原 著

Paget 病の剥離細胞診

——特に悪性黒色腫との鑑別——

獨協医科大学病理*, 外科**, 病院病理***

山田 喬* 信田 重光** 日高 知昭** 佐藤 豊彦***

国立がんセンター細胞診 名古屋市立大学医学部中検病理

上井 良夫 柴田 偉雄

県西部浜松医療センター外科*, 中検病理**

石垣 実弘* 室久敏三郎* 岡本 一也** 土井 久平**

千葉県がんセンター病理*, 細胞診**

田中 昇* 池田 栄雄**

賛育会病院外科*, 細胞診**

垣花 昌彦* 浦崎 政浩**

1. はじめに

1874 年 Sir James Paget¹⁵⁾ が初めて癌と関係づけてCytodiagnosis of the Mammary and Extramammary
Paget's Diseases—With Special Reference to Differentiation from Malignant MelanomaTakashi YAMADA, M.D., F.I.A.C., Shigemitsu
SHIDA, M.D., F.I.A.C., Tomoaki HIDAKA, M.D.
and Toyohiko SATO, C.T., J.S.C., I.A.C.Dept. of Path., Surg. and Hosp. Path., Dokkyo
Univ. Sch. of Med.

Yoshio UEI, M.D., M.I.A.C.

Dept. of Diag. Cytol., National Cancer Center

Takao SHIBATA, M.D., M.I.A.C.

Dept. of Hosp. Path., Nagoya City Univ. Sch. Med.
Mitsuhiro ISHIGAKI, M.D., Binzaburo MUROHISA,
M.D., Kazuya OKAMOTO, M.D., and Kyuhei DOI,
C.T., J.S.C., I.A.C.Dept. of Surg. and Hosp. Path., Hamamatsu Medi-
cal CenterNoboru TANAKA, M.D., F.I.A.C., and Hideo
IKEDA, C.T., J.S.C., I.A.C.Dept. of Path. and Diag. Cytol., Chiba Pref. Cancer
CenterMasahiko KAKIHANA, M.D., and Masahiro URA-
SAKI, C.T., J.S.C., I.A.C.Dept. of Surg. and Lab. of Diag. Cytol., Sanikukai
Hospital

昭和 53 年 5 月 15 日受付

記載したといわれる Paget 病は、その初めの報告における標題が “On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland” と記載されたことより明らかなごとく、当初は前癌状態と考えられる病変である。通常は乳頭表面における湿疹様の病変であり、その発生初期には腫瘤を形成せず、特有な形態を示しながら異型細胞が上皮内に増殖進展する病変であることはよく知られている。

しかしその後の研究により、この病変は決して前癌性病変ではないことが明らかになり、その病変に関する議論はむしろその組織発生的な由来に関する問題^{18,19)}に向けられてきた。すなわち皮膚における特有な病変はその後発生する乳腺内の浸潤癌の先行病変（初期病変）なのか、あるいは乳管末梢上皮から発生した癌が二次的に乳頭皮膚内に浸潤発育するののかという問題であろう。

いずれの発生機序を考えようとも、それらの報告にみる乳頭皮膚内における病変、すなわち Paget 細胞を中心とした病理組織学的所見には大きな違いはないように思われる。そしてこの Paget 病の診断に際しては、皮膚生検が重要な手段となることは論をまたない。他方、細胞診も当然のことながらこの診断に有効な手段である

表 1 Paget 病症例の剥離細胞像

症 例	年 齢・性 発 生 部 位 所 属 病 院 名	①78歳男 陰 囊 名 市 大	②81歳女 大陰唇 浜松医療セ	③55歳女 乳 腺 国立がんセ	④67歳女 乳 腺 国立がんセ	⑤40歳女 乳 腺 名 市 大	⑥77歳女 乳 腺 千葉がんセ	⑦32歳女 乳 腺 独協医大	⑧41歳女 乳 腺 浜松医療セ	⑨45歳女 乳 腺 賛育会病
剥 離 細胞 所 見	Cell clusterの所見									
	1.細胞大小不同	+	+	+	+	±	+	+	+	+
	2.扁平上皮との集塊	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3.相互封入	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	4.炎症性細胞	+	+	+	+	+	+	+	+	+
細 胞 所 見	Cellの所見									
	1.典型的ページェット細胞	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	2.メラニン顆粒	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3.メラノサイト	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	4.核の所見									
	核小体	中	大、多	小	大	中	大	中	大	大
	クロマチン	顆粒状	粗大顆粒状	微細顆粒状	顆粒状	顆粒状	顆粒状	粗大顆粒状	粗大毛状	粗大顆粒状

と考えられている。無用な外科的侵襲を避けるためにも細胞診は有用であろう。

しかし、この病変からの剥離細胞像に関する記載はきわめて少なく、大部分は症例報告の規模の報告しかない。その理由の一部は、この病変の発生頻度が低く（発見された乳癌例の1〜3%であるといわれる⁸⁾）、各施設単独の自験例を対象とする限り、多数例を比較検討する機会に恵まれないためと思われる。

そこで、われわれは6施設が協同して症例を集め、それらを比較検討した結果、若干の興味ある知見を得た。特記すべきは、この病変からの剥離細胞はしばしばメラニンを含み、剥離細胞学的にも悪性黒色腫と類似する場合があるということである。両者の鑑別診断の要点を中心に報告したい。

2. 症 例

細胞を擦過あるいは吸引して採取した症例、およびその発生部位は表1のごとくで、乳腺外に発生した Paget 病も加えて検討した。乳腺 Paget 病7例（図1, 2）、乳腺外 Paget 病2例（陰囊、陰唇各1例、図3, 4）が対象例であり、症例4を除き組織像とを対比しつつ検討した。症例4のみは、他院で外科的に切除されたため、組織学的には直接確かめ得なかったが、肉眼的にも、病理組織学的にも他院で確診された例である。

病理学的には症例3, 6〜9は、皮膚病変のみならず乳腺内に癌腫が認められた例で（そのような例を Pagetoid 病という者もある¹⁸⁾）あるが、いずれも剥離細胞は皮膚病変から得られたものである。

細胞採取後、直ちに1:1エーテル・アルコール固定、

図 1 乳頭部 Paget 病

上皮内に癌細胞が限局しているため腫瘍形成はない（H-E 染色 ×1.3）。

あるいは、乾燥後、アルコール固定を行い、パパニコロウ染色あるいは、ギムザ染色を行った。少数例は PAS 染色も行った。

3. 剥離細胞所見

細胞塊としての特徴

まず全例にリンパ球を中心とした炎症性細胞が、異型上皮細胞とともに採取された。これは組織学的背景と一

図 2 乳頭部 Paget 病

大型の Paget 細胞が浸潤発育している (H-E 染色 $\times 100$).

図 3 陰唇部 Paget 病 (H-E 染色 $\times 2.2$)

図 4 図 3 の強拡大 (H-E 染色 $\times 100$)

図 5 扁平上皮細胞と集塊を形成して剝離した異型細胞 (Pap. 染色 $\times 400$)

図 6 扁平化した右上の扁平上皮細胞と大型異型細胞が同一細胞の集団に混在

この例では、核小体は目立たず、核膜も薄くクロマチン顆粒の増加がみられる (Pap. 染色 $\times 400$).

致する所見である。異型細胞は、通常扁平上皮細胞と混在して剝離するが、4/9 例において、扁平上皮細胞と異型細胞とが一塊となって剝離し細胞塊となっているのを認めた。前者はしばしば圧排されて紡錘状の形態を示した。そして、それらの細胞群はまれならず、乾燥しやすく、それゆえに角化傾向がないにもかかわらず、細胞質

図 7 Paget 細胞

偏在した核と広い細胞質。この症例の細胞質は PAS 陽性 (H-E 染色 $\times 1,000$)。

図 8 左側の 2 つの細胞は Paget 病症例に見られた多核細胞

いずれもあまり大型な多核細胞ではない。右側の写真は Paget 細胞を含む細胞核の大小不同を示す (Pap. 染色 $\times 400$)。

図 9 Paget 病細胞にみられた大型異型細胞 (Pap. 染色 $\times 1,000$)。

はオレンヂ G に染まりやすかった (図 5, 6)。

異型細胞は全症例において、程度の差はあるが、その大小不同がかなり著明に認められた。しかし、この病変の特徴的な大型の Paget 細胞 (図 7, 8) は 3/9 例に見られたにすぎない。それ以外の症例では大型な異型細胞でも、図 9 に示すごとく、細胞の中心に核があり、細胞

図 10 相互封入を示す Paget 病症例の異型細胞群
封入された異型細胞の細胞辺縁は不明瞭 (Pap. 染色 $\times 1,000$)。

図 11 一見癌真珠を思わせる細胞相互封入像
細胞質に大小のメラニン顆粒が見られる (Pap. 染色 $\times 1,000$)。

質の比較的せまい細胞像を示した。いずれにしても通常の乳癌細胞に比べて、anisocytosis, anisonucleosis が著しく、ことに Paget 細胞のある例ではその程度はとくに著しかった。

異型細胞集団の形態のなかには、細胞相互封入 (mutual inclusion) を頻回に認めた (8/9 例)。多くは図 10 に示すような封入像であるが、まれには図 11 にみるような多数の異型細胞が相互に巻きあうように封入し、癌真珠類の構造を示す例があった (症例 9)。この相互封入した細胞の間隙は、あまり開大せず、とくに封入された内側の細胞の辺縁は、しばしば不明瞭で毛ばだっている例が多かった。

図 12 核小体の大きいクロマチン量の少ない異型細胞
一見腺癌細胞に似ているが核膜は薄い (Pap. 染色 $\times 400$).

図 13 この組織から図 12 に示す異型細胞が剥離した
(H-E 染色 $\times 400$).

個々の細胞形態の特徴

Paget 細胞は非常に大型で、同時に剥脱する異型細胞より飛びぬけて大きく、多くの核は偏在し、粗大顆粒状の明るい細胞質を持っていた (図 7)。核は顆粒状のクロマチンが増量し、一般に核膜は薄く、核小体は症例によりかなり異なる。この細胞の発見頻度は、意外と低く (先に示したごとく 3/9 例)*、したがって、Paget 細胞を発見できない例でも、他の細胞学的所見より Paget 病を推定された例もある。この大型の広い細胞質は PAS 染色で染まった (2 例に PAS 染色を行ったのみであり、他の 7 例については不明。ジャスターゼ試験も行っていない)。

大型の Paget 細胞以外の異型細胞は症例によりかなり異なるが、図 12, 13 に示すごとく、きわめて核小体が大きく、クロマチン顆粒はむしろ増量しない例から、図 9 にみられるような比較的小型な顆粒状のクロマチンが著しく増量した例があり、それらにはかなりの差がみられた。すなわち症例により腺癌を思わせ、また扁平上皮

* このような大型細胞は標本製作の際に破壊されやすいかもしれない。

図 14 各種メラニン沈着像

その分布や顆粒の大きさは細胞により異なる (Pap. 染色 $\times 1,000$).

図 15 最も密度高く沈着したメラニン顆粒像

このような細胞は悪性黒色腫とまちがわれやすい
(Pap. 染色 $\times 1,000$).

癌に類似する核内構造を示した。しかしこの差は、乳腺内に浸潤性の腫瘍を形成しているか否かとは無関係であった。核内空泡は 1 例にもみられなかった。

多核細胞も 2 例に認められたが、いずれも大型ではなく、図 8 の左に示すような多核細胞であった。

メラニン顆粒とメラノサイト

特記すべき所見はこれらの異型細胞の細胞質内に高頻度にメラニン顆粒を認めたことである。組織学的にも Paget 細胞内にメラニンの存在を指摘した論文もあるが⁵⁾、それが剥脱した細胞の形態をみると症例によりかなりの差があり、Paget 細胞以外の異型細胞にも認められ、その発見頻度は 6/9 例である。そしてメラニン顆粒の大きさや形も症例により、まちまちである。図 15 に見るように、多数のメラニン顆粒を認める例もあるが、多くは図 14 の程度にメラニン顆粒を認め、図 11 のごと

図 16 各種のメラノサイト

最上段のメラノサイトの突起は下の異型細胞群のなかへ挿入されている (Pap. 染色 $\times 1,000$).

き相互封入細胞にも、かなり大型な顆粒が存在した（とくに Giemsa 染色ではメラニン顆粒が黒く染まるので見やすい）。

上記の異型細胞とは別に図 16 に示すとき、樹枝状あるいは尾状に細胞質突起を示すメラノサイトが 4/9 例に見出された。この細胞は症例 1, 3, 6, 9 に見出され、とくに肉眼的に色素沈着の多い陰嚢 Paget 例に高頻度に認めた。このメラノサイトは癌細胞と密接な関係があり、まったく遊離散在性となって癌細胞周囲に認められる場合が多いが、図 16 の最上段のメラノサイトに見るごとく、癌細胞塊（シート）にその突起を挿入している像が 1 カ所ではあるが観察された。

剝離細胞像における悪性黒色腫との鑑別

自験例からみた悪性黒色腫^{21,22)}との鑑別点は以下のごとくである。

1. Paget 病の細胞群の多くは、核および細胞の大小不同が著明でかなり大きなシートを形成する場合がある。細胞の大小不同の強い悪性黒色腫例 (amelanotic or hypomelanotic melanoma はこの型に多い) では、細胞間の結合性が弱く、組織の上では epithelioid arrangement と呼ばれるくらいに細胞間が開大している。したがってその剝離細胞は大きなシートを形成することはまずない。また Paget 病の異型細胞群と扁平上皮細胞群が、塊となって剝脱することがあるが、このような形態は悪性黒色腫ではみられない。

2. 細胞相互封入像は両者にみられるが、Paget 病の症例では、封入された細胞の辺縁がげばだっており、また相互に密に接触する例が多い。

3. 悪性黒色腫の一型に、まったく紡錘型細胞よりなる型があるが^{21,22)}、そのような細胞型は Paget 病症例にはない。

4. 核内空泡²²⁾は Paget 症例にはまったく認められない。

5. メラニン顆粒は、両者の細胞質にみられるが、悪性黒色腫細胞に見るような細胞質内に充満するメラニン顆粒像は、Paget 病症例にはみられない。

6. メラノサイトは Paget 病症例の半数弱にみられたが、悪性黒色腫例では目立たない（自験例では発見できなかった）。

以上の所見が両者の鑑別点である。しかし自験例では上皮内に局限して増殖している malignant melanoma in situ 例が含まれていないので、これらの所見は浸潤増殖性の悪性黒色腫例との比較である。

4. 考 察

Paget 病に関する剝離細胞診の報告は、従来少なく、比較的最近では Masukawa¹¹⁾ らが“本疾患の早期発見のために細胞診が役に立ち得る”ことを強調したにすぎない。

Ashikari ら²⁾によると、発見された時期に、この表皮内病変とともに、乳腺内に浸潤性腫瘍を認める例と、皮膚病変のみの例の比率は 113:96 であり、坂本ら¹⁸⁾のそれは 17:11 である。これらの発見例すべてに細胞診が応用されたか否かは不明であるが、従来の成績では、この疾患の過半数が早期に発見されたとはいいいがたい。しかも Paget 病には、このほかに組織発生的に問題がある。

というのは、従来 Paget 病と診断された症例は、すべてが皮膚から発生した癌であり、これが二次的に乳腺内に進展するとは限らず、逆に乳腺導管末梢部の上皮から乳頭皮膚に進展する例があることが報告^{18,20)}されているからである。したがってその早期診断の意味づけに関しては現在のところ必ずしも容易ではなく、その意味で、細胞診による早期診断の効用を強調しすぎることは当を得ていない。むしろ臨床の実際には、他の体表の癌病変と同様に、組織学的診断の前の一次スクリーニングの手段としての細胞診の重要性を認めるべきであろう。そのためには、本疾患の剝離細胞像を整理し、通常の乳癌と区別して診断し得る細胞学的規準を確立することは

有意義であろう。

本研究は、当初このような見地に立って出発したのであるが、9 例の症例を通覧したところ、予期しない知見 (Paget 病症例の乳頭あるいは皮膚から擦過塗抹標本における異型細胞には高頻度にメラニンを含む) を得たので、これを中心として報告した。

本来 Paget 病の病理組織診断においても、そのある組織型は悪性黒色腫と類似しており^{1,6,11)}、その初期の表皮に局限したある型の悪性黒色腫に対して、pagetoid malignant melanoma in situ (Clark) と診断される場合がある。したがって Paget 病と悪性黒色腫との鑑別が剥離細胞学的にも問題があるということは当然の結果であろう。しかし本論文で示したように、両者の区別は、種々の細胞学的特徴を知ることにより可能であろうと思われる。その意味でも病理組織学的診断の前に剥離細胞診を行う価値がある (もともと乳頭部には悪性黒色腫はきわめてまれである、とどの成書にも記載されているから、むしろその点では乳腺外の Paget 病の場合に強調されるべきであろう)。

Paget 病症例の異型細胞内になぜメラニン顆粒が沈着するのであるのか？

Culberson⁹⁾ は、Paget 病症例の 10/25 例の腫瘍組織内にメラニンの沈着を認めたと報告しているが、本報告例では 6/9 例の異型細胞にメラニン沈着をみた。このメラニンの沈着機構について推定するためには、まず Paget 病症例における異型細胞の由来を明らかにせねばならない。報告によるとその由来に関する定説はいまだ得られておらず、乳腺導管末梢細胞に由来すると推定する者^{4,7,9,10)}と、表皮の扁平上皮細胞に由来すると推定する者^{13,16,17)}が大勢を占めている。

電顕的検索によると、これらの上皮内癌細胞の細胞間には、上皮細胞の結合機構である desmosome が明らかにされている。それゆえまずは上皮性細胞であることは疑いない。興味あることは、Paget 細胞の一部と扁平上皮細胞との間にも desmosome が見られるという所見である^{13,17)}。本論文で報告した Paget 病症例における異型細胞と扁平上皮細胞がときに一塊となって結合状態で剥脱するという所見の裏づけの知見であるように思われる。

さらに Medenica と Sahihi¹³⁾ は電顕的観察において、desmosome、細胞膜の形態、tonofilament bundle などの超微形態的特徴より、表皮における keratinocyt に Paget 細胞は由来すると推定している。一方乳腺導管末梢由来を裏づける分泌顆粒を示し、その形態よりエククリン腺由来を示唆する知見を報告する者^{4,7,10)} もあ

図 17 上皮細胞内メラニン沈着機構の推定シェーマ (清寺、棚橋¹⁹⁾, 1972)

る。乳腺導管末梢由来説をも否定するわけにはゆかないようである。

他方、完全な証明は必ずしも無いが、たいへん思い切った意見も報告されている。すなわち Paget 細胞は表皮におけるメラノサイトの変性した像であり、腫瘍細胞ではないという説¹⁴⁾である。その根拠として、Paget 病に侵された表皮の部分には限局的に突然基底層のメラニン沈着が消失しているということ、また Paget 細胞そのものが表皮を超えて浸潤性発育を示す例がないこと、さらにこの疾患における乳頭の崩壊は、この Paget 細胞の変性の進行と皮下の各種線維組織の変性によるものであるとの主張を表明している。そして Paget 細胞の細胞質内にメラニン沈着についても言及しているが、もしメラノサイト由来と考えればメラニンの存在は当然であろう。

電顕的観察のすべては、このメラノサイト由来説を否定している^{9,13,16,17,18)}。しかし、このメラノサイト由来説は種々な点で著者らに示唆を与えた。まずメラノサイトが何んらかの過程で Paget 細胞内のメラニン沈着と関係してはいないかという点。そして次に Paget 病の剥離細胞像が悪性黒色腫のそれと類似することの意味について、その細胞発生学的な観点から検索することの必要を考えさせられた点である。

これらの報告、ならびに自験例における剥離細胞所見を総合して、われわれは Paget 病症例におけるメラニン沈着機構は表皮の扁平上皮細胞におけるそれと類似ではないかと考えるに至った。

文献によると、表皮の扁平上皮層におけるメラニン沈着機構については、種々の基礎的解析や憶測がなされている。そのなかで最近、清寺、棚橋¹⁹⁾が報告した論文中に描かれたシェーマはきわめて明快にその機構を説明している(図 17)。すなわち表皮細胞内へのメラニン沈着は、メラニン産生細胞であり、表皮内に存在するメラノサイトの樹枝状突起が表皮の扁平上皮細胞内に挿入されて注入されるか、あるいは樹枝状突起が表皮細胞により嚥食されてメラニンが細胞内に取り込まれるという説である。そしてこの現象についての実験的な傍証の報告^{3,5,8)}も引用している。

そこでもし、この表皮の扁平上皮細胞へのメラニン沈着機構が事実ならば、同じく表皮内に存在し、それ自身メラニン産生能のない Paget 病症例の異型細胞へのメラニン沈着も、これと同じ機構が考えられてしかるべきではなかろうか？

本報告でメラノサイトが 4/9 例、約半数の症例に見出されたことは Paget 病症例の異型細胞とメラノサイトとの関係を思わせる。そして 1 例ではあるが、異型細胞のシート内にメラノサイトの突起が挿入されている像(図 16 の最上段の写真)が見出されたことは偶然とは思われない。

5. 結 語

Paget 病症例(乳腺 7 例、陰唇 1 例、陰囊 1 例)について、その剥離細胞像を検討し、その特徴的な細胞所見を整理した。とくにその細胞質内に高頻度にメラニンが認められることを強調し、その細胞像と悪性黒色腫のそれとの相異点について報告し、加えてそのメラニン沈着機構について 1 つの推定を試みた。

本研究に際し、対象例の病理組織学的検索のご便宜を与えられた同愛記念病院病理、福島範子先生、および国立がんセンター病理、広田映五先生に謝意を表します。

なお本論文の内容は日本臨床細胞学会第 19 回総会(盛岡)にて発表した。

Summary

In the present paper, the cytodiagnostic findings of 9 patients, having 7 mammary and 2 extramammary Paget diseases each, are discussed with emphasis on their cytologic features and mechanism of melanin pigmentation into the cytoplasm of cancer cells. In the smear specimens collected by scraping or needle-aspiration, large cancer cell clusters occasionally mixed with benign epi-

dermal cells, anisonucleosis, large typical Paget's cells with wide cytoplasm, melanin-pigmentation into the cytoplasm and occasionally presence of melanocytes were characteristic for the cytodiagnostic features of the present diseases.

It is proposed that melanin pigmentation into the cytoplasm of the cancer cells is presumably induced through the same mechanism as that of epidermal cells reported.

文 献

- 1) Allen, A.C. and Spitz, S.: Malignant melanoma; Clinicopathological analysis of criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer*, 6: 1~45, 1953.
- 2) Ashikari, R., Park, K., Huvos, G. and Urban, J.A.: Paget's disease of the breast, *Cancer*, 26: 680~685, 1970.
- 3) Becker, W. Jr., Fitzpatrick, T.B. and Montgomery, H.: Human melanogenesis: Cytology and histology of pigment cells (melanodendrocytes), *Arch. Derm. & Syphil.*, 65: 511~523, 1952.
- 4) Belcher, R. W.: Extramammary Paget's disease. Enzyme histochemical and electron microscopic study, *Arch. Path.*, 94: 59~64, 1972.
- 5) Birbeck, M.S.C., Mercer, E.H. and Barnicot, N.A.: The structure and formation of pigment granules in human hair, *Exptl. Cell Res.*, 10: 505~514, 1956.
- 6) Culbertson, J. D. and Horn, R. C. Jr.: Paget's disease of the Nipple; Review of 25 cases with special reference to melanin pigmentation, *Arch. Surg.*, 72: 224~231, 1956.
- 7) Demopoulos, R.I.: Fine structure of the extramammary Paget's cell, *Cancer*, 27: 1202~1210, 1971.
- 8) Klaus, S.N. and Snell, R.S.: The response of mammalian epidermal melanocytes in culture to hormones, *J. Invest. Derm.*, 48: 352~358, 1967.
- 9) Koss, L.G. and Brokunier, A.: Ultrastructural aspects of Paget's disease of the vulva, *Arch. Path.*, 87: 592~600, 1969.
- 10) Lee, S.C., Roth, L. M., Ehrlich, C. and Hall, J.A.: Extramammary Paget's disease of the vulva, *Cancer*, 39: 2540~2549, 1977.
- 11) Masukawa, T., Kuzma, J. and Straumjord, J.V.: Cytologic detection of early Paget's disease of breast with improved cellular collection method, *Acta Cytol.*, 19: 274~278, 1975.
- 12) McDivitt, R.W., Stewart, F.W. and Berg, J.W.: Atlas. Tumor of the breast, pp. 19~22, AFIP. F-11, Washington, 1968.
- 13) Medenica, M., Sahihi, T.: Ultrastructural study of a

- case of extramammary Paget's disease of the vulva, Arch. Derm., 105 : 236~243, 1972.
- 14) Orr, J.W. and Parsh, D.J. : The nature of the nipple changes in Paget's disease, J. Pathol., Bacteriol., 84 : 201~208, 1962.
- 15) Paget, J. : Disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland, St. Barth. Hosp. Rep., 10 : 87~89, 1874.
- 16) Sagami, S. : Electron microscopic studies in Paget's disease, Med. J. Osaka Univ., 14 : 173~187, 1963.
- 17) Sagebiel, R.W. : Ultrastructural observations on epidermal cells in Paget's disease of the breast. Am. J. Path., 57 : 49~56, 1969.
- 18) 坂元吾偉, 菅野晴夫, 梶谷 鑠, 久野敬二郎, 深見敦夫 : 乳房の Paget 病, 癌の臨, 19 : 323~334, 1973.
- 19) 清寺 真, 棚橋善郎 : メラノサイトの微細構造と機能, 細胞, 4 : 16~25, 1972.
- 20) Toker, C. : Some observations on Paget's disease of the nipple, Cancer, 14 : 653~672, 1961.
- 21) 山田 喬, 清野良民, 織部博史, 宇多康浩 : 悪性黒色腫の剝離細胞診, 日臨細胞誌, 2 : 94~104, 1963.
- 22) Yamada, T., Itou, U., Watanabe, Y. and Ohashi, S. : Cytologic diagnosis of malignant melanoma, Acta Cytol., 16 : 70~76, 1972.
-