

症例報告

臓器別専門外来での Review of systems 聴取の 重要性が示唆された Amelanotic melanoma の 1 剖検例

石井 彰¹⁾, 菅原 斉¹⁾, 渡辺 珠美¹⁾, 松本 充也¹⁾, 松林 洋志¹⁾,
出光 俊郎²⁾, 兵頭 隆史³⁾, 山田 茂樹³⁾, 川上 正舒¹⁾

要 旨

症例は78歳女性。入院9か月前に黄色透明の鼻漏を自覚。3か月前に右鼻閉感、右鼻漏、右眼の違和感を主訴に近医の耳鼻咽喉科を受診。当センター耳鼻咽喉科で右鼻腔・副鼻腔腫瘍を指摘された。外来での経鼻的鼻腔腫瘍生検では腫瘍組織を認めず、全身麻酔下での腫瘍摘出術目的に入院。経鼻的鼻腔腫瘍の再生検では、病理学的に非上皮性悪性腫瘍が疑われたが、確定診断に至らなかった。背部の違和感、食欲低下や嘔気が改善しないため、総合診療科に紹介となった。Review of systems (ROS) の聴取で、出現時期は不明の左下腹部の小さな「しこり」と意図しない体重減少が判明。身体所見上、左下腹部に1 cm 大の弾性硬で可動性不良の皮下結節があり、血液検査で肝胆道系酵素の上昇が認められた。腹部超音波検査で肝内に多発する腫瘍性病変があり、造影 CT 所見から多発性転移性肝腫瘍および多発性骨転移と診断。皮下結節組織の免疫染色で vimentin 陽性、melanoma-associated antigen (HMB45) 陽性、S100蛋白陽性、epithelial membrane antigen 陰性、cytokeratin (CAM5.2) 陰性、CD30陰性であったことから Amelanotic melanoma と診断。Performance Status が4のため化学療法の適応なく、緩和治療で第19病日に死亡。剖検所見では、右副鼻腔全体に乳白色泥状腫瘍が充満し、肝臓、肺、心筋、甲状腺、腹膜、後腹膜、肋骨、胸椎、腸骨に多数の乳白色腫瘍が認められた。これらの腫瘍は、組織学的には皮下結節の生検組織所見と全て同一で amelanotic melanoma の多発転移と最終診断した。TNM 分類は pT4N0M1c、病理病期分類IVであった。amelanotic melanoma は悪性黒色腫のなかでも非常にまれな疾患である。本症例において、耳鼻咽喉科外来受診時には、意図しない体重減少を患者自身は自覚していた。その時に ROS を聴取していれば、腹部の「しこり」の情報も得られたはずであり、より早期に全身検索することによって多臓器転移も診断できた可能性がある。臓器別専門外来でも、特に、悪性疾患が疑われる場合には、全身状態や多臓器転移の可能性を把握するために ROS を実施することが肝要である。

(キーワード：amelanotic melanoma, 副鼻腔腫瘍, review of systems)

1 はじめに

Review of system (ROS) は全身の各臓器に關する症状について系統的に質問をまとめたもので医師が患者の訴えや徴候の見逃しを防ぐためのツールである。検査と異なり費用が少なく、

診断が確定していない緒症状に対し診断に寄与する方法として広く認識されている^{1) 2)}。しかし、臓器別専門外来では、初診時に包括的な ROS を聴取していないことも多いと考えられる。Amelanotic melanoma は、希な疾患のため

診断に苦慮する。今回我々は、臓器別専門外来でも Review of systems 聴取をするべきであったと考えられた amelanotic melanoma の剖検例を経験したので報告する。

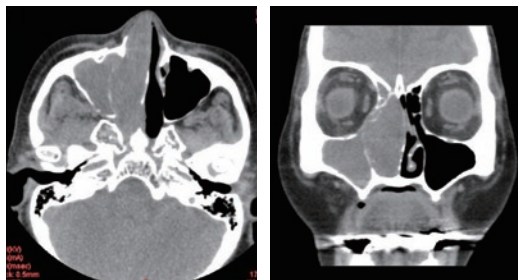
II 症例

症例：78歳，女性。

主訴：食欲不振，背部痛

現病歴：入院9か月前に黄色透明の鼻漏を自覚。3か月前に右鼻閉感，右鼻漏，右眼の違和感を主訴に近医の耳鼻咽喉科を受診。当センター耳鼻咽喉科で右鼻腔・副鼻腔腫瘍を指摘された，肉眼的には表面は緊満，充血していたが悪性疾患を強く疑わせる所見ではなかった。外来で経鼻的鼻腔腫瘍生検を受けた。病理診断は，炎症性鼻粘膜だった。2か月前の副鼻腔 CT (図1) で，右鼻腔内，右上顎洞・篩骨洞内に溶骨性変化を伴う充実性腫瘍を認めた。1か月前に背中の違和感があり，他院の整形外科で腰椎圧迫骨折を指摘された。右鼻腔副鼻腔腫瘍摘出目的に耳鼻咽喉科に入院。血液生化学検査で肝機能に異常があったため，摘出術は回避となり，第3病日に局所麻酔にて経鼻的に鼻腔腫瘍の再生検を施行した。H & E 染色では，分裂像・異型濃染核を伴う polygonal あるいは spindle cell 増生と myxoid あるいは chondroid stroma を呈する病変があり，非上皮性悪性腫瘍が強く疑われたが，疾患分類が困難であった。背部の違和感，食欲低下や嘔気が改善しないため，第4病日に総合診療科にコンサルテーションとなった。

ROS：2か月で20kgの体重減少，持続する嘔気と便秘，座位での両下肢に放散するしびれ



軸状断

冠状断

図1 副鼻腔 CT

と疼痛があった。出現時期は不明だが，左下腹部の小さなしこりに気が付いていた。

既往歴：65歳 糖尿病，高血圧，脂質異常症

内服薬：nateglinide 錠90mg 1回1錠 1日3回 (毎食後)，glimepiride 錠2mg 1回1錠 1日1回 (朝食後)，fluvastatin 錠20mg 1回1錠 1日1回 (朝食後)，nicardipine LA カプセル 80mg 1回1カプセル 1日2回 (朝夕食後)

家族歴：父 糖尿病，母 脳卒中

生活歴：夫を3年前に亡くしたため独居，子供はなし。喫煙なし，飲酒なし

転科時身体所見：身長 143cm，体重 43kg，BMI 21kg/m²，体温 36.7℃，血圧 120/76 mmHg，脈拍 80/分・整，呼吸数 16回/分，意識清明で失見当識障害なし，全身状態では苦痛表情なく安楽，眼瞼結膜 貧血様，甲状腺触知せず，頸部・鎖骨上・腋窩リンパ節触知せず，胸部 肺ラ音なし，心雑音なし，腹部 右季肋部に叩打痛あり，肝は鎖骨中線上季肋下に5横指あり硬く触知，左下腹部に硬い1cm大の皮下腫瘍あり，背部 脊柱叩打痛なし，前屈で胸腰移行部疼痛あり，四肢 下腿浮腫なし，皮疹なし

検査所見：転科後の尿・血液生化学検査を表1に示した。

			生化学	
			TP	6.2 g/dL
			Alb	3.1 g/dL
血算			T-BIL	0.58 mg/dl
WBC	10180	/μl	AST	85 IU/dl
neut	83.9	%	ALT	78 IU/dl
RBC	392 × 10 ³	/μl	LD	2557 IU/dl
Hb	11.4	g/dl	ALP	1579 mg/dl
Ht	33.5	%	γ-GTP	470 mg/dl
MCV	85.5		Na	131 mEq/L
PLT	45万	/μl	K	4.6 mEq/L
尿			Cl	93 mEq/L
蛋白		1+	Ca	8.5 mEq/L
糖		—	P	3.7 mEq/L
潜血		—	BUN	26 mg/dl
ウイルス学的検査			Cr	0.62 mg/dl
HB s Ag		陰性	FPG	171 mg/dl
HCVAb		陰性	HbA1c	6.9 %

表1 尿・血液生化学検査

肝胆道系酵素の上昇，LDの著明な上昇があった。

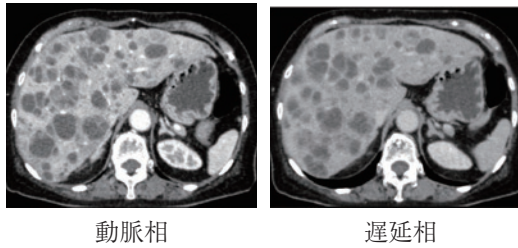


図2 肝造影 CT

画像所見：腹部超音波検査では、肝内に多発する腫瘍性病変があった。肝造影 CT (図2) で、多発する肝腫瘍中心部の CT 値が低く、辺縁には solid component を有しており、壊死傾向の強い転移性の多発性肝腫瘍と考えられた。また仙骨には溶骨性変化があり骨転移と考えられた。

転科後経過：確定診断のため肝腫瘍生検を検討したが血行に富む腫瘍と考えられ、出血性合併症を危惧し施行しなかった。第10病日に ROS で明らかとなった腹部の皮下結節を局所麻酔下に全摘出した。副鼻腔病変の検体と同一起源である可能性があることを病理医に伝えた。病理学的には、先の鼻腔腫瘍生検組織とは大きく異なる組織像で、中心性核小体の目立つ大小不同核と種々の量の両染色性胞体を有した solid pattern を示す分化傾向がない増生と多数の核分裂像から、高悪性度病変と推定された。免疫染色で vimentin 陽性、melanoma-associated antigen (HMB45) 陽性であることが判明し、melanocyte の分化段階で見られるマーカーの S100 蛋白も陽性であった (図3)。また、epithelial membrane antigen (EMA) 陰性、抗サイトケラチン (CAM5.2) 陰性、CD30 陰性であったことから amelanotic melanoma と確定診断した。病理学的に一定の組織形態と形態発現の類似性は認められ、臨床経過も考慮して副鼻腔が原発と推定された。

転科後は背中全体の痛み、食欲不振の悪化、肝機能の急激な増悪が見られ、確定診断時には化学療法の施行は困難であった。第15病日の骨シンチグラフィーでは、中部頸椎、胸椎、肋骨、仙骨、左腸骨に異常集積があった。オピオイドによる疼痛緩和療法、胸椎と仙骨への緩和的放射線照射を実施したが第19病日に死亡し

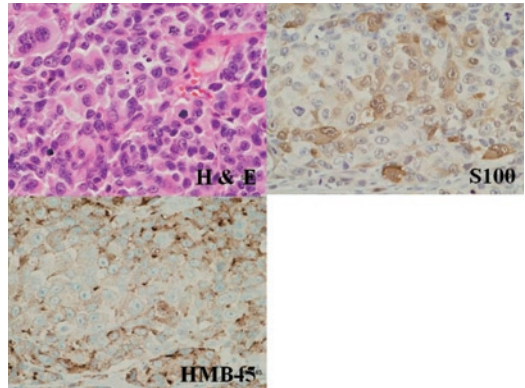


図3 組織所見

免疫染色で腫瘍細胞は、HMB45ではびまん性に陽性で、S100では核と胞体が部分的陽性であった。

た。

剖検所見：鼻腔から上顎洞、篩骨洞、蝶形骨洞、前頭洞内をほぼ全置換する形で乳白色泥状腫瘍が充満し原発巣とみなされた。甲状腺、肺、心筋、肝、腹膜、後腹膜、胸骨と大腿骨以外の肋骨、椎骨、左腸骨の骨髄に大小白色結節が多数認められ、これらは組織学的に皮下結節の生検組織所見と全て同一であり、amelanotic melanoma の血行転移巣と診断した (図4)。TNM 分類は pT4N0M1c、病理病期分類 IV であった。amelanotic melanoma の腫瘍細胞形態は、large and pleomorphic cells pattern と

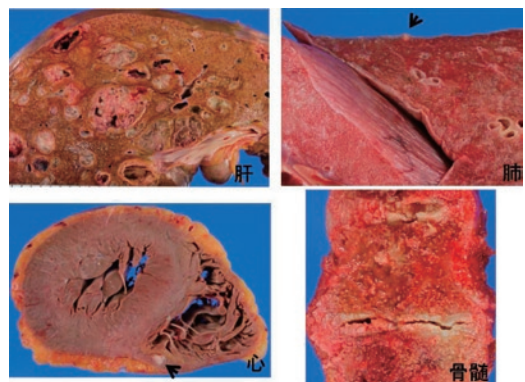


図4 剖検肉眼所見

矢印で示す各臓器内の白色結節は、組織学的に図3と全て同一で、amelanotic melanoma の転移であった。

small blue cells pattern を呈する部位が混在し、myxoid stroma の目立つ部分もあった。

III 考察

総合診療科転科時の ROS では、2 か月間で 20kg の体重減少と出現時期不明の左下腹部の小さなしこりが明らかになったが、耳鼻咽喉科外来初診時に ROS を実施していれば、聴取できた可能性もある。経鼻的鼻腔腫瘍生検のみでは確定診断に至らず、この左下腹部の小結節を全摘出し、病理医と臨床情報の詳細を共有することで amelanotic melanoma の確定診断に至った。

ROS は、医師が患者の訴えや徴候の見逃しを防ぎ、誤診と治療失敗を系統的に回避するための有用なツールである¹⁾。Mayo Clinic からの報告でも、ROS や身体所見による診断や治療への寄与度は、ルーチン検査（血算、生化学検査、甲状腺ホルモン検査、尿検査、心電図検査、胸部 X 線写真）よりも大きいとされている³⁾。

何らかの悪性疾患を疑わせる所見を有する患者では、全身性に悪性疾患の影響が出ていないかを評価するツールとしても ROS は有効である。ROS は画一されたものではなく、悪性疾患を疑う患者においては、特別に編集した「ROS for cancer screening」を用いることで原発の明らかでない腫瘍や転移の所見を見つけ出す有用な手掛かりとなること Schneiderman H⁴⁾ は報告した。悪性疾患は症状を示した臓器が必ずしも原発部位ではない。したがって、ROS は臓器別専門診療に特化し細分化された現代の医療において、特に、重要な役割を果たすと考える。どの臓器別専門診療科であっても、体重減少の有無、持続的微熱など悪性疾患を示唆する全身性の徴候や、「からだのどこかに「しこり」はありませんか?」という問診は必須である。

皮膚以外の悪性黒色腫は、大変稀で悪性黒色腫全体の 1% であるが、皮膚以外の悪性黒色腫の 55% は頭頸部組織から生じる⁵⁾。また、副鼻腔悪性腫瘍の中でも、悪性黒色腫の割合は稀で、7% 未満と報告されている⁶⁾。悪性黒色腫が副鼻腔に生じた場合、色調の変化を肉眼的に

確認することが困難であり、初期症状は鼻閉や鼻出血など非特異的であることから早期の発見は非常に難しい。副鼻腔粘膜由来の悪性黒色腫は、組織学的に様々な良性腫瘍や悪性腫瘍に類似するため、本例のように鑑別に苦慮する。鑑別には免疫染色を複数組み合わせる。本例では、転院後経過で述べたように S-100、HMB-45 と vimetin が陽性であった。S-100 は EF-hand を有するカルシウム結合性の低分子酸性蛋白で、メラニン細胞のほか、グリア細胞、シュワン細胞、軟骨細胞など主に神経外胚葉由来の広範な細胞に含まれる。Thompson の検討では、副鼻腔粘膜由来悪性黒色腫 115 例中 91% の症例で陽性となり最も感度が高かった⁶⁾。HMB-45 は胎児性メラノゾーム中にある複合糖質マトリックス蛋白の gp100 を認識し、悪性黒色腫およびメラニン形成細胞への分化を示す腫瘍で陽性となり特異度が最も高い。vimentin は間葉系組織の細胞骨格として広く分布している中間径フィラメントで嗅神経芽腫では通常びまん性陽性像を示さない。これらの免疫染色を組み合わせることでメラニン含有に乏しい場合にも amelanotic melanoma の診断をすることができた。

本例では、amelanotic melanoma の確定診断時には、Performance status が 4 に悪化していたため、悪性黒色腫治療ガイドライン⁸⁾ で推奨されている Dacarbazine による化学療法を実施できなかった。

IV 結語

臓器別専門外来でも Review of systems 聴取をするべきであった amelanotic melanoma の 1 剖検例を報告した。副鼻腔に生じた悪性黒色腫は症状が非特異的であり、悪性疾患を疑っても確定診断までに時間を要する場合がある。どの臓器別専門診療科でも、特に、悪性疾患を診療する場合には、ROS の聴取によって患者の正確な病態を把握し、患者の訴えや徴候の見逃しを防いでいく必要がある。

本論文要旨は、第 562 回日本内科学会関東地方会で発表した。

文献

- 1) 徳田安晴：初診時の系統的レビュー (review of systems: ROS). *Medicine* 45: 25-27, 2008
- 2) Mitchell TL, Tornelli JL, Fisher TD et al.: Yield of the screening review of systems: A study on a general medical service. *J Gen Intern Med* 7:393-397, 1992
- 3) Boland BJ, Wollman PC and Silverstein MD: Review of systems, physical examination and routine tests for case-finding in ambulatory patients. *Am J Med Sci* 309: 194-200, 1995
- 4) Schneiderman H: The review of systems: An important part of comprehensive examination. *Postgraduate Medicine* 71:151-158, 1982
- 5) Yanagi T, Akiyama M, Kasai M et al.: Multiple skin metastasis of amelanotic melanoma originating from the sinonasal mucosa. *Acta Derm Venereol* 85: 554-555, 2005
- 6) Roth TN, Gengler C, Huber GH et al.: Outcome of sinonasal melanoma: Clinical experience and review of the literature. *Head Neck* 32: 1385-1392, 2010
- 7) Thompson LDR, Wieneke JA and Miettinen M: Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas. *Am J Surg Pathol* 27: 594-611, 2003
- 8) 日本皮膚悪性腫瘍学会編 (07年) / ガイドライン: http://minds.jcqhc.or.jp/stc/0054/1/0054_G0000153_0031.html (アクセス日 2011年7月26日)

An autopsy case of amelanotic melanoma in which review of systems should have been performed at a specialist outpatient clinic

Akira ISHII¹⁾, Hitoshi SUGAWARA¹⁾, Tamami WATANABE¹⁾,
Mitsuya MATSUMOTO¹⁾, Hiroshi MATSUBAYASHI¹⁾, Toshirou DEMITU²⁾,
Takasi HYOUDOU³⁾, Shigeki YAMADA³⁾, and Masanobu KAWAKAMI¹⁾

Abstract

A 78-year-old woman with a 3-month history of right nasal obstruction and an oppressive feeling in her right cheek was referred to an otolaryngologist at our center. Computed tomography (CT) scan showed a mass in the right nasal canal and maxillary sinus. Biopsy was performed through the right nasal canal; however, a diagnosis could not be made. On the admission day, she experienced a sudden loss of appetite and back discomfort. Subsequently, she was referred to the Division of General Internal Medicine. Review of systems (ROS) after the consultation indicated a weight loss of 10 kg within 2 months and a small subcutaneous nodule in the left lower abdomen. Tenderness of the thoracic vertebrae and right hypochondralgia were noted on examination. Enhanced CT scan showed multiple metastases to the liver and sacral bone. Immunohistochemical staining of the completely resected subcutaneous nodule was positive for S100, HMB45 and vimentin, but was negative for epithelial membrane antigen, cytokeratin, and CD30. The pathological diagnosis was that of an amelanotic melanoma. The performance status of the patient declined, and she died the 19th hospital day.

At autopsy, the right nasal sinus was inundated with a white pultaceous mass, the histological findings of which were the same as those obtained from the previous biopsy of amelanotic melanoma, and extensive multiple metastases to the liver, lung, heart, thyroid, peritoneum, retroperitoneum, ribs, thoracic vertebrae, and iliac bone were observed. The TNM staging for malignant melanoma was pT4N0M1c.

ROS is an important tool not only for diagnosis, but also for determining the patient's general condition. Obtaining the ROS is an overarching approach for organ specialists who care for patients with malignancy; it enables them to evaluate metastasis to organs other than the target organ.

1) Division of General Medicine, Clinical Department of Internal Medicine,

2) Department of Dermatology

3) Department of Pathology

Saitama Medical Center, Jichi Medical University