異時性六重複癌

異時性六重複癌を有し、DIC を起こして死亡した
悪性黒色腫の剖検例

南辻 泰志^{*1} 横山 敦子^{*1} 斎藤 和哉^{*1} 山本 美保^{*1}
森元 洋介^{*1} 嵯峨 賢次^{*1} 大石 雅樹^{*2} 今 信一郎^{*3}
佐々木 文^{*3} 日野田 祐治^{*4}

Summary

An autopsy case who died of multiple metastatic malignant melanoma with Disseminated intravascular coagulation (DIC) was reported. The patient was a 75-year-old female, who noticed a black papule on her left cheek ten years before. It was resected with minimal margin and diagnosed as malignant melanoma. Two years after the resection, a mild blue subcutaneous nodule without pain appeared on the operated lesion and gradually elevated and enlarged to the thumb size. Therefore, in May, 1994, an extended resection was performed and she received chemotherapy in our clinic because of the diagnosis of local recurrence. After the operation, there was no sign of local recurrence or metastasis. In November, 1994, DIC suddenly occurred. Although treated for the DIC, she died of multiple metastatic malignant melanoma with DIC. The patient had six primary tumors including malignant melanoma, double rectal adenocarcinomas, colon carcinoma and occult right thyroid papillary adenocarcinoma.

はじめに

担癌患者における DIC の合併は治療に抵抗性であり、多くの場合致死性である。担癌患者において DIC を早期に診断し適切な治療を行うことは患者の延命のためにも重要である。ま

た、各種悪性疾患の寛解、生在期間の延長に伴って、同一個体に複数個の原発性悪性腫瘍の起こる機会が増加する傾向にある。今回我々は、DIC を発症して死亡した悪性黒色腫の 1 例を経験し、全身諸臓器に多発性転移を認めると同時に、異時性六重複癌が存在していたので報告する。

症 例

患 者：75歳、女性

初 診：1994年 4 月18日

主 訴：左頬部の皮下腫瘍

家族歴：姉に直腸癌。

既往歴：1973年に回盲部結腸癌にて回盲部切除術、1990年と1993年に大腸癌切除術。

^{*1} Yasushi MINAMITSUJI, Atsuko YOKOYAMA, Kazuya SAITO, Miho YAMAMOTO, Yosuke MORIMOTO, Kenji SAGA：札幌医科大学皮膚科学教室

^{*2} Masaki OISHI：札幌市

^{*3} Shinichiro KON, Aya SASAKI：札幌医科大学第一病理学教室

^{*4} Yuji HINODA：札幌医科大学第一内科学教室

現病歴：1980年頃に左頬部の黒色丘疹に気付き、1990年に某医で色素性母斑の臨床診断のもとで切除の結果、組織診断は悪性黒色腫であったが、切除断端に腫瘍細胞を認めなかったため経過観察をしていた。1992年より切除部位に違和感と増大傾向を認める皮下硬結が出現してきたため、1994年4月1日前医受診し、皮膚生検が施行され異型細胞が認められたため、4月18日当科外来にて再度皮膚生検施行し、悪性黒色腫の診断にて同月27日当科第1回目の入院となった。

現 症：左頬部に手術による瘢痕を認め、同部にやや青みを帯びた一部表面隆起した、下床に癒着を認めない拇指頭大の硬い皮下腫瘤を認めた。(図1)

入院時検査所見：血液学的、画像検査にて特記すべき異常所見なし。

病理組織学的所見：(i)当科外来で施行した皮膚生検の病理組織像では、皮下組織に円形の明るい核、細胞質に富む細胞の稠密な集簇が認められ、周囲に成熟したリンパ球の浸潤を認めた(図2a, b)。HMB-45およびS-100蛋白染色陽性にて悪性黒色腫の局所再発と診断した。(ii)1990年の左頬部の原発巣は、level III, tumor thickness 1.46mm, pT₂N₀M₀, Stage Iの結節型悪

性黒色腫(図3a, b)であった。

治療および経過：当科第1回目の入院にて、5月17日切除植皮術、術後DMV療法施行した。血液および画像検査にて異常所見を認めず、7月13日退院となった。退院後植皮部に再発を認めず、化学療法、精査のため同年11月4日当科第2回目入院となった。11月7日より2クール目のDMV療法開始したところ、11月8日より腰背部痛が出現。11月9日に点滴部位より出血し止血困難となり、DICと診断されDMV療法を中止した。各種画像検査では、11月29日の腰部CTにて第7腰椎を中心とした広汎な骨転移像を認める以外は骨シンチ、Ga-全身シンチ、頭頸部MRI、腹部エコーにて異常所見を認めず、胸腹部CTにて縦隔・腹部への転移は認めなかった。時に頭痛が出現したが、頭部CTにて異常所見を認めなかった。12月16日より尿量低下し12月23日心停止となった。同日剖検を施行した。

図1. 初診時臨床像

図2a. HE染色. 弱拡大像

図2b. HE染色. 強拡大像

図3a. HE 染色. 弱拡大像

図3b. HE 染色. 強拡大像

剖検結果：肺葉全体に直径約 1 cm の腫瘍の転移巣を認め、心外膜、心筋内、右房内膜に多数の出血斑を伴う小転移巣を認めた。下部胸髄硬膜内外にも腫瘍の転移が認められ、同部の脊髄は壊死に陥っていた。骨髄、皮膚、肝、両腎、両副腎、脾、右甲状腺、大動脈周囲リンパ節にも広汎に転移巣を確認した。組織学的に各転移巣で核異型のある腫瘍細胞を認め、S-100蛋白染色陽性であったことから悪性黒色腫の全身諸臓器への多発性転移と診断した。今回開頭はしていないが、胸髄硬膜内外にも転移が認められたことと原因不明の頭痛の出現により脳転移も疑われた。さらに、剖検により右甲状腺乳頭状腺癌が判明した(図4)。また、自験例では腎糸球体に燐タングステン酸ヘマトキシリン(PTHA)染色にてフィブリン血栓が確認された。

考 察

一般に、DICの臨床診断がなされても、病理学的にDICの診断が下されるのは5割以下¹⁾とされているが、腎糸球体にPTHA染色にてフィブリン血栓が確認されたことより、病理学的にもDICと診断された。

DIC剖検例での基礎疾患で、血液疾患も含めた悪性腫瘍の割合は68~86%を占めている¹²⁾とされており、また悪性腫瘍でのDICの発症機序としては、腫瘍細胞の破壊で大量の組織因子

図4. HE 染色. 右甲状腺乳頭状腺癌

が血中に大量流入したり、また悪性腫瘍の際に出現したTNFなどが血管内皮の抗血栓性を傷害することによるとの報告がある。

表1に検索し得た悪性黒色腫を伴った3重複以上の多重複癌の本邦報告例^{4)~16)}をまとめた。重複癌の定義は、1932年にWarrenとGatesが提唱した3条件、すなわち各腫瘍は一定の悪性像を有すること、互いに離れた部位に存在すること、一方の癌が他方の癌の転移でないこと¹⁷⁾に従い、発現時期の定義は6ヵ月以内に2つの癌が出現するものを同時性、6ヵ月以上の間隔があるものを異時性との定義¹⁸⁾に従った。自験例では、左頬部の皮膚悪性黒色腫と剖検時に発見された潜在性右甲状腺癌がある。さらに、1973年には結腸回盲部高分化型腺癌(図5)が1990年にはS状結腸中分化型腺癌(図6)があり、1993年に施行された大腸癌切除術時の病理組織標本にて、Rs領域とRb領域にお互いに独立して発生していた直腸中分化型腺癌(図7, 8)

表 1. 悪性黒色腫を含む 3 重複以上の重複癌の本邦報告例

報告年	報告者	年齢	性	発現時期	黒色腫発生部位	重複した悪性腫瘍
1961	小林ら ⁹⁾	59歳	女	異時性	足	胃癌, 線維肉腫
	木下ら ⁹⁾	69歳	女		右踵	胃癌, 肺扁平上皮癌, 甲状腺癌
1969	山崎ら ⁹⁾	51歳	男		食道	胃癌, 大腸癌, 膀胱癌
1982	宮原ら ⁷⁾	—	—	同時性?	皮膚	胃癌, 食道癌, 喉頭癌
1986	小林ら ⁹⁾	72歳	女	異時性	右第2指爪甲下	胃癌, 食道癌
1987	Igisuら ⁹⁾	80歳	男	異時性	左第4指	腎癌, 前立腺癌, 悪性リンパ腫
1989	山本ら ¹⁰⁾	57歳	男	異時性	左上腕	肝癌, 喉頭癌
1990	須田ら ¹¹⁾	76歳	男	同時性?	右母趾爪甲下	胃癌, 前立腺癌, 多発性骨髄腫
1991	早川ら ¹²⁾	85歳	男	異時性	右踵	胃癌, 膀胱癌
	森田ら ¹³⁾	82歳	男	異時性	左頬部	膀胱癌, 多発性骨髄腫
1993	松本ら ¹⁴⁾	66歳	男	異時性	左足底	胃癌, 口腔底扁平上皮癌
	金森ら ¹⁵⁾	55歳	男	異時性	背部	胃癌, 急性骨髄単球性白血病
1995	前川ら ¹⁶⁾	75歳	男	異時性	背部	食道癌, 前立腺癌
	自験例	76歳	女	異時性	左頬部	大腸癌(二重複), 直腸癌, 甲状腺癌

図 5. HE 染色, 回盲部結腸高分化型腺癌

図 6. HE 染色, S 状結腸中分化型腺癌

図 7. HE 染色, Rs 領域直腸中分化型腺癌

図 8. HE 染色, Rb 領域直腸中分化型腺癌

が認められたことから、自験例は異時性六重複癌であり、渉猟した限り、悪性黒色腫を伴った六重複癌の本邦報告例は見当たらなかった。

今後も医療の進歩に伴い、高齢化が進み、各種悪性疾患の寛解、生存期間の延長が見込まれる。それ故、担癌患者のDICならびに重複癌の起こる機会がますます増加していくと予想される。

謝 辞

この論文を書くにあたって御協力を頂いた北海道立羽幌病院院長佐藤卓先生に深く感謝致します。

文 献

- 1) 渡辺照男：播種性血管内凝固(DIC)の病理。病理と臨床, 13:152-158, 1995.
- 2) 田尾茂, 森啓一郎：DICの病理。臨床病理, 28:627-631, 1989.
- 3) 矢野新太郎：多発性細小血管血栓症の病態と成因。病理と臨床, 13:146-151, 1995.
- 4) 小林昭夫, 木村昭夫, 保田盈, 他, 重複癌の3例。癌の臨床, 7:326-330, 1961.
- 5) 木下瞭, 池田真康, 広根孝衛, 他, 悪性黒色腫の部検例。皮紀要, 56:93, 1961.
- 6) 山崎岐男, 北村四郎, 樋口正身：4重複癌(食道黒色肉腫, 胃癌, 大腸癌, 膀胱癌)の1例。癌の臨床, 15:501-507, 1969.
- 7) 宮原正樹, 家永睿, 野田尚一, 他：同時性と思われる4重複癌の1例。日臨外医会誌, 216-217, 1982.
- 8) 小林和夫, 岸本三郎, 坪井達也, 他：異時性3重複癌(胃癌, 悪性黒色腫および食道癌)の1例。皮膚臨床, 28:735-740, 1986.
- 9) Igisu, K., Seki, Y., Okai, T., et al.: Four primary tumors, including malignant melanoma and malignant lymphoma in the same adult patient. J. Dermatol., 14:170-174, 1987.
- 10) 山本明史, 国枝克行, 佐治重豊, 他：三重複癌(悪性黒色腫, 喉頭癌, 肝臓癌)。西日皮膚, 51:592, 1989.
- 11) 須田一, 内丸薫, 山本正克, 他：悪性黒色腫, 多発性骨髄腫, 胃癌が同時に進行し多彩な臨床像を示し, 部検にて潜在性前立腺癌も見出された多重複癌の1例。茨城県病医誌, 8:165-186, 1990.
- 12) 早川幸紀, 中橋猛, 富中和夫, 他：異時性3重複癌(膀胱癌・悪性黒色腫・胃癌)の生存例。日皮会誌, 101:780, 1991.
- 13) 森田博, 上野征夫, 七川欽次, 他：異時性3重複癌(膀胱癌, 多発性骨髄腫, 悪性黒色腫)の1症例。癌の臨床, 37:459-463, 1991.
- 14) 松本千穂, 吉川邦彦, 清水谷公成, 他：足趾悪性黒色腫と口腔底扁平上皮癌の重複癌。皮膚病診療, 15:1079-1082, 1993.
- 15) 金森平和, 野口太平, 本村茂樹, 他：寛解時に胃癌および悪性黒色腫を併発した急性骨髄単球性白血病の1例。日本癌治療学会誌, 28:96-100, 1993.
- 16) 前川嘉洋, 野上玲子：悪性黒色腫に併発した重複癌(食道癌と前立腺癌)。西日皮膚, 57:259-263, 1995.
- 17) Warren, S., Gates, O.: Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. Am. J. Cancer, 16:1358-1414, 1932.
- 18) Moertel, C.G.: Multiple primary malignant neoplasms. Cancer, 40 (suppl.): 1786-1792, 1977.