

●症 例

左肺門部リンパ節に発生した原発不明無色素性悪性黒色腫の1例

金城 匠^a 橋本 武博^a 町田 良亮^b
 宮原 隆成^b 椎名 隆之^c 神宮 邦彦^d

要旨：症例は58歳，女性。胸部CT検診にて左肺門部に30mm大の結節影を認めた。経気管支針生検でClass V，免疫染色はcalretinin, vimentin陽性であった。PET-CTでは左肺門部のみ異常集積を認めた。左肺門部原発非上皮性悪性腫瘍c-T3N1M0，Stage IIIAの診断で左肺全摘術が施行された。摘出検体は左肺門葉気管支間リンパ節であり，免疫染色ではMelan-A, S-100陽性，HMB-45陰性，hematoxylin-eosin染色でメラニン顆粒を認めず，病理診断は無色素性悪性黒色腫であった。全身検索したが原発巣を同定できず原発巣不明と考えられた。

キーワード：無色素性悪性黒色腫，PET-CT検査，経気管支針生検，免疫組織染色，リンパ節転移
 Amelanotic malignant melanoma, Positron emission tomography-computed tomography,
 Transbronchial aspiration biopsy, Immunohistochemistry, Lymph node metastasis

緒 言

悪性黒色腫の多くが皮膚，口腔，鼻咽頭粘膜に原発巣として発生し，縦隔発生はほとんどが転移性である¹⁾。悪性黒色腫全体で原発不明は2.6%とされる²⁾。また，悪性黒色腫は自然消褪しやすくその頻度は4~10%との報告がある³⁾⁴⁾。一方，無色素性悪性黒色腫は悪性黒色腫全体の約2%と比較的まれである⁵⁾。今回，我々は胸部コンピュータ断層写真（computed tomography：CT）検診にて発見された左肺門部腫瘍に2度にわたる気管支鏡検査を施行したものの確定診断がつかず，手術にて肺門部腫瘍は無色素性悪性黒色腫のリンパ節転移と診断した症例を経験した。さらに術前術後の全身検索にても原発巣を同定できず，原発巣は自然消褪した可能性が高いと判断した。

症 例

患者：58歳，女性。

主訴：咳嗽，胸部異常陰影。

既往歴：特記すべき事項なし。飲酒，喫煙歴なし。アスベスト曝露歴なし。

現病歴：3ヶ月前より時折，咳嗽を認めていた。某年8月に初めて施行したCT検診で左肺門部に腫瘤影を認め，9月12日に長野県厚生連長野松代総合病院を受診した。胸部造影CTにて左肺門部に30mmの結節影を認め，気管支鏡検査目的で入院となった。

入院時現症：体温36.8℃，血圧140/90mmHg，動脈血酸素飽和度98%。眼瞼結膜に貧血なし。胸部は呼吸音清で心雑音は聴取せず。腹部は平坦，軟。

入院時血液検査所見：血算，生化学では異常は認めなかった。腫瘍マーカーではNSEは10.2ng/mlと軽度高値を示したが，pro-GRP，CEA，SCC，CYFRA，可溶性IL-2受容体は正常範囲であった。

胸部単純X線写真所見：左肺門部に突出する腫瘤影を認めた（Fig. 1A）。

胸部CT写真所見：左肺門部に肺動静脈に浸潤を疑わせる直径30mmの腫瘤を認めた。内部は均一で造影効果は認めず，胸膜肥厚も認めなかった（Fig. 1B）。

¹⁸F-fluorodeoxy glucose-PET/CT（PET-CT）写真所見：左肺門部に糖代謝の亢進（standardized uptake value max 9.29）領域を認めた（Fig. 2）。左肺門部以外に異常集積は認めなかった。

入院経過：気管支鏡検査所見では，左上下幹分岐は鈍であったが粘膜に異常は認められず，同部位より穿刺吸引細胞診を施行した。細胞診では大型で多核，核は類円

連絡先：宮原 隆成

〒381-1231 長野市松代町松代183

^a長野県厚生連長野松代総合病院一般科

^b同 呼吸器内科

^c信州大学医学部附属病院呼吸器外科

^d同 臨床検査部

(E-mail: tmiyahar@hotmail.com)

(Received 18 Sep 2012/Accepted 10 Dec 2012)

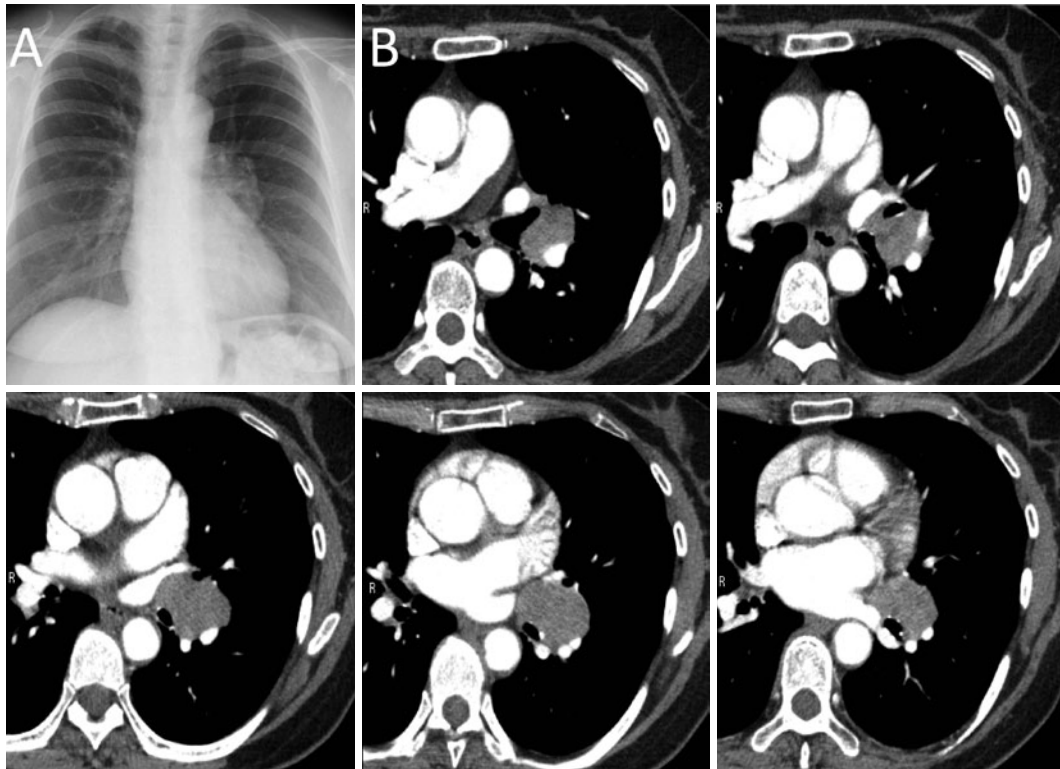


Fig. 1 (A) Chest X-ray shows a tumor in the left hilum. (B) Chest CT shows a mass (30×30 mm) in the left hilum. The mass seemed to have invaded the pulmonary artery and vein.

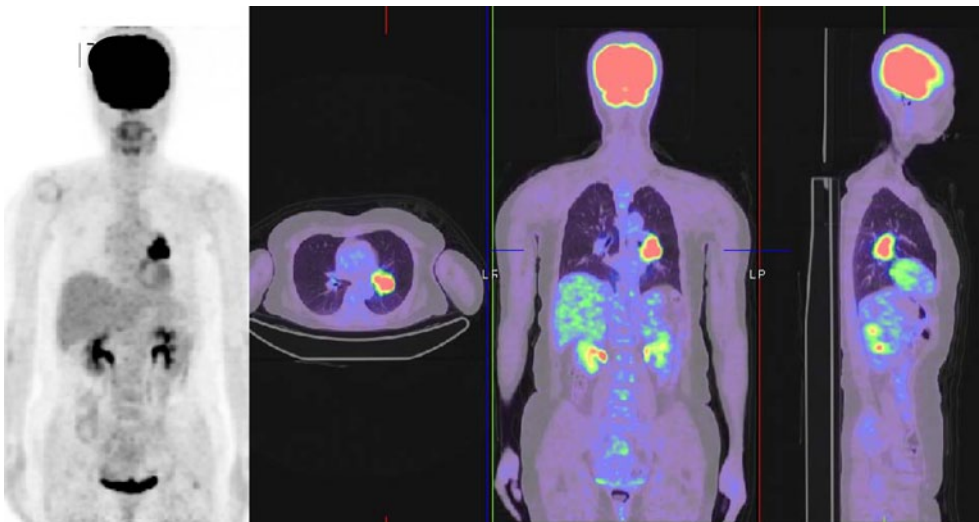


Fig. 2 PET-CT shows the acceleration of glucose uptake only in the left hilum tumor.

形でクロマチンは細顆粒状，円形の核小体が目立つ異型細胞が散在していた．免疫染色では，calretinin, vimentin が陽性，CEA, Ber-EP4 および keratin は陰性であった．以上より悪性中皮腫あるいは非上皮性悪性腫瘍を疑い，肺癌取扱い規約病期分類では c-T3N1M0, Stage IIIA の診断にて 10 月中旬信州大学医学部附属病院呼吸器外科へ手術目的で紹介入院となった．手術に先

立ち再度信州大学にて convex 型気管支鏡による針生検を施行したが，診断に変更は認めなかった．手術は左肺全摘術および心膜合併切除+ND2a-2 リンパ節廓清を施行した．腫瘍は左肺門葉気管支間リンパ節であった．摘出標本肉眼所見は，大きさが 50×40×30 mm で，断面では肺門部で境界明瞭な白色充実性腫瘤が左肺上葉と下葉を押し分けるように存在し，周囲の脈管を圧排してい

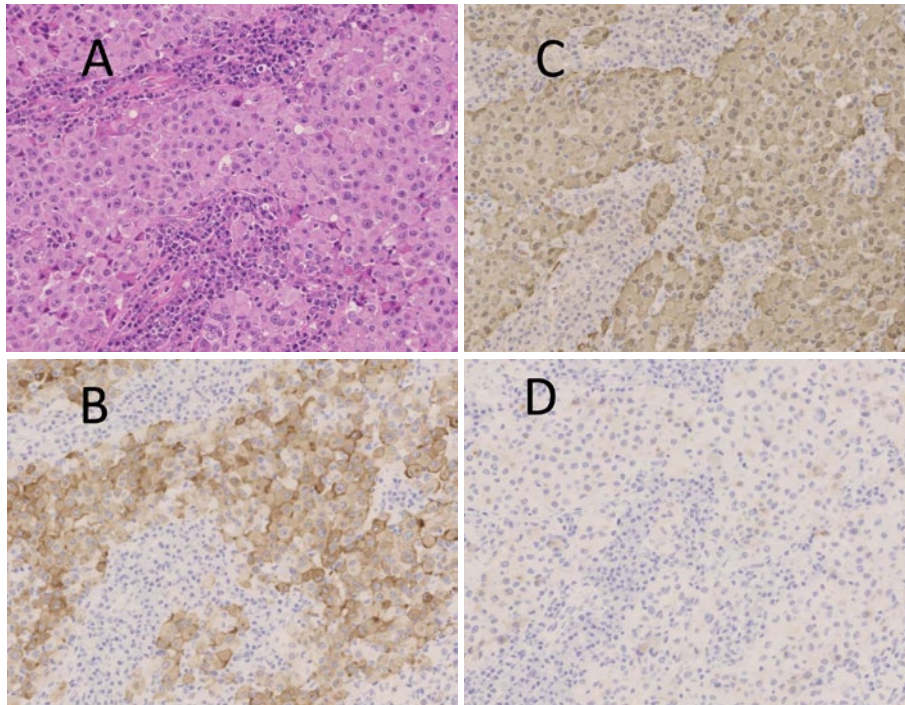


Fig. 4 Microscopic findings of the resected lymph node. The tumor cells have nuclear pleomorphism and a great deal of acidophilic granules in the cytoplasm. (A) There were no melanotic granules in the malignant cells of HE staining, $\times 200$. The immunostain of (B) Melan-A, $\times 200$ and (C) S-100, $\times 200$ were positive, but not (D) HMG-45, $\times 200$.

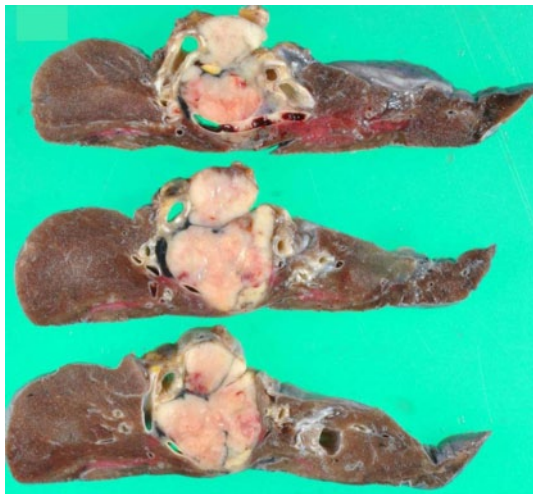


Fig. 3 Macroscopic findings of the resected tumor. The tumor was a lymph node of the left hilum ($50 \times 40 \times 30$ mm). The cut surface of a tumor was white. It was between the superior and inferior lobes of the left lung. That mass strongly adhered to the pulmonary artery and vein, but it was not invasive to those organs.

たが、肉眼上明らかな脈管浸潤は認めなかった (Fig. 3). 組織所見での hematoxylin-eosin (HE) 染色では、好酸

性細顆粒状の豊富な胞体と多型性に富む腫大した核をもった異型細胞が充実に増殖している像を認めたが、確定診断には至らなかった。免疫組織染色では Melan-A 染色陽性、S-100 陽性、HMB-45 染色陰性であった (Fig. 4)。当院施行気管支鏡検体の Papanicolaou 染色 (Fig. 5) および手術検体の HE 染色 (Fig. 4) でもメラニン顆粒を認めなかった。組織診断は無色素性悪性黒色腫であり、診断後悪性黒色腫の好発部位である、皮膚科、眼科、婦人科、耳鼻科領域の診察および上部消化器内視鏡を施行したが原発巣を認めなかった。以上より最終診断は無色素性悪性黒色腫、原発腫瘍不明、所属リンパ節転移評価不能、遠隔リンパ節転移ありの p-TxNxM1a, Stage IV とした。全身診察および PET-CT などの画像検査からも原発巣を認めず、リンパ節は完全切除したと考え術後化学療法は施行せず、術後第 23 日で信州大学医学部附属病院を退院した。以降当院外来にて経過観察中であるが術後 10ヶ月現在再発を認めていない。

考 察

本症例で術前 2 回の気管支鏡検査にて確定診断に至らなかった理由は、悪性細胞にメラニン顆粒がなく Papanicolaou 染色と HE 染色で鑑別に挙がらなかったことによる。悪性黒色腫の HE 染色病理組織像は悪性線維性組

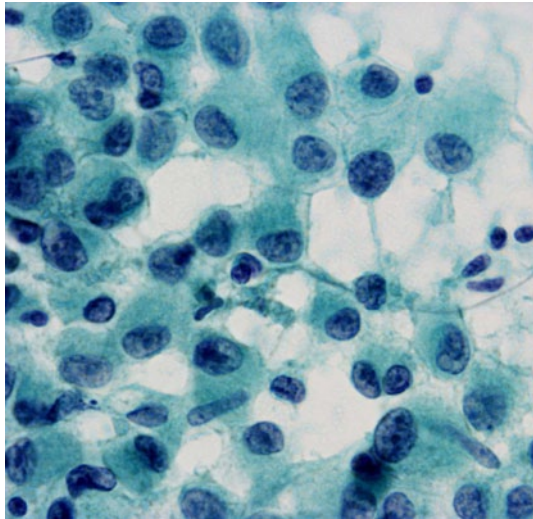


Fig. 5 The tumor cells have no melanotic granules from the transbronchial aspiration biopsy. Papanicolaou staining, $\times 400$.

織球腫, 未分化癌, 悪性リンパ腫と類似している。メラニン顆粒があれば診断は容易であるが, 本例の無色素性悪性黒色腫では診断が困難である³⁾⁶⁾⁷⁾。本例は当院で施行した経気管支針生検のPapanicolaou染色の結果より, 悪性黒色腫は鑑別に挙がらず, 未分化癌および中皮腫の鑑別のため calretinin, vimentin, CEA, Ber-EP4, keratinによる免疫染色を施行し, vimentin陽性, keratin陰性の組み合わせ^{6)~8)}より, 本症例の術前診断は非上皮性未分化悪性腫瘍, 悪性中皮腫疑いとなった。手術検体での免疫染色は13種類施行され, Melan-A陽性, HMB-45陰性, S-100陽性の結果を得ることができ確定診断に至った。Melan-A, HMB-45, S-100は悪性黒色腫の診断に非常に有用と報告されている^{9)~11)}ものの, HMB-45陰性の悪性黒色腫は約20%との報告がある。本症例の手術検体ではHMB-45は陰性であり典型的な悪性黒色腫の免疫染色所見ではないが, Melan-A, S-100は陽性であり無色素性悪性黒色腫と診断した。近年convex型気管支鏡による経気管支肺生検により縦隔腫瘍の診断率向上が認められるが¹²⁾, 本例のように確定診断に至らない症例もみられる。このような場合でも, 可能であれば積極的に手術を施行し確定診断に至ることができたと思われる。

本例の病変が左肺門葉気管支間リンパ節であったことから, 転移性病変を考えるが, 最終的に原発巣を同定できなかった。悪性黒色腫の病期分類にPET検査が有用であり, 従来の画像検査では検出できない超早期の病巣が発見されると報告されている¹³⁾¹⁴⁾。Holderらは18FDG-PETが感度94.2%, 特異度83.3%と有用な検査である

と報告している¹³⁾。しかし直径6mm以下では感度が低下するとの報告がある¹⁴⁾。本症例ではPET-CTにて原発巣を発見できなかった。その理由として, ①原発巣がきわめて小さい可能性, ②皮膚に発生する悪性黒色腫が遠隔転移した後に自然消退した可能性^{15)~17)}が挙げられる。悪性黒色腫の転移に関する検討では, Hondaら¹⁷⁾は我が国で転移を契機として発見された46例のうち, 32例がリンパ節転移であり, また35例は原発巣不明であったと報告している。肺原発悪性黒色腫の報告は非常にまれであり¹⁷⁾, 肺原発悪性黒色腫のWilsonとMoran¹⁸⁾の診断基準では, 肺原発悪性黒色腫は単発の肺腫瘍であることから, 本例ではやはり原発不明, 肺門部リンパ節転移と考えるべきである。

本症例の予定術式は, 左肺全摘出術であった。結果的に摘出標本では腫瘍はリンパ節であり, 脈管浸潤は認められなかった。しかし術中所見では肺動静脈の剥離困難であり腫瘍のみ摘出は断念した。日本癌治療学会がん診療ガイドラインにおける悪性黒色腫の術後化学療法に関しては, DAVFeron (dacarbazine-nimustine-vincristine-interferon β)療法が推奨度C1である。同ガイドラインは, リンパ節転移でも他臓器に転移がない場合外科切除は有効である(推奨度B)としており¹⁹⁾, 本例では術前PET検査にて病変が肺門部に限定されていたこと, 手術により完全切除できたと考えたことから, 術後化学療法, 放射線治療は施行しなかった。今後とも注意深い経過観察が必要であり, 再発を認めた場合DAV療法を検討する予定である。

本論文の要旨は第130回日本内科学会信越地方会にて発表した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 中西正教, 出村芳樹, 戸谷喜孝, 他. 悪性黒色腫の肺転移を来した2症例. 日呼吸会誌 2000; 38: 107-12.
- 2) Katz KA, Jonasch E, Hodi FS, et al. Melanoma of unknown primary: experience at Massachusetts General Hospital and Dana-Farber Cancer Institute. *Melanoma Res* 2005; 15: 77-82.
- 3) Holdcraft J, Gallagher JC. Malignant melanoma of the nasal and paranasal sinus mucosa. *Ann Otol* 1969; 78: 5-20.
- 4) Balch CM, Murad TM, Soong SJ, et al. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's stag-

- ing methods. *Ann Surg* 1978; 188: 732-42.
- 5) Shah JP. Amelanotic melanoma. *Prog Clin Cancer* 1975; 6: 195-7.
 - 6) Gown AM, Vogal AM, Hoak D, et al: Monoclonal antibodies specific for melanocytic tumors distinguish subpopulations of melanocytes. *Am J Pathol* 1986; 123: 195-203.
 - 7) Leong Asy, Milios J: Assesment of melanoma-specific antibody (HMB-45) and other immunohistochemical markers of malignant melanoma in paraffin-embedded tissues. *Surg Pathol* 1989; 2: 137-45.
 - 8) Abdelatif OM, Khanhanian NK, Crosby JH, et al. Malignant fibrous histiocytoma and malignant melanoma: The role of immunochemistry and electron-microscopy in the differential diagnosis. *Modern Pathol* 1989; 2: 477-85.
 - 9) Oiso N, Yoshida M, Kawara S, et al. Amelanotic vulvar melanoma with intratumor histological heterogeneity. *J Dermatol* 2010; 37: 537-41.
 - 10) Watanabe Y, Ueda H, Nakajima H, et al. Amelanotic malignant melanoma arising in an ovarian cystic teratoma: a case report. *Acta Cytol* 2001; 45: 756-60.
 - 11) Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, et al. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 433-44.
 - 12) 鎌仲貴之, 宮原隆成, 堀田順一, 他. 縦隔原発骨外性骨肉腫の一例. *日呼吸会誌* 2012; 1: 197-200.
 - 13) Holder WD, White RL, Zuger JH, et al. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg* 1998; 227: 764-9.
 - 14) Peric B, Zagar I, Novakovic S, et al. Role of serum S100B and PET-CT in follow-up of patients with cutaneous melanoma. *BMC Cancer* 2011; 11: 328-34.
 - 15) Jonk A, Kroon BB, Rümke P, et al. Lymph node metastasis from melanoma with an unknown primary site. *Br J Surg* 1990; 77: 665-8.
 - 16) Chang P, Knapper WH. Metastatic melanoma of unknown primary. *Cancer* 1982; 49: 1106-11.
 - 17) Honda S, Yamamoto O, Suenaga Y, et al. Six cases of metastatic malignant melanoma with apparently occult primary lesions. *J Dermatol* 2001; 28: 265-71.
 - 18) Wilson RW, Moran CA. Primary melanoma of the lung: a clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1196-202.
 - 19) Essner R, Lee JH, Wanek LA, et al. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 2004; 139: 961-6.

Abstract**A case of amelanotic malignant melanoma of the mediastinal lymph node from an unknown primary**

Takumi Kinjo^a, Takehiro Hashimoto^a, Ryosuke Machida^b, Takashige Miyahara^b,
Takayuki Shiina^c and Kunihiko Shingu^d

^aDepartment of General Medicine, Nagano Matsushiro General Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Nagano Matsushiro General Hospital

^cDepartment of Thoracic Surgery, Shinshu University School of Medicine

^dDepartment of Laboratory Medicine, Shinshu University School of Medicine

A 58-year-old woman presented with an abnormal shadow on the left hilum of chest computed tomography (CP) on her first annual check. A diagnosis by a transbronchial aspiration biopsy led to the suspicion that it was a malignant mesothelioma. This seemed possible because the tumor cells with nuclear pleomorphism were positive for the immunostain of calretinin and vimentin. The PET-CT scan showed the acceleration of glucose uptake only in the left hilar lesion. We diagnosed her primary malignant hilar lung tumor of clinical staging T3N1M0, Stage IIIA. She received a left pneumonectomy. The resected lesion was the left hilar lymph node. There were no melanotic granules contained in the malignant cells, those were immunohistochemically positive for Melan-A and S-100, but negative for HMB-45. Although systemic examinations were thoroughly performed, we could detect no primary lesion. Consequently the final diagnosis was lymph node metastasis of an amelanotic malignant melanoma from an unknown primary.