

AMCoR

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

皮膚科の臨床 (1993.01) 35巻1号:169～172.

生検後自然退縮を認めたMerkel Cell Tumorの1例

橋本喜夫、小池且弥、川岸尚子、田村俊哉、松尾 忍、飯塚 一

症 例

生検後自然退縮を認めた Merkel Cell Tumor の1例

橋本喜夫* 小池且弥 川岸尚子
田村俊哉 松尾 忍 飯塚 一

要 約: 69歳女性。右頬部に発生した Merkel cell tumor と考えられる1例を報告した。腫瘍は15×10mm, ドーム状暗紅色結節で, 中央1/3を生検後, 1カ月間で軽度硬結を残すのみで自然退縮が認められた。このように自然消褪がみられた Merkel cell tumor について文献的に考察し, DNA-flow cytometry (DNA-FCM) により腫瘍細胞の核 DNA 量の検討を行った。

I. はじめに

1972年 Toker¹⁾ によりはじめて記載された Merkel cell tumor (MCT) は比較的まれな腫瘍で, 本邦では現在まで約30例の報告が認められる。本腫瘍は高齢者の顔面に好発し, 局所再発, リンパ節転移の頻度も高く, 悪性度の高い腫瘍と考えられ, われわれもすでに広汎に転移し死亡した1例を報告²⁾ している。しかし最近, 自然消褪を示した MCT の報告^{3,4)} が散見される。今回われわれは生検後自然退縮を示した MCT の1例を経験したので報告し, 自然退縮の機序について若干の考察を加えた。また, 今回の症例と過去の報告例(死亡例)について DNA-flow cytometry (DNA-FCM) を施行し, 腫瘍細胞の DNA ヒストグラムの比較を行った。

II. 症 例

患 者: 69歳, 女性
初 診: 1991年4月30日
主 訴: 右頬部暗紅色の皮疹
家 族 歴: 特記すべきことない。
既 往 歴: 3~4年前から狭心症, 高血圧で加療中

現 病 歴: 4週間前, 右頬部に米粒大の無症候性の皮疹が出現した。その後比較的急速に増大し, 表面が赤くなってきたため遠軽厚生病院皮膚科を受診し, 生検により Merkel cell tumor を疑われ, 同年5月30日治療目的で当科に入院した。

初診時現症 (4月30日): 右頬部に1.5×1.0cm, ドーム状に隆起した暗紅色結節を認める(第1図)。

入院時現症 (5月30日): 右頬部には赤色の結節は認めず, 生検時の瘢痕下にわずかな硬結が触れるのみであった(第2図)。顎下, 頸部, その他のリンパ節は触知しない。

検査所見: 胸部X線, 頭部, 頸部, 胸部, 腹部CT, 腫瘍シンチなど他臓器に特記すべき病変部は認めない。末梢血, 生化学, 尿一般も異常所見はない。T cell 分画正常。腫瘍マーカーは AFP, CEA, CA 19-9, フェリチン, NSE はすべて正常

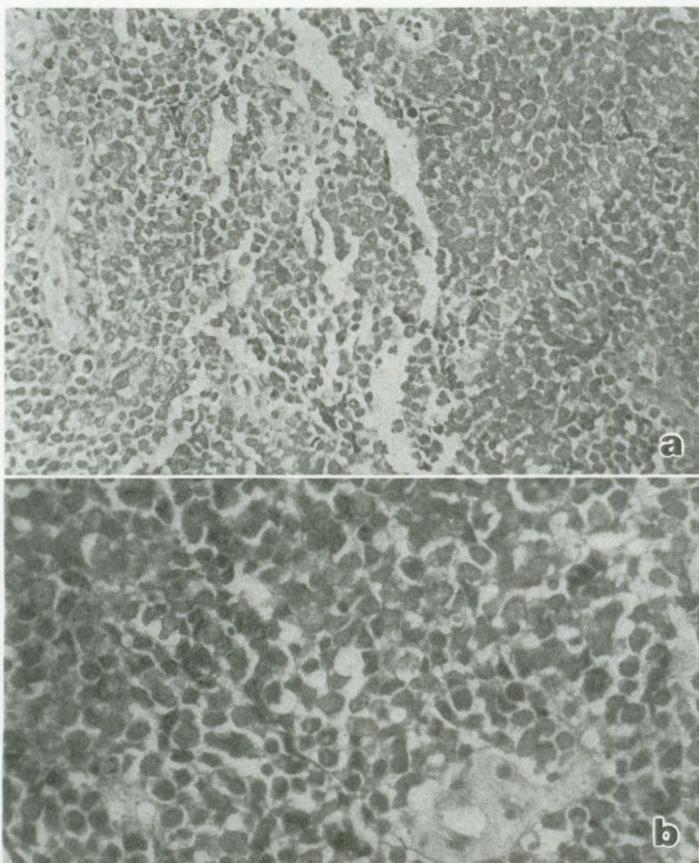
* Yoshio HASHIMOTO et al., 旭川医科大学, 皮膚科学教室(主任:飯塚 一教授)
[別刷請求先] 橋本喜夫:旭川医科大学皮膚科
(〒078 旭川市西神楽4線5号)



第1図 初診時臨床像



第2図 生検後1カ月の臨床像



第3図 a: 真皮上層から皮下脂肪織にかけて、びまん性の腫瘍細胞の浸潤が認められる。(×200)
b: 腫瘍細胞は比較的均一で、円形・大型の核をもち、核分裂像も散見された。(×400)

範囲を示した。

組織学的所見(初診時): 腫瘍中央1/3の生検では腫瘍細胞は表皮との連続はなく、真皮上層から皮下脂肪織にかけて巣状あるいはびまん性に浸潤していた。腫瘍細胞は比較的均一で細胞質に乏しく、細胞境界ははっきりしない(第3図:a)。円形で比

較的大型の核をもち、核分裂像も散見された(第3図:b)。真皮中層から下層の腫瘍塊周囲にリンパ球様細胞浸潤が軽度認められた。

免疫組織学的所見: パラフィン切片を用いて streptavidin-biotin 法を施行し、発色は DAB を用いた。腫瘍細胞はほとんどすべてが NSE (neuron-specific enolase) 陽性、ニューロフィラメント陽性、S-100, サイトケラチン, EMA, L26 は陰性であり、リンパ球様浸潤細胞は LCA, UCHL-1 (T cell マーカー) 陽性で、S-100, サイトケラチン, EMA, L26 (B cell マーカー) は陰性であった。

DNA-FCM (flow cytometry) 所見: 既報³⁾のごとく Hedley ら⁷⁾の変法を用いて、パラフィン包埋腫瘍組織から 1×10^4 個の細胞を CS-20 セルソーター (昭和電工) で測定し、DNA ヒストグラムを得た。同時にわれわれがすでに報告²⁾した Merkel cell carcinoma の1症例も測定した。第4図:a で示したように本症例のヒストグラムでは DNA aneuploidy は認められず、diploidy パターンを示した。

増殖指数 (S+G₂M 分画の比率) は 16.2 % であった。これに対し、既報の Merkel cell carcinoma では DNA aneuploidy が認められ(第4図:b), DNA index は 1.2 であった。

治療および経過: 初診時の生検1カ月間に腫瘍は自然退縮を認めたが、組織学的所見と免疫組織学的所見から Merkel cell tumor と診断した。当科

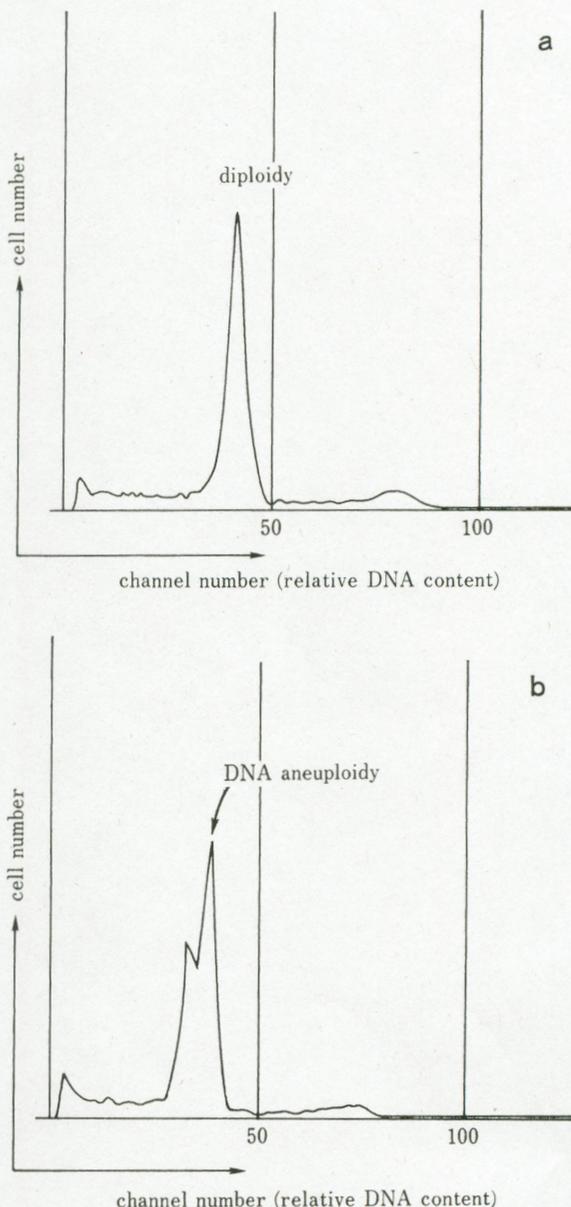
入院後、生検の瘢痕部を含めて広範囲切除と全層植皮術を施行した。広範囲切除時の組織所見では明確な腫瘍細胞は認められず、foreign body granuloma といえる組織像であり、浸潤細胞は NSE が陰性であった。術後約1年が経過しているが、現在のところ、局所再発、リンパ節転移などは認めていない。

III. 考 按

自験例は69歳、女性の右頬部に生じた紅色腫瘍で生検後に自然退縮を示したが、組織学的、免疫組織学的に Merkel cell tumor (MCT) と考えた。しかし電顕的検索(もどし電顕)では、固定不良のため dense core granule などの所見を残念ながら確認できなかった。

最近、自然退縮を認めた MCT の報告^{3,4)}が散見されている。O'Rourke ら³⁾は顔面に再発した多発性の MCT が、3カ月後にすべて自然消褪した90歳女性例を報告した。彼らは MCT も、ケラトアカントーマや基底細胞癌、悪性黒色腫と同様に自然退縮しうる腫瘍であると述べている。その後 Kayashima ら⁴⁾も生検後、自然退縮した MCT の2例を報告している。これらの症例はいずれも自験例と同様に女性に認められている。MCT そのものの予後は、Hitchcock ら⁵⁾によれば3年生存率で男性が35.6%に対し、女性は67.6%で、女性の方が有意に良好であり自然退縮の機序との関連を考える上でも興味深い。また MCT の局所再発までの期間は1~54カ月(平均10.1カ月)⁶⁾と比較的長く、自験例は今後も長期間の経過観察が必要である。

本腫瘍が自然退縮をきたす場合の機序は不明であるが、Kayashima ら⁴⁾は腫瘍細胞周囲の T cell の浸潤などを含めた免疫学的現象の関与と、腫瘍細胞自体の apoptosis (program された細胞死) を挙げている。自験例の免疫組織学的所見では、腫瘍細胞周囲のリンパ球様細胞は LCA 陽性、UCHL-1 (T cell マーカー) 陽性で、L26 (B cell マーカー) 陰性であっ



第4図 a: 本症例の腫瘍部 DNA ヒストグラム
b: 既報のMerkel cell tumor の DNA ヒストグラム

た。しかし、これらのリンパ球の浸潤はさほど強いものではなく、どれほどの意味をもつか疑問である。サイトカインの一つである TNF- α が有効という報告もあり⁷⁾、今後、同様な症例に遭遇した場合に退縮期を生検すれば、興味深い所見が得られるかもしれない。

また DNA-FCM (flow cytometry) を用いて腫瘍細胞の核 DNA 量を検討したところ、本症例では DNA aneuploidy (異数倍体) は検出されず、腫瘍細胞は diploidy を示した

が、われわれが過去に報告した症例（初診の9カ月後に死亡）では DNA aneuploidy が認められた（第3図：b）。

MCT の DNA-FCM に関する報告¹⁰⁾は少ないが、Deinlein ら¹⁰⁾は本腫瘍に clonal heterogeneity (aneuploidy や polyploidy) が存在することを報告している。DNA aneuploidy とは、diploidy を示す腫瘍細胞と細胞動態の質的な違いをもった clone の存在を示している。Dexter¹¹⁾は大腸癌の経過中に癌細胞の中に clone の不均一性が生じ、それぞれの clone で化学療法の感受性が違うことを報告した。換言すれば、同一の治療では根絶できない癌細胞が生じていることになる。もし MCT の自然消褪がある単一の免疫学的現象で引き起こされているとすれば、腫瘍細胞が完全に消褪する chance は aneuploidy のときよりも diploidy である場合の可能性が高いと想定されるが、実際にはより複雑な機序で自然退縮が起こっているであろう。

腫瘍細胞における DNA aneuploidy の臨床的意義は今のところ、不明であるが、予後不良因子であるという報告¹²⁾が多い。自験2例の結果から本腫瘍においても、DNA aneuploidy の存在が予後決定因子の一つになる可能性も示

唆されるが、より多くのデータが必要となる。

(1992年6月9日受理)

文 献

- 1) Toker C: Arch Dermatol, **105**: 107-110, 1972
- 2) 橋本喜夫ほか: 皮膚臨床, **23**: 335-340, 1986
- 3) O'Rourke MGE et al: J Dermatol Surg Oncol, **12**: 994-997, 1986
- 4) Kayashima K et al: Arch Dermatol, **127**: 550-553, 1991
- 5) 橋本喜夫ほか: 日皮会誌, **101**: 701-705, 1991
- 6) 橋本喜夫ほか: 日皮会誌, **102**: 453-458, 1992
- 7) Hedley DW et al: J Histochem Cytochem, **31**: 1333-1335, 1983
- 8) Hitchcock CL: Ann Surg, **207**: 201-207, 1988
- 9) Ito Y et al: Arch Dermatol, **125**: 1093-1095, 1989
- 10) Deinlein E et al: Dermatologica, **170**: 1-5, 1985
- 11) Dexter DL et al: Am J Med, **71**: 949-956, 1981
- 12) Friedlander ML et al: J Clin Pathol, **37**: 961-974, 1984