乳児の malignant melanoma

先天性母斑から生じた乳児の malignant melanoma

荒川 謙三* 戸井洋一郎* 藤本 亘*
藤原 愉高* 妹尾 明美* 荒田 次郎*

Summary

A 4-month-old girl had diffuse bluish macules on her back at birth. On the macules black or reddish nodules developed gradually. Those lesions were clinically and histologically diagnosed as malignant melanoma. Excision and partial-thickness skin grafts were made. Six months after the operation, three subcutaneous nodules were seen on the sites of operation. After another operation no recurrence has been seen. We discussed this case in the context of differential diagnosis of malignant melanoma associated with giant congenital nevus and multiple (agminated) Spitz nevus.

緒 言

悪性黒色腫が先天性の巨大色素性母斑から生ずることはよく知られた事実である。今回、乳児の背部にみられた色素斑部より急速に結節、腫瘤が多発し、臨床的、組織学的に悪性黒色腫と考え手術を行い、一度は局所再発をおこしたが、その後約6年間再発もなく良好な結果を得ている症例を経験した。年齢、臨床、経過等いろいろ興味深く、また問題のある症例であるので報告する。

症 例

患 者：1986年7月22日生まれ、女児

初 診：1986年12月8日（生後4ヵ月）

家族歴：母斑の多発、皮膚腫瘍は認めない。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：出生時、背部に大小種々の濃淡不整、一部に長毛を有する境界不明瞭な淡青色から黒褐色斑が認められた。生後3ヵ月頃、その一部が隆起してきたため近医を受診したところ、当科を紹介された。

初診時現症：背部に境界比較的明瞭、一部不明瞭な大小種々の濃淡のある紅褐色、淡青色、灰黒色、黒色の色素斑が集簇している。色素斑に一致して長毛を有する部あり。浸潤はほとんど認めない。また2ヵ所のみ紅褐色から黒褐色の表面顆粒状の隆起性病変がみられる。

経過1：放置し経過をみていたところ、1989年3月には前記病変はさらに隆起増大するとともに、黒色～褐色小結節が新生。1987年5月頃より小びらん、浸出液も生じるようになり、腫瘤も形成してきたため、1987年6月29日入院した。

* Kenzo ARAKAWA, Yoichiro TOI, Wataru FUJIMOTO, Yutaka FUJIWARA, Akemi SENO, Jiro ARATA: 岡山大学皮膚科学教室

図 1. 入院時臨床像

入院時現症（図 1）および経過：病変は背部の大部分を占め，その中で最大のものは径28 mm，高さ17mm の表面肉芽様でびらんを有する比較的硬い有茎性腫瘤。その他，色調に濃淡がある表面凹凸不整ないし表面顆粒状の大小種々の結節，腫瘤が集簇している。その周囲には浸潤のない淡青色斑があり，長毛を伴っている。また腰には辺縁凹凸不整，浸潤を軽度触れる一部境界不明瞭な黒色斑を認める。

以上の臨床所見および，一部生検にて悪性黒色腫が疑われたため，腫瘤部より1 cm 離し，脂肪組織深層にて切除し，分層植皮術を施行した。

病理組織所見：

1) 黒色小結節部（図 2）；表皮は扁平化し，真皮浅層から深層にかけて稠密な細胞浸潤がみられる。大半の部では表皮と連続性はなく，表皮直下は結合組織で境されている。浸潤している細胞の胞体は明るく，核膜，核小体が明瞭なものが多く，核小体が2～3個あるもの，核が大型のもの，濃縮しているものなどがみられる。しかし，比較的細胞の大きさのそろった類円形の細胞である。

2) 扁平に隆起する黒色，表面顆粒状結節；表皮との連続性は前記と同様に認めないが，浸潤している細胞は紡錘型の細胞で，胞体は好酸

図 2. 黒色小結節部の組織像

図 3. 扁平に隆起する黒色，表面顆粒状結節の組織像

性，核はヘマトキシリンに濃染し核小体は明らかではない。これらの細胞が渦巻き状，またはスダレ状に真皮下方に向かって浸潤している（図 3）。真皮深層ではより小型の細胞が小さな nest を形成しているが，さらに下方では結合組織間に孤立性に多数浸潤している。いずれも細胞異型は少ない。

3) 大型肉芽様紅色腫瘤（図 4）；間質は浮腫性となり，腫瘍細胞が散在，一部で集簇して認められる。分裂像を示す細胞は他部位に比べて多く，核の大小不同もあり，また多核となっている細胞も比較的多くみられる。

4) 淡青色斑部；表皮とは連続せず，真皮内に類円形の核膜，核小体の明瞭な核を持った細胞が nest を作って浸潤している（図 5）。これらの細胞は毛囊を取り囲むようにも存在しており，これは“congenital nevus”の形態をとって

図4. 大型肉芽様紅色腫瘍の組織像

いる。しかし、核分裂像も散見される。

5) 抗メラノーマ抗体 (HMB-45) による染色; すべての腫瘍部, および色素斑部において浸潤細胞が陽性に染色された。

経過2: 術後, 経過をみていたところ, 約半年後に植皮部に3ヵ所の皮下腫瘍が出現した。生検にて前回と同様組織が得られたため, 残っていた色素斑部をすべて含め筋膜直上まで切除し, 分層植皮術を施行した。その後DTICのみをDAV療法に準じて6クール行った。1993年6月末(6歳11ヵ月)現在, 腫瘍の再発もなく, また成長にも異常を認めていない。

考 察

巨大色素性母斑は生下時よりみられ, 剛毛を有することも多く, 獣皮様母斑ともいわれている。この疾患は美容的な問題もさることながら, 悪性黒色腫を生じる可能性が高いという性格を有している¹⁾。しかし, その頻度については種々の報告^{2)~4)}がある。その理由としては“巨大”の定義が確立されていない, 調査する年齢, 期間等が一定していない点などがあげられる。“巨大”の定義として今までに報告されているものまとめをみると⁴⁾⁵⁾, (1) 体表の30%を占める

図5. 青色斑部の組織像

もの, (2) 最大径20cm以上のもの, (3) 頭頸部では手掌大, それ以外の部では2倍手掌大のもの, (4) 1回の手術では完全に切除することが困難であり, またその欠損部を単純にカバーしにくい大きさのもの, (5) 930cm²以上を占めるもの, などがある。これらをみても, かなり大きさに差があるのがわかり, 統計的に一致をみることは困難である。しかし, 最近では5%前後であろうと考えられており, また発生する場合, 半数以上が10歳までに生じている⁴⁾。

近年, 悪性黒色腫に対して特異性を有するモノクローナル抗体としてHMB-45が作成され, その後その染色性, 特異性に関して報告されてきた。今回自験例についてHMB-45の染色を行ったところ, 腫瘍部だけでなく青色斑部にも陽性所見が得られた。そこで, 過去に当科において経験した悪性黒色腫, 青色母斑, Spitz母斑, 母斑細胞母斑(複合型)について数例であるが検討したところ, 悪性黒色腫以外はすべて陰性であった。しかし, 菊池ら⁶⁾は同様疾患について検討し, 悪性黒色腫およびSpitz母斑は全例に陽性, 母斑細胞母斑では境界部では陽性に染まることがあるが, 時に真皮内の細胞も陽性に染まると報告している。自験例において, 青色斑部の細胞にも強く陽性所見が得られたのは, 真皮内母斑細胞が陽性に染色されたとも考えられるが, すでに悪性黒色腫としての, 活性化の高い細胞が増殖し, 前癌としての性格を持っていたものとも考えられる。

Trozak ら⁷⁾は小児の悪性黒色腫を3型に分け、(1)経胎盤性に生じたもの、(2)母親と関係なく生じたもの、(3)巨大色素性母斑から生じたものとに分類している。また、その5年生存率はそれぞれ、0% (0/3例)、34.3% (12/35例)、0% (0/20例)と報告し、巨大色素性母斑から生じた悪性黒色腫の予後が悪い事を示した。本邦においては、福井ら⁸⁾が15歳未満に発生した悪性黒色腫38例をまとめ、その中で巨大色素性母斑より生じた例は13例であり、その内予後の記載のある9例中7例が2年以内に死亡している。特に1歳以内に生じた5例中4例は2年以内に死亡しており、やはり予後は悪いと述べている。その理由として、真皮内母斑より悪性化が始まるため、早期より真皮内に浸潤した状態にあるからであろうと推測している。

しかし、必ずしも予後が悪いとする報告ばかりではなく、比較的良好であろうとの意見もみられる⁴⁾⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾。自験例も、最初の手術から6年経過しているが転移、再発もなく良好である。そこで乳児発生で予後の良い症例である Workman ら⁵⁾、Baarder ら⁹⁾と自験例に共通する点は、生後まもなくより生じ、色素斑内に急速に増大する結節、腫瘤が多発していることであり、極めて臨床像が類似している。この点、今後症例を集めて検討する価値があると思われる。

Spitz 母斑は小児に多くみられる悪性黒色腫類似の組織像を有する疾患であるが、大半のものは単発性である。しかし稀に多発する症例もみられる。Prose ら¹¹⁾は22例の多発症例をまとめ、正常皮膚上に集簇したもの11例、先天性色素斑上に集簇した型は6例であったと報告し、その色素斑の大半は扁平母斑あるいはカフエ・オ・レ斑様色素斑であったと述べている。稲田ら¹²⁾も多発性集簇性 Spitz 母斑の1例を報告し、その症例も扁平母斑上に生じている。その他、“多発”、“集簇性”として報告されている症例¹³⁾¹⁴⁾にみられる個々の Spitz 母斑は大きさが数 mm までのものであり、臨床像、組織像ともに典型的 Spitz 母斑の所見を呈しているものが

大半である。しかし、成人においてやや大型で集簇性に出現した症例¹⁵⁾や、術後再発した症例¹⁶⁾¹⁷⁾の報告もみられているが、やはり組織学的に nest の形成、“maturation”がみられる、異型性をほとんどみない、裂隙形成などの所見がみられている。自験例は小児に発生し、急速に増大した結節、腫瘤であり、Spitz 母斑を鑑別する必要がある。しかし、2 cm を越えるような腫瘤が多発している、腫瘤部と周辺色素斑部との境界が不明瞭である、皮下脂肪織内にまで孤立性に浸潤している点などより悪性黒色腫と診断した。しかし、現在のところ電顕的、また各種免疫組織化学においても完全に両者を鑑別することは困難な症例がある。

自験例は先天性母斑より発生した悪性黒色腫として報告したが、多発集簇性である点、臨床像から推測される予後に比べ経過が良すぎる点、また Spitz 母斑とするには臨床、組織像ともに現在までに報告されている範疇に入らない等いろいろ興味深い、問題点の多い、考えさせられる症例であった。

文 献

- 1) Hoss, D.M., Grant-Kels, J.M.: Significant melanocytic lesions in infant, childhood, and adolescent. *Dermatologic Clinics*, 4: 29-44, 1986.
- 2) Rhodes, A.S., Wood, W.C., Sober, A.J., et al.: Nonepidermal origin of malignant melanoma associated with a giant congenital nevocellular nevus. *Plast. Reconstr. Surg.*, 67: 782-790, 1981.
- 3) Quaba, A.A., Wallace, A.F.: The incidence of malignant melanoma (0 to 15 years of age) arising in "large" congenital nevocellular nevi. *Plast. Reconstr. Surg.*, 78: 174-179, 1986.
- 4) Hori, Y., Nakayama, J., Okamoto, M., et al.: Giant congenital nevus and malignant melanoma. *J. Invest. Dermatol.*, 92: 310S-314S, 1989.
- 5) Workman, M.L., Kaye, V.N., Anderson, P.M., et al.: Malignant melanoma with evidence of maturation arising from a giant congenital nevocellular nevus. *Ann. Plast. Surg.*, 28: 381-

- 385, 1992.
- 6) 菊池 新, 清水 宏, 西川武二: 抗メラノーマモノクローナル抗体 HMB-45; その特異性と種々の皮膚腫瘍における反応性について. 日皮会誌, 102: 577-581, 1992.
- 7) Trozak, D.J., Rowland, W.D., Hu, F.: Metastatic malignant melanoma in prepubertal children. *Pediatrics*, 55: 191-204, 1975.
- 8) 福井良昌, 小野博紀, 梅村忠弘, 他: 小児の悪性黒色腫一症例の供覧と統計一. 日皮会誌, 100: 597-605, 1990.
- 9) Baader, W., Kropp, R., Tapper, D.: Congenital malignant melanoma. *Plast. Reconstr. Surg.*, 90: 53-56, 1992.
- 10) Borges, A.F., Lineberger, A.S.: Malignant melanoma without metastasis in a giant nevus. *Ann. Plast. Surg.*, 12: 454-460, 1984.
- 11) Prose, N.S., Heilman, E., Felman, Y.M., et al.: Multiple benign juvenile melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 9: 236-242, 1983.
- 12) 稲田修平, 中田昌克, 上出康二, 他: 扁平母斑上に生じた多発性集簇性 Spitz 母斑の 1 例. 皮膚, 29: 228-233, 1987.
- 13) Palazzo, J.P., Duray, P.H.: Congenital agminated Spitz nevi; immunoreactivity with a melanoma-associated monoclonal antibody. *J. Cutan. Pathol.*, 15: 166-170, 1988.
- 14) Abramovits, W., Gonzalez-Serva, A.: Multiple agminated pigmented Spitz nevi (mimicking acral lentiginous malignant melanoma and dysplastic nevus) in an african-american girl. *Int. J. Dermatol.*, 32: 280-285, 1993.
- 15) Orita, M., Obara, K., Irimajiri, T., et al.: Multiple agminate juvenile melanoma. *Dermatologica*, 172: 58-61, 1986.
- 16) Tanaka, K., Mihara, M., Shimao, S., et al.: The local recurrence of pigmented Spitz nevus after removal. *J. Dermatol. (Tokyo)*, 17: 575-580, 1990.
- 17) Paties, C.T., Borroni, G., Rosso, R., et al.: Relapsing eruptive multiple Spitz nevi or metastatic Spitzoid malignant melanoma?. *Am. J. Dermatol.*, 9: 520-527, 1987.