

眼瞼メルケル細胞癌の1例

大塚 早苗, 藤田 晋吾, 鮫島 宗文

鹿児島大学医学部眼科学教室

要 約

84歳男性の上眼瞼皮膚に原発したメルケル細胞癌 (Merkel cell carcinoma) を経験した。腫瘍の大きさは $30 \times 20 \times 15 \text{mm}$ で、一見血管拡張症に似た赤紫色充実性の桑実状を呈し、境界は比較的鮮明で、瞼板との癒着はみられなかった。腫瘍を健常部を含めて摘出後、Mustardé 法の変法で上眼瞼再建術を施行した。約3カ月後、局所再発および所属リンパ節への転移を認めたが、コバルトリニウム70Gy照射で腫瘍は消退した。腫瘍を組織学的に検索すると、細胞質の乏しい中型円形の均一な腫瘍細胞が上皮下に充満し、多くの核分裂像が認められた。電顕的検索で、腫瘍細胞の細胞質中に、本腫瘍の特徴である有芯顆粒と核周囲の細線維を認めた。また、免疫組織学的に、腫瘍細胞は抗 neuron specific enolase 染色陽性であった。(日眼会誌 94: 615-622, 1990)

キーワード: メルケル細胞癌, 眼瞼, neuron specific enolase, コバルト照射, 有芯顆粒

A Case of Merkel Cell Carcinoma of the Eyelid

Sanae Otsuka, Shingo Fujita and Munefumi Sameshima

Department of Ophthalmology, Kagoshima University Faculty of Medicine

Abstract

An 84-year-old man with Merkel cell carcinoma in the right upper-eyelid is reported. The patient presented with a rapidly growing, reddish-purple, solid tumor with a relatively well-defined margin in the skin of the lid. Increased neuron specific enolase content in the blood returned to normal several months after resection of the tumor and 70Gy postoperative cobalt radiation. Histopathologic examination of the resected specimen revealed that the tumor was limited by intact epidermis and occupied by moderate-sized, round malignant cells with marked mitoses and scant cytoplasm. The neoplastic cells were positively stained by labeled antibodies for neuron specific enolase, keratin and epithelial membrane antigen. Electron microscopic examination showed abundant perinuclear microfilaments and dense core granules. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 615-622, 1990)

Key words: Merkel cell carcinoma, Eyelid, Neuron specific enolase, Cobalt radiation, Dense core granule

別刷請求先: 890 鹿児島市宇宿町1208-1 鹿児島大学医学部眼科学教室 大塚 早苗
(平成2年1月16日受付, 平成2年2月13日改訂受理)

Reprint requests to: Sanae Ohtsuka, M.D. Dept. of Ophthalmol., Kagoshima Univ. Faculty of Med. 1208-1 Usuki-cho, Kagoshima 890, Japan

(Received January 16, 1990 and accepted in revised form February 13, 1990)

I 緒 言

メルケル細胞癌 (Merkel cell carcinoma) は、高齢者の頭頸部に好発する非常に稀な皮膚原発癌である。1972年、Tocker らが皮膚真皮内の索状構造をもつ未分化癌を報告¹⁾したことに端を発し、その後、Tang らによる電顕的研究でメルケル細胞由来であることが証明された²⁾。現在までの報告は世界で約200余例である。眼科領域での発生は眼瞼が好発部位であり、内外でもまだ10数例の報告しかない^{3)~8)}。

本腫瘍の疾患概念はまだ確立されておらず、診断根拠も免疫組織学のおよび電顕所見が重要視されるため、その発生状況はまだはっきりとしていない。眼科領域においての今までの報告例以外にも多数の眼瞼メルケル細胞癌があるものと推察される。

われわれは、84歳男性の上眼瞼に原発したメルケル細胞癌を経験し、若干の新知見を得たので報告する。

II 症 例

患者：84歳、男性

主訴：右上眼瞼のかたまり

現病歴：昭和63年10月初め、右上眼瞼中央の米粒大のふくらみに気付いた。4～5日で大豆大となり、赤みを帯びてきたため近医を受診した。以後もますます大きくなるので、当科外来を同年10月30日初診した。

既往歴：約20年前から高血圧があり、1年前から不整脈で内服治療中であった。

家族歴：特記すべきことはない。

初診時所見：視力は右0.2 (0.4)、左0.3 (0.4)。眼

圧、眼位、眼球運動に異常を認めなかった。両前眼部に異常はみられず、両中間透光体には軽度の白内障を認めるほかは、異常はみられなかった。両眼底は、軽度の網膜血管の硬化所見を認めるのみであった。右上眼瞼縁の約2mm 上方から眼瞼中央にかけて母指頭大の腫瘤を認め、赤紫色を呈しあたかも血管拡張症に類似していた。表面は多少凸凹があり、光沢を有した半球状あるいは桑実状で、境界は比較的鮮明であった。瞼板との癒着はみられなかったが、皮膚とは強く癒着していた。皮膚面には潰瘍形成は認めなかった。瞼結膜は全体的に血管が拡張し、充血していた。瞼結膜への浸潤は肉眼的には確認できなかった。

経過：悪性腫瘍を疑って、同年11月2日入院し、11月7日全身麻酔下で肉眼的健常部を10mm 含めて、腫瘤摘出術および Mustardé 法の変法で上眼瞼再建術を施行した。術後の経過は良好で12月9日退院。約3ヵ月後、右上眼瞼外側、右耳前・耳後部位に結節を認め、再発と判断し、リニアックコバルト70Gyの照射を施行した。照射終了後、結節の消失がCT、MRIで確認された。なお、メルケル細胞癌の診断がついてから、血中の neuron specific enolase 値を経時的に測定した。図1に示すように、時間の経過とともに、二峰性を描きながら低下し、6ヵ月後には正常値(10ng/ml)に回復した。

III 病理組織学的検査

摘出した30×20×15mmの腫瘍(図2)を2分割した。分割面は、充実性で、やや黄色を帯びた白っぽさでギラギラしていた。2分割の一方を5%中性緩衝ホ

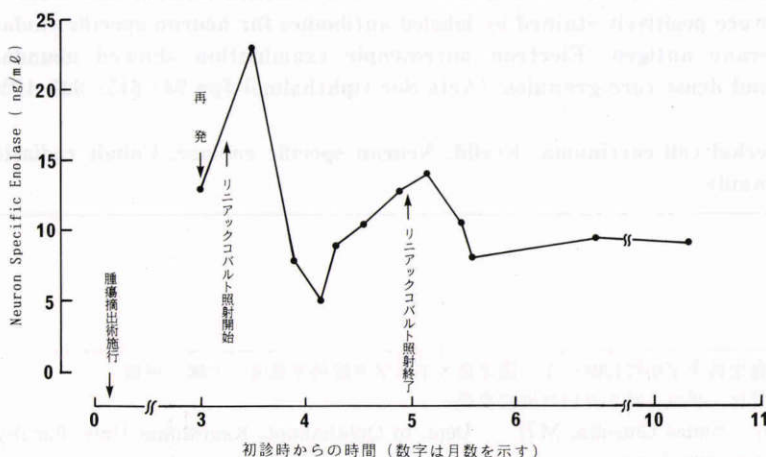


図1 血中 neuron specific enolase 値の経時的変化

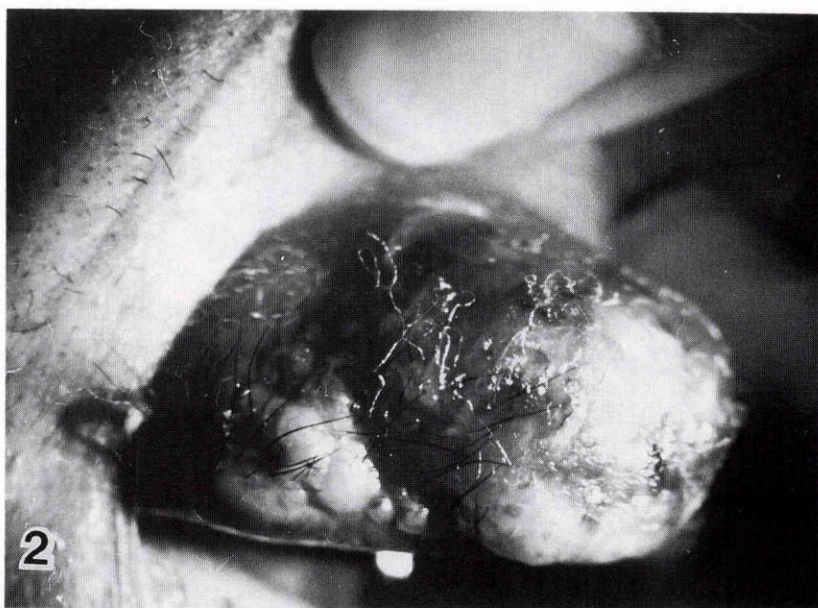
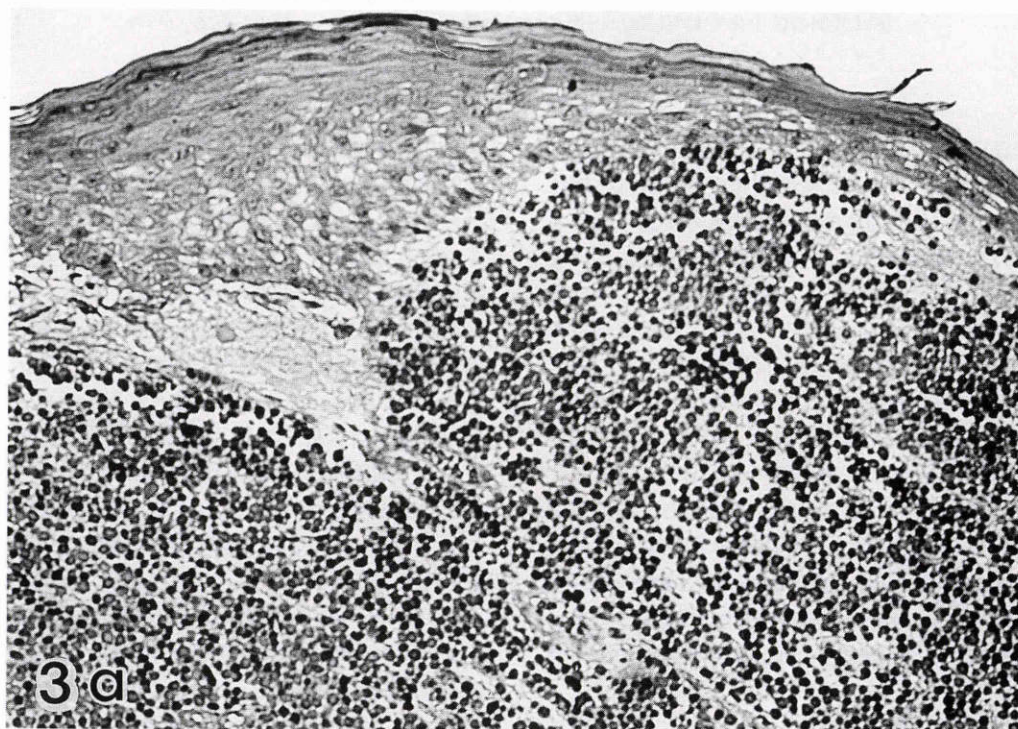


図2 腫瘍の右側面。母指頭大の腫瘍(30×20×15mm)が前方に突出している。

ルマリンで固定し、パラフィンに包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色、さらに免疫組織学的検索用に染色をおこない、光顕で観察した。他方を3%グルタルアルデヒドで固定後、2%オスミウム酸で再固定し、

エタノールで脱水した後、エポキシ樹脂に包埋した。厚切片にトリジンブルー染色し、光顕観察後、超薄切片を作製して、酢酸ウランとクエン酸鉛で染色し日立H-7000型電子顕微鏡で観察した。



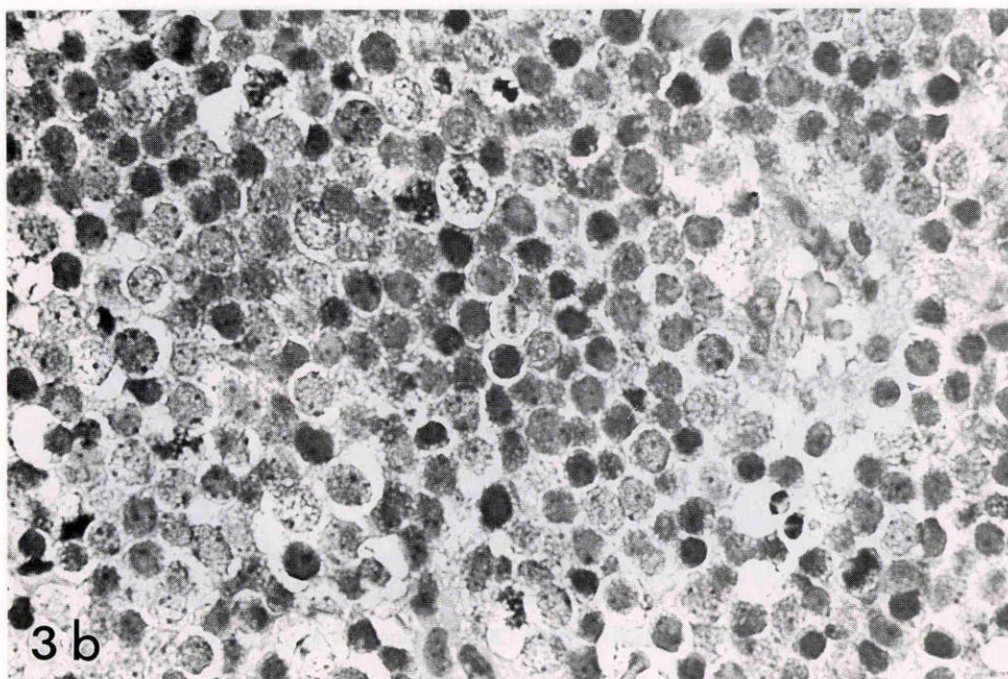


図3 光顕像。(a) 上皮と腫瘍細胞との間は膠原線維で明瞭な境界ができており、上皮への腫瘍細胞の浸潤はみられず、真皮上層から深層への浸潤、束状構造がみられる。腫瘍細胞の周辺には好中球やリンパ球など炎症細胞の浸潤が多数認められる。(ヘマトキシリン・エオジン染色, $\times 80$)。 (b) (a)の腫瘍細胞密集部分の拡大図。中等度大、円形の比較的均一な腫瘍細胞が充満している。腫瘍細胞は細胞質に乏しく、核は数個の核小体を持ち、ほぼ円形で核分裂像がいたるところに認められる。(ヘマトキシリン・エオジン染色, $\times 200$)。

1) 光顕所見：ヘマトキシリン・エオジン染色標本で、表皮と腫瘍との間は比較的明瞭な膠原線維の層で境界ができており、腫瘍細胞の上皮への浸潤は認められなかった。腫瘍細胞は、真皮上層から深層にかけて浸潤分布しており、ところどころに束状や分枝吻合様構造 (trabecular pattern) がみられた。腫瘍細胞の索状構造はみられたが、花環状配列は認められなかった。腫瘍周辺には炎症細胞として好中球やリンパ球が多数浸潤していた。個々の腫瘍細胞は、中等大の円形均一の細胞が多いが、中にはやや楕円形のものもあった。細胞質に乏しく、核は数個の核小体を有し、核分裂像が著明であった (図3)。免疫組織学的検索では、抗 keratin 染色、抗 epithelial membrane antigen 染色、抗 neuron specific enolase 染色で陽性所見を、抗 desmin 染色、抗 S-100 protein antibody 染色で陰性所見を示した。

2) 電顕所見：腫瘍細胞には明るい細胞と暗い細胞

があり、後者が大半を占めていた (図4)。明るい細胞は円形あるいは楕円形をしており、細胞表面の突起は少なかった。核はほぼ球形でヘテロクロマチンが少なく、明るくみえ、小さな核小体を有していた。細胞質には直径 $1,000 \sim 1,200 \text{ \AA}$ の有芯顆粒が多くみられた (図5)。一方、暗い細胞は形が不規則で、細胞突起が多かった。核の形が不規則で核膜が大きく陥入して、分葉しているものもあった。また、核質はリボゾーム様の顆粒に富み暗くみえ、比較的大きい核小体を有していた。細胞質に有芯顆粒はみられるが、明るい細胞に比べると少なかった (図4, 5, 6)。両細胞ともにミトコンドリアや粗面小胞体を中等度に含んでいた。特徴的なのはリボゾーム (ポリリボゾーム) に富んでいることで、暗い細胞の方により多く、そのため細胞質も暗くみえた。核周囲の細胞質には、microfilament (perinuclear filament) の大小の塊がしばしばみられた (図6)。頻度は少ないが、腫瘍細胞間にデスモゾー

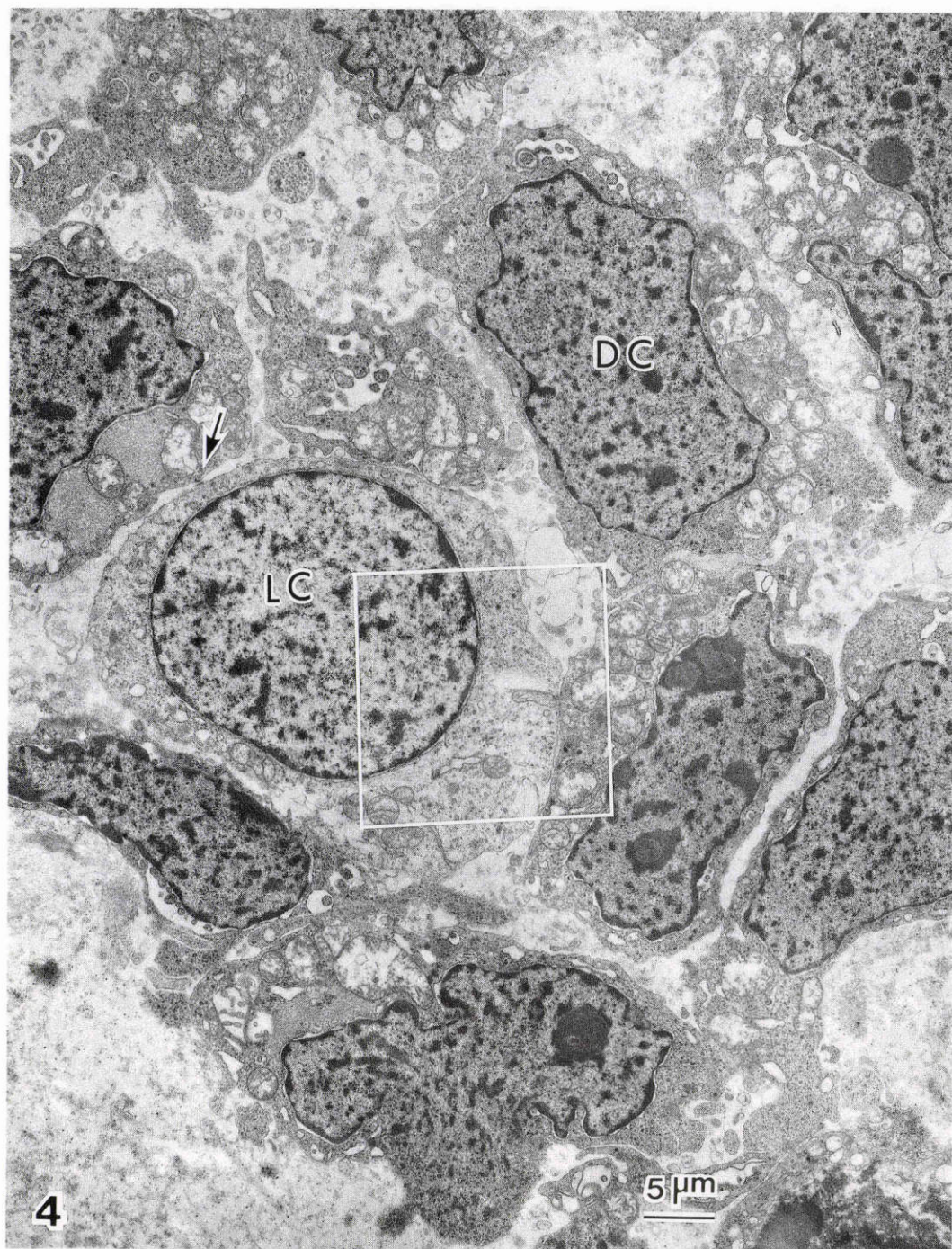


図4 腫瘍細胞の電顕像。腫瘍細胞は明るい細胞(LC)と暗い細胞(DC)からなっている。明細胞は類円形で核も類円形である。暗細胞は形が不整形で、その核も不規則に陥入して、分葉状を呈しているものもある。暗細胞に大きい核小体がみられる。細胞間にデスモゾーム様構造物を認める(矢印)。(×2,000)

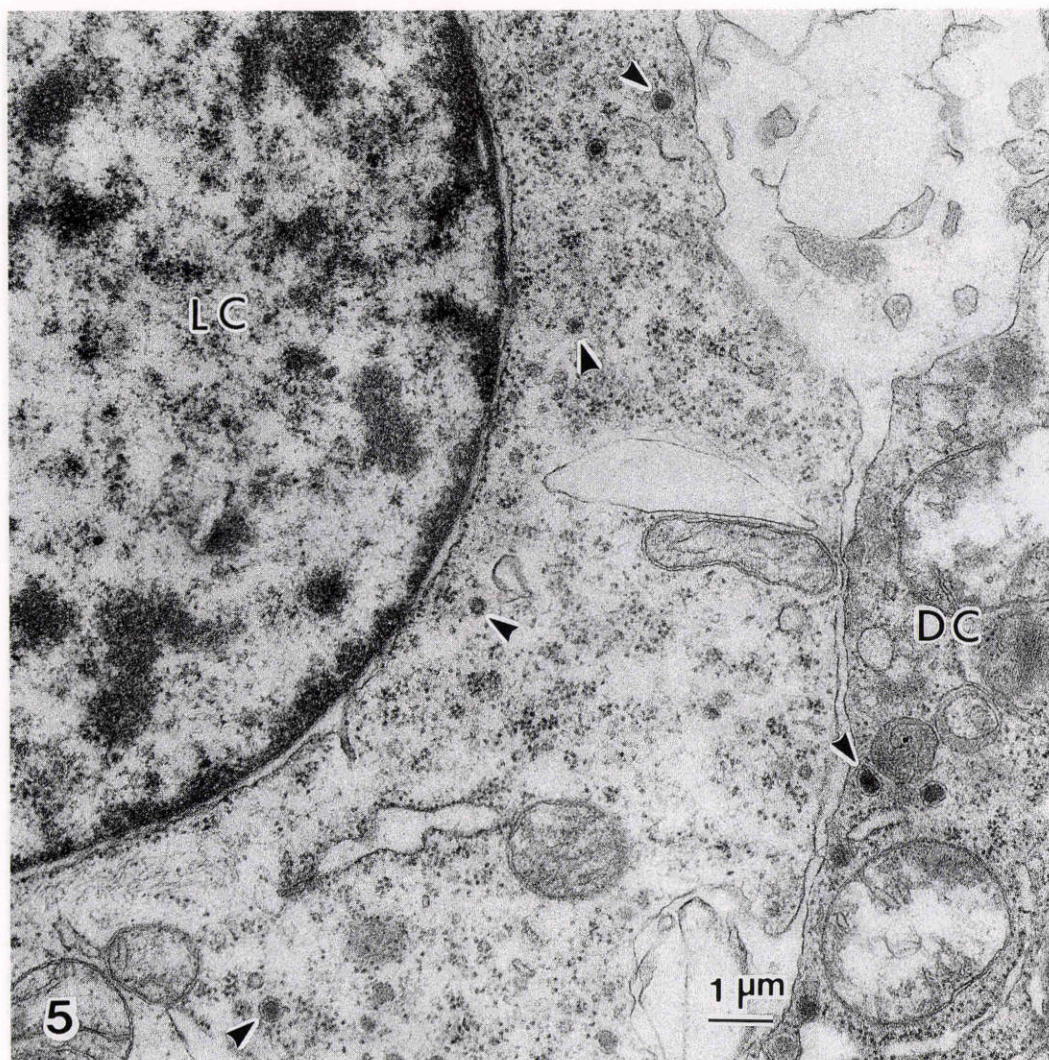


図5 図4枠内の拡大図。暗細胞(DC)は明細胞(LC)よりもリボゾームが多いため暗くみえる。両細胞の細胞質に有芯顆粒(楔印)がみられるが、明細胞に一層多くみられる。(×8,000)

ム様構造物を認めた(図4)。

IV 考 按

本腫瘍の発生は真皮あるいは皮下に限られており、表皮におよぶことはまれであるとされている。その光顕的特徴としては、核分裂像が著明であり、数個の核小体を有する円形の核を持ち細胞質の乏しい比較的均一な円形細胞の集合であり、時に索状構造、花環状配列を呈するといわれている。しかし、ヘマトキシリン・エオジン染色では肺小細胞癌やリンパ腫との鑑別は困

難である⁹⁾。われわれの症例も光顕的検索では、中等大の円形細胞が充満した、核分裂像の著明な組織というだけで、診断は困難であった。

本腫瘍の診断には、免疫組織学的検索および電顕的所見が重要視される。すなわち抗 neuron specific enolase 染色陽性であること、電顕的に細胞質内の有芯顆粒、核周囲の細線維、細胞間にデスモゾーム様構造物がみられることである⁹⁾。われわれの症例もこれらの所見を認めたことからメルケル細胞癌と診断確定した。また、腫瘍細胞が電顕的に暗い細胞と明るい細胞

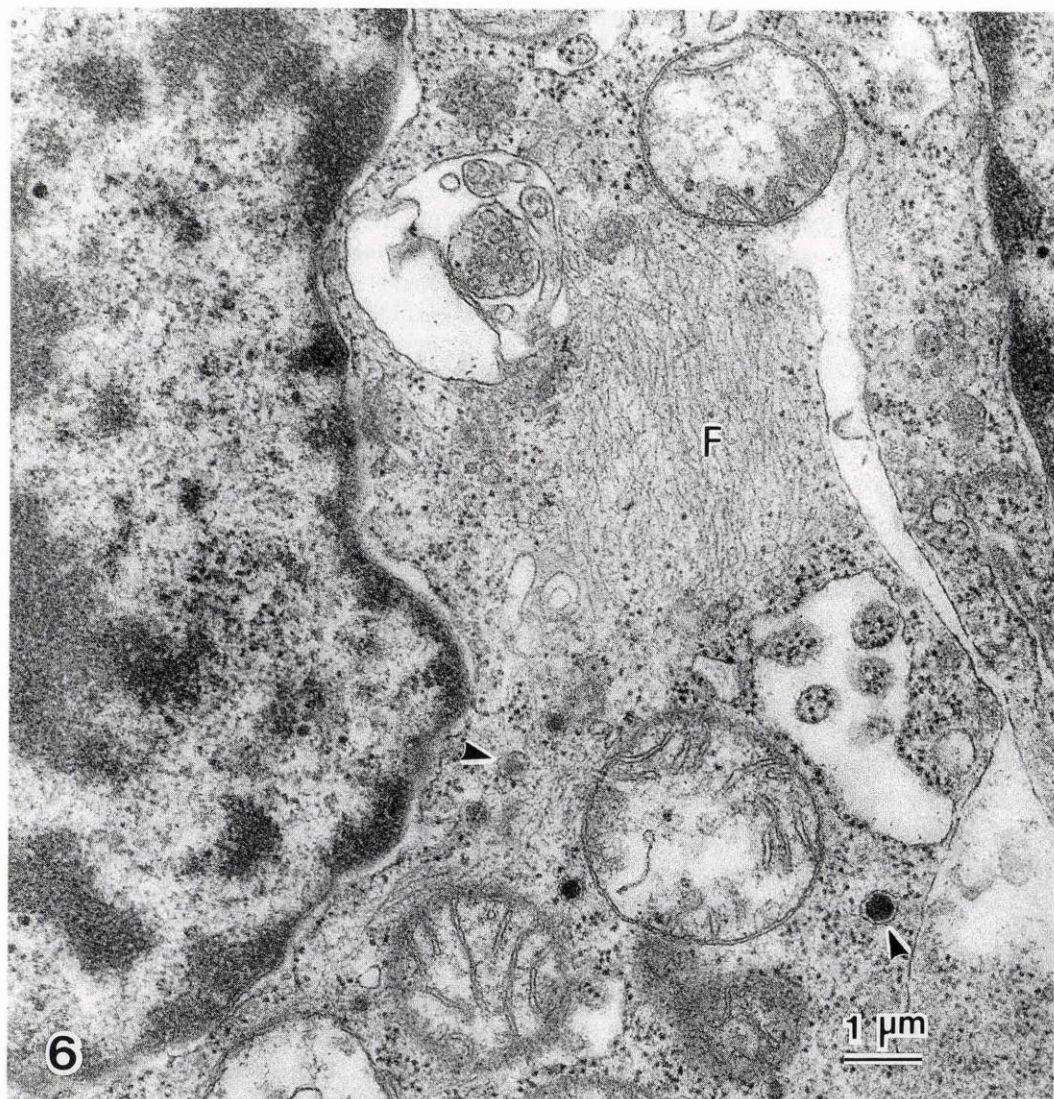


図6 暗い細胞の一部拡大図。細胞質にフィラメント塊(F), 有芯顆粒(楔印)を認める。核には明細胞(図4)に比較して, リボゾーム様の顆粒が多く, 暗くみえる。
($\times 10,000$)

胞に分けられたが, それぞれの細胞学的特徴, すなわち, リボゾームの多寡, 核の形態などから, 暗い細胞は分化度の低い細胞であり, 明るい細胞はより分化したものと考えられる。一般的に細胞分裂が著明で未分化型ものは悪性度が高いといわれている。本腫瘍に暗い細胞が多いことは, 悪性度の高い腫瘍であることを示唆している。

われわれは, メルケル細胞癌と診断された時点から, 血中 neuron specific enolase 値を測定した。メルケル細胞癌では, 腫瘍自体の抗 neuron specific enolase 染

色をおこなった場合, 高率に陽性になることは知られているが¹⁰⁾, われわれが検索したかぎりでは, 血中値の変動を調べた報告はない。神経系腫瘍で神経芽細胞腫の有病期での陽性率がほぼ100%という報告があり¹¹⁾, メルケル細胞癌でも患者管理に有用ではないかと考え調べてみた。その結果, 図1に示すように二峰性を描きながら, 再発腫瘍の消退とともに低下し, やがて正常化した。これはメルケル細胞癌の腫瘍マーカーとして血中 neuron specific enolase 値測定の有用性を示すものと考えたい。眼瞼のメルケル細胞癌は未

分化癌であるにもかかわらず、悪性度が低いとされているが⁹⁾、われわれの症例では摘出後3ヵ月後、局所再発および所属リンパ節転移を来した。そこで治療法として高齢であったため、リニアックコバルト照射を開始したところ、24Gy終了時には皮膚面から全く触知不能となった。さらに70Gyまで追加したのは、眼窩内に浸潤したと思われる腫瘍組織が消退しなかったためである。治療に関しては、広範囲摘出以外の有効性はまだ確立されていないが^{12)~15)}、本症例のような再発例に関しては、積極的に放射線療法を施行すべきであると考え、本腫瘍はリンパ行性に早期に転移しやすく、われわれの症例でも術後予防的に放射線療法をおこなっていたら、あるいは再発を免れていたかもしれないと反省させられる。

前述したように、メルケル細胞癌はまだ耳慣れない腫瘍であり、診断不能あるいは転移性癌として処理されている症例のなかに、本腫瘍が含まれていることが十分考えられる。高齢者で眼瞼の悪性腫瘍を疑った場合、まれではあるが、本腫瘍も念頭に置かなければならない疾患の一つといえよう。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲賜りました大庭紀雄教授に感謝いたします。また組織染色の技術的指導を頂きました鹿児島大学医学部第2病理学教室厚地義春技官に厚くお礼を申し上げます。

本論文の要旨は平成元年7月第59回九州眼科学会(沖縄県那覇市)において口演した。

文 献

- 1) **Toker C**: Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 105: 107—110, 1972.
- 2) **Tang CK, Toker C**: Trabecular carcinoma of the skin. *Cancer* 42: 2311—2321, 1978.
- 3) 山城一純, 鳥山 史, 三好 紀, 他: Merkel cell carcinoma of the skin. *日皮会誌* 95: 779—789, 1985.
- 4) 野寄 忍, 野寄千鶴子, 友永正昭, 他: 上眼瞼メルケル細胞癌の1例. *日眼会誌* 91: 776—784, 1987.
- 5) 近藤 功, 阿部 徹, 櫻木章三, 他: 眼瞼に発生したMerkel cell carcinomaの1症例. *眼紀* 40: 224—230, 1989.
- 6) **Kirkham N, Cole MD**: Merkel cell carcinoma: A malignant neuroendocrine tumor of the eyelid. *Br J Ophthalmol* 67: 600—603, 1983.
- 7) **Lamping K, Fischer MJ, Vareska G, et al**: A Merkel cell tumor of the eyelid. *Ophthalmology* 90: 1399—1402, 1983.
- 8) **Beyer CK, Goodman M, Dickersin R, et al**: Merkel cell tumor of the eyelid. *Arch Ophthalmol* 101: 1098—1101, 1983.
- 9) **Font RL**: Eyelids and lacrimal drainage system. In: Spencer WH (ed) *Ophthalmic Pathology*. (3rd ed) Philadelphia, Saunders, 2304—2306, 1985.
- 10) **Gu J, Polak JM, Noorden SV, et al**: Immunostaining of neuron-specific enolase as a tool for Merkel cell tumors. *Cancer* 52: 1039—1043, 1983.
- 11) 小山隆三: Neuron specific enolase (NSE). 漆崎一朗編, 腫瘍マーカーマニュアル. 100—107, ライフ・サイエンス, 東京, 1987.
- 12) **George TK, Di Sant' Agnese A, Bennet JM**: Chemotherapy for metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 56: 1034—1038, 1985.
- 13) **Meland NB, Jackson IT**: Merkel cell tumor: Diagnosis, prognosis and management. *Plast Reconstr Surg* 77: 632—638, 1985.
- 14) **Raaf JH, Urmacher C, Knapper WK, et al**: Trabecular (Merkel cell) carcinoma of the skin. Treatment of primary, recurrent and metastatic disease. *Cancer* 57: 178—182, 1986.
- 15) **Cotlar AM, Gates JO, Gibbs FA**: Merkel cell carcinoma: Combined surgery and radiation therapy. *Amer Surg* 52: 159—164, 1986.