原発か転移かわからない悪性腫瘍

清原 隆宏

福井大学医学部皮膚科

要旨 皮膚に生じる悪性腫瘍が原発か転移かを適切に判断することは非常に重要である。皮膚原発であるにもかかわらず転移を疑わせる特殊型、転移であるにもかかわらず皮膚原発に類似する症例を中心に解析し、文献的に考察した。

転移性有棘細胞癌は、表皮との連続のない境界明瞭な腫瘤を形成する。皮膚原発未分化有棘細胞癌は単層上皮型ケラチンが陽性になり、転移性腺癌に類似することがある。膀胱癌、子宮癌・陰癌、直腸肛門癌は外陰部・肛門周囲にパジェット現象を生じ、真皮・粘膜固有層の深部にリンパ管内腫瘍塞栓が観察されることがある。また、パジェット病とパジェット現象の鑑別にGCDFP15とサイトケラチン20の染色が有用である。眼瞼原発の印鑑細胞癌はサイトケラチン20陽性である。原発性真皮メラノーマという表皮内病変を有さない特殊型が存在する。clear cell sarcomaの臨床病理組織学的特徴を有するものには原発と転移の2種類がある。epidermotropic metastatic malignant melanomaは*in situ* melanomaに類似することがある。その他、原発か転移かの判断にはtime courseが非常に重要である。

Malignant skin tumors that are difficult to distinguish as primary or metastatic

Takahiro KIYOHARA

Department of Dermatology, University of Fukui

It is very important for dermatologists to determine whether malignant skin tumors are primary or metastatic. The determination affects the treatment and prognosis of these lesions. I present cases of malignant skin tumors that were difficult to distinguish as primary or metastatic.

Metastatic SCC is not continuous with the overlying epidermis and well demarcated pathologically. Poorly differentiated SCC demonstrates a pseudogland formation, and reveals a positivity for simple epithelial keratin proteins and vimentin. Immunohistochemical panels of GCDFP15 and cytokeratin20 are very useful in distinguishing between primary and secondary extramammary Paget's disease. It is important to recognize the existence of primary dermal melanomas. Metastatic melanoma sometimes demonstrates the morphological characteristics of clear cell sarcoma. Epidermotropic metastatic malignant melanoma can simulate primary melanoma *in situ*. [*Skin Cancer (Japan)* 2006; 21: 286-292]

Key words : primary, metastatic, SCC, paget, melanoma

はじめに

悪性腫瘍の診療に従事するなかで、しばしば原発か転移かの判断に迷う症例に遭遇することがある。目の前の腫瘍が原発か転移かにより、治療法は全く異なり、患者の予後も違ってくる。原発か転移かを適切に判断することは非常に重要である。

扁平上皮は皮膚以外の多くの臓器に存在しており、有棘細胞癌（SCC）は転移癌との鑑別が問題になることがある。基底細胞癌は、遠隔転移を生じることがほとんどない。乳房外パジェット病および皮膚付属器癌は、内臓腺癌がパジェット現象を起こすことがあり、鑑別に苦慮することがある。悪性黒色腫は高率に遠隔転移を起こしうる悪性度の高い腫瘍である。本稿では有棘細胞癌、乳房外パジェット病および皮膚付属器癌、悪性黒色腫について、原発か転移かが議論になる症例について供覧する。

有棘細胞癌関連症例

症例 1：85 歳，男性

現病歴：19 ヶ月前，食道の高分化型 SCC に対し，食道全摘出術，後縦隔胃管再建術を施行されている。2 ヶ月前，上口唇に紅色腫瘍が出現し，3 回切開排膿された。

現 症：上口唇に 20×18mm 大の紅色腫瘍がある。

病理組織（皮膚）：癌真珠を伴う高分化型 SCC。境界明瞭な腫瘍塊を形成し，表皮との連続はない。

免疫組織化学：皮膚，食道ともに染色性が極めて類似。

治療と経過：本症例は食道 SCC からの転移として全く矛盾しないが，全身検索で他部位への転移が確認できず，転移癌と断定できなかった。腫瘍出現後 2 ヶ月の時点では画像検査で異常所見がなく，術前補助療法の後に腫瘍を切除

した。しかし，術直後の肝臓の造影 CT で肝多発転移が確認され，その後すぐに永眠された。

診断と考察：本症例は食道癌の皮膚転移である。表皮との連続がない境界明瞭な腫瘍という典型的な所見を呈したにもかかわらず，当初から転移癌と確定できず，最終的には上口唇に発生後，4 ヶ月余で他臓器転移を起こしたという time course から，診断が確定できた。

症例 2：73 歳，女性

現 症：右頬部の熱傷瘢痕上に，35×28mm 大，ドーム状に隆起する，びらんを伴う肉芽様の紅色腫瘍がある（図 1 a）。

病理組織：腫瘍は真皮中心に増殖し，一部では腔形成が著明である（図 1 b）。病巣辺縁で日光角化症が存在し，表皮から連続して棘融解細胞，紡錘形細胞に移行しており，棘融解を呈した pseudoglandular な部分と紡錘形細胞からなる storiform な部分が移行している。核異型は著明である。

免疫組織化学：全表皮型ケラチン（34 β E12）陰性，単層上皮型ケラチン（CAM5.2）陽性（図 1 c），vimentin 陽性。

診断と考察：本症例は著明な腔形成を伴う異型細胞の増殖で，免疫組織化学的に単層上皮型ケラチンが陽性であるため，腺癌かどうか，腺癌であれば皮膚原発か転移かが問題になる。vimentin 陽性の解釈も難しい。未分化 SCC は紡錘形細胞や棘融解細胞を有し，vimentin 陽性になる¹⁾²⁾。最近ではモノクローナル抗ケラチン抗体による検索により，未分化 SCC は単層上皮型ケラチンが陽性になることが知られている³⁾。本症例は表皮由来の腫瘍細胞が未分化になり，主に紡錘形細胞として存在し，一部が異常角化の結果，棘融解による腔形成を示したと考えられる。

原発か転移か？ SCC 関連症例のまとめ

- 表皮との連続のない境界明瞭な腫瘍では転移を疑う。
- 未分化 SCC では単層上皮型ケラチンが陽性になり，腺癌との鑑別を必要とする。

a	b
c	

図 1. (症例 2)

- a. 35×28mm 大、ドーム状に隆起する、びらんを伴う肉芽様腫瘍 (臨床像, 右頬部)
 b. 異型細胞が棘融解を起こし, pseudogland を形成している. 癌真珠はない. 腺癌に似る (HE 染色)
 c. 単層上皮型ケラチン CAM5.2 陽性 (免疫染色)

● 原発か転移かの最終判断は time course による。

乳房外 Paget 病および皮膚付属器癌 関連症例

症例 3 : 72 歳, 男性

現病歴 : 9 年前, 膀胱移行上皮癌に対し, 根治的膀胱全摘術および尿管 S 状結腸吻合術を施行された。約 1 年前, 亀頭部に皮疹が出現した。

現 症 : 亀頭部に尿道口と連続するびらんを伴う紅色皮疹がある (図 2 a)。

病理組織 : 表皮下層中心に基底層を残し, Paget 細胞が個々あるいは胞巣を形成して存在している。extramammary Paget's disease の像

である。

免疫組織化学 : CAM5.2 陽性, サイトケラチン 20 (Ks20.8) 陽性。

治療と経過 : 陰茎切断および尿道拔去術を施行した。病理組織学的に外尿道口近傍の尿道粘膜上皮内に Paget 細胞が存在し, その部分の尿道粘膜固有層深部のリンパ管腔内に腫瘍塊が存在していた (図 2 b)。それより中枢の尿道粘膜上皮内に Paget 細胞はなかった。

診断と考察 : 本症例で注目すべきは真皮・尿道粘膜固有層の深部のリンパ管内における腫瘍の存在と CK20 陽性である。これらから, 膀胱移行上皮癌がリンパ向性転移の後, 表皮向性転移を生じたと考えられる。膀胱移行上皮癌は亀頭部に表皮向性にパジェット現象を生じる⁴⁾。CK20 は消化器腺癌, 膀胱移行上皮癌, メルケ

a | b

図 2. (症例 3)

a. 尿道口と連続する、びらんを伴う紅色皮疹 (臨床像, 亀頭部)

b. 尿道粘膜上皮内および尿道粘膜固有層深部のリンパ管腔内に腫瘍が存在している (HE 染色, 外尿道口近傍)

ル細胞癌を特異的に染色し⁵⁾⁶⁾, 鑑別に有用である。

症例 4 : 76 歳, 女性

現病歴 : 約 3 年前に発症。

現 症 : 肛囲にびらんを伴う紅斑がある。辺縁には脱色素斑を伴っている。

病理組織 : 症例 3 と同様, extramammary Paget's disease の像である。

免疫組織化学 : CEA + /CK 7 + /CK 20 + /GCDFP15 - /PAS + であった。

大腸内視鏡検査 : 肛門管癌の存在が確認された。全切除後の標本で, 真皮深部のリンパ管腔内に腫瘍細胞が存在していた。

診断と考察 : Paget 細胞は CK20 + /GCDFP15 - であり, 肛囲の真皮深部のリンパ管内に腫瘍細胞が存在しており, 肛門管癌が経上皮のあるいはリンパ向性に表皮行性転移を生じたと考えられる。GCDFP15 は汗腺・乳腺・唾液腺を染色するが, 消化管は染色しない⁷⁾。肛囲パジェット現象は消化器腺癌の転移であることが多いため, GCDFP15 と CK20 を染色することにより, 肛囲の Paget 病とパジェット現象の鑑別が可能である⁸⁾。

症例 5 : 73 歳, 男性

現病歴 : 7 年前に発症。

現 症 : 右眼瞼に紅斑・腫脹・小結節がある (図 3 a)。

病理組織 : 表皮との連続や表皮内病変はない。真皮から皮下にかけて印鑑細胞が特別な構造を形成せずに増殖している (図 3 b)。

免疫組織化学 : 多くの汗腺系マーカーとともに GCDFP15 + /CK20 + (図 3 c)。

各種画像検査 : 内臓悪性腫瘍はない。

診断と考察 : CK20 は皮膚原発のものではメルケル細胞癌のみを染色するため, 免疫染色所見 (GCDFP15 + /CK20 +) も皮膚原発か転移かの判断が難しい。内臓腺癌を合併しない眼瞼原発の印鑑細胞癌が稀に存在し^{9)~12)}, 皮膚原発であるにもかかわらず CK20 が陽性になる¹³⁾。本症例は皮膚原発の印鑑細胞癌である。原発か転移か? 乳房外 Paget 病, 付属器癌関連症例のまとめ

●膀胱癌, 子宮癌・陰癌, 直腸肛門癌が, 外陰部や肛囲にパジェット現象を生じることがある。

●真皮・粘膜固有層の深部のリンパ管内腫瘍塞

a | b | c

図3. (症例5)

- a. 紅斑・腫脹・小結節（臨床像，右眼瞼）
 b. 真皮から皮下にかけて signet ring cell が特別な構造を形成せずに増殖している（HE 染色）
 c. サイトケラチン 20 陽性（免疫染色）

栓はパジェット現象を示唆する。

- Paget 病とパジェット現象の鑑別に GCDFP15 と CK20 の染色が有用である。
- 眼瞼好発の皮膚原発印鑑細胞癌が存在し、CK20 陽性である。

悪性黒色腫関連症例

症例 6：74 歳，男性

現病歴：7～8 年前，左肩甲下部の‘ホクロ’を指摘されていた。前医の話によると“紫紅色調の表面平滑なドーム状結節”であった。

現 症：前医での手術痕のみ。

病理組織：表皮内病変はなく，境界明瞭な真皮内結節である（図 4）。紡錘形の異型な腫瘍細胞が密に増殖する。メラニン色素はない。

免疫組織化学：腫瘍細胞は S-100, NSE, MITF-M isoform 陽性のメラノサイトであった。MART-1, HMB-45 は陰性であった。

各種画像検査：転移所見はない。

診断と考察：本症例は表皮内病変を伴わない境界明瞭な皮内結節である点は転移性黒色腫に

図4. (症例6)

表皮内病変のない境界明瞭な真皮内結節，紡錘形の異型細胞が密に増殖し，メラニン色素はない（HE 染色，信州大学 井出葉子先生ご提供）

類似するが，各種検査で転移所見はなく，術後 2 年以上 disease free である点からは皮膚原発が示唆される。表皮内および表皮真皮境界部に病変を持たず，かつ前駆病変として母斑のない皮内・皮下に限局する予後のよいメラノーマの特殊型が存在することが知られており，原発性真皮メラノーマ primary dermal melanoma などと呼ばれている¹⁴⁾¹⁵⁾。

症例 7 : 64 歳, 女性

現病歴 : 7 年前に左下腿黒色結節を切除している。最近左背部に腫瘤が出現し, 徐々に増大してきた。

現 症 : 左背部に 20×15×13cm 大の潰瘍を伴う, ドーム状暗褐色腫瘤がある。

病理組織 : 表皮は圧排されて潰瘍化しているが, 表皮内病変や表皮との連続はない。豊富な胞体を有する clear cell が胞巣を形成して増殖し, clear cell sarcoma の像である。

免疫組織化学 : S-100+/HMB45+/Melan A+

治療と経過 : 受診時すでに頸部痛があり, MRI で骨転移が確認された。すぐに DAC-Tam 療法, 放射線照射を開始したが受診 7 ヶ月後に永眠した。clear cell sarcoma と考えた腫瘤が原発で他臓器転移を起こしたとは考えづらい急速な経過であった。7 年前の左下腿の結節の標本を確認したところ, 悪性黒色腫であった。

診断と考察 : 本症例の特徴は clear cell sarcoma (malignant melanoma of soft parts) に合致しているが, 実際には 7 年前の悪性黒色腫の皮膚転移であった。clear cell sarcoma の特徴を有するものが悪性黒色腫の転移であることが時に経験される。

症例 8 : 71 歳, 男性

現病歴 : 1998 年 1 月に上歯肉部正中に肉芽様腫瘤が, 2 月に右肩背面に有茎性腫瘤が, 4 月に背部中央に黒色結節が, 6 月に右大腿前面に暗褐色結節が次々に出現, 8 月には永眠された。上歯肉部の腫瘤は SCC と診断され放射線照射をされていた。

現 症 : (上歯肉部正中) 25×17×15mm 大, 肉芽様の暗赤色腫瘤。(右肩背部) 10×10mm 大, 有茎性の暗赤色腫瘤。(背部中央) 9×8 mm 大, 痂皮を伴う黒色結節。(右大腿前面) 10×10mm 大, 不規則形の暗褐色結節。

病理組織 : (上歯肉部正中) 悪性黒色腫。(右肩背部) 有茎性黒色腫に類似するが, 上皮襟形成がみられ, 表皮内メラノサイトの lateral spread はない。(背部中央) pagetoid melanoma に類

似。lateral spread がある。(右大腿前面) epidermotropic melanoma の像である。lateral spread はない。また, 主病変と離れて皮下脂肪組織内に密な腫瘍塊が存在する。血管あるいはリンパ管内侵襲もみられる。

診断と考察 : 上歯肉部正中の腫瘤は初発で, 最も大きく, 色素性病変の既往がないことから原発であると考えられる。右肩背部の有茎性腫瘤は, 襟形成があり, lateral spread がないため, 転移性黒色腫の可能性が高い。背部中央の結節は原発性黒色腫に矛盾しない。右大腿前面の結節は epidermotropic melanoma の像である。しかしながら time course からこれらすべてが歯肉部原発悪性黒色腫からの転移であると考えるのが自然である。epidermotropic metastatic malignant melanoma は当初は表皮内メラノサイトの lateral spread がないこと, 辺縁での上皮襟形成, 脈管内侵襲を有することが原発メラノーマとの鑑別点であるとされたが¹⁶⁾, その後, 本症例の背部の病変のように lateral spread が真皮病巣を越えることや¹⁷⁾, 真皮病巣が消退して表皮内病変のみとなることが報告され¹⁸⁾, time course や全身検索などによる総合的判断が最重要である。本症例も背部の病変は経過からのみ転移性であると判断できた¹⁹⁾。

原発が転移か? メラノーマ関連症例のまとめ

- 原発性真皮メラノーマという表皮内病変を有さない特殊型が存在する。
- clear cell sarcoma の臨床病理組織学的特徴を有するものには原発と転移の 2 種類がある。
- epidermotropic metastatic malignant melanoma は melanoma *in situ* に類似することがある。

最 後 に

SCC 関連では表皮との連続と周囲との境界に注意すること, 未分化 SCC の特徴を理解することが重要である。乳房外 Paget 病や付属器

癌ではパジェット現象に注意する必要がある、免疫染色がかなり有用である。悪性黒色腫関連では、原発転移の判断が難しい特殊型を理解する必要がある。

文 献

- 1) Ikegawa S, et al : Vimentin-positive squamous cell carcinoma arising in a burn scar. Arch Dermatol, 125 : 1672, 1989
- 2) Smith KJ, et al : Spindle cell neoplasms coexpressing cytokeratin and vimentin (metaplastic squamous cell carcinoma). J Cutan Pathol, 19 : 286, 1992
- 3) Watanabe S, et al : Changes of cytokeratin and involucrin expression in squamous cell carcinomas of the skin during progression to malignancy. Br J Dermatol, 132 : 730, 1995
- 4) Metcalf JS, et al : Epidermotropic urothelial carcinoma involving the glans penis. Arch Dermatol, 121 : 532, 1985
- 5) Moll R, et al : Cytokeratin 20 in human carcinomas : a new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. Am J Pathol, 140 : 427, 1992
- 6) Mittinen M : Keratin 20 immunohistochemical marker for gastrointestinal, urothelial, and Merkel cell carcinomas. Mod Pathol, 8 : 384, 1995
- 7) Goldblum JR, et al : Perianal Paget's disease : a histologic and immunohistochemical study of 11 cases with and without associated rectal adenocarcinoma. Am J Surg Pathol, 22 : 170, 1998
- 8) Nowak MA, et al : Perianal Paget's disease : distinguishing primary and secondary lesions using immunohistochemical studies including gross cystic disease fluid protein-15 and cytokeratin 20 expression. Arch Pathol Lab Med, 122 : 1077, 1998
- 9) Rosen Y, et al : Eccrine sweat gland tumor of clear cell origin involving the eyelids. Cancer, 36 : 1034, 1975
- 10) Grizzard WS, et al : Adenocarcinoma of eccrine sweat glands. Arch Ophthalmol, 94 : 2119, 1976
- 11) Jakobiec FA, et al : Primary infiltrating signet ring carcinoma of the eyelids. Ophthalmol, 87 : 29, 1979
- 12) Thomas JW, et al : Primary mucinous sweat gland carcinoma of the eyelid simulating metastatic carcinoma. Am J Ophthalmol, 87 : 29, 1979
- 13) Kiyohara T, et al : Primary cutaneous signet ring cell carcinoma expressing cytokeratin 20 immunoreactivity. J Am Acad Dermatol, 54 : 532, 2006
- 14) Bowen GM, et al : Solitary melanoma confined to the dermal and/or subcutaneous tissue: evidence for revisiting the staging classification. Arch Dermatol, 36 : 1397, 2000
- 15) Swetter SM, et al : Primary dermal melanoma. a distinct subtype of melanoma. Arch Dermatol, 140 : 99, 2004
- 16) Kornberg R, et al : Epidermotropically metastatic malignant melanoma : Differentiating malignant melanoma metastatic to the epidermis from malignant melanoma primary in the epidermis. Arch dermatol, 114 : 67, 1978
- 17) Heenan PJ, et al : Epidermotropic metastatic melanoma simulating multiple primary melanoma. Am J Dermatopathol, 13 : 396, 1991
- 18) Abernethy JL, et al : Epidermotropic metastatic malignant melanoma simulating melanoma *in situ*. Am J Surg Pathol, 18 : 1140, 1994
- 19) Hayashi H, et al : Epidermotropic metastatic malignant melanoma with a pedunculated appearance. Clin Exp Dermatol, 28 : 666, 2003