・VCR による PAV 療法や cisplatin (CDDP)・DTIC・vindesine (VDS) による CDV 療法を行った症例もあった. 免疫療法は開院当初の症例では OK-432 や Nocardia-CWS, TNF (Tumor necrosis factor) が使用されていたが, ここ 10 年ではインターフェロン β の腫瘍内投与が主に行われた. また, 化学ホルモン療法である DCM-TAM 療法 (DTIC+CDDP+MCNU : Cymerin

図 1 治療前口腔内写真(症例 4)

左硬口蓋は全体に隆起し, 中央部では一部潰瘍を伴う. また左歯肉部より突出する暗赤色の腫瘍を認め, 所々に黒色素の沈着がみられる.

図 2 口蓋シーネと高線量率腔内照射装置 (RALS)

表 2 治療と予後

症例	Stage	手	放	化	免	ホ	温	凍	予 後	経 過	
										局所再発	転移
1	I	○	○	○	○		○		1 年 4 カ月 原病死	+	+
2	I	○	○	○	○				3 年 3 カ月 他病死	-	-
3	I		○	○	○		○		9 年 9 カ月 生存中	-	-
4	I		○			○			1 年 原病死	+	-
5	I	○	○		○			○	6 年 6 カ月 原病死	+	-
6	III			○	○				1 年 4 カ月 原病死	+	+
7	III	○		○	○	○			2 年 原病死	+	+
8	III		○	○	○		○		1 年 11 カ月 原病死	-	+

手: 手術療法 放: 放射線療法 化: 化学療法 免: 免疫療法
ホ: ホルモン療法 温: 温熱療法 凍: 凍結手術

+Tamoxifen)を施行した症例もあった。

4. 予 後

stage III の症例では全例2年以内に死亡しており、stage I の症例と比べて予後が悪かった。stage I の5例中1例が9年9カ月の経過にて無担癌生存中であり、2年生存例が4例(50%)、5年生存例が2例(25%)認められた(表2)。また、stage I の5例では、全経過を通して頸部リンパ節転移および遠隔転移は認められなかった。stage III の症例は全例2年以内に死亡しており、初診時に遠隔転移がみられた症例では、転移がみられなかった症例と比べて予後が悪かった。転移部位は乳房・肺・肝臓・骨にみられた。また8例中5例に局所再発を認めた。死亡した7例のうち症例2のみが他病死、その他の症例はすべて原病死であった。

考 察

悪性黒色腫は近年世界的に発生率の増加が指摘されており¹⁴⁾、日本においても同様である¹⁹⁾。一般に日本人における悪性黒色腫の発生頻度は白色人種に比べて低いが、頭頸部領域に発生する割合は欧米に比べて高い²⁾とされている。

性別については様々な報告があるが、大差がないとするものが多い。我々の検討ではやや男性に多かった。頭頸部粘膜原発のものは皮膚原発のものに比べて発生年齢が高く50～70歳代に多いといわれており^{3,4)}、我々の検討でも60歳代に多く平均年齢65歳と高齢層に多くみられた。

頭頸部領域における発生部位は、大角ら²⁾の報告では口腔に多いとされているが、我々の検討では鼻・副鼻腔原発のものが8例中5例を占めていた。鼻・副鼻腔原発のものでは鼻腔、なかでも鼻中隔原発のものが多くとされている⁴⁾。我々の検討では篩骨洞が2例、鼻腔では鼻中隔原発のものではなく下鼻甲介が2例、鼻腔側壁が1例みられた。また初発症状は出血または局所の腫脹であり、諸家の報告と同様であった⁵⁾。

診断において、生検は腫瘍細胞播種のために好ましくないといわれているが、視診上、悪性黒色腫を強く疑った症例でも、やはり確定診断のために生検は必須であると考えられる。ただし、悪性黒色腫は非常に転移しやすいため、臨床像から診断のつく例では最初、細胞診のみにとどめて摘出後、病理組織学的検査を行ったり、生検後、できるだけはやく治療を開始する等の配慮が必要とされ

ている⁶⁾。

病理組織学的検査では最終的には全例悪性黒色腫と確定診断されたが、症例7では初め穿刺吸引細胞診にてclass IIIで良性腫瘍が疑われたため摘出術を施行したが、術後摘出標本にて悪性黒色腫と診断された。また症例5では最初の生検にて低分化型扁平上皮癌と診断されたため放射線治療を施行したが、治療効果が得られなかったため再検したところ、横紋筋肉腫が疑われ、さらに免疫組織学的検査の結果、無色素性黒色腫と診断された。

このように悪性黒色腫は肉眼上、黒色腫に特徴的な色素沈着が確認されない場合、その診断に苦慮することが多い。特に無色素性悪性黒色腫の場合は顕微鏡的にもメラニン色素の確認が難しいことが多く、他の組織型と誤られた後に診断がつくことが多い。酒井ら⁵⁾は、未分化癌と診断されているにもかかわらず放射線感受性が低い場合は、悪性黒色腫を疑う必要があるとしている。診断には免疫組織化学的染色のS-100蛋白やHMB-45が主に用いられており⁷⁾、特にHMB-45が悪性黒色腫に特異性があり確定診断には有効である。今回、我々は無色素性悪性黒色腫を1例経験しているが、HMB-45によって確定診断が得られた。

悪性黒色腫はいまなお予後不良の疾患であり、特に頭頸部粘膜原発の悪性黒色腫は、いわゆる皮膚原発のものと比較してさらに治療成績は不良である。皮膚悪性黒色腫ではできるだけ広範囲な原発巣の切除が原則であり、一般に5 cm以上のfree marginが必要であるとされている。しかしながら頭頸部領域ではその構造上、十分なmarginをとった広範囲切除が困難である。そのため外科的切除に加えた様々な治療法が検討されており、集学的治療が重要視されている⁸⁾。我々の施設においても単独治療を行った症例は1例もなく、様々な治療法を併用している。しかしながら系統だった治療法は確立されていないため、発生部位やStage等を考慮した上で、症例に応じた治療法を選択している。

手術療法では肥後ら⁹⁾は拡大手術群と腫瘍切除(上顎部分切除)群の予後を比較しているが、大差はなく拡大手術群でも局所再発をコントロールできたとはいえないとしている。このため、ある程度のsafety marginをとった切除の後、化学療法や免疫療法を行うのが妥当かと思われる。また頸部廓清術の是非についても様々な意見がある^{5,10,11)}が、今回の検討では手術は局所のみにとどめ、頸部廓清術を行った症例はなかった。また、全経

過を通して頸部リンパ節転移を認めた症例はなく, 少なくとも予防的な廓清は必要ないと思われる. ただし, 症例数が少なく, また, 剖検による確認は行っていないため今後の検討が望まれる.

悪性黒色腫の放射線感受性については様々な意見があるが, 一般に放射線抵抗性とする報告が多い. 悪性黒色腫では細胞の生存曲線においてその肩の部分が長く¹²⁾, 効果を得るためには1回線量を多くする必要がある. そのため大線量少数分割照射が多く行われている¹³⁾が, その効果は多様である. 我々の施設でも1回5 Gy, 週2回で総線量40~45 Gyの外照射が多く行われた. 通常の1回2 Gy総線量40 Gyの外照射を行った症例はNCであったのに比べて, 1回5 Gy照射の例ではすべてPRを示したことより, 少なくとも大線量での照射には効果がみられた. 西村ら⁷⁾も強調しているように治療法のひとつとして考慮する必要があると思われる. ただし, 放射線療法単独でCRとなった症例はなく, 併用療法の一貫としてとらえた方が良いと考えられた. RALSを行った症例はPRではあったがかなり腫瘍は縮小し, 今後参考にすべき治療法と考えられた.

悪性黒色腫に対する化学療法¹¹⁾¹⁴⁾では, DTICを中心とした多剤併用療法が主流であり, 当科でもほとんどの症例でDAV療法を第一選択として数クール行っている. しかし, その有効性については確立されていないのが現状である. McClayら¹⁵⁾は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について報告しており, 瀬尾ら¹⁶⁾¹⁷⁾も有効であるとしている. 当科でもstage IIIの1症例に対してDCM-TAM療法を行ったが西野ら¹⁸⁾の報告と同様, 治療効果は得られなかった. しかし, 皮膚科領域ではTAMを組み込んだ併用療法で50%前後の高い奏功率(CRは0~16%)が認められている¹⁹⁾ことより, 今後のさらなる検討が望まれる.

悪性黒色腫はときに自然消退をきたすことがあり, なんらかの免疫学的機序の関与が考えられている. インターフェロン(IFN)は抗腫瘍作用として, 直接的な癌細胞増殖抑制活性と生体抗腫瘍免疫増強活性の2点があるといわれており, 特に後者の面から免疫療法として主に用いられている²⁰⁾²¹⁾. 当科でもほとんどの症例にIFN β の腫瘍内注射を施行しており, PRないしCRの効果を認めている. また, 術後切除断端に腫瘍細胞を認めたため切除周囲組織へのIFN β 局所注射を行った症例2で

は, 3年3カ月で他病死するまでの間局所再発を認めなかった. 以上よりIFN β の局所投与の有効性は高いと推測された.

ま と め

1. 当科開設以来15年間に経験した頭頸部領域悪性黒色腫8例について検討を行った.

2. 平均年齢は65歳(49~84歳), 男性5例, 女性3例であった. 原発部位は鼻腔3例, 篩骨洞2例, 硬口蓋・歯肉・涙嚢が各1例であり, 8例中無色素性悪性黒色腫を1例認めた. また, stage Iが5例, stage IIIが3例であった.

3. 8例中現在1例が生存中であり, 2年生存例が4例, 5年生存例が2例認められた.

4. stage Iで切除可能例でも, 手術に関しては現時点では拡大手術でも予後に差はなく, 機能温存につとめ, 術後に免疫療法や化学療法を併用する. また, 切除困難例や遠隔転移例では, 局所の免疫療法(IFN β 投与), 放射線療法と, 全身的な化学療法を併用するのが適当と思われた.

参考文献

- 1) Rosenberg SA : Surgical treatment of malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* **60** : 159~163, 1976.
- 2) 大角 毅, 清寺 真 : 本邦における悪性黒色腫の統計的観察(第2報). *皮膚臨床* **19** : 277~283, 1977.
- 3) Allen AC and Spitz S : Malignant melanoma ; a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* **6** : 1~45, 1958.
- 4) 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(1965—1981). *日耳鼻* **86** : 139~143, 1983.
- 5) 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.
- 6) 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). *日耳鼻* **89** : 419~424, 1986.
- 7) 西村哲夫, 手島 威 : 頭頸部悪性黒色腫の放射線治療 —特に大線量少数分割照射の役割—. *癌の臨床* **38** : 636~642, 1992.
- 8) 波田野洋一, 今野昭義, 岡本義孝, 他 : 頭頸部粘膜悪性黒色腫の臨床的検討. *日耳鼻* **91** : 879~886, 1988.
- 9) 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

- を含めて一. 耳鼻 **38** : 762~767, 1992.
- 10) 山田弘之, 鈴木栄久, 山際幹和, 他 : 頭頸部領域における悪性黒色腫. 耳喉頭頸 **63** : 241~245, 1991.
- 11) 野谷健一, 進藤正信, 柳瀬政則, 他 : 上顎歯肉に生じた悪性黒色腫(無色素性)の1例. 日口外誌 **30** : 1521~1529, 1994.
- 12) Barranco SC, Romsdahl MM and Humphrey RM : The radiation response of human malignant cells grown in vitro. *Cancer Res* **31** : 830~833, 1971.
- 13) Rupert KS and Christopher RJ : Role of radiotherapy and hyperthermia in the management of malignant melanoma. *Semin Surg Oncol* **12** : 407~415, 1996.
- 14) 石原和之 : 悪性黒色腫. 癌と化学療法 **22** : 23~27, 1995.
- 15) McClay EF, Mastrangelo MJ, Berd D, et al : Effective combination chemohormonal therapy for malignant melanoma. *Int J Cancer* **50** : 553~556, 1992.
- 16) 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.
- 17) 瀬尾 達, 小笠原寛, 阪上雅史 : 頭頸部悪性黒色腫における化学ホルモン療法の有効性. 日耳鼻 **99** : 1004~1009, 1996.
- 18) 西野 宏, 山際華子, 五十嵐丈人, 他 : 鼻腔悪性黒色腫 6 症例の治療経験. 耳鼻臨床 **89** : 1083~1088, 1996.
- 19) 斎田俊明 : 進行期悪性黒色腫の治療法 —最近の動向—. 皮膚臨床 **38** : 1679~1683, 1996.
- 20) 片桐 聡, 村上匡孝, 松岡秀樹, 他 : IFN- β を使用した鼻腔悪性黒色腫治験例. 耳鼻臨床 **84** : 927~933, 1991.
- 21) 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.

原稿受付 : 平成11年2月1日
原稿採扱 : 平成11年3月17日
別刷請求先 : 後藤理恵子
〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1
香川医科大学耳鼻咽喉科学教室