Desmoplastic Malignant Melanoma

Desmoplastic Malignant
Melanoma の 1 例

高橋 法子* 大隅 正義* 田中 由比*
 奥野 哲朗* 渡辺 晋一* 溝口 昌子*
 高橋 久* 阿部 稔彦**

Summary

75歳女性。昭和50年、右足踵の皮膚悪性腫瘍のため右下腿切断術施行。昭和63年6月右大腿前面の腫瘍に気付く。その後約2ヵ月で手拳大に増大。組織学的に、真皮深層から筋膜にかけて比較的境界明瞭な腫瘍塊が存在し、腫瘍細胞は異型性を示す線維芽細胞様細胞からなり、病理診断はfibrosarcomaであった。免疫組織化学的にS-100蛋白陽性であり、1971年、Conleyら¹⁾が初めて提唱したdesmoplastic malignant melanomaに一致するものと思われ、若干の文献的考案を加え報告した。

緒 言

Desmoplastic malignant melanoma (DMM) は malignant melanoma の稀な一型であり、1971年 Conley ら¹⁾により初めて提唱された疾患概念である。本症は、HE 標本のみでの診断は非常に困難であり fibrosis, invasive fibromatosis, fibrosarcoma 等と誤診されやすい特異な悪性黒色腫である。我々は、色素病変切除後13年目に生じた DMM の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者：75歳，女性

初 診：昭和63年9月13日

主 訴：右大腿前面上方内側部の腫瘍。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：昭和50年5月、右足踵部の皮膚悪性腫瘍のため、右下腿切断術を施行。

現病歴：昭和63年、右大腿前面の腫瘍に気付くも自覚症状がないため、放置していた。同年9月には手拳大にまで急激に増大および隆起が認められるようになったため、小川日赤病院皮膚科を受診した。既往歴より転移性皮膚悪性腫瘍、臨床所見より間葉系腫瘍などを疑い診断治療目的にて当院当科紹介となった。

現 症：右大腿前面上方内側部に12×8.0×2.0cmの皮下腫瘍が存在した(図1)。表面皮膚は淡紅色で多少の光沢が認められ、腫瘍は石様硬に触知され境界は比較的明瞭であった。下床との可動性は不良であり、強く癒着しているも

* Noriko TAKAHASHI, Masayoshi OHSUMI, Yui TANAKA, Tetsuroh OKUNO, Shinichi WATANABE, Masako MIZOGUCHI, Hisashi TAKAHASHI：帝京大学皮膚科学教室（主任：高橋 久教授）

** Toshihiko ABE：小川日赤病院皮膚科

図 1. 初診時現症

図 2. 右大腿における腫瘍組織像 (HE)

のと思われた。所属リンパ節は触知しなかった。自覚症状はなかった。一般臨床検査に特に異常は認められなかった。胸部レ線、異常なし。Gaシンチでは右大腿前面上方内側の病変部に一致して取込みがあったが、他の部位には認められなかった。

治療：健常皮膚を 5 cm 含め、下床は筋膜を全層性に、また腫瘍直下の長内転筋の一部と浅鼠径リンパ節を *en bloc* として腫瘍を全摘出後、mesh graft を施行した。術後、CYVADIC 療法 1 クール施行し、現在術後 9 ヶ月経過するも、局所再発および遠隔転移なく全身状態良好である。

病理組織学的所見：摘出された腫瘍の断面は乳白色を呈し境界は比較的明瞭な $6.0 \times 3.5 \times 4.0$ cm の腫瘍であった。真皮深層から皮下脂肪組織および筋膜にかけて比較的境界明瞭な腫瘍塊が存在し、その周囲にわずかな炎症性細胞浸潤が見られた。腫瘍細胞は一部に *striform pattern* が認められ、間質に collagen の増生が存在した。主体を占める腫瘍細胞は主に紡錘型の線維芽細胞様細胞からなり、核の大小不同・核分裂像および異型性が散見された。HE 標本での病理診断は *fibrosarcoma* であった (図 2)。

免疫組織化学的所見：ホリマリン固定後、パラフィン包埋した切片を ABC 法にて染色した。腫瘍細胞は、核・細胞質ともに S-100 蛋白陽性 (図 3) であり、S-100 蛋白のサブユニット

図 3. 腫瘍組織の S-100 蛋白陽性所見

トである、 α 鎖・ β 鎖について検討したところ、ともに陽性所見を得たが、 α 鎖により強い陽性所見を得た。その他いくつかの抗体で免疫組織化学的染色を行ったが、vimentin のみが陽性で、keratin, neuron specific enolase (NSE), desmin, α_1 -antitrypsin, lysozyme, neurofilament, glial fibrillary acidic protein (GFAP) はすべて陰性であった。

電顕所見：辺縁にクロマチンが凝集した不規則に入り込んだ核を有する細胞が腫瘍内に見られ、細胞質には豊富な細胞内小器官が存在した。検索した限り腫瘍細胞内には melanosome は認められなかった。間質には microfibril と幼若な collagen が認められ、また線維芽細胞様細胞も多く存在した。また、一部の細胞質内に矢印のごとく膠原線維の産生が認められた (図 4)。

図 4. 腫瘍組織の電顕像
腫瘍細胞は不規則に入り込んだ核 (N) を有し、また粗面小胞体 (*) のよく発達した線維細胞様細胞もみられた。一部の細胞では細胞内に膠原線維の産生 (矢印) がみられ、間質には microfibril に囲まれた幼若な膠原線維 (矢尻) が存在した。Bar は 2 μ m

図 5. 原発巣の組織像 (HE)

以上より desmoplastic malignant melanoma (DMM) と考えられたので、昭和50年の右足踵部の皮膚悪性腫瘍についての標本を取り寄せ再検討した。

右下腿切断するに至った病変の腫瘍巣は、表皮真皮境界部に異型メラノサイトの増殖と、真皮での胞体の明かるい異型性をもつ類円形細胞からなる胞巣形成が認められた(図 5)。標本は punch biopsy によるものであり、13年という長期にわたる保存および組織切片が厚い等の悪条件のために十分な検討は行えなかったが、tumor thickness 4 mm 以上より level V, 新 stage 分類Ⅲの malignant melanoma と診断した。

考 案

DMM は1971年 Conley ら¹⁾により初めて提唱された malignant melanoma の特殊型であり、組織学的に無色素性紡錘型細胞が線維成分の増殖 (desmoplasia) を伴っているものをいう²⁾。

DMM は HE 標本のみでの診断は非常に困難であり、現在まで報告のあった DMM は、表 1 に示す様に、fibromatosis¹⁾, atypical fibroxanthoma³⁾, fibrosarcoma¹⁾⁴⁾, malignant fi-

表 1. HE 標本での病理診断例

良性腫瘍	悪性腫瘍
keloid	<u>fibrosarcoma</u>
fibroma	reticulum cell sarcoma
hypertrophic scar	squamous cell carcinoma
fibromatosis	malignant fibrous histiocytoma
reactive hyperplasia	spindle cell squamous cell carcinoma
nodular fascitis	
fibrous histiocytoma	
atypical fibroxanthoma	

brous histiocytoma⁵⁾, spindle cell squamous cell carcinoma⁶⁾等と、様々な病名で診断されている。なかでも fibrosarcoma と誤診される事が多いようである。しかも DMM では、電顕的にもメラノゾームが認められることはまれで、また dopa 反応も陰性のことが多い。そのため他の疾患として報告されている症例がかなり多いのではないと思われる。

自験例の場合、S-100蛋白陽性であったため DMM と診断できたが、他の間葉系腫瘍を否定するためにいくつかの抗体で免疫組織化学的検討を加えた。その結果 desmin 陰性から筋肉系分化を示す腫瘍を否定し、また α_1 -antitrypsin, lysozyme 陰性から組織球系を、また NSE, GFAP, neurofilament 陰性から神経系を、keratin 陰性から上皮系分化を示す腫瘍を各々否定することができた。また自験例では、S-100蛋白のサブユニットである α 鎖・ β 鎖について検討したところ、ともに陽性所見を得たが、 α 鎖により強い陽性所見を得た。これは、高橋ら⁷⁾の悪性黒色腫に対する検討結果と一致していた。いずれにせよ自験例は、病理組織学的に fibrosarcoma であり、腫瘍細胞は S-100蛋白陽性で、しかも13年と経過は長いが先行する色素病変があったことは DMM に一致する所見であった。

現在までの報告例をみると、DMM は原発巣で診断される事は非常にまれである。それは原発巣の細胞が、通常の悪性黒色腫と比べて異型性が少なく、しばしば良性の色素病変と誤診されるためである。そのため、原発巣に対して不適切な治療、すなわち電気焼灼・単純切除などが施され、局所再発もしくはリンパ節転移を生じ、そこで初めて DMM と診断されることが多い。この先行病変の色素細胞の異型性が少ないことも、DMM の診断をより一層困難なものにしている。

本症でみられるメラノーマ細胞の desmoplasia の原因はまだ不明であるが、本来メラノーマ細胞は、培養により脱分化しやすいこと

が知られており、通常の培養では容易に色素産生能を失い線維芽細胞様の形態をとる。また、正常メラノサイトを長期間培養するとメラノゾームを失い形態的にも線維芽細胞様となる。このことは、DMM では原発巣の悪性度が低いため宿主を殺すことなく長期間生体内で増殖し続けることが可能なため、メラノーマ細胞の形態変化が起こる時間的余裕があり、そのため腫瘍細胞が色素産生能を失い、線維芽細胞様細胞になると考えることも可能である。自験例のように13年前の色素病変が原発巣とすると、13年という長い時間はメラノーマ細胞が線維芽細胞様細胞に変化するのに充分であると思われる。今のところ、本邦報告例は、自験例を含めわずか7例⁴⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾である。これは以上に述べたように、DMM の診断は通常の HE 標本だけでは困難であり、相当数が見過ごされたためであると思われる。今後間葉系腫瘍を診断するに当たって、光顕病理標本の検討だけでなく、少なくとも S-100蛋白等の免疫組織化学的検索を行うことが重要であり、これらの検討が行われていない場合は、その診断には常に疑問を持つべきものと思われる。今後、いろいろな症例に対して免疫組織化学的検索が行われれば DMM の確定診断がなされ、多くの症例の集積が可能となり、そのことにより desmoplasia の病因を解明する糸口となる可能性があるものと考えている。

文 献

- 1) Conley, J., Lattes, R. et al: Desmoplastic malignant melanoma (A rare variant of spindle cell melanoma). *Cancer*, 28: 914-936, 1971.
- 2) 中川秀巳: 現代皮膚科学体系, 追補第2巻, 中川書店, 東京, 1987, 48-52.
- 3) Labrecque, P.G., Hu, C., H. et al: On the nature of desmoplastic melanoma. *Cancer*, 38: 1205-1213, 1976.
- 4) 小林陽太郎, 宮里 肇, 他: 皮膚転移巣に Desmoplastic melanoma の所見がみられた悪性黒色腫の1例. *臨皮*, 34: 229-235, 1980.
- 5) Valensi, Q.J.: Desmoplastic malignant melanoma. *Cancer*, 43: 1148-1155, 1979.

- 6) Berry, R.B., Subbuswamy, S.G., et al: Desmoplastic malignant melanoma. Brit. J. Plast. Surg. 35: 324-327, 1982.
- 7) 高橋博之, 前田香折, 他: 悪性黒色腫の免疫組織化学的検討. 皮臨, 30: 1273-1279, 1988.
- 8) 島田真路, 山田 清, 他: Desmoplastic malignant melanoma. 皮臨, 25: 353-361, 1983.
- 9) 朔 敬, 高橋 弘, 他: 口腔無色素性悪性黒色腫. 癌臨, 29: 424-432, 1983.
- 10) Hidemi Nakagawa, Lee, A.Y. et al: Desmoplastic malignant melanoma. J. Derm., 15: 161-167, 1988.