

5) 悪性黒色腫のアミノ酸インバランス療法

県立新発田病院院長 小山 真*
 榎本外科医院院長（前済生会三条総合病院外科部長） 榎本 一彦**
 県立吉田病院外科部長 阿部 僚一***

Treatment of Advanced Malignant Melanoma by Amino Acid Imbalance

Shin KOYAMA *, Kazuhiko ENOMOTO **, and Ryōichi ABE ***

* *Director and Surgeon, Niigata Prefectural Shibata Hospital*

** *Director, Enomoto Surgical Hospital*

*** *Surgeon, Niigata Prefectural Yoshida Hospital*

Four patients with advanced melanoma had been treated with the amino acid imbalance therapy using the Phenylalanine-Tyrosin deprived milk by the authors at the surgical unit of Sanjo Saiseikai Hospital and Niigata prefectural Yoshida Hospital within past 15 years.

In three of four patients, the therapy showed the remarkable effects. The reduction of the ulcerating melanomas in patient 1 and 2 or the disappearance of the recurrent melanoma of the colon of patient 3 were observed within 1 to 4 weeks after the start of the therapy. In patient 4, who had too extensive dissemination of the melanoma, the therapy could not show the effect. As a result, patient 1, whose melanoma became resectable by the therapy and patient 3, whose recurrent melanoma of the colon was disappeared by the therapy could survive for a long time of 16 and 6 years respectively without any sign of recurrence of melanoma. But, patient 2, who could not tolerate the therapy, and patient 4 died of melanoma at 12 and 2 months after the therapy.

Thus, the authors would like to stress the importance of further studies to confirm a possible validity of the Phenylalanine-Tyrosin deprived amino acid imbalance therapy for the treatment of patients with melanoma, because the therapy revealed the appreciable effects on the advanced melanomas of three of four patients to whom chemimmunotherapy was ineffective by the authors' clinical experiences.

Key words: malignant melanoma, amino acid imbalance, Phenylalanine-Tyrosin depletion.

悪性黒色腫, アミノ酸インバランス, フェニールアラニン-チロシン欠乏食.

Reprint request to: Shin KOYAMA,
 Director and Surgeon, Niigata prefectural
 Shibata Hospital, Ōtemachi-4,
 Shibata City, 957, JAPAN.

別刷請求先: 〒957 新発田市大手町4
 県立新発田病院院長 小山 真

悪性黒色腫治療法の進歩¹⁾²⁾はめざましく、化学療法や免疫療法による予後の著しい改善が得られるようになった。しかし、いずれにせよ早期の根治手術が最も効果的であることに変わりはない。根治手術不能例や再発例の予後は極めて悪く、このような症例に対する集学的治療の効果も未だ悲観的である。著者らはそのような症例に対してアミノ酸インバランスを応用した栄養療法を試みる機会を得、しかも一部明らかに有効と思われる症例を経験したので報告する。

症例及び臨床経過

外科医である著者らが早期の黒色腫の患者を扱うことは極めて稀で、最近の15年間に直接管理に関与し得たのは著しく進行した TNM 分類の Stage III～IV の4例であった。症例1, 2は済生会三条総合病院外科, 3, 4は県立吉田病院外科での症例である。以下順を追って各症例の経過を述べる。

症例1: 52歳男子。来院時左前胸壁に原発巣を持ち、同側腋窩リンパ節群に転移を認めた。すでに他院で化学療法を受けているが全く効果なく、左前腋窩腺で第5, 6肋骨に一致して5×6cmの黒色腫を認めた。3×4cmの不整形の出血性潰瘍を有し、全く可動性なく、X線上、CT上でも肋骨より胸膜への直接浸潤が疑われて、切除不能と診断された。同側腋窩リンパ節群に明らかに転移陽性と思われる多数のリンパ節を触知したため組織学的確認と、又患者の希望もあって同側腋窩リンパ節群の郭清が行われた。組織学的には悪性黒色腫のリンパ節転移(一部に amelanotic な要素を含む)との診断であった。ここで一たん退院したものの原発巣よりの出血、疼痛が増強し再度入院した。化学療法が無効であったとのことなので試みに雪印乳業学術部より提供をうけた表1の特殊調整ミルクB(フェニールアラニン Phen とチロジン Tyr が除かれている)の投与を開始した。投与方法は適量の微温湯にといたミルクを3回に分けて経口的に与えたが同時に与えた無蛋白食と併せて 1g/kg の蛋白と 30kcal/kg の総カロリーを投与するようにした。

臨床経過は図1に示した如くで、全く期待していなかったにも拘らず、投与開始後1週目頃よりポロポロと云った感じで体表のホクロが褪色、消失し始め、2週後には原発腫瘍の縮小、潰瘍面よりの出血の停止と乾燥に加えて疼痛の軽減が生じた。間もなく潰瘍が認められなくなって、6週後には腫瘍は著しく縮小し可動性が認められるようになったため切除を奨めたが同意が得られず、かつ同ミルクの摂取に強く抵抗するようになったため、

表1 特殊調整ミルク成分表

| 成分 (100 g中) | | A | B |
|-------------|-----|-------|-------|
| 蛋白質 | g | 15.80 | 14.5 |
| (アミノ酸) | | 14.33 | 14.5 |
| 脂質 | g | 18.65 | 17.1 |
| 糖質 | g | 58.85 | 61.8 |
| 灰分・その他 | g | 3.67 | 3.7 |
| 水分 | g | 3.03 | 2.9 |
| エネルギー | Cal | 466 | 459 |
| フェニールアラニン | mg | 67 | 0 |
| イソロイシン | mg | 695 | 700 |
| ロイシン | mg | 1,160 | 1,150 |
| リジン | mg | 1,500 | 1,570 |
| メチオニン | mg | 495 | 495 |
| スレオニン | mg | 465 | 460 |
| トリプトファン | mg | 290 | 290 |
| バリン | mg | 1,010 | 1,030 |
| ヒスチジン | mg | 500 | 520 |
| アルギニン | mg | 960 | 1,025 |
| アスパラギン酸 | mg | 1,000 | 1,000 |
| シスチン | mg | 520 | 520 |
| グルタミン酸 | mg | 1,950 | 1,840 |
| グリシン | mg | 1,000 | 1,095 |
| プロリン | mg | 1,000 | 1,050 |
| セリン | mg | 700 | 690 |
| チロシン | mg | 1,488 | 0 |
| アラニン | mg | 1,000 | 1,070 |

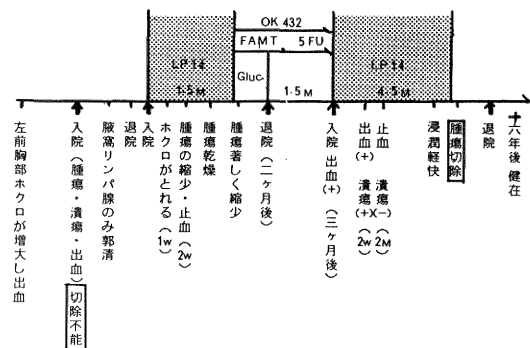


図1 症例1に対するインバランスアミノ酸投与の経験 [52才. 男子]

FAMT と OK₄₃₂ による集学的治療に切换え、2か月後に退院した。しかし、退院1か月後には再び腫瘍の増大、潰瘍形成と出血を来たして疼痛も著しくなって来た

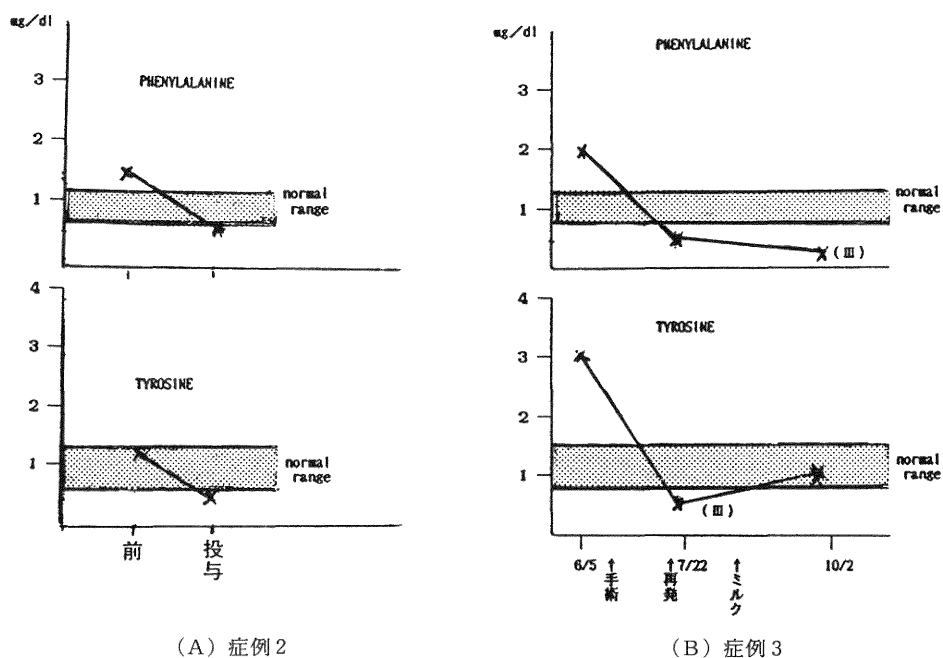


図 2 症例 2, 3 の血漿フェニールアラニンとチロシン濃度
特殊ミルク投与前後の変動

表 2 第 2 例臨床経過 (68才, 男子)

| | |
|------------|--|
| 右足蹠の悪性色種 | |
| 1978/ 3/ 9 | 右足蹠の黒っぽい腫張をけずる。 |
| 9 | 同部の部分切除。 |
| 10 | 同側鼠径部にリンパ節転移。 |
| 10/19 | 三条済生会外科へ紹介。 |
| | 試験切除, Lymph node metastasis of malignant melanoma. |
| 11/ 6 | 同院入院。 |
| 11/27 | フェニールアラニン, チロシン投与→はくろが色褪る。 |
| 12/ 5 | 足蹠の黒色腫の増大止まる。疼痛消失。しかし他の食物を頻回摂取にする。 |
| 12/末 | 中止し, BCG, 化学療法に変更。 |
| | |
| 1979/ 1 | メラノーマ増大し, 潰瘍よりの出血 (+), 疼痛増悪。転移拡大。 |
| 4/ 5 | 足蹠の腫瘍を切除, 皮膚移植, |
| | 以後数回転移リンパ節の切除。 |
| 7/22 | 退院。 |
| | |
| 1980/ 4/11 | 再入院。 |
| | 右大腿→鼠径部→腹腔内リンパ節転移広。 |
| | 数回の右下肢のリンパ節転移切除。 |
| 6 | 肺転移。 |
| 12/30 | 死亡。 |

ため再入院となり、前回と同様の方法でアミノ酸インバランス療法を開始した。初回に比し若干遅れがみられたものの4週目には潰瘍よりの出血は止り、潰瘍面の乾燥、疼痛の消失がみられるようになった。4か月後には腫瘍の縮小に伴って再び可動性が得られるようになったので腫瘍の切除と左鼠径部リンパ節転移群の郭清が行われた。術後約1か月間同療法が続けられた後退院したが、その後も6か月間在宅で継続した後中止した（この間同病院栄養科の指導による厳密な無蛋白食摂取が行われている）。手術後16年経過した今日再発もなく健在である。

症例2：68歳男子。右足趾の黒色腫。済生会三条総合病院入院前に2か所の医院で極く限局性の腫瘍のみの摘除が行われ、その都度再発している。同院入院時には右足趾の有痛性の3×3cmの黒色腫と右大腿～鼠径部リンパ節までの広範な転移（試験切除により黒色腫の転移を確認）を示すStage IVの症例であった。入院後症例1での経験をもとに特殊調製ミルクBを含む無蛋白食の投与を開始したところ、約1週間頃より体表のホクロの褪色、消失が始り、2週間には原発巣の増大の停止、疼

痛の消失、転移リンパ節の縮小と褪色などが認められるようになった。しかし次第に同栄養法に抵抗し始め、病院を抜け出して外食を始めたため同療法を中止せざるを得なくなった。BCG療法と化学療法を行ったが効果なく、腫瘍は増大し、出血性潰瘍を生じ、疼痛も強くなったため、皮膚移植を伴う原発巣の摘除と鼠径リンパ節群の郭清が行われた。その後も患者の希望を容れて度々リンパ節摘除を行ったが、全経過2年で広範な臓器転移により死亡した。

なお図2-Aに示した如く同療法開始1週後はすでに血漿Phen、とTyr値の正常域よりの低下が認められている。

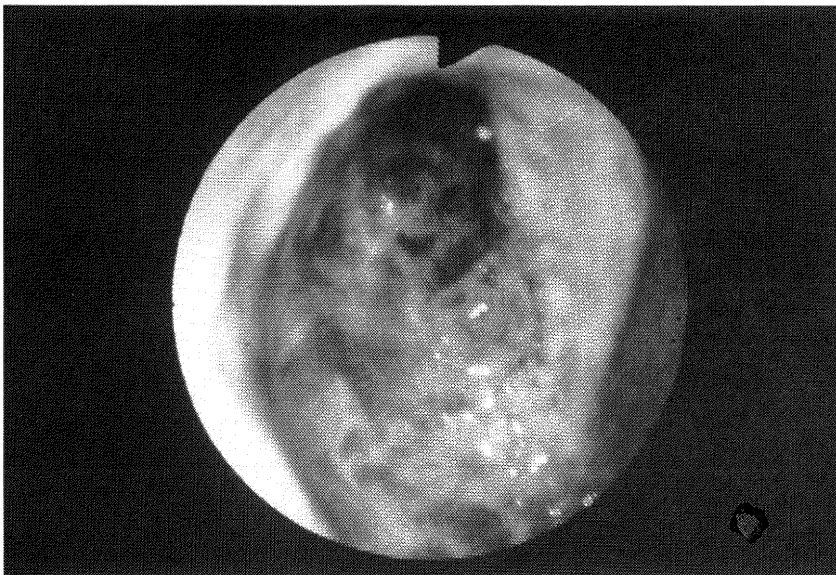
症例3：63歳女子（表3）。昭和60年1月より下血を来たして来院、数回の大腸内視鏡検査により下部直腸（Rb）のポリープを指摘された。同年4月県立吉田病院外科へ入院、経肛門のポリペクトミーを行った結果、組織学的に悪性黒色腫（断端浸潤（-））の診断をうけている。約1年後に再び下血が始り、62年5月に大腸ファイバースコピにより前回と同部位に黒色腫の再発が認められて

表3 第3例経過（63才 女子）

| | | |
|----------|---------|--|
| 60/ 1 | 下血 | |
| 3/ 6 | 当科初診 | 肛門鏡→Rb に Polyp |
| 3/25 | | Colonofiberscopy |
| 4/11 | 入院 | |
| 4/12 | | Transanal polypectomy→Malignant melanoma |
| 4/19 | 退院 | |
| 61/ 9/30 | 下血 | 肛門鏡→異常なし |
| 12/19 | 下血 | 肛門鏡→異常なし |
| 62/ 1/ 4 | 下血 | |
| 1/ 6 | | Colonofiberscopy→異常なし |
| 5/22 | 下血続く | 肛門鏡→Rb に腫瘍 生検→Malignant melanoma |
| 5/25 | 入院 | |
| 6/ 8 | | Miles 手術→Malignant melanoma and Colon cancer |
| 7/ 4 | 退院 | |
| 7/ 7 | 便秘の後粘血便 | |
| 7/ 8 | 入院 | Sigmoidofiberscopy→潰瘍と黒色腫瘍 |
| 7/16 | | 絶食輸液により軽快 |
| 8/ 4 | | 低フェニルアラニンミルク開始 |
| 8/29 | | Sigmoidofiberscopy→正常粘膜 |
| 9/ 5 | 退院 | |
| 11/25 | | フェニルアラニン・チロシン除去ミルクに変更 |



(A)



(B)

図3 症例3の黒色腫

(A) 切除直腸の黒色腫.

(B) 人工肛門より25cmの結腸に再発した黒色腫の内視鏡所見.
(先端部よりの出血が認められる)

Stage IVと判断された他、その口側約 20 cm の直腸に径 2 cm の早期大腸癌も発見された（なお、それ以外の大腸には全く異常は認められていない）。6月8日マイルズ手術（直腸切断術＋人工肛門造設術）が行われた。

図 3-A に切除された直腸黒色腫を示す。ところが、そのわずか 1 か月後には便通異常を伴って人工肛門よりの粘血便の排出をみるようになったため、人工肛門よりの大腸ファイバースコピイを行ったところ、約 25 cm 口側の結腸に図 3-B の如き黒色腫を認め再発と診断された（なお転移の進行を恐れて生検は行わず）。リンパ節転移や血行性転移は証明し得なかったが再発と考えざるを得ず、アミノ酸インバランス療法を行ってみることにした。7月16日より先ず IVH を開始し、8月4日より Phen 除去のミルク A の投与を開始した（特殊調整ミルク B と誤って A を依頼したため）。8月29日腫瘍の確認のため再度内視鏡を行ったところ意外にも腫瘍は全く消失しており、加えて便秘、下血等の臨床症状も消失したため9月5日退院した。なお、11月26日より在宅で同療法を2か月間施行したが、以来6年後の今日まで全く再発を認めていない。図 2-B に示した如く輸液に伴い血漿 Phen と Tyr 値は低下を示し、特殊調整ミルク A の投与により Tyr 値は正常域にもどったものの Phen は低値を続けた。

症例 4：75歳男子。右顔面より頭部にいたる大きなホクロの悪性化を来した症例。県立吉田病院入院時にはほぼ全身の皮膚への広範な転移と肺、肝への転移に加えて癌性腹膜炎を来しており Stage IV。入院時他の化学療法とともにアミノ酸インバランス療法を開始したが、全く反応せず約 4 週間の入院で死亡した。

考 案

悪性腫瘍に対するアミノ酸インバランスの応用は 1956 年 Elvehjem により実験的に検討され、Harper によって確立された。一方、臨床的検討は 1950 年頃より始められ主として Phen-Tyr 欠乏食による白血病患者の治療が行われて来たが、明らかに有効とする成績は得られていない^{3) - 5)}。また最近では本邦で切除不能か再発した胃癌患者に対するメチオニン欠乏食の臨床的検討が行われており、効果が認められたとする報告もあるが、明らかではない。

一方、悪性黒色腫に対する低 Phen 低 Tyr 食投与の効果については 1960 年 Demopoulos の有効とする報告⁶⁾ がみられるが、その後否定されたと云われている。本邦における黒色腫に対するアミノ酸インバランス

療法は一部柚木らも試みていたようであるものの著者らの検索が最も進んでいると云えよう。この他には島雄ら⁷⁾ の口腔内黒色腫に低 Phen. 食が有効であったとの報告がみられるのみである。

悪性腫瘍に対するアミノ酸インバランスの効果は、正常細胞と腫瘍細胞との間の栄養要求性の差が小さいためと考えることより現われにくいと思われ、また、担癌体の栄養を損なわないで長期間実施出来るか否かについても疑問がある。しかし、著者らは、それが腫瘍細胞にとって基本的な必須の機能であるか否かは不明であるものの、黒色腫細胞のもつ最も特徴的な機能であるメラニン合成の不可欠の材料であるフェニールアラニンとチロジンの欠乏は、考えるアミノ酸インバランス療法の中では最も合理性の高い栄養学的な腫瘍の増殖抑制法であろうと考えるものである。これに対して当然 amelanotic な melanana ではどうかとの疑問が生ずるところであるが、今回の症例 1 では組織学的に「一部 amelanotic の部あり」との診断が得られているにも拘らず、最も有効であったことは、この疑問に対する解答となり得るものかもしれない。

今回の臨床研究は、あまりにも杜撰で確証に乏しい成績であるため有効性に大きな疑問が残るのは残念であるが、それでも同療法開始 1 週目頃より先ず正常なホクロが褪色、消失し始め、ついで潰瘍の縮小、止血、乾燥を伴って原発巣の縮小を来し、或いはまた転移リンパ節の明らかな褪色、縮小が症例 1、2 で認められたことは無視出来ぬところである。しかも、これらの症例では chemotherapy や immunotherapy が全く無効であったことを考えると「検討に値しない」との考え方は誤っていると思わざるを得ない。しかも臨床的に効果が認められた時期には血漿 Phen と Tyr 濃度が正常域より明らかに低下が認められていたことも著者らを勇気づけてくれるものである。ただ同じような療法を行っても効果が認められぬ例が多くあるようで、このような場合には血漿中 Phen と Tyr 濃度が低下していないようであることより問題点の 1 つは確実に Phen と Tyr 濃度を低下させるような投与法の確立と云うことであるように思われる。この確立なくしてはその後の効果を論ずべきではないと云うことになる。一方それが確立すると今度は長期に及ぶ血漿必須アミノ酸濃度の低下が患者の栄養状態を悪化させる可能性が生じよう。今回の臨床研究では同療法の代謝的合併症、副作用が認められなかったのは誠に幸いであったと言うしかない。

結 語

著者らは今後も本療法の効果の検討を続けたいと考えているが、臨床的应用に関して最も基本となる以下の点を指摘して結論にかえたい。

1) 本ミルクは味、香りが悪く長期飲用には著しく困難がある。まして厳密な無蛋白食を伴うとなるとその困難性は倍加する。従ってより投与し易い栄養剤の開発が望まれる。

2) 血中 Phen と Tyr 濃度の著しい低下が有効性の必須の条件のように思われるので、同アミノ酸を確実に低下させる投与方法の開発が必要である。

3) 長期に及ぶ必須アミノ酸欠乏による栄養障害が生ずる可能性があり、今後の検討が必要である。

参 考 文 献

- 1) Morton, D.L., Cochran, A.J. and Lazor, G.: Melanoma and skin cancer, in Cancer Treatment, 3rd, ed., ed. by Haskell, C.M., pp. 500~531, W.B. Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1990.
- 2) 加藤泰三, 末武茂樹, 杉山泰子, 谷田泰男, 竹松英明, 富田 靖, 田上八朗: 悪性黒色腫20年間の推移, 一東北大学皮膚科150例の観察一, 臨皮, 46: 327~330, 1992.
- 3) Wang, H.L. and Waisman, H.A.: Phenylalanine tolerance test in patients with leukemia. J. Lab, Clin, Med., 57: 73~77, 1961.
- 4) 柚木一雄, 立川俱子, 平田睦子, 安藤瑠璃子, 中島紀子, 佐藤立子, 野村浩子: 慢性骨髄性白血病に対する低フェニールアラニン食の試み(予報), 栄養学雑誌, 24: 195~204, 1966.
- 5) 柚木一雄, 立川俱子, 平田睦子, 安藤瑠璃子, 中島紀子, 佐藤立子, 野村浩子: 白血病の低フェニールアラニン, 低チロシン食療法(続報), 栄養学雑誌, 26: 39~51, 1968.
- 6) Demopoulos, H.B.: Effects of reducing the Phenylalanine-Tyrosine intake of patients with advanced malignant melanoma, Cancer, 19: 657~664, 1966.
- 7) 鳥雄満子, 仙田和江, 高塚紀子, 安田和子, 吉村美和子, 真境名由弘: 悪性黒色腫(malignant melanoma)に於ける低フェニールアラニン食の一例, 栄養学雑誌.

司会 どうもありがとうございました。ではこの演題に何かご質問、ご意見ございませんでしょうか。県立吉田病院の病院長をされて、今度の4月から新発田の病院長に遷られて、本当にお忙しいところありがとうございます。いかがでしょうか。三嶋先生、こういう療法は melanoma の biology でいうと、確かに症例によっては効いているのではないと思われるのですが、いかがでございましょう。

三嶋 デュモプロスは私もよく知っておりまして、デュモプロスがカリフォルニア大学で活躍していた頃、私もアメリカにおりましてね、その下に現在医科歯科大学の病理の教授をしている柏教授^{かしわ}という方が留学しておられたんですね。彼の論文もある程度知っておりますし、非常にセンセーショナルにアメリカの新聞にも取り上げられましてね。彼の論理は要するに、tyrosine と phenylalanine が、melanin に metabolic pathway を通っていく過程でのエネルギーが、細胞の分裂に必要であると。端的に申すとそういう論旨なんですけどね。私自身、確かめたことはありませんので、何とも申し上げにくいのですが、私現在、悪性黒色腫を含めた国際腫瘍細胞学会の理事長をしております、国際学会の責任を持っているわけです。現在デュモプロスの学説を、表立って学会のレベルですとフォローしておられる方はありますか。

小山 いや、あまりないです。

三嶋 ないでしょう。デュモプロス自身も学会から消えていってるといふか、どこに行っているのか私もわからないんですけどその領域からは外れていってるとね。しかし、だからといって、何とも私もそこまでしか申し上げられません。私もこれがこんな結果になるとは、効いたという証拠の history がないものですから、何とも言えないんですけども、角をためて牛を殺すという言葉があるので、場合によるとそういうこともあるのかなと。

三嶋 もうひとつご参考までに、先生のお役に立てば。皮膚科領域では、phenylalanine, tyrosine 欠乏食を食べさせて、病気が良くなったという他の病気があるんですね。これは、和歌山医大の私の前任教授の西村長英先生という偉い方がおられまして、その方が当時学長をしておられた生化学の professor。つまり、tyrosine の代謝異常で尿中に hydroxytyrosine が出るので、その p-prime というのも尿中に出る。そういうことから、tyrosine, phenylalanine の欠乏食をとると、systemic sclerosis が非常に良くなるという説を出されました。

日本だけでなく、欧米でもある程度追試者がありまして、かなり検討がなされた。伊藤先生もご存知かどうか知りませんが、ちょっとその前かもしれません。しかし、最終的に西村先生は、「いやあれは間違ってたからもうやめるんだ」と言って教授をおやめになって、「お前、アメリカから帰って来い」というエピソードがあります。間違っただけというのは効果が間違っただけというよりも、p-prime

が tyrosine の特異な代謝産物の specific な type だということの同定の仕方に間違いがあったと言っておられたんですね。ちょっとご参考までに。

小山 まあ、やってみたということでございまして。

司会 今後、またありましたらいろいろお教え頂きたいと思います。それでは、「悪性黒色腫症例の統計的観察」、本学の皮膚科学教室の勝海先生、お願いします。

6) 悪性黒色腫症例の統計的観察

新潟大学皮膚科学教室 勝海 薫・島田 稚
島垣 和花・和泉 純子
佐々木嘉広・伊藤 雅章

A Statistic Study of Cutaneous Malignant Melanomas

Kaoru KATSUUMI, Chigaya SHIMADA, Waka SHIMAGAKI

Junko IZUMI, Yoshihiro SASAKI and Masaaki ITO

*Department of Dermatology,
Niigata University School of Medicine*

Forty five cases of cutaneous malignant melanomas in Department of Dermatology, Niigata University School of Medicine during the period 1976~1990 were statistically studied. These cases consisted of 16 males and 29 females. The peak for age distribution was seen between 60 and 69 years old and the average age of the cases at first visit was 57.9 years. Acral lentiginous melanoma accounted for 51.1 %, nodular melanoma 15.6 %, superficial spreading melanoma 17.8 %, lentigo maligna melanoma 4.4% of the total cases. Ten cases (22.2 %), 6 cases (14.7 %), 23 cases (51.1 %) and 6 cases (14.7 %) were in stage I, II, III and IV, respectively. The histological micrometastasis of lesional lymph nodes was recognized in 6 cases (23.1 %) of the 26 cases who had received prophylacted lymph node dissection. The tumor thickness and level of all the 6 cases were over 1.5 mm and level III, respectively. Seven out of the 26 cases who had received prophylacted lymph node dissection were dead. The tumor thickness and level of all the 7 cases were again over 1.5 mm and level III, respectively. The five years survival rate of the stage I cases was 89%. Those of stage II, III and IV were 67%, 39% and 0%, respectively. It is confirmed

Reprint requests: Kaoru KATSUUMI,
Department of Dermatology,
Niigata Cancer Center Hospital
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市川岸町2-15-3
県立がんセンター新潟病院皮膚科 勝海 薫