

角膜浸潤を伴った瞼結膜悪性黒色腫の 1 例

樺澤 昌¹⁾, 村山耕一郎¹⁾, 土田 哲也²⁾, 田中嘉代子³⁾, 新井 栄一⁴⁾, 米谷 新¹⁾

¹⁾埼玉医科大学眼科学教室, ²⁾埼玉医科大学皮膚科学教室, ³⁾埼玉医科大学形態部門, ⁴⁾埼玉医科大学病理学教室

要 約

背 景：角膜浸潤を伴った瞼結膜原発の悪性黒色腫を経験し、病理学的に検討したのでその詳細について報告する。

症 例：62 歳，男性。3 年前に左眼下眼瞼結膜中央の円形色素斑を近医で切除。色素性母斑と病理診断された。その 1 年後から色素斑は拡大し、精査のため当院受診。初診時、下眼瞼結膜全面に拡がる黒褐色調の腫瘍と、角膜表層に淡い顆粒状の色素沈着がみられた。瞼結膜原発悪性黒色腫と診断し、眼窩内容除去術を実施、さらに化学療法を施行した。病理組織では、腫瘍細胞が瞼

結膜上皮細胞層から実質にまで浸潤しており、さらに、電子顕微鏡での観察で、角膜上皮細胞層に色素顆粒を有する、核の異型性の強い細胞の浸潤が散在性に観察された。しかし角膜実質への浸潤はなかった。

結 論：瞼結膜原発の悪性黒色腫は、角膜へ浸潤することがあり、本症例では、その浸潤形式は角膜上皮細胞層に限局していた。(日眼会誌 111：102—106, 2007)

キーワード：瞼結膜悪性黒色腫，角膜浸潤，眼窩内容除去術

A Case of Corneally Displaced Malignant Conjunctival Melanoma

Sho Kabasawa¹⁾, Koichiro Murayama¹⁾, Tetsuya Tsuchida²⁾, Kayoko Tanaka³⁾
Eiichi Arai⁴⁾ and Shin Yoneya¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Saitama Medical School

²⁾Department of Dermatology, Saitama Medical School

³⁾Cytometry Laboratory, Saitama Medical School

⁴⁾Department of Pathology, Saitama Medical School

Abstract

Background : We studied the clinicopathologic characteristics in a patient with malignant conjunctival melanoma associated with corneal invasion.

Case : A 62-year-old man had a small melanocytic lesion of the inferior palpebral conjunctiva. Previously he had undergone excisional biopsy and was diagnosed as having melanocytic hyperplasia without cytological atypia at an other hospital. He developed recurrence and was referred to us. The pigmentary lesion was observed in the entire inferior palpebral conjunctiva. Biomicroscopic examination revealed that there was a granular pigment lesion in the cornea. The patient was diagnosed as having conjunctival melanoma with corneal invasion and treated with orbital exenteration and chemotherapy in our hospital. Clinicopathologic

tests revealed malignant melanoma cells invading through the bulbar conjunctiva and into the cornea. Ultrastructural study by electron microscopy of the pigmented tumor cells in the cornea showed several lobations of the nuclei, a large active-appearing nucleolus, and an aberrant granular melanosomal morphology.

Conclusions : The infiltration of palpebral malignant conjunctival melanoma was limited to the epidermis of the cornea.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 111 : 102—106, 2007)

Key words : Palpebral malignant conjunctival melanoma, Corneal invasion, Orbital exenteration

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 樺澤 昌

(平成 17 年 9 月 8 日受付，平成 18 年 8 月 28 日改訂受理) E-mail : sho-k@s2.dion.ne.jp

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

(Received September 8, 2005 and accepted in revised form August 28, 2006)

I 緒 言

悪性黒色腫は悪性度の強い腫瘍であるため、確実な臨床診断と病理学的診断のもとに、その治療方針は腫瘍細胞の浸潤範囲や転移の有無を十分に検討し、決定することが重要といえる。しかし、眼科領域で結膜原発の悪性黒色腫は最も頻度は低く、そのため結膜悪性黒色腫の浸潤形式や、治療方針、予後については、一定の見解は未だ十分に得られていない²⁾。今回、眼結膜原発の悪性黒色腫を経験し、角膜にまで浸潤が及んでいることを臨床および病理組織学的に観察できた。眼結膜悪性黒色腫の浸潤が角膜に及ぶ報告³⁾は少なく、その進展形式について詳細を検討できたことは眼結膜悪性黒色腫の病態把握に重要な意義があるといえる。

II 症 例

62 歳男性。主訴は左眼の下眼瞼結膜の黒褐色病変である。既往歴として痛風以外、特記すべきことはない。現病歴は平成 11 年 4 月 3 日、左眼結膜中央に米粒大の円形色素斑に気づき、近医眼科で受診の結果、経過観察となった。しかし、平成 12 年 7 月 26 日、色素斑が円形から楕円形状に拡大したため同医院にて診断のため生検となった。生検標本の病理診断では、境界不明瞭でメラニン色素に富んだ、大小の紡錘形や類円形の異型細胞が、結膜上皮細胞層の上部から、一部基底膜より下方の結膜実質に観察された。しかし異型性に乏しく、色素性母斑との診断にて経過観察となった。その後、患者の自己判断にて通院を中断していたが、平成 15 年 5 月 12 日、感冒症状と眼脂があり他院眼科を受診。左下眼瞼の黒褐色色素病変を指摘され、当院皮膚科を紹介され、同時に当科も受診した。

初診時視力は右眼 0.9(1.2×cyl+1.0 D Ax 170°)、左眼 1.2(矯正不能)。眼圧右 10 mmHg、左 8 mmHg で

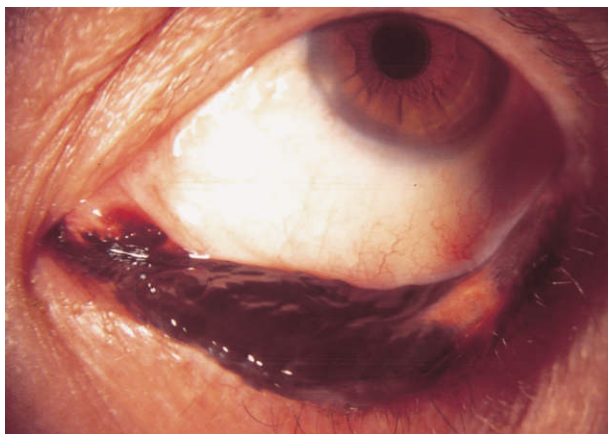


図 1 前眼部所見。

左眼結膜広範囲に表面不正なむらがある黒褐色病変が観察される。球結膜には明らかな色素沈着はない。

あった。

1. 細隙灯顕微鏡所見

左眼の下眼瞼縁に沿って広がる境界明瞭な茶褐色の色素沈着がみられ、下眼瞼結膜全面には、表面不正な黒褐色の色素沈着を伴う腫瘍病変がみられた。また、一部、悪性黒色腫に特異的な色素の自然消退と思われる脱色素斑も観察された。

球結膜には軽度の充血と浮腫を伴っていたが、明らかな色素性変化は観察されなかった(図 1)。

また、角膜上皮表層に、びまん性に弧状に広がる色素性の顆粒状混濁が角膜下方の約 3 分の 1 に観察された(図 2)。

両眼の中間透光体、眼底には異常はみられなかった。臨床所見および経過より、眼結膜悪性黒色腫と診断された。血液検査は正常で、核医学検査(ガリウム、骨、リンパ管のシンチグラフィ)、頭頸部造影コンピュータ断層撮影(computed tomography, CT)検査、磁気共鳴画像(Magnetic resonance imaging, MRI)検査、超音波検査などの全身検査では、遠隔転移はなかった。根治的治療のため、平成 15 年 6 月 3 日、左眼窩内容除去術、左頭頸部リンパ節郭清、遊離腹直筋皮弁移植術を施行した。郭清リンパ節には病理検査の結果、腫瘍の転移はなく、術後平成 15 年 6 月 17 日から、DAV-Feron 療法(decarbazine, nimustine hydrochloride, vincristin, interferon-β)を施行した。

2. 病理所見

眼結膜：眼結膜腫瘍の大きさは病理標本で深達度 1.25 mm であった。光学顕微鏡における弱拡大検査(図 3)では、メラニンを含む大小の核の異型性を伴う腫瘍細胞が、びまん性に眼結膜上皮細胞層から眼結膜結合組織にまで広範囲に存在し、同時にリンパ球などの炎症細胞の浸潤を伴っていた。過マンガン酸で漂白した病理標本(図 4)では、上皮様の細胞質の大きい腫瘍細胞が目立ち、空胞下を伴っており、核小体も明瞭で核の異型性も著明であった。多核巨腫瘍細胞も多数観察される一方、

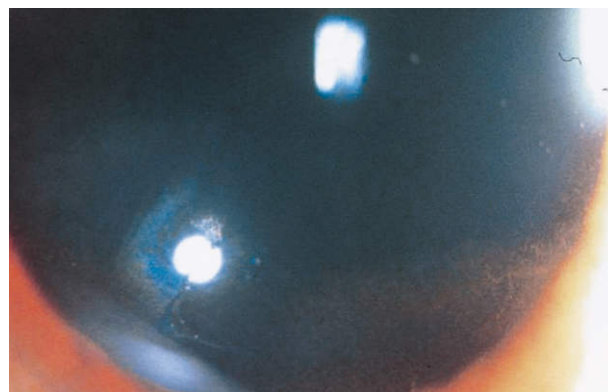


図 2 角膜全体像。

下方約 3 分の 1 に扇状に顆粒状色素沈着が観察される。

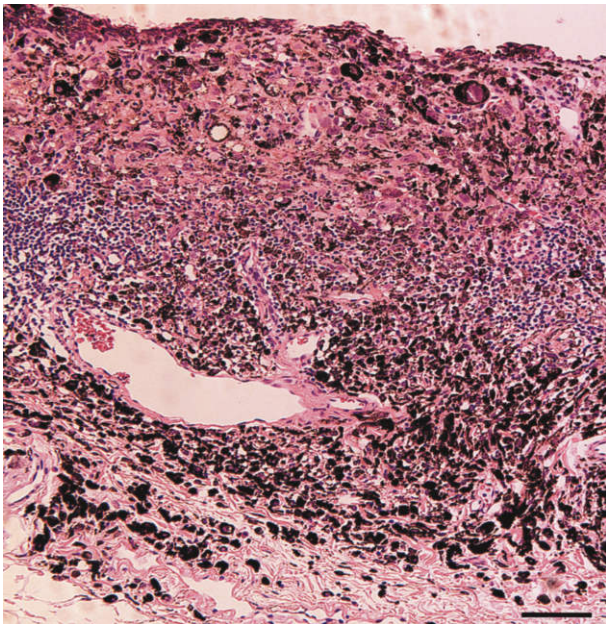


図 3 睑結膜：ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色標本。メラニンに富んだ腫瘍細胞が結膜上皮細胞層から一部、結膜実質まで観察される。炎症細胞も多くみられる。腫瘍深達度は1.25 mm。バーは100 μm 。

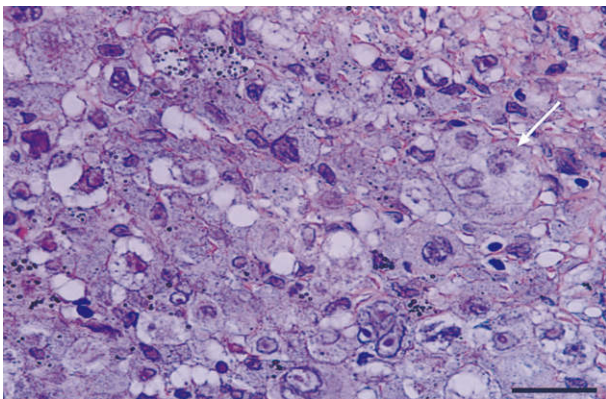


図 4 睑結膜漂白法後標本。

核分裂ははっきりしないが、類円形状の壊死を伴った腫瘍細胞がみられる。多核巨細胞(矢印)もみられる。バーは20 μm 。

一部の細胞は壊死に陥っているものも観察された。

球結膜：メラニンを含む細胞は、円蓋部、球結膜に移行するにつれて腫瘍細胞の配列は粗となり、一部は結膜結合組織にもみられたが、主に散在性に結膜上皮細胞層内に観察された。睑結膜同様に球結膜上皮細胞層から球結膜実質に炎症細胞が多く観察された(図5)。

角膜所見：角膜上皮細胞層下を這うようにメラニン色素を多量に含んだ細胞が散在性に、多数確認された(図6)。また細隙灯顕微鏡検査にて、色素沈着の観察された角膜下方の異なる部位の切片を10箇所以上詳細に観察したが、角膜実質に及んだ腫瘍細胞の浸潤像は確認できな

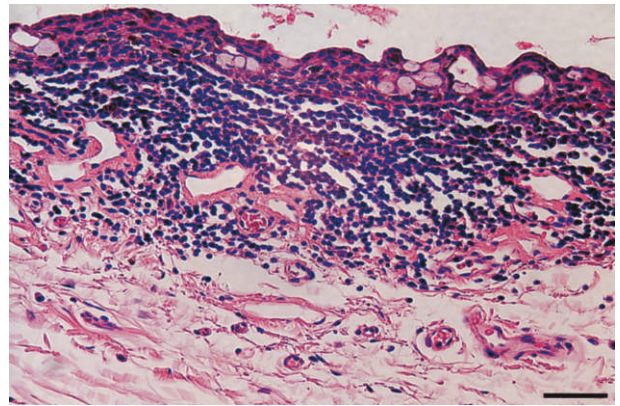


図 5 球結膜：ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色標本。メラニンを含んだ細胞が主に結膜上皮細胞層に観察される。バーは40 μm 。

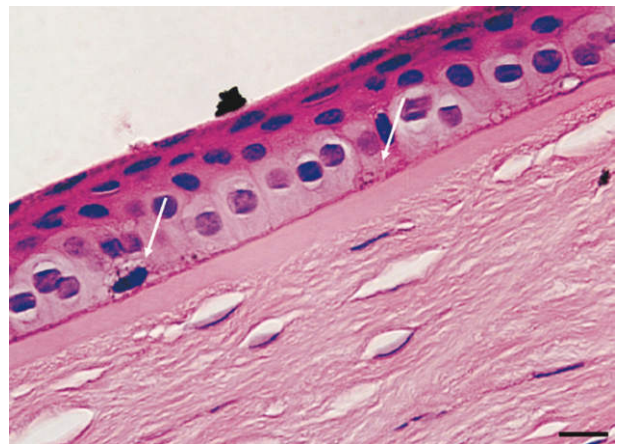


図 6 角膜：ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色標本。角膜上皮細胞下層に沿ってメラニンを含む細胞が観察される(矢印)。バーは10 μm 。

かった。

電子顕微鏡による角膜の拡大像(図7a)では、角膜上皮細胞層内にメラニン顆粒が多数存在し、核膜の切れ込みが著明な変形した核をもつ腫瘍細胞が扁平細胞と翼細胞の間や基底膜に沿って確認された(矢印)。強拡大像(図7b)では、細胞質内には多数のメラニン顆粒と楕円形や類円形で内部構造の明瞭でない成熟段階II~IIIのメラノソームが確認された。メラノソームの形成に関与しているといわれるゴルジ装置や多くのミトコンドリアもみられ、高い細胞の活動性が示めされ、悪性黒色腫の角膜浸潤と診断した。

また、HMB 45, S-100 蛋白質抗体、メラニン 100 を用いた免疫染色で睑結膜、球結膜を確認したところ、メラニンを含んだ腫瘍細胞の細胞質が赤茶色、顆粒状に染色され、いずれも陽性所見を呈した(図8)。

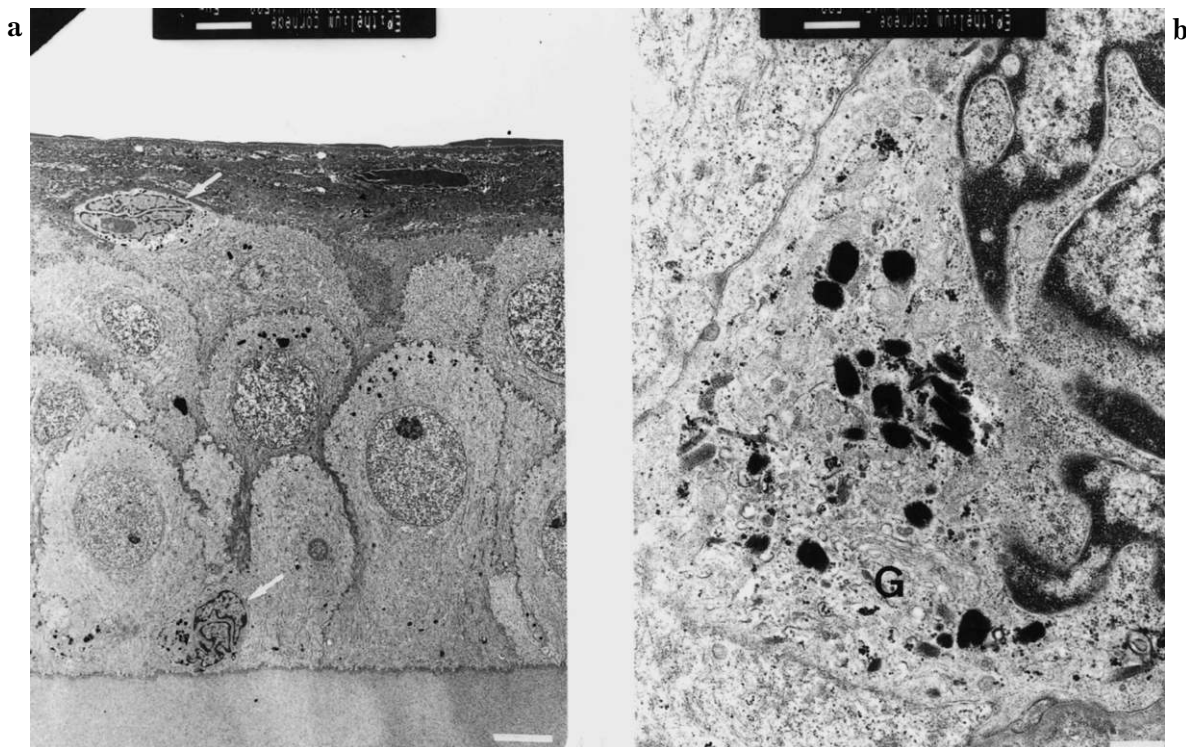


図 7 角膜上皮電子顕微鏡像。

a：メラニン色素を含んだ角膜上皮細胞と核の変形が著明な腫瘍細胞が角膜上皮内にみられる。バーは 5 μm。
 b：II から III の成熟段階のメラノソームが腫瘍細胞内にみられる。G はゴルジ装置。バーは 500 nm。

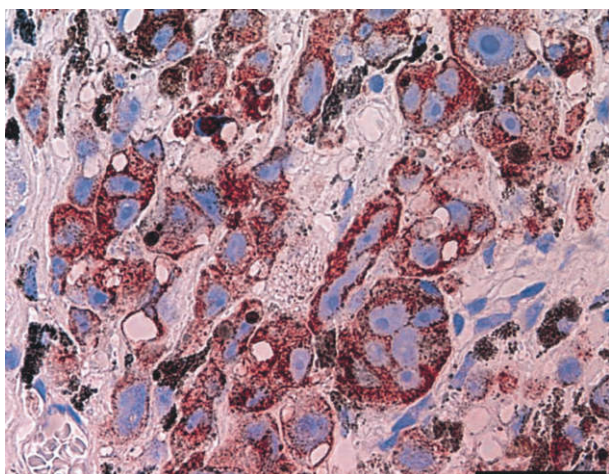


図 8 眼結膜の HMB 45 免疫染色像。
 細胞質が赤茶色に染まり、陽性所見といえる。
 バーは 20 μm。

III 考 按

本症例の初診時臨床像では下眼瞼結膜全体にのみ黒褐色の腫瘍性変化がみられ、球結膜には明らかな連続性腫瘍浸潤はみられなかった。しかし、病理所見と総合すると、原発巣から表層性に拡大し、球結膜さらに角膜にまで浸潤を確認することができた。したがって、結膜悪性黒色腫の TNM 分類⁴⁾では pT3N0M0 となった。

自験例のように角膜に及んだ眼結膜悪性黒色腫の報告³⁾は非常に少なく、ほとんどが球結膜や輪部原発の悪性黒色腫からの浸潤の報告^{5)~8)}である。Tuomaala は⁸⁾、結膜悪性黒色腫の 5% が角膜悪性黒色腫を合併していたと報告しており、また自験例と同様、角膜上皮に表層性に拡大するタイプが多いと述べている。

自験例では、病理組織学的に腫瘍は眼結膜部分では結膜上皮から結合組織まで深達性に連続的に浸潤していた。一方、球結膜では主に上皮細胞層内に浸潤し、さらに角膜上皮細胞層内まで腫瘍細胞が浸潤拡大しているのが確認された。

今回の病理結果より、①悪性黒色腫は眼結膜腫瘍部の辺縁から、15 mm 以上も離れた非常に広い範囲にわたり非連続的に浸潤が可能である。②悪性黒色腫細胞は角膜の Bowman 膜を越えて進展することが少ないことがいえた。

以上の点から、結膜悪性黒色腫は原発巣と肉眼的に明らかな連続性がなくとも、広範囲に腫瘍細胞が存在している可能性があることが分かった。

眼結膜悪性黒色腫に球結膜充血などの炎症所見や角膜にメラノーシスが観察された場合には、角膜の浸潤を疑うことが重要といえる。治療としては、病期早期に十分な郭清範囲を確保するために、少なくとも結膜あるいは角膜上皮を含めた切除範囲を設定することが必要である。また、冷凍凝固術、化学療法などの併用療法が有効

と考えられている⁹⁾¹⁰⁾。

自験例では腫瘍が瞼結膜原発でかつ内眼角に及び、腫瘍の広範な浸潤がみられたため、眼瞼皮膚を含めた眼窩内容除去術を施行した。

角膜浸潤を伴った瞼結膜悪性黒色腫の1例を報告した。本症例は、切除後3年を経過し、化学療法を併用して、現在、局所再発や全身転移はなく、経過観察中である。

文 献

- 1) 金子明博：1977年より3年間にお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.
- 2) 松本章代, 稲富 勉, 木下 茂, 青木昭彦, 朝枝裕子, 石田詞子, 他：結膜原発の悪性黒色腫の長期予後に関する調査および統計学的検討。日眼会誌 103：449—455, 1999.
- 3) 黒澤明充, 中山 徹, 高木秋夫, 大西義久：巨大な結膜悪性黒色腫の1例。眼紀 39：2380—2384, 1988.
- 4) **International Union Against Cancer(UICC)**
In : Sobin LH, Wittekind CH (Eds) : TNM Classification of Malignant Tumours. 6th Edition. Wiley-Liss, New York, 215—217, 2002
- 5) 徳田耕治, 石橋 達, 忍田紀三郎, 小林 宏：角膜の巨大悪性メラノプラストーマ。眼紀 21：295—301, 1970.
- 6) 浜田幸子, 千原小夜子, 渡辺良子, 三根 亨：再発をくり返した悪性結膜メラノームの1例について。臨眼 1：933—936, 1977.
- 7) 小林誉典, 宇山昌延, 糸田川誠也：球結膜母斑より発症した結膜悪性黒色腫の1例。眼紀 39：2385—2391, 1988.
- 8) **Tuomaala S, Aine E, Saari KM, Kivelä T** : Corneally Displaced Malignant Conjunctival Melanomas. Ophthalmology 109：914—919, 2002.
- 9) 竹原昭紀, 嵩 義則, 雨宮次生：結膜悪性黒色腫の治療。臨眼 49：431—434, 1995.
- 10) 松島愛理, 能勢晴美, 野口雅之：後天メラノースから発生した球結膜悪性黒色腫の1例。眼臨 10：1507—1510, 1999.