メルケル細胞癌

CEA 陽性であったメルケル細胞癌の1例

福山 薫子* 橋本 健治* 清水 由晴*
谷口 芳記* 清水 正之*

Summary

We reported a case of a 68 year-old man with Merkel cell carcinoma. He noticed a tumor on his left leg about seven months previously. As the tumor expanded gradually, he visited Mie University Hospital. At his first visit, the lesion composed of a smooth, easily bleeding tumor in the center and a violet plaque around the tumor. Light microscopy showed two different parts in the lesion, which are Merkel cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Immunohistochemical examination showed positive reaction of CEA on the part of Merkel cell carcinoma.

はじめに

Merkel cell carcinoma は、1972年に Toker¹⁾により trabecular carcinoma of the skin として最初に報告され、neuroendocrine tumor の性格を有し、免疫組織学的染色で NSE などの発現を特徴とする腫瘍で近年報告例が増加してきている。今回我々は扁平上皮癌を合併した Merkel cell carcinoma の1例を経験し、免疫組織学的染色で CEA 陽性であったのでその詳細を報告する。

症 例

患 者：68歳，男性

初 診：平成7年8月22日

既往歴：アルコール性肝硬変

家族歴：父，兄に高血圧

現病歴：平成7年1月頃より，左下腿に小豆大の無症候性皮疹が出現し，急速に増大してきたため8月22日当科初診。生検にて未分化癌を含む悪性腫瘍が考えられたため手術治療を目的に9月4日当科入院した。

現 症：左下腿外側に径4.5×4.5cm のびらんを伴う暗紫色の局面を認め，その中央に1.2×1.8cm の広基性で平滑な黒褐色の易出血性腫瘤を認めた(図1)。左鼠径部のリンパ節は触知しなかった。

入院時検査所見：肝障害によると思われる血小板減少と，肝・胆道系酵素の上昇を認めた。CT, Gaシンチなどの全身検索では転移を思わせ

* Kaoruko FUKUYAMA, Kenji HASHIMOTO, Yoshiharu SHIMIZU, Yoshiki TANIGUCHI, Masayuki SHIMIZU：三重大学皮膚科学教室

る異常は認めなかった。生検標本で未分化な異型細胞の増殖と扁平上皮癌の組織を認めたため未分化癌と扁平上皮癌の合併と診断し、3cm離して腫瘍直下では筋膜も含めて腫瘍を切除した。

病理組織学的所見：切除標本 H-E 像では中央の隆起部分は弱拡大で表皮に異常はなく、表皮直下から真皮下層にかけて未分化な腫瘍細胞の充実性の増殖を認めた。強拡大でこれらの腫

瘍細胞は小型で類円形の核を有し、胞体に乏しく多数の分裂像を伴い、脈管浸潤も多数認められた（図2, 3）。また腫瘍辺縁の紅色局面部は表皮突起が延長し、異型性を有し核濃縮をみる細胞よりなり扁平上皮癌の形態を有した。また一部に浸潤性に発育する低分化な腫瘍巣を認めた（図4-a, b, 5）。未分化な腫瘍と扁平上皮癌の間に移行像を認めなかった。

図1. 入院時臨床像

図2. H-E 染色（弱拡大像）

図3. 未分化な腫瘍細胞塊

図5. 低分化な腫瘍巣の拡大像

図4. a. 扁平上皮癌の部分
b. 扁平上皮癌の部分に連続して低分化な腫瘍巣を認める

表 1. 免疫組織染色結果

	MCC	SCC (高分化)	SCC (低分化)
CEA (DAKO)	+	—	+
EMA (DAKO)	+	+	—
NSE (Biogenics)	+	—	—
MA902 (ENZO)	+	—	—
S-100 (DAKO)	—	—	—

図 6. MA902
未分化な腫瘍細胞に dot 状に陽性

免疫組織化学的所見 (表 1) : ABC 法による免疫染色では NSE は未分化な腫瘍細胞細胞質にのみ陽性で、低分子ケラチンである MA902 は、未分化な腫瘍細胞のみに dot 状に陽性であった (図 6)。EMA は未分化な腫瘍細胞と扁平上皮癌の細胞膜に陽性であった。CEA (ポリクローナル抗体) は未分化な腫瘍細胞と、扁平上皮癌のうち、低分化な腫瘍細胞巢の細胞膜に強く陽性であった (図 7-a, b)

電顕所見 : 未分化な腫瘍細胞内に一層の膜に包まれた halo を有する暗調球体顆粒と (図 8), 核周囲のフィラメントの集中 (図 9) を認めた。扁平上皮癌の部位ではこの様な所見はいずれも認めなかった。以上の所見より本腫瘍を扁平上皮癌を合併したメルケル細胞癌と診断した。

治療および経過 : 切除標本で脈管浸潤がみられたことより、リンパ節廓清を強くすすめたが、患者の希望により化学療法のみとし、術後 cyclophosphamide 900mg, adriamycin 25mg,

図 7. CEA
a) 未分化な腫瘍細胞塊
b) 扁平上皮癌のうち低分化な腫瘍巢

図 8. 電顕像, dense core granule を認める

vincristine 0.25mg による CAV 療法を 1 クール施行した。化学療法施行 2 ヶ月後の 12 月初め左鼠径部のリンパ節を触知, 増大を認めたため, 諸検査の後, 平成 8 年 1 月初旬, 左浅・深鼠径リンパ節廓清術を行った。切除標本で浅鼠径リンパ節 7 個中 2 個にメルケル細胞癌の転移を認

図9. 電顕像。核周囲のフィラメントの集中

めた。術後ライナックX線を鼠径リンパ節～腸骨リンパ節に総量40Gy照射し現在経過観察中である。

考 按

自験例は病理組織学的に未分化な腫瘍細胞塊、扁平上皮癌の2つの部分から構成されていた。未分化な腫瘍細胞塊は電顕像でMerkel細胞癌に特異的とされる細胞質内のdense core granuleと核周囲の中間系フィラメントを認めたほか、免疫組織学的染色において特異的²⁾とされる低分子ケラチンであるMA902で核周囲にdot状に染色されたこと、全身検索で他臓器からの転移を考えうる所見がみあたらなかったことから皮膚原発のMerkel細胞癌と確定した。

最近Merkel細胞癌がBowen病や扁平上皮癌等扁平上皮系の腫瘍を合併することが知られており、両者の間に移行像を認めた(Merkel癌細胞の中に扁平上皮癌細胞を混じる)として共通のcarcinogenic originの存在を示唆する説³⁾⁴⁾と、移行像を認めなかったとして異なる腫瘍が共通のcarcinogenic influenceにより生じ

たとする説⁵⁾⁶⁾がある。自験例では移行像は認めなかった。しかし扁平上皮癌の部位ではその深部に低分化な腫瘍巣がみられ、その部分はH.E上で胞体が少なくMerkel細胞癌との中間様の細胞が存在した。さらに免疫組織学的染色では、CEA(ポリクローナル抗体)で扁平上皮癌(高分化)が陰性であったのに対し、Merkel細胞癌と扁平上皮癌の低分化な腫瘍巣では共通して陽性となった。このことよりこの2つの組織に何らかの共通性が推測された。一般的にCEAは汗器官系腫瘍の免疫組織化学的マーカーであると考えられている。実際、CEAモノクローナル抗体はCEA特異部分を認識する範囲が狭く、表皮内汗腺と分泌部に限られている。しかし一方でポリクローナル抗体はnon-specific-cross-reacting-2(NCA-2)を含むCEA関連抗原を認識する⁷⁾。そのためポリクローナル抗体は上皮系腫瘍で陽性となることが多い⁸⁾、また肺の小細胞癌や甲状腺の髄様癌など他臓器のneuroendocrine tumorで陽性となるものもかなり多い⁹⁾。しかしMerkel細胞癌に関しては自験例の様にびまん性に(特に細胞膜に強く)陽性となった例は我々の検索した範囲ではみつからなかった。Merkel細胞癌でCEA陰性となることが肺の小細胞癌の転移との鑑別になるという報告もある¹⁰⁾。過去に2例CEA陽性のものがあった¹¹⁾が(モノクローナル、ポリクローナルの区別の記載なし)彼らの症例では管腔形成を認め、その部分でのみCEA陽性で自験例とは染色のされかたが異なった。自験例のように経過、組織、全身検索から皮膚原発のMerkel細胞癌ということが明らかなものでもCEA陽性となることがあるということも念頭におくことが必要であると考えられた。

文 献

- 1) Toker, C.: Trabecular carcinoma of the skin. Arch. Dermatol., 105: 107-110, 1972.
- 2) 安田佳世, 他: Merkel cell carcinomaの1例. Skin Cancer, 9: 185-188, 1994.

- 3) Layfield, L., et al.: Neuroendocrine carcinoma of the skin: an immunohistochemical study of tumor markers and neuroendocrine products. *J. Cutan. Pathol.*, 13: 268-273, 1986.
- 4) Sidhu, G.S., et al.: Merkel cell neoplasms-histology, electron microscopy, biology, and histogenesis. *Am. J. Dermatol.*, 2: 101-119, 1980.
- 5) Gomes, L.G., et al.: Association between neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma and squamous carcinoma of the skin. *Am. J. Surg. Pathol.*, 7: 171-177, 1983.
- 6) Tang, C.K., et al.: Unusual cutaneous carcinoma with features of small cell (oat cell-like) and squamous cell carcinomas. *Am. J. Dermatopathol.*, 4: 537-548, 1982.
- 7) 妹尾明美: 上皮系マーカーによる皮膚腫瘍の免疫組織化学的研究. *日皮会誌*, 104: 1227-1234, 1994.
- 8) 手塚匡哉, 他: モノクローナル抗体を用いた皮膚および皮膚腫瘍における carcinoembryonic antigen (CEA) の局在の検討. *日皮会誌*, 99: 697-707, 1989.
- 9) 堤寛, 他: ヒト気管支における内分泌細胞の発生とその病理—免疫組織化学的研究—. *病理と臨床*, 1: 298-319, 1983.
- 10) 岡田裕之, 渡辺晋一, 高橋久: Merkel Cell Carcinoma の 1 例. *日皮会誌*, 105: 1445-1450, 1995.
- 11) Edwin Gould., et al.: Eccrine and Squamous Differentiation in Merkel Cell Carcinoma An Immunohistochemical Study. *Am. J. Surg. Pathol.*, 12: 768-772, 1988.