

症 例

ポリポイド型と表層拡大型のみられた食道原発性悪性黒色腫の1例

杏林大学第2外科, *同 病院病理
本島 悌司 鍋谷 欣市 福住 直由*

PRIMARY MALIGNANT MELANOMA OF THE ESOPHAGUS SIGNIFICANT
WITH POLYPOID GROWTH AND SUPERFICIAL SPREADING

Teiji MOTOJIMA, Kinichi NABEYA and Naoyoshi FUKUZUMI*

The Second Department of Surgery, Kyorin University School of Medicine

*The Department of Surgical Pathology, Kyorin University School of Medicine

索引用語: 食道悪性黒色腫, 表層拡大進展, 上皮内悪性黒色腫

はじめに

食道にみられる腫瘍は扁平上皮癌が大部分であり, 悪性黒色腫は少ない。われわれはポリポイド型と表層拡大進展型を示す悪性黒色腫の1例を経験したので報告する。

症 例

症例: 47歳, 女性。主訴は嚥下時つかえ感。家族歴, 既往歴に特記すべきことなし。1982年1月下旬, 嚥下時つかえ感と心窩部痛出現したが放置していた。同年2月下旬に, 主訴の増悪のため近医受診し食道造影で異常を指摘され, 同年3月10日に当科へ紹介入院した。

身長148cm, 体重50kg。粥食を全量摂取でき, 貧血や黄疸もなく, また胸腹部および直腸指診などの理学的所見に異常はなく, 体表リンパ節も触れなかった。眼, 口腔内にも黒色腫の所見はみられなかった。血液一般, 生化学, 呼吸機能, 心電図, 腎機能検査に異常は認められなかった。胸部X線写真に異常なく, 食道胃X線検査(図1)ではEiEaに約5cm長のポリポイド型の陰影欠損がみられた。食道内視鏡検査では, 上門歯列より25cmから28cmにかけて黒色斑がみられ, さらに34cmから38cmにかけて食道後壁に黒色斑のみられるポリポイド型の隆起がみられ, 悪性黒色腫と診断され, 生検は行わなかった。

術前合併療法を行わずに, 同年3月24日, 右開胸で胸部食道を全摘し, 胸壁前に亜全胃を挙上し頸部で吻合した。食道癌取扱い規約による手術所見はA₀, Pl₀, M₀, N₃, ST-IVであったが, 組織学的検索ではp=0cm, n₂(#7に1/5:転移度1/40)となり, c=0であった。

術後経過は順調で, 同年4月12日より, 1回にMMC

図1 胸部下部および腹部食道にポリポイド型の陰影欠損がみられる。



8mg, 5FU 250mg, CA 40mgを週2回の計10回施行し, 同年5月10日退院した。

同年6月下旬に前胸壁皮下に転移結節がみられ, 生検で悪性黒色腫であった。さらに, 外来および再入院後にMMC 98mg, 5FU 2.5g, CA 400mg, ADM 60mg投与したが, 皮下結節と腹部腫瘤が出現し, 血性腹水(class V)がみられ, 同年8月20日死亡した。

剖検所見では, 左上腹部の小児頭大の腫瘤は後腹膜リンパ節, 脾と一塊となっており出血もみられ, 血性腹水4,000mlがみられた。腹腔内には広範な腹膜播種がみられ, 肝左葉に2cm大の転移結節もみられた。また残遺頸部食道に黒色調をおびたビラン形成がみられ

た。

切除標本所見：食道胃接合線に接して口側に5.5×3.5×1.6cmのポリポイド型の黒色斑を有する腫瘍がみられ、また口側食道には黒色斑がみられた。ルゴール染色を行うと、図2のようにポリポイド病変の周囲粘膜と口側食道粘膜は島状に染色されるが、黒色斑にみえる部位は広範な不染帯として残った。

組織学的所見：準連続切片を作製し検索した。ポリポイド型の腫瘍の基部とその一部は重層扁平上皮に覆われているが、大部分の上皮は剥離されていた。腫瘍細胞の極く一部には紡錘形細胞がみられるが、多くは多角形細胞が充実状、胞巣状あるいは索状に配列して上皮様であり、核には異型性がみられ、また腫瘍の周辺には細胞質内にmelanin色素を含有する細胞もみられ悪性黒色腫が考えられた。しかし覆っている上皮には、melanocyteの上皮内浸潤はみられるが、明らかなjunctional changeは認められなかった。腫瘍内には小血管増生が目立ち、周囲組織には中間型の浸潤様式を示し、深達度はmpで、ly(+),v(+)であった。

口側食道にみられた広範なルゴール不染帯部の上皮

図2 ポリポイド型の腫瘍(5.5×3.5×1.6cm)と、健全上皮を介して口側に広範なルゴール不染帯部(melanosis)がみられる。

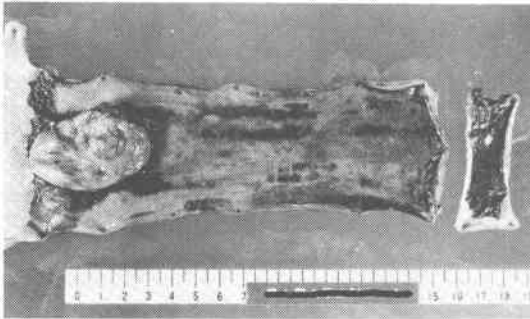
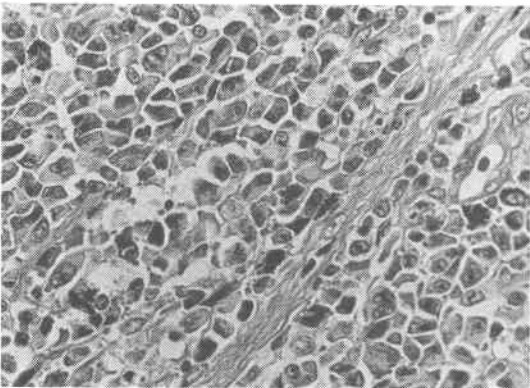


図3 ポリポイド型腫瘍の組織像



には、図4のようなactivated junctional nevusがみられ、核は大小不同で、N/C比の増大した濃染核もみられ、核分裂もみられた。また図5のように、activated junctional nevusのなかにmelanin含有細胞がみられるとともに、上皮の上層にまでmelanin含有細胞とclear cellがみられており、malignant melanoma in situの像を呈していた。さらには、粘膜固有層への初期浸潤が疑われるような部位には、clear cellとbizarreな細胞がみられており、ルゴール不染帯部は表層拡大型の進展を示す悪性黒色腫であった。なお上皮下にはリンパ球の浸潤が高度にみられた。組織学的にp=0cmであり、組織学的根治度はc=0であった。

剖検時の残遺頸部食道にも同様な所見がみられた。

表層拡大型進展を示す部位とポリポイド病変とは正常粘膜上皮を介しており、連続性はみられなかった。ポリポイド病変にはjunctional changeは確認されていないが、以上の所見より食道原発性のポリポイド型と表層拡大型の悪性黒色腫と診断した。

図4 表層拡大型進展部の組織像 (the activated junctional nevus)

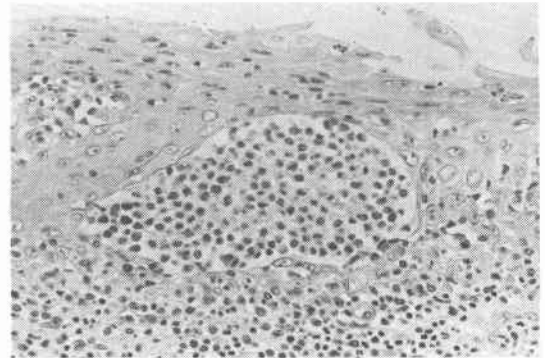
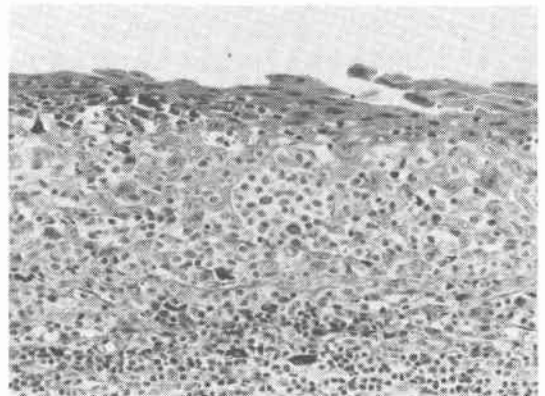


図5 表層拡大型進展部の組織像 (Malignant melanoma in situ)



考 察

Stout¹⁾は食道粘膜に *in situ* の形態を示していない melanoblast を証明するか、良性の母斑を証明してはじめて、食道に悪性黒色腫が原発することに得心がゆくと述べ、これに対して DeLa Pava²⁾は剖検例の検索で肉眼的に正常とみられる食道に *in situ* の形態を示していない melanoblast を証明した。現在では食道に悪性黒色腫が原発することに疑問はないと考えられている。

melanoblast は neural crest 由来の細胞で胎生期に皮膚、眼、耳、髄膜、口腔、鼻咽頭などに遊走して、melanocyte に分化する³⁾。分化の過程で構造や活性が変化するので、すべての melanocyte が melanin 合成と分泌を行うわけではないとされており、clear cell として知られている dendritic cell (melanocyte を含む) は基底細胞から分化するとも考えられている⁴⁾が、neural crest 由来の細胞は身体のどこでもみられるという⁵⁾。

食道の粘膜上皮は重層扁平上皮よりなっており、non-keratinized epithelium と呼ばれる。皮膚の表皮とは角化の程度が異なるだけであり⁶⁾、食道の悪性黒色腫の病理形態学的変化については、皮膚のそれを引用⁷⁾しても大きな差異はないと思われる。

Allen⁷⁾は、皮膚黒色腫を被覆している皮膚に良性の nevus cell や junctional nevus がみられることを報告し、とくに junctional nevus や compound nevus のうちの少数は activated junctional nevus (junctional change) となり悪性黒色腫が発生すると報告した。この junctional change は原発性か、あるいは転移性かの鑑別に有用であると述べ、以来、この junctional change の有無を食道原発の証拠としている報告が多い。ところで Stout¹⁾は、食道悪性黒色腫に連続して、被覆上皮の重層扁平上皮にみられたと報告されている nevus cell や junctional change は皮膚黒色腫でよくみられる悪性の melanocyte の上皮内浸潤であると指摘している。

Allen⁷⁾も、この junctional change は黒色腫が大きくなり、表層に潰瘍形成がみられると破壊されてみられなくなると述べており、また食道においても、Robertson⁸⁾が同様なことも指摘している。Kreuser⁹⁾は、内外の65例の食道悪性黒色腫を集計し、Stout の指摘している上皮内浸潤例を含めて、junctional change は26例の40% (記載のない31例を junctional change のみられない例としている) にしかみられなかったと報告し、これは junctional change が破壊されてしまったのであろうと推測し、他の組織学的基準が必要であるとして、melanosis は junctional change の前段階病変であるから、junctional change と melanosis (彼は melanocytosis と呼んでいる) のいずれか一方、

あるいは両者があれば食道原発性と判断できるのではないかと述べている。彼は、Stout の指摘している上皮内浸潤を認めている。

本邦報告例¹⁰⁾に自験例とさらに4例を加えた37例では、junctional change は21例の56.8% (記載のない不明が12例) にみられている。junctional change のもう1つの意義は、主病巣から離れた部位にもみられることであり、この場合には“multiple primary⁷⁾”の診断に有用である。Allen⁷⁾は、activated junctional nevus (junctional change) には、(1) 核異型 (核濃染、核や核小体の増大、空胞化核不整、核分裂)、(2) 上皮下に高度のリンパ球の炎症性浸潤、(3) 細胞質の空胞化した細胞 (clear cell) や、melanin 顆粒をもった細胞が顆粒層や角質層の上層にみられることなどのうち、1つ以上がみられるといい、とくに(3)の状態にあるものを *in situ* の状態にあるとしている。Ker¹¹⁾は、皮膚の悪性黒色腫の初期変化から浸潤癌までを、順に、epidermal melanocytic hyperplasia, atypical melanocytic hyperplasia (epidermal melanocytic dysplasia), *in situ* melanoma, invasive melanoma に分けた。また Kamino¹²⁾は、atypical melanocytes が孤立性に基底層にあるうちは (すなわち epidermal melanocytic hyperplasia, atypical melanocytic hyperplasia の状態にあるうちは) 真皮内への浸潤はみられず、atypical melanocytes が融合して胞巣 (nest, junctional nevus) を表皮内に形成してはじめて (malignant melanoma *in situ*)、真皮内に浸潤している像が観察されると述べている。

食道においては、Fowler¹³⁾は主病巣から離れた上皮に黒色斑がみられ、Allen のいう junctional change と思われる像を報告し、多中心発生 (multicentrically) を示唆している。Piccone¹⁴⁾は、polypoid の腫瘍とは別に、切除食道全体に melanosis のみられた1例を報告しており、Kreuser⁹⁾によれば、melanosis には2つあり、1つは melanocyte から melanosomes が上皮細胞へ移行してみられるもので悪性変化はなく、もう1つは malignant melanoma cell によるものであり区別しなければならぬとして、とくに前者を melanocytosis と呼んでいる。さらに、前述したように melanocytosis は junctional change の前段階病変であるとして、melanocytosis を junctional change と同等にあつかい、原発性の診断に用いても良いのではないかと述べ、16例の25% (記載なし: 49例) に認められたと報告している。

本邦報告例では、自験例を含めて melanosis は10例の27% (記載なし: 15例) に認められている。

自験例は、胸部下部食道に深達度 mp の polypoid 型の悪性黒色腫があり、これを被覆している上皮には junctional change は確認されていない。しかし、この

polypoid病変から健常上皮を介して、口側に melanosis がみられ、ルゴール染色で広範な不染帯となり、この不染帯部は malignant melanoma in situ のみられる表層拡大進展を呈する悪性黒色腫であったことより、polypoid 型も食道に原発した悪性黒色腫と考えられた。表層拡大進展部は多中心発生を強く示唆しており、剖検時に残遺頸部食道にも黒色調のビランが見られたことより、切除範囲には慎重な配慮が必要である。

本邦報告例のなかに、malignant melanoma in situ の報告¹⁵⁾もみられるが、atypical melanocytic hyperplasia, malignant melanoma in situ などとの関連は今後の問題であろう。

食道腫瘍の大部分は扁平上皮癌であり、悪性黒色腫の全食道腫瘍のなかの頻度は0.14%あり、極めて少ない¹⁶⁾。悪性黒色腫の発症時の平均年齢は56歳と食道癌よりもやや若く、男性25例、女性12例と女性にも多くみられている。占居部位は本邦例では胸部下部食道から中部食道にみられるが、外国例でも定義の違いがあるが、大差はない。X線型では、結節状の polypoid 型が大部分である。自験例は polypoid 型を伴っているが、表層拡大進展を示す悪性黒色腫の報告は見あたらない。内視鏡検査では、polypoid 型で黒色調を呈していれば鑑別診断は容易であり、生検の必要はないものと思われる。治療では、放射線、化学療法、また手術療法にそれらを合併した方法が行われているが、1例を除いて大部分の例は1年以内に死亡しており、極めて悪性度の高い腫瘍である。

最近、皮膚悪性黒色腫に対して、BCG や DNCB を直接利用した免疫療法が行われており、とくに進行していない症例では効果が認められている。Jawalekar¹⁷⁾は dimethyl triazeno imidazole carboxamide (DTIC) と BCG を併用して3年以上の生存例を報告している。

おわりに

ポリポイド型の表層拡大進展型のみられる食道悪性黒色腫の1例を報告し、とくに上皮内悪性黒色腫について文献的考察を加えた。

文 献

- 1) Stout AP, Latte R: Tumor of the esophagus: Atlas of tumor pathology, sect 5, fasc 20, Armed Forces Institute of Pathology, 1957, p104
- 2) De La Pava S, Nigogosyan G, Pickren JW et al: Melanosis of the esophagus. Cancer 16: 48-50, 1963
- 3) Nordlund JJ: Genetic basis of pigmentation and the disorders of pigmentation. In: Path-

ology of malignant melanoma. Edited by AB Ackerman. New York, Masson Publishing 1981, p23-45

- 4) Hu F: Melanocyte cytology in normal skin, melanocytic nevi and malignant melanoma. In: Pathology of malignant melanoma. Edited by AB Ackerman. New York, Masson Publishing 1981, p1-21
- 5) Rawles ME: 9) より引用
- 6) Hay ED: Epithelium. In: Histology. Edited by L Weiss, RO Greep. Fourth edition. New York, McGraw-Hill, 1977, p113-144
- 7) Allen AC, Spitz S: Malignant melanoma. A clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. Cancer 6: 1-45, 1953
- 8) Robertson JW: Malignant melanoma of the esophagus, as one of multiple malignant tumors. Gastroenterology 27: 121-126, 1954
- 9) Kreuser ED: Primary malignant melanoma of the esophagus. Virchows Arch [Pathol Anat] 385: 49-59, 1979
- 10) 丸尾國造, 北川陸生, 玉腰勝敏ほか: 食道原発の悪性黒色腫の1例と本邦報告例の検討。胃と腸 17: 919-926, 1982
- 11) Kerl H, Hödl S, Stettner H: Acral lentiginous melanoma. In: Pathology of malignant melanoma. Edited by AB Ackerman, New York, Masson Publishing 1981, p217-242
- 12) Kamino H, Ackerman AB: Malignant melanoma in situ: The evolution of Malignant melanoma within the epidermis. In: Pathology of malignant melanoma. Edited by AB Ackerman, New York, Masson Publishing 1981, p59-91
- 13) Fowler M, Sutherland HD: Malignant melanoma of the oesophagus. J Path Bact 64: 473-477, 1952
- 14) Piccone VA, Klopstock R, LeVein HH et al: Primary malignant melanoma of the esophagus associated with melanosis of the entire esophagus. J Thorac Cardiovasc Surg 59: 864-870, 1970
- 15) 島田良昭, 原田邦彦, 佐尾山信夫ほか: 食道原発悪性黒色腫の1手術例。日消外会誌 15: 1485-1490, 1982
- 16) Suzuki H, Nagayo T: Primary tumors of the esophagus other than squamous cell carcinoma - Histologic classification and statistics in the surgical and autopsied materials in Japan. Int Adv Surg Oncol 3: 73-109, 1980
- 17) Jawalekar K, Tretter P: Primary malignant melanoma of the esophagus: Report of two cases. J Surg Oncol 12: 19-25, 1979