悪性黒色腫の1例

原発巣が自然消退した悪性黒色腫の1例

北尾 亜紀* 森田 和政* 松村 康洋* 是枝 哲*
高橋 健造* 錦織千佳子* 井階 幸一* 宮地 良樹*

A case of malignant melanoma with spontaneous regression of the primary lesion

Aki KITAO *, Kazumasa MORITA *, Yasuhiro MATSUMURA *, Satoshi KORE-EDA *, Kenzo TAKAHASHI *, Chikako NISHIGORI *, Kouichi IKAI *, Yoshiki MIYACHI *

* Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

We reported a case of malignant melanoma with spontaneous regression of the primary lesion. A 50-year-old man noticed a subcutaneous tumor in his left neck 3 months before his visit to us. He was aware of a black macules on his left cheek for the past 5 years, most of which recently disappeared. A histological examination of the tumor showed lymph node metastasis of malignant melanoma. We found no other lesions on his whole body except for the macules on his cheek. Consequently, we diagnosed this case as malignant melanoma, pTxN₁M₀, stage III, which showed the spontaneous regression of the primary lesion. [*Skin Cancer (Japan)* 2000; 15: 250-253]

Key words : Malignant melanoma, Spontaneous regression, Lymph node metastasis

はじめに

悪性黒色腫では、自然消退現象がしばしばみられることが知られている。今回我々は、原発巣が自然消退したと考えられる悪性黒色腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：50歳，男性

主 訴：左頸部の皮下腫瘍

初 診：平成11年7月5日

既往歴：10年前より高血圧

家族歴：父に糖尿病と心筋梗塞，母に高血圧

現病歴：約5年前，左頬部に小黒色斑が出現し，すぐに径2cm大に増大した。そのまま放置していたが，平成11年春頃，いつの間にか消退しているのに気付いた。4月頃，左頸部に弾性硬の皮下腫瘍が出現し母指頭大に増大した。6

* 京都大学大学院医学研究科皮膚病態学

月中旬、近医外科を受診し摘出され、病理組織検査にて悪性黒色腫のリンパ節転移と診断された。摘出後しばらくして再び同部位に弾性硬の皮下腫瘍が出現したため7月5日当科受診、精査・加療のため入院となった。

初診時現症(図1):左頸部に径4×3.5cmの弾性硬、表面平滑で紫斑を有し、下床との可動性不良の皮膚腫瘍を認める。自発痛、圧痛はない。腫瘍の後部には小指頭大の弾性軟、表面平滑で下床との可動性良好なリンパ節を触知した。左頬部には径1cmの淡い脱色素斑があり、本人によればここに以前黒色斑があったという。また、その下縁に接して径2mmの黒色斑があり、この部分だけが残ったという。頭皮を含め全身皮膚、粘膜をくまなく観察したが、明らかな原発巣と思われる色素斑、脱色素斑、結節などは認めなかった。

図1. 初診時現症

図2. 近医で切除された頸部腫瘍の組織像

病理組織学的所見: 1) 近医で切除された頸部腫瘍(図2); リンパ節内に強い異型性を持つ上皮様細胞の充実性増殖を認めた。個々の腫瘍細胞は大型円形で好酸性を示し、核小体の明瞭な類円形の核を有していた。核分裂像も認めた。腫瘍細胞は抗S-100蛋白抗体、抗HMB-45抗体染色ともに陽性を示した。

2) 左頬部の黒色斑(図3): 黒色斑部分の表皮真皮境界部にメラニン顆粒を有する腫瘍細胞が大小不規則な胞巣を形成して増殖し、隣接する細胞との間に裂隙を形成していた。この部分以外にも周辺にメラノサイトが不均一に増加していた。表皮突起は平坦化し、真皮上層にはメラノファージが散在し、リンパ球を主体とする炎症細胞浸潤がみられた。反応性の線維化もみられた。これらの所見より、この黒色斑が原発巣と考えた。

臨床検査成績: 血算、生化学検査、血清検査、尿検査に異常はなかった。尿中5-S-CD 250 μ g/day (<284), 血漿5-S-CD<1.0ng/ml (<12)。胸部X線、頭部CT、胸部CT、腹部CT、⁶⁷Ga シンチグラフィーに異常所見はなかった。頸部CTにて左頸部の腫瘍は長径が約2cm大で、内部構造は明瞭に描出されていないが被膜のような構造がみられた。その他、頸部には小さいリンパ節を認めたが、いずれも大きさは1cm以下でCT上は有意なものかどうかははっきりしなかった。

図3. 左頬部の黒色斑の組織像

治療と経過：平成 11 年 7 月 7 日，左頬部の黒色斑を 2mm margin にて切除し病理診断に供した後，7 月 21 日から 5 日間頸部腫瘍の周囲に interferon- β 300 万 IU を局注した。7 月 23 日には頬部皮膚の拡大切除と皮弁形成術を施行した。この際，前回切除部から 24mm 離して切除した。さらに 7 月 30 日，耳鼻咽喉科にて左頸部の腫瘍摘出術および頸部リンパ節郭清術を施行された。このときの病理組織の結果から腫瘍は血腫であることがわかった。顎下リンパ節と上内深頸リンパ節に転移巣はなかったが，中内深頸リンパ節 17 個中の 1 つに悪性所見が得られた。術後すぐ，8 月 2 日から DAV-feron 療法を施行した。重大な副作用は出現せず，骨髓抑制も軽度であったため，月に 1 回の割合で合計 6 クール施行した。術後 1 年の現在，尿中 5-S-CD 122 $\mu\text{g}/\text{day}$ ，血漿 5-S-CD 3.7 ng/ml といずれも基準値以下で，画像上も遠隔転移を示す所見はない。

考 察

悪性黒色腫では，自然消退例が多く報告されており^{1)~6)}，その頻度は部分消退も含めると約 10 数 % に及ぶという⁷⁾。原発巣の自然消退について Smith & Stehlin⁸⁾ は次のような診断基準を設けている。1) 病変リンパ節の支配領域の皮膚に悪性黒色腫と考えられる色素性病変を有していたという病歴があること。2) 無治療の同部位に色素性あるいは脱色素性変化がみられること。3) 病歴上または検査上，他に原発巣と思われる病変を欠くこと。4) 原発巣と思われる部位に，組織学的に黒色腫の構築がみられないことや，表皮細胞のメラニン喪失，真皮のメラノファージの出現，真皮上層へのリンパ球，好中球の浸潤がみられること。自験例は，左頬部の黒色斑が原発巣であり自然消退したと考えられるが，この診断基準については，1)，2)，3) は満たすが，4) については，メラノファージの出現と炎症細胞浸潤について

は満たすが，黒色腫の構築が残っている。従って，完全消退ではなく部分消退であると考えられる。

組織学的に炎症細胞浸潤がみられる事は，自然消退現象において何らかの免疫学的機序が関与している事を示唆する⁹⁾。その機序として，活性化した T 細胞が GM-CSF，IL-2，IL-15 などの Th1 サイトカインを分泌し，これらが自然消退を引き起こす事が近年明らかになってきている¹⁰⁾¹¹⁾。自験例ではみられないが，血管増生が自然消退する原発巣でしばしばみられる事から，angiogenesis が関与しているという説もある¹²⁾¹³⁾。

Stage III のメラノーマに対する治療は DAV-feron 療法が頻用され，その 5 年生存率は 56.4%¹⁴⁾ ~ 65.8%¹⁵⁾ となっている。自験例でも DAV-feron 療法にて 1 年の完全寛解が得られている。しかし，自然消退する悪性黒色腫の予後は決して良好ではなく，原発巣は消退するものの次々に転移をきたし急激な死の転帰をとることが多いとされている¹⁶⁾。その理由としては，原発巣では強い選択的抗腫瘍活性をもつ T 細胞が浸潤するものの，転移巣では浸潤する T 細胞の性質が変化するという報告¹⁷⁾ がある。自験例においても今後充分な経過観察が必要と考えられる。

文 献

- 1) 石川博康，熊谷恒良，小川俊一，他：短期間で原発巣完全自然消退をみた悪性黒色腫の 1 例。西日皮膚，61：467-470，1999。
- 2) Scott, W.M. : Complete regression of primary malignant melanoma. Arch. Surg., 132 : 553-556, 1997.
- 3) Shai, A., Avinoach, I., Sagi, A. : Metastatic malignant melanoma with spontaneous and complete regression of the primary lesion. Case report and review of the literature. J. Dermatol. Surg. Oncol., 20 : 342-345, 1994.
- 4) 高崎修旨，藤原作平，松永悦治，他：原発巣が完全消退した悪性黒色腫の 1 例。臨皮，44：245-247，

- 1990.
- 5) 柴田明彦, 森嶋隆史, 花輪滋, 他: 原発巣が完全自然消退した悪性黒色腫の小児例. 臨皮, 41: 1103-1107, 1987.
- 6) 斎田俊明, 土屋真一: 原発巣が自然消退した悪性黒色腫の1例. 臨皮, 37: 363-368, 1983.
- 7) McGovern, V.J. : Spontaneous regression of melanoma. *Pathology*, 7: 91-99, 1975.
- 8) Smith, J.L., Stehlin, J.S. : Spontaneous regression of primary malignant melanoma with regional metastases. *Cancer*, 18: 1399-1415, 1965.
- 9) Tamura, A., Ishikawa, O., Miyachi, Y. : Spontaneous regressing malignant melanoma with unusual histological features. *Acta. Derm. Venereol.*, 74: 451-453, 1994.
- 10) Wagner, S.N., Schultewolter, T., Wagner, C., et al. : Immune response against human primary malignant melanoma: a distinct cytokine mRNA profile associated with spontaneous regression. *Lab. Invest*, 78: 541-550, 1998.
- 11) Michelle, A., Lowes, G., Alex B., et al. : T helper 1 cytokine mRNA is increased in spontaneous regressing primary melanomas. *J. Invest. Dermatol.*, 108: 914-919, 1997.
- 12) Barnhill, R.L., Levy, M.A. : Regressing thin cutaneous malignant melanomas ($\leq 1.0\text{mm}$) are associated with angiogenesis. *Am. J. Pathol.*, 143: 99-104, 1993.
- 13) Barnhill, R.L., Mihm, M.C., Ceballos, P.I. : Angiogenesis and regressing primary malignant melanoma. *Lancet*, 339: 991-992, 1992.
- 14) 山本明史: 悪性黒色腫に対するフェロン DAV 併用療法. 日皮会誌, 103: 1591-1594, 1993.
- 15) 山本明史: フェロン DAV 療法の基礎と臨床. *Skin Cancer*, 11: 358-366, 1996.
- 16) 村松千鶴子, 小林まさ子, 藤田優: 原発巣が完全消退した悪性黒色腫の1例. 臨皮, 40: 363-366, 1986.
- 17) Carcelain, G., Rouas-Freiss, N., Zorn, E. : In situ T-cell responses in a regressive melanoma and subsequent metastases: a comparative analysis. *Int. J. Cancer*, 72: 241-247, 1997.