

症例報告

小腸転移巣切除後に診断された食道原発メラニン 欠乏性悪性黒色腫の1例

みやぎ県南中核病院外科¹⁾, 福島労災病院外科²⁾, 同 病理³⁾

菅野 明弘¹⁾²⁾ 内藤 広郎¹⁾ 高橋 道長¹⁾

後藤 慎二¹⁾ 上野 達也¹⁾ 箱崎 半道³⁾

小腸転移巣が原発巣より先行して発症するという特異な経過を示し、剖検にて初めて診断された食道原発メラニン欠乏性悪性黒色腫の1例を経験した。症例は74歳の男性で腹痛と貧血による倦怠感で発症した。精査の結果、空腸に2か所の隆起性病変を認め空腸切除術を施行した。組織学的には未分化癌と診断された。手術後1年5か月経過時に嚥下時の食物通過障害が現れ、精査したところ胸部中部食道に腫瘍を認めた。粘膜面に露出した腫瘍部の生検では小腸腫瘍と同様の組織像を示す未分化癌と診断された。後縦隔に径約8×5cmのリンパ節を認め、前方へ左心房を右側へ食道を圧排していた。FP療法を施行しPRを得たが再燃し手術後2年1か月、化学療法開始から7か月で死亡した。剖検にて食道腫瘍はメラニン色素陰性、HMB-45抗体陽性であったことから、小腸転移巣切除後に発症した縦隔リンパ節転移を伴う食道原発メラニン欠乏性悪性黒色腫と最終診断された。

はじめに

悪性黒色腫は主として皮膚に発生し多彩な転移能を有する疾患である。まれに消化管にも発生し、直腸・肛門部と食道に原発することが知られている。また、メラニン欠乏性悪性黒色腫は黒色を呈さず通常の悪性黒色腫と比較し臨床診断は困難とされている。今回我々は、小腸転移巣が原発巣より先行して発症するという特異な経過を示し、剖検にて初めて診断された食道原発メラニン欠乏性悪性黒色腫の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：74歳、男性

主訴：腹痛と全身倦怠感

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成11年4月初旬から腹痛と全身倦怠感あり近医を受診した。貧血と便潜血反応陽性を指摘されて、精査のため5月下旬当院に紹介さ

れ入院した。

現症：身長157cm、体重53kg、眼瞼結膜に貧血を認めた。全身皮膚に色素沈着・黄疸は認めず、表在リンパ節は触知しなかった。

入院時検査所見：赤血球318万/mm³、ヘマトクリット値27.9%、ヘモグロビン8.1g/dlと貧血を認める以外に特記すべき所見はなかった。

上部消化管内視鏡：胃に萎縮性胃炎を認めたが、食道粘膜は全長にわたり正常で胸部中部食道にも腫瘍や色素沈着などの異常所見はなかった。

小腸造影：充満像では空腸に陰影欠損像を認めた(Fig. 1a)。二重造影像では2つの球状隆起性病変が腸管の短軸方向に接して存在していた(Fig. 1b)。

胸部X線写真：肺野・縦隔陰影に異常所見はなかった。

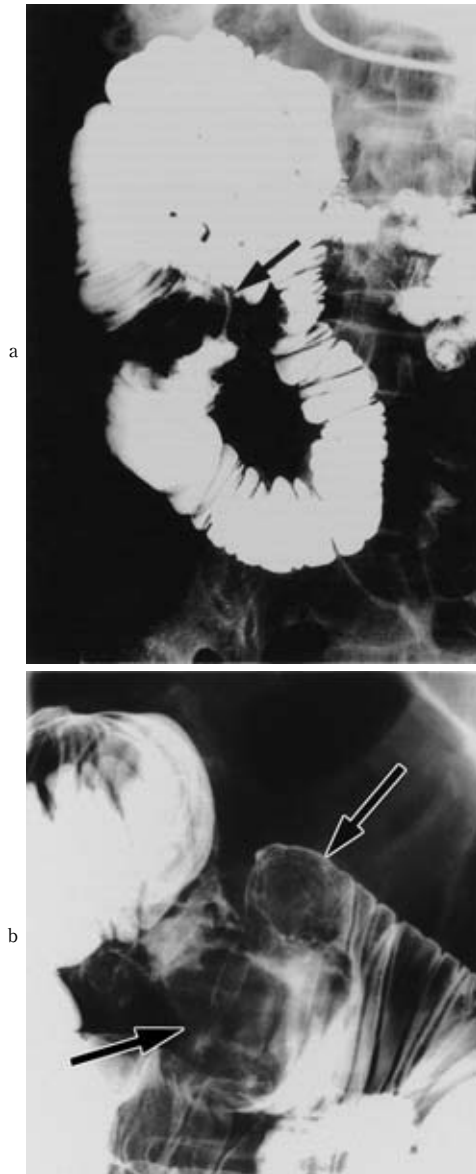
腹部CT：肝・脾・腎に異常所見はなく、小腸腫瘍や腫大リンパ節も同定できなかった。

ガリウムシンチグラフィ：腹腔・胸腔・縦隔に異常とりこみ像はみられなかった。

大腸内視鏡：S状結腸に径3mmのIsp型ポ

<2005年6月22日受理>別刷請求先：菅野 明弘
〒989-1253 柴田郡大河原町38-1 みやぎ県南中核
病院外科

Fig. 1 a:UGI series showed a large filling defect (arrow)in the jejunum. b:Double contrast study demonstrated a spherical protruding lesion adjoined another protruding lesion (arrow).

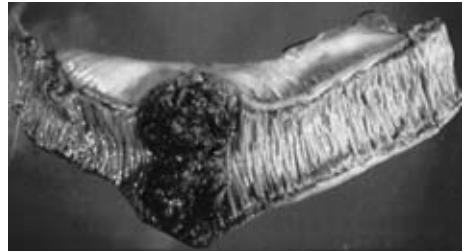


リープを1個認めた。

小腸腫瘍と診断し平成11年6月下旬に手術を施行した。

手術所見：Treitz靱帯から80cm肛門側の空腸に超鶏卵大の腫瘤を認めた。漿膜浸潤はないが空

Fig. 2 Macroscopic findings showed transversely adjoining tumors developed in the jejunum. Each tumor was 5×4.5cm, having light brown Cauliflower-like surface.



腸間膜内に小指頭大に腫大したリンパ節を数個触知した。また、肝転移・腹膜播種・大動脈周囲リンパ節腫大はなかった。腫大したリンパ節を含めて空腸部分切除術を施行した。

切除標本肉眼所見：2つの腫瘍が腸管短軸方向に接していた。おのおの5×4.5cm大、淡褐色で表面はカリフラワー状の隆起性病変であった (Fig. 2)。

病理組織学的所見：腫瘍は粘膜下層、筋層でびまん性に増殖し粘膜固有層を穿破していた (Fig. 3a)。腫瘍結節は好酸性の豊富な胞体と類円形～不整形な大型核、1個の明瞭な核小体を有する異型性に富む細胞の髄様増殖からなり、腫瘍細胞による腺管形成や細胞間橋はなく細胞分裂像も目立つことから未分化癌と診断された (Fig. 3b)。リンパ節転移とリンパ管侵襲を認めたが、静脈侵襲は認めなかった。

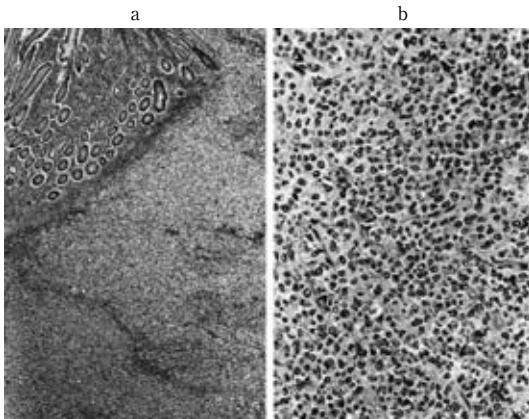
治療経過：術後は順調に経過し7月中旬に退院した。手術後の1年間は補助化学療法として5'DFUR (1,800mg/日) 4日間内服3日間休薬を続けた。

この間、手術後1年目に胸部X線写真・腹部エコー検査を行ったが、異常所見は認めなかった。

手術後1年5か月が経過した平成12年11月から嚥下時の食物通過障害を自覚したため精査を行った。

上部消化管造影：胸部中部食道は3椎体にわたり右方背側へ管外性に変位圧排され、粘膜面にも一部不整像を認めた (Fig. 4a, b)。

Fig. 3 Microscopic findings of the jejunal tumors
 a : Diffuse malignant melanoma cell proliferation occurred at submucoal and proper muscle layer, piercing and infiltrating proper mucosal layer. (H.E. 4×3.3) b : Tumor cells were characterized by round and pleomorphic shaped nuclei without glandular structure nor intercellular bridge, and the tumors were histologically diagnosed as undifferentiated carcinoma. (H.E. 20×3.3)



上部消化管内視鏡：門歯から約30cmに粘膜下腫瘍様の隆起があり、その頂部には褐色の易出血性の腫瘍が露出し食道内腔は狭窄していた (**Fig. 5a**)。腫瘍部の生検では小腸腫瘍と同様の組織像を示す未分化癌と診断された。

胸部造影CT：後縦隔に最大径約8×5cmの充実性の腫瘍を認め、前方へ左心房を右側へ食道を圧排していた。圧排された部分の食道内腔にも腫瘍を認めた (**Fig. 5b**)。

以上から空腸癌の縦隔リンパ節転移による切除不能食道浸潤と診断した。インフォームドコンセントの結果、12月下旬から5-Fluorouracil (400 mg) + Cisplatin (5mg) /日を連続10日間投与、4日間休薬を1コースとするLow-doseFP療法を連続3コース施行した。この間、食物通過障害は消失し、上部消化管内視鏡・胸部単純CT上も食道腫瘍・縦隔腫瘍は著明に縮小した (**Fig. 6a, b**)。以降は1か月に1コースの頻度で化学療法を継続したが、平成13年5月ごろから食物通過障害が再燃し次第に悪化した。平成13年7月下旬手術後2

Fig. 4 UGI series revealed the middle thoracic esophagus was compressed by extra-luminal mass (arrows), shifted right backward, associated with irregular mucosal surface.

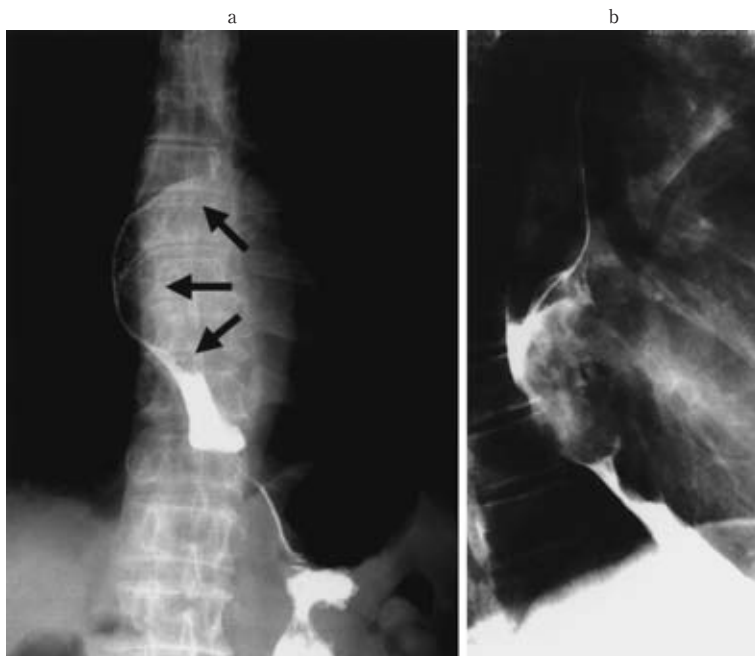


Fig. 5 a : Endoscopic examination showed extra-luminal compression of the esophagus 30cm from the incisor, resulting in esophageal stenosis. The top of the tumor, which was subject to hemorrhage, was exposed to the esophageal mucosa. b : CT scan demonstrated a large solid tumor at posterior mediastinum, 8×5cm in diameter, that had shifted the left atrium anteriorly and the esophagus to the right.

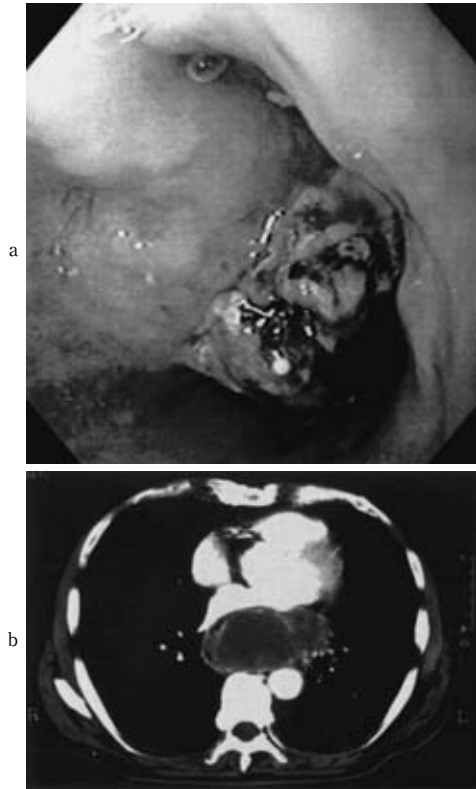


Fig. 6 a : Endoscopic examination showed that the esophageal tumor and extra-luminal compression of the esophagus shrank after chemotherapy based on a low-dose FP regimen. b : CT scan demonstrated that the size of mediastinal tumor was reduced, returning the esophagus to original position.



年1か月、化学療法開始から7か月で死亡した (Fig. 7).

剖検所見：胸部中部食道に粘膜下を主体に増殖し中央部で上皮を穿破し潰瘍形成を伴う母指頭大の腫瘍を認めた。食道腫瘍は外膜で、腫大した縦隔リンパ節と接していたが、組織学的には連続性はなく小腸腫瘍と同様の異型性の強い腫瘍細胞がびまん性に増殖していた (Fig. 8a)。また、悪性黒色腫に特徴的な紡錘形腫瘍細胞の索状配列 (Fig. 8b) や好酸性胞体と大型の核小体を有する異型細胞も散見された。粘膜基底層において junctional

activity はともなわず、腫瘍細胞にメラニン色素も認められなかったが、免疫組織学的に悪性黒色腫に特異的な HMB-45, S-100 陽性細胞が認められた (Fig. 9a, b) ためメラニン欠乏性悪性黒色腫と診断した。縦隔リンパ節は腫大・融合し超鶏卵大の腫瘤を形成するほか、縦隔の結合織や左心房に浸潤していた。小腸腫瘍、食道腫瘍と同様の組織像を呈していた。また、入念に検索したが他臓器に腫瘍は認めなかった。以上より、総合的に小腸転移巣切除後に顕在化した縦隔リンパ節転移を伴う食道原発メラニン欠乏性悪性黒色腫である可能性が高いと考えた。

Fig. 7 Clinical course of the patient over a 25-months period after the operation, showing the chemotherapy and the changes in degree of difficulty swallowing. Ope, operation; 5'DFUR, doxifluridine (1,800 mg/day) was orally administered for 4 consecutive days an every week for about 12 months; low-dose FP, 5-fluorouracil (400mg/day) and cisplatin (5mg/day) were intravenously administered 10 consecutive days every 2 weeks.

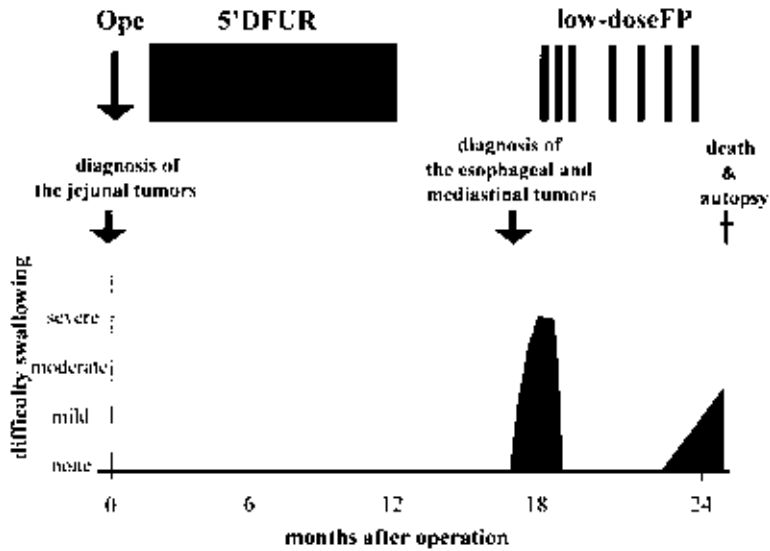
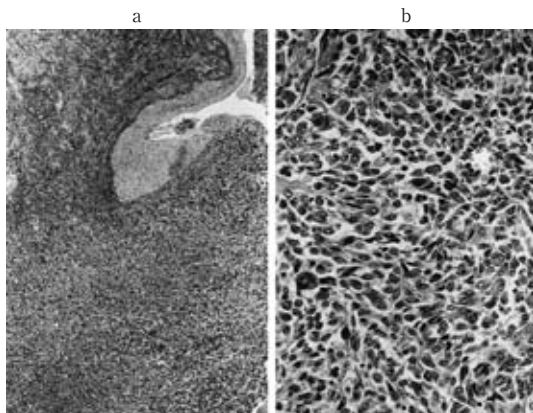


Fig. 8 Microscopic findings of the esophageal tumor a : The tumor proliferated at the submucosal layer in the mid-portion of the thoracic esophagus. The ulcer developed at the center of the tumor, piercing epithelium. (H.E. 4×3.3) b : Spindle shaped cells formed restiform structure, which is specific to malignant melanoma. (H.E. 20×3.3)

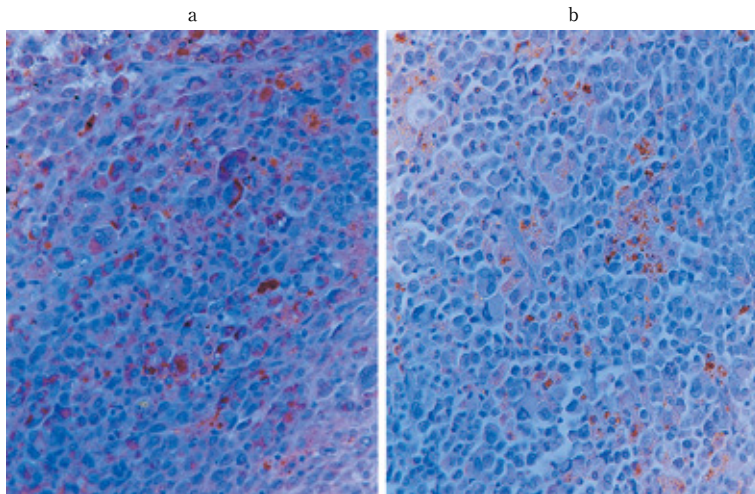


考 察

食道原発悪性黒色腫はまれな疾患で、全食道悪性腫瘍の0.1~0.2%¹⁾を占めるにすぎない。本邦では山口らの集計²⁾した193例に、その後報告された2例(検索方法:医学中央雑誌で「悪性黒色腫」AND「食道腫瘍」をキーワードに2004年1月から2005年3月までの会議録除く)と自験例を加えて196例が報告されているのみである。

発症年齢は平均60.4歳と食道扁平上皮癌と比べ若く、好発部位は中・下部食道で76.2%を占める²⁾。形態は隆起性が多く有茎性あるいは亜有茎性のものが1/3を占める³⁾。扁平上皮癌と比べ腫瘍は軟らかく可動性もあり腫瘍が大きくなるまで自覚症状は出にくい³⁾。したがって診断時の腫瘍径は2.0cm以下のものが8.3%と少なく、比較的大きくなってから発見されることが多い⁴⁾。色調は黒色を呈するが、自験例のようなメラニン欠乏性悪性黒色腫(以下、本症と略記)が9.4~22.7%の頻度で認められ、組織のメラニン量により紫・ピンク・褐色・白色などさまざまな色調を呈する²⁾⁴⁾。内視

Fig. 9 Immunohistochemical staining of the esophageal tumor
 a : HMB-45 staining was positive in some tumor cells. b : S-100 staining was positive in some tumor cells.



鏡下に生検が行われた場合の正診率は 80.7% とされている²⁾。しかし、本症の場合には診断が困難なことが多く正診率は 20% とされており、未分化癌・神経鞘腫・平滑筋肉腫と誤って診断されることが多い⁴⁾。

自験例では小腸腫瘍が最初に切除され、1年5か月後に縦隔内リンパ節転移を伴う食道腫瘍が診断された。この経過から原発巣が食道腫瘍であるのか小腸腫瘍であるのかに関して検討する必要がある。まず、食道腫瘍について検討すると、Allenら⁵⁾の提唱する食道原発悪性黒色腫と診断する組織学的条件の①黒色腫の特徴的構造を有する、②腫瘍はポリポイド様である、③隣接する上皮がメラニン細胞を有する、④粘膜基底層において junctional activity を有する、のうち自験例は①②の条件は満たしていた。③④の条件は満たさないが、食道原発悪性黒色腫であっても③を伴う頻度は 10~20% とむしろ少なく、④を伴う頻度は 40~55.6% であるが、腫瘍が大きい時や自験例のように潰瘍形成がみられる時などは破壊されてしまうため、絶対条件にはならないとされている⁴⁾ことから、食道腫瘍が原発巣である可能性は高いと考えられた。さらに自験例では食道腫瘍が単発性で

あったこと、食道の悪性黒色腫では原発性のものと比較して転移性のものは極めてまれとされていること⁷⁾、剖検にても悪性黒色腫の好発部位も含め他に原発巣は認めなかったことなどの所見は食道が原発巣であることを強く支持するものと考えられた。一方、小腸腫瘍は単発性ではないこと、小腸は悪性黒色腫の転移好発部位であること⁷⁾、メラノサイトが小腸粘膜には認められないと考えられていること⁸⁾などは、小腸が原発巣ではなく転移巣であることを示唆する所見と考えた。以上の所見および悪性黒色腫は原発巣が小さくても早期に血行性転移をきたしやすいという特性を持つ⁸⁾ことを考慮すると、自験例は初回上部消化管検索では発見出来なかった微小な食道原発の本症が小腸に転移し、その後、原発巣が顕在化したと考えることが妥当と思われた。しかし、小腸腫瘍切除標本と食道腫瘍の内視鏡下生検標本の病理組織学的検索でも未分化癌とされ、悪性黒色腫とは診断しえなかったことは、本症診断の困難性を証明することとなった。したがって、消化管原発の未分化癌に遭遇した場合は、本症を念頭におきながら特異性の高い HMB-45 抗体を用いた免疫組織学的検査や電子顕微鏡でのメラノソームの検索をするこ

とにより鑑別診断をすすめる⁹⁾ことが肝要であると思われた。

最後に、少数ながら小腸原発悪性黒色腫症例の報告や¹⁰⁾、皮膚の悪性黒色腫では原発巣が自然退縮し転移巣だけが発見されるとする報告もあるため¹¹⁾、自験例が小腸原発腫瘍、あるいは全ての腫瘍が皮膚病変からの転移巣であった可能性も完全には否定できないことを付記しておく。

文 献

- 1) Chalkiadakis G, Wihlm JM, Morand G et al : Primary malignant melanoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* **39** : 472—475, 1985
- 2) 山口智弘, 塩飽保博, 小出一真ほか : 食道原発悪性黒色腫の1例と本邦報告例(193例)の検討. *日消病会誌* **101** : 1087—1094, 2004
- 3) 下里幸雄, 井手博子, 板橋正幸 : 取扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス 食道. 文光堂, 東京, 1994, p122—127
- 4) Kiyomi T, Harumi S, Shunji S et al : Amelanotic malignant melanoma of the esophagus : case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* **20** : 286—295, 1990
- 5) Allen AC, Spitz S : Malignant melanoma : a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* **6** : 1—45, 1953
- 6) 坂本裕史, 大江安男, 落合 亨ほか : 食道原発悪性黒色腫の1例. *Gstroenterol Endosc* **31** : 2670—2676, 1989
- 7) Daniel B, Susan A, Emma EE et al : Melanoma in the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* **94** : 3427—3433, 1999
- 8) 高木幸一 : 腸黒色腫. 別冊日本臨床 領域別症候群 6, 消化管症候群(下巻) 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸. 日本臨床社, 大阪, 1994, p453—455
- 9) 名久井実, 津久井優, 石井正紀ほか : 後腹膜原発が疑われた無色素性悪性黒色腫の1例. *日臨外会誌* **64** : 2032—2036, 2003
- 10) Kogire M, Yanagibashi K, Shimogou T et al : Intussusception caused by primary malignant melanoma of the small intestine. *日外宝* **65** : 54—58, 1996
- 11) Ronan SG : Thin malignant melanoma with regression and metastases. *Arch Dermatol* **123** : 1326—1330, 1987

A Case of Amelanotic Malignant Melanoma of the Esophagus Diagnosed after the Resection of Small Bowel Metastases

Akihiro Kanno¹⁾²⁾, Hiroo Naito¹⁾, Michinaga Takahashi¹⁾,
Sinji Goto¹⁾, Tatsuya Ueno¹⁾ and Handou Hakozaki³⁾
Department of Surgery, South Miyagi Medical Center¹⁾

Department of Surgery²⁾ and Department of Pathology³⁾, Fukushima Rousai Hospital

We report a case of amelanotic malignant melanoma of the esophagus, preceded by metastatic lesions of the small bowel. A 74-year-old man came to our hospital complaining of abdominal pain and general fatigue. UGI series revealed two jejunal tumors, and the jejunum was partially resected. The tumors were histologically diagnosed as undifferentiated carcinoma. The patient returned to our hospital 17 months later complaining of difficulty swallowing. A tumor in the mid-portion of the thoracic esophagus was diagnosed as undifferentiated carcinoma by biopsy of the tumor exposed on the mucosal surface. A CT scan demonstrated a large, 8cm × 5cm, metastatic lymph node in the posterior mediastinum, that had shifted the left atrium anteriorly and the esophagus to the right. We abandoned tumor resection because of the far advanced infiltration and treated the patient with chemotherapy based on a low-dose FP regimen. The chemotherapy resulted in a temporary partial response, but the patient died of tumor recurrence 25 months after the primary operation (7 months after the start of chemotherapy). At autopsy the esophageal tumor was HMB-45-positive, and the final diagnosis was amelanotic malignant melanoma with mediastinal lymph node metastasis and asynchronous metastatic lesions of the jejunum.

Key words : malignant melanoma, esophageal melanoma, amelanotic melanoma

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **39** : 31—37, 2006]

Reprint requests : Akihiro Kanno Department of Surgery, South Miyagi Medical Center
38-1 Aza-nishi, Oogawara, Shibata-gun, 989-1253 JAPAN

Accepted : June 22, 2005