集学的治療が奏効した上顎歯肉無色素性悪性黒色腫の1例

小原 豪¹⁾・市村典久²⁾・山本憲幸²⁾
山口 聡²⁾・西川雅也³⁾・日比英晴^{1,2)}

A case of maxillary gingival achromatic malignant melanoma treated with multimodality therapy leading to complete response

OHARA Go¹⁾・ICHIMURA Norihisa²⁾・YAMAMOTO Noriyuki²⁾
YAMAGUCHI Satoshi²⁾・NISHIKAWA Masaya³⁾・HIBI Hideharu^{1,2)}

Abstract: Immunostimulatory effects of immune checkpoint inhibitors and radiotherapy have attracted much attention in the treatment of malignant melanoma. We present a case in which multidisciplinary treatment including both of these produced a remarkable antitumor effect in an amelanotic malignant melanoma (AMM). A 67-year-old woman visited the nearby general hospital with the chief complaint of a mass in the gingiva of the left maxilla. The mass was resected; however, since it was diagnosed as spindle cell carcinoma, she was referred to our hospital for additional treatment. A partial resection of the left maxilla was performed under general anesthesia, and histopathological examination revealed AMM. Additional resections were performed for positive excisional margins; however, four months later metastasis was found in the left upper internal deep cervical lymph node. Although a left radical neck dissection was performed, ten months later recurrence was observed in the left side mandibular branch medial and the left first sternocostal joint. Twelve courses of Nivolumab and four courses of Ipilimumab were administered, then following radiotherapy (32 Gy) the tumor disappeared. Three years and one month have passed since the end of treatment, and there has been no recurrence or distant metastasis.

Key words: amelanotic malignant melanoma (無色素性悪性黒色腫),
immune checkpoint inhibitor (免疫チェックポイント阻害薬), pseudoprogression (仮性増悪),
radiotherapy (放射線治療), immunostimulatory effect (免疫賦活作用)

緒 言

悪性黒色腫 (Malignant Melanoma: MM) に対して、免疫チェックポイント阻害薬と放射線治療による免疫賦活作用が有効であることが近年明らかとなってきた¹⁾。この両者を含む集学的治療が奏効した上顎歯肉無色素性悪性黒色腫 (Amelanotic Malignant Melanoma: AMM) の症例を提示する。

症 例

患 者：67 歳，女性。
初 診：2015 年 10 月。
主 訴：左側上顎臼歯部歯肉からの出血。
既往歴：特記事項なし。
家族歴：父 (食道癌)。
飲酒歴：機会飲酒。
喫煙歴：なし。

¹⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科頭頸部・感覚器外科学講座
顎顔面外科学

(主任：日比英晴教授)

²⁾ 名古屋大学医学部附属病院歯科口腔外科

(主任：日比英晴科長)

³⁾ 公立西知多総合病院歯科口腔外科

(主任：西川雅也部長)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine (Chief: Prof. HIBI Hideharu)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagoya University Hospital (Chief: Dr. HIBI Hideharu)

³⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Nishichita General Hospital (Chief: Dr. NISHIKAWA Masaya)

受付日：2021 年 4 月 9 日

採択日：2021 年 8 月 31 日

現病歴：2015年8月、左側上顎臼歯部歯肉の腫瘍と同部からの出血を自覚した。同年9月に近在病院歯科口腔外科で病理組織学的検査により紡錘細胞癌と診断された。同年10月に加療目的で当科を紹介受診した。

現 症：

全身所見；体格は中等度、栄養状態は良好であった。

口腔外所見；特記事項なし。

口腔内所見；67 部口蓋側歯肉に易出血性で境界不明瞭な15×10 mm大の発赤を伴う病変があった。硬結や接触痛はなかった(写真1)。

画像検査所見：

パノラマ X 線所見；特記事項なし。

CT 所見；67 根尖よりも上方の皮質骨が不連続で、同部に16×14 mm大の境界不明瞭で内部不均一に造影される像を認めた(写真2)。

FDG-PET/CT 所見；左側上顎臼歯部の病変に一致するFDGの集積は最大SUV 2未満であった。他部位に明らかな集積は認めなかった。

血液検査所見；特記事項なし。

写真2 初診時 CT 画像

67 根尖よりも上方の皮質骨が不連続である。同部に16×14 mm大の境界不明瞭で内部不均一に造影される像(矢印)を認める。

臨床診断：左側上顎歯肉癌 cT4aN0M0, Stage IVA (UICC 第7版)。

処置および経過 (図1)：2015年10月、全身麻酔下で病変から10 mmの安全域を設けて左側上顎部分切除術をした。術中迅速病理診断では近心側、遠心側、口蓋側、頬側の切除断端のすべてで陰性であった。切除標本の病理組織学的検査でAMMと診断した。切除標本の近心側断端に腫瘍胞巣があったため、対応する部位を20 mmの安全域を設けて術後16日目に追加切除した。追加切除標本の断端は陰性であった。2016年2月、CTで左側上内深頸領域に15×15 mmの内部不均一に造影される像を認めた(写真3)。左側上内深頸リンパ節の後発転移と診断し、左側根治的頸部郭清術を施行した。術後の病理組織学的検査で左側上内深頸リンパ節2個に転移があり、節外浸潤はなかった。2016年8月、CTで左側顎下部に造影される像を(写真4A)、FDG-PET/CTで左側顎下部(最大SUV:6.73, 写真4B)と左側第一胸肋関節部(最大SUV:2.69)にFDGの集積を認めたため、それぞれ再発、転移と診断した。術後の切除標本からBRAF (V600E) 遺伝子変異陰性を確認し、2016年9月から抗PD-1抗体であるNivolumab (NIVO) 3 mg/kgの投与を開始した。2週ごとに投与し、6クール終了時のCTで左側顎下部の再発巣は増大したが、内部に低濃度域が出現した(写真5)。左側第一胸肋関節部の転移巣は消失し、他に新たな転移もなかった。また体重減少や疼痛の増強などの症状や副作用を伴わなかったため、NIVOの投与を継続した。合計12クール終了時のCTで再発巣はさらに増大した(写真6)。2017年4月から抗CTLA-4抗体であるIpilimumab (IPI) 3 mg/kgの投与に切り替えた。3週ごとに投与し、IPI 4クール終了時のCTで新たな転移はなかったが、左側顎下部の再発巣はさらに増大した(写真7)。翌週の2017年6月から左側顎下部の再発巣へ寡分割照射による放射線治療(32Gy/8fr)を施行した。再発巣は照射後から縮小に転じ、2018年6月のCTで消失していた(写真8)。2021年3月のFDG-PET/CTで再発や転移を認めず(写真9)。

図1 治療経過

NIVO: Nivolumab IPI: Ipilimumab RT: 放射線治療

治療終了後3年1か月を経過した現在まで経過良好である。

病理組織学的所見：

前医製作標本；H-E 染色で異型核分裂像を伴う紡錘形細胞が浸潤増殖していた（写真10）。

初回手術標本；H-E 染色で上皮下に異型核をもつ紡錘形細胞や異型細胞が束状，胞巣状に浸潤増殖していた。免疫組織化学染色で上皮下の紡錘形細胞はS-100（+），MelanA（-），HMB45（-）であったが，上皮内の異型細胞はS-100（+），MelanA（+），HMB-45（+）であった（写真11A～C）。

病理組織学的診断：無色素性悪性黒色腫。

考 察

AMM の治療は MM に準じており，切除可能な病変に対する治療の第一選択は，十分な安全域を設けた切除である²⁾。本邦では術後補助療法として DAVFeron 療法がされてきたが，その効果は否定的である³⁾。2018 年以降は分子標的薬 Dabrafenib + Trametinib と免疫チェックポイント阻害薬 NIVO の投与が術後補助療法として承認を受けたため，広く使用されている。根治切除不能な病変に対する治療は，BRAF（V600E）遺伝子変異陰性の場合，免疫

写真3 術後4か月のCT画像
左側上内深頸領域に15×15 mmの内部不均一に造影される像（矢印）を認める。

写真5 NIVO 6クール投与後のCT画像
左側顎下部の転移巣（矢印）は増大し，内部に低濃度域を認める。

写真6 NIVO 12クール投与後のCT画像
左側顎下部の転移巣（矢印）は増大し，内部の低濃度域の拡大を認める。

写真7 IPI 4クール投与後のCT画像
左側顎下部の転移巣（矢印）の増大を認める。

写真8 放射線治療後12か月のCT画像
左側顎下部の転移巣の消失を認める。

写真 1 初診時病変部写真
[6] 部口蓋側歯肉に 15 × 10 mm 大の発赤を伴う病変 (矢印) がある。

写真 10 組織試験採取標本の病理組織像
H-E 染色で異型核分裂像を伴う紡錘形細胞の浸潤増殖を認める (×200)。

写真 4 術後 10 か月の画像
A: CT; 左側顎下部に造影される像 (矢印) を認める。
B: FDG-PET/CT; 左側顎下部に FDG の集積 (矢印) を認める (最大 SUV: 6.73)。

写真 9 治療終了後 2 年 8 か月の
FDG-PET/CT 画像
左側顎下部に FDG の集積を認めない。

写真 11 切除標本の免疫組織像
A: S-100 染色; S-100 陽性の異型細胞を認める (×200)。 B: MelanA 染色; MelanA 陽性の異型細胞を認める (×200)。
C: HMB-45 染色; HMB-45 陽性の異型細胞を認める (×200)。

チェックポイント阻害薬の投与が第一選択である⁴⁾。この抗腫瘍効果は患者の免疫を介して発揮されるため、従来の化学療法とは異なる経過を示すことがある。第一胸肋関節部の転移巣は消失した一方で、顎下部の再発巣が増大した本症例は、免疫チェックポイント阻害薬の効果判定に苦慮した。その理由として、NIVO 投与後に増大した再発巣はCT所見や臨床経過から当初 pseudoprogression (偽増悪) を否定できなかったことが考えられる⁵⁾。これは活性化した免疫細胞の集積により腫瘍が一過性に増大する反応であり、免疫チェックポイント阻害薬による治療では一定の割合で生じる。反応期間には個人差があり、なかには投与開始から6か月間も続いた後に縮小に転じた症例報告もある⁶⁾。患者の不利益となる早期の投与中止を避けねばならないが、それを見極める定まった基準はない。そのため急速な増大や遠隔転移などの明らかな増悪所見がない場合は、免疫チェックポイント阻害薬の低い毒性を活かし、投与の継続が推奨される⁷⁾。本症例では当初、再発巣内部における低濃度域の拡大は免疫応答の活性化による結果であり、NIVO が奏効していると考えられた。また新たな転移がなかったことも pseudoprogression を否定できなかった一因であった。しかし、逐次投与後も再発巣の増大が続き、内部の低濃度域は縮小したことから最終的に増悪と判断した。

近年、免疫チェックポイント阻害薬の奏効率は遺伝子変異との関連が示唆されている。MM では発癌や増殖、浸潤に関わる BRAF, NRAS, KIT などの変異が報告され、本邦 171 例の変異検出率はそれぞれ 30.4%, 12.3%, 12.9% であった⁸⁾。これらの変異が多いほど悪性度は高いと考えられるが、一方で抗原として認識されやすいため、免疫チェックポイント阻害薬の奏効率が高いとされる⁹⁾。また同一症例における BRAF 遺伝子変異の不一致は、原発と転移巣の間で 13.4%、2つの転移巣の間で 7.3% と報告されている¹⁰⁾。本症例は転移巣の遺伝子変異を確認できなかったが、再発巣との不一致があった可能性が考えられる。つまり、転移巣には再発巣よりも多くの遺伝子変異が存在し、免疫チェックポイント阻害薬が奏効したのではないかと推測する。

MM は放射線に低感受性であるため、1回線量を 2 Gy より上げて分割回数を減らす寡分割照射が高リスク症例で試みられてきた。しかし、本邦における MM への術後放射線治療では、寡分割照射であっても局所制御と生存率を向上させる効果がないとする報告もある¹¹⁾。当時の本邦では、術後治療における指針はなく、根治切除し得た本症例では術後放射線治療をしなかった。結果として、再発、転移時の選択肢に放射線治療が残されたが、現在では再発リスクの高低にかかわらず、6週間以内の術後放射線治療が推奨

されている²⁾。また放射線治療によって免疫原性細胞死とよばれる独特な細胞アポトーシスが誘導され、抗原特異的な免疫応答を示すことが近年分かってきた。この免疫賦活作用による抗腫瘍効果は、局所だけでなく放射線照射野外の転移巣でも示されることがあり、アブスコパル効果とよばれる¹²⁾。高転移能が問題となる MM においてこの作用は非常に有用である。

免疫チェックポイント阻害薬の投与と放射線治療を併用した治療が試みられ、腫瘍増大と遠隔転移の抑制効果や¹³⁾、生存率の向上と奏効期間の延長が示されている¹⁾。両者によって半数以上の症例で転移巣を制御したとする報告もあり¹⁴⁾、免疫賦活作用による相乗的な治療効果が示されつつある。しかし両者の併用、とくに時機に関する報告はまだ少ない。免疫チェックポイント阻害薬の長い半減期を活かすため、最終投与後¹⁵⁾ や投与開始から4か月以上経過後¹⁶⁾ の放射線治療が有効とされ、本症例はこれらの報告と一致している。両者を併用する治療計画の確立により、MM の治療成績がさらに向上することが期待される。

結 語

制御困難な AMM に対し、集学的治療による免疫賦活作用の有用性が示唆された。

謝辞

併診して下さった名古屋大学医学部附属病院皮膚科 松本高明先生、放射線科 大宝和博先生、病理診断をご教示して下さった病理部 下山芳江先生、公立西知多総合病院病理診断科 溝口良順先生に深謝致します。

本論文の要旨は、第 61 回 NPO 法人日本口腔科学会中部地方部会 (2018 年 9 月、名古屋市) において発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Qin R, Olson A, et al : Safety and efficacy of radiation therapy in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96: 72-77, 2016.
- 2) 杉浦 剛 : 口腔領域の悪性黒色腫。白砂兼光, 古郷幹彦 編著; 口腔外科学。第 4 版, 医歯薬出版, 東京, 2020, 302-304 頁。
- 3) Matsumoto T, Yokota K, et al : Postoperative DAV-IFN- β therapy does not improve survival rates of stage II and stage III melanoma patients significantly. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 27: 1514-1520, 2013.
- 4) Robert C, Long GV, et al : Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 372: 320-330, 2015.
- 5) Chiou VL and Burotto M : Pseudoprogression and

- immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 33: 3541-3543, 2015.
- 6) Nishino M, Giobbie HA, et al : Immune-related tumor response dynamics in melanoma patients treated with pembrolizumab: identifying markers for clinical outcome and treatment decisions. *Clin Cancer Res* 23: 4671-4679, 2017.
 - 7) Oxnard GR, Morris MJ, et al : When progressive disease does not mean treatment failure: reconsidering the criteria for progression. *J Natl Cancer Inst* 104: 1534-1541, 2012.
 - 8) Sakaizawa K, Ashida A, et al : Clinical characteristics associated with BRAF, NRAS and KIT mutations in Japanese melanoma patients. *J Dermatol Sci* 80: 33-37, 2015.
 - 9) Yarchoan M, Hopkins A, et al : Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med* 377: 2500-2501, 2017.
 - 10) Valachis A and Ullenhag GJ : Discrepancy in BRAF status among patients with metastatic malignant melanoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 81: 106-115, 2017.
 - 11) Wada H, Nemoto K, et al : A multi-institutional retrospective analysis of external radiotherapy for mucosal melanoma of the head and neck in Northern Japan. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 59: 495-500, 2004.
 - 12) Abuodeh Y, Venkat P, et al : Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer* 40: 25-37, 2016.
 - 13) Demaria S, Kawashima N, et al : Immune-mediated inhibition of metastases following treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer. *Clin Cancer Res* 11: 728-734, 2005.
 - 14) Grimaldi AM, Simeone E, et al : Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Onco-Immunology* 3: e28780, 2014.
 - 15) Postow MA, Callahan MK, et al : Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 366: 925-931, 2012.
 - 16) Barker CA, Postow MA, et al : Concurrent radiotherapy and ipilimumab immunotherapy for patients with melanoma. *Cancer Immunol Res* 1: 92-98, 2013.