口腔領域悪性黒色腫の臨床的検討

田中 信幸・天竺 光雄・岩城 博・謝 號 鍾
塩田 重利・竹田 正宗*・岡田 憲彦**

Clinical investigation of malignant melanoma in oral region

Nobuyuki TANAKA・Teruo AMAGASA・Hiroshi IWAKI
Kuo Jeng HSIEH・Shigetoshi SHIODA・Masamune TAKEDA*
Norihiko OKADA**

Abstract: Clinical examination was performed in 20 cases of malignant melanoma in the oral region encountered in the First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University during the 20-year period from 1970 to 1989. The following results were obtained;

1. The incidence of malignant melanoma in the oral region was not different between sexes. The tumor was observed mostly in the maxilla and palate.
2. From the macroscopic findings the tumors were classified into 5 types as follows; 1) Black nodule type, 2) Non-pigmented nodule type, 3) Radial growth phase type, 4) Black mixed type, and 5) Non-pigmented mixed type. The clinical course of the non-pigmented nodule type was relatively bad, while that of the radial growth phase type was good.
3. The clinical course of malignant melanoma in the oral region was generally worse than those of oral squamous cell carcinoma and salivary gland carcinoma. Radiotherapy seemed to be effective in prolonging the life of these patients.

Key words: malignant melanoma in oral region (口腔領域悪性黒色腫), macroscopic finding (肉眼所見), radiotherapy (放射線療法)

結 言

口腔領域の悪性黒色腫は、扁平上皮癌や腺系腫瘍などに比べてきわめてまれな疾患ではあるが、その悪性度は高く、治療成績は不良な症例が多い。皮膚科領域の悪性黒色腫については数多くの研究報告をみるが、口腔領域のものについてはまだ数少なく、その治療法は確立されているとはいえない。今回われわれは、当科における口

腔領域悪性黒色腫について臨床的検討をしたので報告する。

対 象 症 例

1970年から1989年の20年間に東京医科歯科大学歯学部第1口腔外科を受診し、悪性黒色腫と診断された20症例を対象症例とした。

東京医科歯科大学歯学部口腔外科学第一講座
(主任：塩田重利教授)

* 東京医科歯科大学歯学部歯科放射線学講座
(主任：佐々木武仁教授)

** 東京医科歯科大学歯学部附属病院検査部
(主任：塩田重利教授)
The First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. Shigetoshi

Shioda)

* Department of Dental Radiology, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University
(Chief: Prof. Takahito Sasaki)

** Department of Clinical Laboratory, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University
(Chief: Prof. Shigetoshi Shioda)

受付日：平成2年11月20日

表 1 口腔領域悪性黒色腫症例の年齢、性別
(1970～1989)

年齢	性別	男 性	女 性	合計(%)
30～			1	1 (5)
40～		2		2 (10)
50～		1	3	4 (20)
60～		3	1	4 (20)
70～		2	4	6 (30)
80～		1	1	2 (10)
90～			1	1 (5)
合計		9	11	20(100)

表 2 口腔領域悪性黒色腫の原発部位
(1970～1989)

部 位	症例数(%)
上 顎	
歯肉-口蓋	10 (50)
口蓋	6 (30)
歯肉	2 (10)
上顎洞	1 (5)
下 顎	
歯肉	1 (5)
合 計	20(100)

研 究 方 法

対象症例20例について、初診時の臨床所見、肉眼の所見、病理組織学的所見、治療法、および経過、転帰について検討した。

結 果

1. 年齢および性別

年齢は32～92歳に及び、50歳台および60歳台各4例(20%)、70歳台5例(30%)と比較的高齢者に多くみられた(表1)。性別では男性9例、女性11例であった。

2. 原発部位

上顎歯肉から口蓋に及ぶ症例が10例(50%)、口蓋に限局したものが6例(30%)、上顎歯肉が2例(10%)であり、上顎洞および下顎歯肉が各1例みられた(表2)。

3. 肉眼所見(臨床視診像)

肉眼所見に基づき20例を以下のごとく分類した。

1) 黒色結節型

黒色腫瘍病変を主とし、周囲に色素斑を伴わない(1例)、(写真1)。

写真 1 黒色結節型

写真 2 無色素性結節型

写真 3 斑状型

2) 無色素性結節型

無色素性腫瘍病変を主とし、周囲に色素斑を伴わない(4例)、(写真2)。

3) 斑状型

顕著な腫瘍はみられず、色素斑を主病巣とする(2例)、(写真3)。

4) 黒色混在型

黒色腫瘍病変を主とし、周囲に色素斑を伴う(10例)、(写真4)。

写真 4 黒色混在型

写真 6 斑状型の病理組織像
類上皮細胞が多くみられる (H-E 染色, ×130).

写真 5 無色素性混在型

写真 7 無色素性結節型

紡錘型の細胞が多くみられ、細胞間結合はあまりみられない (H-E 染色, ×130).

5) 無色素性混在型

無色素性腫瘍がみられ、周囲に色素斑を伴う (3例), (写真5).

4. 病理組織学的所見

腫瘍組織には紡錘型の細胞 (spindle 型) と類上皮細胞 (epithelioid 型) がみられ、無色素性腫瘍を有する症例では紡錘形の細胞が多くみられた (写真6, 7).

表層粘膜上皮には上皮脚の延長などの過形成が認められ、黒色腫瘍を有する症例で顕著であった.

細胞間結合 (Junctional activity) は、約半数の症例にしか認められず、無色素性腫瘍を有する症例ではあまりみられなかった (写真7). 黒色腫瘍に色素斑を伴う症例では細胞間結合は顕著に認められた.

色素斑については、浸潤部に近い部位では基底層に大型の異型メラノサイト、明細胞の密な増生を認め、上皮の過形成、メラニン貪食細胞の浸潤がみられた. しかし、色素斑辺縁部においては上皮の過形成、多くのメラノサイトを認めるが、基底層におけるメラノサイトの細胞異型、密度が低く、これらが腫瘍細胞の浸潤なのか、あるいは単にメラノサイトの過形成なのか鑑別は困難であった.

細胞の異型性、細胞分裂指数 (Mitotic index) は症例

により差異が著しかった.

5. 臨床経過

1) 治療法

不治療の2例を除き、全例の原発巣に対して放射線療法が施行されており、さらに外科療法を施行したのは3例であった. 原発巣治療例は、この外科療法を施した3例の他に6例あり、総計9例であった (表3).

頸部リンパ節や遠隔臓器への転移巣に対しては、放射線療法を施したものが9例あり、そのうち4例で外科療法 (頸部郭清術3例、頸部リンパ節摘出術1例) も行われた (表4). その他の6例の転移巣に対しては、外科療法、化学療法、免疫療法が行われた. 転移巣治療例は放射線療法単独例1例、放射線+外科療法1例の2例のみであった.

原発巣、転移巣の治療に放射線、外科療法に加えて、化学療法、免疫療法が行われた. 化学療法としては、5-FU (300 mg/日、内服あるいは250 mg/日、動注し総計1,750 mg), DTIC (1クール、500 mg で1から4クール施行) が用いられ、免疫療法としては、BCG, OK-432 が

表 3 口腔領域悪性黒色腫の治療法 (1970~1989)

	治療法	症例数	原発巣治癒	転移	生存期間
外科非併用群	R	3	2	2	14Y3M, 4Y, 1Y
	R+I	3	1	2	8Y4M, 6M, 3M
	R+C	1	0	1	10M
	R+I+C	2	1	2	6Y3M, 2Y6M
	R+I+C+H	2	1	2	1Y9M, 8M
外科併用群	R+S	3	2	3	4Y, 3Y11M, 7M
	R+S+C	1	0	1	7M
	R+S+I	1	1	1	3Y
	R+S+I+C	1	0	1	1Y3M
	R+S+I+C+H	1	1	1	3Y8M

R: 放射線療法 S: 外科療法 C: 化学療法 I: 免疫療法 H: 温熱療法

表 4 外科併用群の臨床経過

	原発巣, 治療法	臨床経過	生存期間
1	上顎歯肉 口蓋	R→S (右頸部リンパ節摘出術) → R (右頸部左頸部)	→Do 3年11か月
2	上顎歯肉 口蓋	R→S (右頸部郭清術) → R (右鎖骨部胸骨部など全身転移部) → I	→Dc 3年 (全身転移)
3	上顎歯肉 口蓋	R→S (右頸部郭清術) → S (上顎亜全摘, 左頸部郭清術)	→Dc 4年 (左肺, 正中頸部転移)
4	上顎歯肉 口蓋 (初診時に左頸下部に転移巣)	R→S (左頸部郭清術) → I	→Dc 1年3か月 (右頸下, 上頸部転移)
5	口蓋	R→S (右頸部郭清術) → R (右頸部) → I C H	→Dc 3年8か月 (右頸部転移)
6	口蓋	R→S (上顎亜全摘)	→Dc 7か月 (全身転移)
7	上顎洞	R→S (右上顎摘出術) → C (右頸部郭清術)	→Dc 7か月 (腫瘍の脳への浸潤)

用いられた。近年は 3 例に温熱療法も併用された (表 3)。

2) 経過・転帰

今回検索した20例中16例において転移が確認され、15例腫瘍死した。他病死は3例であり、腫瘍の再発なく生存しているものが1例、転移巣病変を有するも生存しているものが1例みられた。

Kaplan-Meier 法により生存率を算出すると、初診より最長14年3か月の生存例もみられたが、3年生存率

46.6%、5年生存率26.6%であった (表 5)。

外科併用群の 7 例、外科非併用群の 11 例を比較すると、前者では生存期間は初診より7か月から4年であり、後者では1か月から14年3か月であった。さらに、外科併用群で3年以上の生存例では、1例を除いて3例において、原発巣は放射線療法により制御されており、頸部リンパ節転移に対しては頸部郭清術が施行され、さらに術後放射線療法が施行された (表 4)。

肉眼所見による各群においては、1例の黒色結節型で

表 5 口腔領域悪性黒色腫の生存率 (1970～1989)
(Kaplan-Meier 法)

は生存期間は3年11か月であり、無色素性結節型4例では1～8か月であった。2例の斑状型では、14年3か月、2年2か月であり、後者は現在、転移巣病変を有するが生存中である。10例の黒色混在型では、6か月から8年4か月であり、3例の無色素性混在型では、6年3か月、4年、1年であった。

考 察

口腔領域の悪性黒色腫はきわめてまれで、欧米ではすべての悪性黒色腫の0.2～8%といわれている¹⁾が、わが国ではその比率は高く、高木ら²⁾は11%、久木田ら³⁾は12.4%と報告している。

皮膚科領域の悪性黒色腫症例は多く、数多くの研究報告がなされ、臨床上的診断、治療上の数々の指針があげられている^{4,5)}。口腔領域の悪性黒色腫においては、症例数が少ないこともあり、この皮膚科領域で得られた結果を基礎として種々の診断、治療が試みられている。

しかし、皮膚原発の悪性黒色腫と口腔粘膜原発の悪性黒色腫とは、その生物学的性状が必ずしも一致せず、口腔粘膜原発悪性黒色腫独自の診断基準、治療法を確立するための検索が必要である。

今回、過去20年間に当科に来院した口腔領域悪性黒色腫20例について臨床的検討を加えたが、単科での20例に及ぶ臨床的検討の報告は数少なく、多くは文献的報告例を多数集め検索している^{6～10)}。

今回経験した20例においては、性差はなく、高齢者に多かったことは諸家の報告^{6,10,11)}と一致するところであり、また発生部位においても、上顎歯肉から口蓋にかけて最も多くみられ、既報告^{6,10～12)}と同様である。口腔領域では、文献的に当科でみられなかった舌、口底、口唇

の悪性黒色腫が報告されている^{13～16)}。

皮膚科領域の悪性黒色腫については、臨床像と組織像により分類がなされている¹⁷⁾。すなわち、悪性黒子型 (Lentigo maligna melanoma; LMM)、表在拡大型 (Superficial spreading melanoma; SSM)、結節型 (Nodular melanoma; NM)、末端黒子型 (Acral lentiginous melanoma; ALM) に分類され、口腔領域の悪性黒色腫は、腫瘤を形成し周囲に平坦な色素斑を伴い、臨床的に進行が早く予後が不良のものが多いことから、ALM に属するものが多いとされてきた^{18,19)}。しかし、今回の検索のように、肉眼所見においても多様であり、組織発生を考慮しても、皮膚原発の悪性黒色腫と口腔粘膜の悪性黒色腫を同一視するのは疑問が残る、その生物学的性状も異なることを示唆する報告^{10,20,21)}もみられることから、口腔領域悪性黒色腫を ALM の範疇に組入れるには無理があるように思われる。Rapini ら¹⁰⁾は口腔領域の悪性黒色腫で ALM と同様に色素斑を伴うものに対して、ALM という呼称に固執せずに、malignant melanoma with radial growth phase とした方がよいとし、さらに口腔粘膜原発悪性黒色腫について、独自の分類の確立、予後因子などについて検討すべきだとしている。最近では、Peckitt ら²²⁾は、表皮基底層から皮下脂肪組織までの各層への浸潤度別にその病巣を分類した Clark の分類²³⁾、表皮から下部へ 0.76 mm 以下、あるいはそれ以上への浸潤により分類した Breslow の分類²⁴⁾は、皮膚科領域の悪性黒色腫の予後を推測するには有効であるが、口腔領域悪性黒色腫に対しては相関関係をみだせないとしている。このような状況のもとで、今回われわれは、一試案として、主に腫瘍の肉眼所見により黒色結節型、無色素性結節型、斑状型、黒色混在型、無色素性混在型の5型の分類を提示した。それぞれの型により生

存率に相違があり、斑状型では比較的長い生存期間が得られ、無色素性結節型では臨床経過が不良であった。

悪性黒色腫の予後を左右する因子として、腫瘍の深達度がいわれており^{4,22,25)}、組織学的に腫瘍細胞の浸潤度をみるのは重要ではあるが、悪性黒色腫は治療前の生検については慎重な対処が望まれ、その検索にも限界があると思われる。

口腔領域の悪性黒色腫では、腫瘍部と比較的平坦な色素斑が混在、あるいはそのどちらかが単独にみられる。

腫瘍については、黒色と無色素性のものがみられた。無色素性腫瘍では、成熟したメラノサイトは黒色腫瘍に比して少なく、未分化なメラノサイトが多い。著者らは、臨床経過の比較的良好であった症例とそうでなかった症例を電頭的に検索し、前者で成熟したメラノソームが後者に比べ多くみられたことを報告しており²⁰⁾、今回の検索においても、無色素性腫瘍を有する症例の予後が悪く興味深いところである。色素斑については、これをRapiniら¹⁰⁾は、radial growth phaseと呼び、腫瘍の水平的浸潤と関係があるように思われるが、今回の検索では腫瘍細胞の浸潤か、あるいはメラノサイトの過形成か判別し得なかった。明らかな腫瘍形成のない色素斑を主とした病変では、その臨床経過が良好であり、腫瘍細胞の活性が他に比して低いと思われた。

治療法については、これまで第一次選択として外科療法があげられている。皮膚科領域における悪性黒色腫では、切除範囲を腫瘍周囲2 cm ないし5 cm といわれ、広範囲な切除の必要性が説かれている⁹⁾。しかし、これを口腔領域のそれにあてはめようとしても、必ずしもそのような広範囲な切除が可能な症例ばかりではなく、そのため切除範囲が小さくなり、逆に腫瘍を刺激してその進展、転移を促進させる可能性もある。このような理由により、口腔領域悪性黒色腫は皮膚科領域のそれに比して予後が悪いとする報告⁷⁾もある。今回検索した症例中、外科併用群では4年以上の生存症例はみられず、しかも外科療法後は最長でも2年以内に死亡している。当科では全症例とも術前に放射線療法が施されているが、外科療法により良好な経過を得ている報告²⁵⁾では、術前の放射線療法などの療法がなされておらず、術前の治療、手術までの期間が術後の経過に影響しているのかもしれない。

当科では頸部リンパ節転移に対して頸部郭清術を原則として施行しており、今回検索した症例のうちの1例は外來にてリンパ節摘出術のみを施行して術後放射線療法を行ったが、他の外科療法症例に比して術後経過が良好であるのは興味深い。

放射線療法については、元来、悪性黒色腫は放射線抵抗性であり、姑息的治療としての傾向が強く、根治的治療とはなり得ないとされており、口腔領域の悪性黒色腫についても堀内ら^{26,27)}が同様の見解を示している。今回

の検索において、外科併用群に比して、放射線療法を主とした外科非併用群での累積生存率は劣ってはならず、術後の機能障害などを考慮するとむしろ放射線療法の有効性が示唆される。放射線療法後、原発巣の臨床上的完全消失が9例にみられた。リンパ節転移に対する頸部郭清術後、あるいは他臓器への遠隔転移にも放射線治療が施されたが、根治的治療とはならなくても十分な延命効果はあったと思われる。転移巣への放射線療法は無効であるという報告もあるが、今回の検索からは疑問が残る。最近の症例では、初診時に頸部に転移巣が触知され、これに対して外科療法を行わず、放射線療法を施行したところ、原発巣とともに転移巣も消失した。その後1年6か月後に骨転移がみられたが、転移巣への放射線治療も必ずしも無効とはいえないようである。

先に示した肉眼的所見より分類した5つの型において、放射線に感受性が高いのは黒色斑を主とする斑状型であり、逆に無色素性腫瘍を主とする無色素性結節型では感受性は低い傾向がみられた。

放射線療法が、これまでいわれてきた悪性黒色腫の放射線抵抗性に反して、今回ある程度の効果がみられたのは、口腔粘膜悪性黒色腫と皮膚悪性黒色腫との違いの1つを表しているのかもしれない。

20例中16例で転移が確認され、口腔領域悪性黒色腫の易転移性が示された。梅田ら²⁵⁾は、転移巣への放射線治療により宿主の免疫能が低下し、転移が促進されるとしているが、今後の検討が必要であると思われる。

結 語

1970年から1989年にいたる20年間に東京医科歯科大学歯学部第1口腔外科を受診した20例の口腔領域悪性黒色腫について臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 性差はみられず、高齢者の上顎歯肉、口蓋に多くみられた。
2. 肉眼的所見より、黒色結節型、無色素性結節型、斑状型、黒色混在型、無色素性混在型の5型に分類され、斑状型では臨床経過が比較的良好であり、逆に無色素性結節型では生存期間は短かった。
3. 口腔領域の扁平上皮癌、腺系腫瘍に比して全般的に臨床経過は不良であったが、放射線療法による延命効果が示唆された。

本研究にあたり、種々ご協力頂いた東京医科歯科大学医学部第2病理学教室大橋健一博士、医学部放射線学教室渋谷 均助教授に深く感謝いたします。

本論文の要旨は、第14回頭頸部腫瘍学会（平成2年6月、宇都宮）、第49回日本癌学会総会（平成2年7月、札幌）、第28回日本癌治療学会総会（平成2年10月、東京）にて発表した。

引用文献

- 1) Hormia, M. and Vuori, E.E.J.: Mucosal melanoma of head and neck. *J Laryngol* 83: 349-359 1969.
- 2) 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.
- 3) 久木田淳, 上野賢一, 他: 悪性黒色腫の臨床, 皮膚科の臨床 3: 519-528 1961.
- 4) 石原和之: メラノーマ治療の現況. *癌の臨床* 25: 741-746 1979.
- 5) 石原和之, 池川修一: 悪性黒色腫の診断と治療, 癌と化学療法 12: 1727-1734 1985.
- 6) Takagi, M., Ishikawa, G., et al.: Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. *Cancer* 34: 358-370 1974.
- 7) Liversedge, R.L.: Oral malignant melanoma. *Br J Oral Surg* 13: 40-55 1975.
- 8) 中久木和也, 加藤雅典, 他: 口腔原発悪性黒色腫. *耳鼻臨床* 70: 953-969 1977.
- 9) 梅田正博, 寺延 治, 他: 口腔粘膜原発悪性黒色腫の治療法と予後. *日癌治誌* 25: 2499-2510 1990.
- 10) Rapini, R., Golitz, L.E., et al.: Primary malignant melanoma of the oral cavity. *Cancer* 55: 1543-1551 1985.
- 11) 清水正嗣, 小浜源郁監修: 口腔癌. *デンタルダイヤモンド社*, 東京, 1989, 336-345頁.
- 12) Chaudhry, A.P., Hampel, A., et al.: Primary malignant melanoma of the oral cavity. *Cancer* 11: 923-928 1958.
- 13) 福田喜安, 八木正篤, 他: 口腔悪性黒色の臨床病理学的検討(抄). *口外誌* 35: 3168-3169 1989.
- 14) Moore, E.S. and Martin, H.: Melanoma of the upper respiratory tract and oral cavity. *Cancer* 8: 1167-1176 1955.
- 15) 茂木健司, 齊藤晃一, 他: 悪性黒色腫8例の臨床的検討. *日口外誌* 32: 54-60 1986.
- 16) Regezi, J.A., Hayward, J.R., et al.: Superficial melanomas of oral mucous membranes. *Oral Surg* 45: 730-740 1978.
- 17) 中島 孝: 悪性黒色腫の病理. *病理と臨床* 5: 1095-1102 1987.
- 18) 梅田正博, 寺延 治, 他: 口腔粘膜原発悪性黒色腫の臨床的・病理組織学的検討 第1報: 自験例9症例の組織学的特徴について. *日口外誌* 33: 1991-1999 1987.
- 19) MacDonald, J.S., Miller, R.L., et al.: Acral lentiginous melanoma of the oral cavity. *Head and Neck Surg* 5: 257-262 1983.
- 20) 田中信幸, 謝 競鏘, 他: 口腔悪性黒色腫4例の電子顕微鏡学的研究. *日口外誌* 35: 97-102 1989.
- 21) 田中信幸, 謝 競鏘, 他: 口腔悪性黒色腫由来初代培養細胞の微細構造. *日口科誌*: 40 (掲載予定).
- 22) Peckitt, N.S., Wood, G.A., et al.: Malignant melanoma of the oral cavity. *Oral Surg* 70: 161-164 1990.
- 23) Clark, W.H., Anisworth, A.M., et al.: The developmental biology of primary human malignant melanomas. *Semin Oncol* 2: 83-103 1975.
- 24) Breslow, A.: Thickness, cross-sectional areas, and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 172: 902-908 1970.
- 25) 梅田正博, 寺延 治, 他: 口腔粘膜原発悪性黒色腫の臨床的・病理組織学的検討 第2報: 治療法と予後について. *日口外誌* 33: 1822-1828 1987.
- 26) 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.
- 27) 堀内淳一, 奥山武雄, 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: 404-412 1970.