肺癌皮膚転移

肺癌皮膚転移の5例

藤山 美夏^{*1} 中村 嘉男^{*1} 五十棲 健^{*1} 相馬 良直^{*2}
瀧澤 一^{*3} 大西 誉光^{*3} 渡辺 晋一^{*3}

Five cases of metastatic lung carcinoma to skin

Mika FUJIYAMA ^{*1}, Yoshio NAKAMURA ^{*1}, Ken IOZUMI ^{*1}, Yoshinao SOMA ^{*2},
Hajime TAKIZAWA ^{*3}, Takamitsu OHNISHI ^{*3}, Shinichi WATANABE ^{*3}

^{*1} Department of Dermatology, Tokyo Metropolitan Police Hospital

^{*2} Department of Dermatology, St. Marianna University School of Medicine

^{*3} Department of Dermatology, Teikyo University School of Medicine

We report 5 cases of metastatic lung carcinoma to the skin. The 5 patients, 4 male and one female, ranged in age from 35 to 80 years. Clinical manifestations were intracutaneous or subcutaneous nodules, which were located on various sites: the head, trunk, and inguinal region and finger. Histologic examination revealed 3 cases of adenocarcinoma and 2 cases of small cell carcinoma. Duration between occurrence of lung metastasis and death was from 4 to 14 months. No expression of cytokeratin 20 (CK20) was observed in any cases. The results suggested that CK20 is a useful marker in the differentiation between merkel cell carcinoma and skin metastasis of small cell carcinoma, or between metastasis from the lung and that from the gastrointestinal (GI) tract because merkel cell carcinoma and adenocarcinoma of GI tract express CK20 in general. [*Skin Cancer (Japan)* 2000; 15: 179-184]

Key words : metastatic lung carcinoma to skin, CK20

はじめに

悪性新生物による死亡者のうち肺癌の占める割合は男女とも年々増加しており、我が国の1997年の統計では男が21.4%で第1位、女は

12.3%で第4位となっている¹⁾。このため肺癌の皮膚転移も増加しており、内臓悪性腫瘍の皮膚転移の原発巣として肺癌を第1位にあげる報告が近年多くみられ^{2)~5)}、今後もなお増加していくものと予想される。今回、当科で経験した肺癌皮膚転移の5例を報告する。いずれの症例もメルケル細胞癌や消化管癌で発現するとされるCK20の発現はみられず、鑑別に有用なマーカーとなりえた。

^{*1} 東京警察病院皮膚科

^{*2} 聖マリアンナ医科大学皮膚科

^{*3} 帝京大学皮膚科

症 例

症例1：35歳，男性

初 診：1997年9月16日

主 訴：腹部の結節

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1997年4月より胸痛が出現し，肺癌を疑われて同年7月に近医より当院内科を紹介され，TBLBを行い肺小細胞癌と診断された。化学療法と放射線療法を施行中の同年9月上旬に，腹部に結節が出現したため当科を紹介された。

現 症：左腹部に直径5mm大の皮内から皮下の結節を認めた。表面の皮膚は常色で，結節は弾性硬で球状に触知され，圧痛を伴っていた（図1a）。

病理組織学的所見：真皮から皮下組織にかけて充実性胞巣が近接して多数認められた。腫瘍細胞は主にクロマチンに富んだ核を有する小型の細胞で，大型細胞も一部に混在し，核分裂像が多くみられた（図1b）。小細胞癌の皮膚転移と診断した。

さらに，その3ヵ月後に，腹部に新たに3個の結節が出現し，組織像より皮膚転移と診断し

た。

経 過：化学療法を施行するも脳，肝，腹腔リンパ節転移が出現し，肝，腎不全にて1998年1月に永眠した。

症例2：53歳，男性

初 診：1997年5月17日

主 訴：右側胸部の腫瘍

既往歴：白内障，脳出血

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1997年2月に労作時呼吸困難を自覚し，さらにこの頃より右側胸部の皮下腫瘍に気付くも放置していたところ，徐々に増大した。同年5月15日に両側胸水で当院内科に緊急入院し，肺癌を疑われた。内科より腫瘍の精査を依頼された。

現 症：右側胸部に大きさ8×7×2cmの正常皮面より半球状に隆起する弾性硬の皮下腫瘍を認めた。表面の皮膚は常色で，腫瘍は凸凹不整に触知され，下床との可動性はなかった（図2a）。

病理組織学的所見：皮膚生検像では，真皮内に円柱状の異型細胞から構成された篩状あるいは管腔状の腫瘍塊が多数認められた（図2b）。

TBLBにて肺胞上皮癌が確認されたため，皮膚病理所見よりその皮膚転移と診断した。

図1a. 左腹部に直径5mm大の皮内から皮下の結節を認めた。皮表は常色で圧痛を伴っていた

図1b. 真皮から皮下組織にかけて充実性胞巣が近接して多数認められた。腫瘍細胞は主にクロマチンに富んだ核を有する小型の細胞で，大型細胞も一部に混在し，核分裂像が多くみられた

図 2a. 右側胸部に大きさ8×7×2cmの正常皮面より半球状に隆起する弾性硬の皮下腫瘤を認めた

図 2b. 真皮内に円柱状の異型細胞から構成された篩状あるいは管腔状の腫瘍塊が多数認められた

図 3a. 左母指尖に10×15mm大の弾性軟の広基性球状の結節が認められ、発赤、腫脹と圧痛を伴っていた

図 3b. 真皮から皮下組織にかけて充実性細胞巣が存在し、腫瘍細胞は類円形の細胞で異型性が強く核分裂像も多数みられた

経 過：胸水，心嚢液を利尿剤，胸水穿刺にて対処していたが，同年9月30日に呼吸不全をきたし永眠した。

症例3：65歳，男性

初 診：1994年10月20日

主 訴：左母指の結節

既往歴：高血圧症

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1994年1月に健診で胸部異常陰影を指摘されたため内科を受診し，擦過細胞診にて肺小細胞癌と診断された。化学療法施行中の同

年8月中旬に左母指に皮疹が出現したが放置していたところ，増大し圧痛を伴うようになったため当科を受診した。

現 症：左母指尖に10×15mm大の弾性軟の広基性球状の結節が認められ，発赤，腫脹と圧痛を伴っていた（図3a）。

病理組織像は症例1と同様で（図3b）肺小細胞癌皮膚転移と診断した。

経 過：本人がamputation，植皮などの姑息手術を希望しなかったため外用処置のみで経過観察していたところ，腫瘍は比較的急速に増大し，3ヵ月後には野球ボール大になった（図

3c)。このさらに3ヵ月後に、原病による呼吸不全のために永眠した。

症例4：80歳，男性
初診：1995年11月6日
主訴：頭部，顔面，鼠頸部の結節
既往歴：肺炎，狭心症
家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1995年8月に頭部，10月に額部と鼠頸部の結節に気付くも放置していたところ，その後徐々に増大した。左頬部の結節には気付いていなかった。同年10月に右胸水貯留のため内科で精査を行い，胸部X線，CTにて異常陰影と骨破壊像を認め，胸水検査にてclass（V）（adenocarcinoma）であったことから，肺腺癌

図3c. 当科初診3ヵ月後の臨症像
腫瘍は野球ボール大に増大した

と診断された。結節の精査につき当科を紹介された。

現症：頭頂部，額部，左頬部および鼠頸部に直径6～13mm大の弾性硬で可動性のない半球状の結節を認めた。結節の表面は易出血性で頭頂部の結節は圧痛を伴っていた。

額部の結節を生検し，症例2と同様に異型細胞からなる嚢胞腺管構造が真皮内に多数みられ，肺腺癌の皮膚転移と診断した。

経過：放射線照射を施行したが，1996年4月に呼吸不全のため永眠した。

症例5：80歳，女性
初診：1997年4月11日
主訴：頭部と背部の結節
既往歴：卵巣嚢腫，虫垂炎
家族歴：同胞に癌が多いというのが不明。

現病歴：1994年10月に肺炎で入院した際に肺癌が発見された。同年12月に右肺上葉切除術を施行し，その後放射線療法を施行していたが1997年3月上旬に頭部に，3月中旬には背部に結節が出現したため当科を紹介された。

現症：頭部に直径3mmと7mmの毛細血管拡張を伴う小結節がみられ，上背部左側に20×16mm大の弾性軟の皮下腫瘍を認めた。

頭部の結節のひとつと背部の結節を生検し，症例2および4と同様な所見から肺腺癌の皮膚

表1. 自検例5例の概要

症例	年齢・性	部位	数	大きさ	臨床型	病理組織	他の 転移部位	肺癌の診断	皮膚科初診	皮膚転移診断 後の生存期間
1	35歳・男	腹部	4	直径 5～16mm	nodular type	小細胞癌	骨，脳，副腎 リンパ節	1997年7月	1997年9月	4ヶ月
2	53歳・男	側胸部	1	80×70×20 mm	nodular type	腺癌	骨，脳	1997年5月	1997年5月	4ヶ月
3	65歳・男	右母指	1	10×15mm	nodular type	小細胞癌	骨，脳	1994年2月	1994年10月	6ヶ月
4	80歳・男	頭部 顔 鼠脛	1 2 2	10×11mm 5mm・7mm 9mm・13mm	nodular type	腺癌	骨	1995年10月	1997年11月	5ヶ月
5	80歳・女	頭部 背部	2 1	3mm・7mm 20×16mm	nodular type	腺癌	脳，肝 リンパ節	1994年10月	1997年4月	1年2ヶ月

転移と診断した。

経過：脳，肝，腹腔リンパ節転移も出現し，1998年5月に呼吸不全のため永眠した。

免疫組織学的所見：症例1～5に対して抗サイトケラチンモノクローナル抗体を用いてABC法にて免疫染色を行った。CK8, 18を認識するCAM5.2抗体では5例の全ての腫瘍細胞に陽性所見がみられたが，腺癌の1例ではparanuclear staining patternを示した。CK7を認識する抗体でも同様の染色態度を示したが，肺小細胞癌の転移例では染色性が弱かった。CK20の発現はいずれの例でもみられなかった（表1）。

考 察

近年の肺癌の増加¹⁾とともに，内臓悪性腫瘍の皮膚転移では肺癌を原発とする例の増加が報告され^{2)～5)}，今後も増加の傾向は持続すると予想される。当科においても過去5年間に10例の内臓悪性腫瘍の皮膚転移を経験したが，肺癌を原発とする皮膚転移例は5例で最も多く，その他に胃癌2例，乳癌2例，腎癌1例がみられた。

肺癌皮膚転移の5症例の概要を表に示す。患者は35歳から80歳の男性4例と80歳の女性1例で平均年齢は，62.6歳だった。皮膚転移部位は一般に，原発臓器を覆う皮膚に最も多くみられるが，肺癌においては，体幹の他，頭頸部，顔面など遠隔部にも多く認められる⁴⁾⁵⁾。実験例では，5例中体幹が2例，頭部・顔面が1例，頭と体幹の両方にみられたのが1例の他，手指に1例認められた。内臓悪性腫瘍の皮膚転移は臨床形態により，nodular type, inflammatory type, sclerodermoid typeの3型に分類されており⁶⁾，頻度としてはnodular typeが多く⁴⁾⁵⁾，多くは多発性であるとされている⁷⁾。実験の5例は全例がnodular typeで，そのうち2箇所以上に認められたのは3例だった。肺癌皮膚転移の組織は一般に腺癌が多く⁸⁾⁹⁾，自験例でも5例中3

例が腺癌だった。また皮膚転移から原発巣が発見される率は，山本ら²⁾の報告によると10～30%と少なくないが，自験例では皮疹が肺癌診断の契機となったものではなく，皮膚転移が原発巣診断時すでに出現していたものは2例で，他3例は約2ヵ月後から2年5ヵ月後に出現したものであった。皮膚転移発見後の生存期間は短く，堀ら¹⁰⁾日高ら⁸⁾の統計ではそれぞれ平均4.7ヵ月，8.6ヵ月とされている。自例では4ヵ月から1年2ヵ月で，平均6.6ヵ月だった。

肺癌におけるサイトケラチンの発現は，腺癌では単層上皮型ケラチンの発現が高率にみられ，小細胞癌では低率である¹¹⁾¹²⁾。自験の5例では腺癌および小細胞癌いずれにもCK7, 8, 18の発現がみられたが，染色性は小細胞癌のものが弱かった。

肺小細胞癌の皮膚転移では組織学的に悪性リンパ腫や小型の腫瘍細胞を主体とする悪性黒色腫など小細胞性の悪性腫瘍との鑑別を要する¹³⁾。自験例ではサイトケラチンの発現がみられたことから間葉系の悪性腫瘍は否定的で，上皮性の腫瘍，特にメルケル細胞癌（Merkel cell carcinoma 以下 MCC）との鑑別が問題となった。MCCは病理組織学的に，表皮と連続性のない小細胞性の索状ないしび慢性の腫瘍塊を真皮内に認め，電子顕微鏡的には腫瘍細胞内に存在する有芯性の神経内分泌顆粒や核周辺にトノフィラメント類似の微細な繊維を認めることなどが特徴的とされている¹⁴⁾が，同様の顆粒が肺小細胞癌の皮膚転移でもみられる。

また両者はNSE, chromograninA, EMAを発現し，頻度の差はあるが単層上皮型ケラチンの発現もみられることより，免疫組織学染色でも鑑別は困難であった。しかし，正常皮膚ではCK20は表皮，粘膜のメルケル細胞にのみ発現し，MCCには発現するが，肺小細胞癌やほかのneuroendocrine系の腫瘍に発現がみられないことからMCCの有用なマーカーであることが近年多数報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。一方，肺腺癌の皮膚転移では消化管など他の内臓癌からの転移

も鑑別として考えられるが、CK20 が陰性であればCK20 の発現がみられる消化管（特に結腸）、尿管上皮からの転移は否定的であるといえる。実験例でも、全例がCK20 に陰性であったことより、これらの鑑別に有用と思われた。

本論文の要旨は第 62 回日本皮膚科学会東京支部学術大会にて発表した。

文 献

- 1) 厚生統計協会：第 2 章 人口動態 2. 死亡. 国民衛生の動向, 46(9):46-58, 1999.
- 2) 山本稔, 他：転移性皮膚癌の分析. 臨皮, 47(8): 653-655, 1993.
- 3) 山本俊幸, 他：当科における転移性皮膚癌の集計. Skin cancer, 8(2):285-287, 1993.
- 4) 龍崎圭一郎, 他：群馬大学皮膚科における転移性皮膚癌の臨床的検討. 臨皮, 51(7):500-503, 1997.
- 5) 石澤俊幸, 他：山形大学皮膚科における内臓癌皮膚転移の統計的観察. Skin cancer, 14(2):178-181, 36, 1999.
- 6) Brownstein, M.H. & Helwig, E.B. : Spread of Tumors to the Skin. Arch. Dermatol., 107: 80-86, 1973.
- 7) 下田祥由, 他：転移性皮膚癌. 皮膚臨床, 26:463-474, 1984.
- 8) 日高利昭, 他：当科における肺癌皮膚転移症例の臨床的検討. 肺癌, 34 巻 5 号 813, 1994.
- 9) 杉浦啓二, 他：藤田保健衛生大学病院皮膚科における過去 10 年間の皮膚悪性新生物のまとめ. Skin cancer, 13(3):247-252, 1998.
- 10) 堀真, 他：転移性皮膚癌の統計的観察. 西日本皮膚, 49:304-310, 1987.
- 11) Kawai, T., et al. : KM195 as an immunohistochemical marker of adenocarcinoma of the lung. Lung Cancer, 15:41-50, 1996.
- 12) Shy, S.W., et al. : Small Cell Lung Carcinoma : Clinicopathological, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study. J. Surg. Oncol., 45: 146-161, 1990.
- 13) Wick, M.R., Swanson, P.E. : Merkel Cell Carcinoma. Cutaneous adnexal tumors, ASCP Press, Chicago, 169-187, 1991.
- 14) 鈴木啓之：皮膚疾患の病理 メルケル細胞癌. 病理と臨床, 8:456, 1990.
- 15) 岡田裕之, 他：Merker Cell Carcinoma の 1 例—抗 keratin 抗体の診断における有用性—. 日皮会誌, 105:1445-1450, 1995.
- 16) 森勝典, 他：メルケル細胞癌の 1 例. 皮膚, 39(2):173-176, 1997.