
シンポジウム

悪性黒色腫の現況と治療

The Current Status and Treatment of Malignant Melanomas

第477回新潟医学会

日時 平成4年4月18日(土)午後2時

会場 新潟大学医学部 有壬記念館

司会 伊藤 雅章教授(皮膚科)

演者 三嶋 豊教授(神戸大皮膚科), 江口功一(眼科), 児玉省二(産婦人科), 五十嵐文雄(耳鼻咽喉科), 加藤譲治(日本歯科大第二口腔外科), 小山 真(県立新発田病院外科), 勝海 薫(皮膚科), 渡部久実(医動物学)

発言者 本山悌一(第一病理), 安保 徹(医動物学)

司会 それでは、シンポジウム「悪性黒色腫の現況と治療」ということで、今回司会をさせていただきます、皮膚科の伊藤です。いろいろな科の先生方をお願いいたしまして、そして皮膚科の方から、現在神戸大学の名誉教授でいらっしゃいます三嶋先生をお呼びして、この極めて

悪性の腫瘍の治療がどこまで到っているのか、考え方を皆さんと一緒に勉強しようということでございます。それでは時間もあまりありませんので始めたいと思います。最初に、「ぶどう膜悪性黒色腫」ということで、本学眼科学教室の江口先生、よろしくお願ひします。

1) ぶどう膜悪性黒色腫

新潟大学医学部眼科学教室(主任: 岩田和雄教授)

江口功一

Uveal Malignant Melanomas

Koichi EGUCHI

Department of Ophthalmology,
Niigata University School of Medicine
 (Director: Prof. Kazuo IWATA)

The current status and management of the uveal malignant melanoma were provided,

Reprint requests to: Koichi EGUCHI,
 Department of Ophthalmology,
 Niigata University School of Medicine,
 Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
 新潟大学医学部眼科学教室 江口功一

reporting our fifteen cases (fourteen choroidal melanomas and one ciliary body melanoma) which were pathologically diagnosed in the Department of Ophthalmology, Niigata University.

Mean follow-up periods of our fifteen cases were eight years and one month (max. 13 y. 11 m., min. 2 y. 10 m.). All cases, except one case with extrascleral extension which was treated by exenteration of the orbit, were treated by enucleation of the affected eye. The survival rates after operation were 86.2% (5 years), 76.6% (10 years).

The management of the uveal malignant melanoma is currently controversial. Rescent trend is away from enucleation, and radiotherapy is favorably used. To evaluate the superiority of these treatment, further long period follow-up study would be necessary.

Key words: uveal malignant melanoma, enucleation

ぶどう膜悪性黒色腫, 眼球摘出

ぶどう膜悪性黒色腫は眼科領域における悪性疾患の重要な位置を占め, 成人における眼科領域の原発性悪性新生物でもっとも頻度が高い。また治療成績が余り芳しくなく, 確立されたように見えた眼球摘出も決して最善の治療法ではなく, 治療法が再検討されているという状況にある。ここでは新潟大学における自検例をあげながらぶどう膜悪性黒色腫の現況と治療について述べる。

眼科領域において悪性黒色腫の発生する部位は, ぶどう膜がもっとも多く, 更にその内訳は脈絡膜>毛様体>虹彩である。その他, 眼瞼皮膚や結膜, まれに眼窩内に発生を見るが, 頻度が低く, 皮膚等に発生する悪性黒色腫と基本的に同じであるためここでは省略する。

発生頻度

ぶどう膜悪性黒色腫の発生頻度は金子¹⁾によれば人口10万人あたり0.025人で, 欧米白人(10万人あたり0.5~0.7人)に比較すると約15~20分の1である。当科では1977年~1991年の15年間に15例(脈絡膜14例, 毛様体1例)の発生があり, 仮に新潟県の全発生例が当科を受診しているとする, 発生頻度は人口10万人あたり0.04人となる

発生年齢

国内の報告では平均年齢は50~60歳で当科の症例は,

表 新潟大学における15年間のぶどう膜悪性黒色腫15例

症例	年齢	性別	左右	病理型	転移	予後	術後観察期間
1	48	男	左	類上皮型	なし	生存	12年3か月
2	46	女	左	紡錘B型	なし	生存	13年11か月
3	73	女	右	類上皮型	不明	死亡(胃癌)	7年7か月
4	58	女	右	類上皮型	肝・骨	死亡	2年3か月
5	52	女	左	類上皮型	なし	生存	12年8か月
6	54	男	左	混合型	骨	死亡	10年6か月
7	40	女	右	紡錘B型	なし	生存	11年6か月
8	72	女	左	紡錘B型	なし	生存	11年2か月
9	41	男	右	紡錘B型	肝	死亡	4年11か月
10	76	男	右	混合型	なし	生存	8年0か月
11	46	男	左	混合型	なし	生存	7年1か月
12	52	男	右	混合型	なし	生存	6年11か月
13	49	男	左	混合型	肝	生存	5年1か月
14	50	女	右	混合型	なし	生存	5年1か月
15	59	男	右	混合型	なし	生存	2年10か月

症例14のみ毛様体部悪性黒色腫, 他は全て脈絡膜悪性黒色腫

40歳代と50歳代が共に6例、残る3例は70歳代で平均は54.4歳であった。

性 差

性差はなく、当科でも男性8名、女性7名であった。

左 右 差

右眼7眼、左眼8眼であった。

分 類

ぶどう膜悪性黒色腫の病理分類は、Callender (1931)分類²⁾がよく用いられてきた。その分類を以下に示す。

1) 紡錘A型 腫瘍細胞は細胞膜が不鮮明で、小型で扁平な核を持つ細胞で、核に核膜のひだである縦縞が見られるのが特徴である。

2) 紡錘B型 腫瘍細胞は細胞膜が不鮮明で、A型に比べると核はやや大きく丸みをおび、核小体が明瞭に認められる。

3) 索状型 紡錘B型の細胞が索状あるいは、棚状に配列したもの。

4) 類上皮型 腫瘍細胞は類上皮型で細胞境界が明瞭である。核は大きくクロマチンに富み、明瞭な核小体を持つ。細胞も核も大小不同が目立つ。核分裂像も多い。

5) 混合型 紡錘型と類上皮型の混合型。

6) 壊死型 腫瘍細胞の大半が壊死に陥り腫瘍細胞型が判定困難なもの。

しかし、この分類は主観的要素も多く、分類と予後が一致しないなどの問題があり、新しい分類が提唱され始めた。McLeanら(1983)³⁾は、分類の困難な紡錘A型とB型を廃止し良性的紡錘細胞型母斑と紡錘型悪性黒色腫、混合型悪性黒色腫、類上皮型悪性黒色腫に分類しており、最近はこの分類が主流になってきている。

病理型別頻度は報告によりまちまちであるが、Yanoffら⁴⁾は、紡錘A型5%、B型39%類上皮型3%、混合型45%、壊死型7%としており、類上皮型を稀としている。国内ではまとまった報告はないが、最近の7施設の報告(1989~1991)⁵⁾⁻¹⁰⁾をまとめてみると紡錘型7例、混合型10例、類上皮型7例で、当科では紡錘型4例、混合型7例、類上皮型4例で、合計すると紡錘型11例28.2%、混合型17例43.6%、類上皮型11例、28.2%となり欧米の報告に比較すると非紡錘型、特に類上皮型の頻度が高いようである。

また、放射線治療などの保存的治療が多く行われる様になり病理診断なしに治療されるものも多くなったため、

腫瘍の大きさのみによる分類もされている。TNM分類ではT1aが腫瘍径7mm以下、高さ2mm以下、T1bが腫瘍径7mmを越え10mm以下、高さ2mmを越え3mm以下、T2は腫瘍径10mmを越え15mm以下、高さ3mmを越え5mm以下、T3がそれ以上と分類している。多くの施設では、このTNM分類からT1aをsmall size melanoma、T1bをmedium size melanoma、T2、T3は予後に差が見られないことから、large size melanomaとひとつに分類している。大きさ別の病理検索では病理型に特に決まった傾向はなく、予後は腫瘍の大きさで決まると報告している文献¹¹⁾もみられる。

治 療

ぶどう膜悪性黒色腫の治療は1882年Fuchsが眼球摘出による治療を記載して以来100年に渡り唯一の治療法として世界中で行われてきた。しかし、Paulらの報告(1962)¹²⁾によると眼球摘出による15年後の生存率は55%と必ずしも良好でない。また、Zimmermanら(1978)¹³⁾は眼球摘出後2年で転移による死亡率が最高になることを報告し、眼球摘出手技による腫瘍細胞の血中散布が原因とした仮説を唱えた。この結果からある施設では眼球摘出前の放射線照射¹⁴⁾や術中冷凍凝固¹⁵⁾を行い腫瘍細胞の散布の軽減を計ったが、治療成績はほとんど改善されなかった。また、診断技術の向上により、より小さい悪性黒色腫が診断されるようになり、視機能を残した治療が求められるようになってきた。このため、感受性が低いにもかかわらず、放射線療法が試みられるようになり、より少ない線量で、より効果的に腫瘍細胞を死滅させるよう努力が進んだ。1966年Stallard¹⁶⁾によって⁶⁰Coの強膜縫着が試みられて以来、¹⁰⁶Ru/¹⁰⁶Rhや¹²⁵Iなどの小線源縫着が行われ小中等大の悪性黒色腫では眼球摘出と同等の成績が報告されているが効果を疑問視する者も多い。ヘリウムイオンによる重粒子照射¹⁷⁾や、陽子線照射¹⁸⁾も試みられており、小中等大の悪性黒色腫の短期生存率はかなり良好であるが、眼球摘出に比較して腫瘍径の大きいもの、毛様体にかかるもの、高齢者、強膜外浸潤のあるものは転移率が高いと報告しており、長期予後はまだ不明である。光凝固療法は1972年Vogelらが¹⁹⁾小さい悪性黒色腫に対して試みているが、合併症も多く、厚さの厚い腫瘍には使えずその適応はかなり制限される。ヘマトポルフィリン誘導体を併用した光化学療法も行われた²⁰⁾がやはりレーザー光の透過性に問題があり、普及していない。

最近では腫瘍の局所切除術も盛んに行われるようになった^{21) 22)}。毛様体部に限局する悪性黒色腫では比較的安全に行われることが出来、国内でも徐々に行われている。しかし腫瘍細胞の散布の問題もあり、後部ぶどう膜悪性黒色腫の局所切除は手技が超技工的なものも多く、予後は未だ不明である。

以上述べてきたとおり、現在のところ、ぶどう膜悪性黒色腫に対する治療は、眼球摘出と小線源強膜縫着による放射線療法が成績が揃っており有力である。腫瘍径の大きいものに対する治療は眼球摘出しかないというのが一致した意見であるが、小中等大の腫瘍に対する治療が争点である。前述した治療法の成績がまとまれば自ずと方針は決定されるであろうが、現時点では眼球摘出に頼らざるを得ず、症例を選んで放射線療法を行うのが現実的であろう²³⁾。

当科で経験したぶどう膜悪性黒色腫は、強膜外進展を見た1例を除き全例眼球摘出を行っているが、全例 large size であり、現時点でも正しい治療であったと思われる。その他の治療は当科では経験がないが、眼球摘出の治療成績が報告ほど悪くはなく、症例数が少なく経験を積める医師が少ないことを考慮すると、他の治療法は症例の厳しい選別が必要と思われる。

予 後

当科における生存率は生命表法で5年が86.2%、10年で76.6%であり、身体他の部位に発生する悪性黒色腫に比較して良好である。また、ぶどう膜悪性黒色腫の眼球摘出術の成績として欧米の報告と比較すると悪性度の高い非紡錘型が多いにもかかわらずやや良好で、術後2年での転移死亡例は1例で眼球摘出を否定する結果とは言えない。しかし、術後10年以上を経過して転移による死亡が見られることは、化学療法などの補助療法の必要性を示唆している。

予後決定因子は1) 病理型：類上皮型細胞の割合が多いほど予後不良。2) 腫瘍の大きさ：腫瘍径が10mmを越えると予後不良。3) 毛様体浸潤、4) 強膜外浸潤の有無である。

転移は肝臓がもっとも多く90%を占め、次いで骨、肺である。

ま と め

自検例15例を挙げ、眼科領域に見られる悪性黒色腫のうち、最も特徴的で頻度の高いぶどう膜悪性黒色腫の現況を報告した。

新潟県におけるぶどう膜悪性黒色腫の発生頻度は人口10万人あたり0.04人であった。性差、左右差は見られなかった。強膜外浸潤をみた1例を除き全例眼球摘出術を施行し、平均8年1か月の観察期間で術後の生存率は5年86.2%、10年76.6%であった。

視機能を残して治癒させるべく放射線療法も広く行われるようになったが、眼球摘出の適応も多く、長期予後が改善されないかぎりぶどう膜悪性黒色腫の治療は未だ決定的なものはないと言って良い。

参 考 文 献

- 金子明博：1977年より3年間における日本の眼部悪性黒色腫の頻度について。日眼会誌86, 1042~1045, 1982.
- Callender, G.R.: Malignant melanotic tumors of the eye; A study of histologic types in 111 cases. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 36: 131~142, 1931.
- McLean, I.W., Foster, W.D., Zimmerman, L.E. and Gamel, J.W.: Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology, Am J Ophthalmol, 96: 502~509, 1983.
- Yanoff, M. and Fine, B.S.: Ocular Pathology A Text and Atlas: JB Lippincott Company, Philadelphia, 1989.
- 飯田憲治, 堀越貴志, 小野寺英夫, 高橋 誠, 影下登志郎: 眼球悪性黒色腫: 免疫組織学的特徴と予後. Skin Cancer, 5: 437~441, 1990.
- 藤井千雪, 松原広樹, 小嶋一見, 原田敬志, 水野計彦: 脈絡膜悪性黒色腫の1例. 眼紀, 42: 113~119, 1991.
- 杉野公彦, 森脇光康, 上野珠代, 三木徳彦, 三橋武弘: 閉塞隅角緑内障を契機として発見された脈絡膜悪性黒色腫の1症例: 眼紀, 41: 1309~1313, 1990.
- 西野和明, 宮部靖子, 今泉寛子, 鈴木純一, 竹田宗泰, 堀越貴志, 佐藤昌明: 硝子体手術時に発見された脈絡膜悪性黒色腫の1症例. 眼紀, 40: 1389~1395, 1989.
- 外江 理, 近江俊作, 田村 学: 脈絡膜悪性黒色腫の1例. 眼臨, 83: 63~66, 1989.
- 佐賀徳博, 友寄広士, 秋田信宏, 松田英彦: 脈絡膜悪性黒色腫の6症例. 眼臨, 83: 57~62, 1989.
- Davidorf, F.H. and Lang, J.R.: The natural

- history of malignant melanoma of the choroid: Small vs Large tumors, *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, **79**: 310~320, 1975.
- 12) **Paul, E.F., Parnell, B.C. and Franker, M.:** Prognosis of malignant melanomas of choroid and ciliary body. *Internat Ophthalmol Clinics*, **2**: 387~402, 1962.
- 13) **Zimmerman, L.E., McLean, I.W. and Foster, W.D.:** Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of the tumor cells?. *Br J Ophthalmol*, **62**: 420~425, 1978.
- 14) **Char, D.V., Phillips, T.L. and Andejeski, Y.:** Failure of preenucleation radiation to decrease uveal melanoma mortality. *Am J Ophthalmol*, **106**: 21~26, 1988.
- 15) **Frauenfelder, F.T., Boozman, F.W. and Wilson, R.S.:** No-touch technique for intraocular malignant melanomas. *Arch Ophthalmol*, **95**: 1616~1620, 1977.
- 16) **Stallard, H.B.:** Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid. *Br J Ophthalmol*, **50**: 147~155, 1966.
- 17) **Char, D.H., Castro, J.R. and Kroll, S.M.:** Five-year follow-up of helium ion therapy for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*, **108**: 209~214, 1990.
- 18) **Gragoudas, E.S., Seddon, J.M. and Egan, K.:** Long-term results of proton beam irradiated uveal melanomas. *Ophthalmology*, **94**: 349~353, 1978.
- 19) **Vogel, M.H.:** Treatment of malignant choroidal melanomas with photocoagulation; evaluation of 10-year follow-up data. *Am J Ophthalmol*, **74**: 1~11, 1972.
- 20) **Tse, D.T., Dutton, J.J. and Weingeist, T.A.:** Hematoporphyrin photocoagulation therapy for intraocular and orbital malignant melanoma. *Arch Ophthalmol*, **102**: 833~838, 1984.
- 21) **Peyman, G.A. and Raichand, M.:** Full-thickness eye wall resection of choroidal neoplasma. *Ophthalmology*, **86**: 1024~1036, 1979.
- 22) **Foulds, W.S.:** Results of local excision of uveal tumors. *Intraocular tumors, Lommatzsch PK and Blodi FC ed. Akademie-Verlag, Berlin, 1983.*
- 23) **Shields, J.A., Shields, C.L. and Donoso, L.A.:** Management of posterior uveal melanoma. *Surv Ophthalmol*, **36**: 161~195, 1991.
- 司会 どうもありがとうございました。それでは盛り沢山ですが、少しずつでも質問があれば2, 3お受けしたいと思います。只今の演題、いかがでございましょうか。先生、転移する場合、どちらの方に行くのでしょうか。
- 江口 一番多いのは肝臓です。
- 司会 血行性ですか。
- 江口 そうです。
- 司会 頭蓋内の方にはあまりないんですか。
- 江口 非常に稀だと思います。肝臓が一番多くて、他のところにいろいろ飛びますが、肺などとほぼ同じではないかと思えます。
- 司会 小さいものはまず経過観察でということですが、やはり取ってしまった方がいいと思うのですが。
- 江口 そのところだけ取ればすごくいいと思うんですよね。ただ、網膜は脈絡膜と強膜の中にありますよね。強膜を剥がして取るにしても、網膜を剥がして取るにしても、どちらにしてもそこをいじった段階で網膜剝離になる可能性があります。それを取っただけで結局視力がなくなってしまうことになるので、そこまでやっていいのかどうかということで悩むんです。特に、非常に小さい2ミリ以下のメラノーマといわれるのがあるんですが、それは恐らく悪性ではないんじゃないかと言われてます。最近では、病理学的診断がすごく難しいということで、診断せずにそのまま放射線療法や光凝固をすることになってますので果たしてメラノーマかどうかわからないんですが、結局は治療されてそれは予後はいいというようにされてます。だから様子を見てても、治療しても、それぐらいの小さい2ミリ以下のメラノーマは予後についてほとんど変わらないだろうということで、経過観察されてます。定期的に見ていって、大きくなったら取るしかない。単純なんです。
- 司会 何か他にございませんでしょうか。それではどうもありがとうございました。次に、「婦人科領域における悪性黒色腫の治療経験」本学産婦人科学教室の児玉先生、よろしく願います。