

外尿道口および骨盤内後腹膜に悪性転化を伴い 再発した膣 Premalignant melanosis の1例

福井 真二, 中井 靖, 初鹿野俊輔, 高橋 英二
平山 暁秀, 藤本 清秀, 平尾 佳彦
奈良県立医科大学泌尿器科学教室

A CASE OF PREMALIGNANT MELANOSIS OF THE VAGINA RECURRING URETHRAL ORIFICE AND INTRAPELVIC RETROPERITONEUM WITH MALIGNANT TRANSFORMATION

Shinji FUKUI, Yasushi NAKAI, Shunsuke HAJIKANO, Eiji TAKAHASHI,
Akihide HIRAYAMA, Kiyohide FUJIMOTO and Yoshihiko HIRAO
The Department of Urology, Nara Medical University

A 67-year-old female who had undergone hysterectomy and colpectomy due to vaginal premalignant melanosis presented with sacralgia after 2-year discontinuation of follow-up. Mucosal pigmentation was observed around the external urethral orifice, strongly implying recurrence of premalignant melanosis. Magnetic resonance imaging for abdominal screening revealed a cystic mass adjacent to the urinary bladder with heterogeneous internal signal measuring 5 cm in diameter, but no definitive diagnosis could be made. She underwent urethrectomy and cystostomy, with simultaneous extirpation of the intrapelvic cystic tumor. The mucosal pigmentation included atypical melanocytes, and histologically the intrapelvic cystic tumor containing melanin-rich fluid demonstrated existence of malignant melanocytes. She received adjuvant DAV-Feron immunochemotherapy using dacarbazine, nimustine, vincristine and interferon- β . She has been followed up for 14 months without any evidence of local recurrence or metastasis.

(Hinyokika Kiyo 54 : 681-684, 2008)

Key words : Premalignant melanosis, Vagina, Malignant melanoma, Cyst formation

緒 言

悪性黒色腫は皮膚, 粘膜に発生する予後不良の疾患であるが, 婦人科領域に発生するものはきわめて稀で, 女性の全悪性黒色腫の約3%を占めるに過ぎない¹⁾. Premalignant melanosis は melanoma *in situ* と呼ばれ, 悪性黒色腫の前駆症あるいは, 悪性黒色腫の pre-invasive phase と考えられているが, 外科的切除 margin を確実にとることで手術による完全切除も可能であり²⁾, 根治が期待される。

今回われわれは, 初期診断の膣 premalignant melanosis に対して行った単純子宮全摘および膣全摘術後の7年目に, 外尿道口および骨盤内に悪性転化を伴い再発した膣 premalignant melanosis の1例を経験したので, 若干の文献の考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 67歳, 女性
主訴 : 仙骨部の痛み
既往歴・家族歴 : 特記すべきことなし
合併症 : 糖尿病 (内服加療中)

現病歴 : 1999年, 不正性器出血のため当院婦人科を受診し, 前膣壁から膣口に広がる黒色の色素沈着病変を指摘された。擦過細胞診では確定診断が得られなかったが, 膣発生 of 悪性黒色腫が強く疑われたため, 転移を誘発する可能性のある生検は施行されず, interferon- β (300万単位/日, 連続5日間) による術前局所注入療法が行われ, 単純子宮全摘および膣全摘術が施行された。摘出標本の病理組織診断は premalignant melanosis (pTis N0M0) であった。術後4年間は外来通院していたが, その後は通院を中断し, 術後7年目に仙骨部の痛みを訴えて婦人科を再受診した。閉鎖された膣口に色素沈着を認めなかったが, 外尿道口および周囲の膣前庭粘膜に黒色の色素沈着病変を認めたため, premalignant melanosis の再発を疑われ当科へ紹介された。

検査所見 : 空腹時血糖 261 mg/dl, HbA1c 10.2%と高値であったが, 血算, 他の血液生化学検査に異常所見はみとめず, 尿細胞診も陰性であった。

画像所見 : 骨盤造影CTでは, 膀胱右背側の後腹膜に内部不均一で壁肥厚を伴う, 長径5cmの出血性嚢胞を疑う所見を認めた。MRI T1 強調像および T2 強

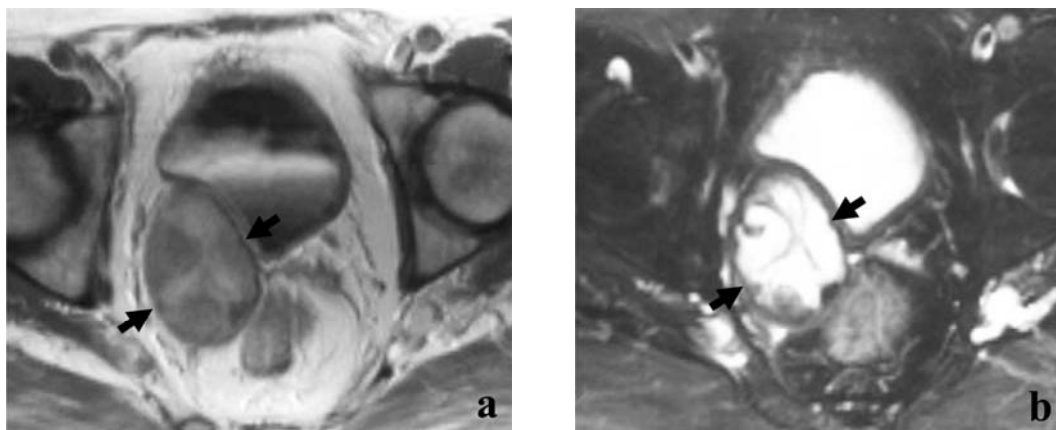


Fig. 1. Pelvic MRI showing an oval cystic tumor measuring 5 cm in diameter adjacent to the urinary bladder. The internal signal was heterogeneous, and the cyst wall was partly irregular and thick (a: T1 weighted, b: T2 weighted).

調像では、低信号ないし高信号を示し、内部に不整な隔壁構造を伴うが、明らかな異常濃染像は認められず、epidermoid cyst、粘液性嚢胞腺腫あるいは出血性嚢胞など内容物が高粘稠な嚢胞性腫瘍が疑われた (Fig. 1)。尿道や外陰部の画像所見に異常はなく、リンパ節や他の臓器にも転移を疑わせる所見もなかった。

入院後経過：外尿道口の色素沈着病変に対する針生検を施行した。扁平上皮下にクロマチンが増加し、多形性を示す核を有する異形細胞が密に増生しており、melanocyte 由来の異形細胞の存在が指摘され atypical melanocyte proliferation と診断された。しかし、膣 premalignant melanosis の既往と外尿道口部の黒色色素沈着病変、さらに骨盤内に嚢胞性腫瘍を伴うことから、膣 premalignant melanosis の悪性進展を伴う再発を疑い、悪性黒色腫に準じた治療を行った。

手術所見：外尿道口および膣前庭に発生した悪性黒色腫に対しては尿道全摘術および膀胱皮膚瘻造設術、骨盤内嚢胞性腫瘍に対しては下腹部正中切開による同摘除術を同時に施行した。術中所見では、骨盤内嚢胞

性腫瘍は線維性組織の被膜に被われており、骨盤壁に強固に癒着していたが、膀胱壁との剥離は容易で、明らかな浸潤を示唆する所見は認めなかった。骨盤内嚢胞性腫瘍を摘出したのち、外尿道口周囲に 1 cm の切除 margin をとり、術中迅速病理で確認しながら膣前庭と膀胱頸部までを含めて尿道を摘出した。肉眼的観察では膀胱内には色素沈着など明らかな異常は認めなかった。摘出した骨盤内嚢胞性腫瘍の表面は線維化が強く白色を呈していたが、切開を入れると内部に約 80 ml の墨汁様の液貯留を認めた (Fig. 2)。

病理組織学的検査：Hematoxylin & eosin 染色では、外尿道口粘膜に増殖した melanocyte の核異型は軽度であったが、骨盤内嚢胞性腫瘍ではメラニン色素に富む大型異形細胞の浸潤性増殖がみられ、部分的に血管内浸潤と扁平上皮細胞の存在を認めた。また、嚢胞内容液には大量のメラニン顆粒と一部壊死組織を含んでいたため悪性黒色腫と診断した (Fig. 3)。前回手術時の膣摘除標本を見直したところ、膣口から左小陰唇、前膣壁から膣円蓋、さらに後膣壁中部まで広がり、上皮内の浸潤性増殖が目立つ melanoma *in situ* であった

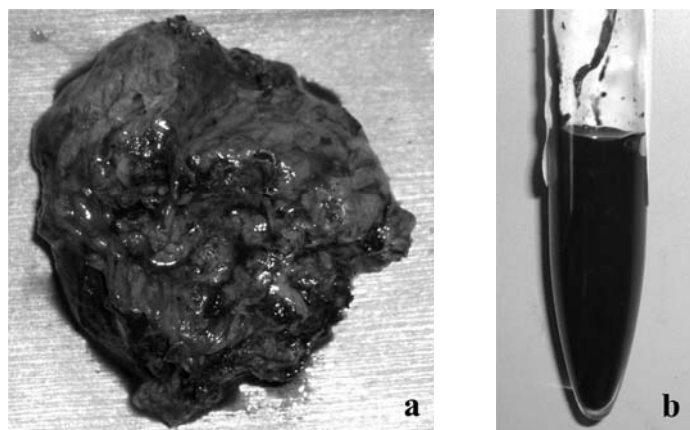


Fig. 2. The intrapelvic cystic tumor was encapsulated by a thick fibrous wall lined with mucosa-like membrane (a) and contained black inky fluid (b).

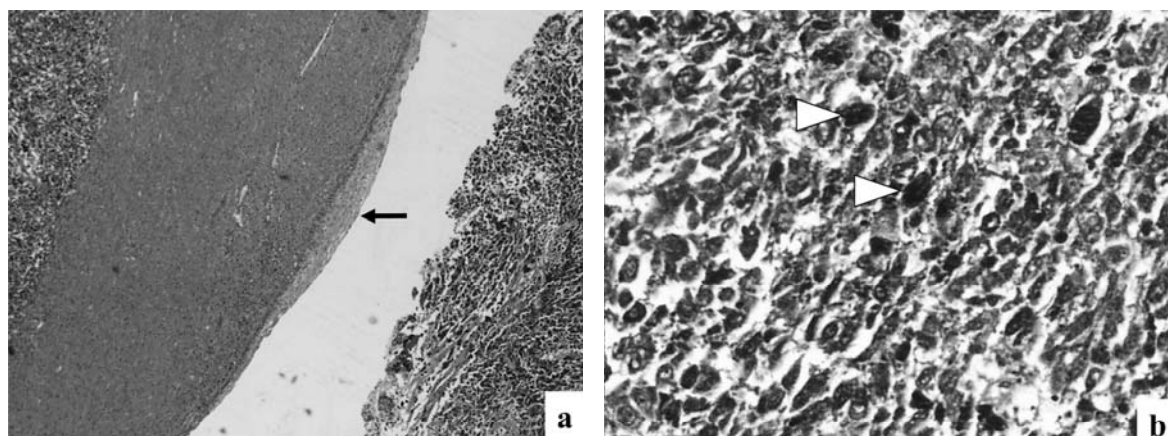


Fig. 3. Histopathological examination of the intrapelvic cystic tumor revealed squamous cell lining (a, black arrow) and melanocytes (b, white arrow head) with high nucleus-cytoplasm ratio (hematoxylin and eosin, a: $\times 100$; b: $\times 400$).

ため、今回発生した外尿道口部および骨盤内の腫瘍は、前回手術時の切除断端からの再発、もしくは骨盤内への skip lesion からの再発であると考えた。骨盤内嚢胞性腫瘍には扁平上皮の混入を認めるもののリンパ節組織はみられず、他の骨盤内リンパ節を含めリンパ節転移は認めなかった。

術後経過：術後補助療法として、dacarbazine (150 mg/day, 5 days a week), nimustine (80 mg/day a week), vincristine (1 mg/day a week) の多剤併用化学療法と interferon- β (300 MU/day, 週 5 日間連続, 静注) による免疫療法を組み合わせた DAV-Feron 療法を計 4 コース施行し、術後 14 カ月の現時点で再発は認めていない。

考 察

悪性黒色腫は、胎児期 neural crest に由来するメラニン細胞を発生母地とし、皮膚、粘膜に発症する予後不良の悪性腫瘍である。これらのなかで、眼や口唇、口腔粘膜、消化管、尿道や膣などの粘膜に発症するものを粘膜悪性黒色腫といい、発生頻度は 1～10%である³⁾。また、尿道悪性黒色腫の頻度は全悪性黒色腫の約 0.5%、尿道悪性腫瘍の約 4%となっている⁴⁾。

診断には視診が重要であり、粘膜の色調や表面の潰瘍形成、病巣部辺縁の不整などに注意し、黒色をきたす粘膜病変をみた場合は悪性黒色腫を疑う必要がある。病理組織像では、HE 染色で悪性細胞の細胞質にメラニン顆粒を確認するか、確認できない場合や無色素性悪性黒色腫の場合、Masson-Fontana 染色や抗メラノーマモノクローナル抗体 (HMB 45) を使用した免疫染色、神経特異蛋白である S-100 染色も補助診断として有用である。腫瘍マーカーとして、メラニンの中間代謝物である 5-SCD (5-S-Cysteinyldopa) が有用であり、病勢を知るうえでの生化学的腫瘍マーカーとなることが示唆されている⁵⁾。また、尿路系に発症す

る悪性黒色腫では尿細胞診も有効であるとの報告⁶⁾がある。病変部の生検に関しては、以前は腫瘍播種の危険があり禁忌とされていたが、2週間から 1 カ月以内に手術が行える状況下では問題ないとする意見もみられる⁷⁾。

治療に関しては外科的切除が第一選択とされている。従来までは化学療法の効果は低いとされていたが、dacarbazine, nimustine, vincristine を併用した多剤併用化学療法 (DAV 療法) が注目され、DAV 療法施行群と非施行群で 5 年生存率に有意な差を認めたとする報告もある⁸⁾。また、他の悪性腫瘍と比べて、腫瘍抗原性が高く特異免疫を生じやすく、interferon- β の局所注射や静脈内投与による免疫療法の効果も期待され、interferon- β の奏効率は 47.4%とその有用性に関する報告が多い^{9, 10)}。今回施行した DAV-Feron 療法に関しては、病期Ⅲの悪性黒色腫に対する術後補助療法としての DAV 療法群と DAV-Feron 療法群の比較で、両群の 5 年生存率が 46.2%と 65.1%と DAV-Feron 療法群に有意な生存率の改善を認めたとの報告がある¹¹⁾。予後に関しては症例数が少なく正確な把握は困難であるが、膣悪性黒色腫の場合 5 年生存率は 9%との報告があり¹²⁾、一般に予後不良な疾患である。

尿道に発生した悪性黒色腫の外科治療として、尿道部分切除術、尿道全摘出術、骨盤内臓全摘出術があげられる。David らの報告¹³⁾によると、部分切除術では不完全切除による局所再発のリスクがあると報告している。また、Kim ら¹⁴⁾や鄭ら¹⁵⁾によると、尿道全摘出術と骨盤内臓全摘出術を比較したところ長期成績では術式による予後に差はみられず、膣悪性黒色腫に関しても術式による予後の差はないとする報告もある¹⁶⁾。このため本症例では、QOL の低下を理由に骨盤内臓全摘を患者が受け入れなかったこと、尿道悪性黒色腫の診断のもと尿道全摘術および膀胱皮膚瘻造設

術を施行し、さらに術前に確定診断が得られなかった骨盤内嚢胞性腫瘍に関しては、手術所見や迅速病理診断で浸潤を認めなかったことから腫瘍摘除のみを施行した。そして、多剤併用免疫化学療法の有用性が認められることから、術後補助療法として DAV-Feron 療法を施行した。

過去の腫全摘標本では広汎に浸潤する premalignant melanosis であったことと、骨盤内腫瘍の切除標本では上皮細胞を認めたことから、骨盤内後腹膜腔に原発発症したものではなく、腫 premalignant melanosis (melanoma *in situ*) の手術切除断端に残存していたメラニン細胞が悪性転換し、骨盤内に悪性黒色腫の形で再発したものと考えた。粘膜内の melanocyte の増殖が顕著な症例は、将来悪性黒色腫に進展するリスクがあると考え。本症例は、術後14カ月の現時点で転移や再発は出現することなく経過しているものの、術後13年で悪性転化をきたしたとする報告¹⁷⁾もあることから、今後も長期的な経過観察が必要であると考え。

結 語

腫 premalignant melanosis に対する子宮および腫全摘の7年後に、外尿道口および骨盤内後腹膜に悪性転化を伴って再発した malignant melanoma の1例を経験した。Premalignant melanosis は malignant melanoma の前駆病変であるが、根治的治療の成否の判断が難しい疾患である。

文 献

- 1) Irving MA: Malignant melanoma of the female genital system: a report of 48 patients and review of the literature. *J Surg Oncol* **16**: 371-383, 1981
- 2) 石原和之: 統計よりみたメラノーマの標準治療. *Biotherapy* **16**: 211-217, 2002
- 3) Gutman M, Inbar M and Chaitchic S: Malignant melanoma of the mucosal membranes. *Eur J Surg Oncol* **18**: 307-312, 1992
- 4) Oliva E, Quinn TR, Amin MB, et al.: Primary malignant melanoma of the urethra: a clinico-pathologic analysis of 15 cases. *Am J Surg Pathol* **24**: 785-796, 2000
- 5) 森嶋隆文, 花輪 滋: 悪性黒色腫瘍患者における尿中 5-S-Cysteinyldopa 排泄について—病勢を知る上の biochemical marker—. *臨皮* **35**: 819-823, 1981
- 6) 杉島節夫, 横山俊朗, 吉田友子: 尿中に腫瘍細胞が出現した男子尿道原発悪性黒色腫の1例. *J Jpn Soc Clin Cytol* **30**: 552-557, 1991
- 7) 清水 宏: 皮膚の悪性腫瘍・悪性黒色腫. あたらしい皮膚科学, 第1版, pp 420-423, 中山書店, 東京, 2005
- 8) 石原和之, 早坂健一, 池川修一: メラノーマの集学的治療. *癌の臨* **31**: 1073-1078, 1985
- 9) 畑中浩一, 栗田智子, 松浦祐介, ほか: 外陰部原発の悪性黒色腫の2例. *癌の臨* **49**: 717-720, 2003
- 10) 石原和之: 腫瘍内投与. *癌と化療* **16**: 173-179, 1989
- 11) Yamamoto A and Ishihara K: Clinical study of DAV+IFN- β therapy (combination adjuvant therapy with intravenous DTIC, ACNU and VCR, and local injection of IFN- β) for malignant melanoma. *Int J Immunother* **12**: 73-78, 1996
- 12) 竹島信宏: 外陰悪性黒色腫. *産と婦* **67**: 67-73, 2002
- 13) DiMarco DS, DiMarco CS, Zincke H, et al.: Outcome of surgical treatment for primary malignant melanoma of the female urethra. *J Urol* **171**: 765-767, 2004
- 14) Kim CJ, Pak K, Hamaguchi A, et al.: Primary malignant melanoma of the female urethra. *Cancer* **71**: 448-451, 1993
- 15) 鄭 則秀, 岡 聖次, 野口智永, ほか: 女性尿道原発悪性黒色腫の1例. *西日泌尿* **61**: 41-43, 1999
- 16) Levitan Z, Gordon AN, Kaplan AL, et al.: Primary malignant melanoma of the vagina: report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* **33**: 85-90, 1989
- 17) Lee RB, Buttoni LJ, Dhru K, et al.: Malignant melanoma of the vagina: a case report of progression from preexisting melanosis. *Gynecol Oncol* **19**: 238-245, 1984

(Received on March 24, 2008)
(Accepted on June 7, 2008)