

## 悪性黒色腫関連網膜症の臨床像と経過

村山耕一郎<sup>1)</sup>, 田北 博保<sup>1)</sup>, 清原 祥夫<sup>2)</sup>, 清水 禎彦<sup>3)</sup>, 土田 哲也<sup>4)</sup>, 米谷 新<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>埼玉医科大学眼科学教室, <sup>2)</sup>静岡県立がんセンター皮膚科, <sup>3)</sup>埼玉医科大学病理学教室, <sup>4)</sup>埼玉医科大学皮膚科学教室

### 要 約

**背景**：本邦では報告例のない悪性黒色腫関連網膜症の日本人女性の 1 例について、臨床症状および経過について報告する。

**症 例**：44 歳女性、右眼の霧視を主訴に近医眼科受診し、右眼ぶどう膜炎を指摘され、ステロイド内服治療を受けた。ぶどう膜炎の原因精査を目的に埼玉医科大学内科を紹介されたが、1 か月間のステロイド治療にもかかわらず、右眼の羞明感がなくなり、当科初診となる。初診時、矯正視力は右 0.8、ハンフリー視野検査にて右眼の中心部に感度低下がみられた。眼底検査と蛍光眼底造影にて、右眼でわずかに網膜血管炎が観察された。全視野網膜電図では、右眼で b 波振幅の著しく減弱した陰性型を示し、暗順応検査では杆体感度の低下がみられた。頸部リンパ節生検より転移性の悪性黒色腫と

診断されたことから、右眼は悪性黒色腫関連網膜症と診断したが、悪性黒色腫の原発巣は確定されなかった。ステロイド剤による治療により、ぶどう膜炎は軽快したが、視機能は改善されなかった。転移病変の切除、リンパ節の廓清、化学療法および免疫療法にて治療を行ったが、診断より 36 か月後に腫瘍の肺転移にて死亡した。

**結 論**：ぶどう膜炎で治療を受けていた日本人女性が、リンパ節生検より原発巣不明の悪性黒色腫関連網膜症と診断された。主訴は羞明や霧視であり、夜盲の訴えはなかった。網膜電図は本症の初期の段階でも診断に有用であった。(日眼会誌 110 : 211—217, 2006)

**キーワード**：悪性黒色腫、原発巣不明、網膜電図、悪性黒色腫関連網膜症

## Melanoma-associated Retinopathy with Unknown Primary Site in a Japanese Woman

Koichiro Murayama<sup>1)</sup>, Hiroyasu Takita<sup>1)</sup>, Yoshio Kiyohara<sup>2)</sup>, Yoshihiko Shimizu<sup>3)</sup>  
Tetsuya Tsuchida<sup>4)</sup> and Shin Yoneya<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Saitama Medical School, <sup>2)</sup>Department of Dermatology, Shizuoka Cancer Center

<sup>3)</sup>Department of Pathology, Saitama Medical School, <sup>4)</sup>Department of Dermatology, Saitama Medical School

### Abstract

**Background** : We report the clinical features of the first case of a Japanese person with melanoma-associated retinopathy.

**Case** : A 44-year-old woman complained of photopsia and blurred vision in her right eye, and was treated with steroids for uveitis by an ophthalmologist. She was referred to our hospital for further examination. After one month of treatment, she still complained of photopsia in her right eye. The best corrected visual acuity in the right eye was 0.8 and there was sensitivity loss in the central visual field test. Ophthalmoscopy and fluorescein angiography showed some retinal vasculitis in the right eye. A full-field electroretinogram demonstrated a negative-type electroretinogram (ERG) waveform with attenuation of the b-wave amplitude in the right eye. A dark adaptation test revealed sensitivity loss of the rods. The lymph nodes on the right side of her neck were examined and the diagnosis was made of metastatic cutaneous melanoma with unknown primary site ; her visual dysfunction

was diagnosed as melanoma-associated retinopathy. The retinal inflammation improved after steroid treatment, but her visual dysfunction remained. Chemotherapy and an immunotherapy regimen was begun, but 36 months later she died of metastatic melanoma in the lungs.

**Conclusions** : A woman treated for uveitis without any prior systemic and ocular diseases was diagnosed with melanoma-associated retinopathy and metastatic melanoma in the cervical lymph nodes of unknown primary origin. The first ocular symptoms were photopsia and blurred vision, not night blindness. ERG was useful for diagnosing this rare ocular condition in an early stage.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 211—217, 2006)

**Key words** : Full-field ERG, Melanoma, Melanoma-associated retinopathy, Melanoma of unknown origin

別刷請求先：350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38 埼玉医科大学眼科学教室 村山耕一郎  
(平成 16 年 12 月 20 日受付, 平成 17 年 6 月 6 日改訂受理)

Reprint requests to : Koichiro Murayama, M.D. Department of Ophthalmology, Saitama Medical School. 38 Morohongo, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan

(Received December 20, 2004 and accepted in revised form June 6, 2005)

## I 緒 言

近年、悪性新生物に随伴し発症する網膜症として、癌関連網膜症(cancer associated retinopathy, CAR)が知られており、肺癌や大腸癌に随伴した癌関連網膜症などが多く報告<sup>1)2)</sup>されている。一方、同じ悪性新生物でも悪性黒色腫に随伴して生じる網膜症は悪性黒色腫関連網膜症(melanoma-associated retinopathy, MAR)と診断され、網膜内層が主に障害され、特徴的な網膜電図の所見を呈することで知られる<sup>3)~6)</sup>。MARは欧米での報告も比較的稀であり、我々の知る限り本邦での報告例はこれまでにみられない。ぶどう膜炎の精査中に、頸部リンパ節の転移巣から確定診断されたMARの1例を経験し、日本人に発症したMARについて、その病態と転帰について報告する。

## II 症 例

44歳女性、右眼の霧視を主訴に来院した。現病歴は、2000年4月末頃より右眼の霧視および光視症を自覚し、同年5月2日に近医眼科を受診した。右眼の前眼部にわずかな炎症所見と網膜血管炎を指摘され、ぶどう膜炎と診断され、プレドニゾロンの点眼および内服治療を受け、5月22日にぶどう膜炎の原因精査のため、埼玉医科大学病院内科に紹介入院となった。内科入院中に、以前より腫脹がみられた右頸部リンパ節の生検を行った結

果、病理学的検索にて悪性黒色腫のリンパ節転移巣と診断された。当院皮膚科転科後の全身検査でも原発巣は発見されず、さらなる原発巣精査目的で眼科初診となった。

既往歴として、7歳時より前額部に直径7mmの黒色母斑があり、1年前より右頸部の腫瘤が存在していた。

当科初診時、右眼の霧視は改善したものの、右眼で見ると全体が少し暗く見えるとの訴えがあり、精査となった。初診時の眼科的所見は、右眼矯正視力0.9、左眼矯正視力1.2。眼圧は両眼とも15mmHg、前眼部、中間透光体、および隅角所見では虹彩毛様体炎を示唆する所見はなかった。右眼眼底では周辺部静脈周囲にわずかに鞘形成があった以外には、異常所見は観察されなかった。フルオレセイン蛍光眼底造影では、右眼では視神経乳頭からの蛍光漏出、および下方周辺部網膜に静脈の局所的な拡張と蛍光漏出が観察された(図1)。左眼の眼底および蛍光眼底造影では異常所見はみられなかった。ゴールドマン動的視野検査では、右眼ではマリオット盲点拡大と鼻側視野の沈下があり、左眼は正常であった(図2)。ハンフリー静的視野検査では、右眼は中心30度の範囲ではほぼ全域に著しい感度の低下がみられた。網膜電位図(ERG)は、右眼ではMaximal combined responseはa波の振幅が正常で、b波および律動様小波が減弱した陰性型ERGを示した。Rod responseは消失していた(図3A)。Cone responseは3msecの短い

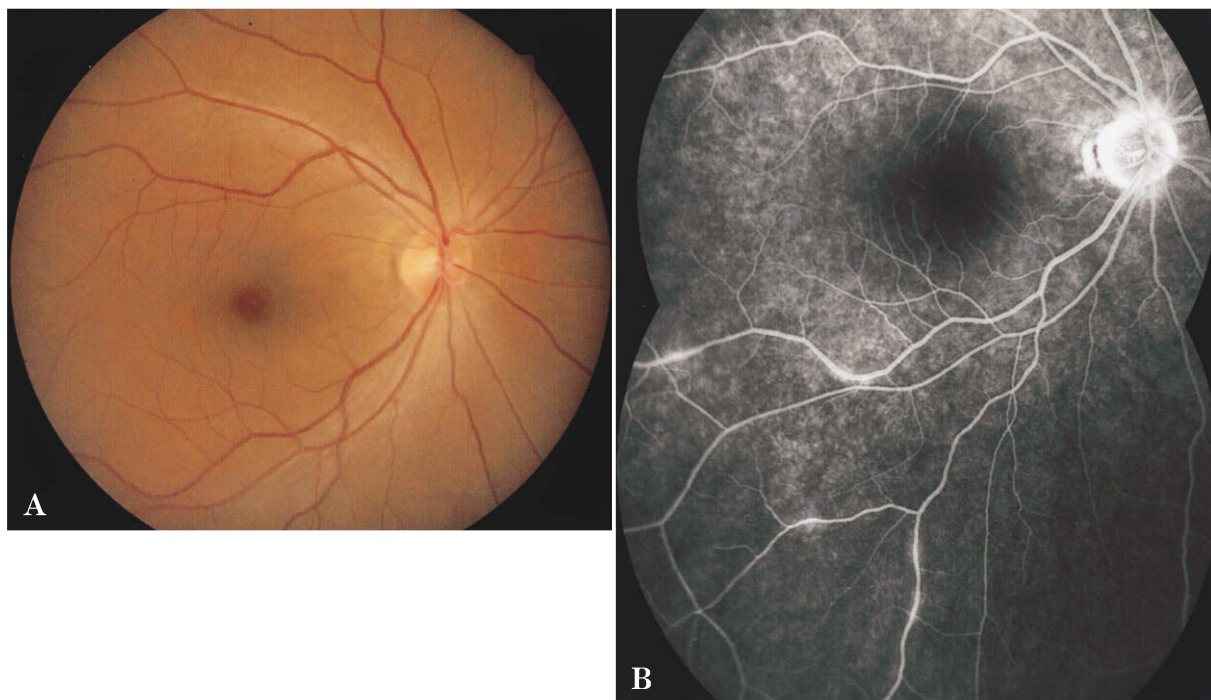


図 1.

A：初診時右眼底写真。

右眼眼底後極部は正常であるが、下耳側網膜血管にわずかに白鞘化がみられた。

B：初診時右蛍光眼底造影所見。

下耳側網膜静脈周囲に蛍光の漏出がみられた。

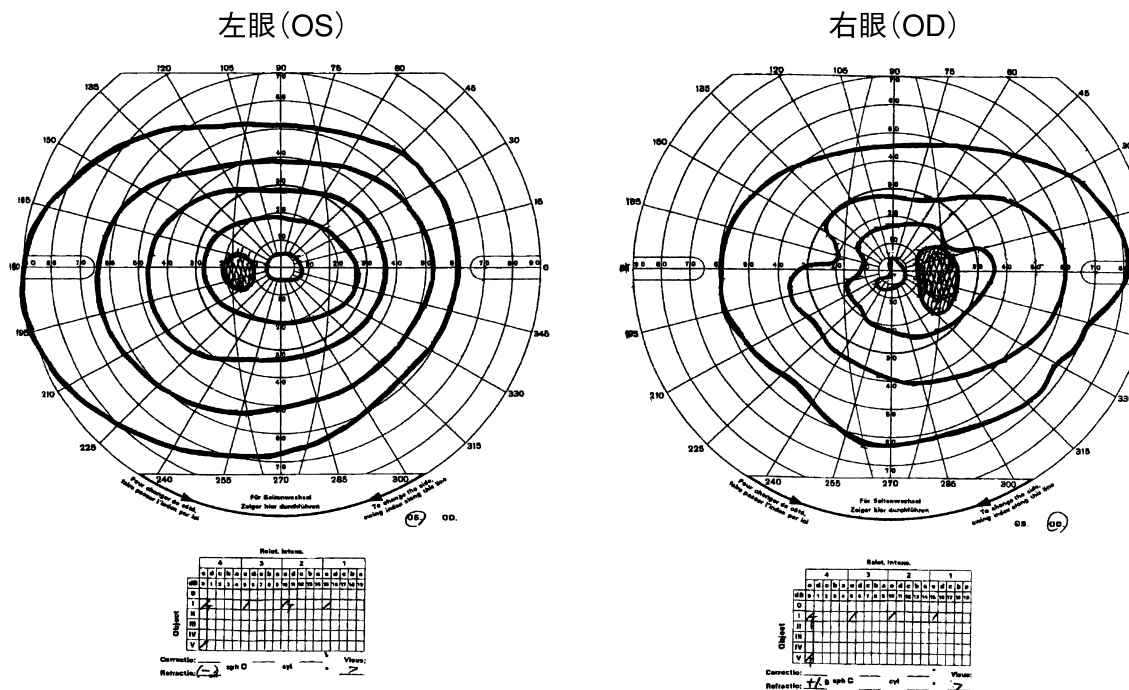


図 2 ゴールドマン視野検査。  
右眼ではマリオット盲点の拡大と不規則な視野欠損がみられた。

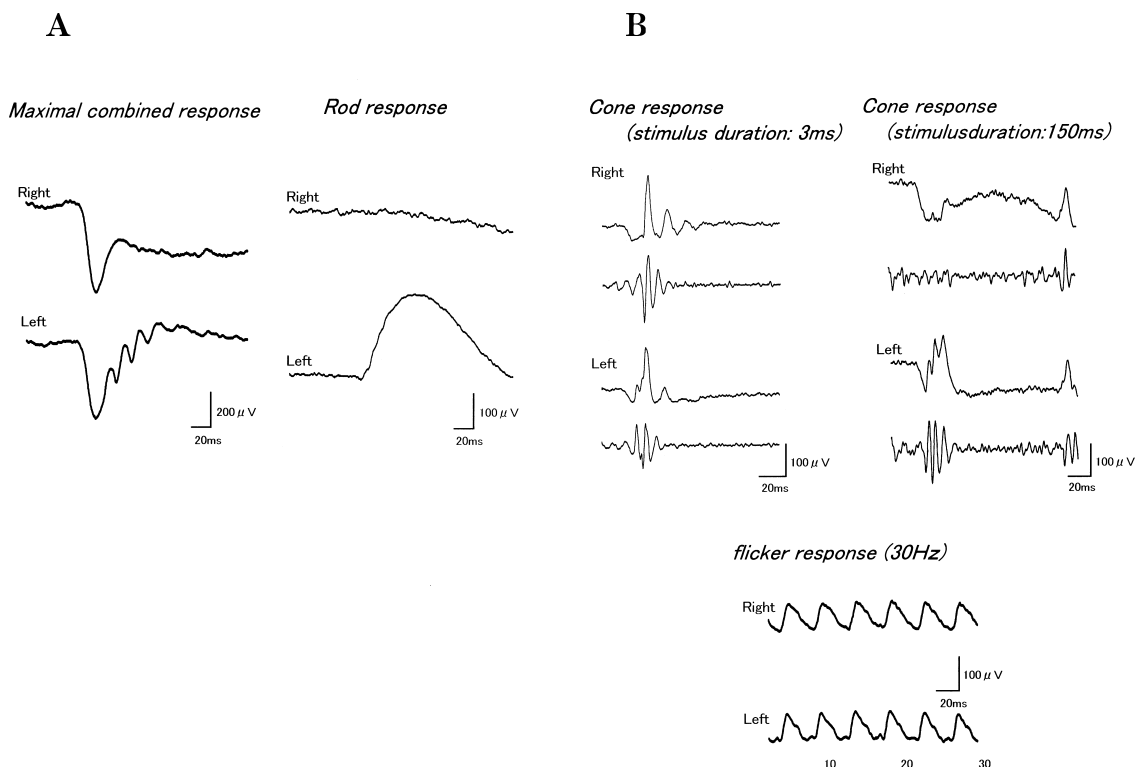


図 3 網膜電位図(ERG)所見。

A : Maximal combined response は、右眼で b 波振幅の著しい低下がみられる陰性型、左眼は正常。Rod response は右眼では消失、左眼は正常であった。  
B : Cone response は、刺激時間 3 ms で記録すると a 波と b 波振幅には違いはみられないが、律動様小波は左右で波形の位相に違いがみられた。刺激時間 150 ms で記録すると、光の ON に対する b 波が右眼では消失しており、同時に律動様小波も観察されない。光の Off に対する d 波に左右差はみられなかった。30 Hz のフリッカー-ERG は振幅に左右差はみられなかったが、位相はわずかにずれていた。



刺激時間ではほぼ正常な振幅が得られたが、150 msec の長い刺激時間では b 波振幅は著しく減弱し、律動様小波は消失していた。Flicker response で振幅の左右差はなかったが、位相にずれがみられた。左眼の ERG では波形、振幅ともに全て正常であった(図 3 B)。暗順応検査では右眼で杆体閾値が著しく上昇し、錐体閾値も上昇していたが、左眼は正常であった(図 4)。

内科入院時の血液、生化学的検査は異常なく、アンギオテンシン変換酵素(ACE)、リゾチーム、胸部 X 線は正常で、サルコイドーシスを示唆する所見はなかった。抗核抗体 640 倍と異常高値で H+SP 型を示したが、抗 DNA 抗体は正常であった。補体価は CH 50 が 29.8、C 3 が 70、C 4 が 11 と補体活性の低下がみられ、免疫系の異常反応が示唆された。

患者血清の網膜に対する特異抗体の存在を調べる目的で、患者血清を使用し、ヒト網膜および脈絡膜からの試料と Western Blot にて検討した結果では、13, 16, 27

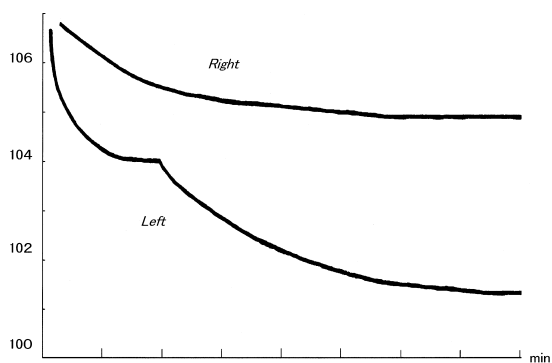


図 4 暗順応検査。

左眼は正常、右眼は杆体閾値の上昇とともに錐体閾値の上昇もみられた。

Kd の位置にバンドが検出されたが、このいずれも正常者の反応も同じ反応であったことから、患者血清中に網膜・脈絡膜に対する特異的な抗体は確認されなかった。さらに患者血清を使用し、正常ヒト網膜での免疫染色を行ったが、網膜細胞などに特異的に染色されるものはなかった。

### III 摘出標本の病理検査

摘出した右頸部リンパ組織は直ちに 10% ホルマリン固定後、型のごとくパラフィン包埋し、ヘマトキシ・エオジン(HE)染色、および免疫組織学的染色として HMB-45 と S-100 蛋白の抗体を使用し染色した。腫瘍細胞がリンパ節内全域に充実性に増殖し、一部にリンパ組織が残存していた。強拡大像(図 5 A)では、大小不同で紡錘型を呈した腫瘍細胞では核小体が明瞭に染色され、強い異型性がみられ、一部に核分裂像を示す細胞が存在した。また異形成を示す細胞の胞体には微細なメラニン顆粒が含まれ、これら腫瘍細胞以外にもメラニン色素に富む大型の貪食細胞が混在していた。免疫組織学的検査では、プレメラノソームに対する特異抗体である HMB-45 染色では、腫瘍細胞は赤色に染色され陽性を示した(図 5 B)。さらに神経膠細胞、シュワン細胞、色素細胞に存在する S-100 蛋白の染色でも、腫瘍細胞は陽性であった。以上の病理組織学的検査より右頸部リンパ節は悪性黒色腫転移巣と診断された。右眼は眼科的所見および特徴的な b 波の消失した陰性型の網膜電図の所見と頸部リンパ節転移性悪性黒色腫から MAR と考えられた。当院皮膚科に転科し、原発巣精査のため 7 歳の時から存在している前額部の母斑を切除し、病理組織学的に検討したが、真皮の上・中層に紡錘形のメラノサイトが限局的に集簇する青色母斑と診断された。さらに悪

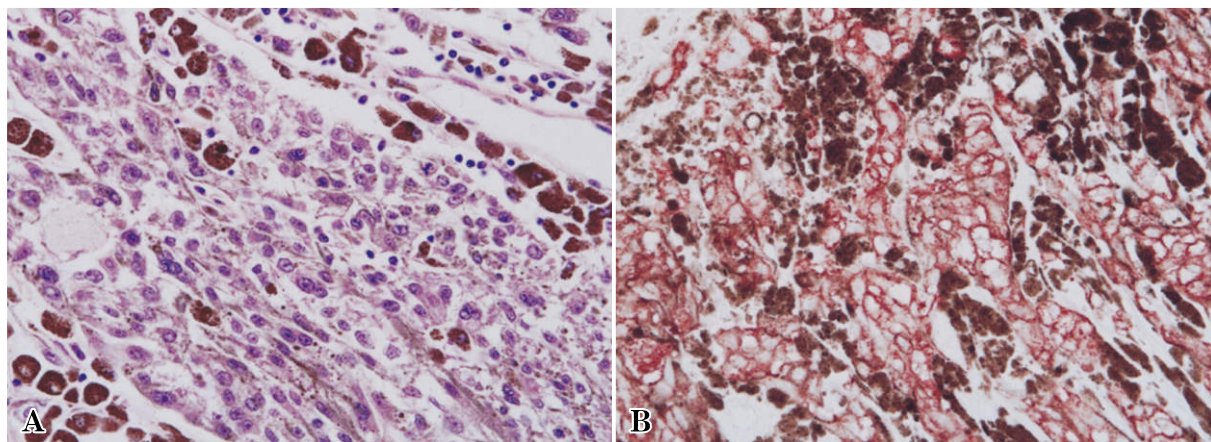


図 5 右頸部リンパ節の病理所見。

A：強拡大像(ヘマトキシ・エオジン(HE)染色、倍率 100 倍)。

腫瘍細胞は大小不同で細胞内にメラニン顆粒を含み、核の異型性が強い。

B：免疫組織染色(倍率 100 倍)。

HMB-45 の抗体を使用した免疫組織染色では、腫瘍細胞は赤く染色され、陽性反応を示した。

性黒色腫の原発巣検索のため皮膚科的, 耳鼻科的, 消化器系検査, CT (computed tomography)・MRI (magnetic resonance imaging) による頭部の検査を行ったが, 原発巣は発見されなかった。

#### IV 治療経過

本例は当院初診時, 前医にてステロイドの内服(プレドニゾロン)20 mg からの漸減療法が開始されており, 硝子体中には炎症細胞はわずかで, 炎症はほとんど消失していた。ERG, 視野検査, 暗順応検査などの結果から本症例では, MAR は右眼のみの発症であった。ステロイド剤の投与終了後も注意深く経過観察を行ったが, 2001 年 4 月には右眼視力矯正で 0.8, 左眼矯正で 1.2, 炎症の再発はなく, 網膜電図検査でも右眼は陰性型, 左眼は正常であった。

悪性黒色腫に対しては, 診断 1 か月後に頸部リンパ節廓清術を施行し, DAV-feron 療法(ダカルバジン+ニドラン+ビンクリスチン+インターフェロン $\beta$ )を 4 クール施行した。頸部リンパ節廓清術施行 4 か月後にガリウムシンチで右側の耳下腺に転移が確認されたので, 右耳下腺摘出を施行した。術後さらに, DAC-Tam-feron 療法(ダカルバジン+ニドラン+シスプラチン+タモキシフェン+インターフェロン $\beta$ )を 4 クール施行した。インターフェロン $\beta$ の局所治療を継続したが, 30 か月後に両側肺野に転移巣が出現し, 他院にて免疫療法を継続施行したが効果なく, 診断から 36 か月後に死亡した。

#### V 考案

MAR は極めて稀な病態であり, これまでに欧米では数十例の報告<sup>3)~10)</sup>があるに過ぎない。そのほとんどが白色人種であり, 夜盲, 光視症で発症し, 中間透光体, 眼底では異常所見に乏しく, 視野異常や特徴的な ERG の異常所見から診断される。本症例は日本人では初めての報告例であり, これまでの欧米の報告例と同様に, 眼底所見はわずかな血管炎による変化, 蛍光造影で軽度の静脈炎, 視野狭窄, ERG での網膜双極細胞レベルの障害(b 波振幅の選択的減弱)と rod response の低下を示した。欧米での報告例は, 進行性で両眼性の症例が多い傾向にあるが, 本症例のように片眼性の症例も報告<sup>11)</sup>されている。さらに MAR はこれまで報告された以上に, 潜在的に多く存在しているとの報告<sup>9)</sup>がある。悪性黒色腫の進行した病期の症例では夜盲などの眼症状の訴えはないにもかかわらず, MAR を呈する症例が多く存在した<sup>9)</sup>とされており, 潜在的にはこのような症例が本邦にも存在する可能性も高いと考えられる。

自験例のように片眼性に霧視, 羞明, 夜盲を来し, 眼底に大きな異常がなく, さらに特徴的な陰性型網膜電図を示した場合には, 先天停止性夜盲<sup>12)13)</sup>, 伴性劣性網膜分離症<sup>14)</sup>, 一部の錐体杆体変性<sup>15)16)</sup>, CAR<sup>12)</sup>, autoimm-

une retinopathy<sup>17)18)</sup>, acquired unilateral nyctalopia<sup>19)20)</sup>との鑑別が重要となる。先天停止性夜盲, 伴性劣性網膜分離症, 錐体杆体変性などは両眼性の先天性疾患であり, 伴性劣性網膜分離症, 錐体杆体変性では症状は徐々に進行し, 眼底にも特徴ある所見がみられる。後天性の疾患としては CAR, autoimmune retinopathy, acquired unilateral nyctalopia との鑑別が問題となる。CAR や MAR では特に生命予後の点からも早期の全身的な悪性腫瘍や皮膚悪性黒色腫の検索が重要となる他, CAR や autoimmune retinopathy では抗リカバリン抗体などの網膜に対する抗体の検出が重要である<sup>21)18)</sup>。CAR や autoimmune retinopathy での網膜電図は a 波, b 波ともに減弱し, 進行すると消失型となる。一方, MAR や acquired unilateral nyctalopia では b 波のみ減弱するいわゆる陰性型といわれる波形となる<sup>19)20)</sup>。MAR や acquired unilateral nyctalopia では特に網膜の双極細胞に対する特異的な自己免疫機構が作用し, 網膜の脱分極型の双極細胞が選択的に障害された結果, 視機能障害と網膜電図異常が生じると考えられている<sup>21)~23)</sup>。患者血清を使用した免疫組織学的検査では, 双極細胞が特異的に染色された報告<sup>4)~6)</sup>もあるが, これらの症例は治療前の血清を使用しており, またほとんどが両眼性, 進行性の症例であった。一方, 自験例では双極細胞層に特異的に染色された細胞はみられなかったが, その理由としてステロイドの全身使用によって, 眼の炎症が沈静化後の血清を使用したことなどが原因とも考えられる。現時点では悪性黒色腫関連網膜症の原因蛋白は発見されておらず, 網膜の細胞膜蛋白ではなく脂質に対するものではないかと推測されている<sup>4)~7)</sup>。また, 近年 Transducin に対する抗原が検出された 1 例の報告<sup>8)</sup>もされており, 今後さらにその詳細が解明される可能性が高い。

悪性黒色腫網膜症の治療に関しては網膜に対する免疫作用によるとの理由から, ステロイド剤の全身投与が行われるが, 病状の停止あるいは改善するものから, ステロイド剤にあまり反応しない症例も報告<sup>7)~10)24)25)</sup>されている。さらに, 血清交換<sup>25)</sup>や免疫抑制剤<sup>9)</sup>なども行われているが, 治療効果について一定の見解には至っていない。自験例ではステロイド剤の内服治療が著効し, 再発や進行はなかったが, 視力, 視野, 網膜電図などの視機能に改善もみられなかった。

転移病変から診断され, 原発巣が不明の悪性黒色腫は, 欧米では 2~6% とされるが<sup>26)27)</sup>, 本邦ではこれまでの報告例は 40 例弱と非常に少ない<sup>28)~31)</sup>。悪性黒色腫の原発巣不明例では欧米では 5 年生存率が 38~50% と, 原発巣の明らかな症例に比して良好と報告<sup>26)</sup>される一方, 原発巣の明らかな症例と比べて変わらないとの報告<sup>27)</sup>もある。頸部リンパ節の転移例でも 44% 程度の 5 年生存率であり<sup>26)</sup>, その原因の 1 つとして原発巣が消失するような例では免疫機構が働いているため, 遠隔転移

が起り難いことが原因と考えられており<sup>26)</sup>, MAR でも同じような機転が働く可能性も指摘されている<sup>32)</sup>. 本邦での予後に関する記載は少ないが, 決して良好な症例ばかりではない<sup>28)~31)33)34)</sup>. 自験例でも抗核抗体が異常高値を示すなど, 免疫機構の活性化がみられたが, 診断後に頸部リンパ節廓清術を施行, 免疫・化学療法を施行したが診断後 36 か月で死亡した.

## VI 結 論

ぶどう膜炎にて発症し, その原因精査段階でリンパ節生検より悪性黒色腫と診断された, 非常に稀な悪性黒色腫関連網膜症の 1 例を経験した. 本症例は日本人で初めての報告例で, これまでの白色人種の報告例と比較し, 片眼性の発症で原発巣が不明であったなどの特徴を有していた. 抗核抗体の著明な上昇など免疫系の活性化が示唆されたが, 患者血清からは網膜に特異的な抗原は検出されなかった. 悪性黒色腫の予後は早期発見が重要であり, 悪性黒色腫関連網膜症が疑われた場合には, 眼底に異常所見が乏しいことから積極的に網膜電図を記録することが望ましいと考えられた.

本症例は第 105 回日本眼科学会総会(2001 年)に口述した.

## 文 献

- 1) Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, Hoyt WF : Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. *Am J Ophthalmol* 81 : 606—613, 1976.
- 2) Ohguro H, Yokoi Y, Ohguro I, Mamiya K, Ishikawa F, Yamazaki H, et al : Clinical and immunologic aspects of cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 137 : 1117—1119, 2004.
- 3) Berson EL, Lessell S : Paraneoplastic night blindness with malignant melanoma. *Am J Ophthalmol* 106 : 307—311, 1988.
- 4) Milam AH, Saari JC, Jacobson SG, Lubinski WP, Feun LG, Alexander KR : Autoantibodies against retinal bipolar cells in cutaneous melanoma-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33 : 477—483, 1993.
- 5) Singh AD, Milam AH, Shields CL, De Potter P, Shields JA : Melanoma-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 119 : 369—370, 1995.
- 6) Potter MJ, Thirkill CE, Dam OM, Lee AS, Milam AH : Clinical and immunocytochemical findings in a case of melanoma-associated retinopathy. *Ophthalmology* 106 : 2121—2125, 1999.
- 7) Keltner JL, Thirkill CE, Yip PT : Clinical and immunologic characteristics of melanoma associated retinopathy syndrome : eleven new cases : a review of 51 previously published cases. *J Neuroophthalmol* 21 : 173—187, 2001.
- 8) Potter MJ, Adamus G, Szabo SM, Lee R, Mohaseb K, Behn D : Autoantibodies to transducin in a patient with melanoma-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 134 : 128—130, 2002.
- 9) Pfohler C, Haus A, Palmowski A, Ugurel S, Ruprecht KW, Thirkill CE, et al : Melanoma-associated retinopathy : high frequency of subclinical findings in patients with melanoma. *Br J Dermatol* 149 : 74—78, 2003.
- 10) Jacobzone C, Cochard-Marianowski C, Kupfer I, Bettembourg S, Dordain Y, Misery L, et al : Corticosteroid treatment for melanoma-associated retinopathy : effect on visual acuity and electrophysiologic findings. *Arch Dermatol* 140 : 1258—1261, 2004.
- 11) Janaky M, Palffy A, Kolozsvari L, Benedek G : Unilateral manifestation of melanoma-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 120 : 866—867, 2002.
- 12) Schubert VG, Bornschein H : Beitrag zur Analyse des menschlichen Elektroretinogramms. *Ophthalmologica* 123 : 396—413, 1952.
- 13) Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, Kawase Y, Kanda T : Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram. *Arch Ophthalmol* 104 : 1013—1020, 1986.
- 14) Hirose T, Wolf E, Hara A : Electrophysiological and psychophysical studies in congenital retinosis of X-linked recessive inheritance. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 13 : 173—184, 1977.
- 15) Kellner U, Foerster MH : Cone dystrophies with negative photopic electroretinogram. *Br J Ophthalmol* 77 : 404—409, 1993.
- 16) Koh AH, Hogg CR, Holder GE : The incidence of negative ERG in clinical practice. *Doc Ophthalmol* 102 : 19—30, 2001.
- 17) Mizener JB, Kimura AE, Adamus G, Thirkill CE, Goeken JA, Kardon RH : Autoimmune retinopathy in the absence of cancer. *Am J Ophthalmol* 123 : 607—618, 1997.
- 18) Heckenlively JR, Fawzi AA, Oversier J, Jordan BL, Aptsiauri N : Autoimmune retinopathy : patients with antirecoverin immunoreactivity and panretinal degeneration. *Arch Ophthalmol* 118 : 1525—1533, 2000.
- 19) Fishman GA, Alexander KR, Milam AH, Derlacki DJ : Acquired unilateral night blindness associated with a negative electroretinogram waveform. *Ophthalmology* 103 : 96—104, 1996.
- 20) Murayama K, Kawabata H, Adachi-Usami E : An electrophysiological follow-up study on acquired unilateral nyctalopia. *Eye* 13 : 629—634, 1999.
- 21) Sieving PA, Murayama K, Naarendorp F : Push-pull model of the primate photopic electroretinogram : A role for hyperpolarizing neurons in shaping the b-wave. *Visual Neurosci* 11 : 519—532, 1994.

- 22) **Lei B, Bush RA, Milam AH, Sieving PA** : Human melanoma-associated retinopathy (MAR) antibodies alter the retinal ON-response of the monkey ERG *in vivo*. Invest Ophthalmol Vis Sci 41 : 262—266, 2000.
- 23) **Alexander KR, Barnes CS, Fishman GA, Milam AH** : Nature of the cone ON-pathway dysfunction in melanoma-associated retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 43 : 1189—1197, 2002.
- 24) **Kellner U, Bornfeld N, Foerster MH** : Severe course of cutaneous melanoma associated paraneoplastic retinopathy. Br J Ophthalmol 79 : 746—752, 1995.
- 25) **Rush JA** : Paraneoplastic retinopathy in malignant melanoma. Am J Ophthalmol 115 : 390—391, 1993.
- 26) **Chang P, Knapper WH** : Metastatic melanoma of unknown primary. Cancer 49 : 1106—1111, 1982.
- 27) **Schlagenhauff B, Stroebel W, Ellwanger U, Meier F, Zimmermann C, Breuninger H, et al** : Metastatic melanoma of unknown primary origin shows prognostic similarities to regional metastatic melanoma : recommendations for initial staging examinations. Cancer 80 : 60—65, 1997.
- 28) **飯島茂子, 小辻智恵, 大塚藤男** : 右腋窩腫瘍で初発し, 原発巣を確認し得なかった悪性黒色腫. Skin Cancer 13 : 101—105, 1998.
- 29) **森田武志, 田淵圭作, 北尻真一郎, 篠原かおる** : 原発巣不明の悪性黒色腫頸部リンパ節転移例. 耳鼻臨床 91 : 831—834, 1998.
- 30) **内水浩貴, 佐藤英明, 櫻井 裕, 岩井久幸, 宇田川友克, 島田士郎** : 耳前部に発生した原発巣不明の悪性黒色腫の 1 例. 耳展 44 : 38—42, 2001.
- 31) **大園詩子, 原 弘之, 藤塚章子, 鈴木啓之** : 原発巣不明の悪性黒色腫. 皮膚臨床 46 : 145—148, 2004.
- 32) **Chan C, O'Day J** : Melanoma-associated retinopathy : does autoimmunity prolong survival? Clin Experiment Ophthalmol 29 : 235—238, 2001.
- 33) **高崎修旨, 藤原作平, 松永悦治, 高安 進, 本多朋仁** : 原発巣が完全消退した悪性黒色腫の 1 例. 臨床皮 44 : 245—247, 1990.
- 34) **齊田俊明, 土屋真一** : 原発巣が自然消退した悪性黒色腫の 1 例. 臨床皮 37 : 363—368, 1983.
-