頭頸部悪性黒色腫に対する IFN の局所投与

Interferon の局所投与を行った頭頸部悪性黒色腫の 4 例

高崎 宗太* 宮尾源二郎*
海野 博之* 窪田 哲昭*

Summary

頭頸部悪性黒色腫 (MM) 4 症例に対して Interferon (IFN) の局所投与を行い、全症例に Complete Response (CR) を認めた。鼻腔症例は、DAV 療法、Linac 照射が奏功せず、IFN- α の局所投与のみで CR となった。鼻中隔症例、鼻前庭症例、鼻背症例に対しては、当初より IFN- β の局所投与のみを行い CR となった。

鼻中隔症例は、原発巣は制御されていたが、治療後 17 ヶ月後に頸部リンパ節転移を認めたため頸部郭清を行い現在経過良好である。

頭頸部領域における MM の治療上、広範囲全摘が不可能であっても、IFN の局所投与が部位的に確実にできるならば、IFN の位置付け役割は特記すべきものと思われた。

緒 言

悪性黒色腫 (以下、MM と略記) は早期にリンパ行性、血行性転移を来し¹⁾、化学療法や放射線療法にも抵抗性の難治の腫瘍である。

早期の Stage の MM に対し幅広くかつ深く腫瘍周囲健常組織を含め全摘することが、最も確実な治療法であるが、頭頸部領域においては広範囲全摘を施行することが、その部位的特性から不可能であったり、ためらう症例も少なくない。

我々の施設では頭頸部原発の MM 4 症例 (表 1) に対し Interferon (以下、IFN と略) の局所投与を行い、いずれも腫瘍の完全消滅を認めたので若干の考察を加え報告する。

対象症例と治療

症例 1 : 59 歳 女性

初 診 : 昭和 61 年 4 月 12 日

主 訴 : 鼻出血

現病歴 : 4 月 7 日他院にて鼻茸切除術をうけ病理組織検査にて MM と診断され当科を紹介される。

既往歴、家族歴 : 特記すべき事なし。

現 症 : 腫瘍は右固有鼻腔にあって、鼻中隔上部、鼻背裏面、鼻堤を中心に茎を有し、鼻腔の前上半分を充満していた (写真 1)。頸部リンパ節は触知しなかった。

治療と経過 : 図 1 に示したごとく、昭和 61 年 4 月 14 日入院時より同年 8 月までの約 4 ヶ月間は化学療法、放射線療法、IFN- α の局所投与の 3 者を併用して行った。化学療法は、約 4 ヶ月間に DAV 療法を 4 コース行った。各薬剤の総投与量はそれぞれ DTIC : 1900mg, ACNU :

* Sota TAKASAKI, Genjiro MIYAO, Hiroyuki UNNO, Tetsuaki KUBOTA : 昭和大学藤が丘病院耳鼻咽喉科

表 1.

	症例 1 : 59歳 ♀	症例 2 : 70歳 ♀	症例 3 : 62歳 ♂	症例 4 : 65才 ♂
(I)原発部位	鼻腔(鼻背裏面)	鼻 中 隔	鼻 前 庭	鼻 背
(II)Stage	I	I	I	I
(III)病 悩 期 間	2 年	1 ヲ月	6 ヲ月	2 ヲ月
(IV)手術療法	(-)	(-)	(-)	(-)
(V)化学療法	DAV therapy	(-)	(-)	(-)
(VI)放射線療法	40 Gy	(-)	(-)	(-)
(VII)免疫療法	IFN- α	IFN- β	IFN- β	IFN- β
(VIII)経過転帰	5 年 非再発生存	治療後17ヵ月後 頸部リンパ節転移 現在生在2年	3年9ヵ月 非再発生存	2年10ヵ月 非再発生存

写真 1. 症例 1 初診時, MM が鼻腔前上半分を充満している

Radiation

Linac 4Gy $\times$ 10 = 40Gy

OKT 4/8 0.7

0.6

.7

0.8

0.5

0.6

1986 4 5 6 7 8 9 10 11 12 1987 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 1988 1 2 3 4 5 6 7

admission

discharge

month

図 1. 症例 1 の臨床経過

400mg, VCR: 4 mgであった。総照射量は Linac: 40Gy, IFN- α の腫瘍内局所投与は、 300×10^4 IU/once/day を約50回行った。この結果入院当初鼻腔の前上半分を充満していた腫瘍は、全体的にはほとんど縮小しなかったが、IFN- α の腫瘍内局所投与部位に一致した僅かな壊死性の脱落が認められた。IFN- α の局所投与は、 40×10^4 IU/once/day より開始し、いわゆる interferon fever の出現状態を観察しながら、投与量が 300×10^4 IU/once/day となるまで連日漸増し、以後可能な限り連日投与した。以上の治療内容と腫瘍の縮小状態を再検討の上、昭和61年8月以降は IFN- α の局所投与による単独治療を行った。昭和61年10月までに IFN- α の腫瘍内局所投与 300×10^4 IU/once/day を約100回行ったところ、IFN- α の局所投与部位に一致した腫瘍の著明な壊死脱落が認められた。この結果腫瘍の発生部位としての鼻背裏面、鼻堤、鼻中隔上部に及ぶ腫瘍の茎部が明らかとなった(写真2)。以後 IFN- α の局所投与に際しては、腫瘍内局所投与は別として腫瘍周囲健康粘膜への投与の場合、疼痛軽減対策として粘膜面への4%リドカイン+5000×アドレナリン液の塗布を行った。IFN- α : 300×10^4 IU/once/day を腫瘍および腫瘍周囲健康粘膜へ合計203回、総投与量 60900×10^4 IU を根気強く局所投与したところ腫瘍は僅かずつではあるが、結果的には著明に縮小し、昭和62年5月13日の退院時には鼻背裏面の粘膜に淡褐色半米粒大の隆起していない色素斑として存在するのみとなった(写真3)。以後外来にて2回/week, IFN- α : 300×10^4 IU/once の局所投与を継続したところ、昭和62年10月19日上記色素斑は完全消褪し、CRと判定した(写真4)。

CRに至るまでに要した期間は、治療開始時より約18ヵ月、IFN- α の総投与回数は249回、総投与量は 74700×10^4 IU であった。IFN- α の腫瘍周囲健康粘膜への局所投与に随伴してみられた変化としては同部の僅かな発赤、びらんと痂皮の付着のみであった。平成3年4月現在全経

過約5年であるが再発、転移の徴候を認めない。

症例2: 70歳 女性

治療と経過: 腫瘍は左鼻中隔後端より鼻底部にかけて、隆起性病変として存在していた。

外来にて腫瘍周囲健康粘膜に対して、2回/week, IFN- β : 300×10^4 IU/once の局所投与を継続したところ、腫瘍は完全消褪した。

CRまでに要した期間は約3ヵ月半、IFN- β の総投与回数63回、総投与量 18200×10^4 IU であった。本症例は、原発巣には再発を認めなかったが、治療後17ヵ月後に左顎下および上皮深層リンパ節に転移を認めたため、左頸部郭清術を施行し、現在経過良好である。

症例3: 62歳 男性

初診: 昭和62年7月14日

主訴: 鼻前庭腫瘍

現病歴: 昭和62年1月頃より鼻前庭に腫瘍が出現し出血を繰り返し増大するため当科を受診した。

既往歴、家族歴: 特記すべき事無し。

現症: 右外鼻孔に 10×8 mm 大、光沢を有し痂皮を付けた発赤を伴う淡黒色の隆起性病変が存在した(写真5)。頸部リンパ節は触知しなかった。

治療と経過: 黒色腫瘍の増大と出血という臨床経過並びに局所の視診からMMと診断し IFN- β 局所投与による単独治療を行った。IFN- β の局所投与は 40×10^4 IU/once/day より開始し、症例1と同様に 300×10^4 IU/once/day まで漸増し、以後可能な限り連日投与した。

局所投与に伴う疼痛に対しては、IFN- β を1%塩酸プロカイン1mlに溶解することにより制御した。また局所投与は、腫瘍周囲全周にわたって薬剤が及ぶように数ヵ所に行った。

入院後約4ヵ月半、IFN- β の総投与回数115回、総投与量 33800×10^4 IU にてCRとなった(写真6)。平成3年4月現在全経過約3年9ヵ月であるが再発転移の徴候を認めない。

症例4: 65歳 男性

治療と経過: 鼻背部に存在する 5×5 mm

写真 2.

症例 1 の IFN- α 30000×10^4
IU 投与時。腫瘍の著明な壊死
脱落を認めている

写真 3.

症例 1 の IFN- α 60900×10^4
IU 投与時。鼻背裏面に色素斑
を残すのみとなっている

写真 4.

症例 1 IFN- α 74700×10^4 IU
投与にて完全消褪となる

写真 5.
症例 3 の初診時

写真 6.
症例 3 IFN- β 33800 $\times$ 10⁴IU
投与にて完全消褪となる

の MM に対して IFN- β の局所投与を行い投与回数55回、総投与量15800 $\times$ 10⁴IU にて CR となった。

平成 3 年 4 月現在経過約 2 年10ヵ月であるが再発転移の徴候を認めない。

考 案

MM の治療の基本は、頭頸部扁平上皮癌と異なり、化学療法の進歩した現在でも手術が第一義である。すなわち、原発巣の広範囲切除と所属リンパ節の郭清が原則となる。しかしながら、症例 1, 2 の様な、鼻副鼻腔に原発した MM に

対してはその解剖学的構造の特殊性から three dimensional wide resection は困難な場合が多いのも事実である。Conley²⁾らは、鼻腔原発例の切除について、患側鼻腔については口蓋から篩板までの骨・粘膜すべてを切除し、更に全副鼻腔の根本手術を併施すべきと述べている。化学療法については、DAV 療法等の多剤併用療法が行われるが、いずれも末梢静脈投与では十分な効果は期待しにくい。

このような頭頸部領域の MM の治療の現況において手術療法以外の補助療法に望みをかけざるを得ない場合がしばしばであり、我々は、IFN の投与を行った。症例 1 では、IFN- α の局

所投与以外に化学療法、放射線療法の3者併用療法を行った。しかしながら、化学療法、放射線照射では目立った腫瘍の縮小は認められず、また腫瘍の存在部位から広範囲全摘は不可能と判断し以後はIFN- α の局所投与のみでCRに至った。症例2に関しても腫瘍の存在部位から手術療法は不可能であり、当初からIFN- β の局所投与のみを行ったところ、著しい腫瘍縮小効果を認めたため局所投与を継続しCRとなった。本症例は、17ヵ月後に頸部リンパ節に転移を認めたが原発巣に再発を認めなかったため、根治的頸部郭清のみを行い現在に至っている。頸部郭清については、所属リンパ節が黒色腫に対して免疫学的な抵抗力を有している可能性もあり、一律に予防的郭清を行うことは問題があると考えられている³⁾。またIFNを原発巣に投与することによる転移抑制効果も期待されており⁴⁾、我々は予防的郭清は行っていない。症例3, 4はいずれも皮膚原発で、術後の顔面醜形の点から広範切除がためらわれたため、IFN- β の局所投与を行いCRとなった。IFNの作用機序については全てが解明されていないが、根気よい長期間にわたる大量局所投与が予想外の好結果をもたらしたものと考えている。IFNの局所投与が部位的に確実に行えるならば広範囲全摘の難しい症例では無理な縮小手術を試みる事なく、IFNの局所投与は有効な治療法として位置

づけられてよいものと思われた。

結 語

1) 頭頸部粘膜および皮膚原発MM 4症例に対し、IFNの局所投与を行い全症例にCRを得たので報告した。

2) 症例1の鼻腔例については、当初DAV療法、Linac照射、IFN- α の局所投与の3者併用療法を行ったが、DAV療法、Linac照射による効果は認められず、IFN- α 局所投与のみを根気よく起こった結果、CRとなった。

3) 症例2の鼻中隔症例、症例3の鼻前庭症例、症例4の鼻背症例については、IFN- β の局所投与による単独治療によってCRを得た。

4) 頭頸部の解剖学的特殊性から、広範囲全摘をためらう症例の治療上、IFNの位置づけ役割は特記すべきものと考えられた。

文 献

- 1) 小林健, 武宮三三, 他: 頭頸部粘膜原発悪性黒色腫の臨床統計的観察. 癌の臨床, 32: 1511-1518, 1986.
- 2) Conley, J., Pack, G.T.: Melanoma of the mucous membranes of the head and neck. Acta. Otolaryngol., 99: 315-319, 1974.
- 3) 木田亮紀, 青柳充雄, 他: 鼻腔悪性黒色腫の8例. 耳鼻, 34: 517-522, 1988.
- 4) 森俊二: フェロンの臨床—悪性黒色腫—. Medical Pharmacy, 19: 41-45, 1985.