悪性黒色腫の多発例

右頬および右下眼瞼に腫瘤を生じた悪性黒色腫
—皮膚転移と黒色腫多発の鑑別について—

宿輪 哲生* 片山 一郎*

Summary

A case of two malignant melanoma as developed on the right cheek and lower eyelid was reported. A 57-year-old man had a black nodule, 13mm in diameter, on the center of his cheek. Histopathology revealed a malignant melanoma, nodular type, Clark's level IV, 3.8mm in thickness. No metastasis was found. The wide excision, skin graft and chemotherapy plus topical injection of IFN- β were done.

Two years later, he found another black nodule, 3.5mm in diameter, on a right lower eyelid. Histology showed many melanoma cells within the epidermis, and a small number of tumor cells was present in papillary dermis. Besides, the epidermis was acanthotic, and many lymphocytes infiltrated around the tumor. After the differential diagnosis from epidermotropically metastatic malignant melanoma, this case was diagnosed as multiple malignant melanoma on face.

Key words: Multiple primary melanoma, Cutaneous metastasis

はじめに

悪性黒色腫は表皮向性があり、黒色腫の症例で黒色病変が複数生じた場合、皮膚転移と黒色腫の新生との鑑別がしばしば困難となる。しかも転移と新生では stage が大きく異なり、治療や予後の判定に大きな影響を与える。今回我々は右頬部に悪性黒色腫を生じ、治療の2年後右下眼瞼に黒色小腫瘤が発生した症例を経験した。表皮向性転移性悪性黒色腫 Epidermotropically metastatic malignant

melanoma (ETMMM)¹⁾と原発性悪性黒色腫の鑑別について検討し、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：57歳、男性

主 訴：右頬部および右下眼瞼の黒色腫瘤

初 診：平成6年8月26日

家族歴：家族内類症および特記すべきことなし。

既往歴：高血圧症で平成4年より内服治療中。

現病歴：平成元年頃右頬部の色素斑に気付く。平成6年3月より隆起、増大傾向がみられ

* Tetsuo SHUKUWA, Ichiro KATAYAMA：長崎大学皮膚科学教室

たため、8月12日に近医で辺縁より2mm離して全摘したところ、悪性黒色腫が疑われ、拡大切除目的で当科を紹介された。

組織学的に結節型悪性黒色腫, Breslow's tumor thickness 3.8mm, Clark level IV, pT₃, N₀M₀, Stage IIと診断され、平成6年9月8日切除痕より2cm離し、筋膜まで拡大切除し、全層植皮術を施行、術後3ヵ月毎にdacarbazine (DTIC), nimustine hydrochloride (ACNU), vincristine (VCR)の投与(DAV療法)およびIFN- β 局注併用療法を3クール行

図1. 右頬の黒色腫瘍(平成6年8月)

図2. 右頬腫瘍の病理組織像(HE染色, 5×)
表皮から真皮乳頭下層に腫瘍細胞の増殖を認める

い、定期的に経過観察を行っていた。

平成8年7月上旬、右下眼瞼に黒色小腫瘍が出現、徐々に増大し、10月2日に当科を受診した。

現 症(平成6年8月): 右頬に直径13mmのドーム状に隆起する黒色腫瘍を認めた(図1)。表在リンパ節は触知せず。なお, skin typeはtype IIIであった。

病理組織学的所見(平成6年8月切除標本): 表皮真皮境界部から真皮乳頭下層にメラニンを有する腫瘍巣を認め、腫瘍表面は不規則に穹入し、著明な角質増殖もみられる(図2)。表皮内および境界部には多数の腫瘍細胞がみられ、真皮にリンパ球の浸潤を認めた。腫瘍細胞は紡錘形で、核は大型で大小不同、異型性もみられ、胞体内に種々の程度のメラニン顆粒を有していた(図3)。

臨床検査成績(平成6年8月): 末梢血、血液生化学ともに著変なく、Gaおよび¹²³I-IMPシンチグラム、頭頸部CTで転移を思わせる所見はみられなかった。

現 症(平成8年10月): 前回の植皮片辺縁より13mm離れた右下眼瞼内側に3×1.5mmの黒色小腫瘍がみられた(図4)。表在リンパ節は触知せず。

病理組織学的所見(平成8年10月切除標本):

図3. 図2の強拡大像(HE染色, 200×)
楕円形ないし紡錘形の腫瘍細胞が多数みられた

図4. 右下眼瞼の黑色小腫瘍 (平成8年10月)

図5. 右下眼瞼腫瘍の病理組織像(HE染色, 20×)
表皮の不規則な肥厚と角質増殖がみられ, 腫瘍細胞巢の多くは表皮内に分布している

図6. 図5の強拡大像(HE染色, 200×)
円形または類円形の腫瘍細胞の増殖を認める

腫瘍辺縁より3mm離し excisional biopsy を施行した。表皮内から境界部, 真皮乳頭層に腫瘍細胞の増殖を認めた。表皮は不規則に肥厚し, 角質増殖もみられた。腫瘍細胞の多くは表皮内から境界部に広く分布し, 真皮では腫瘍巣は狭くなっていた(図5)。表皮内では類縁形の黑色腫瘍細胞が多数みられ, 分裂像も散見された(図6)。真皮乳頭層では腫瘍巣周囲にリンパ球の浸潤を認めたが, 血管内に腫瘍細胞はみられなかった。

臨床検査成績(平成8年10月): 頭頸部CTで左顎下に径1cmのリンパ節と思われるmass

lesion を認めた。

経過: 右下眼瞼腫瘍辺縁と前回の植皮片より1cm離し, 拡大切除および全層植皮, 下顎の腫大したリンパ節の切除を行ったが, 組織学的に転移はみられなかった。平成6年に切除した腫瘍と右下眼瞼腫瘍の間の皮膚を採取したが, 組織学的に腫瘍細胞は認められなかった。術後DAV・IFN- β 併用療法を6クール行い, 現在まで再発や転移は認められていない。

考 察

平成8年に生じた黑色腫瘍の鑑別診断としては, まず表皮向性の転移性悪性黒色腫(ETMMM)があげられる。本症例では平成6年に右頬の腫瘍をまず辺縁より2mm離して全摘し, その3週後にさらに20mm離して拡大切除, 2年後植皮片の辺縁よりさらに13mm, 最初の腫瘍から35mm離れた右下眼瞼に腫瘍を生じている。2個の腫瘍はどちらも顔面に生じており, 2cm以上離れていることから, 転移巣の場合in-transit metastasisに該当すると考えられる。次に全摘による腫瘍細胞の撒布, 3番目に悪性黒色腫の原発巣が新たに生じたことが考えられる。

ETMMMは表皮内にも黒色腫細胞の存在する転移性黒色腫で, 腫瘍細胞が最初に表皮に転

移するのではなく、真皮乳頭層へ転移した黒色腫細胞が表皮内へ浸潤して生じると考えられている^{2)~4)}。Kornberg ら¹⁾は組織学的特徴として(1)表皮内の腫瘍細胞の圧迫による表皮の菲薄化、真皮乳頭層の拡大、辺縁部表皮突起の内側への延長、(2)真皮内に内皮細胞に囲まれた腫瘍細胞が存在、(3)真皮内の腫瘍巣は表皮内と等しいか、それよりも広い範囲にわたって存在することを挙げている。嵯峨ら²⁾は転移巣では腫瘍辺縁のリンパ球浸潤が軽度であることも重要な鑑別点としている。

また、切除に伴う腫瘍細胞の撒布については、右頬の腫瘍が辺縁 2 mm で全摘されているため可能性は否定できないが、腫瘍細胞の撒布は真皮や皮下組織に起こり⁵⁾⁶⁾、主病巣を作ると推測される。本例では右下眼瞼の腫瘍巣の表皮はむしろ肥厚し、真皮内の腫瘍巣は表皮内のそれより小さく、血管内皮に囲まれた腫瘍細胞もみられず、腫瘍辺縁に中等度のリンパ球浸潤を認めている。さらに、病理組織学的に腫瘍細胞の形態が初発腫瘍では紡錘形であったのに対し、後発の腫瘍では類円形を呈していた。以上の所見から、本症例は右頬と右下眼瞼に異時性に原発性結節型悪性黒色腫を多発したものと考えられた。したがって続発した黒色腫は tumor thickness 0.9mm, Clark level III, 現時点で初発腫瘍が pT₃, 続発腫瘍が pT₂, N₀M₀から Stage II と診断した。

原発性悪性黒色腫における表皮角化細胞の増殖は最初 Clark ら⁷⁾によって報告され、原発性悪性黒色腫にみられる非特異的な所見とされている。我々は悪性黒色腫病巣において、角質増殖と表皮肥厚、さらに表皮角化細胞内の PCNA 陽性細胞の比率が色素性母斑に比べ有意に増加することを報告している⁸⁾。悪性黒色腫病巣における表皮増殖の機序については不明な点が多い。最近、培養黒色腫細胞より TGF- β ⁹⁾, IL-8¹⁰⁾等のサイトカインが放出されているとの報告もあり、これらが角化細胞の増殖に関与している可能性も考えられる。さらに、表皮基底細胞と

色素細胞は表皮基底層に共存していることから、原発性の黒色腫では表皮角化細胞と黒色腫細胞との間に何らかの相互関係があると推測される。一方、転移巣では腫瘍巣の圧迫により表皮の萎縮が起こると考えられる。

皮膚悪性黒色腫の新生、すなわち多発性皮膚悪性黒色腫の報告は、本邦では検索した限りで 4 例³⁾¹¹⁾¹²⁾のみであった。しかし、欧米では最近の統計¹³⁾によると白人の黒色腫の 10% にみられ、最初の病巣から次の病巣ができるまでの間隔は約 5 年といわれている。多発性黒色腫の症例の 18% には家族内に黒色腫の患者がいるとされているが、単発の黒色腫患者でも家族内にはほぼ同率の黒色腫患者があり、家族内の黒色腫患者の有無は多発性とは無関係と報告されている。また、黒色腫が生じてから 10 年以内に黒色腫が新生する率は 17% と記載されている¹³⁾。本邦では悪性黒色腫の多発は欧米より稀であるが、起こりうる可能性があることを念頭に入れておく必要があると考えられた。

文 献

- 1) Kornberg, R., Harris, M., Ackermann, B.: Epidermotropically metastatic malignant melanoma. Arch. Dermatol, 114: 67-69, 1978.
- 2) 嵯峨賢次, 木造敬, 神保孝一, 他: Epidermotropically metastatic malignant melanoma: Primary melanoma との鑑別. 日皮会誌, 92: 1147-1151, 1982.
- 3) Kato, T., Demitsu, T., Tomita, Y., et al: New primary malignant melanoma, epidermotropism and indian-file arrangement of metastatic tumor cells in a case with intransit metastases of acral lentiginous melanoma. Dermatologica, 173: 95-100, 1986.
- 4) 寅岩紘子, 松井邦昭, 加藤泰三: Epidermotropically metastatic malignant melanoma. 皮膚臨床, 32: 764-765, 1990.
- 5) 石井義輝, 寺師浩人, 倉田莊太郎, 他: 6 年後に局所皮弁上に malignant melanoma を生じた malignant melanoma in situ. 西日皮膚, 56: 75-79, 1994.
- 6) 宇谷厚志, 大野佐代子, 太田深雪, 他: Amelanotic

- melanoma—広範囲切除後, 1年以上して局所再発した1例—, 皮紀要, 84:1-3, 1989.
- 7) Clark, W. H. Jr., From, L., Bernardino, E.A., et al: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin: *Cancer Res*, 29: 705-726, 1969.
 - 8) 宿輪哲生, 片山一郎, 小路武彦, 他: 足底部悪性黒色腫及び色素性母斑における表皮角化細胞の増殖. *西日皮膚*, 59: 505, 1997.
 - 9) Marquardt, H., Todaro, G. J.: Human transforming growth factor: production by melanoma cell lines, purification and initial characterization: *J. Biol. Chem.*, 257: 5220-5225, 1982.
 - 10) Schadendorf, D., Moller, A., Algermissen, B., et al: IL-8 produced by human malignant melanoma cells in vitro is an essential autocrine growth factor. *J. Immunol.*, 151: 2667-2675, 1993.
 - 11) 田中正明, 大沢薫子, 手塚匡哉, 他: 家族性悪性黒色腫の3例, *Skin Cancer*, 6: 56-60, 1991.
 - 12) Ikeda, I., Kageshita, T., Ono, T.: Multiple malignant melanoma and squamous cell-carcinoma in a burn scar. *Dermatology*, 191: 328-332, 1995.
 - 13) Marghoob, A. A., Slade, J., Kopf, A.W., et al: Risk of developing multiple primary melanomas in patients with the classic atypical mole syndrome: a case-control study. *Br. J. Dermatol.*, 135: 704-711, 1996.