

症例報告

## 初期像が確認された食道原発悪性黒色腫の1例

富山県済生会高岡病院外科, 同 病理科\*

吉田 貢一 前田 一也 菅原 浩之  
佐々木正寿 松井 一裕\*

腫瘍径約10mmの上皮内病変から腫瘍最大径42mmの隆起型病変に19か月をかけて発育したことが確認された食道原発悪性黒色腫の1例を経験した。食道悪性黒色腫の自然史を考えるうえでは非常に貴重な症例であると考え報告する。症例は69歳の男性で、胸部食道に径約10mmの褐色の色素斑を認め、生検で食道メラノシスと診断されていた。19か月後の内視鏡検査で前回に指摘されていた色素斑の部位に一致して42×32×11mmの隆起性病変を認めた。生検で悪性黒色腫と診断された。以前の生検標本が再鏡検された結果、melanoma in siteと診断が訂正された。切除術を施行したが術後7か月目に肝転移と肺転移を来し、術後10か月目に死亡した。

### はじめに

食道原発の悪性腫瘍において食道原発悪性黒色腫の発生率は極めて低い。また、悪性黒色腫は悪性度が極めて高いことで知られるが、その自然史については報告がなく、現在のところ明らかになっていない<sup>1)</sup>。初期像が確認された食道原発悪性黒色腫の経験を報告する。

### 症 例

症例：69歳，男性

主訴：心窩部の違和感

既往歴：外傷性頸椎骨折で頸椎固定術，両肘関節変形症で手術。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2004年3月に健診の上部消化管内視鏡検査で食道メラノシスを指摘された。担当医から6か月後の再検査を勧められていたが、再検査を受けなかった。2005年9月頃から心窩部の違和感を自覚するようになり、2005年10月に当院内科を受診した。上部消化管内視鏡検査で食道原発悪性黒色腫と胃癌の重複と診断され、2005年11月に当科へ紹介となった。

入院時現症：腹部は平坦かつ軟で、体表リンパ節は触知しなかった。右前頸部，後頸部，両肘に手術痕を認めた。

入院時血液生化学所見：CEA，CA19-9，squamous cell carcinoma related antigen (SCC)の腫瘍マーカーは正常域にあり，その他にも特記すべき異常値は認めなかった。

健診時上部消化管内視鏡検査所見：門歯から30cmの胸部中部食道に径約10mmの褐色の淡い色素斑を認めた (Fig. 1)。胃内には萎縮性変化以外，特記すべき所見は認めなかった。

入院時上部消化管内視鏡検査所見：門歯から30cmの胸部中部食道に健診の内視鏡で色素斑を指摘された部位に一致して黒色を呈する1sep型腫瘍を認めた (Fig. 2)。胃角部小彎に境界不明瞭な3型腫瘍を認めた。

胸部CT所見：胸部中部食道に食道内腔を充満するように発育する充実性腫瘍を認めた。腫瘍の食道外膜外への浸潤所見はなく，縦隔リンパ節転移や肺野への遠隔転移を疑う所見も認めなかった。

腹部CT所見：胃中部を中心とした胃壁の肥厚を認めたが，所属リンパ節転移や遠隔転移を疑う所見はなかった。

<2007年7月25日受理>別刷請求先：吉田 貢一  
〒933-8525 高岡市二塚387-1 富山県済生会高岡病院外科

Fig. 1 Upper gastrointestinal endoscopic findings at the time of medical checkup.

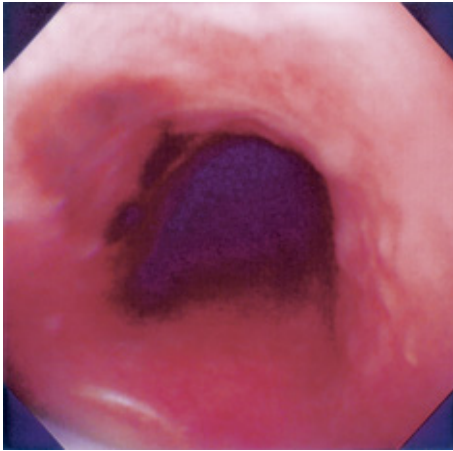


Fig. 2 Upper gastrointestinal endoscopic findings at the time of first consultation to our hospital.

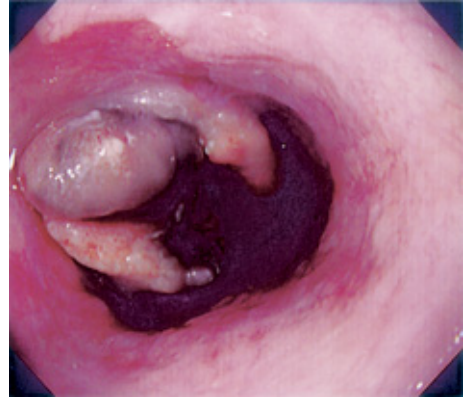
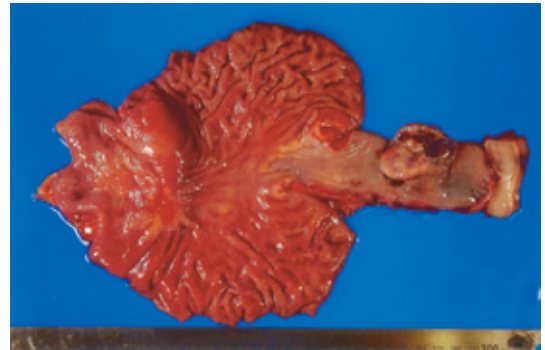


Fig. 3 Resected specimen.



食道および胃病変の生検で、それぞれ食道原発悪性黒色腫と胃低分化腺癌と診断された。T2 N0 M0 (臨床病期 stage II) 食道原発悪性黒色腫, T2 N0 H0 P0 M0 (臨床病期 stage IB) 胃癌と診断し、手術の方針とした。

手術所見：2005年11月に右開胸開腹食道亜全摘胃全摘術を施行し、胸骨後経路に有茎右側結腸を用いて再建した。胸腹水なく、それぞれの腫瘍の食道外膜や胃漿膜を超えた浸潤所見は認めなかった。食道、胃の所属リンパ節の腫脹も認めなかった。

切除標本：胸部中部食道には黒色調を呈する弾性軟で表面平滑な42×32×11mmの隆起性病変を認めた。胃角部小彎には40×35mmの潰瘍浸潤型の病変を認めた (Fig. 3)。食道および胃に、その他の副病変は認めなかった。

病理組織学的検査所見：食道腫瘍では中等大で類円形の異型細胞が粘膜下層を中心に食道上皮を押し上げるように膨脹性、かつ充実性に増殖しており、褐色色素が散見された。固有筋層への浸潤は明らかではなく、脈管侵襲も明らかではなかった。Human Melanoma Black 45 (HMB-45) 陽性で Ki-67 antigen-expressing fraction (MIB-1 labeling index) は80%以上であった (Fig. 4)。以上から、食道原発悪性黒色腫と診断した (Mt, 42×32×11

mm, type Isep, pT1b, malignant melanoma, infx, ie (-), ly0, v0, pIM0, pPM (-), pDM (-), pEM (-), pN0, M0: stage I)。また、健診時の生検組織が再検された結果、食道上皮基底層におけるメラニン保有異型細胞の反応性増殖ではなく、組織構築を破壊するような異型増殖を伴う junctional activity の所見があると判断され、当初の食道メラノーマの診断が melanoma in site と訂正された (Fig. 5)。

胃癌の病理組織学的診断は以下のようであった。M, Less, 40×35mm, type 3, pT2(ss), por 2-tub1, sci, INFγ, ly1, v0, pN (-), pPM (-), pDM (-), M0: stage IB。

術後経過：特記すべき合併症なく術後49病日に退院した。退院後、外来通院されていたが、術

Fig. 4 Histological findings of the esophageal neoplasm from the resected specimen (HE stained section a :  $\times 12.5$ , b :  $\times 200$ ).

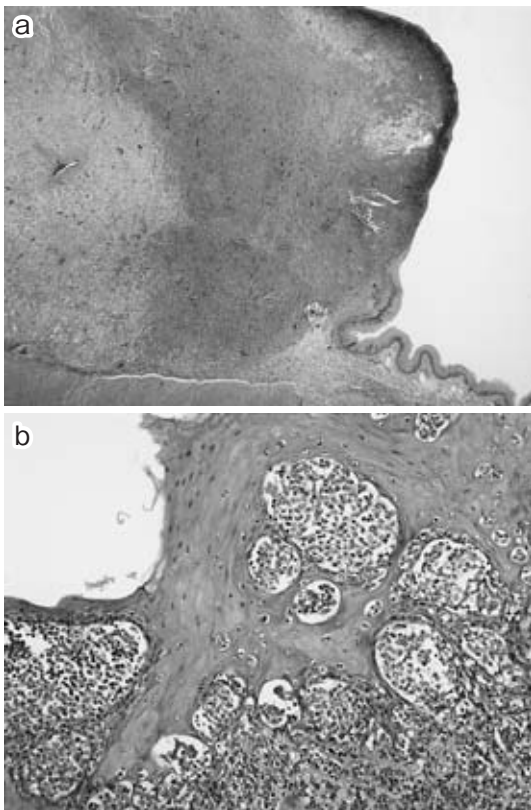
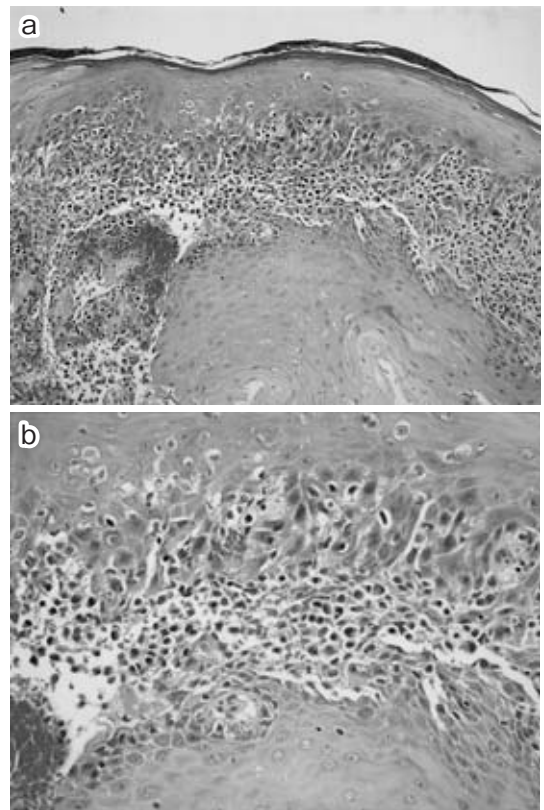


Fig. 5 Histological findings of biopsy specimen at the time of medical checkup (HE stained section a :  $\times 200$ , b :  $\times 400$ ).



後7か月後から肝転移、肺転移が出現し、術後10か月後に死亡された。なお、化学療法については、ご本人、ご家族が希望されず施行しなかった。

#### 考 察

本邦における食道原発の悪性腫瘍の多くが扁平上皮癌であり、悪性黒色腫は極めて少ない。日本食道学会の食道癌全国登録報告では悪性黒色腫の食道原発悪性腫瘍に占める割合は0.1%にとどまると報告されている<sup>2)3)</sup>。山口ら<sup>4)</sup>の食道原発悪性黒色腫の本邦報告例の報告によると、過半数は胸部食道に発生(76.2%)し、診断時に腫瘍径が2cm以下である症例は8.3%と非常に少なく、多くの症例は2cmを超える腫瘍径で見られている。肉眼型は表在隆起型あるいは隆起型の隆起性形態を呈する症例が79.2%と大半を占めたと報告して

いる。

食道原発悪性黒色腫に食道メラノシスが合併することが多いことから発生母地としての食道メラノシスと食道原発悪性黒色腫の関連が古くから疑われてきた<sup>5)</sup>。しかし、食道メラノシスの経過観察中に悪性化のみられた報告は1例のみである<sup>6)</sup>。現時点では食道メラノシスが食道原発悪性黒色腫の前駆病変であるとする根拠は明らかではない。

一般的に、消化管メラノシスは黒褐色の粘膜色素沈着で、その多くは大腸に発生する。病理組織学的には粘膜固有層にリポフスチンに類似した黄褐色顆粒を有するマクロファージが出現する。まれではあるが食道においても類似の病変が起こりうる。食道上皮基底層におけるメラニン保有細

胞の炎症などによる反応性増加や上皮下のメラノファージの出現による黒褐色の食道粘膜色素沈着は、melanoma in site との鑑別が問題になる。ごく小さな生検組織における melanoma in site の病理診断は困難であることが多いが、皮膚における色素性母斑の色素沈着と悪性黒子との鑑別の要点が参考になる。すなわち、1) 食道上皮基底層で増加している細胞の異型性、2) その配列の乱雑性、そして3) 食道上皮基底膜の不連続性、これら三つの特徴を有する junctional activity の所見が食道メラノーマと melanoma in site の鑑別に重要とされる<sup>7)</sup>。また、悪性黒色腫では腫瘍細胞がしばしば大型の核小体を有することも病理組織学的診断の一助となる。しかし、免疫組織化学染色などによる客観的な鑑別法や補助診断がないため診断が容易とは言いがたい<sup>8)</sup>。自験例においては、初回の生検材料において junctional activity を認識することができ、より積極的かつ慎重な病理診断がなされるべきであった。

皮膚原発悪性黒色腫においては、病状悪化の契機となる危険性が高いため生検は禁忌とされている。症例の多い皮膚領域の原則を踏まえ、これまで食道原発悪性黒色腫においても生検に積極的な意見はなかった。しかし、近年になり食道原発悪性黒色腫は生検によって予後の悪化がないとする報告も散見されるようになった<sup>9)</sup>。食道メラノーマと melanoma in site の内視鏡検査所見での非観血的な鑑別法は確立されていないため、確定診断のための必要最小限の生検は確実な診断のために容認される可能性があると思われる。

自験例では、径約 10mm 大の melanoma in site の表在平坦型病変が最大径 42mm の隆起型病変に 19 か月をかけて発育した。医学中央雑誌で会議録を除いた 1983 年から 2007 年について、「食道腫瘍」「悪性黒色腫」「自然史」「経過観察」「初期像」のキーワード、Pubmed で 1962 年から 2007 年について「esophageal neoplasm」「melanoma」「natural history」のキーワードでそれぞれ検索したところ食道原発悪性黒色腫の初期像からの進行発育の経過や自然史の詳細についての報告は検索されなかった。

melanoma in site における腫瘍量の推定が困難であることや不規則な形態変化などから肺や肝腫瘍に用いられる doubling-time の算定法は単純には流用できず、合理的な経過観察期間の設定は困難である。しかし、自験例の食道原発悪性黒色腫の自然史を踏まえると、食道メラノーマ様の病変が発見された際は、最初の 1 年間は 6 か月あるいは、可能であれば 3 か月おきの複数回の内視鏡検査を施行し、病変の変化がなければ食道メラノーマの可能性が高いと判断し、2 年目以降は 1 年おきの内視鏡検査とする経過観察法が過不足ないのではないかと考えた。

本邦における食道原発悪性黒色腫と胃癌あるいはその他の悪性腫瘍との重複症例に関する集計報告はなく、それらの関連について言及する報告もない（医学中央雑誌で 1983 年から 2007 年について「悪性黒色腫」「重複癌」のキーワードで検索）。しかし、皮膚原発悪性黒色腫における重複癌の他施設による調査報告がある。これによると悪性黒色腫症例で特に、その他の悪性腫瘍のリスクが高くなる傾向はなかったとしている。しかし、悪性黒色腫の化学療法である DAV 療法や DAV-Feron 療法で使用される dacarbazine の治療関連の発癌、特に急性骨髄性白血病発症のリスクについて注意を喚起している<sup>10)</sup>。悪性黒色腫症例に対して dacarbazine を使用する際は、投与前はもちろん投与後も担癌除外のスクリーニングを施行すべきである。

自験例は、健診で要再検と判定されたが、自己判断で再検されることなく結果的に治療が遅れたことが非常に残念であった。また、初回観察時に経過を見ることなく生検されたことは不適切であった可能性が否めない。しかし、食道原発悪性黒色腫の自然史を考えるうえで非常に貴重な症例と考え報告した。内視鏡の発達に伴い、日常診療で食道メラノーマはしばしば遭遇する病変となった。近年、narrow band imaging、赤外線内視鏡、そして拡大内視鏡食道などの特殊内視鏡の発達により生検を用いない質的診断が発達している。しかし、現在のところ食道メラノーマや悪性黒色腫をこれらの非観血的検査により診断する

方法は見出されていない。食道メラノーマが食道原発悪性黒色腫の前駆病変である根拠は乏しいものの、内視鏡検査所見での確実な鑑別は困難であるため、食道メラノーマを疑っても最初の1年間は複数回の内視鏡による観察が必要であると考えた。

なお、本論文の要旨は第72回日本消化器内視鏡学会総会(2006年10月、札幌)において発表した。

## 文 献

- 1) 嶋田 鼎, 五十嵐渉, 堀野 豊ほか: 消化管悪性黒色腫わが国報告例の検討. 外科診療 80: 1213—1222, 1999
- 2) The Japanese Society for Esophageal Diseases: Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan (1995, 1996, 1997) Second edition. 2001. [http://plaza.umin.ac.jp/~jsed/file/crec/2nd\\_edition/CREC\\_JPN\\_2nd.pdf.2007-06-20](http://plaza.umin.ac.jp/~jsed/file/crec/2nd_edition/CREC_JPN_2nd.pdf.2007-06-20)
- 3) The Japanese Society for Esophageal Diseases: Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan (1998, 1999) Third edition. 2002. [http://plaza.umin.ac.jp/~jsed/file/crec/3rd\\_edition/CREC\\_JPN\\_3nd.pdf.2007-06-20](http://plaza.umin.ac.jp/~jsed/file/crec/3rd_edition/CREC_JPN_3nd.pdf.2007-06-20)
- 4) 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. 日消誌 101: 1087—1094, 2004
- 5) 幕内博康, 三富利夫: 食道メラノーマ. 消化器科 4: 492—499, 1986
- 6) 那須龍介, 友田 純, 井上裕史ほか: 食道メラノーマの10例. Gastroenterol Endosc 36: 972—977, 1994
- 7) 井手博子: 特殊組織型の食道癌—病理医の立場から—肉眼診断を中心に. 胃と腸 40: 279—287, 2005
- 8) 山地博介, 池田宣聖, 三宅康広ほか: 食道メラノーマに対して抗S100蛋白抗体, 抗メラノーマ抗体を用いてその染色像を検討した1例. 香川内科医会誌 31: 88—92, 1995
- 9) 加藤 昇, 紙野建人, 山下隆史ほか: 食道原発悪性黒色腫の1例. 癌の臨 32: 1459—1465, 1986
- 10) 宇原 久, 齋田俊明, 高田 実ほか: 悪性黒色腫患者における重複癌についての調査結果. 日皮会誌 110: 2123—2126, 2000

## A Case of Primary Malignant Melanoma of the Esophagus Confirmed by Initial Lesion

Kouichi Yoshida, Kazuya Maeda, Hiroyuki Sugawara,  
Masatoshi Sasaki and Kazuhiro Matsui\*

Department of Surgery and Department of Pathology\*, Saiseikai Takaoka Hospital

We encountered a case of primary malignant melanoma of the esophagus in which we confirmed the development of the lesion from intraepithelial lesions about 10mm in size to elevated lesions up to 42mm in size over a period of 19 months. This case is extremely valuable from the point of view of understanding the natural history of the development of malignant melanoma of the esophagus, and is, therefore, we have reported it here. The patient was a 69-year-old male. Endoscopy revealed brown spots about 10mm in size in the thoracic esophagus, and biopsy revealed the diagnosis of melanosis of the esophagus. Endoscopy conducted 19 months later revealed elevated lesions measuring about 42×32×11mm in size, which coincided with the sites of the spots noted previously. Biopsy revealed the diagnosis of malignant melanoma. Based on result of microscopic re-examination of the previous biopsy specimens, the diagnosis was corrected to melanoma in situ. Resection was performed, however, the patient developed liver and lung metastasis in the 7th month postoperatively, and died in the 10th month postoperatively.

**Key words** : malignant melanoma, esophageal neoplasm, natural history

[Jpn J Gastroenterol Surg 41 : 177—181, 2008]

**Reprint requests** : Kouichi Yoshida Department of Surgery, Saiseikai Takaoka Hospital  
387-1 Hutaduka, Takaoka, 933-8525 JAPAN

**Accepted** : July 25, 2007