

インターフェロン- β 結膜下注射で加療した結膜悪性黒色腫の 1 例 —その効果と副作用—

藤岡 美幸¹⁾, 坂本 麻里¹⁾²⁾, 安積 淳¹⁾, 鹿股 直樹³⁾

¹⁾神戸大学大学院医学系研究科器官治療医学講座(眼科), ²⁾兵庫県立柏原病院眼科, ³⁾神戸大学附属病院病理部

要 約

背景: 結膜原発悪性黒色腫に対する絶対的な治療方針は確立されていない。皮膚の悪性黒色腫では、インターフェロン- β (以下、IFN- β) の有効性が認められている。

症例: 44 歳の男性が、2000 年頃から発生し増大傾向を示す右眼結膜輪部の色素性腫瘤の加療を目的として紹介された。

所見: 右眼の結膜輪部と下円蓋部に近い球結膜に隆起性の色素性病変があった。原発性後天性メラノーシス (以下、PAM) が球結膜と角膜上皮にびまん性にみられた。結膜悪性黒色腫と臨床診断した。全身検査では、リンパ節などへの転移は検出されなかった。

経過: 結膜腫瘍切除を行い、悪性黒色腫と確定診断された。断端は腫瘍陽性であった。術後約半年で右眼輪

部結膜の別部位に隆起性病変が発生し、再度の切除で悪性黒色腫の再発と診断された。天然型 IFN- β (300 万単位/回) の結膜下注射を計 22 回行った。途中で角膜上皮障害、角膜厚の増大、眼瞼浮腫、結膜充血、結膜下出血、肝機能障害が出現したが、治療の中止とともに改善した。治療終了後約半年で細隙灯顕微鏡検査上、PAM を含めた右眼結膜の色素性病変は消失した。

結論: IFN- β 単独による局所治療は、結膜原発悪性黒色腫の治療に有効であることが示された。一方で眼局所的にも全身的にも副作用がみられ、長期の経過観察が必要と考えられた。(日眼会誌 110 : 51-57, 2006)

キーワード: 結膜悪性黒色腫, インターフェロン- β , 局所療法, 治療効果, 副作用

A Case of Conjunctival Malignant Melanoma Treated with Subconjunctival Injection of Interferon Beta —Efficacy and Side Effects—

Miyuki Fujioka¹⁾, Mari Sakamoto¹⁾²⁾, Atsushi Azumi¹⁾ and Naoki Kanomata³⁾

¹⁾Division of Ophthalmology, Department of Organ Therapeutics, Kobe University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, Hyogo Prefectural Kaibara Hospital

³⁾Department of Clinical Pathology, Kobe University Hospital

Abstract

Background: The management of conjunctival malignant melanoma remains controversial. Interferon- β (IFN- β) is a well-known antineoplastic agent against cutaneous malignant melanoma.

Case: A 44-year-old man was referred to Kobe University Hospital for treatment of pigmented lesions in the corneal limbus of his right eye, first recognized in 2000 and growing gradually.

Findings: There were two pigmentary neoplastic lesions in the conjunctiva of his right eye, one at 9 o'clock in the limbus and the other at the inferior bulbar conjunctiva close to the fornix. Primary acquired melanosis (PAM) extended widely over the bulbar conjunctiva and the corneal surface. These findings led to the clinical diagnosis of conjunctival malignant melanoma. Systemic work-up did not detect any other neoplastic lesion.

Course: The melanotic lesions were resected and histopathologically malignant melanoma was diagnosed. Microscopically, the tumor cells were present at the surgical margin. Melanoma recurred a half-year later at 3 o'clock in the limbus of the right

eye. IFN- β (3 million units/) was injected subconjunctivally 22 times. Side effects observed were as follows: corneal epithelial erosion, increase of the corneal thickness, lid swelling, conjunctival congestion, subconjunctival hemorrhage, and liver dysfunction. These findings were transient. Melanotic lesions, including PAM, diminished 6 months after the end of treatment.

Conclusion: This therapeutic trial of local therapy using the subconjunctival administration of IFN- β demonstrated excellent efficacy for the treatment of conjunctival malignant melanoma. Local and systemic side effects were seen, though transient, suggesting the necessity of long-term follow-up study.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 51-57, 2006)

Key words: Conjunctival malignant melanoma, Interferon beta, Local therapy, Therapeutic efficacy, Side effects

別刷請求先: 650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-2 神戸大学大学院医学系研究科器官治療医学講座(眼科) 安積 淳
(平成 16 年 11 月 26 日受付, 平成 17 年 4 月 23 日改訂受理) E-mail: azumi@med.kobe-u.ac.jp

Reprint requests to: Atsushi Azumi M.D. Division of Ophthalmology, Department of Organ Therapeutics, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-2 Kusunoki-cho Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan

(Received November, 26 and accepted in revised form April 23, 2005)

I 緒 言

日本人の結膜悪性黒色腫発生頻度は、10万人当たり0.059人と報告¹⁾されている。本邦では稀なこの疾患も、徐々に症例の蓄積が進み、1999年には過去の報告をまとめるかたちで、結膜原発の悪性黒色腫の長期予後が発表された²⁾。それによると、5年生存率は53.4%と比較的不良であり、結膜悪性黒色腫に対する治療法には改良の余地があると思われる。インターフェロン- β (以下、IFN- β)には悪性黒色腫細胞に対する抗腫瘍効果があり^{3,4)}、皮膚悪性黒色腫に対する術後補充療法の一環として⁵⁾、また、進行症例に対する局所免疫療法として⁶⁾臨床応用されている。眼科領域でのトライアルについては報告⁷⁾が少なく、有用性や問題点は未知の領域である。結膜原発悪性黒色腫に対して、IFN- β 結膜下注射による加療を行う機会を得たので報告する。

II 症 例

患 者：44歳，男性。

初 診：2002年5月20日。

主 訴：右眼球結膜充血，右眼結膜輪部色素性腫瘤。

現病歴：2000年頃から、右眼の結膜充血，黒色調の結膜病変のことで近医眼科を受診し，経過観察されていた。2002年になって所見が増悪したため，他院眼科を受診したところ，右眼の耳側角膜輪部に血管の豊富な腫瘤，下部球結膜の黒色の腫瘤を発見され，神戸大学附属病院眼科に紹介受診となった。

既往歴：喘息と花粉アレルギーがあり，幼少時から右眼が充血することがあった。

家族歴：特記すべきことなし。

初診時所見：視力は両眼とも1.0(矯正不能)で，眼圧は右眼18mmHg，左眼13mmHgであった。眼位は正位で，眼球運動に制限はなかった。左眼前眼部には著変をみなかったが，右眼は9時の角膜輪部に黒褐色の腫瘤

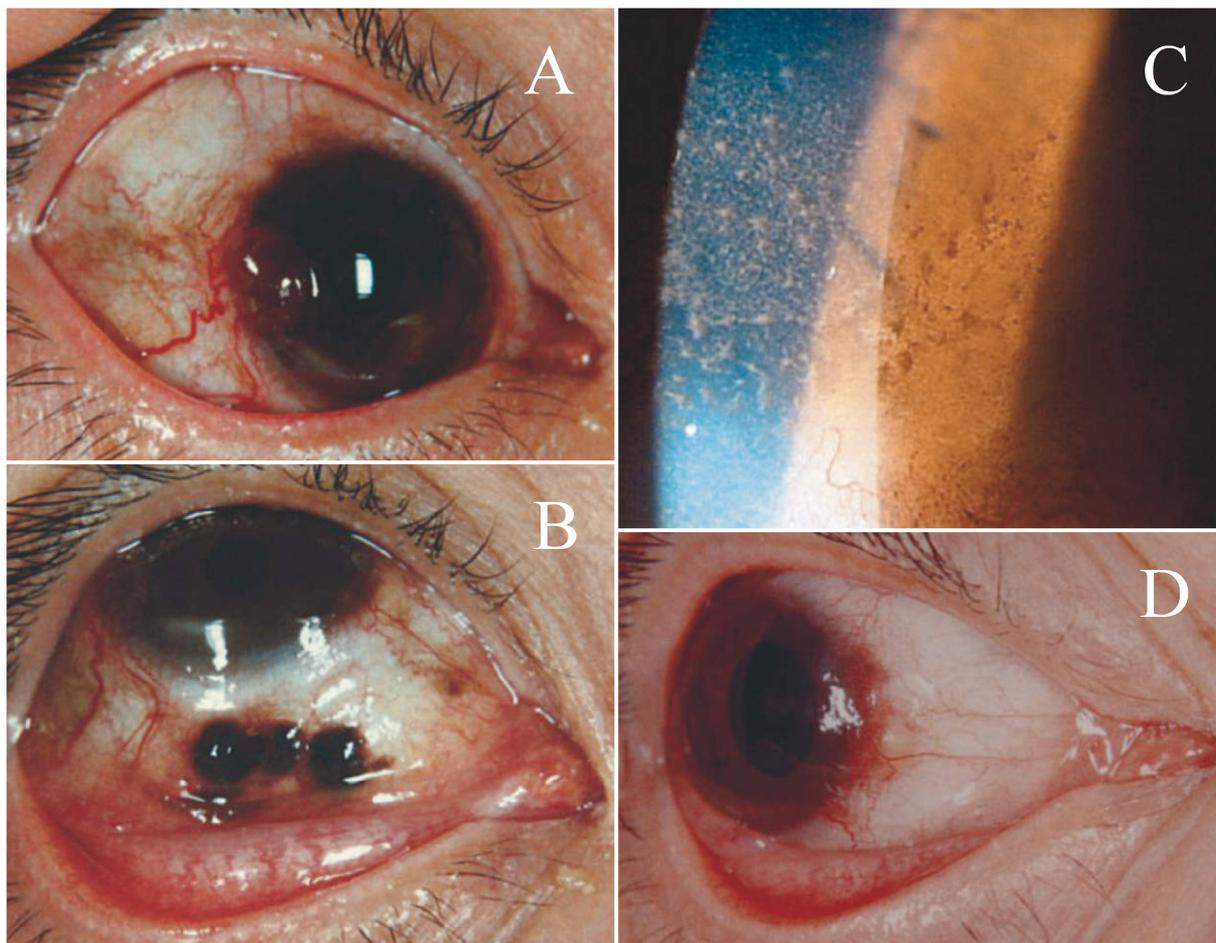


図1 前眼部所見〔インターフェロン- β (以下、IFN- β)治療前〕。

A：初診時前眼部所見。9時の輪部に血管を伴った隆起性色素性病変がある。周辺の球結膜にも色素の散布が広範囲にみられる。B：初診時前眼部所見。6時の球結膜に黒色調の隆起した病変が集簇している。C：初診時前眼部細隙灯顕微鏡所見。角膜上皮内に色素性細胞の播種がみられる。D：再診時(2003年2月)前眼部所見。右眼3時の輪部に血管を伴う隆起性の病変がみられた。

があり、やや隆起して豊富な血管増生を伴っていた(図 1 A)。また、6 時の球結膜に黒色調の隆起性腫瘍があった(図 1 B)。球結膜には、原発性後天性メラノーシス primary acquired melanosis(以下、PAM)と考えられる扁平な色素性病変が広い範囲にわたって散布し、角膜上皮内にも茶褐色の色素性細胞が播種していた(図 1 C)。これら色素性病変が眼瞼結膜や眼瞼皮膚に進展する所見はなかった。両眼とも中間透光体、眼底に異常所見はなかった。

経過：右眼球結膜悪性黒色腫と臨床診断した。2002 年 6 月 13 日、局所麻酔下に右眼結膜腫瘍摘出術を行った。下部球結膜の腫瘍は比較的境界明瞭であったが、輪部の腫瘍は境界が不鮮明で、広範な球結膜の切除は行わなかった。病理組織学的には、メラニン色素をもつ細胞が多数集簇して結節を形成しており、大型の異型細胞も多く、悪性黒色腫と診断された(図 2 A)。また、上皮内の PAM と思われる色素含有細胞にも異型性がみられた(図 2 B)。切除断端には腫瘍細胞が陽性であった。コンピュータ断層法(以下、CT)、骨シンチグラフィによる全身検索では、全身他部位の病巣は検出されなかった。残余腫瘍に対する治療を模索しながら経過観察していたが、急速な腫瘍再発はみられなかった。

しかし、術後 8 か月後の 2003 年 2 月、右眼 3 時の角膜輪部に隆起性病変が出現した(図 1 D)。再発を疑い、同年 6 月 5 日に再度腫瘍切除を行った。病理診断は再び悪性黒色腫であり、断端は腫瘍陽性であった。血液検査では、5-S-cysteinyldopa(5-S-CD)が 8.4 nmol/l(正常値 4.3 ± 1.8 nmol/l, 平均値 \pm 標準偏差)と軽度上昇しており、肝逸脱酵素にも軽度の上昇があった。全身検査のために行った ^{123}I -isopropyl-p-[^{123}I]-iodamphetamine single photon emission computed tomography (^{123}I -IMP SPECT)、ガリウムシンチグラフィ、骨シンチグラフィ、positron emission tomography (PET)、CT、磁気共鳴画像などの画像診断では、転移巣は発見されなかった。

所属リンパ節や遠隔臓器への転移はないと考え、右眼結膜に局在する腫瘍の治療法を模索した。眼球を含めた眼窩内容除去術は患者が受け入れられなかった。そこで、IFN- β の結膜下注射による局所治療、全身あるいは局所の化学療法、放射線治療、眼表面の広範な切除と再建などの治療選択肢を考えた。治療法や効果判定の簡便性、別の治療法への移行しやすさ、副作用の重篤度などを考慮し、IFN- β の結膜下注射による局所治療を第一選択として患者に勧めた。本治療法が過去の経験や証拠に基づくものではなく、実験的治療の側面があること、予期せぬ副作用による視力障害が発生する可能性のあることを患者に説明した上で同意を得たため、2003 年 8 月 12 日から治療を開始した。

皮膚悪性黒色腫 stage II に対する術後補助療法の指

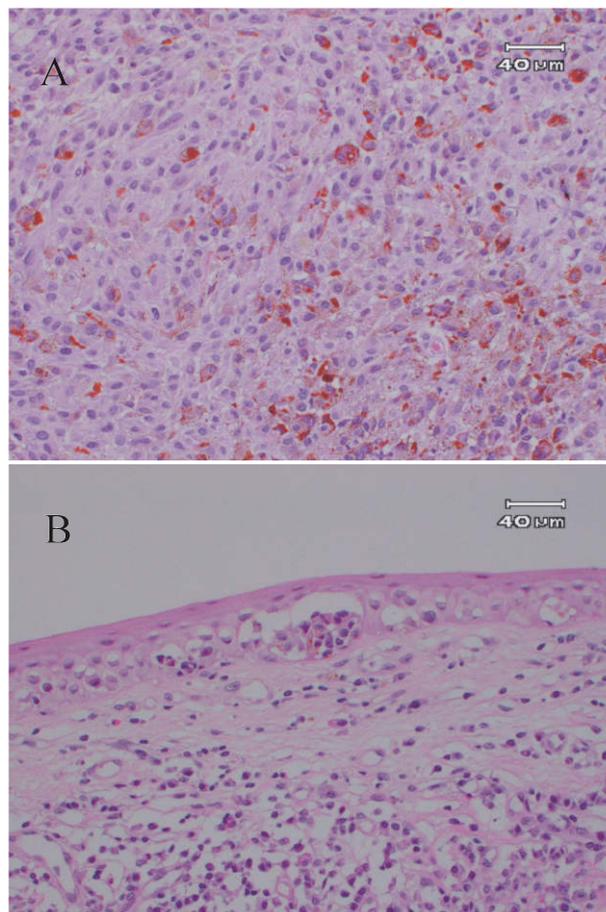


図 2 病理組織所見(ヘマトキシリン・エオジン染色)。A：6 時の球結膜病変の所見。メラニン色素を含有し、核異型の強い類上皮型の腫瘍細胞が観察される。B：9 時の輪部病変近傍の結膜所見。結膜上皮内に異型のある色素細胞の小塊がある。

針[®]を参考として、以下のような治療を計画した。天然型 IFN- β 300 万単位を 1 回の結膜下投与量とし、これを 1 ml の 1% 塩酸プロカインに溶解して注入する。連日 10 回を 1 クールとして 2~4 クールを行う。副作用が出現した場合は投与を中止し、状態を観ながら再開する。しかし、実際には溶液 1 ml は結膜下注射量として多く、数回目以降は溶液 0.5 ml として注入した。また、当初 5 日連続注入した時点で角膜びらんが生じたため、その後 2 週間休薬した。以降同年 9~12 月の期間、副作用が出れば休薬ということを繰り返したが、9 月の第 2 クールの連続投薬後に角膜浮腫や視力低下が著明となったため、後半は投与期間をあけ、最終的に 22 回の注入を行った(図 3)。

経過中出现した副作用としては、胆道系酵素の軽度上昇(施行開始後 1 週間の時点で AST ; 50 IU/l, ALT ; 100 IU/l, γ -GPT ; 147 IU/l)があったが、治療の中断により軽快した。また、早期から眼瞼腫脹が生じ、注射によって増悪したが(図 4 A)、最終的には軽快した。結膜充血は 1 回目の術施行翌日から著明で、追加注入の際

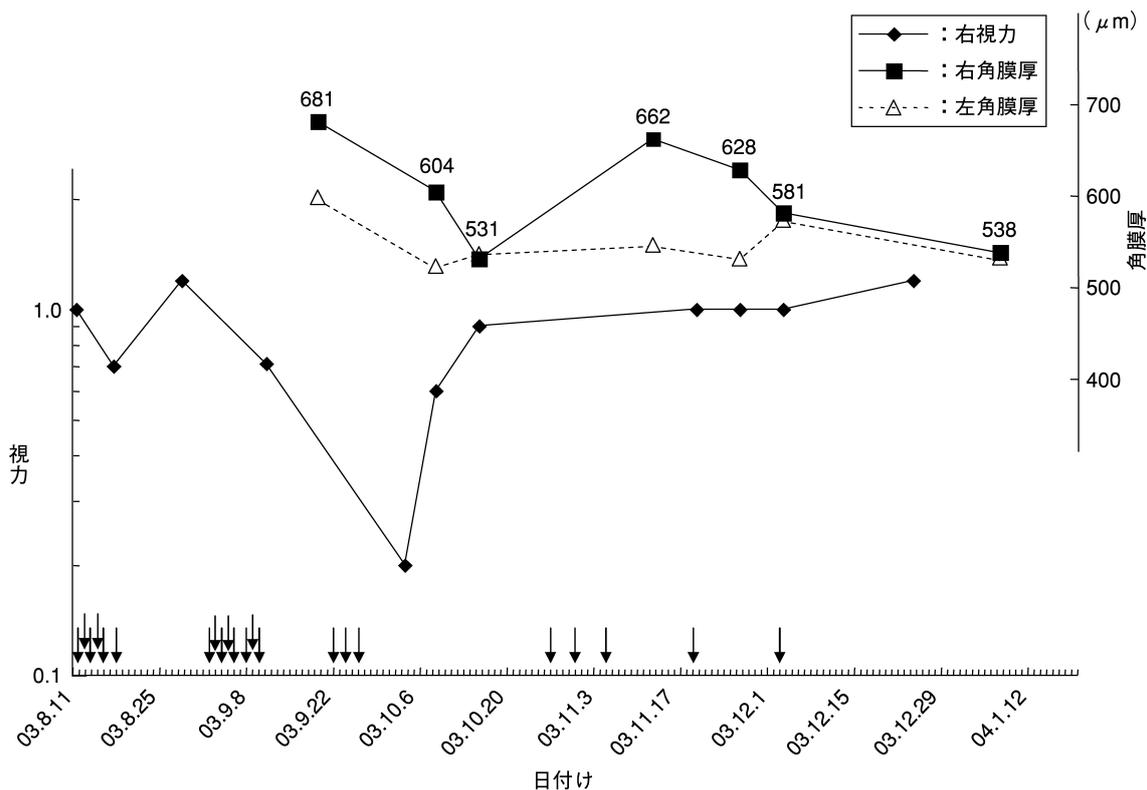


図 3 右眼視力と角膜厚の推移。
矢印は IFN-β 結膜下注射施行を意味する。右角膜厚については測定値を記入した。

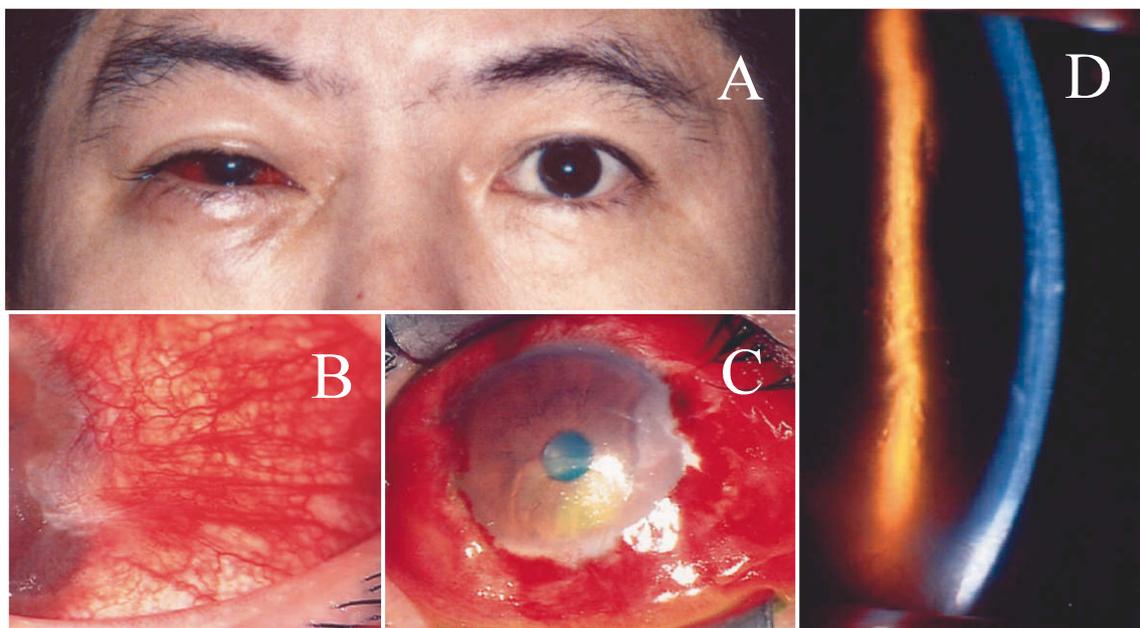


図 4 前眼部所見 (IFN-β 投与中)。
A : 2003 年 9 月 9 日にみられた右眼瞼腫脹と球結膜下出血。B : 同年 8 月 13 日の結膜充血。C : 同年 8 月 19 日の角膜上皮びらん。眼瞼腫脹が強く、開瞼器を使用。D : 同年 10 月 3 日にみられた角膜実質の浮腫と Descemet 膜皺襞。

に容易に結膜下出血となった(図 4 B, C)。角膜については、早期には上皮障害が主体であったが(図 4 C)、15 回施行後の 9 月半ば頃から、Descemet 膜皺襞、角膜実

質浮腫が加わった(図 4 D)。パキメーター(AL-2000, トーメイ)でも角膜厚の増大が確認された。角膜厚は薬剤の中止で一時的に正常化した。再投与後再び増加し、投

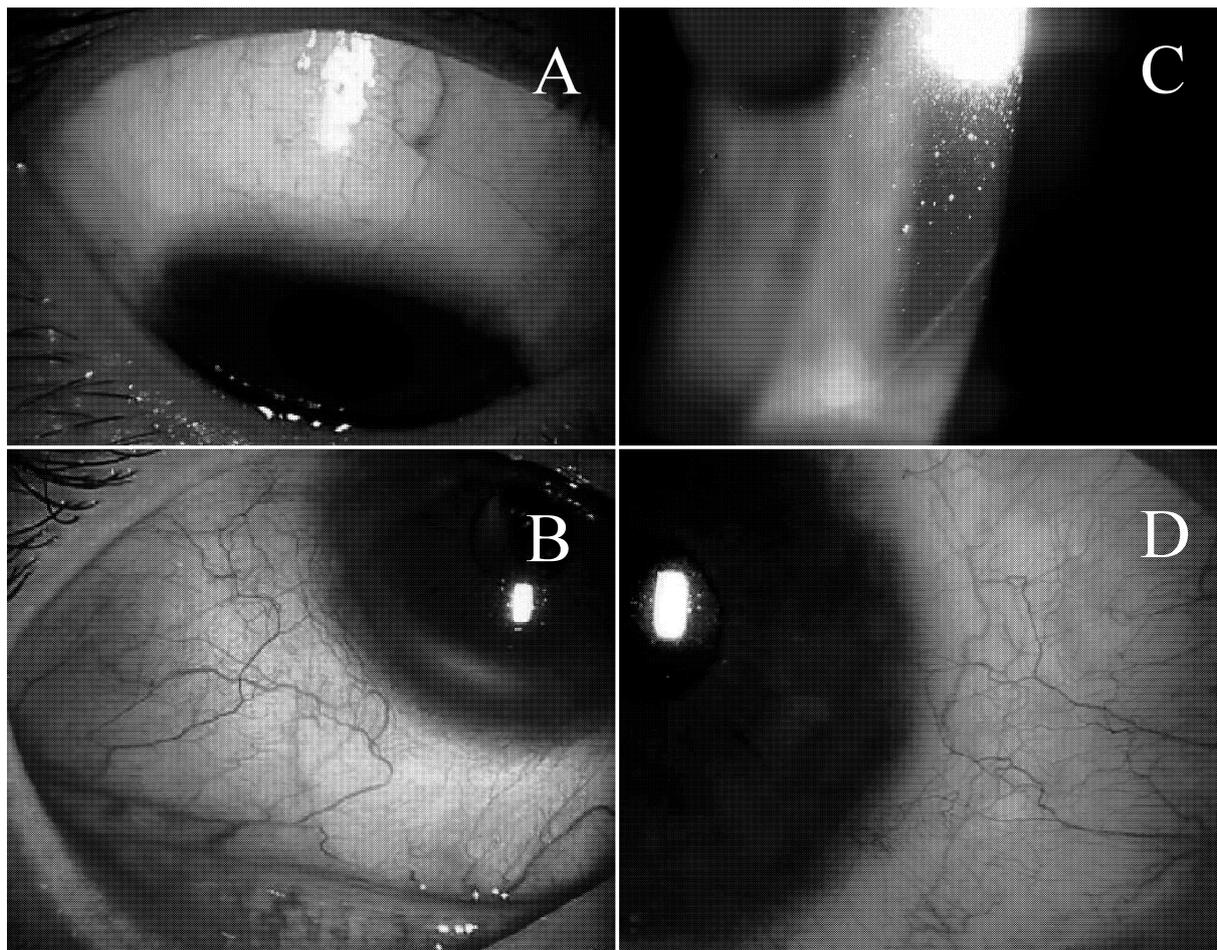


図 5 前眼部所見(IFN- β 治療後).

A: 12 時の輪部付近. B: 6~9 時の眼球結膜および下結膜円蓋部. C: 角膜上皮. D: 3 時の輪部付近. 右眼球結膜では, 腫瘍病変のみならず, 原発性後天性メラノーシスについてもほぼ完全に消失した.

との終了後に正常化した(図 3). また, 右眼視力も不安定となり, 10 月 3 日には矯正 0.2 まで低下したが, その後回復して 11 月には矯正 1.0 となった. 内皮細胞の減少はなく, 前房内炎症も経過中みられなかった. 眼圧は, 投与早期一過性に上昇したが, 持続的に 20 mmHg を超えることはなかった. すべての副作用は治療終了後徐々に軽快し, 後遺症となったものはなかった. 治療終了後に結膜充血が軽快すると瞼結膜の濾胞増生が目立ったが, やがてそれも退縮し, 同時に色素性病変も消退した. 2004 年 7 月の再診時には, 色素性病変の消失は明らかで(図 5 A, B, D), 角結膜に広範にみられた PAM も消えていた(図 5 C). 2004 年 8 月に全身検査を行ったが, 転移は発見されなかった. 10 月再診時(治療終了後 10 か月)まで, 局所腫瘍再発をみない. 現在も経過観察中である.

III 考 按

結膜に発生する悪性黒色腫は, 結膜の母斑や PAM を発生母地として, また de novo(発生母地をもたず新規に)発生する⁹⁾¹⁰⁾. 今回の症例では, 初診時から右眼の球

結膜輪部および下結膜円蓋部付近の 2 か所に隆起性病変があり, 腫瘤周囲の球結膜にはびまん性に PAM がみられた. また, 3 時の結膜輪部は, 当初平坦であったものが隆起性病変となった. 臨床的にも病理組織学的にも母斑はなかったことと合わせて, 本症例は PAM を発生母地としたものと考えた. また, 画像検査を主体とした全身検査では, 所属リンパ節を含めた多部位に悪性黒色腫の転移はなかった.

結膜悪性黒色腫の治療方法は, その広がりによって異なる¹⁰⁾. しかし, 方針の詳細について胃癌のような「取り扱い規約」は確立されていない. 結膜に限局し, 眼瞼皮膚への進展や全身転移がなかった今回の症例には, 外科的な切除を適応とする意見が多い. Shields ら¹⁰⁾は輪部限局性の“古典的な”病巣に対する対処方法として, アルコール角膜上皮部分切除術(localized alcohol epitheliectomy)を行ったうえ, “no touch” technique による広範囲部分表層強結膜切除(wide partial lamellar scleroconjunctivectomy)を行い, 切除境界に冷凍凝固術の凍結と解凍を 2 回追加することを勧めている. しかし, 結膜の悪性黒色腫が常に輪部限局性の病巣とは限らな

い。本症例では PAM が広範囲にみられ、腫瘍の母地と考えられたことから、こうした眼表面全体を対象とする病巣への対応が必要であった。外科的切除を方針とした場合、眼球を含めた眼窩内容除去、もしくは結膜と角膜上皮を含めた高度な眼表面の再建¹¹⁾が必要と思われた。一方、局所抗癌剤投与などの補助療法も考慮すべき選択肢であった。Finger ら¹²⁾は細胞異型を伴う PAM と悪性黒色腫に対して、マイトマイシン C (以下、MMC) 0.04% 点眼液による局所補助治療を行い、良好な腫瘍抑制効果を報告している。その他、腫瘍切除に追加する補助療法として、5 フルオロウラシル点眼¹³⁾や IFN- β ⁷⁾を用いたという報告が本邦で散見される。

本症例のような広範囲の PAM を伴う結膜悪性黒色腫の治療法の選択肢として、初期治療としての眼窩内容除去に生命予後上利点がないとする報告¹⁴⁾や、広範な眼表面再建の外科的手技の困難性を考えると、MMC 点眼による化学療法という治療戦略は、検証を行う価値が十分あると思われる。しかし、本邦では翼状片の術後に点眼薬として本薬剤を使用し、強膜軟化という晩期合併症をまねいた過去の事例があり¹⁵⁾、たとえ悪性腫瘍の治療とはいえ、その治療試験に危惧を覚える意見もあると思われる。また、使用直後から角膜上皮障害のため、その長期使用を断念せざるを得なかったという報告⁷⁾もある。こうした観点からは、MMC 以外の抗腫瘍薬剤についても結膜悪性黒色腫に対する有用性と眼科的副作用を検討する余地がある。しかし、その他の薬剤として、5 フルオロウラシルや IFN- β の使用報告例では全身の化学療法が併用されており⁷⁾¹³⁾、これら薬剤自体の結膜悪性黒色腫抑制効果を判定することができない。また、同様の理由で、副作用などの問題点についても全く明らかにされていない。

IFN- β は、主に皮膚科領域で悪性黒色腫に対する抗腫瘍効果が示されてきた。1980 年代前半に種々の培養悪性腫瘍細胞に対する *in vitro*, *in vivo* での効果が検討された¹⁶⁾¹⁷⁾IFN- β は、悪性黒色腫細胞の腫瘍抑制効果が認められ、皮膚科領域の悪性黒色腫治療に使われ始めた¹⁸⁾。作用機序としては、DNA 合成阻害などの腫瘍細胞に対する直接的な効果³⁾や、リンパ球による細胞障害の活性化による間接的な効果⁴⁾が考えられている。既に皮膚科領域では種々の使用方法が検討されており、今回の治療試験では術後補助療法の使用指針⁹⁾を参考とした。単剤での有効性を確認することが重要と考え、化学療法は行わなかった。当初 1 回 300 万単位で、1 クール 10 回の注入を 2~4 クールの予定であったが、副作用の出現で休薬を余儀なくされ、合計 22 回の投薬量となった。特に後半は連続投与が控えられた。しかし、最終的には、結膜のみならず、角膜上皮内にも広がっていた色素性病変が、ほぼ完全に消失し、IFN- β の結膜下注入は、結膜悪性黒色腫の補助治療として極めて有効であっ

た。この結果に鑑み、IFN- β の結膜悪性黒色腫に対する有用性は、さらに多症例で検証されるべきである。

一方、今回の治療試験を通して問題点も発生した。その一つは、投薬中にみられた比較的重篤な合併症である。結膜充血、結膜出血、眼瞼腫脹、角膜障害(上皮びらん、角膜厚増大)、視力低下、肝機能障害などは、これまで眼科領域の IFN- β 投薬事例に報告のない副作用であった。幸い、これらはいずれも薬剤の中止で寛解し、後遺症を残すことはなかった。今後は白内障や緑内障など、晩期合併症についても引き続き警戒が必要である。また、今回の事例は IFN- β の短期的な有効性の証左にすぎず、長期にわたる局所再発ならびに遠隔転移の抑制が検証されねばならない。薬剤の使用量や使用方法の方針決定にも困難があった。今回は 22 回という投与量になったが、最低限投与量と考えていた 2 クール(10 回/クール)を超え、腫瘍抑制効果が明らかで、副作用による後遺症がみられない時点で中止した結果であり、何らかの実験的、文献的根拠に基づくものではなかった。

このように、IFN- β 局所投与による結膜悪性黒色腫の治療には、なお山積する問題も多い。しかし、本症例の示した IFN- β の有効性は臨床的意義の高いものと考えられ、例えば、角膜障害を回避するために結膜下注射を隔日に行うといった工夫をするなど、今後の発展的検討が望まれる。

文 献

- 1) 金子明博：日本における眼部悪性黒色腫の頻度について。臨眼 33：941—947, 1979.
- 2) 松本章代, 稲富 勉, 木下 茂, 青木昭彦, 朝枝裕子, 石田詞子, 他：結膜原発の悪性黒色腫の長期予後に関する調査および統計学的検討。日眼会誌 103：449—455, 1999.
- 3) Nagao S, Tohgo A, Kohno M, Ogawa H：Cytostatic action of human fibroblast interferon in direct growth inhibition：Effect on human malignant melanoma. Gann 74：452—458, 1983.
- 4) 石原和之, 早坂健一, 山本明史：悪性黒色腫に対する HuIF- β の腫瘍内投与における臨床効果および病理学的観察。癌の臨床 29：603—607, 1983.
- 5) 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.
- 6) 石原和之：皮膚悪性腫瘍に対するインターフェロン療法。Biotherapy 8：512—517, 1994.
- 7) 後藤 浩, 石川友昭, 慶野 博, 進藤さやか, 富田真智子, 白井正彦, 他：結膜および眼瞼悪性黒色腫に対し、炭酸ガスレーザーと局所化学療法を行った 1 例。臨眼 57：477—482, 2003.
- 8) 山本明史：術後補助療法と経過観察の方針。斎田俊明, 他(編)：悪性黒色腫の診断・治療方針。金原出版, 東京, 108—117, 2001.
- 9) Seregard S：Conjunctival melanoma. Surv Ophthalmol 42：321—350, 1998.

- 10) **Shields JA, Shields CL** : Malignant Melanoma : Eyelid & Conjunctival Tumors. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 256—265, 1999.
 - 11) **Espana EM, Prabhasawat P, Grueterich M, Solomon A, Tseng SCG** : Amniotic membrane transplantation for reconstruction after excision of large ocular surface neoplasias. *Br J Ophthalmol* 86 : 640—645, 2002.
 - 12) **Finger PT, Czechonska G, Liarikos S** : Topical mitomycin C chemotherapy for conjunctival melanoma and PAM with atypia. *Br J Ophthalmol* 82 : 476—479, 1998.
 - 13) 松本章代, 荒木美治, 西浦正敏, 末廣晃宏, 岸本三郎, 木下 茂 : 眼球結膜に発生した悪性黒色種の 1 例. *眼紀* 49 : 39—42, 1998.
 - 14) **Paradaens AD, McCartney AC, Minassian DC, Hungerford JL** : Orbital exentration in 95 cases of primary conjunctival malignant lymphoma. *Br J Ophthalmol* 78 : 520—528, 1994.
 - 15) 山之内卯一, 高久 功, 津田尚幸, 梶原喜徳, 峰当典, 上野泰志, 他 : マイトマイシン C によると思われる強膜軟化症症例について. *臨眼* 33 : 139—144, 1979.
 - 16) 延原正弘, 金森利至, 森下英昭, 堀澤義史 : インターフェロン β の基礎的研究. 第 1 報抗ウイルス作用. *癌と化学療法* 13 : 2100—2104, 1986.
 - 17) 金森利至, 飛田雅人, 堀澤義史, 延原正弘 : インターフェロン β の基礎的研究. 第 2 報抗細胞作用. *癌と化学療法* 13 : 2105—2110, 1986.
 - 18) 石原和之 : Human Fibroblast Interferon (Hu IFN- β) による皮膚悪性腫瘍に対する臨床的研究. 局所投与を中心とした検討. *日本癌治療学会誌* 18 : 41—53, 1983.
-