

インターフェロン α -2b 点眼液を補助療法として使用した 結膜悪性黒色腫の 2 例

加瀬 諭, 石嶋 漢, 野田 実香, 石田 晋

北海道大学大学院医学研究科眼科学分野

要 約

背景: インターフェロン α -2b (IFN α -2b) は免疫賦活作用により, 腫瘍抑制効果を有する. 結膜悪性黒色腫は本邦ではまれな悪性腫瘍であるが, 局所再発や所属リンパ節転移を来しやすい. 今回我々は, IFN α -2b 点眼液を結膜悪性黒色腫の術後療法として使用した 2 例を報告する.

症例: 症例 1 は 77 歳, 女性. 主訴は右眼の結膜腫瘍. 初診時, 右球結膜耳側に黒色の隆起した腫瘍がみられ, 角結膜に原発後天性メラノーシス (PAM) を伴っていた. 症例 2 は 84 歳, 女性. 主訴は右眼の色素沈着の拡大. 涙丘に黒色腫瘍がみられ, 周囲の鼻側球結膜から下眼瞼結膜, 角膜に PAM がみられた. 両者とも腫瘍摘出

術を施行し, 病理組織学的に悪性黒色腫と確定診断された. 術後 IFN α -2b 点眼液 4 回/日を毎日, 半年間行った. 術後 24 か月経過するも腫瘍の局所再発はなく, PAM は軽快した. 眼内浸潤や多臓器転移はみられなかった. 経過中, 新たな眼症状の発現や角結膜上皮障害などの副作用はみられなかった.

結論: 結膜悪性黒色腫切除後の後療法として, IFN α -2b 点眼液は有用な治療法であると考えられた. (日眼会誌 115 : 1043—1047, 2011)

キーワード: 結膜, 悪性黒色腫, インターフェロン α -2b 点眼液, 病理組織学

Two Cases of Conjunctival Malignant Melanoma Treated with Topical Interferon α -2b Drop as an Adjuvant Therapy

Satoru Kase, Kan Ishijima, Mika Noda and Susumu Ishida

Department of Ophthalmology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Abstract

Background: Topical interferon alpha-2b (IFN α -2b) eye drops suppress tumor growth through the activation of host immunity on the ocular surface. Conjunctival malignant melanoma, a rare malignant tumor in Japan, develops local recurrence and lymph node metastasis. We herein report two cases with conjunctival melanoma treated with topical IFN α -2b eye drops.

Cases: Case 1, a 77-year-old woman presented with temporal conjunctival pigmented nodules, simulating primary acquired melanosis (PAM) on the cornea and around the conjunctiva OD. Case 2, an 84-year-old woman, presented with nasal conjunctival pigmented nodules and PAM OD. Both patients underwent tumor

excision and IFN α -2b drops four times per day for half a year. Histologically, the excised conjunctival nodules of both patients were diagnosed with malignant melanoma. There was no local recurrence or distant metastasis 24 months after tumor resection.

Conclusions: Topical IFN α -2b is a useful adjuvant treatment in patients with conjunctival malignant melanoma, following tumor resection.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 1043—1047, 2011)

Key words: Conjunctiva, Malignant melanoma, Topical interferon α -2b, Histopathology

I 緒 言

結膜悪性黒色腫は本邦ではまれな悪性腫瘍であるが,

局所再発や所属リンパ節転移を来しやすく, その診断, 治療の遅延は患者の生命予後に影響を及ぼす. 結膜悪性黒色腫に対しては, 冷凍凝固術, 腫瘍切除術あるいは眼

別刷請求先: 060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野 加瀬 諭
(平成 23 年 2 月 7 日受付, 平成 23 年 6 月 27 日改訂受理)

Reprint requests to: Satoru Kase, M. D., Ph. D. Department of Ophthalmology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Nishi 7, Kita 15, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan

(Received February 7, 2011 and accepted in revised form June 27, 2011)

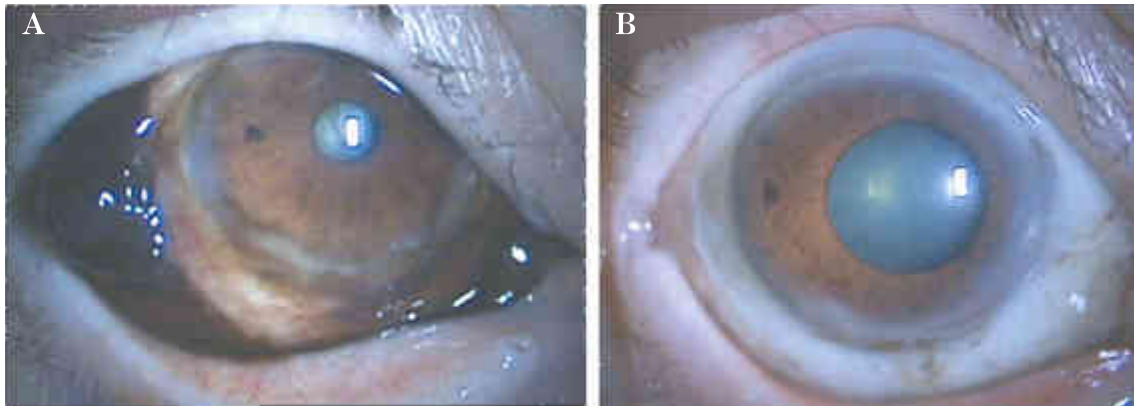


図 1 症例 1 の術前術後の前眼部写真。

右眼の球結膜耳側に、黒色調のドーム状腫瘍がみられ、その部から連続して周囲の下方球結膜まで、著明な色素沈着を伴っている(A)。腫瘍摘出術を施行し、インターフェロン α -2b点眼開始12か月後、結膜は平滑であり、腫瘍の再発はない(B)。

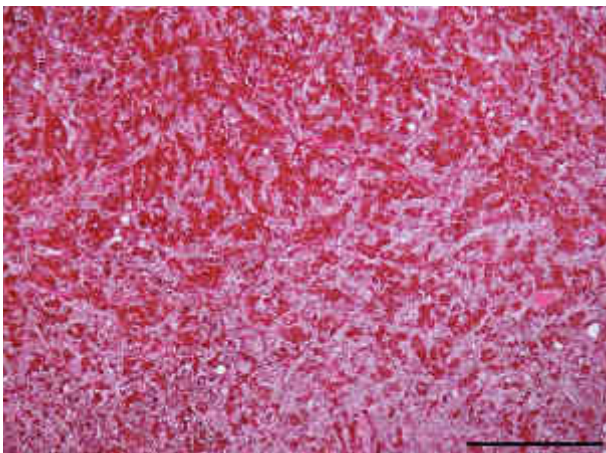


図 2 症例 1 の病理組織像。

腫瘍は色素を有する核異型を示す細胞の密な増生よりなり、悪性黒色腫と診断した(ヘマトキシリン-エオジン染色、バーは50 μ m)。

球摘出術や眼窩内容除去術を含む外科的治療が行われ、近年においても眼窩内容除去術を要した若年女性の1例報告がある¹⁾。一方、マイトマイシンC(MMC)やインターフェロン(IFN)による抗腫瘍薬の局所投与の腫瘍増殖抑制効果について、近年良好な結果が得られた報告がなされており^{2)~5)}、局所療法の重要性が認識されつつある。

IFN α -2bは体内で産生され、細胞増殖抑制作用および抗ウイルス作用を有する蛋白質である⁶⁾⁷⁾。IFNは実際、ウイルス性肝炎や腎癌、多発性骨髄腫、白血病などの悪性腫瘍の治療に使用されてきた。眼科臨床においては、IFN α -2b点眼液は、結膜乳頭腫などの良性腫瘍や上皮内癌や扁平上皮癌などの悪性腫瘍に有効であることが報告されてきた^{8)~12)}。しかしながら、結膜悪性黒色腫に対するIFN α -2b点眼治療を行った報告は、非常にまれである。今回我々は2例の結膜悪性黒色腫に対し、腫

瘍切除術後の後療法としてIFN α -2b点眼液を使用したもので報告する。

II 症 例

1. 症例 1, 77 歳女性

主訴：右眼結膜の色素性腫瘍。

現病歴：以前から結膜の色素沈着を自覚していたが、最近増大してきたため、2009年4月1日に初診した。

既往歴：Parkinson病。

初診時眼科的所見を示す。視力は右0.8(1.0 \times +0.5D)、左0.5(0.7 \times +0.5D)、眼圧は右9mmHg、左15mmHg。細隙灯顕微鏡所見では、右眼の球結膜耳側に、黒色調のドーム状腫瘍がみられ、その部から連続して周囲の下方球結膜まで、著明な色素沈着を伴っていた(図1A)。左眼に特記すべき事項なし。中間透光体、眼底に異常所見はなかった。眼科的所見より、術前の鑑別診断として球結膜耳側の黒色調のドーム状腫瘍は悪性黒色腫が強く疑われ、他の鑑別診断として色素性母斑が挙げられた。周囲の著明な色素沈着は原発後天性メラノーシス(primary acquired melanosis:PAM)が挙げられた。

2. 治療経過

治療に際し、冷凍凝固術、腫瘍切除術あるいは眼球摘出術や眼窩内容除去術を含む外科的治療、および腫瘍摘出術と局所化学療法併施について本人、家族に説明を行った。眼球摘出術や眼窩内容除去術は拒否され、腫瘍摘出術と局所化学療法併施による治療を希望された。2009年4月15日、腫瘍摘出術を施行した。手術は局所麻酔にて隆起した腫瘍の境界約1mmにてPAMを含めて一塊に摘出し、PAMを伴った周囲結膜を剥離して8-0バーজনシルク糸で縫合し、欠損部を被覆した。術終了時、結膜の欠損はなかった。摘出された腫瘍の病理組織学的所見は、腫瘍は著明なメラニン色素を有する異型細胞の増生よりなっていた(図2)。以上より、悪性黒色



図 3 症例 2 の術前術後の前眼部写真。

右眼涙丘部の著明な色素沈着を伴う腫脹と、周囲の角結膜の色素沈着がみられる(A)。腫瘍摘出術後 1 週目、結膜の充血と色素沈着の残存がある(B)。インターフェロン α -2b 点眼開始 12 か月後、色素沈着は消失し、腫瘍の再発はない(C)。

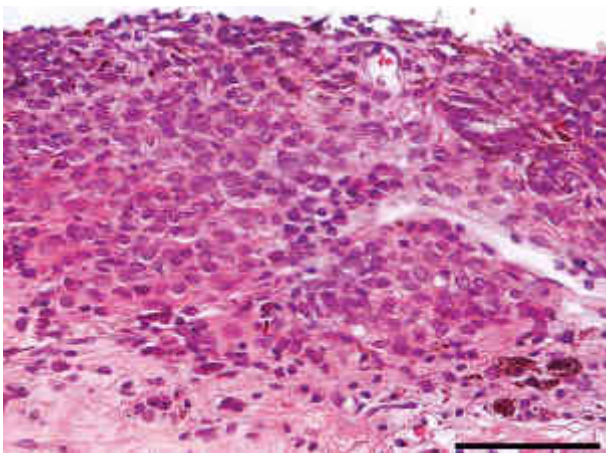


図 4 症例 2 の病理組織像。

腫瘍は核異型を示す細胞の密な増生よりなり、色素を有する細胞と有しない細胞が混在していた。病理組織学的に悪性黒色腫と診断した(ヘマトキシリン-エオジン染色, バーは 50 μ m)。

腫と確定診断した。深部断端は陰性であるが、水平方向の断端部に腫瘍細胞の残存があった。TNM 分類では T2 と考えられた。局所化学療法は MMC あるいは IFN による治療を説明し、IFN 点眼による治療が選択された。IFN α -2b 点眼液の使用は、北海道大学薬事委員会、倫理委員会の承認を得た。IFN α -2b(イントロン A 注射用 300[®], MSD)は用時溶解して用いる注射用剤であり、生理食塩水にて溶解し、濃度は 100 万国際単位/ml に調製した¹³⁾。この IFN α -2b 点眼液を腫瘍摘出術後 1 週目から 1 日 4 回、毎日点眼し、半年間継続した。涙点プラグは使用しなかった。点眼開始後 1~2 か月で術後に残存した PAM に相当する色素沈着が消退傾向を示した。術後 2 年 0 か月が経過するも腫瘍の局所再発はなく、色素沈着は軽快した(図 1)。眼内浸潤や多臓器転移はみられなかった。経過中、新たな眼症状の発現や角結膜上皮障害などの副作用はみられなかった。2009 年 4 月、2010 年 2 月および 2011 年 1 月に核医学検査(positron emis-

sion tomography-CT : PET-CT)を施行したが、全身に異常集積はみられなかった。触診上、表在リンパ節を触知しなかった。

3. 症例 2, 84 歳女性

主訴：右眼の色素沈着の拡大。

現病歴：2 年ほど前より色素沈着を自覚。最近、増大したため、2009 年 3 月 5 日に初診した。

既往歴：本態性振戦。

初診時眼科的所見を以下に示す。視力は右 0.5(0.7 \times +2.0 D \sphericalangle cyl-2.5 D Ax 80 $^\circ$), 左 0.3(0.6 \times \sphericalangle cyl-1.75 D Ax 80 $^\circ$), 眼圧は右 11 mmHg, 左 15 mmHg。細隙灯顕微鏡所見は球結膜鼻側から涙丘にかけて黒色腫瘍がみられ、周囲の角結膜に広範な色素沈着がみられた(図 3)。左眼に特記すべき事項なし。中間透光体、眼底に特記すべき事項なし。眼科的所見より、術前の鑑別診断として球結膜鼻側の黒色調のドーム状腫瘍は悪性黒色腫や色素性母斑が挙げられ、周囲の著明な色素沈着は PAM が挙げられた。ガリウムシンチグラフィでは、全身に異常集積はなかった。磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging : MRI)を施行するも、眼窩内を含め腫瘍性病変は検出されなかった。2009 年 3 月 6 日、腫瘍摘出術を施行した。手術は局所麻酔にて腫瘍の境界約 1 mm にて PAM を含めて一塊に摘出し、色素沈着を伴った結膜を剝離して 8-0 パージンシルク糸で縫合した(図 3)。術終了時、結膜の欠損はなかった。摘出された腫瘍の病理組織学的所見は、腫瘍はメラニン色素を有する異型細胞と、無色素性異型細胞の増生がみられた。以上より、悪性黒色腫と確定診断した。深部断端は陰性であるが、水平方向の断端部に腫瘍細胞がみられた。TNM 分類では T3 と考えられた(図 4)。

4. 治療経過

症例 1 と同様の説明と同意の結果、腫瘍摘出術と IFN による局所化学療法の併施による治療を希望された。IFN α -2b 点眼液を腫瘍摘出術後 1 週目から 1 日 4 回、毎日点眼し、半年間継続した。涙点プラグは使用しなかつ

た。点眼開始後約2か月でPAMに相当する色素沈着が消退傾向を示した。経過中、新たな眼症状の発現や角結膜上皮障害などの副作用はみられなかった。2009年9月、2010年3月、2011年1月にPET-CTを施行するも、全身に異常集積は検出されなかった。触診上、表在リンパ節を触知しなかった。術後2年1か月が経過するも腫瘍の局所再発はなく、色素沈着は軽快した(図3)。

Ⅲ 考 按

結膜悪性黒色腫の局所療法は、主としてIFNやMMCによる抗腫瘍薬の局所投与が行われてきた^{2)~5)}。以下にまず本研究で行われたIFNについて考察し、後半にMMCなどの他の抗腫瘍薬との比較についても論じる。

IFN α -2b点眼は眼表面の免疫賦活作用により、腫瘍増殖抑制効果がある。これは、結膜上皮下の血管に作用し、NK細胞やマクロファージなどの免疫担当細胞を遊走させる機序によると考えられる¹³⁾。今回、我々の検討では、結膜悪性黒色腫における腫瘍摘出術後の後療法としてIFN α -2b点眼を行い、24か月の経過観察期間ではあるが、腫瘍の再発・転移はみられなかった。

結膜悪性黒色腫に対するIFN α -2b点眼治療を行った報告はまれである。Fingerらは5例5眼の結膜悪性黒色腫に対するIFN α -2b点眼治療を報告した¹⁴⁾。彼らは初回の外科治療は2mmのsurgical marginにて広範囲に結膜切除し、冷凍凝固を併用した。この安全域は、結膜扁平上皮癌の標準的な外科的治療である、安全域4mmよりもはるかに低侵襲な手術であった。他方、PAMを起源とする結膜悪性黒色腫では、病変が広範囲に及ぶ傾向がある。実際、本報告で提示した2例では病変が広範囲に及んでいたため、十分な安全域を確保して切除をすることは困難であった。幸い、術後速やかなIFN α -2b点眼の開始にて、これまで良好な経過を辿っている。以上のことから、悪性度が高いと考えられてきた結膜悪性黒色腫は、腫瘍摘出術とIFN α -2b点眼にて、局所制御が可能であることが示唆された。加えて、IFN α -2b点眼後は腫瘍の再発徴候がまったくみられなかったことから、IFN α -2b点眼における免疫賦活作用は、点眼後速やかに誘導される可能性が考えられる。

Fingerらの報告では、術後IFN α -2b点眼治療を行った結膜悪性黒色腫の症例において、8~13か月の経過観察を行った。その間、5例中4例で寛解した¹⁴⁾。Heroldらの報告では、5例5眼の結膜悪性黒色腫の術後療法としてIFN α -2b点眼治療を行い、15~27か月の経過観察期間にて、結果的に全例で寛解した¹⁵⁾。本研究は腫瘍部の局所切除と点眼のみの加療であり、経過観察期間は24か月であるが、現在までに追加治療を要していない。したがって、既報¹⁴⁾および本研究結果より、結膜悪性黒色腫における腫瘍摘出術後の再発/転移予防として、IFN α -2b点眼治療は有用な後療法であることが示唆さ

れた。

結膜悪性黒色腫におけるIFNに関する治療は、これまで、IFN β の結膜下注射により、結膜悪性黒色腫の治療を行い、局所制御可能であった報告がある²⁾³⁾。しかし結膜悪性黒色腫の治療において、IFN点眼のみ、あるいは局所注射のどちらがより有効であるか、比較検討した報告はない。

本報告で示した2症例は、いずれも腫瘍は眼瞼皮膚には及んでおらず、腫瘍は結膜に局限していた。したがって、このような症例においては、腫瘍切除とIFN α -2b点眼にて治療が可能であることが示唆された。しかしながら、TNM分類においてT4に相当する眼瞼にも及ぶ悪性黒色腫のびまん性の増殖を示し、局所切除が困難な症例では、IFN α -2b点眼のみの併用療法では、病変部を包括できない危険がある。このような症例では、補助療法としてのIFN点眼に加え、全身化学療法としてDAV(dacarbazine, ACNU, vincristine)療法²⁾やIFNの局所注射³⁾を併用すべきである。

PAMは典型的には、球結膜に発生する片眼性、平坦な形態をとり、結膜表層における茶色の色素沈着症である。PAMは病理組織学的には、結膜上皮基底層に色素沈着を来し、メラノサイトの異型性の獲得、増殖へ発展することが判明しており¹⁶⁾、結膜悪性黒色腫の発生母地としてきわめて重要である。本症例における腫瘍摘出術後のIFN α -2b点眼治療中の重要な細隙灯顕微鏡所見は、点眼開始後1~2か月でPAMに相当する色素沈着が消退したことにある。これは、IFN α -2bには眼表面の免疫賦活作用により¹³⁾、PAMを消退させる効果があることを示唆しているものと思われる。したがって、経時的に細隙灯顕微鏡写真を撮像し、PAMの変化を確認することは治療効果を推定するうえで重要と考えられる。一方、腫瘍摘出術後のIFN α -2b点眼投与後にもかかわらず、PAMの消退がみられない症例では、いたずらに点眼のみを継続するのは好ましくなく、IFNの局所注射などの併用を考慮すべきである。

結膜悪性黒色腫の局所化学療法としてこれまで、0.04% MMC点眼が一定の再発・転移予防効果があることが報告されてきた⁵⁾。一方MMCは、直接細胞障害作用を有するので、腫瘍細胞のみならず正常細胞を障害することも知られている。実際、MMC点眼液は高頻度に眼部の副作用を伴うことが報告されており⁴⁾、そのため継続して使用することが困難な症例が多いと考えられる²⁾。加えてMMCの使用に際しては、角膜輪部幹細胞の障害に伴う角膜の結膜上皮化の懸念もある。

Poothullilらは過去の報告を集計した解析により、代表的な抗腫瘍薬であるMMCや5-フルオロウラシル点眼と比較して、IFN α -2b点眼は副作用の発現頻度が低いことを報告した⁴⁾。本検討においても、IFN α -2b点眼開始後6か月間、副作用はみられず、使用継続が可能で

あった。しかし上述する副作用の発現頻度は、涙点プラグの併用の有無により、変化するかもしれない。Fingerらの報告では、涙点プラグを装用し IFN 点眼 1 日 4 回、3 か月継続した際に、副作用は 5 例中 3 例でみられ、1 例で眼部異物感、1 例で角膜浮腫と点状表層角膜症、1 例で結膜浮腫を呈した¹⁴⁾。本検討では、涙点プラグは使用せずに、IFN α -2b 点眼液の効果を確かめることができた。過去の報告では、結膜悪性黒色腫は鼻涙管を経由し、副鼻腔や鼻腔へ転移することが知られている¹⁷⁾。この事実により、涙点プラグを使用せずに IFN α -2b 点眼を行うことは、副作用の発現頻度に関する問題だけでなく、副鼻腔や鼻腔への転移を予防することにも貢献するかもしれない。

結膜悪性黒色腫に対し、腫瘍摘出術と術後に IFN α -2b 点眼を行い、術後 24 か月の経過観察期間において再発、転移はみられなかった。IFN α -2b 点眼は、結膜悪性黒色腫に対して有用な治療法であると考えられるが、今後のさらなる長期成績および本邦における多数例での検討が必要である。

本論文の要旨は、第 64 回日本臨床眼科学会で報告した。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

文 献

- 1) 中村由美子, 細谷友雅, 神野早苗, 中川 登, 垣淵正男, 三村 治: 31 歳女性の結膜から発生した悪性黒色腫の 1 例. 眼科 52 : 331—335, 2010.
- 2) 後藤 浩, 石川友昭, 慶野 博, 進藤さやか, 富田真智子, 臼井正彦, 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.
- 3) 藤岡美幸, 坂本麻里, 安積 淳, 鹿股直樹: 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. 日眼会誌 110 : 51—57, 2006.
- 4) Poothullil AM, Colby KA : Topical medical therapies for ocular surface tumors. Semin Ophthalmol 21 : 161—169, 2006.
- 5) Chalasani R, Giblin M, Conway RM : Role of topical chemotherapy for primary acquired melanosis and malignant melanoma of the conjunctiva and cornea : review of the evidence and recommendations for treatment. Clin Experiment Ophthalmol 34 : 708—714, 2006.
- 6) Morgenstern KE, Givan J, Wiley LA : Long-term administration of topical interferon α -2 β in the treatment of conjunctival squamous papilloma. Arch Ophthalmol 121 : 1052—1053, 2003.
- 7) Vann RR, Karp CL : Perilesional and topical interferon α -2b for conjunctival and corneal neoplasia. Ophthalmology 106 : 91—97, 1999.
- 8) Karp CL, Galor A, Chhabra S, Barnes SD, Alfonso EC : Subconjunctival/perilesional recombinant interferon α 2b for ocular surface squamous neoplasia : a 10-year review. Ophthalmology 117 : 2241—2246, 2010.
- 9) Karp CL, Galor A, Lee Y, Yoo SH : Pegylated interferon α 2b for treatment of ocular surface squamous neoplasia : a pilot study. Ocul Immunol Inflamm 18 : 254—260, 2010.
- 10) 松本牧子, 鈴間 潔, 今岡直樹, 木下博文, 林 徳真吉, 北岡 隆: インターフェロン α -2b で加療した角結膜上皮内新生物の 2 例. 臨眼 64 : 1539—1543, 2010.
- 11) 辻野知栄子, 原田 純, 長谷川美恵子, 中村孝夫, 木内良明: インターフェロン α -2b 点眼が有効であった結膜乳頭腫の 1 例. 臨眼 62 : 793—797, 2008.
- 12) Kobayashi A, Yoshita T, Uchiyama K, Shirao Y, Kitagawa K, Fujisawa A, et al : Successful management of conjunctival intraepithelial neoplasia by interferon α -2b. Jpn J Ophthalmol 46 : 215—217, 2002.
- 13) 古田 実: 局所化学療法の実際 マイトマイシン C・インターフェロン. 石橋達朗(編): 眼科プラクティス 24 見た目が大事! 眼腫瘍. 文光堂, 東京, 72—73, 2008.
- 14) Finger PT, Sedek RW, Chin KJ : Topical interferon α in the treatment of conjunctival melanoma and primary acquired melanosis complex. Am J Ophthalmol 145 : 124—129, 2008.
- 15) Herold TR, Hintschich C : Interferon α for the treatment of melanocytic conjunctival lesions. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 248 : 111—115, 2010.
- 16) Shields CL, Shields JA : Tumors of the conjunctiva and cornea. Surv Ophthalmol 49 : 3—24, 2004.
- 17) Paridaens AD, McCartney AC, Lavelle RJ, Hungerford JL : Nasal and orbital recurrence of conjunctival melanoma 21 years after exenteration. Br J Ophthalmol 76 : 369—371, 1992.