無色素性悪性黒色腫

無色素性悪性黒色腫 (amelanotic melanoma) の 1 例

窪田 卓* 佐藤 俊樹* 松永 純* 富田 靖*

Summary

We report a case of amelanotic malignant melanoma with complete loss of pigment on the left foot in 64-year-old male. The histopathology of the primary lesion after total resection showed that tumor thickness was 10mm and the junctional activity of the tumor cells on the basal layer and nests of tumor cells, but no melanin granules existed. By immunohistochemistry, tumor cells were positive for S-100 staining and partly positive for HMB45 staining. Melanosome and premelanosome were not observed by electron microscopic examination. Radical resection for left inguinal lymph nodes was carried out and tumor metastasis was confirmed histologically.

はじめに

症 例

悪性黒色腫は普通黒色調を呈する悪性腫瘍である。しかし、悪性黒色腫の中にはメラニンを全く、あるいはわずかしかなし産生しない無色素性悪性黒色腫 (amelanotic melanoma, 以下 AM) が存在し、黒色調を呈さず臨床的に診断するのが困難な場合がある¹⁾。これまでに報告されてきた AM の症例には肉眼的には無色素性であっても、顕微鏡的にメラニン顆粒を有する細胞の像が認められた症例も多く、実際には全くメラニン産生能を欠くものは少ないと思われる。

今回我々は、肉眼的、組織的に全く色素を認めず、電顕にてもメラノソーム、プレメラノソームを確認し得なかった AM の症例を経験したので報告する。

患 者：67歳，男性

初 診：平成 6 年 11 月 21 日

主 訴：左踵部外側の結節

家族歴：特記事項なし。

既往歴：虚血性心疾患，高血圧症で内服加療中。

現病歴：平成 6 年 6 月頃，左足踵部外側に健常色，ドーム状の結節が出現したのに気付く。「タコ」ができたものと思い放置していたところ次第に増大してきた。平成 6 年 10 月 31 日に心疾患にて通院中の近医に相談し，表面を削ってもらった。同部の組織検査にて悪性黒色腫を疑われ，当科を紹介された。

初診時臨床像：左足踵部外側に 24mm×26mm 大，高さ 6mm のドーム状結節を認める。結節の辺縁は角化し血痂が付着している。結節頂部は前医での生検のため糜爛面になってい

* Takashi KUBOTA, Toshiki SATO, Jun MATSUNAGA, Yasushi TOMITA：秋田大学皮膚科学教室

図 1. 初診時臨床像.
左踵部外側にドーム結節を認める. 辺縁部の
黒色調は血痂によるものである

図 2. 生検組織像.
a. 弱拡大像. 真皮の腫瘍細胞の増殖. 矢印は境界活性部
b. 強拡大像. 腫瘍細胞は胞巣を形成しながら増殖している

る。肉眼的に腫瘍には黒色調は全く認められない (図 1)。

また、左鼠径部に 4 × 2 cm 大の腫大したリンパ節を 1 個触知した。

病理組織：当科初診時の生検 HE 染色所見にて、真皮上層から下層にかけて腫瘍細胞の密な増殖が認められる。表皮基底層の細胞の一部は腫瘍増殖と接続して、いわゆる境界活性 (junctional activity) を認める (図 2a)。腫瘍細胞は類上皮あるいは紡錘形細胞からなり、腫瘍塊上部では胞巣を形成している。各々の細胞は大小

異なる核を有し、明るい細胞質を持つ。所々に細胞分裂像が散見されるが、腫瘍組織内にメラニン顆粒は全く認められない (図 2b)。

特殊染色所見：S-100 蛋白免疫染色では、多くの腫瘍細胞が陽性所見を呈した (図 3a)。また、HMB45 免疫染色でも腫瘍組織内の一部に陽性細胞の集簇が認められた (図 3b)。広範囲ケラチン免疫染色では淡く染まったものの、他組織との染色の差はなく非特異的な反応と判定した。DOPA 反応は陰性であった。

診 断：生検組織像で腫瘍内にはメラニン顆

図 3. 特殊染色像.

- a. S-100染色所見. 多数の細胞が陽性である
- b. HMB45染色所見.
一部に陽性細胞が集簇する

粒が認められないものの、腫瘍細胞が胞巣を形成しながら増殖していること、腫瘍部表皮基底層に一部 junctional activity が認められたこと、また、免疫組織染色では S-100 染色および HMB45 染色にて腫瘍細胞の一部が陽性所見を呈したことから、本症例を無色素性悪性黒色腫 (AM) と診断した。

治療: 当科入院の上、腫瘍全摘術・左鼠径部リンパ節郭清術を施行した。術後化学療法として DAV 療法を平成 7 年 8 月現在までに計 2 クール行った。

摘出腫瘍所見: 原発腫瘍の tumor thickness は 10mm で、Clark の分類では level IV であった。腫瘍のホルマリン固定未染標本の観察では腫瘍細胞に蛍光所見は認められなかった (日本大学皮膚科学教室、涌井史典先生に依頼)。郭清したリンパ節には腫瘍細胞の転移が認められた (図 4)。転移腫瘍細胞はメラニンを持っていなかった。

図 4. リンパ節組織像.

濾胞を囲む腫瘍細胞の転移が認められた

た。免疫組織染色を行ったが HMB45 染色では陰性、S-100 蛋白染色では周囲のリンパ球の一部とともに陽性を示した。

以上より TNM 分類で $T_4N_1M_0$, Stage III とした。

電子顕微鏡所見: 切除した腫瘍組織について、パラフィン包埋標本から電顕標本を作成し電顕の観察を行った。腫瘍細胞は深い切れ込みを有する核を持つ。細胞質内にミトコンドリアが多数認められるもののメラノソーム、プレメラノソームと思われる構造物は確認できなかった。

その他の検査所見: 術前の血中 5-S-CD 値は 5.3nmol/l (正常値: $4.3 \pm 1.8\text{nmol/l}$) であり、平成 7 年 5 月 22 日 (術後 5 ヶ月) 採血の血清では血中の 5-S-CD 値は 37.6nmol/l と上昇していた (藤田保健衛生大学衛生学教室に測定依頼)。術後に行った Ga シンチ、骨シンチでは腫瘍の転移を思わせる異常集積像は認められなかった。また、頭部 CT にて頭蓋内に腫瘍転移などの異常所見は認められなかった。

考 察

本症例は、肉眼的には黒色調を呈さず、病理組織的にも腫瘍細胞に全くメラニン顆粒を認めなかったが、腫瘍細胞の増殖形態、免疫染色の結果から悪性黒色腫と診断した。病期分類は

T₄N₁M₀, Stage IIIで、腫瘍の病型分類では Nodular Melanoma と考えられた。

AM は欧米では悪性黒色腫の約 2 % を占める稀な疾患である²⁾。本邦では、石原ら³⁾によって皮膚原発の黒色腫 30 例のうち 4 例 (13%) と報告されている。AM の定義について、林ら⁴⁾は AM は厳密には光顕的にメラニンが認められず、電顕的にはプレメラノソームにとどまるものだけを指すべきと述べている。しかし、大月ら⁵⁾は amelanotic といわれているものにも多くはメラニン顆粒を認めると述べており、また松田ら⁶⁾はこうした厳密な意味での AM の報告はいまだ少ないとした上で色素が欠如しているか、または少ない悪性黒色腫との考えを支持している。

一般的に、AM の診断確定のためには DOPA 反応や電顕的観察にて腫瘍の潜在的なメラニン産生能の証明をすることが最も重要とされる⁷⁾。そのために多くの症例で電顕的にメラノソーム、プレメラノソームの確認が用いられている。実際、電子顕微鏡的観察を行った症例ではいずれも腫瘍細胞内にメラノソームあるいはプレメラノソームが認められている。しかし、我々の症例ではこれらを確認することができなかった。その理由として、腫瘍細胞があまりにも未分化であったためメラニン色素のみならず、腫瘍細胞内のプレメラノソームも認められなかったと考えた。

本症例では表皮真皮境界部に junctional activity を認めた。これは悪性黒色腫に典型的な所見である⁸⁾。さらに、類上皮あるいは紡錘型の腫瘍細胞が胞巣を形成しながら真皮内へと増殖している。このことから未分化ながらも母斑細胞由来の増殖形態を残していることがうかがわれ、このことも黒色腫の診断の根拠の 1 つとした。

今回の診断の根拠のほかの 1 つに HMB45 染色陽性所見がある。HMB45 はメラノソームの構成蛋白に対するモノクローナル抗体であり、悪性黒色腫に対して特異的陽性を示す。菊池

ら⁹⁾は悪性黒色腫と他の様々な皮膚腫瘍、正常皮膚を染色し、この抗体の黒色腫に対する特異性 (23 例中全例が陽性) を確認している。また、色素性母斑では陽性例が少なくないが、神経系腫瘍、汗管系腫瘍ではほんの一部のみにしか陽性所見がみられなかったとしている。我々の染色結果では腫瘍内の一部の細胞が陽性を呈していた。

陽性細胞は少数が散在するのみだったため、パラフィン包埋標本の該当部位から電顕標本を作成することは困難と考え行わなかったが、もしこれらの陽性細胞をうまく電子顕微鏡で観察していれば、腫瘍細胞内にメラノソームまたはプレメラノソームをあるいは確認できたかもしれない。

我々が AM の症例報告を検索した限り、電顕的にプレメラノソームを確認できなかった症例を見出せず、従って、本症例は極めて珍しい AM と考え報告した。

文 献

- 1) 高橋正昭, 清寺真: メラニン欠乏性黒色腫. 現代皮膚科学大系, 11: 85, 1982.
- 2) 麻生和雄, 穂積豊: Amelanotic Malignant Melanoma の 1 例. 臨皮, 38: 171-177, 1984.
- 3) 石原和之, 柳田英夫, 金杉和男, 他: 悪性黒色腫 43 例の経験. 皮膚臨床, 14: 405-412, 1972.
- 4) 林正幸, 松本録一, 太田真人: Amelanotic Melanoma の 1 例. 臨皮, 37: 63-67, 1983.
- 5) 大月國司, 竹田勇士, 杉山貞夫, 他: Amelanotic Melanoma の 1 例. 皮膚臨床, 18: 515-520, 1976.
- 6) 松田真弓, 間山諭, 赤坂俊英, 他: Amelanotic Melanoma の 1 例. 皮膚臨床, 31: 601-604, 1989.
- 7) 森嶋隆文, 長島典安, 花輪滋他: Amelanotic Melanoma—蛍光法 (Falck & Hillarp) による確定診断—。臨皮, 35: 705-710, 1981.
- 8) Lever, W.F., Schaumburg-Lever, G.: Malignant melanoma, in histopathology of the skin. Lever, W.F., Schaumburg-Lever, G. (eds-), 7ed., J.B. Lippincott, Philadelphia, 1990, pp. 780-805.
- 9) 菊池新, 清水宏, 西川武二: 抗メラノーマモノクローナル抗体 HMB45; その特異性と種々の皮膚腫瘍における反応性について. 日皮会誌, 102: 577-581, 1992.