症 例

腭・肝転移を切除した右上顎部悪性黒色腫の1例

大阪警察病院外科¹⁾, 同 皮膚科²⁾

門 威 志¹⁾ 古 川 健 太¹⁾ 三賀森 学¹⁾ 浅 岡 忠 史¹⁾
岸 健太郎¹⁾ 赤 松 大 樹¹⁾ 坂 井 浩 志²⁾

症例は56歳、女性。2014年に右上顎悪性黒色腫に対し腫瘍切除術を施行した。術後局所再発に対し二度の腫瘍切除とINF- β 局所療法を施行した。2018年2月のCTにて腭鉤部に腫瘤を認め、転移を疑った。PET-CTにて腭以外に遠隔転移を疑う集積はなく根治切除可能と判断し、腭頭十二指腸切除術(PD)を予定した。開腹時、肝S4表面に2箇所結節を認めたが、他に播種、転移を認めず肉眼的根治切除可能と判断し、肝部分切除およびPDを施行した。病理組織診断では悪性黒色腫の腭、肝転移であった。悪性黒色腫の腭転移は予後不良とされているが、近年では抗PD-1抗体の有効性が報告されており、手術と化学療法を組み合わせることで長期生存が得られたとの報告もある。本症例でも術後より化学療法を導入し、術後2年が経過した現在も生存中である。本症例のように腭・肝に転移があっても完全切除可能と判断できる症例では、切除を行い化学療法を追加することが予後改善につながる可能性がある。

索引用語：悪性黒色腫、腭転移、切除

はじめに

悪性黒色腫は、色素細胞由来であり極めて悪性度が高く、転移をきたしやすい予後不良な腫瘍である。

また、皮膚・口腔粘膜・脈絡膜などを原発とする悪性黒色腫の転移標的臓器は、リンパ節・肺・肝などが多く、腭への転移は本症の内臓転移のうち2%未満と稀である¹⁾。今回われわれは、稀な悪性黒色腫の腭転移をきたした1例を経験したので報告する。

症 例

症例：56歳、女性。

主訴：なし。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：高血圧症。

現病歴：2014年11月、歯肉色素沈着の精査目的に当院の口腔外科を紹介受診した。生検にて右上顎上皮内悪性黒色腫と診断され、2015年2月に右上顎第1、2歯周囲拡大切除が施行された。その後、上皮内局所再発に対し二度の腫瘍切除とINF- β 局所療法が施行さ

れた。2017年1月には上顎骨に浸潤性の局所再発を認め、上顎骨部分切除が施行された。2018年2月のPET-CTにて腭鉤部にFDG集積を伴う腫瘍を認め、悪性黒色腫の腭転移が疑われ当科紹介となった。

入院時身体所見：身長150cm、体重50kg、腹部は平坦・軟で、腫瘍は触知しなかった。

入院時検査所見：貧血や肝胆道系酵素の上昇を認めず、腫瘍の腫瘍マーカーも正常範囲内であった。

胸腹部CT所見：腭鉤部に約24mm大の低濃度腫瘍を認めた。明らかな肝転移巣は認めなかった (Fig. 1a, b)。

PET-CT所見：腭鉤部に強いFDG集積 (SUV-max=20.6) を伴う径3cmの腫瘍を認めた。他の部位に集積は認めなかった (Fig. 1c)。

術前診断：腫瘍生検による播種の可能性を考慮し、EUS-FNAは施行しておらず術前確定診断には至っていないが、病歴と画像所見より悪性黒色腫の腭転移と診断した。

治療方針：皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2版では²⁾、遠隔転移巣切除は完全切除が可能な場合には勧められており、CTおよびPET-CTでは他臓器に転移がみられないことから手術の方針とした。

2020年3月26日受付 2020年4月25日採用

〈所属施設住所〉

〒543-0035 大阪市天王寺区北山町10-31

Fig. 1a, b 腹部造影CT画像：膵鉤部に約24mm大の低濃度腫瘍を認める。a 動脈相，b 静脈相。

c PET-CT画像：膵鉤部に強いFDG集積（SUVmax=20.6）を伴う径3 cmの腫瘍を認める。

$\frac{a}{b}$
c

手術所見：2018年3月に手術を施行した。開腹時、肝S4表面に10mmと20mm大の2箇所の結節を認めたが、他に播種、転移を認めず肉眼的根治切除可能と判断し、肝S4部分切除および膵頭十二指腸切除術を施行した。

切除標本肉眼所見：膵頭部に境界不明瞭な白色結節状病変を認める（Fig. 2a）。肝S4には境界明瞭な白色結節を2箇所認める（Fig. 2b）。

病理組織学的所見：H.E.染色で分化型腺癌や膵管内

Fig. 2 切除標本写真

a)：膵頭部に境界不明瞭な白色結節上病変を認める。

b)：肝S4に境界明瞭な白色結節を2箇所認める。
 $\frac{a}{b}$

に上皮内癌相当の像は認めなかった。高度な核異型を示す紡錘形～多形性の腫瘍細胞が密に増殖していた。免疫染色でS100部分陽性、SOX10陽性を示した（Fig. 3）。肝切除標本も同様の所見であり、悪性黒色腫の膵および肝転移と診断した。

術後経過：術後6週目よりNivolumabを導入した。術後3カ月のCTにて左大腿骨頭転移および傍大動脈リンパ節転移を認め、骨転移巣に対し放射線療法（30Gy/12fr）を施行した。その後、傍大動脈リンパ節転移は消失を確認した。以降、新規再発病変は認めておらず、現在もNivolumabを継続しており術後2年が経過した現在も生存中である。

考 察

本邦における悪性黒色腫の発生頻度は、人口10万人あたり年1～2人とされ、その7.5%～12.4%が口腔粘膜に発生すると報告されている³⁾⁴⁾。口腔粘膜に原発した悪性黒色腫は早期に進展、転移しやすく、予後は不良とされ、5年生存率は17%と報告されている⁵⁾⁶⁾。また、遠隔転移を有するStageⅣの悪性黒色腫の全生

Fig. 3 病理組織学的所見

- a) : H.E. 染色 (×10) で分化型腺癌や膵管内上皮内癌相当の像は認めず、高度な核異型を示す紡錘形～多形性の腫瘍細胞が密に増殖していた。
 b) : 免疫染色のS100 (×20) で部分陽性を示した。
 c) : 免疫染色のSOX10 (×20) で陽性を示した。

$\frac{a}{b}$
c

存期間は中央値で8-18カ月と報告されている⁷⁾。悪性黒色腫の転移臓器は、肺が12-36%と最多で、脳、消化管、肝、副腎が報告されている⁸⁾。膵転移は、悪性黒色腫の内臓転移のうち2%未満と報告されており稀である。

悪性黒色腫に特徴的な画像所見を記載した文献はなく、転移性膵腫瘍の画像所見は原発部位に類似するとされている⁹⁾。しかし、本症例は元々が口腔内粘膜病変であり比較可能な造影CTが施行されておらず、原発巣と比較することはできなかった。術前のCTでは膵管の拡張は認めないものの、画像での膵癌との鑑別は困難であったため、臨床経過と膵癌に特徴的な腫瘍マーカーの上昇がないことから、悪性黒色腫の膵転移と術前診断した。

手術を施行した2018年時点では、皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2版で、「遠隔転移が単発で完全切除が可能な場合には、その転移巣の切除により患者の生存期間が延長する可能性がある。」と明記され、皮膚悪性腫瘍ガイドライン第3版 メラノーマ診療ガイドライン2019においても、「転移巣切除においては病期IVの完全切除が可能な、いわゆる oligometastasis が手術適応に該当する。」と記載され、手術も依然有効な手段と考えられる¹⁰⁾。

本症例のように、悪性黒色腫の膵転移に対し切除を施行した症例は、PubMedおよび医学中央雑誌にて検索し得る限り、本邦では5例が報告されている^{11)~15)} (キーワード:「悪性黒色腫」「膵転移」,「malignant melanoma」「metastasis」「pancreas」. 検索期間: 1987年~2019年) (Table 1)。Table 1に示すように術後早期に再発し、化学療法を施行しても効果が乏しく早期に死亡している症例もあるが、中には膵外異時再発巣に対して二度の切除術、肝・肺転移に対して全身化学療法を施行し54カ月の長期生存が得られていた症例や¹¹⁾、本症例と同様に免疫チェックポイント阻害薬を用いることで再発後も病勢コントロールを行い、長期生存中の報告も存在する¹⁵⁾。

2018年8月には術後補助療法としてNivolumabの使用が本邦で承認され、皮膚悪性腫瘍ガイドライン第3版 メラノーマ診療ガイドライン2019においては、転移巣完全切除後の悪性黒色腫に対してNivolumabを用いた術後補助療法を行うことが推奨されている¹⁰⁾。また、根治切除不能症例ではBRAFV600遺伝子変異を有する症例では分子標的薬が、そうでなくとも免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体と

Table 1 本邦における転移性腭悪性黒色腫切除例

著者	年	年齢/性別	転移巣手術 までの期間 (月)	悪性黒色腫 原発部位	術式	術後治療	追跡期間 (月)	転帰
入江 ¹¹⁾	2012	64/女	50	不明	腭体尾部切除	再切除 化学療法 (詳細不明)	54	原病死
Sugimoto ¹²⁾	2013	46/男	12	鼻腔	腭体尾部切除	化学療法 (詳細不明)	10	原病死
Motoyama ¹³⁾	2015	76/男	44	左第4指	腭体尾部切除	なし	7	再発認めるも 生存中
Yagi ¹⁴⁾	2017	55/男	5	口腔	腭体尾部切除	化学療法 (Decarbazine)	4	原病死
Nakamura ¹⁵⁾	2019	67/女	-	不明 (術後に鼻腔と 判明)	腭体尾部切除	IFN- α Nivolumab Pembrolizumab	24	再発認めるも 生存中
自験例	2020	56/女	37	右上顎	腭頭十二指腸切除 + 肝部分切除	Nivolumab	24	再発認めるも 生存中

抗CTLA-4抗体の単剤あるいは併用療法の有用性がそれぞれ示されている¹⁶⁾¹⁷⁾。以上のことから本症例でも経験しているように、近年の免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬の発展により、新規薬物療法を手術療法と組み合わせることにより、従来よりも予後改善が期待できると考える。ただし、新規薬物療法による術後補助療法や進行期治療の日本人を対象としたデータは依然乏しく、実臨床においては、臨床試験で示されたほど効果は得られない可能性についても留意すべきであり、本邦患者に即した治療選択のためにはアジア人を中心とした、今後の更なる症例蓄積と検証が望まれる。

結 語

悪性黒色腫からの腭および肝転移性腫瘍の1切除例を経験し、文献的考察を加えて報告した。非常に稀で予後不良な疾患ではあるが、積極的な外科的切除と化学療法により、予後延長が期待できると考える。

本症例の要旨は第80回日本臨床外科学会総会（2018年11月、東京）で発表した。

利益相反：なし

文 献

- 1) Nikfarjam M, Evans P, Cristophi C : Pancreatic resection for metastatic melanoma. HPB (Oxford) 2003 ; 5 : 174 - 179

- 2) 土田哲也, 古賀弘志, 宇原 久他 : 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2版. 日皮会誌 2015 ; 125 : 5 - 75
- 3) 斉田俊明 : 悪性黒色腫. 塩原哲夫 / 編, 今日の皮膚疾患治療指針, 第4版, 医学書院, 東京, 2012, p692 - 696
- 4) Takagi M, Ishikawa G, Mori W : Primary malignant melanoma of the oral cavity in japan. With Special Reference to Mucosal Melanosis. Cancer 1974 ; 34 : 358 - 370
- 5) Regezi JA, Sciubba JJ : Clinical Pathological Correlation. Oral Pathology, 2nd Edition, W.B. Saunders, Philadelphia, 1993, p167 - 171
- 6) Tanaka N, Amagasa T, Iwaki H, et al : Oral malignant melanoma in Japan. Oral Surg Oral Med Pathol 1994 ; 78 : 81 - 90
- 7) Birnbaum DJ, Moutardier V, Turrini O, et al : Isolated pancreatic metastasis from malignant melanoma : is pancreatectomy worthwhile? J Surg Tech Case Rep 2013 ; 5 : 82 - 84
- 8) McLoughlin JM, Zager JS, Sondk VK, et al : Treatment options for limited or symptomatic metastatic melanoma. Cancer Control 2008 ; 15 : 240 - 247
- 9) 山下康行 : 肝胆膵の画像診断. CT・MRIを中心に,

- 第1版, 秀潤社, 東京, 2010, p356-357
- 10) 中村泰大, 浅井 純, 井垣 浩他: 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第3版メラノーマ診療ガイドライン 2019. 日皮会誌 2019; 129: 1759-1843
 - 11) 入江 工, 中村典明, 田中真二他: 悪性黒色腫の転移性脾腫瘍の1例. 日臨外会誌 2012; 73: 963-966
 - 12) Sugimoto M, Gotohda N, Kato Y, et al: Pancreatic resection or metastatic melanoma originating from the nasal cavity: a case report and literature review. Anticancer Res 2013; 33: 567-574
 - 13) Motoyama H, Kobayashi A, Yokoyama T, et al: An Initial Case Report of a Laparoscopic Spleen-Preserving Distal Pancreatectomy for a Patient with a Pancreatic Metastasis of Malignant Melanoma. 信州医誌 2015; 63: 19-24
 - 14) Yagi T, Hashimoto D, Taki K, et al: Surgery for metastatic tumors of the pancreas. Surg Case Rep 2017; 3: 31
 - 15) Nakamura Y, Yamada R, Kaneko M, et al: Isolated pancreatic metastasis from malignant melanoma: a case report and literature review. Clin J Gastroenterol 2019; 12: 626-636
 - 16) Schachter J, Ribas A, Long GV, et al: Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomized, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). Lancet 2017; 390: 1853-1862
 - 17) Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al: Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2017; 377: 1345-1356

A CASE OF MALIGNANT MELANOMA OF THE RIGHT UPPER JAW WITH PANCREATIC AND HEPATIC METASTASES WHICH WERE RESECTED

Takeshi KADO¹⁾, Kenta FURUKAWA¹⁾, Manabu MIKAMORI¹⁾, Tadafumi ASAOKA¹⁾,
Kentaro KISHI¹⁾, Hiroki AKAMATSU¹⁾ and Hiroshi SAKAI²⁾
Departments of Surgery¹⁾ and Dermatology²⁾, Osaka Police Hospital

The case involved a 56-year-old woman who had undergone tumor resection for malignant melanoma of the right upper jaw in 2014, followed by tumor resection and INF- β local therapy twice for postoperative local recurrences. A CT scan conducted in February 2018 showed a tumor at the uncus of the pancreas. Pancreatic metastasis was suspected, but otherwise no distant metastases were identified by PET that revealed no abnormal accumulations of FDG to anywhere. We thus considered the tumor to be resectable and planned to perform pancreaticoduodenectomy (PD). Laparotomy disclosed two nodules on the surface of the liver S4 when no other dissemination nor metastasis was confirmed. We determined that macroscopic radical resection could be attained and performed partial hepatectomy and PD. The histopathological diagnosis was pancreatic and hepatic metastases of malignant melanoma.

It is believed that prognosis of pancreatic metastasis of malignant melanoma is poor, however, the efficacy of anti PD-1 antibody has recently been reported. There are some reports describing that combination of surgery and chemotherapy yielded long-term survivals. In this case, chemotherapy was introduced after surgery and the patient is still alive at present when 2 years have elapsed after the operation. Even the patient has metastases to the pancreas and the liver like in this case, resection followed by chemotherapy can result in improvement of prognosis, if complete resection can be expected.

Key words : malignant melanoma, pancreas, resection