悪性黒色腫に対する PAV 療法

鈴木 正*¹ 江角 浩安*¹ 田嶋 公子*¹
池田 重雄*¹ 石原 和之*²

Summary

新しい多剤併用療法として悪性黒色腫患者 69 例に対し、PAV 療法を施行した。Stage I_b および stage II の症例において 5 年生存率は 67% であり、過去の手術単独群より優れた成績をおさめ、また従来より本症によく用いられている DAV 療法と比してほぼ同程度の成績を得た。Stage IV の転移巣に対する奏効率は 20 例中 PR 6 例で 30% であった。皮膚および皮下組織転移巣にとくに高い奏効率を得た。重篤な副作用も認められず、悪性黒色腫に対する有用な治療法の 1 つと考えている。

緒 言

従来より悪性黒色腫に対する化学療法としては、DTIC の単独療法、また、DTIC, ACNU あるいは nitrosourea, VCR の combination 療法が本邦および欧米で広く施行されてきている。その奏効率は報告により若干差はあるが、20~30%といわれている^{1)~3)}。われわれは、昭和53年1月に悪性黒色腫患者の多発性皮下転移巣に対して DAV 療法の無効だった症例に対し、PAV 療法を施行しその転移巣の消失をみた。以後、悪性黒色腫に対する化学療法の 1 つとして症例を重ね、悪性黒色腫 30 例うち stage IV 7 例中 PR 3 例 (42.9%) と高い奏効率を得ている⁴⁾。そこで、より多数の症例による

臨床的評価をするため、前回の解析以後に PAV 療法を施行した自験例および他施設の症例を調査し検討してみることにした。

対象ならびに方法

対象は、北海道大学形成外科、埼玉医科大学皮膚科、国立がんセンター皮膚科、金沢大学皮膚科にて PAV 療法を施行された症例である。投与された時期は、昭和53年1月から昭和60年3月であった。総症例数は69例で、性別は男36例、女33例。Stage 別では、I_b 19例、II 23例、III 4例、IV 20例。発生部位は、足底が28例、下肢13例、頭頸部9例の順に多かった。組織病型では、NM 31例と ALM 24例で全体の75%を占めている (表1)。

PAV 療法は、原則として PEP 5 mg を朝夕の 2 回に分け (i.m.)、5 日間連日、ACNU 50 mg あるいは 100 mg と VCR 1 mg, (i.v.)、第1日目という投与方法をとった (表2)。

Stage I から III までの手術可能症例に対しては、原則として術前に 1 クール、術後 2~3 ク

*1 Tadashi SUZUKI, Hiroyasu ESUMI, Kimiko TAGIMA Shigeo IKEDA: 埼玉医科大学皮膚科学教室

*2 Kazuyuki ISHIHARA: 国立がんセンター皮膚科

ール追加した。Stage IV の症例に対しては、5～7クール施行した。

成績

初診時に他医で治療を受け、すでに他臓器転移を有し来院した症例および、入院加療中あるいは経過観察中に他臓器転移が発見された症例で、効果判定可能な病巣を有する stage IV の 20 症例でみると、小山・斉藤斑の効果判定基準に従えば、CR 0 例、PR 6 例、NC 14 例で、奏効率は、30.0%となる(表 3)。

転移病巣としては、リンパ節転移が9例とも

表 1. Patient characteristics

primary site			
sole	28	(38.4%)	
subungual	4	(5.5%)	
leg	13	(17.8%)	
arm	8	(10.9%)	
trunk	7	(9.6%)	
head and neck	9	(12.3%)	
others	4	(5.5%)	
histological type			
NM	31	(42.5%)	
SSM	10	(13.7%)	
ALM	24	(32.8%)	
others	4	(5.5%)	
unknown	4	(5.5%)	
sex			age
male	36		range 15—77
female	33		median 53.1
stage	I _a	3	(4.3%)
	I _b	19	(27.4%)
	II	23	(33.3%)
	III	4	(5.8%)
	IV	20	(29.0%)

つとも多く皮膚、皮下組織がおのおの8例、骨、肺が6例ずつ認められた。その転移巣別の効果を上記の効果判定基準にあてはめてみると、皮膚に対してはCR 8例中1例、PR 8例中3例、皮下組織に対してはCR 8例中2例、PR 8例中3例、リンパ節ではPR 9例中2例、骨、肺ではPR がそれぞれ6例中1例に認められた。脳はPR が3例中1例であった。Soft tissue（筋組織転移と思われる）および肝、腸管転移に対しては、有効例は認められなかった（表3）。

また、明らかに肝転移が認められた症例において、GOT, GPT, ALP, LDH が高値であった1症例に対して、PAV 療法を施行するごとに異常検査値が改善する傾向を認めた。他の1例では、GOT および GPT 上昇のみが認められたが、PAV 療法によりそれぞれ異常値が正常値まで改善した。しかし、上記2例は肝シンチ、CT スキャン上では改善傾向は認められなかった。

骨転移が認められた2例においては、骨転移巣に一致して局所疼痛が認められていたが、PAV療法を施行することにより疼痛の軽減に有効であった。しかし、骨シンチ上での改善は認められなかった。

脳転移が認められ、PR を示した 1 例は、以前に肺転移に対し PAV 療法を試み、転移巣の縮小を認めた症例で、その後意識障害、髄膜刺激症状および右片麻痺が出現し、CT スキャンにて左大脳基底核に転移が認められた (図 1)。PAV 療法後には CT 上でも脳転移の縮小を認め、また、意識の正常化、麻痺や髄膜刺激症状

表 2. Triple drug combination chemotherapy for malignant melanoma

	day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Peplomycin	2.5 mg × 2 i.m.		↓	↓	↓	↓	↓	↓				
ACNU	50—100 mg i.v.		↓	↓	↓	↓	↓	↓				
VCR	1 mg i.v.		↓									
repeat every 2—3 weeks		total 3—4 courses										

表 3. Clinical response of stage IV malignant melanoma (20 cases)

	number of patients	clinical response			response rate (%)
		CR	PR	NC	
stage IV	20	0	6	14	30.0
metastatic site	response				
	CR	PR	MR	NC	
skin	1	3	0	4	
subcutis	2	3	1	2	
soft tissue	0	0	1	0	
lymph node	0	2	2	5	
bone	0	1	1	4	
lung	0	1	0	5	
liver	0	0	0	2	
intestine	0	0	0	2	
brain	0	1	0	2	
sex	age				
male	12	range 28~68			
female	8	median 56

図 1. 左大脳基底核部の転移巣

も消失した⁵⁾ (図 2)。

次に手術療法を行った stage I ~ III までの 46 例に対して adjuvant therapy として PAV 療法を施行し、生存期間を検索した。

表 4. Toxicity of PAV combination therapy

	incidence (%)	
1. anorexia	16	23.2
2. fever ($38^{\circ}<$)	17	24.6
3. alopecia	10	14.5
4. general fatigue	21	30.4
5. nausea & vomiting	31	44.9
6. pigmentation of finger & palm	0	0
7. eruption		
scratch dermatitis	1	1.4
exsudative erythema	0	0
8. edema of finger	0	0
9. peripheral nerve symptom	1	1.4
10. deformity of nail	0	0
11. hyperkeratosis of pressure area	0	0
12. shock	0	0
13. pulmonary toxicity ($PO_2 \downarrow$)	3	4.3
14. hematological toxicity		
RBC ($<2.5 \times 10^6$)	2	2.9
WBC (<3000)	3	4.3
Hb (<10.0)	2	2.9
Plat. ($<3 \times 10^4$)	1	1.4

図 2. 転移巣の縮小が認められる。

Stage Ia の 3 例は、4 年生存率で 100%，Stage Ib は 5 年生存率で 95%，stage II は 52% であった。Stage III，IV はいずれも 2 年生存

Survival in 69 Malignant Melanoma Patients at
Different Stages Treated with PAV (PEPLOMYCIN, ACNU, VCR)

図 3.

図 4.

眼球後部への転移のための眼球突出
および左眼窩植皮片底部の転移巣

率と3年生存率で0となっている(図3)。

副作用

PAV療法施行中に発現した副作用を表4に示した。悪心・嘔吐, 食思不振, 全身倦怠, 38°C以上の発熱, 脱毛などの副作用の他に, 骨髄抑制が数例認められたが, いずれもクルルの途中で, 化学療法を中止せざるをえなかった症例は

認められなかった。

また, PEPの副作用のなかでもっとも注意しなければならない肺線維症は1例も認められなかったが, PaO_2 の減少は3例に認められた(表4)。

図 5.
PAV 療法施行後、眼球突出はやや
軽快、植皮片部転移巣もやや縮小

図 6. 再発した足底部悪性黒色腫

図 7. PAV 療法 4 クール施行後、再発巣の著明
な縮小

考 察

最近、悪性黒色腫もごく早期のものであれば、腫瘍より 2～3 cm ほど離して切除すればよい予後を得られることが知られてきている。しかし、依然として進行期のものでは、手術療法に adjuvant therapy として化学療法ならびに免疫療法を施行しても、その予後は依然として不良である。

欧米では、悪性黒色腫に対する化学療法として DTIC 単独あるいは DTIC を中心とした BCNU(Carnustine), HU(Hydra), VCR(vincristine) を併用した多剤併用療法が広く使用されている^{1)~3)}。

Bellet らは、進行期悪性黒色腫患者、1,181 例に対し DTIC を単独投与し、23.4%の有効率を得、また、68例に対し DTIC, BCNU, VCR, HU を投与して、39.7%の有効率を得ている¹⁾。

本邦においては、石原らによると悪性黒色腫患者26例に DTIC の単独で 23.1% の有効率を

得、DTIC, ACNU, VCR の併用療法で34例に対し29.4%の有効率を得ている²⁾。

また、DTIC 研究グループの報告によれば、40例に対し DAV 療法で有効率 37.5% の高成績を得ている³⁾。

われわれは、DAV 療法が無効であった皮下転移巣を有する症例に対し PAV 療法が著効を示した症例を含め、20例の効果判定可能な病巣を有する症例に対し 6 例 (20%) の有効率を得た。

PAV 療法の臓器別の効果をみると、皮膚および皮下組織に50%の有効率をみ、脳に33%、リンパ節には22%、肺と骨にはおのおの16%の有効率を示した。

一方、DAV 療法は、肺に 26.5%、リンパ節 23.5%、皮膚は8.8%、脳は5.8%の有効率を得ている。

PAV 療法は、皮膚および皮下組織、脳、リンパ節などにとくに感受性を有し、一方 DAV 療法では、肺、リンパ節に有効であるという具合に若干臓器感受性に差があるように思われ

た。今後、stage IV の悪性黒色腫患者の転移臓器により、化学療法を選択して投与していくことも必要と考えられる。

PAV 療法の副作用としてもっとも問題となるのは、肺線維症であるが、今回の症例69例中に肺線維症を生じたものは1例も認められなかった。しかし、 PaO_2 の低下は、3例に認められた。肺線維症の早期発見をするために Peplomycin 投与中は少なくとも2週間隔で動脈血のガス分折と胸部X線を施行するようにつとめている。

ま と め

PAV 療法は、自他覚的に比較的副作用が少なく、DAV 療法とやや異なった臓器感受性を示した。また、adjuvant therapy として、stage I・II の症例に対して DAV 療法とほぼ同程度

の成績を得ている。以上より PAV 療法は悪性黒色腫に対する 有用な 治療法 の 1 つ と思われた。

文 献

- 1) Bellet, R.E., et al.: Chemotherapy of malignant melanoma, *Cancer Chemotherapy*, 3: 225-237, 1978.
- 2) 石原和之, 他: メラノーマの集学的治療. 癌の臨床, 31(9): 1073-1078, 1985.
- 3) DTIC 研究グループ: 悪性黒色腫に対する Dacar hazine (DTIC) の臨床的研究. 臨床皮膚科, 36: 183-188, 1982.
- 4) 池田重雄, 他: 黒色腫に対する新しい多剤併用療法. —PAV (peplomycin, ACNU, VCR) 療法, 癌と化学療法, 10(10): 2198-2204, 1983.
- 5) 池田重雄, 他: 癌の集学的治療の現況, メラノーマ (討論) 癌の臨床, 31: 1079-1087, 1985.
- 6) 高田 実, 他: Stage IV 悪性黒色腫の2例: Pepleomycin 投与例, 46(1): 322-325, 1984.