



Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚科の臨床 (1986.03) 28巻3号:335～340.

Merkel Cell Carcinomaの1例

橋本喜夫、石田明美、水元俊裕、大河原章、吉田 豊

症 例

Merkel Cell Carcinoma の 1 例

橋 本 喜 夫* 石 田 明 美* 水 元 俊 裕*
大 河 原 章* 吉 田 豊**

要 約: 67 歳女性。左口角部に初発し、局所再発、頸部リンパ節転移を生じ、広範囲切除、頸部廓清術などを施行したが肺と骨へ転移し、死亡した Merkel cell carcinoma の 1 例を報告し、稀有な本腫瘍の臨床的特徴や起源につき若干の文献的考察を加えて報告する。

I. はじめに

Merkel cell carcinoma は、Toker によりはじめて“trabecular carcinoma of the skin”として報告された皮膚原発悪性腫瘍がその後 Merkel cell 由来と推定され、現在は APUD-oma の 1 つと考えられている。今回、われわれは左口角部に初発し、種々の治療に抵抗して肺と骨へ転移し死亡した本症の 1 例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者: 67 歳、女性。

初 診: 昭和 58 年 5 月 2 日。

主 訴: 左下顎部の皮下腫瘍。

既往歴・家族歴: 特記すべきことはない。

現 病 歴: 初診の約 8 カ月前になんら誘因なく、左口角部に自覚症状のない暗赤色の小腫瘍が出現し、近医で摘出手術をうけた。その 4 カ月後に、同部位および左下顎部に同様の皮下腫瘍が出現し、再び同医で切除し、病理組織学的検査を札幌医大第二病理に依頼したところ Merkel cell carcinoma の

診断をうけ、精査、治療を目的に昭和 58 年 5 月 17 日に当科に入院した。

入院時現症: 原発巣である左口角部に手術瘢痕を認めるが、そのほかには特別な所見はない。一方、左下顎部では手術瘢痕の下に下床と癒着する約 3 × 2 cm の境界不明瞭な弾性硬の皮下腫瘍が認められた。頸部、腋窩、鼠径部リンパ節は触知されない。

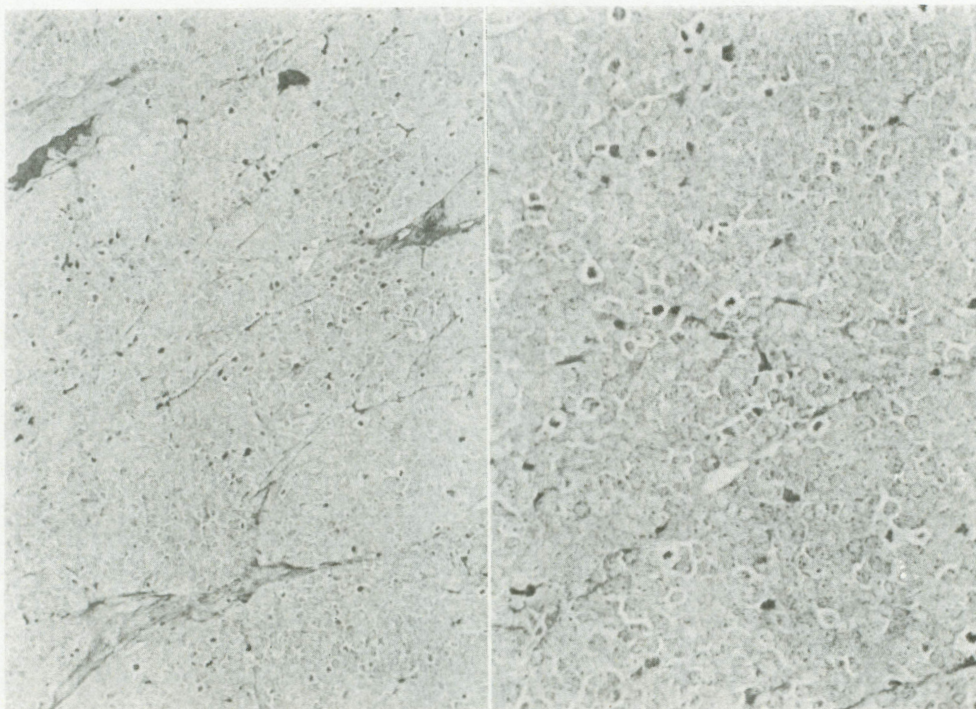
入院時検査所見: 赤沈 1 時間値 21 mm, 2 時間値 50 mm と軽度亢進している以外に、血液生化学的検査では異常なく、胸部 X 線、胸部トモグラフィー、CT scan、Ga シンチでも異常所見はなかった。また、内分泌学的検査では血清 ACTH 12 pg/ml (正常値 15~85), プロラクチン 7.5 ng/ml (正常値 2~20), カルシトニン 100 pg/ml (正常値 160 以下) とほぼ正常範囲にあり、α フェトプロテイン、CEA にも異常はなかった。

病理組織学的所見: 入院後、当院耳鼻科に依頼して摘出した左下顎部皮下腫瘍の組織像は第 1 図のごとくである。真皮内に胞巣状の大きな腫瘍塊が存在し、腫瘍細胞の密な浸潤が認められ、これらの細胞は一様で円形の明るい核を有し、細胞質に乏しく、細胞境界は不明瞭であり、mitosis は著明である。表皮と腫瘍巣に連続像はなく、また索状構造は認められなかった。PAS 染色、鍍銀染色、Grimelius 染色、PAP 法による S 100 蛋白はいずれも陰性であった。

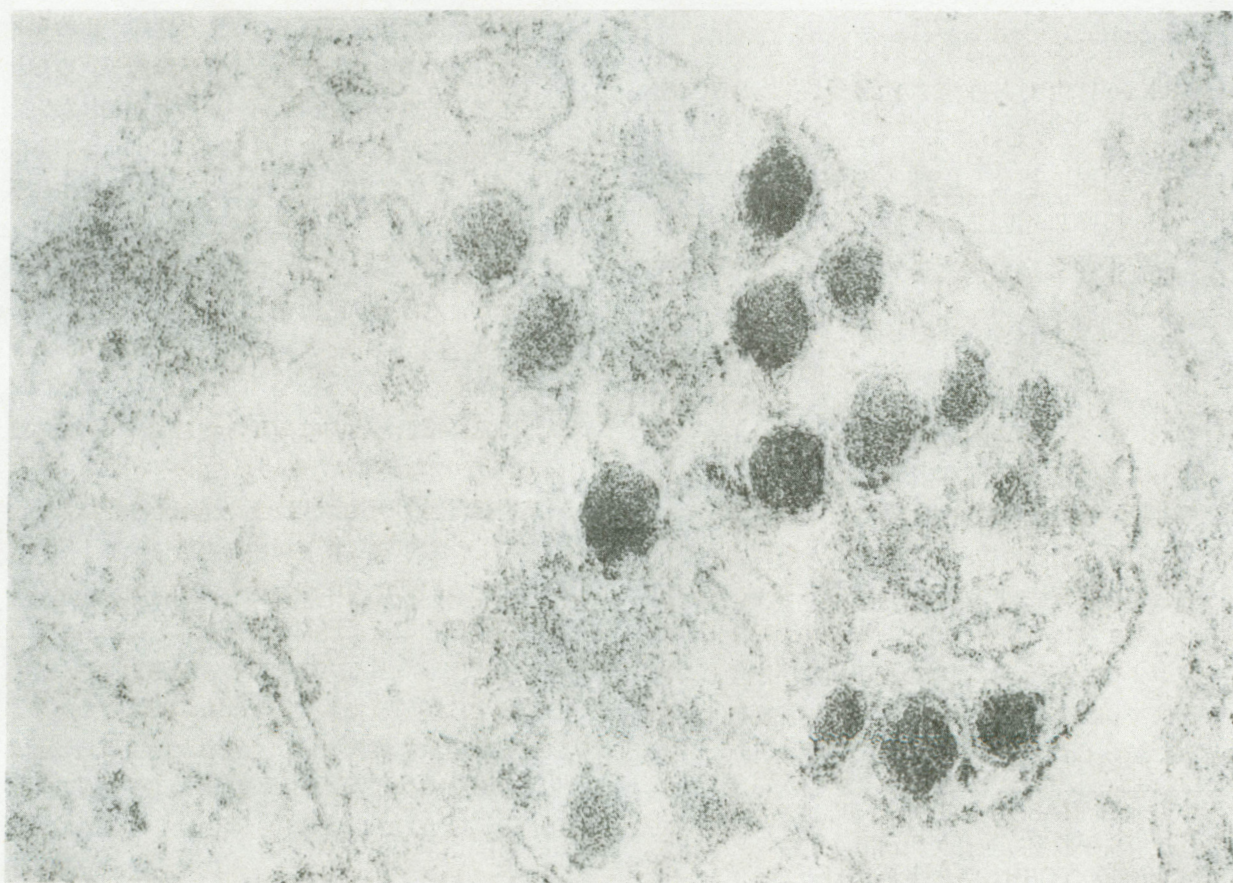
電子顕微鏡所見: ほとんどすべての腫瘍細胞は第

* Yoshio HASHIMOTO et al., 旭川医科大学, 皮膚科学教室 (主任: 大河原 章教授)

** Yutaka YOSHIDA, 札幌医科大学, 第二病理学教室 (主任: 森 道夫教授)



第1図 左下顎部の皮下腫瘍の組織像 (HE 染色)
左は弱拡大, 右は強拡大像



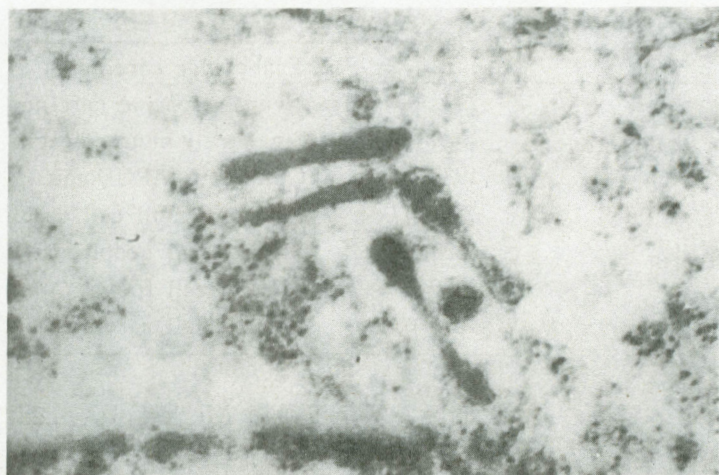
第2図 ほとんどすべての腫瘍細胞に直径 100~150 nm の dense core granule を認める

2図に示すような顆粒を有する。この顆粒は直径 100~150 nm で, homogeneous な dense core とその周囲の clear halo, さらにこれを取囲む1層の限界膜からなっており, そのほかに端がくびれて先が丸くなった棒状の顆粒も認められた(第3図)。腫瘍細胞間には desmosome 様接着構造も認められ, 核の周囲では径 10 nm ほどのいわゆる intermediate filament が集合してみられた。

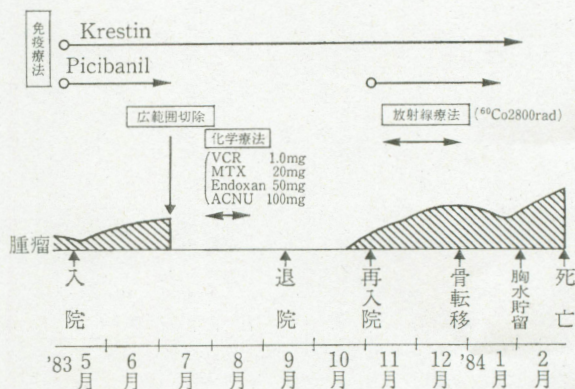
治療と経過(第4図)：入院後, クレスチン内服, ピンパニール筋注による免疫療法を開始したが, 昭和58年6月に左中深頸リンパ節数個, 頤下リンパ節1個を触知するようになったため, 同年7月, 当院耳鼻科で左口角部の原発巣を含め左頸部廓清術を施行した。術後, vincristine 1.0 mg, methotrexate 20 mg, cyclophosphamide 50 mg, ACNU 100 mg を総量とする化学療法を行なったが, 1クール終了後, 骨髄抑制が強く出現したため治療を中止した。その後, 外来で経過観察をしていたところ, 同年10月末, 再び左下顎部に皮下腫瘍が出現し, 生検の結果, 腫瘍の再発と判明したため, 11月11日再入院した。直ちに局所的に ^{60}Co による放射線療法を試みたところ, 腫瘍は縮小傾向を示したが, 照射中に強い胸部痛, 腰部痛が出現し, 骨シンチで第7~10胸椎, 第3~4腰椎, 右大腿骨にあきらかな転移像を認めたため放射線治療は合計 2,800 rad で中止した。放射線治療により一時縮小傾向を認めていた下顎部, 側頸部の腫瘍は昭和59年1月頃から再び増大傾向を示し, 気管を圧迫するようになり, これによる呼吸困難, 胸水貯留も出現した。この時点における胸水細胞診では Merkel cell と思われる悪性細胞が検出された。以後頻回の胸水穿刺と酸素投与を行なったが症状の改善はみられないまま同年2月29日, 呼吸不全のため死亡した。なお, 剖検の許可は得られなかった。

III. 考 按

1875年, Merkel¹⁾によって最初に記載された Merkel cell はヒト, 動物の皮膚の表皮最下層あるいは外毛根鞘基底層に存在する一種の感覚細胞, なかんずく触覚に関与しているといわれる。とくに毛盤を構成する Merkel cell は電



第3図 dense core granule の一部に, 端がくびれて先が丸くなった棒状の顆粒も存在する



第4図 治療および経過

気生理学的には slowly adapting type I mechanoreceptor cell に属する²⁾といわれている。ヒトでは腋窩表皮, 指先部, 爪母部, 外毛根鞘部, 口腔粘膜など種々の部位に散在ないし集簇して認められる。1972年 Toker³⁾は5例の奇異な皮膚原発悪性腫瘍を報告し, 組織学的に索状構造を有することから trabecular carcinoma of the skin と命名し, これを付属器由来と考えたが, 1973年, Winkelmann ら⁴⁾は Merkel cell 由来の腫瘍が存在する可能性を示唆した。事実, 1978年 Tang と Toker⁵⁾は同様の症例を追加報告し, 電顕的に腫瘍細胞は胞体内に特徴的な神経分泌顆粒を有し, このものが APUD (Amine precursor uptake and decarboxylation) 系細胞にみられる顆粒と類似することか

第1表 本腫瘍の過去に報告された種々の名称

1972年	Trabecular carcinoma (Toker et al ⁴⁾)
1980年	Neuroendocrine carcinoma (Sibley et al ⁶⁾)
1980年	Small cell neuroepithelial tumor (Silva et al ⁷⁾)
1980年	Cutaneous APUDoma (Wolf et al ⁸⁾)
1980年	Primary small cell carcinoma (Jerome et al ⁹⁾)
1980年	Merkel cell neoplasm (Sidhu et al ¹⁰⁾)
1980年	Merkel cell tumor (Warner et al ¹¹⁾)
1980年	Merkel cell carcinoma (Gomez et al ¹²⁾)

ら、本腫瘍の皮膚における発生母地を Merkel cell であると推定した。とはいえ、本腫瘍は第1表に示すごとく種々の名称^{6)~12)}で報告されている。

1. 本腫瘍の臨床的特徴

本腫瘍の本邦における報告^{13)~15)}は稀有で、世界でもわれわれの調べた限りでは、現在まで自験例を含め73例が報告されているに過ぎない。そのうちわけは女性42例、男性20例(不明11例)で、2:1で女性に多くみられ、発症年齢は平均66歳で比較的高齢である。

好発部位は73例中41例すなわち56%が自験例のように顔または頭部にみられ、これに次いで下肢または臀部が27例(37.5%)、上肢は8例(11%)であった。

そのほか局所再発が25例(33%)にみられ、所属リンパ節転移は36例(50%)に認められた。また遠隔転移は記載のある72例中10例(14%)と比較的まれであり、おもに血行性転移によるもののようで、転移臓器としては肝、肺、骨が多い。自験例でも、胸水中の本腫瘍細胞と思われる悪性細胞、骨シンチ陽性所見などから肺と骨への転移が推測された。また、73例中12例(17%)が本腫瘍により直接死亡しており、この12例中11例は所属リンパ節転移がみられた。このように所属リンパ節転移の有無は本腫瘍の予後を左右する重要な因子と考えられる。

次に本腫瘍の臨床像であるが、特徴的なものはなく、多くは1~2 cmの自覚症状のない固い結節としてみられ、表面は平滑で自潰することはいずれである。

2. 病理組織像

光顕的には充実性ないしは索状の細胞巣を特徴とし、腫瘍細胞の大きさは小型から中等大までさまざまであり、円形ないしは卵円形の比較的単一の形状をなし、胞体に乏しく、多くは互いの細胞境界が不明瞭である。核のクロマチンは繊細で、核小体は比較的明瞭に認められ、mitosisは著明である。表皮との連続像はないことが多いが、扁平上皮への分化や扁平上皮との移行像を示したとする報告¹⁰⁾もある。

電顕所見では、腫瘍細胞は限界膜に囲まれた円形の dense core granule を有し、周辺部は clear halo で囲まれており、その直径は120~210 nm である。細胞間には desmosome, hemidesmosome, または puncta adherens 型の結合で接し、核周囲には10 nm のいわゆる intermediate filament の集積を認めることが多い。

3. 診断

光顕レベルにおける本腫瘍の特徴的な組織構築に加えて、その診断確定はもっぱら電顕的検索によることが多い。特に腫瘍細胞内の特徴的な dense core granule の証明が重要である。そのほか、免疫組織化学的検索では neuroendocrine cell, neuroendocrine tumor の特徴的な marker である neuron-specific enolase (NSE) のアイソエンザイムを腫瘍細胞の原形質内に証明するという方法¹⁶⁾もある。

4. 鑑別診断

小細胞性気管支癌の皮膚転移、悪性リンパ腫、amelanotic melanoma などとの鑑別が大切であるが、臨床経過と電顕像から鑑別は必ずしも

困難ではない。もっとも鑑別が難かしいのは adult neuroblastoma であろう。1976年、Mackay ら¹⁷⁾ は9例の adult neuroblastoma を報告し、そのうち後腹膜の原発巣が発見されたのは1例のみで、残り8例は皮膚の腫瘍を主症状としている。これらの腫瘍の構成細胞はやはり円形の核をもち、クロマチンは繊細で、特徴的な dense core granule を有し、索状構造や rosette 形成も認められたという。これに対し Sidhu¹⁸⁾ は Mackay らの報告例のうちの少なくとも2, 3例は実際には Merkel cell neoplasm であると推定しながら、この両腫瘍について次のような鑑別点を提唱した。1) Merkel cell neoplasm の pseudorosette の中心部には、neuroblastoma にみられる fibrillar material が光顕上認められない。2) neuroblastoma では著明な microtubule を伴った神経突起がある。3) neuroblastoma では扁平上皮細胞への分化が認められることはない。さらに Sidhu¹⁸⁾ は neuroblastoma が成人に発症し、しかも皮膚に原発することは非常に稀有であるとも述べている。

5. 治療

本腫瘍は局所再発傾向が強く、所属リンパ節転移も高率に認められるため、手術に際しては健常部皮膚を含めての広範囲切除が望まれる。所属リンパ節の予防的廓清の意義は資料が少なく明言できないが、死亡例12例中11例に所属リンパ節転移があったことを考えると予防的廓清は必要と思われるが、結論はより詳細な今後の症例報告の蓄積に待ちたい。そのほか放射線療法、化学療法についての効果は定説が得られていないが、自験例を含め放射線療法が幾分効果を認めたという報告⁷⁾¹⁸⁾ が散見される。一方、化学療法に確立された方法はなく、cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisoneなどを併用した報告⁶⁾²⁰⁾があるが、いずれも効果は得られていない。

6. APUDoma としての Merkel cell carcinoma の起源

APUD 系の概念は1966年 Pearse²¹⁾らによっ

第2表 APUD 細胞に共通する細胞化学的・微細構造上の特徴

1. 細胞化学的特徴
 - アミン前駆体 (5HTP, dopa, histidine) を取込む。
 - アミン前駆体を生物活性アミン (serotonin, dopamine, histamine) に脱カルボキシル化する。
 - 生物活性アミンに特異的な蛍光を発する。
 - masked metachromasia や lead hematoxylin に陽性。
 - 高濃度の非特異的エステラーゼやコリンエステラーゼを含む。
 - 高濃度の α glycerophosphate dehydrogenase を含む。
 - 好銀性やクロム親和性を示す。
2. 微細構造学的特徴
 - 滑面小胞体と遊離リボゾームに富む。
 - 概して粗面小胞体に乏しい。
 - 電子密度の濃いミトコンドリアに富む。
 - 限界膜に包まれた、電子密度の濃い分泌顆粒を含む。
 - 特に腫瘍細胞で microfibril が顕著。

て提唱された。彼らは甲状腺C細胞、膵島細胞、副腎髄質細胞、腸クロム親和性細胞などが前駆体 (5HTP, DOPA, histidine) を取込んで、脱カルボキシル化して生物活性アミン (5HT, dopamine, histamine) として貯える特性は、これらの内分泌細胞、中でもペプチドホルモン産生細胞にひろく共通した特徴であり、これらの細胞の共通の発生起源はおそらく神経外胚葉由来の特性を示唆するものであると推定した。この特性は一括して Amine Precursor Uptake and Decarboxylation (APUD) と呼称されている。APUD 系の性状は第2表に示すごとくで、皮膚では melanocyte と Merkel cell がこの系に属する。1969年 Szijj²²⁾ らは APUD 系細胞から生じる腫瘍に対して初めて APUD-oma と命名し、その後この名称のもとに数多くの報告がなされているが、実際のところ“APUD 的性格 (APUD 特性や、dense core granule の存在など) をもつ細胞をその主要構成要素とする腫瘍”というべきものである。

また、多種のペプチドホルモン産生現象は APUDoma の一般的現象であるが、Merkel cell carcinoma においても腫瘍細胞内および血清中にペプチドホルモンが存在したとする報告¹⁸⁾²³⁾²⁴⁾ が散見される。したがって Merkel cell carcinoma が APUDoma の1つであるとする点には問題はないと思われるが、その起源については種々の考えがある。Sidhu¹⁰⁾ はその報告のなかで、dense core granule をもつ細胞集団に加え、扁平上皮細胞成分も認め、さらに両者の移行型があったことを強調し、Merkel cell は扁平上皮細胞と同一起源であろうと推測している。これに対し Sibley⁶⁾ らは本腫瘍細胞の顆粒が他の APUD 系顆粒と同様の neurosecretory type であることと、胎児期に Merkel cell は真皮に存在し、Schwann cell と密に関係していることから本細胞の神経外胚葉由来を推定している。このように現在 Merkel cell そのものの発生学的な位置づけに諸説があり、Merkel cell carcinoma も、その形態学的類似性から Merkel cell 由来が推定されているに過ぎない。加えて正常の Merkel cell で免疫組織化学的に認められる met-enkephaline²⁵⁾ や VIP²⁶⁾ (vasoactive intestinal polypeptide) が本腫瘍細胞で証明されたという報告は見当たらない。ただし、前述したように、最近 2 phospho-D-glycerate hydro-lase のアイソエンザイムの1つで、中枢神経系に特異的に存在すると考えられている neuron-specific enolase (NSE) についてはほとんどすべての neuroendocrine cell, neuroendocrine tumor に見い出され²⁷⁾²⁸⁾、さらに Merkel cell carcinoma でも証明されている¹⁵⁾²⁹⁾。

また APUD 系細胞のすべてが神経外胚葉由来とはいえず、胃、腸、膵など消化管の APUD 系細胞は内胚葉由来であることはすでに定説となっている。いずれにしても、腫瘍化してしまった細胞について、その機能や形態の類似性から共通発生の起源を求めることの困難さないしは危険性をあらためて考えさせられる。

(昭和60年10月21日受理)

文 献

- 1) Merkel Fr: Tastzellen und Tastkörperchen bei den Hausthieren und beim Menschen, Arch F Mikro Anat, 11: 636, 1875.
- 2) 石橋康正: 現代皮膚科学大系 3B, p 124, 中山書店, 1982.
- 3) Toker C: Arch Dermatol, 105: 107, 1972.
- 4) Winkelmann RK et al: J Invest Dermatol, 60: 2, 1973.
- 5) Tang CK, Toker C: Cancer, 42: 2311, 1978.
- 6) Sibley RK et al: Am J Surg Pathol, 4: 211, 1980.
- 7) Silva EG et al: Lab Invest, 42: 151, 1980.
- 8) De Wolf-Peeters et al: Cancer, 46: 1810, 1980.
- 9) Jerome BT et al: Cancer, 46: 2308, 1980.
- 10) Sidhu GS: Am J Dermatopathol, 2: 101, 1980.
- 11) Warner TFCS et al: Cancer, 52: 238, 1983.
- 12) Gomez LG et al: Am J Surg Pathol, 7: 171, 1983.
- 13) Iwasaki H et al: Cancer, 48: 753, 1981.
- 14) 孝富士喜久生ほか: 皮膚臨床, 27: 80, 1985.
- 15) 山城一純ほか: 日皮会誌, 95: 779, 1985.
- 16) Hans-Jorg Rauch et al: Hautarzt, 35: 138, 1984.
- 17) Mackay B et al: Cancer, 37: 1334, 1976.
- 18) Sidhu GS: Lymphoproliferative diseases of the skin, p 237, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York, 1982.
- 19) Pollack SV et al: J Dermatol Surg Oncol, 8: 116, 1982.
- 20) Pilotti S et al: Am J Surg Pathol, 6: 243, 1982.
- 21) Pearse AGE et al: Nature, 211: 598, 1966.
- 22) Szijj I et al: Cancer, 24: 167, 1969.
- 23) Gould VE et al: Ultra Struct Pathol, 1: 499, 1980.
- 24) Johannessen JV et al: Hum Pathol, 11: 586, 1980.
- 25) Hartschuh W et al: Cell Tiss Res, 201: 343, 1979.
- 26) Hartschuh W et al: J Invest Dermatol, 81: 361, 1983.
- 27) Schmechel D et al: Nature, 276: 834, 1978.
- 28) Tapia FJ et al: Lancet, 11: 808, 1981.
- 29) Kirkham N, Isaacson P: Histopathology, 7: 251, 1983.