Merkel Cell Tumor

Grawitz 腫瘍内に転移した鼻尖部 Merkel cell tumor の 1 例

湯浅 徹也* 大柳 聡* 橋本 健治*
中村 保夫* 谷口 芳記* 清水 正之*

Summary

腎腫瘍内への腫瘍内腫瘍転移を伴った、鼻部に発生した Merkel cell tumor の 1 例を経験した。鼻部皮膚腫瘍は、転移性腫瘍の可能性を考え全身検索を施行したところ、無症候性に経過していた潜在性腎腫瘍が明らかとなり、切除術を受けた。光顕的に、腎腫瘍は大部分 Grawitz 腫瘍であったが、一部には鼻部腫瘍と同じ好塩基性に強く染まる小型の腫瘍細胞塊を認めた。鼻部腫瘍は、電顕にて腫瘍細胞内に filament の集塊像, dense core granule, desmosome 様構造を認め、免疫組織学的に Neuron-specific enolase (NSE) 弱陽性、クロモグラニン、抗ケラチン抗体陽性であったことから、Merkel cell tumor と考えた。

緒 言 症 例

Neuroendocrine tumor は、Merkel cell tumor, trabecular carcinoma of the skin とも呼ばれ、高齢女性の頭頸部に好発することが知られている¹⁾。

本腫瘍は比較的良性の経過をとるものもあるが、局所再発、リンパ節転移、遠隔転移を高率に示すことも多い。最近我々は、所属リンパ節転移、腎腫瘍内への遠隔転移を示した本例を経験したが、当初腎腫瘍から鼻部への転移も疑われたので、報告する。

患 者：69歳，女性

初 診：平成 2 年 7 月 11 日

主 訴：鼻尖部無症候性皮疹

家族歴・既往歴：特記すべき事項なし。

現病歴：平成 2 年 6 月上旬より、鼻尖部に米粒大の無症候性皮疹が出現。近医にて冷凍療法施行され、一旦皮疹は縮小するも、2～3 週間後より急速に増大したため、7 月下旬、皮膚悪性腫瘍の疑いにて当科紹介され、7 月 23 日、当科入院となった。

現 症：入院時、鼻尖部に 18×18×11mm の中央に血痂を伴う紅色隆起性腫瘍を 1 個認め、周囲に幅 8～11mm の紅斑を認めた(図 1)。その他全身状態は良好で、胸腹部に特記すべき理学的所見は認めなかった。

入院時検査所見：入院時一般検査にて、末梢血、血液生化学、尿定性、便潜血、胸部および

*Tetsuya YUASA, Satoshi OOOYANAGI, Kenji HASHIMOTO, Yasuo NAKAMURA, Yoshiki TANIGUCHI, Masayuki SHIMIZU: 三重大学皮膚科学教室

図 1. 初診時臨床像

腹部X線等に、特に異常は認められなかった。

平成2年7月25日、腫瘍周囲の紅斑より約5 mm 離し、軟骨直上のレベルで切除し、全層植皮術を施行した。生検にて未分化腫瘍であることが判明し、まず転移性腫瘍を疑い全身検索を施行した。その結果、腹部CT 所見より左腎腫瘍が疑われたが、全身CT、腫瘍シンチ、腹部echo、上部消化管造影、下部消化管造影、気管支鏡にて他に異常を認めなかった。8月29日、当院泌尿科に転科、9月13日、左腎腫瘍摘出術を施行された。

組織学的所見

1. 鼻部腫瘍

光顕所見：HE 染色標本では、組織は表皮に著変なく、真皮内に、部分的に trabecular pattern を示す緻密な小型細胞の浸潤性増殖像を認めた（図2 A）。

強拡大像では、腫瘍細胞は一部核分裂像を伴い、全体に細胞質が乏しく、好塩基性に強く染まる類円形の核を認めた（図2 B）。

電顕所見：細胞間に desmosome 様構造を認め、filament の集塊像を1極に持つ腫瘍細胞が、多数認められた。多くの腫瘍細胞は、細胞質内に dense core granule を欠いていたが、1ないし数個の dense core granule を持つ細胞も少数ながら認められた（図3）。

図 2. 組織学的所見（鼻尖部腫瘍）

A；弱拡大像 *印；腫瘍細胞塊（×40）
B；強拡大像（×400）

図 3. 電顕所見（鼻尖部腫瘍）

D；Desmosome 様構造，F；Filament の集塊像，G；Dense core granule

表 1. Immunohistological findings

antibody	source	this case
CAM 5.2	B.D.	++
EMA	DAKO	+
Vimentin	DAKO	—
Leu 4	B.D.	—
Leu 14	B.D.	—
Ki-1	DAKO	—
Leu 6	B.D.	—
HMB 45	ENZO	—
Synaptophysin	B.M.	—
NSE	DAKO	±
Chromogranin	DAKO	+

B.D.: Becton Dickinson, DAKO: DAKO

Corp., B.M.: Boehringer Mannheim

±; weakly staining

図 4. 組織学的所見 (腎腫瘍) (×400)

免疫組織学的所見：鼻尖部腫瘍は、単層上皮型ケラチンCAM 5.2 陽性、CEA (carcinoembryonic antigen), vimentin, リンパ球マーカーは陰性で、EMA 陽性、NSE は弱陽性であったが、Neuroendocrine cell の secretory vesicle 内のクロモグラニンを認識する抗体が陽性であった (表 1)。

2. 腎腫瘍

光顕所見：HE 染色標本は、大部分は明るい細胞質に富む細胞であったが、一部に鼻部で見られるのと同様な小型腫瘍細胞の集塊像を数カ所に認めた。しかし、両腫瘍間に移行像は認められなかった (図 4)。

免疫組織学的所見：腎腫瘍内に見られる小型腫瘍細胞は、鼻部腫瘍とほぼ同じ染色像を示した。一方、大細胞型腎腫瘍では、vimentin 陽性であったが、ケラチン抗体は陰性であった。

8 月下旬より鼻部植皮片周辺より、米粒大の赤色丘疹が数個再発、急速に増大したため、9 月 21 日、当科に再転科となった。9 月中旬より、右顎下部と右口角部近くに皮下結節を触知するようになり、鼻部腫瘍は易出血性となった。⁶⁰Co による放射線療法、 α インターフェロンによる免疫療法を試みたが、多発性肝転移、癌性腹水、癌性胸水が出現、急速に進行し、10 月 13 日死亡した。なお、剖検は行われなかった。

考 察

鼻部腫瘍は、HE 染色にて細胞質が乏しく、好塩基性に強く染まる類円形の核を持ち、免疫組織学的にはクロモグラニン、EMA、NSE、単層上皮型ケラチンが陽性であった。また電顕にて desmosome 様構造、filament 集塊像、さらに少数ながら、dense core granule が認められたことから、Merkel cell tumor と考えられた。

本例で見られた腎の腫瘍は、大型の腫瘍細胞について言えば、光顕的にも免疫組織学的にも、典型的な Grawitz tumor の clear cell type と考えられた。腎腫瘍内に見られた小型腫瘍細胞塊は、免疫組織学的には、鼻部腫瘍と同一の染色パターンを示した。当初腎腫瘍の皮膚への転移の可能性も考えたが、腎腫瘍の 2 種類の細胞は、光顕、電顕、免疫組織学的に全く異なり、かつ移行像がないことから、origin の全く異なる細胞、つまり Grawitz tumor と皮膚に生じた Merkel cell tumor の Grawitz tumor 内への転移と考えるのが妥当と考えられた。さらに文献的に腎原発の小細胞型腫瘍は、世界で 5 例しか報告されていず²⁾、極めて稀な病態と考えられることも、この可能性が高いことを示していると考えられる。さらに Grawitz tumor は、他の

腫瘍から、転移されやすい腫瘍として知られ、大秋ら³⁾の文献の集計報告によれば42例の腫瘍内腫瘍転移の内、32例は Grawitz tumor 内に転移したものであった。腎腫瘍内に転移しやすい理由としては、多くの理由が考えられている。すなわち、Grawitz tumor が長い潜伏期間を持つ腫瘍であること、腎は毛細血管が豊富で、血流量の多い組織であること、Grawitz tumor 自身が tumor angiogenesis factor を分泌し、血流量をさらに良くすること、特徴的な組織像により転移した腫瘍との鑑別が容易であること、グリコーゲンと脂質に富んでいること、腫瘍内代謝がより生理状態に近いこと、腎が組織適合性抗原の少ない臓器であり免疫学的特性が弱く、他の腫瘍を受け入れやすいこと、等の理由が考えられている⁴⁾。

本例は、剖検されていないため、他の部位の腫瘍の存在は完全には否定できないが、度重なる全身検索にて認められず、鼻部皮膚腫瘍の腎腫瘍内転移として良いと考えられた。さらに、本例は、典型的な dense core granule に乏しく、当初診断に苦慮したが、免疫組織学的、電顕的所見を総合して、Merkel cell tumor とした。以前は Merkel cell tumor は、NSE が高率に陽性であるとされていたが⁵⁾、最近の例では、むしろ低率とする報告もある⁶⁾。シナプトフィ

シン、クロモグラニン等の Neuroendocrine marker が容易に入手できるようになったので、電顕、光顕、免疫組織学的所見を含めて、総合的に本症を診断することが可能となった。

以上、鼻部に見られた腫瘍の電顕、免疫組織学的検討より、診断困難な症例について報告した。

文 献

- 1) Harry, L. A., Richard, B. O., William, D. J.: Andrews' Disease of the Skin (Eighth Edition), p. 791, 1990.
- 2) 増田信二, 北川正信: 腎原発小細胞癌と考えられる1例. 病院病理, 8: 19, 1990.
- 3) 大秋美治, 中谷行雄, 佐々木治, 他: 腎癌組織内癌転移の2剖検例. 病理と臨床, 2: 1243-1249, 1984.
- 4) Ichijima, K., Yamabe, H., Iwata, T., et al.: Metastasis of cancer to cancer. Acta Pathol. Jpn., 30(2): 293-300, 1980.
- 5) Mark, R. W., Bernd, W. S., Kalman, K.: Neuron-specific Enolase in Neuroendocrine Tumors of the Thymus, Bronchus, and Skin. Am. J. Clin. Pathol., 79: 703-707, 1983.
- 6) Daniel, V., Philip, H. C., John, D. C., et al.: Cutaneous Neuroendocrine (Merkel Cell) Carcinoma: An Immunophenotypic, Clinicopathologic, and Flow Cytometric Study. Modern Pathology, 2(4): 331-338, 1989.