

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Skin Cancer (2003.10) 18巻2号:203～207.

Stage IV悪性黒色腫の長期生存例

伊藤康裕, 和田隆, 浅野一弘, 高橋英俊, 山本明美, 飯塚

悪性黒色腫

Stage IV 悪性黒色腫の長期生存例

伊藤 康裕*¹ 和田 隆*² 浅野 一弘*³
 高橋 英俊*² 山本 明美*² 飯塚 一*²

Two cases of stage IV malignant melanoma with long survival

Yasuhiro ITO *¹, Takashi WADA *², Kazuhiro ASANO *³, Hidetoshi TAKAHASHI *²,
 Akemi YAMAMOTO *², Hajime IIZUKA *²

*¹ Department of Dermatology, Nayoro City Hospital

*² Department of Dermatology, Asahikawa Medical College

*³ Department of Dermatology, Kushiro Rosai Hospital

We report two cases of stage IV malignant melanoma with long survival. The first case was a 43-year-old man with a black tumor on his back. In September, 1992 he received wide resection and 10 courses of DAV-feron chemotherapy after the operation. In October, 1997 metastases of the right axillary and right supraclavicular lymph nodes and skin metastasis on the nape were found. He received resection of these lesions followed by 2 courses of DAC-Tam chemotherapy. He has been tumor-free for more than 57 months thereafter.

The second case was a 42-year-old man with a black tumor on his left thumb. In October, 1994 amputation of the left thumb and right axillary lymph node dissection were performed. He received 14 courses of DAV-feron chemotherapy after the operation. In April, 2000 left subclavicular lymph node metastasis was found. He received resection of metastasis and 2 courses of DAC-Tam chemotherapy. He has been tumor-free for more than 23 months thereafter. These two cases of stage IV malignant melanoma were successfully treated by DAC-Tam chemotherapy combined with surgical resection of metastatic lesions. [Skin Cancer (Japan) 2003 ; 18 : 203-207]

Key words: Malignant melanoma, DAC-Tam chemotherapy

はじめに

悪性黒色腫は化学療法に極めて抵抗性であ

り、進行期の治療は非常に困難である。今回我々は遠隔転移を認めた後も転移巣の切除とDAC-Tam療法の併用により長期生存、長期disease-freeの症例を2例経験したので報告する。

*¹ 名寄市立病院 皮膚科

*² 旭川医科大学 皮膚科

*³ 釧路労災病院 皮膚科

症例 1

患者：43歳，男性

初診：1992年9月11日

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：初診の数年前に右上背部の黒色皮疹に気付いた。放置していたところ，一部が隆起し，増大してきたため近医外科を受診し単純切除術を受けた。組織学的に悪性黒色腫と診断され旭川医大皮膚科を紹介，治療目的で入院となった。

現症（当科初診時）：右上背部に3cm長の手術瘢痕を認めた。表在リンパ節は触知しない。

入院時検査所見：血液一般検査，血液生化学検査では異常はなく，血清5-SCDも4.0nmol/lと正常だった。全身検索ではCT，Gaシンチで転移の所見は認めなかった。

病理組織学的所見：表皮内から真皮上層にかけて一部メラニンを有する腫瘍細胞が個々にあるいは胞巣を形成して増殖している。腫瘍細胞はクロマチンに富む核を持つ小型の細胞や大型の明るい胞体を有する細胞が混在していた。tumor thicknessは3.7mmであった。以上から悪性黒色腫，新UICC分類pT3a N0M0 stage II Aと診断した。

治療と経過：9月25日，腫瘍辺縁から3cm離し，深さは筋膜直上で切除，分層植皮術を施行した。化学療法はDAV-フェロン療法を術前1クール，術後3クール行い，12月29日退院した。以後，半年毎にDAV-フェロン療法を1クールずつ施行し，95年8月まで10クール行った。1995年10月に後頸部の6mm大の小結節が出現し，診断を兼ねて切除した。組織は表皮直下から真皮中層にかけて大型で類円形，明瞭な核小体を有する異型な腫瘍細胞が胞巣を形成していた（図1）。腫瘍細胞はS-100蛋白陽性，HMB-45陽性で悪性黒色腫の皮膚転移と診断し，全身検索とさらにDAV-フェロン療法を2クール施行した。1997年2月には右腋窩

の15×20mmのリンパ節腫脹（図2上）が出現し，3月21日，右腋窩リンパ節郭清術を行った。同年4月には後頸部に小結節，右鎖骨上窩にリンパ節の14×10mmの腫脹（図2下）を認め，皮膚転移切除後，右鎖骨上窩リンパ節転移を対象にDAC-Tam療法を1クール行った。CDDPは3分割法で行い，副作用は，血小板減少，肝機能障害いずれもgrade1で，治療効果判定はNCだった。化学療法1ヵ月後右鎖骨上窩リンパ節摘出術を行い，さらにDAC-Tam療法を1クール加えた。以後タモキシフェン20mg内服を継続しているがその後再

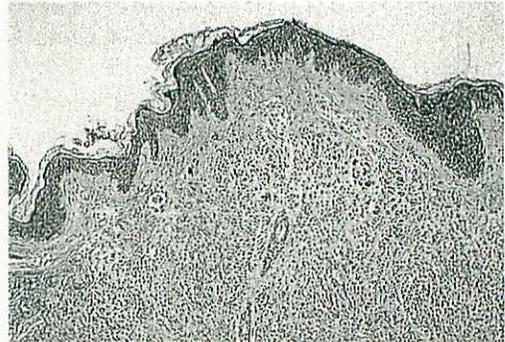


図1. 後頸部の病理組織像

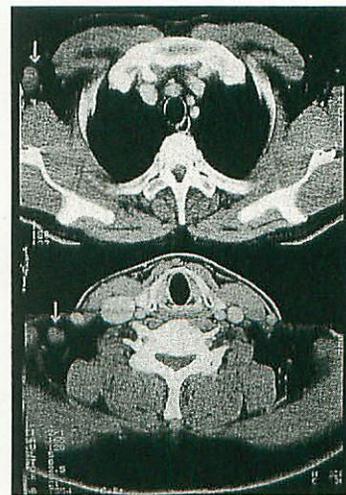


図2. 上 胸部CT像（1997年2月）
下 胸部CT像（1997年4月）

発，転移を認めず，最後の転移から4年9ヵ月 disease-free が続いている。

症例 2

患者：42歳，男性

初診：1994年10月21日

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1975年頃左母指に外傷を受けた。その後同部位爪部に線状の黒色皮疹が出現し徐々に増大，爪の破壊も認めたため旭川医大皮膚科を受診，1994年11月2日入院となった。

現症：左母指に1.8×1.8cm大の潰瘍を伴う結節および周辺には1.8×0.5cm大の不整形の黒色斑を認めた(図3)。表在リンパ節は触知しない。

入院時検査所見：血液一般検査，血液生化学検査では異常はなく，血清5-SCDも6.8nmol/lと正常だった。全身検索ではCT，Gaシンチで転移の所見はない。

病理組織学的所見：表皮内から真皮深層にかけて腫瘍細胞の浸潤を認める。腫瘍細胞は主に小型で紡錘形，クロマチンに富む核を有する細

胞で，多核の細胞も混じている(図4)。腫瘍細胞はS-100蛋白，HMB-45陽性で骨浸潤も認めた。

治療と経過：同年11月22日左母指切断術および左2趾移植術，12月16日左腋窩リンパ節郭清術を行った。左腋窩リンパ節には転移はなく，悪性黒色腫，新UICC分類pT4bN0M0 stage II Cと診断した。DAV-フェロンは術前，術後併せて4クール行い2月28日退院した。以後半年毎にDAV-フェロン療法を1クールずつ施行し，99年12月まで14クール行った。2000年4月左上肢の腫脹および左鎖骨下のリンパ節腫脹が出現した。MRI，T2強調画像で20×15mm大の一部high signalのmass(図5)を認めた。4月28日左鎖骨下リンパ節摘出術を行い，術後DAC-Tam療法を2クール施行した。CDDPは3分割法で行い，DAV-フェロン療法でも血小板が5万台まで低下するためACNUは50%量で施行した。副作用は血小板減少がGrade 2，悪心，嘔吐がGrade 1であった。以後タモキシフェン20mg内服を継続しているがその後再発，転移を認めず，最後の転移から1年11ヵ月 disease-free が続いている。

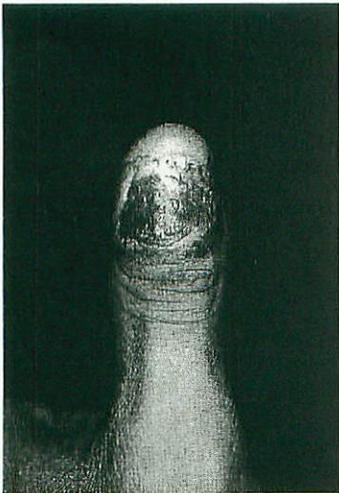


図3. 左母指の黒色結節

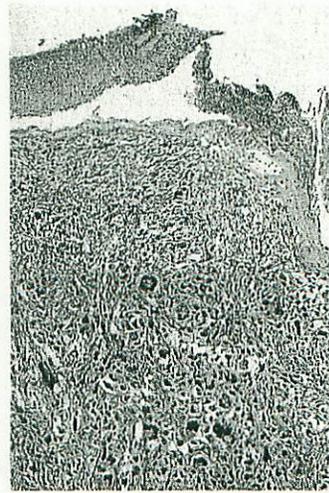


図4. 左母指の病理組織像(上弱拡，下強拡)

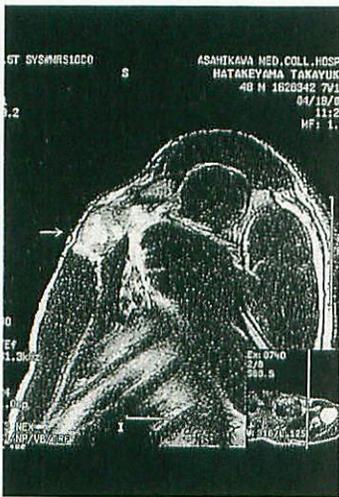


図5. MRI像 (2000年4月)

考 察

本邦における悪性黒色腫の化学療法は DAV-フェロン療法が術後補助療法として頻用されている。一方、進行例には各種の化学療法が試みられてきたがいまだ満足すべき状態ではない。近年、抗エストロゲン剤であるタモキシフェンに BCNU, CDDP, DTIC を併用した化学療法で高い奏功率が報告され¹¹²⁾、本邦においては BCNU を ACNU に変更した DAC-Tam 療法として臨床的検討がなされている。厚生省がん助成金研究班の成績³⁾では 21 例中 CR がなく PR が 6 例で奏功率が 28.6% と期待された程ではなかったが、本治療開始前 6 ヶ月以内に化学療法無施行例に限ると 46% と高い奏功率を得ている。山崎ら⁴⁾の国立がんセンター中央病院の報告でも同様の傾向が認められ、本治療の選択には化学療法の治療歴も重要な因子と考えられた。自験例 2 例および旭川医大皮膚科で肺転移に対し PR だった 2 症例でも本治療開始前 6 ヶ月以内には DTIC をはじめ一切化学療法の既往はない。奏功した転移臓器は皮膚、リンパ節、肺が主体であるが、肝転移の消失がみられた症

例⁴⁾も散見される。DAC-Tam 療法の副作用は悪心、嘔吐、高度の骨髄抑制、肝機能障害、腎機能障害があげられるが、骨髄抑制、特に血小板減少が高頻度に出現する傾向にある。自験例では症例 2 が DAV-フェロン療法においても血小板数が 5 万台まで低下するため DAC-Tam 療法では ACNU を 50% 量で行ったが、血小板減少は Grade 2 にとどまり血小板輸血は不要だった。その他の副作用は症例 1 で血小板減少、肝機能障害が Grade 1、症例 2 で悪心、嘔吐は Grade 1 で大きな副作用は認めていない。

術後 DAV-フェロン療法を症例 1 に対しては 12 クール、症例 2 に対しては 14 クール施行している。旭川医大皮膚科では stage II および III の症例では原則として術後補助療法として 5 ~ 6 クール施行後、さらに維持療法として 5 年間半年に 1 度継続している。これによって脱落症例が減ることと、悪性黒色腫の場合、遅れて発症する転移病変があるため⁵⁾、DAV-フェロン療法の継続はそれなりの意義を持つと考えている。一方最近 MDS を含めた二次性発癌の報告⁶⁾⁷⁾もあり、DAV-フェロン療法の適正な回数については今後検討を要しよう。

Stage IV の治療は通常化学療法が中心となるが化学療法単独では完全緩解は稀であり、生存期間の有意な延長は望めないことが多い。実際、遠隔転移後の長期生存例⁸⁾⁹⁾は自験例同様、化学療法と手術の併用例が多い。当然ながら転移巣に対する手術適応は手術侵襲、QOL の向上、延命効果等を考慮し慎重に行う必要はあるが、化学療法前後あるいは途中でも、可能であれば外科的切除を積極的に併用することが長期予後の改善につながると思われる。転移が限局したものであれば化学療法と比べても切除は考慮に値しよう。自験例 2 例は、ともに年齢が 40 代と若く、合併症もなく全身状態が良好で、転移部位は切除可能で、かつ DAC-Tam 療法に比較的感受性が高いといわれている皮膚、リンパ節であった。以上のことが長期生存、長期 disease-free につながったものと考えている。

進行期悪性黒色腫の化学療法はいまだ満足すべき状態ではないが、全身状態、転移部位、転移臓器数、化学療法の治療歴等を考慮し、化学療法に加え手術や局所療法を併用した集学的治療が必要と考えた。

文 献

- 1) Del Prete SA, Maurer LH, O'Donnell J, et al : Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine, and tamoxifen in metastatic melanoma. *Cancer Treat Rep*, 68 : 1403-1405, 1984
- 2) McClay EF, Mastrangelo MJ, Bellet RE, et al : Combination chemotherapy and hormonal therapy in the treatment of malignant melanoma. *Cancer Treat Rep*, 71 : 465-469, 1992
- 3) 宇原 久, 齋田俊明 : 進行期悪性黒色腫に対する dacarbazine, nimustine, cisplatin, tamoxifen 併用療法 (DAC-Tam 療法 : cisplatin 1 回投与法) の治療成績. *日皮会誌*, 110 : 979-982, 2000
- 4) 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. *日皮会誌*, 109 : 2123-2128, 1999
- 5) Raderman D, Giler S, Rothen A, et al : Late metastases (beyond ten years) of cutaneous malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 15 : 374-378, 1986
- 6) 高田 実, 八田尚人, 竹原和彦 : 悪性黒色腫の術後補助化学療法による治療関連白血病—1 例の報告と補助化学療法を受けた 73 例の追跡調査—. *日皮会誌*, 110 : 297-300, 2000
- 7) 細見尚子, 中川浩一, 前川直輝, 他 : 悪性黒色腫の DAV-feron 療法後に発症した骨髓異形成症候群, 43 : 53-57, 2001
- 8) 宇原 久, 齋田俊明 : 進行期悪性黒色腫に対する化学療法, 免疫化学療法の最新知見. *Skin Cancer*, 14 : 15-23, 1999
- 9) Petit, T, Borel, C, Rixe, O, et al : Complete remission seven years after treatment for metastatic malignant melanoma. *Cancer*, 77 : 900-902, 1996