担癌状態で長期生存し得た鼻腔悪性黒色腫例

田浦 晶子¹⁾・伊藤 壽一¹⁾・大田 耕造²⁾・藤田 修治²⁾
遠藤 剛²⁾・雑賀 興慶³⁾・芥田 敬三⁴⁾

Long-term Survival in a Case of Malignant Melanoma of the Nose

Akiko Taura and Juichi Ito
(Kyoto University)Kohzo Ohta, Shuji Fujita, Tsuyoshi Endo, Tatsuyoshi Saiga and Keizo Akutada
(Otsu Red Cross Hospital)

A 64-year-old female exhibiting a malignant melanoma of the nose received radiotherapy in 1979. In 1984, ileal metastasis occurred and was resected. In 1992, pelvic bone metastasis was discovered and she received radiotherapy. In 1998, a recurrent tumor was discovered in the primary site (left nasal cavity).

In contrast to some reports that sinonasal malignant melanoma is resistant to radiotherapy, in this case, radiotherapy seems to have been effective. She received only radiotherapy and had distant metastasis, but her long-term survival rate was good. The prognosis of sinonasal malignant melanoma is very poor, but a few cases of prolonged survival have been reported. Malignant melanoma is divided into two types, fulminant and nonfulminant, and the latter has a good prognosis. In theory there should be immunological differences between them, but at present the differences have not been clearly identified.

Key words : malignant melanoma, radiotherapy, long-term survival

はじめに

鼻・副鼻腔の悪性黒色腫は悪性度が高くきわめて予後不良な疾患として知られている。近年その増加傾向を指摘されている¹⁾にもかかわらず、いまだ確立された治療法がなく、この15年間においても生存率の改善も認められていない²⁾。しかし、悪性黒色腫のなかにはまれに長期にわたって生存する症例が以前より報告されている^{3)~5)}。

今回われわれも担癌状態ではあるものの発症より約20年間と長期にわたって生存し得た症例を経験したので、その治療法およびその原因について若干の考察を加えて報告する。

症 例

症例：64歳，女性。

主訴：左鼻出血。

現病歴：昭和53年に左鼻出血があり近院を受診した。

鼻茸を指摘され生検を受けるも悪性所見を認めず経過観察されていた。翌54年，再度の生検で悪性黒色腫と診断されたため大津赤十字病院耳鼻咽喉科を紹介された。初診時，左鼻腔内はポリープで充満し単純X線像では左鼻腔内に腫瘍陰影を認めた(図1)。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

治療経過(図2)：昭和54年4月より鼻腔にコバルト6000 rad を照射したところ，鼻出血は止血し腫瘍も消失

1) 京都大学大学院医学研究科 感覚運動系病態学講座 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
3) 大津赤十字病院病理部

2) 大津赤十字病院耳鼻咽喉科
4) 大津赤十字病院放射線科

図1 鼻X線像
左鼻腔に腫瘍陰影を認める(矢印).

図3 回腸摘出標本
腫瘍(矢印)の中心部に黒色の色素沈着を認める.

した. しかし, 昭和59年には回腸に転移を認めたため回腸部分切除を施行. 回腸には黒色の色素沈着を伴った腫瘍を認めた(図3). さらに平成3年には左股関節部に疼痛が出現した. 左恥骨から坐骨にかけて骨転移を認めたため同部に LINAC 45 Gy を照射. また4年後の平成7年には左臼蓋部にまで骨転移の進行を認めたためさらに

45 Gy 追加照射した. これにより同部の疼痛はほぼ消失した.

当科における治療経過: 初回の放射線治療後約19年間原発巣の鼻腔には腫瘍の再発は認めなかった. しかし, 平成9年9月頃より鼻出血が出現し腫瘍の再発を認めたため, 腫瘍を CO₂ レーザーにて蒸散した. 左総鼻道から下甲介にかけての黒色の色素沈着部分に IFN β (300万単位)の局所注入も計3回にわたって併施した. その後, 平成10年5月頃より再び腫瘍の再発を認めたため手術治療などを強く勧めるも, 一切の治療を本人に拒否されたため, 経過観察をしていた. しかし, 次第に鼻出血によ

図2 治療経過

る貧血の進行を認めたため再度説得の末、翌平成11年1月から LINAC 45 Gy および IFN β (300万単位) の局注を計3回再度施行した。その結果、鼻腔内に充満していた暗赤色の易出血性の腫瘍(図4 A)は著明に縮小した(図4 B)。CT 所見でも腫瘍は著明に縮小した(図5)。なお残存した腫瘍は CO₂ レーザーにて蒸散した。その

後平成11年4月に肺炎で死去したものの、鼻腔内には腫瘍の再発は認めなかった。なお、腫瘍マーカーとされる 5SCD[®] は死亡直前は正常範囲内であった。

摘出標本とその際の鼻腔内所見(平成9年): 鼻中隔前端部に茎を持つ 2.0×2.5 cm の暗赤色のポリープ様腫瘍を認めた(図6)。また鼻腔粘膜にも総鼻道から下甲介、

図4 鼻内所見

A: 平成11年1月左鼻腔に充満した腫瘍を認める(矢印)。

B: 同年3月治療後、腫瘍は著明に縮小した(矢印)。

図5 鼻腔 CT 像

A: 平成11年1月左鼻腔に充満した腫瘍を認める。

B: 同年3月治療後、腫瘍は著明に縮小した。

図 6 鼻腔腫瘍摘出標本
暗赤色でポリープ様腫瘍を摘出した。

図 7 鼻腔粘膜所見
総鼻道下後方に黒色の色素沈着を認めた(矢尻)。

軟口蓋上面にわたるまで黒色の色素沈着を認めた(図 7)。

病理標本：HE 染色では類円形の細胞で多角形の核を持つ腫瘍細胞が認められる。一部にメラニン色素も認め

図 8 HE 染色所見(×400)
類円形で多角形の核を持つ腫瘍細胞を認める(矢印)。
メラニン色素も認める。

図 9 HMB-45 染色所見(×400)
多くの細胞が染まり陽性所見を示した。

る(図 8)。特殊染色では S-100, HMB-45 ともに陽性で悪性黒色腫の再発と診断された(図 9)。また、アポトーシス関連分子の bcl-2 は陽性であった。

考 察

鼻・副鼻腔悪性黒色腫の頻度は10万人に対し0.3人⁷⁾で好発年齢は50～60歳⁸⁾。性差は一般的にはないが、男性にやや多いとの報告⁹⁾もある。病態としてはメラニン生成能を持つ色素細胞から発生する悪性腫瘍とされている⁹⁾。メラニンの含有量により色素性と無色素性に分けられることがある。しかし、両者には明確な境界はなく、無色素性は診断が難しいという点で予後が悪いとされている¹⁰⁾が、病理学的にも予後の面では差はない¹¹⁾。本症

例も初期は無色素性と診断されていたが鼻腔内の再発腫瘍は色素性であった。臨床症状として鼻出血、鼻閉などがあり¹²⁾、診断法としては鼻腔内所見、画像ならびに病理組織診断などがある。確定診断はHMB-45などの特殊染色¹³⁾にて行う。治療としては切除、化学療法(DAV, DAVPなど)、放射線治療(大線量少数分割照射¹⁴⁾や重粒子線治療¹⁵⁾など)や免疫療法(IFN療法¹⁶⁾、メラノーマ特異抗原療法¹⁷⁾など)があるがいまだに確立されたものはない。基本的には切除が望ましいが、鼻副鼻腔領域では十分な安全域がとれないことが多いので、補助療法として化学療法、放射線療法などを行うのが一般的である¹⁸⁾¹⁹⁾。なお、本症例では積極的治療に対する本人の強い拒否により、初期に放射線療法しか行えなかったが、長期にわたり原発巣の再発は起こらなかった。放射線療法は一般的には無効とされている²⁰⁾が、放射線療法も有効とする報告^{21)~26)}もあるので、今後治療方法の一つとして考慮すべきと思われる。

また予後は一般的には5年生存率が10~19%と不良である²⁷⁾²⁸⁾。Yanoldら²⁹⁾、Leeら³⁰⁾によると局所再発までの期間が長いほど予後が良好とされている。しかし、なかには局所再発を繰り返しながらも10年間という長い経過をとった症例³¹⁾や本症例のように遠隔転移がありながらも長期生存し得た例もあり、一概には予後を判定するのは困難である。文献的には腫瘍の厚さと予後との関連³²⁾や皮膚悪性黒色腫ではアポトーシス関連分子bcl-2, baxが陽性なら予後が良好との報告³³⁾もある。本症例ではbcl-2陽性であり予後が良好であった一因とも考えられる。また、Meyer³⁴⁾によると悪性黒色腫は臨床的にfulminantとnonfulminantに分類されるとしている。免疫学的にtumor-hostバランスが保たれていれば予後が良いとされ³⁵⁾³⁶⁾、このバランスが崩れると再発を繰り返す予後は悪くなる。本症例も約19年間は遠隔転移があるものの比較的緩やかな経過をたどっており、nonfulminantな状態であったと考えられる。しかし、平成9年に再発してからは腫瘍は再活性化され、局所再発を繰り返すコントロール不良のfulminantな状態となった。再活性化の原因が何か、またfulminantとnonfulminantとの生物学的相違がどこにあるのかは現段階では不明である。今後の悪性黒色腫の治療の進歩のためにも1日も早い解明が待たれる。

ま と め

1) 担癌状態で約20年間生存し得た悪性黒色腫の1例を報告した。

2) 初期治療としては放射線療法のみで、長期にわたり局所再発を認めなかった。一般的には放射線療法は無効とされているが治療方法の一つとして考慮するべきである。

本論文の要旨は第38回日本鼻科学会(平成11年10月1日、千葉市)において口演した。

参考文献

- 1) 斉藤久樹：鼻副鼻腔悪性黒色腫の臨床。日本医事新報 **3346**：16~20, 1988.
- 2) Brandwein MS, Rothstein A, Lawson W, et al : Sinonasal melanoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg **123** : 290~296, 1997.
- 3) Eneroth CM and Lundberg C : Mucosal malignant melanomas of the head and neck. Acta Otolaryngol **80** : 452~458, 1975.
- 4) 川堀真一, 奥田 稔, 小上芳春, 他：長い経過をとった鼻腔悪性黒色腫。耳鼻臨床 **70** : 297~307, 1977.
- 5) 小原宏之, 田中和行, 青木一浩, 他：緩徐な経過を示す悪性黒色腫。Skin Cancer **13** : 58~61, 1998.
- 6) 千野一夫, 吉沢公人, 原 弘之, 他：鼻腔悪性黒色腫のスタンプ蛍光法ならびにガーゼ滲出液中5-S-Cysteinyldopa測定による術前診断。耳喉頭頸 **66** : 313~318, 1994.
- 7) 石原和之, 池川修一：悪性黒色腫の診断と治療。癌と化学療法 **12** : 1727~1734, 1985.
- 8) 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.
- 9) 恒元 博：メラノサイト系腫瘍—放射線療法—。現代皮膚科学大系11(山村雄一, 佐野榮春, 久木田淳, 他編)。66~86頁, 中山書店, 東京, 1982.
- 10) 麻生和雄, 穂積 豊：Amelanotic malignant melanomaの一例。臨皮 **38** : 171~177, 1984.
- 11) Cochran AJ : Histology and prognosis in malignant melanoma. J Pathol **97** : 459~468, 1969.
- 12) 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.
- 13) Gown A, Vogel A, Hoak D, et al : Monoclonal antibodies specific for melanocytic tumors distinguish subpopulations of melanocytes. Am J Path **123** : 195~203, 1986.
- 14) 西村哲夫, 手島 威：頭頸部悪性黒色腫の放射線治療。癌の臨床 **38** : 636~642, 1992.

- 15) 山崎たくみ, 吉原俊雄, 石井哲夫 : 上咽頭原発悪性黒色腫の 1 例. 耳鼻 44 : 786~790, 1998.
- 16) 假谷 伸, 赤木博文, 結縁晃治, 他 : 鼻副鼻腔悪性黒色腫の 2 症例. 耳喉頭頸 68 : 598~602, 1996.
- 17) 河上 裕 : メラノーマ腫瘍抗原と細胞治療. 血液・腫瘍科 38 : 1~8, 1999.
- 18) 肥後隆三郎, 菅沢 正, 水野正浩, 他 : 鼻・副鼻腔悪性黒色腫 5 例. 耳鼻 38 : 762~767, 1992.
- 19) Poissonnet G, Castillo L, Dassonville O, et al : Malignant nasosinusual melanomas. Rev Laryngol Otol Rhinol 118 : 155~161, 1997.
- 20) Lund VJ, Howard DJ, Harding L, et al : Management options and survival in malignant melanoma of the sinonasal mucosa. Laryngoscope 109 : 208~211, 1999.
- 21) 森 俊二 : 放射線療法. 皮膚科 Mook No. 18 (今村貞夫, 小川秀典, 三嶋 豊, 他編). 195~199頁, 金原出版, 東京, 1992.
- 22) 高畑喜延, 佃 守, 大石公直, 他 : 鼻・副鼻腔悪性黒色腫 5 例. 耳鼻 29 : 796~805, 1983.
- 23) 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.
- 24) Gilligan D and Slevin NJ : Radical radiotherapy for 28 cases of mucosal melanoma in the nasal cavity and sinuses. Br J Radiol 64 : 1147~1150, 1991.
- 25) 飯田智二郎, 柴 徹, 小野誠治, 他 : Stereotactic Radiosurgery が著効した篩骨洞原発悪性黒色腫の 1 例. Nippon Acta Radiologica 58 : 775, 1998.
- 26) Myers JN : Value of neck dissection in the treatment of patient with intermediate-thickness cutaneous malignant melanoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 125 : 110~117, 1999.
- 27) Eneroth CM and Lundberg C : Mucosal malignant melanomas of the head and neck with special reference to cases having a prolonged clinical course. Acta Otolaryngol 80 : 452~458, 1975.
- 28) Hoyt DJ, Jordan T and Fisher SR : Mucosal melanoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 115 : 1096~1099, 1989.
- 29) Yanold JR and Cochrane JPS : Malignant melanoma ; significance of disease-free interval. Br J Radiol 53 : 1068~1070, 1980.
- 30) Lee SP, Shimizu KT and Tran LM : Mucosal melanoma of the head and neck ; the impact of local control on survival. Laryngoscope 104 : 121~126, 1994.
- 31) Wright JL and Heenan PJ : Prolonged survival in malignant melanoma of the nose. J Laryngol Otol 88 : 77~84, 1974.
- 32) Trapp TK, Fu YS and Calcaterra TC : Melanoma of the nasal and paranasal sinus mucosa. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 113 : 1086~1089, 1987.
- 33) 川口とし子 : 皮膚悪性黒色腫の原発巣および転移巣におけるアポトーシス関連分子の発現について. 横浜医学 49 : 989~995, 1998.
- 34) Meyer HW : Appraisal of progress in surgical therapy. Surgery 41 : 335, 1957.
- 35) Lund V : Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. J Laryngol Otol 96 : 347~355, 1982.
- 36) Crowley NJ and Seigler HF : Relationship between disease-free interval and survival in patients with recurrent melanoma. Arch Surg 127 : 1303~1308, 1992.

原稿受付 : 平成12年 5 月25日
原稿採扱 : 平成12年 7 月 5 日
別刷請求先 : 田浦晶子
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54
京都大学大学院医学研究科 感覚運動系病態学講座
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学