悪性黒色腫 9 例の臨床的観察

久保四郎・砂川 元*・宍戸計一・山本源秀

清水正嗣・上野 正**・小浜源郁*

Clinical observation in nine cases of malignant melanoma

Shiro KUBO・Hajime SUNAKAWA*・Keiichi SHISHIDO・Etsuhide YAMAMOTO

Masatsugu SHIMIZU・Tadashi UENO**・Gen-iku KOHAMA*

緒 言

悪性黒色腫は色素細胞から発生する悪性度の高い腫瘍であり、口腔領域原発のものは少なく、その臨床像、治療および予後に対しての詳細な検討はあまりなされていない。今回われわれは最近16年間に経験した口腔粘膜原発の悪性黒色腫 9 例について、その臨床的動態を明らかにすることを目的として検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

観 察 成 績

昭和35年7月より51年6月までの16年間に東京医科歯科大学歯学部付属病院第1口腔外科を受診した悪性黒色腫 9 例の臨床的観察成績は以下のごとくであった(表1)。

1. 年齢および性別

年齢は60代4例、70代3例でほかに57歳、92歳が各1例、平均69.3歳であり、男性4例、女性5例であった。

2. 既往歴および家族歴

兄弟が口腔癌で死亡した症例5のほかは、既往歴、家族歴に特記すべき事項はなかった。

3. 初発症状および来院までの期間

初発症状は腫瘤形成5例、色素沈着2例、歯牙動揺、接触痛各1例で来院までの期間は6ヵ月未満4例、6ヵ

月2例、1年、1年5ヵ月、6年各1例であった。

4. 主 訴

腫脹7例、圧痛、接触痛各1例であった。

5. 現 症

1) 口腔外所見

全身所見では特に異常所見はなく、上唇唇部の慢性腫脹は症例5、6、圧痛は症例3に認めた。所属リンパ節では初診時より腫脹を認めたものは症例5、9、治療中に腫脹を認めたものは症例1、2、3、6、8でそのうち症例3、5、6、8は病理組織学的に転移が確認された。

2) 口腔内所見

腫瘍は大豆大から鳩卵大までの種々の大きさや形状を示し、色素沈着は全例、潰瘍は6例に認めた。硬さは弾性軟が多く圧痛5例であった。

6. 診 断

臨床診断はエプーリス1例のほか、いずれも腫瘍の疑いのもとに試験切除を行った。病理組織診は全例悪性黒色腫で、メラニン色素を含む腫瘍細胞を認めた。悪性度は症例により異なり、接合病変は明らかでないものが多く、多形細胞型が主で紡錘細胞型も少数例観察された。

7. 療法と予後

表2のごとく7例に対して、原発巣には放射線照射、リンパ節転移巣には照射単独あるいは手術との併用、また全身転移例には化学療法またはBCG免疫療法が行われた。治療成績は5年以上生存2例、1年4ヵ月健在1例、1年10ヵ月および2年3ヵ月での腫瘍死各1例、2年以上の追跡不能2例であった。

最後に症例3を紹介する。

症 例

患 者：65歳男性(外来病歴番号■■■■)。

主 訴：34部歯肉の圧痛。

既往歴および家族歴：特記事項なし。

現病歴：6年前に上顎前歯部歯肉に黒紫色の色素沈着を自覚するも放置。1ヵ月前より同部の圧痛と顎下部の

東京医科歯科大学歯学部第1口腔外科学教室

* 札幌医科大学口腔外科学教室(主任：小浜源郁助教授)

** 昭和大学歯学部口腔外科学教室(主任：上野 正教授)

Department of Oral Surgery I, School of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University.

Department of Oral Surgery, Sapporo Medical College (Chief: Ass. Prof. Gen-iku Kohama)

Department of Oral Surgery, School of Dentistry, Showa University (Chief: Prof. Tadashi Ueno)

受付日：昭和52年5月23日

表 1 悪性黒色腫 9 例の臨床所見

1960. 7~1976. 6

症例 No.	性	年齢	部 位	発症から初診までの期間	主 訴	腫瘍の大きさ	色素沈着	潰 瘍	疼 痛	硬 度
1	女	61	硬 口 蓋	2 カ 月	腫 脹	3.0×3.0 cm	+	+	—	軟
2	女	73	硬 口 蓋	3 カ 月	腫 脹	3.0×2.0 cm	+	+	—	軟硬
3	男	65	上 顎 歯 肉	6 年	圧 痛	3.0×1.5 cm	+	—	圧 痛	軟
4	女	92	軟 口 蓋	6 カ 月	腫 脹	1.1×1.7 cm 1.6×2.2 cm	+	+	—	硬
5	男	65	上 顎 歯 肉	4 カ 月	腫 脹	3.0×2.5 cm	+	+	圧 痛	軟
6	女	73	上 顎 歯 肉	1 年	腫 脹	2.5×4.0 cm	+	—	—	軟
7	男	57	上顎歯肉硬口蓋	半 月	腫 脹	2.4×1.4 cm 1.4×3.0 cm	+	+	圧 痛	軟
8	男	64	上 顎 歯 肉	1 年 5 カ月	腫 脹	0.9×0.7 cm 1.3×0.7 cm	+	+	圧 痛	軟
9	女	74	硬 口 蓋	6 カ 月	接触痛	3.0×2.0 cm	+	—	圧 痛	硬

表 2 治療法と予後

症例 No.	治 療 法			予 後
	原 発 巣	所 属 リ ン パ 節		
1	放 射 線	放 射 線	制 癌 剤 BCG	1 年10ヵ月後，腫瘍死 (Dc)
2	放 射 線	放 射 線		5 年 7 ヲ月後，老衰死 (Dx)
3	放 射 線	腫瘍摘出，術後照射		6 年 5 ヲ月後，健 在 (A)
5	放 射 線	腫瘍摘出，術後照射		1 年10ヵ月後，不 明 (L)
6	放 射 線	頸部廓清，術後照射		2 年 3 ヲ月後，腫瘍死 (Dc)
7	放 射 線			1 年 9 ヲ月後，不 明 (L)
8	放 射 線	頸 部 廓 清		1 年 4 ヲ月後，健 在 (A)
4	不 治 療 転 科			6 ヲ月 後，腫瘍死 (Dc)
9	不 治 療 転 科			7 ヲ月 後，腫瘍死 (Dc)

腫脹に気づき某病院外科を受診。顎下部腫瘍の摘出手術を受け病理組織検査の結果、悪性黒色腫であった。精査の結果、口腔内原発巣を指摘され当科を紹介され来院。

現 症：全身所見では体格中等、栄養状態良好。口腔外では左上唇部の軽度の腫脹、圧痛を認め、リンパ節は顎下部に大豆大数個を触知するも圧痛、癒着はなかった。口腔内では写真 1, 2 のごとく|34 相当歯肉に30×15 mm 大の境界明瞭な黒紫色の腫瘍と唇側歯肉、口蓋粘膜に広範囲の黒紫色の色素沈着を認めた。腫瘍は表面平滑、弾性軟で圧痛軽度、出血、潰瘍はない。上顎前歯の動揺は著明でX線検査の結果、同部に高度の骨吸収を認めた。腫瘍よりの試験切除組織の病理所見は写真3, 4 のごとく、おもに多形細胞の増殖よりなりメラニン色素の産生は著明、細胞分裂像は多数認められ悪性度は高度であった。本所見より本学口腔病理学教室石川梧朗教授により悪性黒色腫と診断された（東医歯大中検病理 No.

46936）。

処置ならびに経過：昭和45年9月24日、本学医学部付属病院放射線科に入院。ベータロン電子線にて腫瘍に対しては1回 400 rads 計 9,200 rads/25 日の短期強照射、口蓋部色素沈着に対しては 5,000 rads 腔内照射を行い腫瘍、色素沈着とも消失した。昭和46年6月左顎下部に小腫瘍を認め、摘出後の組織検査で転移が確認されたため術後照射を併用した。以後再発の徴候なく6年5ヵ月後の現在健在である。なお照射による骨障害に対しては適切なる腐骨除去、抜歯等の処置を行い鼻腔との交通は認めるもさしたる支障もなく経過している(写真5)。

考 察

口腔領域悪性黒色腫の臨床病態像を明らかにする目的で本研究を行いすでに述べた結果が得られた。以下これ

写真 1 症例 3 初診時口腔内所見
| 3 4 部腫瘤と 4 ~ 5 部歯肉の色素沈着を認める

写真 2 症例 3 初診時口腔内所見
口蓋部の色素沈着を認める

写真 3 症例 3 病理組織像
上皮下に多数のメラニン色素を含む
腫瘍細胞を認める (HE 染色 ×21)

写真 4 症例 3 病理組織像
おもに多形細胞の増殖よりなり、メラニン色素
の産生が著明である (HE 染色 ×210)

写真 5 症例 3 放射線治療後の口腔内所見
腫瘤、色素沈着とも消失

らの結果を中心に考察を試みた。

発生頻度

悪性黒色腫は主として皮膚特に足趾を含む下肢、顔面、軀幹に好発¹⁾し口腔に原発するものは全体の1~2%にすぎず^{2,3)}、また今回の9例は同時期の総口腔悪性腫

瘍901例の1%と低頻度であった。したがって口腔領域については1例報告が多く、総括的報告は Chaudhry ら⁴⁾、久木田ら⁵⁾、高木ら⁶⁾がある程度である。なおわれわれの症例中3例は高木らの報告に含まれている。

性・年齢

Chaudhry ら⁴⁾、田村ら⁷⁾は男性に多いと述べ、Moore ら⁸⁾、高木ら⁶⁾は性差なしと報告しており今回は男性4、女性5であった。年齢では50歳代の発症が多いとされているが、今回は9例中8例が60歳以上で平均69.3歳と高齢であり、これらは同期間中の癌腫、肉腫と比しても高年齢層に発生していることが明らかであった(図1)。

発症部位

上顎特に硬口蓋に発生する 경우가多く^{4,6,7)}、上下顎歯槽部、軟口蓋にこれに次ぎ、稀に頬粘膜、口唇、口底、舌にも生ずる^{1,4,6)}。今回の9例も全例上顎であったが、その理由としてメラニン色素との関連性⁹⁾、melanoblastの数との関係を述べている報告⁴⁾もあるがなお不明のようである。

腫瘤の形状と色素沈着の状態

図 1 癌腫・肉腫および悪性黒色腫の年齢別頻度 (1960. 7~1976. 6)

腫瘍の肉眼所見に関する詳細な報告はないようであるが、今回これらの点について検討したところ模式図(図 2)で示したごとく 1 例として類似のものはなくきわめて多様であった。しかし腫瘍と色素沈着を分けて観察すると以下のごとくであった。すなわち腫瘍の形態は硬口

蓋に発生した症例 2, 7, 9 は楕円形, 歯間乳頭部歯肉に発生した症例 3, 5, 6, 8 はエブリス状, 軟口蓋の 1 例は円形であった。また色調は大半が黒色ないし黒褐色でときに灰白色(症例 2, 4), 淡赤色を示し(症例 8), 臨床的に無色素性悪性黒色腫(amelanotic malign. mela.)を疑わしめる色調の所見もあった。また色素沈着は腫瘍を中心に広範囲に認めるもの(症例 2, 3, 7, 9), 腫瘍より離れ点在するもの(症例 5, 8), 混在するもの(症例 6)および地図状に分布するもの(症例 1, 4)があった。

前駆症

色素性母斑が問題とされ, その頻度は報告者により差があるが皮膚発生のもものでは 18~100% に認められた⁵⁾。口腔領域では Chaudhry ら⁶⁾はその症例の約 30% に 2 カ月~数年におよぶ色素沈着の先行を認め, Moore & Martin⁸⁾は 12 例中 6 例に 1~5 年の色素沈着の先行があったと報告し, 高木ら¹⁰⁾は少なくとも 1/3 は黒色症より発症すると推論している。今回の 9 例中, 色素沈着の出

図 2 腫瘍の形状と色素沈着の分布状態

現時期が明確であったのは症例1, 6の1ヵ月, 症例2の1年3ヵ月および症例3の6年前と症例により異なっていた。

治療方針

口腔領域, 他領域とも手術¹¹⁻¹⁴⁾あるいは放射線照射^{15,16)}に大別されており, われわれは本学医学部放射線科との協同診察のもと, 放射線療法を中心に行っている。すなわち原発巣に対しては全例照射を行い, リンパ節には照射のみ(症例1, 2), 摘出(症例3, 4)および頸部廓清(症例6, 8)後に術後照射(症例3, 5, 6)が行われた。また治療中に全身転移をきたした症例1は化学療法, 症例7はBCG免疫療法が行われた(表2)。近年, 本免疫療法が注目され¹⁹⁻²¹⁾, 口腔領域にも応用の試みがなされつつあり²²⁾今後の研究が期待される。

転 移

リンパ行性, 血行性のいずれによっても生ずるとされ¹⁾, 今回の症例は初診時に2例, 治療中に5例転移が疑われ, 手術により切除した症例3, 5, 6, 8は病理組織学的に転移が確認された。また試験切除より治療開始まで1ヵ月を要している症例もあるが, 本症は高い転移形成能を有することより川村²⁴⁾, Miescher¹⁵⁾が指摘するごとく直接広汎に切除するか, または照射開始後に試験切除を行うことも考慮されるべきであろう。

治療成績

口腔原発の本症は皮膚原発のそれに比し成績は悪いとされ, Chaudhry ら⁴⁾は61例中5年以上生存はわずか3例と報告しており, その予後不良の理由として, 1) 無症状で病状に気づきにくい, 2) 反復する機械的刺激により転移を促進させやすい, 3) 解剖学的に接近しがたいと述べている。予後は主として転移の有無により決定されるという点は諸家の一致する見解^{15,23,24)}である。今回も所属リンパ節転移が高頻度に認められはしたが, 比較的良好な治療成績が得られた。すなわち5年以上生存2例, 症例8も1年4ヵ月経た現在も健在であり, 5年絶対生存率は5例中2例40%であった。

結 論

1960(昭35)年7月から1976(昭51)年6月に至る過去16年間に東京医科歯科大学歯学部付属病院第1口腔外科を受診した口腔領域悪性黒色腫9例の臨床的観察を行い以下の結果を得た。

- 1) これら9例は同期間中の口腔領域の総悪性腫瘍症例901例の約1%であった。
- 2) 性別は男性4例, 女性5例で平均年齢は69.3歳であった。
- 3) 原発部位は全例上顎で, 歯肉4例, 硬口蓋3例, 軟口蓋1例, 歯肉硬口蓋併発1例であった。
- 4) 腫瘍の形態は円形, 楕円形, エプーリス状で, その

色調は黒色, 黒褐色が多く灰白色, 淡赤色もあった。また全例に色素沈着が認められた。

5) 治療は原発巣には放射線照射を行い, 所属リンパ節転移巣にも放射線照射が行われたが6例中4例は手術が併用された。5年絶対生存率は5例中2例40%と比較的良好な結果であった。

なお本論文の要旨は1976年5月29日第30回日本口腔科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 石川梧朗, 秋吉正豊: 口腔病理学Ⅱ, 永末書店, 京都, 1969, 1054頁。
- 2) Raven, R.W.: Problems concerning melanoma in man, in "Pigment Cell Growth" ed. by Gordon, M., p 121, Acad. Press, New York, 1953.
- 3) Allen, A.C. & Spitz, S.: Malignant melanoma. A clinico-pathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* 6: 1 1953.
- 4) Chaudhry, A.P., et al.: Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 105 cases. *Cancer* 11: 923 1958.
- 5) 久木田淳, 他: 悪性黒色腫の臨床, 皮膚科の臨床 3: 519 1961.
- 6) 高木 実, 他: 日本人における口腔粘膜原発の悪性黒色腫, 口病誌 3: 391 1971.
- 7) 田村八郎, 他: 黒色肉腫の1例, 歯科学報 52: 236 1952.
- 8) Moore, E.S. & Martin, H.: Melanoma of upper respiratory tract and oral cavity. *Cancer* 8: 1167 1955.
- 9) 長井宏之: 抜歯後に見られた口蓋悪性黒色腫の1例, 口外誌 10: 88 1964.
- 10) 高木 実, 他: 口腔粘膜の悪性黒色腫に関連してみられる特異な黒色症について, 口病誌 39: 565 1972.
- 11) Murphy, W.T.: Radiation Therapy. 2nd Ed, W.B. Saunders Co. Philadelphia, London, 1967.
- 12) McNeer, G. & Gupta, D.T.: Life history of melanoma. *Amer J Roentgenol* 93: 686 1965.
- 13) McNeer, G.: The clinical behavior and management of malignant melanoma. *JAMA* 176: 85 1961.
- 14) Mundth, E.D., et al.: A clinical study of 427 cases. *Ann Surg* 162: 15 1965.
- 15) Miescher, G.: Über Klinik und Therapie der Melanome. *Arch Dermat Syph* 200: 215 1965.
- 16) Hellriegel, W.: Strahlentherapeutische Fort-

- schritte und Ergebnisse bei malignen Melanomen der Haut. Str ther 118: 213 1962.
- 17) 堀内淳一, 他: 口腔粘膜悪性黒色腫 7 例の放射線治療経験, 臨床放射線 15: 404 1970.
- 18) 堀内淳一: 悪性黒色腫の放射線治療, 癌の臨床 18: 639 1972.
- 19) Morton, D.L., et al.: Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma. Surgery 68: 158 1970.
- 20) 徳永 徹: 人癌免疫療法の現状—米国の BCG 療法を中心として—, 日医事新報 2609: 43 1974.
- 21) 山村雄一, 他: 癌の免疫療法—BCG を中心に一, 医学のあゆみ 91: 655 1974.
- 22) 関戸幹夫, 他: BCG による免疫療法を試みた口蓋原発悪性黒色腫の 1 例, 口外誌 21: 788 1975.
- 23) 三浦 健, 他: 悪性黒色腫 19 例の治療成績—とくに局所広汎切除とリンパ節廓清の意義について—, 癌の臨床 22: 324 1976.
- 24) 川村太郎: 悪性黒色腫の治療, 皮膚科の臨床 3: 529 1961.
-