特別検討症例

Merkel Cell Carcinoma

Merkel cell carcinoma の 1 例

山本 信二* 磯部 智子* 高岩 堯*

Summary

89歳女性。右頬部の鶏卵大の紫紅色ドーム状腫瘍と右頸部リンパ節転移を認めた。遠隔転移は認めなかった。組織学的には trabecular pattern を示し、免疫組織化学的には NSE 陽性で、血清 NSE 値も高値であった。電顕的には dense core granule を認めた。電子線照射にてはば癬痕治癒するも、DIC 併発し初診より 2 ヶ月後に死亡した。死亡直前に、逆側の左耳下腺部と左下顎部に転移性皮下腫瘍が出現した。

はじめに

Merkel cell carcinoma は、1972年 Toker¹⁾により“trabecular carcinoma of the skin”の名称で初めて紹介された。その後、電顕的観察よりメルケル細胞に類似していることから Merkel cell carcinoma と命名された。しかし、メルケル細胞に由来するという考えには、近年多くの異論が唱えられるようになってきた。かつては、非常に稀な腫瘍と考えられていたが、1980年頃より多くの報告がみられるようになり、欧米では現在までに400例以上の報告がされている²⁾。最近、我々は、逆側頸部へ転移をきたした右頬部の Merkel cell carcinoma の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者：89歳，女性

初 診：平成元年 6 月 4 日

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成元年12月頃，右頬部に「ハタケ」様の白い斑があるのに気付く。平成2年2月中旬頃，同部に腫瘍が出現し，徐々に増大するようになったため，同年6月4日当科を受診した。

現 症：右頬部に47×47×23mmの表面に穢褐色の痂皮を付着する紫紅色より常色のドーム状腫瘍をみる。弾性硬。下床とはわずかに可動。この皮膚腫瘍に近接し，胸鎖乳突筋に沿うように並ぶ鶏卵大以下の硬い皮下腫瘍を4個触知する。いずれも，下床と癒着し表皮とは可動性がある（図1）。

臨床検査所見：一般検査成績では，LDH 621 U/ml と上昇している以外に著変はみられない。腫瘍マーカーでは，CEA 2.6ng/ml， β_2 -ミクログロブリン 3.4mg/dl の上昇と，NSE (non-specific esterase) 69.8ng/ml (正常値10

*Shinji YAMAMOTO, Tomoko ISOBE, Takashi TAKAIWA：香川医科大学皮膚科学教室

図 1. 初診時臨床像
右頬部皮膚腫瘍と頸部リンパ節転移

以下)の著しい上昇がみられた。 α -フェトプロテイン, SCC 抗原は正常範囲内であった。頭部, 胸腹部X線, 頭部, 頸部, 胸腹部 CT, Ga シンチにて右頬部～右頸部以外の他臓器に腫瘍を思わせる所見はなかった。

病理組織所見: 真皮内に稠密な腫瘍細胞の増殖がみられる。表皮は平坦化し, 表皮下には明瞭な grenz zone が認められる (図 2)。この細胞集塊は部分的に trabecular pattern を示す。個々の腫瘍細胞は小型でクロマチンに富み分裂像や壊死像のみられるものと, やや大型でクロマチンに乏しく分裂像のほとんどみられないものよりなる。いずれも腫瘍細胞は均一で胞体に乏しく, 主に類円形の平滑な核を有する (図 3)。特殊染色では, PAS, Grimelius, Bodian, leucocyte common antigen (LCA), S-100蛋白, Neurofilament, Keratin はいずれも陰性であったが, neuron specific enolase (NSE) は陽性であった。

電子顕微鏡所見: 核は類円形で, 1～2 個の核小体を有する。個々の細胞は, 細胞質突起が複雑にからまりあい結合している。Microvilli や不完全な desmosome 様構造も散見される。細胞質内には, ゴルジ装置やミトコンドリア, 多数のポリゾームが認められる。一層の限界膜

図 2. 生検標本組織像 (右頬部原発巣)
明瞭な grenz zone がみられる

図 3. 生検標本組織像 (右頬部原発巣)
腫瘍細胞巣は trabecular pattern を示す
挿図: 腫瘍細胞は 2 種類の均一な細胞よりなる

と clear な halo を有する dense core granule もみられたが, その数は少なく, ほとんどは細胞質突起内にあった。また, 細胞質突起内に intermediate filament の集塊も認められた (図 4)。

経過および治療: 高齢であることより, 外科的治療および化学療法は, 不可能と判断した。腫瘍の二次感染に対し抗生剤投与を行うとともに

図4. 電顕像
dense core granule (➡)
intermediate filament (F) (×24,000)
挿図: desmosome 様構造 (×25,000)

図5. 左頸部皮下腫瘍組織像
脈管内への腫瘍細胞の浸潤と
pseudorosette (挿図) がみられる

図6. 左下顎部組織像
被膜を有する皮下の腫瘍塊と真皮内の
腫瘍細胞の浸潤性増殖

死亡5日前、皮膚腫瘍と逆側の左頸部と左下顎部に、それぞれ12×12mmと18×12mmの皮下腫瘍が出現した。剖検はできなかったが、死亡後この皮下腫瘍を切除することができた。

左頸部皮下腫瘍病理組織所見：耳下腺と思われる漿液腺と腫瘍塊がみられる。腫瘍塊のリンパ節様構造は明らかではない。個々の腫瘍細胞は右頬部皮膚腫瘍と同一の形態を示すが、その配列に trabecular な傾向は少なくなり、細胞間隙が広く散在性に分布する部分が多い。脈管内への浸潤や pseudorosette も認められる (図5)。

左下顎部皮下腫瘍病理組織所見：被膜に被われた充実性の腫瘍塊と、組織間隙にしみ込むように浸潤している腫瘍細胞がみられる (図6)。腫瘍細胞は右頬部皮膚腫瘍と同一のもので、リンパ管内への浸潤や pseudorosette も認められる。

考 按

Merkel cell carcinoma の起源については汗腺上皮、メルケル細胞, pluripotent basal cell,

に、6月15日より右頬部および右頸部に電子線照射 (2 Gr/day, 5 fr/W) を開始した。しかし、7月5日より chronic DIC を併発し全身状態が悪化したため電子線照射は総量28Gy で中止したが、腫瘍は瘢痕治癒した。その後、更に全身状態悪化し、8月7日永眠した。

真皮内神経内分泌細胞（メルケル細胞とは限らない）が考えられている³⁾が、いわゆる APUD 系腫瘍としての性質を有することと、抗ケラチン抗体陽性、細胞間のデスモゾーム様構造がみられるなど上皮細胞由来を示唆する多くの症例があるということに異論はないものと思われる。すなわち、Merkel cell carcinoma は上述の 2 つの性格を合わせ持った腫瘍ということになる。更に、Merkel cell carcinoma は同一部位に有棘細胞癌を併発したり、有棘細胞癌への移行がみられることがある⁴⁾。これらの所見は、2 つの異なった細胞に同一の発癌刺激が加わったというよりも、2 つの腫瘍が共通の祖先である pluripotent basal cell より生ずると考える⁵⁾方が理解し易い。すなわち、Merkel cell carcinoma は表皮の pluripotent stem cell が神経内分泌細胞方向へ分化したと考えられる⁶⁾。このような考えは、肺の small cell carcinoma では既に広く受け入れられている。

本腫瘍は他の APUD 系腫瘍、特に肺や消化器の small cell carcinoma とは細胞形態、免疫組織化学的所見、電顕所見のいずれも類似しているため組織学的に鑑別は困難であるとされていた。Johansson ら⁷⁾によると small cell carcinoma は光顕的に trabecular pattern は呈さないと報告している。また、サイトケラチン CAM 5.2 の染色所見で比較すると、Merkel cell carcinoma では 80% paranuclear globular pattern が認められるが、small cell carcinoma では稀にしか認められないと報告している。しかし、small cell carcinoma でも時に globular pattern を呈するため、この所見に頼り過ぎる危険性も唱えられている³⁾。

自験例は内臓に原発巣を思わせる所見がなく、組織学的にも trabecular pattern がみられ

たことより Merkel cell carcinoma と考えた。ところが、死亡直前に逆側の下顎皮下および耳下腺への転移が出現した。考え得る転移経路としては、一度他の部位へ転移したのち更に逆側下顎部に転移する経路と、直接リンパ行性に逆側に転移する経路が考えられる。後者の経路は時に乳癌で、一例えば右乳房の乳癌が左乳房へ転移するというように一みられることがある。残念ながら、剖検が施行できなかったため、転移経路を明らかにすることはできなかった。

文 献

- 1) Toker, C.: Travecular carcinoma of the skin. Arch. Dermatol., 105: 107-110, 1972.
- 2) Kayashima, K., Ono, T., et al.: Spontaneous regression in Merkel cell (Neuroendocrine) carcinoma of the skin. Arch. Dermatol., 127: 550-553, 1991.
- 3) Heenan, P. J., Cole, J. M., Spagnolo, D. V.: Primary cutaneous neuroendocrine carcinoma (Merkel cell carcinoma). Am. J. Dermatopathol., 12: 7-16, 1990.
- 4) Tang, C. K., Toker, C., et al.: Unusual cutaneous carcinoma with features of small (oat cell-like) and squamous cell carcinomas: A variant of malignant Merkel cell neoplasm. Am. J. Dermatopathol., 4: 537-548, 1982.
- 5) Frigerio, B., Capella, C., et al.: Merkel cell carcinoma of the skin: the structure and origin of normal Merkel cells. Histopathology, 7: 229-249, 1983.
- 6) Drijkoningen, M., De Wolf-Peeters, C., et al.: Merkel cell tumor of the skin. An immunohistochemical study. Hum. Pathol., 17: 301-307, 1986.
- 7) Johansson, L., Tennvall, J., Akerman, M.: Immunohistochemical examination of 25 cases of Merkel cell carcinoma: A comparison with small cell carcinoma of the lung and oesophagus, and a review of the literature. APMIS, 98: 741-752, 1990.