

特殊な経過をたどった高齢者鼻腔悪性黒色腫 2 症例

京都第二赤十字病院 耳鼻咽喉科・気管食道外科

橋本 慶子 牛嶋 千久 上田 雅代

内田 真哉 出島 健司

要旨：頭頸部領域に発生する悪性黒色腫はまれであるが、その中では鼻副鼻腔領域に最も多いとされている。本腫瘍は悪性度が高く、局所再発や遠隔転移により予後不良であることが知られている。しかし悪性黒色腫の中にはまれに長期生存する例が報告されており、今回我々も局所のみでの再発で複数回の手術にて比較的長期間経過を見ることができたまれな 2 症例を経験したので報告する。

症例 1 は 88 歳女性、平成 16 年の初回手術以降鼻腔内に再発を繰り返したが、いずれも局所麻酔の姑息的手術を計 4 回繰り返し、94 歳まで生存した。症例 2 は 78 歳男性、平成 20 年に鼻入口部悪性黒色腫と診断したが、治療を拒否、平成 22 年に約 5 cm と巨大化した悪性黒色腫に対して、姑息的摘出を 2 回行った。現在、頸部リンパ節転移を認めるが局所制御は良好である。

鼻腔悪性黒色腫の治療は、完全摘出が原則であるが、年齢や合併症などを考慮し姑息的な摘出にとどまる症例もある。この高齢の 2 症例は、比較的良好な QOL を保つことができ、今回の我々の治療経過が高齢者鼻腔悪性黒色腫の治療の一選択肢として、有用である可能性を示唆したものと考案した。

Key words：悪性黒色腫，高齢者，姑息的治療

はじめに

悪性黒色腫は皮膚や粘膜に存在するメラノサイトを発生母地とする腫瘍であるが、頭頸部領域に原発することは比較的まれである。頭頸部皮膚粘膜の中では鼻副鼻腔に発生することが最も多いが、解剖学的に十分な安全域をつけて切除することは容易ではなく、術後に機能障害をきたすことも多い。今回反復して姑息的手術加療することにより、比較的長期にわたり経過を見ることができた高齢者鼻腔悪性黒色腫の 2 例を経験したため、若干の文献的考察を加え報告する。

症例 1 88 歳女性

平成 16 年 10 月、反復する鼻出血を主訴に近医を受診し、鼻腔腫瘍を指摘された。生検の結果右鼻腔悪性黒色腫と診断され、当科に紹介受診となった。当科初診時、右鼻腔に充満する黒色の腫瘍を認めた (Fig. 1-A)。画像検査では、CT にて右鼻腔から篩骨洞に充満する腫瘍陰影を認め、右眼窩内側壁の骨欠損も伴っていた。MRI では、T1 強調画像で高信号、T2 強調画像ではやや低信号

を呈する腫瘍陰影を認めたが、明らかな眼窩内や頭蓋内への進展は認めなかった (Fig. 1-B, C)。その他明らかな頸部リンパ節転移および遠隔転移を疑う所見を認めず、悪性黒色腫 T4 a N0 M0 stage IV A と診断した。治療は家族の希望も踏まえ、拡大手術は施行しないこととした。まず IFN β の局注を施行し、その後手術を施行した。出血量を抑えるため、右外頸動脈結紮術を施行後、右内視鏡下鼻内手術 (Endoscopic Sinus Surgery (以下、ESS と略)) を施行した。マイクロデブリッダーにて腫瘍を削除したところ、鼻腔粘膜に多中心性に黒色病変を認めた。基部は鼻腔天蓋に認め、可及的にマイクロデブリッダーにて切除し、姑息的減量手術とした (Fig. 1-D, E)。病理組織診断にて褐色色素を含む豊富な細胞質と大小不同の目立つ大型核を有しており、悪性黒色腫と確定診断された。その後 2 年は特に症状なく経過していたが、腫瘍が再び増大し、鼻閉・鼻出血の症状が出現してきたため、平成 19 年 5 月に局所麻酔下 ESS を施行し、再度姑息的減量手術を行った。鼻内は同様の所見であった。その後も鼻閉、鼻出血の症状が出現するたびに平成 21 年 2 月、平成

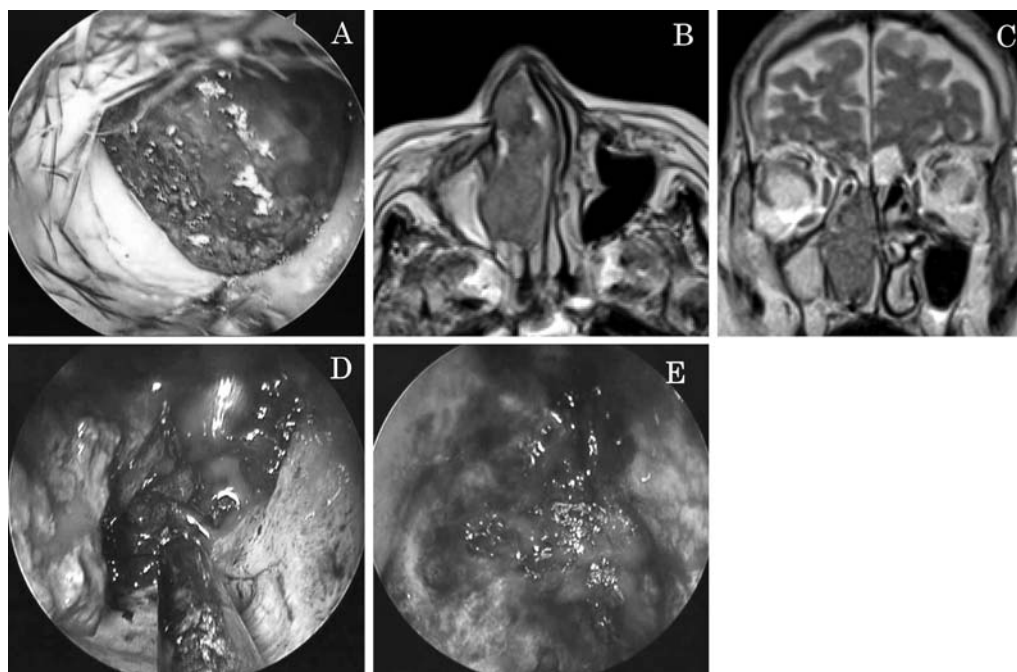


Fig. 1 症例 1

A：初診時右鼻腔所見 黒色腫瘍が充満している B, C：MRIT2 強調画像 右鼻腔内に限局する腫瘍状陰影を認める。D：初回手術時右鼻腔内所見：マイクロデブリッダーにて削除 E：初回手術時天蓋方向所見：多中心性に黒色病変を認める。

21 年 7 月，平成 22 年 1 月と局所麻酔下 ESS を計 4 回施行した。最後に施行した手術の術前検査でも，MRI にて腫瘍の周囲組織への浸潤傾向は認めなかった。最終的に 94 歳で老衰にて死亡した。途中手術等の治療による QOL の低下は認めなかった。

症例 2 78 歳男性

平成 20 年 7 月，左鼻腔腫瘍を主訴に近医耳鼻科受診，精査加療目的に当科に紹介となった。左鼻前庭に 1 cm 程度の腫瘍を認め，生検にて悪性黒色腫と診断した。脳梗塞，高血圧，糖尿病，心房細動，大動脈弁置換後，腎機能障害，認知症など多くの合併症があり，抗凝固剤の中止も困難であった。初診時は腫瘍のサイズも比較的小さく，局所麻酔下手術を勧めたが，拒否され，約 2 年放置された。次第に腫瘍が増大し，出血するようになったため，平成 21 年 9 月に当科再診となった。腫瘍は約 5 cm 程度に増大し，鼻腔より突出，易出血性であった。画像所見上，鼻前庭に腫瘍性病変を認め，鼻中隔軟骨の融解も伴っていたが，その他の組織への浸潤，転移は認めなかった。全身状態，部位から，粒子線治療を勧めたが拒否さ

れ，治療法を再検討し，平成 22 年 6 月，全身麻酔下にて左外頸動脈結紮術後，左鼻腔腫瘍切除術を施行した。腫瘍は左鼻前庭部の粘膜に基部を有し電気メスやバイポーラーを使用し切除し，姑息的減量手術とした。局所より深部の鼻腔内は正常の所見であった。病理組織診断にて腫瘍細胞の胞体に褐色色素を有し，免疫組織染色でも S-100, HMB45 にいずれも陽性であり，悪性黒色腫と診断された。約 1 年後の平成 23 年 5 月に局所再発を認めたが，サイズも小さかったため局所麻酔下姑息的切除を施行し，その後は局所再発を認めていない。途中顎下部リンパ節への転移を認めたが，全身状態が悪く，手術加療は行わず，平成 24 年 10 月現在，担癌生存中である。

考 察

悪性黒色腫は色素細胞に由来する悪性腫瘍であり，皮膚・粘膜・眼球に発生する。本邦の発生数は 2 人/10 万人程度と推定され，欧米でも本邦でも近年増加傾向にある。そのうち粘膜に発生する悪性黒色腫は 8.5% 程度と報告されている。発生部位別では，鼻・副鼻腔，次いで口腔粘膜に多くみられる¹⁾。鼻副鼻腔悪性黒色腫の初発症状と

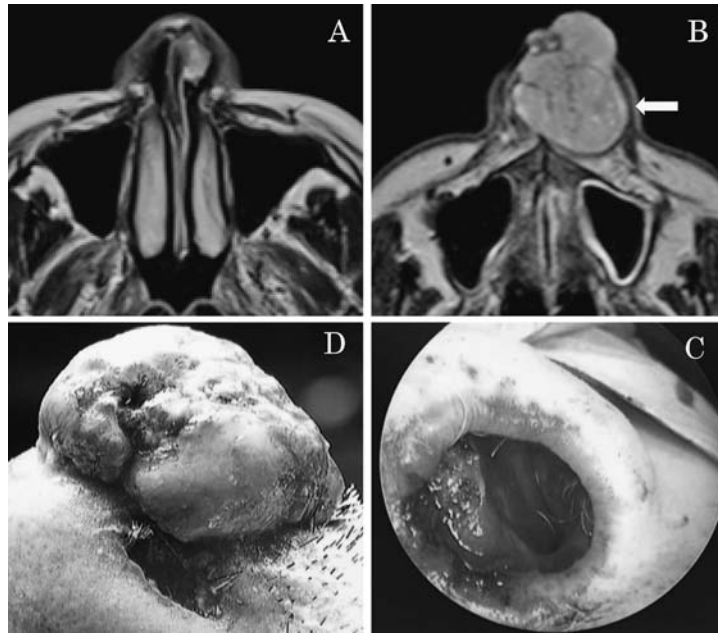


Fig. 2 症例 2

A: 初診時 MRI T2 強調画像 左鼻腔内に小腫瘍を認める B 再診時 MRIT2 強調画像 増大した左鼻腔腫瘍を認めるが、局所に局限している C: 再診時肉眼所見 鼻腔外に突出する腫瘍 D: 初回手術時左鼻腔内所見: 腫瘍は左鼻腔前庭部に基部を有していた

表 1 UICC 分類第 7 版⁶⁾による頭頸部粘膜悪性黒色腫 TNM 分類 (2009)

T3	上皮または粘膜下層に局限
T4a	深部軟部組織、軟骨、骨、皮膚に浸潤
T4b	脳、硬膜、頭蓋底、下位脳神経、咀嚼筋間隙、頸動脈、椎前間隙、縦隔に浸潤
N0	所属リンパ節転移なし
N1	所属リンパ節転移あり
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり

III	T3	N0	M0
IV A	T4a	N0	M0
	T3, T4a	N1	M0
IV B	T4b	anyN	M0
IV C	anyT	anyN	M1

腫瘍の悪性度が高いため、T1/T2, Stage I/II は設定されていない

しては、腫瘍の自覚と出血が多い。

画像では CT にてやや高濃度、造影効果を伴い、MRI にて T1 強調画像で高信号、T2 強調画像で中等度からやや低信号を呈する²⁾。

病理学的には光顕にて黒褐色のメラニン顆粒を認める。免疫組織化学染色は、典型例では抗 S-100 抗体とビメンチンが陽性、ケラチンと CD45 は陰性となる。HMB-45 が陽性であれば、確定診断となる³⁾。光顕でメラニン顆粒を認めない悪性黒色腫が 27% を占めたという報告もあり⁴⁾、鑑別診断として未分化癌、小細胞癌、嗅神経芽細胞腫、肉腫、悪性リンパ腫などが挙げられる⁵⁾。この場合には上記の免疫染色などが診断の決め手となる。

2009 年に刊行された UICC 分類第 7 版にはじめて頭頸部粘膜悪性黒色腫が掲載された。その悪

性度の高さから T1, T2, stage I, II は設定されていない (表 1)⁶⁾。

悪性黒色腫の治療の基本は手術にて十分な安全域をつけて完全切除することである。しかし、頭頸部領域においては、多中心性に病変を認めることがあることに加え、顔面・頭頸部の機能および美容上の問題から広範な安全域を十分にとった切除・再建は困難なことが多い⁷⁾。

悪性黒色腫に対する抗癌剤治療は、DAV (DTIC, ACNU, VCR) や CDV (CDDP, DTIC, VDS) 等があり、DAV 療法に IFN β の局注を併用した DAVferon 療法が術後補助療法として一般的に施行されている⁸⁾が、その奏効率は高くはない。その他にもさまざまなプロトコルが試されているが、成績良好といったエビデンスは得られ

ていないのが現状である。

従って、5年生存率では、皮膚原発は80.8%である¹⁾が、頭頸部粘膜原発悪性黒色腫は20.0~33.8%^{7,9,10)}と報告されており、明らかに予後不良である。

しかし、予後不良とされている悪性黒色腫のなかにも長期生存例の報告も散見され¹¹⁻¹³⁾、さらに手術加療についても以前は50 mm以上の安全域が必要とされていたが、近年では狭くしても全死亡、局所再発に有意差はないと報告されているものもある¹⁴⁾。今回報告したような症例からも、手術や抗がん剤治療により著しくQOLが低下する可能性のある高齢者や合併症を多く持つ症例においては姑息的手術のみで経過を見ることも一つの選択肢となる可能性があると考えた。

現時点では有効な治療法が確立されていない悪性黒色腫であるが、近年さまざまな研究、臨床試験などが施行されている。

2011年12月に「悪性黒色腫研究の将来展望」と題してNapoliで学会が行われた¹⁵⁾。その中で、予後予測因子として、サイトカインや遺伝子型が挙げられており、無再発期間が長い症例では、治療前に測定した炎症誘発性サイトカインであるIL-1 β , IL-1 α , IL-6, TNF- α が有意に高値を示すことなどが報告されている。

またイピリムマブという分子標的治療が注目されている。T細胞の活性を抑制するCTLA-4をブロックするようにデザインされており、T細胞の活性化状態を維持することで癌細胞への免疫反応の活性化を維持することができる¹⁶⁾。イピリムマブにより治療抵抗性の転移性メラノーマの全生存率を延長すると報告され、2011年3月FDAに認可された。しかし、副作用として自己免疫疾患様有害事象があり、第Ⅲ相試験にて2.1%の死亡例が報告されており¹⁷⁾、今後使用にあたっては、注意が必要である。

国内では重粒子線(炭素イオン線)治療の報告が多くなされている。重粒子線治療単独では5年局所制御率は79%と高いが、後発所属リンパ節転移や遠隔転移の制御が困難であり5年累積生存率では37%と低下する¹⁸⁾。DAV療法併用にて5年累積生存率は62%と改善するとの報告もある¹⁹⁾が、長期成績は未だ定まったものはない。し

かし、手術が困難な頭蓋内進展例などでも局所制御が可能であり、QOLの維持や生存期間の延長が期待できるため、今後の治療法選択の1つとなりうると考えられる。

結 語

- ・姑息的な手術によりQOLを保ちながら長期生存が可能であった高齢者悪性黒色腫の2症例を経験し報告した。
- ・悪性黒色腫は予後不良な疾患であるが、症例によっては今回の症例のようにQOLを重視した治療も一選択肢と考案した。

参 考 文 献

- 1) 井上雄二, 影下登志郎, 石原剛 他. 統計・集計からみた粘膜メラノーマ. 皮膚診療 2010; **32**: 798-804
- 2) Gomori JM, Grossman RI, Shields JA, et al. Choroidal melanomas; correlation of NMR spectroscopy and MR imaging. Radiology 1986; **158**: 443-445
- 3) 持松いづみ. 悪性黒色腫 診断, 治療, 予後. 日外アソシエーツ編 全集講座内容総覧. 東京: 日外アソシエーツ, 2005: 527-532
- 4) 酒井俊一, 伊東正人, 兵行和. 頭頸部粘膜に発生した悪性黒色腫30例. 耳鼻臨床 1985; **78**: 2799-2812
- 5) Crawford RI, Tron VA, Ma R, et al. Sinonasal malignant melanoma; clinicopathologic analysis of 18 cases. Melanoma Res 1995; **5**: 261-265
- 6) Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C 著 UICC 日本委員会 TNM 委員会 訳. 上気道消化管の悪性黒色腫. 第7版. 東京: 金原出版 TNM 悪性腫瘍の分類 日本語版 2010: 48-51
- 7) 兵頭正光, 佐藤英光, 山形和彦 他. 鼻副鼻腔悪性黒色腫14例の臨床的検討. 耳鼻臨床 2003; **96**: 121-126
- 8) 斎田俊明, 真鍋求, 竹之内辰也 他. 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン. 日皮会誌 2007; **117**: 1855-1925
- 9) 有泉陽介, 西寫渡, 鈴木政美 他. 鼻副鼻腔に発生した悪性黒色腫14例の臨床的検討. 頭頸部癌 2005; **31**: 511-516
- 10) Shiga K, Ogawa T, Kobayashi T, et al. Malignant melanoma of the head and neck: a multi-institutional retrospective analysis of cases in northern japan. Head Neck. 2012; **34**: 1537-1541
- 11) 松嶋祐子, 川端良平, 今村博司. 食道悪性黒色腫

- の1切除例. 癌と化療 2011; **38**: 2423-2425
- 12) 林秀一郎, 竹内万彦, 鈴木慎也 他. 頭頸部悪性黒色腫の検討. 耳鼻臨床 2004; **97**: 917-922
- 13) 坂東伸幸, 後藤孝. 集学的治療を行った上咽頭原発悪性黒色腫の1例. 頭頸部外 2010; **21**: 247-253
- 14) Lens MB, Nathan P, Bataille V. Excision margins for primary cutaneous melanoma: updated pooled analysis of randomized controlled trials. Arch Surg. 2007; **142**: 885-891
- 15) Ascierto PA, Grimaldi AM, Curti B, et al. FUTURE PERSPECTIVES IN MELANOMA RESEARCH. Meeting report from the "Melanoma Research: a bridge from Naples to the World. Napoli, December 5th-6th 2011". J Transl Med. 2012; **10**: 83
- 16) 森隆弘. 新規分子標的治療薬 抗 CTLA-4 抗体薬 (Ipilimumab). 癌と化療 2010; **38**: 31-35
- 17) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. McDermott DF et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. N Engl J Med. 2010; **363**: 711-723
- 18) Yanagi T, Mizoe J. E., Hasegawa A., et al. Mucosal malignant melanoma of the head and neck treated by carbon ion radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; **74**: 15-20
- 19) Jingu K., Kishimoto R., Mizoe J. E. et al. Malignant mucosal melanoma treated with concurrent chemotherapy: prognostic value of pretreatment apparent diffusion coefficient. Radiother Oncol. 2011; **98**: 68-73

Two elder cases of malignant melanoma of nasal cavity with uncommon clinical courses keeping good QOL for several years

Department of Otolaryngology, Kyoto Second Red Cross Hospital
Keiko Hashimoto, Chihisa Ushijima, Masaya Ueda,
Masaya Uchida, Kenji Dejima

Abstract

We reported two cases of malignant melanoma arising in the nasal cavity, which had uncommon clinical courses keeping good QOL for several years under just only the palliative resections.

The first case was the 88 year-old female, who was repeated the local recurrence of malignant melanoma of the nasal cavity after the first time operation in 2004. We operated the local palliative surgeries for a total of 4 times, and the patient survived up to 94 year-old with good QOL. The second case was the 78 year-old male, who was diagnosed as malignant melanoma of the vestibular nose in 2008. The patient hoped only course observation without any treatments and then this melanoma grew larger up to 5 cm diameters after first diagnosis for two years. Palliative resections were performed twice with informed consents after 2010 and no recurrence of local region is observed with metastatic cervical lymph nodes now.

We emphasized that these two elder cases of advanced nasal malignant melanoma could maintain comparatively good QOL with several palliative surgeries. It suggested the possibility that the palliative therapy is one of the adequate choices for the treatments of an elderly-people nasal cavity malignant melanoma.

Key words : malignant melanoma, elder cases, palliative therapy