

症例報告

局所切除および免疫化学療法にて長期寛解を得た 直腸肛門部悪性黒色腫の1例

神奈川県立足柄上病院外科¹⁾, 国際医療福祉大学附属熱海病院外科²⁾,

横浜市立大学医学部第1外科³⁾, 同 第2病理⁴⁾

(* 現 : 国際医療福祉大学附属熱海病院外科)

土田 知史^{1)*} 米山 克也¹⁾ 佐々木一嘉^{1)B)} 神 康之^{1)B)}
笠原 彰夫¹⁾ 鹿原 健^{2)B)} 岩崎 博幸²⁾ 小菅 宇之³⁾
利野 靖³⁾ 長嶋 洋治⁴⁾

直腸肛門部悪性黒色腫はまれな疾患で,治療法も確立されておらず予後不良である。今回われわれは局所切除および免疫化学療法によって寛解を得た1例を経験したので,文献的考察を加え報告する。症例は65歳の女性で,下血を主訴に当科を受診した。直腸肛門部に直径10mmおよび5mmの黒色で,易出血性の有茎性ポリープを認め,経肛門的腫瘍摘出術を施行し組織学的に悪性黒色腫と診断された。腫瘍の厚さは最大約7mm,深達度はsmで,切除断端陽性であった。リンパ節および他臓器への転移は認めなかった。術後免疫化学療法を開始したが,大腸内視鏡検査で悪性黒色腫細胞の遺残を認めたため,再度,経肛門的追加切除を行った。しかし,組織学的には腫瘍細胞を認めなかった。術後免疫化学療法を追加施行し外来で経過観察中だが,再手術後6年以上経過してなお無再発生存中である。本症例は直腸肛門部悪性黒色腫の治療法確立のために有用な情報を提供するものと考え。

はじめに

直腸肛門部原発の悪性黒色腫はまれな疾患であるが,早期から高率に血行性およびリンパ行性転移をきたし予後不良である。今回我々は,局所切除後,免疫化学療法を行い長期生存中の1例を経験したので,若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者 : 65歳,女性

主訴 : 下血

家族歴・既往歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 便柱狭小化,下血および残便感が出現し来院した。肛門鏡で,歯状線直上より口側にかけて8時方向に直径10mmおよび5mmの黒色調,易出血性の有茎性ポリープを認め,手術目的

で入院となった。

現症 : 身長154cm,体重50kg。栄養状態良好。体重減少なし。皮膚に異常所見なし。表在リンパ節触知せず。

入院時血液検査所見 : 赤血球 $432 \times 10^4 / \mu\text{l}$, 血色素 13.4g/dl と貧血なし。血算・生化学・凝固など,異常所見を認めなかった。

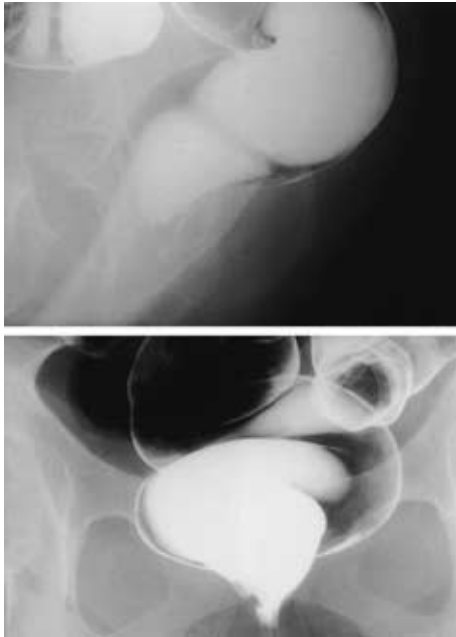
注腸造影検査所見 : 注腸造影影では肛門管の上端に小型隆起性病変を認めた (Fig. 1)。他の部位には異常所見は認めなかった。

大腸内視鏡検査所見 : 肛門部8時方向に黒色,有茎性ポリープを2個認めた (Fig. 2)。腫瘍は易出血性であり,生検で出血を伴う可能性があること,また出血コントロールのためにも組織所見にかかわらずポリープ切除が必要であると考え,生検は行わなかった。

手術 : 初診時から2か月後,肛門ポリープの診

断で経肛門腫瘍摘出術を施行した。直径10mmおよび5mmの腫瘍はともに有茎性であり、ポリプ根部で切除した。

Fig. 1 Barium enema study demonstrated small and smooth surfaced polyps with filling defect at the top of anal canal.



病理組織学的所見：病変部には、メラニン顆粒を有する紡錐形の腫瘍細胞が密に増殖していた (Fig. 3)。Fontana-Masson 染色陽性。免疫組織化学染色で、メラノソーム関連抗原を認識する単クローン抗体 HMB45 との陽性反応が腫瘍細胞の細胞質に見られた (Fig. 4)。以上により悪性黒色腫と診断された。検体における腫瘍の厚さは約7mmで、粘膜下層に浸潤していた。切除断端にも腫瘍細胞を認めた。

術後経過：術後全身精査および大腸内視鏡検査を施行した。リンパ節、他臓器への転移は見られず、また大腸内視鏡検査でも肉眼的には腫瘍の遺残を疑う所見を認めなかった。そのため DAV 療法 (DTIC : Dacarbazine 200mg 静注5日間, ACNU : nimustine hydrochloride 100mg 静注1日間, VCR : vincristine sulfate 1mg 静注1日間) およびインターフェロンβ (以下, IFN-β) 局所注射 (300万単位×10日間) を開始した。しかし、治療開始後、大腸内視鏡検査時の生検組織より切除断端周囲組織に腫瘍細胞の残存を認めた (Fig. 5)。再度、患者に対し腹会陰式直腸切断術も含め追加切除について十分な説明を行ったところ、本人の希望により局所切除のみとした。前回切除時の縫合系を含め、7時から9時方向までの直腸粘

Fig. 2 Endoscopic findings of the anorectal region showed 10mm and 5mm pedunculated black-colored polyps at 8 o'clock anorectal wall. Surrounding mucosa seemed to be intact without black discoloration.

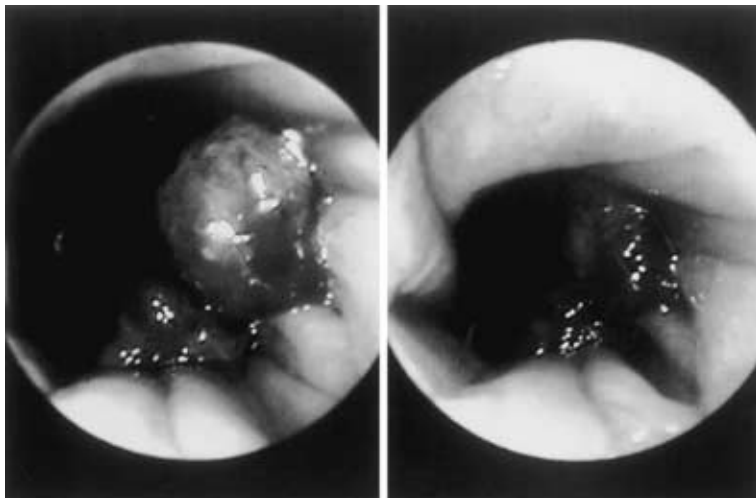


Fig. 3 Histopathology of the resected tumor

(a) The specimen obtained by polypectomy demonstrated that the polyp was covered with squamous mucosal epithelia. There were tumor cells forming solid cell sheets in the submucosa, which caused the mucosal elevation(HE, x 33)(b) The tumor cells were large in size, and possessed plump nuclei with characteristically prominent nucleoli, and clear cytoplasm. Occasionally, brown-colored melanin pigment deposit was observed(HE, x 132)

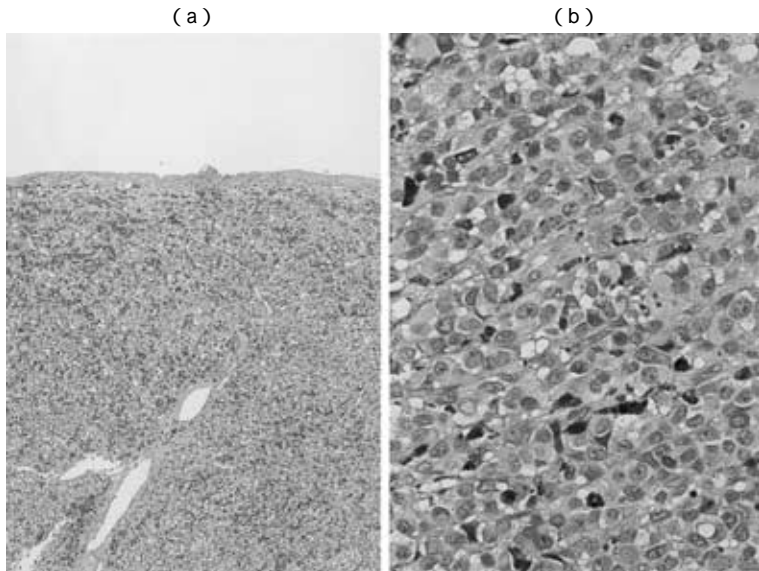


Fig. 4 Immunohistochemical stainings of the primary tumor

(a, b)The tumor cells showed positive reaction with Fontana-Masson staining(a) and were immunohistochemically reactive with monoclonal antibody (HMB45) against a melanosome-associated antigen (direct, peroxidase, x 132)

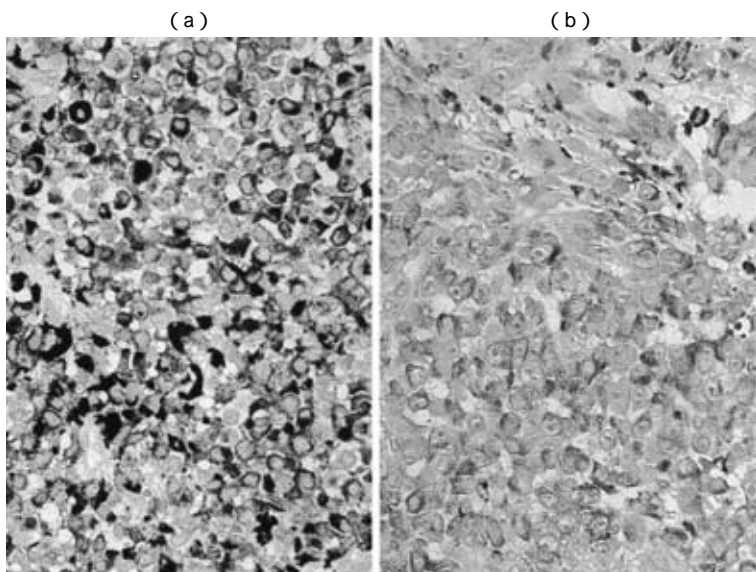


Fig. 5 Histopathology after the polypectomy

There were several residual melanoma cells (Arrows) in the squamous epithelia (a : $\times 33$, b : $\times 132$)

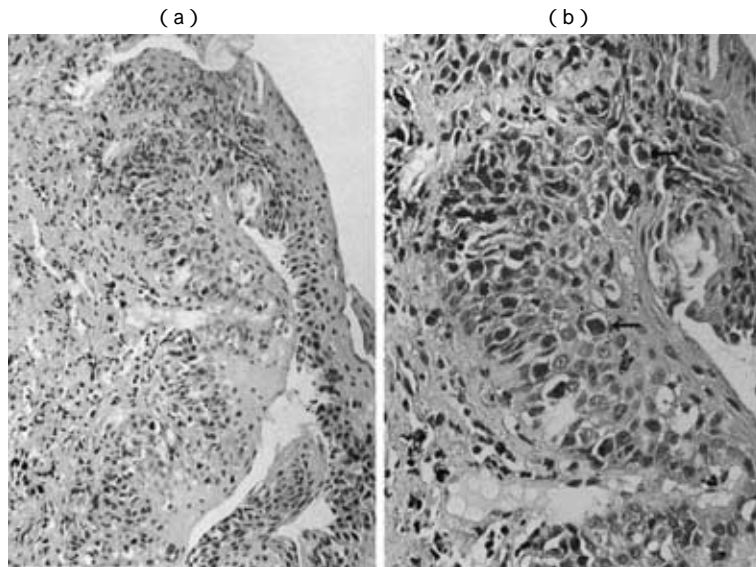
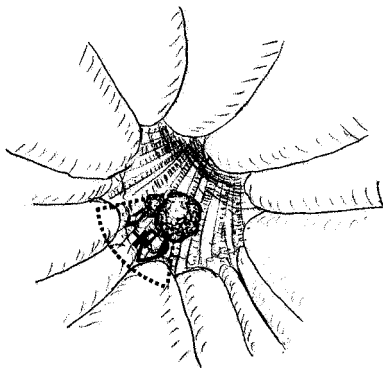


Fig. 6 Schema of the recommended incisional lines (dotted lines) for the wide local excision of the anal melanoma. Solid lines show the initial excisional range and dotted lines show the additional wide local excision carried out later. X shows the part where the residual melanoma cells were recognized by the biopsy after the initial operation.



膜および粘膜下組織を経肛門的に追加部分切除した。しかし、この時の病理学的検索では、腫瘍細胞の遺残は認めなかった。その後、DAV療法を計4クール、IFN- β を計6クール施行し、外来で経過

観察中である。現在、再手術後6年以上経過し、再発・転移の兆候はない。

考 察

直腸肛門部原発悪性黒色腫は全黒色腫症例の0.4~5.6%、全肛門部悪性腫瘍の0.25~1.25%であり¹⁾まれな疾患である。症状としては下血、肛門部腫瘍、腫瘍脱出、便通異常など²⁾が見られる。このため痔核として放置され、診断・治療が遅れる一因となっている。本症の発生部位は直腸肛門移行部が圧倒的に多く、本症例も同部位に位置していた。5年生存率は5.4~17.4%¹⁾で、肛門癌(腺癌42.1%、扁平上皮癌42.7%)、皮膚原発症例(37.7%)と比較すると予後不良である²⁾。

内視鏡所見では、病変部はメラニン色素を反映し黒色調であることが多く、本症を疑う根拠となる。しかし、無色素性悪性黒色腫も6.6~30%存在し²⁾、しばしば診断が困難である。皮膚原発症例の生検は予後が不良となるため禁忌とされていたが、直腸肛門部原発症例に関しては、生検施行と予後不良化について明らかな関係は認められていない。これはほとんどの症例が生検による影響を受けないほど進行しているためである可能性があ

Table 1 Long time survival after local excision of anorectal malignant melanoma in Japan

Authors Reported year	Onoue ¹⁰⁾ 1997	Nishishina ¹⁾ 2001	Our case 2004
Age, Gender	71, female	76, male	65, female
Chief complaint	Anal bleeding	Anal bleeding	Anal bleeding
Surgical treatment	Wide local excision after excisional biopsy	Wide local excision after polypectomy	Wide local excision after polypectomy
Size of tumor	20mm and 7mm pedunculated	10 × 8 × 8mm pedunculated	10mm and 5mm pedunculated
Depth of invasion	Submucosa 6mm in thickness	Mucosa	Submucosa 7mm in thickness
Metastasis or recurrence after the surgery	Inguinal nodes' metastasis 2 years after operation	None	None
Adjuvant immunochemotherapy	Carboplatin and OK-432	None	DAV therapy and interferon β
Prognosis	Died from the disease after 7 years and 10 months	Alive for 7 years and a month	Alive for more than 6 years

る。しかし、最近では皮膚科領域でも生検は禁忌とはされておらず、むしろ積極的に行われている³⁾。直腸肛門部原発症例に関して、最近では70%が生検で術前診断されており⁴⁾、今後も生検による術前診断を試みてよいと思われる。しかし、生検による確定診断後は、速やかな追加治療を行うべきである。本症例では、腫瘍が易出血性であったことから、生検は行わず経肛門的にポリープ切除を行った。また、腫瘍は有茎性であり根部は黒色調を呈していなかったため、初回手術時は根部での切除で腫瘍を十分摘出可能と考えた。しかし、結果的には病理組織学的に切除断端陽性であった。このことは反省すべき点である。悪性黒色腫は悪性度が高く浸潤傾向が強いこと、スキップリージョンを認めることもあることから、初回切除時により強く悪性黒色腫を疑い、追加切除時と同様に広範に切除すべきであった(Fig. 6)。ただし、本症例ではその後速やかに追加治療を行ったことにより、良好な予後が得られたものと思われる、やはり生検もしくはポリープ切除による診断確定後は、可能な限り早急に追加治療を行うべきである。

治療は外科的切除が基本で、リンパ節郭清を併せた腹会陰式直腸切断術が多く行われている。しかし、局所切除が行われることもあり、郭清様式などを含め統一した術式が現状では確立されていない。原ら⁵⁾は本邦長期生存例について検討をし、

①腫瘍最大径が5cm以内、②壁深達度が固有筋層以内、③リンパ節転移の有無にかかわらず、広汎リンパ節郭清を伴う腹会陰式直腸切断術が行われている症例が多いことを報告している。本邦では局所切除後の長期生存例の報告が存在しなかったことより腹会陰式直腸切断術が広く推奨されてきた⁶⁾。しかし、欧米では腹会陰式直腸切断術と局所切除との間に生存率の差がないとの報告も多く見られる⁷⁾⁻⁹⁾。鼠径リンパ節郭清についても、有用であるという報告と予後に差を見ないとの報告ともに存在する。ただし、いずれの報告も長期生存例が少ないため、統一した術式の確立には至っていない。以上のことを踏まえ、本症例では患者に十分な説明を行い、局所切除および免疫化学療法を行った。近年、本邦でもOnoue¹⁰⁾や西科¹⁾により局所切除後の長期生存例が報告されている(Table 1)。いずれの症例も有茎性で、深達度が粘膜下層までの症例であり、これらの症例に対しては局所切除および免疫化学療法でも良好な予後が得られる可能性が示唆された。

補助化学療法としては皮膚原発症例に準じて施行されており、本邦では1977年にDTICが導入され、ACNUおよびVCRとの3者併用によるDAV療法が多くの施設で使用されてきた。皮膚原発症例に対しては、DTIC単剤では約20%¹¹⁾、DAV療法では37.5%¹²⁾の奏効率であると報告されている。また、進行期化学療法としては、Cis-

dimmine dichloro platinum (CDDP), DTIC, Vindesine (VDS) による CDV 療法が多く行われてきた。最近では DTIC, ACNU, CDDP, tamoxifen による DAC-Tam 療法などが試みられており¹¹⁾, 転移性悪性黒色腫に対し奏効率 40~44% との報告がある¹³⁾¹⁴⁾。しかし, tamoxifen の併用の意義についてはさらなる検討が必要であるとされている¹¹⁾。

一方, 悪性黒色腫は, 原発巣の自然消退や白斑様脱色素斑の出現といった現象が観察されやすい抗原性の強い腫瘍の一つとして, 古くから種々の免疫療法が試みられてきた。BCG や OK432 など, 免疫療法に対して一定の効果が得られており¹¹⁾, その中でもインターフェロンに対する感受性は高い。多くのインターフェロンのうち, わが国での臨床試験を経て, 1985 年に天然型 IFN- β が悪性黒色腫に対する治療薬として認められた。天然型 IFN- β は, 転移性皮膚悪性黒色腫に対し 300 万単位/日を連日 腫瘍内に局所投与する方法で奏効率 47.4% という良好な結果が得られた¹⁵⁾。現在は原発巣手術後の免疫化学療法として, DAV 療法に IFN- β の局所投与を併用する DAV フェロン療法が, DAV 単独療法での stage III の 5 年生存率を約 19% も上回り¹⁶⁾ 推奨されている。また, 最近では IL-2 など, 新たな免疫化学療法も考慮されており, 今後の検討が期待される。しかしこれら免疫化学療法の治療成績は, いずれも皮膚原発症例に対する成績である。直腸肛門部原発症例に対しては, 症例が少なく進行例も多いことから十分な効果が得られていないため, 今後, 症例の蓄積が必要である。本症例では, 初回切除後, 腫瘍細胞の遺残を認めたが, 拡大追加切除時には遺残細胞を認めなかった。このことから, DAV および IFN- β による術後免疫化学療法が有効であったと思われる。貴重な症例である。

直腸肛門部原発症例は, 皮膚原発症例と同様に腫瘍の大きさと深達度が予後に関与するという報告がある¹⁷⁾。しかし, 直腸肛門部原発症例の病期分類は確立されたものがなく, 直腸肛門癌の病期分類に準じて報告されていることが多い。現在, 本邦では腹会陰式直腸切断術が推奨されている

が, 過剰切除である可能性も否定しきれない。そのため, 治療方針を適切に選択するためには病期分類の確立は不可欠である。

皮膚原発症例の転移巣診断に positron-emission tomography (PET) が有用とされている¹⁸⁾。直腸肛門部原発症例に対しても PET を施行することにより, 病変の広がりをもより正確に把握することが可能となり, 縮小手術を含めた適正な治療の選択が行えるものと思われる。また, 皮膚原発症例に対して sentinel node navigation surgery が行われており, 今後, 直腸肛門部原発症例に対しても, センチネルリンパ節生検を用いて, 郭清を省略した局所切除を行える可能性もあり研究が待たれる。局所切除の際, 腫瘍から切除断端までの距離をどのくらいとればよいのか, スキップリージョンを正確に診断できるかなど, 局所コントロール法の確立にはまだ問題点は多い。しかし, 適切な病期分類を確立させ, PET やセンチネルリンパ節生検などを導入することにより, 症例によっては局所切除および免疫化学療法を併用して, より積極的に肛門機能を温存した低侵襲治療を行える可能性があると思われる。

直腸肛門部原発症例の適切な治療法の確立にあたり, 局所切除および免疫化学療法で無再発長期生存中である本症例は重要な情報を提供するものと思われる。

文 献

- 1) 西科琢雄, 国枝克行, 宮 喜一ほか: 長期生存しえた直腸肛門部悪性黒色腫の 2 例。日消外会誌 34: 292-296, 2001
- 2) 岡部 聡, 中島和美, 金子慶虎ほか: 直腸肛門部悪性黒色腫 自験例と本邦報告 137 例の検討。日本大腸肛門病会誌 40: 401-407, 1987
- 3) 斎田俊明, 山本明史編: 悪性黒色腫の診断・治療指針。金原出版, 東京, 2001, p21-31
- 4) 板野 聡, 寺田紀彦, 堀木貞幸ほか: 粘膜浸潤を伴った直腸肛門部悪性黒色腫の 1 例。日本大腸肛門病会誌 55: 145-150, 2002
- 5) 原 春久, 浅野道雄, 浅井秀司ほか: 長期生存した直腸肛門部悪性黒色腫の 1 例。日消外会誌 25: 2046-2049, 1992
- 6) 嶋田 鼎, 中鉢誠司, 一戸文雄ほか: 直腸肛門部悪性黒色腫と早期胃癌が重複した長期生存者の 1 例 わが国報告例の検討。癌の臨 42: 1109

- 1119, 1996
- 7) Malik A, Tracy LH, Jeffery M : Long-term survivor of anorectal melanoma. *Dis Colon Rectum* 45 : 1412-1417, 2002
- 8) Ross M, Pezzi C, Peiiz T et al : Patterns of failure in anorectal melanoma. *Arch Surg* 125 : 313-316, 1990
- 9) Wanebo HJ, Woodruff JM, Farr GH et al : Anorectal melanoma. *Cancer* 47 : 1891-1900, 1981
- 10) Onoue S, Katoh T, Shibata Y et al : Seven-year survivor with malignant melanoma of the anus without radical surgery. *Int J Clin Oncol* 2 : 121-124, 1997
- 11) 宇原 久, 斉田俊明 : 進行期メラノーマの化学療法, 免疫化学療法. *Biother* 16 : 227-232, 2002
- 12) 池田重雄, 石原和之 : 悪性黒色腫に対する Dacarbazine (DTIC) の臨床的研究. *臨床* 36 : 183-188, 1982
- 13) Yamazaki N, Yamamoto A, Wada T et al : Dacarbazine, nimustine hydrochloride, cisplatin and tamoxifen combination chemotherapy for advanced malignant melanoma. *J Dermatol* 26 : 489-493, 1999
- 14) Mc Clay EF, Mc Clay MET : Systemic chemotherapy for the treatment of metastatic melanoma. *Semin Oncol* 23 : 744-753, 1996
- 15) 石原和之 : 皮膚悪性腫瘍に対するインターフェロン療法. *Biother* 8 : 512-517, 1994
- 16) 山本明史 : フェロン・DAV 併用療法の基礎と臨床. *Skin Cancer* 11 : 358-366, 1996
- 17) Miyazato H, Yamada M, Tamai O et al : Primary amelanotic melanoma of anorectum : A case report and literature review. *Ryukyuu Med J* 15 : 147-151, 1995
- 18) 高橋延和, 井上登美夫 : 癌診療における PET の有用性. *血腫瘍* 44 : 179-187, 2002

Primary Anorectal Malignant Melanoma Successfully Treated
with Local Excision and Immunochemotherapy ~ A Case Report ~

Kazuhiro Tsuchida¹⁾, Katsuya Yoneyama¹⁾, Kazuyoshi Sasaki^{1)B)}, Yasuyuki Jin^{1)B)}, Akio Kasahara¹⁾, Takeshi Kabara^{2)B)}, Hiroyuki Iwasaki²⁾, Takayuki Kosuge³⁾, Yasushi Rino³⁾ and Yoji Nagashima⁴⁾

Department of Surgery, Kanagawa Prefectural Ashigara-kami Hospital¹⁾

Department of Surgery, International University of Health and Welfare, Atami Hospital²⁾

First Department of Surgery³⁾ and Department of Pathology⁴⁾,

Yokohama City University School of Medicine

Anorectal malignant melanoma is rare, has no established therapeutic regimen, and suggests a generally unfavorable prognosis. We report such a case treated successfully with local resection followed by chemotherapy and immunotherapy. A 65-year-old woman with anal bleeding was found on physical examination to have two pedunculated black polyps at 8 o'clock on the wall of the anorectum, histologically diagnosed as malignant melanoma after transanal polypectomy. The tumors were a maximally 7mm thick and invasion was limited to the submucosa. Tumor cells apparently involved the cut margin in spite of the absence of nodal and visceral metastasis. After chemotherapy and immunotherapy, follow-up biopsy showed residual melanoma cells around the polypectomy stump. Despite additional wide local excision, histological examination failed to reveal residual malignant melanoma cells. After surgery, we conducted immunochemotherapy again and the woman remains well without any sign of recurrence in the more than 6 years following surgery. This successfully case of anorectal melanoma provides valuable information on establishing an effective therapeutic regimen for this disease.

Key words : anorectal malignant melanoma, long time survival, therapeutic regimen

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 37 : 1787-1793, 2004]

Reprint requests : Kazuhiro Tsuchida Department of Surgery, International University of Health and Welfare, Atami Hospital

13-1 Higashikaigancho, Atami, 413-0012 JAPAN

Accepted : May 25, 2004