ぶどう膜原発悪性黒色腫の腫瘍マーカーとしての5-S-cysteinyldopa

後藤　浩[1]，手納　朋子[1]，工藤　仁[1]，岩崎　琢也[1]
村松　隆次[1]，臼井　正彦[1]，若松　一雅[2]，伊藤　祥輔[2]
[1]東京医科大学眼科学教室，[2]藤田保健衛生大学衛生学部化学教室

要　約

メラニン合成過程における主要中間代謝産物の一つである5-S-cysteinyldopa(5-S-CD)が，ぶどう膜悪性黒色腫の腫瘍マーカーとして臨床的に応用が可能であるかを検討した．その結果，10例のぶどう膜悪性黒色腫患者のうち，腫瘍が眼内に限局していた7例中6例では血清5-S-CD値は正常範囲内にあったが，眼外へ転移を生じた後の3例では値が上昇していた．また，血清中の5-S-CD値が正常範囲内にある症例でも，前房水や硝子体中の5-S-CDは高値となることがあり，眼内液中5-S-CDの測定がぶどう膜悪性黒色腫の診断マーカーとして臨床的に応用可能であることが示唆された．(日眼会誌 102：319—326，1998)

キーワード：ぶどう膜悪性黒色腫，腫瘍マーカー，5-S-CD

5-S-cysteinyldopa as a Tumor Marker for Primary Uveal Malignant Melanoma

Hiroshi Goto[1], Tomoko Tenou[1], Hitoshi Kudo[1], Takuya Iwasaki[1], Ryuji Muramatsu[1]
Masahiko Usui[1], Kazumasa Wakamatsu[2] and Shosuke Ito[2]
[1]*Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College*
[2]*Fujita Health University School of Health Sciences*

Abstract

The clinical significance of 5-S-cysteinyldopa (5-S-CD), a major intermediate in melanin synthesis, was evaluated as a potential diagnostic tumor marker for uveal melanoma. Serum concentrations of 5-S-CD in 6 out of 7 patients with uveal melanoma in the absence of extraocular metastases were close to those of controls. In contrast, serum concentrations of 5-S-CD were found to be elevated in 3 patients with systemic metastases of melanoma. In addition, 5-S-CD in intraocular fluids, including both aqueous and vitreous humor, was elevated in patients with uveal melanoma regardless of the presence or absence of systemic metastases. These results suggest that 5-S-CD in the intraocular fluid may serve as a useful biochemical marker for the diagnosis of uveal melanoma. (J Jpn Ophthalmol Soc 102：319—326, 1998)

Key words: Uveal melanoma, Tumor marker, 5-S-CD

I　緒　言

ぶどう膜悪性黒色腫は，網膜芽細胞腫と並ぶ代表的な眼内悪性腫瘍の一つである．その診断は検眼鏡的所見に加え，超音波断層検査や磁気共鳴画像(magnetic responce imaging, MRI)などの画像診断検査，ガリウムシンチグラフィやN-isopropyl-p[^{123}I]-iodoamphetamine(^{123}I-IMP)シンチグラフィ[1)2)]などの核医学検査の組み合わせにより行われるが，確定診断は他の悪性腫瘍の場合と同様，病理組織診断に委ねられている．しかしながら，ぶどう膜に原発した悪性黒色腫の組織診断については，その評価に少なからず問題のある針生検(fine-needle aspiration biopsy, FNAB)[3)]や，適応症例に限りのある腫瘍の局所切除術[4)〜6)]でも行われない限り，通常は視機能の喪失を意味する眼球摘出術によってはじめて可能となるというジレンマがある．したがって，本症の臨床診断に際しては，より多くの情報をできるだけ侵襲の少ない方法で収集することが望まれる．

悪性腫瘍の補助診断法としては，1848年のベンス・ジョーンス蛋白の発見以来，ヒト絨毛性ゴナドトロピン

別刷請求先：160-0023　東京都新宿区西新宿6—7—1　東京医科大学眼科学教室　後藤　浩
(平成9年9月4日受付，平成9年12月5日改訂受理)
Reprint requests to: Hiroshi Goto, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College. 6-7-1 Nishi-shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan
(Received September 4, 1997 and accepted in revised form December 5, 1997)

(human chorionic gonadotropin, HCG), 癌胎児性抗原(carcinoembryonic antigen, CEA), CA 19-9など数多くの血清, 尿中腫瘍マーカーの測定が臨床的に行われているが[7], このような腫瘍マーカーがぶどう膜悪性黒色腫の診断にも応用可能となれば, その精度の向上のみならず, 病変の進展度の評価や治療方針決定の上でも大いに参考となるはずである.

そこで今回, 主に皮膚科領域における悪性黒色腫, 中でも転移病巣の早期発見や予後の推察などに利用されている生化学マーカー, 5-S-cysteinyldopa(5-S-CD)の測定[8~10]が, ぶどう膜悪性黒色腫の診断においても臨床的に応用可能か否か, 自験例を対象に検討を行ったので報告する.

II 対象と方法

1. ぶどう膜悪性黒色腫患者の血清5-S-CDの測定

対象は平成2年から平成8年の間に, 東京医大病院眼科で臨床的もしくは組織学的にぶどう膜原発の悪性黒色腫と診断された10例である(表1). このうち, 症例1および2の虹彩(毛様体)悪性黒色腫については組織学的診断は得られていないが, 細隙灯顕微鏡所見と典型的なMRI所見, さらに^{123}I-IMPシンチグラフィなどの検査結果から臨床的に悪性黒色腫と診断した. これら10例の患者から真空採血管を用いてヘパリン無添加で採血し, 遠心分離によって得た血清中の5-S-CDを測定した.

なお, 10例中4例(症例3, 4, 5および6)については, 5-S-CD測定時に既に患眼の眼球摘出術が行われており, 無眼球の状態であった. 他の6例(症例1, 2, 7, 8, 9および10)は, 諸検査の結果から臨床的にぶどう膜悪性黒色腫と診断され, 眼球摘出術などの治療が行われる前に血清5-S-CDが測定された.

2. ぶどう膜悪性黒色腫患者の眼内液中5-S-CDの測定

3例のぶどう膜悪性黒色腫患者から前房水および硝子体液を採取して, それぞれ5-S-CDの測定を行った. 前房水についてはいずれも治療目的に行った眼球摘出術施行直後に, 27G針を接続したシリンジを用いて輪部から採取した. 硝子体液は同じく眼球摘出直後に眼球をカミソリ刃で半割し, ピペットを用いて採取した.

眼内液中の5-S-CDを測定した各症例の臨床像は, 以下の通りである.

症例8: 62歳, 男性. 初診時から左眼眼底後極部に滲出性網膜剥離を伴った黄褐色のドーム状隆起性病変がみられ, 徐々に増大していった(図1). MRIでは網膜剥離を示す所見とともに, T1強調画像で脳実質と比較して高信号な腫瘤の中に一部低信号を示す部分が, T2では全体に低信号を示す腫瘤が描出された(図2). ^{123}I-IMP single photone emission computed tomography(SPECT)では病巣に一致して陽性所見が得られた. 眼球摘出後の組織学的検索により, Callender分類の混合型悪性黒色腫と診断された(図3). 腫瘍の内部は, メラニン色素の密な部分と比較的疎な部分が混在していた.

症例9: 63歳, 男性. 左眼眼底赤道部の比較的扁平な悪性黒色腫に対し, 色素レーザー光凝固および冷凍凝固による保存療法の治療歴があった. その後, 硝子体出血に対して硝子体手術を施行したが出血を繰り返し, 止むを得ず眼球を摘出, その際に採取した眼内液を試料として測定に用いた. 組織学的には腫瘍組織はほぼ瘢痕化しており, メラニン色素を含んだマクロファージが散在性に認められた.

症例10: 67歳, 女性. 3~4か月の間に急激に増大していった右眼の脈絡膜腫瘍(図4)で, MRI(図5), ^{123}I-IMP, SPECTのいずれの検査所見も悪性黒色腫に矛盾のない結果であった. 眼球摘出術を行い, 組織学的にメラニン色素に非常に富んだ混合型悪性黒色腫と診断された(図6).

3. ぶどう膜悪性黒色腫患者以外の血清5-S-CDの測定

表1 5-S-cysteinyldopa(5-S-CD)の測定を行ったぶどう膜悪性黒色腫症例

症例	年齢(歳)	性別	腫瘍の局在	腫瘍の大きさ(長径×高さ mm)	組織型	治療法	転帰
1	72	女	虹彩	2×2	不明	経過観察のみ	死亡(転移については不明)
2	75	男	虹彩・毛様体	4×3	不明	経過観察のみ	
3	69	女	脈絡膜	14×8	紡錘B型	眼球摘出術	
4	76	男	脈絡膜	13×9	混合型	眼球摘出術	肝転移
5	46	男	脈絡膜	7×4	混合型	眼球摘出術	肝転移, 死亡
6	50	女	脈絡膜・毛様体	15×8	類上皮型	局所切除術, 眼球摘出術	肺・脳・骨盤転移, 死亡
7	74	女	脈絡膜	6×6	混合型	眼球摘出術	
8	62	男	脈絡膜	12×6	混合型	眼球摘出術	
9	63	男	脈絡膜	7×3	混合型	冷凍・光凝固, 眼球摘出術	
10	67	女	脈絡膜	16×12	混合型	眼球摘出術	

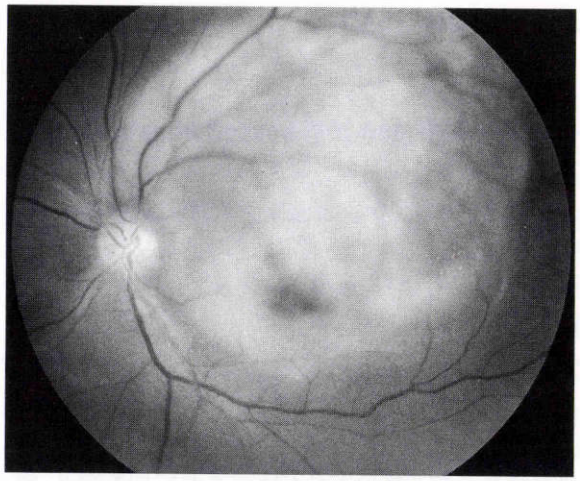

図1　症例8の眼底写真.
眼底後極部に黄褐色のドーム状隆起性病変がみられる.周囲には滲出性網膜剥離を生じている.

図2　症例8の磁気共鳴画像(MRI).
T1強調画像で,脳実質と比較して高信号を示す腫瘤の中に一部低信号の部分が混在している(A).T2強調画像では全体が低信号に描出されている(B).腫瘤の鼻側には滲出性網膜剥離が認められる.

対照としての悪性黒色腫患者以外の血清5-S-CD値については,今回と同様の方法ならびに同一施設で測定された結果を参考とした[11].その内訳は,健常成人血清23例(年齢18～44歳)および悪性黒色腫患者以外の皮膚疾患を有する患者10例(53～84歳)の合計33例で,男性20例,女性13例,平均年齢は39.0歳であった.

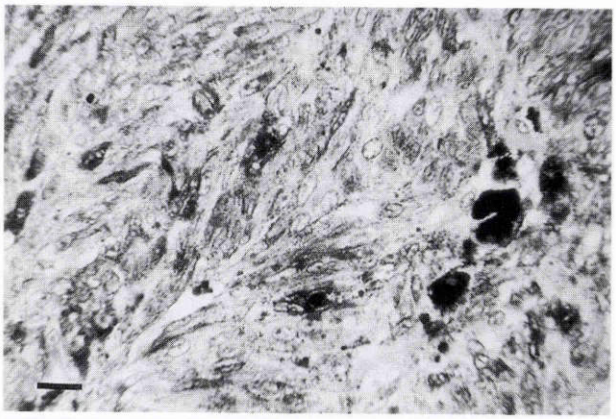

図3　症例8の組織学的所見.
紡錘B型細胞と類上皮型細胞から成る混合型悪性黒色腫.ヘマトキシリン・エオジン染色,バーは20μm

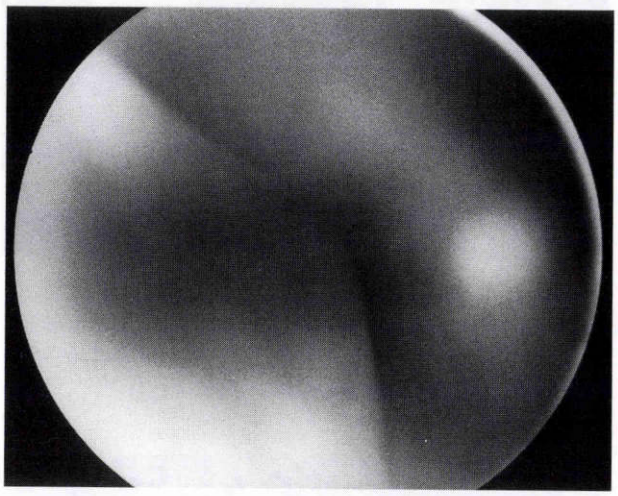

図4　症例10の眼底写真.
硝子体中に突出した大きな隆起性病変が右眼の耳側に観察される.

4. ぶどう膜悪性黒色腫患者以外の眼内液中5-S-CDの測定

ぶどう膜悪性黒色腫以外の眼疾患の手術の際に,眼内液を採取して5-S-CD値を測定し,対照として用いた.

眼内液のうち,前房水については白内障手術の際に得られた24検体(男性9例,女性15例,年齢37～89歳,平均73.4歳)と,網膜剥離症例にpneumatic retinopexy[12]を施行,その際に眼圧の下降目的で前房穿刺を行った4例(男性3例,女性1例,年齢42～59歳,平均52.0歳)の計28検体について測定した.

硝子体については,硝子体手術の際に眼内に灌流液を流入させる前に硝子体カッターで切除吸引したものを試料として用いた.対照とした疾患は,黄斑円孔,網膜前膜症,増殖糖尿病網膜症,ぶどう膜炎,悪性黒色腫以外の眼内悪性腫瘍などを含む23例(男性13例,女性10例,年齢13～73歳,平均51.7歳)であった.

5. 5-S-CDの測定方法

試料として用いた血清および眼内液は,いずれも採取

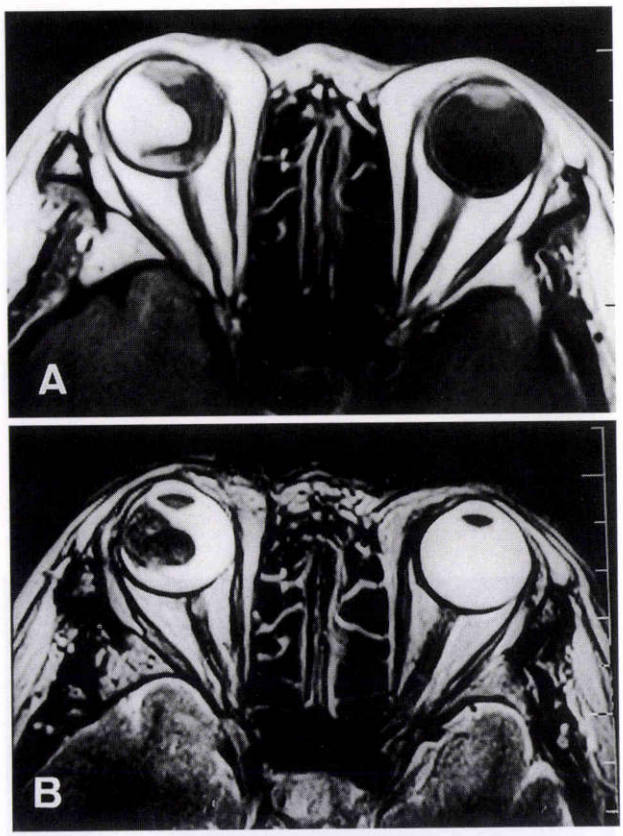

図5 症例10のMRI.
T1強調画像で高信号，T2強調画像で低信号を示す腫瘤が描出されている．眼底後極部には網膜剝離も認められる．

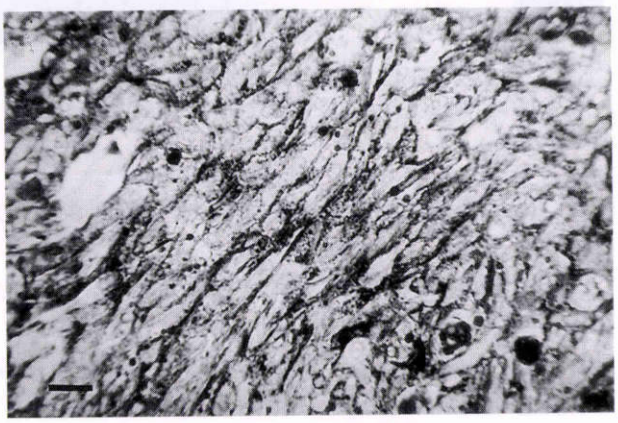

図6 症例10の組織学的所見.
主に紡錘B型細胞と，一部に類上皮型細胞を交えた混合型悪性黒色腫．ヘマトキシリン・エオジン染色，バーは20 μm

後直ちに−70℃に保存し，既報[13]に従って1か月以内に5-S-CDの測定を行った．まず，前処理として試料をアルミナ吸着させ，リン酸緩衝液(pH 4.0)でアルミナを洗浄することによって夾雑物質を取り除いた．その後，5-S-CDなどのカテコール類を0.4 M過塩素酸で溶離し，電気化学検出器付きの高速液体クロマトグラフィーを用いて定量した．内部標準物質としては5-S-cysteinyl-α-methyldopaを使用した．

III 結 果

1. ぶどう膜悪性黒色腫患者の血清5-S-CD測定値

各ぶどう膜悪性黒色腫患者の血清5-S-CDの測定結果を表2に示した．この中で，後述する対照群の測定値と比較して異常高値を示したのは，症例1，4，5および6の4例で，症例5は肝臓へ，症例6は肺および頭蓋内への転移が既に明らかとなっていた．症例4については，血清5-S-CDが高値であることが判明した後に改めて施行した全身検査によって，初めて肝臓への転移が明らかとなった．症例1の虹彩悪性黒色腫が疑われた症例については，当科で血清5-S-CDの上昇が確認されて間もなく，慢性関節リウマチのために他院に入院となり，その後，肝機能および腎機能障害が徐々に進行し，腎不全により死亡した．生存中，少なくとも画像診断上は転移を疑わせる所見は得られなかった．

2. ぶどう膜悪性黒色腫患者の眼内液中5-S-CD測定値

ぶどう膜悪性黒色腫患者の眼内液中5-S-CD値の測定結果は表2のごとくであった．前房水，硝子体ともに症例8と症例10では高値を示し，特に症例10では著しく高い値となった．一方，光凝固や冷凍凝固療法などの保存療法の既往のある症例9では，後述する白内障や網膜剝離患者の眼内液中5-S-CDと比較して，特に高い値とはならなかった．

3. ぶどう膜悪性黒色腫患者以外の血清5-S-CD測定値

健常成人および悪性黒色腫以外の皮膚疾患における血清5-S-CDの平均値±標準偏差は，4.3±1.8 nmol/Lであった[11]．

4. ぶどう膜悪性黒色腫患者以外の眼内液中5-S-CD測定値

ぶどう膜悪性黒色腫以外の前房水中5-S-CDの測定値は，白内障では平均8.7±2.6 nmol/L(表3)，網膜剝離では7.6±3.7 nmol/L(表4)という結果となり，全体では平均8.6±2.7 nmol/Lという測定値となった．

同様に，網膜硝子体疾患その他における硝子体中の5-S-CD値は，平均4.7±2.1 nmol/Lであった(表5)．

IV 考 按

悪性腫瘍に対して病理組織学的検索を目的として行う生検術には慎重を要し，皮膚悪性黒色腫においても病巣全体を切除するexcisional biopsyはともかく，病変の一部の採取にとどまるincisional biopsyについては一般に禁忌とされ[14]，この原則はぶどう膜悪性黒色腫についても当てはまるものと考えられる．ぶどう膜悪性黒色腫におけるexcisional biopsyとは，十分なsafety marginを確保した上で行う局所切除術[4,5]に他ならないが，現実に

表2　ぶどう膜悪性黒色腫の血清および眼内液中5-S-CD値

症例	腫瘍の局在	5-S-CD(nmol/L)		
		血清	前房水	硝子体
1	虹彩	21.3	ND	ND
2	虹彩・毛様体	2.7	ND	ND
3	脈絡膜	4.5	ND	ND
4	脈絡膜	11.7	ND	ND
5	脈絡膜	81.6	ND	ND
6	脈絡膜・毛様体	13.0	ND	ND
7	脈絡膜	2.8	ND	ND
8	脈絡膜	3.7	13.1	55.8
9	脈絡膜	4.5	7.9	8.2
10	脈絡膜	3.6	1,221	1,840

ND : not determined

表3　白内障の前房水中5-S-CD値

症例	年齢(歳)	性別	疾患名	前房水中5-S-CD(nmol/L)
1	86	女	白内障	7.5
2	49	男	〃	13.4
3	73	男	〃	10.5
4	73	男	〃	6.8
5	82	男	〃	7.5
6	82	男	〃	8.2
7	64	女	〃	8.3
8	62	女	〃	6.9
9	62	女	〃	7.3
10	66	女	〃	9.7
11	86	女	〃	7.3
12	82	男	〃	5.0
13	82	女	〃	4.9
14	60	女	〃	10.4
15	88	女	〃	9.6
16	88	女	〃	6.2
17	89	男	〃	6.4
18	97	女	〃	8.3
19	85	女	〃	11.2
20	57	男	〃	10.0
21	57	男	〃	7.7
22	75	女	〃	12.4
23	79	女	〃	8.1
24	37	女	〃	15.5
平均	73.4±14.8			8.7±2.6

平均値±標準偏差

表4　網膜剝離の前房水中5-S-CD値

症例	年齢(歳)	性別	疾患名	前房水中5-S-CD(nmol/L)
1	59	女	網膜剝離	12.7
2	59	男	〃	5.8
3	42	男	〃	7.7
4	48	男	〃	4.1
平均	52.0±8.4			7.6±3.7

はこの術式，治療方法が適応となる症例は多くはない．したがって，ぶどう膜悪性黒色腫の場合，視力の喪失に直結し，なおかつ精神的な苦痛も甚だしい眼球摘出術を行うことによって，はじめて組織学的な裏付けに基づいた確定診断が得られるという問題がある．

悪性黒色腫に対する眼球摘出術の是非については，Zimmermanら[15]の警鐘以来，議論の分かれるところであるが，欧米諸国ほど放射線療法が普及していない我が国においては，現在でも本術式が治療の第一選択肢とならざるを得ないことが多いと思われる．また，組織学的検索によって悪性黒色腫との確定診断が得られた後も，再発や転移の有無の検索方法については一定の基準はなく，転移を発見した後も有効な化学療法が確立していないこともあって，その対応には苦慮することが少なくない．

以上のような背景から，ぶどう膜悪性黒色腫の診断，特に術前臨床診断をより確実なものとし，術後も全身転移の有無を含めた病変の進展度を知る上で，本疾患に特異的な腫瘍マーカーの臨床応用が期待される．

今回，ぶどう膜悪性黒色腫の生化学マーカーとして血清および眼内液における定量を行った5-S-CDは，黒色腫がメラニン，特にフェオメラニンを合成していく過程で生じる中間代謝産物の一つである[16,17]．この5-S-CDの一部は血中へと漏出し，黒色腫組織内や肝での代謝を受けた後に尿中へと排出される[18]．

皮膚悪性黒色腫においては，この5-S-CDが摘出腫瘍組織のスタンプ標本中に発現されることが知られており，さらに尿中，血清レベルでの測定が全身転移の早期発見や進展度の把握，さらには治療効果判定にも有用であることが報告[8,9,17~21]されている．また，尿中に排出される5-S-CDよりも血清中の5-S-CDの測定の方が，再発転移時にはより早期に，かつ有意に高値を示すことが指摘されている[20,21]．ただし，皮膚原発の悪性黒色腫の場合，他の多くの腫瘍マーカーと同様[7]，転移を生じる前の段階では血清レベルで異常値が反映されることはほとんどないようである[8,9,17~21]．

これに対してぶどう膜組織では，その豊富な脈管系の存在と血流故に，例え腫瘍が眼内に限局していても，血清レベルで早期に5-S-CDが上昇してくるのではないかと考えた．しかしながら，今回測定を行った症例に関する限り，ぶどう膜悪性黒色腫においても皮膚悪性黒色腫の場

表5 網膜硝子体疾患の硝子体中5-S-CD値

症例	年齢(歳)	性別	疾患名	硝子体中5-S-CD (nmol/L)
1	70	女	黄斑円孔	9.5
2	73	女	黄斑円孔	5.4
3	70	女	黄斑前膜	8.9
4	63	女	黄斑前膜	30
5	35	男	糖尿病網膜症	3.7
6	70	女	糖尿病網膜症	7.9
7	39	男	糖尿病網膜症	5.1
8	58	女	糖尿病網膜症	5.9
9	55	男	糖尿病網膜症	3.2
10	54	女	糖尿病網膜症	2.5
11	58	男	糖尿病網膜症	3.2
12	70	女	糖尿病網膜症	7.9
13	39	男	糖尿病網膜症	5.1
14	61	男	糖尿病網膜症	1.5
15	58	男	糖尿病網膜症	8.3
16	62	男	網膜静脈閉塞症	8.7
17	59	女	裂孔原性網膜剥離	7.7
18	46	男	裂孔原性網膜剥離	6.1
19	43	女	トキソカラ症	1.9
20	29	男	サルコイドーシス	1.3
21	55	男	原因不明ぶどう膜炎	5.4
22	13	男	網膜芽細胞腫	1.6
23	67	男	眼内悪性リンパ腫	3.3
平均	51.7 ± 14.8			4.7±2.1

合と同様,眼外に転移を生じる前の段階では血清5-S-CD値は正常範囲内から逸脱することはなく,原発巣の早期発見に有効な血清マーカーとはなり難いことが伺えた.その一方で,眼外へ転移を来したぶどう膜悪性黒色腫では,皮膚その他の悪性黒色腫と同様,血清中の5-S-CDは高値を示し,その値は転移病巣の病勢を反映しているようであった.実際,症例6では全身の多臓器に転移巣が拡大していくに従って血清5-S-CD値も上昇していった(未発表データ).また,症例4のように,画像診断検査上で異常所見がとらえられる前に血清5-S-CDの上昇が確認されるようなケースもあり,この生化学マーカーの測定を行うことによってぶどう膜悪性黒色腫の転移の有無が早期に発見される可能性が示された.もともと悪性度の低いとされる虹彩悪性黒色腫が疑われた症例1において,血清5-S-CDが高値となった理由については不明である.この症例については,画像診断上,眼外への明らかな転移巣は発見されないまま他院で死亡したため,血清腫瘍マーカーとしての5-S-CDの評価はできなかった.

血清以外の試料,特に体液中の5-S-CDを測定し,腫瘍マーカーとして疾患の診断に応用する試みについては,これまでに胸腹水[18]や脳脊髄液[22]を用いた報告がある.頭蓋内原発悪性黒色腫では髄液中の5-S-CDが高値となるが,軟脳膜メラノーシスを合併することの多い巨大色素性母斑患者の髄液中5-S-CDは検出限界値以下であったという[22].眼科領域,すなわち,ぶどう膜悪性黒色腫患者の5-S-CDについては,血清レベルでの測定はごく限られた症例に対して行われているが[7,23],眼内液を試料とした報告はこれまでにない.

今回の検索で,症例8と症例10のように血清レベルでは正常範囲内にあったにも拘らず,前房水や硝子体中では5-S-CDが非常に高い値を示したということは,これらの眼内液中の5-S-CDがぶどう膜悪性黒色腫の局所における腫瘍マーカーとして応用可能であり,術前診断精度の向上に寄与する可能性を示している.特に疑診例や,併発する網膜剥離や硝子体出血などのために検眼鏡的にも眼内の観察が困難なケースでは,有力な補助診断法と成り得るかも知れない.今回の2例では硝子体中の5-S-CD値が前房水中のそれと比較してより高い結果となったが,これには腫瘍の局在部位の影響も関与しているものと推察される.また,症例10の前房水と硝子体中で5-

S-CDが著しく高い値を示した理由については不明であるが，この症例は比較的短期間のうちに腫瘍が急速に拡大していった経緯があり，メラニン合成がその間に眼内で活発に行われ，眼内液採取時には中間代謝産物である5-S-CD量が極めて増加した状態にあったことが推察される．

一方，症例9の眼内液中の5-S-CD値については，対照として測定した白内障例などとの差がみられなかった．この症例では過去に光凝固や冷凍凝固などの保存療法が繰り返し施行され，硝子体出血に対して硝子体手術が行われた後の眼内液を試料として用いており，しかも最終的に摘出された眼球の病理組織標本をみる限り，腫瘍は線維性組織に置き換わり，瘢痕化していた．したがって，この症例の眼内液中の5-S-CD値が高値を示さなかった結果については，むしろ理に叶っていると考えられた．

なお，眼内5-S-CDの基準値の設定のために，対照として測定したぶどう膜悪性黒色腫を除く眼疾患の眼内液中5-S-CDでは，前房水中の値が硝子体中のそれの2倍近い値となったが，その理由の一つとしては前房水がメラニン色素の豊富な虹彩に直接接触，循環していることなどが考えられる．

前房水，硝子体ともに今回は眼球摘出後に採取したものを試料として測定に供したが，臨床的にはこれらの眼内液を術前に採取して，補助診断の一環として応用していく方法が考えられる．特に腫瘍サイズが小さく，画像検査などでも診断が得にくい時，随伴する網膜剥離や硝子体出血などにより検眼鏡的に腫瘍を直接観察することが不可能な時，さらには他の眼内隆起性病変との鑑別が困難な場合などでは，眼内液中の5-S-CDを測定することの臨床的意義が高くなるものと思われる．

今後，実際に眼内液中の5-S-CDを腫瘍マーカーとして利用していく際の問題点としては，まずはその特異性の問題が挙げられよう．特に，眼内に発生する他のメラノサイト由来の腫瘍性病変，すなわち，虹彩や脈絡膜にみられる母斑，視神経乳頭に好発する黒色細胞腫，さらに，網膜色素上皮肥大などにおける眼内液中の5-S-CDがどのような値を示すのかは現在のところ不明であり，今後も問題となろう．さらに，腫瘍組織中のメラニン色素の多寡が5-S-CD測定値に及ぼす影響についても今後の検討課題であろう．実際に術前診断法として眼内液を採取するとなれば，前房穿刺や硝子体切除といった操作に伴う眼合併症の発生に対しても十分な注意を払う必要があることはいうまでもない．

いずれにしても，今後さらに症例数を増やして検討を重ねることにより，腫瘍の大きさ，局在部位，組織学的特徴などと，眼内液中の5-S-CD測定値の相関についても明らかとなっていくものと考えられる．

文　献

1) **Wada M, Ichiya Y, Katsuragi M, Kuwabara Y, Ayabe Z, Matsuura K,** et al : Scintigraphic visualization of human malignant melanoma with N-isopropyl-p-[^{123}I]-iodoamphetamine. Clin Nucl Med 10 : 415—417, 1985.
2) **川村俊彦，安田冬子，大谷悦子，原　二郎，北谷孝嗣，井上美佐**：脈絡膜悪性黒色腫の診断に^{123}Iシンチグラフィーが有用であった1症例．眼紀　44 : 1311—1315, 1993.
3) **Folberg R, Augsburger JJ, Gamel JW, Shields JA, Lang WR** : Fine-needle aspirates of uveal melanomas and prognosis. Am J Ophthalmol 100 : 654—657, 1985.
4) **Peyman GA , Apple DJ** : Local excision of choroidal malignant melanoma. Full-thickness eye wall resection. Arch Ophthalmol　92 : 216—218, 1974.
5) **箕田健生**：眼内腫瘍の手術的治療．眼臨　85 : 2063—2080, 1991.
6) **後藤　浩**：悪性黒色腫に対する部分切除．眼科　36 : 1325—1333, 1994.
7) **大倉久直**：腫瘍マーカー．診断の現状．医学のあゆみ　149 : 453—456, 1989.
8) **堀越貴志，若松一雅，伊藤祥輔**：悪性腫瘍の生化学的マーカー．日皮会誌　104 : 1621—1624, 1994.
9) **Horikoshi T, Ito S, Wakamatsu K, Onodera H, Eguchi H** : Evaluation of melanin-related metabolites as markers of melanoma progression. Cancer 73 : 629—636, 1994.
10) **Ye Zushou, Kageshita T, Ishihara T, Ito S, Ono S** : A case of malignant melanoma : Disease progression correlated with serum levels of 5-S-cysteinyldopa (5-S-CD) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). J Dermatol　22 : 370—375, 1995.
11) **Wakamatsu K, Ito S, Horikoshi T** : Normal values of urinary excretion and serum concentration of 5-S-cysteinyldopa and 6-hydroxy-5-methoxyindole-2-carboxylic acid, biochemical markers of melanoma progression. Melanoma Res 1 : 141—147, 1991.
12) **Hilton GF, Gizzard WS** : Pneumatic retinopexy. A two-step outpatient operation without conjunctival incision. Ophthalmology 93 : 626—641, 1986.
13) **Wakamatsu K, Ito S** : Improved HPLC determination of 5-S-cysteinyldopa in serum. Clin Chem 40 : 495—496, 1994.
14) **加藤泰三，末武茂樹**：メラノーマの治療をめぐって．皮膚病診療　18 : 107—112, 1996.
15) **Zimmerman LE, MaClean IW, Foster WD** : Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumor cells ? Br J Ophthalmol 62 : 420—425, 1978.

16) **Ito S, Wakamatsu K**: Melanin chemistry and melanin precursors in melanoma. J Invest Dermatol 62: 261—265, 1989.
17) **Ito S**: Melanin-related metabolites as markers of melanoma: A review. J Dermatol 19: 802—805, 1992.
18) **Mason HS**: The chemistry of melanin. Ⅲ. Mechanism of the oxidation of dihydroxyphenylalanine by tyrosinase. J Biol Chem 172: 83—99, 1948.
19) **森嶋隆文, 柴田明彦**：5-S-CDによる悪性黒色腫の診断. 臨皮 43: 593—597, 1981.
20) **堀越貴志, 伊藤祥輔, 若松一雅, 小野寺英夫, 江口弘晃, 川村邦子,** 他：血清5-S-CD(5-S-cysteinyldopa)の変動と悪性黒色腫の予後. Skin Cancer 6: 304—308, 1991.
21) **Horikoshi T, Ito S**: Serum 5-S-cysteinyldopa(5-S-CD)as a marker of melanoma progression. J Dermatol 19: 809—813, 1992.
22) **加曽利潤一郎, 森嶋隆文**：頭蓋内悪性黒色腫の脳髄液の5-S-cysteinyldopa測定と螢光法的細胞診による診断. 皮膚 36: 7—15, 1994.
23) **鈴木治之, 鈴木純一, 関根伸子, 西野和明, 中川 喬, 武田宗泰,** 他：脈絡膜に転移した皮膚悪性黒色腫の1例. 日眼会誌 99: 98—103, 1995.