口腔悪性黒色腫 4 例の電子顕微鏡学的検討

田 中 信 幸・謝 號 錚・佐々木孝道・中 野 健 介
天 笠 光 雄・橋 本 賢 二・岩 城 博・塩 田 重 利

Electronmicroscopic studies on 4 malignant melanomas

Nobuyuki TANAKA・Kuo Jeng HSIEH・Kodo SASAKI
Kensuke NAKANO・Teruo AMAGASA・Kenji HASHIMOTO
Hiroshi IWAKI・Shigetoshi SHIODA

Abstract: Rare varieties of malignant melanoma occurring in the oral area will be shown in this presentation.

We observed four cases of malignant melanomas, especially their rough endoplasmic reticulum and melanosomes by transmission electronmicroscopy.

We examined the relation between the stages of melanosomes and clinical features of malignant melanomas.

The tumor growth of one case was clinically slow as compared with the other cases, and the electronmicroscopic findings revealed many melanosomes of which stages were high and few rough endoplasmic reticulums.

The tumor growth of other cases was fast. Their ultrastructures showed many melanosomes of various stages.

In the case of which the tumor growth was fastest, numerous rough endoplasmic reticulums were shown.

This study suggest that the growth of the malignant melanomas in which the stages of the melanosomes are high are slow.

Key words: oral malignant melanoma (口腔悪性黒色腫), ultrastructures (微細構造), melanosome (メラノソーム)

I. 緒 言

口腔顎顔面領域の悪性黒色腫は比較的な疾患であるが、悪性度が高くその治療にあたっては困難な場合が多い。また、同様の治療を施しても、その経過は症例によりきわめて異なることがある。

組織学的には、粘膜原発の悪性黒色腫は皮膚原発のそれと比べて、生物学的性状 (biological behavior) が異なり、腫瘍細胞の浸潤が早いといわれている¹⁾。悪性黒

色腫の電子顕微鏡的研究は数多く報告されているが、口腔粘膜原発の悪性黒色腫についての研究報告は少ない。

著者らは、口腔粘膜に発現した悪性黒色腫 4 例の電顕的検索を行い興味ある知見を得たので報告する。

II. 症 例

今回検索した症例は、1970年9月から1985年6月までの間に東京医科歯科大学第1口腔外科を受診した口腔悪性黒色腫19例のうちの4例で、男性2名、女性2名、年齢は47歳から82歳、原発巣は口蓋、右上顎肉肉、右上顎洞である (表1)。

症 例 1: 82歳女性、左上顎肉肉の悪性黒色腫 (写真1) の診断にて他施設で免疫療法 (BCG, 量不明) を施したが奏功せず、当科では放射線治療 (52 Gy) を試みたが、初診より3か月にて全身転移で死亡した。

東京医科歯科大学歯学部第1口腔外科学教室
(主任: 塩田重利教授)

The First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. Shigetoshi Shioda)

受付日: 昭和63年9月25日

表 1 症 例

症例	性	年齢	原発巣	既治療	治 療	転 帰 (初診からの期間)
1	女	82	右上顎歯肉	免疫療法	R	死 亡 (3 か月)
2	女	75	口 蓋	無	R + S	死 亡 (7 か月)
3	男	75	口 蓋	無	C + R + S	死 亡 (3 年 8 か月)
4	男	47	右上顎洞	無	C + R + S	死 亡 (7 か月)

C : 化学療法 R : 放射線療法 S : 外科療法

写真 1 症例 1 の口腔内写真

写真 2 症例 2 の口腔内写真

写真 3 症例 3 の口腔内写真

写真 4 症例 4 の口腔内写真

症 例 2 : 75歳女性, 原発巣は硬口蓋(写真2)で, 放射線治療(15 Gy)後, 口蓋骨を含む両側上顎骨部分切除術を施行したが, 初診より7か月にて全身転移にて死亡した。

症 例 3 : 75歳男性, 原発巣は硬口蓋(写真3)で, 化学療法(DTIC Σ 2,000 mg, VCR Σ 4mg, ACNU Σ 400 mg)と放射線治療(11.3 Gy)で制御された。しかし, その後(初診より2年5か月後)右頸部所属リン

パ節に転移巣を認め, 頸部郭清術を施行したが, 術後7か月で右咽頭から顎角部に再発し, 化学療法, 温熱療法, リンパ球輸注を試みるも, 頸部郭清術後2年(初診後3年8か月)にて全身転移で死亡した。

症 例 4 : 47歳男性, 右上顎洞原発(写真4)で, 放射線療法(50 Gy), 化学療法(DTIC Σ 500 mg)施行後, 上顎骨全切除術, 右頸部郭清術を施行したが, 術後4か月にて腫瘍の脳浸潤, 全身転移にて死亡した。

写真 5 症例 1 の光顕像 [原倍率×52]
基底層にメラニン細胞が認められる。

写真 6 症例 3 (原発巣) の光顕像 [原倍率×130]
濃染性の核をもつ腫瘍細胞が多くみられる。

写真 7 症例 3 (頸部転移巣) の光顕像 [原倍率×52]
メラニン顆粒をもつ腫瘍細胞がみられる。

写真 8 症例 1 の電顕像
I, II 型のメラノソームがみられる。デスモゾームも確認される。(バーは 1 μ を示す)

III. 結 果 (組織学的所見)

1. 光顕所見

全症例の原発巣においては、細胞異型性を示す紡錘形ないし多角形の腫瘍細胞が上皮下に瀰漫性に増殖していた。上皮層内には腫瘍細胞は認めにくい。症例 1 では基底層にメラニン細胞が多数認められた (写真 5)。

症例 3 は、腫瘍細胞の増殖のため上皮突起が一部では分断され、一部では上皮が著しく菲薄化していた。腫瘍細胞の多くはメラニン顆粒を含み、核は卵円形、紡錘形ないし多角形で明瞭な核小体をもち濃染性で異型性が認められた (写真 6)。症例 3 ではメラニン顆粒を含まない淡明な細胞質を示す腫瘍細胞も散見され、これは本症例の口蓋部転移巣でもみられた。症例 4 では、胞体は好塩基性を示し空胞形成もみられた。

頸部転移巣 (症例 3) では、メラニン顆粒をもつ腫瘍

細胞の増殖がみられ、これらの細胞は原発巣と同様に多角形ないし紡錘形を呈していた (写真 7)。

今回検索した症例の原発巣、転移巣のすべてにおいてメラニン顆粒を含む細胞がみられ、光顕にて悪性黒色腫の診断が可能であった。

2. 電顕所見

核は不整形ないし類円形を呈し、核クロマチンは核膜周囲に分散している像が多くみられた。特に症例 2 では分散した核クロマチンが多く、核内でその占める割合が高かった。

細胞質内には神保²⁾のいう成熟の各段階にある多数のメラノソームがみられた。すなわち、類円形の空胞状で電子密度が低い I 型、これよりも電子密度が高く内部に顆粒状構造物がみられる II 型、さらに電子密度があがり、類円形の黒い像としてみられ、内部には顆粒状ない

写真 9 症例 2 の電顕像
各種のメラノソームがみられる。

写真 10 症例 3 (頸部転移巣) の電顕像
メラノソームを含む自家食空胞が認められる。

写真 11 症例 4 (頸部転移巣) の電顕像
粗面小胞体が顕著である。

写真 12 症例 4 (原発巣) の電顕像
粗面小胞体の膨化が顕著である。

し線状構造が確認できるⅢ型、さらに類円形でほとんど amorphous な像としてみられるⅣ型のメラノソームがみられた。これらのなかには膜構造が確認されるメラノソームも散見された。症例 1 では、Ⅰ、Ⅱ型が多く(写真 8)、Ⅳ型も数少ないが散見され、症例 2 ではⅠ～Ⅳ型の各種メラノソームがみられ、Ⅰ型が他の 3 型に比して数少なかった(写真 9)。症例 4 の原発巣ではⅠ型のメラノソームが散見されるが数少なく、頸部転移巣でもⅠ～Ⅳ型のメラノソームが確認されたが他の症例に比してあまり顕著ではなかった。症例 3 ではⅣ型のメラノソームが顕著にみられ、メラノソームを含む自家食空胞も多く認められた(写真 10)。

細胞内小器官としては、ミトコンドリア、粗面小胞体、ゴルジ装置、遊離リボソーム、空胞などがみられた。

症例 4 では、原発巣、転移巣ともに粗面小胞体が顕著にみられ、特に後者で著明であった。小胞体は膨化傾向

にあり、類円形を示すものもみられた(写真 11)。類円形を示す粗面小胞体の内部は、空腔様で淡明な像を呈するもの、amorphous で電子密度が低いもの、顆粒状構造物で満たされているものなどがみられ、これらはすべて、周囲のリボソームが顕著にみられた。症例 4 では、他の症例に比して粗面小胞体が発達しているが、メラノソームは非常に少ない像を呈していた。また症例 1、4 では、細胞質に顕著に膨化した粗面小胞体とともに空胞を有し、細胞膜が一部破壊されている細胞が少数だが散見された(写真 12)。

細胞質に微細線維を認めたが、いずれの症例でもあまり顕著ではなかった。

細胞間結合は、細胞相互が密着しているだけで細胞間結合装置を欠くのが一般的であったが、症例 1 では、デスモソームによる結合が認められた(写真 8)。細胞表面には、微絨毛が認められ、特に症例 3 の転移巣では顕

著であった。

IV. 考 察

粘膜原発の悪性黒色腫は比較的まれで、すべての悪性黒色腫の2%を占めるにすぎないといわれており³⁾、そのなかで口腔粘膜原発に限るとその頻度はさらに減少する。粘膜原発の悪性黒色腫は、皮膚原発の腫瘍と異なり人種差による発生頻度の違いがなく⁴⁾、初めは無症状に進行し発見されにくいためか、初診時に広範囲に広がっている症例が多く、その後局所再発、他臓器への転移が多くみられ、予後は不良である。そのため、皮膚原発と粘膜原発の悪性黒色腫との間には生物学的性状に差異があり、後者では組織学的に腫瘍細胞が瀰漫性に浸潤していることが多いという報告がある^{1,5)}。口腔内の好発部位は硬口蓋、上顎歯肉といわれている⁶⁾。今回検索した症例は1例を除き硬口蓋、歯肉原発であり、すべての症例で組織学的に瀰漫性浸潤が認められたが、組織検索の前に放射線療法、化学療法、免疫療法などが行われており、組織像にその影響がなかったとはいえない。しかし、悪性黒色腫の治療前の組織検査は慎重に行われるべきであり、Berthelsen⁵⁾も詳細な組織学的診断の確立はむずかしいと述べている。著者は、今回検索したような組織学的検査の積み重ねにより、病巣切除以後の予後を予見する上で有意義な示唆を与えうることを期待している。

今回の電顕的検索において興味深かったのはメラノソームと粗面小胞体の所見であった。メラノソームは、メラニン生成の過程に応じてさまざまな内部構造を示す。メラニン生成酵素チロジナーゼがリボゾームで生成され、小胞体、ゴルジ装置を経てゴルジ装置周囲の小空胞内に蓄積され、小空胞の膨化とともに内部でチロシンとチロジナーゼの反応によりメラニンが作られるが、その反応の成熟度により黒化の程度が異なり、完全に黒化したIV型のメラノソームではチロジナーゼ活性を失う²⁾。

メラノソームの成熟の程度と悪性黒色腫の光顕所見、臨床所見との関係について福代、広根⁷⁾が皮膚原発の腫瘍で検討し、臨床的に予後の良いといわれる悪性黒子由来の悪性黒色腫では成熟度の高いメラノソームが優位にみられ、メラノソームを含む自家貪食空胞をも認めたとしている。Loader⁸⁾は動物実験で悪性黒色腫にColchicineを用いて細胞学的変化を検討し、その変化の1つとしてメラノソームの増加と細胞辺縁への移動(margination)を指摘し、Hu⁹⁾は悪性黒色腫由来の培養細胞にメラノーマ細胞の増殖を抑制するTheophylline、メラノーマ細胞刺激ホルモン(Melanocyte-stimulating Hormone)を用いて、それらがチロジナーゼの合成を促進させメラノソームを発現させると報告している。すなわち、多数の成熟したメラノソームの出現は、細胞

の分化が進み増殖傾向が減少したことを暗示しているようである。

今回検索した症例3は多くのメラノソームを含む自家貪食空胞がみられ、臨床的には、各種の治療による影響があるにせよ、腫瘍の増殖は緩慢である。しかし、反面荒尾¹⁰⁾はやはり自家貪食空胞が多くみられた皮膚原発の症例を報告しており、その予後は不良であった。石原¹¹⁾は基底細胞癌に多くの自家貪食空胞を認めており、悪性黒色腫に比して成熟度の高いメラノソームが多くみられたと報告している。先に述べたように、メラノソームはゴルジ装置、小胞体を経由して作られる。症例4では非常に多くの小胞体を認めており、また他方、メラノソームは数少なく臨床的に腫瘍の増殖はきわめて急速であった。この所見はメラノソームの発生と照合すると興味深い。小胞体が発達して細胞質の大半を占めるのは細胞活性の高い各種腫瘍細胞においてしばしば観察される。粗面小胞体は膨化してその内部に顆粒状ないしamorphousな物質を含む像を示したが、これはI型のメラノソームに類似しているが、周囲に付着するリボゾームにより鑑別できる。同様の粗面小胞体をFrom¹²⁾は結合組織形成性悪性黒色腫(Desmoplastic Malignant Melanoma)でみており、これを結合組織形成細胞への分化(fibroblastic differentiation)の特徴としている。いづれにせよ、この多くの粗面小胞体は細胞の未分化、高い活性を示唆していると思われる。症例4で細胞質が破壊された細胞にみられた膨化した小胞体はこれまで述べてきた小胞体とは異なり、著者がいわゆる放射線誘発扁平上皮癌において観察した¹³⁾ものと同様に、変性過程にあり空胞へ移行するものと考えられ、おそらく、術前の放射線の影響であろうと推定している。

メラノソームの発生を考えるとゴルジ装置の所見も興味深いが、今回は特に変化は確認できなかった。

デスモゾームは悪性黒色腫でみられることもあるが一般的には認められない。今回は症例1にのみ見出された。

以上、口腔粘膜に発現した悪性黒色腫の微細構造について検討したが、これを皮膚原発の悪性黒色腫と比較すると、多種多様であり、Clarkらの分類¹⁴⁾あるいは福代、広根の分類⁷⁾のどれに相当するかは容易に決定できない。Whitten¹⁵⁾は、口腔内の母斑細胞型黒色腫は皮膚のそれと電顕的検索において差異はみられないとしている。今回、わずかに4例の口腔悪性黒色腫の微細構造を比較検討したものであり、しかもそれらは各種治療法により細胞学的に修飾されている可能性もあるが、この検索後の臨床経過と電顕所見とを比較し興味ある知見であった。すなわち、粗面小胞体が発達している症例では、臨床的に腫瘍の増殖が急速であり、成熟したメラノソームを多数もつ症例では腫瘍の発育は比較的緩慢な傾向がみられた。口腔原発の悪性黒色腫と皮膚原発のものとの

生物学的性状の相違については今後の検討が必要である。

V. 結 語

4例の口腔悪性黒色腫の臨床所見，光顕所見，電顕所見について比較検討した。臨床的には，初診後3か月～3年8か月に死亡した経過不良例であった。光顕的には細胞異型性を示す紡錘形あるいは多角形の腫瘍細胞が上皮下にみられ悪性黒色腫の診断が可能であった。電顕的には種々のメラノソーム，粗面小胞体のみられ，粗面小胞体の発達した症例では臨床的悪性度が高く，成熟したメラノソームを多数もつ症例では悪性度はやや低いと考えられた。

本論文の要旨は，第11回国際電子顕微鏡学会（1986年9月，京都），第31回日本口腔外科学会総会（1986年10月，久留米）において発表した。

引 用 文 献

- 1) William, R.P. and William, J.M.: Melanoma of the aerodigestive tract: A review of 21 cases. *Head & Neck Surgery* 8: 309-312 1986.
- 2) 小野江為則監修：電顕腫瘍病理学。第1版，南山堂，東京，1982，257-258頁。
- 3) Moore, E.S. and Martin, H.: Melanoma of the respiratory tract and oral cavity. *Cancer* 8: 1167-1176 1955.
- 4) 石川梧朗編：口腔病理カラーアトラス，第1版，医歯薬出版，東京，1983，178頁。
- 5) Berthelsen, A., Anderson, A.P., et al.: Melanoma of the mucosa in the oral cavity and

- the upper respiratory passages. *Cancer* 54: 907-912 1984.
- 6) 上野 正，伊藤秀夫監修：最新口腔外科学。第3版，医歯薬出版，東京，1986，701頁。
- 7) 福代良一，広根孝衛：悪性黒色腫の細胞学的分類。西日皮膚 34: 87-101 1972.
- 8) Loader, K.R. and Nathaniel, E.J.H.: Cytologic features of Harding-Passey Melanoma following different regimes of colchicine treatment. *Am J Pathol* 89: 297-312 1977.
- 9) Hu, F., Mah, K., et al.: Electron microscopic and cytochemical observation of theophylline and melanocyte-stimulating hormone effects on melanoma cells in culture. *Cancer Res* 42: 2786-2791 1982.
- 10) 荒尾龍喜，小野友道，他：悪性黒色腫およびその前癌状態の電顕像を中心として。西日皮膚 34: 134-147 1972.
- 11) 石原和之，安部 勝，他：2，3メラニンを有する細胞の電顕的観察。臨皮 23: 1321-1324 1969.
- 12) From, L., Hanna, W., et al.: Origin of the desmoplasia in desmoplastic malignant melanoma. *Human Pathol* 14: 1072-1080 1983.
- 13) Tanaka, N., Nifuji, A., et al.: An ultrastructure of a postirradiation squamous cell carcinoma. *J Clin Electron Microscopy* 19: 5-6 1986.
- 14) Clark, W.H., Jr., From, L., et al.: The Histogenesis and Biological Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the skin. *Cancer Res* 29: 705-726 1969.
- 15) Whitten, J.B.J.R.: Fine structure of an intraoral nevocytic melanoma. *J Dent Res* 49: 636 1970.