

CASE REPORT

悪性黒色腫肺転移の2切除例

石橋史博¹・藤原大樹¹・高橋好行¹・
飯田智彦¹・西原弘治²・柴 光年¹

Two Cases of Resected Lung Metastasis of Malignant Melanoma

Fumihiko Ishibashi¹; Taiki Fujiwara¹; Yoshiyuki Takahashi¹;
Tomohiko Iida¹; Kouji Nishihara²; Mitsutoshi Shiba¹

¹Department of General Thoracic Surgery, ²Department of Clinical Pathology, Kimitsu Central Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** We herein report two cases of resected lung metastasis of malignant melanoma. **Case 1.** A 64-year-old female underwent resection of pigmented genitalia in 2004. The pathological diagnosis was malignant melanoma (pT1aN0M0, stage IA) and extensive tumor resection was performed. She was followed up without chemotherapy. In 2011, an abnormal lesion was noted on a mass screening chest X-ray, and the patient was referred to our department. Computed tomography of the chest revealed a 16-mm tumor in right S², and she underwent surgery. A pathological diagnosis of adenocarcinoma was made via intraoperative cytology, and right upper lobectomy with lymph node dissection was performed. The postoperative diagnosis was lung metastasis of malignant melanoma. **Case 2.** A 74-year-old male with a history of malignant melanoma on his face (pT4bN0M0, stage IIC) underwent extensive tumor resection with lymph node dissection of the left neck. He received two cycles of chemotherapy after the surgery. In 2012, a 16-mm tumor in the right S⁹ was noted on chest computed tomography, and he was referred to our department. Because the tumor was suspected to reflect pulmonary metastasis of malignant melanoma, we performed right basal segmentectomy with lymph node dissection. The postoperative diagnosis was lung metastasis of malignant melanoma. No postoperative tumor recurrence was detected in either case. **Conclusions.** The possibility of lung metastasis of amelanotic malignant melanoma should be considered in patients with a history of malignant melanoma, even if the tumor is suspected to be lung cancer. The ability to perform complete surgical resection of lung metastasis of malignant melanoma improves the post-surgical prognosis.

(JLCC. 2013;53:850-855)

KEY WORDS — Malignant melanoma, Lung metastasis, Surgery

Reprints: Mitsutoshi Shiba, Department of General Thoracic Surgery, Kimitsu Central Hospital, 1010 Sakurai, Kisarazu, Chiba 292-8535, Japan (e-mail: mshiba-ths@umin.ac.jp).

Received April 30, 2013; accepted November 8, 2013.

要旨 — **背景.** 比較的稀な悪性黒色腫肺転移の2切除例を経験したので報告する。 **症例 1.** 64歳女性。2004年に外陰部の色素斑を切除。悪性黒色腫 (pT1aN0M0, stage IA) と診断され広範切除追加。術後化学療法は行わず経過観察されていた。2011年、健診にて胸部異常影を指摘され当科紹介。胸部CTにて右S²に径16mm大の結節影を認め手術を施行した。術中迅速細胞診にて腺癌と診断され右上葉切除術+リンパ節郭清施行。術後病理

検査で悪性黒色腫肺転移と診断された。 **症例 2.** 74歳男性。2002年に左頬部の悪性黒色腫に対し拡大切除および左頸部リンパ節郭清施行 (pT4bN0M0, stage IIC)。術後化学療法を2コース施行された。2012年、胸部CTにて右S⁹に径16mm大の結節影を認め当科紹介。悪性黒色腫の肺転移を疑い右肺底区域切除術+リンパ節郭清施行。術後病理検査で悪性黒色腫肺転移と診断された。いずれの症例も術後約1年再発を認めていない。 **結論.** 悪

国保直営総合病院君津中央病院¹呼吸器外科, ²病理診断科。
別刷請求先: 柴 光年, 国保直営総合病院君津中央病院呼吸器
外科, 〒292-8535 木更津市桜井 1010 (e-mail: mshiba-ths@umin.ac.

jp)。
受付日: 2013年4月30日, 採択日: 2013年11月8日。

性黒色腫の既往例では、肺癌を疑った場合でもメラニン欠乏性の悪性黒色腫肺転移を鑑別診断に入れるべきであり、外科的完全切除が可能であれば良好な予後が期待で

きる。

索引用語——悪性黒色腫，肺転移，手術

はじめに

悪性黒色腫はメラノサイトの癌化によって生じる悪性度の高い腫瘍で、遠隔転移を高率に起こす予後不良な疾患である。また、原発巣から胸腔内へ転移した症例を経験するものの、多発病変や胸水貯留を伴う病態が多く手術適応となる症例は少ない。今回われわれは、悪性黒色腫肺転移の2切除例を経験したので報告する。

症例

症例1：64歳，女性。

主訴：なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

既往歴：特記すべき事項なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：2004年に他院皮膚科にて外陰部の色素斑を切除。悪性黒色腫(pT1aN0M0, stage IA)と診断され広範切除を追加。術後化学療法は行わず経過観察されていた。2011年、健診にて胸部異常影を認め当科紹介となった。

初診時現症：身長155 cm，体重58 kg，血圧116/68 mmHg，脈拍80/分，表在リンパ節触知せず，心音・呼吸音に異常を認めず，その他特記すべき所見なし。

初診時検査所見：血液検査，生化学一般，腫瘍マーカー

など，異常値はみられなかった。

初診時胸部X線所見：右中肺野に径1.5 cm大の結節影を認めた。

初診時胸部CT所見：右S²に径16×11 mm大の結節影を認めた。肺門縦隔リンパ節の腫脹は認められなかった (Figure 1)。

FDG-PET検査：右S²の結節影にはFDGの集積は認めなかった。また，他臓器にも異常集積は認めなかった。

気管支鏡検査では確定診断に至らなかったもののT1aN0M0, stage IAの原発性肺癌が疑われ，手術を施行した。

手術所見：右第4肋間側方切開にて開胸した。右S²末梢に腫瘍を触知し，穿刺吸引細胞診施行。迅速細胞診にて腺癌の診断が得られ，右肺上葉切除およびリンパ節郭清 (ND2a) を施行した。

病理組織学所見：境界やや不明瞭な17×13×7 mm大の腫瘍性病変を認め，断面は黄褐色を呈していた (Figure 2)。HE染色では腫瘍細胞は乳頭状構造を呈している箇所もあり，乳頭型腺癌のようにみられ，悪性黒色腫とは診断し得なかった (Figure 3a)。しかし，前回の手術標本と照合し，また，免疫染色にてHMB45陽性，S-100陽性 (Figure 3b, 3c) であることから悪性黒色腫の肺転移と診断された。なお，郭清リンパ節には転移はみられなかった。

術後経過：経過良好にて，術後第9病日に退院となった。その後，前医で化学療法を勧められたが，本人は希

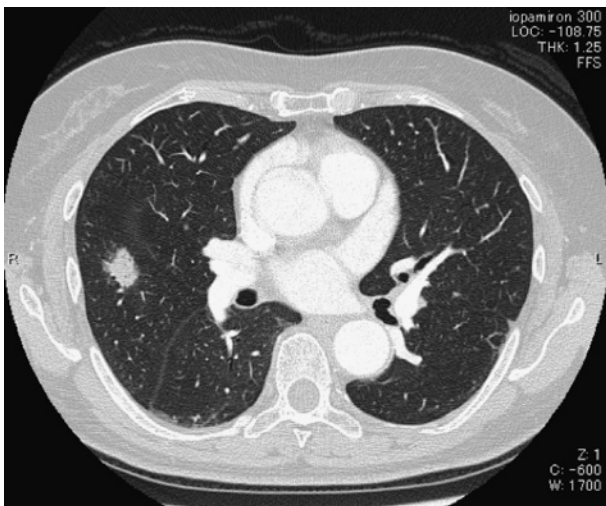


Figure 1. Chest CT shows a nodular shadow in the right S².

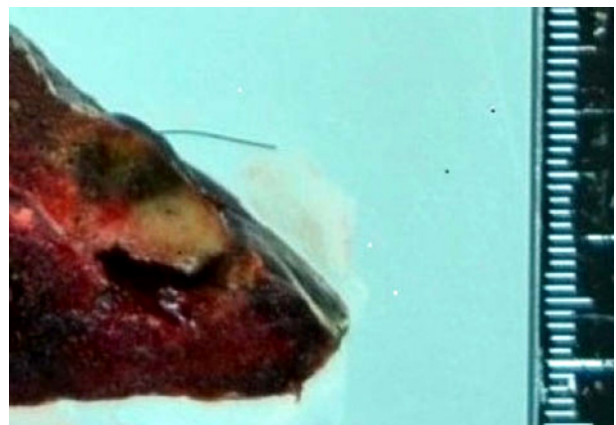


Figure 2. The sectioned surface of the tumor is tan yellow.

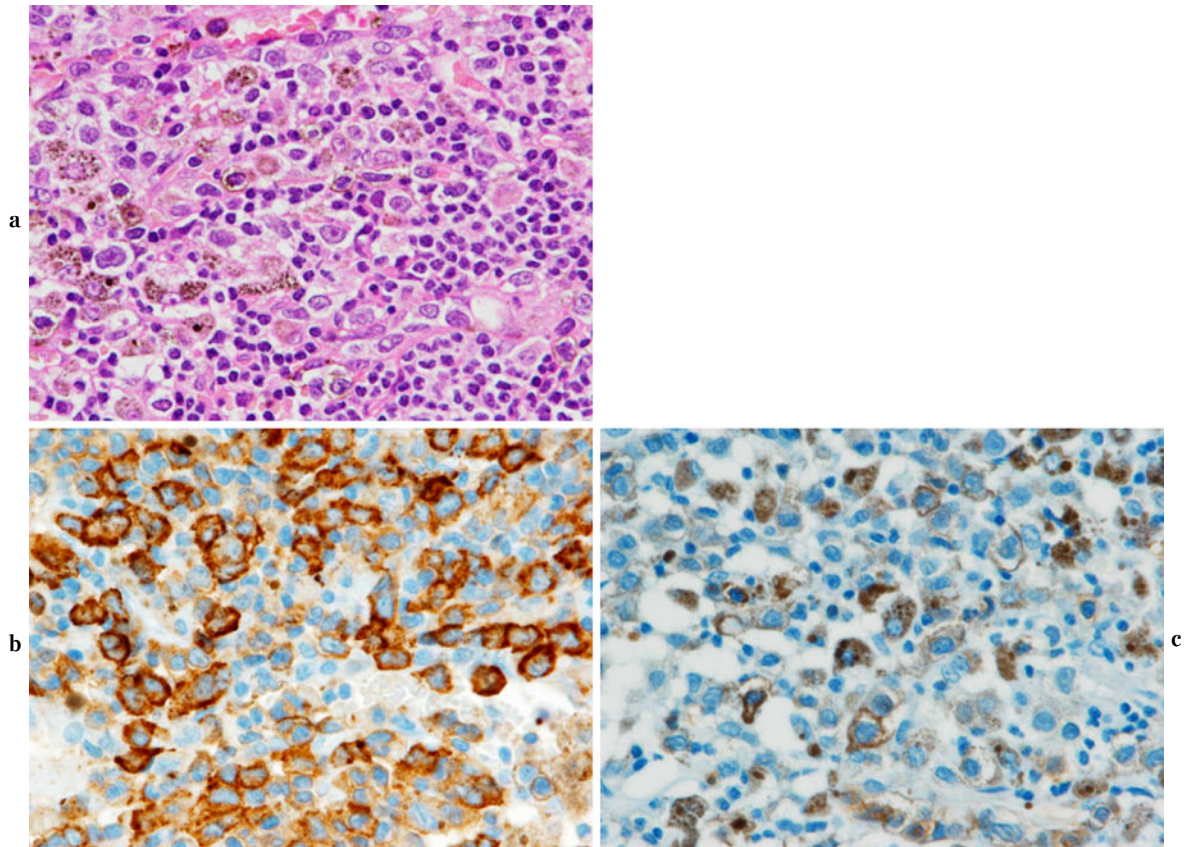


Figure 3. Microscopic findings of the tumor show malignant cells with few melanin granules (HE stain) (a), positive staining for HMB45 (b) and positive staining for S-100 (c).

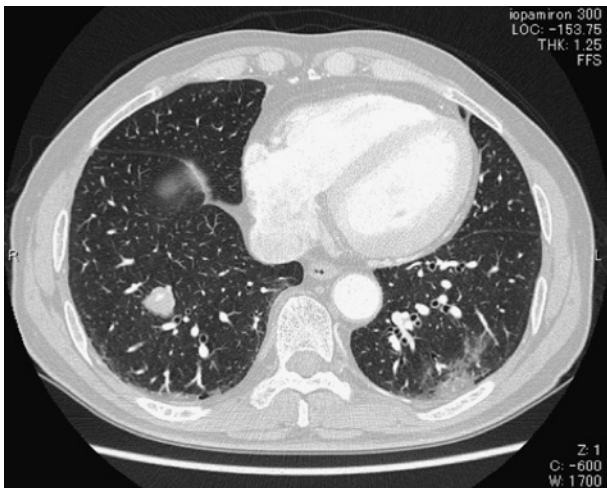


Figure 4. Chest CT shows a nodular shadow in the right S9.

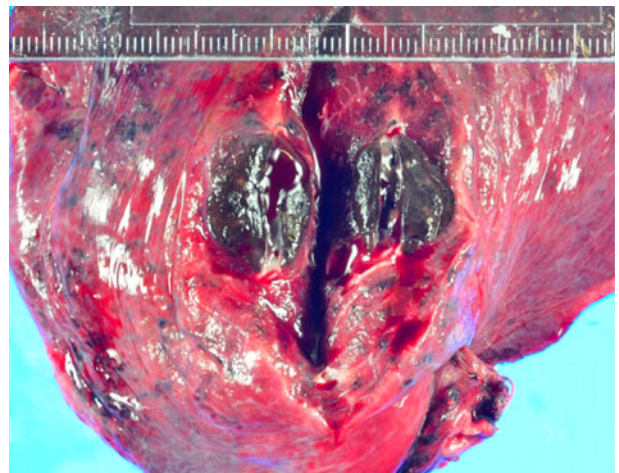


Figure 5. The sectioned surface of the tumor is black.

望せず経過観察となった。術後12ヶ月の現在、再発、転移徴候はみられていない。

症例2：74歳，男性。

主訴：なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

既往歴：髄膜腫（経過観察のみ）。

喫煙歴：20本/日×32年間。

現病歴：2002年に他院皮膚科にて、左頬部の悪性黒色腫に対し拡大切除および左頸部リンパ節郭清術施行

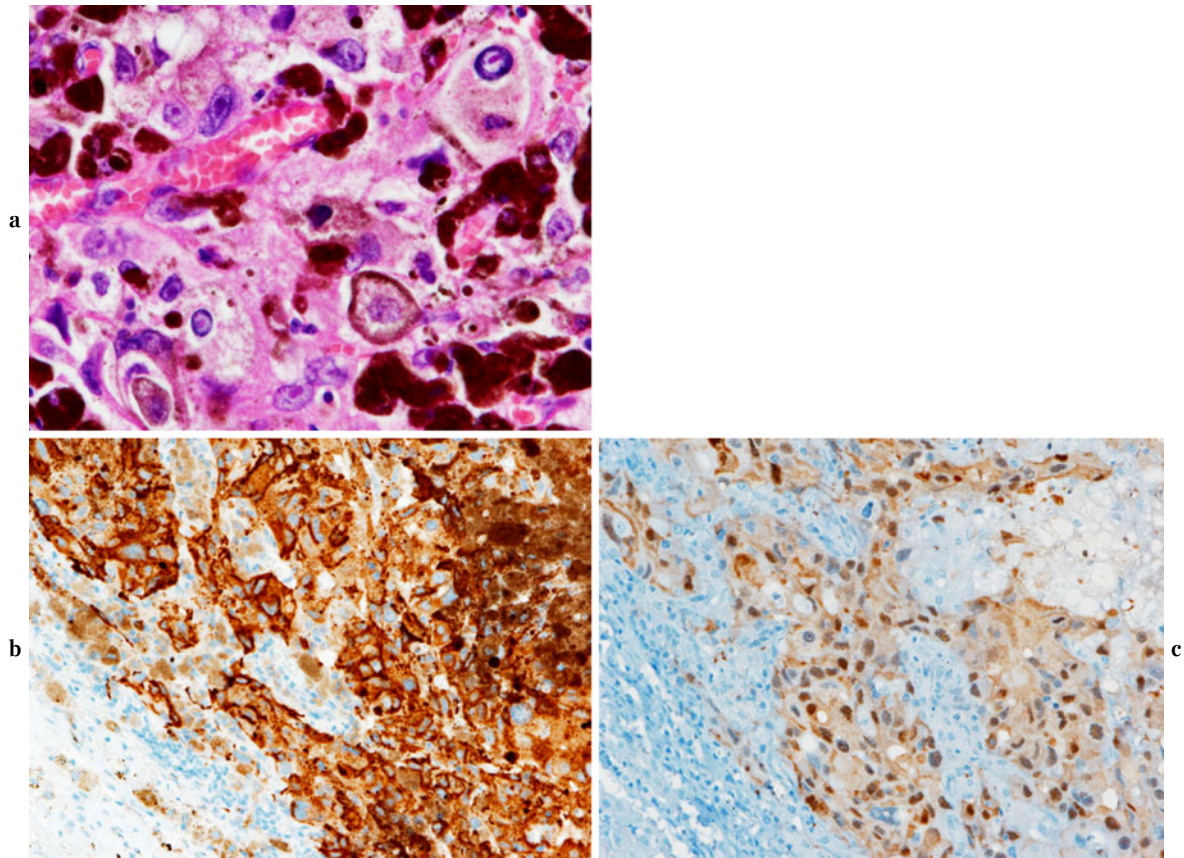


Figure 6. Microscopic findings of the tumor show atypical cells with melanin granules (HE stain) (a), positive staining for HMB45 (b) and positive staining for S-100 (c).

Table 1. Surgical Outcomes and Predictors of Survival in Reported Cases of Malignant Melanoma with Lung Metastasis

Study	Year	N	Survival		Predictors of survival
			Median (months)	5-year (%)	
Harpole et al.	1992	98	20	20	DFI, Number (<2), Chemotherapy, Histology
Tafra et al.	1995	106	18	27	Number (<2), Metastatic lesion, Tumor doubling time
Ollila et al.	1998	45	23.1	15.6	Tumor doubling time
Leo et al.	2000	282	19	22	DFI, Number (<2)
Nishizawa et al.	2006	18	15	14	Complete resection, DFI, Number (<4)
Petersen et al.	2007	318	19	21	Complete resection, DFI, Extrathoracic metastasis

(pT4bN0M0, stage IIC). 術後補助化学療法として DAVFeron 療法 (dacarbazine, nimustine, vincristine, interferon (INF)- β) を 2 コース施行. 2012 年, 胸部 CT にて右肺に結節影を認め当科紹介となった.

初診時現症: 身長 155 cm, 体重 56 kg, 血圧 130/66 mmHg, 脈拍 61/分, 表在リンパ節触知せず, 心音・呼吸音に異常を認めず, その他特記すべき所見なし.

初診時検査所見: 血液検査, 生化学一般, 腫瘍マーカーなど, 異常値はみられなかった.

初診時胸部 X 線所見: 右下肺野横隔膜面に接して径 2 cm 大の結節影を認めた.

初診時胸部 CT 所見: 右 S⁹ に径 16 × 16 mm 大の結節影を認めた. 肺門縦隔リンパ節の腫脹は認められなかった (Figure 4).

FDG-PET 検査: 右 S⁹ の結節影に FDG の軽度の異常集積 (SUVmax = 1.93) を認めた.

気管支鏡検査では確定診断に至らず, 原発性肺癌, 悪性黒色腫の肺転移, 両方の可能性を考え, 手術を施行し

Table 2. Surgically Resected Cases of Malignant Melanoma with Lung Metastasis

Case	Author	Age/ Sex	Primary site	Stage	DFI (years)	Num- ber	Location	Size (cm)	Treatment	Prognosis (months)	Survival
1	Shien (2002)	65/M	Right eye	-	25	1	Lt. S ⁵	2.3	Lobectomy	8	Alive
2	Ameno (2007)	66/F	Back	IA	23	1	Rt. S ⁹	1	Wedge resection	13	Died
3	Toba (2009)	36/M	Left planta	-	10	2	Rt. S ³ /Rt. S ⁸	2.0/1.0	Wedge resection	15	Alive
4	Kataoka (2010)	54/M	Abdomen	-	3	1	Rt. S ⁵	3.3	Lobectomy	18	Alive
5	Ogata (2012)	62/M	Chest	II B	3.5	1	Lt. S ⁹	0.7	Wedge resection	25	Alive
6	Ogata (2012)	65/M	Foot	II C	2.5	2	Lt. S ⁸	-	-	27	Alive
7	Ogata (2012)	55/M	Foot	II C	2.5	2	Rt. S ⁶	-	-	28	Died
8	Ookubo (2012)	47/F	Neck	IA	22	1	Rt. S ²	1.2	Lobectomy	26	Alive
9	Present case	64/F	Genitalia	IA	7	1	Rt. S ²	1.7	Lobectomy	12	Alive
10	Present case	74/M	Face	II C	10	1	Rt. S ⁹	2	Basalectomy	8	Alive

た。

手術所見：右第5肋間側方切開にて開胸し、右肺底区域切除およびリンパ節郭清 (ND2a) を施行した。迅速組織診にて悪性黒色腫肺転移の診断が得られた。

病理組織学所見：境界明瞭な20 mm 大の腫瘍性病変を認め、剖面は黒色を呈していた (Figure 5)。HE 染色では腫瘍内部にメラニン色素を貪食した組織球が多数浸潤していた (Figure 6a)。また、免疫染色にて HMB45 陽性、S-100 陽性 (Figure 6b, 6c) であることから悪性黒色腫の肺転移と診断された。なお、郭清リンパ節には転移はみられなかった。

術後経過：経過良好にて、術後第11病日に退院となった。退院後は当院皮膚科にて INF の局注療法を継続している。術後8ヶ月の現在、再発、転移徴候はみられていない。

考 察

悪性黒色腫は、メラニン産生能を持つ細胞 (メラノサイト) から発生し、皮膚、粘膜、眼球に好発する悪性度の高い腫瘍である。早期から血行性・リンパ行性に遠隔転移し、末期には全身の転移を来す予後不良な疾患である。悪性黒色腫の肺転移について、Harpole ら¹ は7564例の悪性黒色腫患者のうち945例 (12%) に認められたとしており、また Petersen ら² は14057例のうち1720例 (12%) に認められたと報告している。また、悪性黒色腫の転移は初発後10年以上の経過で発見されることもあり注意が必要と言われ、³ 中には27年後に肺転移が明らかになった症例の報告もされている。⁴ 今回の症例1では初発後7年、症例2では初発後10年と比較的長い経過で肺転移が明らかになっており、悪性黒色腫の既往のある患者が胸部異常陰影を呈した際は、悪性黒色腫の肺転移も鑑別に入れるべきであると思われた。

悪性黒色腫の肺転移症例の予後は悪く、肺転移発見後の生存期間の中央値は5~8ヶ月と報告されている。⁵ し

かし、2009年に改訂された AJCC Melanoma Staging では、遠隔転移の中でも肺転移はその他の臓器転移に比べ予後が良いことが示されており、⁶ 外科的に完全切除が可能であれば生存期間の延長が期待できる。近年報告されている肺転移切除の治療成績を Table 1 に示す。^{1,2,7-10} 西澤ら⁷ の報告によると、悪性黒色腫肺転移症例において手術例18例と非手術例36例の生存期間中央値はそれぞれ15ヶ月、8ヶ月であり、また、Petersen ら² は手術例318例と非手術例1402例の生存期間中央値はそれぞれ19ヶ月、11ヶ月と報告しており、適応を選べば手術は効果的な治療と考えられる。肺転移切除後の生存予後因子として、disease free interval (DFI)、転移の数、完全切除 (complete resection)、の3項目が多く報告されている (Table 1)。Leo ら¹⁰ は、DFI が36ヶ月以上の症例で5年生存率および生存期間中央値の延長が得られたとしている。また、近年報告された悪性黒色腫肺転移の切除例で生存期間が明記されている症例は、自験例も含めて10例^{6,11-15} であった (Table 2)。いずれの症例も転移巣は1ないし2個であり完全切除が得られていた。DFI は2.5~25年で10年以上の症例は5例であった。また、観察期間が8~28ヶ月と短いものの、1年以上の生存が得られた症例は8例、2年以上の生存が得られた症例は4例であった。今回の症例はいずれも肺転移巣出現までの期間が長く、転移巣が単発で肺に局限しており、完全切除が得られたことから良好な予後が期待できると考えている。

悪性黒色腫では、腫瘍細胞がメラニン色素を産生するため黒褐色調を呈することが多い。一方、本症例1の切除標本の剖面は黄褐色調を呈していたように、メラニンの産生がない場合または乏しい場合には、紫・ピンク・褐色・白色などさまざまな色調を呈することがあり、これを無色素形成性黒色腫あるいはメラニン欠乏性黒色腫という。¹¹ 通常、黒色腫細胞の診断においては、病理組織学的にメラニン顆粒の存在が特徴的である。しかし、メ

ラニン欠乏性黒色腫の場合は、腫瘍細胞核内の空胞形成、多核巨細胞の混在、菲薄角膜、大型核小体などが特徴的な所見であるが、腺癌、悪性中皮腫など他の悪性腫瘍との鑑別も重要となり、免疫染色でS-100蛋白、HMB45、MART-1抗体の陽性を確認することによって確定診断を得ることができる。¹¹ 本症例1でもメラニンの産生が乏しく当初は乳頭型腺癌が疑われたが、前医での手術標本と照合してS-100蛋白抗体：陽性、HMB45抗体：陽性所見から、悪性黒色腫の肺転移と診断された。本症例1のようなメラニンに乏しい黒色腫の場合には、HE染色を主体とする病理組織学的検索からだけでは悪性黒色腫に結びつく特徴的所見に乏しく、過去の臨床情報から悪性黒色腫を想起させて免疫染色を施行した結果、確定診断に至った。長期に遡った既往歴や身体所見などの臨床情報を病理医と共有することが、極めて重要であると思われる。

結語

今回、われわれは悪性黒色腫肺転移の2切除例を経験した。悪性黒色腫の既往例では肺癌を疑った場合でも、メラニン欠乏性の悪性黒色腫肺転移を鑑別診断に入れるべきであり、外科的完全切除が可能であれば文献的にも良好な予後が期待できる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Harpole DH Jr, Johnson CM, Wolfe WG, George SL, Seigler HF. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103:743-750.
- Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, Miller CC 3rd, Burfeind WR Jr, Tyler DS, et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:104-110.
- 中西正教, 出村芳樹, 戸谷嘉孝, 飴島慎吾, 佐々木文彦, 石崎武志, 他. 悪性黒色腫の肺転移を来した2症例. *日呼吸会誌.* 2000;38:107-112.
- Bouffard D, Barnhill RL, Mihm MC, Sober AJ. Very late metastasis (27 years) of cutaneous malignant melanoma arising in a halo giant congenital nevus. *Dermatology.* 1994;189:162-166.
- Coit DG. Role of surgery for metastatic malignant melanoma: a review. *Semin Surg Oncol.* 1993;9:239-245.
- 緒方 大, 吉川周佐, 片岡照貴, 清原祥夫. 悪性黒色腫肺転移に対する外科治療の適応. *Skin Cancer.* 2012;27:102-106.
- 西澤 綾, 山崎直也, 山本明史, 岩田浩明, 高橋 聡, 石原一之. 悪性黒色腫の肺転移に対する外科療法の有効性. *日皮会誌.* 2006;116:1187-1193.
- Tafra L, Dale PS, Wanek LA, Ramming KP, Morton DL. Resection and adjuvant immunotherapy for melanoma metastatic to the lung and thorax. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:119-129.
- Ollila DW, Stern SL, Morton DL. Tumor doubling time: a selection factor for pulmonary resection of metastatic melanoma. *J Surg Oncol.* 1998;69:206-211.
- Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Geel AN, Maggi G, et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer.* 2000;83:569-572.
- 枝園忠彦, 前田宏也, 高尾智也, 山本寛斉, 宇高徹総, 大屋 崇. 眼球摘出後25年を経て孤立性肺転移を来した脈絡膜悪性黒色腫の1切除例. *日呼外会誌.* 2002;16:635-639.
- 飴野 彩, 浅井かなこ, 岩田浩明, 神谷秀喜, 市來善郎, 北島康雄. 23年後に肺転移をきたしUltra-Late Recurrenceと考えた悪性黒色腫の1例. *皮膚臨床.* 2007;49:633-636.
- Toba H, Kondo K, Kenzaki K, Miyoshi T, Sakiyama S, Tangoku A. Late pulmonary metastases from malignant melanoma of the left planta. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57:558-561.
- 片岡大輔, 富田由里, 深山素子, 門倉光隆, 三上正史, 九島巳樹, 他. 孤立性肺転移巣を切除し得た左側腹部皮膚原発悪性黒色腫の1例. *昭和医会誌.* 2010;70:488-493.
- 大久保佑美, 小川文秀, 小池雄太, 富田 元, 岡崎志帆子, 欽塚 大, 他. 22年後に肺転移を認めたUltra Late Recurrence 右頸部悪性黒色腫の1例. *西日皮膚.* 2012;74:137-141.