表在拡大型黒色腫

植皮部，採皮部およびリンパ節郭清創痕部に
転移をみた表在拡大型黒色腫—スタンプ
螢光法所見を含めて—

原 弘之* 森嶋 隆文* 花輪 滋*
柴田 明彦* 鮫島 俊朗* 兼松 秀一*

Summary

47歳，女の左腕に生じた表在拡大型黒色腫の1例を報告した。自験例で興味あることは1) 広範囲切除術，大腿より遊離皮膚植皮術，腋窩リンパ節郭清術施行5ヵ月後，上部の部位にのみ限局して転移性黒色腫が出現したこと，2) 植皮部の黒色丘疹の病理組織学的所見が表皮向性転移性悪性黒色腫のそれに一致していたこと，3) 病巣剖面からのスタンプ螢光法は黒色腫の術中迅速診断法として役立ったこと，4) 尿中5-S-CDの経時的測定が黒色腫の腫瘍マーカーとして極めて有用であったことなどである。

緒 言

悪性黒色腫の確定診断はmelanoticであれ，amelanoticであれ，メラニン産生能の証明が不可欠である。メラニン産生能の証明法として，ドーバ反応やチロジン反応，電顕的観察や組織螢光法 (Falck & Hillarp) が用いられてきたが，近年，メラノーマ関連抗体による検索がなされるようになってきている。われわれが開発した病巣剖面からのスタンプ螢光法は黒色腫の術中診断法として，病巣表面からのそれは術前診断法として唯一な方法であることはしばしば報告してきた通りである^{1)~3)}。

今回，われわれは植皮部，採皮部やリンパ節

郭清部に限局した特異な転移をみた47歳，女性例を経験し，スタンプ螢光法が原発巣や転移巣の診断に極めて有用であったのでここに報告し，さらに，特異な転移形式や表皮向性転移性悪性黒色腫について文献的考察を加えてみたい。

症 例

患 者：47歳，女性

初 診：昭和61年7月23日

既往歴：特記すべきことはない

現病歴：23歳頃，左前腕屈側部に淡褐色色素斑があるのに気付いたが，自覚症状を欠くため，放置していた。その後，いつとはなく，拡大し，昭和60年1月頃，色素斑内に直径約10mmの黒色結節が出現したという。その後，徐々に増大傾向を示したため，同年6月，某整形外科を受診し，黒色結節のみが切除されたという。同年11月頃，色素斑周辺部の2ヵ所に直径2mmの常色の皮下硬結が出現したが，そのまま放置し

* Hiroyuki HARA, Takafumi MORISHIMA, Shigeru HANAWA, Akihiko SHIBATA, Toshiaki SAMEISHIMA, Shuichi KANEMAT-SU：日本大学皮膚科学教室

ていた。その後、皮下硬結が増大して有痛性となり、色素斑内に黒色結節が再び出現してきたため、昭和61年7月、某病院皮膚科を受診した。黒色結節および小さな皮下硬結が切除され、病理組織学的に悪性黒色腫と診断されたため、当科を紹介された。

現 症：左前腕上1/3の屈折部で、内側寄りに25×20mm、不整扇形、境界明確、辺縁が暗褐色、中央が黒色で凸凹した色素斑がみられた。この色素斑の内側部に近接して直径4mmの暗褐色丘疹、色素斑下縁から正常皮膚にかけて直径7, 8mmの常色皮下硬結が認められた(図1 a)。左腋窩リンパ節の特記すべき腫大はなかったが、腋窩前縁部に直径5mm、黒色の黒子様丘疹が孤立性にみられた。

治 療：上述した臨床像から表在拡大型黒色腫が疑われ、同年8月4日入院した。入院時の常用検査成績に特記すべき異常値はなかった。尿中5-S-Cysteinyl-dopa (5-S-CD) 値⁴⁾(正常値: 150 μ g/24h, 境界値: 150~400 μ g/24h, 異常値: 400 μ g/24h以上)は85.4 μ g/24hと正常値範囲内であった。この値から広汎な転移はないものと考えられたが、術前にDAV1 クールをおこなった後、広範囲切除術と予防的リンパ節郭清術をおこなうとの治療方針をたてた。なお、術中迅速診断法として、病巣剖面からのスタンプ蛍光法と病巣中5-S-CD値の測定をおこなうこととした。8月13日、色素斑周辺から5cm外方、筋膜直上の深さで切除し、左大腿より遊離皮膚植皮術をおこなった。次いで、外科に依頼して腋窩リンパ節郭清術をおこない、また、腋窩前縁の黒子様丘疹も切除した。

スタンプ蛍光法による所見および病巣中5-S-CD値：原発巣剖面からのスタンプ蛍光法による所見は、類円形、大型の蛍光性黒色腫細胞が多数認められた(図1 b)。原発巣病巣中5-S-CD値(100ng/mg以上であれば黒色腫の可能性は大⁵⁾)は600ng/mgと黒色腫を思わす値であった。郭清したリンパ節は直径3, 4mmから10mm大で、剖面に黒色調を呈するものはなかっ

a

b

図1. a 左前腕の原発巣
b 蛍光所見

たが、スタンプ蛍光法で7個中5個に蛍光性黒色腫細胞の存在が確認された(図3 a)。

なお、病巣中5-S-CDは13.5ng/mgであった。

病理組織学的所見：1. 原発巣：色素斑の中央部では表皮直下から乳頭層にかけてメラニン顆粒に富む類上皮細胞型黒色腫細胞が大小の胞巣を形成して認められた(図2 a)。辺縁部では不規則に肥厚した表皮基底層に主として、ときに有棘層内に、細胞質が明調で、クロマチンに富むPaget様細胞が胞巣を形成、あるいは孤立性に認められ、真皮上層に稠密なリンパ球浸潤が認められた(図2 b)。病巣辺縁部の所見から原発巣は表在拡大型黒色腫と確定診断した。2. 皮下硬結部：真皮下層から皮下脂肪組織にかけてメラニンを欠く、異型性が顕著な類上皮細胞型細胞からなる腫瘍塊がみられた。Masson-Fontana染色でもメラニン顆粒はほとんど認め

a

b

図 2. a 原発巣中央部のH&E染色所見
b 原発巣辺縁部のH&E染色所見

られなかったが、S-100 蛋白免疫染色陽性であった。3. 腋窩前縁の黒子様丘疹；表皮に著変なく、網状層上層から中層にかけて、メラニン顆粒を有する類上皮細胞型細胞の腫瘍塊が認められ、S-100蛋白陽性を示した。4. リンパ節；その構築はほとんど保たれているが、汙胞間に類上皮細胞型黒色腫細胞の円形の胞巣が散在し、その周囲の結合組織の増生が顕著である。Masson-Fontana染色(図 3 b)では腫瘍細胞内にメラニンはほとんどなく、S-100蛋白強陽性を示した(図 3 b)。

某整形外科医で最初に切除された黒色結節の標本がないため、正確には分類しえないが、原発巣周囲の衛星病巣、転移を証明しえたリンパ節の大きさは3 cm以内であり、また、腋窩皮膚に転移を認めたことから、UICCの新Stage・TNM分類ではStage IV, Pt4b, N 1, M1aと診

a

b

c

図 3. a 腋窩リンパ節螢光所見
b マッソリン・フォンタナ染色所見
c S-100蛋白染色所見

断した。

経過：術後DAV 1 クールを施行、以後、OK-432, 1KE®を週 2 回筋注して腫瘍マーカとして尿中 5-S-CD値を経時的に測定しつつ、経過をみた。尿中 5-S-CD値は正常値～境界値内を変動し、また、放射線学的にも転移を思わす所見はなく、第40病日に退院した。1 月あるいは2月に1回、蓄尿するように指示した。退院2ヵ月後の尿中 5-S-CD値は境界値内であった。なお、この間、子宮筋腫のために手術を受けたという。昭和62年1月8日、すなわち、退院4ヵ月後、植皮部、採皮部や郭清部の黒色丘疹を主訴として再診し、1月16日、再入院した。このときの尿中 5-S-CDは589.5μg/24hと異常値の下限であり、その1週後は895.0μg/24hであり、転移を思わす値であった。

皮膚所見：1. 左前腕の植皮部；その内側部

に集簇して、その他散在性に植皮部に一致して直径1～2mm、黒色小丘疹～小色素斑が15個認められた(図4)。2. 左大腿の採皮部；浅い癒痕病巣内の外側寄りに直径2mm、扁平台状に隆起した黒青色の丘疹が1個みられた(図5

図4. 左前腕植皮部の臨床像

a

b

c

図5. a 左大腿採皮部の臨床像
b 左腋窩郭清部の臨床像
c 左大腿採皮部のH&E染色所見

a)。3. 左腋窩のリンパ節郭清部；開大した創痕内、あるいは創痕に近接した正常皮膚に直径1～2mmの黒色小丘疹～小色素が10個認められた(図5b)。以上の臨床像から、中縫いあるいは結紮糸の経表皮の排除とも考えられたが、ピンセットで糸は確認されなかったため、植皮および採皮部の丘疹をそれぞれ1個生検し、型の如く、病巣剖面からのスタンプ蛍光法をおこなった。

スタンプ蛍光法による所見および病理組織学的所見：1. 植皮部の黒色丘疹；直ちにおこなった病巣剖面からのスタンプ蛍光法で、蛍光性黒色腫細胞の存在が容易に確認された(図6a)。病理組織学的には病巣中央部では萎縮した表皮下に一層の結合織を介して網状層上層に局限してメラニン顆粒を有する黒色腫細胞の胞巣がみられ、病巣辺巣部では腫瘍塊を囲んで表皮突起が延長し、その基底層に主として異型メラノサイトの増生が目立ち、一部では小胞巣を

a

b

図6. 病巣剖面からのスタンプ蛍光法所見(a)と植皮部の黒色丘疹のH&E染色所見(b)

形成していた(図6b)。腫瘍巣周囲にはほとんどリンパ球浸潤は認めなかった。以上の所見はEpidermotropically metastatic malignant melanomaに近似する所見であった。また、表皮内に楔入した角層内に粗大なメラニン顆粒あるいは壊死に陥った黒色腫細胞がみられ、この所見は黒色腫細胞のtransepidermal eliminationに一致する所見であった。2. 採皮部の黒色丘疹: 植皮部の丘疹の中央部と同一で、epidermotropismは認められなかった(図5c)。

考 按

自験例の興味あることの1つは、初発転移が皮膚で、しかも、当初、左前腕の植皮部、左大腿採皮部、郭清した左腋窩リンパ節創痕部およびその周辺の皮膚に局限していた点である。剖検例で確認された好発転移臓器に関し、欧米では肺(88%)、脳や脊髄(75%)、消化管(73%)、心(70%)、肝(63%)、腹膜(58%)で皮膚および皮下組織への転移は54~75%といわれ⁶⁾、一方、わが国では皮膚原発例の統計⁷⁾をみると、肺(92.9%)、肝(73.8%)、皮膚・皮下組織(73.8%)、心(47.6%)、骨(47.6%)、などとされている。O'Rourke&Louie⁸⁾によると、初発転移部位は、所属リンパ節が76例中50例(65.8%)、皮膚は8例(10.5%)、衛星病巣あるいは瘢痕部の再発4例(5.3%)、intransit 5例(6.6%)、その他内部臓器が17例(22.3%)であったという。石原⁷⁾らによると、皮膚原発悪性黒色腫例では皮膚転移が先行する症例が56.7%を占めるといふ。自験例でみられた特異な転移経路はいかなる機序によるものであろうか。この原因として、術中の手術器具による黒色腫細胞の撒布を考えてみた。何故ならば、悪性黒色腫の術中迅速診断法の開発を志していた頃に、黒色腫病巣に割を入れたメスを用いて周辺正常皮膚剖面からのスタンプ蛍光法をおこなった。予期に反して、多数の蛍光性黒色腫細胞が認められ(図7a)、この一見正常皮膚にも黒色腫病巣

がおよんでいたものと考えた。しかし、この正常皮膚の病理標本をみると、真皮内に病変はなく、角層上部に黒色腫細胞が多数付着していた(図7b)。この事実から、病変部で使用したメスでその他の手術操作をすると、黒色腫細胞の撒布が生ずるものと思われた。外科の成書⁹⁾をみると、悪性腫瘍の外科療法の際、術中の癌細胞の撒布を予防するために、腫瘍摘出に使用したメスはその他の手術操作に使用すべきでない、との記載がみられる。しかし、自験例では、術者の言によると、手術は始めに左大腿よりデルマトームで採皮し、次いで原発巣の広範囲切除術をおこない、最後に手術器具を変えて外科医がリンパ節を郭清したとの経過から、手術器具による撒布の可能性はないものと思われた。O'Rourke¹⁰⁾は、皮膚転移はどの部にも生じうるが、手術瘢痕部、植皮辺縁部、ワクチン接種部内に好発すると報告している。自験例では、初

a

b 図7. 角層上部に付着した黒色腫細胞のスタンプ
蛍光法所見(a)とH&E染色所見(b)

診時、左腋窩の黒色丘疹の病理組織学的所見は転移性悪性黒色腫の像であり、血行性の微小転移がすでに存していたと思われる。手術後4ヵ月の間に血行性転移が助長され、抵抗減弱部位と考えられる植皮部、採皮部やリンパ節郭清部に限局して特異な転移形式を示したものと考えられる。

次に興味あることの他の1つは、植皮部の転移巣の病理組織学的所見がEpidermotropically metastatic malignant melanoma（表皮向性転移性悪性黒色腫）に近似していたことである。通常、転移性皮膚黒色腫は表皮内に異型メラノサイトを欠き、真皮あるいは皮下脂肪組織内のみ腫瘍細胞がみられることを特徴的所見とする。しかし、転移性黒色腫でありながら、表皮内に黒色腫細胞が存在する症例があり、Epidermotropically metastatic malignant melanomaと呼ばれている^{11)~13)}。このような黒色腫を原発性であるか、あるいは転移性であるかの鑑別は治療上、極めて重要な問題である。その病理組織学的鑑別点¹¹⁾として、表皮向性悪性黒色腫では、原発性悪性黒色腫と異なって、**1)** 真皮内の腫瘍細胞の圧迫によって表皮は菲薄化し、真皮乳頭層は、拡大し、腫瘍辺縁部では表皮突起は内側に向かって延長していること、**2)** 真皮内に内皮細胞に囲まれた腫瘍が存在すること、**3)** 真皮内の腫瘍巣は表皮内に等しいか、あるいはそれよりも広い範囲にわたって存在することを特徴的所見とした。嵯峨ら¹²⁾は、上述の事項に加えて、リンパ球浸潤の程度が軽度であることを追加した。自験例の病理組織学的所見では、2)の条件を欠くが、ほぼ典型と考えてもよいように思われた。嵯峨ら¹²⁾は表皮向性転移性悪性黒色腫の臨床的特徴として**1)** 半球状の丘疹であること、**2)** 色素は一様で、黒～黒褐色であること、**3)** 周辺の紅斑は軽度であり、丘疹の周辺に色素斑を伴っていないことを指摘した。自験例では、黒色腫細胞の表皮内浸潤を欠く採皮部の丘疹は扁平台状に隆起した青味があった丘疹であるのに対し、植皮部のそ

れは一様に黒色で、大なるものでは干涸びて、浮き上がった印象を受ける点特異であった。なお、尿中5-S-CD値は再入院時589.5 μ g/24h、その1週間後では895.0 μ g/24hであり、広汎な転移が予測され、事実、放射線学的に肺、胸、腰椎と肋骨の転移が確認された。この患者は術後10ヵ月で全身転移のために死亡したが、この間の経過は稿を改めて記載する予定である。

文 献

- 1) 長島典安：スタンプ螢光法による悪性黒色腫の研究—迅速かつ簡易メラニン産生能の証明—。日皮会誌，**93**：1149-1151, 1983.
- 2) Morishima, T., Nagashima, N., Hanawa, S., Fukada, E., Kanematsu, S., Shibata, A. : Quick Diagnosis of Malignant Melanoma with the Touch-Fluorescence Method. Cancer, **57** : 2037-2041, 1986.
- 3) 森嶋隆文，鈴木秀明，柴田明彦，鯨島俊朗，兼松秀一，深田栄俊，長島典安，花輪 滋：5-S-Cysteinyl dopa—悪性黒色腫の診断法への応用。—皮膚臨床，**28** (特)：1041・1050, 1986.
- 4) 花輪 滋：日本人の悪性黒色腫患者尿における5-S-Cysteinyl dopaの排泄—病勢を知る上に有用なbiochemical marker—。日皮会誌，**93**：433-442, 1983.
- 5) 鯨島俊朗：病巣中5-S-Cysteinyl dopa測定による悪性黒色腫の生化学的診断法に関する研究。日皮会誌投稿中，1988.
- 6) Patel, J. K., Didolkar, M. S., Pickren, J. W., Moore, R. H.: Metastatic Pattern of Malignant Melanoma. Am. J. Surg., **135** : 807-810, 1978.
- 7) 石原和之，早坂健一，鷺見 烈，清原祥夫：メラノーマの転移と治療。Skin Cancer, No. 2, 107-110, 1987
- 8) O'Rourke, M. G. E., Louie A. : Metastases in Malignant Melanoma. Aust. NZ J. Surg., **52** : 154-158, 1982.
- 9) Donald. L. M., Frank, C. S., Charles, M. H.: Principles of Surgery, 2th Ed, McGraw-Hill. Co. New York, U.S.A. 1974, p. 322.
- 10) O'Rourke, M. G. E. : metastatic malignant melanoma. Malignant Skin Tumors. Churchill, Livingstone, London. 1982. p. 135-142.
- 11) Kornherg, R., Harris, H., Ackerman, B. :

- Epidermotropically Metastatic Malignant Melanoma. Arch.Dermatol., **114** : 67-69,1978.
- 12) 嵯峨賢次, 木造 敬, 加藤光子, 西尾千枝子, 神保 孝一 : Epidermotropically Metastatic Malignant Melanoma : Primary Melanomaと

- の鑑別. 日皮会誌, **92** : 1147-1151,1982.
- 13) Warner, T., Gilbert, E., Ramirez, G. : Epidermotropism in Melanoma. J. Cutan. Pathol., **7** : 50-54,1980.