melanoma *in situ*65歳の女性の大腿に生じた
malignant melanoma *in situ*

番場 圭介* 藤岡 彰* 伊藤 嘉恭*
川田 暁* 石橋 明*

Summary

A 65 years old woman with malignant melanoma *in situ*, measuring 4mm in diameter, was examined. She presented with slowly growing brown, flat lesion on the left thigh of 1 year duration. The edge of the lesion was irregular, and its color was variegated dark brown in center and lower end to brown in periphery. Histopathological findings showed the lesion to be asymmetrical with unsharp lateral margins and mild inflammatory infiltrates in the upper dermis. Rete ridges were slightly elongated and there were tumor cells with atypical nuclei nested and scattered in the lower epidermis. The tumor cells reacted strongly to monoclonal anti-HMB-45 antibody.

Key words: Melanoma *in situ*, 4mm in diameter, Early melanoma, HMB-45

はじめに

悪性黒色腫の早期診断基準として、病変の最大径が6mm以上あることが一つの目安とされている。しかし、今回最大径4mmと非常に小さいものの、臨床的に malignant melanoma (以下 MM) が疑われ、組織学的に MM *in situ* と診断しえた症例を経験したので、若干の文献的考察を含めて報告する。

症 例

患 者：65歳，女性

初 診：1997年3月10日

主 訴：左大腿の褐色斑

既往歴，家族歴：特記すべきことはない。

現病歴：初診の約1年前から粟粒大の左大腿の色素斑に気付いていたが放置していた。しかし、最近やや拡大してきたため当科を受診した。

現 症：左大腿伸側上方に4×3mm大の辺縁が不整形かつ非対称性の褐色斑があり、その中央部と下端は、色調がさらに濃く黒褐色を呈し、色調は2段階となっていた。中央の色調の濃い部分は、周囲より僅かながら隆起していた(図1)。痒みなど自覚症状はない。

治療および経過：臨床的に MM の早期病変を疑って、辺縁から5mm以上離し、皮下脂肪まで含め全摘した。切除後6ヵ月経過した現在まで再発はみられない。また、化学療法は施行していない。

病理組織学的所見：病変部に一致して表皮，

* Keisuke BANBA, Akira FUJIOKA, Yoshiyasu ITO, Akira KAWADA, Akira ISHIBASHI：防衛医科大学校皮膚科学教室

特に基底層に沿って明るい胞体と大型の核を有するメラノサイトが個別性あるいは集簇性に増生しており、さらに中央の軽度隆起部に一致して軽度ながら表皮突起の延長が認められた。真皮浅層にはリンパ球浸潤と多数のメラノファージが観察された(図2)。拡大すると増生したメラノサイトの核は大小不同の不整な形態を示し、核小体が明瞭で異型性が強く、胞体は類円形や紡錘形と多様であった。これらのメラノサイトは基底層にかなり密に増生し、所により集簇して胞巣を形成しつつあると思われる所見も

みられた(図3)。しかし、表皮上層への増生はなく、真皮内への浸潤も認めなかったが、これらメラノサイトの色素産生は著明に亢進していて、放出されたメラニン顆粒が角層内にも残留してみられた(図4)。パラフィン切片を用いたABC法(avidin-biotin complex method)による免疫組織化学的検索では、抗HMB-45抗体で、異型メラノサイトの細胞質に一致して陽性コントロールのMMと同程度の強い陽性所見を示した(図5)。陰性コントロールの母斑細胞性母斑は、一部でのみ弱陽性であった。

図1. 初診時臨床像

左大腿伸側上方に4×3mm大の辺縁が不整形かつ非対称性の褐色斑があり、その中央部と下端は色調がさらに濃く、黒褐色を呈していた

図2. 病変の組織像(H.E.染色×100)

病変部に一致して表皮、とくに基底層に沿って明るい胞体と大型の核を有するメラノサイトが個別性に増生し、一部では集簇して胞巣を形成しつつあるようにみられた

図3. 病変の組織像(H.E.染色×200)

メラノサイトの核は大小不同の不整な形態を示し、核小体が明瞭で異型性が強く、胞体は類円形や紡錘形と多様であった

図4. 病変の組織像(H.E.染色×400)

メラノサイトの色素産生は著明に亢進し、放出されたメラニン顆粒が角層内にも残留してみられた

図5. HMB-45染色像 (×800)

抗 HMB-45抗体による染色では、異型メラノサイトの細胞質に一致して陽性コントロール MM と同様の強い陽性所見を示した

考 按

皮膚原発の MM の前駆病変について、Clark らは、その多くは色素性母斑が良性・悪性境界病変を経て MM へ段階的に移行するものと考え、境界病変の特殊な型を dysplastic nevus として報告した¹⁾。しかし、Ackerman らは、表皮内メラノサイトが形質転換したことによる悪化病変が MM *in situ* であり、MM の初期病変であると主張した²⁾。現在では、MM のほとんどは色素性母斑とは関係なく、表皮メラノサイトから *de novo* に発生し、MM *in situ* の段階を経て浸潤性の MM に進展していくとする Ackerman らの考え²⁾³⁾が支持されている。

さて、MM の早期病変すなわち Early melanoma (EM) は、現在 MM *in situ* と tumor thickness が 1mm 未満のものとされているが⁴⁾、一般に EM とりわけ MM *in situ* は、病変が小さいので、臨床的ならびに病理組織学的に診断が困難であるとされている⁵⁾。

従来、MM 早期病変の発見に有用な臨床的診断基準⁶⁾⁷⁾のなかでも、最大径が 6mm 以上であることが有力な目安である⁸⁾とされてきた。事実、本邦では最大径 6mm 未満の MM の報告は自験例を含めて 4 例⁹⁾¹⁰⁾しかなく、国外でも 6

mm 以下の MM は MM 全体の 1% にも満たないと考えられてきた⁸⁾¹¹⁾。しかし、MM の疾病対策として早期診断・早期治療に力を入れるようになった 1990 年以降は違う結果が出ている。オーストラリアの 1,150 例の MM では、約 1/3 の 358 例は最大径 6mm 以下であり¹²⁾、Bartoli ら (伊) は、組織学的に MM *in situ* と診断された 121 病変の 23% (27 例) が 6mm 未満であったと述べている¹³⁾。したがって、直径が小さく、臨床的に浸潤を触れないものも含まれるように診断基準を修正すべきであるという考えもある¹²⁾。

自験例は最大径が 4mm と小さいが、診断基準の、非対称性 (asymmetry in shape)、辺縁が不整 (border irregularity)、色調の不均一 (color variegation) の 3 項目を満たしており、臨床的に MM と診断し得る症例と考えた。

組織学的には、表皮内に限局して基底層を中心に異型メラノサイトが不規則に飛び石状に孤立して散在し、一部では胞巣をなしていた。また、異型メラノサイトの分布は非対称性で、lateral margin が鮮明でなかった。Ackerman らによれば、早期の MM *in situ* は表皮基底層部における異型メラノサイトの個別性増殖として始まるが、進行に伴い、部分的に有棘層中～上層から角層に至る個別性増殖が顕著となり、大小不整な胞巣形成も認められるようになる。胞巣は基底層に限局せず有棘層内にも認められ、胞巣と周囲の表皮細胞の間に裂隙を形成する傾向は少ないという²⁾。したがって、自験例は臨床的ならびに組織学的に MM *in situ* であり、その中でも早期病変と思われた。

ただし、自験例では、早期病変のためか、異型メラノサイトの胞巣形成は弱く、さらに表皮上層への拡大が判然としないため、境界活性の強い junctional nevus やいわゆる dysplastic nevus との鑑別が問題ともいえる。しかし、母斑におけるメラノサイトの分布は、腫瘍の断端部まで境界が明らかであり、さらに左右対称性である¹⁴⁾ことから良性の色素性母斑を否定した。さらに HMB-45 の染色結果も、自験例を

MM と考えさせるものであった。

ところで, Bartori らは MM *in situ* の臨床像について, 病変が非対称性のものが87%, 境界不整なものが88%, 色調が不均一なものが98%, 最大径が6mm 以上のものが77%であり, 進展した MM との間に大きな相違はないとしている¹³⁾。しかし, 隆起性病変が僅かに 8%である点, また約半数は黒色調を呈するものの, 残り半数が褐色ないしは黄褐色である点が注目すべき相違点と考えられる。

MM *in situ* の治療は, 転移の怖れが少ないことから, 化学療法などの補助療法と所属リンパ節の郭清は不要とされ, 切除範囲は, 一応の目安として辺縁から5mm 以上離し, 皮下脂肪組織のレベルで切除し, 断端に腫瘍細胞の露出がないことを確認すれば十分であるとされている⁵⁾。ただし, 切除の際にマージンが3mm 前後しかない症例や, 病変の最大径が30mm を越える症例では, *in situ* 病変であっても, 局所再発をみる場合があるという¹³⁾。

MM *in situ* は, MM ではあるが, ほとんどの症例が生物学的に良性の病変と考えられる。ただし, 本邦では MM *in situ* の段階での報告例が非常に少なく, 境界活性の強い境界母斑とされている可能性もある。最大径が6mm 未満であっても, MM を疑わす所見があれば, 切除範囲は5mm 以上, 深さは皮下脂肪レベルとして積極的に外科的治療を行うべきであると考えられる。

文 献

- 1) Clark, W.J.Jr., Elder, D.E., Guerry, D.IV, et al.: A study of tumor progression: The precursor lesion of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol.*, 15: 1147-1165, 1984.
- 2) Kamino, H., Ackerman, A.B.: Malignant melanoma *in situ*: The evolution of malignant melanoma within the epidermis. *Pathology of malignant melanoma*, Ed. Ackerman, A.B., New York, Masson Inc., 1981, pp59-91.
- 3) Saida, T.: The concept of *de novo* origin of cutaneous malignant melanoma, *Eur. J. Dermatol.*, 4: 252-254, 1994.
- 4) NIH Consensus Development Panel on Early Melanoma: Diagnosis and Treatment of Early Melanoma, *JAMA.*, 268: 1314-1319, 1992.
- 5) 河内繁雄, 斎田俊明: 皮膚悪性黒色腫の早期病変: 概念と診断および治療. *Skin Cancer*, 7: 367-372, 1996.
- 6) Rigel, D.S., Friedman, R.J., Kopf, A.W.: Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA*, 35: 130-151, 1985.
- 7) Fitzpatrick, T.B., Rhodes, A.R., Sober, A.J., et al.: Primary malignant melanoma of the skin: the call for action to identify person at risk; to discover precursor lesions; to detect early melanoma. *Pigment Cell*, 9: 110-117, 1988.
- 8) Schmockel, C., Braun-Falco, O.: Diagnosis of early melanoma: sensitivity and specificity of clinical and histological criteria. *Pigment Cell*, 8: 96-106, 1987.
- 9) Ban, M., Yoneda, K., Yanagihara, M., et al.: A case of superficial spreading melanoma *in situ* 2.5mm in diameter. *J. Dermatol.*, 20: 432-435, 1993.
- 10) 小口真司, 徳田安康, 松本和彦, 他: Malignant Melanoma *in situ* の1例, *臨皮*, 46: 937-940, 1992.
- 11) Kamino, H., Kiryu, H., Ratech, H.: Small malignant melanomas: Clinicopathologic correlation and DNA polidy analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 22: 1032-1038, 1990.
- 12) Helen, M.S., McCarthy, W.H.: Small-diameter malignant melanoma: A common diagnosis in New South Wales, Australia. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 27: 679-682, 1992.
- 13) Baltori, C., Bono, A. et al.: Clinical Diagnosis and Therapy of Cutaneous Melanoma In Situ. *Cancer*, 77: 888-892, 1996.
- 14) Ackerman, A.B., Mendonça, A.M. and Guo, Y.: Differential Diagnosis in Dermatopathology I, 2nd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1992, 146-149.