化学ホルモン療法・IFN- β 動注・放射線治療が著効した 鼻腔悪性黒色腫の1例

河合 晃充・折田 洋造・秋定 健・吉弘 剛
武 浩太郎・卜部 吉博・森 幸威

Malignant Melanoma of the Nasal Cavity Treated with Chemo-Hormonal Therapy, Intra-Arterial IFN- β Infusion and Radiation Therapy ; A Case Report

Akimitsu Kawai, Yozo Orita, Takeshi Akisada, Tsuyoshi Yoshihiro,
Kotaro Take, Yoshihiro Urabe and Yukitake Mori

(Kawasaki Medical School)

The prognosis of malignant melanoma is very poor, especially when it originates in the head and neck region. Although radical surgery has been proposed as the best therapy for malignant melanoma of this area, it is difficult to perform with a sufficient safety margin because of the extensiveness of tumors and anatomical difficulties. Various methods, such as chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, interferon therapy and other therapies have been suggested for treatment of this disease, but there are still no well established effective therapies.

We treated a 63-year-old female with malignant melanoma of the nasal cavity with chemo-hormonal therapy (DTIC, CDDP, MCNU and TAM), intra-arterial IFN- β infusion and radiation therapy. Because the initial treatment, involving only intra-arterial IFN- β infusion, had achieved only minor remission, we subsequently treated her with a combination of chemo-hormonal therapy, intra-arterial IFN- β infusion and radiotherapy. During the first course of this combination therapy, tumor regression occurred and the tumor almost regressed finally. Although the patient had metastasis to the right parotid gland and the cervical lymph nodes, both the primary tumor and metastatic lesions responded to this combination therapy. It was suggested that the combination of chemo-hormonal therapy, intra-arterial IFN- β infusion and radiation therapy could become a very effective treatment for malignant melanoma of the head and neck.

Key words : malignant melanoma, chemo-hormonal therapy, tamoxifen, interferon- β , radiation therapy

はじめに

耳鼻咽喉科領域に原発する悪性黒色腫は、皮膚悪性黒色腫に比べ極めて予後不良とされている。治療は腫瘍周囲健全組織を含めて全摘することが最も確実とされているが、頭頸部領域では解剖学的構造から十分な安全域を

つけて切除することが困難な事もあり、放射線療法¹⁾、化学療法²⁾、免疫療法³⁾、インターフェロン療法⁴⁾などが試みられているが、いまだ有効な治療法は確立していない。今回我々は、dimethyl triazeno imidazole carboxamide (dacarbazine, 以下 DTIC), cisplatin (以下 CDDP),

ranimustine (以下 MCNU) と抗エストロゲン製剤である tamoxifen (以下 TAM) を併用する化学ホルモン療法と interferon- β (以下 IFN- β) の動注, 放射線を併用することにより, 著効を示した鼻腔悪性黒色腫症例を経験したので報告する.

症 例

症例: 63歳, 女性.

主訴: 右鼻閉, 流涙.

既往歴: 25年程前交通外傷にて右頬部に瘢痕あり, 平成7年右卵巣線維腫, 子宮筋腫にて右卵巣子宮全摘を受ける.

家族歴: 特記すべき事なし.

現病歴: 平成8年1月頃より右鼻閉が出現し, 徐々に増強した. 近医耳鼻咽喉科を受診し, 通院するも進行し, 3月頃より流涙も出現し始めた. 近医外科病院を受診し, CTを施行したところ上顎洞から篩骨洞, 一部眼窩内に及ぶ腫瘍性病変を指摘され, 精査・加療目的にて平成8年6月10日, 当科紹介入院となった.

入院時現症: 右鼻腔内にはポリープ様病変を認めたが, 色調は通常の鼻茸と同様で黒色調ではなかった(図1). 右眼位はやや外側に偏位しており, 右眼球結膜の浮腫を認めた. 右眼球運動は水平方向の軽度運動制限を認めたが, 自覚的に複視は訴えなかった. 頸部リンパ節は触知せず, その他, 耳・咽喉頭に異常所見は認められなかった. 全身的にもリンパ節腫脹を含め, 明らかな異常所見

図1 鼻腔内所見

は認められなかった.

検査結果: CT (図2)・MRI (図3)にて右上顎洞から篩骨洞に及ぶ腫瘍性病変を認めた. 後方は上顎洞後壁に骨破壊を認め, 眼窩内側壁を破壊し, 眼窩内に浸潤し, 篩骨洞部では反対側へも浸潤していた. 上方では頭蓋底部に一部骨破壊像を認めた. 内部は一部不均一で, 中心部は壊死に陥っているものと思われた. ^{67}Ga シンチグ

図2 入院時副鼻腔CT

図3 入院時副鼻腔 MRI

ラムでは鼻部への集積を認めた。その他、全身への転移を疑わせる所見は認められなかった。血算・血液生化学・腫瘍マーカーなど血液検査では異常所見は認められなかった。

上顎癌・悪性リンパ腫などを疑い6月11日、鼻腔内の生検を施行した。結果はN/C比の高い類円形の胞体を有する異型細胞が結合性を示さずに増殖しており、一部の異型細胞の胞体内にはメラニン顆粒を認めた。免疫組織化学的にも、腫瘍細胞はHMB陽性、LCA陰性、AE1/AE3陰性で悪性黒色腫と診断された。

治療経過(図4)：腫瘍の進展範囲および患者本人の意思により、拡大全摘術は困難と判断し、6月25日、右浅側頭動脈チューブ留置術を施行し、同日よりTAM 20 mgの内服を開始した。7月1日よりIFN- β 100万IU/日の動注を10日間行った。鼻腔内の腫瘍はやや縮小傾向を認めるも、CT上、上顎洞・篩骨洞の腫瘍は増大していたため、7月16日よりIFN- β の動注を300万IU/日に増量するとともに、17日より表1のようにDTIC・CDDP・MCNUを投与し、化学ホルモン療法とした。さらに2

Gy/日の放射線外照射も開始した。抗炎症作用と抗腫瘍効果を目的に副腎皮質ホルモンを併用したところ、翌18日には鼻腔内の腫瘍は縮小し始め、眼球結膜の腫脹も軽減し始めた。しかし、4日目頃より血糖値が200 mg/dl台となり、その後数日間続いた。加えて5日目には上腹部痛と血清アミラーゼの上昇を認め、6日目の腹部超音波検査の結果も含め、ステロイドによる薬剤性急性膵炎と診断した。このため同日より絶飲食とし、鼻腔への放射線照射は12 Gyで中断を余儀なくされた。citicoline, FOY, および SBT/CPZ の投与を行い、膵炎は軽快傾向にあったが、14日目、点滴を行っていた左手の手関節の腫脹と疼痛を認め、化膿性手関節炎と診断された。ABPC と CLDM の投与を追加したところ、手関節の腫脹は軽快するも8月初旬より腰部の激痛が起り、精査の結果、MRSA による腰椎化膿性脊椎炎と診断された。VCM の投与と安静にて10月初め、ようやく炎症は軽快した。この間もTAMの内服のみは継続し、鼻腔・上顎洞・篩骨洞の腫瘍は著明に縮小し続けた。全身状態良好となったため、さらに10月7日よりIFN- β の動注を

図4 治療経過(当科加療中)

表1 今回施行した化学ホルモン療法のレジメン

DTIC (dacarbazine)	300 mg/day (i. v)	1 ~ 3 日目
CDDP (cisplatin)	30 mg/day (div)	1 ~ 3 日目
MCNU (ranimustine)	100 mg/day (div)	1 日目
TAM (tamoxifen)	20 mg/day (po)	継 続

5日間追加した。しかし、10月下旬頃より右耳下部腫脹が出現し始め、CT (図5)・シンチグラムより耳下腺内および頸部リンパ節転移と診断した。これに対して11月上旬、2クール目の化学療法を行うとともに、IFN- β の動注を3日間と頸部に対して放射線外照射を計43Gy

図5 治療前頸部 CT

行った。これにより耳下腺内転移巣は縮小し、頸部リンパ節は消失した。副鼻腔の腫瘍は上顎洞の自然口付近と篩骨洞にわずかに残るのみとなり、12月20日退院となった。退院後もTAMの内服は続行していたが、平成9年1月中旬頃より前額部の腫脹が出現し、CTにて篩骨洞および前頭洞の再発と診断し、再入院の上、1月下旬より3クール目の化学療法を施行し、副鼻腔に計58Gyの外照射を行った。これにより副鼻腔の腫瘍は縮小した(図6)が、2月下旬ごろより耳下腺内の転移巣が増

大したため、3月中旬、4回目の化学療法とIFNの局所投与を行い、3月28日、 ^{198}Au -grain 12本にて刺入照射を行い、転移巣の著明な縮小を認め(図7)、4月中旬、退院となった。ところが、5月16日吐血にて近医総合病院に緊急入院となり、精査の結果、悪性黒色腫の胃への転移と診断された。その後、頸部転移巣の再燃、右胸部皮下、肝臓への転移を来とし、7月29日永眠された。しかしこの間、鼻・副鼻腔の原発巣の再発は認めなかった。

図6 治療後副鼻腔CT

図7 治療後頸部CT

考 察

悪性黒色腫は進行が速く、極めて予後不良な疾患で、その治療法の選択が重要である。治療法としては腫瘍周囲健常組織を含めて全摘することが最も確実とされているが、頭頸部領域では解剖学的構造から十分な安全域をつけて切除することが困難な事も多く、拡大全摘手術以外の様々な治療法を行わざるを得ない場合も多々ある。こうした手術以外の治療法としては放射線療法¹⁾、化学療法²⁾、免疫療法³⁾⁴⁾ 特にインターフェロン療法⁵⁾⁶⁾、ホルモン療法⁷⁾⁸⁾、凍結療法⁹⁾ 等が報告されている。

化学療法としては、DTICを中心に nitrosourea 系製剤 (BCNU, ACNU, CCNU, MCNU など)、vincristine (以下 VCR), CDDP などが使用されているが、それぞれ単剤より多剤併用療法がより有効とされており、DAV 療法 (DTIC, ACNU, VCR)¹⁰⁾¹¹⁾、PAV 療法 (peplomycin 以下 PEP, ACNU, VCR)¹¹⁾、DAVP 療法 (DTIC, ACNU, VCR, PEP), CDV 療法 (CDDP, DTIC, vindesine)^{12)~14)} などが行われている。

放射線療法は、元来悪性黒色腫は放射線感受性が低いとされているため、積極的には行われていないようであるが、重粒子線療法・速中性子線療法などや、種々の組み合わせにより、ある程度の効果が得られるという報告がある¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。

免疫療法としては、Morton ら¹⁷⁾ が BCG 療法を報告して以来、BCG-CWS, Nocardia CWS, OK-432, PSK など種々の治療が試みられてきており、最近では interleukin-2 を利用した LAK 細胞 (lymphokine-activated killer cell) を使用した療法³⁾⁴⁾¹⁸⁾ が行われている。また IFN 療法⁵⁾⁶⁾ も注目されており、特に IFN- β ¹⁸⁾¹⁹⁾ の投与がなされている。これは全身投与よりも局所投与の方がより有効とされている一方、直接局所投与されていない転移巣にも効果があるといわれている²⁰⁾。IFN の作用機序としては、腫瘍細胞に対する生体の応答力を高めるとともに NK 細胞、K 細胞、単球、マクロファージを活性化して腫瘍細胞を排除していくとされている¹⁸⁾。

ホルモン療法は Nesbit ら⁷⁾ が抗エストロゲン製剤である TAM を初めて投与し、その有用性を報告して以来、その報告は増えている。TAM は乳癌の治療薬として一般に知られており、乳癌組織のエストロゲンレセプターに対しエストロゲンに競合的に結合し、抗エストロゲン作用を示すことによって抗癌作用を発揮するものと考えられている。そのため、その奏効率は乳癌組織にエ

ストロゲンレセプターが存在するか否かによって大きく異なるとされている²¹⁾。しかし、悪性黒色腫においてはエストロゲンレセプターの存在の有無が必ずしも TAM の有効性を左右しないという報告²²⁾ もあり、その作用機序は不明である。

しかし、どの治療法を用いても、単独ではその成績は満足するものではない。そこで、実際には化学療法と IFN 療法²³⁾、化学ホルモン療法^{24)~26)}、化学ホルモン療法と IFN 療法²⁷⁾²⁸⁾ などが試みられ、その有効性が報告されている。これらは単に複数の治療と言うだけでなく、TAM と CDDP のように相互に増感作用を持つという報告²⁴⁾ や、IFN が DTIC²⁹⁾、CDDP³⁰⁾、BCNU³¹⁾ などの抗腫瘍活性を上げる効果を示したという報告があるように、組み合わせによってより高い効果が得られるものと考えられる。本邦においては瀬尾ら²⁵⁾²⁶⁾ が化学ホルモン療法の有効性について報告しており、症例数は少ないものの奏効率 83.3%、CR 率 50.0% と悪性黒色腫の治療としては極めて高い有効率を示している。しかし、化学ホルモン療法に IFN 療法を加えた治療法はいまだ本邦においては報告されていない。当科においても、以前 L-Dopa の腫瘍への多量の取り込みが予想された例に対して、L-Dopa を加えた DAVP 動注療法を行う³²⁾ などの様々な試みを行ってきたが、必ずしも有効ではなかった。

本症例では、腫瘍の拡がりや患者本人の意思により、広範囲切除は困難と考え、化学ホルモン療法と IFN- β の動注と放射線外照射を併用することとし、著明な腫瘍の縮小効果が得られた。さらに、頸部転移巣に対しても化学ホルモン療法、IFN- β の投与に加え、放射線の外照射と ¹⁹⁸Au-grain にて刺入照射を行い、いずれも短期間とはいえ腫瘍の縮小効果を認め、有効であったものと思われる。特に 3 種の治療が完全に併用できたと思われる上顎洞、鼻腔などでは第 1 クールと第 2 クールの間においても腫瘍の縮小効果が認められ、最期まで再発は認められず、腫瘍のコントロールが可能であった。

化学ホルモン療法²⁴⁾、IFN 療法³³⁾、放射線療法ともそれぞれ重篤な副作用は報告されていないが、今回の我々の症例では、第 1 クール目に併用したステロイドの副作用で急性薬剤性肺炎、化膿性手関節炎、化膿性脊椎炎を併発したため、我々が参考にした化学ホルモン療法のレジメン^{24)~26)} では 4 週間である第 2 クール開始までの間隔が開きすぎたためか、残念ながら原発巣および転移巣

の完全なコントロールができず、不幸な転帰をたどっており、治療中の合併症には注意が必要である。

ま と め

鼻腔原発と思われる悪性黒色腫に対して、化学ホルモン療法・IFN- β 動注・放射線治療を同時併用で行い、著明な腫瘍縮小効果を認めたため報告した。

本症例のように根治手術が困難と思われる例において、今回のような同時併用療法は、頭頸部領域の悪性黒色腫の集学的治療に非常に重要な役割を果たしてくれるものと考えられる。

本論文の要旨は、第21回日本頭頸部腫瘍学会(福岡, 1997)で発表した。

参考文献

- Holdcraft J and Callagher JC : Malignant melanomas of the nasal and paranasal sinus mucosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **78** : 5~20, 1969.
- Bellet RE : Chemother of malignant melanoma. *Cancer Chemother* **3** : 225~237, 1978.
- West WH, Taurer KW, Yannelli JR, et al : Constant infusion of recombinant interleukin-2 in adoptive immunotherapy of advanced cancer. *N Engl J Med* **316** : 898~905, 1987.
- Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al : Observations on the systematic administration of autologous lymphokine activated killer cells and interleukin-2 alone. *N Engl J Med* **313** : 1485~1492, 1985.
- Krown SE, Burk M, Kirkwood JM, et al : Human leukocyte interferon (Hule IF) in malignant melanoma (MM) ; preliminary report of the American Cancer Society clinical trial. *Proc Am Assoc Cancer Res* **22** : 148, 1981.
- Creagan ET, Ahmann DL, Green SJ, et al : Phase II study of recombinant leukocyte A interferon (rIFN- α A) in disseminated malignant melanoma. *Cancer* **54** : 2844~2849, 1984.
- Nesbit RA, Woods RL, Tatrersall MH, et al : Tamoxifen in malignant melanoma. *N Engl J Med* **301** : 1241, 1979.
- Mirimanoff RO, Wagenknecht L and Hunziker N : Long term complete remission of malignant melanoma with tamoxifen. *Lancet* **1** : 1368~1369, 1981.
- 田中茂男 : 悪性黒色腫の凍結療法と BCG. *最新医学* **35** : 1407~1417, 1980.
- DTIC 研究グループ : 悪性黒色腫に対する Dacarbazine (DTIC) の臨床的研究. *臨床皮膚* **36** : 183~188, 1982.
- 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.
- Verschagen CF, Kleeberg UR, Mulder J, et al : Combination of cisplatin, vindesine, and dacarbazine in advanced malignant melanoma. *Cancer* **62** : 1061~1065, 1988.
- 石原和之 : 皮膚悪性腫瘍. *化学療法領域* **6** : 1001~1006, 1990.
- 山崎直也, 佐々木英世, 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, 1991.
- 石原和之 : 悪性黒色腫. *ほくろのガン*(石川七郎編). 5~174頁, 医薬の門社, 東京, 1979.
- 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.
- Morton DL, Eilber FR, Holmes EC, et al : BCG immunotherapy of malignant melanoma ; summary of a seven year experience. *Ann Surg* **180** : 635~641, 1974.
- 足立昌彦, 関 敦郎, 植田 洋, 他 : LAK と INF- β による悪性黒色腫の治療. *耳鼻臨床 補* **60** : 115~119, 1992.
- 石原和之 : 悪性黒色腫に対する IFN- β (フェロン) の単独, 併用療法. *癌と化学療法* **13** : 1010~1016, 1986.
- 森 俊二 : フェロンの臨床 —悪性黒色腫—. *Medical Pharmacy* **19** : 41~45, 1985.
- Kiag DT, Frening DH and Goldman AI : Estrogen receptors and responses to chemotherapy and hormonal therapy in breast cancer. *N Engl J Med* **299** : 1330~1334, 1978.
- Papac R, Luikhart S and Kirkwood J : High dose tamoxifen in patients with advanced renal cell cancer and malignant melanoma. *Proc Am Assoc Cancer Res/ASCO* **21** : 345, 1980.
- Castel T, Estape J, Vinolas N, et al : Adjuvant treatment in Stage I and II malignant melanoma ; a randomized trial between chemoimmunotherapy and immunotherapy. *Dermatologia* **183** : 25~30, 1991.
- McClay EF, Mastrangelo MJ, Bread D, et al : Effective combination chemo/hormonal therapy for malignant melanoma ; experience with three consecutive trials. *Int J Cancer* **50** : 553~556, 1992.
- 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.
- 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.
- Atzpodien J, Lopez Hanninen E, Kirchner H, et al : Chemoimmunotherapy of advanced malignant melanoma ; sequential administration of subcutaneous interleukin-2 and interferon- α after intravenous dacarbazine and car-

- boplatin or intravenous dacarbazine, cisplatin, carmustine and tamoxifen. *Eur J Cancer* **31A** : 876~881, 1995.
- 28) Feun LG, Savaraj N, Moffat F, et al : Phase II trial of recombinant interferon- α with BCNU, cisplatin, DTIC and tamoxifen in advanced malignant melanoma. *Melanoma Res* **5** : 273~276, 1995.
- 29) Falkson CI, Falkson G and Falkson HC : Improved results with the addition of interferon alpha-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* **9** : 1403~1408, 1991.
- 30) Carmichael J, Ferguson RJ, Wolf CR, et al : Augmentation of cytotoxicity of chemotherapy by human alpha interferon in human non-small cell lung cancer xenografts. *Cancer Res* **46** : 4916~4920, 1986.
- 31) Kuebler JP, Borden EC, Bryan GY, et al : In vivo growth inhibition of human renal cell carcinoma (RCC) in the presence of recombinant interferon-b (IFN-B) and vinblastine (V). *Proc Am Assoc Cancer Res* **26** : 322, 1985.
- 32) 大内芳春, 山本英一, 河田 信, 他 : 上顎悪性黒色腫に対する動注療法の試み. *耳鼻臨床 補* **31** : 105~111, 1989.
- 33) 石原和之 : Human Fibroblast Interferon (INF- β) による皮膚悪性黒色腫に対する臨床的研究. *日癌治* **18** : 41~53, 1983.

(別刷請求先: 河合晃充
〒701-0192 倉敷市松島577
川崎医科大学耳鼻咽喉科学教室)