

肺原発悪性黒色腫の 1 例

A Case of Primary Malignant Melanoma of the Lung

原 英則・蔣 世旭*・岩淵啓一*・品田 純・吉村博邦・亀谷 徹*

要旨：症例は 63 歳女性で，検診にて胸部異常陰影を指摘され当院に受診となった．画像上，右肺底部に発生した肺腫瘍を考え，気管支鏡検査を施行したが可視範囲内に異常なく，生検にて確定診断が得られず開胸術を施行した．術中の迅速病理診断にて悪性黒色腫と診断され，右下葉切除術及びリンパ節郭清を施行した．病理組織学的には，腫瘍は肺末梢領域に発生しており，近傍の気管支上皮内には腫瘍性メラノサイトから成る in situ component(いわゆる junctional change)がみられた．術後皮膚，眼など再度全身検索を行ったが，原発と思われる病変部位は見出せなかったため，肺末梢に発生した肺原発悪性黒色腫と診断した．原発性肺腫瘍の中では稀な悪性腫瘍とされており文献的考察を含め報告した．

[肺癌 40(3): 201~205, 2000, JJLC 40: 201~205, 2000]

Key words : Malignant melanoma, Primary lung cancer

はじめに

悪性黒色腫は予後の悪い腫瘍の一つで，その多くが皮膚科領域に発生する疾患であり，他臓器に原発する頻度は遙かに少ない．また，肺に認められる悪性黒色腫のほとんどが他臓器からの転移で，肺原発の症例は極めて稀とされており¹⁾²⁾³⁾，転移との鑑別を慎重にしなければならない．肺原発悪性黒色腫の発生部位としては，中枢の太い気管支に発生することが多く¹⁾⁴⁾⁵⁾，肺末梢の報告例は少ない．肺原発を考えるうえで，先ず，現在ならびに過去において色素性病変がないことが重要である．また，病理組織学的には腫瘍周囲の気管支上皮内に，junctional change と呼ばれる腫瘍性メラノサイトの in situ component が見られることが重要視される²⁾⁶⁾．さらに，腫瘍から離れた正常と思われる部位の気管支上皮内において，Fontana-Masson 染色で陽性となる argentaffin 細胞 (Salm¹⁾ の示す melanotic flare) が存在する場合には，悪性黒色腫の発生母地となりうる肺であることが推定される．今回，肺末梢に発生したと考えられる肺原発悪性黒色腫を経験したので，文献的考察を加えて報告する．

症 例

症 例：63 歳，女性，主婦．

主 訴：胸部異常陰影．

現病歴：1997 年 11 月の検診では胸部 X 線写真にて異常は指摘されなかったが，1998 年 11 月の検診で右下肺野に異常陰影を指摘され，同年 12 月当院紹介受診となった．

既往歴：1956 年 (20 歳時) に虫垂切除術が施行され

た．他部位の色素性病変の診断，切除及び治療歴はみられなかった．

家族歴：特記すべきことなし．

喫煙歴：なし．

入院時現症：身長 152cm，体重 68kg，血圧 134/78 mmHg，体温 36.4℃，呼吸音・心音は正常で，表在リンパ節は触知せず．また皮膚の色素性病変は見られなかった．

入院時検査所見：LDH が軽度上昇を示していた以外，炎症反応及び腫瘍マーカー値は正常範囲内であった．

入院時胸部単純 X 線写真 (Fig. 1A)：右下肺野末梢に径 3cm 大の辺縁明瞭な腫瘤影が，横隔膜と接するように認められた．

入院時胸部 CT 写真 (Fig. 1B)：右 S₆ の末梢領域に辺縁明瞭で内部均一な腫瘤陰影を認めた．周囲及びその他の肺野には異常影は見られず，肺門及び縦隔リンパ節の腫脹も見られなかった．

画像上，右下葉の転移性肺腫瘍を疑い，消化管内視鏡検査，腹部超音波検査，頭部 CT 検査，全身骨シンチ検査などによる全身検索を行ったが異常は見られなかった．また，気管支鏡検査を施行したが気管支粘膜には異常は認められず，生検にて確定診断は得られなかった．今回，原発性肺癌の可能性も否定しきれず，1999 年 3 月に開胸術を施行した．

手術所見：右後側方切開，第 4 肋間にて開胸．術中の迅速病理診断にて悪性黒色腫と診断され，原発性肺癌に準じて右下葉切除術及び肺門・縦隔リンパ節郭清 (R2a) を施行した．

病理組織学的検索：切除肺を，10% 緩衝ホルマリンにて固定後，CT 面に平行に約 1cm の幅で全割し，全ての標本をヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色にて，組織学的検索を行った．

北里大学医学部胸部外科学

*北里大学医学部病理学

Fig. 1. Chest X-ray film A) and CT scan B) just prior to the resection of the right lower lobe.
A) A coin lesion in the right lower lung field.
B) The tumor at the right S₈, 3 cm in diameter.

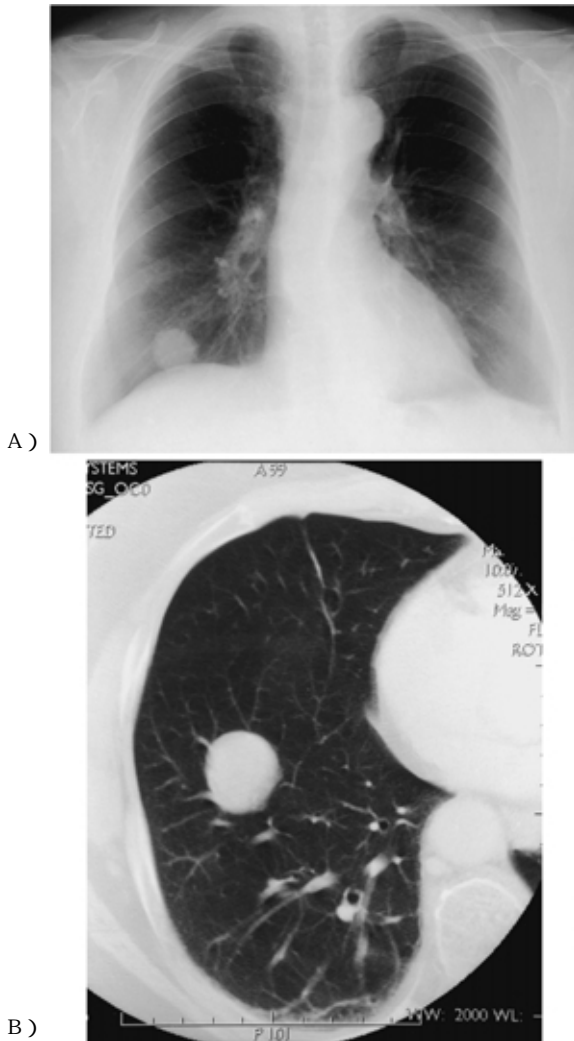


Fig. 2. Surgical specimen showing the tumor in right S₈. The tumor was soft, had a black-brown in color, and well-defined margin.

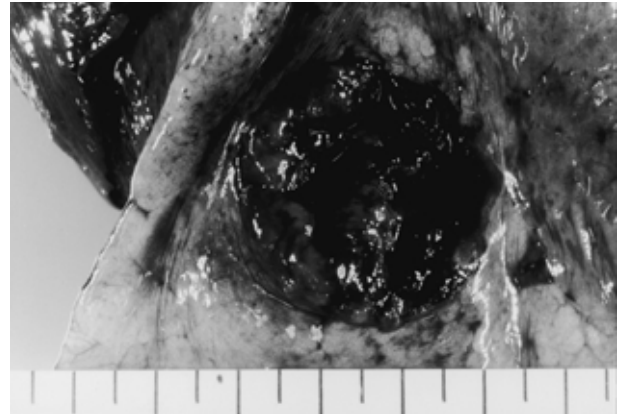
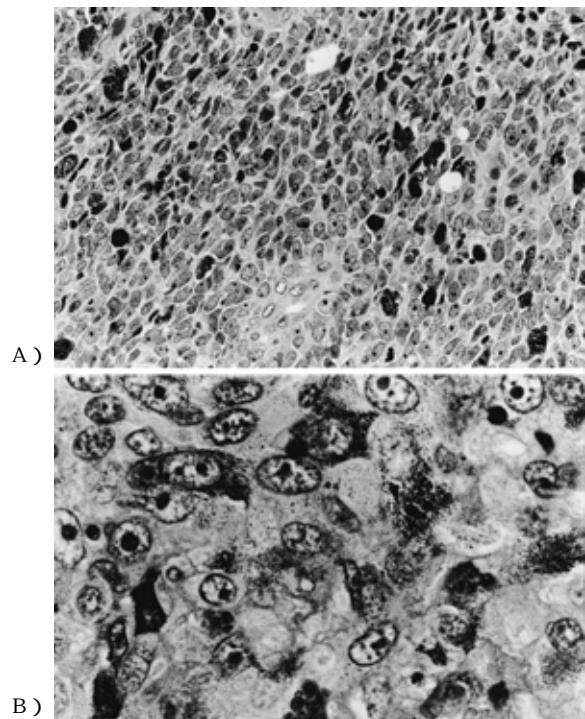


Fig. 3. Microscopic findings of the resected specimen.
A) Diffusely proliferative polygonal tumor cells with prominent nucleoli (H. E. stain $\times 400$)
B) High magnification view showing finely to coarsely granular melanin pigments in some tumor cells (H. E. stain $\times 1,300$)



肉眼的には、切除された右肺下葉は $17 \times 16 \times 6$ cm 大で、腫瘍は S₈ 末梢の肺底部の胸膜直下に位置していた。外観上、腫瘍相当部位の胸膜変化は認めなかった。腫瘍は大きさ $3.5 \times 3.0 \times 2.0$ cm、境界明瞭で、触診上、極めて柔らかく暗褐色調を示していた (Fig. 2)。

組織学的には、腫瘍の大部分は高度に拡張した細気管支壁と思われる構造に囲まれており、一部では肺実質への浸潤像もみられた。腫瘍は、hyperchromatic な大型の核に少量の細胞質を有す多角形の腫瘍細胞と、明瞭な核小体を有する大きな核に豊富な細胞質を持つ異型性の強い大型の腫瘍細胞が混在し、充実性に増殖していた (Fig. 3A)。腫瘍細胞内には、微細なものから粗大顆粒状のメラニン顆粒が多数みられ (Fig. 3B)、Fontana-Masson 染色の他、NSE、S-100、HMB-45 抗体に対し陽性を示した。また腫瘍周囲の気管支上皮内には、腫瘍性メラノサイトによ

る junctional change が見られた (Fig. 4)。さらに、腫瘍から離れた細気管支上皮の基底膜上には、melanotic flare と呼ばれる Fontana-Masson 染色で陽性を示し、細胞突起を多く持った異型性に乏しい argentaffin 細胞の出現を多数認めた (Fig. 5)。尚、電子顕微鏡にて腫瘍の細胞質内には、多数の melanosome を認めたが、神経内分泌顆

Fig. 4. Intraepithelial spread of the tumor cells (atypical melanocytes), so called " junctional change ", adjacent to the tumor(H. E. stain $\times 800$)

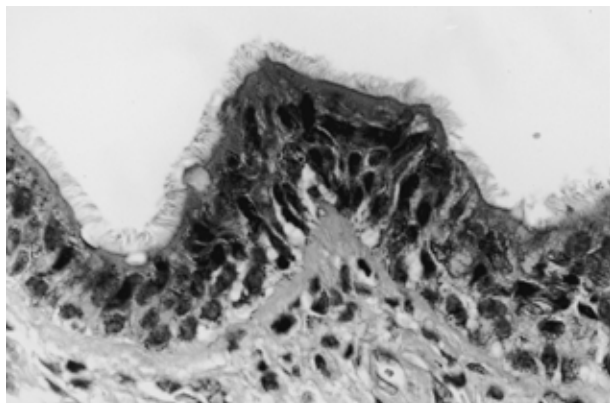
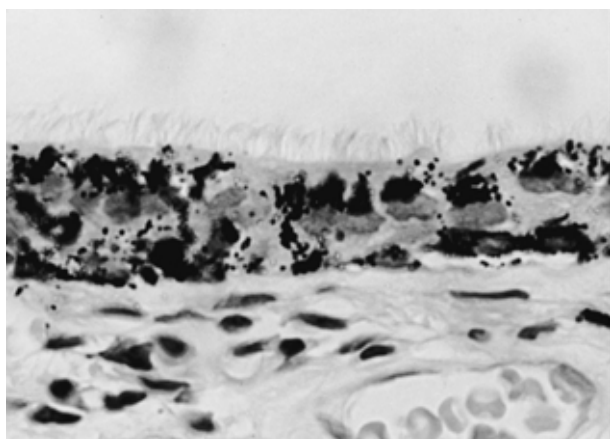


Fig. 5. The presence of " melanotic flare " consisting of non-atypical melanocytes at the base of the bronchial epithelium far away from the tumor.(Fontana-Masson stain $\times 800$)



粒は見られなかった。

術後経過：特に合併症なく経過し，退院．術後に行った皮膚科・眼科・耳鼻咽喉科・消化器及び婦人科領域をはじめとした全身の諸検査にも拘らず，原発巣を示唆する部位は認められなかった。

考 察

肺原発悪性黒色腫は，1888年にTodd⁷⁾が最初に報告した後，Salm¹⁾により病理学的な検索を含め報告されたが，これまで約20余りの文献的報告があるのみである．我々が検索し得た限りでは，本邦の学会報告例においても，1969年の野口らの報告⁸⁾をはじめとし，これまで15例を数えるのみで，原発性肺腫瘍の中では稀な悪性腫瘍とされている¹⁾²⁾³⁾。

臨床的には，肺原発とされる悪性黒色腫のほとんどが40～70歳代(平均年齢50歳)にみられ³⁾，欧米では男女

差はないが，本邦ではそのほとんどが男性である⁹⁾．また末梢発生例も報告されてはいるが少なく，多くが肺門などの太い気管支にポリプ状に発生し，咳嗽・痰などの自覚症状で発見されることが多いと報告されている¹⁾⁴⁾⁵⁾。

一般に悪性黒色腫は皮膚以外にも，粘膜・眼球などに発生し，早期から遠隔転移をきたす予後不良な腫瘍であり，リンパ節，肺，肝などに高率に転移をきたすとされている¹⁰⁾．そのため肺原発の悪性黒色腫の診断には，転移性の悪性黒色腫との鑑別が問題となる．肺原発悪性黒色腫の診断基準²⁾⁶⁾としては，1)腫瘍周囲の気管支上皮内に，腫瘍性メラノサイトによるjunctional changeがみられ，上皮下に浸潤・進展(dropping off)すること，2)気管支上皮内には腫瘍細胞の浸潤・進展がみられるが，腫瘍表面を被う上皮には潰瘍はみられないこと，3)1)2)のような腫瘍に伴う気管支上皮の変化が見られること，4)孤立性の肺腫瘍であること，5)過去に皮膚・粘膜・眼球などに色素性病変の切除を受けていないこと，6)診断時に肺以外に原発巣を認めないことが挙げられている．特にAllenら⁸⁾は，肺原発の悪性黒色腫を考える所見として，腫瘍周囲の気管支上皮内におけるjunctional changeと呼ばれる腫瘍性メラノサイトのin situ componentを重要視しており，さらに腫瘍から離れた気管支上皮内に見られる母斑様の部分や，異型性が見られないargentaffin細胞の出現(melanotic flare)は，病理学的診断に有用となることを報告している．

我々は画像診断上，右下葉に孤立性の結節状陰影を認め，当初，転移性または原発性肺癌を考え，気管支鏡検査を施行したが確定診断が得られず手術を行ない，最終的に肺原発の悪性黒色腫と診断した．本症例においては，過去に色素性病変の診断，切除及び治療歴は見られず，転移性のものを鑑別するために，術後に皮膚科・眼科・耳鼻咽喉科・消化器及び婦人科領域をはじめとした全身検索を再度行なったが，原発巣を示唆する色素性病変は認められなかった。

病理組織学的にも，腫瘍は肺末梢に発生しており，Allenら⁸⁾が原発の根拠として重要としたjunctional changeも，腫瘍周囲の気管支上皮内に認められ，本症例が肺原発であることを示唆するものと考えられた。

悪性黒色腫は他の腫瘍に比べ悪性度が高く，早期から遠隔転移をきたすことが知られており，Reidら¹¹⁾によれば肺切除術後11年の長期生存例の報告もみられているが，多くは12ヵ月前後で死亡している³⁾．本症例は，Stage-IB期(pT₂N₀M₀)に相当する肺癌で，術後の病理組織学的検索により完全切除がなされたものと判断される．しかし，術後にDAV併用療法(Dacarbazine, Nimustine, Vincristine)とインターフェロンβを用いた全身化学療法を行った．現在，発見から14ヵ月が経過して

いるが、再発及び転移は認められず健在である。

肺原発の悪性黒色腫の組織発生については、これまでメラノサイト由来説や肺癌のメラニン産生説などが挙げられており¹¹⁾、原発性悪性黒色腫の報告されている食道では、正常な食道粘膜内にメラノサイトが存在することが知られている¹²⁾。肺と食道は胎生学的には同じ原基から発生することから、気管支上皮内にも遊走した neural crest 由来のメラノサイトの存在が推測され、恐らく肺原発の悪性黒色腫においても、このようなメラノサイトからの発生が考えられている^{13),14)}。事実、児玉ら¹⁵⁾は肺原発の悪性黒色腫において、気管支上皮内に Fontana-Masson 染色陽性で、樹枝状の細胞突起を示すメラノサイト様の argentaaffin 細胞の存在 (melanotic flare) を認めて

おり、その細胞が肺原発の悪性黒色腫の発生母細胞である可能性を報告している。本症例においても、腫瘍から離れた肺末梢の細気管支上皮内には、同様な細胞の出現を認めており、肺末梢の細気管支上皮を母地とした、悪性黒色腫の発生が推察された。

結 語

肺末梢原発と考えられる悪性黒色腫の一切除例を経験した。稀な疾患でありその報告例も少なく、文献的考察を含め報告した。

本論文の要旨は第 40 回日本肺癌学会総会 (札幌) にて発表した。

文 献

- 1) Salm R : A primary malignant melanoma of the bronchus. *J Path Bact* 85 : 121-126, 1963.
- 2) Colby TV, Koss MN, Travis WD : Miscellaneous Tumors and Tumors of Uncertain Histogenesis. In : Rosai J eds. *Atlas of Tumor Pathology, Tumors of the Lower Respiratory Tract, Third series, Fascicle 13*, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, pp 483-487, 1994.
- 3) Wilson RW, Moran CA : Primary melanoma of the lung : A clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 21 : 1196-1202, 1997.
- 4) Jennings TA, Axiotis CA, Kress Y, et al : Primary malignant melanoma of the lower respiratory tract. Report of a case and literature review. *Am J Clin Pathol* 94 : 649-655, 1990.
- 5) 児玉哲郎 : 悪性黒色腫, 腫瘍鑑別診断アトラス 色素性腫瘍・編集, 中島 孝, 石原和之, 文光堂, 東京, 185-187, 1993.
- 6) Allen MS, Drash EC : Primary melanoma of the lung. *Cancer* 21 : 154-159, 1968.
- 7) Todd FW : Two cases of melanotic tumors in the lungs. *JAMA* 11 : 53-54, 1888.
- 8) 野口達也, 土屋善哉, 内山盛雅, 他 : 肺内に原発したと思われる悪性黒色腫の 1 例. *日胸外会誌* 17 : 1254, 1969.
- 9) 村瀬邦彦, 松尾 武, 前田 公, 他 : 肺原発悪性黒色腫の 1 剖検例 本邦例の文献的考察. *病理と臨床* 3 : 1017-1021, 1985.
- 10) 山本明史, 石原和之 : 悪性黒色腫 242 例の統計学的検討. *岐阜大医紀* 35 : 207-237, 1987.
- 11) Reid JD, Mehta VT : Melanoma of the lower respiratory tract. *Cancer* 19 : 627-631, 1966.
- 12) De La Pava S, Nigogosyan G, Pickren JW, et al : Melanosis of the esophagus. *Cancer* 16 : 48-50, 1963.
- 13) Reed RJ, Va W, Kent EM, et al : Solitary pulmonary melanomas. : Two case reports. *J Thorac Cardiovasc Surg* 48 : 226-231, 1964.
- 14) Dail DH : Uncommon Tumors. In : Dail DH, Hammar SP eds. *Pulmonary Pathology, Second Edition*, Springer-Verlag, New York, pp 1359-1361, 1994.
- 15) 児玉哲郎, 江川博彌, 青木陽一郎, 他 : 肺の原発性悪性黒色腫. *広島医学* 30 : 863-864, 1977.

(原稿受付 2000 年 1 月 28 日/採択 2000 年 3 月 7 日)

A Case of Primary Malignant Melanoma of the Lung

Hidenori Hara, Shi-Xu Jiang , Keiichi Iwabuchi* , Jun Shinada,
Hirokuni Yoshimura and Toru Kameya**

Departments of Thoracic and Cardiovascular Surgery and Pathology* , Kitasato University School of Medicine

Background : Making a diagnosis of primary malignant melanoma of the lung is difficult, because it must meet strict criteria to interpret the lesion as primary.

Case : A 63-year-old woman was referred to us for an abnormal shadow on routine chest X-ray film. A nodular lesion of about 3 cm in diameter was found in S⁸ of the right lower lobe. Since a definitive diagnosis was not obtained by fiberoptic bronchoscopy, thoracotomy was performed. A diagnosis of malignant melanoma was made by frozen section, and right lower lobectomy with mediastinal lymph node dissection (R2a) was performed. Histologically, the tumor was malignant melanoma with "junctional change" in the adjacent bronchial epithelium. Furthermore, multiple melanocytes regarded as non-neoplastic were present in some bronchioles distal to the tumor. Postsurgically, extensive examinations of various sites including the skin, mucosa, scalp, genital and anal regions, and eyes revealed no melanocytic lesion. She had also no past history of excision or fulguration of any skin lesions. Therefore, we presumed the lesion in the lung to be primary.

Conclusion : We report a case of primary malignant melanoma of the lung. It is extremely rare and only less than 25 cases have been reported so far to the best of our knowledge.

[JJLC 40 : 201 ~ 205, 2000]
