下顎骨内に広範に進展した原発不明悪性黒色腫の1例

本橋 征之¹⁾・住友伸一郎¹⁾・村松 泰徳¹⁾
田中 四郎¹⁾・永山 元彦²⁾・式守 道夫¹⁾

A case of malignant melanoma from an unknown primary site that extensively invaded the mandibular bone

MOTOHASHI Masayuki¹⁾・SUMITOMO Shinichiro¹⁾・MURAMATSU Yasunori¹⁾
TANAKA Shiro¹⁾・NAGAYAMA Motohiko²⁾・SHIKIMORI Michio¹⁾

Abstract: To our knowledge, a case of primary oral malignant melanoma (MM) invading mainly the jaw has yet to be reported. We report a case of MM that spread widely in the mandibular medullary cavity with limited involvement of the mucosa.

A 40-year-old woman visited our hospital because of mobility of the lower right second molar. Initial examination showed that the second molar floated, and the gingiva was pale purple-blue. An X-ray film showed a diffuse radiolucent area from the premolar to the ramus of the right mandible. The diagnosis of a biopsy specimen was MM, and no distant metastasis was detected on whole body examination. A wide tumor resection with radical neck dissection and immediate reconstruction were performed. Histopathological examination of the specimen revealed MM invading mainly the mandibular bone marrow; however, the primary site remained unknown. DAV-Feron therapy was given postoperatively. Three months later, left cervical lymph node metastasis was detected, and neck dissection was performed. Three years after the first visit, a metastatic lesion in the pleural space was excised by thoracoscopic surgery. Ten courses of DAV-Feron therapy were completed, and the patient is now under observation.

Key words: malignant melanoma (悪性黒色腫), unknown primary site (原発巣不明), intra-mandibular invasion (下顎骨内浸潤)

緒 言

悪性黒色腫はメラニン形成前駆細胞由来の悪性新生物である¹⁾。口腔内原発の悪性黒色腫は比較的まれであるが、その8割は口蓋と上顎歯肉・歯槽部に発生し、5割以上は結節性の腫瘤を形成するといわれている¹⁾。また、腫瘍の浸潤、転移が早期にみられ、臨床経過は不良である^{1~3)}。

今回、我々は7)部の頬側歯肉のみに色素沈着を認めるにもかかわらず、右側下顎枝から小臼歯に及ぶ広範な下顎

骨骨髓腔内に拡がった極めてまれな悪性黒色腫に遭遇したので、文献的考察を含めて報告する。

症 例

患 者: 40歳, 女性。

初診日: 2007年10月。

主 訴: 右側下顎大臼歯の動揺。

既往歴および家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2007年8月中旬に7)部の違和感に気付いた。8月下旬に右下唇の知覚鈍磨と7)部の動揺、歯肉腫脹およびブラッシング時の出血が出現した。9月下旬には7)部の動揺が激しくなり、咀嚼が困難になったため、近医歯科を受診し、精査加療目的に当科を紹介された。

現 症:

全身所見: 体格中等度、栄養状態良好。初診時の血液検査で特記すべき異常は認めなかった。

口腔外所見: 顔面頸部の皮膚に腫脹や色調の変化は認めなかったが、右側オトガイ神経領域の知覚鈍麻を認めた。

¹⁾ 朝日大学歯学部口腔病態医療学講座口腔外科学分野
(主任: 式守道夫教授)

²⁾ 朝日大学歯学部口腔病態医療学講座口腔病理学分野
(主任: 田沼順一教授)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Oral Pathogenesis and Disease Control, Asahi University School of Dentistry (Chief: Prof. SHIKIMORI Michio)

²⁾ Department of Oral Pathology, Division of Oral Pathogenesis and Disease Control, Asahi University School of Dentistry (Chief: Prof. TANUMA Jun-ichi)

受付日: 2009年9月30日

採択日: 2012年11月27日

写真2 初診時のパノラマエックス線写真
右側下顎小白歯部から下顎枝部に及ぶ境界不明瞭な透過像を認める。

写真3 CT画像
A: 横断像; 右側下顎小白歯部における骨梁構造の消失を認める。
B: 7部 MPR 像; 頬側歯槽骨と顎舌骨筋線下方の舌側皮質骨の破壊を認める。

右側顎下部に3個, 上内深頸部に2個の直径10~20mm程度に腫大した可動性で円形のリンパ節を触知した。

口腔内所見; 7は動揺度3, 6は動揺度1であった。6の頬側歯肉から智歯部に及ぶ境界不明瞭な薄い紫青色斑を認めたが, 本人の自覚はなかった(写真1)。

画像所見; パノラマエックス線写真で右側下顎小白歯部から下顎枝部に及ぶ境界不明瞭な透過像を認め(写真2), CT検査で同部の骨梁構造は消失していた。87部の頬側歯槽骨の破壊と7部根尖から10mmほど下方の舌側皮質骨に直径2mm程度の骨破壊像が認められた(写真3)。上内深頸部に存在する2個の長径20mm程度のリンパ節をはじめ, 右側オトガイ下, 顎下部から鎖骨上にかけ10数個の長径10mm程度のリンパ節が確認された。MRI検査では, T1強調画像にて右側下顎小白歯部から下顎枝部は脂肪髄よりも低信号に描出された。67Gaシンチグラムでは異常集積像は認められなかった。PET-CTを用いて全身の精査を行い右側下顎から上頸部に集積を認め(SUV max = 6.8), 身体他部位に病巣がないことを確認した(写真4)。

写真4 PET-CT画像
右下顎に集積像(SUV max = 6.8)を認める。脳, 咽頭, 甲状腺, 心臓, 腎および膀胱は非特異的集積である。

臨床診断; 2個の同側頸部リンパ節に転移を伴う右側下顎骨悪性腫瘍と臨床的に診断した。

処置および経過; 2007年10月, 局所麻酔下に生検を施行した。7を抜去し, 同部から採取した顎骨内の黒褐色の血餅様組織と薄い紫青色を示す7頬側歯肉を病理組織検査に供した。生検の結果, 悪性黒色腫と診断した。2007年11月, 全身麻酔下に右側の全頸部郭清術と右側下顎骨半側, 口底および頬部皮膚(35×25mm)に及ぶ広域腫瘍切除術を施行し, 下顎頭付き金属プレートと血管柄付き遊離腹直筋皮弁を用いて即時再建を行った。手術時間は14時間10分, 出血量736gであった。

摘出標本の肉眼的および病理組織学的所見; 摘出された顎骨の骨髓腔は下顎孔付近から4部までタール様黒色の腫瘍組織で満たされていた(写真5)。

歯肉の病理組織像では, 歯槽骨の近傍を中心に腫瘍細胞の浸潤を認め, 粘膜上皮の破壊は認めなかった(写真6A)。腫瘍細胞は紡錘形から類円形の形態を主体とし, 淡い褐色を示す顆粒を細胞質内に有し, Melan AならびにS-100タンパク免疫染色で陽性を示した(写真6B, C)。なお, 黒色の顆粒を細胞質内に有する大型の円形の細胞は産生されたメラニンを貪食したメラノファージと考えられた。腫瘍細胞の異型性が顕著であった(写真6D)。皮質骨に関しては, 7で破壊が認められ, 頬側では歯槽骨から顎骨上部が外骨膜とともに破壊され, 舌側では顎舌骨筋線下で皮質骨が破壊され外骨膜が正中側に圧排, 膨隆する様相が認められた(写真7)。なお, 摘出標本の切除断端付近に腫瘍細胞は認められなかった。頸部郭清標本では95個

写真7 摘出した「7」部下顎骨の病理組織像 (HE 染色, $\times 40$, $\times 100$)

頬側歯槽部に顕著な骨破壊が認められ、この部の病巣全体で骨破壊が最も著しい。舌側顎舌骨筋下方の皮質骨破壊部では腫瘍細胞が骨髓側から骨を破壊し、骨膜を舌側に圧排する様子が観察できる。

β (300 万 IU/Body $\times$ 5 日間・局注) による免疫・化学療法 (DAV-Feron 療法) を開始した。DAV-Feron 第2クール終了後、左顎下リンパ節の腫大を認めたため、造影 CT と超音波検査でリンパ節転移と診断し、2008 年 1 月、全身麻酔下に左側の機能的頸部郭清術を施行した。摘出標本の病理組織検査で、53 個のリンパ節うちレベル I・II の 9 個に転移が認められた。その後も定期的に DAV-Feron 療法を施行し、2010 年 1 月に第 8 クールが終了した。DAV-Feron 療法後に貧血、白血球減少、血小板減少がみられたが、第 8 クールまではいずれも日本癌治療学会版有害事象共通用語規準⁴⁾ grade 2 以下で加療を必要とする異常は認めなかった。しかし、2010 年 7 月に好中球が $756/\mu\text{L}$ まで減少し、風邪症状も現れたために、抗菌薬とともに G-CSF (ノイトロジン[®] 100mg) を使用した。

2010 年 9 月 PET-CT 検査で右横隔膜肺側に直径 16mm の腫瘍が発見され、他院呼吸器科に紹介した。悪性黒色腫の診断下に 10 月に胸腔鏡下に傍心膜脂肪組織を含めて十分な安全域を設けて切除され、引き続き第 9 クール、2011 年 10 月に第 10 クール DAV-Feron 療法が行われた。2012 年 2 月の内科による CT 等の全身精査、2012 年 6 月の PET-CT 検査および当科における頭頸部の精査で再発、転移などの特記すべき異常は認められなかった。

考 察

悪性黒色腫は表皮と間葉の接合部分における異型メラニン形成細胞の増殖により特徴づけられる腫瘍である¹⁾。我国の口腔悪性黒色腫の発現率は口腔領域の非上皮性悪性腫瘍のなかで最も多く⁵⁾、7.5%程度を占め、欧米の 1.3%に比較しても多く、その 80%は口蓋、上顎歯槽の粘膜または歯肉に現れる^{1~3)}。今回、我々が経験した軟組織よりも下顎骨内に広く拡大した症例は文献検索によっても渉猟し得ず、特にまれな症例と考えられた。

確定診断の際、部分生検は腫瘍細胞の播種を助長するので禁忌とされていたが、最近では、原発巣の部分生検により局所再発率やセンチネルリンパ節転移の陽性率が有意に上昇するという証拠はないので、全切除生検が不可能な場合には、部分生検を行ってもよいといわれている^{6~8)}。しかし、頭頸部原発症例では部分生検によって生存率低下の危険性があり、注意を要する⁹⁾。本症例は、歯肉の色調変化はわずかであったが、顎骨内に広い病巣が認められるという口腔悪性黒色腫として非典型的な状態であったため、生検を行わずに確定診断や治療は不可能であった。

口腔悪性黒色腫の発生母組織として、粘膜上皮内に存在するメラノサイトや粘膜下の先天性母斑細胞が考えられている¹⁾。本症例では「7」部頬側の歯槽骨の骨破壊が他部に

比べて著しく、骨穿孔部周囲で粘膜側からの骨破壊が認められた。本症例が口腔粘膜原発とするとこの付近から発生したと考えられるが、上皮の破壊がないことから粘膜上皮基底層のメラノサイト由来とは考え難く、粘膜下母斑の存在も確認できなかった。本症例では顎骨内の病巣の大きさから骨中心性や転移性の病変である可能性も考えられる。しかし、骨中心性発症を示唆する悪性黒色腫症例の既報告はない。また、PET-CT等の全身精査により他部位に原発巣は証明できなかったが、悪性黒色腫が自然退縮をおこす腫瘍であり、既報告によると原発巣で10～36%に認め、完全消失も本邦で3例が報告されていることから¹⁰⁾、身体他部位に原発したものが顎骨転移巣を残して自然消失した可能性も考慮する必要もあろう。これら個々の考えを総合して、最終的に原発不明の非定型的な悪性黒色腫であり、下顎骨中心性の発生や消失した原発巣からの下顎骨転移についても否定できない症例であると考えた。

皮膚悪性黒色腫の原発巣を外科的切除する際の病巣辺縁からの距離は、in situ 病変では3～5 mm、腫瘍の深さが2 mm以下の病変では1 cm程度、2 mmを超える病変は2 cm程度とすることが推奨されている⁶⁾。また、リンパ節転移に対して根治的リンパ節郭清術を施行した症例の3割が5年以上生存するといわれ、特に、若年者、四肢原発、リンパ節転移の個数が少なく被膜外浸潤がないなどの条件を満たす患者には積極的に考慮すべきであるとされる⁶⁾。さらにDAV-Feron療法を術後補助療法として用いることで進行した悪性黒色腫患者において生存率が改善する可能性が示唆されている⁶⁾。本症例でもこのガイドラインにしたがって、両側の頸部郭清、頬部皮膚を含めた下顎骨の広域切除および術後のDAV-Feron療法を行った。術後、約3年で胸腔内転移を認めた時点で、抗癌剤の変更を考えたが、回数を増すごとに、白血球減少などの副作用が、顕著となり、再発直前にはG-CSFを使用したこともあって、他の抗癌剤を用いることは断念した。また、今後、再発し、手術が困難な場合に、他の抗癌剤を使用すべきと考えている。

一般的に口腔悪性黒色腫の5年生存率は20%以下と低く、なかでも5 mm以上の深部浸潤があり、骨破壊や血管浸潤、4個以上のリンパ節転移が認められたものはさらに予後が悪いといわれている^{1,2)}。口腔粘膜の悪性黒色腫においても不連続病変、切除縁における非定型メラニン細胞の増殖および組織深達度の増加は局所再発率を増加させ¹¹⁾、組織深達度と頸部リンパ節転移数は遠隔転移と関連性があり、重要な予後因子になると報告されている¹²⁾。予後不良とされる症例においても、少数ながら良好な予後を得ている症例が報告されており、外科療法、化学療法、免疫療法を適切かつ確実に計画的に併用できた結果、生存期間が延長されたと考察されている¹³⁾。本症例のように広く顎

骨骨髓腔内に浸潤した口腔悪性黒色腫についての治療経験は過去に報告されておらず、今後も、慎重な経過観察を続けるとともに、必要に応じた追加治療を行う予定である。

結 語

粘膜部で観察される病変部よりも下顎骨骨髓腔内に広範に拡大するという特殊な増殖像を示す口腔悪性黒色腫の1例を経験し、文献的考察を含めて報告した。

引用文献

- 1) Speight PM : Mucosal malignant melanoma. In Barnes L, Eveson JW, et al. eds ; World health organization classification of tumors. Pathology & genetics Head and neck tumors. IARC Press, Lyon, 2005, p206-207.
- 2) 浦出雅裕 : 悪性黒色腫. 白砂兼光, 古郷幹彦編 : 口腔外科学. 第3版, 医歯薬出版, 東京, 2010, 278-281頁.
- 3) McLean N, Tighiouart M, et al : Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. Oral Oncol 44: 1039-1046, 2008.
- 4) 日本癌治療学会版 : 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 Japanese translation of common terminology criteria for adverse events (CTCAE), and instructions and guidelines. Int J Clin Oncol. 9 Suppl 3: 1-82, 2004.
- 5) 有吉靖則, 島原政司, 他 : 2002年度(社)日本口腔外科学会指定研修機関を受診した顎口腔領域の悪性腫瘍に関する疫学的研究. 日口外誌 52: 401-410, 2006.
- 6) 斎田俊明, 真鍋 求, 他 : 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン. 日皮会誌 117: 1855-1925, 2007.
- 7) Bong J L, Herd RM, et al : Incisional biopsy and melanoma prognosis. J Am Acad Dermatol 46: 690-694, 2002.
- 8) Martin RC 2nd, Scoggins CR, et al : Is incisional biopsy of melanoma harmful? Am J Surg 190: 913-917, 2005.
- 9) Austin JR, Byers RM, et al : Influence of biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma of the head and neck. Head Neck 18: 107-117, 1996.
- 10) 許 郁江, 藤本 亘, 他 : 原発巣が自然消滅した転移性悪性黒色腫の2例. Skin Cancer 14: 66-71, 1999.
- 11) Kawahara K, Lee YJ, et al : A Study of Eight Oral Malignant Melanoma in Adults by WESTOP (Western Society of Teachers of Oral Pathology, 1995). J Hard Tissue Biol 14: 122-123, 2005.
- 12) 青田桂子, 中澤光博, 他 : 口腔領域に発生した悪性黒色腫10例の臨床的検討. 日口外誌 54: 68-72, 2008.
- 13) 平石幸裕, 和田 健, 他 : 原発巣および肺転移巣ともに制御しえた上顎歯肉悪性黒色腫の1例. 日口外誌 51: 196-199, 2005.