頭頸部悪性黒色腫の検討

林 秀一郎・竹内 万彦・鈴木 慎也
Alok Bhandari・間島 雄一

Results of Treatment of Mucosal Malignant
Melanoma in the Head and Neck

Shuichiro Hayashi, Kazuhiko Takeuchi, Sinya Suzuki,
Alok Bhandari and Yuichi Majima

(Mie University School of Medicine)

Twelve patients with mucosal melanoma of the head and neck were treated in our department between 1984 and 2003. The patient population included five men and seven women, aged 45 to 88 years (mean: 63 years). In six cases, the tumors were localized to the nasal cavity and the paranasal sinuses, in four to the oral cavity, in one to the lacrimal sac, and in one case the primary tumor was unknown.

They were treated with or without multimodal surgery, radiation, chemotherapy, hormonal therapy, and immunotherapy. The 5-year survival rate of all patients was 50%. The survival rates of the patients treated with or without radical surgery showed no difference. However, one patient treated with radical surgery lived for a long term (over 12 years). All patients treated without radical surgery showed local recurrence. The effectiveness of radiation, hormonal therapy and immunotherapy in our patients was not observed.

Key words : malignant melanoma, head and neck, therapy

はじめに

悪性黒色腫は皮膚または粘膜内のメラノサイトから発生する予後不良の疾患で、そのなかでも頭頸部領域に原発するものはさらに予後不良とされている。その治療法には手術療法、放射線療法、化学療法、免疫療法等があるが、いまだ有効な治療法は確立されていない。今回、われわれは過去20年間に当科で初回加療を行った悪性黒色腫12例について治療内容の違いとその予後について検討したので報告する。

対 象

今回対象としたのは、1984年から2003年までの20年間に当科で初回加療を行った頭頸部粘膜原発の悪性黒色腫12例である。観察期間は6ヵ月から12年であった。性

別は男性5名、女性7名、年齢分布は45～88歳で、平均年齢は男性64歳、女性62歳であった(図1)。

1. 発生部位(表1)

原発部位は、鼻腔4例、副鼻腔2例、口腔4例、涙嚢、原発不明が1例ずつであった。細分すると、鼻腔では下鼻甲介3例、鼻中隔1例であった。副鼻腔では上顎洞、篩骨洞にそれぞれ1例認めた。口腔では、硬口蓋3例、頬粘膜1例であった。

2. 初診時症状(表1)

初診時の主訴は、鼻・副鼻腔原発の症例では、鼻出血4例、鼻閉3例で、このうち2例は両者を合併していた。また、頸部リンパ節転移を認め、頸部腫瘍を主訴にする例も1例認めた。口腔原発の症例では色素沈着3例、頬粘膜の腫脹をきたし摂食困難で来院する例も1例あった。

図 1 性別, 年齢

表 1 発生部位, 初診時症状

氏名	年齢	原発部位	主訴
■	45	左下鼻甲介	鼻閉
■	63	左下鼻甲介	頸部腫瘍
■	65	左下鼻甲介	鼻出血
■	76	右鼻中隔粘膜	鼻閉 鼻出血
■	76	右上顎洞	鼻出血
■	49	右篩骨洞	鼻閉 鼻出血
■	57	硬口蓋	色素沈着
■	64	硬口蓋	色素沈着
■	56	硬口蓋	色素沈着
■	88	頬粘膜	頬粘膜腫脹
■	52	涙嚢	眼出血 鼻出血
■	63	不明	頸部腫瘍

3. 病期 (表 2)

病期分類は頭頸部粘膜原発悪性黒色腫の分類として現在広く用いられている Ballantyne¹⁾ の提案した 3 段階分類を適応した。すなわち I 期: 腫瘍が局所に限局しているもの, II 期: 頸部リンパ節転移を認めるもの, III 期: 遠隔転移を認めるものである。I 期が 9 例と最も多く, II 期は 3 例, III 期はなかった。

4. 治療内容 (表 3)

表 2 病期 (Ballantyne¹⁾ の分類による)

病期	例数	部位
I	9	下鼻甲介: 2, 鼻中隔: 1, 篩骨洞: 1, 上顎洞: 1, 硬口蓋: 2, 頬粘膜: 1, 涙嚢: 1
II	3	下鼻甲介: 1, 硬口蓋: 1 原発不明: 1
III	0	

表 3 初回治療内容

治療法	例数
手術+化学療法	3
手術+免疫療法	3
手術+化学療法+免疫療法	3
手術+化学療法+放射線治療+免疫療法	2
手術+化学療法+放射線治療+ホルモン療法	1

表 4 化学療法の内容

薬剤内容	例数
DTIC+ACNU+VCR (DAV)	6
DAV+PS	1
DTIC+CDDP+MCNU	1
DTIC+ACNU	1
施行ナシ	3
計	12

治療内容はさまざまであったが, 早期に転移をきたしやすいという悪性黒色腫の性質上, ほとんどの症例で化学療法が加わっていた。手術療法は全症例に施行されていたが, 術式は局所のための姑息的手術から根治的拡大手術までさまざまであった。また, 放射線療法は 1 回 4 Gy で隔日照射行った症例が 2 例あった。

5. 化学療法の内容 (表 4)

今回対象とした 12 例中 9 例に化学療法を行っており, その中心は DTIC (dimethyl triazeno imidazole carboxamide) を主とした多剤併用療法であった。特に DTIC による多剤併用療法が他施設において普及, 報告されるようになって以来, 当科においても DTIC, VCR (vincristine), ACNU (nimutine hydrochloride) を併用した DAV 療法が多く行われ²⁾, 12 例中 6 例に施行されていた。また, 最近では CDDP (シスプラチン) を用いた報告もあり³⁾⁴⁾, 当

表5 手術術式

手術術式	例数	
凍結手術	1	6
凍結手術+頸部郭清	1	
核出	1	
核出+凍結手術	1	
局所部分切除	1	
頸部郭清のみ	1	
上顎部分切除 (lateral rhinotomy)	2	6
上顎部分切除+眼窩内容摘出	1	
上顎全摘術	1	
上顎部分切除+頸部郭清術	1	
前頭蓋底手術+汎副鼻腔郭清	1	
計	12	

科でも1例に施行していた。

6. 手術術式 (表5)

術前より十分な安全域をつけて摘出することを目的とせず、腫瘍の核出や部分切除、あるいは凍結手術を行った姑息手術症例は12例中6例であった。また、手術による根治を目的に行った拡大手術症例は12例中6例であ

た。しかし、この拡大手術症例のなかには術中病理にて断端陽性例が2例含まれていた。

7. 過去20年間の治療法の選択と予後 (表6)

過去20年間の症例を治療時期の古いものから並べた。1987年までは拡大手術を行わず、姑息的手術を行っていた。これらはすべて局所再発をきたし、再発時には主に手術的に追加切除を行っていた。また、2000年頃を境に放射線療法、インターフェロン β による免疫療法、タモキシフェンによるホルモン療法等を導入し、集学的治療を行ったが予後には改善がみられなかった。また、症例3,5は初回治療後6年以上経過してからの再発であった。

8. 生存率曲線 (姑息手術例と拡大手術例) (図2)

カプランマイヤー法による累積生存率曲線を示す。全体の5年生存率は50%だった。拡大手術を行った症例と姑息手術を行った症例別で検討すると、5年生存率は拡大手術施行例では67%、姑息手術例は26%で、10年生存率は拡大手術施行例では18%、姑息手術例は26%だった。また、全体的には2群間に有意差を認めなかった。しかし、拡大手術施行例には、12年経過観察を行っても再発を認めない長期生存例があった。

9. 拡大手術例の予後 (表7)

拡大手術を施行し得た個々の症例の経過を示す。拡大

表6 過去20年間の治療法の選択と予後

	性別	年齢	原発部位	病期	初回治療	初回手術	局所再発	遠隔転移	再発までの期間	予後
1	男	63	不明	II	O, OK, B	RND				不明
2	女	57	硬口蓋	I	O, C, OK	凍結手術	+	-	6ヵ月	死亡 (3年5ヵ月)
3	女	64	硬口蓋	I	O, C, OK	核出+凍結手術	+	-	8年8ヵ月	死亡 (11年)
4	男	56	硬口蓋	II	O, C, OK	凍結手術+ RND	局所担癌	-		死亡 (2年11ヵ月)
5	女	76	鼻中隔	I	O, OK	局所切除	+	-	6年8ヵ月	死亡 (7年)
1987年										
6	女	52	涙囊	I	O, C	上顎部分切除+眼窩内容摘出	+	-	2年1ヵ月	死亡 (7年)
7	女	45	下鼻甲介	I	O, C	外側鼻切開	+	-	8年	死亡 (10年)
8	男	63	下鼻甲介	II	O, C	上顎部分切除+ RND	-	-		生存 (12年)
9	男	88	頬粘膜	I	O, I	核出	+	-	2ヵ月	死亡 (6ヵ月)
2000年										
10	男	49	篩骨洞	I	O, C, H, R	前頭蓋底手術+汎副鼻腔郭清	-	+	2ヵ月	死亡 (6ヵ月)
11	女	76	上顎洞	I	O, C, I, R	上顎全摘	+	-	4ヵ月	担癌生存 (7ヵ月)
12	女	65	下鼻甲介	I	O, C, I, R	外側鼻切開	-	+	5ヵ月	死亡 (6ヵ月)

注 O: 手術, C: 化学療法, R: 放射線療法, H: ホルモン療法, OK: OK-432, B: BCG, I: INF β , RND: 頸部郭清

図2 生存率曲線

表7 拡大手術例の予後

症例	性別	年齢	原発部位	病期	初回手術	腫瘍 断端	照射 線量	化学療法	免疫療法 他	再発	予後
6	女	52	涙嚢	I	上顎部分切除眼窩内容摘出	—	—	ACNU VCR DTIC	—	窩内 (2年)	死亡 (7年)
7	女	45	下鼻甲介	I	外側鼻切開	—	—	ACNU DTIC	BCG	咽頭 (8年)	死亡 (10年)
8	男	63	下鼻甲介	II	上顎部分切除 RND	—	—	ACNU VCR DTIC	—		生存 (12年)
10	男	49	篩骨洞	I	前頭蓋底手術汎副鼻腔郭清	+	36 Gy	DTIC CDDP MCNU	タモキシフェン	頭蓋内, 副腎腺 (2M)	死亡 (6ヵ月)
11	女	76	上顎洞	I	上顎全摘	+	40 Gy	ACNU VCR DTIC	IFNβ	眼窩内 (4M)	担癌生存 (7ヵ月)
12	女	65	下鼻甲介	I	外側鼻切開	—	36 Gy	ACNU VCR DTIC	IFNβ	肝, 肺 (5M)	死亡 (6ヵ月)

手術を試みても症例4,5のように腫瘍進展例では切除断端に腫瘍陽性の症例もあった。これらはいずれも術後に放射線, 化学療法等の集学的治療を行った。しかし, 早期に再発し不幸な転機をたどっていた。一方, 長期生存の症例8は下鼻甲介前寄りに限局した腫瘍で, 拡大手術で十分安全域をつけることができた症例であった。

考 察

頭頸部粘膜原発の悪性黒色腫は近年増加傾向にあるといわれている。鼻・副鼻腔, 口腔原発悪性黒色腫の人口10万人あたりの発生率は, 1973年から1977年まで0.031であったのに対し, 1988年から1991年では0.056に増加したと報告がある⁵⁾。当科においては1984年から1993年までが8例で, 1994年から2003年までが4例と増加

傾向は認めなかった。

頭頸部領域に発生する悪性黒色腫は粘膜に発生することが多く粘膜原発のものは皮膚原発のものに比べ発症年齢が高く, 予後も不良とされている⁶⁾。大角⁷⁾の報告では皮膚原発の発症年齢は49.8歳であるのに対し, 粘膜原発は56.5歳と高年齢とされている。また粘膜原発のものは60歳代に好発するとする文献も多い³⁾⁸⁾。われわれの検討も60歳代に4例と最も多く症例を認めた。

症状として多いものは, 鼻・副鼻腔原発のものでは鼻出血, 鼻閉であり, 口腔原発のものでは色素沈着あるいは腫瘍であった。谷光ら³⁾が指摘するように, 鼻腔内は患者自身みることが困難であり, 口腔内に発生したものは初期のうちは無症状のことが多く, いずれも受診を遅らせる一因になっていると思われる。また, われわれ耳

鼻咽喉科医も、反復する鼻出血、一側性の鼻閉を訴える症例で、特に60歳代であれば、ファイバースコープを用いて鼻腔内を注意深く観察する必要があると思われる。

病期については病期Ⅰ期が最も多く、Ⅱ期、Ⅲ期は少ないと報告されている³⁾。われわれの検討でもⅠ期が12例中9例と最も多く、Ⅱ期は3例、Ⅲ期はなかった。

治療の選択肢としては、手術療法、化学療法、免疫療法、インターフェロン療法などが挙げられるが、現在のところ有効な治療法は確定されておらず、安全域をとった広範囲な外科的切除が最も確実とされている。当科の手術術式の選択は、1987年以前は凍結手術、核出術等の姑息手術を行ってきた。これらの予後はすべて局所再発を認め、再発時に可能なものは拡大手術を行っていた。1987年以降、拡大手術を主とし、安全域をとった手術を心がけている。しかし、腫瘍が肉眼的に必ずしも黒色病変を認めないこと、鼻・副鼻腔が解剖学的に拡大切除が困難な構造をしていること、さらに周囲への散布巣が存在することから術前に病変の広がり把握することは非常に困難であり、当科でも拡大手術を図ったにもかかわらず術中病理にて腫瘍断端陽性例を認め、これらの予後は非常に悪いものであった。一方、12年経過観察を行っても再発を認めない長期生存症例は、下鼻甲介に局限した腫瘍で、拡大手術 (lateral rhinotomy) を施行した症例であった。

拡大手術施行例と姑息手術施行例の予後を検討してみると、2群間には有意差は認めなかった。しかし、姑息手術例にも再発後拡大手術を施行した症例があったこと、拡大手術に踏み切ったにもかかわらず腫瘍断端陽性で結果的に腫瘍が残存した例があったことから、単純に拡大手術施行例と姑息手術施行例の予後に差がないとはいえないと考える。それよりも、腫瘍が局限していても拡大手術に踏み切った症例に予後良好例が存在したことに注目するべきで、今後もしのけるがぎり安全域をつけた拡大手術を第一とする方針である。

しかし、手術で十分な安全域を取れるよう心がけても頭頸部領域は解剖学的に複雑な構造をしていることから十分な安全域をとることは難しい。また、どの程度のマージンを取れば安全なのか明確な見解もいまだないのが現状である。そのような背景から、今までに追加治療として化学療法、放射線療法、免疫療法等が試みられてきた。当科の化学療法としては、DAV療法を近年の治療例に行っている。しかし、化学療法施行中にも再発した例も

認め、十分な治療とはいえない状態であった。放射線療法については、悪性黒色腫は放射線感受性が低いとされていたが、最近 Harwood ら⁹⁾ は1回線量4Gy以上で照射した症例では高い局所制御率を報告し、Gilligan ら¹⁰⁾ は1回線量3～3.5Gyの照射で鼻副鼻腔原発悪性黒色腫28例中22例の完全緩解を報告している。われわれも1回線量4Gyで術後照射を3例に施行したが、このいずれもが早期に再発をきたし、放射線治療の効果は有意には認められなかった。さらに、抗エストロゲン剤であるタモキシフェンを併用して良好な結果を得たとする報告もある¹¹⁾。われわれも1例にタモキシフェンを投与したが良い結果が得られなかったのが現状であった。

以上のことから、やはり悪性黒色腫は外科的に切除するのが第一であるが、十分な安全域を取れない症例に対しては現在の治療では不十分な状態といえる。現在、皮膚科領域においては遺伝子治療の研究も進められており、今後期待される場所である。

最後に、初回治療後の経過観察期間であるが、初回治療後6年以上経過して再発をきたした症例もあった。Lund¹²⁾ やFreedman ら¹³⁾ の指摘するように、初回治療から何年経過しても再発の危険性があることを念頭に置いて経過観察を行う必要があると考えられた。

まとめ

1. 1983年～2003年までに当科で加療を行った悪性黒色腫症例12例につき、その臨床経過を検討した。
2. 姑息手術例では、化学療法等を施行しても全例局所再発をきたした。
3. 拡大手術施行例には、長期生存例を認めた。
4. 放射線治療、IFN- β 、タモキシフェンの効果は有意には認められなかった。

参考文献

- 1) Ballantyne AJ : Malignant melanoma of the skin of the head and neck: an analysis of 405 cases. *Am J Surg* 4 : 425 ~ 431, 1970.
- 2) 山田弘之, 鈴村栄久, 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.
- 3) 谷光徳晃, 森 直樹, 平川勝洋, 他 : 頭頸部粘膜原発悪性黒色腫の臨床統計的検討. *耳鼻臨床 補* 102 : 76 ~ 82, 1999.
- 4) 龍頭正浩, 檜垣雄一郎, 富田吉信 : 当科における頭頸部悪性黒色腫16例の臨床的検討. *日耳鼻* 104 : 859 ~ 865, 2001.
- 5) Chiu NT and Weinstock MA : Melanoma of oronasal mucosa:

- population-based analysis of occurrence and mortality. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 122 : 985 ~ 988, 1996.
- 6) Allen AC and Spitz S : Malignant melanoma; a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. Cancer 6 : 1 ~ 45, 1953.
- 7) 大角 毅 : 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 : 227 ~ 283, 1977.
- 8) Brandwein MS, Rothstein A, Lawson W, et al. : Sinonasal melanoma: a clinicopathologic of 25 cases and literature meta-analysis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 123 : 290 ~ 296, 1997.
- 9) Harwood AR and Cummings BJ : Radiotherapy for mucosal melanomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8 : 1121 ~ 1126, 1982.
- 10) Gilligan D and Slevin NJ : Radical radiotherapy for 28 cases of mucosal melanoma in the nasalcavity and sinuses. Br J Radiol 64 : 1147 ~ 1150, 1991.
- 11) 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.
- 12) Lund V : Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. J Laryngol Otol 96 : 347 ~ 355, 1982.
- 13) Freedman HM, DeSanto LW, Devine KD, et al. : Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. Arch Otolaryngol 97 : 322 ~ 325, 1973.

原稿受付 : 平成16年 4 月28日

原稿採択 : 平成16年 5 月26日

別刷請求先 : 林秀一郎

〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174

三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室