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

平石 幸裕・和田 健・中谷 現
田島 卓也・岩上好伸・藤田茂之

A case of malignant melanoma of the maxillary gingiva in which the primary and metastatic lung tumors were controlled

HIRAISHI Yukihiro・WADA Takeshi・NAKATANI Ken
TAJIMA Takuya・IWAGAMI Yoshinobu・FUJITA Shigeyuki

Abstract: Malignant melanoma in the oral cavity is rare lesion frequently associated with lymph node metastasis, distant metastasis, or both at an early stage.

A 75-year-old man was referred to our department for the treatment of primary malignant melanoma of the maxillary gingiva, diagnosed after lobectomy for a metastatic lung tumor. He underwent partial maxillectomy including the primary tumor, combination chemotherapy with DTIC, ACNU, and VCR, and nonspecific immunotherapy with OK-432.

As of 3 years 8 months after the start of treatment, neither recurrence nor metastasis has occurred. The outcome has been fairly good, and the patients' quality of life has been maintained.

Key words: malignant melanoma (悪性黒色腫), oral mucosal origin (口腔粘膜原発), metastatic lung tumor (転移性肺腫瘍)

緒 言

悪性黒色腫はメラニン色素産生能をもつメラノサイトから発生する悪性腫瘍で、口腔粘膜に発生した場合の生命予後は著しく不良であるといわれている。早期にリンパ節転移や遠隔転移を生じやすく、不幸な転帰にいたる症例が多い^{1, 2)}。今回われわれは、肺腫瘍切除後に転移性腫瘍と診断され、その原発巣と考えられた上顎歯肉の悪性黒色腫に対して、外科療法を主体とし、化学療法と免疫療法による併用療法を行った。原発巣の治療開始から3年8か月の間、再発や転移を認めず、非常に良好な予後を得たので、その概要を報告する。

症 例

患 者：75歳 男性。

初 診：2000年7月■日。

主 訴：上顎前歯部頬側歯肉の黒色病変。

既往歴：高血圧、C型肝炎。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：1999年2月頃から左上顎前歯部歯肉の黒色病変の存在に気付く。自覚症状はなかったが、着色部の増大を認めるようになり某歯科医院を受診し、精査目的のため当科を紹介されていた。しかし、健診において肺の腫瘍性

病変を指摘され、当院においても胸部正面単純X線にて左肺S6に約2cm大の比較的明瞭な結節状陰影を認め(写真1)、原発性肺腫瘍として当院外科にて肺葉切除術を受けた。病理組織学的検査の結果、悪性黒色腫の肺転移と診断され、原発巣として口腔の黒色病変が疑われ当科に紹介された。

現 症：

身長157cm、体重45kg、栄養状態は良好で、顔面を含む皮膚には異常な色素沈着は認めなかった。また、所属リンパ節に明らかな異常所見は認めなかった。口腔内では、2.3 付着歯肉に9×10mmの表面平滑な黒色変化を認め、正常粘膜への移行部は平滑であった。3.2 間、1.1 間歯間乳頭部にもそれぞれ直径2mm、3mmの円状の表面平滑な褐色変化を認めた。2.3 部の黒色変化は他の部位より黒色が強く、一部周囲に褐色変化があり、乳頭部に軽度隆起を認めた(写真2)。

画像所見：(口腔)パノラマX線、CTにて骨への浸潤を疑わせる所見は認めなかった。

臨床診断：悪性黒色腫。

病期分類：stage IV (T₁N₀M₁) 初診時すでに当院外科にて転移巣を切除されていたがUICC(1997)の病期分類でstage IVとした。

処置および経過：外来初診時に行った細胞診では、class Iであったが、臨床的に悪性黒色腫である可能性が高いことから、通常の生検を避け、患者には①肺の腫瘍は悪性黒色腫であり、他の部位からの転移である可能性が高いこと、②口腔内の黒色病変が原発巣である可能性が高いこと、③生検の施行はさらに遠隔転移を促す可能性があること、な

和歌山県立医科大学歯科口腔外科学講座
(主任：藤田茂之教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Wakayama Medical University (Chief: Prof. FUJITA Shigeyuki)

受付日：2004年4月14日

採択日：2005年1月25日

写真1 肺腫瘍切除前の胸部正面X線写真
左肺に約2cm大の比較的明瞭な結節を認める（矢印）。

写真2 初診時口腔内写真
23部, 11部, 32部に黒色変化が認められる（矢印）。

写真3 術後90日目
手術に伴う不快症状もなく再発もみられない。

写真4 口腔病理組織像（H-E染色, ×20）
粘膜上皮基底層内, 粘膜下に異型メラノサイトの増殖像がみられる。

写真5 肺腫瘍の病理組織像（H-E染色, ×20）
腫瘍細胞増殖による蜂巣様構造がみられる。

写真6 肺腫瘍の免疫組織染色像（×40）
HMB-45染色にて腫瘍細胞は陽性を示す。

どを説明し、一方治療上の問題として口腔の黒色病変については確定診断がなされていないが、拡大手術と併せ化学療法が必要であることについて説明し理解が得られた。同年8月■日から入院下にダカルバジン（DTIC）150mg × 5日間、ニドラン（ACNU）75mg, オンコビン（VCR）0.75mgによるDAV療法を1コース行った。同時期よりOK-432皮内注による免疫療法も開始した。同年8月■日, すべての黒色病変を含めた切除域を両側第一小白歯部間に設定し、上顎骨部分切除術を施行した。切除創は人工真皮（テルダーミス®）にて被覆した。術後DAV療法による補助化学療法は同年9月■日から翌年5月■日までの間に計5コース施行した。OK-432の投与は2002年8月■日まで1回5KEの投与量で合計200KE行った。以後、外来にて経過観察中であるが、治療開始から3年8か月経過した現在、再発、転移はみられず非担癌で良好に経過している（写真3）。

病理組織学的所見：上顎歯肉黒色病変では粘膜上皮基底層内に異型メラノサイトが胞巣形成を呈して増殖し、一部で基底膜を破壊し、粘膜下にも異型メラノサイトの増殖像がみられる（写真4）。一方、以前切除された肺の切除腫瘍を比較すると辺縁部では圧排性に増殖し、比較的境界明瞭であり、腫瘍細胞は主に紡錘形細胞からなり、束状増殖、

花むしろ模様パターンを呈し肉腫様に増殖していたが、蜂巣様構造もみられた。一部では豊富な好酸性細胞質を有し、単核あるいは多核の大型細胞を認めた。また、核分裂像が多く観察され、脈管侵襲像もみられた（写真5）。肺腫瘍の免疫組織学的染色において、HMB-45, vimentin, S-100蛋白, NSEがびまん性に陽性、CAM5.2, EMAが巣状に陽性で、メラニン色素の同定は不能であるが、悪性黒色腫の肺転移と考えられた。また、口腔腫瘍の免疫組織染色結果も肺腫瘍とほぼ一致し、vimentin, S-100蛋白, NSEがびまん性に陽性、HMB-45, EMAが巣状に陽性であった。CAM5.2は口腔腫瘍では、陰性であった（表1）（写真6）。

考 察

悪性黒色腫は悪性腫瘍のなかでも最も悪性度の高い腫瘍の1つである。とくに口腔粘膜原発悪性黒色腫は転移傾向が強く予後不良である。5年生存率は皮膚悪性黒色腫が約65%であるのに対し、口腔では約20%とされている³⁾。早期にリンパ節転移をきたしやすく、血行性に肺、脳、肝臓、心臓への転移もまれではない⁴⁾。また、リンパ節転移の有無と予後は非常に強い相関があるといわれており、Goldsmith⁵⁾は5年生存率がリンパ節転移陰性では80%、転移陽性では39%であるとしている。

悪性黒色腫の肺への転移は高頻度に認められ、その肺転

表1 肺腫瘍および口腔腫瘍の免疫組織染色結果

抗体	肺腫瘍	口腔腫瘍
HMB-45	びまん性に陽性	巣状に陽性
vimentin	びまん性に陽性	びまん性に陽性
S-100 protein	びまん性に陽性	びまん性に陽性
NSE	びまん性に陽性	びまん性に陽性
CAM5.2	巣状に陽性	陰性
EMA	巣状に陽性	巣状に陽性

移頻度は、Harpole ら⁶⁾によれば悪性黒色腫 7564 例中 945 例 (12 %), Tafta ら⁷⁾によれば 6129 例中 984 例 (16 %), 剖検例においては、山本ら⁸⁾が 50 例中 40 例 (80 %), 堀越ら⁹⁾が 371 例中 279 例 (75 %)と報告している。一方で、肺原発の悪性黒色腫は、米澤ら¹⁰⁾が国内では 10 例, David ら¹¹⁾が世界でも 20 例の報告があるに過ぎず大変まれであると述べている。本症例においても、肺腫瘍が転移巣であるか否かは問題となるところであるが、Chen ら¹²⁾は悪性黒色腫の肺転移巣の特徴的画像所見として、陰影の性状は辺縁がほとんど明瞭であり、石灰化や空洞形成は認めないと述べている。本症例では、胸部 X 線像において、腫瘍辺縁は境界明瞭で石灰化や空洞形成を認めない典型的な肺転移像を示した。また、Allen ら¹³⁾は悪性黒色腫を肺原発と断定するための組織学的根拠は、腫瘍周囲の気管支上皮基底層における腫瘍性細胞の増殖像、すなわち junctional change の存在であると述べているが、これは微小な肺腫瘍にのみ適応されるものであって、本症例のように肺腫瘍の大きさが数 cm 以上に及ぶものでは原発巣か否かを決定する組織学的根拠として用いることはできないと考えられる。肺腫瘍が転移巣であるという組織学的根拠は示すことができなかったが、口腔腫瘍が転移巣でないことは、口腔腫瘍組織が上皮内にとどまり、一部で粘膜下組織に浸潤している像がみられることから明らかである。他に悪性黒色腫が存在する部位が見当たらないこと、肺腫瘍の存在を指摘される以前から口腔内の黒色病変を自覚していたという臨床経過からいっても口腔腫瘍が原発巣と考えられる。なお、肺腫瘍は無色素性の悪性黒色腫であったが、口腔腫瘍組織にも一部無色素性の部分が存在し、これが肺へ転移したのと考えられ、免疫組織学的検索でも両者はほぼ同一の染色態度を示した。以上より、肺切除病変は転移巣と考えられた。

口腔粘膜原発悪性黒色腫の治療法は、現在まで多くの報告がなされ、一般的には外科療法を主体とし化学療法、免疫療法、放射線療法が併用されている。外科療法において問題となるのは、原発巣の切除範囲とリンパ節郭清を行うか否かである。皮膚悪性黒色腫では切除範囲を腫瘍周囲より 2～5 cm 離して設定すべきとされている¹⁴⁾が、口腔ではその解剖学的な理由から制約があり、切除範囲が不十分になりやすい。田中ら¹⁵⁾によれば、口腔悪性黒色腫の切除範囲は腫瘍周囲の色素斑を含め周囲 1～2cm で局所制

御は可能であると述べている。また垂直的には、梅田ら¹⁶⁾は直下の骨がある程度のバリアーになり、上顎や口蓋に発生した小さな腫瘍では拡大手術は必要ではないと述べている。しかし、Regezi ら¹⁷⁾が口腔悪性黒色腫は骨へ浸潤しやすく、浸潤した骨の取り残しが転移につながると述べていることや、花村ら¹⁾が上顎洞粘膜や頬粘膜など骨の裏装のない部位まで浸潤した症例ではより三次元的な広範囲切除が必要と述べていることから、機能的な障害も考慮しつつ、可能な限り取り残しのない切除範囲を設定すべきであると考えられる。本症例では、衛星病巣を含めた上顎骨部分切除術を安全域約 2cm の設定で施行したが、鼻腔、上顎洞への穿孔は回避しえた。リンパ節郭清については、早期例であっても積極的に予防的郭清術を施行すべきであるとする意見^{4, 18, 19)}と、梅田ら²⁰⁾の臨床的に転移が疑われた時点で郭清術を施行すれば十分といった意見があるが、われわれは後者の立場をとっている。

化学療法、免疫療法においても、その投与時期、回数、用法等は各施設でばらつきがあり統一した見解はない。化学療法は DTIC を中心とした多剤併用療法が主流となっているが、この療法の開発者である石原ら²¹⁾によればその奏効率は 26 %で、主に皮膚、リンパ節、肺転移に効果があるとされている。君塚ら²⁾は、DAV 療法を中心とした化学療法を施行し術前・術後の一時期だけではなく回数を増す方が結果的に生存期間が長くなったと述べている。石原²²⁾も、投与回数を増加することで再発・転移の予防効果を促進すると述べている。本症例では DAV 療法を術前 1 クール、術後 4 クール施行した。

悪性黒色腫は免疫原性が強く、免疫機能と腫瘍の増大には密接な関係があると考えられ、IFN- β 、OK-432、BCG など種々の免疫療法の報告がなされている^{23～26)}。しかし、免疫療法単独ではやはり効果は低く、化学療法との併用が必要であると思われる。

君塚ら²⁾は口腔粘膜悪性腫瘍に対する治療方針として、① DAV 療法を主体とする術前化学療法を施行する、②原発部および頸部転移巣はできるだけ早期に切除する、③術直後に DAV 療法による化学療法を施行し、術後 1 か月以内に再度化学療法を施行する、④術後 1 年間で少なくとも数回以上の維持強化療法を施行する、⑤免疫療法を術前より随時併用するなどを挙げている。本症例においても、外科療法を主体とし、DAV 療法による化学療法と OK-432 皮内注による免疫療法を併用した治療法で臨んだ。

既報告の口腔粘膜原発悪性黒色腫の予後良好な症例のほとんどが、本症例と同様な治療方針をもって治療計画が立てられ施行されていた^{1, 2, 15, 16)}。現在、悪性黒色腫の予後因子として評価されているものとして、Clark's level²⁷⁾および Breslow's thickness²⁸⁾があり、腫瘍の浸潤度が深くなり、厚さが増すにつれて予後は悪化する。梅田ら¹⁶⁾は、口腔粘膜原発悪性黒色腫で腫瘍の厚さが 5 mm 以上の場合に転移の可能性が高くなると述べている。腫瘍の解剖学的占

梗部位も重要で、鼻腔・上顎洞粘膜や頬粘膜など骨の裏層のない部位まで大きく進展した症例では、局所再発をきたすことが多く、そのほとんどが制御不能との報告であった^{1, 16)}。あるいは、遠隔転移をきたした症例も、その転移巣はほとんどが制御不能との報告であった^{1, 2, 15, 16)}。紡錘細胞型に長期生存例が多い¹⁴⁾など病理組織像と予後との相関も報告されているが、やはり解剖学的占拠部位と腫瘍の厚さないうい深さを予後決定因子とする傾向にある^{1, 2, 15, 16)}。

本症例はすでに遠隔転移をきたし、予後不良が予想されるなかで、良好な予後が得られた。その要因として、①口腔内の腫瘍が骨浸潤せず歯肉に局限しており、鼻腔・上顎洞に穿孔することなく確実に切除しえたこと、②肺転移巣についても外科的に切除しえたこと、③病理組織像において腫瘍中心部の一部で基底膜を破壊し、粘膜下への増殖像を認めたが、辺縁部の二つの黒色病変は上皮内に留まっており、腫瘍の厚さは5mm以下であったこと、④化学療法および免疫療法を適切に行いえたこと、⑤口腔原発巣、肺転移巣ともに生検を行うことなく臨床的判断から切除しえたこと、などを挙げることができる。これらのことから、口腔原発腫瘍の再発や領域リンパ節転移、さらなる遠隔転移を防止できたものと考えている。

他文献において、各種予後因子の評価により予後不良と予測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はみられた。これら症例と本症例に共通することは、外科療法、化学療法および免疫療法の併用による治療計画を適切かつ確実に施行していたことであった^{1, 2, 15, 16)}。

本症例は、遠隔転移巣を有する口腔悪性黒色腫の治療方針決定に示唆を与える貴重な症例であり、さらに慎重な経過観察が必要であると考えている。

結 語

今回、75歳男性、上顎歯肉原発巣および肺転移巣ともに切除し、術後3年8か月の間、良好な経過を辿っている悪性黒色腫の1例を経験したので、その概要を報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の病理組織学的検索に関して、御指導ならびに御助力をいただきました本学第二病理学講座 森 一郎先生、本院中央検査部木村真紀先生に深謝致します。

引 用 文 献

- 花村美穂子, 目瀬 浩, 他: 口腔悪性黒色腫4例の臨床的検討. 口腔腫瘍 14: 53-61 2002.
- 君塚 哲, 松田耕策, 他: 口腔粘膜原発悪性黒色腫の5例. 日口外誌 37: 1013-1023 1991.
- 賀来 亨: 悪性黒色腫. 山本浩嗣編集; 要説口腔病変の組織学的診断. 第1版, 永末書店, 京都, 1990, 74-75頁.
- 鈴木邦夫, 村山 公: 悪性黒色腫. 泉 廣次, 金澤正昭, 他編集: 口腔外科学: 第2版, 学健書院, 東京, 1998, 232頁.
- Goldsmith, H.S.: Prognostic significance of lymph node dissection in the treatment of malignant melanoma. Cancer 26: 606-609 1970.
- Harpole, D.H.Jr., Johnson, C.M., et al.: Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. J Thorac Cardiovasc Surg 103: 743-748 1992.
- Tafra, L., Dale, P.S., et al.: Resection and adjuvant immunotherapy for melanoma metastatic to the lung and thorax. J thorac Cardiovasc Surg 110: 119-128 1995.
- 山本明史, 石原和之: 悪性黒色腫 242例の統計学的検討. 岐阜大医紀 35: 207-237 1987.
- 堀越裕一, 花島恒雄, 他: 悪性黒色腫の転移に関する統計的研究—剖検時の転移の図示—. 交通医学 38: 7-19 1984.
- 米澤和之, 橋川直浩, 他: 肺原発と考えられた悪性黒色腫の1例. 甲南病院医学雑誌 20: 37-41 2000.
- David, O., Carmel, J., et al.: Primary pulmonary melanoma: case report and literature review. Mayo Clin Proc 74: 62-66 1999.
- Chen, J.T., Dahmash, N.S., et al.: Metastatic melanoma to the thorax. AJR 137: 293-298 1981.
- Allen, M.S. and Drash, E.C.: Primary melanoma of the lung. Cancer 21: 154-159 1968.
- 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.
- 田中信幸, 永井 格, 他: 顎顔面口腔領域の悪性黒色腫の臨床的検討. 口科誌 46: 280-288 1997.
- 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—自験例12症例と報告例96症例の検討—. J Jpn Soc Cancer Ther 25: 2499-2510 1990.
- Regezi, J.A. and Sciubba, J.J.: Clinical pathological correlation.: Oral Pathology, 2nd ed, WB Saunders, Philadelphia, 1993, p167-171.
- 野谷健一, 進藤正信, 他: 口腔粘膜原発の悪性黒色腫14例. 癌の臨床 33: 129-137 1987.
- 小村 健, 武宮三三, 他: 頭頸部粘膜原発悪性黒色腫の臨床的統計的観察. 癌の臨床 32: 1511-1518 1986.
- 梅田正博, 寺延 治, 他: 口腔粘膜原発悪性黒色腫の臨床病理組織学的検討 第2報. 日口外誌 33: 1822-1828 1987.
- 石原和之, 山崎直也, 他: 免疫・化学療法: 悪性黒色腫. 皮膚科 MOOK No.18, 三嶋 豊編, 金原出版, 東京, 1992, 178-188頁.
- 石原和之: 悪性黒色腫. 最新医学 41: 618-625 1986.
- 阿多史雄, 小笠原健文, 他: INF- β 局所大量投与とDAV療法が有効であった悪性黒色腫瘍の1例. 日口外誌 49: 582-585 2003.
- 大林由美子, 三宅 実, 他: DAV療法とINF- β 大量投与が奏効した悪性黒色腫の1症例. 日口外誌 40: 546-548 1994.
- 橋川直浩, 岩城正之, 他: インターフェロンの局所投与が有効であった悪性黒色腫の1症例. 日口外誌 39: 835-837 1993.
- 齊藤久樹, 朴沢二郎, 他: 鼻副鼻腔悪性黒色腫の集学的治療—特にBCG腸溶カプセル内服療法について—. 癌と化学療法 9: 1555-1561 1982.
- Clark, W.H.Jr., From, L., et al.: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res 29: 705-726 1969.
- Breslow, A.: Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. Ann Surg 182: 572-575 1975.