外陰部 Paget 癌と IFN- α

—— 進行外陰部 Paget 癌での rIFN- α -2a の
有用性について ——

—— 野村久美子* 水谷 仁* 清水 正之* ——

Summary

We report a case of extramammary Paget's carcinoma successfully responded rIFN- α -2a. At the first visit, he had an infiltrated erythema on the right scrotum, and right inguinal lymphadenopathy. Computerized tomogram revealed pariaortic lymph node metastasis. We injected rIFN- α -2a (600 million IU) around the lesion at five or three times/week. This therapy inhibited lymph node enlargement and down regulated serum CEA level. The side effects were leukocytopenia, modest fever and appetite loss, which did not influenced to his social activity. Even for a patient with non curative operation and cardiac failure inducted rIFN- α -2a therapy without cytotoxic anti-tumor drugs.

はじめに

外陰部 Paget 病はその進行により、化学療法や放射線療法など集学的治療を必要とされるが、今回我々は、心合併症のため化学療法の適応が困難であった進行性 Paget 癌に rIFN- α -2a を使用し、短期間であったが CEA の正常化を認めた症例を経験した。その有用性につき、文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者：61歳、男性

初 診：平成 5 年 4 月 6 日

主 訴：陰囊右後面の痒痒性皮疹

家族歴：特記すべき事なし。

既往歴：MS、MR による心不全があり、ジゴシン・ワーファリン・ラシックス内服加療中。

現病歴：初診の約 1 年前より陰囊後面右側に痒痒性皮疹が出現し、市販薬を塗布していたが軽快せず、易出血性となったため近医皮膚科受診し、当科紹介初診となった。

現 症：陰囊後面右側に 40×80mm 境界明瞭な糜爛面および一部結節を伴う紅斑を認めた。右鼠径部には豌豆大の硬く可動性のないリンパ節を 4 個触知した（図 1）。

初診時病理学的生検所見：表皮は糜爛面を呈し、基底膜を破り皮下組織・真皮血管内まで異型な核を有する胞体の明るい大小不同の細胞浸潤を認めた（図 2、3）。以上の所見より臨床的に外陰部 Paget 癌、あるいは他臓器からの腺癌の転移を疑い、精査を行った。

臨床検査成績および画像検査結果：血液学的検査では、ワーファリンによるトロンボテスト

* Kumiko NOMURA, Hitoshi MIZUTANI,
Masayuki SHIMIZU：三重大学皮膚科学教室

図 1. 初診時現症

図 3. 初診時病理組織生検強拡大像

の短縮を認めたほか、軽度の BUN・Cre の上昇を認めたのみであった。CT, 注腸造影, エコーにて消化管その他の悪性新生物を疑うものではなく、前立腺にも異常は認めなかった。腫瘍マーカーは CEA が軽度上昇を示していた。腹部 CT にて傍大動脈周囲のリンパ節転移像を認めたため、外陰部原発の Paget 癌と診断した。この時点では既に根治術不能と考えたが、本人および家族の強い希望もあり、腫瘍を 3 cm 離し切除

図 2. 初診時病理組織生検弱拡大像

図 4. 切除標本病理組織弱拡大像

し、表在性の右鼠径部リンパ節を切除した。

切除標本病理組織所見：表皮では、Paget 細胞が集簇し、汗管にも浸潤して、一部は基底膜を破り、真皮下層まで深く浸潤している。血管内、リンパ管内にも腫瘍細胞浸潤が認められた（図 4）。腫瘍細胞は、CEA 染色陽性で、表皮全層、汗管、真皮深層までの浸潤が認められた（図 5）。

治療内容および経過（図 6）：平成 5 年 6 月 17 日～7 月 16 日、週 1 回の OK-432 計 2.6KE 局注後、rIFN- α -2a（商品名：キャンフェロン A）1 バイアル中 600 万国単位を添付溶解液に溶解し、1 日 600 万単位を 5 日間を 1 クールとし、3 クール、切除巣近位に数ヵ所に分けて皮下注射を行った。この時点での副作用は中等度の発

図 5 . 切除標本 CEA 染色像

熱と白血球減少，食欲不振のみであったため，退院後も週 3 回同様に 600 万単位の皮下注射を行った。この間，CEA は低下し，新たな転移は生じなかった。この間に CEA は，術後一過性に上昇傾向を示したものの，週 3 回注射計 4800 万単位終了時には正常値となった（図 7）。CT による評価では，腹部リンパ節の数および大きさの変化はみられなかった。しかし，本症への使用は保険給付外のため，経済的理由により減量を余儀なくされ，週 1 回投与としたところ CEA の上昇と共に左右鼠径部のリンパ節腫脹を認めた。リンパ節内局注も試みたが反応せず，12 週間の投与を行ったがさらなる CEA の上昇と共に切除瘢痕周囲およびリンパ節・肺・肝・骨に

図 6 . 治療内容および経過

図 7 . 手術・IFN 投与による CEA の変動

転移像と腫瘍疼痛も出現したため、23週目計18600万IU局注を行った時点でIFNの投与を中止し、経口モルヒネ徐放剤での疼痛コントロールを開始。経口5-FU製剤内服と放射線療法を併用した。腰痛、皮膚転移の拡大は、一時的に軽快・縮小したが、平成7年3月に入り、右下腿リンパ浮腫のための歩行困難・経口摂取不能となり入院し、IVH管理下で高カルシウム血症・電解質改善など対処療法を行うも平成7年3月19日死亡された。

考 案

外陰部 Paget 癌は、1970年の池田らの報告によれば Paget 細胞が表皮の基底膜を破壊して間質内に浸潤、ついにはリンパ節、他臓器に転移を示すものとされている¹⁾。その予後は他の腺癌と同様にリンパ節をはじめ皮膚や多臓器転移をきたし、転移巣形成後には比較的早期に死に至ることが多い。しかし、その治療には、5-FU やマイトマイシン、シスプラチン等の強力な抗ガン剤のコンビネーションが報告されているが、症例数の制限もあり、その治療効果に有意な差は得られていない^{2)~12)}。

自験例では初診時すでに転移が腹部リンパ節全般に及んでおり、根治術不能であった。患者の既往症としての心不全を考慮すると強力な進

行期腺癌の化学療法治療は心機能上適応が難しく、体力や精神力の減衰も問題となる。そこで、家族の強い希望もありインターフェロン（以下IFN）による免疫療法を行うこととした。

IFN による悪性腫瘍の治療は悪性黒色腫をはじめ、皮膚科領域でも効果を上げており、その *in vitro* 試験では、細胞増殖抑制効果やNK活性の増強、マクロファージの活性化、killer 細胞の誘導などの抗腫瘍作用を有していることがわかっている¹³⁾。さらに、遺伝子工学の発展により組換え型の IFN の開発で多くの疾患に用いられるようになった。

外陰部 Paget 病における IFN の効果は表の如く報告はされている^{14)~27)}ものの、高齢者で比較的限局した病変での使用が多く、自験例のような Paget 癌での報告はなかった(表1)。しかし、そのなかでもrIFN- α -2aの有効例が多く認められたこと、また進行大腸癌においてもコンビネーション治療として報告されていたrIFN- α -2a²⁸⁾を用いることとし、初診時より上昇を認め腫瘍細胞の存在を示すと考えられるCEAを指標として、その治療効果の判定を試みたところ、短期間ではあったがCEAの低下と画像上での転移拡大の停止を認めた。また、Paget 病の腫瘍マーカーとして注目されているNCC-ST-439も測定したが、CEAと平行な変動を示した。

表 1 . IFN 局注を用いた Paget 病治療の本邦報告例

筆者	部位	使用型	効果判定	雑誌名/報告年度
上出ら	外陰部	$\alpha \cdot \beta$ IFN	4例とも効果あり	日皮/1984
池田	乳房外	rIFN- α A	5例 全てCR	癌治療/1985
石原	不明	IFN- α	7例中3例MR以上	臨床医薬/1985
南光	不明	IFN- β	2例中1例再燃	日皮/1985
三島	不明	IFN- α	5例 MR以上	皮膚紀要/1986
Morita	外陰部	IFN- α	4例 腫瘍細胞消失	J.Jpn.Ca.Ther./1986
小林ら	外陰部	HuIFN- α	2例 腫瘍細胞消失	日皮/1987
池田・石原	不明	IFN- β	9例 MR以上	西日皮/1987
横山ら	外陰部	IFN- α	1例 腫瘍細胞消失	西日皮/1987
一山ら	外陰部	IFN- α	1例 腫瘍細胞減少	日皮/1989
安齋ら	外陰部	rIFN- α -2A	1例 腫瘍細胞消失	Skin Cancer/1993
石原・池田ら	不明	IFN- α	9例中4例PR	Skin Cancer/1993

結 語

今回我々は、比較的侵襲の少ないrIFN- α -2aを用いることによって短期間ではあったが、腫瘍細胞存在の指標と考えられたCEAの正常化を認めた症例を経験した。しかし、IFN- α は、他のIFNに比べ腫瘍内投与後の濃度の経時的減少が速いとの報告²⁸⁾もあり、特に自験例のような腫瘍では用量依存性が存在し、投与量および回数がその有効性に大きく関係すると思え、今までの有効例のような表皮内浸潤例や転移のない真皮内浸潤例などではさらにその効果が得られると推測された。さらに、IFNの投与には多数の有効例の報告があるにもかかわらず保険薬の認可を得ていないため、患者への経済的負担が大きくなることが現実であった。しかし、その有効性や副作用の少ない点からも期待される治療と考え報告した。

文 献

- 1) 池田重雄, 田嶋公子, 石橋康正, 他: 乳房外 Paget 病. 臨皮, 24: 15-32, 1970.
- 2) 池田重雄, 田嶋公子, 石橋康正, 他: 乳房外 Paget 病. 臨皮, 24: 15-32, 1970.
- 3) 稻守美紀, 宮崎孝夫, 南祥一郎, 他: 早期に全身転移をきたした外陰部 Paget 病の 1 例. 皮膚, 32: 92-96, 1990.
- 4) 宮本浩, 飯沢肇, 高橋俊博, 他: M-VAC 療法が有効であった外陰部 Paget 病を伴う膀胱癌の 1 例. 泌尿紀要, 36: 1459-1462, 1990.
- 5) 山崎直也: 皮膚付属器癌 特に汗腺癌, 乳房外 Paget 病. 癌と化学療法, 20: 1302-1307, 1993.
- 6) 清水信之, 占部篤道, 永江祥之介, 他: 浸潤性乳房外 Paget 病に対する化学療法の試み. Skin Cancer, 9: 60-64, 1994.
- 7) 志村英俊, 村井哲夫, 三浦猛, 他: 腺癌を伴った乳房外 Paget 病の 2 症例. 泌尿紀要, 40: 1033-1036, 1994.
- 8) Lodovico, B., E, David Crawford., Gorge, F.S., et al.: Extramammary Paget's Disease; An Annotated Reviw. Cancer Investigation, 6: 293-303, 1988.
- 9) Lodovico, B., Mohammad, A., George, F.S., et al.: Metastatic Extramammary Paget's Disease: Dramatic Response to Combined Modality Treatment. Journal of Surgical Oncology, 38: 38-44, 1988.
- 10) Richard, C.T., Charies, J.H., Jr., Katherine, A. G., et al.: Perianal Paget's disease: Successful Treatment with Combined Chemoradiotherapy: Report of a Case. Dis. Colon Rectum, 33: 150-152, 1990.
- 11) Yasuhiro, Y., Michiko, M., Ichro, K., et al.: Metastatic Vulvar Paget's Disease Responding to Combination Chemotherapy: Case Report. Jpn. J. Oncol. 20: 426-430, 1990.
- 12) Pelayo, B., Tyvin, A.R., Luis, D., et al.: EXTRAMAMMARY PAGET'S DISEASE OF THE PERINEAL SKIN: ROLE OF RADIOTHERAPY. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 24: 73-78, 1992.
- 13) 石原和之: インターフェロンの現状. BIOTHERAPY, 4: 1499-1506, 1990.
- 14) 上出康二, 桐都志夫, 天野雅弘, 他: 外陰部 Paget 病, 病変部へのインターフェロン (IF) 局注療法の検討. 日皮会誌, 94: 1076-1077, 1984.
- 15) 池田重雄: 皮膚悪性腫瘍に対する遺伝子組換え型ヒト白血球インターフェロン A (rIFN- α A, Ro22-8181) の臨床第二相試験. 癌と化学療法, 12: 936-942, 1985.
- 16) 石原和之: 皮膚悪性腫瘍に対するヒト・リンパ芽球由来インターフェロン- α (インターフェロール α) の臨床的研究. 臨床医薬, 1: 1123-1144, 1985.
- 17) 南光弘子, 渥美令子: β -IFN 局注療法の臨床および組織学的検討. 日皮会誌, 95: 606-607, 1985.
- 18) Hideki, M., Taeko, H., Seichiro, S.: OKT 6-positive Cells and Lymphocyte Subsets within Skin Tumors before and after Therapy with Local Injection of Interferon- α . Acta Dermatol Kyoto, 81: 241-246, 1986.
- 19) 三島豊: 皮膚悪性腫瘍に対するインターフェロン- α (MOR-22) の第II相臨床試験. J. Jpn. Cancer Ther., 21: 1059-1067, 1986.
- 20) 池田重雄, 石原和之: 皮膚悪性腫瘍に対する S-6810 の臨床的研究. 西日皮膚, 48: 1130-1138, 1987.
- 21) 小林裕美, 染田幸子, 古川雅祥, 他: インターフェロン局注療法が有用と考えられた乳房外 Paget 病の 2 例. 日皮会誌, 97: 1-7, 1987.
- 22) 横山寧恵, 山田悟, 中村浩二, 他: インターフェロンが奏功した外陰部 Paget 病. 西日皮膚, 49:

- 161, 1987.
- 23) 一山申一, 長谷哲男, 佐々木哲雄, 他: α -IFN が有効であった乳房外 Paget 病の 1 例. 日皮会誌, 99: 616, 1989.
- 24) 池田重雄, 石原和之: インターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え) の皮膚悪性腫瘍に対する臨床試験. Skin Cancer, 7: 143-157, 1992.
- 25) 安齋眞一, 小関伸, 今泉勤: rIFN- α -2a の奏功した外陰部 Paget 病の 1 例. Skin Cancer, 8: 67-70, 1993.
- 26) 石原和之, 池田重雄, 森俊二: 皮膚悪性腫瘍における FPI-31 (ヒト白血球インターフェロン- α) の第 II 相試験. Skin Cancer, 8: 131-144, 1993.
- 27) 石原和之: 皮膚癌とインターフェロン. 血液・腫瘍科, 26: 319-327, 1993.
- 28) 辻村亨, 江崎孝治, 小野芳孝, 他: 進行, 再発胃・大腸癌に対する 5-fluorouracil, Leucovorin, Interferon- α の併用療法. 癌と化学療法, 20: 493-498, 1993.