骨転移を伴った悪性黒色腫

骨転移部の疼痛に対して放射線療法が著効を呈した悪性黒色腫の1例

雄山 瑞栄^{*1} 山村 真弘^{*1} 清島真理子^{*1} 小林 英敏^{*2}

Effective control for the pain by bone metastases of malignant melanoma by radiation therapy

Zuiei OYAMA ^{*1}, Mahiro YAMAMURA ^{*1}, Mariko SEISHIMA ^{*1}, Hidetoshi KOBAYASHI ^{*2}

^{*1} Department of Dermatology, Ogaki Municipal Hospital

^{*2} Department of Radiology, Nagoya University School of Medicine

We report a case of malignant melanoma of a 44-year-old female. The patient developed a subcutaneous nodule on her scalp during the past 3 months. It was diagnosed as malignant melanoma by biopsy of the subcutaneous nodule, and she was treated with combination chemotherapy with dacarbazine (DTIC), ACNU, vincristine (VCR) and interferon (IFN) β after the operative excision of the nodule with a 3 cm margin around the lesion. After 3 years, lung metastasis was found and combination chemotherapy with DTIC, ACNU, cisplatin (CDDP) and tamoxifen (TAM) and a combination of IFN α and DTIC were performed, but they were not effective. Recently, metastases to the left coxa, right tibia and right femur occurred and the bone metastases caused intolerable pain which necessitated the administration of morphine sulfate. Radiotherapy (70Gy, 60Gy and 35Gy) was performed for these bone metastases, respectively. The pain disappeared, although the sizes of the lesions did not change. [*Skin Cancer (Japan)* 2001 ; 16 : 314-318]

Key words : Malignant melanoma, Bone metastasis, Radiation therapy

はじめに

悪性腫瘍患者では骨転移を伴う場合、その疼痛は患者のQOL (quality of life) に大きな影響を及ぼす。今回我々は、悪性黒色腫の骨転移によ

る疼痛に対して放射線療法が著効を呈した1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：44 歳，女性

主 訴：頭部の皮下腫瘍

初 診：1995 年 7 月 18 日

^{*1} 大垣市民病院皮膚科

^{*2} 名古屋大学放射線科

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1995年4月、右側頭部の小豆大の皮下結節に気づいた。同年7月に近医で切除したところ、病理組織所見より悪性黒色腫を疑われ当科を紹介された。

初診時現症：右側頭部の前医で切除術を行った手術創に血痂、出血を伴った直径10mmの小潰瘍を認めた（図1）。

治療および経過：入院後、病変部より3cm離して帽状腱膜直上まで拡大切除し、また右頸部リンパ節郭清術も同時に施行した。拡大切除した組織のH.E.染色像では、真皮から皮下脂肪層にかけて腫瘍細胞が散在し、さらに皮下には直径4mmの腫瘍細胞塊を認めた（図2）。腫瘍細胞塊はクロマチンに富む楕円形の核を持った紡錘形の腫瘍細胞で構成され、また分裂像も散見

された（図3）。これらの細胞はHMB-45染色陽性であった。なお、郭清したリンパ節に転移は認めなかった。これらの所見より本症例を悪性黒色腫（Stage III（ $T_4N_0M_0$ ））と確定診断した。術後、DAV-フェロン療法¹⁾（dacarbazine (DTIC) $140\text{mg}/\text{m}^2 \times 5\text{days}$, ACNU $60\text{mg}/\text{m}^2 \times 1\text{day}$, vincristine (VCR) $0.6\text{mg}/\text{m}^2 \times 1\text{day}$, interferon (IFN) β 300万単位 $\times 10\text{days}$ ）を5クール施行した。

術後2年9ヵ月経過した1998年5月に胸部CTで右下肺野に $15 \times 16\text{mm}$ の腫瘤影を1個認めた（図4）。経気管支肺生検の結果、悪性黒色

図1．初診時臨床像
右側頭部の小潰瘍

図2．H.E.染色弱拡大像
皮下に腫瘍細胞塊がみられる

図3．H.E.染色強拡大像（皮下の腫瘍細胞塊）
クロマチンに富む異型細胞と分裂像がみられる

図4．胸部CT像
右下肺野の腫瘤影は化学療法後も増大した

腫の肺転移と診断されたため、DAC-Tam療法²⁾ (DTIC 220mg/m² × 3days, ACNU 60mg/m² × 1day, cisplatin (CDDP) 25mg/m² × 3days, tamoxifen (TAM) 20mg/day 連日内服) を4クール施行した。しかし肺転移巣は拡大したため、1999年4月よりIFN α + DTIC療法³⁾ を2クール施行したが腫瘍はさらに増大した。また1999年6月には左胸部に常色母指頭大の皮下腫瘍が出現した。摘出した皮下腫瘍は半割したところ黒色調を呈しており、組織像でも悪性黒色腫の皮下転移と診断された (図5)。

これまでの化学療法が無効であり、また副作用としての骨髄抑制が強くみられたため以後は経過観察のみとしていたが、半年後の1999年12月に左下腹部に疼痛が出現し、腹部骨盤腔CTにて左寛骨に腫瘍の浸潤像を認めた (図6)。2000年1月より同部位に対し放射線療法を開始し、10MVX線70Gy (2Gy/回, 計35回) を照射した。しかし、CT上腫瘍は増大し疼痛も変わらなかったため、2000年2月より硫酸モルヒネ (MS コンチン®) 20mg/日の内服を開始し、徐々に増量した。それに伴い、本剤の副作用と考えられる吐気、頭痛、便秘を訴えるようになった。その後、右脛骨にも転移を認め (図7) 疼痛を生じたため、2000年7月より10MVX線60Gy (2Gy/回, 計30回) を照射したところ、照射開始してから2週間後には右脛骨の疼痛は

軽減し左下腹部の疼痛も軽快したため、硫酸モルヒネを中止することができた。しかし、さらに右大腿骨にも転移し (図7) 疼痛を生じたため硫酸モルヒネを再開したが、右大腿骨にも2000年11月に10MVX線30Gy (6Gy/回, 計5回) を照射したところ、再び疼痛は軽減し再度硫酸モルヒネを中止した。なお、右脛骨および右大腿骨においても治療の前後で画像上、骨浸潤像に変化はみられなかった。2001年7月現在も疼痛は非ステロイド系消炎鎮痛剤の坐薬のみでコントロールできている。

考 察

本症例では悪性黒色腫の骨転移巣に放射線療

図5. 左胸部に生じた皮下腫瘍
半割したところ黒色の摘出標本を呈した

図6. 骨盤腔CT像
左寛骨の腫瘍塊は放射線療法後もやや増大した

図7. 骨シンチグラフィ
右大腿骨と右脛骨に異常集積部位がみられる

法を行った。一般に癌の骨転移に対する放射線治療の適応と目的には①疼痛の存在に対する除痛，②四肢などの病的骨折の危険に対する再化骨化，③脊椎に転移した場合の脊椎圧迫に対する麻痺改善等の圧迫症状の緩和があげられる。このうち最も適応となる機会が多いのは，疼痛の存在である⁴⁾。

治療開始前にはその適応に対し，十分な評価が不可欠である。症状の責任病巣を明確にするためにMRIやCTが有効であり，これらは骨外への腫瘍浸潤を確認でき，照射野の設定においても必要である⁵⁾。また全身の検索には骨シンチグラフィが有用であり，無症状の病変を発見することも多い⁶⁾。

治療に用いられる放射線は直線加速器(linear accelerator)で発生するX線が主体であるが⁶⁾，肋骨転移の場合，肺への照射線量を考慮し電子線が使用されることもある^{4) 6)}。放射線線量は短期間に除痛効果を得るために1回線量を3Gy程度とし，30Gy/10回/2週が一般的である^{6)~8)}。Tongら⁸⁾は単発転移に対して20Gy/5回/1週および40.5Gy/15回/3週，多発転移に対して15Gy/5回/1週，20Gy/5回/1週，25Gy/5回/1週および30Gy/10回/2週の種々の治療スケジュールによる除痛効果を検討した結果，どのスケジュールでも同様の除痛効果が得られたとしている。一般には生命予後不良の患者には1~2週の短期間照射を選択すべきだが，比較的生命予後が良いと考えられる場合には分割数を多くして多めの総線量を照射する方が再悪化予防の意味でもよいとされる^{4) 6)}。

除痛効果は高く，80~90%で疼痛の消失もしくは軽減がみられる^{4)~7)}。除痛の得られる速度は様々であり，効果の発現する期間は2週間以内に患者の70%に，3か月以内に患者の90%に除痛効果がみられる⁴⁾。さらに，除痛の得られた患者の55~70%では，疼痛の再悪化はみられず，持続的な効果を示す⁴⁾。自験例では，左寛骨部に対する除痛効果は放射線治療を開始して

から1か月経過してもみられなかったため，硫酸モルヒネの内服を開始し継続的に使用した。その後，右脛骨に照射した頃硫酸モルヒネを中止することができたが，それより少し以前に左寛骨に対する除痛効果は現れていた可能性が高い。

骨転移の除痛効果は腫瘍の組織型と関係なく得られるとされており^{9) 10)}，茂松ら¹¹⁾も肺癌と乳癌という放射線感受性が異なると考えられる2つの疾患で，骨転移巣に対する放射線治療の除痛効果に差異はなかったと報告している。悪性黒色腫における放射線治療は現時点では皮膚転移に対して温熱併用療法や速中性子，熱中性子が適応となるが，原発巣に対しては著しい効果を期待できない¹²⁾。しかし，今回の骨転移の疼痛に対する放射線治療は著効を示し，原発巣に感受性があまりない腫瘍でありながら骨転移巣に対しては除痛効果を認めた。これは，放射線による骨転移の除痛効果は，転移部腫瘍の縮小によって得られるのではなく，何らかの生化学的機序が関与しているという説^{9) 13) 14)}を支持するものと考えられる。

このように根治目的ではないにしろ，骨転移を伴った癌患者に対する放射線療法の除痛効果は高く，患者のQOLの向上に及ぼす影響も大きい。また悪性黒色腫という放射線抵抗性であるとされている腫瘍に対しても除痛効果を示したことは，悪性腫瘍の末期医療における治療の選択肢の1つになりうると考えられる。

文 献

- 1) 山本明史：フェロン・DAV併用療法の基礎と臨床。Skin Cancer, 6: 170-173, 1991.
- 2) 山崎直也，山本明史，和田隆，他：Stage IV悪性黒色腫に対するDacarbazine, ACNU, Cisplatin, Tamoxifen併用化学療法。日本皮膚科学会雑誌，109: 2123-2128, 1999.
- 3) Tamm, I., Grimme, H., Brennscheidt, U., et al.: Dacarbazine and interferon alpha for stage IV malignant melanoma. Oncology. 54: 270-274, 1997.
- 4) 加賀美芳和：骨転移の治療とその痛みに対する効

- 果—放射線治療。がん看護, 3:174-176, 1998.
- 5) 鎌田正: がんの骨転移の放射線療法。整形・災害外科, 41, 1147-1153, 1996.
- 6) 古川雅彦, 宇木章喜, 井垣浩, 他: 放射線治療と pain control. The Bone, 10: 119-124, 1996.
- 7) 荻野尚, 柄川順: 癌骨転移の放射線療法。整形外科 MOOK, 63: 113-123, 1992.
- 8) Tong, D., Gillick, L., Hendrickson, F.R.: The palliation of symptomatic osseous metastases; Final result of the study by the radiation therapy oncology group. Cancer, 50: 893-899, 1982.
- 9) Price, p., Hoskin, P.J., Easton, D., et al.: Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. Radiother Oncol, 6: 247-255, 1986.
- 10) Hendrickson, F.R., Shehata, W.M., Kirchner, A.B.: Radiation therapy for osseous metastasis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1: 275-278, 1976.
- 11) 茂松直之, 伊東久夫, 戸矢和仁, 他: 有痛性骨転移に対する放射線治療の鎮痛効果。日本医学放射線学会雑誌, 55: 677-681, 1995.
- 12) 石原和之: 悪性黒色腫の診断と治療—放射線療法 (12). Biotherapy, 11: 117-121, 1997.
- 13) Hoskin, P.J., Price, P., Easton, D., et al.: A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. Radiother Oncol., 23: 74-78, 1992.
- 14) Bates, T.: A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys., 23: 217-221, 1992.