BCG 免疫療法後に肉芽腫性肝炎を起こした口蓋垂原発悪性黒色腫の1例

土 持 眞・又 賀 泉・土 川 幸 三・加 藤 譲 治

Malignant melanoma of uvula complicated with granulomatous hepatitis in BCG immunotherapy : Report of a case

Makoto TSUCHIMUCHI・Izumi MATAGA・Kohzo TSUCHIKAWA・Joji KATO

Abstract: Clinical course of a case of malignant melanoma of the uvula is presented. The tumor was classified as stage II (UICC, 1978).

The primary tumor was treated with intra-tumoral BCG vaccine which was effective on the injected area. On the other hand, this local BCG immunotherapy could not prevent systemic metastases retrospectively. Granulomatous hepatitis was complicated by this BCG therapy.

Key words: malignant melanoma (悪性黒色腫), BCG immunotherapy (BCG 免疫療法), granulomatous hepatitis (肉芽腫性肝炎)

緒 言

悪性黒色腫は悪性腫瘍のなかでもきわめて治療の困難な腫瘍である。その性格を特徴づけているのは、化学療法や放射線療法に抵抗性を示し、肺、肝、皮膚などの遠隔転移を起こしやすく、予後不良の経過をとることが多い。

従来より、悪性黒色腫には自然消退例が報告されており、このことは免疫療法が悪性黒色腫治療法の一つとして加えられている理由である。わたくし達は免疫療法として BCG 生菌の腫瘍内注入療法を併用し、その副作用として肉芽腫性肝炎をひき起こした口蓋垂原発の悪性黒色腫を経験したので、経過概要を報告する。

症 例

患 者：62歳 男性。

初 診：昭和53年6月■日。

主 訴：口蓋垂の違和感。

日本歯科大学新潟歯学部口腔外科学教室第2講座
(主任：加藤譲治教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery II,
School of Dentistry at Niigata, The Nippon Dental
University (Chief: Prof. Joji Kato)

受付日：昭和63年12月19日

家族歴：特記事項なし。

既往歴：20数年前に左大腿骨骨折。

現病歴：昭和53年2月頃より口蓋垂に痛みを覚え翌月、某病院耳鼻科を受診し、病理組織検査を受け悪性黒色腫と診断され、当科へ紹介された。

現症・全身所見：身長 155 cm, 体重 52 kg, 特記すべき異常は認めず。

局所所見：口蓋垂は表面凹凸不正の黒々とした拇指頭大の腫瘍で表面に潰瘍や出血はみられなかった。触診にて硬結を認めた。この腫瘍の境界は、口蓋垂基底部にあり、比較的明瞭であった。黒色腫瘍を中心として軟口蓋、咽頭後壁、そして口峽部粘膜に黒褐色のまだら状の着色斑が認められた。この着色斑は辺縁不整で膨隆はなく、色調に濃淡があった。また、左側口蓋舌弓、咽頭側壁、後壁には黒色米粒大の衛星病巣が認められた(写真1)。来院時自発痛は消失し、違和感のみがあった。左側頸静脈・下腹筋リンパ節は拇指頭大に腫大し、可動性で軽度の圧痛を認めた。

初診時検査結果は表1に示す。

病理組織学的所見：紡錘形の細胞の密な増殖からなり、配列は不規則で細胞質には多量のメラニン色素顆粒を含んでいた。また被覆上皮には上皮腫様の反応性増殖がみられた。悪性黒色腫と診断された(写真2)。

確定診断：以上の所見より、本症例は口蓋垂原発で、衛星病巣、頸部リンパ節に転移の認められる stage II の悪性黒色腫と診断した。

写真1 初診時

写真2 初診時、病理組織像

写真3 BCG 局注開始2週間後(53年8月8日)

経過: BCG療法として日本BCG製凍結乾燥BCG 40mgを注射用蒸留水4mlで溶解、腫瘍内局注を施行し、7月■日に初回1mgを腫瘍内へ注入した。刺入部位は口蓋垂基底部付近の2か所に行った。同時にビンパニールの皮下注射も開始し、BCG局注は週1回行い、徐々に注入量、注入か所も増やした。2週間経過すると最初の注射部位が退色し始め、表面がベラゲ状となる(写真3)。投与後の副作用としては発熱が38.5～

表1 初診時検査結果

RBC	398×10 ⁴ /mm ³	T. Bili	0.5 mg/dl
WBC	6,900/mm ³	T. Protein	7.9 g/dl
Hb	14.2 g/dl	alb.	69.3 %
Ht	42 %	α ₁	4.6 %
Plt	25×10 ⁴	α ₂	7.9 %
BSR	3 mm (1 hr)	β	8.8 %
		γ	10.5 %
CRP	(-)	HBs 抗原(-), HBs 抗体(+)	
		胸部 X-P	
GOT	27 U	骨シンチ	異常認めず
GPT	18 U	肝シンチ	
ALP	6.5 KA	肺シンチ	
LDH	257U	尿中メラノーゲン (-)	

表2 内科入院時検査結果

RBC	409×10 ⁴ /mm ³	T. Bili	3.99 mg/dl
WBC	4,500/mm ³	D. Bili	2.62 mg/dl
Ht	12.7 g/dl	総コレステロール	167 mg/dl
Plt	19.6×10 ⁴	T. Protein	7.7 g/dl
BSR	38 mm (1 hr)	alb.	42.3 %
		α ₁	4.5 %
GOT	105 U	α ₂	5.7 %
GPT	37 U	β	12.2 %
ALP	27.1 KA	γ	34.8 %
Ch-E	0.20 ΔPH	HBs 抗原 (-)	
LDH	527 U	HBs 抗体 (+)	
LAP	405 U	α-フェトプロテイン	
ZTT	11.3		3.3 mg/ml
CCF	(+)	CRP	(3+)

39°Cあり、悪感戦慄を訴えインドメサシン坐薬投与により症状は改善した。4週目頃には初回の腫瘍注入部および軟口蓋部の着色斑が健康粘膜色にもどりはじめ、腫瘍の縮小も認められた。しかし開始3週目頃より眼球結膜黄染、手掌の痒痒感が現われ、黄疸が認められ検査所見ではGOT 61 U、ALP 軽度上昇、総ビリルビン 2.7 mg/dlとなり、肝転移かBCGによる肝機能障害を疑い、BCG局注計5回、総量22.5mgにて中止し、検査、治療のために県立がんセンター■病院内科へ転科入院した。9月■日内科入院時の検査成績は、胸部X線写真は正常で、結核やサルコイドーシスを疑わせる所見は認められなかった(表2)。膵・胆道造影(ERCP)では膵管、胆道に異常は認められなかった。肝シンチグラムでは肝は腫大し、とくに左葉の腫大が強く認め、しかし、欠損像は認められなかった。腹腔鏡検査および肝生

写真 4 腹腔鏡写真

写真 5 肝生検組織像

写真 6 BCG 局注開始 2 か月半後 (53年10月9日)

写真 7 BCG 局注開始 5 か月後 (53年12月26日)

検は黄疸発現後36日目に施行された。肝臓は表面平滑な大白色肝で結節形成は認められなかった(写真4)。肝組織所見では、肝小葉内に多核巨細胞を伴った非乾酪性肉芽腫が数個認められた(写真5)。この肉芽腫は、異物巨細胞様の多核巨細胞とリンパ球性細胞浸潤からなっており、結核結節とは異なり、乾酪性壊死は伴っていない。なお肉芽腫周辺の肝細胞には核の大小不同や脂肪変性が認められ、さらに小葉類洞内には Kupffer 細胞の増生やリンパ球を主とし、好酸球、好中球も伴った非特異的な細胞浸潤が、びまん性に認められさらに Ziehl-Neelsen 染色を行ったが、好酸菌は認められなかった。以上の所見より BCG 療法による副作用としての肉芽腫性肝炎と診断され初期に疑った悪性黒色腫の転移は認められなかった。

治療は BCG 療法を中止し、肝底護剤のみで経過を観察し、BCG 療法中止後2週間で黄疸は消え、5週後には GOT 43 U, GPT 22 U, ALP 13.3 KA, LDH 370 U, 総ビリルビン 0.6 mg/dl と肝機能検査成績はほぼ正常化し、10月■日に口腔外科へ再入院した。口腔所見は口蓋垂の腫瘍は先端が細くなり、全体的に縮小し、健康粘膜色部も増えて、初診時と比べると局所的には良好な状

態であった(写真6, 7)。

しかし左側の頸静脈二腹筋リンパ節は徐々に増大し、固定性となってきたため、10月■日に全身麻酔下に左側頸部郭清を行った。黒く腫大した頸静脈二腹筋リンパ節と鎖骨上窩部にまで内頸静脈壁着のリンパ節転移巣を認めた。転移リンパ節には異型メラノサイドが充満しており、リンパ髓、リンパ洞の崩壊がみられた。Ziehl-Neelsen 染色にて好酸菌は認めなかった。

その後、左側口峽部の腫瘍が徐々に増大してきたので、11月に再度 BCG 1 mg を局注したところ、悪感戦慄、発熱が起り、ただちに GOT 100 U, GPT 37 U, 総ビリルビン 1.5 mg/dl と変動したので BCG 局注は中止し、副作用のない BCG 内服療法(週1回 80 mg)とビンパニール局注療法にきりかえた。BCG 局注再開後に結核アレルギー性の眼球結膜発疹(フリクテン)が出現した。

54年になると一層軟口蓋部の腫瘍は増大し、左側口蓋舌弓基底部から軟口蓋に及んできた。右側頸部リンパ節の腫大が53年12月頃より始まり、徐々に増大し、固定性となったため、2月■日全身麻酔下に右側頸部郭清を施行した。3月には原発腫瘍はほとんど口峽を占めるよう

写真 8 BCG 局注開始7か月半後(54年3月15日)

写真 9 放射線治療終了約3か月後(54年7月24日)

写真 10 胸部X線像

写真 11 剖検写真、肝

になり、嗄声の出現、気道閉塞による呼吸困難も認められるようになった(写真8)。そして左側頸部にも再び腫瘍が触れるようになった。3月■日より、ACNU, Vincristine (VCR), 5FU の多剤併用化学療法を始めた。初回 ACNU 140 mg, 5FU 400 mg, VCR 1 mg を点滴静注し、5FU と VCR は同量を1週ごとに6回投与した。しかし改善はみられず、ビシバニールの腫瘍内局注(計 123.6 KE)および皮下注(205.5 KE), BCG 内服(28回, 計 2,240 mg)は中止した。5月になり軟口蓋の腫瘍は増大著明となったため、気道閉塞改善を目的として、5月■日よりリニアック照射を始めた(軟口蓋、咽頭部に1回 4 Gy, 週4回, 左側頸部に1回 2 Gy 1週5回)。原発巣の腫瘍は縮小しはじめたが左側の頸部に変化はみられなかった。胸部X線写真で肺転移出現。また尿中メラノゲンも(+)となってきた(Thormöhlen 反応(+), 酸化反応(+))。5月■日、放射線治療は、強い吃逆と口内炎が出現し、頸部腫瘍の改善のきざしがみられないため原発巣部は 48 Gy, 左側頸部は 28 Gy で中止した。

7月になると口蓋垂の腫瘍は徐々に縮小し、咽頭後壁

の黒色斑は消失した(写真9)。しかし扁桃部の腫瘍は変わらず、また左側頸部の腫瘍は増大傾向にあった。この頃より肺転移が両肺野に多発性に認められた(写真10)。9月には肝が4横指触れ、疲労がみられはじめ、10月には肺炎併発、腹水貯溜、全身状態は悪化し、11月■日に死亡した。

剖検所見: 原発巣における腫瘍の残存および頸部、肺、肝、大網、腸間膜、第4肋骨、第4胸椎への転移が確認された(写真11)。

考 察

欧米では口腔原発の悪性黒色腫は、悪性黒色腫全体の0.4%から1.3%を占めると報告されており^{1,2)}、非常にまれな腫瘍と考えられている。日本病理剖検輯報からの249例中で口腔粘膜原発のものは11%を占めており、日本人の悪性黒色腫における口腔原発の症例の占める割合は欧米人より多いようである。

口腔領域における好発部位は硬口蓋と上顎歯肉部で、これらが口腔悪性黒色腫の大半を占めており、この他に

下顎歯肉、口唇、頬粘膜にもみられ、舌口底の報告もある^{3,4)}。口腔粘膜のうち軟口蓋が原発部位である症例の頻度は、高木³⁾らによると118例中3例(2.5%)、Chaudhry⁵⁾らによると93例中5例(5.3%)と少ない。わたくし達の経験した口蓋垂の悪性黒色腫はきわめてまれである。

皮膚の悪性黒色腫は臨床像、病理組織像、経過、予後が異なることによって3つの臨床、病理学的なtypeに分けられる^{6,7)}。悪性黒子黒色腫(Lentigo maligna melanoma; LMM)、表在拡大型黒色腫(Superficial spreading melanoma; SSM)および結節型黒色腫(Nodular melanoma; NM)の3つである。

近年Clark⁸⁾とReed⁹⁾は本邦で特有である足底の悪性黒色腫で従来のLMMと性格の異なるものを末端部黒子型黒色腫(Acral lentiginous melanoma; ALM)と呼び4番目の型として加えた。

口腔粘膜にはそのような病型、臨床経過、病理の関連性が存在するかどうか確認されていないようである。RobinsonとHukillは口腔粘膜のLentigo malignaの症例を発表¹⁰⁾しているが、多くの研究者はLentigo malignaは日光暴露の皮膚のみにみられ、口腔内への発現は認めていない。よってLMMも口腔粘膜には生じ得ないと考えられている。口腔粘膜の悪性黒色腫で組織像、臨床像が皮膚のLMMに似ているものがある。しかし、経過が早いことから、LMMよりALMに近い¹¹⁾。皮膚の病型を口腔粘膜の症例にあてはめるとすればSSM、ALMそしてNMが存在すると考えられる¹²⁾。

わたくし達の経験した症例では、口蓋垂の腫瘍周囲、軟口蓋、咽頭後壁に扁平な茶褐色の色素斑が初診時に認められた。原発巣が出現する前から色素斑が存在していたかどうかは不明であったが、着色斑は広範であり、腫瘍浸潤の進展とは考えにくく、腫瘍出現以前より存在していたものと思われる。皮膚の悪性黒色腫臨床分類から考えるとSSMかALMの病型が考えられる。

皮膚の悪性黒色腫のUICC分類(1978年)¹³⁾にあてはめると、わたくし達の症例は衛星病巣を持ち、頸部リンパ節に転移していたのでstage IIに分類された。

1. 外科的療法

頭頸部の黒色腫の外科療法としてHarrisとRear-don¹⁴⁾は以下の基準をあげている。原発巣の辺縁よりも少なくとも2cm離して切除する。根治的頸部郭清手術を行う。Clarkの分類でLevel IあるいはHutchinson's freckle typeの黒色腫では予防的頸部郭清は必要としない。SSMあるいはNMでlevel IIIあるいはこれ以上の場合には予防的頸部郭清を行う。Level IIで頸部リンパ節を触知しない場合の頸部郭清の実施については議論があると述べている。

Simons¹⁵⁾はMayo Clinicで治療された336例の頭頸部悪性黒色腫症例を検討した。外科的治療として単に切

除、治療的頸部郭清、そして予防的頸部郭清と広範囲切除が実施され、全例で3年生存率、5年生存率は45%前後であったが、臨床的に頸部リンパ節転移を認めたものでは生存率はその半分以下に減少した。予防的頸部郭清を行った症例では3年生存率、5年生存率は70%となり予防的頸部郭清が重要であることを強調している。

わたくし達の症例は衛星病巣を持ちen blocに摘出困難なため、原発巣に対する外科的療法は断念した。

原発巣の残存があるにもかかわらず左右の頸部郭清術を行った。

2. 放射線療法

悪性黒色腫は放射線抵抗性の腫瘍であり、放射線治療が主治療として用いられることは少なく、外科療法に対する補助療法、病期の進展した転移巣に対して使用されるにとどまっている。

しかし放射線抵抗性といわれる悪性黒色腫も、その病理組織、タイプ、部位により放射線感受性が異なるようである。Mishima¹⁶⁾はprecancerous melanomaの悪性化したmelanocytic melanomaは比較的放射線感受性がよいがjunction nevusに由来するnevocytic melanomaは感受性が低いと述べている。また放射線治療の5年生存率は頭頸部が最もよく、次に四肢、そして体幹の順であったとの報告がある¹⁷⁾。紡錘細胞型には速中性子線が、小円形細胞型にはリニア・アクセラレーター(Lineac)が効果があるとの報告がある¹⁸⁾。

悪性黒色腫の放射線療法が有用であるとの報告もみられる¹⁹⁾。頭頸部領域においては堀内が口腔粘膜の悪性黒色腫に小線源治療(線量は腫瘍表面から0.5cmの深さでPaterson-Parker ruleにより100 Gy程度の大線量)や電子線の大量照射を行い、局所に関しては再発を認めていない¹⁷⁾。Harwood²⁰⁾らは頭頸部のLMMに総線量45.5 Gyを10回から15回の分割で、1回線量を多くして照射し、局所的には15例中14例がコントロールされている。また34例のNH、3例のSSMで検討し、1回照射量が4 Gy以上で71% (17/24例)、4 Gy以下では25% (3/12例)の局所制御率であった。鼻腔、上顎洞、扁桃、口蓋の粘膜の悪性の黒色腫9例に放射線治療を行い、1回照射量はさまざまだが9例中4割に局所コントロールが可能であった。彼らは最近には粘膜の症例に1回8 Gyの照射を行っている²¹⁾。わたくし達の症例は口咽部の腫瘍が巨大化し、気道が狭窄されてきた時点で、あまり期待せずに、対症療法として放射線治療を行った。照射はリニアック、1回4 Gy(週4回)で3週間間、総線量は48 Gyであった。ところが腫瘍は著明に縮小し周囲の黒色腫も消失した。初期の段階で放射線治療を組み入れなかったことを反省している。同時に頸部転移にも照射を行った(2 Gy 週5回)。しかし28 Gyの時点で副作用が強いため中止した。転移巣への効果はみられなかった。Harwood²⁰⁾の報告などからも示唆されるよ

うに、従来の照射方法にとらわれずに、放射線療法を他の療法に加えるべき余地が大きいと考えられた。

3. 化学療法

悪性黒色腫の化学療法として多くの薬剤が用いられている。hydroxyurea, DTIC, vincristine, vinblastine, ACNU, BCNU, CCNU, merphalane, cyclophosphamide, bleomycin, pepleomycin, mitomycin C などである。いずれも有効率は低いが、最も効果があるといわれ使用されているのはピリミジン拮抗物質である DTIC であるが、Carter の発表によれば 20% (87/424 例) に効果がみられるにすぎない²²⁾。Bellet²³⁾ らは悪性黒色腫に対する多数の抗腫瘍剤の単独および種々の組み合わせによる併用の効果を、自験例、文献例で分析し、第一選択として DTIC を、第 2 番目にニトロソウレア (BCNU, CCNU)、そして相加的な毒性を示さないことから、それらに vincristine を加えて併用することを推奨している。DTIC を中心とする併用療法は一般に有効率 20~30% である。DTIC, ACNU, vincristine, (DAV 療法), DAV に hydroxyurea を加えた (DAVH 療法), DAV に pepleomycin を加えた (DAVP 療法) などがあげられている²¹⁾

わたくし達は ACNU, vincristine, 5 FU の併用療法を行った。初回 ACNU 140 mg, 5 FU 400 mg, vincristine 1 mg を点滴静注し、5 FU と vincristine は同量を 1 週ごとに 6 回投与した。しかし改善はみられなかった。

4. 免疫療法 (BCG 療法)

Morton²⁴⁾ らは悪性黒色腫に BCG を用い、寛解期間の延長や生存率の増加、そして腫瘍の退縮を報告した。

口腔領域の悪性黒色腫に BCG 免疫療法を行った報告としては、口蓋^{25,26)}、上下顎、歯肉^{26,27)}そして鼻腔²⁸⁾、鼻腔と上顎洞²⁹⁾の症例の報告がある。BCG-CWS も使用されている。皮内方法はほとんどが腫瘍内局注であるが、皮内法を同時に行ったものや^{25,26)}、経口法を行ったものもある。

BCG の抗腫瘍効果は腫瘍内局注が最も効果があるといわれる。悪性黒色腫の報告に、石原³⁰⁾は腫瘍内局注としては初回量を 0.5 mg 前後とし、反応により週に 1 回、あるいは 10 日に 1 回とし、腫瘍の大きさに平行して増量すると述べている。いずれにしても BCG 免疫療法時の量、投与方法、投与間隔などは研究者により異なり、他の治療法との併用などもまだ確立されていないようである。わたくし達は最初に 1 mg から始め、間隔は 1 週に 1 回とし、2 回目は 2 mg, 3, 4 回目は 7 mg, 5 回目は 5.5 mg, 計 22.5 mg を腫瘍内へ注入した。注入部位は口蓋垂原発部の辺縁部 1 か所から始め、徐々に 1 回分の注射量を腫瘍の数か所に分けて注入した。その結果、注入部位の退色は注入後 2 週頃より始まり、徐々に表面がペラグ状になった。4 週経過すると腫瘍の初

回注入部位と周囲の軟口蓋の黒色斑が健康粘膜色にもどり始め、腫瘍の全体的縮小も認められた。注入部位の健康粘膜色部はほぼ全経過を通じて残存した。しかし 4 か月頃より非注入原発部の腫瘍は徐々に増大し、後には口峽を占める程になった。また頸部転移巣の防止、抑制効果は認められなかった。

BCG 免疫療法には種々の副作用がある。腫瘍内投与を行った場合が最も強い。倦怠感、発熱、掻痒感、皮疹、注射部位の潰瘍、リンパ節腫脹、肝障害、関節炎、重篤な過敏反応、BCG による感染などが報告されている。肝機能障害としては Bodurtha³¹⁾ らが BCG 療法を行った 21 例中 12 例に、また Sparks^{32,33)} らは 82 例中 12 例に認めている。本邦では石原³⁰⁾ らが GPT 90 U 上昇した 1 例 (37 例中) を報告し、また塩田³⁴⁾ らは GOT 535 U, GPT 296 U と著しい上昇を認めた 1 例 (15 例中) を報告している。一般的には肝機能検査成績でトランスアミナーゼが 100 U 前後の上昇を示す症例が多いが、ときには総ビリルビン 4.2 mg/dl, GOT 600 U と著しい上昇を認めた報告³³⁾もある。

わたくし達の経験した肉芽腫性肝炎の診断にあたって重要なことは、BCG 療法中に肝腫や肝機能障害が生じた場合、本症を疑って肝生検を行うことである。

成因としては BCG 感染と過敏性反応が考えられる。Sparks³²⁾ らは肉芽腫性肝炎の所見を認めた 2 例は 2 回目以降の BCG 局注後に肝機能障害が生じたと報告し、また Bodurtha³¹⁾ らは肉芽腫を認めた 6 例と他の症例とを比較検討し、免疫状態や BCG 投与量、投与期間の差は認められず、BCG 感染よりも過敏性反応であろうと述べている。

わたくし達の症例も BCG 局注 4 回目以降に肝機能障害が出現し、局注中止後すみやかな肝機能の改善をみている。さらに肝機能の安定した時期に BCG 1 mg の腫瘍内局注を再び試みところ GOT 100 U, GPT 37 U 総ビリルビン 1.5 mg/dl と肝機能の変動を認めた。これらの経過から、わたくし達は肉芽腫性肝炎は BCG による過敏性反応ではないかと考えている。

BCG 免疫療法を行ううえで、免疫パラメーターの結果を治療に反映させることが重要である。末梢白血球数が低下したり、皮膚反応が低下した場合には BCG 療法を延期したり、接種量を減じたりしなければならない。塩田³⁴⁾は免疫療法の中止基準は確立していないが、白血球数 2,000 以下、リンパ球数 500 以下、末梢血 T cell と PHA によるリンパ球幼若化反応では治療前値に対して低下傾向、PPD, DNCB 皮膚反応では陰性化などを一応の基準としている。

わたくし達の症例では白血球数、リンパ球数は BCG 局注療法後に上昇傾向にあった。皮膚反応としては PPD は変わらず PHA は反応が強くなった。その後 BCG 内服療法を始めた時期ではリンパ球数、T cell 数の変動は

談会, 55年3月, 第20回新潟癌治療同好会において発表した.

引用文献

- 1) Affleck, D.H.: Melanomas. *Am J Cancer* 27: 120-138 1936.
- 2) Baxter, H.: Malignant melanoma in coloured races; report of case originating in mouth. *Canad MAJ* 41: 350-356 1939.
- 3) 高木 実, 石川梧朗: 日本人における口腔粘膜原発の悪性黒色腫. *口病誌* 38: 391-403 1971.
- 4) 石川梧朗, 秋吉正豊: 口腔病理学Ⅱ, 永末書店, 京都, 1982, 676-679頁.
- 5) Chaudhry, A.P., Hampel, A., et al.: Primary malignant melanoma of the oral cavity, a review of 105 cases. *Cancer* 11: 923-928 1958.
- 6) Clark, W.H.: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Res* 29: 705-726 1969.
- 7) McGovern, V.J.: The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. *Cancer* 32: 1446-1457 1973.
- 8) Clark, W., Ainthmorth, A., et al.: The developmental biology of primary human malignant melanomas. *Semin Oncol* 2: 83-89 1975.
- 9) Reed, R.: New concepts in surgical pathology of the skin. John Wiley & Sons, New York, 1976, 89-98.
- 10) Robinson, L. and Hukill, P.B.: Hutchinson's melanotic freckle in oral mucous membrane. *Cancer* 26: 297-302 1970.
- 11) McDonald, J.S., Miller, R.L., et al.: Acral lentiginous melanoma of the oral cavity. *Head & Neck Surgery* 5: 257-262 1983.
- 12) Shafer, W.G., Hine, M.K., et al.: A Textbook of Oral Pathology. 4th ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1983, p 133-137.
- 13) Harmer, M.H.: The classification of malignant tumors, the principles of the TNM system, 3rd ed. International Union Against Cancer (UICC). Geneva, 1978, p 141-144.
- 14) Harris, A.H., Reardon, J.J.: Reconstruction and Rehabilitation, Chapter 2, in Freund, H.R. Principles of head & neck surgery, 2nd ed., Appleton Century Crofts, New York, 1979, p 398-399.
- 15) Simons, J.N.: Malignant melanoma of the head neck, chapter 23, in Simons, J.N., Symposium on malignancies of the head and neck, vol. eleven, The C.V. Mosby Co., Saint Louis, 1975, p 149-152.
- 16) Mishima, Y.: Melanocytic and nevocytic malignant melanomas cellular and subcellular differentiation. *Cancer* 20: 632-649 1967.
- 17) 堀内淳一: 悪性黒色腫(口腔粘膜)の放射線治療. *癌の臨床* 18: 639-643 1972.
- 18) 石原和之: 皮膚悪性腫瘍シリーズ [13] 悪性黒色腫の治療. *医薬の門* 17: 124-126 1977.
- 19) 岡崎 篤, 伊藤 潤, 他: 剖検にて悪性黒色腫と診断された照射効果良好な食道腫瘍. *癌の臨床* 30: 943-949 1984.
- 20) Dancuart, F., Harwood, A.R., et al.: The radiotherapy of lentigo melanoma of the head and neck. *Cancer* 45: 2279-2283 1980.
- 21) Harwood, A.R., Lawson, V.G.: Radiation therapy for melanomas of the head and neck. *Head & Neck Surgery* 4: 468-474 1982.
- 22) 三浦 健, 池田重雄, 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: 324-332 1976.
- 23) Bellet, R.E., Mastrangelo, M.J., et al.: Chemotherapy of metastatic malignant melanoma. Grune & Stratton Inc. New York, 1979, p 325.
- 24) Morton, D.L., Eilber, F.R., et al.: Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma. *Surgery* 68: 158-164 1970.
- 25) 関戸幹夫, 玉井達人, 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. *日口外誌* 21: 788-793 1975.
- 26) 石田元久, 石田利広, 他: 免疫療法を行った悪性黒色腫3例. *日口外誌* 23: 977-978 1977.
- 27) 山本有一郎, 森 喜郎, 他: 上顎前歯部歯肉に発生した悪性黒色腫の1例. *日口外誌* 27: 619-627 1981.
- 28) 永井知幸, 柴田浩一: 鼻腔悪性黒色腫の BCG 免疫療法 —その電顕的観察—. *耳喉* 50: 361-367 1978.
- 29) Plinskin, M.E., Mastrangelo, M.J. et al.: BCG immunotherapy of a mucous membrane malignant melanoma. Report of a case. *Oral Surg.* 42: 73-79 1976.
- 30) 石原和之, 早坂健一: 悪性黒色腫. *癌の臨床* 24: 531-536 1978.
- 31) Bodurtha, A., Kim, Y.H., et al.: Hepatic granulomas and other hepatic lesions associated with BCG immunotherapy for cancer. *AJCP* 61: 747-752 1974.
- 32) Sparks, F.C., Silverstein, M.J., et al.: Complications of BCG immunotherapy in patients with cancer. *N Engl J Med* 289: 827-830 1973.
- 33) Hunt, J.S., Silverstein M.J., et al.: Granulomatous hepatitis. A complication of BCG immunotherapy. *Lancet* 2: 820-821 1973.
- 34) 塩田隆三: 胃癌を主とした消化器癌に対する BCG 生菌多刺法投与による術後免疫療法, 特に適応決定と効果判定について. *最新医学* 33: 1561-1566 1978.