

肺原発が疑われた悪性黒色腫の1例

北村 慶 吉廣 優子 松元 恵輔
 副島 佳文¹⁾ 河部 庸次郎 福井 健一郎²⁾
 岩永 彩³⁾ 豊岡 辰明³⁾ 内藤 慎二³⁾

要旨 肺原発の悪性黒色腫はきわめて稀であり、今回、肺原発と考えられた悪性黒色腫の1例を経験したので報告する。症例は48歳、男性。健康診断の際、胸部X線写真にて左肺門部の異常陰影を指摘され精査目的にて当院呼吸器科へ入院。入院時の胸部CTでは、左舌区の腫瘤影とその周囲および右肺野に多発性の小結節影が認められた。気管支鏡検査では、左B4を閉塞する褐色調の腫瘍病変を認め、transbronchial lung biopsy (TBLB) を施行した。病理組織にて、好酸性大型の核小体を有する類円形の異型細胞の増殖が認められ、腫瘍細胞およびその周囲のマクロファージの胞体にメラニン様顆粒が観察された。腫瘍細胞は免疫組織化学にてS-100, HMB45, vimentin が陽性、LCA, keratin, EMA が陰性であり、以上の所見より悪性黒色腫と診断した。本症例は腹部のCTにて肝に転移を疑う所見が認められるものの、皮膚を含むその他の臓器に原発となる色素性病変がなく、またその切除既往もないことから肺原発の悪性黒色腫と考えられた。

(キーワード：悪性黒色腫，肺，S-100，HMB45，vimentin)

A CASE OF PRIMARY MALIGNANT MELANOMA OF THE LUNG

Kei KITAMURA, Yuko YOSHIHIRO, Keisuke MATSUMOTO,
 Yoshifumi SOEJIMA¹⁾, Youjiro KAWABE, Kenichiro FUKUI²⁾,
 Aya IWANAGA³⁾, Tatsuki TOYOOKA³⁾, Shinji NAITO³⁾

Abstract We report an extremely rare case of malignant melanoma of the lung. A tumor-like shadow was detected in the left lung of a 48-year-old man by chest X-ray examination. Chest CT revealed a tumorous lesion with multiple small nodules around it. In addition, bronchoscopy showed a dark brown tumor that obstructed the lumen of left bronchus B4, and transbronchial lung biopsy (TBLB) was performed. A histopathological examination of a biopsy specimen showed tumor cells with large round or oval nuclei possessing characteristic basophilic nucleoli and notable variation in the amount of melanin pigments from cell to cell. The tumor cells were positive for S-100, HMB45 and vimentin but negative for keratin, EMA and LCA in immunohistochemical examinations. By these findings, the tumor was histopathologically diagnosed as a malignant melanoma. There were no tumorous lesions in other organs that might be suspected to be primary malignant melanoma although metastatic lesions were observed in the liver by CT. We conclude that these clinical and histopathological examinations indicate that this case was a very rare malignant melanoma that originated in the lung.

(Key Words : malignant melanoma, lung, S-100, HMB45, vimentin)

独立行政法人国立病院機構 嬉野医療センター 内科 ¹⁾呼吸器科 ²⁾放射線科 ³⁾研究検査科，病理
 別刷請求先：内藤慎二 国立病院機構 嬉野医療センター 研究検査科病理
 〒843-0393 佐賀県藤津郡嬉野町大字下宿丙2436
 (平成17年8月15日受付)
 (平成17年10月21日受理)

悪性黒色腫の多くは皮膚に発生し、稀に皮膚以外の口腔、外陰、肛門直腸部、食道等の粘膜、眼、髄膜などに生じることが知られている。肺に認められる悪性黒色腫の多くは転移性であり、肺原発の悪性黒色腫はきわめて稀で、欧米で約20例、本邦で約10例の報告をみるにすぎない¹⁾²⁾。今回、肺原発と考えられた悪性黒色腫の1例を経験したので、臨床病理学的特徴と診断基準、発生源について若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

患者；48歳、男性

主訴；健康診断での胸部異常陰影

既往歴；約7年前よりI型糖尿病（インスリンにて治療中）。喫煙歴なし。

家族歴；特記すべき事項なし

現病歴；糖尿病治療にて当院通院中。健康診断時の胸部単純X線写真で、左肺門部の異常陰影を指摘された（Fig. 1A）。胸部CTでは、左舌区の腫瘤影と気管支血管束の腫大、その周囲および右肺野に多発する小結節影を認めた（Fig. 1B）。気管支鏡検査では、左主気管支に血管増生を認め、左B4を閉塞する褐色調の腫瘍性病変が認められた（Fig. 1C）。同部位からの気管支擦過細胞診ではClass V, suggestive of malignant melanoma, TBLBによる組織診では malignant melanoma と診断された。入院時のCTで肝に12 mm と35 mm の境界不明瞭な結節影が認められ肺悪性黒色腫の転移が疑われたが、それ以外の臓器に腫瘍性病変は認められず、全身の皮膚、口腔、眼などにも特に病変は認められなかった。

細胞所見

気管支擦過細胞診では、好酸性の大型の核小体を有する類円形の腫瘍細胞が孤立散在性に多数見られ、一部の腫瘍細胞の細胞質にはメラニン様顆粒が認められた（Fig. 2A）。以上の所見から Class V, suggestive of malignant melanoma と診断した。

病理組織および免疫組織化学所見

採取された生検標本は10%中性ホルマリン固定後、パラフィン包埋され、hematoxylin and eosin (HE) 染色、特殊染色および免疫組織化学用に3 μm に薄切された。免疫組織化学は avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) 法を用い、deaminobenzidine (DAB) で発色し観察した。HE 染色では、ピラン状の気管支上皮から上皮下組織にかけて好酸性大型の核小体を有する類円形異型細胞が小集塊状あるいは個々バラバラに存在しており、これ

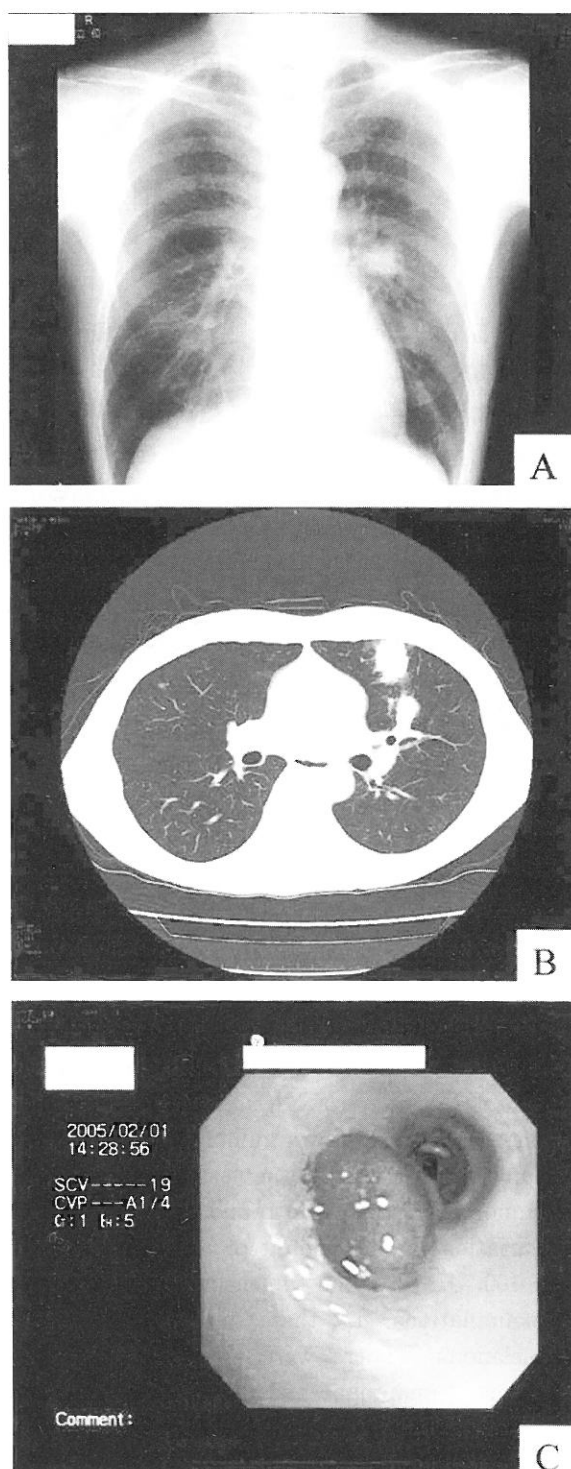


Fig. 1 A : Chest radiograph Chest radiograph shows an abnormal shadow near the left pulmonary hilus.
B : Transverse CT scan Transverse CT scan demonstrates a tumorous lesion with irregular margin and bronchovascular bundle thickening in the left upper lobe.
C : Bronchoscopy A elevated tumorous lesion in brown color is observed in the bronchus lingularis.

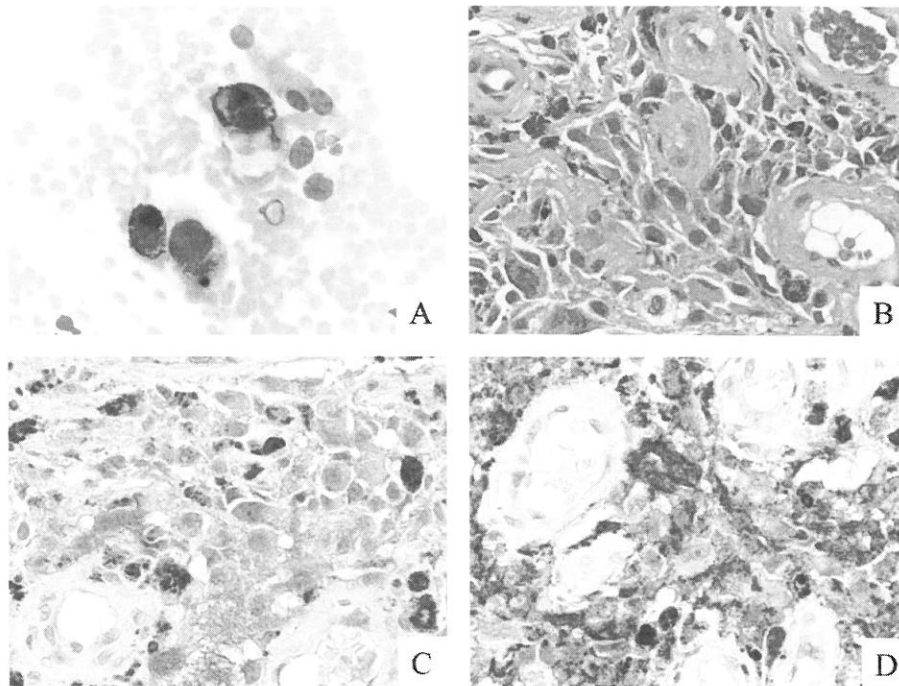


Fig. 2 A : Cytology of malignant melanoma. Large atypical cells with prominent nuclei and black pigments within their cytoplasm are scattered in a somewhat necrotic background. (May-Giemsa stain, x40)
 B : Histological findings of bioptic specimen. The aggregation of atypical round cells in various sizes are seen in the necrotic background with severe inflammatory cells' infiltration. Furthermore, there are scattered black pigments in and/or around tumor cells. (HE, x20)
 C, D : Immunostaining for S-100 and HMB45. The tumor cells are strongly positive for the S-100 (C) and HMB45 (D) antibodies. (DAB colorization, x20)

らの腫瘍細胞およびその周囲のマクロファージの胞体には多量の黒褐色色素が観察された (Fig. 2B). また腫瘍組織周囲の気管支上皮には基底部を中心に junctional change を思わせる組織像も観察された (Fig. 3A). 黒褐色色素は Fontana-Masson 染色にて茶褐色に染色されたことよりメラニン色素と考えられ, また免疫組織化学にて, 腫瘍細胞は S-100 (DAKO) (Fig. 2C), HMB45 (DAKO) (Fig. 2D, Fig. 3B), vimentin (DAKO) が陽性, keratin (DAKO), epithelial membrane antigen (EMA) (DAKO), leukocyte common antigen (LCA) (DAKO) 陰性であり以上の結果から malignant melanoma と診断した.

考 察

悪性黒色腫は多くは皮膚に発生する腫瘍で, 皮膚腫瘍の中でも特に予後の悪い腫瘍の1つであり, 著効を示す化学療法がないことから早期の診断と病期に応じた適切な外科的切除が重要とされている³⁾. 一方, 皮膚以外の臓器での悪性黒色腫の発生はきわめて稀で, 肺に関しては約30例程の報告を認めるのみで^{1) 2)}, そのため肺原発

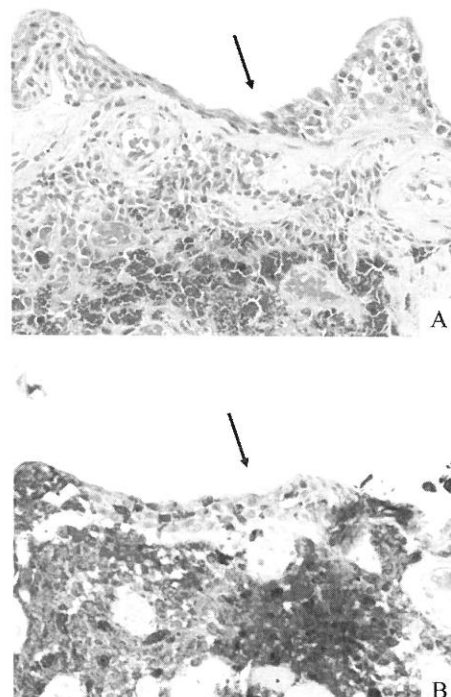


Fig. 3 Junctional change in bronchial epithelium. Arrow shows the bronchial epithelial cells with cilia (A, B). HMB45-positive cells intervene among these bronchial cells (B).

悪性黒色腫に関するデータの蓄積は少なく、Rosai は、肺悪性黒色腫が、転移性黒色腫である可能性が高いためその診断には細心の注意が必要であると述べている⁴⁾。また、発生起源に関しても肺原発であることを支持する気管支上皮内の“junctional change”の所見が示されながらも、まだ不明な点が多く、起源となる細胞の存在に関しては統一した見解は得られていない。報告年齢は20歳から80歳と広い範囲で、多くは40歳から60歳代に認められ、性差に関しては欧米では性差を認めないが本邦ではほとんどが男性である²⁾。肺門部の発生が多く、咳、血痰、胸痛といった自覚症状による発見例が多いが、近年は検診により発見される症例も多くなってきている⁵⁾。本症例は48歳、男性で腫瘍本体は左肺門部に位置するなど、自覚症状は欠如していたが、臨床像は多くの点で過去の報告と一致していた。また、肺原発悪性黒色腫の肉眼的特徴として、多くは太い気管支内腔にポリープ状に発育し、進行すると肺内に浸潤増殖傾向が認められるが¹⁾、本症例もまた左B4気管支腔内を閉塞するように発育しており、気管支鏡像も過去の報告と一致していた。加えて本症例ではCT画像で腫瘍部に連続する気管支血管束に沿った小結節影と、同一および対側肺転移や肝転移を疑う所見が認められた。

現在の肺原発悪性黒色腫の診断基準には、①肺以外に原発性悪性黒色腫がなく、過去に不明な色素性皮膚病変の切除を受けていないこと、②腫瘍細胞が気管支上皮を侵し、気管支上皮内に“junctional change”が存在すること、③剖検にて他の部位に原発病変を認めないこと、あるいは肺腫瘍切除後長期間にわたって再発のないこと、などが指摘されている⁶⁾⁷⁾。本症例はこれらの基準に対して、画像、内視鏡検査を含めた検査により、肺以外に原発巣がなく、過去から現在にかけて色素性皮膚病変がなかったことを確認している。また、採取標本がTBLBのために十分な組織情報量ではないが、その中にjunctional changeを思わせる組織所見を認めており、肺原発である可能性が高いと考えられた。本症例には肝に2つの境界不明瞭な結節性病変が認められ、肺悪性黒色腫の転移が疑われたが、その組織型は精査されておらず、今後、その検索が必要である。また、仮に肝の結節性病変部から悪性黒色腫の組織が得られた場合には、肺原発の悪性黒色腫が肺に転移した可能性も考慮する必要があるが、いずれの場合も極めてまれである⁸⁾⁹⁾。本病態は、このように画像的に対側肺および肝への転移が疑われる所見が認められstage IVと考えられた。現在、患者は治療を目的に大学医療機関へ転院され、化学療法が開始されているが、肺原発悪性黒色腫の予後は、皮膚

の悪性黒色腫同様きわめて不良で、1年以内に全身転移により死亡する例が多く⁵⁾、化学療法に対しても有効性を示すことが少ないため、今後も厳重なfollow upが必要と思われる。

悪性黒色腫の発生については、一般に皮膚では、メラノサイトや母斑細胞から、多段階的に癌化すると考えられており¹⁰⁾¹¹⁾、その発生過程と予後の相違により、nodular melanoma, pagetoid melanoma, Hutchinson's melanoma, malignant blue nevus, acral lentiginous melanomaの5型に大きく分類される¹⁰⁾¹²⁾。肺原発悪性黒色腫の発生起源に関しては、児玉らが、気管支壁内に本来存在しないメラノサイト様のargentaffin細胞の存在を示し、肺原発メラノーマの発生母細胞である可能性を示唆しているが¹³⁾、まだ統一した見解は得られておらず、現在のところ、1)メラノサイト由来、2)扁平上皮化生、3)肺癌のメラニン産生などprecursor lesionとなりうる可能性の細胞や組織が示されているにすぎない⁵⁾⁷⁾¹⁴⁾。近年、幹細胞研究の進歩にともない、組織内の幹細胞が腫瘍幹細胞の母体となりえることが報告され¹⁵⁾、肺組織内にも多分化能を有するside population cellの存在が示されている¹⁶⁾ことから、これらの肺組織内幹細胞が肺原発悪性黒色腫の母体となりうる可能性も十分に考えられ、さらなる研究、解明が必要である。

今回、健康診断にて偶然発見された肺原発と考えられる悪性黒色腫の1例を経験した。過去報告された症例と臨床病理学的特徴も類似しており、その診断基準、発生起源について若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Salm R: A primary malignant melanoma of the bronchus. *J Pathol Bacteriol* 85: 121-126, 1963
- 2) 村瀬邦彦, 松尾 武, 前田公也: 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
- 3) 國分一郎, 杉原平樹, 皆川英彦: 悪性黒色腫の外科的治療. *病理と臨床* 17: 262-268, 1999
- 4) Juan Rosai: Malignant melanoma, Other primary tumors in Respiratory tract; In Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology* ninth edition, Mosby: 422, 2004
- 5) 下里幸雄: 腫瘍鑑別診断アトラス—肺, その他の悪性腫瘍, 悪性黒色腫. 文光堂, 東京, 144-145, 1996
- 6) Carter D, Eggleston JC: Tumors of the Lower Respiratory Tract. Ser. 2, No. 17, AFIP,

- Washington D.C, 220, 1980
- 7) Reid JD, Mehta VT : Melanoma of the lower respiratory tract. *Cancer* **19** : 627-631, 1965
 - 8) Deugnier Y, Turlin B, Lehry D et al : Malignant melanoma of the hepatic and common bile ducts. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* **115** : 915-917, 1991
 - 9) 内田俊和 : 最新肝臓病理学－形態と分子病態 8, その他の肝原発腫瘍. 中外医学社, 東京, 501-502, 1999
 - 10) Yamamura K, Mishima Y : Antigen dynamics in melanocytic and nevocytic melanoma oncogenesis ; Anti-ganglioside and anti-ras p21 antibodies as markers of tumor progression. *J Invest Dermatol* **94** : 174-182, 1990
 - 11) 三嶋 豊, 山村恵造 : 神経稜由来細胞としての色素細胞の多段階癌化. *病理と臨* **5** : 1044-1055, 1987
 - 12) 上田正登, 三嶋 豊 : 悪性黒色腫とその前癌症－本邦臨床統計集 (下巻). *日臨* **51** : 852-860, 1993
 - 13) 中島 孝, 石原和之 : 腫瘍鑑別診断アトラス－色素性腫瘍V, その他の臓器 4, 肺 (児玉哲郎), 文光堂, 東京, 185-187, 1993
 - 14) Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK et al : WHO Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart Tumours of the lung, Melanoma IARC Press lyon, 121, 2004
 - 15) Beachy PA, Karhadkar SS, Berman DM : Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis *Nature* **432** : 324-331, 2004
 - 16) Summer R, Kotton DN, Sun X et al : Translation physiology ; Origin and phenotype of lung side population cells *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **287** : 477-483, 2004