症 例

Interferon- β の持続動注療法が一時的に効果を示した 口腔粘膜原発無色素性悪性黒色腫の 1 例

大 野 純 藤 田 茂 之* 東 條 格
山 口 昭 彦 西 田 光 男 飯 塚 忠 彦

要旨：口腔粘膜の悪性黒色腫は稀で、しかもその予後は極めて悪く、確立された治療法は今なお存在しない。今回、我々は無色素性悪性黒色腫の症例に対しインターフェロンによる免疫療法を施行し一時的ではあるが有効であった。患者は 70 歳男性、主訴は右側上顎歯肉の腫脹、疼痛、出血および右側顎下部の腫脹。初診時、右側上顎歯肉に辺縁不整の腫瘤を認め、右側顎下部に不可動性、圧痛を有するリンパ節を触知した。試験的切除により無色素性悪性黒色腫の診断を得、118 日間、総計 35.900×10^4 IU のインターフェロン β の持続動注療法を施行し、原発巣の消失および顎下リンパ節転移巣の著明な縮小を認めた。

キーワード：無色素性悪性黒色腫、インターフェロン β 、持続動注療法

緒 言

悪性黒色腫は予後不良な悪性腫瘍で、有効な治療手段が確立されていない。口腔粘膜原発の例は、安全域設定を考慮すると根治切除が困難な例も多く皮膚原発例より予後が悪いとされている¹⁾。今回、初診時に顎下リンパ節転移をとまなう無色素性の悪性黒色腫の症例に対しインターフェロン β (IFN- β) の持続動注療法を行った結果、口腔内原発巣の消失および顎下リンパ節転移巣の著明な縮小を認めたので報告する。

症 例

患者：70 歳
男性初診：1995 年 5 月 13 日
主訴：右側上顎歯肉部の腫脹、疼痛、出血、右側顎下部の腫脹
既往歴、家族歴：特記事項なし。
現病歴：1995 年 3 月頃より右側上顎歯肉部に違和感、腫脹を自覚するも放置。1995 年 5 月 13 日当科受診。

和感、腫脹を自覚するも放置。1995 年 5 月 13 日当科受診。

現症：右側上顎第 1 大臼歯部に 48×40 mm の正常粘膜色に近い、表面平滑な弾性軟の腫瘤を認めた (写真 1)。また右側顎下リンパ節領域に鶏卵大、可動性を持ち、圧痛を伴った腫瘤を触知した。

CT 所見：右側顎下リンパ節領域に 63×45 mm に腫大したリンパ節を認めた (写真 2)。

臨床診断：上顎歯肉腫瘍、顎下リンパ節転移。

処置：5 月 13 日試験的切除を施行。

病理組織学的所見：分化度の低い腫瘍細胞の増生を認め、扁平上皮癌が疑われる (写真 3)。

処置：5 月 24 日より放射線治療開始。各種免疫染色の結果、KERATIN, VIMENTIN そして S-100 蛋白も陰性。しかしその後の検索で抗ヒトメラノーマ抗体 HMB-45 蛋白のみ陽性であった (写真 4)。

病理組織学的診断：無色素性悪性黒色種。

処置および経過：6 月 6 日よりウベニメスクの

京都大学医学部口腔外科学講座 (主任：飯塚忠彦教授)

*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)

〔2000 年 5 月 17 日受付、2000 年 8 月 18 日受理〕

写真 1 初診時口腔内写真 (1995 年 5 月 13 日)
右側第 1 大臼歯部に表面健常粘膜色の腫瘍を認める。

写真 3 病理組織像 H-E 染色 (×400)
分化度の低い腫瘍細胞の増生を認める。

写真 2 頸部 CT 像
右側顎下リンパ節領域に腫大したリンパ節を認める。

写真 4 免疫組織化学染色 (×400)
HMB-45 蛋白抗原陽性所見を認める。

経口投与を開始し、6 月 10 日浅側頭動脈から逆行性にカテーテルを挿入、留置し IFN- β を 1 日 100 万単位、24 時間持続にて投与を開始した。さらに 6 月 12 日から 6 月 16 日までダカルバジン (DTIC)、塩酸ニムスチン (ACNU)、硫酸ビンクリスチン (VCR) による化学療法 (DAV 療法) を 1 クール実施。その結果腫瘍の縮小傾向はみられず、6 月 14 日には口内炎の増悪により放射線治療を 30Gy で中止した。6 月 15 日より IFN- β を 1 日 300 万単位に増量、その後著明な熱発、末梢白血球、血小板減少、さらには肺炎症状を認め 6 月 19 日 IFN- β 投与も一時中断となる。

6 月 20 日からの加熱人血漿蛋白、G-CSF 誘導体投与、輸血などの処置により全身状態の回復がみられた。そこで 7 月 16 日 IFN- β 1 日 300 万単位の投与を再開したところ、前回投与時生じた発熱等の著明な副作用も全く認めず、以降 117 日間持続投与を続けた (図 1)。この間、口腔内原発巣、

顎下リンパ節転移巣ともに著明な縮小を示し、初診時 48×40mm であった口腔内原発巣が 6 月中旬には 33×30mm、8 月 1 日には肉眼的に腫瘍の消失を認めた (写真 5)。また初診時 63×45mm であった顎下リンパ節転移巣は 6 月中旬には 25×25 mm、7 月上旬で 15×15mm となりその後徐々に縮小を続け 10 月には 7×7 mm となった (写真 6)。10 月 30 日の全身シンチグラム (Ga^{67}) でも異常所見は認められなかった。

ところが 11 月 9 日の胸部 X 線にて両側下肺野に多発性肺転移巣と思われる複数の腫瘤状陰影を認め、以降退院、経過観察となる (写真 7)。その後通院下ウベニメスクの内服投与、OK-432 の筋肉内注射にて通院治療を行った。1996 年 2 月 8 日より経静脈的に IFN- β の全身投与を試みたが、肺転移巣の拡大は急速で、かつ原発巣部は 1996 年 2 月初旬より再発を認めて右側上顎洞から眼窩下底におよび、1996 年 5 月 30 日他界された。

図1 末梢白血球, 血小板数および治療の経過

写真5 口腔内写真 (1995年7月9日)。

写真6 頸部CT像 (1995年8月14日)
顎下リンパ節転移巣の著明な縮小を認める。

考 察

本腫瘍の化学療法として、従来より第1選択とされているDTICでもその有効率は20~30%とされており²⁻⁴⁾ 有用な薬剤とは言い難く、また放射線治療に関しても本腫瘍に対する効果は明らかではない。我々もDTICの全身投与、放射線照射の同時併用療法を行ったが効果は得られず、重篤な副作用のため中止を強いられた。

1960年後半より、悪性黒色腫の腫瘍関連抗原の存在を証明する報告が数多くなされており、現在では抗原性をもつ腫瘍であることが知られており、この性質を利用した免疫療法も数多く試みられている⁵⁾。近年、集学的治療の一環としてIFNが使用され、腫瘍の縮小効果が報告されており、IFN-

βは皮膚の悪性黒色腫に対する局所注射療法で奏功したとの報告がある⁶⁾。IFN-βの抗腫瘍作用は、腫瘍細胞増殖抑制といった直接作用と、宿主の免疫系を介しての間接作用とがあり、ナチュラルキラー(NK)細胞活性の上昇はその役割を担う1つであるとされている^{7,8)}。本症例において我々は第一次選択として手術先行による根治切除は不可能と考え、まず化学療法による効果を期待し、その後再評価し手術の可能性を検討、計画した。今回施行した持続動注療法は、先の局所注射療法、さらに静注法と比較した場合、①腫瘍及び転移頸部リンパ節に高濃度の薬剤を停滞させ得る。②患者への侵襲が局所注射と比較して軽度であり投与に際し痛みを伴わない。③局所注射では転移しや

写真 7 左：単純 X 線像
右：胸部 CT 像
両側下肺野に多発性肺転移巣を認める。

すい悪性黒色腫細胞の播種を最小限に食い止め得る。と言う利点を有すると考えられ、結果においても約 6 ヶ月の CR を得ることが出来た。しかし本症例では NK 細胞活性は治療期間を通じて低下傾向にあり、NK 細胞活性化による腫瘍増殖抑制は期待出来ず、全身的に十分な免疫賦活を得られなかった事が肺転移を来し、さらに転移巣の拡大へと進行した要因と考えられた。そしてこのことから原発巣での治療効果は IFN- β の直接作用によるところが大きいと思われる。なお進行期悪性腫瘍における NK 細胞活性上昇と臨床経過の間には相関関係を見出せない事を示唆する報告もあり⁹⁾、その分野については今後の検討が待たれる。

最終的に本症例では遠隔転移を防止出来なかったが、今なお有効な治療法が確立されていない本腫瘍の局所制御を目的とした、IFN- β の局所動注療法は、遠隔転移を防止する目的で施行する抗癌剤全身投与との併用を含め、今後試みられるべき療法の一つとして検討に値するものと考ええる。

結 語

我々は、口腔粘膜原発の無色素性悪性黒色腫の症例に対し IFN- β の 24 時間持続動注療法を施行し一時的に著効を認めたので、若干の考察を加えて報告した。

本論文の要旨は、第 20 回日本頭頸部腫瘍学会総会 (1996 年 7 月、福井市) において発表した。

文 献

- 1) Allen, A. C and Spits, S: Malignant Melanoma. A clinicopathological of the criteria for diagnosis and prognosis. Cancer 6:1-45, 1953.
- 2) 上野 正, 伊藤秀夫監修: 最新口腔外科学. 第 3 版 医歯薬出版 36:1172-1176, 1986.
- 3) 石原和之: 悪性黒色腫. 癌と化学療法 22(1): 23-27, 1995.
- 4) 石原和之: 悪性悪性黒色腫. 最新医学, 41(3): 618-625, 1986.
- 5) 鳥巢要道ほか: 癌免疫療法の臨床, (株) ライフサイエンス, 東京, 1980, 120-132 頁.
- 6) 石原和之: Human Fibroblast Interferon (Hu IFN- β) による皮膚悪性腫瘍に対する臨床的研究. J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 18(1) 41-53, Feb, 1983.
- 7) 小林茂保: インターフェロンの性状および抗腫瘍作用, 第 1 回インターフェロン治療シンポジウム講演集, 2-3, 1986.
- 8) Trinchieri, G. and Santoli, D.: Antiviral activity induced by culturing lymphocytes with tumorderived orvirus-transformed cells. Enhancement of human natural killer cell activity by interferon and antagonistic inhibition of susceptibility of target cells to lysis. J. Exp. Med. 147, 1314-1333, 1978.
- 9) 大塚信一ほか: 脳腫瘍患者におけるインターフェロン療法と natural killer 活性. 癌と化学療法 10(1), 46-52, 1983.

A case of amelanotic malignant melanoma of the oral mucosa that temporarily responded to a continuous intraarterial infusion of Interferon- β

Jun Ohno, Shigeyuki Fujita*, Itaru Tohjo,
Akihiko Yamaguchi, Mitsuo Nishida and Tadahiko Iizuka

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Faculty of Medicine, Kyoto University
(Chief : Prof. Tadahiko Iizuka)

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

Abstract

Malignant melanoma of the mucous membranes is rare, and the prognosis is very poor. Treatment for this disease has not yet been established. We tried immunotherapeutic treatment for a case of amelanotic malignant melanoma, with interferon- β , and the tumor temporarily responded. The patient was a 70-year-old male with complaints of swelling, pain, and bleeding in the upper right gingiva, and swelling of the right submandibular region. On inspection, a soft irregular mass occupied the upper right gingiva, and also the right submandibular lymph node was enlarged, and metastasis was suspected. A biopsy of the upper gingiva led to a diagnosis of amelanotic malignant melanoma. After a local continuous intraarterial infusion of high-dose interferon- β (total 118 days $35,900 \times 10^4$ IU), the tumor in the oral region had disappeared, and the submandibular lymph node was reduced significantly.

Key words : amelanotic malignant melanoma, interferon- β , continuous intraarterial infusion

Requests for reprints to : Dr. Ohno J., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University 54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507, Japan