

診 療

腔原発悪性黒色腫の凍結手術

岡山大学医学部産科婦人科学教室 (主任：関場 香教授)

新 太喜治 山本 浩志 数田 稔
桃畚 文堯 関 場 香

緒 言

腔原発の悪性黒色腫はわが国では比較的稀であり、十数例が報告されているにすぎない。しかも手術療法、放射療法、化学療法などを行なつても死の転帰をとる場合が多いと言われている。当科で過去10年間に治療した女性性器悪性腫瘍患者約3,000例の中に2例の腔原発悪性黒色腫があつた。局所所見は2例とも腔円蓋部に近い左側腔壁に発生した母指頭大の腫瘤であつた。第1例は広範な切除手術とリンパ節廓清を行なつたが6ヵ月後には全身転移をおこして死亡した。今回報告する症例は12週間の入院で週2回の凍結手術を反復することにより病巣が完全に消失し、その後1年余を経過したが副障害はおこらず再発の徴候もなく社会復帰できた例である。なお本症例については免疫検査を反復して凍結手術による免疫能の変動を追跡することができたので併せて報告する。

症 例

患者：芳○美○子，54歳，3回経産，主婦。

初診：昭和51年4月5日。

既往歴：42歳の時，子宮筋腫で腔上部切断術を受けた以外，特別の既往歴はない。

現病歴：昭和51年3月中旬，少量の不正出血があり婦人科医を受診し当科に紹介された。

初診時所見：全身状態は良好で下腹部に手術創の瘢痕を認めるが，その他体表に特別の異常は認められなかつた。内診所見では子宮体を欠き，遺残頸部はやや肥大してはいわゆる腔部びらんが認められた。そして子宮腔部に近い左腔壁に，写真1に示すような母指頭大の隆起した黒色腫瘤が認められた。周囲に数個の衛星状黒色斑が散在し，主腫瘤の表面は一部びらん状であつた。綿球

擦過によりスメアを採取しパパニコロー検査を行なつたところ，メラニンを含んだ悪性細胞を認めることができた。

入院経過：昭和51年4月15日入院，体格，身長，栄養とも中等度で，通常の理学的諸検査では異常を認めなかつた。局所の写真撮影，細胞診，血液血清検査は2週間おきに行ない，その経過をまとめて表1に示した。治療は4月22日に第1回

写真1

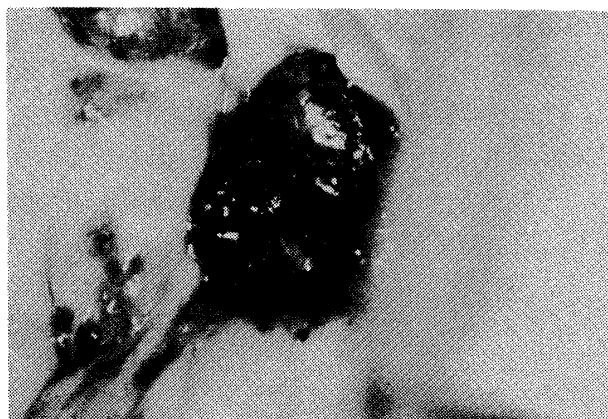


写真2

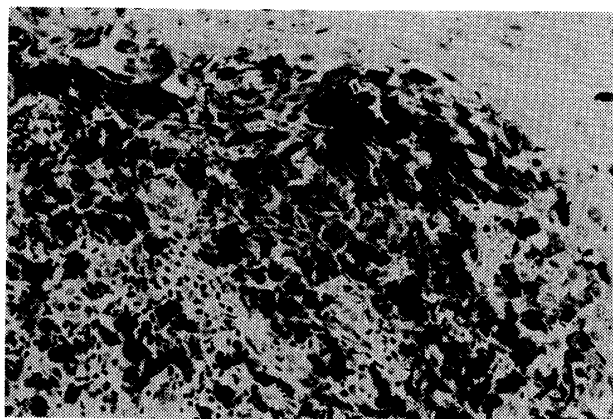


写真3



の凍結手術を病室内診場で無麻酔のもとに実施した。凍結手術装置は Kryomed KR-5 で笑気ガスを使用し、端子面は -70°C であつた。凍結は主腫瘍から始めて3分間凍結、4～5分間融解、3分間再凍結という方法を用いた。凍結直後にバイオプシーを採取し、組織検査を行なつた。写真2は初回バイオプシーの組織像であるが、腔上皮に接して黒色腫細胞が一部胞巣状一部びまん状に増殖しており、リンパ球の浸潤が中等度に認められた。凍結手術終了後は歩いて病室に帰り、しばらく安静にさせたのみで特別の処置は何もしなかつた。その後3～4日の間隔で同様の凍結手術を反復し、合計17回施行した。スメアは2週間おきに

採取して鏡検したが、4週後からはメラニンを含む細胞は認められなくなつた。バイオプシーもその後数回採取したが、2週間後には組織の硝子様変性と壊死がおこり、メラニン色素が組織内にびまん性に遊出している所見が認められた。8週間後には組織壊死が高度となり、無構造の壊死物質しか得られなかつた。肉眼的にも黒色腫瘍は漸次縮小退色し、17回の凍結手術により腫瘍が消失してしまつたので、1週間経過をみて7月5日に退院した。入院期間中の諸検査成績は表1の如くで異常なく、治療中は少量の水様帯下が続いたが出血はなく、その他苦痛を訴えるようなことはなかつた。従つて入院中凍結手術以外の治療は何も行なわなかつた。

免疫検査：この患者の免疫能の推移について、われわれの研究室で実施中であつた以下の免疫検査を経時的に施行することができた。

① 免疫皮内反応；抗原として Concanavalin-A (Con-A) $100\mu\text{g/ml}$, Phytohemagglutinin (PHA) $100\mu\text{g/ml}$, Tuberculin (PPD) $0.5\mu\text{g/ml}$ を皮内に 0.1ml 宛注射し、24時間および48時間後の発赤の直径を計測した。

② 免疫グロブリン値；末梢血 2ml を採取し分離した血清について Tri-Partigen Immunodifusion

表1 臨床検査成績の推移

Date Weeks		15/IV 0	V 2	4	VI 6	8	5/VII 10	10/VIII 15	21/IX 21	19/X 25
Cryosurgery (No.)		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
LOCAL	Tumor (mm)	30	25	20	12	5	(-)	(-)	(-)	(-)
	Biopsy (Necrosis)	(-)	(+)	/	(#)	(#)	/	/	/	/
	Smear (Mel. cell)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
BLOOD	RBC ($10/\mu\text{l}$)	429	398	424	407	424	419	403	406	403
	Hb (g/dl)	13.7	12.5	13.3	12.1	13.5	13.2	12.7	12.9	12.7
	WBC ($10/\mu\text{l}$)	65	98	104	72	76	72	77	77	56
	SR ($\text{mm}/1\text{h}$) ($\text{mm}/2\text{h}$)	15 30	/	/	6 14	/	6 12	10 30	14 28	20 40
SERUM	TP (g/dl)	7.4	6.6	7.0	6.4	7.2	7.1	7.2	7.0	7.2
	A/G Ratio	1.63	1.68	1.53	1.77	1.76	1.78	1.67	2.00	1.62
	Na (mEq/L)	143	142	146	140	139	142	/	140	140
	K (mEq/L)	4.1	4.0	4.0	4.2	3.5	3.7	/	4.0	3.9
	Ca (mg/dl)	9.0	8.8	9.3	8.9	9.1	9.2	/	9.1	9.3
	Cl (mEq/L)	106	108	103	106	102	100	/	103	98

表2 免疫検査成績の推移

Date Weeks		15/IV	V		VI		5/VII	10/VIII	21/IX	19/X
		0	2	4	6	8	10	15	21	25
Cryosurgery (No.)		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
		⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯	⑰	
SKIN TEST	PPD (mm)	2	9	13	7	16	/	13	8	13
	PHA (mm)	31	35	/	/	33	/	21	/	/
	Con-A (mm)	34	24	/	/	46	/	29	/	/
IMMUNOGL.	IgG (mg/dl)	1020	1010	1090	1010	/	1090	1150	/	1420
	IgA (mg/dl)	132	133	133	146	/	158	172	/	174
	IgM (mg/dl)	152	186	194	178	/	227	224	/	245
LYMPHOCYTES	Number (/μl)	1885	2744	1976	2952	2432	2520	2849	2156	1680
	T cell (%)	36	/	32	/	/	35	/	/	/
	Blast. (%)	56	/	31	/	/	42	40	38	35
	Cytotoxicity (%)	/	/	36	/	/	55	41	14	6

Plate を用いて IgG, IgA, IgM それぞれの血清中濃度を測定した。

③ リンパ球検査；リンパ球数は末梢白血球数と白血球分類から1mm³中の総数を求めた。Tリンパ球百分率は橘らの方法により羊赤血球の附着するリンパ球の%を求めた。リンパ球幼若化率は分離した末梢リンパ球を10⁶/mlにしてPHAを1%に加え、48時間培養後に塗抹固定染色し20μ以上の大きな核になったリンパ芽球の%を求めた。Cytotoxicity は標的細胞として PL-14 黒色腫株細胞を100個宛マイクロプレートに植え、24時間後に10⁴個の患者リンパ球を加えて48時間培養し、剥離した細胞の%を求めてリンパ球の殺細胞効果とした。

以上の免疫検査を2週間おきに実施して、得られた結果をまとめて表2に示した。皮内反応ではツベルクリン反応が治療前陰性であったのが、凍結手術施行により陽転した。他の2つの皮内反応は最初から陽性でその後も変らなかった。免疫グロブリン値については著変を示さなかったがIgAとIgMは増加の傾向が認められた。リンパ球数、Tリンパ球率、幼若化率は治療前から正常範囲にありその後もあまり変動しなかった。Cytotoxicity は治療前の検査がなされていないが、治療中はかなり強い殺細胞効果を示したがその後は減弱していった。

術後経過：退院後3カ月間は1カ月おきに来院

し、その後は2カ月おきに来院して検診を続けている。局所の瘢痕も次第に縮小し、退院後6カ月の検診では写真3に示すようにほとんど正常の腔粘膜と変らない状態になっていた。また諸検査成績にも特別な異常は認められず、退院後1年を経過したが健在である。

考案ならびに総括

腔に原発した悪性黒色腫の報告はきわめて少ない。最近では坂元ら²⁾が65歳主婦の剖検例を報告し、原発巣からメラニン色素を産生する培養株細胞 HMV を樹立している。佐々木ら³⁾は44歳主婦の1例に Twombly 氏術式による広範な剔除手術を行なった経験を述べている。どちらも腔原発の悪性黒色腫について詳しい文献的考察がなされている。

治療法に関しては一般に放射療法、化学療法の感受性はきわめて低く、全病巣を含めた広範な切除のみが有効であると考えられていた。しかし近年、BCG による免疫療法や感作リンパ球輸入療法が行なわれるようになって、良好な治癒率が報告されるようになった。Levy et al.⁵⁾ は皮膚だけに再発した53例に BCG 療法を行ない35例が治癒したと述べ、わが国では山村ら⁶⁾ が BCG-CWS による治療の有効例を報告している。これらの研究から悪性黒色腫には腫瘍特異抗原があつて、抗原性を高めたり宿主の免疫能を強化することにより、安全に治療ができると考えられるようになって

た。

凍結手術により腫瘍に対する特異的免疫能を賦活することができるかどうか、現在非常に関心が持たれている。動物実験では凍結免疫の成立が実証されているし、人癌においても前立腺癌の凍結手術で転移巣の消失した事実が Ablin et al.⁴⁾ により報告されている。今回のわれわれの症例でも凍結免疫の関与している可能性は強いが、それが特異的なものかどうか明らかにすることはできなかった。たしかにこの症例では凍結手術によりツベルクリン反応が陽転し、IgA と IgM が増加傾向を示し、リンパ球の Allogenic cytotoxicity は増強している現象は観察できた。しかしこの程度の検査では非特異的免疫能の指標にはなつても、黒色腫細胞を選択的に破壊する特異的免疫能についてうかがい知ることは困難である。今後さらに特異的免疫能の検査法を導入して、癌に対する免疫能が凍結手術により特異的に増強するかどうかを実証してゆかなければならない。癌の凍結手術¹⁾ そのものがようやく端緒についたばかりな

ので、正しい評価を下すためには多くの基礎的ならびに臨床的研究を集積してゆくことが必要であると思われる。

文 献

1. 新 太喜治, 橋本威郎, 田中良憲, 関場 香: 子宮頸部前癌病変の Cryosurgery. 産婦治療, 27: 614, 1973.
2. 坂元吾偉, 青木幹雄, 春日 孟, 菅野晴夫, 増淵一正, 木村光男: 腔原発の悪性黒色腫. 癌の臨床, 17: 276, 1971.
3. 佐々木寿男, 金子宜淳, 塚原信吾, 宮村隆三: 腔壁に発生した悪性メラノーマの1例. 癌と化学療法, 1: 481, 1974.
4. Ablin, R.J., Soanes, W.A. and Gonder, M.J.: Prospects for cryo-immunotherapy in cases of metastasizing carcinoma of the prostate. Cryobiology, 8: 271, 1971.
5. Levy, N.L., Seigler, H.F. and Shingleton, W.W.: A multiphase immunotherapy regimen for human melanoma: clinical and laboratory results. Cancer., 34: 1548, 1974.
6. Yamamura, Y., Yoshizaki, K., Azuma, I., Yagura, T. and Watanabe, T.: Immunotherapy of human malignant melanoma with oil-attached BCG cell-wall skeleton. Gann, 66: 355, 1975.

(No. 4232 昭52・9・12受付)