

眼球内容除去術の63年後に発症した悪性黒色腫の1例

北 善幸¹⁾, 矢部比呂夫¹⁾, 敷島 敬悟²⁾, 高橋 啓³⁾

¹⁾東邦大学医学部眼科学第二講座, ²⁾東京慈恵会医科大学眼科学講座, ³⁾東邦大学大橋病院病理学講座

要 約

背 景: 眼球内容除去術後に長期間経過して悪性黒色腫が発症した症例は非常に稀である。我々は6歳時に原因疾患は不明だが眼球内容除去術を施行され、その後、63年経過し眼窩内に悪性黒色腫の発症した1例を経験した。

症 例: 69歳, 女性。右義眼滑落を主訴に来院した。初診時, 右眼窩内に黒褐色の腫瘍があったため試験切除術を施行した。病理診断は悪性黒色腫の混合型であった。そのため, 眼窩内容除去術を施行した。

結 論: 本症例は眼球内容除去術時にぶどう膜が残存

し眼窩内に散布されたため, 残余ぶどう膜から悪性黒色腫が発症した可能性が高いと考えられる。眼球内容除去術において, ぶどう膜組織の完全な除去は難しく, 本症例のような可能性を含めて, 術後長期間にわたる慎重な経過観察を要すると思われた。(日眼会誌 105: 52—57, 2001)

キーワード: 悪性黒色腫, ぶどう膜, 眼球内容除去術, 眼窩内容除去術

A Case of Malignant Melanoma Occurring 63 Years after Evisceration

Yoshiyuki Kita¹⁾, Hiroo Yabe¹⁾, Keigo Shikishima²⁾ and Kei Takahashi³⁾

¹⁾Second Department of Ophthalmology, Toho University School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, Jikei University School of Medicine

³⁾Department of Pathology, Ohashi Hospital, Toho University School of Medicine

Abstract

Background: We report a rare case of a 69-year-old woman with malignant melanoma of her right socket, who had undergone evisceration of her right globe for unknown reasons at the age of 6.

Case: A 69-year-old woman presented with the complaint of inability to keep the prosthesis in her socket. A large blackish brown mass was seen behind the eyelids, and biopsy of this tissue revealed a mixed type malignant melanoma. A right exenteration was performed and histopathologic examination demonstrated a large tumor mass anterior and adjacent to the remains of the eviscerated globe.

Conclusion: During evisceration, uveal pigment may be incompletely removed from the globe, or may be inadvertently scattered in the orbit. This case may demonstrate the development of a malignant melanoma from the uvea of an eviscerated globe. We recommend that careful long-term follow-up be performed on patients who have undergone evisceration. (J Jpn Ophthalmol Soc 105: 52—57, 2001)

Key words: Malignant melanoma, Uvea, Evisceration, Exenteration

I 緒 言

眼部悪性黒色腫は, 我が国では年間発生頻度が人口10万人当たり0.037人と稀な疾患である¹⁾²⁾。我々は6歳時に原因不明の疾患に対して眼球内容除去術を施行され, その63年後に眼窩内に悪性黒色腫が発症した極めて稀な1例を経験したので, その臨床経過, および原発組織について若干の考察を加えて報告する。

II 症 例

患 者: 69歳, 女性。

初 診: 1998年9月28日。

主 訴: 右義眼滑落。

既往歴: 1935年(6歳時)右眼眼球内容除去術施行, 原因疾患は不明である。

家族歴: 特記すべきことなし。

別刷請求先: 153-8515 東京都目黒区大橋2-17-6 東邦大学医学部眼科学第二講座 北 善幸
(平成12年4月3日受付, 平成12年6月29日改訂受理)

Reprint requests to: Yoshiyuki Kita, M.D. Second Department of Ophthalmology, Toho University School of Medicine, 2-17-6 Ohashi, Meguro-ku, Tokyo 153-8515, Japan

(Received April 3, 2000 and accepted in revised form June 29, 2000)

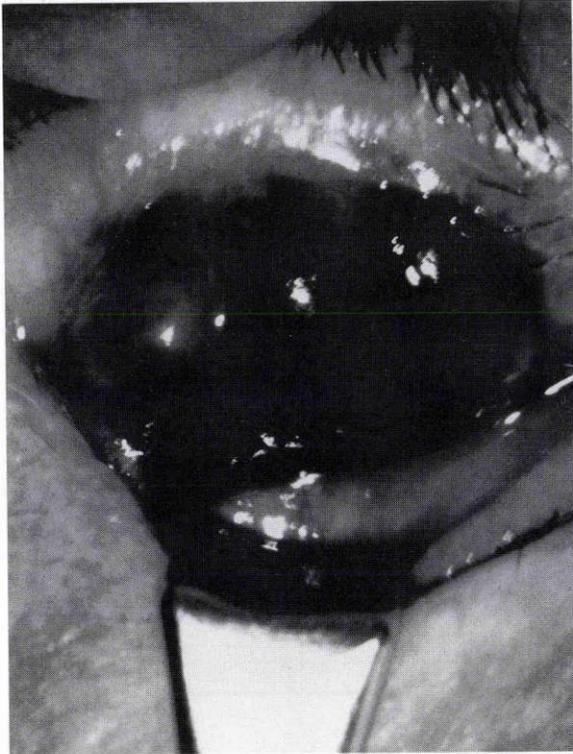


図1 初診時前眼部写真。

右の眼窩上方に腫瘤があり、多数の結節状で黒褐色を呈していた。

現病歴：1998年7月頃から義眼が滑落し装用困難になった。また、右眼結膜から出血があった。そのため、9月26日近医を受診したところ右眼窩の腫瘤を指摘された。精査加療目的で東邦大学医学部附属大橋病院眼科を紹介され受診した。

初診時眼部所見：右無眼球、右眼窩上方に15×25mm大で黒褐色の腫瘤があった(図1)。左眼視力1.0(矯正不能)、前眼部、中間透光体、眼底は正常であった。眼窩部磁気共鳴画像(MRI)では右眼窩内に15×25×15mm大のT1強調画像で高～等信号、T2強調画像で等信号を呈する腫瘤があった。腫瘤は比較的境界明瞭で造影剤ガドリニウム-ジエチレン・トリアミン・ペンタ酢酸(Gd-DTPA)でよく造影された。さらに、腫瘤に連続する強膜塊と思われる陰影があった。義眼台と思われる陰影はなかった(図2)。

全身所見：血液一般、血液生化学など正常値であった。全身の皮膚にも異常はなかった。

経過：同年10月16日、右眼窩腫瘤の試験切除術を施行した。病理組織学的に悪性黒色腫と診断された。全身検索を行ったところ、5-S-cysteinyl-dopa(5-S-CD)、肝エコー、胸部コンピュータ断層撮影(CT)に異常はなかった。発熱による全身状態悪化のため早期手術はできず、1999年2月5日、右眼窩内容除去術を施行した。当科では、眼窩内容除去術前に術後の写真を本人に見せ、眼瞼を含めた拡大的な眼窩内容除去術の必要があると説明して

いるが³⁾、本人が眼瞼を残すことを強く希望したため同意を得られず、眼瞼皮膚を保存するⅡ期の眼窩内容除去術を施行した。本来、眼窩内容除去術のⅡ期は眼窩内壁の被覆に眼瞼皮膚を用いる⁴⁾が本人が整容性を重視し、眼瞼を眼窩内壁の被覆に用いることができなかつたため、眼窩の容積を代償するために真皮脂肪を用いた。手術は、まず、大きく外嚙切開をし、上眼瞼のグレイラインに沿って切開し、腫瘍を摘出した。腫瘍の後方を剥離していくと連続して強膜があり(図3)、さらに、強膜塊に連続して視神経が出現した。右鼠径部から採取した真皮脂肪で欠損した眼窩を充填し、瞼縁縫合をして手術終了した。術後、本症に有効な化学療法であるdacarbazine, nimustine, vincristineの三種併用療法(DAV療法)も予定したが、本人の同意が得られず施行していない。現在、術後1年4か月経過するが、義眼の装用は不可で、ほぼ閉瞼し真皮脂肪は軽度萎縮しているが、細隙灯顕微鏡検査で再発はなく、術後1年で試験切除を施行したが異常はなかった。また、眼窩部MRI、ガリウムシンチグラフィ、腹部CT、5-S-CDなどでも、転移、再発を示す所見はなく、経過観察中である。

病理組織学的所見：腫瘍は極めて細胞密度の高い境界明瞭な病変であり、この中に明瞭な核小体を有する大型の細胞が密に増殖していた。核分裂像も多数あった。一部でメラニン顆粒があるが、ほとんどの細胞でなかった。腫瘍に連続するぶどう膜構造は見出せなかった。類上皮細胞が多くあるが、紡錘細胞も25%以上あり、Callender分類では混合型と思われた。小型多形細胞、バルーン細胞はなかった。腫瘍を覆う結膜に異型細胞や色素性病変はなかった。免疫組織染色は細胞質がHMB-45に陽性像を示した(図4)。フォンタナ・マッソン染色で細胞質内のメラニン顆粒が染色されていた。強膜は、内腔にメラニン顆粒があるが正常なぶどう膜構造はなく、腫瘍細胞もなかった。また、義眼台の埋入による異物反応はなかった(図5)。視神経も同様に腫瘍細胞の浸潤はなかった。以上から、ぶどう膜由来の悪性黒色腫、混合型と診断した。

III 考 按

金子¹⁾²⁾によれば、眼部悪性黒色腫は稀な疾患であり、我が国の年間発生頻度は人口10万人当たり0.037人とされる。部位別では、ぶどう膜由来0.025人、結膜由来0.0063人、眼瞼由来0.0048人、眼窩由来0.0006人、涙嚢由来0.0003人である。また、雨宮⁵⁾によれば原発巣など詳細は不明であるが、眼部悪性黒色腫の1%に当たる2例に眼球内容除去術後、眼窩悪性黒色腫が発症したと報告されている。

今回の症例においては原発性か、続発性であるかが興味のもたれるところである。まず、再発について考察を加える。眼球内容除去術後に長期間経過して悪性黒色腫が発症した症例は、我々の調べた限りでは2例報告されて

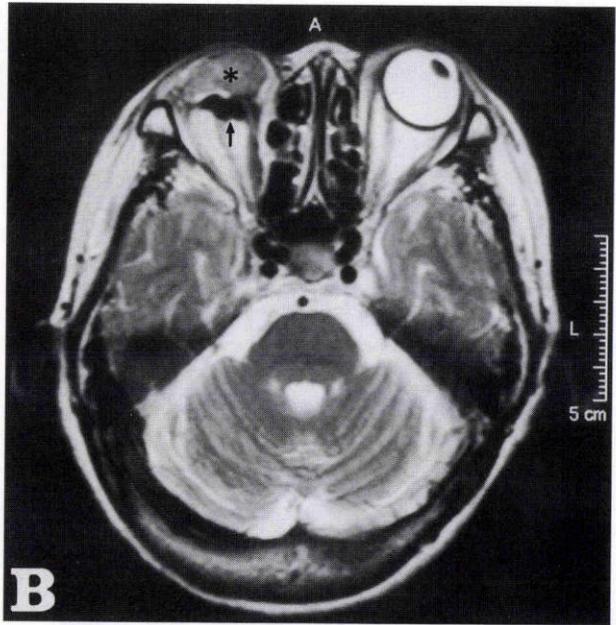
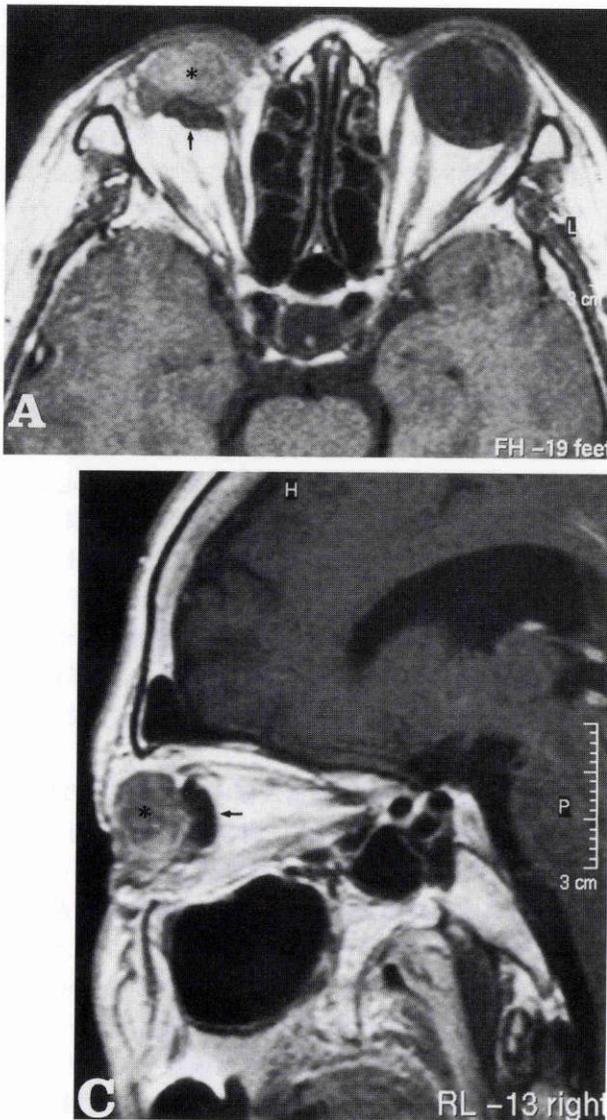


図2 眼窩部磁気共鳴画像(MRI).

腫瘍(*)は眼窩の前方にあり,さらに,それに連続するよう
に強膜塊と思われる陰影(↑)があった.義眼台と思われ
る陰影はなかった.A:水平断.T1強調画像では腫瘍
は脳実質と比較して高〜等信号であった.B:水平断.T
2強調画像では脳実質と同様に低信号を呈する腫瘍が
あった.C:矢状断.カドニウム-ジェチレン・トリアミ
ン・ペンタ酢酸(Gd-DTPA)で造影後の脂肪抑制併用の
T1強調画像で腫瘍はよく造影された.



図3 術中写真.

下方が上眼瞼側である.強膜塊(*)があった.

いる. Levine ら⁶⁾は眼圧コントロールがつかず,眼痛を
伴った症例に対し眼球内容除去術を施行したところ,悪
性黒色腫であり15年後に再発したと報告し, MacDon-

ald ら⁷⁾は失明し眼内炎を起こした症例に対し眼球内容
除去術を施行したところ,悪性黒色腫で3年後に再発し
たと報告している.このように,眼球内容除去術より以前
に悪性黒色腫と診断がついていないこともあり得る.また,
Allen ら⁸⁾の報告によると,脈絡膜悪性黒色腫で眼球
摘出し,その28年後に眼窩内に再発した症例もある.そ
のため,6歳時に悪性黒色腫と診断されずに眼球内容除
去術が施行され,その63年後に再発した可能性もあり得
る.しかし,63年という長期経過後に再発する確率は極
めて低く,一般的に結膜や眼瞼の悪性黒色腫であるなら
ば眼球内容除去術が施行されることはないと考えられ,
また,ぶどう膜悪性黒色腫の診断のもとにおいても眼球
内容除去術が施行される可能性は低い.さらに,本症例
は,再発転移の有用なマーカーと報告⁹⁾¹⁰⁾されている5-S
-CDの上昇もない.6歳時にぶどう膜悪性黒色腫の発症
する可能性は, Shields ら¹¹⁾によると,20歳以下で発症す
る可能性はぶどう膜悪性黒色腫の患者の1.1%と非常に
低く,その最小年齢は6歳であったと報告している.以上

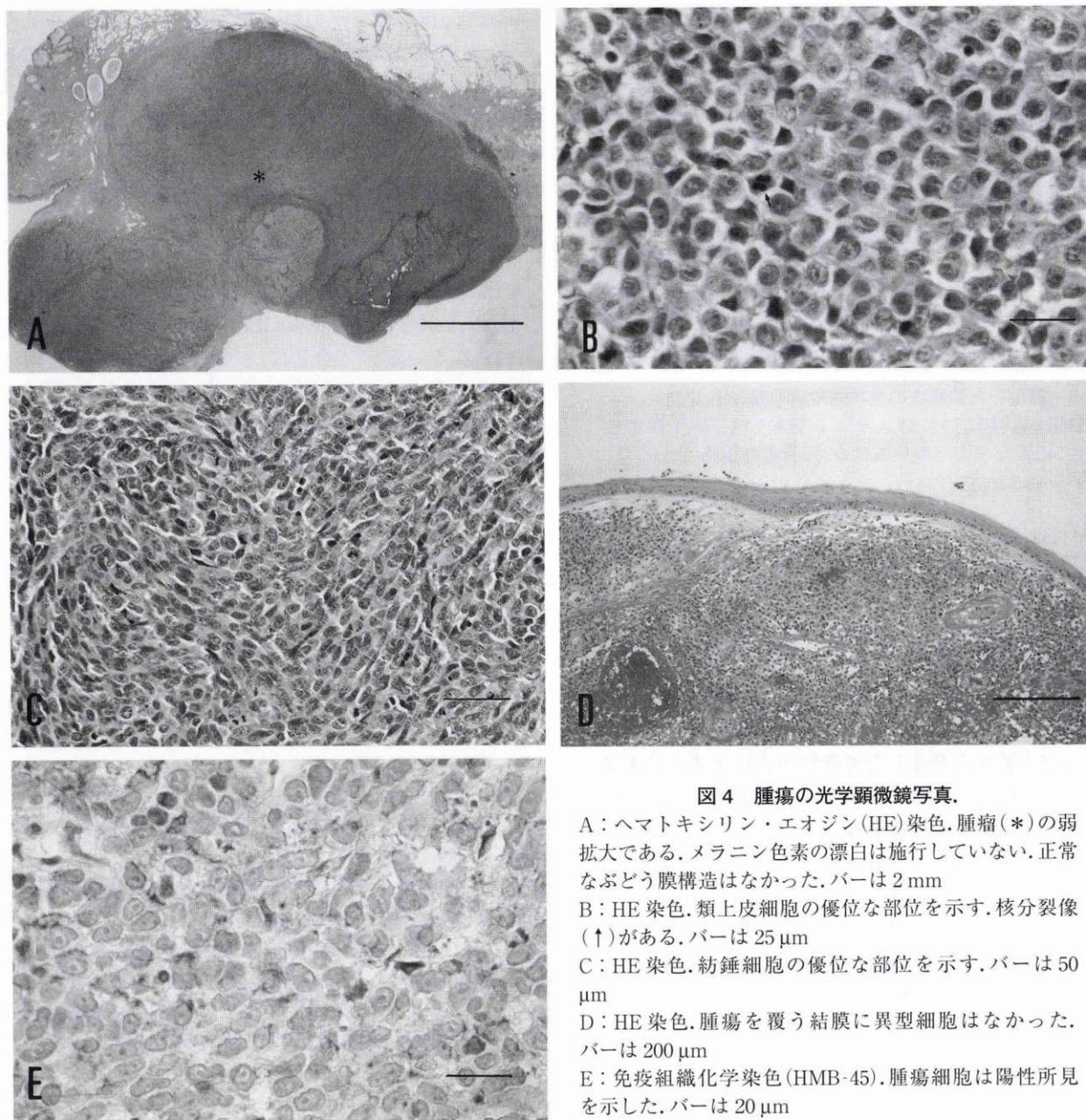


図 4 腫瘍の光学顕微鏡写真。

- A: ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色. 腫瘍(*)の弱拡大である. メラニン色素の漂白は施行していない. 正常なぶどう膜構造はなかった. バーは 2 mm
- B: HE 染色. 類上皮細胞の優位な部位を示す. 核分裂像(↑)がある. バーは 25 μm
- C: HE 染色. 紡錘細胞の優位な部位を示す. バーは 50 μm
- D: HE 染色. 腫瘍を覆う結膜に異型細胞はなかった. バーは 200 μm
- E: 免疫組織化学染色(HMB-45). 腫瘍細胞は陽性所見を示した. バーは 20 μm

から, 今回の症例が 6 歳時に悪性黒色腫で 63 年後に再発してきた可能性は非常に低いと思われる。

転移については, 皮膚から眼窩への転移は稀であり¹²⁾¹³⁾, さらに, 皮膚病変がなく, 5-S-CD の上昇もなく, 眼窩内容除去術後に施行したガリウムシンチグラフィにおいても集積像はないため否定的である。

次に, 原発について考察を加える. 今回の悪性黒色腫の原発巣は, 結膜, 眼窩, およびぶどう膜(6 歳時に施行した眼球内容除去術時に残存したぶどう膜)が考えられる. 結膜から発症した可能性については眼窩の前方に腫瘍が存在し, 強膜内腔に腫瘍細胞がないことから可能性が高い. 結膜原発の悪性黒色腫の病理組織所見は, 小型多形細胞, 大型類上皮細胞, 紡錘細胞, パルーン細胞の 4 種類の細胞型に分けられ, その多くは, これらの細胞がさまざまな程

度に混合された組織像を示すが¹⁴⁾, 中でも類上皮細胞が優位であるといわれている¹⁵⁾. また, 結膜悪性黒色腫の約 75% は原発性後天性メラノシス(PAM)由来である¹⁴⁾. しかし, 本症例は小型多形細胞, パルーン細胞は存在せず, 紡錘細胞が 25% 以上占め, 結膜には PAM の所見はなかった. さらに, 臨床的に頻度も結膜原発の悪性黒色腫はぶどう膜と比較すると低い。

眼窩悪性黒色腫については, 緑内障で眼球摘出術を施行した 13 年後に眼窩悪性黒色腫が発症した報告¹⁶⁾もある. しかし, 本邦においては眼窩悪性黒色腫の報告¹⁾²⁾⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾は極めて稀で, 海外においても続発性が主で原発は極めて稀であるといわれている¹²⁾¹⁹⁾²⁰⁾. また, 眼窩悪性黒色腫は色素性病変と関連があり, 眼窩原発の悪性黒色腫の 30 例中 12 例(40%)に oculodermal melanocytosis(6 例)や

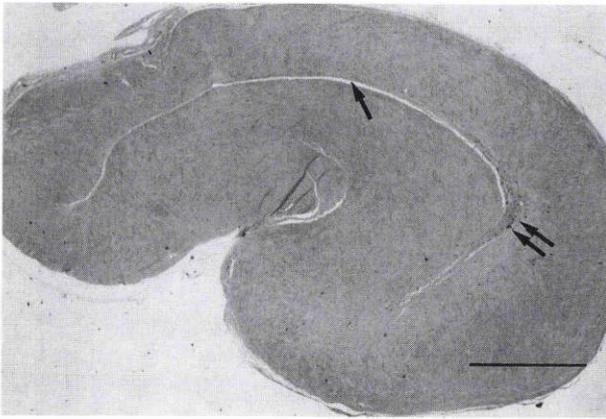


図5 摘出した強膜塊の光学顕微鏡写真(HE染色)。

強膜の内腔(↑)にはメラニン顆粒(↑↑)が残存するが、正常なぶどう膜組織はなく、腫瘍細胞もなかった。バーは2mm

blue nevi(4例), ocular melanocytosis(2例)があった報告¹⁹⁾や、21例中19例(90%)に intraorbital blue nevi があったという報告²⁰⁾がある。本症においては、腫瘍の部位以外に色素性病変は見当たらなかった。

病理組織所見において、ぶどう膜悪性黒色腫に特徴的な紡錘細胞²¹⁾が多いことから、眼球内容除去術時に残存したぶどう膜から発症した可能性が高いと考えられる。しかし、摘出した強膜腔内には腫瘍細胞はないため、眼内のぶどう膜由来の悪性黒色腫は否定的である。本症例は眼球内容除去術が施行されているが、摘出した強膜腔には残存したぶどう膜組織があった。一般的に眼球内容除去術時に完全にぶどう膜を除去するのは困難である²²⁾。そのため、眼球内容除去術の際にぶどう膜を播種し、そこから眼窩内に悪性黒色腫が発症した可能性が高いと考えられる。これは、病理組織学的にぶどう膜悪性黒色腫に特徴的な紡錘細胞²¹⁾が多いこと、頻度もぶどう膜悪性黒色腫は、他の眼部悪性黒色腫に比べかなり高く、臨床的にもMRIや術中所見で腫瘍は強膜のすぐ前方にあり、連続性があることから支持される。また、外傷などの刺激や、慢性刺激が誘因となり悪性黒色腫が発症するといわれており²³⁾、本症例も6歳時に施行した眼球内容除去術の刺激や、義眼装用による慢性的な機械的刺激が誘因となっている可能性が考えられる。以上から、結膜由来の悪性黒色腫も完全には否定できないが、我々は眼球内容除去術時に残存し、眼窩内に散布されたぶどう膜から発症した悪性黒色腫が最も可能性が高いと考えた。

予後については、本症例は眼内で増殖していない特殊な症例のため、ぶどう膜悪性黒色腫の一般的な予後因子との比較は、直接には難しい。眼窩悪性黒色腫の予後因子は、細胞型が混合型と high mitotic count であり、転移は肝臓に多く、これらの予後因子や、転移部位はぶどう膜悪性黒色腫のものと良く似ていると報告²⁰⁾されている。本症例を眼窩悪性黒色腫の予後因子と比較してみると、混

合型で、核の分裂が強かったため予後は不良と考えられる。本症例では、試験切除から眼窩内容除去術までの期間があいていること、完全な眼窩内容除去術が施行されていないこと、本人の希望により整容性を重視し真皮脂肪を移植したことがさらに予後を不良にすると思われる。しかし、幸いにも術後1年4か月経過するが、再発、転移を示す所見はない。

眼球内容除去術は眼球摘出術に比べ術後の整容性が高い術式であるが、その欠点として術後、交感性眼炎の可能性や、予期せぬ眼内腫瘍が観察される可能性があると思われている²²⁾²⁴⁾。今後は、さらに、眼球内容除去術の術後合併症として本症例のような可能性も念頭に置いて、長期間にわたる慎重な経過観察が必要であると思われた。

本論文は第53回日本臨床眼科学会の専門別研究会で発表した。

文 献

- 1) 金子明博：日本における眼部悪性黒色腫の頻度について。臨眼 33:941—947, 1979.
- 2) 金子明博：1977年より3年間に於ける日本の眼部悪性黒色腫の頻度について。日眼会誌 86:1042—1045, 1982.
- 3) 矢部比呂夫：腫瘍手術。小暮文雄, 他(編)：眼科オピニオン6 インフォームドコンセント。中山書店, 東京, 229—232, 1999.
- 4) 矢部比呂夫：眼窩内容除去術。増田寛次郎(編)：眼科学大系9巻 眼科手術。中山書店, 東京, 631—638, 1993.
- 5) 雨宮次生：本邦における眼部悪性黒色腫の統計的考察。眼科 17:215—221, 1975.
- 6) Levine RA, Putterman AM, Korey MS: Recurrent orbital malignant melanoma after the evisceration of an unsuspected chroidal melanoma. Am J Ophthalmol 89:571—574, 1980.
- 7) MacDonald R Jr, Edwards WC: Melanoma of the orbit: An interesting case following evisceration. Surv Ophthalmol 12:253—257, 1967.
- 8) Allen JC, Jaeschke WH: Recurrence of malignant melanoma in an orbit after 28 years. Arch Ophthalmol 76:79—81, 1966.
- 9) 後藤 浩, 手納朋子, 工藤 仁, 岩崎琢也, 村松隆次, 臼井正彦, 他：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。日眼会誌 102:319—326, 1998.
- 10) 後藤 浩, 六郷登子, 臼井正彦, 高 英美, 若松一雅, 伊藤祥輔：転移性ぶどう膜悪性黒色腫の診断マーカーとしての血清5-S-CD。眼紀 49:433—438, 1998.
- 11) Shields CL, Shields JA, Milite J, De Potter P, Sabbagh R, Menduke H: Uveal melanoma in teenagers and children. Ophthalmology 98:1662—1666, 1991.
- 12) Shields JA: Diagnosis and Management of Orbital Tumors. WB Saunders Company, Philadelphia,

- 275—287, 291—315, 1989.
- 13) **Shields CL, Shields JA** : Metastatic tumors to the orbit. *Int Ophthalmol Clin* 33:189—202, 1993.
 - 14) **Jakobiec FA, Folberg R, Iwamoto T** : Clinicopathologic characteristics of premalignant and malignant melanocytic lesions of the conjunctiva. *Ophthalmology* 96:147—166, 1989.
 - 15) **Apple DJ, Rabb MF** : *Ocular Pathology. Clinical Applications and Self-Assessment*, ed 4. Mosby Year Book, St Louis, 454—493, 1991.
 - 16) **Dutton JJ, Anderson RL, Schelper RL, Purcell JJ, TSE DT** : Orbital malignant melanoma and oculodermal melanocytosis : Report of two cases and review of the literature. *Ophthalmology* 91:497—507, 1984.
 - 17) 渡辺 潔, 西川憲清, 松本和郎, 中尾雄三 : 大阪大学眼科における過去 15 年間の悪性黒色腫について. *眼紀* 33:1227—1235, 1982.
 - 18) 米山高仁, 高橋洋司, 小笠原孝祐, 田澤 豊, 三田洸二, 鈴木武敏, 他 : 眼窩内原発の悪性黒色腫の 1 例. *眼紀* 34:1832—1836, 1983.
 - 19) **Rice CD, Brown HH** : Primary orbital melanoma associated with orbital melanocytosis. *Arch Ophthalmol* 108:1130—1134, 1990.
 - 20) **Tellado M, Specht CS, McLean IW, Grossniklaus HE, Zimmerman LE** : Primary orbital melanomas. *Ophthalmology* 103:929—932, 1996.
 - 21) **Naumann GOH, Apple DJ** : *Pathology of the Eye*. Springer-Verlag, New York, 413—508, 1980.
 - 22) **Schaefer DP** : Evisceration. In : Nesi FA, et al (Eds) : *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, ed 2. Mosby Year Book, St Louis, 1053—1063, 1998.
 - 23) 高橋正昭, 清寺 眞 : 悪性黒色腫. 山村雄一, 他 (編) : *現代皮膚科学大系 11 メラノサイト系腫瘍母斑・母斑症*. 中山書店, 東京, 66—84, 1982.
 - 24) **Levine MR, Older JJ** : Enucleation, evisceration, and exenteration and extruding orbital implant. In : Waltman SR, et al (Eds) : *Surgery of the Eye*. Churchill Livingstone, New York, 733—748, 1988.
-