症 例

口腔内に症状を呈した上顎洞原発の 悪性黒色腫の1例

栗 田 浩 倉 科 憲 治 田 村 稔
峯 村 俊 一 田 中 廣 一 小 谷 朗

要旨：上顎洞に原発し、口腔内に症状を発現した悪性黒色腫の1例を報告した。病理組織学的に本症例は無色素性の悪性黒色腫であった。当科初診時には全身多臓器に転移をきたしており、臨床経過は不良であった。上顎洞原発の悪性黒色腫の発生頻度、臨床症状および予後不良の原因などについて考察した。

キーワード：悪性黒色腫，上顎洞，無色素性悪性黒色腫

緒 言

副鼻腔粘膜に発生する悪性黒色腫はまれで、顎口腔外科における報告はほとんどみられない。われわれは上顎洞に原発し、口腔内に症状を発現し、診断、治療に苦慮した悪性黒色腫の1例を経験したのでその概要を報告する。

症 例

患者：62歳，男性

初診：1991年5月31日

主訴：左頬部の腫脹

家族歴：特記すべき事項無し

既往歴：54歳時、クモ膜下出血のため、近医にて入院加療を受けていたが、当科初診時には後遺症等は認めなかった。約10年ほど前より、腰痛のため近くの整形外科およびペインクリニックに通院加療中。

現病歴：1991年4月頃より、左上顎小臼歯部に疼痛を覚え、近くの歯科医院にて④の抜歯を受けた。抜歯後左頬部の腫脹が持続し、同医にて消炎処置を受けたが、症状に変化なく、左頬部皮膚のしびれが出現してきたため、同医よりの紹介で、

当科初診となった。

現症

全身所見：身長152cm，体重52kg，体格は良好，栄養状態中等度。作業時に腰痛を訴えていたが、神経症状等は認めなかった。また、全身皮膚に特に異常所見はみられなかった。

口腔外所見：左頬部にび慢性・無痛性の腫脹がみられた（写真1）。表面皮膚は正常色を呈していたが、やや可動性が悪く、触診にて軽度の熱感・圧痛・知覚鈍麻がみられた。鼻症状および眼症状は認めず、所属リンパ節は触知しなかった。

口腔内所見：左上顎臼歯部歯槽部にび慢性の腫脹を認めた。表面粘膜は軽度発赤を呈するのみで、潰瘍形成等は認めなかった。④抜歯窩は不良肉芽に満たされ、頬側に肉芽状の腫瘤の形成がみられた（写真2）。上記腫脹部の粘膜の知覚鈍麻を認め、①から⑥の違和感を訴え、⑤は高度の動揺を呈し強度の打診痛が認められた。

画像所見：初診時のパノラマX線写真(写真3)で、左上顎洞は全体的にX線透過性が軽度減少し、上顎洞下壁および後壁の破壊がみられ、⑤⑥は浮遊状を呈していた。しかし、眼窩底の骨は良好に保たれていた。X線CT写真(写真4)では、

写真 1 初診時の顔貌

写真 2 初診時の口腔内

写真 3 初診時のパノラマX線写真

左上顎洞はほぼ均一なデンシティーの軟組織により満たされており、洞内の腫瘍は上顎洞の前壁、後壁および洞底を破壊し、周囲に浸潤している像がみられた。しかし、上顎洞の上壁および内側壁の破壊は比較的軽度で、眼窩内および鼻腔内への腫瘍の進展はほとんどみられなかった。造影 CT

写真 4 頭頸部の単純X線 CT 写真

写真 5 生検組織の病理組織像 (H・E 染色)
A: 高倍率 B: 低倍率

写真 6 生検組織の抗メラノーマ抗体による染色像

(Omnipaque-300) においては、腫瘍は均一に周囲筋組織よりやや強くエンハンスされた。

臨床診断: 左上顎洞悪性腫瘍

処置および経過: 初診日より当科入院となり、各種検査、治療を開始した。初診時、左上顎小臼歯部の腫瘍の一部、および上顎洞内腫瘍組織の生検を行った。生検時左上顎臼歯歯槽部の骨は破壊されており、上顎洞内は易出血性の脆弱な組織にみたまされていた。また生検後、組織採取部の出血

表 1 入院時臨床検査所見

血液			尿		
WBC	5800/mm ³	総蛋白	6.9g/dl	pH	6.0
RBC	454×10 ⁴ /mm ³	アルブミン	3.8g/dl	比重	1.025
Hb	13.8g/dl	尿素窒素	15mg/dl	蛋白	—
Ht	40.3%	クレアチニン	0.8mg/dl	糖	—
Plat	12.8×10 ⁴ /mm ³	総コレステロール	168mg/dl	潜血	—
		総ビリルビン	0.5mg/dl	ウロビリノーゲン	N+
PT	12.2秒	GOT	81U/l		
APTT	27.7秒	GPT	94U/l		
フィブリノーゲン	259mg/dl	ALP	415U/l		
		γ-GTP	201U/l		
		LDH	2273U/l		

が数日間持続した。

病理学的所見：腫瘍細胞は中型で類円形，好酸性の胞体を有し，核は濃染して偏在し，大型の核小体を有しており，強度の異型性を示していた（写真 5 A）。腫瘍細胞は，胞巣様に浸潤している像がみられた（写真 5 B）。核の分裂像は，高倍率 1 視野あたり 3 個程度みられた。H・E 染色では，メラニン色素顆粒は確認されなかった。以上の所見より悪性度の高い腫瘍が強く疑われたが確定診断には至らず，そこで腫瘍の性状を決定するために各種免疫染色を施行した。その結果，S-100蛋白（α，β）に対し陽性，ビメンチンに対し強陽性であった。また，抗メラノーマ抗体（エンゾバイオケム社，USA）では，腫瘍細胞の胞体内で強陽性であった（写真 6）。これらの所見より，無色素性の悪性黒色腫との病理組織診断が得られた。

当科入院時の臨床検査（表 1）にて，中等度の肝機能障害を認めたため，当院第 2 内科に対診し精査を行ったところ，肝臓は結節状に腫大しており，Omnipaque-300 を用いた腹部 X 線造影 CT 写真で，肝全体に多数の転移巣と思われるローデンスティーマリアを認めた。また，当科入院時より腰痛の増強を訴えたため，骨転移を疑い当院整形外科に対診を行ったところ，第 3 腰椎に圧迫骨折を認め，他に第 5 腰椎，両側腸骨に骨溶解像がみられ，同部への骨転移が疑われた。^{99m}Tc-methylene diphosphate によるシンチグラフィーを施行したところ，左頬部から頸部，左大腿骨頭，右寛骨臼，坐骨に異常集積を認めた。

かなりの進展例であり，肝臓および脊椎・骨盤への転移を認めたため，DTIC 100mg・5 日間，ACNU 100mg および VCR 1mg の 1 回投与を 1 クールとする多剤併用化学療法（DAV 療法）を開始した。また，腰痛が強度であったため，除痛の目的で，腰椎および腸骨に対して 20Gy の放射線外照射を行った。化学療法 1 クール終了後，肝機能を表す臨床検査値の改善を認めたが，その後まもなく全身状態が悪化し，高 Ca 血症，腎不全，DIC，肝不全を合併し，その後の積極的な治療は行えないまま，1991 年 9 月 17 日（当科入院後全経過約 3 か月半で）死の転帰をとった（図 1）。本症例は最終的に剖検は行われなかったが，各種画像診断など臨床的に把握できた範囲で，頸部のリンパ節，肝臓，肺，ほぼ全域にわたる椎骨，骨盤，第 8 肋骨など全身他臓器に転移と思われる所見を認めた。

考 察

悪性黒色腫は，母斑細胞（nevocyte）またはメラニン（形成）細胞（melanocyte）由来の悪性腫瘍で，早期に転移し易く予後不良の腫瘍のひとつである。本腫瘍は皮膚に好発するが，ときには粘膜，眼球，神経系などにも原発することがある。わが国では比較的まれな疾患であり，その頻度は死亡数についてみると全悪性新生物の約 0.14 % である¹⁾。これに対し，欧米人では全癌の約 1～2 % をしめている^{2,3)}。このように本腫瘍の発現状況には人種差がみられ，欧米人では皮膚の悪性黒色腫の頻度が高いため，このような発現頻度の差と

図1 臨床経過

なると考えられている^{4,5)}。わが国では全悪性黒色腫に占める粘膜悪性黒色腫の頻度が欧米に比して高くなっているが、粘膜悪性黒色腫の症例数や全悪性黒色腫中の粘膜悪性黒色腫の占める割合等から推測すると、粘膜の悪性黒色腫は皮膚のような人種差はみられないと考えられている⁶⁾。

今回報告した症例の原発部位としては、神経系または上顎洞粘膜が考えられるが、脊椎などの病巣は骨融解像が主体であり、明確な神経症状を欠き、また、全身皮膚に特に異常がみられなかったことから、左上顎洞に原発し、全身多臓器に転移した症例であると判断した。頭頸部の粘膜に発生する悪性黒色腫は、同部の全悪性腫瘍中の約2%を占めると言われ⁷⁾、また、鼻腔・副鼻腔悪性腫瘍に占める悪性黒色腫の割合も欧米、わが国ともほぼ1~3%であると報告されている^{8,9)}。鼻腔・副鼻腔の悪性黒色腫の部位別頻度をみると、鼻腔に発生するものは副鼻腔に発生するものの数倍の発生頻度があり、副鼻腔に発生するものは極くまれであると考えられる⁹⁾。悪性黒色腫はメラニン色素産生能を持った細胞からなる悪性腫瘍であり、メラニン(形成)細胞は神経外胚葉に起源し、発生段階に末梢に移動して上皮の基底細胞層に定着する。このため理論上メラニン(形成)細胞は皮膚以外の種々の部位にも存在しており、Zak & Lawson¹⁰⁾、芝田ら¹¹⁾は、鼻腔、副鼻腔粘膜にメラ

ニン(形成)細胞の存在を確認している。鼻腔・副鼻腔原発の悪性黒色腫は一般にこのメラニン(形成)細胞から生ずるものであると考えられている^{12,13)}。しかし、副鼻腔に発生する悪性黒色腫は他の口腔、鼻腔などの粘膜より発生頻度が少なく、その理由として、メラニン(形成)細胞の分布の違い、物理・化学的刺激の違いが挙げられているが、腫瘍発生の誘因がいまだはっきりしていない現在では不明な点が多い⁹⁾。

われわれが経験した症例は、明確な臨床症状を欠いたため病巣の発見が遅れた。これまでの副鼻腔原発例の報告によると、多くでは鼻腔へ腫瘍が進展し、鼻閉と再発性の鼻出血を主訴に来院することが多い^{9,14,15)}。皮膚や口腔粘膜と比べて鼻・副鼻腔の、悪性黒色腫ではメラニン色素による着色がみられないか、または臨床上明らかでないことが多いといわれている¹⁶⁾。まれではあるが、本症例のごとく、鼻腔には進展せず、下方に進展し口腔症状を発現した症例¹⁷⁾も報告されている。口腔にみられる初期症状としては、歯槽部の腫脹・違和感、歯牙の動揺などが報告されている¹⁷⁾。いずれにしても腫瘍が上顎洞に局限しているうちは無症状に経過しているようであり、早期発見は非常に困難となっている。

悪性黒色腫の病理組織像は多彩であり、また鼻腔・副鼻腔に発生したものは、症例によって、ま

た、部位によって腫瘍細胞の形・大きさ・配列などに著しい差異を示すと言われている⁹⁾。Holderaft & Gallagher⁸⁾ は、同腫瘍の組織像は種々のタイプの腫瘍と似ているので、正確な診断を下すのが遅れ、特に腫瘍が色素を欠いている場合では顕著であり、約半数の症例で確定診断までに1か月以上を要したと述べている。本症例も病理組織学的に amelanotic type であり確定診断に苦慮した。本腫瘍、特に amelanotic type の診断には、S-100 蛋白に対する染色が有効であるとの報告¹⁷⁾があり、今回の症例でも本染色に対し陽性を示した。また、抗メラノーマ抗体（エンゾバイオケム社、USA）に対し強陽性であり、本腫瘍の診断に有用であった。黒色腫に対しては各種のモノクローナル抗体が作成されており、診断治療への応用が報告されている¹⁸⁾。

現時点においては、悪性黒色腫の治療は、根本的な外科的切除が必須であり、手術と、化学療法、免疫療法の併用が行われている。本症例のように全身転移をきたした症例では、全身的な、免疫療法を含めた化学療法に頼らざるを得ない。現在有効な化学療法剤としては DTIC があり、その有効率は、単独投与で25%前後とされている¹⁹⁾。さらに有効率を高めるために DTIC を中心とした多剤併用療法（DAV 療法、PAV 療法）が考案され行われている²⁰⁾。本症例では DAV 療法を1クール施行し、臨床的およびX線 CT 検査で腫瘍の縮小傾向を認め、また、臨床検査値においても肝機能の改善を認めた（図1）。全身転移例にも本症例のように治療効果が認められており、試みる価値はあるものと考ええる。悪性黒色腫は従来放射線抵抗性と言われてきた。しかし近年、これに異議を唱える報告がなされ、欧米では大線量少数分割照射や組織内照射法の試みが多く行われ、良好な治療効果が報告された¹⁴⁾。悪性黒色腫の放射線感受性は多様であると言われ²¹⁾、悪性黒色腫を初めから放射線抵抗性と決めつけるのではなく、様々な分割照射法を工夫し放射線治療も積極的に試みてもよいと考えられるようになってきた²²⁾。

悪性黒色腫は、悪性腫瘍の中でも最も予後不良なもののひとつで、再発および転移をきたしやすい。そのなかでも、頭頸部の粘膜に発生したものは皮膚に発生したものと比べさらに予後不良であ

るといわれている^{5,6,9)}。その理由としては、頭頸部の粘膜は皮膚と比べ露出しておらず無症状に経過するため発見が遅れること、病理組織学的にも本腫瘍は種々の所見を示し他の腫瘍との鑑別診断も難しく確定診断が遅れること、機械的および感染性刺激を受けやすいこと、解剖学的に腫瘍の完全な切除が難しいこと、粘膜のものは皮膚と比べ悪性度の高い生物学的性状をしめすこと、また、その発生母地の違いにより予後が異なる可能性などが考えられる^{16,23)}。本症例においても、無症状に経過し当科初診時にはかなりの進展例にいたり、抜歯による刺激が腫瘍の増殖を早めた可能性もあり、また、病理組織学的に amelanotic type であり確定診断もやや遅れた。

今後は本疾患の早期発見に努めるとともに、有効な治療法の開発が待たれる。

結 語

上顎洞に原発し口腔内に症状を発現したきわめて稀な悪性黒色腫の1例を報告した。当科来院時には全身多臓器に転移をきたしており死の転帰をとった。これらのようなまれな疾患も考慮にいれ、疾患の早期発見につとめることが必要であると痛感した。

本報告の要旨は第46回日本口腔科学会総会（1992年4月17・18日、名古屋）において口演発表した。

文 献

- 1) 厚生省：人口動態統計（昭和52年）。1977.
- 2) Chaudhry, A.P., Hampel, A., et al.: Primary malignant melanoma of the oral cavity: A review of 105 cases. *Cancer* 11: 923, 1958.
- 3) del Regato, J.A. and Spjut, H.J.: Ackerman and del Regato's cancer. Mosby, St. Louis, 1977.
- 4) 大角 毅, 清寺 真: 本邦における悪性黒色腫の統計的観察. *皮膚臨床* 15: 26-31, 1973.
- 5) 石川 梧朗: 悪性黒色腫. 石川 梧朗; 口腔病理学Ⅱ, 2版, 永末書店, 京都, 1984, 676-679.
- 6) 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.
- 7) Moore, E.S. and Martin, H.: Melanoma of upper respiratory tract and oral cavity. *Cancer* 8: 1167-1176, 1955.
- 8) Holderaft, J. and Gallagher, J.C.: Malignant melanoma of the nasal and paranasal sinus mucosa. *Ann Otol* 78: 5-20, 1969.
- 9) 斉藤久樹, 朴沢二郎, 他: 鼻・副鼻腔悪性黒色腫の6例. *日耳鼻* 80: 1338-1351, 1977.

- 10) Zak, F.G. and Lawson, W.: The presence of melanocytes in the nasal cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 83 : 515, 1974.
- 11) 島田国益 : ヒト重層扁平上皮におけるメラノサイト分布に関する研究. *お茶の水医誌* 21 : 87-96, 1973.
- 12) Das Gupta, T.K., Brasfield, R.D., et al. : Primary melanomas in unusual site. *Surg Gynecol Obstet* 128 : 841, 1969.
- 13) Mesara, B.W. and Burton, W.D. : Primary malignant melanoma of the upper respiratory tract. *Cancer* 21 : 217, 1968.
- 14) Elidan, J., Sela, M., et al. : Metastatic maxillary sinus melanoma treated by local excision and brachytherapy. *J Otolaryngol* 18 : 293-297, 1989.
- 15) Clark, J.J. and Devany, J.A. : Malignant melanoma of the nasal cavity and maxillary sinus. *Ear Nose Throat J* 63 : 505-508, 1984.
- 16) Allen, A.C. and Spitz, S. : Malignant melanoma ; a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* 6 : 1-45, 1953.
- 17) Clark, D.B., Priddy, R.W., et al. : Primary malignant melanoma of the maxillary sinus : case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg* 47 : 754-759, 1989.
- 18) 影下登志郎, 石原和之 : 悪性黒色腫—診断と治療, 特にモノクローナル抗体の応用—. *癌と化学療法* 12 : 1744-1748, 1985.
- 19) DTIC 研究グループ : 悪性黒色腫に対する Dacarbazine (DTIC) の臨床的研究. *臨皮* 6 : 183-188, 1982.
- 20) 石原和之, 早坂健一 : 悪性黒色腫の化学療法. *最新医学* 36 : 1172-1176, 1981.
- 21) Rofstad, E.K. : Radiation biology of malignant melanoma. *Acta Radiol Oncol* 25 : 1-10, 1986.
- 22) 西村哲夫, 手島 威 : 頭頸部悪性黒色腫の放射線治療—特に大線量少数分割照射の役割—. *癌の臨床* 38 : 636-642, 1992.
- 23) Eckardt, A. : Primary malignant melanoma of the oral mucosa : report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 45 : 1065-1068, 1987.

A case of malignant melanoma with oral manifestations arising in the maxillary sinus

Hiroshi Kurita, Kenji Kurashina, Minoru Tamura, Toshikazu Minemura,
Ko-ichi Tanaka and Akira Kotani

Department of Dentistry and Oral Surgery, Shinshu University School of Medicine.
(Chief: Prof. Akira Kotani)

Abstract

A rare case of oral manifestation resulting from malignant melanoma arising in the maxillary sinus was reported. Histologically, the tumor was amelanotic. Clinically, the patient had multiple abdominal metastases upon his first visit and had a miserable clinical course. The incidence, symptoms and reasons for the poor prognosis of malignant melanoma in the maxillary sinus were discussed.

Key words : Malignant melanoma, Maxillary sinus, Amelanotic malignant melanoma