

皮膚腫瘍Ⅱ

メラノサイト系腫瘍と
リンパ・組織球・造血系腫瘍

真鍋俊明

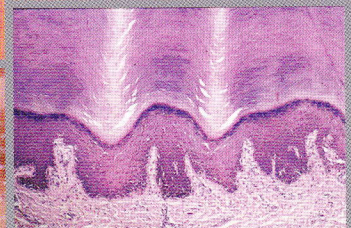
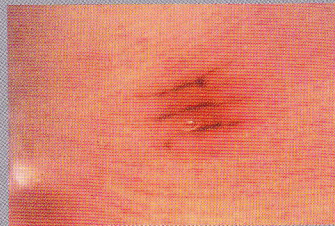
[滋賀県立成人病センター研究所所長
京都大学名誉教授]

編集

清水道生

[埼玉医科大学教授]

腫瘍病理鑑別診断アトラス



監修：腫瘍病理鑑別診断アトラス
刊行委員会

編集協力：日本病理学会

(6)

異形成母斑

dysplastic nevus

1. 定義

異形成母斑 dysplastic nevus (DN) は、後天性色素細胞母斑の一種。歴史的には、悪性黒色腫 malignant melanoma (MM) 多発家系にみられた色素斑に対する病名であったが、MM 多発家系とは無関係にも生じること、さらにはかなりの頻度で存在することが明らかになった。本邦では、Clark 母斑とも呼ばれ MM とは関連しない良性の色素細胞母斑の一種として位置づける考え方が主流である。一方、欧米では、atypical mole, nevus with architectural disorder, Clark's nevus, atypical nevus など様々な病名で呼ばれ、その定義に関しても必ずしも一定していない。DN が悪性黒色腫の前駆病変か否かについても未だ議論が多い。

2. 概念

DN の歴史は、1978 年、Clark ら¹⁾が MM 多発家系内に多数の異型色素斑 (B-K mole) がみられることに注目し、B-K mole syndrome として報告したことに始まる。このなかで Clark らは、B-K mole が MM へ移行することを経時的な画像で示し、B-K mole は MM の前駆病変であるとの考えを示した。さらに Elder ら²⁾は、MM 多発家系以外にも B-K mole が存在することを見出し、B-K mole syndrome を dysplastic nevus syndrome と改称するとともに、dysplastic nevus syndrome を MM 多発家系に付随した dysplastic nevus syndrome, familial type と、MM 多発家系と無関係に生じた dysplastic

nevus syndrome, sporadic type とに分類した。この頃より、B-K mole は、dysplastic nevus (DN) と呼ばれることになる。

一方で、Ackerman ら³⁾は、DN はその組織学的特徴から良性の色素細胞母斑の一種にすぎないとの見解を示し、Clark らが MM へ移行したとする DN は、そもそも MM の前癌病変である melanoma in situ であったのではないかとし、Clark らの DN は MM の前駆病変であるという見解に真っ向から反論した。また、DN は良性の母斑の一種にすぎないのであるから、DN などという曖昧な診断名を使わずその提唱者である Clark に因んで、Clark 母斑とすべきとの持論を展開した⁴⁾。この論争は、DN と melanoma in situ との組織学的解釈の齟齬に起因していると考えられる。すわなち、Ackerman らは、良性パターン有病変のみを DN と定義しているし、一方、Clark らは Ackerman の診断基準では melanoma in situ とされる病変をも含めて DN と定義しているという違いがあり、この論争は未だ決着をみていない。

本邦では、MM 多発家系が極めて稀なこともあり、DN を Clark 母斑と呼び良性母斑の一種として位置づける考え方が主流である⁵⁾。

3. 臨床的事項

体幹を主に、多発性にみられることが多いが、その数は単発から数百に及ぶ例までバリエーションが大きい。発生は 10 歳代頃から始まり 20 歳頃までの特徴的な臨床像が完成するが、中年以降になっても



図1 | 異形成母斑

6mm程度、類楕円形の色素病変である。辺縁は不整で、軽度の色むらがみられる。

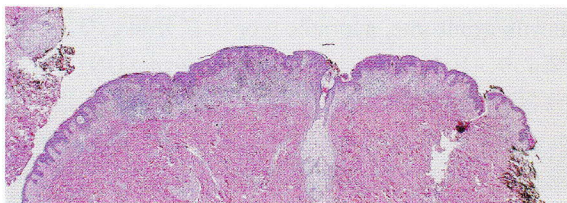


図2 | 異形成母斑の全体像

病変中央部真皮には、メラノサイト(母斑細胞)の集簇がみられ、その両翼の表皮真皮境界部に沿ってメラノサイトが胞巣を形成し増殖する。

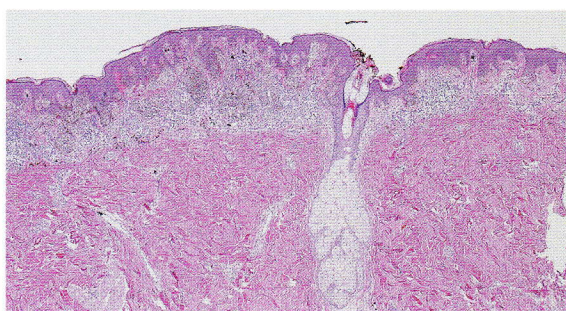


図3 | 図2の中拡大像

写真左側では、真皮浅層にメラノサイト(母斑細胞)が胞巣を主体に集簇し、その右側では、延長する表皮突起先端部にメラノサイトが長楕円形の胞巣を形成し増殖する。

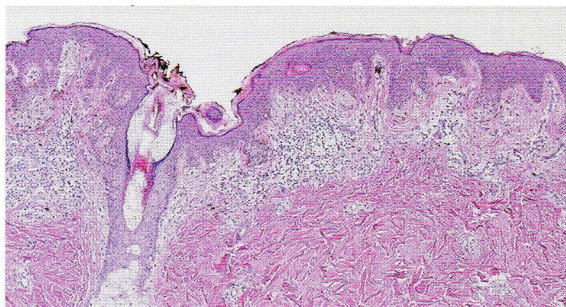


図4 | 図2の辺縁病変

豊富で灰色調の細胞質をもつメラノサイトが胞巣を形成し増殖する。胞巣は表皮突起先端あるいは側縁にみられることが多く、表皮真皮境界部に限局し、その上層にはみられない。

新生がみられることがある。個疹の特徴としては、4mm大以上、辺縁が不整、左右不对称、色むら、赤みを帯びる、の5つのポイントが挙げられる(図1)。また、病変中央部が丘状に隆起してみられることも特徴である。

4. 組織学的所見

真皮の母斑細胞の有無で複合型と境界型に分類される。

複合型のDNは、その全体像に特色があり、多くの場合、弱拡大の観察で診断可能である。すなわち、病変の幅が広く(4mm以上)、病変の中央、主に真皮乳頭層に母斑細胞が胞巣を形成しつつほぼ帯状に集簇する。この真皮成分より両翼の表皮には、メラノサイトが胞巣形成を主体とし増殖する(図2)。表皮は軽度の過形成を呈するが、表皮突起が細長く延長するパターンが一般的である。この全体組織構築が診断の重要なポイントである。

次なる診断の要点は、表皮内におけるメラノサイトの増殖様式にある。メラノサイトは胞巣を主体とし、ほぼ表皮真皮境界部に限局し増殖する。胞巣は一般に小型で、細長く、延長する表皮突起の先端あるいは側縁にみられることが多い。また、胞巣に癒合(“bridging”)傾向があり、また胞巣の間隔は不均一のことが多い(図3)。

細胞学的には、表皮内で増殖するメラノサイトは、粉末状のメラニン顆粒を含む豊富で明るい細胞質が特徴であり、核異型はみられないことが多く、核分裂像は稀である。真皮におけるメラノサイトは、多くの場合乳頭層に限局し、通常母斑細胞と何ら変わることなく、異型を示さないのが通例である。

間質の反応として、血管の拡張、軽度の血管周囲性リンパ組織球浸潤、表皮突起を層状に取り囲む線維化(lamellar fibrosis)がみられることが多い。

真皮に母斑細胞が存在しない境界型DNは、上述の病変から真皮成分を除いた病変と考えてよい。

表1 | 異形成母斑, 組織診断のポイント

1. 病変の大きさは通常4~12mm.
2. 病変のほぼ中央に乳頭層に局限して母斑細胞がほぼ帯状に集簇し, この真皮成分より両翼表皮にメラノサイトが胞巣形成を主体に増殖する.
3. 表皮内で増殖するメラノサイトは表皮真皮境界部に局限し, 表皮上層にみられることは稀.
4. 表皮内で増殖するメラノサイトは胞巣形成を主とし, 個別性に増殖することは少ない.
5. 胞巣は一般に小型で, 細長く, 癒合傾向がある.
6. 表皮内で増殖するメラノサイトは円形ないし楕円形の核を有し, 粉末状のメラニン含有する豊富な胞体とその特徴がある.
7. 核異型はあっても軽度で, 核分裂像は稀.
8. 表皮突起周囲に層状の線維化 lamellar fibrosis がみられることが多い.
9. 乳頭層に, 毛細管の拡張, 軽度の血管周囲性リンパ組織球浸潤がみられることが多い.

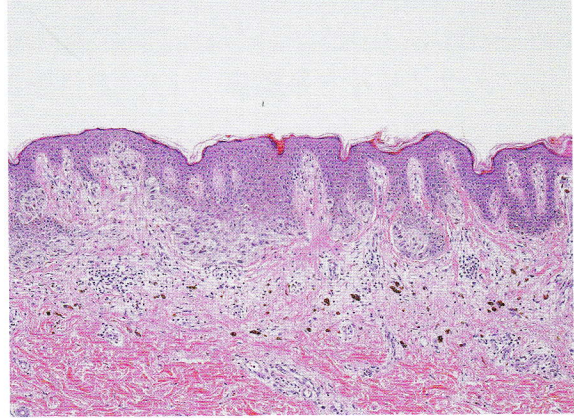


図5 | 真皮病変を欠く境界型異形成母斑

類円形のメラノサイト胞巣が, 主に表皮突起先端, 表皮真皮境界部に局限して増殖する. 胞巣には癒合傾向がみられる. メラノサイトに異型性は乏しい.

すなわち, 病変は幅広く, 表皮突起は細長く延長し, ほぼ表皮真皮境界部に局限し, 胞巣形成を主体としてメラノサイトの増殖がみられる. 胞巣は, 一般に小型で, 細長く, 癒合傾向がある(図4). 個々の細胞は, 粉末状のメラニン顆粒を有する豊富な胞体の特徴で, 真皮乳頭層には血管の拡張, 軽度の細胞浸潤, 層状の線維化 lamellar fibrosis がみられることが多い.

免疫組織化学的には, 増殖するメラノサイトは HMB-45, S-100 で陽性所見を示す. しかし, 共に特異性に乏しく, MM との鑑別での利用価値は低い.

5. 鑑別診断

組織学的には, MM, 再発母斑, Sutton 母斑, 先天性母斑, 小児の増殖性母斑, Spitz 母斑などが鑑別として挙げられるが, 最も重要なのは, MM, 特にその初期病変 (melanoma in situ) との鑑別である. その鑑別点については別項に記す.

6. 異形成母斑の取扱い

DN は良性色素細胞母斑の一型であり, 直接 MM へ進展する可能性は極めて低いと考えてよい. した

がって, 放置しても構わない. しかし, 欧米では DN が多発した場合, MM 多発家系でなくとも, MM の発生リスクは有意に高いと報告されている. したがって, DN が数十個以上多発する患者においては, 定期的に観察し, melanoma in situ を疑わせる病変は全摘生検することが望ましいとされている. しかし, 日本における疫学調査⁶⁾では, DN と MM との関連は明らかではない.

(三原一郎, 竹内紋子)

文 献

- 1) Clark WH Jr, Reimer RR, Greene M et al : Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. The B-K mole syndrome. Arch Dermatol 114 : 732-738, 1978
- 2) Elder DE, Goldman LI, Goldman SC et al : Dysplastic nevus syndrome. Cancer 46 : 1787-1794, 1980
- 3) Ackerman AB : What naevus is dysplastic, a syndrome, and the commonest precursor of malignant melanoma? A riddle and an answer. Histopathology 13 : 241-245, 1988
- 4) Ackerman AB, Magana-Garcia M : Naming acquired melanocytic nevi. Unna's, Miescher's, Spitz's, Clark's. Am J Dermatopathol 12 : 193-209, 1992
- 5) 木村鉄宣 : Clark 母斑. 玉置邦彦(編) : 最新皮膚科学大系 11 母斑・母斑症, 悪性黒色腫. 中山書店, 2002. pp43-46
- 6) 石原和之 : 悪性黒色腫の疫学と予後因子. 斎田俊明, 山本明央(編) : 悪性黒色腫の診断・治療指針. 金原出版, 2001. pp19-20

第3部 鑑別ポイント

I. メラノサイト系腫瘍で問題となる疾患の鑑別

3

異形成母斑と悪性黒色腫

異形成母斑 dysplastic nevus (DN) と悪性黒色腫 malignant melanoma (MM) とを鑑別する前提として、まずは、それぞれの診断基準を明確にしておく必要がある。特に DN に関しては、DN を MM との関連で考える立場と、DN をあくまで良性色素細胞母斑の一種と位置づける立場では、その診断基準が異なるからである。前者の立場は細胞異型を重視し、後者の立場は組織構築を重視する傾向がある。

DN の病理学的所見として記載が多いのは、①病変のほぼ中央真皮浅層に母斑細胞の集簇がみられ、その両翼の表皮真皮境界部に胞巣形成を主体としたメラノサイトの増殖がみられる。②表皮突起の延長、③表皮真皮境界部におけるメラノサイトの癒合 (“bridging”)、④表皮突起の側縁あるいは底部でのメラノサイト胞巣、⑤表皮突起を層状に取り囲む層状線維化 lamellar fibrosis とされており、細胞異型はあまり重視されていない。ここでは、DN をあく

まで良性の色素性母斑の一種と位置づけ、その診断ポイントは第2部 I-1-(6) の表1に記載した。

一方、MM の初期、特に表皮内に限局した病変の解釈も人により一定せず、melanoma in situ, dysplastic nevus, atypical melanocytic dysplasia (hyperplasia), atypical nevus など様々な表現名が用いられ混乱がみられる。ここでは、本邦の皮膚科医の間で一般的な Ackerman の診断基準を採用する。Ackerman の考え方の特徴は、MM は DN などの良性病変から進展するのではなく、あくまで *de novo* に生じるという一元論に基づくという点にあり、その診断基準は *atypia*, *dysplasia* などの曖昧な表現を排し、客観的かつ具体的である。DN と MM, それぞれの診断的所見を定義しておけば、多くの場合、DN と MM との鑑別は比較的容易である。

(三原一郎)

		異形成母斑 (DN)	悪性黒色腫 (MM)
臨床像	大きさ	10mm 程度までが一般的	しばしば、10mm 以上
	全体的構築	ほぼ左右対称	左右非対称、不規則な形態を示す
組織像	真皮の細胞集団	異形成を示さない母斑細胞よりなる胞巣が病変中央部乳頭層に集簇する	種々の程度に異型を示すメラノイトが、病変の中央部に限らずシート状に増殖する
	表皮内メラノサイトの増殖部位	ほぼ表皮真皮境界部に限局し、それより上方にみられることは稀	表皮真皮境界部に限局せず、表皮上層にも存在することが多い
	表皮内メラノサイトの増殖パターン	胞巣形成を主体とし、個別性増殖を示すことは少ない	表皮真皮境界部にとどまっている初期では、個別性増殖が主体で、胞巣形成より優位である
	表皮内メラノサイト胞巣の形状	小型で細長く、癒合傾向がある	大小種々、不規則な形態を示す
	核異型	核異型は一般に軽度で、一部の細胞にみられる程度	核異型は種々であるが、異形成母斑に比し高度で、多くの細胞が異形成を示す

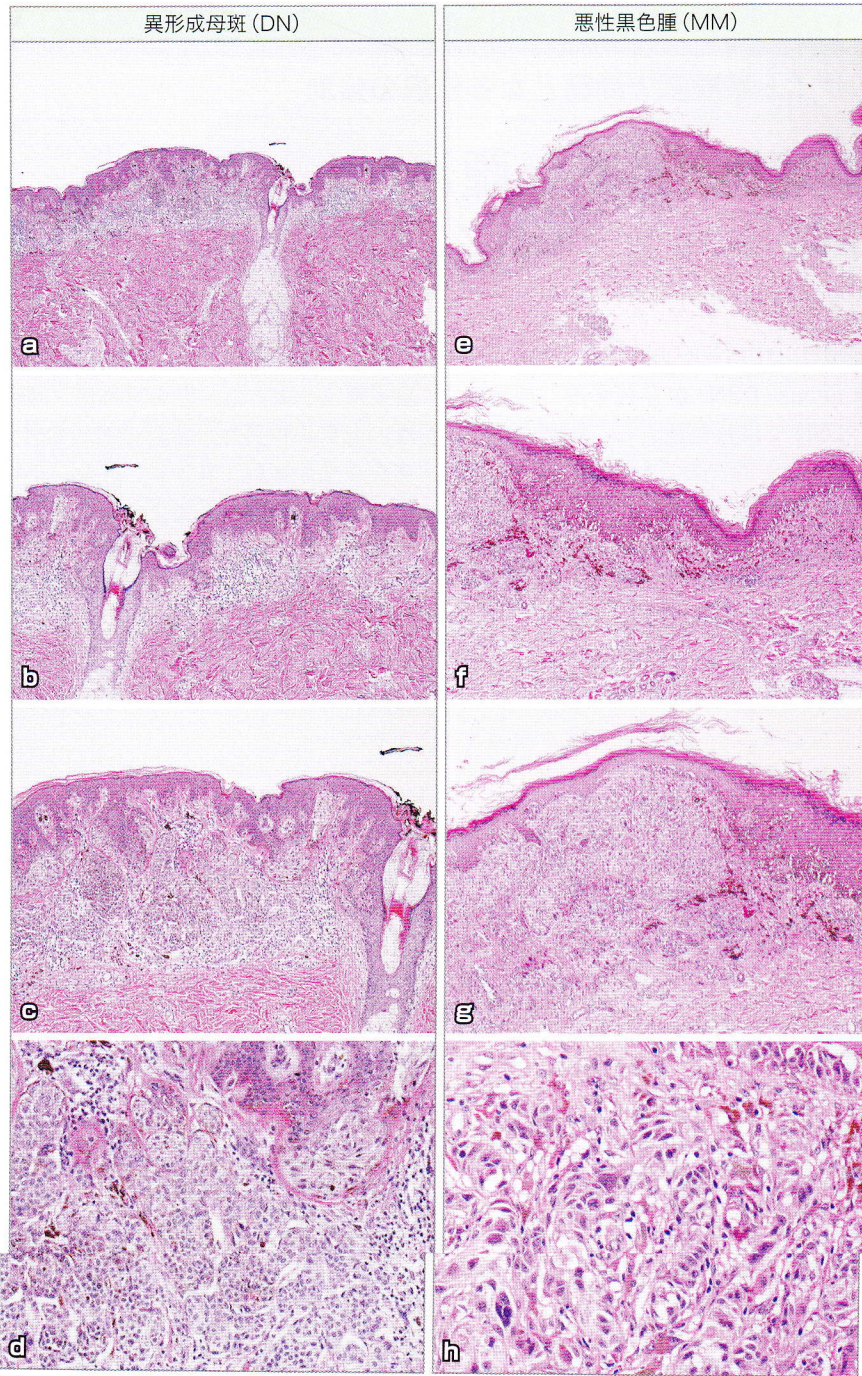


図 a~d | 異形成母斑 (DN)

a: 写真は病変の右半分を示すが、全体像は左右対称性で、病変中央部真皮浅層に母斑細胞の集簇がみられ、その辺縁表皮真皮境界部にメラノサイトが胞巣形成を主体に増殖する。b: 病変辺縁部。表皮内メラノサイトは、延長する表皮突起表皮真皮境界部に沿って、類円形~楕円形の胞巣を形成し増殖する。真皮浅層にはメラノファージを含む炎症細胞浸潤がみられる。c: 病変中央部真皮病変では、異形成を示さないいわゆる母斑細胞が胞巣形成を主体に集簇する。d: 真皮内メラノサイト(母斑細胞)に異形成は認めない。

図 e~h | 悪性黒色腫 (MM)

e: 写真は病変の右半分を示すが、全体像は大きく、左右非対称で、病変中央に限らず真皮の処々に異型メラノサイトの増殖がみられる。f: 表皮内メラノサイトは、胞巣形成傾向に乏しく、主に個別性に、表皮上層にまで乱雑に増殖する。真皮浅層には多数のメラノファージ、炎症細胞浸潤がみられる。g: 真皮内で増殖するメラノサイトは、大小不同、異型核などが著明であり、不整な胞巣を形成し増殖する。h: 真皮内メラノサイトには、大小不同、極性の乱れ、核小体が目立つなど、明瞭な異形成が認められる。