

腔原発悪性黒色腫の1例

恩地 裕史・藤岡 徹・井上 彩・行元 志門・井上 唯
加藤 宏章・横山 真紀・安岡 稔晃・内倉 友香・高木香津子
宇佐美知香・松原 裕子・松元 隆・松原 圭一・杉山 隆

愛媛大学大学院医学系研究科 産科婦人科講座

Primary vaginal malignant melanoma: A case report

Hiroshi Onji・Toru Fujioka・Aya Inoue・Shimon Yukimoto・Yui Inoue
Hiroaki Kato・Maki Yokoyama・Toshiaki Yasuoka・Yuka Uchikura・Kazuko Takagi
Tomoka Usami・Yuko Matsubara・Takashi Matsumoto・Keiichi Matsubara・Takashi Sugiyama

Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime University Graduate School of Medicine

腔原発悪性黒色腫は稀な疾患とされており、悪性黒色腫全体のうち腔由来は0.3~0.8%であり、腔悪性腫瘍の2.4~2.8%程度を占めると言われている。また、予後不良な疾患であり5年生存率は0~25%と報告されている。今回、我々は腔原発悪性黒色腫に対して手術療法及び術後補助療法としてnivolumabを投与した1例を経験したので報告する。症例は61歳女性、未産婦。不正性器出血のため前医を受診したところ、腔入口部前壁に黒色の隆起性病変を認めた。生検の結果、悪性黒色腫と診断され当科に紹介された。骨盤部造影MRI検査及びPET-CT検査では、明らかな腔壁外浸潤は否定的であった。膀胱鏡では外尿道口から約1 cm離れた尿道粘膜に黒色変化を伴う隆起性病変を認め、生検結果は悪性黒色腫であった。泌尿器科及び消化器外科と合同で腹腔鏡補助下前方骨盤内臓全摘術、回腸導管造設術を施行した。術後は会陰縫合部より浸出液の漏出を認めた。その後改善し術後38日目に退院となった。術後病理診断にて悪性黒色腫ⅡB期 (pT4aNxM0) と診断した。術後補助療法としてnivolumabを12か月投与した。術後13か月目に会陰部に局所再発を認め、消化器外科及び形成外科が合同で、直腸・肛門切除、人工肛門造設、外陰部皮膚軟部組織摘出、皮膚再建 (筋膜移植、右殿溝皮弁) を施行した。切除断端は一部陽性であり、現在はpembrolizumabによる維持療法を行っている。今回、腔原発悪性黒色腫に対し手術療法及び術後補助療法としてnivolumabを投与した1例を経験した。腔原発悪性黒色腫は稀な疾患であり、今後は症例を蓄積し治療方針を確立することが必要である。

Primary vaginal malignant melanomas are very rare, accounting for 2.5-2.8% of all vaginal cancers and 0.1-0.8% of all malignant melanomas. The prognosis of patients with vaginal malignant melanomas is quite poor, with a 5-year survival rate of 0-25%. Herein, we report the case of a patient with primary vaginal malignant melanoma who underwent surgery and adjuvant chemotherapy. A 61-year-old woman presented with genital bleeding and was diagnosed with malignant vaginal melanoma. We performed laparoscopic-assisted anterior pelvic exenteration, and the patient was discharged 38 days postoperatively. Postoperative pathology revealed a malignant melanoma of stage IIB (pT4aNxM0). Despite adjuvant chemotherapy with nivolumab for 12 months, she experienced local recurrence of the cancer 13 months after the surgery and underwent reoperation. The prognosis of malignant melanoma is quite poor, and an accumulation of cases is needed to establish effective treatment.

キーワード：腔原発悪性黒色腫、腹腔鏡補助下前方骨盤内臓全摘術、ニボルマブ、局所再発

Key words : primary vaginal malignant melanoma, laparoscopic assistant anterior pelvic exenteration, nivolumab, local recurrence

緒 言

腔原発悪性黒色腫は稀な疾患とされており、悪性黒色腫全体のうち腔由来は0.3~0.8%であり、腔悪性腫瘍の2.4~2.8%程度を占めると言われている¹⁾。また、予後不良な疾患であり5年生存率は0~25%と報告されている²⁻³⁾。今回、我々は手術療法及び術後補助療法として

nivolumabを投与した腔原発悪性黒色腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：61歳、女性

主訴：不正性器出血

身長：157 cm, 体重63 kg, BMI: 25.6 kg/m²

既往歴：42歳 右聴神経腫瘍（腫瘍摘出術，脳室－腹腔シャント造設），57歳 胆石性胆嚢炎（腹腔鏡下胆嚢摘出術），59歳 尋常性乾癬，60歳 高血圧症
妊娠分娩歴：0妊0産，50歳時に閉経



図1 膣壁（肉眼的所見）
膣入口部に約1 cmの黒色の乳頭状腫瘍を認めた。

家族歴：特記事項なし

現病歴：不正性器出血のため前医を受診したところ，膣入口部前壁に約1 cmの黒色の隆起性病変を認めた。生検の結果，悪性黒色腫と診断され当科に紹介された。

膣壁肉眼的所見：膣入口部に約1 cmの黒色の乳頭状腫瘍を認め，尿道口周囲は褐色であった（図1）。

検査所見：骨盤部造影MRI検査では膣壁に沿って25 mm程度のT1及びT2強調画像で高信号を呈する領域を認め，膣外への進展は否定的であった（図2）。PET-CT検査では明らかな転移所見は認めなかった（図3）。膀胱鏡では外尿道口から膀胱側にかけて約1 cmの尿道粘膜に黒色変化を認め，同部位の生検では悪性黒色腫であった（図4）。悪性黒色腫のマーカーとされる5-S-CDは33 nmol/l（基準値1.5–8.0 nmol/l）と正常域内であった。

治療経過：膣後壁には視診及び画像所見にて異常は認めず，また直腸温存の希望があり前方骨盤内臓全摘術の方針とした。泌尿器科及び消化器外科と合同にて腹腔鏡補助下前方骨盤内臓全摘術（膣会陰切除，子宮全摘，両側付属器切除，膀胱尿道全摘，回腸導管造設）

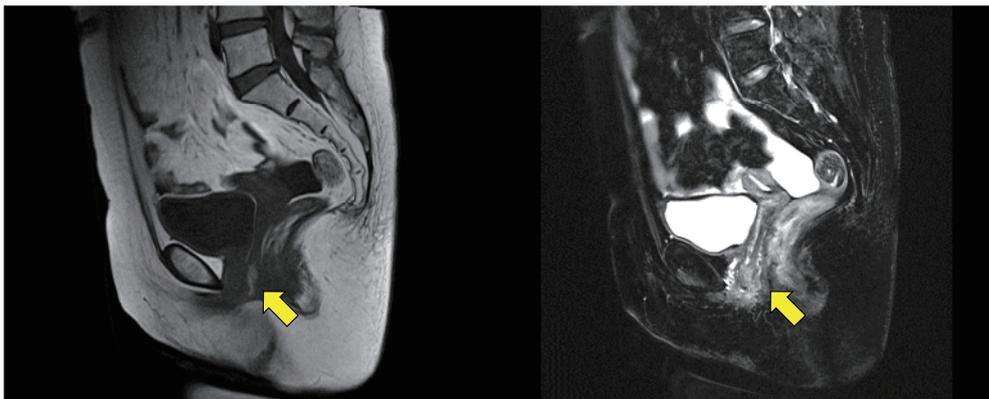


図2 骨盤部造影MRI検査所見（左：T1WI，右：T2WI）
膣壁に沿って25 mmのT1WI及びT2WIで高信号を呈する領域を認めた。

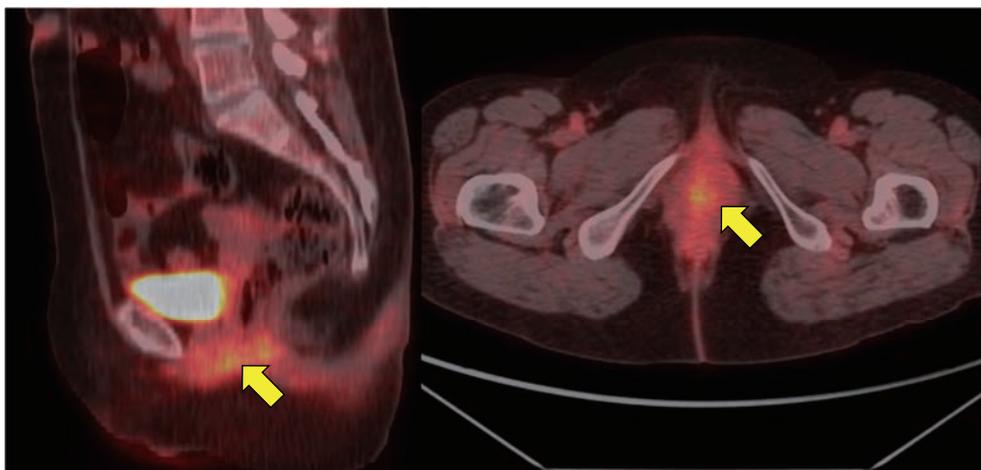


図3 PET-CT検査所見
膣壁腫瘍に一致して淡い集積（SUVmax=4.2）を認めた。明らかな転移所見は認めなかった。

を施行した。手術時間は7時間56分、出血量は190 mlであった。肉眼的残存腫瘍は認めなかった。手術標本は腔入口部に3 cmの黒色の腫瘍性病変を認め、外尿道口まで達していた(図5)。病理組織学的所見としては、メラニン色素をもつ短紡錘形細胞が4 mmの深さまで浸潤しており、腫瘍細胞はMelan-A及びSox10染色が陽性であり悪性黒色腫と診断した(図6)。断端は陰性であり、腫瘍は完全摘出された。尿道及び膀胱への明らかな浸潤は認めず、術前の生検により切除されたためと推測された。以上の所見より、悪性黒色腫ⅡB期(pT4aNxM0)と診断した。術後は会陰縫合部より浸出液の漏出を認めたが、その他は経過良好であり術後38日目に退院となった。術後補助療法として、nivolumab(オプジーボ®240 mg)を2週間毎に12か月投与を行った。術後13か月目、会陰部に約3 cmの硬結を触知し、造影CT検査(図7)及びPET-CT検査(図8)にて局所再発が疑われた。局所麻酔下に腫瘍摘出を行い、病理組織診断の結果は悪性黒色腫であり術後再発と診断し

た。消化器外科及び形成外科チームの合同で、直腸・肛門切除、人工肛門造設、外陰部皮膚軟部組織摘出、皮膚再建(筋膜移植、右殿溝皮弁)を行った。手術時間は5時間19分、出血量は33 mlであった。切除断端は一部陽性であり(図9)、BRAF遺伝子変異は陰性であった。術後経過は良好であり、術後11日目に退院した。今後はpembrolizumabによる維持療法を術後12か月間施行する予定である。

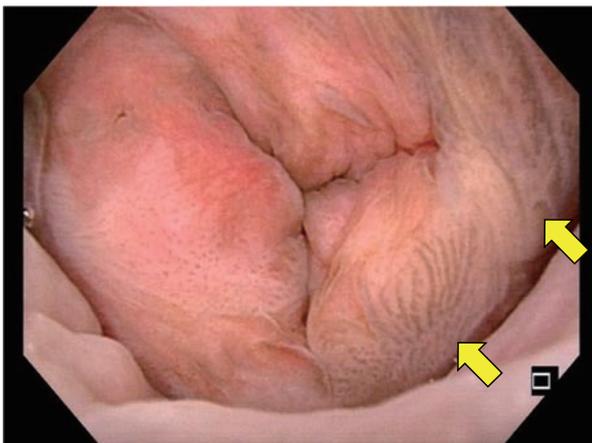


図4 膀胱鏡検査所見

外尿道口から膀胱側にかけて約1 cmの尿道粘膜に黒色変化を認めた。

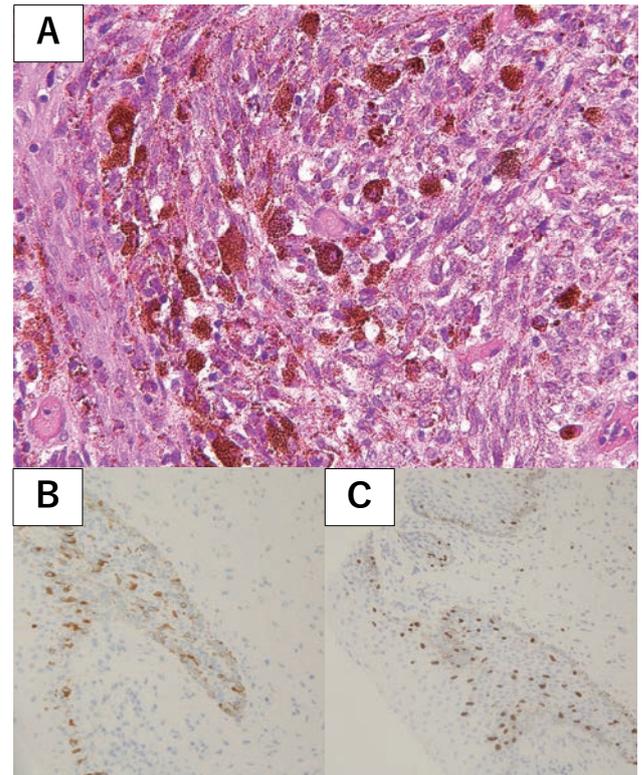


図6 病理検査所見

A : HE染色, 200倍(対物20倍)。メラニン色素をもつ短紡錘形細胞の浸潤を認め、4 mmの深さまで浸潤していた。
B : Melan-A染色, 200倍(対物20倍)。C : Sox10, 200倍(対物20倍)。腫瘍細胞はMelan-A及びSox10染色が陽性であり、悪性黒色腫と診断した。

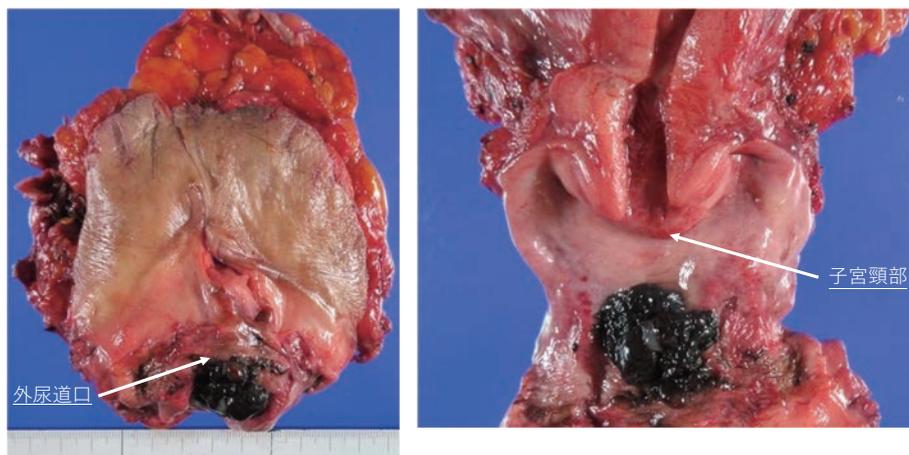


図5 手術標本肉眼的所見

腔入口部に3 cmの黒色腫瘍性病変を認め、外尿道口まで達していた。

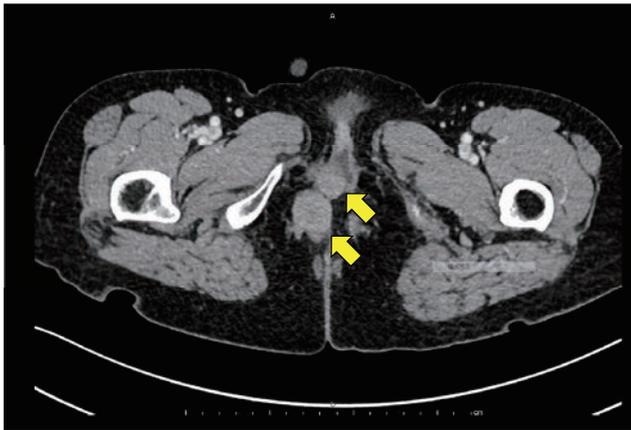


図7 骨盤部造影CT検査所見（再発時）
会陰部に多発する結節影あり局所再発を疑う。



図8 PET-CT検査所見（再発時）
会陰部に多発する結節影はFDG集積亢進（SUVmax=6.58）を伴っており局所再発が疑われた。その他に転移巣を疑う所見はみられなかった。

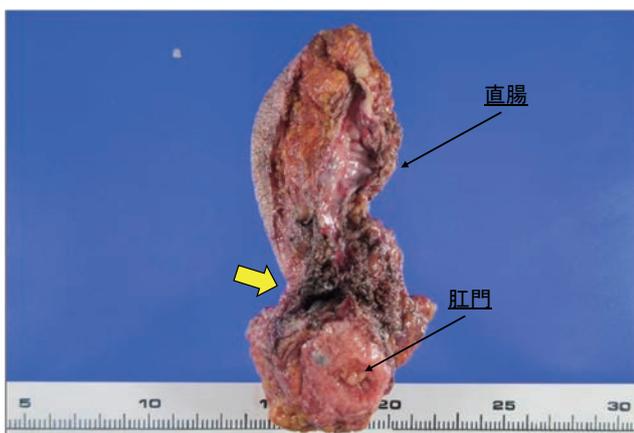


図9 手術標本肉眼的所見（再発）
直腸11時方向に最大32×15 mm大の黒褐色を呈する結節を認め、周囲に小さな結節が集簇していた。

考 察

腔原発悪性黒色腫は稀な疾患で、閉経後の60～80歳代の発症が最も多いとされる¹⁾。初期は自覚症状に乏しく

診断が遅れることや転移症例が多いことから5年生存率は0～25%と予後不良である²⁻³⁾。発症部位は腔前壁の下1/3に多く、赤褐色から黒色の隆起状もしくはポリープ状を呈し表面に潰瘍を形成しやすい⁴⁾。本症例では不正性器出血を主訴とし、腔入口部前壁に約1 cmの黒色隆起性病変を認め、尿道口付近まで浸潤していた。

悪性黒色腫を疑って生検を行う場合、全切除生検が望ましいが、不可能な場合は部分生検も選択される。以前は部分生検によりリンパ節転移や遠隔転移を生じるとされていたが、全切除生検と局所生検では死亡率や再発率、センチネルリンパ節転移陽性率に有意差はないという報告もある⁵⁾。本症例では、腫瘍が尿道口付近に位置していたため、全切除生検が難しいと判断し部分生検を行った。

腔原発悪性黒色腫の治療は外科的治療が基本とされている。原発巣からの切除範囲はtumor thicknessに応じて判断するが、本症例のようにtumor thicknessが2 mmを超える症例では2 cmまで必要であるとされている⁶⁾。広範囲に切除しても生命予後は改善しないため、尿道口や肛門周囲などでは術後のQOLに配慮した切除範囲の検討が必要である⁶⁾。本症例では腫瘍と尿道口が隣接しており、尿道粘膜にも腫瘍浸潤を認めていたことから尿道及び膀胱の温存は困難と判断した。また、直腸から腫瘍までの距離が十分離れていたことから、前方骨盤内臓全摘術を選択した。骨盤内臓全摘術は骨盤内悪性腫瘍に対して保険適応となっており、本症例も適応条件を満たしている。算定については、既に保険収載されている腹腔鏡下直腸切除、腹腔鏡下人工肛門造設術、腹腔鏡下膀胱悪性腫瘍手術、腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術に加え、腔壁悪性腫瘍手術を合わせて算定することも可能ではあるが、最も近い術式である骨盤内臓全摘術で算定した。センチネルリンパ節生検及びリンパ節郭清は、tumor thicknessが4 mmを超える場合の有効性について結論が出ていないため本症例では施行しなかった。

悪性黒色腫に対する術後化学療法に関しては、従来はインターフェロンが最も多く使用されてきた。切除不能な悪性黒色腫に関しては、dacarbazineもしくはDAC-Tam (dacarbazine + nimustine + cisplatin + tamoxifen) 多剤併用療法が行われていたが、奏効率は30%に満たず生命予後は改善されなかった⁷⁾。しかし、近年では転移性あるいは根治切除不能な症例に対する化学療法として、BRAF阻害薬やMEK阻害薬などの分子標的薬や、抗PD-1抗体や抗CTLA-4抗体などの免疫チェックポイント阻害薬の有用性が認められており、今後はⅢ期以降の術後補助療法に導入されていくものと思われる⁸⁾。現在は分子標的薬もしくは免疫チェックポイント阻害薬のどちらかが一次治療として用いられているが、どちらを選択すべきかといった明確な選択基準は存在し

ない⁸⁾。分子標的薬に関して、以前はBRAF阻害薬であるvemurafenibが単剤で使用されたこともあったが、BRAF阻害薬単剤療法と比較してBRAF阻害薬+MEK阻害薬併用療法の優越性が証明されているため、現在では基本的に単剤での使用は推奨されない⁸⁾。免疫チェックポイント阻害薬に関しては抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体があり、それぞれ単剤あるいは併用療法で使用される。抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体併用療法は効果と同時有害事象も顕著に増強することが示されたことから、画一的な併用を行うべきか、併用が必要な患者を選択して使用すべきか、またその際の選択の基準は何か、などの検討課題が残されている⁸⁾。本症例は手術療法により完全切除が遂行でき、ⅡB期と診断した。皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインによると、ⅡB期は術後補助療法は不要であり経過観察でよいとされている。しかし、女性器を含む粘膜型悪性黒色腫は症例数が少ないため、皮膚型の治療を参考としているという背景や、粘膜型は皮膚型と比較し治療抵抗性であり予後不良であるという報告⁹⁾などを考慮し、腫瘍内科と相談の上でnivolumab (240 mg/body)を2週間毎に12か月投与した。抗PD-1抗体であるnivolumabの特異的な副作用として、間質性肺炎や重症筋無力症、甲状腺機能障害及び自己免疫疾患の増悪などが挙げられる。本症例では尋常性乾癬に対してステロイド外用薬を使用していたが、nivolumabの投与により尋常性乾癬の紅斑及び掻痒感などの皮膚症状が悪化した。しかし、ステロイド外用薬の変更により皮膚症状は改善し、nivolumabの投与は継続できた。

再発時の治療は、皮膚悪性腫瘍ガイドライン2019において可能であれば外科的切除が推奨されている。本症例における会陰部の再発巣は直腸診及び画像検査にて肛門近傍に位置していたため直腸及び肛門温存は不可能と判断し、直腸・肛門切除及び人工肛門造設術を行った。摘出標本は断端陽性でありBRAF遺伝子変異陰性であったことから、今後は術後補助療法としてpembrolizumabによる術後維持療法を12か月間施行する予定である。

結 語

稀な疾患である腔原発悪性黒色腫に対し、手術療法及び術後補助療法としてnivolumabを投与し、局所再発に対し追加手術療法を施行した。腔原発悪性黒色腫は予後不良な疾患であり、今後症例を蓄積し、治療方針を確立することが必要である。

文 献

1) Weinstock MA. Malignant melanoma of the vulva and vagina in the United States: patterns of incidence and population-based estimates of survival. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1225-

1230.

- 2) Frumovitz M, Etchepareborda M, Sun CC, Soliman PT, Eifel PJ, Levenback CF, Ramirez PT. Primary malignant melanoma of the vagina. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1358-1365.
- 3) Cobellis L, Calabrese E, Stefanon B, Raspagliesi F. Malignant melanoma of the vagina: a report of 15 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21: 295-297.
- 4) 宮地 徹, 森脇 昭介, 桜井 幹己: 悪性黒色腫 malignant melanoma, 第3版, 産婦人科病理学診断図譜. 東京. 杏林書院, 109-110p, 1998.
- 5) Lederman JS, Sober AJ. Does biopsy type influence survival in clinical stage I cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 983-987.
- 6) 日本婦人科腫瘍学会: 外陰がん・腔がん治療ガイドライン2015年版. 東京. 金原出版株式会社.
- 7) 宇原久, 斎田俊明: 進行期悪性黒色腫に対する dacarbazine, nimustine, cisplatin, tamoxifen併用療法 (DAC-Tam療法: cisplatin 1回投与法) の治療成績. *日皮会誌* 2000; 110: 979-982.
- 8) 皮膚科悪性腫瘍診療ガイドライン作成委員会: 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第3版. *日皮会誌* 2019.
- 9) Ishihara K, Saida T, Yamamoto A. Updated statistical data for malignant melanoma in Japan. *Int J Clin Oncol* 2001; 6: 109.

【連絡先】

恩地 裕史
愛媛大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座
〒791-0295 愛媛県東温市志津川
電話: 089-960-5379 FAX: 089-960-5381
E-mail: w401029a@yahoo.co.jp