

てきてだんだん腫れてきた場合にやる。そういうB群とA群とを比べますと、予防的郭清をやった方がいいという所見は得られていない。私も神戸大学では、予防的郭清はこの17年間やっておりません。wait and see policyでfollow upして、動いた時点でやっても遅くないという考えですね。ただし皮膚の場合は局所リンパ節が掴みやすい場所にございますので、他の病気で全てそうとはいえないと思います。以上です。

五十嵐 私ちょっとお伺いしたいのですが首に出たときは、もう遅いんじゃないかという心配もあるんですけどいかがでしょうか。

三嶋 さっきの先生の、post-auriculaの場所のやつは、私共が臨床で診ますとSSM、つまりsuperficial spreading type Melanomではないかと思うんですね。

typeにもよると思いますし、いつみるかの時期にもよりますから、一括して言うことは困難でございます。

五十嵐 私自身は、あったら予防的にやった方がいいんじゃないかを感じるんです、データはありませんけど。というのは、首にぼっと飛んだときにはdist metastasisもあるんじゃないかなという感じがします。

三嶋 リンパ節の話ですか。そうだと私も思います。一般論的には。

司会 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。続いて同じような領域になりますけれども、「口腔悪性黒色腫の治療について」ということで、日本歯科大学新潟歯学部第二口腔外科の教授でいらっしゃいます、加藤譲治先生にお願いしたいと思います。

4) 口腔粘膜の色素沈着と悪性黒色腫について

—— 当科における過去13年間の臨床的検討 ——

日本歯科大学新潟歯学部口腔外科学教室第二講座教授

加藤 譲 治

Pigmentation and Primary Malignant Melanoma of the Oral Mucosa —— A Clinical Analysis for Past 13 Years in Our Department ——

Joji KATO

*Chief Professor of Department of Oral and Maxillofacial Surgery II
School of Dentistry at Niigata, The Nippon Dental University*

The therapeutic methods were discussed in 7 patients of the primary malignant melanoma on the oral mucosa, who were treated at Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery II, School of Dentistry at Niigata, The Nippon Dental University, for 13 years, from 1978 to 1991. Then the following conclusions were elucidated by our clinical analysis, including the connection with pigmentation.

1. Primary malignant melanoma on the oral mucosa tended to be detected lately by the existence of dental prosthetic appliances, such as full denture, bridge and etc., because it most likely occurred on the maxillary gingiva and hard palate. Therefore the patients

Reprint requests to: Joji KATO,
Chief Professor of Department of Oral and
Maxillofacial Surgery II, School of Dentistry at
Niigata, The Nippon Dental University, 1-8,
Hamaura-chou, Niigata-shi, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市浜浦町1-8
日本歯科大学新潟歯学部
口腔外科学教室第二講座

加藤 譲 治

become aware of the symptoms lately and, when they visited to our department, the focus has already expanded and metastasized to the other parts frequently.

2. The prodromal symptoms of primary malignant melanoma on the oral mucosa were not even clear by now and it is needed to exercise pursuits on the patients with pigmentation of oral mucosa carefully.

3. Although a wide excision of the primary focus in spite of the anatomical difficulties was worked out, metastatic diseases, mostly lungs, after 6 through 18 months were detected and all the patients were died within 2 years. It is necessary to establish more reliable methods for the prevention or control the postoperative metastasis in the future.

Key words: Malignant melanoma, Pigmentation, Metastasis, Palate, Dental prosthetic appliance
悪性黒色腫, 色素沈着, 遠隔転移, 口蓋, 歯科補綴物

緒 言

悪性黒色腫は皮膚または粘膜内のメラノサイトから発生する予後不良の疾患であり、とくに頭頸部領域に発生する悪性黒色腫は粘膜原発のものがほとんどであることから、早期にリンパ行性・血行性転移をきたし、他領域の皮膚原発のものに比較して一層その予後は悲観的である。

本腫瘍は頭頸部領域のなかでもとくに鼻腔および口腔に好発するため、初診時には比較的局所に限局した病変でもその解剖学的理由ゆえに広範囲切除が不可能な症例も多く、化学療法、免疫療法あるいは低 pheynylalanyl-tyrosine 食などに依存せざるをえない症例も多い。

上皮性腫瘍の最近の治療成績の向上に比較しても、悪性黒色腫の治療成績は一向に改善せず、われわれ口腔外科医にとって相変わらず悩みの種である。

悪性黒色腫が皮膚に原発する場合、多くは色素性母斑から生じると考えられているが口腔領域、特に口腔粘膜に発生する色素性病変つまり、悪性黒色腫と類似している色素沈着が種々見られる。ひとつは外因性の色素沈着として歯科用金属による着色が考えられる。これは、歯科用金属がイオンとなって溶出し、病理組織学的には深側固有層の毛細血管内皮を中心にメラニンとは異なる金属塩酸化物の沈着として存在している。原因金属を除去し、色素沈着粘膜部を除去すれば再発するおそれはない。鑑別としては除去後の結果の判定および病理組織検査が有力な手がかりとなる。他のひとつに、内因性色素沈着として黒色性斑、Peutz-Jeghers 症候群が挙げられる。色素性母斑から発生する悪性黒色腫との鑑別は非常に困難を期するが Peutz-Jeghers 症候群は、斑の形態および他に大腸のポリポージスが存在しているため総合的診

断により鑑別できるが、やはり病理組織検査が最終的な鑑別法の手段となる。

口腔粘膜の生理的色素沈着の調査として当教室では、工場施設の従業員を対象に、年1回口腔粘膜検診を行ってきた。総数2,041名(男性1,774名、女性267名)中、色素沈着は87名に認められた。年齢では40歳代を最高に30歳代、50歳代が続き、部位別では圧倒的に歯肉が多かった。健康な1,729名を対象にした藤林の報告によれば、歯肉および口蓋におけるメラニン沈着の出現度は5%であり当検診の3.2%とはほぼ近い値を示した。これらの色素沈着が単なる生理的色素沈着か悪性黒色腫の前駆症状であるかは、慎重な経過観察と早期に摘出し、病理組織検査が必要となってくる(表1)。

表1 口腔粘膜の色素沈着について

・当科で行った某工場施設(2041名 男性1174名 女性267名)を対象とした口腔粘膜検診において、色素沈着は87名にみとめられた。

(年齢別症例数)

年齢	10歳	20歳	30歳	40歳	50歳
例	1	11 (2)	24 (3)	29	22

() 内は女性

(部位別症例数)

部位	歯肉	口唇	頬粘膜	舌	口蓋
例	64	15	10	3	2

以下、口腔粘膜が原発と思われる悪性黒色腫を7例経験したので若干の考察を加え報告する。

I. 対 象

今回対象としたのは、1978年から1991年までの13年間に当教室において入院治療を行った男性3例、女性4

表 2

症例	性	年齢	初発部位	原発部位	組織 分類	病期 分類	治 療	原発巣制御	頸部リンパ節転移	肺転移	予後
1	M	62	口蓋垂	口蓋垂	ALM	Stage I	化学療法 ACNU, VCR, 5Fu 外科的療法 両側頸部郭清術 免疫療法 BCG 内服, 局注 OK432 投与 放射線療法 Linac 外照射	不可	左側上内 深頸リンパ節	10カ月 後出現	1年5 カ月後 に死亡
2	M	76	左側 頬粘膜	左側 頬粘膜	NM	Stage I b	免疫療法 BCG OK432 投与 放射線療法 Linac 外照射 外科的療法 腫瘍全摘出 上顎骨部分切除術	可	なし	なし	他因死
3	F	56	硬口蓋 上顎歯肉	硬口蓋 上顎歯肉	NM	Stage II	化学療法 VLB, CDDP, PEP 2クール CDDP, PEP, 3クール 外科的療法 腫瘍全摘出 両側頸部郭清術 上顎骨部分切除術 免疫療法 BCG 局所散布, 局注 OK432 投与 クレステチン投与	可	右側上内 深頸リンパ節 両側顎下 リンパ節	1年6 カ月後 出現	1年7 カ月後 死亡
4	F	56	顎下 リンパ節	上顎歯肉	ALM	Stage III	化学療法 DTIC, ACNU, VCR 外科的療法 腫瘍全摘出 頸部郭清術 上顎骨部分切除術	可	右側顎下 リンパ節	10カ月 後出現	経過観 察中
5	F	52	硬口蓋	硬口蓋	ALM	Stage I	外科的療法 腫瘍全摘出 上顎骨部分切除術	可	なし	6カ月 後出現	8カ月 後に死 亡
6	F	72	硬口蓋	硬口蓋	ALM	Stage I	外科的療法 腫瘍全摘出 上顎骨部分切除術	可	なし	1年後 出現	1年6 カ月後 に死亡
7	M	81	左側頸部 リンパ節	硬口蓋 S字結腸	—	—	外科的療法 腫瘍全摘出 上顎骨部分切除術	可	左側頸部 リンパ節	なし	他因死

※症例1～3, 5, 6病期分類は旧分類（UICC 1978 皮膚悪性黒色腫分類）に準じた。

※症例4病期分類は新分類に準じた。

悪性黒色腫の現況と治療

例の計7例である。7例の年齢分布は52歳から81歳におよび、平均年齢は男性73.0歳、女性59.0歳であった(表2)。

1. 原発巣部位別分類

口腔外科領域に原発巣を有し、当教室において治療開始された7例をその発生部位別に分類した。初診時に多部位に症状が発現している場合、原発巣部位を特定する事は、臨床上的困難であり2例において、原発巣部位を2か所とした。7例、9部位とすれば、口蓋が最も多く、5例(硬口蓋4例、口蓋垂1例)で過半数を占め、ついで上顎歯肉2例、頬粘膜・S字結腸が各1例であった(表2)。

2. 初発部位別分類

受診するきっかけとなった主訴および主症状により初発部位別分類をした。結果的に7例中2例において原発巣部位とは異なった初発部位を示したが、2例とも所属リンパ節の腫脹であった。他の5例においては、原発巣部位と一致を示した(表2)。

3. 病期分類

病期分類は、UICCの皮膚悪性腫瘍の分類に準じて行った。すなわちStage Iは腫瘍が局所に限局し、所属リンパ節に転移のないもの、Stage IIは衛生転移の

あるもの、所属リンパ節に転移のあるもの、Stage IIIは所属リンパ節に接しての遠位のリンパ節転移のあるもの、Stage IVは遠隔転移を認めるものとした。この分類に従って病期分類を行った。分類不能の1例を除くと合計6例中、Stage Iが最も多く3例、Stage IIが2例、Stage IIIが1例であった。ただし、1例のみ1987年以降の症例であったため新分類の適用によりStage IIIとしたが、旧分類にあてはめるとStage IIに分類される。初診時に肺転移は全症例において認められない(表2)。

4. 組織分類

悪性黒色腫の組織学的分類が確立しているのは、皮膚とブドウ膜の黒色腫のみであり、その他の臓器については頻度が少ないこともあって、いまだに組織分類がなされていないのが現状である。

皮膚の黒色腫は、1969年、Clarksらによって悪性黒子型(LMM)表在拡大型(SSM)、結節型(NM)の3型に分類されたのが最初で、その後、1975年になり、Reedらにより、末端黒子型(ALM)が加えられ、現在の分類体系に至っている。この分類に従って組織分類を行った。分類不能の1例を除くと合計6例中、ALMが4例と最も多く、次にNMが2例となり、LMM、SSMは認められなかった。このALMについて梅田らは次の

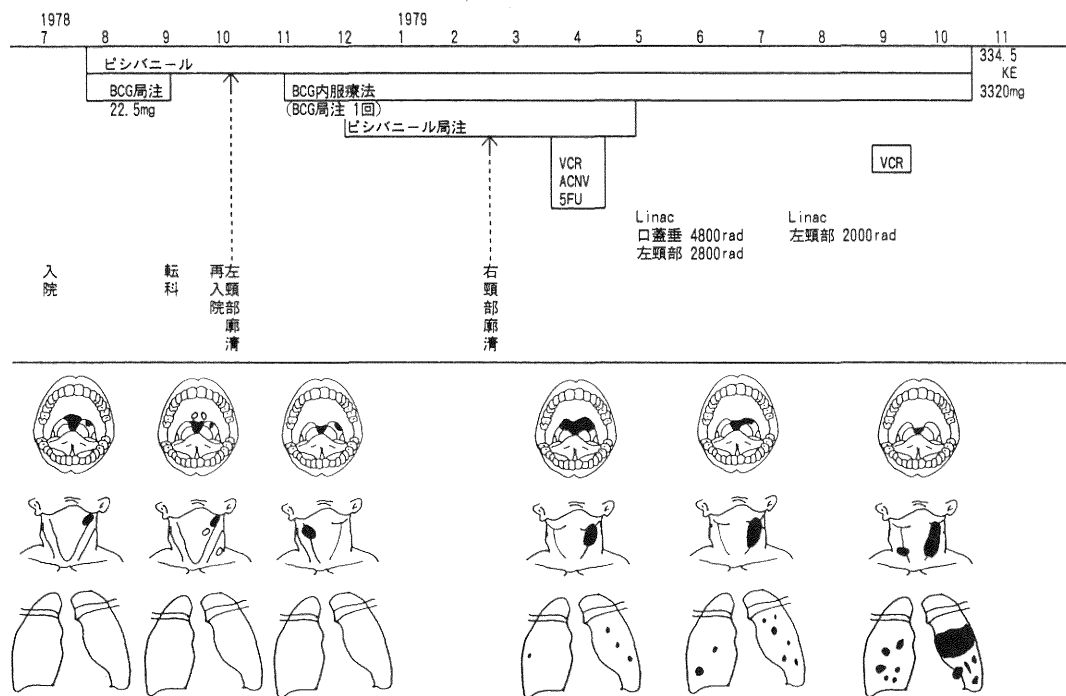


図 1-1

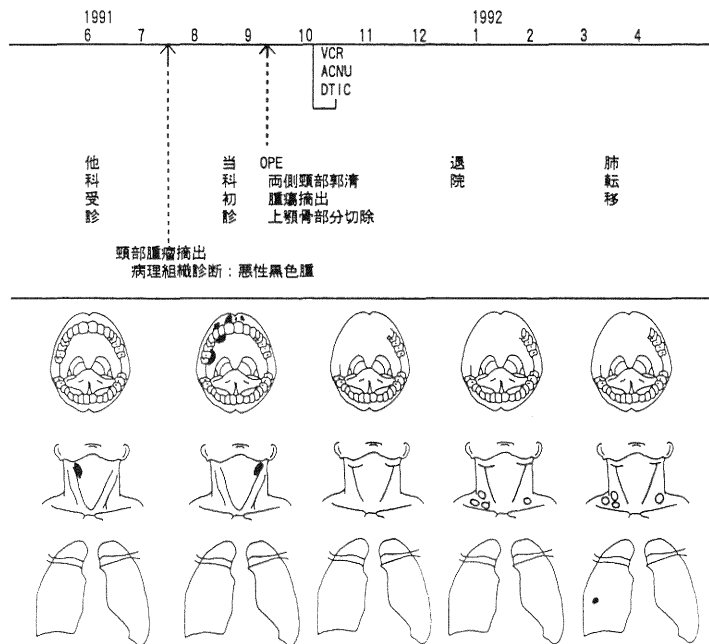


図 1-4

ように報告している。口腔粘膜原発悪性黒色腫の特徴は、腫瘍細胞の浸潤性増殖よりなる腫瘍部、上皮層内における異型細胞の増殖よりなる黒褐色色素苔部、および基底細胞層に沿った異型成に乏しいメラノサイトの増殖や色素沈着よりなる淡褐色色素斑部の、3相構造の認められることである。これは Mishima らが報告した皮膚の末端黒子型黒色腫（ALM）の所見と同一である。この型の肉眼の特徴として、濃淡の混じった平坦な色素斑を伴い、病変の中央部では、潰瘍や腫瘤を形成する。これは一見して、粘膜上に墨汁を流した様にも見られる（表 2）。

5. 治療法

悪性黒色腫はきわめて予後が不良であり、早期発見と初期の完全な治療が望ましい。現在、その治療法として、外科的療法および、放射線療法、化学療法、免疫療法の組み合わせによる併用治療が行われているが根治的療法は確立されておらず、Stage に適応する治療法を選択しその効果を判定することが重要である。

Stage I の症例に対しては、外科的療法が最優先され、病巣部広範囲切除と予防的リンパ節郭清が施行される。

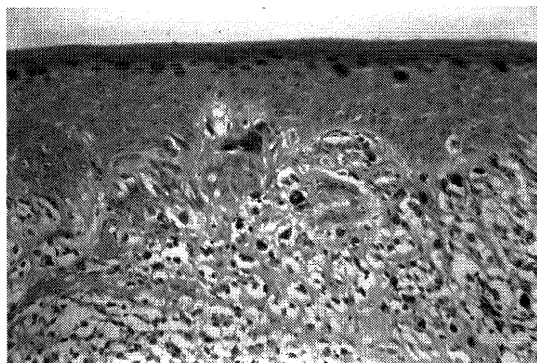
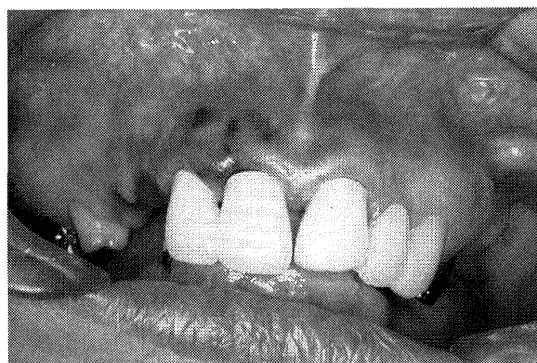
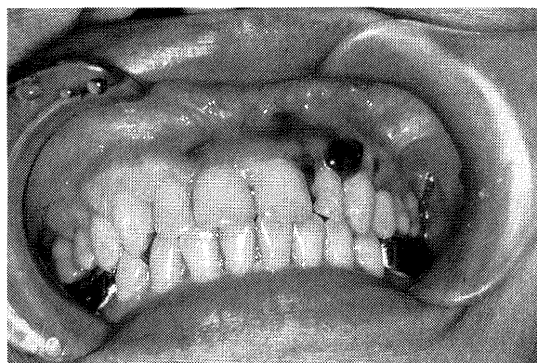
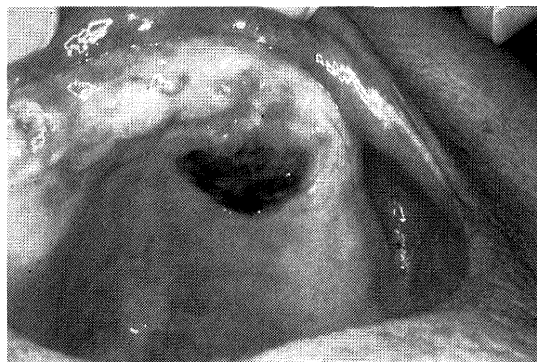
Stage II の症例に対しては、やはり外科的療法が最優先され、局所広範囲切除と根治的リンパ節郭清が施行され、前後として、放射線療法・化学療法・免疫療法の併用療法が要求される。

Stage III, IV の症例に対しては、外科的療法はあくまでも姑息的、対症的に、行われ、放射線療法も根治的療法とはならず、化学療法・免疫療法を中心とした療法が行われる。

当教室において治療開始された7例をその治療別に分類すると、外科的療法・単独が3例、外科的療法・化学療法が1例、外科的療法・化学療法・免疫療法が1例、外科的療法・化学療法・免疫療法・放射線療法が1例、外科的療法・免疫療法・放射線療法が1例であった。治療法は、上記 Stage 別治療法に、沿ったかたちとなったが、その内訳は、外科的療法として、腫瘍全摘出・上顎骨部分摘出術・両側頸部郭清が行われた。化学療法としては、ACNU・VCR・5FU・VLM・CDDP・PEP・DTIC が投与され ACNU・VCR が2例において他はそれぞれ1例に選択された。免疫療法としては、BCG 内服および局所注射・OK432 投与がすべての免疫療法に適応され、他にクレスチン投与が1例認められた。放射線療法では Linac 外照射が行われた（表 2, 図 1）。

6. 対象症例の詳細

症例7例中、原発巣抑制されたものは、6例に認められた。しかし、頸部リンパ節に転移した症例が4例、また肺転移した症例が5例にみられ、6例において死の転機を迎えている（表 2, 図 1）。



II. 考 察

口腔粘膜悪性黒色腫はメラニン色素を生成する粘膜のメラノサイトから発生するきわめて予後不良な疾患であり、近年世界的にその増加傾向が指摘されている。

総口腔悪性腫瘍中の0.8～4.8%を占め、総悪性黒色腫中、口腔粘膜に発現するものは、0.2%～12.4%とされている。発生頻度が、他の多くの文献においても、ばらついているのは、絶対症例数が少ないこと、また確定診断が統一されていないためと思われる。好発年齢は40～60歳代に多いとされているが、著者の経験した7例の平均では、65.0歳と高齢値を示した。口腔領域での原発巣および初発部位は、硬口蓋・上顎歯肉がほとんどであり、下顎のものは少ないと言われる。これは、同部位に幼若な色素細胞が多いためであり、著者の経験した7例中6例においても、この上顎が、原発巣および初発部位を占めた。

悪性黒色腫の多くは、早期にリンパ行性・血行性転移をきたすが、皮膚原発に比較して口腔粘膜より発生したものは、より転移傾向が強く予後不良である。これは、著者の経験した7例においても、6例において原発巣制御がなされたにもかかわらず、6か月～1年6か月後肺転移を併発し、死へ移行したことからも推察される。この際、外科的治療として、腫瘍・顎骨の切除術を施行したが、解剖学的な理由から切除範囲に制限があり、予後を悪くする要因となったことは疑いない。また、悪性黒色腫と確定診断する際においても、粘膜部原発を対象とした病理分類が確立しておらず、なおさら biopsy を行うか、経過観察を続けるかの時期決定についても、困難を期するところである。これが確定診断の遅れおよび、腫瘍の増悪化を招き、予後不良の一つの原因となっていることも否めない。

以上のことから、口腔粘膜原発悪性黒色腫に対する治療は、原発巣や頸部転移巣の適切な処置だけではなく、初診時にすでに全身に存在していると考えられる腫瘍細胞をも目標とする必要がある。すなわち術前・術後の全身への化学療法および免疫療法などによる維持強化療法的な集学的治療が必要と考えられる。

結 語

口腔粘膜を原発巣とする悪性黒色腫7例について検討・報告した。

1) 上顎歯肉、硬口蓋部に好発することから、総義歯、ブリッジ等歯科補綴物の存在によって発見が遅れる傾向

がある。よって患者自身の自覚が遅れ来院時には、既に病巣も拡大しており、他部位へ転移移行している Case が、見られる。

2) 前駆病変については未だ明らかでなく、口腔粘膜色素沈着に関しては注意深い経過観察を要するものと思われる。

3) 解剖学的に限界はあるが、原発巣の広範囲な切除術を施行し、原発巣制御は成し得た。しかし6か月～1年6か月後に肺転移をきたし、2年以内に死亡した。今後、術後の遠隔転移の予防に対して、より有効な治療法の確立が望まれる。

参 考 文 献

- 1) 梅田正博, 寺延 治, 中西孝一, 島田桂吉: 口腔粘膜原発悪性黒色腫の治療法と予後: 自験例12症例と報告例96症例の検討. 日癌治, 25(10): 2499～2510, Oct 1990.
- 2) 中島 孝: 悪性黒色腫の病理. 病理と臨床, 5, 10, 1095～1102, 1987.
- 3) 君塚 哲, 松田耕策, 佐藤 敦, 鴨原 隆, 五十嵐隆, 斎藤哲夫, 猪狩俊郎, 山口 泰, 越後成志, 手島貞一: 口腔粘膜原発悪性黒色腫の5例. 日口外誌, 37: 1013～1023, 1991.
- 4) 藤崎松一, 杉原一正, 井ノ上俊郎, 永谷義隆, 中村繁, 牧角淳朗, 神園政和, 山下佐英: 上顎前歯部に発生した悪性黒色腫の1例. 日口外誌, 28: 104～110, 1982.
- 5) 山田弘之, 鈴木栄久, 山際幹和, 板倉康夫: 頭頸部領域における悪性黒色腫: 当科における過去16年間の臨床的検討. 耳鼻咽喉, 63(3): 241～245, 1991.
- 6) 藤田浄秀, 今村正克, 山田和宏, 高橋 誠: 黒色癌前駆症より発生した悪性黒色腫の1剖検例. 日口外誌, 18: 114～121, 1972.
- 7) 山本有一郎, 森 喜郎, 畑中嗣生, 刑部隆氏, 西岡秀穂, 田川俊郎, 村田睦男: 上顎前歯部歯肉に発生した悪性黒色腫の1例. 日口外誌, 27: 619～627, 1981.
- 8) 山本有一郎, 浜口幸洋, 杉山正徳, 杉山拓也, 小林恢, 村田睦男: 上顎前歯部歯肉に発生した悪性黒色腫の1剖検例. 日口外誌, 27: 1782～1787, 1981.
- 9) 神保孝一: 悪性黒色腫の発生統計・臨床像, 悪性黒色腫の基礎と臨床. 富士書院, 174～184, 1987.
- 10) 石川梧朗: 悪性黒色腫, 口腔病理学Ⅱ. 永末書店, 676～679, 1982.

司会 どうもありがとうございました。加藤先生は日本歯科大新潟校の学部長もされていて非常に忙しいところ発表して頂いたのですが、何かご質問、ご意見ございませんでしょうか。墨を流したようなものというのは、SSM のようなタイプではないかと思うのですが、いかがでしょう。境界明瞭なものは皮膚でいうと nodular type という気がするのですが。

三嶋 加藤先生のスライドに回答が書いてあったと思うんです、大変敬意を表して申し上げるんですが、nodular と ALM とに分けてございます。3、4年前の「Pathology」という雑誌に、私共が口腔外科と共同でやりました口腔内の Melanom を、文献的な考察と我々が集めました20数例の症例とを出しましたのですが、まだその時点ではっきりと言われた方はないのですが、「British Oral」という口腔外科のイギリスの雑誌が、口腔内のものでも非常に予後の悪い rapid growth で rapid の metastasis をきたすものと、比較的ゆっくりくるものと2つあるという記載が、不十分ですがあるんです。私共の症例と文献を検討して、やはり口腔内のものでは主なものは2型あると思うんですね。伊藤先生が言われたような結節型で、周りに墨を流したような滲み出しのものが無い。つまり皮膚科では、局面と斑と申しますが、これを是非使って頂きたいんですね。局面というのは浸潤があって少し隆起があるか、下に浸潤があるものですね。斑というのは、正常の皮膚・粘膜の高さと同じもので色調だけが変わっているもの、というコンセプトでございますね。その斑と局面と結節と3層構造があるものを、口腔内の先生がお付けになったような ALM と呼ばれて私もそれに賛成でございます。SSM というよりは ALM の方がいいですね。SSM の特徴は、周りにC型が無いのが特徴でございます。つまり斑が無いのが特徴です。口腔内のものはほとんど斑があり局面があり結節があり

ます。その2型があると思います。もちろん結節型の方がより悪性で転移も早い。

司会 他に何かございませんでしょうか。melanoma ではないようないろいろな色素沈着の病変をお見せして頂いたのですけど、やはり biopsy するかどうかは、まあそうじゃないだろうということで、まず小さく取って大きく取る用意をしておき、何日か後になってもまだ大丈夫ではないかと思うのですが。

加藤 今考えているのは3つなんです。小さければ取ってしまう。大きい場合には一部分切除にする方がいいのかというのがあります。小さいのはずっと取れるんですけど、口腔粘膜は結構左右両方に非常に広範囲にありますので、それが将来どうなるかという、非常に困ってはいます。患者さんに、口の中の歯を治療しますので、本人は歯の治療をする時にここに色がついているというようなことは前から言ってたし、先生にも言ってたし自分も気が付いていたという人が中にはいるんですね。ですからそれが非常に困ります。それがどういう状態であったかはわかりませんが、患者さんには、7例の症例のうち2例ぐらいは歯の治療をする時に色がついているということを先生に言っていた。でも大丈夫だろうと言われてやっていた、という言い方を患者さんはしているんです。ですから悪性黒色腫の前癌病変というのは、どうなのかな、というのが実際にはわからないで、安全だろうと思うものには biopsy をしてます。危いなあ、傍から見てわからないものにはちょっと様子をみましょうということで経過をみてる。それが正しいかどうかわかりませんがそれが現状です。

司会 何かご質問ございませんでしょうか。それでは加藤先生、ありがとうございました。「悪性黒色腫のミノ酸インバランス療法」、県立新発田病院外科で病院長でいらっしゃいます小山先生をお願いします。