

## 2) 婦人科領域の悪性黒色腫

新潟大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 田中憲一教授)

児玉 省二・吉谷 徳夫  
遠間 浩・中村 稔  
田中 憲一

## Malignant Melanoma of the Femal Genital Tract

Shoji KODAMA, Norio YOSHIYA, Hiroshi TOHMA,  
Minoru NAKAMURA and Kenichi TANAKA.*Department of Obstetrics and Gynecology,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Kenichi TANAKA)*

We retrospectively analyzed clinicopathological review of 4 patients with primary malignant melanoma of the female genital tract. Of these patients, two had cervical lesion, one had vaginal lesion and one had vulvar lesion. The age of 4 patients were 33, 41, 82 and 84-year-old. One patients with cervical lesion treated with only chemotherapy because of advanced stage (stage IV disease with lung metastasis). Of the 3 patients treated by surgery and lymph nod dissection, 2 had nodes involved by tumor.

In the histologic classification of melanoma, 3 patients had mucosal melanoma and one patient had acral lentiginous melanoma. All patients had advanced tumours and depth of invasion was greater than 8 mm in 3 cases treated by surgery. Various chemotherapeutic regimens, PAV, DAV and PVB, were employed.

Three patients died of disease within 15 months after diagnosis. One patient treated with chemotherapy died of pneumonitis, with disease, at 4 months.

Key words: malignant melanoma, female genital tract

悪性黒色腫, 女性性器

## はじめに

婦人科領域の悪性黒色腫は、きわめて稀であり<sup>1)</sup>、この疾患に習熟しないことからの診断の遅れや安易に生検診断がなされることや、進行例では有効な治療法に乏し

く、早期に遠隔転移などの再発がみられる予後の不良な疾患である。

今回、関連施設で治療された症例を含めた4例の悪性黒色腫の臨床経過および病理学的検討を行い、本疾患の診断・治療上の問題点を考察して報告する。

Reprint requests to: Shoji KODAMA,  
Department of Obstetrics and  
Gynecology, Niigata University  
School of Medicine, Niigata  
City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部産科婦人科学教室  
児玉省二

## 研究対象

昭和46年1月より平成4年3月31日までに当科で入院加療した悪性黒色腫1例と関連施設で治療された3例の計4例について、発生部位、発見の端緒と治療までの期間、腫瘍の大きさ、組織型、浸潤の深さ、手術療法と化学療法の内容、効果と予後を検討した。

## 成績

4症例の年齢は、表1に示すように、84、82、41、33で80歳代の高齢者が2例、40歳代1例、30歳代が1例と幅広い分布であった。自覚症状は、頸部病変の2例は、不正性器出血を主訴とし、腔原発の1例は茶褐色帯下、外陰（陰核）の1例は同部位の疼痛が見られた。組織生検されてから治療までに、36、16、28日および11カ月が経過し、治療開始の遅れが見られた。症例1は、治療開始時に既に肺転移が認められた。原発巣の性状は、子宮頸部の2例は隆起性で黒色腫瘍、症例1は腔前後壁に平坦な黒色腫瘍が頸部と2cm離れ、症例2では摘出物で17mmの浸潤であった。腔壁発生の1例（症例3）は、肉眼的に隆起性病変で、腔壁の粘膜色を呈し、当初には悪性黒色腫の診断は困難であった。外陰部の陰核に発生した症例4は、小指頭大の結節状、隆起性の黒色腫瘍で、生検組織で8mmの浸潤であった。各症例の腫瘍径は、2.0cm以上の病変で最大径は4.0cmであった。進行期分類（UICC術後分類）では、症例1がⅣ

期、症例2がⅠb期（pT4N0M0）、症例3がⅡ期（pT4N1M0）、症例4がⅢ期（pT4N4M0）で、手術施行の3例が皮下組織あるいは深部まで浸潤が及ぶ進行症例であった。

組織病理像は、症例1は皮下組織に紡錘型細胞からなる腫瘍が多量のメラニン色素を含有していた。症例2は、子宮頸部を中心に筋層外2/3に及ぶ深い浸潤像を認め、腫瘍細胞にはメラニン色素含有の小細胞（≧紡錘細胞）がびまん性に見られた。症例3では、表皮扁平上皮基底層に少数の異型細胞が見られ、皮下細胞組織に類上皮細胞と多型性を示す腫瘍細胞が肉腫様配列を示し、メラニン色素は注意深い観察でのみ見られる程度であった。この為、本症例は、肉腫として化学療法が先行されたが、術後摘出物組織標本による検討から悪性黒色腫が疑われ、Masson-Fontana染色陽性、S100蛋白陽性で、H・E染色像のメラニン色素陰性部においても色素顆粒が陽性であった。症例4は、腫瘍塊は紡錘型細胞で占められ、大型の異型性のあるメラノサイト周辺の扁平上皮の表皮基底層にそって多数増殖し基底細胞を置換するように観察された。そして、生検組織で既に血管内に腫瘍組織が認められ、予後の悪さが推測された。本症例は、化学療法後の摘出物所見で、外陰部の基底層にメラニン色素含有の異型細胞が残存し、網状層にもメラニン含有細胞が一部集団状に見られた。また、鼠径部と外腸骨リンパ節にメラニン含有の腫瘍細胞の転移を認めた。

治療内容では（表3、4）、手術療法は3例に施行され、症例2は子宮頸部病変に対し準広汎子宮全摘術とリンパ節廓清、2例は化学療法が先行された後に手術療法が施行された。しかし、進行例であった症例2、3は、手術療法で原発巣を完全摘出しても術後4カ月で局所再発および全身転移がみられた。

化学療法は、症例1がPAV（PEP、ACNU、VCR）、症例2がDAV（DTIC、ACNU、VCR）、症例3がVAC（VCR、ACTD、CPA）、症例4がDAV（DTIC、ACNU、

表1 悪性黒色腫症例一覧

症例番号	年齢	症状	生検から治療開始までの経過期間
1	84	不正性器出血	11カ月
2	82	不正性器出血	36日
3	41	茶褐色帯下	16日
4	33	外陰部疼痛	28日

表2 病変と括りの一覧

症例番号	部位	腫瘍性状	色調	括り	進行期分類	
					病期	p.TNM
1	頸部	隆起性	黒色	2.5×2.0 cm	Ⅳ	
	膣	平坦	黒色	2.0×1.5 cm		
2	頸部	隆起性	黒色		Ⅰb	pT4N0M0
3	膣	ポリープ状	粘膜色	4.0×3.0×2.5 cm	Ⅱ	pT4N1M0
4	陰核	結節状	黒色	2.5×1.5 cm	Ⅲ	pT4N4M0

表3 治療内容一覧

症例番号	手術術式	化学療法内容		
		術前	術後	再発
1	—	PAV(4)		
2	準広汎子宮全摘 骨盤リンパ節郭清		DAV(2)	DAV(1)
3	広汎子宮全摘 膣全摘 リンパ節郭清	VAC(1)	VAC(2)	DTIC(1) CDDP・DTIC・PEP・ ADM(1)
4	単純外陰摘除 リンパ節郭清	DAV(2)	DAV(3)	

PAV: PEP, ACNU, VCR ( ): 投与コース数  
 DAV: DTIC, ACNU, VCR  
 VAC: VCR, ACTD, CPA

表4 化学療法一覧

症例番号	薬剤	化学療法内容, 投与量
1	PAV	PEP=8 mg, ACNU=80 mg, VCR=0.8 mg
2	DAV	DTIC=100 mg Day 1-5, ACNU=50 mg Day 2, 4, VCR=1 mg Day 1
3	VAC	VCR=2 mg Day 1, 8, 15, 22, ACTD=0.5 mg Day 1-5, CPA=200 mg Day 1-5
	DTIC	100 mg Day 1-5
	CDDP・	25 mg Day 1-4
	DTIC・	100 mg Day 1-5
	PEP・	5 mg Day 1-5
	ADM	40 mg Day 1
4	DAV	DTIC=100 mg Day 1-5, ACNU=50 mg Day 1, VCR=1 mg Day 1

表5 予後経過一覧

番号	無病期間	再発部位	予後	予後期間
1	0		間質性肺炎	4カ月
2	4カ月	骨盤内	腫瘍死	9カ月
3	4カ月	膣断端 肺, 肝, ウィルヒョウ	腫瘍死	12カ月
4	11カ月	肝 腹水	腫瘍死	15カ月

VCR) が選択施行された。化学療法の投与方法は、表4のように各症例(各施設)で異なり、初回化学療法の総投与コースは、3~5回であった。なお症例1では、肺転移病巣が消失し、BCGの2-5×10<sup>7</sup>個による局所免疫療法が2回投与され、局所の縮小率は33.3%であった。

予後(表5)は、症例1が間質性肺炎発症し、ステロ

イド投与にて改善傾向を認めるも、治療途中におきた大腿骨骨折の術後より呼吸障害が出現し、死亡転帰となった。症例2は、術後4カ月で骨盤内再発し、再入院後のDAV療法を1コース投与したが死亡転帰となった。剖検にて肺、肝、腎、骨盤内、腹腔内に転移巣が確認された。症例3は、化学療法で腫瘍は1/3程度に縮小、軟化し、術後に化学療法が追加され退院となったが、4カ月後に膣断端に再発し、入院時には肺、肝への病巣が発見された。そして、DAV療法には奏効せず脳出血にて死亡され、剖検で脳、肺、肝、傍気管リンパ節に転移巣が認められた。症例4は、術後11カ月で、肝転移、腹水貯留が認められ、その後胸水貯留し呼吸不全にて死亡となった。このように、予後は極めて不良で、手術療法で完全摘出と思われても2例が術後4カ月で再発した。また、化学療法は、一時効果が見られたのみで、長期延命が見られず有効な regimen が求められた。そして、症

例4が無病期間で最長11カ月、予後で最長15カ月を示したに過ぎず全例が腫瘍死した。

## 考 察

婦人科領域の悪性黒色腫は、極めてまれな疾患であり、わが国では全悪性黒色腫の1.4%とされている<sup>6)</sup>。婦人科領域の報告では年間3例以下の報告がされているに過ぎず、発生部位としては腔壁が52.4%で最も多く、次いで外陰部及び子宮頸部の15.9%であり<sup>7)</sup>、婦人科医が日常診療で遭遇する極めて稀な疾患となっている。このため、悪性黒色腫の初期病変の診断と取扱いが必ずしも適切でないことや、進行例では治療に抵抗性を示し、予後の不良な疾患となっている。

診断は、一般にその転移が他に類を見ないほど迅速であることが知られ、肉眼診、細胞診が重要とされている。また、生検は試験切除でなく、広範囲切除による切除生検が必要で、診断確定後すみやかに根治治療が開始されるべきとされている。今回の症例では、試験生検後16, 28, 36日及び11カ月後に治療が開始され、3例は生検施設と治療施設が異なり、治療開始の遅れがみられた。

病型分類は、悪性黒子黒色腫 (lentigo maligna melanoma: LMM)、表在拡大型黒色腫 (superficial spreading melanoma: SSM)、結節型黒色腫 (nodular melanoma: NM)、末端部黒子型黒色腫 (acral lentiginous melanoma: ALM)、粘膜型黒色腫 (mucosal melanoma: MM) の5型に分類され、それぞれの病型で発生部位、形態、予後が異なるとされている<sup>1)3)5)6)10)</sup>。本邦では、ALM型とMM型の頻度が高く、予後の不良な病型が多い点が外国と異なり<sup>6)</sup>、症例1, 2, 3はMM型、症例4はALM型と考えられた。

組織型別では、類上皮細胞型 (epithelioid cell type)、紡錘型 (spindle cell type)、小細胞型 (small cell type)<sup>1)</sup> の3型に分類され、症例1, 4が紡錘型、症例3が類上皮細胞型、症例2が小細胞型を示した。また、症例1, 2, 4のmelanotic melanoma型の診断は容易であるが、症例3のような腔壁発生例ではamelanoticないしhypomelanotic typeが知られ、鑑別診断には従来行われてきたDopa染色やS100蛋白染色が有用である<sup>6)</sup>。

進行期分類は、UICC分類によるI期(局所病変)、II期(所属リンパ節転移)、III期(遠隔リンパ節転移)、IV類(遠隔転移)で治療法と予後が検討されるが、浸潤の深さが予後に最も影響することが知られている。皮膚病変では、組織学的浸潤度によるClarkのI~Vのlevel分類<sup>1)</sup>や、Breslowの浸潤度計測によるI~V分類<sup>2)</sup>

による治療成績の検討がなされている。しかし、Chung et al<sup>3)</sup>は、外陰部は皮膚における真皮乳頭層が明らかではなく、Clark<sup>1)</sup>およびBreslow<sup>2)</sup>の分類を改変した浸潤の深さの測定による分類を提案している。今回の症例では、Ib期(pT4N0M0, 17mm)、II期(pT4N1M0, 18mm)、III期(pT4N4M0, 8mm)、IV期(pM1)の進行期、浸潤度であった。

予後はきわめて不良で、外陰部の5年生存率が29.9%<sup>3)</sup>、35%<sup>9)</sup>、20~54%<sup>10)</sup>であり、腔病変の5年生存率は21%<sup>4)</sup>、15.4%<sup>10)</sup>と報告されている。進行度別5年予後は、level Vでは0~28%に過ぎず<sup>10)</sup>、症例2, 3, 4はいずれもVに達する進行期で、症例4で最長15カ月の生存であった。

治療法は、I, II期では手術療法が原則とされ、II期では術後化学療法が5クール以上の投与が望まれ、III期、IV期では集学的治療が必要とされる<sup>6)</sup>。再発の最も多い部位は局所であり、皮膚の3~7%に対し、外陰では32%に局所再発が見られ十分な範囲の切除が望まれる<sup>10)</sup>。リンパ節郭清の適応は必ずしも明確でなく<sup>10)</sup>、0.76mm以下やClarkのlevel II以下では適応とならず<sup>3)</sup>、それ以上の浸潤例で予防的郭清が有効とされている<sup>6)</sup>。しかし、今回の3.0~4.0mm以上の浸潤例では遠隔転移があり郭清の意義は少なく、他の治療法に重点がおかれることになる<sup>1)</sup>。

化学療法は、DAV(DTIC, ACNU, VCR)、PAV(PEP, ACNU, VCR)の併用療法が第一選択とされている<sup>6)</sup>。今回の症例1は、PAV療法で局所病変の縮小と肺転移巣が消失し有効であった。症例2は、術後にDAV療法が2コース、症例3ではVAC療法が術前後で3コース、症例4ではDAV療法が術前後に5コース投与されたが、症例3, 4ではリンパ節転移があり、予後も期待された延命効果が得られなかった。再発した症例2, 3では、DTICを含めた化学療法の効果は認められなかった。

放射線療法は、元來放射線抵抗性とされているが、広汎切除が不可能な場合には術前照射が有効であり、進行例の集学的治療法の有用な治療法として考慮されるべきである<sup>4)-6)8)</sup>。

貴重な症例を供覧させて頂きました香川医科大学半藤保教授、新潟県立がんセンター新潟病院高橋威部長、長岡赤十字病院須藤寛人部長に厚く深謝いたします。

## 参 考 文 献

- 1) Clark, W.H.Jr., From, L., Bernardio, E.A. and Mihm, M.: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Res.*, **29**: 705~716, 1969.
- 2) Breslow, A.: Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *An Surg.* **172**: 902~908, 1970.
- 3) Chung, A.F., Wooduff, J.M. and Lewis, J.L.: Malignant melanoma of the vulva. A report of 44 cases. *Obstet. Gynecol.*, **45**: 638~646, 1975.
- 4) Chung, A.F., Casey, M.J., Falnery, J.T., Wooduff, J.M. and Lewis, J.L.: Malignant melanoma of the vagina-report of 19 cases. *Obstet. Gynecol.*, **55**: 720~727, 1980.
- 5) 高橋正昭, 清寺 眞: 悪性黒色腫, 現代皮膚科学大系, **11**: 66~87, 中山書店, 東京, 1982.
- 6) 石原和之, 池川修一: 悪性黒色腫の診断と治療. 癌と化療, **12**: 1727~1734, 1985.
- 7) 池ヶ谷温美, 岩崎琢也, 松田 勲, 里館良一, 笹生俊一: 初診時 amelanotic で再発後 melanotic となった腔粘膜原発の悪性黒色腫の1例. 癌の臨床, **33**: 1515~1523, 1987.
- 8) Bonner, J.A., Perez-Tamayo, C., Reid, G.C., Roberts, J.A. and Morley, G.W.: The management of vaginal melanoma. *Cancer*, **62**: 2066~2072, 1988.
- 9) Bradgate, M.G., Rollason, T.P., McConkey, C.C. and Powell, J.P.: Malignant melanoma; a clinicopathological study of 50 women. *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, **97**: 124~133, 1990.
- 10) Curtin, F.P. and Morrow, C.P.: Melanoma of female genital tract. *Gynecol. Oncol. Vol. II* (ed. Coppeson, M.), 1059 ~1068, Churchill Livingstone, New York, 1991.

司会 どうもありがとうございました。只今の演題にご意見、ご質問ございませんでしょうか。気軽に質問して頂きたいと思えますけれども、先生、一例目は他の原因で亡くなられたようですが、肺転移が化学療法で縮小していましたが、原発巣の方はどうだったのですか。

児玉 原発巣の方も PR まではいきませんが縮小効果がみられました。

司会 我々皮膚科では、生検により診断してから治療するのはちょっと困ると考えてます。先生の領域では、非常に少ないということですが、診察だけでは悪性黒色腫と診断できず、やはり生検しないと診断は難しいのでしょうか。

児玉 僕らも最近疑った症例は、cytology とコルポスコープなどを見て悪性を疑い、手術の準備で生検しましたがメラノーマではありませんでした。私は、cytology や肉眼所見でメラノーマだと思ったら、手術を準備して生検した方が良いと思っています。

司会 生検した後、もしかしたら転移が誘発されるかもしれないですね。

児玉 それはよく言われております。

司会 検診で見つかる例はあまりないのでしょうか。

児玉 今回の症例を含め、症状があつて受診される場合が多いと思います。

司会 皮膚科では、転移がもしなければ、取れるのはできるだけ広範囲に取ってしまうのが、予後がやはり良いと思います。それでも、ちょっと進んでいると meta が既にあるということがあります。先生の領域は、血行などにより転移しやすいところでないかという気がするのですがいかがでしょうか。

児玉 文献的には腫瘍の浸潤の深さで予後は決まるとされ、今回の摘出物標本で血管内に既に腫瘍細胞を認めました。

司会 貴重な症例の供覧、ありがとうございました。それでは、また他の領域のものもありますので、次に進みたいと思います。「頭頸部領域の悪性黒色腫」、本学耳鼻科学教室の五十嵐先生、お願いします。