



| | |
|--------------|---|
| Title | メルケル細胞癌に対する放射線治療の有効性 |
| Author(s) | 脇坂, 昌紀; 森, 宣; 門前, 芳夫 他 |
| Citation | 日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(12), p. 1671-1678 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/19895 |
| rights | |
| Note | |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

メルケル細胞癌に対する放射線治療の有効性

大分医科大学医学部放射線医学教室

脇坂 昌紀 森 宣 門前 芳夫
相川 久幸 三宅 秀敏 芦澤 昭
同 皮膚科学教室
岡本 修 吉山 政子 高安 進

(平成4年3月4日受付)

(平成4年5月13日最終原稿受付)

The Effectiveness of Radiotherapy for Merkel Cell Carcinoma

Masaki Wakisaka*, Hiromu Mori*, Yoshio Monzen*, Hisayuki Aikawa*, Hidetoshi Miyake*,
Akira Ashizawa*, Osamu Okamoto**, Masako Yoshiyama** and Susumu Takayasu**

*Department of Radiology, **Department of Dermatology, Oita Medical University

Research Code No. : 611.6

Key Words : Merkel cell carcinoma, Radiotherapy

Merkel cell carcinoma is a high-grade malignant tumor of the skin that tends to extend locally and metastasize to regional lymph nodes. Surgical resection is the treatment of choice, and the effectiveness of radiotherapy for this disease has not yet been established.

We report two cases of biopsy-proven Merkel cell carcinoma effectively treated with radiotherapy. Histopathological examination of the resected specimens after radiotherapy of 50 Gy and 38 Gy, respectively, using 6~15 MeV electrons showed no malignant cells in either case. No evidence of recurrence or metastasis has been noted in 11 to 21 months after radiotherapy. To our knowledge, no case of Merkel cell carcinoma in which complete cure was obtained by radiotherapy alone has been reported previously.

It is considered that preoperative radiotherapy would contribute to the management of this locally invasive but radiosensitive tumor.

I. はじめに

メルケル細胞癌は、1972年に Toker¹⁾により報告された比較的まれな皮膚原発の悪性腫瘍である。局所再発やリンパ節転移の頻度が高いため、治療は広範囲局所切除および所属リンパ節郭清が原則とされている²⁾。メルケル細胞癌の放射線治療に関しては、近年、欧米において放射線感受性の高さや術後照射の有効性が報告されている^{3)~9)}ものの根治照射や術前照射に関しては十分な検討はなされていない。本邦においては単症例報告が

数編^{10)~16)}認められるのみであり、いまだメルケル細胞癌に対する放射線治療の方法論ならびに有効性についての評価は確立していない。

今回われわれは、放射線治療により腫瘍細胞が病理組織学的に完全に消失したメルケル細胞癌の2症例を経験した。放射線治療法が本腫瘍への根治照射および術前照射として有効な治療法となりうると思われたので、国内外の報告例とあわせて本腫瘍に対する放射線治療の有効性を検討したので報告する。

II. 症 例

〔症例1〕79歳，女性。

主訴：左頬部腫瘍。

既往歴：昭和58年頃より高血圧および昭和60年頃より慢性心不全にて内服治療中。

現病歴：平成元年11月頃，左頬部に米粒大の皮疹が出現した。徐々に増大したため，近医を受診し，抗生物質およびステロイドの投与を受けるも改善なく，生検にて悪性リンパ腫を疑われたため，平成2年3月16日大分医科大学附属病院皮膚科へ紹介入院となった。

入院時現症 (Fig. 1A)：左頬部に大きさが40×42mm，高さが10mmで，境界明瞭な暗赤色の腫瘍を認めた。表面は凹凸不整で，時々軽度の疼痛が



Fig. 1A Case 1. A 79-year-old woman had a dark-red tumor on her left cheek, measuring 40×42×10mm in size.

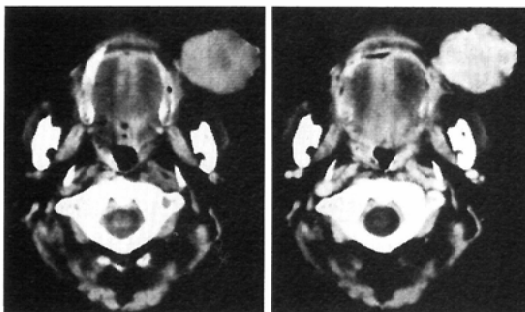


Fig. 1B Pre-(left) and postcontrast (right) CT scans demonstrate a subcutaneous mass with moderate contrast-enhancement effect.

あった。腫瘍の周囲90×90mmの範囲に皮下硬結を認めた。また，左下顎部に母指頭大のリンパ節を1個触知した。

X線CT検査 (Fig. 1B)：左頬部の皮下組織に，境界明瞭で内部が比較的均一な腫瘍を認め，造影剤の投与により腫瘍は良好な造影効果を呈した。

⁶⁷Gaシンチグラフィ (Fig. 1C)：左頬部の腫瘍部に一致して，円形の異常集積像を認めた。

病理組織学的所見：平成2年3月20日，腫瘍部とその周囲の皮下硬結部を生検した。顕鏡上 (Fig. 1D) は，真皮内に比較的小型で，円形ないし類円形の，細胞質に乏しい腫瘍細胞がシート状ないし索状に増殖していた。腫瘍細胞と表皮は不連続であった。免疫組織学的検索では，neuron specific enolaseが陽性であった。顕鏡上 (Fig. 1E)，細胞質内にメルケル細胞癌に特徴的とされる有芯顆粒 (神経分泌顆粒) を認めた。

治療経過：病巣が極めて大きいため手術侵襲も大きくなると予想され，患者が高齢であること，慢性心不全が存在することなども考慮して手術の適応なしと判断された。平成2年3月26日より，左頬部から左下顎部にかけて，腫瘍部および上深頸リンパ節，顎下リンパ節を含む12×8cm²の照射野 (Fig. 1F) を設定し，腫瘍の深さを考慮して15

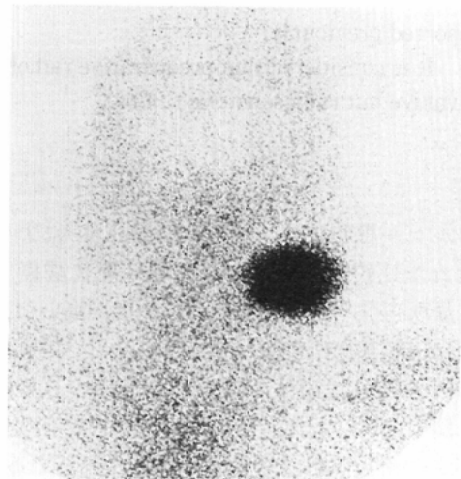


Fig. 1C Gallium-67 scintigraphy reveals abnormal accumulation on her left cheek.

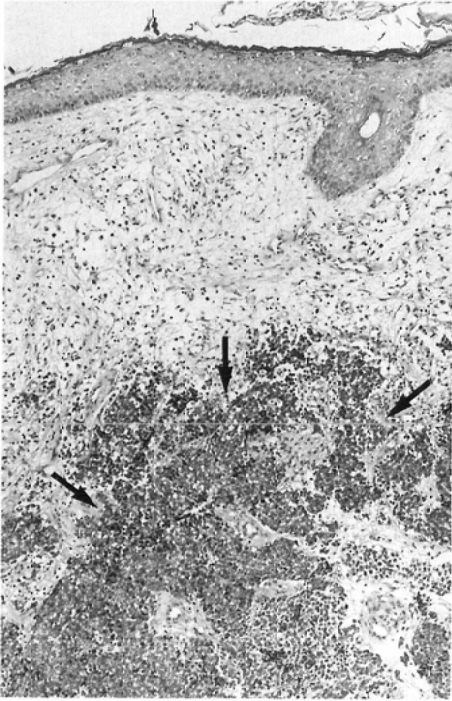


Fig. 1D Photomicroscopy of biopsied tumor-tissue (before radiotherapy) shows proliferations of tumor cells (arrows) in the dermis (hematoxyline-eosine, $\times 100$).

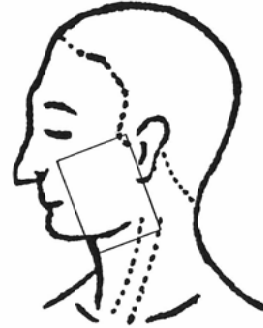


Fig. 1F Schematic illustration of the radiation field of Case 1 ($12 \times 8 \text{cm}^2$), including the primary tumor and the left cervical lymph nodes (submandibular and superior deep cervical lymph node).

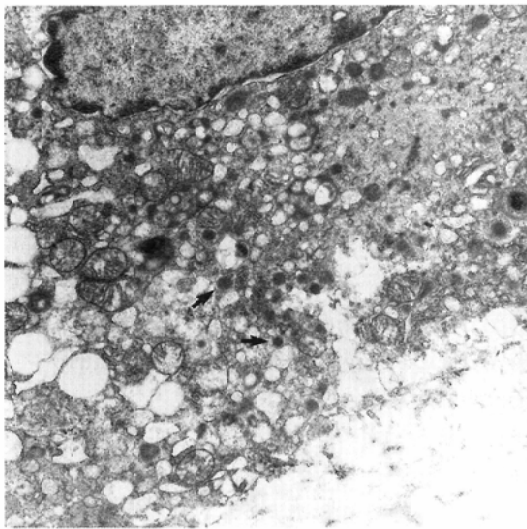


Fig. 1E Electron micrograph demonstrates the dense core granules (arrows).



Fig. 1G After radiotherapy of 50Gy, the tumor regressed to $13 \times 13 \times 1 \text{mm}$ in size.

MeV 電子線による 1 回 2.0Gy, 単純分割照射法 (週 5 回) による放射線治療を開始した。20Gy を超えた時期より軽度の口内炎が出現したため、電子線のエネルギーを 12MeV に下げて照射を続け、同年 5 月 1 日、合計 50Gy にて放射線治療終了とした。腫瘍は 10Gy 照射の時期より縮小傾向が認められ、50Gy 終了時には大きさが $13 \times 13 \text{mm}$ 、高さが 1mm に縮小し、皮下硬結部も $23 \text{mm} \times 23 \text{mm}$ に縮小した (Fig. 1G)。左顎下リンパ節は触知できなくなった。この時点で手術の適応ありと判断し、同年 5 月 17 日、左頬部腫瘍切除術および左頸部リンパ節郭清術を施行した。術後の病理組織学的検索では、摘出リンパ節内に転移の像はな



Fig. 1H Histological appearance of the excised residual mass of Case 1 after radiotherapy. Dense fibrous tissue were demonstrated, and there was no residual tumor cell (hematoxyline-eosine, $\times 100$).

く、摘出した腫瘍においても放射線治療によると考えられる線維化を認めるのみで、腫瘍細胞は完全に消失していた (Fig. 1H)。同年6月26日退院となり、以後外来にて経過観察中であるが、初診日より1年9カ月経過した現在、局所再発やリンパ節転移、遠隔転移を認めていない。

〔症例2〕72歳、男性。

主訴：左耳前部下腫瘍。

既往歴：数年前より高血圧、心室性期外収縮があり内服治療中。前立腺肥大のため平成2年5月経尿道的切除術施行。

現病歴：平成2年7月頃、左下眼瞼部に帽針頭大暗赤色の腫瘍が出現した。腫瘍は徐々に増大し小豆大となったため、同年9月5日近医を受診した。血管拡張性肉芽腫との臨床診断のもと、肉眼的に局所腫瘍切除を施行したが、摘出標本の病理組織学的検索によりメルケル細胞癌と診断された



Fig. 2A Case 2 at the second admission. A 72-year-old man had a hard subcutaneous tumor on his left preauricular area (arrows), measuring 30×25 mm in size.

ため、同年10月2日、大分医科大学附属病院皮膚科へ紹介入院となり、左下眼瞼切除術および上深頸リンパ節ならびに顎下リンパ節郭清術を施行された。術後経過は順調で、遠隔転移も認められず、11月28日同科退院となった。しかし、同年12月末頃、左耳前部に皮下硬結が出現し小指頭大にまで増大したため、平成3年1月21日、同科へ第2回目の入院となった。

第2回入院時現症 (Fig. 2A)：左耳前部に、大きさが 30×25 mm、軟骨硬で、可動性不良、圧痛のない円形の皮下腫瘍を認めた。腫瘍の辺縁は比較的整で、周囲組織との境界はよく保たれていた。腫瘍表面の皮膚性状に著変を認めず、頸部リンパ節は触知しなかった。

病理組織学的所見 (Fig. 2B)：左耳前部の皮下腫瘍を生検したところ、耳下腺組織の中に、類円形で小型の腫瘍細胞が束状配列を呈して増殖していた。核が胞体の大部分を占め、大小不同が目立ち、異型性も認められた。免疫組織学的検索では neuron specific enolase が陽性であった。以上よ

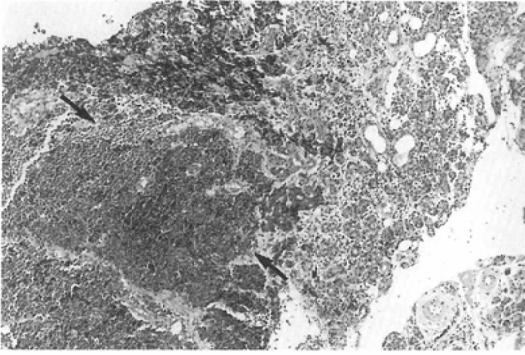


Fig. 2B Biopsy specimen before radiotherapy shows a proliferation of small, round tumor cells with scanty cytoplasm (arrows) in the parotid gland (hematoxyline-eosine, $\times 100$).

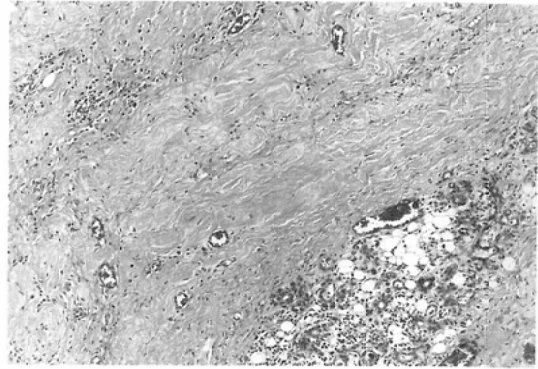


Fig. 2D Surgery for the neck mass of Case 2 shows the tumor replaced by fibrous tissue and there is no tumor cell (hematoxyline-eosine, $\times 100$).

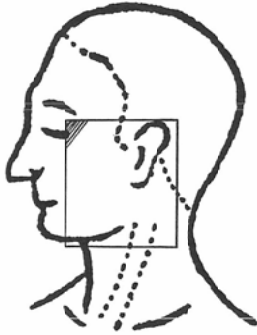


Fig. 2C Schematic illustration of the radiation field of Case 2 ($12 \times 12 \text{cm}^2$), including the subcutaneous mass, preauricular lymph node and post-auricular lymph node with orbital block.

りメルケル細胞癌の耳下腺への転移と診断した。

治療経過：メルケル細胞癌に対する放射線治療がきわめて有効であった経験（症例1）をふまえ、平成3年1月24日より、皮下腫瘍部を中心に、原発部位である左下眼瞼部や、初回入院時の手術にて郭清されていない耳下腺周囲のリンパ節を含む $12 \times 12 \text{cm}^2$ の照射野（Fig. 2C）を設定し、皮下腫瘍の深さを考慮して6MeV電子線による1回2.0 Gy、単純分割照射法（週5回）による放射線治療を開始した。ごく軽度の口内炎の発生を認めたが、順調に照射を続行し、同年2月27日、合計38Gyにて放射線治療終了とした。腫瘍の縮小傾向は著明で、10Gy照射時点で、腫瘍の辺縁が不鮮明とな

り、38Gy終了時には腫瘍は触知できなくなった。同年2月28日、広範囲局所切除術および左頸部リンパ節根治的郭清術を施行した。摘出した皮下腫瘍部内の病理組織学的検索において、腫瘍細胞は完全に消失していた（Fig. 2D）。同年4月24日に退院となり、以後外来にて経過観察中であるが、第2回入院より11カ月経過した現在も、局所再発やリンパ節転移、遠隔転移を認めていない。

III. 考 察

メルケル細胞癌は、1972年、Toker¹⁾により trabecular carcinoma of the skin の名称で初めて報告された皮膚原発の悪性腫瘍である。その後、1978年に、Tang と Toker¹⁷⁾ の電顕的検索により、腫瘍細胞の細胞質内に、皮膚の知覚神経の終末小体の一つであるメルケル細胞内に見られる有芯顆粒（神経分泌顆粒）と同様の形態および大きさを呈する顆粒の存在が明らかにされ、この腫瘍がメルケル細胞由来であることが示唆された。メルケル細胞は、APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) 系細胞に属する細胞で、neuroendocrine cell である。病理組織学的にメルケル細胞癌は、皮膚原発の小細胞癌と考えられ、extrapulmonary small cell carcinoma の一つとして位置づけることもできる¹⁸⁾¹⁹⁾。文献上は neuroendocrine carcinoma of the skin や、primary cutaneous cell APUDoma, small cell tumor of the skin など種々の名称で報告されており、現在

までに内外に約300例の報告がある。

Rosai²⁾はメルケル細胞癌に関して、高齢者の顔面や四肢に好発する腫瘍で、局所リンパ節転移の頻度が高く、肺、肝臓、骨などへ遠隔転移しやすいと報告している。また、白井ら²⁰⁾は過去の文献報告207例を検討し、局所再発率が42.3%、局所リンパ節転移率が54.7%で、メルケル細胞癌はきわめて悪性度の高い腫瘍であるとしている。

メルケル細胞癌の画像診断に関しては、今回報告した症例1と同様にX線CT上軟部組織内の均一な soft tissue density mass として描出され、⁶⁷Ga シンチグラフィにて強い集積があったとする報告¹⁰⁾があるものこれらは特異的な像とは言えない。本症の診断は光顕上での組織配列や細胞形態、電顕上での有芯顆粒（神経分泌顆粒）の存在、neuron specific enolase などの免疫組織学的所見を総合して行われている。

メルケル細胞癌の治療に関しては、腫瘍の周囲への進展がきわめてはやいことや、局所再発および所属リンパ節転移の頻度が高いことから、早期の広範囲局所切除および所属リンパ節郭清が原則とされてきた²⁾。メルケル細胞癌に対する放射線治療の有効性について、近年、欧米では数編の報告^{3)~9)}があるものの、放射線治療のみにより病理組織学的に腫瘍細胞の完全消失を確認したのは本稿の2例がはじめてである。Marks ら³⁾は、放射線治療が極めて有効であった術後再発症例を報告し、局所制御のためには手術野を十分に含めた照射野を認定し、術後照射を行うべきであるとしている。Morrison ら⁴⁾は、術後予防照射を施行したメルケル細胞癌31例のうち、照射野辺縁に再発を認めたのが3例、照射野内に再発を認めたのが1例のみであったことから、積極的な術後予防照射の必要性を論じている。Pacella ら⁵⁾は、メルケル細胞癌の放射線感受性の高さを論じ、手術は局所切除にとどめ、術後の積極的な放射線治療を勧めている。術前照射あるいは根治照射に関しては、Cotlar ら⁶⁾がメルケル細胞癌139例の文献報告例の検討をおこない、早期の放射線治療により広範囲切除の必要性がなくなる可能性を示唆している。Ashby ら⁷⁾も、放射線治療が有効であった術後

リンパ節転移の1症例や、根治照射が奏効した3症例の経験から、メルケル細胞癌が放射線感受性の高い腫瘍であるとし、放射線治療を広範囲切除に取ってかえるべきだと述べている。これら欧米の報告では、術後照射の総病巣線量として46~50 Gy(大きな腫瘍であれば56~60 Gy)、1回線量2.0 Gyが適切であるとしている。術後再発例に対する放射線治療や根治照射における病巣線量については、40~60 Gy とさまざまな報告があり、現在までのところ一定の評価は定まっていない。また、メルケル細胞癌に対する化学療法として、肺の小細胞癌に対する化学療法と同様に cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine が有効であったとする報告²¹⁾や、cisplatin と etoposide の組み合わせが有効であったとする報告²²⁾がある。Feun ら²³⁾は、種々の抗癌剤の使用により一時的に縮小傾向を認めたものの、やがて再発した10例について報告している。しかし、集学的治療の観点から化学療法と放射線治療を併用した場合の至適病巣線量などについてはいまだ検討されておらず、今後の検討課題である。なお照射野に関しては、メルケル細胞癌が高率に所属リンパ節へ転移しやすいという事実をふまえ、腫瘍部および所属リンパ節を含む照射野を設定すべきとされている。とくに本稿における症例2のように、術後の耳下腺転移の可能性を考慮すれば、顔面に発生したメルケル細胞癌の場合、腫瘍部や頸部リンパ節に加え、耳下腺周囲のリンパ節をも含めた照射野を設定する必要がある。

本邦においては、メルケル細胞癌に対する放射線治療報告例は放射線医学領域には見当たらず、皮膚科学領域に6例^{10)~15)}、眼科学領域に1例¹⁶⁾の合計7例の単症例報告があるのみで、放射線治療の有効性はまだ分析評価されていない。この7例に、今回報告した自験例2例を加えた合計9例(男性4例、女性5例、年齢分布55~88歳、平均年齢74.3歳)について放射線治療の有効性を分析してみた。この9例の内訳は、初発病巣に放射線治療を施行したものが4例、術後再発病巣に放射線治療を施行したものが5例である。9例中8例において腫瘍の縮小傾向を認め、このうちの4例は触

知できなくなるまでに縮小している。総病巣線量は15~70Gyと幅広いが、自験例のごとく10~20 Gy程度の比較的少ない病巣線量から腫瘍が縮小し始めたとする報告が多く、メルケル細胞癌の放射線感受性の高さを示唆している。術後再発腫瘍5例のうち2例は局所効果は見られたものの転移巣のため死亡し、1例は局所効果も得られず死亡している。一方、初発病巣に対して放射線治療を施行した4例については、いずれも腫瘍の縮小を認め、そのうち3例は局所再発や遠隔転移は見られず完全に腫瘍を制御できている。以上よりメルケル細胞癌に対しては、術後再発病巣よりも初発病巣に対して放射線治療を施行する方が局所制御の点で有効であると考えられる。今回われわれは放射線治療終了後に手術を施行した。結果的には、病理組織学的に腫瘍細胞は完全に消失していたわけであるが、一般的に放射線治療のみで局所制御可能であるかどうかについては、今後の症例の積み重ねが必要であろう。

メルケル細胞癌は放射線感受性が高い腫瘍と考えられ、手術リスクの高い高齢者に多いことから、放射線治療を積極的に考慮すべき症例も多いと考えられる。

IV. 結 語

(1) これまで広範囲局所切除および所属リンパ節郭清が治療の原則とされてきた比較的まれな皮膚原発腫瘍であるメルケル細胞癌の2症例に対して放射線治療を施行し、病理組織学的に腫瘍細胞の完全消失を確認した。

(2) メルケル細胞癌の放射線治療に関する本邦論文報告7症例や自験例2症例の検討から、メルケル細胞癌の放射線感受性の高さが示唆された。

(3) メルケル細胞癌に対する放射線治療は、腫瘍部および所属リンパ節(顔面に発生した場合には頸部リンパ節や耳下腺周囲のリンパ節)を含む幅広い照射野を設定し、初発病巣に対して施行することが局所制御の点で有効と考えられた。

(4) メルケル細胞癌が手術リスクの高い高齢者に好発する腫瘍であることから、放射線治療を積極的に施行すべき症例が多いと考えられた。

本論文の要旨は、第128回日本医学放射線学会九州地方会

において発表した。

文 献

- 1) Toker C: Trabecular carcinoma of the skin. Arch Derm 105: 107-110, 1972
- 2) Rosai J: Merkel cell tumor: (In) Ackerman's surgical pathology. 7th ed. 136-138, 1989, The C.V. Mosby Company, St Louis
- 3) Marks ME, Kim RY, Salter MM: Radiotherapy as an adjunct in the management of Merkel cell carcinoma. Cancer 65: 60-64, 1990
- 4) Morrison WH, Peters LJ, Silva EG, et al: The essential role of radiation therapy in securing locoregional control of Merkel cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 583-591, 1990
- 5) Pacella J, Ashby M, Ainslie J, Minty C: The role of radiotherapy in the management of primary cutaneous neuroendocrine tumors (Merkel cell or trabecular carcinoma): Experience at the Peter MacCallum Cancer Institute (Melbourne, Australia). Int J Radiat Oncol Biol Phys 14: 1077-1084, 1988
- 6) Cotlar AM, Gates JO, Gibbs FA: Merkel cell carcinoma: Combined surgery and radiation therapy. Am J Surg 52: 159-164, 1986
- 7) Ashby MA, Jones DH, Tasker AD, Blackshaw AJ: Primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell or trabecular carcinoma) tumour of the skin: A radiosensitive tumour. Clin Radiol 40: 85-87, 1989
- 8) Brown PE, Pinkston JA, Blackmon JA, McMahon JM: Merkel cell carcinoma: Report of a case and possible role for adjuvant radiotherapy. J Surg Oncol 34: 136-141, 1987
- 9) Goepfert H, Remmler D, Silva E, Wheeler B: Merkel cell carcinoma (endocrine carcinoma of the skin) of the head and neck. Arch Otolaryngol 110: 707-712, 1984
- 10) 松井浩明, 武井洋二, 三好 薫, 他: Merkel cell carcinoma の1例, 皮膚臨床, 32: 837-842, 1990
- 11) 島田耕司, 根本 洋, 星 和栄, 他: メルケル細胞癌の1剖検例—特に放射線感受性について—皮膚臨床, 30: 1313-1316, 1988
- 12) 八島 豊, 旭 正一, 占部治邦: Merkel cell tumor, 西日皮膚, 49: 207-208, 1987
- 13) 橋本喜夫, 石田明美, 水元俊裕, 他: Merkel cell carcinoma の1例, 皮膚臨床, 28: 335-340, 1986
- 14) 赤松 徹, 守田英治, 伊藤達也, 他: 皮膚小細胞癌の1例. 皮膚臨床, 25: 495-499, 1983
- 15) Iwasaki H, Mitsui T, Kikuchi M, et al: Neuroendocrine carcinoma (trabecular carcinoma) of the skin with ectopic ACTH production. Cancer 48: 753-756, 1981

- 16) 大塚早苗, 藤田晋吾, 鮫島宗文: 眼瞼メルケル細胞癌の1例, 日眼会誌, 94: 615—622, 1990
 - 17) Tang CK, Toker C: Trabecular carcinoma of the skin: An ultrastructural study. *Cancer* 42: 2311—2321, 1978
 - 18) Taxy JB, Ettinger DS, Wharam MD: Primary small cell carcinoma of the skin. *Cancer* 46: 2308—2311, 1980
 - 19) Remick SC, Hafez GR, Carbone PP: Extrapulmonary small-cell carcinoma. *Medicine* 66: 457—471, 1987
 - 20) 白井利彦, 松本博仁, 広田さち子, 他: Merkel cell tumorの1例, 皮膚, 28: 178—185, 1986
 - 21) Wynne CJ, Kearsley JH: Merkel cell tumor: A chemosensitive skin cancer. *Cancer* 62: 28—31, 1988
 - 22) Grosh WW, Giannone L, Hande KR, Johnson DH: Disseminated Merkel cell tumor. *Am J Clin Oncol* 10: 227—230, 1987
 - 23) Feun LG, Savaraj N, Legha SS, et al: Chemotherapy for metastatic Merkel cell carcinoma: Review of the M.D. Anderson Hospital's experience. *Cancer* 62: 683—685, 1988
-