悪性黒色腫

術後3年10ヵ月で死亡した悪性黒色腫

勝野 正子^{*1} 宮本 秀明^{*2} 堀内 義仁^{*3}
内山 光明^{*4} 長谷 哲男^{*5}

Summary

We report a patient with malignant melanoma (pT₃aN₀M₀, Stage II) who died 3 years and 10 months after initial therapy. A 54-year-old Japanese man visited our clinic complaining of a rapidly growing 28 × 22-mm black tumor on the back. The patient was diagnosed as having malignant melanoma on the basis of clinical and pathological findings, and therefore wide resection and 2 courses of DAV (DTIC, ACNU and VCR) plus IFN- β combination chemotherapy were carried out. Because left axillary lymph node metastases were found 8 months after initial therapy, left axillary lymph node dissection was carried out and 3 courses of CDV (CDDP 125mg, DTIC 800mg and VDS 3mg) therapy were added. Eventually the patient died 3 years and 10 months after initial therapy due to multiple metastases to the liver and skin. Autopsy was not performed.

Key words : Malignant melanoma, DAV-IFN β therapy (DTIC, ACNU and VCR plus IFN- β combination chemotherapy)

はじめに

我々は、組織学的に特異な所見を呈し、比較的早期に死亡した悪性黒色腫、Stage II の1例を経験したのでここに報告する。

症 例

症 例：54歳，男性

主 訴：背部の黒色素斑を伴う腫瘤

初 診：1992年9月21日

家族歴：特記事項なし。

既往歴：19歳と46歳，蓄膿症の手術

現病歴：20数年前から背部に黒い色素斑があり，初診の1ヵ月前からその一部が徐々に隆起してきた。また1年前から同部位に軽度の癢痒感があった。

現 症：背部に，中心部が黒色調で周囲が淡褐色調の境界不明瞭な色素斑があり，それに隣接して正常皮膚色から褐色，暗褐色調を呈する数個の小結節よりなる比較的境界明瞭な20mm

*1 Masako KATSUNO：平塚共済病院皮膚科

*2 Hideaki MIYAMOTO：神奈川県立がんセンター皮膚科

*3 Yoshihito HORIUCHI：国立病院東京災害医療センター皮膚科

*4 Mitsuaki UCHIYAMA：横浜市

*5 Tetsuo NAGATANI：横浜市立大学皮膚科学教室

図 1. 中心部が黒色調で周囲が淡褐色調の境界不明瞭な色素斑と、それに隣接する正常皮膚色から褐色あるいは暗褐色調の数個の小結節からなる比較的境界明瞭な 20mm 大の腫瘤。全体の大きさは 22 × 28mm

図 2. 背部原発巣

左側腫瘤部では腫瘍塊と表皮の間には clear zone があり、右側黒色色素斑部では真皮表皮境界部にメラニンを有する腫瘍細胞よりなる胞巣が多数認められた (H.E. 染色, × 2.5)

図 3. 図 2 の左側腫瘤部の強拡大像

主として epithelioid cell からなる腫瘍細胞の増殖が認められ、多核巨細胞も散見された (H.E. 染色, × 80)

図 4. 図 2 の右側黒色色素斑部の強拡大像

spindle cell よりなる胞巣と真皮乳頭層から網状層の浅層にかけての epithelioid cell や spindle cell よりなる密な細胞浸潤が認められた (H.E. 染色, × 80)

大の腫瘤が認められた。色素斑を含めた全体の大きさは 22 × 28mm であった (図 1)。悪性黒色腫などを考え、1992 年 10 月 13 日、辺縁から 5mm 離して excisional biopsy を施行した。

病理組織学的所見 (原発巣): 腫瘍の左側腫瘤部では腫瘍細胞と表皮との間には clear zone があり、右側黒色色素斑部では真皮表皮境界部にメラニンを有する細胞からなる小胞巣が多数認

められた (図 2)。左側腫瘤部の強拡大像では、主として epithelioid cell からなる腫瘍細胞の増殖が認められ、多核巨細胞も散見された (図 3)。右側黒色色素斑部の強拡大像では、表皮内に明るい胞体を持つ腫瘍細胞浸潤と、spindle cell よりなる胞巣が認められ、真皮乳頭層から網状層の浅層にかけては epithelioid cell や spindle cell よりなる密な細胞浸潤が認められ

た(図4)。一部の胞巣は癒合し、いわゆる bridging が認められた。

以上より悪性黒色腫、Bleslow の tumor thickness 2.0mm, Clark の level IV, pT₃aN₀M₀, stage II と診断した。

治療と経過: excisional biopsy の14日後に手術瘢痕の辺縁から5cm離れた所に切開線を入れ、筋膜直上で剥除し、全層植皮術にて再建した。術後は DAV・IFN- β 療法【DTIC 200mg/日、静注(連続5日間)+ACNU 100mg/日、静注(第1日のみ)+VCR 1mg/日、静注(第1日のみ)+IFN- β 300万IU/日、局注(連続10日間)】を1992年10月28日より2クール施行した。しかし、術後8ヵ月目の1993年6月16日に左腋窩に胡桃大のリンパ節腫脹が出現、当院外科にて左腋窩リンパ節郭清術を施行した。病理組織像では3/15に転移が認められた。術後の同年7月30日よりCDV療法【CDDP 125mg/日、静注(第1日のみ)+DTIC 200mg/日、静注(第2日より連続5日間)+VDS 3mg/日、静注(第2日のみ)】を3クール施行した。その後1ヵ月ごとにIFN- β 100万IU局注療法を施行した。しかし、1996年5月下旬、左前胸部、右腹部に径20mm大の皮下腫瘍が出現したため、摘出したところ、ともに悪性黒色腫の皮膚転移であった。

また、皮膚転移の出現と同時期に施行した腹部CT検査では多発性肝転移が認められた。腫瘍の進展のため、1996年8月30日死亡した。原発巣の切除からの経過は3年10ヵ月であった。

考 按

(1) リンパ節郭清について

近年、おもに欧米の prospective randomized study では予防的リンパ節郭清の有無は予後に関係しないとの報告が多く¹⁾²⁾、またWHO研究グループでも、郭清群と非郭清群(リンパ節転移を認めた時点で根治的リンパ節郭清を施行)とで、予後に有意差は認めなかったと報告して

いる³⁾⁴⁾。国内でも斎田⁵⁾によれば、悪性黒色腫 Stage II の治療は、原発巣の切除範囲は2~3cm, tumor thickness 3.0mm以上と、潰瘍化を伴う場合に予防的リンパ節郭清を施行するとしている。しかし、Balchら⁶⁾は、① tumor thickness 1~2mmの症例、②潰瘍を伴わない症例、③60歳以下で①、②のいずれかを満たす症例に限定すると、予後に有意差があり、予防的リンパ節郭清は有用であると報告している。

本症例では原発巣が背部のほぼ中央にあるため、リンパ節郭清は両腋窩、両鼠径の計4カ所行わなければならない、患者のQOL(Quality of life)は著しく低下するものと思われた。そのため、初回治療時には、いずれの部位のリンパ節郭清も施行しなかった。

(2) 化学療法について

斎田⁵⁾によれば、悪性黒色腫 Stage II では原発巣切除術後は、DAV・IFN- β 療法を3クール程度行うとしている。また山本⁷⁾も、Stage II の患者では術後のDAV・IFN- β 療法のクール数別(4クール以下と5クール以上)累積生存率に有意差はないと報告している。本症例ではDAV・IFN- β 療法を2クールしか施行できなかったが、このことが必ずしも生存期間の短縮につながったとは思えない。

(3) Stage の判定について

石原の統計では Stage II の5年生存率は93%である⁸⁾が、本症例では術後から死亡まで3年10ヵ月であった。

病理組織学的所見では、原発巣の左側には腫瘍塊があり表皮との間には連続性がなく、clear zone が認められた。この腫瘍塊を衛星病巣より増大してきたものと考えれば、pT₄bN₀M₀となり、Stage III 2と同等といえる。Stage III 2の5年生存率は51.0%¹⁾で Stage II の93%よりかなり低い。

(4) 組織型および腫瘍細胞の性状について

組織型では表在拡大型黒色腫(SSM)、結節型悪性黒色腫(NM)の双方が考えられた。しかし、SSMの特徴であるPagetoid cell と腫瘍細胞

図 5. 背部原発巣の HMB-45 染色
左側腫瘍部は陰性、右側黒色色素斑部は陽性

の全表皮性の浸潤が存在せず、また NM としては水平増殖が顕著であったため、組織型の判定は困難であった。

本症例は原発巣、転移巣ともに多核巨細胞が多数認められ、spindle cell と epithelioid cell とが混在しており、同じ組織像を示した。しかし、HMB-45 染色では原発巣の右側黒色色素斑部の腫瘍細胞は陽性であったが、左側腫瘍部の腫瘍細胞は陰性であった（図 5）。臨床的にも左側の腫瘍部は黒色調に乏しく、一部では正常皮膚色にみえ、amelanotic であった。リンパ節と皮膚の転移病巣でもリンパ節と左前胸部皮膚は melanotic で HMB-45 染色陽性であったが、右腹部皮膚転移巣は amelanotic で HMB-45 染色陰性であった。この現象は、1. 異なる clone である melanotic な腫瘍細胞と、amelanotic な腫瘍細胞が別々に転移していった、2.

melanotic な腫瘍細胞が、転移先で melanotic なまま、あるいは HMB-45 陰性な amelanotic な細胞に変わった、3. melanotic な腫瘍細胞がリンパ節に転移したあとに、原発巣の amelanotic な病巣が生じた、などが考えられた。

文 献

- 1) Veronesi, U., et al. : Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer*, 49 : 2420-2430, 1982.
- 2) Sim, F.H., et al. : A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. *Cancer*, 41 : 948-956, 1978.
- 3) Cascinelli, N., et al. : The role of clinical trials in assessing optimal treatment of cutaneous melanoma not extending beyond the regional nodes. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 22 : 123-133, 1996.
- 4) Cascinelli, N., et al. : Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk : a randomized trial. *Lancet*, 351 : 793-796, 1998.
- 5) 斎田俊明：悪性黒色腫の治療。癌と化学療法，24 : 10-15, 1998.
- 6) Balch, C.M., et al. : Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4mm thick melanoma for patients 60 years of age and younger. *Ann. Surg.*, 224 : 255-266, 1996.
- 7) 山本明史：フェロン・DAV 併用療法の基礎と臨床。 *Skin Cancer*, 11 : 358-366, 1996.
- 8) 石原和之：全国アンケート調査の集計と説明。 *Skin Cancer*, 9 : 52-68, 1994.