

## 脈絡膜に転移した皮膚悪性黒色腫の1例

鈴木 治之<sup>1)</sup>, 鈴木 純一<sup>1)</sup>, 関根 伸子<sup>1)</sup>, 西野 和明<sup>1)</sup>, 中川 喬<sup>1)</sup>  
 竹田 宗泰<sup>2)</sup>, 佐藤 昌明<sup>3)</sup>, 佐藤 均<sup>3)</sup>, 小野寺英夫<sup>4)</sup>, 堀越 貴志<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>札幌医科大学眼科学教室, <sup>2)</sup>市立札幌病院眼科, <sup>3)</sup>札幌医科大学附属病院病理部

<sup>4)</sup>札幌医科大学皮膚科学教室

## 要 約

皮膚悪性黒色腫の脈絡膜転移の1例を報告した。患者は61歳男性で、3年前に皮膚悪性黒色腫で右手第1指を切断していた。検眼鏡的に後極部に約5×6乳頭径大の黄白色の隆起性病変がみられ、下方に漿液性網膜剝離を伴っていた。蛍光眼底検査では、初期には点状の過蛍光が認められ、その後、過蛍光は増強し、網膜下に蛍光色素の貯留がみられた。インドシアニングリーン赤外蛍光撮影では、腫瘍血管様の所見が認められた。磁気共鳴画像で脈絡膜腫瘍はT1強調画像でhyperintense, T2強調画像でhyperintenseであった。頭部、肝臓、肺、リンパ節への転移も発見され、呼吸不全、腎不全で死亡した。

摘出眼球の断面は、半球状の白色の腫瘍が後極部にみられ、その内部には出血が認められた。組織学的には、腫瘍は脈絡膜から発生して、脈絡膜剝離と網膜剝離を伴っていた。腫瘍細胞は類円形からやや紡錘型、核は大型で、核小体も明瞭で、核分裂像もしばしば認められた。腫瘍細胞はメラニン色素が少なかったが、S-100蛋白、HMB-45蛋白が陽性で、皮膚原発悪性黒色腫の転移例と診断された。(日眼会誌 99:98-103, 1995)

キーワード：転移性脈絡膜腫瘍、皮膚悪性黒色腫、無色素性黒色腫、続発性網膜剝離

## A Case of Cutaneous Malignant Melanoma Metastatic to the Choroid

Haruyuki Suzuki<sup>1)</sup>, Jun-ichi Suzuki<sup>1)</sup>, Nobuko Sekine<sup>1)</sup>  
 Kazuaki Nishino<sup>1)</sup>, Takashi Nakagawa<sup>1)</sup>, Muneyasu Takeda<sup>2)</sup>  
 Masaaki Satoh<sup>3)</sup>, Hitoshi Satoh<sup>3)</sup>, Hideo Onodera<sup>4)</sup>  
 and Takashi Horikoshi<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Sapporo Medical University

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Sapporo Municipal Hospital

<sup>3)</sup>Division of Pathology, Sapporo Medical University Hospital

<sup>4)</sup>Department of Dermatology, Sapporo Medical University

## Abstract

A case of metastasis of cutaneous malignant melanoma to the choroid was reported. The patient, a 61-year-old man, had undergone an amputation of his right first finger 3 years ago due to cutaneous malignant melanoma. Ophthalmoscopic examination revealed a whitish yellow elevated choroidal lesion and serous retinal detachment in the left eye. Fluorescein angiography demonstrated multiple pinpoint leaks in the early phase and progressive pooling of dye into the subretinal space in the late phase. In magnetic resonance imaging, the tumor showed a hyperintense image in both T1 and T2-weighted images. Autopsy was performed and histopathological examination of the eye showed that

the tumor cells were polygonal in shape, and had round or oval nuclei, but the cytoplasm had little melanin pigment. Immunohistochemistry for S-100 and HMB-45 antibody showed positive staining in choroidal tumor and other metastatic lesions, indicating that they were metastatic tumors from cutaneous malignant melanoma (amelanotic melanoma cells). (J Jpn Ophthalmol Soc 99:98-103, 1995)

Key words: Metastatic choroidal tumor, Cutaneous malignant melanoma, Amelanotic melanoma, Secondary retinal detachment

別刷請求先：060 北海道札幌市中央区南1条西16丁目 札幌医科大学眼科学教室 鈴木 治之  
 (平成6年6月1日受付, 平成6年7月7日改訂受理)

Reprint requests to: Haruyuki Suzuki, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Sapporo Medical University, Minami 1-jou, Nishi 16-chome, Chuo-ku, Sapporo-shi, Hokkaido 060, Japan

(Received June 1, 1994 and accepted in revised form July 7, 1994)

## I 緒 言

悪性腫瘍の脈絡膜転移は、最近では長期生存例の増加に伴い、詳細に検査すれば高頻度で発見されと考えられている。転移性脈絡膜腫瘍の原発巣は肺癌、乳癌が大多数を占めているが<sup>1)~5)</sup>、皮膚原発の悪性黒色腫の脈絡膜転移は欧米では報告が散見される<sup>6)~10)</sup>ものの、本邦では我々の知る限りない。今回我々は、続発性網膜剥離を来し、脈絡膜の他に肺、脳などの全身転移を伴った皮膚悪性黒色腫の症例を経験した。この症例には化学療法が実施されたが、不幸な転帰をとった。剖検時に眼球を病理組織学的に検討する機会を得た。脈絡膜や肝臓、リンパ節などの転移巣は白色を呈し、組織学的に無色素性悪性黒色腫と診断された。この症例について、臨床経過、病理組織学的特徴について報告する。

## II 症 例

症 例：61歳、男性。

初 診：1991年8月12日。

主 訴：左眼霧視。

現病歴：1か月前からの左眼の霧視を自覚して1991年8月5日近医を受診した。その時の視力は、右眼0.5(1.2×cyl-1.0D Ax.60°)、左眼0.02(0.5×+6.0D ⊖cyl-0.5D Ax.30°)。左眼眼底は、後極部から下方にかけて無裂孔性網膜剥離を認め、精査、治療の目的で当科を紹介され、同日入院した。

既往歴：1988年、当院皮膚科で右手第1指に原発した悪性黒色腫を切断している。このときの組織診断はlentigo malignant melanoma(図1)、stage III, level Vであり、1991年4月までDAV(ダカルバジン、塩酸ニムスチン、硫酸ビンクリスチン)療法が行われていた。

家族歴：特記すべきことなし。

入院時所見：右眼視力：0.5(1.0×cyl-1.0D Ax.90°)、左眼視力：眼前手動弁(矯正不能)と前回受診時より低下していた。眼圧、眼位、眼球運動、前眼部、右眼

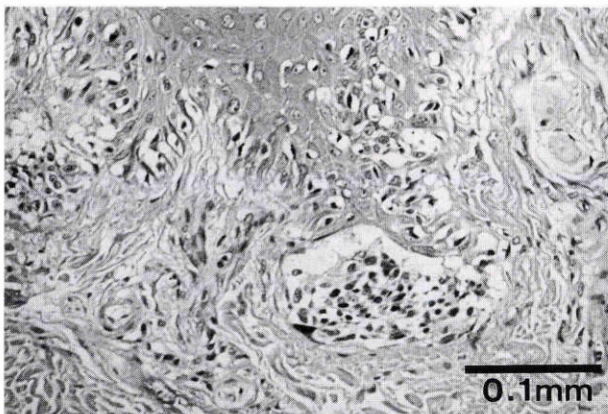


図1 切除した右手第1指の組織像。

H・E染色。

底に異常はなかったが、左眼底は後極部に約5×6乳頭径大の黄白色の隆起性病変が認められ、下方に漿液性網膜剥離を伴っていた(図2)。硝子体には細胞の浮遊が認められた。

蛍光眼底検査：フルオレセン蛍光眼底撮影では、初期には黄斑部を含んだ網膜剥離部に網膜色素上皮細胞レベルの淡い点状の過蛍光を認め、後期に過蛍光は増強し、網膜下に貯留した(図3)。インドシアニングリーン赤外蛍光撮影では、腫瘍部に血管様の過蛍光を認め、後期には過蛍光を呈していた(図4)。

超音波検査：境界明瞭な半球状の充実性の腫瘍陰影が描出された。

磁気共鳴画像所見：左眼脈絡膜腫瘍はT1強調画像およびT2強調画像でhyperintenseで、Gd-DTPAの造影で増強された(図5)。しかし、強膜ならびに眼窩への明らかな浸潤は確認されなかった。

全身検査所見：末梢血液像、血液生化学検査、血清電解質、一般尿検査では著明な異常所見は認めなかった。また、腫瘍マーカーであるAFP、CEA-S、CA 19-9、NSEは正常範囲であったが、フェリチンは302.9 ng/mlと高値(正常値220 ng/ml以下)を示した。また、悪性黒色腫のマーカーとされている血清5-S-cysteinyl-dopa(5SCD)<sup>11)</sup>も12.80 nmol/l(正常値4 nmol/l以下)と上昇を示していた。リンパ節は右頸部および左腋窩で触知され、胸部X線検査で右肺野に円型の2か所の転移巣(図6)が、頭部X線コンピュータ断層撮影で右頭頂葉にhigh density massが、Gaシンチで肝臓、腋窩、骨に集積像を認めて多発性転移が確認されたため当院皮膚科へ転科となり、化学療法が開始された。

その後の経過：第40病日では左眼視力は光覚不弁となり、眼底は乳頭耳側に網膜剥離と脈絡膜剥離を、乳頭鼻側から下方にかけて胞状に網膜剥離が広がっていた(図7)。その後は全身状態が悪化したため、眼科的検査

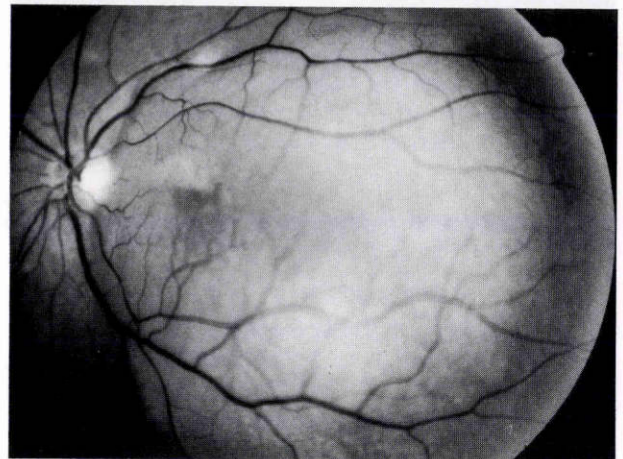


図2 初診時での左眼底所見。

黄白色の隆起性病変と漿液性網膜剥離を認めた。

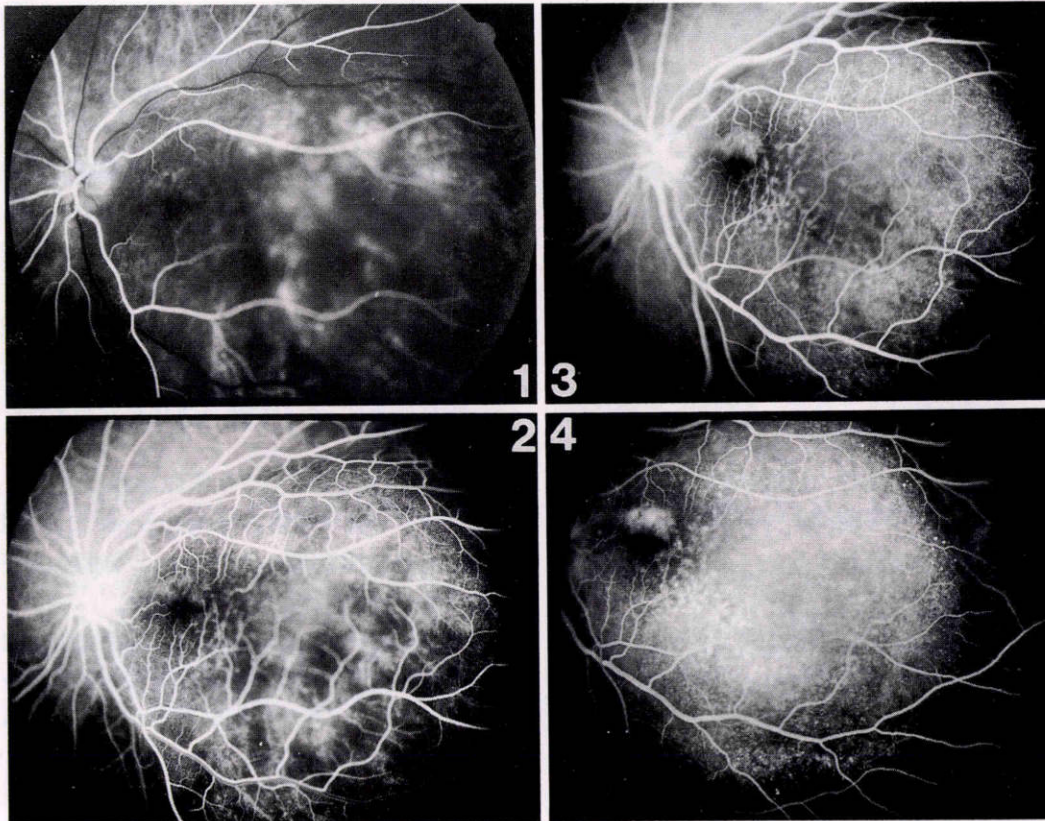


図3 蛍光眼底撮影所見.

初期には網膜色素上皮細胞レベルの淡い点状の過蛍光を、後期には過蛍光は増強し、網膜下に貯留した。

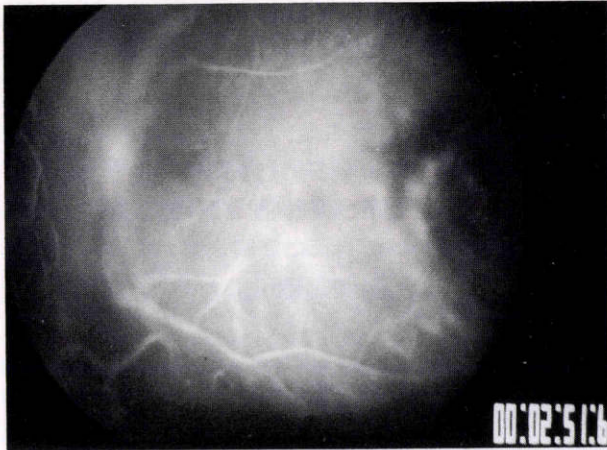


図4 インドシアニングリーン赤外蛍光撮影所見.  
腫瘍の栄養血管と思われる血管像を認めた。

は不可能となり、第72病日に呼吸不全、腎不全により死亡した。

剖検所見：原発巣は切除されており、転移は肝臓、肺、腎、副腎、骨髄、十二指腸ならびに全身のリンパ節にみられ、白色の色調を呈していた。左眼球は半球状の灰白色の腫瘍が後極部にみられ、その内部には出血が認められた(図8)。組織学的には、腫瘍は脈絡膜から増殖し、硝子体側に脈絡膜剝離と網膜剝離を伴って進展し、さらに視神経乳頭、一部強膜内へも浸潤していた。腫瘍細胞

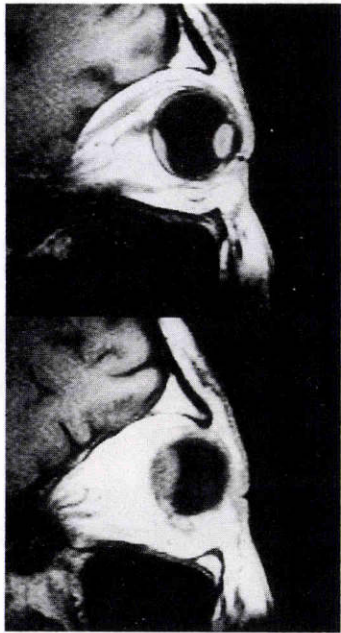
は類円形からやや紡錘型で、核は大型で、核小体も明瞭で、核分裂像も認められた(図9)。メラニン色素はHematoxylin-Eosin染色でほとんどみられなかったが(図10)、免疫組織化学では腫瘍細胞はS-100蛋白が陽性で(図11a)、さらに抗ヒトメラノーマ抗体(HMB-45, DAKO社)が陽性(図11b)であったことから無色素性の悪性黒色腫と診断し、本症例は皮膚原発の悪性黒色腫の全身転移例と診断された。

### III 考 按

この症例は、悪性黒色腫の脈絡膜転移により続発性網膜剝離を来した症例であった。本邦における脈絡膜転移の原発巣は、矢野ら<sup>1)</sup>によると、乳癌64%、肺癌13%、消化器癌13%、文献例を集めた上野ら<sup>2)</sup>によると、肺癌38.8%、乳癌32.7%、胃癌4.8%と報告されているが、皮膚悪性黒色腫の転移例は報告がない。海外でも乳癌、肺癌が圧倒的に多く<sup>3)-5)7)</sup>、皮膚悪性黒色腫の脈絡膜転移例は、最近ではFontら<sup>6)</sup>の9症例、Ferry<sup>7)</sup>の2症例、Bustrosら<sup>8)</sup>の6症例、Charら<sup>9)</sup>の2症例、Grevenら<sup>10)</sup>の1症例と散見されるのみであり、本症例はきわめて稀な症例と思われた。

一般に、転移性脈絡膜腫瘍は初期には扁平な腫瘍として出現し、これが増大して半球状を呈するようになり、網膜剝離もこれに伴って胞状になる。本症例では、入院

R D



T M

T1-WI

Gd-DTPA

T2-WI

図 5 磁気共鳴画像所見。

脈絡膜腫瘍は T1 強調画像で hyperintense, T2 強調画像で hyperintense で, Gd-DTPA の造影で増強された。

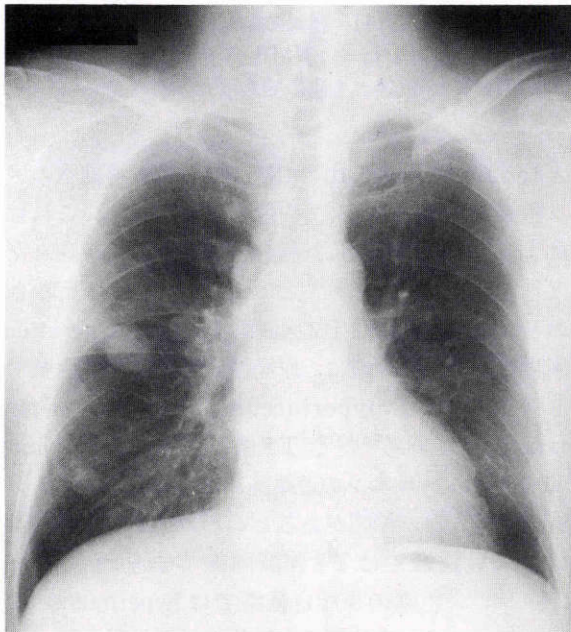


図 6 胸部 X 線所見。

右肺野に円型の 2 か所の転移巣を認めた。

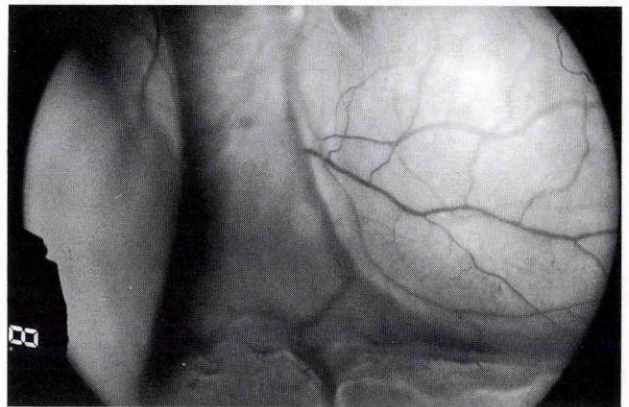


図 7 第 40 病日での左眼底所見。

網膜剝離に加え、脈絡膜剝離を伴っていた。

を示すものと思われた。

本症例では、転移巣は脈絡膜をはじめ肝臓、リンパ節などすべて白色を呈するという特徴があった。原発巣では組織学的にもメラニン色素が少ない無色素性悪性黒色腫であった。転移巣は組織学的に Hematoxylin-Eosin 染色でメラニン色素の確認は容易ではなかったが、電子顕微鏡ではメラニン色素が認められ、免疫組織化学的に S-100 蛋白が陽性で、さらに抗ヒトメラノーマ抗体 (HMB-45) でも陽性であった。HMB-45 はメラニン細胞、黒色腫細胞で産生される抗体で、増殖能の強い色素細胞に発現し、さらに、ぶどう膜黒色腫で S-100 抗体よりも陽性率

時すでに半球状の腫瘤を認め、その後、網膜剝離は急速に増大し、脈絡膜剝離も併発していた。このような進展の早さは腫瘍の増殖力と相関すると考えられる。本症例の脈絡膜腫瘍の内部に出血を生じており、他の転移巣にも同様の腫瘍内出血がみられ、この腫瘍の増殖力の強さ

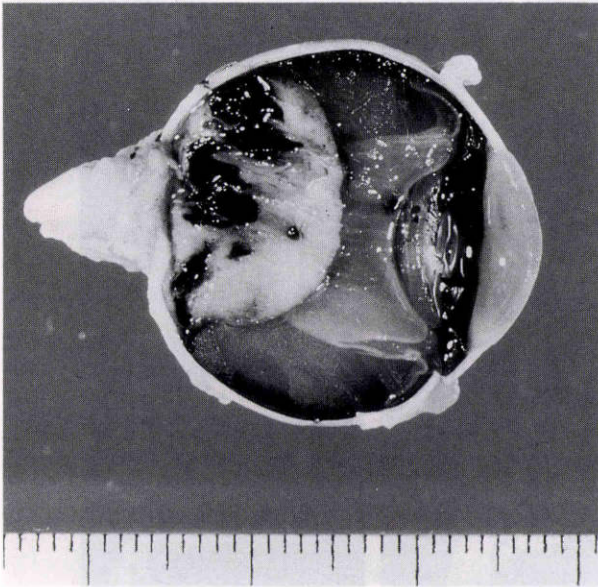


図8 左眼球の剖面。  
灰白色の腫瘍と内部の出血が認められた。

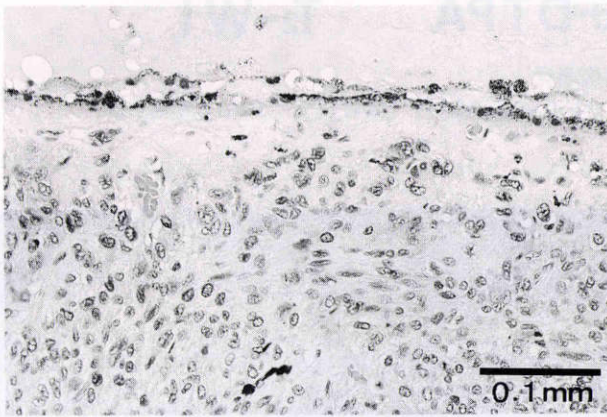


図9 腫瘍の組織像。  
類円形からやや紡錘型の腫瘍細胞を認める。H・E染色

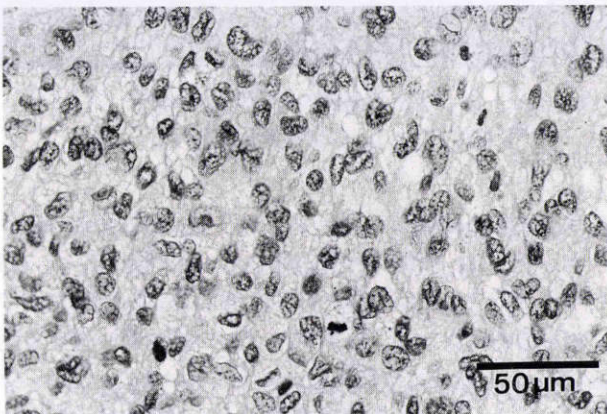
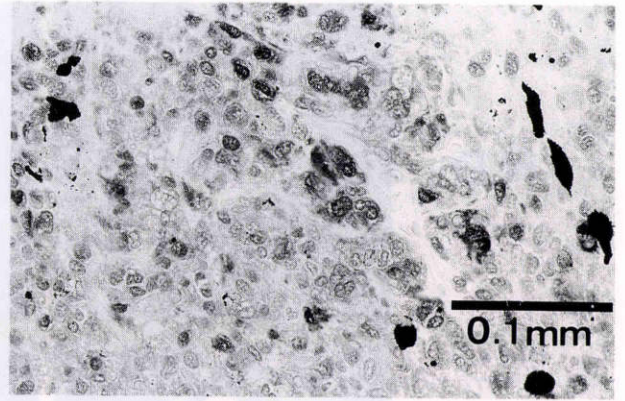
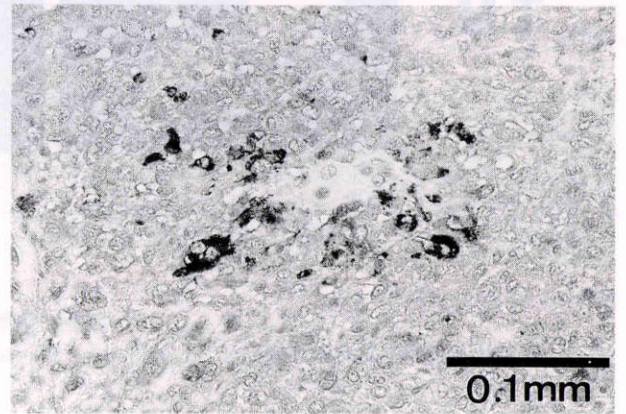


図10 腫瘍の組織像。  
メラニン色素はほとんど認められない。H・E染色

が高い報告がある<sup>12)</sup>。このように、本症例でも HMB-45 抗体による免疫組織化学が本腫瘍の診断に有効な補助手



a



b

図11 腫瘍の組織像。  
a : S-100 蛋白抗体, b : HMB-45 抗体, S-100 蛋白抗体, HMB-45 抗体とも陽性であった。

段となった。原発巣と比べて転移巣では腫瘍細胞のメラニン色素含有量が低下して白色を呈しており、これは転移によっていっそう腫瘍細胞の脱メラニン化が進んだものと考えられた。この所見は MRI の所見にも反映されており、T1 強調画像, T2 強調画像ともに hyperintense の所見であった。一般に、原発性脈絡膜悪性黒色腫では T1 強調画像で hyperintense, T2 強調画像で hypointense である<sup>13)~21)</sup>。T2 強調画像での hypointense は含有するメラニンの遊離基によって影響され、メラニン含有量と強い相関があるといわれる<sup>13)22)</sup>。メラニン色素の多い腫瘍では T2 強調画像でより hypointense に、メラニン色素の少ない腫瘍では hyperintense になる。したがって、本症例でも無色素性悪性黒色腫であったため、T2 強調画像で hyperintense を示したと考えられた。

本症例では、蛍光眼底造影では初期に網膜色素上皮細胞レベルの点状蛍光漏出と後期の網膜下色素貯留を認め、典型的な転移性脈絡膜腫瘍による漿液性網膜剝離の蛍光眼底造影所見<sup>23)</sup>であった。腫瘍細胞は網膜色素上皮細胞に接して存在しており、脈絡膜毛細血管への腫瘍細胞の浸潤によって網膜色素細胞の barrier が障害された

と考えられる。インドシアニングリーン赤外蛍光撮影では、脈絡膜腫瘍の部位に一致して血管陰影が認められた。この血管は蛍光眼底造影では認められてなく、脈絡膜腫瘍の栄養血管が造影されたものと考えられた。一方、蛍光眼底造影における点状過蛍光に相当する所見は、インドシアニングリーン赤外蛍光撮影では得られなかった。これは、インドシアニンググリーンは血中で大部分がアルブミンと結合しており、freeのインドシアニンググリーンが少ないため、フルオレセインと比べて網膜色素上皮細胞レベルのbarrierの障害の検出が困難なためと考えられた。転移性脈絡膜腫瘍のインドシアニンググリーン赤外蛍光撮影の報告は少なく、今後の症例の検討がさらに必要と思われた。

#### 文 献

- 1) 矢野真知子, 小田逸夫, 田淵祥子: 転移性脈絡膜腫瘍53例の検討. 臨眼 45: 1347-1350, 1991.
- 2) 上野脩幸, 玉井嗣彦, 野田幸作, 岸 茂, 割石三郎, 北川康介, 他: 胞状網膜剥離で発症した肺癌のぶどう膜転移例. 眼紀 37: 560-568, 1986.
- 3) Ferry AP, Font RL: Carcinoma metastatic to the eye and orbit. Arch Ophthalmol 92: 276-286, 1974.
- 4) Stephens RF, Shields JA: Diagnosis and management of cancer metastatic to the uvea: A study 70 cases. Ophthalmology 86: 1336-1349, 1979.
- 5) Hutchison DS, Smith TR: Ocular and orbital metastatic carcinoma. Annal Ophthalmol 11: 869-873, 1979.
- 6) Font RL, Naumann G, Zimmerman LE: Primary malignant melanoma of the skin metastatic to the eye and orbit. Am J Ophthalmol 63: 738-754, 1967.
- 7) Ferry AP: Primary malignant melanoma of the skin metastatic to the eye. Am J Ophthalmol 74: 12-19, 1972.
- 8) Bustros S, Augsburger JJ, Shields JA, Shakin EP, Pryor II CC: Intraocular metastases from cutaneous malignant melanoma. Arch Ophthalmol 103: 937-940, 1985.
- 9) Char DH, Schwartz A, Miller TR, Abele JS: Ocular metastases from systemic melanoma. Am J Ophthalmol 90: 702-707, 1980.
- 10) Greven CM, Sluusher MM, Stanton C, Yeatts RP: Cutaneous malignant melanoma metastatic to the choroid. Arch Ophthalmol 109: 547-549, 1991.
- 11) 堀越貴志, 伊藤祥輔, 若松一雄, 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.
- 12) Steuhl KP, Rhorbach JM, Knorr M, Thiel HJ: Significance, specificity, and ultrastructural localization of HMB-45 antigen in pigmented ocular tumors. Ophthalmology 100: 208-215, 1993.
- 13) 西野和明, 竹田 真, 竹田宗泰, 秋葉英成, 佐藤昌明, 堀越貴志: 磁気共鳴画像を行ったぶどう膜悪性黒色腫の5症例. 臨眼 44: 1409-1413, 1990.
- 14) Sobel DF, Kelly W, Kojos BO, Char D, Brant-Zawadzki M, Norman D: MR imaging of orbital and ocular disease. Am J Ophthalmol 6: 259-264, 1985.
- 15) Edwards JH, Hyman RA, Vacirca SJ, Boxer MA, Packer S, Kaufman IH, et al: 0.6T magnetic resonance imaging of the orbit. Am J Neuroradiol 6: 253-258, 1985.
- 16) Sullivan JA, Harms SE: Characterization of orbital lesion by surface coil MR imaging. Radiographics 7: 9-28, 1987.
- 17) Sobel DF, Mills C, Char D, Norman D, Brant-Zawadzki M, Kaufman L, et al: NMR of the normal and pathologic eye and orbit. Am. J Neuroradiol 5: 345-350, 1984.
- 18) Bilanuik LT, Schenck JF, Zimmerman RA, Hart HR Jr, Foster TH, Edelstein WA, et al: Ocular and orbital lesions: Surface coil MR imaging. Radiology 156: 669-674, 1985.
- 19) Sassani JW, Osbakken MD: Anatomic features of the eye disclosed with nuclear resonance imaging. Arch Ophthalmol 102: 541-546, 1984.
- 20) Mafee MF, Peyman GA, Peace JH, Cohen GH, Mithell MW: Magnetic resonance imaging in the evaluation and differentiation of uveal melanoma. Ophthalmology 93: 341-348, 1987.
- 21) Mafee MF, Peyman GA, Grisolano GE, Fletcher ME, Spigos DG, Wehrli FW, et al: Malignant uveal melanoma and simulating lesions: MR imaging evaluation. Radiology 160: 773-780, 1986.
- 22) Damadian R, Zaner K, Hor D: Human tumors by NMR. Physiol Chem Physics 5: 381-402, 1973.
- 23) Gass JDM: Metastatic carcinoma of the Choroid. In: Gass JDM (Ed): Stereoscopic Atlas of Macular Diseases. CV Mosby, St. Louis, 194-195, 1987.