Interferon の局所投与により完全消褪を 来した頭頸部悪性黒色腫の 2 症例

宮尾 源二郎 窪田 哲昭 海野 博之
田中 裕之 井藤 博之 大谷 尚志
高崎 宗太

論文要旨

鼻腔及び鼻前庭原発の悪性黒色腫 (MM) 2 症例に対し Interferon (IFN) の局所投与を行い、いずれも Complete Response (CR) を認めた。鼻腔症例に対しては DAV 療法、Linac 照射による効果は認めにくく、IFN- α 局所投与のみを継続し、IFN- α の総投与回数 249 回、総投与量 74700×10^4 IU にて約 18 カ月で CR となった。鼻前庭症例に対しては、IFN- β 局所投与のみを行った。CR までの総投与回数は 115 回、総投与量は 33880×10^4 IU であり約 4 カ月半を要した。MM の治療は腫瘍を含めた広範囲全摘が第一義であるが、部位的に広範囲全摘が不可能であっても、IFN の局所投与が可能かつ確実に行える症例に対しては、IFN の治療上の位置づけ、役割は特記すべきものと考えられた。

Key words : 悪性黒色腫 (malignant melanoma), 完全消褪 (complete response), インターフェロン (interferon), 局所投与 (local injection)

緒言

悪性黒色腫 (以下 MM と略記) は早期にリンパ行性並びに血行性転移を来とし¹⁾、化学療法や放射線療法にも抵抗性の難治の腫瘍だが、時にその原発巣や転移巣が自然消褪を来すことがあって注目されている²⁾。その治療の point は早期の Stage のものに対し、幅広くかつ深く腫瘍周囲健常組織を含めて全摘することである。しかしながら頭頸部領域においてはその部位的特性に左右される面が非常に大きく、たとえ早期の Stage のものであっても広範囲全摘をためらう症例、不可能の症例も少なくない。この問題とも関連して腫瘍の TNM 分類、Stage 分類に示される様な level (Clark 1969), tumor thickness (Breslow 1970) の評価もままならず、手術療法以外の補助療法に望みをかけざるを得ない場合もしばしばである。我々の施設では最近、頭頸部領域の粘膜原発及び皮膚粘膜移行部原発の MM 2 症例に対し、Interferon の局所投与を行い、いずれも腫瘍の完全消褪を認めたので若干の考察を加えて報告する。

<症例 1>

患者 : Y.M. 59 歳 ♀

昭和大学藤が丘病院・耳鼻咽喉科

Genjiro MIYAO, Tetsuaki KUBOTA, Hiroyuki UNNO, Hiroyuki TANAKA, Hiroyuki ITO, Takashi OHTANI, Sota TAKASAKI

Department of Otolaryngology, Showa University, Fujigaoka Hospital.

家族歴 : 特記すべきことなし。

既往歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 昭和 59 年 3 月頃より右鼻閉を自覚。昭和 59 年 5 月、其医にて右鼻茸切除術を施行されたが 3 カ月程で右鼻閉出現。擤鼻時に少量の鼻出血があり、褐色の悪臭のある膿性鼻漏を伴う様になった。以後約 1 年半の間放置していたが、昭和 61 年 4 月、症状増悪及び自ら右鼻腔内腫瘍に気付き某医受診。生検の結果 MM と判明、昭和 61 年 4 月 14 日当科へ紹介入院となった。

初診時現症 : 右鼻腔には易出血性の灰黒色腫瘍が鼻中隔上部、鼻背裏面、鼻堤を中心に広基性に下垂し、鼻腔の前上半部分を充満していた (写真 1)。反対側鼻腔、咽頭、口腔には異常を認めなかった。又、頸部触診上リンパ節腫脹は触知しなかった。

諸検査成績 : 血算、血液生化学、尿、血清、腎機能検査上異常はない。

蛋白分画 : 総蛋白 6.8g/dl, alb 65.2%, α 1-g1 3.2%, α 2-g1 11.6%, β -g1 9.4%, γ -g1 10.7%

免疫 gl : IgG 908mg/dl, IgA 242mg/dl, IgM 52mg/dl, IgE 66u/ml

補体価 (CH50) : 30.6CH50/ml

写真 1

写真 2

図 1

抗核抗体；(-)

末梢血リンパ球 (1083 cells/mm^3) 分画；T cell 71 %，B cell 29 %

鼻副鼻腔単純 X-P 及び断層 X-P では右鼻腔，上顎洞，篩骨洞に陰影増強を認めたが骨破壊像は認めなかった。胸部 X-P には異常所見なし。CT 上右鼻腔，篩骨洞に軟部組織陰影を認め，上顎洞には粘膜肥厚像が認められたが粘膜表面に隆起性病変は認められなかった。腫瘍シンチ ($^{67}\text{Ga-citrate}$) では右鼻腔に一致して RI の異常集積が認められた他は全身的に異常なく，骨シンチ ($^{99m}\text{Tc HMDP}$) による全身スキャンにも異常所見は認められなかった。

治療と経過：以上より腫瘍は右鼻腔前上半部分を中心に存在すると考え治療を開始した。治療経過は図1に示す如くである。昭和61年4月14日入院時より昭和61年8月までの約4カ月間は化学療法，放射線療法，Interferon- α (以下 IFN- α と略記) 局所投与の三者を併用して行った。化学療法は約4カ月間に DAV 療法を4クール行った。各薬剤の総投与量はそれぞれ DTIC：1900 mg，ACNU：400mg，vincristine：4 mg であった。総照射量は Linac 40Gy，IFN- α の腫瘍内局所投与 $300 \times 10^4 \text{ IU/once/day}$ を約50回行った。この結果入院当初鼻腔の前上半部分を充満していた腫瘍は全体的には殆ど縮小しなかったが，IFN- α の腫瘍内局所投与部位に一致して微かな壊死性の脱落が認められた。IFN-

α の局所投与は $40 \times 10^4 \text{ IU once/day}$ より開始し，所謂 Interferon fever の出現状態を観察しながら投与量が $300 \times 10^4 \text{ IU/once/day}$ となるまで連日漸増し，以後可能な限り連日投与した。以上の治療内容と腫瘍の縮小状態を再検討の上，昭和61年8月以後は IFN- α 局所投与による単独治療を行った。昭和61年10月までに IFN- α の腫瘍内局所投与 $300 \times 10^4 \text{ IU/once/day}$ を約100回行ったところ，IFN- α 局所投与部位に一致した腫瘍の著明な壊死脱落が認められた。この結果腫瘍の発生部位としての鼻背裏面，鼻堤，鼻中隔上部に及ぶ腫瘍の茎部が明かとなった (写真2)。以後 IFN- α の局所投与は，腫瘍周囲健常粘膜部分のみに行った。IFN- α の局所投与に際しては，腫瘍内局所投与は別として腫瘍周囲健常粘膜への投与の場合，疼痛軽減対策として粘膜面への4 % リドカイン + $\times 5000$ アドレナリン液の塗布を行った。IFN- α $300 \times 10^4 \text{ IU/once/day}$ を腫瘍及び腫瘍周囲健常粘膜へ合計203回，総投与量 $60900 \times 10^4 \text{ IU}$ を根気強く局所投与したところ腫瘍は微かずつではあるが結果的には著明に縮小し，昭和62年5月13日退院時，鼻背裏面の粘膜に淡褐色半米粒大の隆起していない色素斑として存在するのみとなった。以後外来にて2回/week，IFN- α ： $300 \times 10^4 \text{ IU/once}$ の局所投与を継続したところ，昭和62年10月19日上記色素斑は完全消褪し，Complete Response (以下 CR と略記) と判定した (写真3)。CR に至るまでに要した期間は治療開始時より約18カ月，IFN- α の総投与回数は249回，総投与量は $74700 \times 10^4 \text{ IU}$ であった。IFN- α の腫瘍周囲健常粘膜への局所投与に随伴して見られた変化としては同部の微かな発赤，びらんと痂皮の付着のみであり，他に特記すべき事はなかった。昭和63年8月現在全経過約28カ月だが再発，転移の徴候を認めない。

〈症例2〉

患者：Y.T. 62歳 ♂

写真 3

写真 4

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：25歳時、筋炎にて2週間の入院加療。

61歳時より高脂血症あり、現在引続きアプレゾリン内服加療中。

現病歴：以前より右鼻前庭部の色素沈着、小腫瘤に気付いていたが放置していた。昭和62年1月、腫瘤の増大傾向に気づき近医皮膚科を受診、投薬を受けたが効果はなかった。

昭和62年7月、上記腫瘤より出血あり、近医耳鼻科を受診。その結果昭和62年7月15日、精査加療目的にて当科へ紹介された。

初診時現症：右鼻前庭から鼻中隔の皮膚粘膜移行部に及ぶ10×11mm 大の黒斑上に灰黒色小腫瘤が多発し、この局面の一部に潰瘍を形成し黒色痂皮の付着した腫瘍が認められた。(写真4)。上記腫瘍以外顔面、頭部の皮膚領域、及び両側鼻腔、口唇、口腔、咽頭に異常を認めない。又、頸部触診上リンパ節腫脹は触知されなかった。

諸検査成績：血算、尿、腎機能、血清検査上異常はない。血液生化学検査では高脂血症の所見あり。

中性脂肪 191mg/dl, β -リポ蛋白 1097mg/dl 蛋白分画；総蛋白 7.6g/dl, alb 65.1%, α 1-g1 2.6%,

写真 5

α 2-g1 9.6%, β -g1 7.5%, γ -g1 15.3%

免疫 gl ; IgG 1395 mg/dl, IgA 294 mg/dl, IgM 203 mg/dl, IgE 2884u/ml

補体価 (CH 50) ; 44.9_{CH 50 U}/ml

抗核抗体 ; ×80 speckled pattern

末梢血リンパ球 (1620 cells/mm³) 分画 ; T cell 74%, B cell 26%

NK 細胞活性 ; 44%

鼻副鼻腔及び胸部単純 X-P 上異常所見なし。CT 上鼻副鼻腔領域に粘膜肥厚及び腫瘤形成性病変を認めない。腫瘍シンチ (⁶⁷Ga-citrate), 骨シンチ (^{99m}Tc HMDP) による全身スキャンにも特記すべき異常は指摘されなかった。

治療と経過：鼻前庭部の視診にて一見して MM と診断、全身諸検査成績を参考の上、昭和62年7月16日より Interferon- β (以下 IFN- β と略記) の腫瘍周囲健常組織部分への局所投与を開始した。IFN- β の局所投与は 40×10⁴ IU/once/day より開始し、所謂 Interferon fever の出現状態を観察しながら投与量が 300×10⁴ IU/once/day となるまで連日漸増し、以後可能な限り連日投与した。局所投与に伴う疼痛に対しては、IFN- β を 1% プロカイン 1ml にて溶解投与することにより制御した。又、局所投与は腫瘍周囲全周にわたって薬液が及ぶように数カ所行った。IFN- β の局所投与以外は一切の合併療法は行わず、IFN- β による単独治療を行った。治療開始より約10日後、昭和62年7月27日頃より腫瘍の壊死性の脱落及び当該部分の痂皮形成が見られ始めたが、この時点における IFN- β の投与量は合計 2080×10⁴ IU であった。局所投与を継続しつつ以後腫瘍は微かずつではあるが持続的に壊死脱落縮小し、腫瘍の占拠部位は瘢痕組織に置換されて治癒した。

昭和62年11月30日退院時 CR と判定 (写真5) したが、この時点における IFN- β の総投与回数115回、総投与量は 33880×10⁴ IU であった。治療経過中 IFN-

β の局所投与に伴い腫瘍周囲健常組織には発赤、腫脹および軽度の圧痛を伴った持続的増悪傾向を示すことはなく、特別な処置は必要としなかった。またこれにより局所投与の中断を来すこともなかった。昭和63年8月現在全経過約13カ月だが再発、転移の徴候を認めない。

考 按

近年 MM の集学的治療の一環として IFN が使用されており腫瘍の縮小効果が報告されている。IFN は細胞分化や免疫系に関する蛋白質³⁾であり、生体を介した BRM (Biological Response Modifiers) 作用を示し腫瘍細胞に対する生体の応答力を高めることが知られている⁴⁾。また NK細胞、K細胞、単球、マクロファージを活性化させ腫瘍細胞に対する細胞障害性を高めることが認められている⁵⁻⁷⁾。MM に対する IFN の投与方法は主として局所投与であるが、局所投与においては腫瘍内濃度の長期間高濃度の持続と細胞性免疫、特に局所のキラー活性の増強があげられている⁸⁾。症例1の鼻腔症例に対しては、入院後約4カ月間は IFN- α の局所投与以外に、化学療法として DAV 療法による全身投与と Linac 照射による三者併用療法を行った。しかしながら DAV 療法及び Linac 照射による腫瘍の縮小効果は認められず、以後は IFN- α の局所投与のみで CR を得るに至った。また症例2の鼻前庭症例に対しては、症例1の経験から IFN- β の局所投与のみを行い CR を得た。鼻副鼻腔の粘膜に原発した MM は診断治療上特異な問題点を持つ腫瘍であり、今日なお予後不良の疾患である。即ち、腫瘍の大きさ、存在部位、各人の鼻腔構築にもよるが、腫瘍の全体像を把握する事はしばしば困難である。これは我々耳鼻咽喉科医の本腫瘍に対する認識の程度にもよるが、腫瘍がかなり大きくなり初めて本腫瘍と認識される事が多いのも1つの原因であろう。通常黒褐色の鼻茸様腫瘍として認められるが、amelanotic な出血性鼻茸の様相を呈することもあり、このような場合は MM の存在を一度は考え、内視鏡下に精査したり生検を行うべきであろう。しかし、周知の如く、むやみな生検は好ましくなく、クライオを用いて腫瘍細胞を非働化した上で切除する凍結生検⁹⁾等腫瘍に対する侵襲を可及的最小限に留めるような配慮が必要である。また本腫瘍の生物学的な特徴として、孤立した複数の病巣が同時に多発するの、あるいはある1つの主病巣に対していくつかの衛星病巣が多発するの、いずれにしても鼻副鼻腔の様な連続した粘膜系に病巣の多発が見られる事も本症例以外の自験例に認められており、腫瘍の局在診断上の留意点でもある。さらにこの問題とも関連し、症例1の様に腫瘍の増大進展に伴う副鼻腔の換気、排泄障害が若起されるようになれば、副鼻腔には

2次的な変化としての粘膜肥厚、膿粘液の貯留も起こり、この炎症性変化と腫瘍性変化の質的鑑別は CT 等画像診断では困難な場合もある。MM は ^{67}Ga -citrate の集積が比較的に高い腫瘍の1つとして知られている¹⁰⁾が、鼻副鼻腔は生理的にも他の部位に比べ高い集積を示し、更に炎症性変化が加われば ^{67}Ga -citrate による診断は意味希薄となる。結局は開洞して腫瘍の存在を確認することが必要となる。今回の症例1についても腫瘍の正しい進展範囲を把握するため、鼻内腫瘍の縮小状態を観察しつつ、上顎洞篩骨洞の開放を行ったが炎症性変化のみであった。以上診断上の問題点に触れたが、いずれにしても実際の治療上、鼻副鼻腔症例については three dimensional wide resection が不可能な場合が多いこと、鼻副鼻腔のような連続した粘膜系においては病巣多発の可能性も含めて腫瘍の局在診断が困難であること等、当初よりあらゆる方法を駆使した集学的治療が必要と考えられる。MM の治療は十分な safety margin をつけて腫瘍を広範囲に全摘することが第一義であるが、化学療法、照射、免疫療法などが適宜採用されている。中でも化学療法は、DAV 療法 (DTIC+ACNU+vincristine)、PAV 療法 (peplomycin+ACNU+vincristine)、CDDP+vindesine 等が登場し又、投与方法でも末梢静脈経由より、鼻副鼻腔症例のような浅側頭動脈経由に動注可能な部位では積極的に動注が試みられ、奏効率の上昇が期待されている。また、MM は元来放射線抵抗性の腫瘍だが、放射線療法に関しては近年、速中性子あるいは温熱併用療法で従来とは異なる治療効果を上げており^{11,12)}、頭頸部領域においても期待の持たれるところである。今回我々が経験した2症例のうち症例1は腫瘍の進展範囲の点から、症例2は切除した場合、術後の顔面醜形の点から腫瘍を含めた広範囲全摘が不可能と判断し、他の療法にも目立った効果が見られなかったことから IFN 局所投与療法のみを継続した。IFN の作用機序については全てが解明されてはいないが、根気よい長期間にわたる大量局所投与が予想外の好結果をもたらしたものと考えている。IFN の局所投与が部位的に可能且つ確実に行える症例に対しては、IFN 療法は有効な方法として治療法の中に位置づけられてよいものと思われた。一方、本腫瘍は早期にリンパ行性並び、血行性転移を来す悪性度の高い腫瘍であることは周知の如くであり、リンパ節転移、遠隔転移の可能性を憂慮しながら治療を進めなければならない。今回の2症例に関しては初診以来各々約28カ月、約13カ月の経過であるが転移は現在認められていない。IFN の転移抑制効果も期待されており、我々の経験からもこれらは経過良好な症例と思われるが、今後も注意深い経過観察が必要と思われる。また近年 IFN の局所および全身投与と各

種抗腫瘍剤との相乗効果の検討、並びに放射線照射との併用が検討されており、今後の症例の累積が待たれるところである。MM の集学的治療に新たな展開が期待されるところである。

結 語

(1) 頭頸部 MM の2症例(鼻腔、鼻前庭)各々について、それぞれ IFN- α 、IFN- β の局所投与を行い、いずれも CR を得たので報告した。

(2) 症例1の鼻腔症例については、当初 DAV 療法、Linac 照射、IFN- α 局所投与の三者併用療法を行ったが、DAV 療法、Linac 照射による効果は認められず、IFN- α の局所投与のみを根気強く継続した結果 CR を得た。

(3) 症例2の鼻前庭症例については、首尾一貫 IFN- β の局所投与のみによる単独治療にて CR を得た。

(4) 鼻腔症例については、腫瘍の全体像の把握が困難であり、定型的色素沈着を示さない所謂出血性鼻茸の様相を呈するものがあり、鑑別診断上適切な方法による腫瘍の生検が必要な場合もある。

(5) また、鼻腔と連続する含気腔である直視不可能な副鼻腔内病変の存在について、病巣多発の可能性から診断上の問題点について触れた。

(6) 鼻副鼻腔 MM の取扱い方は、three dimensional wide resection の困難性はもとより、当初より集学的治療が必要である。

(7) MM の集学的治療における IFN の位置付け、役割について新たな可能性が示唆された。

SUMMARY

Two cases of malignant melanoma (MM), with primary lesions in the nasal cavity and vestibule of the nose were successfully treated with local injection of interferon (IFN). Both cases showed complete response (CR). One case, MM of the nasal cavity was not responsive to DAV therapy and Linac radiotherapy. In this case, local injection of IFN was only effective.

And this case had a CR after about 18 months and the number of local injections of IFN- α were 249 and the total quantity was $74,700 \times 10^4$ IU. The other case, primary lesion of the vestibule of the nose was treated only with local injection of IFN- β . This case had a CR after about 4.5 months and the number of local injections of IFN- β were 115 and the total quantity was $33,880 \times 10^4$ IU. Primary treatment of MM is a wide range excision of the tumor lesion and its surrounding normal tissue. However, when this is not possible due to the difficult location of the tumor, local injection of IFN may be successfully used in some cases.

参考文献

- 1) 小林 健, 武宮三三 他: 頭頸部粘膜原発悪性黒色腫の臨床統計的観察. 癌の臨床 32: 1511-1518, 1986.
- 2) 斎田俊明, 土屋真一: 原発巣が自然消滅した悪性黒色腫の1例. 臨皮 37: 363-368, 1983.
- 3) Ernest C. Borden MD.: Progress Toward Therapeutic Application of Interferons, 1979-1983. Cancer 54: 2770-2776, 1984.
- 4) 片岡達治: α , β 型インターフェロンの癌治療剤としての特徴と将来的有用性. Oncologia 18: 39-56, 1986.
- 5) 丸茂 健, 早川正道 他: 進行腎細胞癌に対するヒト α 型インターフェロンの抗腫瘍効果とその免疫学的検討. 日泌尿会誌 76: 965-973, 1985.
- 6) Koren HS, Brandt CP, et al.: Modulation of Natural Killing Activity by Lymphoblastoid Interferon in Cancer Patients. J Biol Res Modif 2: 151-165, 1983.
- 7) Rhodes J, Jones DH, et al.: Increased expression of human monocyte HLA-DR antigens and Fc γ receptors in response to human interferon in vivo. Clin. exp. Immunol 53: 739-743, 1983.
- 8) 石原和之: 悪性黒色腫における HUIF- β の腫瘍内投与における臨床効果および病理学的観察. 癌の臨床 92: 603-607, 1983.
- 9) 田中茂男: 悪性黒色腫の凍結手術と BCG. 最新医学 35: 1407-1417, 1980.
- 10) 小須田茂, 高木八重子 他: 悪性黒色腫における ^{67}Ga -citrate 腫瘍シンチグラフィの臨床的検討. 核医学 21: 781-790, 1984.
- 11) 石原和之: 放射線抵抗性癌の臨床ーメラノーマ. 癌の臨床 26: 1433-1440, 1980.
- 12) 石原和之, 柄川 順 他: 皮膚領域における放射線温熱併用療法. 皮膚病診療 8: 173-176, 1986.