症例報告

腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術を施行した直腸肛門部悪性黒色腫の3例

吉田 晋¹⁾ 鈴木 伸明¹⁾ 友近 忍¹⁾ 新藤芳太郎¹⁾
徳光 幸生¹⁾ 飯田 通久¹⁾ 武田 茂¹⁾ 井岡 達也²⁾
裕 彰一¹⁾³⁾ 白濱つづり⁴⁾ 河野 裕夫⁵⁾ 池田 栄二⁴⁾
永野 浩昭¹⁾

¹⁾ 山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学

²⁾ 山口大学附属病院腫瘍センター

³⁾ 山口大学医学部先端がん治療開発学

⁴⁾ 山口大学大学院医学系研究科病理形態学講座

⁵⁾ 山口大学大学院医学系研究科基礎検査学

腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術を施行した直腸肛門部悪性黒色腫（anorectal malignant melanoma；以下，AMM と略記）の3例を経験した。症例1は73歳の女性で，主訴は下血であった。大腸癌取り扱い規約第9版に準じると pT1bN2aM0 であり，術後補助療法を行った。術後4か月で側方リンパ節転移を認めた。症例2は，血液透析中の45歳の男性で，主訴は肛門部腫瘍であった。pT2N1bM0 であり，術後補助療法は行わなかった。術後2か月で鼠経リンパ節転移を認めた。症例3は66歳の女性で，主訴は下血であった。pT1bN0M0 で，術後補助療法としてニボルマブを1年間投与し，術後20か月経過するが無再発である。腹会陰式直腸切断術が施行された本邦既報の AMM 51 例と合わせた検討では，所属リンパ節転移陽性例は術後早期に遠隔転移再発することが多く，予後不良であった。

キーワード：直腸肛門部悪性黒色腫，腹会陰式直腸切断術，予後

はじめに

直腸肛門部悪性黒色腫（anorectal malignant melanoma；以下，AMM と略記）は比較的まれであり，T1 の症例でも早期に転移することが多く予後不良な疾患である^{1)~4)}。AMM に対する治療の基本は切除であるが，予後不良であるが故に術式はいまだに確立されていない。本邦では腹会陰式直腸切断術（abdominoperineal resection；以下，APR と略記）を施行した報告が多い。その治療成績については1987年に岡部ら⁵⁾が AMM 78 例を対象としてすでにまとめているが，遠隔転移症例が含まれており，さらに化学療法の変遷を考慮すると再度検討する意義はある。今回，我々は腹腔鏡下 APR を施行した AMM 3 例を経験したので，遠隔転移がなく R0 の APR が施行された本邦既報の AMM 51 例と合わせて考察し報告する。

症 例

症例1：73歳，女性

主訴：下血

既往歴：子宮筋腫に対して子宮部分切除，高血圧，糖尿病

Fig. 1 Colonoscopic findings in case 1. Black spots were seen on mucosa around the residual tumor (red arrowheads). Residual tumor (blue arrowheads).

家族歴：母が膀胱癌

現病歴：2010年、上記を主訴に近医を受診した。肛門鏡検査で30mmの腫瘍を認め、経肛門的切除術が施行された。病理組織検査で悪性黒色腫と診断され、当院紹介受診となった。

血液生化学検査所見：HbA1c 7.9%と上昇している以外は、特記すべき異常は認めなかった。

下部消化管内視鏡検査所見：歯状線より15mm口側に腫瘍の遺残を認め、その肛門側粘膜に黒色斑が散見された (Fig. 1)。

腹部骨盤造影CT所見：遺残した腫瘍は同定できなかった。腸管傍リンパ節2個の転移が疑われたが、遠隔転移は認めなかった。

PET-CT所見：肛門部にFDG集積 (SUVmax 3.46) を認め、腸管傍リンパ節にも集積を認めた。そのほかの部位に、異常集積は認めなかった。

前医での病理組織学的検査所見：Malignant melanoma, 腫瘍細胞は粘膜下層に達していた。垂直断端陽性であり、静脈侵襲も認めた。

以上より、大腸癌取扱い規約第9版に準じると、Malignant melanoma, cT1N1bM0, cStage IIIa と術前診断した。経肛門的切除後の腫瘍遺残があり、リンパ節転移の可能性が高いことを本人に説明し、腹腔鏡下APR (D3LD0) を行った。鼠経リンパ節郭清は行っていない。

切除標本所見：歯状線の口側に、5mmの遺残結節を認めた。

病理組織学的検査所見：核小体の目立つ異型核およびメラニン顆粒を有する腫瘍細胞が、粘膜固有層内を主体として増殖し、粘膜下層への浸潤を認めた。腫瘍細胞は、S-100陽性、HMB-45陽性、Melan-A陽性であった (Fig. 2)。251番リンパ節に計6個の転移を認めた。以上より、Malignant melanoma, P, 0-Ip, 30×30mm, pT1b, LyX, V1, pPM0, pDM0, pRM0, pN2a (6/20), M0, pStage IIIa と最終診断した。術後に人工肛門周囲の感染を認めたが、保存的に軽快し、術後第37病日に退院した。術後補助療法としてDAC-Tam (dacarbazine/nimustine/cisplatin/tamoxifen) を行ったが、手術後6か月に両側の内腸骨動脈に沿うリンパ節転移が出現した。両側側方リンパ節郭清術と術後補助療法としてDAVFeron (dacarbazine/nimustine/vincristine/interferon beta) を行ったが、初回手術後14か月に肝転移、肺転移および腹膜播種を認め、その1か月後に永眠された。

Fig. 2 Histopathological examination in case 1. A: HE staining. B: Immunostaining of HMB-45 (red chromogen).

Fig. 3 Anal findings in case 2. The tumor was an elastic hard mass with anal stenosis.

症例 2：45 歳，男性

主訴：肛門部腫瘍

既往歴：高血圧，2 型糖尿病，糖尿病性腎症（血液透析中）

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2011 年，上記を主訴に近医を受診した。生検結果で悪性黒色腫と診断され，当院紹介受診となった。

初診時現症：肛門縁付近に黒色腫瘍を認めた（Fig. 3）。腫瘍は弾性硬であり，直腸指診では肛門狭窄を認めた。

血液生化学検査所見：WBC 4,810/μl, Hb 8.7 g/dl, PLT $15.3 \times 10^4/\mu\text{l}$, TP 6.2 g/dl, ALB 3.9 g/dl, T-CHO 128 mg/dl, BUN 39 mg/dl, Cre 7.93 mg/dl, Na 139 mEq/l, K 3.8 mEq/l, Cl 102 mEq/l, CRP 0.17 mg/dl, HbA1c 5.7%であり，貧血と腎機能低下を認めた。

下部消化管内視鏡検査所見：歯状線上に黒色の 1 型腫瘍を認め，周囲粘膜にも薄い黒色斑が散見された。

腹部骨盤単純 CT 所見：40 mm の直腸肛門部腫瘍を認めた。リンパ節転移や遠隔転移はなかった。

PET-CT 所見：肛門部腫瘍に一致して FDG 集積（SUVmax 8.3）を認めたが，その他に異常集積はなかった。

Fig. 4 The resected specimen in case 2 showed invasion of the perirectal mucosa (red arrowhead).

Fig. 5 Histopathological examination of HE staining in case 2. A: HE staining. Tumor cells with melanin diffusely invaded the muscle layer. B: Immunostaining of HMB-45 (red chromogen).

以上より, Malignant melanoma, cT2N0M0, cStage I と術前診断し, 腹腔鏡下 APR (D3LD0) を施行した。鼠経リンパ節郭清は行っていない。

切除標本所見: 歯状線上に 1 型腫瘍を認め, 口側 2 cm の直腸粘膜まで黒色変化を認めた (Fig. 4)。

病理組織学的検査所見: 核小体の目立つ明瞭な大型異型細胞およびメラニン顆粒を有する腫瘍細胞が, 上皮～横紋筋を含んだ筋層の浅層までびまん性に浸潤・増生していた (Fig. 5)。原発巣から 2 cm 以上口側の直腸粘膜下に胞巣状に浸潤している部位が認められた。腫瘍細胞は, S100 陽性, HMB-45 陽性, Melan-A 陽性であった。251 番と 253 番のリンパ節に計 2 個の転移を認めた。以上より, Malignant melanoma, P, 1 型, 40×28 mm, pT2 (MP), Ly2, V2, pPM0, pDM0, pRM0, pN3 (2/29), pStage IIIb と最終診断した。術後経過は良好で, 術後 15 病日に退院となった。血液透析中のため, 術後補助療法は行わなかった。術後 2 か月に PET-CT で両側鼠径リンパ節転移を認め, 郭清術を行った。初回術後 4 か月に肺転移が出現したため best supportive care に移行し, 初回術後 11 か月に永眠された。

症例 3: 66 歳, 女性

主訴: 下血

既往歴: 虫垂炎の手術

家族歴: 母が胃癌, 父が膀胱癌, 兄が胃癌

現病歴: 2019 年, 上記を主訴に近医を受診した。大腸内視鏡検査で肛門部腫瘍を認め, 生検で悪性黒色

Fig. 6 Colonoscopic findings in case 3. Black spots were seen on the perirectal mucosa of the tumor (red arrowhead).

Fig. 7 Histopathological examination in case 3. A: HE staining. B: Immunostaining of HMB-45 (red chromogen).

腫と診断され、当院紹介受診となった。

血液生化学検査所見：特記すべき異常なし。

下部消化管内視鏡検査所見：下部直腸を主座とし、一部が外科的肛門管にかかる1型腫瘍を認めた。周囲粘膜に黒色斑が散見された (Fig. 6)。

腹部骨盤造影 CT 所見：肛門部に辺縁に造影効果を伴う 30 mm の腫瘍を認めた。リンパ節転移や遠隔転移はなかった。

骨盤造影 MRI 所見：直腸壁筋層の連続性は保たれており、周囲への浸潤所見も認めなかった。拡散強調画像でリンパ節転移を疑う所見はなかった。

以上より、Malignant melanoma, cT2N0M0, cStage I と術前診断し、腹腔鏡下 APR (D3LD0) を行った。鼠経リンパ節郭清は行っていない。

切除標本所見：一部 Herrmann 氏線にかかる、1 型腫瘍を認めた。

病理組織学的検査所見：核小体の目立つ異型核およびメラニン顆粒を有する腫瘍細胞が、上皮～固有筋層直上まで充実性に増生していた。リンパ節転移は認めなかった。腫瘍細胞は、S100 陽性、HMB-45 陽性、Melan-A 陽性であった (Fig. 7)。RAS および BRAF の遺伝子変異は認めず、MSI 陰性であった。

以上より、Malignant melanoma, RbP, 1 型, 30×22mm, pT1b (SM), Ly0, V0, pPM0, pDM0, pRM0,

pN0 (0/4), pStage I と最終診断した。術後経過は良好で術後第 18 病日に退院した。術後補助療法としてニボルマブ (1 年間) を投与し、現在は術後 20 か月経過し無再発である。

考 察

AMM は、1857 年に Moore⁶⁾によって初めて報告され、全肛門管悪性腫瘍のうち 1%とまれな疾患である⁴⁾。発生学的に由来の異なる直腸粘膜と肛門上皮との間の、いわゆる移行帯上皮部 (歯状線から恥骨直腸筋付着部上縁の間) に発生しやすい⁷⁾とされ、同部に存在するメラノサイトが癌化したものと考えられている。また、皮膚原発の悪性黒色腫に比べて、AMM は BRAF 遺伝子変異が少なく、KIT 遺伝子変異が多いことから、これらは腫瘍学的に異なっているものとされている⁸⁾。

AMM の典型的な肉眼所見は、黒色を呈するポリープ状の隆起性病変であるが、メラニン産生が目立たない低色素性あるいは無色素性の症例^{9)~11)}や進行例では潰瘍性病変として発見される症例も存在する。そのため、痔核、直腸ポリープ、直腸癌などと誤診されてしまうこともある¹²⁾¹³⁾。

悪性黒色腫の血清腫瘍マーカーには、LDH, S100-β, melanoma inhibitory activity (MIA), neuron-specific enolase (NSE), 5-S-cysteinyldopa (5-S-CD) などがあるが、一般的には進行例でのみ異常値を示し、早期診断には有用とされていない¹⁴⁾¹⁵⁾。

病理組織学的検査では、腫瘍内のメラニン沈着とともに、vimentin や S-100 蛋白、HMB-45, Melan-A などの免疫染色検査によって診断される¹⁶⁾。

治療の基本は外科的切除であるが、広範囲局所切除術 (wide local excision; 以下、WLE と略記) がよいのか、リンパ節郭清を伴う APR がよいのかは、controversial である。海外では、根治性が高い後者がよいとする報告^{17)~19)}がある一方で、AMM は早期に遠隔転移を起こしやすいため両術式の予後に差がなく、むしろ生活の質を損なわない WLE の方がよいとする報告^{20)~23)}も散見される。2020 年に英国から発行されたガイドライン²⁴⁾では、WLE と比較して APR は予後を改善しなかったとし、失禁のリスクが高いと判断された症例や間膜内リンパ節転移が疑われる症例に対してのみ APR を考慮すべきと記載されている。さらに、同年に発表されたメタ解析を用いた論文²⁵⁾でも、APR が予後良好とするエビデンスは得られなかった。AMM 患者のうち、病巣が限局しているのは全体のわずか 3 分の 1 である²⁴⁾ことから、予後改善のためには外科的切除に加えて効果的な全身療法が必要と考えられる。

本邦では 1992 年に原ら²⁶⁾が、長期生存の条件として、「最大腫瘍径 5 cm 未満」、「深達度 MP 以浅」、「リンパ節転移の有無にかかわらず広範なリンパ節郭清を伴う APR が施行された症例」と報告した。それ以降本邦では APR 施行例が多く報告されてきた。一方で近年、悪性黒色腫の術後補助療法として抗 PD-1 抗体が本邦保険承認され、治療成績の向上が期待されている²⁷⁾。そのため、現時点では AMM に対する APR のエビデンスは得られていないが、その周術期補助療法に抗 PD-1 抗体を用いることで予後改善の可能性が考えられる。

そこで、1992 年以降に本邦で R0 の APR が施行された AMM の予後を検討した。医学中央雑誌で 1992 年から 2019 年 7 月の期間で「直腸肛門部悪性黒色腫」、「腹会陰式直腸切断術」をキーワードとして検索したところ (会議録除く)、59 例であった。そのうち、遠隔転移を認めた 7 例と予後が不明であった 1 例を除いた 51 例^{11)26)28)~66)}に、自験例の 3 例を加えた 54 例で検討した。

以下では、大腸癌取り扱い規約第 9 版に準じている。背景を Table 1 に示す。全例の年齢中央値は 67 歳 (40~89 歳) で、性別は男性 20 名で女性 34 名と女性が多かった。腫瘍径中央値は、所属リンパ節転移 (regional lymph node metastasis; 以下、RLM と略記) 陽性例が 30 mm (10~110mm)、陰性例が 31 mm (6~65mm) であった。腫瘍深達度は、T1 以浅が 31 例で T2 以深が 23 例であった。なお、第 7 版 AJCC 皮膚メラノーマ病期分類で記載されていた T4b (厚さが 4.0 mm を超えて、潰瘍あり) の 2 例は、T2 以深に分類した。深達度別の RLM 陽性率は、T1 以浅で 45% (14/31)、T2 以深で 65% (15/23) であった。T1 以浅

Table 1 Backgrounds of regional lymph node metastasis (RLM)-positive and RLM-negative cases

		All (n=54)	RLM		unknown
			Positive (n=29)	Negative (n=25)	
Age	Median (range)	67 (40–89)	68 (43–85)	67 (40–89)	0
Gender	Male	20	14	6	0
	Female	34	15	19	
Tumor diameter, mm	Median (range)	30 (6–110)	30 (10–110)	31 (6–65)	4
Depth of tumor invasion	Tis–T1	31	14	17	0
	T2–T4	23	15	8	
Lateral LND	Present	23	16	7	0
	Absent	31	13	18	
Inguinal LND	Present	3	1	2	0
	Absent	51	28	23	
POAC	Present	29	16	13	4
	Absent	21	12	9	

RLM: regional lymph node metastasis, LND: lymph node dissection, POAC: postoperative adjuvant chemotherapy

のうち、Tis の 5 例を除いた T1 症例のみの RLM 陽性率は 54% (14/26) と高率であった。Tis 症例は、全例が RLM 陰性で脈管侵襲（不明 1 例）も認めなかった。側方郭清は 43% (23/54) に併施されていた。そのうち、病理学的に側方リンパ節転移が陽性であったのは 15% (3/20；不明 3 例) で、T1 症例が 1 例含まれていた。RLM 陰性例では 28% (7/25) に側方郭清が行われていたのに対して、陽性例では 55% (16/29) と高く、治療的郭清を目的とした症例が多かった可能性がある。鼠経リンパ節郭清が併施されたのは 6% (3/54) のみであった。

術後補助療法は、58% (29/50；不明 4 例) に施行されていた。RLM 陰性例では、59% (13/22) に術後補助療法が行われていた。レジメンは皮膚悪性黒色腫に準じたものが使用されており、主に DAV (dacarbazine/nimustine/vincristine), DAC-Tam, DTIC (dacarbazine) 単剤, DAVFeron であった。しかし、これらレジメンの有効性は示されず、さらに dacarbazine と nimustine が原因と考えられる治療関連白血病が、複数例報告⁶⁷⁾⁶⁸⁾されたこともあり、現在、悪性黒色腫の術後補助療法として用いることは推奨されていない。皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 3 版 (2019 年)²⁷⁾で術後補助療法として強く推奨され、かつ本邦保険承認を受けているのは、抗 PD-1 抗体であるニボルマブとペムブロリズマブ、BRAF 変異症例に対するダブラフェニブ+トラメチニブ併用療法の三つである。いずれも無再発生存期間 (relapse-free survival；以下、RFS と略記) を有意に延長させたが、ダブラフェニブ+トラメチニブ併用療法の生存期間 (overall survival；以下、OS と略記) は、中間解析で延長の傾向が示されただけであり⁶⁹⁾⁷⁰⁾、ニボルマブとペムブロリズマブの OS は未報告である⁷¹⁾⁷²⁾。さらに、根拠となった臨床試験は皮膚原発が主な対象であったことから、これらのレジメンを AMM の術後補助療法として使用する場合は効果については明らかでなく、今後の検討が必要である。なお、Pegylated IFN-α (本邦承認) は OS の有意な延長が示されなかったこと、イピリムマブ (10 mg/kg：本邦未承認用量) は有意な OS の延長が示されたものの毒性が強かったことから、ともに推奨度は低くなっている。今回の検討では、AMM の術後補助療法に抗 PD-1 抗体が用いられたのは自験例の 1 例のみであり、ほとんど報告されていない⁷³⁾。

再発は 54 例中 27 例 (50%) に認めた。RLM 陽性例と陰性例の再発率はそれぞれ 76% (22/29), 20% (5/25) であった。再発部位は、肝臓が 14 例と最も多く、肺が 10 例、鼠経リンパ節が 4 例、骨が 3 例、消化管が 3 例 (小腸, 十二指腸, 胆嚢), 脳が 1 例で、局所再発は 4 例の 7.4% (4/54) であった。側方郭清が行われなかった 31 例のうち、側方リンパ節に再発を認めたのは、自験例の 1 例 (3%) のみであった。鼠経リンパ節再発を来した 4 例を Table 2 に示す。全例が T2 以深でかつ RLM 陽性であった。2 例に手術が施行されていたが、術後に他臓器再発とともに癌死している。

Table 2 Cases of inguinal lymph node recurrence after APR

No.	Author	Year	Age	Sex	Surgery	Lateral LND	Inguinal LND	Diameter	Depth	RLM	Recurrence of ILN after APR	Treatment	Survival after APR	Prognosis
1	Teruya ³³⁾	2001	69	F	APR	none	none	25 mm	T2	+	12M	surgery	36M	dead
2	Fukui ³⁴⁾	2002	75	M	APR	+	none	90 mm	T4	+	unknown	unknown	17M	dead
3	Yoshida ⁶³⁾	2017	43	M	APR	+	none	unknown	T3	+	6M	chemotherapy	12M	alive
4	Our case		45	M	APR	none	none	40 mm	T2	+	2M	surgery	11M	dead

APR: abdominoperineal resection, LND: lymph node dissection, RLM: regional lymph node metastasis, ILN: inguinal lymph node

RLM 陽性例と陰性例で RFS (不明 4 例) を比較すると、前者が短かった (Fig. 8). RLM 陽性例の median RFS は 7 か月であり、術後早期に再発していた。また、RLM 陽性例の median OS は手術から 32 か月であり、陰性例と比較すると短かった (Fig. 9)。ただし、RLM 陽性例と陰性例の観察期間中央値が、それぞれ 15 か月 (4~108 か月)、21 か月 (3~120 か月) と短い点には留意が必要である。

以上の検討から、予後不良である RLM 陽性例に対して初回治療に APR を行うことは、現時点では過大手術となる可能性もある。近年、臨床的に明らかなリンパ節転移がある切除可能悪性黒色腫に対して、ダブラフェニブ+トラメチニブ併用療法⁷⁴⁾、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法ならびにニボルマブ単剤療法⁷⁵⁾による術前補助療法の有効性が報告された。これらの全身療法を行い、遠隔転移の有無を確認したうえで、手術を行うことも選択肢の一つになりえる。いずれにしても、RLM 陽性例に対しては手術単独での根治は難しく、集学的治療が必要と考えるべきである。その一方で、RLM 陰性例に対する APR の長期成績は、直腸癌の Stage II の 5 年生存率 (83.1%) と大きな差はなかった。また、手術を行う際には切除マージンに注意を要する。AMM では周囲粘膜に黒色斑を伴うことが多く、自験例 2 では原発巣から 2 cm 以上離れた黒色斑にも病理学的な浸潤所見が確認された。よって、術前に黒色斑の広がりを確認しておくことが肝要である。リンパ節郭清範囲については、AMM の RLM 陽性率が高いことから、T1 以深の症例に D3 郭清が必要と考えられる。再発形式の検討から、現時点では予防的側方リンパ節郭清の必要性は高くない

と考えられた。

AMM に対して過不足ない治療を行うために、今後も術式のみならず、予後不良因子の解明や周術期補助療法の確立も必要である。そのなかで、切除不能再発 AMM に対して有効性が報告⁶²⁾⁶³⁾⁷⁶⁾⁷⁷⁾されるようになった抗 PD-1 抗体への期待は大きい。

利益相反：なし

文献

- 1) Ross M, Pezzi C, Pezzi T, Meurer D, Hickey R, Balch C. Patterns of failure in anorectal melanoma. A guide to surgical therapy. Arch Surg. 1990;125(3):313-6.
- 2) Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer. 1998;83:1664-78.
- 3) Bello DM, Smyth E, Perez D, Khan S, Temple LK, Ariyan CE, et al. Anal versus rectal melanoma: does site of origin predict outcome? Dis Colon Rectum. 2013;56:150-7.
- 4) Schaefer T, Satzger I, Gutzmer R. Clinics, prognosis and new therapeutic options in patients with mucosal melanoma: a retrospective analysis of 75 patients. Medicine (Baltimore). 2017;96(1):e5753.
- 5) 岡部 聡, 中島 和美, 金子 慶虎, 竹村 克二, 五関 謹秀, 遠藤 光夫, ほか. 直腸肛門部悪性黒色腫 自験例と本邦報告 137 例の検討. 日本大腸肛門病学会雑誌. 1987;40(4):401-7.
- 6) Moore WD. Recurrent melanosis of the rectum after previous removal from the verge of the anus in a managed sixtyfive. Lancet. 1857;72:290-3.
- 7) Mason JK, Helwig EB. Ano-rectal melanoma. Cancer. 1966;19:39-50.
- 8) Carcoforo P, Raiji MT, Palini GM, Pedriali M, Maestroni U, Soliani G, et al. Primary anorectal melanoma: an update. J Cancer. 2012;3:449-53.
- 9) Charifa A, Zhang X. Morphologic and immunohistochemical characteristics of anorectal melanoma. Int J Surg Pathol. 2018;26(8):725-9.
- 10) 岡本 秀一, 志野 佳秀, 榎本 浩士, 中谷 勝紀. 直腸肛門原発の無色素性悪性黒色腫の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2004;65(4):1012-6.
- 11) 桑田 剛, 小泉 浩一, 江頭 秀人, 来間 佐和子, 風見 明, 服部 公昭, ほか. 潰瘍型を呈した無色素性直腸肛門部悪性黒色腫の 1 例. 胃と腸. 2012;47(3):403-12.

- 12) Zhang S, Gao F, Wan D. Effect of misdiagnosis on the prognosis of anorectal malignant melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(9):1401–5.
- 13) Khan M, Bucher N, Elhassan A, Barbaryan A, Ali AM, Hussain N, et al. Primary anorectal melanoma. *Case Rep Oncol*. 2014;7(1):164–70.
- 14) Brochez L, Naeyaert JM. Serological markers for melanoma. *Br J Dermatol*. 2000;143:256–68.
- 15) Mouawad R, Spano JP, Khayat D. Old and new serological biomarkers in melanoma: where we are in 2009. *Melanoma Res*. 2010;20:67–76.
- 16) Tariq MU, Ud Din N, Ud Din NF, Fatima S, Ahmad Z. Malignant melanoma of anorectal region: a clinicopathologic study of 61 cases. *Ann Diagn Pathol*. 2014;18(5):275–81.
- 17) Brady MS, Kavolius JP, Quan SH. Anorectal melanoma. A 64-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(2):146–51.
- 18) Damodaran O, Morgan A, Mendelsohn G. Primary malignant melanoma in the anorectum: an uncommon cancer. *N Z Med J*. 2008;121(1270):66–8.
- 19) Choi BM, Kim HR, Yun HR, Choi SH, Cho YB, Kim HC, et al. Treatment outcomes of anorectal melanoma. *J Korean Soc Coloproctol*. 2011;27(1):27–30.
- 20) Pei W, Zhou H, Chen J, Liu Q. [Treatment and prognosis analysis of 64 cases with anorectal malignant melanoma]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2016;19(11):1305–8.
- 21) Falch C, Mueller S, Kirschniak A, Braun M, Koenigsrainer A, Klumpp B. Anorectal malignant melanoma: curative abdominoperineal resection: patient selection with 18F-FDG-PET/CT. *World J Surg Oncol*. 2016;14:185.
- 22) Latteri S, Teodoro M, Malaguarnera M, Mannino M, Currò G, La Greca G. Abdominal perineal resection or wilde local excision in primary anorectal malignant melanoma. Case report and review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;19:74–7.
- 23) Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Takahashi G, Matsutani T, Yamada T, et al. Abdominoperineal resection provides better local control but equivalent overall survival to local excision of anorectal malignant melanoma: a systematic review. *Ann Surg*. 2015;261(4):670–7.
- 24) Smith HG, Bagwan I, Board RE, Capper S, Coupland SE, Glen J, et al. Ano-uro-genital mucosal melanoma UK national guidelines. *Eur J Cancer*. 2020;135:22–30.
- 25) Smith HG, Glen J, Turnbull N, Peach H, Board R, Payne M, et al. Less is more: a systematic review and meta-analysis of the outcomes of radical versus conservative primary resection in anorectal melanoma. *Eur J Cancer*. 2020;135:113–20.
- 26) 原 春久, 浅野 道雄, 浅井 秀司, 加藤 芳司, 古川 昭八郎, 安藤 久實. 長期生存した直腸肛門部悪性黒色腫の1例. *日本消化器外科学会雑誌*. 1992;25:2046–9.
- 27) 中村 泰大, 浅井 純, 井垣 浩, 猪爪 隆史, 並川 健二郎, 林 礼人, ほか. 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第3版. *日本皮膚科学会雑誌*. 2019;129(9):1759–843.
- 28) 三品 佳也, 大塚 光二郎, 川合 正行, 天野 謙, 蜂谷 仁, 三岡 博, ほか. 直腸肛門部悪性黒色腫の1例. *日本臨床外科医学会雑誌*. 1992;53(11):2739–43.
- 29) 太枝 良夫, 鍋島 誠也, 磯野 敏夫, 勝浦 誉介, 西谷 慶, 村上 和. 直腸肛門部悪性黒色腫の2例. *手術*. 1994;48(13):2245–8.
- 30) 村山 明子, 早川 直和, 山本 英夫, 牧 篤彦, 川端 康次, 國料 俊男. 上皮内進展を伴った直腸肛門部悪性黒色腫の1例. *日本消化器外科学会雑誌*. 1999;32(9):2296–300.
- 31) 西科 琢雄, 国枝 克行, 宮 喜一, 佐治 重豊, 下川 邦泰, 堅田 昌弘, ほか. 長期生存しえた直腸肛門部悪性黒色腫の2例. *日本消化器外科学会雑誌*. 2001;34(3):292–6.
- 32) 小田 斉, 中原 千尋, 植木 敏幸, 佐田 正之. 異時性肝転移が急速に増大した直腸肛門部悪性黒色腫の1例. *日本臨床外科医学会雑誌*. 2001;62(9):2246–50.
- 33) 照屋 剛, 宮里 浩, 与儀 実津夫. 直腸肛門部悪性黒色腫の2例. *日本大腸肛門病学会雑誌*. 2001;54(2):100–4.
- 34) Fukui R, Hata F, Yasoshima T, Honma T, Nomura H, Sasaki K, et al. Malignant melanoma of the anorectum: report of four cases. *Surg Today*. 2002;32(6):555–8.
- 35) 板野 聡, 寺田 紀彦, 堀木 貞幸, 遠藤 彰, 大多和 泰幸. 粘膜浸潤を伴った直腸肛門部悪性黒色腫の1例. *日本大腸肛門病学会雑誌*. 2002;55(3):145–50.
- 36) 秦 史壮, 八十島 孝博, 西森 英史, 江副 英理, 本間 敏男, 野村 裕紀, ほか. 上皮内 pagetoid spread を伴った直腸肛門部悪性黒色腫の1例. *日本大腸肛門病学会雑誌*. 2003;56(6):279–83.
- 37) 長谷川 小百合, 貞廣 莊太郎, 鈴木 俊之, 石川 健二, 安田 聖栄, 幕内 博康. 多発病巣を有し長期生存した直腸悪性黒色腫の1例. *日本大腸肛門病学会雑誌*. 2005;58(5):255–9.
- 38) 外山 栄一郎, 杉原 重哲, 米満 弘一郎, 鶴田 豊. 長期生存を認めた直腸肛門部悪性黒色腫の1切除例. *日本大腸肛門病学会雑誌*. 2005;58(2):80–3.
- 39) 平沼 知加志, 伴登 宏行, 村上 望, 森田 克哉, 小泉 博志, 山田 哲司. 広範な上皮内進展を伴った直腸肛門部悪性黒色腫の1例. *外科*. 2006;68(9):1106–9.
- 40) 小倉 修, 東本 昌之, 永田 耕治, 野口 智弘, 前村 誠, 野間 秀歳, ほか. 転移巣の切除を繰り返し長期生存が得られている直腸肛門部悪性黒色腫1例. *日本大腸肛門病学会雑誌*. 2007;60(3):146–50.
- 41) 手塚 康二, 稲葉 行男, 林 健一, 三浦 卓也, 森谷 敏幸, 滝口 純, ほか. 血液透析中の直腸肛門部悪性黒色腫肝転移に対して化学療法を施行した1例. *癌と化学療法*. 2007;34(10):1709–12.
- 42) 内海 方嗣, 立本 昭彦, 小林 正彦, 木村 圭吾, 津村 眞, 鶴野 正基. 直腸肛門部悪性黒色腫の1例. *外科*. 2008;70(3):351–4.
- 43) 猪狩 公宏, 落合 高德, 東海林 裕, 熊谷 洋一, 山崎 繁. 直腸肛門部悪性黒色腫の4例. *日本臨床外科医学会雑誌*.

- 2009;70(6):1786-90.
- 44) 正村 裕紀, 中野 詩朗, 高橋 昌宏, 柳田 尚. 直腸肛門部悪性黒色腫の3例. 日本大腸肛門病学会雑誌. 2009;62(1):32-7.
 - 45) 持田 耕介, 緒方 大, 福田 桂太郎, 片岡 照貴, 中浦 淳, 吉川 周佐, ほか. 直腸肛門部悪性黒色腫の2例. 西日本皮膚科. 2009;71(3):269-74.
 - 46) 葛西 敏史, 横島 孝雄, 高橋 理論, 岡野 継彦, 千葉 俊美, 上杉 憲幸, ほか. 短期間に無色素性から有色素性へと色調の変化した直腸肛門部悪性黒色腫の1例. 岩手医学雑誌. 2009;61(4):271-5.
 - 47) 諸橋 一, 矢越 雄太, 山田 恭吾, 松浦 修, 山崎 総一郎, 藤田 正弘, ほか. 直腸肛門部悪性黒色腫の1例. 治療. 2010;92(8):2068-71.
 - 48) 山田 正樹, 小野 誠吾, 石山 隼, 杉本 起一, 高橋 玄, 小島 豊, ほか. 術後の早期再発に対する化学療法が奏効している直腸肛門部悪性黒色腫の1例. 日本外科系連合学会誌. 2010;35(1):78-84.
 - 49) 今川 敦夫, 和田 範子, 豊田 翔, 山本 昌明, 市川 剛, 小川 雅生, ほか. 早期に再発した粘膜下浸潤直腸肛門部悪性黒色腫の1例. 日本外科系連合学会誌. 2011;36(6):971-5.
 - 50) 中森 利枝, 西村 由佳理, 梅垣 知子, 谷 守, 種村 篤, 片山 一郎, ほか. 肛門病変を契機に診断した直腸肛門部悪性黒色腫の1例. 皮膚の科学. 2010;9(3):244-9.
 - 51) 中山 祐次郎, 吉野 公二, 堀口 慎一郎, 山口 達郎, 山田 大資. 早期直腸肛門部悪性黒色腫に対しセンチネルリンパ節生検を施行した1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72(8):2097-101.
 - 52) 佐々木 慎, 小島 徹, 秀村 晃生, 畑中 一仁, 植草 利公, 石丸 正寛. DTIC/ACNU/VCR 療法によりCRが得られた直腸肛門部悪性黒色腫の1例. 癌と化学療法. 2010;37(10):1999-2002.
 - 53) 伊藤 貴洋, 近藤 昭信, 田中 穰, 長沼 達史, 橋本 章, 河保 浩之, ほか. 粘膜内に限局した直腸肛門部悪性黒色腫の1例. 日本消化器病学会雑誌. 2012;109(3):435-41.
 - 54) 篠田 崇平, 須藤 隆一郎, 岡崎 充善, 金山 靖代, 野島 真治, 亀井 敏昭, ほか. 直腸肛門部悪性黒色腫に対して腹会陰式直腸切断術を行った1例. 山口医学. 2012;61(4):167-71.
 - 55) 谷岡 ゆかり, 沖田 幸祐, 原田 克則, 平野 厚宜, 木村 輝昭, 加藤 彰, ほか. 直腸腺癌切除後1年の経過を経て発生した直腸肛門部悪性黒色腫の1例. 日本消化器病学会雑誌. 2012;109(9):1584-9.
 - 56) 得能 和久, 山本 達人, 年光 宏明, 北村 義則, 安藤 静一郎, 都志見 久令男. 急速に進行した直腸肛門部悪性黒色腫の1例. 癌と化学療法. 2012;39(12):2292-4.
 - 57) 山崎 哲資, 保谷 芳行, 野秋 朗多, 佐々木 達海, 山崎 望人, 矢永 勝彦. 長期生存が得られた直腸肛門部悪性黒色腫の1例. 埼玉県医学会雑誌. 2012;46(2):363-6.
 - 58) 藤原 一郎, 高垣 敬一, 西尾 康平, 埜村 真也. Weekly Paclitaxel 療法を行った直腸肛門部悪性黒色腫の1例. 日本大腸肛門病学会雑誌. 2013;66(5):364-8.
 - 59) 間島 行則, 廣岡 知臣, 久松 美友紀, 平位 暢康, 上田 栄寿, 土細工 利夫, ほか. 全生検目的のEMRにて診断された直腸肛門部悪性黒色腫の1例. Gastroenterological Endoscopy. 2015;57(6):1385-91.
 - 60) 片山 知也, 前田 好章, 篠原 敏樹, 濱田 朋倫, 山城 勝重. 直腸肛門部悪性黒色腫に対し腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術を行った1例. 日本大腸肛門病学会雑誌. 2016;69(7):404-8.
 - 61) 小林 照之, 池田 公正, 酒井 健司, 土井 貴司, 小山 太一, 星 美奈子, ほか. 急速に増大した肛門管原発悪性黒色腫の1例. 癌と化学療法. 2016;43(12):1617-9.
 - 62) 北風 雅敏, 池田 正孝, 植村 守, 三宅 正和, 宮崎 道彦, 関本 貢嗣. 直腸肛門部悪性黒色腫に対して腹会陰式直腸切断術を施行した2例. 手術. 2017;71(5):809-13.
 - 63) 吉田 雄太, 能浦 真吾, 松村 多恵, 廣田 昌紀, 首藤 喬, 村津 有紗, ほか. 直腸肛門部悪性黒色腫に対して腹会陰式直腸切断術を施行した2例. 癌と化学療法. 2017;44(12):1817-9.
 - 64) 端山 軍, 橋口 陽二郎, 塚本 充雄, 八木 貴博, 赤羽根 拓弥, 島田 竜, ほか. 腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術を行った深達度T1直腸肛門部悪性黒色腫の2例. 日本消化器外科学会雑誌. 2018;51(9):590-8.
 - 65) 岡田 拓久, 平能 康充, 石井 利昌, 近藤 宏佳, 原 聖佳, 石川 慎太郎, ほか. 長期無再発生存が得られたリンパ節転移を伴う直腸肛門部悪性黒色腫の1例. 日本大腸肛門病学会雑誌. 2019;72(7):444-8.
 - 66) 奥田 浩, 中原 雅浩, 矢野 琢也, 別木 智昭, 廣畑 良輔, 箱田 啓志, ほか. 直腸肛門部悪性黒色腫に対して腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術を施行した1例. 癌と化学療法. 2019;46(3):573-5.
 - 67) 高田 実, 八田 尚人, 竹原 和彦. 悪性黒色腫の術後補助化学療法による治療関連白血球1例の報告と補助化学療法を受けた73例の追跡調査. 日本皮膚科学会雑誌. 2000;110:297-300.
 - 68) 紺野 隆之, 日下部 順子, 三浦 歩, 川口 雅一, 三橋 善比古, 近藤 慈夫, ほか. 悪性黒色腫のDAVフェロン療法中に発症した骨髄異形成症候群の2例. 臨床皮膚科. 2006;60:71-5.
 - 69) Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2017;377(19):1813-23.
 - 70) Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, et al. Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma. J Clin Oncol. 2018;36(35):3441-9.
 - 71) Weber J, Mandalà M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. N Engl J Med. 2017;377(19):1824-35.
 - 72) Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. N Engl J Med. 2018;378(19):1789-801.
 - 73) Cai YT, Cao LC, Zhu CF, Zhao F, Tian BX, Guo SY. Multiple synchronous anorectal melanomas with different colors: a case report. World J Clin Cases. 2019;7(11):1337-43.

- 74) Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT, Reuben A, Andrews MC, Ross MI, et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:181–93.
- 75) Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, Davies MA, Ross MI, Glitza IC, et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med.* 2018;24:1649–54.
- 76) Tokuhara K, Nakatani K, Tanimura H, Yoshioka K, Kiyohara T, Kon M. A first reported case of metastatic anorectal amelanotic melanoma with a marked response to anti-PD-1 antibody nivolumab: a case report. *Int J Surg Case Rep.* 2017;31:188–92.
- 77) Kothonidis K, Maassarani F, Couvreur Y, Vanhoute B, De Keuleneer R. Primary anorectal melanoma-a rare entity: case report. *J Surg Case Rep.* 2017 Mar;2017(3):rjx060.

CASE REPORT

Three Cases of Anorectal Malignant Melanoma Treated with Laparoscopic Abdominoperineal Resection

Shin Yoshida¹⁾, Nobuaki Suzuki¹⁾, Shinobu Tomochika¹⁾, Yoshitaro Shindo¹⁾,
Yukio Tokumitsu¹⁾, Michihisa Iida¹⁾, Shigeru Takeda¹⁾, Tatsuya Ioka²⁾,
Shoichi Hazama¹⁾³⁾, Tsuzuri Shirahama⁴⁾, Hiroo Kawano⁵⁾, Eiji Ikeda⁴⁾ and
Hiroaki Nagano¹⁾

¹⁾Department of Gastroenterological Breast and Endocrine Surgery,
Yamaguchi University Graduate School of Medicine

²⁾Oncology Center, Yamaguchi University Hospital

³⁾Department of Translational Research and Developmental Therapeutics against Cancer,
Yamaguchi University Faculty of Medicine

⁴⁾Department of Pathology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

⁵⁾Department of Basic Laboratory Sciences, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

We report three cases of anorectal malignant melanoma (AMM) that were treated with laparoscopic abdominoperineal resection (APR). The first case was a 73-year-old woman with a chief complaint of melena. She was diagnosed with pT1bN2aM0 (9th edition of the Japanese classification of colorectal, appendiceal, and anal carcinoma) and adjuvant chemotherapy was performed after radical surgery. Four months after surgery, lateral lymph node metastasis was found. The second case was a 45-year-old man on hemodialysis with a chief complaint of an anal mass. He was diagnosed with pT2N1bM0 and adjuvant chemotherapy was not performed. Two months after surgery, inguinal lymph node metastasis was found. The third case was a 66-year-old woman with a chief complaint of melena. She was diagnosed with pT1bN0M0 and nivolumab was used as adjuvant chemotherapy for 1 year. She remains alive without recurrence 20 months after surgery. There are reports of 51 AMM cases in which APR was performed in Japan, and these show that regional lymph node metastasis is a risk factor for early distant recurrence after surgery.

Key Words: malignant melanoma, abdominoperineal resection, prognosis

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2021;54(9):644-656]

Reprint requests: Shin Yoshida Department of Gastroenterological Breast and Endocrine Surgery, Yamaguchi University Graduate School of Medicine
1-1-1 Minamikogushi, Ube, 755-8505 JAPAN

Accepted: March 24, 2021