メルケル細胞癌の1例

大塚 篤司 奥中麻起子 神戸 直智 是枝 哲
立花 隆夫 宮地 良樹

京都大学大学院医学研究科皮膚科学

要旨 90歳男性のメルケル細胞癌の1例を報告した。他院にて鼻根部の赤色結節に対しメルケル細胞癌の診断の下に全摘出術を施行。約1ヵ月後、同部位に30×30mmの赤色結節を認め、2.5cm離れた右頬部にも6×7mmの赤色結節を認めた。病理組織学的に真皮浅層から脂肪織にかけてびまん性にCytokeratin 20陽性の腫瘍細胞を認めた。7 MeV電子線、合計66Gyの放射線治療にて腫瘍は消失した。本邦で放射線療法を行ったメルケル細胞癌21症例を検討したところ、局所再発は24%であった。また、リンパ節への予防照射を行わなかった場合のリンパ節転移、遠隔転移を含む再発率が45.5%であるのに対し、予防照射をした場合は10%であった。本腫瘍は局所再発やリンパ節病変の有無が予後に大きく関与するとの報告があり、今後は放射線治療を含めた集学的治療を考慮すべきである。

A case of Merkel cell carcinoma successfully treated with radiotherapy

Atsushi OTSUKA, Makiko OKUNAKA, Naotomo KAMBE, Satoshi KOREEDA, Takao TACHIBANA, Yoshiki MIYACHI

Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine

We report a case of recurring Merkel cell carcinoma on the nose of a 90-year-old man. A radical operation was performed on the red nodule on his nose. However, 1 month later a red nodule 30 × 30mm in diameter was found on his nose and another red nodule 6 × 7mm in diameter appeared on his right cheek. The biopsy specimen revealed cytokeratin20-positive tumor cells localized in the dermis to subcutaneous fatty tissue. We chose radiotherapy treatment of (5MeV) for both lesions. When the total amount of irradiation reached 66 Gy, the tumor completely disappeared. We reviewed 21 reported cases of radiotherapy treated Merkel cell carcinoma and found a 24% rate of local recurrence. The recurrence cases with prophylactic lymph node radiation were observed only in 10%, whereas the recurrence rate without radiotherapy revealed 45.5%. Local recurrence and lymph node involvement are important prognostic factors. We suggest that adjuvant radiotherapy is very effective for Merkel cell carcinoma. [*Skin Cancer (Japan)* 2005 ; 20 : 84-88]

Key words : Merkel cell carcinoma, Radiotherapy

はじめに

メルケル細胞癌は比較的稀な腫瘍であるが、

60歳以上の高齢者に多く半数以上が顔面に発症するという特徴を有する。悪性度が高く、広範囲切除が望まれるものの、発症好発部位が顔面であるため十分な範囲での切除は困難な場合

が多く、局所再発も多い。治療に関するガイドラインは未だ定まっておらず、放射線治療併用の有無や、化学療法のメニューは報告により様々である。メルケル細胞癌は放射線感受性が高く、放射線治療が奏効した報告が本邦においても相次いでいる。今回、我々は術後再発に対し、放射線療法が著効したメルケル細胞癌の1例を経験したので報告する。また、本邦でメルケル細胞癌に対し放射線療法を行った過去20年の21例をまとめ、メルケル細胞癌に対する放射線治療について若干の考察を加え報告する。

症 例

患 者：90歳、男性

主 訴：鼻根部の赤色結節

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：平成9年膀胱癌、平成15年白内障

現病歴：平成15年初めより鼻根部の赤色結節に気付いた。その後急速に増大したため、同年4月11日近医を受診、生検をかねて全摘出術を受けた。病理組織所見からメルケル細胞癌と診断された。切除の断端の一部に腫瘍細胞の残存を認めたため、更に追加切除を受けた。しかし1ヵ月後には既に右頬部、鼻創縁に赤色結節、肉芽の過増生を認めるようになり、メルケル細胞癌の再発が疑われたため、6月6日当科紹介受診となった。

初診時所見：鼻根部に30×30mmの赤色結節、肉芽の過増生を認めた（図1）。中央部はクレーター状に潰瘍化していた。2.5cm離れた右頬部にも6×7mmの赤色結節を認めた。

入院時検査所見：血算、生化学検査に異常なく、胸部X線、頭・頸・胸・腹部CTなどの全身の画像検索でも異常を認めなかった。血中のneuron specific enolase (NSE) 値は6.9 ng/ml（正常値12.0ng/ml以下）と正常であった。

病理組織学的所見：真皮浅層から脂肪層にかけてびまん性に、核小体は明瞭で大型の核を持

図1．鼻根部に30×30mmの赤色結節、肉芽の過増生、中央部はクレーター状に潰瘍化し2.5cm離れた右頬部にも6×7mmの同様の赤色結節を認める

ち細胞質に乏しい腫瘍細胞の浸潤を認めた。表皮との連続性はなかった。（図2A）。

免疫組織化学的所見：腫瘍細胞はchromograninA, CK 20（図2B）に陽性。S-100, CK7, 肺小細胞癌に発現するthyroid transcription factor (TTF) 1は陰性であった。

治療および経過：患者が高齢であることを考慮して、化学療法は施行せず、放射線単独療法を選択した。鼻根部、右頬部を含めた全体に7 MeVの電子線を2Gy/日で照射した。照射10Gy時点で肉眼的に明らかな腫瘍の縮小を認めた。総量50Gy終了時点で、鼻根部の赤色結節のみに照射野を縮小し更に総量66Gyとなるまで照射を行った。46Gy終了時点で、右頬部の放射線照射野外に米粒大の皮下の結節を新たに触れたため生検を施行、病理組織にてメルケル細胞癌の転移と確認されたため、同時に5 MeVの電子線を4Gy/日で総量24Gyの追加照射を行った。放射線照射後、皮下の結節は触知されなくなった。10ヵ月を経過した現在まで、再発、転移は認められていない。

図2. A. 真皮浅層からびまん性に、核小体は明瞭で大型の核を持ち細胞質に乏しい腫瘍細胞の浸潤を認め、表皮との連続性はない
B. 真皮浅層よりCK20に染まる細胞がびまん性に存在. HE染色の腫瘍の分布に一致する

考 察

メルケル細胞は正常皮膚では組織学的には表皮基底層、毛盤基底層や毛包隆起部、解剖学的には指趾先端、口唇などに多く認められる。毛盤の研究などから、機械的刺激（触覚）受容細胞と言われてきた¹⁾。神経内分泌細胞にみられる分泌顆粒とよく似たメルケル細胞顆粒を持つが、この顆粒の機能は十分に解明されていない。メルケル細胞癌は、有芯小胞と呼ばれるメルケル細胞顆粒と類似の顆粒を持ち、メルケル細胞特異的といわれるCK20を発現することから、メルケル細胞由来であると考えられている。しかしメルケル細胞癌の多くは表皮との連続性を欠いており、真皮内に腫瘍塊を形成することから、起源をめぐっては未だ議論が多い。

海外の文献によると、本腫瘍の男女比は1.4：1であり、腫瘍発生部位は、顔40.6%、体幹23.0%、四肢33.0%、その他原発巣が分からないものが3.4%となっている²⁾。一方、本邦でメルケル細胞癌に対し放射線療法を行った過去20年の21例を我々がまとめたものを表1と

してかかげる。これによると本邦21例中、男性9例（43%）、女性12例（57%）であり、男女比は1：1.3であった。腫瘍の発生部位は、顔15例（71%）、体幹1例（5%）、四肢5例（24%）であり、海外に比べ顔面に多いのが特徴的である。再発に関しては、海外の文献では、局所再発12～50%、所属リンパ節転移17～76%、遠隔転移12～50%とされる。2年生存率は局所再発なしで86%、局所再発ありでは35%にすぎない³⁾。本邦では、局所再発5例（24%）、遠隔転移4例（19%）であり、2年以上追跡調査している症例が少ないため生存率では比較できないが、追跡調査中死亡したのが局所再発なしでは16例中3例（19%）、局所再発ありでは5例中4例（80%）と局所再発が死亡率に大きく関係していると示唆される。

治療に関しては一般に腫瘍の辺縁から2～3cm離す広範囲切除が第一選択となる。ただしリンパ節郭清、予防的リンパ節郭清の意義はまだ十分検討されていない。化学療法は一般に肺小細胞癌に対する治療に準ずる。しかしprospectiveな試みはなされておらず、確実な延命効果が得られる治療法は確立されていない

表1. メルケル細胞癌に対し放射線療法を施行した本邦21例のまとめ

報告年	症例	発生部位	手術, 照射前状況	照射部位	※再発	再発転帰(観察期間)	文献
2002	75 女	右頬	拡大切除後	局所	あり	多発転移にて死亡(3ヶ月)	8
2002	70 男	前腕伸側	拡大切除後	局所	なし	健在(9ヶ月)	9
2002	82 女	右頬	拡大切除後に他部位に再発、切除後	局所	なし	健在(5ヶ月)	10
2001	77 女	左耳前	単純切除後	局所	あり	健在(9ヶ月)	11
2001	63 男	左下腿	拡大切除後(リンパ節郭清)	局所	あり	遠隔転移にて死亡(1年)	12
2001	61 女	左頬	拡大切除後(リンパ節郭清)	局所, リンパ節	なし	健在(5年)	13
2000	76 女	左胸	拡大切除後リンパ節転移に対し(リンパ節郭清)	リンパ節	あり	多発転移にて死亡(1年1ヶ月)	14
2000	88 男	左前腕	未施行	局所, リンパ節	なし	健在(9ヶ月)	15
2000	45 女	左眼上眼瞼	単純切除後に他部位に再発	局所, リンパ節	なし	多臓器不全にて死亡(1年4ヶ月)	16
1998	64 男	下眼瞼	局所切除後	局所, リンパ節	なし	健在(8ヶ月)	17
1997	69 男	右眉毛内側	拡大切除後に他部位に再発	局所, リンパ節	なし	健在(10ヶ月)	18
1997	91 男	左頬	未施行	局所	なし	健在(1年5ヶ月)	18
1997	65 女	右頬	拡大切除後(リンパ節郭清)	リンパ節	なし	健在(1年10ヶ月)	19
1997	88 女	左上眼瞼	未施行	局所	なし	老衰にて死亡(1年2ヶ月)	20
1997	89 女	左頬	未施行	局所	なし	不明	21
1996	50 男	右膝蓋	拡大切除後(リンパ節郭清)	局所, リンパ節	なし	健在(1年10ヶ月)	22
1995	67 女	左頬	拡大切除後に同部位に再発, 切除後	局所	なし	健在(9ヶ月)	23
1992	79 女	左頬部	未施行	局所, リンパ節	なし	健在(1年9ヶ月)	24
1992	72 男	左耳前部	単純切除(リンパ節郭清)後に再発	局所, リンパ節	なし	健在(11ヶ月)	24
1992	63 男	左下腿	拡大切除後に他の部位に再発	局所	あり	呼吸不全にて死亡(11ヶ月)	25
1988	55 女	左上眼瞼	未施行	局所	あり	肺転移にて死亡(3年6ヶ月)	26

※再発(リンパ節転移、遠隔転移を含む再発)

い。メルケル細胞癌は放射線感受性が高く、本邦21例全ての症例で放射線治療により腫瘍の縮小、消退が認められた。また10～20Gy程度の比較的少ない線量から腫瘍が縮小し始めたという報告が多く、自験例の場合でも10Gy照射し終わった頃には、肉眼的に明らかな腫瘍の縮小が認められた。海外の文献では、腫瘍摘出後放射線療法を行った場合の再発率が10.5%であるのに対し、放射線療法を行わなかった場合の再発率が52.6%と高いと報告されている²⁾。今回我々がまとめた本邦21例では放射線治療を行った部位の局所再発は5例(24%)であり、海外例の52.6%と比較してみても低い数字と言える。

メルケル細胞癌は放射線感受性が高く、放射線単独治療が奏効した例が報告されている。このため顔面に好発することを考慮すると、広範囲切除に代わり、放射線治療を第1選択にすべきであるという意見もある⁴⁾。本邦にて放射線単独で治療した報告は6例あり、全ての症例において局所再発は認めていない。しかし、そのうちの1例は肺転移にて死亡している。

一般的な転移部位は、リンパ節(60.1%),

遠隔の皮膚(30.3%), 肺(23.4%), 中枢神経(18.4%), 骨(15.2%)である²⁾。放射線療法を併用しない場合の局所再発率は高く⁵⁾、広範囲切除のみの治療では、65%の局所再発、55～94%のリンパ節転移が認められている⁶⁾。我々がまとめた21例においてもリンパ節へ予防照射をした場合のリンパ節転移、遠隔転移を含む再発率が10%であるのに対し、リンパ節へ予防照射をしない場合は45.5%と高い。リンパ節病変の有無が予後を決める重要なファクターであるという報告⁷⁾があることから、術後の局所への放射線照射、またリンパ節への予防照射は十分に価値のあるものと思われる。

自験例は顔面のメルケル細胞癌に対し、広範囲切除後の再発例である。全身検索の結果、所属リンパ節転移および遠隔転移は見つからず91歳と高齢で再び広範囲切除を行うのが困難であったため、放射線療法のみ施行した。放射線療法は著効し、10ヵ月後の現在、再発転移は認めていない。本腫瘍は高齢者に多く、基礎疾患がある場合や全身状態が悪いときなどは化学療法の併用が難しい。また局所再発も多く、一度広範囲切除を施行した再発例では、広範囲

切除に十分なマージンを再びとることは難しい。こういった場合、本腫瘍の放射線感受性が高いことを考慮すると、放射線治療を併用することは十分に価値のあるものと思われる。海外の文献や本邦21例での調査から、局所再発やリンパ節病変の有無が予後に大きく関与することが明らかとなった。また、病変部への放射線治療の併用やリンパ節への予防照射は局所再発を低下させることから、メルケル細胞癌には術後の放射線治療とリンパ節への予防照射が効果的である。今後は放射線治療も含めた集学的治療を考慮すべきである。

文 献

- 1) 鈴木啓之：メルケル細胞とメルケル細胞癌の概説。日皮会誌, 112:1697-1699, 2002
- 2) Heriberto Medina-Franco, Marshall O. Urist, et al : Multimodality Treatment of Merkel Cell Carcinoma ; Case Series and Literature Review of 1024 Cases. *Annals of Surgical Oncology*, 8 : 204-208, 2001
- 3) Akhtar S, Oza KK, Wright J : Merkel cell carcinoma : Report of 10 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 43 : 755-767, 2000
- 4) Ashby MA, Jones DH, Tasker AD, et al : Primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell or trabecular carcinoma) tumour of the skin : a radioresponsive tumour. *Clin Radiol*, 40 : 85-87, 1989
- 5) Poulsen M and Harvey J : Is there a diminishing role for surgery for Merkel cell carcinoma of the skin? A review of current management. *ANZ J Surg*, 72 : 142-146, 2002
- 6) Muller A, Keus R, Neumann N, et al : Management of Merkel cell carcinoma : Case series of 36 patients. *Oncology reports*, 10 : 577-585, 2003
- 7) Pitale M, Sessions RB, Husain S : An analysis of prognostic factors in cutaneous neuroendocrine carcinoma. *Laryngoscope*, 102 : 244-249, 1992
- 8) Kamijo A, Koshino T, Hirakawa K, et al : Merkel cell carcinoma with bone metastasis. *J Ortho Sci*, 7 : 574-577, 2002
- 9) 宮本秀明, 北村達夫, 田川一夫, 他 : 前腕に皮下腫瘍として生じたメルケル細胞癌。皮膚臨床, 44 : 951-952, 2002
- 10) 石立八寿貴, 阿部将隆, 竹野巨一, 他 : メルケル細胞癌の1例。帯広厚生病院医誌, 5 : 129-132, 2002
- 11) 林いづみ, 村岡道德, 井上邦雄, 他 : 顔面に生じた Merkel cell carcinoma の2例。形成外科, 44 : 1129-1133, 2001
- 12) 関 詩穂, 塩原順子, 二條貞子, 他 : メルケル細胞癌の1例。Skin Cancer, 16 : 51-55, 2001
- 13) 竹内英二, 北野博也, 北嶋和智, 他 : 頬部皮下腫瘍として発症したメルケル細胞癌。耳鼻咽喉科臨床, 94 : 337-341, 2001
- 14) 太田茂男, 戒谷昭吾, 末延耕作, 他 : 胸部に発生したメルケル細胞癌 血清 Neuron-specific Enolase 値が臨床症状と相關した1例。三豊総合病院雑誌, 21 : 51-56, 2000
- 15) 半田芳浩, 山中直樹 : 放射線単独療法が奏効した前腕のメルケル細胞癌の1例。Skin Cancer, 15 : 163-169, 2000
- 16) 斉藤司朗, 上原文行, 大庭紀雄 : 眼瞼メルケル細胞癌の1例。眼科臨床医報, 94 : 1038-1040, 2000
- 17) 早野雅人, 前川悦子, 三浦圭子, 他 : 下眼瞼に発症したメルケル細胞癌の1例。日本眼科紀要, 49 : 865-869, 1998
- 18) 三澤正男, 大塚尚治, 木下賀雄, 他 : 放射線照射が奏効したメルケル細胞癌の経験。形成外科, 40 : 1199-1206, 1997
- 19) 平群隆明, 岩崎泰政, 大黒久和, 他 : DP皮弁にて再建した頬部メルケル細胞癌。皮膚臨床, 39 : 895-898, 1997
- 20) 那須佐和子, 橋田 巖, 桜井英幸, 他 : 放射線治療が奏効した上眼瞼発生のメルケル細胞癌の1例。北関東医学, 47 : 91-94, 1997
- 21) 村田恭子, 前口瑞恵, 唐澤久美子, 他 : 放射線単独療法が奏効したメルケル細胞癌の1例。臨皮, 51 : 373-376, 1997
- 22) 栗村理恵, 伊藤治夫, 楠山法子, 他 : 化学療法が奏効したメルケル細胞癌の転移例。臨皮, 50 : 635-637, 1996
- 23) 今泉 勤, 小関 伸, 武田 光, 他 : メルケル細胞癌の1例。皮膚臨床, 37 : 1861-1864, 1995
- 24) 脇坂昌紀, 森 宣, 門前芳夫, 他 : メルケル細胞癌に対する放射線治療の有効性。日本医学放射線学会雑誌, 52 : 1671-1678, 1992
- 25) 板村論子, 三原一郎, 井上奈津彦, 他 : 広範な転移を認めたメルケル細胞癌。臨皮, 46 : 1095-1100, 1992
- 26) 島田耕司, 根本 洋, 星 和栄, 他 : メルケル細胞癌の1剖検例 特に放射線感受性について。皮膚臨床, 30 : 1313-1316, 1988